

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica



*Síntesis de Terpenoides Bioactivos usando Sintones
Terpénicos y Ciclaciones mediadas por Ti(III)*

Tesis Doctoral

Julieta Verónica Catalán

Granada, 2007

***Síntesis de Terpenoides Bioactivos usando Sintones
Terpénicos y Ciclaciones mediadas por Ti(III)***

Memoria presentada por **Julieta Verónica Catalán** para optar al grado de Doctora en Biotecnología.

Granada, 20 de Noviembre de 2007

Fdo: Julieta Verónica Catalán

Los directores de la Tesis

Fdo: Alejandro Fernández Barrero
Catedrático de Química Orgánica
Universidad de Granada

Fdo: María del Mar Herrador del Pino
Profesora Titular de Química Orgánica
Universidad de Granada

Con motivo de la presentación de esta Memoria, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a su realización.

Al grupo de Investigación “Biotecnología de Hongos y Síntesis de Moléculas Bioactivas” (FQM340), por la confianza depositada en mi persona, por su recibimiento y acogida, especialmente al Doctor Quilez del Moral por su apoyo y ayuda incondicional, tanto en el plano profesional como personal.

A los directores de Tesis, quienes a través de sus conocimientos y experiencia fueron el soporte indiscutible del presente trabajo.

A todo el personal del Departamento de Química Orgánica y del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, por su valiosa colaboración.

Al Ministerio de Educación y Ciencia (Proyecto CTQ2006-15575-C02-01), a la Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia CVI 910) y al Programa Alβan (Programa de becas de alto nivel de la Unión Europea para América Latina, beca nº E04D041998AR), por financiar el presente trabajo.

A mi familia, que a pesar de las distancias estuvo siempre a mi lado brindándome fuerzas y apoyándome incansablemente para llegar a este día.

Y con todo mi corazón, a mis queridos compañeros.

*A los dos hombres de mi vida,
mi padre y mi marido*

Indice

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	3
II. ANTECEDENTES	11
1. Inula viscosa	13
1.1. Características fitoquímicas	13
1.1.1. Terpenoides	14
1.1.1.a. Monoterpenos	14
1.1.1.b. Sesquiterpenos	16
1.1.1.c. Triterpenos y esteroides	22
1.1.2. Flavonoides	23
1.1.3. Fenilpropanoides	27
1.1.4. Policétidos	27
1.2. Actividad biológica	28
2. Germacrona	31
2.1. Determinación estructural y aspectos conformacionales de germacrona	31
2.2. Fuentes de germacrona en la naturaleza	33
2.3. Síntesis de germacrona	35
2.4. Reactividad de germacrona	36
2.4.1. Reacciones de Isomerización	37
2.4.2. Reacciones de Reducción	39
2.4.3. Reacciones oxidación y biotransformaciones	40
2.4.4. Reacciones sigmatrópicas. Reordenamiento de Cope	43
2.4.5. Reacciones de Ciclación	44
2.5. Actividad biológica	49
3. Ciclaciones radicalarias promovidas por Ti(III)	53
3.1. Introducción	53
3.1.1. Empleo de estannanos	54
3.1.2. Ciclaciones fotoinducidas	55
3.1.3. Ciclaciones mediadas por metales de transición	56
3.1.3.a. Ciclaciones radicalarias mediadas por Mn^{III}	56
3.1.3.b. Ciclaciones radicalarias mediadas por Ti^{III}	58
3.2. Ciclaciones mediadas por Ti^{III} en epóxidos con cadenas insaturadas	62

3.3. Aplicación de las ciclaciones mediadas por Ti^{III} a la síntesis de productos naturales y compuestos bioactivos.....	68
--	----

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....81

1. Utilización de ácido ilícico para la síntesis de eudesmoles.....	83
1.1. Extracción, aislamiento y purificación de ácido ilícico.....	83
1.2. Síntesis de eudesmoles.....	85
1.3. Reacciones de deshidratación de ilicato de metilo.....	86
1.4. Síntesis de kudtdiol y 11-epikudtdiol.....	88
1.5. Síntesis diastereoselectiva de kudtdiol.....	89
1.6. Síntesis formal de β-eudesmol.....	90
1.7. Síntesis de α-eudesmol.....	91
2. Germacrona como fuente de diversidad estructural: síntesis de elemanos y eudesmanos bioactivos.....	92
2.1. Análisis conformacional de germacrona.....	93
2.1.1. Análisis conformacional teórico.....	94
2.1.2. Análisis conformacional por difracción de Rayos X.....	96
2.1.3. Análisis conformacional mediante espectroscopia de RMN a temperatura variable.....	98
2.2. Estudio de reactividad de germacrona.....	100
2.2.1. Reacciones de oxidación.....	100
2.2.2. Reacciones de reducción.....	100
2.2.3. Reordenamiento de Cope.....	104
2.2.4. Ciclaciones mediadas por electrófilos.....	111
2.2.4.a. Ciclación de germacrona con ácidos.....	114
2.2.4.b. Ciclación de germacrona con NCS.....	129
2.2.4.c. Ciclación de germacrona con NBS.....	131
2.2.4.d. Ciclación de germacrona con PhSeCl.....	133
2.2.4.e. Ciclación de germacrona con PhSeCl / NCS.....	136
2.2.4.f. Ciclación de germacrona con $SOCl_2$.....	140
2.3. Síntesis de productos naturales a partir de germacrona.....	141
2.3.1. Síntesis de 8α-hidroxielemol y 8α-acetoxielemol.....	141
2.3.2. Síntesis de γ-elemeno y δ-elemeno.....	148

2.3.3. Síntesis de elemol.....	151
2.3.4. Síntesis de β -elemeno.....	156
2.3.5. Síntesis de β -elemen-7 α -ol y β -elemen-7 β -ol.....	160
2.5.6. Síntesis de eudesmanos.....	162
2.5.6.a. Síntesis de (5S, 10R)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona.....	162
2.5.6.b. Síntesis formal de cuauhtemona.....	163
3. Química radicalaria en la síntesis de iridoides: Ciclaciones de 1,2-epoxilinaloles y derivados mediadas por Ti^{III}	165
3.1. Reacciones de ciclación radicalaria en la síntesis de iridanos.....	165
3.2. Reacciones de ciclación mediadas por Ti ^{III}	166
3.2.1. Ciclación de la mezcla de epóxidos 93+94 y 99+100 con Cp ₂ TiCl.....	167
3.2.1.a. Método estequiométrico.....	167
3.2.1.b. Método catalítico.....	170
3.2.2. Ciclación con Cp ₂ TiCl en presencia de bases.....	172
<i>IV. PARTE EXPERIMENTAL</i>	175
1. Técnicas generales	177
1.1. Instrumentación.....	177
1.2. Cromatografía.....	178
1.3. Reacciones generales.....	179
1.4. Reactivos y Disolventes.....	180
2. Utilización de ácido ilícico para la síntesis de eudesmoles	181
2.1. Extracción y aislamiento de ácido ilícico.....	181
2.1.1. Extracción, aislamiento y purificación de ácido ilícico.....	181
2.2. Reacciones de deshidratación de ilicato de metilo (2).....	183
2.3. Síntesis de kudtdiol y 11-epikudtdiol.....	188
2.4. Síntesis diastereoselectiva de kudtdiol.....	192
2.5. Síntesis de α -eudesmol.....	194

3. Germacrona como fuente de diversidad estructural: síntesis de elemanos y eudesmanos bioactivos.....	199
3.1. Aislamiento y purificación de germacrona.....	199
3.2. Reacciones de oxidación de germacrona.....	202
3.3. Reacciones de reducción de germacrona.....	205
3.4. Reordenamiento de Cope: Síntesis de elemanos.....	208
3.4.1. Reordenamiento de Cope de germacrona, germacrol y acetato de germacrilo.....	208
3.4.2. Síntesis de 8α-hidroxielemol.....	212
3.4.3. Síntesis de 8α-acetoxielemol.....	219
3.4.4. Síntesis de γ-elemeno y δ-elemeno.....	220
3.4.5. Síntesis de elemol.....	222
3.4.6. Síntesis de β-elemeno.....	226
3.4.7. Síntesis de β-elemen-7α-ol y β-elemen-7β-ol.....	231
3.5. Ciclaciones mediadas por electrófilos: Síntesis de eudesmanos.....	233
3.5.1. Ciclación de germacrona con ácidos.....	233
3.5.1.a. Con H₂SO₄.....	233
3.5.1.b. Con HSO₃Cl.....	237
3.5.1.c. Con ácido de Lewis quiral.....	242
3.5.2. Ciclación de germacrona con NCS.....	244
3.5.3. Ciclación de germacrona con NBS.....	246
3.5.4. Ciclación de germacrona con PhSeCl.....	248
3.5.5. Ciclación de germacrona con PhSeCl/NCS.....	252
3.5.6. Ciclación de germacrona con SOCl₂.....	256
4. Química radicalaria en la síntesis de iridoides: Ciclaciones de 1,2-epoxilinalol y derivados mediadas por Ti^{III}.....	257
4.1. Preparación de los precursores.....	257
4.1.1. Preparación de 1,2-epoxilinalol (93+94).....	257
4.1.2. Preparación de acetato de (R,E)-7,8-epoxi-6-hidroxi-2,6-dimetiloct-2-en-6-ilo (99+100).....	258
4.2. Ciclaciones mediadas por Ti^{III}.....	261
4.2.1. Ciclación de la mezcla de epóxidos 93+94 y 99+100 con Cp₂TiCl.....	261

4.2.1.a. Método estequiométrico.....	261
4.2.1.b. Método catalítico.....	267
4.2.2. Ciclación de la mezcla de epóxidos 93+94 y 99+100 con Cp_2TiCl en presencia de bases.....	268
<i>V. CONCLUSIONES</i>	271
<i>VI. ESPECTROSCOPIA</i>	277

*Síntesis de Terpenoides bioactivos
usando sintones terpénicos y ciclaciones
mediadas por Ti^{III}*

I. Introducción

Las plantas constituyen una buena fuente de metabolitos secundarios que, además de sus aplicaciones como compuestos bioactivos, pueden usarse como sintones en la síntesis de productos naturales.¹ Nuestro Grupo de Investigación posee una amplia experiencia en el estudio de la composición química de plantas y hongos y como consecuencia disponemos de varios sintones homoquirales, algunos de los cuales los hemos utilizado en la preparación enantioespecífica de diferentes tipos de terpenoides biológicamente activos o de interés en la Industria de Perfumería.² En este sentido continuando con los trabajos englobados en las líneas de investigación: *Búsqueda y uso de sintones de origen natural* y *Desarrollo de nuevas metodologías de ciclación para la síntesis de terpenoides bioactivos*, se han planteado los siguientes objetivos para esta Tesis Doctoral:

1. Estudio de *Dittrichia viscosa* L. Greuter (*Asteraceae*) para la obtención del sesquiterpeno ácido ilícico (**1**). Empleo en la síntesis de eudesmoles.
2. Utilización de germacrona (**18**) como fuente de diversidad estructural. Aplicación en la síntesis de eudesmanos y elemanos bioactivos.
3. Nueva estrategia para la síntesis de iridanos mediante ciclación radicalaria inducida por apertura reductiva de epoxipoliprenos con Ti(III).

Inula viscosa L. Aiton, actualmente denominada *Dittrichia viscosa* L. Greuter es una especie que crece abundantemente en la región mediterránea, apareciendo en solares, pedregales, tierras removidas, y a la vera de rutas y caminos. En la composición química de esta planta, los eudesmanos ácidos ocupan un lugar destacado, siendo los compuestos característicos de esta especie. Entre ellos destaca por su abundancia ácido ilícico (**1**), componente mayoritario del extracto etéreo de las partes aéreas.³ Dado la abundancia de la

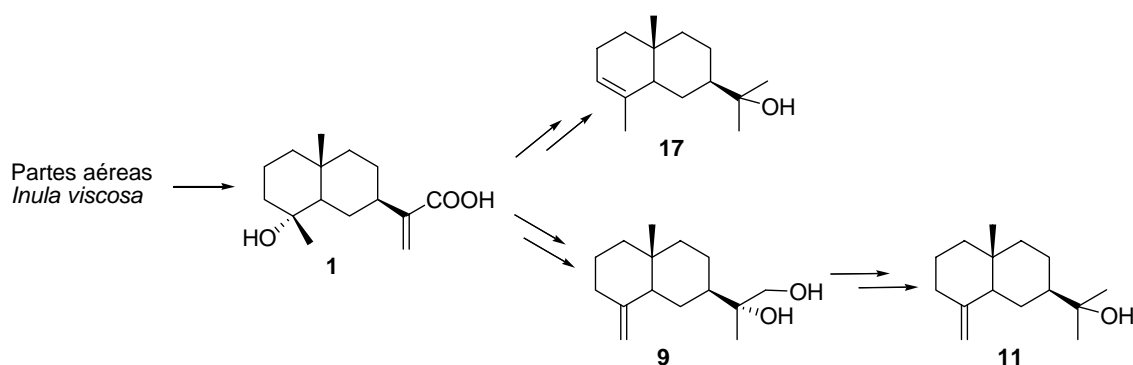
¹ a) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3809-3818. b) Torii, S.; Inokuchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2642-2646. c) Inayama, S.; Shimizu, N.; Ohkura, T.; Akita, H.; Oishi, T.; Itaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 712-717. d) Humber, D. C.; Pinder, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *7*, 4985-4987. e) Choi, B. G.; Kwak, E. Y.; Chung, B. H.; Cho, W. J.; Cheon, S. H. *Arc. Pharm. Res.* **1999**, *22*, 575-578. f) Baldwin, S. W.; Martin, G. F., Jr.; Nunn, D. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5720-5723.

² a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10405-10412. b) Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6251-6262. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Barragán, A.; Alvarez, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4107-4114. d) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **1999**, *9*, 2325-2328. e) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortes, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208. f) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461-5469. g) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Valdivia, M.; Jiménez, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2501-2508. h) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Romera, J. L.; Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 837-844.

³ a) Herz, W.; Chikamatsu, H.; Tether, L. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1632-1634. b) Geissman, T. A.; Toribio, F. P. *Phytochemistry*, **1967**, *6*, 1563-1567. c) Toribio, F. P.; Geissman, T. A. *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 313-314.

misma en las proximidades de Granada, nos llevó a plantear su aprovechamiento como fuente de **1**, potencial sintón en la obtención de terpenos bioactivos. Así en concreto, nos propusimos la síntesis de α -eudesmol (**17**), kutdiol (**9**) y β -eudesmol (**11**) (**Esquema 1**).

Esquema 1



α -Eudesmol (**17**) es un sesquiterpeno eudesmánico aislado de *Juniperus virgantea*, que posee un efecto bloqueante de los canales P/Q del calcio, siendo eficaz en el tratamiento de la apoplejía cerebral y en la enfermedad de Alzheimer.⁴ Se han descrito diversas síntesis de α -eudesmol⁵ pero en general requieren numerosas etapas y proporcionan bajos rendimientos. Kutdiol (**9**), aislado de *Jasonia glutinosa* D. C.,⁶ es un intermedio en la síntesis de β -eudesmol (**11**) presente en numerosos aceites esenciales. Algunos de ellos muestran un alto contenido de **11**, como *Cordia curassivica* (Jacq) Roemer & Schultes (19.21 %)⁷ y *Teucrium ramosissimum* (44.5%),⁸ ambos empleados en medicina popular para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, respiratorios y dermatológicos. Estudios han mostrado en estos aceites actividad antimicrobiana frente a Gram(+) y Gram(-), y actividad antifúngica.⁹ Se ha indicado también en **11** capacidad para desensibilizar los receptores nicotínicos de la

⁴ Aoyama, Y.; Araki, Y.; Konoike, T. *Synlett* **2001**, 1452-1454.

⁵ a) Humber, D.C.; Pinder, A.R.; Williams, R.A. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2335-2340. b) Chen, Y.; Xiong, Z.; Zhou, G.; Yang, J.; Li, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 1289-1290.

⁶ De Pascual Teresa, J.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Grande, M.; Medarde, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4141-4144.

⁷ Hernández, T.; Canales, M.; Terán, B. Avila, O.; Durán, A.; García, A. M.; Hernández, H.; Angeles-López, O.; Fernández-Araiza, M.; Avila, G. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, 111, 137-141.

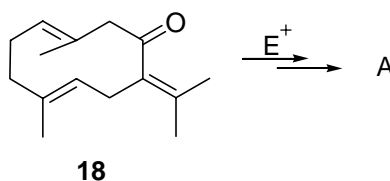
⁸ Ben Sghaier, M.; Chraief, I.; Skandrani, I.; Bouhlef, I.; Boubaker, J.; Kilani, S.; Neffati, A.; Mahmoud, A.; Hammami, M.; Chekir-Ghedira, L.; Ghedira, K. *Chemistry & Biodiversity*, **2007**, 4, 1480-1486.

⁹ Kusuma, I. W.; Tachibana, S. *ACS Symposium Series*, **2007**, 954, 377-390.

acetilcolina y actividad antiangiogénica en el endotelio vascular, por lo que sería de utilidad en el tratamiento de diversas angiopatías y del cáncer.¹⁰

Germacrona (**18**) es un sesquiterpeno con esqueleto de germacrano presente en el aceite esencial de numerosas plantas, siendo el componente mayoritario en los aceites de *Baccharis latifolia*¹¹ y de *Geranium macrorrhizum*¹² (porcentaje > 50 % respecto al total del aceite en ambos casos). Teniendo en cuenta el concepto de diversidad orientada a la síntesis orgánica¹³ y la funcionalidad presente en **18**, esta molécula puede constituir un síntón adecuado hacia la preparación de una amplia variedad de moléculas. En base a esto se plantea el empleo de germacrona (**18**) como origen de diversidad estructural (**Figura 1**) y para ello se propone estudiar su reactividad frente a diferentes oxidantes, reductores y las ciclaciones transanulares mediadas por diferentes electrófilos (H^+ , Cl^+ , Br^+ , $SePh^+$ y Pd^{2+}).

Figura 1



Además, germacrona (**18**) se utiliza en la síntesis de una serie de productos naturales (**Esquema 2**) tales como β -elemeno (**51**), γ -elemeno (**40**), elemol (**42**), 8α -hidroxielemol (**38**), β -elemen- 7α -ol (**52**), β -elemen- 7β -ol (**53**), cuauhtemona (**91**), etc. Entre ellos, β -elemeno (**51**), componente minoritario de los aceites esenciales de enebro (*Juniperus communis*) y otras plantas,¹⁴ es un potente antitumoral.¹⁵ Este sesquiterpeno ha sido sintetizado por los

¹⁰ Kimura, I. *Yakugaku Zasshi*, **2006**, *126*, 133-143.

¹¹ a) Loayza, I.; Abujder, D.; Aranda, R.; Jakupovic, J.; Collin, G.; Deslauriers, H.; Jean, F. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 381-389. b) Loayza, I.; Collin, G.; Gagnon, M.; Dellacassa, E. *Revista Italiana* **1993**, *4*, 728-736.

¹² a) Ognyanov, I.; Ivanov, D. *Perfumery and Essential Oil Record* **1958**, *49*, 617-623. b) Ognyanov, I.; Ivanov, D. *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds* **1967**, *2*, 47-62. c) Chalchat, J.; Petrovic, S. D.; Maksimovic, Z. A.; Gorunovic, M. S. *J. Essent. Oil Res.* **2002**, *14*, 333-335.

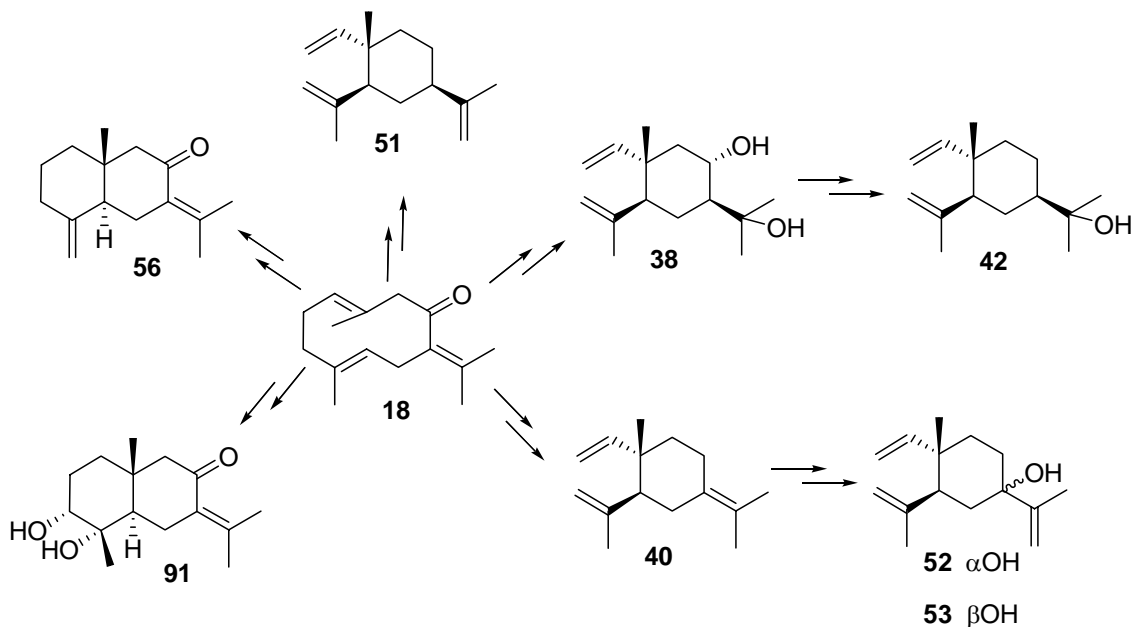
¹³ Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.

¹⁴ a) Wichramasinghe, M. *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 255-. b) Sykora, V.; Herout, V.; Sorm, F. *Chem. Listy*, **1955**, *49*, 942-943. c) Pigulevskii, G. V.; Borovkov, A. V. *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1962**, *32*, 3106.

¹⁵ a) Choi, B.G.; Kwak, E.Y.; Chung, B.H.; Cho, W.J.; Cheon, S.H. *Arch. Pharm. Res.*, **1999**, *22*, 575-578. b) Zhao, J.; Li, Q. Q.; Zou, B.; Wang, G.; Li, Xiping; K., Jee E.; Cuff, C. F.; Huang, L.; Reed, E.; Gardner, K. *International J. Oncology* **2007**, *31*, 241-252.

grupos de McMurry,^{16a} Corey^{16b} y Kim^{16c} y debido a su interés como antitumoral, alguna de sus síntesis se encuentra bajo patente.^{16d}

Esquema 2



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 naturales¹⁷ dada su regio y estereoselectividad así como alto potencial en la síntesis de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos de diferentes tamaños.¹⁸ Entre las distintas metodologías, 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 tribultilestaño¹⁹ (Bu_3SnH); la reacción de acilselenios²⁰ con $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$; la transferencia electrónica fotoinducida (PET)

¹⁶ a) McMurry, J.E.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2171. b) Corey, E. J.; Roberts, B.E.; Dixon, B.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 193. c) Kim, D.; Lee, J.; Chang, J.; Kim, S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1247. d) Huang, L. USA PCT Int. Appl. **2006**, 71 pp. Patente No. WO 2006016912.

¹⁷ 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.

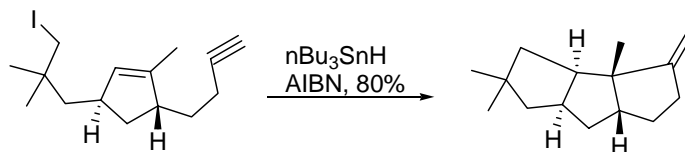
¹⁸ a) Curran, D. P. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I.; Schemmelhack, M. F.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, 779. b) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1. c) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Rosón, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2809-2821.

¹⁹ 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.

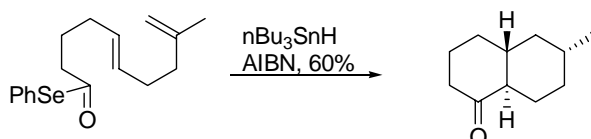
²⁰ a) Handa, S.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 843-845. b) Chen, L.; Bryon, G.; Pattenden, G.; Simonian, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 31-43. c) Batsanov, A.; Chen, L.; Bryon, G.; Pattenden, G.

en poliolefinas;²¹ la reacción de sales de Mn (III) sobre β -cetoésteres²² y la apertura reductiva de epóxidos con Ti (III)²³ (**Esquema 3**).

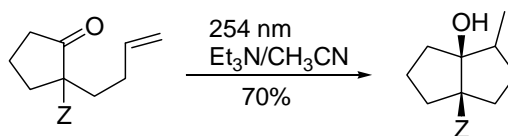
Esquema 3



(ref 18)

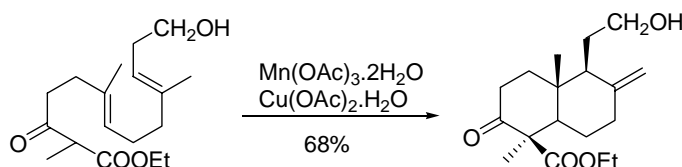


(ref 19)

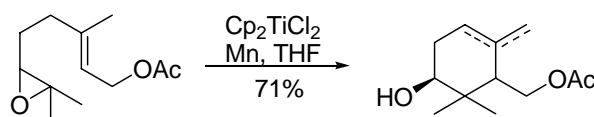


Z = H, COOR

(ref 20)



(ref 21)



(ref 22)

Como vemos en los distintos ejemplos del **Esquema 3**, la preparación del radical inicial se puede abordar mediante diferentes estrategias. En los últimos años nuestro grupo de

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1996**, 45-55. d) Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 863-868.

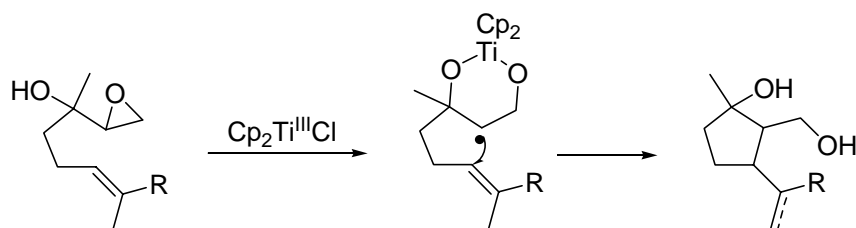
²¹ a) Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4113-4116. b) Cossy, J.; Ranaivosata, J.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8161-8162. c) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

²² 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.

²³ 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.

investigación ha utilizado una metodología donde el radical inicial se prepara mediante apertura homolítica de epoxipoliprenos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$,²² metodología que ha servido para poner a punto una estrategia general hacia la síntesis de diferentes compuestos policíclicos de naturaleza terpenoide.²⁴ Continuando con el uso de cloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) en síntesis, el último objetivo de esta Tesis se centra en el desarrollo y puesta a punto de una metodología para la obtención del esqueleto de iridano a partir de epoxiderivados de linalol (**Esquema 4**).

Esquema 4



Esta reacción puede permitir acceder fácilmente a ciclopentanoides naturales. Estos compuestos son atractivos debido a sus interesantes propiedades biológicas (antitumoral, antiinflamatoria, antibacteriana, antioxidante, alelopática, insecticida, etc).²⁵

²⁴ 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. e) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sanchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304. f) Justicia, J.; Oller-Lopez, J. L.; Campana, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Bunuel, E.; Cardenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921. g) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669-672. h) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641. i) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5215-5222. j) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali, F.; Arteaga, J. F.; Dieguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251-2254. k) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Dieguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2988-2995.

²⁵ a) Fukuyama, Y.; Minoshima, Y.; Kishimoto, Y.; Chen, I.; Takahashi, H.; Esumi, T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1833-1838. b) Küpeli, E.; Harput, U. S.; Varel, M.; Yesilada, E.; Saracoglu, I. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *102*, 170-176. c) Cheng-Shan, Y.; Qi, Z.; Wei-Dong, X.; Xiu-Ping, Y.; Zhong-Jian, J. *Pharm.* **2003**, *58*, 428-430. d) 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. e) 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. f) Meinwald, J.; Jones, T. H.; Eisner, T.; Hicks, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 2189-2193.

II. Antecedentes

1. INULA VISCOSA

1.1. CARACTERÍSTICAS FITOQUÍMICAS

Inula viscosa L. Aiton (Familia *Asteraceae*, Tribu *Inuleae*), actualmente clasificada como *Dittrichia viscosa* L. Greuter y conocida vulgarmente como “olivarda”, es una planta leñosa y olorosa de distribución mediterránea, de hasta un metro de alto, que crece en los arenales y guijarrales de los ríos y es muy común también en solares abandonados, tierras removidas, y bordes de caminos y carreteras, donde puede ser muy abundante llegando a aparecer como un monocultivo. Florece puntualmente en septiembre de forma espectacular mostrando numerosos capítulos de flores amarillas. En invierno muere la parte alta de sus tallos, que se mantiene seca mucho tiempo, y caen gran parte de sus hojas, por lo cual se considera una planta semicaducifolia.



El hecho de ser ampliamente utilizada en medicina popular, que le atribuye propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y antihelmínticas,²⁶ entre otras, ha impulsado una gran cantidad de estudios sobre su composición química y potencial medicinal.

²⁶ a) Martin, M. J.; Alarcon de la Lastra, C.; Marhuenda, E.; Jimenez, B. *Ann. Pharm. Fr.*, **1988**, *46*, 309-312. b) Font Quer, P. *Plantas Medicinales*, **1993**, *3*, 788-789. c) Chiarlo, B. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, **1958**, *8*, 4. d) Baytop, T. *Therapy with Medicinal Plants in Turkey*, **1984**, p.167. Sanal Press, Istanbul.

Los extractos de partes aéreas de *Inula viscosa* son particularmente ricos en terpenoides, especialmente sesquiterpenos ácidos, entre los que destacan ácido ilícico (0.66 % respecto a planta seca)²⁷ y ácido α -cóstico (0.50 % respecto a planta seca)²⁸. También son abundantes los flavonoides, especialmente en épocas de floración.

Se ha descrito variación estacional en la composición química tanto de la planta completa como de su aceite esencial.²⁹

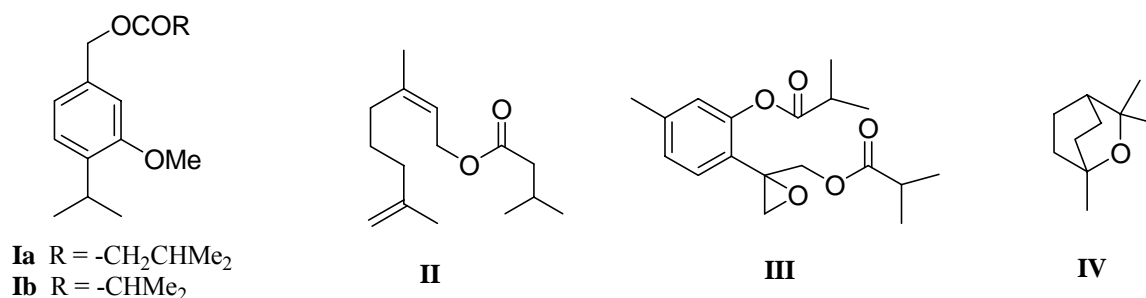
A continuación se exponen los resultados de la revisión bibliográfica sobre los componentes químicos de *Inula viscosa*, que se pueden agrupar en los siguientes tipos estructurales:

1.1.1. TERPENOIDES

1.1.1.a. Monoterpenos

A partir del extracto de raíces de *I. viscosa* se aisló por primera vez 3-metoxi-*p*-cimen-7-ol, bajo la forma de isovalerato (**Ia**) e isobutirato (**Ib**), junto con nerilisovalerato (**II**).³⁰ También se encontró el derivado de timol **III**.³¹

En las hojas frescas de *I. viscosa* se encontró eucaliptol (**IV**), lo cual explicaría las propiedades balsámicas y antisépticas atribuidas a ésta especie.³²



²⁷ Sanz, J. F.; Ferrando, C.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3653-3655.

²⁸ Shtacher, G.; Kashman, Y. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.

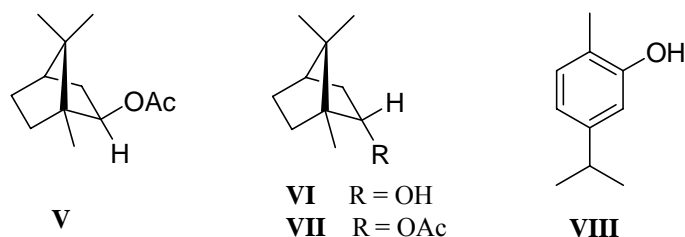
²⁹ a) Meleti-Christou, M. S.; Banilas, G. P.; Diamantoglou, S. *Environmental and Experimental Botany*, **1998**, *39*, 21-32. b) Mueller-Riebau, F. J.; Berger, B. M.; Yegen, O.; Cakir, C. *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, *45*, 4821-4825.

³⁰ Shtacher, G.; Kashman, Y. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 1343-1349.

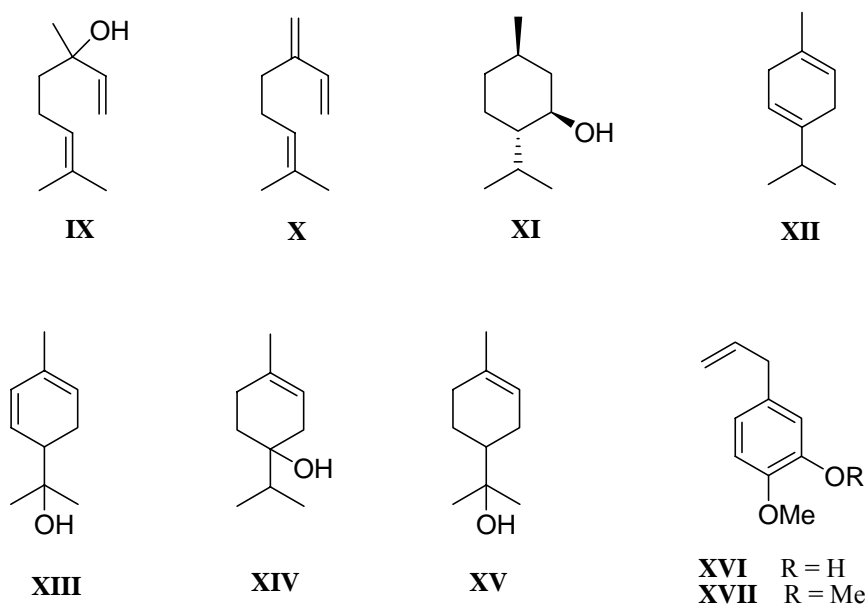
³¹ Bohlmann, F.; Gupta, R. K. *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1443-1445.

³² Lauro, L.; Rolih, C. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **1990**, *66*, 829-834.

Se han realizado también estudios de los componentes presentes en los aceites esenciales de *I. viscosa*. Los principales componentes del aceite esencial obtenido de las partes aéreas fueron: borneol (**V**, 25.2 %), acetato de isobornilo (**VII**, 22.5 %), acetato de bornilo (**VI**, 19.5 %)³³ y carvacrol (**VIII**, 18.6 %).³⁴



También se han aislado linalol (**IX**), β -mirceno (**X**), mentol (**XI**), γ -terpineno (**XII**),³⁵ *p*-menta-1,5-dien-8-ol (**XIII**), terminen-4-ol (**XIV**), α -terpineol (**XV**), eugenol (**XVI**) y *O*-metileugenol (**XVII**).³⁶



³³ Perez-Alonso, M. J.; Velasco-Negueruela, A.; Duru, M. E.; Harmandar, M.; Vallejo, M. C. G. *Flavour Fragr. J.*, **1996**, *11*, 349-351.

³⁴ Karamenderes, C.; Zeybek, U. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, **2000**, *33*, 1-5.

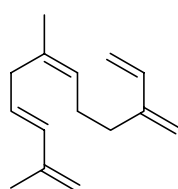
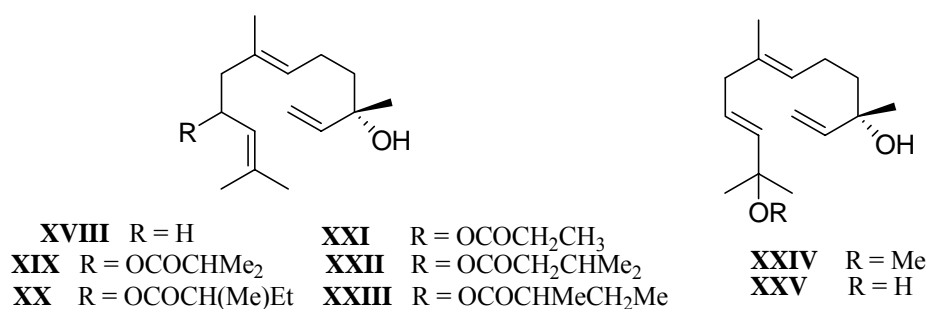
³⁵ Mueller-Riebau, F.; Berger, B.; Yegen, O. *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, *43*, 2262-2266.

³⁶ Chahboun, J.; Casabianca, H.; Jeannot, V. *Riv. Ital. EPPOS*, **1998**, *Spec. Num.*, 701-707.

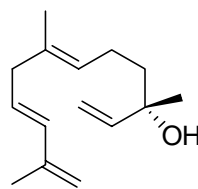
1.1.1.b. Sesquiterpenos

Se ha descrito la presencia en *Inula viscosa* de nerolidol (**XVIII**) y algunos de sus derivados: los ésteres del 9-hidroxinerolidol **XIX-XXIII** y los compuestos **XXIV** y **XXV**.³⁷

También se han aislado *Z*- β -farneseno (**XXVI**)³⁸ y fokienol (**XXVII**, 38.8 %).³⁹

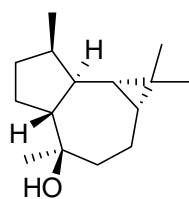


XXVI

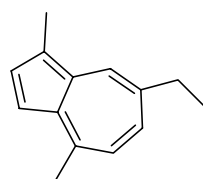


XXVII

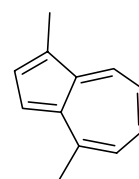
En diferentes estudios sobre el aceite esencial de *I. viscosa* se describe la presencia de los siguientes sesquiterpenos en un alto porcentaje: globulol (**XXVIII**, 15.0 %),⁴⁰ chamazuleno (**XIX**, 49.6 %) y 1,4-dimetilazuleno (**XXX**, 32.1 %).⁴¹



XXVIII



XIX



XXX

³⁷ a) Sanz, J. F.; Ferrando, C.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3653-3655. b) Grande, M.; Bellido, I. S.; Torres, P.; Píera, F. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1074-1079.

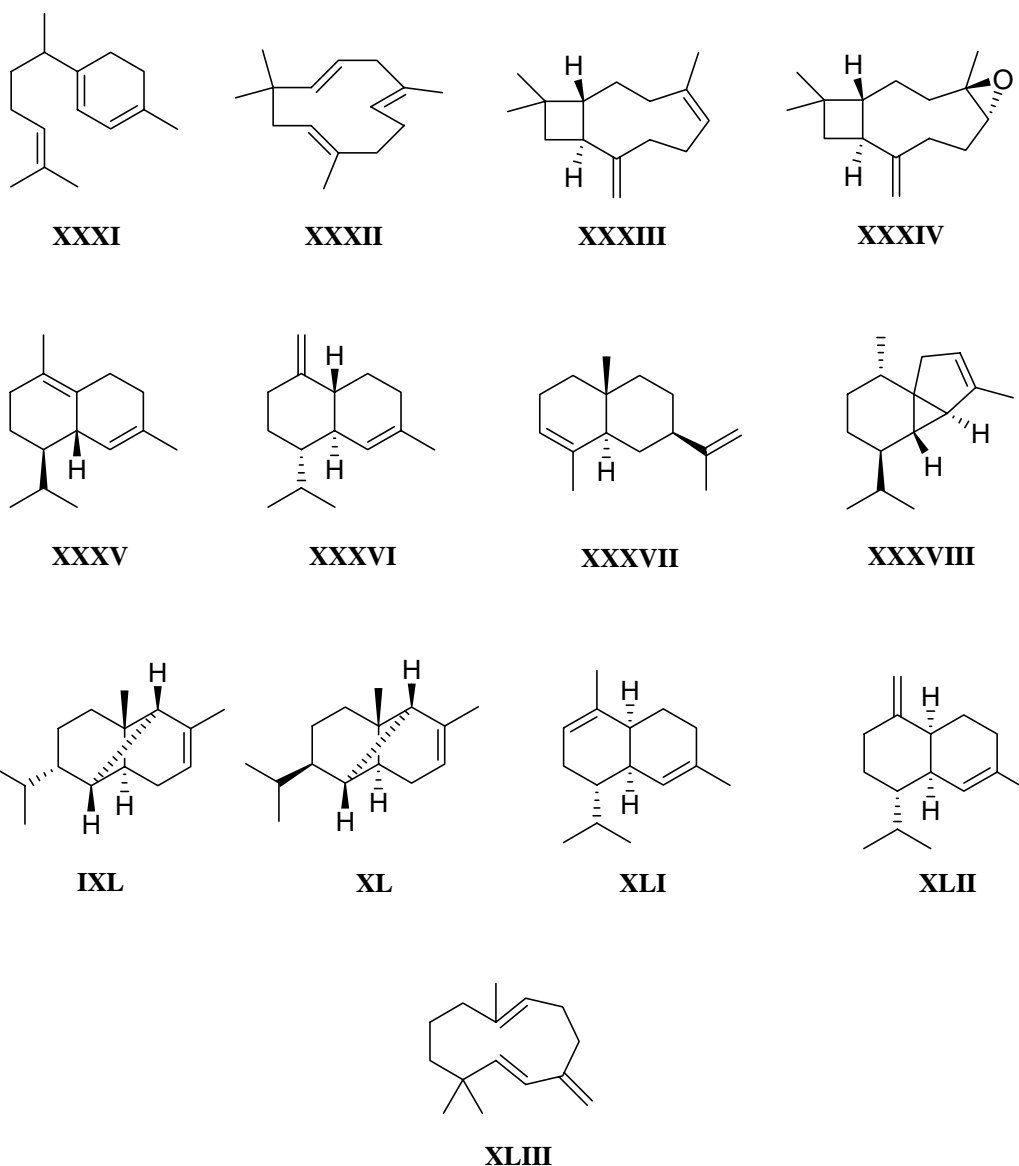
³⁸ Chahboun, J.; Casabianca, H.; Jeannot, V. *Riv. Ital. EPPOS*, **1998**, Spec. Num., 701-707.

³⁹ Chamacho, A.; Fernández, A.; Fernández, C.; Altarejos, J.; Laurent, R. *Riv. Ital. EPPOS*, **2000**, 29, 3-8.

⁴⁰ Marongiu, B.; Piras, A.; Pani, F.; Porcedda, S.; Ballero, M. *Flavour Fragr. J.*, **2003**, 18, 505-509.

⁴¹ Chiarlo, B. *Boll. Chim. Farm.*, **1968**, 107, 370-382.

También se han aislado γ -curcumeno (**XXXI**), α -cariofileno (**XXXII**), β -cariofileno (**XXXIII**), óxido de cariofileno (**XXXIV**), δ -cadineno (**XXXV**), γ -cadineno (**XXXVI**), α -selineno (**XXXVII**), α -cubebeno (**XXXVIII**), α -copaeno (**IXL**), α -ylangeno (**XL**), α -muuroleno (**XLI**), γ -muuroleno (**XLII**)⁴² y γ -humuleno (**XLIII**).⁴³



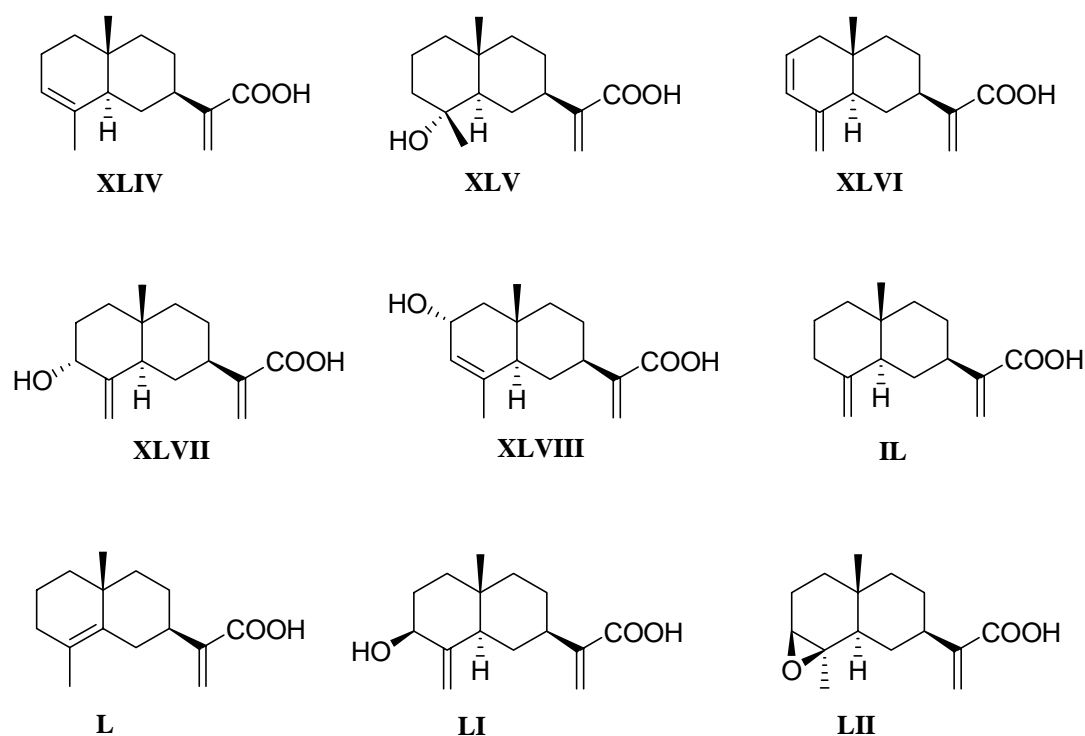
Dentro de los sesquiterpenos cíclicos de *Inula viscosa* L., son característicos los **eudesmanos ácidos**. El primero de este grupo en ser aislado fue el ácido α -cóstico (**XLIV**),⁴⁴ presente en las partes aéreas pero no en las raíces de la planta y del cual se ha indicado

⁴² a) Chahboun, J.; Casabianca, H.; Jeannot, V. *Riv. Ital. EPPOS*, **1998**, *Spec. Num.*, 701-707. b) Cum, G.; Spadaro, A.; Gallo, R.; Rossitto, M. *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, *71*, 151-170.

⁴³ Bohlmann, F.; Gupta, R. K. *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1443-1445.

⁴⁴ Shtacher, G.; Kashman, Y. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.

actividad antiparasitaria.⁴⁵ Otros ácidos sesquiterpénicos aislados son ácido ilícico (**XLV**), ácido dehidrocóstico (**XLVI**),⁴⁶ ácido 3 α -hidroxicóstico (**XLVII**) y 2 α -hidroxi-3,4-dehidro-4,15-dihidrocóstico (**XLVIII**),⁴⁷ ácido cóstico (**IL**), ácido isocóstico (**L**), ácido víscico (**LI**) y ácido viscosico (**LII**),⁴⁸ los ácidos **LIIa-c**,⁴⁹ ácido 3 β -hidroxilícico (**LIV**), ácido 3 α -hidroxi-*epi*-ilícico (**LV**), ácido 2 α -hidroxiilícico (**LVI**) y ácido 9 β -hidroxi-2-oxoisocóstico (**LVII**);⁵⁰ ácido 2,5-peroxieudesma-3,11(13)-dien-12-oico (**LVIII**),⁵¹ ácido 4 β -hidroxi-5 α H-eudesma-2,11(13)-dien-12-oico (**LIX**), ácido 2 α -metoxi-5 α H-eudesma-3,11(13)-dien-12-oico (**LX**),⁵² ácido 1 β -hidroxiilícico (**LXI**) y ácido 2 β -hidroxiilícico (**LXII**).⁵³



⁴⁵ a) Susplugas, C.; Balansard, G.; Julien, J.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Rossi, J. C. *Herba Hungarica*, **1980**, *19*, 19-33. b) Azoulay, P.; Reynier, J. P.; Balansard, G.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.

⁴⁶ a) Herz, W.; Chikamatsu, H.; Tether, L. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1632-1634. b) Geissman, T. A.; Toribio, F. P. *Phytochemistry*, **1967**, *6*, 1563-1567. c) Toribio, F. P.; Geissman, T. A. *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 313-314. d) Barbetti, P.; Chiappini, I.; Fardella, G.; Menghini, A. *Planta Medica*, **1985**, *5*, 471.

⁴⁷ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Menghini, A. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 2987-2989.

⁴⁸ Ulubelen, A.; Oksuz, S.; Goren, N. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1223-1224.

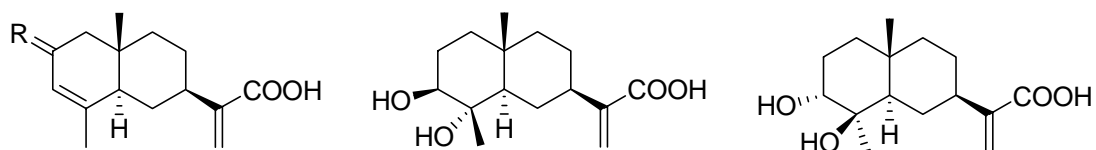
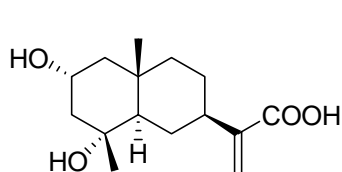
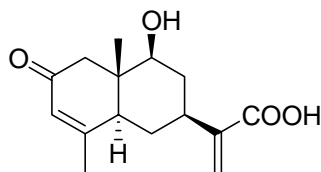
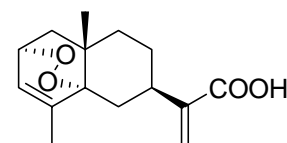
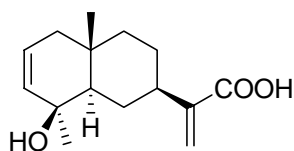
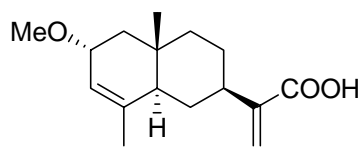
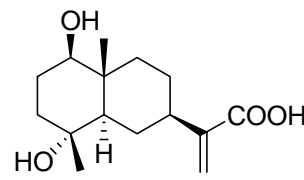
⁴⁹ Rustaiyan, A.; Jakupovic, J.; Chau-Thi, T. V.; Bohlmann, F.; Sadjadi, A. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.

⁵⁰ Abu Zarga, M. H.; Hamed, E. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Zeller, K. *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.

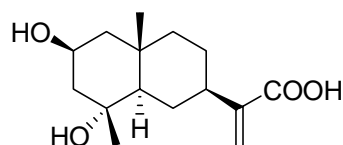
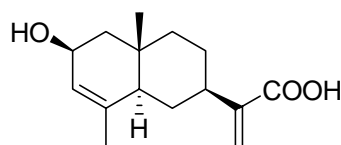
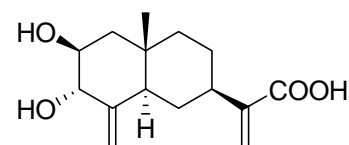
⁵¹ Grande, M.; Bellido, I. S.; Torres, P.; Piera, F. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1074-1079.

⁵² Sanz, J. F.; Ferrando, C.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3653-3655.

⁵³ Zarga, M. H. A.; Sabri, S. S.; Hamed, E. M.; Khanfar, M. A.; Zeller, K.; Atta-ur-Rahman. *Nat. Prod. Res.*, **2003**, *17*, 99-102.

**LIIIa** R = H₂**LIIIb** R = O**LIIIc** R = α-OiBu, H**LIV****LV****LVI****LVII****LVIII****LIX****LX****LXI**

En 2007 se indica el aislamiento de dos nuevos ácidos sesquiterpénicos: ácido 2,5-dihidroxiisocóstico (**LXIII**) y el ácido 2,3-dihidroxicóstico (**LXIV**).⁵⁴

**LXII****LXIII****LXIV**

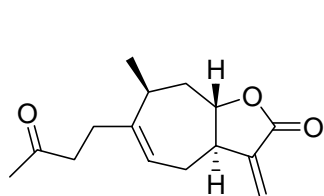
Además, de los extractos de las partes aéreas de *I. viscosa* se han obtenido **guaianolidas**: 2-desacetoxixantinina (**LXV**), inuviscolida (**LXVI**),⁵⁵ 2-desacetilxantumínol (4H-tomentosina) (**LXVII**),⁵⁶ 11α,13-dihidroinuviscolida (**LXVIII**),⁵⁷ 11αH,13-

⁵⁴ Fontana, G.; La Rocca, S.; Passannanti, S.; Paternostro, M. P. *Nat. Prod. Res.*, **2007**, *21*, 824-827.

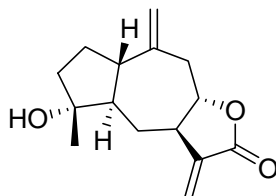
⁵⁵ Bohlmann, F.; Czerson, H.; Schoeneweiss, S. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1330-1334.

⁵⁶ Sanz, J. F.; Ferrando, C.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3653-3655.

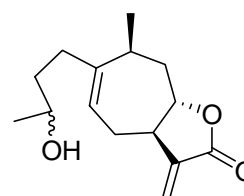
dihidroconfertina (**LXIX**), carabrona (**LXX**),⁵⁸ tomentosina (**LXXI**),⁵⁹ 4-dihidrocarabrona (**LXXII**), 1-*epi*-inuviscolida (**LXXIII**) y su 8-epímero.⁶⁰



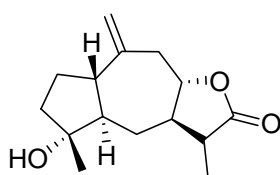
LXV



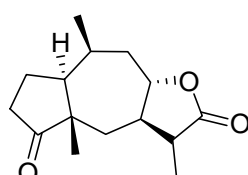
LXVI



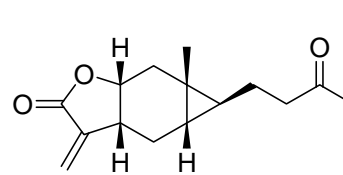
LXVII



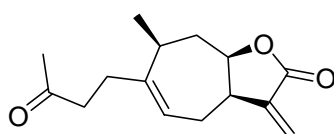
LXVIII



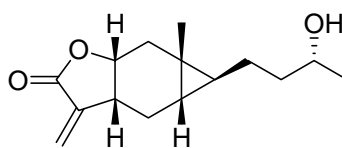
LXIX



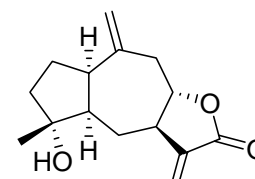
LXX



LXXI



LXXII



LXXIII

De las raíces se han aislado **germacranolidas** derivadas de ineupatorolida **LXXIVa – LXXIVe**, junto con *iso*-butirato, *iso*-valerato y 2-metil-butirato de ditrichiolida (**LXXVa – LXXVc**).⁶¹ También se ha descrito tayunina (**LXXVI**), aislada de las hojas, que ha mostrado actividad antifúngica.⁶²

⁵⁷ Abu Zarga, M. H.; Hamed, E. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Zeller, K. *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.

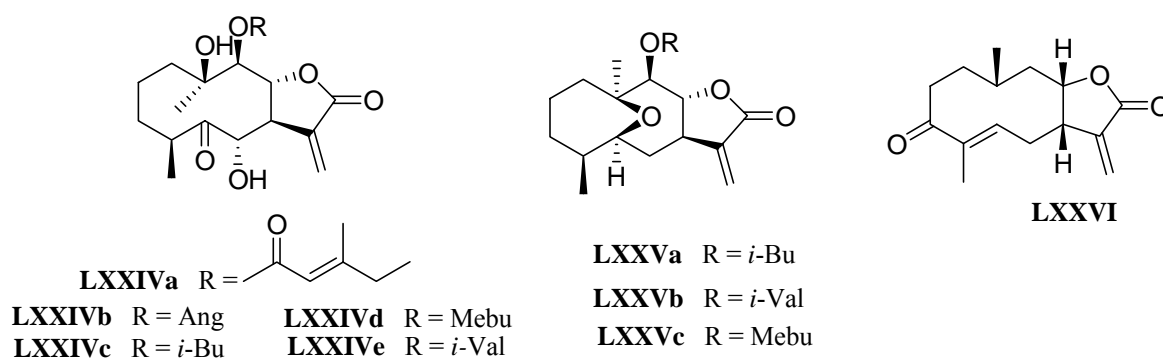
⁵⁸ Daniewski, W. M.; Kroszczyński, W.; Bloszyk, E.; Drozd, B.; Nawrot, J.; Rychlewska, U.; Budesinsky, M.; Holub, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1986**, *51*, 1710-1721.

⁵⁹ Bohlmann, F.; Czerson, H.; Schoeneweiss, S. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1330-1334.

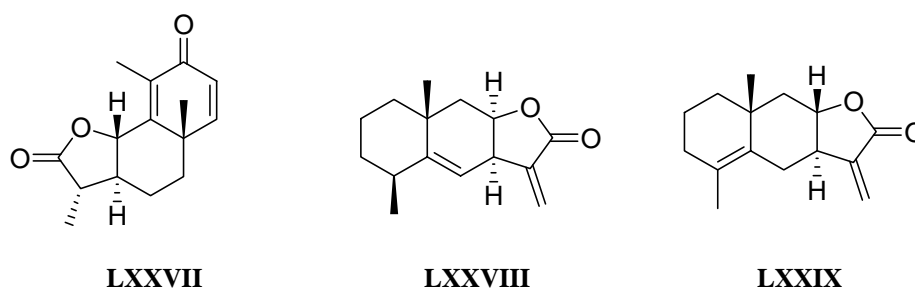
⁶⁰ Rustaiyan, A.; Jakupovic, J.; Chau-Thi, T. V.; Bohlmann, F.; Sadjadi, A. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.

⁶¹ a) Bohlmann, F.; Gupta, R. K. *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1443-1445. b) Cum, G.; Spadaro, A.; Gallo, R.; Rossitto, M. *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, *71*, 151-170.

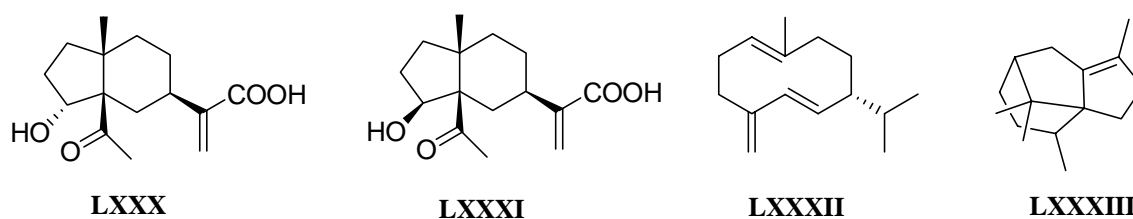
⁶² Maoz, M.; Kashman, Y.; Neeman, I. *Planta Medica*, **1999**, *65*, 281-282.



También se ha descrito la presencia de las **lactonas sesquiterpénicas** santonina (**LXXVII**), helenina (**LXXVIII**),⁶³ y nafto[2,3-*b*]furan-2(3H)-ona (**LXXIX**).⁶⁴



Se ha indicado además la presencia del cetoácido **LXXX**,⁶⁵ ácido ciperánico (**LXXXI**), epímero en C-3 de **LXXX**,⁶⁶ germacreno D (**LXXXII**) y (-)-cipereno (**LXXXIII**).⁶⁷



⁶³ Azoulay, P.; Reynier, J. P.; Balansard, G.; Gasquet, M. *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.

⁶⁴ Chahboun, J.; Casabianca, H.; Jeannot, V. *Riv. Ital. EPPOS*, **1998**, *Spec. Num.*, 701-707.

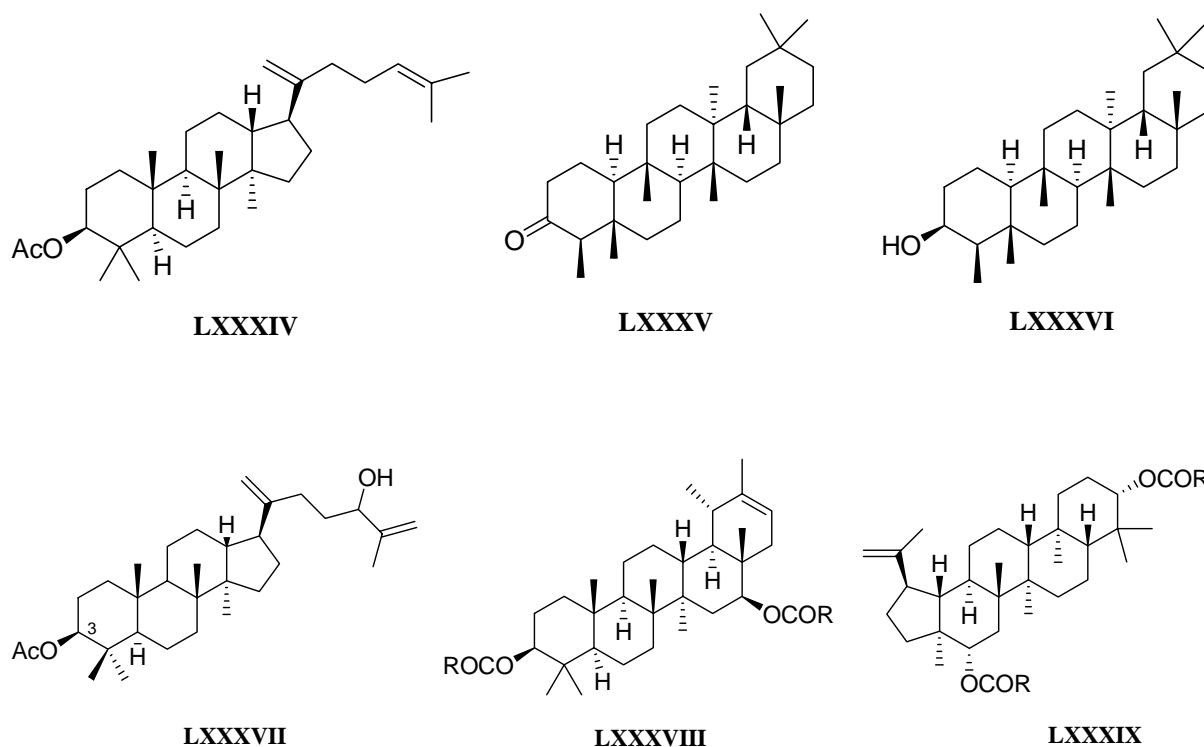
⁶⁵ Rustaiyan, A.; Jakupovic, J.; Chau-Thi, T. V.; Bohlmann, F.; Sadjadi, A. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 2603-2606.

⁶⁶ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C. *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1006-1009.

⁶⁷ Chahboun, J.; Casabianca, H.; Jeannot, V. *Riv. Ital. EPPOS*, **1998**, *Spec. Num.*, 701-707.

1.1.1.c. Triterpenos y Esteroles

En los extractos en acetona de las partes aéreas se encontraron acetato de dammaradienilo (**LXXXIV**), friedelina (**LXXXV**), 3-epifriedelinol (**LXXXVI**), 3 β -monoacetato del triterpenodiol **LXXXVII** y mezcla de ésteres grasos (miristatos, palmitatos y estearatos) de faradiol (**LXXXVIII**) y de calenduladiol (**LXXXIX**).⁶⁸



A partir de hojas de *I. viscosa* se aislaron los esteroides ψ -taraxasterol (**XC**) y su acetato **XCI**,⁶⁹ taraxasterol (**XCII**) y su acetato (**XCIII**),⁷⁰ (-)- β -sitosterol (**XCIV**) y su glucósido (**XCIV**),⁷¹ estigmastanol (**XCVI**) y estigmasterol (**XCVII**).⁷²

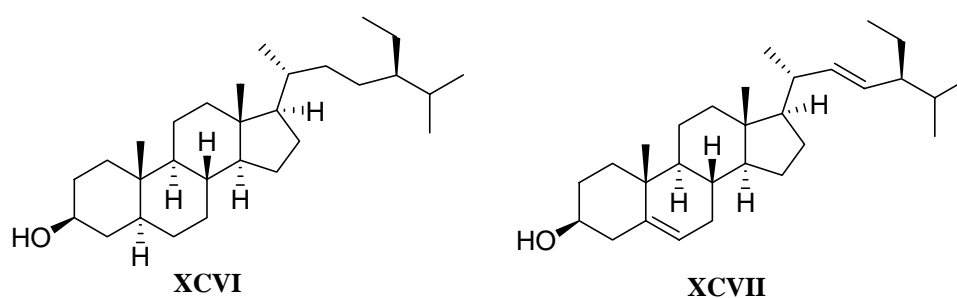
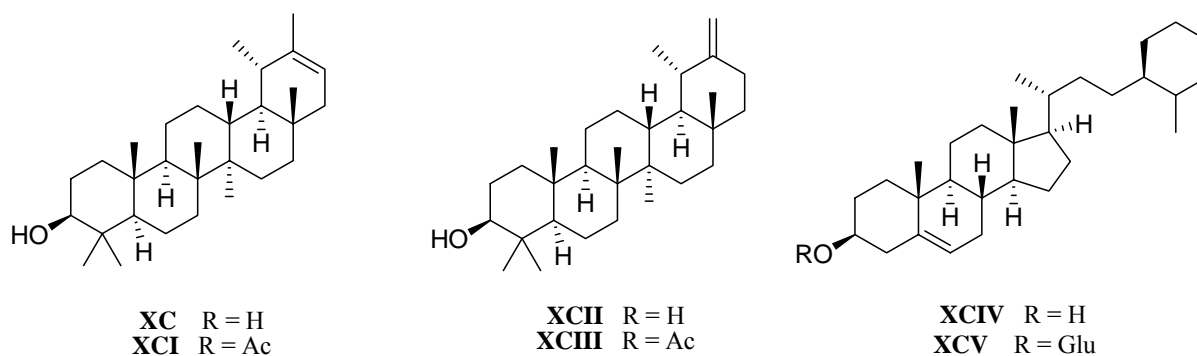
⁶⁸ a) Grande, M.; Torres, P.; Piera, F.; Bellido, I. S. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1826-1828. b) Cum, G.; Spadaro, A.; Gallo, R.; Rossitto, M. *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, *71*, 151-170.

⁶⁹ Oksuz, S. *Planta Medica*, **1976**, *29*, 343-345.

⁷⁰ Grande, M.; Torres, P.; Piera, F.; Bellido, I. S. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 1826-1828.

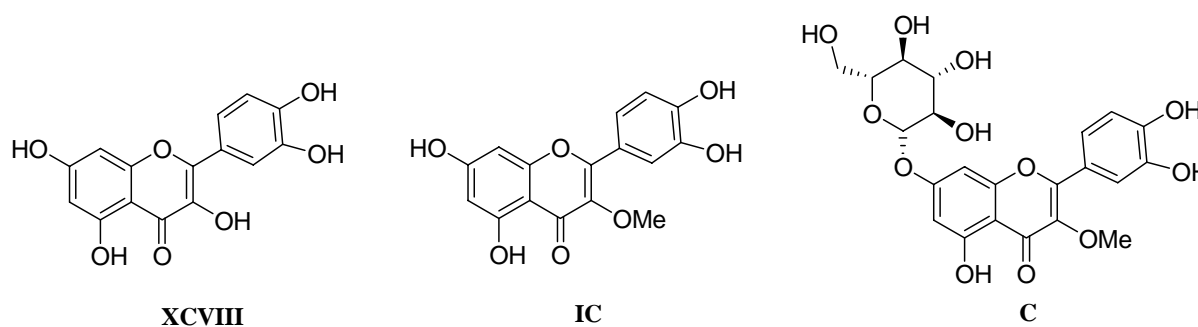
⁷¹ Abu Zarga, M. H.; Hamed, E. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Zeller, K. *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.

⁷² Simoes, F.; Nascimento, J. *Fitoterapia*, **1990**, *61*, 553-554.



1.1.2. FLAVONOIDES

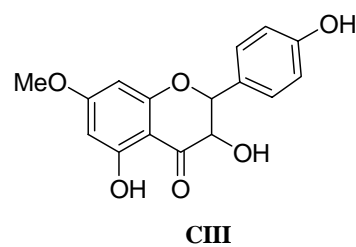
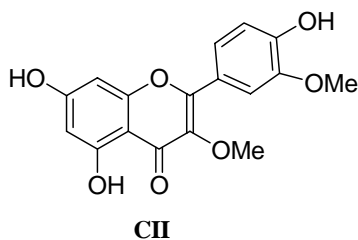
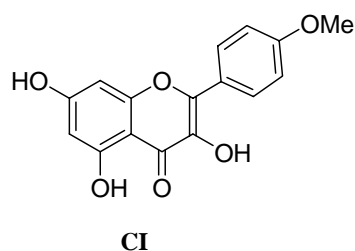
Los flavonoides, junto con los terpenoides, son los compuestos más abundantes en *Inula viscosa*, especialmente en los extractos obtenidos del exudado de las partes aéreas de la planta. En las flores se encontraron quercetina (**XCVIII**), 3-*O*-metilquercetina (**IC**) y 3-*O*-metilquercetina-7-glucósido (**C**).⁷³ Además se encontró 4'-metoxikaenferol (**CI**),⁷⁴ 3,3'-di-*O*-metilquercetina (**CII**) y 2*R*,3*R*-dihidro-7-metoxikaenferol (**CIII**).⁷⁵



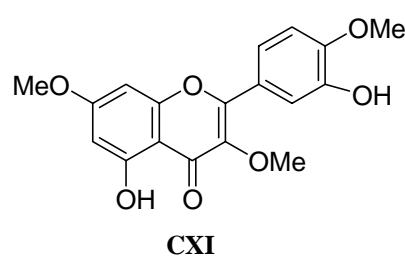
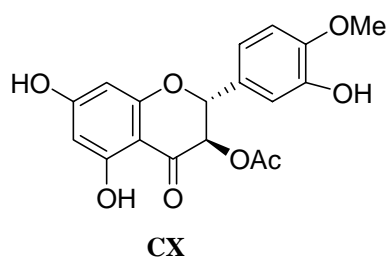
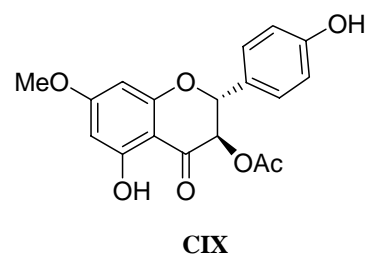
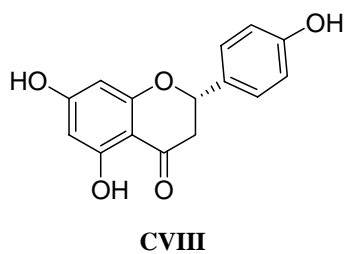
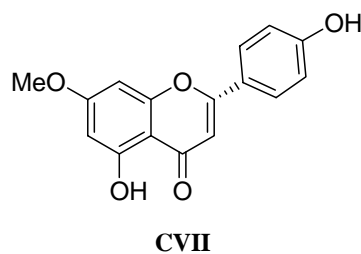
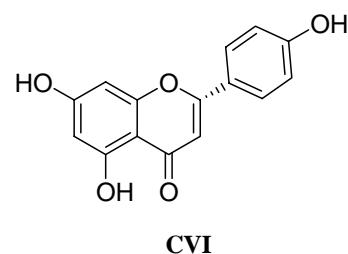
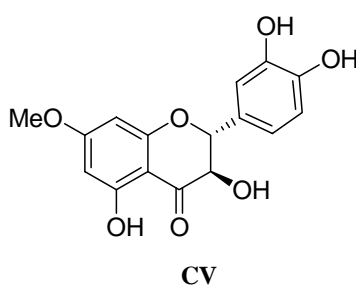
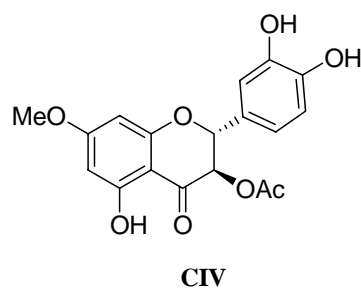
⁷³ Oksuz, S. *Planta Medica*, **1977**, *31*, 270-273.

⁷⁴ Taillade, C.; Susplugas, P.; Balansard, G. *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1980**, *14*, 26-28.

⁷⁵ Chiappini, I.; Fardella, G.; Menghini, A.; Rossi, C. *Planta Medica*, **1982**, *44*, 159-161.



3-*O*-acetilpadmatina (**CIV**) se aisló por primera vez como producto natural a partir de las partes aéreas de *I. viscosa* y junto con ella se aislaron padmatina (**CV**), apigenina (**CVI**), 7-*O*-metilapigenina (**CVII**), naringenina (**CVIII**) y 3-*O*-acetil-7-*O*-metilaromadendrina (**CIX**).⁷⁶



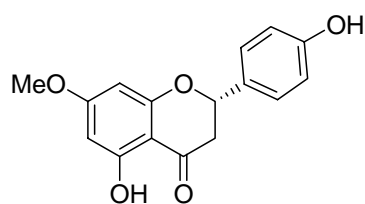
También se han encontrado 3-acetoxihesperitina (**CX**),⁷⁷ 3,7,4'-tri-*O*-metil quercetina (**CXI**),⁷⁸ sakuranetina (**CXII**), 7-*O*-metilaromadendrina (**CXIII**), 3-*O*-

⁷⁶ Grande, M.; Piera, F.; Cuenca, A.; Torres, P.; Bellido, I. S. *Planta Medica*, **1985**, *5*, 414-419.

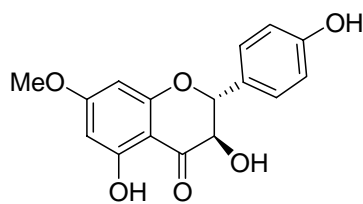
⁷⁷ Bohlmann, F.; Czerson, H.; Schoeneweiss, S. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1330-1334.

⁷⁸ Abu Zarga, M. H.; Hamed, E. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Zeller, K. *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 798-800.

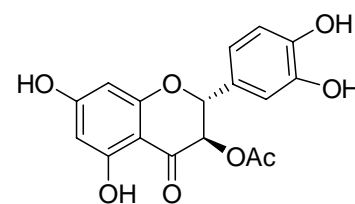
acetiltaxifolina (CXIV),⁷⁹ hispidulina (CXV), luteolina (CXVI), nepetina (6-metoxiluteolina, CXVII), isokaenferida (3-*O*-metilkaenferol, CXVIII), rhamnocitrina (7-*O*-metilkaenferol, CXIX), 6-metoxikaenferol (CXX), rhamnetina (7-*O*-metilquercetina, CXXI), isorhamnetina (3'-*O*-metilquercetina, CXXII), 3,6-di-*O*-metilquercetagenina (CXXIII), espinacetina (6,3'-di-*O*-metilquercetagenina, CXXIV); las flavononas eriodictiol (CXXV) y 7-*O*-metileriodictiol (CXXVI); y el dihidroflavonol 3-*O*-acetil aromadendrina (CXXVII).⁸⁰



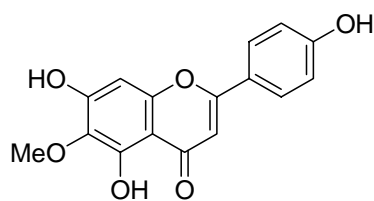
CXII



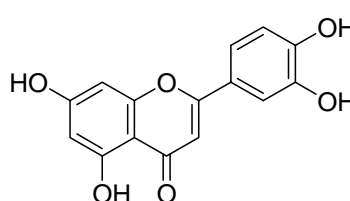
CXIII



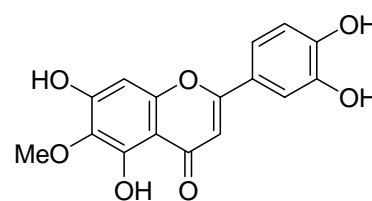
CXIV



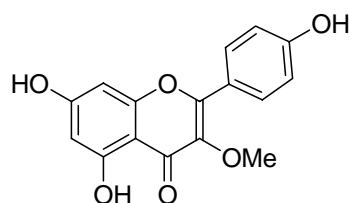
CXV



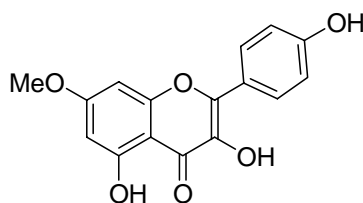
CXVI



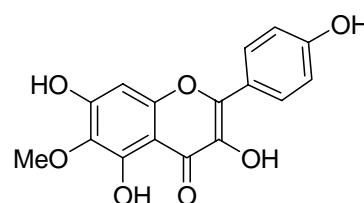
CXVII



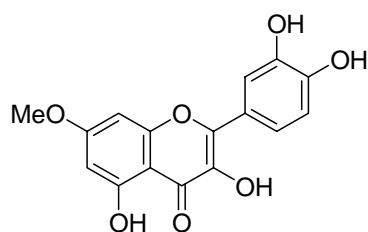
CXVIII



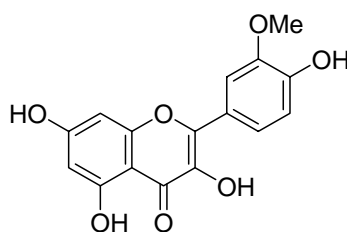
CXIX



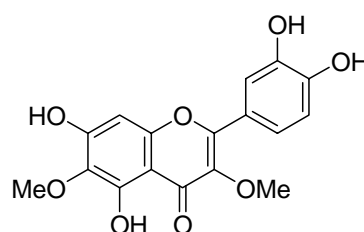
CXX



CXXI



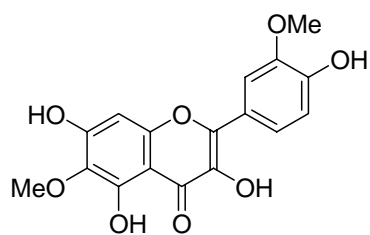
CXXII



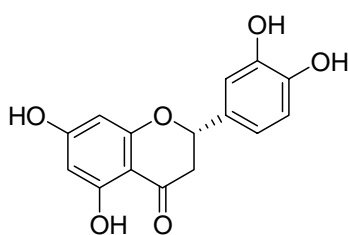
CXXIII

⁷⁹ Ulubelen, A.; Oksuz, S.; Goren, N. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1223-1224.

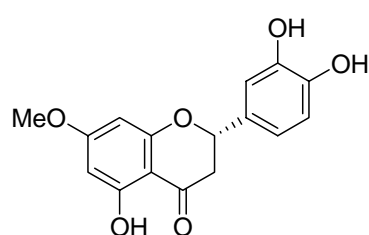
⁸⁰ Wollenweber, E.; Mayer, K.; Roitman, J. N. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 2445-2446.



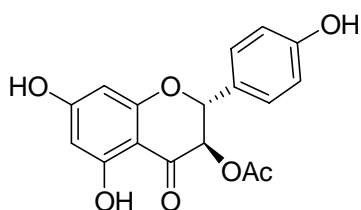
CXXIV



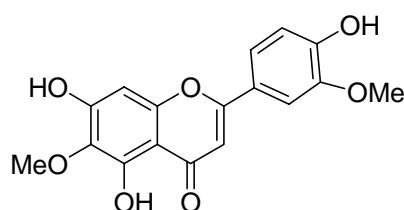
CXXV



CXXVI

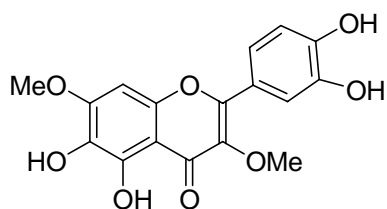


CXXVII

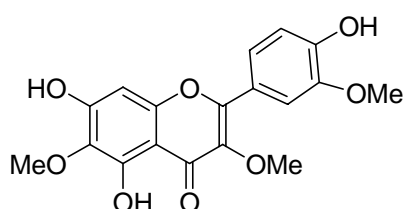


CXXVIII

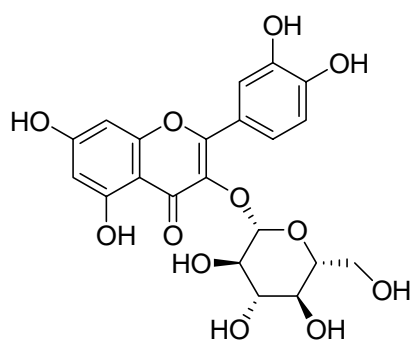
A partir del extracto AcOEt de partes aéreas y del exudado de *Inula viscosa* se aislaron jaceosidina (6,3'-dimetoxiluteolina, **CXXVIII**), tomentina (3,7-dimetoxiquercetagenina, **CXXIX**), 3,6,3'-tri-*O*-metilquercetagenina (**CXXX**), 3-*O*-glucósido de quercetina (**CXXXI**) y 7-*O*- β -D-glucósido de quercetina (**CXXXII**).⁸¹



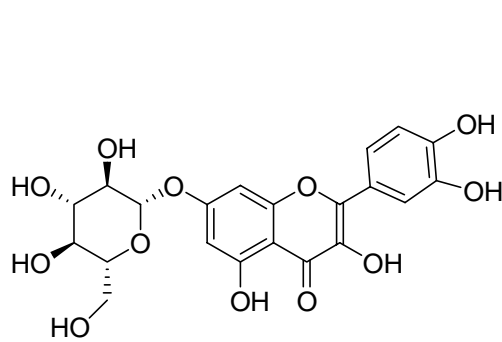
CXXIX



CXXX



CXXXI

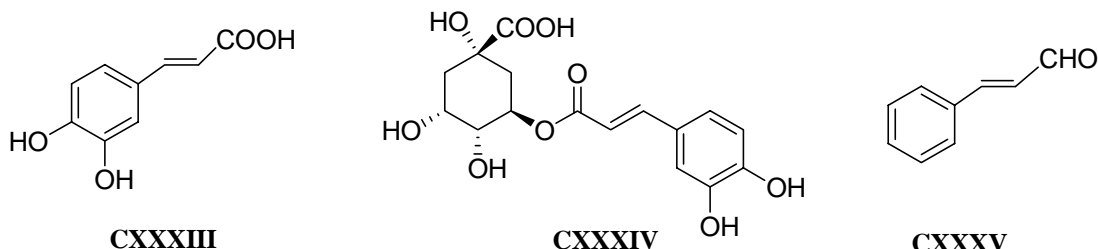


CXXXII

⁸¹ Benayache, S.; Benayache, F.; Dendougui, H.; Jay, M. *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1991**, 25, 170-176.

1.1.3. FENILPROPANOIDES

De las inflorescencias de *Inula viscosa* L. se obtuvieron ácido cafeico (**CXXXIII**), ácido clorogénico (**CXXXIV**)⁸² y de las partes aéreas, cinamaldehído (**CXXXV**).⁸³



1.1.4. POLICÉTIDOS

A partir del extracto de las partes aéreas de *I. viscosa* se ha aislado una mezcla de ésteres grasos (behénico, lignocérico, cerótico y montánico) de *p*-hidroxifenetilalcohol (**CXXXVI**).⁸⁴ También se detectó la presencia de ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linoleico,⁸⁵ y de las inflorescencias se aisló resorcinol (**CXXXVII**).⁸⁶



También se aisló un análogo del diacilglicerol glicosilado, inugalactolípido A (**CXXXVIII**).⁸⁷

⁸² Alarcon de la Lastra, C.; Martin, M. J.; Delgado, F.; Marhuenda, E.; Menendez, M. *Plantas Medicinales et Phytotherapie*, **1988**, 22, 11-16.

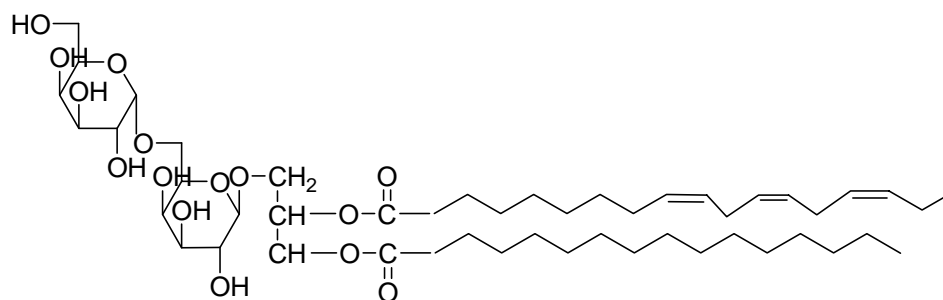
⁸³ Grande, M.; Piera, F.; Cuenca, A.; Torres, P.; Bellido, I. S. *Planta Medica*, **1985**, 5, 414-419.

⁸⁴ Grande, M.; Torres, P.; Piera, F.; Bellido, I. S. *Phytochemistry*, **1992**, 31, 1826-1828.

⁸⁵ a) Chiarlo, B.; Trevisani, I.; Ambrosetti, P. *Relata Technica di Chimica e Biologia Applicata*, **1972**, 4, 369-374. b) Cum, G.; Spadaro, A.; Gallo, R.; Rossitto, M. *Essenze Derivati Agrumari*, **2001**, 71, 151-170.

⁸⁶ Alarcon de la Lastra, C.; Martin, M. J.; Delgado, F.; Marhuenda, E.; Menendez, M. *Plantas Medicinales et Phytotherapie*, **1988**, 22, 11-16.

⁸⁷ Manez, S.; del Carmen Recio, M.; Gil, I.; Gomez, C.; Giner, R.; Waterman, P. G.; Rios, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 601-604.



**Inugactolipido A
CXXXVIII**

1.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Como mencionamos anteriormente, *Inula viscosa* es una planta ampliamente usada en medicina popular, por lo cual ha sido objeto de numerosos estudios de bioactividad.

Se ha patentado un proceso optimizado para el cultivo y producción de extracto de *I. viscosa*, especificando su utilidad para el tratamiento de la artritis y como agente antiinflamatorio, antibacteriano, antifúngico y antioxidante.⁸⁸

Se estudió la actividad antiinflamatoria de dos sesquiterpenos aislados de *I. viscosa*: ácido ilícico (**XLV**) e inuviscolida (**LXVI**). Los resultados obtenidos mostraron que inuviscolida es el principal sesquiterpeno con actividad antiinflamatoria de *I. viscosa*, y aparentemente su acción se produce por la interferencia que produce en la síntesis de leucotrieno y en la liberación de mediadores de la inflamación provocada por la fosfolipasa A2 de los mastocitos.⁸⁹ Otro trabajo, enfocado en inuviscolida solamente, demuestra la capacidad de esta lactona sesquiterpénica para inhibir la elastasa y la ciclooxigenasa 1, además de la fosfolipasa A2. Incluso se observó una reducción de la infiltración de leucocitos en la piel en caso de dermatitis inducida.⁹⁰

También se ha estudiado el mecanismo bioquímico involucrado en la actividad antiinflamatoria del ácido dehidrocóstico (**XLVI**). En dicho estudio se describe que también este sesquiterpeno presenta capacidad de inhibir la producción de leucotrieno B4 y la actividad de la fosfolipasa A2.⁹¹

⁸⁸ Finkelstein, U. (Avisco Ltd., Israel). PCT Int. Appl., **2005**, 37 pp.

⁸⁹ Hernandez, V.; Recio, M. C.; Manez, S.; Prieto, J. M.; Giner, R. M.; Rios, J. L. *Planta Medica*, **2001**, 67, 726-731.

⁹⁰ Manez, S.; Hernandez, V.; Giner, R. M.; Rios, J. L.; Recio, M. C. *Fitoterapia*, **2007**, 78, 329-331.

⁹¹ Hernandez, V.; Manez, S.; Recio, M. C.; Giner, R. M.; Rios, J. L. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2005**, 26, 162-169.

Además, se ha estudiado el mecanismo responsable de la actividad antiinflamatoria de tres dihidroflavonoles de *I. viscosa*: sakuranetina (CXII), 7-O-metilaromadendrina (CXIII) y 3-O-acetil-7-O-metilaromadendrina (CIX). Dichos trabajos determinan que sakuranetina sería capaz de inhibir selectivamente la actividad de la 5-lipoxigenasa.⁹²

Un estudio ha indicado que la totalidad de los pacientes con dermatitis alérgica de contacto ensayados reaccionaron positivamente al tratamiento con extracto de *I. viscosa* a concentraciones de 1 y 0.5 %.⁹³

Se ha descrito actividad antifúngica en el aceite esencial de *I. viscosa* contra cuatro especies fitopatógenas de hongos (*Fusarium moniliforme*, *Rhizoctonia solana*, *Sclerotinia sclerotiorum* y *Phytophthora capsici*). Dicho trabajo apunta a la fracción fenólica del aceite esencial como responsable de la fungotoxicidad (especialmente al contenido en timol y/o carvacrol).⁹⁴ Otro estudio de la actividad antimicótica de los extractos de distintas especies de plantas salvajes determinó que el extracto de *Inula viscosa* fue altamente efectivo (>88%) en los test de inhibición de germinación de las esporas en cinco de seis especies de hongos ensayadas.⁹⁵

La germacranolida tayunina (LXXVI), aislada de las hojas, ha mostrado actividad antifúngica frente a *Microsporium canis* (MIC 10 µg/mL) y *Trichophyton rubrum* (MIC 50 µg/mL).²³

Se ha patentado una infusión de *I. viscosa* con una considerable actividad contra insectos hematófagos (mosquitos y moscas).⁹⁶

Se ha estudiado también de la capacidad de distintas fracciones del extracto de *I. viscosa* para prevenir las úlceras gástricas. Se observó una notable reducción de las lesiones gástricas provocadas por agentes necrotizantes, así como un aumento en la producción de mucus y su contenido en glicoproteínas.⁹⁷ La actividad antiulcerosa reside en aquellas fracciones ricas en flavonoides y con un alto contenido de quercetina (XCVIII). XCVIII fue

⁹² Hernandez, V.; Recio, M. C.; Manez, S.; Giner, R. M.; Rios, J. L. *Life Sciences*, **2007**, *81*, 480-488.

⁹³ Goncalo, M.; Goncalo, S. *Contact dermatitis*, **1991**, *24*, 40-44.

⁹⁴ Yegen, O.; Berger, B.; Heitefuss, R. *Zeitschrift fuer Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, **1992**, *99*, 349-359.

⁹⁵ Abou-Jawdah, Y.; Sobh, H.; Salameh, A. *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 3208-3213.

⁹⁶ Virruso, Cosimo. (Italy). PCT Int. Appl., **2003**.

⁹⁷ a) Alarcon de la Lastra C; Lopez, A.; Motilva, V. *Planta medica*, **1993**, *59*, 497-501. b) Martin, M. J.; Alarcon de la Lastra, C.; Marhuenda, E.; Delgado, F.; Torreblanca, J. *Phytother. Res.*, **1988**, *2*, 183-186.

capaz incluso de curar úlceras inducidas en ratas, aunque es probable que otros flavonoides también contribuyan a este efecto.⁹⁸

Se ha descrito que el extracto acuoso de *I. viscosa* muestra actividad antiviral contra tres diferentes virus, HSV-1, VSV y polivirus tipo 1 (50-125 mg./mL).⁹⁹ En un estudio sobre efecto anti-HIV *in vitro* del extracto de 15 plantas distintas determinó que solo *I. viscosa* e *Hysopp officinalis* mostraron efectos inhibitorios.¹⁰⁰ Incluso se ha patentado también una composición herbal con propiedades antivirales, particularmente frente a infecciones con los virus de la hepatitis B y hepatitis C. Dicha composición presenta en su fórmula extracto de *I. viscosa*, junto con extractos de otras especies.¹⁰¹

Numerosos estudios confirman la actividad antiparasitaria (más específicamente antihelmíntica) del extracto de las partes aéreas de *I. viscosa*. Dicha actividad se atribuye a su contenido en ácido α -cóstico (**XLIV**).¹⁰² También se ha indicado la actividad antifúngica de **XXI** contra 6 especies de dermatofitos, pero en ese mismo trabajo se especifica que el mismo carece de actividad antimicrobiana.¹⁰³ Sin embargo, se ha publicado que el extracto ácido fenólico de las inflorescencias de *I. viscosa* presenta una importante actividad contra bacterias gram-positivas.¹⁰⁴

La flavona hispidulina (**CXV**) produjo contracción del íleo de cerdo junto con una suave relajación de los anillos traqueales, pero a concentraciones mayores (por encima de $3 \times 10^{-4} \text{M}$) produjo la relajación tanto del íleo como de la tráquea.¹⁰⁵

Además, *I. viscosa* ha demostrado ser potencialmente útil para la fitorreparación de suelos contaminados con metales pesados, especialmente plomo y mercurio, debido a su capacidad para acumularlos en sus raíces en grandes concentraciones y producir gran cantidad de biomasa en sus partes aéreas.¹⁰⁶

⁹⁸ a) Martín, M. J.; Alarcón de la Lastra, C.; Marhuenda, E.; Jiménez, B. *Phytother. Res.*, **1988**, *2*, 183-186. b) Alarcon de la Lastra, C.; Lopez, A.; Motilva, V. *Planta medica*, **1993**, *59*, 497-501.

⁹⁹ Abad, M. J.; Guerra, J. A.; Bermejo, P.; Irurzun, A.; Carrasco, L. *Phytoter. Res.*, **2000**, *14*, 604-607.

¹⁰⁰ Bedoya, L. M.; Palomino, S.; Abad, M. J.; Bermejo, P.; Alcamí, J. *Phytother. Res.*, **2002**, *16*, 550-554.

¹⁰¹ Shalaby, Said I.A.; Allah, Essam M.A. Hob. U.S. Pat. Appl. Publ., **2002**, 14 pp.

¹⁰² a) Susplugas, C.; Balansard, G.; Julien, J.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Rossi, J. C. *Herba Hungarica*, **1980**, *19*, 19-33. b) Azoulay, P.; Reynier, J. P.; Balansard, G.; Gasquet, M.; Timon-David, P. *Pharm. Acta Helv.*, **1986**, *61*, 345-352.

¹⁰³ Shtacher, G.; Kashman, Y. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223.

¹⁰⁴ Alarcon de la Lastra, C.; Martín, M. J.; Delgado, F.; Marhuenda, E.; Menendez, M. *Plantes Medicinales et Phytotherapie*, **1988**, *22*, 11-16.

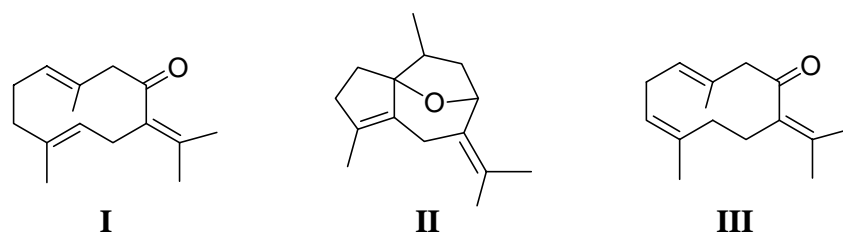
¹⁰⁵ Abdalla, S.; Abu-Zarga, M.; Afifi, F.; Al-Khalil, S.; Sabri, S. *General Pharmacology*, **1988**, *19*, 559-563.

¹⁰⁶ a) Melendo, M.; Benitez, E.; Nogales, R. *Fresenius Environmental Bulletin*, **2002**, *11*, 1105-1109. b) Garcia, G.; Faz, A.; Conesa, H. M. *Water, Air, & Soil Pollution: Focus*, **2003**, *3*, 243-250. c) Higuera, P.; Molina, J. A.; Oyarzun, R.; Lillo, J.; Esbri, J. M. *Materials and Geoenvironment*, **2004**, *51*, 103-107. d) Nogales, R.; Benitez, E. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **2006**, *76*, 538-544.

2. GERMACRONA

2.1. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL Y ASPECTOS CONFORMACIONALES DE GERMACRONA

Germacrona (**I**) se aisló por primera vez en 1927, a partir del aceite esencial de *Geranium macrorrhizum*.¹⁰⁷ Wienhaus and Scholz¹⁰⁸ fueron los primeros en estudiar la estructura de germacrona, a la cual le dieron el nombre “germacrol”. Le asignaron $C_{16}H_{24}O$ como fórmula molecular y asumieron que se trataba de un óxido. Luego, Naves¹⁰⁹ determinó que la fórmula correcta era $C_{15}H_{22}O$ y observó que al hidrogenar se obtenía un producto líquido de fórmula $C_{15}H_{28}O$, que pensó se trataba de un alcohol saturado formado a partir de un éter anular, razón por la cual consideró a germacrol como un éter sesquiterpénico bicíclico con dos dobles enlaces. Posteriormente Treibs¹¹⁰, basándose en una serie de experimentos con germacrol, le asignó el esqueleto de guaiano **II**.



Más adelante Ognjanov y colaboradores¹¹¹, observaron en los espectro infrarrojo y ultravioleta de germacrol absorciones características de un grupo cetona α,β -insaturado. Tras una serie de estudios confirmaron que germacrol era en realidad una cetona y propusieron la estructura **III**, así como también el cambio de nombre a “germacrona” para evitar

¹⁰⁷ Rovesti P. *Notiziario Chimico-Industriale*, **1927**, 2, 438-439.

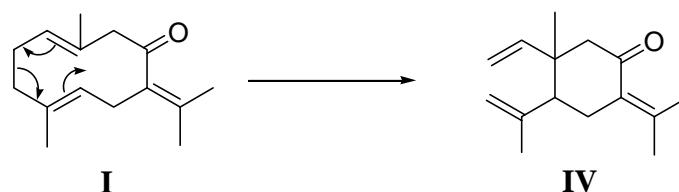
¹⁰⁸ Wienhaus, H.; Scholz, H. *Ber. Schimmel & Co., Akt. Ges.* **1929**, 269-282.

¹⁰⁹ Naves, Y. R. *Perfumery Essential Oil Record*, **1949**, 40, 161-162, 165.

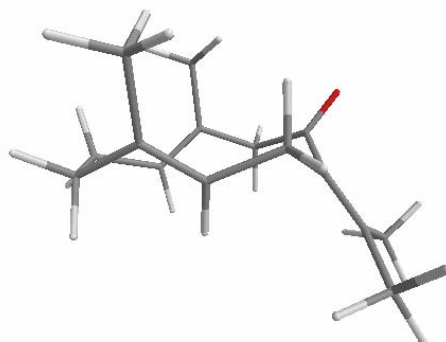
¹¹⁰ Treibs, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 576, 116-124.

¹¹¹ a) Ognjanov, I.; Ivanov, D.; Herout, V.; Horak, M.; Pliva, J.; Sorm, F. *Chemistry and Industry*, **1957**, 820-821. b) Ognjanov, I.; Ivanov, D.; Herout, V.; Horak, M.; Pliva, J.; Sorm, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1958**, 23, 2033-2045. c) Ognjanov, I.; Ivanov, D.; Herout, V.; Horak, M.; Pliva, J.; Sorm, F. *Chem. listy*, **1958**, 52, 1163-1173.

confusiones. Posteriormente, Herout y colaboradores¹¹² en 1959 reasignaron la posición de uno de los dobles enlaces y propusieron la estructura **I** para germacrona, basándose en el mecanismo de su transformación pirolítica en β -elemenona (**IV**) (**Esquema 1**). Dicha estructura luego fue corroborada mediante sus espectros de RMN.¹¹³

Esquema 1

Por otro lado, los **estudios conformacionales** realizados al complejo AgNO_3 -germacrona mediante difracción de Rayos X¹¹⁴ indican que los dos dobles enlaces endocíclicos presentan una disposición cruzada y los metilos en C-4 y C-10 una disposición *syn* (**Figura 1**).

Figura 1

En los años cincuenta se sugirió la posibilidad de que los *trans*-cicloalcanos de tamaño medio pudieran existir como formas enantioméricas estables, aun cuando carecieran de un estereocentro. Rápidamente, Cope corroboró esta teoría al resolver racematos de *trans*-

¹¹²a) Herout, V.; Horak, M.; Schneider, B.; Sorm, F. *Chemistry and Industry*, **1959**, 1089-1090. b) Ognjanov, I.; Herout, V.; Horak, M.; Sorm, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1959**, 24, 2371-2377. c) Ohloff, G., *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 162-163.

¹¹³ Ohloff G, Hoffmann EG. *Zeitschrift fuer Naturforschung*, **1961**, 16, 298-300

¹¹⁴ a) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4, 337-340.

cicloocteno, *cis,trans*-1,5-ciclooctadieno y *trans*-ciclononeno.¹¹⁵ En el caso de germacrona se ha publicado la resolución parcial de su racémico.¹¹⁶ Se obtuvieron muestras recristalizadas con un poder rotatorio apreciable, tanto dextrógiras como levógiras, con lo cual se demuestra la disimetría de la molécula. Además, el autor establece que la actividad óptica de las muestras permanece invariable durante meses a temperatura ambiente, y asegura que el grupo isopropilideno representa una barrera de importancia para la interconversión de los enantiómeros, siendo uno de los factores determinantes de dicha estabilidad óptica.

2.2. FUENTES DE GERMACRONA EN LA NATURALEZA

Germacrona (**I**) es un componente de los aceites esenciales de diferentes plantas que se encuentran ampliamente distribuidas en el mundo (Bulgaria, Bolivia, Vietnam, Alaska, China, Serbia, India, Norteamérica, Nigeria, Formosa, etc.). Entre ellas, varias especies del género *Dracocephalum* (*D. botryoides*, *D. tanguticum*, and *D. aucheri* Boiss),¹¹⁷ *Curcuma* (*C. wenyujin*, *C. kwangsinensis*, *C. aromatica* Salisb, *C. xanthorrhiza* Roxb, *C. heyneana*, *C. aeruginosa*, *C. trichsantha* Gagnep., *C. cochinchinensis* Gagnep., *C. ochrorrhiza*, *C. longa*, *C. mangga* Val. and van Zijp, *C. amada* Roxb., *C. inodora* aff. Blater, *C. zedoaria*, *Curcuma angustifolia* Roxb., and *C. sichuanensis* X. X. Chen),¹¹⁸ *Rhododendron* (*R. edgeworthii*, *R. carolinianum* Rehder; *R. dauricum* L.; *R. hippophaeoides*; *R. glaucophyllum* Rehder, *R.*

¹¹⁵ a) Cope, A. C.; Ganellin, C. R.; Johnson, Jr., H. W.; Van Auken, T. V.; Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3276. b) Cope, A. C.; Hecht, J. K.; Johnson, Jr., H. W.; Keller, H.; Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 761. c) Cope, A. C.; Banholzer, K.; Keller, H.; Pawson, B. A.; Whang, J. J.; Winkler, H. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3644.

¹¹⁶ Hill, R. K.; Fracheboud, M. G.; Sawada, S.; Carlson, R. M.; Yan, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *11*, 945-948.

¹¹⁷ a) Kubrak, M. N.; Nguyen, T. N. T.; Nguyen, M. P. *Biologicheskije i Khimicheskije Nauki*, **1978**, 24-28. b) Zhang, G.; Ling, J.; Cui, Z. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **2007**, *30*, 287-292. c) Ahmadi, L.; Mirza, M. *J. Essent. Oil Res.*, **2001**, *13*, 202-203.

¹¹⁸ a) Kuroyanagi, M.; Ueno, A.; Ujiie, K.; Sato, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 53-59. b) Choudhury, S. N.; Ghosh, A. C.; Saikia, M.; Choudhury, M. *J. Essent. Oil Res.*, **1996**, *8*, 633-638. c) Tian, S.; Liang, W. *Zhongyao Tongbao*, **1985**, *10*, 29-31. d) Yamazaki, M.; Maebayashi, Y.; Iwase, N.; Kaneko, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2075-2078. e) Firman, K.; Kinoshita, T.; Itai, A.; Sankawa, U. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 3887-3891. f) Chen, Y.; Yu, J.; Fang, H. *Zhongcaoyao*, **1983**, *14*, 534-535. g) Zhang, S.; Yu, J.; Chen, Y.; Fang, H.; Chen, J. *Zhongcaoyao*, **1986**, *17*, 6-7. h) Uehara, S.; Yasuda, I.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Yakugaku Zasshi*, **1992**, *112*, 817-823. i) Ky, P. T.; van de Ven, L. J. M.; Leclercq, P. A.; Xuan Dung, N. *J. Essent. Oil Res.*, **1994**, *6*, 213-214. j) Dung, N. X.; Tuyet, N. T. B.; Leclercq, P. A. *J. Essent. Oil Res.*, **1995**, *7*, 657-659. k) Dung, N. X.; Truong, P. X.; Ky, P. T.; Leclercq, P. A. *Chemical Research Communications*, **1996**, *5*, 11-16. l) Sirat, H. M.; Jamil, S.; Rahman, A. A. *J. Essent. Oil Res.*, **1997**, *9*, 351-353. m) Kojima, H.; Yanai, T.; Toyota, A. *Planta Medica*, **1998**, *64*, 380-381. n) Hu, Y.; Du, Q.; Tang, Q. *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Beijing)*, **1997**, *32* (Suppl.), 35-36. o) Wong, K. C.; Chong, T. C.; Chee, S. G. *J. Essent. Oil Res.*, **1999**, *11*, 349-351. p) Srivastava, A. K.; Srivastava, S. K.; Shah, N. C. *J. Essent. Oil Res.*, **2001**, *13*, 63-64. q) Malek, S. N.; Seng, C. K.; Zakaria, Z.; Ali, N. A.; Ibrahim, H.; Jalil, M. N. *J. Essent. Oil Res.*, **2006**, *18*, 281-283. r) Srivastava, A. K.; Srivastava, S. K.; Syamsundar, K. V. *Flavour Fragr. J.*, **2006**, *21*, 423-426. s) Zhou, X.; Li, Z.; Liang, G.; Zhu, J.; Wang, D.; Cai, Z. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2007**, *43*, 440-444.

anthopogonoides Maxim, and *R. adamsi*),¹¹⁹ *Zingiber* (*Z. cassumunar* Roxb., and *Z. zerumbet* (L.) Sm.),¹²⁰ and *Smyrniium* (*S. olusatrum*, *S. creticum*, and *S. perfoliatum*),¹²¹ *Croton flavens* L.,¹²² *Asarum caulescens*,¹²³ *Pogostemon formosanus*,¹²⁴ *Ledum palustre*,¹²⁵ *Artemisia lagopus*,¹²⁶ *Fluorensia oolepis* S. L. Blake,¹²⁷ *Fagara macrophylla*,¹²⁸ *Magnolia grandiflora* L.,¹²⁹ *Hyptis mutabilis* (Rich.) Briq.,¹³⁰ *Commiphora myrrha* (Noes) Engl.,¹³¹ *Acanthogorgia vagae* Aurivillius (II),¹³² *Lallemantia iberica* Fisch. et C. A. Mey,¹³³ *Chloranthus spicatus* (Thunb.) Makino,¹³⁴ *Cyperus articulatus* L.¹³⁵ y *Metrosideros diffusa*.¹³⁶

Además de su amplia distribución, germacrona destaca también por su abundancia en diferentes aceites esenciales (rendimientos superiores al 20% respecto del total del aceite). Así, es el principal componente de los aceites esenciales de *Baccharis latifolia* (42%);¹³⁷ *Ledum groenlandicum* y *Ledum decumbens*, (40 - 47%);¹³⁸ *Geranium macrorrhizum* (52%);^{1,139} *Curcuma harmandii* Gagnep. (24.4%);¹⁴⁰ *Siparuna guianensis* Aubl. (23.2%);¹⁴¹

¹¹⁹ a) Doss, R. P.; Hatheway, W. H.; Hrutfiord, B. F. *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 1637-1640. b) Doss, R. P.; Luthi, R.; Hrutfiord, B. F. *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 2379-2380. c) Lu, Y.; Wang, Y.; Bai, Y. *Huaxue Xuebao*, **1980**, *38*, 140-148. d) Pigulevskii, G. V.; Belova, N. V. *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1964**, *34*, 1345-1348. e) Satar, S. *Pharmazie*, **1985**, *40*, 432.

¹²⁰ a) Bordoloi, A. K.; Sperkova, J.; Leclercq, P. A. *J. Essent. Oil Res.*, **1999**, *11*, 441-445. b) Srivastava, A. K.; Srivastava, S. K.; Shah, N. C. *J. Essent. Oil Res.*, **2000**, *12*, 595-597.

¹²¹ (a) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 3614-3620. b) Ulubelen, A.; Goren, N.; Jakupovic, J. *Phytochemistry*, **1986**, *26*, 312-313. c) Molleken, U.; Sinnwell, V.; Kubeczka, K. H. *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 1079-1083. d) Bertoli, A.; Pistelli, L.; Morelli, I.; Fraternali, D.; Giamperi, L.; Ricci, D. *Flavour Fragr. J.*, **2004**, *19*, 522-525.

¹²² Sylvestre, M.; Pichette, A.; Longtin, A.; Nagau, F.; Legault, J. *J. Ethnopharmacol.*, **2006**, *103*, 99-102.

¹²³ Endo, J.; Nagasawa, M. *Yakugaku Zasshi*, **1974**, *94*, 1574-1579.

¹²⁴ Yeh, P. H. *Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan)*, **1975**, *22*, 237-42.

¹²⁵ Tattje, D. H. E.; Bos, R. *Planta Medica*, **1981**, *41*, 303-307.

¹²⁶ Camina, M. A.; Serykh, E. A.; Berezovskaya, T. P.; Khan, V. A. *Khim. Prir. Soedin.*, **1993**, 303-304.

¹²⁷ Priotti, Z. E.; Zygadlo, J. A.; Ariza-Espinar, L. *J. Essent. Oil Res.*, **1997**, *9*, 345-347.

¹²⁸ Ruberto, G.; Tringali, C. *J. Essent. Oil Res.*, **1998**, *10*, 443-445.

¹²⁹ Garg, S. N.; Kumar, S. *J. Essent. Oil Res.*, **1999**, *11*, 633-634.

¹³⁰ Bailac, P.; Duschatzky, C.; Ponzi, M.; Firpo, N. *J. Essent. Oil Res.*, **1999**, *11*, 217-219.

¹³¹ Marongiu, B.; Piras, A.; Porcedda, S.; Scorciapino, A. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 7939-7943.

¹³² Zhang, W.; Guo, Y-W.; Mollo, E.; Cimino, G. *Zhongguo Tianran Yaowu*, **2005**, *3*, 280-283.

¹³³ Morteza-Semnani, K. *J. Essent. Oil Res.*, **2006**, *18*, 164-165.

¹³⁴ Tesso, H.; Koenig, W. A.; Son, P. T.; Giang, P. M. *Flavour Fragr. J.*, **2006**, *21*, 592-597.

¹³⁵ Olawore, N. O.; Usman, L. A.; Ogunwande, I. A.; Adeleke, K. A. *J. Essent. Oil Res.*, **2006**, *18*, 604-606.

¹³⁶ Weston, R. J. *J. Essent. Oil Res.*, **2001**, *13*, 280-285.

¹³⁷ a) Loayza, I.; Abujder, D.; Aranda, R.; Jakupovic, J.; Collin, G.; Deslauriers, H.; Jean, F. *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 381-389. b) Loayza, I.; Collin, G.; Gagnon, M.; Dellacassa, E. *Rivista Italiana*, **1993**, *4*, 728-736.

¹³⁸ a) Von Schantz, M.; Hiltunen, R. *Scientia Pharmaceutica*, **1971**, *39*, 137-146. b) Belleau, F.; Collin, G. *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 117-121.

¹³⁹ a) Ognyanov, I.; Ivanov, D. *Perfumery and Essential Oil Record*, **1958**, *49*, 617-623. b) Ognyanov, I.; Ivanov, D. *Doklady Bolgarskoi Akademii Nauk*, **1958**, *11*, 379-382. c) Ognyanov, I.; Ivanov, D. *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, **1967**, *2*, 47-62. d) Chalchat, J.; Petrovic, S. D.; Maksimovic, Z. A.; Gorunovic, M. S. *J. Essent. Oil Res.*, **2002**, *14*, 333-335.

¹⁴⁰ Dung, N. X.; Truong, P. X.; Ky, P. T.; Leclercq, P. A. *J. Essent. Oil Res.*, **1997**, *9*, 677-681.

¹⁴¹ a) Zoghbi, M. D. G. B.; Andrade, E. H. A.; Santos, A. S.; Silva, M. H. L.; Maia, J. G. S. *J. Essent. Oil Res.*, **1998**, *10*, 543-546. b) Antonio, T. M.; Waller, G. R.; Mussinan, C. J. *Chemistry & Industry*, **1984**, *14*, 514-515.

Eugenia uniflora L. (32.8%);¹⁴² *Neolitsea dealbata* (approx. 50%);¹⁴³ *Siparuna guianensis* Aublet (29.7%);¹⁴⁴ *Curcuma zedoria* Rosc. (22.6%);¹⁴⁵ *Myrica gale* (46.3%);¹⁴⁶ *Asarum caulescens* (46.6%);¹⁴⁷ *Pogostemon formosanus* Oliv. (36.6%).¹⁴⁸ En estos casos los porcentajes son tan elevados que la misma cristaliza durante la obtención del aceite esencial. En consecuencia, es posible separar germacrona del aceite esencial que la contiene por una simple cristalización, lo cual favorece su empleo a nivel industrial.

I también ha sido aislada de corteza de *Zanthoxylum monophyllum*,¹⁴⁹ y del extracto hexánico de *Kaempferia marginata* Carey.¹⁵⁰

2.3. SÍNTESIS DE GERMACRONA

Solo se ha descrito una síntesis para germacrona.¹⁵¹ En ella se parte del derivado hidroxilado de acetato de geranilo **V**, siendo el paso clave la alquilación intramolecular de un carbanión generado a partir de la cianhidrina protegida **XIII** (**Esquema 2**).

El tratamiento del enolato de acetoacetato de metilo con **V** catalizado por acetato de paladio rindió el cetoéster **VI**, cuyo tratamiento con NaH y posteriormente con clorofosfato de dietilo originó el enolfosfato **VII**. La adición conjugada de dimetilcuprato de litio a **VII** y eliminación del grupo fosfato condujo al hidroxíéster **VIII**, cuya transformación en el cloroéster **IX**, seguida de reducción y posterior oxidación del aldehído formado dio lugar al cloroaldehído **X**. El tratamiento de **X** con cianuro de trimetilsililo en presencia de cantidades catalíticas de KCN rindió la cianhidrina **XI**. Desprotección de **XI** seguida de protección con

¹⁴² a) Maia, J. G. S.; Andrade, E. H. A.; Da Silva, M. H. L.; Zoghbi, M. G. B. *J. Essent. Oil Res.*, **1999**, *11*, 727-729. b) Ogunwande, I. A.; Olawore, N. O.; Ekundayo, O.; Walker, T. M.; Schmidt, J. M.; Setzer, W. N. *International Journal of Aromatherapy*, **2005**, *15*, 147-152. c) Melo, R. M.; Correa, V. F. S.; Amorim, A. C. L.; Miranda, A. L. P.; Rezende, C. M. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2007**, *18*, 179-183.

¹⁴³ Brophy, J. J.; Goldsack, R. J.; Fookes, C. J. R.; Forster, P. I. *J. Essent. Oil Res.*, **2002**, *14*, 191-195.

¹⁴⁴ Andrade, E. H. A.; Zoghbi, M. G. B.; Machado, L. B. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, **2004**, *6*, 62-64.

¹⁴⁵ a) Le, Q. B.; Truong, T. T.; Tran, D. T.; Nguyen, X. D. *Tap Chi Duoc Hoc*, **2004**, *44*, 9-11. b) Purkayastha, J.; Nath, S. C.; Klinkby, N. *J. Essent. Oil Res.*, **2006**, *18*, 154-155.

¹⁴⁶ a) Tattje, D. H. E.; Bos, R. *Pharmaceutisch Weekblad*, **1974**, *109*, 1189-1195. b) Carlton, R. R.; Waterman, P. G.; Gray, A. I. *Chemoecology*, **1992**, *3*, 45-54. c) Sylvestre, M.; Legault, J.; Lavoie, S.; Pichette, A. *J. Essent. Oil Res.*, **2006**, *18*, 38-41.

¹⁴⁷ Zhu, S.; Yang, Y.; Yu, H.; Ying, Y.; Long, D.; Zou, G. *Journal of Natural Sciences*, **2006**, *11*, 699-703.

¹⁴⁸ Yeh, P-H. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **1975**, *22*, 237-242.

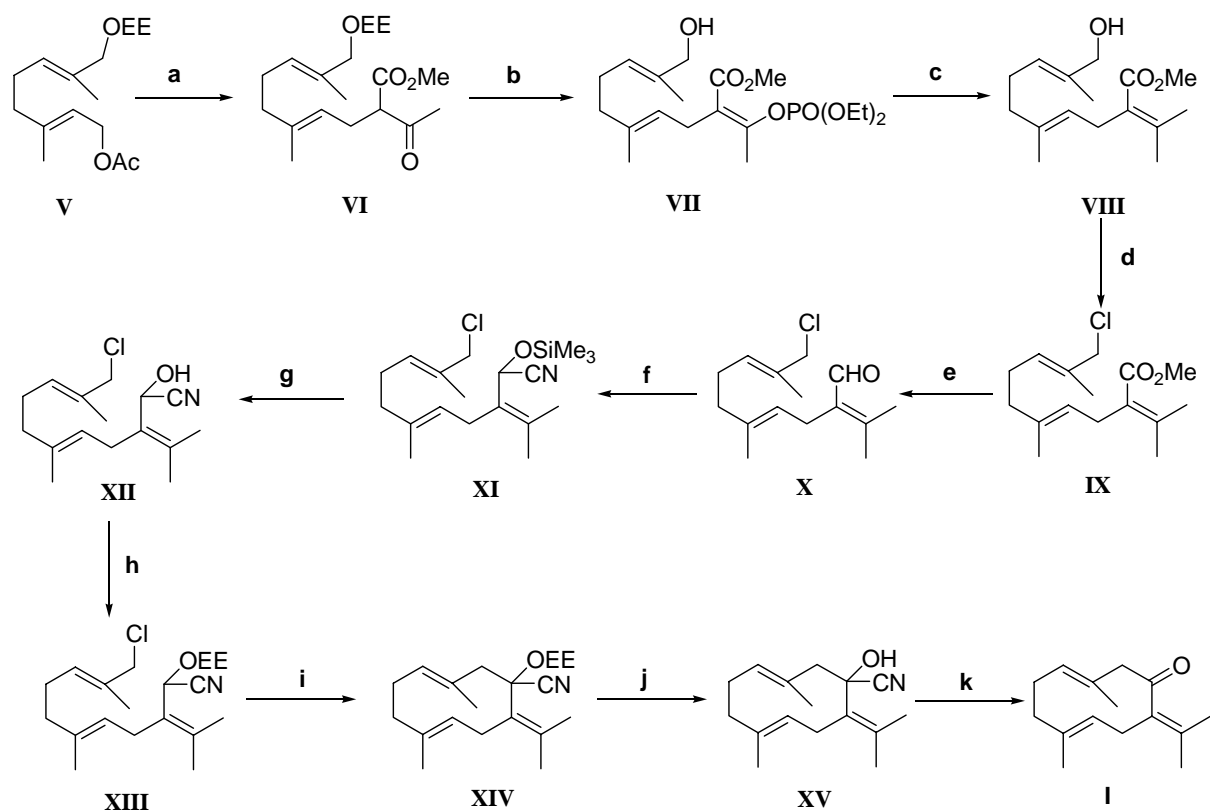
¹⁴⁹ De Garcia, L. A.; Calle, J.; Reguero, M. T.; Joseph-Nathan, P. *Fitoterapia*, **1989**, *60*, 447-450.

¹⁵⁰ Yu, J.; Yu, D.; Sun, L.; Zhang, S.; Zheng, C.; Chen, Y. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, **2001**, *10*, 61-64.

¹⁵¹ Takahashi, T.; Kitamura, K.; Nemoto, H.; Tsuji, J.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3489-3492.

etilviniléter originó la clorocianhidrina **XIII**. Ciclación de **XIII**, seguida de desprotección del grupo hidroxilo y posterior tratamiento con NaOH al 2% condujo a germacrona (**I**).

Esquema 2.



a: Pd (AcO)₂, PPh₃, CH₃COCH⁽⁻⁾COOCH₃, THF refl., 5 h. **b:** NaH, ClP(OEt)₂, éter anh., 0°C. **c:** Me₂Cu Li, éter anh., -10°C. **d:** PPh₃, CCl₄, refl. 12 h. **e:** 1. *i*-Bu₂AlH, THF, -40°C. 2. MnO₂, hexano, t.a. **f:** (CH₃)₃SiCN, KCN, 18-corona-6, 0°C, 1h. **g:** (CH₃)₃PhN⁺F⁻, THF, H₂O, 0°C. **h:** EtOCH=CH₂. **i:** Na N(SiMe₃)₂, THF, 56°C. **j:** TsOH, MeOH, 0°C, 1h. **k:** NaOH 2%, éter, 20 min.

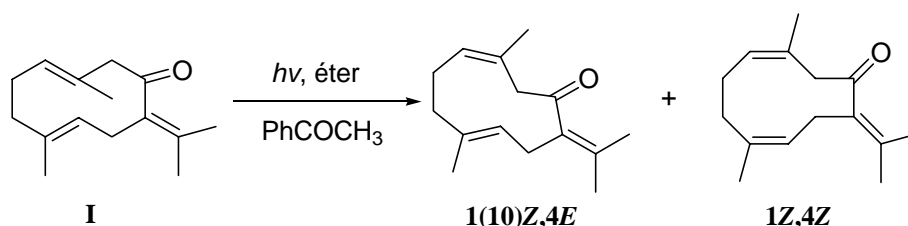
2.4. REACTIVIDAD DE GERMACRONA

Germacrona presenta en su estructura un sistema de *E,E*-ciclodeca-1(10),4-dieno junto con una función cetónica α,β -insaturada, lo cual hace que pueda reaccionar de forma muy variada. A continuación se exponen las principales reacciones efectuadas sobre **I**.

2.4.1. REACCIONES DE ISOMERIZACIÓN

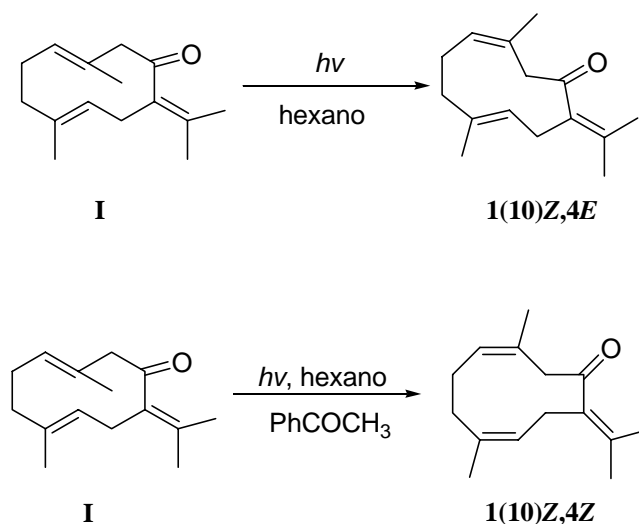
La isomerización fotoquímica de germacrona realizada por Takeda en presencia de acetofenona originó una mezcla de 1(10)*Z*,4*E*-germacrona (27%) y 1(10)*Z*,4*Z*-germacrona (48%)¹⁵² (**Esquema 3**).

Esquema 3



Posteriormente Reijnders y Buck logran la isomerización fotoquímica regioespecífica para obtener 1(10)*Z*,4*E*-germacrona o *Z*,*Z*-germacrona como productos únicos regulando las condiciones de irradiación¹⁵³ (**Esquema 4**).

Esquema 4



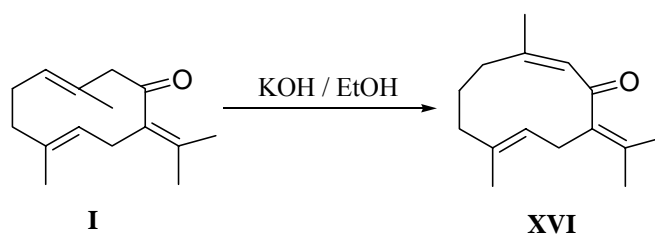
¹⁵² a) Minato, H.; Takeda, K.; Horibe, I. *Chem. Commun.*, **1971**, 2, 87-89. b) Takeda, K.; Horibe, I.; Minato, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 2212-2220.

¹⁵³ Reijnders, P. J. M.; Buck, H. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, 97, 263-264.

Sin embargo, no se ha logrado obtener el 1(10)*E*,4*Z*-isómero de germacrona fotoquímicamente.

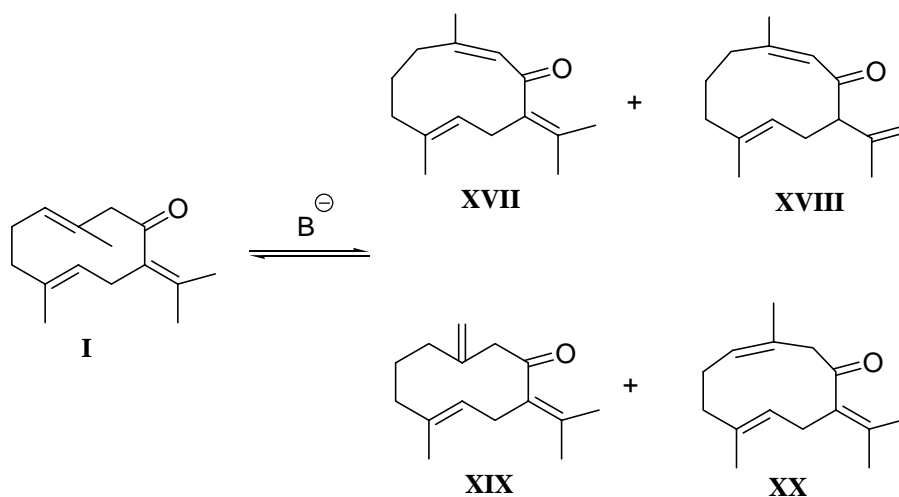
En 1969 Schefer¹⁵⁴ indicó la isomerización de germacrona catalizada por bases formándose isogermacrona (**XVI**) (**Esquema 5**).

Esquema 5



Posteriormente Bozhkova¹⁵⁵ estudió el efecto de distintos sistemas base/disolvente en la isomerización de germacrona. Se obtuvieron mezclas de 4 productos (**XVII** - **XX**) en diferentes proporciones, observándose importantes variaciones con los cambios en las condiciones de reacción (**Esquema 6**, **Tabla 1**).

Esquema 6



¹⁵⁴ Scheffer, J. R.; Boire, B. A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 45, 4005-4008.

¹⁵⁵ Bozhkova, N. V.; Orahovats, A. S. *Bulgarian Chem. Commun.*, **1995**, 28, 358-365.

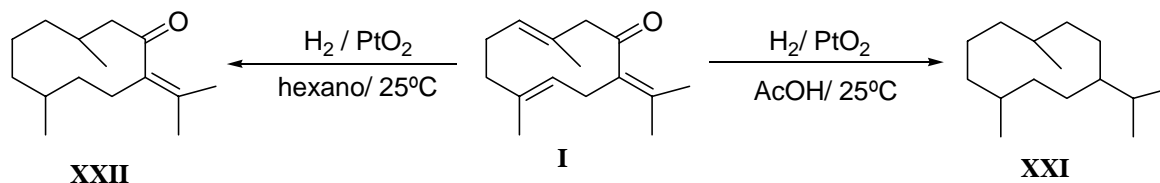
Tabla 1. Isomerización de *E,E*-germacrona catalizada por bases.

Base / disolvente (1:2) (5x10 ⁻² M)	Compuesto (%)				
	I	XVII	XVIII	XIX	XX
EtONa/EtOH ¹	8	86	4	1	1
<i>t</i> -BuOK/ <i>ter</i> -BuOH ¹	5	85	2	1	1
<i>t</i> -BuOK/DMSO ¹	2	29	3	15	45
<i>t</i> -BuOK/DMSO ²	8	37	4	42	3
<i>t</i> -BuOK/THF ³	6	43	3	-	43
<i>t</i> -BuONa/THF ³	12	61	8	-	18
<i>t</i> -BuOLi/THF ³	100	-	-	-	-
LDA/THF ³	100	-	-	-	-

¹ en el equilibrio; ² a los 15 min. de reacción, el equilibrio se alcanza después de varias horas; ³ condiciones de no equilibrio, la mezcla de reacción no se modifica con el tiempo.

2.4.2. REACCIONES DE REDUCCIÓN

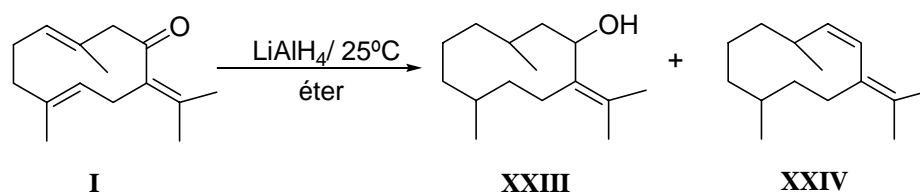
La hidrogenación catalítica de germacrona en AcOH y en presencia de PtO₂ a temperatura ambiente condujo a germacrano (XXI), pero cuando la hidrogenación se efectuó en ausencia de ácido bajo las anteriores condiciones rindió la cetona α,β -insaturada (XXII) (Esquema 7).¹⁵⁶

Esquema 7

La reducción de germacrona con LiAlH₄ en éter a temperatura ambiente originó la mezcla de XXIII y XXIV (Esquema 8).⁵⁰

¹⁵⁶ Talman, E.; Verwiell, P. E. J.; Ritter, F. J.; Persoons, J. *Israel J. Chem.*, **1978**, *17*, 227-235.

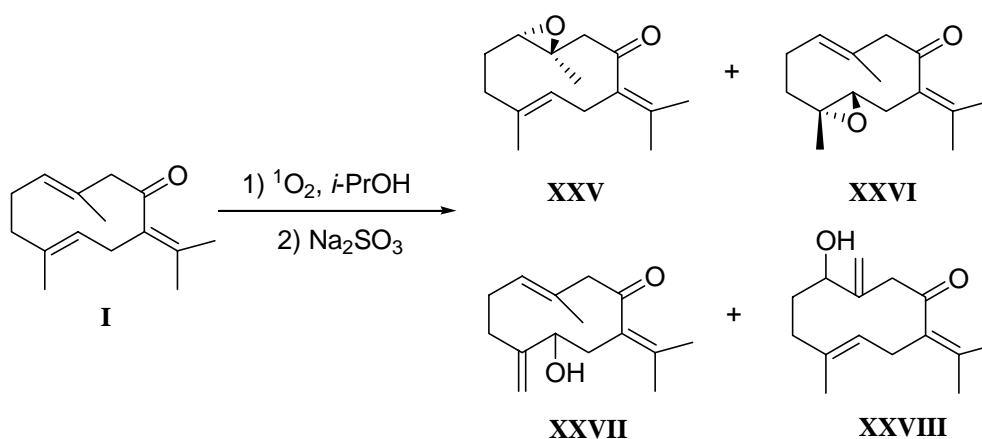
Esquema 8



2.4.3. REACCIONES DE OXIDACIÓN Y BIOTRANSFORMACIONES

Fotooxidación de germacrona y posterior reducción con sulfito de sodio,¹⁵⁷ originó la mezcla de epóxidos **XXV** y **XXVI**, y de alcoholes alílicos **XXVII** y **XXVIII** (Esquema 9).

Esquema 9

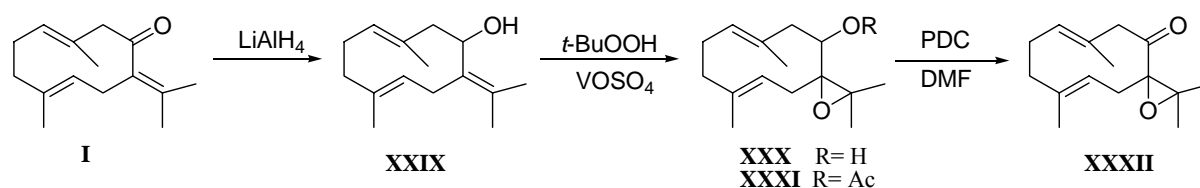


7,11-epoxigermacrona (**XXXII**) se obtuvo por reducción con LiAlH_4 seguida de epoxidación de Sharpless y posterior oxidación con PDC-DMF (Esquema 10).¹⁵⁸ El rendimiento global de la transformación fue del 92%.

¹⁵⁷ Horinaka, A.; Nakashima, R.; Yoshikawa, M.; Matsuura, T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1975**, *48*, 2095-2098.

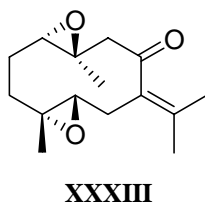
¹⁵⁸ Enev, V.; Tsankova, E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1829-1832.

Esquema 10



Germacrona, y los germacranos en general, han sido propuestos como intermedios claves en la biosíntesis de numerosos sesquiterpenos¹⁵⁹. En la naturaleza, la transformación del esqueleto de germacreno en otro sesquiterpeno se inicia con la epoxidación de un doble enlace y posterior apertura del epóxido resultante seguida de una ciclación transanular.

El interés en la estereoselectividad del proceso de epoxidación biológica de germacranos impulsó estudios de epoxidación enzimática de germacrona y otros germacranos naturales, empleando enzimas de origen fúngico. La epoxidación de germacrona (**I**) por *Cunninghamella blakesleeana* involucró un ataque estereoespecífico formándose tres epóxidos ópticamente activos: el 1,10-monoepóxido **XXV**, el 4,5-monoepóxido **XXVI**; y el 1,10:4,5-diepóxido **XXXIII**.¹⁶⁰



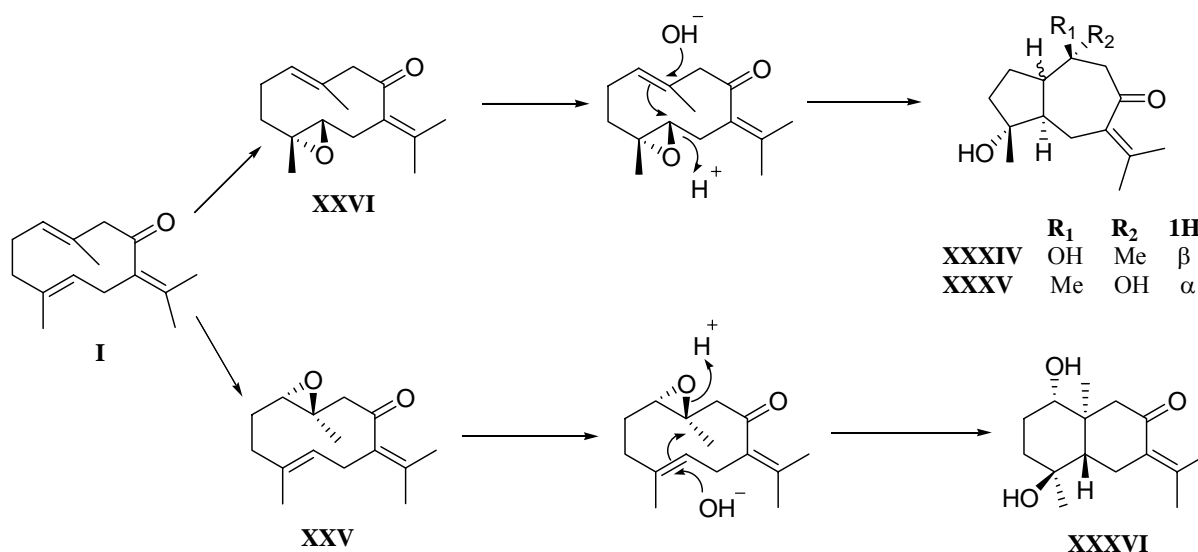
La biotransformación de germacrona empleando cultivos celulares de *Curcuma zeodaria* dio como resultado principalmente productos del tipo guaianos, demostrándose que el (4*R*, 5*R*)-epóxido **XXVI** de germacrona fue el intermedio clave. También se aisló un producto de tipo eudesmano, el cual se formó por transformación de germacrona a través del intermedio (1*S*,10*S*)-epóxido de germacrona **XXV**. El mecanismo propuesto por los autores para la formación de los sesquiterpenos del tipo guaiano y eudesmano a partir de germacrona por medio de epóxidos intermedios se muestra en el **Esquema 11**.¹⁶¹

¹⁵⁹ Hendrickson, J. B.; *Tetrahedron*, **1959**, 7, 82-89.

¹⁶⁰ a) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4, 337-340.

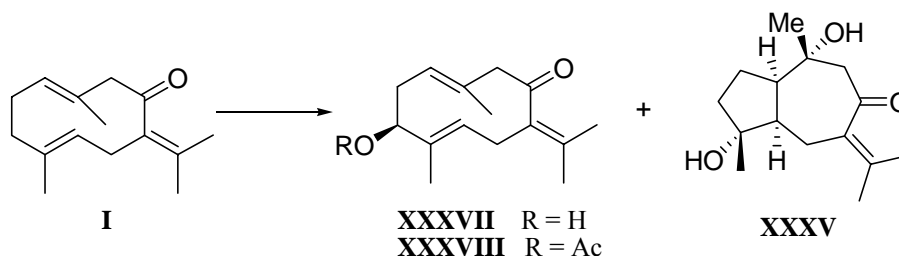
¹⁶¹ Sakui, N.; Kuroyanagi, M.; Ishitobi, Y.; Sato, M.; Ueno, A. *Phytochemistry*, **1992**, 31, 143-147.

Esquema 11



La biotransformación de **I** por *Aspergillus niger* dio lugar al guaiano **XXXV** y a los alcoholes alílicos **XXXVII** y **XXXVIII** (Esquema 12).¹⁶²

Esquema 12

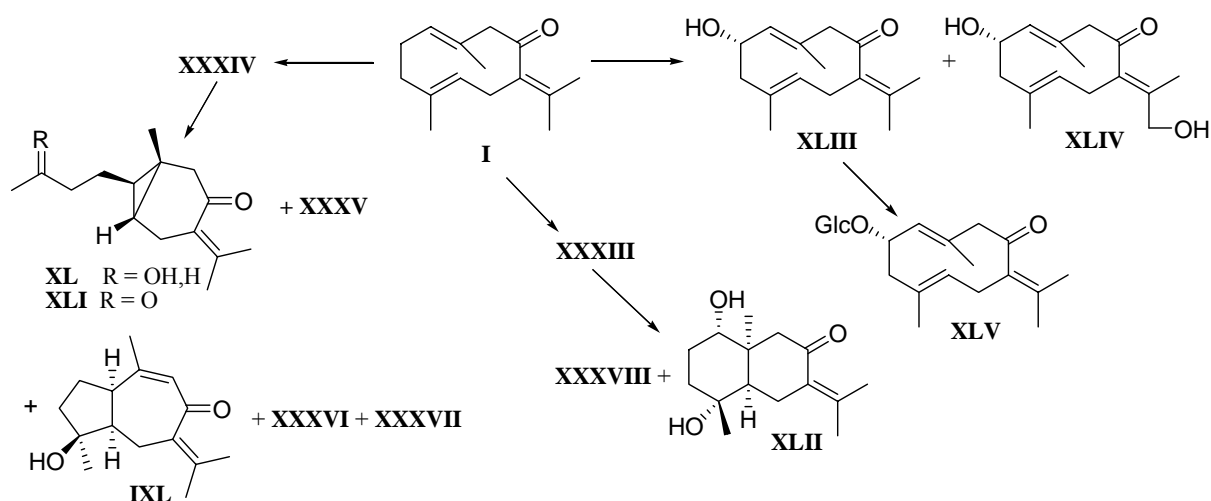


También se ha estudiado la transformación de **I** por cultivos celulares de *Lonicera japonica*, *Bupleurum falcatum*, *Polygonum tinctorium* y *Solidago altísima*,¹⁶³ en las que se obtuvieron diferentes tipos de sesquiterpenos, como ser guaianos (**XXXIV**, **XXXV**, **IXL**), eudesmanos (**XXXVI**, **XLII**) y seco-guaianos (**XL**, **XLI**) (Esquema 13).

¹⁶² Asakawa, Y.; Takahashi, H.; Toyota, M. *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3993-3997.

¹⁶³ Sakamoto, S.; Tsuchiya, N.; Kuroyanagi, M.; Ueno, A. *Phytochemistry*, **1994**, 35, 1215-1219.

Esquema 13



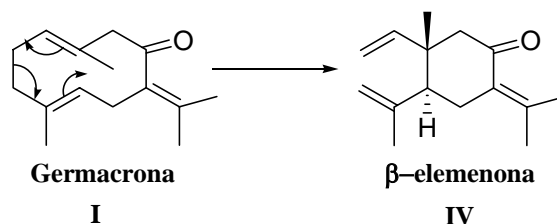
Los compuestos **XXXVII** y **XXXVIII** se han aislado a partir de los cultivos celulares de los cuatro tipos de plantas, los compuestos **XXXIV**, **XXXV** y **XL** a partir de cultivos celulares de *P. tinctorium* y *S. altissima*, los compuestos **XXXVI** y **IXL** de cultivos celulares de *B. falcatum*; **XLI**, **XLII** y **XLV** de cultivos celulares de *S. altissima*, el producto **XXXIII** de cultivos celulares de *P. tinctorium*, y los productos **XLIII** y **XLIV** a partir de cultivos celulares de *L. japonica*.

2.4.4. REACCIONES SIGMATRÓPICAS. REORDENAMIENTO DE COPE

El reordenamiento de Cope es un reordenamiento sigmatrópico [3,3] donde un derivado 1,5-diénico se transforma en otro derivado 1,5-diénico isómero. Este tipo de reordenamiento es una de las reacciones más características del sistema de *E,E*-1(10),4-ciclododecadieno. La primera transformación de este tipo fue observada en germacrona y llevó a la formación de β -elemenona,¹⁶⁴ siendo característica la estereoespecificidad del curso de la reacción (**Esquema 14**).

¹⁶⁴ a) Herout, V.; Horak, M.; Schneider, B.; Sorm, F. *Chemistry and Industry*, **1959**, 1089-1090. b) Talman, E.; Verwiel, P. E. J.; Ritter, F. J.; Persoons, J. *Israel J. Chem.*, **1978**, 17, 227-235.

Esquema 14



En germacrona este reordenamiento dificulta su cuantificación por Cromatografía de gases, ya que la transformación a β -elemenona se produce tanto en el inyector (donde la temperatura supera los 250°C) como en el interior de la columna. Estudios realizados al respecto demuestran que cantidades importantes de germacrona sufren dicha transformación a las condiciones que usualmente se emplean para el análisis, y proponen un modelo matemático para estimar el grado de conversión de **I** en **IV** durante el análisis¹⁶⁵.

La facilidad con que se produce la conversión de compuestos de la serie germacranos a compuestos de la serie elemanos indica que éstos últimos, que presentan un ordenamiento en las unidades de isopreno irregular y contradictorio, se originan a partir de compuestos de tipo germacrano.

Para que tengan lugar tanto las ciclaciones como el reordenamiento de Cope en sistemas anulares de tamaño medio, se requiere de una geometría específica en relación a la ubicación de los dobles enlaces y al sistema involucrado en la reacción. Para el caso de los germacrenos, la geometría de los dos dobles enlaces endocíclicos del sistema 1,4-ciclodecadieno es de gran importancia. Los valores de absorbancia máxima en los espectros ultravioleta de éstos compuestos sugieren que efectivamente existe una interacción transanular de los dobles enlaces, hecho que fue confirmado al determinarse la geometría exacta de estos sistemas usando Rayos X¹⁶⁶.

2.4.5. REACCIONES DE CICLACIÓN

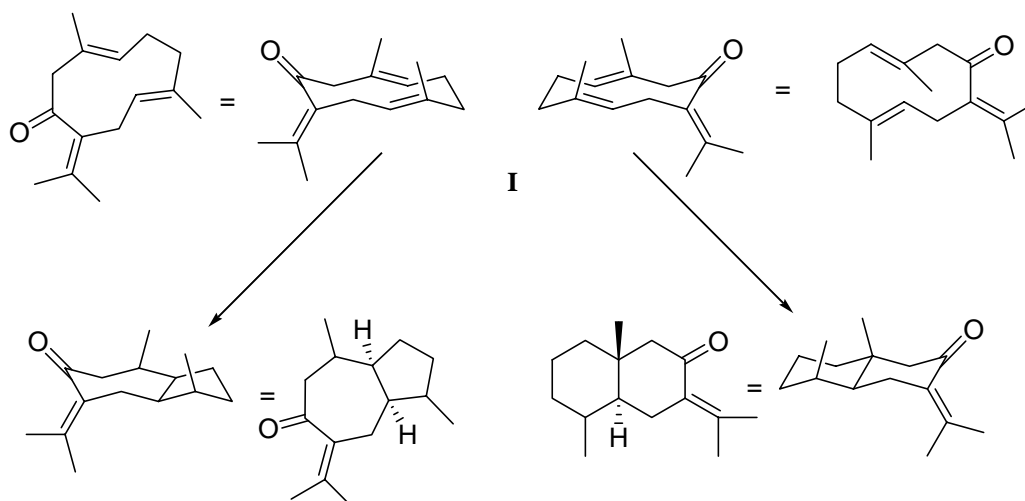
En la naturaleza los sesquiterpenos de tipo eudesmano y guaiano se forman a partir de germacrenos por ataque ácido a los dobles enlaces, a la vez que se produce ciclación

¹⁶⁵ Reichardt, P. B., Anderson, B. J., Clausen, T. P., Claron Hoskins, L. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 1174-1177.

¹⁶⁶ Sorm, F. *J. Agr. Food Chem.*, **1971**, 19, 1081-1087.

transanular.¹⁶⁷ En estos casos se observa que biogénicamente el ataque de ácidos al doble enlace 1,10 forma eudesmanos mientras que si el ataque se produce en el enlace 4,5 se originan compuestos del tipo guaiano. Si la ciclación inducida por ácidos se lleva a cabo químicamente *in vitro*, se forman únicamente derivados de eudesmanos a consecuencia de una preferencia de los ácidos por atacar al doble enlace 1,10¹⁶⁸. Para explicar esto, Sutherland propuso que la formación del enlace C-C transanular y la del enlace C-X (siendo X el nucleófilo) se produce simultáneamente. Como consecuencia, la estereoquímica de los productos de ciclación va a depender de la conformación del material de partida. Como se sabe que la conformación más estable de germacrona, sus monoepóxidos y los *E,E*-ciclodeca-1(10),4-dienos en general es la que se muestra en la **Figura 1** (dobles enlaces endocíclicos cruzados entre sí y ambos grupos metilos hacia arriba), al producirse la ciclación transanular se forman *trans*-eudesmanos o *cis*-guaianos (**Esquema 15**).¹⁶⁹

Esquema 15



La ciclación oxidativa de germacrona con tetracetato de plomo en diferentes condiciones forma mezclas de productos entre los que predominan los *cis*-guaiano derivados (**Esquema 16**).¹⁷⁰ Tsankova et al. proponen un mecanismo de ciclación iónico.

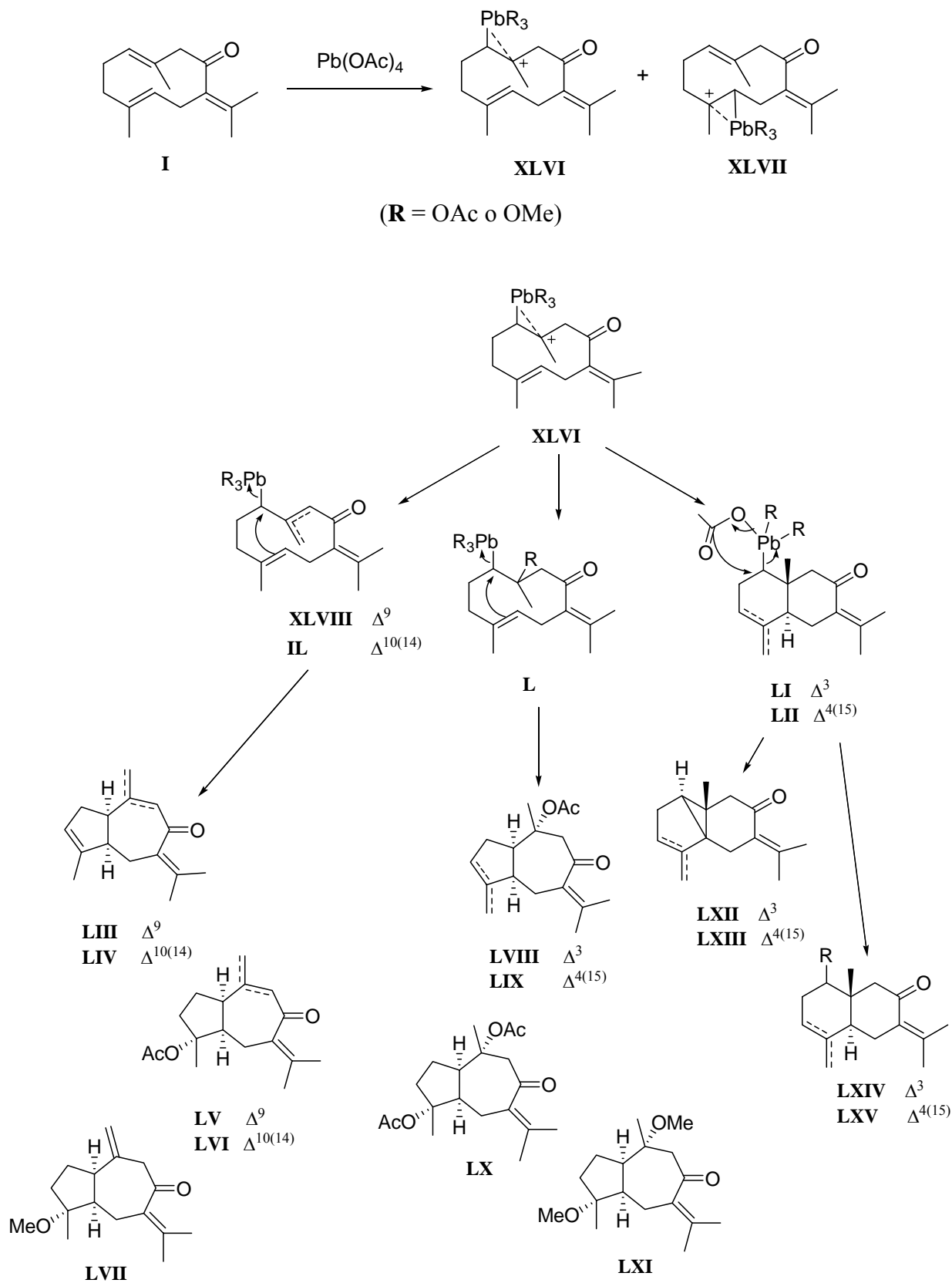
¹⁶⁷ a) Brown, E. D.; Sutherland, J. K. *Chem. Commun.*, **1968**, 17, 1060-1061. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18.

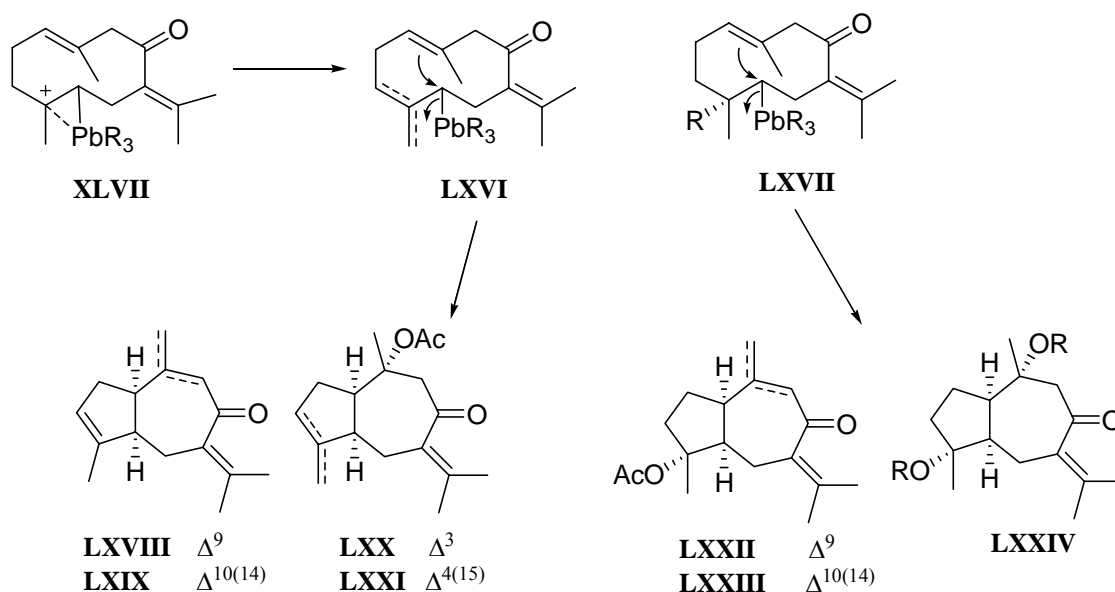
¹⁶⁸ a) Brown, E. D.; Solomon, M. D.; Sutherland, J. K.; Torre, A. *Chem. Commun.*, **1967**, 3, 111-112. b) Sutherland, J. K. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1651-1660. c) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18.

¹⁶⁹ Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18.

¹⁷⁰ a) Tsankova, E.; Enev, V. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4425-4432. b) Tsankova E. *Izvestiya po Khimiya*, **1988**, 21, 120-127.

Esquema 16



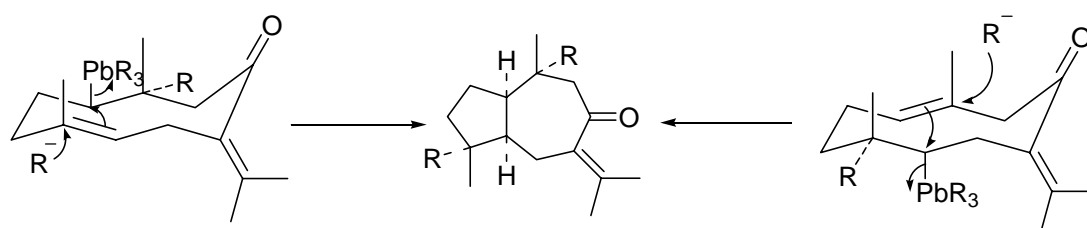


Después del ataque electrofílico Markovnikov inicial a uno de los dobles enlaces endocíclicos de germacrona se produce una eliminación de protón o adición de nucleófilos. En el primer caso se forman los intermedios organoplúmbicos alílicos **XLVII**, **IL** y **LXVI** y en el último, los correspondientes acetoxi- o metoxi- intermedios **L** y **LXVII**. Cuando el nucleófilo es el otro doble enlace endocíclico se produce la ciclación hacia los eudesmanos intermedios **LI** y **LII**, que por posterior eliminación concertada del Pb llevan a los acetoxiderivados **LXIV** y **LXV**.

