

T 9/29

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 15/12/03.....
ENTRADA NUM. 4958.....



BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
GRANADA	
N.º Documento	61498524
N.º Copia	16265300

Departamento de Química Orgánica

UNIVERSIDAD DE GRANADA
03 DIC. 2003
COMISION DE DOCTORADO

Reacciones de ciclación de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo Cp₂TiCl. Aplicaciones a la síntesis de productos naturales.

TESIS DOCTORAL

José Justicia Ladrón de Guevara

Granada, 2003

Reacciones de ciclación de epoxipoliprenos catalizadas por el complejo Cp_2TiCl . Aplicaciones a la síntesis de productos naturales.


Memoria presentada por D. José Justicia Ladrón de Guevara para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Granada, a 24 de Noviembre de 2003

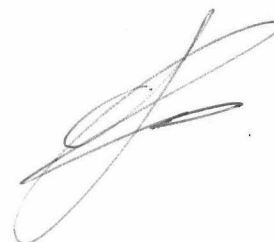


Fdo: D. José Justicia Ladrón de Guevara

Los Directores de la Tesis



Fdo: D. Alejandro Fernández Barrero
Catedrático de Química Orgánica
de la Universidad de Granada



Fdo: D. Juan M. Cuerva Carvajal
Prof. Titular de Química Orgánica
de la Universidad de Granada

INDICE

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

I. CICLACIONES CATIONICAS.	5
I.1. Ciclaciones de poliprenos.	6
I.1.1. Ácidos de Brönsted.	6
I.1.2. Ácidos de Lewis.	10
I.1.3. Ion Bromonio.	15
I.1.4. Sales de Mercurio.	17
I.1.5. Miscelanea.	25
I.2. Ciclaciones a partir de alcoholes y acetales.	30
I.2.1. Ácidos Próticos.	30
I.2.2. Ácidos de Lewis.	39
I.2.3. Anticuerpos.	44
I.3. Ciclaciones de epoxipolienos.	46
I.2.1. Ácidos Próticos.	46
I.2.2. Ácidos de Lewis.	47
I.2.3. Anticuerpos.	60
II. CICLACIONES RADICALARIAS.	61
II.1. Acilselenios.	62
II.2. Cation-radicales.	62
II.3. Ciclaciones mediadas por metales de transición.	65
II.3.1. Ciclaciones radicalarias promovidas por Mn(III).	66
II.3.2. Ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos con complejos de titanio(III).	70
III. PRODUCTOS NATURALES OBJETO DE NUESTRO ESTUDIO.	79
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	91
1° Optimización de las condiciones de ciclación.	102
1.1. Grupo funcional.	103

1.2. Concentración.	104
1.3. Disolvente.	106
1.4. Efecto de la temperatura.	110
1.5. Cálculos teóricos.	111
1.6. Otros complejos metálicos.	113
1.7. Aplicación del proceso mejorado a otros epoxipoliprenos.	115
2° Aplicación del método de ciclación a la síntesis de productos naturales.	120
3° Síntesis de barekóxido, laukarlaol, valparadieno y daucadieno.	134.
3.1. Síntesis de barekóxido.	138
3.2. Síntesis de laukarlaol.	139
3.3. Síntesis de valparadieno.	140
3.4. Síntesis de daucadieno.	141
3.5. Biogénesis de estos compuestos.	141
4° Estudio de la ciclación de epoxipolienos con cantidades subestequiométricas de Ti(III).	146
5° Ciclación de epoxipoliprenos con restos aromáticos en su estructura. Aproximación a la síntesis de meroterpenos.	151
6° Activación de enlaces C-H en esqueletos terpénicos. Aproximación a la síntesis de aphidicolina y pyripyropeno A.	163
7° Nuevas aplicaciones de Cp ₂ TiCl en la apertura de epóxidos.	173
PARTE EXPERIMENTAL.	181
1° Técnicas generales.	183
2° Optimización de las condiciones de ciclación.	185
Preparación de 2-[6-(3,3-Dimetil-oxiranyl)-4-metil-hex-3-enil]-2-metil-(1,3)-dioxolano.	186

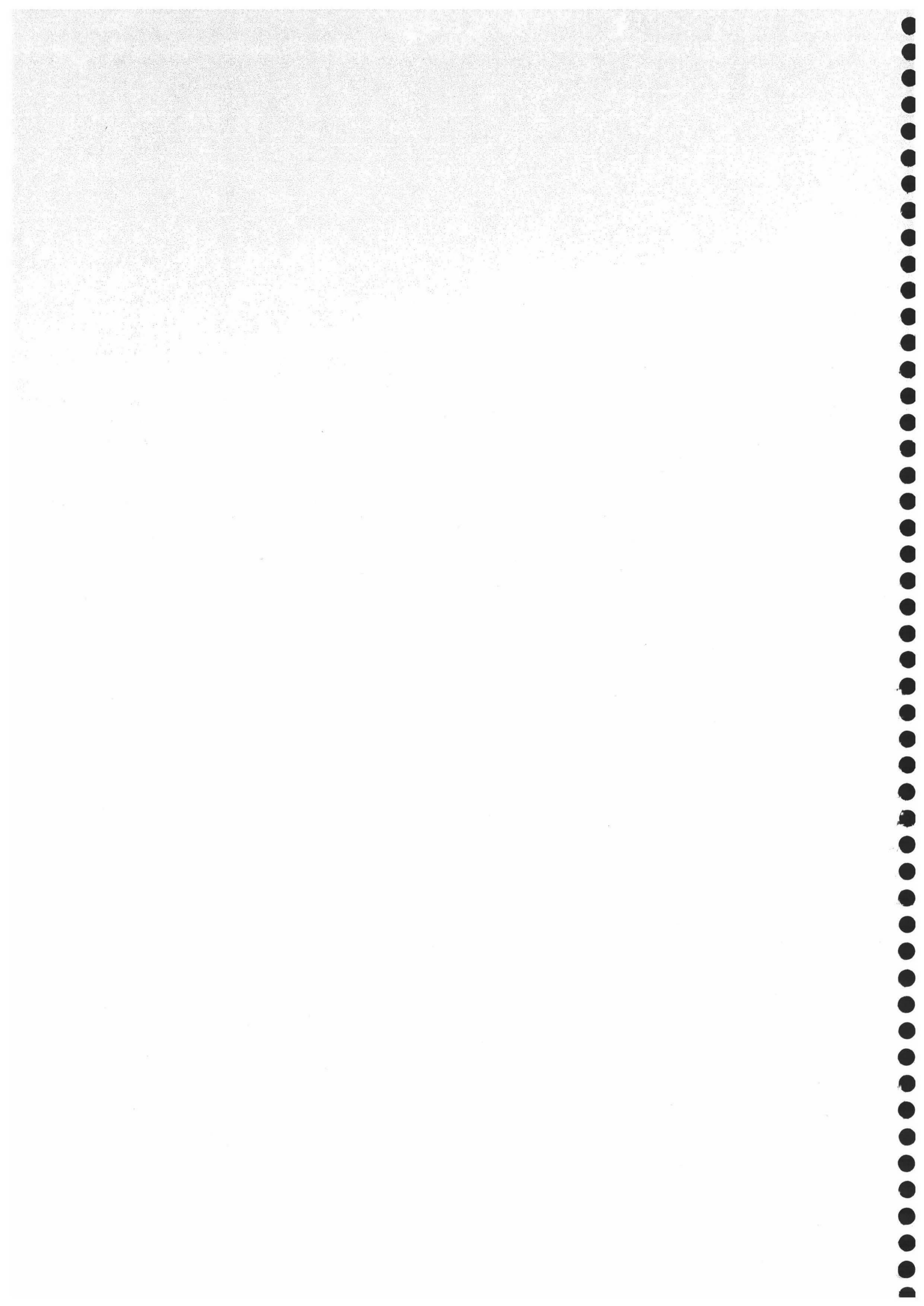
Preparación de 2-[10-(3,3-Dimetil-oxiranyl)-4,8-dimetil-deca-3,7-dienil]-2-metil-(1,3)-dioxolano.	186
Preparación de Benzoato de 9-(3,3-dimetil-oxiranyl)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo.	187
Preparación de <i>t</i> -Butil-[9-(3,3-dimetil-oxiranyl)-3,7-dimetil-nona-2,6-dieniloxi]-dimetil-silano.	188
2-[9-(3,3-Dimetil-oxiranyl)-3,7-dimetil-nona-2,6-dieniloxi]-tetrahidro-pirano.	188
Trifluoroacetato de 9-(3,3-dimetil-oxiranyl)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo.	189
Preparación de 10, 11-Epoxifarnesal.	190
Ciclación de 80 en benceno.	191
Oxidación de los alcoholes 90 y 104 a las cetonas 292 y 293.	192
Reducción de las cetonas 292 y 293.	193
Ciclación de 80 en presencia de D ₂ O o H ₂ O.	195
Procedimiento general de ciclación de los epóxidos 108-110.	196
Ensayo de ciclación del oxido de escualeno (75) a distintas temperaturas.	198
3° Aplicación del método de ciclación a la síntesis de productos naturales.	201
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i>)-4-(3-Hidroxi-2,2,6-trimetil-ciclohexil)-butan-2-ona.	201
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i>)-3-(3-Hidroxi-3-metil-pent-4-enil)-2,2,4-trimetil-ciclohexanol.	201
(3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i>)-Acetato de 3-(3-hidroxi-3-metil-pent-4-enil)-2,2,4-trimetil-ciclohexilo.	202
Preparación del Monociclo 130.	203
Preparación de Isodrimendiol.	203
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Benzoato de 5-acetoximetil-1,1,4-trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo.	204
Síntesis de los epóxidos (129a) y (129b).	205
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-1,2,3,4,4 α ,5,8,8 α -octahidro-naftalen-2-ilo.	206

Ensayos de apertura del epóxido 132a con ácidos de Brönsted y Lewis.	207
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)-7-drimen-3, 11, 13-triol.	209
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-decahidro-naftalen- 2-ilo.	210
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Benzoato de 5-acetoximetil- 6-formil-1,1,4 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-ilo.	211
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Ácido 1-acetoximetil-6-benzoiloxi-5,5,8 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-oico.	211
Preparación de 3 β -Hidroxidihidroconfertifolin.	212
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)-Benzoato de 5-acetoximetil- 6-formil-1,1,4 α -trimetil-1,2,3,4,4 α ,5,8,8 α -octahidro- naftalen-2-ilo.	212
Preparación de 3 β -Hidroxicinnamolida.	213
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Acetato de 5-acetoximetil- 1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo.	214
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-Acetato de 5-hidroximetil- 1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo.	214
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-6-Acetoxi-5,5,8 α -trimetil-2- metilen-decahidro-naftalen-1-oato de metilo.	215
Síntesis epóxidos (143a) y (143b).	216
Preparación de 3 β -Acetoxidrimenin.	217
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i>)-4-(6-Hidroxi-5,5,8 α - trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-il)-butan-2-ona.	217
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i> , 13 <i>RS</i>)-3 β -Hidroximanol .	218
Preparación de los dinorlabdanos (124a) y (124b).	219
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>RS</i> , 10 <i>RS</i> , 13 <i>RS</i> , 15 <i>RS</i>)-Acetato de 7-hidroxi-2,4 β ,8,8,10 α -pentametil-tetradecahidro- fenantren-1-ilmetilo.	220

4° Síntesis de bareóxido, laukarlaol, valparadieno y daucadieno.	221
Preparación de Acetato de geranillinalilo.	221
Preparación de 12, 13-Epóxiacetato de geranillinalilo.	221
Preparación de 12,13-epóxido de geranillinalilo.	222
Preparación de (3 <i>SR</i> , 5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i>)-4,4,6 α ,9,11 β - Pentametil-2,3,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro-1H- ciclohepta[α]naftalen-3-ol.	223
Ciclación del 12.13 epóxido de geranillinalool.	224
Preparación de (5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i>)-4,4,6 α ,9,11 β - Pentametil-1,2,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro- ciclohepta[α]naftalen-3-ona.	224
Síntesis de la tosilhidrazona .	225
Preparación de (5 <i>SR</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-4,4,6 α ,9,11 β - Pentametil-2,3,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro-1H- ciclohepta[α]naftaleno.	226
Preparación de (5 <i>SR</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i> , 13 <i>SR</i> , 14 <i>RS</i>)-Bareóxido.	227
Preparación de (5 <i>SR</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i>)-4,4,6 α ,9,11 β - Pentametil-4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -decahidro-1H- ciclohepta[α]naptaleno.	227
Síntesis de epoxialqueno.	228
Preparación de (5 <i>SR</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i> , 14 <i>RS</i>)-Laukarlaol.	229
Preparación de (5 <i>RS</i> , 8 <i>SR</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>RS</i>)-Valparadieno.	229
Preparación de Daucadieno.	230
Ciclación del 10, 11-epoxido de nerolidol.	230
5° Estudio de la ciclación de epoxipolienos con cantidades subestequiométricas de Ti(III).	232
Procedimiento general de ciclación catalítica.	232.
6° Ciclación de epoxipoliprenos con restos aromáticos en su estructura. Aproximación a la síntesis de meroterpenos.	234
Preparación de Etil carbonato de 5-(3,3-dimetil-oxiranil)- 3-metil-pent-2-enilo.	234

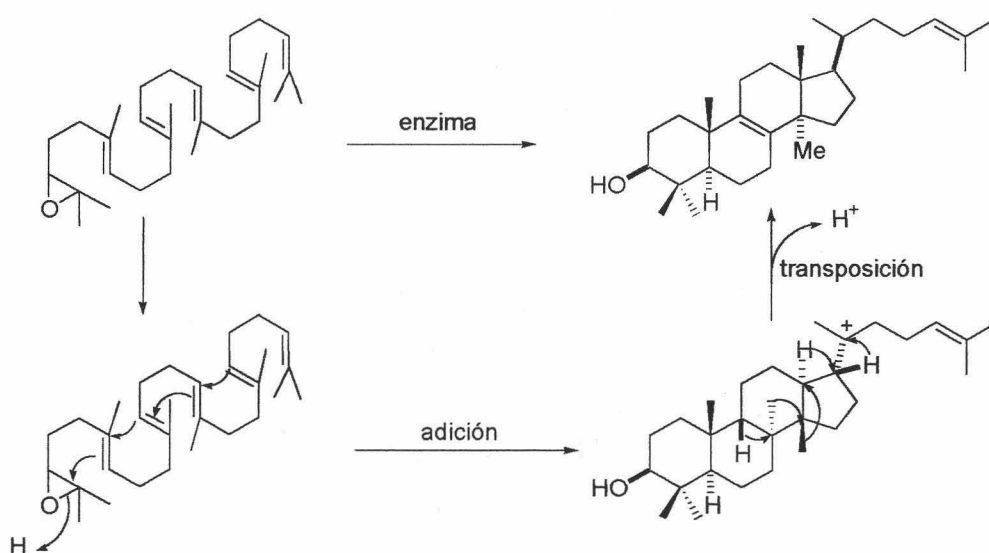
Procedimiento general para la preparación de tributilarilestannanos.	234
Preparación de Etil carbonato de 9-(3,3-dimetil-oxiranyl)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo.	235
Preparación de Etil carbonato de 13-(3,3-dimetil-oxiranyl)-3,7,11-trimetil-trideca-2,6,10-trienilo.	236
Procedimiento general de la reacción de acoplamiento.	236
Procedimiento general de ciclación.	242
7° Activación de enlaces C-H mediada por Pd. aproximación a la síntesis de aphidicolina y pyropiropeno A.	248
Preparación de precursores.	248
Procedimiento general para la oxidación de alcoholes a cetonas.	251
Procedimiento general para la preparación de oximas a partir de cetonas.	251
Procedimiento general de funcionalización.	257
Procedimiento general para la hidrólisis de la oxima.	258
Preparación de (3 <i>RS</i> , 4 <i>RS</i> , 5 <i>RS</i> , 9 <i>SR</i> , 10 <i>SR</i>)-6-Hidroxi-5-hidroximetil-5,8 α -dimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo.	266
Preparación de (3 <i>SR</i> , 4 <i>RS</i> , 5 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)-6-Hidroxi-5-hidroximetil-2,5,8 α -trimetil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo.	267
8° Nuevas aplicaciones de Cp ₂ TiCl en la apertura de epóxidos.	268
Procedimiento general de epoxidación.	268
Procedimiento general de apertura radicalaria de epóxidos en condiciones reductoras.	272
Proceso general de apertura en condiciones oxidantes.	276
CONCLUSIONES	281

ANTECEDENTES
BIBLIOGRAFICOS



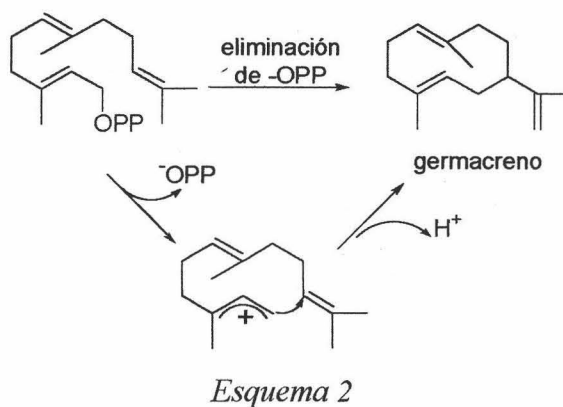
Los terpenos son una familia de productos naturales ampliamente extendidos en la naturaleza, que presentan mayoritariamente estructuras constituidas por múltiplos de cinco carbonos (C_5 , C_{10} , C_{15} ,..., C_{40}). La subunidad base C-5 de estos compuestos es el isopreno (2-metilbutadieno), que mediante uniones cabeza-cabeza o cabeza-cola da lugar a polienos (poliprenos), precursores biogénicos de toda esta familia de productos.

Los esqueletos fundamentales de los terpenoides policíclicos presentan normalmente numerosos estereocentros, y son construidos por enzimas ciclasas, en una única transformación. Está comúnmente aceptado que el proceso de ciclación consta de 4 pasos: generación de un carbocatión, control sobre la conformación del sustrato, estabilización de los intermedios y transformación final del carbocatión.¹ Los carbocationes generados inicialmente sobre estos sustratos poliénicos son estabilizados durante las sucesivas ciclaciones. Durante este proceso, pueden tener lugar migraciones de hidrógeno y/o grupos alquilo, y los carbocationes finales son eliminados o capturados por nucleófilos para dar el producto final de la ciclación.¹ Uno de los ejemplos más destacados es la transformación en una sola etapa de oxido de escualeno en lanosterol.¹

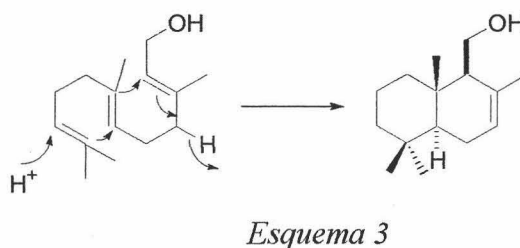


Esquema 1

En la naturaleza el carbocatión inicial se genera mediante tres procesos. Uno de ellos es la eliminación del pirofosfato derivado de alcoholes alílicos, que está involucrado por ejemplo en la biosíntesis de germacranos.¹



La protonación de olefinas o la apertura de epóxidos (ver esquema 1) son otros procesos generales que están involucrados en la biosíntesis de terpenos.¹



La estereoquímica de los productos policíclicos se puede explicar mediante la hipótesis de Stork-Eschenmoser, que postula una secuencia de adiciones anti sincrónicas del catión a los dobles enlaces, vía conformaciones tipo silla, que dan lugar a los correspondientes ciclohexanos. Esta policiclación enzimática es la que permite obtener de manera estereoselectiva, a partir de polienos sencillos, toda la diversidad de terpenos observada en la naturaleza.

Numerosos terpenos policíclicos presentan importantes actividades biológicas y por tanto han constituido objetivos sintéticos importantes para los químicos orgánicos. La síntesis más convencional de este tipo de moléculas es la preparación secuencial de los correspondientes carbociclos. Sin embargo, la

¹ Abe, I.; Prestwich, G. D. En *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Ed. Barton, D.; Nakahishi, K.

aplicación de los procesos biogénicos a la síntesis química ha constituido siempre un objetivo fascinante. Una aproximación muy sencilla a estos compuestos es simular en el laboratorio los procesos que ocurren en la naturaleza ("procesos biomiméticos"). Desgraciadamente, los estudios iniciales de ciclación directa de los poliprenos naturales en medios ácidos, no dieron lugar a los resultados esperados ni en cuanto a la estereoselectividad ni en cuanto al rendimiento.² Ésto ha llevado a desarrollar una serie de reactivos y estrategias sintéticas no enzimáticas para la ciclación de polienos, que han resultado ser el método más eficaz para la preparación de muchos terpenos naturales.

En la presente Tesis Doctoral se presenta un resumen de los trabajos llevados a cabo en el campo de la ciclación no enzimática de polienos, aplicados a la síntesis de productos naturales.

I.-CICLACIONES CATIONICAS.

Las ciclaciones cationicas de polienos están basadas en la adición de un carbocatión a los dobles enlaces, generando de manera estereoselectiva los correspondientes carbociclos. La generación del carbocatión se puede realizar directamente sobre el polieno o bien sobre derivados sencillos del mismo, como epóxidos o alcoholes. Los procesos siguientes a la iniciación son similares en todos ellos.

Aunque los estudios iniciales de ciclación de polienos no fueron prometedores,² en los años '60 se empezaron a desarrollar ciertas estrategias que permitían resultados más satisfactorios. Así, la ubicación de grupos funcionales apropiados para estabilizar el carbocatión, permitió la utilización de este tipo de ciclaciones como etapa clave en la construcción del esqueleto de una gran variedad de terpenos policíclicos. Como resultado de estas investigaciones, las ciclaciones cationicas de poliolefinas se han convertido en una herramienta eficiente en síntesis orgánica.

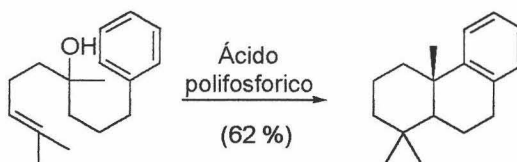
En esta revisión se van a clasificar las ciclaciones en base a la función que da origen al carbocatión.

I.1.-Ciclaciones de poliprenos.

Los carbocationes se pueden generar a partir de alquenos, por reacciones de adición electrófila a los mismos. La naturaleza del electrófilo puede ser muy variada, habiéndose usado algunos de ellos con bastante éxito.

I.1.1.-Ácidos de Brönsted.

En la década de los sesenta, Nasipuri *et al.* emplearon ácido polifosfórico para generar podocarpanos a partir de alcoholes. Estos alcoholes primero se deshidrataban *in situ* para generar el polieno. En este ejemplo también se puede observar la captura del catión intermedio por el anillo de benceno. Esta reacción, tipo Friedel-Crafts, es también muy característica de las ciclaciones catiónicas de poliprenos.³



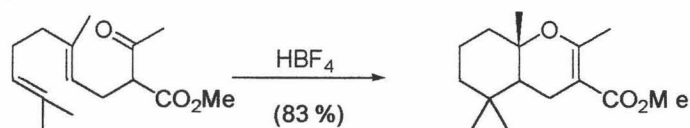
Esquema 4

Otro ejemplo es la ciclación del acetoacetato de geranilo con HBF_4 , en el que se produce la captura del catión intermedio por el grupo carbonilo, generando un enol éter (83 %).⁴ La captura de los cationes por nucleófilos oxigenados se ha utilizado frecuentemente para terminar la ciclación.

² Caliezi, A.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 2556. Collin-Asselineau, C.; Lederer, M. E.; Polonsky, J. *Bull. Soc. Chim.* **1950**, *17*, 715. Caliezi, A.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1637. Wolff, R. E.; *Compt. rend.* **1954**, *238*, 1041.

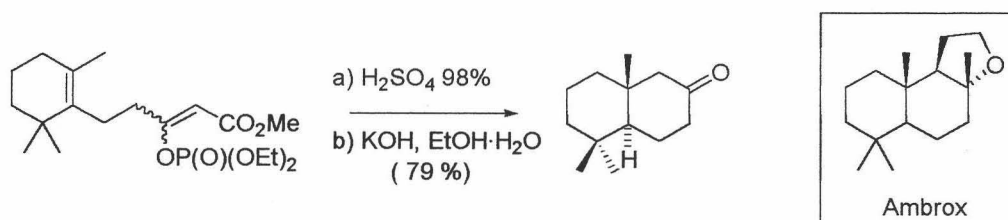
³ Nasipuri, D.; Bhattacharya, R.; Ghosh, C. K. *J. Chem. Soc., Serie (C)* **1969**, 782. Nasipuri, D.; Guha, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4248.

⁴ Hoye, T. R.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3693.



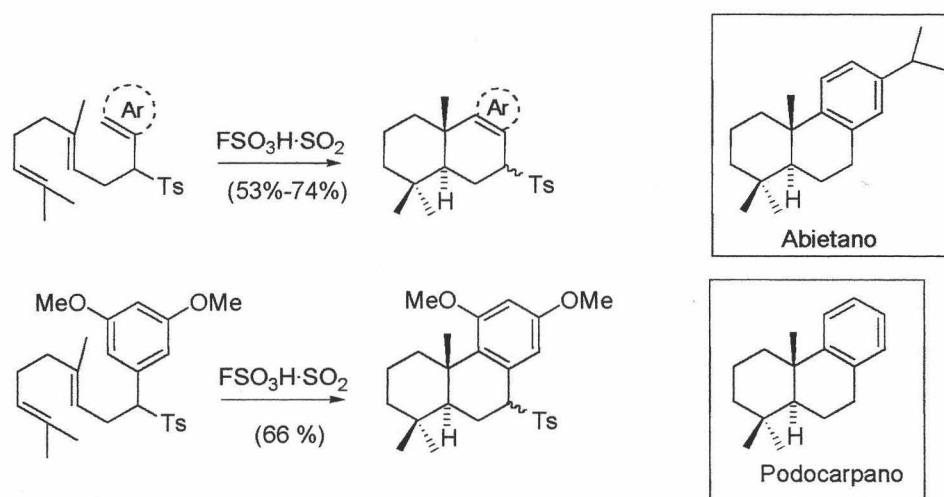
Esquema 5

También se ha empleado ácido sulfúrico concentrado como inductor de la ciclación, en la síntesis de compuestos estructuralmente relacionados con ambrox.⁵



Esquema 6

Los esqueletos de podocarpano y/o abietano se han sintetizado a partir de los correspondientes polienos, utilizando FSO_3H en SO_2 líquido con excelentes rendimientos (50-80 %). Se cree que los peores rendimientos obtenidos con otros ácidos son debidos a la protonación indiscriminada de los alquenos del polieno, lo que da reacciones colaterales indeseadas. Estos resultados, notablemente mejores, se atribuyen al efecto estabilizante de cationes que presenta el SO_2 .⁶

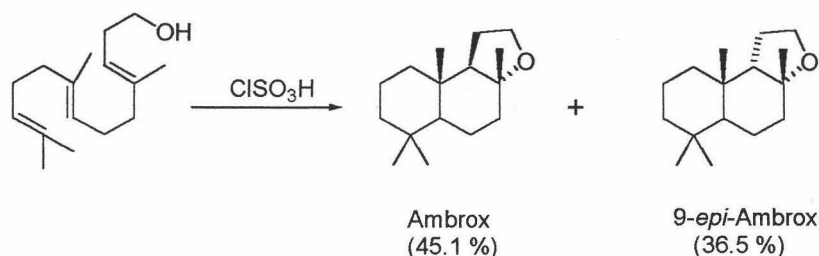


Esquema 7

⁵ Linder, S. M.; Reichlin, D.; Simmons, D. P.; Snowden, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4789.

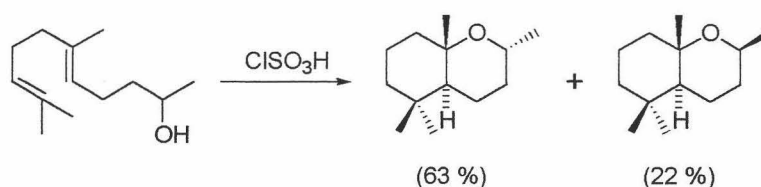
⁶ Janssen, G. M.; Godefroi, E. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3274.

También se han preparado derivados de ambrox[®] usando FSO₃H⁷ como iniciador de la reacción de ciclación. En este caso, el grupo hidroxilo homoalílico al final de la cadena da lugar a la formación de un éter cíclico.⁸ En la reacción de ciclación del homofarnesol también se ha utilizado ClSO₃H⁹ como iniciador, obteniendo ambrox[®] y 9-epi-ambrox con buenos rendimientos (45.1% y 36.5%), además de otros productos minoritarios de ciclación.



Esquema 8

Más recientemente, se ha descrito el uso de ácido clorosulfónico para inducir la ciclación de otros poliprenos, generando octahidrobenzopiranos.¹⁰



Esquema 9

La biciclación de farnesol utilizando FSO₃H se ha empleado como etapa clave en la síntesis de forskolina, un diterpeno con importante actividad biológica.¹¹ En el proceso de biciclación, se obtiene drimenol, un drimano natural, con un 52% de rendimiento.

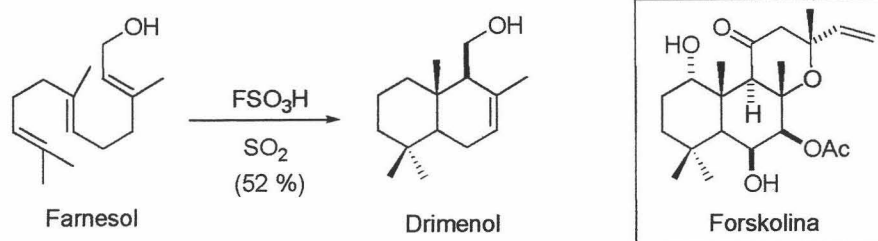
⁷ Snowden, R. L.; Eichenberger, J.-C.; Linder, S. M.; Sonnay, P.; Vial, C.; Schulte-Elte, K. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 955.

⁸ Vlad, P.; Ungar, N. D.; Perutskii, V. B. *Khim. Geterotsikl Soedin SSSR* **1990**, *26*, 896.

⁹ Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2215.

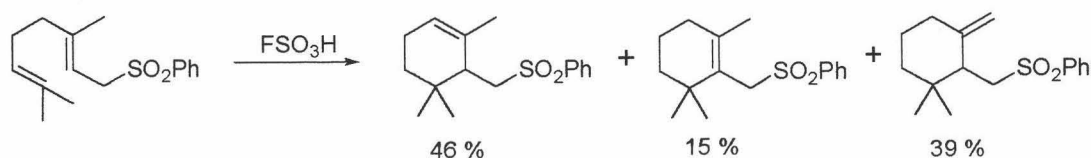
¹⁰ Linares-Palomino, P.; Salido, S.; Altarejos, J.; Sanchez, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6651.

¹¹ Bick, S.; Zimmermann, S.; Meuer, H.; Sheldrick, W. S.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2457.
Jordine, G.; Bick, S.; Möller, U.; Welzel, P.; Daucher, B.; Maas, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 139.



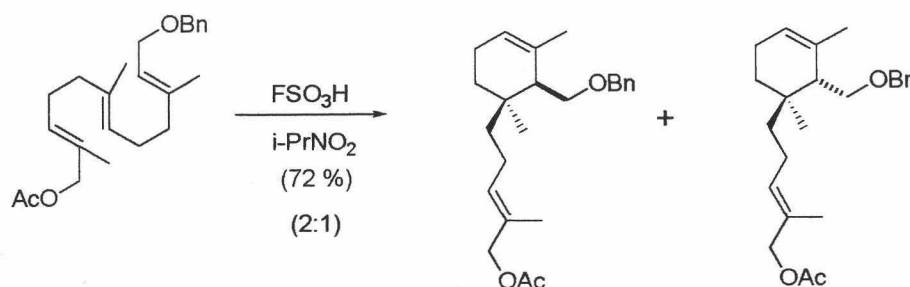
Esquema 10

Kulcitzki *et al.* publicaron en 1998 numerosos ejemplos de ciclaciones de sulfonil derivados de polienos. Estas ciclaciones dieron excelentes rendimientos, aunque tenían el inconveniente de una pobre regioselectividad en la formación final del doble enlace.¹²



Esquema 11

Kulcitzki *et al.* también publicaron una ciclación iniciada en un doble enlace interno del polieno.¹³ En este caso, la ciclación de un derivado sencillo de farnesol con FSO₃H da lugar a un producto monocíclico.



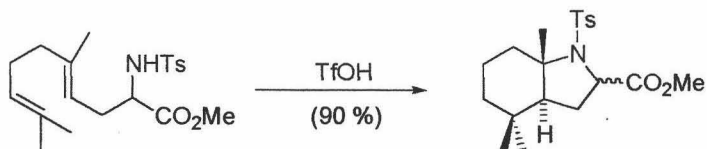
Esquema 12

Recientemente, se han realizado ciclaciones catiónicas de poliprenos empleando ácido trifílico como promotor de la misma y utilizando sulfonamidas como grupos terminadores de la reacción.¹⁴

¹² Kulcitzki, V.; Ungur, N.; Vlad, P. F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11925.

¹³ Kulcitzki, V.; Ungur, N.; Vlad, P. F.; Cavagnin, M.; Castelluccio, F.; Cimino, G. *Synthesis* **1999**, 407.

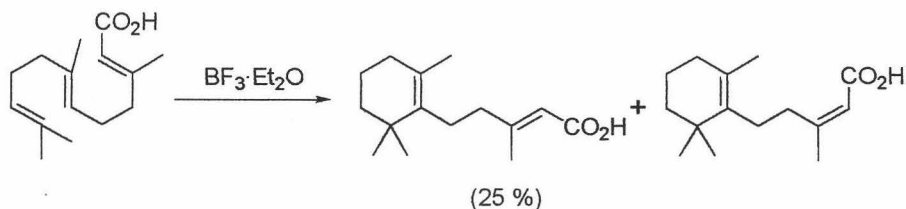
¹⁴ Haskins, C. M.; Knight, D. W. *Chem. Comm.* **2002**, 2724.



Esquema 13

I.1.2.-Ácidos de Lewis.

La generación de especies electrófilas por reacción de un alqueno con un ácido de Lewis se conoce desde hace décadas. La aplicación de esta reacción a poliprenos permite simular las ciclaciones catiónicas naturales, como se demostró en los trabajos iniciales de Stork y Eschenmoser¹⁵ durante la década de los '50.



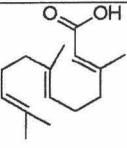
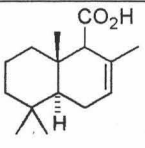
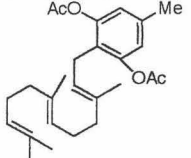
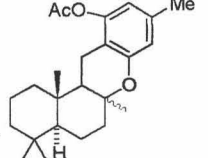
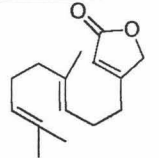
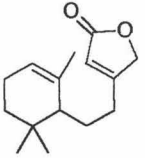
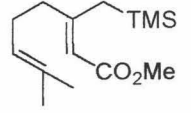
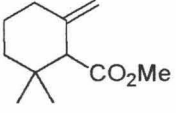
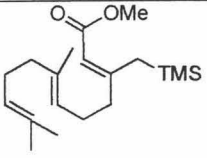
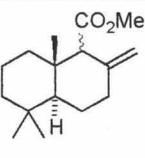
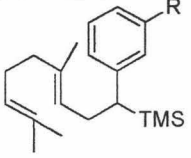
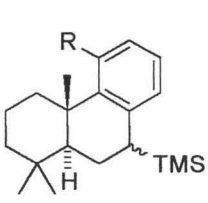
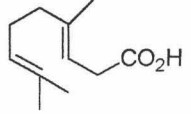
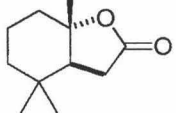
Esquema 14

Las reacciones de ciclación de los poliprenos más sencillos han resultado ser dependientes del ácido de Lewis y de las funciones que presenta el precursor acíclico, tanto en regioselectividad como en rendimiento. Las reacciones de biciclación suelen dar lugar a los correspondientes biciclos con rendimientos bajos. Sin embargo, a pesar de este inconveniente, ha sido el método utilizado para la síntesis de gran número de productos naturales desde la década de los '60, pues constituye el proceso más rápido y eficaz.

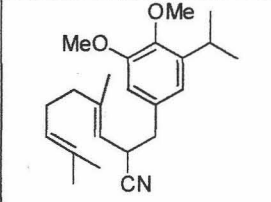
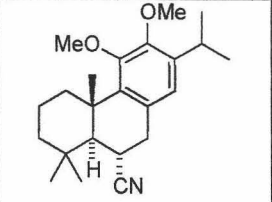
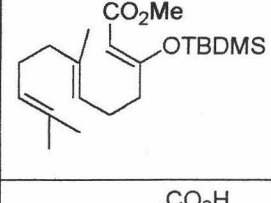
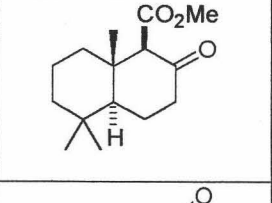
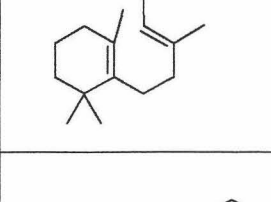
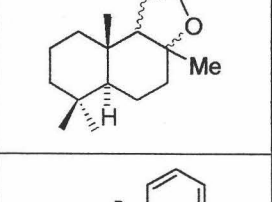
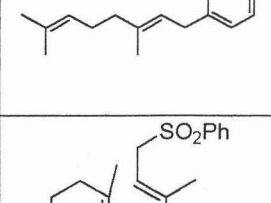
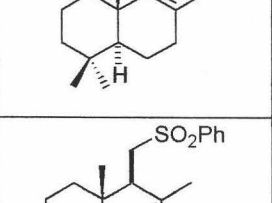
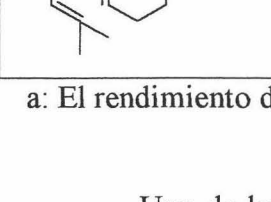
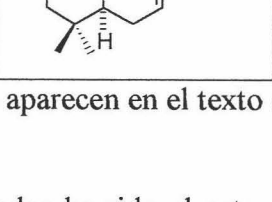
A continuación, se muestra una tabla resumen de la utilización de ácidos de Lewis en la ciclación de poliprenos:

¹⁵ Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. Sadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Schinz, H.; Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *40*, 2191.

Tabla 1.

P. de Partida	Ácido de Lewis	P. de ciclación	Rto.	Ref.
	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		a	14
	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		(10 %)	16
	SnCl_4		(60 %)	17
	SnCl_4		(90 %)	18
	SnCl_4		a	19
 (a) R = H (b) R = OMe	SnCl_4		a) R = H (62 %) b) R = OMe (40 %)	20
	$(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Sn}$		(92 %)	21

¹⁶ Ima-ye, K.; Kakisawa, H.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1973**, 2591.¹⁷ Tius, M. A.; Takaki, K. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3166.¹⁸ Armstrong, R. J.; Harris, F. L.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 673. Alderdice, M.; Spino, C.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1955.¹⁹ Armstrong, R. J.; Harris, F. L.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1002.²⁰ Janssen, C. G. M.; Godefroi, E. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3600.²¹ Kato, T.; Kumazawa, S.; Kitahara, Y. *Synthesis* **1972**, *25*, 573. Saito, A.; Matsushita, H.; Tsujino, Y.; Kasaki, T.; Kato, K.; Noguchi, M. *Chem. Letters* **1978**, 1065. Gnonlonfon, N.; Zamarlik, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4053.

	$\text{BF}_3 \cdot \text{CH}_3\text{NO}_2$		(83 %)	22
	$\text{BF}_3 \cdot \text{CH}_3\text{NO}_2$		(70 %)	23
	SnCl_4		(40 %)	24
	SnCl_4		(45 %)	25
	SnCl_4		(40 %)	26

a: El rendimiento de estas ciclaciones no aparecen en el texto de la publicación.

Uno de los sustratos más utilizados ha sido el cetoéster bicíclico **2**,²⁷ ya que es un intermedio versátil en la síntesis de productos naturales como drimenin,²⁸ taxodona,²⁹ ambrox,³⁰ 2-desoxystemodinona³¹ o zonarol.³² Este cetoéster se ha sintetizado en la mayoría de los casos por ciclación de un compuesto relacionado estructuralmente con ácido farnesico(**1**).⁹

²² Haring, S. R.; Livinghouse, T. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 502.

²³ Haring, S. R.; Livinghouse, T. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 503.

²⁴ Saito, A.; Matsushita, H.; Tsujino, Y.; Kaneko, H. *Chem. Letters* **1981**, 757. Saito, A.; Matsushita, H.; Kaneko, H. *Chem. Letters* **1983**, 729.

²⁵ Rosales, V.; Zambrano, J. L.; Demuth, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1167.

²⁶ Torii, S.; Uneyama, K.; Kawahara, I.; Kuyama, M. *Chem. Letters* **1978**, 455.

²⁷ Skeean, R. W.; Trammell, G. L.; White, J. D. *Tetrahedron Letters* **1976**, 17, 525. White, J. D.; Skeean, R. W.; Trammell, G. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1939.

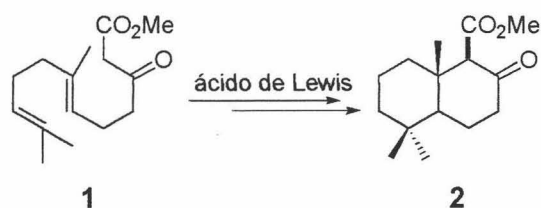
²⁸ Drimenin: Liapis, M.; Ragoussis, V.; Ragoussis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 815.

²⁹ Taxodone: Sánchez, A. J.; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5445.

³⁰ Ambrox: Barco, A.; Benetti, S.; Bianchi, A.; Casolari, A.; Guarneri, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8333.

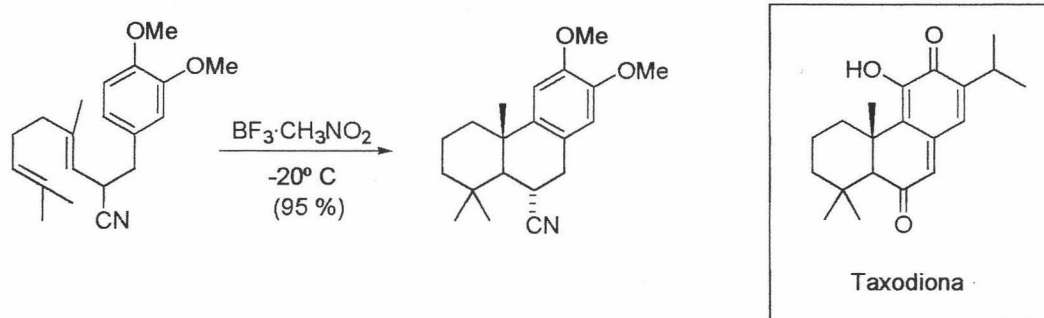
³¹ Desoxystemodinone: White, J. D.; Somers, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9912. (hace referencia a que la reacción no sale en condiciones estrictamente anhidras).

³² Zonarol: Mori, K.; Komatsu, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, 771.



Esquema 15

Uno de los ácidos de Lewis más empleados en estas ciclaciones catiónicas es el BF_3 . Sin embargo, es cuando se emplea BF_3 en MeNO_2 cuando se obtienen unos resultados excepcionales, como se muestra por ejemplo en la síntesis total de taxodiona.³³

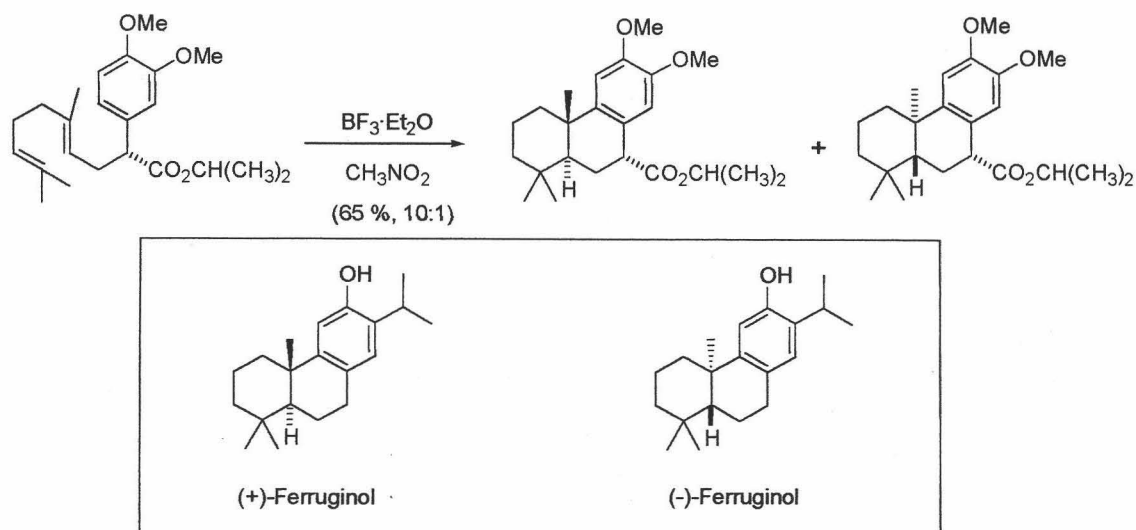


Esquema 16

También se han realizado ciclaciones de polienos quirales, como en la preparación de (+) y (-) ferruginol.³⁴

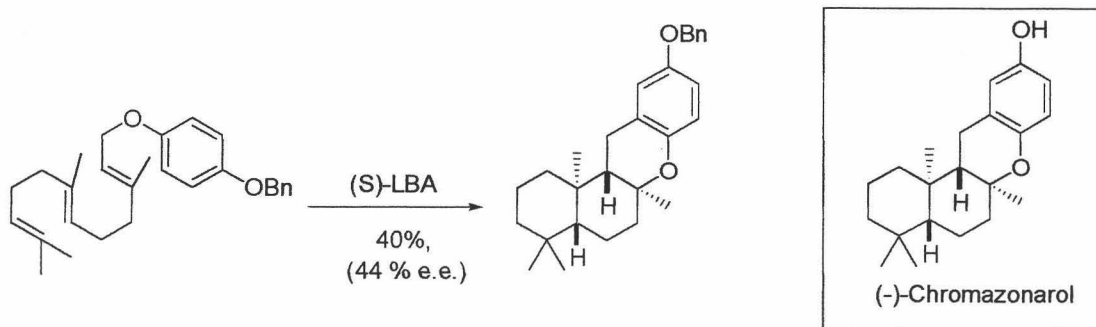
³³ Harring, S. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9229.

³⁴ Tada, M.; Nishiiri, S.; Zhixiang, Y.; Imai, Y.; Tajima, S.; Okazaki, N.; Kitano, Y.; Chiba, K. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2000**, 2657.



Esquema 17

Una estrategia empleada recientemente para llevar a cabo ciclaciones catiónicas enantioselectivas, consiste en el empleo de ácidos de Lewis quirales. El primer ejemplo fue publicado por Ishiara *et al.*,³⁵ que emplearon un sistema que combina un ácido de Brönsted quiral con un ácido de Lewis (LBA), para realizar la síntesis de (-)-ambrox y (-)-chromazonarol. Los rendimientos de estas ciclaciones son moderados (44-58%) al igual que los excesos enantioméricos (40-50%).

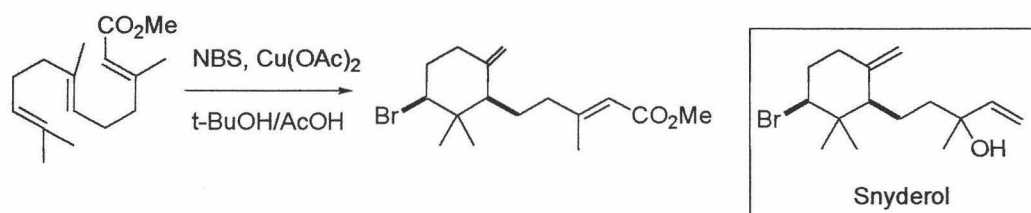


Esquema 18

³⁵ La presencia del doble enlace exocíclico sugiere un mecanismo radicalario, ya que los procesos tipo catiónico suelen dejar el doble enlace final con una regioquímica endocíclica: Ishiara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906. Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am.*

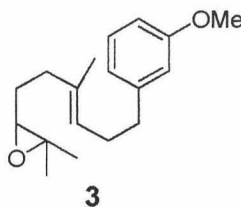
I.1.3.-Ión Bromonio.

Existe una amplia variedad de productos naturales marinos que presentan un átomo de bromo en su estructura. Se postula que proceden de la adición electrófila de Br^+ al polieno, induciendo la ciclación. Ésto ha promovido una serie de investigaciones para establecer métodos que incorporen el átomo de bromo en los sustratos cíclicos, vía ciclaciones catiónicas.^{36,37} Imitando este proceso natural, se sintetizó inicialmente snyderol, a partir de farnesoato de metilo, por reacción con NBS y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (12 %).³⁸



Esquema 19

Durante la síntesis del epóxido derivado del farnesoato de metilo con NBS/ H_2O se había observado también esta reacción.³⁹ En la formación del epóxido **3** usando NBS se obtiene un resultado similar.⁴⁰



Chem. Soc. **2000**, *122*, 8131. Ishiara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505.

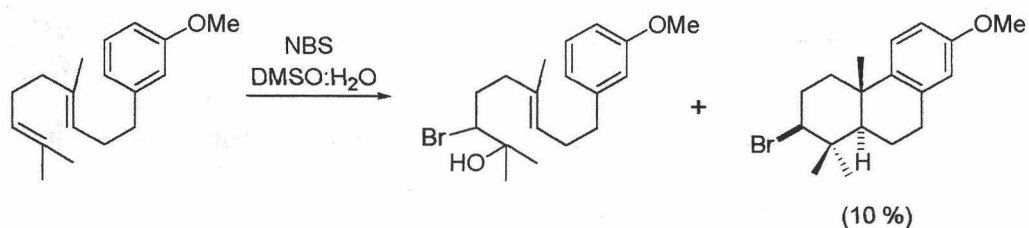
³⁶ Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1421.

³⁷ La presencia del doble enlace exocíclico sugiere un mecanismo radicalario, ya que los procesos tipo catiónico suelen dejar el doble enlace final con una regioquímica endocíclica.

³⁸ Gonzalez, A. G.; Martin, J. D.; Perez, C.; Ramirez, M. A. *Tetrahedron Letters* **1976**, *26*, 137.

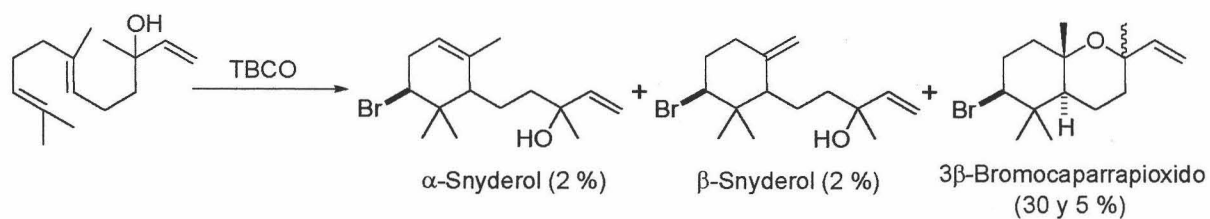
³⁹ Van Tamelen, E. E.; Hessler, E. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1966**, 411.

⁴⁰ Nasipuri, D.; Chaudhuri, S. R. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 262.



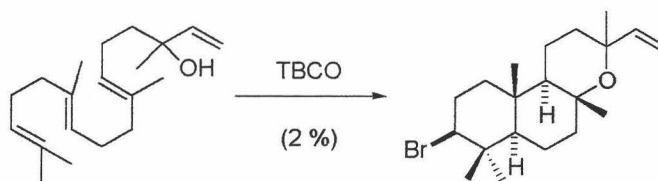
Esquema 20

La ciclación de nerolidol utilizando como fuente de Br^+ la 2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-diona (TBCO) permite obtener snyderol α (2 %) y β (2 %) ⁴¹ y 3 β -bromocaparrapioxidos (30 y 5 %) ⁴⁰.



Esquema 21

La ciclación de geranillalool da lugar al triciclo correspondiente pero en solo un 2% de rendimiento. ⁴²



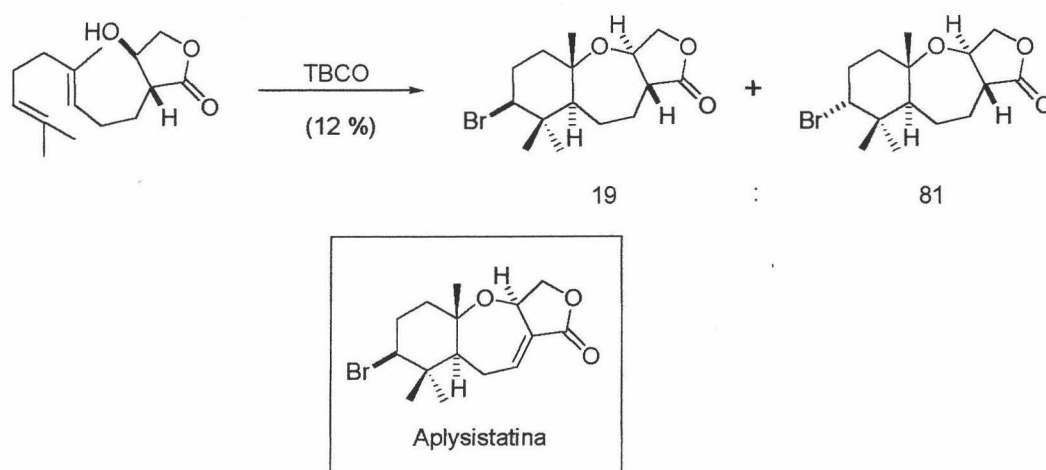
Esquema 22

También se ha llevado a cabo una síntesis enantioselectiva de aplystatina, utilizando el método de ciclación iniciado por TBCO, a partir de un polieno quiral. ⁴³

⁴¹ Kato, T.; Ichinose, I.; Kamoshida, A.; Kitahara, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 518.

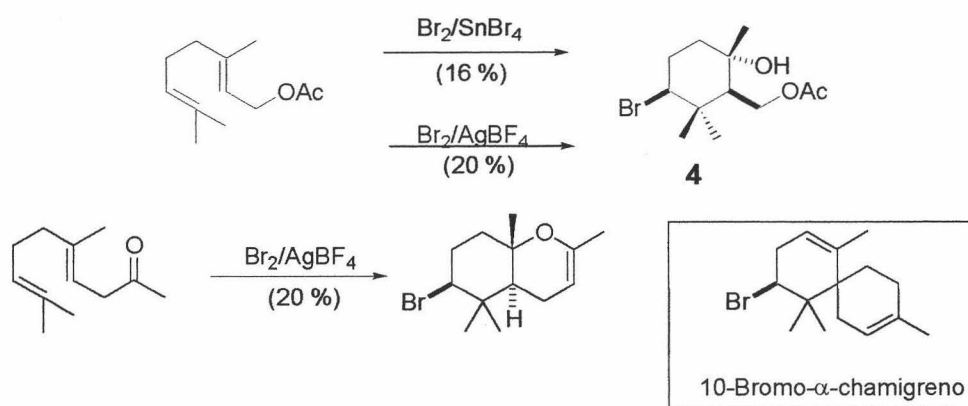
⁴² Kato, T.; Ishii, K.; Ichinose, I.; Nakai, Y.; Kumagai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1106.

⁴³ Shieh, H.-M.; Prestwich, G. D. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 4643.



Esquema 23

Faulkner *et al.* realizaron estudios de ciclación sobre sustratos sencillos, como acetato de geranilo, utilizando $\text{Br}_2/\text{SnBr}_4$ o $\text{Br}_2/\text{AgBF}_4$. Los productos de ciclación, como el bromoalcohol **4**, podían utilizarse para la síntesis de bromochamigranos.⁴⁴



Esquema 24

I.1.4.-Sales de Mercurio (II).

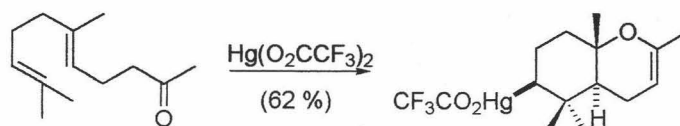
Las sales mercúricas ha sido uno de los iniciadores más utilizados para la ciclación directa de polienos,⁴⁵ debido fundamentalmente a la quimioselectividad del reactivo, a sus aceptables rendimientos y a su

⁴⁴ Wolinsky, L. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 597.

⁴⁵ Precedentes de ciclacion de polienos no naturales: Julia, M.; Fourneron, J. D. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1113.

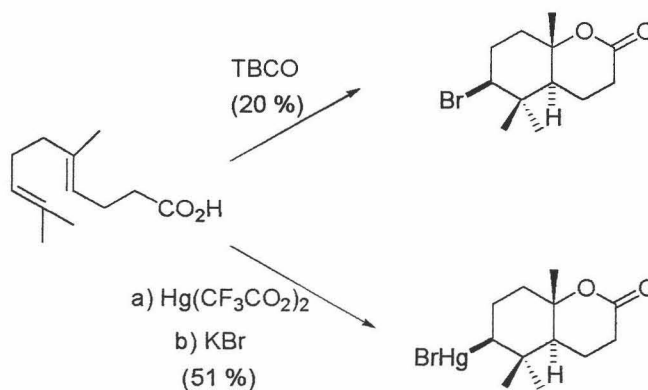
versatilidad, ya que el mercurial intermedio se puede transformar en diferentes funciones.

Los primeros resultados, utilizando $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ como electrófilo, aparecen como una mejora de las ciclaciones catalizadas por ácidos próticos, obteniéndose los correspondientes monociclos o biciclos (30-60 %).^{46, 47}



Esquema 25

La diferencia de reactividad radica seguramente en una mayor demanda estérica del catión Hg^{2+} frente al H^+ , que lo hace más selectivo hacia el doble enlace terminal.^{27,48} El producto final puede presentar un doble enlace o la captura de un nucleófilo de manera intra o intermolecular (grupos carbonilo, cetonas, alcoholes). Un estudio llevado a cabo por Hoye *et al.*, compara la reacción de ciclación inducida por Br^+ del ácido homogaránico y su análogo vía $\text{Hg}(\text{II})$ y posterior reacción con Br_2 , observándose un aumento del rendimiento del 20 % al 51 %.⁴⁹



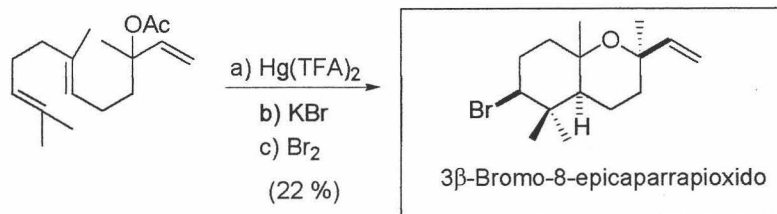
Esquema 26

⁴⁶ Kurbanov, M.; Semenovskiy, A. V.; Smit, W. A.; Shmelev, L. V.; Kucherov, V. F. *Tetrahedron Letters* **1972**, *22*, 2175.

⁴⁷ Kulchitski, V. N.; Ungur, N. D.; Vlad, P. F. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1264.

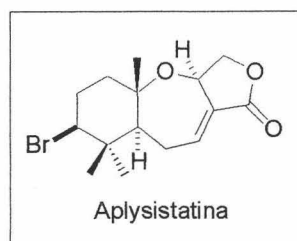
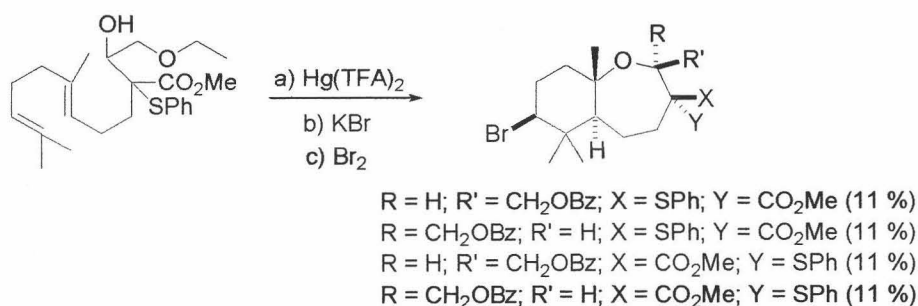
⁴⁸ Hay ejemplos de la adición a dobles enlaces intermedios activados: Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 187.

También se estudió la ciclación de acetato de nerolidilo (22 %), para llevar a cabo la síntesis del producto natural 3 β -bromo-8-epicaparrapioxido.⁵⁰



Esquema 27

Una aproximación similar permite la síntesis de aplysistatina, compuesto que posee un heterociclo oxigenado de siete miembros.^{51,52}



Esquema 28

Otra herramienta muy empleada en la síntesis de productos naturales es la conversión del mercurial intermedio de la ciclación en otras funciones, por ejemplo un grupo hidroxilo. En este caso, el producto final del proceso es equivalente al que se obtendría en la ciclación de un epóxido. El primer ejemplo

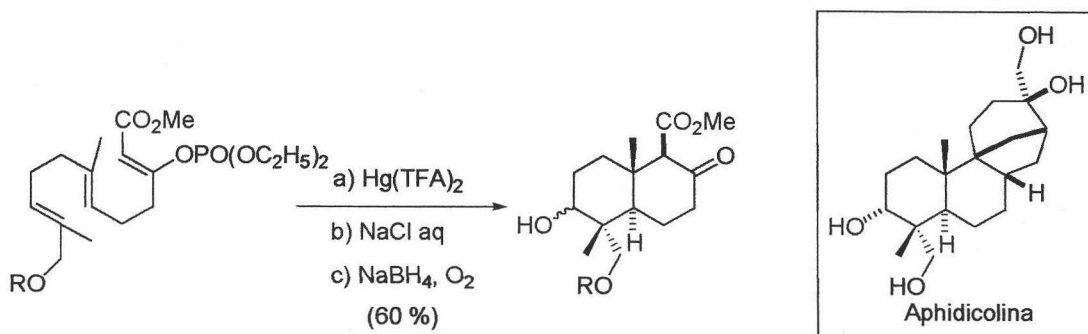
⁴⁹ Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3550.

⁵⁰ Hoye, T. R.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3641.

⁵¹ Hoye, T. R.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5065. White, J. D.; Nishiguchi, T.; Skeeane, R. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3923.

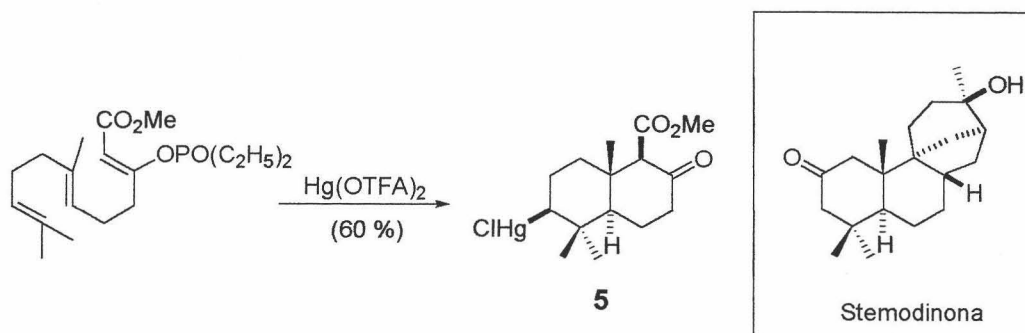
⁵² Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; Dellaria, J. F.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6704.

descrito de esta transformación se encuentra en la síntesis de aphidicolina.⁵³ En el precursor poliénico se utiliza además un grupo catión estabilizante (el fosfato de enol), lo que permite obtener mejores rendimientos en el proceso de ciclación.



Esquema 29

Una aproximación parecida ha servido para la preparación del biciclo 5 a partir del correspondiente fosfato de enol, en la síntesis de stemodinona⁵⁴ y este mismo intermedio se ha utilizado también en la síntesis del meroterpeno K-76.⁵⁵



Esquema 30

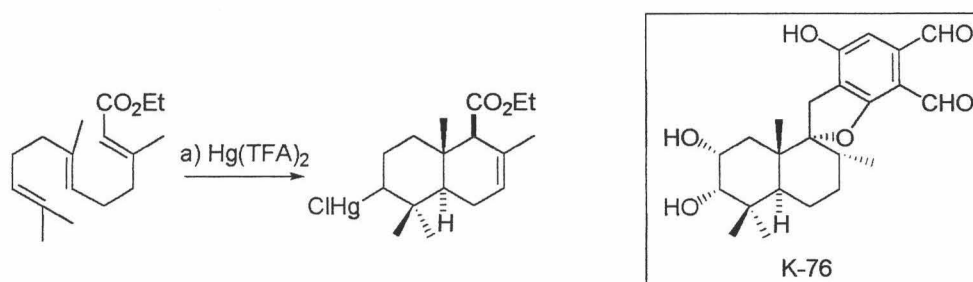
McMurry *et al.* han sintetizado K-76 empleando una metodología similar (esquema 31).⁵⁶

⁵³ Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.

⁵⁴ Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612.

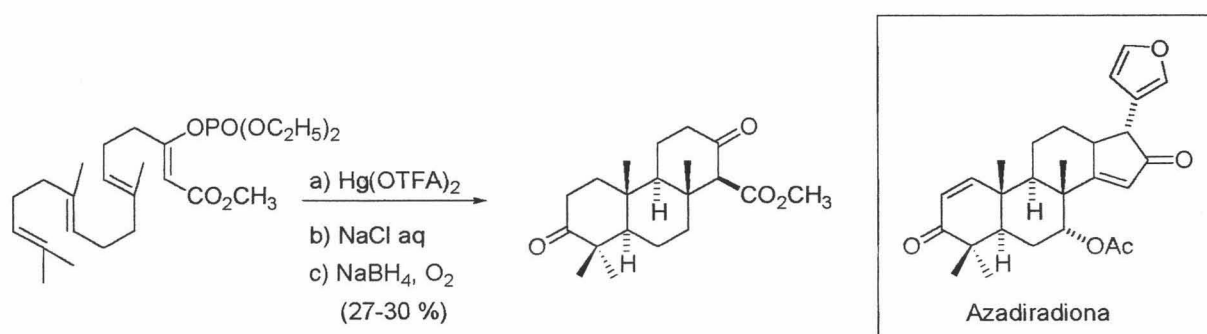
⁵⁵ Corey, E. J.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551.

⁵⁶ McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712.

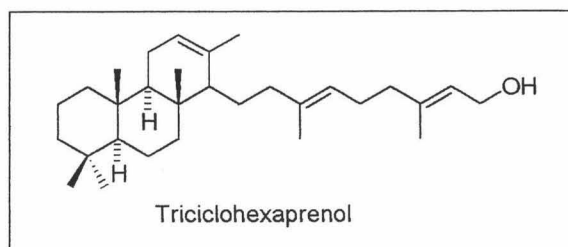
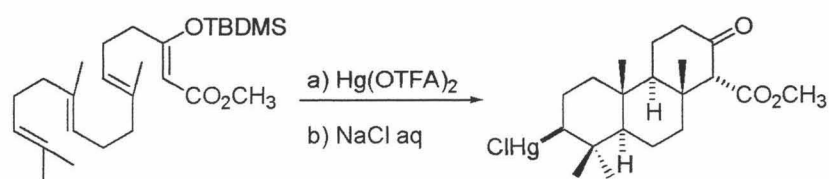


Esquema 31

Existen también otros ejemplos relacionados, como la preparación de inhibidores de la óxido de escualeno ciclasa (TMD o 9 β -(hidroximetil)-TMD);⁵⁷ síntesis de limonoides (como azaradiona)^{58,59} y de triciclohexaprenol.⁶⁰



Esquema 32



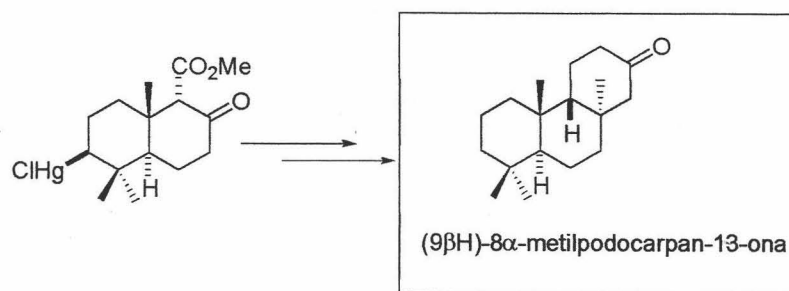
Esquema 33

Un estereoisómero de **5** se ha empleado en la síntesis de 9 β -(H)-8 α -metilpodocarpan-13-ona.⁶¹

⁵⁷ Lavey, B. J.; Westkaemper, J. G.; Spencer, T. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5492.

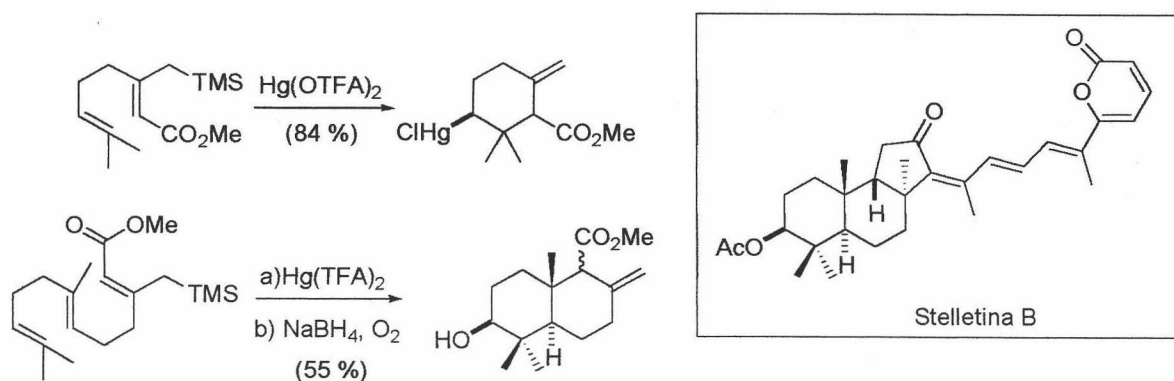
⁵⁸ Corey, E. J.; Reid, J. G.; Myers, A. G.; Hahl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 918.

⁵⁹ Corey, E. J.; Hahl, R. W. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 3023.



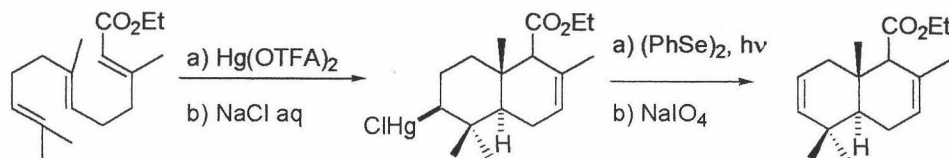
Esquema 34

Los silanos alílicos se han utilizado como grupos auxiliares en el proceso de ciclación²⁷ y se aplicado con éxito a la síntesis de stelletinas.⁶²



Esquema 35

El mercurial cíclico también se puede transformar en un doble enlace, y esta transformación se ha utilizado en otra síntesis de K-76.⁶³ Para ello, se hace reaccionar el mercurial con $(\text{PhSe})_2$, formando el fenilselenoeter correspondiente. Después, éste se elimina previa oxidación con NaIO_4 . Este intermedio se ha utilizado también en la síntesis de forskolina.⁶⁴



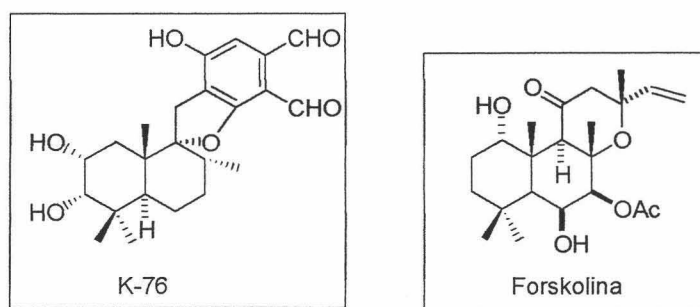
⁶⁰ Corey, E. J.; Burk, R. M. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 6413.

⁶¹ Weibel, J.-M.; Heissler, D. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 473.

⁶² Raepfel, F.; Weibel, J.-M.; Heissler, D. *Tetrahedron Letters* **1999**, 6377.

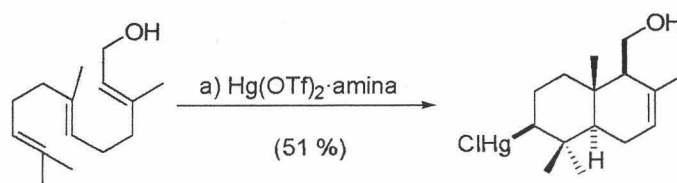
⁶³ McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2712.

⁶⁴ Nicolaou, K. C.; Kubota, S.; Li, W. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 512.



Esquema 36

A comienzos de los años '80, se desarrolló un nuevo reactivo de Hg^{2+} ($\text{Hg}(\text{TfO})_2 \cdot \text{PhNMe}_2$) que da mejores resultados y selectividades que los complejos utilizados anteriormente.^{65,66}



Esquema 37

Estas condiciones mejoradas se han empleado en la síntesis de diversos productos naturales como ácido karatavico,⁶⁷ polipodatetraeno,⁶⁸ ambliol A,⁶⁹ baiyunol,⁷⁰ productos para el estudio de la biosíntesis del colesterol,⁷¹ estudios sobre la síntesis de forskolina,⁷² etc...

⁶⁵ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **1983**, 25, 2581.

Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *Chem. Lett.* **1983**, 1459.

⁶⁶ Mejora en la preparación: Nishizawa, M.; Morikuni, E.; Asoh, K.; Kan, Y.; Uenoyama, K.; Imagawa, H. *Synlett*, **1995**, 169.

⁶⁷ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 437.

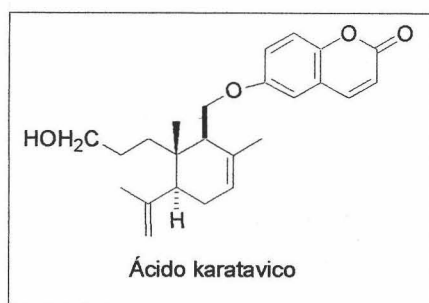
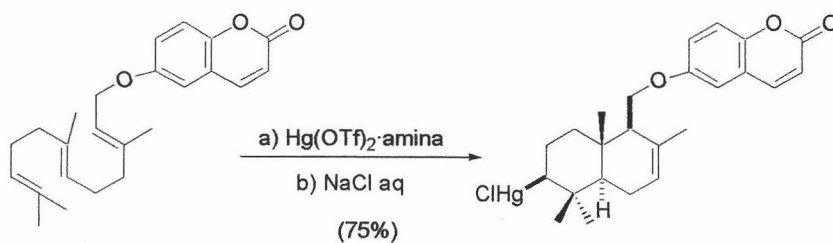
⁶⁸ Nishizawa, M.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 467. Nishizawa, M.; Takao, H.; Kanoh, N.; Asoh, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 5693.

⁶⁹ Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 187.

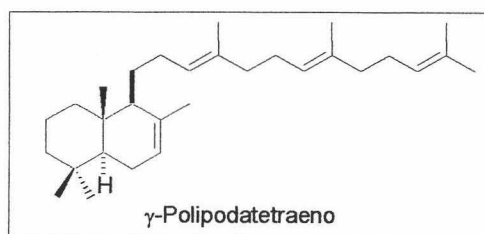
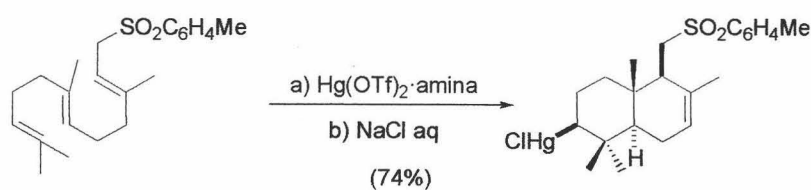
⁷⁰ Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 3255. Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4878.

⁷¹ Nishizawa, M.; Takao, H.; Iwamoto, Y.; Yamada, H.; Imagawa, H. *Synlett* **1998**, 76. Nishizawa, M.; Takao, H.; Iwamoto, Y.; Yamada, H.; Imagawa, H. *Synlett* **1998**, 79.

⁷² Sale la olefina exocíclica mayoritaria: Lee, K.; Kim, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, 19, 921. Lee, K.; Yun, H.; Kim, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 133.

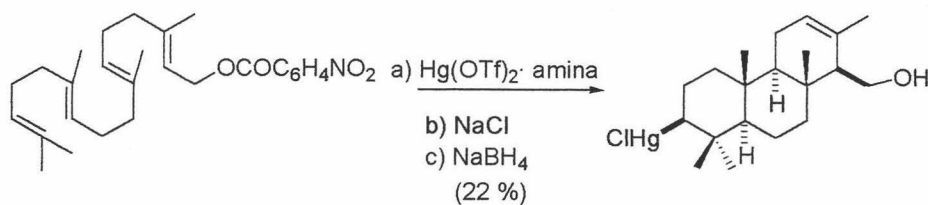


Esquema 38



Esquema 39

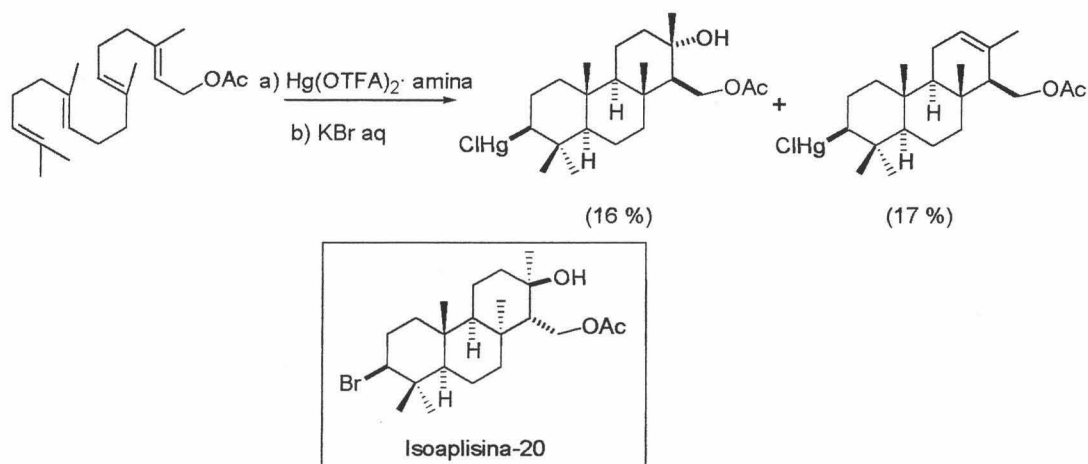
También se han estudiado los productos de ciclación del geranylgeraniol en estas condiciones.⁷³ Se obtuvo un 22 % de producto de triciclación, empleando como polieno de partida un paranitroderivado del geranylgeraniol.



Esquema 40

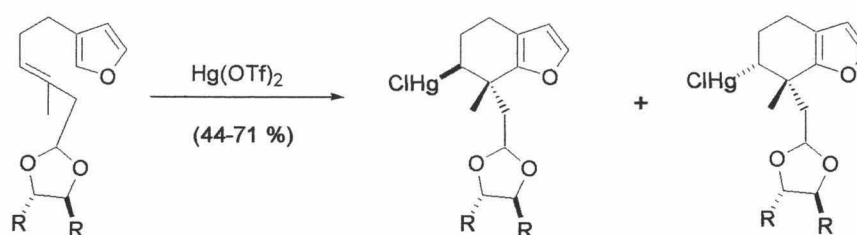
⁷³ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806.