En una segunda etapa los compuestos organoplúmbicos formados, debido a su inestabilidad se descomponen con participación del doble enlace endocíclico para formar así el enlace C1-C5 y originar el *cis*-guaiano derivado correspondiente.

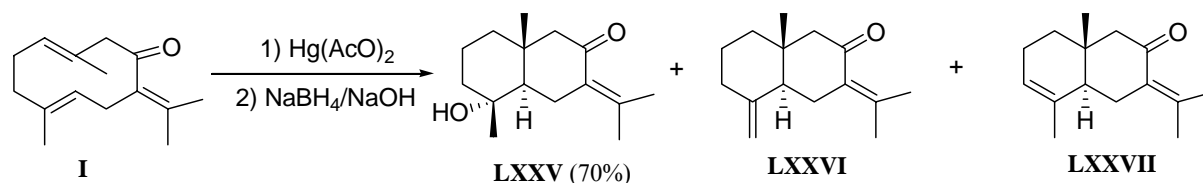
La estereoquímica de los *cis*-guaianos derivados formados sugiere que la conformación de los intermedios reactivos **XLVIII**, **IL**, **L**, **LXVI** y **LXVII** es aquella que tiene los grupos metilos *syn* (**Esquema 17**).

Esquema 17



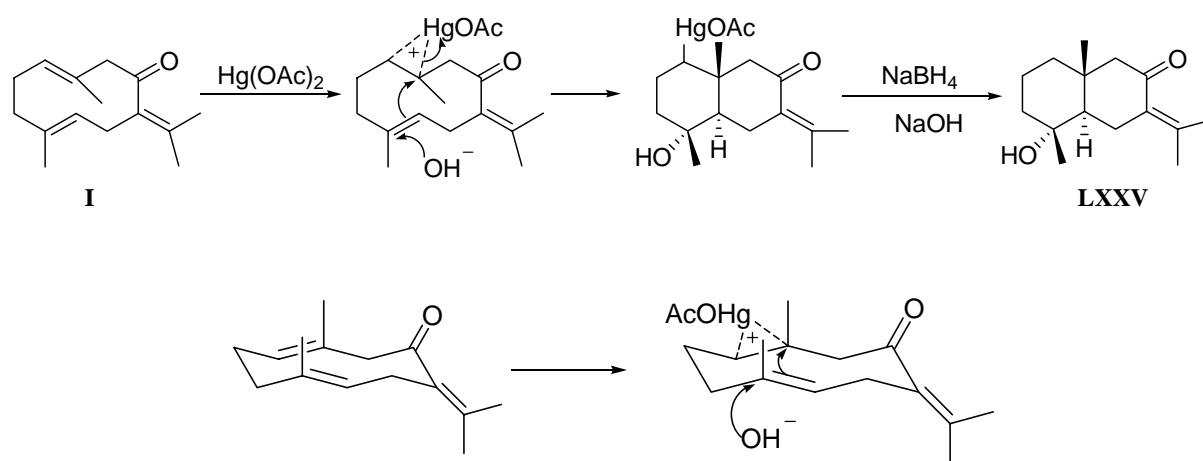
La ciclación transanular de germacrona via oximercuriación-demercuriación, en cambio, forma principalmente productos del tipo *trans*-eudesmanos (**Esquema 18**).¹⁷¹

Esquema 18



Estos resultados eran los esperados, sobre las bases del mecanismo propuesto por Sutherland¹⁷² (**Esquema 19**).

Esquema 19



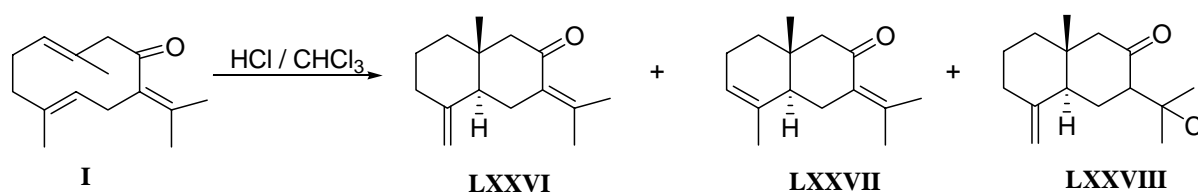
El ataque del acetato mercúrico se produce preferentemente al doble enlace 1,10 originándose un catión mercurinio. La apertura Markovnikov de éste catión y la formación de los enlaces C-C transanular y C-nucleófilo se realiza mediante un proceso concertado. La formación exclusiva de *trans*-decalinas indica que la ciclación es estereoselectiva y tiene lugar vía el conformero más estable de germacrona (**Figura 1**).

¹⁷¹ Tsankova, E.; Ognyanov, I.; Norin, T. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 669-671.

¹⁷² a) Brown, E. D.; Sam, T. W.; Sutherland, J. K.; Torre, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1975**, 2326-2332. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 6-18. c) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4, 337-340.

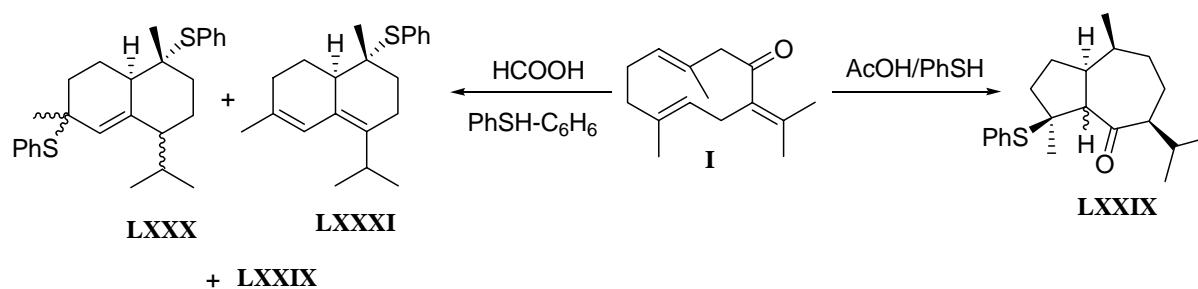
Pruebas iniciales con cloruro de tionilo (SOCl_2) mostraron la formación en un 85% del *trans*-eudesmeno **LXXVI**. Estudios posteriores con HCl rindieron una mezcla de los eudesmenos **LXXVI** y **LXXVII** (**Esquema 20**), indicando que la ciclación intramolecular no fue inducida por el SOCl_2 , una base de Lewis débil, sino por el ácido clorhídrico formado por la reacción del SOCl_2 con la humedad del disolvente empleado en la reacción¹⁷³.

Esquema 20



La ciclación de **I** con AcOH en PhSH dió lugar al guaiano **LXXIX**. Cuando se cambió el ácido acético por ácido fórmico se obtuvieron junto con **LXXIX** los eudesmanos **LXXX** y **LXXXI**, siendo **LXXX** una mezcla de dos diastereoisómeros (**Esquema 21**).¹⁷⁴

Esquema 21



2.5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Curcuma zeodaria es una especie asiática empleada en medicina popular para afecciones estomacales. El extracto de rizomas de *Curcuma zeodaria* mostró una pronunciada capacidad para prolongar el sueño inducido por hexobarbital, lo cual sugería la presencia de

¹⁷³ Tsankova, E.; Ognyanov, I.; Orakhovats, A. *Chemistry & Industry*, **1980**, 2, 87-88.

¹⁷⁴ Iguchi, M.; Niwa, M.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1687-1690.

inhibidores del metabolismo hepático. Cuando se investigaron los principios activos responsables de tal actividad se observó que con una dosis única de germacrona (100-200 mg/kg) se prolonga significativamente la hipnosis inducida por hexobarbital en ratones, además de inhibir el metabolismo hepático de drogas por interacción con el citocromo P450. También provocó sueño a dosis subhipnóticas de hexobarbital, lo cual sugiere que germacrona posee propiedades depresoras del Sistema Nervioso Central¹⁷⁵. Otro ensayo que se encuentra bajo patente confirma dicha actividad depresora al establecer la capacidad de germacrona para inhibir la hiperkinesia provocada por metanfetamina en ratones a dosis de 3mg/kg.¹⁷⁶ También se le han atribuido efectos moduladores sobre el Sistema Nervioso Autónomo.¹⁷⁷

Curcuma xanthorrhiza se utiliza en medicina popular en Indonesia como analgésico, colagogo, etc., lo que impulsó el estudio de la actividad antiinflamatoria de los extractos de esta especie. Los resultados obtenidos de distintos ensayos sugieren que la actividad antiinflamatoria de *C. xanthorrhiza* se debe a su contenido en germacrona.¹⁷⁸ Posteriormente se ha descrito que germacrona es también responsable de las propiedades antipiréticas de ésta planta, junto con los siguientes efectos: prolongación del sueño inducido por pentobarbital, supresión de la actividad motora espontánea e inhibición de la úlcera inducida por estrés.¹⁷⁹

Se ha indicado además que germacrona presenta actividad antimicrobiana contra ciertas bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y *Candida albicans*,¹⁸⁰ y que la actividad antifúngica del aceite esencial de *Myrica gale* se debe fundamentalmente a su contenido en germacrona.¹⁸¹ Los aceites esenciales de *Asarum caulescens* con un alto porcentaje de germacrona muestran una actividad antibacteriana de amplio espectro (MIC 0.16-2.5 g/L).¹⁸²

Se ha patentado el uso de germacrona para el tratamiento de la hepatitis causada por endotoxinas.¹⁸³

La fracción volátil del extracto de hojas de *Rhododendron edgeworthii* posee actividad repelente hacia el insecto *Sciopithes obscurus* Horn., una especie endémica en la

¹⁷⁵ Shin, K. H.; Kim, O. N.; Woo, W. S. *Arch. Pharm. Res.*, **1989**, *12*, 196-200.

¹⁷⁶ Yamazaki, M.; Maebayashi, Y.; Iwase, N.; Kaneko, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1989**, 8 p.

¹⁷⁷ Kagawa, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2005**, 7p.

¹⁷⁸ Ozaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 1045-1048.

¹⁷⁹ Yamazaki, M.; Maebayashi, Y.; Iwase, N.; Kaneko, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2075-2078.

¹⁸⁰ Phan, M.; Van, N.; Phan, T. *Tap Chi Hoa Hoc*, **2000**, *38*, 91-94.

¹⁸¹ Carlton, R. R.; Waterman, P. G.; Gray, A. I. *Chemoecology*, **1992**, *3*, 45-54.

¹⁸² Zhu, S.; Yang, Y.; Yu, H.; Ying, Y.; Long, D.; Zou, G. *Wuhan University Journal of Natural Sciences*, **2006**, *11*, 699-703.

¹⁸³ Yamahara, J. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1999**, 4 p.

costa pacífica de Norteamérica y principal plaga para otras especies de *Rhododendron* en la región. Ensayos realizados con distintas fracciones de dicho extracto, una de las cuales estaba constituida exclusivamente por germacrona purificada (57 µg), sugieren que tanto germacrona como la combinación de otros componentes menos volátiles del extracto presentan dicha actividad.¹⁸⁴

Estudios del aceite esencial de frutos de *Eugenia uniflora* L., cuyo principal componente es germacrona (27.5%), mostraron una potente actividad citotóxica frente a células tumorales humanas de próstata, hígado y mamas a concentraciones de 100, 250 y 250 µg/ml respectivamente; y antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* (MIC 39 µg/ml).¹⁸⁵

Los aceites esenciales de diferentes especies de *Rhododendron* han mostrado utilidad en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio. Así, el aceite esencial de *Rhododendron tsinghaiense* Ching., entre cuyos componentes se encuentra germacrona, se ha usado para el tratamiento de bronquitis,^{186a} mientras que las propiedades antitusivas que muestra el aceite esencial de *Rhododendron anthopogonoides* Maxim. se debe a su contenido en germacrona, junto con limoneno y bencilacetona.^{161b}

Ledum groenlandicum contiene una alta concentración de germacrona en sus hojas y ha mostrado una potente actividad antialimentaria en una especie de liebre (*Lepus americanus*), por lo que **I** actúa como una defensa química de la planta frente a estos herbívoros.¹⁸⁷

También se han descrito para germacrona efectos coleréticos y hepatoprotectores en ratones.¹⁸⁸

Otra actividad descrita para germacrona es su actividad vasodilatadora debida a su capacidad bloqueante de los canales de calcio a dosis de 100 µM.¹⁸⁹

Con el fin de reducir los efectos perjudiciales del tabaco sobre el sistema respiratorio de fumadores existe un aditivo para filtros de cigarrillo que se extrae de plantas de las familias *Compositae* y *Cuculidae* en el cual el principio activo responsable del alivio de

¹⁸⁴ Doss, R. P.; Luthi, R.; Hrutfiord, B. F. *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 2379-2380.

¹⁸⁵ Ogunwande, I. A.; Olawore, N. O.; Ekundayo, O.; Walker, T. M.; Schmidt, J. M.; Setzer, W. N. *International Journal of Aromatherapy*, **2005**, *15*, 147-152.

¹⁸⁶ a) Lu, Y-C. *Huaxue Xuebao*, **1980**, *38*, 241-249. b) Lu, Y-C.; Wang, Y-L.; Bai, Y-F. *Huaxue Xuebao*, **1980**, *38*, 140-148.

¹⁸⁷ Reichardt, P. B.; Bryant, J. P.; Anderson, B. J.; Phillips, D.; Clausen, T. P.; Meyer, M.; Frisby, K. *Journal of Chemical Ecology*, **1990**, *16*, 1961-1970.

¹⁸⁸ a) Rangelov, A.; Kosev, P.; Malakov, P. *Folia Medica (Plovdiv)*, **1989**, *31*, 34-38. b) Matsuda, H.; Kageura, T.; Morikawa, T.; Toguchida, I.; Ninomiya, K.; Murakami, T.; Yoshikawa, M. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **1999**, *41*, 217-222. c) Morikawa, T.; Matsuda, H.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **2002**, *25*, 627-631.

¹⁸⁹ Matsuda, H.; Morikawa, T.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8443-8453.

las enfermedades del tracto respiratorio es germacrona junto con alcanfor, β -cariofileno, etc.¹⁹⁰

¹⁹⁰ Tan, L-L.; Dai, Y.; Zhu, L-J.; Tang, H.; Zhong, W-Y. *Yancao Keji*, **2005**, 23-27.

3. CICLACIONES RADICALARIAS PROMOVIDAS POR TI(III)

3.1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de ciclación radicalarias constituyen un grupo importante dentro de las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y permiten incluso la obtención de compuestos mono- y policíclicos. Son procesos que muchas veces dan buenos rendimientos, en general con alto grado de regio y estereoselectividad, y en los que puede llegar a controlarse la formación de ciclos de diferentes tamaños.¹⁹¹ Se han empleado para sintetizar numerosos productos naturales, incluyendo terpenoides y esteroides,¹⁹² lignanos y otros heterociclos oxigenados,¹⁹³ y β -lactamas.¹⁹⁴

De los distintos tipos de reacciones de ciclación radicalarias existentes, destacan por su potencial sintético las secuencias en cascada, ya que permiten la formación de varios ciclos en un solo paso.¹⁹⁵ Tales reacciones son de especial interés en la síntesis de terpenoides y esteroides, debido a que mimetizan los sistemas enzimáticos involucrados en la biosíntesis de éstos compuestos.¹⁹⁶ Breslow, Julia y col. fueron los primeros en describir las policiclaciones radicalarias de poliprenos.¹⁹⁷ Desde entonces, se ha indicado su empleo en numerosas síntesis

¹⁹¹ a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*. Pergamon Press, Oxford, **1986**. b) Curran, D. P. *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 4, 779-831. c) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Fiese, B. G. *Stereochemistry of Radical Reactions*. VCH, Weinheim, **1996**. d) Parsons, A. F.. *An Introduction to Free Radical Chemistry*. Blackwell Science, Oxford, **2000**, Chap. 7, p. 139-159. e) *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2.

¹⁹² Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 4.4, p. 350-382.

¹⁹³ Lee, E. *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 4.2, p. 303-333.

¹⁹⁴ Srikrishna, A. *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 3.1, p. 151-187.

¹⁹⁵ a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237-1286; b) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103-13159. c) McCarroll, A. J.; Walton, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2224-2248. d) McCarroll, A. J.; Walton, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3215-3229.

¹⁹⁶ a) Wendt, K. W.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2812-2833. b) De la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 160-181.

¹⁹⁷ a) Breslow, R.; Barret, E.; Mohacsi, E. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 1207-1211. b) Breslow, R.; Groves, J. T.; Olin, S. S. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4717-4719. c) Lallemand, J. Y.; Julia, M.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4461-4464.

destacando la síntesis total de hirsuteno de Curran y Rakiewicz,¹⁹⁸ y el desarrollo de diferentes métodos hacia esqueletos triquinanos.¹⁹⁹

La preparación del radical inicial se puede llevar a cabo por medio de diferentes estrategias, entre ellas:

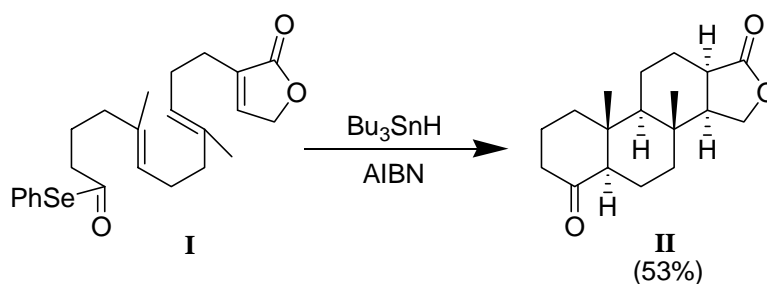
1. Empleo de estannanos.
2. Ciclaciones por medio de catión-radical (o fotoinducidas).
3. Ciclaciones mediadas por metales de transición.

3.1.1. EMPLEO DE ESTANNANOS

Se han utilizado acilselenios para la generación de acil-radicales, utilizando Bu_3SnH como iniciador radicalario. Esta metodología se ha utilizado con éxito en la preparación de policiclos, principalmente por el grupo del Prof. Pattenden.²⁰⁰

Esta metodología se ha empleado para la síntesis de metabolitos marinos del tipo espongianos. Así, el selenoato **I** con Bu_3SnH -AIBN cicla y rinde la cetolactona **II** (**Esquema 1**).

Esquema 1



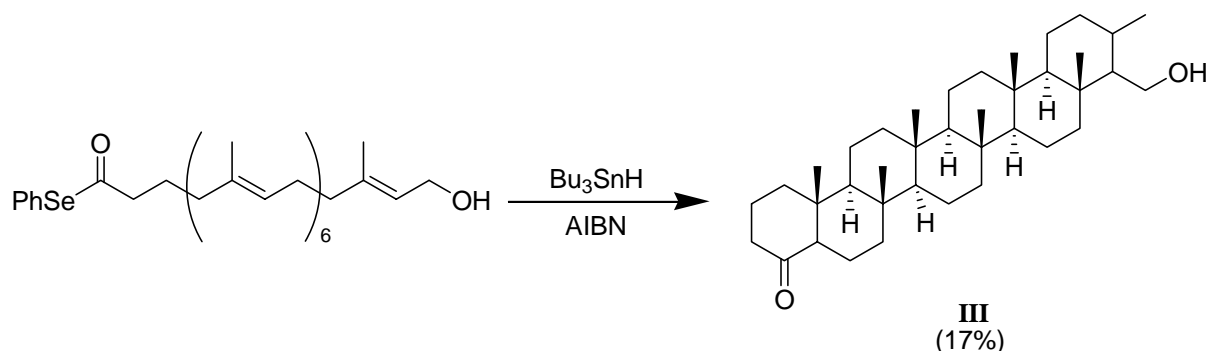
Además, la cetona **III**, que proviene de siete ciclaciones 6-*endo*-trig consecutivas, se obtiene con un rendimiento aceptable para esta transformación (**Esquema 2**).

¹⁹⁸ Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943-3958.

¹⁹⁹ a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941. b) Dombrowski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759-2767. c) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085-3093. d) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718-719. e) Devin, P.; Festerbank, L.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6764-6765.

²⁰⁰ a) Batsanov, A.; Chen, L.; Bryon Gill, G.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 45-55. b) Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 863-868.

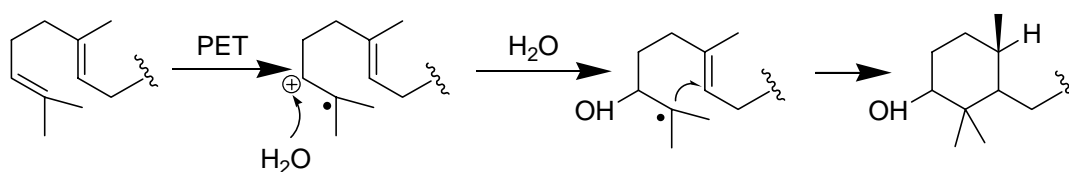
Esquema 2



3.1.2. CICLACIONES FOTOINDUCIDAS

Las ciclaciones fotoinducidas de polialquenos tienen lugar vía catión-radical (Esquema 3) y guardan semejanza con la biosíntesis de terpenos por protonación de polialquenos isoprenoides. Primero se genera un catión-radical intermedio vía PET (photoinduced electron transfer), que es capturado por un nucleófilo presente en el medio, normalmente agua, de manera regioselectiva (antiMarkonikov) produciéndose luego la ciclación. En consecuencia, estos procesos en poliprenos llevan hacia la síntesis de terpenos hidroxilados en C-3.

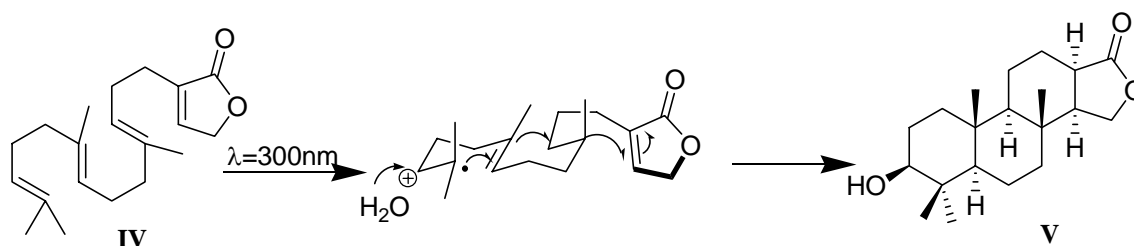
Esquema 3



Este tipo de ciclaciones se ha aplicado a la síntesis de (\pm)-3-hidroxi-espongian-16-ona. El único producto de la ciclación del polieno IV es el diterpeno tetracíclico V, controlándose en una sola etapa la creación de 7 estereocentros (Rto. = 23%, Esquema 4).²⁰¹

²⁰¹ a) Warzecha, K. D.; Xing, X.; Demuth, M. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 109-112. b) Hoffmann, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K. D.; Kruger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115,

Esquema 4



3.1.3. CICLACIONES MEDIADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Tanto el empleo de estannanos como la fotólisis en ciclaciones radicalarias presentan el inconveniente de la pérdida de funcionalidad en el producto final de la reacción como consecuencia de la reducción del radical, razón por la cual se han desarrollado reacciones radicalarias promovidas por metales de transición. De todos los metales capaces de generar radicales carbonados, para la síntesis de productos naturales se han empleado fundamentalmente el Mn(III) y Ti(III).

3.1.3.a. Ciclaciones radicalarias promovidas por Mn(III)

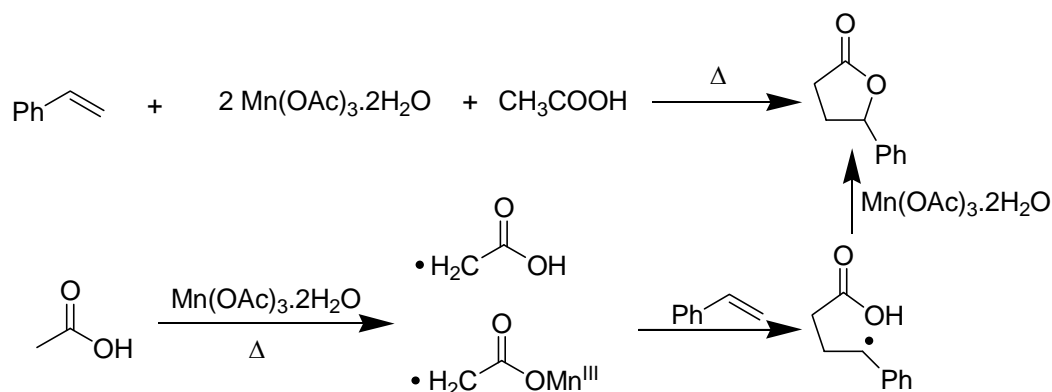
La utilización de Mn(III) en síntesis fue iniciada por Heiba y Dessau²⁰² y Bush²⁰³, que demostraron que el ácido acético es oxidado por $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a un radical estabilizado que se adiciona a alquenoa dando lugar a un nuevo radical que se oxida por un segundo equivalente de $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ al catión correspondiente, obteniéndose una γ -lactona (**Esquema 5**).

10358-10359. c) Xing, X.; Demuth, M. *Synlett* **1999**, 987-990. d) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

²⁰² Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2706-2707. b) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 524-527. c) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7977-7980. d) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Williams, A. L.; Rodewald, P. G. *Org. Synth.*, **1983**, *61*, 22-24.

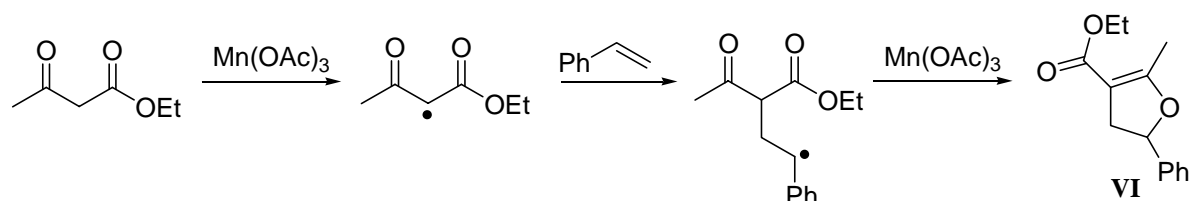
²⁰³ Bush, J. B. Jr.; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5903-5905.

Esquema 5



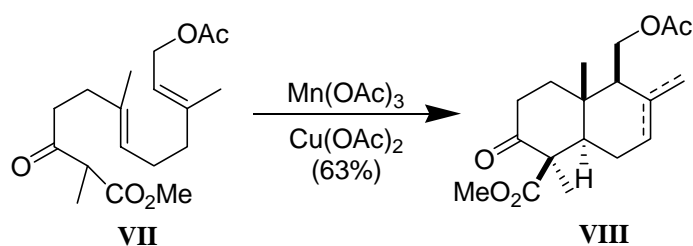
Otros trabajos de los mismos autores mostraron que los β -cetoésteres y compuestos dicarbonílicos relacionados también pueden generar radicales estabilizados por reacción con Mn(III). Así, la oxidación del acetoacetato de etilo en presencia de estireno origina el dihidrofurano **VI** (Esquema 6).²⁰⁴

Esquema 6



Se ha publicado el empleo de éstos radicales en varios tipos de ciclaciones. Así la ciclación oxidativa del β -cetoéster **VII** origina un 63% de la decalina **VIII** como una mezcla 10:3 de alquenos *endo* y *exo* (Esquema 7).²⁰⁵

Esquema 7

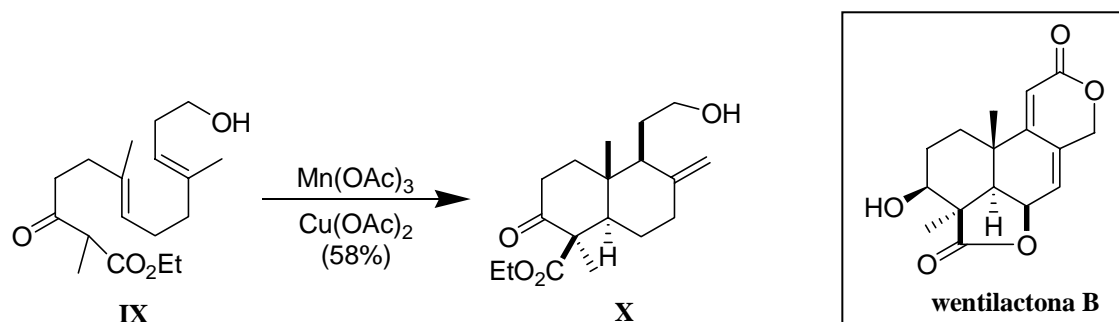


²⁰⁴ Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.*, **1971**, 39, 3456-3457.

²⁰⁵ Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363.

En consecuencia, la ciclación de β -cetoésteres mediada por Mn(III) se ha utilizado en la síntesis de ambrox,²⁰⁶ isosteviol,²⁰⁷ (-)- triptolida²⁰⁸ y wentilactona B.²⁰⁹ En la síntesis de (+)-wentilactona B una de las etapas clave es la ciclación radicalaria oxidativa del polieno **IX** con Mn(III) y Cu(II) que origina el bicyclo **X** (**Esquema 8**).

Esquema 8



3.1.3.b. Ciclaciones radicalarias promovidas por Ti(III)

Desde hace años se conocen las posibilidades reactivas de los complejos de Ti(III), los cuales destacan principalmente por la suavidad de sus reacciones, siendo útiles en caso de sustratos sensibles y altamente funcionalizados.

La especie de Ti(III) que se utiliza es el complejo Cp₂TiCl, el cual se prepara fácilmente por reducción del cloruro de titanoceno comercial (Cp₂TiCl₂ – **Figura 1**) con metales tales como Al,²¹⁰ Zn²¹¹ o Mn.²¹² Skrydstrup y col. estudiaron la naturaleza de este agente reductor en solución, afirmando que el mismo se presenta bajo las formas de monómero y dímero, coexistiendo ambas especies en equilibrio.²¹³

²⁰⁶ Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779-4785.

²⁰⁷ Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945-7952.

²⁰⁸ a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579-5580. b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208-2217.

²⁰⁹ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Valdivia, M. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1379-1382.

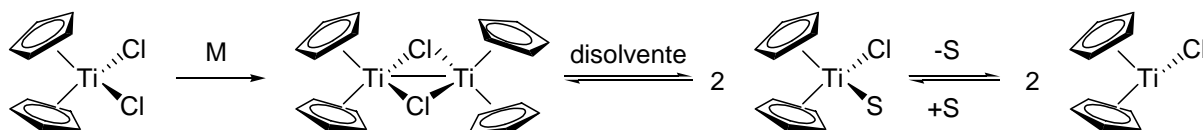
²¹⁰ Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, 145-151.

²¹¹ Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

²¹² a) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

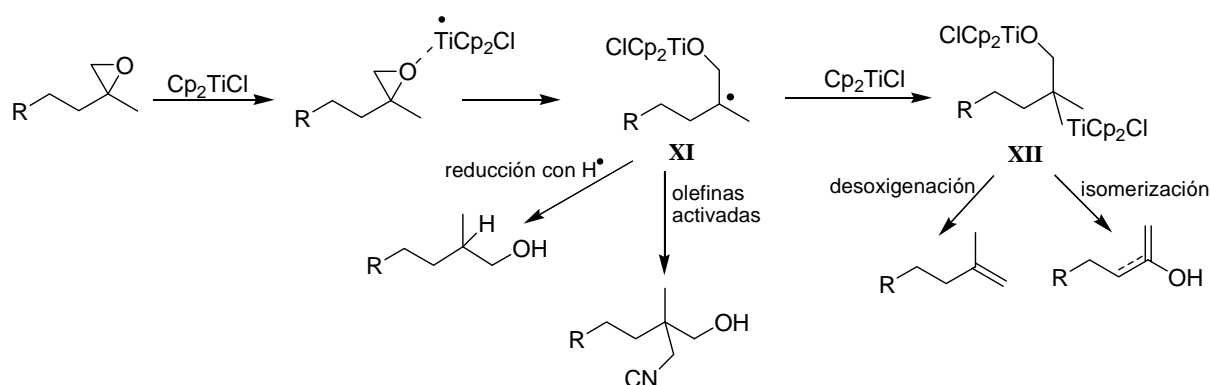
²¹³ Enemærke, R. J.; Hjöllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *C. R. Acad. Sci. Ser. Ilc* **2001**, *4*, 435-438.

Figura 1



La reacción de oxiranos con Ti(III) involucra la apertura homolítica del enlace C-O del oxirano por medio de Cp_2TiCl para dar lugar a un radical carbonado β -titanoxilo **XI**,²¹⁴ que puede ser atrapado por otra molécula de Cp_2TiCl para formar el complejo alquititano **XII** (Esquema 9). Se han desarrollado varias transformaciones interesantes a partir de ambas especies. Así, **XII** se ha utilizado para generar olefinas por eliminación de $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{O}$ ²¹⁵ y para preparar alcoholes alílicos por β -eliminación de Cp_2TiClH .²¹⁶

Esquema 9



El radical β -titanoxilo **XI** también puede reaccionar con olefinas activadas por grupos atractores de electrones tales como nitrilos o ésteres, para crear un nuevo enlace carbono-carbono, ya sea en cantidades equimoleculares²¹⁷ o catalíticas (Esquema 9).²¹⁸ Reacciones similares se han observado con complejos α,β -insaturados.²¹⁹

²¹⁴ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

²¹⁵ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409.

²¹⁶ Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275-5280.

²¹⁷ a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

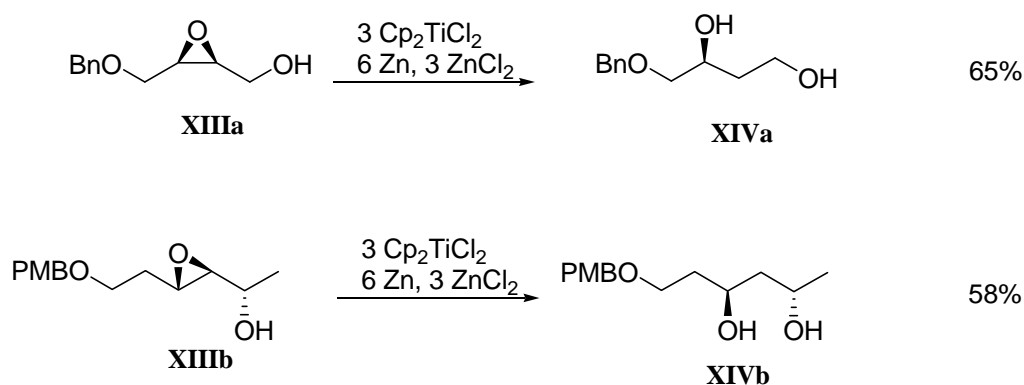
²¹⁸ a) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143-2144. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.

²¹⁹ a) Merlic, C. A.; Xu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855-9856. b) Merlic, C. A.; Xu, D.; Nguyen, M. C. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 227-230. c) Dötz, K. H.; Gomes da Silva, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291-8299.

Por otra parte, el radical **XI** puede reducirse a alcohol por medio de donores de hidrógeno (**Esquema 9**).²²⁰ Esta reducción se ha empleado para la formación de 1,2- y 1,3-dioles a partir de epóxidos de Sharpless²²¹ y β -hidroxicetonas a partir de α,β -epoxicetonas.²²² También se han descrito reacciones de reducción mediadas por Ti^{III} catalítico, usando clorhidratos de piridinas sustituidas (clorhidrato de colidina, por ejemplo), con buenos rendimientos.²²³ Incluso se han utilizado complejos de titanoceno quirales para reducir enantioselectivamente *meso*-epóxidos.²²⁴

Cuando el radical **IX** procede de la apertura de 2,3-epoxialcoholes di y trisustituídos en ausencia de donores de hidrógeno, se obtienen regioselectivamente los correspondientes 1,3-dioles (**Esquema 10**), sin que se forme en ningún caso el 1,2-diol.²²⁵ En el caso de sustratos trisustituídos la diastereoselectividad fue excelente (**XIVc**, **XIVd**).

Esquema 10



²²⁰ a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

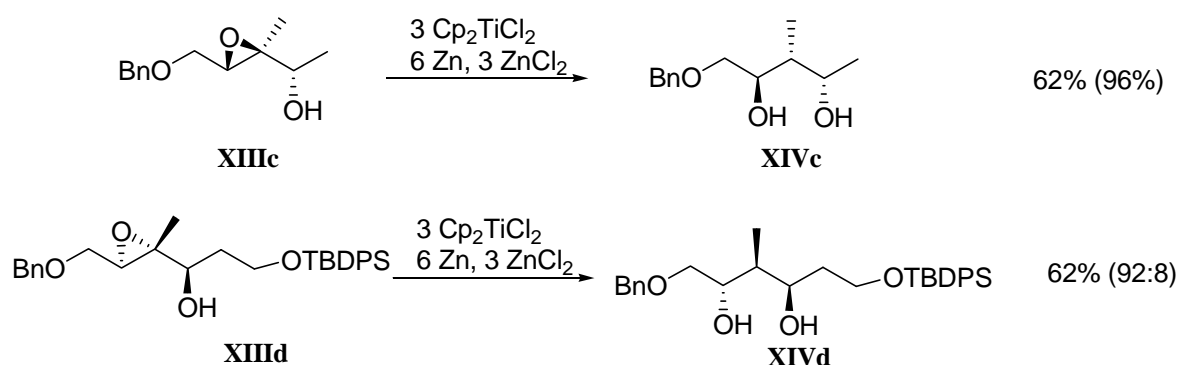
²²¹ a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997. b) Weigand, S.; Brückner, R. *Synlett* **1997**, 225-228. c) Yadav, J. S.; Srinivas, D. *Chem. Lett.* **1997**, 905-906. d) Jørgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8855-8858. e) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 2313-2315. f) Chakraborty, T. K.; Goswami, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7637-7639.

²²² Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046-1048.

²²³ a) Gansäuer, A. *Synlett* **1998**, 801-809. b) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. d) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465-475. e) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542. f) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. g) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis* **2004**, 2567-2573.

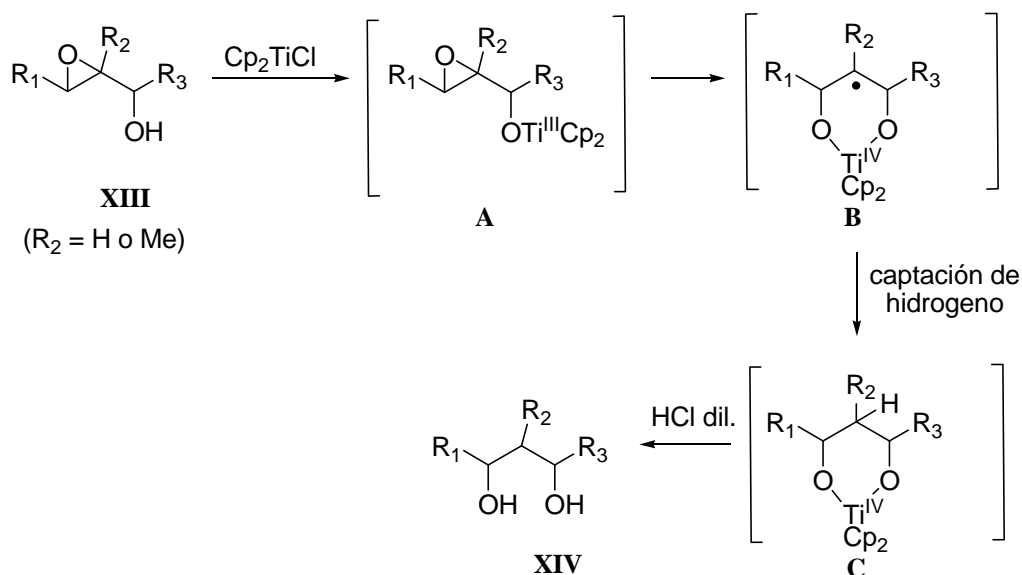
²²⁴ a) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.

²²⁵ Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 2313-2315;



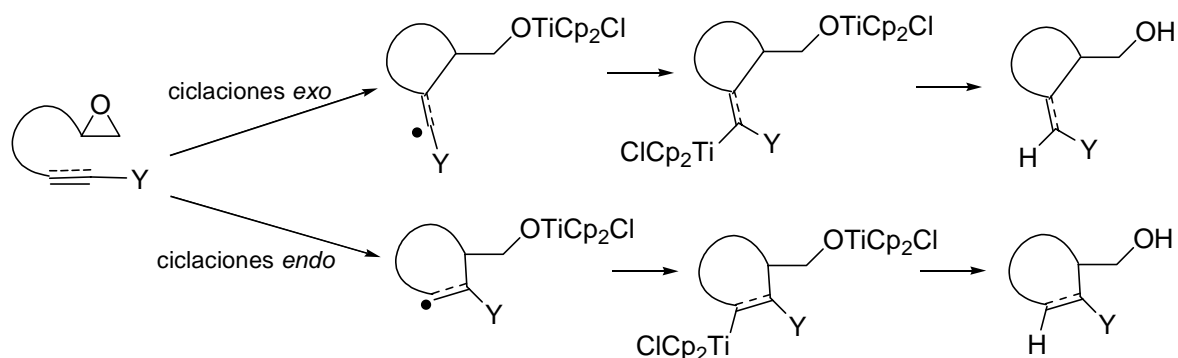
Para explicar los resultados, se ha postulado la formación de un complejo cíclico hexagonal de Ti^{IV} con el radical carbono estable en la posición 2 (**Esquema 11**). Debido a la ausencia de fuente de hidrogeno dicho complejo permanece intacto hasta el procesado con HCl diluído. La captación de hidrógeno por el carbono radical (**B**→**C**) aparentemente es más rápida que la hidrólisis ácida del enlace Ti-O, justificando la diastereoselectividad observada.

Esquema 11



Cuando el alquilradical posee una insaturación en su estructura, como doble o triple enlace, carbonilo o nitrilo, puede producirse la adición intramolecular del radical **XI** a éstos grupos, originándose un proceso de ciclación (**Esquema 12**).

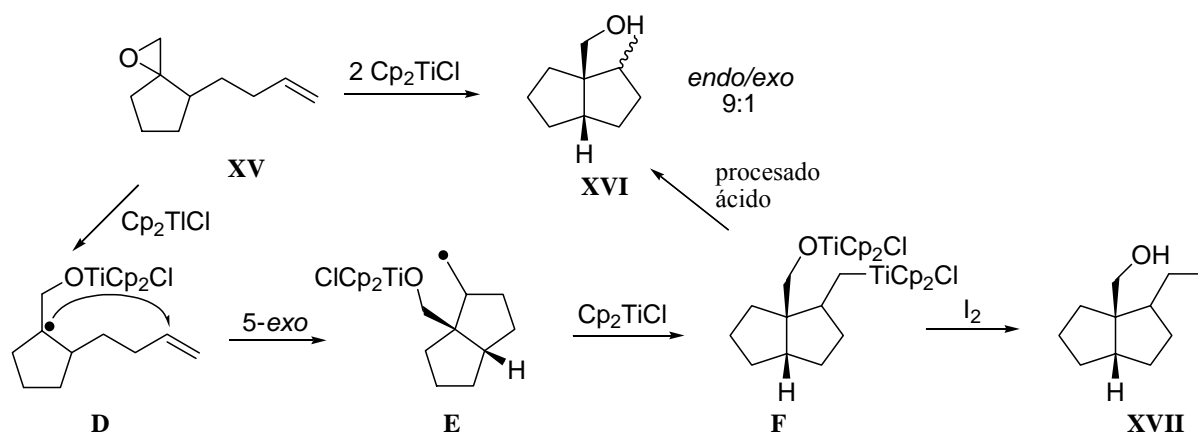
Esquema 12



3.2. CICLACIONES MEDIADAS POR Cp_2TiCl EN EPÓXIDOS CON CADENAS INSATURADAS

En el **Esquema 13** se muestra el mecanismo propuesto para la reacción de epoxiolefinas del tipo **XV** o epoxialquinos con 2 moles de Cp_2TiCl , en las cuales se producen ciclaciones 5-*exo* con alta eficacia.²²⁶

Esquema 13



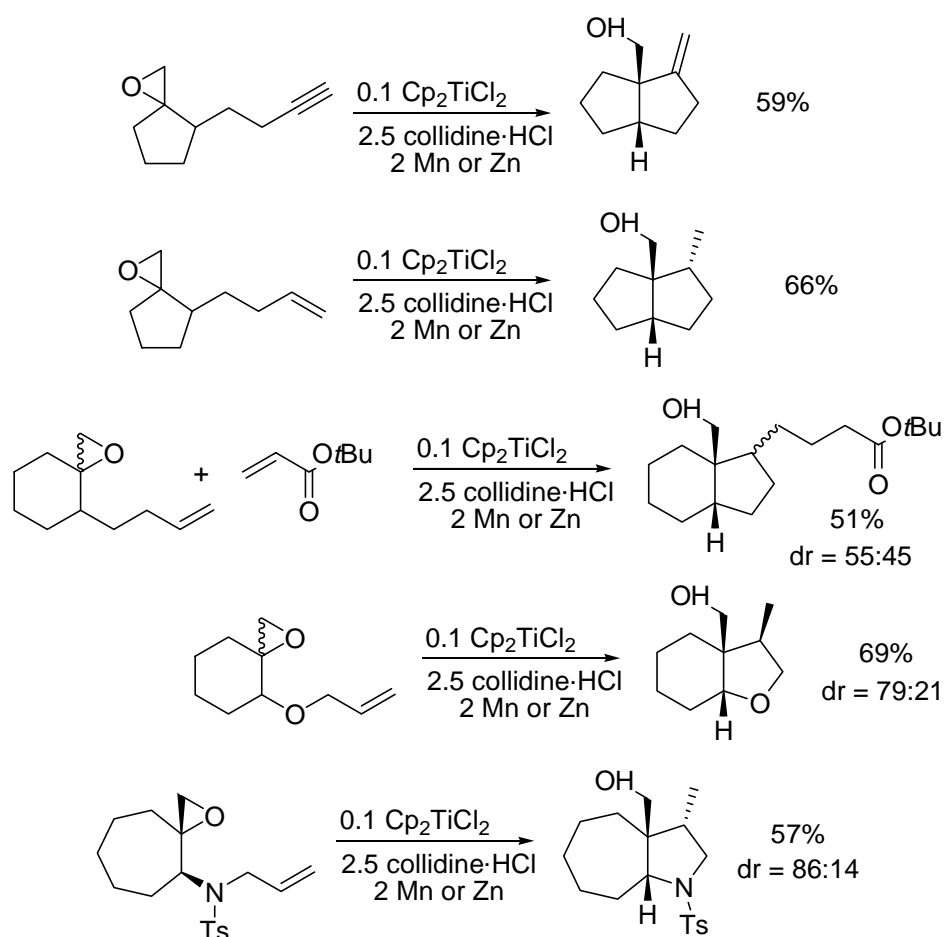
La reacción comienza con la ruptura homolítica regioselectiva del enlace C-O promovida por Cp_2TiCl , dando lugar al radical más estable. El radical **D** formado se adiciona

²²⁶ a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

al doble enlace originando un anillo de 5 miembros mediante un proceso 5-*exo*-trig (**E**). El nuevo radical es atrapado por otra molécula de Cp_2TiCl originando el intermedio alquilitano **F**, que es estable hasta el tratamiento ácido durante el procesado de la reacción. Se ha demostrado la existencia de **F** por tratamiento con I_2 , rindiendo el ioduro primario correspondiente **XVII**.

Gansäuer y colaboradores utilizaron la versión catalítica de éste proceso obteniendo ciclaciones 5-*exo* hacia ciclopentanos, tetrahidrofuranos y pirrolidinas con excelentes resultados (**Esquema 14**).²²⁷ Siguiendo esta idea, luego desarrollaron la captura intermolecular del radical formado después de la ciclación con compuestos carbonílicos α,β -insaturados.²²⁸

Esquema 14

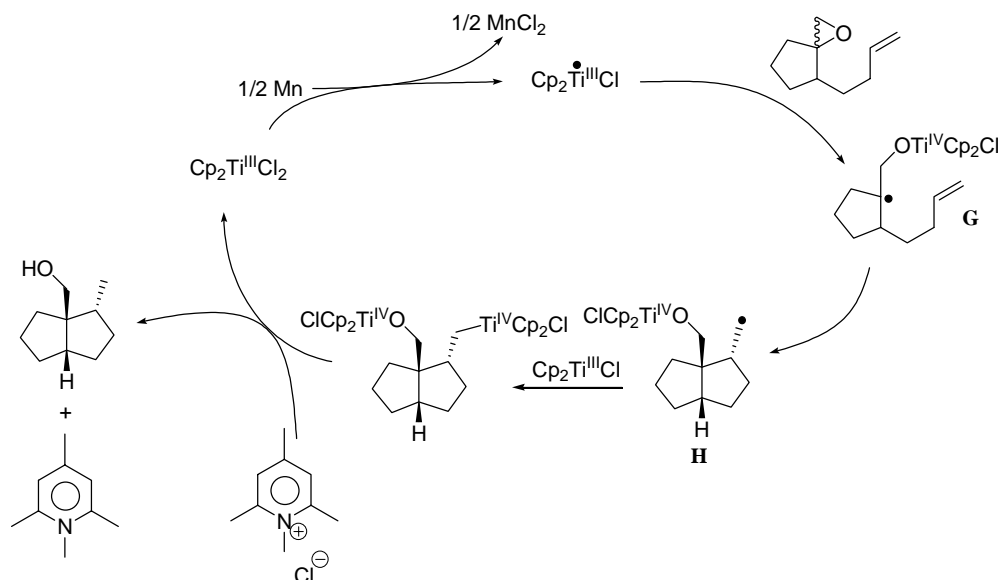


²²⁷ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett* **2000**, 1357-1359. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. d) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

²²⁸ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.

La capacidad del clorhidrato de colidina para protonar tanto los enlaces Ti-O como Ti-C se muestra en el mecanismo propuesto en el **Esquema 15**.²²⁹ La diastereoselectividad observada se explica en base a las conformaciones más favorecidas de los radicales intermedios del tipo **G**.²³⁰

Esquema 15



Fernández-Mateos y col. analizaron el efecto de la longitud de la cadena en la ciclación de alquenos inducidas por Ti^{III} .²³¹ Solo se observaron ciclaciones 5- y 6-*exo* y el producto obtenido fue resultado de la reducción final de la especie alquiltitanio generada. Cabe destacar que la presencia de un grupo carbonilo conjugado con el doble enlace acelera la ciclación. En consecuencia, cuando se utiliza **XXVI** como sustrato tiene lugar el proceso 3-*exo* de forma cuantitativa (**Esquema 16**). Gansäuer y col. a través de un estudio combinado, teórico y experimental, determinaron que las reacciones de ciclación 3-*exo* mediadas por titanoceno están favorecidas termodinámicamente y que la eficacia del proceso depende de la facilidad con que los radicales isopropilo son capturados por una segunda molécula de Cp_2TiCl .²³²

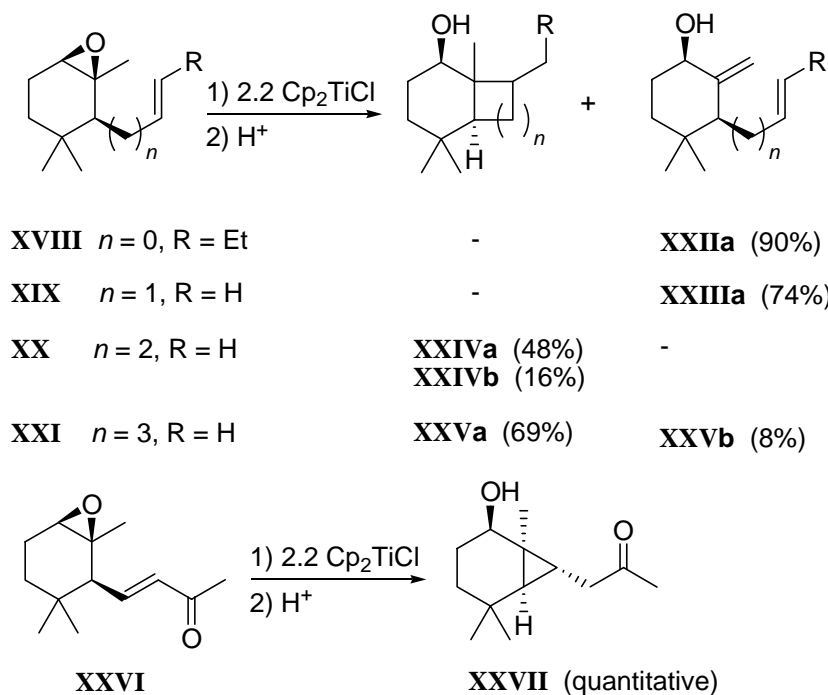
²²⁹ Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573.

²³⁰ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

²³¹ Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz Gonzalez, F. *Synlett*, **2004**, 2553-2557.

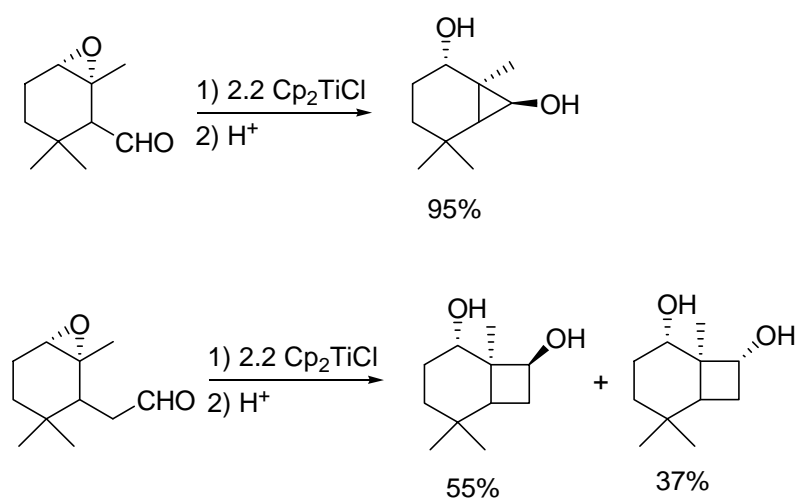
²³² Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansäuer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071-7077.

Esquema 16

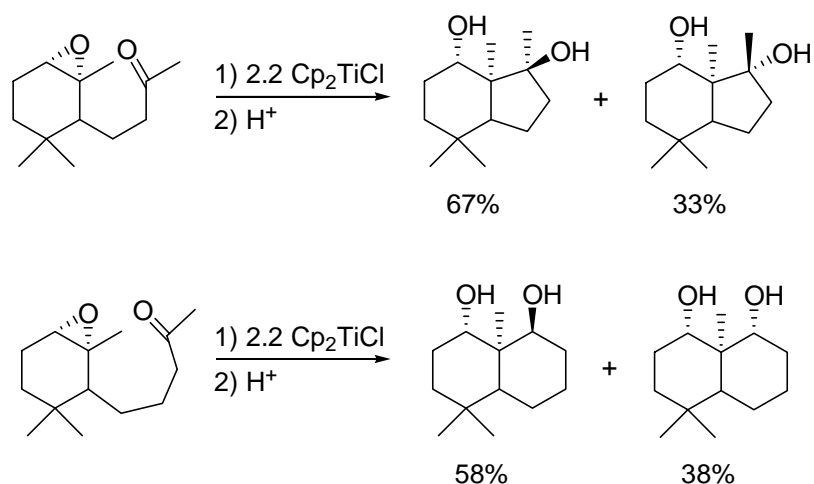


Se han realizado ciclaciones mediadas por Ti^{III} empleando como sustratos epoxialdehídos, epoxicetonas y epoxinitrilos.²³³ Con los epoxicarbonil sustratos se obtuvieron cicloalcanoles, desde ciclopropanoles a ciclohexanoles, con buenos rendimientos, aunque particularmente altos para los ciclopropanoles (**Esquema 17**).

Esquema 17



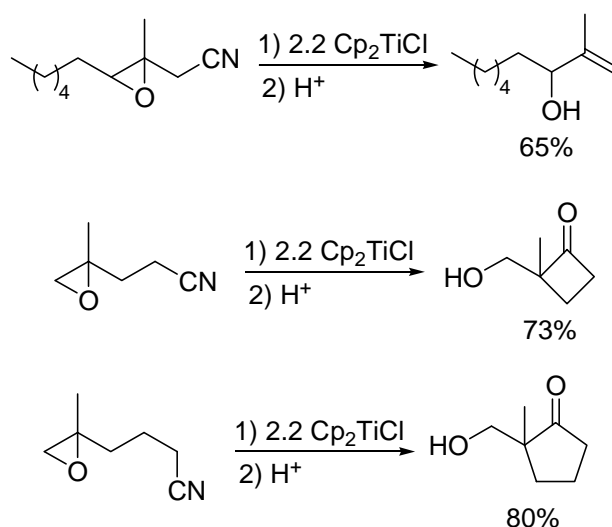
²³³ a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609; b) Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Ramos Silvo, A. I.; Rubio González, R. *Synlett* **2004**, 1011-1014.

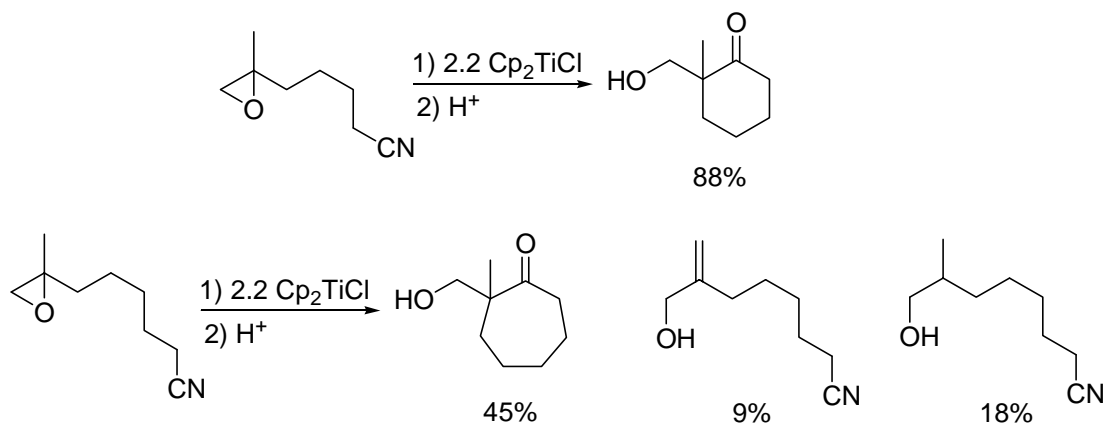


La pérdida de eficacia en los procesos 6-*exo* se debe a la competencia de la ciclación con una β -eliminación de hidrógeno en el radical resultante después de la apertura del epóxido.^{208a}

Por otro lado, con los epoxinitrilos se obtuvieron cicloalcanonas. El método rindió productos 4-, 5- y 6-*exo*-dig con buenos rendimientos.^{208b} El mecanismo propuesto involucra la adición de un radical β -titanoxilo al nitrilo para generar el radical imino, que luego evoluciona hacia la correspondiente cetona. Cabe destacar que con los α -epoxinitrilos además se observa una pérdida del grupo nitrilo; y con los ε -epoxinitrilos la β -eliminación compete con la ciclación 7-*exo*-dig en el radical intermedio (**Esquema 18**).

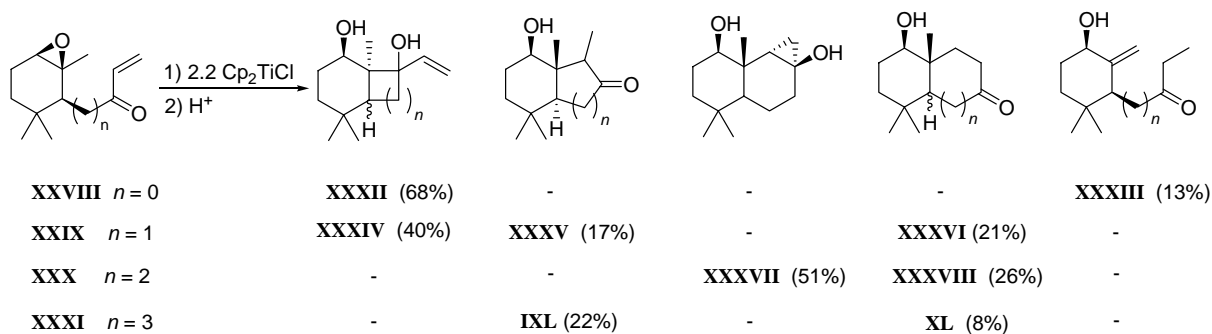
Esquema 18





Estudios realizados con una serie de epoxicetonas conjugadas con un doble enlace monosustituído determinaron que solo con las β -cetonas se observa buena quimioselectividad en la ciclación (**Esquema 19**).²³⁴ En el resto de la serie se forman mezclas de productos de ciclación, formándose tanto enlaces carbono-carbono como enlaces carbono-oxígeno. La formación de **XXXVII** puede deberse a un proceso tandem, en el cual a la ciclación 6-*exo* inicial le sigue una rápida ciclación 3-*exo*.

Esquema 19



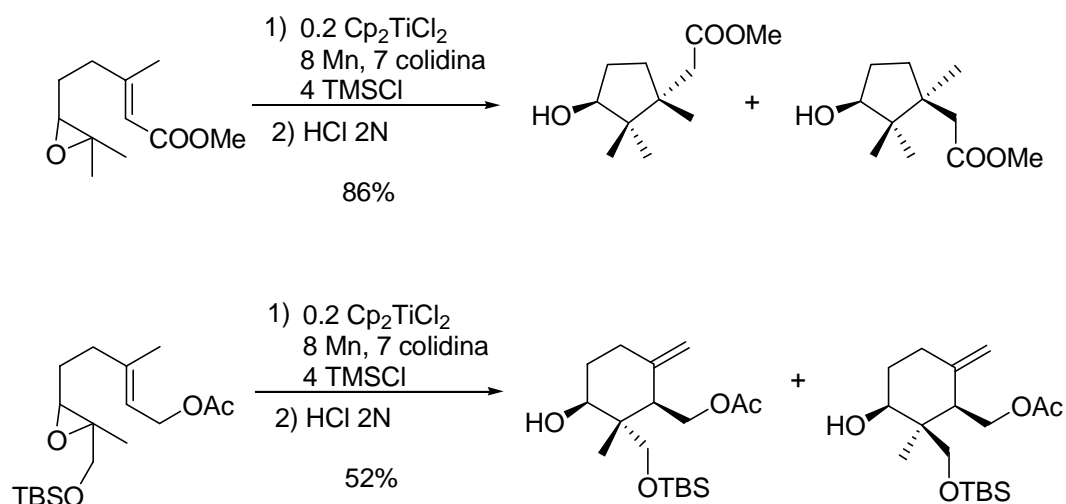
Se ha indicado la posibilidad de controlar el tamaño del anillo en las ciclaciones mediadas por Cp_2TiCl variando el grado de sustitución y la distribución electrónica del doble enlace involucrado en el cierre del anillo (**Esquema 20**).²³⁵ El empleo de ésteres metílicos α,β -insaturados de epoxipoliprenos provocó ciclaciones 5-*exo*-trig, con un significativo aumento en los rendimientos (20-25%) respecto de las ciclaciones hacia ciclos hexagonales. Más aún, la presencia de una función sililoxi en posición α respecto al oxirano llevó a la

²³⁴ Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. *Synlett* **2004**, 2553-2557.

²³⁵ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5215-5222.

formación de terpenoides cíclicos doblemente funcionalizados con rendimientos aceptables y buena estereoselectividad, siendo mayoritario el estereoisómero con el grupo $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ en disposición ecuatorial.

Esquema 20



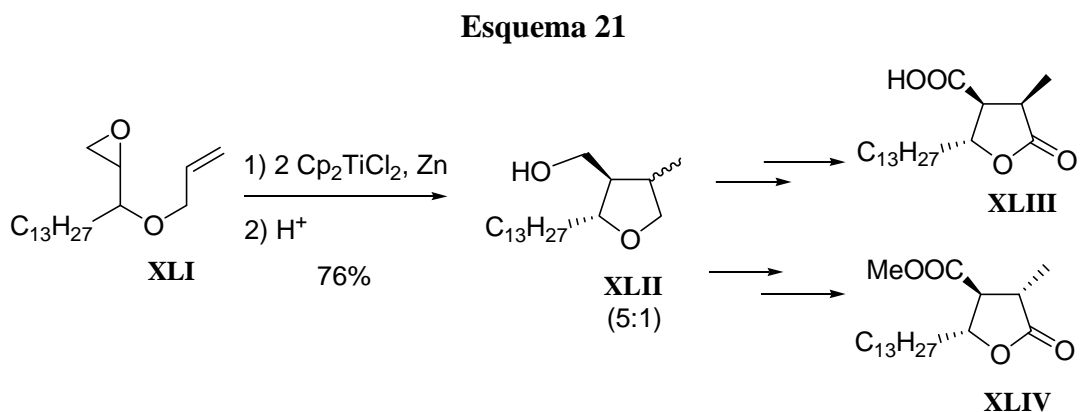
3.3. APLICACIÓN DE LAS CICLACIONES MEDIADAS POR Cp_2TiCl A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS

Las reacciones de ciclación radicalaria mediadas por Cp_2TiCl han sido objeto de atención estos últimos años. La regio y estereoselectividad de dichas reacciones junto con la suavidad de las condiciones experimentales en las que se llevan a cabo, lo cual hace posible la presencia de otros grupo funcionales en el producto de partida, la posibilidad de emplear cantidades catalíticas de titanio y la terminación oxidativa del proceso son las principales razones del creciente interés por ellas y que han impulsado su uso en la síntesis de diversos productos naturales y compuestos bioactivos.²³⁶

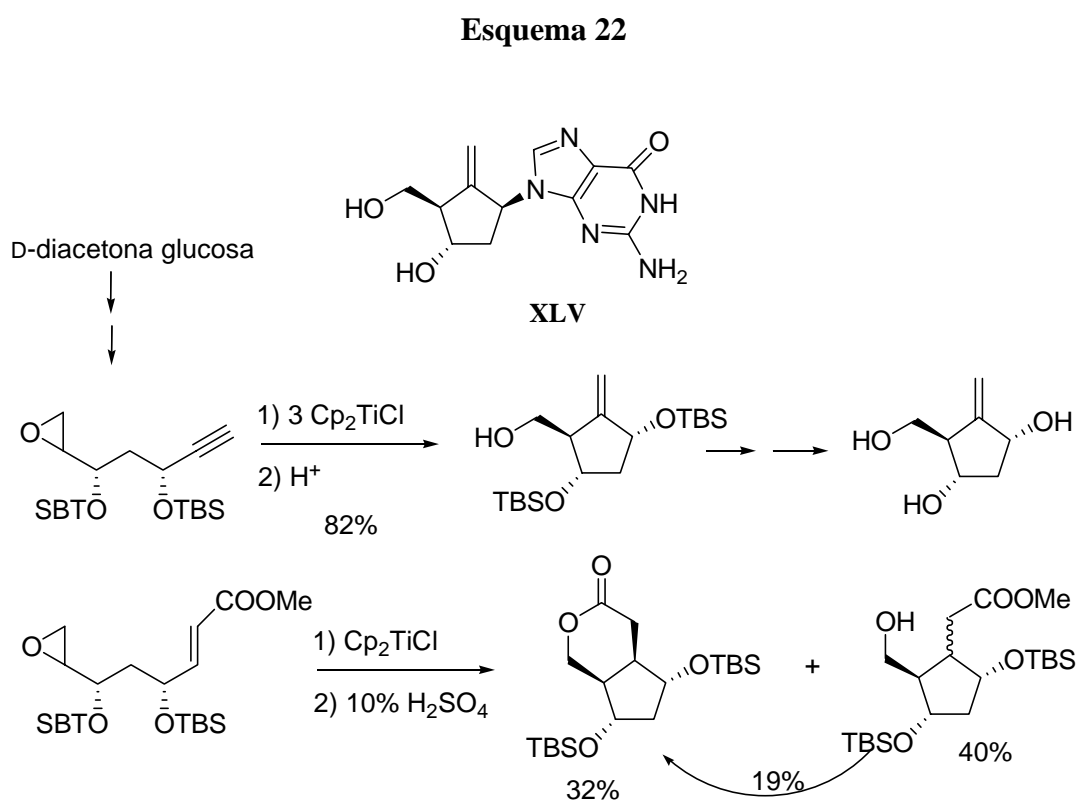
Se ha indicado el empleo de Ti^{III} en ciclaciones 5-*exo*-dig y 5-*exo*-trig para la síntesis de lignanos y productos naturales derivados de tetrahydrofurano, como son γ -lactonas.

²³⁶ Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1627-1641.

Así, dos potentes antibióticos: el ácido (\pm)-dihidroprotolichesterínico (**XLIII**) y el ácido (\pm)-roccellárico (**XLIV**) se han sintetizado eficientemente empleando el epoxialqueno **XLI** como producto de partida (**Esquema 21**).²³⁷



Ziegler ha descrito dos aproximaciones a la síntesis de uno de los ciclos de entecavir (**XLV**), un nucleósido sintético activo contra el virus de la hepatitis B, a partir de D-diacetona glucosa (**Esquema 22**).²³⁸



²³⁷ Mandal, P. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11395-11398.

²³⁸ Ziegler, F. E.; Sarpong, M. A. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9013-9018.

También se han diseñado diversos monoepóxidos β -lactámicos para obtener esqueletos del tipo carbapenem, carbacepen o tribactam después de tratarlos con Ti^{III} . Cuando la serie de monoepoxibactámicos **XLVIa-d** se sometió a ciclación inducida por Cp_2TiCl , se encontró que el producto deseado **XLVII** solamente se obtuvo a partir del epóxido con configuración α en C5 (**Esquema 23, Tabla 1**).²³⁹

Esquema 23

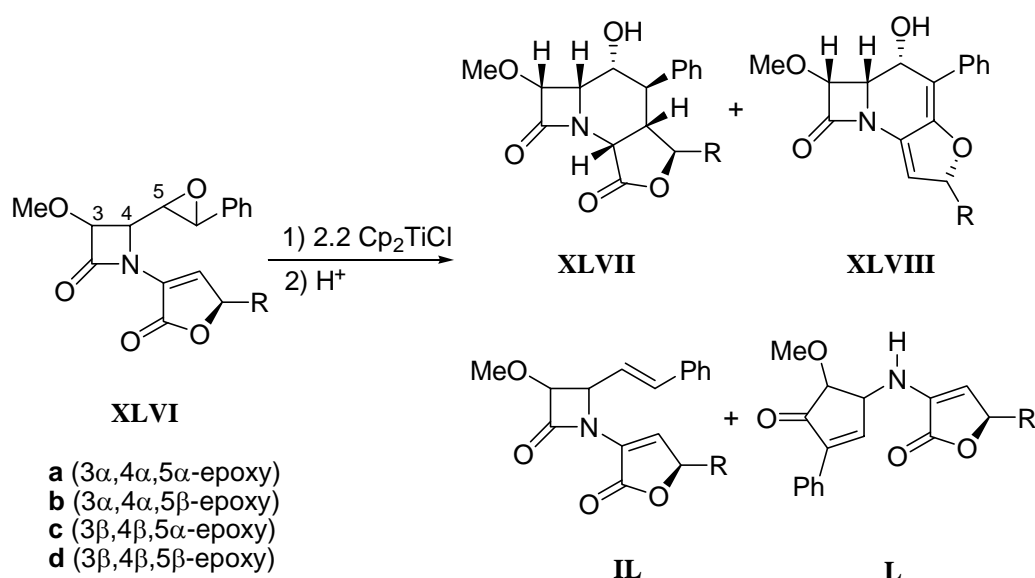


Tabla 1

	XLVII	XLVIII	II	L
a (3 α ,4 α ,5 α -epoxi)	43%	-	14%	14%
b (3 α ,4 α ,5 β -epoxi)	-	-	66%	14%
c (3 β ,4 β ,5 α -epoxi)	-	57%	6%	14%
d (3 β ,4 β ,5 β -epoxi)	-	-	64%	11%

Los mismos autores extendieron el método también a ésteres y aldehídos α,β -insaturados (**LI** y **LIV**) como productos de partida (**Esquema 24**).²⁴⁰ Los epóxidos **LIb** y **LIIc** al reaccionar con Cp_2TiCl rindieron estereoespecíficamente los carbacepames **LIIIb** y **LIIIc**,

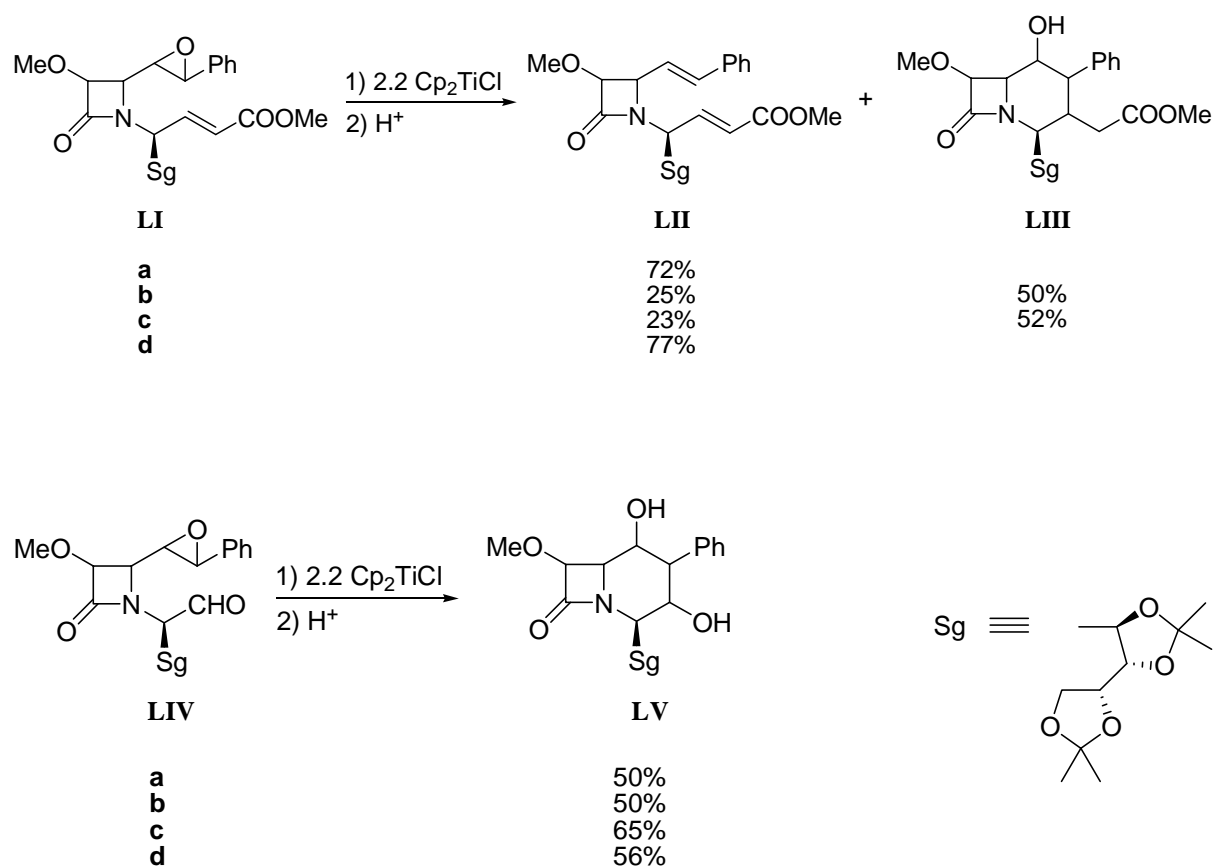
²³⁹ Ruano, G.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243-8246.

²⁴⁰ Ruano, G.; Matínez, J.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027.

mientras que los isómeros **LIa** y **LIId** solo rindieron los correspondientes productos desoxigenados **LIIa** y **LIIId**. Estos resultados se explican en función de los impedimentos estéricos de las conformaciones más estables de los compuestos **LIa** y **LIId**.

En el caso de los monobactames con una función aldehído (**LIV**) la reacción rinde exclusivamente productos de ciclación. El menor tamaño del aldehído permite que el radical bencilo intermedio se aproxime al grupo aceptor de radical para formar los carbacepames deseados.

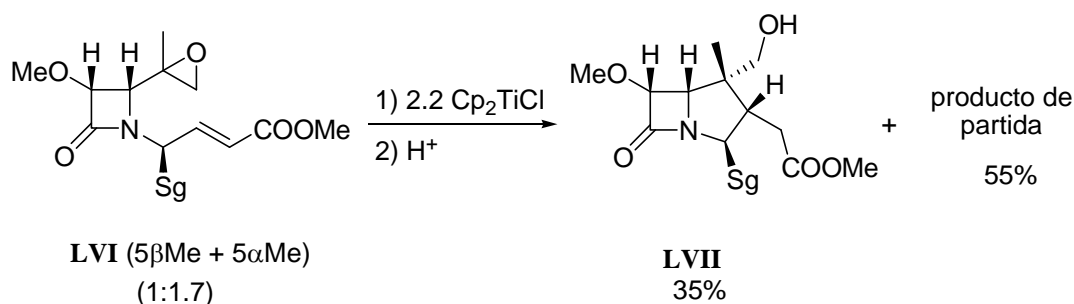
Esquema 24



De este modo se obtuvo el carbacepam **LVII** con un rendimiento satisfactorio, a partir de la mezcla de epóxidos **LVI** (Esquema 25).²⁴¹

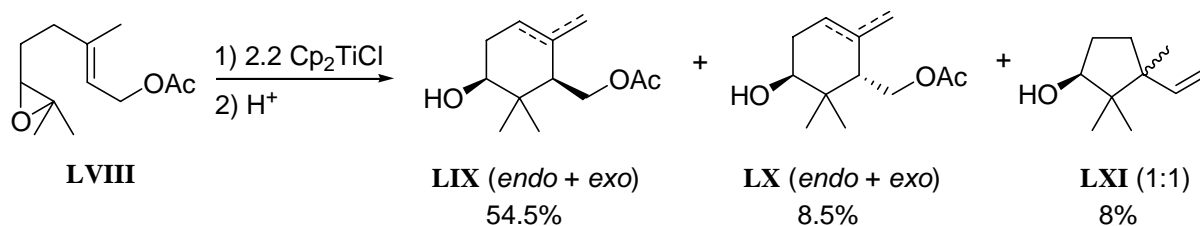
²⁴¹ Anaya, J.; Fernández-Mateos, A.; Grande, M.; Matíáñez, J.; Ruano, G.; Rubio González, M. R. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 241-248.

Esquema 25



Cuando las reacciones radicalarias mediadas por Ti^{III} se realizan en epóxidos de poliprenos acíclicos se obtienen ciclos de cinco, seis y siete miembros. En consecuencia, se ha indicado el uso del Ti^{III} para la síntesis de terpenoides cíclicos, principalmente de seis y siete miembros, empleando epóxidos de mono y sesquiterpenos acíclicos como productos de partida.²⁴² El primero en ser usado como sustrato fue el acetato de 6,7-epoxigeranilo (**LVIII**), rindiendo un 63% de productos de ciclación 6-*endo*, con el isómero *exo* como producto mayoritario (**Esquema 26**).

Esquema 26

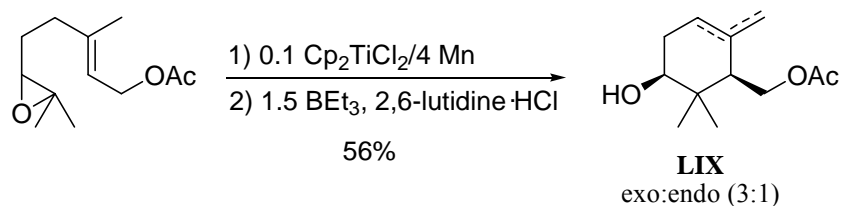


Recientemente se han desarrollado dos versiones catalíticas de estas reacciones de apertura homolítica de epóxidos mediadas por Ti^{III}. De este modo se resuelve la tediosidad requerida durante el procesado cuando se emplean cantidades estequiométricas de Ti^{III}. Takashi y col. combinaron 2,6-lutidina.HCl y Et₃B como mediadores para regenerar las especies Ti^{IV}.²⁴³ Empleando este sistema, los mejores resultados en la ciclación de acetato de 6,7-epoxigeranilo se obtuvieron con las proporciones que se muestran en el **Esquema 27**.

²⁴² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

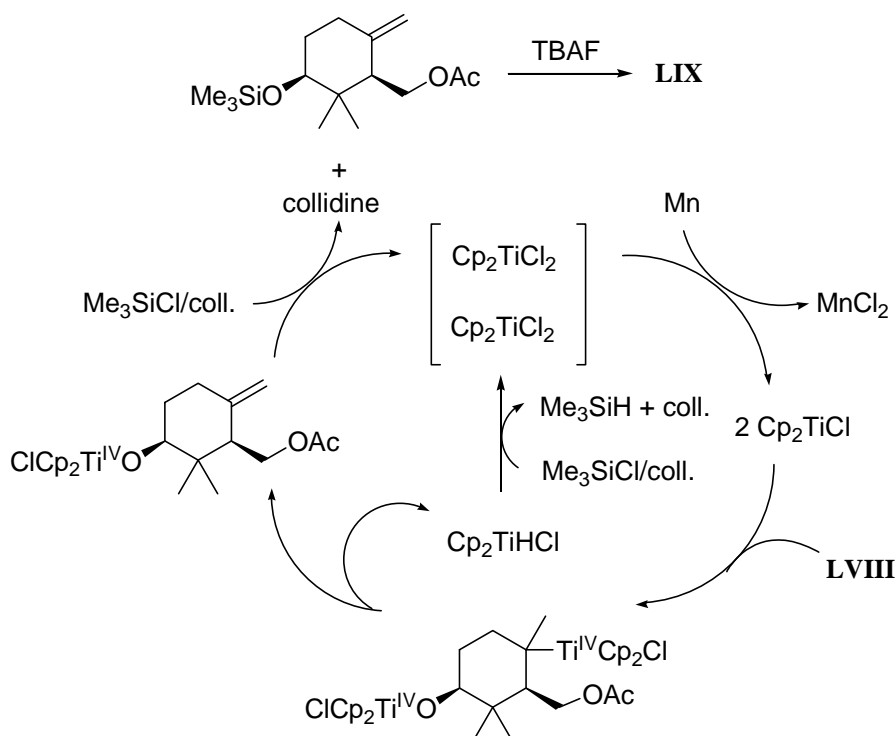
²⁴³ Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961-1963.

Esquema 27



El segundo sistema catalítico se desarrolló en nuestro laboratorio.²⁴⁴ En el mismo, la ciclación se realiza empleando 0.2 eq. de Cp_2TiCl_2 , 8 eq. de Mn, 4 eq. de TMSCl y 7 eq. de 2,4,6-colidina. El ciclo catalítico se muestra en el **Esquema 28**. Con este sistema se obtuvo un 51% de rendimiento del compuesto *exo*-**LIX** en la ciclación del acetato de 6,7-epoxigeranilo.

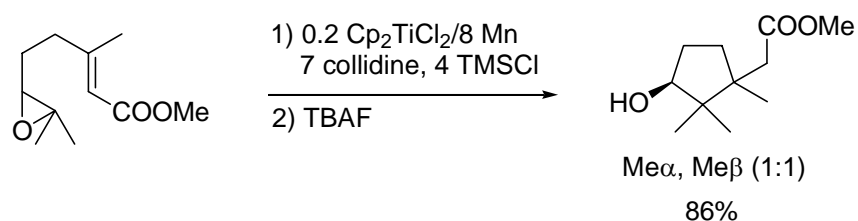
Esquema 28



²⁴⁴ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788

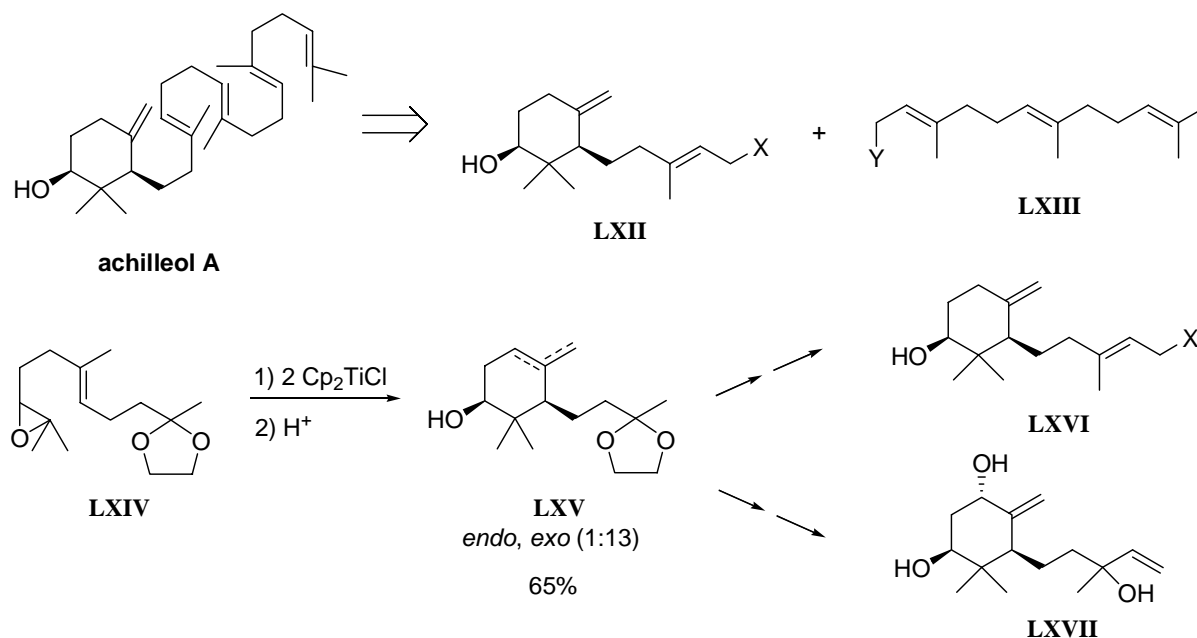
Cabe destacar el aumento del rendimiento obtenido en la ciclación tipo 5-*exo*-trig cuando se empleó este sistema catalítico en la ciclación de 6,7-epoxigeraniato de metilo (**Esquema 29**).²⁴⁵

Esquema 29



Otro ejemplo interesante de aplicación de este método es la síntesis del triterpeno monocíclico Achilleol A por Barrero y col. empleando geranilacetona comercial como producto de partida y siguiendo un esquema convergente (**Esquema 30**).²⁴⁶

Esquema 30

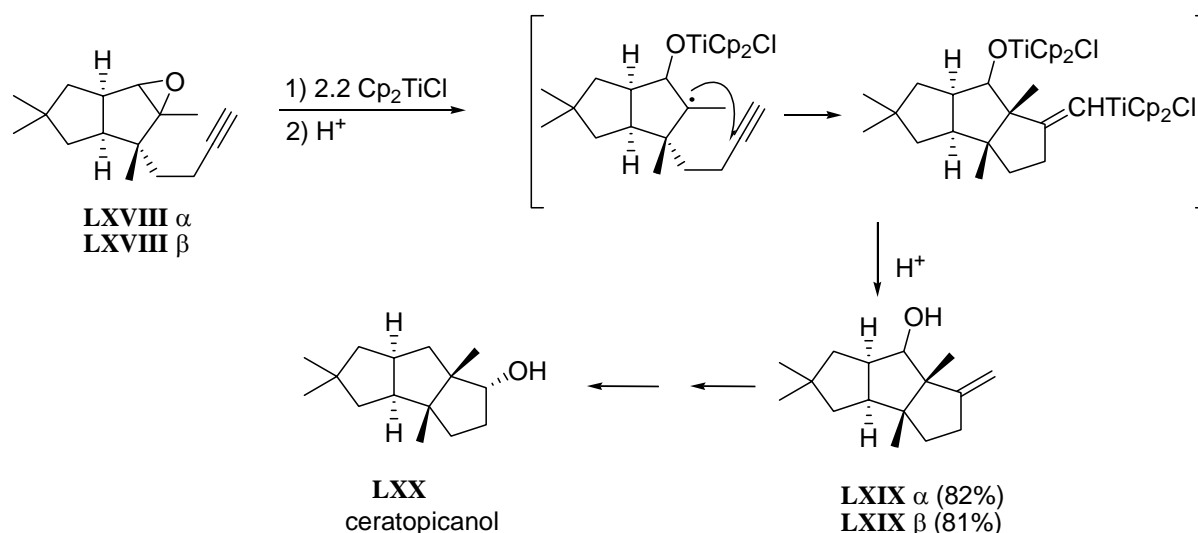


²⁴⁵ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5215-5222.

²⁴⁶ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2793-2796.

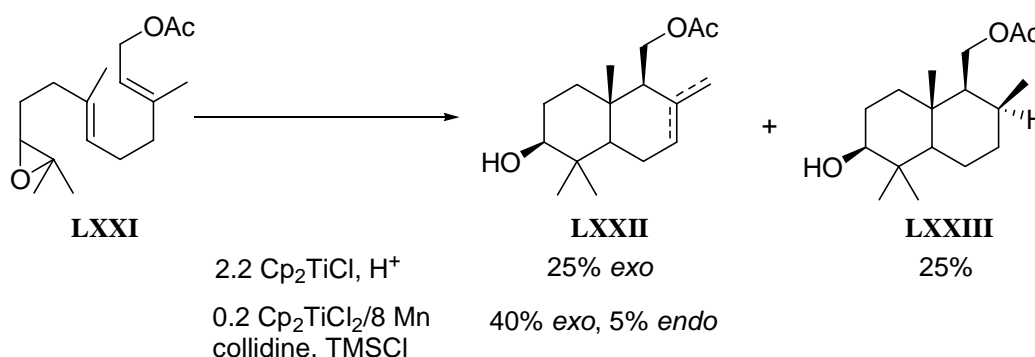
La síntesis del (\pm)-ceratopinacol (**LXX**) fue una de las primeras síntesis de policiclos empleando Ti(III). En ella, los epoxialquinos **LXVIII** en presencia de 2.2 eq. de Ti(III) y un exceso de Mn ciclan siguiendo un proceso 5-*exo*-dig para formar los compuestos tricíclicos **LXIX** con un rendimiento de 81 y 82% (**Esquema 31**).²⁴⁷

Esquema 31



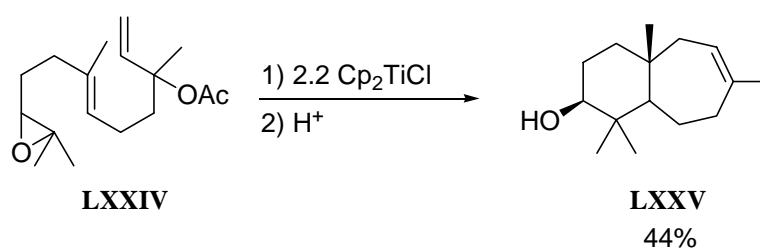
El empleo de reacciones de ciclación radicalarias en cascada mediadas por Ti^{III} comenzó con el uso de acetato de 10,11-epoxifarnesilo y acetato de 10,11-epoxinerolidilo como productos de partida (**Esquema 32**).²⁴⁸

Esquema 32



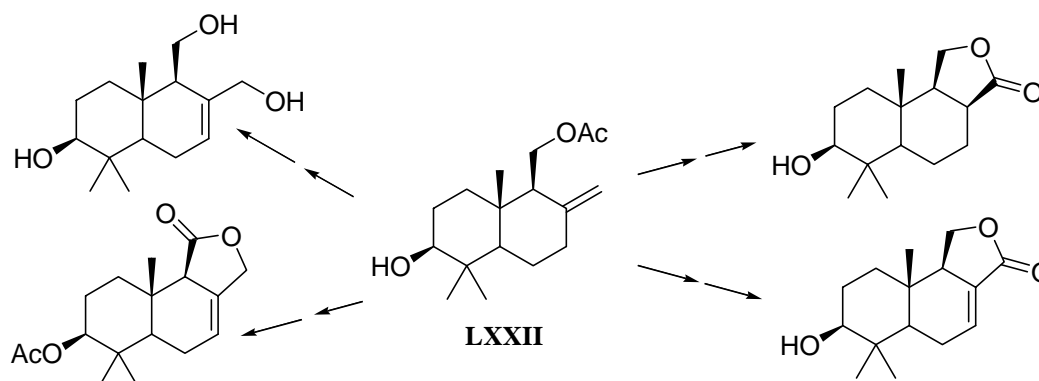
²⁴⁷ a) Hanssen, H. P.; Abraham, W. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2175-2180. b) Clive, D. L. J.; Magnuson, S. R.; Manning, H. W.; Mayhew, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095-2108.

²⁴⁸ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.



La eficacia se mejoró considerablemente con la versión catalítica de la reacción, rindiendo un 15% extra de **LXXII**. En consecuencia, con las condiciones catalíticas se han sintetizado diferentes drimanos naturales con actividad insecticida (**Esquema 33**).²⁴⁹

Esquema 33



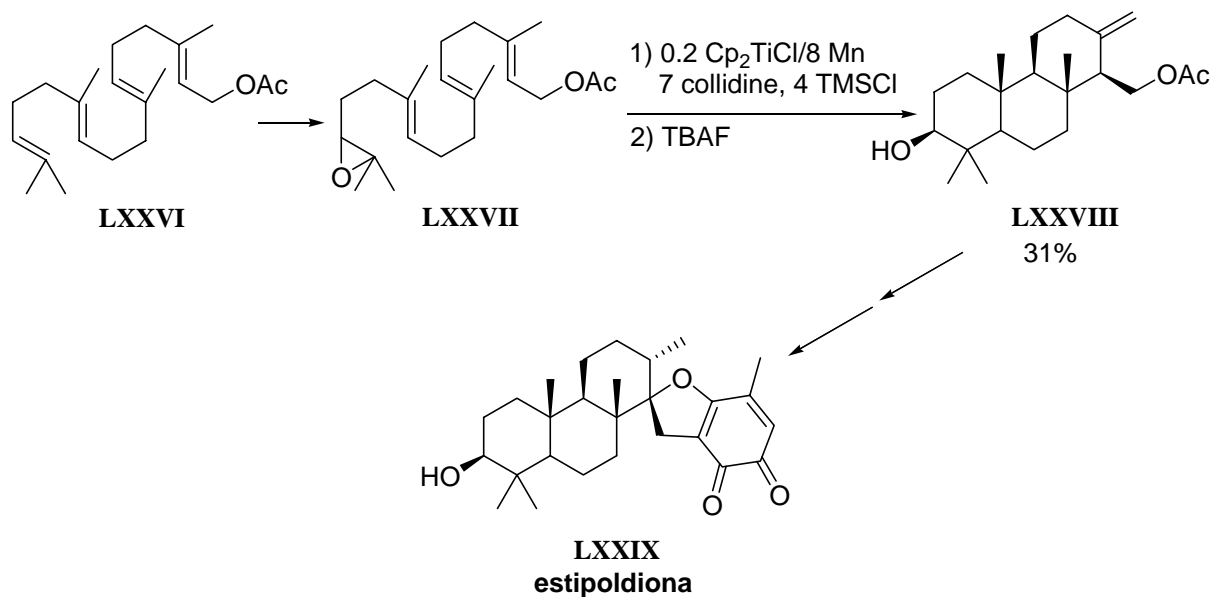
Se ha descrito también la síntesis formal de estipoldiona, un metabolito marino con actividad antitumoral,²⁵⁰ a partir de acetato de geranilgeranilo (**LXXVI**). La misma se inicia con la epoxidación selectiva del poliprenoide, para luego realizar la apertura homolítica catalizada por Ti^{III} del correspondiente epóxido seguida de un proceso de ciclación triple 6-*endo*, rindiendo anticopalano (**LXXVIII**) en un 31% (**Esquema 34**).²⁵¹ Cabe destacar el control estereoquímico de la ciclación hacia el triciclo *trans-anti-trans*.

²⁴⁹ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.

²⁵⁰ a) White, S. J.; Jacobs, R. S. *Mol. Pharmacol.* **1983**, *24*, 500-508. b) O'Brien, E. T.; Asai, D. J.; Jacobs, R. S.; Wilson, L. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *35*, 635-642. c) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

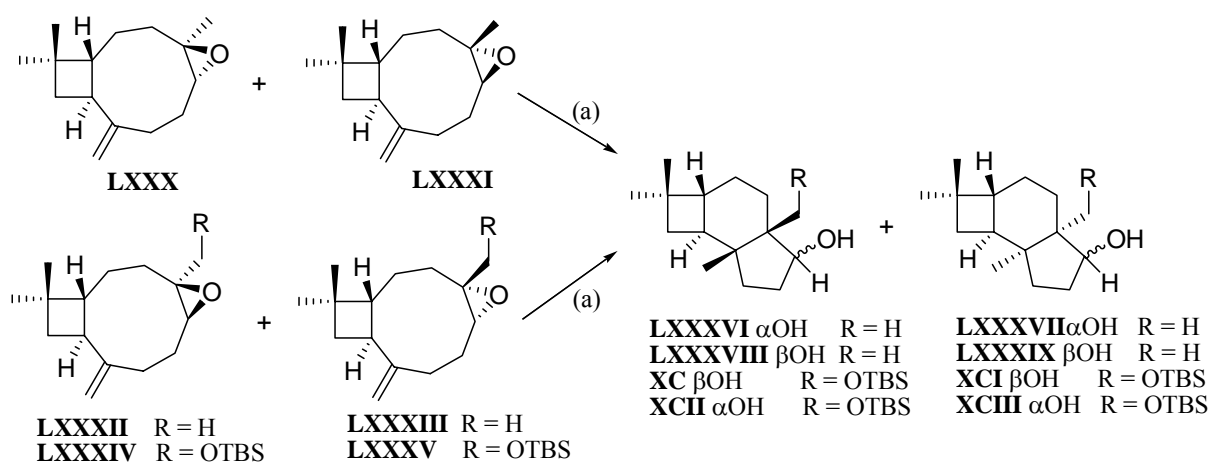
²⁵¹ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

Esquema 34



También se han publicado ciclaciones transanulares catalizadas por Ti(III). La ciclación transanular de los epoxicariofilenos **LXXX-LXXXV** catalizada por Ti(III) conduce a los alcoholes tricíclicos **LXXXVI-XCIII** (Esquema 35).²⁵²

Esquema 35

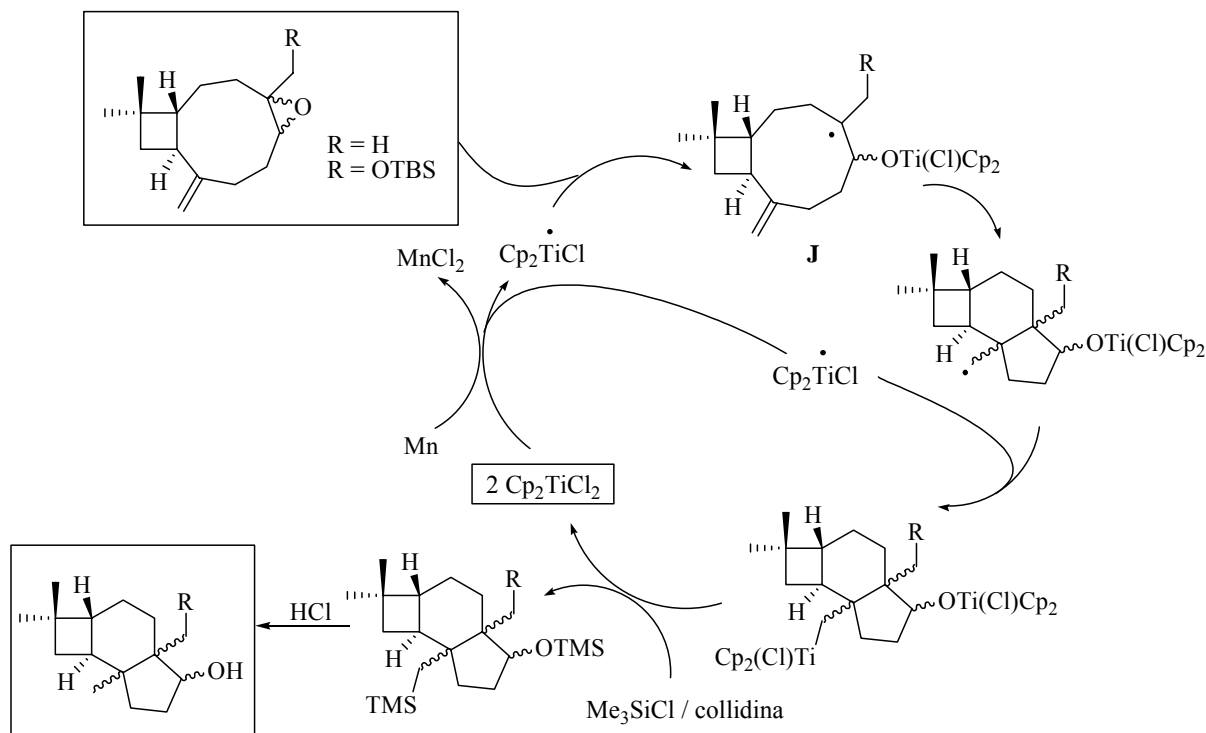


(a) Reactivos y condiciones: Cp_2TiCl_2 (0.2 eq.), Mn (polvo), 2,4,6-colidina, TMSCl , THF, t.a., 40 min.

²⁵² Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F.; Piedra, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3434-3441.

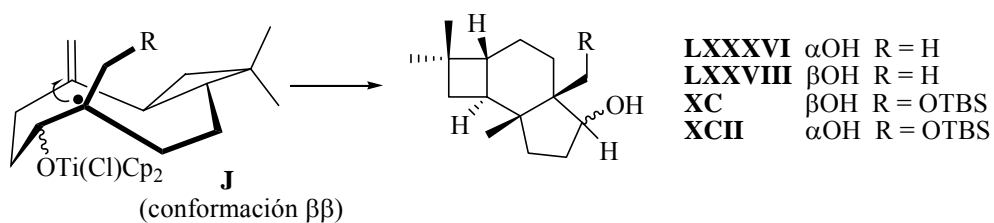
La ciclación transcurre con altos rendimientos (>80%) vía las conformaciones $\alpha\alpha$ o $\beta\beta$ del radical intermedio **J** (Esquema 36).

Esquema 36



La conformación $\beta\beta$ origina los alcoholes **LXXXVI**, **LXXXVIII**, **XC** y **XCII** (Esquema 37), mientras que la $\alpha\alpha$ conduce a los alcoholes **LXXXVII**, **LXXXIX**, **XCI** y **XCIII** (Esquema 38).

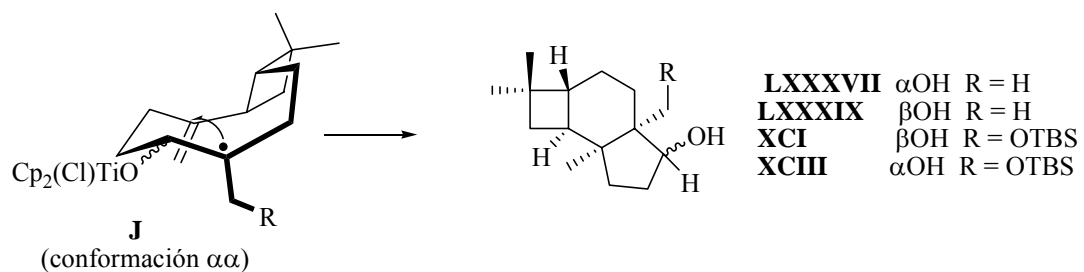
Esquema 37



La ciclación radicalaria transcurre con marcada estereoselectividad hacia la formación de los alcoholes **LXXXVI** y **XCII**. Esta estereoselectividad está determinada por la facilidad de que se produzca la ciclación en las diferentes conformaciones que adopta el

anillo de 9 miembros del radical intermedio **J**. En el conformero $\beta\beta$ la proximidad del radical al grupo metilén exocíclico es mayor que en el conformero $\alpha\alpha$.

Esquema 38

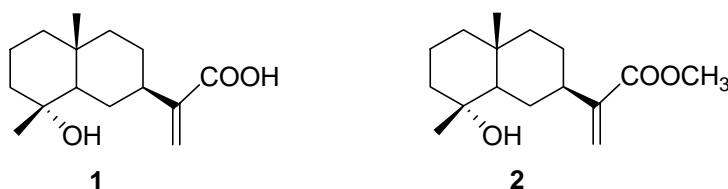


III. Resultados y Discusión

1. UTILIZACIÓN DE ÁCIDO ILÍCICO PARA LA SÍNTESIS DE EUDESMOLES

1.1. EXTRACCIÓN, AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE ÁCIDO ILÍCICO (1)

Antes de abordar la síntesis de los eudesmoles kudtdiol (**9**), y α - y β -eudesmol (**11** y **17**) fue necesario disponer de cantidades adecuadas de ácido ilícico (**1**). En consecuencia, en una primera etapa se planteó la optimización de los procesos de extracción y aislamiento de **1** a partir de ejemplares de *Inula viscosa*. Inicialmente se estudió en qué etapa del proceso vegetativo de *I. viscosa* la producción de **1** era máxima. Para ello se recolectó el material vegetal en primavera (Abril/Mayo), y otoño (Setiembre/Octubre), cuando se produce la floración en esta especie. En los extractos obtenidos se observó que en otoño disminuye la proporción de eudesmanos ácidos a la vez que aumenta el contenido de flavonoides, los cuales además dificultan el posterior aislamiento y purificación de **1**.

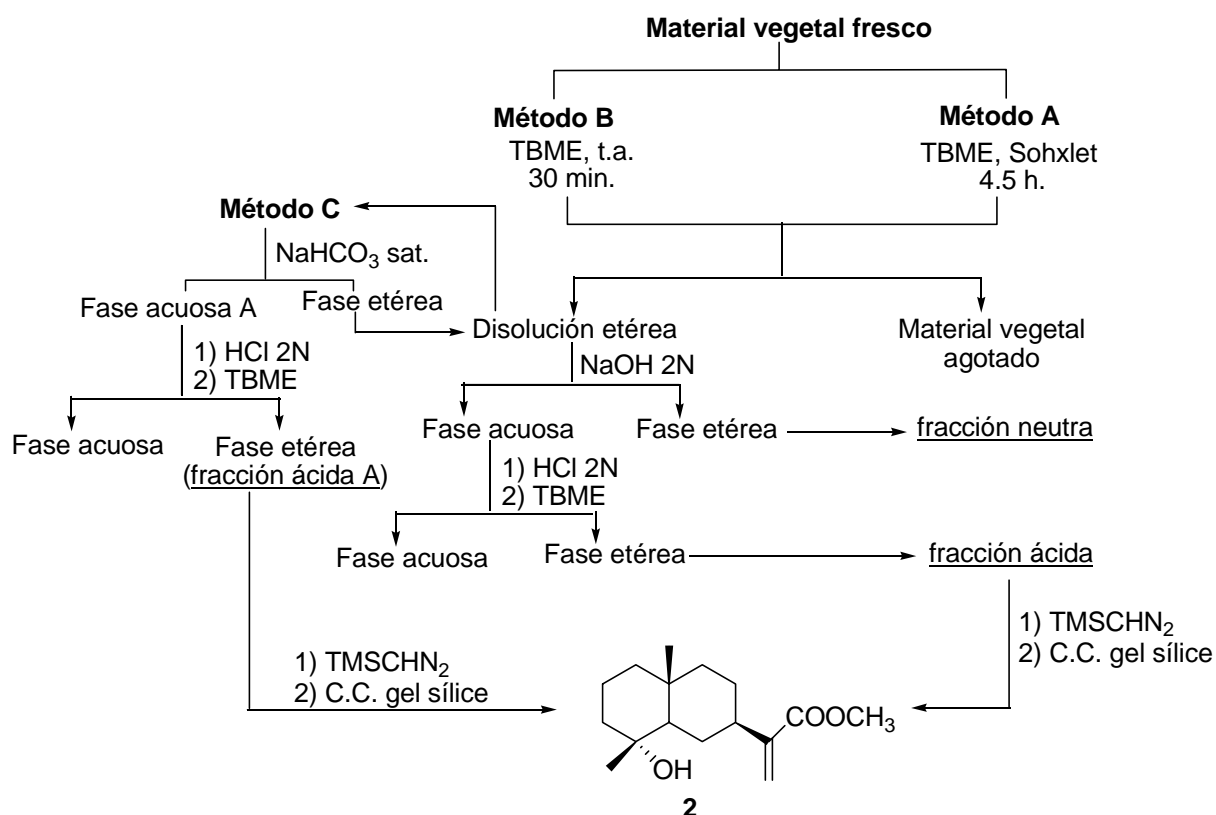


Se probaron diferentes métodos de extracción (A-C, **Esquema 1**). La maceración del material vegetal durante unos pocos minutos permite obtener extractos más “limpios” y enriquecidos en metabolitos ácidos. Posterior fraccionamiento con disolución de NaOH o NaHCO₃ permite separar la fracción ácida, formada principalmente por los eudesmanos ácidos característicos de esta especie.

Para el aislamiento de **1** se requiere una esterificación previa con TMSCHN₂,²⁵³ rindiendo el éster metílico **2**. De esta manera se facilita la separación por cromatografía en columna de gel de sílice.

²⁵³ Hasimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475-1478.

Esquema 1



El rendimiento obtenido de **2** fue mayor con el método de extracción C (**Tabla 1**), aunque la diferencia es bastante baja respecto al método B, que consta de un menor número de etapas.

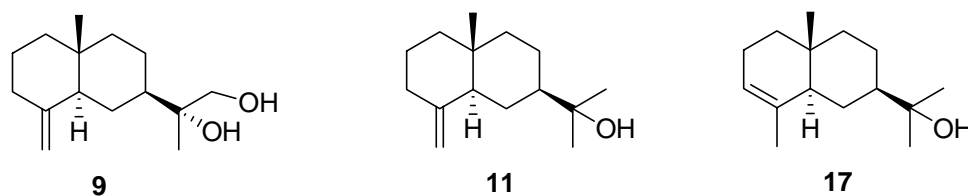
Tabla 1. Rendimientos obtenidos de **2** con los distintos métodos de extracción.

	Fracción neutra (%) ^a	Fracción ácida (%) ^a	2 (%) ^a
Método A	0.78	2.49 ^b	-
Método B	1.29	2.60 ^b	0.87
Método C	A	1.38	0.90
	B	-	1.93 ^d

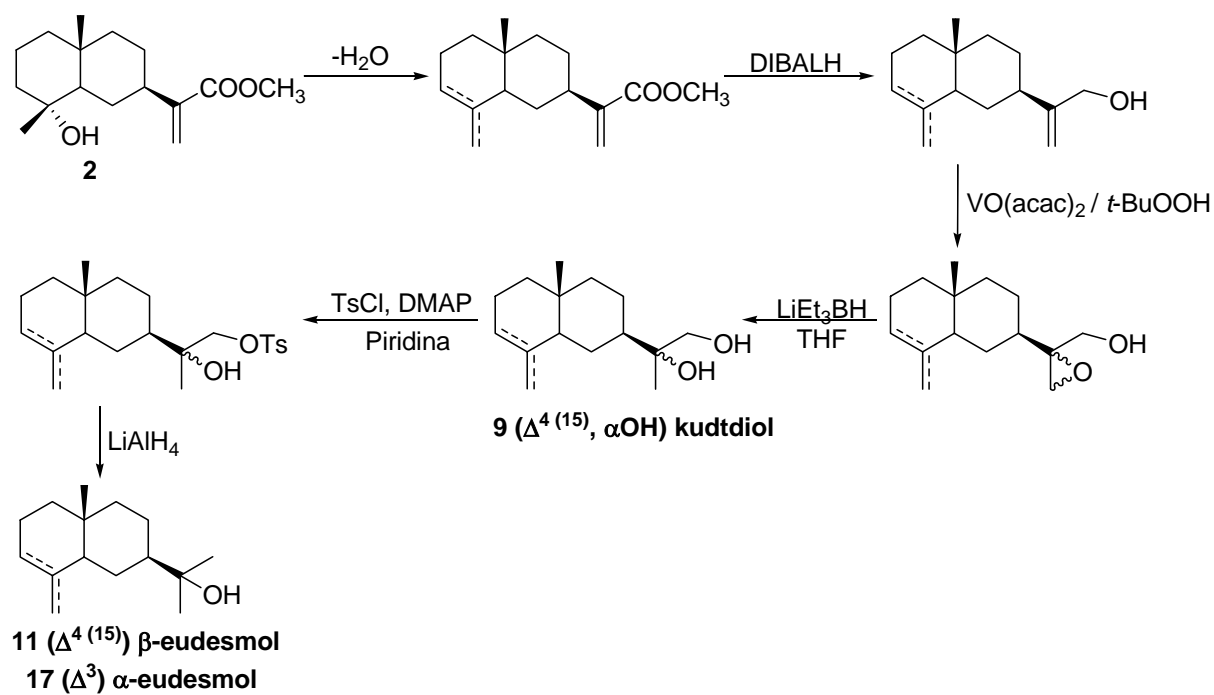
^a porcentaje respecto a peso de planta seca. ^b porcentaje total de componentes ácidos del extracto. ^c porcentaje de eudesmanos ácidos. ^d porcentaje de polifenoles.

1.2. SÍNTESIS DE EUDESMOLES

En esta memoria se ha planteado la síntesis de los eudesmos kudtdiol (**9**), β -eudesmol (**11**) y α -eudesmol (**17**).



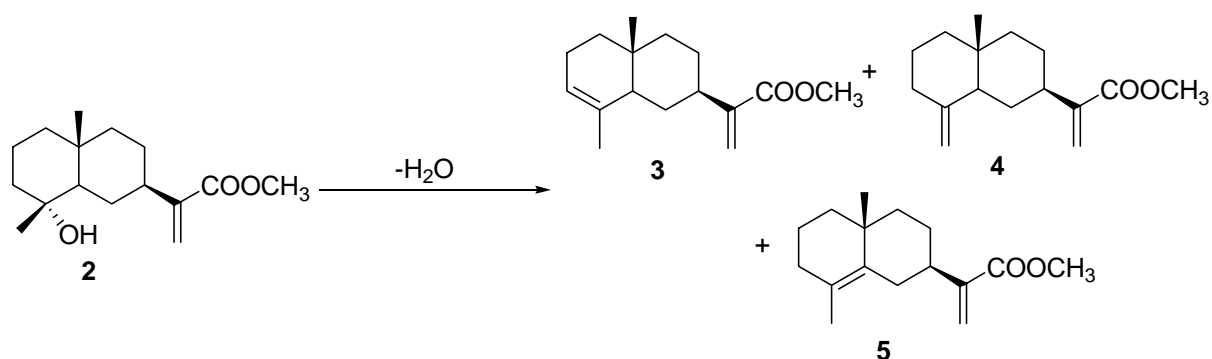
Para la obtención de los eudesmos citados se planteó el siguiente esquema sintético general:



1.3. REACCIONES DE DESHIDRATACIÓN DE 2

El primer paso en la síntesis de los eudesmoses kudtdiol (**9**), β -eudesmol (**11**) y α -eudesmol (**17**) a partir de **2** involucra la deshidratación regioselectiva del mismo, para lo cual se han ensayado diferentes agentes deshidratantes, mostrándose los resultados en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos en la deshidratación de **2**



Método		3 (%)	4 (%)	5 (%)	2 (%)
POCl ₃ /piridina	A ^a	9	74	9	-
	B ^b	17	57	16	-
I ₂ / PhP ₃	A ^c	-	10	85	-
	B ^d	-	27	63	-
TsOH / C ₆ H ₆	A ^e	28	19	47	-
	B ^c	2.5	7.5	5.0	73
I ₂ / C ₆ H ₆ ^g		-	-	75	-
SOCl ₂ / piridina ^h		23	48	24	-

^a La reacción se efectúa a -20°C. ^b La reacción se efectúa a 100°C. ^c La reacción se efectúa a temperatura ambiente. ^d La reacción se efectúa a 0°C. ^e La reacción se efectúa a 80°C.

Como se observa en la **Tabla 2**, todos los ensayos rindieron mezclas de **3-5**, exceptuando el tratamiento con yodo en benceno, que originó exclusivamente **5**. Los mejores rendimientos de **4** se obtuvieron empleando oxiclورو de fósforo en piridina a bajas temperaturas (Método A, 74%), mientras que los de **3** fueron utilizando ácido *p*-toluensulfónico a reflujo (Método A, 28%).

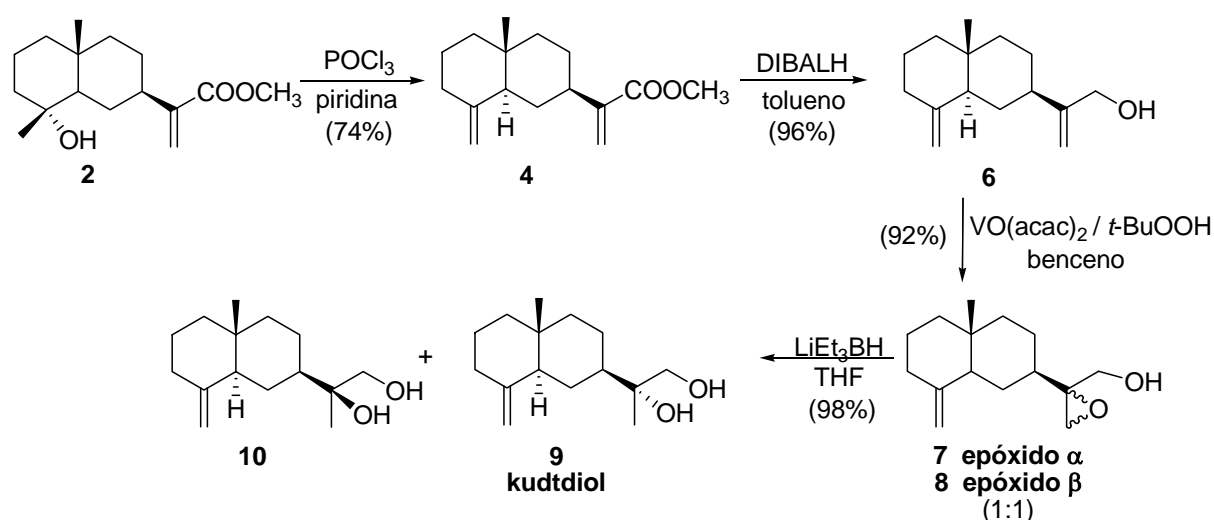
La formación de **3** se evidencia por la desaparición en su espectro de ¹H-RMN (ver Parte Experimental) de la señal debida al metilo sobre carbono oxigenado (1.10 ppm, s) y la aparición de una señal a 1.59 ppm (sa) debida a metilo sobre doble enlace, junto con un

protón olefínico sobre doble enlace trisustituido a 5.32 ppm (sa). La presencia del doble enlace en las posiciones 3,4 del anillo eudesmánico se confirma por la aparición en el espectro de ^{13}C -RMN de dos señales a 121.2 ppm (CH) y 135.0 ppm (C). En el caso de **4**, la presencia del doble enlace en las posiciones 4,15 se pone de manifiesto por la aparición en su espectro de ^1H -RMN de dos señales a 5.56 ppm (t, $J = 1.2$ Hz) y 6.14 ppm (d, $J = 1.0$ Hz), y en su espectro de ^{13}C -RMN por las señales a 105.6 ppm (CH_2) y 150.8 ppm (C), mientras que **5** en su espectro de ^1H -RMN no muestra protones olefínicos y se observa un desapantallamiento del metilo angular (1.05 ppm para **5** frente a 0.90 ppm para **2**), y en su espectro de ^{13}C -RMN aparecen dos señales a 125.3 ppm (C) y 134.5 ppm (C). Estos datos confirman la presencia de un doble enlace en las posiciones 4,5.

1.4. SÍNTESIS DE KUDTDIOL (9) Y 11-EPIKUDTDIOL (10)

La secuencia de reacciones que llevan a **9** se inicia con la deshidratación de **2** con POCl_3 / piridina a -20°C rindiendo el compuesto **4** (Esquema 2), que por reducción con DIBALH forma β -costol (**6**), cuya estructura se confirma en ^1H -RMN por la desaparición del singlete a 3.75 ppm debido a OMe, y la aparición de otro singlete a 4.05 ppm debido a un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$. En ^{13}C -RMN desaparecen las señales correspondientes al grupo éster (168.1 ppm y 51.9 ppm) y aparece una señal debida a metileno oxigenado (65.5 ppm).

Esquema 2



La epoxidación de **6** con *t*-BuOOH en presencia de cantidades catalíticas de acetil acetato de vanadilo [$\text{VO}(\text{acac})_2$] en benceno da lugar a la mezcla de epóxidos **7** y **8** en proporción 1:1, según su espectro ^1H -RMN. El apantallamiento que se observa en las señales correspondientes a H-12 (3.71 y 3.85 ppm para **7** y **8** frente a 4.05 ppm para **6**) y la aparición de dos señales de protones unidos a carbono oxigenado (2.71 ppm y 2.89 ppm para **7** y 2.72 ppm y 2.89 ppm para **8**), confirman la formación de los epóxidos **7** y **8**.

Siguiendo el esquema sintético, la reducción posterior de **7+8** con superhidruro rinde la mezcla de los dioles **9** y **10**. Los datos espectroscópicos de **9** son coincidentes con los publicados para kudtdiol.²⁵⁴

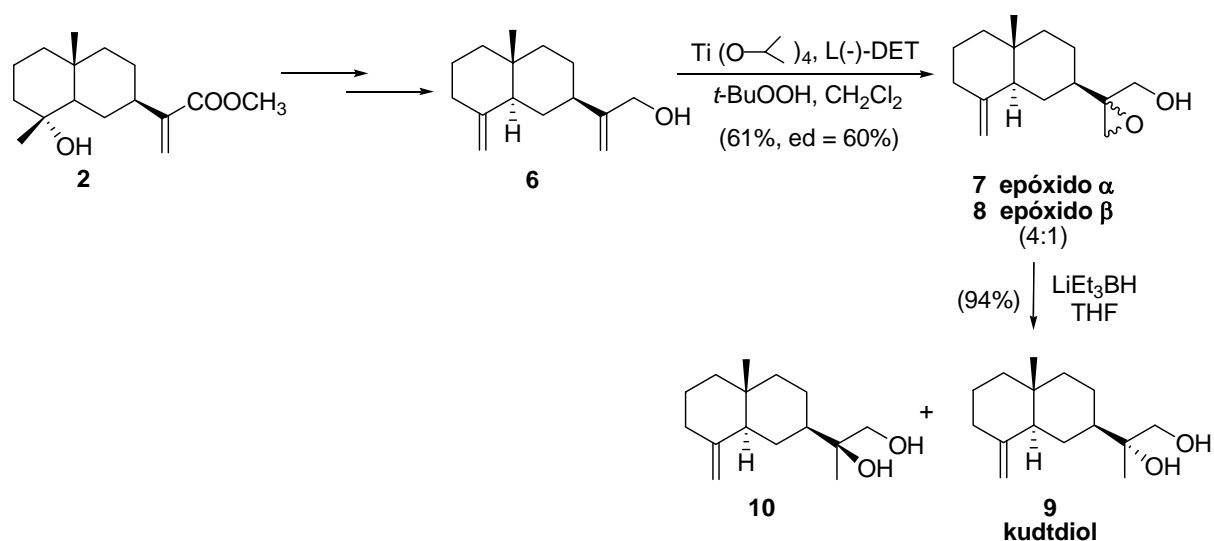
De esta manera, se realiza la síntesis de **9** a partir de **2** en 4 etapas, con un rendimiento global del 32%.

²⁵⁴ a) De Pascual Teresa, J.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Grande, M.; Medarde, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4141-4144. b) Teresa, J. P.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Medarde, M. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2155-2157.

1.5. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE KUDTDIOL (9)

La síntesis diastereoselectiva de **9** se lleva a cabo mediante un esquema similar al esquema 2 (**Esquema 3**), donde la epoxidación del alcohol alílico **6** se efectúa mediante las condiciones de la epoxidación asimétrica de Sharpless.²⁵⁵

Esquema 3



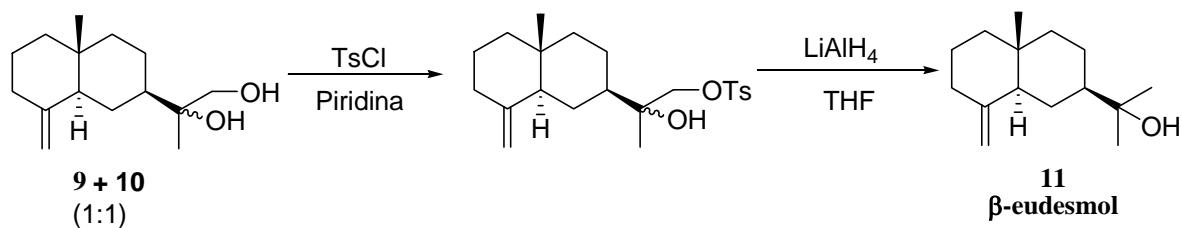
Cuando se lleva a cabo la epoxidación asimétrica de Sharpless en **6** empleando como ligando quiral L (-)-tartrato de dietilo (**Esquema 3**), se obtiene la mezcla de epóxidos **7** y **8** en proporción 4:1, según se observa en su espectro de ^1H -RMN (Espectro 1a, 61%, ed = 60%). La posterior reducción de la mezcla **7+8** con trietilborohidruro de litio rinde la mezcla de kudtdiol (**9**) y su epímero **10** con un exceso diastereomérico del 60%. El rendimiento global en este caso es un 34%.

²⁵⁵ a) Ghosh, A. K.; Wang, Y. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2789-2795. b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH Publishers: New York, **1993**, 103-158. c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

1.6. SÍNTESIS FORMAL DE β -EUDESMOL (11)

Como se ha dicho anteriormente, kudtdiol (**9**) es un intermedio en la síntesis de β -eudesmol (**11**). En bibliografía se describe un procedimiento para la obtención de **11** a partir de kudtdiol (**9**),²⁵⁶ que consiste en el tratamiento de **9** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina seguido de reducción del monotosilato formado con LiAlH_4 (**Esquema 4**).

Esquema 4



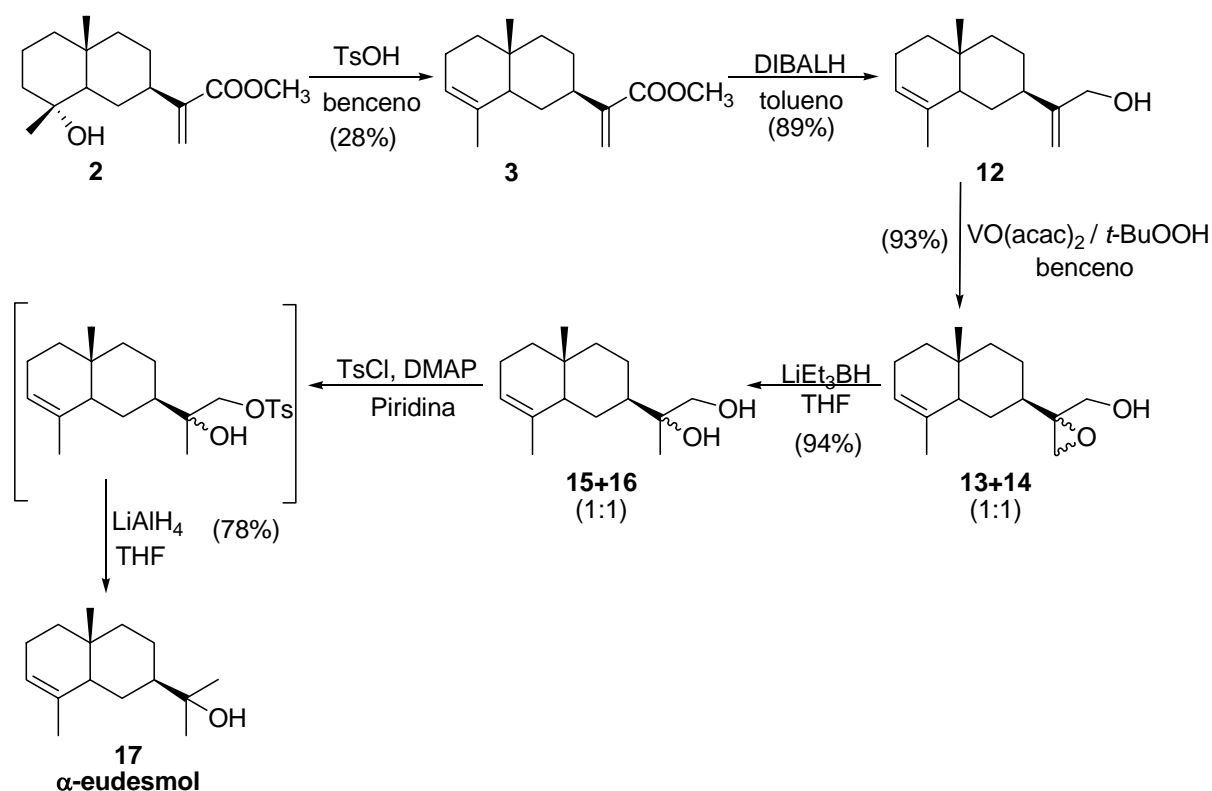
²⁵⁶ De Pascual Teresa, J.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Grande, M.; Medarde, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4141-4144.

1.7. SÍNTESIS DE α -EUDESMOL

Para la síntesis de α -eudesmol el esquema se inicia con la deshidratación de **2** con TsOH en benceno a reflujo. Bajo tales condiciones se obtiene la mezcla de **3-5**, que se separa por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20% rindiendo un 28% de **3**.

A partir de **3**, se continúa con la misma secuencia de reacciones descritas en el **Esquema 2**, obteniéndose la mezcla de dioles **15 + 16** (**Esquema 5**). La esterificación de dicha mezcla con TsCl seguida de reducción con LiAlH_4 rinde α -eudesmol (**17**). Los datos espectroscópicos, así como los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D = +19.8$ y punto de fusión 75°C) son coincidentes con los indicados en bibliografía.²⁵⁷

Esquema 5



La síntesis enantioselectiva de α -eudesmol (**17**) a partir de ácido ilícico (**2**) se realiza en 6 etapas, con un rendimiento global del 17%.

²⁵⁷ a) Chou, T.; Lee, S.; Yao, N. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4113-4124. b) Humber, D. C.; Pinder, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *7*, 4985-4987.

2. GERMACRONA COMO FUENTE DE DIVERSIDAD

ESTRUCTURAL: SÍNTESIS DE ELEMANOS Y EUDESMANOS

BIOACTIVOS

Como es bien sabido, los germacra-1(10),4-dienos son considerados intermedios clave en la biosíntesis de numerosos sesquiterpenos cíclicos, entre los cuales se encuentran guaianos, eudesmanos, secoguaianos, eremofilanos, etc.²⁵⁸ Como consecuencia, numerosos germacra-1(10),4-dienos naturales y sus epóxidos han sido objeto de estudio en reacciones de ciclación transanular y en el desarrollo de procesos sintéticos biomiméticos.²⁵⁹

Geranium macrorrhizum



Baccharis latifolia

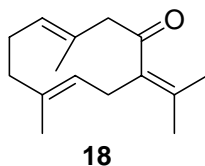


Dentro de este grupo, hemos seleccionado germacrona (**18**) ya que es un sesquiterpeno que se halla en numerosas plantas ampliamente distribuidas en la naturaleza y es el componente mayoritario de diferentes aceites esenciales. Como fuente de **18** hemos utilizado los aceites esenciales de *Geranium macrorrhizum* y *Baccharis latifolia*, de donde se

²⁵⁸ a) Cane, D. E. *Sesquiterpene Biosynthesis: Cyclization Mechanisms in Comprehensive Natural Products Chemistry*, vol. 2 (Eds.: D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn), Pergamon Press, Oxford, **1999**. b) Devon, T. K.; Scott, A. I. *Handbook of Naturally Occurring Compounds*. Vol. 2 Academic Press, New York, **1972**. c) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, Second Edition, Wiley & Sons, Chichester, **2004**, 191-201. d) K. B. G. Torsell, *Natural Product Chemistry. A mechanistic, biosynthetic and ecological approach*, Second Edition, Apotekarsocieteten-Swedish Pharmaceutical Society, Stockholm, **1997**, 266-275.

²⁵⁹ a) D. C. Harrowven, G. Pattenden, *Transannular Electrophilic Cyclizations in Comprehensive Organic Síntesis* Vol. 3 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**; b) A. G. Gonzalez, A. Galindo, M. M. Afonso, H. Mansilla, J. A. Palenzuela, M. A. Gomez Rodriguez, M. Martinez-Ripoll, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4575-4584; c) G. Appendino, J. Jakupovic, G. Cravotto, M. Biavatti-Weber,

aísla mediante cromatografía en columna de sílica gel (H/TBME, 98/2) y recristalización en hexano, representando hasta más de un 50% de los mismos.²⁶⁰

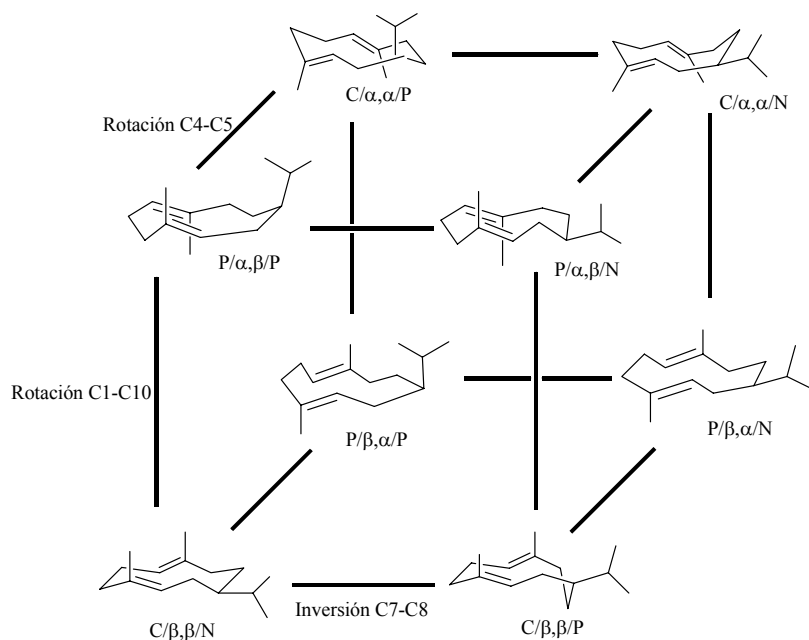


Previamente al estudio de reactividad efectuado con germacrona (**18**), se ha realizado un análisis conformacional de la misma.

2.1. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE GERMACRONA (**18**)

Los germacra-1(10),4-dienos muestran movilidad conformacional y estudios conformacionales han sido realizados entre otros por Wharton y col.²⁶¹ en 1973, y posteriormente por Ugliengo y col.²⁶² Estos estudios establecen los posibles conformeros existentes en este tipo de moléculas así como los movimientos torsionales que sus interrelaciones suponen (**Figura 1**).

Figura 1. Conformaciones de *E,E*-germacra-1(10),4-dienos y sus interrelaciones



²⁶⁰ Loayza, I.; Collin, G.; Gagnon, M.; Dellacassa, E. *Revista Italiana* **1993**, *4*, 728-736. b) Chalchat, J.; Petrovic, S. D.; Maksimovic, Z. A.; Gorunovic, M. S. *J. Essent. Oil Res.* **2002**, *14*, 333-335.

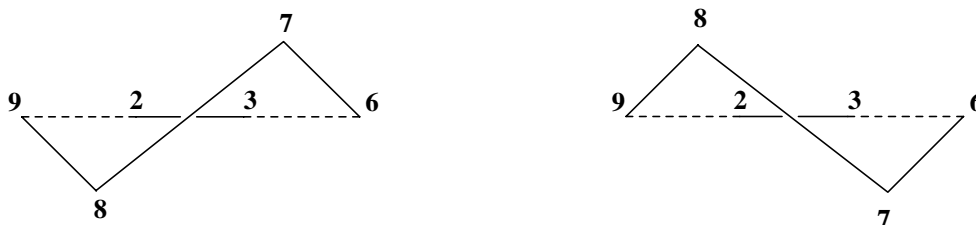
²⁶¹ Wharton, P. S.; Poon, Y. C.; Kluender, H. C. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 735-740.

²⁶² Ugliengo, P.; Appendino, G.; Chiari, G.; Viterbo, D. *J. Mol. Struc.*, **1990**, *222*, 437-452.

- Cruzada/Paralela (C/P); describe la orientación relativa de los dobles enlaces C-1—C-10 y C-4—C-5;
- alfa/beta (α,β); describe la orientación de los metilos sobre C-10 y C-4 por debajo o por encima del plano medio del anillo de 10 miembros;
- Positivo/Negativo (P/N); describe el signo del ángulo de torsión C-6—C-7—C-8—C-9. La cadena isopropilideno se encuentra en una disposición pseudoaxial cuando este ángulo es positivo y pseudoecuatorial cuando es negativo.

De esta manera se describen tres opciones de interconversión:

1. Rotación del doble enlace C-1, C-10 a través del anillo.
2. Rotación del doble enlace C-4, C-5 a través del anillo.
3. Inversiones C-7, C-8, es decir, un cambio en la geometría de la cadena C-6, C-7, C-8 y C-9 que interconvierte dos conformaciones en las que los carbonos C-7 y C-8 se disponen en cada una de ellas por encima o por debajo del plano que conforman los carbonos C-2, C-3, C-6 y C-9.



El estudio conformacional de **18** se ha efectuado mediante cálculos de mecánica molecular, difracción de Rayos X y espectroscopía de RMN a temperatura variable.

2.1.1. ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO

Un análisis conformacional teórico usando el método de cálculo B3LYP/6-31+G* fue llevado a cabo sobre **18** y reveló la existencia de cuatro conformaciones de baja energía (**Figura 2**, **Tabla 3**). De ellas, **18a** (C/ β,β /N)²⁶³ es la más estable; **18b** (P/ β,α /N), 1.98 kcal/mol por encima del mínimo global, se forma por rotación alrededor de los enlaces 3,4 y 4,5. Los conformeros **18c** (C/ β,β /P) y **18d** (P/ β,α /P), más inestables, se generan por rotación del carbonilo y del doble enlace 7,11 sobre las conformaciones **18a** y **18b**, respectivamente.

²⁶³ Ugliengo, P.; Appendino, G.; Chiari, G.; Viterbo, D. *J. Mol. Struct.* **1990**, 222, 437-452.

Figura 2. Conformaciones de mínima energía de **18** obtenidas por cálculos de Mecánica Cuántica.

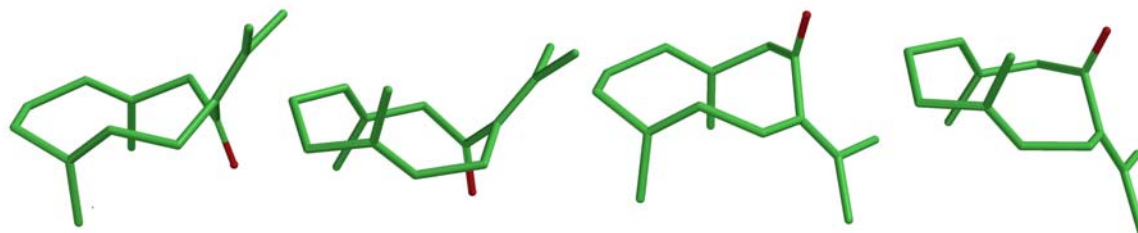
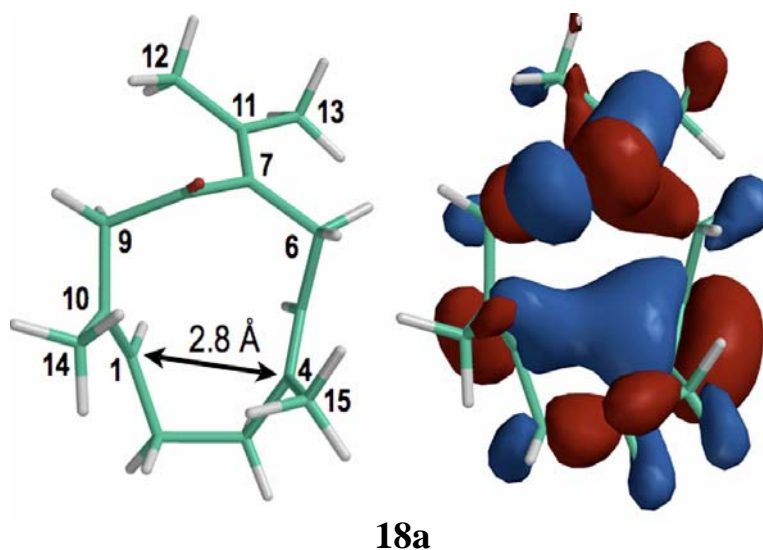


Tabla 3. Energías relativas para las conformaciones de **18** obtenidas por cálculos de Mecánica Cuántica.

Conformación	E rel. (kcal/mol)	Distribuciones de Boltzman (%)
18a	0.00	93.5
18b	1.98	3.3
18c	2.13	2.5
18d	3.09	0.5

Una característica interesante de este producto natural en su conformación más estable **18a** es la proximidad espacial que se observa entre C-1 y C-4 tanto en el modelo obtenido experimentalmente (2.78 Å) como en el modelo teórico (2.82 Å). Esta distancia sorprendentemente resulta inferior a la suma de los radios de van der Waals (**Figura 3**). En el orbital molecular HOMO-1 de este modelo (**Figura 3**) se observa claramente un enlace parcial preformado entre ambos dobles enlaces (C-1—C-4 y C-5—C-10).

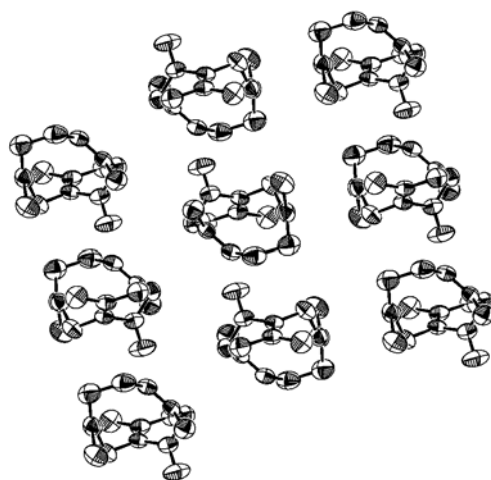
Figura 3. Compuesto **18**: a) Confórmero **18a**. b) Orbital molecular HOMO-1 de **18a**.



2.1.2. ANÁLISIS CONFORMACIONAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El estudio mediante difracción de rayos X indica que **18** cristaliza en el grupo espacial $C2/c$. Dicho grupo es centrosimétrico lo que implica que, aunque las moléculas individuales son quirales,²⁶⁴ el cristal en su conjunto es racémico, estando presentes los dos enantiómeros relacionados por el centro de inversión de la estructura. En la **Figura 4** se muestra un plano de la estructura perpendicular al eje monoclinico (eje b) del cristal. En dicho plano cada molécula de un enantiómero interactúa principalmente con moléculas del otro enantiómero y muy poco con moléculas del mismo enantiómero. El hecho de que la interacción entre moléculas de quiralidad opuesta sea más efectiva que entre moléculas idénticas justifica que se formen cristales racémicos en lugar de cristales de cada enantiómero por separado.

Figura 4. Representación de los enantiómeros de germacrona observados por difracción de Rayos X.



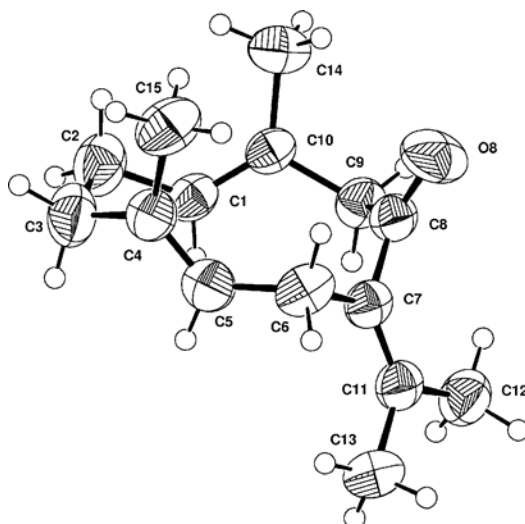
En la **Tabla 4** se recogen las distancias y ángulos de enlace de germacrona (**18**), estando los valores en el rango esperado para cada tipo de enlace.

²⁶⁴ Hill, R. K.; Fracheboud, M. G.; Sawada, S.; Carlson, R. M.; Yan, S. J.. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *11*, 945-948.

Tabla 4. Longitudes y ángulos de enlace en germacrona

Longitudes de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-C(10)	1.330(5)	C(10)-C(1)-C(2)	127.7(3)
C(1)-C(2)	1.494(5)	C(1)-C(2)-C(3)	109.2(3)
C(2)-C(3)	1.543(6)	C(4)-C(3)-C(2)	109.9(3)
C(3)-C(4)	1.519(5)	C(5)-C(4)-C(15)	123.7(3)
C(4)-C(5)	1.323(4)	C(5)-C(4)-C(3)	119.3(3)
C(4)-C(15)	1.504(5)	C(15)-C(4)-C(3)	116.2(3)
C(5)-C(6)	1.500(5)	C(4)-C(5)-C(6)	129.1(3)
C(6)-C(7)	1.527(4)	C(5)-C(6)-C(7)	107.9(3)
C(7)-C(11)	1.335(4)	C(11)-C(7)-C(8)	121.1(3)
C(7)-C(8)	1.498(4)	C(11)-C(7)-C(6)	124.6(3)
C(8)-O(8)	1.221(4)	C(8)-C(7)-C(6)	114.2(3)
C(8)-C(9)	1.519(5)	O(8)-C(8)-C(7)	120.2(3)
C(9)-C(10)	1.521(4)	O(8)-C(8)-C(9)	119.9(3)
C(10)-C(14)	1.496(4)	C(7)-C(8)-C(9)	119.6(3)
C(11)-C(12)	1.500(5)	C(8)-C(9)-C(10)	106.3(3)
C(11)-C(13)	1.508(5)	C(1)-C(10)-C(14)	125.2(3)
		C(1)-C(10)-C(9)	119.1(3)
		C(14)-C(10)-C(9)	115.4(3)
		C(7)-C(11)-C(12)	123.6(3)
		C(7)-C(11)-C(13)	122.6(3)
		C(12)-C(11)-C(13)	113.7(3)

Figura 5. Representación de la conformación de germacrona en estado sólido, obtenida por difracción de Rayos X.



La conformación presente en estado sólido es la que se muestra en la **Figura 5**. En ella, los grupos metilo Me-14 y Me-15 (C-14 y C-15) se encuentran del mismo lado del plano promedio definido por los carbonos C-10—C-1—C-2—C-3—C-4.

La relación *syn* entre el oxígeno carbonílico y el metilo Me-14, así como la relación *anti* entre el grupo isopropilideno y el metilo Me-15 viene determinada por la distancia de los átomos C-11, C-14, C-15 y O-8 al plano promedio del anillo (**Tabla 5**). Por tanto, la molécula de germacrona (**18**) en estado sólido presenta una conformación C/ β , β /N.⁵¹ Dicha conformación es igual a la descrita para el complejo de adición de germacrona con nitrato de plata.²⁶⁵

Tabla 5. Distancias de los átomos al plano promedio del anillo de germacrona (**18**) en Å .

Átomos usados para definir el plano		Átomos exocíclicos a este plano	
C1	-0.432(4)	C11	-1.568(4)
C2	-0.047(5)	C14	1.764(4)
C3	-0.169(5)	C15	1.982(5)
C4	0.479(4)	O8	1.565(4)
C5	-0.266(4)		
C6	0.150(4)		
C7	-0.419(4)		
C8	0.415(4)		
C9	-0.129(4)		
C10	0.356(4)		

2.1.3. ANÁLISIS CONFORMACIONAL MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE RMN A TEMPERATURA VARIABLE

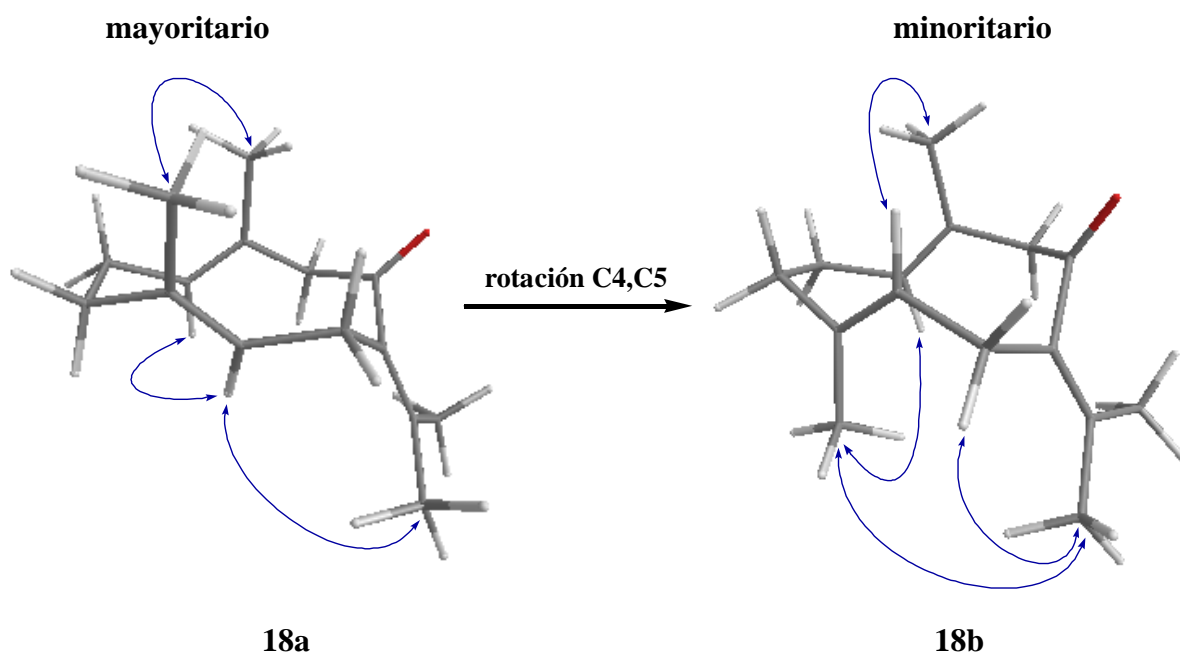
El análisis conformacional de **18** en disolución mediante ¹H-RMN y ¹³C-RMN a temperatura variable permite distinguir a temperatura ambiente la existencia de dos conformémeros, **18a** y **18b**, en proporción 12:1.

Cuando se efectúan experiencias NOE diferencia a 25°C, los efectos NOE observados entre los metilos Me-14 y Me-15, los hidrógenos H-1 y H-5, y el hidrógeno H-5 y el metilo Me-13 en el conformémero mayoritario **18a**, determinan para éste una conformación

²⁶⁵ a) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 6-18. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *4*, 337-340.

C/ β , β /N (**Figura 6**). Esta conformación es coincidente con la que presenta germacrona en estado sólido y con la conformación más estable de **18** según los cálculos teóricos.

Figura 6. Efectos NOE más significativos de los conformeros mayoritario y minoritario de germacrona (**18**).



La conformación del conformero minoritario **18b** se ha determinado como P/ β , α /N, en base a los efectos NOE observados a -20°C entre el metilo Me-14 y el hidrógeno H-5, el metilo Me-15 y el hidrógeno H-1, y el metilo Me-13 y el metilo Me-15 e hidrógeno H-6 α (**Figura 6**).

Ambos conformeros se interconvierten mediante una rotación del doble enlace C4,C5 a través del anillo.

2.2. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE GERMACRONA (18)

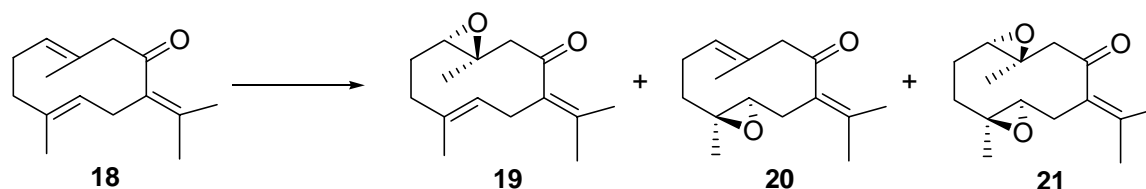
Debido a su funcionalidad, **18** puede constituir un adecuado bloque de construcción hacia la preparación de una amplia variedad de productos. Sin embargo, a pesar de las posibilidades que ofrece, su química no ha sido estudiada extensivamente por lo que a continuación se efectúa un estudio de la reactividad de **18** que incluye reacciones de oxidación, reducción, reordenamientos de COPE y ciclaciones con electrófilos. En algunos casos acompañadas de reacciones de derivados sencillos de **18**.

2.2.1. REACCIONES DE OXIDACIÓN DE 18

En bibliografía hasta la fecha solo se han descrito reacciones de oxidación en **18** conducentes a la formación de diferentes epóxidos debido al papel que desempeñan los mismos en los procesos biológicos de conversión del esqueleto germacrano en otros sesquiterpenos bi o tricíclicos.²⁶⁶ Entre las mismas se encuentran algunas epoxidaciones biológicas empleando cultivos celulares.²⁶⁷

En esta memoria se ha estudiado el comportamiento de **18** frente a diferentes agentes oxidantes, fundamentalmente enfocado a la introducción de una función oxigenada en posición 6, ya que un buen número de productos naturales con esqueleto de germacrano, elemano o eudesmano la poseen. Como agentes oxidantes se han ensayado el cromato de *t*-butilo (CTB) y el complejo 3,5-dimetilpirazol (DMP)/CrO₃. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Rendimientos obtenidos en la epoxidación de germacrona (**18**)



²⁶⁶ a) Horinaka, A.; Nakashima, R.; Yoshikawa, M.; Matsuura, T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1975**, *48*, 2095-2098. b) Enev, V.; Tsankova, E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1829-1832.

²⁶⁷ a) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 6-18. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *4*, 337-340.

Método		19 (%)	20 (%)	21 (%)
CTB HAc/Ac ₂ O	A ^a	10	32	44
	B ^b	36	34	10
3,5-DMP / CrO ₃ / <i>t</i> -BuOOH ^c		19	52	-

^a La reacción se realiza a 0°C en CCl₄. ^b La reacción se realiza a 0°C y en CCl₄ pero eliminando el tratamiento con ácido oxálico durante el procesado. ^c La reacción se realiza a temperatura ambiente en CH₂Cl₂.

Como se observa en dicha tabla, en todos los casos se obtiene una mezcla de epóxidos (**19-21**). La oxidación de germacrona (**18**) con CTB²⁶⁸ a 0°C durante 20 minutos, rinde la mezcla de epóxidos **19-21** (Método A), siendo mayoritario el diepóxido **21**. Al eliminar el tratamiento con ácido oxálico en el procesado, aumenta notablemente la proporción del monoepóxido **19** en perjuicio del diepóxido **21** (Método B).

La oxidación alílica con 3,5-DMP/CrO₃/*t*-BuOOH²⁶⁹ solo forma los monoepóxidos **19** y **20**, siendo mayoritario el monoepóxido **20** (52% para **20** frente a 19% para **19**).

Los datos espectroscópicos de **20** y **21** son coincidentes con los descritos en bibliografía.

2.2.2. REACCIONES DE REDUCCIÓN DE 18

Las reacciones de reducción sobre **18** se han centrado en el grupo carbonilo.

2.2.2.a. Reducción enantioselectiva con catecolborano/oxazaborolidina de Corey

La reducción enantioselectiva de **18** se ha efectuado con catecolborano en presencia de (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como ligando quiral. Se ha descrito este procedimiento como particularmente adecuado para la reducción enantioselectiva de cetonas α,β -insaturadas, obteniéndose el correspondiente alcohol alílico con altos rendimientos y buenos excesos enantioméricos.²⁷⁰

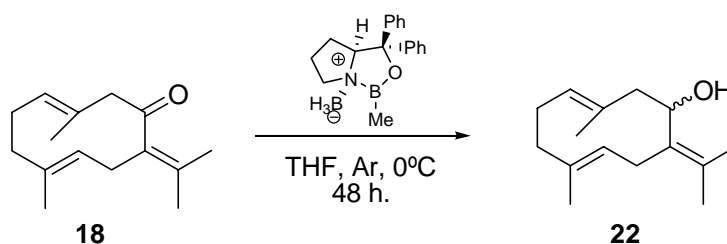
²⁶⁸ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Arteaga, P. *Phytochemistry*, **1994**, *37*, 1351-1358.

²⁶⁹ Arseniyadis, S.; Ferreira, M. R. R.; Quilez del Moral, J.; Hernando, J. I. M.; Potier, P.; Toupet, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4055-4071.

²⁷⁰ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 611-614. b) Simpson, A. F.; Szeto, P.; Lathbury, D. C.; Gallagher, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 673-676. c) Cho, B. T.; Shin, S. H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6959-6966.

Cuando se realiza el tratamiento de **18** con la oxazaborolidina de Corey en tolueno a -78°C ^{18a} no se observa ninguna reacción después de 58 horas, recuperándose el producto de partida. La falta de reactividad puede deberse a la escasa solubilidad del catecolborano en el medio de reacción. Cuando en lugar de tolueno se utiliza como disolvente THF a 0°C ,^{18b} después de 48 horas se origina un 18% de germacrol (**22**, Esquema 6) y recuperándose un 80% de germacrona.

Esquema 6

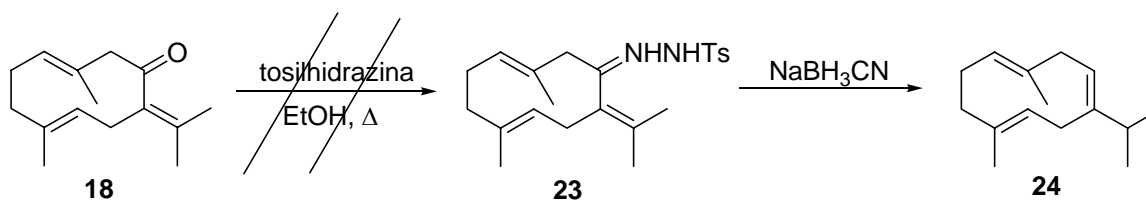


Por el momento no se ha podido calcular el exceso enantiomérico del proceso debido a la complejidad del espectro de ^1H -RMN de **22**.

2.2.2.b. Reducción selectiva con NaHB_3CN , vía tosilhidrazona.

Se ha descrito la reducción de tosilhidrazonas de cetonas y aldehídos con NaBH_3CN como un método selectivo de desoxigenación que permite obtener hidrocarburos con buenos rendimientos. Para el caso de cetonas α,β insaturadas la reducción rinde alquenos, con migración del doble enlace.²⁷¹ En consecuencia, a partir de **18** se obtendría el germacreno **24** (Esquema 7).

Esquema 7

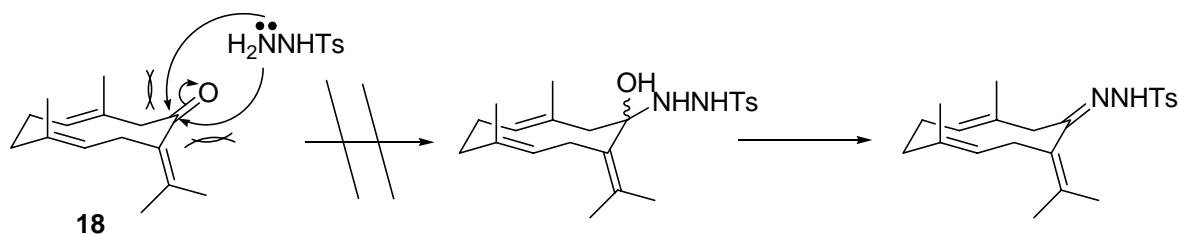


Sin embargo, el tratamiento de **18** con tosilhidrazina no produce la tosilhidrazona esperada. Incluso después de 3 días de calentamiento a reflujo, **18** se mantiene sin modificar,

²⁷¹ Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3662-3668.

probablemente debido al impedimento estérico para formar el intermedio tetraédrico por adición de tosilhidracina al grupo carbonilo tanto por ataque axial como ecuatorial (**Esquema 8**).

Esquema 8



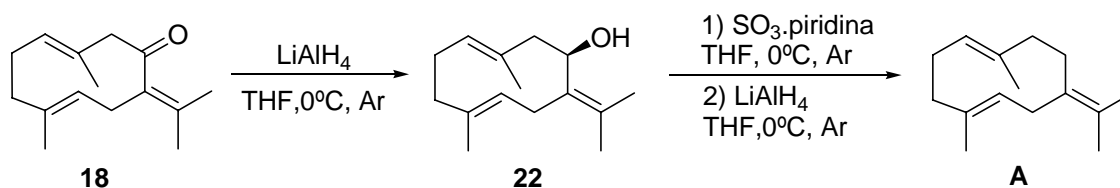
Ante este resultado negativo, procedimos a realizar la desoxigenación de **18** con el complejo piridina. SO_3 , vía el hidroxiderivado **22** (germacrol), obtenido por reducción de **18** con LiAlH_4 .

2.2.2.c. Reducción de germacrol (**22**) con el complejo SO_3 -Piridina / LiAlH_4

En 1969, Corey y Achiwa describieron un método útil para la reducción de alcoholes alílicos y bencílicos en base al empleo del complejo piridina. SO_3 en THF, formándose el correspondiente sulfato monoéster del alcohol, que posteriormente se reduce con LiAlH_4 .²⁷²

Se ha descrito la síntesis de germacreno B (**A**) a partir de germacrona (**18**) en dos pasos reductores: primero, con LiAlH_4 en THF se obtiene germacrol (**22**), que se trata con el complejo piridina. SO_3 y posteriormente se reduce el sulfato formado con LiAlH_4 (**Esquema 9**).²⁷³

Esquema 9

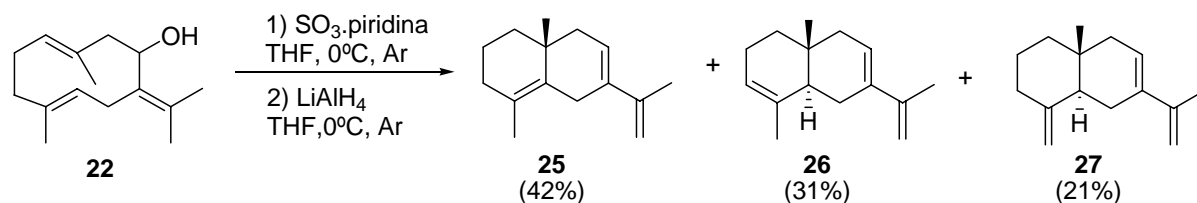


²⁷² Corey, E. J.; Achiwa, K. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3667-3668.

²⁷³ a) Clark, B. C.; Chamblee, T. S.; Iacobucci, G. A. *J. Agric. Food Chem.*, **1987**, *35*, 514-518. b) Piet, D. P.; Schrijvers, R.; Franssen, M. C. R.; Groot, A. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6303-6314.

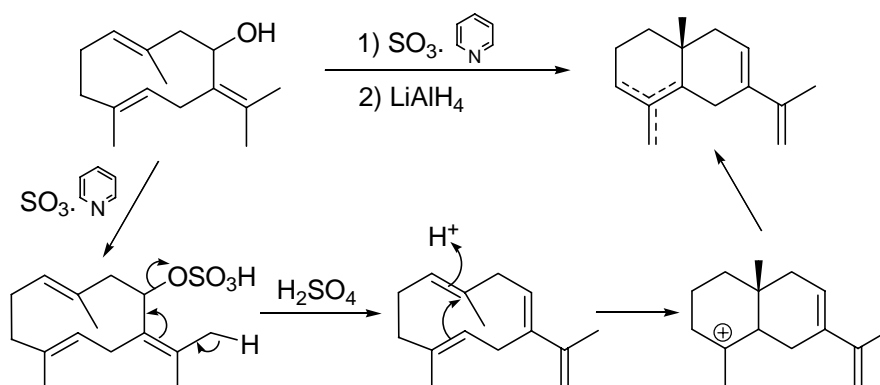
Sin embargo, cuando se realiza el tratamiento de **22** anteriormente mencionado, se obtiene la mezcla de hidrocarburos **25-27** (Esquema 10).

Esquema 10



La formación de la mezcla de hidrocarburos **25-27** se puede explicar por la eliminación de H_2SO_4 durante el proceso (Esquema 11).

Esquema 11



2.2.3. REORDENAMIENTO DE COPE

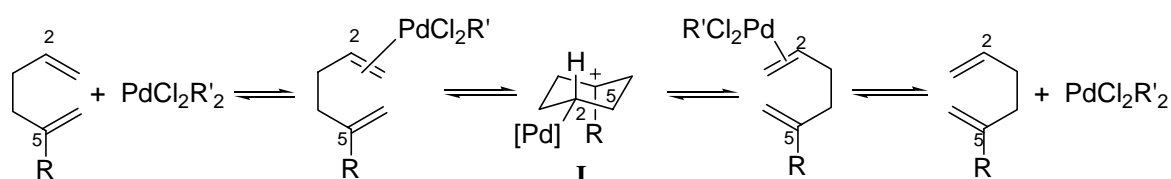
Un paso clave en la síntesis de elemanos es el reordenamiento del esqueleto de germacrano hasta el esqueleto de elemano.

Es bien conocido que el Pd^{II} cataliza reordenamientos de Cope de diversos dienos acíclicos con buenos resultados.²⁷⁴ El mecanismo descrito para este reordenamiento supone

²⁷⁴ a) Overman, L. E.; Knoll, F. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 865 – 867. b) Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 579-586.

un intermedio cíclico carbocatiónico **I** con un enlace Pd-C (**Esquema 12**).²⁷⁵ La catálisis con Pd^{II} requiere que el 1,5-hexadieno posea un sustituyente electrón-donante en C2 o C5. Este hecho es consistente con el desarrollo de una carga positiva en uno de estos carbonos. Sin embargo, los 1,5-hexadienos sustituidos en ambos carbonos no reordenan, probablemente por la menor capacidad de coordinación de la olefina sustituida.

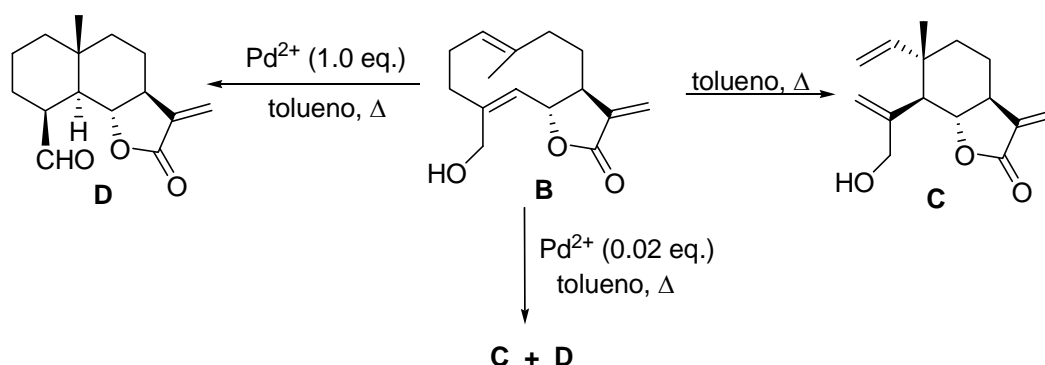
Esquema 12



Germacrona (**18**), germacrol (**22**) y acetato de germacrilo (**32**) poseen un grupo metilo en C-5 del sistema hexadiénico, cumpliendo así con el requisito necesario para que tenga lugar el reordenamiento.

Estudios previos del reordenamiento de Cope en germacranolidas realizadas en nuestro grupo²⁷⁶ determinaron que cantidades catalíticas de Pd^{II} aceleran el reordenamiento hacia elemanolidas, mientras que cantidades estequiométricas del complejo de paladio forman eudesmanolidas (**Esquema 13**).

Esquema 13

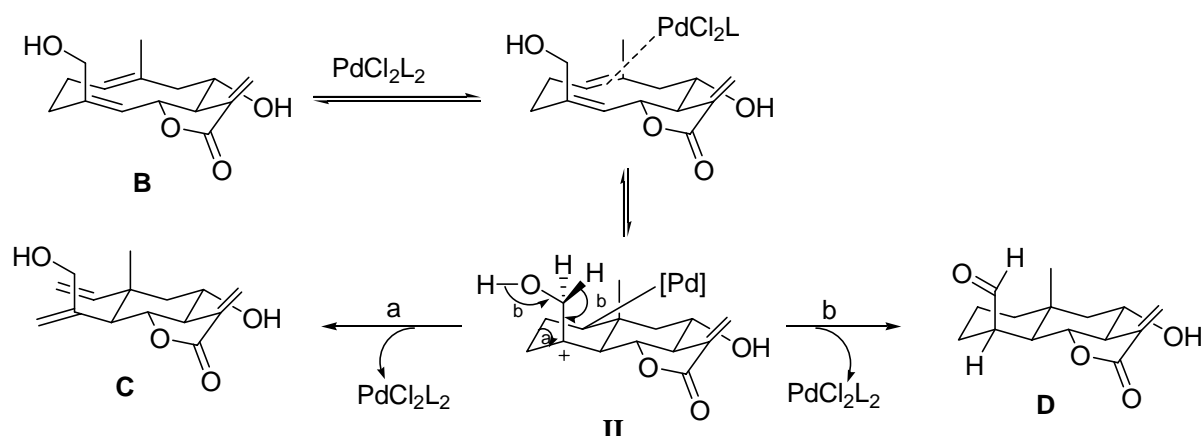


La formación de elemanolidas o eudesmanolidas, según la concentración de Pd^{II} empleada se explica en base al mecanismo que se muestra en el **Esquema 14**.

²⁷⁵ Overman, L. E.; Renaldo, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3945-3949.

²⁷⁶ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1401-1404.

Esquema 14



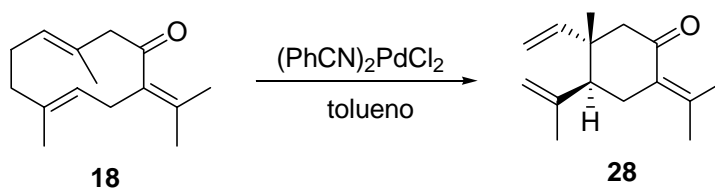
Cantidades catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ catalizan la formación de **C** (paso a) vía el intermedio carbocatiónico **II**, coincidiendo con el propuesto por Overman y Renaldo para justificar el reordenamiento de Cope en dienos acíclicos catalizado por Pd^{II} .²⁷⁷ Sin embargo, con cantidades mayores del complejo de paladio sus ligandos actúan como base fijando el protón hidroxílico y favoreciendo la formación irreversible de **D** (paso b).²⁷⁸

A continuación se exponen los resultados obtenidos en el estudio del reordenamiento de Cope usando germacrona (**18**), germacrol (**22**) y acetato de germacrilo (**32**) como sustratos.

2.2.3.a. Reordenamiento de Cope en germacrona (**18**)

Se ha estudiado el reordenamiento de Cope de germacrona (**18**) en presencia de diclorobis(benzonitrilo) paladio (II) variando la concentración de éste así como la temperatura y el tiempo de reacción, obteniéndose en todos los casos elemenona (**28**), según se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Reordenamiento de Cope de germacrona (**18**)



²⁷⁷ Overman, L. E.; Renaldo, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3945-3949.

²⁷⁸ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M. *Tetrahedron Let.*, **1998**, *39*, 1401-1404.

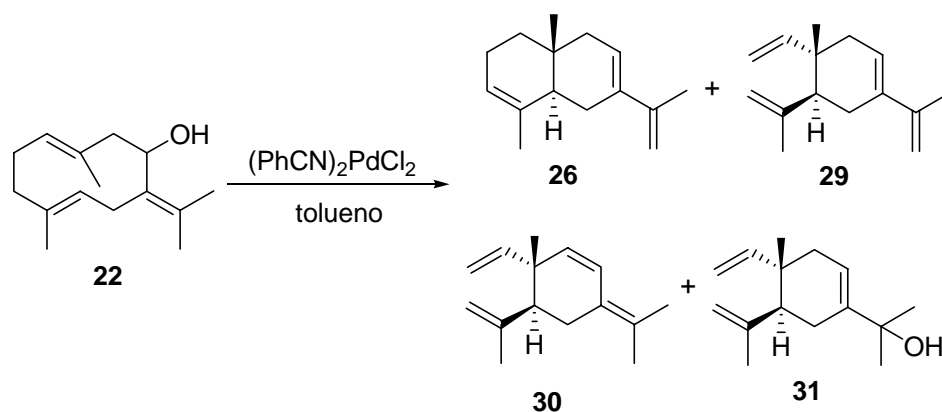
Método	Condiciones	28 (%)
A	Tolueno, Δ , Pd ^{II} (0.2 eq.), 60 min.	98
B	Tolueno, Δ , Pd ^{II} (0.04 eq.), 6.5 h.	72
C	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 5 h.	82

En el espectro ¹H-RMN de **28** (ver Parte Experimental), el apantallamiento de la señal debida al metilo en posición 14 (1.05 ppm para **28** frente a 1.58 para **18**) junto con las señales en la zona de los protones olefinicos , a 4.77 ppm (1H, sa), 4.93 ppm (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 4.94 ppm (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.97 ppm (1H, d, $J = 10.7$ Hz) y 5.80 ppm (1H, dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz) debidas a dos grupos vinilos terminales indican la formación de **28**, cuya identidad se confirma por comparación con los datos espectroscópicos publicados para elemenona.²⁷⁹

2.2.3.b. Reordenamiento de Cope en germacrol (**22**)

Los resultados y rendimientos obtenidos en los diferentes ensayos de reordenamiento de Cope en germacrol (**22**) se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Reordenamiento de Cope de germacrol (**22**)



²⁷⁹ Majetich, G., Grieco, P. A., Nishizawa, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2327-2329.

Método	Condiciones	22 (%)	26 (%)	29 (%)	30 (%)	31 (%)
A	Tolueno, Δ , Pd ^{II} (0.2 eq.), 105 min.	-	0.7	72	19	-
B	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 15 min.	76	-	-	-	19
C	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 60 min.	35	-	19	5	36
D	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.05 eq.), 1.5 h.	85	-	-	-	12
E	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 6 h.	46	-	15	4	31

El reordenamiento de Cope térmico de germacrol (**22**) en presencia de 0.2 eq. de PdCl₂(PhCN)₂ rinde la mezcla de elementos **29** y **30** y el eudesmeno **26** (Tabla 8). Cuando el reordenamiento de Cope se efectúa a temperatura ambiente se obtiene además de los hidrocarburos **29** y **30**, el alcohol **31**, siendo este último el producto mayoritario. Cuando se acorta el tiempo de reacción (método B) o se disminuye el número de equivalentes de Pd^{II} (método C) se obtiene exclusivamente el alcohol **31**. Por lo tanto se pone de manifiesto que se origina isomerización alílica del hidroxilo y eliminación de agua, además del reordenamiento de Cope.

El aislamiento de los compuestos **26**, **29-31** se efectúa mediante cromatografía en columna de sílica gel y/o cromatografía en columna de sílica gel impregnada con AgNO₃ al 20%. Dada la inestabilidad de los hidrocarburos **29** y **30** estos son transformados rápidamente (ver más adelante).

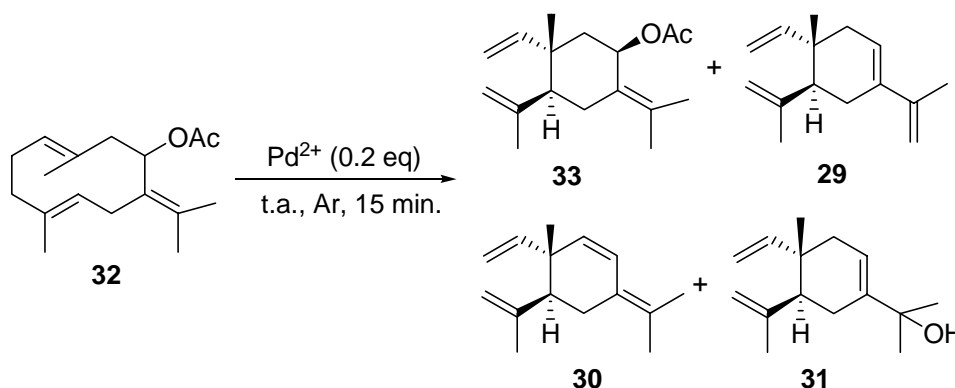
La estructura de **31** se determina en base a sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro ¹H-RMN de **31** (ver Parte Experimental) se observan señales propias del esqueleto elemeno: dos vinilos terminales (4.73 ppm, sa; 4.84 ppm, sa; 4.92 ppm, d, $J = 10.7$ Hz; 4.95 ppm, d, $J = 17.5$ Hz y 5.81 ppm, dd, $J = 10.7, 17.5$ Hz), un metilo angular (0.97 ppm) y un metilo sobre C sp² (1.74 ppm). Sin embargo, desaparecen las señales de **22** correspondientes al grupo isopropilideno a la vez que aparece un protón olefínico sobre el doble enlace trisustituido (5.70 ppm, m) y dos metilos sobre carbono oxigenado (1.32 y 1.34 ppm), indicando la introducción de una función hidroxilo y la isomerización del doble enlace. Sus datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados.²⁸⁰

²⁸⁰ Franssen, H. R.; Buck, H. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 14, 786-787.

2.2.3.c. Reordenamiento de Cope en acetato de germacrilo (32)

Acetato de germacrilo (32) se obtiene por acetilación de 22 con Ac₂O en piridina. Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas del reordenamiento de Cope de 32 se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Reordenamiento de Cope de acetato de germacrilo (32)



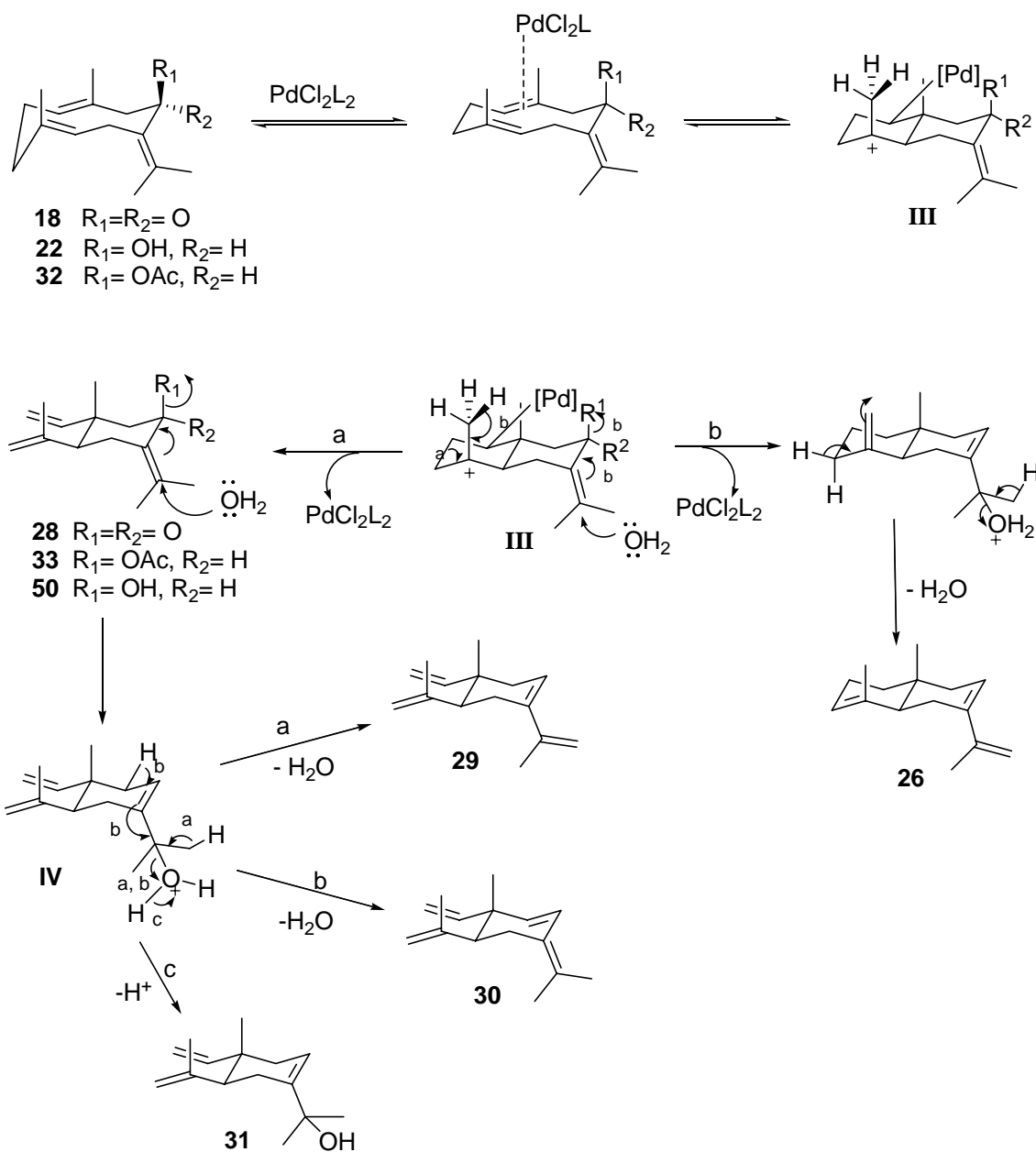
Método	Condiciones	29 (%)	30 (%)	31 (%)	33 (%)
A	Tolueno, Δ, Pd ^{II} (0.2 eq.), 120 min.	73	18	-	-
B	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 15 min.	-	-	16	72
C	Tolueno, t.a., Pd ^{II} (0.2 eq.), 60 min.	14	-	27	45

El reordenamiento de Cope de 32 térmico en presencia de Pd^{II} (0.2 eq.) rinde la mezcla de hidrocarburos 29 y 30. A temperatura ambiente, a tiempos cortos de reacción se obtiene el acetato secundario 33 junto con el alcohol 31, y a tiempos mayores empieza a formarse el hidrocarburo 29.

En conclusión, el reordenamiento de Cope de todos los germacranos ensayados (18, 22 y 32) forma productos del tipo elemano y con tiempos largos simultáneamente eliminación de ácido acético. Solo se detecta la formación de muy pequeñas cantidades de eudesmano (0.7%).

El mecanismo de formación de los elemanos 29-31, 33 y del eudesmano 26 se indica en el **Esquema 15**.

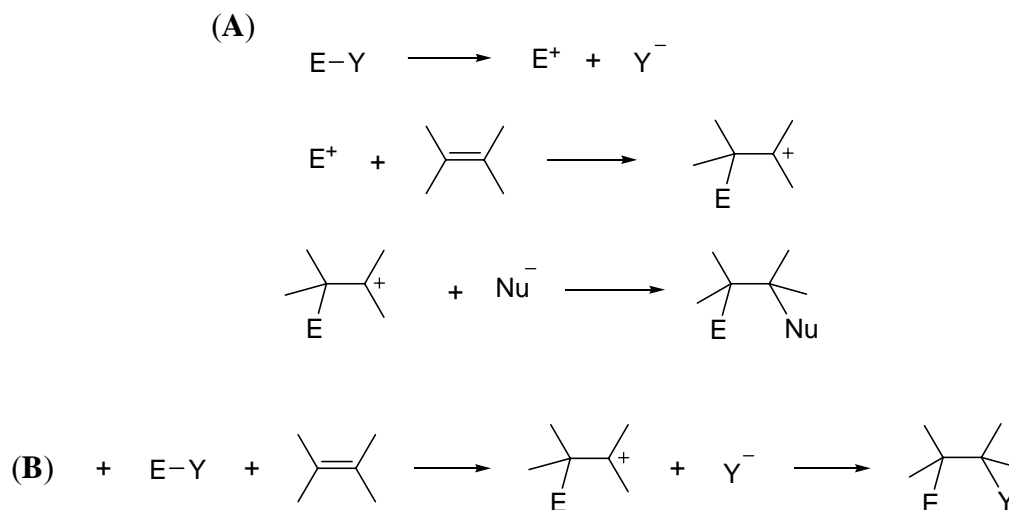
Esquema 15



El mecanismo de reacción en los tres casos se corresponde con el propuesto por Overman y Renaldo. El Pd^{II} cataliza el reordenamiento 1,3 sigmatrópico vía el intermedio carbocatiónico **III** hasta el elemeno correspondiente (**Esquema 15**). La eliminación de acetato o hidroxilo y adición de agua existente en el medio de reacción, en **33** o **50**, respectivamente, origina el intermedio **IV**, el cual, por deshidratación (rutas a y b) origina los hidrocarburos **29** y **30**, y por desprotonación (ruta c) rinde el alcohol **31**.

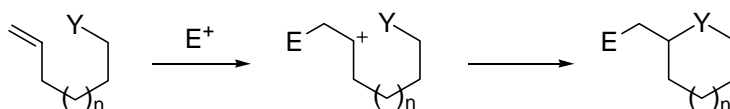
2.2.4. CICLACIONES MEDIADAS POR ELECTRÓFILOS

En el **Esquema 16** se representa un mecanismo general para la adición electrofílica.

Esquema 16

El mecanismo **A** implica la formación inicial del electrófilo y este se adiciona al doble enlace originando un carbocatión que es atrapado por el nucleófilo. En el mecanismo **B**, el carbocatión se origina en presencia del nucleófilo.

Cuando el nucleófilo se encuentra formando parte del sustrato insaturado se puede originar una reacción de ciclación (**Esquema 17**).

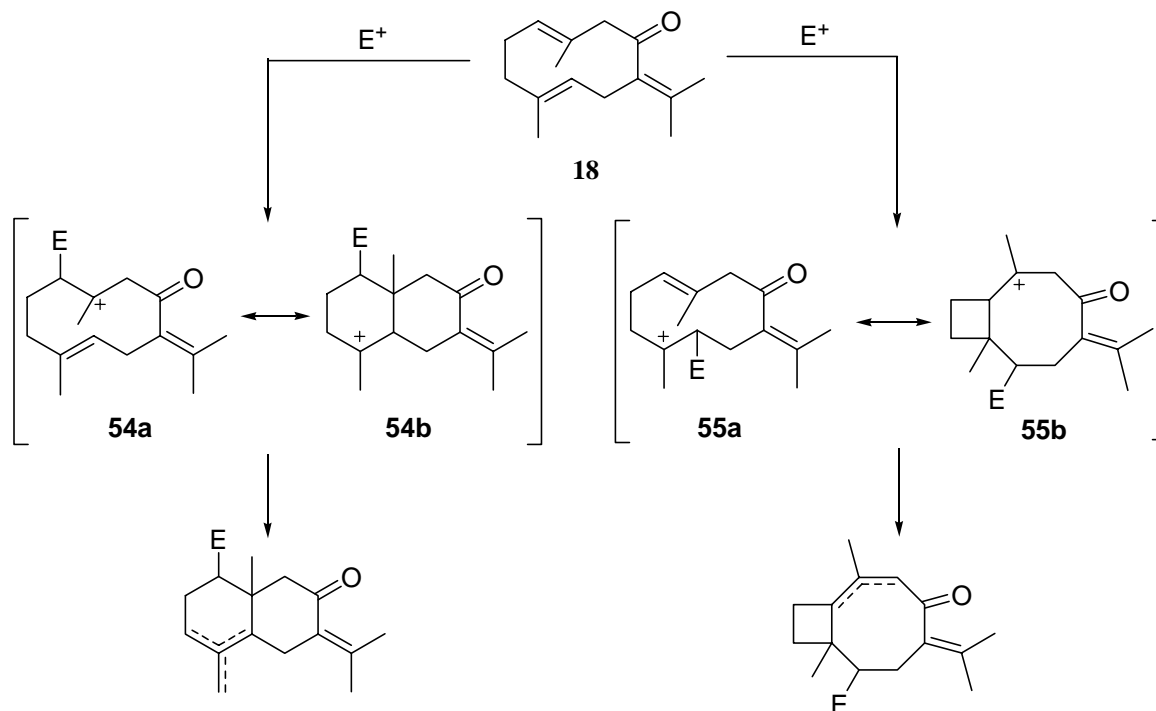
Esquema 17

Las adiciones electrofílicas son regioselectivas y siguen la regla de Markovnikov.

Germacrona (**18**) posee una estructura 1(10),4,7(11)-triénica y de los tres dobles enlaces, los endocíclicos son más reactivos frente a electrófilos. Como se ha indicado antes, en el orbital molecular HOMO-1 de la conformación más estable de germacrona (**18a**), se observa un enlace parcial preformado entre ambos dobles enlaces (C-1—C-4 y C-5—C-10). Esto indica una preorganización en **18** que debe facilitar las reacciones de ciclación inducidas

por electrófilos. Estas ciclaciones pueden formar en principio dos sistemas bicíclicos diferentes (biciclo 6,6 y biciclo 4,8), (**Esquema 18**).

Esquema 18



El ataque electrofílico al doble enlace C-1—C-10 lleva a la formación del carbocatión eudesmano **54**, mientras que si el electrófilo ataca al doble enlace C-4—C-5, se origina el carbocatión biciclo[6.2.0]decano **55**.

En ninguno de los trabajos publicados sobre ciclaciones transanulares de germacra-1(10),4-dienos mediadas por electrófilos se indica la obtención de productos derivados del ataque electrofílico al doble enlace C-4—C-5, exceptuando aquellos que involucran la apertura de 4,5-epoxiderivados, que rinden productos con esqueleto biciclo[6.2.0]decano.²⁸¹ En todos los casos, la regio y estereoselectividad del proceso depende de la configuración espacial del derivado ciclodecadieno.²⁸²

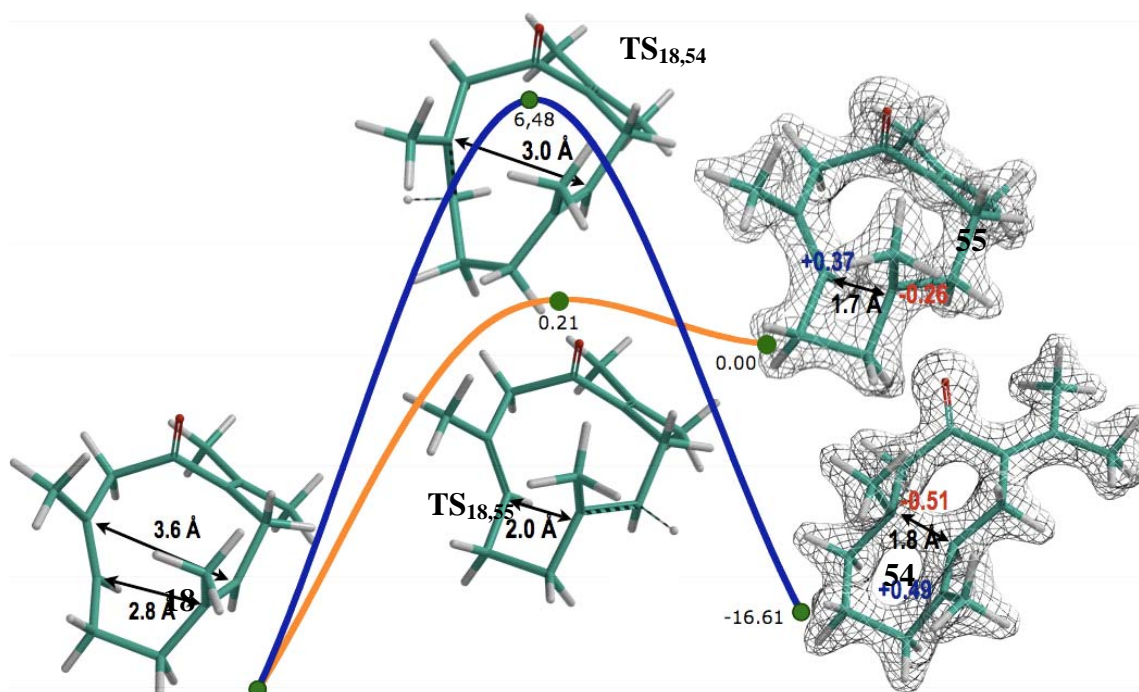
²⁸¹ a) Appendino, G.; Jakupovic, J.; Cravotto, G.; Biavatti-Weber, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4681-4692. b) Wilton, J. H.; Doskotch, R. W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4251-4256. c) Neukirch, H.; Guerriero, A.; D'Ambrosio, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3969-3975. d) Neukirch, H.; Kaneider, N. C.; Wiedermann, C. J.; Guerriero, A.; D'Ambrosio, M. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1503-1510.

²⁸² a) Brown, E. D.; Solomon, M. D.; Sutherland, J. K.; Torre, A. *Chem. Commun.*, **1967**, 111-112. b) Sutherland, J. K. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1651-1660. c) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 6-18.

Se ha realizado la optimización de los intermedios y estados de transición resultantes de la reacción de **18** con ácidos próticos mediante el empleo de cálculos teóricos. Los buenos resultados obtenidos en estudios previos de reacciones similares determinan la elección del método DFT (Density Functional Calculation) con el conjunto de bases estándar B3LYP/6-31+G.²⁸³ De los dos posibles ataques sobre dobles enlaces trisustituídos de la molécula de **18**, el energéticamente más favorecido es el que se produce sobre el doble enlace C1-C10 originando el carbocatión eudesmano **54** (Figura 7). Sin embargo, aunque el carbocatión bicíclico 6.6 (**54**) es 16.6 kcal/mol más estable que el carbocatión bicíclico 4.8 (**55**), el estado de transición que lleva al carbocatión **55** (TS_{18,55}) es 6.3 kcal/mol más estable que el estado de transición que lleva al carbocatión **54** (TS_{18,54}). En consecuencia, bajo condiciones cinéticas se ve favorecida la ciclación vía **55**, formado por el ataque electrofílico al doble enlace C-4—C-5, dando una ciclación selectiva por esta vía.

Cabe destacar el hecho de que ninguno de los estados de transición (TS_{18,54}, TS_{18,55}) se ubica en un mínimo de energía, indicando que ambos procesos son de tipo concertado.

Figura 7. Diagrama de energía para la formación de los compuestos **54** y **55**.



²⁸³ Gutta, P.; Tantillo, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6172-6179 y referencias allí citadas.

En vista a los resultados obtenidos, consideramos la posibilidad de controlar la selectividad del proceso de ciclación mediante una adecuada selección de las condiciones experimentales (electrófilo a emplear, solvente, temperatura y tiempo de reacción). Para comprobar esta hipótesis, se realizaron ensayos de ciclación de germacrona empleando los siguientes electrófilos:

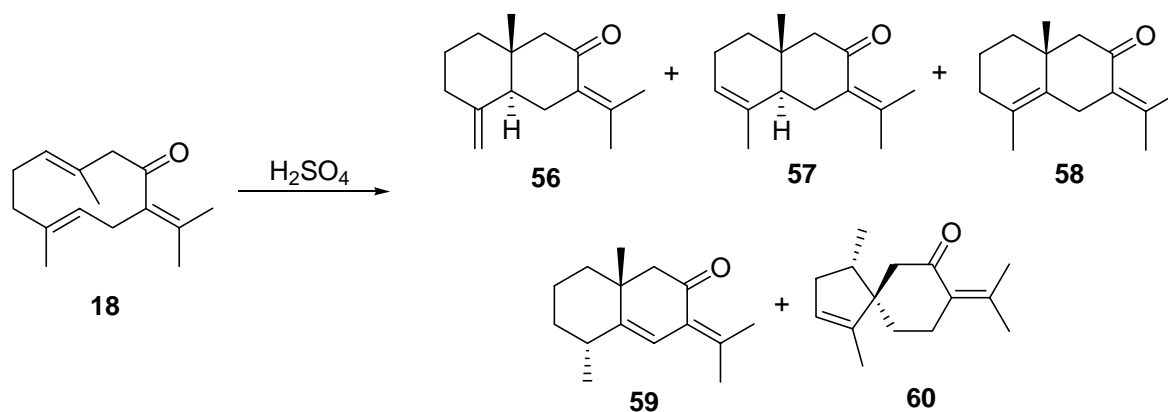
- * Ácidos (H_2SO_4 , HSO_3Cl y (R)-BINOL- $SnCl_4$).
- * N-clorosuccinimida (NCS)
- * N-bromosuccinimida (NBS)
- * Cloruro de fenilselenio (PhSeCl)
- * Cloruro de fenilselenio y N-clorosuccinimida (PhSeCl/NCS)
- * Cloruro de tionilo ($SOCl_2$)

2.2.4.a. Ciclación de germacrona (18) con ácidos

2.2.4.a.1. *Ciclación de germacrona (18) con H_2SO_4*

El primer ensayo para el estudio de la ciclación transanular de germacrona se realiza en presencia de ácido sulfúrico (H_2SO_4). Los resultados se recogen en la **Tabla 10**. Todas las pruebas realizadas con dicho ácido rindieron mayoritariamente los productos de ciclación de tipo eudesmano **56-59**.

Tabla 10. Rendimientos obtenidos en la ciclación de **18** con H_2SO_4



	Condiciones	Temp. (°C)	Tiempo (min)	Ciclación (%)	18 ^a	56	57	58	59	60
1	2N (1 eq), acetona	25	7 días	35	—	t ^b	9	20	4	—
2	96% (4 eq), CHCl ₃	25	60	96	—	—	—	—	94	—
3	96% (4 eq), CHCl ₃	25	30	96	—	—	—	9	78	8
4	96% (4 eq), CHCl ₃	25	5	95	—	—	21	39	17	15
5	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	5	80	20	—	15	24	2	37
6	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	30	85	15	—	12	32	4	34
7	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	60	87	—	—	13	37	4	32
8	96% (4 eq), 1-NP	-20	5	—	100	—	—	—	—	—
9	96% (4 eq), 1-NP	-20	30	92	—	—	18	24	19	27
10	96% (4 eq), 1-NP	-20	60	94	—	—	14	18	47	13

^aLos porcentajes dados incluyen también a los estereoisómeros de **18**. ^bTrazas (menos del 0.1 %). 1-NP = 1-nitropropano.

Al principio se realiza el tratamiento de germacrona (**18**) con H₂SO₄ 2N en acetona y a temperatura ambiente (Tabla 10, entrada 1), ya que dichas condiciones se han empleado en la ciclación de germacra-1(10),4,7(11)-trieno con buenos resultados.²⁸⁴ En **18** la evolución de la reacción es muy lenta, y tras 7 días solo se obtiene un 35% de la mezcla de eudesmanos **56-59**, siendo **59** el producto mayoritario.

Como consecuencia, en la siguiente prueba se emplea H₂SO₄ concentrado (96%). Entonces, la reacción se completa a los 60 minutos obteniéndose un 94% del eudesmano más estable **59** (Tabla 10, entrada 2). Cuando se detiene la reacción a tiempos más cortos, disminuye la proporción de **59** a la vez que aumenta la de **57** y **58** (Tabla 10, entradas 3 y 4), detectándose además pequeñas cantidades del espiroderivado **60** en ambos casos. **60** constituye un nuevo esqueleto sesquiterpénico y su formación se justifica por protonación del doble enlace C4-C5, según veremos en detalle más adelante.

Al disminuir la temperatura hasta -20°C, la reacción se ralentiza y la ciclación se completa después de 60 minutos (Tabla 10, entradas 5-7). Bajo tales condiciones se generan en mayor proporción el espiroderivado **60** (32-37%) y los eudesmanos **57** y **58**. El cambio de disolvente de cloroformo a 1-nitropropano (Tabla 10, entradas 8 y 9) no provoca modificaciones sustanciales en el proceso.

Además de las señales características del esqueleto eudesmano, en el espectro ¹H-RMN del compuesto **56** (ver parte experimental) se observan dos singletes a 4.60 y 4.84 ppm, indicando un grupo metileno exocíclico, mientras que en **57** el singlete ancho a 5.41 ppm

²⁸⁴ Brown, E. D.; Sam, T. W.; Sutherland, J. K.; Torre, A. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 2326-2332.

apunta a un doble enlace trisustituído. El producto **58** en cambio, no presenta protones olefinicos por lo que el doble enlace es tetrasustituído y en **59**, la señal de un protón vinílico a 6.15 ppm indica que se trata de un doble enlace trisustituído conjugado.

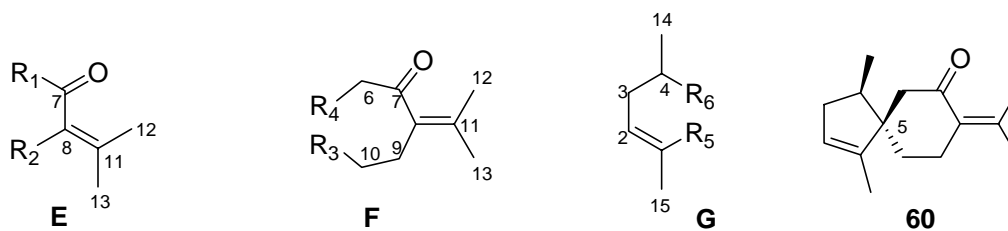
En el caso de la estructura **60**, por tratarse de un producto novedoso, se requiere de un estudio espectral más completo, empleando espectroscopía RMN mono- y bidimensional y experiencias NOE diferencia, para poder determinar inequívocamente su estructura y asignar su configuración relativa.

El espectro de masas de alta resolución de **60** le asigna la fórmula molecular $C_{15}H_{22}O$. En su espectro IR (Espectro 23a) destaca la intensa absorción a 1681 cm^{-1} correspondiente a carbonilo α,β insaturado. En el ^{13}C -RMN (Espectro 23c) asociado a la secuencia DEPT se observa también señal de carbonilo conjugado (C, 203.8 ppm) y cuatro carbonos sp^2 (CH, 123.7 ppm; C, 131.3 ppm; C, 143.5 ppm; y C, 144.9 ppm), indicando dos dobles enlaces (uno tri y otro tetrasustituído). Siendo el número de insaturaciones 5, tiene dos anillos.

En el 1H -RMN (Espectro 23b) se observan tres metilos sobre carbono sp^2 (1.58, 1.77 y 2.02 ppm) y un metilo doblete a 0.90 ppm ($J = 7.0\text{ Hz}$). De los datos reunidos hasta ahora se puede suponer que se mantiene el fragmento **E** de **18**, hecho que se confirma por HMBC (Espectro 23f), donde se correlacionan H-12 y H-13 con C-7, C-8 y C-11.

Los protones del grupo metileno C-6 se encuentran a 2.21 ppm (d, $J = 15.5\text{ Hz}$) y 2.32 ppm (dd, $J = 1.7, 15.5\text{ Hz}$), valores de desplazamiento que indican ubicación α - al carbonilo. También se observa un sistema AB de señales correspondientes a dos protones alílicos, a 2.48 ppm (1H, ta, $J = 15.0\text{ Hz}$, H-9 α) y 2.64 ppm (1H, dt, $J = 5.2, 15.6\text{ Hz}$, H-9 β), que se colocan en R_2 del fragmento **E**, ya que en HMBC H-9 β se correlaciona con C-7, C-8 y C-11. La multiplicidad en las señales de este metileno apunta a otro metileno unido a él, lo cual se confirma por COSY (Espectro 23d, en el que la señal de H-9 β se correlaciona con el m a 1.75-1.87 ppm y el dtd a 1.48 ppm, además de H-9 α). En consecuencia, el fragmento **E** se convierte en el fragmento **F**.

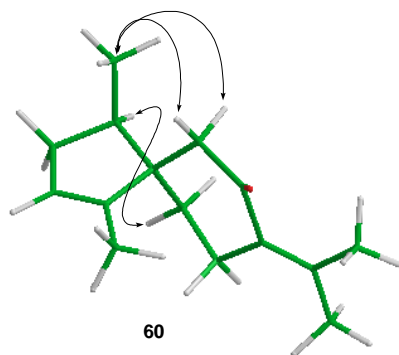
El metilo H-14 se ubica sobre el único carbono sp^3 terciario del ^{13}C -RMN, cuyo protón resuena a 2.10 ppm (sext, $J = 7.1\text{ Hz}$, H-4 α) y por su multiplicidad se piensa en un metileno unido a él. El COSY confirma la correlación entre H-14 y H-4 α , así como entre H-4 α , H-3 α y H-3 β , y H-3 α y H-3 β con H-2, el protón olefínico que aparece en 5.25 ppm (1H, sa) y que a su vez se relaciona con el metilo sobre doble enlace restante, de acuerdo al COSY (H-2 con H-3 α , H-3 β y H-15), generando el fragmento **G**.



En este punto solo resta ubicar un carbono sp^3 tetrasustituído siendo la única opción para unir los fragmentos **F** y **G** el esqueleto espiránico, generando la estructura **60**.

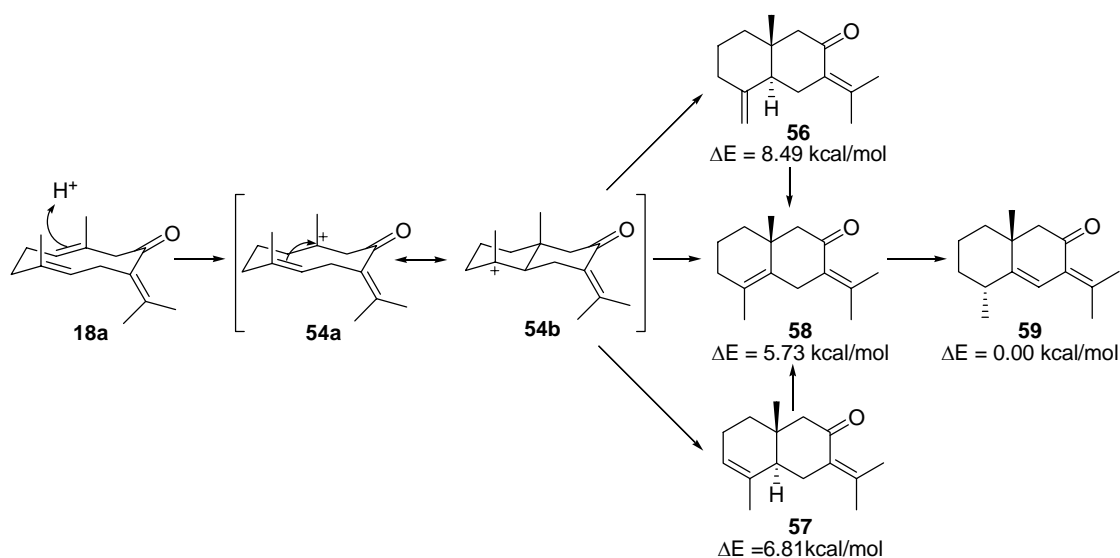
La configuración relativa se determinó en base a las constantes de acoplamiento y los efectos NOE diferencia (Figura 8).

Figura 8. Principales efectos NOE observados en el compuesto **60**.



La estereoquímica *trans* en la unión interanular de los eudesmanos obtenidos implica que el proceso de ciclación tiene lugar selectivamente a través del conformero más estable **18a**, por protonación del doble enlace C1-C10, según se muestra en el Esquema 19.

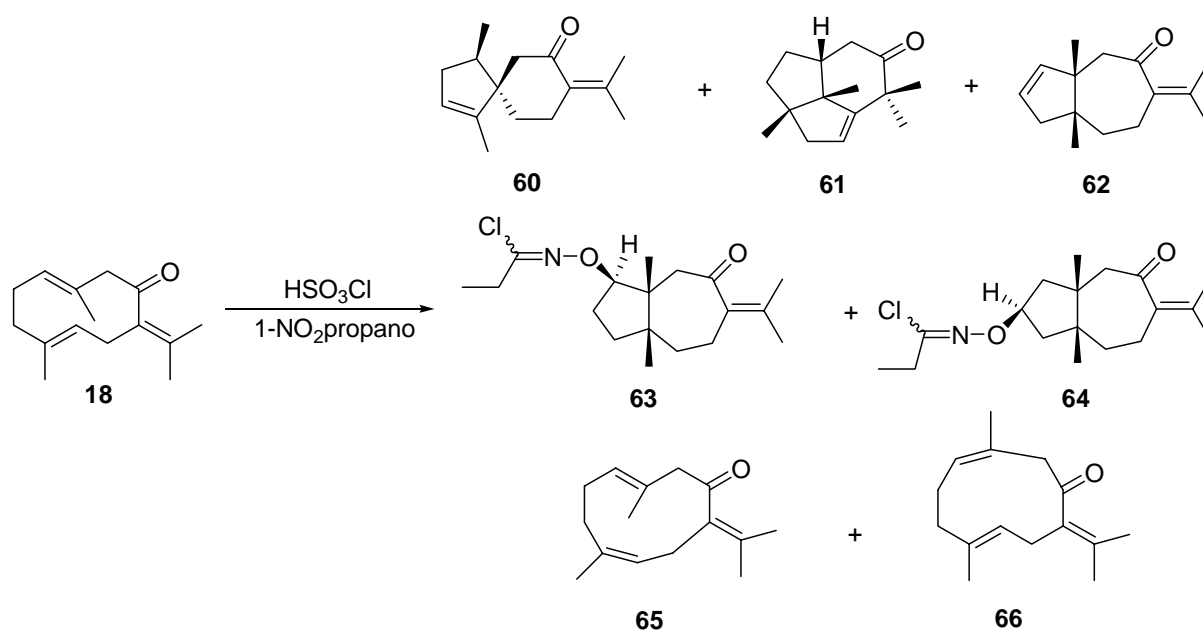
Esquema 19



2.2.4.a.2. Ciclación de germacrona (**18**) con HSO_3Cl

Siguiendo otra serie de reacciones, se realiza la ciclación de germacrona con HSO_3Cl en 1-nitropropano a -78°C , un medio que ofrece buenos resultados en la ciclación de poliprenoides cíclicos y acíclicos.²⁸⁵ Utilizando la misma concentración de ácido que los ensayos anteriores, tras 10 minutos de reacción se obtiene un 30% de productos sin ciclar junto con un 24% de **60**, 35% del triciclo **61**, 8% del biciclo **62**, 2% de **63** y 1% de **64** (Tabla 11, Método B).

Tabla 11. Rendimientos obtenidos en la ciclación de **18** con HSO_3Cl .



Método ^b	Temp. (°C)	Tiempo (min)	Ciclación (%)	18 ^a	60	61	62	63	64
B (4 eq)	-78	10	68	30	23	34	8	2	1
A (8 eq)	-78	10	70	25	15	15	4	22	14
C (8 eq)	0	10	38 ^c	—	5	14	19	—	—
D (2 eq)	-78	10	—	100	—	—	—	—	—
E (4 eq)	-78	60	76	20	26	38	8	3	1
F (4 eq)	-78(25)	5(30)	37 ^c	—	—	14	21	1	1

^aLos porcentajes incluyen también a los estereoisómeros de **18**. ^bEquivalentes de ácido clorosulfónico usados. ^cSe observa un porcentaje importante de productos de descomposición.

²⁸⁵ a) Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2215-2218. b) Linares-Palomino, P. J.; Salido, S.; Altarejos, J.; Nogueras, M.; Sanchez, A. *Flav. Frag. J.* **2006**, *21*, 659-666.

Al aumentar la concentración de ácido clorosulfónico al doble (Tabla 11, Método A) los resultados son semejantes, permaneciendo un 25% de productos sin ciclar tras 10 minutos de reacción, pero si manteniendo tales condiciones se aumenta la temperatura a 0°C, la reacción se estropea (Tabla 11, Método C). Por el contrario, la reducción de la concentración de ácido a la mitad enlentece el proceso, y transcurridos 10 minutos no se observa ciclación sino tan solo isomerización parcial (Tabla 11, Método D).

Retomando el empleo de 4 equivalentes de ácido, a tiempos mayores no se producen cambios de importancia (Tabla 11, Método E) excepto un ligero aumento del porcentaje de ciclación. Sin embargo, repitiendo el método E pero dejando que la reacción alcance la temperatura ambiente (Tabla 11, Método F) también se observa un porcentaje importante de productos de degradación por lo que los resultados no son concluyentes.

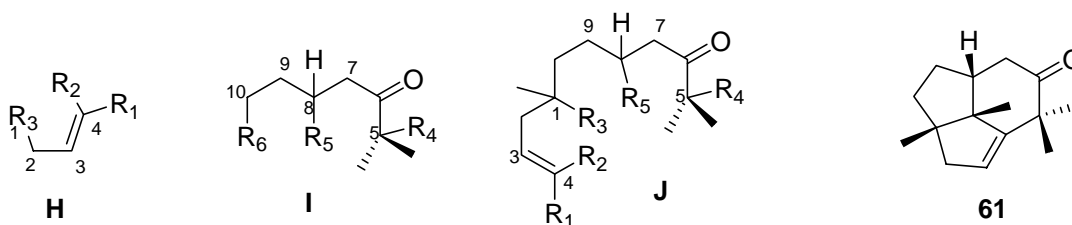
Cabe destacar que en ningún ensayo se detecta la formación de eudesmanos.

60, como se menciona anteriormente, representa una estructura novedosa a la vez que los compuestos **61-64** contienen nuevos esqueletos sesquiterpénicos. En consecuencia, se ha efectuado un estudio espectroscópico exhaustivo, especialmente de RMN mono- y bidimensional, incluyendo experiencias COSY, HSQC, HMBC y NOE diferencial que ha permitido efectuar una asignación estructural inequívoca, así como determinar la estereoquímica relativa de las mismas en función de los efectos NOE observados.

El espectro de masas de alta resolución de **61** establece la fórmula molecular $C_{15}H_{22}O$, por lo cual el número de insaturaciones es 5. En el espectro IR (Espectro 24a) se observa una intensa banda de carbonilo a 1713 cm^{-1} , indicando que el mismo ha perdido su conjugación. En el ^{13}C -RMN (Espectro 24c), la secuencia de pulsos DEPT muestra 4 metilos (21.4, 23.6, 25.7 y 27.0 ppm), 4 metilenos (31.4, 40.8, 41.0 y 46.1 ppm), 2 metinos (uno olefínico a 122.8 ppm y el otro a 46.1 ppm), y, de los carbonos tetrasustituídos restantes, un carbono sp^2 a 154.1 ppm y un carbonilo no conjugado a 217.2 ppm. Como consecuencia, la estructura posee un doble enlace trisustituído y, como dijimos que tiene 5 insaturaciones, se trata de un triciclo.

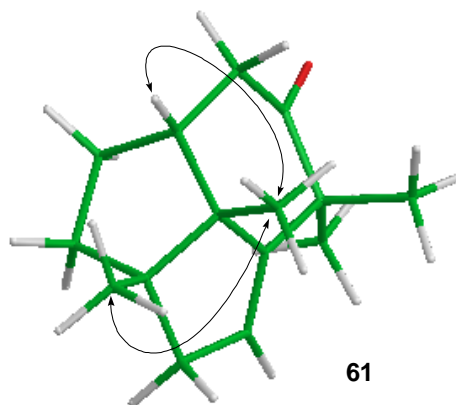
El espectro de ^1H -RMN (Espectro 24b) se observa que los cuatro metilos son angulares, dos de ellos desapantallados por ubicarse α - al carbonilo (1.02, 1.10, 1.24 y 1.26 ppm). El único protón olefínico aparece como triplete (5.45 ppm, ta, $J = 2.4$ ppm), por lo que tiene un $-\text{CH}_2-$ vecino. En el COSY (Espectro 24d) se observa que dicho metileno aparece a 2.25 ppm (2H, d, $J = 2.4$ Hz), de manera que está unido a un carbono tetrasustituído. De este modo llegamos al fragmento **H**.

Otra señal característica en el espectro ^1H -RMN de **61** es el sistema AB que se observa a 2.54 ppm (1H, dd, $J = 6.2, 13.9$ Hz) y 2.32 ppm (1H, dd, $J = 7.0, 13.9$ Hz), desapantallados por su ubicación α - respecto al carbonilo. En el COSY se observa que ambos se acoplan con la señal del metino a 2.04 ppm (1H, quint, $J = 6.9$ ppm), cuya multiplicidad indica otro metileno contiguo, hecho que se confirma con el COSY, en el cual la señal a 2.04 ppm se acopla también con las señales a 1.12-1.22 ppm (1H, m) y 1.67-1.82 ppm (1H, m). La multiplicidad observada determina otro grupo metileno unido a él, que por COSY se define que se trata de las señales a 1.39-1.51 ppm (1H, m) y a 1.67-1.82 (1H, m), las cuales no muestran acoplarse a otro protón adicional, por lo que a su vez está unido a un carbono tetrasustituído. De esta forma, y teniendo en cuenta que no existe otra señal α - al carbonilo más que los dos grupos metilos, se construye el fragmento **I**.



C-5 es el carbono a 48.0 ppm del espectro de ^{13}C -RMN, por su desplazamiento y porque en el HMBC (Espectro 24f) es el único carbono tetrasustituído sp^3 que da con H-14 y H-15.

Nos resta conectar ambos fragmentos y ubicar dos metilos angulares (1.02 y 1.10 ppm del ^1H -RMN) y dos carbonos cuaternarios (52.2 y 57.3 ppm del ^{13}C -RMN), para lo cual utilizamos el espectro HMBC. El carbono a 52.2 ppm es el que muestra proximidad con H-2 y H-3, por lo que se coloca en R_3 del fragmento **H**. Además da señal con los protones H-10 y H-9 del fragmento **I** y con los dos metilos angulares restantes, lo cual implica que R_3 y R_6 son el mismo átomo de carbono tetrasustituído que conecta ambos fragmentos y que sostiene al menos a uno de los metilos angulares (**J**). El otro carbono, a 57.3 ppm, también da con los dos metilos angulares restantes, y con H-10, H-9, H-8, H-7 y H-3, indicando que es el eslabón común que une C-1, C-4 y C-8 entre sí, y que sostiene el otro metilo angular, llegando así a la estructura **61**. Finalmente, la configuración relativa se determinó en base a los efectos NOE diferencia y las constantes de acoplamiento (**Figura 9**).

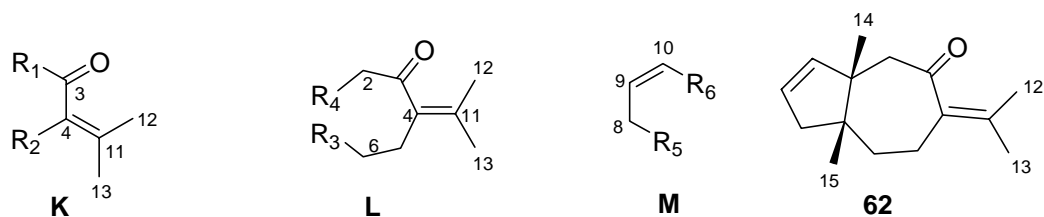
Figura 9. Principales efectos NOE observados en **61**.

En el compuesto **62** el espectro de masas de alta resolución determina la fórmula molecular $C_{15}H_{22}O$, y en el IR (Espectro 25a) se observa la intensa absorción a 1678 cm^{-1} correspondiente al carbonilo α,β insaturado, que se confirma por la señal debida al carbonilo en ^{13}C -RMN a 206.3 ppm.

En el espectro de ^1H -RMN (Espectro 25b) la presencia de dos metilos sobre doble enlace nos hace pensar nuevamente en la conservación del fragmento **K** de **18**, lo que se confirma en HMBC (Espectro 25f) por la correlación que se observa de H-12 y H-13 con C-3, C-4 y C-11.

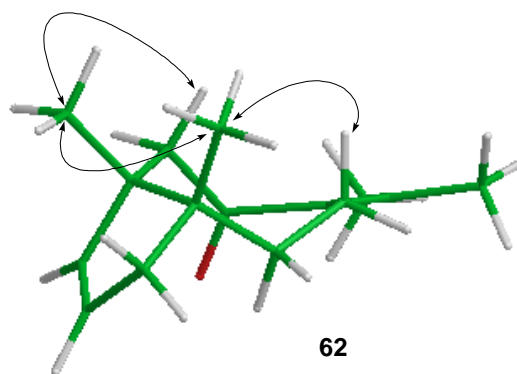
El desapantallamiento de las señales de los protones H-2 α a 2.36 ppm (d, $J = 14.5$ Hz) y H-2 β a 2.45 ppm (d, $J = 14.5$ Hz) indican su ubicación α - al carbonilo. También se observa que los protones H-5a y H-5b aparecen a 2.30-2.37 ppm (2H, m) y se colocan en R₂ del fragmento **K** ya que por HMBC ambos se correlacionan con C-11. Por la multiplicidad de su señal se considera otro grupo metileno unido a ellos, que se confirma en el COSY (H-5a y H-5b se correlacionan con H-6 α y H-6 β , Espectro 25d). De esta manera se llega al fragmento **L**.

En el ^{13}C -RMN (Espectro 25c) se observan cuatro carbonos sp^2 además del carbonilo: 126.7 (CH), 137.2 (C), 137.8 (C), 140.3 (CH). Como uno de los dobles enlaces corresponde al grupo isopropilideno, el doble enlace restante es disustituido. En ^1H -RMN, los dos protones olefínicos constituyen un sistema AB, un dt a 5.40 ppm ($J = 1.8, 5.8$ Hz, H-10) y otro dt a 5.51 ppm ($J = 2.4, 5.8$ Hz, H-9), éste último a su vez se correlaciona por COSY con un metileno (H-9 con H-8 α , H-8 β y H-10) y así se genera el fragmento **M**.



Para completar la estructura, faltan ubicar dos metilos angulares (señales a 0.88 ppm y 0.95 ppm del espectro de protones, H-14 y H-15) y dos carbonos tetrasustituídos (señales a 45.9 y 50.1 ppm del espectro de carbono, C-7 y C-1). En el HMBC (Espectro 25f) se observa que tanto C-1 como C-7 se correlacionan con H-2, H-6, H-9, H-10 y los dos metilos angulares, pero C-7 se correlaciona además con H-5, por lo cual se unen ambos y se colocan como conexión, a C-7 entre R₃ y R₅ y a C-1 entre R₄ y R₆. El metilo angular H-14 se correlaciona en HMBC con C-2 y C-10, mientras que H-15 lo hace con C-6 y C-8 indicando que H-14 se encuentra sobre C-1 y H-15 sobre C-7. En consecuencia, se obtiene **62**. La unión interanular *cis* se determina en base a los efectos NOE observados, según se muestra en la **Figura 10**.

Figura 10. Principales efectos NOE observados en **62**.



En los compuestos **63** y **64** los espectros de masas de alta resolución determinan la fórmula molecular C₁₈H₂₈O₂NCl. Ambos presentan señales similares a las del compuesto **62**, exceptuando los protones vinílicos, junto con señales indicativas de una cadena lateral (1-cloropropilideno)aminoxi, de lo cual se deduce que ambos se originan a partir de **62** por adición de dicha cadena lateral. En el espectro de ¹H-RMN de **63** (Espectro 26a), el doble doblete a 4.46 ppm (1H, *J* = 4.8, 8.7 Hz) posiciona la cadena lateral en C-10, mientras que en **64** (Espectro 27a) aparece un doble doblete triplete a 4.81 ppm (1H, *J* = 3.0, 4.6, 8.1 Hz), por lo que la cadena se ubica en C-9.

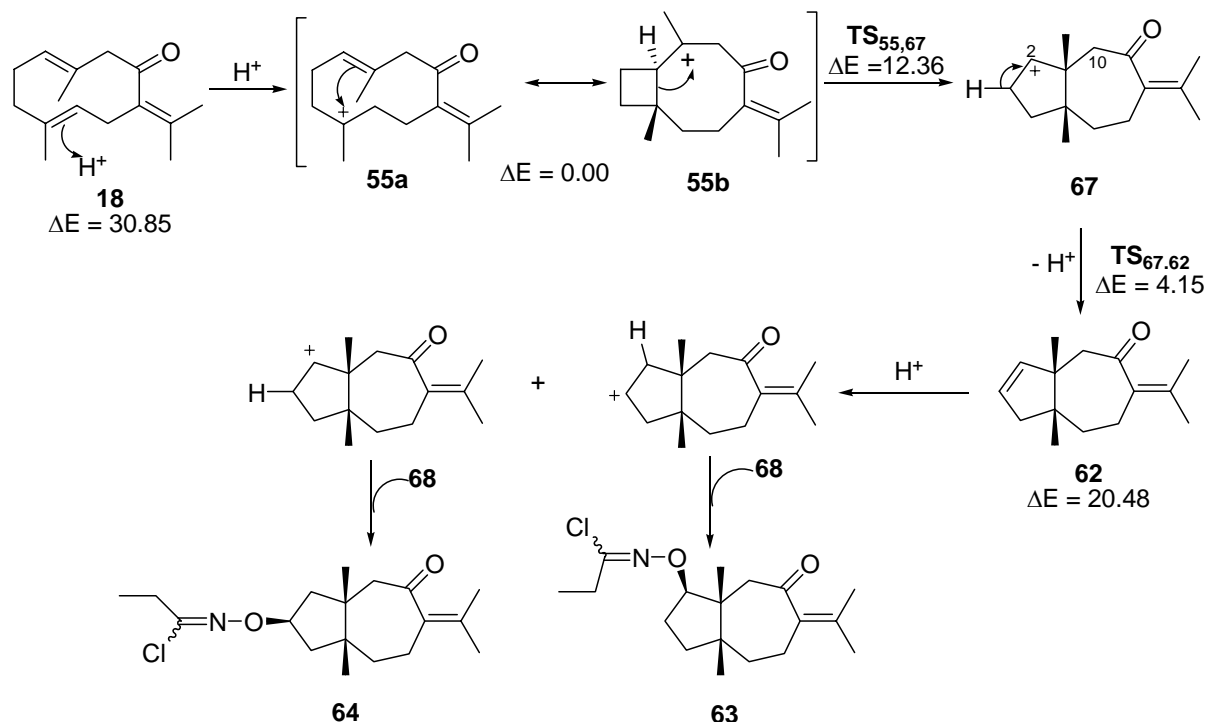
Los datos espectroscópicos de **66** son coincidentes con los descritos para 1(10)*Z*,4*E*-germacrona.²⁸⁶

La asignación estructural de **65** se ha realizado comparando sus datos espectroscópicos con los de **18**, siendo la principal diferencia el desapantallamiento de la señal debida al metilo C-15 en su espectro de ¹³C-RMN (15.7 ppm para **18** y 23.8 ppm para **65**). Esto indica una isomerización *E*→*Z* del doble enlace C4,C5.

Un examen organoléptico preliminar de los compuestos **60**, **61** y **62** indica propiedades odoríferas interesantes. El espirano **60** presenta un aroma tipo madera que recuerda a la estructuralmente próxima β-vetivona,²⁸⁷ mientras que el triciclo **61** posee una predominante nota de vainilla, y el producto **62** exhibe un olor canforáceo-mentolado.

El mecanismo de formación de los compuestos **60**, **61** y **62** se explica en el **Esquema 20**. El proceso se inicia con la protonación del doble enlace C4-C5 de germacrona (**18**) y la consecuente formación del carbocatión **55**. Posterior expansión del ciclobutano por reordenamiento 1,2-alkilo conduce al catión biciclo[5.3.0]decano **67** más estable, que por desprotonación rinde el biciclo **62**.²⁸⁸

Esquema 20



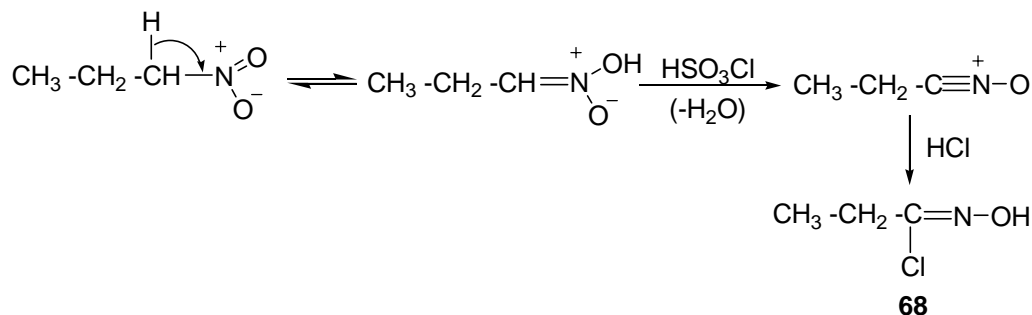
²⁸⁶ Sinova, S. D.; Bozhkova, N. V.; Orahovats, A. S. *Org. Mag. Res.*, **1984**, 22, 431-433.

²⁸⁷ Pfau, A. S.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta*, **1939**, 22, 640-654.

²⁸⁸ a) Posner, G. H. *Org. React.*, **1972**, 19, 1-113. b) Posner, G. H. *Org. React.*, **1975**, 22, 253-400. c) Normant, J. F. *Synthesis*, **1972**, 63-80.

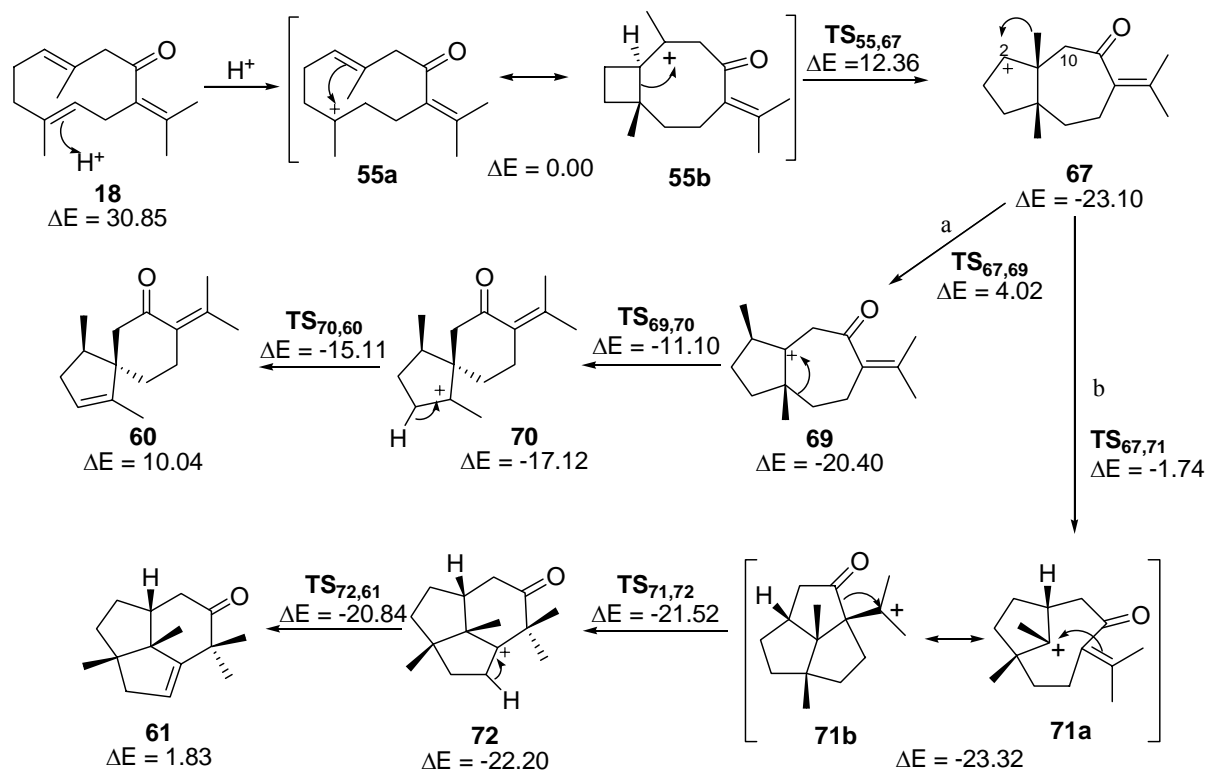
A partir de **62** se originan los compuestos **63** y **64**, por adición de la clorooxima **68**, la cual a su vez procede de la reacción entre el 1-nitropropano utilizado como disolvente en la reacción y el ácido clorosulfónico, según se muestra en el **Esquema 21**.

Esquema 21



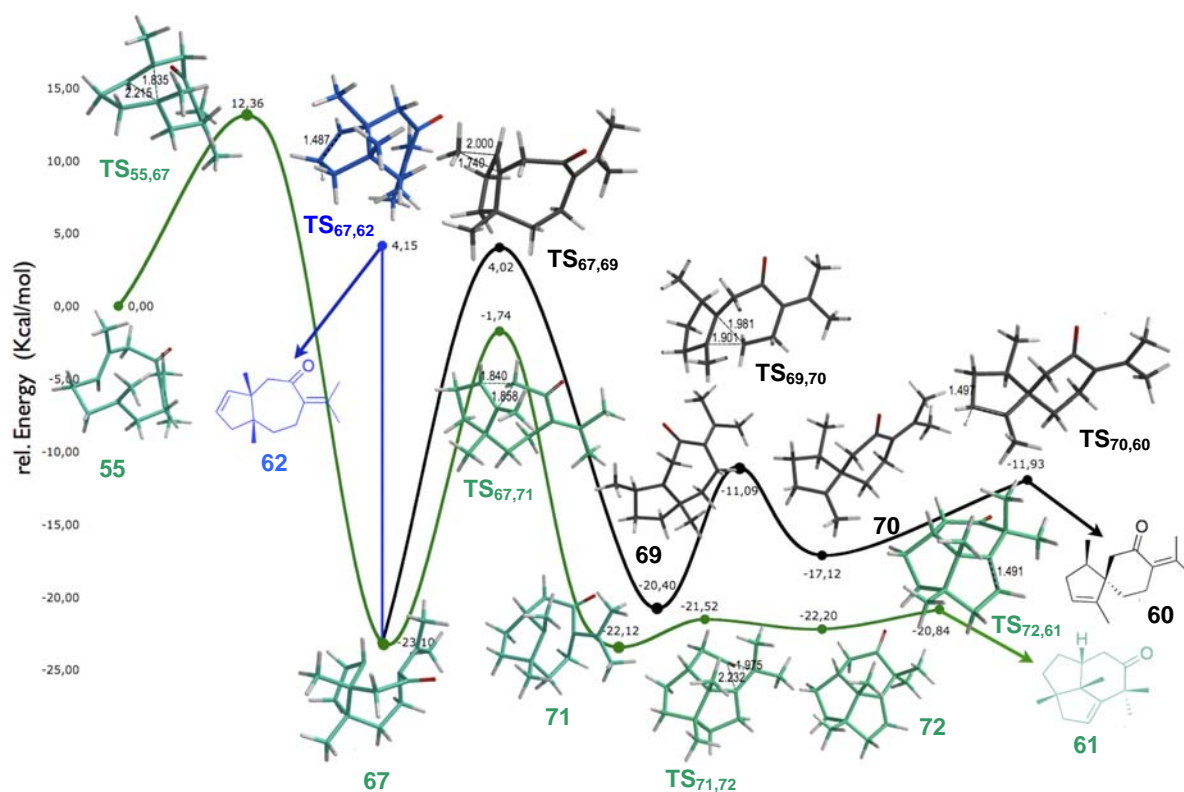
También para la formación de **61** y **62** el intermedio clave es el ión carbenio **67** (**Esquema 22**). Como se observa, dos reordenamientos 1,2 del grupo metilo sucesivos seguidos de desprotonación generan el espirano **60**, a través de los intermedios **69** y **70**. El triciclo **61**, por otra parte, requiere de tres reordenamientos de Wagner-Meerwein consecutivos vía los intermedios **71** y **72**.

Esquema 22



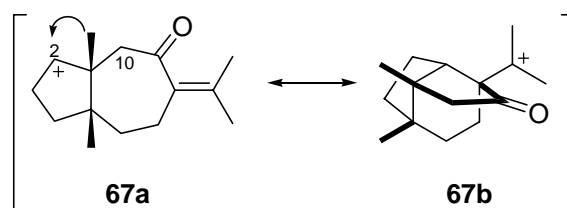
Al realizar los cálculos teóricos del proceso mediante DFT y B3LYP/6-31+G*, se obtiene el diagrama de reacción que se representa en la **Figura 11**. En la misma, se puede ver que todos los estados de transición presentan una geometría espacial adecuada para un perfecto solapamiento orbital, facilitando la correspondiente ciclación o reordenamiento de cada paso. Distancias apropiadas entre los centros reactivos determinan bajas energías de activación y, en general, un proceso energéticamente favorecido. Incluso la estereoquímica de los intermedios confirma las configuraciones relativas asignadas por espectroscopia RMN.

Figura 11. Diagrama de energía de la formación de **60**, **61** y **62**. Las energías se expresan en kcal/mol, relativas a **55** para los intermedios y a **62** para los productos.



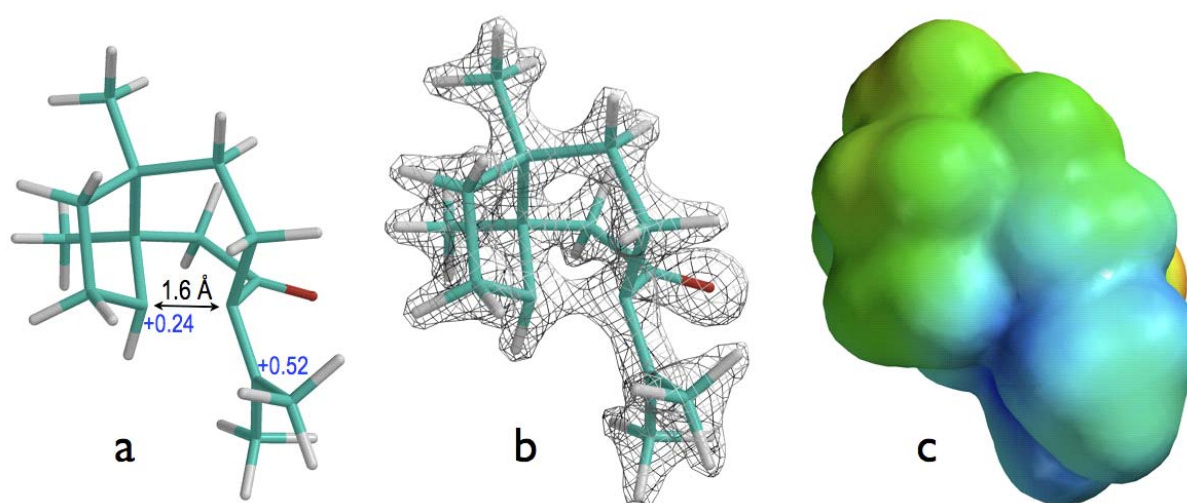
La estructura de resonancia **55a**, como consecuencia de atracciones electrostáticas entre el carbocatión ubicado en C4 y el doble enlace C1-C10, evoluciona hacia **55b**. El híbrido de resonancia **55** muestra una fuerte hiperconjugación debido al alineamiento del orbital 2p del catión con el enlace C8-C9, cuya longitud es de 1.60 Å. El enlace C1-C10 en **55** (1.345 Å) es más corto que en germacrona (**18**, 1.427 Å) y tiene un carácter de doble enlace parcial. Al mismo tiempo, un enlace sigma entre C1 y C4 se ha formado, lo cual se confirma por la densidad del potencial electrostático a valores de 0.08 electrons/au³, que identifica regiones correspondientes a densidad de electrones enlazantes (**Figura 7**). Estos hechos

indican claramente que **55b** es la estructura que más contribuye al híbrido, lo que se confirma por la distribución de carga en éste último, con la carga positiva en C10 (**Figura 7**).



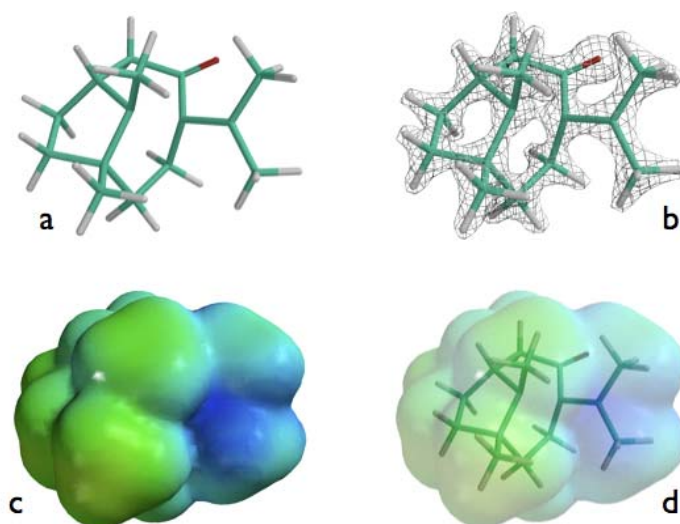
El híbrido de resonancia **55** genera el ión carbenio **67** a través del estado de transición **TS_{55,67}** (12.36 kcal/mol). La estructura de resonancia **67a** presenta carga positiva en C1, pero como consecuencia de atracciones electrostáticas, sufre un cambio conformacional que aproxima el carbocatión al doble enlace $\Delta^{7(11)}$ provocando la formación de un enlace C2-C7 con la correspondiente migración de la carga positiva hacia C11. Este cambio origina la estructura de resonancia **67b**, que es el contribuyente mayoritario del híbrido de resonancia. Este cambio geométrico es posible gracias a la flexibilidad de la unión interanular *cis* del sistema bicíclico. La superficie de densidad electrónica en el valor 0.08 electrons/au³ (**Figura 12**) muestra claramente la formación de un enlace sigma C2-C7 (1.6 Å). El MEP de **67** presenta una deslocalización de la carga. Estos resultados explican la gran estabilidad de éste intermedio.

Figura 12. Compuesto **67**. a) Cargas atómicas. b) Densidad electrónica de superficie. c) Potencial electrostático de superficie.



La desprotonación de **67** en C2 rinde **62** y, a través de las dos rutas que se muestran en el **Esquema 22**, forma **60** y **61**. La barrera energética es alrededor de 6 kcal/mol más favorable para **71** que para **69**, e incluso más favorable que la desprotonación que conduce a **62**, lo cual explica los mayores porcentajes obtenidos de **61** en relación a **60** y **62** en todos los ensayos realizados (Tabla 11). La estructura de resonancia **71a** evoluciona hacia **71b**, que contribuye con notoria mayoría al híbrido de resonancia **71**, según se muestra en la **Figura 13**. Este híbrido **71** salva una barrera muy pequeña para generar el carbocatión **72**, precursor de **61**. Como se observa en la **Figura 11**, el triciclo **61** es incluso termodinámicamente más estable que **60** y **62**, explicando así el aumento en la proporción del mismo cuando se prolonga el tiempo de reacción (Tabla 11, Método E).

Figura 13. Estructura de **71**. **a)** Conformación de mínima energía. **b)** Densidad electrónica de superficie. **c)** Potencial electrostático de superficie (regiones de mayor carga positiva en azul). **d)** Potencial electrostático de superficie transparente.



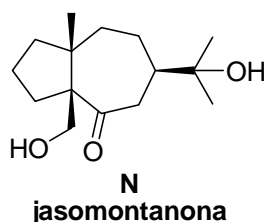
En conclusión, hasta ahora todas las ciclaciones transanulares de germacra-1(10),4-dienos se han realizado en condiciones asemejables a termodinámicas,²⁸⁹ y probablemente por esa causa no se han obtenido los nuevos esqueletos sesquiterpénicos descritos en este trabajo.

La ciclación transanular de germacrona (**18**) con HSO_3Cl origina una gran diversidad estructural de productos (monociclos, biciclos, triciclos, espiranos), siendo algunos

²⁸⁹ a) Tsankova, E.; Enev, V. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4425-32. b) Tsankova, E.; Ognyanov, I.; Norin, T. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 669-671. c) Tsankova, E.; Ognyanov, I.; Orakhovats, A. *Chemistry & Industry*, **1980**, 87-88.

de ellos nuevos esqueletos sesquiterpénicos (**61** y **62**). Cabe destacar que la posibilidad de extender las ciclaciones transanulares a baja temperatura a otros germacra-1(10),4-dienos.

Recientemente, en el año 2006, se ha descrito un nuevo sesquiterpeno natural: la jasomontanona (**N**), aislado de la Asteracea *Jasonia montana*, que presenta el mismo esqueleto sesquiterpénico de **62-64**.²⁹⁰ Este hecho sustenta la hipótesis de la existencia en la naturaleza de sistemas enzimáticos capaces de reproducir este proceso, abriendo la puerta hacia una nueva ruta en la biosíntesis de sesquiterpenos.

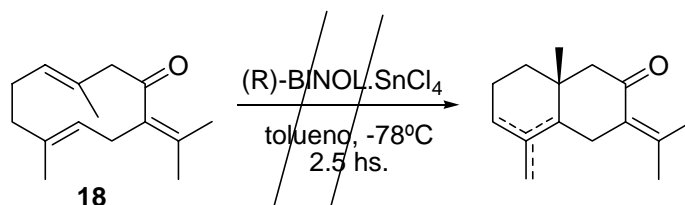


2.2.4.a.3. Ciclación enantioselectiva de germacrona (**18**) con (R)-BINOL-SnCl₄

Se ha descrito el empleo de complejos entre ácidos de Lewis y ácidos de Bronsted como ligandos quirales para inducir la ciclación enantio- y diastereoselectiva de poliprenoides.²⁹¹ En dichos complejos, el acceso direccional del protón se encuentra restringido, incrementando su acidez.²⁹²

Al realizar el tratamiento de germacrona (**18**) con el complejo (R)-BINOL-SnCl₄ no se observan productos de ciclación (**Esquema 23**). Probablemente factores del tipo estéricos en **18** determinen la inaccesibilidad del reactivo, impidiendo la ciclación.

Esquema 23



²⁹⁰ Mahmoud, A. A. *Nat. Prod. Commun.*, **2006**, *1*, 15-19.

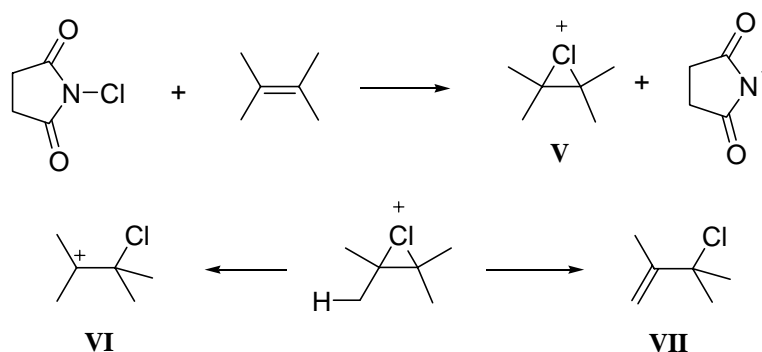
²⁹¹ a) Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3647-3655. b) Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1336-1337.

²⁹² Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4906-4907.

2.2.4.b. Ciclación de germacrona (18) con NCS

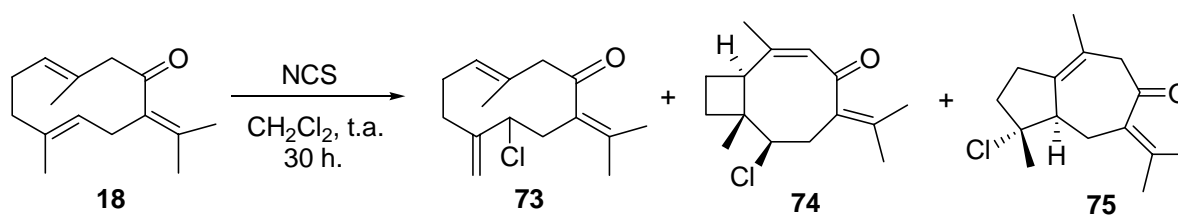
N-clorosuccinimida es una fuente de cloro electrófilo (Cl^+). La adición de Cl^+ a un doble enlace origina un ión cloronio **V**, cuya apertura para originar el carbocatión intermedio **VI** compite con la pérdida de protón²⁹³ para originar el cloro alílico **VII** (Esquema 24).

Esquema 24



Cuando se trata **18** con NCS en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se obtiene un crudo de reacción cuyo espectro de ^1H -RMN muestra una mezcla del cloro alílico **73** (23%) y los productos de ciclación **74** (6%) y **75** (31%) (Esquema 25).

Esquema 25

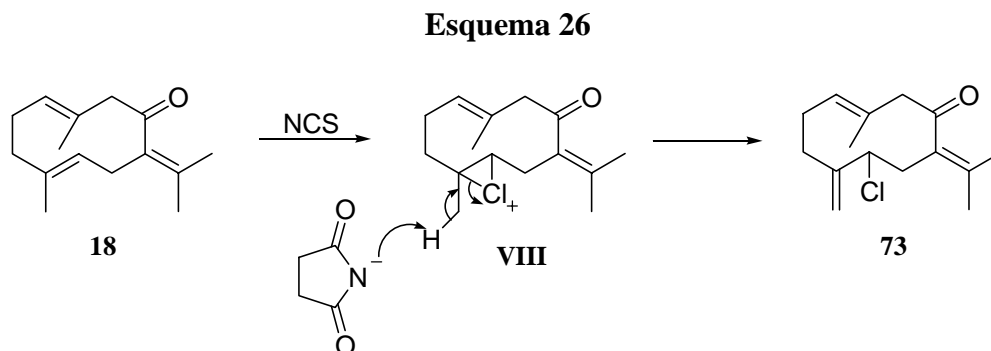


Dada la inestabilidad de **73** no se ha podido aislar, sin embargo su identificación se ha realizado a partir del espectro de ^1H -RMN del crudo, donde se observan dos singletes anchos debidos a un grupo metileno exocíclico a 4.98 y 5.13 ppm y un doble doblete a 4.02 ppm ($J = 4.3, 10.5$ Hz) debido a protón alílico sobre carbono halogenado. El resto de las señales muestran un gran parecido con las de germacrona, excepto que no se ven las señales debidas al metilo Me-15 y al hidrógeno olefínico H-5.

²⁹³ Poutsma, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4285-4293.

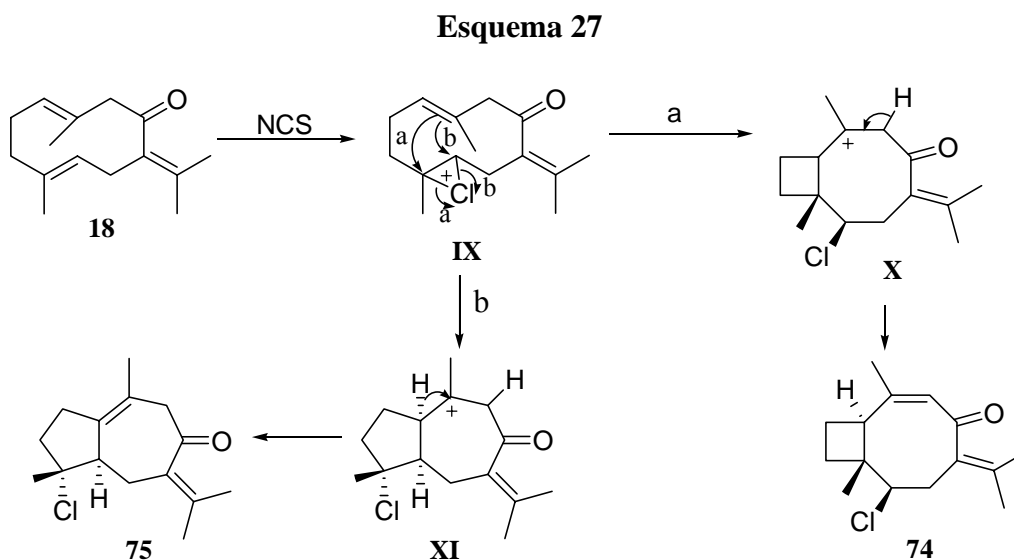
La orientación β del cloro se ha determinado en base a los valores de la constante de acoplamiento de H-5 ($J = 4.3, 10.5$ Hz).

El mecanismo de formación de **73** se indica en el **Esquema 26**.



La adición de Cl^+ al doble enlace C-4,C-5 de **18** origina el ión cloronio **VIII** cuya apertura y pérdida de protón mediante un mecanismo concertado rinde **73**. El elevado tiempo de reacción parece indicar baja reactividad y por tanto una escasa tendencia de la NCS a formar iones cloronio siendo su concentración demasiado pequeña.

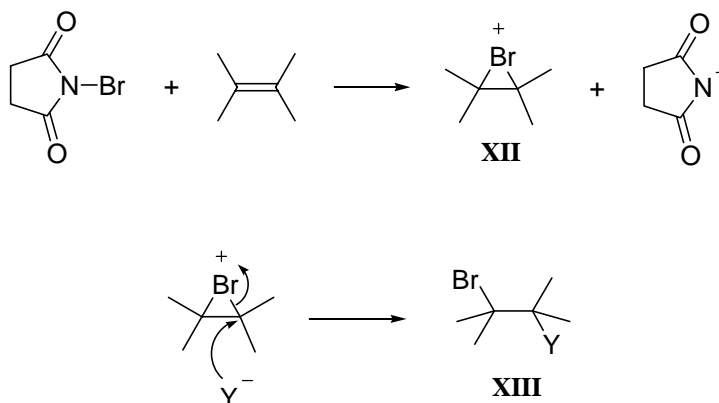
La formación de **74** (cuya estructura será establecida más adelante) y **75** también se explica a partir del ión cloronio **IX** formado por adición del Cl^+ al doble enlace C-4,C-5 de **18**, según se muestra en el **Esquema 27**.



La apertura del ión **IX** seguida de ciclación origina los carbocationes **X** (ruta a) y **XI** (ruta b). La desprotonación de **X** rinde **74**, mientras que la de **XI** da lugar a **75**.

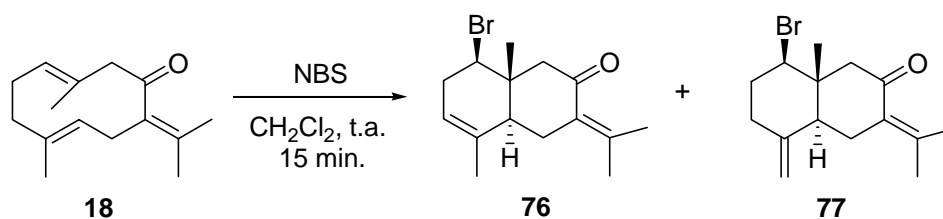
2.2.4.c. Ciclación de germacrona (18) con NBS

La NBS es una fuente de bromo electrófilo (Br^+). Este, análogamente a Cl^+ , se adiciona a un doble enlace originando un ión bromonio (**XII**) cuya apertura *anti* por un nucleófilo origina el bromo derivado **XIII**.



Cuando se trata **18** con NBS en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se obtiene un crudo de reacción constituido por la mezcla de **76** y **77** en proporción 3:1 (**Esquema 28**). La separación y purificación posterior se realiza mediante cromatografía en columna de sílica gel y HPLC en fase normal.

Esquema 28



Los datos espectroscópicos, principalmente de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en ambos compuestos (ver Parte Experimental) indican la presencia de un esqueleto eudesmano.²⁹⁴ La localización del átomo de bromo en posición 1 del anillo de ambos se ha efectuado por el desplazamiento químico y multiplicidad de la señal debida a H-1 (4.13 ppm, dd para **76** y 4.09 ppm, dd para **77**) en sus espectros de ^1H -RMN. Además, para **76** (Espectro 32a) se observa una señal a 5.30 ppm (sa) debida a H-3, indicándonos la presencia de un doble enlace

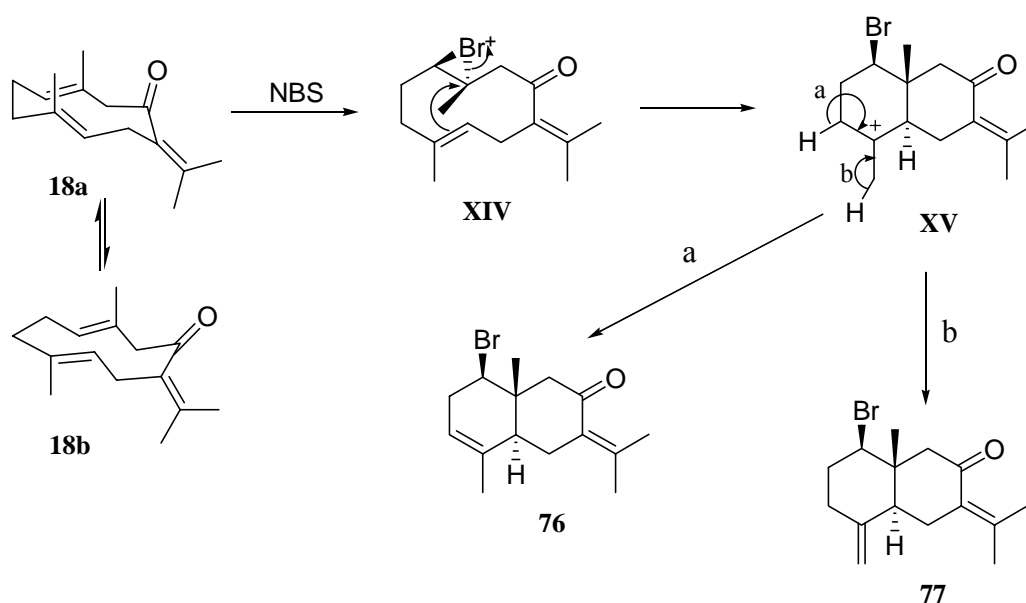
²⁹⁴ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez, J. F.; Alvarez Manzaneda, R.; Portal, D.; Gavin, J. A.; Gravalas, D. G.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 529-541.

trisustituído en la estructura, y para **77** se ven dos señales a 4.72 ppm (sa) y 4.92 ppm (sa) debidas a H-15a y H-15b respectivamente, indicativas de grupo metileno exocíclico.

La orientación α de H-1 se ha determinado según los valores de su constante de acoplamiento ($J = 6.9, 10.4$ Hz para **76** y $J = 4.1, 12.7$ Hz para **77**). La estereoquímica *trans* para la unión interanular del esqueleto de eudesmano se ha determinado en base al efecto NOE observado entre H-5 y H-1 α y la ausencia de efecto NOE entre el metilo Me-14 y H-5.

La estructura propuesta para **76** y **77** se confirma mediante el mecanismo de formación de ambos (**Esquema 29**).

Esquema 29

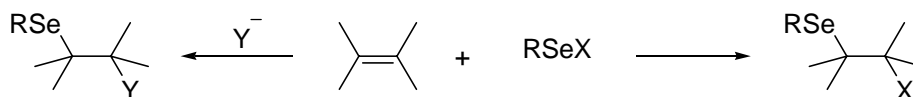


El mecanismo comienza con la formación del ión bromonio **XIV** cuya apertura seguida de ciclación origina el carbocatión **XV**, cuya neutralización por pérdida de protón origina **76** (ruta a) y **77** (ruta b). La ciclación es estereoespecífica hacia la decalina *trans* debido a que se produce a través del conformero mayoritario **18a** (C/ β , β /N) (**Figuras 3, 5 y 6**). Por otro lado el cierre preferente del sistema bicíclico 6+6 está favorecido por su mayor estabilidad frente a otros tipos de ciclación.

2.2.4.d. Ciclación de germacrona (18) con PhSeCl

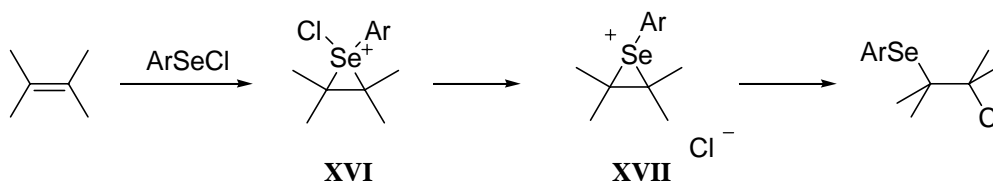
El selenio electrófilo de haluros de fenilselenenilo reacciona con dobles enlaces formando 1,2-aductos (**Esquema 30**). Cuando los haluros de selenenilo reaccionan con alquenos en presencia de un nucleófilo adicional, éste se incorpora a la posición β en lugar del átomo de halógeno.

Esquema 30



Schmid y Garratt²⁹⁵ proponen un mecanismo en el que un intermedio episelenurano **XVI** se produce inicialmente, posteriormente se disocia en un ión selenirano **XVII** (también denominado episelenonio) y un ión haluro. La apertura del anillo de tales especies por ión haluro u otro nucleófilo origina los 1,2-aductos de adición *anti*. (**Esquema 31**).

Esquema 31



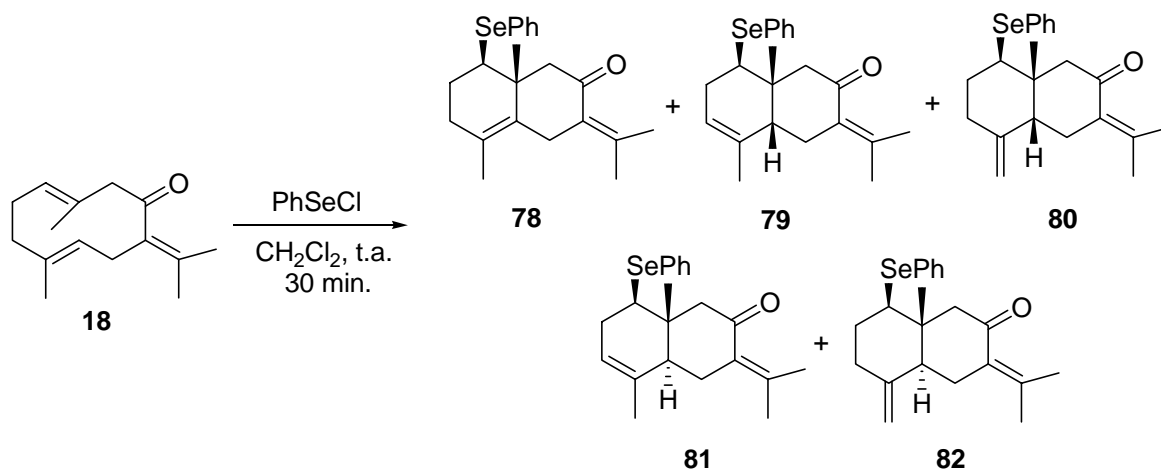
Los reactivos de selenio electrófilo son muy eficaces para promover ciclaciones de moléculas insaturadas que contienen sustituyentes nucleofílicos.²⁹⁶

El tratamiento de **18** con un equivalente de PhSeCl en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente rinde un crudo de reacción constituido por la mezcla de los compuestos **78-82**, por combinación de cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC en fase normal se aíslan **78-81** con rendimientos del 37%, 14%, 6% y 20% respectivamente (**Esquema 32**).

²⁹⁵ Schmid, G. H.; Garratt, D. G. *The chemistry of double-bonded functional groups*, Supplement A, Part 2. Patai, S. (Ed.). Wiley-Interscience, London, **1977**, Cap. 9.

²⁹⁶ a) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3884-3893. b) Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W. J.; Barnette, W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3784-3793.

Esquema 32



El compuesto **82** no pudo aislarse, pero por reducción de la mezcla de **81** y **82** con Bu_3SnH se obtienen **57** y **56** (Esquema 33). Luego, el aislamiento de **56** y la coincidencia de sus datos espectroscópicos con los anteriormente descritos, permite confirmar la estructura propuesta para **82**.

Esquema 33



Los datos espectroscópicos de estos compuestos nuevamente concuerdan con una estructura de tipo eudesmano.⁵⁵

En todos los casos, la presencia en la posición 1 del grupo PhSe se ha establecido por el desplazamiento y multiplicidad de la señal debida a H-1 (3.12-3.17 ppm, m para **78**, 3.33 ppm, dd para **79**, 3.13 ppm, dd para **80** y 3.17 ppm, dd para **81**), y la del grupo fenilo por la presencia de dos multipletes en la zona de los protones aromáticos (entre 7.14 y 7.51 ppm) en sus espectros de ^1H -RMN. En el caso de **78** (Espectros 34a y 34b), la presencia del doble enlace tetrasustituído se pone de manifiesto por la ausencia de señales en la zona de protones olefínicos en su espectro de ^1H -RMN y por la presencia de dos señales debidas a carbonos cuaternarios a 125.9 y 131.2 ppm en su espectro de ^{13}C -RMN. En los casos de **79** y **81** (Espectros 35a y 37a) la presencia del doble enlace trisustituído se pone de manifiesto por la

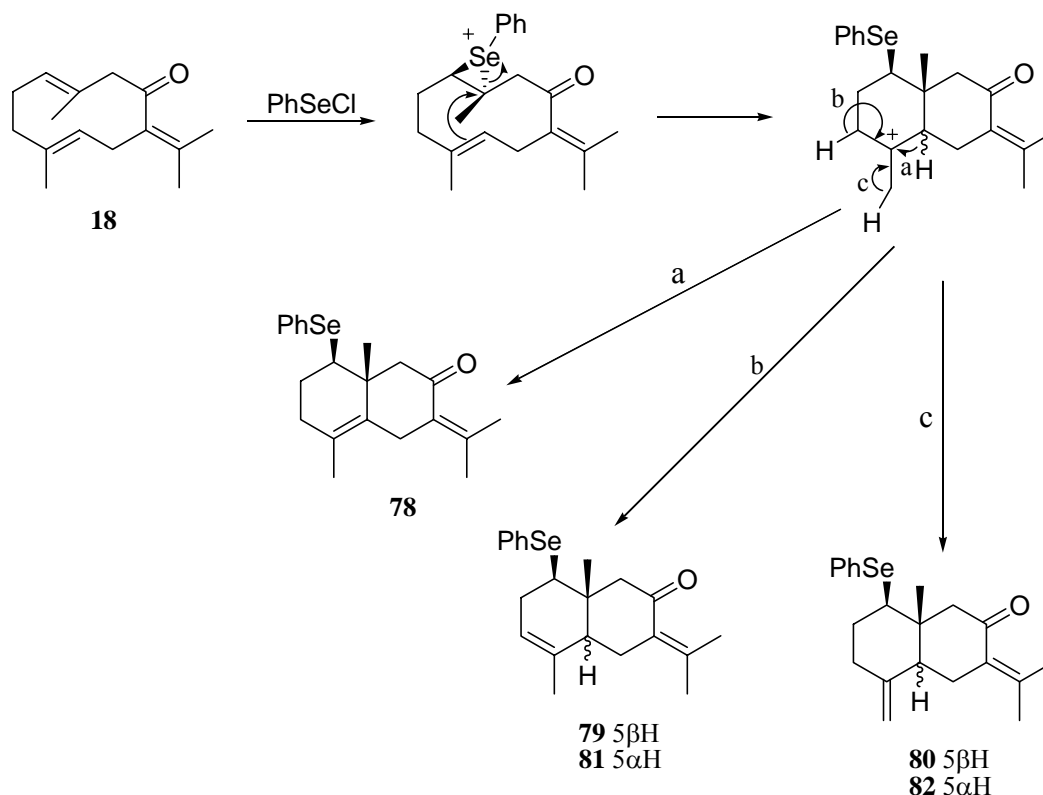
señal a 5.30 ppm (sa) para **79** y a 5.31 ppm (da, $J = 3.0$ Hz) para **81** en sus espectros de ^1H -RMN. La presencia de un grupo metilén exocíclico en **80** (Espectro 36a) se establece por las señales a 4.56 ppm (sa) y 4.82 ppm (sa) en su espectro de ^1H -RMN. Los datos de los espectros de carbono 13 de **78-81** confirman estas estructuras.

La orientación α de H-1 en todos los casos viene determinada en base a los valores de su constante de acoplamiento ($J = 6.1, 12.0$ Hz para **79**, $J = 3.7, 13.0$ Hz para **80** y $J = 6.3, 11.2$ Hz para **81**).

La estereoquímica *trans* para esta unión en **81** y **82** se ha establecido en base al patrón de valores de desplazamiento de los metilos Me-12, Me-13 y Me-15 en el espectro de ^1H -RMN que es igual al encontrado para los compuestos **76** y **77**. En el caso de los compuestos **79** y **81** se ha establecido una unión interanular *cis* debido a una marcada diferencia en tales desplazamientos (ver Parte Experimental). Por tanto, los compuestos **81** y **82** se forman a partir del conformero mayoritario de germacrona (**18a**), mientras que **79** y **80** se obtienen a partir del conformero minoritario (**18b**).

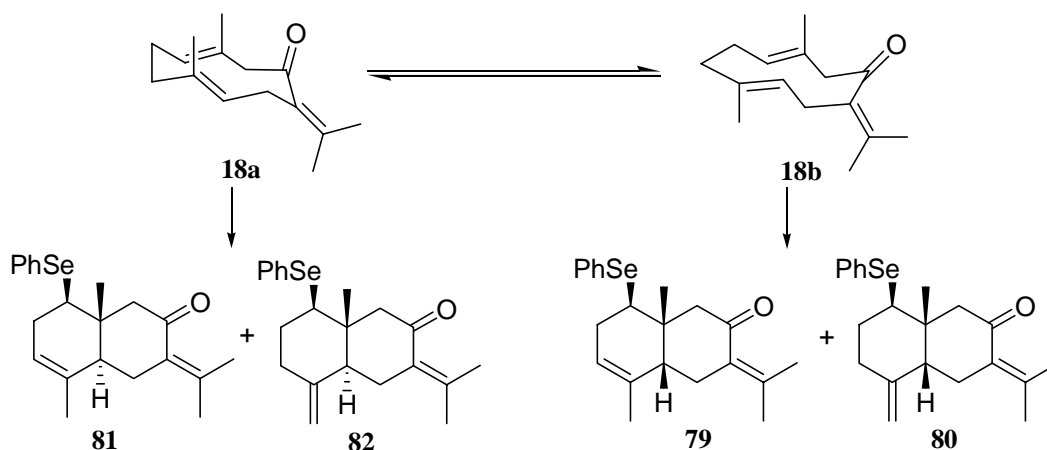
El mecanismo de formación de los compuestos **78-82** se representa en el **Esquema 34**, siendo análogo al **Esquema 29**.

Esquema 34



De acuerdo con este esquema mecanístico los compuestos **81** y **82** se forman a partir del conformero mayoritario de germacrona **18a**, mientras que **79** y **80** lo hacen desde el minoritario **18b** (Esquema 35). **78** puede originarse a través de cualquiera de los dos.

Esquema 35



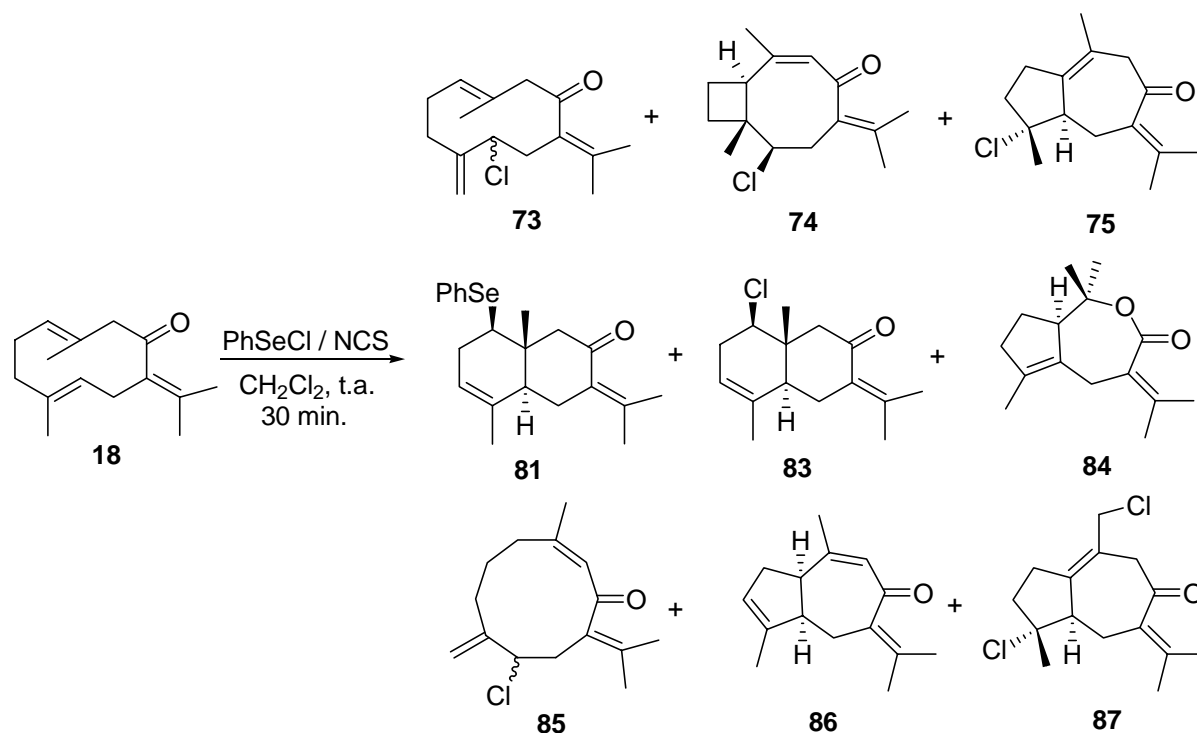
La obtención de los eudesmanos *cis* **79** y **80** resulta a la vez interesante y novedoso, ya que hasta la fecha solo se ha publicado la formación de eudesmanos con unión interanular *trans* a partir de (*E,E*)-germacra-1(10),4-dienos. Su formación demuestra por primera vez la posibilidad de reacciones a través de los conformeros minoritarios.

2.2.4.e. Ciclación de germacrona con PhSeCl / NCS

Cuando la ciclación de **18** se efectúa en presencia de la mezcla PhSeCl catalítico (0.1 eq.) y NCS (1.1 eq.), bajo las mismas condiciones indicadas anteriormente,²⁹⁷ se obtiene una mezcla bastante compleja de compuestos. En el espectro de ¹H-RMN realizado al crudo de reacción se distingue la presencia del cloro alílico **73**, entre otros compuestos. Mediante la combinación de cromatografía en columna de sílica gel y HPLC en fase normal, se han podido aislar ocho compuestos (**74**, **75**, **81** y **83-87**) (Esquema 36). De ellos, **81** y **83** se aíslan como mezcla en proporción 1.4:1. Nuevamente el compuesto **73** no se ha podido aislar debido a su inestabilidad.

²⁹⁷ Tunge, J. A.; Mellegaard, S. R. *Organic Lett.*, **2004**, *6*, 1205-1207.

Esquema 36



La elucidación estructural de estos compuestos se ha efectuado en base a sus datos espectroscópicos, especialmente de RMN (ver Parte Experimental). En el caso de los compuestos **74**, **75**, **84** y **86** se han utilizado además de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, experiencias bidimensionales de COSY, HMQC y HMBC.

La estereoquímica relativa del eudesmano **83** se ha establecido en base a la similitud de sus datos espectroscópicos con los de **76**. La estereoquímica relativa del resto de los productos se ha determinado en base a los efectos NOE observados en sus espectros NOE diferencia y/o los valores de las constantes de acoplamiento. Así en el compuesto **74** la relación *syn* entre H-1 y H-7 se establece debido al efecto NOE entre ellas. La ausencia de efecto NOE entre el metilo Me-15 y los anteriores hidrógenos indica una relación *anti* de este metilo con H-1 y H-7.

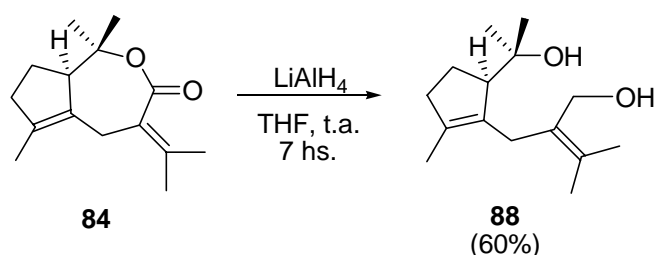
En el compuesto **85** la estereoquímica *Z* para el doble enlace C9,C10 se ha determinado en base al efecto NOE entre H-9 y el metilo Me-14.

El compuesto **75** presenta dos estereocentros, C-4 y C-5, cuya configuración relativa se ha determinado en base a la ausencia de efecto NOE entre H-5 y el metilo Me-15 y el efecto NOE existente entre Me-15 y H-6a y H-6b.

La unión interanular *cis* entre los anillos de cinco y siete elementos en el compuesto **86** se ha determinado debido al efecto NOE entre H-1 y H-5.

La reducción de la lactona **84** con LiAlH₄ en THF rinde el diol **88** (Esquema 37), cuyos datos espectroscópicos confirman la estructura de **84**.

Esquema 37

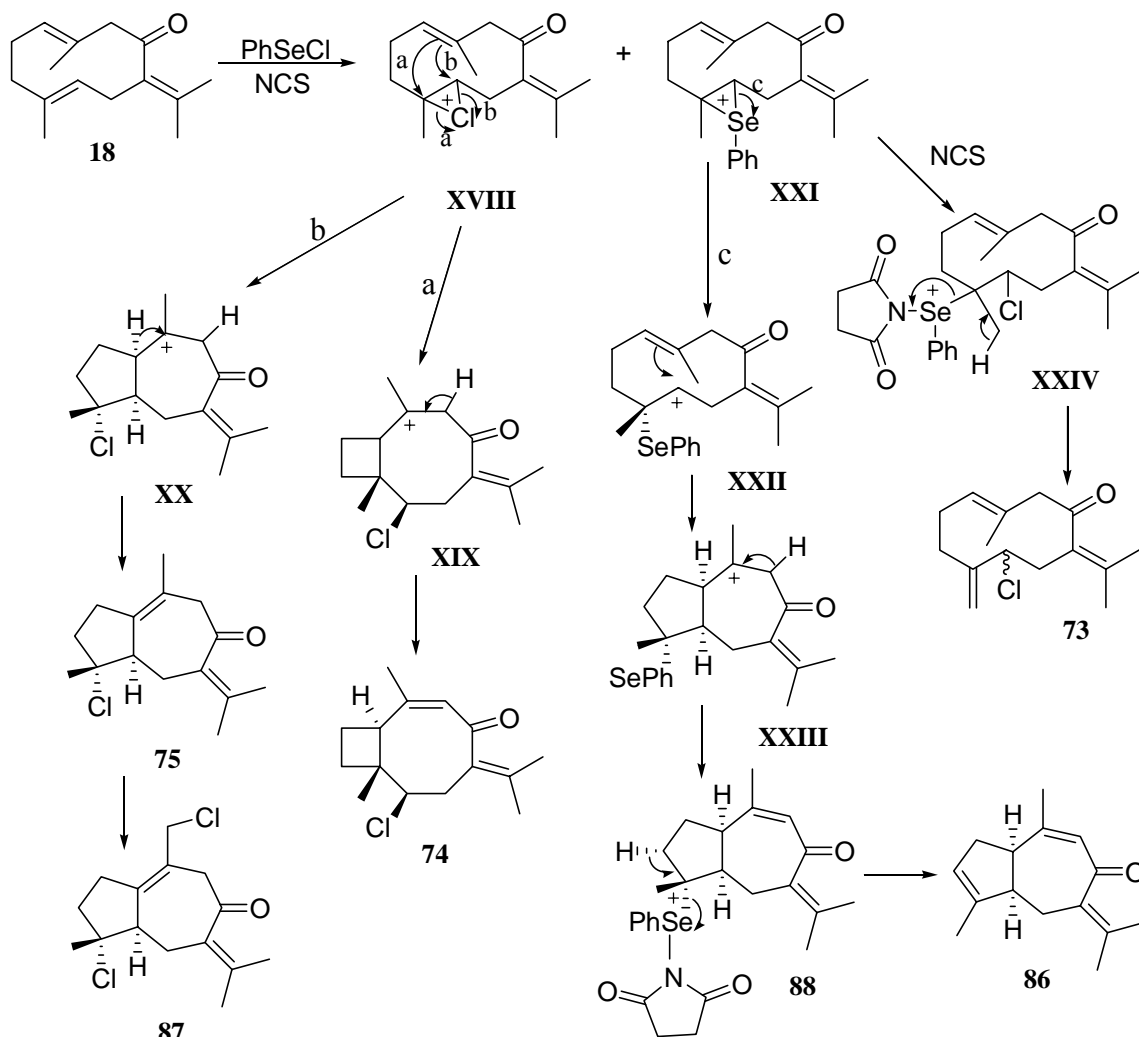


Así, el espectro de masa de alta resolución indica una fórmula molecular C₁₅H₂₆O₂. El espectro de IR muestra bandas de absorción de grupo hidroxilo a 3390 cm⁻¹. En el espectro de ¹³C-RMN (Espectro 43b) se observan cinco metilos (dos de ellos sobre carbono oxigenado y tres sobre carbonos sp²), cuatro grupos metileno (uno de ellos oxigenado), un grupo metino y cinco carbonos cuaternarios (cuatro de ellos olefinicos y uno oxigenado). El espectro de ¹H-RMN (Espectro 43a) presenta dos señales debidas a protones sobre carbono oxigenado (4.00 ppm, d, *J* = 11.7 Hz y 4.17 ppm, d, *J* = 11.7 Hz).

El mecanismo de formación de los compuestos **73-75** y **86-87** se representan en el Esquema 38.

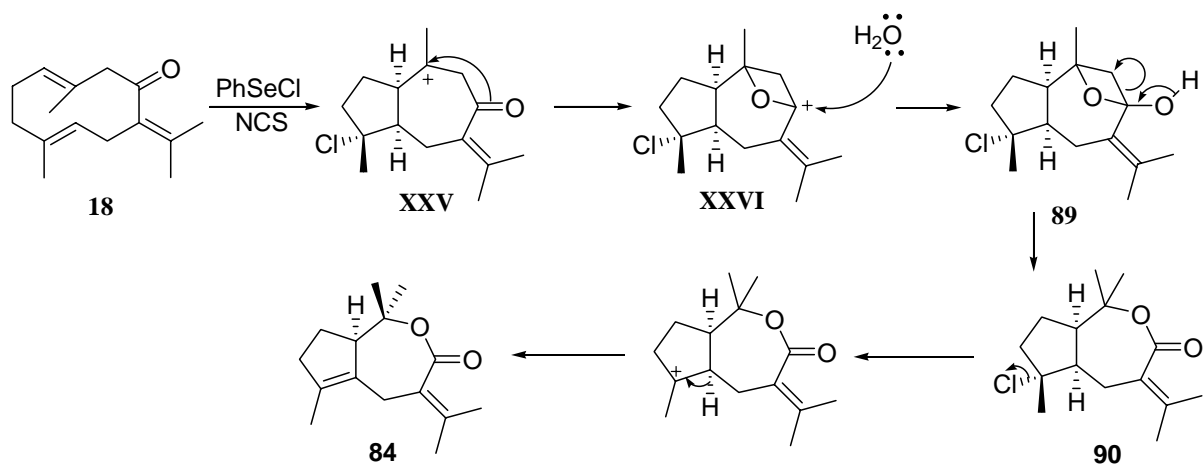
La reacción de **18** con PhSeCl/NCS origina los iones cloronio **XVIII** y seleniranio **XXI**. La apertura del primero seguida de ciclación origina los carbocationes **XIX** (ruta a) y **XX** (ruta b). La desprotonación de **XIX** rinde **74**, mientras que la de **XX** da lugar a **75**, el cual mediante cloración alílica origina **87**. La apertura anti-Markovnikov del ión seleniranio **XXI** origina el carbocatión **XXII** que por ciclación y posterior desprotonación forma el guaiano **88**. Este último mediante β-eliminación de hidrógeno da lugar a **86** (ruta c). El ión seleniranio **XXI** puede evolucionar en presencia de NCS hacia el ión selenonio **XXIV** en el cual la eliminación de N-fenilselenosuccinimida y desprotonación origina **73**.

Esquema 38



La formación de la lactona **84** puede transcurrir mediante el siguiente mecanismo:

Esquema 39



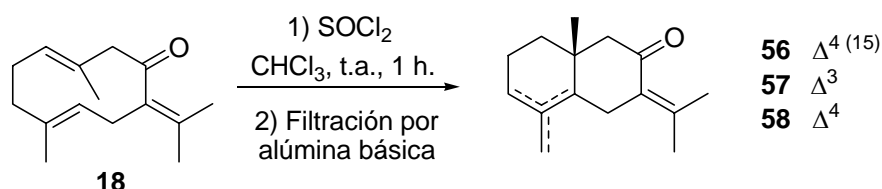
El carbocatión **XXV**, obtenido como se indica en el **Esquema 39** es atrapado por ataque nucleofílico del grupo carbonilo originando el carbocatión **XXVI**,²⁹⁸ que sufre adición de H₂O, procedente de las trazas de humedad del disolvente y rinde **89**. El anillo oxetano de **89**, debido a la tensión anular, se abre fácilmente dando lugar a **90**, que por eliminación de HCl origina la lactona **84**.

Mediante esta metodología sintética, además de la obtención de compuestos con esqueleto de eudesmano (**81** y **83**), se obtienen compuestos con esqueleto de guaiano (**75**, **86** y **87**) o bien derivan de él (**84**). Hasta la fecha solo se ha descrito una vez la síntesis de compuestos con esqueleto de guaiano por ciclación de germacra-1(10),4-dienos.²⁹⁹

2.2.4.f. Ciclación de germacrona con SOCl₂

Se ha descrito la ciclación de germacrona (**18**) en presencia de SOCl₂ hacia compuestos del tipo eudesmanos.³⁰⁰ Para confirmar los resultados publicados, se repite la experiencia bajo idénticas condiciones (**Esquema 40**)

Esquema 40



En concordancia con lo descrito por Tsankova y colaboradores, el tratamiento de **18** con SOCl₂ y posterior filtración del crudo obtenido por alúmina básica rinde la mezcla de eudesmanos **56-58**. Sin embargo, dicho trabajo determina que en realidad la ciclación se produce por el ácido clorhídrico liberado por la reacción entre el SOCl₂ y trazas de humedad del disolvente, ya que al repetir la experiencia en condiciones anhidras estrictas, no hay reacción.

²⁹⁸ Appendino, G.; Tettamanzi, P.; Gariboldi, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2139-2144.

²⁹⁹ Tsankova, E.; Enev, V. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4425-4432.

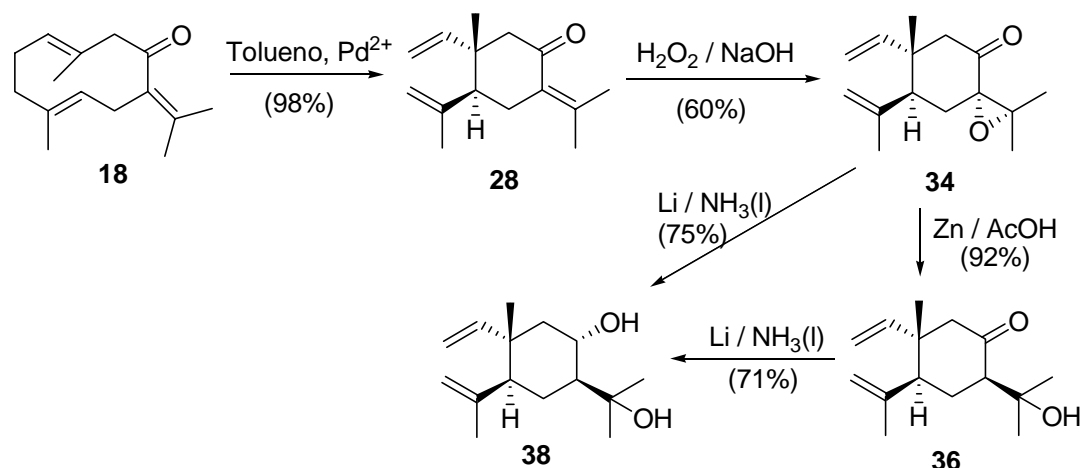
³⁰⁰ Tsankova, E.; Ognyanov, I. V.; Orahovats, A. *Chemistry and Industry*, **1980**, *2*, 87-88.

2.3. SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES A PARTIR DE GERMACRONA

2.3.1. SÍNTESIS DE 8 α -HIDROXIELEMOL (38) Y 8 α -ACETOXIELEMOL (39)

8 α -hidroxielemol (**38**), aislado del extracto metanólico de las partes aéreas de *Chenopodium graveolens*,³⁰¹ muestra actividad antifúngica frente a especies causantes de eczemas (*Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y *Epidermophyton floccosum*).³⁰²

8 α -hidroxielemol (**38**) se obtiene a partir de germacrona según el siguiente esquema:



Este esquema implica un reordenamiento de Cope seguido de epoxidación y posterior reducción del epóxido formado.

2.3.1.a. Epoxidación de **28** con H₂O₂ / NaOH

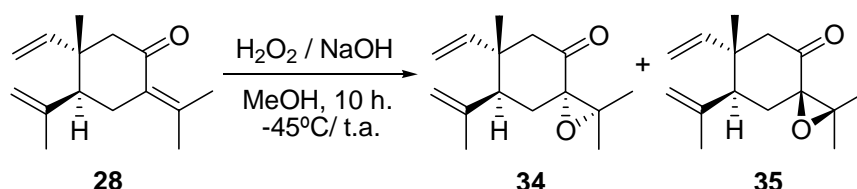
Es bien sabido que la epoxidación con reactivos nucleofílicos (HOO⁻ del H₂O₂) se produce quimiosselectivamente sobre el doble enlace más electrófilo. La epoxidación de **28**

³⁰¹ a) Mata, R.; Navarrete, A.; Alvarez, L.; Pereda-Miranda, R.; Delgado, G.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry*, **1986**, 26, 191-193. b) De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, S.; Egidio, T.; Barrero, A. F. *An. Quim.*, **1977**, 73, 151-152.

³⁰² Ohashi, H.; Asai, T.; Kawai, S. *Holzforchung*, **1994**, 48, 193-198.

con $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaOH}$ ³⁰³ conduce a la mezcla de epóxidos **34** y **35** en proporción 2:1 (**Esquema 41**). La separación de ambos epóxidos se realiza fácilmente por cromatografía en columna de sílica gel.

Esquema 41



En el espectro ^1H -RMN de ambos (Espectros 6b y 7b) se observa un apantallamiento de los grupos metilo 12 y 13 de elemenona, de 1.78 y 2.03 ppm a 1.27 y 1.35 ppm para **34** y 1.22 y 1.43 ppm para **35**. Sin embargo, como ninguno de los epóxidos se ha descrito anteriormente, se realiza un estudio espectroscópico de RMN tanto mono- como bidimensional para asignar inequívocamente sus estructuras (ver Parte Experimental). Las estereoquímicas relativas de **34** y **35** se determina mediante experiencias NOE dif. Así, el efecto NOE de H-12 con H-13 y de H-13 con H-6 α , H-6 β y H-12 en el epóxido **34** determina una estereoquímica α para el grupo epóxido. En el caso de **35**, el efecto NOE de H-12 con H-13 y de H-13 con H-6 α y H-12 determina una orientación β para el grupo epóxido.

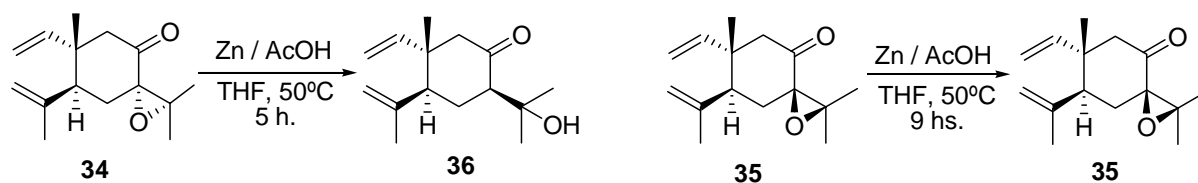
2.3.1.b. Preparación de (5S, 7S, 8S, 10S)-elemo-1,3-dien-8,11-diol (8 α -hidroxielemol)

El acceso a 8 α -hidroxielemol (**38**) a partir de la epoxicetona **34** implica la reducción de los grupos epóxido y cetona. Para ello se han utilizado diferentes reductores (Zn/AcOH , $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ y Li/NH_3 liq.). El tratamiento de **34** con Zn/AcOH ³⁰⁴ a 50°C forma el cetoalcohol **36** con un rendimiento de 92% respecto a producto transformado, mientras que el mismo tratamiento en el diastereómero **35** no produce cambio alguno, incluso prolongando el tiempo de reacción a casi el doble (**Esquema 42**).

³⁰³ a) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3187-3189. b) Houwen-Claassen, A. A. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7134-7148.

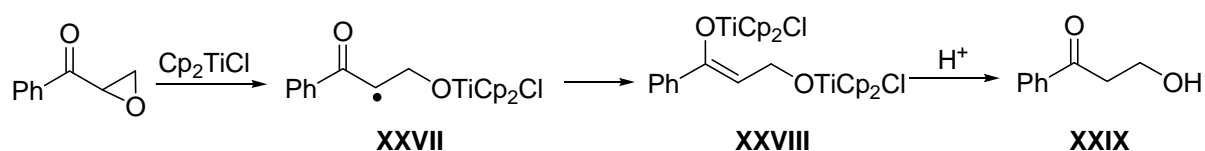
³⁰⁴ Hassner, A.; Hoblitt, R. P.; Heathcock, C.; Kropp, J. E.; Lorber, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1326-1331.

Esquema 42



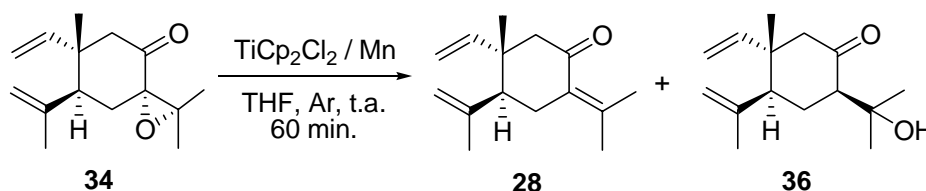
Es sabido que Cp_2TiCl reduce selectivamente α,β -epoxicetonas a las correspondientes β -hidroxicetonas.³⁰⁵ El proceso involucra la transferencia secuencial de un electrón del Cp_2TiCl al oxirano dando lugar al radical alcoxitanio **XXVII** que por reacción con un segundo equivalente de Cp_2TiCl forma el alcoxienolato **XXVIII**, el cual, por tratamiento ácido durante el procesado rinde finalmente la β -hidroxicetona **XXIX** (Esquema 43).

Esquema 43

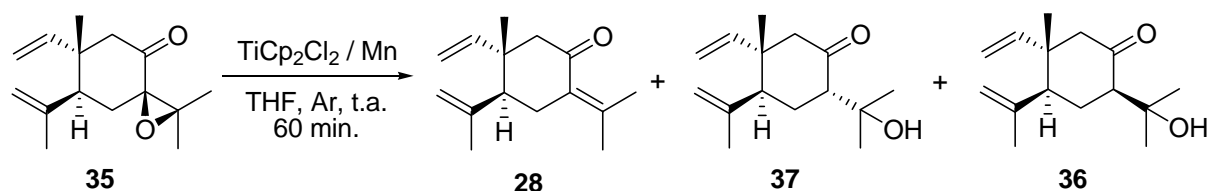


El tratamiento de **34** con cloruro de titanoceno rinde una mezcla de elemenona (**28**) y la hidroxicetona **36** en relación 2:1, mientras que **35** bajo idénticas condiciones origina una mezcla de **28** y las hidroxicetonas **36** y **37** en proporción 16:1:4 (Esquema 44). La formación de la hidroxicetona **36** se evidencia en el espectro de ^{13}C -RMN por el apantallamiento de la señal debida a C-7 (59.1 ppm para **36** frente a 68.3 ppm para **34**). De forma análoga se identifica la hidroxicetona **37**.

Esquema 44

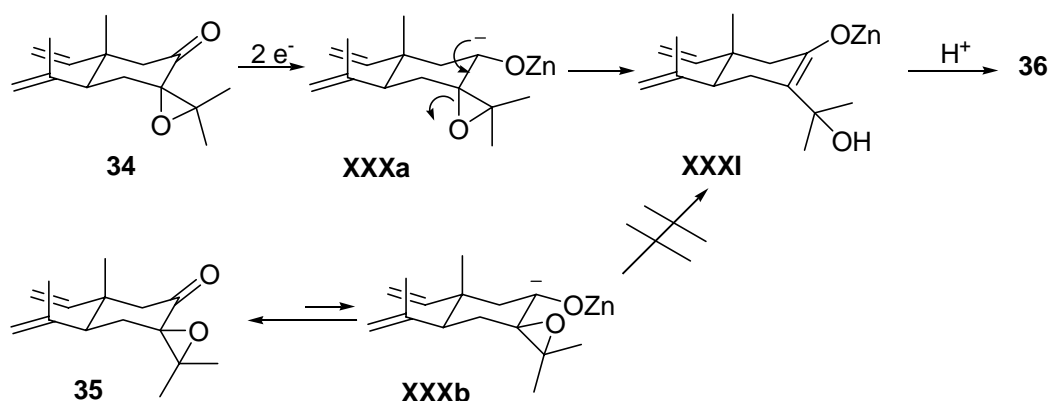


³⁰⁵ a) Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1046-1048. b) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5215-5222.



La diferencia de reactividad observada entre las epoxicetonas **34** y **35** se explica en ambos casos por la existencia de factores estereoelectrónicos (**Esquema 45**). En el caso de la reducción con zinc en ácido acético, la reducción electrónica del carbonilo de **34** origina el anión intermedio **XXXa** en el cual el orbital sp^3 que contiene el par de electrones posee una disposición espacial adecuada para el solapamiento que conduce hacia el hidroxienolato **XXXI**, cuya protonación axial rinde **36**. En el caso de **35** la formación del carbanión **XXXb** está desfavorecida por factores estereoelectrónicos. Por otra parte su transformación en el enolato **XXXI** está impedida por no ser posible el solapamiento de orbitales necesario para su formación.

Esquema 45

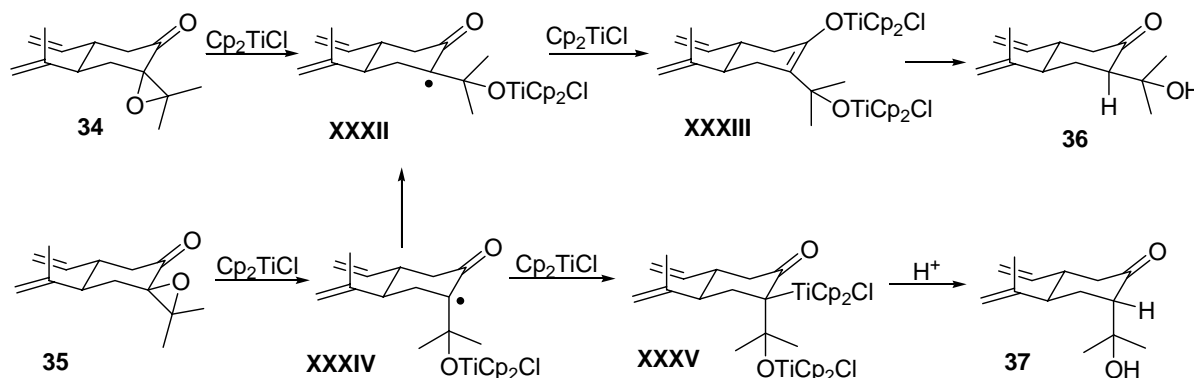


En el caso del tratamiento con Ti^{III} (**Esquema 46**), la transferencia electrónica al oxirano presente en **34** origina el radical alcoxititanio **XXXII**. En dicho intermedio, el orbital que contiene al electrón desapareado es axial, lo que permite la deslocalización con el grupo carbonilo, formándose el β -alcoxi enolato **XXXIII**. La protonación de **XXXIII** durante el procesado conduce a **36**. En el caso de **35**, en cambio, se forma el radical alcoxititanio **XXXIV**, donde el orbital que contiene el electrón desapareado tiene una disposición ecuatorial. Esta orientación provoca un solapamiento deficiente que ralentiza el proceso, permitiendo que tenga lugar un cambio de orientación de dicho orbital formando **XXXII**, que

evoluciona hacia **XXXIII**. Como consecuencia de la protonación de **XXXIII** y **XXXV**, se obtiene una mezcla de **36** y **37**, perdiéndose la estereoselección del proceso.

Por otra parte, se sabe que Cp_2TiCl también produce la desoxigenación de epóxidos por β -eliminación del radical alcoxitanio, lo cual explica la formación de elemenona (**28**).³⁰⁶

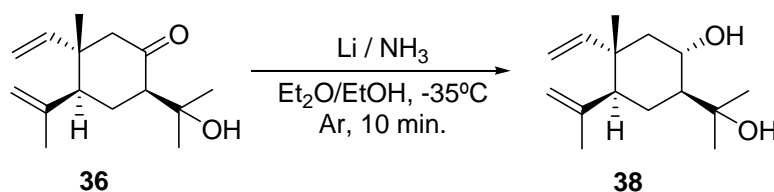
Esquema 46



Para la reducción de cicloalcanonas, el uso de metales alcalinos en amoníaco líquido y en presencia de un alcohol da muy buenos resultados en la preparación de cicloalcanoles con el grupo hidroxilo en posición ecuatorial.³⁰⁷

El tratamiento de **36** con litio en amoníaco líquido en presencia de etanol a -35°C origina exclusivamente 8α -hidroxielemol (**38** – Esquema 47), de acuerdo a los datos espectroscópicos obtenidos, que coinciden con los publicados para el producto natural **38**.³⁰⁸

Esquema 47



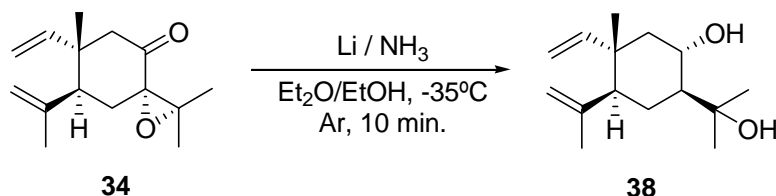
³⁰⁶ a) Schobert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 855-856. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6408-6409. c) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4525-4527. d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 986-997. e) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 12849-12859.

³⁰⁷ Huffman, J. W.; Desai, R. C.; LaPrade, J. E. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1474-1479.

³⁰⁸ a) Mata, R.; Navarrete, A.; Alvarez, L.; Pereda-Miranda, R.; Delgado, G.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry*, **1986**, 26, 191-193. b) De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, S.; Egido, T.; Barrero, A. F. *An. Quim.*, **1977**, 73, 151-152.

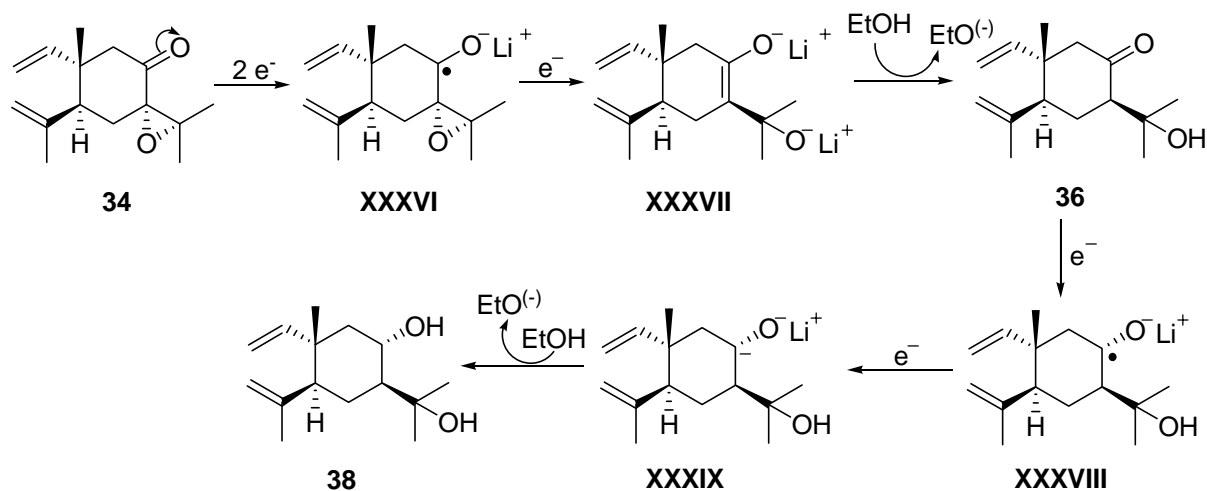
El tratamiento de la epoxicetona **34** con litio en amoníaco líquido, bajo las mismas condiciones anteriores origina 8 α -hidroxielemol (**38** – **Esquema 48**) con un rendimiento del 71%.

Esquema 48



La reducción del oxirano con Li/NH₃ líquido se puede explicar a través del mecanismo que se muestra en el **Esquema 49**. De manera semejante a la reducción con Zn/AcOH, se origina la hidroxicetona **36**, la cual se reduce hasta **38** de forma similar, vía el radical anión ketilo **XXXVIII**.

Esquema 49

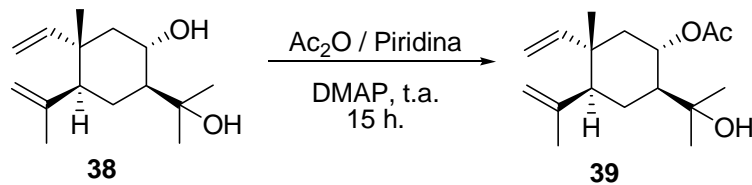


En consecuencia, se efectúa la síntesis de 8 α -hidroxielemol (**38**) a partir de germacrona (**18**) en tres etapas con un rendimiento global del 44%.

La acetilación de **38** con Ac₂O/Piridina rinde 8 α -acetoxielemol (**39**, **Esquema 50**), producto aislado de la fracción neutra del extracto hexánico de las arcéstidas de *Juniperus*

thurifera,³⁰⁹ y que muestra también actividad antifúngica frente a especies causantes de eczemas (*Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y *Epidermophyton floccosum*).³¹⁰

Esquema 50



³⁰⁹ a) De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, S.; Egido, T.; Barrero, A. F. *An. Quim.*, **1977**, *73*, 151-152. b) San Feliciano, A.; Medarde, M.; López, J. L.; Miguel del Corral, J. M.; Puebla, P.; Barrero, A. F. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 2241-2248.

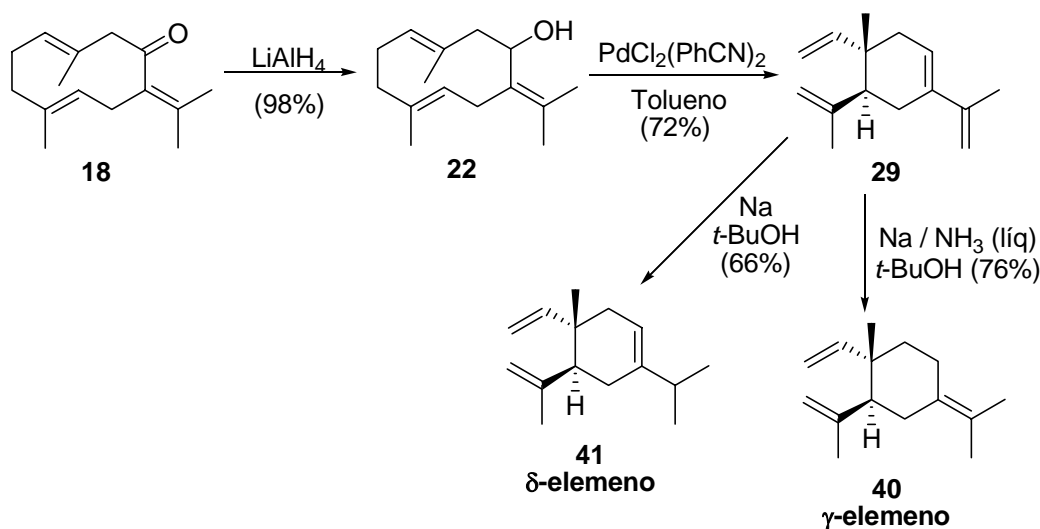
³¹⁰ Ohashi, H.; Asai, T.; Kawai, S. *Holzforchung*, **1994**, *48*, 193-198.

2.3.2. SÍNTESIS DE γ -ELEMENO (40) Y δ -ELEMENO (41)

Ambos compuestos se encuentran formando parte de numerosos aceites esenciales.

311

Para llevar a cabo la síntesis de γ -elemeno (40) y δ -elemeno (41) se plantea el siguiente esquema sintético a partir de germacrona (18):



Es decir, la síntesis de ambos hidrocarburos a partir de germacrona (18) se plantea por 1,2 o 1,4 del hidrocarburo 29. En el caso de γ -elemeno (40), la reducción se llevará a cabo con sodio en amoníaco líquido y *t*-butanol, a -78°C . Para la obtención de γ -elemeno (41) en cambio se empleará sodio en *t*-BuOH a reflujo, que permite mejores rendimientos.

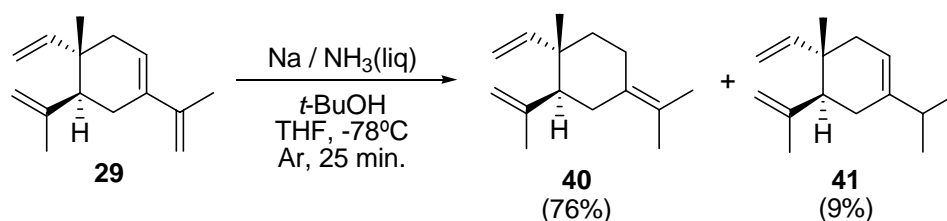
Según se explica en la página 106, 29 se obtiene a su vez por reordenamiento de Cope de germacrol (22), alcohol que se forma por reducción de germacrona (18) con hidruro de aluminio y litio.