El proceso de ciclación en presencia de agua conduce a productos de captura del catión por parte del agua, y esta metodología se ha utilizado para la síntesis de isoaplysina-20.^{74,75}



Esquema 41

Uno de los problemas de este método, además de la toxicidad de los mercuriales, es que no es sencillo desarrollar una versión catalítica ni enantioselectiva, lo que hace necesario la utilización de polienos quirales.⁷⁶



Esquema 42

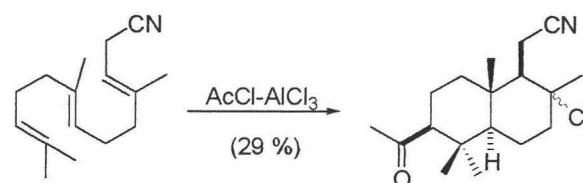
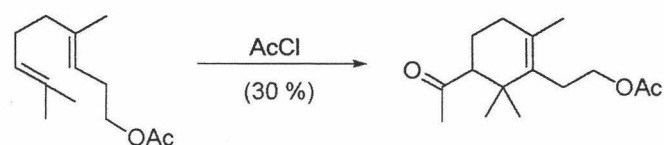
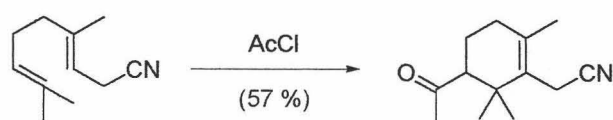
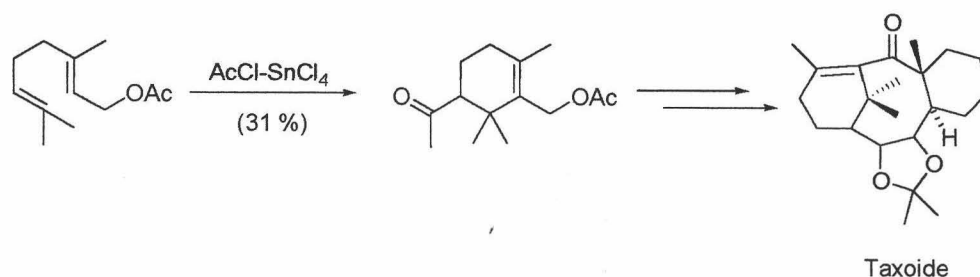
I.1.5.-Miscelánea.

El carbocatión también se puede generar por reacción intermolecular del alqueno con un electrófilo carbonado. Esta aproximación permite el acceso a una serie diferente de productos naturales. Uno de los electrófilos más utilizados han

⁷⁴ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290.

⁷⁵ En presencia de agua se obtienen los mono y biciclos, lo que sugiere que el proceso biomimético con Hg no es concertado: Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 522.

sido los acilaciones, generados a partir de cloruros de ácido en presencia de ácidos de Lewis. La reacción transcurre con rendimientos de bajos a moderados (20-71 %).^{77,78} La acilación ocurre selectivamente en el doble enlace terminal del polieno. Este tipo de ciclaciones se ha utilizado en la síntesis de taxoides.⁷⁹



Esquema 43

También se han utilizado epóxidos de dieno como electrófilos y se han aplicado a la síntesis de decaprenoxanthin.⁸⁰

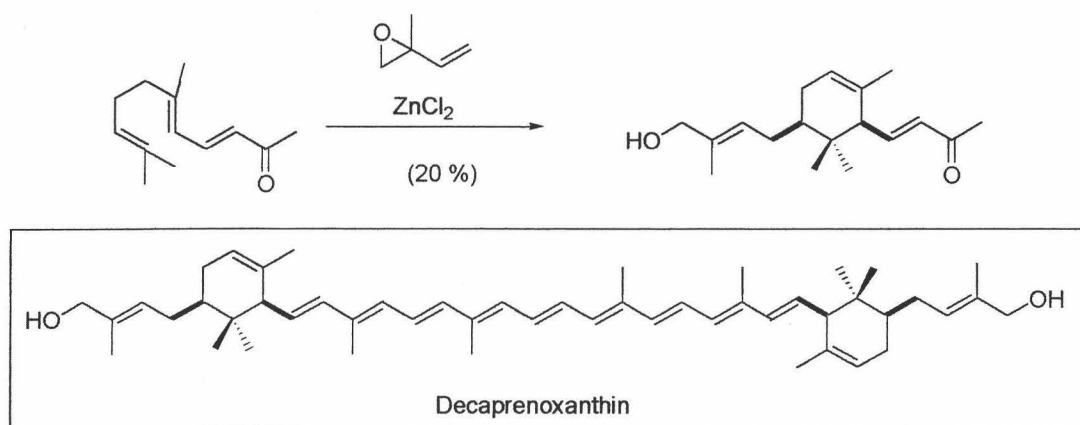
⁷⁶ Takenaka, H.; Sato, T.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2267. Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Kohno, T.; Takao, H.; Yamada, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 791.

⁷⁷ Kumazawa, S.; Nakano, Y.; Kato, T.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Letters* **1974**, *19*, 1757.

⁷⁸ Kato, T.; Kumazawa, S.; Kabuto, C.; Honda, T.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Letters* **1975**, *27*, 2319.

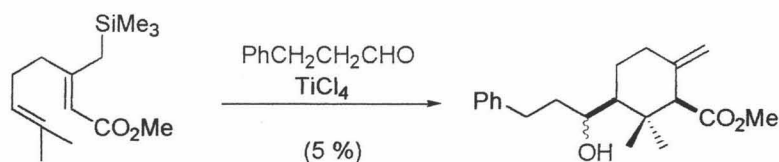
⁷⁹ Takahashi, T.; Iwamoto, H.; Nagashima, K.; Okabe, T.; Doi, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1319.

⁸⁰ Ferezou, J.-P.; Julia, M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1277. Férézou, J. P.; Julia, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 475.



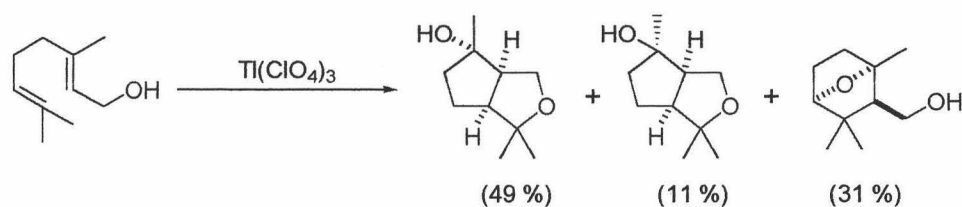
Esquema 44

Recientemente, Vidari *et al.* han desarrollado un nuevo método de ciclación, utilizando una reacción de alilación de un silano alílico y un aldehído⁸¹ en presencia de TiCl_4



Esquema 45

También se han llevado a cabo procesos de ciclación biomimética mediada por Ti(III) , empleando geraniol como polieno de partida. Se obtuvieron resultados diferentes a los observados al usar otros ácidos de Lewis,⁸² apareciendo biciclos con anillos de 5 totalmente inusuales.



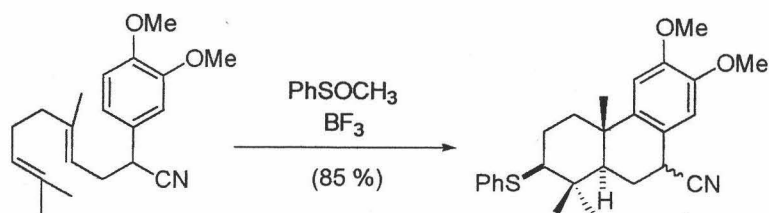
Esquema 46

Como iniciador de la ciclación también se puede utilizar ión episulfonio, que se genera *in situ* por tratamiento de PhSOCH_3 con BF_3 . La adición del ión

⁸¹ Vidari, G.; Bonicelli, M. P.; Anastasia, L.; Zanoni, G. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3471.

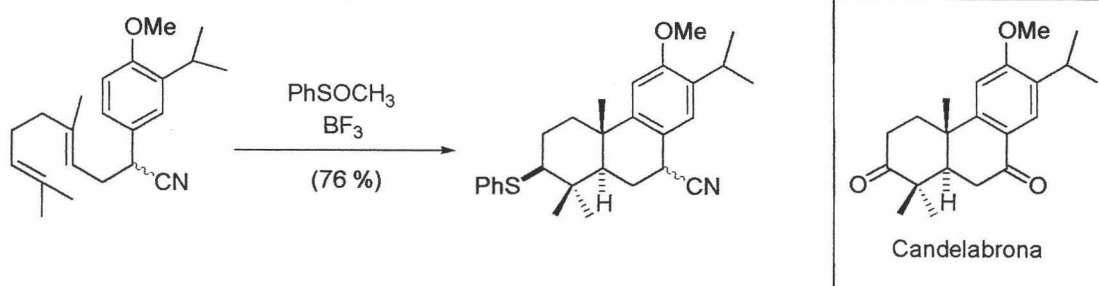
⁸² Yamada, Y.; Sanjoh, H.; Iguchi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 997.

PhS⁺ sobre el doble enlace del polieno da lugar a productos de biclación con buenos rendimientos.^{83,84}



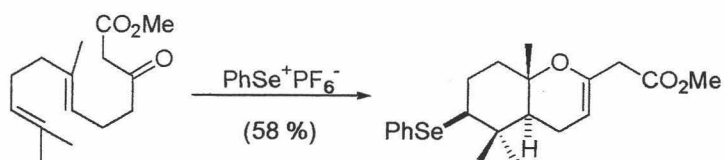
Esquema 47

Este método es aparentemente más eficaz que la reacción de ciclación mediada por mercurio (síntesis de nimbidiol⁸⁵) y también ha demostrado ser eficaz cuando los demás procesos fallan.⁸⁶



Esquema 48

Se han utilizado compuestos de Se⁺ como iniciadores de la ciclación, obteniéndose por ejemplo estructuras bicíclicas.⁸⁷ El papel que desempeña este ión en el proceso de ciclación es análogo al caso anterior.



Esquema 49

⁸³ Edstrom, E. D.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 949.

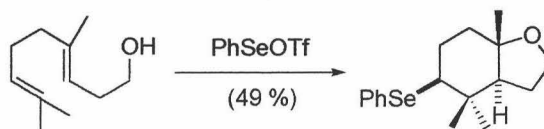
⁸⁴ Harring, S. R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6388.

⁸⁵ Harring, S. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1499.

⁸⁶ Burnell, R. H.; Caron, S. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1446.

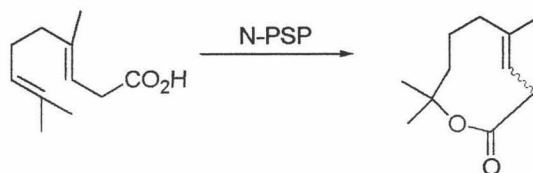
⁸⁷ Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1173.

Otro reactivo de Se^+ que se ha empleado para llevar a cabo este tipo de ciclaciones biomiméticas es PhSeOTf ,⁸⁸ que se ha ensayado sobre diversos polienos, dando también resultados satisfactorios.



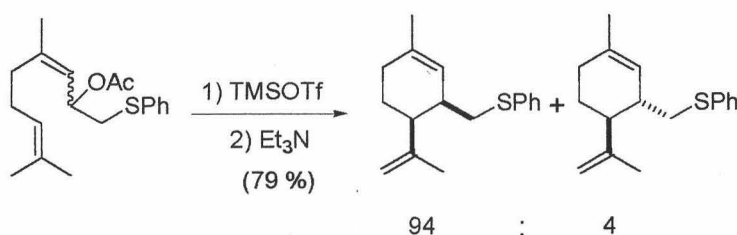
Esquema 50

Sin embargo, la reacción de este ión sobre el ácido homogaránico dio resultados anómalos,^{89,90} generándose macrolactonas en lugar de las bicíclicas esperados.



Esquema 51

Normalmente, los procesos de ciclación biomimética expuestos hasta el momento comienzan a partir del doble enlace terminal del polipreno. Sin embargo, la ciclación se puede realizar también desde la parte inicial del polieno. En este caso se necesita la asistencia de un grupo funcional adecuado, como el grupo sulfenilo.^{91,92}



Esquema 52

⁸⁸ Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6535.

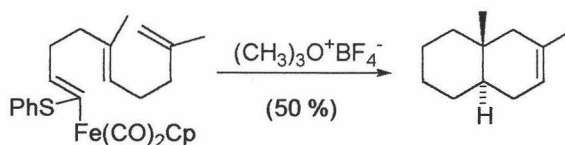
⁸⁹ Rouessac, A.; Rouessac, F.; Zamarlic, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2641. Rouessac, F.; Zamarlik, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2643.

⁹⁰ Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Morton, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1028.

⁹¹ Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7063.

⁹² Liu, C.; Kudo, K.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 494.

En el año 1995, Helquist *et al.* publicaron ejemplos de ciclaciones catiónicas de compuestos de naturaleza poliénica promovidas por carbenos de Fe.⁹³ Este tipo de reactivos se ha empleado fundamentalmente en reacciones de ciclopropanación de alquenos e inserciones C-H, pero también daban algunos comportamientos anómalos que fueron aprovechados por estos autores para su aplicación en ciclaciones de tipo catiónico. Así, el tratamiento del polieno (que contiene en su estructura un átomo de hierro) con $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ da lugar a la formación de un intermedio catiónico que realiza la ciclación.



Esquema 53

I.2.-Ciclaciones a partir de alcoholes y cetales.

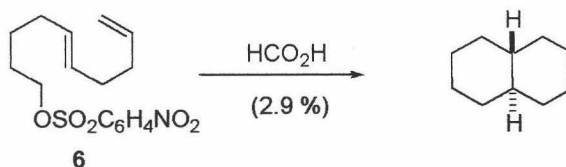
Los carbocationes intermedios de las reacciones de ciclación, también se pueden generar mediante tratamiento de alcoholes, acetales o cetales con los reactivos adecuados. Este apartado se ha estructurado en base a los distintos tipos de reactivos empleados para la generación del catión.

I.2.1.-Ácidos Próticos.

Los ácidos próticos se han utilizado ampliamente como iniciadores de las reacciones de ciclación cuando en los polienos de partida aparecen grupos alcoholes o acetales, siendo los ácidos fórmico y trifluoroacético los más utilizados. En los primeros estudios se empleó ácido fórmico, en la reacción del sulfonato **6**, obteniéndose una mezcla compleja de productos, entre los que aparecían bicíclicos.⁹⁴

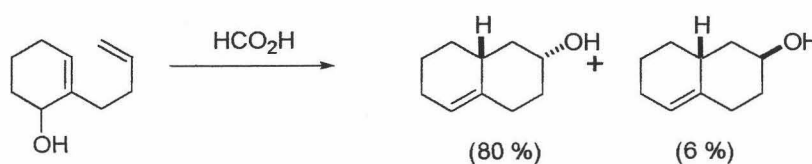
⁹³ Baker, C. T.; Mattson, M. N.; Helquist, P. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 7015.

⁹⁴ Johnson, W. S.; Bailey, D. M.; Owyang, R.; Bell, R. A.; Jaques, B.; Crandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1959.



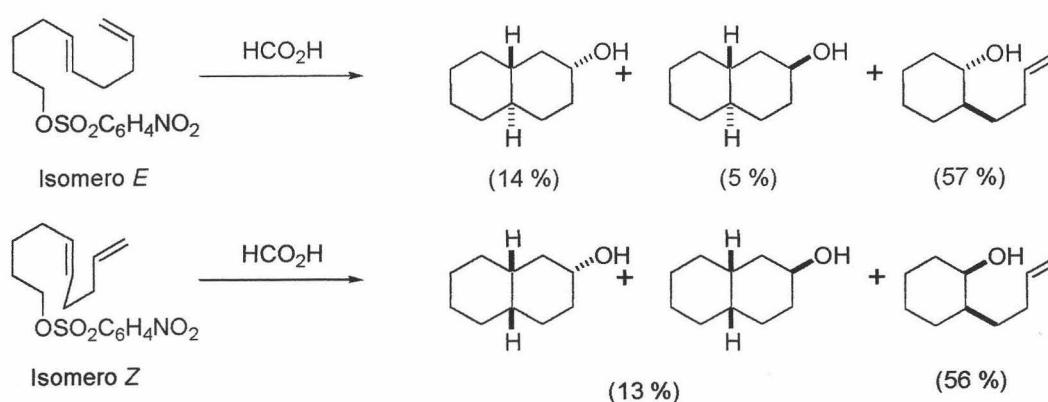
Esquema 54

Cuando se trataron alcoholes alílicos en estas condiciones de reacción, se observó que el número de sus productos era menor, apareciendo mayoritariamente los productos de ciclación.⁹⁵ En este caso, el carbocatión formado es estabilizado por el doble enlace, favoreciendo una mayor selectividad en la ciclación.



Esquema 55

La solvolisis de sistemas similares, en las mismas condiciones de reacción, puso de manifiesto que la reacción es estereoespecífica con respecto a la estereoquímica en el alqueno, obteniéndose biciclos *trans*- cuando el doble enlace es *E* y *cis*- cuando el doble enlace es *Z*.⁹⁶

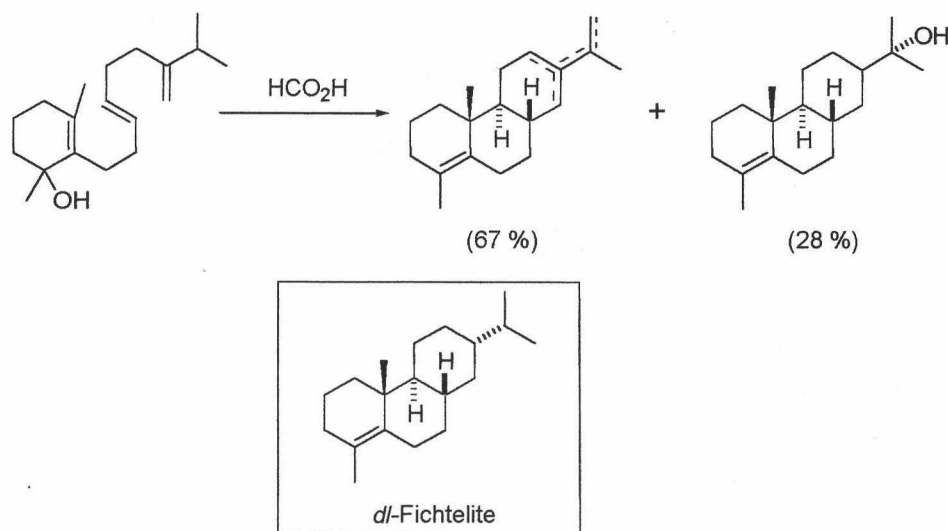


Esquema 56

⁹⁵ Johnson, W. S.; Lunn, W. H.; Fitz, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1972.

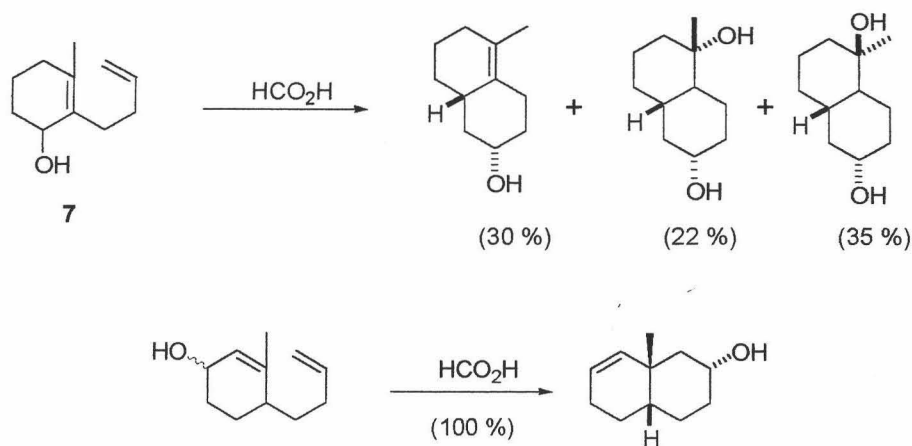
⁹⁶ Johnson, W. S.; Crandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1785.

En 1966, Johnson *et al.* emplearon este procedimiento de ciclación en la síntesis de *dl*-fichtelite.⁹⁷ En este trabajo, realizan un proceso de biciclación de forma estereoespecífica, originándose el esqueleto de este producto natural.



Esquema 57

También se ha estudiado la ciclación de sistemas alílicos del tipo de 7. En algunos casos, se obtenían productos bicíclicos en los que se producía la migración de un grupo metilo. La marcha de la reacción dependía de la ubicación del grupo hidroxilo en el que se iniciaba la reacción.⁹⁸

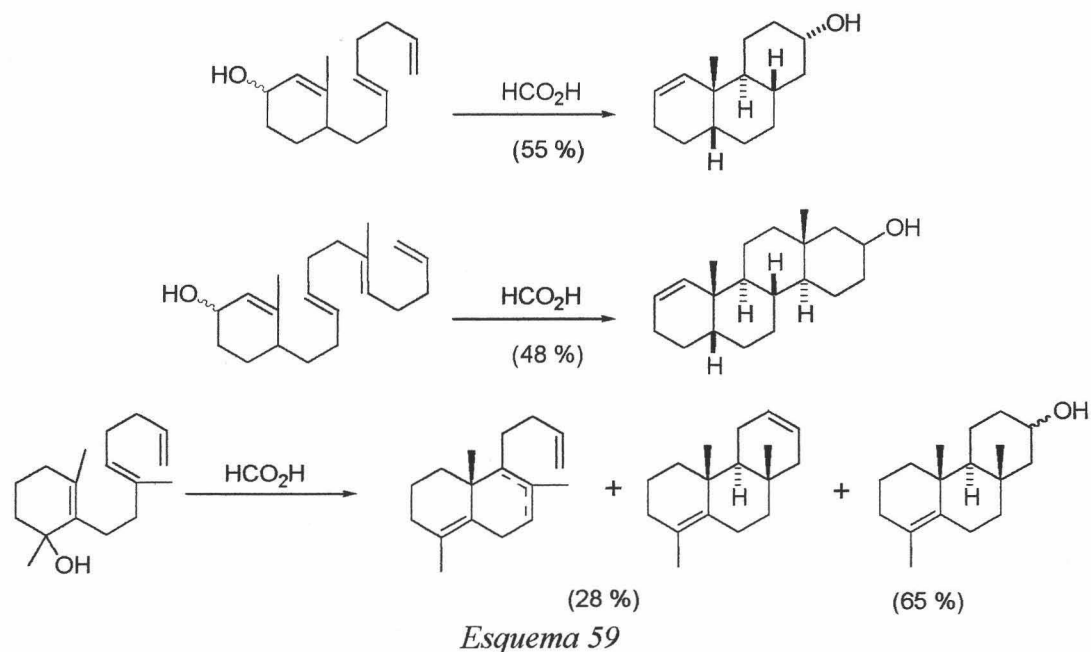


Esquema 58

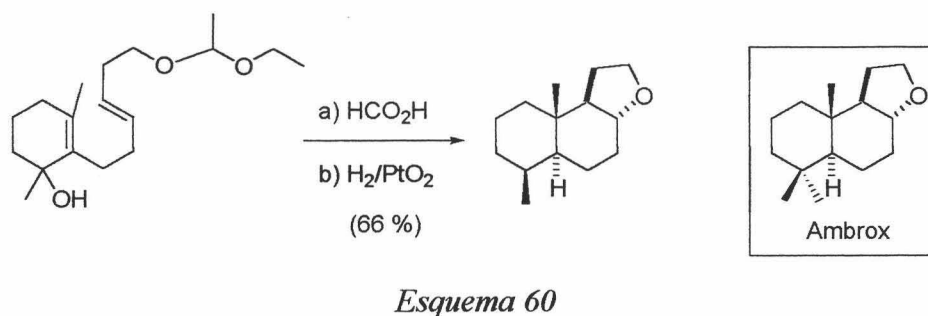
⁹⁷ Johnson, W. S.; Jensen, N. P.; Hooz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3859. Johnson, W. S.; Jensen, N. P.; Hooz, J.; Leopold, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5872.

⁹⁸ Johnson, W. S.; Neustaedter, P. J.; Schmiegel, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *88*, 5148. Johnson, W. S.; Harding, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 478.

El grupo de Johnson, en 1974, llevó a cabo el estudio de la ciclación de ciclohexanoles adecuadamente sustituidos con una cadena poliénica. Se obtuvieron mezclas de productos de bi y triciclación, siendo el rendimiento global de los procesos del orden del 50 %.^{99,100}



Este tipo de reacciones de ciclación iniciadas por ácido fórmico también se han empleado en la síntesis de análogos de ambrox®.¹⁰¹



Otro ácido prótico empleado como iniciador es el ácido trifluoroacético. El primer trabajo fue realizado Johnson *et al.* en 1968,¹⁰² con el fin de generar un

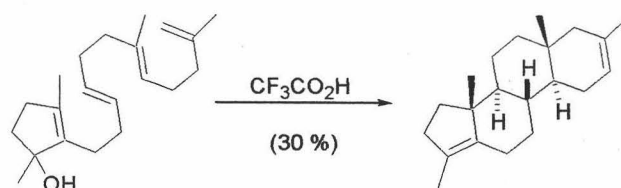
⁹⁹ Harding, K. E.; Leopold, E. J.; Hudrlik, A. M.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2540.
Parker, K. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2549.

¹⁰⁰ Johnson, W. S.; Dawson, M. I.; Ratcliffe, B. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 153.

¹⁰¹ Wolf, H.; Mätzel, U. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2339.

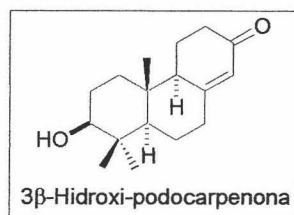
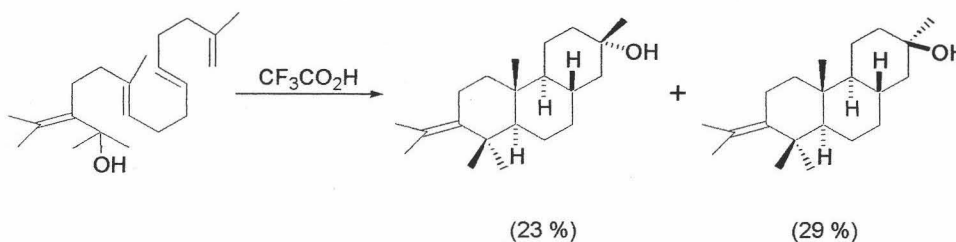
¹⁰² Johnson, W. S.; Semmelhack, M. F.; Sultanbawa, M. U. S.; Dolak, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2994.

esqueleto de tipo tetracíclico que les permitiera tener acceso a esqueletos de esteroides.



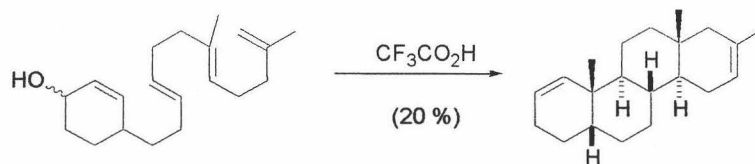
Esquema 61

Otra aplicación clásica de este reactivo es la síntesis de compuestos con esqueleto de podocarpano.¹⁰³ La ciclación del precursor poliénico da una mezcla de dos productos epímeros, con rendimientos del 23 % y 29 % respectivamente.



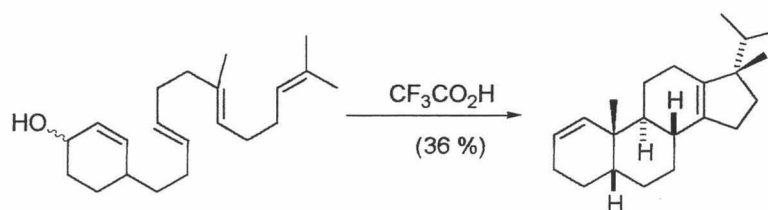
Esquema 62

El ácido trifluoroacético también se ha empleado para llevar a cabo ciclaciones catiónicas similares a las del ácido fórmico.⁹⁵ En este caso, se generan esqueletos policíclicos no hidroxilados, e incluso han aparecido en algunos casos policiclos con fusión interanular de tipo *cis*-.¹⁰⁴



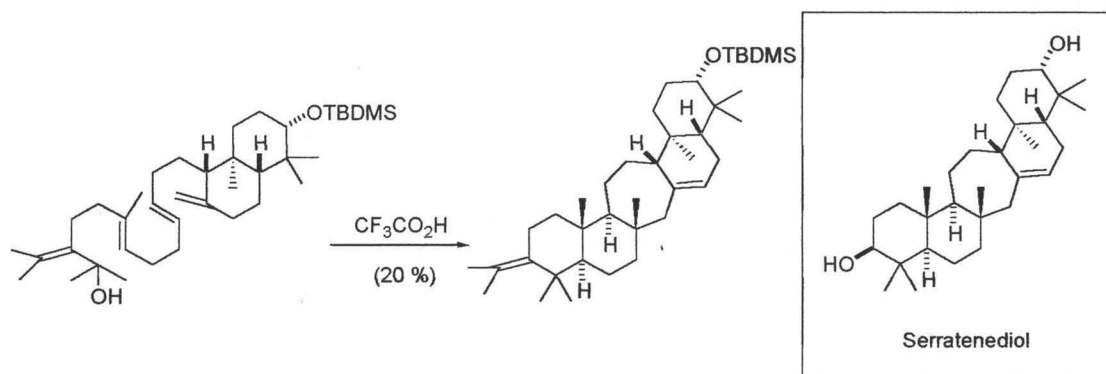
¹⁰³ Johnson, W. S.; Schaaf, T. K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1969**, 611.

¹⁰⁴ Carney, R. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2556.



Esquema 63

Este ácido también se ha empleado en la síntesis de serratenediol.¹⁰⁵



Esquema 64

En 1978, Johnson *et al.* estudiaron como afectaba la presencia de triples enlaces C-C en el polieno. Se observó que su presencia implicaba la formación de un anillo de 5 miembros (proceso 5-*exo-dig*), lo que resultaba de utilidad en síntesis de esteroides.¹⁰⁶ En algunos casos (*dl*-progesterona y relacionados),^{107,108,109} la ciclación finaliza con la adición de un nucleófilo externo al catión vinílico. Este producto de adición se transforma en el medio de reacción en una cetona.

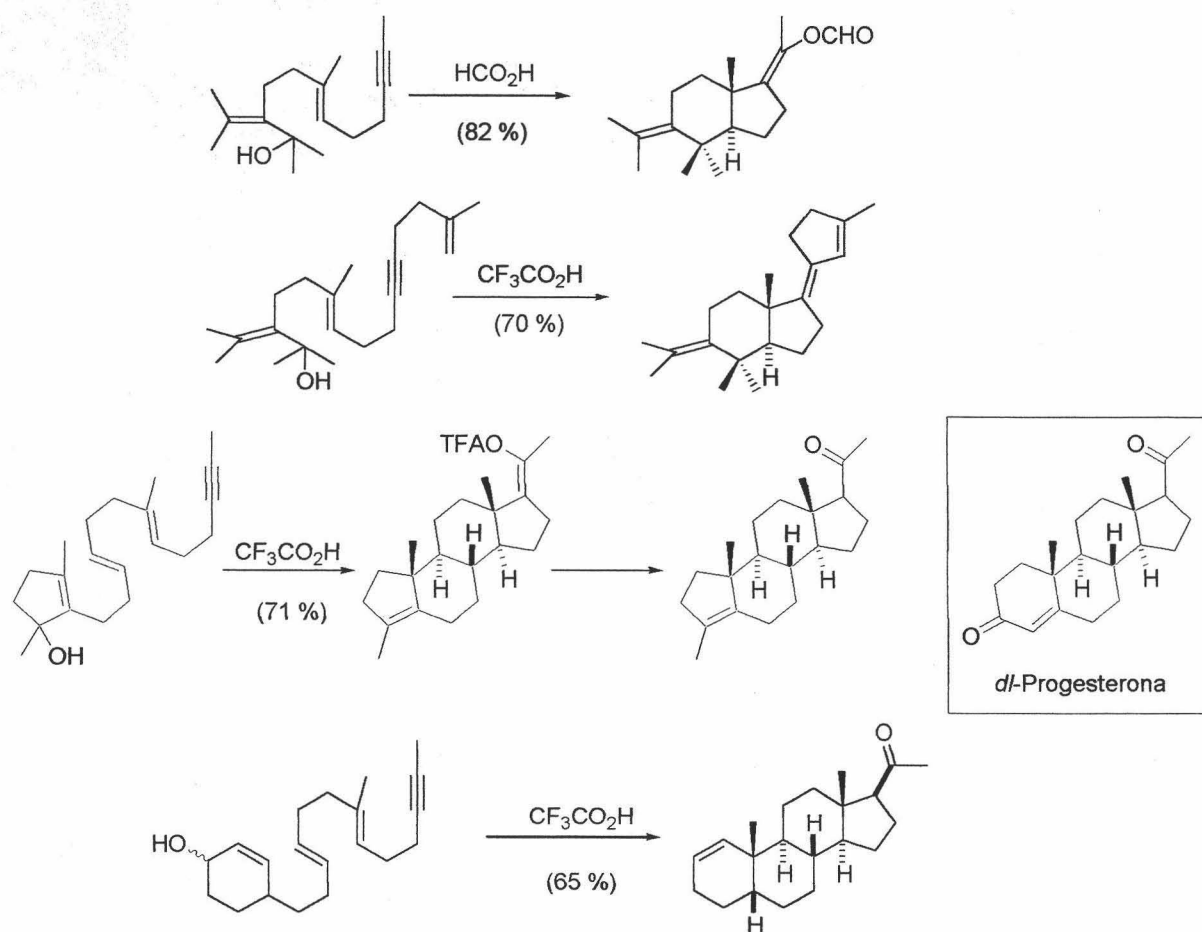
¹⁰⁵ Prestwich, G. D.; Labovitz, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7103.

¹⁰⁶ Gravestock, M. B.; Jonhson, W. S.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274.

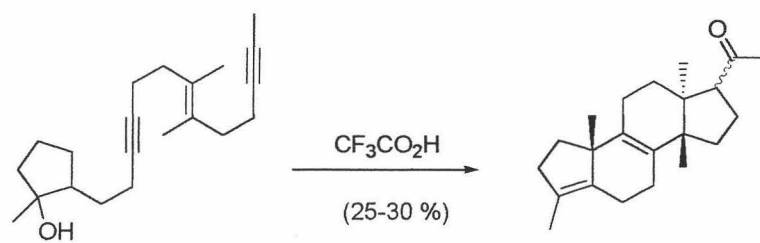
¹⁰⁷ Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; Parry, R. J.; Myers, R. F.; Bryson, T. A.; Miles, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4330.

¹⁰⁸ Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCurry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332. McCurry, B. E.; Markezich, R. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4416. Morton, D. R.; Gravestock, M. B.; Parry, R. J.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4417. Johnson, W. S.; DuBois, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1038. Johnson, W. S.; Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M.; Yarnell, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341. Gravestock, M. B.; Johnson, W. S.; Myers, R. F.; Bryson, T. A.; Miles, D. H.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4268.

¹⁰⁹ Johnson, W. S.; McCarry, B. E.; Markezich, R. L.; Boots, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 352. Gravestock, M. B.; Morton, D. R.; Boots, S. G.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 800. Peters, J. A. M.; Posthumus, T. A. P.; van Vliet, N. P.; Zeelen, F. J.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *101*, 2208.



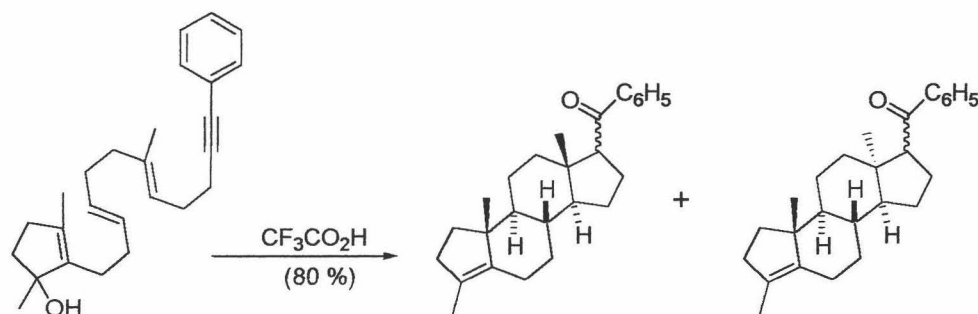
Un caso curioso lo constituye la síntesis de euphol y tirucallol, donde se emplea un precursor en el que hay dos enlaces triples. Su ciclación con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ generó mezclas de cetonas tetracíclicas con rendimientos razonables.¹¹⁰



Otro ejemplo interesante es la ciclación de un compuesto poliénico que presenta un alquilil areno en la molécula. La ciclación de este sustrato promovida

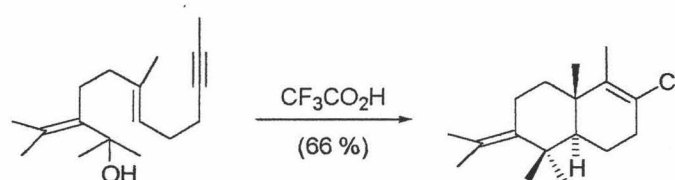
¹¹⁰ Barlett, W. R.; Johnson, W. S.; Plummer, M. S.; Small, V. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2215.

por $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ resultó en una mezcla de cetonas tetracíclicas con un rendimiento del 80 %.¹¹¹



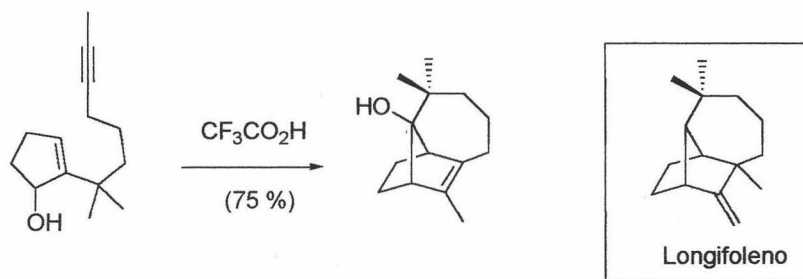
Esquema 67

Si no hay nucleófilo presente, se ha observado que en algunos casos el catión vinílico sufre un reordenamiento de Wagner-Meerwein, generando el catión vinílico más estable.¹¹² En este esquema, el átomo de Cl es abstraído del disolvente de la reacción (CH_2Cl_2).



Esquema 68

Otro lo constituye la síntesis de longifoleno, que transcurre con un rendimiento del 75 %.¹¹³



Esquema 69

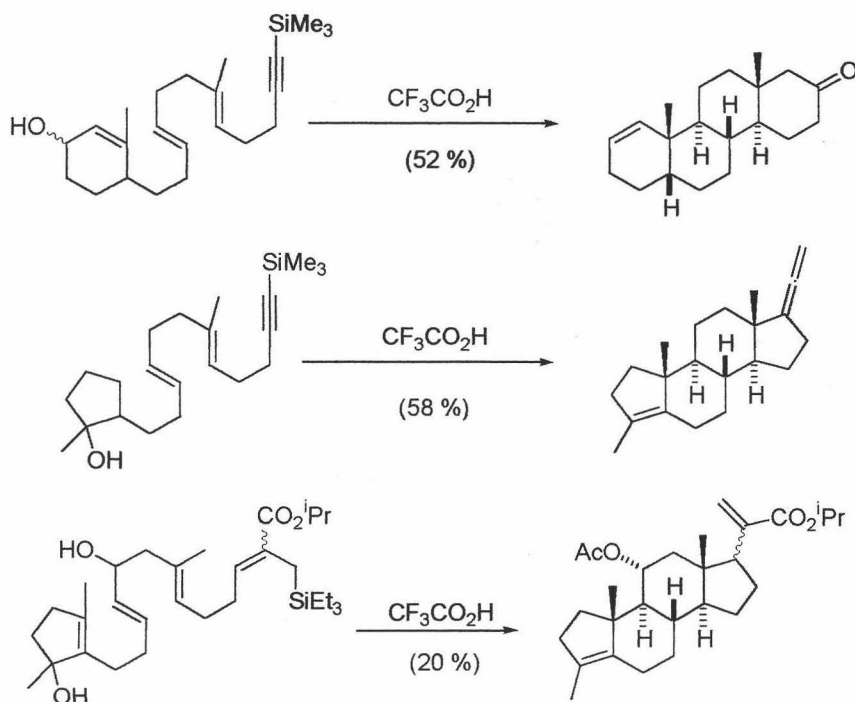
¹¹¹ Johnson, W. S.; Hughes, L. R.; Klock, J. A.; Niem, T.; Shenvi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1279.

¹¹² Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; Parry, R. J.; Okorie, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8604.

Johnson, W. S.; Ward, C. E.; Boots, S. G.; Gravestock, M. B.; Markezich, R. L.; McCarry, B. E.; Okorie, D. A.; Parry, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 88.

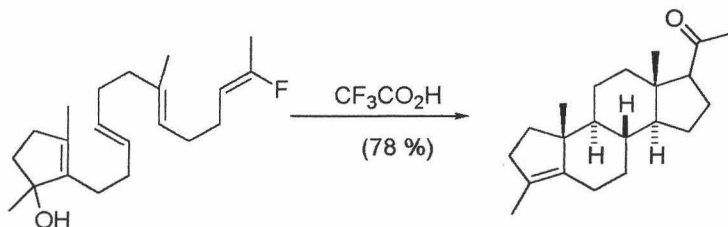
¹¹³ Volkmann, R. A.; Andrews, G. C.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4777.

En este tipo de reacciones de ciclación catiónica, también se han empleado grupos catión estabilizantes para mejorar los rendimientos. Entre otros se han utilizado los grupos propargilsilanos y alilsilanos.¹¹⁴ Los rendimientos son variados, pudiéndose alcanzar el 75 % de rendimiento.¹¹⁵



Esquema 70

También se ha empleado el átomo de F como grupo estabilizante. El rendimiento de estas ciclaciones suele estar en torno al 50-80 %.^{116,117}

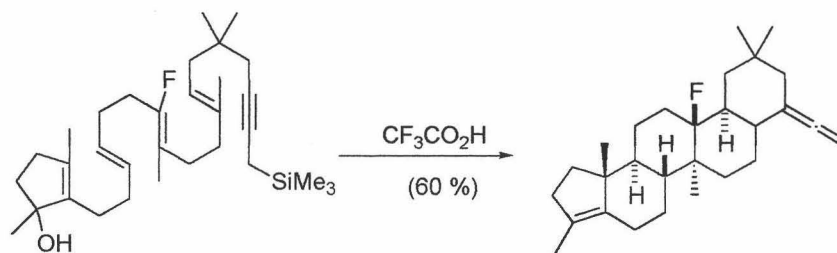


¹¹⁴ Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F.; Morton, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2549. Schmid, R.; Huesmann, P. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5122. Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F.; Morton, D. R. Boots, S. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1254.

¹¹⁵ Johnson, W. S.; Newton, C.; Lindell, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6027. Johnson, W. S.; Lindell, S. D.; Steele, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5852.

¹¹⁶ Johnson, W. S.; Daub, G. W.; Lyle, T. A.; Niwa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7800. Johnson, W. S.; Lyle, T. A.; Daub, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 161.

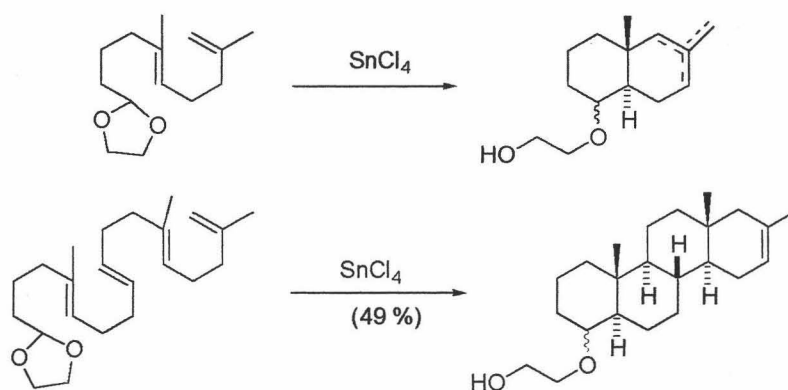
¹¹⁷ Johnson, W. S.; Buchanan, R. A.; Barlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 504. Fish, P. V.; Johnson, W. S. *Tetrahedron Lett.*, *35*, 1472.



Esquema 71

I.2.2.-Ácidos de Lewis.

De la misma manera que en las ciclaciones catiónicas de alquenos, en el caso de alcoholes y acetales también se han empleado como inductores de la reacción de ciclación ácidos de Lewis (SnCl_4 , AlR_3 , TiCl_4 , etc...). Entre ellos cabe destacar el SnCl_4 . El uso de este ácido de Lewis como promotor de la ciclación catiónica es bastante común. Se ha empleado en la ciclación de acetales de distinto tamaño, para generar desde biciclos hasta tetraciclos en procesos altamente estereoselectivos.¹¹⁸

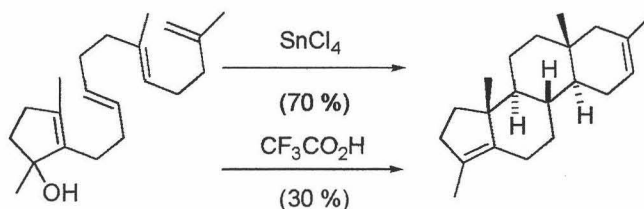


Esquema 72

En muchos casos el empleo de SnCl_4 mejora el rendimiento de las ciclaciones, como en el siguiente ejemplo.^{101, 119}

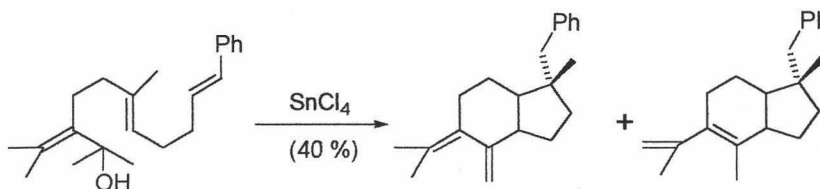
¹¹⁸ Johnson, W. S.; van der Gen, A.; Swoboda, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 170. Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277. van der Gen, A.; Wiedhaup, K.; Swoboda, J. J.; Dunathan, H. C.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2656.

¹¹⁹ Johnson, W. S.; Li, T.; Harbert, C. A.; Bartlett, W. R.; Herrin, T. R.; Staskum, B.; Rich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4461.



Esquema 73

En 1976, Johnson y colaboradores demostraron que un grupo estireno podía actuar como un eficiente finalizador de la ciclación.¹²⁰



Esquema 74

Estos productos de ciclación se han empleado en la síntesis de compuestos como como la estrona¹²¹ y de *D*-homoesteroides,¹²² derivados de la vitamina D₃,¹²¹ 18α(H)-oleananos,¹²³ esteroides¹²⁴ y esteroides.^{125,126,127} Además, esta metodología también ha servido para la síntesis de otros productos naturales como podolactonas,¹²⁸ ácido mevínico,¹²⁹ compactina y dehidrocompactina¹³⁰ y fragolida y pereniporina B.¹³¹ También se ha utilizado en la síntesis de azapolíclidos y en aproximaciones a taxol.¹³²

¹²⁰ Johnson, W. S.; Bunes, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5597.

¹²¹ Bartlett, P. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501.

¹²² Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3979.

¹²³ Johnson, W. S.; Elliott, J. D.; Hanson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138. Fish, P. V.; Johnson, W. S.; Jones, G. S.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6150.

¹²⁴ Johnson, W. S.; Chen, Y. Q.; Kellogg, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6653.

¹²⁵ Johnson, W. S.; Telfer, S. J.; Cheng, S.; Schubert, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2517. Johnson, W. S.; Chenera, B.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 493. Johnson, W. S.; Fletcher, V. R.; Chenera, B.; Bartlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497.

¹²⁶ Johnson, W. S.; Plummer, M. S.; Reddy, S. P.; Bartlett, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 515.

Jones, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9685.

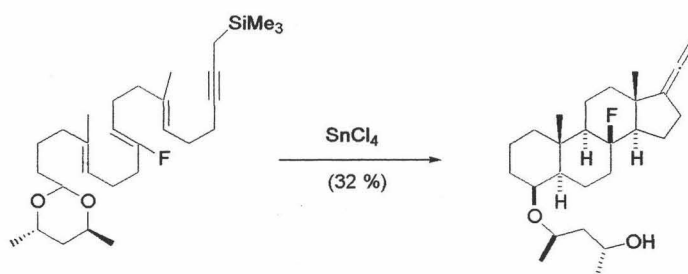
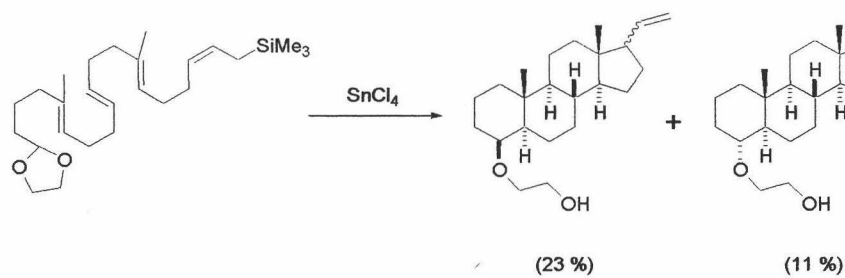
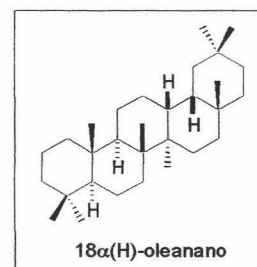
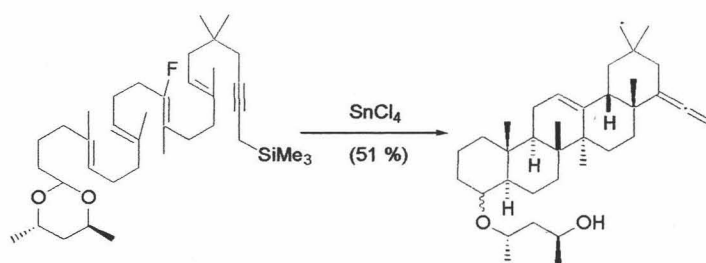
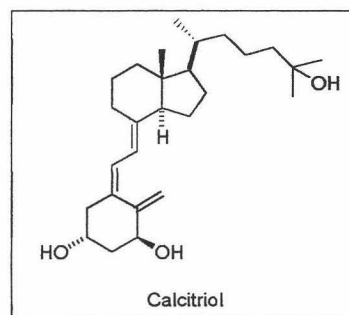
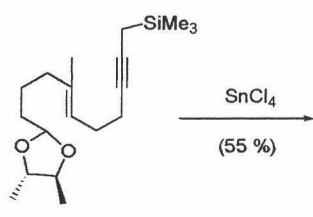
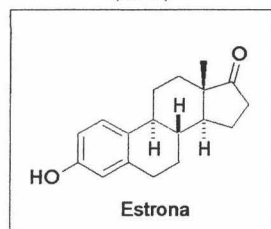
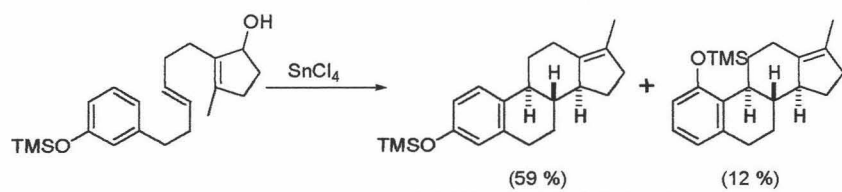
¹²⁷ Guay, D.; Johnson, W. S.; Schubert, U. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4731.

¹²⁸ Burke, S. D.; Strickland, S. M. S.; Organ, H. M.; Silks, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6303. Burke, S. D.; Kort, M. E.; Strickland, S. M. S.; Organ, H. M.; Silks, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1503.

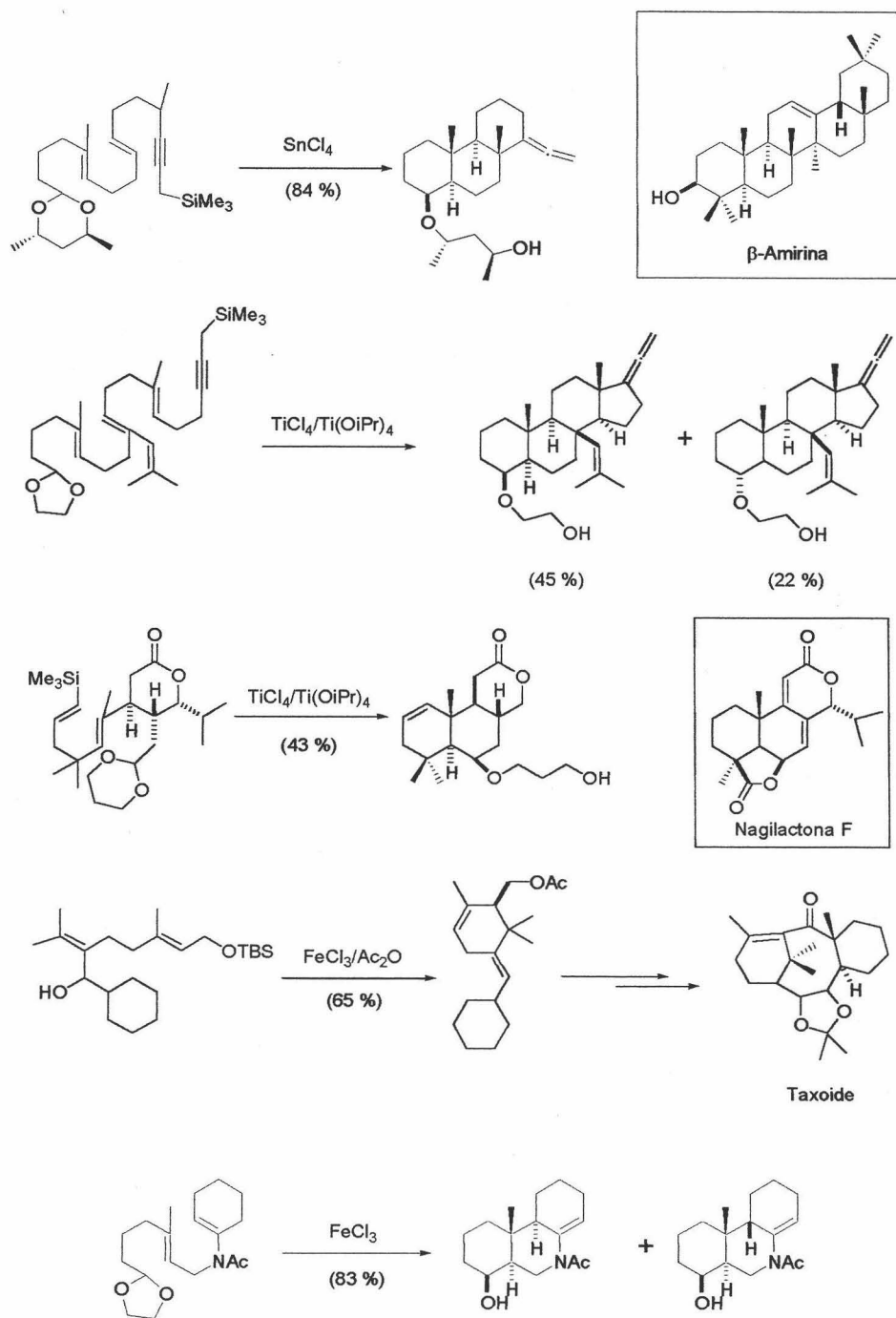
¹²⁹ Burke, S. D.; Takauchi, K.; Murtiashaw, C. W.; Liang, D. W. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6299.

¹³⁰ Burke, S. D.; Deaton, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4651.

¹³¹ Burke, S. D.; Shankaran, K.; Helber, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4655.



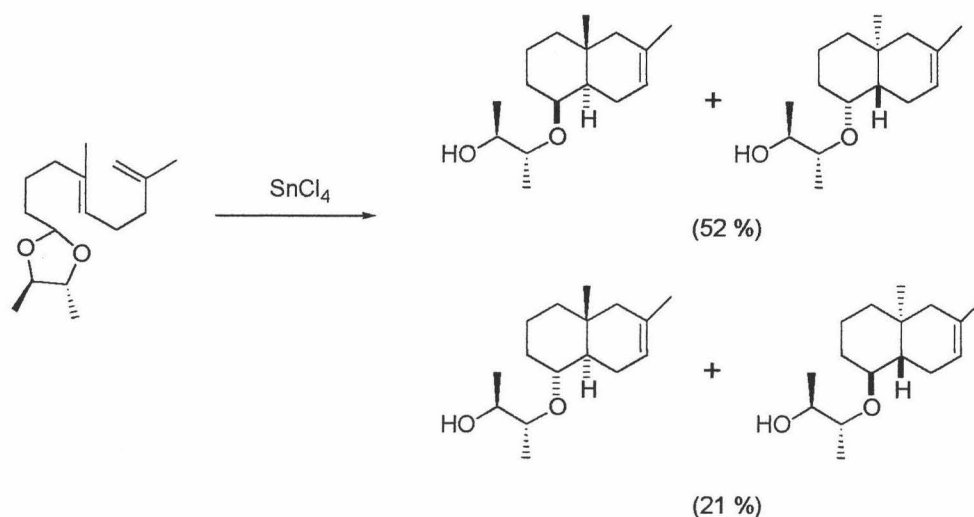
¹³² Doi, T.; Robertson, J.; Stork, G.; Yamashita, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1481. Sen, S. E.; Roach, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6646.



Esquema 75

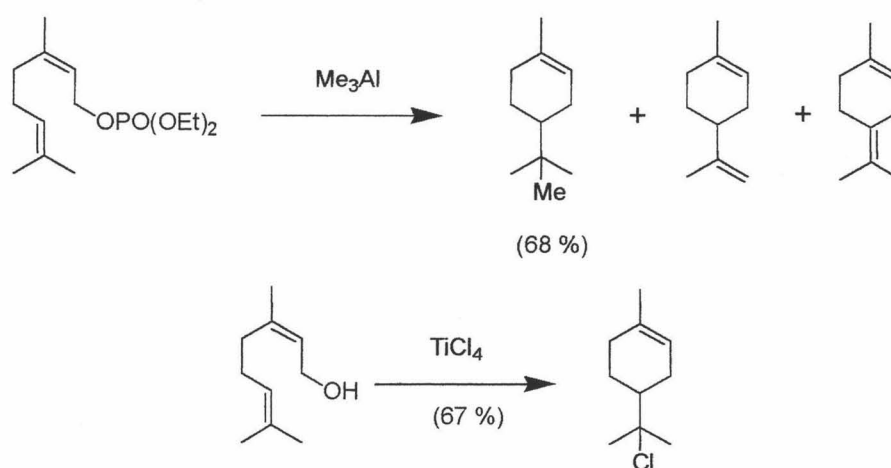
La reacción se ha llevado a cabo sobre acetales ópticamente activos, generándose productos de ciclación con cierto grado de diastereoselección.¹³³

¹³³ Jonhson, W. S.; Harbert, C. A.; Stipanovic, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5279. Jonhson, W. S.; Harbert, C. A.; Ratcliffe, B. E.; Stipanovic, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6188. Bartlett, P. A.; Johnson, W. S.; Elliott, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2088.



Esquema 76

También se han empleado como promotores otros ácidos de Lewis derivados de Al^{3+} o Ti^{4+} , en ciclaciones de geraniol y nerol, para su transformación en mentanos.^{134,135}



Esquema 77

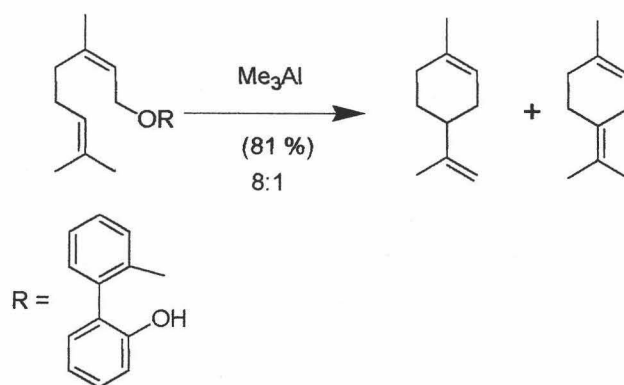
Si el sustituyente del polieno es un grupo quiral, se pueden llevar a cabo inducciones asimétricas, generando enantioselectivamente productos de ciclación.¹³⁶

¹³⁴ Kitigawa, Y.; Hashimoto, S. I.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5030.

Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 169.

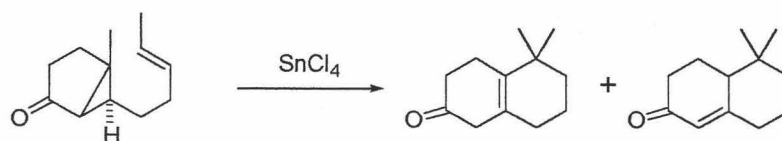
¹³⁵ Saito, T.; Itoh, A.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3519.

¹³⁶ Sakane, S.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6154.



Esquema 78

El SnCl_4 también se ha utilizado para promover la ciclación catiónica de una ciclopropilcetona. En este caso se provoca la apertura del ciclopropano, generando un carbocatión, que lleva a cabo la ciclación.¹³⁷



Esquema 79

I.2.3.-Anticuerpos.

El empleo de anticuerpos se desarrolló en los años 80-90 como una herramienta más en síntesis orgánica. Las ventajas que ofrecen este tipo de reactivos son amplias, destacando el hecho de que tienen una mayor estereoselectividad. Se han descrito algunos ejemplos del uso de anticuerpos en reacciones de ciclación catiónicas como las que se muestran a continuación.^{138,139,140,141}

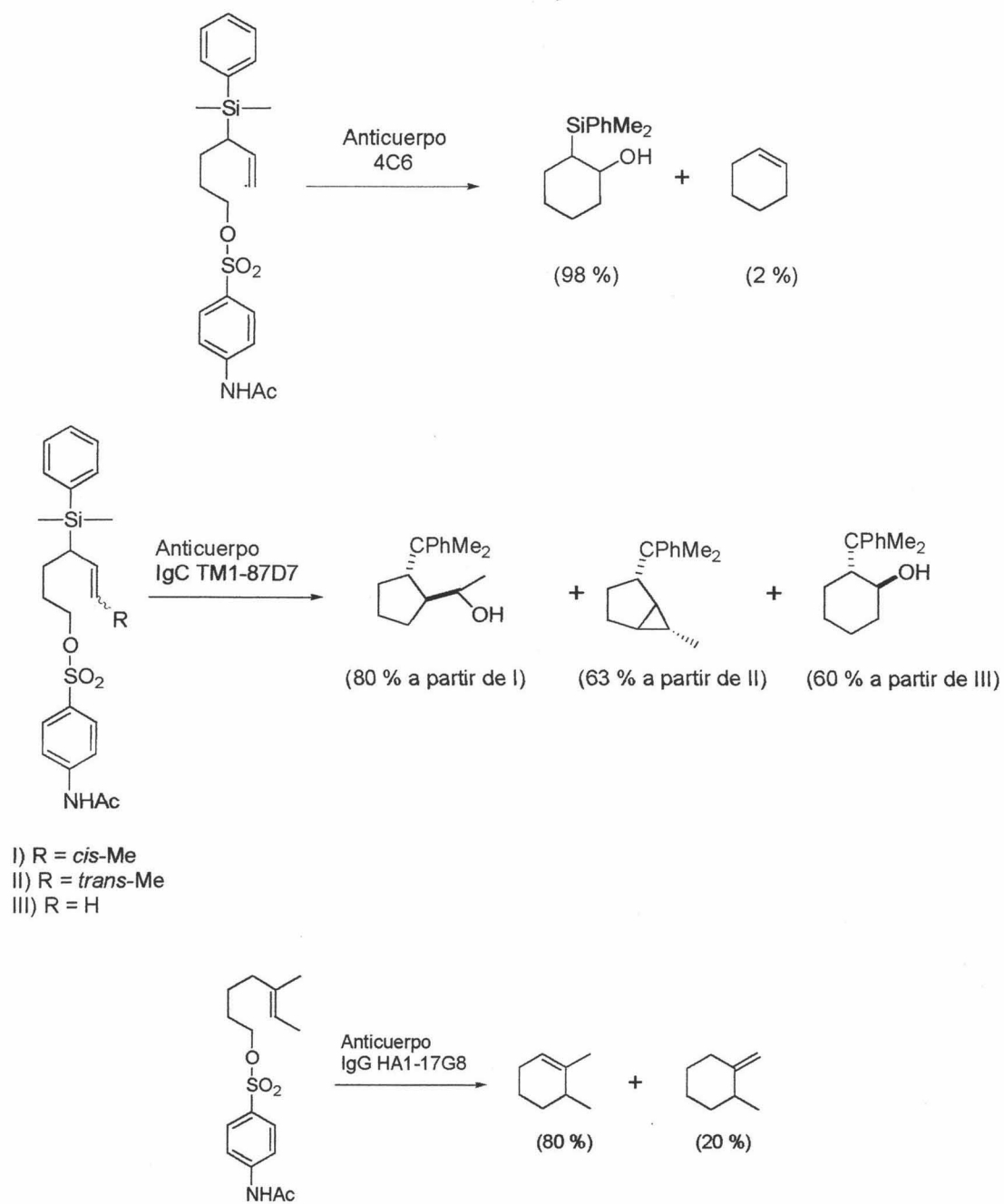
¹³⁷ Stork, G.; Marx, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2371. Stork, G.; Gregson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2373.

¹³⁸ Li, T.; Janda, K. D.; Ashley, J. A.; Lerner, R. A. *Science* **1994**, *264*, 1289.

¹³⁹ Li, T.; Hilton, S.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3308. Li, T.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Nature* **1996**, *379*, 326.

¹⁴⁰ Hasserodt, J.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11654. Hasserodt, J.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5993.

¹⁴¹ Paschall, C. M.; Hasserodt, J.; Jones, T.; Lerner, R. A.; Janda, K. D.; Christianson, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1743.



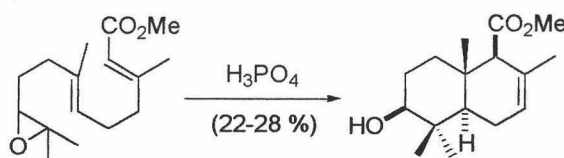
Esquema 80

I.3.-Ciclaciones de epóxipolienos.

Los epóxipolienos son otro grupo de compuestos que se han empleado ampliamente como sustratos de las reacciones de ciclación. El mecanismo general consiste en la apertura del epóxido mediante el empleo de un ácido (prótico, de Lewis...) para generar un carbocatión, que inicia el proceso de ciclación.¹⁴² De esta forma, se obtienen compuestos que poseen un grupo hidroxilo en posición C-3. El desarrollo de este proceso de ciclación ha sido paralelo a los anteriores, utilizándose casi exclusivamente como iniciadores ácidos de Lewis y empleando distintos grupos catión estabilizantes.

I.3.1.-Ácidos Próticos.

En bibliografía se encuentran varios ejemplos de apertura de epóxidos mediadas por ácidos de Brönsted. En 1966, van Tamelen *et al.* realizaron la ciclación del epoxiéster derivado del ácido farnésico, empleando ácido fosfórico como iniciador, generando una mezcla de productos donde destaca el bicíclico que se muestra en el esquema, en un rendimiento del 22-28 %.¹⁴³



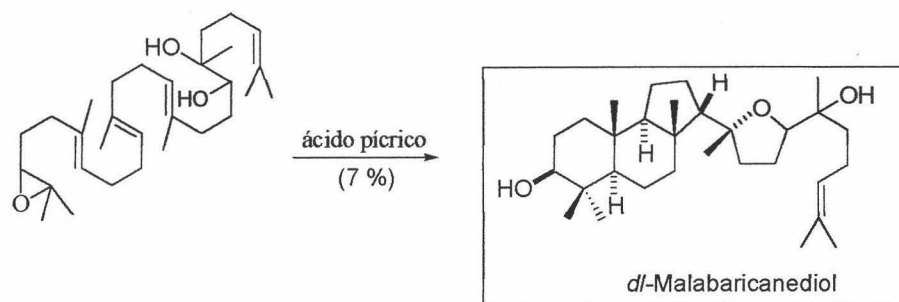
Esquema 81

En 1970, se publicó la síntesis de *dl*-malabaricanediol por tratamiento de un derivado del oxido de escualeno con ácido pícrico, con bajo rendimiento.¹⁴⁴

¹⁴² van Tamelen, E. E.; James, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 950.

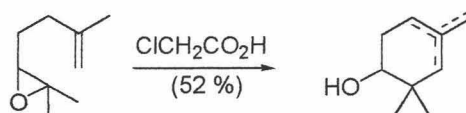
¹⁴³ van Tamelen, E. E.; Schwartz, M. A.; Hessler, E. J.; Storni, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1966**, 409.

¹⁴⁴ Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6999.



Esquema 82

Y por último, en 1998, Corey *et al.* emplearon $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ para llevar estudios de tipo mecanístico.¹⁴⁵

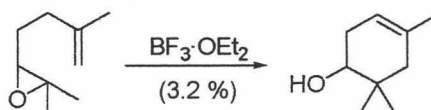


Esquema 83

I.3.2.-Ácidos de Lewis.

Desde los años sesenta hasta nuestros días, se han usado ácidos de Lewis para llevar a cabo la apertura catiónica de epoxipolienos, en la síntesis de diversos productos naturales. Aunque el tipo de ácidos de Lewis utilizado con este fin ha sido amplio, destacan por encima de los demás el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y SnCl_4 .

En 1962, Goldsmith llevó a cabo la ciclación del epóxido de geranioleno en bajo rendimiento (3.2 %).¹⁴⁶

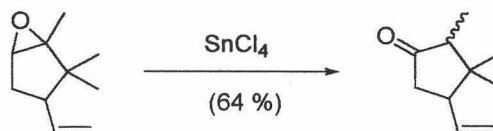


Esquema 84

¹⁴⁵ Corey, E. J.; Staas, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3526.

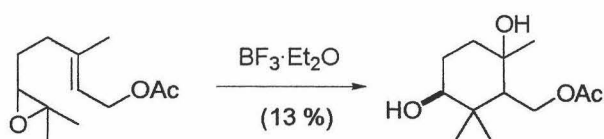
¹⁴⁶ Goldsmith, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3913.

En 1965, Goldsmith *et al.* intentaron la síntesis de borneol mediante la ciclación de un precursor adecuado,¹⁴⁷ aunque solo obtuvieron productos derivados de la apertura del epóxido.



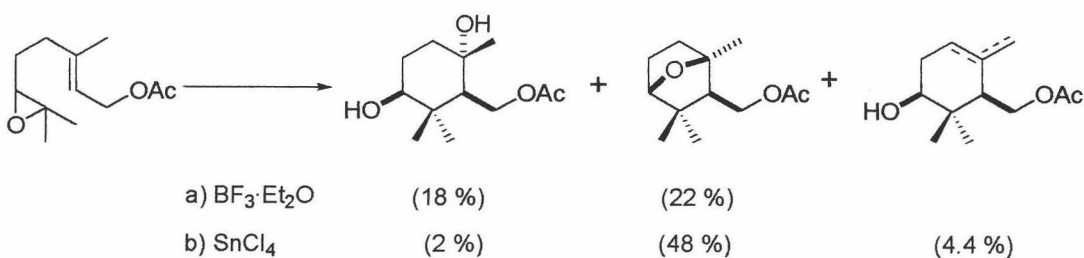
Esquema 85

Más recientemente, la ciclación del epoxiacetato de geranilo con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se ha empleado en la síntesis de carotenos.¹⁴⁸



Esquema 86

Posteriormente, Barrero *et al.* mejoraron la ciclación del epoxiacetato de geranilo y la utilizaron en la síntesis de karahana eter, karahanaenona y algunos sesquiterpenos monocíclicos.¹⁴⁹



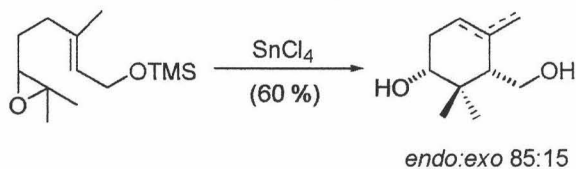
Esquema 87

Falck *et al.* emplearon SnCl_4 como iniciador de la ciclación de otro derivado del geraniol, en una aproximación a la síntesis del taxol.¹⁵⁰

¹⁴⁷ Goldsmith, D. J.; Cheer, C. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *90*, 2264.

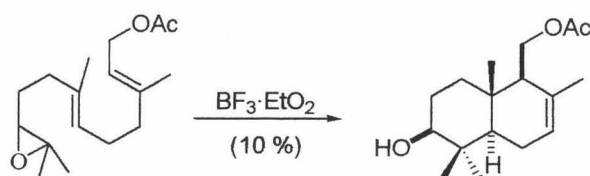
¹⁴⁸ Gut, S.; Wolleb, H.; Pfander, H. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *76*, 496.

¹⁴⁹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Linares Palomino, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13239. Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Rodríguez Rivas, A.; Linares Palomino, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6099.



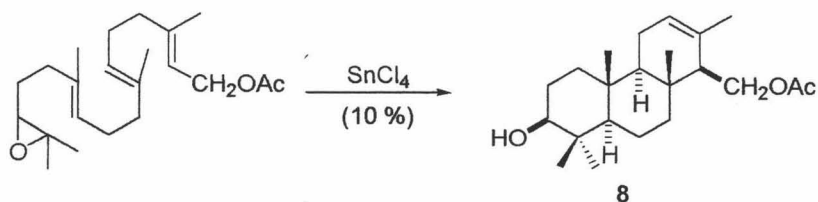
Esquema 88

En 1963, van Tamelen *et al.* llevaron a cabo la ciclación del epoxiacetato de farnesilo (10 %), empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como iniciador.¹⁵¹



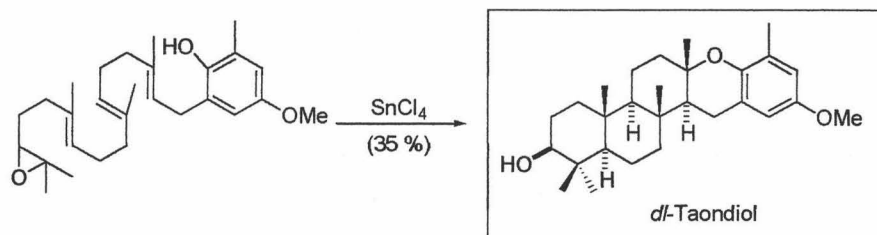
Esquema 89

La ciclación del epoxiacetato derivado del geranilgeraniol¹⁵² originó una mezcla de productos, siendo uno de ellos el triciclo **8** (>10 %).



Esquema 90

Un polieno relacionado con el anterior se empleó en la síntesis de *dl*-taondiol.¹⁵³



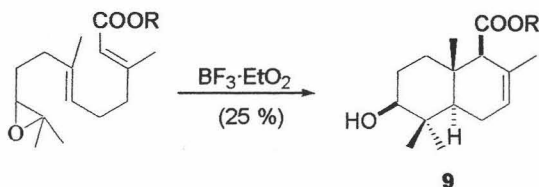
Esquema 91

¹⁵⁰ Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Le Gall, T.; Shin, D. S.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7209.

¹⁵¹ van Tamelen, E. E.; Storni, A.; Hessler, E. J.; Schwartz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295.

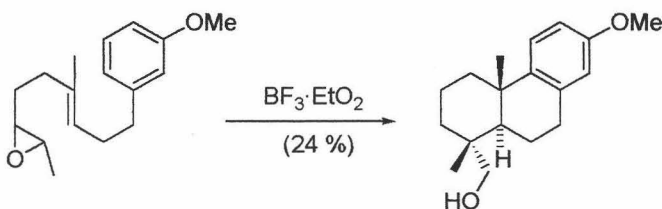
¹⁵² van Tamelen, E. E.; Nadeau, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 176.

En 1969, van Tamelen empleó $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ para realizar la ciclación de un éster derivado del epóxido del ácido farnésico, obteniendo como producto mayoritario el producto bicíclico **9**.¹⁵⁴



Esquema 92

También se estudió la ciclación de epoxipolienos con anillos aromáticos, obteniéndose un producto de ciclación mayoritario (24 %),¹⁵⁵ en el que el catión intermedio se adicionó al anillo aromático.



Esquema 93

La utilización de poliprenos más elaborados permitió la síntesis de otros productos naturales como isoeuphenol,¹⁵⁶ isopimaradienol y araucarol,¹⁵⁷ 3 β -hidroxipallescesin A,¹⁵⁸ aphidicolina,¹⁵⁹ maritmol,¹⁶⁰ 24,25-dihidrolanosterol, 24,25-dihidro- $\Delta^{13(17)}$ -protosterol, isotirucallol y parkeol,¹⁵¹ δ -amirina, β -amirina y germanicol,¹⁶¹ allopregnalona,¹⁶² poliveolina¹⁶³ y pirypyropeno E^{164,165} (también

¹⁵³ González, A. G.; Martin, J. D.; Rodríguez, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3657.

¹⁵⁴ van Tamelen, E. E.; McCormick, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1847.

¹⁵⁵ Goldsmith, D. J.; Phillips, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5862.

¹⁵⁶ van Tamelen, E. E.; Milne, G. M.; Suffness, M. I.; Chauvin, M. C. R.; Anderson, R. J.; Achini, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7202. van Tamelen, E. E.; Holton, R. A.; Hopla, R. E.; Konz, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8225.

¹⁵⁷ van Tamelen, E. E.; Marson, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5614.

¹⁵⁸ Nasipuri, D.; Das, G. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 2776.

¹⁵⁹ Tanis, S. P.; Chuang, Y. H.; Head, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6147. Tanis, S. P.; Chuang, Y. H.; Head, D. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929.

¹⁶⁰ van Tamelen, E. E.; Carlson, J. G.; Russell, R. K.; Zawacky, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4615.

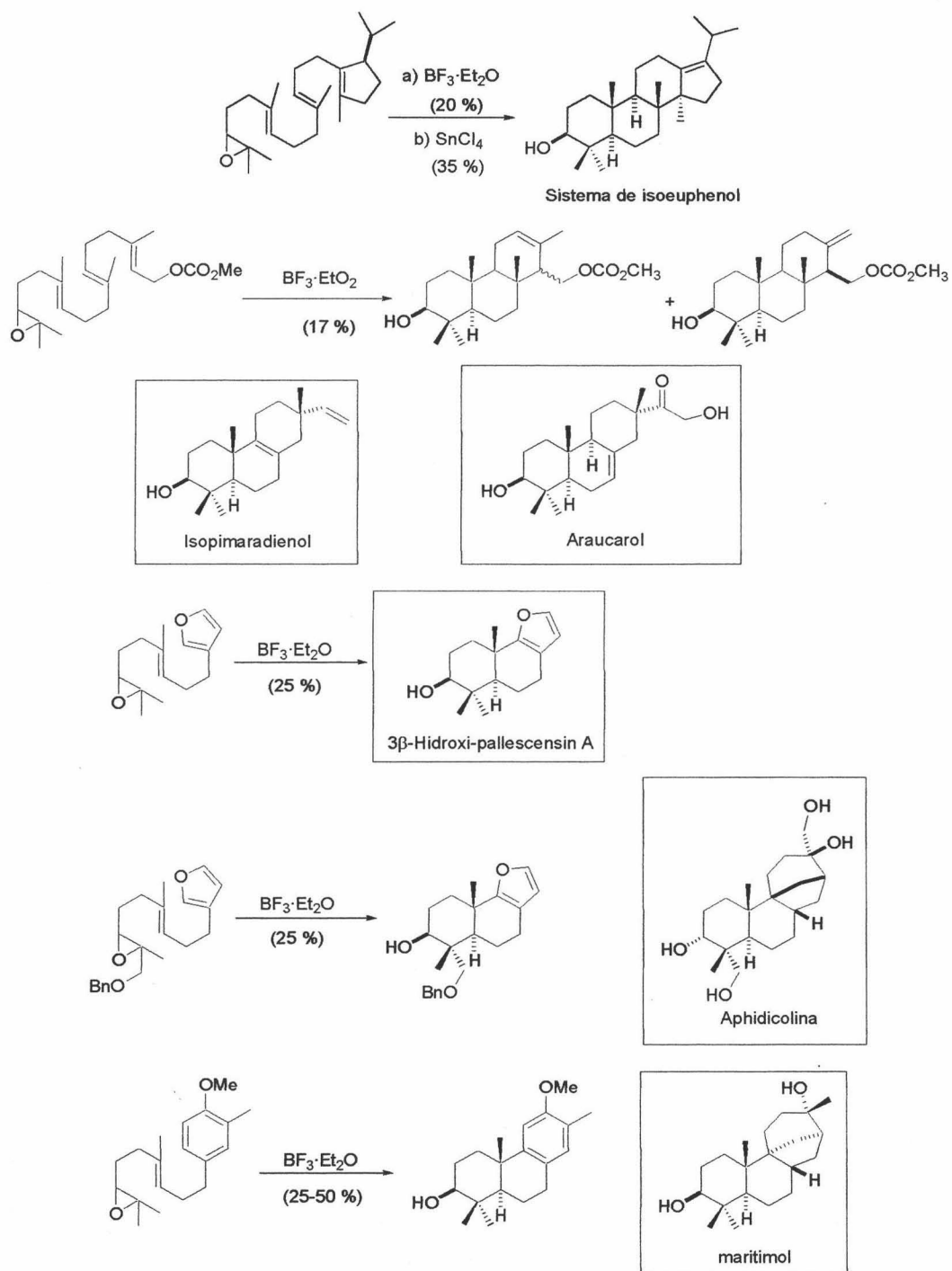
¹⁶¹ van Tamelen, E. E.; Seiler, M. P.; Wierenga, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229.

¹⁶² van Tamelen, E. E.; Leiden, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2061.