2.3.2.a. Reducción de 29 con Na / NH_3 líq / *t*-BuOH

La reducción de 29 con sodio en amoníaco líquido y posterior adición de *t*-butanol, a -78°C ³¹¹ conduce a la mezcla de 40 y 41 en proporción 9:1 (Esquema 51).

³¹¹ a) Sartorelli, P.; Correa, D. S. *J. Essent. Oil Res.*, **2007**, *19*, 468-469. b) Mockute, D.; Bernotiene, G.; Judzentiene, A. *J. Essent. Oil Res.*, **2007**, *19*, 449-451. c) Rout, P. K.; Rao, Y. R.; Sree, A.; Naik, S. N. *Flavour Fragr. J.*, **2007**, *22*, 352-357.

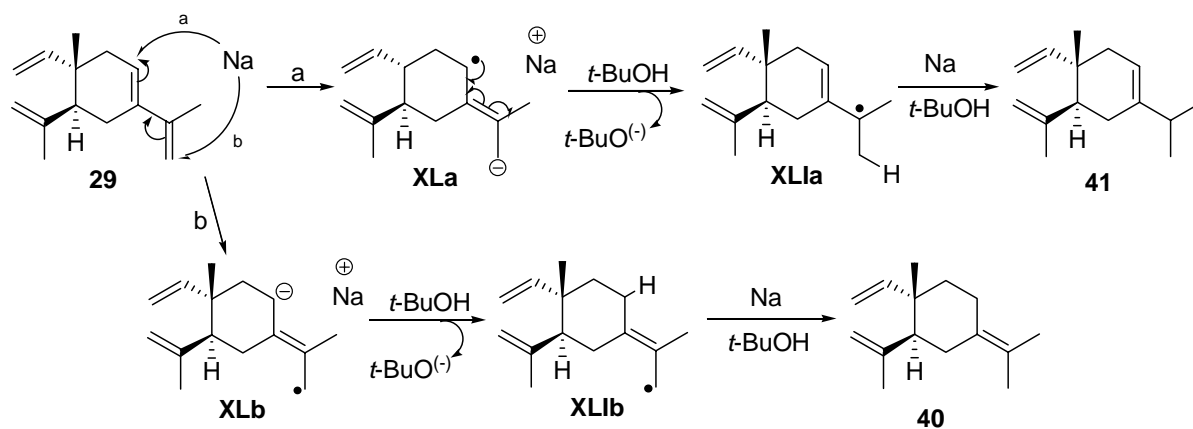
Esquema 51



En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **40** (Espectro 11a), además de las señales propias del esqueleto elemano, no se observan protones olefinicos adicionales y los metilos H-12 y H-13 aparecen ambos como metilos sobre carbono sp^2 (1.66 y 1.67 ppm), por lo que se asigna la estructura de γ -elemeno. En **41** (Espectro 12a), en cambio, un protón olefinico adicional a 5.35 ppm (sa) y las señales de H-12 y H-13 como dos metilos dobles a 1.00 y 1.01 ppm, indican un grupo isopropilo en C-7 y un doble enlace C-7,C-8, por lo que se asigna la estructura de δ -elemeno. Posterior comparación con datos publicados confirman la identidad propuesta.³¹³

El mecanismo de la reducción de **29** es semejante a la reducción con litio y amoníaco líquido explicada anteriormente. Al tratarse de un sistema diénico conjugado, la reducción puede ser 1,2 (rindiendo **40**) o 1,4 (rindiendo **41**). La transferencia secuencial de electrones al orbital π^* de baja energía, genera primero los radicales aniones intermedios **XLa** y **XLb**, cuya protonación origina los radicales **XLla** y **XLlb** que, por transferencia de otro electrón y posterior protonación forman **41** y **40** (Esquema 52).

Esquema 52



³¹² Lemieux, R. M.; Meyers, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5453-5457.

³¹³ Gough, J. H.; Sutherland, M. D. *Aust. J. Chem.*, **1964**, *17*(11), 1270-1281.

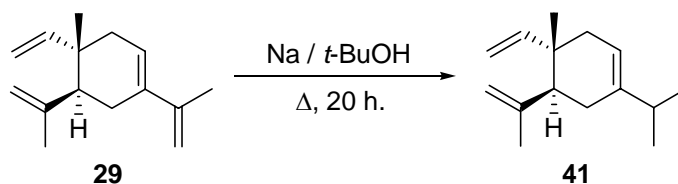
De esta manera se obtiene γ -elemeno (**40**) a partir de germacrona (**18**) en una secuencia sintética de 3 etapas y con un rendimiento global de 53.6%. Sin embargo, el rendimiento global de δ -elemeno (**41**) en esta secuencia es de solo 6.3%.

2.3.2.b. Reducción de **29** con Na / *t*-BuOH

Debido al bajo rendimiento de δ -elemeno (**41**) obtenido en la reducción con Na/NH₃ líq./*t*-BuOH, se busca otro método de reducción de **29** en el cual la adición 1,2 de electrones se vea favorecida, rindiendo así mayor proporción de **41**.

El tratamiento de **29** con Na/*t*-BuOH a reflujo forma selectivamente δ -elemeno (**41**) con un rendimiento del 66% respecto a producto transformado (**Esquema 53**).

Esquema 53



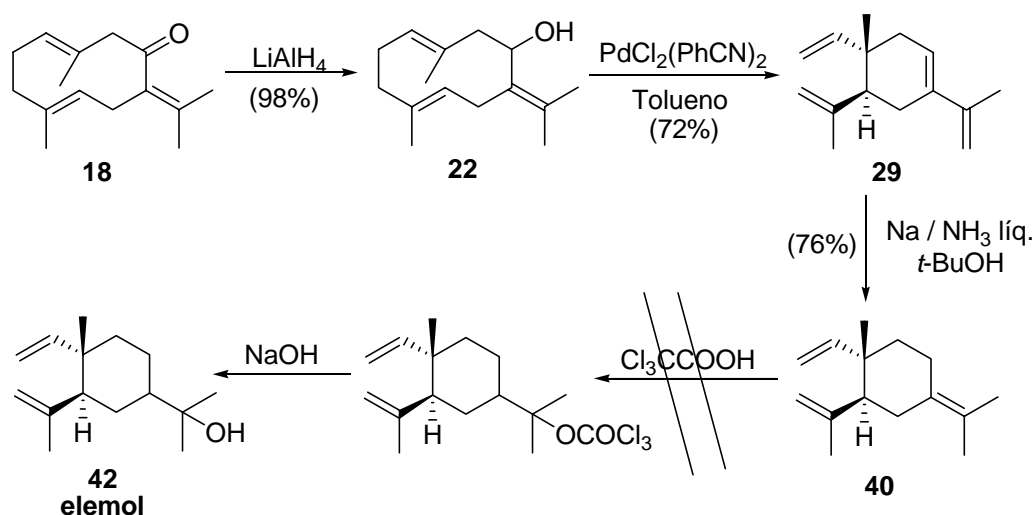
En consecuencia, se logra sintetizar δ -elemeno (**41**) a partir de germacrona (**18**) en una secuencia de tres etapas, con un rendimiento global de 46.3%.

2.3.3. SÍNTESIS DE ELEMOL (42)

Elemol (**42**) se encuentra en el aceite esencial de *Manila elemi* y *Java citronella*,³¹⁴ entre muchas otras especies. Si bien su estructura se reveló en 1926, su estereoquímica absoluta se determinó casi 40 años después.³¹⁵ Desde entonces, se han descrito varias síntesis de **42**,³¹⁶ entre las cuales probablemente la más innovadora sea la de Corey, quien emplea una reacción de ciclación intramolecular π -alil níquel.

2.3.3.a. A partir de germacrona, vía γ -elemeno (**40**)

En un primer momento se consideró la síntesis de elemol (**42**) a partir de germacrona vía γ -elemeno (**40**), siguiendo el siguiente planteamiento sintético:



Partiendo de germacrona (**18**), y siguiendo la secuencia de reacciones hasta γ -elemeno (**40**), se plantea la posibilidad de obtener elemol (**42**) por hidratación de **40** con ácido tricloroacético.

Se ha publicado el tratamiento de mirceno con diferentes ácidos acéticos halogenados en distintas condiciones. En todos los casos la saponificación de la mezcla de

³¹⁴ Ruzicka, L.; Pfeifer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 841.

³¹⁵ a) Wagh, A. D.; Paknikar, S. K.; Bhattacharyya, S. C. *Tetrahedron*, 1964,20, 2647. b) Halsall, T. G.; Theobald, D. W.; Walshaw, K. B. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1029.

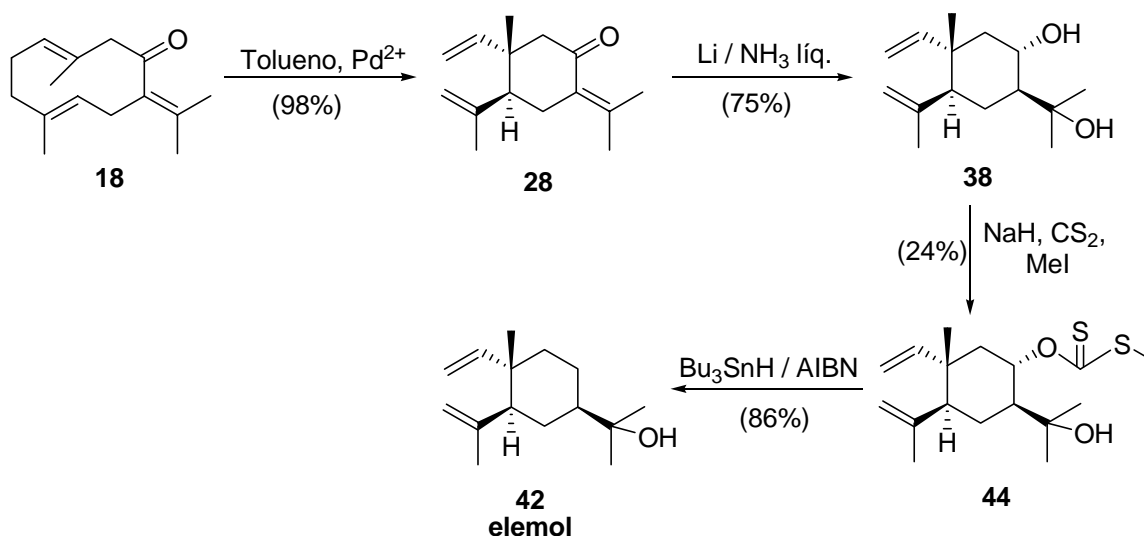
³¹⁶ a) Corey, E. J.; Broger, E. A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1779-1782. b) Vig, O. P.; Ram, B.; Atwal, K. S.; Bari, S. S. *J. Indian Chem. Soc.*, **1975**, 52, 257-260. c) Baldwin, S. W.; Martin, G. F. Jr.; Nunn, D. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5720-5723. d) Taber, D. F.; Wang, Y. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 6639-6642.

ésteres formados condujo a los alcoholes derivados de la hidratación del mirceno (α -terpineol, mircenol, geraniol, nerol y linalol) en proporciones variables, dependiendo de las condiciones de reacción.³¹⁷

Sin embargo, el tratamiento de **40** con ácido tricloroacético y posteriormente con NaOH acuoso rinde una mezcla compleja de productos.

2.3.3.b. A partir de germacrona, vía 8 α -hidroxielemol (38)

Se pensó entonces cambiar de planteamiento y realizar una secuencia sintética para la obtención de elemol (**42**) a partir de germacrona (**18**), vía 8 α -hidroxielemol (**38**) como puede verse a continuación:



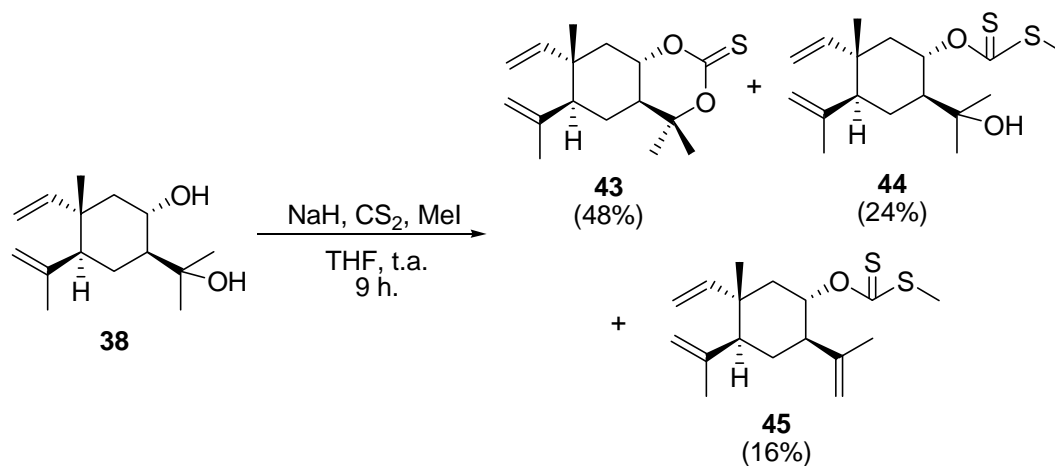
Es decir, se sigue la misma secuencia de reacciones que conducen desde germacrona (**18**) hasta 8 α -hidroxielemol (**38**). Posterior desoxigenación de Barton de **38** rinde elemol (**42**).

³¹⁷ a) Floreani, S. A.; Mancini, P. M. E.; Retamar, J. A. *An. Asoc. Quim. Argent.*, **1984**, 72, 591-596. b) Matsubara, Y.; Tanaka, K.; Imashiro, H. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **1974**, 32, 524-527.

2.3.3.b.1. Síntesis de ditiocarbonato de metilo y O-(5S, 7S, 8S, 10S)-11-hidroxiema-1,3-dien-8-ilo (44)

Barton y McCombie desarrollaron un novedoso proceso para la desoxigenación radicalaria de alcoholes,³¹⁸ aplicable a una gran variedad de productos con buenos rendimientos. El primer paso de dicha reacción consiste en la obtención del xantato (o ditiocarbonato) del alcohol en cuestión, por lo cual se somete **38** al tratamiento con hidruro de sodio, disulfuro de carbono y yoduro de metilo,³¹⁹ obteniéndose una mezcla de tres compuestos (**43-45**) en proporción 3:1.5:1 (**Esquema 54**).

Esquema 54



En el ¹H-RMN de **44** (Espectro 14a), la aparición de un singlete correspondiente a un grupo metilo a 2.50 ppm, el desapantallamiento de H-8β (de 3.92 ppm a 5.85 ppm) y las señales en ¹³C-RMN (Espectro 14b) indicando un grupo tiocarbonilo (214.8 ppm) y un grupo metiltio- (19.3 ppm) apuntan a la estructura del ditiocarbonato esperado, mientras que **45** (Espectros 15a y 15b) presenta señales semejantes a **44** con la diferencia de que en lugar de los dos metilos sobre carbono oxigenado se observa un metilo sobre carbono sp² (1.67 ppm) y un nuevo vinilo terminal en la zona de protones olefinicos (4.73 ppm, d, *J* = 1.5 Hz; y 4.78 ppm, t, *J* = 1.5 Hz), lo cual indica un grupo isopropenil en C-7. En **43**, la única diferencia significativa observada respecto a **44** es la ausencia de las señales correspondientes al grupo metiltio (CH₃S), tanto en ¹H-RMN (Espectro 13a) como en ¹³C-RMN (Espectro 13b), junto al

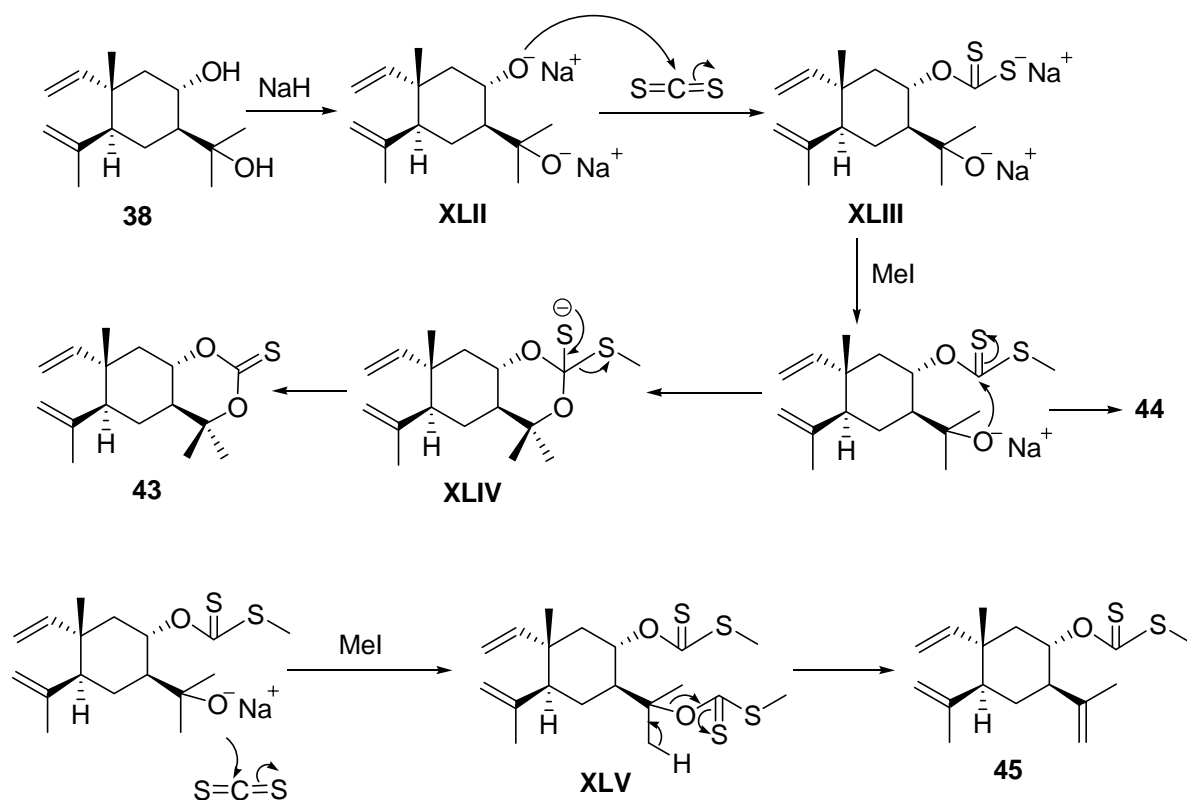
³¹⁸ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 1574.

³¹⁹ Bourdron, J.; Commeiras, L.; Audran, G.; Vanthuyne, N.; Hubaud, J. C.; Parrain, J. L. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3770-3775.

desapantallamiento de H-12 y H-13 (de 1.15 y 1.17 ppm a 1.40 y 1.44 ppm, respectivamente) lo cual se corresponde con la estructura propuesta para **43**.

Estos resultados se pueden explicar teniendo en cuenta que el mecanismo de la reacción implica la formación del alcóxido de sodio **XLII** (Esquema 55), el cual ataca al sulfuro de carbono para generar el ditiocarbonato **XLIII** que, en presencia de yoduro de metilo, forma **44**. Sin embargo, el grupo alcóxido terciario puede atacar al tiocarbonilo originando el intermediario **XLIV**, que elimina sulfuro de metilo rindiendo **43**. También en **44** el grupo alcóxido terciario puede atacar a otra molécula de sulfuro de carbono obteniéndose **XLV**, que evoluciona hasta **45**.

Esquema 55

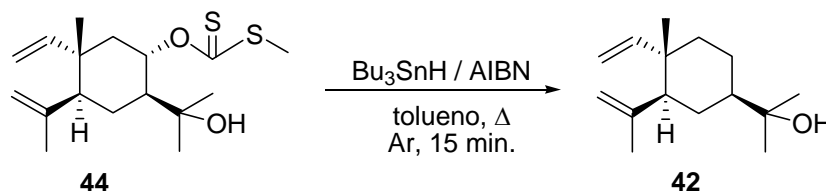


2.3.3.b.2. Reducción de **44** con $SnBu_3H$ / AIBN. Obtención de elemol (**42**)

Una vez obtenido el xantato **44**, se procede con el segundo paso de la reacción: la reducción radicalaria con Bu_3SnH en presencia de AIBN como iniciador radicalario. Como

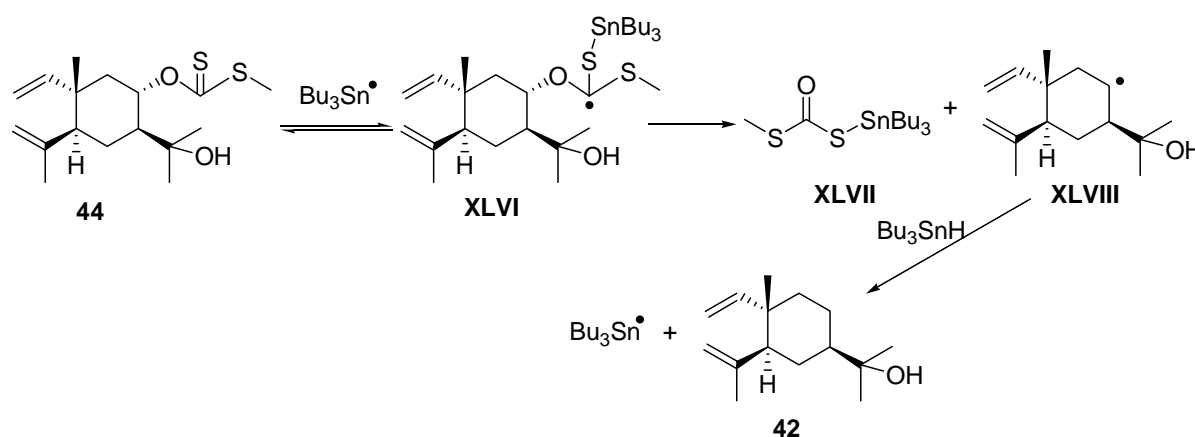
resultado, se obtiene elemol (**42**, 86%) según se confirma con los datos espectroscópicos, que coinciden con los publicados para **42**.³²⁰

Esquema 56



El mecanismo de la reacción se muestra en el **Esquema 57**.³²¹ La adición rápida y reversible del radical tributilestaño formado al grupo tiocarbonilo del xantato genera el intermedio **XLVI**, que sufre una fragmentación irreversible rindiendo ditiocarbonato de S-tributilestanilo (**XLVII**) y el radical **XLVIII**. La sustracción de un hidrógeno del estannano finalmente origina **42** y radicales tributilestaño, propagando así la reacción.

Esquema 57



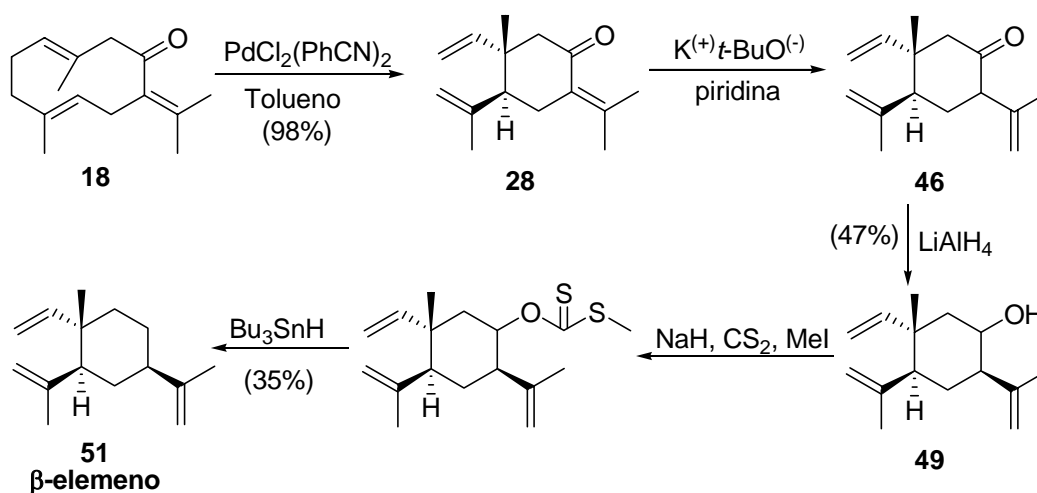
En consecuencia, el esquema sintético propuesto permite sintetizar elemol (**42**) a partir de germacrona (**18**) en 6 etapas, con un rendimiento global del 9.1%.

³²⁰ Baldwin, S. W.; Martin, G. F. Jr.; Nunn, D. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5720-5723.

³²¹ a) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, 1ª Edición, **2001**, p. 90-108. b) Hartwig, W. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2609-2645.

2.3.4. SÍNTESIS DE β -ELEMENO

Para llevar a cabo la síntesis de β -elemeno (**51**) se plantea la siguiente secuencia de reacciones donde es clave la desconjugación de elemenona (**28**):



El planteamiento sintético se inicia con el reordenamiento de Cope de **18** que, como vimos anteriormente, rinde elemenona (**28**).

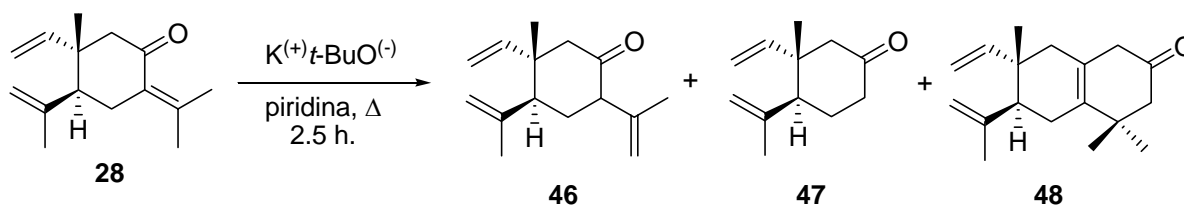
2.3.4.a. Desconjugación y reducción con LiAlH_4 .

Para la isomerización de **28** se realizaron varias pruebas. En un primer momento se ensayó la reducción con diisopropilamida de litio (LDA) y hexametilfosforamida (HMPA) a -78°C .³²² LDA es capaz de sustraer protones ácidos en una gran variedad de cetonas y ésteres para formar el correspondiente enolato de litio de forma rápida e irreversible, incluso a bajas temperaturas (-78°C). Sin embargo, **28** en presencia de LDA no sufre cambio alguno, incluso tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente. De igual modo, al emplear hidruro de sodio (NaH), tras 1 hora de reacción a temperatura ambiente **28** permanece sin modificar, y con 18 horas la reacción se estropea sin que se observe desconjugación.

³²² Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Diego, A.; De Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9480-9485.

Cuando **28** se trata con $K^{(+)}t\text{-BuO}^{(-)}$ en piridina a reflujo, tras 2.5 horas se obtiene la mezcla **46-48** (Esquema 58).³²³

Esquema 58



Tras una cromatografía en columna de gel de sílice se aíslan **47** y **48**. La ciclohexanona **47** es un producto natural que se ha aislado en pequeñas cantidades del aceite esencial de los frutos de *Juniperus communis*.³²⁴ Como precursora de elemenona, se han descrito varias síntesis de la misma.³²⁵ En el espectro $^1\text{H-RMN}$ de **47** (ver Parte Experimental) solo se observan dos grupos metilos (uno angular a 0.99 ppm y otro sobre Csp^2 a 1.76 ppm) y en $^{13}\text{C-RMN}$ solo doce carbonos, lo cual indica la pérdida del isopropilideno en C-7, la coincidencia de los datos espectroscópicos con los publicados, confirman su estructura. En cambio, en el $^{13}\text{C-RMN}$ de **48** (Espectro 17b) se observan 18 carbonos (2 metilenos y un carbono tetrasustituido adicionales), pero con un desplazamiento de los metilos H-12 y H-13 en $^1\text{H-RMN}$ hacia la zona de metilos angulares (1.02 y 1.08 ppm). En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se observan 7 carbonos sp^2 , y dado que el número de insaturaciones es 6, se confirma la presencia de dos ciclos en la estructura de **48**.

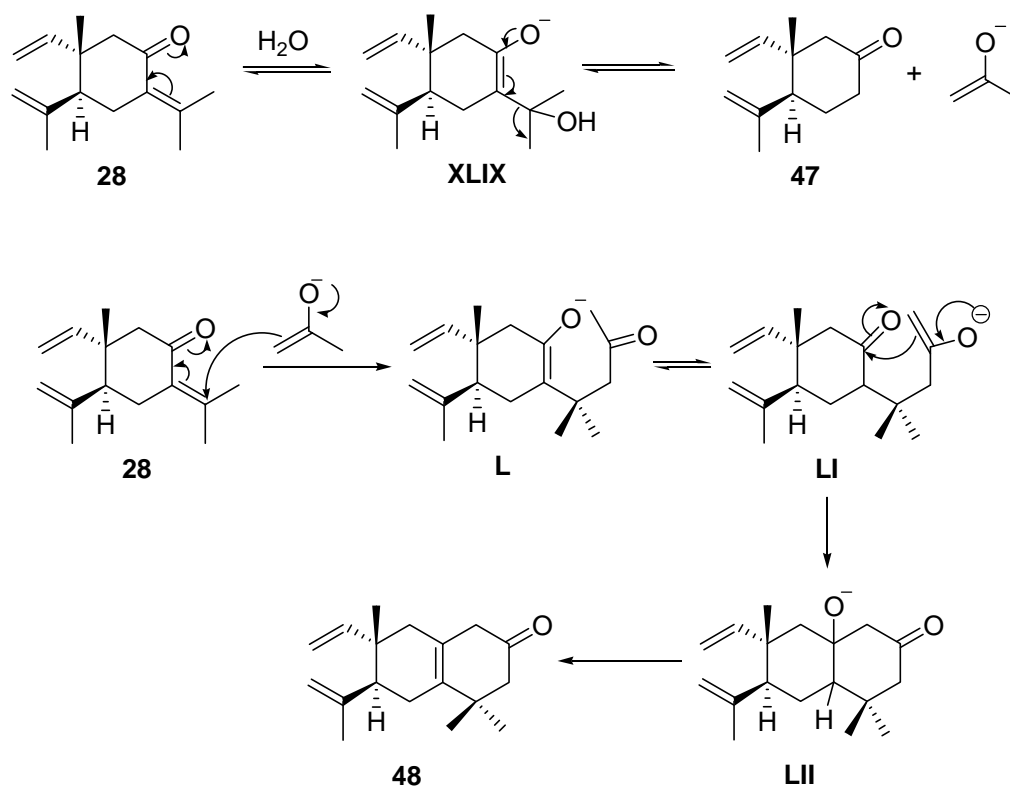
La formación de **47** y **48** se puede explicar de acuerdo al Esquema 59. Las trazas de humedad del disolvente provocan una retro-condensación aldólica en elemenona (**28**), generando, por eliminación de acetona, la ciclohexanona **47**. La presencia de acetona en el medio a su vez determina una anelación de Robinson en **28**. En una primera etapa, por adición de Michael se origina el cetoenolato intermedio **L**, cuyo tautómero **LI** sufre una ciclación intramolecular y forma **LII**. Posterior pérdida de agua e isomerización del doble enlace en **LII** rinde el compuesto **48**.

³²³ Colter, A. K.; Miller, R. E. Jr. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1898-1903.

³²⁴ Thomas, A. F. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 2429-2432.

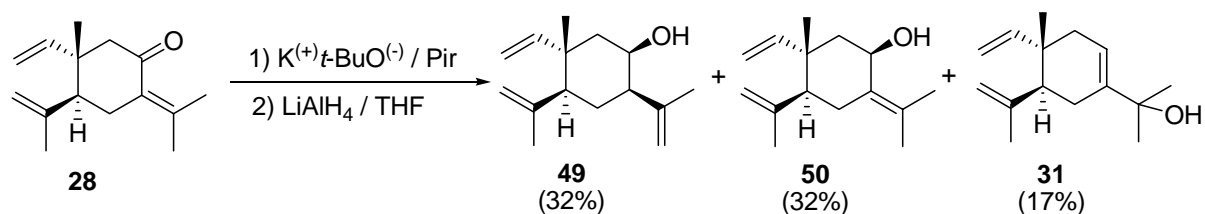
³²⁵ a) Majetich, G.; Grieco, P. A.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2327-2329. b) Ho, T. L.; Hall, T. W. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 97-99. c) Soria, O.; Maldonado, L. A. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 1093-1097.

Esquema 59



El compuesto **46** no pudo aislarse debido a su inestabilidad, ya que tiende a conjugarse con gran facilidad regenerando elemena (**28**). En consecuencia, se realizan secuencialmente la isomerización y la reducción con hidruro de aluminio y litio,³²⁶ con lo que se obtiene la mezcla de productos **49**, **50** y **31** (Esquema 60).

Esquema 60



La estructura de **49** se confirma por la desaparición en ^{13}C -RMN de la señal del carbonilo y la aparición de un vinilo terminal adicional (CH_2 , 111.9 ppm), (Espectro 18b). También se observa en el ^1H -RMN (Espectro 18a) la aparición de un nuevo vinilo terminal

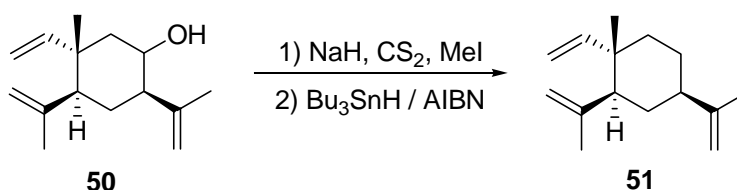
³²⁶ Chemistry and Industry, 1980, 87-88

(4.80 ppm, sa y 4.93 ppm, sa) acompañado de solo dos metilos sobre carbono sp^2 (1.67 ppm y 1.73 ppm) y un protón sobre carbono oxigenado perfectamente diferenciable (H-8 α , 3.96 ppm, sa). En el compuesto **50**, el único cambio significativo respecto al espectro de **28** es el reemplazo del carbonilo en ^{13}C -RMN por un carbono oxigenado a 67.5 ppm (ver Parte Experimental), y en ^1H -RMN la aparición de un protón alílico sobre carbono oxigenado (H-8 α , 4.74 ppm, t, $J = 3.8$ Hz).

2.3.4.b. Reacción de Barton –McCombie de 50. Obtención de β -elemeno (51).

Una vez obtenido el compuesto **50**, solo resta llevar a cabo la desoxigenación de Barton-McCombie que mencionamos anteriormente, para obtener β -elemeno (**51**).³²⁷ El tratamiento de **50** con NaH, CS_2 y MeI y posterior reducción con hidruro de tributilestaño, rinde β -elemeno (**51** – Esquema 61).

Esquema 61



La estructura del compuesto **51** se confirma por la correspondencia de los datos espectroscópicos con los publicados para β -elemeno.³²⁸

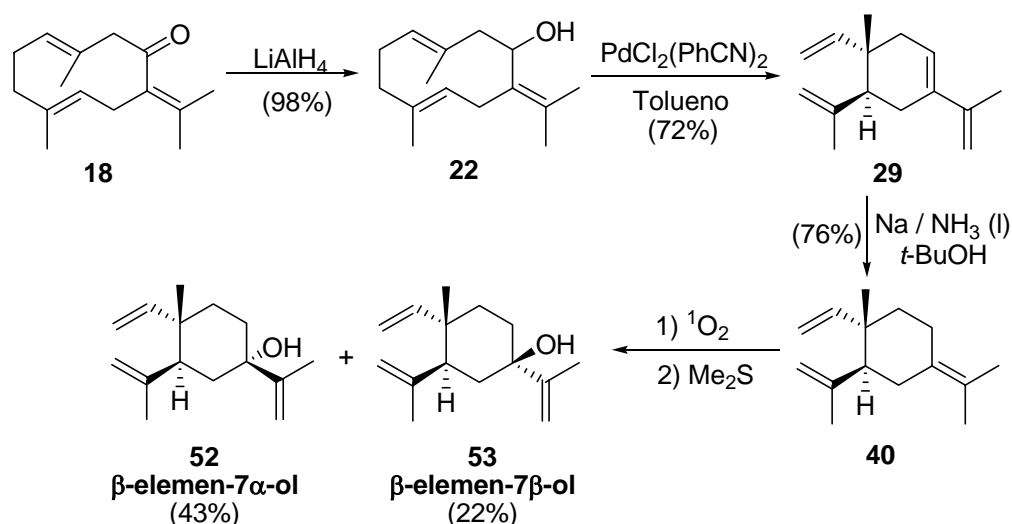
De este modo, la síntesis de β -elemeno (**51**) a partir de germacrona (**18**) que se presenta involucra 5 etapas con un rendimiento global de 16.1%.

³²⁷ Bourdron, J.; Commeiras, L.; Audran, G.; Vanthuynne, N.; Hubaud, J. C.; Parrain, J. L. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3770-3775.

³²⁸ Kim, D.; Lee, J.; Chang, J.; Kim, S. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1247-1252.

2.3.5. SÍNTESIS DE β -ELEMEN-7 α -OL Y β -ELEMEN-7 β -OL

El planteamiento sintético para la obtención de β -elemen-7 α -ol (**52**) y β -elemen-7 β -ol (**53**) a partir de germacrona (**18**) se muestra en el siguiente esquema:

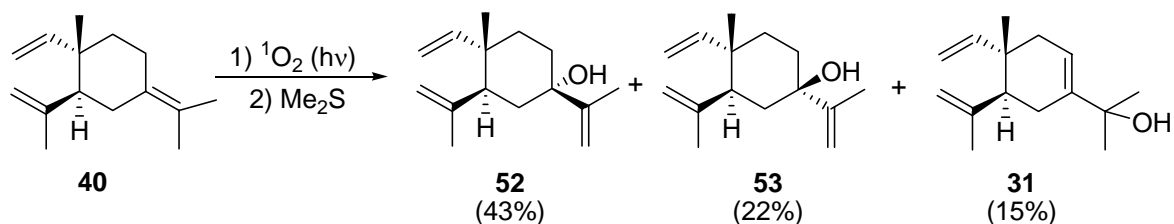


Es decir, se parte de **18** y se sigue la misma secuencia de reacciones descritas anteriormente hasta γ -elemeno (**40**). Posterior fotoxidación de **40** origina la mezcla de β -elemen-7 α -ol (**52**) y β -elemen-7 β -ol (**53**).

2.3.5.a. Fotoxidación de γ -elemeno (**40**). Obtención de β -elemen-7 α -ol y β -elemen-7 β -ol

La fotoxidación de γ -elemeno (**40**) en *i*-PrOH y en presencia de Rosa de Bengala conduce a la mezcla de los compuestos **52**, **53** y **31** en relación 3:1.5:1 (Esquema 62).³²⁹

Esquema 62



³²⁹ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Arteaga, P.; *Phytochemistry*, **1994**, 37 (5), 1351-1358.

Los espectros de todos ellos muestran las señales características del esqueleto elemmano. En el ^1H -RMN de **52** (Espectro 20a) se observa el reemplazo de los dos grupos metilos sobre Csp^2 de **40** por un solo metilo sobre doble enlace (H-13, 1.84 ppm) y un nuevo vinilo terminal (H-12a, 4.82 ppm, sa; y H-12b, 5.04 ppm, sa), ambos grupos desapantallados por la proximidad con el carbono que sostiene la función hidroxilo. Por secuencia de pulsos DEPT en ^{13}C -RMN (Espectro 20b), el carbono oxigenado es tetrasustituído (C, 74.1 ppm), por lo cual se trata del 7-hidroxi элемmol. La coincidencia con los datos publicados para 7 α -hidroxi элемmol,³³⁰ confirman su identidad. El análisis espectral de **53** muestra características similares a **52** (Espectros 21a y 21b): un metilo sobre Csp^2 menos (H-13, 1.80 ppm) y un vinilo terminal adicional (H-12a, 5.04 ppm, t, $J = 1.3$ Hz; y H-12b, 5.05 ppm, sa), ambos desapantallados como consecuencia de su cercanía al -OH; y el carbono oxigenado cuaternario (74.5 ppm), indicando que se trata del epímero de **52**, es decir, 7 β -hidroxi элемmol. Finalmente, los datos espectrales del último producto coinciden con los publicados para el compuesto **31**, obtenido anteriormente.

De este modo, la síntesis de 7 α -hidroxi элемmol (**52**) y 7 β -hidroxi элемmol (**53**) a partir de germacrona (**18**) se realiza en una secuencia de 5 etapas, con un rendimiento global de 23.0% y 11.8%, respectivamente.

³³⁰ De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, A.; Barrero, A. F.; Egidio, T. *An. Quim.*, **1977**, 73, 463-464.

2.3.6. SÍNTESIS DE EUDESMANOS

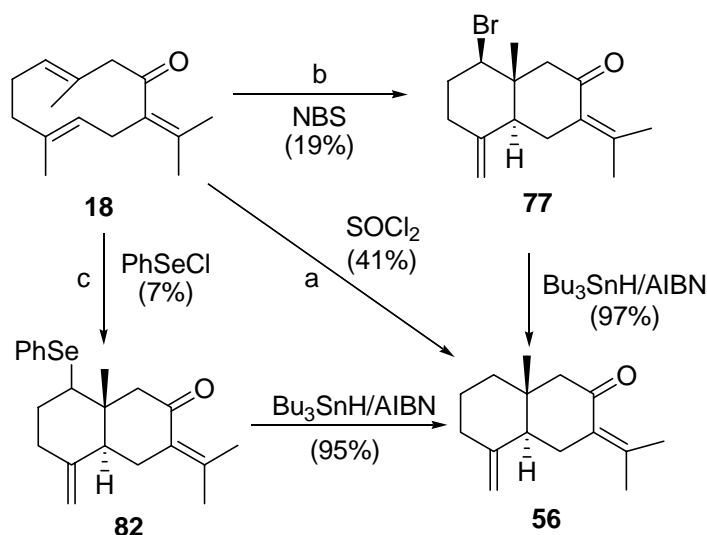
A partir de los compuestos con esqueleto eudesmano obtenidos por ciclación transanular de germacrona (**18**) en presencia de diferentes electrófilos, se plantea la síntesis de diversos productos naturales de interés que presenten dicho esqueleto.

Con esta finalidad, en esta Memoria se presenta la síntesis de (5*S*, 10*R*)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (**56**) y la síntesis formal de cuauhtemona (**91**).

2.3.6.a. Síntesis de (5*S*, 10*R*)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (**56**)

(5*S*, 10*R*)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (**56**) es un metabolito aislado de *Atractilodis rizoma Alba*, cuyo extracto se emplea en medicina Oriental por sus propiedades antiinflamatorias. Estudios realizados señalan a **56** y atractylenolida I como los responsables de tal actividad.³³¹ También se han descrito en **56** propiedades blanqueantes de la piel, indicándose que la misma es consecuencia de su capacidad para inhibir la melanogénesis sin citotoxicidad aparente.³³² Incluso se ha patentado una fórmula destinada al blanqueamiento de la piel, constituida por **56**.³³³

La síntesis de **56** se ha llevado a cabo a través de diferentes rutas, según se muestra en el siguiente esquema:



³³¹ Endo, K.; Taguchi, T.; Taguchi, F.; Hikino, H.; Yamahara, J.; Fujimura, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 2954-2958.

³³² a) Kim, C.; Jung, M.; Moon, C.; Lim, Y.; Kang, S.; Cho, W. *Saengyak Hakhoechi*, **2005**, *36*, 60-63. b) Chang, Y.; Kim, C.; Jung, M.; Lim, Y.; Lee, S.; Kang, S. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **2007**, *30*, 719-723.

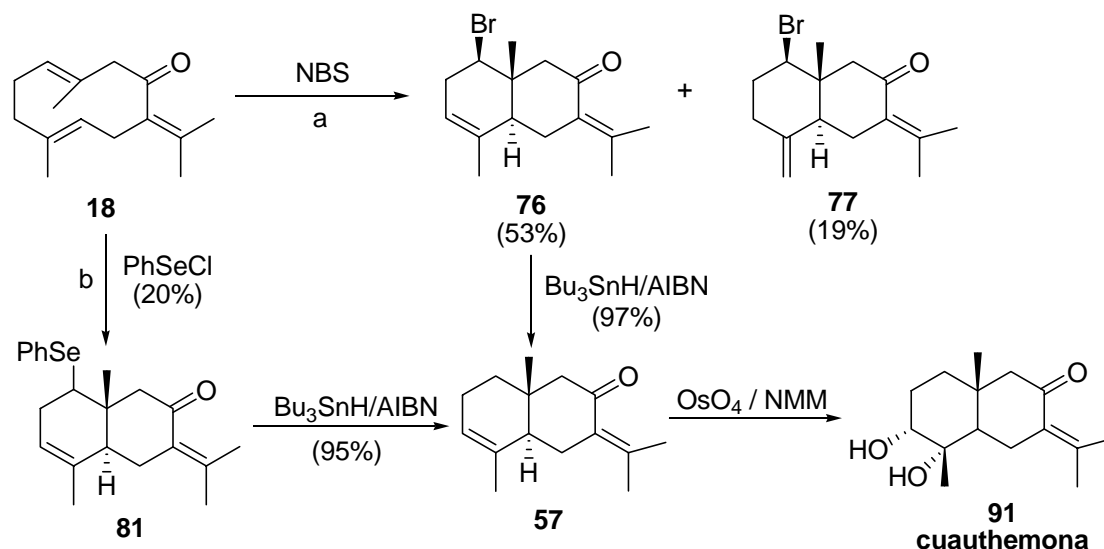
³³³ Kim, C.; Kim, H.; Jung, M.; Jin, M.. LG Chemical Ltd., S. Korea, PCT Int. Appl., **2000**, 21 pp.

Como se observa, la vía más directa, y también la que ofrece mejores rendimientos de **56**, es la ciclación de **18** con SOCl_2 (ruta a). También el tratamiento de **18** con NBS rinde el bromoderivado **77**, que por reducción con hidruro de tributilestaño genera **56** (ruta b). Por último, la ciclación de **18** en presencia de PhSeCl origina **82**, el que en presencia de hidruro de tributilestaño forma **56** (ruta c).

2.3.6.b. Síntesis formal de cuauhtemona (**91**)

Cuauhtemona (**91**) es un sesquiterpeno natural aislado del arbusto medicinal mejicano *Pluchea odorata* (Asteraceae), también conocido como “Cuauhtematl”.³³⁴ Se ha descrito que **91** presenta capacidad para inhibir el crecimiento de ciertas semillas (maíz y alubias), y se han indicado algunas síntesis totales para la misma.³³⁵

Se ha desarrollado la síntesis formal de cuauhtemona (**91**) a partir de germacrona (**18**) a través de dos vías diferentes, según se muestra en el siguiente esquema sintético:



El tratamiento de **18** con NBS a temperatura ambiente rinde la mezcla de bromoedesmanos **76** y **77** (ruta a). La separación de **76** por cromatografía en columna de gel de sílice y posterior reducción con Bu_3SnH en presencia de AIBN como iniciador radicalario

³³⁴ a) Nakanishi, K.; Crouch, R.; Miura, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 609-611. b) Goldsmith, D. J.; Sakano, I. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2095-2098.

³³⁵ a) Banerjee, A. K.; Laya-Mimo, M. *Synthetic Comm.*, **1995**, *25*, 1035-1044. Erratum: **1995**, *25*, 3711. b) Goldsmith, D. J.; Sakano, I. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2095-2098.

origina el eudemano **57**, a partir del cual, por hidroxilación con tetróxido de Osmio (OsO_4) y N-óxido de N-metilmorfolina (NMM), según se describe en bibliografía,³³⁶ se obtiene **91**.

La formación de **57** también puede realizarse por ciclación transanular de **18** con PhSeCl (ruta b), generando el fenilselenoeudesmano **81**, y posterior reducción del mismo con Bu_3SnH .

³³⁶ Banerjee, A. K.; Laya-Mimo, M. *Synthetic Comm.*, **1995**, 25, 1035-1044. Erratum: **1995**, 25, 3711.

3. QUÍMICA RADICALARIA EN LA SÍNTESIS DE IRIDOIDES: **CICLACIONES DE 1,2-EPOXI-1,2-DIHIDROLINALOLES Y** **DERIVADOS MEDIADAS POR Ti^{III}**

Uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral estriba en desarrollar nuevas rutas sintéticas hacia compuestos con esqueleto de iridoide como intermedios avanzados para la síntesis de productos naturales bioactivos, mediante el empleo de ciclaciones radicalarias mediadas por Ti^{III}. En este apartado se presentan los resultados obtenidos al emplear distintos epoxiderivados del linalol como materiales de partida, estudiando la estereoselectividad del proceso y la influencia de las variaciones del medio de reacción.

3.1. REACCIONES DE CICLACIÓN RADICALARIA EN LA SÍNTESIS DE IRIDANOS

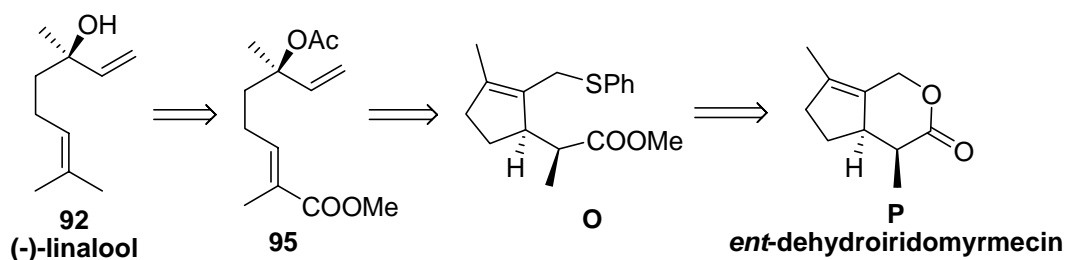
Los iridanos son un grupo muy amplio de monoterpenos naturales (comprende más de 100 productos naturales), muchos de ellos con interesantes propiedades biológicas (incluyendo antibióticos, antitumorales, antioxidantes, antibacterianos y antivirales).³³⁷ El gran número de aproximaciones sintéticas hacia compuestos de éste grupo son muestra del interés depositado en ellos,³³⁸ aunque solo se han descrito dos ciclaciones radicalarias hacia el esqueleto iridano, ambas recientemente y una de nuestro propio grupo.³³⁹

En el trabajo anterior de nuestro grupo, la síntesis del ciclopentano se lleva a cabo por ciclación radicalaria promovida por la adición regioselectiva de radicales sulfanilo a poliprenos derivados del linalol. Dicha estrategia se ha empleado en la síntesis del iridano natural *ent*-dehydroiridomyrmecin (**P**).

³³⁷ a) Meinwald, J.; Jones, T. H.; Eisner, T.; Hicks, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 2189-2193. b) Boros, C. A.; Stermitz, F. R. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1055-1147. c) Nangia, A.; Prasuna, G. Rao, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14507-14545. d) Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 159-222.

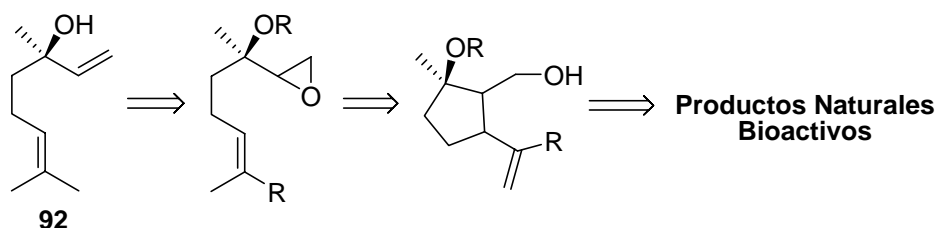
³³⁸ a) Franzyk, H. *Synthetic Aspects of Iridoid Chemistry in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Kinghorn, A. D., Falk, H., Kirby, G.W. Herz, W., Eds.; Springer-Verlag Wien: New York, **2000**, Vol. 79, pp 1-114. b) Piccinini, P.; Vidari, G.; Zanoni, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5088-5089. c) Tanaka, H.; Kamikubo, T.; Yoshida, N.; Sakagami, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 679-681. d) Korte, F.; Falbe, J.; Zschocke, A. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 201-216. e) Chauhan, K. R.; Zhang, Q.-H.; Aldrich, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3339-3340.

³³⁹ a) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Herrador, M. M.; Del Moral, J. F. Q.; Arteaga, J. F.; Sanchez, E. M. *Synlett*, **2005**, *4*, 591-594. b) Schöllhorn, B.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 901-908.



Como vimos anteriormente en la introducción y antecedentes, las ciclaciones de epoxiolefinas promovidas por Ti^{III} tienen lugar con alta eficacia, generalmente por medio de procesos 5-*exo* ó 6-*endo*-trig regio y estereoselectivos. Esta es la razón por la que se plantea el empleo de este reactivo.³⁴⁰

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos de la ciclación radicalaria mediada por Cp_2TiCl sobre epoxiderivados del linalol, como una aproximación a la síntesis de productos naturales bioactivos.

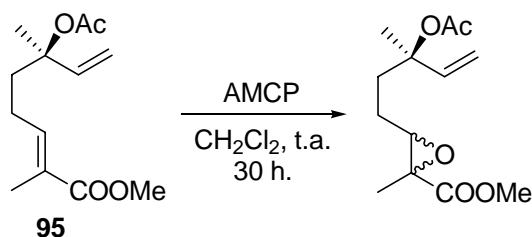


3.2. REACCIONES DE CICLACIÓN MEDIADAS POR Ti^{III}

Con el objeto de aplicar una estrategia similar a la usada con radicales sulfanilo, inicialmente se intenta emplear como material de partida **95**. Sin embargo, el tratamiento de **95** con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (AMCP) rinde exclusivamente el epóxido 6,7 en lugar del epóxido 1,2 requerido para generar ciclos pentagonales (**Esquema 64**).

³⁴⁰ a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997. c) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett* **2000**, 1357-1359. d) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. e) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

Esquema 64



Este resultado plantea la necesidad de ubicar un grupo OH libre en C-3 para dirigir la epoxidación hacia el doble enlace 1,2. En consecuencia, se emplean como materiales de partida (-)-linalol (**92**) y 8-acetoxi-linalol (**98**), a partir de los cuales se obtienen (3R)-1,2-epoxi-1,2-dihidrolinalol (mezcla de los epóxidos diastereoméricos α y β , **93** + **94**); y Acetato de (2E,6R)-7,8-epoxi-6-hidroxi-2,6-dimetiloct-2-enilo (mezcla de los epóxidos diastereoméricos α y β , **99** + **100**).

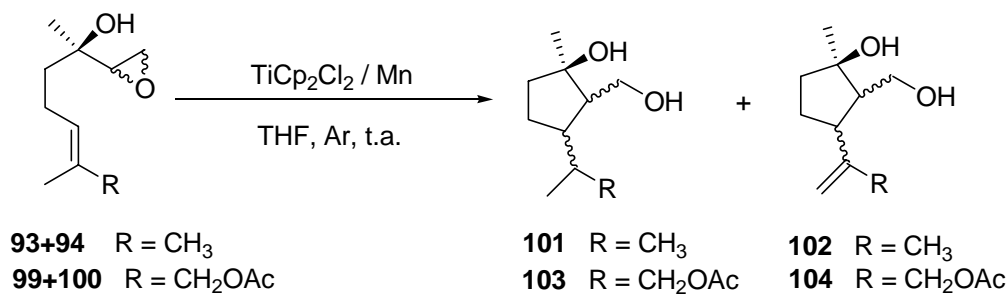
3.2.1. CICLACIÓN DE LA MEZCLA DE EPÓXIDOS **93** + **94** Y **99** + **100** CON Cp_2TiCl

Se realizan ensayos de ciclación promovidos por Cp_2TiCl_2 empleando cantidades estequiométricas y catalíticas.

3.2.1.a. Método estequiométrico

Los resultados de la reacción de las mezclas **93** + **94** y **99** + **100** con 2.1 equivalentes de Cp_2TiCl^{341} se muestran en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Rendimientos del proceso de ciclación con Ti^{III} en cantidades estequiométricas.



³⁴¹ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Chakraborty T. K., Sanjib D, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2313-2315

	101 (%)	102 (%)	103 (%)	104 (%)
93 + 94^a	72	8	-	-
99 + 100^a	-	17	47	16

^a La reacción se efectúa en THF a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Como se observa, en ambos casos se produce la ciclación 5-*exo*-trig con un rendimiento total en productos de ciclación de alrededor del 80%. Sin embargo, se obtiene una mezcla de iridanos con doble enlace en las posiciones 8,9 (**102**) y 8,10 (**104**) e iridanos **101** y **103**. La formación de éstos últimos implica una reducción del radical cíclico formado durante el proceso, por la presencia de H⁺ en el medio de reacción.

Los compuestos **101-104** están constituidos por mezclas de diastereoisómeros, como cabe esperar en un proceso en el cual se generan dos o tres nuevos estereocentros (C-2 y C-3). En la **Tabla 13** se muestra la proporción que se obtiene de los diferentes diastereómeros en cada caso, determinadas a partir de los espectros ¹H-RMN de los crudos de reacción. Mediante la utilización de HPLC en fase normal y fase reversa se logran aislar los isómeros mayoritarios de cada compuesto (**101a-104a**), además de **101b** y **103b**, cuyas estructuras se establecen inequívocamente por medio de técnicas espectroscópicas, principalmente RMN mono y bidimensionales. La configuración relativa de cada uno a su vez se determina a través de las constantes de acoplamiento y los efectos NOE diferencia.

Tabla 13. Diastereoselectividad del proceso de ciclación con Ti^{III} en cantidades estequiométricas.

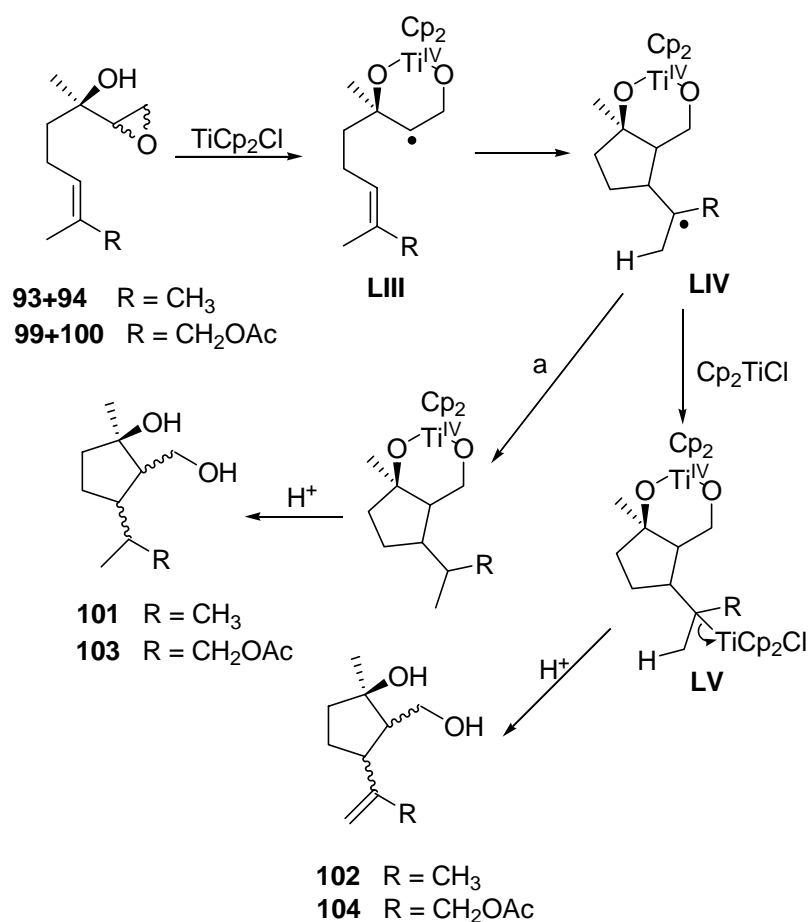
	101			102			103			104		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
93 + 94	10	2.5	1	5	2	1	-	-	-	-	-	-
99 + 100	-	-	-	1	0	0	3	2.5	1	1.5	1	0

En todos los casos el isómero mayoritario **a** (**101a-104a**) presenta las cadenas laterales sobre C-2 y C-3 en posición β y α, respectivamente; mientras que en los minoritarios **101b** y **104b** se ubican al revés (α y β, respectivamente). El producto **103b**, en cambio, es epímero en C-8 de **103a**.

Los resultados expuestos en la **Tabla 13** ponen en evidencia la diastereoselectividad del proceso de ciclación. En todos los casos se ve favorecida la formación del diastereómero **a**.

El mecanismo por el cual se forman los productos de ciclación está representado en el **Esquema 65**.

Esquema 65



De manera similar al mecanismo propuesto para explicar la apertura de 2,3 epoxialcoholes mediada por Ti^{III},³⁴² la presencia de un OH libre determina la formación de un complejo cíclico hexagonal de Ti^{IV} (**LIII**) que dirige el proceso de ciclación 5-*exo*-trig. Esto justifica la diastereoselectividad del mismo y además libera al medio de reacción radicales hidrógeno que determinan la reducción de una parte del radical **LIV** resultante (ruta a), mientras que el resto reacciona con una nueva molécula de Cp₂TiCl origina **LV**, que por β-

³⁴² Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 43, 2313-2315.

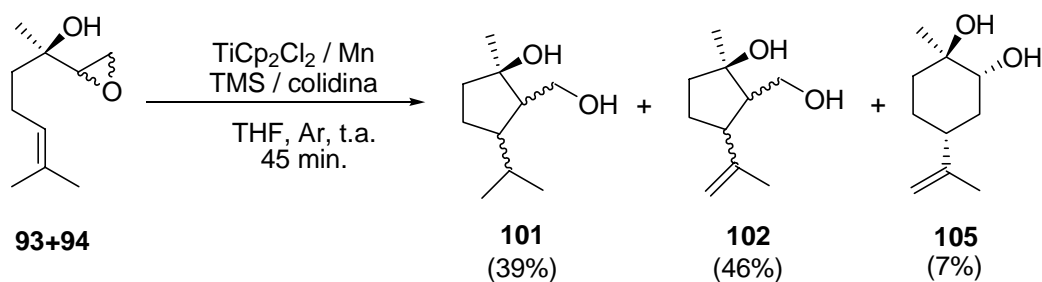
eliminación de hidrógeno y posterior hidrólisis ácida durante el procesado rinde los productos **101-104**.

En conclusión, el método de ciclación promovida por Ti^{III} proporciona exclusivamente iridanos con buenos rendimientos de ciclación y aceptable regioselectividad.

3.2.1.b. Método catalítico

La ciclación de la mezcla de epóxidos **93 + 94** empleando cantidades catalíticas de Cp_2TiCl^{343} rinde la mezcla de **101**, **102** y **105**, según se muestra en el **Esquema 66**.

Esquema 66



Nuevamente se obtienen buenos rendimientos de ciclación, observándose por primera vez en este tipo de ciclaciones la formación de pequeñas proporciones del ciclohexano **105**, resultante de un proceso 6 *endo*-trig. En estas condiciones los productos de ciclación insaturados son mayoritarios probablemente como consecuencia de la presencia de 2,4,6-colidina en el medio de reacción, que neutraliza el ácido liberado e impide la fácil reducción de los alquiltitanios intermedios.

En la **Tabla 14** se representa las proporciones con que se obtienen los distintos diastereómeros de cada compuesto.

³⁴³ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5215-5222.

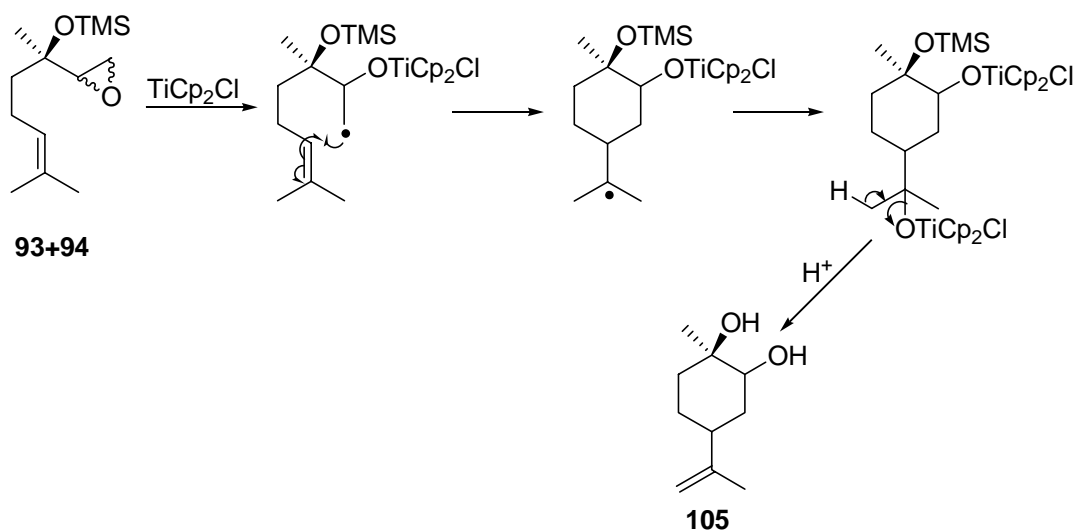
Tabla 14. Diastereoselectividad del proceso de ciclación de **93 + 94** con Ti^{III} en cantidades catalíticas

	101	102
a	2.5	8.0
b	2.0	5.0
c	1.0	1.0

Se observa también una disminución en la diastereoselectividad del proceso, que se puede explicar por la presencia de TMS, que bloquea el grupo hidroxilo libre impidiendo la formación del intermedio **LIII**. Cabe destacar que solo se observa un isómero de **105**.

El producto **105** se forma como resultado de un proceso de ciclación 6-*endo*-trig del radical titanoxilo generado por la apertura antiMarkovnikov del oxirano (**Esquema 67**).

Esquema 67



Es decir, con el método catalítico de ciclación mediada por Ti^{III} se obtiene mezcla de iridanos con ciclohexanoles y disminuye la regioselectividad del proceso, pero se forman mayoritariamente productos finales insaturados.

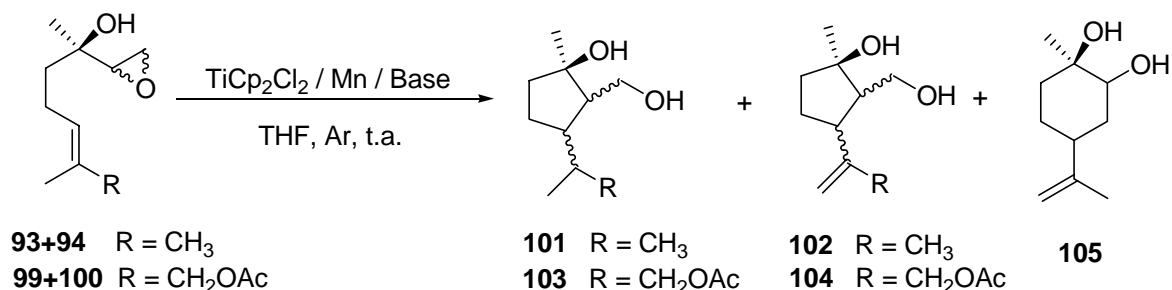
3.2.2. CICLACIÓN CON Cp_2TiCl EN PRESENCIA DE BASES

Con el objeto de optimizar la formación de iridoides funcionalizados útiles como precursores sintéticos, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las pruebas anteriores, nos planteamos ensayar la ciclación radicalaria mediada por cloruro de titanoceno empleando el método estequiométrico³⁴⁴ y en presencia de una base. Para tal fin, se seleccionan tres bases diferentes: 2,4,6-colidina, trietilamina y DBU.

Para la optimización de la cantidad de base a emplear se realizaron diferentes pruebas que determinaron que por encima de 2 equivalentes no aumenta la proporción de producto insaturado, probablemente como consecuencia de un envenenamiento del catalizador.

Los resultados obtenidos en los distintos ensayos en presencia de las bases anteriormente mencionadas se representan en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Rendimientos de las ciclaciones promovidas por Ti^{III} en presencia de bases



Producto de partida	Base	Tiempo (min)	101 (%)	102 (%)	103 (%)	104 (%)	105 (%)
93+94	Colidina	45	60	20	-	-	4
	NEt ₃	75	23	59	-	-	-
	DBU	60	14	54	-	-	-
99+100	Colidina	60	-	15	36	21	-
	NEt ₃	75	-	16	22	43	-
	DBU	60	-	15	15	36	-

³⁴⁴ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Chakraborty T. K., Sanjib D, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2313-2315.

Como se puede observar, de las bases ensayadas, la DBU permite mayor formación de producto insaturado en relación a producto reducido, aunque el rendimiento de la ciclación es menor. Como consecuencia de ello, los mejores rendimientos en iridanos insaturados se obtienen empleando como base trietilamina.

En cuanto a lo referente a la diastereoselectividad del proceso de ciclación, en la **Tabla 16** se representan las proporciones que se obtienen de los distintos diastereómeros en cada ensayo, determinadas a partir de los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los crudos de reacción.

Tabla 16. Diastereoselectividad en las ciclaciones promovidas por Ti^{III} en presencia de bases

		2,4,6-colidina		NEt_3		DBU	
		93+94	99+100	93+94	99+100	93+94	99+100
101	a	5.0	-	1.0	-	16.0	-
	b	1.5	-	0	-	1.0	-
	c	1.0	-	0	-	-	-
102	a	3.0	1.0	12.0	1.0	9.0	1.0
	b	1.0	0	1.0	0	1.0	0
	c	-	0	-	0	-	0
103	a	-	7.0	-	2.0	-	6.0
	b	-	3.0	-	2.0	-	3.0
	c	-	1.0	-	1.0	-	1.0
104	a	-	2.0	-	5.0	-	5.0
	b	-	2.0	-	1.0	-	1.0
	c	-	1.0	-	-	-	-

Como se muestra en la **Tabla 16**, existe una clara influencia de la base empleada en la diastereoselectividad del proceso.

Nuevamente, la trietilamina es la base que ofrece mayor diastereoselectividad en el proceso de ciclación. A partir de la mezcla **93+94**, por ejemplo, se obtiene un 59% de **102a** y **102b** en proporción 12:1, mientras que el empleo de DBU rinde un 54% de **102a** y **102b** en relación 9:1 y 2,4,6-colidina origina un 20% de los mismos isómeros en proporción 3:1.

IV. Parte Experimental

1. TÉCNICAS GENERALES

1.1. INSTRUMENTACIÓN

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 ARX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C), Varian Direct-Drive de 400 MHz (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C) y Varian Direct-Drive de 500 MHz (500 MHz en ^1H y 125 MHz en ^{13}C).

Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolventes: CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, Piridina deuterada (pyr- D_5) o agua deuterada (D_2O). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa según las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quint (quintuplete), sext (sextuplete), m (multiplete), dd (doble doblote), dt (doble triplete), tt (triple triplete), dsext (doble sextuplete), etc. En el caso de señales anchas se empleó la letra “a” junto a las abreviaturas antes reseñadas.

El grado de sustitución de los carbonos se estableció con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Las experiencias NOE (Nuclear Overhauser Effect) de esta memoria son NOE-diferencial (NOE dif.) o NOESY, y se han realizado en los espectrómetros Bruker ARX 400 y Varian Direct-Drive de 500 MHz.

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

“Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) ^1H - ^{13}C , “Heteronuclear Single Quantum Correlation” (HSQC) ^1H - ^{13}C , y “Correlated Spectroscopy” (COSY) ^1H - ^1H , en los espectrómetros de 400 MHz y 500 MHz.

Espectrometría de masas. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (Fisons) (HRMS), utilizando 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.

Química Computacional. Los cálculos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica se realizaron con Spartan 04 en un ordenador Macintosh RackMac 3,1 Power PC G5. Las optimizaciones geométricas y los cálculos de energía se realizaron empleando el método DFT^{345,346,347}. Las estructuras de los estados de transición se optimizaron como “puntos de ensilladura”. En las optimizaciones geométricas y cálculos de frecuencia se utilizó el conjunto de bases estándar B3LYP/6-31+G*^{348,349}. Se optimizó un análisis vibracional al mismo nivel de la teoría a fin de determinar el cero de energía vibracional y para caracterizar cada punto estacionario como una estructura mínima o como un estado de transición.

1.2. CROMATOGRAFÍA

Los procesos cromatográficos generales se llevaron a cabo según lo descrito en bibliografía³⁵⁰. Los disolventes utilizados como eluyentes son hexano (H), *t*-butilmetiléter (TBME), éter de petróleo (EP), éter dietílico (ED), metanol (MeOH), acetonitrilo (ACN) y agua (H₂O); empleándose por separado o en mezclas, según se indica en cada caso y las proporciones expresan relación volumen-volumen.

Cromatografía en capa fina (CCF). Se realiza 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% y posterior calentamiento.

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

³⁴⁵ W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn., **2000**, pp. 117–259.

³⁴⁶ R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Clarendon Press, Oxford, UK, **1989**.

³⁴⁷ C. S. Wannere, K. W. Sattelmeyer, H. F. Schaefer, III, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4200–4206.

³⁴⁸ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

³⁴⁹ C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664–675.

³⁵⁰ Martínez Grau, M. A.; Csáky, A. G. “*Técnicas experimentales en química orgánica*”; Ed. Síntesis; Madrid; 1998.

sílice impregnada con AgNO_3 al 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 han utilizado columnas de vidrio AFORA de distinto diámetro, y gel de sílice Merck 60 (40-63 μm de tamaño de partícula) bajo una presión de 0.2 PSI (Kg/cm^2). La elución en gradiente se realiza empleando mezclas de disolventes de polaridad creciente. Para el seguimiento del curso del proceso cromatográfico se emplea cromatografía en capa fina.

* **Cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en AgNO_3 .** La proporción de AgNO_3 a gel de sílice es del 20% en peso. Este soporte se prepara a partir de una suspensión de sílica gel en disolución acuosa de nitrato de plata. Se lleva casi a sequedad en rotavapor y posteriormente se mantiene a 120°C durante 12 horas. Durante todo el proceso de preparación de la mezcla, así como durante el proceso cromatográfico, se evita el contacto de la luz con el AgNO_3 para evitar la reducción de Ag^+ a Ag^0 . Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones expresan relación de volúmenes. La elución en gradiente se realiza empleando mezclas de disolventes de polaridad creciente. El seguimiento del proceso cromatográfico se realiza mediante espectroscopía de ^1H -RMN.

* **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).** Se realiza en un equipo Agilent Serie 1100 y empleando el detector DAD (diode array) y/o el detector de índice de refracción (RI). Las separaciones se realizan empleando fase normal y fase reversa, en modo isocrático. Para la separación en fase normal se utiliza una columna Spherisorb (5 μm Silica, 10×250 mm), y mezclas de hexano (H) y *t*-butilmetiléter (TBME) como eluyente, en proporciones variables y que se indican en cada caso, con flujo de 2.0 mL/min. La separación en fase reversa se realiza en una columna Zorbax ODS (octadecilsilano, 5 μm , 9.4×250 mm), utilizando como eluyente mezclas de metanol (MeOH) o acetonitrilo (ACN) y agua (H_2O) en proporciones variables y que se indican en cada caso, con un flujo de 2.0 mL/min.

1.3. REACCIONES GENERALES

1.3.1. REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN CON TMSCHN_2 ³⁵¹

50 mmol de ácido se disuelven en 250 mL de una mezcla 1:4 de MeOH-Benceno. La disolución así obtenida se enfría a 0°C y se le agrega TMSCHN_2 (26 mL de una solución 2M

³⁵¹ Hasimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475-1478.

en éter dietílico) bajo agitación. El tiempo de reacción se controla mediante CCF. Terminada la reacción se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía en columna de sílica gel.

1.3.2. REACCIÓN DE ACETILACIÓN CON Ac_2O /Piridina

1 mmol de alcohol se disuelve en 2 mL de piridina recientemente destilada y se le añaden 2 mL de anhídrido acético (Ac_2O). En el caso de alcoholes secundarios y terciarios se agregan también 5 mg de dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla se mantiene a temperatura ambiente (para alcoholes terciarios se calienta a reflujo) hasta agotar el producto de partida. Entonces, se vuelca la mezcla sobre hielo, donde se deja hasta total fusión del mismo y luego se extrae con TBME (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con disolución HCl 2N (6 x 50 mL), luego con disolución $NaHCO_3$ saturada (6 x 50 mL) y con salmuera (2 x 50 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida, rindiendo el crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice.

1.4. REACTIVOS Y DISOLVENTES

Los disolventes empleados para el desarrollo del trabajo experimental se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”.³⁵²

Así, el CH_2Cl_2 se destiló en continuo bajo argón sobre CaH_2 y el THF se destiló en continuo bajo Argón sobre sodio metálico y benzofenona, utilizándose ambos inmediatamente.

Para la purificación de reactivos se siguieron los procedimientos descritos en el mismo libro.

³⁵² *Advanced Practical Organic Chemistry*. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. Chapman and Hall, New York, 1990.

2. UTILIZACIÓN DE ÁCIDO ILÍCICO PARA LA SÍNTESIS DE EUDESMOLES

2.1. EXTRACCIÓN Y AISLAMIENTO DE ÁCIDO ILÍCICO

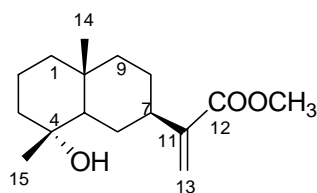
Ácido ilícico (**1**) se aísla a partir de ejemplares de *Inula viscosa*. El material vegetal se recolecta en la zona de Parque Almunia, Granada.

2.1.1. EXTRACCIÓN, AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE ÁCIDO ILÍCICO

Método A: El material vegetal recolectado en otoño (Octubre/2005, 125 g. de planta seca), constituido por las partes aéreas de *Inula viscosa*, seco y pulverizado, se extrae en sistema Soxhlet con TBME durante 4.5 horas. La solución etérea obtenida se lava con disolución NaOH 2N (3 x 150 mL). La fase orgánica, o fracción neutra, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un total de 0.970 g. (0.78% respecto de planta seca). La fase acuosa se acidifica con disolución de HCl 2N hasta pH 2 y se extrae con TBME (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida rindiendo la fracción ácida del extracto (3.12 g., 2.49 % respecto de planta seca).

Método B: Este método es análogo al método A pero la extracción se hace por maceración en TBME durante 30 minutos. A partir de 1.750 Kg. de material vegetal fresco recolectado en primavera (Abril/2006, 250 g de planta seca), se obtuvo 3.24 g. (1.29 % respecto de planta seca) de fracción neutra, y 6.5 g. (2.60 % respecto de planta seca) de fracción ácida.

La fracción ácida se disuelve en TBME (600 mL) y se lava con disolución NaHCO₃ saturada (3 x 200 mL). La fase acuosa se acidifica con disolución HCl 2N hasta pH 2 y se extrae con TBME (3 x 200 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida obteniéndose un crudo que se metila con TMSCHN₂ según el procedimiento general descrito en la página 4. Se obtuvieron 2.175 g. de **2** (0.87% respecto de planta seca).



(4R, 5R, 7R, 10R)-4-hidroxiudesm-11(13)-en-12-ato de metilo

(ilicato de metilo) (2):³⁵³ CC Sílica gel (H/TBME, 50/50), HPLC (H/TBME, 40/60, $t_R = 14.4$ min.). Sólido cristalino blanco. $[\alpha]_D =$

- 27.9 (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (película): ν_{max} . 3421, 2928, 2866, 2849, 1721, 1625, 1438, 1383, 1280, 1244, 1175, 1135, 1090, 941, 817 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (3H, s, H-14), 1.10 (3H, s, H-15), 1.10-1.70 (11H, m, 2 H-1, 2 H-2, H-3 α , H-5 α , H-6 β , 2 H-8, 2 H-9), 1.80 (1H, da, $J = 12.5$ Hz, H-6 α), 1.91 (1H, da, $J = 12.3$ Hz, H-3 β), 2.50 (1H, tt, $J = 3.3, 12.0$ Hz, H-7 α), 3.74 (3H, s, OMe), 5.54 (1H, sa, H-13a), 6.12 (1H, sa, H-13b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 18.9 (CH_3 , C-14), 20.4 (CH_2 , C-2), 22.8 (CH_3 , C-15), 26.7 (CH_2 , C-8)^a, 27.6 (CH_2 , C-6)^a, 34.8 (C, C-10), 40.7 (C, C-7), 41.2 (CH_2 , C-9), 43.7 (CH_2 , C-3)^b, 44.8 (CH_2 , C-1)^b, 51.9 (CH_3 , OMe), 55.3 (CH, C-5), 72.3 (C, C-4), 122.6 (CH_2 , C-13), 146.1 (C, C-11), 168.0 (C, C-12), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables).

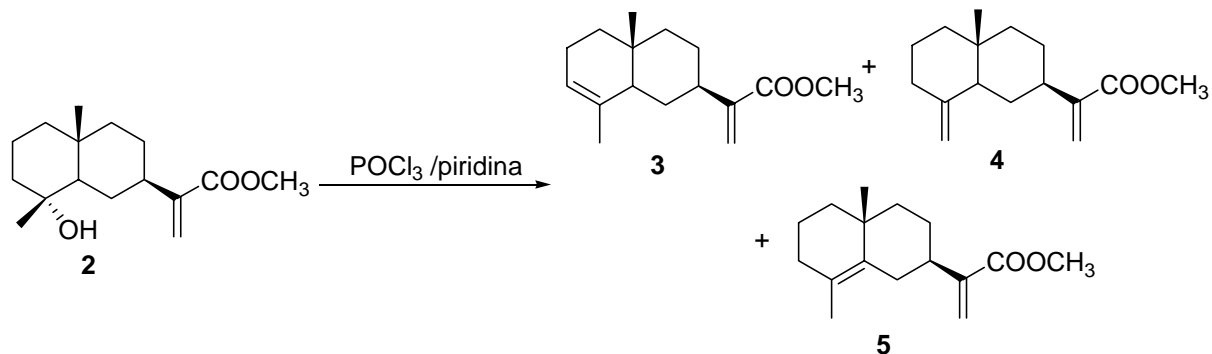
Método C: El material vegetal fresco recolectado en primavera (Mayo/2006, 1.2 Kg de planta seca), constituido por las partes aéreas de *Inula viscosa*, se macera en TBME durante 30 minutos. La disolución etérea obtenida se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (4 x 600 mL) y posteriormente con disolución NaOH 2N (4 x 600 mL), (fase acuosa A y fase acuosa B, respectivamente). La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo 16.61 g. de fracción neutra (1.38 % respecto de planta seca). Las fases acuosas A y B se acidifican con disolución de HCl 2N hasta pH 2 y se extraen con TBME (4 x 400 mL). Las fases etéreas A y B se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose una fracción ácida A (15.29 g., 1.27 % respecto de planta seca) y una fracción ácida B (23.15 g., 1.93 % respecto de planta seca).

La fracción ácida A se metila con TMSCHN_2 siguiendo el procedimiento general. El crudo obtenido se cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente una mezcla H:TBME de polaridad creciente, aislándose **2** (10.8 g., 0.90 % respecto a planta seca).

³⁵³ Sanz, J. F.; Castellano, G.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1990**, 29, 541-545.

2.2. REACCIONES DE DESHIDRATACIÓN DE 2

2.2.1. CON POCl₃/PIRIDINA

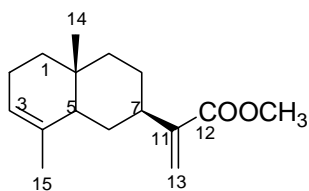


Método A: A una disolución de **2** (1033 mg, 3.90 mmol) en piridina anhidra (80 mL), enfriada a -20°C, se le añade gota a gota 11.5 mL de oxiclورو de fósforo (POCl₃), bajo agitación vigorosa. La mezcla se mantiene a -20° C durante 5 horas y luego se deja a temperatura ambiente 2 horas más, transcurridas las cuales se vuelca cuidadosamente la mezcla sobre hielo. Después de la completa fusión del hielo, se extrae con TBME (3 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con disolución HCl 2N (3 x 100 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL) y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida rindiendo 794 mg (82%) de una mezcla de tres regioisómeros (**3-5**) en proporción 1:8:1.

Método B: 107 mg de **2** (0.40 mmol) se disuelven en 8 mL de piridina. La disolución se enfría en baño de hielo y se añaden 1.2 mL de oxiclورو de fósforo (POCl₃). La mezcla se calienta a 100° C durante 10 minutos, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se adiciona cuidadosamente sobre hielo. Tras la completa fusión del hielo, se extrae con TBME (3 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con KHSO₄ (20 mL), con HCl 2N (3 x 20 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y con salmuera. La disolución etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para obtener un crudo constituido por la mezcla de **3-5** (86 mg, 86%) en proporción 1:3.5:1.

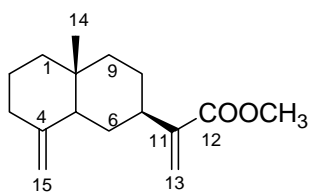
La separación y aislamiento de los productos **3-5** se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla H:TBME (90:10) y posterior cromatografía en columna

de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20%, empleando una mezcla H:TBME (95:5) como eluyente.



(7R, 5R, 10R)-eudesma-3,11(13)-dien-12-oato de metilo (α -costato de metilo) (3):³⁵⁴ Sirupo incoloro, rto. 8% (método A) y 17% (método B). $[\alpha]_D = -8.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (película): ν_{max} . 3023, 2911, 2845, 1722, 1626, 1438, 1376, 1297, 1275, 1237,

1192, 1144, 1121, 1022, 998, 938, 817 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (3H, s, H-14), 1.17 (1H, q, $J = 12.6$, H-6 β), 1.26 (1H, dt, $J = 4.3, 13.1$ Hz, H-9 α), 1.34-1.38 (2H, m, H-8a, H-9 β), 1.46 (1H, ddd, $J = 2.9, 3.8, 13.1$ Hz, H-1 β), 1.50-1.65 (2H, m, H-1 α , H-8b), 1.59 (3H, sa, H-15), 1.82 (1H, da, $J = 12.7$ Hz, H-6 α), 1.93-2.03 (2H, m, 2 H-2), 2.05-2.16 (1H, m, H-5 α), 2.52 (1H, tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz, H-7 α), 3.76 (3h, s, OMe), 5.32 (1H, sa, H-3), 5.56 (1H, sa, H-13a), 6.14 (1H, d, $J = 1.07$ Hz, H-13b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 15.8 (CH_3 , C-14), 21.3 (CH_3 , C-15), 23.1 (CH_2 , C-2), 27.6 (CH_2 , C-8), 29.6 (CH_2 , C-6), 32.5 (C, C-10), 38.0 (CH_2 , C-1), 40.4 (CH_2 , C-9), 40.8 (CH, C-7), 47.1 (CH, C-5), 51.9 (CH_3 , OMe), 121.2 (CH, C-3), 122.7 (CH_2 , C-13), 135.0 (C, C-4), 146.2 (C, C-11), 168.1 (C, C-12).



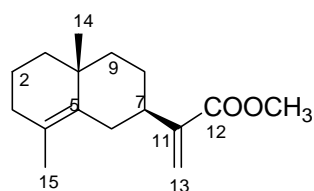
(7R, 5S, 10R)-eudesma-4(15),11(13)-dien-12-oato de metilo (β -costato de metilo) (4):³⁵⁵ Sirupo incoloro, rto. 66% (método A) y 53% (método B). $[\alpha]_D = +27.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (película): ν_{max} . 3079, 2927, 2865, 2843, 1722, 1645, 1626, 1438, 1378,

1257, 1191, 1135, 1096, 940, 885, 817 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.74 (3H, s, H-14), 1.24-1.66 (10H, m, 2 H-1, 2 H-2, 2 H-6, 2 H-8, 2 H-9), 1.89 (1H, dd, $J = 1.0, 12.1$ Hz, H-5 α), 2.00 (1H, m, H-3 α), 2.30 (1H, da, $J = 13.0$ Hz, H-3 β), 2.54 (1H, tt, $J = 3.4, 12.1$ Hz, H-7 α), 3.75 (3H, s, OMe), 4.40 (1H, dd, $J = 1.7, 3.4$ Hz, H-13a), 4.70 (1H, dd, $J = 1.7, 3.4$ Hz, H-13b), 5.56 (1H, t, $J = 1.2$ Hz, H-15a), 6.14 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16.5 (CH_3 , C-14), 23.6 (CH_2 , C-2), 27.5 (CH_2 , C-8), 30.1 (CH_2 , C-6), 36.1 (C, C-10), 37.0 (CH_2 , C-3), 39.9 (CH, C-7), 41.2 (CH_2 , C-1)^a, 42.0 (CH_2 , C-9)^a, 50.0 (CH, C-

³⁵⁴ a) Shtacher, G.; Kashman, Y. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1221-1223. b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3809-3818.

³⁵⁵ a) Bawdekar, A. S.; Kelkar, R. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 1521-1528. b) Bicchi, C.; Rubiolo, P.; Marschall, H.; Weyerstahl, P.; Laurent, R. *Flavour Frag. J.*, **1998**, *13*, 40-46.

5), 51.9 (CH₃, OMe), 105.6 (CH₂, C-15), 122.6 (CH₂, C-13), 146.1 (C, C-11), 150.8 (C, C-4), 168.1 (C, C-12), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

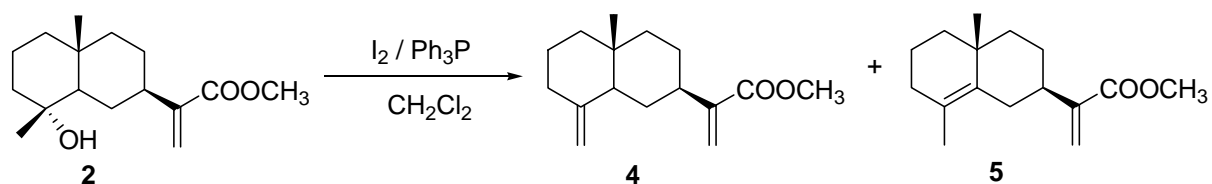


(7R, 10R)-eudesma-4,11(13)-dien-12-oato de metilo (γ-costato de metilo o isocostato de metilo) (5):³⁵⁶ Sirupo incoloro, Rto. 8%

(método A) y 16% (método B). $[\alpha]_D = +41.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (película): ν_{\max} . 2926, 2862, 2846, 1722, 1626, 1437, 1272, 1246,

1194, 1141, 1003, 940, 817 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (3H, s, H-14), 1.25-1.37 (4H, m, 2 H-8, 2 H-9), 1.48-1.68 (4H, m, 2 H-1, 2 H-2), 1.61 (3H, sa, H-15), 1.75 (1H, ta, $J = 13.8$ Hz, H-6 β), 1.84-1.91 (1H, m, H-3 α), 1.95-2.04 (1H, m, H-6 α), 2.40 (1H, tt, $J = 3.3, 12.6$ Hz, H-7 α), 2.63 (1H, ddd, $J = 2.2, 3.3, 13.6$ Hz, H-3 β), 3.76 (3H, s, OMe), 5.56 (1H, t, $J = 1.2$ Hz, H-13a), 6.16 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-13b); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (CH₂, C-2), 19.5 (CH₃, C-15), 24.8 (CH₃, C-14), 28.3 (CH₂, C-8), 31.6 (CH₂, C-6), 33.3 (CH₂, C-3), 34.7 (C, C-10), 40.4 (CH₂, C-1), 40.9 (CH, C-7), 42.3 (CH₂, C-9), 51.9 (CH₃, OMe), 122.5 (CH₂, C-13), 125.3 (C, C-5), 134.5 (C, C-4), 146.0 (C, C-11), 168.0 (C, C-12).

2.2.2. CON I₂ / Ph₃P

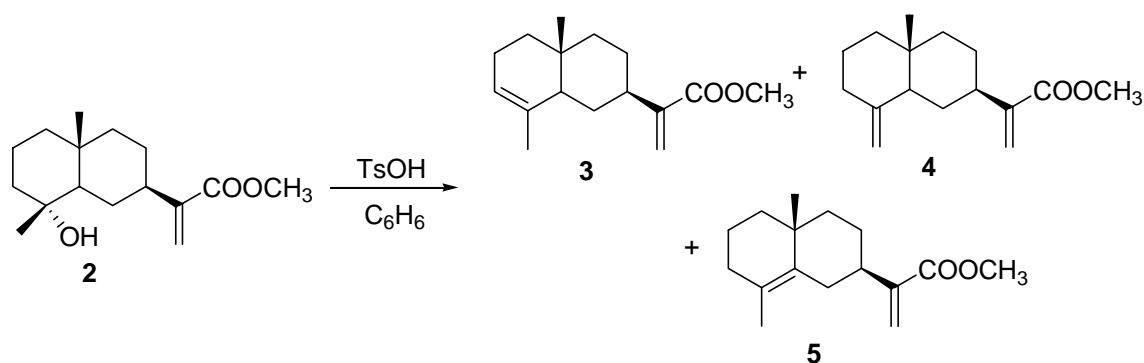


Método A: A una disolución de trifenilfosfina (Ph₃P, 160 mg) en diclorometano (2.5 mL) se adicionan 130 mg de yodo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añade una disolución de **2** (136 mg, 0.51 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL). Se mantiene la agitación y la temperatura durante 20 minutos más y se añaden 5 mL de una disolución de NaHSO₃ al 5%. Se agita durante 10 minutos y luego se diluye con CH₂Cl₂ (50 mL). La mezcla se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un residuo constituido por una mezcla de los regioisómeros **4** y **5** en proporción 1:8.5.

³⁵⁶ a) Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Lonitz, M. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 301-314. b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3809-3818.

Método B: Similar al método A, pero la reacción se realiza a 0°C durante 10 minutos, obteniéndose una mezcla de **4** y **5** en proporción 1:2.

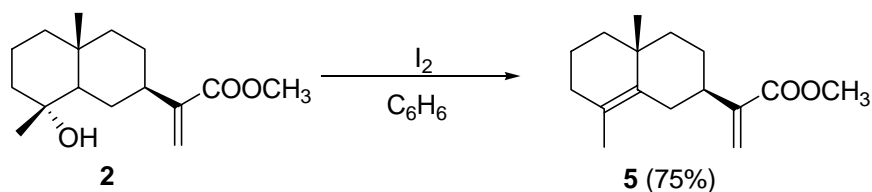
2.2.3. CON TsOH / C₆H₆



Método A: Una disolución de **2** (120 mg, 0.45 mmol) en benceno (8 mL) se calienta a 80° C y se adiciona ácido p-toluensulfónico (10 mg), manteniéndose el reflujo durante 5 minutos, con agitación vigorosa. Transcurrido el tiempo, se añaden 10 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 50 mL de TBME. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para obtener una mezcla de **3-5** en proporción 1.5:1:2.5.

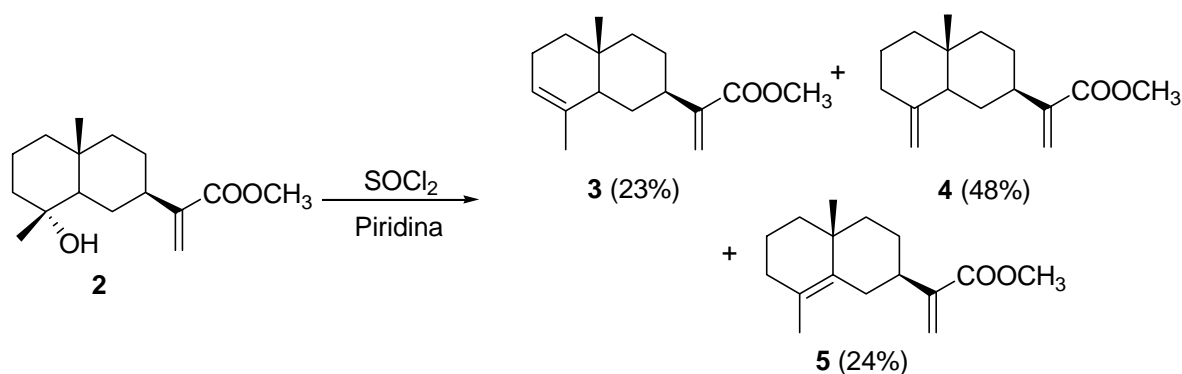
MetodoB: Similar al método A, pero la reacción se realiza a temperatura ambiente, durante 16 horas, recuperándose un 73% de producto de partida y obteniéndose la mezcla de **3-5** en proporción 1:3:2.

2.2.4. CON I₂ / C₆H₆



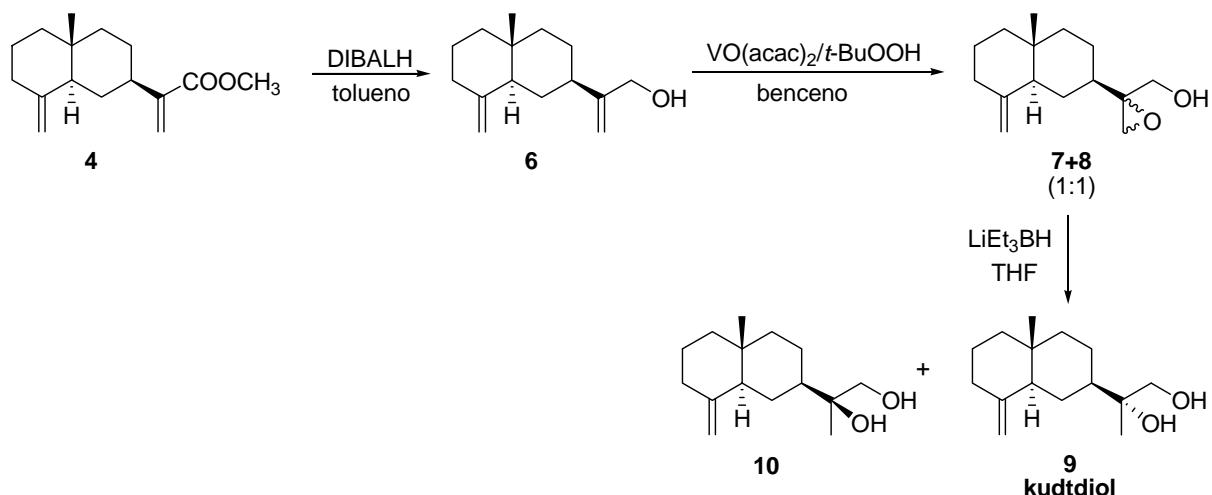
114 mg de **2** se disuelven en 8 mL de benceno y se adicionan 109 mg de yodo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, transcurridas las cuales se añaden 5 mL de una disolución de NaHSO₃ al 5%. Se agita 10 minutos más y se añaden 50 mL de TBME. La mezcla se lava con agua y luego con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida, rindiendo un crudo formado exclusivamente por **5** (75%).

2.2.5. CON SOCl₂ / PIRIDINA

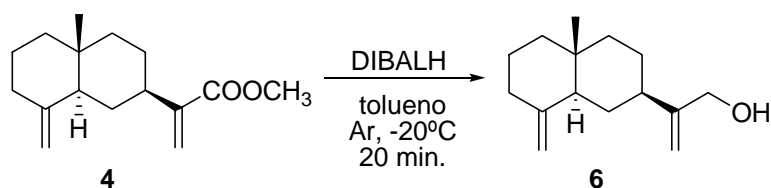


106 mg de **2** (0.40 mmol) se disuelven en 8 mL de piridina. La disolución resultante se enfría a -40° C y se añaden 0.90 mL de cloruro de tionilo (SOCl₂). Se mantiene la temperatura con agitación durante 20 minutos, transcurridos los cuales se adiciona cuidadosamente la mezcla sobre hielo. Después de la completa fusión del mismo, se extrae con TBME. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con KHSO₄, HCl 2N, disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. El extracto etéreo se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para obtener un crudo constituido por la mezcla de **3-5** en proporción 1:2:1.

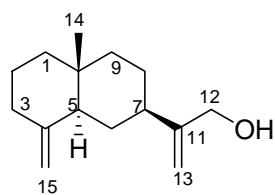
2.3. SÍNTESIS DE KUDTDIOL (9) Y 11-EPIKUDTDIOL (10)



2.3.1. REDUCCIÓN DE 4 CON DIBALH. OBTENCIÓN DE β -COSTOL (6)



67 mg de **4** (0.27 mmol) se disuelven en 5 mL de tolueno anhidro, bajo corriente de Argón y con agitación. La mezcla se enfría a -20°C y se añaden 0.65 mL (2.4 eq.) de una disolución 1M de DIBALH en hexano. Transcurridos 15 minutos, se agregan 2 mL de agua y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos más. Se filtra a través de sílica gel- Na_2SO_4 anhidro (2:1), lavando con TBME. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida se obtiene un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice (H:TBME, 80:20), rindiendo el alcohol alílico **6** (57 mg, 96%).



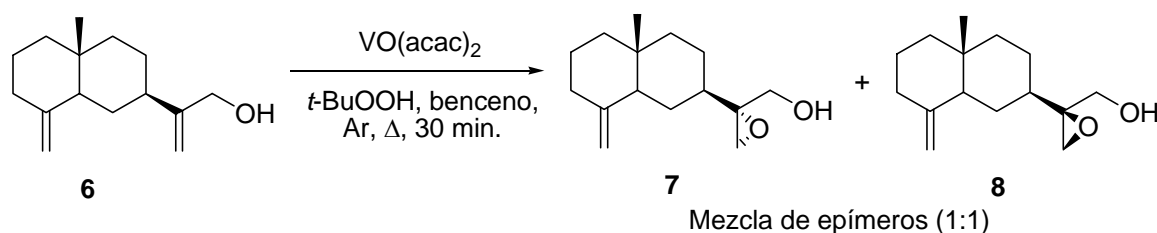
(*5S, 7R, 10R*)-eudesma-4(15),11(13)-dien-12-ol (β -costol)

(**6**).³⁵⁷ Sirupo incoloro. $[\alpha]_{\text{D}} = +38.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (película): ν_{max} . 3321, 3079, 2972, 2926, 2864, 2842, 1645, 1441, 1408, 1378, 1055, 1023, 886 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.64 (3H, s, H-

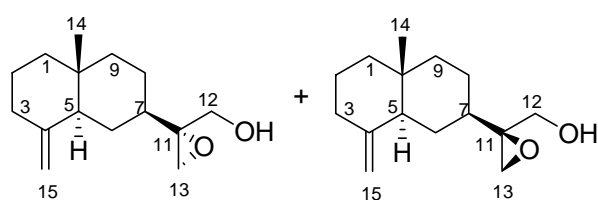
³⁵⁷ a) Torii, S.; Inokuchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2642-2646. b) Bawdekar, A. S.; Kelkar, G. R. *Tetrahedron* **1965**, 21, 1521-1528.

14), 1.15-1.19 (1H, m, H-1a), 1.22 (1H, q, $J = 12.3$ Hz, H-6 β), 1.33-1.54 (8H, m, H-1b, 2 H-2, H-6 α , 2 H-8, 2 H-9), 1.74 (1H, dd, $J = 1.2, 12.1$ Hz, H-5 α), 1.87-2.00 (2H, m, H-3 α , H-7), 2.21 (1H, dsxt, $J = 1.7, 13.1$ Hz, H-3 β), 4.05 (2H, s, 2 H-12), 4.33 (1H, q, $J = 1.7$ Hz, H-13a), 4.61 (1H, q, $J = 1.7$ Hz, H-13b), 4.85 (1H, sa, H-15a), 4.95 (1H, q, $J = 1.4$ Hz, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16.5 (CH_3 , C-14), 23.6 (CH_2 , C-2), 27.5 (CH_2 , C-8), 30.2 (CH_2 , C-6), 36.2 (C, C-10), 37.0 (CH_2 , C-3), 41.4 (CH, C-1)^a, 41.8 (CH_2 , C-7), 42.1 (CH_2 , C-9)^a, 50.2 (CH, C-5), 65.5 (CH_2 , C-12), 105.6 (CH_2 , C-15), 108.0 (CH_2 , C-13), 151.0 (C, C-4), 154.4 (C, C-11), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 243.1724, encontrado 243.1726.

2.3.2. EPOXIDACIÓN DE 6 CON $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$



121 mg de **6** (0.55 mmol) se disuelven en 18 mL de benceno, bajo corriente de Argón y con agitación. Se añaden 4.4 mg. de $\text{VO}(\text{acac})_2$ y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Luego se agregan 0.15 mL de una disolución 5.0 - 6.0 M de *t*-butilhidroperóxido (*t*-BuOOH) en decano y se mantiene el reflujo y la agitación 30 minutos más. Transcurrido ese tiempo la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (40 mL). La disolución se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para rendir un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice (H:TBME, 80:20) aislándose 120 mg. de la mezcla de epímeros **7** y **8** en relación 1:1 (92 %).



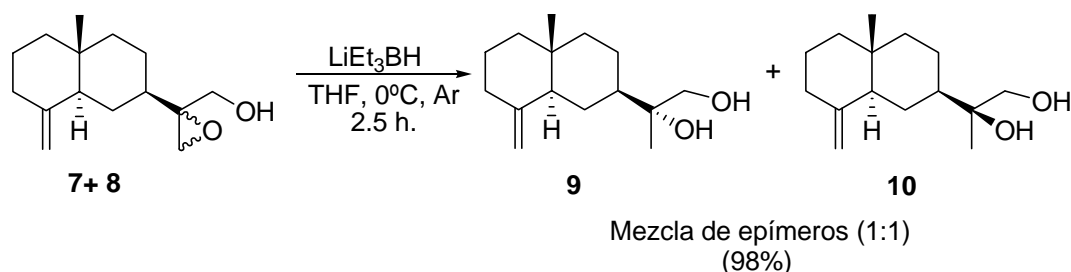
(5S,7R,10R,11R)-11,13-epoxide-4(15)-en-12-ol (7) y (5S,7R,10R,11S)-11,13-epoxide-4(15)-en-12-ol (8): Sirupo incoloro. $[\alpha]_{\text{D}} = +44.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR

(película): ν_{\max} . 3431, 3078, 2928, 2866, 2843, 1645, 1441, 1409, 1378, 1264, 1101, 1058, 886 cm^{-1} . HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 259.1674, encontrado 259.1669.

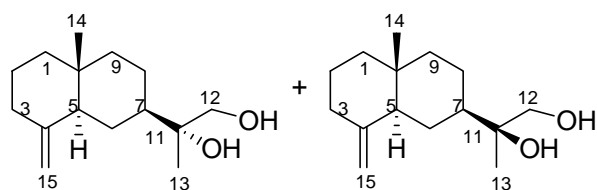
Compuesto 7: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.69 (3H, s, H-14), 1.16 (1H, q, $J = 12.4$ Hz, H-6 β), 1.18-1.66 (10H, m, 2 H-1, 2 H-2, H-6 α , H-7 α , 2 H-8, 2 H-9), 1.70 (1H, sa, OH), 1.76 (1H, da, $J = 12.2$ Hz, H-5 α), 1.98 (1H, dta, $J = 6.8, 12.4$ Hz, H-3 α), 2.30 (1H, da, $J = 12.4$ Hz, H-3 β), 2.71 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13a), 2.89 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13b), 3.71 (1H, dd, $J = 8.9, 12.2$ Hz, H-12a), 3.85 (1H, dd, $J = 2.2, 12.2$ Hz, H-12b), 4.40 (1H, s, H-15a), 4.70 (1H, s, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16.4 (CH_3 , C-14), 23.6 (CH_2 , C-2), 23.9 (CH_2 , C-8), 25.6 (CH_2 , C-6), 36.3 (C, C-10), 37.0 (CH_2 , C-3), 40.7 (CH, C-7), 40.8 (CH_2 , C-1)^a, 42.0 (CH_2 , C-9)^a, 49.0 (CH_2 , C-12), 49.7 (CH, C-5), 61.3 (CH_2 , C-13), 62.4 (C, C-11), 105.8 (CH_2 , C-15), 150.7 (C, C-4), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

Compuesto 8: (solo señales diferenciables) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 2.72 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13a); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 22.9 (CH_2 , C-8), 26.6 (CH_2 , C-6), 48.9 (CH_2 , C-12), 61.4 (CH_2 , C-13), 105.7 (CH_2 , C-15).

2.3.3. OBTENCIÓN DE KUDTDIOL (9)



0.33 mmol de la mezcla **7+ 8** (78 mg.) se disuelven en 1 mL de tetrahydrofurano (THF) seco, bajo corriente de Argón. La mezcla se enfría a 0°C y se agregan 0.66 mL de una solución 1 M de trietilborohidruro de litio (LiEt_3BH) en THF. Transcurridas 2.5 horas, la reacción se detiene agregando sucesivamente 0.1 mL de agua, 0.1 mL de una solución de NaOH 6 N y 0.3 mL de agua. Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se filtra a través de sílica gel- Na_2SO_4 anhidro (2:1), lavando con TBME. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (H/TBME, 95/5), rindiendo 77 mg. de una mezcla de kutdiol (**9**) y su epímero en C-11 (**10**) en relación 1:1 (98 %).



(5S,7R,10R,11R)-eudesm-4(15)-en-11,12-diol (9, kudtdiol) y (5S,7R,10R,11S)-eudesm-4(15)-en-11,12-diol (10): Sirupo incoloro. $[\alpha]_D = +45.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2). IR (película):

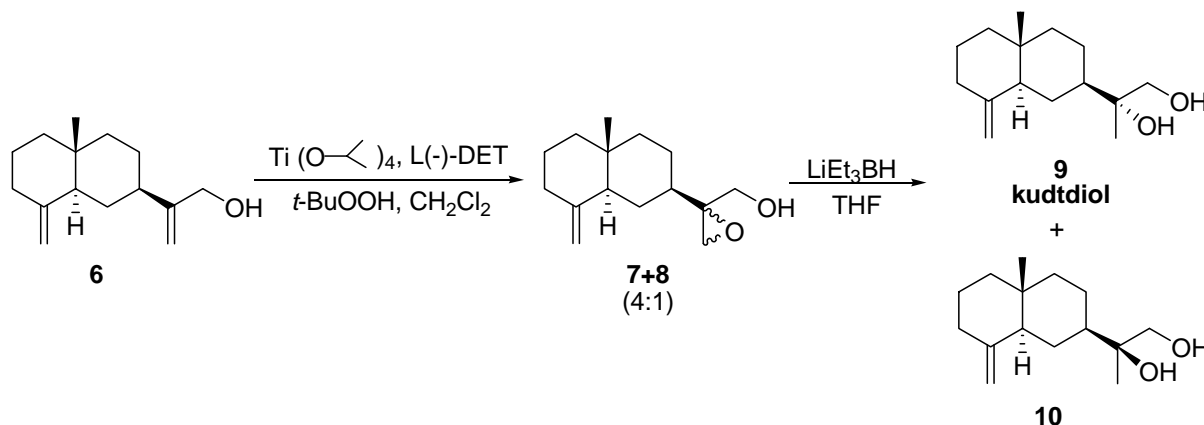
ν_{max} . 3425, 3079, 2964, 2934, 2906, 2844, 1646, 1461, 1380, 1364, 1284, 1261, 1215, 1187, 1120, 1088, 1030, 1009, 886 cm^{-1} ; HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261.1830, encontrado 261.1832.

Compuesto 9, kudtdiol:³⁵⁸ ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.70 (3H, s, H-14), 0.77-0.99 (3H, m, H-1 β , H-8a, H-9a), 1.09 (1H, q, $J = 12.3$ Hz, H-6 β), 1.19-1.32 (3H, m, H-1 α , 2 H-2), 1.31 (3H, s, H-13), 1.43-1.63 (6H, m, H-6 α , H-7 α , H-8b, H-9b, 2 OH) 1.78 (1H, da, $J = 12.2$ Hz, H-5 α), 1.99 (1H, dta, $J = 8.0, 11.8$ Hz, H-3 α), 2.31 (1H, da, $J = 12.6$ Hz, H-3 β), 3.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-12a), 4.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-12b), 4.42 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-15a), 4.72 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16.5 (CH_3 , C-14), 22.0 (CH_2 , C-8), 23.7 (CH_2 , C-2), 24.7 (CH_2 , C-6), 24.8 (CH_3 , C-13), 36.2 (C, C-10), 37.1 (CH_2 , C-3), 40.9 (CH, C-1)^a, 42.0 (CH_2 , C-9)^a, 47.6 (CH, C-7), 49.7 (CH, C-5), 74.5 (CH_2 , C-12), 84.0 (C, C-11), 105.7 (CH_2 , C-15), 151.0 (C, C-4), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

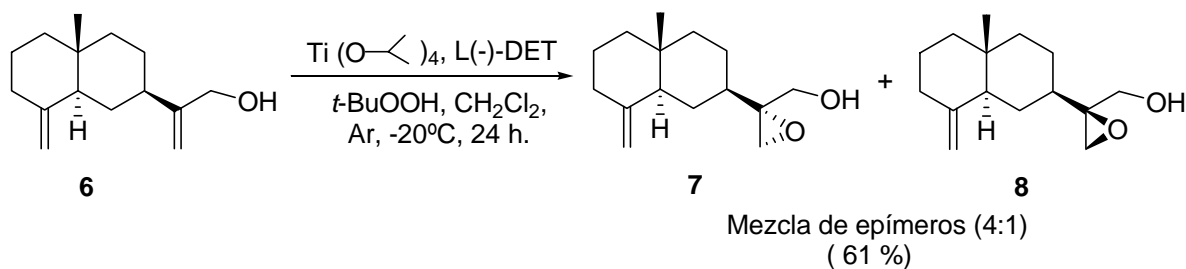
Compuesto 10: (solo señales diferenciables) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.76 (1H, da, $J = 12.3$ Hz, H-5 α), 3.77 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-12a), 4.40 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-15a), 4.70 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 74.6 (CH_2 , C-12), 83.9 (C, C-11), 105.6 (CH_2 , C-15).

³⁵⁸ a) De Pascual Teresa, J.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Grande, M.; Medarde, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4141-4144. b) Teresa, J. P.; Barrero, A. F.; San Feliciano, A.; Medarde, M. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2155-2157.

2.4. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE KUDTDIOL (9)



2.4.1. EPOXIDACIÓN ASIMÉTRICA DE SHARPLESS DE 6

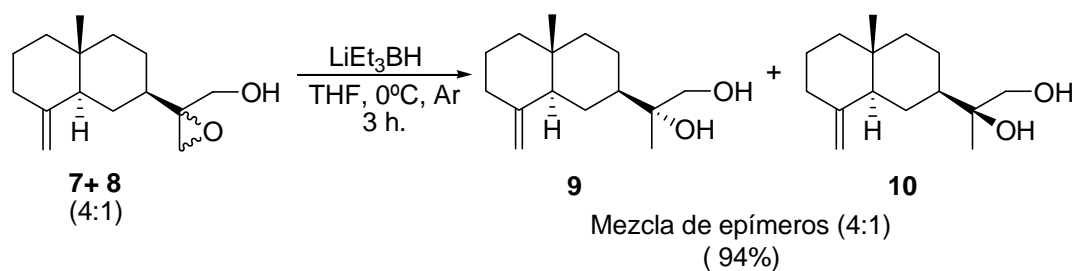


En una suspensión de 120 mg de tamices moleculares de 4 Å activados y 2 mL de CH_2Cl_2 seco y enfriado a -20°C se disuelven 12 μL de isopropóxido de titanio y 8 μL de L(-)-tartrato de dietilo (L(-)-DET), bajo corriente de Argón y con agitación enérgica durante 15 minutos. Se añaden gota a gota 80 mg. de **6** disueltos en 2 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla se agita durante 15 minutos más y se agregan gota a gota 0.25 mL de una disolución de $t\text{-BuOOH}$ 5.0 - 6.0 M en decano. Se mantiene a -20°C bajo agitación durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NaOH 5N y NaCl hasta saturación. La mezcla se deja bajo agitación a 0°C durante 1 hora. Se filtra a través de celita, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose un crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice (H:TBME, 80:20) rindiendo una mezcla de los epóxidos **7** y **8** en relación 4:1 (52 mg., 61%, ed = 60%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 1a).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 1b).

**2.4.2. REDUCCIÓN DE LA MEZCLA 7+ 8 CON LiEt_3BH . OBTENCIÓN
DIASTEREOSELECTIVA DE KUDTDIOL (9)**

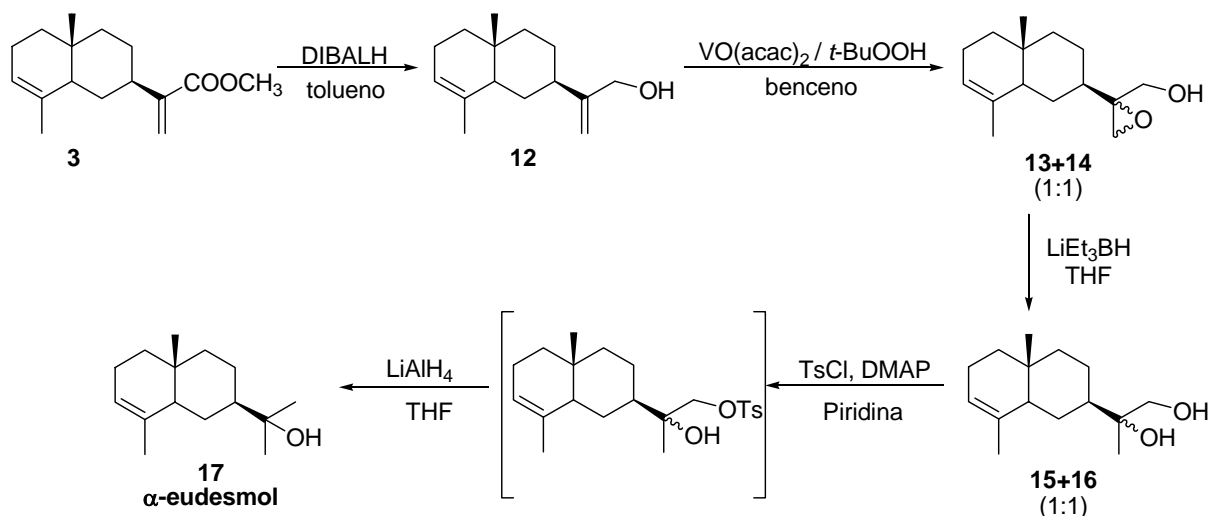


Seguendo el procedimiento descrito en la pág. 14, se obtienen 17 mg. (94%) de una mezcla 4:1 de los alcoholes **9** (kudtdiol) y **10**. $[\alpha]_{\text{D}} = +50.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

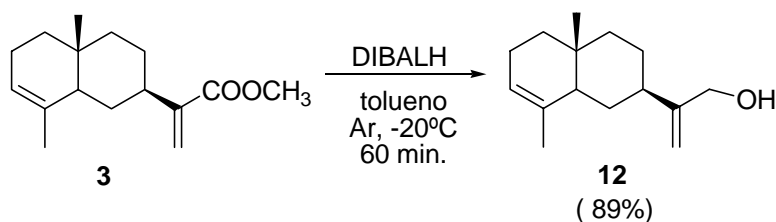
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 2a).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 2b).

2.5. SÍNTESIS DE α -EUDESMOL



2.5.1. REDUCCIÓN DE 3 CON DIBALH



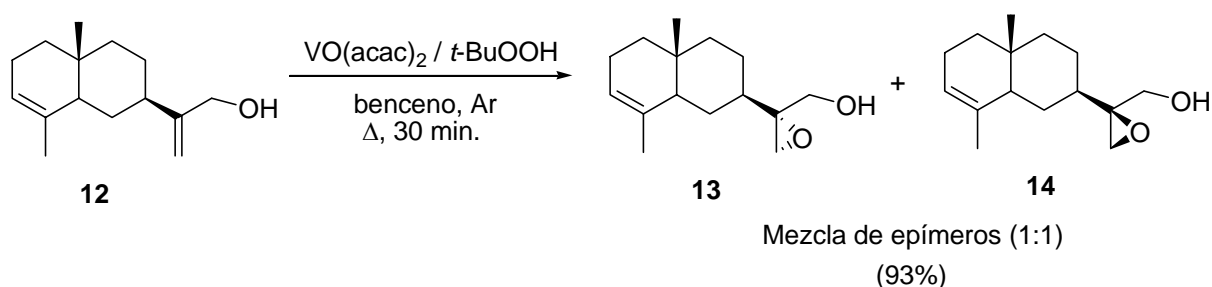
Seguendo el pocedimiento descrito en pág. 12, con la excepción del tiempo de reacción que en este caso es de 60 minutos, a partir de 53 mg de **3** se obtienen 42 mg. (89%) del alcohol alílico **12**.

*(5R, 7R, 10R)-eudesma-3,11(13)-dien-12-ol (α -costol) (12).*³⁵⁹ CC
 Sílica gel (H/TBME, 80/20). Sirupo incoloro. $[\alpha]_D = -14.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3H, s, H-14), 1.69 (1H, q, $J = 12.4$ Hz, H-6 β), 1.18-1.66 (6H, m, 2 H-1, H-6 α , 2 H-8, 2 H-9), 1.60 (3H, sa, H-15), 1.80 (1H, dsxt, $J = 1.2, 12.8$ Hz, H-2 α), 1.91-2.16 (3H, m, H-2 β , H-5 α , H-7 α), 4.15 (2H, s, 2 H-12), 4.94 (1H, q, $J = 1.4$ Hz, H-13a), 5.04 (1H, q, $J = 1.4$ Hz,

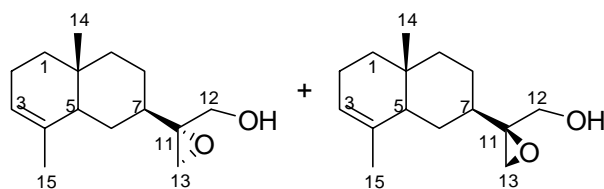
³⁵⁹ a) Maurer, B.; Grieder, A. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 2177-2190. b) Raharivelomanana, P.; Bianchini, J. P.; Faure, R.; Cambon, A.; Azzaro, M. *Phytochemistry*, **1996**, *41*, 243-246.

H-13b), 5.32 (1H, sa, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 15.8 (CH_3 , C-14), 21.3 (CH_3 , C-15), 23.2 (CH_2 , C-2), 27.7 (CH_2 , C-8), 29.6 (CH_2 , C-6), 32.6 (C, C-10), 38.1 (CH_2 , C-1), 40.5 (CH_2 , C-9), 42.7 (CH, C-7), 47.2 (CH, C-5), 65.5 (CH_2 , C-12), 108.2 (CH_2 , C-13), 121.3 (CH, C-3), 135.1 (C, C-4), 154.5 (C, C-11).

2.5.2. EPOXIDACIÓN DE 12 CON $\text{VO}(\text{acac})_2 / t\text{-BuOOH}$



Seguendo el procedimiento descrito en pág. 13 partiendo de 42 mg de **12** se obtienen 42 mg. de una mezcla de los epóxidos **13** y **14** en relación 1:1 (93%).



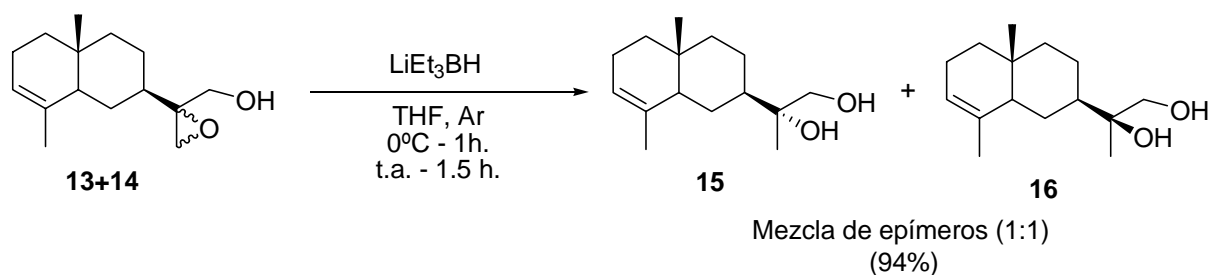
(5R,7R,10R,11R)-11,13-epoxide-3-en-12-ol (**13**) y *(5R,7R,10R,11S)*-11,13-epoxide-3-en-12-ol (**14**): Sirupo amarillento. IR (película): ν_{max} . 3425,

2923, 2850, 1724, 1642, 1453, 1377, 1260, 1199, 1153, 1057, 936, 908, 847 cm^{-1} ; HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 259.1674, encontrado 259.1668.

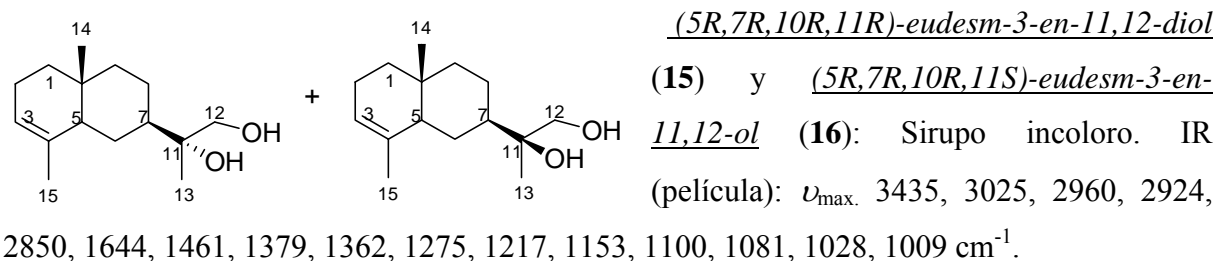
Compuesto 13: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 3a): δ 0.71 (3H, s, H-14), 0.74-1.65 (10H, m, 2 H-1, 2 H-6, H-7 α , 2 H-8, 2 H-9, OH), 1.54 (3H, sa, H-15), 1.67-2.06 (3H, m, 2 H-2, H-5 α), 2.64 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13a), 2.83 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, H-13b), 3.65 (1H, t, $J = 11.5$ Hz, H-12a), 3.80 (1H, dd, $J = 2.7, 12.5$ Hz, H-12b), 5.26 (1H, sa, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 3b): δ 14.5 (CH_3 , C-14), 20.0 (CH_3 , C-15) 21.9 (CH_2 , C-2), 23.8 (CH_2 , C-8), 24.9 (CH_2 , C-6), 31.4 (C, C-10), 36.8 (CH, C-1)^a, 38.7 (CH_2 , C-9)^a, 40.0 (CH, C-7), 45.5 (CH, C-5), 48.2 (CH_2 , C-13), 59.9 (CH_2 , C-12), 61.2 (C, C-11), 120.2 (CH, C-3), 133.5 (C, C-4), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

Compuesto 14: (solo señales diferenciables) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.66 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13a), 2.85 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-13b); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 22.8 (CH_2 , C-8), 28.7 (CH_2 , C-6), 40.7 (CH, C-7), 45.4 (CH, C-5), 47.7 (CH_2 , C-13), 60.3 (CH_2 , C-12).

2.5.3. REDUCCIÓN DE LA MEZCLA 13+14 CON LiEt_3BH



Seguindo el método descrito en pág. 14, con la excepción de la temperatura y el tiempo de reacción, que en este caso es 0°C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 1.5 horas, se obtienen, a partir de 42 mg de la mezcla **13+14**, 40 mg. (94%) de una mezcla de los dioles **15** y **16**. en relación 1:1.

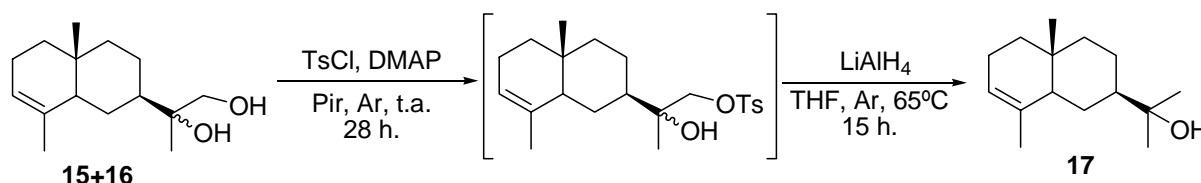


Compuesto 15: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 4a): δ 0.71 (3H, s, H-14), 0.72-2.10 (13H, m, 2 H-1, 2 H-2, H-5 α , 2 H-6, H-7 α , 2 H-8, 2 H-9, OH), 1.26 (3H, s, H-13), 1.53 (3H, sa, H-15), 3.79 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-12a), 4.01 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-12b), 5.26 (1H, sa, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 4b): δ 14.5 (CH_3 , C-14), 20.1 (CH_3 , C-15), 21.9 (CH_2 , C-8), 23.0 (CH_2 , C-2), 24.0 (CH_3 , C-13), 28.7 (CH_2 , C-6), 31.3 (C, C-10), 36.8 (CH_2 , C-1)^a, 38.7 (CH_2 , C-9)^a, 45.4 (CH, C-7), 46.7 (CH, C-5), 73.4 (CH_2 , C-12), 82.9 (C, C-11), 120.2 (CH, C-3), 133.8 (C, C-4), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

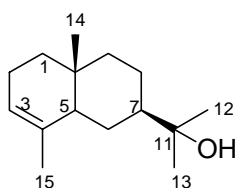
Compuesto 16: (solo señales diferenciables) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (3H, s, H-13), 1.55 (3H, sa, H-15), 3.70 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-12a), 3.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-12b); ^{13}C

RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 20.0 (CH₃, C-15), 20.8 (CH₂, C-8), 21.9 (CH₂, C-2), 23.5 (CH₃, C-13), 45.4 (CH, C-7), 46.9 (CH, C-5), 72.9 (CH₂, C-12), 133.7 (C, C-4).

2.5.4. OBTENCIÓN DE α -EUDESMOL (17)



0.17 mmol de la mezcla de **15+16** (40 mg.) se disuelven en 1.0 mL de piridina anhidra y recientemente destilada, bajo corriente de Ar. La mezcla se enfría a 0°C y se agregan 160 mg de cloruro de tosilo (TsCl, 5 eq.) y 3 mg. DMAP, agitando vigorosamente hasta total disolución. La mezcla de reacción se deja que evolucione hasta temperatura ambiente dejándola 28 horas, transcurridas las cuales se vuelca sobre hielo donde se deja hasta total fusión del mismo y luego se extrae con TBME. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida, rindiendo 50 mg. de crudo de reacción. Una disolución de dicho crudo en 2 mL de THF anhidro se agrega, gota a gota, a una suspensión de 15 mg de LiAlH₄ en 1 mL de THF anhidro enfriada a 0°C, bajo corriente de Argón y con agitación enérgica. La mezcla se calienta a 65°C durante 15 horas. Transcurrido ese tiempo se enfría a temperatura ambiente, se diluye con TBME y se añaden 5 mL de una disolución de NaOH al 10%. La fase orgánica se filtra a través de sílica gel-Na₂SO₄ anhidro (2:1), lavando con TBME. El disolvente se evapora bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice (H/TBME, 90/10) rindiendo 19 mg. de α -eudesmol (**17**, 51 %) y recuperándose 14 mg. (35 %) de la mezcla de dioles de partida.



(5R,7R,10R)-eudesm-3-en-11-ol (α -eudesmol) (17):³⁶⁰ Cristales incoloros. Pf = 75°C. [α]_D = + 19.8 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (película): ν_{\max} . 3364, 2962, 2924, 2850, 1454, 1376, 1260, 1142, 1114, 1027, 912 cm⁻¹

³⁶⁰a) Chou, T.; Lee, S.; Yao, N. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4113-4124. b) Humber, D. C.; Pinder, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 4985-4987.

¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3H, s, H-14), 1.20 (3H, s, H-12)^a, 1.21 (3H, s, H-13)^a, 1.15-1.65 (9H, m, 2 H-1, 2 H-6, H-7 α , 2 H-8, 2 H-9), 1.62 (3H, s, H-15), 1.87 (H, da, $J = 13.1$ Hz, H-2 α), 1.92-2.02 (1H, m, H-5 α), 2.04-2.17 (1H, m, H-2 β), 5.32 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-3), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 15.8 (CH₃, C-14), 21.4 (CH₃, C-15), 22.6 (CH₂, C-8), 23.2 (CH₂, C-2), 24.6 (CH₂, C-6), 27.0 (CH₃, C-12)^a, 27.8 (CH₃, C-13)^a, 32.4 (C, C-10), 38.1 (CH₂, C-1), 40.4 (CH₂, C-9), 46.9 (CH, C-5), 50.2 (CH, C-7), 73.2 (CH₂, C-11), 121.2 (CH, C-3), 135.4 (C, C-4), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

3. GERMACRONA COMO FUENTE DE DIVERSIDAD

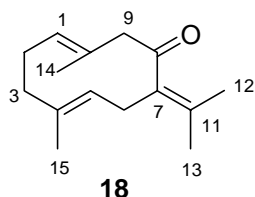
ESTRUCTURAL: SÍNTESIS DE ELEMANOS Y EUDESMANOS

BIOACTIVOS

3.1. AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE GERMACRONA

Germacrona (**18**) se aisló a partir del aceite esencial de dos especies de plantas: *Baccharis latifolia* y *Geranium macrorrhizum*.

El aislamiento se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla H/TBME (98:2). Posteriormente **18** fue recristalizado en hexano.



Germacrona (**18**): Cristales incoloros, Pf 53-54°C. IR (película), (Espectro 5a): ν_{\max} . 3321, 3046, 2980, 2916, 2854, 2723, 1671, 1656, 1635, 1558, 1519, 1440, 1384, 1358, 1285, 1255, 1186, 1135, 1066, 1001, 910, 857, 811, 749 cm^{-1} ; HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.1568, encontrado 241.1573.

Confórmero 18a:³⁶¹ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , a 25°C), (Espectro 5b): δ 1.39 (3H, s, H-15), 1.58 (3H, s, H-14), 1.68 (3H, s, H-12), 1.73 (3H, s, H-13), 2.01-2.14 (3H, m, H-2 β , H-3 α , H-3 β), 2.26-2.35 (1H, m, H-2 α), 2.80 (1H, dd, $J = 2.2, 13.6$ Hz, H-6 α), 2.88-2.94 (2H, m, H-6 β , H-9 α), 3.37 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-9 β), 4.64 (1H, dd, $J = 2.2, 11.2$ Hz, H-5), 4.93 (1H, da, $J = 11.8$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , a 25°C), (Espectro 5c): δ 15.7 (CH₃, C-15), 16.7 (CH₃, C-14), 19.9 (CH₃, C-12), 22.4 (CH₃, C-13), 24.1 (CH₂, C-2), 29.3 (CH₂, C-6), 38.1 (CH₂, C-3), 55.9 (CH₂, C-9), 125.4 (CH, C-5), 126.7 (C, C-10), 129.5 (C, C-7), 132.7 (CH, C-1), 135.0 (C, C-4), 137.3 (C, C-11), 207.9 (C, C-8).

Confórmero 18b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , a 25 °C), (Espectro 5b): 1.44 (3H, s, H-15), 1.54 (3H, s, H-14), 1.68 (3H, s, H-12), 1.79 (3H, s, H-13), 2.01-2.14 (3H, m, H-2 β , H-3 α , H-3 β), 2.26-2.35 (1H, m, H-2 α), 2.73 (1H, da, $J = 13.6$ Hz, H-6 α), 3.04 (1H, dd, $J = 10.6, 14.1$ Hz, H-6 β), 2.85-2.94 (1H, m, H-9 α), 3.44 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-9 β), 4.80 (1H, ta, $J = 7.8$ Hz, H-5), 5.06 (1H, ta, $J = 7.8$ Hz, H-1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , a 25 °C), (Espectro 5c): δ 15.8 (CH₃, C-15), 16.5 (CH₃, C-14), 20.4 (CH₃, C-12), 22.5 (CH₃, C-13), 23.3 (CH₂, C-2),

³⁶¹ T. Takahashi, K. Kitamura, H. Nemoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3489-3492.

28.5 (CH₂, C-6), 37.5 (CH₂, C-3), 56.4 (CH₂, C-9), 125.4 (CH, C-5), 126.7 (C, C-10), 129.5 (C, C-7), 132.7 (CH, C-1), 135.0 (C, C-4), 137.3 (C, C-11), 207.9 (C, C-8).

NOE dif. para **18a** (Espectros 5d-5f): H-1 con H-5; H-5 con H-1, H-13; H-14 con H-15.

NOE dif. para **18b**: H-14 con H-5; H-15 con H-1, H-6 α .

Compuesto 18: ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, a 90 °C), (Espectro 5g): 1.39 (3H, s, H-15), 1.53 (3H, s, H-14), 1.66 (3H, s, H-12), 1.73 (3H, s, H-13), 2.08 (3H, sa, H-2 β , H-3 α , H-3 β), 2.27 (1H, sa, H-2 α), 2.65-2.90 (3H, m, H-6 α , H-6 β , H-9 α), 3.24 (1H, sa, H-9 β), 4.68 (1H, t, J = 7.3 Hz, H-5), 4.93 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-1); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO, a 90 °C): δ 14.9(CH₃, C-15), 16.2 (CH₃, C-14), 19.2 (CH₃, C-12), 21.4 (CH₃, C-13), 23.3 (CH₂, C-2), 28.2 (CH₂, C-6), 37.2 (CH₂, C-3), 54.9 (CH₂, C-9), 124.8 (CH, C-5), 128.3 (2C, C-7, C-10), 131.7 (CH, C-1), 133.7 (C, C-4), 136.1 (C, C-11), 205.6 (C, C-8).

Confórmero 18a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, a 0 °C), (Espectro 5h): 1.39 (3H, s, H-15), 1.58 (3H, s, H-14), 1.68 (3H, s, H-12), 1.73 (3H, s, H-13), 2.00-2.14 (3H, m, H-2 β , H-3 α , H-3 β), 2.26-2.38 (1H, m, H-2 α), 2.81 (1H, da, J = 13.6 Hz, H-6 α), 2.88-2.94 (2H, m, H-6 β , H-9 α), 3.37 (1H, da, J = 10.4 Hz, H-9 β), 4.66 (1H, da, J = 11.2 Hz, H-5), 4.94 (1H, da, J = 11.2 Hz, H-1).

Confórmero 18b (solo señales distintivas): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, a 0 °C), (Espectro 5h): 1.44 (3H, s, H-15), 1.54 (3H, s, H-14), 1.69 (3H, s, H-12), 1.79 (3H, s, H-13), 2.72 (1H, dd, J = 6.3, 14.2 Hz, H-6 α), 3.05 (1H, dd, J = 10.6, 14.1 Hz, H-6 β), 3.45 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-9 β), 4.80 (1H, dd, J = 6.3, 10.6 Hz, H-5), 5.06 (1H, ta, J = 7.5 Hz, H-1).

Confórmero 18a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, a - 20 °C), (Espectro 5i): 1.39 (3H, sa, H-15), 1.58 (3H, s, H-14), 1.68 (3H, s, H-12), 1.73 (3H, s, H-13), 2.00-2.14 (3H, m, H-2 β , H-3 α , H-3 β), 2.26-2.38 (1H, m, H-2 α), 2.79-2.98 (3H, m, H-6 α , H-6 β , H-9 α), 3.41 (1H, sa, H-9 β), 4.64 (1H, sa, H-5), 4.94 (1H, da, J = 11.5 Hz, H-1); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, a - 20 °C), (Espectro 5j): δ 15.5 (CH₃, C-15), 16.3 (CH₃, C-14), 19.9 (CH₃, C-12), 22.5 (CH₃, C-13), 23.7 (CH₂, C-2), 29.4 (CH₂, C-6), 37.6 (CH₂, C-3), 55.9 (CH₂, C-9), 125.0 (CH, C-5), 125.7 (C, C-10), 128.6 (C, C-7), 132.7 (CH, C-1), 135.2 (C, C-4), 136.7 (C, C-11), 298.5 (C, C-8).

Confórmero 18b (solo señales distintivas): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, a -20 °C), (Espectro 5i): 1.44 (3H, s, H-15), 1.54 (3H, s, H-14), 1.69 (3H, s, H-12), 1.79 (3H, s, H-13), 2.72 (1H, dd, J = 6.3, 14.2 Hz, H-6 α), 3.05 (1H, dd, J = 10.6, 14.1 Hz, H-6 β), 3.45 (1H, d, J = 9.8 Hz,

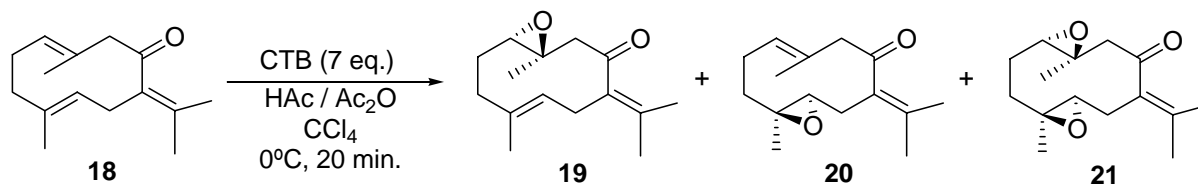
H-9 β), 4.80 (1H, dd, $J = 6.3, 10.6$ Hz, H-5), 5.06 (1H, ta, $J = 7.5$ Hz, H-1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , a - 20 °C), (Espectro 5j): δ 15.7 (CH_3 , C-15), 16.1 (CH_3 , C-14), 20.4 (CH_3 , C-12), 22.7 (CH_3 , C-13), 23.2 (CH_2 , C-2), 28.2 (CH_2 , C-6), 37.5 (CH_2 , C-3), 56.4 (CH_2 , C-9), 125.4 (CH , C-5), 126.3 (C, C-10), 129.4 (C, C-7), 133.4 (CH , C-1), 135.7 (C, C-4), 136.8 (C, C-11), 207.8 (C, C-8).

NOE dif. para **18a**: H-1 con H-5; H-5 con H-1, H-13; H-14 con H-15.

NOE dif. para **18b**: H-14 con H-5; H-15 con H-1, H-6 α .

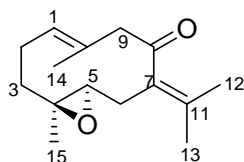
3.2. REACCIONES DE OXIDACIÓN DE 18

3.2.1. CON CROMATO DE *t*-BUTILO (CTB)



Método A: Una disolución de **18** (100 mg, 0.46 mmol) en 6 mL de CCl_4 se enfría a 0°C y se adicionan, bajo corriente de Argón y con agitación, 7.6 mL de ácido acético, 0.4 mL de anhídrido acético y 3.2 mL de la solución de CTB 1N.³⁶² Transcurridos 20 minutos se agregan 612 mg de ácido oxálico disueltos en 6 mL de agua y se agita durante 20 minutos, se diluye con TBME (30 mL) y la fase orgánica, casi incolora, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se filtra por columna de gel de sílice, eluyendo con TBME, se evapora el disolvente y se obtiene la mezcla de epóxidos **19-21**, en proporción 1:3:4.5. La mezcla se cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla H:TBME (90:10) como eluyente, aislándose los compuestos **20** (32%) y **21** (44%).

Método B: Se procede igual que en el método A, pero se elimina el tratamiento con ácido oxálico del procesado. Como consecuencia, 20 minutos después de la adición del CTB, la mezcla se diluye con TBME, se lava varias veces con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una mezcla H:TBME (90:10) como eluyente, rindiendo **19** (36%), **20** (34%) y **21** (10%).



(4*S*,5*R*)-4,5-dihidro-4,5-epoxigermacrona (20).³⁶³ Sólido cristalino.

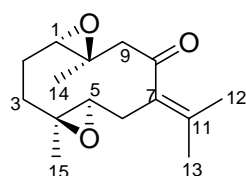
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (3H, s, H-15), 1.10-1.30 (1H, m, H-3 β), 1.74 (3H, s, H-14), 1.82 (3H, s, H-12)^a, 1.83 (3H, s, H-13)^a,

³⁶² Preparación de disolución 1N de cromato de *t*-butilo (CTB): 680 mg. de CrO_3 se disuelven en 2 mL de *t*-BuOH con enfriamiento. Se diluye luego con 6 mL de CCl_4 , se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se filtra.

³⁶³ a) Yoshihara, M.; Shibuya, H.; Kitano, E.; Yanagi, K.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2059-2062.
b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 6-18.

2.05 (1H, dd, $J = 10.3, 13.5$ Hz, H-6 α), 2.14-2.41 (3H, m, 2 H-2, H-3 α), 2.45 (1H, da, $J = 10.3$ Hz, H-5 β), 2.87 (1H, da, $J = 13.6$ Hz, H-6 β), 2.94 (1H, da, $J = 10.0$ Hz, H-9a), 3.53 (1H, da, $J = 9.7$ Hz, H-9b), 5.17 (1H, da, $J = 12.3$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 15.9 (CH₃, C-15), 17.0 (CH₃, C-14), 20.5 (CH₃, C-12), 22.9 (CH₃, C-13), 24.8 (CH₂, C-2), 29.2 (CH₂, C-6), 37.4 (CH₂, C-3), 55.5 (CH₂, C-9), 61.4 (C, C-4), 64.9 (CH, C-5), 126.2 (C, C-7), 129.7 (CH, C-1), 133.2 (C, C-10), 135.8 (C, C-11), 205.3 (C, C-8).

NOE dif: H-6 β con H-5 β ; H-5 β con H-1, H-3 β y H-6 β ; H-15 con H-6 α , H-3 α y H-14; H-1 con H-5 β y H-9b.



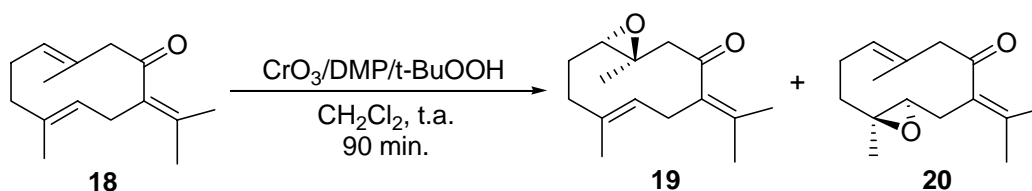
(1S,10R),(4S,5R)-1,4,5,10-tetrahidro-1,10,4,5-diepoxigermacrona

(**21**):³⁶⁴ Sólido cristalino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (3H, s, H-15), 1.15-1.27 (1H, m, H-3a), 1.30-1.47 (1H, m, H-2 α), 1.37 (3H, s, H-14), 1.72 (3H, s, H-12), 1.79 (3H, s, H-13), 1.99 (1H, dda, $J = 5.7,$

14.3 Hz, H-2 β), 2.11-2.20 (1H, m, H-3b), 2.21 (1H, da, $J = 13.8$ Hz, H-6a), 2.57 (1H, da, $J = 10.2$ Hz, H-9a), 2.58 (1H, da, $J = 10.9$ Hz, H-5 β), 2.78 (1H, da, $J = 13.8$ Hz, H-6b), 2.85 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-2 β), 2.94 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-9b); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 15.7 (CH₃, C-15), 20.8 (CH₃, C-13), 22.9 (CH₂, C-2), 23.0 (CH₃, C-12), 27.0 (CH₃, C-14), 29.4 (CH₂, C-6), 35.9 (CH₂, C-3), 54.7 (CH₂, C-9), 58.4 (C, C-10), 60.1 (C, C-4), 61.5 (CH, C-1), 64.1 (CH, C-5), 134.5 (C, C-11), 137.7 (C, C-7), 207.2 (C, C-8).

NOE dif: H-1 β con H-5 β ; H-14 con H-15, H-9b y H-2b; H-15 con H-14 y H-6a.

3.2.2. CON 3,5-DIMETILPIRAZOL (DMP)



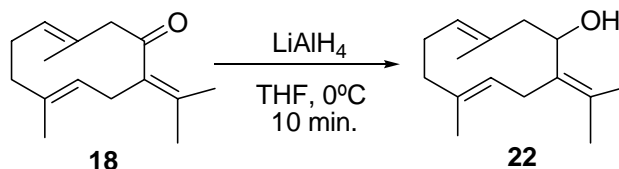
A una disolución de 3,5-dimetilpirazol (DMP, 44 mg, 1 eq.) y trióxido de cromo (CrO_3 , 18 mg., 0.4 eq.) en 4 mL de CH_2Cl_2 se adiciona, a 0°C y con agitación, 1.0 mL de una disolución

³⁶⁴ a) Gao, J.; Xie, J.; Iitaka, Y.; Inayama, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 233-236. b) Hikino, H.; Konno, C.; Nagashima, T.; Kohama, T.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 6-18.

5-6 M de *t*-BuOOH en decano y luego una disolución de **18** (100 mg., 0.46 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂, gota a gota. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Entonces, la mezcla se diluye con TBME, se lava con disolución de HCl 1N hasta reacción ácida, luego se alcaliniza con NaOH 1N, se lava con agua y luego con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se somete a una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla H:TBME (90:10) rindiendo los compuestos **19** (19%) y **20** (52%).

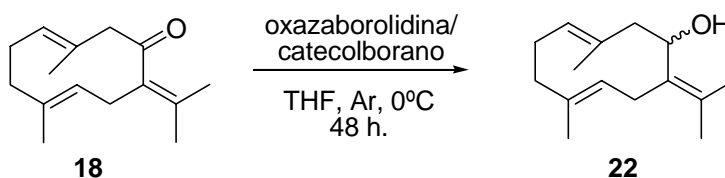
3.3. REACCIONES DE REDUCCIÓN DE 18

3.3.1. CON LiAlH_4 : OBTENCIÓN DE GERMACROL (22)



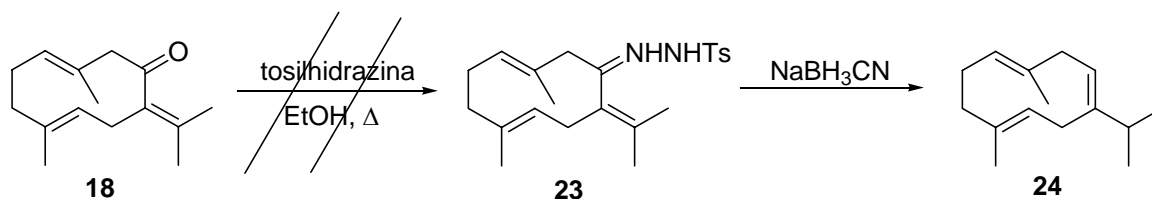
A una disolución de **18** (1.5 g, 6.8 mmol) en 20 mL de THF anhidro enfriada a -10°C , bajo atmósfera de Argón y con agitación, se le agregan 200 mg. de LiAlH_4 . Transcurridos diez minutos la reacción se detiene agregando sucesivamente 0.15 mL de agua, 0.15 mL de una disolución de NaOH 6 N y 0.6 mL de agua. El residuo obtenido se filtra a través de gel de sílice y Na_2SO_4 anhidro (2:1), lavando con TBME. El disolvente se evapora bajo presión reducida rindiendo 1.48 g de germacrol (**22**, 98%).

3.3.2. CON CATECOLBORANO/OXAZABOROLIDINA. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE 22



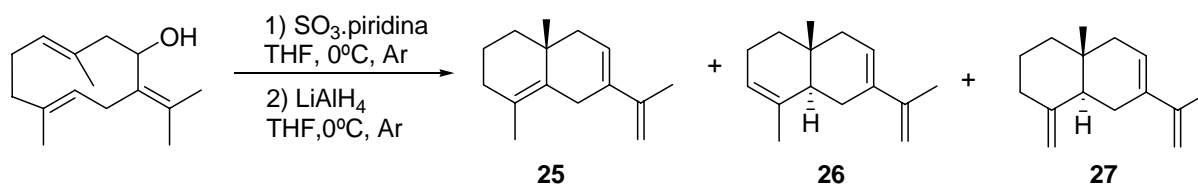
A una disolución 1 M de (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (1.0 mL, 1.0 mmol) enfriada a 0°C se añaden 1.2 mL de una disolución 1 M de catecolborano en THF (1.2 mmol), bajo corriente de Argón y con agitación vigorosa. Posteriormente se agrega gota a gota una disolución de **18** (218 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) durante 2 horas. La mezcla se mantiene 48 horas bajo las mismas condiciones. Transcurrido ese tiempo se añaden 10 mL de agua, se lava sucesivamente con disolución NaOH 2 N (3 x 40 mL), disolución HCl 2 N (3 x 40 mL), disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 40 mL, hasta pH alcalino) y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para obtener un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose germacrol (**22**, 18%), y recuperándose un 80% de germacrona.

3.3.3. CON NaBH_3CN A TRAVÉS DE SU TOSILHIDRAZONA (23)

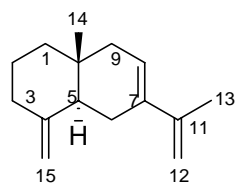


109 mg (0.5 mmol) de **18** y 112 mg. (0.6 mmol) de p-toluensulfonilhidrazina disueltos en 2 mL de etanol absoluto se calientan a reflujo, con agitación y bajo atmósfera de Argón, durante 3 días. Transcurrido ese tiempo no se observa la formación de **23**, recuperándose **18**.

3.3.4. REDUCCIÓN DE 22 CON EL COMPLEJO SO_3 -PIRIDINA / LiAlH_4



A una disolución de **22** (220 mg, 1 mmol) en 10 mL de THF anhidro enfriada a 0°C se agrega el complejo SO_3 .piridina (240 mg., 1.5 mmol), con agitación y bajo atmósfera de Argón. Transcurridas 7.5 horas, se añade a la mezcla gota a gota un exceso de LiAlH_4 (1 M en THF, 6 mL) durante un período de 30 minutos bajo agitación y a 0°C . Terminada la adición se mantiene la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría nuevamente a 0°C y se agrega una disolución saturada de sal de Rochelle (tartrato de Na y K) gota a gota (10 mL). Se extrae con TBME (4 x 20 mL) y los extractos etéreos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose una mezcla de **25-27** en proporción 2:1.5:1, que se cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20% (H/TBME, 90:10) rindiendo mezclas de **25** y **26** en diferentes proporciones y aislándose **27** (43 mg, 21%). La inestabilidad de los hidrocarburos **25** y **26** impide su purificación posterior.



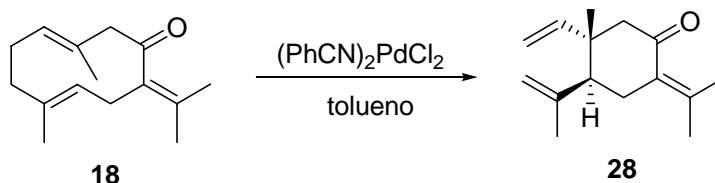
(*5S*, *10R*)-eudesma-4(15),7,11(12)-trieno (**27**):³⁶⁵ Sirupo amarillo. IR (película): ν_{\max} . 3083, 2927, 2864, 1715, 1667, 1644, 1608, 1440, 1376, 1270, 1050, 1016, 886, 816 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.69 (3H, s, H-14), 1.28-1.36 (1H, m, H-1a), 1.50-1.67 (3H, m, H-1b, H-2), 1.91 (3H, s, H-13), 1.90-2.10 (5H, m, H-5, H-6, H-9), 2.25-2.29 (1H, m, H-3a), 2.34-2.38 (1H, m, H-3b), 4.64 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, H-15a), 4.81 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, H-15b), 4.86 (1H, sa, H-12a), 5.03 (1H, sa, H-12b), 5.77-5.78 (1H, m, H-8); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 17.4 (CH_3 , C-14), 20.9 (CH_3 , C-13), 23.8 (CH_2 , C-2), 25.8 (CH_2 , C-9), 34.4 (C, C-10), 37.4 (CH_2 , C-3), 41.7 (CH_2 , C-1), 42.8 (CH_2 , C-6), 44.9 (CH, C-5), 106.5 (CH_2 , C-15), 109.8 (CH_2 , C-12), 123.1 (CH, C-8), 135.5 (C, C-7), 143.8 (C, C-11), 150.5 (C, C-4).