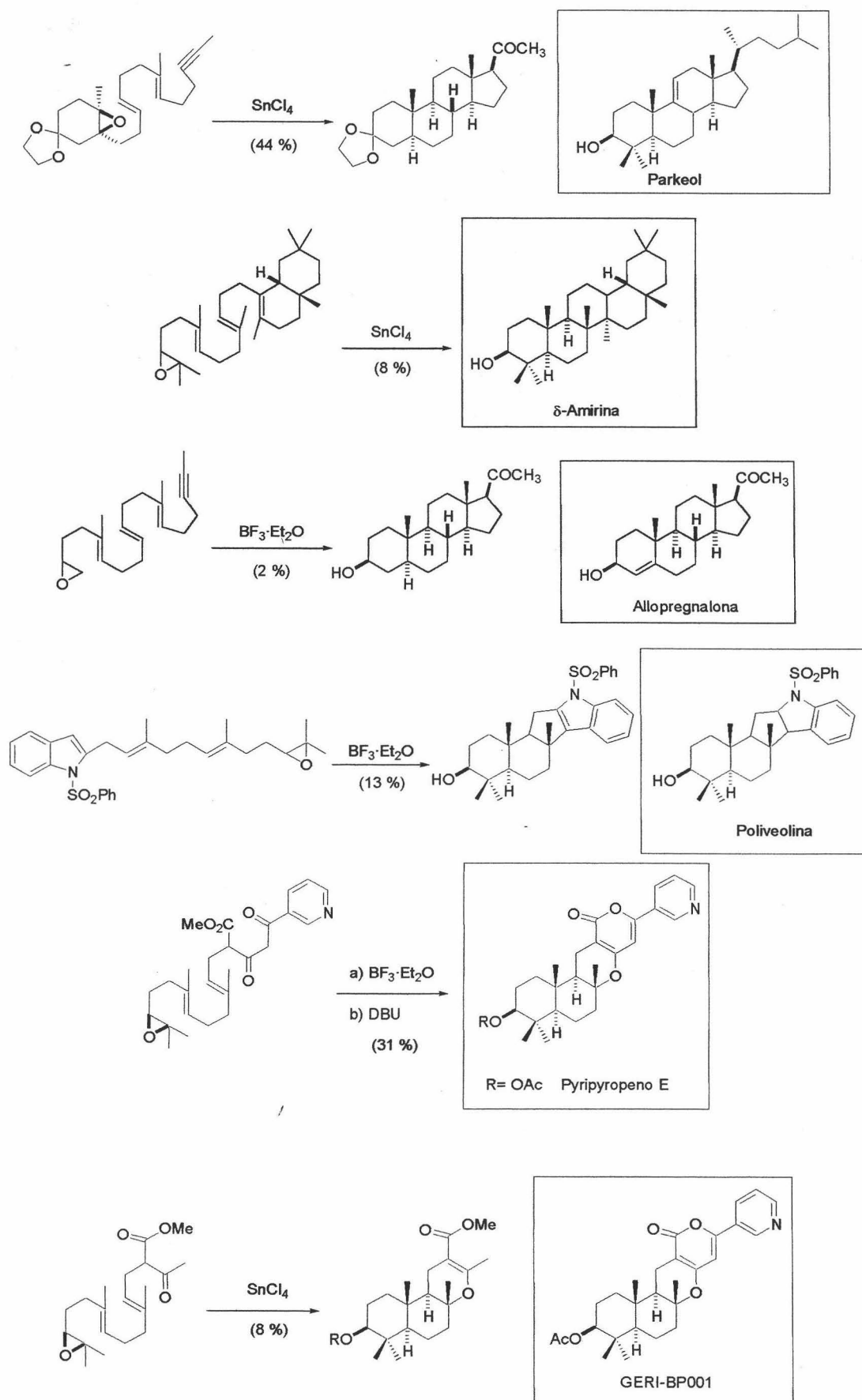
¹⁶³ Mirand, C.; Döé de Maindreville, M.; Cartier, D.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3568.

¹⁶⁴ Smith III, A. B.; Kinsho, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6461.

llamado GERI-BP001). Es de destacar que en la mayoría de los casos un 25 % de rendimiento se considera aceptable.

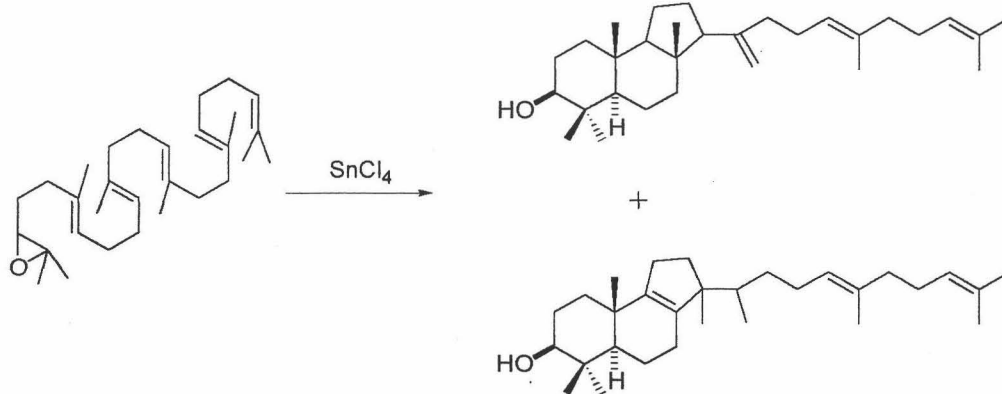


¹⁶⁵ Parker, K. A.; Resnick, L. J. *Org. Chem.* 1995, 60, 5726.



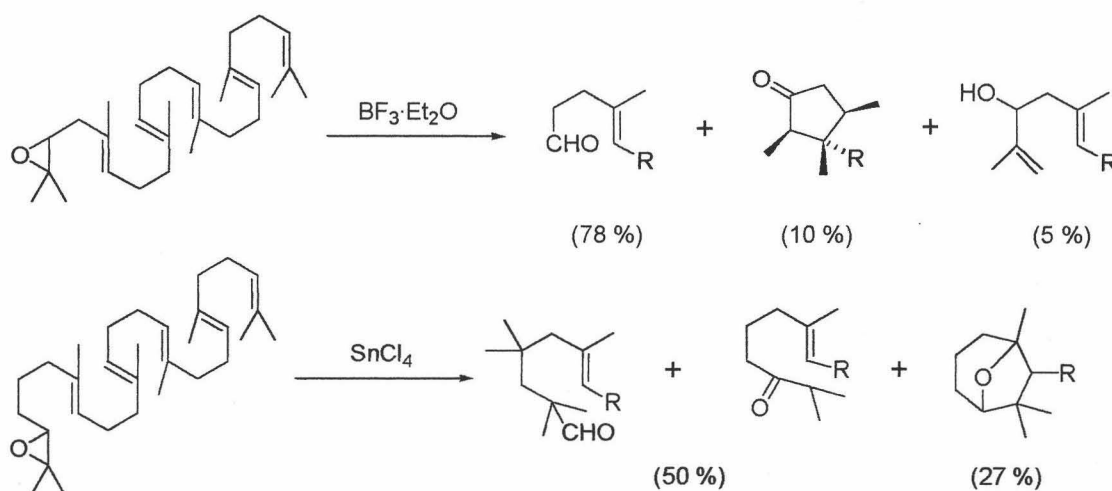
Esquema 94

Uno de los sustratos más estudiados ha sido el oxido de escualeno, debido a sus importantes implicaciones biológicas. En 1966, van Tamelen *et al.* llevaron a cabo la ciclación del 2,3 oxido de escualeno, obteniendo como productos principales dos malabaricanos isómeros con bajo rendimiento (el cual no se indica en el artículo).¹⁶⁶



Esquema 95

En 1977, van Tamelen estudió también la ciclación de análogos del oxido de escualeno con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y SnCl_4 , no obteniendo productos de policiclación.¹⁶⁷



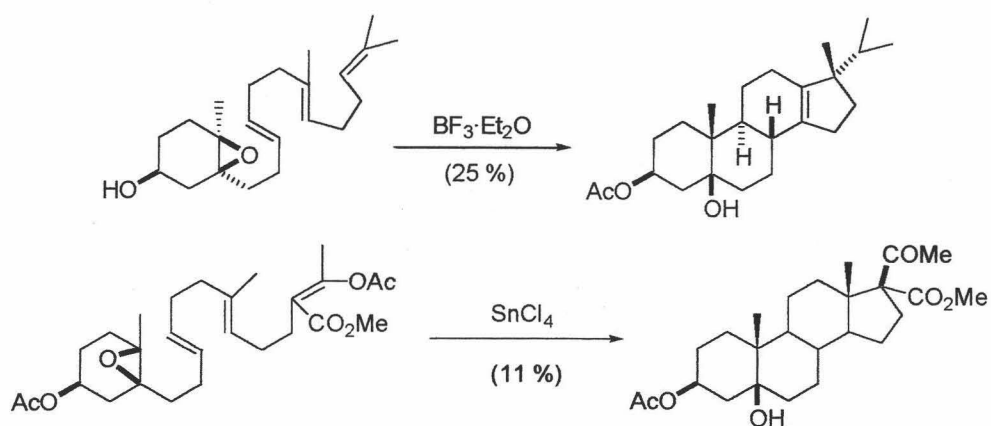
Esquema 96

La ciclación de estos epóxidos también se ha empleado en la construcción de sistemas esteroidales 3,5 dioxigenados, partiendo de un polieno

¹⁶⁶ van Tamelen, E. E.; Willet, J.; Schwartz, M.; Nadeau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5938.

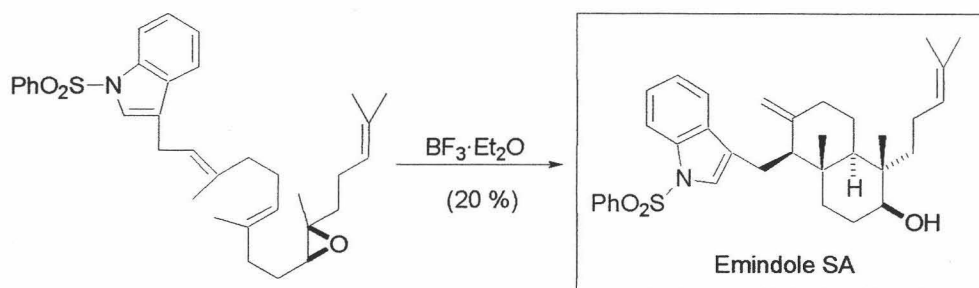
¹⁶⁷ van Tamelen, E. E.; Pedlar, A. D.; Li, E.; James, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6778.

con un anillo de 6 miembros. Su ciclación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ genera productos de ciclación de naturaleza esteroidea, en un 10-25 % de rendimiento.^{168,169}



Esquema 97

Menos frecuente es utilizar oxiranos en la parte central del polieno, aunque se ha utilizado en la síntesis de emindole SA.¹⁷⁰



Esquema 98

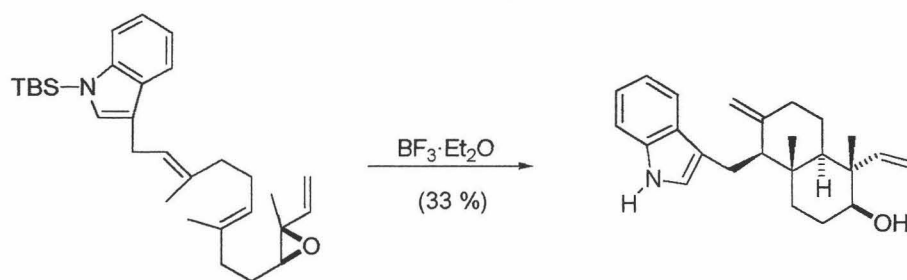
Posteriormente, Clark *et al.* realizaron otra síntesis de este producto partiendo de un precursor diferente.¹⁷¹

¹⁶⁸ van Tamelen, E. E.; Loughhead, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 869.

¹⁶⁹ van Tamelen, E. E.; Hwu, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2490. Hwu, J. R.; Leopold, E. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 721.

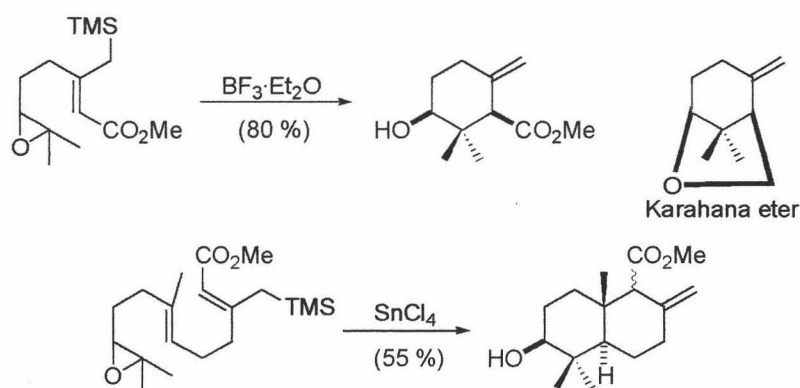
¹⁷⁰ Rainier, J. D.; Smith III, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9419.

¹⁷¹ Clark, J. S.; Myatt, J.; Wilson, C.; Roberts, L.; Walshe, N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2003**, 1546.



Esquema 99

Todas estas ciclaciones presentan como principal inconveniente sus bajos rendimientos. Por ello, algunos autores empezaron a introducir modificaciones en el polieno de partida con el fin de mejorarlos. Una de estas mejoras es la utilización de grupos alilsilanos nucleófilos que estabilizan el carbocatión, mejorando el proceso de ciclación. El primer uso de esta modificación, descrito por Weiler *et al.* en 1983, es la síntesis de karahana éter. En este caso, la ciclación alcanza el 80 % de rendimiento. En el mismo trabajo muestra la aplicación de estos alilsilanos a polienos más complejos.¹⁷²



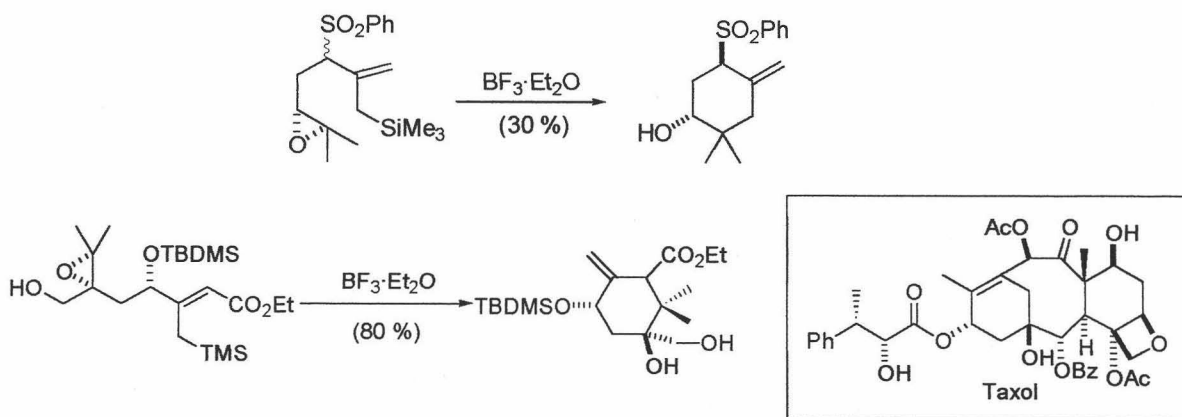
Esquema 100

Este proceso se ha extendido a otros sustratos¹⁷³ y se ha utilizado en la construcción de un fragmento de taxol.¹⁷⁴

¹⁷² Armstrong, R. J.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 214. Armstrong, R. J.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 584.

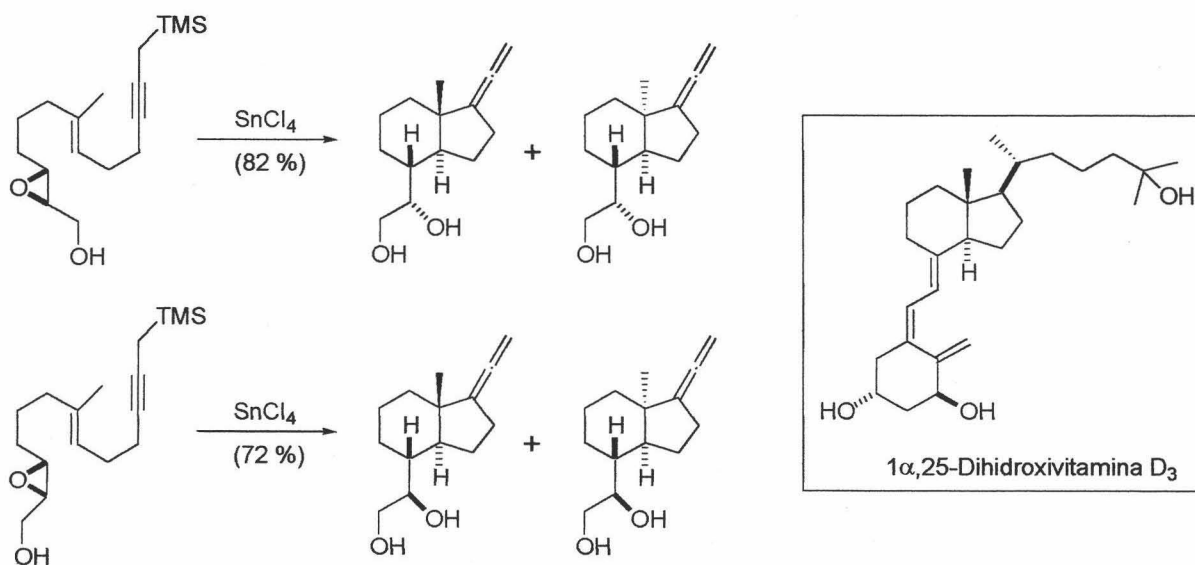
¹⁷³ Xiao, X. Y.; Park, S. K.; Prestwich G. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4869.

¹⁷⁴ Pettersson, L.; Frejd, T.; Magnusson, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2753. Pettersson, L.; Frejd, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 789.



Esquema 101

También se han empleado propargil silanos como terminadores en la síntesis de derivados de la vitamina D₃.¹⁷⁵

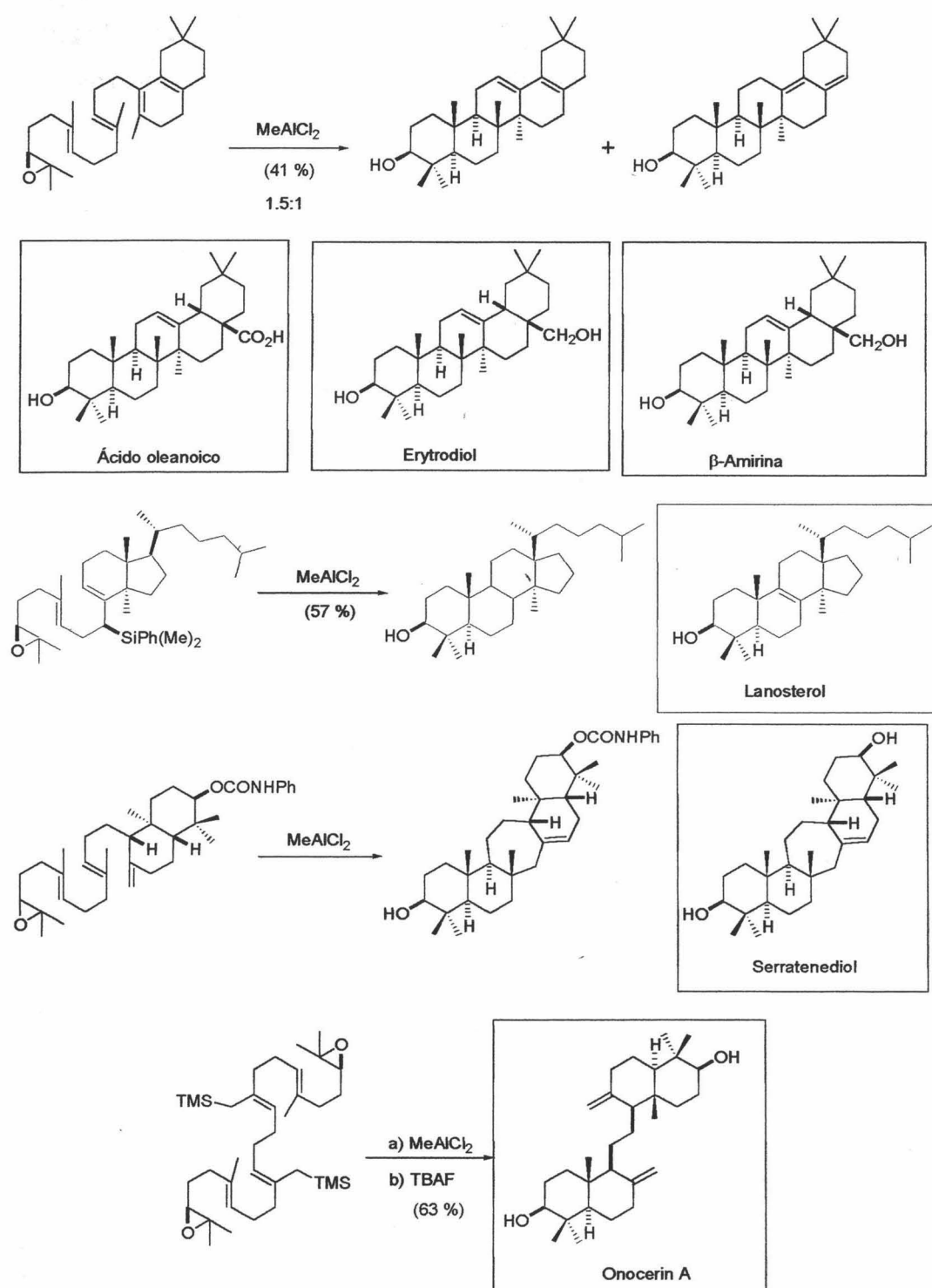


Esquema 102

Otra mejora importante es la utilización de otros ácidos de Lewis, como las sales de alquil y dialquilaluminio.¹⁷⁶ Algunas de las aplicaciones de estos ácidos la constituyen las síntesis totales de ácido oleanólico,¹⁷⁴ erythrodiol,¹⁷⁴ β-amirina,¹⁷⁴ lanosterol,¹⁷⁴ serratanediol¹⁷⁴ y onocerin A.¹⁷⁴

¹⁷⁵ Hatakeyama, S.; Numata, H.; Osanai, K.; Takano, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 1893.

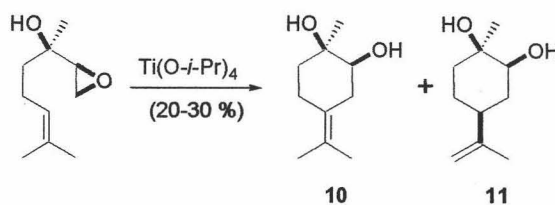
¹⁷⁶ Corey, E. J.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7005. Corey, E. J.; Lee, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8873. Corey, E. J.; Lee, J.; Liu, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9149. Corey, E. J.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8765. Corey, E. J.; Wood, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11982. Corey, E. J.; Roberts, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8921. Huang, A. X.; Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9999. Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1126. Zhang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3215. Mi, Y.; Schreiber, J. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11290.



Esquema 103

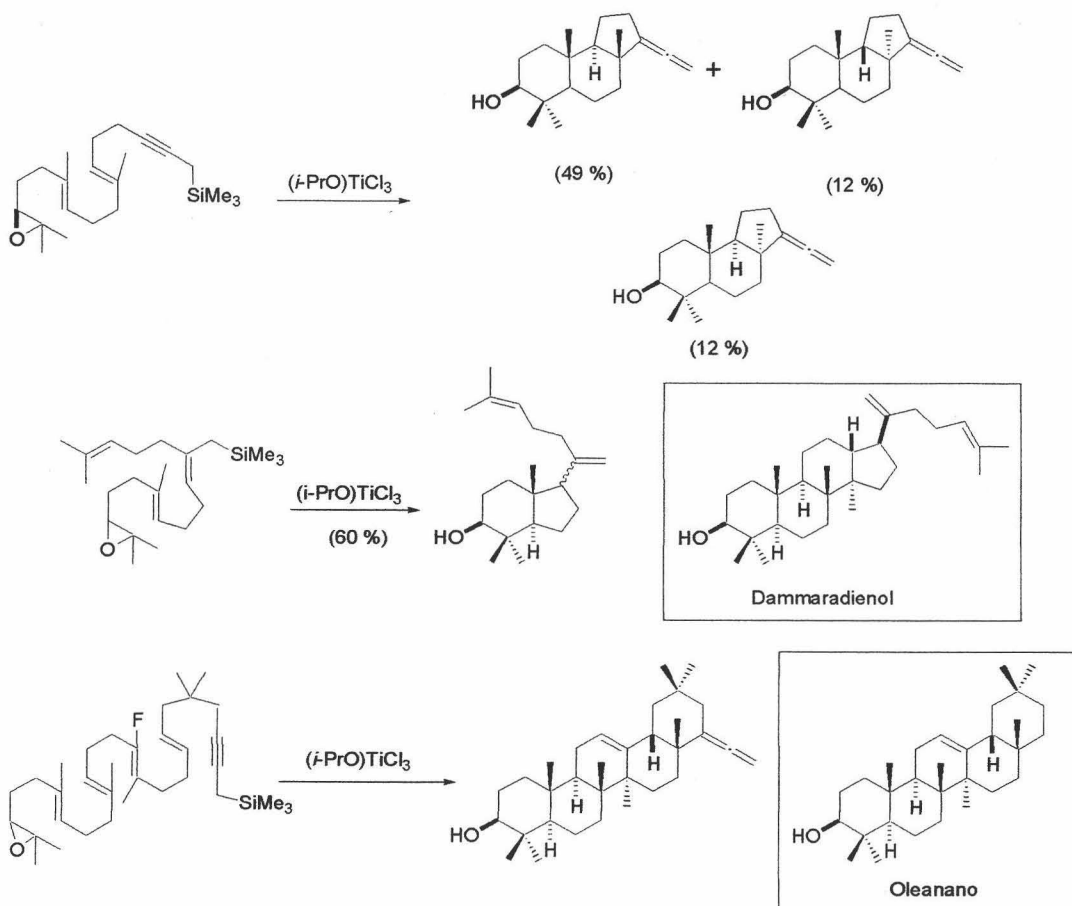
Otro grupo de catalizadores para la apertura de epóxidos está constituido por las sales de Ti^{4+} (TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, $\text{TiCl}_3(\text{O}-i\text{Pr})$, etc...). Sharpless *et al.*

emplearon $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ en los estudios de apertura y ciclación del 1,2 epoxilinalool, obteniendo los ciclohexanos **10** y **11** con bajos rendimientos (20-30 %).¹⁷⁷



Esquema 104

El $\text{TiCl}_3(\text{O-}i\text{Pr})$ se ha empleado en las síntesis de oleananos,¹⁷⁵ sophoradiol¹⁷⁶ y permitiría el acceso a productos del tipo del dammaradienol.¹⁷⁸

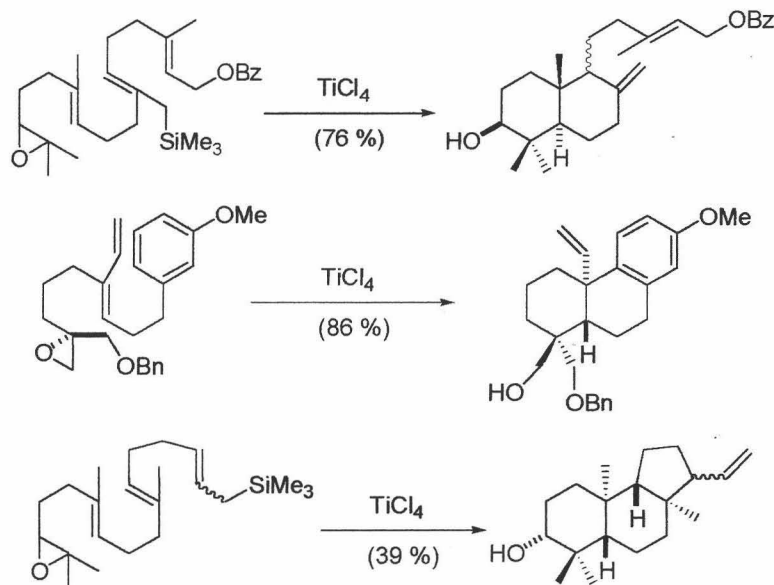


Esquema 105

¹⁷⁷ Morgans, D. J.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 462.

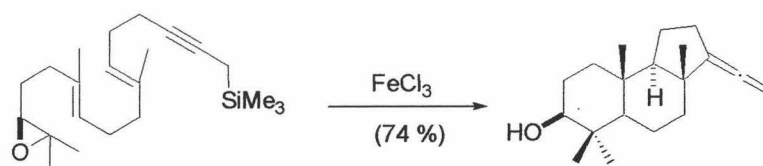
¹⁷⁸ Fish, P. V.; Sudhakar, A. R.; Johnson, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7849. Fish, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7181. Fish, P. V.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324.

El TiCl_4 se ha empleado en las síntesis de copalol, neotripterifordin¹⁷⁹ y en la síntesis de nuevos esqueletos terpénicos como hidrobencenindenos.¹⁸⁰



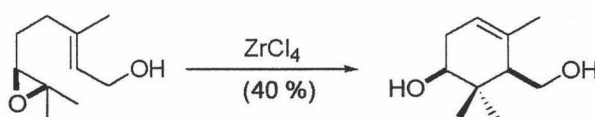
Esquema 106

Recientemente se ha descrito que el FeCl_3 es también un buen catalizador de estas reacciones.^{181,182}



Esquema 107

Recientemente, se ha utilizado el ZrCl_4 como iniciador de la reacción, dando buenos rendimientos.

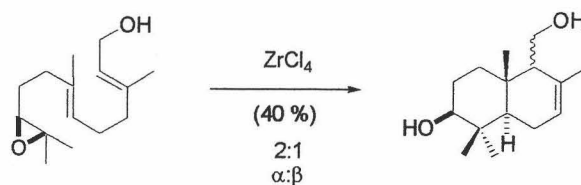


¹⁷⁹ Yee, N. K. N.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4598. Corey, E. J.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.

¹⁸⁰ Mori, K.; Aki, S.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 319.

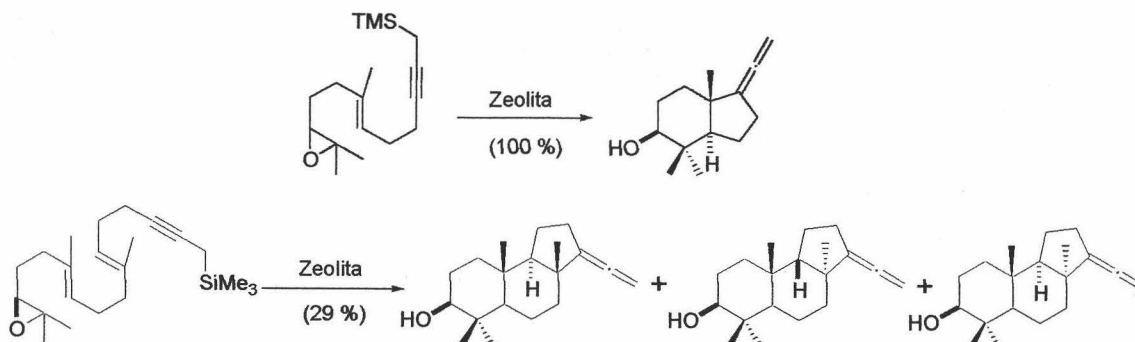
¹⁸¹ Sen, S. E.; Roach, S. L.; Smith, S. M.; Zhang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3969.

¹⁸² Vidari, G.; Beszant, S.; El Merabet, J.; Bovolenta, M.; Zanoni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2687.



Esquema 108

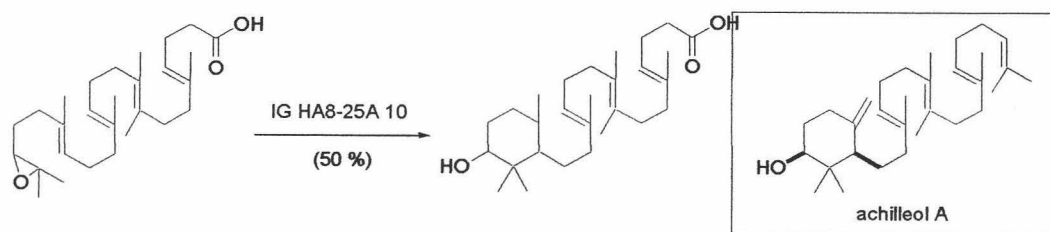
También se han empleado zeolitas como iniciadores de estos procesos.¹⁸³



Esquema 109

I.3.3.-Anticuerpos.

En bibliografía, solo hemos encontrado una referencia de ciclación de epoxipoliprenos empleando anticuerpos. Lerner *et al.* realizaron la ciclación de 2 derivados del óxido de escualeno, obteniendo productos de monociclación similares a achilleol A.¹⁸⁴



Esquema 110

¹⁸³ Sen, S. E.; Zhang, Y. Z.; Roach, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9534. Sen, S. E.; Zhang, Y. Z.; Smith, S. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4459

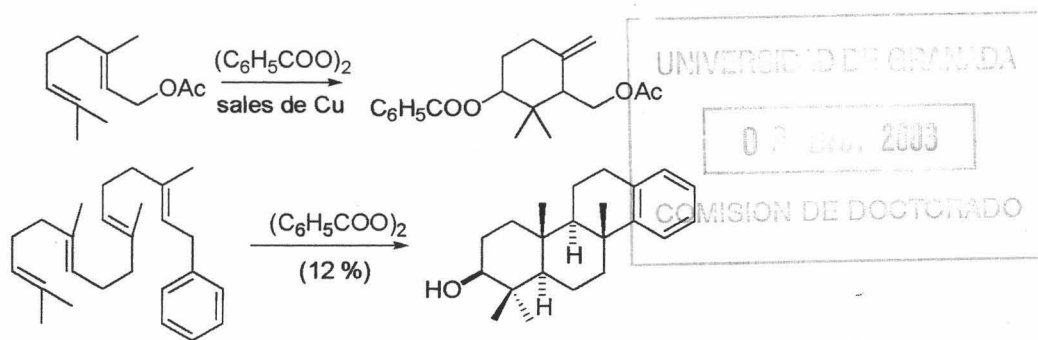
¹⁸⁴ Hasseroth, J.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 40.

II.-Ciclaciones radicalarias.

Como se ha mencionado anteriormente, la ciclación biomimética de polienos representa un importante método para la preparación eficaz de esqueletos terpénicos policíclicos. Sin embargo, la utilización directa de polienos naturales para las ciclaciones en condiciones ácidas, da lugar usualmente a mezclas complejas de productos, bajos rendimientos y bajas estereoselectividades.¹⁸⁵

Durante las dos últimas décadas se han desarrollado reacciones de ciclación radicalaria que resultan útiles para la preparación regio y estereoselectiva de policiclos.^{186,187,188,189,190}

Los trabajos preliminares sobre este tipo de ciclaciones en poliprenos se deben a Breslow y Julia,¹⁹¹ los cuales realizaron la ciclación de algunos de ellos (acetato de geranilo y farnesilo, escualeno y arilpoliprenos) empleando peróxido de benzolilo y sales de Cu.¹⁸⁹ La preparación del radical inicial se ha abordado mediante diferentes estrategias, algunas de las cuales se comentan a continuación.



Esquema 111

¹⁸⁵ Taylor, S. K. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, 24, 245.

¹⁸⁶ Curran, D. P. *In Comprehensive organic synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 4, pag. 715. Curran, D. P. *In Comprehensive organic synthesis*. Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 4, pag. 779.

¹⁸⁷ Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 386.

¹⁸⁸ Hart, D. J. *Science* **1984**, 223, 883.

¹⁸⁹ McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2224.

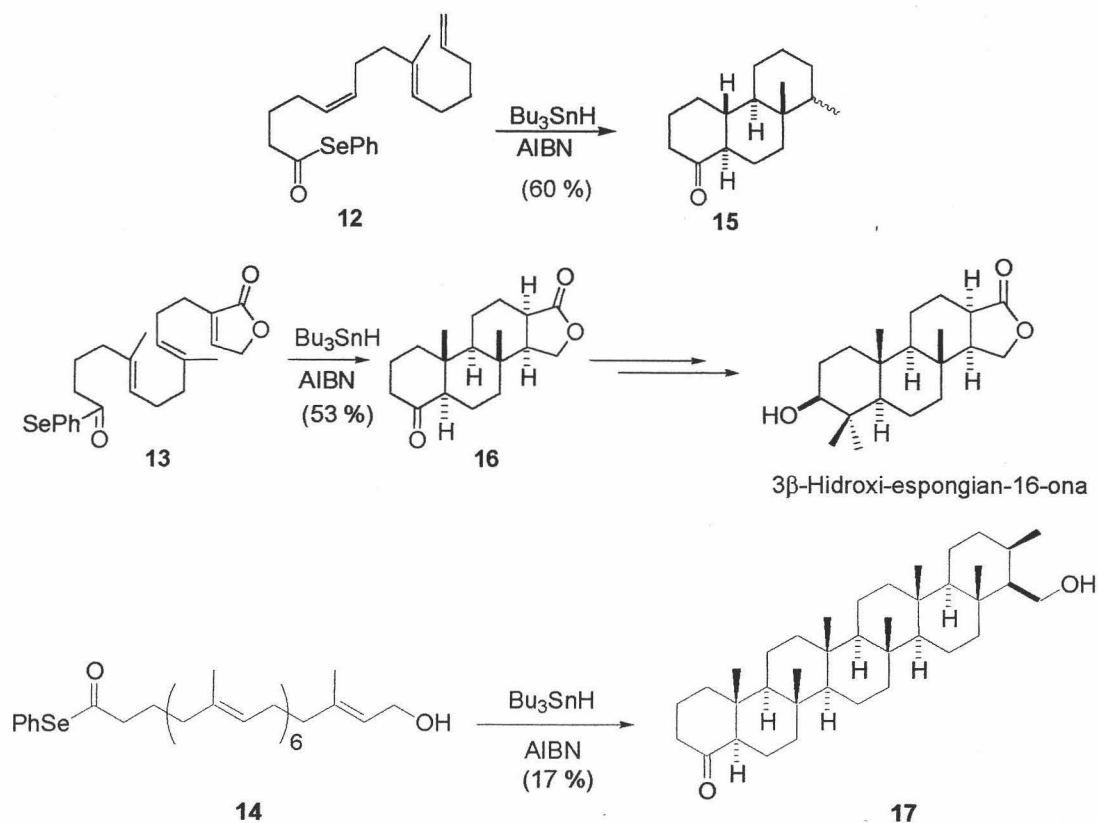
¹⁹⁰ Fischer, H.; Radom, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1340.

¹⁹¹ a) Breslow, R.; Groves, J. T.; Olin, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4717. b) Breslow, R.; Barrett, E.; Mohacsi, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1208. c) Lallemand, J. Y.; Julia, M.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4461.

II.1.-Acilselenios.

Los acilselenios son productos de partida para la generación de acil radicales. Estos se han utilizado con éxito en la preparación de policiclos, siendo el grupo del Prof. Pattenden el que ha desarrollado principalmente esta metodología.

Así, la ciclación de los selenoatos **12-14** en presencia de Bu_3SnH -AIBN en benceno da lugar a las correspondientes cetonas **15-17**.¹⁹² La cetona **16** se ha empleado en la síntesis de espongianos¹⁹³ y la cetona **17** proviene de siete ciclaciones *6-endo-trig* consecutivas¹⁹⁴ y se obtiene con un rendimiento aceptable para esta transformación.



Esquema 112

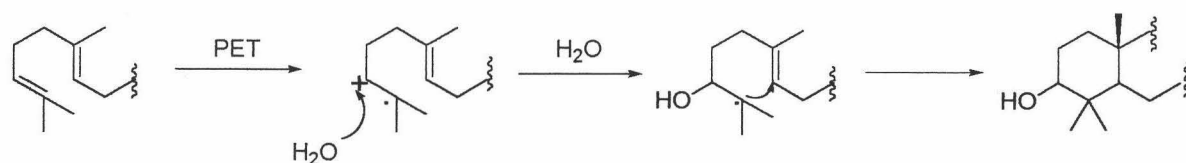
II.2.-Cación-radicales.

¹⁹² Batsanov, A.; Chen, L.; Bryon Gill, G.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 45.

¹⁹³ Handa, S.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 843.

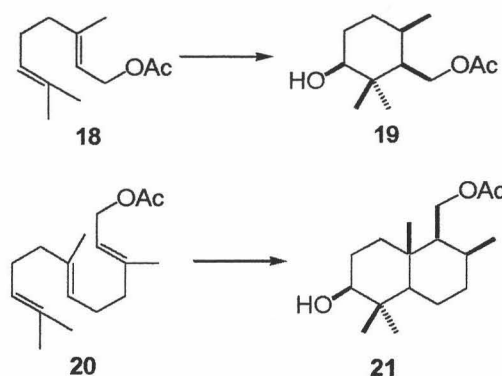
¹⁹⁴ Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 863.

Las ciclaciones fotoinducidas de polialquenos, vía catión-radicales, constituyen un método de síntesis de productos naturales policíclicos en una sola etapa. Este tipo de ciclaciones guarda, curiosamente, un paralelismo con las que suceden en la biosíntesis de terpenos por protonación de polialquenos isoprenóides. El intermedio catión-radical generado vía PET (photoinduced electron transfer), es capturado por un nucleófilo presente en el medio, normalmente agua, de manera regioselectiva (antiMarkonikov).¹⁹⁵



Esquema 113

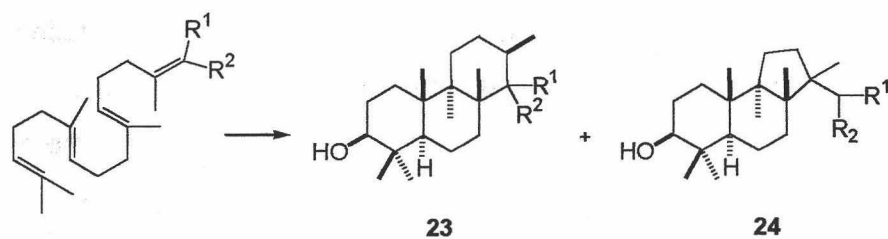
Se ha estudiado la ciclación de los acetatos de geranilo (**18**), *E*, *E*-farnesilo (**20**) y *E*, *E*-geranilgeranilo (**22a**), dando lugar en todos los casos a productos con anillos de seis miembros y unión interanular *trans*. La ciclación solamente conduce a la formación de anillos de cinco miembros si se utilizan ésteres o nitrilos α,β -insaturados como materiales de partida (**22b**, **22c**).¹⁹⁶



Esquema 114

¹⁹⁵ a) Warzecha, K.-D.; Xing, X.; Demuth, M. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 109. b) Hoffman, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K.-D.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358.

¹⁹⁶ Warzecha, K. D.; Xing, X.; Demuth, M.; Goddard, R.; Kessler, M.; Krüger, C. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2065. Görner, H.; Warzecha, K. D.; Demuth, M. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 9964.



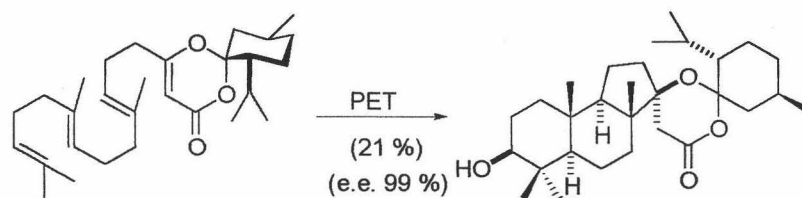
22a R ¹ =H, R ² =CH ₂ OAc	100*	0
22b R ¹ =H, R ² =COOEt	65**	35 (3β-metil)
22c R ¹ =CN, R ² =CN	0	100 (3α-metil)

* epímeros en C-3 α:β 1:3.8

** epímeros en C-3 α:β 1:3

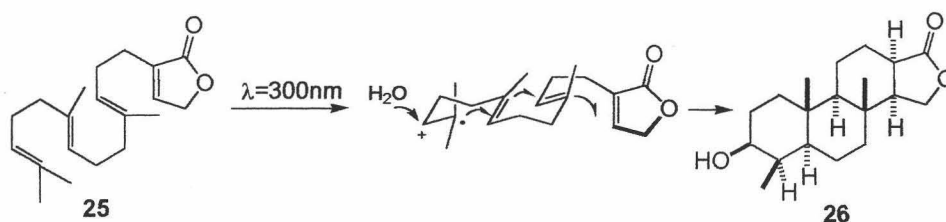
Esquema 115

Este método se ha empleado en la síntesis de estructuras de tipo terpenoide y esteroideas de forma enantioselectiva, empleando un auxiliar quiral (normalmente mentona) en el polipreno de partida.¹⁹⁷



Esquema 116

Este tipo de ciclación se ha aplicado a la síntesis de (±)-3-hidroxi-spongian-16-ona. El único producto de la ciclación del polieno **25** es el diterpeno tetracíclico **26**, controlándose en una sola etapa la creación de 7 estereocentros (23%).¹⁹⁸

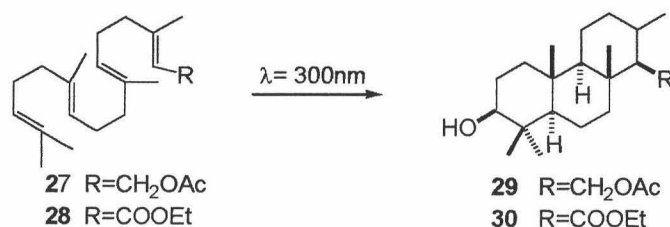


Esquema 117

¹⁹⁷ Heinemann, C.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1129. Heinemann, C.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4894.

¹⁹⁸ Goeller, F.; Heinemann, C.; Demuth, M. *Synthesis* **2001**, 1114.

También se ha publicado una síntesis de (±)-stypoldiona en la que la etapa clave consiste en una cascada de ciclaciones radicalarias iniciada por PET con un rendimiento aceptable (20-30%).¹⁹⁹



Esquema 118

II.3.-Ciclaciones mediadas por metales de transición.

Una desventaja de utilizar estannanos en ciclaciones radicalarias, es la pérdida de funcionalidad en el producto final como resultado de la reducción del radical. Como una alternativa útil a la química radicalaria basada en estannanos se han desarrollado reacciones radicalarias promovidas por metales de transición,²⁰⁰ ya que los intermedios en estas transformaciones se pueden comportar de manera diferente. Los trabajos pioneros de Kharash,²⁰¹ Kochi²⁰² y Minisci²⁰³ mostraron que algunos reactivos organometálicos son capaces de generar alquilradicales. En esta Tesis Doctoral, vamos a comentar únicamente las ciclaciones llevadas a cabo mediante Mn (III) y Ti (III), excluyendo otros metales que también generan radicales carbonados, ya que han sido poco empleados en síntesis de productos naturales.^{204,205,206,207,208}

¹⁹⁹ Xing, X.; Demuth, M. *Synlett* **1999**, 987. Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537.

²⁰⁰ a) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771. b) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519.

²⁰¹ Kharasch, M. S.; Arimoto, F. S.; Nudenberg, W. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1556.

²⁰² Kochi, J. K. *Free radical*; Wiley; New York, **1973**.

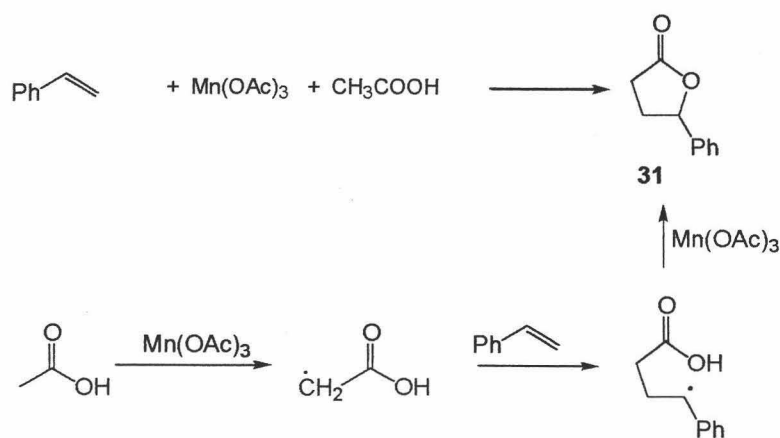
²⁰³ Minisci, F. *Top. Curr. Chem.* **1976**, *62*, 1.

²⁰⁴ Reacciones de ciclación mediadas por Sm.: Molander, G. A.; del Pozo, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5619. Molander, G. A.; Le Huérou, Y.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511. Hong, Z.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 489.

²⁰⁵ Reacciones de ciclación mediadas por Co (II): Branchaud, B. P.; Meier, M. S.; Choi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 167. Begley, M. J.; Bhandal, H.; Hutchinson, J. H.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1317. Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374. Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137. Harrowven D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire; N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *57*, 4447. Anderson, J. C.; Whiting, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6160.

II.3.1.-Ciclaciones radicalarias de β -cetoésteres promovidas por Mn (III).

Heiba y Dessau²⁰⁹ y Bush²¹⁰ iniciaron la utilización del Mn (III) en síntesis, demostrando que el ácido acético es oxidado por $Mn(OAc)_3$ a un radical estabilizado. Este radical se adiciona a alquenos dando lugar a un nuevo radical que se oxida al catión correspondiente por un segundo equivalente de $Mn(OAc)_3$, obteniéndose una γ -lactona. Otros trabajos de los mismos autores^{208e} mostraron que los β -cetoésteres y compuestos dicarbonílicos relacionados también pueden generar radicales estabilizados por reacción con Mn (III).



Esquema 119

La utilización de $Cu(OAc)_2$ como cooxidante en las reacciones de ciclación con Mn (III)²¹¹ hace que éstas sean más atractivas desde el punto de vista sintético. En este caso, el Mn (III) es el responsable de generar el radical

²⁰⁶ Reacciones de ciclación mediadas por IBX: a) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Kranich, R.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K.; Zou, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202. b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183.

²⁰⁷ Reacciones de ciclación mediadas por Ga (II): Mikami, S.; Fujita, K.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1853.

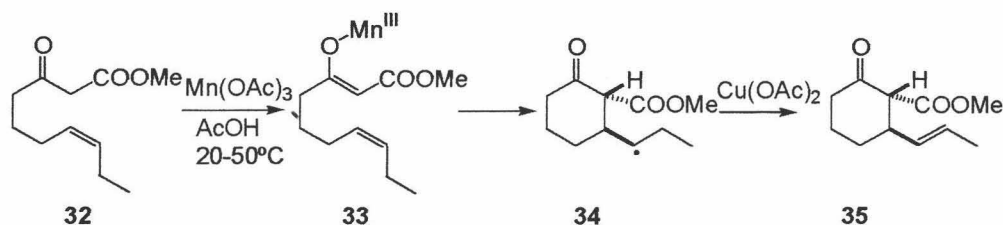
²⁰⁸ Reacciones de ciclación mediadas por Zr (III): Fujita, K.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3137. Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 337. Paquette, L. A.; Kim, I. H.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 221. Reacciones de ciclación mediadas por In: Takami, K.; Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6627. Reacciones de ciclación mediadas por La: Nishino, T.; Watanabe, T.; Okada, M.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 966.

²⁰⁹ a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2706. b) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524. c) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7977. d) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Williams, A. L.; Rodenald, P. G. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 22. e) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3456.

²¹⁰ Bush, J. B., Jr.; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903.

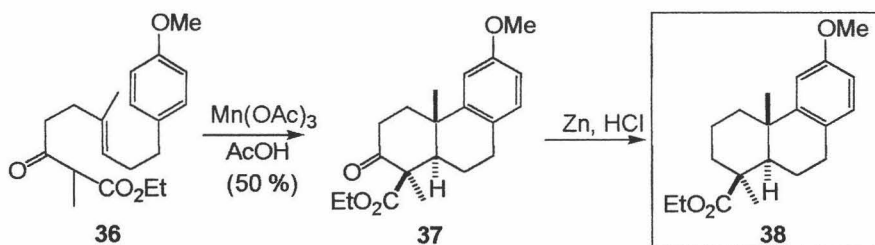
²¹¹ El $Cu(OAc)_2$ oxida los radicales secundarios 350 veces más rápidamente que el Mn.

estabilizado que va a dar lugar a las reacciones de ciclación (**33**).^{209b,212} El Cu (II) puede reaccionar con los radicales carbonados (**34**) y oxidarlos a alquenos (**35**).^{213,214,215}



Esquema 120

Corey,²¹⁶ Fristad²¹⁷ y Snider²¹⁸ aplicaron este tipo de ciclación de Mn (III) a la síntesis de estructuras policíclicas. También se ha aplicado a la síntesis total del éster etílico del ácido (\pm)-podocárpico (**38**) a partir del β -cetoéster **36**.^{215,218}



Esquema 121

La obtención de decalinas con unión interanular *trans*²¹⁹ es un resultado general y se ha utilizado en la síntesis de ambrox,²²⁰ isospongiadiol,²²¹ y isosteviol.²²²

²¹² Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2888.

²¹³ Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 843. Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351.

²¹⁴ Snider, B. B.; Mohan, R. M.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659.

²¹⁵ Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427.

²¹⁶ Corey, E. J.; Kang, M.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384.

²¹⁷ Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761.

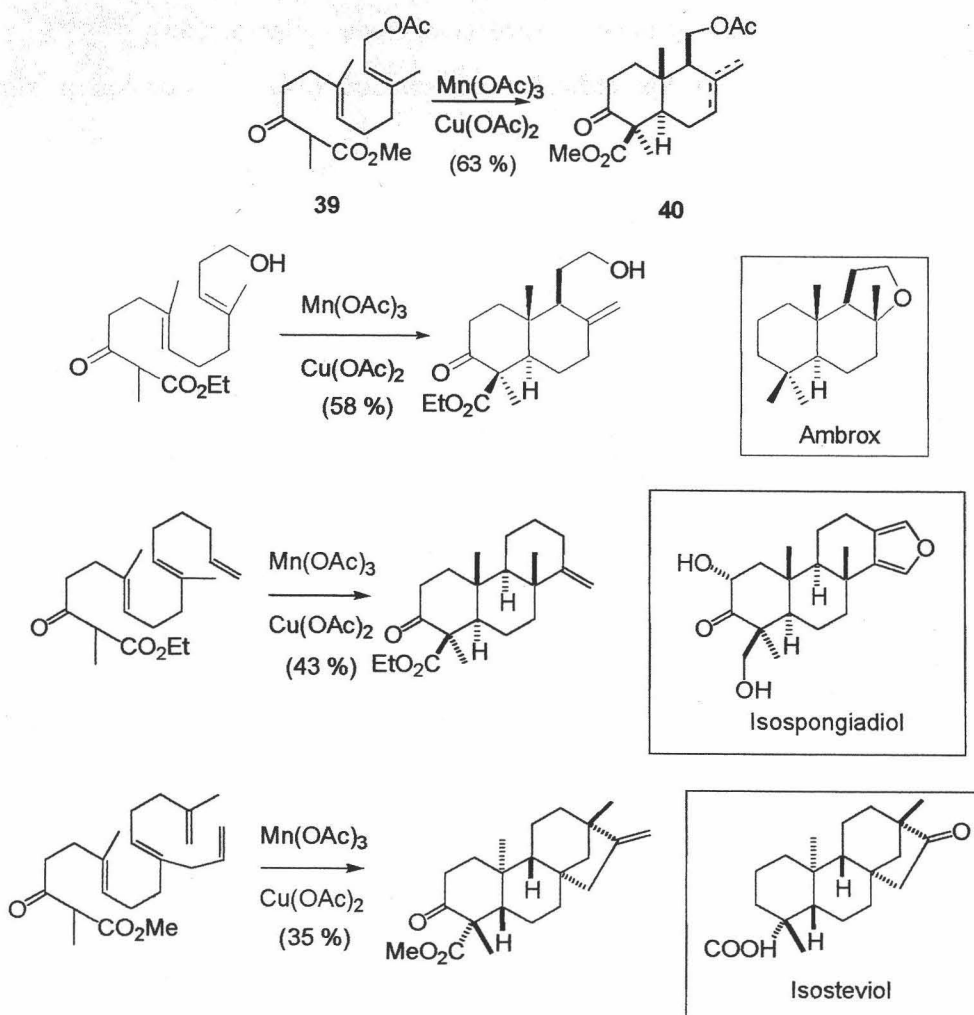
²¹⁸ Zhang, Q.; Mohan, R. M.; Cook, L. Kazanis, S.; Peisach, D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7640.

²¹⁹ Zoretic, P. A.; Ramchandani, M.; Caspar, M. L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 915.

²²⁰ Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779.

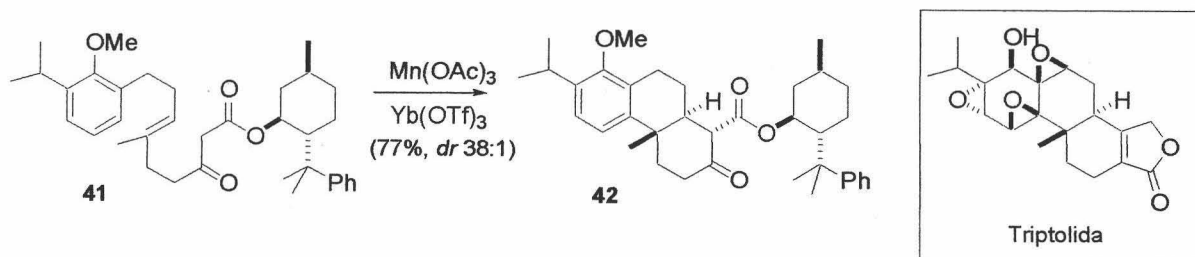
²²¹ Zoretic, P. A. Wang, M.; Shen, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1806.

²²² Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945.



Esquema 122

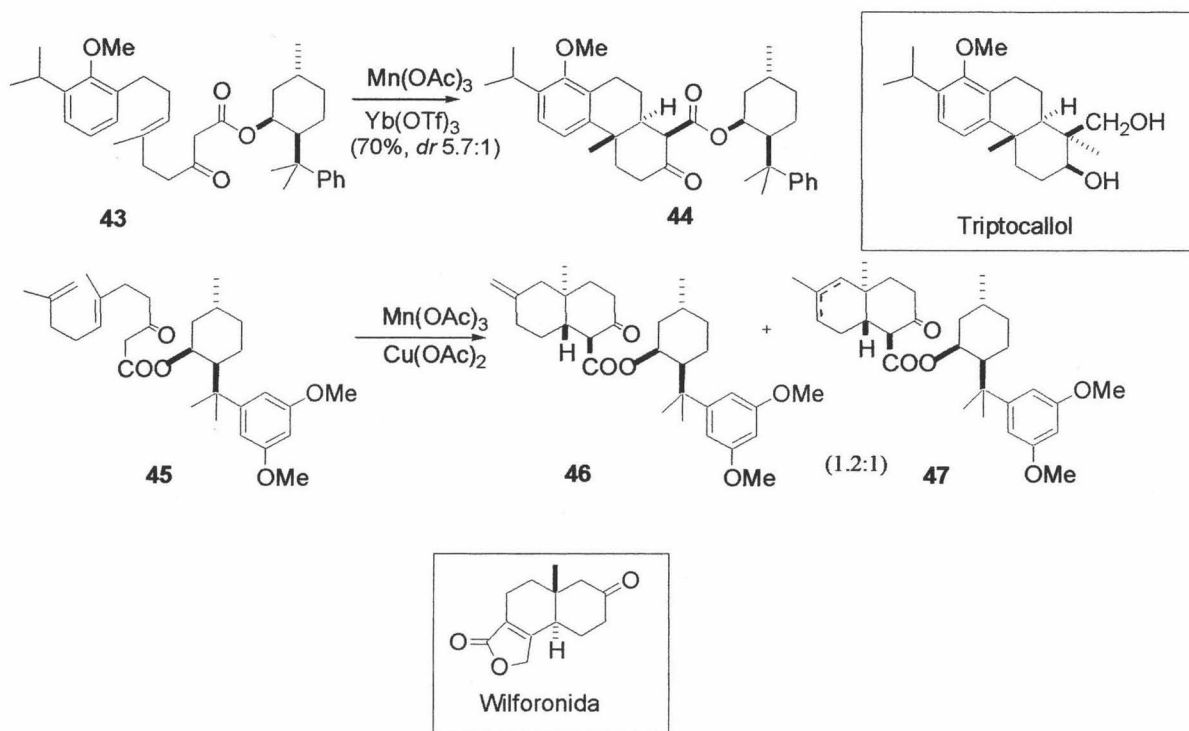
Recientemente, Yang *et al.* han puesto a punto una reacción de ciclación donde el (+)-8-fenilmentol actúa como auxiliar quiral.²²³ Estos autores aplican el método a la síntesis de **42**, un intermedio clave en la síntesis total del antitumoral (-)-triptolida.^{223a,223c}



Esquema 123

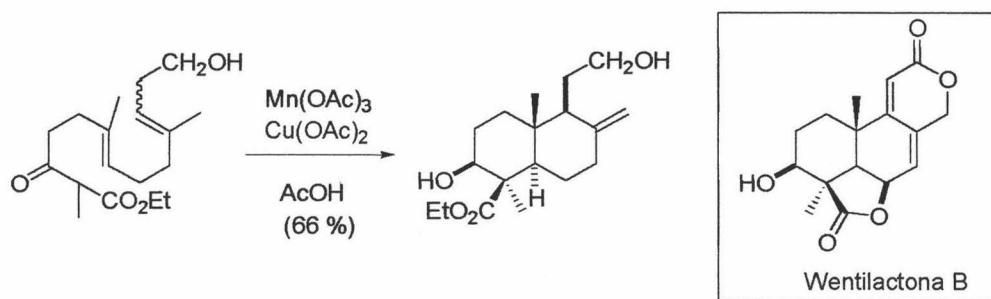
²²³ a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579. b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M.; Pang, K.-W.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1658. c) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208.

Esta metodología también se ha aplicado en la preparación de **44** y **46**, intermedios claves en la síntesis enantioselectiva de (+)-triptocolol²²⁴ y de (-)-wilforonida,²²⁵ respectivamente.



Esquema 124

En nuestros laboratorios esta metodología se ha empleado para la síntesis de podolactonas hidroxiladas en C-3, como wentilactona B.²²⁶ Otros trabajos actuales de ciclaciones con este reactivo se indican en la referencia.²²⁷



Esquema 125

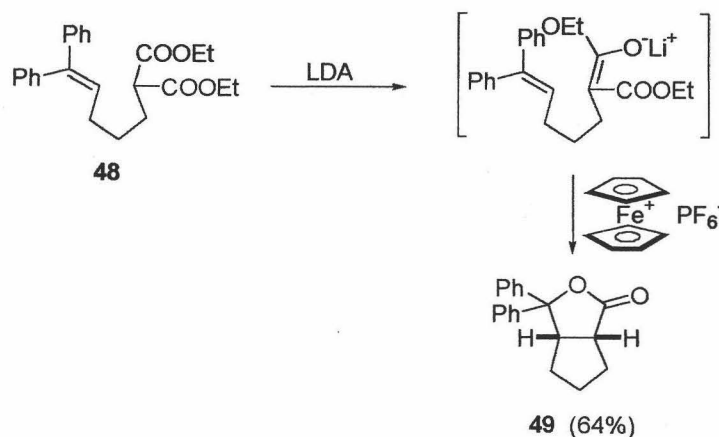
²²⁴ Yang, D.; Xu, M.; Bian, M.-Y. *Organic Lett.* **2001**, 3, 111.

²²⁵ Yang, D.; Xu, M. *Organic Lett.* **2001**, 3, 1785.

²²⁶ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Valdivia, M. V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1379.

²²⁷ Toyao, A.; Chikaoka, S.; Takeda, Y.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1729. Crombie, B. S.; Smith, C.; Varnavas, C. Z.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 206. Lee, I. Y. C.; Jung, M. H.; Lee, H. W.; Yang, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2407. Jogo, S.; Nishino, H.; Yasutake, M.; Shinmyozu, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9031. Lee, M.; Yang, J.; Kim, M. S.; Jeon, H.-S.; Baik, W.; Koo, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 736. Chikaoka, S.; Toyao,

También se ha descrito en bibliografía otro tipo de ciclación radicalaria mediada por Fe (III), que presenta similitudes con las descritas anteriormente con Mn (III). El radical inicial se genera por oxidación monoeléctrica (SET, single electron transfer) de enolatos con ión ferroceno.²²⁸



Esquema 126

El ferroceno es fácilmente recuperado del medio de reacción y permite su reciclado. Este proceso no se limita a compuestos carbonílicos fácilmente enolizables, ya que el enol se forma previamente de forma irreversible con bases fuertes.

II.3.2.-Ciclaciones radicalarias de epoxipolienos con complejos de titanio (III).

Los complejos de Ti (III), que presentan un único electrón en su capa de valencia, son un grupo de reactivos suaves con diversas aplicaciones en síntesis orgánica.²²⁹ Las especies de titanoceno (III), derivadas de $\text{Cp}_2\text{Ti(III)BH}_4$, se han utilizado como reductores de haluros alquílicos y arílicos,²³⁰ al igual que de

A.; Ogasawara, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 312. Sung, K.; Wang, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2771.

²²⁸ a) Jahn, U.; Hartmann, I. D.; Jones, P.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3333. b) Jahn, U. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 1600. c) Jahn, U.; Hartmann, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 209.

²²⁹ Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2103.

²³⁰ a) Cavallaro, C. L.; Liu, Y.; Smith, P. N. *J. Chem.* **1996**, *20*, 253. b) Liu, Y.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4471. c) Liu, Y.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 940.

cetonas y aldehidos,²³¹ y azocompuestos aromáticos.²³² La especie activa de la reducción es un hidruro de Ti (III). Estos hidruros también se han propuesto como responsables de la hidrosililación de lactonas, ésteres y cetonas.²³³ El cloruro de titanoceno (III) $[(Cp_2TiCl)_2]$ ²³⁴ es un reductor efectivo para una variedad de haluros activados²³⁵ y epóxidos.²³⁶ Especies de Ti (III) como Cp_2TiCl o $TiCl_3$ se han usado para realizar acoplamiento reductores de aldehidos^{237,238} y nitrilos,²³⁹ así como para reducción de grupos carbonilo.²⁴⁰ También se ha utilizado Cp_2TiCl en la química de carbohidratos para la preparación de glicales.²⁴¹ El requerimiento de activación del sustrato y el amplio rango de grupos funcionales tolerados por el complejo (alcoholes, aminas, amidas, cetonas, ácidos, ésteres, haluros aromáticos, cloruros alifáticos, tosilatos,...) sugiere que puede ser un agente reductor selectivo. Además, es un reactivo neutro que opera en condiciones de reacción suaves, siendo ideal su utilización en el caso de sustratos sensibles y altamente funcionalizados.

El complejo Cp_2TiCl se prepara fácilmente por reducción del cloruro de titanoceno (IV) (Cp_2TiCl_2), disponible comercialmente, tanto con Zn ²⁴² como con Al .²⁴³ Los metales alcalinos, reductores muy eficaces en el contexto de la química organometálica, normalmente sobrerreducen las especies de Ti (IV) a especies de

²³¹ Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 5963. Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046. Meunier-Prest, R.; Lamblin, G.; Mailfert, A.; Raveau, S. *J. Electro. Chem.* **2003**, *541*, 175.

²³² Dosa, P.; Kronish, I. M.; McCallum, J. E. B.; Schwartz, J.; Barden, M. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4886.

²³³ a) Verdageuer, X.; Hansen, M. C.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522. b) Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640.

²³⁴ El complejo Cp_2TiCl se presenta en estado sólido como una especie dímera: Jungst, R.; Sekutowski, D.; Davis, J.; Luly, M.; Stucky, G. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1645.

²³⁵ a) Davies, S. G.; Thomas, S. E. *Synthesis* **1984**, 1027. b) Gold, H. J. *Synlett* **1999**, 159.

²³⁶ RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986. Gansäuer, A.; Rinker, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017.

²³⁷ a) Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484. b) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Itoh, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1999**, 825. c) Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3872. d) Gansäuer, A. *Synlett* **1998**, 801. e) Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673. f) Gansäuer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2673. g) Gansäuer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070. Bensari, A.; Renaud, J. L.; Riant, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3863. Kingston, J. V.; Ozerov, O. V.; Parkin, S.; Brock, C. P.; Ladipo, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12217.

²³⁸ Se ha descrito también la utilización del análogo de Cp_2ZrCl en este tipo de reacciones: Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 7520.

²³⁹ Yamamoto, Y.; Matsumi, D.; Hattori, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224.

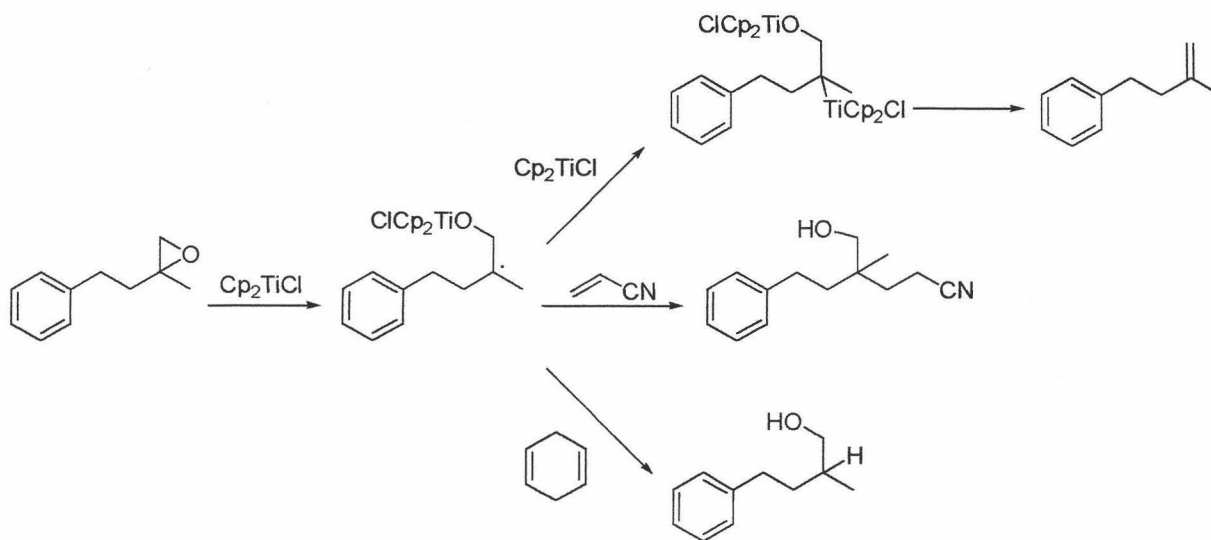
²⁴⁰ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079.

²⁴¹ a) Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 7055. b) Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987. c) Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4357. d) Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 3863. Parrish, J. D.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439.

²⁴² Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1000.

Ti (II) o Ti (0) y han sido, por tanto, menos utilizados. Se han descrito procedimientos para la preparación *in situ* del complejo por reducción de Cp_2TiCl_2 con alquilmagnesianos, Zn, SmI_2 ²⁴⁴ o Mn.²⁴⁵ También se puede preparar por reacción de TiCl_3 con CpTiI .²⁴⁶

El complejo Cp_2TiCl reacciona con epóxidos por apertura homolítica del enlace C-O, para generar un radical carbonado.^{236,245,247} La reacción del mismo con un segundo equivalente de Cp_2TiCl da lugar a un complejo alquititanio (IV), y la eliminación de Ti(IV)-O-Ti(IV) de la especie dimetalada, produce la correspondiente olefina.^{236,245,247,248} La adición de una fuente de hidrógeno radical (1,4-ciclohexadieno) a la mezcla de reacción permite obtener alcoholes con buen rendimiento.^{236,245,249} En este caso el radical es capturado por la fuente de H^\bullet radical antes de reaccionar con una segunda molécula de Cp_2TiCl . También es posible interceptar esos radicales alquilo con aceptores de Michael^{236,245} y carbenos de Fischer.²⁵⁰



Esquema 127

²⁴³ Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, 145.

²⁴⁴ Handa, Y.; Inanga, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717.

²⁴⁵ Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500. Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465.

²⁴⁶ Manzer, L. E. *Inorg. Syn.* **1982**, *21*, 84.

²⁴⁷ a) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561. b) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525.

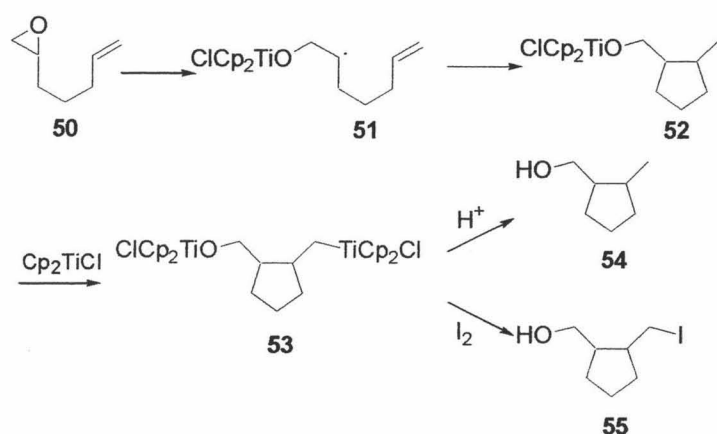
²⁴⁸ Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 843.

²⁴⁹ a) Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 125. b) Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Srinivas, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7973.

²⁵⁰ Merlic, C. A.; Xu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855.

La adición intramolecular del alquilradical a un grupo carbonilo²⁵¹ o a una olefina,^{236,245} da lugar a un nuevo método de ciclación. Esta reacción transcurre bajo condiciones muy suaves, haciéndola compatible con numerosos grupos funcionales.

El mecanismo de la reacción se muestra en el esquema 128. La reacción comienza con la ruptura homolítica regioselectiva del enlace C-O promovida por Cp_2TiCl , dando lugar al radical más estable. El radical formado se adiciona al doble enlace originando en este caso un anillo de 5 miembros mediante un proceso 5-*exo-trig*. El nuevo radical es atrapado por otra molécula de Cp_2TiCl originando el intermedio alquiltitanio (IV) (53) que es estable y permanece en la reacción hasta el tratamiento acuoso de la misma en el proceso de extracción. En este ejemplo se muestra la ventaja de utilizar metales de transición frente al Bu_3SnH , como generadores de radicales, ya que en el caso de usar estannanos, la reacción siempre termina con la reducción del radical. En este caso, es susceptible de reaccionar con otros electrófilos diferentes del protón, como el I_2 , y originar productos finales más funcionalizados.



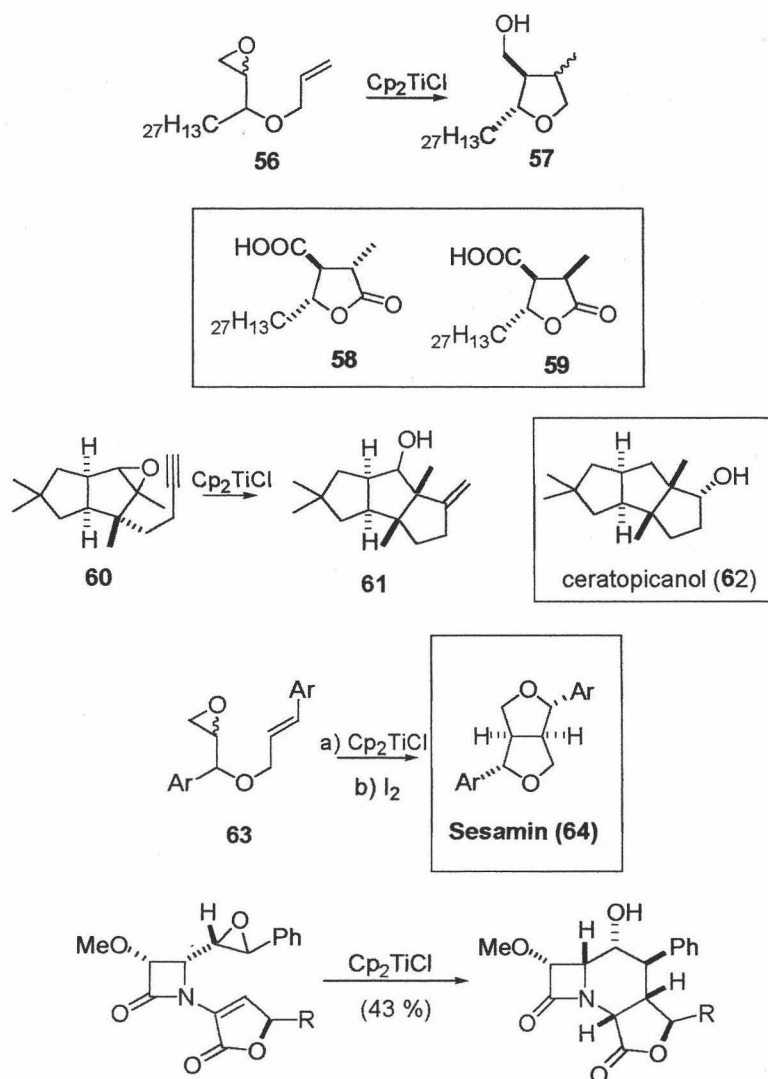
Esquema 128

Las ciclaciones radicalarias promovidas por Cp_2TiCl se han utilizado como etapas clave en la síntesis total de algunos productos naturales. Aquí se muestran algunos ejemplos como son las síntesis de los ácidos dihidroprotolichesterínico (58) y rocellárico (59)²⁵² y el sesquiterpeno (\pm)-

²⁵¹ Fernandez-Mateos, A.; de la Nava, E. M.; Coca, G. P.; Silvo, A.; Gonzalez, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.

²⁵² a) Mandal, P. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11395. b) Mandal, P. K.; Maiti, G.; Roy, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829.

ceratopicanol (**62**),²⁵³ (\pm)-sesamin (**64**),²⁵⁴ β -lactamas policíclicas altamente funcionalizadas.²⁵⁵



Esquema 129

Uno de los inconvenientes de este método de ciclación, es la utilización de cantidades estequiométricas de reactivo.²⁵⁶ En este sentido se ha desarrollado una variante de ésta reacción que utiliza cantidades subestequiométricas de

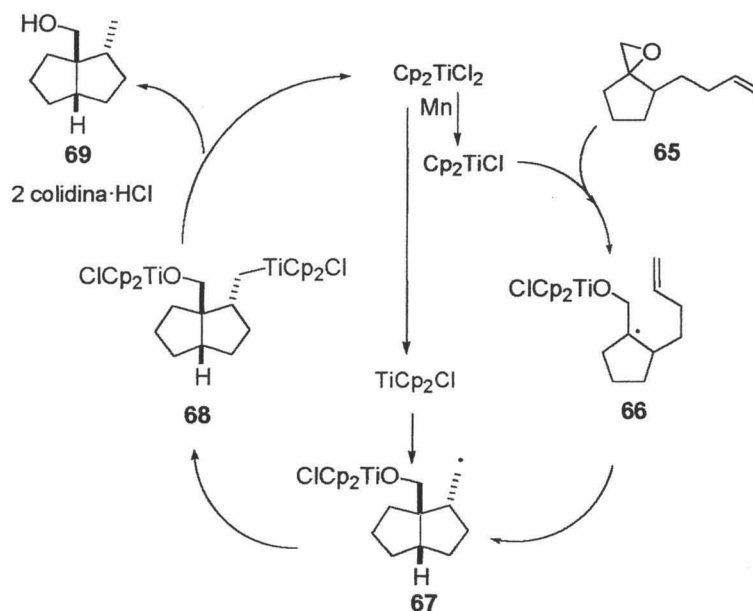
²⁵³ a) Clive, D. L. J.; Magnuson, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 15. b) Clive, D. L. J.; Magnuson, S. R.; Manning, H. W.; Mayhew, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095.

²⁵⁴ a) Rana, K. K.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337. b) Rana, K. K.; Guin, C.; Roy, S. C. *Synlett* **2001**, *8*, 1249. Roy, S. C.; Rana, K. K.; Guin, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242.

²⁵⁵ Ruano, G.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243. Anaya, J.; Fernández-Mateos, A.; Grande, M.; Martiáñez, J.; Ruano, G.; Rubio-González, M. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241. Ruano, G.; Martiáñez, J.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024.

²⁵⁶ A pesar de ello los subproductos de titanio no son tóxicos, en contraste con los residuos de otros metales como el Sn.

Cp_2TiCl_2 .^{245,257} La ruptura electrófila de los enlaces C-Ti y O-Ti en los productos finales con clorhidrato de colidina²⁵⁸ genera Cp_2TiCl_2 que es reducido *in situ* a Cp_2TiCl por Mn presente en el medio.



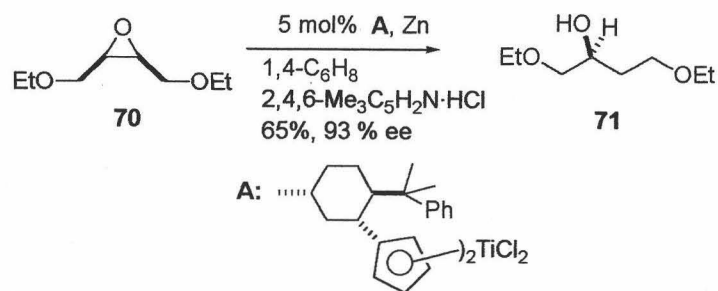
Esquema 130

Recientemente, se ha descrito la utilización de complejos de Ti (III) que presentan ciclopentadienos quirales como ligando.²⁵⁹ En el esquema se muestra su aplicación a la apertura de *meso*-epóxidos, obteniéndose un exceso enantiomérico del 93%.

²⁵⁷ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1998**, 2143.

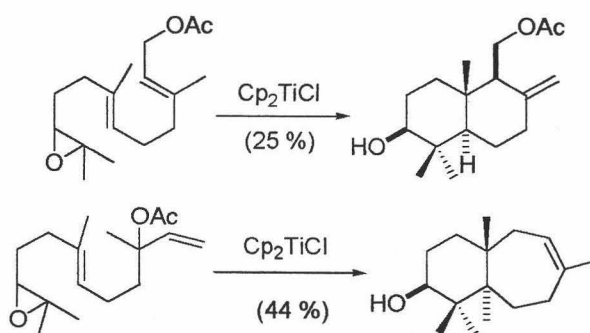
²⁵⁸ También se han desarrollado versiones catalíticas para otro tipo de reacciones que involucran Ti (III): a) Hansen, T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8645. b) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.-I.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865. Hardouin, C.; Chevalier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046. Chatterjee, A.; Bennur, T. H.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5668.

²⁵⁹ Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909. Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Lauterbach, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 785. Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531. Gansäuer, A.; Rinker, B.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687.



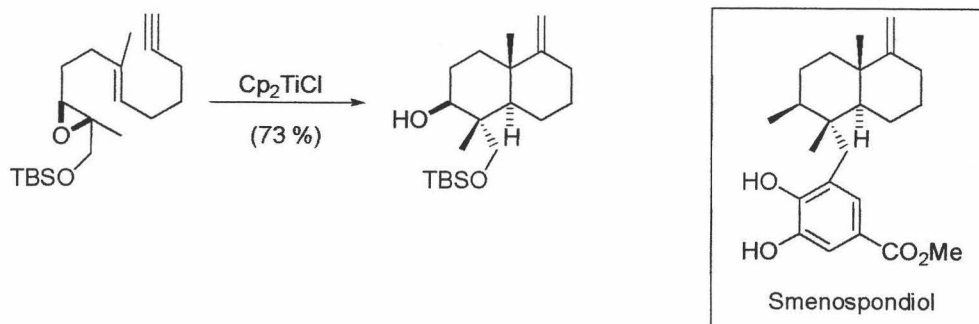
Esquema 131

En el año 2001, nuestro laboratorio utilizó Cp_2TiCl en el estudio de la ciclación de una serie de epoxipolienos derivados de polienos naturales.²⁶⁰



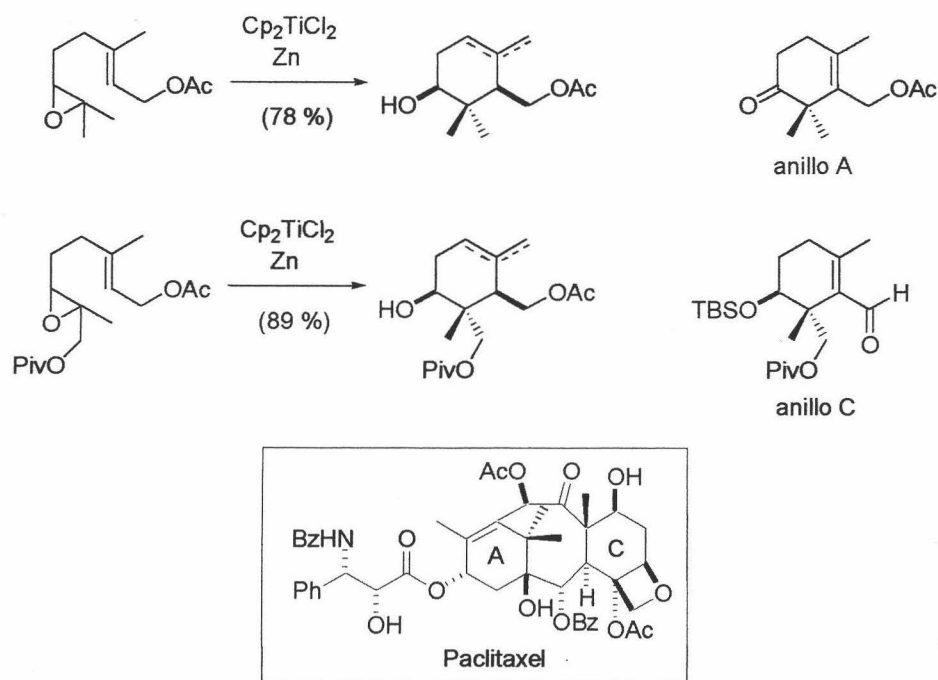
Esquema 132

Casi simultáneamente, Takahashi *et al.* emplearon Ti (III) para llevar a cabo la ciclación de un derivado del geraniol, en la síntesis de smenospondiol y de sintones que contenían los anillos A y C de paclitaxel.²⁶¹



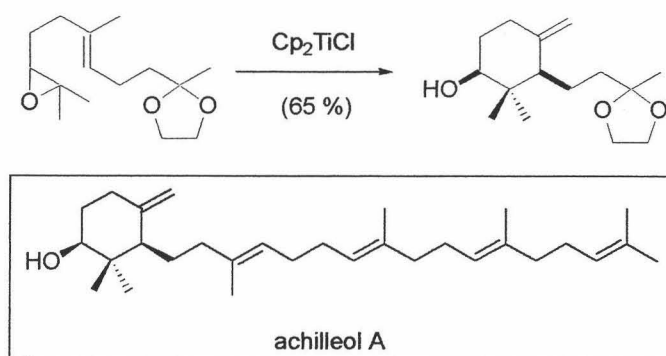
²⁶⁰ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.

²⁶¹ Yamada H.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2001**, 1935. Nakai, K.; Kamoshita, M.; Doi, T.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855. Nakai, K.; Miyamoto, S.; Sasuga, D.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7859.



Esquema 133

En el año 2002, en nuestro laboratorio se empleó esta metodología para realizar la síntesis del triterpeno monocíclico achilleol A.²⁶²

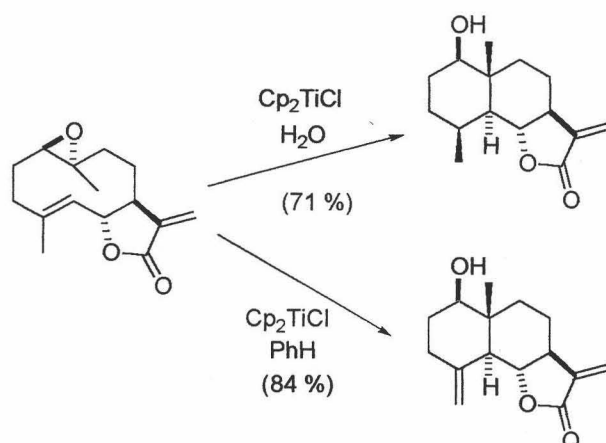


Esquema 134

También en nuestro laboratorio, se ha conseguido recientemente controlar el proceso de ciclación mediante el uso de agua como reductor en sistemas que involucran Ti (III).²⁶³

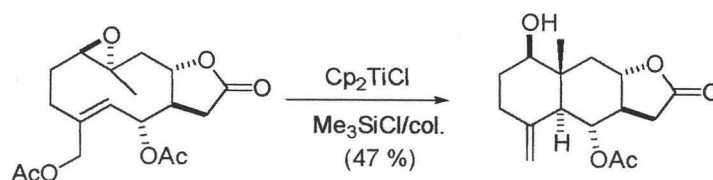
²⁶² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 2793.

²⁶³ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566.



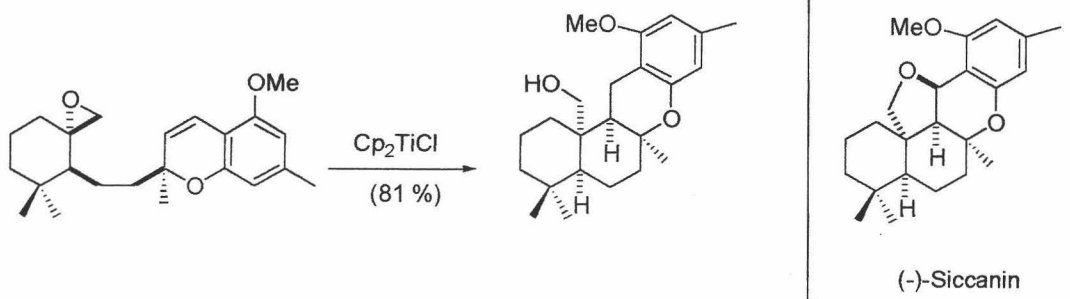
Esquema 135

Así mismo, se ha desarrollado un proceso de ciclación que utiliza cantidades subestequiométricas de Ti (III) y se ha aplicado a la síntesis de eudesmanolidas bioactivas.²⁶⁴



Esquema 136

Muy recientemente, el Prof. Trost ha publicado la síntesis total de (-)-siccanin, en la que emplean Ti (III) para la ciclación de un intermedio clave.²⁶⁵



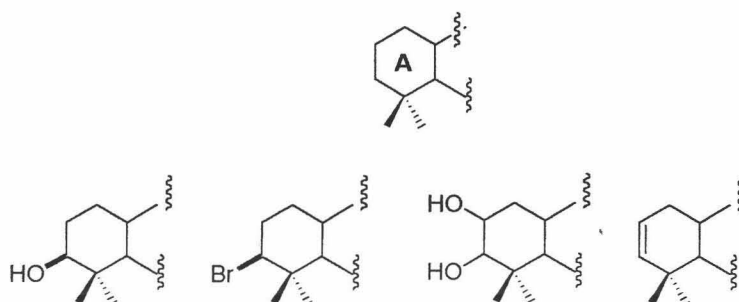
Esquema 137

²⁶⁴ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

²⁶⁵ Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943.

Productos naturales objeto de nuestro estudio.

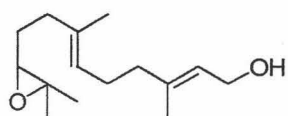
En la naturaleza se encuentran una gran variedad de compuestos que presentan funciones en su anillo A. En muchos casos tienen un grupo hidroxilo sobre C-3, que puede derivar de la ciclación del epoxipolipreno correspondiente.¹ Otra posibilidad es una hidroxilación enzimática posterior a la formación del anillo.²⁶⁶ También se pueden encontrar compuestos con otros grupos funcionales como bromuro, 1,2 dioles, alquenos, que pueden en principio ser accesibles a partir de un grupo hidroxilo.



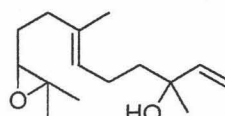
Esquema 138

Aunque los compuestos biológicamente más interesantes son los triterpenos y los esteroides, que derivan de la ciclación del óxido de escualeno, se pueden encontrar en la naturaleza otras estructuras más simples. A continuación se hace una pequeña introducción de productos naturales que presentan una función en el anillo A.

En la siguiente figura se muestran una serie de productos que parecen derivar de ciclaciones incompletas del epóxido de farnesol (72) y nerolidol.(73) También se han aislados algunos productos que presentan en su estructura restos aromáticos como cordiaquinona K.

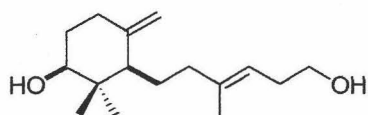


epóxido de farnesol (72)



epóxido de nerolidol (73)

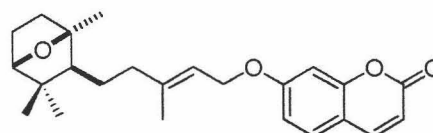
²⁶⁶ Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry*, Springer, 1997. Herlem, D.; Ouazzani, J.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1241. Hanson, J.; Hitchcock, P. B.; Jarvis, A. G. *Phytochemistry*



Elegansidiol²⁶⁷

Barrero, 1989

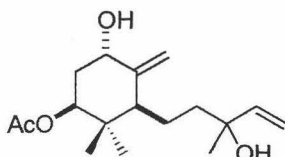
Santolina elegans



Farnesiferol C²⁶⁸

Caglioti, 1959

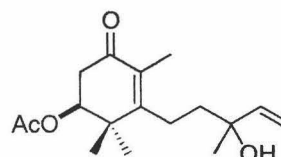
asafetida



monociclo 74²⁶⁹

Jakupovic, 1996

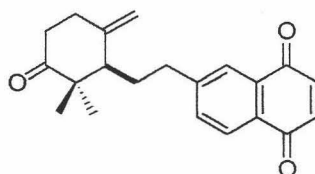
Artemisia chamaemelifolia



monociclo 75²⁷⁶

Jakupovic, 1996

Artemisia chamaemelifolia



Cordiaquinona K²⁷⁰

Yabuta, 2003

Cordia curassavica

Esquema 139

Otros compuestos más complejos, que presentan una unidad de ciclohexanol, parecen derivar de ciclaciones incompletas del óxido de escualeno como achilleol A,²⁷⁴ achilleol B,²⁷¹ cameliol A y cameliol C.²⁷²

1997, 44, 1055. Fraga, B. M.; González, P.; Guillermo, R.; Hernández, M. G. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6159.

²⁶⁷ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3351.

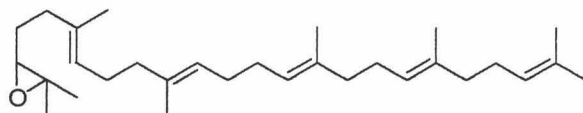
²⁶⁸ Caglioti, L.; Naef, H.; Arigoni, D.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 2557.

²⁶⁹ Marco, J. A.; Sanz-Cervera, J. F.; Morante, M. D.; Garcia-Lliso, V.; Valles-Xirau, J.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1996**, 41, 837.

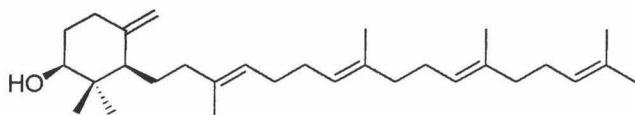
²⁷⁰ Yajima, A.; Saitou, F.; Sekimoto, M.; Maetoko, S.; Yabuta, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6915.

²⁷¹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R. Arseniyadis, S.; Guittet, E. *Tetrahedron* **1990**, 46, 8161.

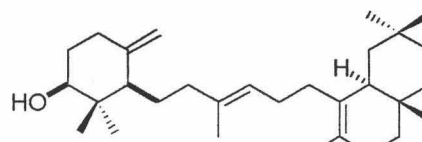
²⁷² Akihisha, T.; Arai, K.; Kimura, Y.; Koike, K.; Kokke, W. C. M. C.; Shibata, T.; Nikaido, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 265.



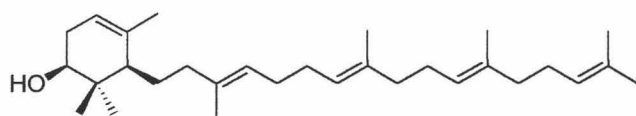
óxido de escualeno (75)

Achilleol A²⁷⁴

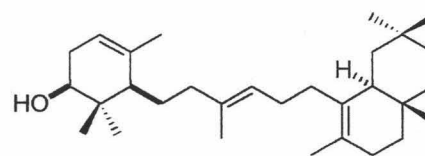
Barrero, 1989

Achillea odorataAchilleol B²⁷⁸

Barrero, 1990

Achillea odorataCameliol C²⁷⁹

Nikaido, 1999

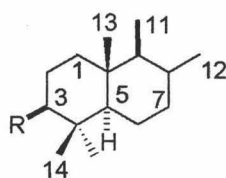
Camellia sasanquaCameliol A²⁷⁹

Nikaido, 1999

Camellia sasanqua

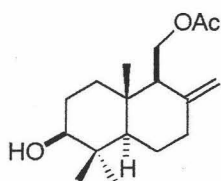
Esquema 140

Los drimanos son una familia de productos naturales con interesantes propiedades biológicas,²⁷³ muy extendida en la naturaleza, que se han aislado tanto de hongos como de plantas, con 15 carbonos, y que presentan un sistema de tipo decalínico *trans*-, con un *gem*-dimetilo en posición C-4. Este esqueleto se encuentra en la naturaleza ampliamente funcionalizado. A continuación, se muestran algunos drimanos que presentan una función en el anillo A.

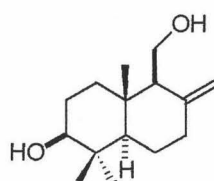


Drimano

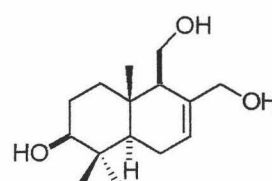
²⁷³ Kubo, I.; Lee, Y. W.; Pettei, M.; Pilkiewicz, F.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 1013. Stampf, J. L.; Benezra, C.; Asakawa, Y. *Arch. Dermatol. Res.* **1982**, 274, 277. Taniguchi, M.;

3β-Hidroxi-albicanol²⁷⁴

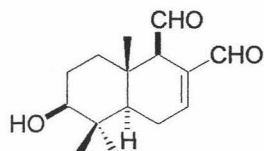
Gräfe, 1996

Poliporus arculariusIsodrimendiol²⁷⁵

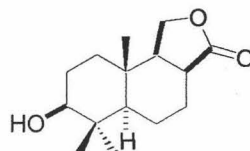
Ayer, 1989

Marasmius oreades7-Drimen-3, 11, 12-triol²⁷⁵

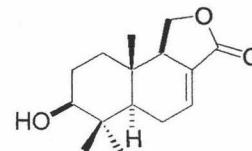
Ayer, 1989

Marasmius oreades3β-Hidroxi-poligodial²⁷⁶

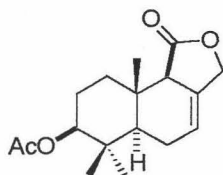
Hufford, 1990

Canella winterana3β-Hidroxi-dihidroconfertifolin²⁷⁷

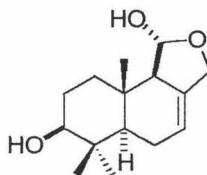
Ayer, 1992

Peniophora polygonia3β-Hidroxi-cinnamolda.^{277,278}

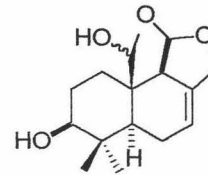
Kioy, 1990. Ayer, 1992

Warbugia stuhlmannii,
Peniophora polygonia3β-Acetoxi-drimenin²⁷⁹

Cortés, 1986

Drimys Winteri3β-Hidroxiisodrimeninol²⁷⁵

Ayer, 1989

Marasmius oreades3β,15-Dihidroimarasmeno²⁷⁵

Ayer, 1989

*Marasmius oreades**Esquema 141*

Los labdanos y norlabdanos se caracterizan por poseer un esqueleto similar al de los drimanos, con una cadena lateral en C-9. Estos compuestos también presentan importantes actividades biológicas, como ocurre con los óxidos de manoilo.²⁸⁰ A continuación, se muestran algunos de estos productos.

Adachi, T.; Oi, S. Kimura, A.; Katsumura, S.; Isoe, S.; Kubo, I. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 73. Kubo, I.; Taniguchi, M. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 22.

²⁷⁴ Fleck, W. F.; Schlegel, B.; Hoffmann, P.; Ritzau, M.; Heinze, S.; Gräfe, U. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 780.

²⁷⁵ Ayer, W. A.; Craw, P. E. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1371.

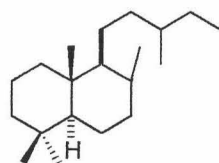
²⁷⁶ Al-Said, M.; E Khawaja, S. M.; El-Ferly, F.; Hufford, C. D. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 975.

²⁷⁷ Ayer, W. A.; Trifonov, L. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1454.

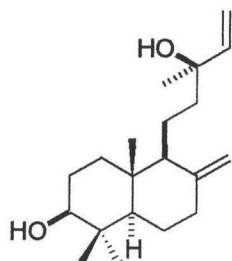
²⁷⁸ Kioy, D.; Gray, A. I.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3535.

²⁷⁹ Sierra, J. R.; Lopéz, J. T.; Cortes, M. J. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 253.

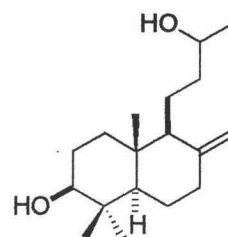
²⁸⁰ Seamon, K. B.; Daly, J. W. *Adv. Cyclic. Nucl. Res.* **1986**, *20*, 1. Robbins, J. D.; Laurenza, A.; Kosley, R. W.; O'Malley, G. J.; Spahl, B.; Seamon, K. B. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3204.



esqueleto de labdano

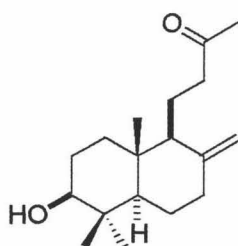
3β-Hidroximanool²⁸¹

Munesada, 1992

Gleichenia japonica15, 16-Dinorlabd-8(17)-en-3β,13-diol²⁸²

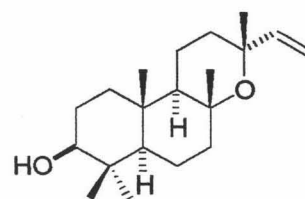
Monti, 1999

Aceite de copaiba

3β-Hidroxil-15, 16-dinorlabd-8(17)-en-13-ona²⁸³

Monti, 1996

Aceite de copaiba

Ribenol²⁸⁴

García-Granados, 1985

Sideritis arborescens

Esquema 142

Otros compuestos interesantes son los daucanos, cuyo esqueleto consiste en un anillo A de 5 miembros y un anillo B de 7 miembros.²⁸⁵ Aunque estos compuestos constituyen un pequeño grupo dentro de los sesquiterpenos, son interesantes por sus aplicaciones en el campo de la perfumería.¹⁹ Se han aislado principalmente en

²⁸¹ Munesada, K.; Siddiqui, H. L.; Suga, T. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1533.

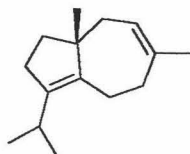
²⁸² Monti, H.; Tiliacos, N.; Faure, R. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1013.

²⁸³ Monti, H.; Tiliacos, N.; Faure, R. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1653.

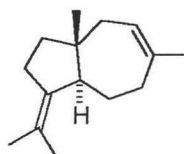
²⁸⁴ García-Granados, A.; Martínez, A.; Onorato, M. E. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 517.

²⁸⁵ Ghisalberti, E. L. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 597.

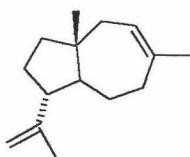
plantas de la familia *Umbelliferae*,²⁸⁶ aunque también se han encontrado en otras plantas,²⁸⁷ en hongos²⁸⁸ y en fuentes marinas.²⁸⁹ Alguno de sus representantes más sencillos se muestran a continuación.

Dauceno²⁹⁰

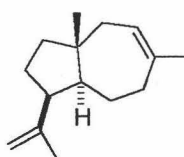
Pigulevskii, 1961

Daucus carota*trans*-4(11), 8-daucadieno²⁹¹

Warmers, 1999

Bazzania trilobata*trans*-11(12), 8-daucadieno²⁹²

Cassidy, 1993

Higginsia sp.*cis*-11(12), 8-daucadieno²⁹⁸

Cassidy, 1993

Higginsia sp.

Esquema 143

Un grupo de productos tricíclicos interesantes por lo inusual de su esqueleto son los barekanos, compuestos de origen marino, que presenta en su estructura dos ciclos de 6 miembros y un ciclo de 7 miembros. Barekoxido, aislado por Kashman *et al.*²⁹³ de la esponja *Chelonaplysilla erecta*, no presenta grupo hidroxilo en C-3, pero dos productos directamente relacionados con él

²⁸⁶ Hegnauer, R. En *The Biology and Chemistry of the Umbelliferae*. Heywood, V. H., 1972, Academic Press, London.

²⁸⁷ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; De Pascual Teresa, J.; Martín, A. S. F. *Phytochemistry* 1989, 28, 183.

²⁸⁸ Beyer, J.; Becker, H.; Toyota, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* 1987, 26, 1085. Zapp, J.; Burhardt, G.; Becker, H. *Phytochemistry* 1994, 37, 787. Buchanan, M. S.; Connolly, J. D.; Rycroft, D. S. *Phytochemistry* 1996, 43, 1297.

²⁸⁹ Kashman, Y.; Hirsch, S.; Koehn, F.; Cross, S. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5461. Umeyama, A.; Nozaki, M.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 945.

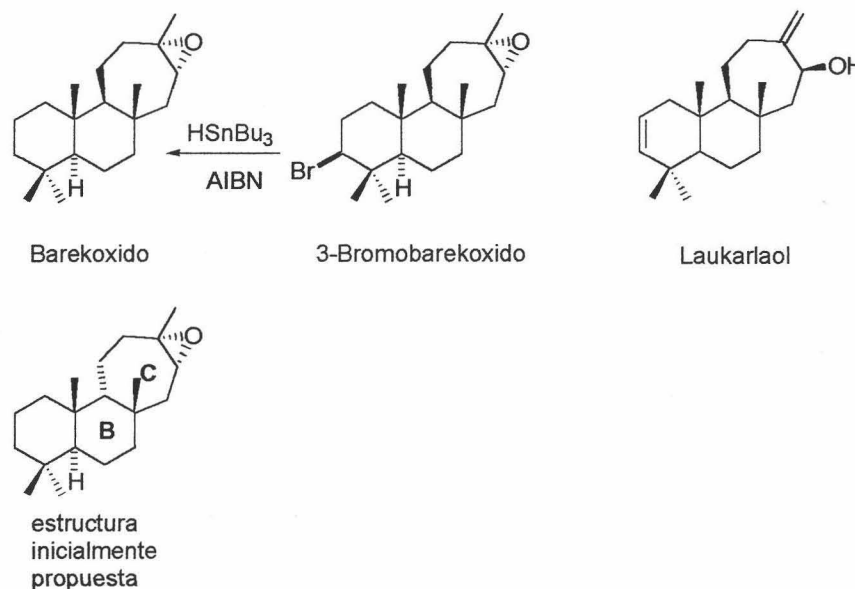
²⁹⁰ Pigulevskii, G. V.; Kivaleva, V. I. *Doklady Akad. Nauk. S. S. S. R.* 1961, 141, 1384.

²⁹¹ Warmers, U.; König, W. A. *Phytochemistry* 1999, 52, 99.

²⁹² Cassidy, M. P.; Ghisalberti, E. L. *J. Nat. Prod.* 1993, 56, 1190.

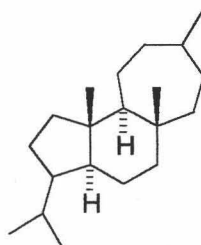
²⁹³ Rudi, A.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* 1992, 55, 1408.

como son 3-bromobarekoxido²⁹⁴ y laukarlaol,²⁹⁵ si presentan funciones. La estructura de 3-bromobarekoxido y por extensión la de este esqueleto se estableció por cristalografía de rayos X.³⁰⁰ La correlación química de 3-bromobarekoxido y barekoxido sirvió para corregir la estructura que Kashman *et al.* habían propuesto inicialmente para barekoxido, en la que la fusión interanular de los anillos B y C era *cis*.



Esquema 144

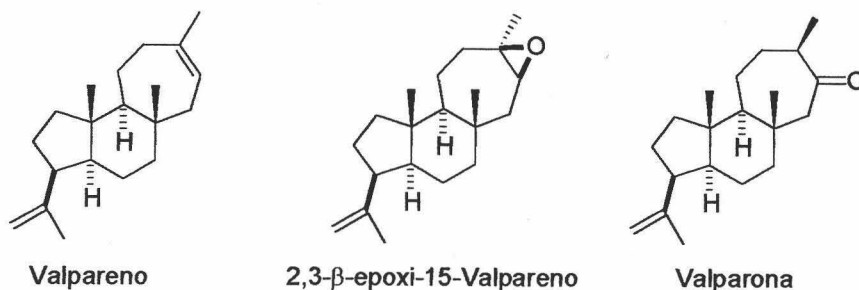
Los valparanos son otros compuestos que parecen estar relacionados estructuralmente con los anteriores. En este caso el anillo A se halla contraído a un anillo de 5 miembros, siendo el resto de la estructura idéntica.



Esqueleto de valparano.

²⁹⁴ Aislado del alga *Laurencia luzonensis*: Kuniyoshi, M.; Marma, M. S.; Higa, T.; Bernardinetti, G.; Jefford, C. W. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2000**, 1155.

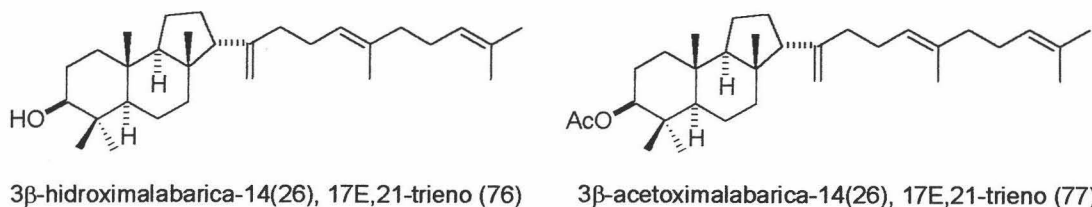
²⁹⁵ Aislado del alga *Laurencia karlae*: Su, J. Y.; Zhong, Y. L.; Zeng, L. M.; Wu, H. M.; Ma, K. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 195.



Esquema 145

Este tipo de compuestos fueron aislados en 1990 por el Prof. Urones, en sus estudios de *Halimium viscosum*,²⁹⁶ presentando distintas funcionalizaciones. Posteriormente, estos mismos autores establecieron la configuración relativa (mediante difracción de rayos X) y absoluta (mediante dicroísmo circular) para valparona.²⁹⁷

Los malabaricanos proceden de la tricyclación inusual del oxido de escualeno, siendo 76 y 77 dos ejemplos sencillos de este familia, aislados y caracterizados por Jakupovic *et al.* en 1987, de especies del tipo *Compositae*.²⁹⁸



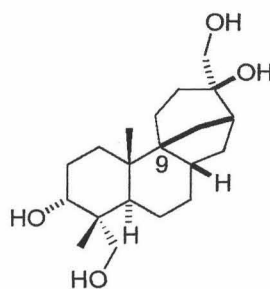
Esquema 146

²⁹⁶ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C. A.; Diez, D.; Garrido, N. M.; Oliva, I. M.; Rodilla, J. S.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4501. Urones, J. G.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; Alonso, C.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Martin, D. D.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5269. Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Alonso, C. A.; Moro, R. F.; Rodilla, J. M. L. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 569. Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Martin, D. D.; Lithgow, A. M. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 747. Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Hagget, J.; Humphreys, V. M. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 663. De Mendonca, D. I. M. D.; Rodilla, J. M. L.; Lithgow, A. M.; Marcos, I. S. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1301. Rodilla, J. M. L.; De Mendonca, D. I. M.; Urones, J. G.; Moro, R. F.; Williams, D. J. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1545. Rodilla, J. M. L.; De Mendonca, D. I. M.; Urones, J. G.; Moro, R. F. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 817. Rodilla, J. M. L.; De Mendonca, D. I.; Ismael, M. I. G.; Figueiredo, J. A.; Silva, M. L. A.; Lopes, E. *Nat. Prod. Lett.* **2001**, *15*, 401.

²⁹⁷ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C. A.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Martin, D. D.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4051.

²⁹⁸ Jakupovic, J.; Eid, F.; Bolhmann, F.; El-Damhy, S. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1536.

Algunos productos naturales que poseen interesantes propiedades biológicas, como aphidicolina²⁹⁹ y la familia de productos de los pyripyropenos,³⁰⁰ presentan una hidroxilación adicional sobre el metilo α en C-4. Aphidicolina es un diterpeno tetracíclico aislado por primera vez en 1972 del hongo *Cephalosporium aphidicola*^{305a} y posteriormente también de extractos del hongo *Nigrospora sphaerica*.^{305b}



Aphidicolina

Esquema 147

Este compuesto presenta importantes actividades biológicas: actividad antifeedant,³⁰¹ actividad frente al Herpes simplex de tipo I,³⁰² inhibición de la replicación del ADN y del crecimiento de células neoplásicas humanas,³⁰³ ...

Por todas estas propiedades, además de por su compleja estructura, aphidicolina ha sido un atractivo objetivo sintético para los químicos orgánicos, desde su aislamiento hasta nuestros días.³⁰⁴

Otra familia de compuestos de interés son los pyripyropenos. Existen un total de 4 productos de esta familia con esta funcionalización (pyripyropeno A-D).^{309, 305}

²⁹⁹ a) Brundret, K.; Daliziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J. A. J.; Neidle, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 1027. b) Starrat, A. N.; Loschiavo, S. R. *Can. J. Microbiol.* **1974**, *20*, 416.

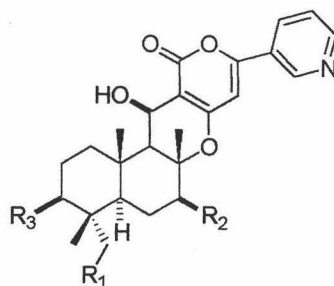
³⁰⁰ Tomoda, H.; Nishida, H.; Kim, Y. K.; Obata, R.; Sunazuka, T.; Omura, S.; Bordner, J.; Guadliana, M.; Dormer, P. G.; Smith III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12097. Kim, Y. K.; Tomoda, H.; Nishida, H.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 154. Tomoda, H.; Kim, Y. K.; Nishida, H.; Masuma, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 148. Omura, S.; Tomoda, H.; Kim, Y. K.; Nishida, H.; *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1168.

³⁰¹ Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, **1993**, 6.

³⁰² Bucknall, R. A.; Moores, H.; Simms, R.; Hesp, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *4*, 294.

³⁰³ Pedrali-Noy, G.; Belvedere, M.; Crepaldi, T.; Focher, F.; Spadari, S. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3810.

³⁰⁴ Revisión de síntesis: Toyota, M.; Ihara, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5641. Bilodeau, F.; Dube, L.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **2003**, *51*, 2781.

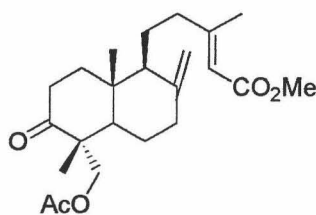


Pyripyropenos

A $R_1=R_2=R_3= \text{OAc}$ B $R_2=R_3= \text{OAc}$; $R_1= \text{CO}_2\text{Et}$ C $R_1=R_3= \text{OAc}$; $R_2= \text{CO}_2\text{Et}$ D $R_1=R_2= \text{OAc}$; $R_3= \text{CO}_2\text{Et}$ *Esquema 148*

Estos compuestos se caracterizan por ser inhibidores de la enzima acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT) y por tanto pueden actuar disminuyendo los niveles de colesterol en el torrente sanguíneo.³¹¹

También existen multitud de productos de estructura más sencilla polihidroxilados. Un ejemplo lo constituye el labdano **78**, que presenta un grupo cetona sobre C-3 y un grupo acetato sobre el metilo. Este compuesto se ha aislado de la planta *Nolana rostrata*,³⁰⁶ y puede servir como modelo para la preparación de estructuras más complejas.

**78***Esquema 149*

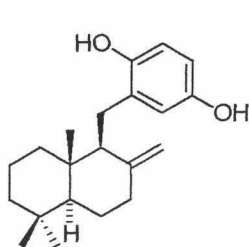
Los meroterpenos son una gran familia de compuestos naturales que presentan un fragmento terpénico y un anillo aromático en su estructura, y en los que la conexión entre ambos fragmentos puede ser diversa. Muestran interesantes

³⁰⁵ Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Tanaka, H.; Harigaya, Y.; Omura, S.; Smith III, A. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8126.

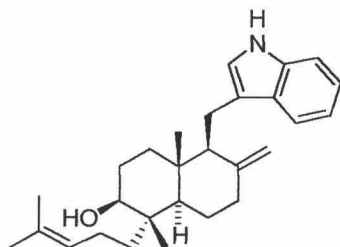
³⁰⁶ Garbarino, J. A.; Chamy, M. C.; Gambaro, V. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2833.

propiedades biológicas, como kampanol,³⁰⁷ K-76,³⁰⁸ Sch 65676³⁰⁹ o stypoldiona.
310

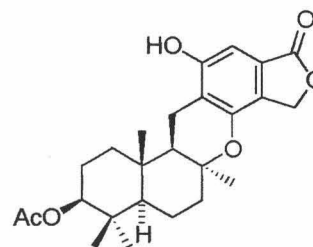
A continuación se describen algunos ejemplos de meroterpenos:

Zonarol³¹¹

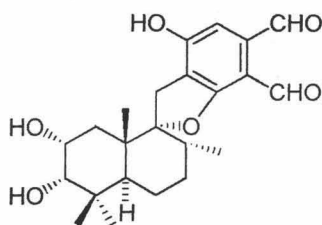
Fenical, 1973

Dictyopteris zonaroidesEmindole SA³¹²

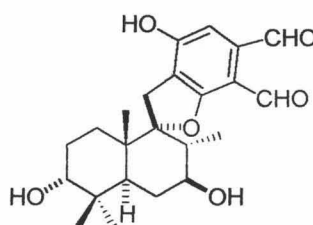
Kawai, 1988

Emericella striataKampanol³⁰⁷

Sing, 1998

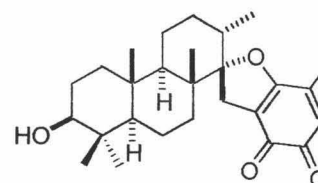
Dictyopteris zonarioidesK-76³⁰⁸

Inoue, 1979

Stachybotrys complementiSch 65676³⁰⁹

Chu, 1996

hongo no identificado SCF-1657

Stypoldiona³¹⁰

Fenical, 1979

Stypopodium zonale

³⁰⁷ Este compuesto es anticancerígeno, inhibiendo la Ras proteína farnesiltransferasa, la cual desempeña un papel muy importante en la oncogénesis. Sing, S. B.; Zink, D. L.; Williams, M.; Polishook, J. D.; Sánchez, M.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2071. Solo se ha descrito en bibliografía una aproximación a su síntesis: Iwasaki, K.; Nakatani, M.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7937.

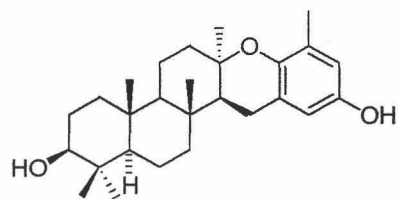
³⁰⁸ Es inhibidor de procesos inflamatorios relacionados con diversas enfermedades. Hong, K.; Kinoshita, T.; Miyazaki, W.; Izawa, T.; Inoue, K. *J. Immunol.* **1979**, *122*, 2418. Miyazaki, W.; Tamaoka, H.; Shinohara, M.; Kaise, H.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Kinoshita, T.; Hong, K.; Inoue, K. *Microbiol. Immunol.* **1980**, *24*, 1091. Se han descrito varias síntesis de este compuesto (ver ref. 55, 56).

³⁰⁹ Inhibe la proteasa del citomegalovirus (CMV). Chu, M.; Mierzwa, R.; Truumees, I.; King, A.; Patel, M.; Pichardo, J.; Hart, A.; Dasmahapatra, B.; Das, P. R.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3943.

³¹⁰ Gerwick, W. H.; Fenical, W.; Fritsch, N.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *14*, 145. Referencias síntesis de stypoldiona: (ver ref. 199). Begley, M. J.; Fish, P. V.; Pattenden, G.; Hodgson, S. T. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans 1* **1990**, 2263. Mori, K.; Koga, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 391. Falck, J. R.; Chandrasekhar, S.; Manna, S.; Chiu, C. C. S.; Mioskowski, C.; Wetzell, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11606. Mori, K.; Koga, Y. *Lieb. Ann.* **1995**, *10*, 1755. Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Cunat, A. C.; Meseguer, B. *Synlett* **1996**, 913.

³¹¹ Fenical, W.; Sims, J. J.; Squatrito, D.; Wing, R. M.; Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2383. Síntesis de zonarol (ver ref. 19).

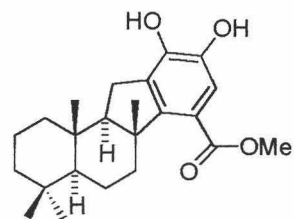
³¹² Nozawa, K.; Yuyama, M.; Nakajima, S.; Kawai, K.; Udagawa, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2155. Síntesis previa de Emindole SA (ver ref. 170, 171).



Taondiol³¹³

González, 1971

Taonia citomara



Pelorol³¹⁴

König, 2000

Dactylospongia elegans

Esquema 150

³¹³ González, A. G.; Darias, J.; Martín, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2729. Síntesis de taondiol: (ver ref. 153).

³¹⁴ Goclik, E.; König, G.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1150.

**RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN**



La creciente demanda de reacciones altamente selectivas y en las que haya economía de átomos y de etapas tendrá, presumiblemente, una influencia decisiva en las estrategias sintéticas que se emplearan en los próximos años.³¹⁵ La biosíntesis del lanosterol a partir de oxido de escualeno cumple estos requerimientos de forma admirable, teniendo lugar en solo dos pasos: primero la epoxidación enantioselectiva del escualeno y segundo una cascada de ciclaciones estereoselectivas de este sustrato, perdiéndose durante todo el proceso un único protón, para generar un doble enlace en Δ^8 . La enzima que realiza esta ciclación se ha estudiado extensamente en los últimos años,³¹⁶ y ahora existen sólidas evidencias, tanto experimentales como basadas en cálculos teóricos, que apoyan la naturaleza carbocatiónica de dicha transformación.³¹⁷ Imitando esta transformación natural Goldsmith, van Tamelen y Corey, entre otros, han empleado la ciclación de epoxipoliprenos inducida por ácidos en la construcción de terpenoides policíclicos vía química carbocatiónica, mostrando que es una herramienta muy útil.³¹⁸ Sin embargo, este método implica ciertos inconvenientes, como la necesidad de unir grupos extra al polieno para estabilizar los intermedios carbocatiónicos y para controlar el paso de finalización del proceso. Un concepto alternativo, la ciclación en cascada radicalaria, introducido por Breslow y Julia¹⁹¹ hace más de treinta años, también es un método excelente para la síntesis estereoselectiva de compuestos policíclicos a partir de diferentes precursores acíclicos.³¹⁹ Sin embargo, este método

³¹⁵ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.

c) Fürstner, A. *Synlett* **1999**, 1523. d) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 308.

³¹⁶ a) Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2189. b) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2812.

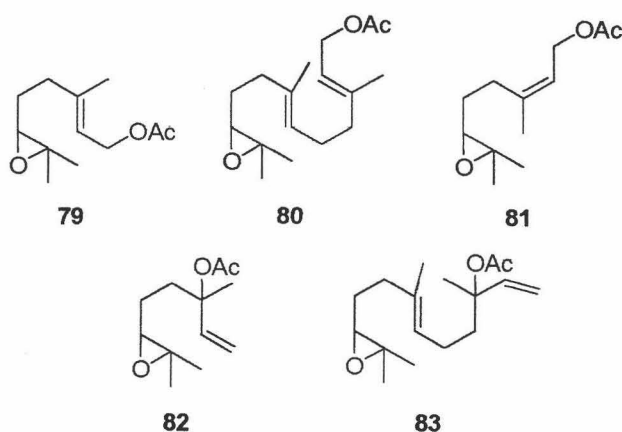
³¹⁷ a) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025. b) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171. c) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Cheng, H.; Baker, C. H.; Matsuda, S. P. T.; Singh, V.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11819. d) Corey, E. J.; Cheng, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2709. e) Jenson, C.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10846. f) Hess, Jr. B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10286. g) Hess, Jr. B. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 165. h) Gao, D.; Pan, Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4045.

³¹⁸ a) Goldsmith, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3913. Algunas revisiones: b) van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152. c) Taylor, S. K. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 247. d) Dennison, S. T.; Harrowven, D. C. *J. Chem. Ed.* **1996**, *73*, 697. e) Marson, C. M. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8779. Algunos ejemplos recientes: f) Huang, A. X.; Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9999. g) Zhang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3215. h) Yuan, M.; Schreiber, J. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290.

³¹⁹ Un review reciente sobre la síntesis de compuestos cíclicos via ciclaciones radicalarias: a) Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. en *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp. 350-382. Algunas referencias seleccionadas: b) Handa, S.; Pattenden, J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 843-844. c) U. Hoffmann, Y. Gao, G.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K.-D.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358. d) Snyder,

de ciclación radicalaria no se ha aplicado a la ciclación de epoxipoliprenos durante el último siglo, probablemente debido a la falta de un protocolo adecuado para la apertura radicalaria de epóxidos. Sin embargo, el proceso basado en Ti(III) descubierto por RajanBabu y Nugent y la versión catalítica posteriormente desarrollada por Gansäuer *et al.* han llenado este hueco,^{236,245,257} abriendo la posibilidad de imitar a la enzima lanosterol-sintasa utilizando la química de los radicales libres.

En nuestro laboratorio hemos empleado el complejo Cp_2TiCl en la ciclación de epoxipolienos derivados de polienos naturales.²⁶⁰ En este estudio se realizó la ciclación de los epoxiacetatos de geranilo (**79**), farnesilo (**80**), nerilo (**81**), linalilo (**82**) y nerolidilo (**83**).



Esquema 150

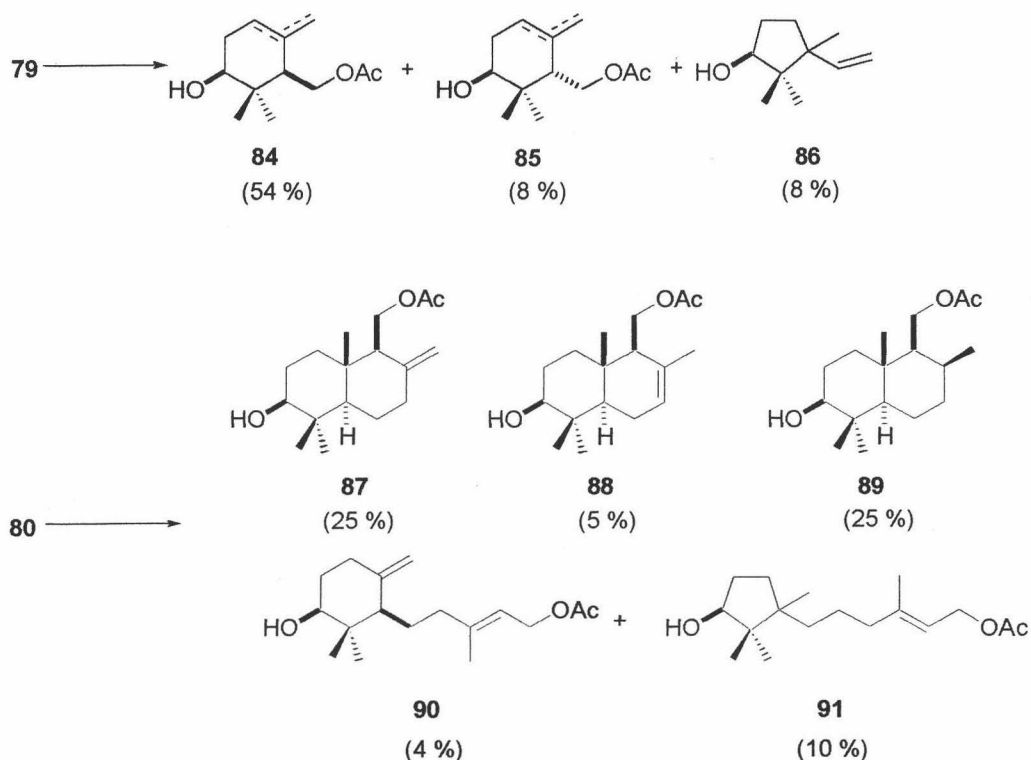
De la ciclación de estos compuestos se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1° En el caso de **79** y **80**, la reacción transcurre mayoritariamente hacia carbociclos de 6 miembros de manera altamente estereoselectiva (**84:85** 6:1). También se obtienen carbociclos de 5 miembros (**86** y **91**) aunque en pequeñas cantidades (8-10 %).

Se ha descrito que la formación de anillos de seis miembros en radicales 5-hexenilo es mucho más lenta que la de anillos de cinco miembros. Sin embargo,

B. B.; Kiselgoc, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945. e) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779.

este proceso está favorecido con la sustitución adecuada en el grupo alquenilo, como ocurre en nuestros sustratos.³²⁰



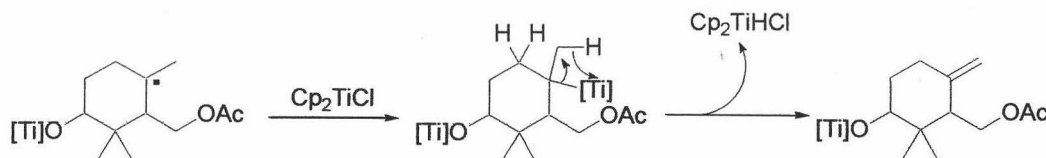
Esquema 151

2° Otro aspecto destacado, es que los productos de ciclación presentan un doble enlace en su estructura, siendo mayoritario el que aparece en posición exocíclica (**84** *exo:endo* 6:1, **87:88** 5:1), a diferencia de lo observado en las ciclaciones de naturaleza catiónica. En otras ciclaciones de epóxidos con Ti (III), el producto final es un alquiltitanio (primario o secundario), aparentemente estable en las condiciones de ciclación. En nuestros estudios, en todos los casos se forma un radical terciario, que se oxida para dar el doble enlace.³²¹ Para explicar este hecho anómalo, se propuso un mecanismo que implica la captura del radical terciario por parte de una molécula de Cp_2TiCl seguida de un proceso de metátesis de enlace

³²⁰ Para un estudio de la regio y estereoquímica de las ciclaciones de radicales ver: a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH, 1996. b) RajanBabu, T. V. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139. c) Walling, C.; Cioffari, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6059. d) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959. e) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373.

³²¹ Se había observado un comportamiento similar con un sustrato que daba lugar a un radical terciario en reacciones mediadas por Cp_2TiCl : Chakraborty, T. K.; Dutta, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 101.

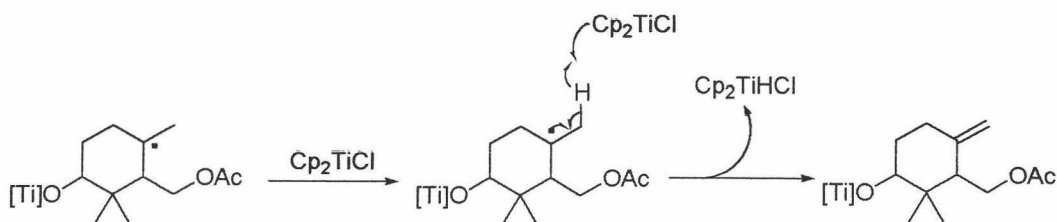
σ .^{322,323,324} La regioselectividad de la eliminación se puede explicar debido a la necesaria coplanaridad del titanio y el hidrógeno en este tipo de procesos, que es más fácil de alcanzar con los hidrógenos del grupo metilo debido a su libertad de giro.³²⁵ El hidruro de titanio resultante, análogo al reactivo de Schwartz (Cp_2ZrHCl), parece descomponerse en el medio de reacción.



Esquema 152

Sin embargo, este mecanismo presenta un inconveniente, ya que la formación del alquilitanio terciario en algunos sistemas puede presentar dificultades debido a la congestión estérica que se produciría en el centro carbonado.²⁴⁵ Se puede proponer un mecanismo alternativo basado en la desproporción de radicales, que puede conducir también a la formación de los productos observados.

La desproporción se debe producir mayoritariamente a través de los hidrógenos de los grupos metilo, debido a su disposición menos impedida, a su mayor número y a su libertad de giro, pudiéndose justificar la regioselectividad del proceso.



Esquema 153

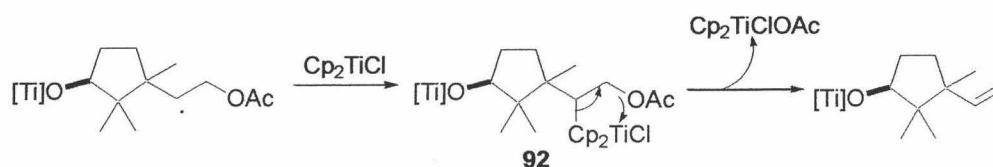
³²² La β -eliminación de hidrogeno no se produce en metales d^0 debido a que no son capaces de retrodonar densidad electrónica en el orbital σ^* del enlace C-H: Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*; Wiley & Sons, 1988, 41.

³²³ Una revisión de la química de metales de transición tempranos: Schrock, R. R.; Parshall, G. W. *Chem. Rev.* 1976, 76, 244.

³²⁴ La metátesis de enlace σ es un camino conocido de descomposición de complejos de alquilitanio (IV) con hidrogenos en posición β : a) Okamoto, S.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1223. b) Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1976.

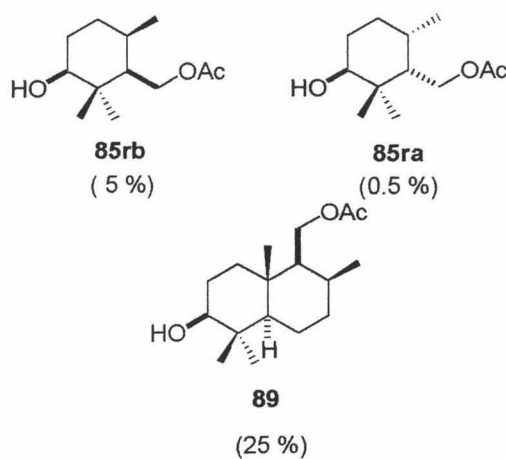
³²⁵ La regioselectividad mayoritariamente exocíclica en procesos de eliminación mediados por metales de transición es bastante general: Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito CA, 1999.

3° En el ciclopentanol **86** se ha producido la pérdida del grupo acetato y la formación de un doble enlace. Esto se puede justificar si se produce una β -eliminación de acetato en el intermedio **92**. Este proceso de eliminación es conocido para los metales de transición tempranos.^{241b,326}



Esquema 154

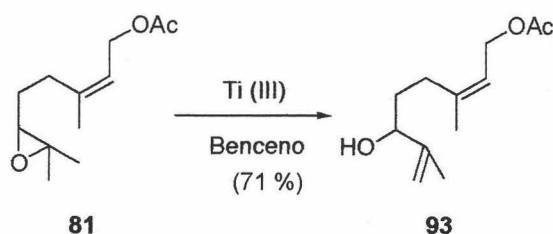
4° También se observó la formación de los productos de reducción del radical intermedio. En principio se pensó que derivaban de la reducción de dicho radical por reacción con el disolvente (THF).



Esquema 155

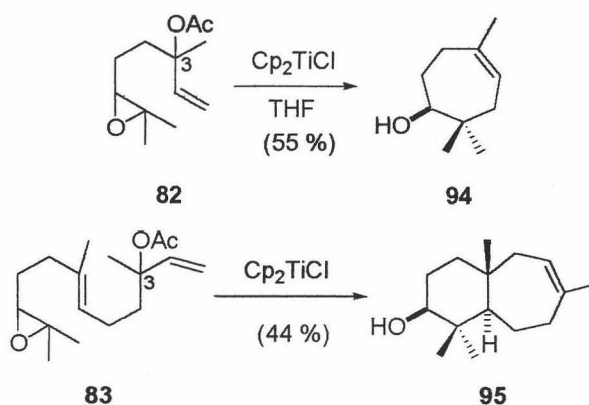
5° Las reacciones son estereoespecíficas, ya que la reacción de **81** no conduce a productos de ciclación.

³²⁶ **Titanio:** Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3559. Yamazaki, T.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *39*, 7333. Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8351. **Zirconio:** Takahashi, T.; Kondakov, D. Y.; Xi, Z.; Suzuki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5871. Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6997. **Samaricio:** Molander, G. A.; Mckie, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186.



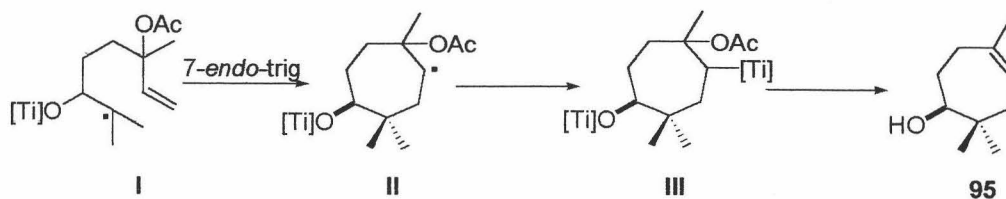
Esquema 156

6° La ciclación de los epoxiacetatos de linalilo (**82**) y nerolidilo (**83**) da lugar de forma mayoritaria a compuestos con un anillo de siete miembros en su estructura (**94** y **95**).



Esquema 157

La formación preferente en esta reacción de un anillo de 7 miembros puede deberse a un efecto Thorpe-Ingold³²⁷ de los grupos metilo y acetato colocados en C-3 del polieno. De hecho, se ha descrito que en la ciclación de radicales 6-heptenilo sustituidos, está favorecida ligeramente la formación de cicloheptanos por la presencia de grupos metilo cerca del doble enlace.³²⁸ La formación del doble enlace en el anillo de cicloheptano se debe a un proceso de β -eliminación de acetato en un intermedio tipo **III** similar al del apartado 3.



Esquema 158

³²⁷ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*; Wiley & Sons, 1994, 682.

³²⁸ Balley, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* 2001, 3, 2217.

Los resultados previos parecen indicar que la química de Ti(III) podría resultar muy interesante en la síntesis de productos naturales, ya que muchos de los productos de ciclación (84, 87, 94, 95) podrían utilizarse como precursores de muchos terpenos naturales. Además, varios aspectos del proceso permanecían poco claros, por lo que era interesante un estudio más profundo del mecanismo, así como una optimización del proceso.

En la presente Tesis Doctoral se ha realizado una aplicación de esta metodología a la síntesis de diversos productos naturales de tipo terpénico, además de un estudio mecanístico detallado del proceso. La discusión de los resultados se ha dividido en los siguientes apartados:

1° Optimización de las condiciones de ciclación.

La mejora de las condiciones de ciclación descritas previamente podría convertir a este método en una de las herramientas más potentes en la construcción de las estructuras policíclicas de muchos terpenos naturales. Por eso, el primer objetivo de esta Tesis Doctoral es un estudio completo de las condiciones de reacción para minimizar la aparición de subproductos. También sería interesante el desarrollo de una versión subestequiométrica en Ti (III).

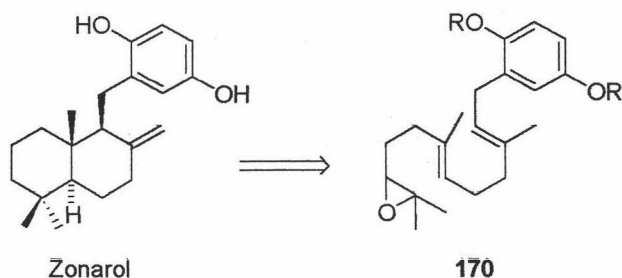
2° Aplicación del método a la síntesis de productos naturales.

Como segundo objetivo de la presente Tesis Doctoral, se realizará la preparación de una serie de terpenos naturales (drimanos, isocopalanos, barekanos,...) para demostrar la utilidad de este método de ciclación radicalaria en síntesis.

3° Aplicación del método de ciclación a epoxipolienos con anillos aromáticos. Acceso general a meroterpenos.

En bibliografía existen muchos ejemplos descritos de ciclaciones catiónicas de polienos que cuentan en su estructura con anillos aromáticos. En todas

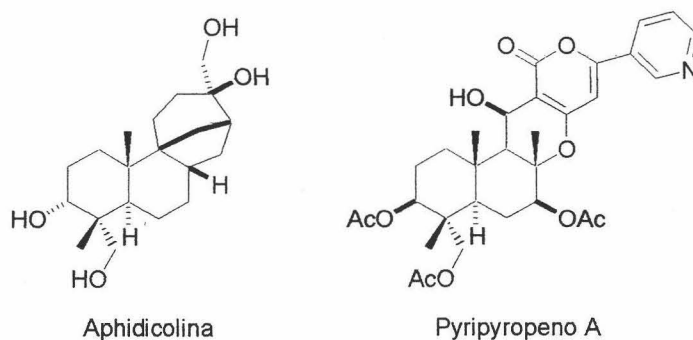
estas ciclaciones se produce una adición del catión sobre el anillo aromático. Este resultado, aunque resulta útil para la síntesis de algunos productos naturales, lo invalida para la obtención de otros compuestos como zonarol. Nos planteamos el estudio de las ciclaciones mediadas por Ti(III) sobre epoxipolienos del tipo de 170, abriendo de esta manera un nuevo acceso a estos compuestos.



Esquema 159

4° Activación de enlaces C-H en esqueletos terpenicos. Aproximación a la síntesis de aphidicolina y pirypyropeno A.

En la naturaleza existen una serie de productos que presentan una función hidroxilo sobre el metilo α en C-4. En esta Tesis Doctoral se ha aplicado un método de activación C-H utilizando complejos de Pd^{2+} ,³²⁹ a distintos esqueletos para demostrar la validez de este procedimiento en síntesis. A su vez, se ha aprovechado este método para llevar a cabo aproximaciones a la síntesis de dos productos naturales complejos como aphidicolina y pirypyropeno A.



Esquema 160

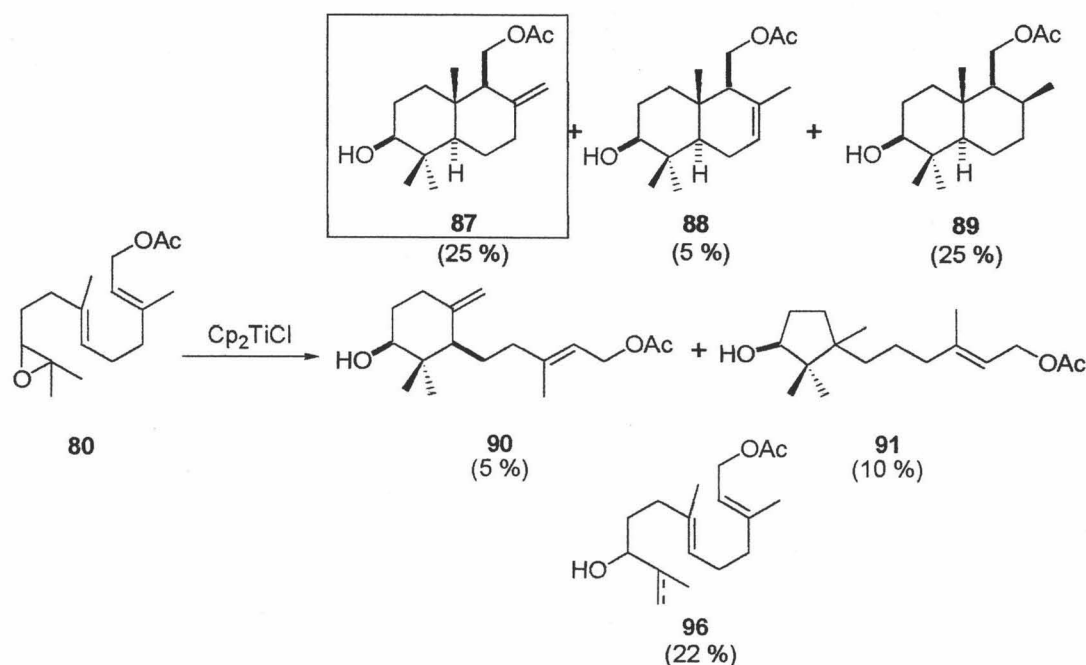
³²⁹ Constable, A. G.; McDonald, W. S.; Sawkins, L. C.; Shaw, B. L. *Chem. Comm.* **1978**, 1061. Constable, A. G.; McDonald, W. S.; Sawkins, L. C.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton* **1980**, 1992. Carr, K.; Sutherland, J. K. *Chem. Comm.* **1984**, 1227. Baldwin, J. E.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Comm.* **1985**, 126. Bore, L.; Honda, T.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6278.

5° Nuevas aplicaciones de Cp_2TiCl en la apertura de epóxidos.

El complejo Cp_2TiCl se emplea para promover la apertura de epóxidos, generando un radical que puede evolucionar de forma diversa (ciclación, reducción, oxidación...). Se ha encontrado recientemente en nuestro laboratorio que el agua puede interactuar con radicales en presencia de Ti (III). Esto abre la posibilidad de llevar a cabo reducciones de epóxidos empleando agua. También se encontró que los radicales primarios y secundarios tienen comportamientos diferentes a los terciarios. En la presente Tesis Doctoral se va a realizar un primer estudio de la posible aplicación de estos resultados.

1.-OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN.

Como hemos indicado anteriormente, en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio²⁶⁰ se observó que el tratamiento del epoxiacetato de farnesilo con el complejo Cp_2TiCl promovía la ciclación del polieno, obteniéndose una mezcla de productos de reacción, lo que disminuía su valor sintético.



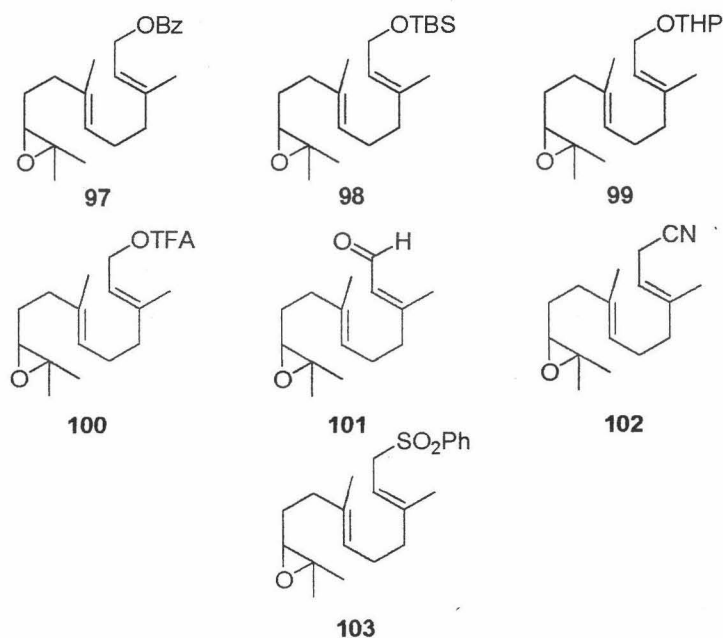
Esquema 161

Por tanto, decidimos buscar unas condiciones de reacción mejoradas para este proceso, con el fin de aumentar el rendimiento de los productos de biciclación y en especial de aquel que presenta el doble enlace final en posición exo (87), ya que no es un producto habitual en ciclaciones catiónicas de poliprenos.³²⁹ Nos planteamos entonces el estudio de varios factores que podían afectar a la reacción: los grupos funcionales del polipreno, su concentración frente al complejo de Ti (III), el disolvente y la temperatura. También se planteó el estudio de la ciclación con otros metales diferentes de titanio.

³²⁹ Ver antecedentes, ref. 143, 146, 149, 150, 151, 152, 154.

1.1.-Grupo funcional:

En primer lugar nos planteamos cambiar la riqueza electrónica del doble enlace $\Delta^{2,3}$ del epoxipolipreno **80**, modificando la función acetato. En algunas ciclaciones catiónicas, indicadas en la sección de antecedentes,³³⁰ un cambio en la función del polieno da lugar a mejores resultados de ciclación. En este caso, el grupo acetato se sustituyó por otros grupos como benzoato (-OBz), *t*-butildimetilsilileter (-OTBDMS), tetrahidropiranileter (-OTHP), trifluoroacetato (-OTFA) y aldehído. La preparación de la mayoría de estos derivados (**97-100**) se llevó a cabo siguiendo procesos convencionales. El aldehído **101** se sintetizó mediante tratamiento del epóxido del farnesol con el reactivo de Dess-Martin (35 %, no optimizado). También se prepararon otros derivados del epoxiacetato de farnesilo, como **102** y **103**, que presentan una función nitrilo y una sulfona.³³¹



Esquema 162

Todos estos derivados del epóxido de farnesol se sometieron a las condiciones descritas de reacción (3 equiv. Cp_2TiCl_2 , 8 equiv. Mn, THF). Los productos (**97-100**) dieron resultados similares a los obtenidos en el caso del acetato de farnesilo, pero en general con peores rendimientos. Por otra parte, el

³³⁰ Ver ref. 68, 150, 172, 175.

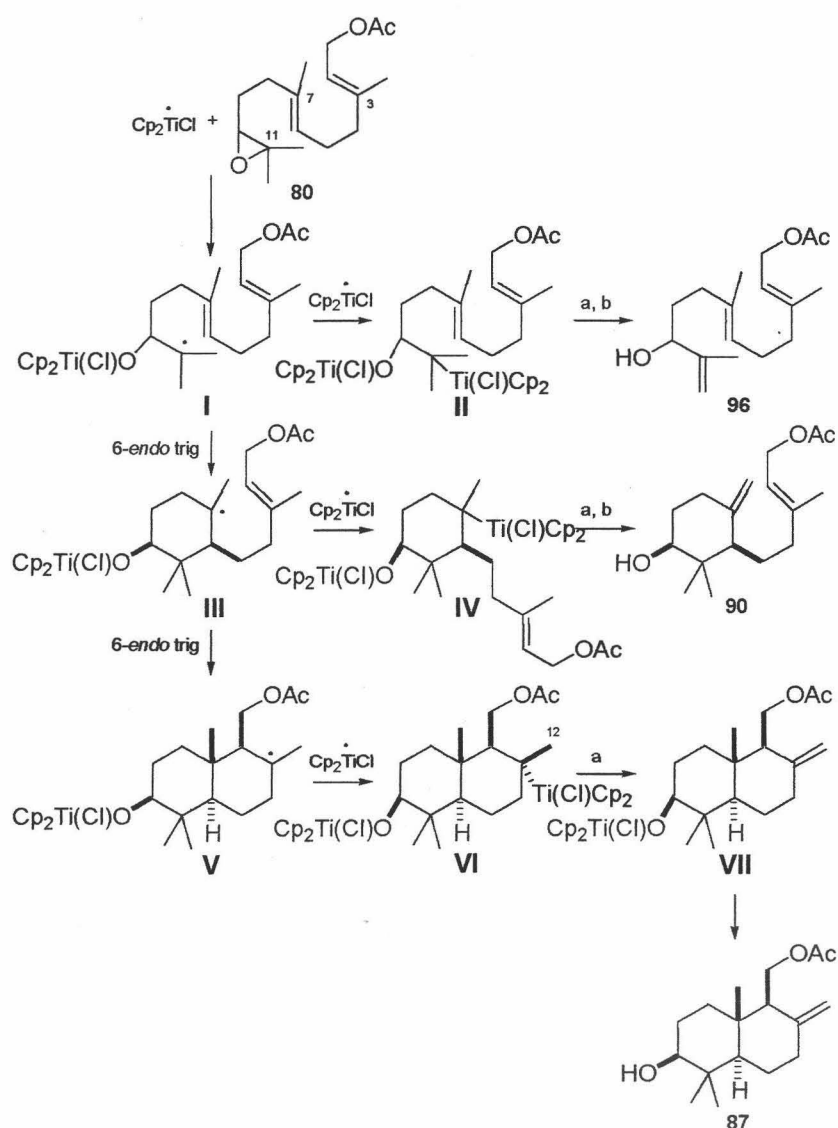
epoxialdehido **101** dio lugar a mezclas complejas de productos.³³² Los derivados **102-103**, más elaborados, tampoco dieron resultados satisfactorios, obteniéndose muy bajos rendimientos en los productos de biciclación. Por tanto, el grupo acetato es el que se ha utilizado fundamentalmente en los estudios de ciclación de epoxipoliprenos.

1.2.-Concentración:

Otro aspecto importante a tener en cuenta en esta reacción de ciclación es la concentración relativa en la que se encuentran en el medio el Ti(III) y el epoxipolieno de partida. Los resultados experimentales sugieren que la reacción de ciclación transcurre por etapas a través de radicales discretos (esquema 163). El principal problema de estas reacciones parece ser que la adición de los radicales terciarios a los dobles enlaces es lenta y pueden ser capturados por Cp_2TiCl presente en el medio, originando diferentes subproductos. Se encontró que para obtener resultados satisfactorios era necesario utilizar diluciones del orden de 0.001M y adición lenta de Cp_2TiCl .

³³¹ La ciclación de sulfonas derivadas de poliprenos habían dado muy buen resultado en ciclaciones catiónicas: ver ref. 12 y 26.

³³² Aunque los aldehídos alifáticos en general no reaccionan con Cp_2TiCl , los aromáticos dan fácilmente la condensación pinacolínica: a) Zhang, Y.; Liu, T. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2173. b) Gansaüer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457-458. c) Gansaüer, A. *Synlett* **1997**, 363-364. d) Lipski, T. A.; Hilfiker, M. A.; Nelson, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4566-4567. e) Gansaüer, A.; Moschioni, M.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1923-1927. f) Gansaüer, A.; Bauer, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2070-2071. g) Gansaüer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2573-2676. h) Hirao, T.; Hatano, B.; Asahara, M.; Muguruma, Y.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5247-5250. i) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Morganti, S.; Umami Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1997-2000. j) Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **1999**, 825-826.



Esquema 163

Otro objetivo que se perseguía con este estudio era obtener información acerca de los productos de reducción que aparecían también como subproductos en la reacción (compuestos **85ra**, **85rb**, **89**, **96**). Una posibilidad es que derivaran de procesos de desproporción intermolecular de radicales,³³³ y por tanto, dependientes de la concentración relativa de las especies. Sin embargo, la proporción de dicho producto se mantenía aparentemente invariable independientemente de la concentración, lo que sugería que el hidrógeno debía de ser abstraído del único compuesto que presentaba una concentración aproximadamente constante, que era el disolvente. No es raro la abstracción de un hidrógeno radical del THF,³³⁴ e

³³³ Gibian, M. J.; Corley, R. C. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 441.

³³⁴ Publicación de Gansoya

incluso se ha propuesto que puede ser acelerada por la presencia de reactivos radicalarios.³³⁵

1.3.-Disolvente:

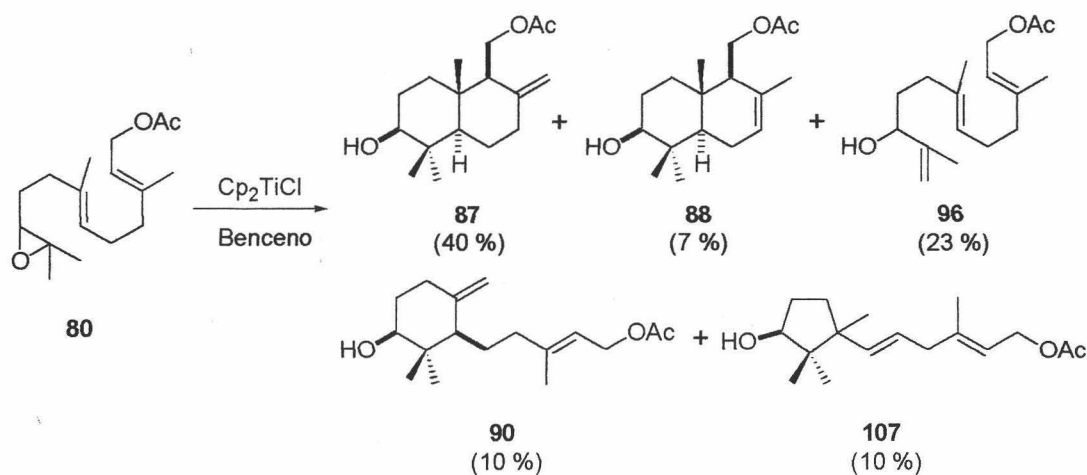
Ya que la naturaleza del disolvente parecía desempeñar un papel clave en los procesos de terminación de la reacción, se decidió estudiar con más detalle este punto. En primer lugar se estudió si era posible generar el complejo en disolventes distintos del THF. También era importante elegir disolventes que no tuvieran hidrógenos que se cedieran fácilmente en procesos radicalarios.³³⁶ Así, se estudió la reacción de formación del complejo en benceno, DME, *t*-BuOMe, AcOEt y AcOH.³³⁷ Sin embargo, en ninguno de estos disolventes se consiguió generar el complejo.

Alternativamente, preparamos el complejo de Ti(III) en THF, se elimina el disolvente a vacío y al residuo se añade el segundo disolvente. Se comprobó que el complejo Cp₂TiCl era bastante inestable en AcOEt, AcOH, DME y *t*-BuOMe, con lo que los resultados de las reacciones no eran ni satisfactorios ni reproducibles. Sin embargo, al añadir benceno se conseguía una disolución del complejo razonablemente estable. Además, cuando se llevó a cabo la reacción en estas condiciones se obtuvo un 47 % de la mezcla de productos **87** y **88**, en proporción 4:1, desapareciendo totalmente el producto de reducción **89**, lo que en principio parecía confirmar la hipótesis de que los productos de reducción procedían de la abstracción de hidrógeno por parte de radicales al THF.

³³⁵ IBX de Nicolau.

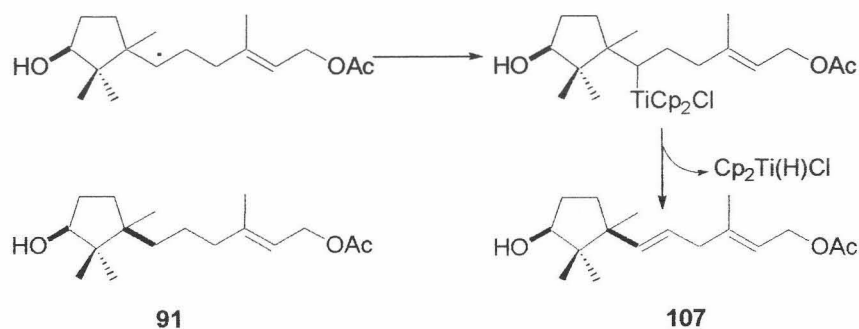
³³⁶ Curram

³³⁷ Referencias de su uso en el caso de MnIII



Esquema 165

También en estas condiciones se obtuvo el ciclopentanol **107**, que aunque es estructuralmente similar a **91**, presenta un doble enlace, ya que el radical secundario es capturado por otra molécula de Cp_2TiCl y sufre un proceso de β -eliminación de hidrógeno. Este resultado también sugiere que los radicales secundarios podrían oxidarse a alquenos en estas condiciones de reacción, de la misma manera que los terciarios.³³⁸

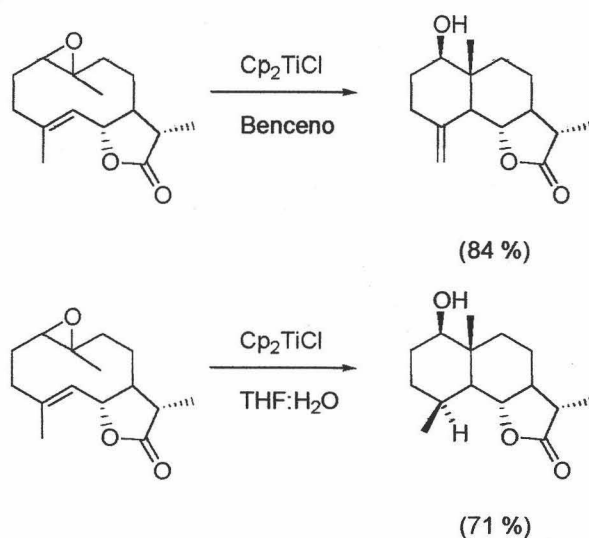


Esquema 166

En trabajos simultáneos realizados en otra Tesis Doctoral (esquema 167), se encontró que los productos de reducción procedían realmente del agua adventicia en la reacción.²⁶³ Este es un comportamiento anómalo en la química de radicales libres, ya que estos son en principio compatibles con el agua (la entalpia de la

³³⁸ Los alquil titanio primarios son estables en estas condiciones.