³⁶⁵ Ding, H.; Liu, M.; Chang, W.; Lin, H. *Chin. Pharm. J.*, **2005**, *57*, 37-42.

3.4. REORDENAMIENTO DE COPE: SÍNTESIS DE ELEMENOS

3.4.1. REORDENAMIENTO DE COPE DE GERMACRONA, GERMACROL Y ACETATO DE GERMACRILO

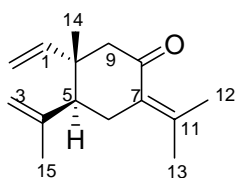
3.4.1.a. Reordenamiento de Cope de germacrona (18). Obtención de elemenona (28).



Método A: 1052 mg (4.82 mmoles) de germacrona y 370 mg. de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.2 eq.) disueltos en 60 mL de tolueno anhidro, bajo corriente de Argón con agitación se calienta a reflujo durante 60 minutos. La mezcla se deja enfriar y luego se filtra por columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla H:TBME (80:20). El disolvente se evapora bajo presión reducida y se obtiene un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla H:TBME (95:5) como eluyente, rindiendo 1031 mg de elemenona (**28**, 98%).

Método B: Es igual al método A pero se utilizan 0.04 eq de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ siendo el tiempo de reacción 6.5 horas. Se obtiene un 72% de **28**.

Método C: Igual al método A pero la reacción se realiza a temperatura ambiente y el tiempo de reacción son 5 horas. Se obtiene un 82% de elemenona (**28**).

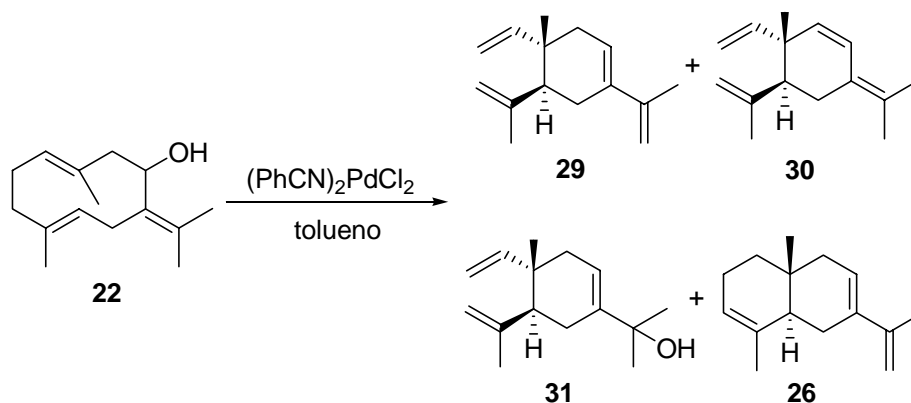


(5S, 10S)-elemena-1,3,7(11)-trien-8-ona (elemenona) (28).³⁶⁶ Sirupo amarillento. IR (película): ν_{max} . 3081, 2965, 2915, 2726, 1679, 1638, 1612, 1440, 1374, 1276, 1210, 1134, 1056, 1002, 912 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (3H, s, H-14), 1.78 (3H, sa, H-12), 1.80 (3H, sa, H-15), 2.03 (3H, sa, H-13), 2.28 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-9a), 2.38 (1H, dd, $J = 5.0, 11.4$ Hz, H-5 α), 2.47 (1H, d, $J = 15.24$ Hz, H-9b), 2.54 (1H, da, $J = 11.4$ Hz, H-6 β), 2.64 (1H,

³⁶⁶ Majetich, G., Grieco, P. A., Nishizawa, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2327-2329.

dd, $J = 4.9, 15.7$ Hz, H-6 α), 4.77 (1H, sa, H-3a), 4.93 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, H-3b), 4.94 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-2a), 4.97 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-2b), 5.80 (1H, dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 19.1 (CH_3 , C-14), 22.6 (CH_3 , C-15), 23.4 (CH_3 , C-13), 24.8 (CH_3 , C-12), 32.0 (CH_2 , C-6), 41.9 (C, C-10), 50.7 (CH, C-5), 54.1 (CH_2 , C-9), 111.3 (CH_2 , C-2), 113.0 (CH_2 , C-3), 130.8 (C, C-7), 144.0 (C, C-11), 146.4 (C, C-4), 146.8 (CH, C-1), 202.7 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

3.4.1.b. Reordenamiento de Cope de germacrol (**22**)



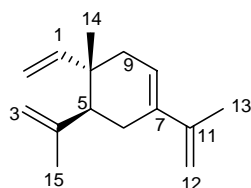
Método A: A una disolución de germacrol (**22**, 1500 mg, 6.76 mmol) en 90 mL de tolueno anhidro, bajo corriente de Argón y con agitación vigorosa se le agregan 518 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (1.35 mmol, 0.2 eq.) y se calienta a reflujo. Transcurridos 105 minutos la mezcla se filtra por columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de H:TBME (3:1). Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida se obtiene un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20%, aislándose los hidrocarburos **29** (72%; H:TBME, 90:10), **30** (19%; H:TBME, 95:5) y **26** (0.7%; H:TBME, 98:2).

Método B: Es igual al método A pero la reacción se efectúa a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se obtiene el alcohol **31** (19%) y se recupera un 76% de germacrol (**22**).

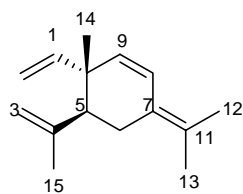
Método C: Es igual al método B pero el tiempo de reacción es 60 minutos. Se obtiene una mezcla de **29-31** en proporción 4:1:7.5 y se recupera un 35% de **22**.

Método D: Es igual al método B pero se utilizan 0.05 eq. de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ y el tiempo de reacción es 1.5 horas. Se obtiene **31** (12%) y se recupera un 85% de **22**.

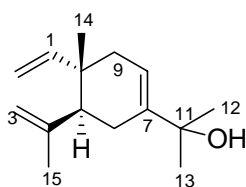
Método E: Igual al método D pero se detiene la reacción a las 6 horas. Se obtiene una mezcla de **29-31** en relación 4:1:8 y se recupera un 46% de **22**.



elema-1,3,7,11(12)-tetraeno (29): Sirupo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (3H, s, H-14), 1.75 (3H, s, H-15), 1.90 (3H, s, H-13), 2.20-2.35 (5H, m, H-5, 2 H-6, 2 H-9), 4.74 (1H, sa, H-3a), 4.85 (2H, sa, H-3b, H-12a), 4.90 (1H, d, H-2a), 4.92 (1H, d, H-2b), 4.95 (1H, d, H-12b), 5.80 (1H, m, H-8), 5.85 (1H, dd, H-1).



elema-1,3,7(11),8-tetraeno (30):³⁶⁷ Sirupo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (3H, s, H-14), 1.73 (3H, s, H-15), 1.74 (3H, s, H-13), 1.78 (3H, s, H-12), 1.90-2.60 (3H, m, H-5, 2 H-6), 4.69 (1H, sa, H-3a), 4.85 (1H, sa, H-3b), 4.96 (1H, d, H-2a), 4.97 (1H, d, H-2b), 5.34 (1H, d, H-9), 5.85 (1H, dd, H-1), 6.42 (1H, d, H-8).



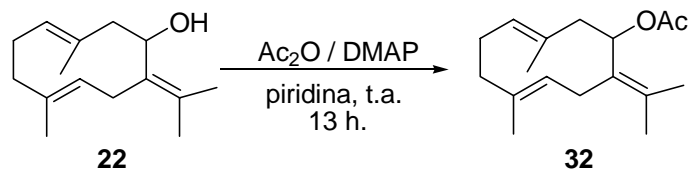
(5S, 10S)-elema-1,4,7-trien-11-ol (31):³⁶⁸ Sirupo amarillento. CC Sílica gel (H/TBME, 80/20), HPLC (H:TBME 70:30, t_R = 14.3 min.). IR (película): ν_{max} . 3381, 3081, 2971, 2905, 2833, 1637, 1455, 1435, 1373, 1136, 1035, 1002, 908, 890, 816 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (3H, s, H-14), 1.32 (3H, s, H-12)^a, 1.34 (3H, s, H-13)^a, 1.74 (3H, s, H-15), 1.86 (1H, dd, J = 4.0, 17.3 Hz, H-9 α), 2.13-2.32 (4H, m, H-5 α , 2 H-6, H-9 β), 4.73 (1H, sa, H-3a), 4.84 (1H, sa, H-3b), 4.92 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-2a), 4.95 (1H, d, J = 17.5 Hz, H-2b), 5.70 (1H, m, H-8), 5.81 (1H, dd, J = 10.7, 17.5 Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 19.1 (CH_3 , C-15), 24.7 (CH_3 , C-14), 28.3 (CH_2 , C-6), 29.2 (2 CH_3 , C-12, C-13), 38.2 (C, C-10), 38.6 (CH_2 , C-9), 49.2 (CH, C-5), 73.0 (C, C-11), 110.6 (CH_2 , C-3), 112.3 (CH_2 , C-2), 117.3 (CH, C-8), 143.0 (C, C-7), 147.9 (C, C-4), 148.4 (CH, C-1).

³⁶⁷ Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1986**, 25, 2841-2855.

³⁶⁸ Franssen, H. R.; Buck, H. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 14, 786-787.

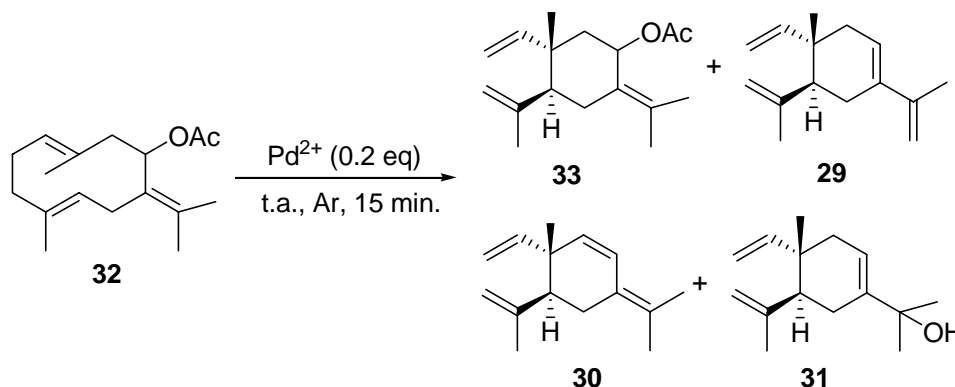
3.4.1.c. Reordenamiento de Cope de acetato de germacrilo (32)

3.4.1.c.1. Síntesis de acetato de germacrilo (32)



Siguiendo el método general de acetilación descrito en la página 4 se obtiene un 98% de **32**.

3.4.1.c.2. Reordenamiento de Cope de 32

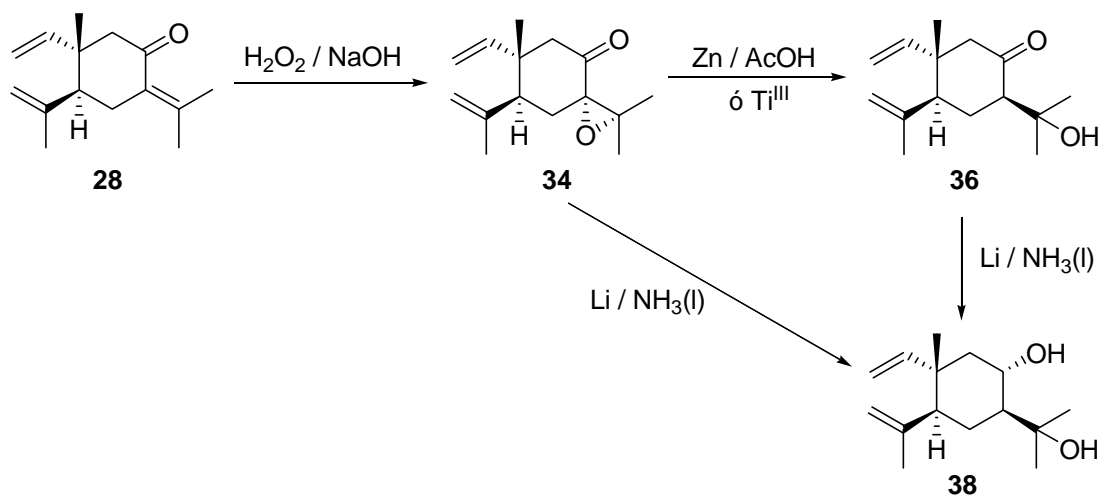


Método A: A una disolución de acetato de germacrilo (**32**, 150 mg, 0.57 mmol) en 8 mL de tolueno anhidro, bajo corriente de Argón y con agitación vigorosa se le agregan 44 mg de PdCl₂(PhCN)₂ (0.2 eq.) y se calienta a reflujo. Transcurridas 2 horas la mezcla se deja enfriar y luego se filtra por columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de H:TBME (50:50). El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO₃ al 20%, rindiendo los hidrocarburos **29** (73 %; H/TBME, 90/10) y **30** (18 %; H/TBME, 95/5).

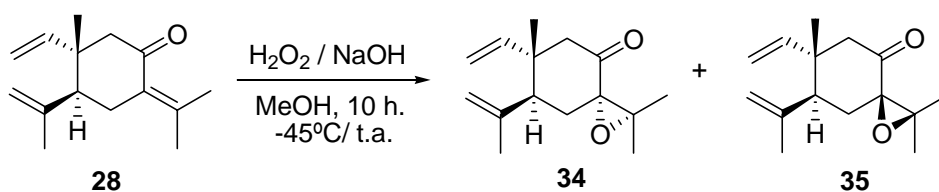
Método B: Es igual al método A pero la reacción se realiza a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se obtiene un crudo formado por la mezcla de **33** y **31** en proporción 4.5:1.

Método C: Igual que el método B pero se deja la reacción evolucionar durante 6 horas. Se obtiene una mezcla de **29**, **31** y **33** en proporción 1:2:3.

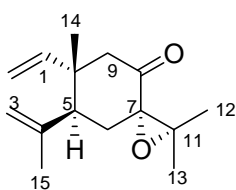
3.4.2. SÍNTESIS DE 8 α -HIDROXIELEMOL (38)



3.4.2.a. Epoxidación de elemenona (28) con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$



A una disolución de elemenona (1031 mg, 4.73 mmol) en MeOH (150 mL) enfriada a -45°C , se adicionan sucesivamente 3.0 mL de una disolución de NaOH 2N y 9.1 mL de H_2O_2 al 30% (v/v). La mezcla se agita vigorosamente durante 7 horas y luego se deja evolucionar a temperatura ambiente, manteniéndola durante 2 horas más, transcurridas las cuales la mezcla se diluye con TBME (150 mL), se lava con salmuera (2 x 100 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar un crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice aislándose los epóxidos 34 y 35.



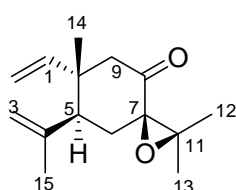
(*5S*, *7S*, *10S*)-7,11-epoxielema-1,3-dien-8-ona (34): Sólido cristalino blanco, 664 mg. (60%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10). IR (película), (Espectro 6a): ν_{max} . 3084, 3001, 2966, 2927, 2732, 1722, 1641, 1453, 1433, 1377, 1273, 1123, 1063, 1002, 914, 809 cm^{-1} ; ^1H RMN (500

MHz, CDCl₃), (Espectro 6b): δ 1.08 (3H, s, H-14), 1.27 (3H, s, H-12), 1.35 (3H, s, H-13), 1.83 (3H, s, H-15), 2.10 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, 2 H-6), 2.47 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-5 α), 2.49 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H-9a), 2.70 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H-9b), 4.76 (1H, sa, H-3a), 5.00 (1H, sa, H-3b), 5.03 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-2a), 5.04 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-2b), 5.80 (1H, dd, $J = 10.7$, 17.4 Hz, H-1); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 6c): δ 20.1 (CH₃, C-12)^a, 21.0 (CH₃, C-13)^a, 23.0 (CH₃, C-14), 26.0 (CH₃, C-15), 32.2 (CH₂, C-6), 43.9 (C, C-10), 49.4 (CH, C-5), 50.9 (CH₂, C-9), 65.9 (C, C-11), 68.3 (C, C-7), 113.3 (CH₂, C-3), 113.4 (CH₂, C-2), 145.9 (C, C-4), 146.5 (CH, C-1), 206.7 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ 257.1517, encontrado 257.1520.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 34 (Espectros 6d-6f)

COSY	HSQC	HMBC
H-1 → H-2a, H-2b	C-1 → H-1	C-1 → H-5 α , H-9a, H-9b, H-14
H-2a → H-2b, H-1	C-2 → H-2a, H-2b	C-3 → H-5 α , H-15
H-2b → H-2a, H-1	C-3 → H-3a, H-3b	C-4 → H-3a, H-3b, H-5 α , 2 H-6, H-15
H-3a → H-3b, H-15	C-5 → H-5 α	C-5 → H-3a, H-3b, 2 H-6, H-9a, H-9b, H-14, H-15
H-3b → H-3a, H-15	C-6 → H-6a y H-6b	C-6 → H-5 α
H-5 α → 2 H-6	C-9 → H-9a, H-9b	C-7 → 2 H-6, H-9a, H-9b, H-12, H-13
2 H-6 → H-5 α , H-12	C-12 → H-12	C-8 → 2 H-6, H-9a, H-9b
H-9a → H-9b	C-13 → H-13	C-9 → H-1, H-5 α , H-14
H-9b → H-9a	C-14 → H-14	C-10 → H-1, H-2a, H-2b, H-5 α , 2 H-6, H-9a, H-9b, H-14
H-12 → 2 H-6	C-15 → H-15	C-11 → 2 H-6, H-12, H-13
H-15 → H-3a, H-3b		C-12 → H-13
		C-13 → H-12
		C-14 → H-1, H-9a, H-9b
		C-15 → H-3a, H-3b, H-5 α

NOE dif.: H-13 con H-6 α , H-6 β y H-12; H-12 con H-13 (Espectros 6g y 6h).



(5S, 7R, 10S)-7,11-epoxielema-1,3-dien-8-ona (35): Sólido cristalino blanco, 336 mg. (30%). CC Sílica gel (H/TBME, 80/20). IR (película), (Espectro 7a): ν_{\max} . 3087, 2961, 2925, 1719, 1641, 1451, 1376, 1275, 1117, 1059, 923, 912, 889, 820, 750 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃),

(Espectro 7b): δ 1.08 (3H, s, H-14), 1.22 (3H, s, H-12), 1.43 (3H, s, H-13), 1.76 (3H, s, H-15), 1.79 (1H, dd, $J = 3.3, 14.2$ Hz, H-6 α), 2.31 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-9a), 2.38 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H-9b), 2.39 (1H, t, $J = 14.0$ Hz, H-6 β), 2.53 (1H, dd, $J = 3.3, 13.8$ Hz, H-5 α), 4.71 (1H,

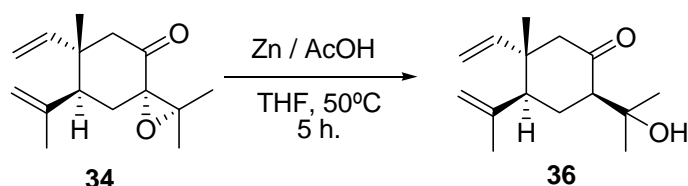
sa, H-3a), 4.94 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, H-2a), 4.95 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, H-3b), 5.01 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-2b), 5.84 (1H, dd, $J = 10.7, 17.3$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 7c): δ 17.6 (CH_3 , C-14), 19.7 (CH_3 , C-13), 19.8 (CH_3 , C-12), 24.7 (CH_3 , C-15), 32.4 (CH_2 , C-6), 44.1 (C, C-10), 51.6 (CH, C-5), 55.2 (CH_2 , C-9), 63.8 (C, C-11), 69.9 (C, C-7), 111.9 (CH_2 , C-2), 114.3 (CH_2 , C-3), 145.5 (C, C-4), 146.2 (CH, C-1), 205.8 (C, C-8); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1517, encontrado 257.1513.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 35 (Espectros 7d-7f)

COSY	HSQC	HMBC
H-1 → H-2a, H-2b	C-1 → H-1	C-1 → H-2a, H-9a, H-9b, H-14
H-2a → H-2b, H-1	C-2 → H-2a, H-2b	C-2 → H-14
H-2b → H-2a, H-1	C-3 → H-3a, H-3b	C-3 → H-5 α , H-15
H-3a → H-3b, H-5 α , H-15	C-5 → H-5 α	C-4 → H-3a, H-5 α , H-6 α , H-6 β , H-9a, H-9b, H-15
H-3b → H-3a, H-15	C-6 → H-6 α , H-6 β	C-5 → H-1, H-3a, H-3b, H-6 α , H-6 β , H-9a, H-9b, H-14, H-15
H-5 α → H-3a, H-6 α , H-6 β	C-9 → H-9a, H-9b	C-6 → H-5 α
H-6 α → H-6 β , H-5 α	C-12 → H-12	C-7 → H-5 α , H-6 α , H-6 β , H-9a, H-9b, H-12, H-13
H-6 β → H-6 α , H-5 α	C-13 → H-13	C-8 → H-6 α , H-6 β , H-9a, H-9b
H-9a → H-9b	C-14 → H-14	C-9 → H-1, H-14
H-9b → H-9a	C-15 → H-15	C-10 → H-1, H-2a, H-2b, H-5 α , H-6 α , H-6 β , H-9a, H-9b, H-14
H-12 → H-13		C-11 → H-6 α , H-6 β , H-12, H-13
H-13 → H-12		C-12 → H-13
H-14 → H-9b		C-13 → H-12
H-15 → H-3a, H-3b		C-14 → H-1, H-9a, H-9b
		C-15 → H-3a, H-3b

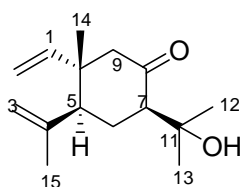
NOE dif.: H-13 con H-12 y H-6 α ; H-12 con H-13 (Espectros 7g y 7h).

3.4.2.b. Reducción de 34 con Zn/AcOH



A una disolución de **34** (514 mg., 2.20 mmol) en THF (13.25 mL), se adicionan 13.25 mL de ácido acético glacial y 1297 mg. de Zn en polvo (9 eq.). La mezcla se calienta a 50°C agitando

vigorosamente durante 5 horas, transcurridas las cuales se diluye con TBME (100 mL), se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 40 mL), luego con salmuera (40 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice, aislándose 483 mg de **36** (94%; H/TBME, 80/20).

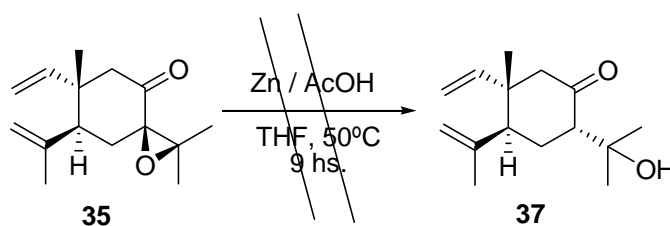


(5S, 7R, 10S)-11-hidroxi-elema-1,3-dien-8-ona (**36**): Sirupo incoloro.

IR (película): ν_{max} . 3525, 3082, 2968, 2878, 1696, 1640, 1445, 1377, 1278, 1210, 1155, 1060, 1026, 1003, 913, 897 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 8a): δ 0.96 (3H, s, H-14), 1.24 (6H, s, H-12, H-13), 1.76 (3H, s, H-15), 1.92 (1H, q, $J = 13.1$ Hz, H-6 β), 1.98-2.04 (1H, m, 2 H-6 α), 2.08 (1H, d, $J = 12.9$ Hz, H-9a), 2.45-2.52 (3H, m, H-5 α , H-7 α , H-9b), 3.82 (1H, sa, OH), 4.69 (1H, sa, H-3a), 4.90 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-2a), 4.93 (1H, sa, H-3b), 4.97 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-2b), 5.82 (1H, dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 8b): δ

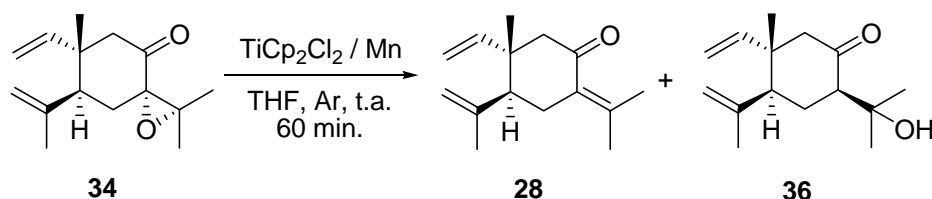
17.5 (CH₃, C-15), 25.1 (CH₃, C-14), 25.8 (CH₃, C-12)^a, 28.8 (CH₃, C-13)^a, 31.0 (CH₂, C-6), 45.0 (C, C-10), 52.1 (CH, C-5), 55.2 (CH₂, C-9), 59.1 (CH, C-7), 71.4 (C, C-11), 111.5 (CH₂, C-3), 113.8 (CH₂, C-2), 145.5 (C, C-4), 146.6 (CH, C-1), 214.2 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1854, encontrado 237.1861.

3.4.2.c. Reducción de **35** con Zn/AcOH



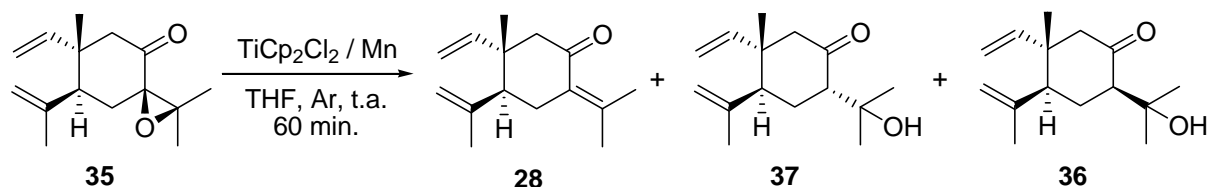
Siguiendo el método descrito para la reducción de la epoxi-cetona **34**, después de 9 horas de reacción se recupera el producto de partida.

3.4.2.d. Reducción de 34 con Ti^{III}



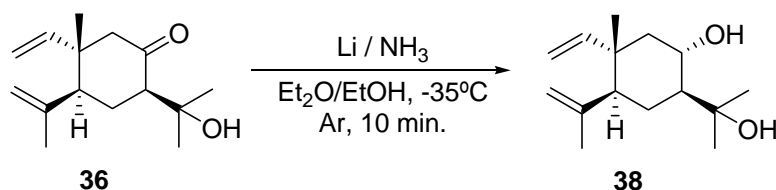
Una suspensión de Manganeso en polvo (190 mg, 8 eq.) y diclorobis(ciclopentadienil)titanio (Cp_2TiCl_2 , 110 mg, 1.0 eq.) en 3.0 mL de THF seco y desgasificado, se agita 15 minutos bajo corriente de Argón hasta que adquiere color verde. Entonces, se añade una solución del α -epóxido **34** (100 mg, 0.43 mmol) en 1.0 mL de THF seco y desgasificado y se mantiene a temperatura ambiente durante 60 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se diluye con TBME y se lava sucesivamente con disolución HCl 2 N y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se filtra a través de una columna de gel de sílice (H/TBME, 75/25) rindiendo una mezcla de elememona (**28**) y el alcohol **36** en proporción 2:1.

3.4.2.e. Reducción de 35 con Ti^{III}

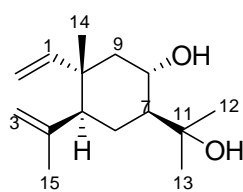


Siguiendo el método descrito para el ceto-epóxido **34**, a partir de 172 mg (0.74 mmol) de **35** y después de una cromatografía en columna de gel de sílice (H/TBME, 80/20) se obtiene una mezcla de **28**, **36** y **37** en proporción 16:1:4.

3.4.2.f. Reducción de 36 con Li/NH₃. Obtención de 8 α -hidroxielemol (38)



A 120 mL de amoníaco líquido enfriados a -35°C , bajo corriente de Argón y con agitación, se añaden sucesivamente 440 mg de **36** (1.86 mmol) disueltos en 40 mL de una mezcla de éter dietílico:etanol absoluto (1:1) y 17 mg de litio metálico. Tras 10 minutos de reacción se lleva la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el exceso de amoníaco. El residuo obtenido se extrae con TBME (3 x 50 mL), se evapora el disolvente bajo presión reducida y el crudo se cromatografía en columna de gel de sílice rindiendo 315 mg de 8α -hidroxielemol (**38**, 71%; H/TBME, 50/50).



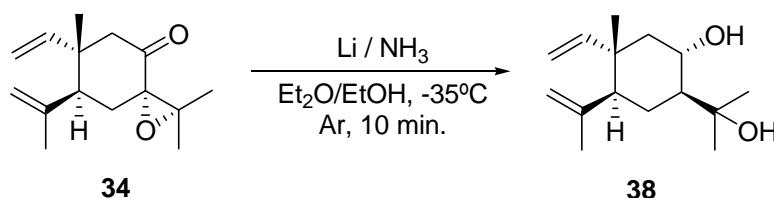
(5S, 7S, 8S, 10S)-elema-1,3-dien-8,11-diol (8α -hidroxielemol) (**38**):³⁶⁹

Sólido blanco cristalino, 74 mg. (75 %). CC Sílica gel (H/TBME, 50/50). IR (película): ν_{max} . 3300, 3082, 2971, 2939, 2873, 1640, 1464,

1443, 1377, 1276, 1169, 1050, 1030, 968, 907, 893 cm^{-1} ; ^1H RMN (500

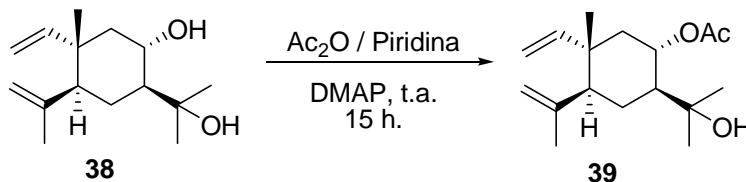
MHz, CDCl_3), (Espectro 9a): δ 0.94 (3H, s, H-14), 1.18 (3H, s, H-12), 1.23 (3H, s, H-13), 1.28 (1H, q, $J = 13.2$ Hz, H-6 β), 1.43-1.48 (3H, m, H-6 α , H-7 α , H-9 α), 1.63 (1H, dd, $J = 4.3$, 12.5 Hz, H-9 β), 1.64 (3H, s, H-15), 1.96 (1H, dd, $J = 3.1$, 12.8 Hz, H-5 α), 3.26 (2H, sa, 2 OH), 3.92 (1H, dt, $J = 4.3$, 10.0 Hz, H-8 β), 4.52 (1H, sa, H-3a), 4.77 (1H, sa, H-3b), 4.85 (1H, dd, $J = 1.1$, 10.7 Hz, H-2a), 4.86 (1H, dd, $J = 1.1$, 17.7 Hz, H-2b), 5.72 (1H, dd, $J = 10.7$, 17.7 Hz, H-1); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 9b): δ 18.0 (CH_3 , C-14), 24.1 (CH_3 , C-12), 24.9 (CH_3 , C-15), 29.4 (CH_2 , C-6), 30.2 (CH_3 , C-13), 41.2 (C, C-10), 48.5 (CH_2 , C-9), 52.5 (CH, C-7), 54.3 (CH, C-5), 69.4 (CH, C-8), 75.3 (C, C-11), 110.7 (CH_2 , C-3), 112.7 (CH_2 , C-2), 146.8 (CH, C-4), 149.0 (C, C-1).

3.4.2.g. Reducción de 34 con Li/NH_3 . Obtención de 8α -hidroxielemol (38)

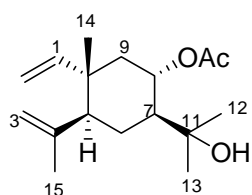


³⁶⁹ a) Mata, R.; Navarrete, A.; Alvarez, L.; Pereda-Miranda, R.; Delgado, G.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry*, **1986**, 26, 191-193. b) De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, S.; Egido, T.; Barrero, A. F. *An. Quim.*, **1977**, 73, 151-152.

A 35 mL de amoníaco líquido enfriados a -35°C , bajo corriente de Argón y con agitación, se añaden 97 mg de **34** (0.41 mmol) disueltos en 10 mL de una mezcla de éter etílico y etanol absoluto (1:1). Posteriormente se agregan 7.5 mg de litio metálico y tras 10 minutos, se evapora el exceso de amoníaco a temperatura ambiente, obteniéndose un residuo que se extrae con TBME (3 x 20 mL). La eliminación del disolvente bajo presión reducida da un crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla H:TBME (50:50) como eluyente para rendir 74 mg de **38** (75%).

3.4.3. SÍNTESIS DE 8 α -ACETOXIELEMOL3.4.3.a. Acetilación de 8 α -hidroxielemol (**38**). Obtención de 8 α -acetoxielemol (**39**)

Seguindo el procedimiento general descrito en la página 4, a partir de 27 mg de **38** se obtiene un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice rindiendo 31 mg de 8 α -acetoxielemol (**39**, 97%; H/TBME, 60/40).

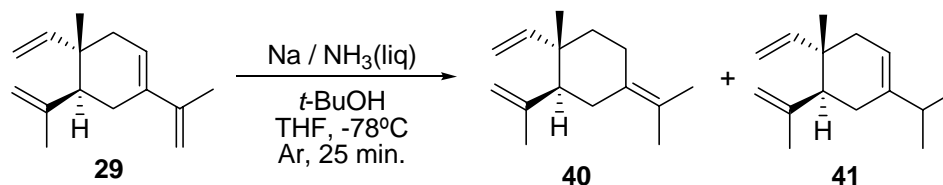


Acetato de (5*S*, 7*S*, 8*S*, 10*S*)-11-hidroxi-elema-1,3-dien-8-ilo (8 α -acetoxielemol) (**39**).³⁷⁰ Sólido blanco cristalino. IR (película): ν_{\max} . 3451, 3082, 2971, 2936, 2875, 1731, 1639, 1465, 1443, 1376, 1246, 1165, 1128, 1025, 968, 910, 895 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 10a): δ 1.01 (3H, s, H-14), 1.13 (3H, s, H-12)^a, 1.14 (3H, s, H-13)^a, 1.41 (1H, q, $J = 12.8$ Hz, H-6 β), 1.64 (3H, sa, H-15), 1.64-1.75 (4H, m, H-6 α , H-7 α , H-9 α), 1.71 (1H, dd, $J = 4.0, 12.5$ Hz, H-9 β), 1.97 (1H, dd, $J = 3.2, 13.1$ Hz, H-5 α), 1.99 (3H, s, Ac), 4.54 (1H, sa, H-3a), 4.79 (1H, t, $J = 1.5$ Hz, H-3b), 4.84 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-2a), 4.86 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-2b), 5.01 (1H, dt, $J = 4.2, 11.0$ Hz, H-8 β), 5.70 (1H, dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 10b): δ 17.7 (CH₃, C-14), 21.9 (CH₃, CH₃CO), 24.8 (CH₃, C-15), 26.4 (CH₃, C-12), 28.7 (CH₃, C-13), 29.3 (CH₂, C-6), 41.3 (C, C-10), 45.0 (CH₂, C-9), 52.3 (CH, C-5)^a, 52.4 (CH, C-7)^a, 72.9 (C, C-11)^b, 73.0 (CH, C-8)^b, 111.0 (CH₂, C-3), 113.0 (CH₂, C-2), 146.4 (C, C-4), 148.5 (CH, C-1), 169.9 (C, CH₃CO), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables).

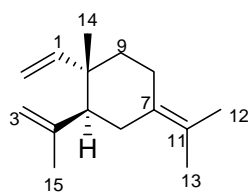
³⁷⁰a) De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, S.; Egido, T.; Barrero, A. F. *An. Quim.*, **1977**, *73*, 151-152. b) San Feliciano, A.; Medarde, M.; López, J. L.; Miguel del Corral, J. M.; Puebla, P.; Barrero, A. F. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 2241-2248.

3.4.4. SÍNTESIS DE γ -ELEMENO Y δ -ELEMENO

3.4.4.a. Reducción de **29** con Na / NH₃(liq) / *t*-BuOH

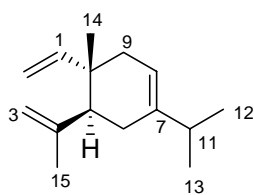


A una disolución de sodio (494 mg, 21.48 mmol) en 50 mL de amoníaco líquido, a -78°C y con agitación enérgica, se agrega una disolución de **29** (1000 mg, 4.95 mmol) en 80 mL de THF anhidro. La mezcla se agita durante 25 minutos, transcurridos los cuales se añaden 10 mL de *t*-BuOH y se agita 5 minutos más. Transcurrido ese tiempo se evapora el exceso de amoníaco a temperatura ambiente obteniéndose un residuo que se disuelve en hexano y se lava con agua, luego con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida rindiendo un crudo de reacción. Posteriormente, por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO₃ al 20% empleando una mezcla H:TBME (80:20) como eluyente, seguida de HPLC en fase normal eluyendo con hexano, se aíslan 768 mg de γ -elemeno (**40**, 76 %) y 91 mg de δ -elemeno (**41**, 9 %).



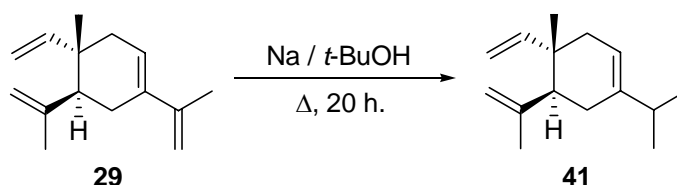
(5*S*, 10*S*)-elemen-1,3,7(11)-trieno (γ -elemeno) (**40**): Sirupo incoloro, HPLC (H, $t_R = 8.7$ min.). IR (película): ν_{max} . 3081, 2966, 2917, 2855, 1637, 1450, 1373, 1260, 1096, 1004, 908, 889 cm^{-1} ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 11a): δ 1.06 (3H, s, H-14), 1.40-1.44 (2H, m, 2 H-9), 1.66 (3H, s, H-12)^a, 1.67 (3H, s, H-13)^a, 1.72 (3H, s, H-15)^a, 1.90-1.99 (1H, m, H-8 β), 1.96 (1H, dd, $J = 3.4, 12.8$ Hz, H-5 α), 2.08 (1H, t, $J = 13.5$ Hz, H-6 β), 2.43 (1H, dq, $J = 2.0, 13.9$ Hz, H-6 α), 2.50 (1H, dsextuplete, $J = 2.0, 14.2$ Hz, H-8 α), 4.63 (1H, sa, H-3a), 4.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-3b), 4.89 (1H, dd, $J = 1.3, 10.8$ Hz, H-2a), 4.91 (1H, dd, $J = 1.2, 17.6$ Hz, H-2b), 5.79 (1H, dd, $J = 10.8, 17.6$ Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 11b): δ 17.1 (CH₃, C-15)^a, 20.1 (CH₃, C-13)^a, 20.2 (CH₃, C-12)^a, 24.9 (CH₃, C-14), 25.6 (CH₂, C-8), 31.5 (CH₂, C-6), 40.1 (C, C-10), 40.2 (CH₂,

C-9), 53.2 (CH, C-5), 110.1 (CH₂, C-2), 112.0 (CH₂, C-3), 121.1 (CH₃, C-7), 131.1 (C, C-11), 148.1 (C, C-4), 150.1 (CH, C-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables).



(5S, 10S)-elemen-1,3,7-trieno (δ -elemeno) (**41**):³⁷¹ Sirupo incoloro, HPLC (H, t_R = 8.0 min.). IR (película): ν_{\max} . 3081, 2961, 2899, 2837, 1637, 1462, 1372, 1084, 1018, 909, 890, 809 cm^{-1} ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 12a): δ 0.96 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-13)^a, 1.01 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-12)^a, 1.19 (3H, s, H-15), 1.78 (1H, dd, J = 4.3, 17.3 Hz, H-9a), 1.95-2.22 (5H, m, H-5 α , 2 H-6, H-9b, H-11), 4.73 (1H, sa, H-3a), 4.82 (1H, t, J = 1.5 Hz, H-3b), 4.90 (1H, dd, J = 1.3, 10.8 Hz, H-2a), 4.94 (1H, dd, J = 1.3, 17.5 Hz, H-2b), 5.35 (1H, sa, H-8), 5.82 (1H, dd, J = 10.8, 17.5 Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 12b): δ 19.1 (CH₃, C-15), 21.4 (CH₃, C-12)^a, 21.7 (CH₃, C-13)^a, 24.6 (CH₃, C-14), 29.7 (CH₂, C-6), 35.0 (CH, C-11), 38.6 (C, C-10), 38.7 (CH₂, C-9), 49.3 (CH, C-5), 110.3 (CH₂, C-3), 112.1 (CH₂, C-2), 116.7 (CH, C-8), 142.6 (C, C-7), 148.2 (C, C-4), 148.7 (CH, C-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

3.4.6.b. Reducción de **29** con Na / *t*-BuOH

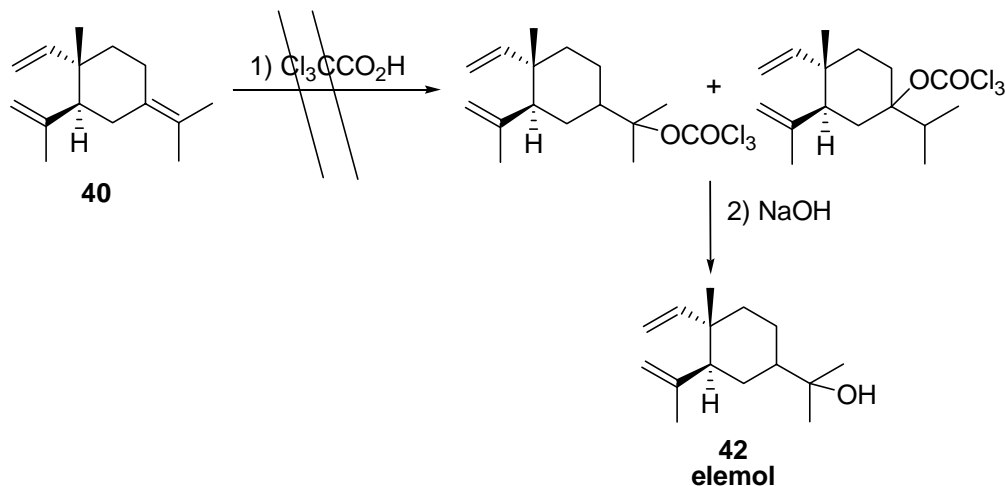


A una disolución de **29** (174 mg, 0.86 mmol) en 15 mL de *t*-BuOH se le adicionan 396 mg de Na, previamente activado por remojo en MeOH. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. Entonces, se añaden lentamente 2 mL de MeOH y se diluye con TBME (50 mL), se lava sucesivamente con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida rindiendo un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO₃ al 20% aislándose 73 mg (42%) de δ -elemeno (**41**, H/TBME, 80/20) y recuperándose 63 mg (36%) de **29**.

³⁷¹ Gough, J. H.; Sutherland, M. D. *Aust. J. Chem.*, **1964**, *17*(11), 1270-1281.

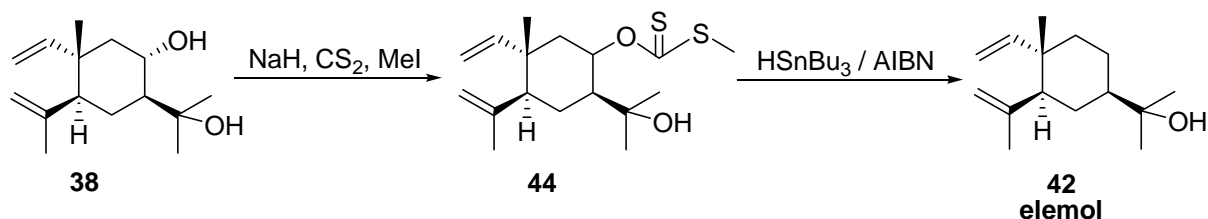
3.4.5. SÍNTESIS DE ELEMOL

3.4.5.a. A partir de γ -elemeno (40)



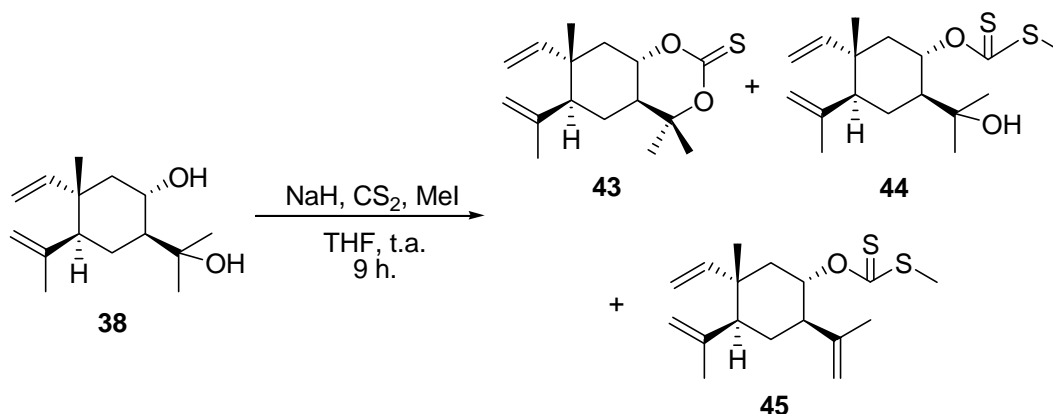
En 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro y bajo atmósfera de Argón, se disuelven 115 mg de γ -elemeno (40, 0.56 mmol) y 276 mg (1.69 mmol, 3 eq) de ácido tricloroacético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 26 horas, transcurridas las cuales se añade NaHCO_3 hasta neutralidad, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida obteniéndose un crudo que se disuelve en 3 mL de THF y se le adicionan 0.02 mL de una disolución de NaOH al 40%. Transcurridas 40 horas a temperatura ambiente y bajo agitación, se añade agua (25 mL) y se extrae con TBME (3 x 10 mL), se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un crudo constituido por una mezcla compleja de productos.

3.4.5.b. A partir de 8α -hidroxielemol (38)

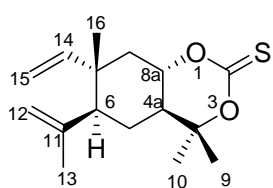


3.4.5.b.1. Síntesis de ditiocarbonato de metilo y *O*-(5*S*, 7*S*, 8*S*, 10*S*)-

11-hidroxi-1,3-dien-8-ilo (44)



A una suspensión de NaH al 60% (10 mg, 1.2 eq.) en THF (1 mL), enfriada a 0°C se añade una disolución de **38** (48 mg, 0.20 mmol) y CS₂ (50 µL, 4.0 eq.) en 1.5 mL de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Transcurrido ese tiempo se enfría a 0°C y se añaden 100 µL (8.0 eq.) de yodometano (MeI). Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 9 horas más y luego se diluye con TBME, se vuelca cuidadosamente sobre agua y la fase acuosa se extrae con TBME. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida para dar un residuo que, tras cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla H:TBME (80:20), rinde los compuestos **43** (27 mg, 48%), **44** (16 mg, 24%) y **45** (10 mg, 16%).

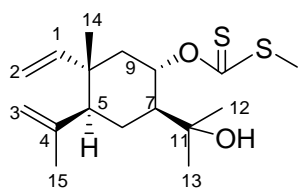


(6*S*,7*S*)-hexahidro-4,4,7-trimetil-6-isopropenil-7-vinil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxina-2-tiona (**43**): Sólido amorfo blanco. IR

(película): ν_{\max} . 3081, 2977, 2948, 2880, 1732, 1642, 1440, 1391, 1283, 1223, 1164, 1101, 1009, 917, 891 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz,

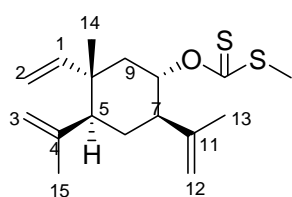
CDCl₃), (Espectro 13a): δ 0.97 (3H, s, H-16), 1.40 (3H, s, H-10), 1.44 (3H, s, H-9), 1.45 (1H, q, $J = 12.7$ Hz, H-5 β), 1.56 (1H, dt, $J = 3.7, 13.5$ Hz, H-5 α), 1.61 (1H, t, $J = 12.9$ Hz, H-8 α), 1.65 (3H, s, H-13), 1.82 (1H, td, $J = 3.8, 11.7$ Hz, H-4a α), 1.95 (1H, dd, $J = 4.4, 12.7$ Hz, H-8 β), 2.04 (1H, dd, $J = 3.4, 12.6$ Hz, H-6 α), 4.34 (1H, td, $J = 4.5, 11.4$ Hz, H-8a β), 4.54 (1H, sa, H-12a), 4.84 (1H, sa, H-12b), 4.89 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-15a), 4.93 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-15b), 5.71 (1H, dd, $J = 10.8, 17.4$ Hz, H-14); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 13b):

δ 18.1 (CH₃, C-16), 23.0 (CH₃, C-9), 25.1 (CH₃, C-13), 27.3 (CH₂, C-5), 27.8 (CH₃, C-10), 41.2 (C, C-7), 43.3 (CH₂, C-8), 47.0 (CH, C-4a), 51.8 (CH, C-6), 75.8 (CH, C-8a), 88.4 (C, C-4), 111.9 (CH₂, C-15), 113.8 (CH₂, C-12), 145.3 (C, C-11), 147.2 (CH, C-14), 190.3 (C, C-2); HRFABMS calculado para C₁₆H₂₄O₂SNa [M+Na]⁺ 303.1394, encontrado 303.1395.



Ditiocarbonato de metilo y O-(5S, 7S, 8S, 10S)-11-hidroxielena-1,3-dien-8-ilo (44): Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3581, 3449, 3081, 2969, 2936, 2875, 1711, 1639, 1443, 1378, 1224, 1163, 1119, 1052, 964, 914, 896 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro

14a): δ 1.02 (3H, s, H-14), 1.15 (3H, s, H-12)^a, 1.17 (3H, s, H-13)^a, 1.45 (1H, t, J = 11.4 Hz, H-9 α), 1.49 (1H, q, J = 13.4 Hz, H-6 β), 1.64 (3H, sa, H-15), 1.76 (1H, dt, J = 3.7, 13.9 Hz, H-6 α), 1.86 (1H, sa, OH), 1.94 (1H, dd, J = 4.1, 12.4 Hz, H-9 β), 1.95 (1H, td, J = 4.0, 10.9 Hz, H-7 α), 2.00 (1H, dd, J = 3.4, 12.9 Hz, H-5 α), 2.50 (3H, s, CH₃S), 4.55 (1H, sa, H-3a), 4.79 (1H, t, J = 1.5 Hz, H-3b), 4.84 (1H, d, J = 17.5 Hz, H-2a), 4.85 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-2b), 5.70 (1H, dd, J = 10.9, 17.4 Hz, H-1), 5.85 (1H, td, J = 4.2, 11.1 Hz, H-8 β), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 14b): δ 17.5 (CH₃, C-14), 19.3 (CH₃, CH₃S), 24.8 (CH₃, C-15), 27.8 (CH₃, C-12)^a, 28.4 (CH₃, C-13)^a, 29.2 (CH₂, C-6), 41.6 (C, C-10), 43.7 (CH₂, C-9), 52.3 (CH, C-5)^b, 52.5 (CH, C-7)^b, 72.7 (C, C-11), 82.3 (CH, C-8), 111.1 (CH₂, C-2), 113.1 (CH₂, C-3), 146.3 (C, C-4), 148.2 (CH, C-1), 214.8 (C, CS), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₇H₂₈O₂S₂Na [M+Na]⁺ 351.1428, encontrado 351.1425.



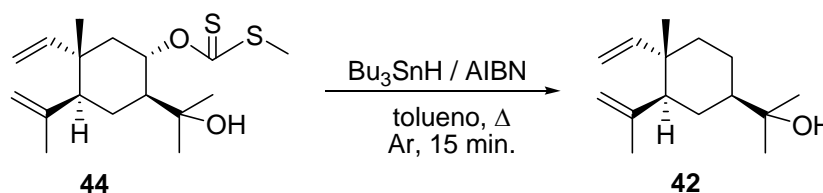
Ditiocarbonato de metilo y O-(5S,7R,8S,10S)-elena-1,3,11-trien-8-

ilo (45): Cristales incoloros. IR (película): ν_{\max} . 3081, 2968, 2935, 2866, 1711, 1643, 1441, 1377, 1260, 1159, 1122, 1022, 893 cm⁻¹;

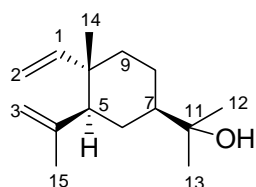
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 15a): δ 1.03 (3H, s, H-14), 1.48 (1H, t, J = 12.1 Hz, H-9 α), 1.53 (1H, dt, J = 3.8, 13.9 Hz, H-6 α), 1.63 (3H, s, H-13)^a, 1.67 (3H, s, H-15)^a, 1.71 (1H, q, J = 12.9 Hz, H-6 β), 1.76 (1H, dd, J = 4.4, 12.7 Hz, H-9 β), 1.99 (1H, dd, J = 3.3, 12.8 Hz, H-5 α), 2.19 (1H, td, J = 4.0, 11.3 Hz, H-7 α), 2.23 (3H, s, CH₃S), 4.54 (1H, sa, H-3a), 4.72 (1H, sa, H-3b), 4.73 (1H, t, J = 1.5 Hz, H-12a), 4.78 (1H, t, J = 1.5 Hz, H-12b), 4.85 (1H, d, J = 17.3 Hz, H-2a), 4.86 (1H, d, J = 11.0 Hz, H-2b), 5.07 (1H, td, J = 4.4, 11.3 Hz, H-8 β), 5.71 (1H, dd, J = 11.0, 17.3 Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 15b): δ 13.6 (CH₃, CH₃S),

17.7 (CH₃, C-14), 20.1 (CH₃, C-13), 24.8 (CH₃, C-15), 32.7 (CH₂, C-6), 41.6 (C, C-10), 44.5 (CH₂, C-9), 51.3 (CH, C-7), 52.1 (CH, C-5), 74.9 (CH, C-8), 110.9 (CH₂, C-2), 112.4 (CH₂, C-12), 113.1 (CH₂, C-3), 145.4 (C, C-11), 146.2 (C, C-4), 148.5 (CH, C-1), 171.3 (C, CS).

3.4.5.b.2. Reducción de **44** con Bu₃SnH / AIBN. Obtención de elemol (**42**)



21 mg de **44** (0.06 mmol) se disuelven en 1.5 mL de tolueno seco y desgasificado, bajo corriente de Argón y con agitación. La disolución obtenida se calienta a reflujo y se le añade durante 60 minutos una disolución de Bu₃SnH (35 µL, 2 eq.) y 1 mg de AIBN (0.1 eq.) en 1.5 mL de tolueno seco y desgasificado. La mezcla se mantiene a reflujo bajo corriente de Argón durante 15 minutos más. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla y se evapora el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice, rindiendo 12 mg de elemol (**42**, 86 %; H/TBME, 80/20).



(*5S*, *7R*, *10S*)-*elema-1,3-dien-11-ol* (elemol)(**42**):³⁷² Sirupo incoloro. IR

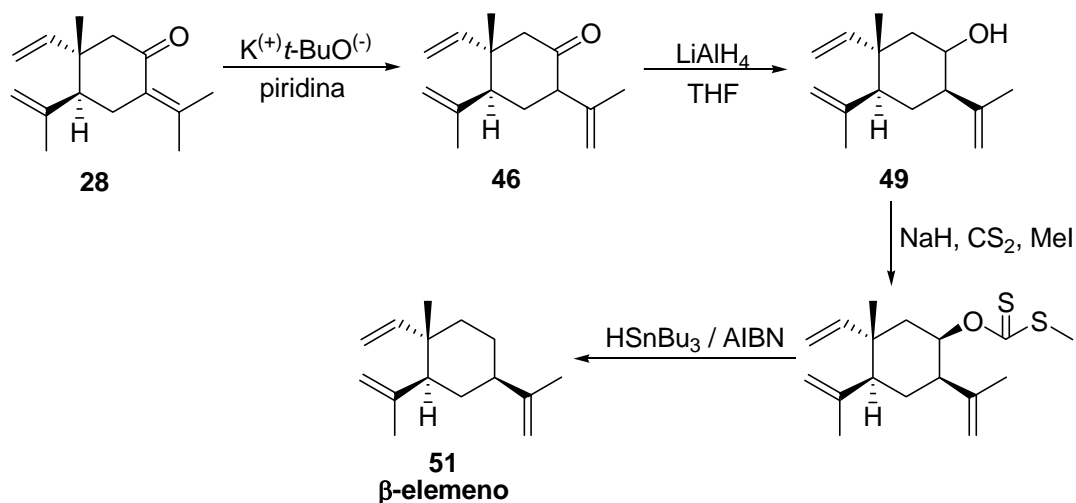
(película): ν_{\max} . 3393, 3081, 2969, 2938, 2864, 1638, 1465, 1441, 1376, 1261, 1166, 1114, 1012, 909, 890 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃),

(Espectro 16a): δ 0.98 (3H, s, H-14), 1.20 (6H, s, H-12, H-13), 1.25-

1.48 (6H, m, H-6a, 2 H-8, 2 H-9, OH), 1.60 (1H, da, $J = 12.5$ Hz, H-6b), 1.67 (1H, da, $J = 12.3$ Hz, H-7 α), 1.71 (3H, sa, H-15), 1.96 (1H, dd, $J = 3.2, 12.4$ Hz, H-5 α), 4.59 (1H, sa, H-3a), 4.82 (1H, sa, H-3b), 4.89 (1H, dd, $J = 1.2, 11.0$ Hz, H-2a), 4.90 (1H, dd, $J = 1.2, 17.4$ Hz, H-2b), 5.80 (1H, dd, $J = 11.0, 17.4$ Hz, H-1); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 16b): δ 15.6 (CH₃, C-14), 21.5 (CH₂, C-6), 23.7 (CH₃, C-12)^a, 26.1 (CH₃, C-13)^{a,b}, 26.2 (CH₃, C-15)^b, 27.5 (CH₂, C-6), 38.7 (C, C-10), 38.9 (CH₂, C-9), 48.3 (CH, C-7), 51.7 (CH, C-5), 71.7 (C, C-11), 108.9 (CH₂, C-2), 111.0 (CH₂, C-3), 146.9 (C, C-4), 149.2 (CH, C-1), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables).

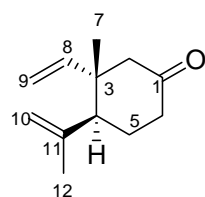
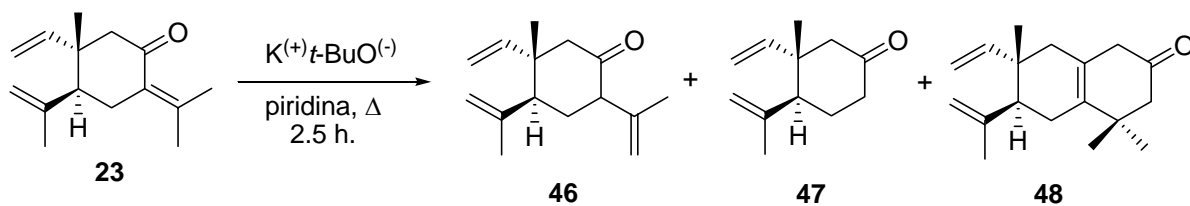
³⁷² Baldwin, S. W.; Martin, G. F. Jr.; Nunn, D. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5720-5723.

3.4.6. SÍNTESIS DE β -ELEMENO



3.4.6.a. Reacción de desconjugación de 28 con $\text{K}^{(+)}t\text{-BuO}^{(-)}$

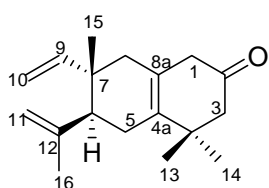
Método A: A una disolución de elemenona (97 mg., 0.44 mmol) en piridina (2.5 mL) se adicionan 78 mg de *t*-butóxido de potasio al 95% (0.66 mmol). La mezcla se calienta a reflujo con agitación, durante 2.5 horas. Transcurrido el tiempo, la mezcla se diluye con TBME y se lava sucesivamente con disolución de HCl 2N, disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice (H/TBME, 95/5), aislándose 17 mg de **47** (22%) y 6 mg de **48** (5%).



(3S, 4S)-4-isopropenil-3-metil-3-vinilciclohexanona (**47**):³⁷³ Sirupo amarillento. IR (película): ν_{max} . 2963, 2875, 1714, 1639, 1435, 1417, 1376, 1327, 1290, 1246, 1201, 1141, 1004, 910, 895 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz,

³⁷³ Friedrich, D.; Bohlmann, F. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1369-1392.

CDCl₃): δ 0.99 (3H, s, H-7), 1.76 (3H, s, H-12), 1.90-1.95 (1H, m, H-5 β), 2.00 (1H, dt, J = 5.8, 12.1 Hz, H-5 α), 2.10 (1H, dd, J = 1.8, 13.5 Hz, H-2 β), 2.33-2.43 (3H, m, H-4 α , 2 H-6), 2.47 (1H, d, J = 13.5 Hz, H-2 α), 4.68 (1H, s, H-10a), 4.90 (1H, d, J = 17.3 Hz, H-9a), 4.92 (1H, s, H-10b), 4.96 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-9b), 5.84 (1H, dd, J = 10.7, 17.3 Hz, H-8); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 17.9 (CH₃, C-7), 25.2 (CH₃, C-12), 28.1 (CH₂, C-5), 41.3 (CH₂, C-6), 44.3 (C, C-3), 51.8 (CH, C-4), 53.8 (CH₂, C-2), 111.4 (CH₂, C-9), 113.5 (CH₂, C-10), 145.8 (C, C-11), 147.1 (CH, C-8), 210.9 (C, C-1).

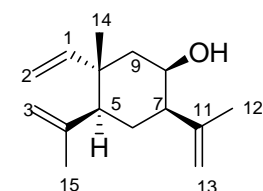
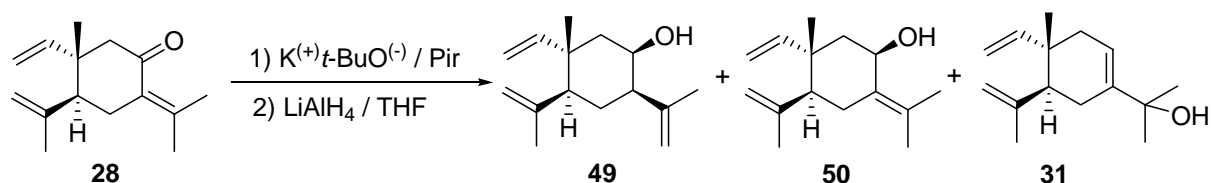


(6S,7S)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-4,4,7-trimetil-6-isopropenil-7-

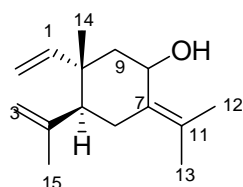
vinilnaftalen-2(1H)-ona (48): Sirupo amarillento. IR (película): ν_{\max} . 2963, 2926, 2876, 1714, 1667, 1455, 1416, 1374, 1304, 1260, 1076, 1035, 911, 895, 803 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro

17a): δ 0.99 (3H, s, H-15)^a, 1.02 (3H, s, H-14)^a, 1.08 (3H, s, H-13)^a, 1.66-1.80 (3H, m, H-5 β , H-8 α , H-8 β), 1.75 (3H, s, H-16), 2.02-2.21 (4H, m, H-3 α , H-3 β , H-5 α , H-6 α), 2.36 (1H, d, J = 13.3 Hz, H-1 α), 2.42 (1H, d, J = 13.3 Hz, H-1 β), 4.73 (1H, s, H-11a), 4.85 (1H, s, H-11b), 4.93 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-10a), 4.94 (1H, d, J = 17.2 Hz, H-10b), 5.80 (1H, dd, J = 10.6, 17.2 Hz, H-9), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 17b): δ 19.4 (CH₃, C-16), 24.8 (CH₃, C-15)^a, 27.2 (CH₃, C-13)^a, 27.5 (CH₃, C-14)^a, 28.4 (CH₂, C-5), 38.7 (C, C-4), 39.3 (CH, C-7), 43.1 (CH₂, C-8), 45.1 (CH₂, C-1), 49.3 (CH, C-6), 55.1 (CH₂, C-3), 110.8 (CH₂, C-10), 112.4 (CH₂, C-11), 123.2 (C, C-4a), 135.2 (C, C-8a), 147.7 (C, C-12), 147.8 (CH, C-9), 210.5 (C, C-2), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

Método B: Es igual al método A, pero el tiempo de reacción es de 5 minutos. El crudo obtenido (411 mg, 1.89 mmol) se disuelve en 15 mL de THF anhidro. La mezcla se enfría a -10°C y, bajo corriente de Argón, se agregan 93 mg de LiAlH₄ con agitación enérgica. Transcurridos 10 minutos la reacción se detiene agregando sucesivamente 2 gotas de agua, 2 gotas de una disolución NaOH 6 N y 6 gotas de agua. Se filtra a través de gel de sílice y Na₂SO₄ anhidro (2:1), lavando con TBME. El disolvente se evapora bajo presión reducida rindiendo un crudo de reacción que se cromatografía en columna de sílica gel (H/TBME, 95/5) aislándose los alcoholes **31** (171 mg., 17%), **49** (325 mg., 32%) y **50** (322 mg., 32%).



(5S, 7R, 8R, 10S)-elema-1,3,11-trien-8-ol (49): Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3551, 3479, 3083, 2966, 2926, 2870, 1712, 1642, 1446, 1376, 1260, 1151, 1059, 1027, 1005, 964 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 18a): δ 1.12 (3H, s, H-14), 1.29 (1H, m, H-6 α), 1.41 (1H, sa, OH), 1.53 (1H, dd, $J = 3.2, 14.5$ Hz, H-9 α), 1.67 (3H, sa, H-13)^a, 1.73 (3H, sa, H-15)^a, 1.73 (1H, dd, $J = 2.9, 14.4$ Hz, H-9 β), 1.95-2.07 (3H, m, H-5 α , H-7 α , H-6 β), 3.96 (1H, sa, H-8 α), 4.58 (1H, sa, H-3a), 4.77 (1H, sa, H-3b), 4.80 (1H, sa, H-12a), 4.83 (1H, dd, $J = 1.1, 17.8$ Hz, H-2a), 4.84 (1H, dd, $J = 1.1, 10.5$ Hz, H-2b), 4.93 (1H, sa, H-12b), 5.72 (1H, dd, $J = 10.4, 17.8$ Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 18b): δ 19.5 (CH_3 , C-14), 22.8 (CH_3 , C-13), 24.8 (CH_3 , C-15), 26.2 (CH_2 , C-6), 39.9 (C, C-10), 44.7 (CH_2 , C-9), 49.7 (CH, C-7), 53.3 (CH, C-5), 66.6 (CH, C-8), 110.5 (CH_2 , C-2), 111.9 (CH_2 , C-12), 112.7 (CH_2 , C-3), 146.9 (C, C-4), 147.5 (C, C-11), 150.7 (CH, C-1).

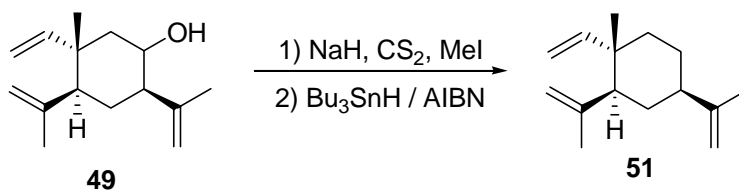


(5S, 10R)-elema-1,3,7(11)-trien-8 β -ol (50):³⁷⁴ Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3334, 3080, 2965, 2917, 2727, 1636, 1447, 1373, 1261, 1098, 1051, 1018, 905, 889, 802 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (3H, s, H-14), 1.56 (1H, sa, OH), 1.67 (1H, dd, $J = 3.9, 14.6$ Hz, H-9a), 1.69 (3H, s, H-12)^a, 1.72 (3H, s, H-15), 1.79 (3H, s, H-13)^a, 1.87 (1H, dd, $J = 3.8, 14.6$ Hz, H-9b), 2.31 (1H, dd, $J = 7.9, 14.9$ Hz, H-6 α), 2.43-2.50 (1H, m, H-6 β), 2.52 (1H, dd, $J = 4.6, 7.8$ Hz, H-5), 4.69 (1H, sa, H-3a), 4.74 (1H, t, $J = 3.8$ Hz, H-8), 4.79 (1H, sa, H-3b), 4.96 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-2a), 5.04 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H-2b), 6.26 (1H, dd, $J = 10.8, 17.6$ Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 20.2 (CH_3 , C-12)^a, 20.7 (CH_3 , C-13)^a, 23.9 (CH_3 , C-14), 25.1 (CH_3 , C-

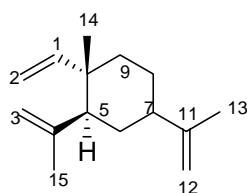
³⁷⁴ Ohloff, G. *Angew. Chem.*, **1959**, *71*, 162-163.

15), 28.1 (CH₂, C-6), 38.1 (C, C-10), 43.7 (CH₂, C-9), 48.1 (CH, C-5), 67.5 (CH, C-8), 110.1 (CH₂, C-2), 112.1 (CH₂, C-3), 128.7 (CH₃, C-11), 131.5 (C, C-7), 148.2 (C, C-4), 151.1 (CH, C-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

3.4.6.b. Reacción de desoxigenación de 49. Obtención de β-elemeno (51)



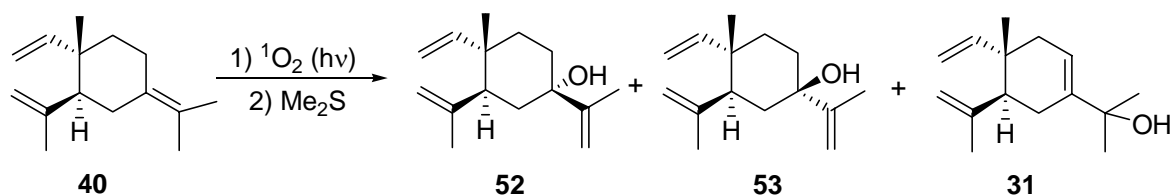
A una suspensión de NaH al 60% (16 mg, 1.2 eq.) en THF (1.5 mL), enfriada a 0°C se añade una disolución de **49** (70 mg, 0.32 mmol) y CS₂ (80 μL, 4.0 eq.) en 2.5 mL de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se le añade, a 0°C, 0.16 mL (8.0 eq.) de yodometano (MeI). Se continúa agitando a temperatura ambiente durante 12 horas más y se diluye con TBME, se vuelca cuidadosamente sobre agua y la fase acuosa se extrae con TBME. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 6 mL de tolueno seco y desgasificado, bajo corriente de Argón y con agitación. La disolución obtenida se calienta a reflujo y se le añade, durante 60 minutos, una disolución de hidruro de tributilestaño (150 μL, 2 eq.) y 2 mg de AIBN (0.1 eq.) en 6 mL de tolueno seco y desgasificado. La mezcla se mantiene a reflujo durante 15 minutos más, transcurridos los cuales la mezcla se enfría y se evapora el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano como eluyente, y rindiendo 28 mg de β-elemeno (**51**, 43%),



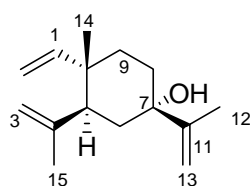
(*5S, 7R, 8R, 10S*)-elemen-1,3,11-trieno (β-elemeno) (**51**).³⁷⁵ Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 2955, 2925, 2855, 1643, 1454, 1375, 1260, 1093, 1025, 948, 908, 809 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃),

³⁷⁵ Kim, D.; Lee, J.; Chang, J.; Kim, S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1247-1252.

(Espectro 19a): δ 0.94 (3H, s, H-14), 1.14-1.60 (6H, m, 2 H-6, 2 H-8, 2 H-9), 1.64 (3H, s, H-13)^a, 1.68 (3H, s, H-15)^a, 1.84-1.98 (2H, m, H-5 α , H-7 α), 4.52 (1H, sa, H-3a), 4.63 (1H, sa, H-3b), 4.65 (1H, sa, H-12a), 4.75 (1H, sa, H-12b), 4.83 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-2a), 4.84 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-2b), 5.76 (1H, dd, $J = 10.9, 17.5$ Hz, H-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 19b): δ 16.9 (CH₃, C-14), 21.2 (CH₃, C-13), 24.9 (CH₃, C-15), 27.0 (CH₂, C-8), 33.1 (CH₂, C-6), 40.0 (C, C-10), 40.1 (CH₂, C-9), 45.9 (CH, C-7), 53.0 (CH, C-5), 108.4 (CH₂, C-12), 110.0 (CH₂, C-2), 112.3 (CH₂, C-3), 148.0 (C, C-4), 150.5 (CH, C-1), 150.6 (C, C-11).

3.4.7. SÍNTESIS DE β -ELEMEN-7 α -OL Y β -ELEMEN-7 β -OL

A una disolución de γ -elemeno (**40**, 100 mg, 0.49 mmol) en 20 mL de isopropanol (*i*-PrOH), se adicionan 3 mg de Rosa bengala y la disolución resultante se expone al sol durante 11 horas. Entonces, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se redissuelve en 6 mL de Me₂S, se mantiene 1 hora a temperatura ambiente y se evapora el Me₂S obteniéndose la mezcla de alcoholes **52**, **53** y **31** en proporción 3:1.5:1. El aislamiento de los compuestos se ha efectuado mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando mezclas H:TBME de polaridad creciente como eluyente y/o HPLC en fase normal empleando también mezclas H:TBME como eluyente.



(*5S, 7S, 10S*)-11(12)-elemen-7 α -ol (β -elemen-7 α -ol) (**52**):³⁷⁶

Sirupo incoloro, 40 mg. (37%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10). IR (película): ν_{\max} . 3412, 3082, 2964, 2924, 2856, 1638, 1453, 1455, 1375, 1261, 1176, 1066, 1015, 893, 800 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃),

(Espectro 20a): δ 0.99 (3H, s, H-14), 1.14 (1H, sa, OH), 1.24 (1H, dt, $J = 3.1, 12.9$ Hz, H-9 β), 1.45 (1H, dt, $J = 2.8, 13.9$ Hz, H-6 α), 1.50 (1H, dq, $J = 2.9, 13.4$ Hz, H-8 α), 1.72 (3H, s, H-15), 1.80-1.96 (2H, m, H-8 β , H-9 α), 1.84 (3H, s, H-13), 1.91 (1H, t, $J = 13.9$ Hz, H-6 β), 2.47 (1H, dd, $J = 3.4, 13.3$ Hz, H-5 α), 4.60 (1H, sa, H-3a), 4.82 (1H, sa, H-12a), 4.85 (1H, sa, H-3b), 4.91 (1H, dd, $J = 1.3, 10.8$ Hz, H-2a), 4.93 (1H, dd, $J = 1.3, 17.4$ Hz, H-2b), 5.04 (1H, sa, H-12b), 5.87 (1H, dd, $J = 10.8, 17.4$ Hz, H-1); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 20b): δ 15.8 (CH₃, C-14), 19.1 (CH₃, C-13), 25.2 (CH₃, C-15), 31.4 (CH₂, C-8), 35.1 (CH₂, C-9), 37.4 (CH₂, C-6), 39.7 (C, C-10), 47.0 (CH, C-5), 74.1 (C, C-7), 109.2 (CH₂, C-12), 110.2 (CH₂, C-2), 112.5 (CH₂, C-3), 147.3 (CH, C-4), 150.0 (C, C-1), 152.4 (C, C-11).

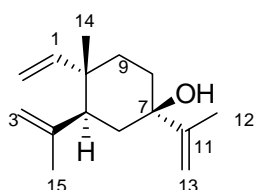
¹H RMN (500 MHz, piridina-d₅): δ 1.07 (3H, s, H-14), 1.30 (1H, dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, H-9 β), 1.72-1.80 (2H, m, H-8 α , H-8 β), 1.74 (3H, s, H-15), 1.90 (1H, dt, $J = 4.0, 13.7$ Hz, H-6 α), 1.99 (3H, s, H-13), 2.07 (1H, t, $J = 13.3$ Hz, H-6 β), 2.35 (1H, dt, $J = 5.1, 13.6$ Hz, H-9 α), 2.94

³⁷⁶ De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, A.; Barrero, A. F.; Egido, T. *An. Quim.*, **1977**, 73, 463-464.

(1H, dd, $J = 3.3, 13.2$ Hz, H-5 α), 4.75 (1H, sa, H-3a), 4.92 (1H, quint, $J = 1.5$, H-3b), 4.93-4.96 (1H, m, H-12a), 4.96 (1H, dd, $J = 1.5, 10.7$ Hz, H-2a), 5.00 (1H, dd, $J = 1.5, 17.5$ Hz, H-2b), 5.37 (1H, sa, H-12b), 5.74 (1H, sa, OH), 5.99 (1H, dd, $J = 10.7, 17.5$ Hz, H-1).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 52.

COSY	HSQC	HMBC
H-1 → H-2a, H-2b	C-1 → H-1	C-1 → H-2a, H-2b, H-14
H-2a → H-2b, H-1	C-2 → H-2a, H-2b	C-3 → H-5 α , H-15
H-2b → H-2a, H-1	C-3 → H-3a, H-3b	C-4 → H-5 α , H-6 β , H-15
H-3a → H-3b, H-5, H-15	C-5 → H-5 α	C-5 → H-3a, H-3b, H-6 β , H-15, H-14
H-3b → H-3a, H-15	C-6 → H-6 α , H-6 β	C-6 → H-5 α
H-5 → H-3a, H-6 α , H-6 β	C-8 → H-8 α , H-8 β	C-7 → H-6 α , H-8 α , H-12a, H-12b, H-13
H-6 α → H-6 β , H-5	C-9 → H-9 α , H-9 β	C-8 → H-9 α
H-6 β → H-6 α , H-5	C-12 → H-12a, H-12b	C-9 → H-1, H-8 β , H-14
H-8 α → H-8 β , H-9 α , H-9 β	C-13 → H-13	C-10 → H-1, H-2a, H-2b, H-6 α , H-6 β , H-8 α , H-9 α , H-14
H-8 β → H-8 α , H-9 α , H-9 β	C-14 → H-14	C-11 → H-12b, H-13
H-9 α → H-8 α , H-8 β , H-9 β	C-15 → H-15	C-12 → H-13
H-9 β → H-8 α , H-8 β , H-9 α		C-13 → H-12a, H-12b
H-12a → H-12b, H-13		C-14 → H-1
H-12b → H-12a, H-13		C-15 → H-3a, H-3b
H-13 → H-12a, H-12b		
H-14 → H-9 α		
H-15 → H-3a, H-3b		



(5S, 7R, 10S)-11(12)-elemen-1,3,11-trien-7-ol (β -elemen-7 β -ol) (**53**):

Sirupo incoloro, 23 mg. (21%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10),

HPLC (H/TBME, 80/20, $t_R = 24.3$ min.). IR (película): ν_{max} . 3347,

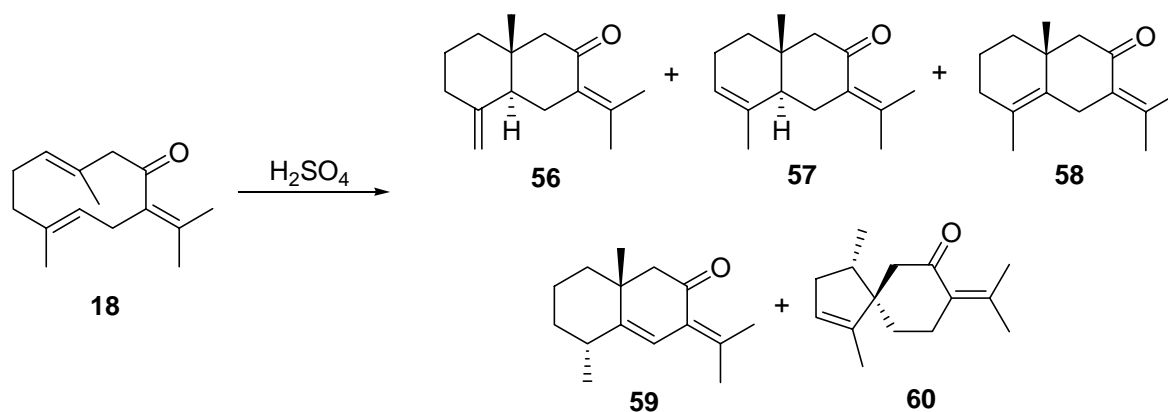
3083, 2968, 2948, 2921, 1638, 1448, 1373, 1283, 1125, 1051, 1005,

976, 893, 797 cm^{-1} ; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 21a): δ 1.06 (3H, s, H-14), 1.30 (1H, dt, $J = 3.7, 13.6$ Hz, H-9 β), 1.45 (1H, td, $J = 3.5, 14.0$ Hz, H-9 α), 1.50 (1H, sa, OH), 1.69 (1H, td, $J = 3.8, 13.7$ Hz, H-8 β), 1.70 (3H, s, H-15), 1.80 (3H, s, H-13), 1.86 (1H, q, $J = 13.4$ Hz, H-6 β), 1.93 (1H, dt, $J = 3.0, 13.4$ Hz, H-6 α), 1.99 (1H, dd, $J = 3.1, 13.4$ Hz, H-5 α), 2.02 (1H, dq, $J = 3.5, 13.5$ Hz, H-8 α), 4.61 (1H, sa, H-3a), 4.83 (1H, quint, $J = 1.6$ Hz, H-3b), 4.89 (1H, dd, $J = 1.3, 11.2$ Hz, H-2a), 4.90 (1H, dd, $J = 1.3, 17.3$ Hz, H-2b), 5.04 (1H, t, $J = 1.3$ Hz, H-12a), 5.05 (1H, sa, H-12b), 5.74 (1H, dd, $J = 11.2, 17.3$ Hz, H-1); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 21b): δ 16.9 (CH₃, C-14), 18.8 (CH₃, C-13), 24.5 (CH₃, C-15), 32.0 (CH₂, C-8), 37.4 (CH₂, C-9), 37.7 (CH₂, C-6), 39.9 (C, C-10), 49.9 (CH, C-5), 74.5 (C, C-7), 110.5 (CH₂, C-2), 112.7 (CH₂, C-3), 113.5 (CH₂, C-12), 146.7 (C, C-11), 146.8 (C, C-4), 149.9 (CH,C-1).

3.5. CICLACIONES MEDIADAS POR ELECTRÓFILOS: SÍNTESIS DE EUDESMANOS

3.5.1. CICLACIÓN DE GERMACRONA (18) CON ÁCIDOS

3.5.1.a. Ciclación de germacrona (18) con H₂SO₄



Método A. A una disolución de **18** (500 mg, 2.3 mmol) en CHCl₃ (10 mL) se añade ácido sulfúrico al 96% (0.5 mL, 9.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente y, a distintos tiempos de reacción (ver Tabla 1) la solución se vuelca sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL). La mezcla resultante se extrae con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida rindiendo la mezcla de compuestos **56-60**, que posteriormente se aislaron por cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en AgNO₃ al 20% y/o HPLC en fase normal. En todos los casos se emplearon mezclas H:TBME como eluyente.

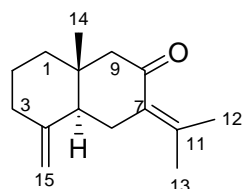
Método B. Similar al método A, pero se emplea 1-nitropropano como disolvente y la reacción se lleva a cabo a -20°C.

Método C. Similar al método A, pero se emplea una disolución de H₂SO₄ 2N y acetona como disolvente.

Tabla 1. Rendimientos obtenidos en la ciclación de **18** con H₂SO₄

	Condiciones	Temp. (°C)	Tiempo (min)	Ciclación (%)	18 ^a	56	57	58	59	60
1	2N (1 eq), acetona	25	7 días	35	—	t ^b	9	20	4	—
2	96% (4 eq), CHCl ₃	25	60	96	—	—	—	—	94	—
3	96% (4 eq), CHCl ₃	25	30	96	—	—	—	9	78	8
4	96% (4 eq), CHCl ₃	25	5	95	—	—	21	39	17	15
5	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	5	80	20	—	15	24	2	37
6	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	30	85	15	—	12	32	4	34
7	96% (4 eq), CHCl ₃	-20	60	87	—	—	13	37	4	32
8	96% (4 eq), 1-NP	-20	5	—	100	—	—	—	—	—
9	96% (4 eq), 1-NP	-20	30	92	—	—	18	24	19	27
10	96% (4 eq), 1-NP	-20	60	94	—	—	14	18	47	13

^aLos porcentajes dados incluyen también a los estereoisómeros de **18**. ^bTrazas (menos del 0.1 %). 1-NP = 1-nitropropano.

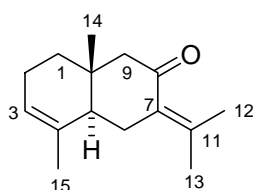


(*5S, 10R*)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (**56**):³⁷⁷ Sirupo incoloro.

CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC Sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME,

98/2). IR (película): ν_{\max} . 3081, 2932, 2864, 1719, 1680, 1644, 1617, 1439, 1379, 1295, 1201, 1136, 1057, 1012, 889, 803 cm⁻¹; ¹H RMN

(500 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (3H, s, H-14), 1.39 (1H, dt, $J = 4.1, 13.8$ Hz, H-1 α), 1.48-1.57 (2H, m, H-1 β , H-2a), 1.62-1.69 (1H, m, H-2b), 1.80 (3H, s, H-12), 1.97 (3H, s, H-13), 2.05 (1H, dt, $J = 5.2, 13.2$ Hz, H-3 α), 2.19-2.32 (4H, m, H-5, H-6, H-9a), 2.36 (1H, dq, $J = 1.9, 13.2$ Hz, H-3 β), 2.72 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-9b), 4.60 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-15a), 4.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-15b); ¹³C RMN (120 MHz, CDCl₃): δ 17.6 (CH₃, C-14), 22.5 (CH₃, C-12), 23.4 (CH₃, C-13), 23.5 (CH₂, C-2), 29.4 (CH₂, C-6), 37.0 (CH₂, C-3), 38.5 (C, C-10), 41.5 (CH₂, C-1), 47.3 (CH, C-5), 57.9 (CH₂, C-9), 107.2 (CH₂, C-15), 131.8 (C, C-7), 142.8 (C, C-11), 149.3 (C, C-4), 203.9 (C, C-8).



(*5S, 10R*)-eudesma-3,7(11)-dien-8-ona (**57**):³⁷⁸ Sirupo incoloro. CC

Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME,

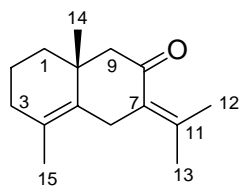
98/2). IR (película): ν_{\max} . 3026, 2962, 2914, 2849, 1673, 1590, 1437, 1377, 1294, 1257, 1211, 1051, 992, 855, 804 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz,

CDCl₃): δ 0.83 (3H, s, H-14), 1.38-1.42 (2H, m, H-1), 1.68 (3H, sa, H-15), 1.82 (3H, s, H-12),

³⁷⁷ F. Bohlmann, A. Suwita, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 567-568.

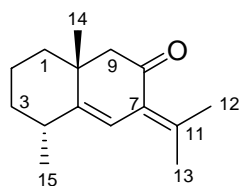
³⁷⁸ J. Endo, N. Motoo, *Yakugaku Zasshi*, **1974**, *94*, 1574-1579.

1.92-2.09 (3H, m, H-2, H-5), 2.06 (3H, s, H-13), 2.15 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, H-9a), 2.20-2.26 (1H, m, H-6 β), 2.24 (1H, d, $J = 16.4$, H-9b), 2.80 (1H, dd, $J = 5.0, 15.2$ Hz, H-6 α), 5.41 (1H, sa, H-3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 17.5 (CH_3 , C-14), 21.1 (CH_3 , C-15), 22.7 (CH_2 , C-6), 23.2 (CH_3 , C-12), 23.9 (CH_3 , C-13), 29.4 (CH_2 , C-2), 33.7 (C, C-10), 36.9 (CH_2 , C-1), 44.0 (CH, C-5), 56.5 (CH_2 , C-9), 122.5 (CH, C-3), 131.4 (C, C-7), 133.8 (C, C-4), 146.4 (C, C-11), 203.4 (C, C-8).



57 + (10R)-eudesma-4,7(11)-dien-8-ona (58): Mezcla en relación 1:8.

Sirupo incoloro. CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO_3 20% (H/TBME, 98/2). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (Espectro 22a): δ 0.99 (3H, s, H-14), 1.25-1.70 (4H, m, 2 H-1, 2 H-2), 1.58 (3H, s, H-15), 1.78 (3H, s, H-12), 1.90-2.25 (2H, m, 2 H-3), 2.02 (3H, s, H-13), 2.20 (2H, da, 2 H-9), 3.00 (1H, da, H-6a), 3.35 (1H, da, H-6b).



(4R, 10R)-eudesma-5,7(11)-dien-8-ona (59):³⁷⁹ Sirupo incoloro. CC

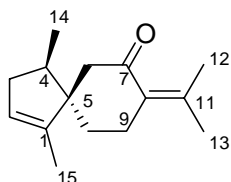
Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO_3 20% (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 95/5, $t_R = 17.1$ min.). IR (película): ν_{max} . 3058, 2931, 2870, 1729, 1672, 1457, 1417, 1376, 1263, 1163, 1120, 1031, 969, 858, 803, 737 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (3H, s, H-14), 1.07-1.12 (1H, m, H-3a), 1.13 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-15), 1.35-1.42 (1H, m, H-1a), 1.58-1.67 (3H, m, H-1b, 2 H-2), 1.79-1.85 (1H, m, H-3b), 1.91 (3H, s, H-12), 2.12 (3H, s, H-13), 2.26-2.31 (1H, m, H-4), 2.31 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-9a), 2.51 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-9b), 6.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 18.9 (CH_3 , C-15), 22.1 (CH_3 , C-12), 22.3 (CH_2 , C-2), 23.2 (CH_3 , C-13), 25.1 (CH_3 , C-14), 33.5 (CH, C-4), 36.7 (CH_2 , C-3), 40.6 (C, C-10), 42.1 (CH_2 , C-1), 57.4 (CH_2 , C-9), 116.7 (CH, C-6), 129.9 (C, C-7), 141.1 (C, C-11), 148.1 (C, C-5), 202.1 (C, C-8).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 59

COSY	HSQC	HMBC
H-1a \rightarrow H-1b, 2 H-2	C-1 \rightarrow H-1a, H-1b	C-1 \rightarrow H-3a, H-9b, H-14
H-1b \rightarrow H-1a, 2 H-2	C-2 \rightarrow 2 H-2	C-3 \rightarrow H-1b, H-15
2 H-2 \rightarrow H-1a, H-1b, H-3a, H-3b	C-3 \rightarrow H-3a, H-3b	C-4 \rightarrow H-3a, H-6, H-15
H-3a \rightarrow 2 H-2, H-3b	C-4 \rightarrow H-4	C-5 \rightarrow H-4, H-14, H-15
H-3b \rightarrow 2 H-2, H-3a	C-6 \rightarrow H-6	C-7 \rightarrow H-9a, H-9b, H-12, H-13
H-6 \rightarrow H-4, H-13	C-9 \rightarrow H-9a, H-9b	C-8 \rightarrow H-6, H-9a, H-9b
H-9a \rightarrow H-9b	C-12 \rightarrow H-12	C-9 \rightarrow H-14

³⁷⁹ P. M. Imamura, R. T. Nogueira, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 405-412.

H-9b → H-9a	C-13 → H-13	C-10 → H-6, H-9a, H-9b, H-14
H-12 → H-13	C-14 → H-14	C-11 → H-6, H-12, H-13
H-13 → H-12	C-15 → H-15	C-12 → H-13
H-15 → H-4		C-13 → H-12
		C-14 → H-9a, H-9b



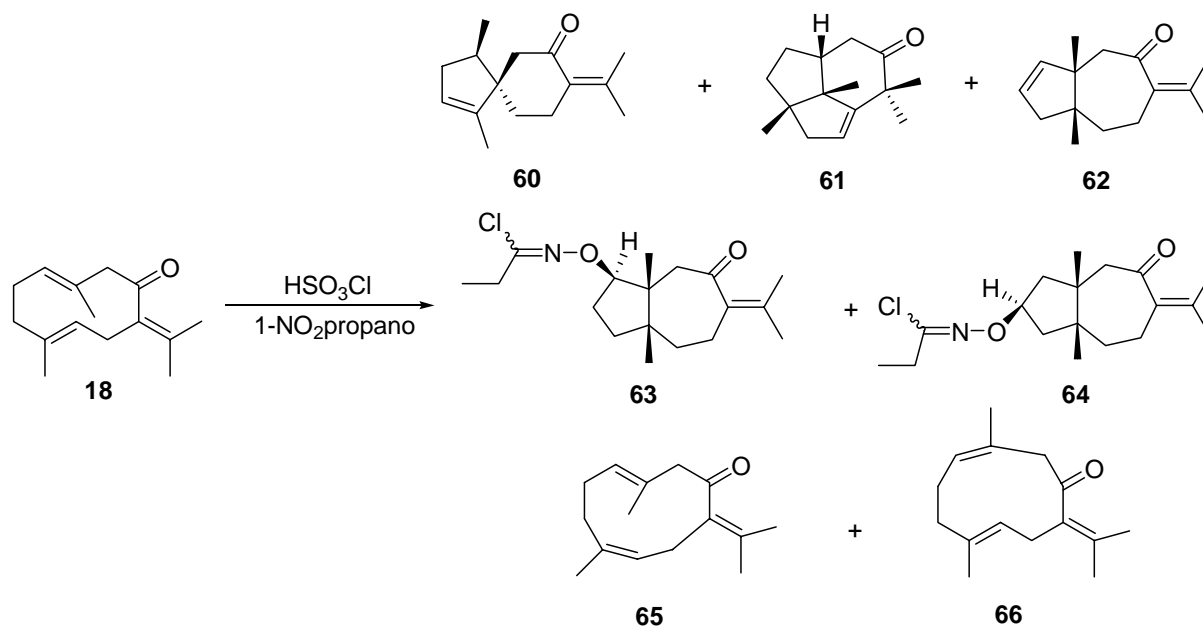
***1,4-dimetil-8-isopropilidenespiro[4.5]dec-1-en-7-ona* (60):** Sirupo

amarillento de aroma tipo madera. CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 98/2, t_R = 35.0 min.). IR (película), (Espectro 23a): ν_{\max} . 3036, 2958, 2918, 2851, 2732, 1720, 1681, 1612, 1443, 1377, 1286, 1204, 1058, 1015, 918, 799, 668 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 23b): δ 0.90 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-14 β), 1.48 (1H, dtd, J = 1.8, 5.2, 13.5 Hz, H-10 α), 1.58 (3H, sa, H-15), 1.77 (3H, sa, H-12)^a, 1.75-1.87 (2H, m, H-3 β , H-10 β), 2.02 (3H, sa, H-13)^a, 2.10 (1H, sext, J = 7.1 Hz, H-4 α), 2.21 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-6 α), 2.32 (1H, dd, J = 1.7, 15.5 Hz, H-6 β), 2.30-2.38 (1H, m, H-3 α), 2.48 (1H, ta, J = 15.0 Hz, H-9 α), 2.64 (1H, dt, J = 5.2, 15.6 Hz, H-9 β), 5.25 (1H, sa, H-2), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 23c): δ 13.0 (CH₃, C-15), 17.2 (CH₃, C-14), 22.5 (CH₃, C-12)^a, 23.2 (CH₃, C-13)^a, 26.3 (CH₂, C-9), 33.6 (CH₂, C-10), 38.3 (CH₂, C-3), 42.4 (CH, C-4), 45.8 (CH₂, C-6), 52.6 (C, C-5), 123.7 (CH, C-2), 131.3 (C, C-8), 143.5 (C, C-11), 144.9 (C, C-1), 203.8 (C, C-7), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂ONa [M+Na]⁺ 241.1568, encontrado 241.1568.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 60. Espectros 23d-23f.

COSY	HSQC	HMBC
H-2 — H-15, H-3 α , H-3 β	C-2 — H-2	H-2 — C-3, C-4, C-5, C-15
H-3 α — H-3 β , H-4 α , H-2	C-3 — H-3 α , H-3 β	H-3 α — C-1, C-2, C-4, C-5
H-3 β — H-3 α , H-4 α , H-2	C-4 — H-4 α	H-3 β — C-1, C-2, C-4, C-5
H-4 α — H-3 α , H-3 β , H-14 β	C-6 — H-6 α , H-6 β	H-4 α — C-1, C-2, C-3, C-5, C-6, C-10, C-14
H-6 α — H-6 β	C-9 — H-9 α , H-9 β	H-6 α — C-1, C-4, C-5, C-7, C-10
H-6 β — H-6 α	C-10 — H-10 α , H-10 β	H-6 β — C-1, C-4, C-5, C-7, C-8, C-10
H-9 α — H-9 β , H-10 α , H-10 β	C-12 — H-12	H-9 α — C-6
H-9 β — H-9 α , H-10 α , H-10 β	C-13 — H-13	H-9 β — C-5, C-7, C-8, C-10, C-11
H-10 α — H-9 α , H-9 β , H-10 β	C-14 — H-14 β	H-10 α — C-1, C-4, C-5, C-6, C-8, C-9
H-10 β — H-9 α , H-9 β , H-10 α	C-15 — H-15	H-10 β — C-1, C-4, C-5, C-6, C-8, C-9
H-14 β — H-4 α		H-12 — C-7, C-8, C-11, C-13
H-15 — H-2		H-13 — C-7, C-8, C-11, C-12
		H-14 β — C-3, C-4, C-5
		H-15 — C-1, C-2, C-5

NOE dif.: H-4 α con H-10 α , H-14 β ; H-10 α con H-4 α , H-9 α ; H-14 β con H-3 β , H-4 α , H-6 α , H-6 β (Espectros 23g-23h).

3.5.1.b. Ciclación de germacrona (18) con HSO₃Cl

Método A: A una disolución de ácido clorosulfónico (HSO₃Cl) (2.6 mL., 39 mmol) en 1-nitropropano (20 mL.) a -78°C, bajo Argón y con agitación vigorosa, se le añade gota a gota una disolución de germacrona (1g., 4.59 mmol) en 1-nitropropano (30 mL) durante 10 minutos. Finalizada la adición se añade lentamente una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se continúa con la adición de NaHCO₃ sólido hasta neutralización. La mezcla de reacción se extrae con TBME y los extractos etéreos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose un crudo de reacción. El aislamiento de los productos **60-66** se ha efectuado usando combinadamente cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en AgNO₃ al 20% y/o HPLC (fase normal). En todos los casos se han empleado mezclas de H:TBME como eluyente.

Método B: Similar al método A, pero se emplean 4 eq. de HSO₃Cl en lugar de 8 eq.

Método C: Similar al método A, pero la temperatura de reacción es 0°C.

Método D: Similar al método A, pero con 2 eq. de HSO₃Cl en lugar de 8 eq.

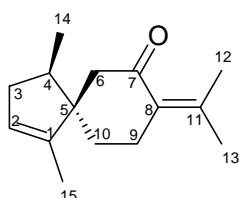
Método E: Similar al método B, pero el tiempo de reacción es de 60 minutos.

Método F: Similar al método B, pero la reacción transcurre 5 minutos a -78°C y luego 30 minutos a temperatura ambiente.

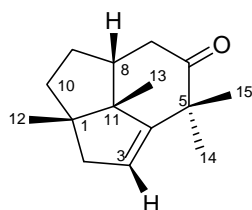
Tabla 2. Rendimientos obtenidos en la ciclación de **18** con HSO₃Cl.

Método ^b	Temp. (°C)	Tiempo (min)	Ciclación (%)	18 ^a	60	61	62	63	64
B (4 eq)	-78	10	70	30	23	34	8	2	1
A (8 eq)	-78	10	75	25	15	15	4	22	14
C (8 eq)	0	10	38 ^c	—	5	14	19	—	—
D (2 eq)	-78	10	—	100	—	—	—	—	—
E (4 eq)	-78	60	80	20	26	38	8	3	1
F (4 eq)	-78(25)	5(30)	40 ^c	—	—	14	21	1	1

^aLos porcentajes incluyen también a los estereoisómeros de **18**. ^bEquivalentes de ácido clorosulfónico usados. ^cSe observa un porcentaje importante de productos de descomposición.



1,4-dimetil-8-isopropilidenespiro[4.5]dec-1-en-7-ona (60): Sirupo amarillento de aroma tipo madera. CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 98/2, t_R = 35.0 min.).



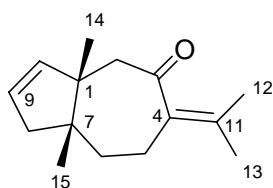
1,5,5,11-tetrametiltriciclo[6.2.1.0^{4,11}]undec-3-en-6-ona (61): Sirupo amarillento con aroma a vainilla. CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 98/2, t_R = 24.3 min.). IR (película), (Espectro 24a): ν_{max}. 3049, 2959, 2941, 2868, 2839, 1713, 1636, 1448, 1378, 1243, 1132, 1080, 1022, 992, 821 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 24b): δ 1.02 (3H, s, H-12β), 1.10 (3H, s, H-13β), 1.12-1.22 (1H, m, H-9a), 1.24 (3H, s, H-15β), 1.26 (3H, s, H-14α), 1.39-1.51 (1H, m, H-10β), 1.67-1.82 (2H, m, H-9b, H-10α), 2.04 (1H, quint, J = 6.9 Hz, H-8β), 2.25 (2H, d, J = 2.4 Hz, H-2α, H-2β), 2.32 (1H, dd, J = 7.0, 13.9 Hz, H-7α), 2.54 (1H, dd, J = 6.2, 13.9 Hz, H-7β), 5.45 (1H, ta, J = 2.4 Hz, H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 24c): δ 21.4 (CH₃, C-13), 23.6 (CH₃, C-12), 25.7 (CH₃, C-15), 27.0 (CH₃, C-14), 31.4 (CH₂, C-9), 40.8 (CH₂, C-10)^a, 41.0 (CH₂, C-7)^a, 46.1 (CH₂, CH, C-2, C-8), 48.0 (C, C-5), 52.2 (C, C-1), 57.3 (C, C-11), 122.8 (CH, C-3), 154.1 (C, C-4), 217.2 (C, C-6), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂ONa [M+Na]⁺ 241.1568, encontrado 241.1571.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 61. Espectros 24d-24f.

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α — H-3	C-2 — H-2 α , H-2 β	H-2 α — C-1, C-3, C-4, C-10, C-12
H-2 β — H-3	C-3 — H-3	H-2 β — C-1, C-3, C-4, C-10, C-12
H-3 — H-2 α , H-2 β	C-7 — H-7 α , H-7 β	H-3 — C-1, C-5, C-11
H-7 α — H-7 β , H-8 β	C-8 — H-8 β	H-7 α — C-6, C-8, C-9, C-11
H-7 β — H-7 α , H-8 β	C-9 — H-9a, H-9b	H-7 β — C-6, C-8, C-9, C-11
H-8 β — H-7 α , H-7 β , H-9a, H-9b	C-10 — H-10 α , H-10 β	H-8 β — C-4, C-6, C-7, C-10, C-11, C-13
H-9a — H-8 β , H-9b, H-10 α , H-10 β	C-12 — H-12 β	H-9a — C-7, C-10
H-9b — H-8 β , H-9a, H-10 α , H-10 β	C-13 — H-13 β	H-9b — C-1, C-7, C-10, C-11
H-10 α — H-9a, H-9b, H-10 β	C-14 — H-14 α	H-10 α — C-1, C-2, C-8, C-9, C-12
H-10 β — H-9a, H-9b, H-10 α	C-15 — H-15 β	H-10 β — C-1, C-2, C-8, C-9, C-11, C-12
H-12 β — H-13 β		H-12 β — C-1, C-2, C-10, C-11, C-13
H-13 β — H-12 β		H-13 β — C-1, C-4, C-8, C-11, C-12
		H-14 α — C-4, C-5, C-6, C-15
		H-15 β — C-4, C-5, C-6, C-14

NOE dif.: H-12 β con H-2 β , H-10 β , H-13 β ; H-13 β con H-7 β , H-8 β , H-12 β , H-15 β ; H-14 α con H-3; H-15 β con H-7 β , H-13 β (Espectros 24g-24i).



4-isopropiliden-1,7-dimetilbicyclo[5.3.0]dec-9-en-3-ona (62): Sólido

cristalino blanco con aroma mentolado. CC Sílica gel (H/TBME,

98/2), HPLC (H/TBME, 95/5, t_R = 18.1 min.). IR (película), (Espectro

25a): ν_{max} . 3050, 2958, 2922, 2845, 2728, 1678, 1613, 1449, 1381,

1370, 1305, 1260, 1198, 1097, 1072, 1022, 956, 864, 803 cm^{-1} ; 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 25b): δ 0.88 (3H, s, H-14 β), 0.95 (3H, s, H-15 β), 1.45

(1H, ddd, J = 3.8, 9.1, 14.9 Hz, H-6 β), 1.60 (1H, ddd, J = 3.3, 7.7, 14.9 Hz, H-6 α), 1.63 (3H,

sa, H-12), 1.80 (3H, sa, H-13), 2.10 (1H, dt, J = 2.1, 16.2 Hz, H-8 β), 2.25 (1H, dt, J = 2.1,

16.2 Hz, H-8 α), 2.30-2.37 (2H, m, H-5a, H-5b), 2.36 (1H, d, J = 14.5 Hz, H-2 α), 2.45 (1H, d,

J = 14.5 Hz, H-2 β), 5.40 (1H, dt, J = 1.8, 5.8 Hz, H-10), 5.51 (1H, dt, J = 2.4, 5.8 Hz, H-9);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 25c): δ 21.6 (CH_3 , C-12), 22.4 (CH_3 , C-13), 23.0

(CH_3 , C-14), 23.9 (CH_3 , C-15), 24.1 (CH_2 , C-5), 37.7 (CH_2 , C-6), 45.8 (CH_2 , C-8), 45.9 (C,

C-7), 50.1 (C, C-1), 51.0 (CH_2 , C-2), 126.7 (CH, C-9), 137.2 (C, C-4), 137.8 (C, C-11), 140.3

(CH, C-10), 206.2 (C, C-3); HRFABMS calculado para $C_{15}H_{22}ONa$ $[M+Na]^+$ 241.1568,

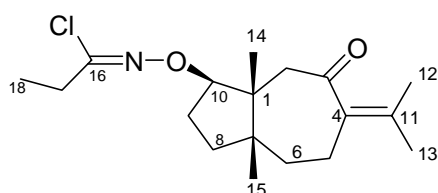
encontrado 241.1560.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 62. Espectros 25d-25f.

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α — H-2 β	C-2 — H-2 α , H-2 β	H-2 α — C-1, C-3, C-4, C-7, C-10, C-14
H-2 β — H-2 α	C-5 — H-5a, H-5b	H-2 β — C-1, C-3, C-4, C-7, C-10, C-14
H-5a — H-6 α , H-6 β , H-13	C-6 — H-6 α , H-6 β	H-5a — C-3, C-7, C-11
H-5b — H-6 α , H-6 β , H-13	C-8 — H-8 α , H-8 β	H-5b — C-3, C-7, C-11
H-6 α — H-5a, H-5b, H-6 β	C-9 — H-9	H-6 α — C-1, C-4, C-5, C-7, C-8, C-15

H-6 β — H-5a, H-5b, H-6 α	C-10 — H-10	H-6 β — C-1, C-4, C-5, C-7, C-8, C-15
H-8 α — H-8 β , H-9, H-10	C-12 — H-12	H-8 α — C-6, C-9, C-10
H-8 β — H-8 α , H-9, H-10	C-13 — H-13	H-8 β — C-6, C-9, C-10, C-15
H-9 — H-8 α , H-8 β , H-10	C-14 β — H-14	H-9 — C-1, C-7
H-10 — H-8 α , H-8 β , H-9	C-15 β — H-15	H-10 — C-1, C-7
H-12 — H-5a, H-5b		H-12 — C-3, C-4, C-11, C-13
H-13 — H-5a, H-5b		H-13 — C-3, C-4, C-11, C-12
		H-14 β — C-1, C-2, C-3, C-7, C-10, C-15
		H-15 β — C-1, C-6, C-7, C-8, C-14

NOE dif.: H-9 con H-8 α , H-8 β , H-10; H-10 con H-2 α , H-2 β , H-9; H-13 con H-12; H-14 β con H-2 α , H-2 β , H-10, H-15 β ; H-15 β con H-2 β , H-5 β , H-6 β , H-8 β , H-14 β (Espectros 25g-25k).



4-isopropiliden-10-[[1-cloropropiliden)amino]oxi]-

1,7-dimetilbiciclo [5.3.0]decan-3-ona (63): Sólido

amorfo blanco. CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 95/5), HPLC

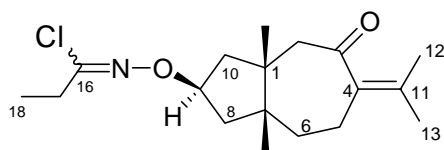
(H/TBME, 95/5, t_R = 39.5 min.). IR (película): ν_{\max} . 2962, 2940, 2879, 1734, 1676, 1617, 1458, 1373, 1312, 1260, 1193, 1086, 1029, 961, 869, 800, 668 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 26a): δ 0.92 (3H, s, H-14), 1.04 (3H, s, H-15), 1.19 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H-18), 1.46-1.56 (1H, m, H-6a), 1.56-1.63 (1H, m, H-8a), 1.63-1.74 (1H, m, H-6b), 1.74-1.84 (2H, m, H-9a, H-8b), 1.80 (3H, s, H-12), 1.98 (3H, s, H-13), 2.14-2.23 (1H, m, H-9b), 2.35 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H-2a), 2.40 (2H, ta, *J* = 5.5 Hz, H-5), 2.49 (2H, q, *J* = 7.4 Hz, H-17), 2.67 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H-2b), 4.46 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.7 Hz, H-10); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 26b): δ 11.4 (CH₃, C-18), 17.1 (CH₃, C-14), 22.3 (CH₃, C-12), 22.9 (CH₃, C-13), 24.2 (CH₂, C-5), 24.3 (CH₃, C-15), 27.0 (CH₂, C-9), 30.6 (CH₂, C-17), 35.6 (CH₂, C-8), 38.7 (CH₂, C-6), 45.4 (C, C-7), 49.1 (C, C-1), 51.3 (CH₂, C-2), 91.9 (CH, C-10), 136.4 (C, C-4), 140.0 (C, C-16), 141.4 (C, C-11), 204.4 (C, C-3); HRFABMS calculado para C₁₈H₂₈O₂NCINa [M+Na]⁺ 348.1706, encontrado 348.1696.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 63.

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α — H-2 β	C-2 — H-2 α , H-2 β	H-2 α — C-1, C-3, C-4, C-7, C-10, C-14
H-2 β — H-2 α	C-5 — H-5a, H-5b	H-2 β — C-1, C-3, C-4, C-7, C-10, C-14
H-5a — H-5b	C-6 — H-6a, H-6b	H-5a — C-3, C-4, C-6, C-7, C-11
H-5b — H-5a	C-8 — H-8 α , H-8 β	H-5b — C-3, C-4, C-6, C-7, C-11
H-6a — H-5a, H-5b, H-6b	C-9 — H-9 α , H-9 β	H-6a — C-1, C-4, C-5, C-7, C-15
H-6b — H-5a, H-5b, H-6a	C-10 — H-10 α	H-6b — C-1, C-4, C-5, C-7, C-8, C-15
H-8 α — H-8 β , H-9 β	C-12 — H-12	H-8 α — C-1, C-6, C-7, C-15
H-8 β — H-8 α , H-9 β	C-13 — H-13	H-8 β — C-1, C-6, C-7, C-10
H-9 α — H-9 β	C-14 — H-14 β	H-9 α — C-1, C-7, C-10, C-15
H-9 β — H-8 α , H-8 β , H-9 α	C-15 — H-15 β	H-9 β — C-1, C-7

H-10 α — H-9 α , H-9 β	C-17 — H-17	H-10 α — C-2, C-7, C-8, C-14
H-12 — H-13	C-18 — H-18	H-12 — C-3, C-4, C-11, C-13
H-13 — H-12		H-13 — C-3, C-4, C-11, C-12
H-14 β — H-15 β		H-14 β — C-1, C-2, C-7, C-10
H-15 β — H-14 β		H-15 β — C-1, C-6, C-7, C-8
H-17 — H-18		H-17 — C-16, C-18
H-18 — H-17		H-18 — C-16, C-17

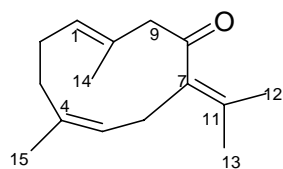
NOESY: H-10 α con H-2 α , H-9 α ; H-14 β con H-2 β , H-15 β ; H-15 β con H-6a, H-6b, H-8 β (Espectro 26c).



4-isopropiliden-9-[[1-(1-cloropropiliden)amino]oxi]-1,7-dimetilbicyclo [5.3.0]decan-3-ona (64): Sólido amorfo blanco. CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 95/5), HPLC (H/TBME, 95/5,

$t_R = 29.8$ min.). IR (película): ν_{\max} . 2961, 2937, 2877, 2728, 1734, 1676, 1616, 1457, 1373, 1356, 1303, 1261, 1192, 1106, 1055, 1021, 956, 864, 801, 704, 632 cm^{-1} ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 27a): δ 0.91 (3H, s, H-15)^a, 0.92 (3H, s, H-14)^a, 1.19 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-18), 1.41-1.48 (1H, m, H-6a), 1.73-1.86 (2H, m, H-6b, H-8a), 1.81 (3H, s, H-12), 1.94 (1H, dd, $J = 8.4, 14.4$ Hz, H-10a), 2.00 (3H, s, H-13), 2.09 (1H, dd, $J = 8.2, 14.7$ Hz, H-8b), 2.15 (1H, dd, $J = 4.9, 14.7$ Hz, H-10b), 2.27 (1H, d, $J = 13.4$, H-2a), 2.37-2.52 (2H, m, H-5), 2.50 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, H-17), 3.04 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-2b), 4.81 (1H, ddt, $J = 3.0, 4.6, 8.1$ Hz, H-9), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 27b): δ 11.4 (CH₃, C-18), 22.5 (CH₃, C-14), 22.6 (CH₃, C-12, C-13), 24.1 (CH₂, C-5), 25.4 (CH₃, C-15), 30.7 (CH₂, C-17), 37.4 (CH₂, C-6), 44.0 (CH₂, C-8), 45.0 (C, C-7), 46.0 (C, C-1), 46.7 (CH₂, C-10), 53.5 (CH₂, C-2), 82.4 (CH, C-9), 136.1 (C, C-4), 140.5 (C, C-16), 141.9 (C, C-11), 205.2 (C, C-3).

NOE dif.: H-9 α con H-8 α , H-10 α .

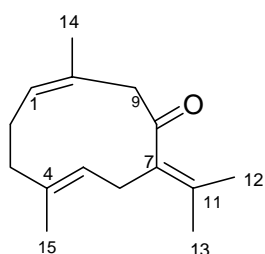


1(10)E, 4Z -germacrona (65): Sólido cristalino blanco. CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 95/5), HPLC (H/TBME, 98/2, $t_R = 29.4$ min.). IR (película): ν_{\max} . 3024, 2972, 2913, 2852, 2728, 1679, 1661, 1623, 1540, 1442, 1373, 1284,

1246, 1189, 1136, 1080, 1016, 957, 914, 856, 806, 733, 667 cm^{-1} ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 28a): δ 1.63 (3H, s, H-14), 1.71 (3H, s, H-12, H-15), 1.78 (3H, s, H-13), 1.75-1.97 (2H, m, H-3a, H-2a), 2.30 (2H, sa, H-2b, H-3b), 2.67 (2H, sa, H-6a, H-6b), 3.22 (2H, sa, H-9a, H-9b), 5.25 (1H, sa, H-5), 5.45 (1H, ta, $J = 6.1$ Hz, H-1); ¹³C RMN (100 MHz,

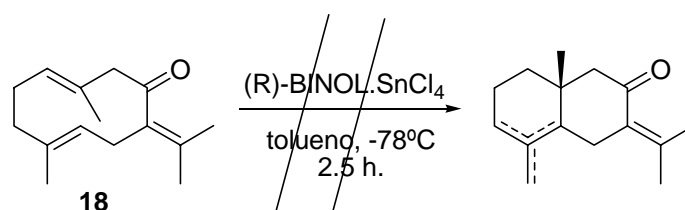
CDCl₃), (Espectro 28b): δ 16.8 (CH₃, C-14), 21.2 (CH₃, C-12), 23.1 (CH₃, C-13), 23.8 (CH₃, C-15), 26.8 (CH₂, C-2), 27.3 (CH₂, C-3, C-6), 55.7 (CH₂, C-9), 122.7 (CH, C-5), 123.7 (C, C-10), 132.5 (C, C-7), 133.3 (CH, C-1), 137.2 (C, C-4), 138.0 (C, C-11), 206.6 (C, C-8); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂ONa [M+Na]⁺ 241.1568, encontrado 241.1571.

¹H NMR (400 MHz, DMSO, a 50 °C), (Espectro 28c): δ 1.63 (3H, s, H-14), 1.71 (6H, s, H-12, H-15), 1.78 (3H, s, H-13), 1.75-1.97 (2H, m, H-3a, H-2a), 2.30 (2H, sa, H-2b, H-3b), 2.67 (2H, sa, H-6a, H-6b), 3.22 (2H, sa, H-9a, H-9b), 5.25 (1H, sa, H-5), 5.45 (1H, ta, *J* = 6.1 Hz, H-1); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO, a 50 °C), (Espectro 28d): δ 16.8 (CH₃, C-14), 21.2 (CH₃, C-12), 23.1 (CH₃, C-13), 23.8 (CH₃, C-15), 26.8 (CH₂, C-2), 27.3 (CH₂, C-3, C-6), 55.7 (CH₂, C-9), 122.7 (CH, C-5), 123.7 (C, C-10), 132.5 (C, C-7), 133.3 (CH, C-1), 137.2 (C, C-4), 138.0 (C, C-11), 206.6 (C, C-8).



1(10)Z, 4E-germacrona (66).³⁸⁰ Sólido cristalino blanco. CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), CC sílica gel - AgNO₃ 20% (H/TBME, 95/5), HPLC (H/E, 98/2, *t_R* = 41.8 min.). IR (película): ν_{max} . 2957, 2924, 2858, 1729, 1684, 1661, 1557, 1455, 1375, 1271, 1193, 1131, 1073, 882, 790, 677, 668, 653 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57 (3H, s, H-15), 1.63 (3H, s, H-14), 1.67 (3H, s, H-12), 1.74 (3H, s, H-13), 2.05-2.20 (4H, m, H-2, H-3), 2.85 (2H, d, *J* = 11.8 Hz, H-6), 3.05-3.20 (2H, sa, H-9), 5.29 (1H, ta, *J* = 8.0 Hz, H-5), 5.40 (1H, ta, *J* = 8.8 Hz, H-1); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂ONa [M+Na]⁺ 241.1568, encontrado 241.1559.

3.5.1.c. Ciclación de germacrona (18) con ácido de Lewis quirral [(R)-BINOL-SnCl₄]

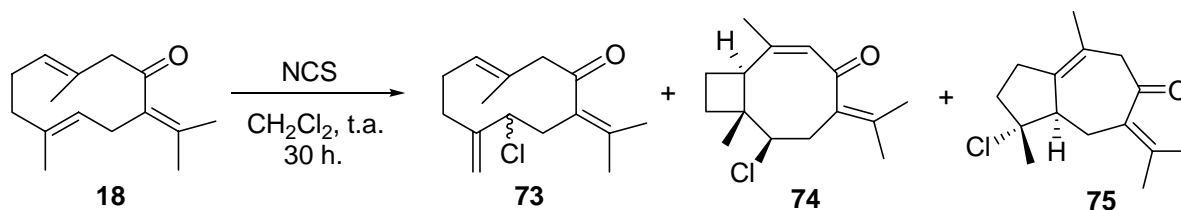


286 mg (1mmol) de (R)-BINOL se disuelve en tolueno (8 mL) y se añade una solución de SnCl₄ 1.0 M (1 mL., 1 mmol) en heptano a temperatura ambiente y se agita 5 minutos bajo Argón. Una vez preparada *in situ* la solución de R-BINOL.SnCl₄, se enfría a -78°C y se

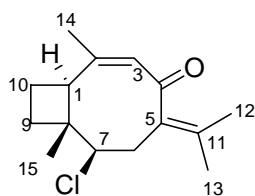
³⁸⁰ Simova, S. D.; Bozhkova, N. V.; Orahovats, A. S. *Org. Mag. Res.*, **1984**, 22, 431-433.

agrega gota a gota una solución de germacrona (**18**, 109 mg., 0.5 mmol) en tolueno (2 mL) durante 1 minuto. Después de 2.5 horas de agitación bajo atmósfera de Argón, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ hasta neutralidad (10 mL) y se deja que alcance la temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se extrae con TBME (3 x 40 mL) y los extractos etéreos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose un crudo de reacción, donde no se identifica ningún producto ciclado.

3.5.2. CICLACIÓN DE GERMACRONA (18) CON NCS

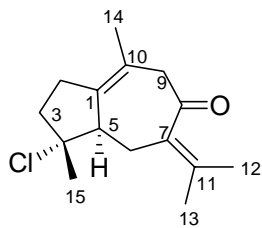


0.5 mmoles (109 mg.) de **18** se disuelven en 7 mL de CH₂Cl₂ anhidro, bajo corriente de Argón y con agitación. Se le agregan 146 mg. de N-clorosuccinimida (NCS) y se deja a temperatura ambiente. Transcurridas 30 horas, se evapora el disolvente y el residuo sólido se lava con éter etílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose un crudo constituido por la mezcla de **73**, **74** y **75** en proporción 4:1:5. Posterior cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas H/TBME rinde 8 mg de **74** (6%) y 39 mg de **75** (31%).



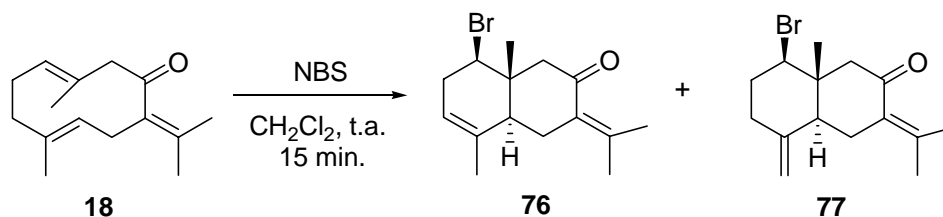
7-cloro-2,8-dimetil-5-isopropilidenbicyclo[6.2.0]dec-2-en-4-ona (74):

Sirupo amarillo, 8 mg. (6%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC (H/TBME, 80/20, $t_R = 15.0$ min.). IR (película): ν_{max} . 3053, 2972, 2938, 2872, 1639, 1444, 1376, 1317, 1294, 1216, 1019, 974, 866, 808, 737 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 30a): δ 1.06 (3H, s, H-15), 1.62 (3H, s, H-12), 1.73 (1H, dt, $J = 1.7, 11.3$ Hz, H-9a), 1.78-1.82 (1H, m, H-9b), 1.82 (3H, s, H-13), 1.92 (3H, s, H-14), 1.94-2.02 (1H, m, H-10a), 2.17 (1H, quint, $J = 10.5$ Hz, H-10b), 2.29 (1H, dd, $J = 12.6, 14.0$ Hz, H-6 α), 2.86 (1H, dd, $J = 3.9, 14.0$ Hz, H-6 β), 3.48 (1H, ta, $J = 9.7$ Hz, H-1), 4.14 (1H, dd, $J = 4.0, 12.3$ Hz, H-7), 6.01 (1H, sa, H-3); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 30b): δ 13.7 (CH₃, C-15), 19.8 (CH₂, C-10), 20.1 (CH₃, C-13), 21.8 (CH₃, C-12), 25.4 (CH₃, C-14), 31.8 (CH₂, C-9), 33.4 (CH₂, C-6), 44.8 (CH, C-1), 47.2 (C, C-8), 70.9 (CH, C-7), 129.0 (CH, C-3), 133.5 (C, C-5), 133.8 (C, C-11), 156.8 (C, C-2), 201.4 (C, C-4); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₁OCINa [M+Na]⁺ 253.1359, encontrado 253.1359.

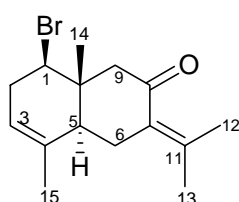


(Z)-4-cloroguai-7(11),10-dien-8-ona (75): Sirupo amarillo, 39 mg. (31%). CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 90/10, t_R = 15.0 min.). IR (película): ν_{\max} . 2973, 2915, 2851, 1674, 1629, 1598, 1552, 1441, 1380, 1302, 1214, 1165, 1050, 896, 743 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 31a): δ 1.42 (3H, s, H-15), 1.68 (3H, sa, H-14), 1.87 (3H, s, H-12), 1.98 (3H, s, H-13), 2.06-2.14 (2H, m, H-3), 2.27-2.46 (3H, m, H-6 β , H-2), 2.66 (1H, da, J = 12.2 Hz, H-5), 2.91 (1H, d, J = 14.7 Hz, H-6 α)^a, 2.92 (1H, d, J = 14.7 Hz, H-9a)^a, 3.56 (1H, dq, J = 1.2, 15.7 Hz, H-9b), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 31b): δ 21.9 (CH_3 , C-14), 22.4 (CH_3 , C-12), 23.1 (CH_3 , C-13), 24.4 (CH_3 , C-15), 27.3 (CH_2 , C-6), 28.2 (CH_2 , C-2), 41.1 (CH_2 , C-3), 50.7 (CH_2 , C-9), 56.3 (CH, C-5), 61.6 (C, C-4), 123.1 (C, C-10), 134.1 (C, C-1)^a, 135.1 (C, C-7)^a, 141.6 (C, C-11), 202.6 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

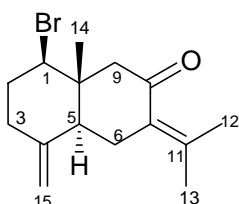
3.5.3. CICLACIÓN DE GERMACRONA CON NBS



2 g (9.17 mmol) de germacrona (**18**) se disuelven en 120 mL de CH₂Cl₂ anhidro, bajo corriente de Argón y con agitación. Se le agregan 1.8 g de N-bromosuccinimida (NBS) y se deja a temperatura ambiente. Transcurridos 15 minutos, se evapora el disolvente y el residuo sólido obtenido se lava tres veces con éter etílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, luego con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan a presión reducida obteniéndose un crudo del que, por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla H:TBME en proporción 90:10 y posterior HPLC (fase normal), empleando como eluyente una mezcla H:TBME, se aíslan los compuestos **76** y **77**.



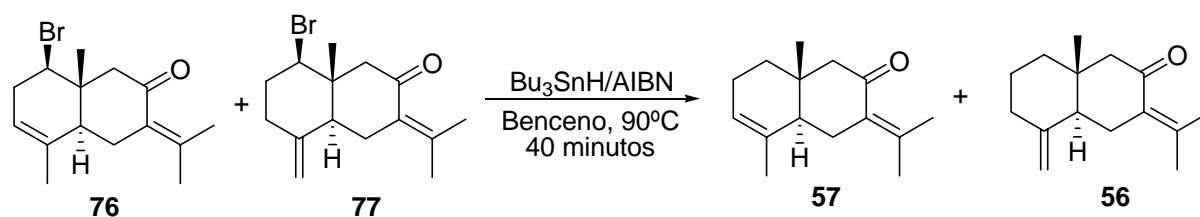
(1R, 5S, 10R)-1-bromoeudesma-3,7(11)-dien-8-ona (76): Sólido amorfo amarillo, 1442 mg. (53%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC (H/TBME, 95/5, $t_R = 24.6$ min.). IR (película): ν_{max} . 3028, 2968, 2920, 2851, 1672, 1591, 1437, 1379, 1297, 1272, 1192, 1166, 1089, 1048, 1031, 977, 870, 805, 762 cm^{-1} ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 32a): δ 0.97 (3H, s, H-14), 1.69 (3H, s, H-15), 1.83 (3H, s, H-12), 2.09 (3H, s, H-13), 2.11 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-9a), 2.18 (1H, da, $J = 16.0$ Hz, H-6a), 2.38 (1H, da, $J = 13.5$ Hz, H-5), 2.52-2.57 (2H, m, H-2), 2.67 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-9b), 2.81 (1H, dd, $J = 5.0, 16.0$ Hz, H-6b), 4.13 (1H, dd, $J = 7.0, 11.0$ Hz, H-1), 5.31 (1H, sa, H-3); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 32b): δ 12.9 (CH₃, C-14), 20.7 (CH₃, C-15), 23.4 (CH₃, C-12), 23.9 (CH₃, C-13), 29.8 (CH₂, C-6), 35.1 (CH₂, C-2), 38.7 (C, C-10), 45.0 (CH, C-5), 54.7 (CH₂, C-9), 62.2 (CH, C-1), 121.8 (CH, C-3), 129.9 (C, C-7), 134.4 (C, C-4), 148.0 (C, C-11), 201.6 (C, C-8); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₂OBrNa [M+Na]⁺ 297.0854, encontrado 297.0857.



(1R, 5S, 10R)-1-bromoeudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (77): Sirupo amarillento, 515 mg. (19%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC (H/TBME, 95/5, $t_R = 23.1$ min.). IR (película): ν_{max} . 3085, 2962, 2875,

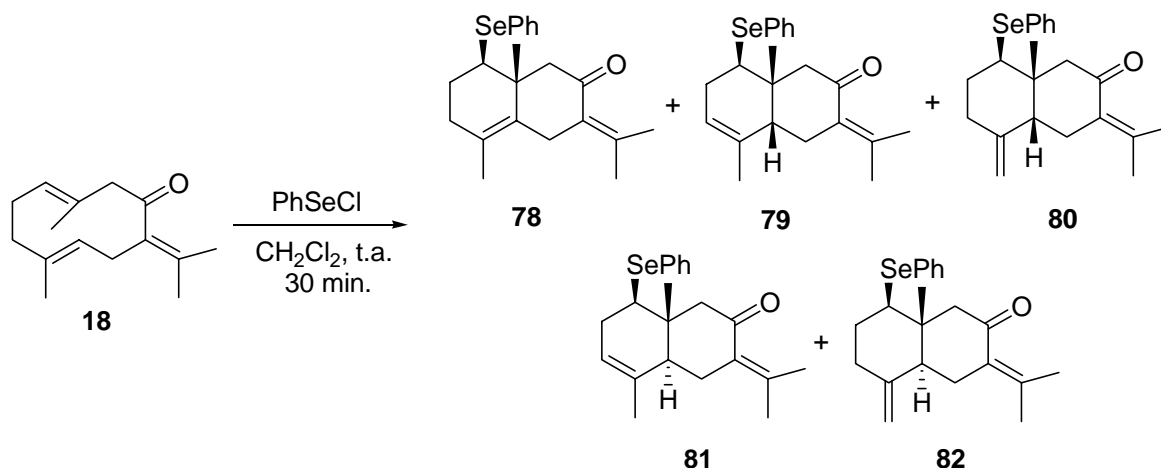
2855, 1723, 1674, 1614, 1441, 1382, 1261, 1215, 1159, 1094, 1030, 895, 802, 730 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 33a): δ 0.92 (3H, s, H-14), 1.83 (3H, s, H-12), 2.01 (3H, s, H-13), 1.98-2.09 (1H, m, H-6a), 2.18 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-9a), 2.13-2.42 (5H, m, H-2, H-3, H-5), 2.78 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H-9b), 2.79 (1H, dd, $J = 2.5, 14.0$ Hz, H-6b), 4.10 (1H, dd, $J = 4.0, 12.0$ Hz, H-1), 4.74 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-15a), 4.93 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-15b); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 33b): δ 13.3 (CH_3 , C-14), 22.8 (CH_3 , C-12), 23.6 (CH_3 , C-13), 29.7 (CH_2 , C-6), 34.7 (CH_2 , C-2), 37.4 (CH_2 , C-3), 43.0 (C, C-10), 47.0 (CH, C-5), 56.0 (CH_2 , C-9), 65.0 (CH, C-1), 109.4 (CH_2 , C-15), 130.6 (C, C-7), 144.4 (C, C-11), 146.1 (C, C-4), 202.0 (C, C-8); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.0854, encontrado 297.0853.

3.5.3.a. Reducción de la mezcla 76+77 con Bu_3SnH / AIBN

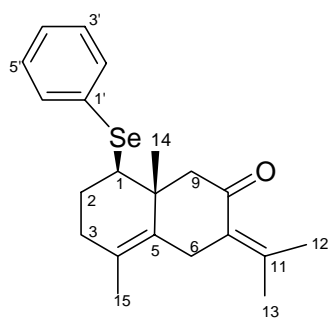


A una disolución de la mezcla **76** + **77** (567 mg, 1.9 mmol) en benceno seco y desgasificado (30 mL), mantenida bajo atmósfera de Argón y calentada a 90°C , se agrega gota a gota una solución de Bu_3SnH (1.96 mL, 7.6 mmol) y AIBN (62 mg, 0.38 mmol) en benceno seco y desgasificado (20 mL) a razón de 20 mL/hora. Transcurridos 40 minutos de finalizada la adición, se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en éter dietílico (150 mL). Se añade una disolución acuosa saturada de fluoruro potásico (25 mL) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtra por columna de celita y el filtrado bifásico se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida rindiendo un crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose dos fracciones: la primera, constituida por $\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$ (H/TBME, 99/1), y la segunda, formada por una mezcla de **57** + **56** (97%, H/TBME, 95/5). El aislamiento de **57** y **56** se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20%.

3.5.4. CICLACIÓN DE GERMACRONA CON PhSeCl

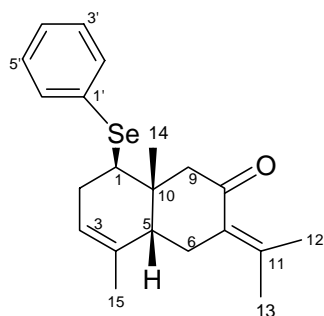


0.5 mmoles (109 mg.) de germacrona (**18**) se disuelven en 7 mL de CH₂Cl₂ anhidro, bajo corriente de Argon y con agitación. Se le agregan 96 mg. de cloruro de fenilselenio (PhSeCl) y se deja a temperatura ambiente. Transcurridos 30 minutos, se evapora el disolvente y el residuo sólido obtenido se lava con éter etílico. Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose la mezcla de compuestos **78–82**. El aislamiento de cada uno de ellos se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice seguida de HPLC (fase normal), eluyendo en ambos casos con mezclas H:TBME.

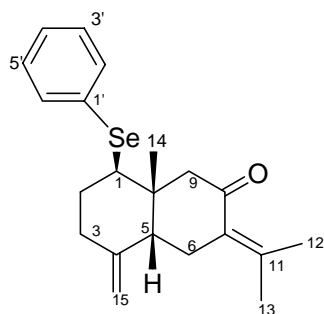


1-fenilselenoendesma-4,7(11)-dien-8-ona (78): Sirupo amarillento, 70 mg. (37%). CC Sílica gel (H/TBME, 95/5), HPLC (H/TBME, 90/10, $t_R = 14.3$ min.). IR (película): ν_{max} . 3055, 2965, 2933, 1711, 1664, 1619, 1578, 1438, 1375, 1260, 1131, 1064, 1021, 893, 809, 740, 691 cm^{-1} ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 34a): δ 1.15 (3H, s, H-14), 1.63 (3H, s, H-15), 1.87 (3H, s, H-12), 1.99-2.18 (4H, m, H-2, H-3), 2.14 (3H, s, H-13), 2.39 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-9 α), 3.03 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-9 β), 3.12-3.17 (2H, m, H-1, H-6a), 3.34 (1H, da, $J = 18.5$ Hz, H-6b), 7.25-7.28 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.56-7.59 (2H, m, H-2', H-6'); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 34b): δ 19.2 (CH₃, C-15), 22.2 (CH₃, C-14), 23.0 (CH₃, C-12), 23.4 (CH₃, C-13), 28.4 (CH₂, C-2), 30.4 (CH₂, C-6), 33.5 (CH₂, C-3), 40.4 (C, C-10), 53.9 (CH₂, C-9), 56.0 (CH, C-1), 125.9 (C, C-4), 127.4 (CH, C-4'), 129.1 (CH, C-3', C-5'), 129.7

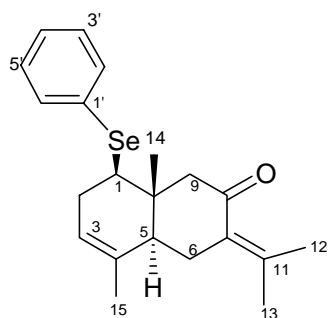
(C, C-7), 130.4 (C, C-1'), 131.2 (C, C-5), 134.7 (CH, C-2', C-6'), 144.82 (C, C-11), 202.0 (C, C-8); HRFABMS calculado para $C_{21}H_{26}OSeNa$ $[M+Na]^+$ 397.1041, encontrado 397.1009.



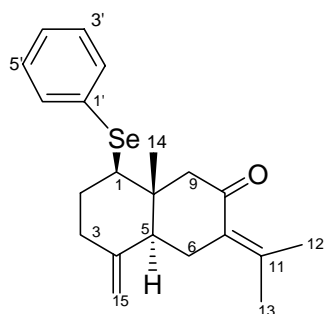
1-fenilseleno-3,7(11)-dien-8-ona (**79**): Sirupo incoloro, 26 mg. (14%). CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 97/3, $t_R = 14.1$ min.). IR (película): ν_{max} . 3070, 3027, 2972, 2935, 2918, 2831, 2733, 1711, 1578, 1475, 1436, 1382, 1366, 1295, 1231, 1154, 1116, 1022, 896, 740, 692 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 35a): δ 0.76 (3H, s, H-14), 1.49 (3H, s, H-12)^a, 1.63 (3H, s, H-15)^a, 1.71 (3H, s, H-13), 1.92-2.06 (1H, m, H-6a), 2.33 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-9a), 2.44-2.51 (3H, m, H-2, H-5), 2.57-2.70 (1H, m, H-6b), 2.83 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-9b), 3.33 (1H, dd, $J = 6.1, 12.0$ Hz, H-1), 5.30 (1H, sa, H-3), 7.16-7.21 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.48-7.51 (2H, m, H-2', H-6'), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 35b): δ 13.4 (CH₃, C-14), 21.2 (CH₃, C-15)^a, 27.9 (CH₃, C-12)^a, 28.5 (CH₂, C-6), 32.8 (CH₃, C-13), 33.3 (CH₂, C-2), 43.3 (C, C-10), 47.9 (CH, C-5), 54.5 (CH, C-1), 55.8 (CH₂, C-9), 122.4 (CH, C-3), 127.6 (CH, C-4'), 129.2 (CH, C-3', C-5'), 130.2 (C, C-7), 133.7 (C, C-4), 134.8 (CH, C-2', C-6'), 208.2 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables).



1-fenilseleno-4(15),7(11)-dien-8-ona (**80**): Sirupo incoloro, 11 mg. (6%). CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 97/3, $t_R = 15.0$ min.). IR (película): ν_{max} . 3052, 2962, 2935, 2894, 2869, 1713, 1648, 1578, 1475, 1436, 1384, 1284, 1113, 1022, 998, 894, 801, 742, 692, 666 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 36a): δ 0.73 (3H, s, H-14), 1.64 (3H, s, H-12), 1.71 (3H, s, H-13), 1.63-1.78 (2H, m, H-3 α , H-6a), 2.02-2.14 (3H, m, H-6b), 2.16 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-9a), 2.30-2.37 (3H, m, H-2, H-5), 2.50 (1H, ddd, $J = 3.3, 5.0, 13.0$ Hz, H-3 β), 2.77 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H-9b), 3.13 (1H, dd, $J = 3.7, 13.0$ Hz, H-1), 4.56 (1H, sa, H-15a), 4.82 (1H, sa, H-15b), 7.14-7.22 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.46-7.53 (2H, m, H-2', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$), (Espectro 36b): δ 14.0 (CH₃, C-14), 27.9 (CH₃, C-12), 29.4 (CH₂, C-3), 32.5 (CH₃, C-13), 32.8 (CH₂, C-6), 37.6 (CH₂, C-2), 46.4 (C, C-10), 50.2 (CH, C-5), 56.6 (CH₂, C-9), 58.5 (CH, C-1), 108.6 (CH₂, C-15), 127.7 (CH, C-4'), 129.2 (CH, C-3', C-5'), 131.0 (C, C-7, C-1'), 134.9 (CH, C-2', C-6'), 146.6 (C, C-4, C-11), 207.9 (C, C-8).



1-phenylseleno-3,7(11)-dien-8-one (**81**): Sirupo incoloro, 38 mg. (20%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC (H/TBME, 95/5, $t_R = 27.3$ min.). IR (película): ν_{\max} . 3054, 2962, 2918, 2852, 2730, 1715, 1671, 1579, 1475, 1436, 1377, 1293, 1267, 1191, 1154, 1093, 1023, 971, 869, 805, 740, 692, 639 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), (Espectro 37a): δ 0.88 (3H, s, H-14), 1.61 (3H, s, H-15), 1.76 (3H, s, H-12), 2.01 (3H, s, H-13), 2.01-2.10 (2H, m, H-6 α , H-9a), 2.20-2.42 (3H, m, H-5, H-2), 2.73 (1H, dd, $J = 5.4, 15.6$ Hz, H-6 β), 2.78 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-9b), 3.17 (1H, dd, $J = 6.3, 11.2$ Hz, H-1), 5.31 (1H, da, $J = 3.0$ Hz, H-3), 7.14-7.22 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.46-7.53 (2H, m, H-2', H-6'); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), (Espectro 37b): δ 14.3 (CH₃, C-14), 20.8 (CH₃, C-15), 23.2 (CH₃, C-12), 23.7 (CH₃, C-13), 29.5 (CH₂, C-6), 32.9 (CH₂, C-2), 38.6 (C, C-10), 45.5 (CH, C-5), 54.7 (CH, C-1), 55.2 (CH₂, C-9), 122.7 (CH, C-3), 127.5 (CH, C-4'), 129.1 (CH, C-3', C-5'), 130.3 (C, C-1')^a, 130.4 (C, C-7)^a, 134.0 (C, C-4), 134.9 (CH, C-2', C-6'), 147.0 (C, C-11), 202.4 (C, C-8), (^a señales con la misma letra son intercambiables).



1-phenylseleno-4(15),7(11)-dien-8-one (**82**): Sirupo incoloro, 13 mg. (7%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10).

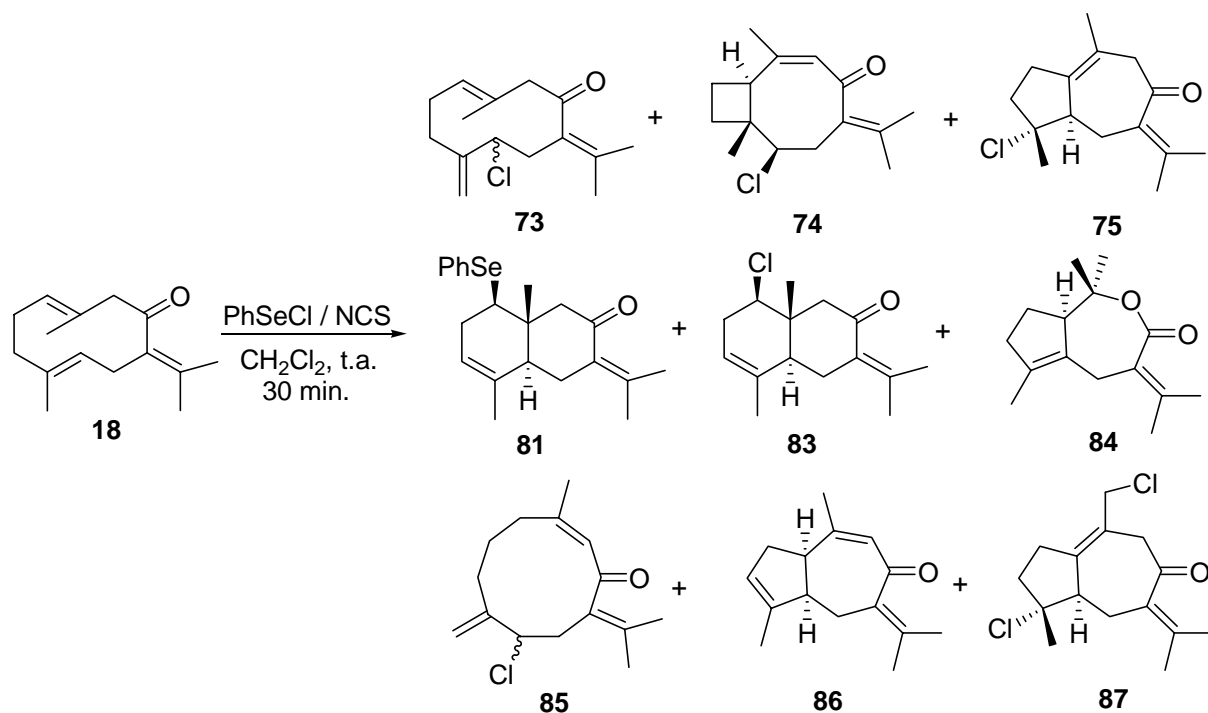
3.5.4.a. Reducción de la mezcla **81** + **82** con Bu_3SnH / AIBN



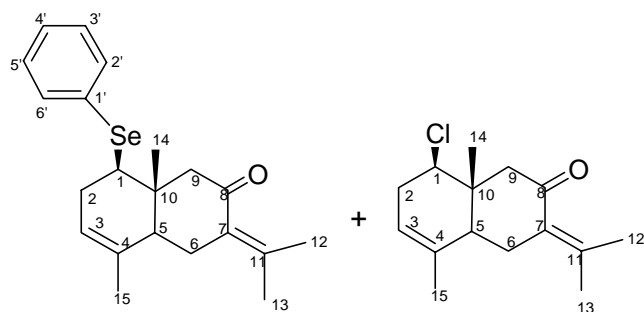
A una disolución de la mezcla **81** + **82** (85 mg, 0.23 mmol) en benceno seco y desgasificado (5 mL), mantenida bajo atmósfera de Argón y calentada a 90°C, se agrega gota a gota una

solución de Bu_3SnH (0.34 mL, 1.3 mmol) y AIBN (8 mg, 0.05 mmol) en benceno seco y desgasificado (5 mL) a razón de 15 mL/hora. Transcurridos 30 minutos de finalizada la adición, se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en éter dietílico (50 mL). Se añade una disolución acuosa saturada de fluoruro de potasio (5 mL) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtra por columna de celita y el filtrado bifásico se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida rindiendo un crudo de reacción, que se cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose dos fracciones: la primera, constituida por $\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$ (H/TBME, 99/1), y la segunda, formada por una mezcla de los hidrocarburos **56** y **57** (95%, H/TBME, 95/5). El aislamiento de **56** y **57** se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20%.

3.5.5. CICLACIÓN DE GERMACRONA CON $PhSeCl$ / NCS



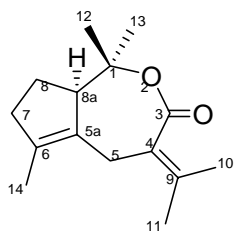
A una disolución de germacrona (**18**, 1.0 g., 4.59 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL), bajo corriente de Argón y con agitación, se le añaden cloruro de fenilselenio (88 mg.) y N-clorosuccinimida (672 mg.), adquiriendo la disolución un color verde. Transcurridos 30 minutos se evapora el disolvente bajo presión reducida obteniéndose un sólido que se lava con éter dietílico. La disolución etérea se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice y las fracciones así obtenidas se purifican luego por HPLC en fase normal, utilizando en ambos casos mezclas H:TBME como eluyente. Se aíslan los compuestos **74**, **75**, **81** y **83-87**. Los compuestos **81** y **83** se obtienen como mezcla en proporción 1:1.4.



1-fenilseleno-3,7(11)-dien-8-ona (**81**) y 1-cloro-3,7(11)-dien-8-ona (**83**): Sirupo amarillo, 429 mg. (30%). CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 95/5, $t_R = 26.0 - 27.5$)

min.). IR (película): ν_{\max} . 3031, 2966, 2913, 2850, 1671, 1578, 1541, 1475, 1436, 1376, 1295, 1271, 1208, 1158, 1102, 1065, 1022, 973, 870, 741, 692 cm^{-1} .

Compuesto 83: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 38a): δ 0.95 (3H, s, H-14), 1.71 (3H, s, H-15), 1.85 (3H, s, H-12), 2.12 (3H, s, H-13), 2.12-2.22 (2H, m, H-6a), 2.34-2.51 (3H, m, H-2, H-5), 2.72 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-9b), 2.77-2.85 (1H, m, H-6b), 3.98 (1H, dd, $J = 6.0, 10.8$ Hz, H-1), 5.38 (1H, sa, H-3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 38b): δ 11.8 (CH_3 , C-14), 20.6 (CH_3 , C-15), 23.3 (CH_3 , C-12), 23.9 (CH_3 , C-13), 29.3 (CH_2 , C-6), 33.8 (CH_2 , C-2), 38.8 (C, C-10), 45.0 (CH, C-5), 52.9 (CH_2 , C-9), 67.1 (CH, C-1), 121.0 (CH, C-3), 129.8 (C, C-7), 134.2 (C, C-4), 148.0 (C, C-11), 201.6 (C, C-8).

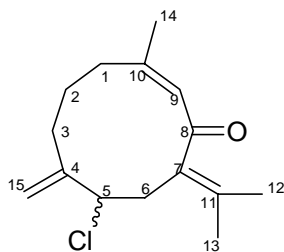


1,4,5,7,8,8a-hexahidro-4-isopropiliden-1,1,6-trimetil-3H-

ciclopent[c]loxepin-3-ona (84): Sirupo amarillo, 129 mg. (12%). CC

Sílica gel (H/TBME, 85/15). IR (película): ν_{\max} . 3445, 2975, 2932, 2854, 1708, 1559, 1444, 1373, 1294, 1220, 1168, 1120, 1082, 1045, 953, 890 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 39a): δ 1.12 (3H, s, H-13),

1.25-1.31 (1H, m, H-8), 1.32 (3H, s, H-12), 1.68 (3H, s, H-14), 1.72 (3H, s, H-10), 1.76 (3H, s, H-11), 1.92-1.99 (1H, m, H-8'), 2.17-2.23 (2H, m, H-7), 2.36 (1H, da, $J = 14.5$ Hz, H-5), 2.87 (1H, tq, $J = 2.0, 9.1$ Hz, H-8a), 3.42 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H-5'); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 39b): δ 14.1 (CH_3 , C-14), 20.1 (CH_3 , C-10), 20.5 (CH_3 , C-12)^a, 22.6 (CH_3 , C-11), 25.4 (CH_2 , C-8), 28.8 (CH_2 , C-5), 30.0 (CH_3 , C-13)^a, 36.7 (CH_2 , C-7), 58.2 (CH, C-8a), 85.5 (C, C-1), 127.7 (C, C-4), 131.0 (C, C-6), 134.2 (C, C-5a), 137.2 (C, C-9), 172.6 (C, C-3), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1518, encontrado 257.1520.



(Z)-5-cloro-germacra-4(15),7(11),9-trien-8-ona (85): Sirupo

amarillento, 58 mg. (5%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC

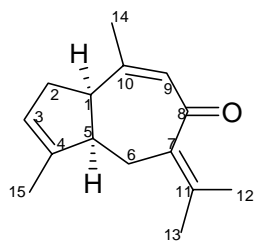
(H/TBME, 80/20, $t_R = 14.1$ min.). IR (película): ν_{\max} . 2971, 2937,

2914, 2872, 1716, 1665, 1639, 1568, 1540, 1445, 1372, 1299, 1276,

1209, 1146, 1072, 1018, 978, 911, 837, 809, 770, 664 cm^{-1} ; ^1H

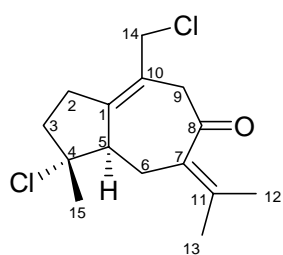
RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 40a): δ 1.69-1.73 (1H, m, H-2a), 1.77-2.00 (3H, m, H-2b, H-1), 1.80 (3H, s, H-14), 1.90 (3H, s, H-12), 1.96 (3H, s, H-13), 2.16-2.23 (1H, m, H-3a), 2.90-2.97 (1H, m, H-3b), 2.97 (1H, dd, $J = 3.9, 13.0$ Hz, H-6 β), 3.14 (1H, ta, $J = 13.0$ Hz, H-6 α), 4.33 (1H, dd, $J = 3.9, 11.9$ Hz, H-5 β), 4.91 (1H, d, $J = 2.4$, H-15a), 5.13 (1H, d, $J = 2.8$,

H-15b), 6.00 (1H, sa, H-9); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 40b): δ 20.8 (CH_2 , C-2), 22.3 (CH_3 , C-13)^a, 22.4 (CH_3 , C-12)^a, 22.9 (CH_3 , C-14)^a, 24.2 (CH_2 , C-6), 27.1 (CH_2 , C-3), 37.8 (CH_2 , C-1), 66.2 (CH, C-5), 116.3 (CH_2 , C-15), 131.4 (CH, C-9), 132.7 (C, C-7), 143.0 (C, C-11), 146.4 (C, C-10)^b, 146.8 (C, C-4)^b, 199.3 (C, C-8), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{OClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 275.1179, encontrado 275.1181.