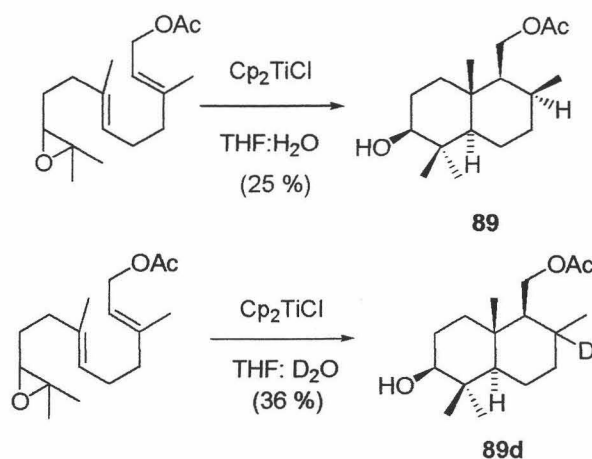
rotura homolítica del enlace R-O-H = 119 kcal/mol).³³⁹ Este fenómeno ha resultado ser general, y parte de los resultados se comentaran en el apartado 7.



Esquema 167

En las reacciones de ciclación en benceno las trazas de agua se eliminan al evaporar a vacío el THF, y aunque en principio se podía pensar que una solución más sencilla experimentalmente es utilizar THF estrictamente anhidro, se comprobó que la reacción en benceno es reproducible, mientras que en THF el proceso de reducción del radical es muy eficaz, y pequeñas cantidades de agua desvían proporciones importantes de material de partida hacia productos de reducción. Por ello, a lo largo de esta Tesis Doctoral, se optó por realizar las ciclaciones en benceno y no en THF. Además, para comprobar que el agua era realmente la responsable de la reducción, realizamos ensayos de ciclación del epoxiacetato de farnesilo en presencia de H₂O y de D₂O. En el primer caso, se obtuvo como único producto bicíclico el compuesto **89**, en un 25 % de rendimiento. En el segundo ensayo se obtuvo el producto resultante de la adición de un deuterio sobre C-8, en un 35 % de rendimiento y con un porcentaje de incorporación del 77 %. También es interesante mencionar que la presencia de agua ralentiza la reacción de ciclación (1h a 5-24 h) y que el empleo de D₂O acentúa más ese efecto.

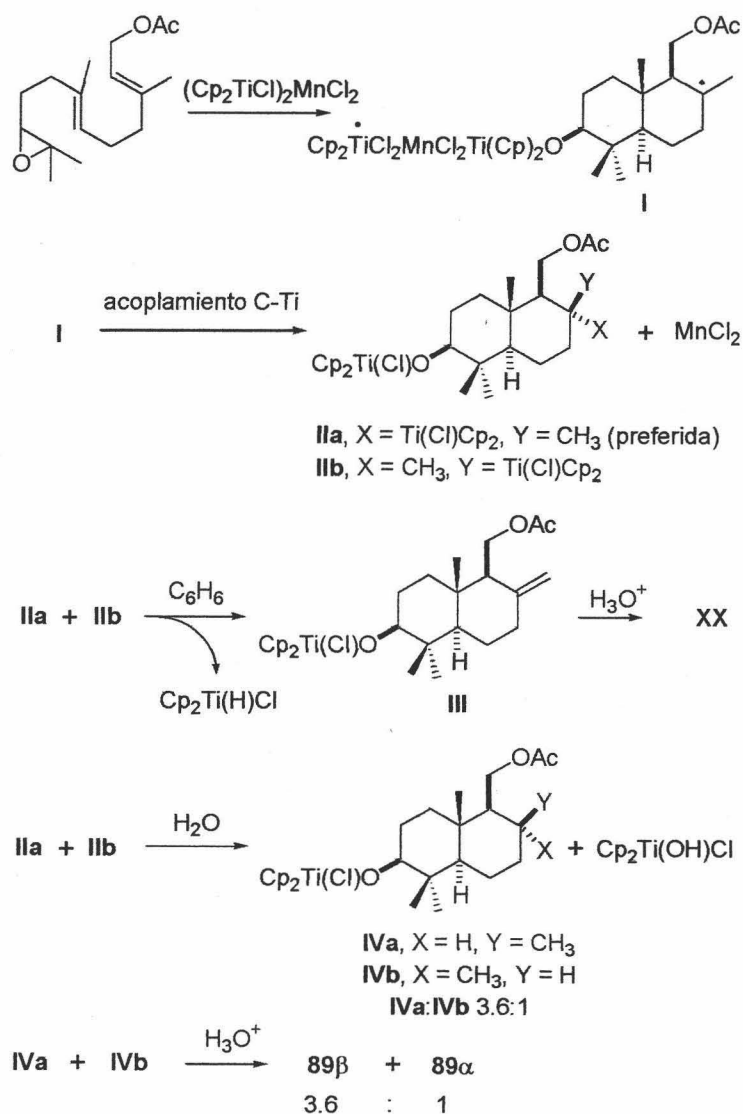
³³⁹ Lowry, T. H.; Richardson, K. S. en "Mechanism and Theory in Organic Chemistry" Harper Row, New York, 1987.



Esquema 168

Estos resultados, por tanto, confirman que el agua es la responsable de los procesos de reducción de estos radicales. Todas estas observaciones experimentales nos han llevado a postular el siguiente mecanismo para estas ciclaciones. La ciclación del epoxiacetato de farnesilo, promovida por Ti(III) ,³⁴⁰ daría el radical terciario **I**, probablemente mediante un mecanismo por pasos vía radicales discretos centrados en los carbonos C-11 y C-7. Después, el radical **I** podría evolucionar hacia las especies alquil- Ti^{IV} **IIa** y **IIb**, presumiblemente por acoplamiento ente los radicales y el electrón no enlazado que presenta la especie Ti(III) . La especie titanoceno es voluminosa, por lo que un ataque ecuatorial sobre el radical cíclico debería ser el preferido, y por ello, el intermedio **IIa** sería el producto principal. En ausencia de agua (benceno o THF), las especies **IIa** y **IIb** podrían evolucionar hacia el mismo alqueno exocíclico **III**. En presencia de agua, estos derivados organometálicos sufrirían una ruptura electrófila que los conducirían a las especies **IVa** y **IVb**. Finalmente, el tratamiento de la reacción en medio ácido daría los productos **89 β** y **89 α** en las proporciones relativas en las que se encontraban **IVa** y **IVb**. Independientemente de la exactitud de este mecanismo, los resultados anteriores confirman que éste es un proceso versátil, con un paso de terminación que puede ser controlado fácilmente para obtener un alqueno exocíclico o un producto de reducción, simplemente adicionando o excluyendo el agua del medio de reacción.

³⁴⁰ El Cp_2TiCl generado con Mn se ha descrito como especie trimera:



Esquema 169

1.4.-Efecto de la temperatura:

Las reacciones de ciclación radicalarias pueden ser aceleradas si se aumenta la temperatura del medio de reacción.³⁴¹ Por ello, pensamos que un aumento en la temperatura de estas reacciones podría aumentar el rendimiento de los productos bicíclicos, ya que la primera ciclación, que parece ser la etapa limitante del proceso, se vería favorecida.

Para ello, realizamos ensayos de ciclación de **80** en benceno a diferentes temperaturas (35 °C y 60 °C). El complejo Cp₂TiCl resultó bastante inestable al calentarlo en benceno, debido seguramente a la ausencia de un ligando

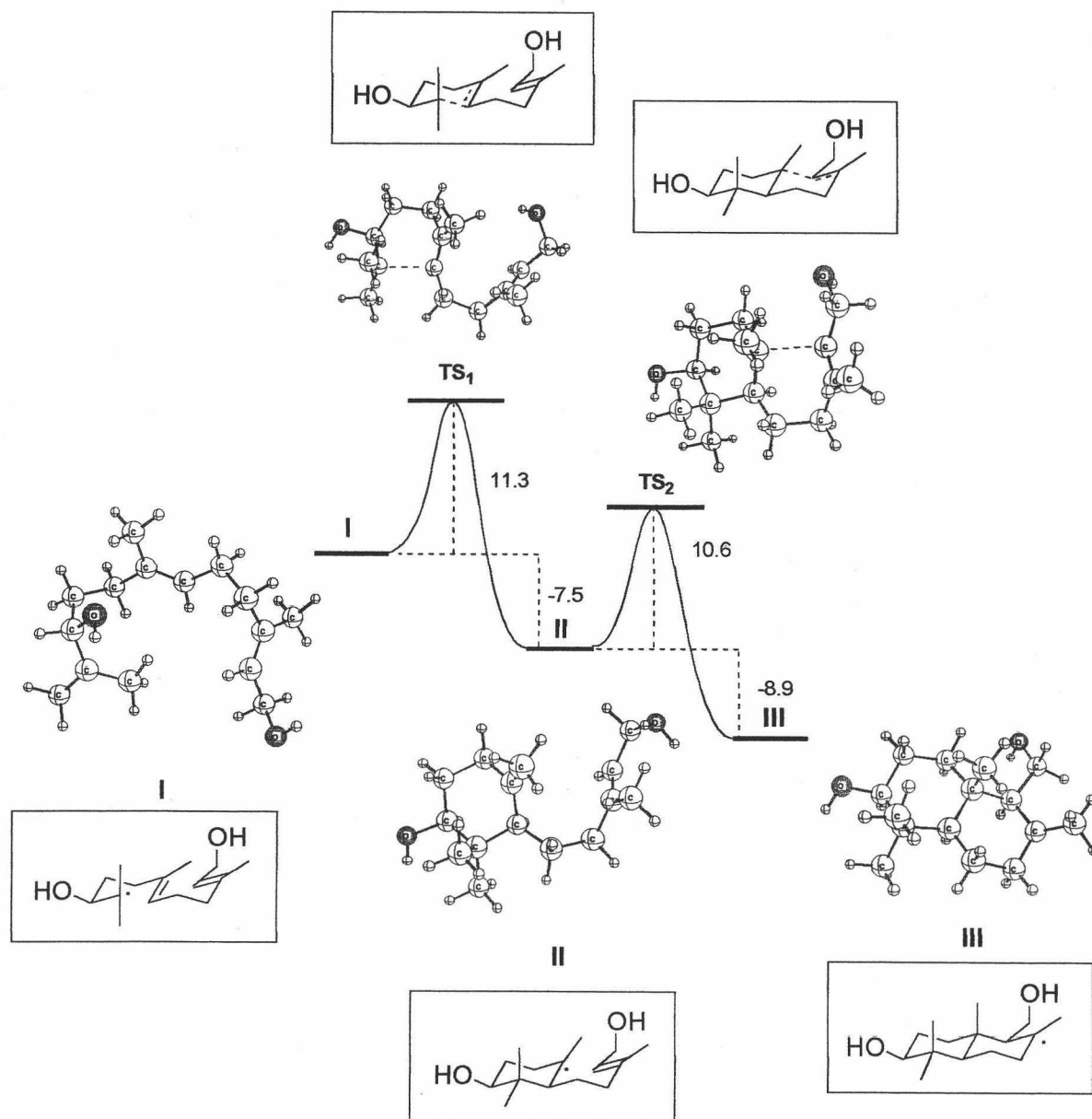
³⁴¹ Smith, M. B.; March, J. en "Advanced Organic Chemistry" Willey Interscience, New York, 2001.

estabilizante, como puede ser el THF. Los resultados de la reacción de ciclación a 60 °C son muy similares a los obtenidos a temperatura ambiente. Esto, unido a la dificultad de manejar el complejo al subir la temperatura hizo que casi todas las reacciones en la presente Tesis Doctoral se realizaran a temperatura ambiente.

1.5.-Calculos teóricos.

Se han realizado también cálculos teóricos³⁴² para confirmar el mecanismo propuesto para esta reacción. Para ello, se eligió el compuesto modelo **104**, estrechamente relacionado con el intermedio **II**, y se estudiaron a nivel de DFT dos de las posibles mecanismos de reacción: mecanismo concertado y a través de intermedios discretos. Después de una cuidadosa inspección de las superficies de energía potencial no se encontró ningún estado de transición correspondiente a un mecanismo concertado en la reacción de **104** a **106**. Estos cálculos teóricos, sin embargo, apuntaron a una reacción que sigue un mecanismo por pasos en dos etapas, de acuerdo con las evidencias experimentales. El perfil de energías de la reacción se muestra en el siguiente esquema.

³⁴² Estos cálculos se realizaron por parte del Prof. D. Diego Cardenas y la Dra. D^a Elena Buñuel, del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid.



Esquema 164

Tanto la primera (104-105) como la segunda ciclación 6-*endo* son exotérmicas, con energías de reacción de $-7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $-8.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ respectivamente, y ambas etapas tienen energías de activación moderadas (11.3 y $10.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente). Estas energías son considerablemente más altas que las calculadas para ciclaciones catiónicas en sistemas modelo.³⁴³ En estos sistemas se ha calculado que la segunda ciclación va con energías de activación del orden de 1 kcal mol^{-1} , sugiriendo un mecanismo concertado para la formación catalizada por ácidos de los anillos A y B desde el oxido de escualeno. Incluso, el

³⁴³ Jensen, C.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10846.

proceso concertado de apertura del oxirano y formación del anillo A desde el epóxido protonado tienen lugar con barreras de activación más bajas (del orden de $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).³⁴⁴ En nuestro caso, sin embargo, los valores de las energías de activación sugieren un mecanismo en dos pasos. Por otra parte, existe un mínimo de energía para el radical **104** con la conformación adecuada para dar el primer producto de ciclación. Este tipo de estructura se localizó también en cálculos semiempíricos de nivel AM1, no existiendo ninguna interacción entre el radical y el doble enlace, ya que la distancia entre ambos es demasiado grande. Por otra parte, no se pudo localizar un conformero similar para el *2E,6E*-10,11-epoxifarnesol. Estos cálculos sugieren que en estos sistemas la ciclación no se ve favorecida por preorganización en el polipreno, como se había sugerido para explicar su excelente comportamiento, sino que la preorganización puede ocurrir al formarse el intermedio reactivo.

1.6.-Otros complejos metálicos:

También hemos llevado a cabo ensayos de ciclación del epoxiacetato de farnesilo con otros complejos metálicos, tanto de Ti(III) como de otros metales como Zr(III) y Sm(II).

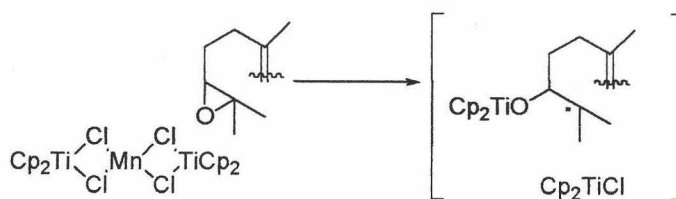
El complejo Cp_2TiCl también se puede preparar con otros agentes reductores como amalgama de Na. En este caso, se obtuvo una mezcla de productos bicíclicos **87-88** en un 27 % de rendimiento (proporción 4:1). Aunque este rendimiento es peor que el obtenido anteriormente, se pudo comprobar que el MnCl_2 que se genera cuando se usa Mn como reductor no parece estar implicado en la reacción.

Se ensayaron otros dos complejos de Ti (III). Uno de ellos es un complejo monómero³⁴⁵ (Cp_2TiPh), que se ha utilizado en reacciones de condensación pinacolínica, dando resultados diferentes a los de las especies trímeras. En nuestro caso, pensamos que era posible que tras la apertura del epóxido por parte de la especie trímera, la segunda molécula de Cp_2TiCl queda cerca del radical recién

³⁴⁴ Gao, D.; Pan, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4045.

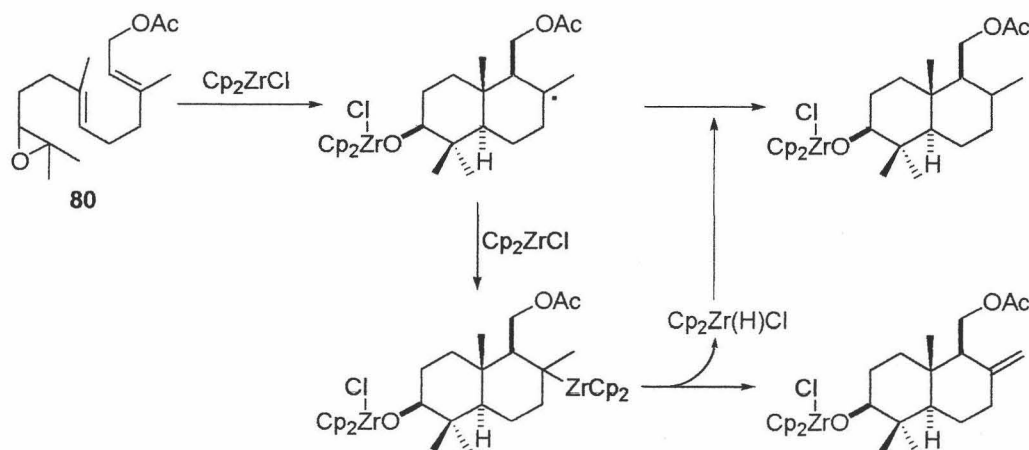
³⁴⁵ Yamamoto, Y.; Hattori, R.; Miwa, T.; Nakagai, Y.; Kubota, T.; Yamamoto, C.; Okamoto, Y.; Itoh, K.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3865.

formado, capturándolo y por tanto inhibiendo la reacción de ciclación. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares a los de la especie trímica.



Esquema 170

También se empleó otro complejo metálico, el Cp₂ZrCl, que ya se había utilizado, aunque escasamente, en aperturas de epóxidos.³⁴⁶ Por ello, pensamos que de forma análoga al complejo Cp₂TiCl, podría promover reacciones de ciclación de epoxipoliprenos. Cuando se trató **80** con este reactivo, se obtuvo un resultado similar al que se obtenía con Cp₂TiCl. Sin embargo, en este caso, la proporción de producto reducido era mucho mayor, seguramente porque en el proceso de β-eliminación de hidrógeno se forma el reactivo de Schwartz (Cp₂ZrHCl), el cual puede actuar como reductor del radical terciario sobre C-8.³⁴⁷



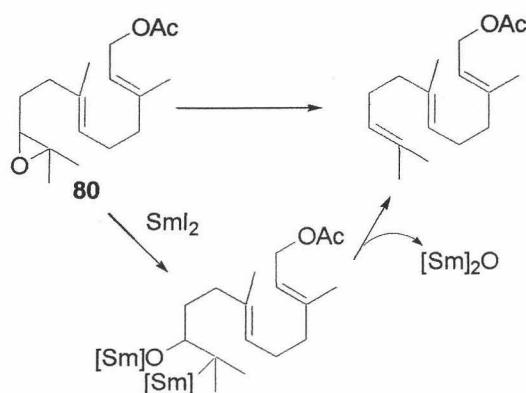
Esquema 171

Por último, también se realizó un ensayo empleando SmI₂ como inductor de la reacción. En este caso, se obtuvo de forma muy mayoritaria el producto resultante de la desoxigenación del epóxido, seguramente debido a que una vez

³⁴⁶ Hart, D. W.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115. Weigold, H. J. *Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 405.

³⁴⁷ Publicación de Oshima.

generado el radical, la captura por Sm(II) de éste es muy rápida, al ser más pequeño y más reactivo que el Cp₂TiCl. Esta especie dimetalada de Sm^{III} se transforma posteriormente en un alqueno.³⁴⁸



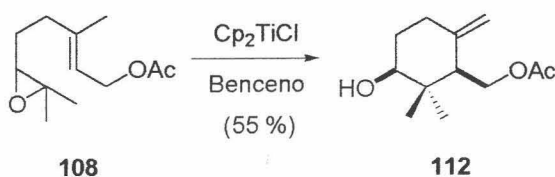
Esquema 172

Ninguno de estos reactivos dio mejores resultados que el Cp₂TiCl, por lo que es el complejo que se ha utilizado mayoritariamente en esta Tesis Doctoral.

1.6.-Aplicación del proceso mejorado a otros epoxipoliprenos:

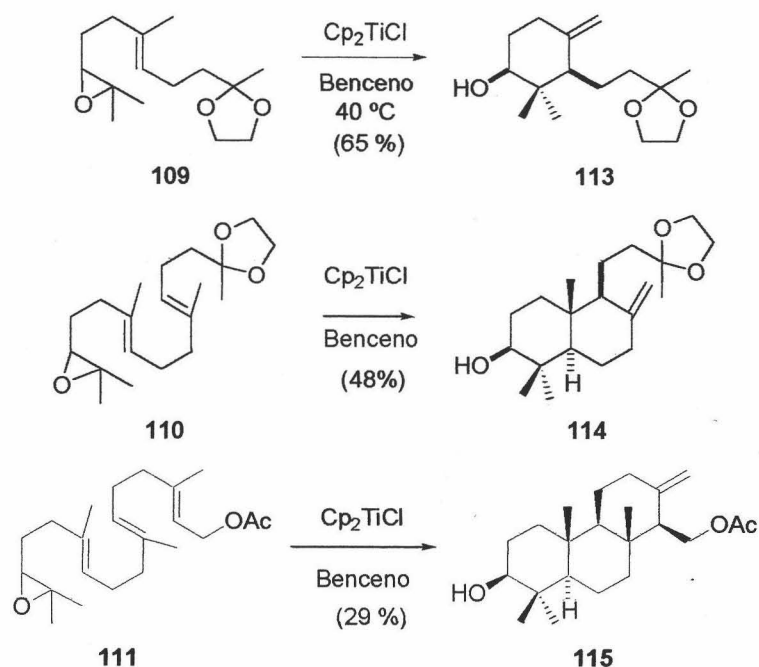
El procedimiento de ciclación, en condiciones anhidras (Cp₂TiCl, benceno, t. ambiente) desarrollado en la presente Tesis Doctoral, se ha extendido a varios epoxipolienos, consiguiendo en todos los casos los productos de ciclación que presentan mayoritariamente un doble enlace exocíclico.

A continuación se muestran los resultados obtenidos con los epóxidos **108-111**.³⁴⁹ Solamente en el caso de la ciclación de **108** y **111** se obtienen cantidades apreciables de los productos con doble enlace endocíclico (**112-endo** (10 %), **115-endo** (8 %)).



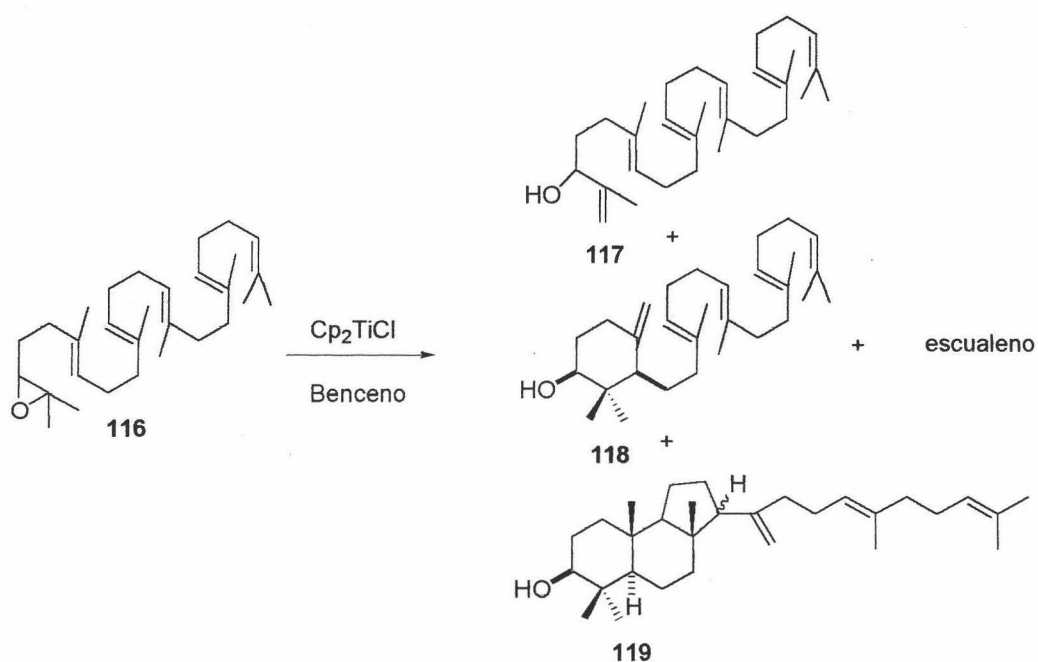
³⁴⁸ Gansäuer, A.; Rinker, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017.

³⁴⁹ El epóxido **109** se empleó en la síntesis de achilleol A (ref. 260), por lo que su ciclación se estudió más extensivamente, habiéndose encontrado que los mejores rendimientos se obtienen al realizar la ciclación a 40 °C.



Esquema 173

La ciclación del oxido de escualeno (**116**) constituye un proceso de especial importancia, debido a las implicaciones biológicas que presenta. En la ciclación de este epóxido se obtuvieron como productos principales dos malabaricanos epimeros en C-13 (**119**). Además, se obtuvo otro producto natural monocíclico, achilleol A (**118**).



Esquema 174

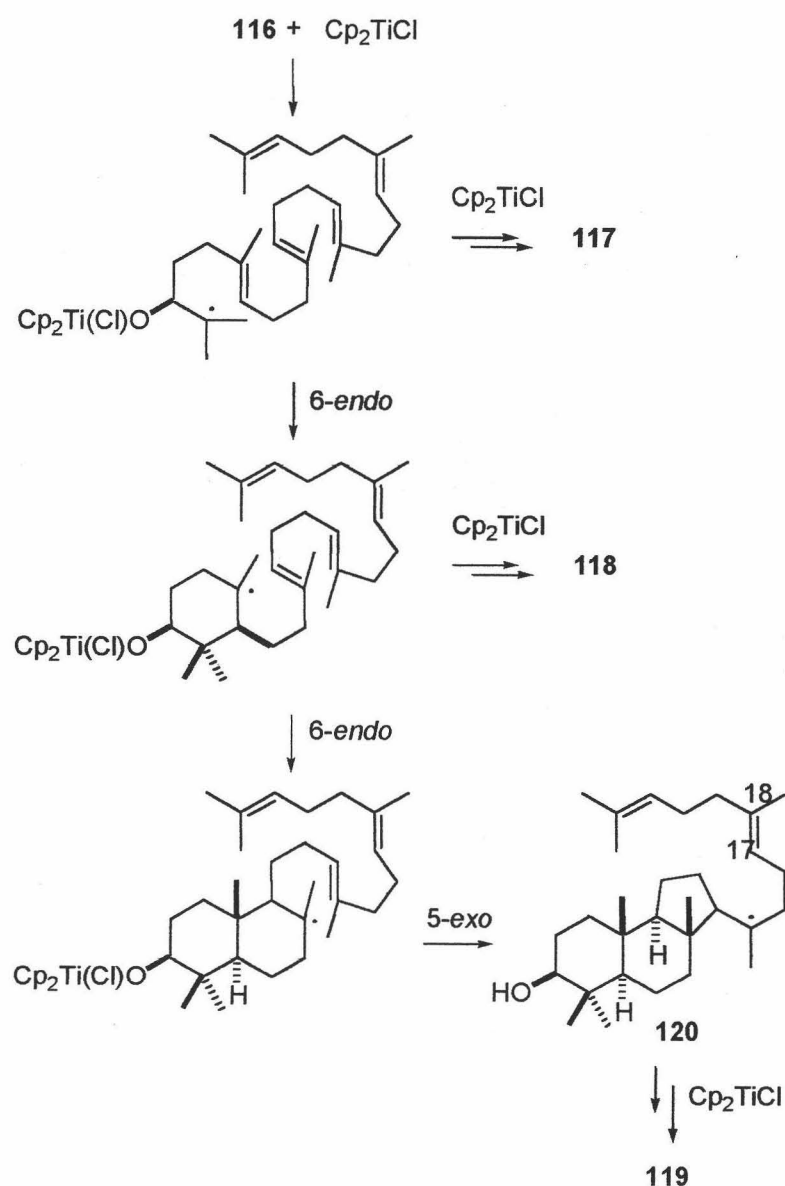
La reacción de ciclación se realizó a diversas temperaturas (0°C, t^a ambiente y 60 °C), siendo los rendimientos los que se muestran en la tabla 2. En la tabla también se observa un ligero efecto de la temperatura en la proporción de los productos de ciclación. Al aumentar la temperatura, disminuye la proporción de **117**, aumentando la de **118** y **119**, como era de esperar.

Tabla 2.

	Escualeno	117	118	119 α:β	Tiempo
0 °C	16 %	19 %	7.5 %	26 % (1:1)	4 h
t. amb.	8.5 %	10 %	10.5 %	16 % (1:1)	1 h
60 °C	17 %	8 %	20 %	34 % (1:1)	0.6 h

En este caso, no encontramos productos bicíclicos ni de reordenamiento de Wagner-Meerwein, como se había descrito en la ciclación de **116** en condiciones ácidas.^{ref} Además del interés preparativo de este proceso (síntesis de malabaricanos en solo dos pasos) los resultados anteriores también tienen relevancia desde un punto de vista mecanístico. Al igual que en la ciclación de **116** inducida por ácidos, los principales productos (**119**) derivan de un proceso de ciclación 6-endo/6-endo/5-exo,³⁵⁰ pero bajo nuestras condiciones la ciclación 5-exo para generar el radical protomalabaricano **120** parecía ser especialmente rápida, evitando la formación de productos bicíclicos (como en el caso de ref.). Hoy día, se acepta que la biosíntesis de lanosterol tiene lugar vía un intermedio carbocatiónico con un esqueleto tricíclico que contiene un anillo de cinco miembros, muy similar al intermedio **120**.

³⁵⁰ Una posterior ciclación 5-endo está desfavorecida por las reglas de Baldwin: a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734. b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 736.



Esquema 175

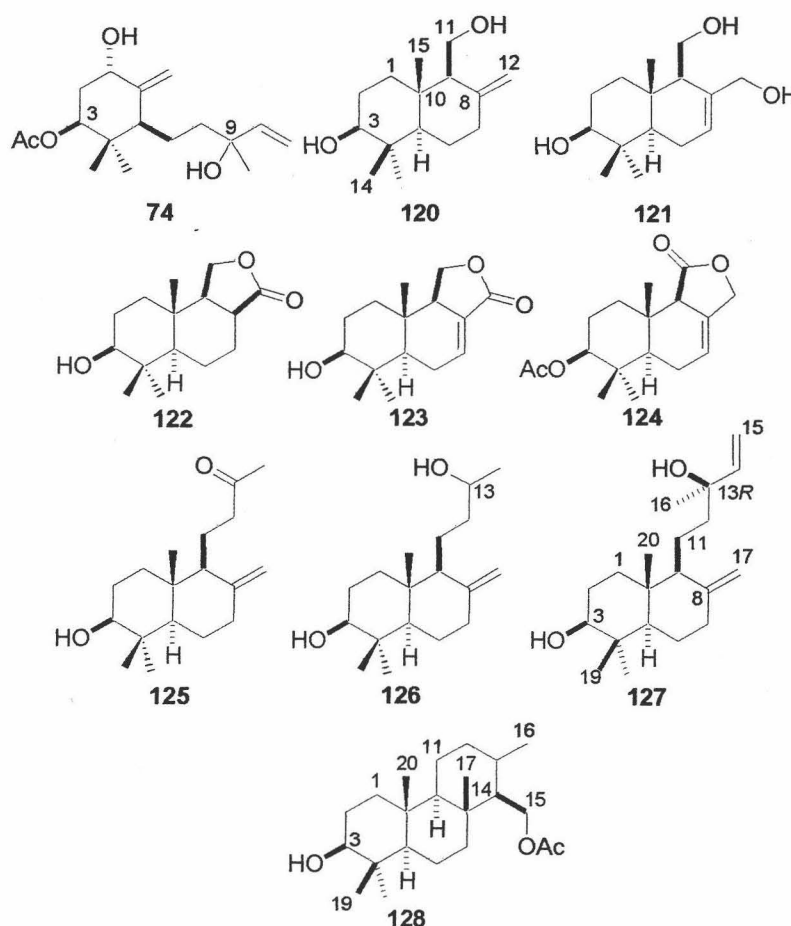
En este contexto, cálculos teóricos recientes sugieren que este intermedio sufre una expansión del anillo C y posterior formación del anillo D a través de un estado de transición que implica la formación de un doble enlace entre C-17 y C-18 (numeración del esqueleto de malabaricano), que es similar a un carbocatión no clásico.^{ref} Sin embargo, empleando química de radicales libres parece improbable que el doble enlace Δ^{17} pudiera efectuar una asistencia anquimérica para facilitar la expansión del anillo C y la formación del anillo D desde el intermedio 120. Además, este radical no tiene otra opción que no sea la de evolucionar a la formación de 118. Esta tendencia intrínseca de la química de radicales libres para generar malabaricanos a partir de 116 (y posiblemente también a partir de

escualeno) es intrigante desde un punto de vista biogénico. El reciente descubrimiento de malabaricanos en sedimentos marinos,³⁵¹ por ejemplo, es especialmente relevante porque se cree que se sintetizan por parte de organismos que viven bajo condiciones de anoxia, similares a las que se requieren en la química de radicales libres.

³⁵¹ Behrens, A.; Schaeffer, P.; Bernasconi, S.; Albrecht, P. *Org. Geochem.* **1999**, *30*, 379. Schouten, P.; Hoefs, M. J. L.; Sinninghe Damste, J. S. *Org. Geochem.* **2000**, *31*, 509. Werne, J. P.; Hollander, D. J.; Behrens, A.; Schaeffer, P.; Albrecht, P.; Sinninghe Damste, J. S. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2000**, *64*, 1741.

2.-APLICACIÓN DEL MÉTODO DE CICLACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

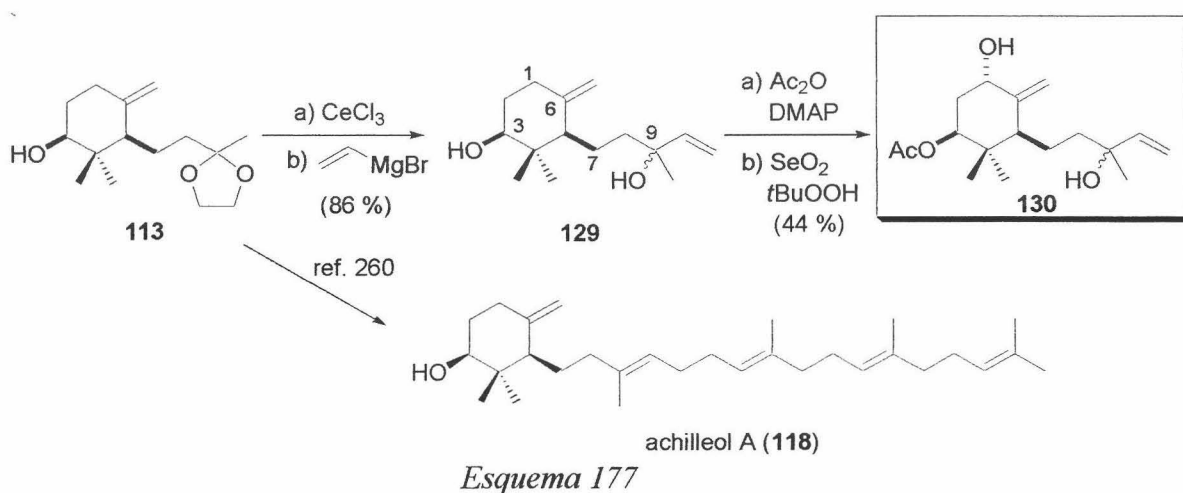
Los productos que se obtuvieron en las condiciones mejoradas de ciclación constituyen intermediarios muy útiles para llevar a cabo la síntesis de productos naturales (drimanos, labdanos, isocopalanos...). Basandonos en los productos obtenidos, en la presente Tesis Doctoral se han sintetizado los sesquiterpenos (74, 120-124) los norlabdanos (125 y 126), el labdano (127) y el intermedio de la síntesis de stypoldiona (128):



Esquema 176

El sesquiterpeno monocíclico (74), aislado en 1996 por Jakupovic *et al.*,²⁷⁶ presenta una estructura sencilla a la que se puede acceder fácilmente a partir del producto de ciclación del epóxido 109. El monociclo 113 se desprotege por

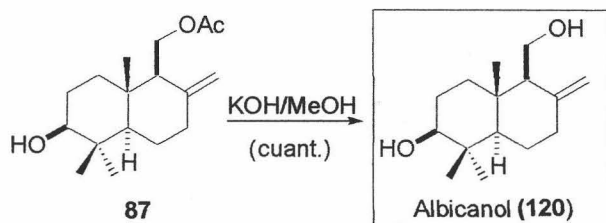
tratamiento con CeCl_3/NaI (95 %).³⁵² Con este reactivo evitamos la isomerización del doble enlace exocíclico que se observa al emplear otros ácidos. La adición de bromuro de vinilmagnesio da una mezcla de alcoholes epímeros en C-9 (90 %), en proporción 3:2, determinada mediante ^1H RMN. Finalmente, la acetilación selectiva del grupo hidroxilo sobre C-3 (80 %) y posterior oxidación alílica con SeO_2 (55 %) da el sesquiterpeno (74) y su epímero en C-9, en proporción 3:2. Originalmente, Jakupovic *et al.*, no establecieron la estereoquímica de C-9 en el metabolito encontrado en *A. chamaemelifolia*.²⁷⁶ Recientemente, sin embargo, Uttaro *et al.* han asignado una estereoquímica $9R$ para el producto natural, mediante síntesis química y análisis mediante cristalografía de rayos X.³⁵³ En nuestra mezcla de epímeros (130), las señales de RMN correspondientes al producto mayoritario coinciden con las del metabolito natural, mientras que las señales del producto minoritario están de acuerdo con las del epímero $9S$. De esta manera, hemos completado la síntesis total de este producto natural, en 7 pasos, con un rendimiento global del 23 %. Este resultado, unido a la síntesis de achilleol A,²⁶⁰ confirman la utilidad de nuestro método para la preparación de sesquiterpenoides monocíclicos.



También se han preparado 5 drimanos naturales, 3β -hidroxi-albicanol (120),²⁷⁴ 7-drimen-3, 11, 12-triol (121),²⁷⁵ 3β -hidroxidihidroconfertifolin (122),²⁷⁷ 3β -hidroxicinnamolida (123)^{277,278} y 3β -acetoxidrimenin(124).²⁷⁹ Tal y como se ha comentado anteriormente, estos compuestos se han aislado a partir de extractos fúngicos y de plantas y algunos de ellos presentan actividad biológica.

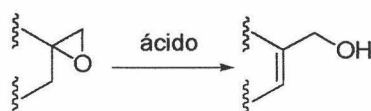
³⁵² Marcantoni, E.; Nobili, F.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183.

3 β -Hidroxi-albicanol se obtiene a partir del bicíclico **87** por saponificación cuantitativa con KOH/MeOH. Por tanto, 3 β -hidroxi-albicanol se ha sintetizado en solo 5 etapas con un rendimiento global superior al 20 %. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN del producto sintético coinciden con los descritos en bibliografía para el producto natural.^{ref}



Esquema 178

7-Drimen-3, 11, 12-triol (**121**), aislado de los hongos *Marasmius oreades* y *Polyporus arcularius*, sintetizado previamente mediante métodos químico-biológicos y semisintéticos,³⁵⁴ se caracteriza por presentar actividad antibiótica.²⁷⁵ La síntesis comienza con la protección del grupo hidroxilo sobre C-3 de **87** en forma de benzoato, y posterior tratamiento del compuesto resultante con AMCPB, generándose una mezcla de epóxidos epímeros (**132a**) y (**132b**) ($\alpha:\beta$ 4:1) en un 86 % de rendimiento. La transformación de estos epóxidos en alcoholes alílicos se puede realizar utilizando ácidos (esquema 179). Sin embargo, nuestros epóxidos se transformaron tras su tratamiento con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ o pTsOH en dioles estereoisómeros con bajo rendimiento.³⁵⁵ Además, cuando la reacción con pTsOH se realiza a reflujo, se obtiene un producto en el que el anillo B se ha aromatizado. Esta transformación se ha descrito recientemente como un método de preparación de una familia de productos naturales, los fregenedanos e isofregenedanos.³⁵⁶



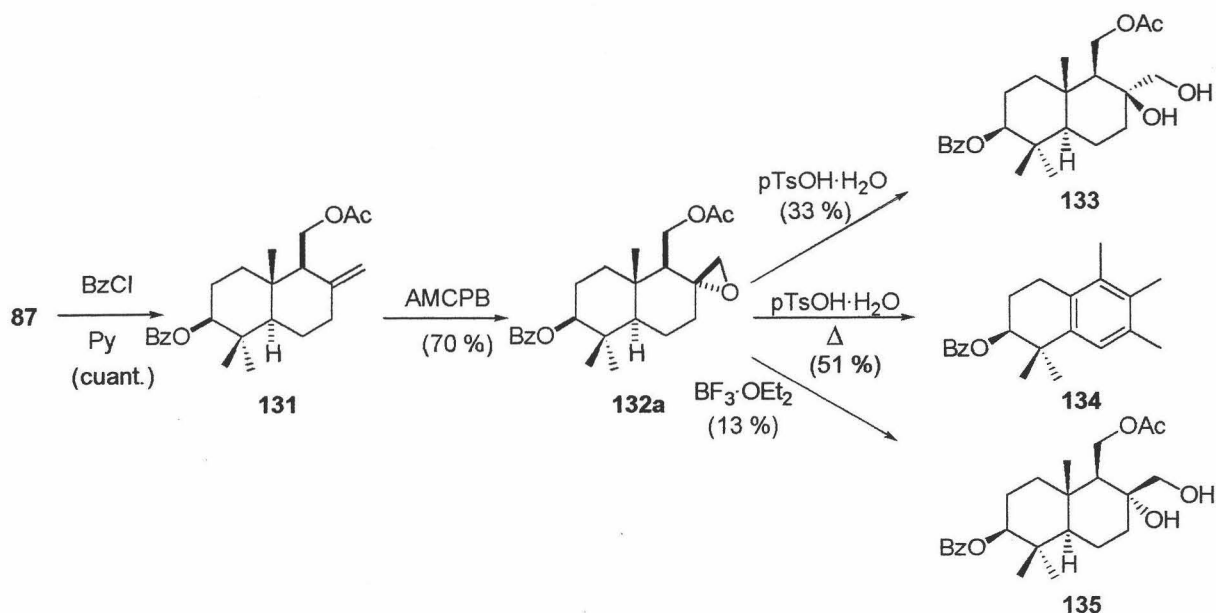
Esquema 179

³⁵³ Uttaro, J. P.; Audran, G.; Palombo, E.; Monti, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5407.

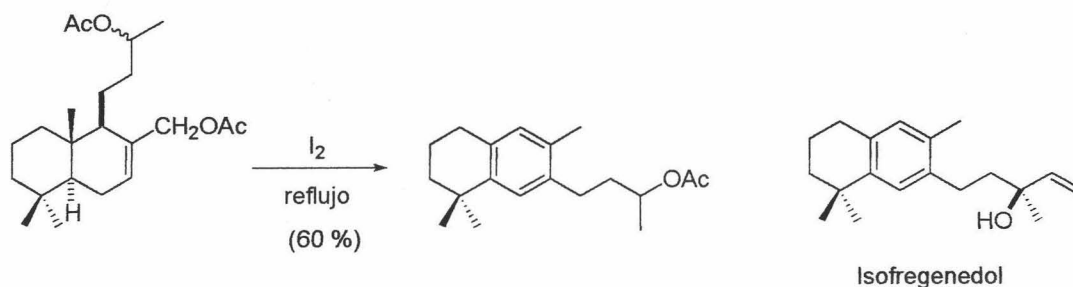
³⁵⁴ Referencias de estas síntesis.

³⁵⁵ En el esquema 180 se muestra solamente la transformación de **132a**.

³⁵⁶ Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419.

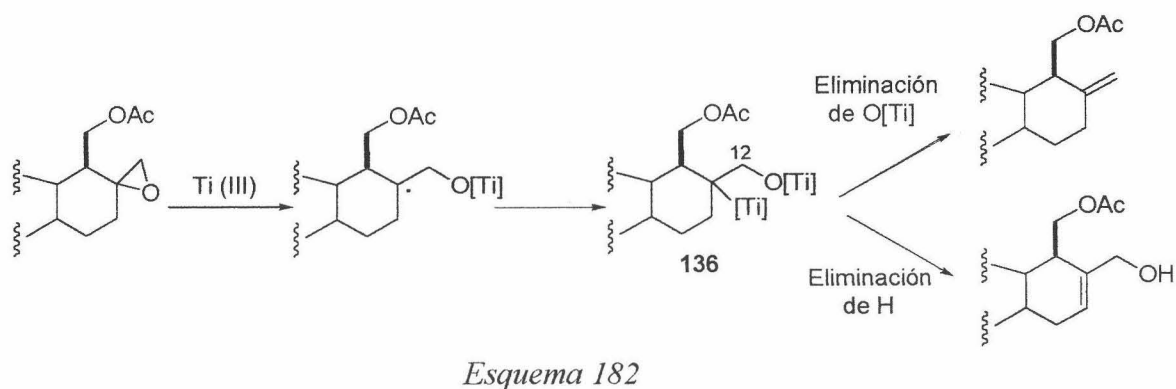


Esquema 180



Esquema 181

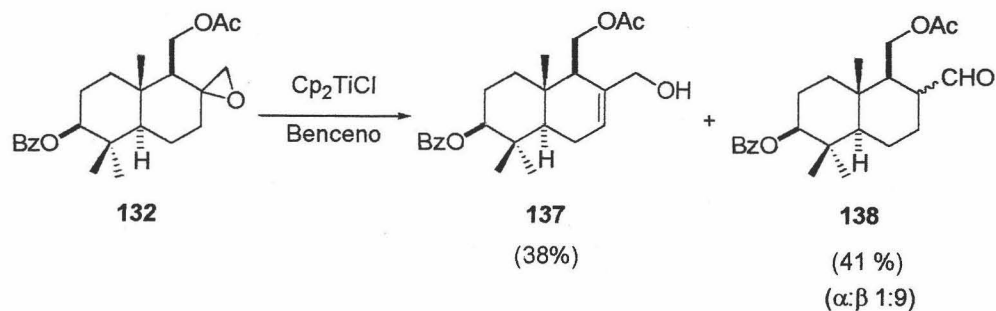
Como alternativa se pensó en llevar a cabo la apertura del epóxido con Ti (III) en condiciones estrictamente anhidras, en las que era posible que el alquiltitanio (IV) (136) evolucionara por β -eliminación de hidrógeno y no de O[Ti]. Además, ambos epóxidos se podían utilizar como producto de partida, ya que dan lugar al mismo radical intermedio.³⁵⁷



Esquema 182

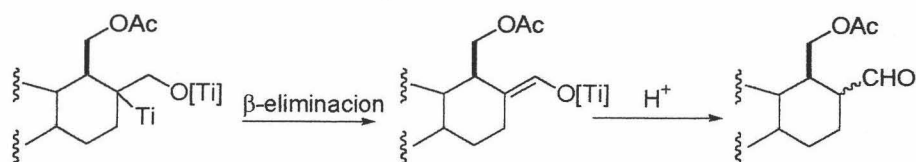
³⁵⁷ De hecho, se comprobó que ambos conducían a los mismos productos, aunque se observó que el epóxido (132b) reacciona de forma más lenta (45 min frente a 5 h).

Sin embargo, cuando se llevó a cabo esta reacción se obtuvo el alcohol alílico **137** con un rendimiento moderado (38 %), obteniéndose también una mezcla de aldehidos epimeros como productos mayoritarios (**138**) (41 %, $\alpha:\beta$ 1:9).³⁵⁸



Esquema 183

Los aldehidos (**138**) deben proceder de la protonación del enolato de titanio que deriva de la β -eliminación del hidrógeno sobre C-12. Dicha protonación ocurre mayoritariamente por la cara menos impedida de la molécula (cara α), lo que explica la proporción obtenida de aldehidos.³⁵⁹



Esquema 184

Otra posibilidad es una transposición catiónica provocada por el MnCl_2 presente en el medio.³⁶⁰ Sin embargo, al tratar los epóxidos de partida con MnCl_2 , éstos se recuperan inalterados.³⁶¹ También se realizaron ensayos de apertura de este epóxido (**132**) empleando Cp_2ZrCl ,³⁶² para comprobar si la naturaleza del metal afectaba a la proporción de productos. Sin embargo, con este reactivo obtuvimos idénticos resultados a cuando se utilizó Cp_2TiCl . Hasta el momento, no

³⁵⁸ También se aislaron trazas de aldehido α , β -insaturado. Probablemente procede de la oxidación del aldehido **138** en un proceso similar al descrito por Nicolau usando IBX: ref. Nicolau.

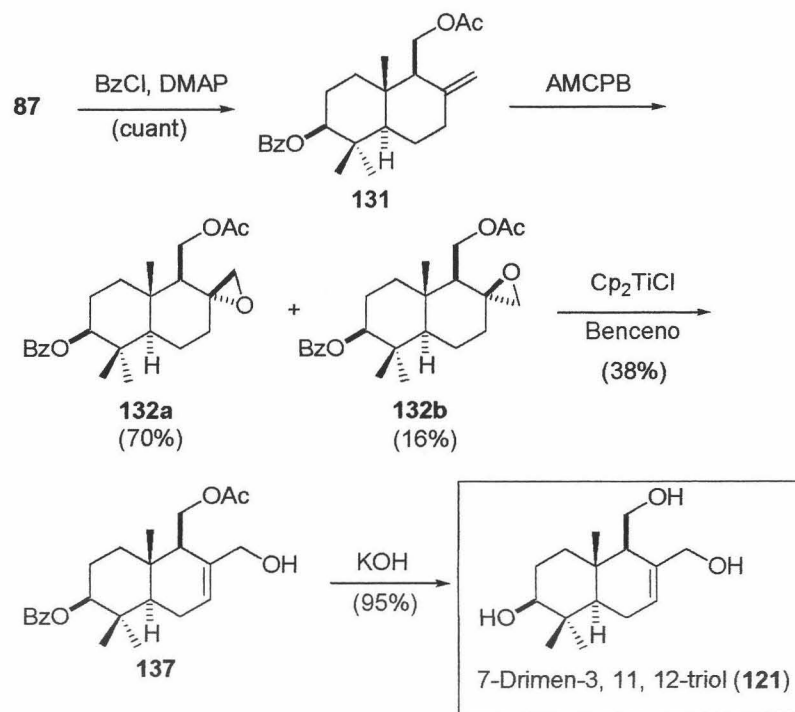
³⁵⁹ Este fenómeno se había observado previamente en química de Ti(III): Bhaskar, K. V.; Mander, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 719.

³⁶⁰ La reducción de Cp_2TiCl_2 con Mn genera MnCl_2 .

³⁶¹ Cuando el Cp_2TiCl se genera con amalgama de Na, y por tanto en ausencia de MnCl_2 , también se obtienen los mismos resultados.

³⁶² Ref del reactivo de Zr en apertura de epóxidos.

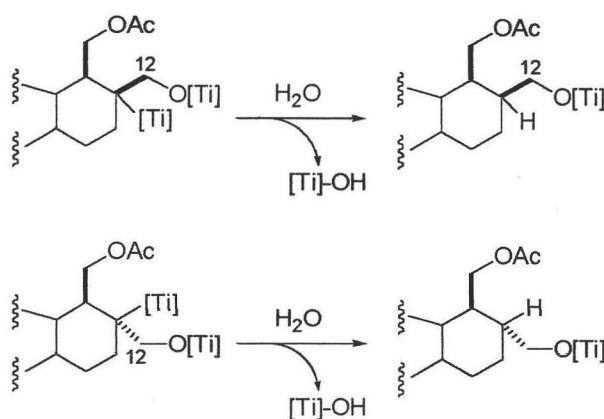
se han podido conseguir mejores rendimientos para la preparación del alcohol **137**. Finalmente, la saponificación de **137** condujo al drimano **121** (95 %), cuyos espectros de ^1H y ^{13}C RMN coinciden con los descritos en bibliografía.²⁷⁵ Así, se ha realizado la síntesis total del drimano **121**, en 8 etapas, y con un rendimiento global superior al 5 %.



Esquema 185

En la síntesis de 3 β -hidroxidihidroconfertifolin (**122**), el paso clave sería la obtención estereoselectiva del alcohol en C-12. La hidroborcación con 9-BBN del doble enlace exocíclico de **87**, no dio resultados satisfactorios, recuperándose fundamentalmente el producto de partida. Este resultado nos hizo pensar en utilizar otros métodos alternativos a la hidroborcación. Una posibilidad sería llevar a cabo la apertura del epóxido **132** en las condiciones de Gansaüer.²⁴⁵ Como reductor se debía emplear 1,4-ciclohexadieno, pero en trabajos de nuestro laboratorio, que hemos comentado anteriormente, se encontró que el agua podía actuar como reductor de radicales en procesos mediados por Cp_2TiCl y de forma muy eficaz.²⁶³ Por tanto, tratamos la mezcla de epóxidos **132a** y **132b** con Cp_2TiCl en presencia

de agua.³⁶³ En estas condiciones, la reacción dio el alcohol deseado (**139**) con un rendimiento aceptable (65 %) y de manera completamente estereoselectiva. En este caso, el alquiltitanio intermedio (**136**) sufre una ruptura electrófila por parte del agua. La estereoselección observada es debida a que los dos posibles alquiltitanio tienen diferentes impedimentos estéricos (**132a** es el menos impedido) y por tanto diferentes velocidades de formación. Como las rupturas electrófilas transcurren con retención de la configuración, es el alcohol **139** el que se obtiene en forma mayoritaria.



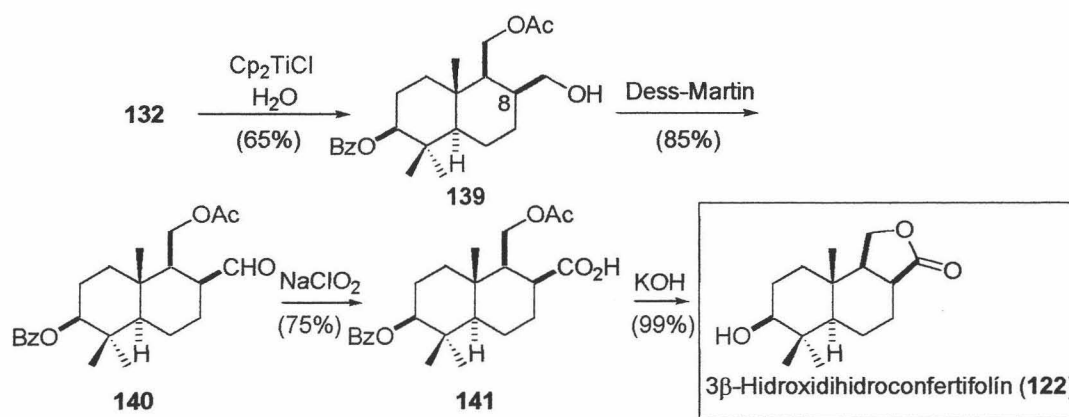
Esquema 186

El alcohol (**139**) se oxidó a ácido carboxílico (**141**) en 2 pasos, primero con el reactivo de Dess-Martin al aldehído **140** (85 %)³⁶⁴ y posteriormente con NaClO₂ (75 %).³⁶⁵ La γ -lactona presente en 3 β -hidroxidihidroconfertifolin (**122**) se obtuvo a la vez que se realizó la saponificación del grupo benzoato (KOH, 99 %). Si se emplea el reactivo de Jones en la oxidación directa del alcohol **139** al ácido **141**, se obtiene una mezcla de los 2 ácidos epímeros en C-8 en proporción 1:1.

³⁶³ Es posible realizar la reacción con los dos epóxidos por separado, y en ambos casos se obtienen los mismos resultados, con la única diferencia del tiempo de duración (1h frente a 5h).

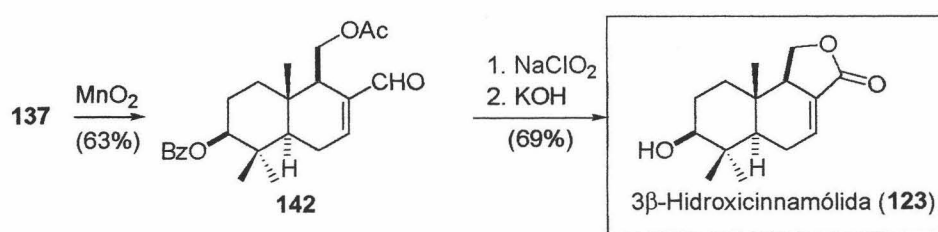
³⁶⁴ Alternativamente se puede utilizar el aldehído **138** que se obtiene en la apertura en condiciones anhidras.

³⁶⁵ Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.



Esquema 187

De 3β-hidroxicinnamólida (123) se han aislado sus dos enantiómeros, a partir de la planta *Warburgia stuhlmanii* y del hongo *Peniophora polygona*.^{277,278} La síntesis comienza con la oxidación del alcohol alílico (137) hasta el ácido correspondiente, vía el aldehído (142). Finalmente, la saponificación del grupo acetato y posterior lactonización conducen al drimano natural en un 69 % (rendimiento global desde el aldehído (142)). De esta forma se completa la primera síntesis total de este drimano, que se ha realizado en 9 etapas, con un rendimiento global del 3 %. Los datos espectroscópicos del producto (excepto la rotación óptica) coinciden con los descritos en bibliografía, confirmando la estructura de 3β-hidroxicinnamólida.^{277,278}

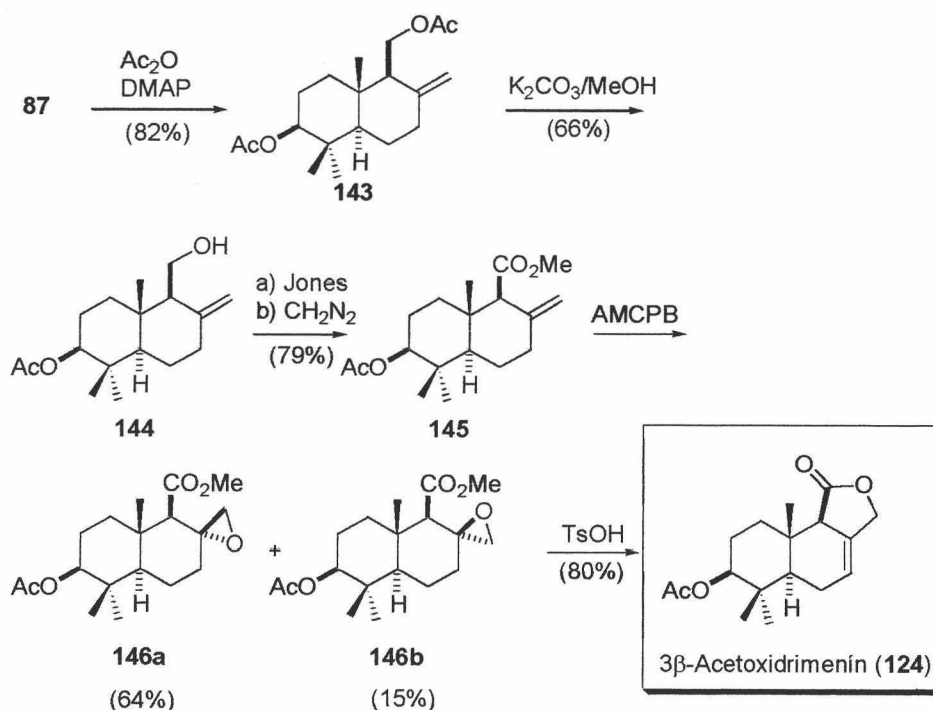


Esquema 188

El último de los drimanos sintetizados en esta Tesis Doctoral es 3β-acetoxidrimenín (124). Este compuesto se aisló en las hojas de *Drimys winteri*, presentando una γ-lactona con un doble enlace no conjugado en posición β, γ. Para la síntesis de este compuesto decidimos emplear una estrategia que implicaba el

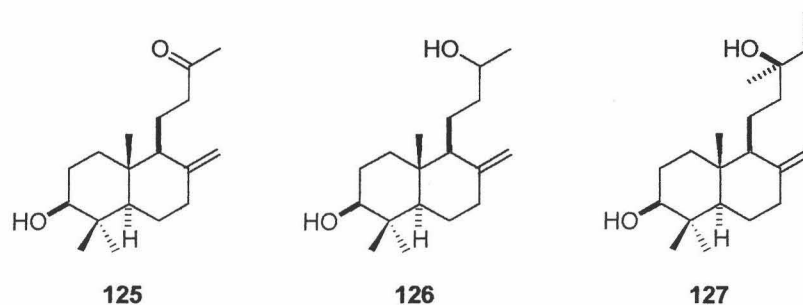
empleo de epoxiésteres, que han demostrado ser excelentes precursores para la preparación de lactonas.³⁶⁶

La síntesis comienza con la acetilación de **87** y la posterior saponificación selectiva del acetato primario, para generar el alcohol **144** (82 %). Posteriormente, este alcohol primario se oxida a ácido carboxílico por tratamiento con el reactivo de Jones, y el ácido se esterifica por reacción con CH_2N_2 (79 %). Este compuesto se hace reaccionar con AMCPB para dar los epóxidos (**146a**) y (**146b**) (79 %). El tratamiento de estos epóxidos con Ti (III) dio un bajo rendimiento (15 %) de **124**, obteniéndose mezclas de aldehídos epímeros en C-8, así como bajas proporciones del alcohol alílico. En este caso, la apertura de los epóxidos en condiciones ácidas (*p*TsOH) sí generó la lactona **124** (80 %). Los espectros de ^1H RMN y EIMS están de acuerdo con los descritos en bibliografía para el producto natural. Así, se ha llevado a cabo la primera síntesis total de 3 β -acetoxidrimenín, en nueve etapas y con un rendimiento global cercano al 6 %.



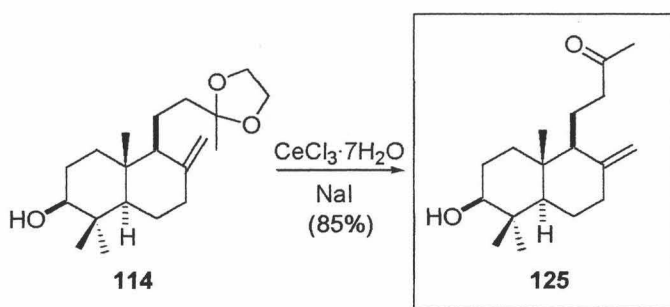
³⁶⁶ (a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461. (b) Liapis, M.; Ragoussis, V.; Ragoussis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 815.

El siguiente grupo de productos naturales que se han sintetizado en la presente Tesis Doctoral tienen esqueleto de norlabdano (**125-126**) o labdano (**127**). Para ello, se aprovechó el producto procedente de la ciclación del epóxido (**110**).



Esquema 190

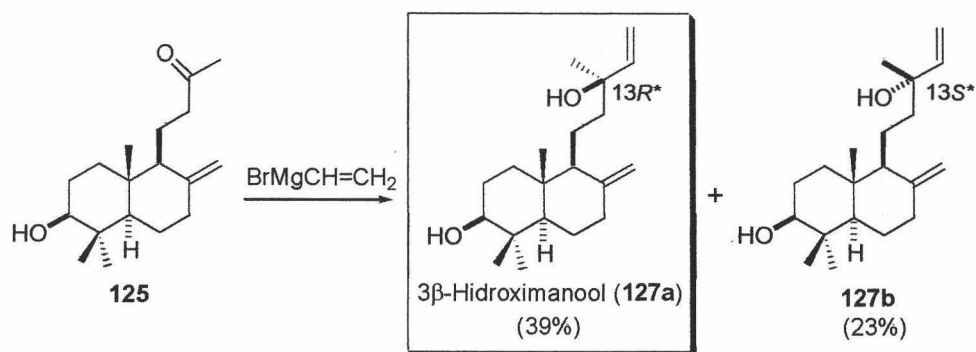
La síntesis de estos compuestos comienza con el biciclo **114**, que se desprotege por tratamiento con CeCl_3 , para dar la cetona (**125**) en un 86 %. Esta cetona constituye el primero de los objetivos, concretamente 3 β -hidroxi-15, 16-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (**125**), aislada del aceite de copaiba.²⁸³ De esta forma, hemos realizado la primera síntesis total de **125**, en 5 pasos y con un rendimiento global del 15 %.



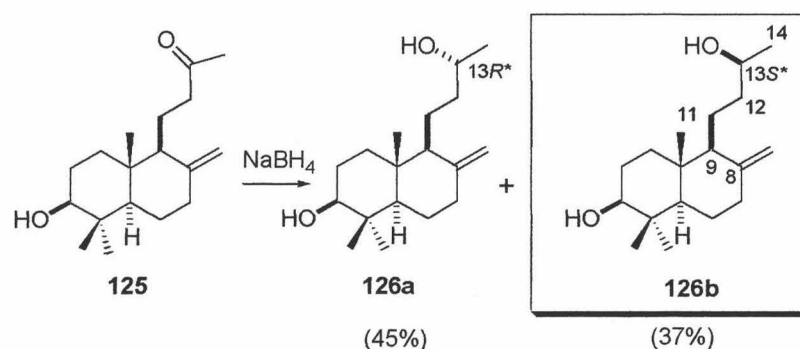
Esquema 191

A partir de esta cetona (**125**) pueden sintetizarse los dos labdanos restantes. El labdano 3 β -hidroximanool, biológicamente activo,²⁸¹ se ha aislado de la planta *Gleichenia japonica*,²⁸¹ y se podría preparar fácilmente, simplemente por tratamiento con bromuro de vinilmagnesio de **125**. La adición de este reactivo da solo un 39 % del labdano deseado (**127a**), apareciendo también un 29 % del alcohol epímero en C-13 (**127b**). Afortunadamente, ambos productos se pueden separar por cromatografía en columna de gel de sílice, y analizar sus datos espectroscópicos.

De esta forma, verificamos que el producto sintético (**127a**) coincidía con el producto natural descrito en bibliografía. Por tanto, a este compuesto se le asignó una configuración relativa $13R^*$, siendo la del producto epímero **127b** $13S^*$. Hay que indicar que las proporciones relativas de los productos **127a** y **127b** en esta reacción indican que el ataque nucleofílico por la cara *si* de la cetona **125** es más rápido que por la cara *re*. De esta manera, se llevó a cabo la primera síntesis total de 3β -hidroximanool (**127a**), en 6 etapas y con un rendimiento global del 6 %.



Para el dinor-labdano 15, 16-dinorlabd-8(17)-en- $3\beta,13$ -diol (**126**), aislado del aceite de copaiba,²⁸² se ha determinado su estructura por espectroscopia de RMN, pero no así la estereoquímica relativa para C-13. Este drimano se obtuvo por reducción de la cetona (**125**) con NaBH_4 , dando lugar a una mezcla de dos alcoholes epímeros (**126a**) y (**126b**) en proporciones relativas 1.2:1 (determinado por ^1H RMN). Si se emplea como reductor L-Selectride® más voluminoso, el grado de estereoselectividad de la reducción se incrementa, siendo la proporción de los productos **126a** y **126b** de 3:1. Anteriormente se había comprobado que la cara *si* de la cetona **125** era la más reactiva frente a reactivos nucleófilos y por ello, asignamos tentativamente la configuración relativa $13R^*$ (derivada del ataque del hidruro por la cara *si*) al producto mayoritario de la reducción (**126a**), y por tanto, $13S^*$ al minoritario. Ambos diastereómeros **126a** y **126b** se aislaron (45 % y 37 %, respectivamente) y sus espectros de RMN se compararon con los del producto natural.



Esquema 193

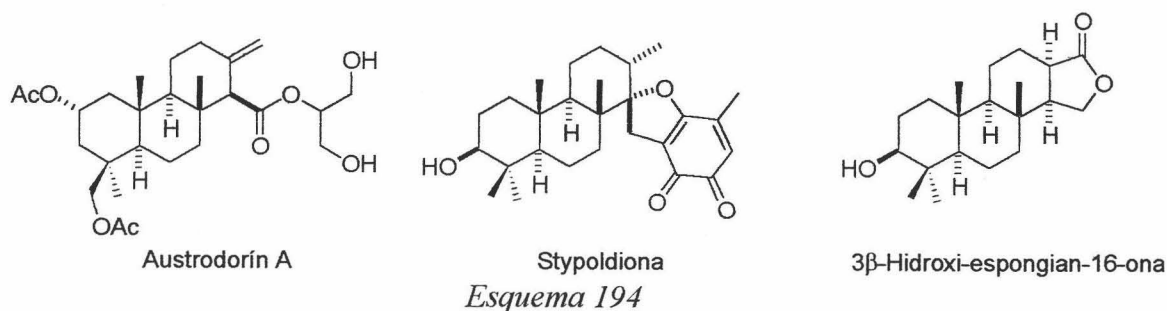
El espectro de ^{13}C RMN del producto natural coincide con el del isómero minoritario **126b**, mientras que tiene diferencias ligeras pero significativas con el del producto mayoritario **126a** en los desplazamientos químicos de los carbonos C-8, C-9, C-11, C-14 y C-17 (ver tabla 3). El espectro de ^1H RMN del producto natural también coincide con el del producto **126b**, mientras que en el del producto mayoritario **126a** la señal de H-17b está ligeramente más apantallada. Por todo ello, proponemos una estereoquímica $13S^*$ para el producto natural. La síntesis total de **126b** descrita en esta Tesis Doctoral, se llevó a cabo en 6 etapas, con un rendimiento global del 6 %.

Tabla 3 ^{13}C RMN para el dinor-labdano natural y los productos **126a** y **126b**.

Carbon	126 Natural	126a	$\Delta\delta$	126b	$\Delta\delta$
1	37.16	37.24	0.08	37.22	0.06
2	27.98	28.05	0.07	28.04	0.06
3	78.94	78.98	0.04	78.96	0.02
4	39.18	39.23	0.05	39.22	0.04
5	54.69	54.79	0.10	54.76	0.07
6	24.06	24.08	0.02	24.10	0.04
7	38.23	38.26	0.03	38.27	0.04
8	148.19	148.02	0.17	148.23	0.04
9	56.80	56.59	0.21	56.88	0.08

10	39.52	39.50	0.02	39.57	0.05
11	20.05	19.72	0.33	20.09	0.04
12	38.54	38.38	0.16	38.60	0.06
13	68.90	68.47	0.43	68.91	0.01
14	23.60	23.79	0.19	23.62	0.02
17	106.78	107.00	0.22	106.79	0.01
18	14.47	14.50	0.03	14.49	0.02
19	15.46	15.46	0.00	15.47	0.01
20	28.37	28.40	0.04	28.39	0.03

Los isocopalanos y los espongianos son diterpenos naturales de origen marino,³⁶⁷ que presentan interesantes propiedades biológicas.³⁶⁷ Estos terpenos y algunos productos que poseen un esqueleto relacionado (por ejemplo, stypoldiona), han atraído la atención de los químicos orgánicos, y en los últimos años se han publicado varias síntesis de estos compuestos.³⁶⁸

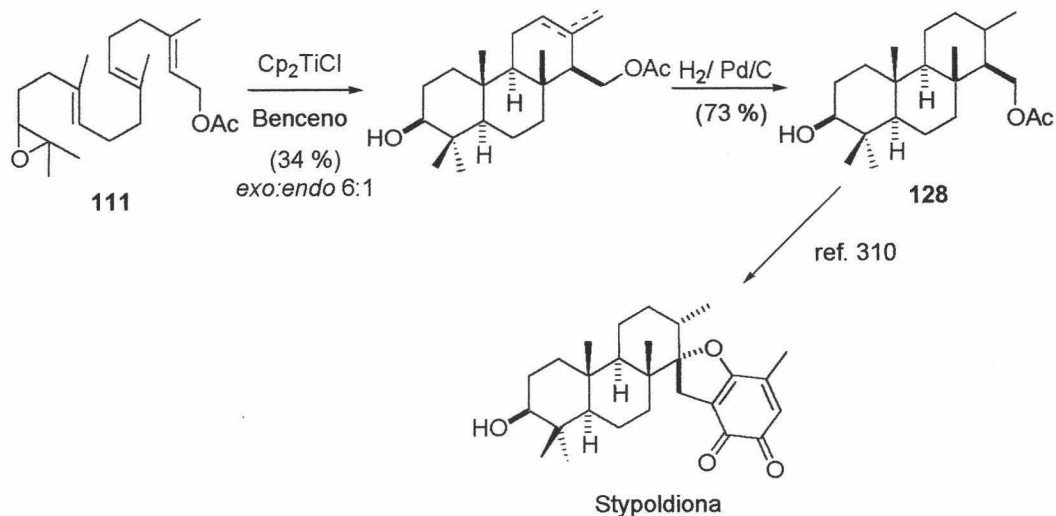


La ciclación del epoxiacetato de geranilgeranilo da lugar a un producto tricíclico (115), que se puede utilizar para llevar a cabo la síntesis tanto de isocopalanos o espongianos, así como de compuestos más complejos como

³⁶⁷ Connolly, J. D.; Hill, R. A. *Dictionary of Terpenoids*; Chapman and Hall: London, 1991. Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 125

³⁶⁸ (a) Hata, T.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1731. (b) Basabe, P.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Diez Martin, D.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6857. (c) Ungur, N.; Gavagnin, M.; Mollo, E.; Cimino, G. *Tetrahedron Asymetry* **1999**, *10*, 1635. (d) Ungur, N.; Gavagnin, M.; Fontana, A.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2503. (e) Furuichi, N.; Hata, T.; Soetjijto, H.; Kato, M.; Katsumura, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8425. (f) Goeller, F.; Heinemann, C.; Demuth, M. *Synthesis* **2001**, 1114. (g) Takikawa, H.; Hirooka, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1713.

stypoldiona. Como ejemplo se preparó el triciclo **128**, que se había utilizado previamente en una síntesis de stypoldiona.³¹⁰

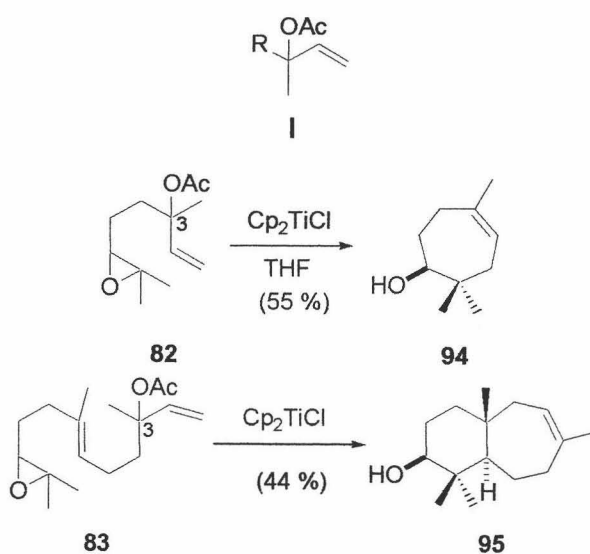
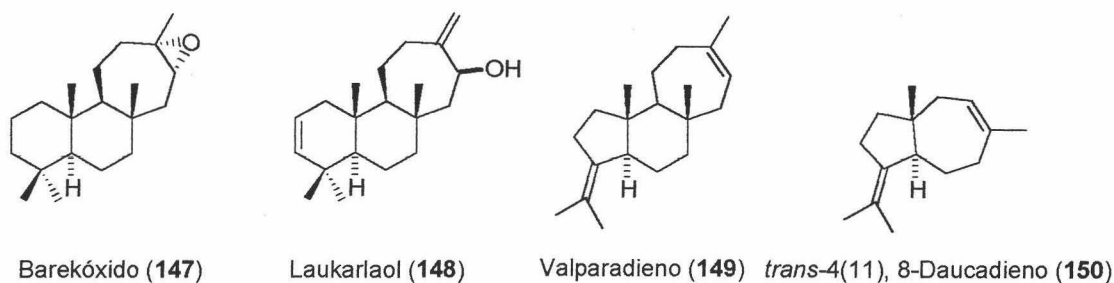


Esquema 195

Con estos resultados hemos querido mostrar que esta reacción de ciclación radicalaria de epoxipoliprenos mediada por Cp_2TiCl es un método muy eficaz para la preparación de productos naturales con esqueleto de terpeno. También se ha comprobado que este reactivo y su comportamiento en presencia y ausencia de agua es interesante como método de síntesis.

3.-SÍNTESIS DE BAREKOXIDO, LAUKARLAOL, VALPARADIENO Y DAUCADIENO.

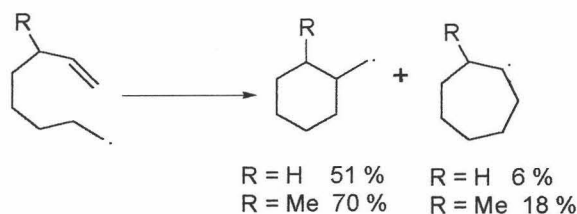
En la naturaleza se encuentran terpenos con estructuras inusuales (ver esquema 196), ya que la formación de ciclos de siete miembros mediante ciclaciones catiónicas al menos en el laboratorio es prácticamente inexistente, aunque se han descrito algunos ejemplos.³⁶⁹ Estos resultados invalidan una aproximación directa a estos esqueletos como podrían ser las ciclaciones de tipo biomimético. Por otra parte, la preparación de anillos de tipo medio es difícil de realizar.³⁷⁰ Por ello, el desarrollo de nuevos métodos que den lugar a este tipo de ciclos es siempre un objetivo interesante. En resultados previos de nuestro laboratorio, encontramos que la ciclación de poliprenos como linalool y nerolidol, que presentan una agrupación de tipo I, daban lugar preferentemente a la formación de ciclos de 7 miembros.



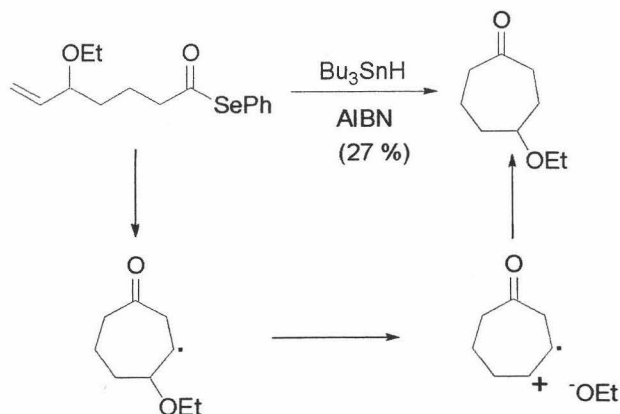
Esquema 196

³⁶⁹ Cairns, P. M.; Crombie, L.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1405. Wang, D.; Chan, T. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1273.

La razón de esta preferencia no está clara, aunque se ha descrito que los radicales heptenoilo³⁷¹ ven favorecida la formación de ciclos de siete miembros por efecto Thorpe-Ingold.³⁷² En este caso, probablemente la sustitución geminal del grupo acetato y metilo de lugar a este efecto. También se conoce que los radicales 6-heptenoilo, oxigenados en C-5, son propensos a dar ciclaciones 7-*endo*-trig en lugar de las favorecidas termodinámicamente 6-*exo*-trig, debido a razones que aun no están claras, pero podrían estar relacionadas con la estabilización de los intermedios vía catión-radicales.³⁷³



Esquema 197



Esquema 198

Basandonos en el comportamiento de los epóxidos de linalool y nerolidol, nos planteamos extender el método de ciclación a la síntesis de terpenoides que presentan anillos de siete miembros en su estructura,³⁷⁴ como barekóxido, laukarlaol, etc...

La síntesis de estos compuestos comienza con un polipreno relacionado con linalool y nerolidol, el geranillinalool, que es disponible comercialmente. Su acetilación (100 %) y epoxidación (56 %) dio lugar al epóxido **151**, que se trató con Cp_2TiCl en THF para generar el producto de triciclación (**152**). Este producto

³⁷⁰ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

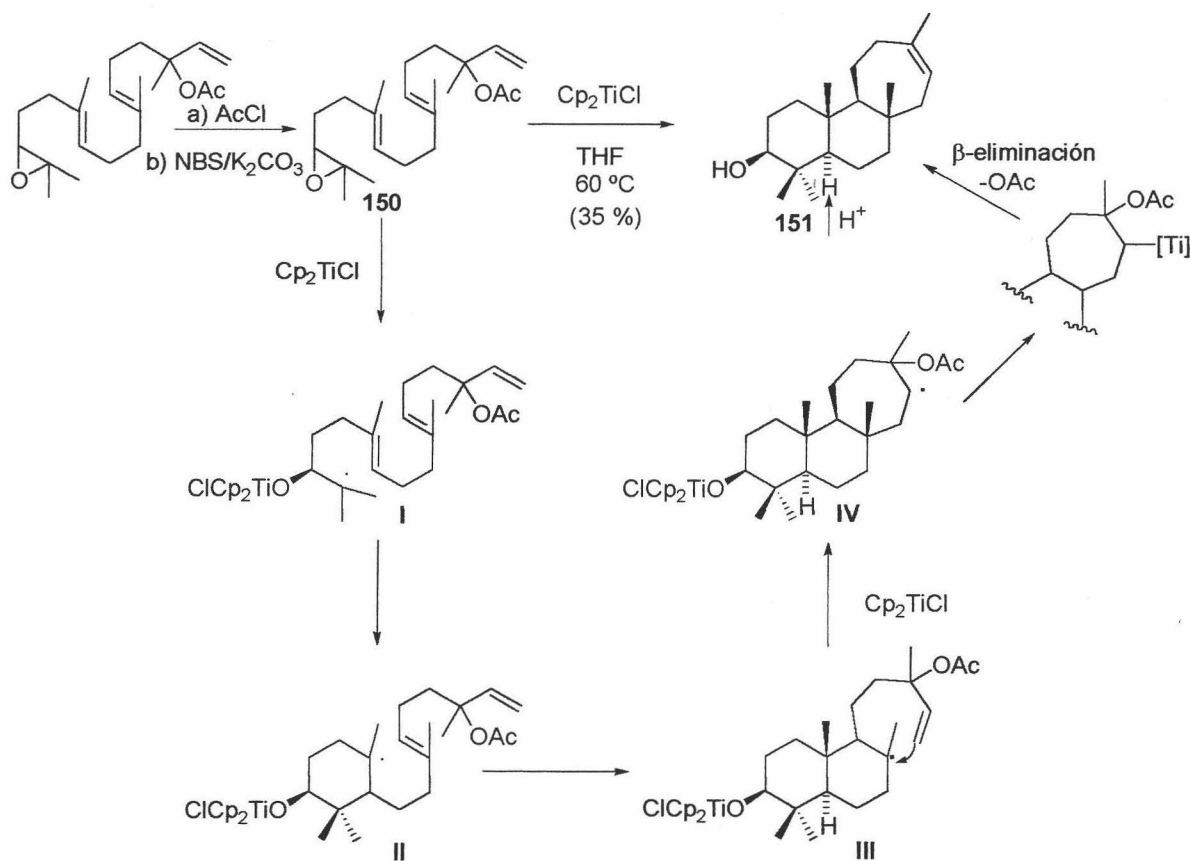
³⁷¹ Balley, W. F.; Longstaff, S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2217.