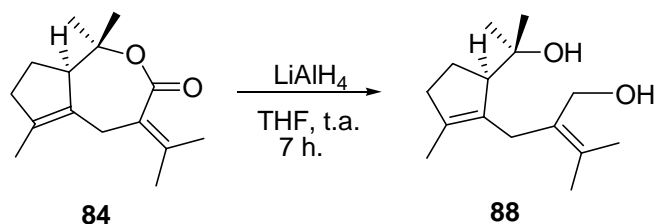
(9 Z)-guaia-3,7(11),9-trien-8-ona (86): Sirupo amarillo, 30 mg. (3%). CC Sílica gel (H/TBME, 90/10), HPLC (H/TBME, 80/20, t_R = 18.0 min). IR (película): ν_{max} . 3053, 2955, 2924, 2853, 1723, 1643, 1607, 1443, 1378, 1265, 1188, 1080, 969, 739, 704 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 41a): δ 1.77 (3H, s, H-12), 1.82 (3H, d, J = 1.5 Hz,

H-15), 1.92 (3H, s, H-13), 2.02 (3H, d, J = 1.2 Hz, H-14), 2.06-2.11 (1H, m, H-2a), 2.33 (1H, dd, J = 5.3, 14.3 Hz, H-6a), 2.57 (1H, dd, J = 4.0, 14.3 Hz, H-6b), 2.57-2.64 (1H, m, H-2b), 2.66-2.74 (1H, m, H-5), 3.00 (1H, q, J = 8.9 Hz, H-1), 5.41 (1H, sa, H-3), 6.02 (1H, d, J = 1.1 Hz, H-9); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), (Espectro 41b): δ 15.8 (CH_3 , C-15), 22.6 (CH_3 , C-12), 23.1 (CH_3 , C-13), 28.4 (CH_3 , C-14), 29.7 (CH_2 , C-6), 42.1 (CH_2 , C-2), 49.6 (CH, C-1), 51.6 (CH, C-5), 125.4 (CH, C-3), 129.4 (CH, C-9), 133.4 (C, C-7), 141.7 (C, C-4, C-11), 157.7 (C, C-10), 197.9 (C, C-8); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239.1412, encontrado 239.1408.

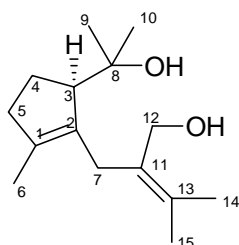


4,14-dicloroguai-7(11),10-dien-8-ona (87): Sirupo amarillo, 35 mg. (3%). CC Sílica gel (H/TBME, 98/2), HPLC (H/TBME, 95/5, t_R = 34.5 min.). IR (película): ν_{max} . 3056, 2937, 2872, 1724, 1672, 1455, 1378, 1297, 1266, 1230, 1171, 1076, 1038, 989, 963, 897, 834, 736, 701, 667 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), (Espectro 42a): δ 1.08

(3H, s, H-15), 1.45-1.59 (2H, m, H-3), 1.60-1.73 (2H, m, H-2), 1.87 (3H, s, H-12), 1.89-2.03 (1H, m, H-6a), 2.11 (3H, s, H-13), 2.09-2.21 (2H, m, H-5, H-9a), 2.20-2.35 (1H, m, H-6b), 2.31 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-9b), 3.23 (1H, d, J = 17.0 Hz, H-14a), 3.50 (1H, d, J = 16.7 Hz, H-14b).

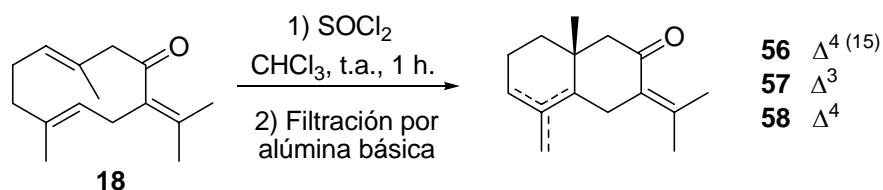
3.5.5.a. Reducción de 84 con LiAlH₄

A una suspensión de LiAlH₄ (47 mg) en THF anhidro (5 mL.) se le agrega gota a gota una disolución de **84** (114 mg, 0.49 mmol) en THF (5 mL.). Se deja a temperatura ambiente y bajo corriente de Argón durante 7 horas, tras lo cual se neutraliza el exceso de LiAlH₄ agregando 1 mL de AcOEt y luego 1 mL de HCl 1N. La mezcla de reacción luego se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se reúnen y se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla H:TBME (70:30), y posteriormente por HPLC (fase normal, H/TBME, 50/50), rindiendo **88** (70 mg., 60 %).



2-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilciclopent-1-enil]metil]-3-metilbut-2-en-1-ol (**88**): Sirupo amarillento, 70 mg. (60%). CC Sílica gel (H/TBME, 70/30), HPLC (H/TBME, 50/50, $t_R = 24.6$ min.). IR (película): ν_{\max} . 3390, 2969, 2926, 2854, 2730, 1641, 1463, 1379, 1261, 1154, 1030, 1081, 1028, 954, 802, 737, 668 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), (Espectro 43a): δ 1.08 (3H, s, H-9)^a, 1.25 (3H, s, H-10)^a, 1.35-1.44 (1H, m, H-4a), 1.70 (6H, s, H-14, H-15)^b, 1.78 (3H, s, H-6)^b, 1.81-1.94 (1H, m, H-4b), 2.03-2.17 (1H, m, H-5a), 2.26-2.32 (1H, m, H-5b), 2.69 (1H, da, $J=8.9$ Hz, H-3), 3.10 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-7a), 3.22 (1H, d, $J=15.1$ Hz, H-7b), 4.00 (1H, d, $J=11.7$ Hz, H-12a), 4.17 (1H, d, $J=11.7$ Hz, H-12b), (^{a,b} señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), (Espectro 43b): δ 14.4 (CH₃, C-6)^a, 20.8 (CH₃, C-14)^a, 20.9 (CH₃, C-9)^b, 24.2 (CH₃, C-15)^a, 26.9 (CH₂, C-4), 30.4 (CH₂, C-7), 30.8 (CH₃, C-10)^b, 37.3 (CH₂, C-5), 58.2 (CH, C-3), 62.4 (CH₂, C-12), 75.7 (C, C-8), 130.8 (C, C-13)^c, 130.9 (C, C-1)^c, 134.9 (C, C-2), 136.6 (C, C-11), (^{a,b,c} señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₅H₂₆O₂Na [M+Na]⁺ 261.1830, encontrado 261.1828.

3.5.6. CICLACIÓN DE GERMACRONA CON SOCl_2

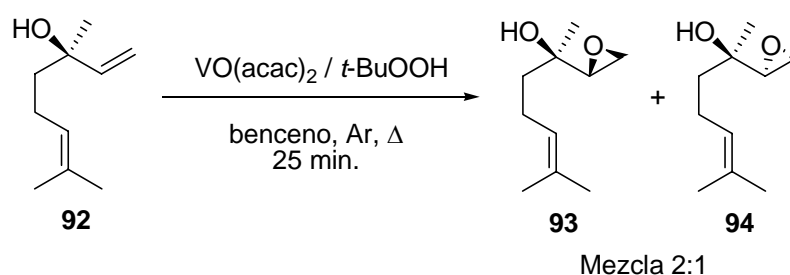


206 mg de germacrona (**18**, 0.94 mmol) se disuelven en 5 mL de cloroformo y se agregan 0.2 mL (2.76 mmol) de SOCl_2 . La mezcla se deja a temperatura ambiente con agitación durante 50 minutos, transcurridos los cuales se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se filtra a través de columna de alúmina básica (H/TBME, 80/20). Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida se obtiene una mezcla de los eudesmanos **56-58** en relación 2.5:2:1. El aislamiento de los compuestos obtenidos se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice impregnada con AgNO_3 al 20%, empleando mezclas H:TBME como eluyente.

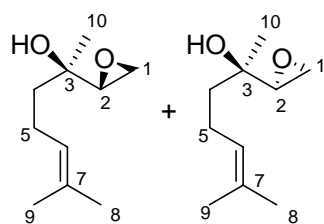
4. QUÍMICA RADICALARIA EN LA SÍNTESIS DE IRIDOIDES:
CICLACIONES DE 1,2-EPOXILINALOL Y DERIVADOS MEDIADAS
POR Ti^{III}

4.1. PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES

4.1.1. PREPARACIÓN DE 1,2-EPOXILINALOL (93+94)



A 514 mg de (-)-linalol (**92**, 3.34 mmol) disueltos en 100 mL de benceno anhidro, con agitación vigorosa y bajo corriente de Argón, se le añaden 27 mg. de acetilacetato de vanadilo -VO(acac)₂- y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se agregan luego 0.90 mL de una disolución 5.0-6.0 M de hidropéroxido de *t*-butilo (*t*-BuOOH) en decano y se continúa con el calentamiento a reflujo 25 minutos más. Entonces, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evapora el benceno. El residuo obtenido se redisuelve en éter dietílico (300 mL) y se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 80 mL), luego con salmuera (2 x 80 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida. Posterior cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla H:TBME (3:1) como eluyente, rinde 516 mg. de la mezcla de epóxidos **93** y **94**, en relación 2:1 (91%).



(2R, 3R)-1,2-epoxi-1,2-dihidrolinalol (**93**) y *(2S, 3R)*-1,2-epoxi-1,2-dihidrolinalol (**94**).³⁸¹ mezcla en relación 2:1. Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3425, 3061, 2970, 2928, 2859, 1645, 1455, 1375, 1261, 1117, 1069, 916, 873 cm⁻¹.

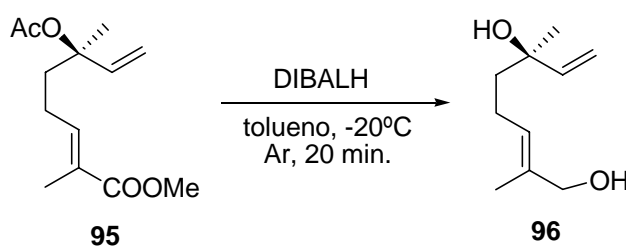
³⁸¹ Nishiguchi, G. A.; Little, R. D. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5249-5256.

Compuesto 93: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, s, H-10), 1.48-1.58 (3H, m, 2 H-4, OH), 1.62 (3H, s, H-9)^a, 1.68 (3H, s, H-8)^a, 2.06-2.14 (2H, m, 2 H-5), 2.73 (1H, dd, $J = 4.1$, 4.9 Hz, H-1a), 2.84 (1H, dd, $J = 2.9$, 5.1 Hz, H-1b), 2.91 (1H, dd, $J = 3.0$, 3.8 Hz, H-2), 5.10 (1H, ta, $J = 7.3$ Hz, H-6), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 17.8 (CH_3 , C-9), 22.2 (CH_2 , C-5), 26.3 (CH_3 , C-10), 38.9 (CH_2 , C-4), 44.5 (CH_2 , C-1), 58.0 (CH, C-2), 69.4 (C, C-3), 124.4 (CH, C-6), 132.1 (C, C-7).

Compuesto 94: (solo señales diferenciables) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (3H, s, H-10), 1.62 (3H, s, H-9), 1.78-1.84 (2H, m, 2 H-4), 2.68 (1H, dd, $J = 4.2$, 5.0 Hz, H-1a), 2.76 (1H, dd, $J = 2.9$, 5.1 Hz, H-1b), 2.96 (1H, dd, $J = 3.0$, 3.9 Hz, H-2), 5.12 (1H, da, $J = 7.6$ Hz, H-6); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 17.8 (CH_3 , C-9), 22.4 (CH_2 , C-5), 25.8 (CH_3 , C-10), 41.5 (CH_2 , C-4), 43.5 (CH_2 , C-1), 57.8 (CH, C-2), 69.5 (C, C-3), 124.3 (CH, C-6), 132.2 (C, C-7).

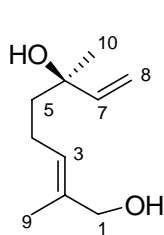
4.1.2. PREPARACIÓN DE ACETATO DE (R, E)-7,8-EPOXI-6-HIDROXI-2,6-DIMETILOCT-2-EN-6-ILO (99 + 100)

4.1.2.a. Reducción de 95 con DIBALH



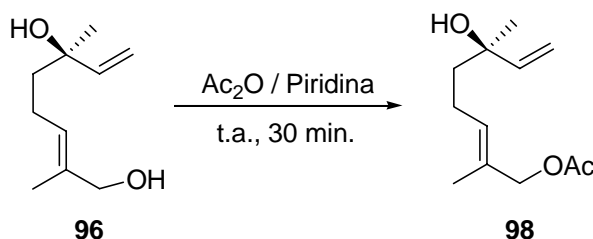
Siguiendo el pocedimiento descrito en pág. 186, a partir de 2431 mg de **95**³⁸² se obtiene un crudo que se cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla EP:ED (50:50) como eluyente, aislándose 1343 mg del compuesto **96** (78%).

³⁸²a) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, J. F.; Sánchez, E. M. *Synlett*, **2005**, (4), 591-594. b) Bonnländer, B.; Baderschneider, B.; Messerer, M.; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1474-1478.

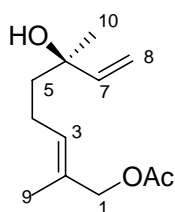


(R,E)-2,6-dimetilocta-2,7-dien-1,6-diol (96).³⁸³ Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3357, 3086, 2972, 2923, 2861, 1642, 1453, 1411, 1370, 1210, 1114, 1001, 920 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (3H, s, H-10), 1.50-1.64 (4H, m, 2 H-5, 2 OH), 1.66 (3H, s, H-9), 2.01-2.14 (2H, m, 2 H-4), 3.98 (2H, s, 2 H-1), 5.06 (1H, dd, $J = 1.1, 10.8$ Hz, H-8a), 5.21 (1H, dd, $J = 1.1, 17.3$ Hz, H-8b), 5.41 (1H, tq, $J = 1.2, 7.2$ Hz, H-3), 5.91 (1H, dd, $J = 10.8, 17.3$ Hz, H-7); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (CH_3 , C-9), 22.5 (CH_2 , C-4), 28.1 (CH_3 , C-10), 41.9 (CH_2 , C-5), 69.0 (CH_2 , C-1), 73.5 (C, C-6), 112.0 (CH_2 , C-8), 126.2 (CH, C-3), 135.3 (C, C-2), 145.1 (CH, C-7).

4.1.2.b. Acetilación de 96 con Ac_2O /Piridina



La acetilación de **96** con Ac_2O en piridina se realizó siguiendo el procedimiento general descrito en la página 178. A partir de 1.343 g. (7.9 mmol) de **96** se obtuvieron 1.640 g. de **98** (97%).

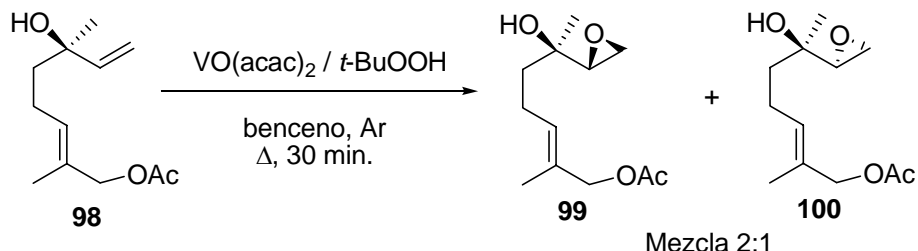


Acetato de (R,E)-6-hidroxi-2,6-dimetilocta-2,7-dienilo (98): Sirupo incoloro. IR (película): ν_{\max} . 3455, 3086, 2971, 2928, 2858, 1737, 1454, 1375, 1241, 1114, 1023, 921 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 44a): δ 1.28 (3H, s, H-10), 1.55-1.62 (3 H, m, 2 H-5, OH), 1.64 (3H, s, H-9), 2.01-2.12 (2H, m, 2 H-4), 2.06 (3H, s, CH_3CO), 4.43 (2H, s, 2 H-1), 5.06 (1H, dd, $J = 1.1, 10.8$ Hz, H-8a), 5.21 (1H, dd, $J = 1.1, 17.3$ Hz, H-8b), 5.46 (1H, tq, $J = 1.1, 7.2$ Hz, H-3), 5.90 (1H, dd, $J = 10.8, 17.3$ Hz, H-7); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 44b): δ 14.1 (CH_3 , C-9), 21.2 (CH_3 , CH_3CO), 22.7 (CH_2 , C-4), 28.1 (CH_3 , C-10), 41.7 (CH_2 , C-5), 70.4 (CH_2 , C-1), 73.4

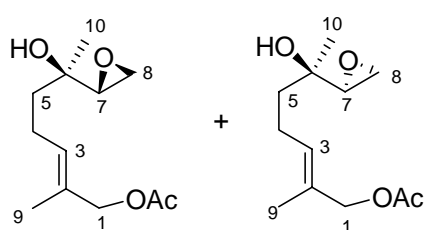
³⁸³ Hase, T.; Iwagawa, T.; Munesada, K. *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1435-1437

(C, C-6), 112.1 (CH₂, C-8), 129.6 (CH, C-3), 130.5 (C, C-2), 145.0 (CH, C-7), 171.2 (C, CH₃CO); HRFABMS calculado para C₁₂H₂₀O₃Na [M+Na]⁺ 235.1304, encontrado 235.1300.

4.1.2.c. Epoxidación de 98 con VO(acac)₂



Seguindo el procedimiento descrito en pág.187, a partir de 1342 mg de **98** se obtiene un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice (EP/ED, 50/50) rindiendo la mezcla de epóxidos **99** y **100** en proporción 2:1 (1327 mg., 92%).



Acetato de (2E,6R,7R)-7,8-epoxi-6-hidroxi-2,6-dimetiloct-2-enilo (99) y Acetato de (2E,6R,7S)-7,8-epoxi-6-hidroxi-2,6-dimetiloct-2-enilo (100): Mezcla de epímeros en relación 1:1. Sirupo incoloro. IR (película): ν_{max} . 3407, 2976, 2929, 2879, 1736, 1453, 1376, 1239, 1024, 918 cm⁻¹;

HRFABMS calculado para C₁₂H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 251.1253, encontrado 251.1243.

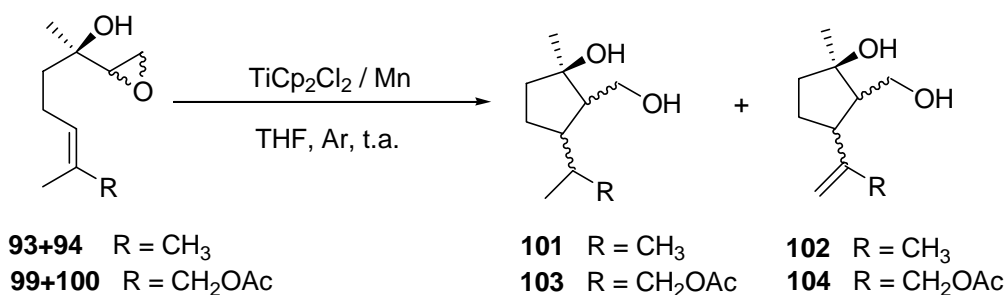
Compuesto 99: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 45a): δ 1.19 (3H, s, H-10), 1.56-1.80 (3H, m, 2 H-5, OH), 1.66 (3H, s, H-9), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 2.09-2.20 (2H, m, 2 H-4), 2.72 (1H, dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz, H-8a), 2.82 (1H, dd, $J = 2.8, 5.0$ Hz, H-8b), 2.90 (1H, dd, $J = 2.9, 3.9$ Hz, H-7), 4.43 (2H, s, 2 H-1), 5.44 (1H, tq, $J = 1.0, 7.2$ Hz, H-3); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 45b): δ 14.1 (CH₃, C-9), 21.2 (CH₃, CH₃CO), 21.9 (CH₂, C-4), 26.3 (CH₃, C-10), 38.3 (CH₂, C-5), 44.5 (CH₂, C-8), 57.9 (CH, C-7), 69.3 (C, C-6), 70.3 (CH₂, C-1), 129.4 (CH, C-3), 130.6 (C, C-2), 171.2 (C, CH₃CO).

Compuesto 100: (solo señales diferenciables) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 45a): δ 1.30 (3H, s, H-10), 1.65 (3H, s, H-9), 2.69 (1H, dd, $J = 4.1, 4.9$ Hz, H-8a), 2.75 (1H, dd, $J = 2.8, 5.0$ Hz, H-8b), 2.95 (1H, dd, $J = 2.8, 4.0$ Hz, H-7), 5.46 (1H, tq, $J = 1.0, 7.4$ Hz, H-3); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 45b): δ 22.1 (CH₂, C-4), 23.0 (CH₃, C-10), 40.9 (CH₂, C-5), 43.5 (CH₂, C-8), 57.8 (CH, C-7), 129.3 (CH, C-3), 130.7 (C, C-2).

4.2. REACCIONES DE CICLACIÓN MEDIADAS POR Ti^{III}

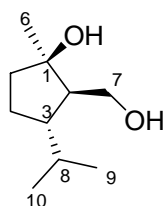
4.2.1. CICLACIÓN DE LA MEZCLA DE EPÓXIDOS **93 + 94** Y **99 + 100** CON Cp_2TiCl

4.2.1.a. Método estequiométrico



Una suspensión de Manganeso en polvo (Mn, 8 eq.) y diclorobis(ciclopentadienil)titanio ($TiCp_2Cl_2$, 2.1 eq.) en 3.5 mL de THF seco y desgasificado, se agita vigorosamente durante 15 minutos bajo corriente de Argón hasta que adquiere color verde. Entonces, se añade una disolución del epóxido correspondiente (0.6 mmol) en 1.5 mL de THF seco y desgasificado y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se diluye con TBME (50 mL) y se lava sucesivamente con disolución HCl 2 N y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida rindiendo un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice (EP/ED, 50/50). A partir de la mezcla de epóxidos acíclicos **93 + 94** se obtuvo la mezcla de productos de ciclación **101** y **102** en proporción 9:1, mientras que la mezcla de epóxidos **99 + 100** origina una mezcla de los productos de ciclación **102**, **103** y **104** en proporción 1:3:1. Los productos de ciclación a su vez estaban constituidos por una mezcla de diastereoisómeros, algunos de los cuales se han aislado mediante HPLC (fase normal y fase reversa).

Iridan-1,7-diol (101). Mezcla de 3 diastereoisómeros (**101a**, **101b** y **101c**) en proporción 10:2.5:1 (72%).

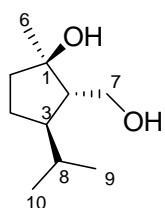


(1R,2R,3S)-iridan-1,7-diol (**101a**): Sirupo incoloro. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50); HPLC fase reversa (MeOH/H₂O, 80/20, t_R = 9.1 min.). IR (película): ν_{\max} . 3373, 2958, 2872, 1465, 1370, 1307, 1127, 1056, 1024, 956 cm^{-1} ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 46a): δ 0.84 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-10)^a, 0.93 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-9)^a, 1.28-1.37 (1H, m, H-4a), 1.35 (3H, s, H-6), 1.49 (1H, ddd, J = 2.8, 3.3, 6.4 Hz, H-2 α), 1.58-1.69 (3H, m, 2 H-5, H-8), 1.74-1.81 (1H, m, H-4b), 1.83-1.89 (1H, m H-3 β), 2.03 (2H, sa, 2 OH), 3.71 (1H, dd, J = 6.4, 11.4 Hz, H-7a), 3.85 (1H, dd, J = 2.8, 11.4 Hz, H-7b), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 46b): δ 18.8 (CH₃, C-10)^a, 21.8 (CH₃, C-9)^a, 25.4 (CH₂, C-4), 29.2 (CH₃, C-6), 31.2 (CH, C-8), 41.7 (CH₂, C-5), 45.6 (CH, C-3), 52.7 (CH, C-2), 62.8 (CH₂, C-7), 82.3 (C, C-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables); HRFABMS calculado para C₁₀H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 195.1355, encontrado 195.1354.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 101a

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α → H-3 β , H-7a, H-7b	C-2 → H-2 α	C-1 → H-4a, H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a, H-7b
H-3 β → H-2 α , H-8	C-3 → H-3 β	C-2 → H-3 β , H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a, H-8
H-4a → H-4b, 2 H-5	C-4 → H-4a, H-4b	C-3 → H-2 α , H-4a, H-4b, 2 H-5, H-7a, H-7b, H-8, H-9, H-10
H-4b → H-3 β , H-4a, 2 H-5	C-5 → 2 H-5	C-4 → H-3 β , 2 H-5, H-8
H-5 → H-4a, H-4b	C-6 → H-6	C-5 → H-6, H-2, H-4a, H-4b
H-7a → H-2 α , H-7b	C-7 → H-7a, H-7b	C-6 → H-2 α , 2 H-5
H-7b → H-2 α , H-7a	C-8 → H-8	C-7 → H-2 α , H-3 β
H-8 → H-3 β , H-9, H-10	C-9 → H-9	C-8 → H-2 α , H-3 β , H-4a, H-9, H-10
H-9 → H-8	C-10 → H-10	C-9 → H-3 β , H-8, H-10
H-10 → H-8		C-10 → H-3 β , H-8, H-9

NOE dif.: H-9 con H-8 y H-10; H-10 con H-2, H-8 y H-9; H-7b con H-2; H-2 con H-4b y H-6.



(1R,2S,3R)-iridan-1,7-diol (**101b**): Sirupo incoloro. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50); HPLC fase reversa (MeOH/H₂O, 65/35, t_R = 11.8 min.). IR (película): ν_{\max} . 3411, 2956, 2929, 2871, 1643, 1463, 1370, 1143, 1079, 1026 cm^{-1} ; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 47a): δ 0.87 (3H, d, J = 7.0 Hz,

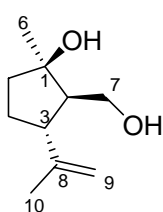
H-10)^a, 0.89 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-9)^a, 1.30 (3H, s, H-6), 1.37-1.43 (1H, m, H-3 α), 1.46-1.72 (5H, m, 2 H-4, 2 H-5, H-8), 1.87-1.92 (3H, m, H-2 β , 2 OH)³⁸⁴, 3.64 (1H, t, $J = 10.4$ Hz, H-7a), 3.80 (1H, dd, $J = 4.6, 10.5$ Hz, H-7b), (^a señales con la misma letra son intercambiables); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 47b): δ 18.3 (CH₃, C-10)^a, 21.6 (CH₃, C-9)^a, 23.1 (CH₃, C-6), 23.7 (CH₂, C-4), 30.9 (CH, C-8), 40.7 (CH₂, C-5), 45.4 (CH, C-3), 53.4 (CH, C-2), 64.3 (CH₂, C-7), 81.4 (C, C-1), (^a señales con la misma letra son intercambiables).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 101b

COSY	HSQC	HMBC
H-2 β \rightarrow H-3 α , H-7a, H-7b	C-2 \rightarrow H-2 β	C-1 \rightarrow H-2 β , 2 H-4, 2 H-5, H-6, H-7a, H-7b
H-3 α \rightarrow H-2 β	C-3 \rightarrow H-3 α	C-2 \rightarrow H-3 α , 2 H-5, H-6, H-7a, H-7b, H-8
2 H-5 \rightarrow H-6	C-4 \rightarrow 2 H-4	C-3 \rightarrow H-2 β , 2 H-5, H-7a, H-9, H-10
H-6 \rightarrow 2 H-5	C-5 \rightarrow 2 H-5	C-4 \rightarrow H-2 β , H-3 α , 2 H-5, H-8
H-7a \rightarrow H-2 β , H-7b	C-6 \rightarrow H-6	C-5 \rightarrow 2 H-4, H-6
H-7b \rightarrow H-2 β , H-7a	C-7 \rightarrow H-7a, H-7b	C-6 \rightarrow H-2 β , 2 H-5
H-8 \rightarrow H-9, H-10	C-8 \rightarrow H-8	C-7 \rightarrow H-2 β , H-3 α
H-9 \rightarrow H-8	C-9 \rightarrow H-9	C-8 \rightarrow H-2 β , H-3 α , 2 H-4, H-9, H-10
H-10 \rightarrow H-8	C-10 \rightarrow H-10	C-9 \rightarrow H-3 α , H-8, H-10
		C-10 \rightarrow H-3 α , H-8, H-9

NOE dif.: H-7b con H-2, H-7a, H-8 y H-9; H-7a con H-3 α , H-6 y H-7b; H-2 β con H-7b, H-8 y H-10; H-3 α con H-7a.

Irid-8-en-1,7-diol (102). A partir de la mezcla **93** + **94** se obtuvo una mezcla de 3 diastereoisómeros (**102a**, **102b** y **102c**) en proporción 5:2:1 (8%), mientras que a partir de la mezcla de **99** + **100** se obtuvo un solo diastereoisómero (**102a**, 17%).



(1R,2R,3R)-irid-8-en-1,7-diol (102a).³⁸⁵ Cristales incoloros. CC Sílica gel

(EP/ED, 50/50); HPLC fase normal (TBME, $t_R = 11.3$ min.). IR (película):

ν_{\max} . 3375, 3073, 2964, 2877, 1643, 1454, 1375, 1293, 1258, 1059, 890 cm^{-1} ;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 48a): δ 1.40 (3H, s, H-6), 1.37-1.55

(1H, m, H-4 β), 1.60 (1H, ddd, $J = 3.5, 5.1, 10.7$ Hz, H-2 α), 1.71 (3H, s, H-10), 1.68-1.83 (3H, m, 2 H-5, 2 OH), 1.90-1.98 (1H, m, H-4b), 2.86 (1H, dt, $J = 8.8, 10.7$ Hz, H-3 β), 3.72 (1H, dd, $J = 5.1, 11.4$ Hz, H-7a), 3.91 (1H, dd, $J = 3.2, 11.4$ Hz, H-7b), 4.75 (1H, sa, H-9a), 4.78 (1H, sa, H-9b); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 48b): δ 19.5 (CH₃, C-10), 28.2 (CH₂,

³⁸⁴ En el espectro cambiado con D₂O, H-2 resuena como td, $J = 4.4, 10.3$ Hz.

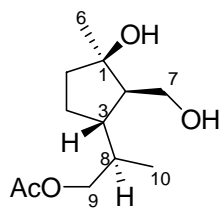
³⁸⁵ Tanimori, S.; Ueda, T.; Nakayama, M. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1993**, *57*, 1713-1715

C-4), 28.7 (CH₃, C-6), 41.9 (CH₂, C-5), 47.2 (CH, C-3), 52.9 (CH, C-2), 61.2 (CH₂, C-7), 81.8 (C, C-1), 110.8 (CH₂, C-9), 147.2 (C, C-8).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 102a

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α \rightarrow H-3 β , H-7a, H-7b	C-2 \rightarrow H-2 α	C-1 \rightarrow H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a, H-7b
H-3 β \rightarrow H-2 α , H-4a, H-4b	C-3 \rightarrow H-3 β	C-2 \rightarrow H-3 β , H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a
H-4a \rightarrow H-3 β , H-4b, 2 H-5	C-4 \rightarrow H-4a, H-4b	C-3 \rightarrow H-4b, 2 H-5, H-7a, H-7b, H-9a, H-9b
H-4b \rightarrow H-3 β , H-4a, 2 H-5	C-5 \rightarrow 2 H-5	C-4 \rightarrow H-3 β , H-2 α
H-5 \rightarrow H-4a, H-4b	C-6 \rightarrow H-6	C-5 \rightarrow H-6
H-7a \rightarrow H-2 α , H-7b	C-7 \rightarrow H-7a, H-7b	C-6 \rightarrow H-2 α
H-7b \rightarrow H-2 α , H-7a	C-9 \rightarrow H-9a, H-9b	C-7 \rightarrow H-3 β
H-9a \rightarrow H-9b, H-10	C-10 \rightarrow H-10	C-8 \rightarrow H-3 β , H-4a, H-10
H-9b \rightarrow H-9a, H-10		C-9 \rightarrow H-3 β , H-10
H-10 \rightarrow H-9a, H-9b		C-10 \rightarrow H-3 β , H-9a, H-9b

Acetato de 1,7-dihidroxiiridan-9-ilo (103). Mezcla de 3 diastereoisómeros (**103a**, **103b** y **103c**) en proporción 3:2.5:1 (47%).



Acetato de (1R,2R,3S,8S)-1,7-dihidroxiiridan-9-ilo (103a): Sirupo

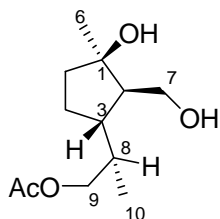
incolore. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50); HPLC fase reversa (MeOH/H₂O, 50/50, t_R = 16.8 min.). IR (película): ν_{\max} . 3435, 3056, 2963, 2917, 2849, 1730, 1643, 1463, 1376, 1265, 1125, 1035 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 49a): δ 1.00 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H.10), 1.33-1.39 (1H, m, H-4a), 1.36 (3H, s, H-6), 1.57 (1H, ddd, *J* = 2.7, 6.1, 8.7 Hz, H-2 α), 1.69 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, 2 H-5), 1.81-1.91 (2H, m, H-4b, H-8), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 1.91-2.05 (1H, m, H-3 β), 3.72 (1H, dd, *J* = 6.2, 11.4 Hz, H-7a), 3.86 (1H, dd, *J* = 7.5, 10.9 Hz, H-9a), 3.87 (1H, dd, *J* = 2.7, 11.4 Hz, H-7b), 4.09 (1H, dd, *J* = 5.0, 10.9 Hz, H-9b); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 49b): δ 16.1 (CH₃, C-10), 21.2 (CH₃, CH₃CO), 26.5 (CH₂, C-4), 29.2 (CH₃, C-6), 36.3 (CH, C-8), 41.5 (CH₂, C-3), 41.8 (CH, C-5), 52.3 (CH, C-2), 62.7 (CH₂, C-7), 67.8 (CH₂, C-9), 82.1 (C, C-1), 171.4 (C, CH₃CO).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 103a

COSY	HSQC	HMBC
H-2 α \rightarrow H-7a, H-7b	C-2 \rightarrow H-2 α	C-1 \rightarrow H-4a, H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a, H-7b
H-4a \rightarrow H-4b, 2 H-5	C-3 \rightarrow H-3 β	C-2 \rightarrow H-3 β , H-4a, H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a
H-4b \rightarrow H-4a, 2 H-5	C-4 \rightarrow H-4a, H-4b	C-3 \rightarrow H-2 α , H-4a, H-4b, 2 H-5, H-7b, H-8 α , H-9a, H-9b, H-10
2 H-5 \rightarrow H-4a, H-4b, H-6	C-5 \rightarrow 2 H-5	C-4 \rightarrow H-3 β , H-8, 2 H-5
H-6 \rightarrow 2 H-5	C-6 \rightarrow H-6	C-5 \rightarrow H-4a, H-4b, H-6

H-7a → H-2α, H-7b	C-7 → H-7a, H-7b	C-7 → H-2α, H-3β
H-7b → H-2α, H-7a	C-8 → H-8	C-8 → H-2α, H-3β, H-4a, H-9a, H-9b, H-10
H-8 → H-9a, H-9b, H-10	C-9 → H-9a, H-9b	C-9 → H-3β, H-8, H-10
H-9a → H-8, H-9b	C-10 → H-10	C-10 → H-3β, H-8, H-9a, H-9b
H-9b → H-8, H-9a	CH₃CO → CH₃CO	CH₃CO → CH₃CO , H-9a, H-9b
H-10 → H-8		

NOE dif.: H-2α con H-6, H-7a y H-10; H-3β con 2 H-7 y H-10; H-10 con H-2α, H-3β, H-8, 2 H-7 y 2 H-9; H-8 con H-4a, 2 H-9 y H-10.



Acetato de (1R,2R,3S,8R)-1,7-dihidroxiiridan-9-ilo (103b): Sirupo

incolore. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50); HPLC fase reversa

(MeOH/H₂O, 50/50, $t_R = 18.7$ min.). IR (película): ν_{\max} 3426, 2961,

2920, 2850, 1712, 1643, 1463, 1381, 1240, 1120, 1035 cm^{-1} ; ¹H RMN

(500 MHz, CDCl₃), (Espectro 50a): δ 0.88 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H.10),

1.33-1.43 (1H, m, H-4a), 1.37 (3H, s, H-6), 1.48-1.52 (1H, m, H-2α), 1.67-1.78 (3H, m, H-4b,

2 H-5), 1.87-2.02 (3H, m, H-8, 2 OH), 2.06 (3H, s, **CH₃CO**), 2.18-2.27 (1H, m, H-3β), 3.70

(1H, dd, $J = 5.6, 11.5$ Hz, H-7a), 3.88 (1H dd, $J = 2.7, 11.5$ Hz, H-7b), 3.92 (1H, dd, $J = 7.2,$

10.8 Hz, H-9a), 4.01 (1H, dd, $J = 6.0, 10.8$ Hz, H-9b); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃),

(Espectro 50b): δ 12.4 (CH₃, C-10), 21.2 (CH₃, **CH₃CO**), 23.9 (CH₂, C-4), 28.8 (CH₃, C-6),

34.5 (CH, C-8), 40.3 (CH, C-3), 41.7 (CH₂, C-5), 52.3 (CH, C-2), 61.6 (CH₂, C-7), 68.9 (CH₂,

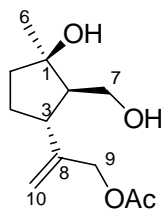
C-9), 81.9 (C, C-1), 171.4 (C, **CH₃CO**).

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 103b

COSY	HSQC	HMBC
H-2α → H-3β, H-7a, H-7b	C-2 → H-2α	C-1 → H-4a, H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a
H-3β → H-2α, H-8	C-3 → H-3β	C-2 → H-3β, H-4a, H-4b, 2 H-5, H-6, H-7a
H-4a → H-4b, 2 H-5	C-4 → H-4a, H-4b	C-3 → H-2α, 2 H-5, H-8, H-9a, H-9b, H-10
H-4b → H-4a, 2 H-5	C-5 → 2 H-5	C-4 → H-3β, H-8, 2 H-5
2 H-5 → H-4a, H-4b	C-6 → H-6	C-5 → H-2α, H-4a, H-4b, H-6
H-7a → H-2α, H-7b	C-7 → H-7a, H-7b	C-7 → H-2α, H-3β, H-4a
H-7b → H-2α, H-7a	C-8 → H-8	C-8 → H-2α, H-3β, H-4a, H-9a, H-9b, H-10
H-8 → H-3β, H-9a, H-9b, H-10	C-9 → H-9a, H-9b	C-9 → H-3β, H-8, H-10
H-9a → H-8, H-9b	C-10 → H-10	C-10 → H-3β, H-8, H-9a, H-9b
H-9b → H-8, H-9a	CH₃CO → CH₃CO	CH₃CO → CH₃CO , H-9a, H-9b
H-10 → H-8		

NOE dif.: H-2α con H-6, H-7a, H-7b, H-8 y H-10; H-3β con H-4b, 2 H-7, H-8 y 2 H-9; H-8 con H-2α, H-3β, H-7a, 2 H-9 y H-10; H-10 con H-2α, H-4a, H-8 y 2 H-9.

Acetato de 1,7-dihidroxiirid-8(10)-en-9-ilo (104): Mezcla de 2 diastereoisómeros (**104a** y **104b**) en proporción 1.5:1 (16%).



Acetato de (1R,2R,3R)-1,7-dihidroxiirid-8(10)-en-9-ilo (104a): Sirupo

incolore. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50); HPLC fase reversa (MeOH/H₂O, 50/50, t_R = 15.6 min.). IR (película): ν_{max} . 3420, 2963, 2935, 2876, 1728, 1649, 1379, 1237, 1123, 1032 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), (Espectro 51a): δ 1.41 (3H, s, H-6), 1.47-1.56 (1H, m, H-4a), 1.66 (1H, ddd, J = 3.0,

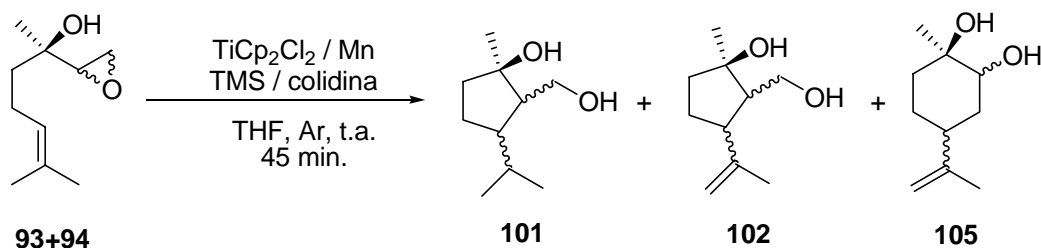
4.8, 11.1 Hz, H-2 α), 1.71-1.78 (1H, m, H-5a), 1.80-1.85 (1H, m, H-5b), 2.02-2.19 (1H, m, H-4b), 2.09 (3H, s, CH₃CO), 2.91 (1H, dt, J = 8.8, 11.0 Hz, H-3 β), 3.74 (1H, dd, J = 4.0, 11.4 Hz, H-7a), 3.94 (1H, dd, J = 2.8, 11.4 Hz, H-7b), 4.57 (2H, s, 2 H-9), 5.03 (1H, s, H-10a), 5.11 (1H, s, H-10b); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), (Espectro 51b): δ 21.2 (CH₃, CH₃CO), 28.6 (CH₃, C-6), 29.2 (CH₂, C-4), 41.7 (CH₂, C-5), 43.2 (CH, C-3), 54.0 (CH, C-2), 60.7 (CH₂, C-7), 66.2 (CH₂, C-9), 81.6 (C, C-1), 112.4 (CH₂, C-10), 146.1 (C, C-8), 170.9 (C, CH₃CO); HRFABMS calculado para C₁₂H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 251.1253, encontrado 251.1259.

Correlación de COSY, HSQC y HMBC del compuesto 104a

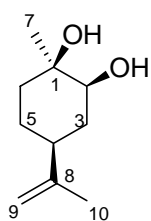
COSY	HSQC	HMBC
H-2 α → H-3 β , H-7a	C-2 → H-2 α	C-1 → H-4b, H-5a, H-6, H-7a, H-7b
H-3 β → H-2 α	C-3 → H-3 β	C-2 → H-3 β , H-4b, H-5a, H-6
H-4a → H-4b	C-4 → H-4a, H-4b	C-3 → H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-7b, 2 H-9, H-10a, H-10b
H-4b → H-4a	C-5 → H-5a, H-5b	C-4 → H-3 β , H-5a, H-5b
H-5a → H-5b	C-6 → H-6	C-5 → H-3, H-4a, H-4b, H-6
H-5b → H-5a	C-7 → H-7a, H-7b	C-7 → H-3 β
H-7a → H-2 α , H-7b	C-9 → 2 H-9	C-8 → H-3 β , H-4a, 2 H-9, H-10a, H-10b
H-7b → H-7a	C-10 → H-10a, H-10b	C-9 → H-3 β , H-10a, H-10b
2 H-9 → H-10a, H-10b		C-10 → H-3 β , 2 H-9
H-10a → 2 H-9, H-10b		<u>CH₃CO</u> → <u>CH₃CO</u>
H-10b → 2 H-9, H-10a		

NOE dif.: H-7b con H-2 α ; H-6 con H-2, H-5b, H-7b; H-3 β con H-4b, H-9, H-10a.

4.2.1.b. Método catalítico



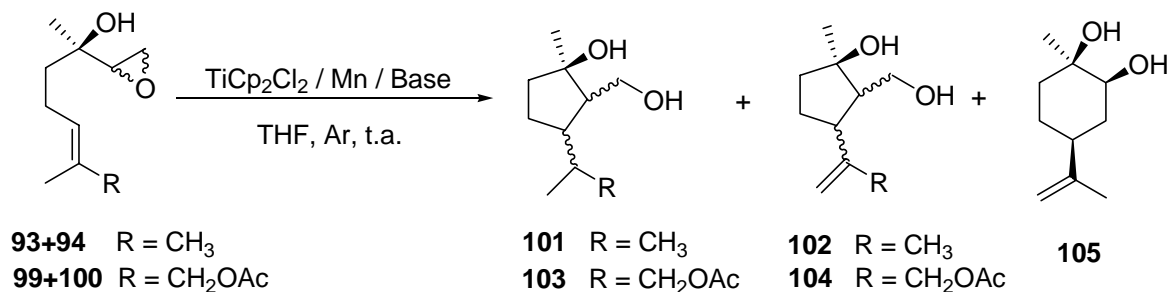
Una suspensión de Manganeso en polvo (251 mg, 8 eq.) y diclorobis(ciclopentadienil)titanio (TiCp_2Cl_2 - 44 mg, 0.3 eq.) en 3.5 mL de THF seco y desgasificado, se agita vigorosamente durante 15 minutos bajo corriente de Argón hasta que adquiere color verde. Entonces se le añade una disolución de **93** + **94** (96 mg, 0.565 mmol), cloruro de trimetilsililo (TMS, 0.57 mL, 8 eq.) y 2,4,6-colidina (0.52 mL, 7 eq.) en 1.5 mL de THF seco y desgasificado. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Entonces, se diluye con TBME (50 mL), se lava sucesivamente con disolución HCl 2N y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (EP/ED, 50:50), obteniéndose la mezcla de productos de ciclación **101** (isómeros **101a**, **101b** y **101c** en relación 2.5:2:1, 39%), **102** (isómeros **102a**, **102b** y **102c** en relación 8:5:1, 46%) y **105** (7%).



(1R, 2S, 4S)-p-ment-8-eno-1,2-diol (105).³⁸⁶ Cristales incoloros. CC Sílica gel (EP/ED, 50/50). IR (película): ν_{max} . 3384, 3085, 2936, 2865, 1644, 1462, 1376, 1134, 1072 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3), (Espectro 52a): δ 1.21 (3H, s, H-7), 1.16-1.35 (2H, m, H-3a, H-5a), 1.49 (1H, td, $J = 3.8, 13.3$ Hz, H-6 β), 1.65-1.94 (5H, m, H-3b, H-5b, H-6 α , 2 OH), 1.73 (3H, s, H-10), 2.07 (1H, tt, $J = 3.2, 12.3$ Hz, H-4), 3.58 (1H, dd, $J = 4.4, 11.8$ Hz, H-2), 4.71 (2H, s, 2 H-9); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), (Espectro 52b): δ 19.1 (CH_3 , C-10), 21.1 (CH_3 , C-7), 28.9 (CH_2 , C-5), 36.3 (CH_2 , C-3), 38.8 (CH_2 , C-6), 43.9 (CH , C-4), 74.2 (C, C-1), 77.2 (CH , C-2), 109.3 (CH_2 , C-9), 148.7 (C, C-8).

³⁸⁶ Kido, F.; Yamaji, K.; Sinha, S. C.; Abiko, T.; Kato, M. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7697-7714

4.2.2. CICLACIÓN DE LAS MEZCLAS DE EPÓXIDOS 93+94 Y 99+100 CON Cp_2TiCl EN PRESENCIA DE BASES



Método A: Es igual al procedimiento descrito en la pág. 259, pero al medio de reacción se le añaden 2 equivalentes de 2,4,6-colidina y el tiempo de reacción es de 45-60 minutos.

* A partir de la mezcla de epóxidos **93+94** se obtiene una mezcla de **101** [60%, 3 diastereoisómeros (**101a**, **101b** y **101c**) en relación 5:1.5:1], **102** [20%, 2 diastereoisómeros (**102a** y **102b**) en relación 3:1] y **105** (4%).

* La mezcla de epóxidos **93+94** rindió una mezcla de **102a** (15%), **103** [36%, 3 diastereoisómeros (**103a**, **103b**, y **103c**) en relación 7:3:1] y **104** [21%, 3 diastereoisómeros (**104a**, **104b** y **104c**) en relación 2:2:1].

Método B: Igual que el método A, pero empleando trietilamina como base. El tiempo de reacción es de 75 minutos.

* A partir de la mezcla de epóxidos **93+94** se obtiene una mezcla de **101** (23%, un diastereoisómero, **101a**) y **102** [59%, 2 diastereoisómeros (**102a** y **102b**) en relación 12:1].

* La mezcla de epóxidos **99+100** rinde una mezcla de **102a** (16%), **103** [22%, 3 diastereoisómeros (**103a**, **103b**, y **103c**) en relación 2:2:1] y **104** [43%, 2 diastereoisómeros (**104a** y **104b**) en relación 5:1].

Método C: Igual que el método A, pero empleando DBU como base y dejando evolucionar la mezcla de reacción durante 60 minutos.

* A partir de la mezcla de epóxidos **93+94** se obtuvo una mezcla de **101** [14%, dos diastereoisómeros (**101a** y **101b**) en proporción 16:1] y **102** [54%, 2 diastereoisómeros (**102a** y **102b**) en relación 9:1].

* La mezcla de epóxidos **99+100** rindió una mezcla de **102a** (15%), **103** [15%, 3 diastereoisómeros (**103a**, **103b**, y **103c**) en relación 6:3:1] y **104** [36%, 2 diastereoisómeros (**104a** y **104b**) en relación 5:1].

V. Conclusiones

1. Se ha llevado a cabo una optimización de la producción, extracción, aislamiento y purificación de ácido ilícico (**1**), bajo la forma de ilicato de metilo (**2**), a partir de las partes aéreas de *Inula viscosa*. Los mayores rendimientos (0.90% respecto a peso de planta seca) se obtuvieron con ejemplares recolectados en primavera (Abril/Mayo), por maceración en TBME durante 30 minutos a temperatura ambiente y posterior fraccionamiento.

2. Se ha realizado la síntesis de los eudesmoles kudtdiol (**9**) y del bloqueante de canales P/Q de Ca^{2+} α -eudesmol (**17**) empleando **2** como material de partida. Los procesos involucran 4 y 6 etapas, con rendimientos de 34% y 17%, respectivamente.

3. Se ha efectuado un análisis conformacional de germacrona (**18**), mediante cálculos de mecánica molecular, difracción de Rayos X y estudios de RMN a temperatura variable. Los cálculos teóricos determinan que germacrona presenta cuatro conformaciones de mínima energía. La conformación más estable de ellas, **18a** o C/ β , β /N, coincide con la que adopta germacrona en estado sólido, según los datos de Rayos X. Por espectroscopía RMN se deduce que en disolución a temperatura ambiente, **18** muestra dos conformeros en equilibrio y en proporción 12:1. El conformero mayoritario presenta una conformación coincidente con la del estado sólido (**18a**, C/ β , β /N) y el minoritario muestra una conformación P/ β , α /N (**18b**). La interconversión de ambos conformeros se efectúa mediante una rotación del doble enlace C-4, C-5.

4. La conformación más estable **18a** de germacrona muestra una proximidad espacial entre C-1 y C-4, tanto en el modelo experimental como en el modelo teórico. En el modelo orbital HOMO-1 de la misma se observa un enlace parcial preformado entre C-1—C-4 y C-5—C-10, indicando una preorganización en la molécula de **18** que facilitaría la ciclación transanular en presencia de electrófilos.

5. Las reacciones de oxidación de **18** empleando cromato de *t*-butilo y $\text{CrO}_3/3,5$ -dimetilpirazol conducen a los epóxidos (1*S*,10*R*)-1,10-epoxigermacrona (**19**); (4*S*,5*R*)-4,5-epoxigermacrona (**20**); y (1*S*,10*R*),(4*S*,5*R*)-1,10,4,5-diepoxigermacrona (**21**), en distintas proporciones.

6. El reordenamiento de Cope de todos los germacranos ensayados (**18**, **22** y **32**) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ rindió elemanos (**28-31** y **33**). En el caso de germacrol (**22**) y acetato de germacrilo (**32**), el proceso involucra el reordenamiento de Cope y posterior deshidratación o desacetilación del elemano resultante, originando los hidrocarburos **29** y **30**, y el alcohol **31**.

7. Se han estudiado diferentes ciclaciones transanulares de germacrona (**18**) mediadas por electrófilos (H^+ , Cl^+ , Br^+ y PhSe^+). Estas metodologías de ciclación permiten acceder a una gran diversidad de estructuras, incluyendo compuestos mono, bi y tricíclicos. Incluso se abre la posibilidad de dirigir el curso del proceso de ciclación mediante una adecuada selección de las condiciones experimentales hacia productos del tipo eudesmano (**56-59**, **76-83**), guaiano (**75**, **86** y **87**), espirano (**60**) o nuevos esqueletos sesquiterpénicos del tipo 2,8-dimetil-5-isopropilidenbicyclo[6.2.0]decano (**74**), 1,5,5,11-tetrametiltriciclo[6.2.1.0^{4,11}]undecano (**61**), 4-isopropiliden-1,7-dimetilbicyclo[5.3.0]decano (**62-64**) y la lactona 1,4,5,7,8,8a-hexahidro-4-isopropiliden-1,1,6-trimetil-3H-ciclopent[*c*]oxepin-3-ona (**84**).

8. En la ciclación transanular de **18** con PhSeCl se ha indicado por primera vez la formación de eudesmanos con unión interanular *cis* (**79** y **81**), lo cual implica que la ciclación tiene lugar también vía el conformero minoritario **18b** de germacrona.

9. Se ha efectuado la síntesis de varios productos naturales de interés farmacológico y/o perfumístico a partir de germacrona (**18**): 8α -hidroxielemol (**38**), 8α -acetoxielemol (**39**), γ -elemeno (**40**), δ -elemeno (**41**), elemol (**42**), β -elemeno (**51**), β -elemen- 7α -ol (**52**), β -elemen- 7β -ol (**53**), el eudesmano (5S, 10R)-eudesma-4(15),7(11)-dien-8-ona (**56**) y la síntesis formal de cuauhtemona (**91**).

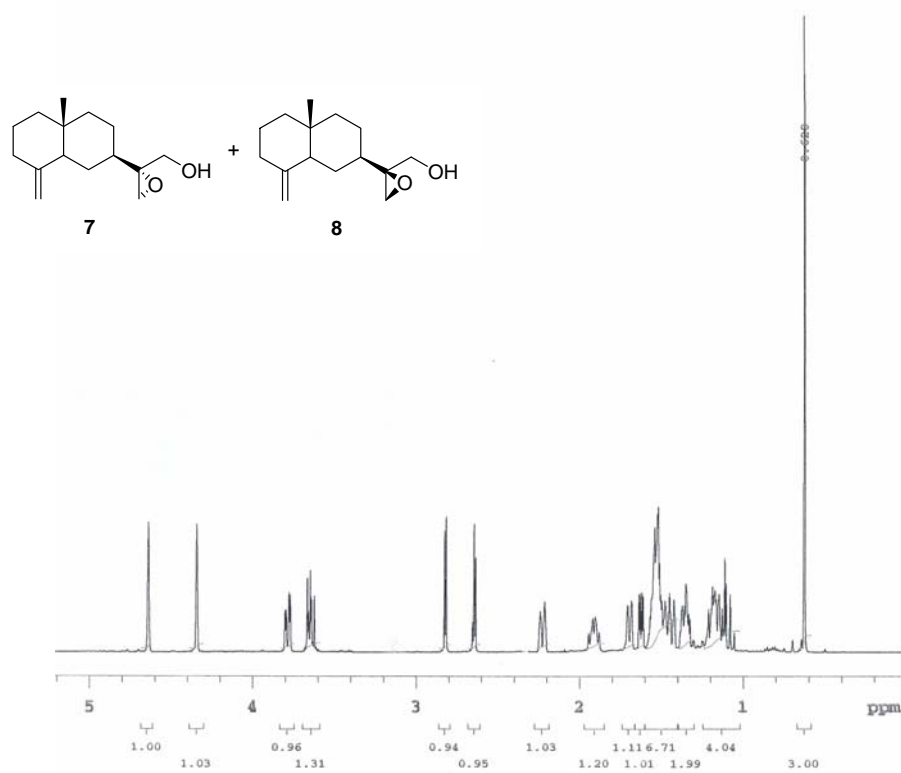
10. Se ha llevado a cabo un estudio de la apertura y ciclación de 1,2-epoxi-linalol y derivados. Los procesos conducen mayoritariamente al esqueleto de iridano mediante una ciclación radicalaria 5-*exo*-trig.

11. Se ha obtenido una alta diastereoselectividad en el proceso de ciclación *5-exo-trig* debido a la formación de un complejo cíclico hexagonal de Ti^{IV} con el grupo OH libre del epóxido de partida que dirige el proceso de ciclación.

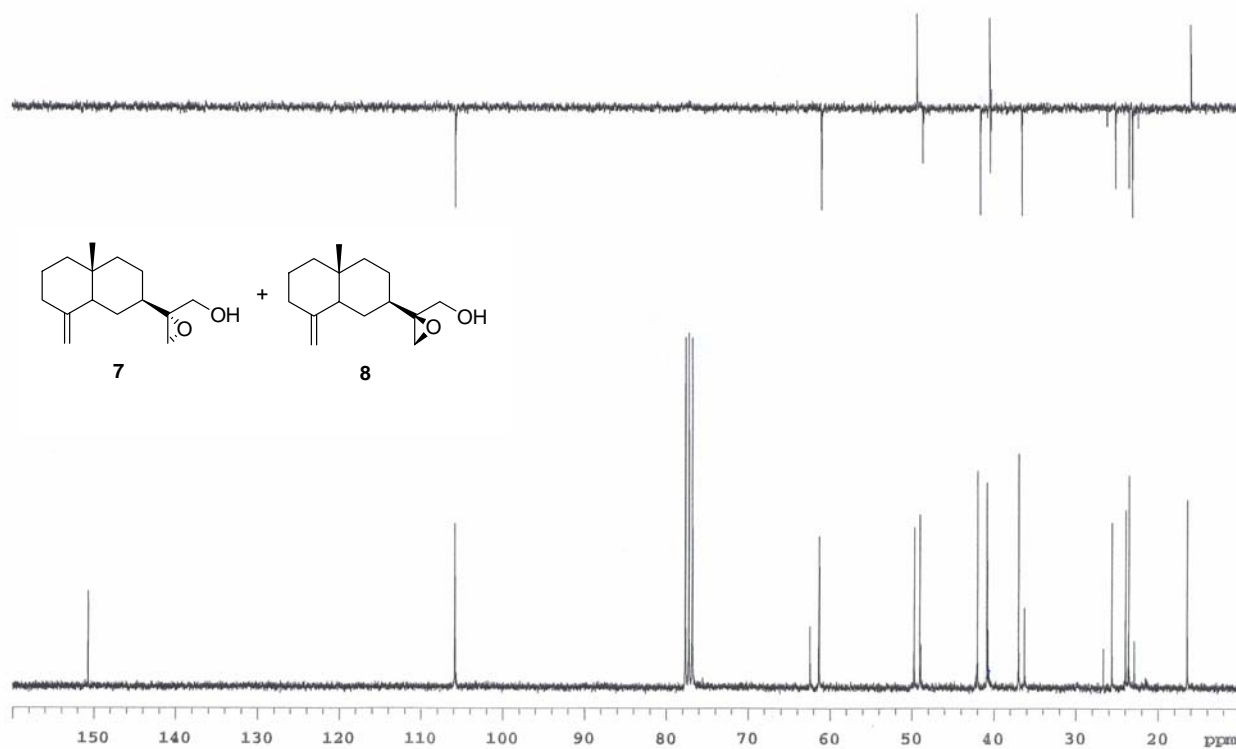
12. La liberación de HCl en el medio de reacción origina una mezcla de iridanos saturados e insaturados. La adición de una base al medio de reacción impide la reducción del alquiltitanio intermedio, aumentándose el rendimiento de iridoideos insaturados. De las bases ensayadas, con trietilamina se obtienen los mayores rendimientos de productos de ciclación insaturados y mejor diastereoselectividad.

VI. Espectroscopía

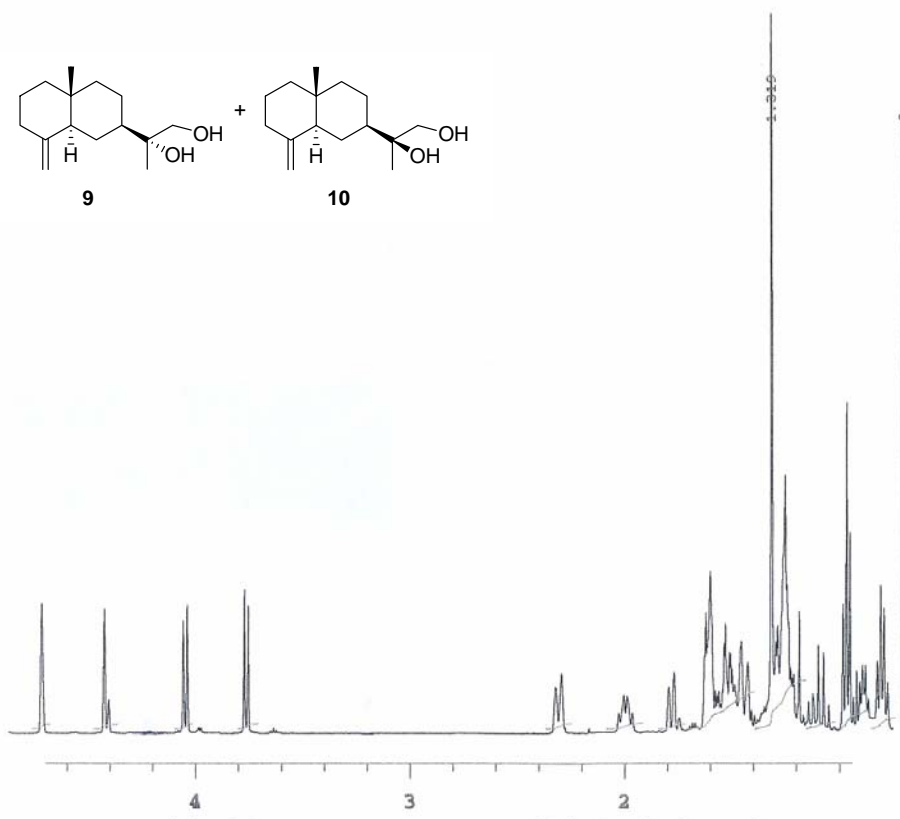
Espectro 1a



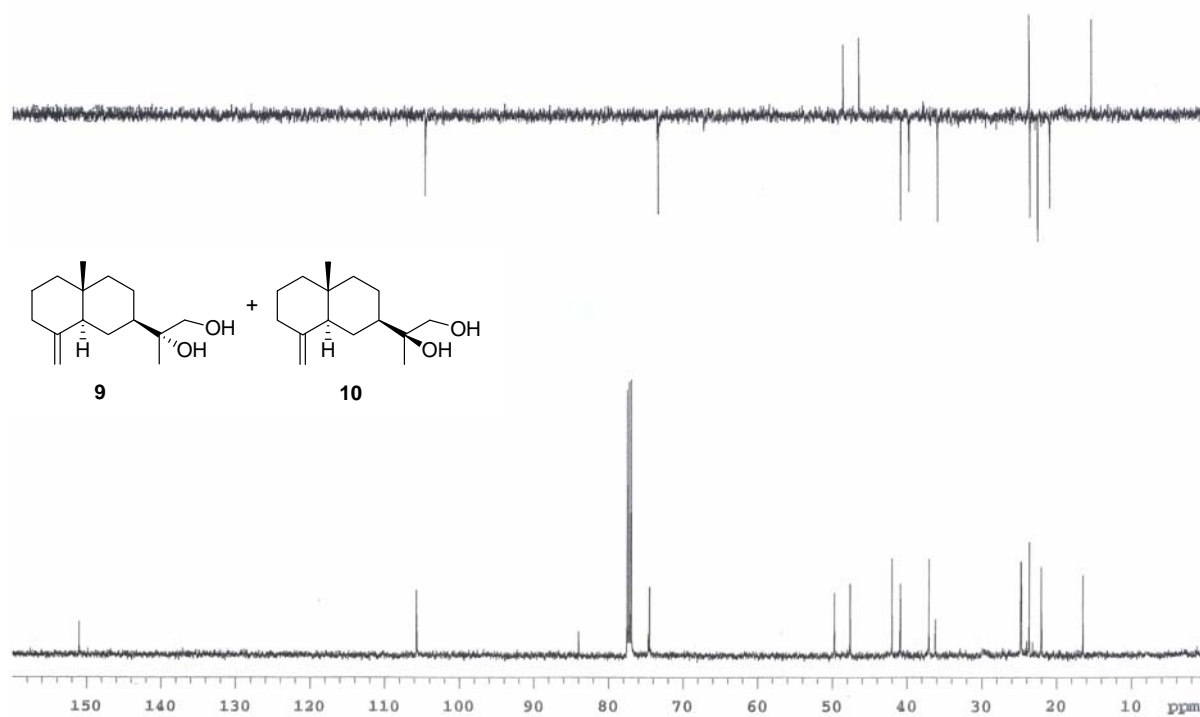
Espectro 1b



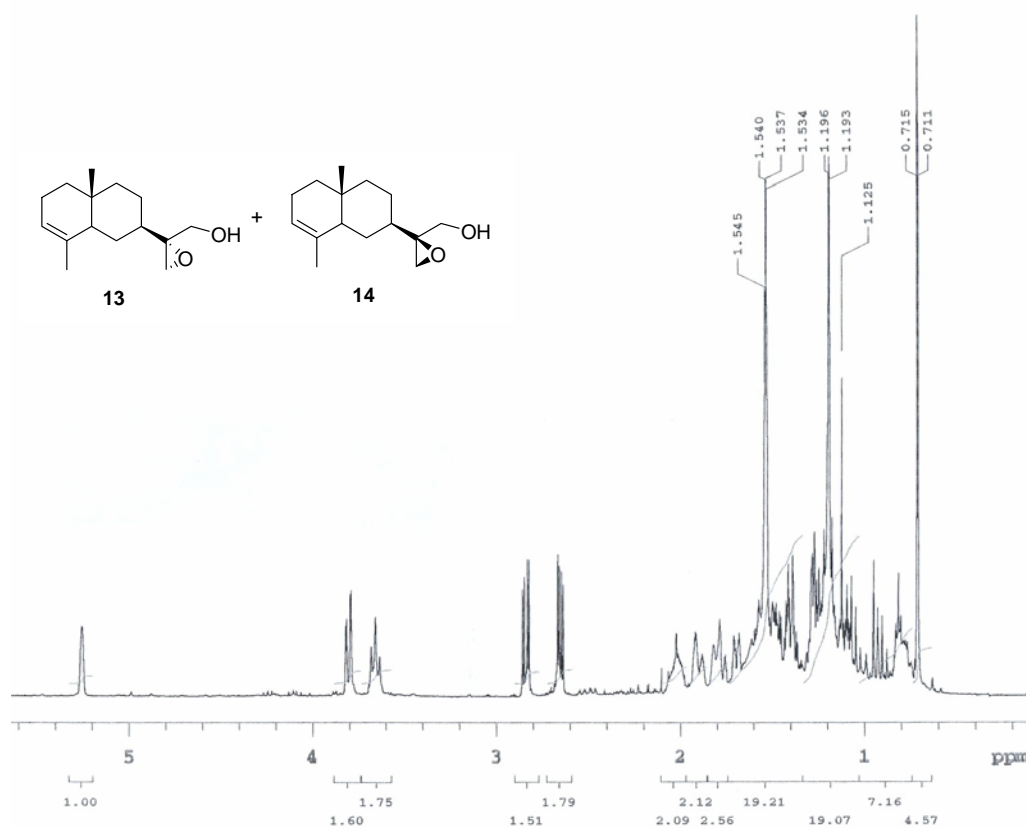
Espectro 2a



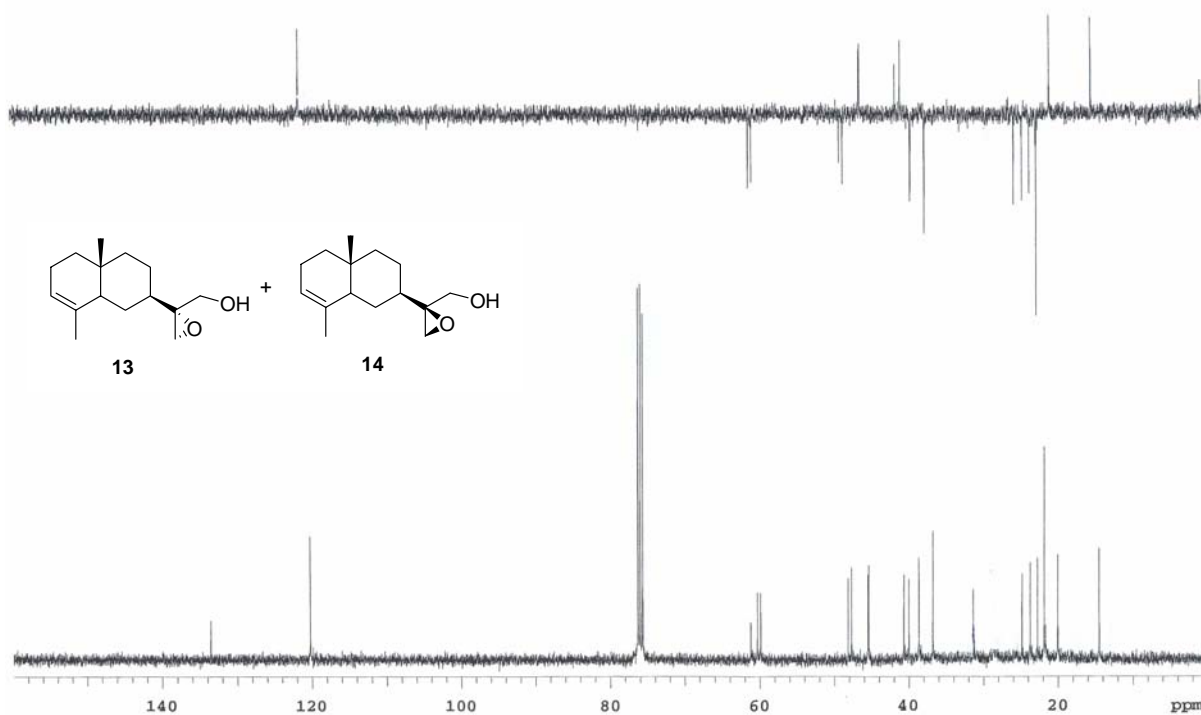
Espectro 2b



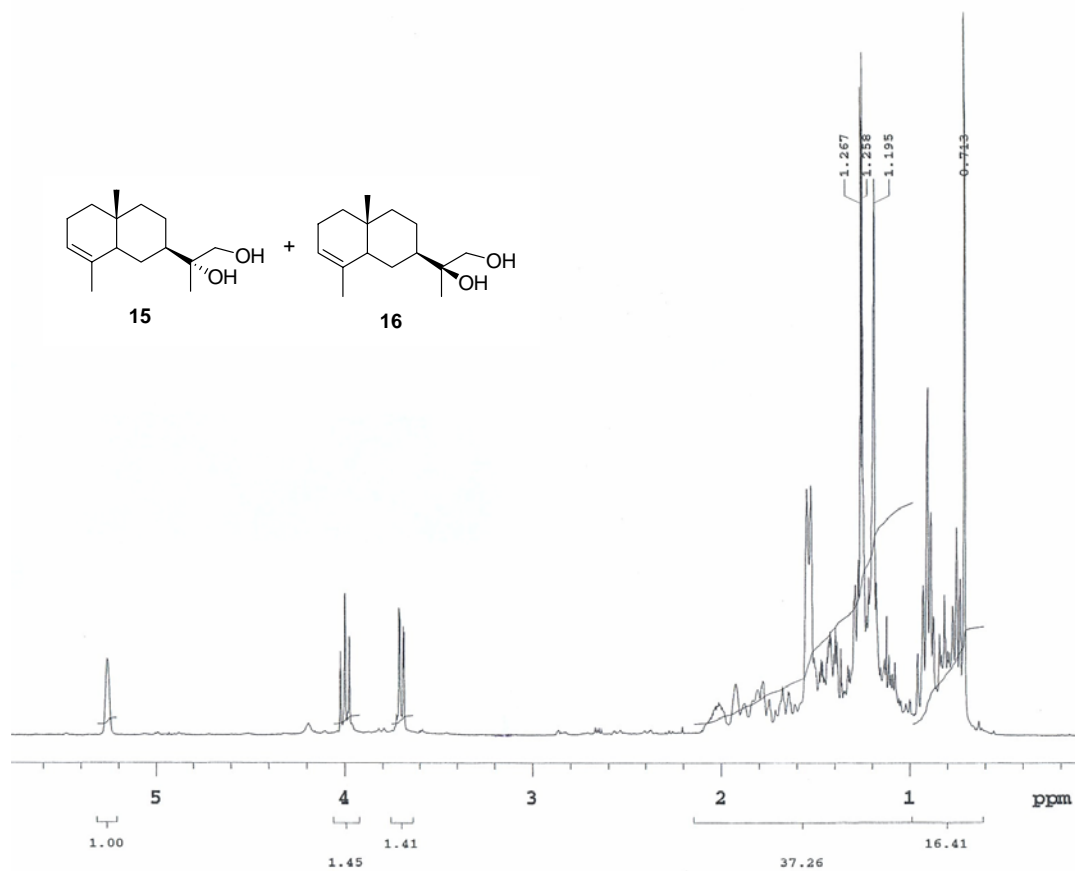
Espectro 3a



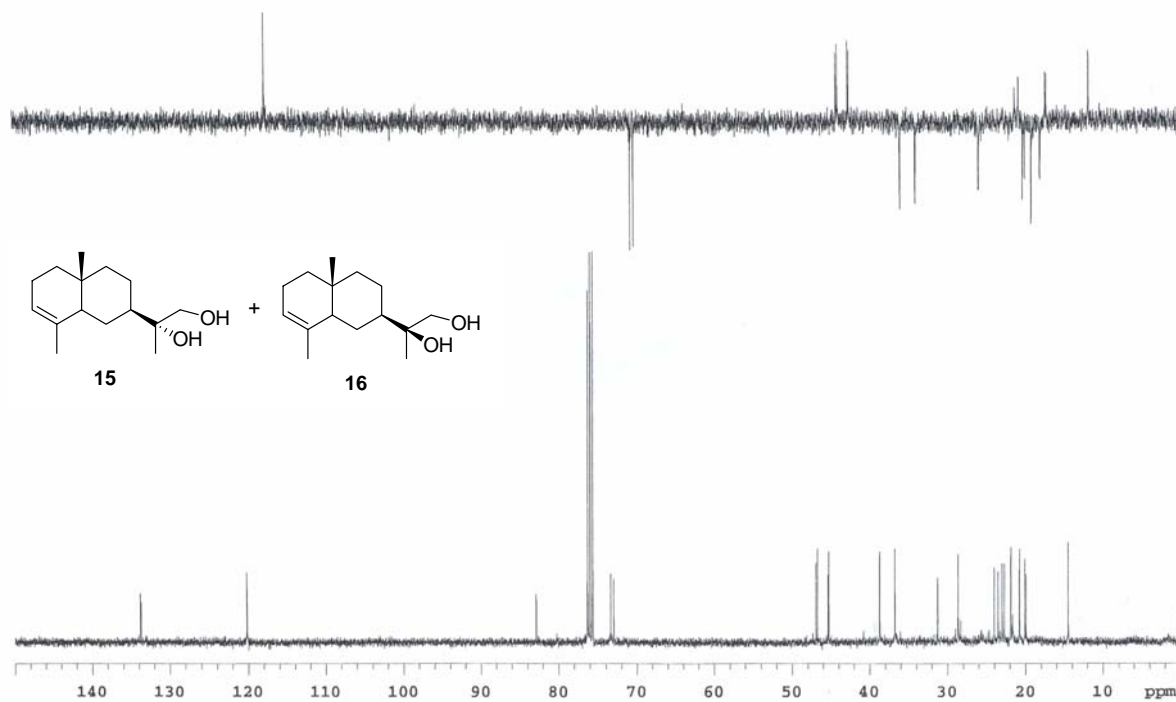
Espectro 3b



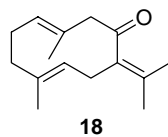
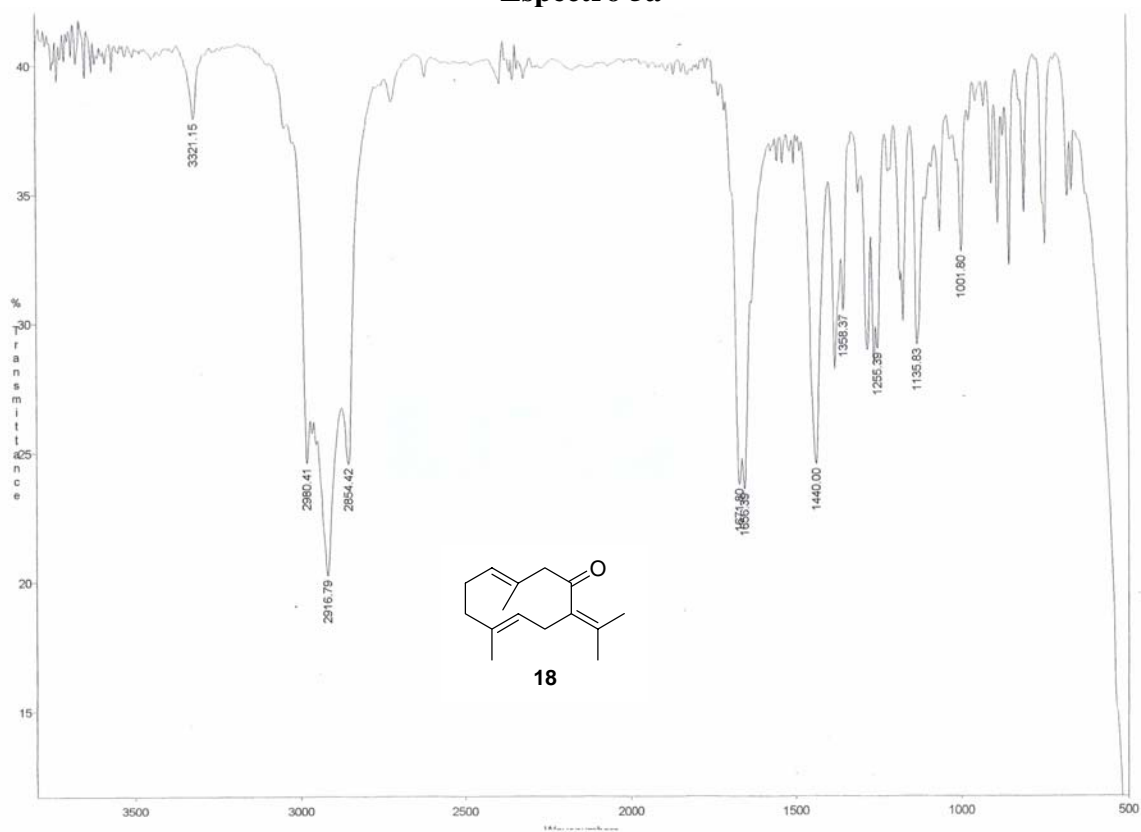
Espectro 4a



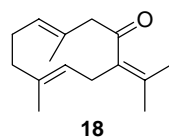
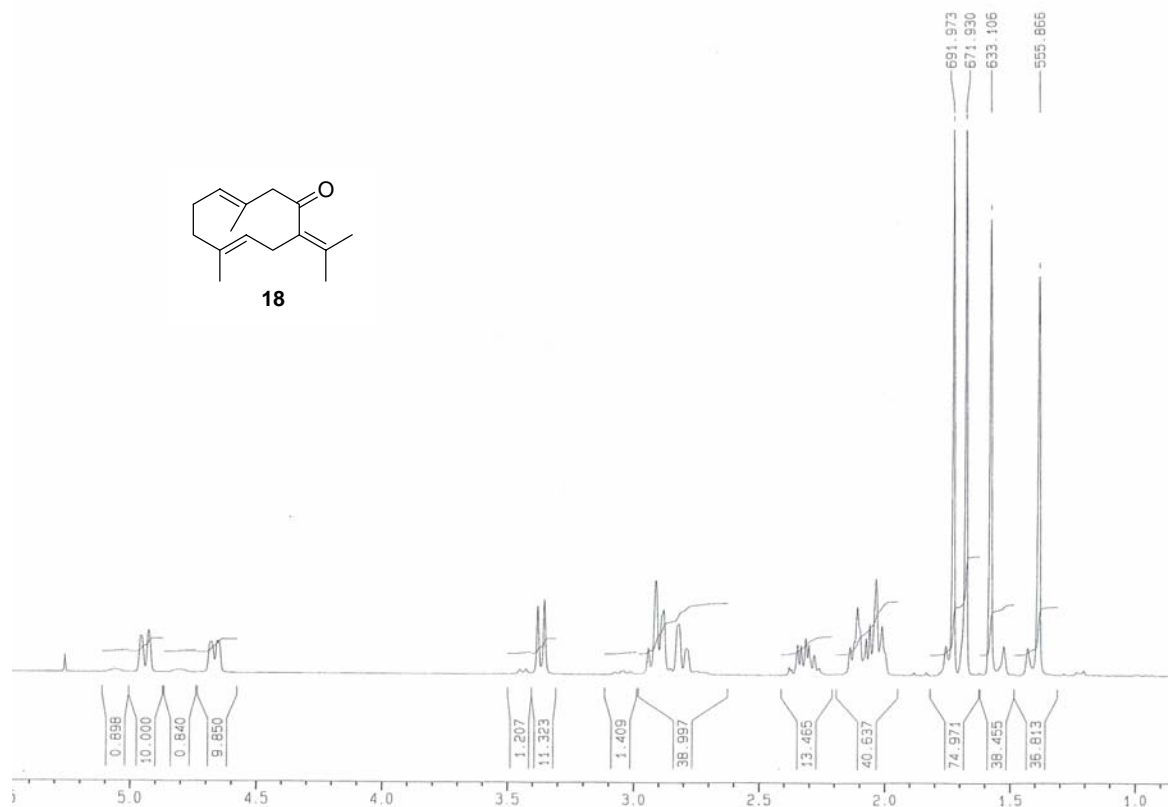
Espectro 4b