³⁷² Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*; Wiley & Sons, **1994**, 682.

³⁷³ Crich, D.; Fortt, S. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6581.

procede de dos ciclaciones 6-*endo*-trig y una 7-*endo*-trig consecutivas, generando en un solo paso cinco estereocentros. La única limitación es el bajo rendimiento (15 %) de la reacción. Afortunadamente, al aumentar la temperatura a 60 °C se consiguió que aumentara hasta un 35 % el rendimiento, aceptable para este tipo de transformaciones.

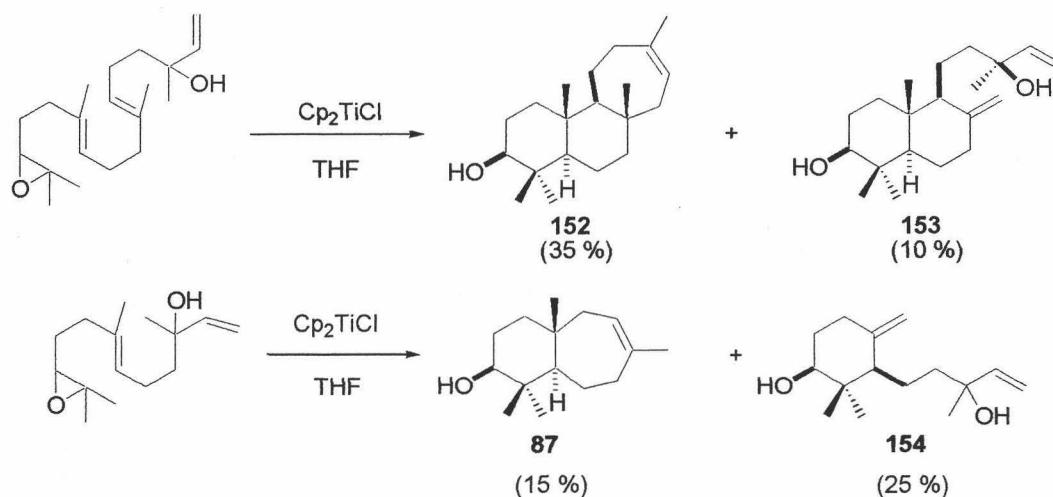
El mecanismo de la ciclación del epóxido **151** se muestra en el esquema 199. En primer lugar, se produce una rotura homolítica del enlace O-C, generando un radical terciario (**I**) que se adiciona en un proceso 6-*endo*-dig para dar lugar a un nuevo radical (**II**), que en una segunda adición 6-*endo*-dig da lugar al intermedio (**III**). Este intermedio puede evolucionar por un proceso 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig, ambos permitidos por las reglas de Baldwin. Al igual que en los casos anteriores, se obtiene únicamente el radical (**IV**), debido al proceso 7-*endo*-dig. Este intermedio es atrapado por otra molécula de Cp₂TiCl, y esta especie de alquil titanio (**IV**) evoluciona mediante un proceso de β-eliminación de acetato, para, tras el tratamiento ácido de la reacción, generar el alcohol tricíclico **152**.



Esquema 199

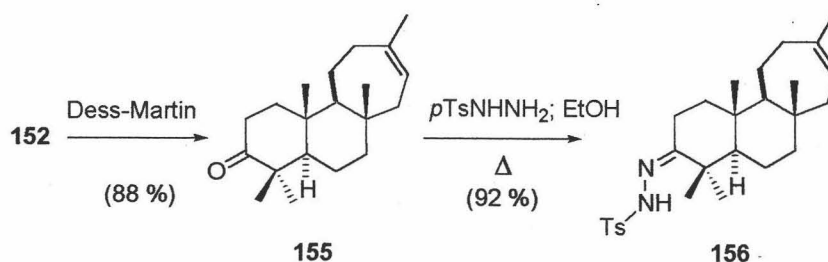
³⁷⁴ En trabajos previos se había preparado un producto natural, el alcohol monocíclico de siete miembros karahaenol a partir de linalool (55 %).

Aunque las reacciones de ciclación se habían realizado mayoritariamente con poliprenos en los que el grupo hidroxilo estaba protegido en forma de acetato, es posible llevar a cabo la reacción con el alcohol libre. En estos sustratos, si la β -eliminación de hidroxilo es eficaz, se podría reducir la síntesis anterior en un paso, ya que no sería necesario acetilar el producto de partida (geranillalool). Por tanto, se ensayó la ciclación del epóxido de geranillalool (**151**) y nerolidol (**75**), obteniéndose los alcoholes **152** y **95** (35 % y 15 %, respectivamente). Además, se aislaron los productos de ciclación incompleta **153** (10 %) y **154** (25 %). Uno de ellos, el diol (**153**) coincide con uno de los nor-labdanos descritos en el apartado anterior (**127**) y el diol monocíclico **154** está relacionado con el monociclo **129**, también preparado en el apartado anterior. Este último se obtiene como mezcla de estereoisómeros en proporción 1:1, ya que el nerolidol de partida es mezcla de estereoisómeros en C-3. Aparentemente ambos estereoisómeros (*3RS*, *3SR*) reaccionan de la misma forma en la ciclación. Este comportamiento anómalo cuando el hidroxilo está libre, podría ser una transformación interesante. Para ello, sería necesario controlar las condiciones de reacción para conseguir la inhibición de la última ciclación, ya que, dependiendo de los productos de partida empleados (acetatos o alcoholes), podríamos acceder a labdanos o a sesquiterpenos monocíclicos de muy forma directa. Desafortunadamente, hasta el momento no se han conseguido mejorar estos resultados, pero es interesante comentar que por ejemplo la obtención por pasos de **153** y **154** a partir de los correspondientes epóxidos es de 6 % (3 pasos, frente a 10 %, 1 paso) y 56 % (3 pasos frente a 25 %, 1 paso), respectivamente.



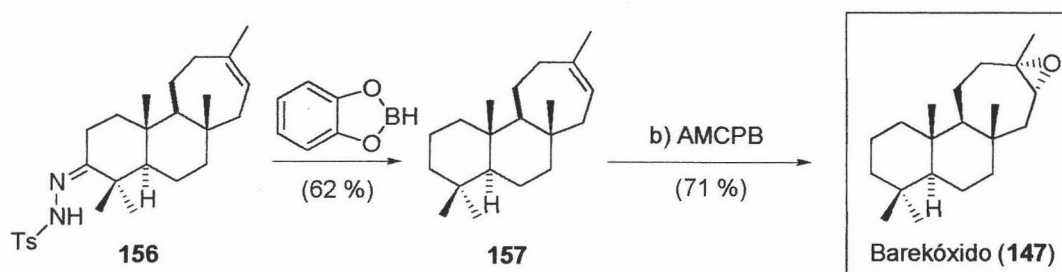
Esquema 200

La oxidación del alcohol tricíclico **152** con el reactivo de Dess-Martin (88 %) dio la cetona **155**. Ésta se transformó en la tosilhidrazona (**156**) (92 %), que constituye un intermedio común tanto para la síntesis de barekóxido como de laukarlaol.



Esquema 201

La reducción de **156** con catecolborano,³⁷⁵ generó el alqueno **157** (62 %). Su epoxidación estereoselectiva con AMCPB, dio lugar a barekóxido (**147**) (71 %).



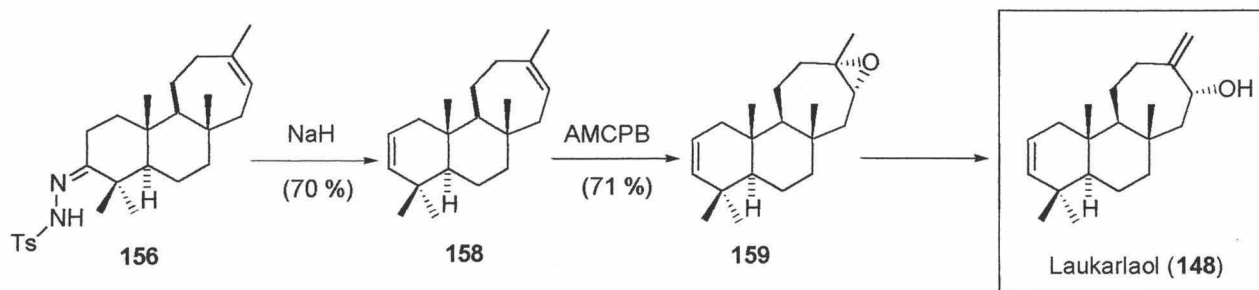
Esquema 202

Los espectros de RMN de **147** sintético coinciden con los descritos en bibliografía para el producto natural. Dado que la estructura de barekóxido se determinó por difracción de rayos X, podemos asignar inequívocamente al producto de ciclación **152** una fusión interanular *trans-anti-trans*. También se pudo comprobar que la epoxidación de estas estructuras en $\Delta^{13,14}$ ocurre únicamente por la cara α . Esta es la primera síntesis de barekóxido, llevada a cabo en 7 etapas, con un rendimiento global superior al 9 %.

Para realizar la síntesis de laukarlaol (**148**) se trató la tosilhidrazona (**156**) con NaH ,³⁷⁶ provocando su eliminación para generar un doble enlace entre C-2 y C-

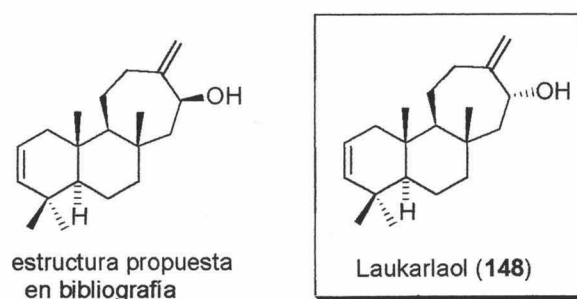
³⁷⁵ Yee, N. K. N.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4598.

3 (70 %). La epoxidación regio y estereoselectiva con AMCPB del dieno **158** condujo al epóxido **159** (93 %), cuya apertura en condiciones ácidas (HClO_4)²⁹⁷ dio un alcohol alílico (71 % global), en principio isómero de laukarlaol (**148**).



Esquema 203

Sin embargo, los datos espectroscópicos del producto sintético y natural coinciden, lo que nos lleva a corregir la estructura inicialmente propuesta para **148** a un estereoisómero en el que el alcohol en C-14 tiene configuración *RS*. De hecho, es posible que laukarlaol (**148**) sea un artefacto de la extracción de estos productos, puesto que el epóxido **159** se transforma parcialmente en **148** simplemente al llevar a cabo su espectro de RMN en CDCl_3 . Por otra parte, parecía biogénicamente complicado que los precursores descritos (barekóxido (**147**) y bromobarekóxido) poseyeran un epóxido α y para laukarlaol (**148**) éste fuera β . Esta es la primera síntesis total de laukarlaol, en 8 etapas y con un rendimiento global del 10 %.

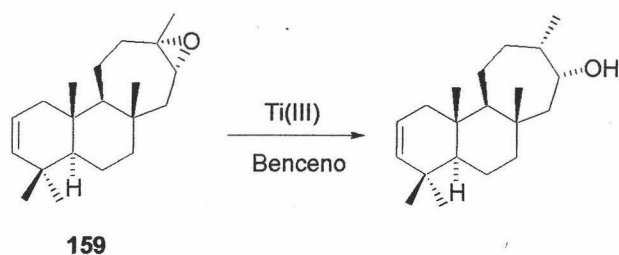


Esquema 204

La apertura del epóxido **159** se realizó también por tratamiento con Ti(III) en condiciones anhidras, pero este proceso, que transcurre con muy buenos rendimientos en ciclohexanos, condujo mayoritariamente al producto de apertura

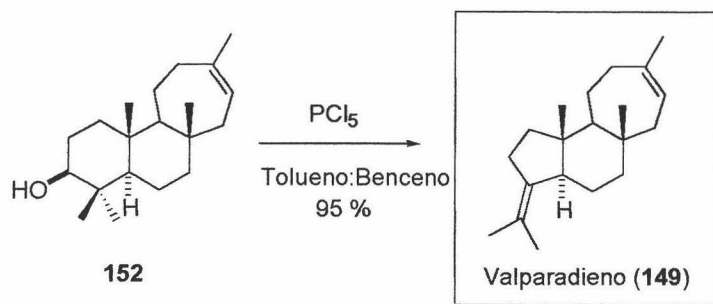
³⁷⁶ ref. eliminación con NaH de la tosilhidrazona

reductora. Como se verá en el apartado 7, este fenómeno parece ser general para los epóxidos colocados sobre anillos de 7 miembros.



Esquema 205

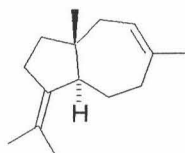
Los valparanos son diterpenos tricíclicos que presentan un anillo de 7 miembros en su estructura. Fueron aislados por Urones *et al.*²⁹⁶ y presentaron un nuevo esqueleto (valparano). Nos propusimos realizar la síntesis de valparadieno (149), que a pesar de que no es un producto natural, presenta el esqueleto base de estos compuestos. Para ello, utilizamos una reacción de contracción catiónica del anillo de ciclohexanol del triciclo 152, empleando PCl_5 . Esta reacción ya se había empleado con éxito en la síntesis de carotanos.³⁷⁷ Así, el tratamiento del alcohol 152 con PCl_5 produjo la contracción del anillo A y generó valparadieno (149) con un rendimiento excelente (95 %). Los datos espectroscópicos del producto sintético están de acuerdo con los descritos en bibliografía para este compuesto. De esta forma hemos realizado su primera síntesis total, en tan solo 4 etapas a partir de un compuesto comercial, con un rendimiento global superior al 22 %.



Esquema 206

³⁷⁷ Biellmann, J. F.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim.* **1962**, 331. Harayama, T.; Shinkai, Y.; Hashimoto, Y.; Fukushi, K.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5241.

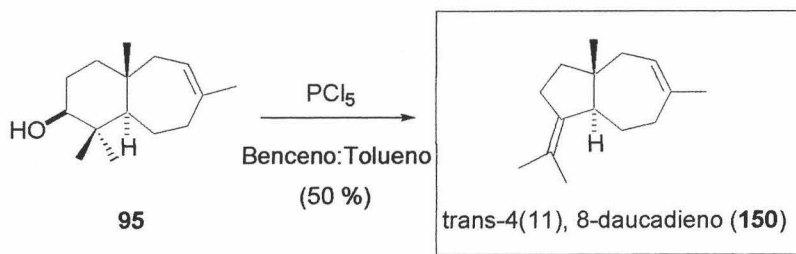
Otro grupo de sesquiterpenos inusuales son los daucanos, que presentan un anillo de 5 miembros fusionado a un anillo de 7 miembros. Se trata de compuestos aislados mayoritariamente de plantas de la familia de las *Umbelliferae*,²⁹⁰⁻²⁹² aunque recientemente se han comenzado a aislar en organismos de origen marino.²⁸⁹ Nos planteamos también aplicar el método de ciclación, unido a la contracción de anillo, a la síntesis de uno de estos compuestos, *trans*-4(11), 8-daucadieno (**150**), para comprobar si esta aproximación puede constituir una entrada eficaz a estos esqueletos.³⁷⁸



trans-4(11), 8-Daucadieno (**150**)

Esquema 207

Para ello, se preparó el biciclo **95** siguiendo el proceso descrito en nuestro laboratorio (3 pasos a partir de nerolidol, 20 % global). Finalmente, el biciclo **95** se trató con PCl_5 para dar *trans*-4(11), 8-daucadieno (**150**) (50 %), con lo que se consiguió la síntesis de este compuesto en 4 pasos, con un rendimiento global superior al 10 %.



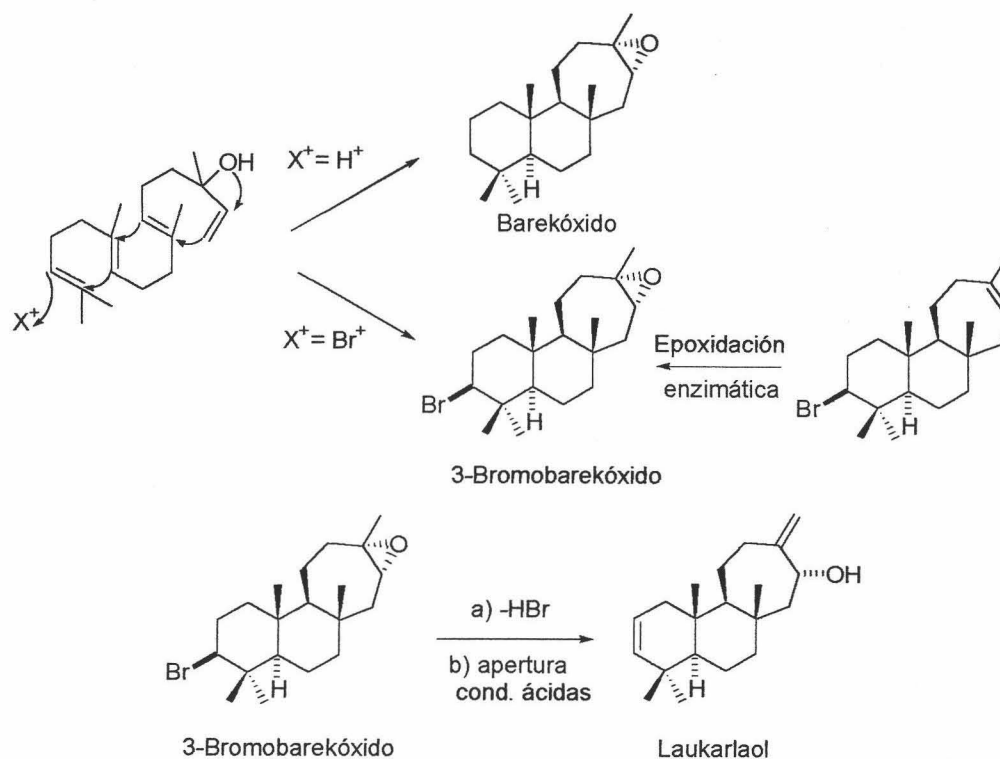
Esquema 208

Biogénesis de estos compuestos.

Los compuestos que se han sintetizado en este apartado (barekanos, valparanos y daucanos) presentan una similitud estructural, lo que sugiere que

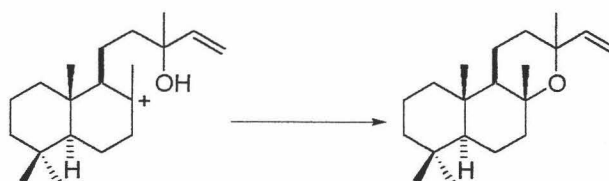
³⁷⁸ Broissia, H.; Levisalles, J.; Rudler, H. *Bull. Soc. Chim.* **1972**, 4314. Broissia, H.; Levisalles, J.; Rudler, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 855. Naegeli, P.; Kaiser, R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2013. Yamasaki, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 606.

puede existir relación desde el punto de vista biogénico. En bibliografía, existen algunas hipótesis sobre la biogénesis de estos compuestos.^{285,296} En el caso de los barekanos, se ha propuesto que barekóxido o 3-bromobarekóxido proceden de la ciclación de geranillinalool, promovida por un H^+ o por Br^+ .²⁹⁶ Por su parte, laukarlaol puede proceder de 3-bromobarekóxido, por pérdida de HBr y apertura en condiciones ácidas del epóxido.



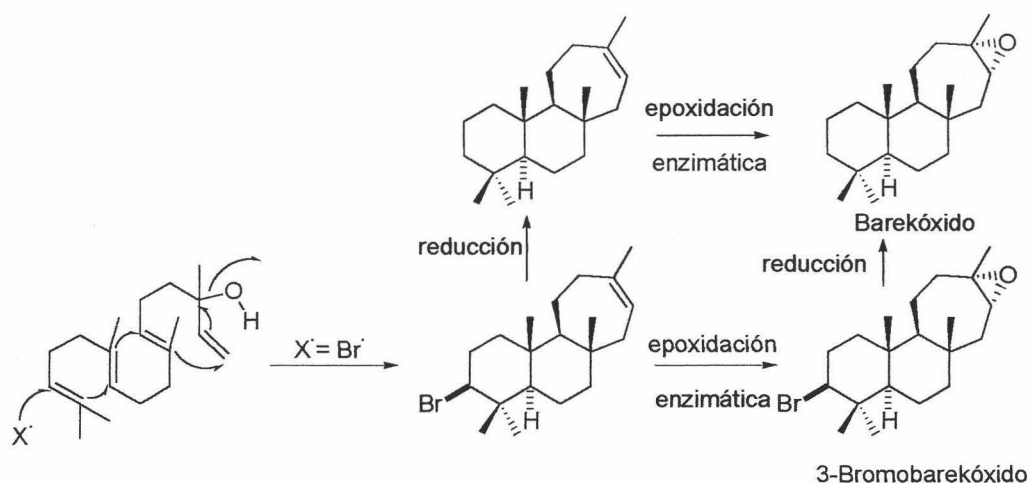
Esquema 209

Este esquema presenta un problema, y es que hasta la fecha en todas la ciclaciones catiónicas *in vitro* de derivados tipo linalool, nerolidol o geranillinalool se produce la captura del catión por parte del grupo hidroxilo nucleófilo y no del resto carbonado.



Esquema 210

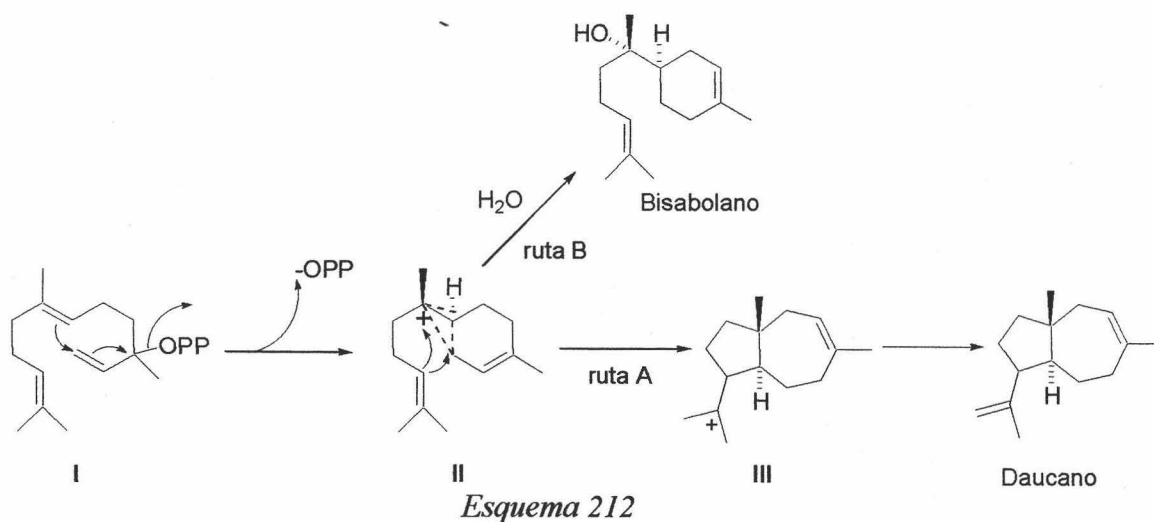
Por otra parte, los ejemplos de ciclaciones catiónicas *7-endo* son muy escasos. Tampoco parece sencilla la formación de epóxidos en condiciones en las que a su vez se promueve la protonación de un doble enlace. Una hipótesis plausible sería la formación inicial del triciclo **152**, y posterior epoxidación enzimática del mismo. Nuestros resultados y los de otros autores como Julia, Breslow o más recientemente Demuth, han comprobado que las ciclaciones radicalarias de poliprenos son posibles, dan buenos resultados, son altamente estereoselectivas y son además compatibles con el agua. Curiosamente, en bromobarekóxido, la reacción se propone que comienza con Br^+ , aunque de la misma forma se podría proponer que comienza con Br^- . La ciclación radicalaria de geranilinalool generaría el correspondiente triciclo y su epoxidación enzimática posterior, deshalogenación o reducción explicaría la formación de barekóxido y laukarlaol.



Esquema 211

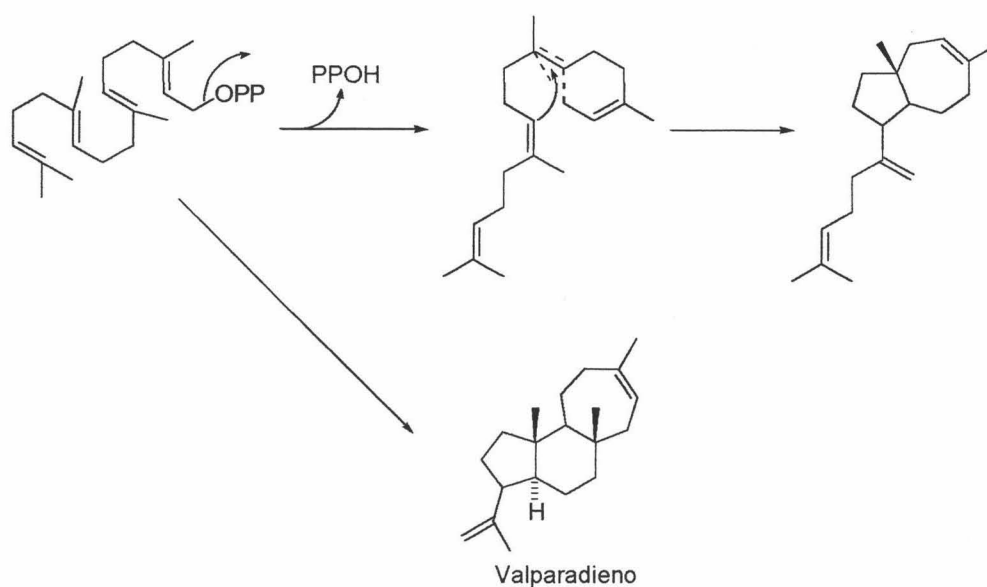
Para los daucanos se ha propuesto una ruta biogénica que parte de pirofosfato de nerolidilo, el cual sufre la pérdida del grupo $-\text{OPP}$ y realiza una primera ciclación catiónica para generar un anillo de 6 miembros, mediante ataque del carbocatión sobre el doble enlace. Si se produce la captura de este nuevo carbocatión por parte del agua, se obtiene un esqueleto denominado bisabolano. Alternativamente, puede producirse una estabilización del catión por parte de un enlace σ , generando un catión no clásico que puede sufrir otra adición para generar el esqueleto de daucano. El intermedio **II** sería común en la biogénesis de daucanos y bisabolanos, lo que justifica la interconversión de ambos esqueletos observada en

cultivos *in vitro* de *R. Rugosa*.³⁷⁹ A partir del intermedio III se pueden generar el resto de daucanos existentes en la naturaleza.



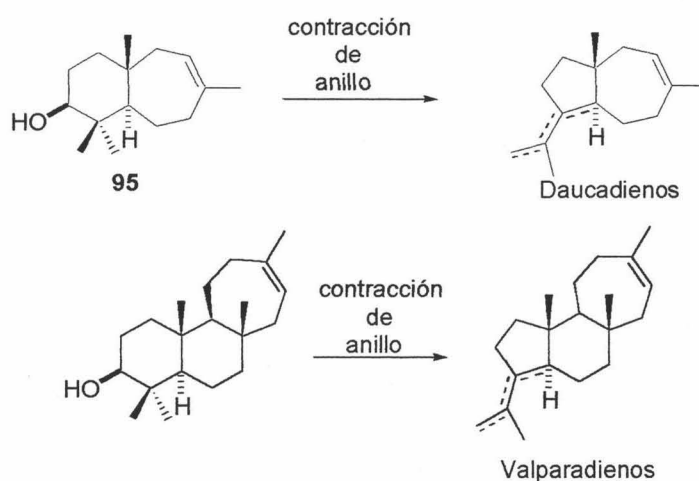
En lo que respecta a los valparanos, Urones *et al.* propusieron que estos compuestos se originan por la ciclación de pirofosfato de geranilgeranilo, previa pérdida del grupo -OPP. Para ello, el polieno debería realizar dos ciclaciones consecutivas en las que el catión se adicionaría de manera antimarkonikov sobre los dobles enlaces, generando carbocaciones secundarios intermedios en lugar de los carbocaciones terciarios más estables. Para estos productos sería necesaria la formación de dos cationes no clásicos extendidos a través de la estructura del polipreno.

³⁷⁹ Zalkow, L. H.; Clower, M. G.; Gordon, M.; Gelbaum, L. T. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 382. Zalkow, L. H.; Clower, M. G.; Gordon, M.; Smith, J.; VanDerveer, D.; Bertrand, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**,



Esquema 213

Otra posible ruta biogénica de estos compuestos podría ser la contracción del anillo A en los compuestos **95** y **152**, ya que estas contracciones son conocidas en algunas rutas biogénicas (por ejemplo, la de giberelinas³⁸⁰). Aunque esta no fuese la ruta biogénica real de estos compuestos, se podría considerar que este es proceso de síntesis que puede competir en eficacia con los procesos naturales.



Esquema 214

4.-ESTUDIO DE LA CICLACIÓN DE EPOXIPOLIENOS CON CANTIDADES SUBESTEQUIOMETRICAS DE Ti (III).

En el apartado 1° de esta sección, hemos descrito el método de ciclación radicalaria biomimética de epoxipoliprenos desarrollado en nuestros laboratorios. Este método aporta una nueva entrada a la síntesis de terpenoides naturales, pero tiene el inconveniente de utilizar una gran cantidad de Cp_2TiCl_2 (3 equivalentes), lo que presenta algunos problemas. El principal es la formación de productos de ciclación incompleta debida a la captura temprana de los radicales intermedios por parte de Ti(III). Esto supone, además de la pérdida de rendimiento, dificultades en el aislamiento de los productos de ciclación, y la necesidad de llevar a cabo la reacción en alta dilución para obtener los mejores resultados. Además, aparecen también otros problemas menores, como el tratamiento de la reacción y el coste del reactivo. Nos propusimos entonces desarrollar una versión subestequiométrica en Cp_2TiCl del método de ciclación, para reducir las altas concentraciones del mismo y las altas diluciones en el proceso.

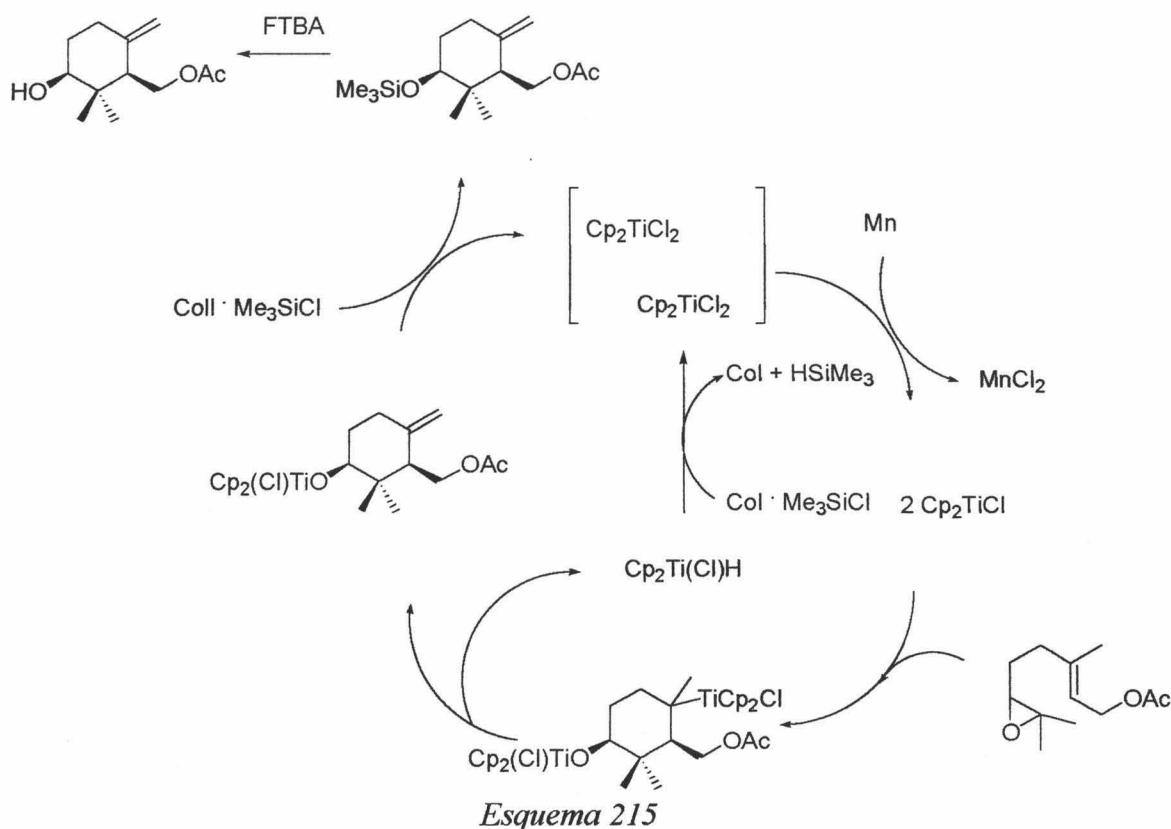
Se han descrito en bibliografía procesos que involucran Ti(III) en cantidades catalíticas. Uno de ellos lo desarrolló el grupo del Prof. Gansäuer^{245,257} para la apertura reductora de epóxidos e implica el uso del par 2,4,6-colidina/hidrocloruro de 2,4,6-colidinio ($\text{col}\cdot\text{HCl}$) como regenerador de la especie Ti(IV), y Mn para reducirla nuevamente a especies de Ti(III). En otros ejemplos se ha utilizado CITMS como regenerador de la especie de Ti(IV).³⁸¹ Sin embargo, en nuestro caso, el primer regenerador ($\text{col}\cdot\text{HCl}$) solo es útil en reacciones de ciclación que conducen a productos de reducción por parte del agua, y el segundo (CITMS) no es compatible con los epóxidos de partida. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un nuevo regenerador compatible con oxiranos, que es la combinación CITMS/2,4,6-colidina.²⁶⁴ Esta especie es capaz de regenerar Cp_2TiCl_2 no solo de alcoxitanocenos sino también de $\text{Cp}_2\text{Ti(H)Cl}$. Los ensayos preliminares sobre

³⁸⁰ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cabrera, E.; Reyes, F.; Alvarez, M. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1133.

³⁸¹ a) Fürstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-4475; b) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. Un review sobre este tema: Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 567-570.

otros sustratos y la puesta a punto del método catalítico se llevó a cabo en otra Tesis Doctoral.³⁸²

El ciclo catalítico propuesto se muestra en el esquema 215. Tras la reacción de ciclación, las dos moléculas de Cp_2TiCl implicadas en el proceso evolucionan de distinta forma. Una de ellas queda unida al oxígeno del oxirano en forma de alcoxido de Ti, mientras que la otra se libera al medio de reacción en forma de Cp_2TiHCl . Esta última especie reacciona con el regenerador (CITMS/Col) para dar HSiMe_3 volátil y Cp_2TiCl_2 . El regenerador también es capaz de romper el enlace O-Ti, obteniéndose Cp_2TiCl_2 y un trimetilsilileter. Las dos moléculas de Cp_2TiCl_2 se reducen *in situ* por el Mn a Cp_2TiCl , incorporándose de nuevo al ciclo catalítico. Aunque los productos de esta reacción son ahora los silil derivados de los productos que se obtuvieron en condiciones estequiométricas, el simple tratamiento de los mismos con FTBA sirve para eliminar el grupo silano.



En este caso, las concentraciones del sustrato son del orden de 10^{-1}M , mil veces menos que en el proceso estequiométrico. En la tabla siguiente se muestran

³⁸² Rosales Martínez, A. Tesis Doctoral. U. de Granada, 2004.

los resultados obtenidos con algunos epoxipoliprenos. En ella se puede comprobar que los rendimientos permanecen constantes o son superiores a los obtenidos empleando la versión estequiométrica. Pero además, el procedimiento experimental (sobre todo la alta dilución) y el aislamiento de los productos es mucho más sencillo.

Tabla 5.

<u>Producto de partida</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento %(cat.)</u>	<u>Rendimiento %(est.)</u>
		59	55
		61	65
		47 exo:tri 4:1	47 exo:tri 4:1
		42	48
		40	29
		39 $\alpha:\beta$ 1:1.5	34 $\alpha:\beta$ 1:1

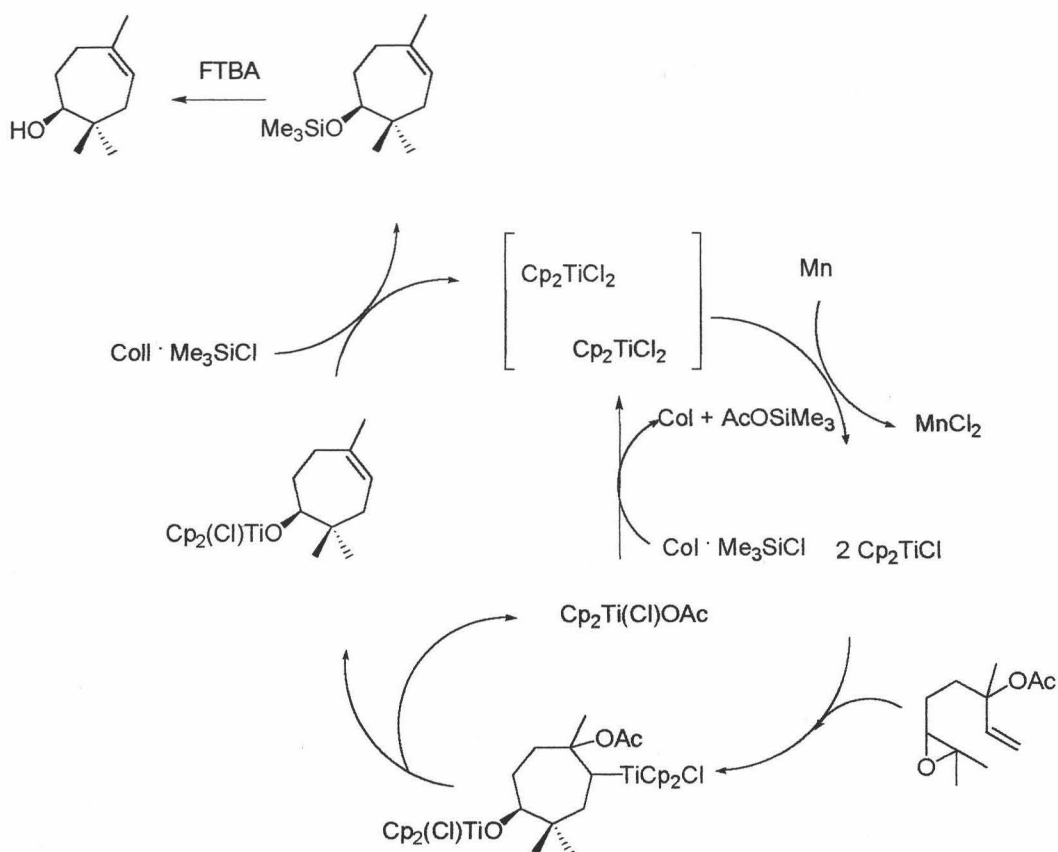
También se ha estudiado la ciclación de otros poliprenos interesantes como son linalool, nerolidol y geranilinalool. En estos casos, al generar el doble enlace, no se libera Cp_2TiHCl sino $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$. Afortunadamente, el regenerador (CITMS/Co) también es capaz de transformar esta especie en Cp_2TiCl_2 , pudiéndose cerrar el ciclo catalítico. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en condiciones catalíticas para estos epoxipoliprenos, en los que se puede observar también como se mantiene o aumenta el rendimiento. En el caso del

epoxiacetato de geranillalilo el incremento es espectacular, pues se pasa de un 15 % a un 39 %.

Tabla 6.

<u>Producto de partida</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento %(cat.)</u>	<u>Rendimiento %(est.)</u>
		55	55
		55	44
		39	15

El ciclo catalítico para este tipo de compuestos sería el que se muestra en el esquema 216. El proceso es idéntico al comentado anteriormente, salvo por la diferencia ya indicada de que se genera $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OAc}$ en lugar de $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$, liberándose AcOTMS también volátil.

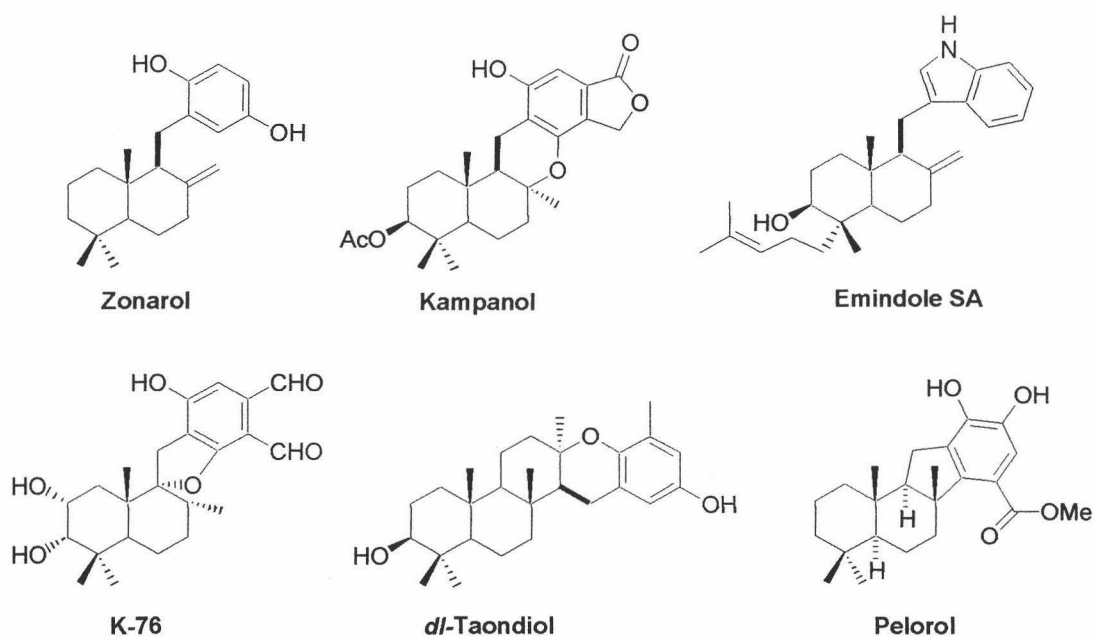


Esquema 216

En resumen, se ha conseguido desarrollar un método de ciclación radicalaria biomimética de epoxipoliprenos, catalítico en Ti(III), en el que además de reducir las cantidades en que se emplea el complejo, se aumentan los rendimientos de la mayoría de las ciclaciones, se mejora el procedimiento experimental y se facilita el aislamiento de los productos. Este procedimiento mejorado se ha utilizado también para el estudio de otros epoxipoliprenos que se describen a continuación.

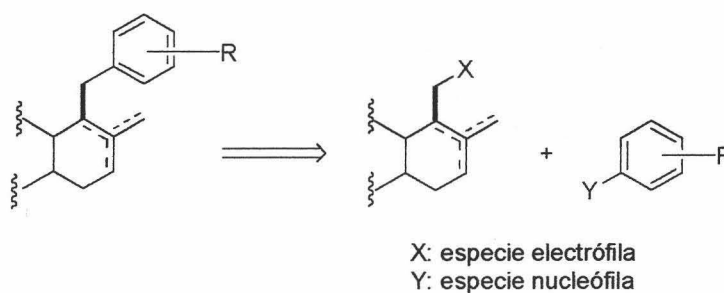
5.-CICLACIÓN DE EPOXIPOLIPRENOS CON RESTOS AROMATICOS EN SU ESTRUCTURA. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE MEROTERPENOS.

Los meroterpenos son una gran familia de compuestos naturales que presentan un fragmento terpénico y un resto aromático. La conexión entre ambos fragmentos puede ser diversa, tal y como se observa en las siguientes figuras. Todos estos productos muestran interesantes propiedades biológicas.³⁰⁷⁻³¹⁰



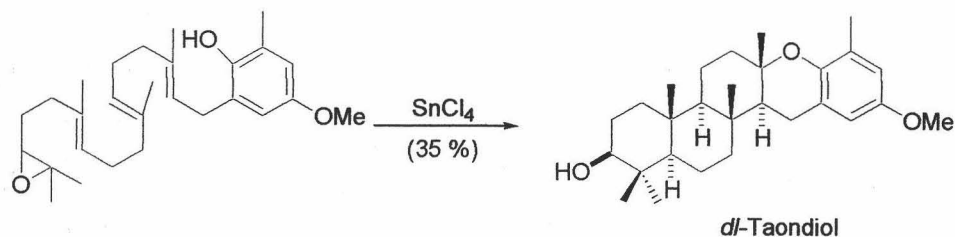
Esquema 217

El acceso sintético más usual a estas estructuras es la condensación del esqueleto terpénico con el sintón aromático.



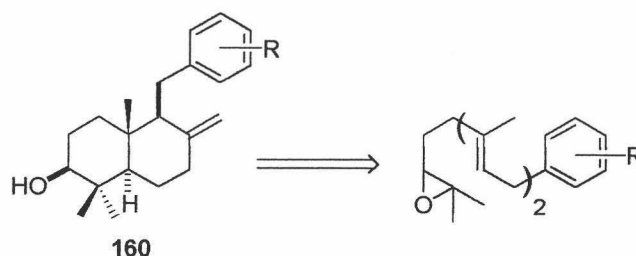
Esquema 218

Una excepción la constituye taondiol, el cual se preparó mediante una ciclación catiónica directa de un polieno que contiene en su estructura el anillo aromático.¹⁵³



Esquema 219

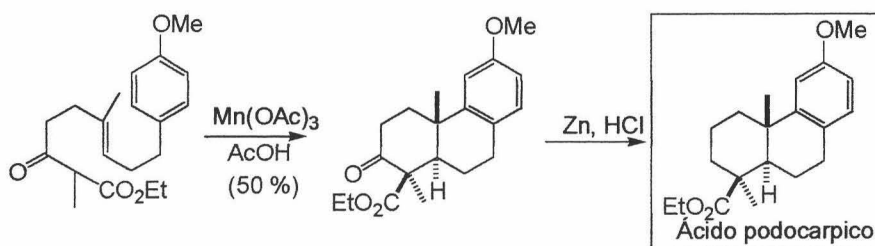
Esta estrategia, que parece en principio la más simple, no permite sin embargo la preparación de algunas estructuras como K-76 o zonarol. Además, suele haber problemas de estereoselección en la formación del último anillo.¹⁵³ También, cuando se realiza la ciclación catiónica de un polieno que presenta en su estructura un anillo aromático, aunque no posea grupos nucleófilos (fundamentalmente fenoles), se produce normalmente la adición de los cationes intermedios sobre el resto aromático.^{2,6,16,20,22,25,33,35,40,83,84,85,153,155,158,158} Este proceso, que ha sido muy útil para la síntesis de muchos compuestos naturales, en este caso se vería limitado a la preparación de estructuras tipo perolol.²¹⁸ Pensamos que si la ciclación de epoxipoliprenos con restos aromáticos fuese de tipo radicalario, la adición del radical al anillo aromático o su interacción con los sustituyentes del mismo se vería dificultada, generando principalmente estructuras del tipo de zonarol (160).



Esquema 220

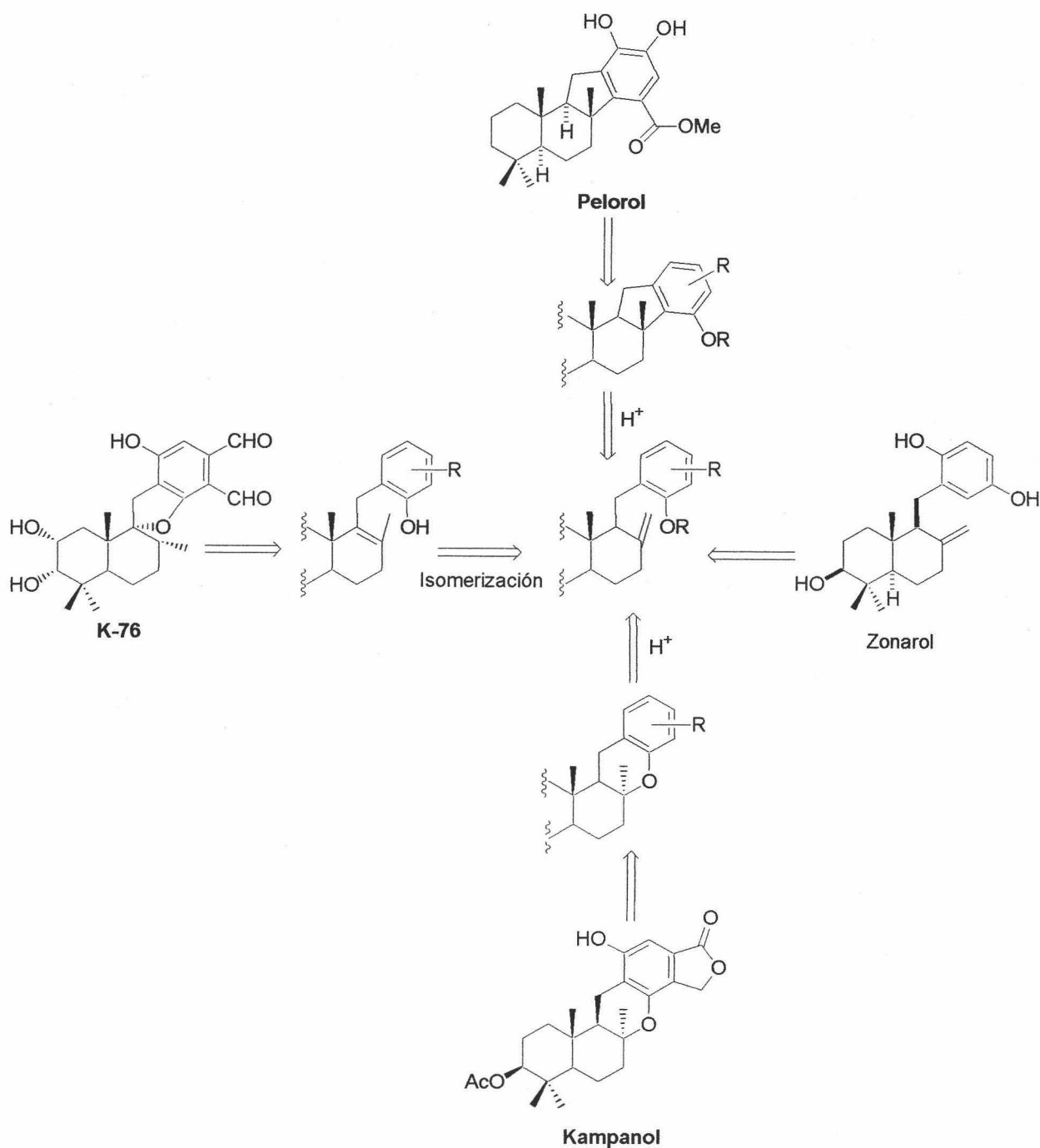
En otras ciclaciones radicalarias relacionadas (Mn(III)/Cu(II)) se encontró que en las condiciones de reacción los radicales podían oxidarse a los cationes

correspondientes y por tanto adicionarse a los restos aromáticos. De hecho este proceso se ha utilizado en la síntesis de productos naturales como podocarpanos.²¹⁸



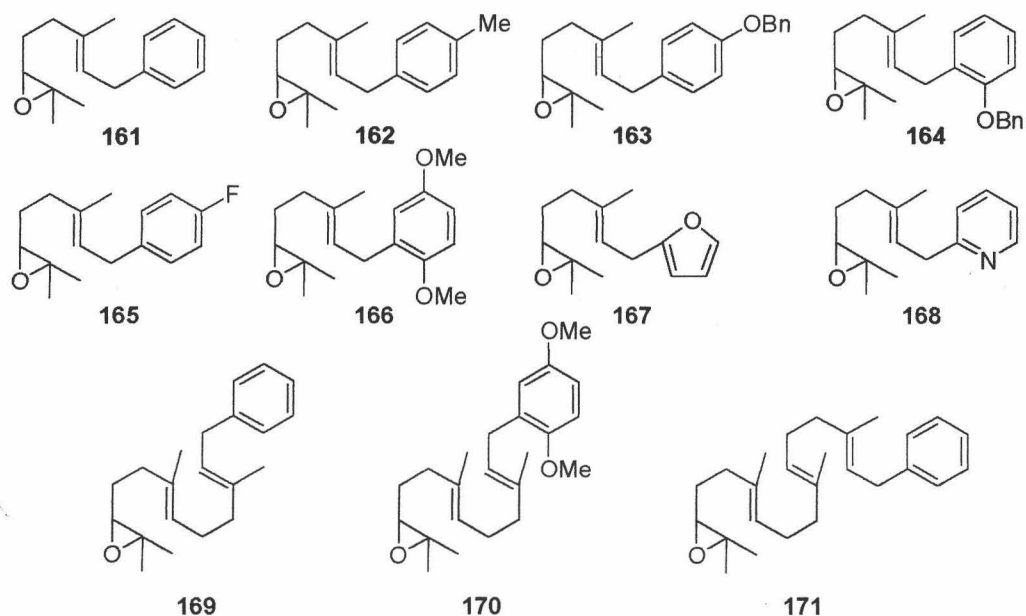
Esquema 221

En nuestro caso, pensamos que el proceso, siendo puramente radicalario, se detendría con la formación del último radical terciario para formar finalmente un doble enlace. Así se obtendrían las estructuras tipo zonarol que se podrían transformar de manera controlada en diferentes compuestos, dando lugar a una nueva ruta mucho más versátil y rápida hacia compuestos de tipo meroterpénico.



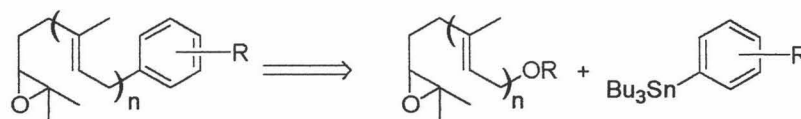
Esquema 222

Para llevar a cabo estos estudios de ciclación se prepararon una serie de epoxipolienos que tuvieran diferentes propiedades estéricas y electrónicas en el anillo aromático, y que dieran una idea de la utilidad del proceso.



Esquema 223

Estos poliprenos se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de Stille de carboxilatos alílicos y estannanos aromáticos.³⁸³ Para esta reacción se ha descrito recientemente unas condiciones de reacción mejoradas ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$, H_2O , DMF, t. amb.) en las que como electrófilos se utilizan carbonatos acíclicos en lugar de acetatos.³⁸⁴



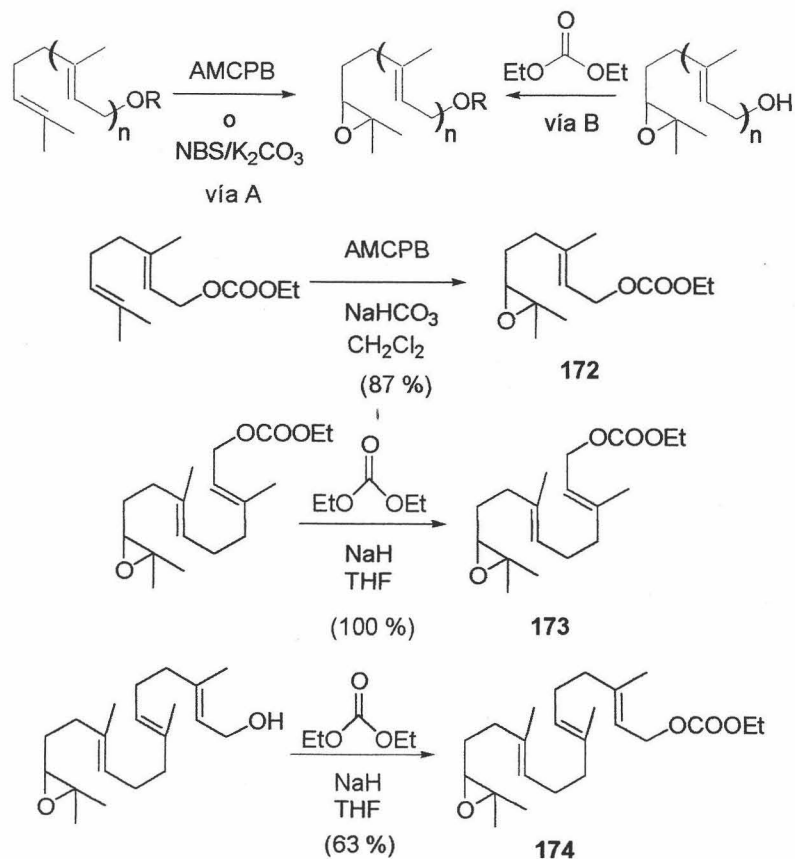
Esquema 224

Los epoxicarbonatos de partida se prepararon bien por la epoxidación directa del polipreno (esquema 225) o bien por tratamiento del epoxialcohol con carbonato de dietilo. Aunque la epoxidación directa con AMCPB es el método que da mejor rendimiento, está limitado únicamente a poliprenos sencillos, generalmente derivados de geranilo. La epoxidación de los poliprenos superiores (NBS , K_2CO_3) transcurre en unas condiciones básicas en las que se saponifica el grupo carboxilato. Por eso, la preparación del epoxicarbonato 172 se realizó

³⁸³ Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019.

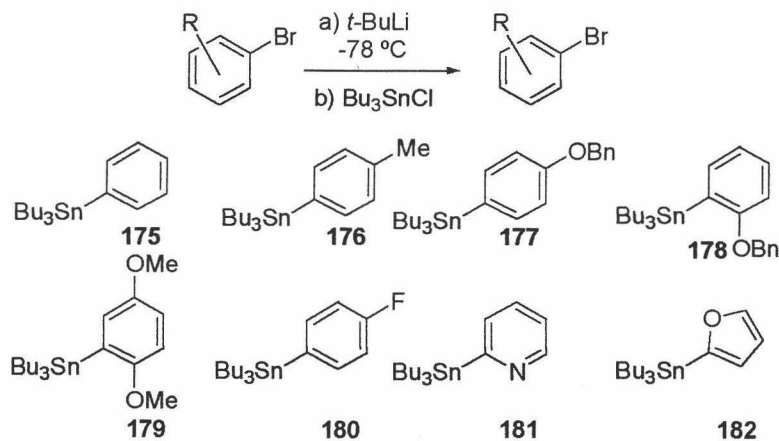
³⁸⁴ Castaño, A. M.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6587. Castaño, A. M.; Mendez, M.; Ruano, M.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 589.

utilizando el método A, mientras que en el caso de los poliprenos superiores es necesario usar la via B.



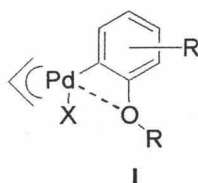
Esquema 225

Los tributilestannanos aromáticos (175-182) se prepararon por tratamiento del bromo derivado aromático correspondiente con *t*-BuLi y posterior captura del litioderivado intermedio con Bu₃SnCl.³⁸⁵ El feniltributilestaño (175) y el furiltributilestaño (182) están disponibles comercialmente.



Esquema 226

Así, se sintetizaron 8 derivados del epóxido de geranilo (**161-168**), un sustrato sencillo que nos permitiría estudiar el efecto de los sustituyentes sobre el anillo aromático en el proceso de ciclación. También se prepararon dos derivados del epóxido de farnesilo (**169** y **170**) y un derivado del epóxido de geranilgeranilo (**171**), para comprobar que el proceso de ciclación se podía extender a polienos superiores y por tanto ser de utilidad en la síntesis de meroterpenos complejos. Los epoxicarbonatos (**161-171**) se acoplaron con los arilestannanos mediante el procedimiento descrito en bibliografía ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-dba}$, H_2O , DMF).³⁸¹ Esta reacción de acoplamiento, salvo para el caso del epoxipolieno (**161**), cuyo rendimiento fue del 92 %, presenta rendimientos moderados (60-70 %). Para intentar aumentar estos rendimientos, se emplearon algunas modificaciones del proceso. Así, en algunos casos (**166**, **168**, **170**) se añadió a la reacción LiCl, que había resultado ser un buen aditivo para otros acoplamientos de este tipo. Sin embargo, no se observaron aumentos apreciables de los rendimientos ni tiempos de reacción más cortos. En otros casos se intentó el acoplamiento partiendo de tricloroetoxicarbonil-derivados (TROC-derivados) o de trifluoroacetato-derivados, en lugar de los epoxicarbonatos. Pero tampoco estas modificaciones mejoraron el rendimiento. Parece ser que el problema en algunos de los acoplamientos (**163-171**) se debe a la formación de paladaciclos estables³⁸⁶ tipo I, en los que la eliminación reductora se ve desfavorecida. En estos casos es necesario aumentar la cantidad del catalizador hasta en un 90 % para que la reacción transcurra de forma satisfactoria. Hasta el momento no hemos conseguido modificar las condiciones de reacción para disminuir la carga de catalizador. Cabe destacar también el bajo rendimiento en el que se obtiene el producto derivado del acoplamiento entre el epoxicarbonato de geranilo y el 2-piridiltributylestannano (**168**), seguramente debido a procesos de coordinación de la piridina con el catalizador de Pd inactivándolo.



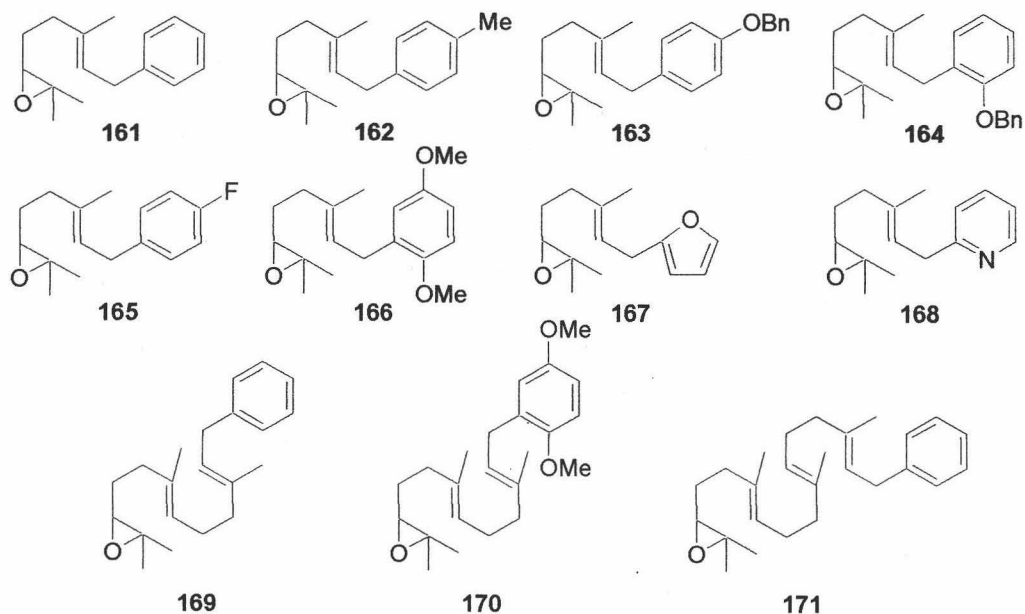
Esquema 227

³⁸⁵ Morita, Y.; Kashiwagi, A.; Nakasuji, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7464.

³⁸⁶ Referencia paladaciclos estables.

Los productos de acoplamiento y sus rendimientos se resumen en la tabla

3.



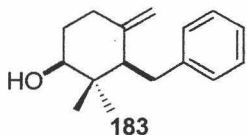
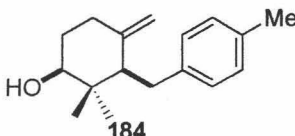
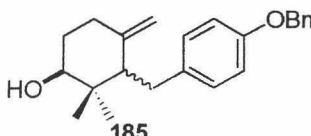
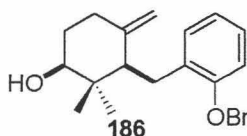
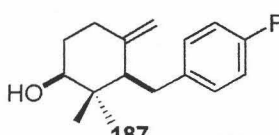
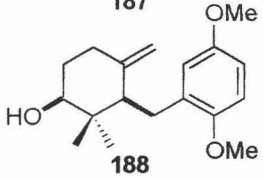
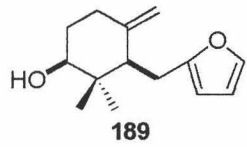
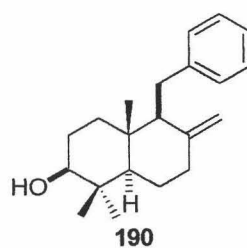
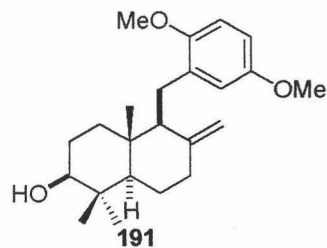
Esquema 223

Tabla 3.

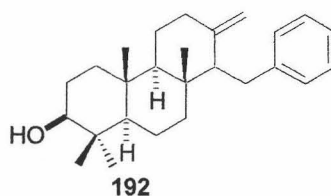
<u>Producto de partida</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento (%)</u>	<u>Tiempo de reacción (h)</u>
172	161	92	48
	162	66	48
	163	68	48
	164 ^b	70	48
	165	66	77
	166 ^a	67	72
	167	62	48
	168 ^a	11	45
173	169 ^b	77	51
	170 ^a	68	120
174	171	66	50

a) se añadió LiCl; b) se usó 0.2 eq de Pd(dba)₂

Los epóxidos se ciclaron en las condiciones catalíticas descritas anteriormente (0.2 equiv. Cp₂TiCl₂, 8 equiv. Mn, 7 equiv. colidina y 4 equiv. CITMS). Los resultados obtenidos en las reacciones de ciclación se muestran a continuación:

<u>Producto de partida</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento</u>
161	 183	50 %
162	 184	55 %
163	 185	45 % (5RS); 8 % (5SR)
164	 186	48 %
165	 187	42 %
166	 188	43 %
167	 189	26 %
168	-	-
169	 190	40 %
170	 191	42 %

171

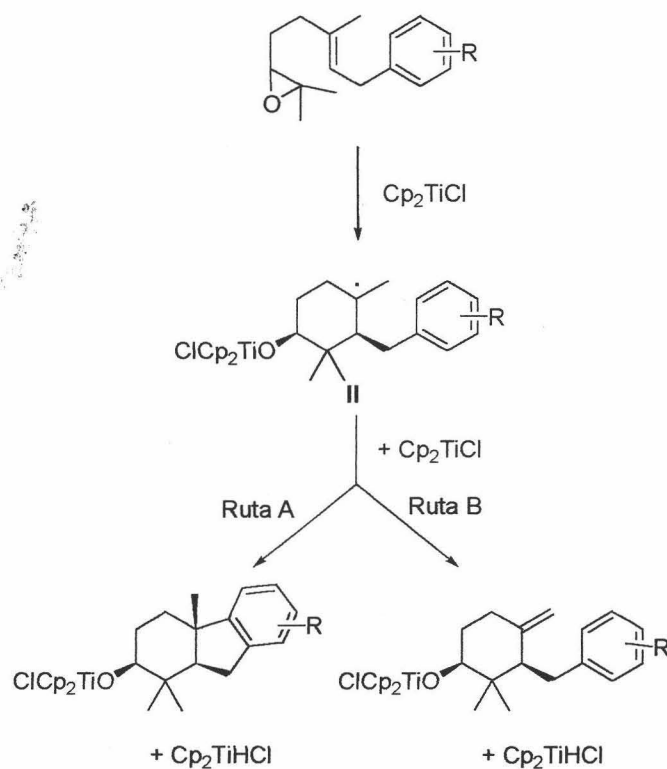


35 %

Esquema 228

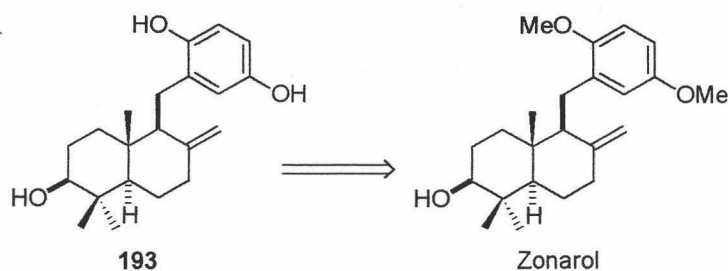
En todos los casos se observa que los anillos aromáticos parecen ser inertes a las condiciones de reacción.³⁸⁷ Todos los productos monocíclicos se obtienen con rendimientos similares, y éstos parecen prácticamente independientes de la naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático. Ni los grupos activantes (-CH₃, -OMe, -OBn) ni los desactivantes (F), parecen afectar a la reactividad del radical terciario intermedio (II) sobre el anillo. Tampoco parece influir significativamente una variación en la sustitución del anillo (*para*-bencilo frente a *orto*-bencilo). En todos los casos lo que se obtiene es el producto de oxidación del radical intermedio a alqueno (ruta B), en un proceso similar al que hemos comentado en apartados anteriores. Este doble enlace, al igual que en los ejemplos anteriores, es mayoritariamente exocíclico. En el caso de los monociclos (183-186), se pueden detectar pequeñas cantidades del estereoisómero *trans* (< 5%) y solamente en un caso (185) se ha conseguido caracterizar correctamente.

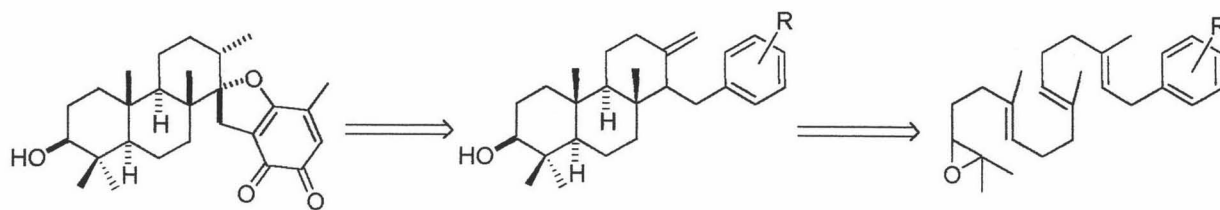
³⁸⁷ Con Sm a veces se produce reducción del anillo aromático.



Esquema 229

Los productos de policiclación se obtienen en rendimientos en torno al 40 %, que son rendimientos aceptables para este tipo de estructuras. Es importante tener en cuenta que las ciclaciones catiónicas de este tipo de compuestos dan rendimientos muy bajos (aprox. 10 %), como mezclas de estereoisómeros y con captura adicional por parte del catión del anillo aromático.³⁸⁸ Creemos que el proceso de ciclación radicalario que acabamos de describir puede ser una buena entrada a la síntesis de meroterpenos. Por ejemplo, el compuesto **193** constituye un acceso directo a zonarol y derivados sencillos del triciclo **194** se puede utilizar para la síntesis de stypoldiona. Estos trabajos se llevan a cabo en la actualidad en nuestro laboratorio.

³⁸⁸ Ver antecedentes.

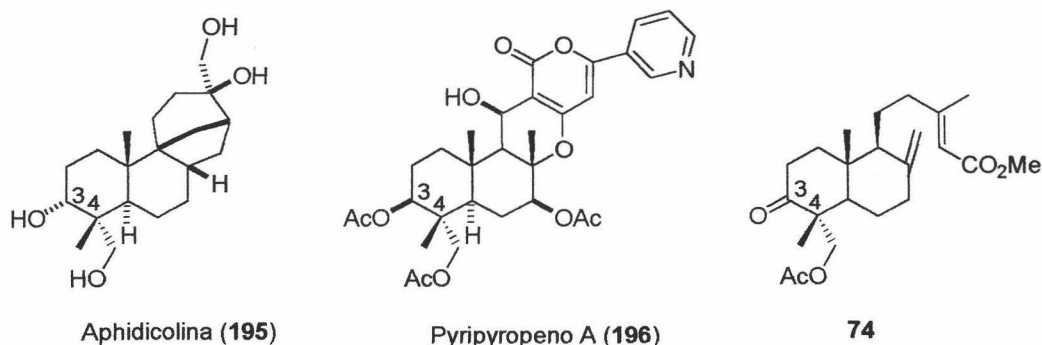


Stypoldiona

194
Esquema 230

6.-ACTIVACIÓN DE ENLACES C-H EN ESQUELETOS TERPENICOS. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE APHIDICOLINA Y PYRIPYROPENO A.

En la naturaleza, podemos encontrar una gran variedad de productos naturales polioxigenados. Entre ellos, el diterpeno aphidicolina (195)³⁸⁹ y el mero-sesquiterpeno pyripyropeno A (196)³⁹⁰ han mostrado interesantes actividades biológicas y un gran número de grupos se han interesado en llevar a cabo sus síntesis.^{304,305} Estas dos moléculas presentan un ordenación de la estructura dihidroxílica muy particular, uno de los grupos hidroxilo está colocado sobre la posición C-3 del anillo A mientras que el segundo grupo hidroxilo está ubicado sobre el metilo ecuatorial en C-4. Otras agrupaciones relacionadas están también ampliamente extendidas en la naturaleza, como ocurre en el caso del labdano 74, asilado de la planta *Nolana rostrata*,³⁰⁶ y que presenta un grupo cetona sobre C-3.



Esquema 231

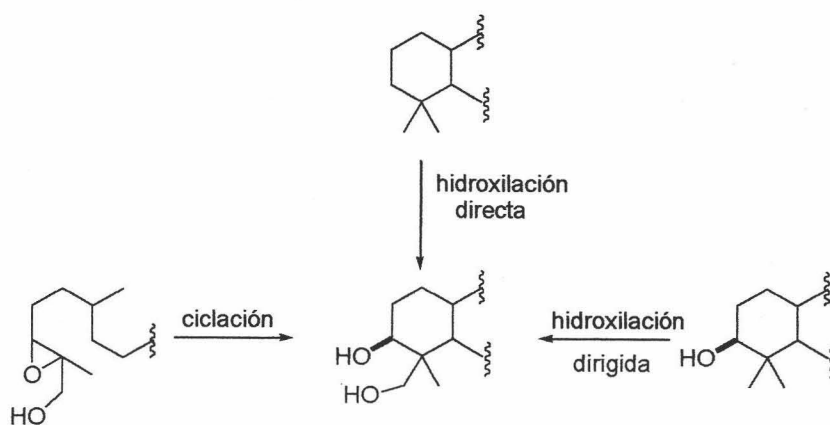
Se han desarrollado diversas estrategias sintéticas para obtener este tipo de funcionalización en compuestos terpénicos. Uno de los procedimientos más exitosos es la ciclación biomimética de precursores poliénicos adecuados, con un grupo hidroxilo colocado sobre uno de los metilos adyacentes al epóxido.³⁹¹ Aunque esta aproximación permite un acceso fácil y rápido a estos compuestos

³⁸⁹ Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2841.

³⁹⁰ Kim, Y. K.; Tomada, H.; Nishida, H.; Sunazuka, T.; Oba, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 154.

³⁹¹ a) van Tamelen, E. E.; Zawacky, S. R.; Russell, R. K.; Carlson, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142. b) Tanis, S. P.; Chuang, Y.-H.; Head, D. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929. c) Bogenstätter, M.; Limberg, A.; Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206. d) Aggarwal, V. K.; Bethel, P. A.; Giles, R. *Chem. Commun.* **1999**, 325. e) Aggarwal, V. K.; Bethel, P. A.; Giles, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3315.

policíclicos con la funcionalización correcta, hay limitaciones en la preparación del precursor poliénico hidroxilado alílicamente. La hidroxilación alílica del geraniol y otros polienos sencillos se ha descrito en altos rendimientos (59-90 %),³⁹² pero cuando se intenta realizar dicha hidroxilación en polienos superiores los rendimientos son muy bajos.³⁹³ Los ensayos de oxidación alílica del acetato de farnesilo realizados en nuestro laboratorio condujeron a resultados muy pobres (16 %). Además, se debe realizar un trabajo extra con la protección del nuevo grupo hidroxilo a lo largo de la secuencia completa de la síntesis e incluso, en algunos casos esta función alílica puede llegar a impedir que se produzca la ciclación.³⁹⁴



Esquema 232

Otra aproximación importante a este tipo de funcionalización es la hidroxilación directa y controlada de un sustrato no funcionalizado. Ésto puede llevarse a cabo empleando biotransformaciones microbiológicas³⁹⁵ y de hecho, es el paso clave en la transformación de lanosterol a colesterol en la naturaleza. La hidroxilación directa de alcanos, empleando condiciones tradicionales, normalmente requiere, para alcanzar una buena selectividad, el empleo de condiciones muy enérgicas de reacción,³⁹⁶ aunque se han publicado algunas

³⁹² Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2005.

³⁹³ Marshall, J. A.; Jenson, T. M.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3860.

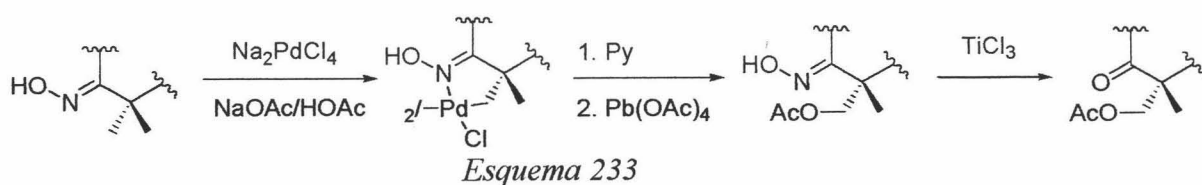
³⁹⁴ Aggarwal, V. K.; Bethel, P. A.; Giles, R. *Chem. Comm.* **1999**, 325. Aggarwal, V. K.; Bethel, P. A.; Giles, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3315.

³⁹⁵ a) Farber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*; Springer, **1997**. b) Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2001**, 1475.

³⁹⁶ Barton, D. H. R.; Halley, F.; Ozbalik, N.; Schmitt, M.; Young, E.; Balavoine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7144. Shen, C.; García-Zayas, E. A.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4029. Komiya, N.; Noji, S.; Murahashi, S. I. *Chem. Comm.* **2001**, 65.

excepciones a este comportamiento.³⁹⁷ Otra posibilidad es utilizar un grupo funcional para activar una posición mediante radicales libres (funcionalización remota),³⁹⁸ y de hecho este procedimiento se ha empleado ampliamente en síntesis orgánica. Así, funciones colocadas sobre C-3 se han utilizado para activar el grupo metilo ecuatorial, aunque en rendimientos de bajos a moderados (15-30 %).³⁹⁹

En la presente Tesis Doctoral nos hemos interesado en la síntesis de este tipo de terpenos, especialmente **195** y **196**, y para ello hemos buscado un método eficiente para su preparación. Recientemente, la activación de enlaces C-H mediada por metales se ha empleado como etapa clave en la síntesis de moléculas complejas⁴⁰⁰ y su uso permite emplear materiales de partida poco funcionalizados. Se conoce que los complejos de Pd pueden activar grupos metilo en la pinacolona y en el lanosterol, vía derivados que presentan una oxima.³²⁹



Pensamos que esta estrategia podría ser útil para simplificar la síntesis de los compuestos anteriormente mencionados (**195-196**), porque el epoxipolipreno de partida podría ser más simple, podríamos evitar el uso de grupos protectores innecesarios (el grupo metilo actuaría como su propio grupo protector) y el proceso podría llevarse a cabo en los últimos pasos de la síntesis. Para comprobar esta hipótesis, decidimos utilizar este método de funcionalización sobre los esqueletos de tipo terpénico obtenidos anteriormente,²⁶⁰ y comprobar si este método de funcionalización es general para este tipo de esqueletos. En la presente Tesis

³⁹⁷ Iida, T.; Yamaguchi, T.; Nakamori, R.; Hikosaka, M.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2001**, 2229. Yang, J.; Gabriele, B.; Belvedere, S.; Huang, Y.; Breslow, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5057.

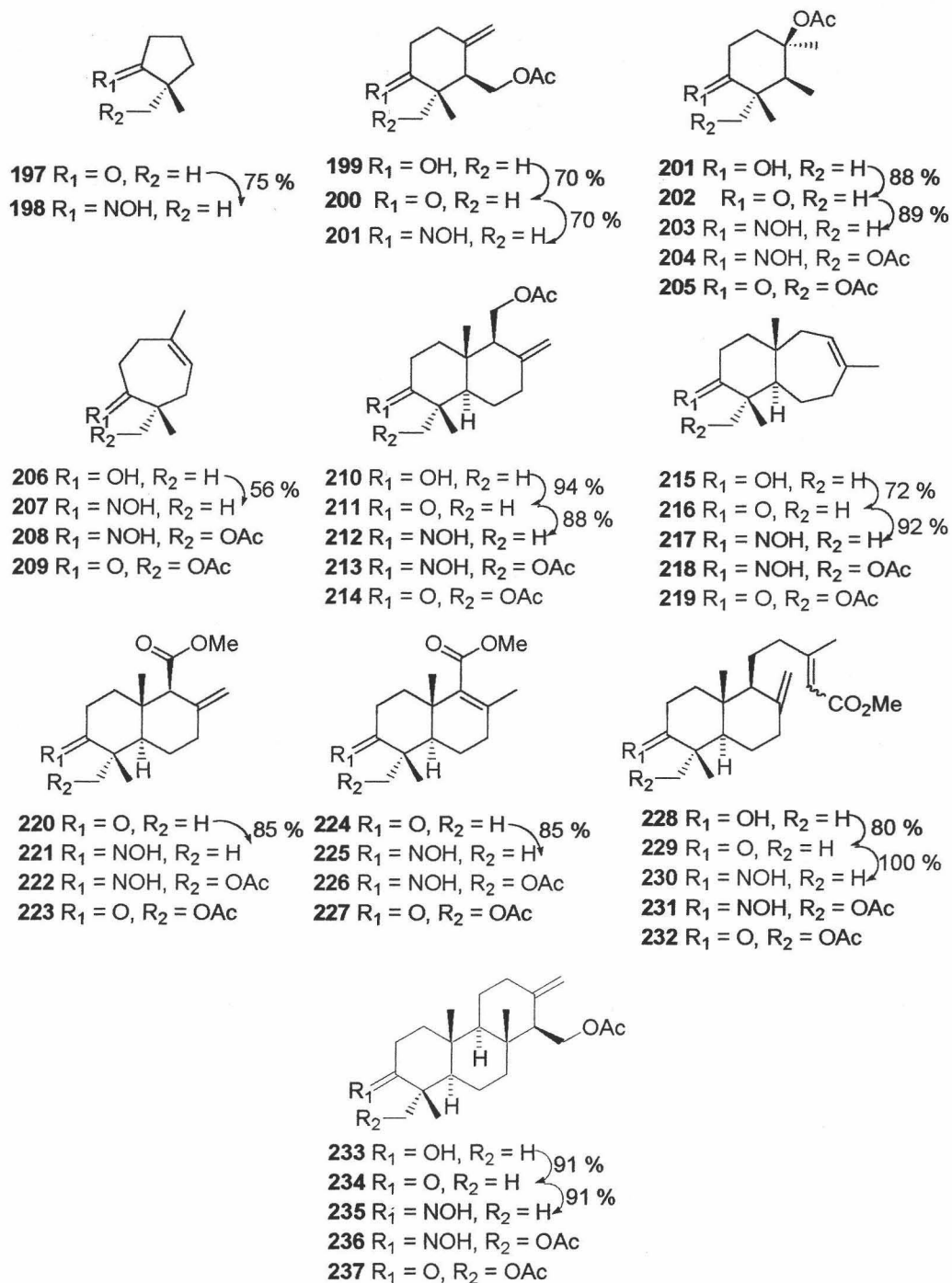
³⁹⁸ Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095.

³⁹⁹ Nelson, J. A.; Chou, S.; Spencer, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 648. Wright, J. J.; Morton, J. B.; *Chem. Comm.* **1976**, 668. Czarny, M. R.; Benson, B. W.; Spencer, T. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 556. Jones, A. J.; Alewood, P. F.; Benn, M.; Wong, J.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *20*, 1655. Desai, M. C.; Singh, C.; Chawla, H. P. S.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *22*, 5047.

⁴⁰⁰ Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321. Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900. Sezen, B.; Franz, R.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13372. Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856. Baran, P. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904.

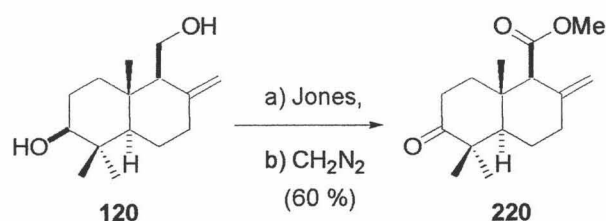
Doctoral, nos planteamos también la síntesis del labdano 74, la preparación de un sintón útil para la síntesis de aphidicolina (195) y realizar la síntesis formal de pyripyropeno A (196).

En primer lugar, preparamos un conjunto de oximas cíclicas que cubrían un amplio rango de esqueletos terpénicos naturales, a partir de nuestro método de ciclación de epoxipolienos.²⁶⁰



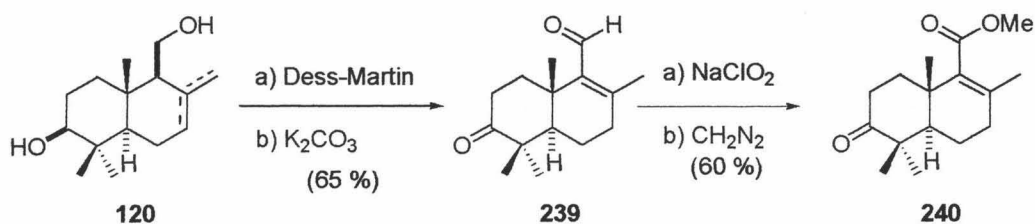
Esquema 234

Los alcoholes que derivan de las ciclaciones se oxidaron a cetona con el reactivo de Dess-Martin, y posteriormente se prepararon las oximas correspondientes ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$) en buenos rendimientos (aprox. 85 %). La dimetilciclohexanona (**197**) es comercialmente accesible, y su oxima se preparó empleando las mismas condiciones que para las ciclohexanonas. El biciclo **220** se preparó a partir de 3β -hidroxi-albicanol (**120**), que se transformó en su cetoéster metílico derivado (**220**) (reactivo de Jones, CH_2N_2 , 60 %, dos pasos).



Esquema 235

La preparación de la cetona **224** también comienza con 3β -hidroxi-albicanol (**120**), el cual se oxida al cetoaldehído (**238**) con el reactivo de Dess-Martin (64 %) y posteriormente se realiza la isomerización con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ del doble enlace $\Delta^{8,12}$ a $\Delta^{8,9}$ (65 %, dos pasos).⁴⁰¹ A continuación, el aldehído **239** se oxida a ácido carboxílico por tratamiento con NaClO_2 ,^{ref} y el ácido se transforma en el éster metílico (**224**) con CH_2N_2 (60 %).

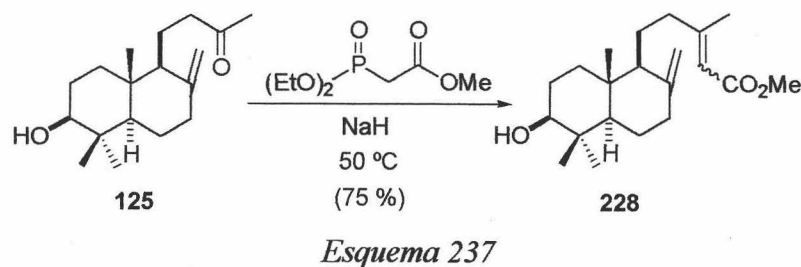


Esquema 236

Para la preparación del alcohol **228** se partió de 3β -hidroxi-15, 16-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (**125**), producto obtenido de la ciclación del epóxido **110**. La reacción de Horner-Emmons con dietilfosfonoacetato de metilo,⁴⁰² generó el éster (**228**) mezcla 9:1 de estereoisómeros *E/Z* en un 75 % de rendimiento.

⁴⁰¹ El cetoaldehído intermedio es inestable.

⁴⁰² Bory, S.; Manh, D. D. K.; Fetizon, M.; Kone, M.; Anh, N. T. *Bull. Soc. Chim.* **1975**, *9*, 2347.



Estas oximas se trataron con el complejo Na_2PdCl_4 en una mezcla AcOH/NaOAc o MeOH/NaOAc , para dar lugar con rendimientos excelentes (prácticamente cuantitativos) a los paladacilos correspondientes. Aunque la mezcla MeOH/NaOAc es experimentalmente más adecuada, algunas de las oximas se descomponen en ese medio básico. Este problema se soluciona utilizando la disolución tamponada AcOH/NaOAc .

Una excepción es la oxima **198**, que no da lugar a productos de activación, lo que parece invalidar este proceso para la activación de ciclos de 5 miembros. La oxima **200** no se funcionaliza, ya que el sustrato sufre una isomerización del doble enlace exocíclico para dar una hidroxilamina α,β insaturada, que es inhabil en el proceso de activación.

Los complejos obtenidos se sometieron al proceso de funcionalización, que consiste primero en el tratamiento del complejo con piridina para formar su piridil derivado y a continuación oxidación con 1 equiv. de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. De esta manera, se obtienen las correspondientes oximas funcionalizadas en muy buenos rendimientos (70-100 %). Finalmente, la cetona se regenera por tratamiento de estos compuestos con $\text{TiCl}_3/\text{H}_2\text{O}$.⁴⁰³ Los resultados obtenidos en cada una de estas transformaciones se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4.

	Sustrato	Oxima funcionalizada	Rendimiento Global (%)	Cetona funcionalizada	Rendimiento (%)
1	198	-	c	-	-
2	201	-	c	-	-

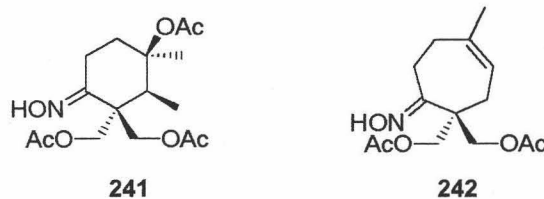
⁴⁰³ Aunque se ha descrito que es posible llevar a cabo simultáneamente el proceso de funcionalización y la eliminación de la oxima empleando varios equivalentes de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, en nuestras manos dio peores rendimientos que realizar las dos etapas por separado, aunque en algunos casos se describen conjuntamente las dos etapas.

3	203	204 ^a	82	205	82
4	207	208 ^b	88	209	85
5	212	213 ^b	100	214	85
6	217	218 ^b	85	219	85
7	221	222 ^a	90	223	65
8	225	226 ^b	90	227	71
9	230	231 ^a	76	232	70
10	235	236 ^b	72	237	85
11	204	241 ^a	55	241c	83
12	208	242 ^b	42	242c	85

a AcOH/NaOAc. b MeOH, NaOAc. c: no forman el complejo.

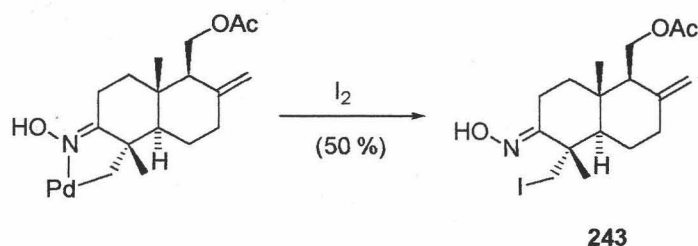
Los resultados del proceso de funcionalización han resultado ser bastante generales (entradas 3-10, tabla 4) pudiéndose activar el grupo metilo en sustratos mono (entradas 3, 4) y policíclicos (**213**, **218**, **222**, **226**, **231**, **236**). En estos últimos, como ya se había comprobado,³⁹⁸ la activación ocurre únicamente sobre el metilo en posición α .

El proceso de funcionalización se repitió sobre las oximas ya funcionalizadas (**204**, **208**, **213**, **218**, **222**, **226**, **231**, **236**), para comprobar si era posible funcionalizar el metilo (pseudo)axial restante. Se encontró que solo se conseguía la funcionalización en el caso de los monociclos de 6 y 7 miembros **241** y **242**, mientras que en el resto de los casos se recuperaba la oxima inalterada. Este resultado se debe seguramente a la mayor flexibilidad conformacional que presentan estos monociclos.



Esquema 238

El complejo de Pd que se forma en el proceso de activación también se puede emplear en otras transformaciones, como por ejemplo en una ruptura electrofílica por I₂. Así, el complejo derivado de la oxima **212** dio el yododerivado correspondiente (**243**) en un 50 % de rendimiento.



Esquema 239

Este complejo también se podría emplear en principio para formar enlaces C-C mediante reacciones de acoplamiento (Stille⁴⁰⁴ o Suzuki⁴⁰⁵) o mediante la reacción de Heck.⁴⁰⁶ Sin embargo, todos los trabajos realizados hasta el momento no han generado los productos deseados, sino diferentes complejos, tanto neutros como catiónicos, con acetilendicarboxilato de dimetilo y estireno. La reacción con estannanos tampoco ha sido satisfactoria, encontrándose por ejemplo con el aliltributilestanano productos de alilación de la oxima. En la actualidad nos encontramos estudiando las condiciones de reacción para conseguir este tipo de procesos.

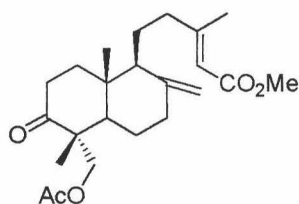
Este proceso de funcionalización se puede usar para llevar a cabo la síntesis de productos naturales. Como ejemplo concreto, hemos realizado la síntesis del labdano **74**, aislado de la planta *Nolana rostrata*, que presenta una agrupación con un grupo cetona en C-3 y un grupo OAc sobre el metilo ecuatorial de C-4, que corresponde con el producto **232** (isómero *E*, Tabla 4), cuyos datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos en bibliografía para el producto natural, con lo que se ha conseguido preparar en tan solo 10 etapas con un rendimiento global superior al 5 %. Cabe recordar que en otras aproximaciones,

⁴⁰⁴ Varina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *J. Org. React.* **1997**, *50*, 1. Farina, V.; Roth, G. P. en "Advances in Metal Organic Chemistry", Liebeskind, L. S. Ed., JAI Press, Greenwich, CT, **1995**, *5*, 1. Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

⁴⁰⁵ Un review reciente: Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

⁴⁰⁶ Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.

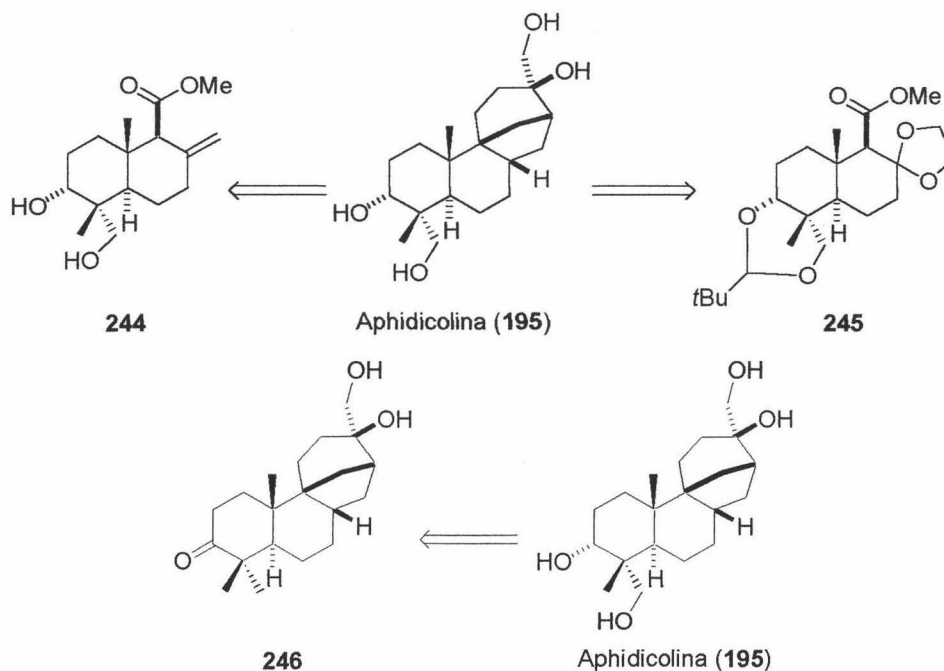
simplemente la hidroxilación alílica del precursor poliprénico (farnesil acetona) transcurre con un rendimiento del orden del 15 %.



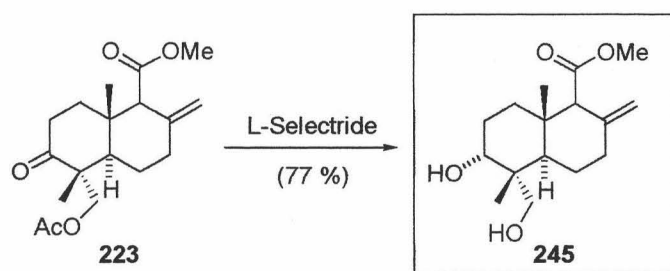
74

Esquema 240

Corey *et al.* han descrito una síntesis de aphidicolina⁵³ en la que emplean el intermedio **244**. La activación del sustrato **221** y posterior reducción estereoselectiva del grupo carbonilo (L-Selectride®, 77%)⁴⁰⁷ permite obtener un intermedio (**245**) relacionado con **241**.



Esquema 241

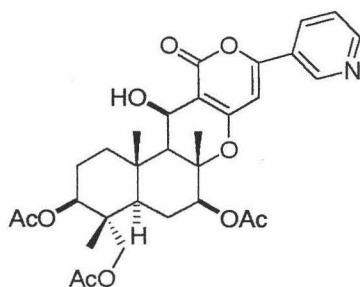


⁴⁰⁷ Falck, J. R.; Manna, S.; Chandrasekhar, S.; Alcaraz, L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2013.

Esquema 242

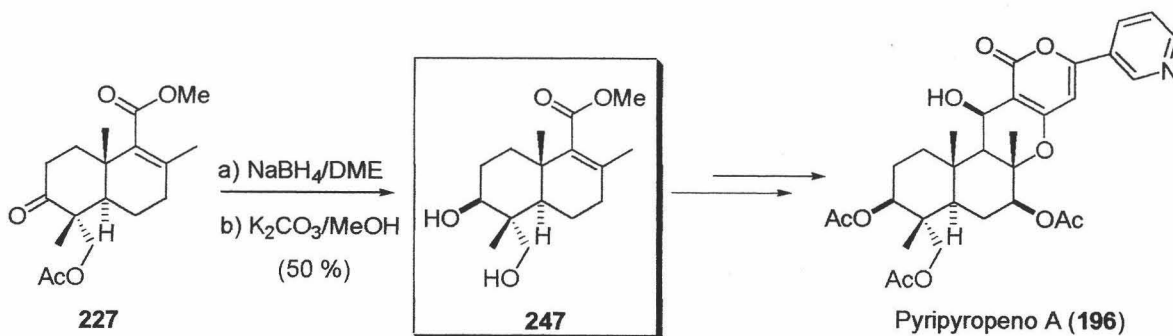
A partir de **223** se puede preparar el intermedio **244**, por un principio de economía de átomos³¹⁵ pensamos que **245** puede ser un mejor sustrato que **244** en la síntesis de aphidicolina. Por otra parte, el proceso de funcionalización está pensado para llevarlo a cabo como la última etapa de la síntesis, por lo que el sintón **244** sería el equivalente de **246**, que se transformaría al final.

El sesqui-meroterpeno pyripyropeno A (**196**) presenta en su esqueleto la agrupación dihidroxílica que deriva de la funcionalización con Pd^{2+} . En la presente Tesis Doctoral hemos realizado una síntesis formal de este compuesto.

Pyripyropeno A (**196**)

Esquema 243

El cetoeséster funcionalizado **227** se redujo al alcohol **247** con NaBH_4 de manera estereoselectiva y se saponificó el grupo acetato (50 %, 2 pasos). Los dos pasos se realizan sin aislar el acetato-alcohol intermedio, ya que se obtiene como mezcla de productos de transesterificación intramolecular. De esta forma, llegamos al diol (**247**), que constituye un intermedio de la síntesis descrita de pyripyropeno.³⁰⁵



Esquema 244

7.-NUEVAS APLICACIONES DE Cp_2TiCl EN LA APERTURA DE EPÓXIDOS.

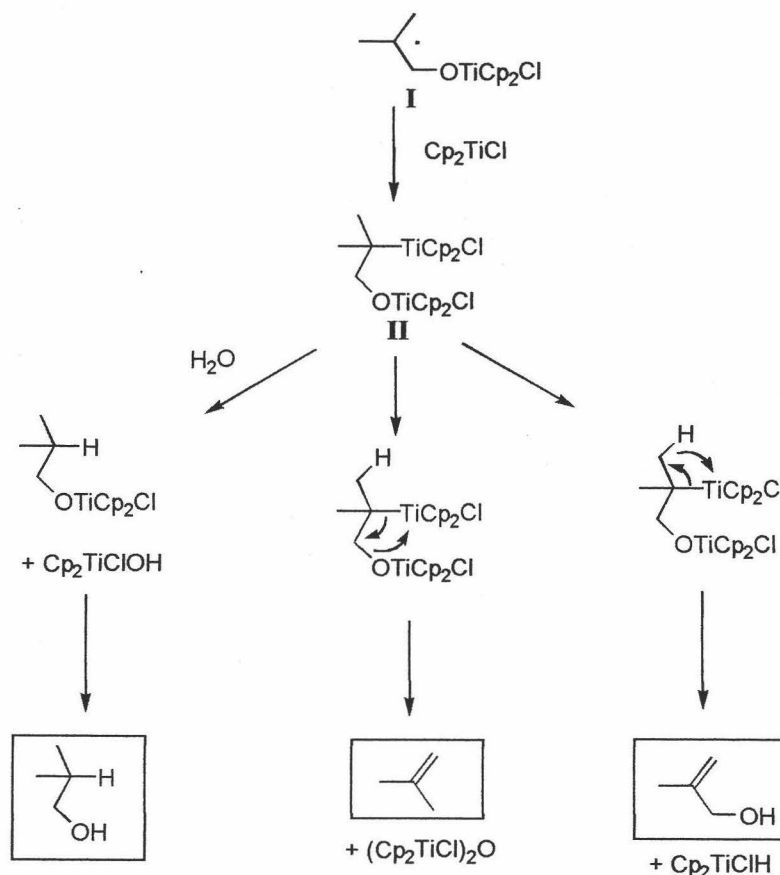
El complejo Cp_2TiCl_2 se empleó originariamente para llevar a cabo la apertura de epóxidos de forma radicalaria, tal y como se mostró en los primeros trabajos llevados a cabo por RajanBabu y Nugent.²³⁶ Por tanto, su aplicación no se reduce solo a promover ciclaciones de tipo biomimético, como se ha presentado en esta Tesis Doctoral, sino que tiene otros usos (ver antecedentes). Hemos encontrado en la presente Tesis Doctoral que también es válido para realizar tanto reducciones empleando agua como reductor (la cual presenta mejores prestaciones que otros aditivos, toxicidad, economía, facilidad para el uso de isotopómeros), como para la transformación de epóxidos a alcoholes o alcoholes alílicos en condiciones suaves.

Hemos estudiado la apertura de epóxidos sustituidos de forma diversa, tanto en medio acuoso, para generar el producto resultante de la reducción del radical, como en medio totalmente anhidro, para generar el producto de transposición. Los epóxidos que se han preparado en este apartado derivan fundamentalmente de alquenos comerciales. También se prepararon a partir de otros alquenos más elaborados, con estructuras de tipo terpénico, con el fin de estudiar la estereoquímica de los procesos y comprobar también su posible aplicación en síntesis de moléculas relativamente complejas.

Este estudio se ha realizado en colaboración con D. Antonio Rosales Martínez, en el transcurso de su tesis doctoral.

Los procesos que se van a estudiar se muestran en el esquema 245. Se ha descrito que tras la apertura radicalaria de un oxirano por Cp_2TiCl se forman especies tipo I. Estas especies se pueden capturar por otra molécula de Cp_2TiCl , generando especies dimetaladas tipo II. Hasta este momento, el único comportamiento conocido de estas especies era su transformación en un doble enlace por eliminación de $Cp_2TiCl-O-CITiCp_2$. Por otra parte, los radicales tipo I pueden reducirse en presencia de donores de H (1,4-ciclohexadieno). En el transcurso de esta Tesis Doctoral, hemos comprobado que la especie dimetalada II puede evolucionar de tres formas diferentes, y el objeto del presente estudio es controlar cuando se produce cada uno de ellos, así como profundizar en su mecanismo. Como se observa en el esquema, en presencia de agua, el alquiltitanio


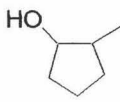
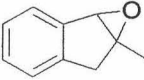
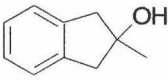
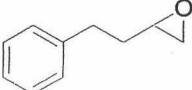
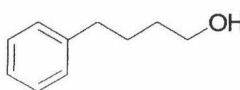
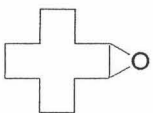
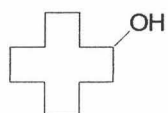
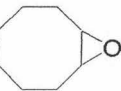
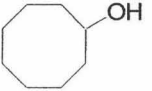
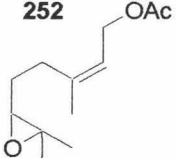
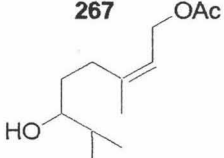
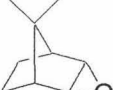
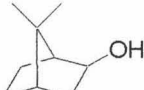
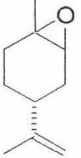
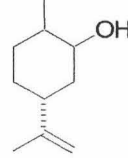
puede sufrir una ruptura electrofílica por parte del agua, generando un alcohol. En ausencia de agua, el alquiltitanio puede evolucionar bien por eliminación de alcoxititanio para generar un doble enlace o bien por β -eliminación de hidrógeno, obteniéndose un alcohol alílico.

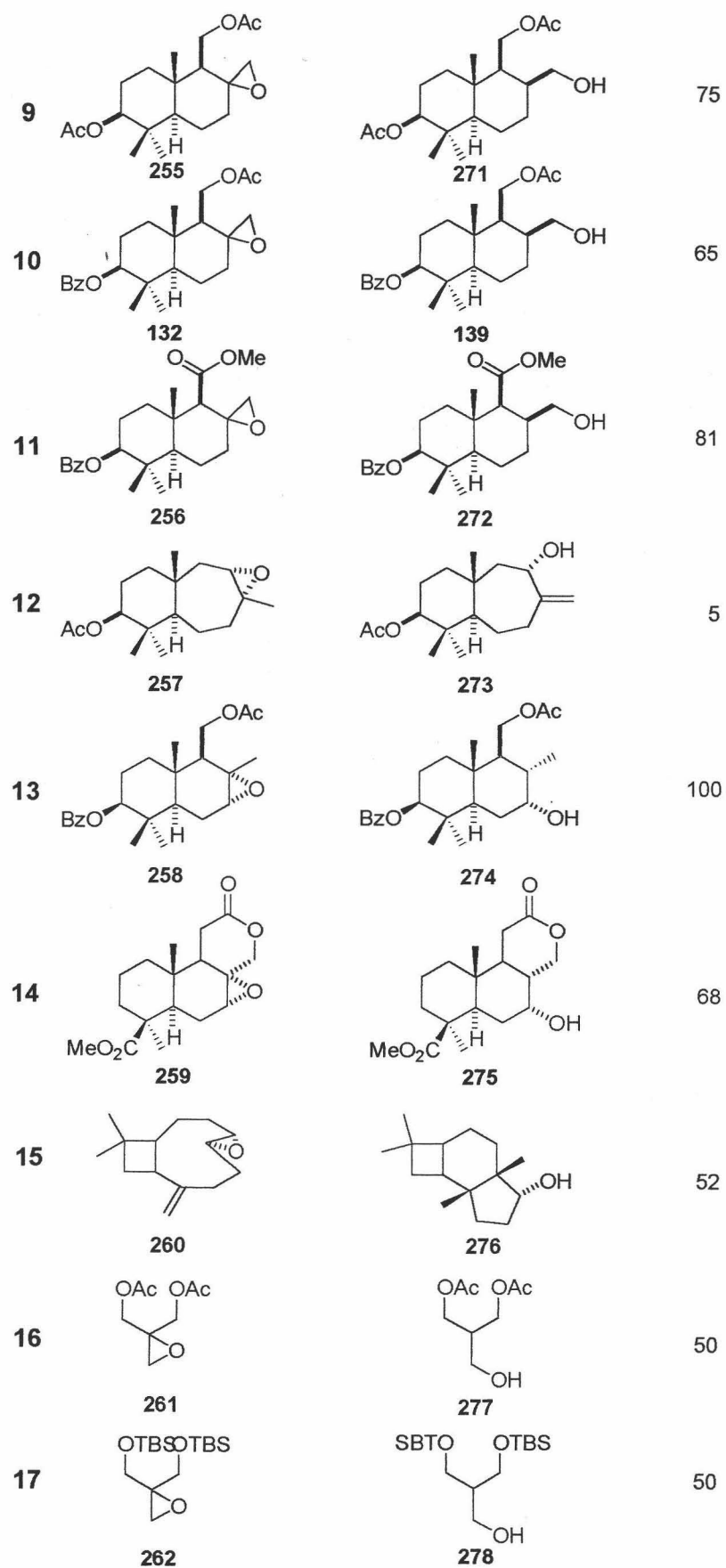


Esquema 245

En primer lugar, mostraremos los resultados obtenidos en la apertura de epóxidos en presencia de agua. Los epóxidos **248-252** y **260**, disponibles comercialmente, y los epóxidos **81**, **253** y **254** se obtuvieron por epoxidación con AMCPB.⁴⁰⁸ Los epóxidos bicíclicos **255-258** se obtuvieron por epoxidación de los productos cíclicos descritos anteriormente.⁴⁰⁸

⁴⁰⁸ Ver Parte Experimental.


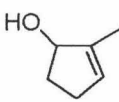
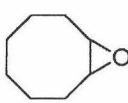
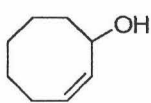
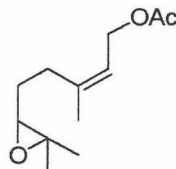
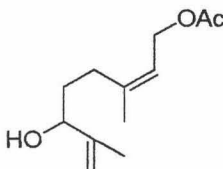
	<u>Epóxido</u>	<u>Alcohol</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
1	 248	 263	90
2	 249	 264	95
3	 250	 265	94
4	 251	 266	65
5	 252	 267	65
6	 81	 268	79
7	 253	 269	95
8	 254	 270	12



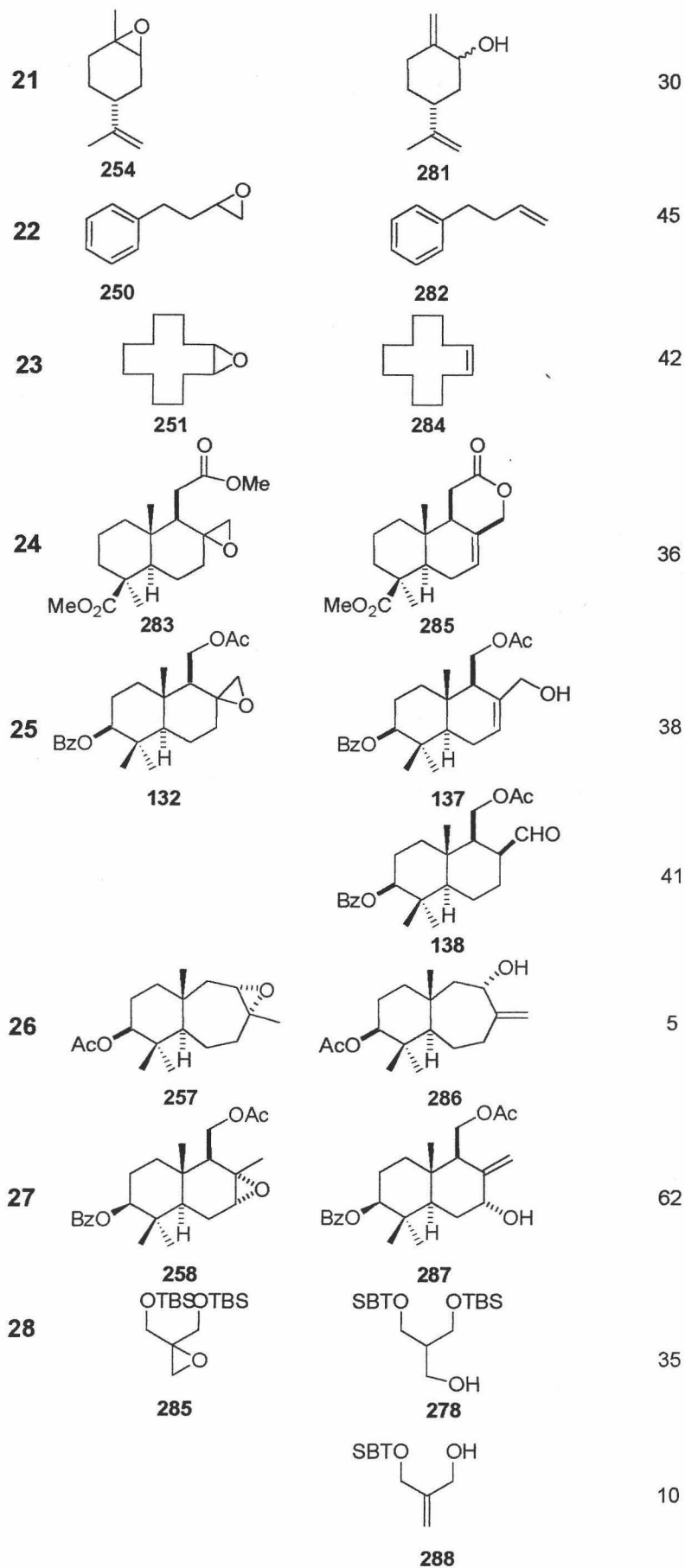
Esquema 246

En todos los ejemplos se observa que la apertura del epóxido se realiza genera el radical más estable. También se observa el que el agua es capaz de actuar como reductor de radicales secundarios y terciarios de manera muy eficaz. En los ejemplos 9-11 se obtiene un único estereoisómero, independientemente de la estereoquímica del epóxido de partida, lo que sugiere que ambos pasan por un intermedio común, lo que está de acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo. Además, en los ejemplos 12-14 se observa que la reducción ocurre por la cara contraria a donde se encuentra el grupo hidroxilo. Estos resultados, junto con los anteriores (9-11) se pueden justificar si la captura del radical intermedio por otra molécula de Cp_2TiCl ocurre bien por la cara contraria a la que se encuentra el grupo $\text{O-Cp}_2\text{TiCl}$ voluminoso, para ocupar las posiciones menos impedidas en el ciclo. La ruptura de estas especies justificaría los resultados estereoquímicos. En el ejemplo 15, la ciclación es más rápida que la reducción del radical formado en la apertura del epóxido.⁴⁰⁹ El desarrollo de una versión catalítica de este proceso sería muy deseable, entre otros motivos, porque podría mejorar los resultados aquí presentados.

Cuando la apertura de estos epóxidos se realiza en ausencia de agua, se obtienen los compuestos que se indican en la siguiente tabla (no me daba tiempo)

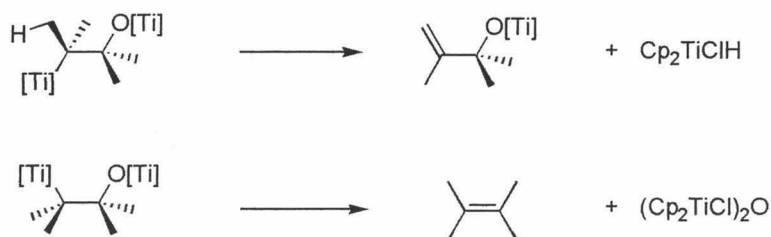
<u>Epóxido</u>	<u>Alcohol</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
18  248	 279	88
19  252	 280	73
20  81	 93	71

⁴⁰⁹ Este compuesto ya se había obtenido anteriormente, en el tratamiento de cariofileno por PET: Hoffmann, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K. D.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10358.



Esquema 247

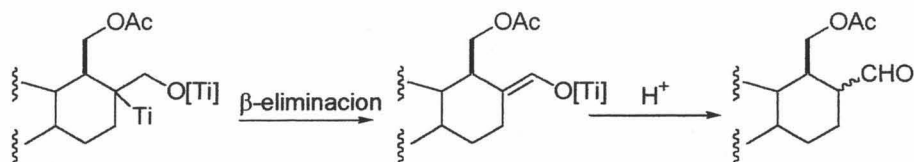
En algunos casos (81, 248, 252, 254, 257, 258), la apertura del epóxido en condiciones oxidantes genera el alcohol alílico correspondiente, al producirse la β -eliminación de $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{H})\text{Cl}$ preferentemente a la de $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2\text{O}$. En otros ejemplos (22-23) se observa la eliminación del epóxido para dar un doble enlace. Estos resultados, aparentemente contradictorios, se pueden justificar diciendo que para que se produzca la β -eliminación de $\text{Cp}_2\text{TiCl-O}$ ambas especies de titanio deben estar dispuestas de forma *syn*. Esto ocurre en sustratos con cierta flexibilidad conformacional (22-23). En los otros casos, las dos especies de titanio adoptan otras disposiciones y se observa el fenómeno de la β -eliminación de H que ya se ha comentado anteriormente.



Esquema 248

En el ejemplo 24 se produce la apertura del epóxido con lactonización, por ataque del alcóxido de titanio sobre el éster metílico.

En el ejemplo 25 se observa la aparición de un aldehído, producido por la protonación del enolato de Ti que deriva de la β -eliminación del H sobre C-12, como ya se indicó en el apartado 2.

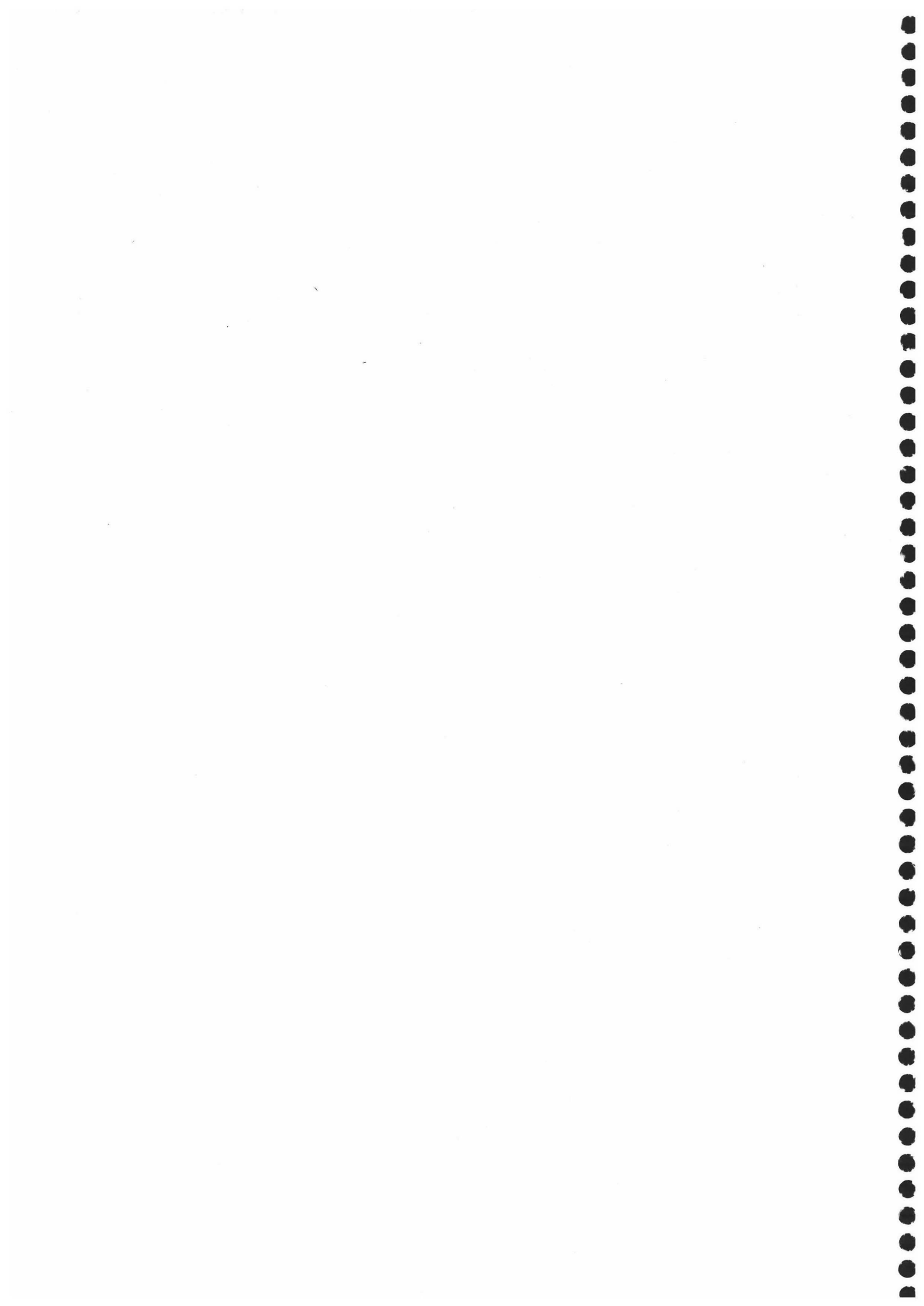


Esquema 249

Un efecto inusual se observa en el ejemplo 26, donde se obtiene el correspondiente alcohol alílico en pequeñas proporciones. El proceso de apertura

parece viable en anillos de 5 miembros (248), 6 (254), 8 (252) y 12 miembros (251) pero no en anillos de 7 miembros (257).

**PARTE
EXPERIMENTAL**



1º TÉCNICAS GENERALES.

1.1.-Instrumentación.

Puntos de fusión: Determinados en un microscopio de pletina caliente REICHERT.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en los siguientes espectrómetros: Bruker AMX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C): Se utiliza TMS como referencia interna y CDCl_3 como disolvente. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Todas las experiencias nOe de esta memoria son nOe diferencia (nOe dif), y se han realizado en el espectrometro Bruker ARX 400.

Espectrometría de masas: Los espectros de masas de baja resolución (MS) se determinaron en un espectrómetro HEWLETT-PACKARD 5972. Las muestras se introducen a través de un cromatógrafo de gases HEWLETT-PACKARD 5890^a. La ionización se realiza mediante impacto electrónico, empleando una energía de 70 eV y una temperatura en la fuente de ionización de 178° C (EMIE). Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (Fisons) (HRMS), utilizando la técnica de imacto electrónico (EI) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usa matrices de tioglicerol o glicerol dopadas en un 1% con NaI.

1.2.-Cromatografía.

Cromatografía en capa fina (CCF): Se realizó utilizando placas de gel de sílice Merck DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) de 0.25 mm de espesor, visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta 254 nm (lámpara Biotron A/70) o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico 7%.

Cromatografía en columna: La separación y purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 60 (40-63 μm de tamaño de partícula) y bajo una presión de 0.2 kg/cm^2 . Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. Los disolventes utilizados se purifican mediante destilación y la elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

En el caso de cromatografía flash, la cantidad de gel de sílice empleada, el diámetro de la columna y eluyente utilizado vienen dados por lo indicado en bibliografía.⁴¹⁰

Reactivos y disolventes.

Los disolventes anhidros (THF, CH_2Cl_2 , piridina, DMF, benceno, tolueno, MeOH, EtOH) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en “*Advanced Practical Organic Chemistry*”.⁴¹¹

Los siguientes reactivos se prepararon según se describe en bibliografía: (CH_2N_2 ,² reactivo de Jones,² peridinano de Dess-Martin,⁴¹² $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ⁴¹³ y Na_2PdCl_4 ⁴).

Todas las reacciones descritas en la presente Tesis Doctoral se realizaron bajo atmósfera de Ar.

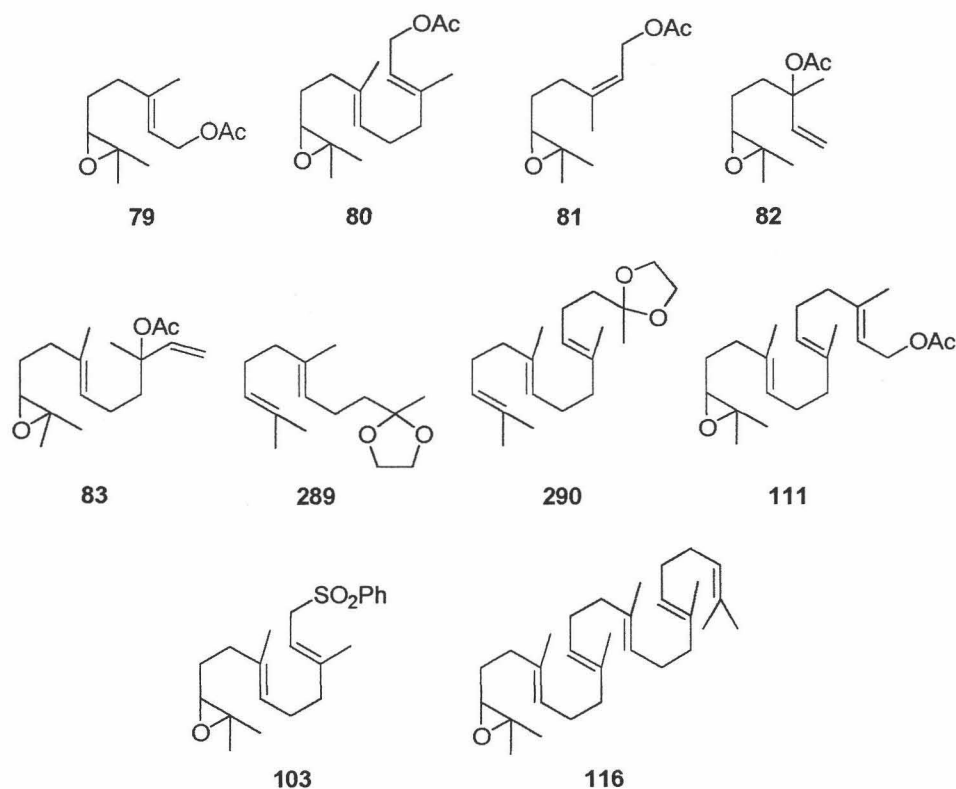
⁴¹⁰ Still, W. C.; Kanh, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

⁴¹¹ *Advanced Practical Organic Chemistry*. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. Chapman and Hall, New York, **1990**.

⁴¹² Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. Frigerio, M.; Santagostino, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

2.-OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE CICLACIÓN.

Los compuestos **79**,¹⁴⁸ **80**¹⁵¹, **81**,^{148,414} **82**,¹⁴⁸ **83**⁴¹⁵, **289**,⁴¹⁶ **290**,^{417 418} **111**,¹⁵¹ **103**,⁴¹⁹ **116**,⁴²⁰ **93**⁵, **94**⁵, **95**⁵ se prepararon siguiendo los procesos descritos en bibliografía. El geranilgeraniol (**291**) se obtuvo de la planta *Bellardia trixago*,⁴²¹



Esquema 250

⁴¹³ Referencia preparación Pd(dba). Referencia preparación Na₂PdCl₄.

⁴¹⁴ Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5307.

⁴¹⁵ Valdivia, M. V. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, **2002**.

⁴¹⁶ Arterburn, J. B.; Perry, M. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 769.

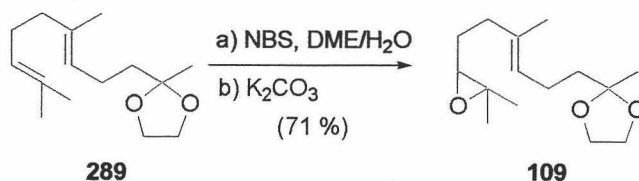
⁴¹⁷ La farnesilacetona comercial está en forma de 4 estereoisómeros, conteniendo un 31 % del isomero *trans*.

⁴¹⁸ Gopalan, A. S.; Prieto, R.; Mueller, B.; Peters, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1679.

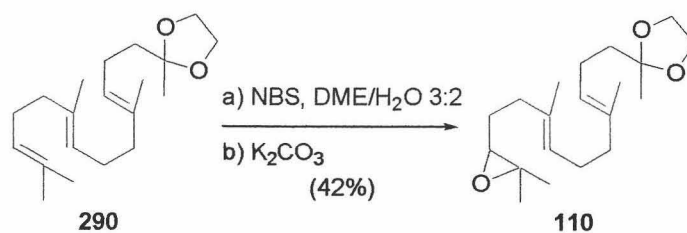
⁴¹⁹ Torii, S.; Uneyama, K.; Ono, M.; Tazawa, H.; Matsunami, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4661.

⁴²⁰ van Tamelen, E. E.; Willet, J.; Schwartz, M.; Nadiou, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5937. Sharpless, K. B.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1848.

⁴²¹ Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Cuenca, F. G. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3676.

2-[6-(3,3-Dimetil-oxiranil)-4-metil-hex-3-enil]-2-metil-(1,3)-dioxolano (109).

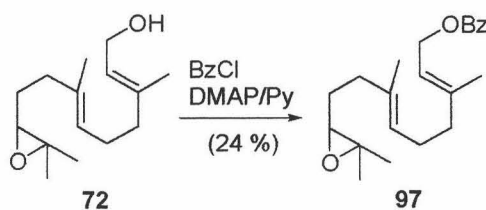
A una disolución del cetal (**289**) (1.5 g, 6.34 mmol) en una mezcla de DME:agua (100 mL, 3:2) a 0 °C se le añade lentamente NBS (1.75 g, 9.75 mmol). La reacción se agita durante 30 min, se añade *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en disolución metanólica 0.5M de K_2CO_3 (20 mL) y se agita durante 10 min. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el epóxido (**109**) (1.15 g, 71 %): aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.21-2.04 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 134.36 (C), 124.68 (CH), 109.94 (C), 64.71 (CH_2), 64.21 (CH), 58.35 (C), 39.11 (CH_2), 36.34 (CH_2), 27.49 (CH_2), 24.95 (CH_3), 23.86 (CH_3), 22.73 (CH_2), 18.81 (CH_3), 15.99 (CH_3); HRFABMS: calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 277.1779, encontrado 277.1773.

2-[10-(3,3-Dimetil-oxiranil)-4,8-dimetil-deca-3,7-dienil]-2-metil-(1,3)-dioxolano (110).

A una disolución del cetal (**290**) (500 mg, 1.65 mmol) en una mezcla de DME:agua (100 mL, 3:2) a 0 °C se le añade lentamente NBS (324 mg, 1.82 mmol). La mezcla se agita durante 30 min, se añade *t*-BuOMe, se lava con agua,

se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en disolución metanólica 0.5M de K_2CO_3 (20 mL) y se agita durante 30 min. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el epóxido (110) mezcla de 4 estereoisómeros (220 mg, 42 %): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.20-5.00 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135.80 (C), 135.01 (C), 134.67 (C), 134.92 (C), 125.71 (CH), 125.04 (CH), 124.90 (CH), 124.81 (CH), 124.20 (CH), 124.12 (CH), 109.93 (C), 64.65 (CH_2), 64.16 (CH), 64.08 (CH), 58.64 (C), 39.86 (CH_2), 39.60 (CH_2), 39.42 (CH_2), 39.14 (CH_2), 36.34 (CH_2), 32.02 (CH_2), 31.81 (CH_2), 28.56 (CH_2), 28.52 (CH_2), 27.51 (CH_2), 27.49 (CH_2), 26.60 (CH_2), 26.53 (CH_2), 26.49 (CH_2), 26.30 (CH_2), 24.90 (CH_3), 23.83 (CH_3), 23.40 (CH_3), 22.68 (CH_2), 22.59 (CH_2), 18.77 (CH_3), 18.74 (CH_3), 15.97 (CH_3) (algunas señales de carbono no se observan); EIMS m/z 322 (1), 296 (1), 232 (1), 159 (1), 87 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ONa}$ m/z 345.2405, encontrado m/z 345.2408.

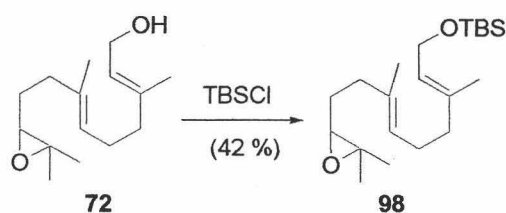
Benzoato de 9-(3,3-dimetil-oxiranil)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo (97).



A una mezcla del epóxido (72) (500 mg, 2.1 mmol) y piridina (0.35 ml, 4.2 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se añade BzCl (0.39 mL, 2.31 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade *t*-BuOMe (15 mL), se lava con 2N HCl, con 2N NaOH, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:2) para dar el epóxido (97) (189 mg, 24 %): mezcla 1:1 de isómeros *E,E* y *E,Z*: aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.69 (dd, $J = 11.8, 6$ Hz, 1H), 2.25-2.00 (m, 11H), 1.76 (s, 6H),

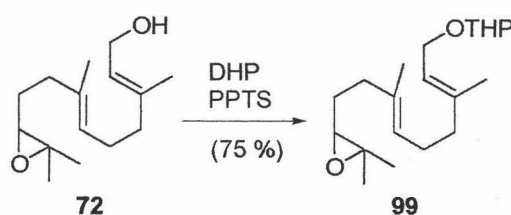
1.65-1.55 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.62 (C), 166.53 (C), 142.21 (C), 142.16 (C), 134.64 (C), 134.53 (C), 133.52 (C), 133.41 (C), 132.87 (CH), 129.64 (CH), 128.41 (CH), 128.33 (CH), 125.11 (CH), 124.26 (CH), 124.04 (CH), 123.91 (CH), 118.68 (CH), 118.56 (CH), 64.17 (CH), 64.12 (CH), 61.89 (CH_2), 61.82 (CH_2), 58.41 (C), 58.33 (C), 39.73 (CH_2), 39.46 (CH_2), 36.39 (CH_2), 28.57 (CH_2), 27.45 (CH_2), 26.66 (CH_2), 26.24 (CH_2), 26.01 (CH_2), 24.93 (CH_3), 24.91 (CH_3), 23.62 (CH_3), 23.32 (CH_3), 18.77 (CH_3), 18.71 (CH_3), 16.63 (CH_3), 16.02 (CH_3).

***t*-Butil-[9-(3,3-dimetil-oxiranil)-3,7-dimetil-nona-2,6-dieniloxi]-dimetil-silano (98).**



Una mezcla del epóxido **72** (388 mg, 1.6 mmol), TBSCl (265 mg, 1.76 mmol) y DMAP (215 mg, 1.76 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (25 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 9:1) para dar el epóxido (**98**) (260 mg, 42 %), mezcla 1:1 de isómeros *E,E* y *E,Z*: aceite incoloro. Sus datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN coinciden con los descritos en bibliografía.⁴²²

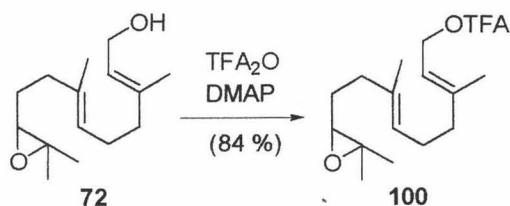
2-[9-(3,3-Dimetil-oxiranil)-3,7-dimetil-nona-2,6-dieniloxi]-tetrahidro-pirano (99).



⁴²² Zheng, Y. F.; Oehlschlager, A. C.; Hartman, P. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5803.

A una disolución del epóxido (72) (50 mg, 0.21 mmol), PPTS (3 mg, 0.01 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade DHP (0.019 mL, 0.23 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5.5 h. Se diluye en *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) obteniéndose el epóxido (99) (51 mg, 75 %), mezcla 1:1 de isómeros *E,E* y *E,Z*: aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.69 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.89-1.48 (m, 10H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 140.02 (C), 139.91 (C), 134.41 (C), 134.37 (C), 125.48 (CH), 124.59 (CH), 120.84 (CH), 120.72 (CH), 97.86 (CH), 97.73 (CH), 64.16 (CH), 64.07 (CH), 63.69 (CH₂), 63.65 (CH₂), 62.22 (CH₂), 62.23 (CH₂) 58.35 (C), 58.31 (C), 39.72 (CH₂), 39.58 (CH₂), 36.39 (CH₂), 32.10 (CH₂), 30.74 (CH₂), 28.53 (CH₂), 26.33 (CH₂), 26.12 (CH₂), 25.51 (CH₂), 25.46 (CH₂), 24.97 (CH₃), 24.93 (CH₃), 23.39 (CH₃), 19.65 (CH₃), 18.72 (CH₃), 18.71 (CH₃), 16.48 (CH₃), 16.01 (CH₃).

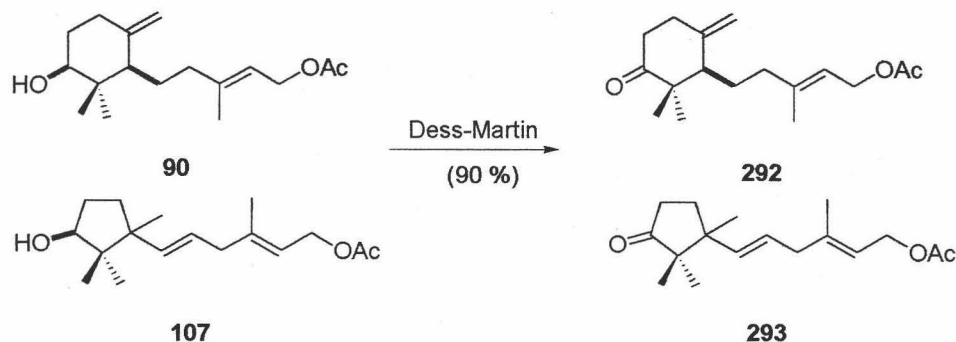
Trifluoroacetato de 9-(3,3-dimetil-oxiranil)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo (100).



A una disolución del epóxido (72) (458 mg, 1.92 mmol) y DMAP (260 mg, 2.11 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se añade TFA₂O (0.658 mL, 2.11 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el epóxido (100) (540 mg, 84 %), mezcla 1:1 de isómeros *E,E* y *E,Z*: aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.72 (C), 157.32 (C), 145.51 (C),

- Una mezcla equimolecular de alcoholes monocíclicos **90** y **107** (40 mg, 20 %). Su caracterización se llevó a cabo siguiendo el procedimiento siguiente.

1° Oxidación de los alcoholes **90** y **107** a las cetonas **292** y **293**.



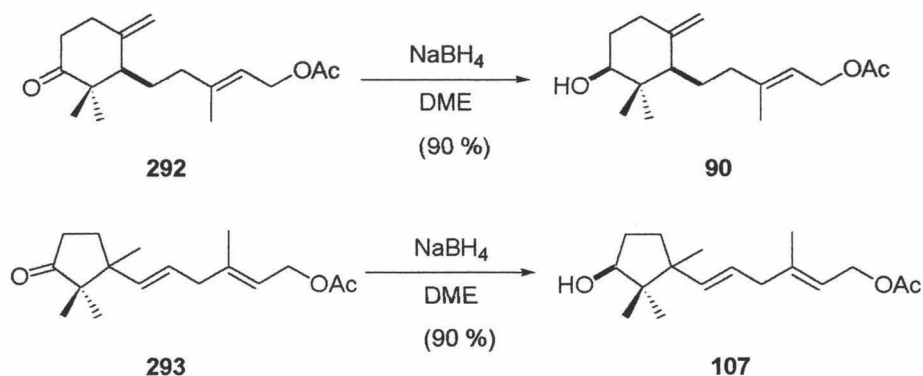
El periodinano de Dess-Martin (120 mg) se le añade a la mezcla de alcoholes **90** y **107** en CH_2Cl_2 (5 mL), y se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se evapora parcialmente el disolvente, se añade *t*-BuOMe (10 mL), se lava con disolución mezcla 1:1 de 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y de disolución saturada de NaHCO_3 , con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) dando las cetonas (XX) y (XX) (19 y 18 mg respectivamente, 90 %).

292: mezcla 1:1 de estereoisómeros *2E,2Z*; aceite incoloro; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (m, 1H), 5.02 (sa, 1H, un isómero), 4.99 (sa, 1H un isómero), 4.84 (sa, 1H, un isómero), 4.81 (sa, 1H, un isómero), 4.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H un isómero), 4.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, un isómero), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.28 (dq, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H, un isómero), 2.01 (s, 3H, un isómero), 1.90-1.00 (m, 4H), 1.69 (s, 3H, un isómero), 1.63 (s, 3H, un isómero), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H, un isómero), 1.00 (s, 3H, un isómero); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 215.08 (C), 214.92 (C), 171.10 (C), 171.06 (C), 144.91 (C), 144.88 (C), 142.50 (C), 141.79 (C), 119.42 (CH), 118.74 (CH), 113.55 (CH₂), 113.44 (CH₂), 61.34 (CH₂), 60.98 (CH₂), 56.32 (CH), 56.09 (CH), 49.12 (C), 37.70 (CH₂), 37.42 (CH₂), 30.76 (CH₂), 30.24 (CH₂), 27.24 (CH₃), 27.15 (CH₃), 26.16 (CH₂), 25.59 (CH₂), 23.46 (CH₃), 21.40 (CH₃), 21.32 (CH₃), 16.57 (CH₃), (algunas señales de carbono no se observan); EIMS m/z 278 (9), 203 (35),

81 (100); HRFABMS calcd. para $C_{17}H_{26}O_3Na$ m/z 301.1779, encontrado m/z 301.1780.

293: mezcla 9:1 de estereoisómeros *2E,2Z*: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.38 (dt, $J = 15.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.40-1.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 222.83 (C), 171.10 (C), 141.15 (C), 137.07 (CH), 125.60 (CH), 119.25 (CH), 61.02 (CH₂), 52.44 (C), 46.35 (C), 43.03 (CH₂), 33.92 (CH₂), 30.92 (CH₂), 22.27 (CH₃), 21.09 (CH₃), 20.90 (CH₃), 18.32 (CH₃), 16.47 (CH₃); EIMS m/z 278 (1), 238 (8), 220 (100); HRFABMS calcd. para $C_{17}H_{26}O_3Na$ m/z 301.1779, encontrado m/z 301.1776.

Reducción de las cetonas **292** y **293**.



La cetona **292** (90 mg, 0.32 mmol) se trata con $NaBH_4$ (61 mg, 1.62 mmol) en DME (5 mL) durante 24 h. Se diluye en *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, se seca ($NaSO_4$) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar el alcohol **90** (80 mg, 90 %) mezcla 1:1 de isómeros *2E, 2Z*.

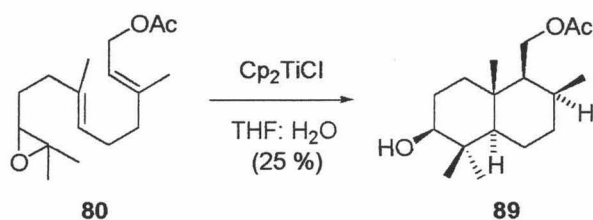
(*3SR, 5RS, 9E*)-Acetato de 5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-6-metilen-ciclohexil)-3-metil-pent-2-enilo (**90**): sólido amorfo; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40-5.20 (m, 1H), 4.89 (sa, 1H, un isómero), 4.86 (sa, 1H, un isómero), 4.61 (sa, 1H, un isómero), 4.58 (sa, 1H, un isómero), 4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, un isómero), 4.50 (m, 2H, un isómero), 3.40 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.40-1.00 (m, 9H), 2.04 (s, 3H, un isómero), 2.02 (s, 3H, un isómero), 1.75 (s, 3H, un isómero),

1.68 (s, 3H, un isómero), 1.01 (s, 3H), 0.72 (s, 3H, un isómero), 0.70 (s, 3H, un isómero); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 171.18 (C), 171.12 (C), 147.26 (C), 147.24 (C), 143.15 (C), 142.77 (C), 119.41 (CH), 118.32 (CH), 108.62 (CH_2), 72.24 (CH), 61.48 (CH_2), 61.17 (CH_2), 51.30 (CH), 51.23 (CH), 40.60 (C), 38.60 (CH_2), 32.90 (CH_2), 32.77 (CH_2), 32.33 (CH_2), 32.26 (CH_2), 31.06 (CH_2), 26.08 (CH_3), 25.97 (CH_3), 23.84 (CH_2), 23.69 (CH_2), 23.50 (CH_3), 21.13 (CH_3), 16.59 (CH_3), 15.98 (CH_3), 15.76 (CH_3); EIMS m/z 280 (1), 262 (1), 205 (28), 96 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 303.1936, encontrado m/z 303.1944.

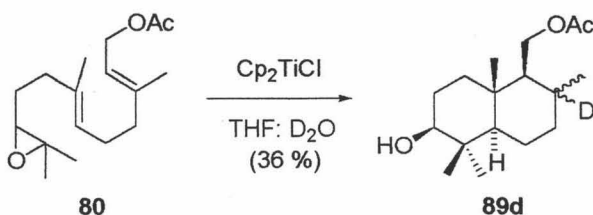
La cetona **293** (60 mg, 0.21 mmol) se trata con NaBH_4 (41 mg, 1.08 mmol) en DME (5 mL) durante 20 h. Se diluye en *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, se seca (NaSO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar el alcohol **107** (52 mg, 90 %); mezcla 1:1 de epimeros en C-1'.

(2*SR*, 6*E*, 9*E*)-Acetato de 6-(3-hidroxi-1,2,2-trimetil-ciclopentil)-3-metil-hexa-2,5-dienilo (**107**): sólido amorfo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, un isómero), 5.45 (d, $J = 15.7$ Hz, un isómero), 5.30-5.18 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H, un isómero), 3.85 (dd, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H, un isómero), 2.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.10-0.80 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.97 (s, 3H, un isómero), 0.90 (s, 3H, un isómero), 0.83 (s, 3H, un isómero), 0.81 (s, 3H, un isómero), 0.78 (s, 3H, un isómero), 0.75 (s, 3H, un isómero); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 171.16 (C), 141.66 (C), 141.63 (C), 140.01 (CH), 139.84 (CH), 124.39 (CH), 123.69 (CH), 118.92 (CH), 118.89 (CH), 80.77 (CH), 61.47 (CH_2), 47.65 (C), 46.64 (C), 43.12 (CH_2), 38.84 (CH_2), 33.63 (CH_2), 30.51 (CH_2), 30.39 (CH_2), 23.12 (CH_3), 22.56 (CH_3), 22.40 (CH_3), 22.23 (CH_3), 21.46 (CH_3), 21.33 (CH_3), 17.85 (CH_3), 17.11 (CH_3), 16.58 (CH_3), 16.53 (CH_3); EIMS m/z 280 (1), 220 (10), 152 (12), 134 (42), 80 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 303.1936, encontrado m/z 303.1935.

Ciclación de 80 en presencia de D₂O o H₂O.



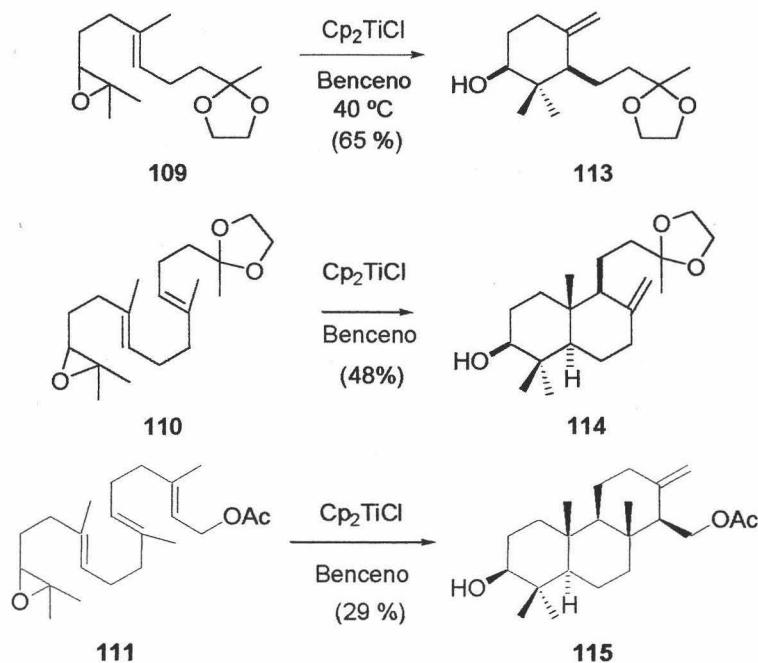
Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (532 mg, 2.14 mmol) y Mn (317mg, 5.79 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja se vuelve verde. Se añade una mezcla de H₂O (0.26 mL, 20 mmol) y **80** (100 mg, 0.35 mmol, mezcla isómeros *E,E* y *E,Z*) en THF (25 mL), estrictamente desoxigenado. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 38 h, se añade disolución acuosa 5% de NaH₂PO₄, se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar el producto de ciclación. **89** (25 mg, 25 %) como mezcla de 2 estereoisómeros, en proporción 3.6:1. Sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁶⁰



Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (532 mg, 2.14 mmol) y Mn (317mg, 5.79 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja se vuelve verde. Se añade una mezcla de D₂O (0.26 mL, 20 mmol) y **80** (100 mg, 0.35 mmol, mezcla isómeros *E,E* y *E,Z*) en THF (25 mL) estrictamente desoxigenado. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 38 h, se añade una disolución acuosa 5% de NaH₂PO₄, se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar el producto de ciclación. **89d** (36 mg, 36 %), (77 % de incorporación de deuterio), como mezcla de 2 estereoisómeros, en proporción 3.6:1. Sus datos espectroscopicos coinciden

con los descritos en bibliografía,²⁶⁰ salvo los propios del isotopomero: ^1H RMN: 0.92 (sa, 1H) y de ^{13}C RMN: 28.97 (t, $^1J(^{13}\text{C},\text{D}) = 20.1$ Hz.); EIMS m/z 283 (1), 265 (3), 222 (10), 121 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{DO}_3\text{Na}$ m/z 306.2155, encontrado m/z 306.2160.

Procedimiento general de ciclación de los epóxidos 109-111.



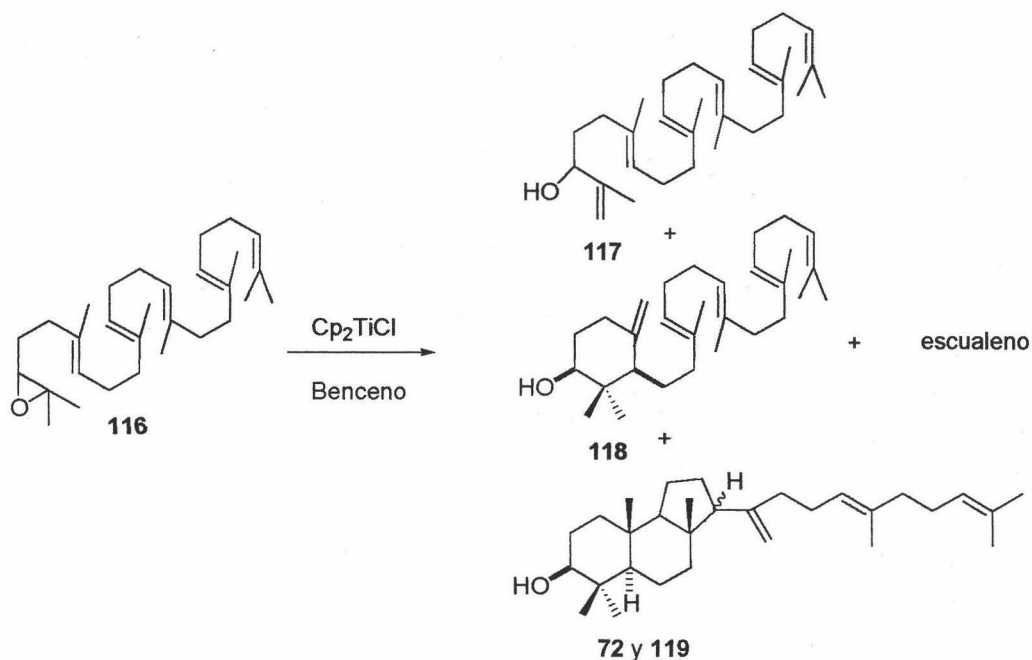
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (3 mmol) y Mn (8 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. Se evapora el disolvente y se añade benceno estrictamente desoxigenado (25 mL). La suspensión verde de Cp_2TiCl_2 (III) se añade lentamente sobre una disolución del epóxido (**109-111**) (1 mmol) en benceno (10 mL), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar los alcoholes **113-115**.

113: aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (sa, 1H), 4.60 (sa, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.39 (dd, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13, 4.6$ Hz, 1H), 2.20-0.75 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.26 (C), 110.40 (C), 108.66 (CH_2), 77.35 (CH), 64.67 (CH_2),

51.85 (CH), 40.76 (C), 38.23 (CH₂), 33.14 (CH₂), 32.30 (CH₂), 25.98 (CH₃), 23.92 (CH₃), 19.80 (CH₂), 15.47 (CH₃); EIMS: *m/z* 254 (1), 221 (1), 159 (12), 87 (100).

114: sólido blanco; p.f. 95-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (sa, 1H), 4.55 (sa, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.22 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 12.7, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 2.05-0.80 (m, 13H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.01 (C), 110.45 (C), 106.95 (CH₂), 78.94 (CH), 64.71 (CH₂), 64.69 (CH₂), 56.71 (CH), 54.72 (CH), 39.50 (C), 39.21 (C), 38.23 (CH₂), 37.99 (CH₂), 37.18 (CH₂), 28.39 (CH₃), 28.02 (CH₂), 24.06 (CH₂), 23.88 (CH₃), 18.04 (CH₂), 15.49 (CH₃), 14.47 (CH₃); EIMS *m/z* 322 (1), 289 (1), 260 (8), 135 (15); HRFABMS calcd. para C₂₀H₃₄O₃Na *m/z* 345.2405, encontrado *m/z* 345.2399.

115: sólido blanco; p. f. 132-135 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (sa, 1H), 4.51 (sa, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.0, 9.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.39 (da, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.75-1.25 (m, 12H), 0.98 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.52, (C), 146.55 (C), 107.13 (CH₂), 78.84 (CH), 61.52 (CH₂), 59.64 (CH), 55.27 (CH), 55.02 (CH), 40.68 (CH₂), 39.14 (C), 38.89 (C), 38.56 (CH₂), 37.57 (C), 37.45 (CH₂), 28.05 (CH₃), 27.33 (CH₂), 22.49 (CH₂), 21.20 (CH₃), 18.70 (CH₂), 16.37 (CH₃), 16.06 (CH₃), 15.37 (CH₃); EIMS *m/z* 348 (1), 288 (1), 207 (17), 189 (14), 93 (100); HRFABMS calcd. para C₂₂H₃₆O₃Na *m/z* 371.2562, encontrado *m/z* 371.2561

Ensayo de ciclación del oxido de escualeno a distintas temperaturas.

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (350 mg, 1.41 mmol) y Mn (206 mg, 3.76 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. Se evapora el disolvente y se añade benceno estrictamente desoxigenado (25 mL). La suspensión verde de Cp_2TiCl (III) se añade lentamente sobre una disolución del epóxido **116** (200 mg, 0.71 mmol) en benceno (10 mL), y la reacción se agita a diferentes temperaturas durante 1-4 h. Se añade una disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar escualeno, el alcohol alílico (**117**), achilleol A (**118**) y la mezcla de malabaricanos α y β (**72** y **119**), en las proporciones que se muestran en la tabla.

Tabla 2.

	Escualeno	117	118	72 y 119	Tiempo
0 °C	16 %	19 %	7.5 %	26 % (1:1)	4 h
t. amb.	8.5 %	10 %	10.5 %	16 % (1:1)	1 h
60 °C	17 %	8 %	20 %	34 % (1:1)	0.6 h

(6*E*, 10*E*, 14*E*, 18*E*) 2,6,11,15,18,23-Hexametil-tetracosal, 6,10,14,18,22-hexaen-3-ol (117): aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (m, 5H), 4.93 (sa, 1H), 4.82 (sa, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.00 (m, 10H), 1.59 (s, 18 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 135.14 (C), 124.83 (CH), 124.45 (CH), 124.32 (CH), 111.00 (CH₂), 75.68 (CH), 39.79 (CH₂), 39.72 (CH₂), 36.39 (CH₂), 35.74 (CH₂), 33.21 (CH₂), 32.18 (CH₂), 28.30 (CH₂), 26.80 (CH₂), 26.69 (CH₂), 25.72 (CH₃), 18.86 (CH₃), 17.71 (CH₃), 17.65 (CH₃), 17.27 (CH₃), 16.03 (CH₃). (no se observan las señales de algunos carbonos).

Achilleol A (118): Sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁶²

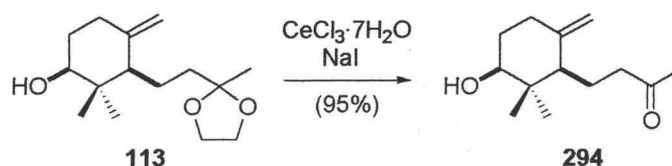
(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 10 *RS*, 13 *RS*, 17*E*)-3β-Hidroxi-malabarica-14(26), 17*E*,21-trieno (72): aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (sa, 1 H), 4.58 (sa, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 154.52 (C), 135.21 (C), 131.35 (C), 124.56 (CH), 124.37 (CH), 108.98 (CH₂), 79.35 (CH), 56.44 (CH), 55.82 (CH), 55.55 (CH), 45.37 (C), 40.38 (C), 39.82 (CH₂), 39.31 (CH₂), 38.83 (CH₂), 37.25 (C), 36.63 (CH₂), 28.16 (CH₃), 27.78 (CH₂), 27.48(CH₂), 26.91 (CH₂), 26.83 (CH₂), 25.74 (CH₃), 24.85 (CH₃), 20.86 (CH₂), 19.12 (CH₂), 17.74 (CH₃), 16.17 (CH₃), 15.78 (CH₃), 15.49 (CH₃); EIMS *m/z* 426 (5), 411 (1), 247 (15), 207 (40), 189 (25), 135 (35), 93 (38), 69 (100); HRFABMS calcd. para C₃₀H₅₀ONa *m/z* 449.3759, encontrado *m/z* 449.3760.

(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 10 *RS*, 13 *SR*, 17*E*)-3β-Hidroxi-malabarica-14(26), 17*E*,21-trieno (119): aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (sa, 1H), 4.73 (sa, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.20-1.95 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ 149.33 (C), 135.02 (C), 131.31 (C), 124.53 (CH), 124.37 (CH), 110.18 (CH₂), 79.36 (CH), 63.24 (CH), 57.13(CH), 56.34 (CH), 43.62 (C), 41.02 (C), 39.81 (CH₂), 38.84 (C), 38.43 (CH₂), 37.62 (CH₂), 36.91 (C), 28.23 (CH₃), 27.38 (CH₂), 27.19 (CH₂), 26.85 (CH₂), 25.78 (CH₃), 25.46 (CH₂), 19.63 (CH₂), 19.32 (CH₂), 17.71 (CH₃), 16.13

(CH₃), 15.55 (CH₃), 15.37 (CH₃), 15.14 (CH₃); EIMS *m/z* 426 (5), 411 (1), 247 (15), 207 (40), 189 (25), 135 (35), 93 (38), 69 (100); HRFABMS calcd. para C₃₀H₅₀ONa *m/z* 449.3759, encontrado *m/z* 449.3760.

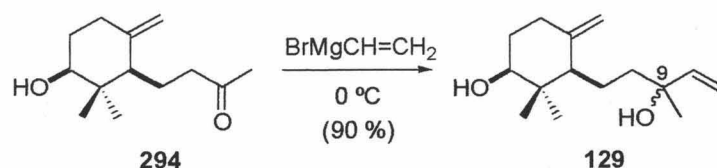
3.-APLICACIÓN DEL MÉTODO DE CICLACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.

(3*SR*, 5*RS*)-4-(3-Hidroxi-2,2,6-trimetil-ciclohexil)-butan-2-ona (294).