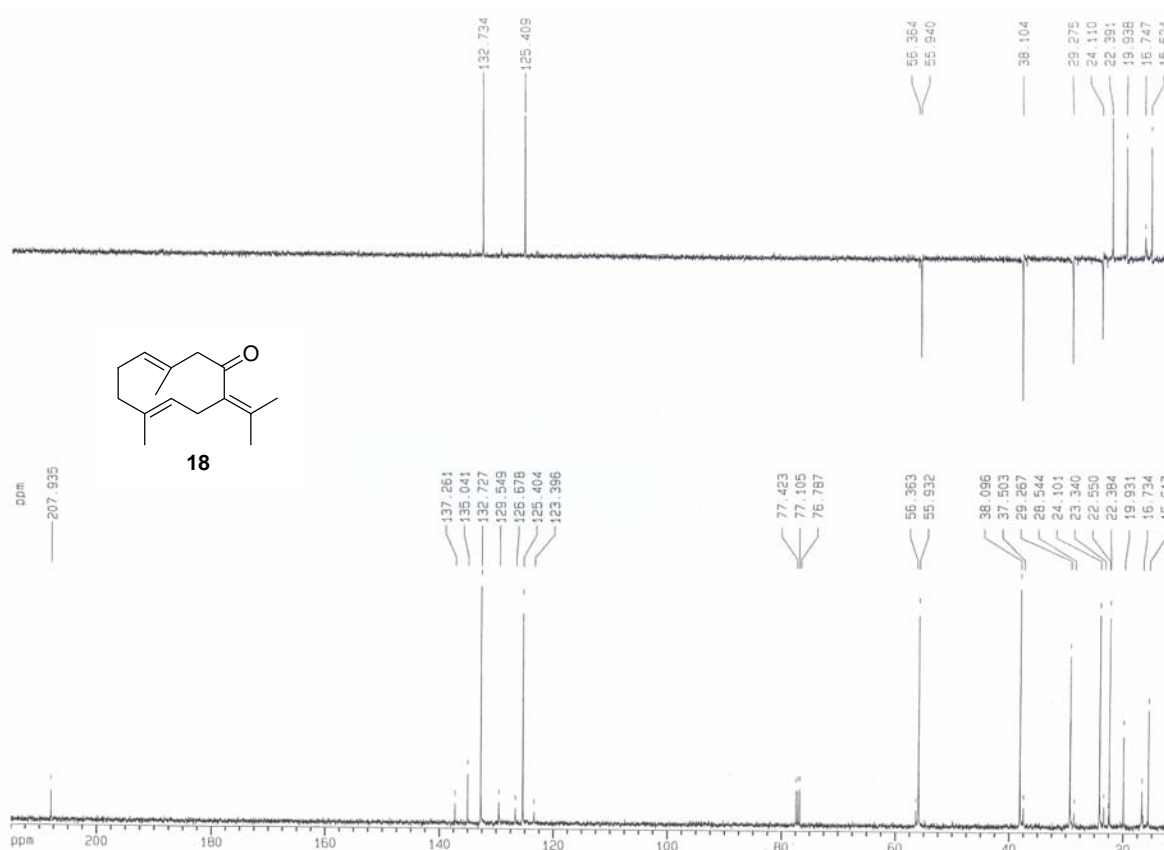
Espectro 5a



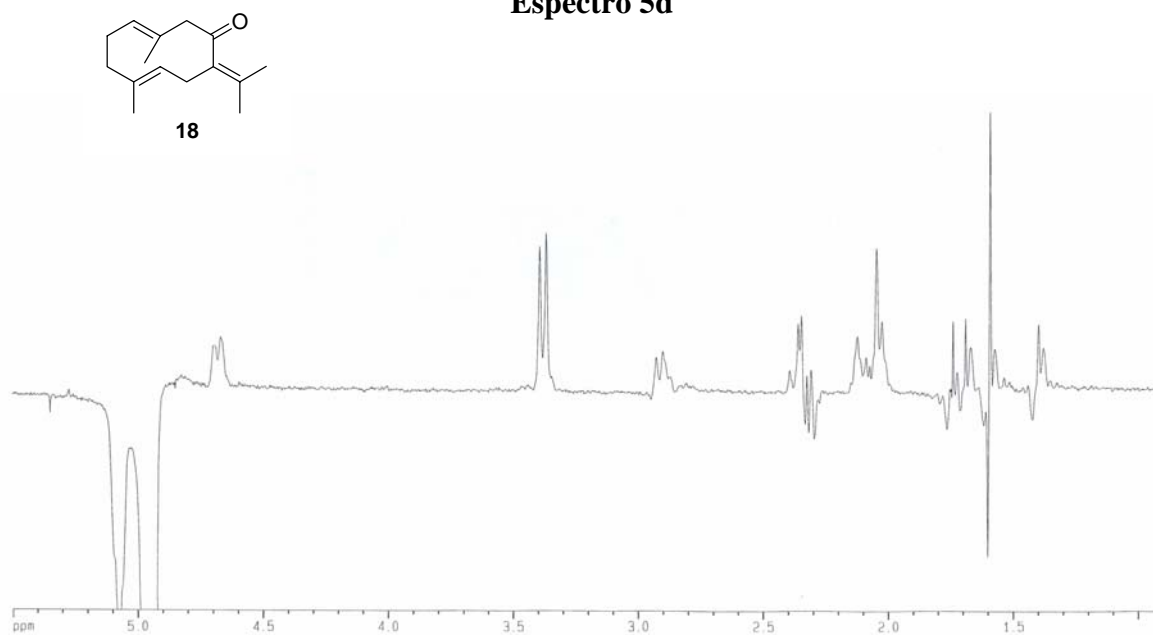
Espectro 5b



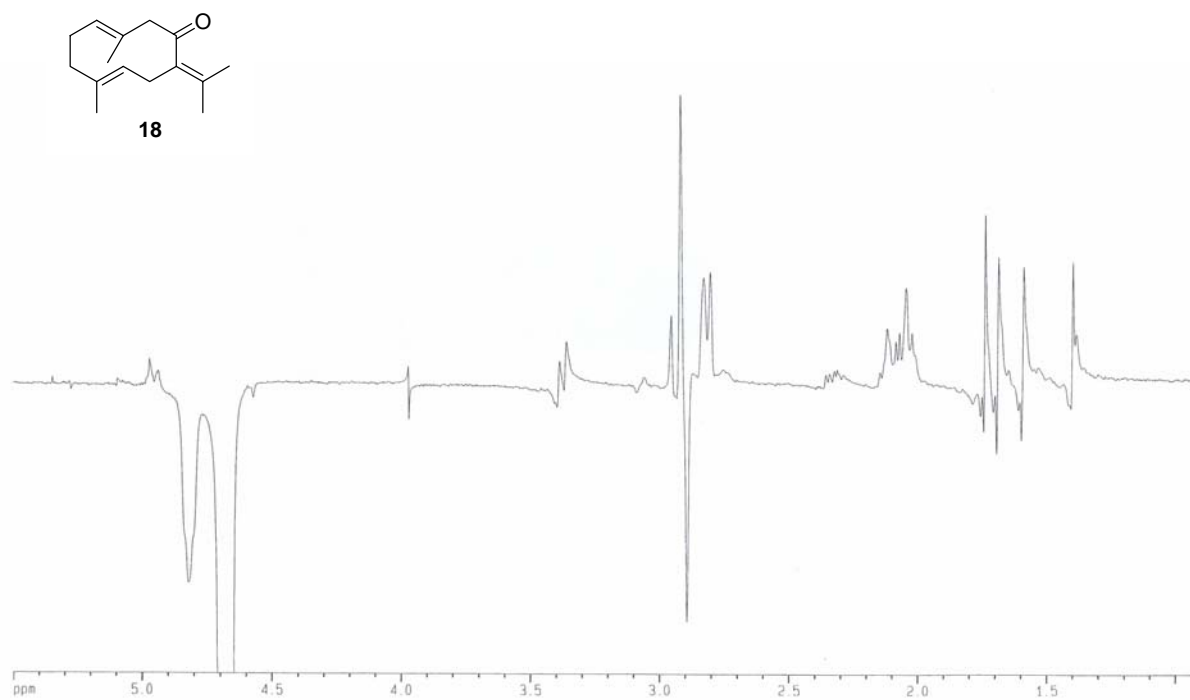
Espectro 5c



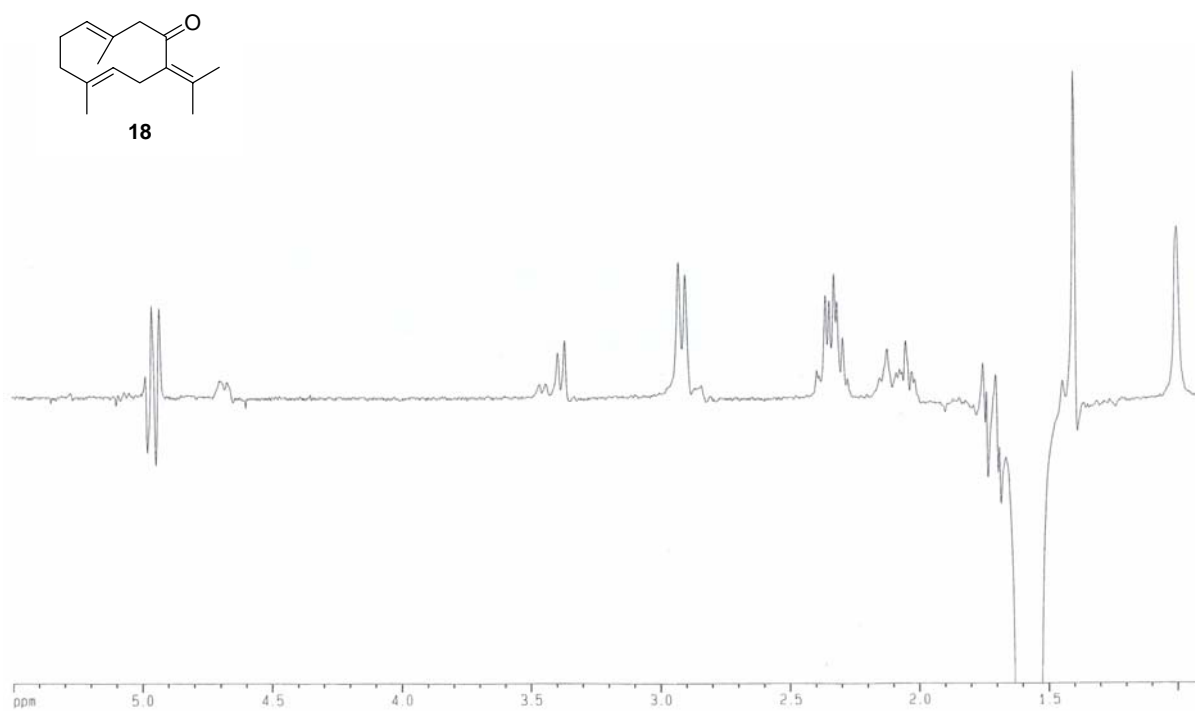
Espectro 5d



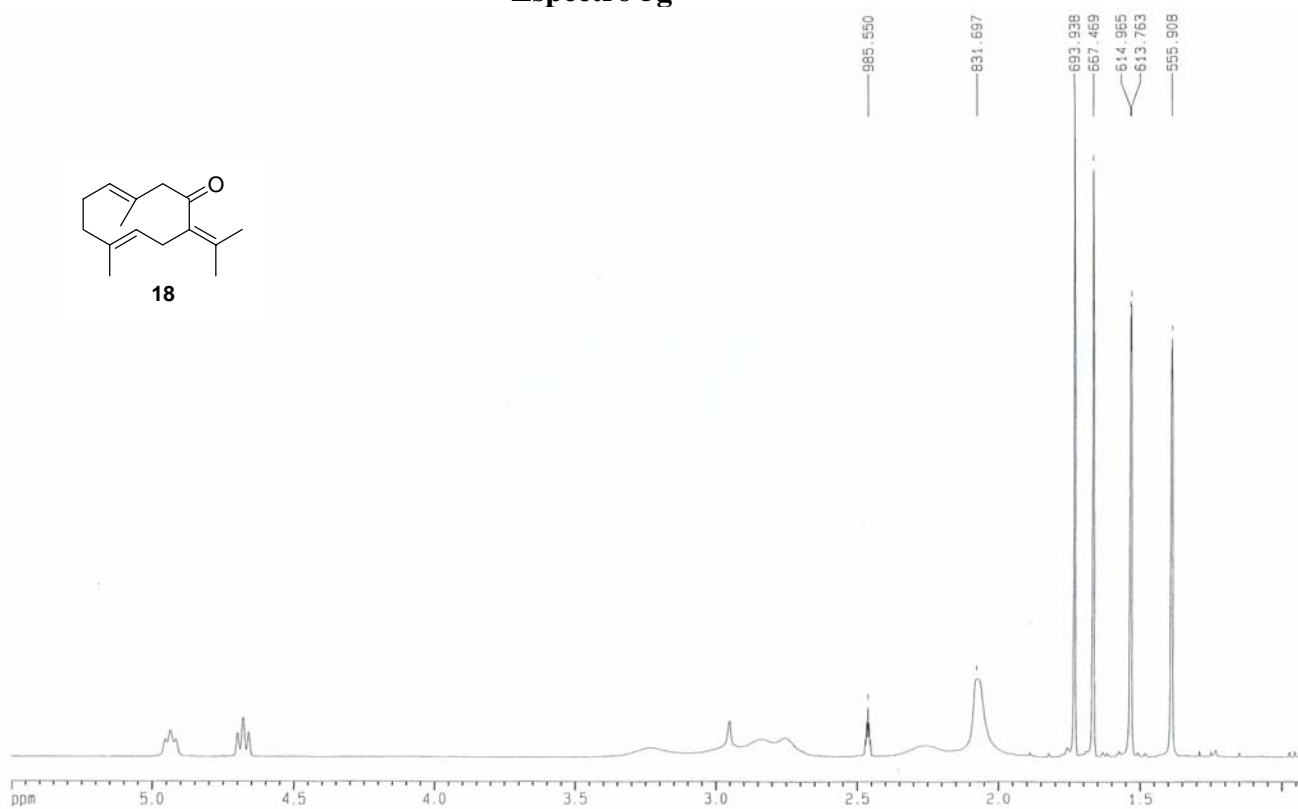
Espectro 5e



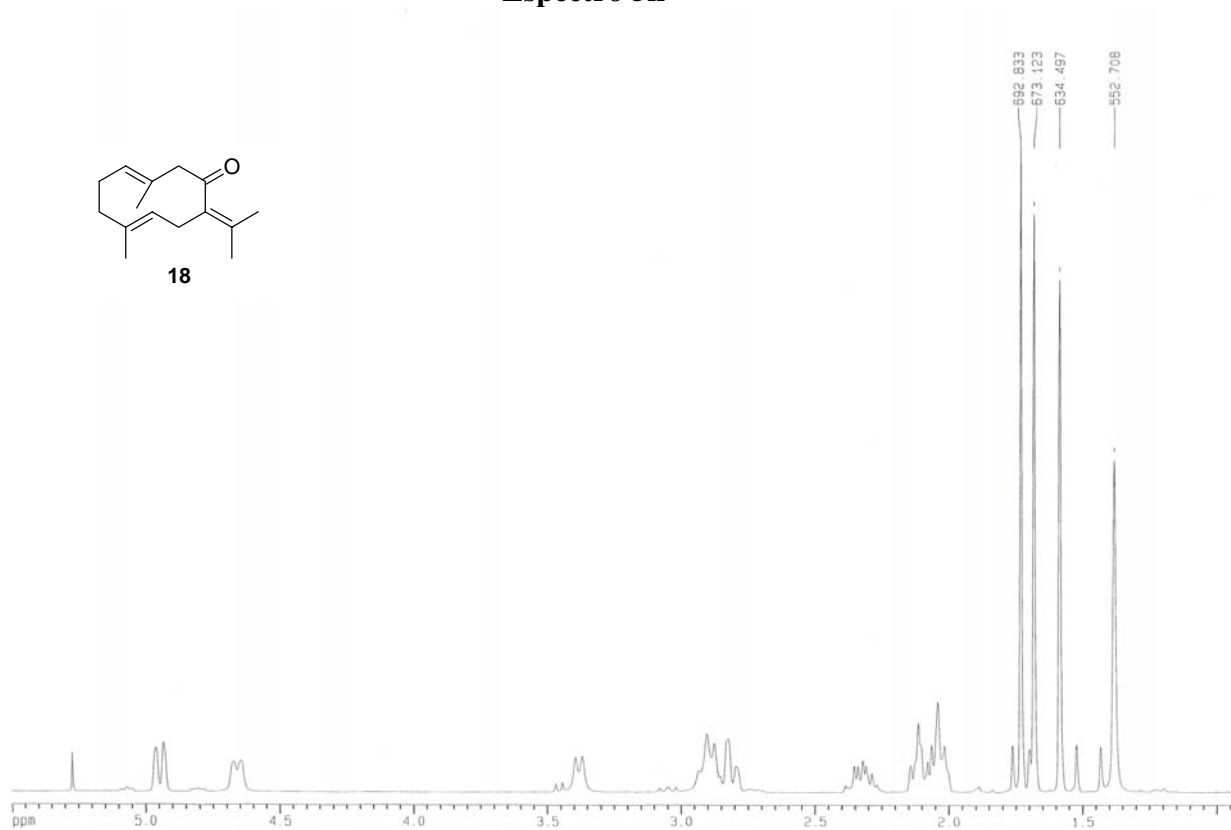
Espectro 5f



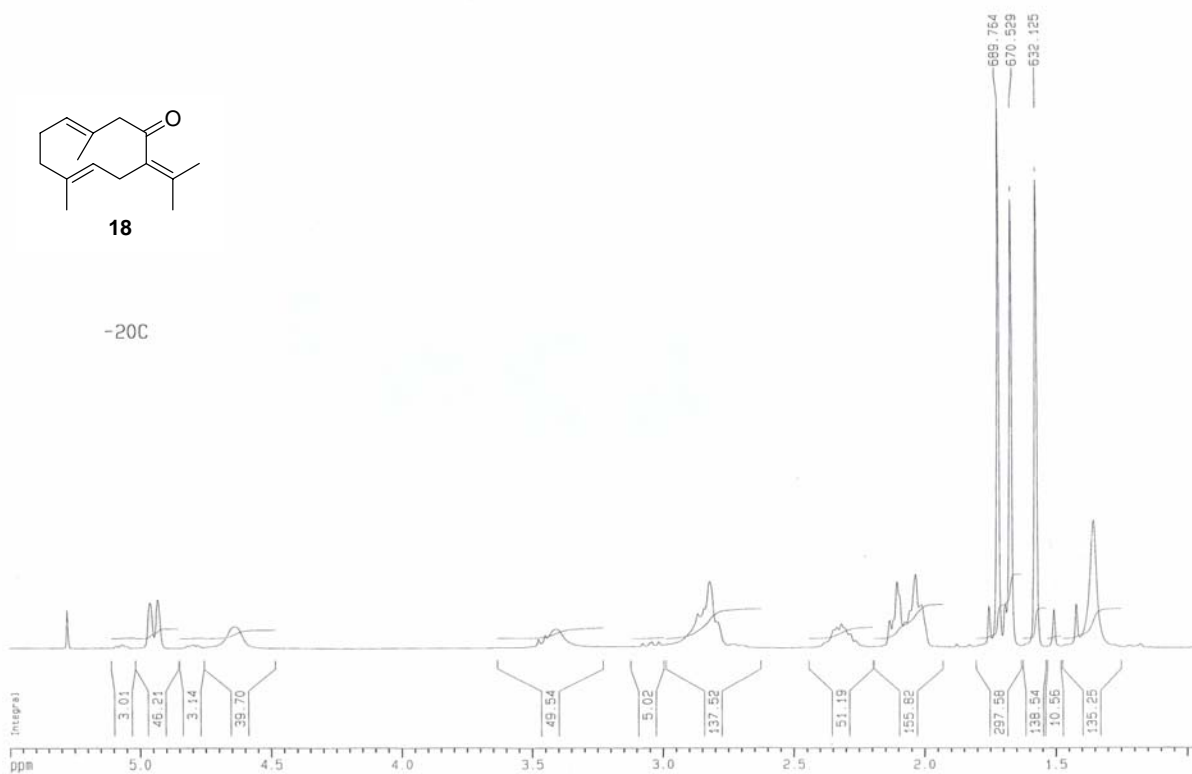
Espectro 5g



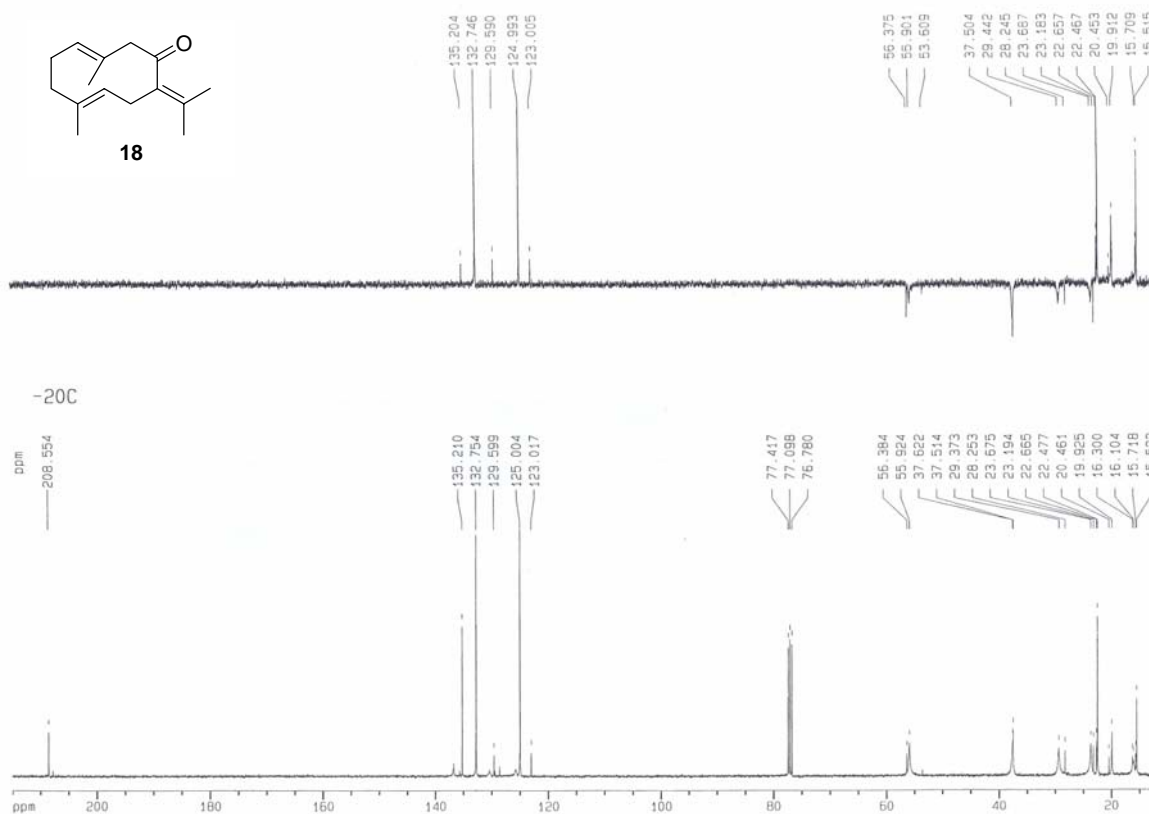
Espectro 5h



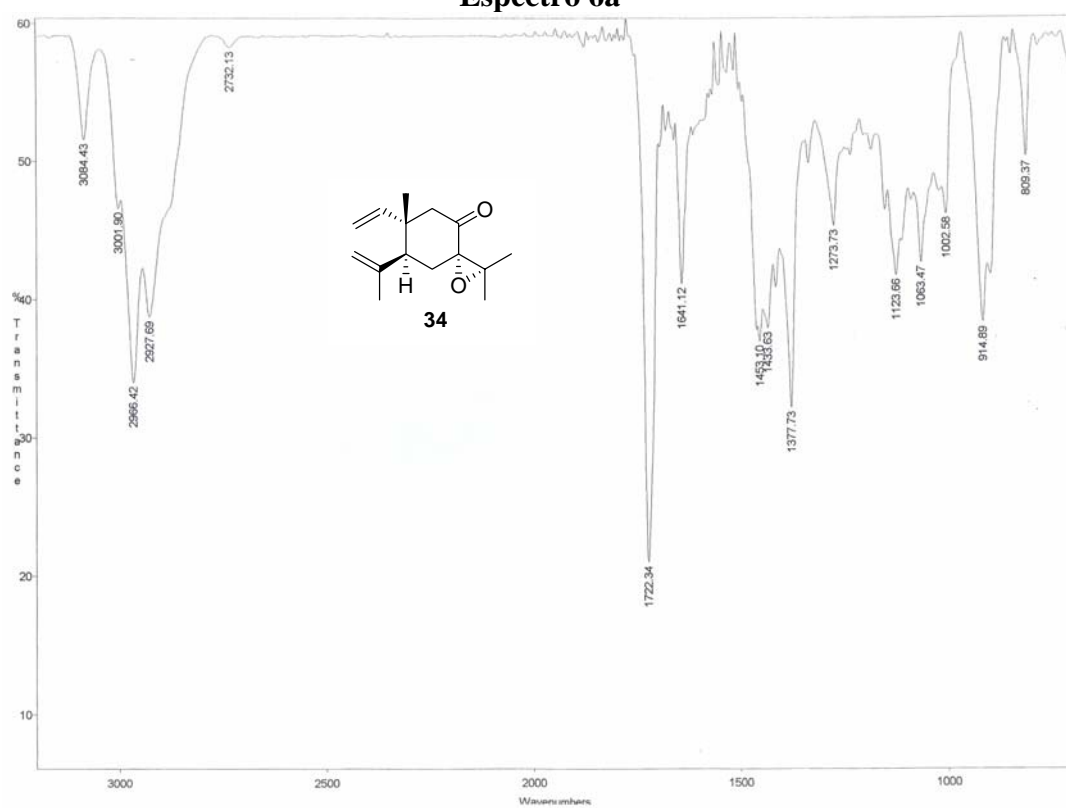
Espectro 5i



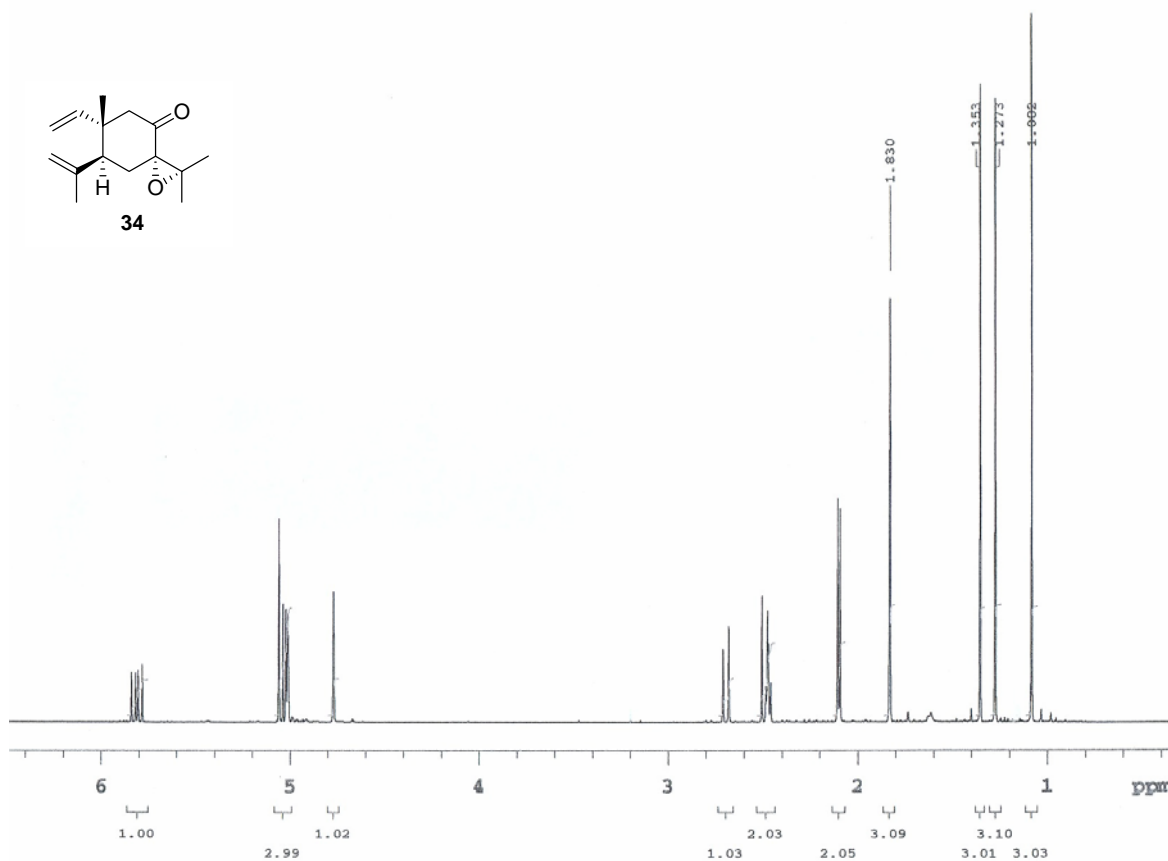
Espectro 5j



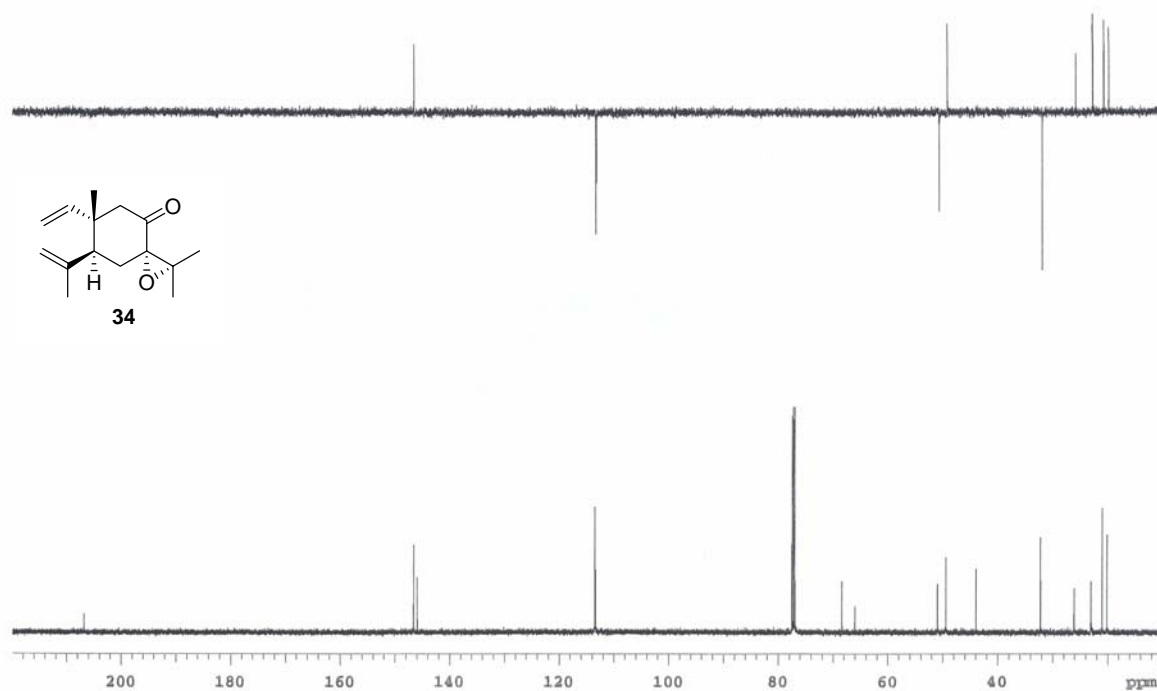
Espectro 6a



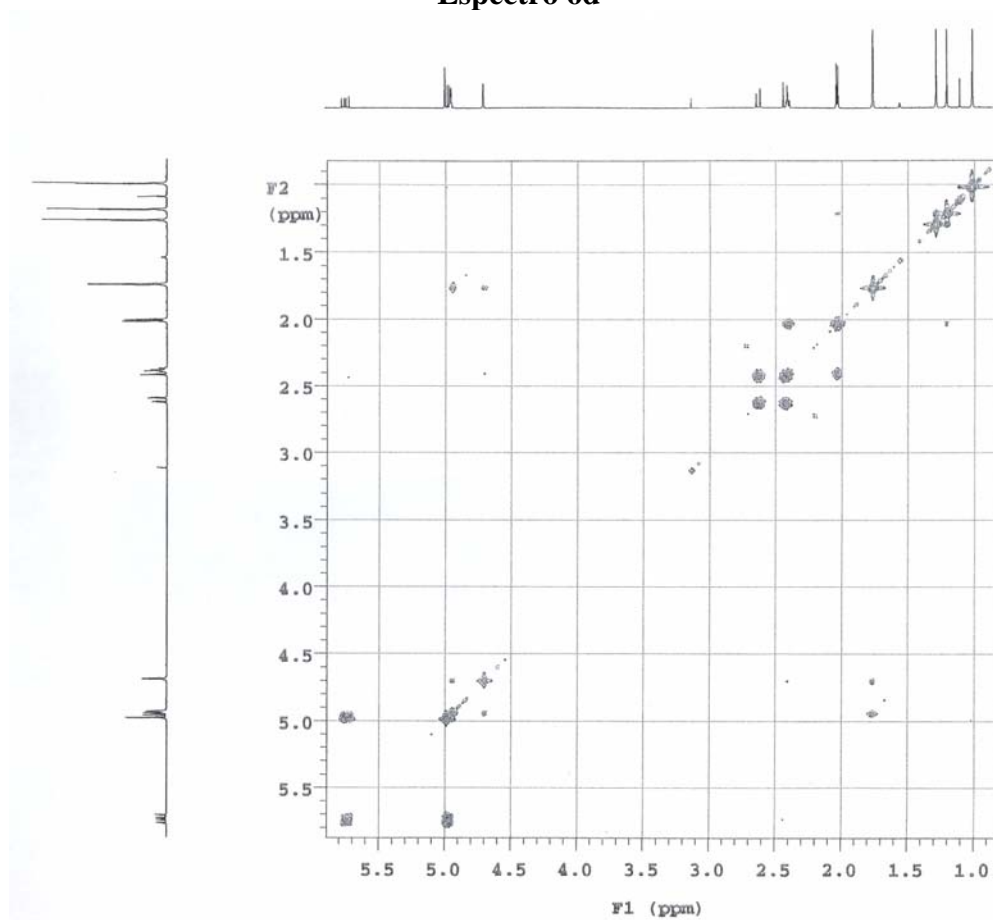
Espectro 6b



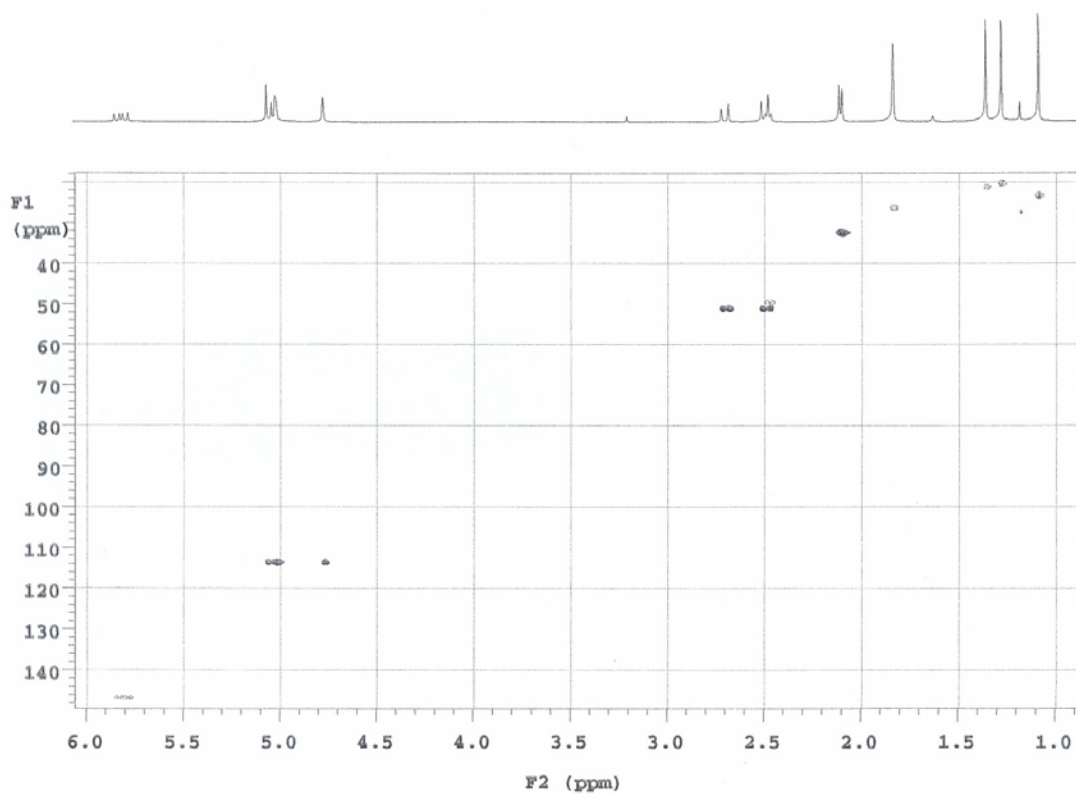
Espectro 6c



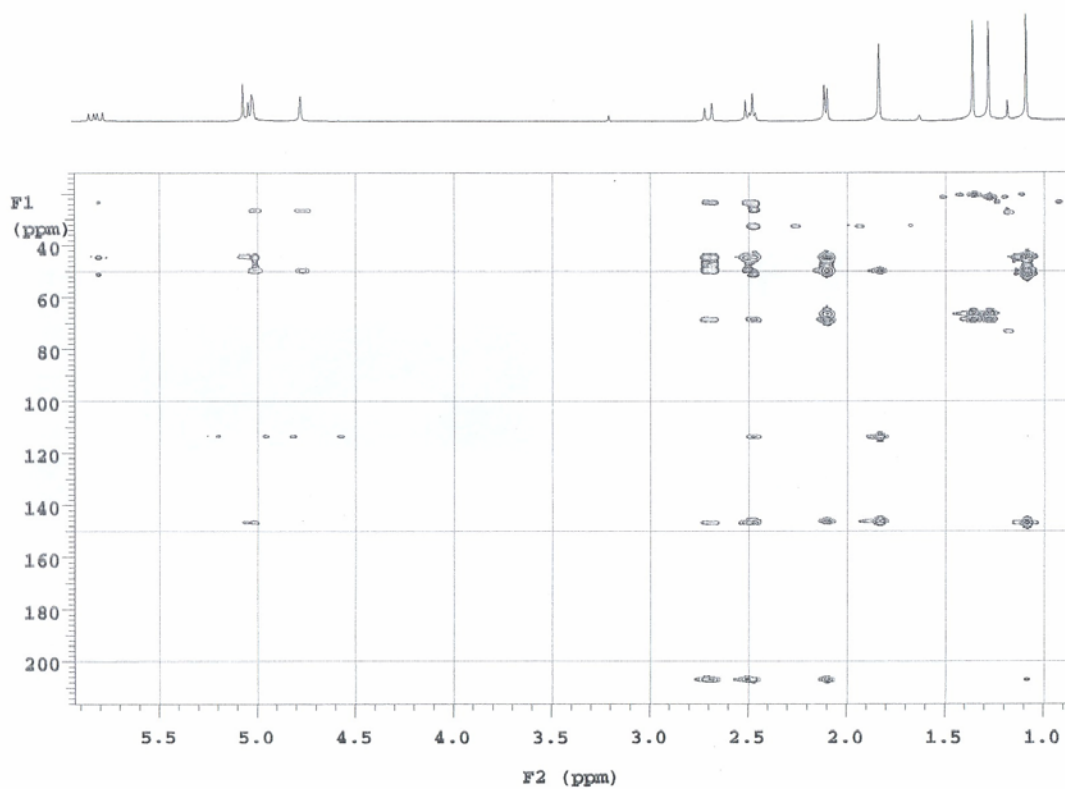
Espectro 6d



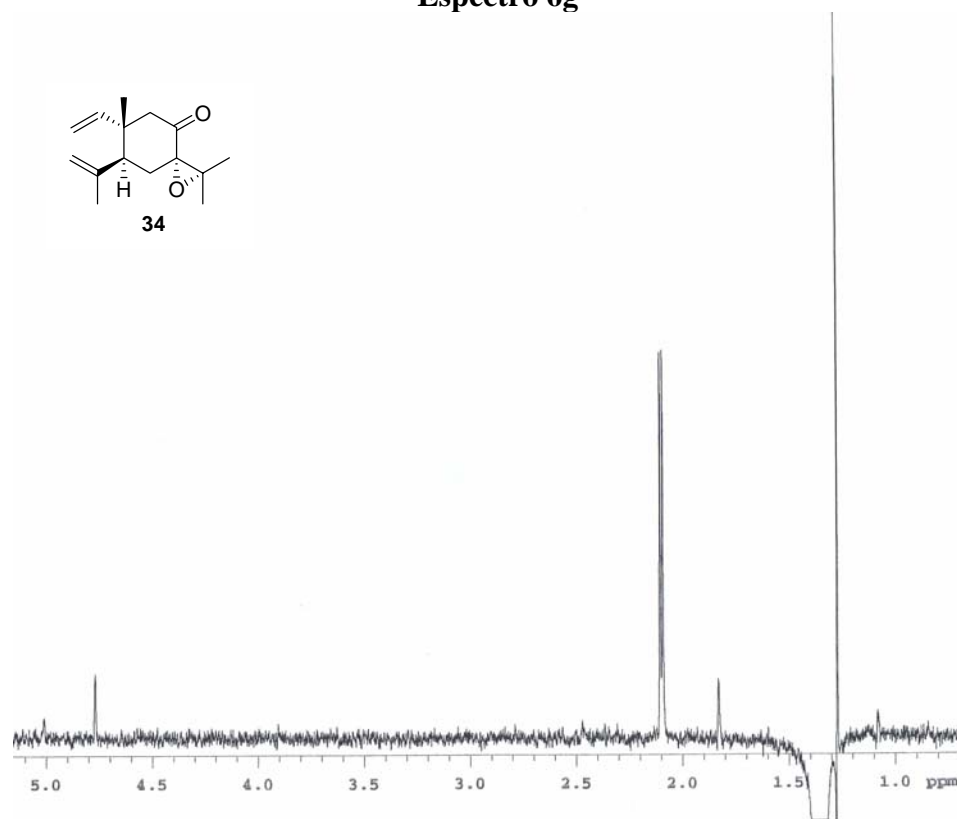
Espectro 6e



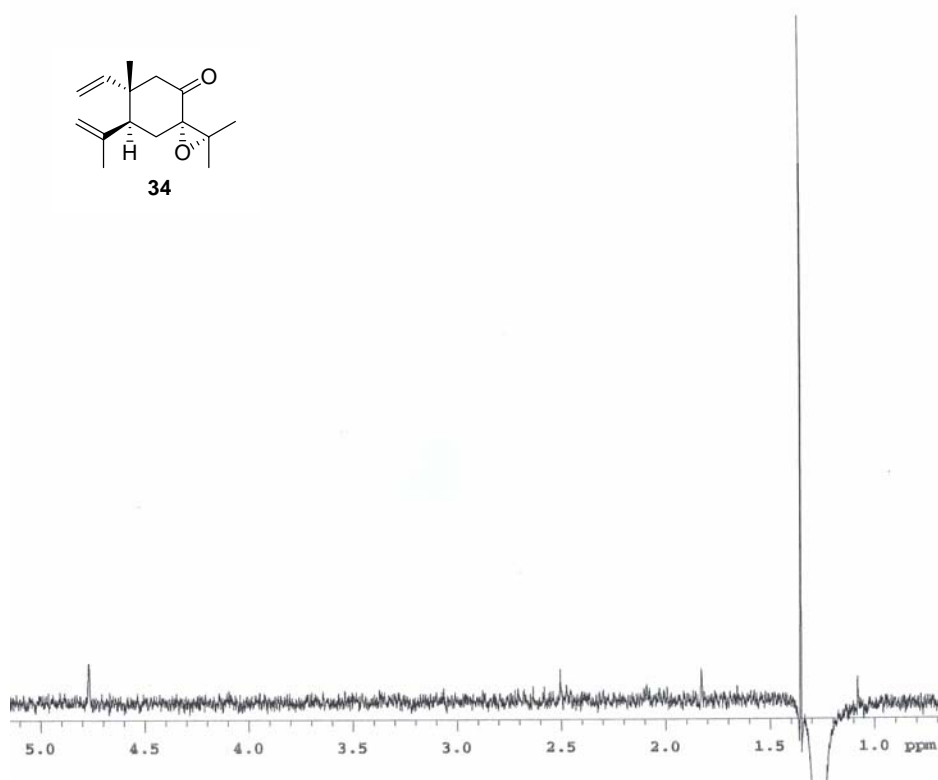
Espectro 6f



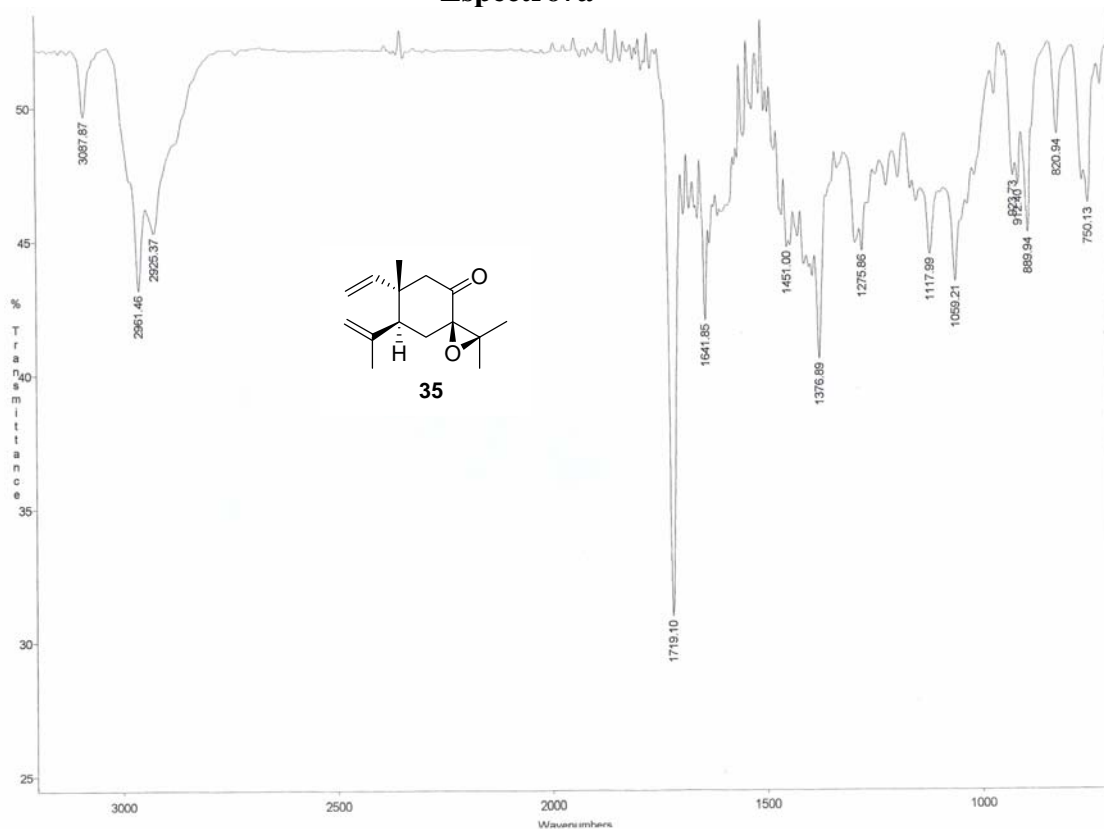
Espectro 6g



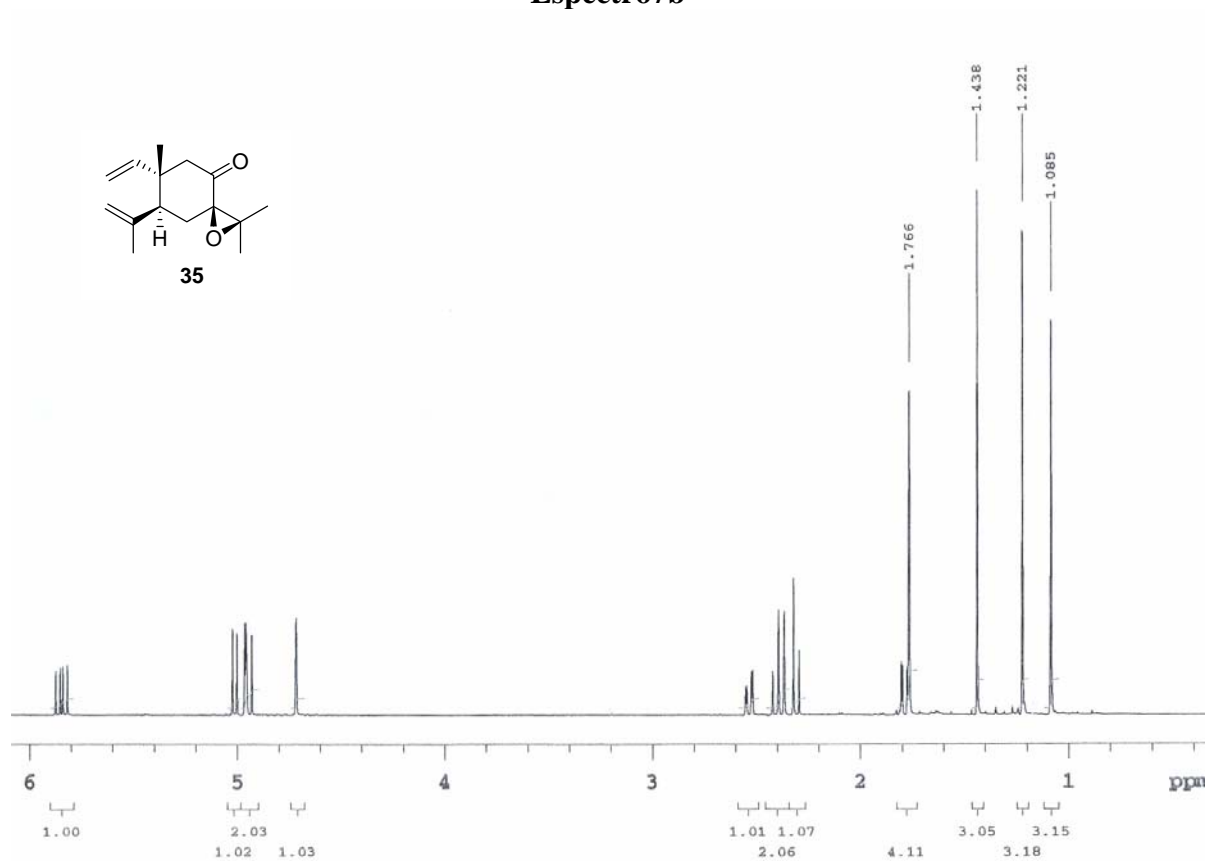
Espectro 6h



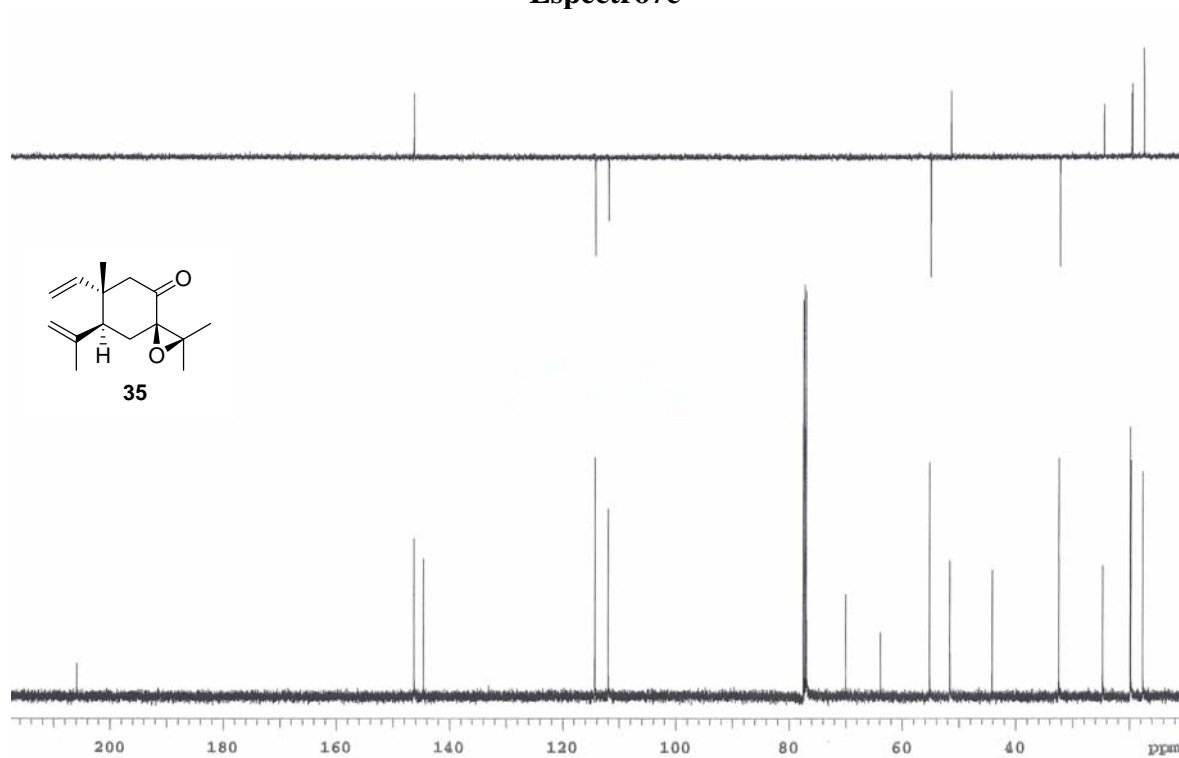
Espectro7a



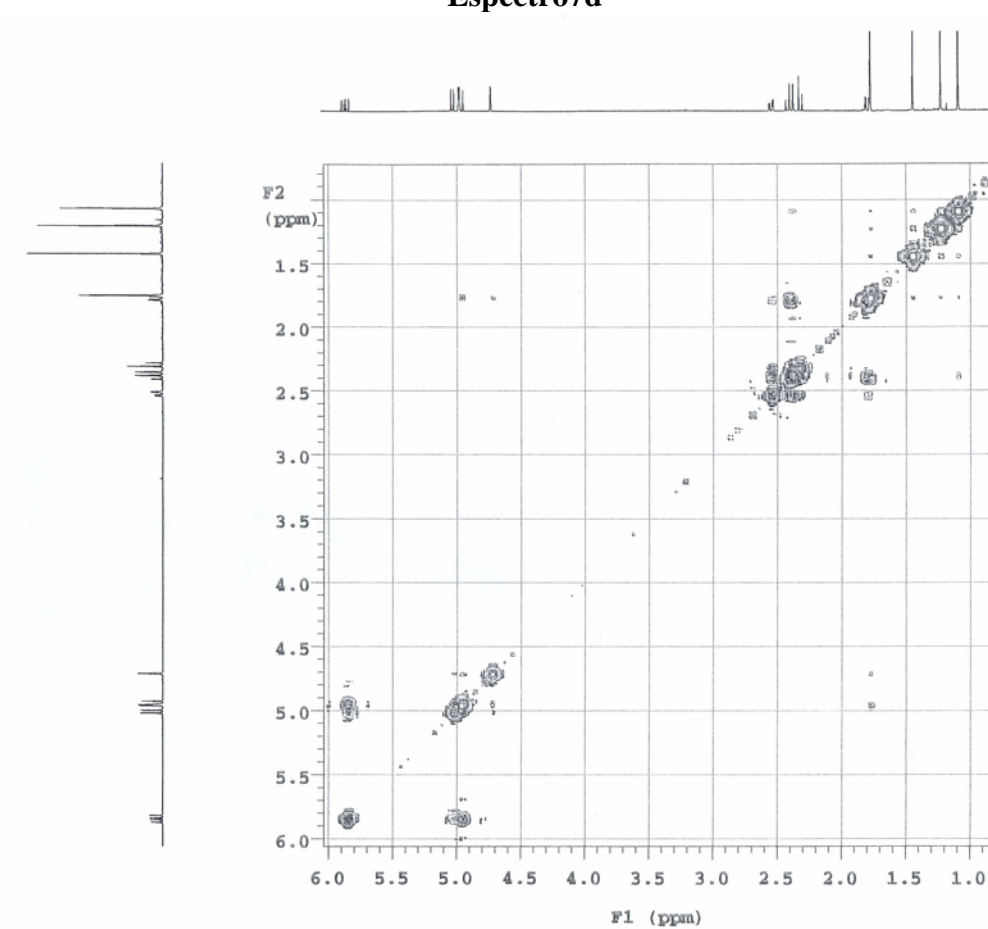
Espectro7b



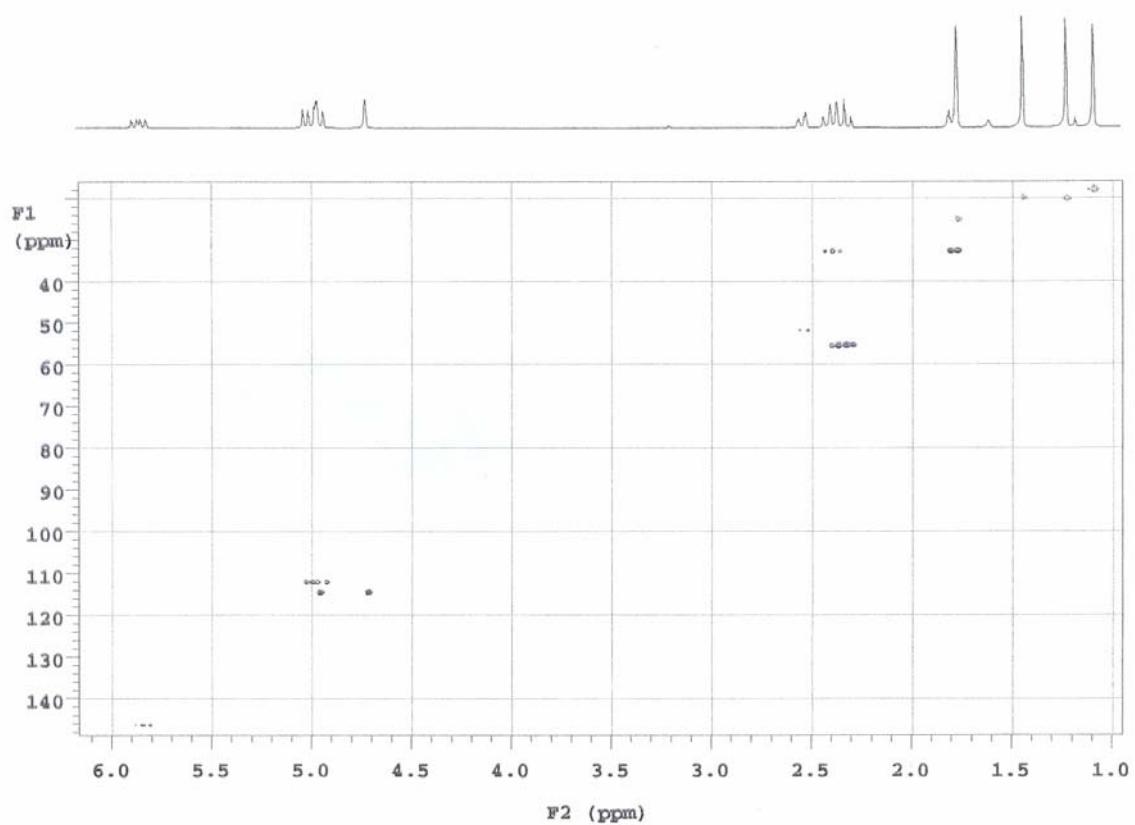
Espectro7c



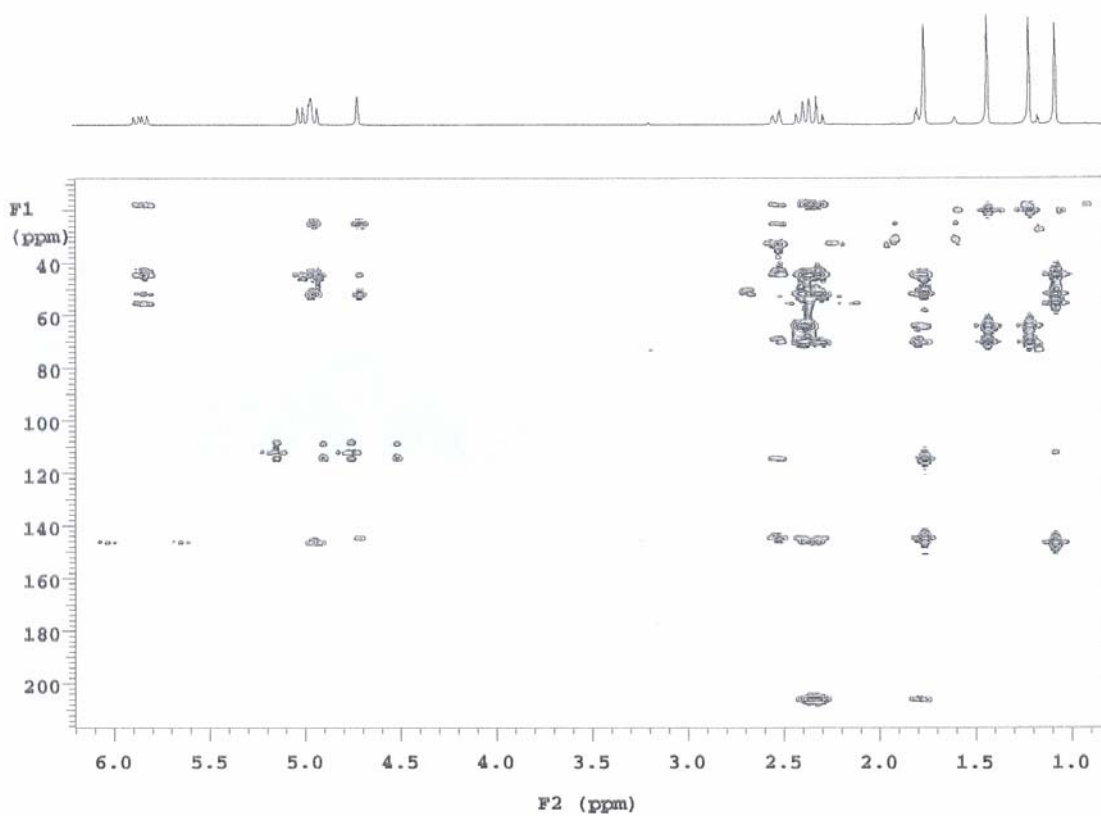
Espectro7d



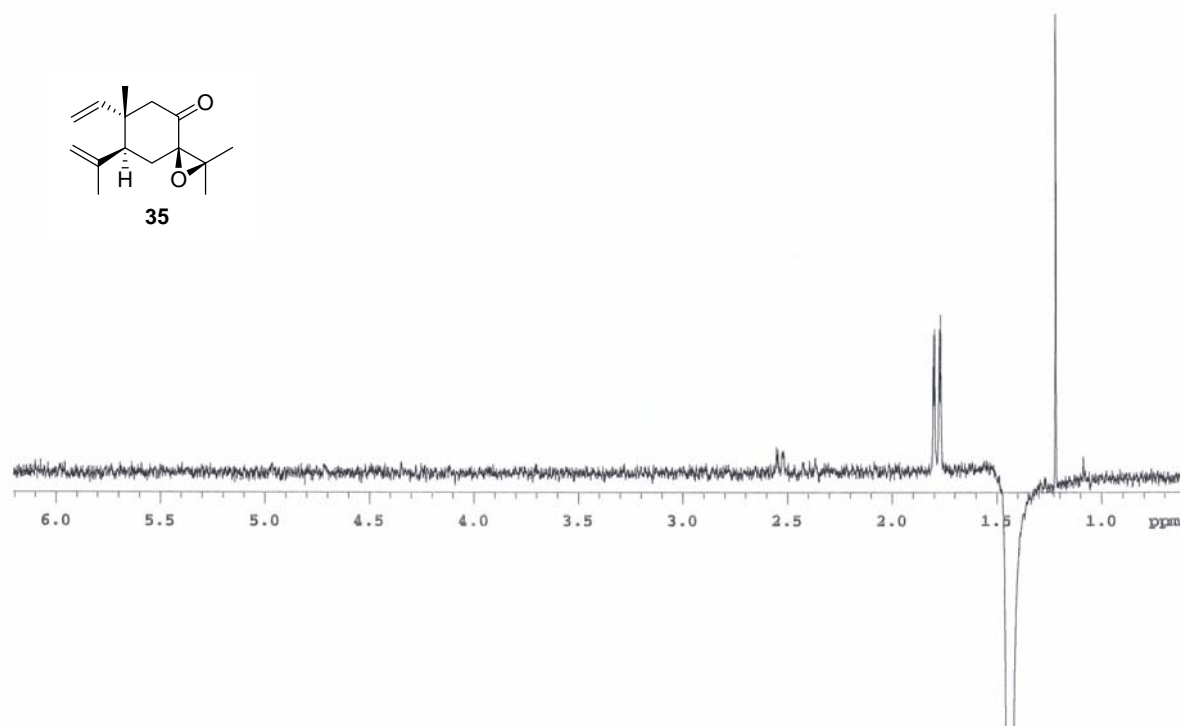
Espectro7e



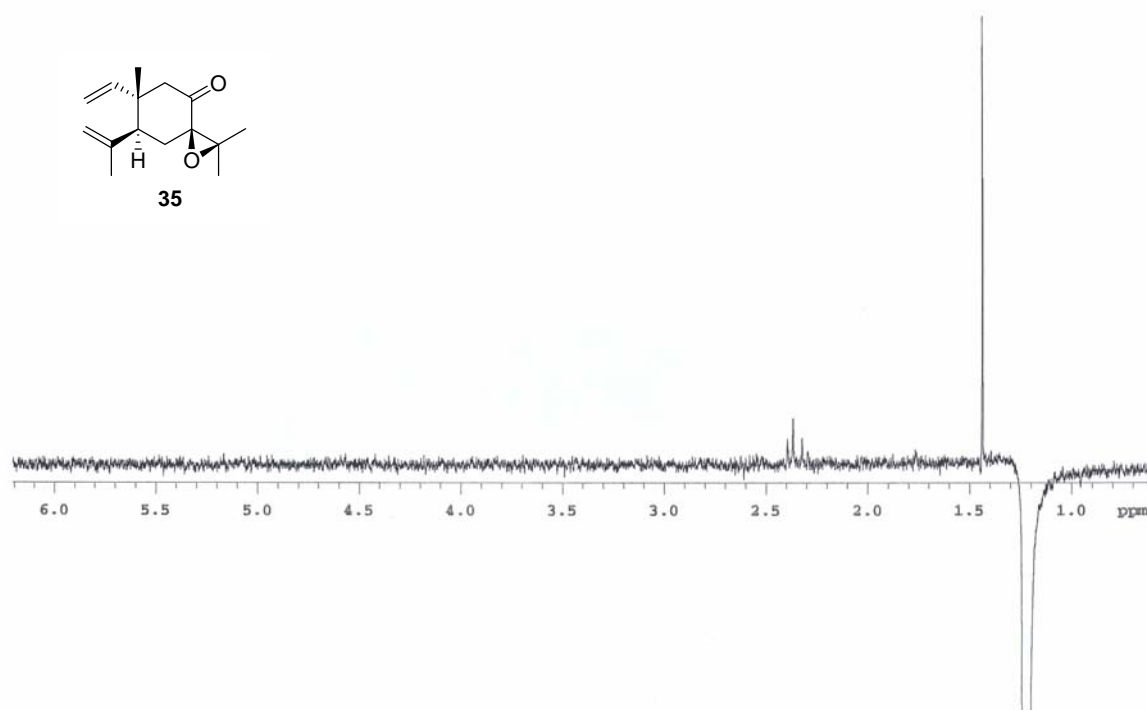
Espectro7f



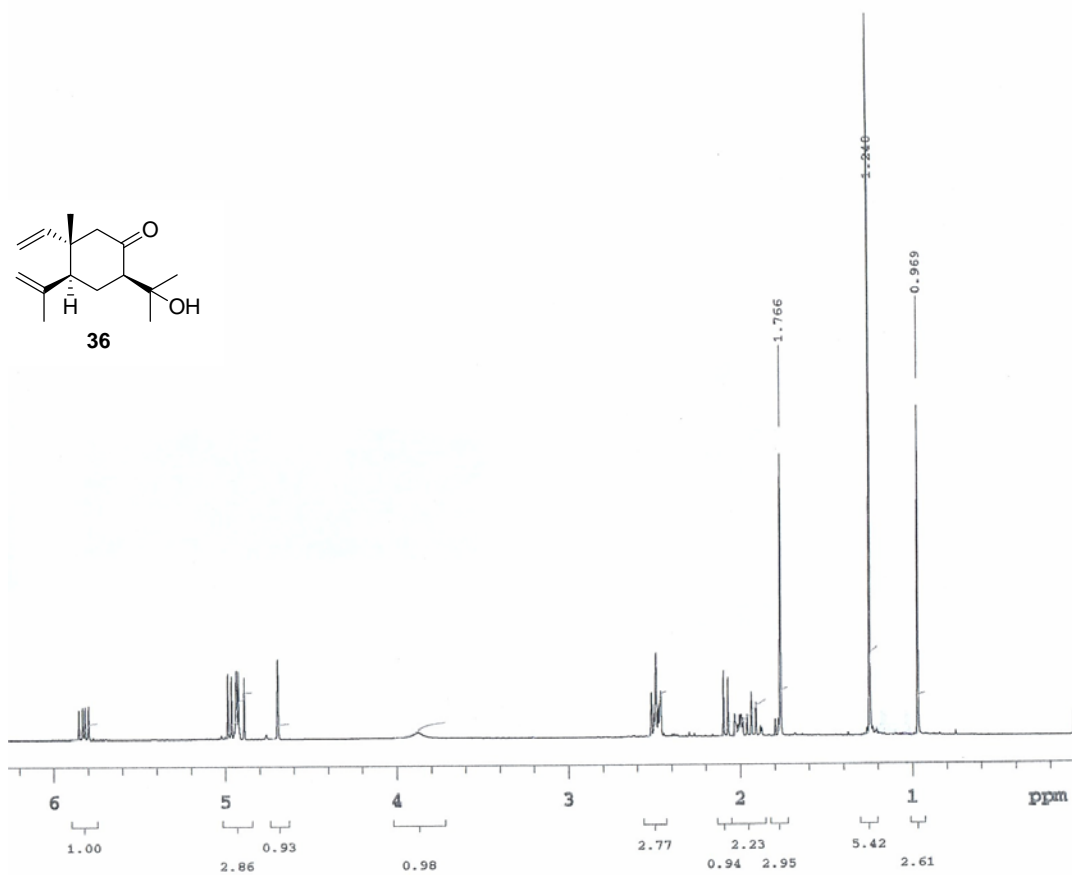
Espectro7g



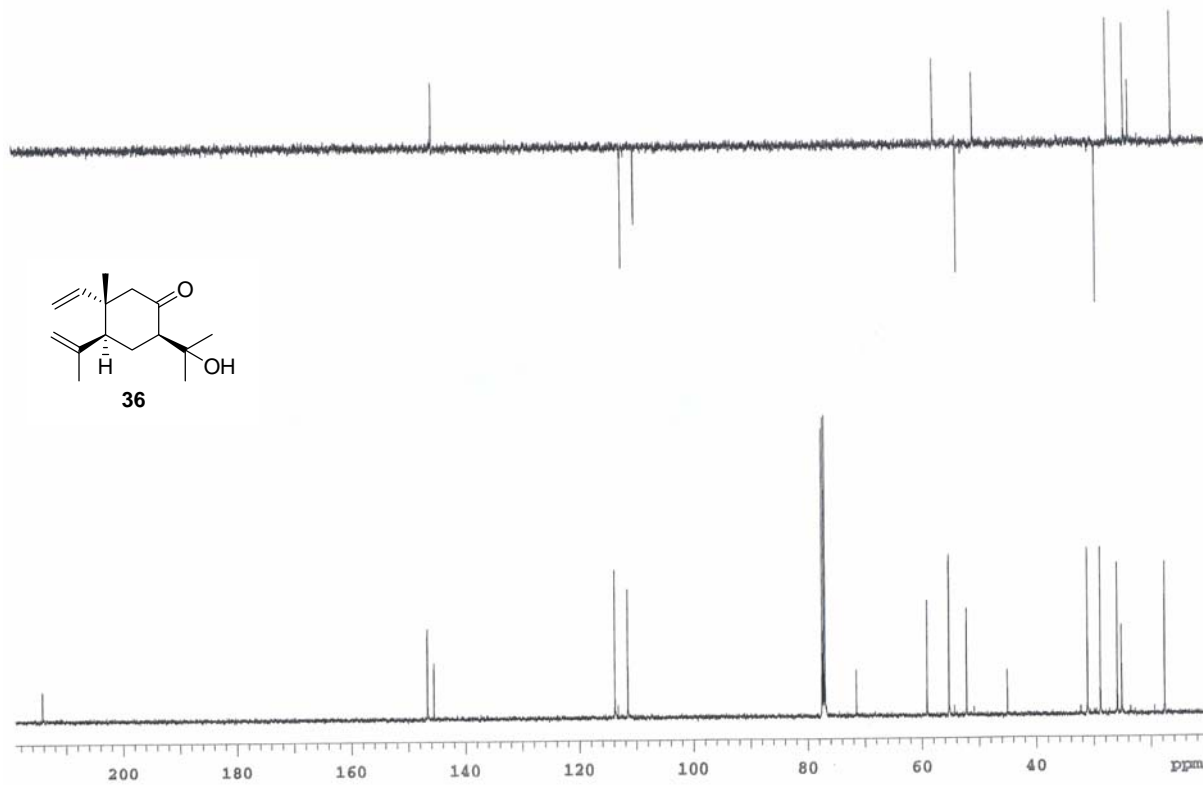
Espectro7h



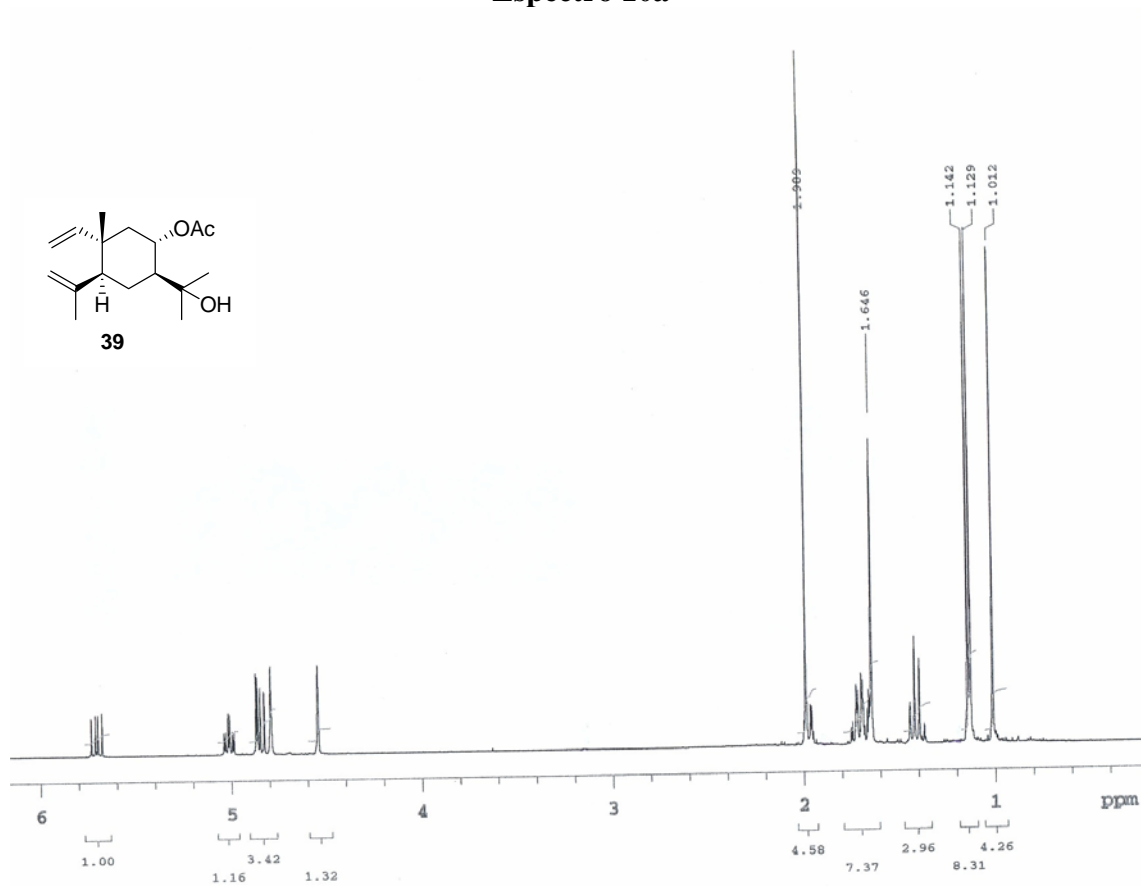
Espectro8a



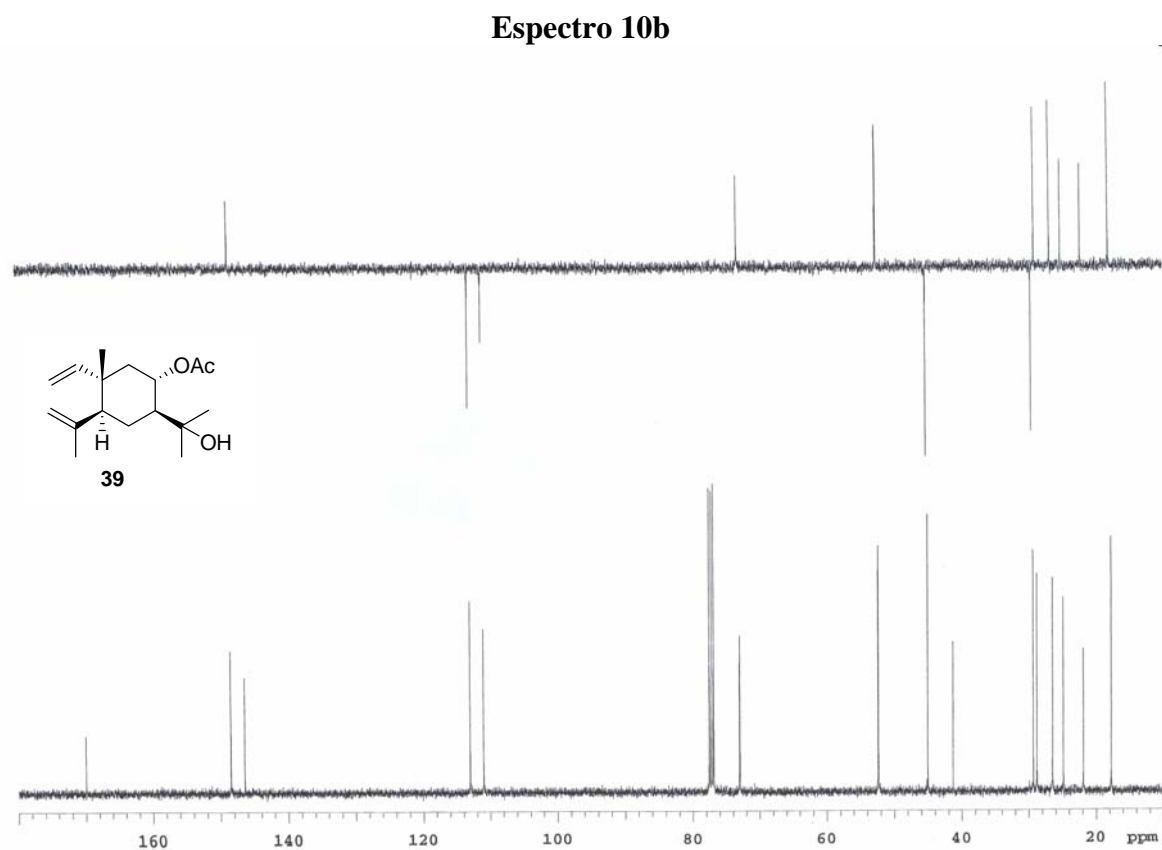
Espectro8b



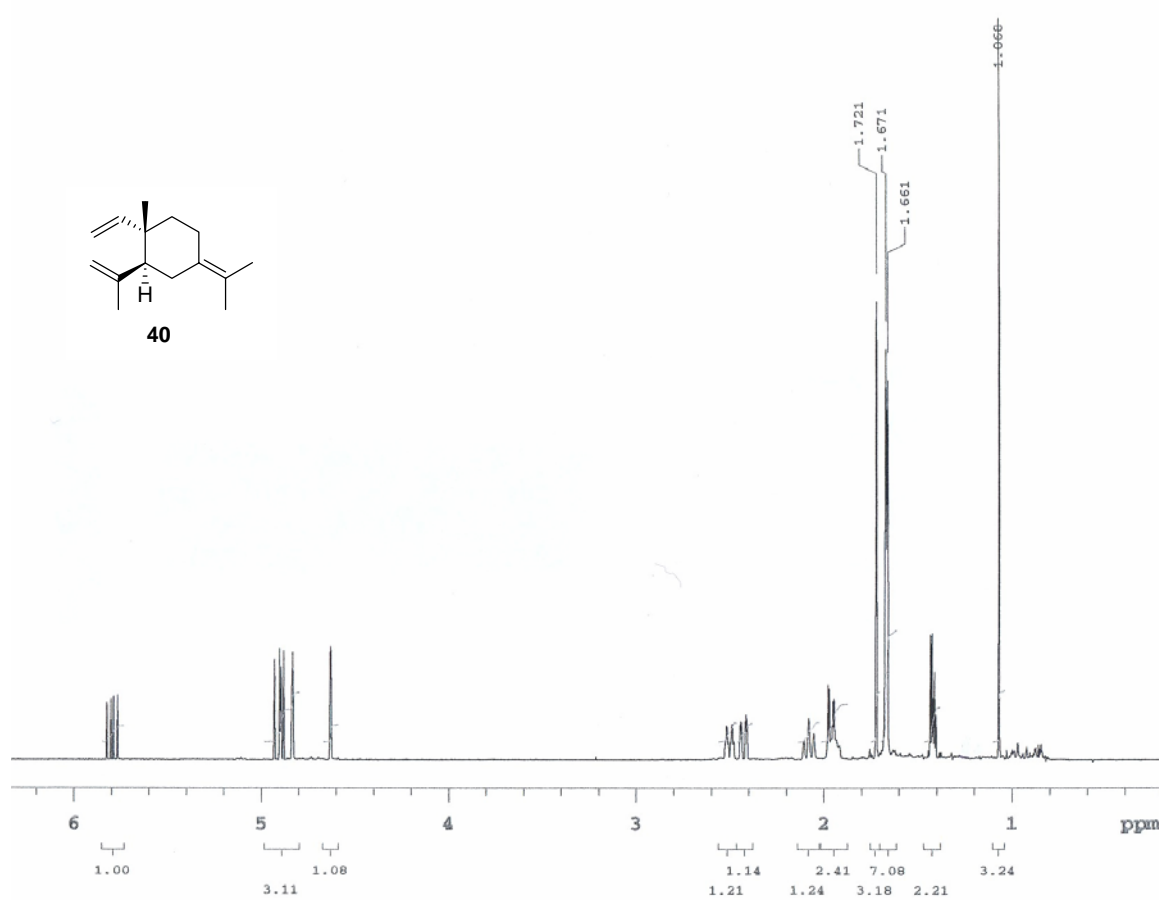
Espectro 10a



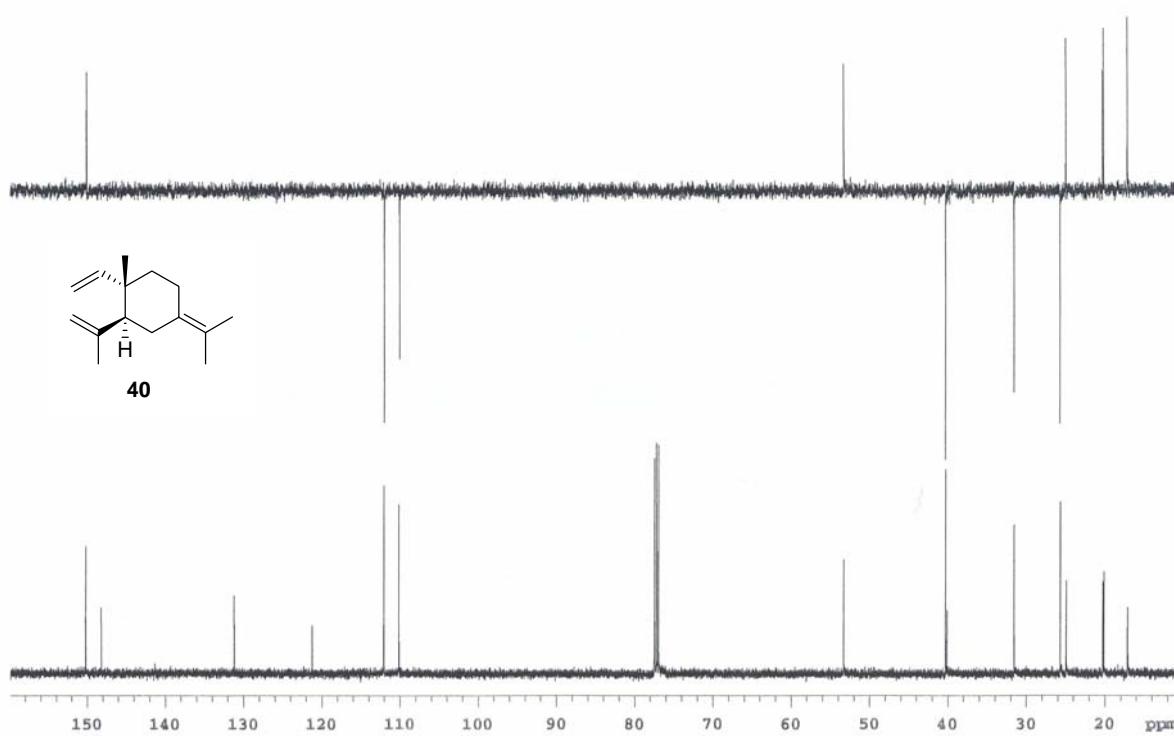
Espectro 10b



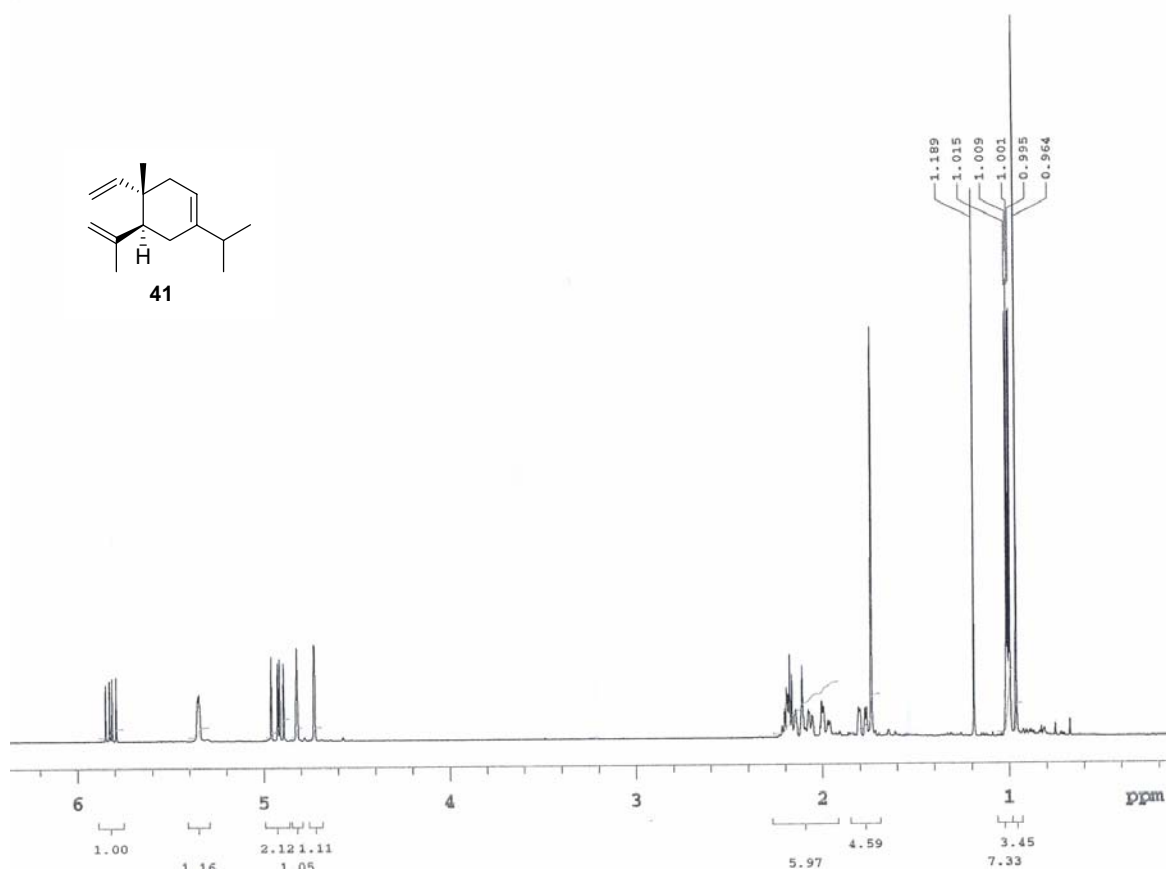
Espectro 11a



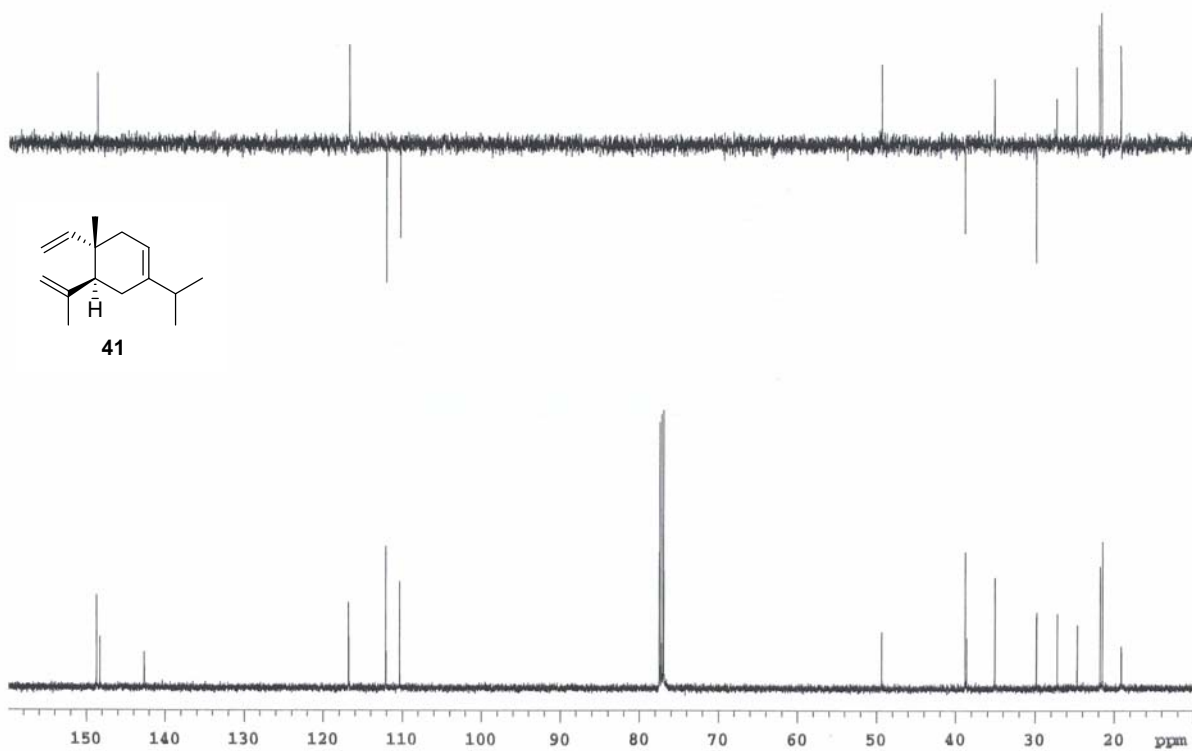
Espectro 11b



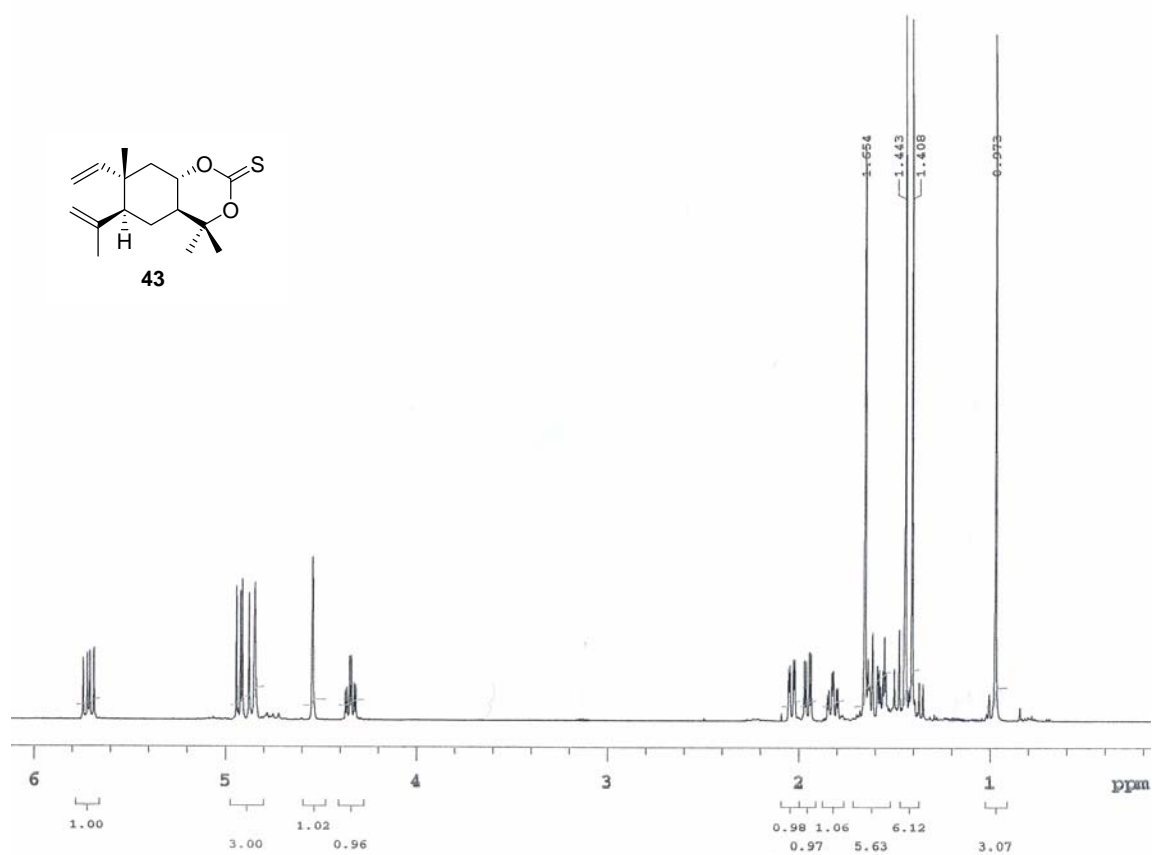
Espectro 12a



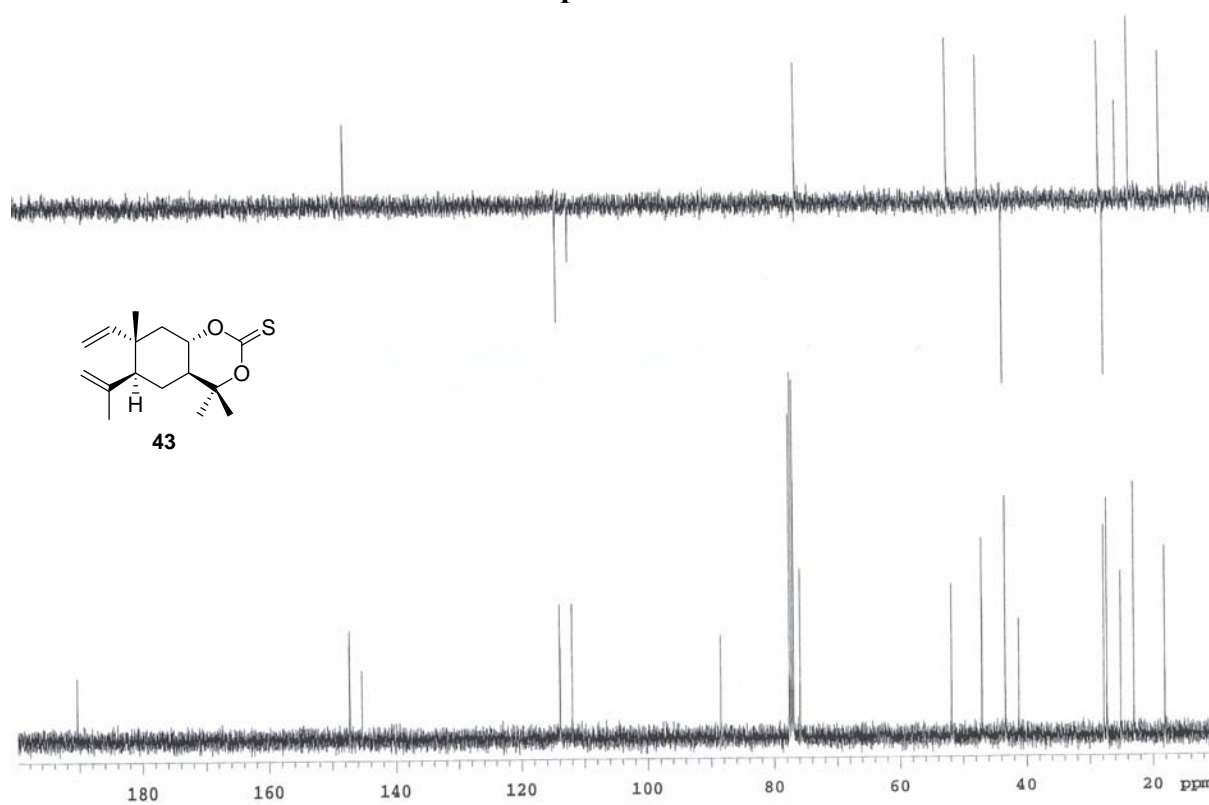
Espectro 12b



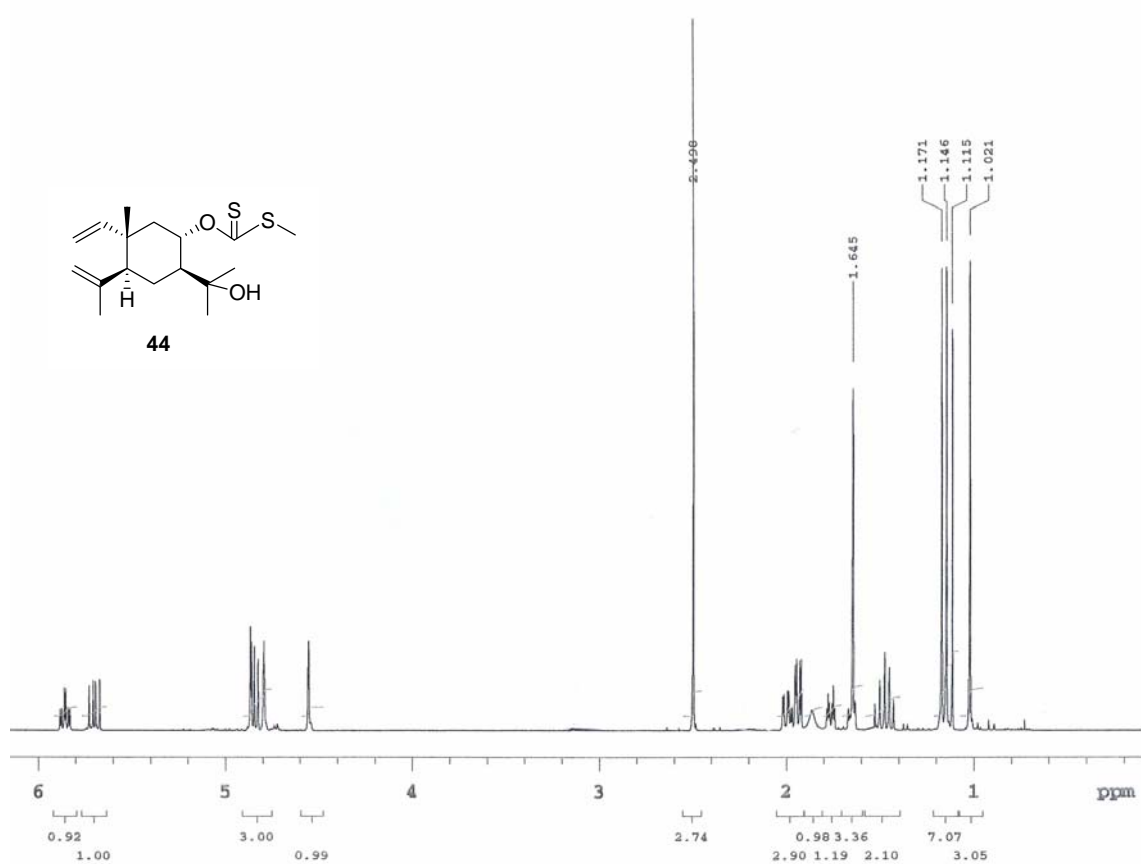
Espectro 13a



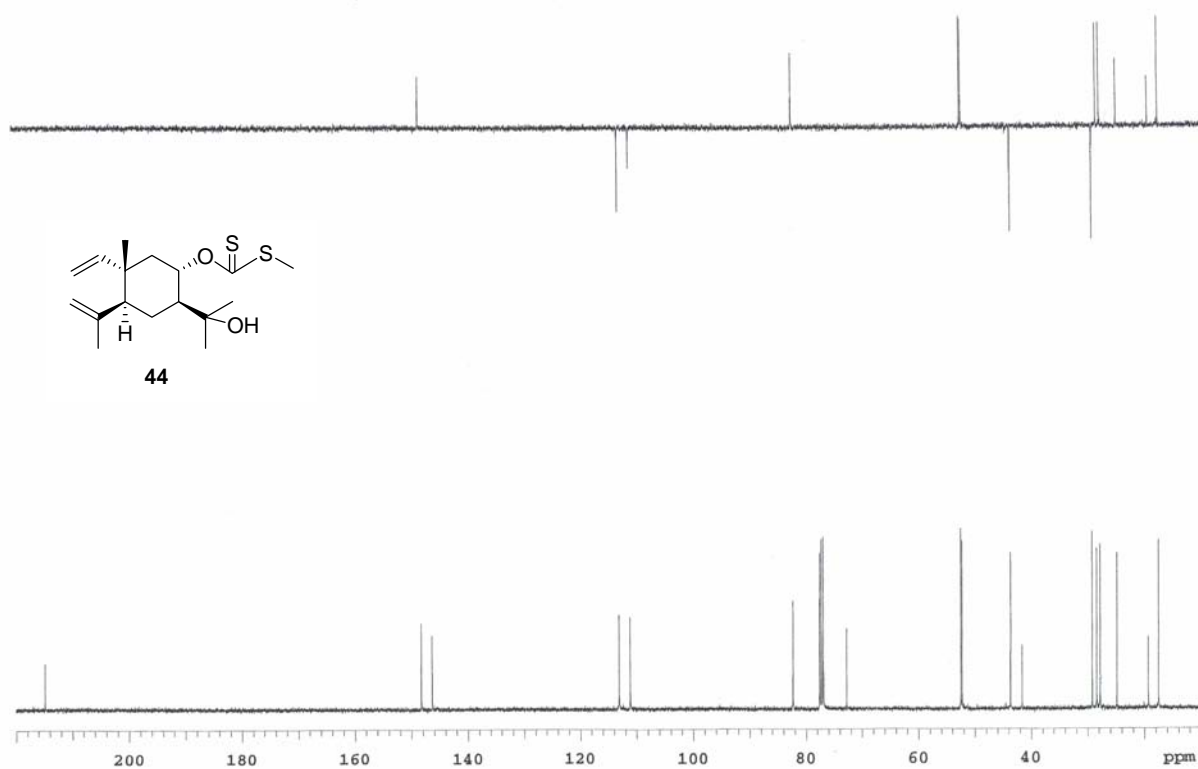
Espectro 13b



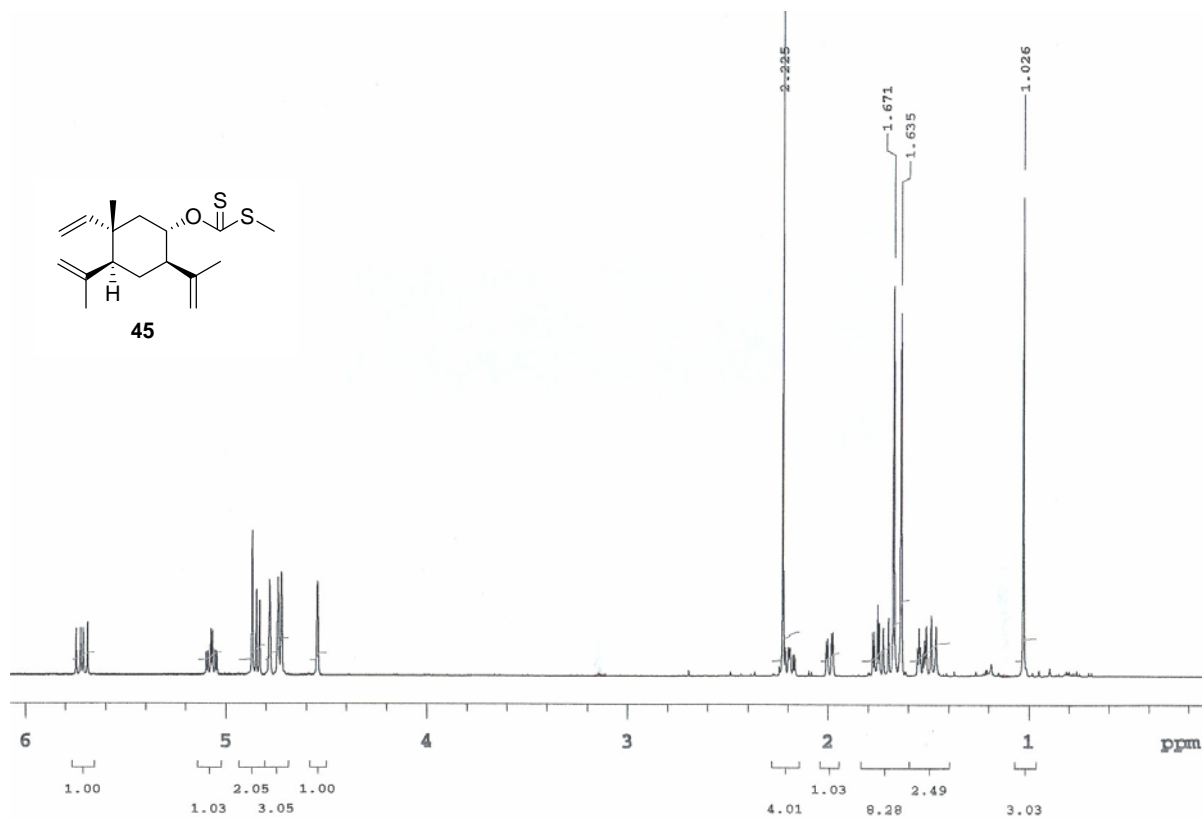
Espectro14a



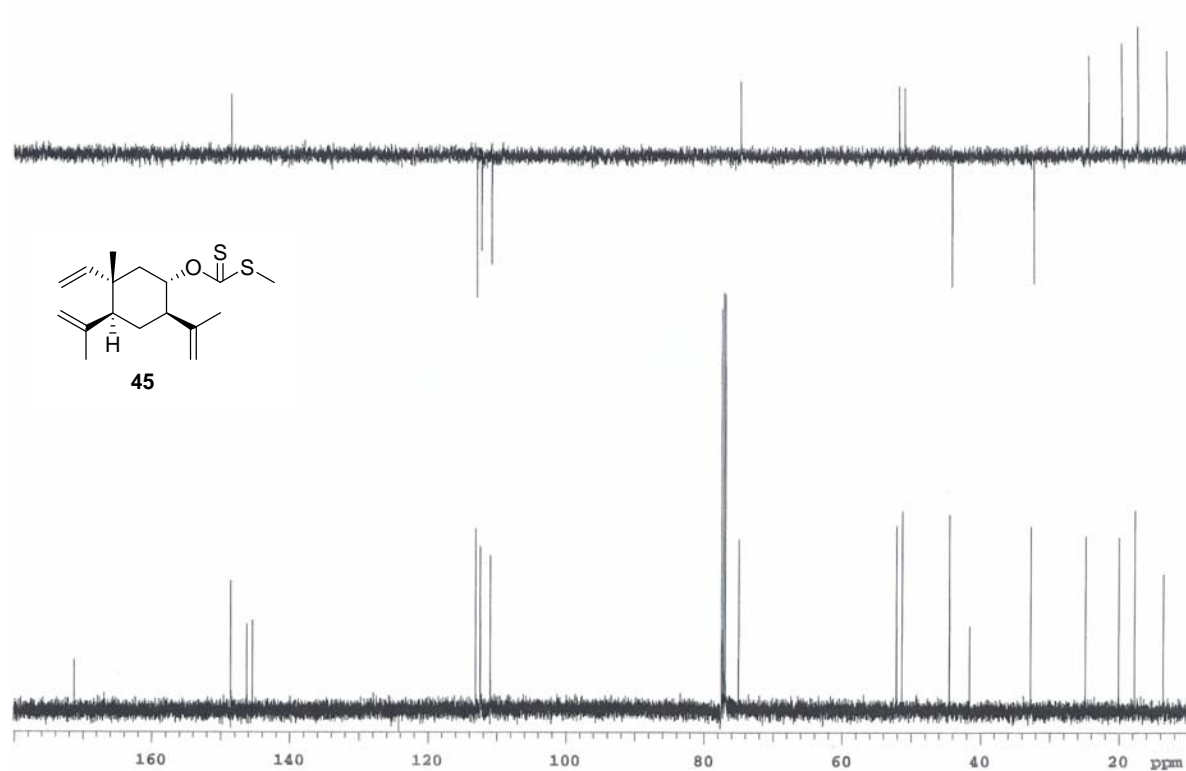
Espectro 14b



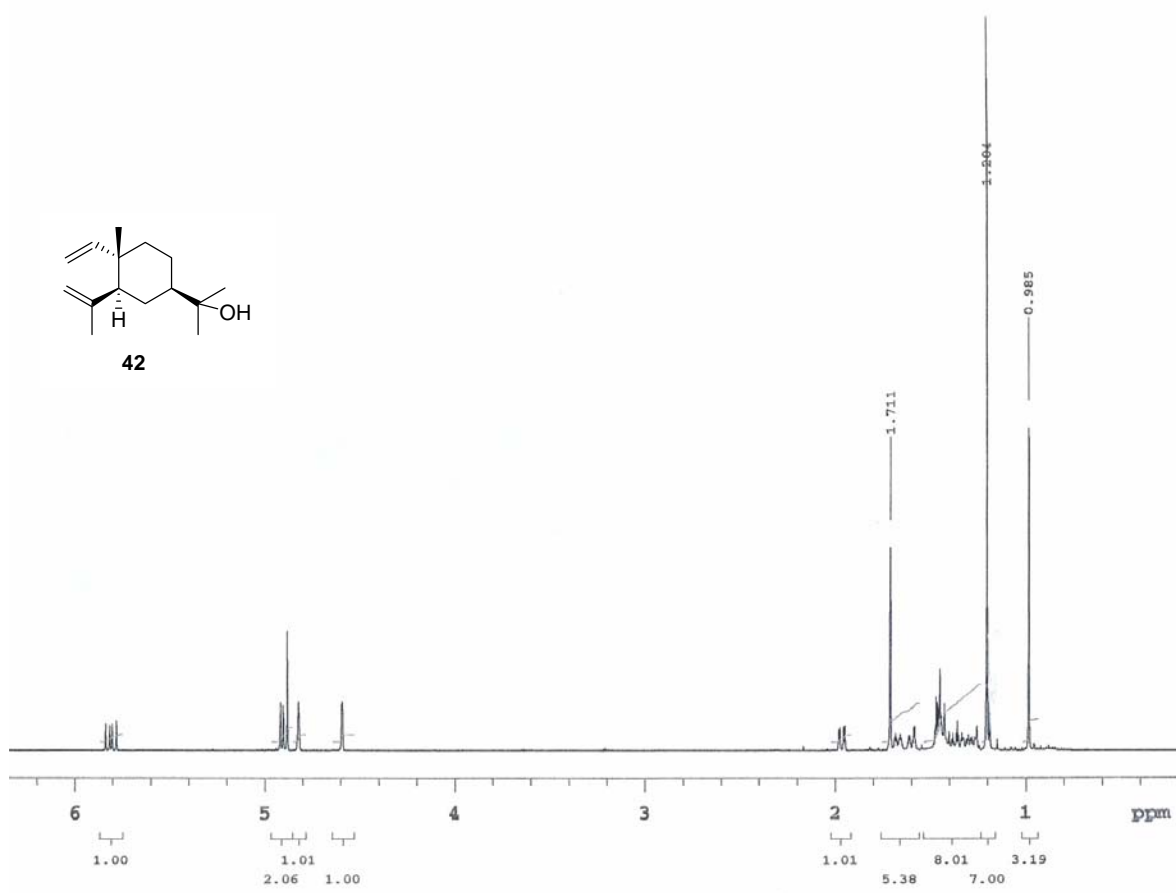
Espectro 15a



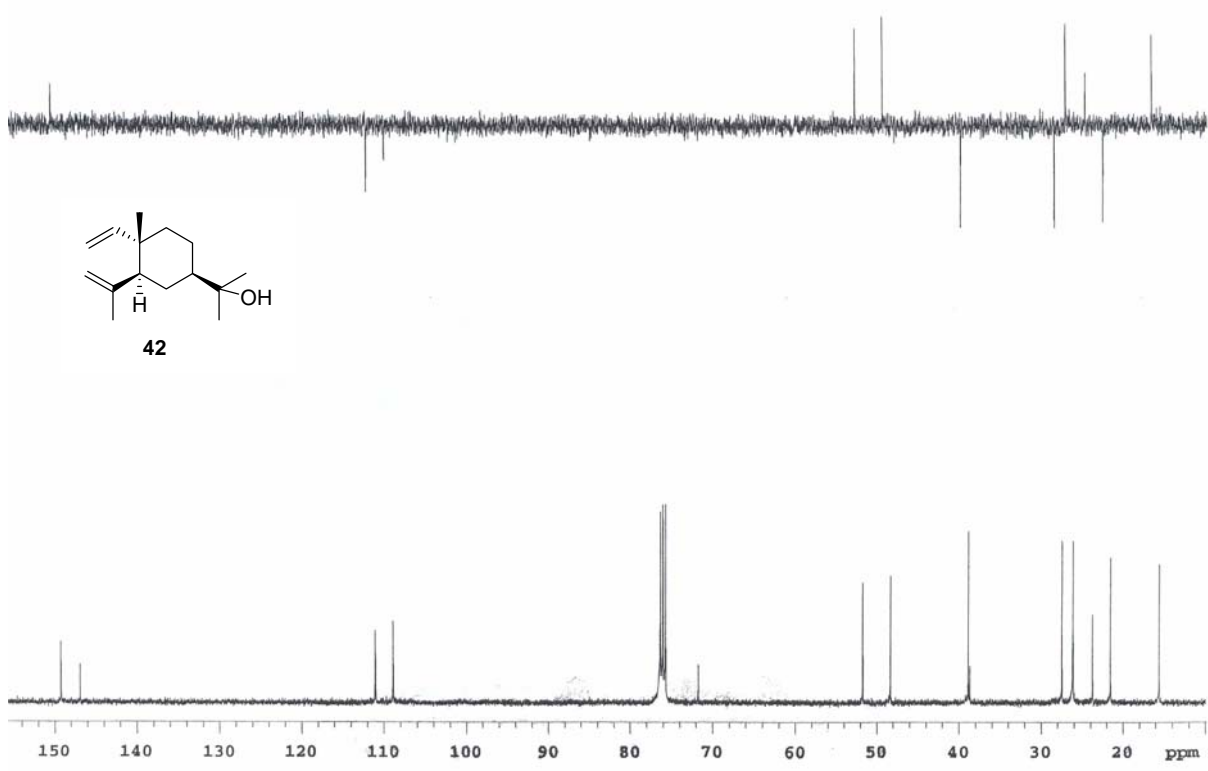
Espectro 15b



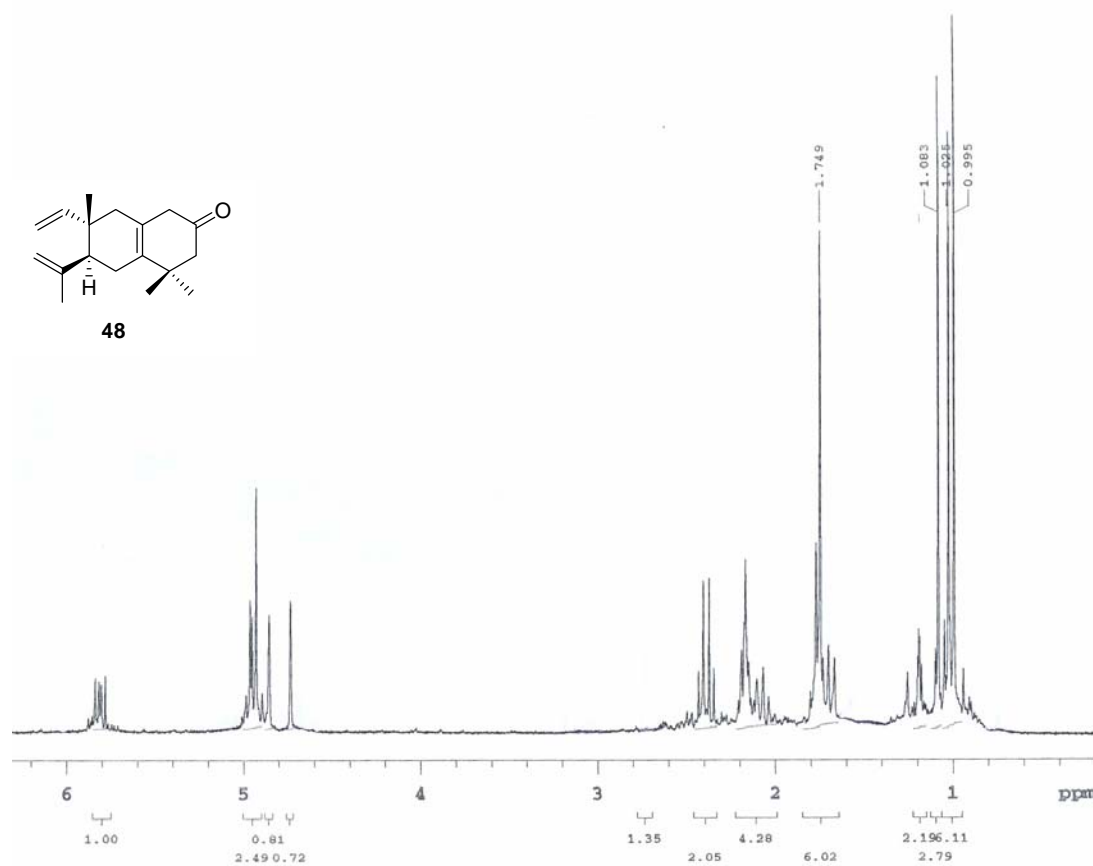
Espectro 16a



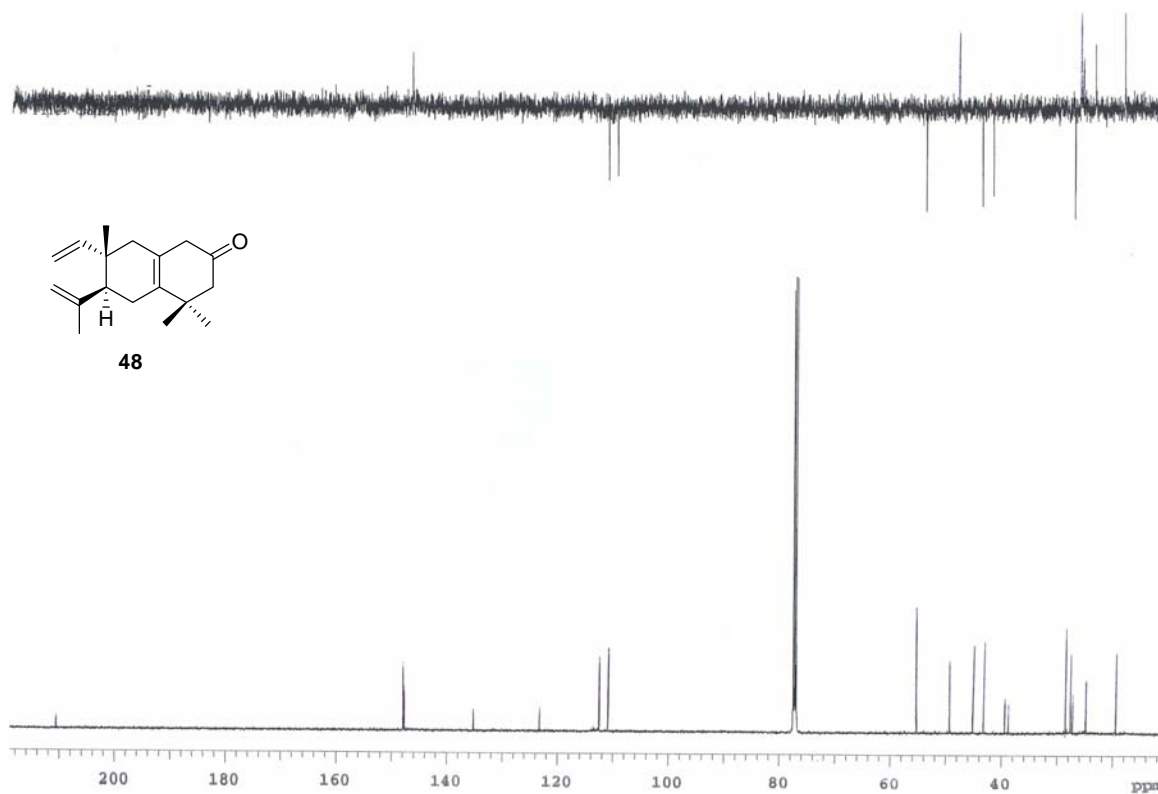
Espectro 16b



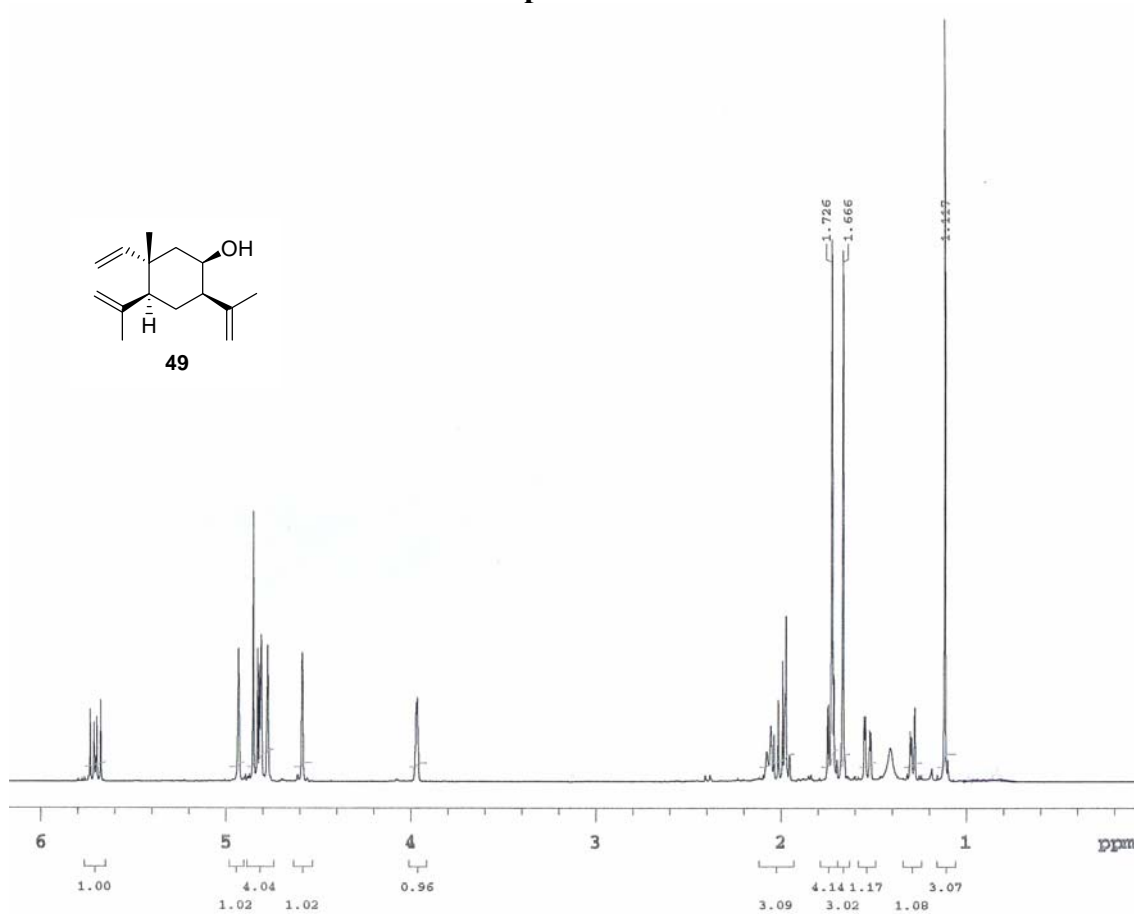
Espectro 17a



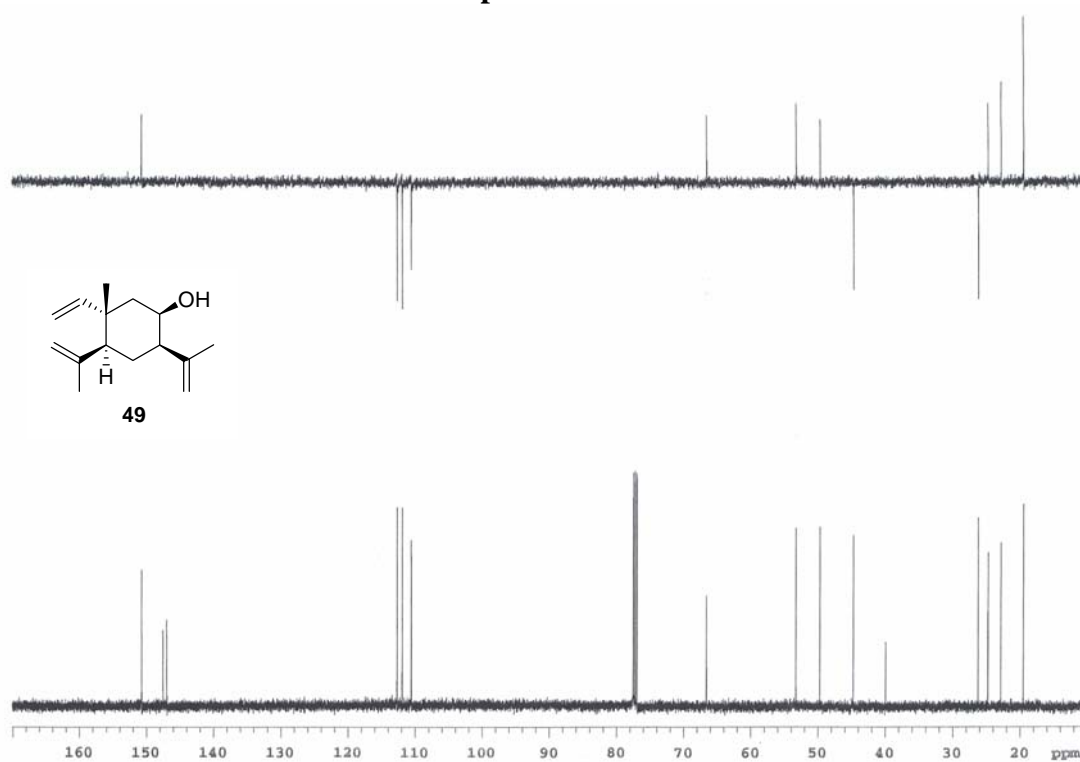
Espectro 17b



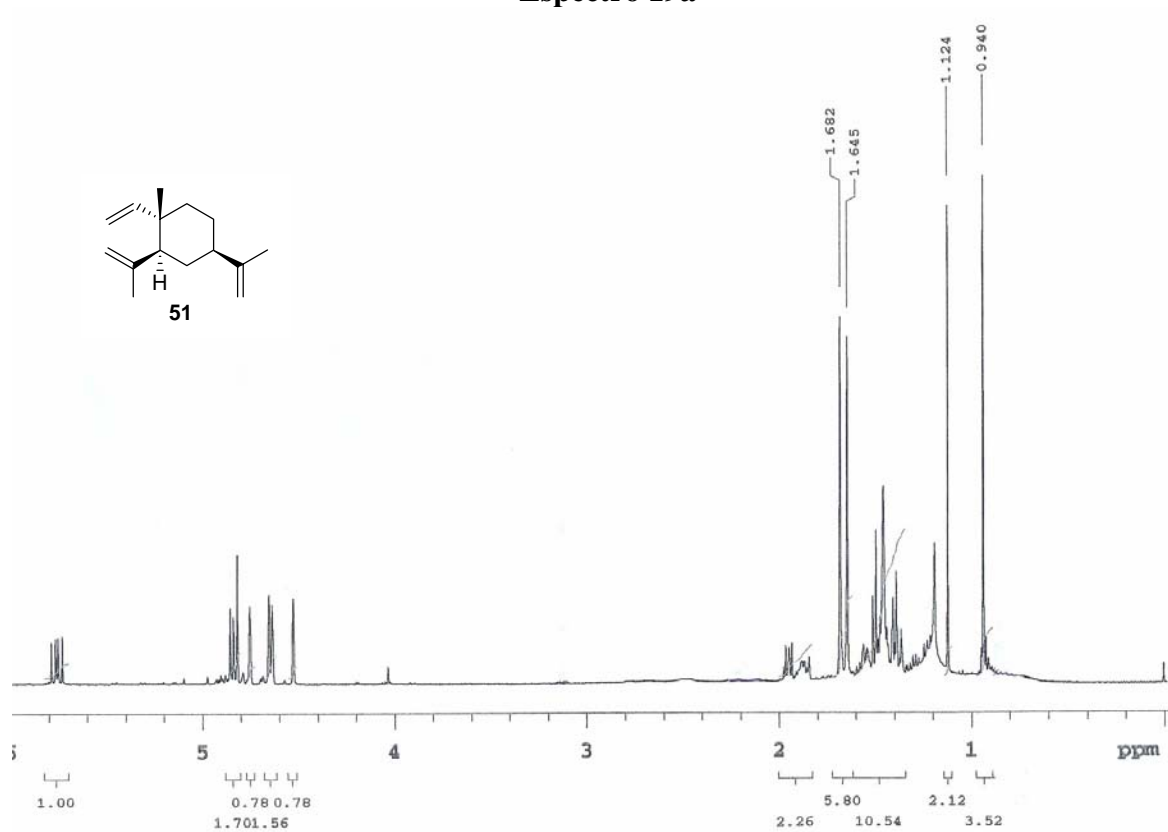
Espectro 18a



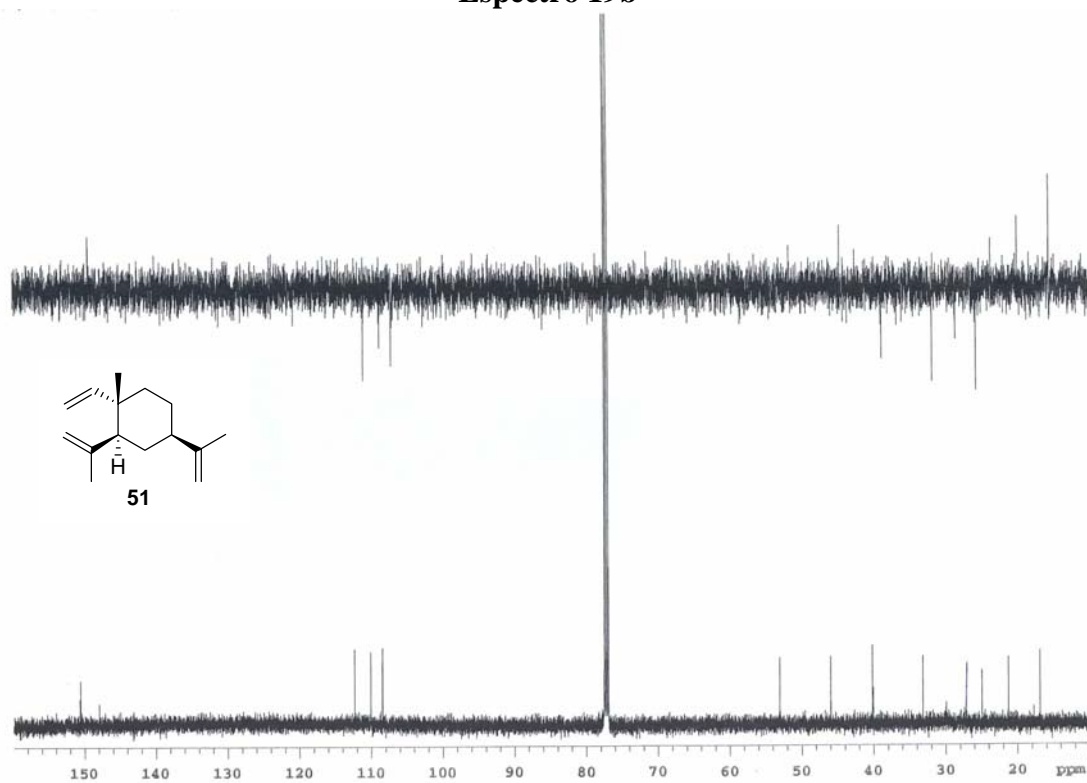
Espectro 18b



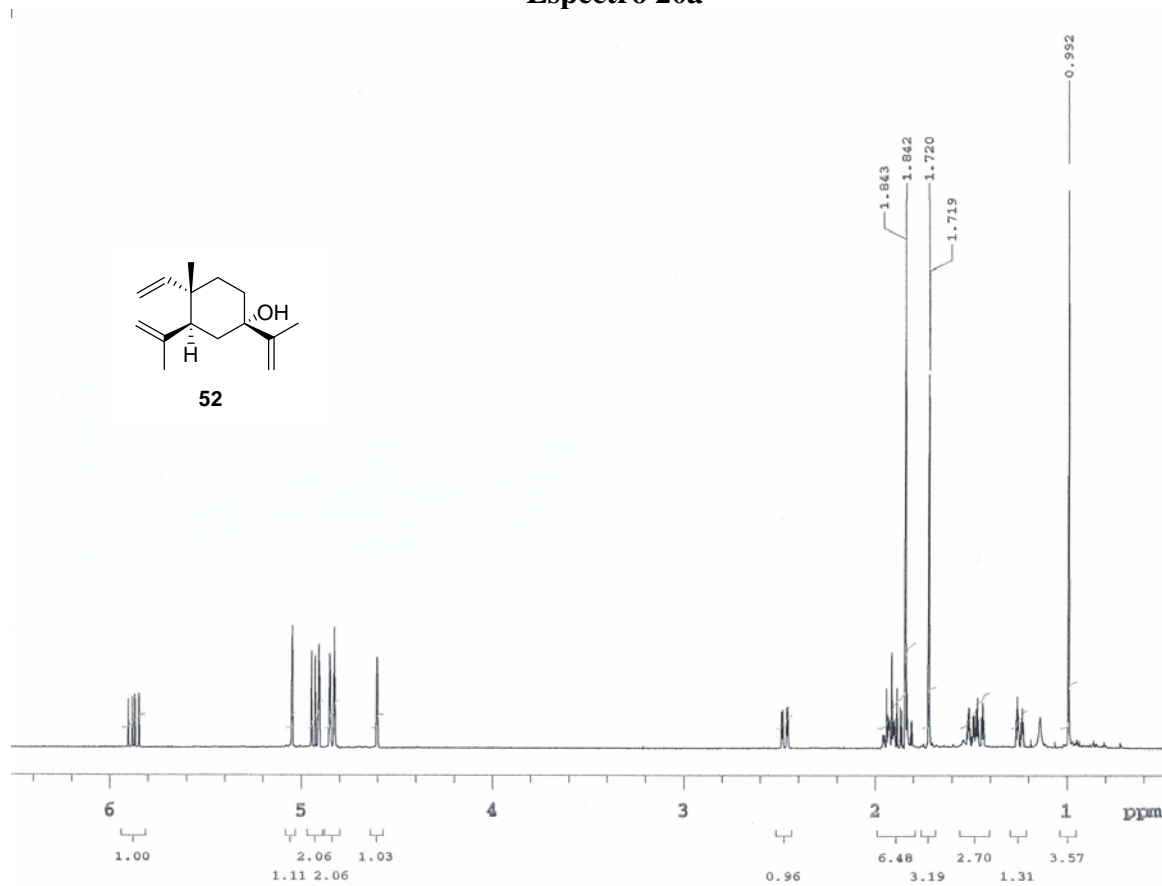
Espectro 19a



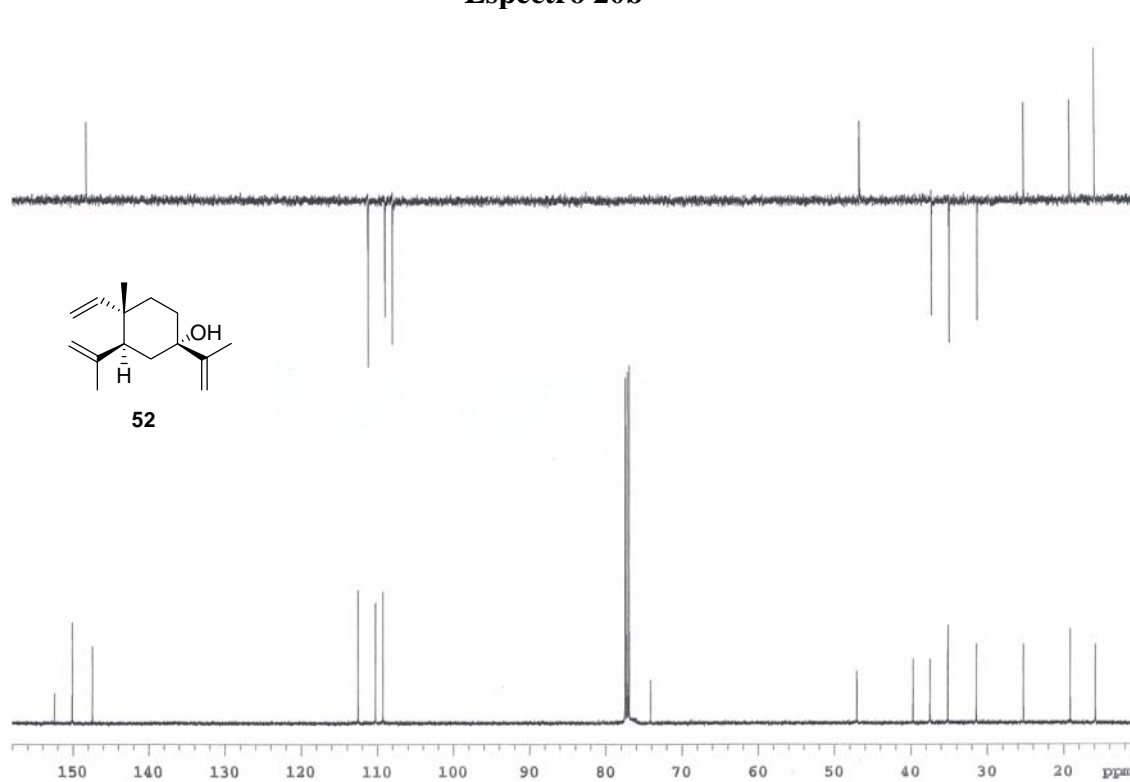
Espectro 19b



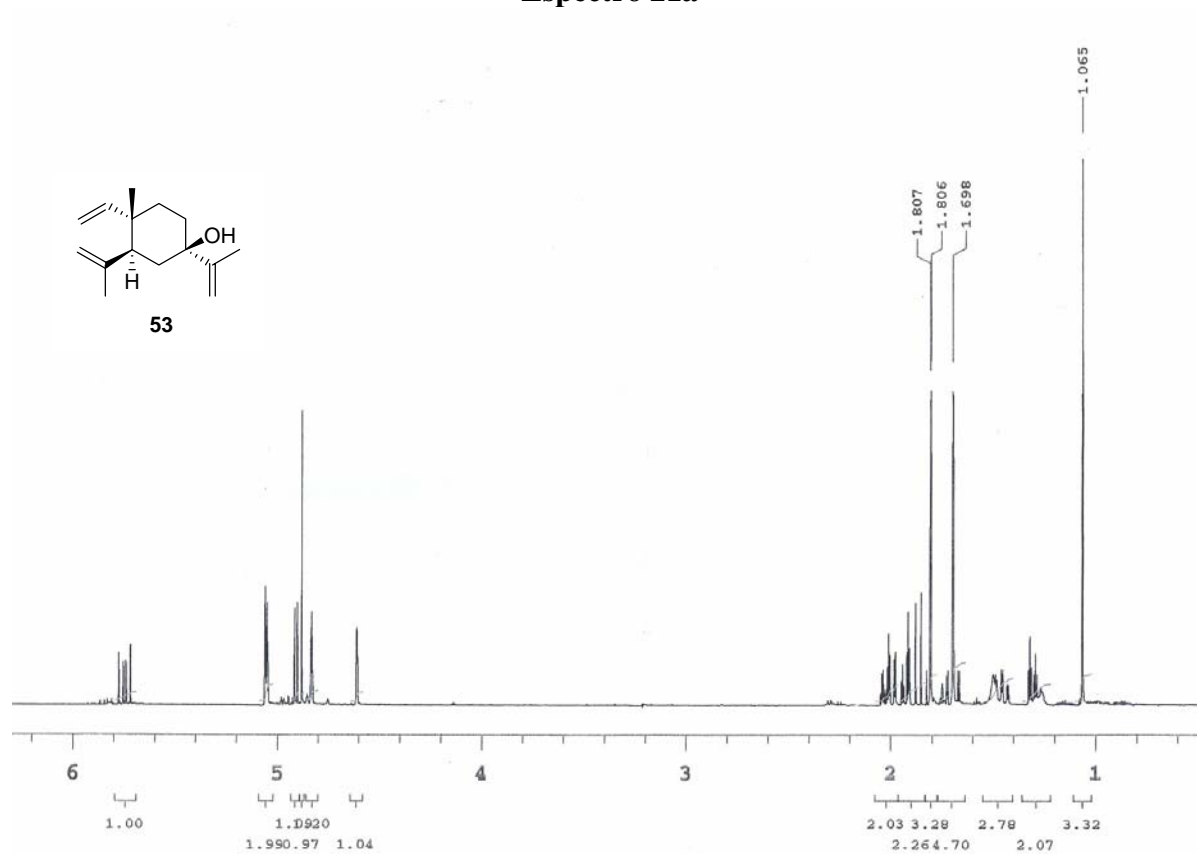
Espectro 20a



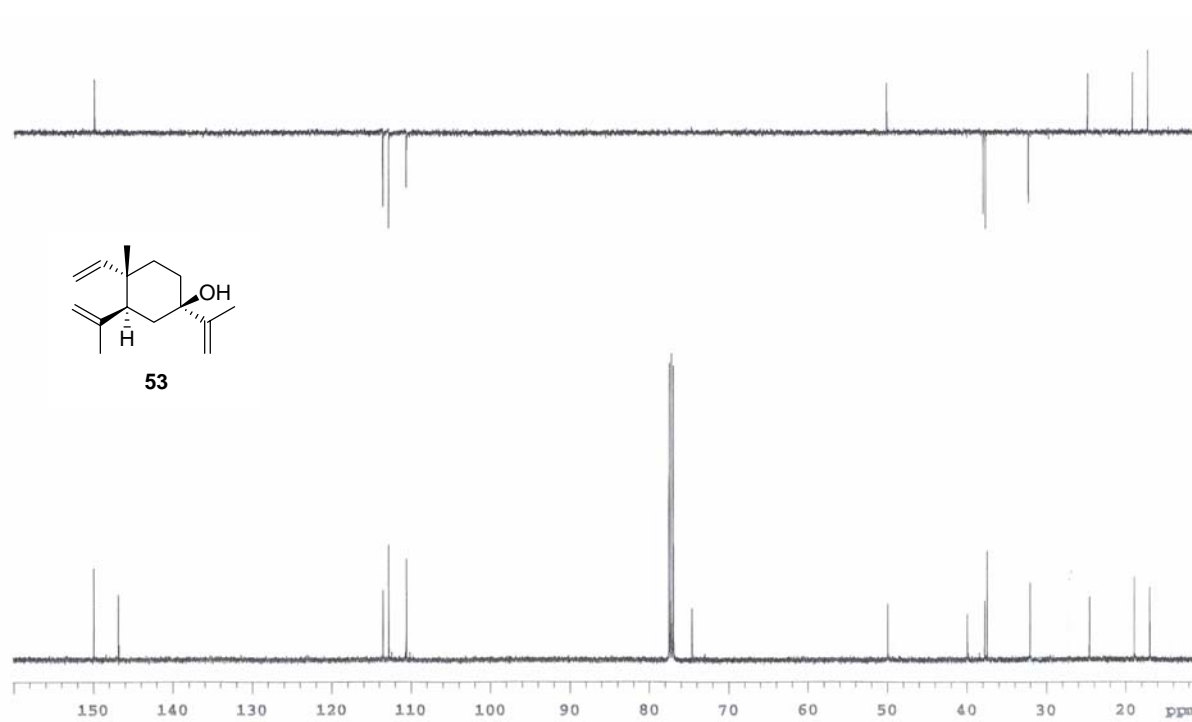
Espectro 20b



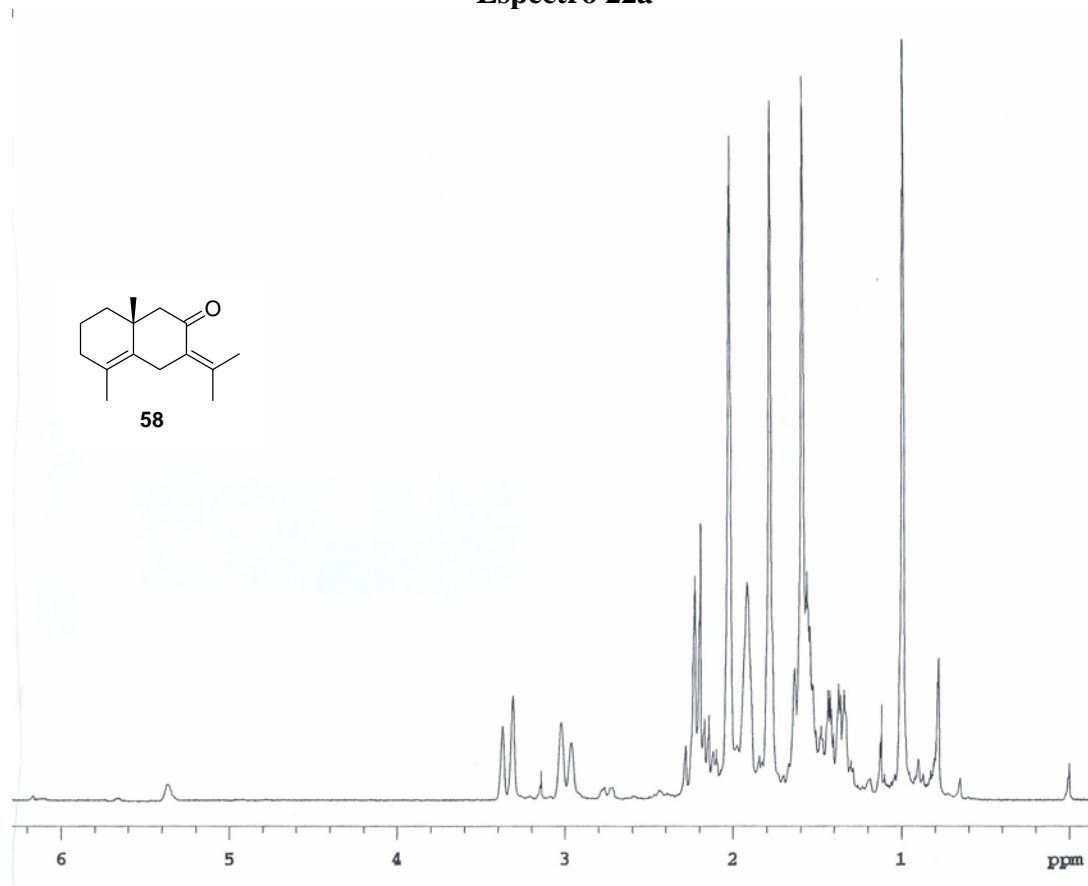
Espectro 21a



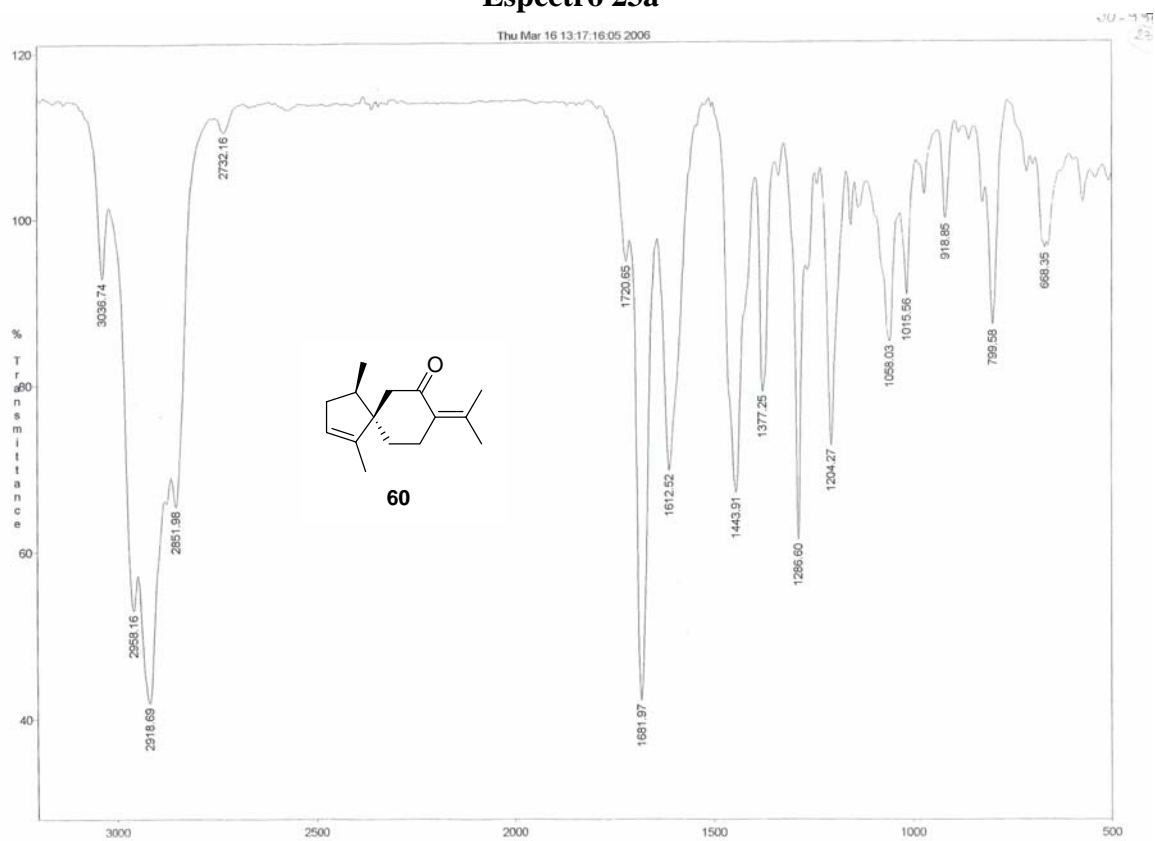
Espectro 21b



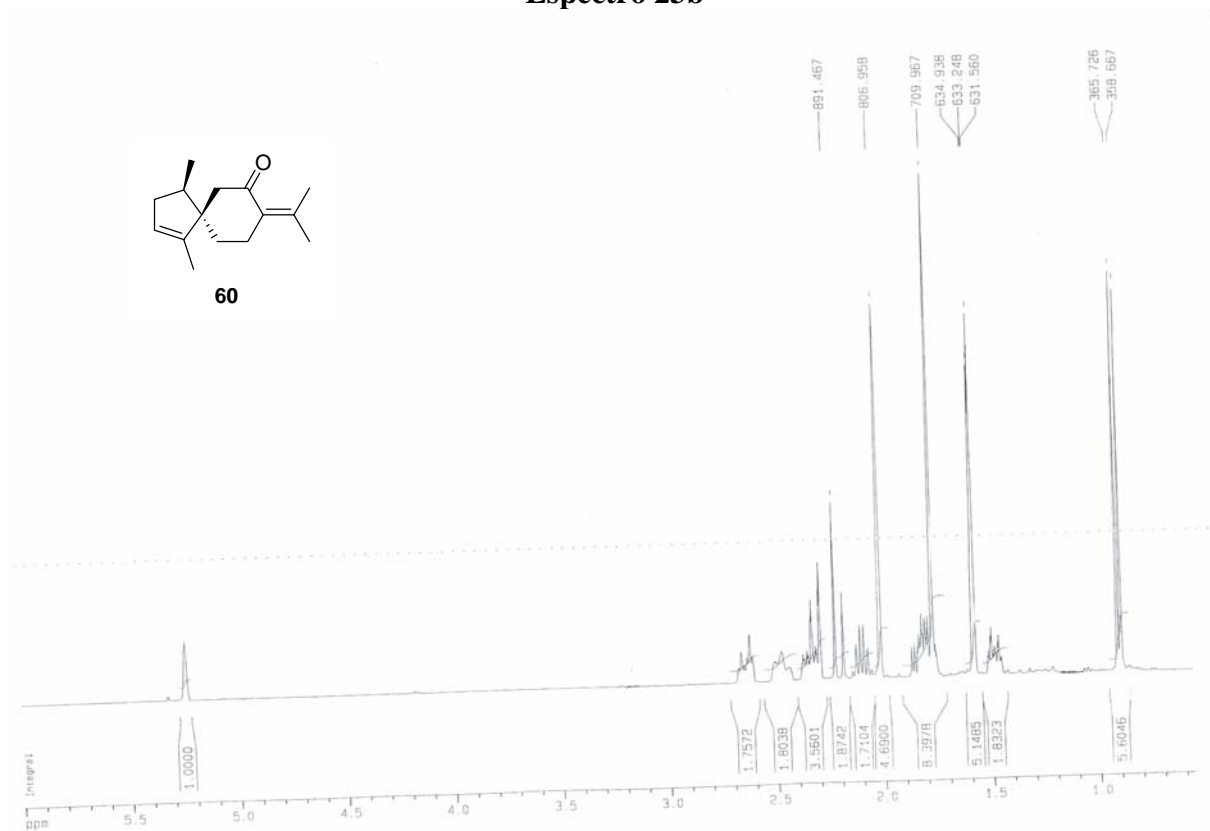
Espectro 22a



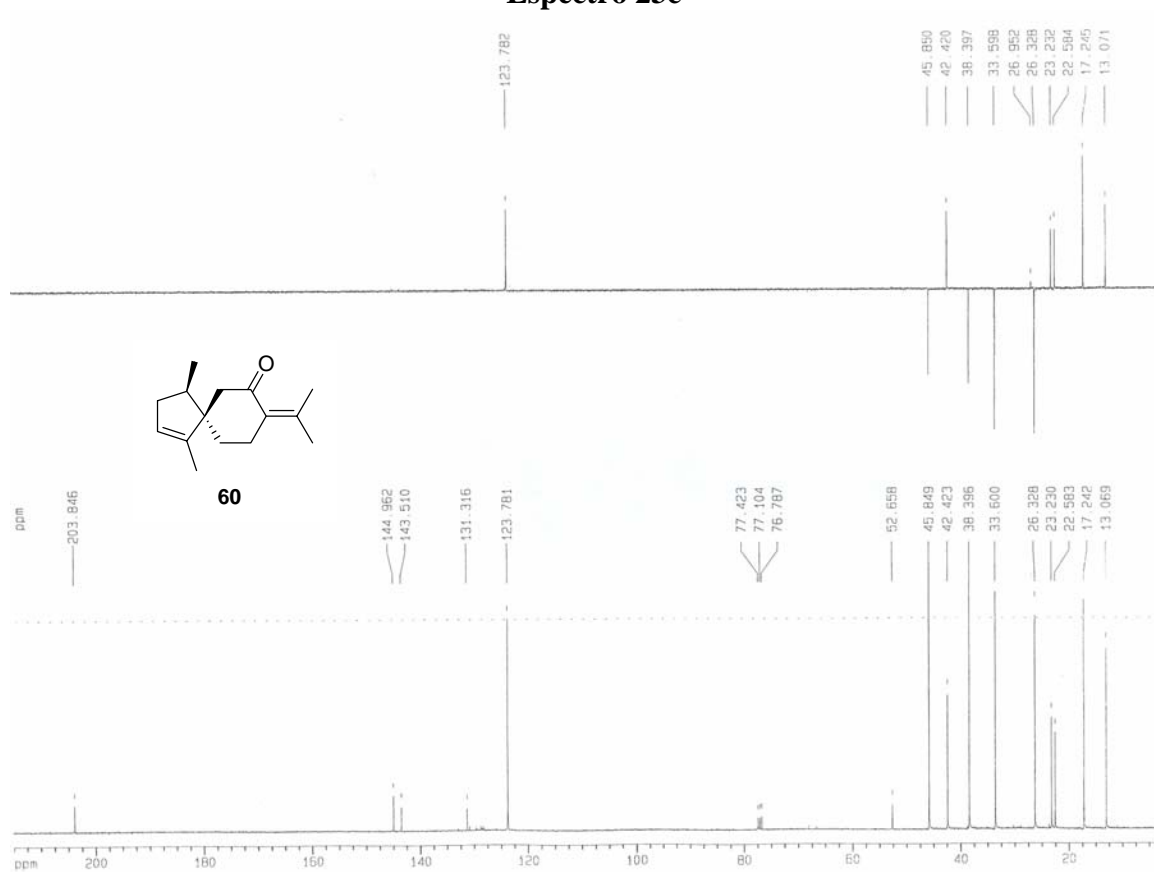
Espectro 23a



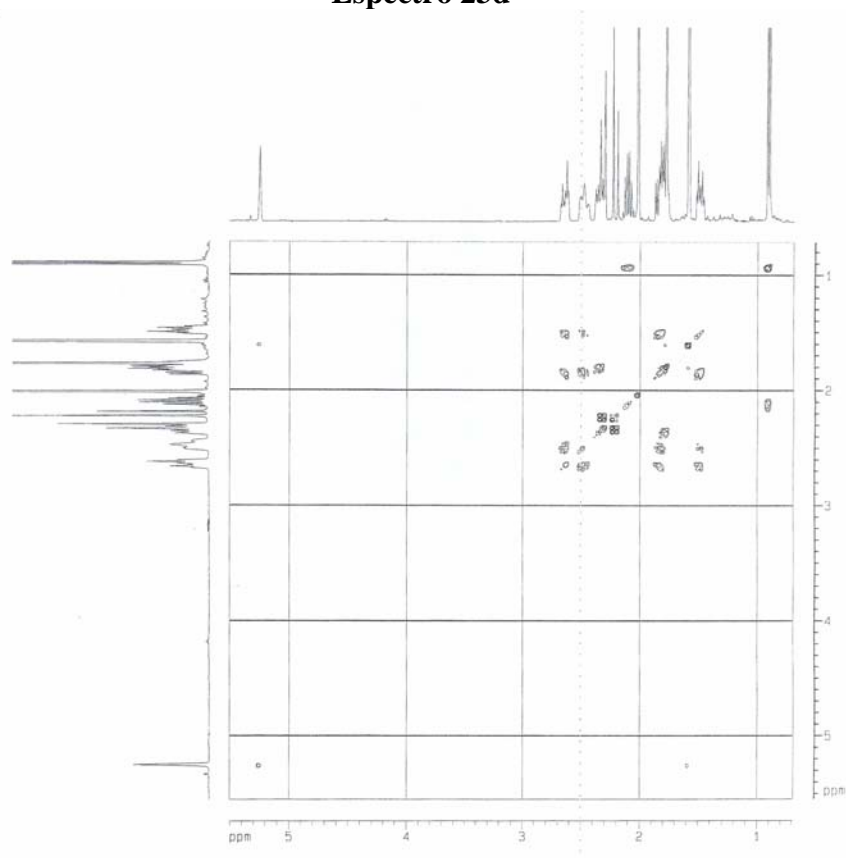
Espectro 23b



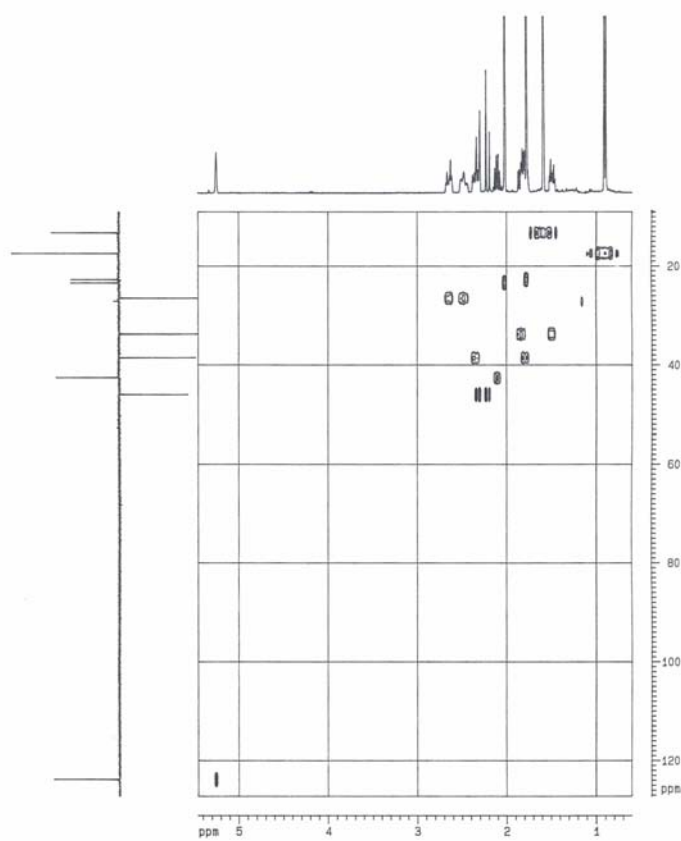
Espectro 23c



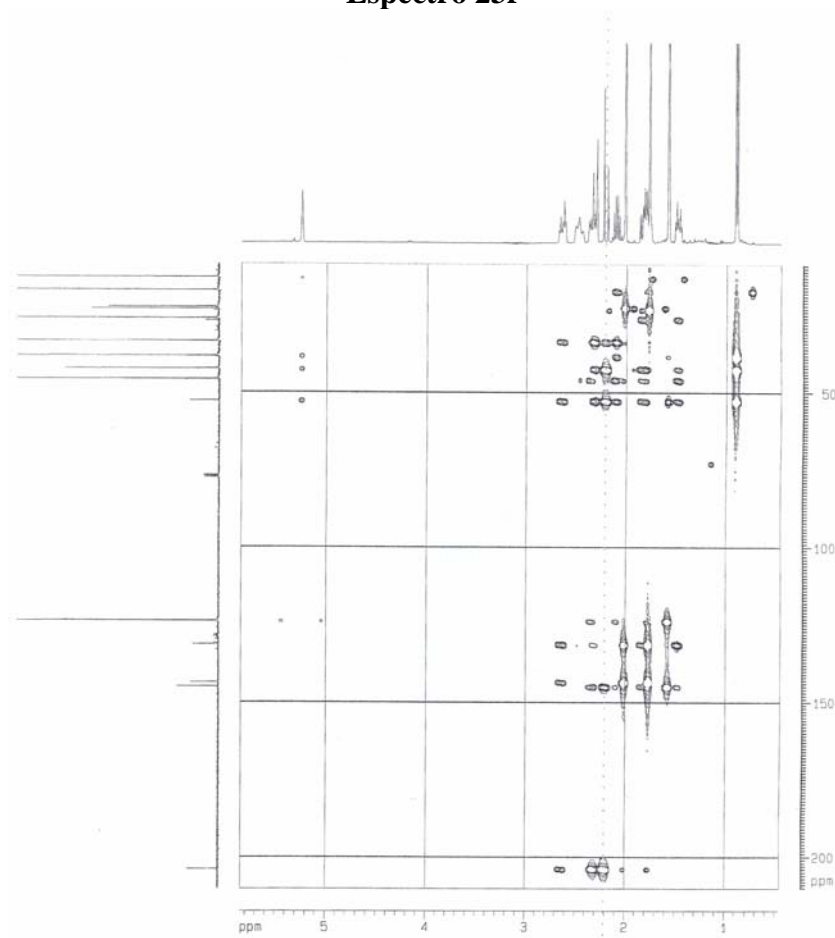
Espectro 23d



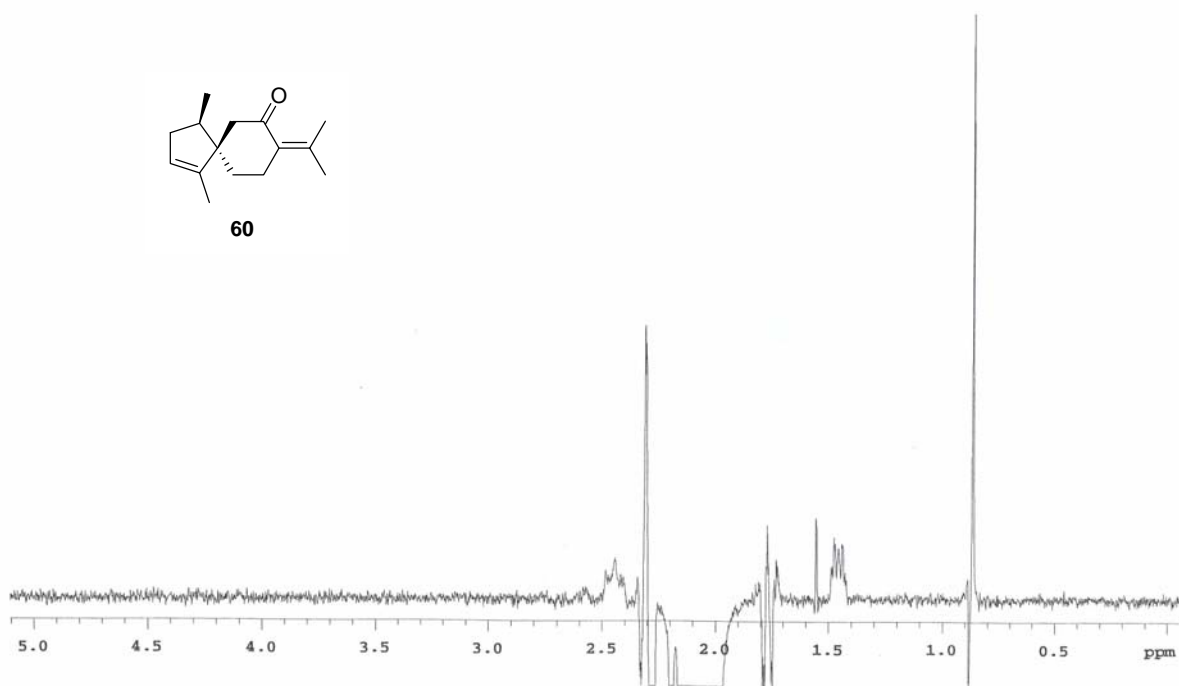
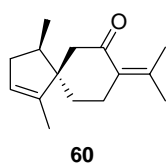
Espectro 23e



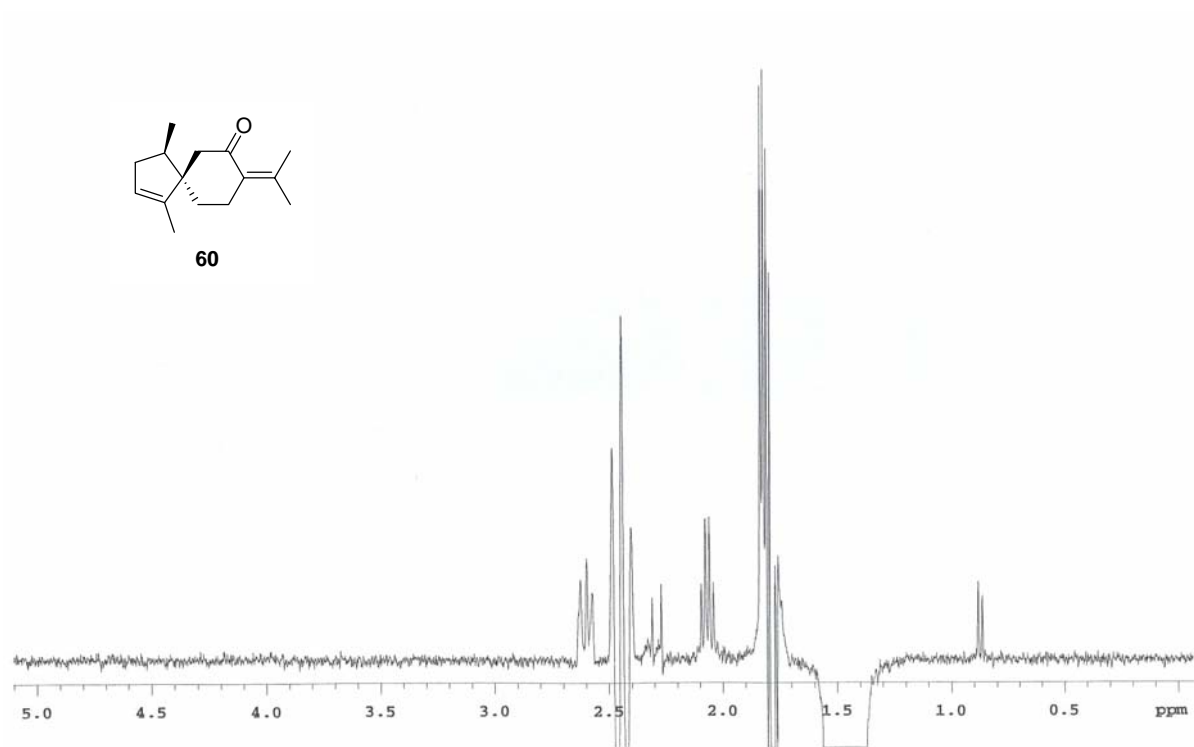
Espectro 23f



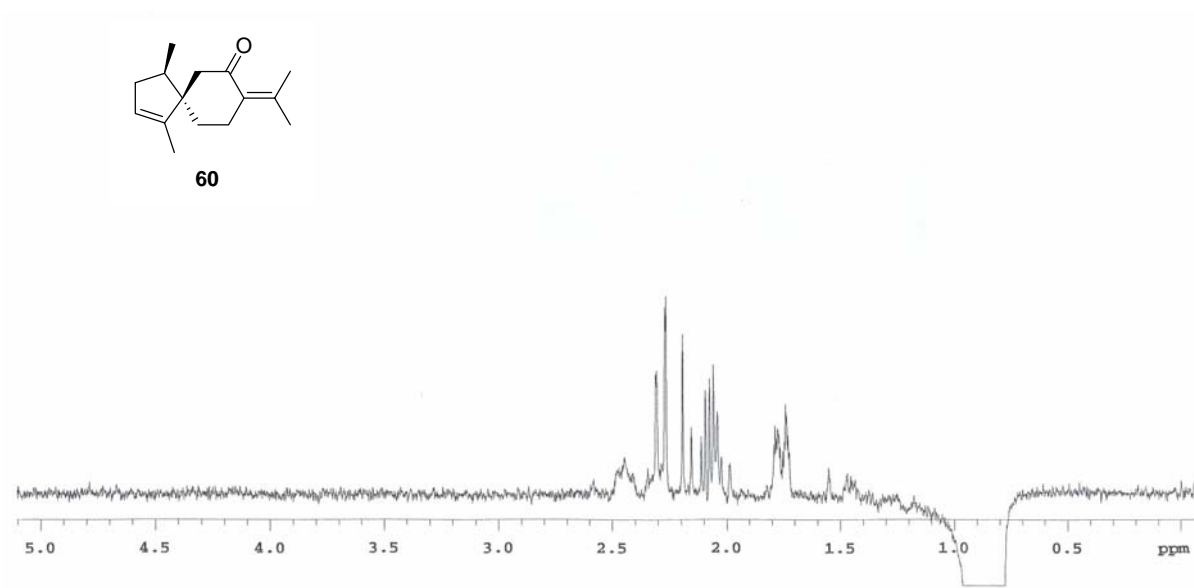
Espectro 23g



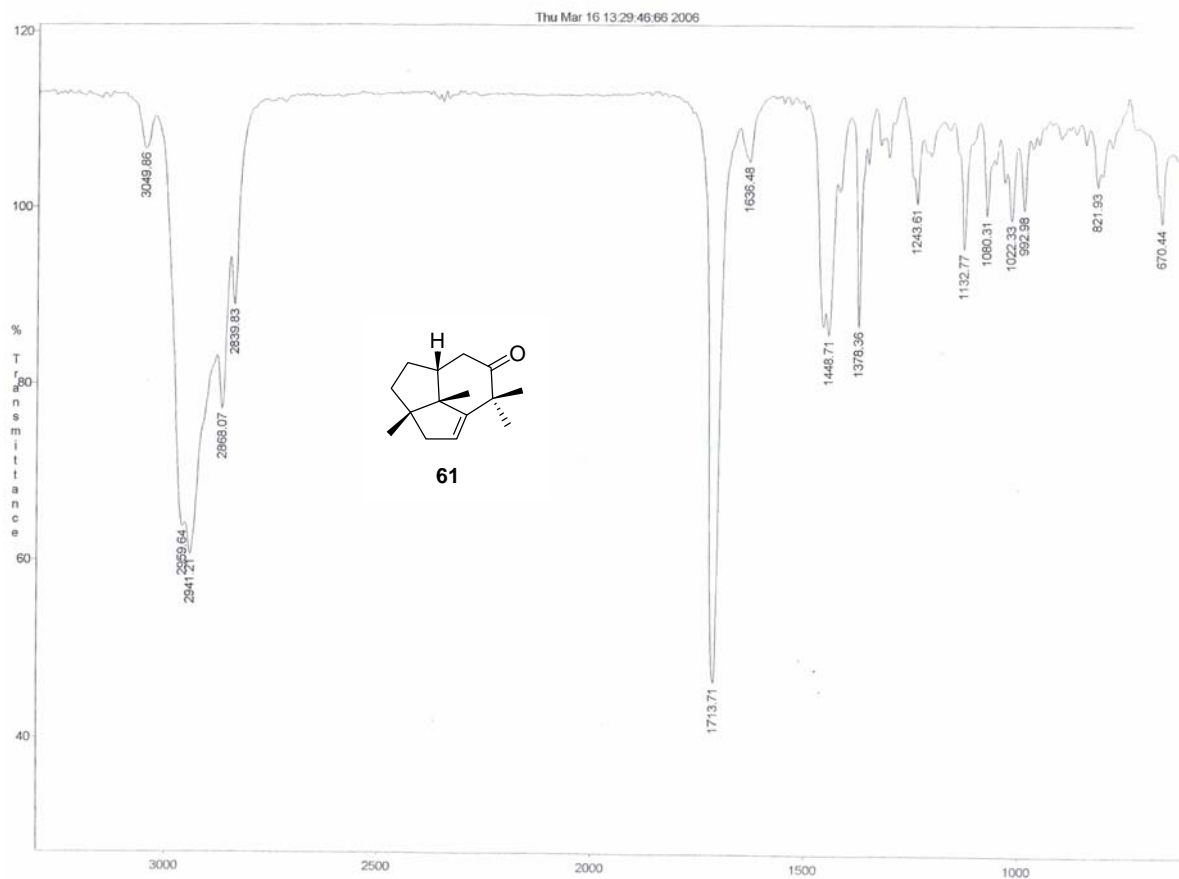
Espectro 23h



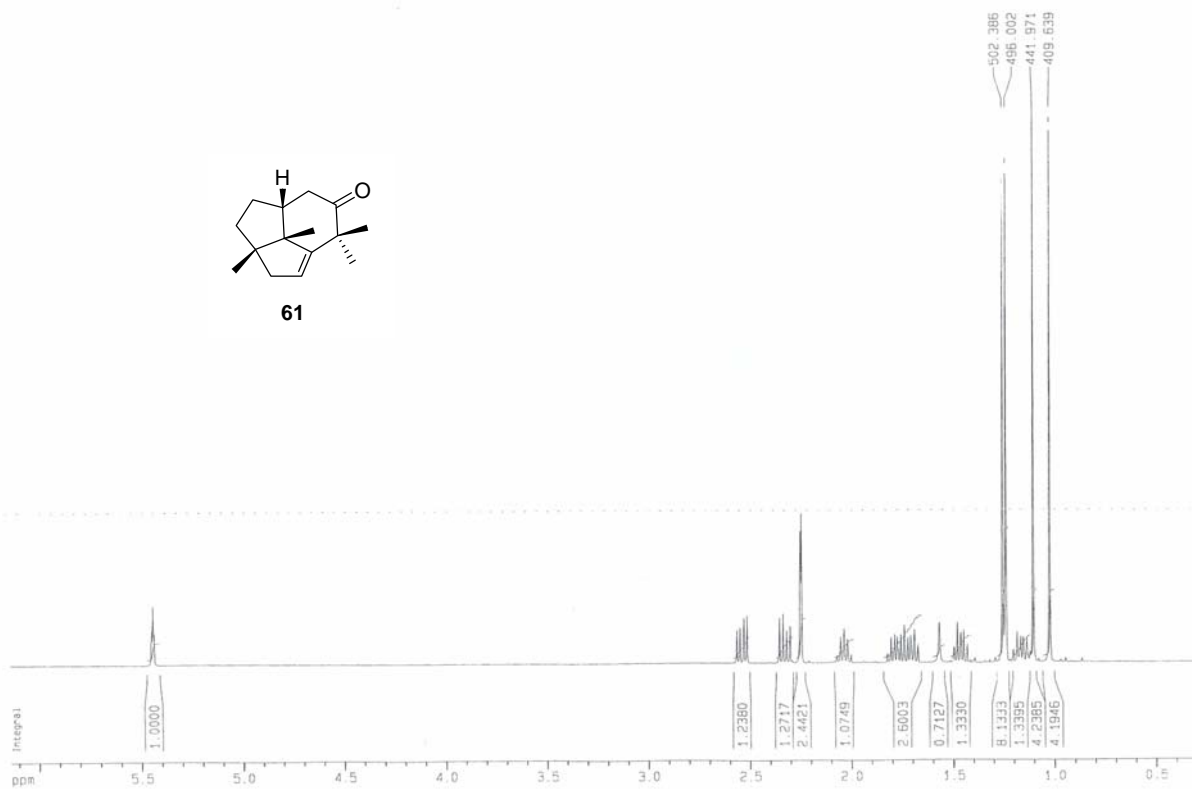
Espectro 23i



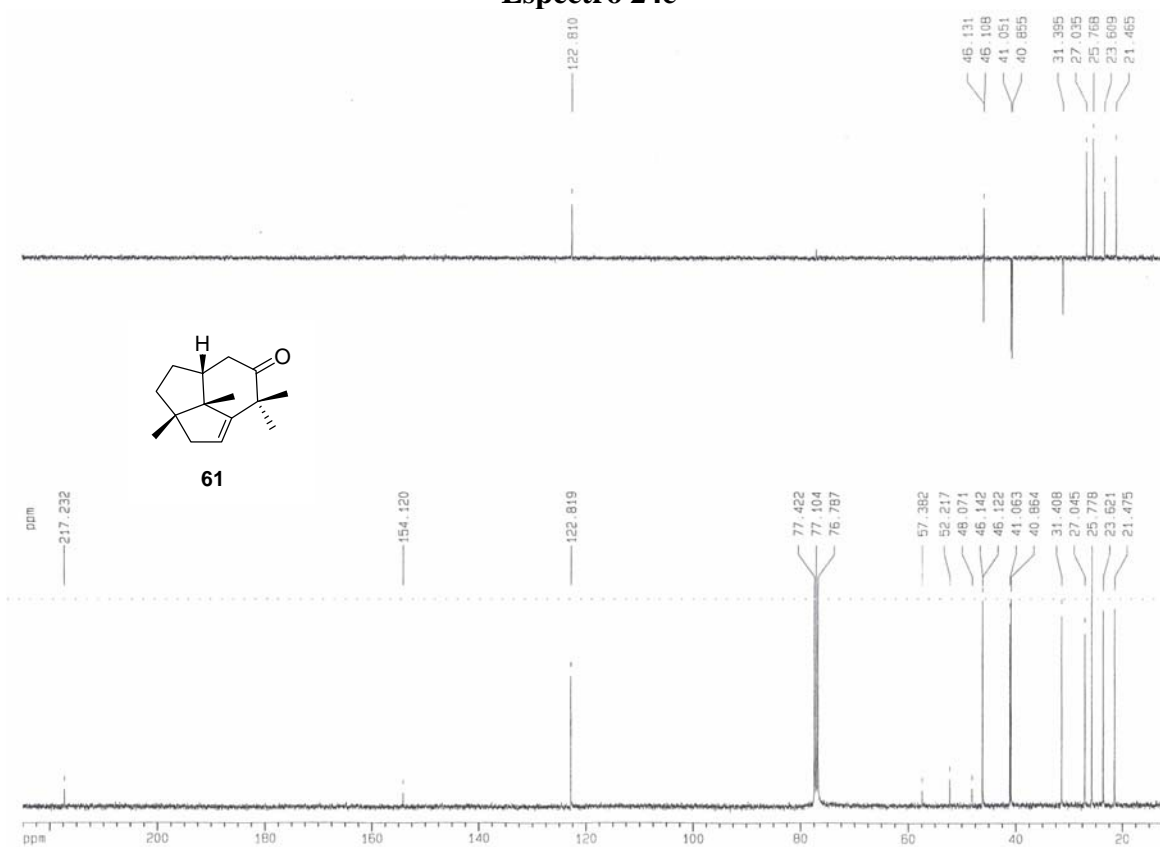
Espectro 24a



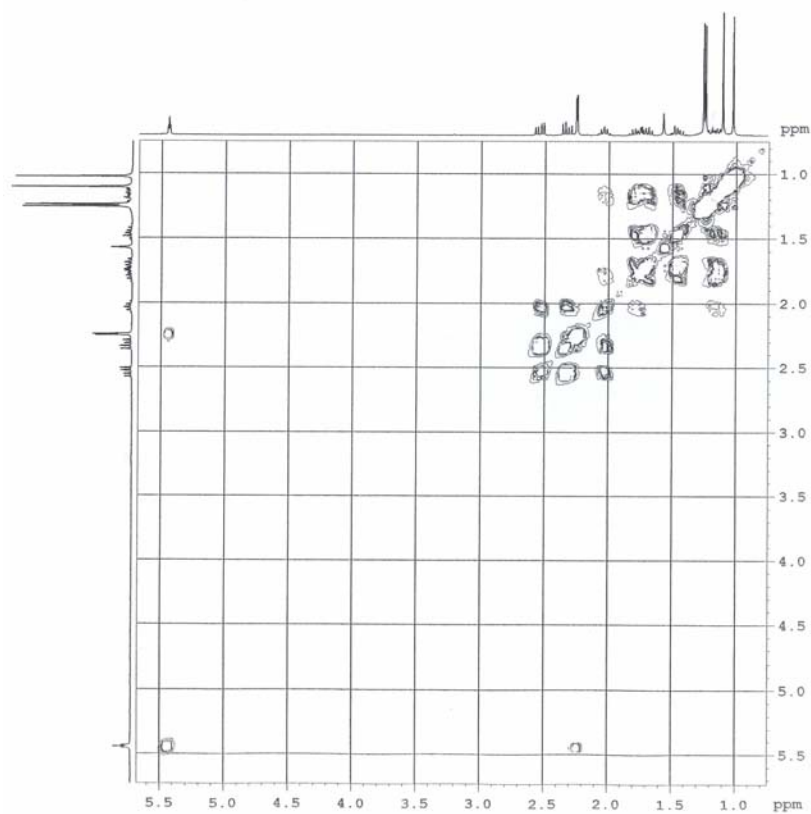
Espectro 24b



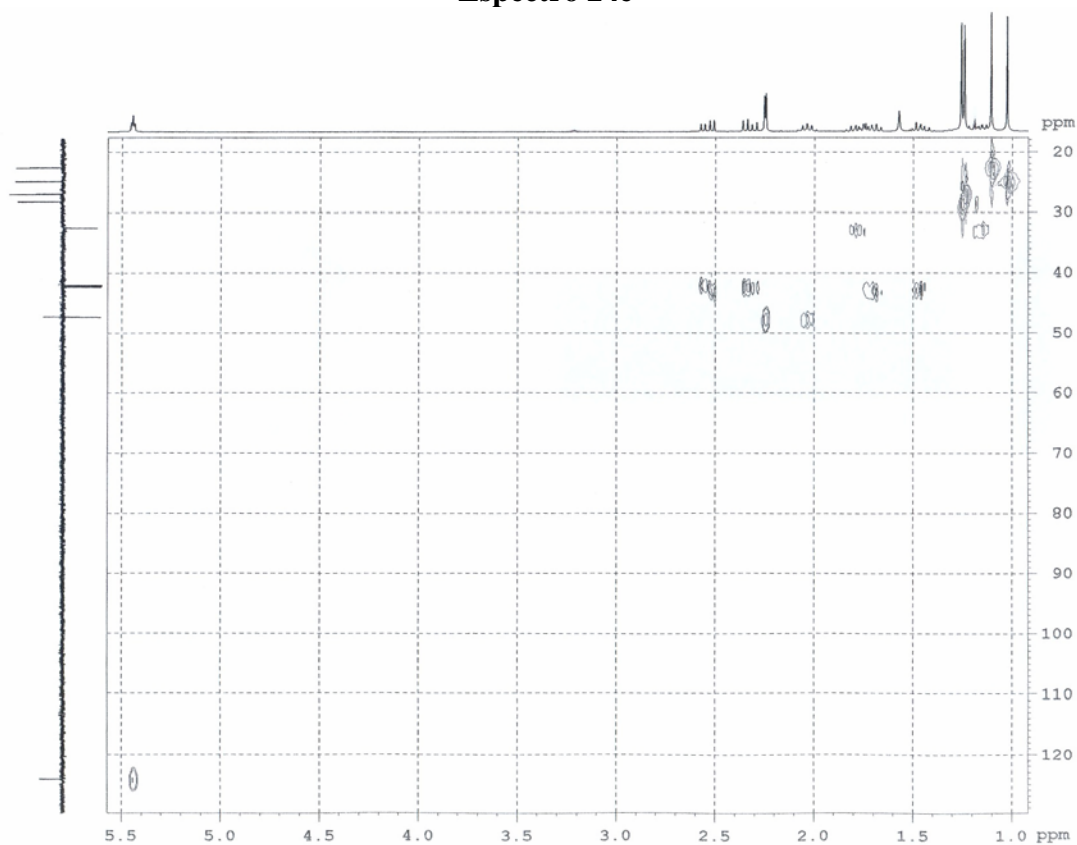
Espectro 24c



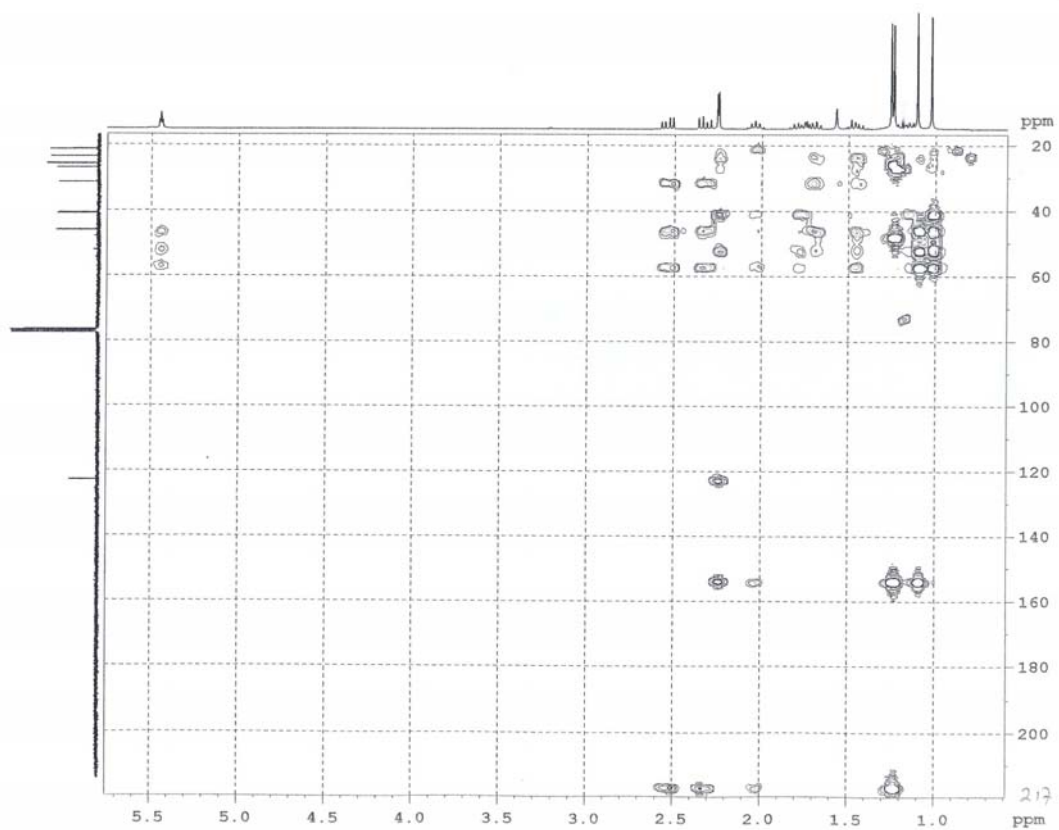
Espectro 24d



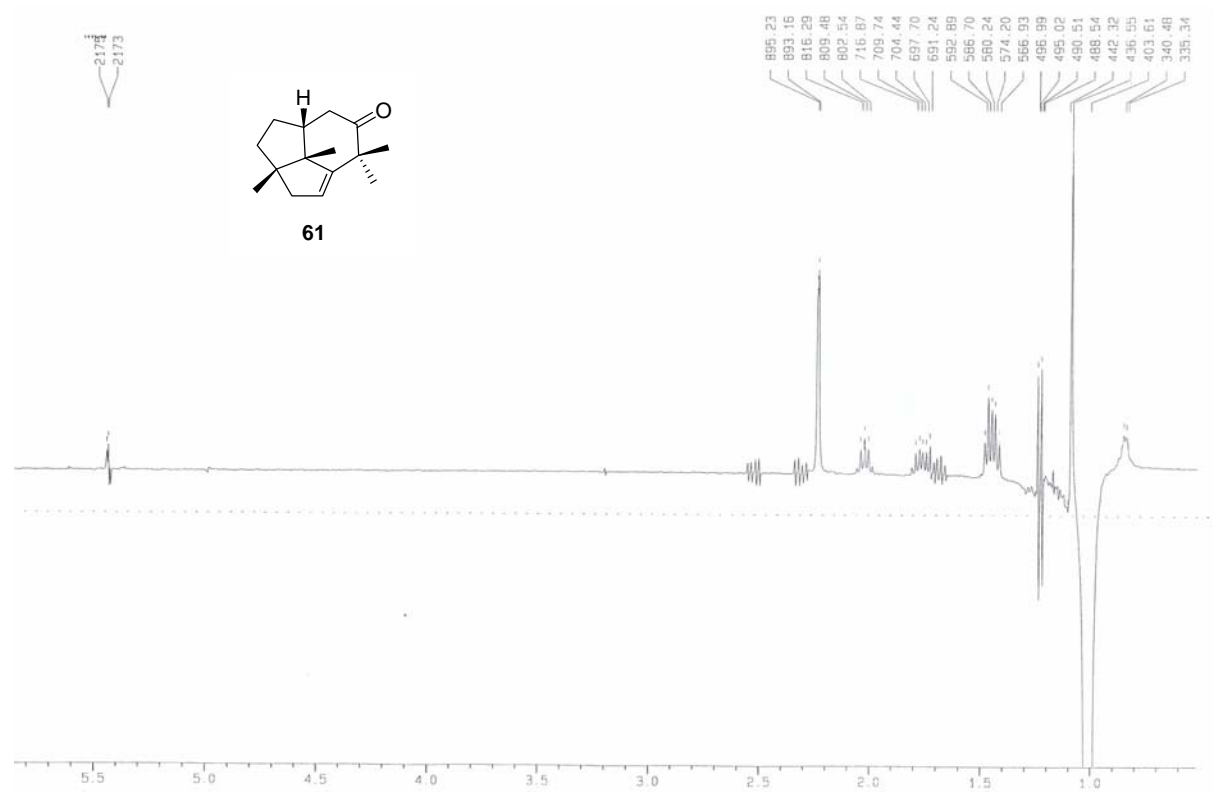
Espectro 24e



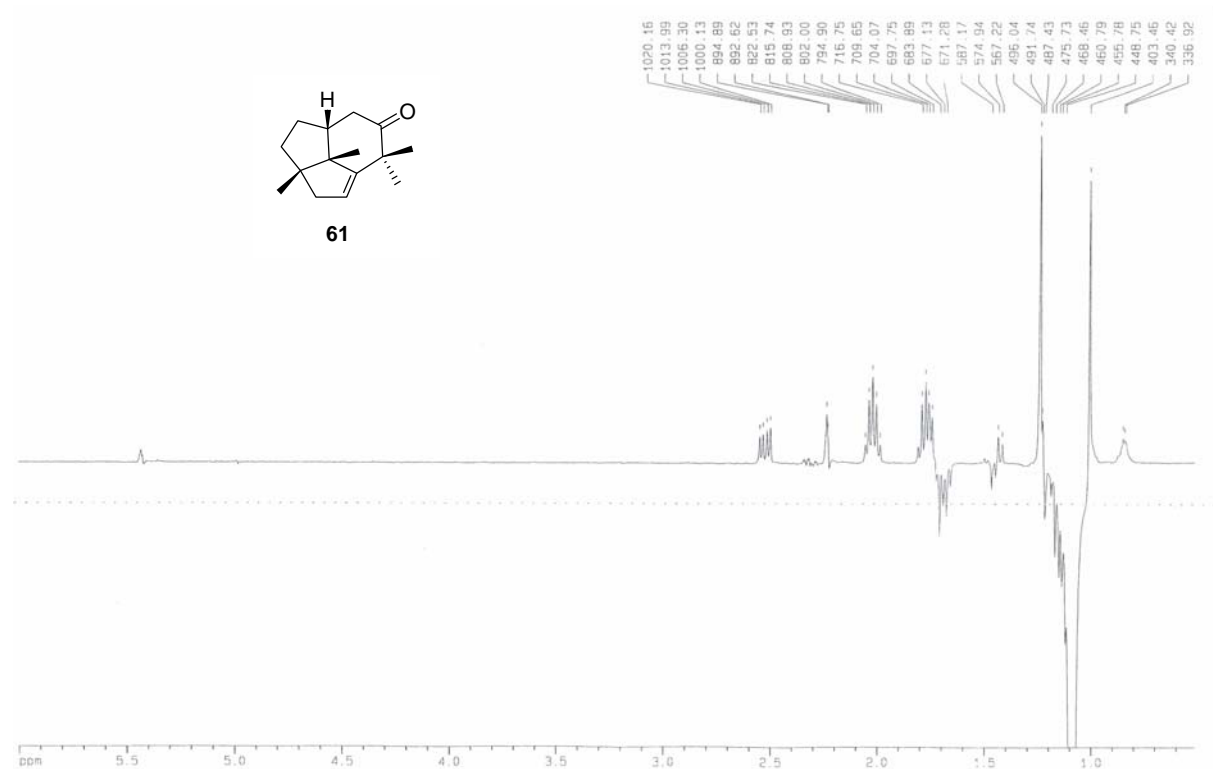
Espectro 24f



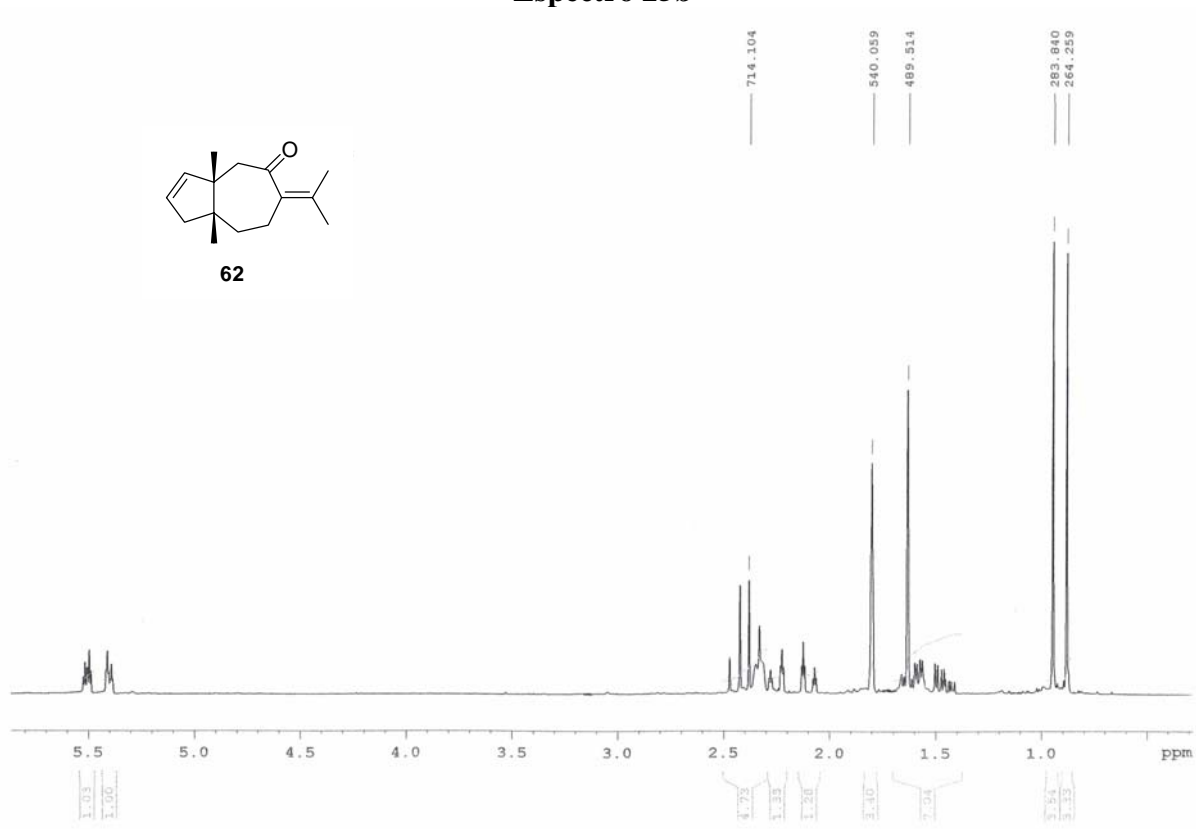
Espectro 24g



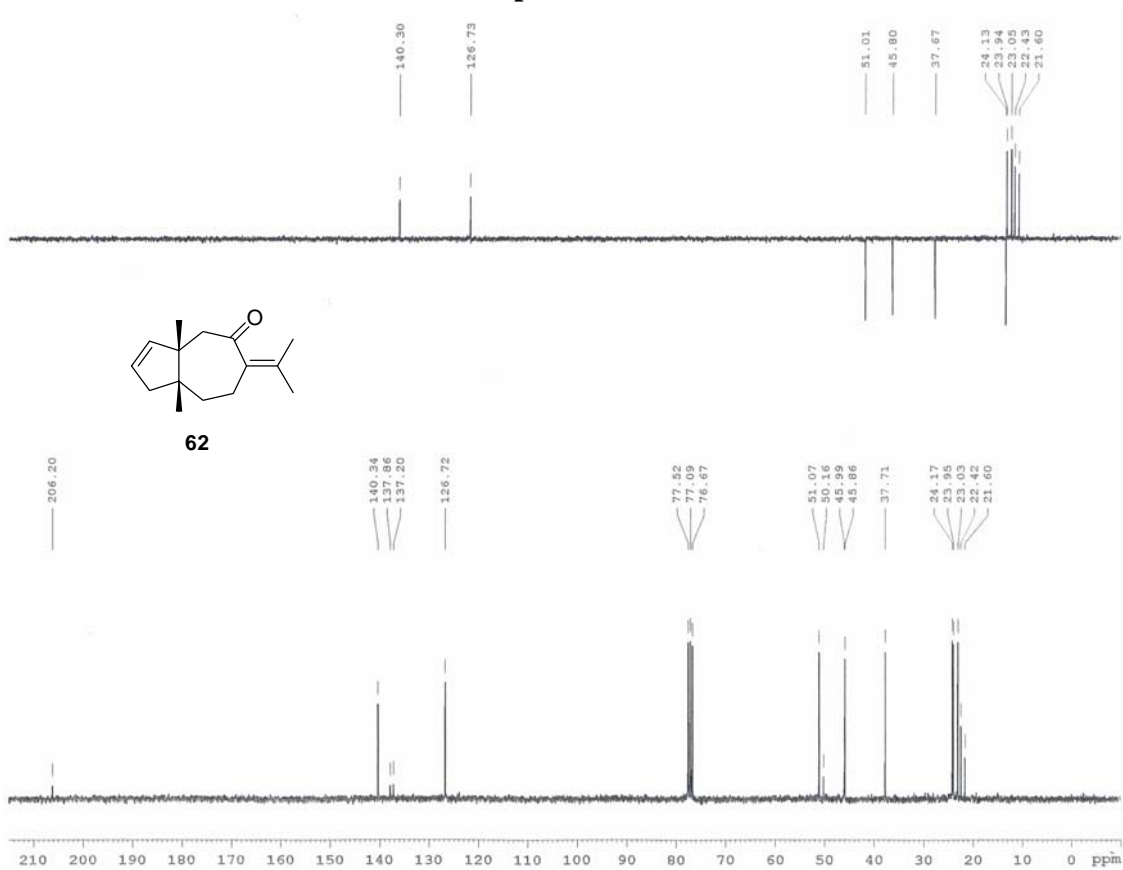
Espectro 24h



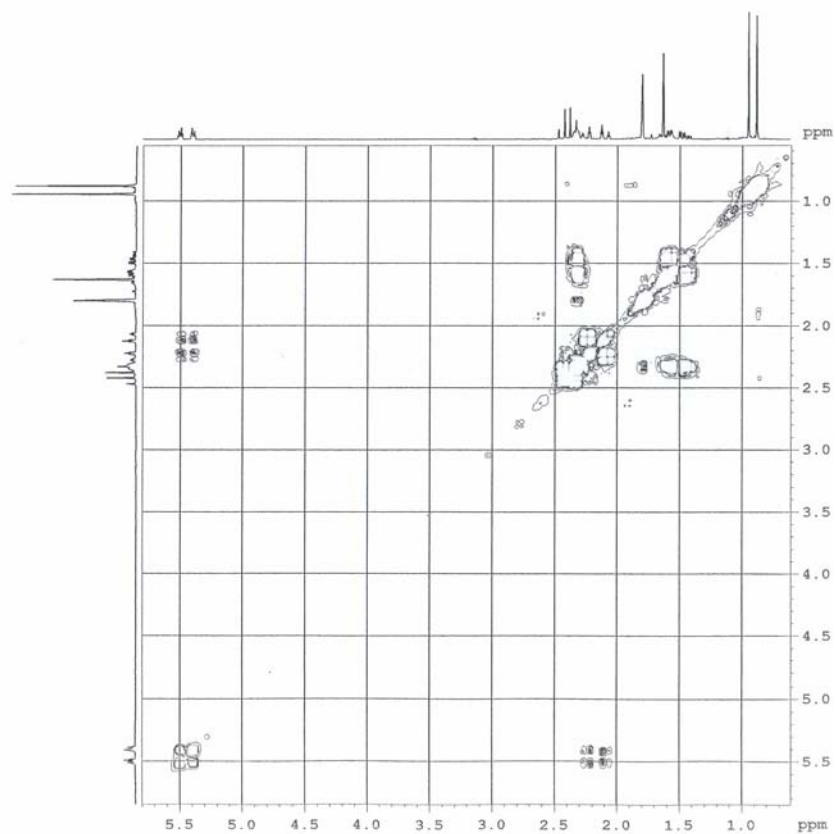
Espectro 25b



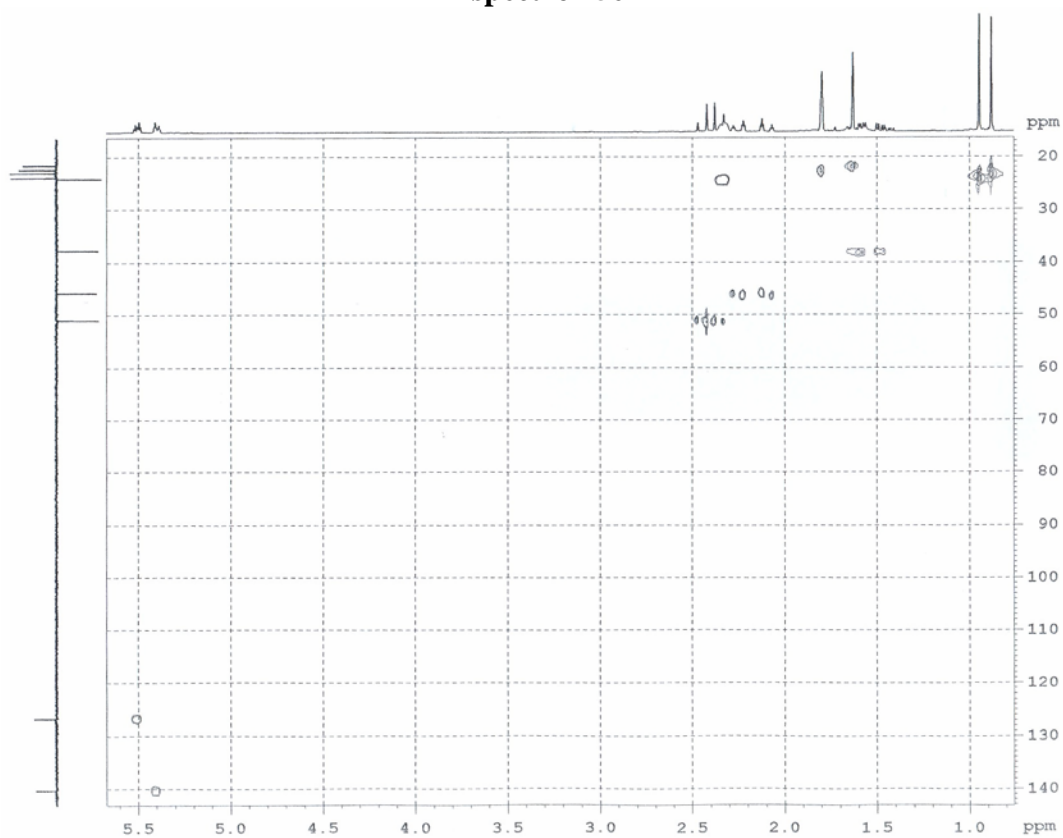
Espectro 25c



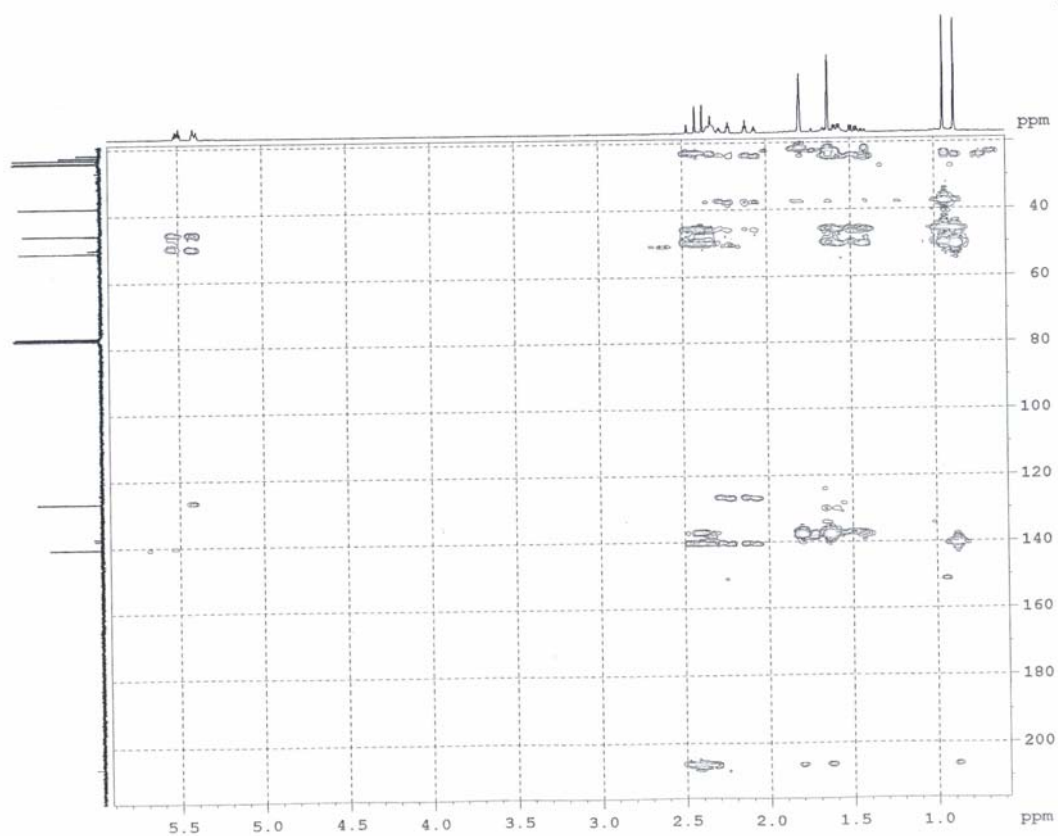
Espectro 25d



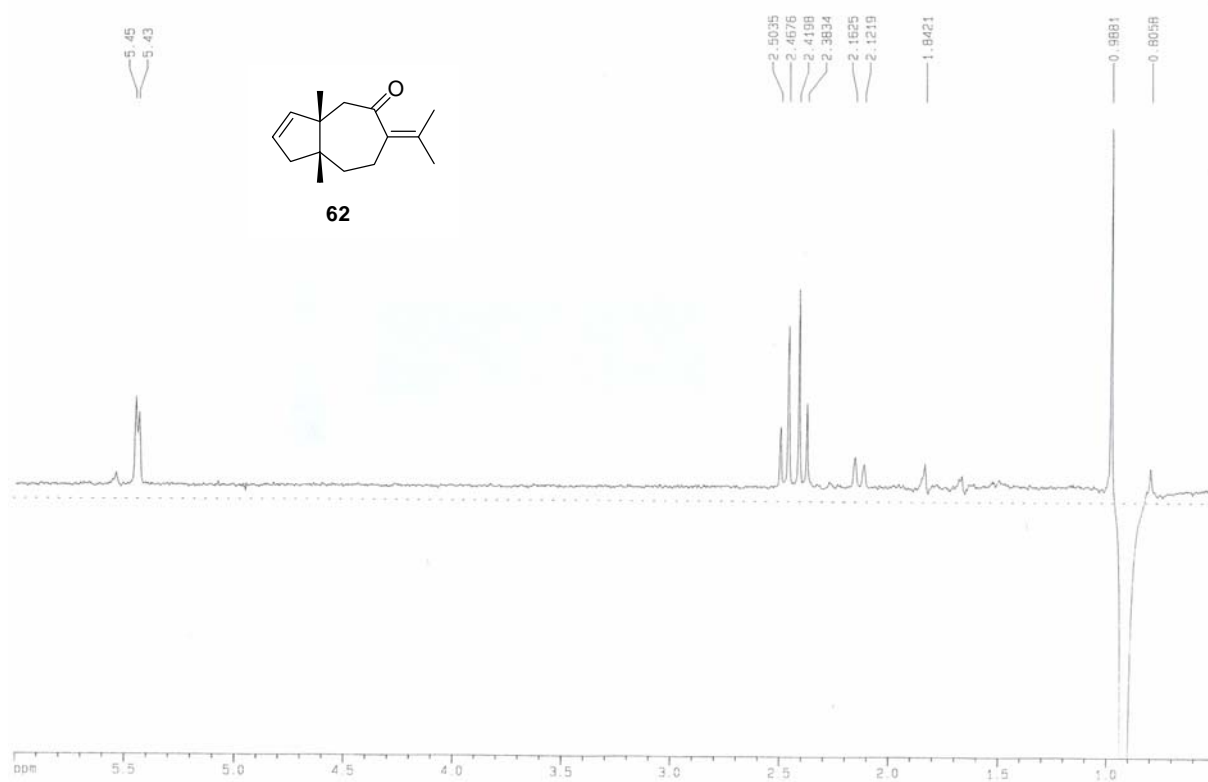
Espectro 25e



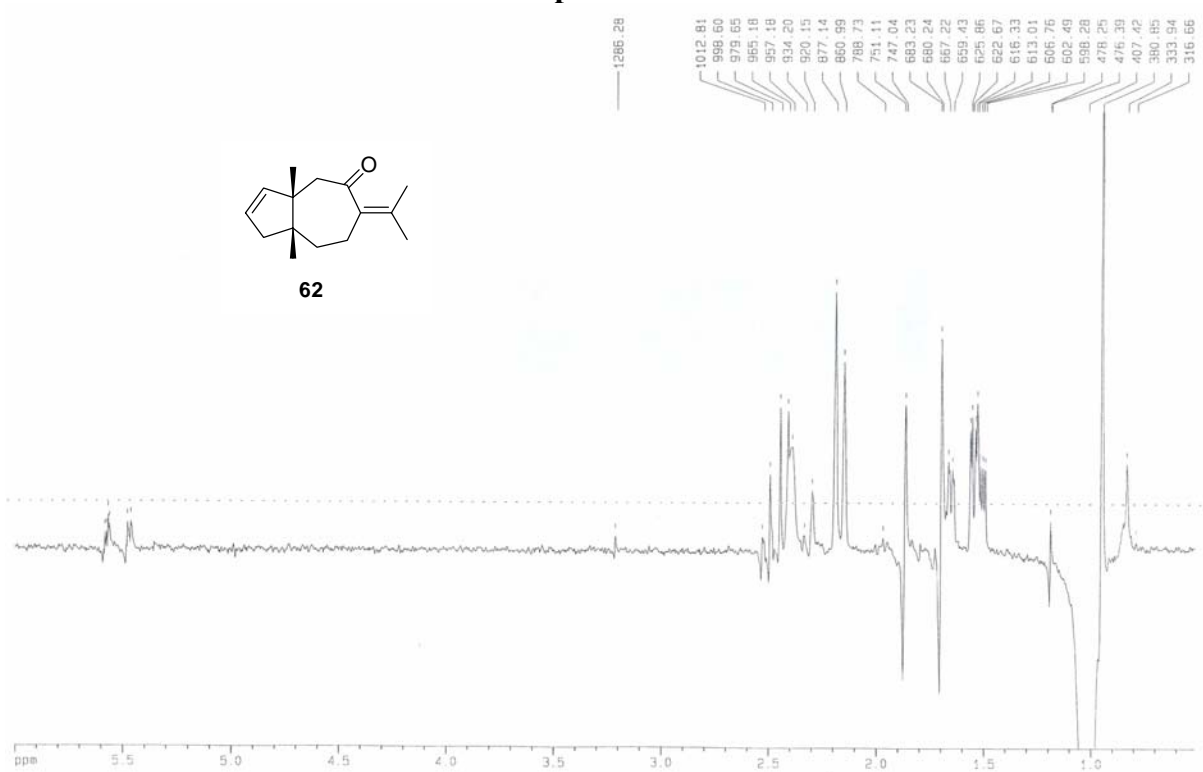
Espectro 25f



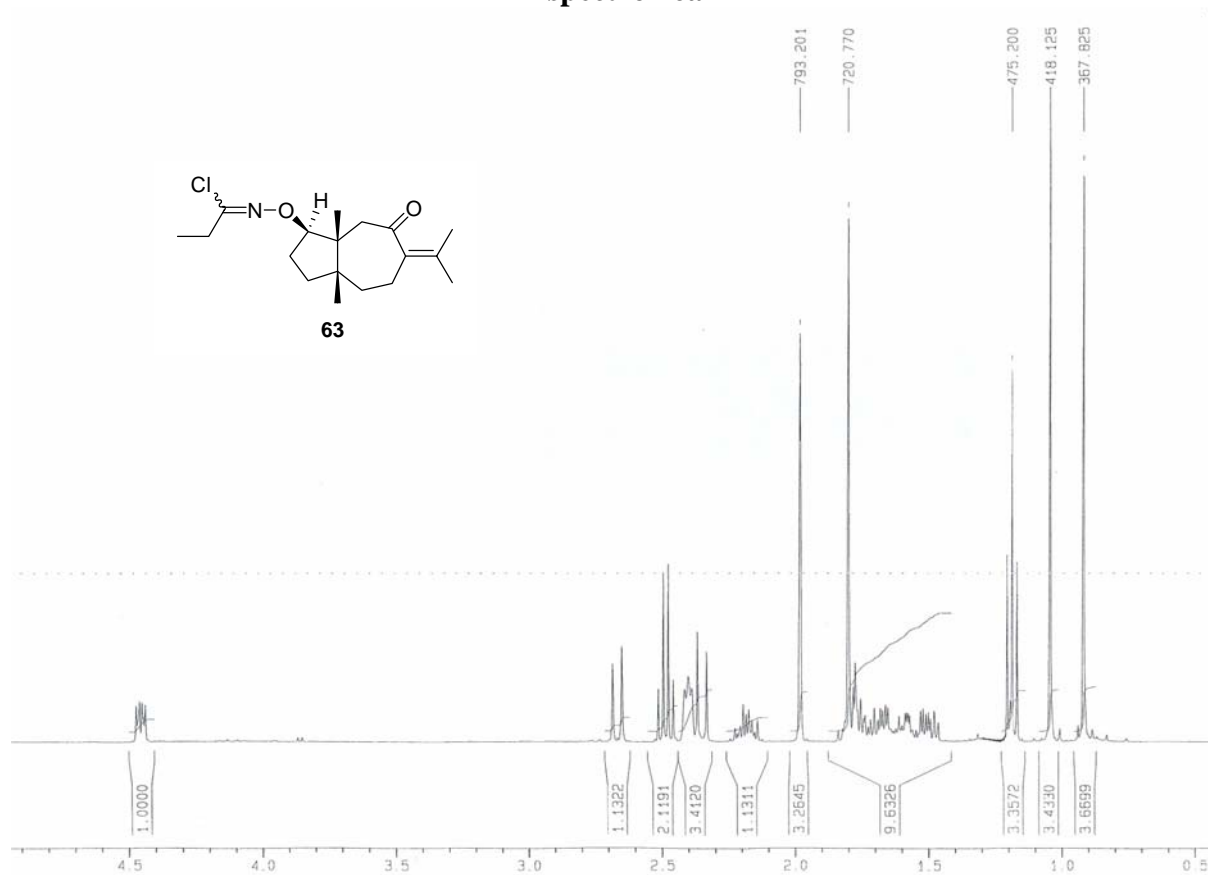
Espectro 25g



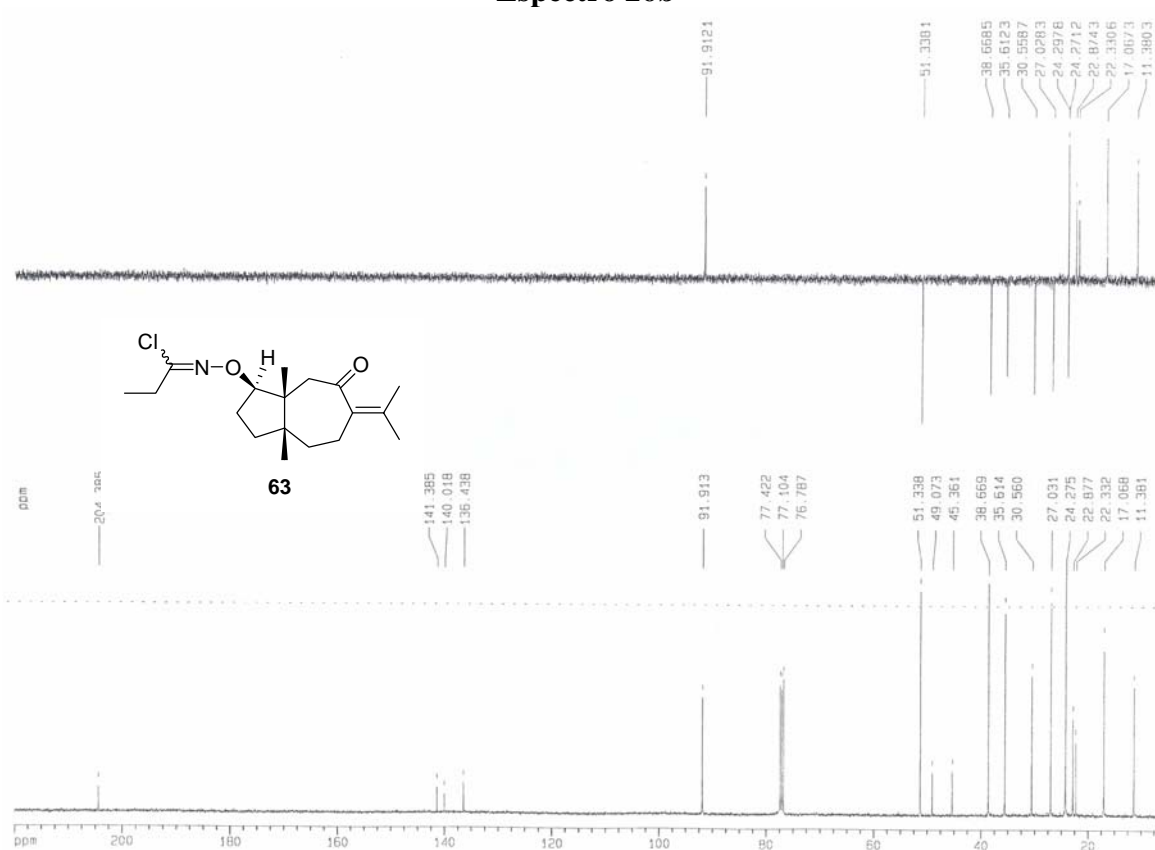
Espectro 25h



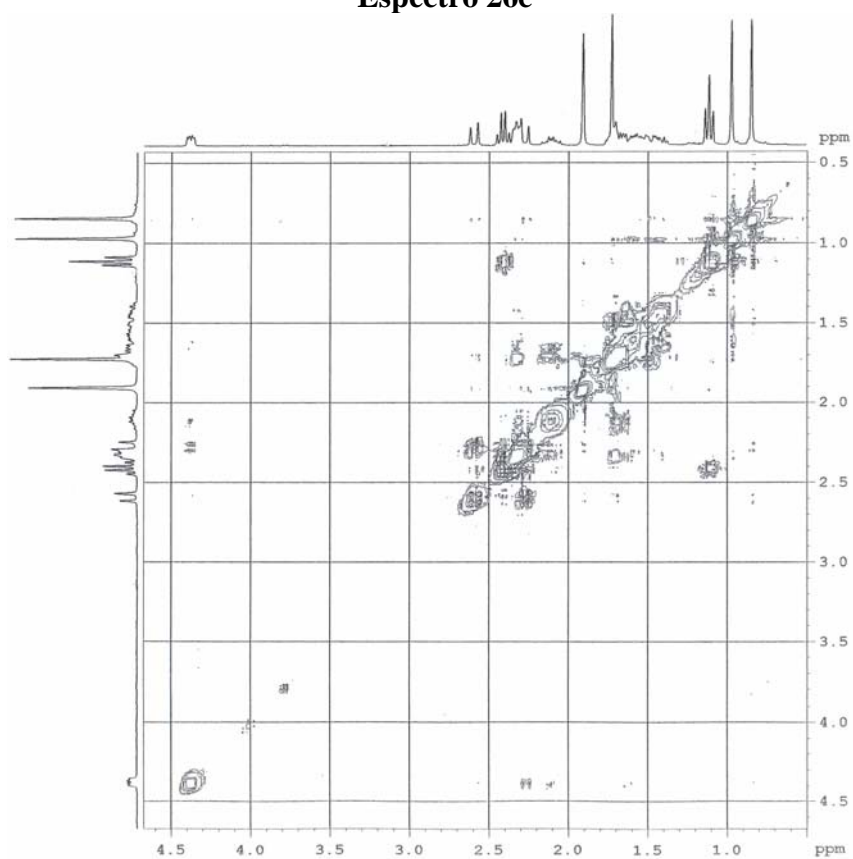
Espectro 26a



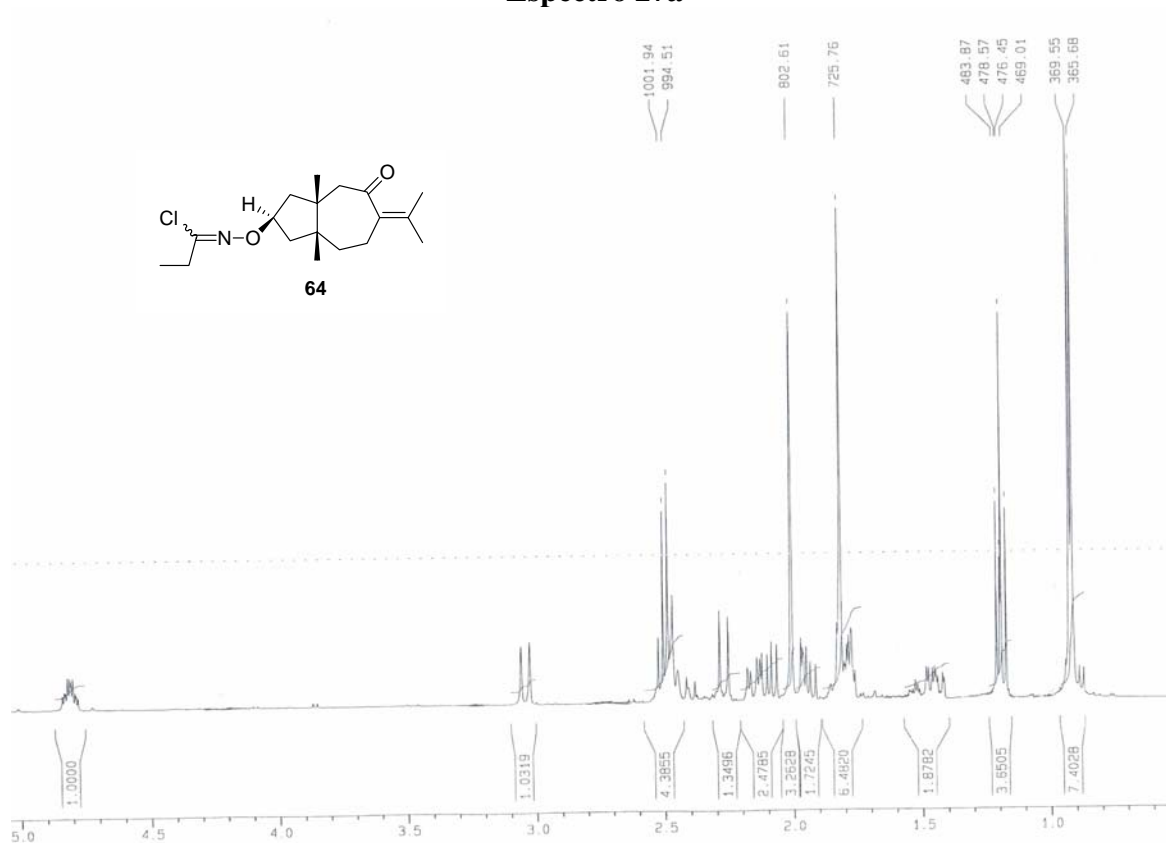
Espectro 26b



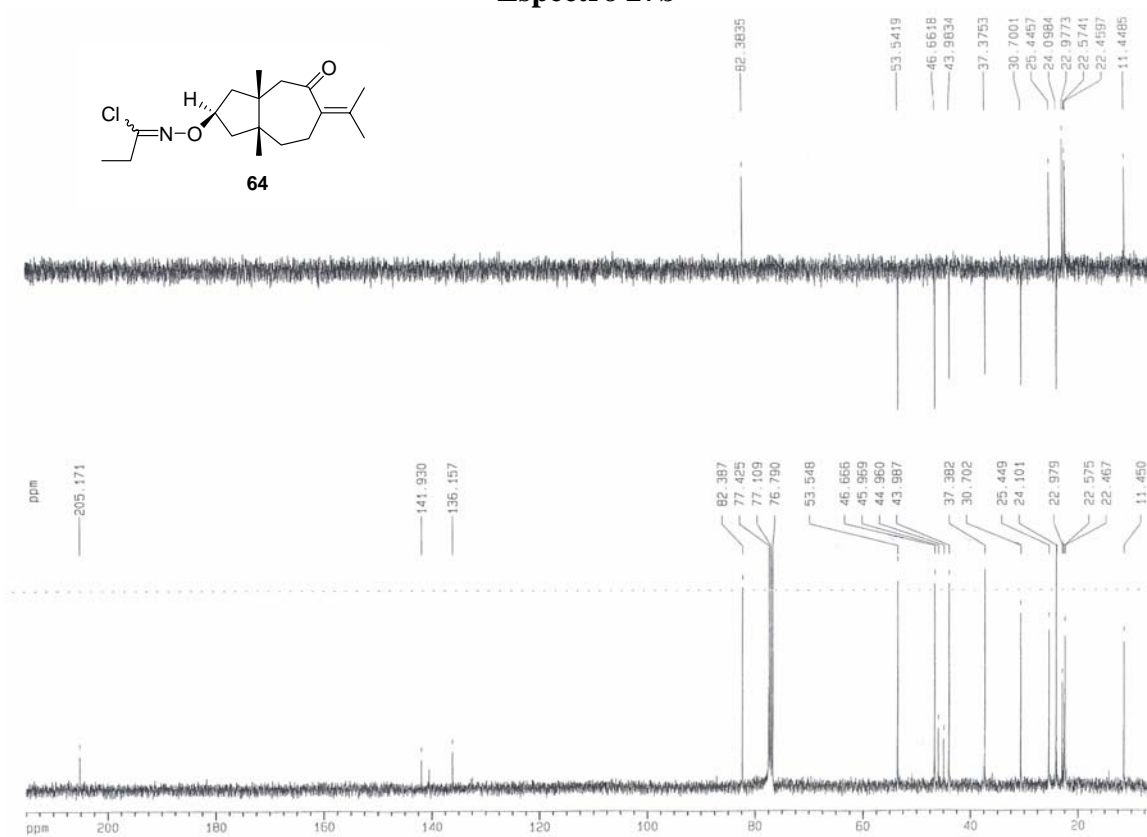
Espectro 26c



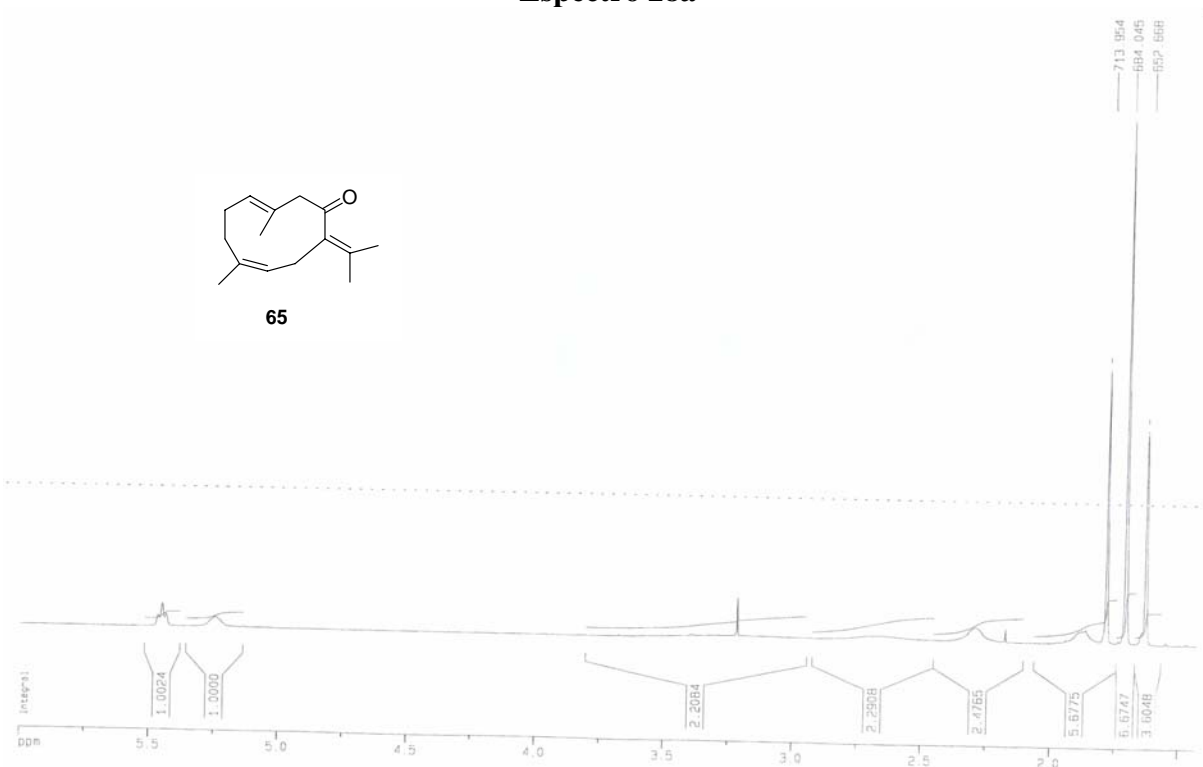
Espectro 27a



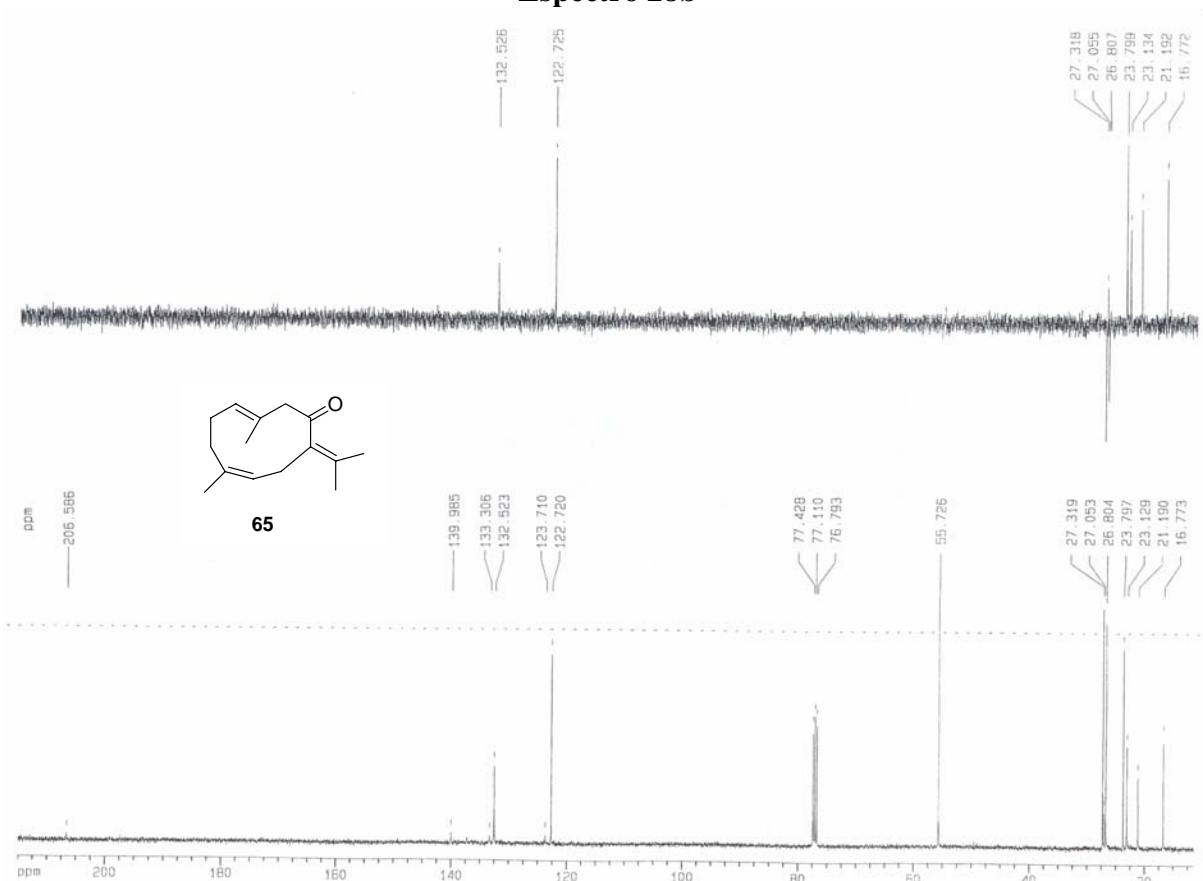
Espectro 27b



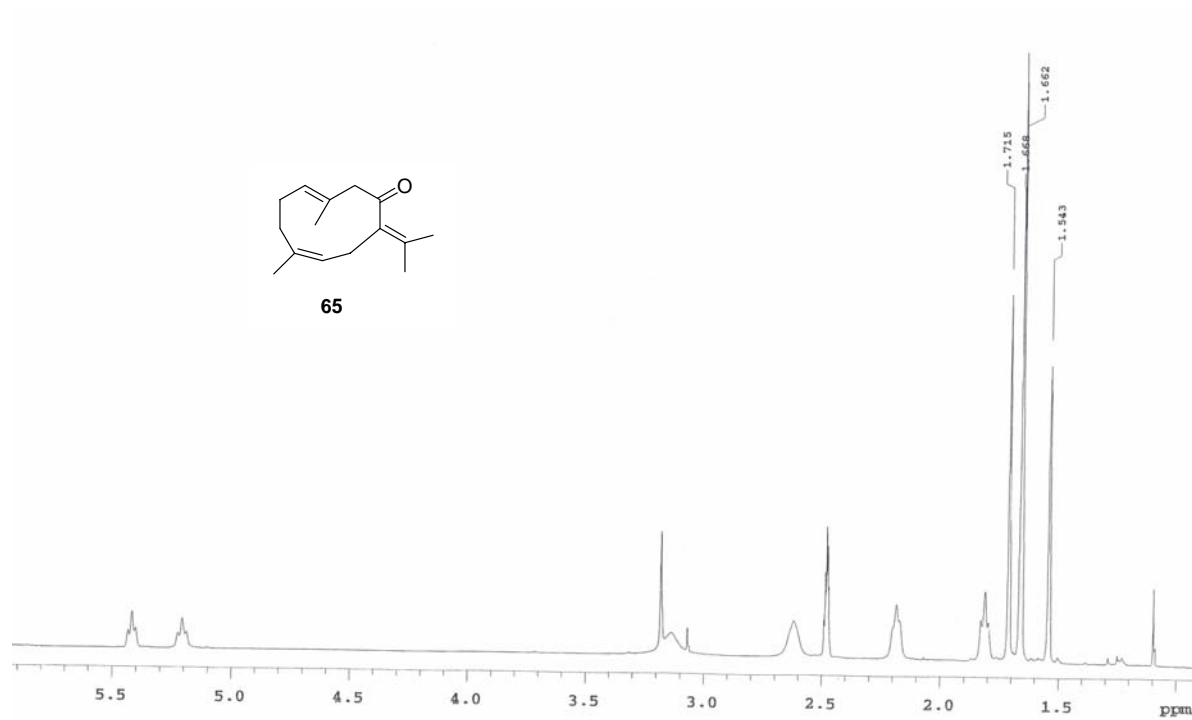
Espectro 28a



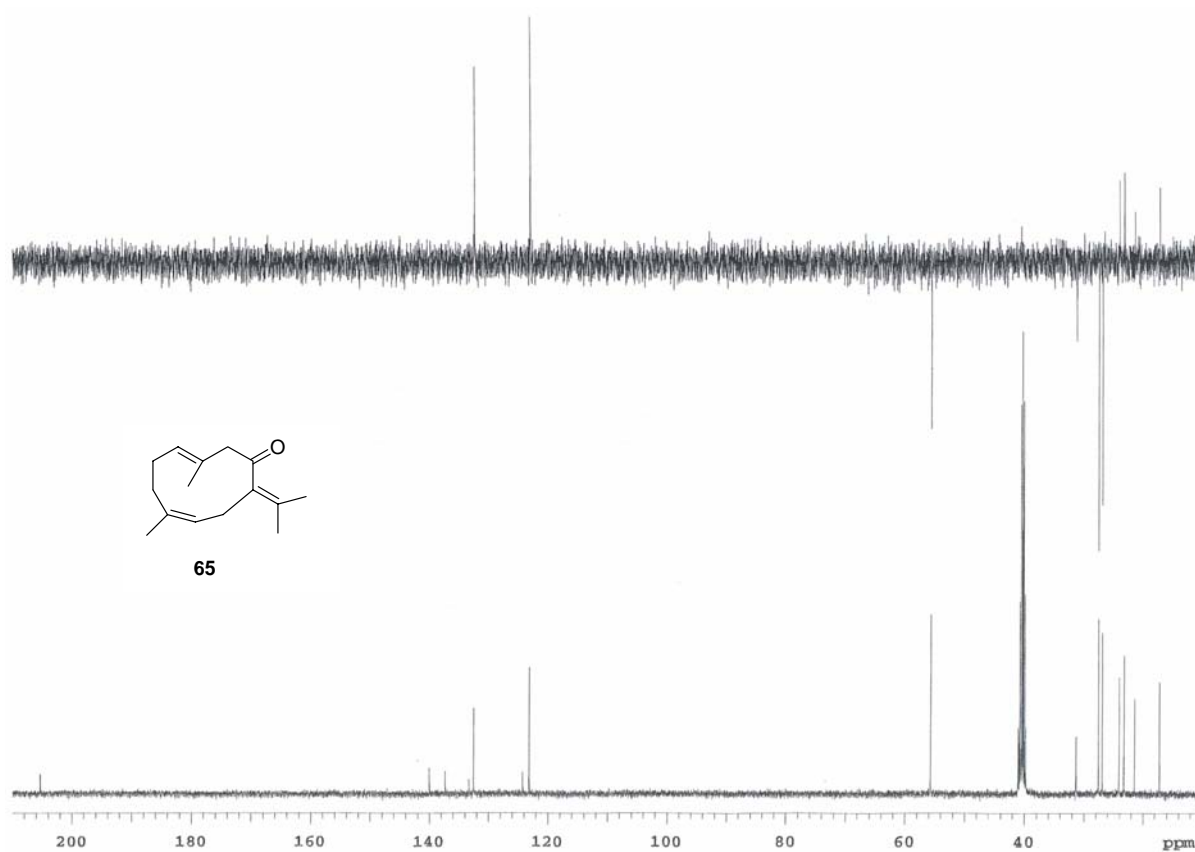
Espectro 28b



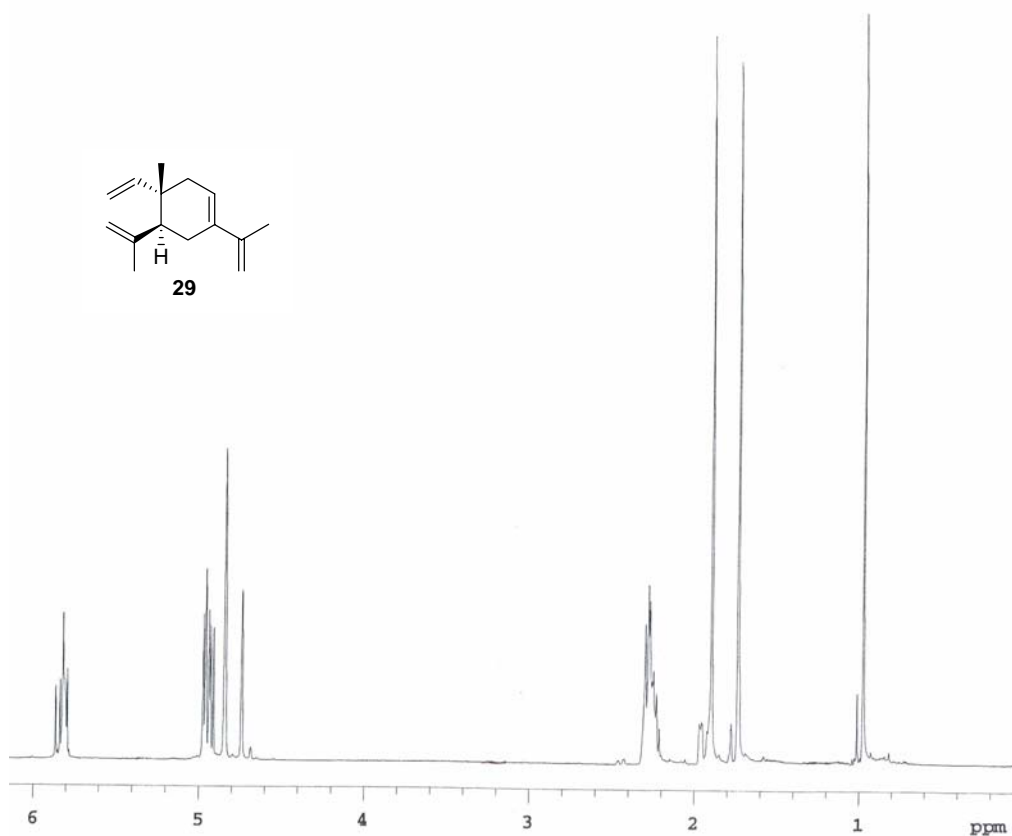
Espectro 28c



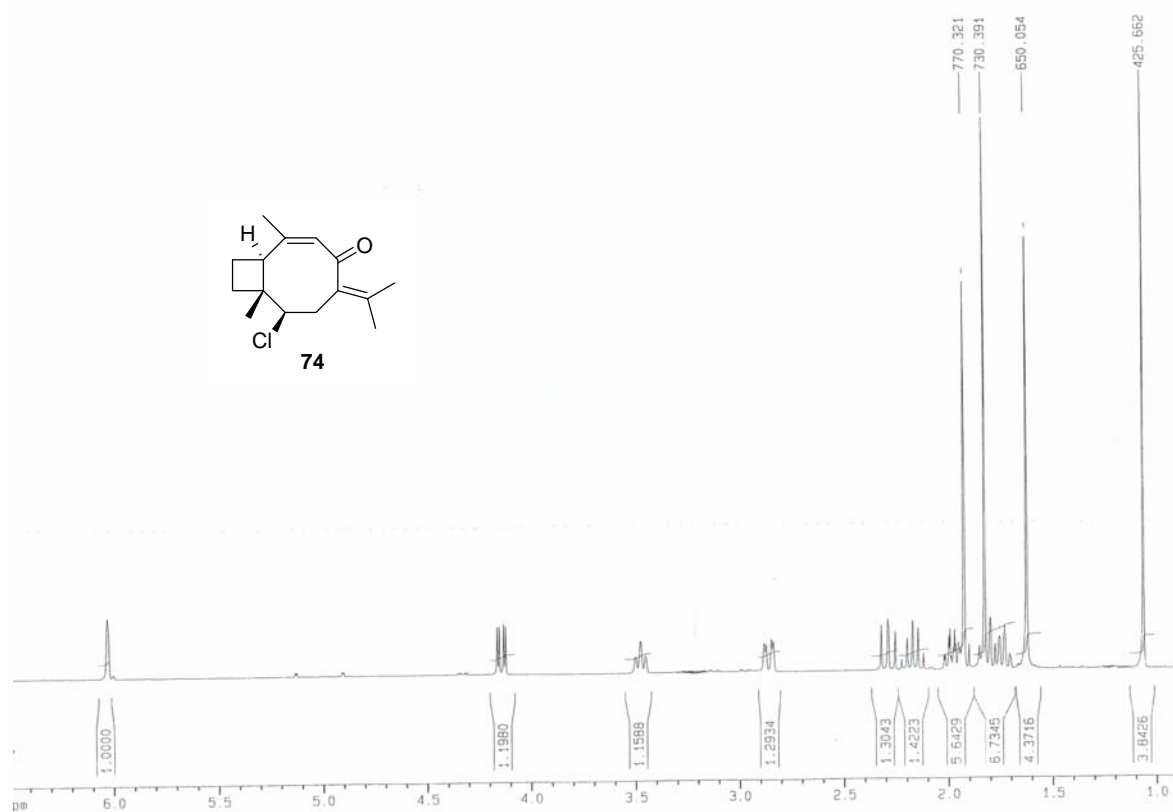
Espectro 28d



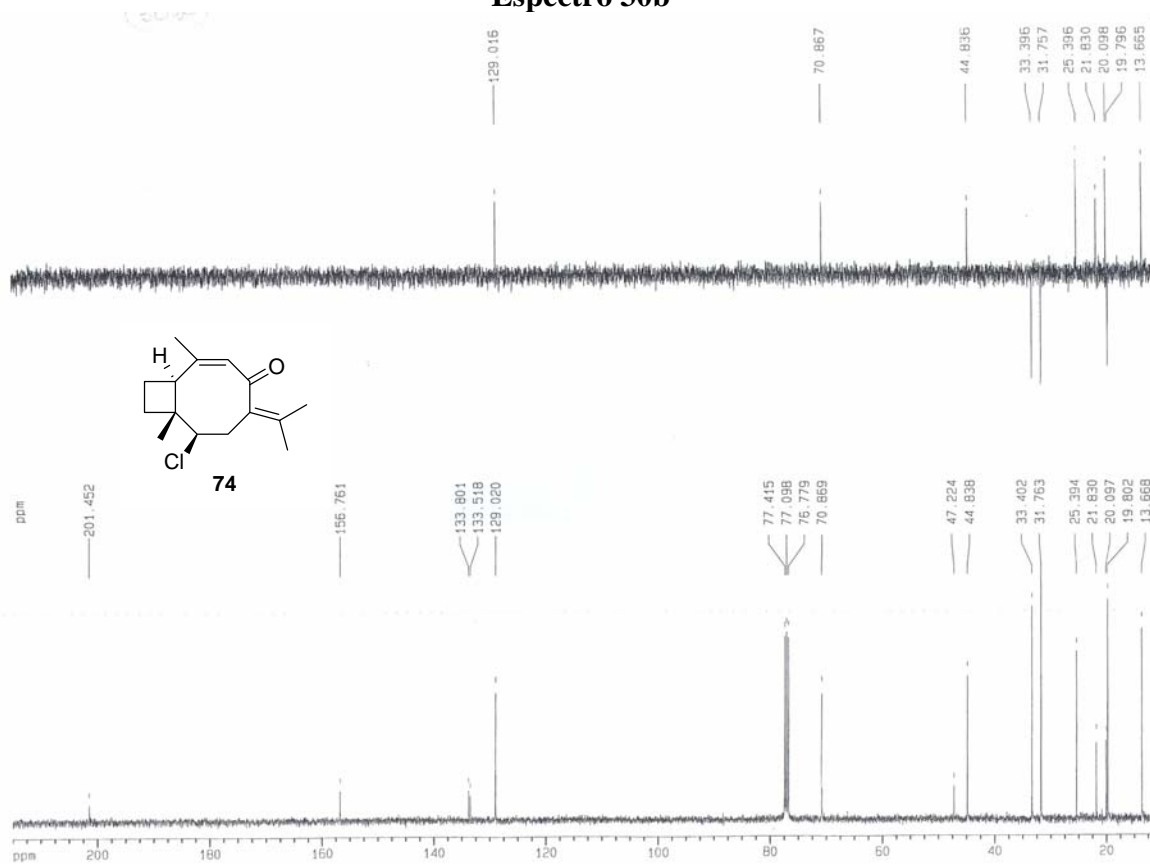
Espectro 29a



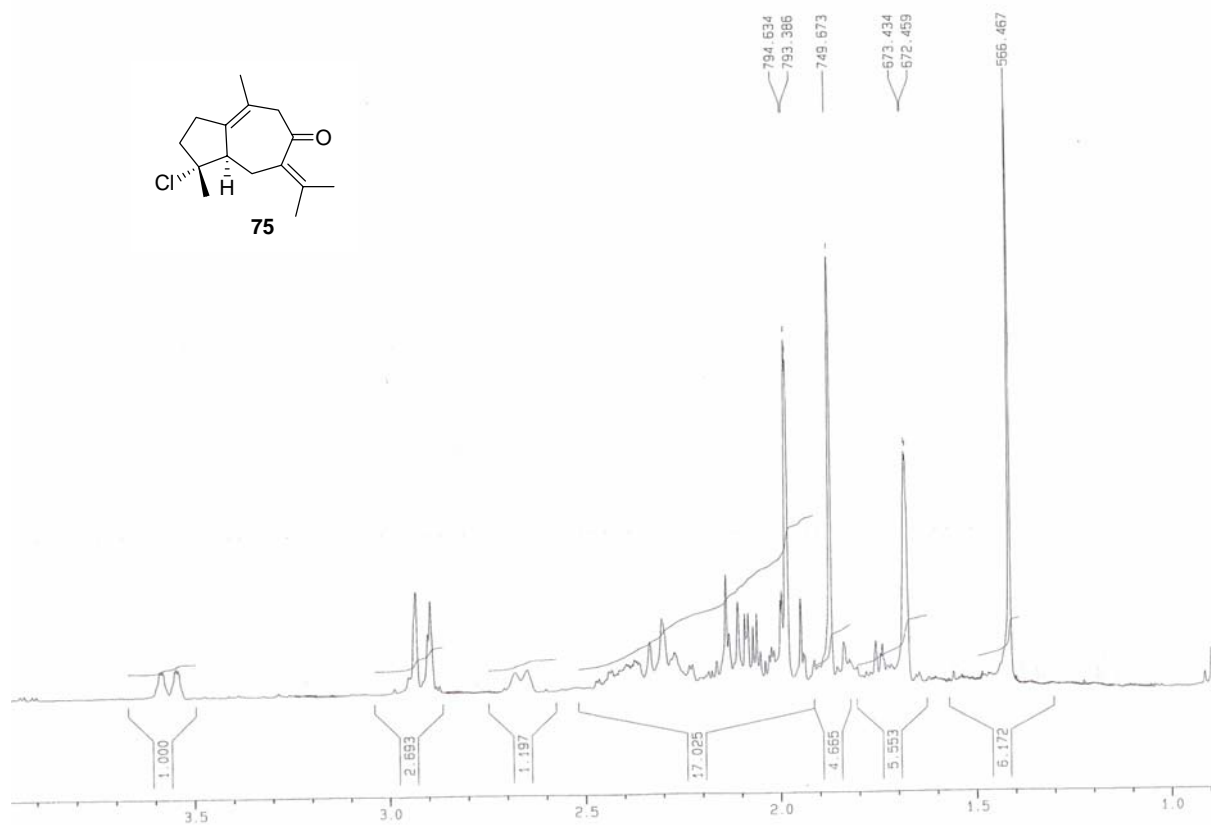
Espectro 30a



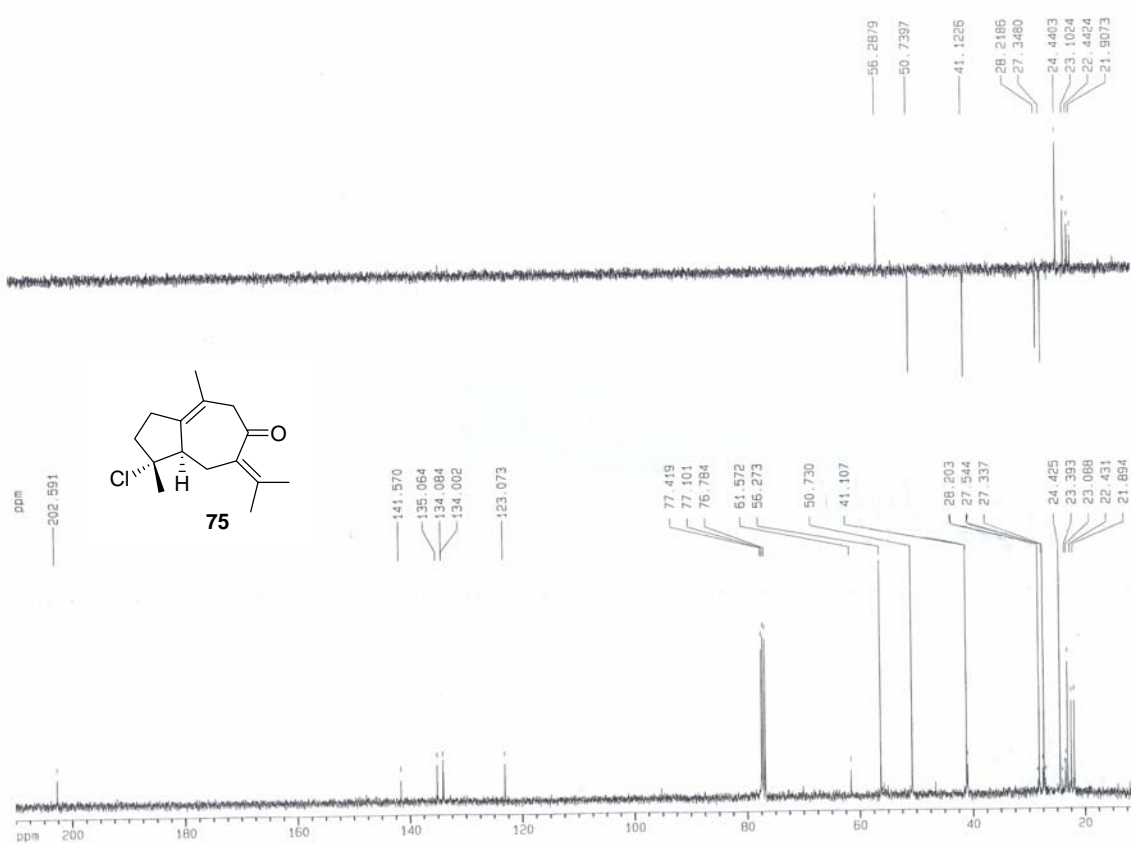
Espectro 30b



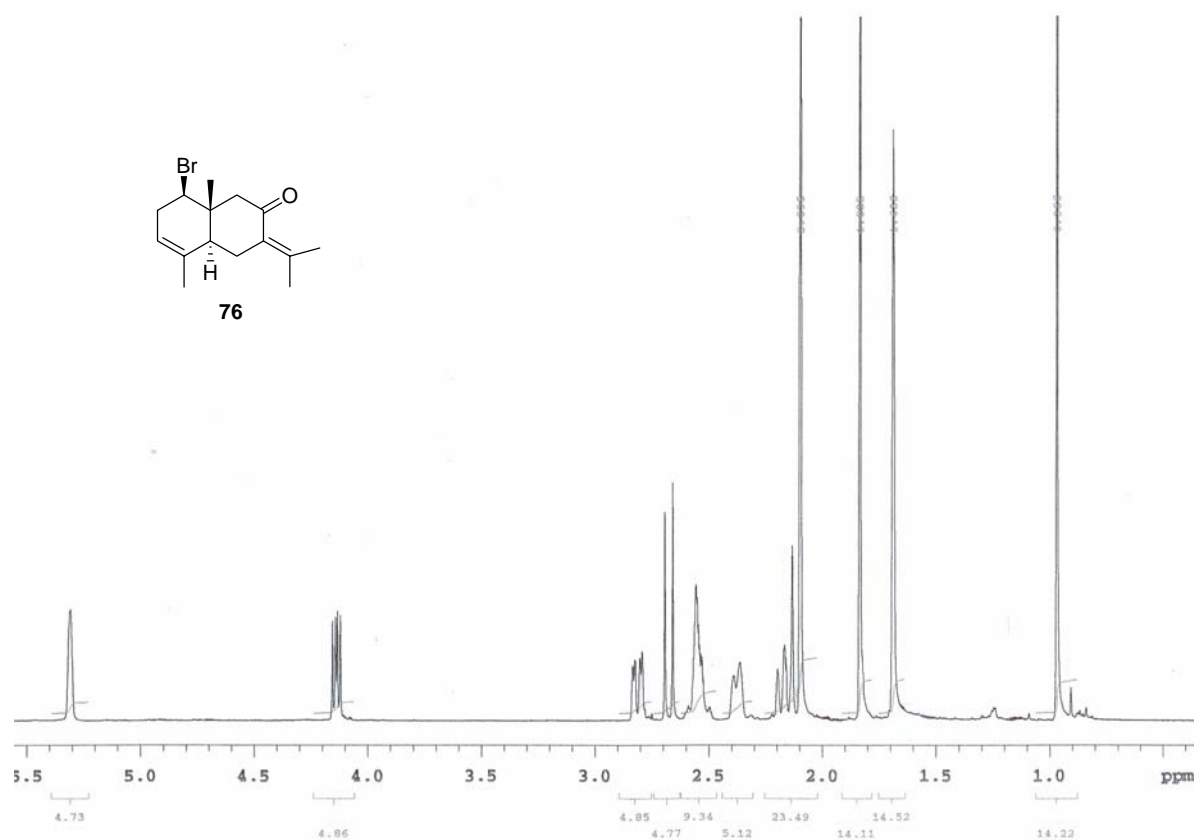
Espectro 31a



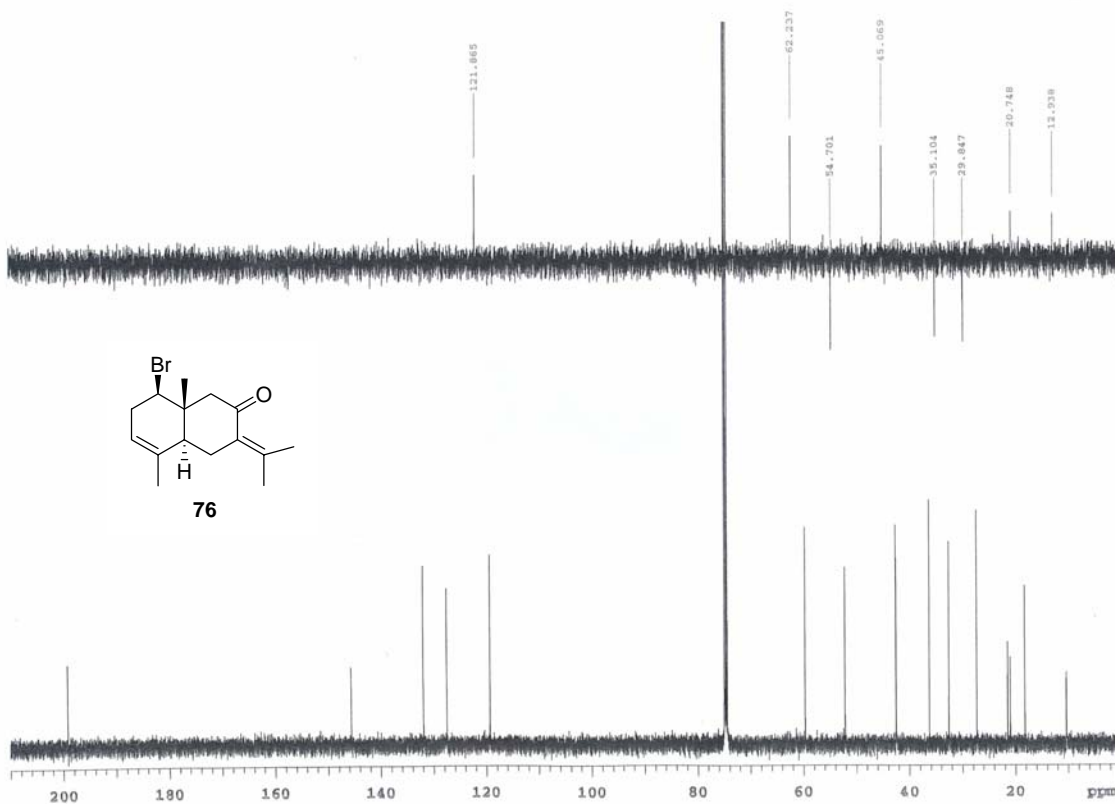
Espectro 31b



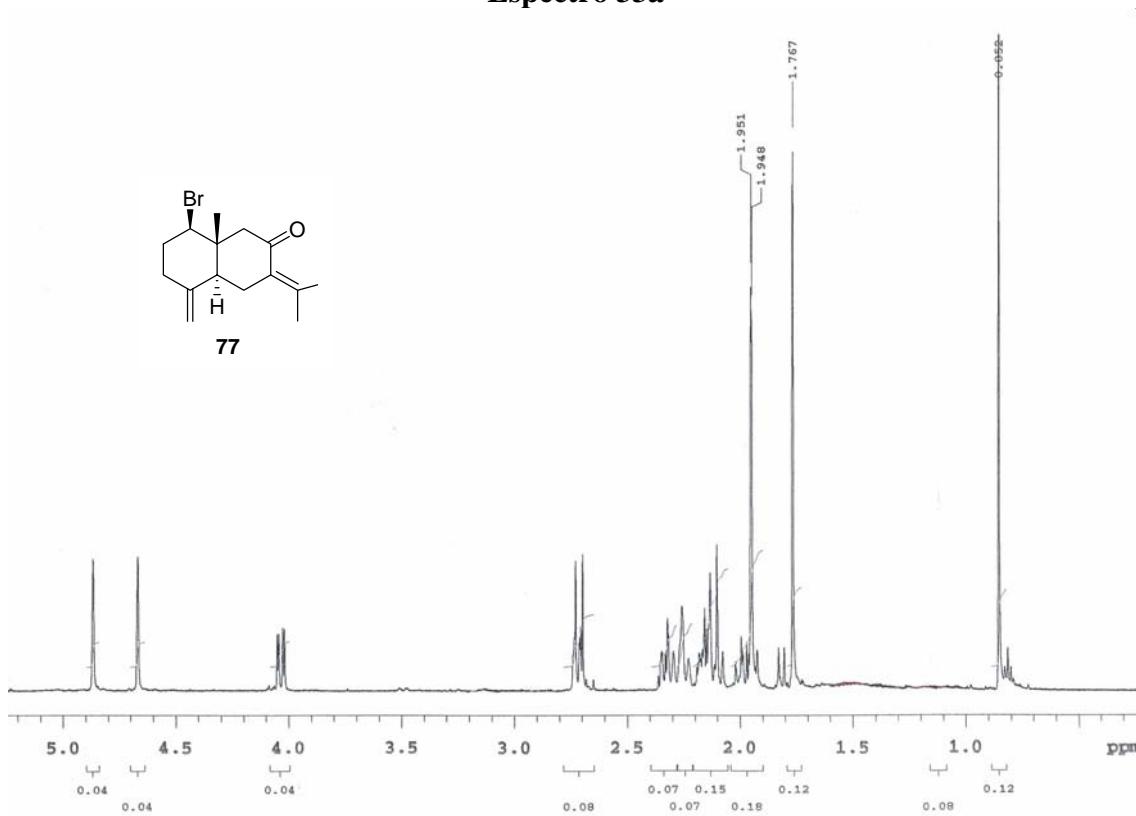
Espectro 32a



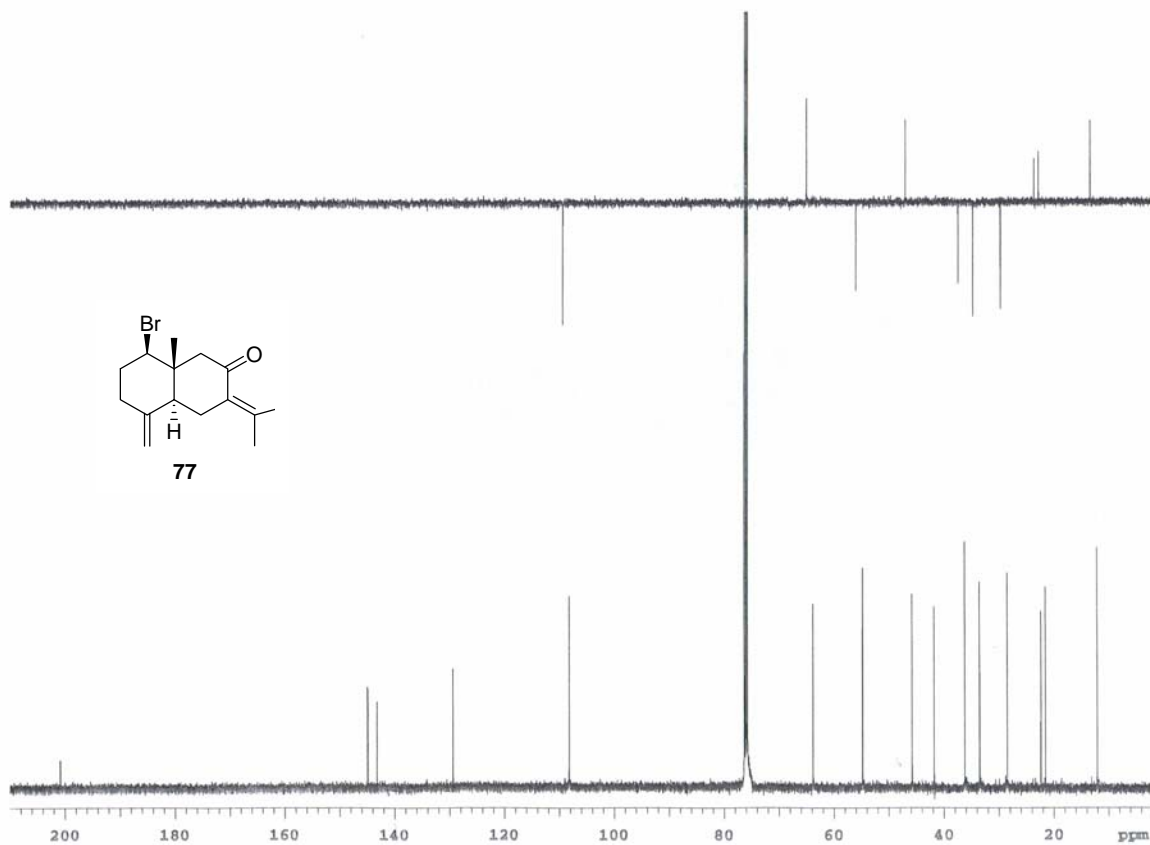
Espectro 32b



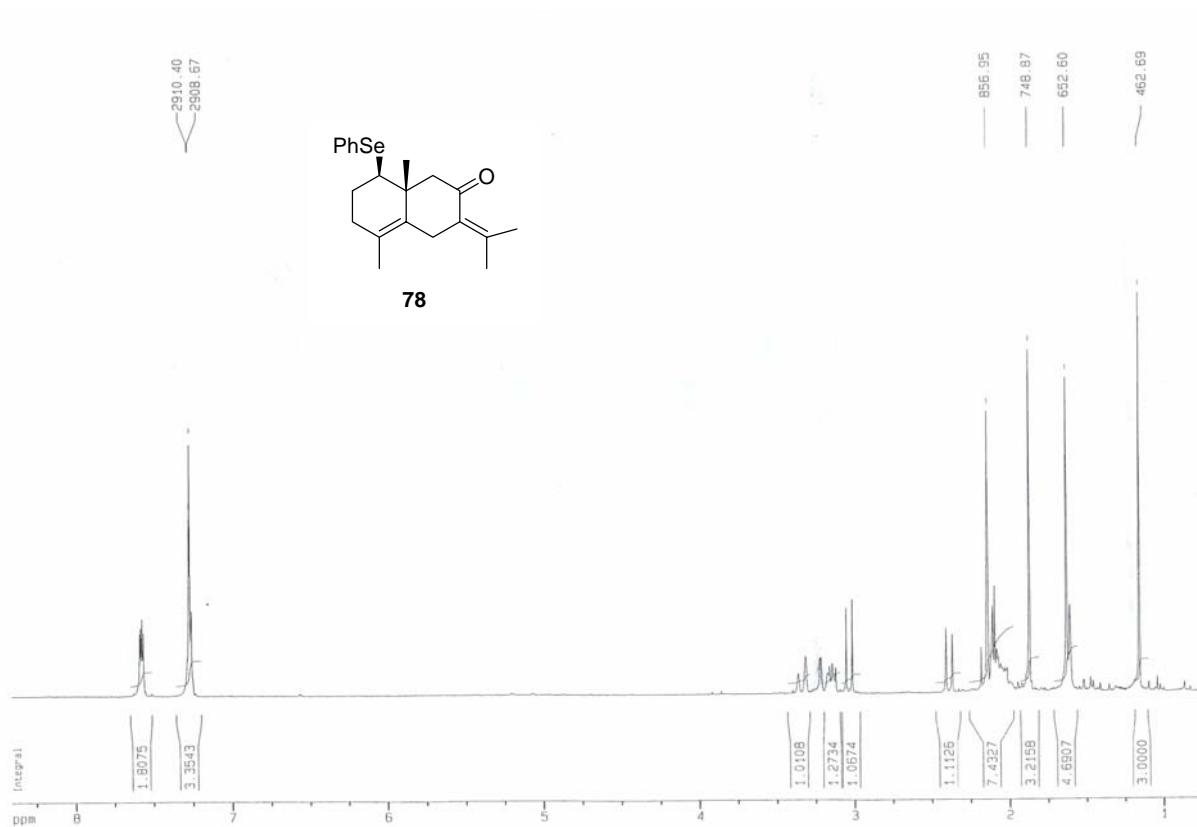
Espectro 33a



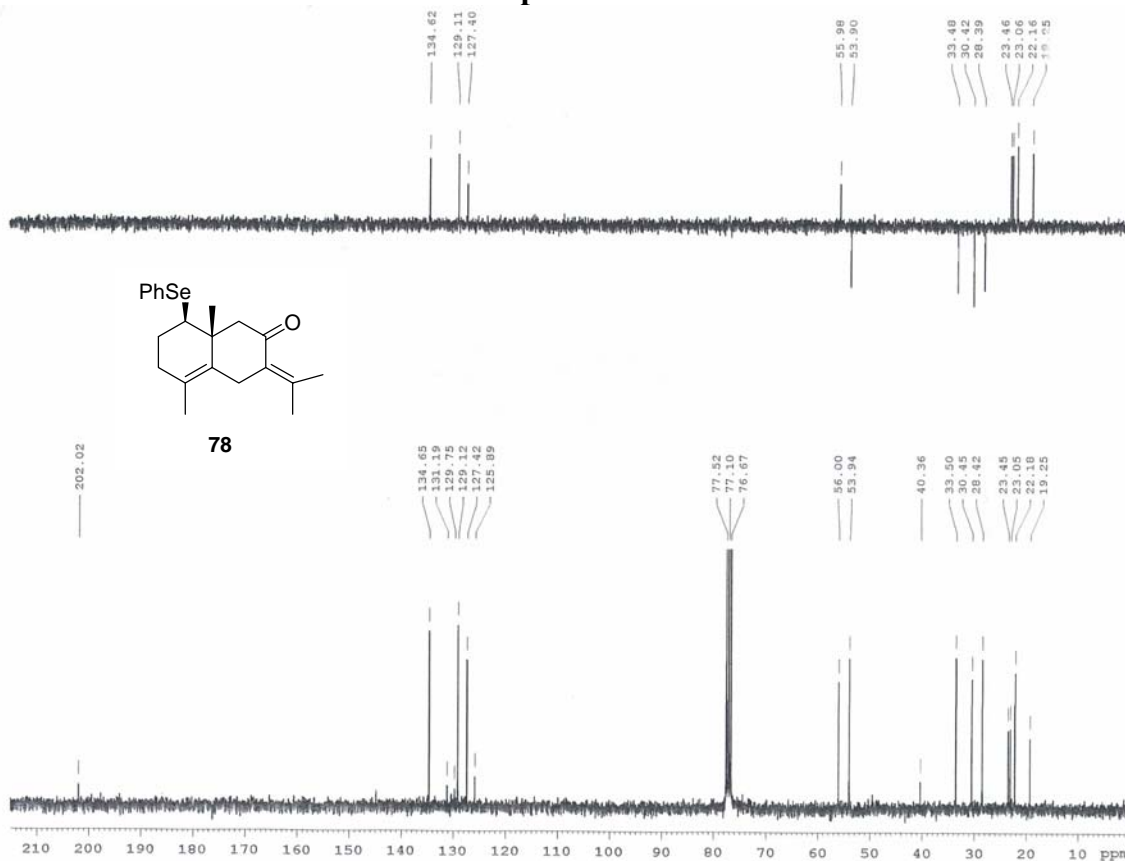
Espectro 33b



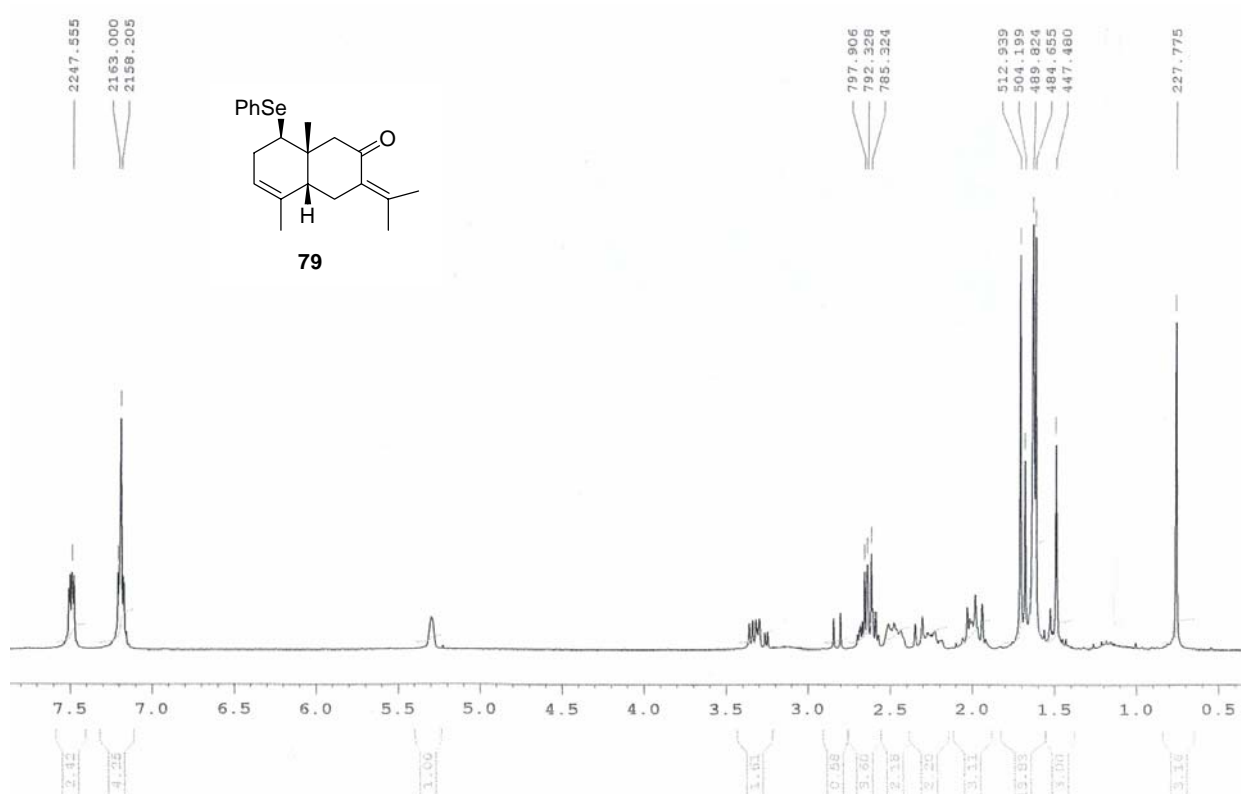
Espectro34a



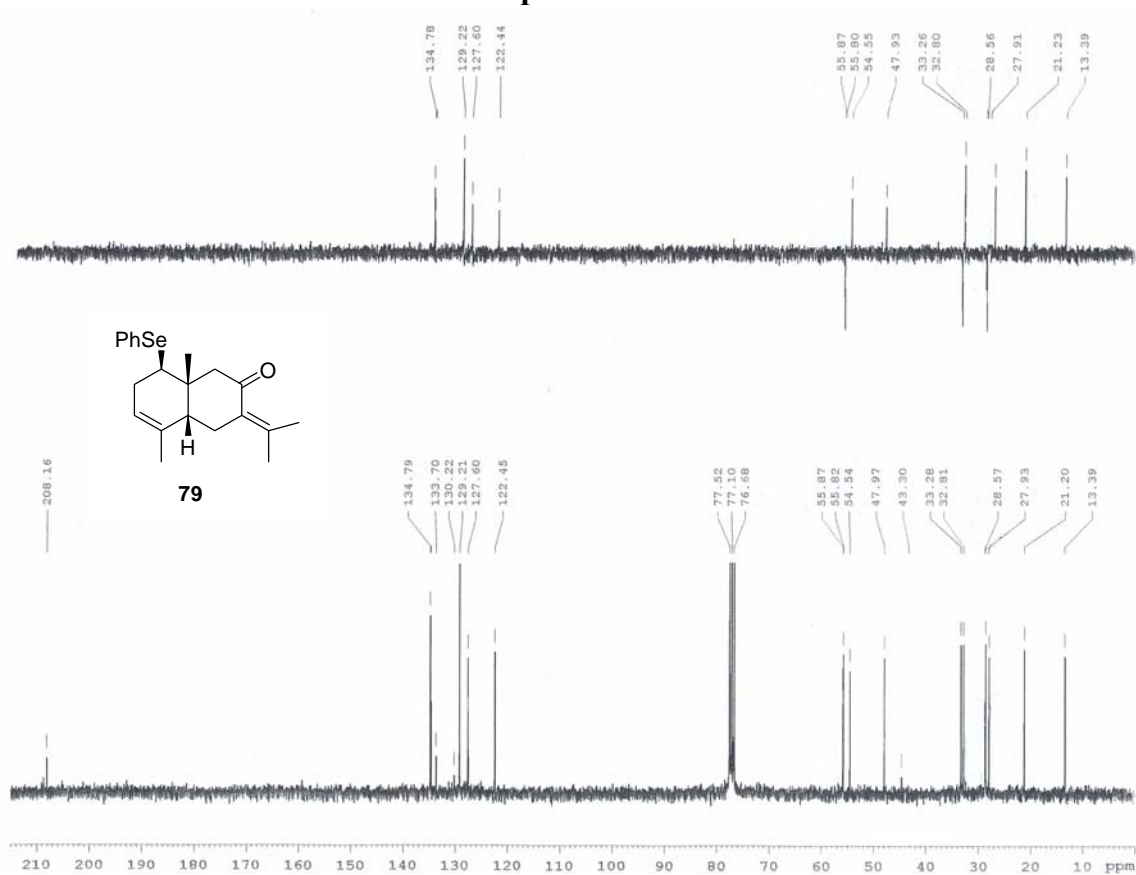
Espectro 34b



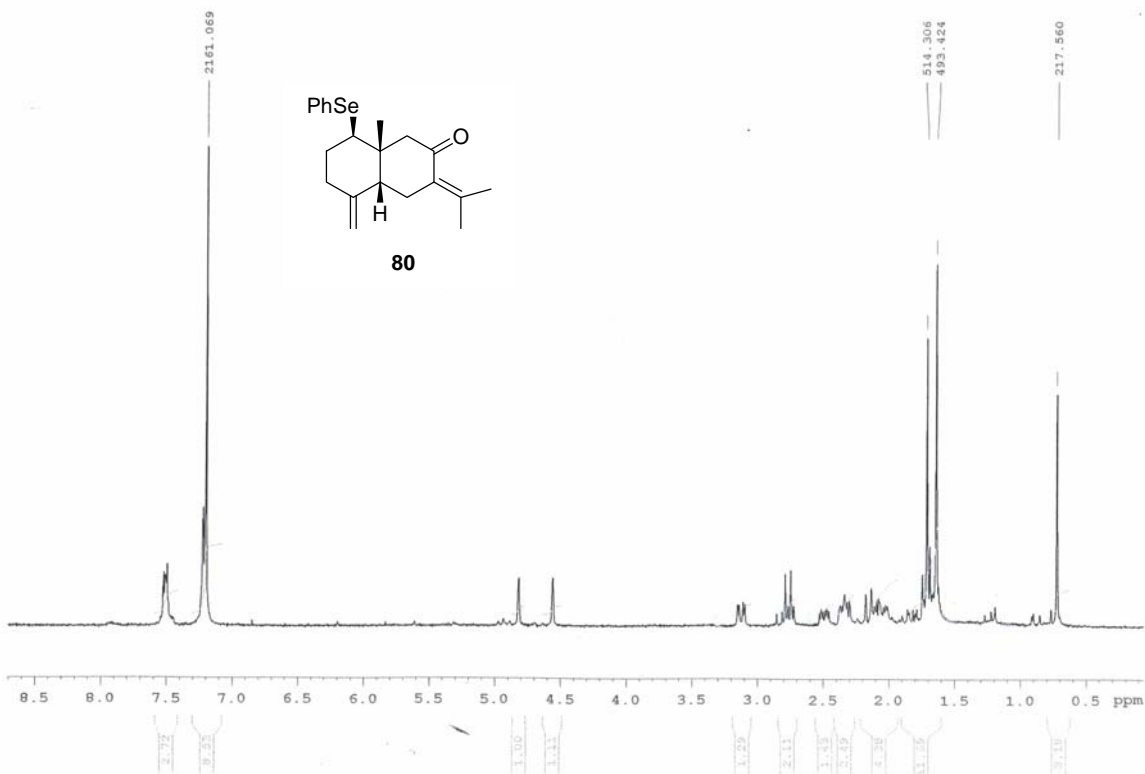
Espectro 35a



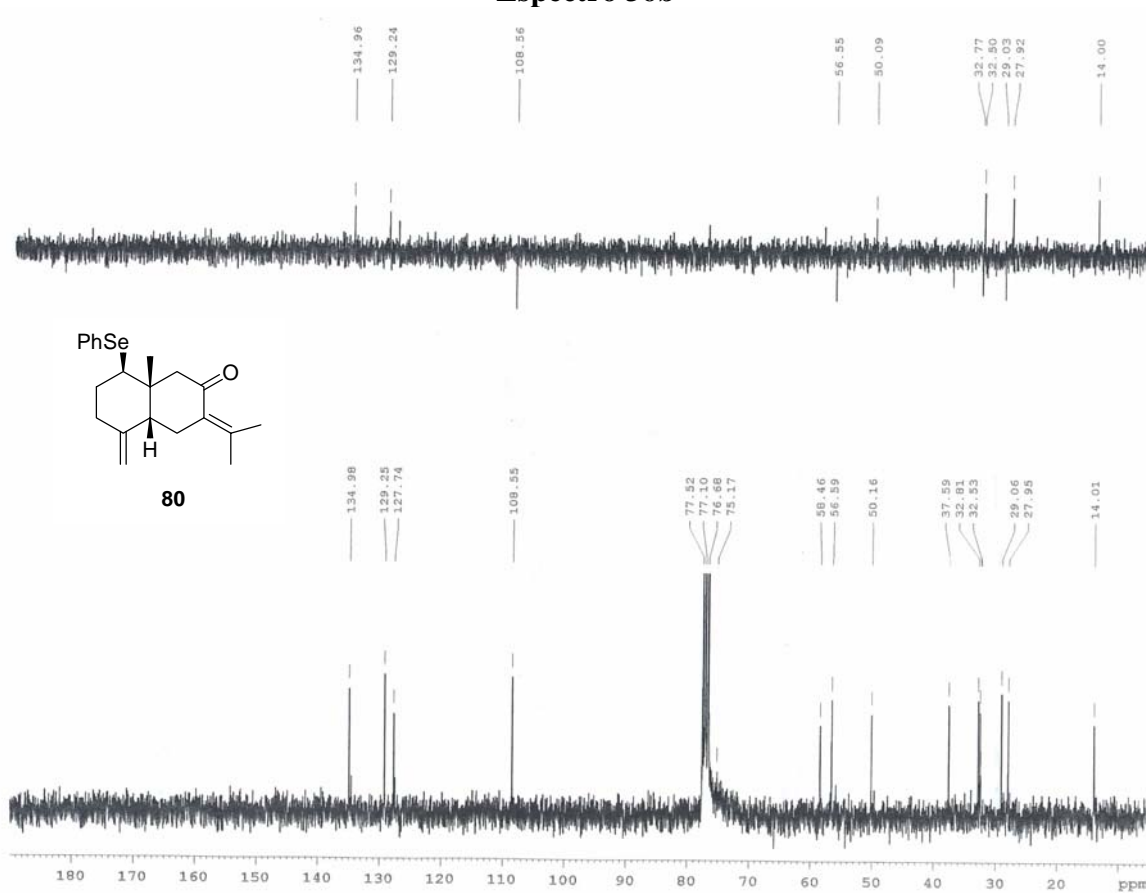
Espectro 35b



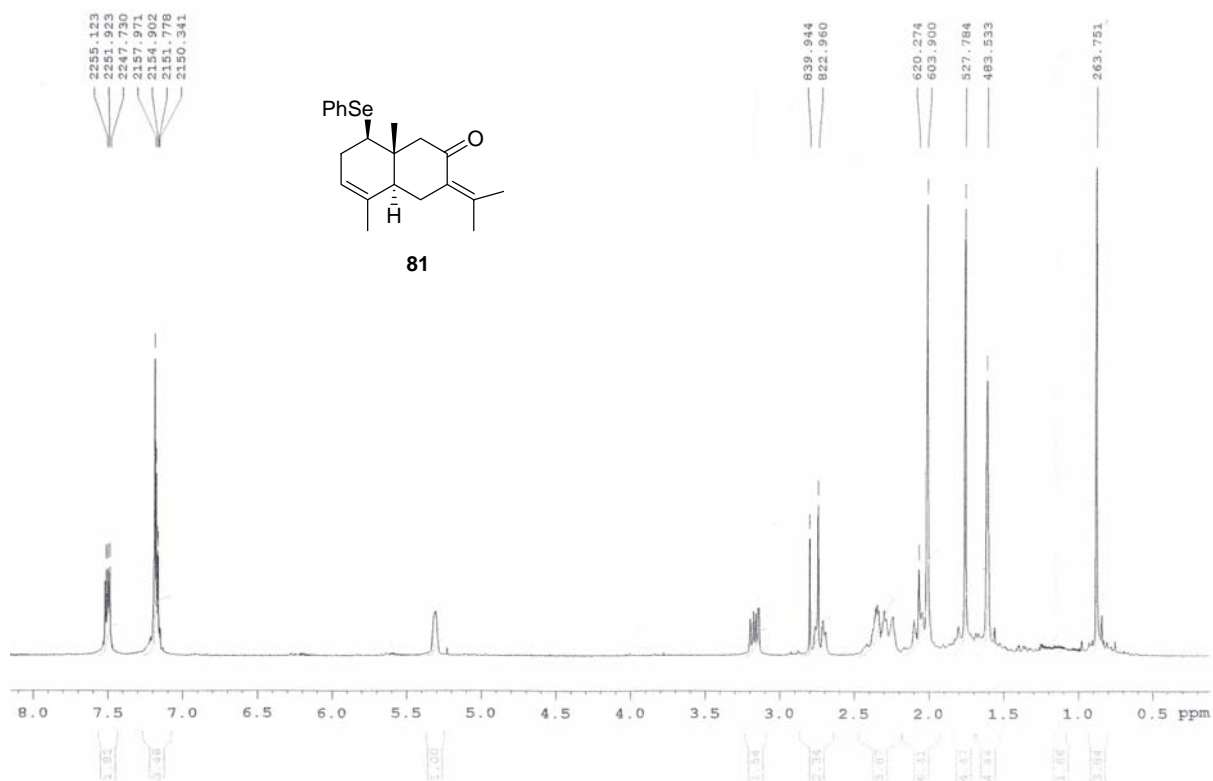
Espectro 36a



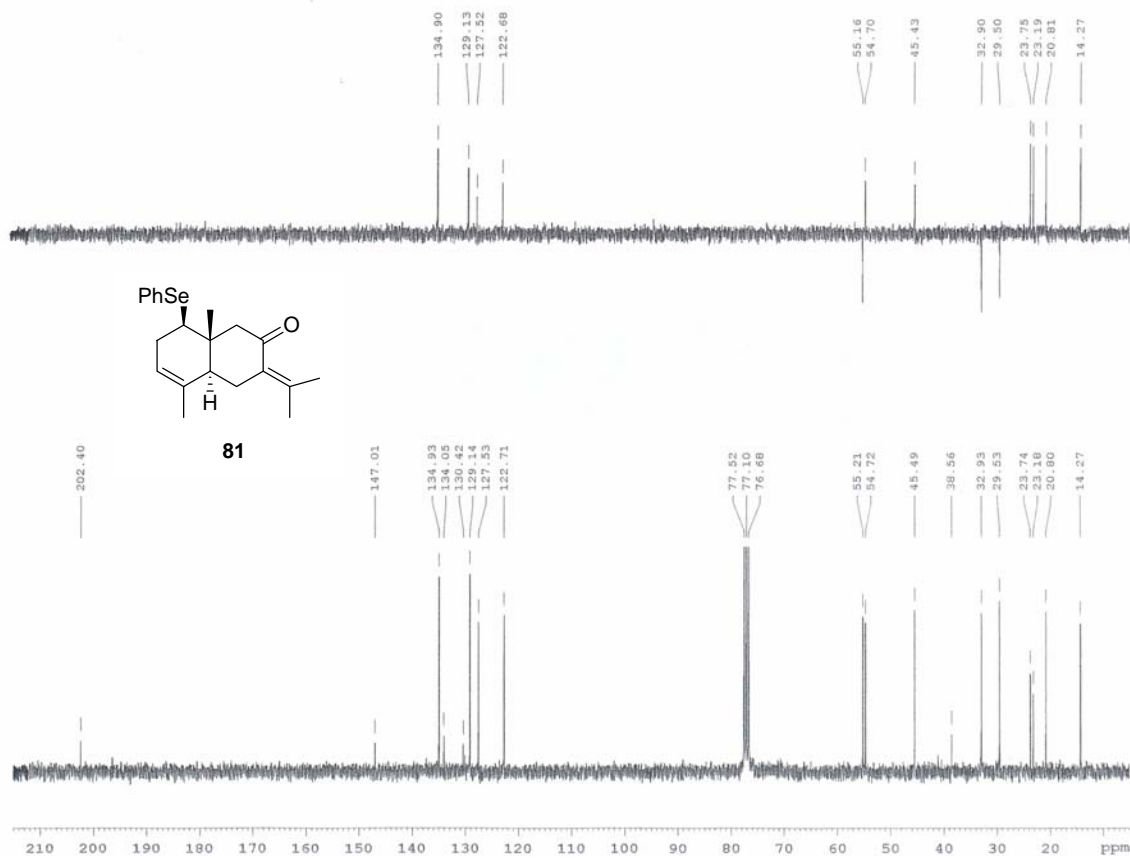
Espectro 36b



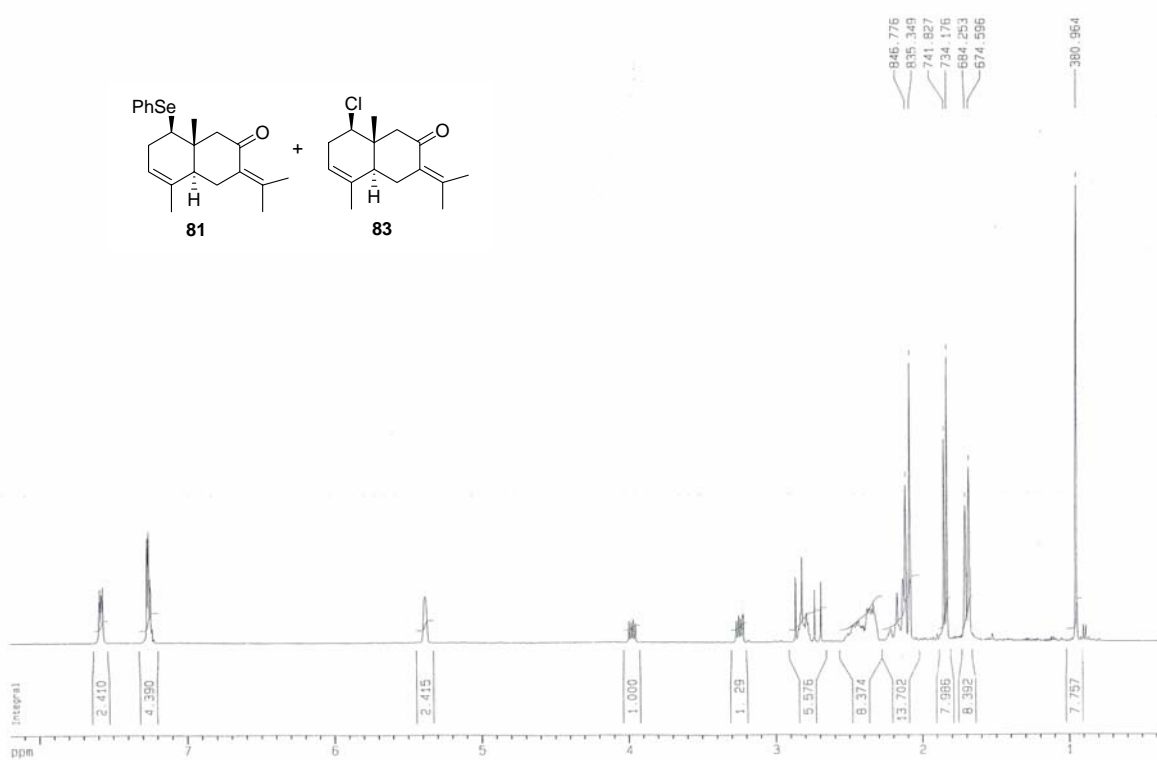
Espectro 37a



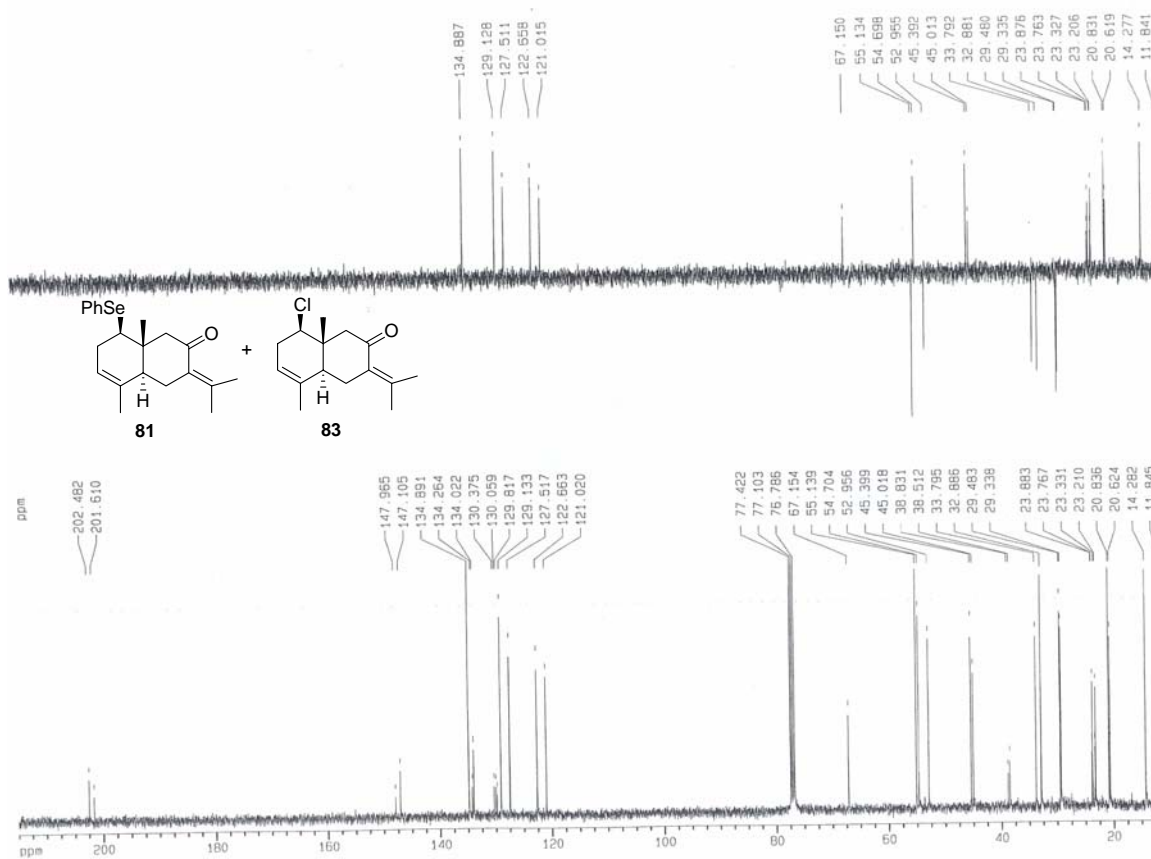
Espectro37b



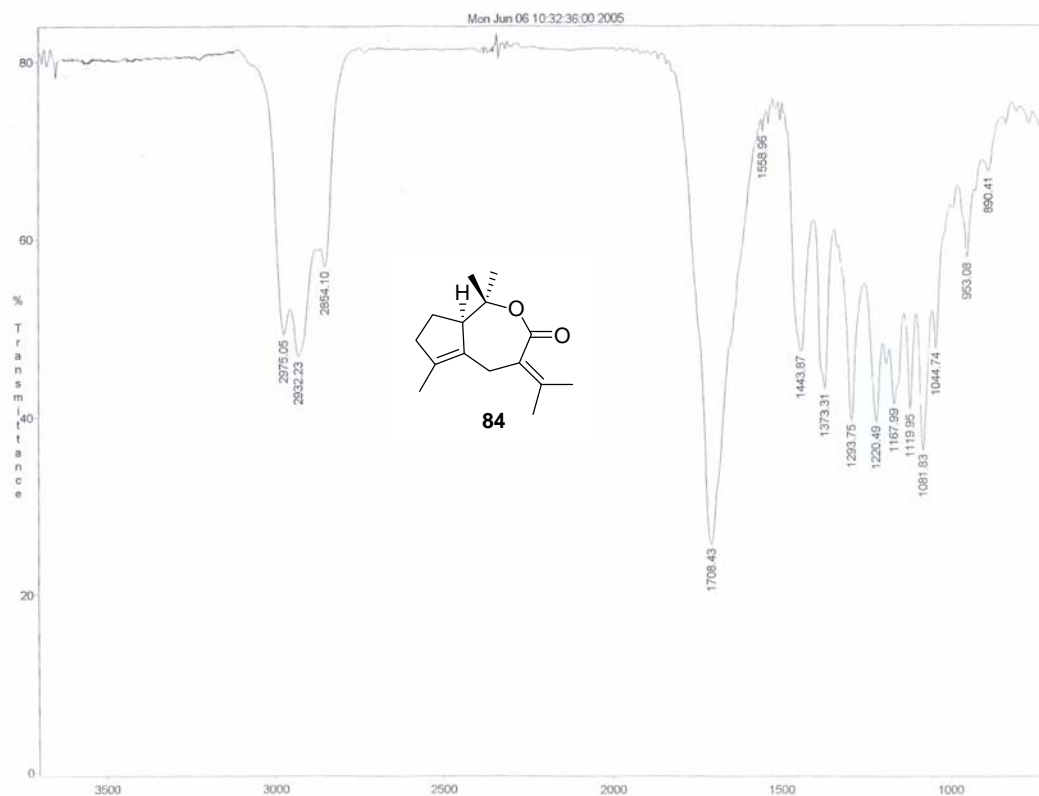
Espectro 38a



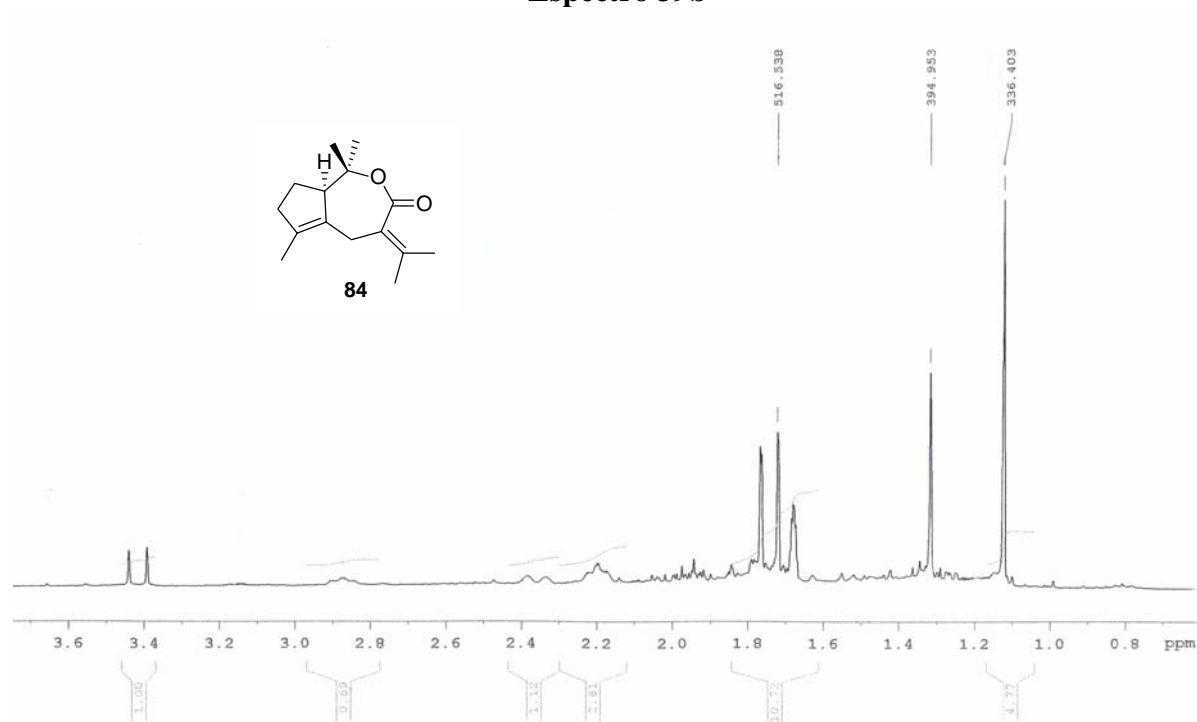
Espectro 38b



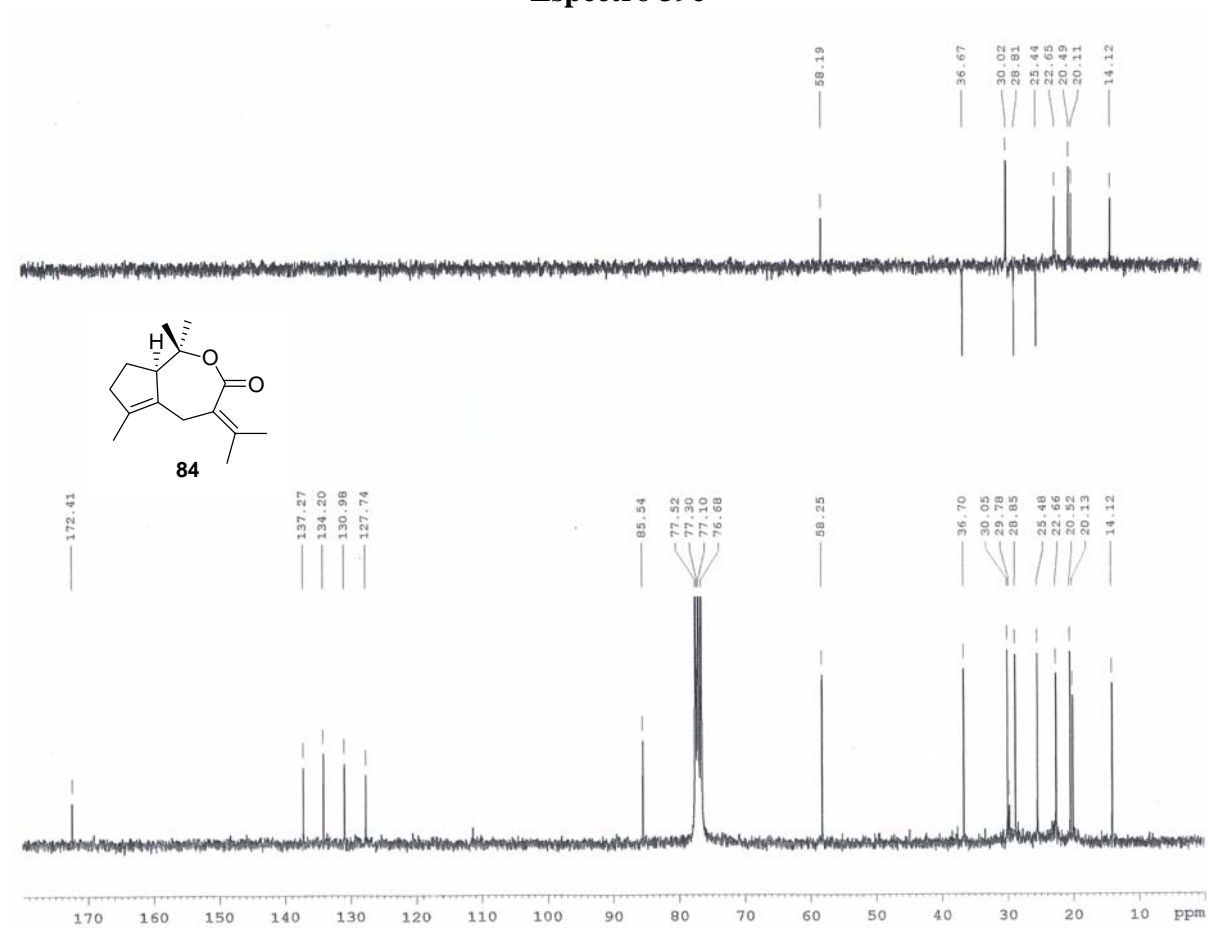
Espectro 39a



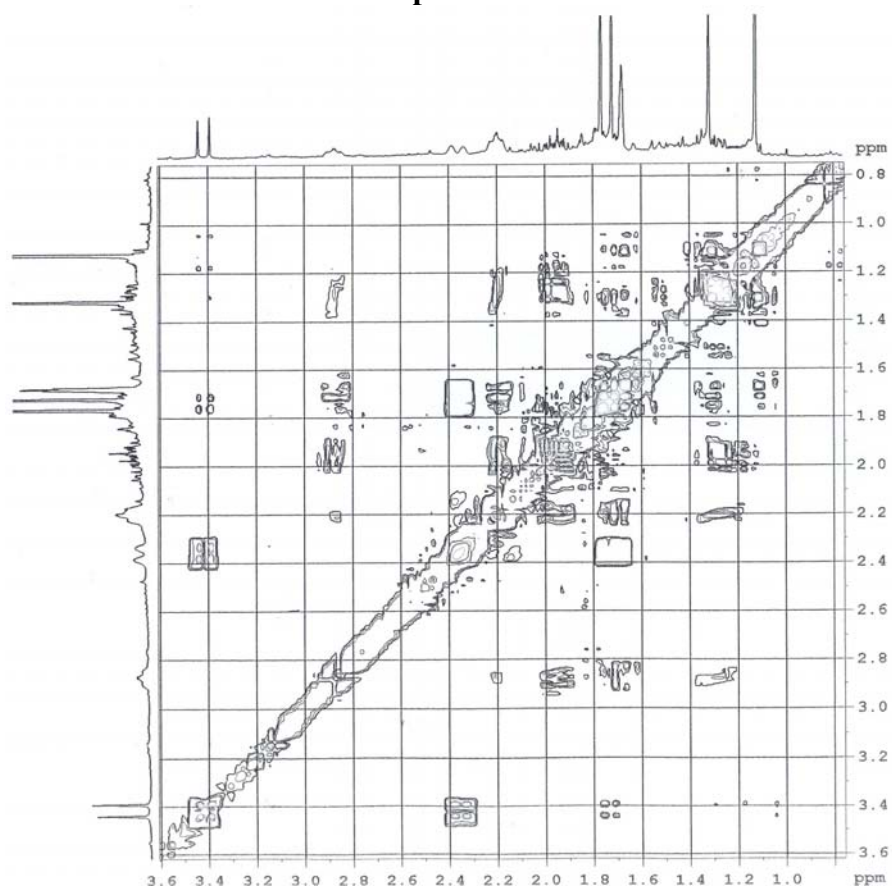
Espectro 39b



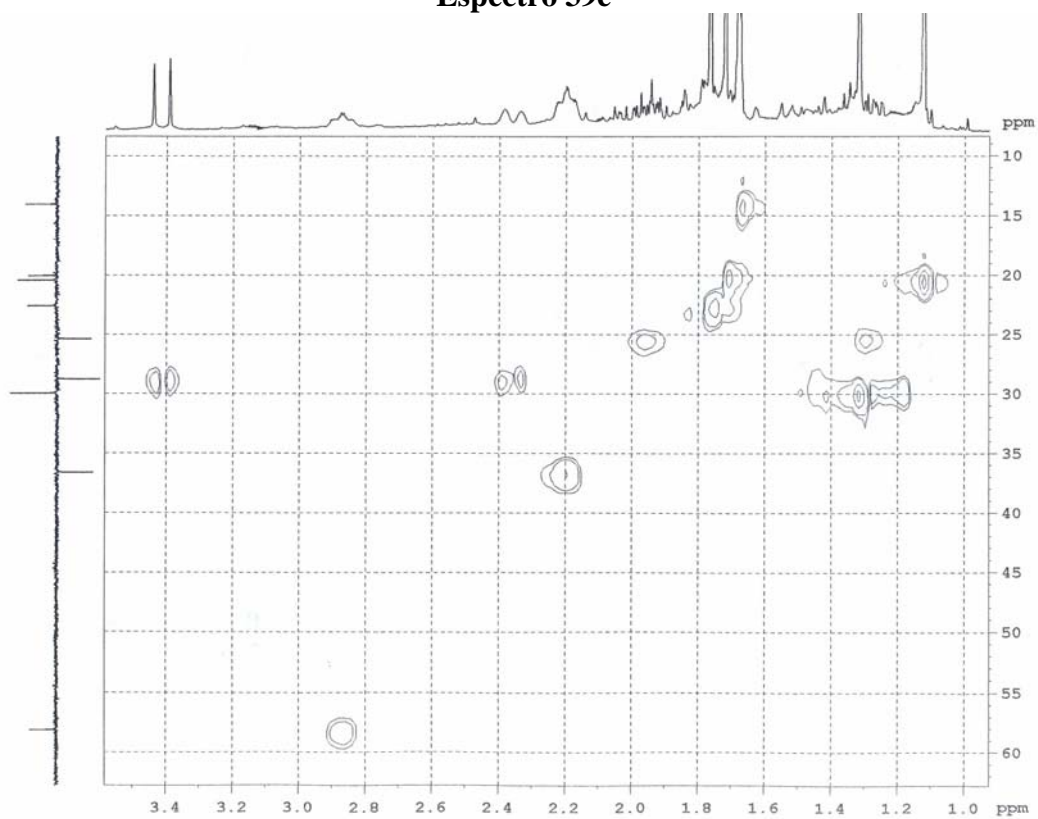
Espectro 39c



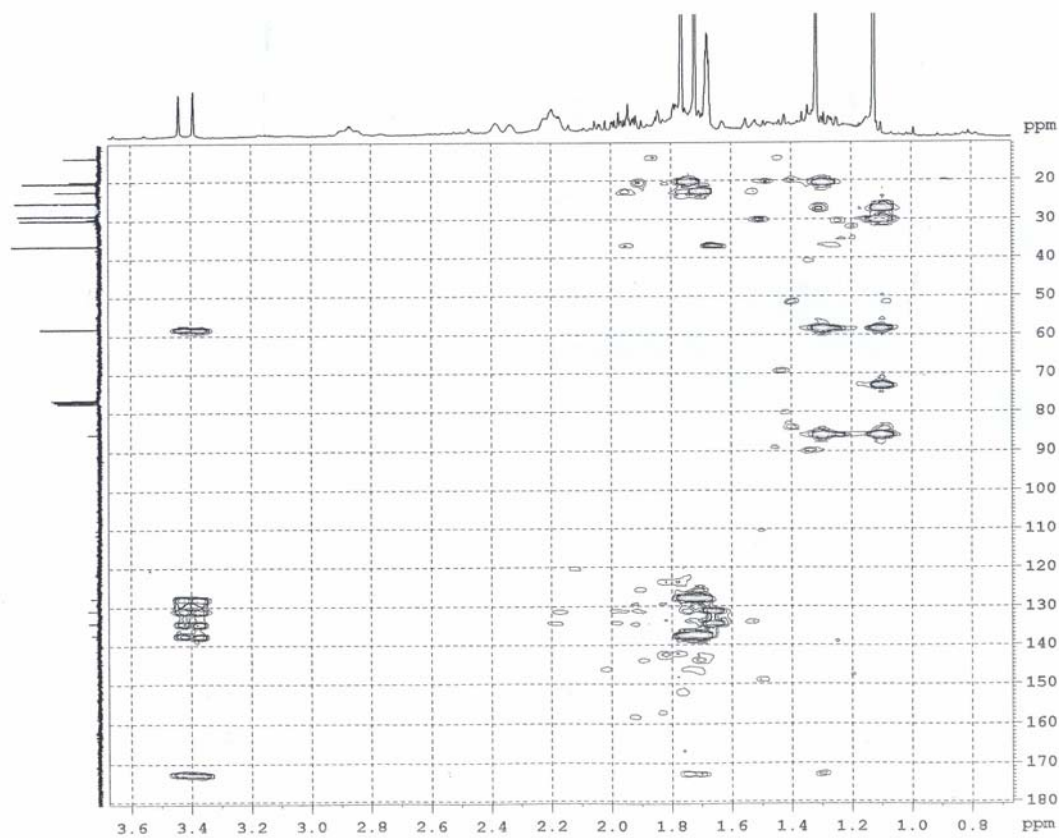
Espectro 39d



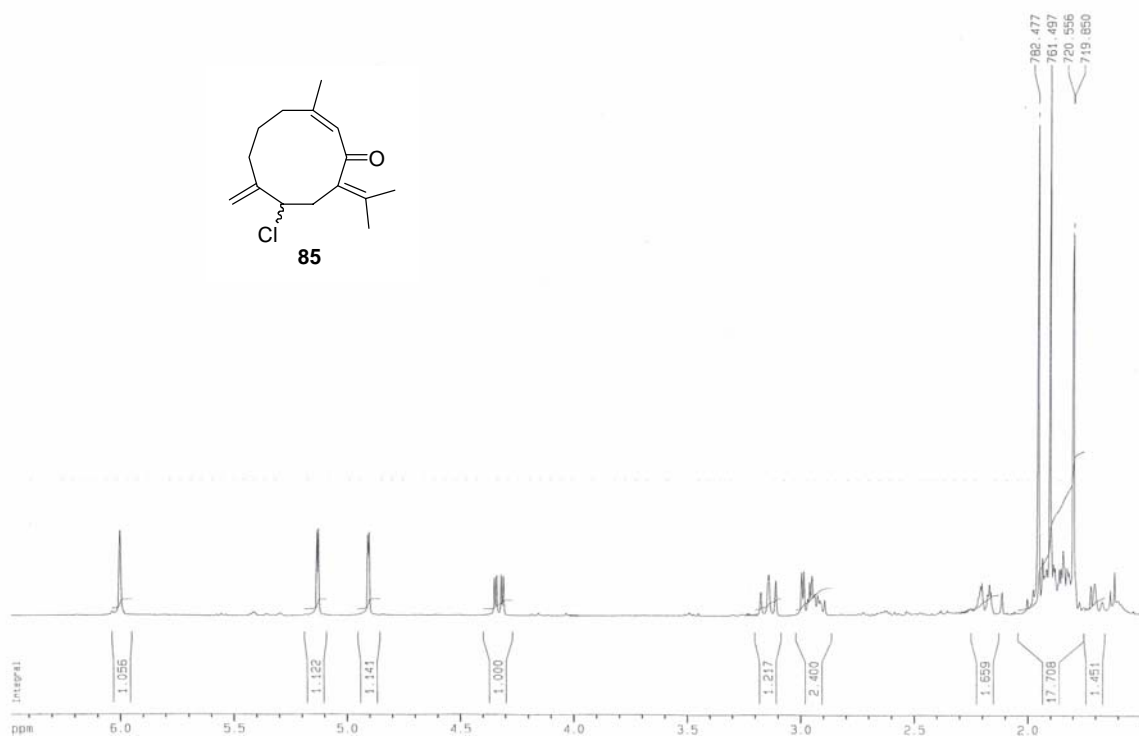
Espectro 39e



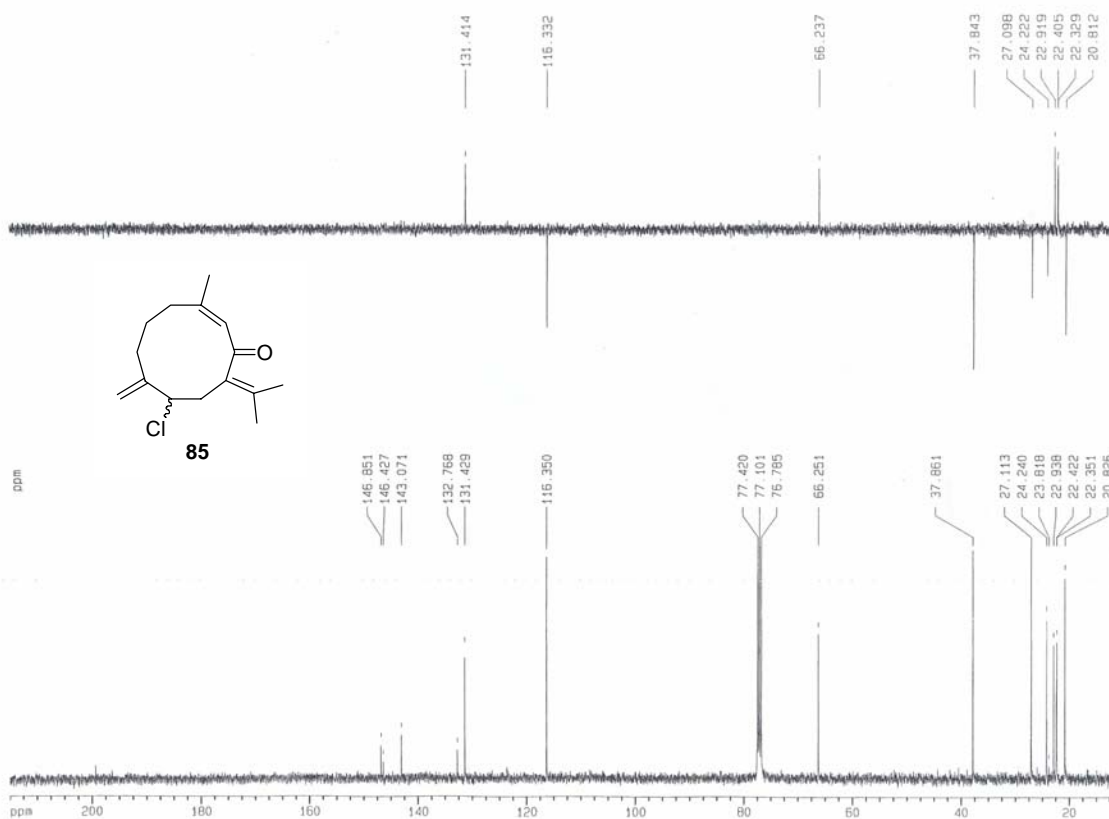
Espectro 39f



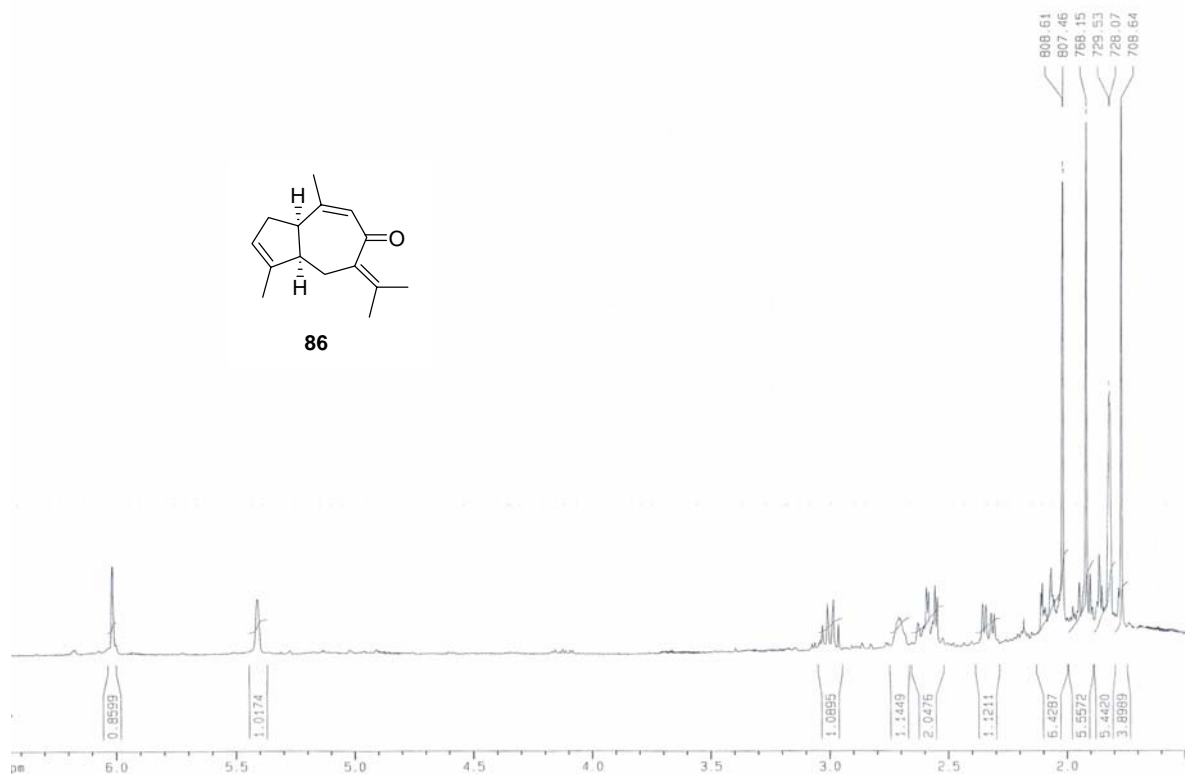
Espectro 40a



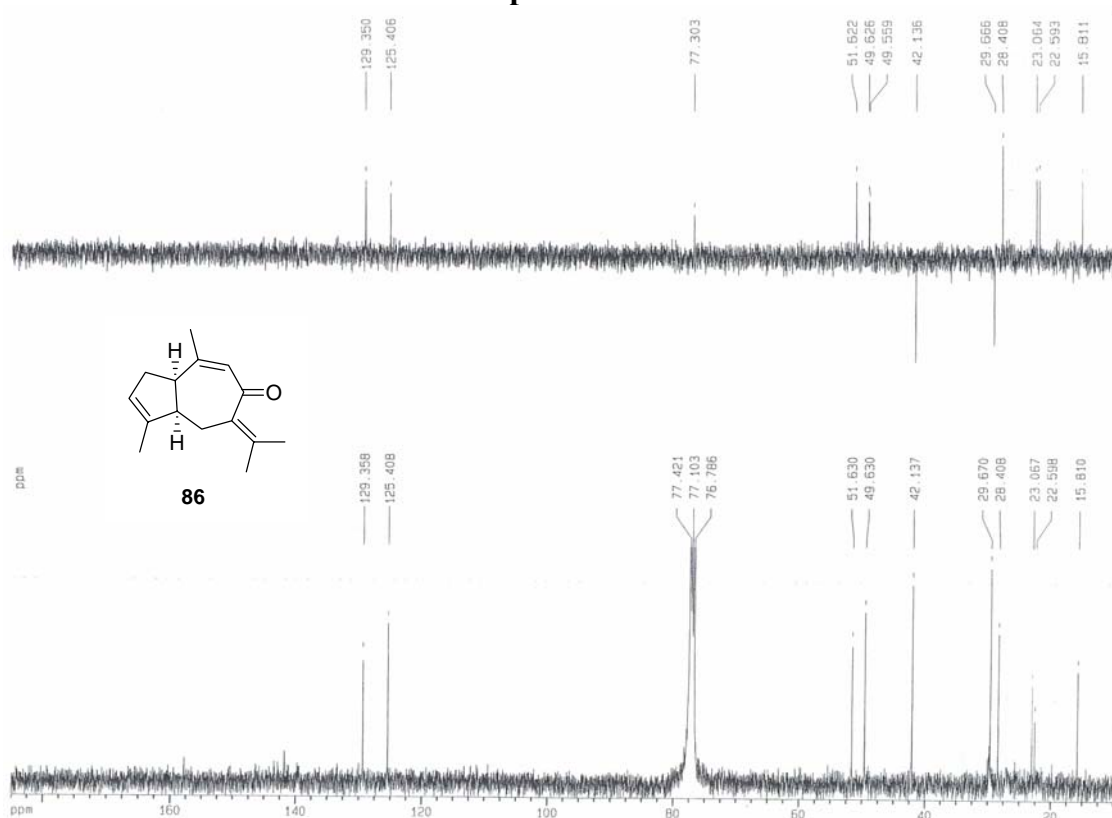
Espectro 40b



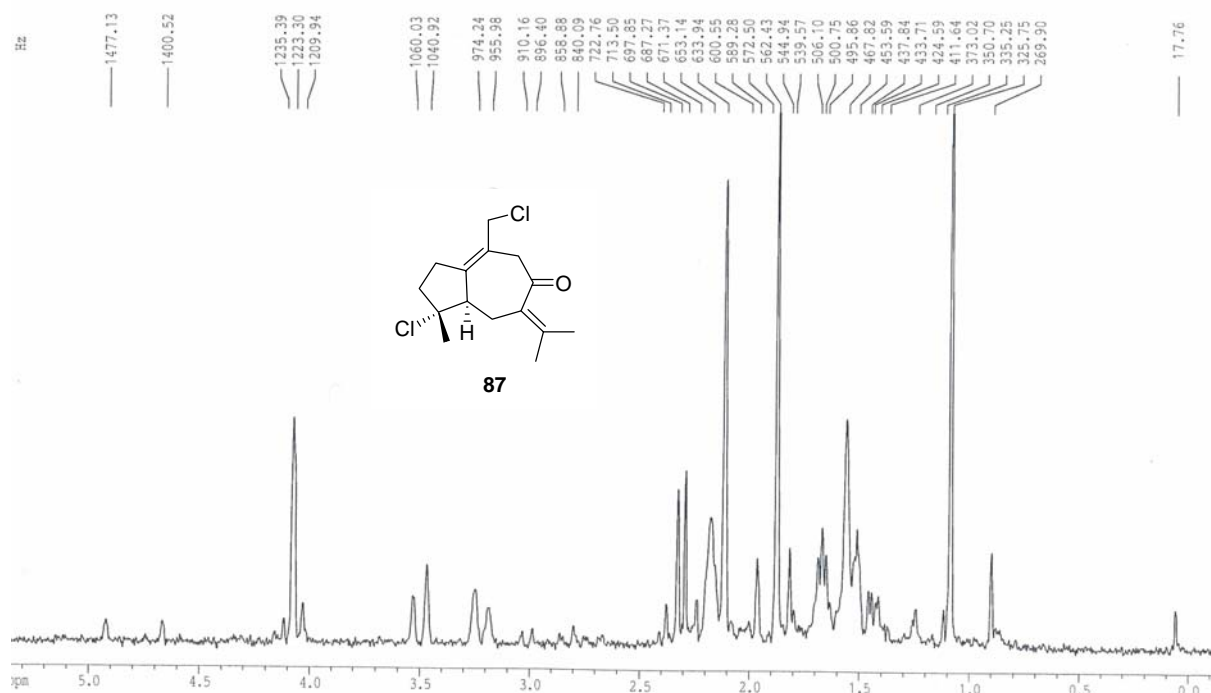
Espectro 41a



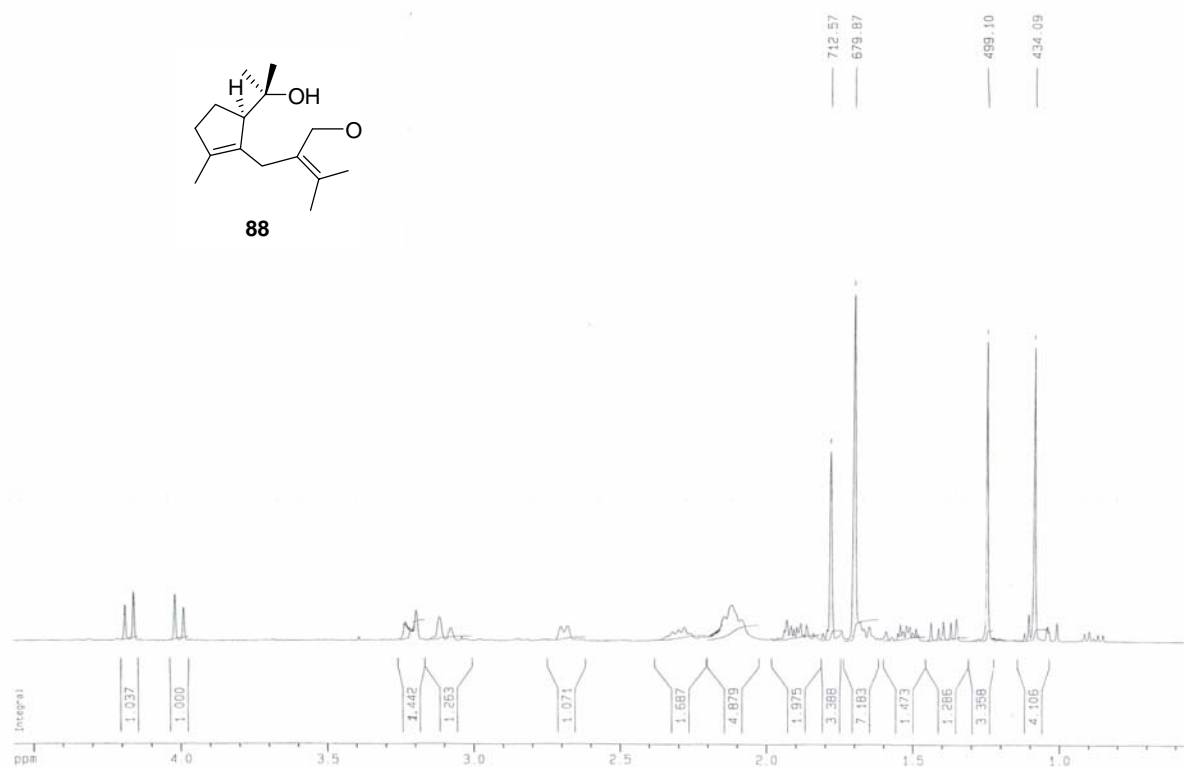
Espectro 41b



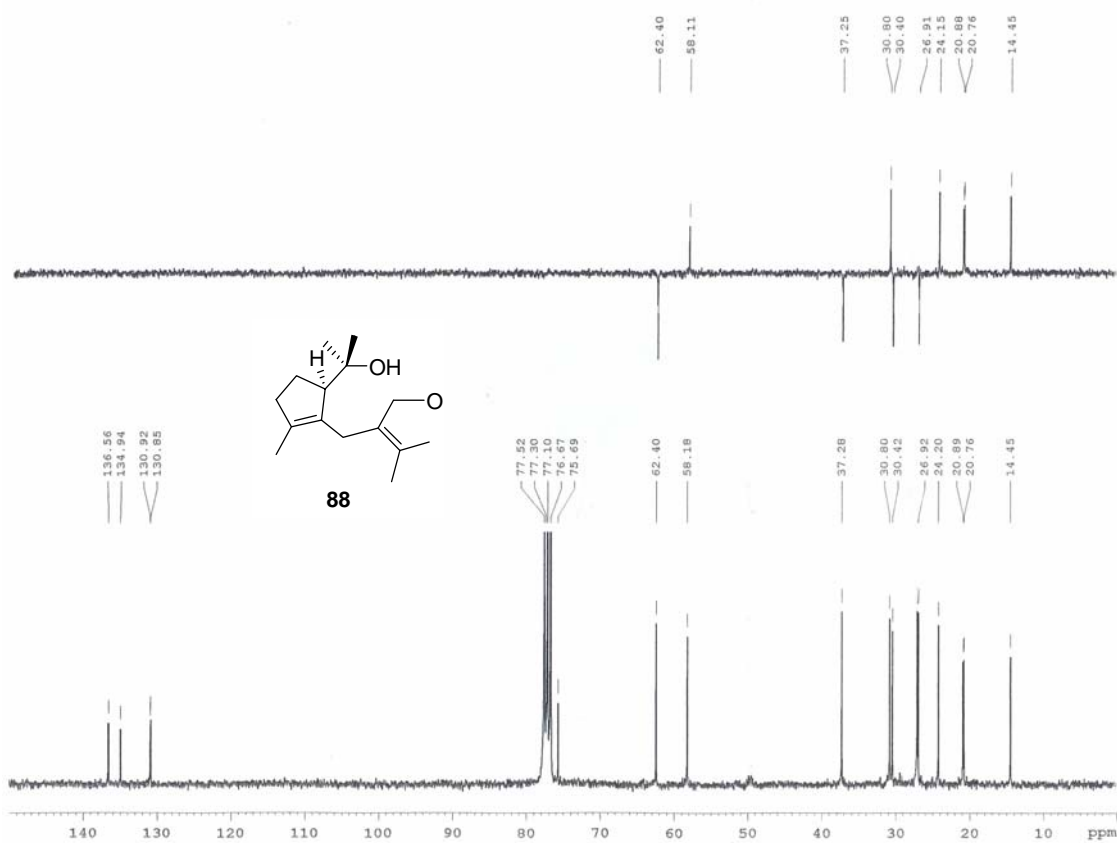
Espectro 42a



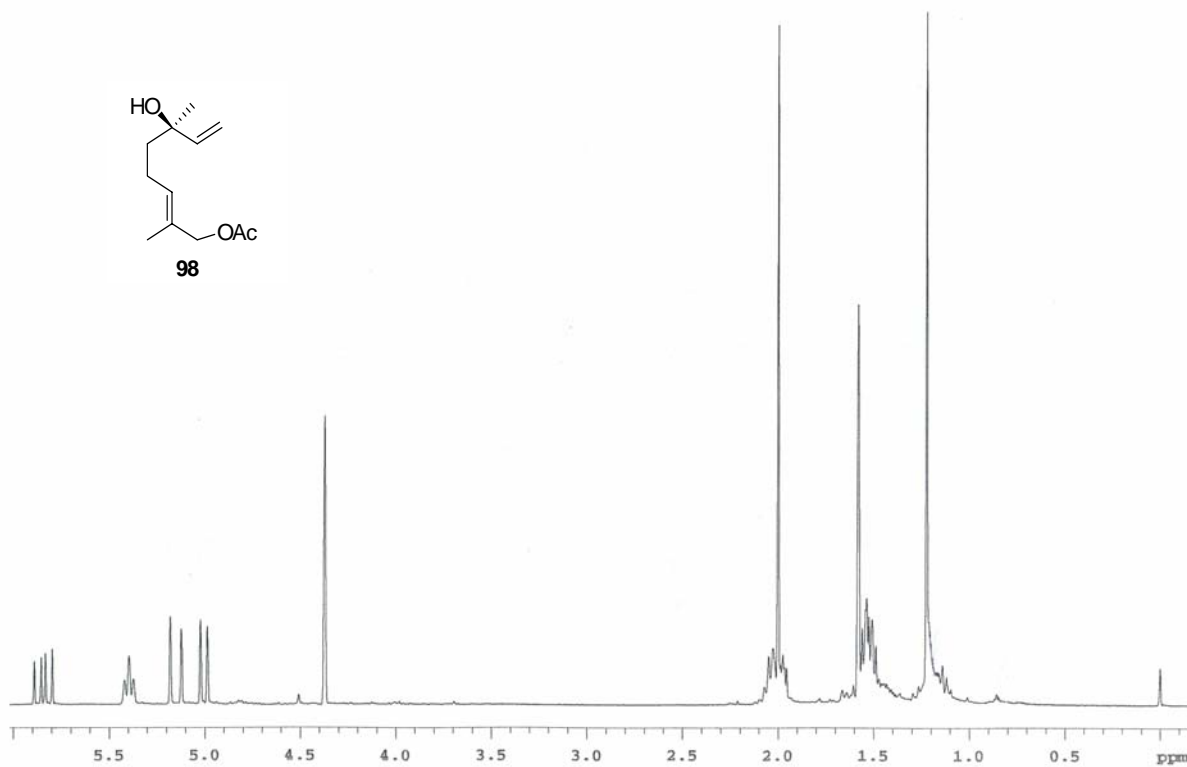
Espectro 43a



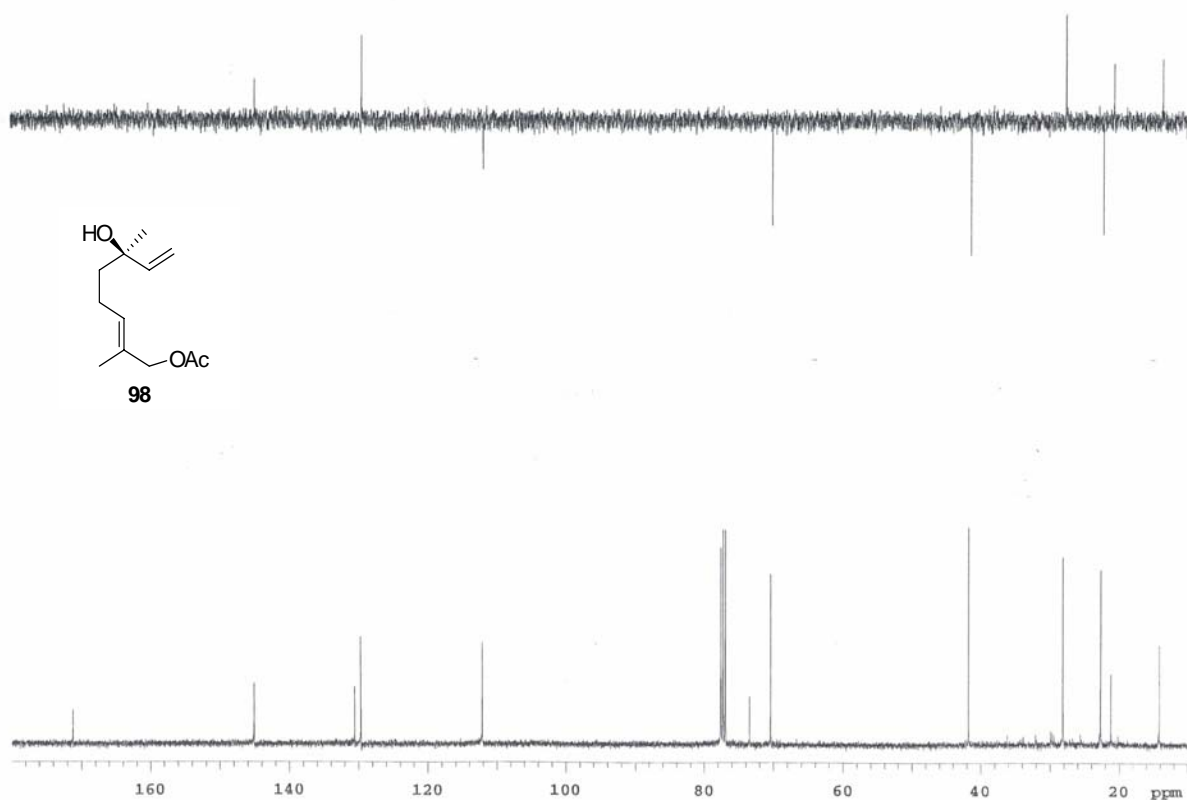
Espectro 43b



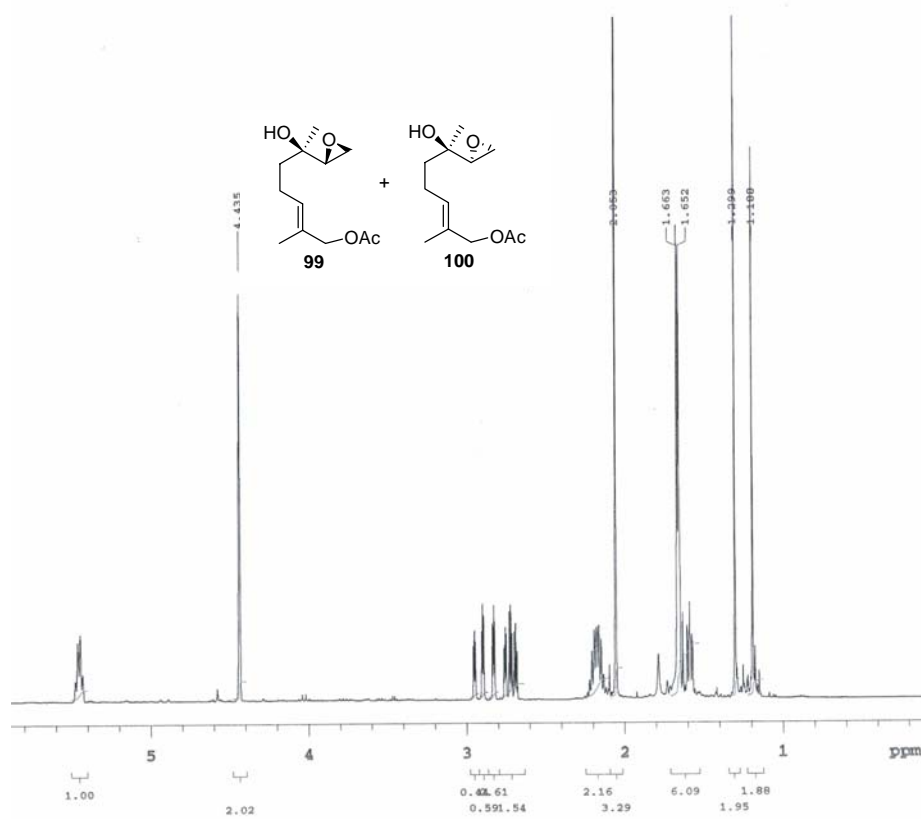
Espectro 44a



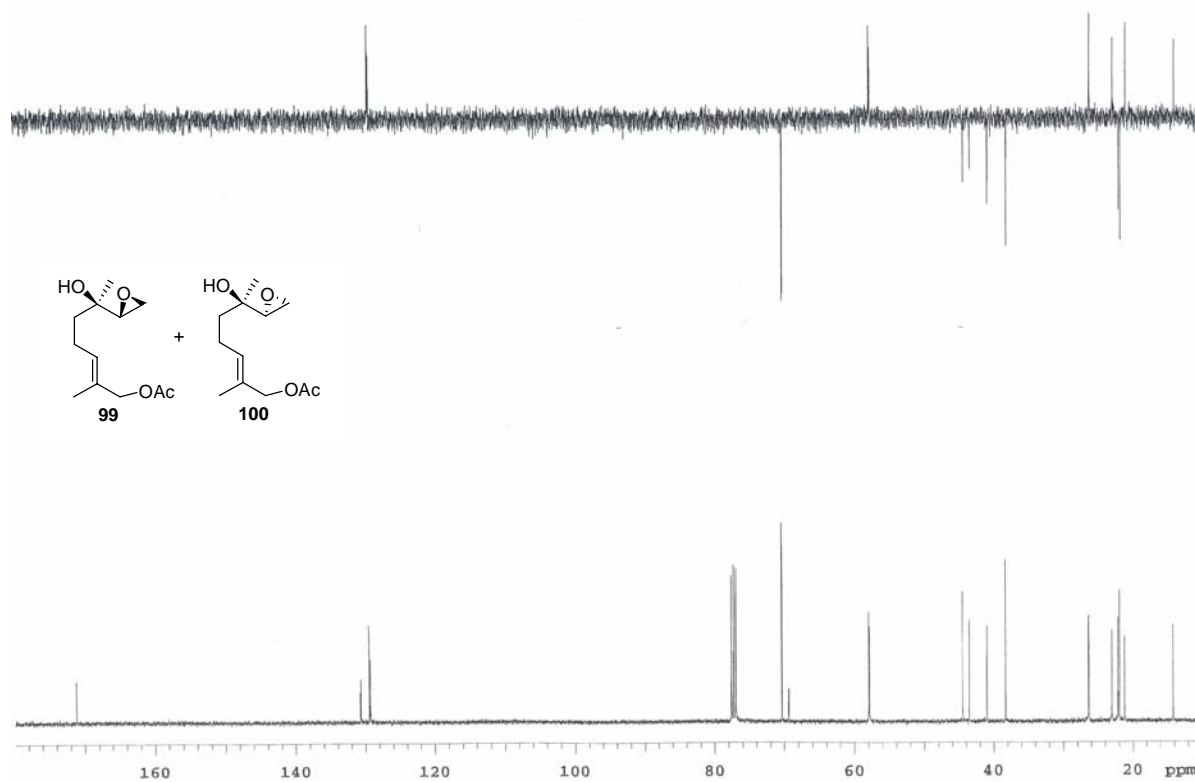
Espectro 44b



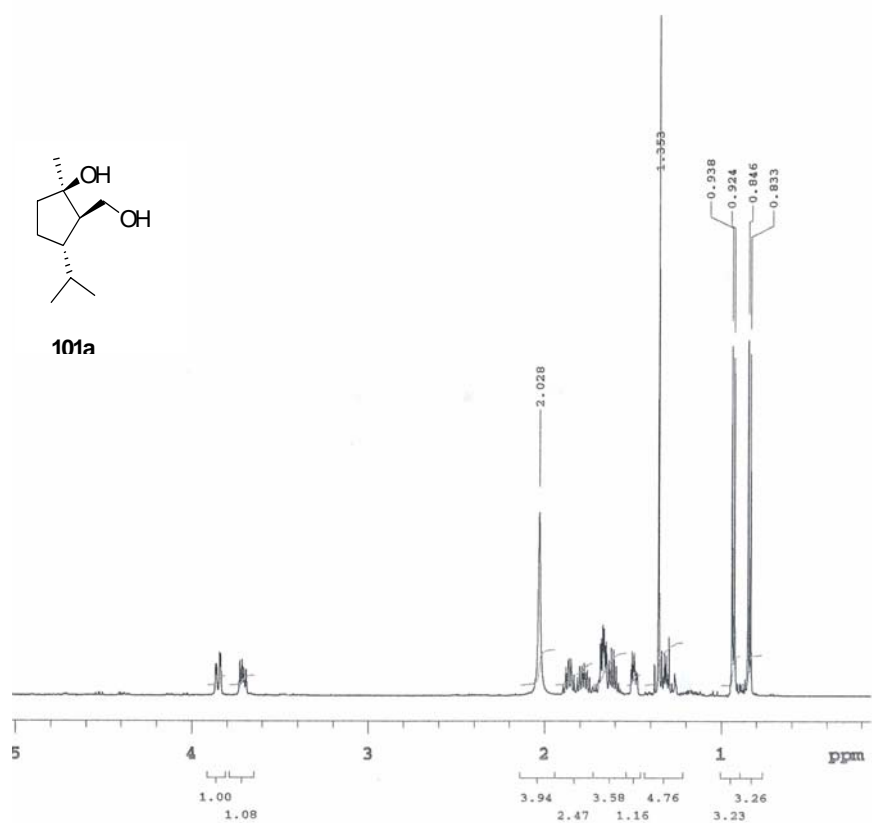
Espectro 45a



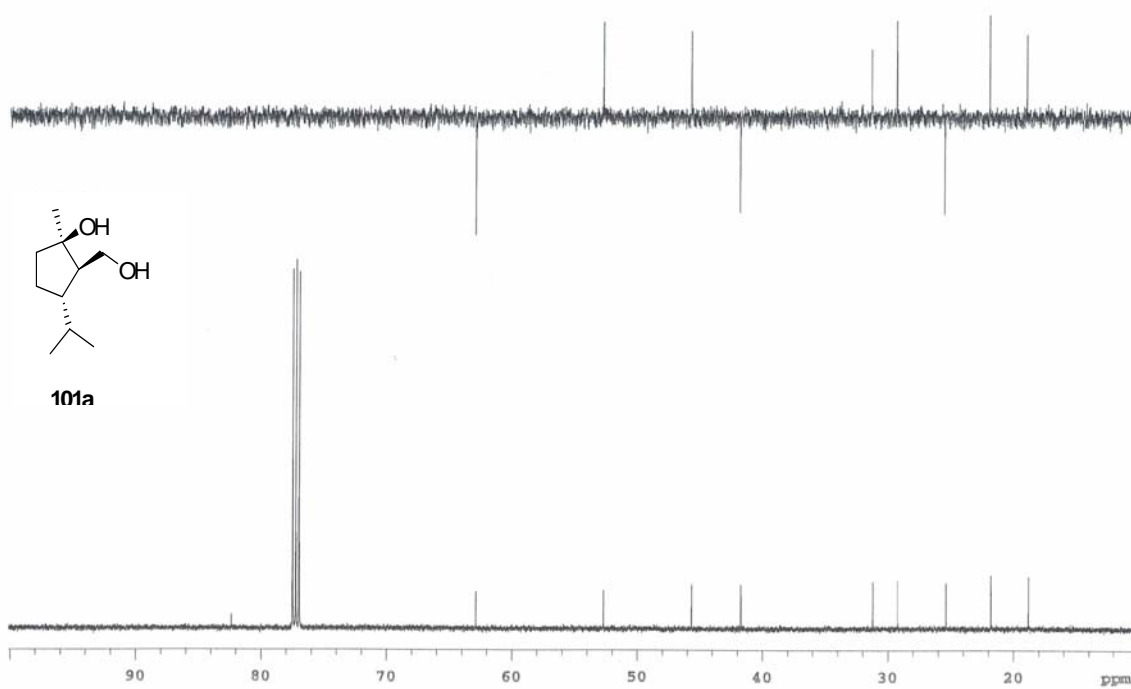
Espectro 45b



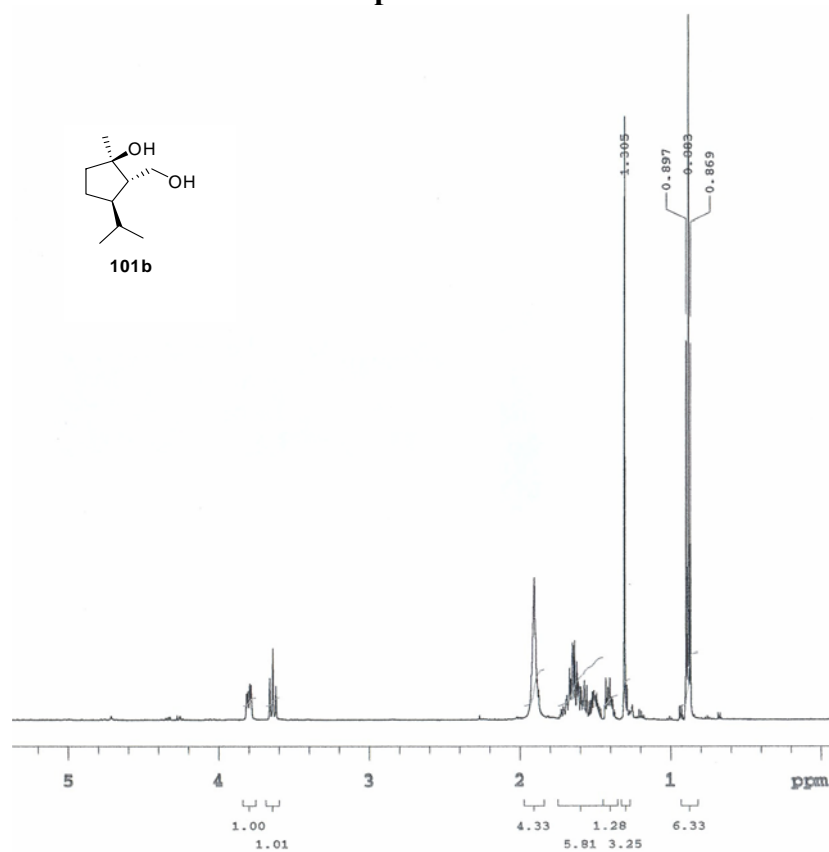
Espectro 46a



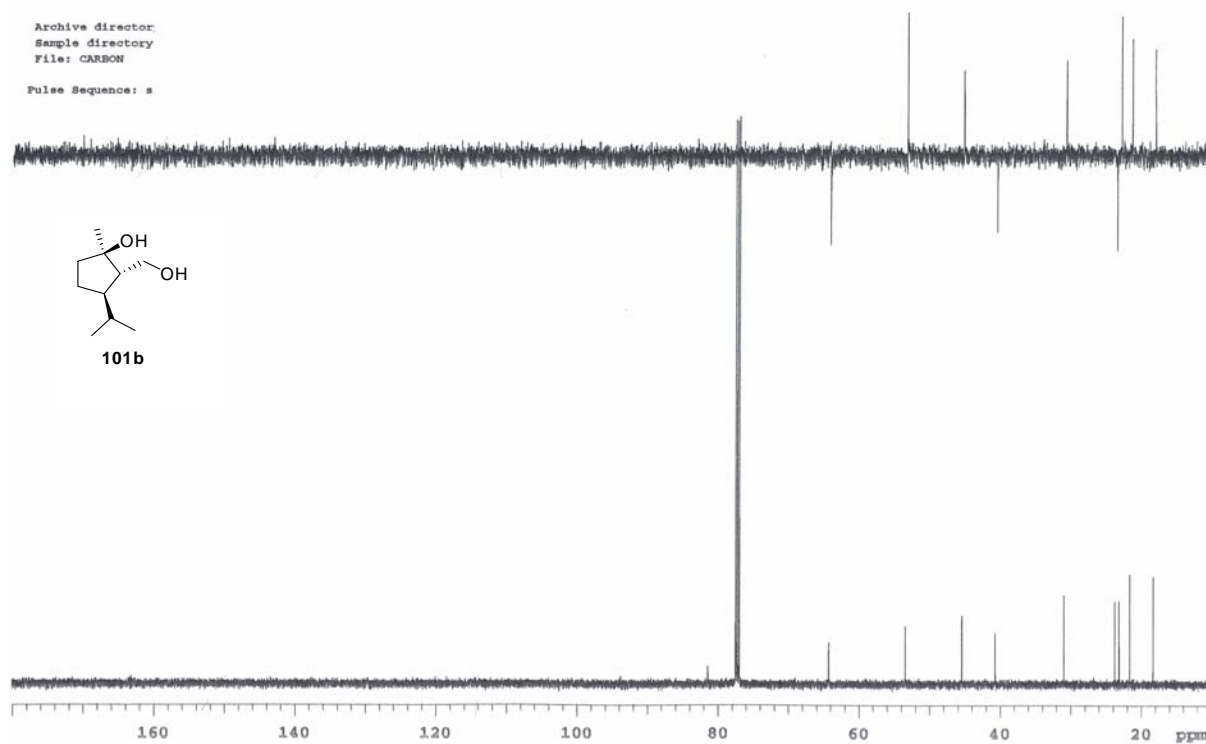
Espectro 46b



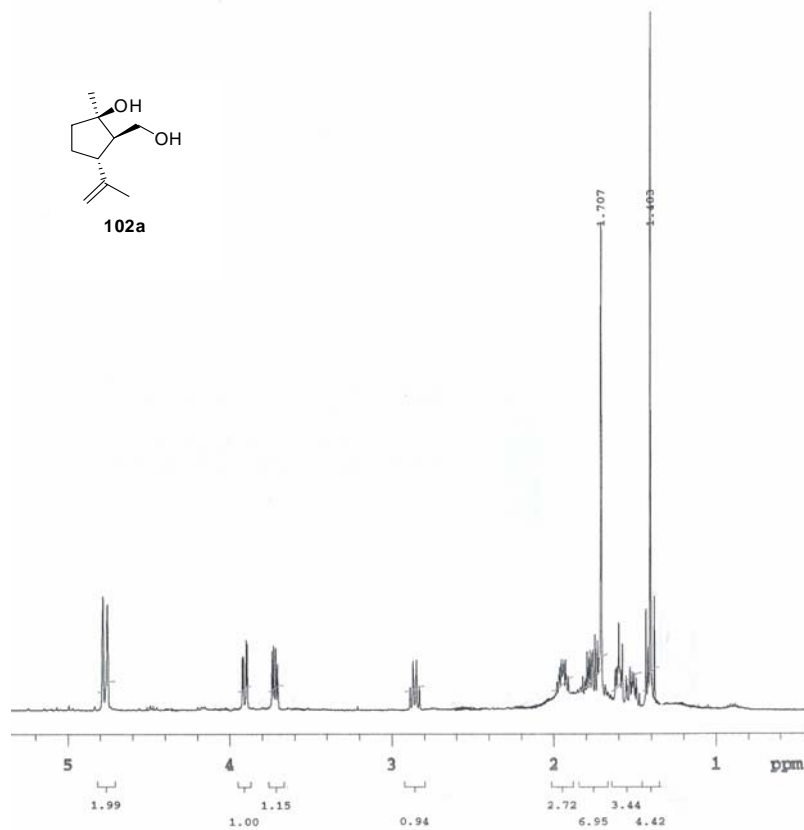
Espectro 47a



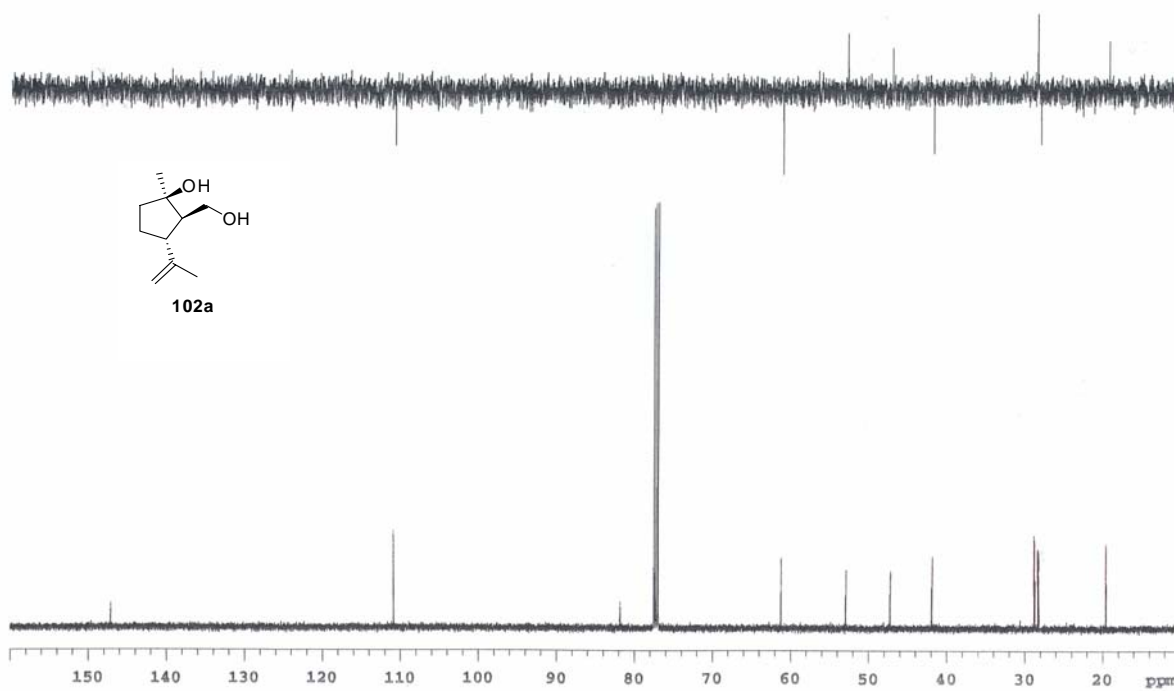
Espectro 47b



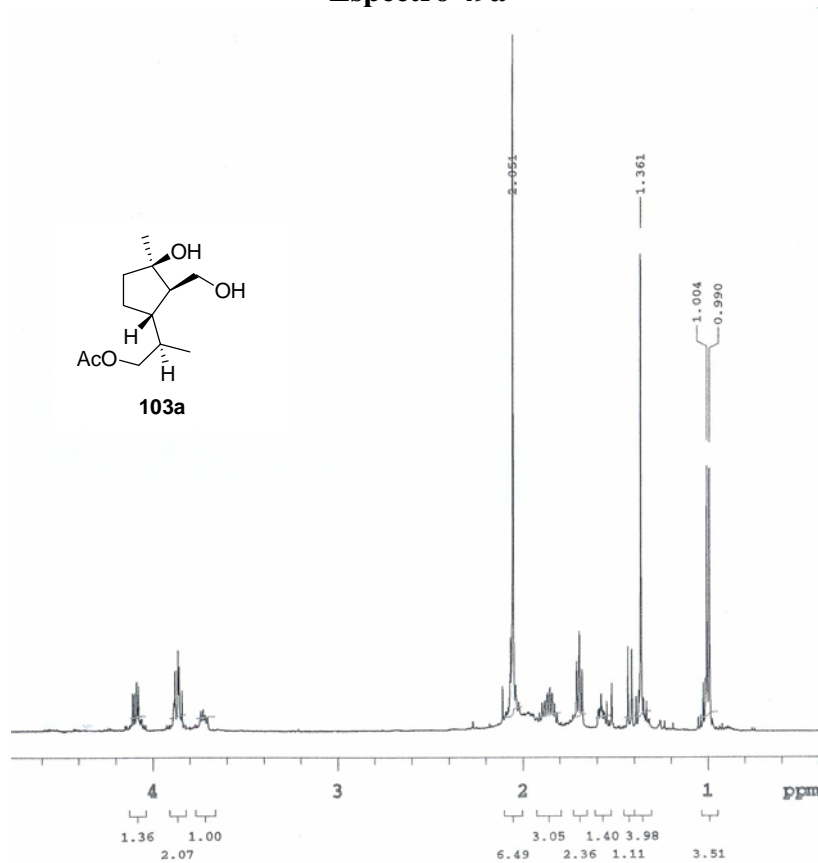
Espectro 48a



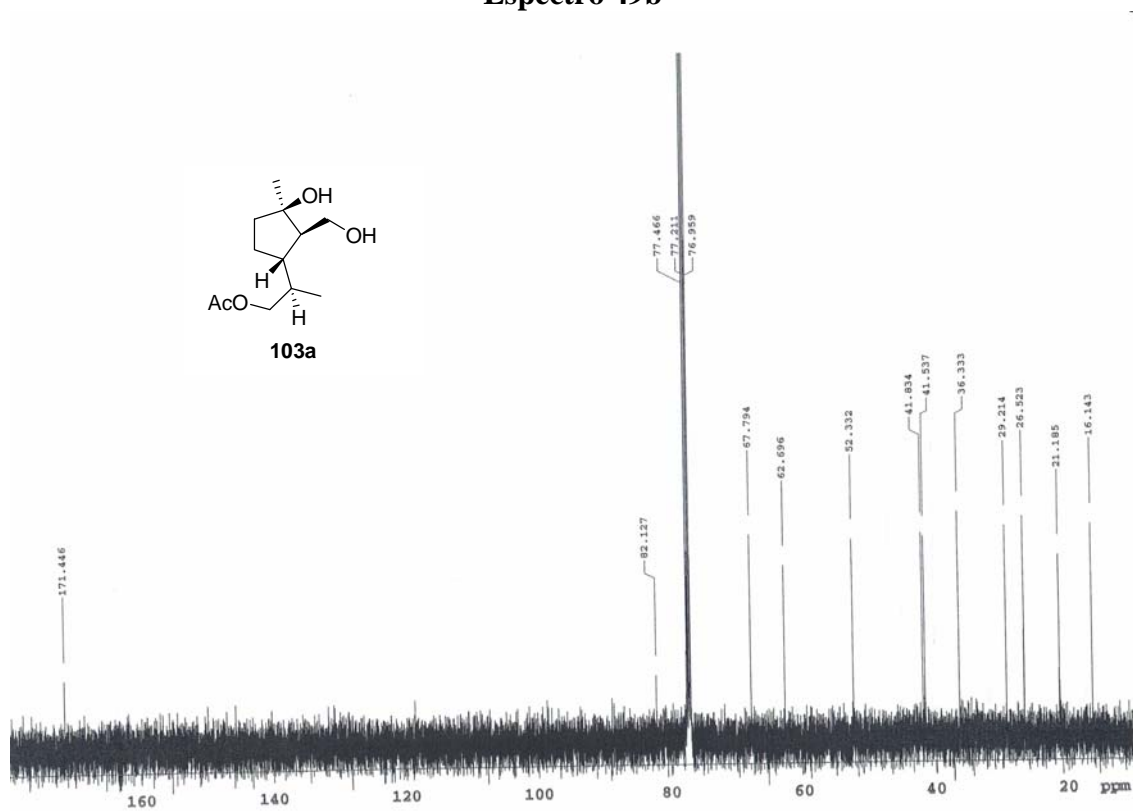
Espectro 48b



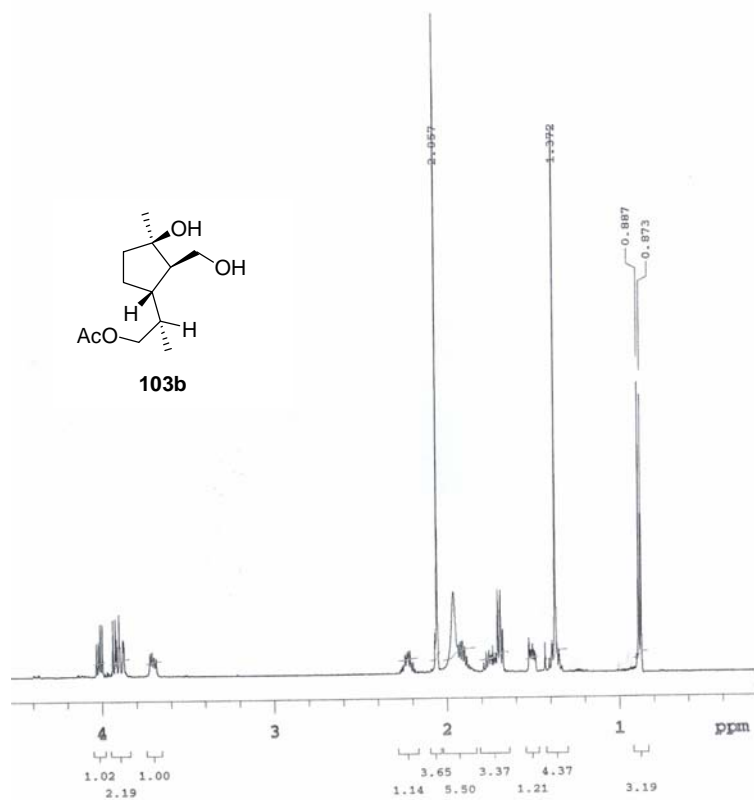
Espectro 49a



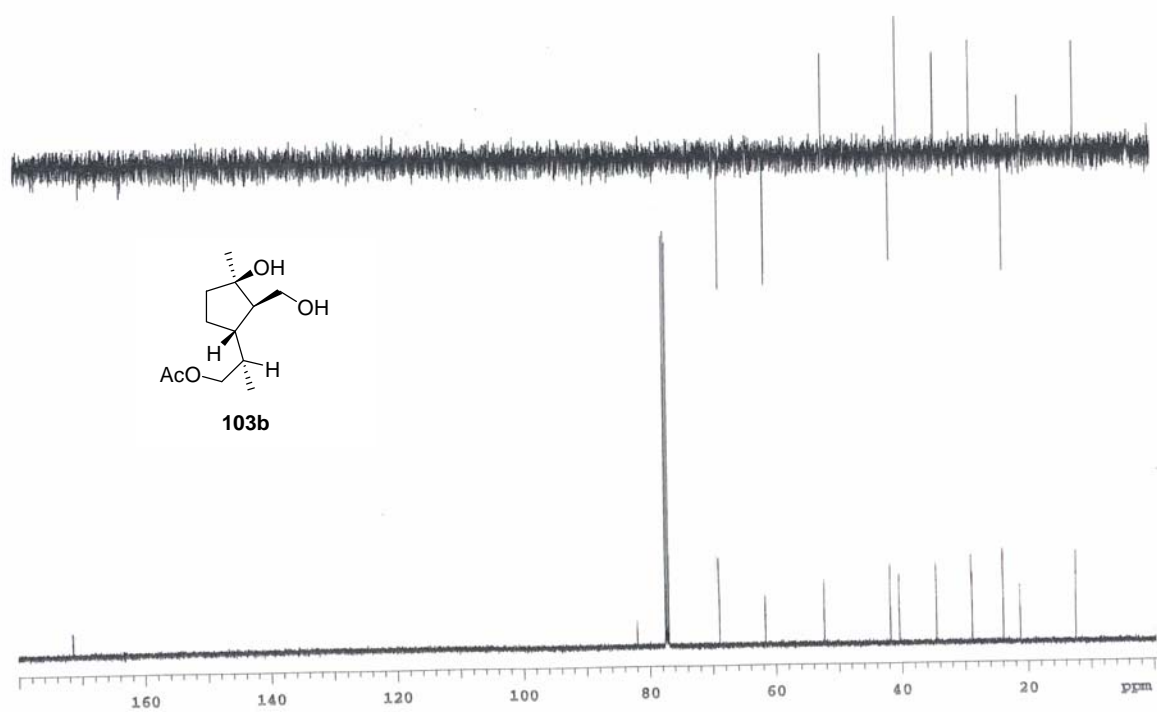
Espectro 49b



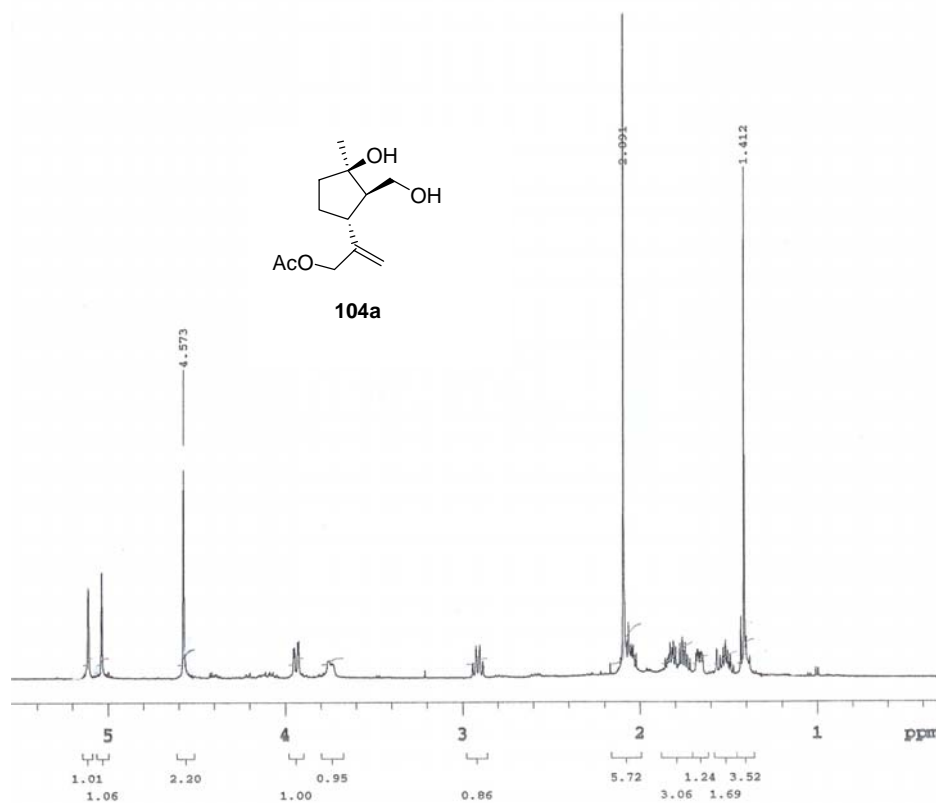
Espectro 50a



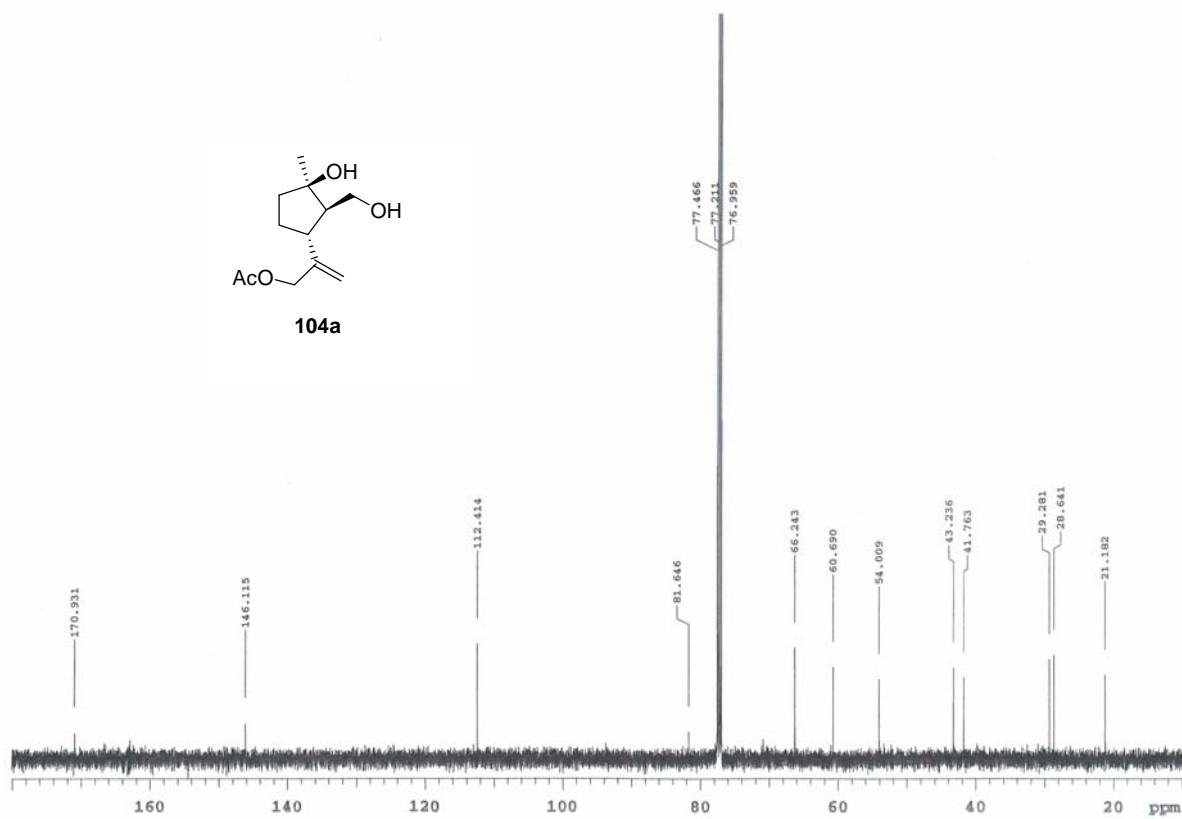
Espectro 50b



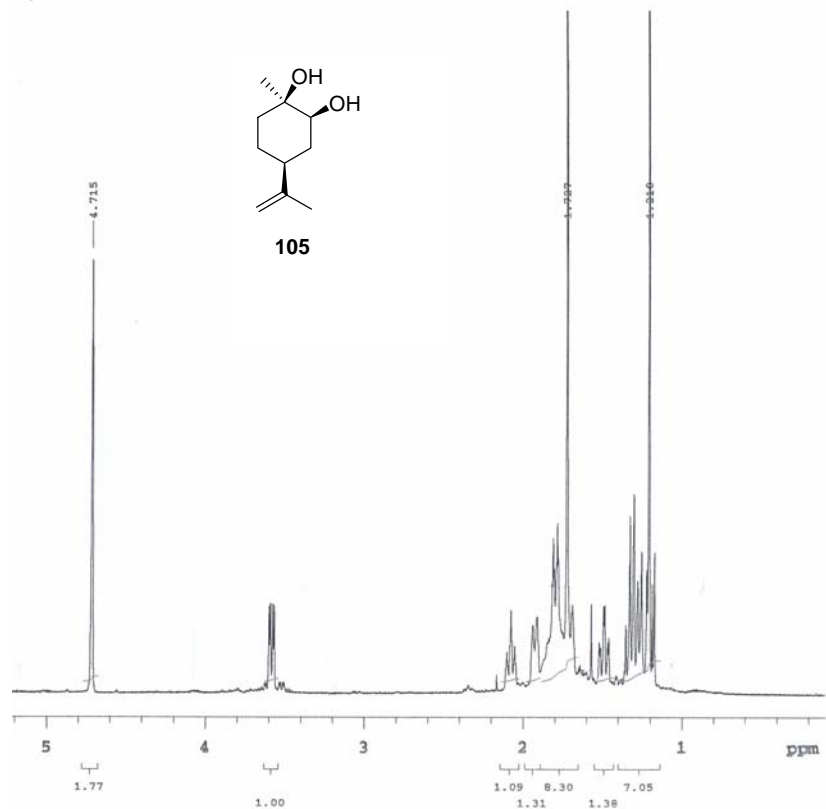
Espectro 51a



Espectro 51b



Espectro 52a



Espectro 52b