Una disolución de **113** (160 mg, 0.69 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (726 mg, 1.95 mmol) y NaI (57 mg, 0.38 mmol) en MeCN (50 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar la cetona (**294**) (125 mg, 95 %): sólido blanco; p. f. 38-40 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (sa, 1H), 4.50 (sa, 1H), 3.38 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 14.3, 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00-1.40 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 209.27 (C), 147.23 (C), 108.78 (CH_2), 76.94 (CH), 51.38 (CH), 42.95 (CH_2), 40.55 (C), 32.24 (CH_2), 32.05 (CH_2), 30.05 (CH_3), 26.11 (CH_3), 19.69 (CH_2), 16.25 (CH_3); HRFABMS: calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$, m/z 233.1517, encontrado m/z 233.1519.

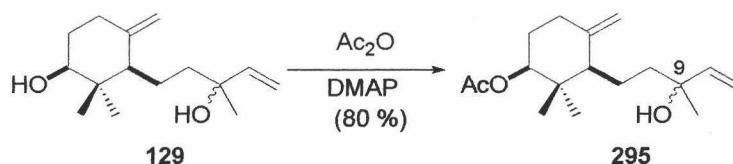
(3*SR*, 5*RS*)-3-(3-Hidroxi-3-metil-pent-4-enil)-2,2,4-trimetil-ciclohexanol (129).



Se añade bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 0.22 mL, 0.22 mmol) a una disolución de la cetona (**294**) (14 mg, 0.067 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. Se agita durante 2 h, se añade agua helada, se extrae con *t*-BuOMe, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:2)

dando la mezcla de alcoholes epimeros $9R^*$ y $9S^*$ () en proporción 3:2 (14 mg, 90 %): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (dd, $J = 17.3, 10.7$, 1H, isomero $9R^*$), 5.89 (dd, $J = 17.3, 10.7$, 1H, isomero $9S^*$), 5.20 (d, $J = 17.3$, 1H), 5.05 (d, $J = 10.7$, 1H, isomero $9S^*$), 5.04 (d, $J = 10.7$, 1H, isomero $9R^*$), 4.85 (s, 1H), 4.58 (s, 1H, isomero $9R^*$), 4.55 (s, 1H, isomero $9S^*$), 3.39 (dd, $J = 9.7, 4.3$, 1H), 2.30 (dt, $J = 12.9, 5.0$, 1H), 2.00-0.80 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (s, 3H, isomero $9S^*$), 1.02 (s, 3H, isomero $9R^*$), 0.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 147.40 (C), 147.34 (C), 145.36 (CH), 145.19 (CH), 111.79 (CH_2), 111.69 (CH_2), 108.73 (CH_2), 108.64 (CH_2), 77.32, (CH), 73.63 (C), 73.51 (C), 52.26 (CH), 52.15 (CH), 41.62 (CH_2), 41.56 (CH_2), 40.83 (C), 34.52 (CH_2), 32.94 (CH_2), 28.16 (CH_3), 27.78 (CH_3), 26.49 (CH_3), 19.76 (CH_2), 15.76 (CH_3), (no se observan algunas señales), HRFABMS calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ m/z 261.1830, encontrado m/z 261.1835.

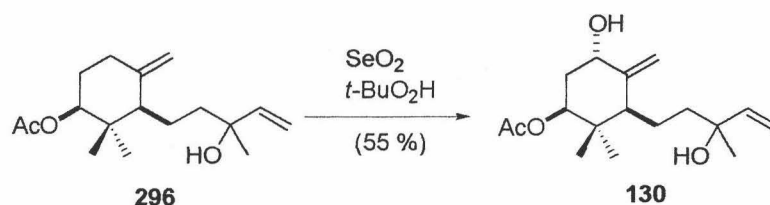
(3*SR*, 5*RS*)-Acetato de 3-(3-hidroxi-3-metil-pent-4-enil)-2,2,4-trimetil-ciclohexilo (295).



Una mezcla del diol (**129**) (35 mg, 0.15 mmol), Ac_2O (17 mg, 0.16 mmol) y DMAP (20 mg, 0.16 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, con NaHCO_3 sat., con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) dando la mezcla de acetatos epimeros $9R^*$ y $9S^*$ ()(33 mg, 80 %) en proporción 3:2: aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (dd, $J = 17.3, 10.7$, 1H, isomero $9R^*$), 5.89 (dd, $J = 17.3, 10.7$, 1H, isomero $9S^*$), 5.19 (d, $J = 17.3$, 1H), 5.01 (d, $J = 10.7$, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.5, 4.1$, 1H), 4.60 (s, 1H, isomero $9R^*$), 4.57 (s, 1H, isomero $9S^*$), 2.30-0.80 (m, 9H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.68 (C), 146.86 (C), 145.38 (CH), 145.34 (CH), 111.65 (CH_2), 111.61 (CH_2), 109.54 (CH_2), 109.52 (CH_2), 78.60 (CH), 78.51 (CH), 73.51 (C),

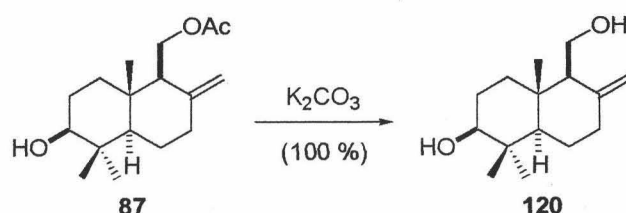
73.39 (C), 53.46 (CH₂), 52.63 (CH), 41.40 (CH₂), 41.32 (CH₂), 39.44 (C), 28.66 (CH₂), 28.31 (CH₃), 27.88 (CH₃), 26.30 (CH₃), 26.22 (CH₃), 21.31 (CH₃), 19.98 (CH₂), 17.97 (CH₃), (no se observan algunas señales); EIMS: *m/z* 280 (1), 262 (1), 205 (28), 96 (100); HRFABMS: calcd para C₁₇H₂₈O₃Na *m/z* 303.1936, encontrado *m/z* 303.1929.

Monociclo 130.



A una disolución de **296** (33 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le añade SeO₂ (4 mg, 0.012 mmol) e hidroperoxido de *t*-butilo (70 % en agua, 0.056 mL, 0.35 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con 10 % KOH, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe 3:2) dando una mezcla de los sesquiterpenos epimeros 9*R** y 9*S** **130** (19 mg, 55 %) como aceite incoloro en proporción 3:2. Sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁶⁹

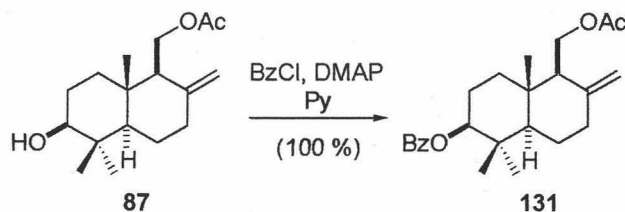
Isodrimendiol (120).



El acetato (**87**) (440 mg, 1.60 mmol) se disuelve en una disolución 0.5M de K₂CO₃ en MeOH (50 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con disolución 2N de HCl, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-

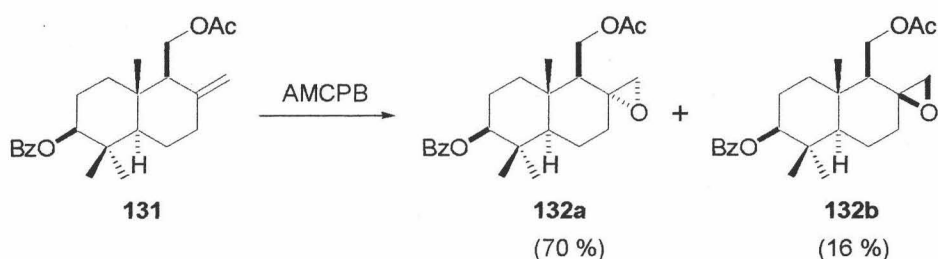
BuOMe, 1:1) obteniéndose (**120**) (378 mg, cuantitativo) como sólido blanco. Sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁷⁴

(3SR, 5RS, 9SR, 10SR)-Benzoato de 5-acetoximetil-1,1,4-trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo (131**).**



Una mezcla del acetato (**87**) (190 mg, 0.68 mmol), BzCl (0.17 mL, 1.02 mmol) y DMAP (124 mg, 1.02 mmol) en piridina (7 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade *t*-BuOMe (15 mL), se lava con 2N HCl, con 2N NaOH, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 85:15) dando el diester (**131**) (260 mg, cuant.): sólido blanco; pf 105-110 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.91 (sa, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 4.57 (sa, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 13.1, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (dt, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 1.87-1.70 (m, 5H), 1.56 (td, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 171.43 (C), 166.30 (C), 146.11 (C), 132.89 (CH), 130.86 (C), 129.60 (CH), 128.54 (CH), 107.81 (CH₂), 81.06 (CH), 61.55 (CH₂), 54.50 (CH), 54.38 (CH), 38.66 (C), 38.49 (C), 37.36 (CH₂), 36.71 (CH₂), 28.49 (CH₃), 24.24 (CH₂), 23.40 (CH₂), 21.18 (CH₃), 16.95 (CH₃), 15.20 (CH₃); EIMS *m/z* 384 (1), 324 (15), 187 (40), 134 (100), 119 (37); HRFABMS calcd para C₂₄H₃₂O₄Na *m/z* 407.2198, encontrado *m/z* 407.2198.

Síntesis de los epóxidos (132a) y (132b).



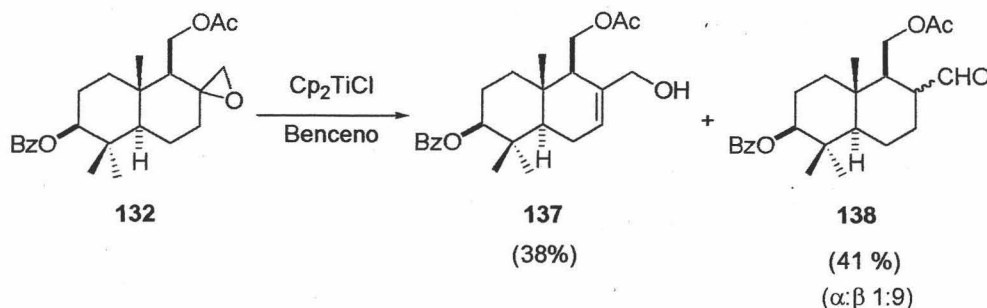
A una disolución del compuesto (**131**) (317 mg, 0.82 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añade AMCPB (380 mg, 0.91 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7.5 h. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con 2N NaOH, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:1) dando el epóxido (**132b**) (54 mg, 16 %) y el epóxido (**132a**) (230 mg, 70 %).

132b: sólido blanco; pf 135-140 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.71 (dd, $J = 11.5$, 4.6 Hz, 1H), 4.20 (da, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.6$, 8.3 Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.94-1.60 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.79 (C), 166.25 (C), 132.87 (CH), 130.86 (C), 129.59 (CH), 128.41 (CH), 80.96 (CH), 59.16 (CH_2), 56.38 (C), 54.06 (CH), 51.34 (CH), 49.59 (CH_2), 38.87 (C), 38.46 (C), 36.82 (CH_2), 35.41 (CH_2), 28.56 (CH_3), 23.64 (CH_2), 21.18 (CH_3), 19.65 (CH_2), 16.90 (CH_3), 15.48 (CH_3); EIMS m/z 400 (1), 218 (1), 203 (9), 105 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 423.2147, encontrado m/z 423.2147.

132a: sólido blanco; pf 145-146 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 11.5$, 4.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.6$, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.6$, 3.0 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.10 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.82 (C), 166.09 (C), 132.82 (CH), 130.68 (C), 129.47 (CH), 128.32 (CH), 80.82 (CH), 58.76 (CH_2), 57.22 (C), 53.91 (CH), 52.18 (CH), 51.30 (CH_2), 39.02 (C), 38.19 (C), 36.67 (CH_2), 35.51 (CH_2), 28.33 (CH_3), 23.51 (CH_2), 21.06 (CH_3), 19.41 (CH_2), 16.75 (CH_3), 15.23 (CH_3); EIMS

m/z 400 $[M]^+$ (1), 310 (3), 218 (4), 105 (100); HRFABMS calcd. para $C_{24}H_{32}O_5Na$
 m/z 423.2147, encontrado m/z 423.2157.

(3*SR*, 5*RS*, 9*RS*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-1,2,3,4,4 α ,5,8,8 α -octahidro-naftalen-2-ilo.



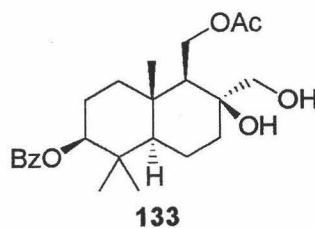
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (95 mg, 0.37 mmol) y Mn (55 mg, 1.00 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. El disolvente se evapora y se añade benceno estrictamente desoxigenado (25 mL). La suspensión verde de Cp_2TiCl_2 se añade lentamente sobre una disolución de la mezcla de epóxidos epímeros **132a** y **132b** (4/1, 48 mg, 0.12 mmol) en benceno (10 mL), y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar el alcohol (**137**) (18 mg, 38 %) y el aldehído (**138**) (25 mg, 41 %) como mezcla de aldehídos epímeros en proporción 1:9.

(3*SR*, 5*RS*, 9*RS*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-1,2,3,4,4 α ,5,8,8 α -octahidro-naftalen-2-ilo (137**):** sólido amorfo; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.85 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.4, 4.3$, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.00-1.00 (m, 7H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.91 (C), 166.25 (C), 136.09 (C), 132.88 (CH), 130.75 (C), 129.55 (CH), 128.39 (CH), 126.05 (CH), 81.14 (CH), 65.86 (CH_2), 62.91 (CH_2), 50.42 (CH), 49.27 (CH), 37.97 (C), 37.20 (CH_2), 35.56 (C), 28.10

(CH₃), 23.86 (CH₂), 22.97 (CH₂), 21.21 (CH₃), 16.79 (CH₃), 14.57 (CH₃); EIMS *m/z* 400 (1), 340 (7), 173 (10), 105 (100); HRFABMS calcd para C₂₄H₃₂O₅Na *m/z* 423.2147, encontrado *m/z* 423.2144.

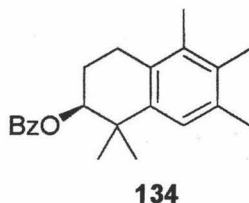
(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-formil-1,1,4α-trimetil-decahidro-naftalen-2-ilo (**138**): sólido blanco; pf 154-155 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.75 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 2.68 (ta, *J* = 5 Hz, 1H), 2.48 (da, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.00 (m, 9H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 203.76 (C), 171.06 (C), 166.23 (C), 132.92 (CH), 130.72 (C), 129.56 (CH), 128.41 (CH), 80.74 (CH), 61.89 (CH₂), 54.78 (CH), 51.80 (CH), 47.08 (CH), 38.21 (C), 37.41 (C), 36.66 (CH₂), 28.31 (CH₃), 25.63 (CH₂), 23.63 (CH₂), 21.08 (CH₃), 18.52 (CH₂), 16.76 (CH₃), 15.74 (CH₃); EIMS *m/z* 400 (1), 340 (1), 250 (5), 190 (16), 105 (100), 77 (20); HRFABMS calcd. para C₂₄H₃₂O₅Na *m/z* 423.2147, encontrado *m/z* 423.2151. La estereoquímica de este compuesto en C-9 se determinó mediante experiencias nOe dif.

Ensayos de apertura del epóxido **132a** con ácidos de Brønsted y Lewis.

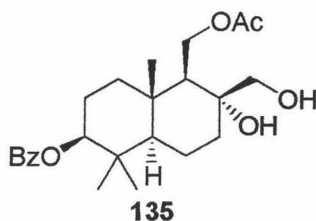


Una mezcla de **132a** (23 mg, 0.06 mmol) y TsOH·H₂O (14 mg, 0.09 mmol) en CHCl₃ (4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluye con CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar **133** (8 mg, 33 %): sólido amorfo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.73 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00-0.80 (m, 10H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 170.96 (C), 166.35 (C), 132.85 (CH),

130.96 (C), 129.63 (CH), 128.44 (CH), 81.20 (CH), 73.71 (C), 69.95 (CH₂), 61.88 (CH₂), 54.70 (CH), 53.45 (CH), 38.34 (C), 37.75 (C), 37.68 (CH₂), 37.50 (CH₂), 28.54 (CH₃), 23.47 (CH₂), 21.32 (CH₃), 21.32 (CH₃), 17.50 (CH₂), 17.00 (CH₃), 16.24 (CH₃); HRFABMS calcd. para C₂₄H₃₄O₆Na *m/z* 441.2253, encontrado *m/z* 441.2248. La estereoquímica de este compuesto se determinó por experiencias nOe dif.



Una mezcla de **132a** (30 mg, 0.08 mmol) y TsOH·H₂O (25 mg, 0.15 mmol) en CHCl₃ (5 mL) se calienta a reflujo durante 6 h. Se extrae con CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar **134** (15 mg, 51%): sólido amorfo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.20 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 166.35 (C), 141.03 (C), 134.37 (C), 134.24 (C), 132.85 (CH), 132.69 (C), 130.83 (C), 130.55 (C), 129.67 (CH), 128.39 (CH), 125.50 (CH), 78.11 (CH), 38.15 (C), 29.75 (CH₃), 26.30 (CH₃), 25.10 (CH₂), 24.16 (CH₂), 21.68 (CH₃), 15.84 (CH₃), 15.71 (CH₃); HRFABMS calcd. para C₂₂H₂₆O₂Na *m/z* 345.1830, encontrado *m/z* 345.1836.⁴²³

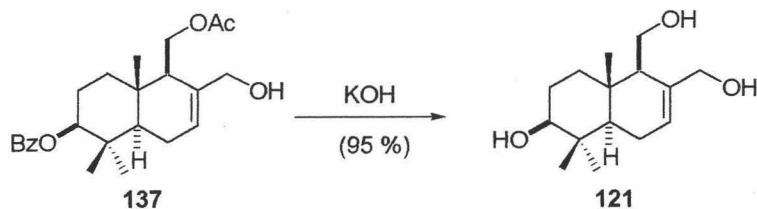


A una disolución de **132a** (15 mg, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ a -78 °C se añade una gota de BF₃·Et₂O. La mezcla se agita a esta temperatura durante 1 h y se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Se extrae con *t*-BuOMe,

⁴²³ La disposición de los sustituyentes sobre el anillo aromático se estableció mediante experiencias nOe.

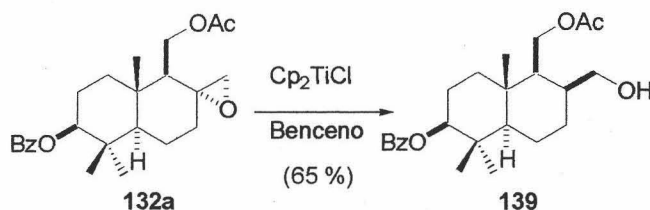
se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar **135** (2 mg, 13%): sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.73 (dd, $J = 8.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.14 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.00-1.00 (m, 10H), 2.09 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 171.41 (C), 166.39 (C), 132.89 (CH), 130.96 (C), 129.63 (CH), 128.45 (CH), 81.31 (CH), 74.30 (C), 70.82 (CH_2), 59.95 (CH_2), 54.87 (CH), 53.77 (CH), 38.34 (C), 38.10 (C), 37.96 (CH_2), 37.39 (CH_2), 28.61 (CH_3), 23.58 (CH_2), 21.09 (CH_3), 17.49 (CH_2), 17.22 (CH_3), 16.95 (CH_3); HRFABMS calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 441.2253, encontrado m/z 441.2250. La estereoquímica de este compuesto se determinó por experiencias nOe dif.

(3*SR*, 5*RS*, 9*RS*, 10*SR*)-7-drimen-3, 11, 13-triol (121**).**



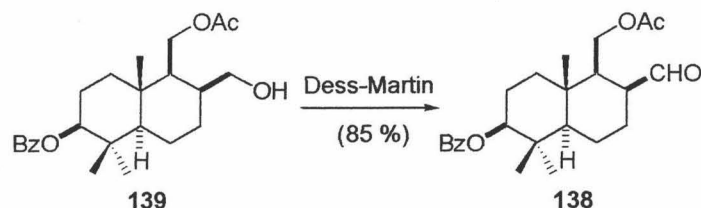
El alcohol alílico (**137**) (10 mg, 0.025 mmol) se disuelve en una disolución 0.5M metanólica de KOH (4mL), y se agita a temperatura ambiente durante 7 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (*t*-BuOMe) para dar (**121**) (6 mg, 95 %): sólido amorfo. Sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos en bibliografía.²⁷⁵

(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-ilo (**139**).



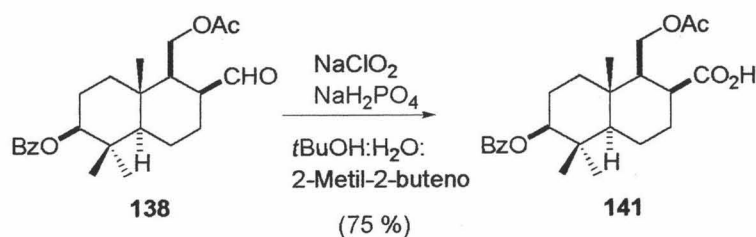
Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (360 mg, 1.41 mmol) y Mn (206 mg, 3.76 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (35 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja se vuelve verde. Se añade una mezcla de H_2O (0.25 mL) y el epóxido (**132a**) (188 mg, 0.47 mmol) en THF (25 mL) estrictamente desoxigenado y se agita a temperatura ambiente durante 5.5 h. Se añade una disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:7) para dar el alcohol (**139**) (120 mg, 65 %): sólido blanco; pf 100-105 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.65 (dd, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 10.4$, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75-1.00 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.51 (C), 166.25 (C), 132.83 (CH), 130.79 (C), 129.53 (CH), 128.36 (CH), 81.00 (CH), 62.94 (CH_2), 61.67 (CH_2), 55.41 (CH), 51.68 (CH), 39.26 (CH), 38.23 (C), 37.23 (CH_2), 36.88 (C), 28.67 (CH_2), 28.22 (CH_3), 23.58 (CH_2), 21.11 (CH_3), 17.33 (CH_2), 16.76 (CH_3), 16.40 (CH_3); EIMS m/z 402 (1), 220 (10), 165 (10), 105 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 425.2303, encontrado m/z 425.2306. La estereoquímica de este compuesto en C-9 se determinó mediante experiencias nOe dif.

(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-formil-1,1,4 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-ilo (138).



A una disolución del alcohol (**139**) (64 mg, 16 mmol) y NaHCO₃ (30 mg, 0.32 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se añade el periodinano de Dess-Martin (172 mg, 0.32 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 38 h. Se evapora el disolvente hasta solo dejar unos pocos mililitros, se añade *t*-BuOMe, se lava con una mezcla 1:1 de 10% Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ saturado, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 55:45) obteniéndose el aldehído (**138**) (54 mg, 85 %).

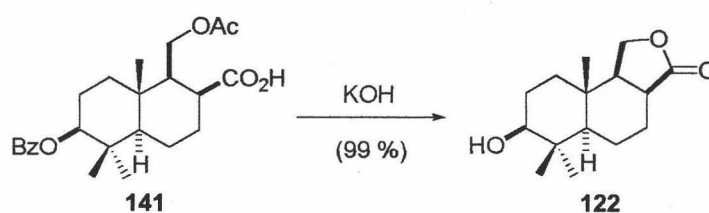
(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-Ácido 1-acetoximetil-6-benzoiloxi-5,5,8 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-oico (141).



Una mezcla de NaClO₂ (220 mg, 1.4 mmol) y NaH₂PO₄·H₂O (163 mg, 1.05 mmol) se añade a una disolución del aldehído (**138**) (70 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de *t*-BuOH:H₂O:2-metil-2-buteno (4.5:1.6:1, 17 mL). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 7 h. Se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:2) para dar el ácido (**141**) (55 mg, 75 %): sólido blanco; pf 162-163 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.74 (dd, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.36

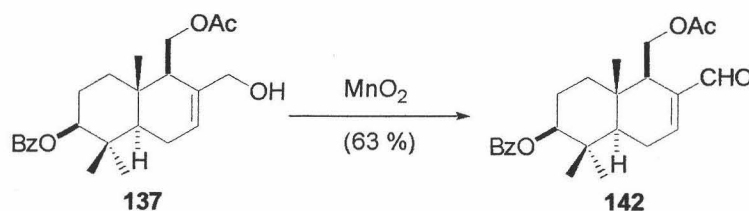
(da, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.25 (m, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180.56 (C), 171.28 (C), 166.33 (C), 132.91 (CH), 130.80 (C), 129.62 (CH), 128.44 (CH), 81.01 (CH), 63.64 (CH_2), 55.35 (CH), 51.89 (CH), 39.18 (CH), 38.32 (C), 37.88 (C), 36.89 (CH_2), 28.49 (CH_2), 28.34 (CH_3), 23.65 (CH_2), 21.20 (CH_3), 18.72 (CH_2), 16.81 (CH_3), 14.77 (CH_3); EIMS m/z 416 (1), 281 (7), 234 (30), 207, 191 (27), 105 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 439.2096, encontrado m/z 439.2101.

3 β -Hidroxidihidroconfertifolin (122).



El ácido (141) (30 mg, 0.07 mmol) se trata con una disolución 0.5M de KOH en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (*t*-BuOMe) dando el drimano (122) (18 mg, 99 %): sólido blanco. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁷⁷

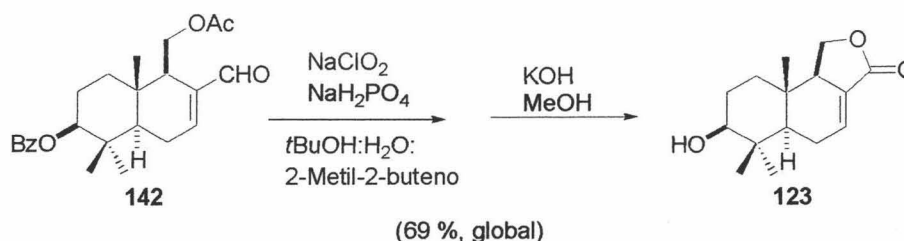
(3*SR*, 5*RS*, 9*RS*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-6-formil-1,1,4 α -trimetil-1,2,3,4,4 α ,5,8,8 α -octahidro-naftalen-2-ilo.



Una mezcla del alcohol alílico (137) (80 mg, 0.2 mmol) y MnO_2 (500 mg, 5.7 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye con CH_2Cl_2 , se filtra a través de Celita® y se evapora el disolvente. El

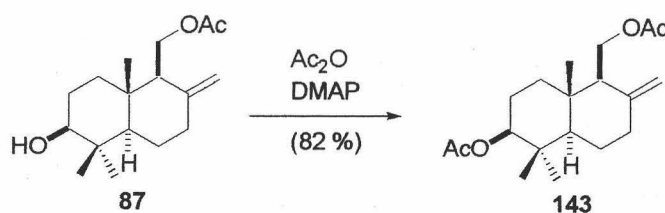
residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el aldehído (142) (50 mg, 63 %): sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.45 (da, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.10-1.00 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 193.81 (CH), 170.80 (C), 166.22 (C), 152.26 (CH), 140.07 (C), 133.01 (CH), 130.69 (C), 129.62 (CH), 128.58 (CH), 80.85 (CH), 59.99 (CH_2), 48.84 (CH), 48.46 (CH), 37.94 (C), 37.41 (CH_2), 35.83 (C), 28.25 (CH_3), 24.46 (CH_2), 23.72 (CH_2), 21.10 (CH_3), 16.98 (CH_3), 14.76 (CH_3); EIMS m/z 398 (1), 338 (4), 216 (8), 159 (10), 105 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 421.1991, encontrado m/z 421.1994.

3 β -Hidroxicinnamolida (123).



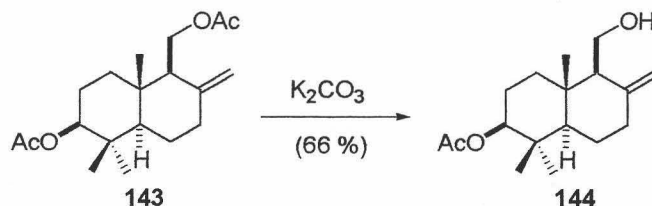
Una disolución de NaClO_2 (189 mg, 1.2 mmol) y $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (141 mg, 0.9 mmol) en agua (5 mL) se añade lentamente sobre una mezcla del aldehído (142) (60 mg, 0.15 mmol) y 2-metil-2-buteno (2 mL) en *t*-BuOH (10 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Se evapora el disolvente, se añade *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en 2N KOH en MeOH (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:2) dando el drimano (123) (26 mg, 69 %): sólido amorfo. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.^{277,278}

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-Acetato de 5-acetoximetil-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo (143).



Una mezcla del acetato (**87**) (120 mg, 0.43 mmol), Ac₂O (0.05 ml, 0.64 mmol) y DMAP (80 mg, 0.64 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, con sat. NaHCO₃, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 85:15) dando el diacetato (**143**) (113 mg, 82 %): sólido blanco; pf 80-82 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (sa, 1H), 4.48 (sa, 1H), 4.49 (dd, *J* = 10.2, 4.05, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.3, 4.5, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.3, 8.2 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 13.1, 3.9, 2.4 Hz, 1H), 2.00-1.00 (m, 9H), 2.01 (s, 3H), 1.98 m(s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 171.25 (C), 170.92 (C), 146.09 (C), 107.73 (CH₂), 80.42 (CH), 61.48 (CH₂), 54.42 (CH), 54.38 (CH), 38.59 (C), 38.06 (C), 37.33 (CH₂), 36.68 (CH₂), 28.30 (CH₃), 24.15 (CH₂), 23.36 (CH₂), 21.30 (CH₃), 21.12 (CH₃), 16.63 (CH₃), 15.15 (CH₃); EIMS *m/z* 322 (1), 262 (10), 202 (40), 187 (40), 135 (100); HRFABMS calcd. para C₁₉H₃₀O₄Na *m/z* 345.2041, encontrado *m/z* 345.2046.

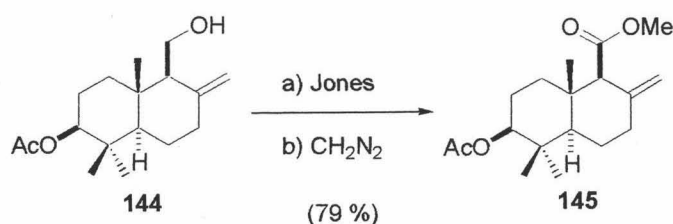
(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-Acetato de 5-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo (144).



El diacetato (**143**) (110 mg, 0.34 mmol) se trata con K₂CO₃ (52 mg, 0.37 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C, y se agita durante 2 h. Se diluye con *t*-BuOMe,

se lava con 2N HCl, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) obteniéndose el alcohol (**144**) (48 mg, 50 %) y el diacetato de partida (42 mg, 38 %). Este material de partida recuperado se volvió a tratar en las mismas condiciones, elevando el rendimiento global de la reacción hasta el 66 %. **144**: sólido blanco; pf 105-107 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.93 (sa, 1H), 4.65 (sa, 1H), 4.51 (dd, $J = 11.5, 4.3$, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 2.42 (ddd, $J = 12.9, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.00-1.00 (m, 9H), 2.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (s, 3H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 170.95 (C), 147.06 (C), 106.98 (CH_2), 80.51 (CH), 58.80 (CH), 58.76 (CH_2), 54.51 (CH), 38.57 (C), 38.08 (C), 37.60 (CH_2), 36.69 (CH_2), 28.31 (CH_3), 24.23 (CH_2), 23.64 (CH_2), 21.30 (CH_3), 16.65 (CH_3), 15.37 (CH_3); EIMS m/z 280 (1), 262 (6), 220 (20), 135 (100); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 303.1936, encontrado m/z 303.1940.

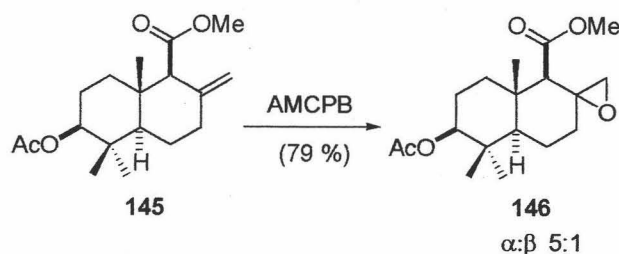
(3SR, 5RS, 9SR, 10SR)-6-Acetoxi-5,5,8 α -trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-oato de metilo (145).



A una disolución del alcohol (**144**) (60 mg, 0.22 mmol) en acetona (10 mL) se añade reactivo de Jones (0.2 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se agita con una disolución de CH_2N_2 0.3M en Et_2O (5 mL) durante 30 min. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 85:15) para dar el éster (**145**) (52 mg, 79 %): sólido blanco; pf 125-127 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.41 (ddd, $J = 13.5, 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80-1.00 (m, 7H), 1.07 (s, 3H), 0.86 (s, 6H); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 171.81 (C), 165.59 (C), 143.12 (C), 108.96 (CH_2), 80.51 (CH), 62.53 (CH), 53.88 (CH), 51.04

(CH₃), 38.81 (C), 38.03 (C), 36.54 (CH₂), 35.84 (CH₂), 28.23 (CH₃), 23.97 (CH₂), 22.77 (CH₂), 21.29 (CH₃), 16.62 (CH₃), 14.27 (CH₃); EIMS *m/z* 308 (1), 173 (8), 135 (100); HRFABMS calcd. para C₁₈H₂₈O₄Na *m/z* 331.1885, encontrado *m/z* 331.1889.

Síntesis epóxidos (146a) y (146b).



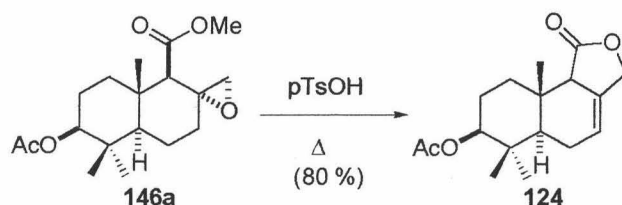
A una disolución del éster (145) (52 mg, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se añade AMCPB (140 mg, 0.05 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluye en CH₂Cl₂, se lava con 2N NaOH, con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:1) dando el epóxido 146a (35 mg, 64 %) y el epóxido 146b (8 mg, 15 %).

146a: sólido blanco; pf 115-116 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.51 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), , 2.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.00 (m, 9H), 1.16 (s, 3H), 0.89 (s, 6H); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 170.84 (C), 170.73 (C), 80.25 (CH), 59.68 (CH), 56.81 (C), 53.57 (CH), 53.05 (CH₂), 51.26 (CH₃), 39.63 (C), 37.96 (C), 36.63 (CH₂), 34.95 (CH₂), 28.33 (CH₃), 23.53 (CH₂), 21.28 (CH₃), 21.17 (CH₂), 16.60 (CH₃), 14.54 (CH₃); EIMS *m/z* 324 (1), 288 (1), 233 (3), 178 (5), 163 (8), 141 (65), 91 (60), 69 (100), 55 (98); HRFABMS calcd. para C₁₈H₂₈O₅Na *m/z* 347.1834, encontrado *m/z* 347.1825.

146b: sólido blanco; pf 111-115 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.51 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.43 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00-1.00 (m, 9H), 1.38 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 170.94 (C), 169.80 (C), 80.44 (CH), 58.16 (CH), 56.22 (C), 53.74 (CH), 51.14 (CH₃), 49.15 (CH₂), 38.90 (C), 38.03 (C), 36.89 (CH₂), 34.70 (CH₂), 28.33 (CH₃), 23.43 (CH₂), 21.31 (CH₃), 19.63

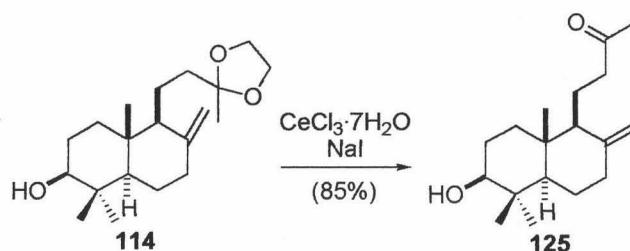
(CH₂), 16.65 (CH₃), 14.54 (CH₃); EIMS *m/z* 324 (1), 288 (1), 233 (3), 178 (5), 163 (8), 141 (65), 91 (60), 69 (100), 55 (98); HRFABMS calcd. para C₁₈H₂₈O₅Na *m/z* 347.1834, encontrado *m/z* 347.1832.⁴²⁴

3β-Acetoxidrimenin (124).



Una mezcla del epóxido **146a** (35 mg, 0.11 mmol) y TsOH·H₂O (20 mg, 0.16 mmol) en CHCl₃ (10 mL) se calienta a reflujo durante 2 h. Se diluye en CH₂Cl₂ y se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar el drimano (**124**) (25 mg, 80 %): sólido amorfo. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁷⁹

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-4-(6-Hidroxi-5,5,8α-trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-il)-butan-2-ona (125).

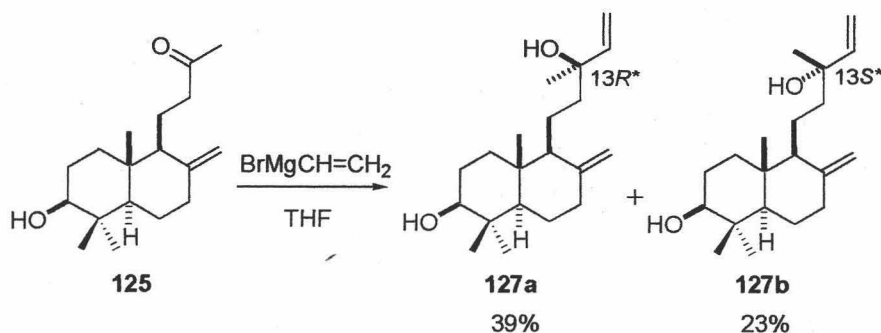


Una disolución del alcohol (**114**) (66 mg, 0.2 mmol), CeCl₃·7H₂O (273 mg, 0.73 mmol) y NaI (22 mg, 0.14 mmol) en MeCN (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano:

⁴²⁴ La esteoquímica de estos epóxidos se determinó por comparación con los epóxidos **132a** y **132b**, cuya esteoquímica se estableció mediante experiencias nOe.

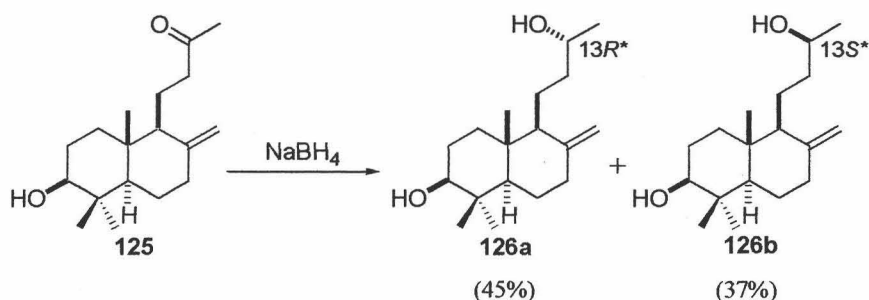
t-BuOMe, 7:3) para dar la cetona (**125**) (49 mg, 85 %); sólido blanco. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁸³

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*, 13*RS*)-3β-Hidroxymanool (127a**).**



Se añade bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 0.5 mL, 0.5 mmol) a una disolución de la cetona (**125**) (22 mg, 0.08 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. Se agita durante 30 minutos, se añade agua helada, se extrae con *t*-BuOMe, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) dando 3β-hidroxi-manool (**127a**) (9.5 mg, 39 %); cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía,²⁸¹ y el epimero 13*S* (**127b**) (5.5 mg, 23 %): sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 17.3$, 1H), 5.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.81 (sa, 1H), 4.48 (sa, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 12.8, 6.7, 2.6$ Hz, 1H) 2.00-0.80 (m, 13H), 1.26 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 ; DEPT) δ 148.21 (C), 145.19 (CH), 111.78 (CH_2), 106.86 (CH_2), 78.98 (CH), 73.71 (C), 57.05 (CH), 54.77 (CH), 41.36 (CH_2), 38.67 (C), 38.33 (C), 38.28 (CH_2), 37.18 (CH_2), 28.39 (CH_3), 28.21 (CH_2), 28.04 (CH_3), 24.10 (CH_2), 17.92 (CH_2), 15.47 (CH_3), 14.55 (CH_3); EIMS m/z 306 (1), 273 (6), 255 (8), 135 (100); HREIMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$ m/z 306.2558, encontrado m/z 306.2563.

Síntesis de los dinorlabdanos (126a) y (126b).

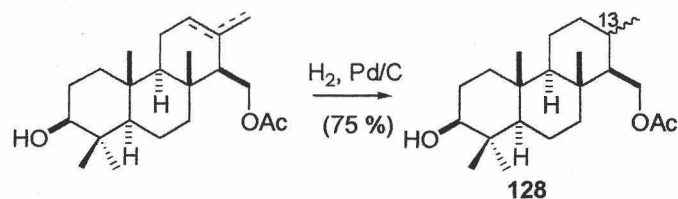


NaBH₄ finamente dividido (50 mg, 1.31 mmol) se añade sobre una disolución de la cetona (**125**) (12 mg, 0.04 mmol) en EtOH (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 3:7) dando los productos **126a** (5.5 mg, 45 %) y **126b** (4.5 mg, 37 %).

(*3SR, 5RS, 9SR, 10RS, 13RS*)-5-(3-Hidroxi-butil)-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ol (**126a**): sólido blanco; pf 130-135 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (sa, 1H), 4.54 (sa, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.8, 4.2, 2.5 Hz, 1H), 1.95 (dt, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 1.85-0.80 (m, 12H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148.23 (C), 106.79 (CH₂), 78.96 (CH), 68.91 (CH), 56.88 (CH), 54.76 (CH), 39.57 (C), 39.22 (C), 38.60 (CH₂), 38.27 (CH₂), 37.22 (CH₂), 28.39 (CH₃), 28.04 (CH₂), 24.10 (CH₂), 23.62 (CH₃), 20.09 (CH₂), 15.47 (CH₃), 14.49 (CH₃); EIMS *m/z* 280 (1), 262 (1), 247 (1), 207 (4), 135 (100); HREIMS calcd. para C₁₈H₃₂O₂ *m/z* 280.2402, encontrado *m/z* 280.2397.

(*3SR, 5RS, 9SR, 10RS, 13SR*)-5-(3-Hidroxi-butil)-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ol (**126b**): sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.²⁸²

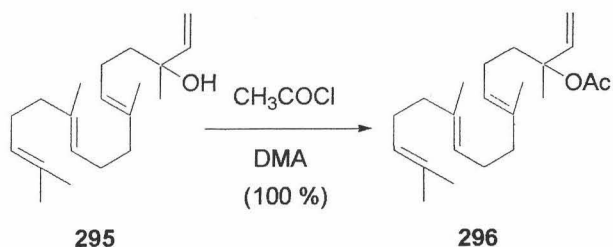
(3*SR*, 5*RS*, 9*RS*, 10*RS*, 13*RS*, 15*RS*)-Acetato de 7-hidroxi-2,4 β ,8,8,10 α -pentametil-tetradecahidro-fenantren-1-ilmetilo (128).



Una mezcla del alcohol tricíclico (115) (11 mg, 0.03 mmol) y Pd/C 5 % (5 mg) en MeOH (5 mL) se agita bajo H₂ (1 atm) durante 6 h. Se filtra y se evapora el disolvente, dando el producto (128) (8 mg, 73 %) como una mezcla 3:2 de epimeros en C-13; sólido amorfo. Sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.³¹⁰

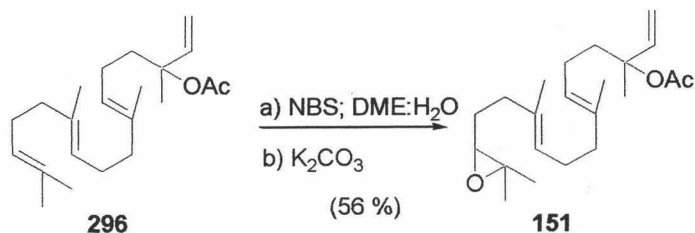
4.-SÍNTESIS DE BAREKOXIDO, LAUKARLAOL, VALPARADIENO Y DAUCADIENO.

Acetato de geranillinalilo (296).



Una disolución de geranillinalool (**295**) (2.4 g, 8.27 mmol), cloruro de acetilo (2.76 g, 35 mmol) en *N,N*-dimetilanilina (15 mL) se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluye en *t*-BuOMe y se lava con disolución 2N de HCl, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 9:1) para dar el acetato (**296**) (2.7 g, 100 %): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 5.17-5.01 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.53 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.95 (C), 141.94 (CH), 135.51 (C), 135.05 (C), 131.27 (C), 124.49 (CH), 124.24 (CH), 123.77 (CH), 113.14 (CH_2), 82.98 (C), 39.88 (CH_2), 39.79 (CH_2), 39.75 (CH_2), 26.85 (CH_2), 26.66 (CH_2), 25.74 (CH_3), 23.67 (CH_3), 22.35 (CH_2), 22.22 (CH_3), 17.74 (CH_3), 16.07 (CH_3), 15.98 (CH_3).

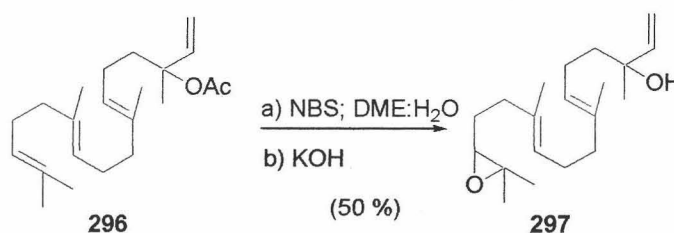
12, 13-Epóxiacetato de geranillinalilo (151).



A una disolución del acetato (**296**) (1.7 g, 5.12 mmol) en una mezcla de DME:agua (100 mL, 3:1) a 0 °C se le añade lentamente NBS (1.1 g, 6.14 mmol).

La reacción se agita durante 30 min, se añade *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar un aceite incoloro que se disuelve en disolución metanólica 0.5M de K_2CO_3 (20 mL) y se agita durante 30 min. La mezcla se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. el crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el epóxido (**151**) (1.0 g, 56 %): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.20-1.50 (m, 12H), 1.99 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.85 (C), 141.85 (CH), 135.24 (C), 134.07 (C), 124.81 (CH), 123.80 (CH), 113.08 (CH_2), 82.87 (C), 64.13 (CH), 58.81 (C), 39.74 (CH_2), 39.59 (CH_2), 36.31 (CH_2), 27.49 (CH_2), 26.56 (CH_2), 24.90 (CH_3), 23.62 (CH_3), 22.27 (CH_2), 22.15 (CH_3), 18.76 (CH_3), 16.00 (CH_3), 15.90 (CH_3); EIMS m/z 348 (1), 304 (1), 288 (3), 195 (10), 161 (20), 135 (35), 93 (100), 71 (80); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 371.2562, encontrado m/z 371.2561

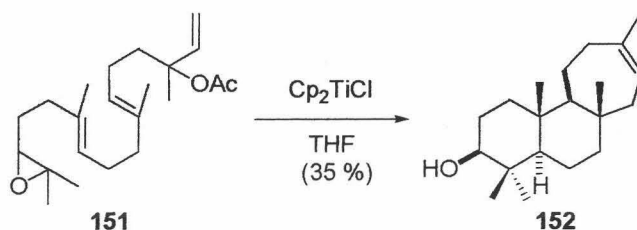
12,13-epóxido de geranillalilo (**297**).



A una disolución del acetato (**296**) (1.0 g, 3.01 mmol) en una mezcla de DME:agua (100 mL, 3:1) a 0 °C se le añade lentamente NBS (592 mg, 3.31 mmol). La reacción se agita durante 30 min, se añade *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar un aceite incoloro que se disuelve en disolución metanólica 0.5M de KOH (20 mL) y se agita durante 30 min. La mezcla se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. el crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar el epóxido (**297**) (460 mg, 50 %): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (dd, $J = 17.3, 10.7$

Hz, 1H), 5.25-4.95 (m, 4H), 2.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 12H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 145.12 (CH), 135.20 (C), 134.05 (C), 124.77 (CH), 124.42 (CH), 111.58 (CH_2), 73.27 (C), 64.13 (CH), 58.30 (C), 42.13 (CH_2), 39.59 (CH_2), 36.28 (CH_2), 27.80 (CH_3), 27.44 (CH_2), 26.94 (CH_3), 26.50 (CH_2), 24.87 (CH_3), 22.68 (CH_2), 18.72 (CH_3), 15.97 (CH_3).

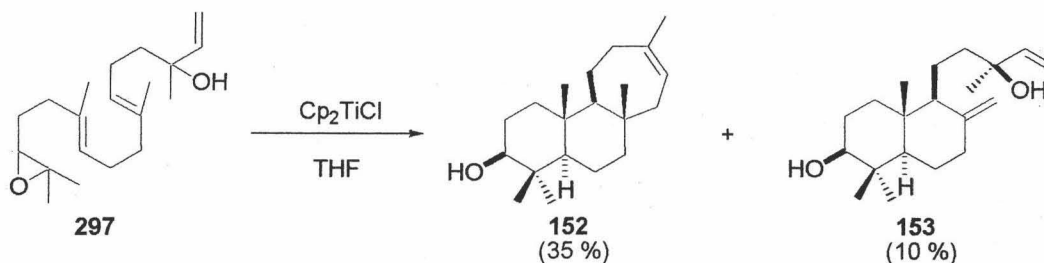
(3SR, 5RS, 8SR, 9SR, 10RS)-4,4,6 α ,9,11 β -Pentametil-2,3,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro-1H-ciclohepta[α]naftalen-3-ol (152).



Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (214 mg, 0.86 mmol) y Mn (126 mg, 2.3 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución de color rojo cambia a verde. La suspensión de Cp_2TiCl se añade lentamente sobre una mezcla del epóxido (**151**) (100 mg, 0.29 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) a 60 °C. La reacción se agita a 60 °C durante 30 min., se añade disolución acuosa 5 % de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4 anh.) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el alcohol (**152**) (31 mg, 35 %): sólido blanco; pf 120 °C ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (ta, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.07 (ta, $J = 11.7$, 1H), 2.00 (dd, $J = 12.3, 7.1$ Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.83 (dt, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70-1.40 (m, 10H), 1.30-1.10 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.35 (C), 122.71 (CH), 78.91 (CH), 64.57 (CH), 55.63 (CH), 46.44 (CH_2), 44.54 (CH_2), 39.08 (C), 38.51 (C), 38.34 (CH_2), 35.93 (C), 34.68 (CH_2), 28.15 (CH_3), 27.52 (CH_2), 25.43 (CH_3), 20.58 (CH_2), 20.46 (CH_3), 18.82 (CH_2), 16.11 (CH_3), 15.46 (CH_3); EIMS m/z 290 (10),

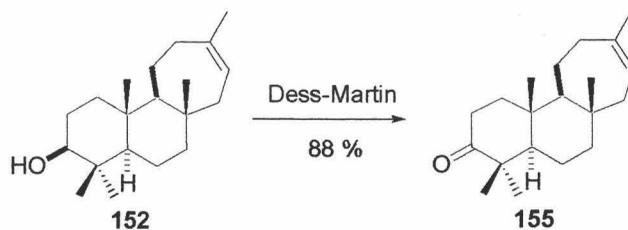
243 (5), 207 (100), 191 (25), 135 (40), 67 (35); HRFABMS calcd. para $C_{20}H_{34}ONa$ m/z 313.2507, encontrado m/z 313.2515.

Ciclación del 12.13 epóxido de geranillinalool (297).



Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (485 mg, 1.95. mmol) y Mn (285 mg, 5.2 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. La suspensión verde de titanoceno (III) se añade lentamente sobre una disolución del epóxido 297 (200 mg, 0.65 mmol) en THF (10 mL), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el alcohol (152) (65 mg, 35 %) y 153 (20 mg, 10 %).⁴²⁵

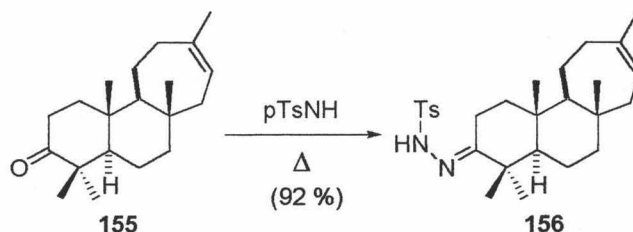
(5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*RS*)-4,4,6 α ,9,11 β -Pentametil-1,2,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro-ciclohepta[α]naftalen-3-ona (155).



⁴²⁵ Ver página 218.

Una disolución de **152** (290 mg, 0.95 mmol), periodinano de Dess-Martin (1.5 gr, 2.84 mmol) en CH₂Cl₂ humedo (33 mL) se agita a temperatura ambiente durante 45 h. Se evapora parcialmente el disolvente, se diluye con *t*-BuOMe y se lava con una disolución mezcla 1:1 de disolución acuosa 10 % Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ sat., se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar **152** (35 mg, 11%) y la cetona (**155**) (253 mg, 88 %, 99 % basado en material de partida no recuperado): sólido amorfo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (ta, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.15-1.75 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.65-1.30 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.25-1.10 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 218.24 (C), 141.30 (C), 122.65 (CH), 63.85 (CH), 55.04 (CH), 47.36 (C), 46.35 (CH₂), 43.64 (CH₂), 39.39 (CH₂), 38.19 (C), 35.99 (C), 34.78 (CH₂), 34.10 (CH₂), 27.13 (CH₃), 25.45 (CH₃), 21.38 (CH₂), 20.96 (CH₃), 20.13 (CH₂), 19.93 (CH₃), 16.30 (CH₃); EIMS *m/z* 288 (20), 273 (8), 219 (25), 205 (100), 163 (30), 121 (33), 67 (50); HRFABMS calcd. para C₂₀H₃₂ONa *m/z* 311.2350, encontrado *m/z* 311.2357.

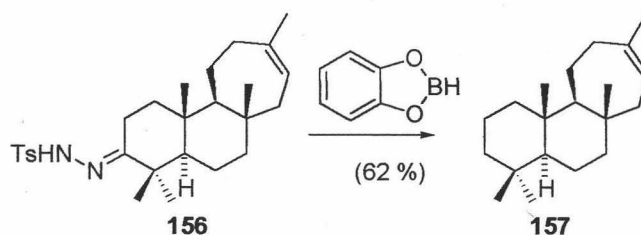
Síntesis de la tosilhidrazona (**156**).



Una disolución de la cetona (**155**) (231 mg, 0.80 mmol) y TsNHNH₂ (223 mg, 1.20 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) se agita a reflujo durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar la tosilhidrazona (**156**) (334 mg, 92 %): sólido blanco; pf 90 °C ; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (ta, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.40-1.80 (m, 16H), 2.39 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.61 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177.32 (C), 143.77 (C), 141.25 (C), 135.55 (C), 129.33 (CH), 128.39 (CH), 122.63 (CH), 63.81 (CH), 54.85 (CH), 46.39 (CH₂), 43.73 (CH₂), 41.89 (C), 38.17 (CH₂), 35.98 (C), 34.76 (CH₂), 28.56 (CH₃), 25.47 (CH₃), 23.03 (CH₃), 21.67 (CH₃), 21.35 (CH₂), 20.16

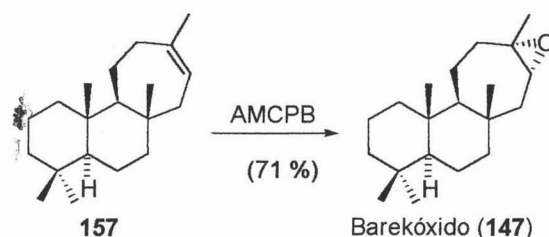
(CH₃), 20.01 (CH₂), 19.82 (CH₂), 15.87 (CH₃), (la señal de un carbono no se observa); EIMS *m/z* 456 (1), 353 (1), 288 (25), 273 (10), 205 (100), 163 (20), 121 (18), 107 (20); HRFABMS calcd. para C₂₇H₄₀O₃N₂O₂SNa *m/z* 479.2714, encontrado *m/z* 479.2713.

(5*SR*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-4,4,6 α ,9,11 β -Pentametil-2,3,4,4 α ,5,6,6 α ,7,10,11,11 α ,11 β -dodecahidro-1*H*-ciclohepta[α]naftaleno (157).



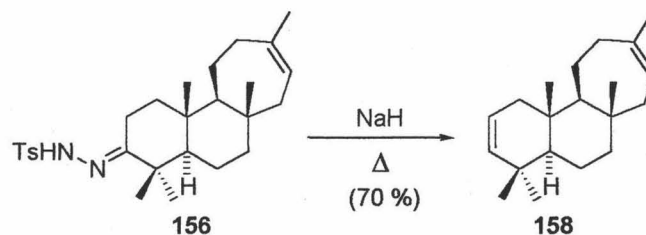
A una disolución de la tosilhidrazona (156) (32 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ se añade catecolborano (0.21 mL, 0.21 mmol, 1M en THF) a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 min a esta temperatura y 1 h más a temperatura ambiente. Se añade MeOH (1 mL) y NaOAc (44 mg, 0.42 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano) para dar (157) (12 mg, 62 %): sólido incoloro; pf 100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (ta, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.10-1.00 (m, 18H), 1.71 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 141.37 (C), 122.78 (CH), 64.83 (CH), 56.76 (CH), 46.74 (CH₂), 44.58 (CH₂), 42.11 (CH₂), 40.00 (CH₂), 39.52 (C), 36.20 (C), 34.85 (CH₂), 33.62 (CH₃), 25.45 (CH₃), 21.70 (CH₃), 20.58 (CH₃), 20.46 (CH₂), 19.22 (CH₂), 18.92 (CH₂), 16.12 (CH₃), (no se observa una señal de carbono); EIMS *m/z* 274 (3), 252 (3), 205 (8), 191 (90), 123 (50), 95 (89), 81 (100).

(5*SR*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*, 13*SR*, 14*RS*)-Barekóxido (147).



Una mezcla de **157** (8 mg, 0.03 mmol) y AMCPB (18 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye con CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 95:5) para dar barekóxido (**147**) (6 mg, 71 %): sólido incoloro; pf 85-90 °C; ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 2.58 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.60-0.60 (m, 16H), 1.21 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ 64.55 (CH), 60.00 (CH), 59.84 (C), 56.28 (CH), 48.00 (CH₂), 44.25 (CH₂), 42.12 (CH₂), 40.29 (CH₂), 38.97 (C), 37.74 (C), 36.65 (CH₂), 33.54 (CH₃), 33.54 (C), 22.68 (CH₃), 21.76 (CH₃), 20.39 (CH₂), 19.78 (CH₃), 19.15 (CH₂), 18.84 (CH₂), 16.18 (CH₃); EIMS *m/z* 290 (20), 275 (15), 257 (18), 191 (35), 163 (25), 123 (100), 95 (95), 81 (80); HRFABMS calcd. para C₂₀H₃₄ONa *m/z* 313.2507, encontrado *m/z* 313.2509.

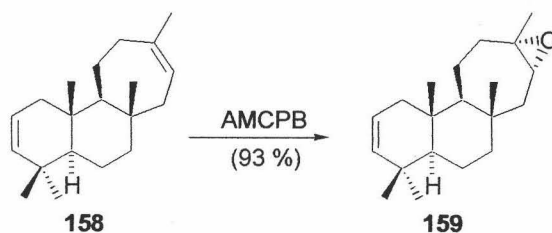
(5*SR*, 8*SR*, 9*SR*, 10*RS*)-4,4,6α,9,11β-Pentametil-4,4α,5,6,6α,7,10,11,11α,11β-decahidro-1H ciclohepta[α]naptaleno (158).



Una mezcla de la tosilhidrazona (**156**) (290 mg, 0.64 mmol) y NaH (763 mg, 31.7 mmol) en tolueno (10 mL) se agita a reflujo durante 1 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo

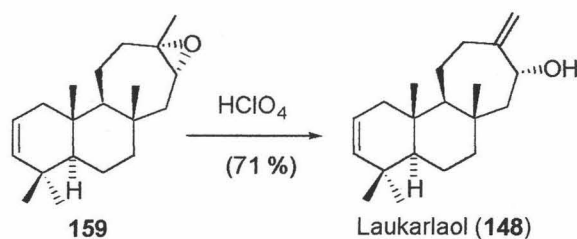
se cromatografía (hexano) para dar el dieno (**158**) (121 mg, 70 %): sólido incoloro; pf 95 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.50-5.30 (m, 3H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.87 (da, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.70-1.00 (m, 9H), 1.72 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.42 (C), 138.07 (CH), 122.85 (CH), 121.56 (CH), 63.43 (CH), 52.18 (CH), 46.59 (CH_2), 43.75 (CH_2), 41.06 (CH_2), 37.81 (C), 36.22 (C), 35.18 (C), 34.94 (CH_2), 31.98 (CH_3), 25.49 (CH_3), 22.85 (CH_3), 21.09 (CH_2), 20.00 (CH_2), 19.87 (CH_3), 16.39 (CH_3); EIMS m/z 272 (10), 257 (20), 203 (14), 189 (100), 121 (95), 107 (90), 67 (60); HREIMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$ m/z 272.2504, encontrado m/z 272.1502.

Síntesis de epoxialqueno (**159**).



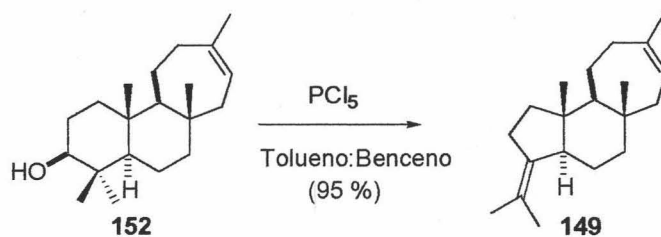
Una disolución del dieno (**158**) (70 mg, 0.26 mmol) y AMCPB (44 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agita a 0 °C durante 30 min. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 95:5) para dar el epóxido (**159**) (69 mg, 93 %): sólido blanco; pf 110-115 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.84 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.70-1.10 (m, 11H), 1.32 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 138.11 (CH), 121.41 (CH), 63.39 (CH), 60.90 (CH), 60.90 (C), 52.37 (CH), 47.46 (CH_2), 42.42 (CH_2), 41.46 (CH_2), 37.97 (C), 37.88 (C), 36.37 (CH_2), 35.20 (C), 32.03 (CH_3), 22.91 (CH_3), 22.79 (CH_3), 20.86 (CH_2), 19.47 (CH_2), 19.26 (CH_3), 16.44 (CH_3); EIMS m/z 288 (20), 255 (17), 215 (12), 187 (30), 145 (40), 119 (100), 107 (90), 81 (50), 55 (55); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ONa}$ m/z 311.2350, encontrado m/z 311.2358.

(5*SR*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*, 14*RS*)-Laukarlaol (148).



A una disolución del epóxido (**159**) (17 mg, 0.06 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente, se añaden 2 gotas de HClO_4 60 %. La mezcla se agita durante 16 h, se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar laukarlaol (**148**) (12 mg, 71 %): sólido blanco; pf 105 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (m, 2H), 5.02 (sa, 1H), 4.89 (sa, 1H), 4.27 (dd, $J = 10.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 16.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.69 (dd, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.60-1.00 (m, 9H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.04 (C), 138.03 (CH), 121.23 (CH), 111.13 (CH_2), 71.05 (CH), 59.47 (CH), 54.70 (CH_2), 52.30 (CH), 44.37 (CH_2), 40.87 (CH_2), 37.57 (C), 36.00 (C), 34.96 (C), 33.21 (CH_2), 31.90 (CH_3), 25.02 (CH_2), 22.69 (CH_3), 19.46 (CH_3), 19.29 (CH_2), 16.07 (CH_3); EIMS m/z 288 (3), 270 (5), 255 (15), 215 (10), 189 (18), 119 (100), 107 (95), 79 (65); HREIMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}$ m/z 288.2453, encontrado m/z 288.2453.

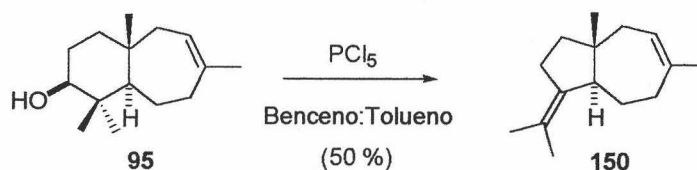
(5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*RS*)-Valparadieno (149).



Una disolución del alcohol (**152**) (17 mg, 0.06 mmol) y PCl_5 (15 mg, 0.07 mmol) en una mezcla benceno:tolueno (15 ml, 2:1) se agita a 0 °C durante 1

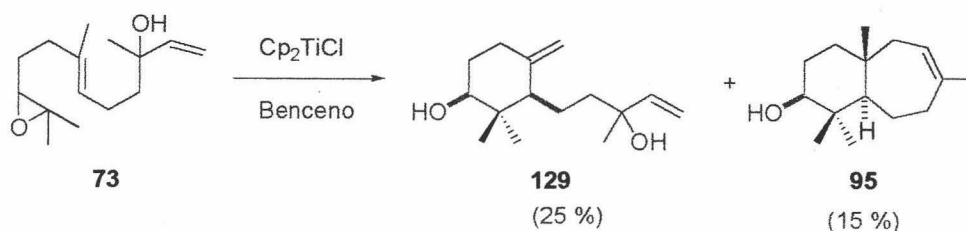
h. Se añade disolución acuosa 5 % de K_2CO_3 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4 anh.) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano) para dar valparadieno (**149**) (15 mg, 95 %): aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.42 (m, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.56 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.03 (C), 135.61 (C), 122.95 (CH), 120.76 (C), 62.64 (CH), 56.57 (CH), 46.31 (C), 46.24 (CH_2), 44.27 (CH_2), 38.84 (CH_2), 35.80 (C), 35.03 (CH_2), 28.43 (CH_2), 25.79 (CH_3), 23.76 (CH_2), 23.52 (CH_2), 22.81 (CH_3), 20.55 (CH_3), 19.44 (CH_3), 14.82 (CH_3).

Daucadieno (**150**).



Una disolución del alcohol (**95**) (50 mg, 0.21 mmol) y PCl_5 (49 mg, 0.23 mmol) en una mezcla benceno:tolueno (20 ml, 2:1) a 0 °C se agita durante 1 h. Se añade disolución acuosa 5 % de K_2CO_3 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano) para dar daucadieno (**150**) (23 mg, 50 %); aceite incoloro. Sus datos de 1H RMN y ^{13}C RMN coinciden con los descritos en bibliografía.²⁹¹

Ciclación del 10, 11-epóxido de nerolidol.



Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (156 mg, 0.63. mmol) y Mn (92 mg, 1.7 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. La suspensión verde de titanoceno (III) se añade lentamente sobre una disolución del epóxido **73** (50 mg,

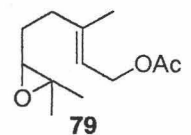
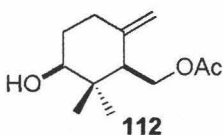
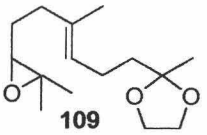
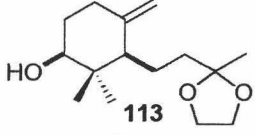
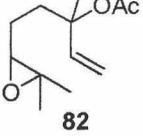
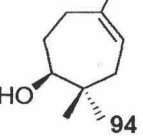
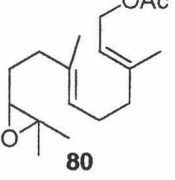
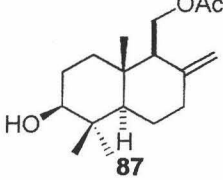
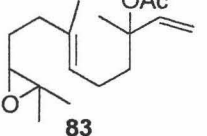
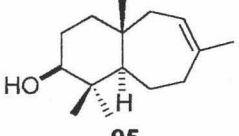
0.21 mmol) en THF (10 mL), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 25 h. Se añade disolución acuosa 5% de NaH₂PO₄, se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 4:1) para dar el diol (**129**)⁴²⁶ (12 mg, 25 %) y **95** (7 mg, 15 %).

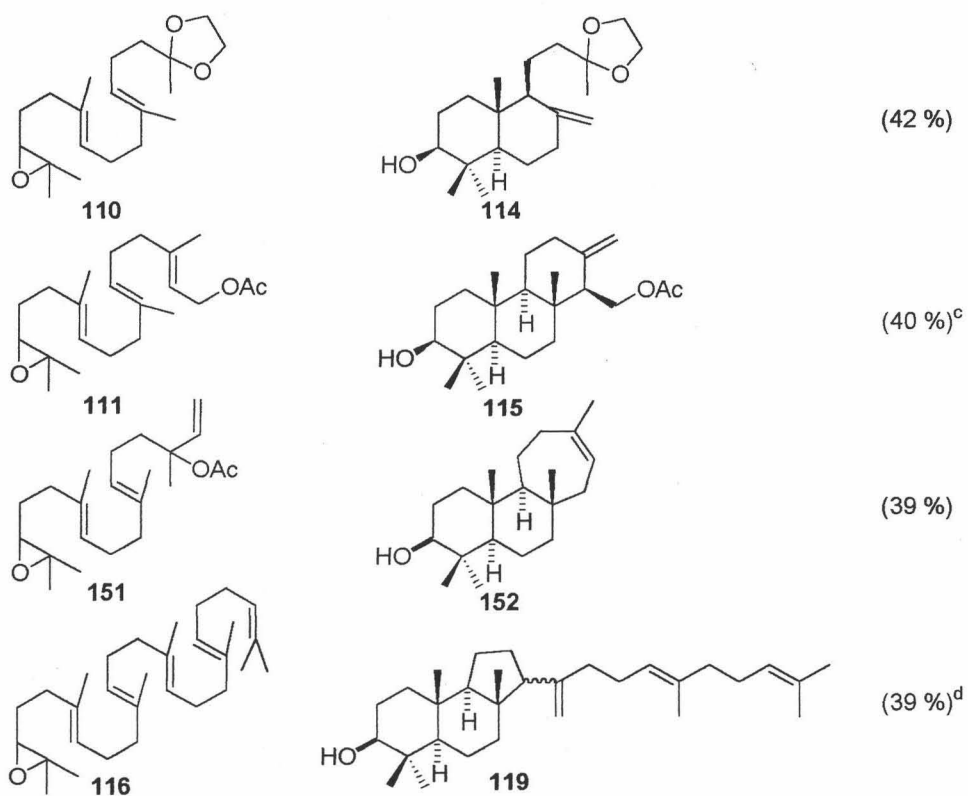
⁴²⁶ Ver página 202.

5.-ESTUDIO DE LA CICLACIÓN DE EPOXIPOLIENOS CON CANTIDADES SUBESTEQUIOMETRICAS DE Ti (III).

Procedimiento general de ciclación catalítica.

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn (8 mmol) se suspende en THF (25 mL) estrictamente desoxigenado y se agita a temperatura ambiente hasta que el color cambia de rojo a verde intenso. Se añade una disolución del epóxido (1 mmol) y 2,4,6 colidina (7 mmol) en THF (2 mL) estrictamente desoxigenado, y a continuación se añade TMSCl (4 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 3-5 h. Se adiciona *t*-BuOMe, se lava con 10 % HCl, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el producto de ciclación.

Producto de partida	Producto final	Rendimiento
 79	 112	(59 %) ^a
 109	 113	(61 %)
 82	 94	(55 %)
 80	 87	(40 %) ^b
 83	 95	(55 %)

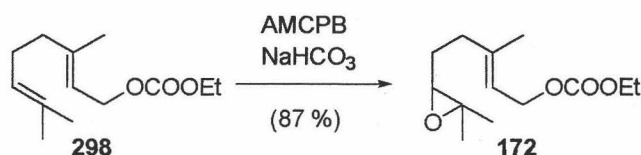


a: se puede aislar un 10 % producto endo; b: se puede aislar un 7 % de producto endo; c: 5 % producto endo; d: los malabaricanos 76 y 119 se aíslan como mezcla de estereoisómeros $\alpha:\beta$ en proporción 1:1.

6.-CICLACIÓN DE EPOXIPOLIPRENOS CON RESTOS AROMATICOS EN SU ESTRUCTURA. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE MEROTERPENOS.

/

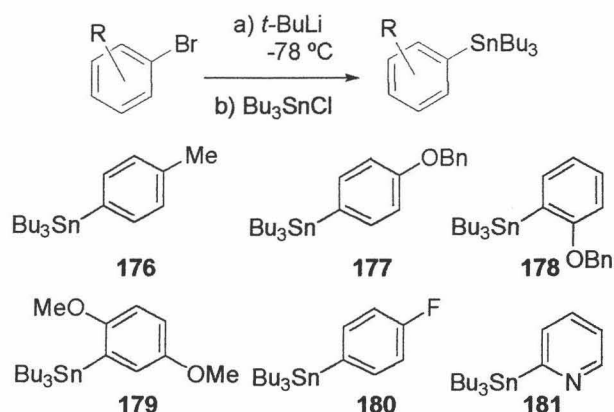
Etil carbonato de 5-(3,3-dimetil-oxiranil)-3-metil-pent-2-enilo (172).



El carbonato (298)³⁸⁴ (1.238 g, 5.7 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (50 mL), se añade NaHCO₃ (48 mg, 0.57 mmol) y AMCPB (1.1 g, 5.7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se diluye con CH₂Cl₂, se lava con 2N NaOH, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 9:1) para dar el epóxido (172) (1.2 g, 87 %): aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.0 (C), 140.1 (C), 116.6 (CH), 62.3 (CH₂), 61.8 (CH₂), 59.2 (CH), 56.3 (C), 34.2 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 14.5 (CH₃), 12.3 (CH₃); EIMS *m/z* 242 (1), 227 (1), 135 (5), 94 (20), 71 (100), 59 (50); HRFABMS calcd. para C₁₃H₂₂O₄Na *m/z* 265.1415, encontrado 265.1415.

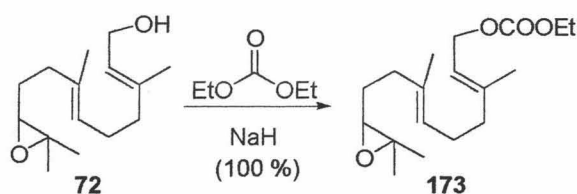
Procedimiento general para la preparación detributilarilestannanos.

A una disolución del bromoderivado (1 mmol) en THF (10 mL) se añade *t*-BuLi (2.2 mmol) y se agita a -78 °C durante 30 min. Se añade Bu₃SnCl y se agita a temperatura ambiente durante 7 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el estannano correspondiente.



Los datos espectroscopicos de los estannanos **176-181** están descritos en bibliografía.⁴²⁷

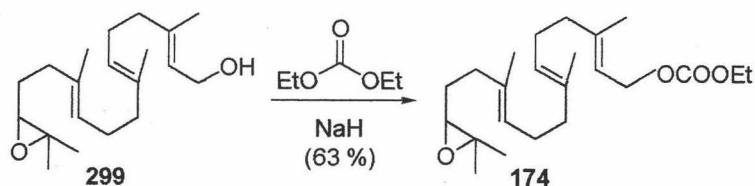
Etil carbonato de 9-(3,3-dimetil-oxirani)-3,7-dimetil-nona-2,6-dienilo (173).



A una mezcla del epóxido (**72**) (420 mg, 1.76 mmol) y NaH (181 mg, 7.04 mmol) en THF (20 mL), se añade carbonato de dietilo (4.62 ml, 35.2 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 9:1) para dar el carbonato (**173**): aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (ta, 1H), 5.05 (ta, 1H), 4.54 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4.08 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.59 (ta, 1H), 2.10-1.85 (m, 11H), 1.62 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0 (C), 142.7 (C), 134.6 (C), 118.1 (CH), 118.0 (CH), 64.4 (CH₂), 64.0 (CH), 59.0 (C), 39.7 (CH₂), 39.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26. (CH₂), 24.9 (CH₃), 18.7 (CH₃), 16.44 (CH₃), 15.99 (CH₃), 14.3 (CH₃).

⁴²⁷ Referencias de los estannanos.

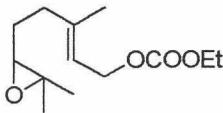
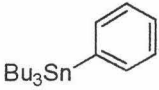
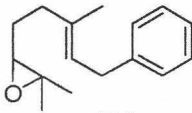
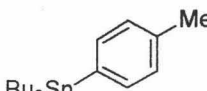
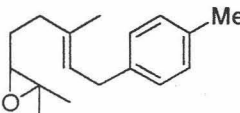
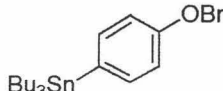
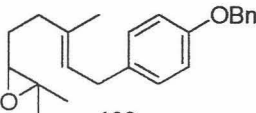
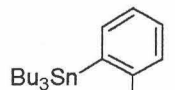
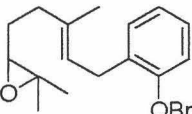
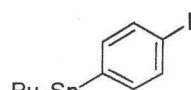
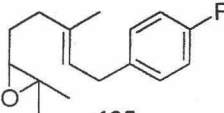
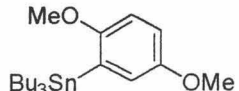
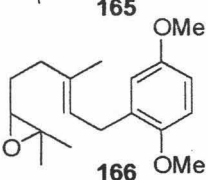
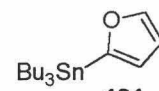
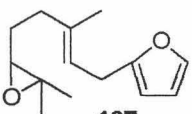
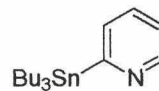
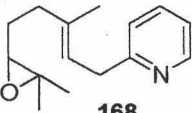
Etil carbonato de 13-(3,3-dimetil-oxiranil)-3,7,11-trimetil-trideca-2,6,10-trienilo (174).

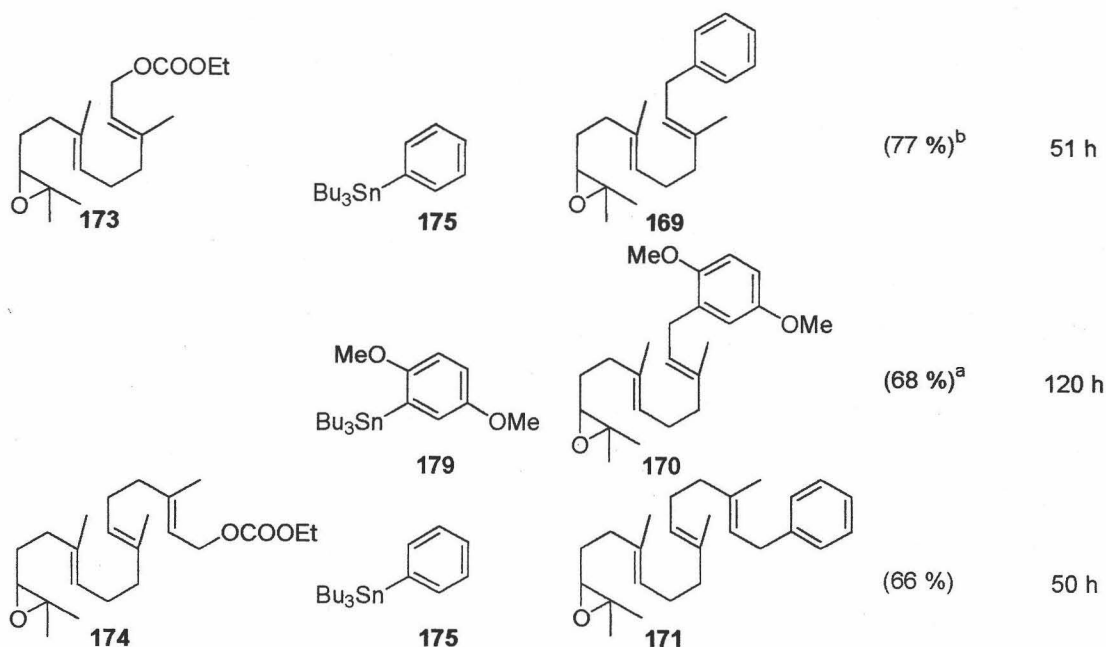


A una mezcla del epóxido (**299**) (100 mg, 0.33 mmol) y NaH (32 mg, 1.31 mmol) en THF (10 mL), se le añade carbonato de dietilo (0.79 mL, 6.53 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 9:1) para dar el carbonato (**174**): aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.20-1.90 (m, 15H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.34 (C), 143.07 (C), 135.44 (C), 134.12 (C), 124.91 (CH), 123.76 (CH), 117.93 (CH), 64.53 (CH_2), 64.22 (CH), 63.85 (CH_2), 58.31 (C), 39.67 (CH_2), 39.58 (CH_2), 36.38 (CH_2), 27.57 (CH_2), 26.70 (CH_2), 26.25 (CH_2), 24.96 (CH_3), 18.81 (CH_3), 16.58 (CH_3), 16.06 (CH_3), 14.35 (CH_3). (una señal de carbono no se observa.).

Procedimiento general de la reacción de acoplamiento.

A una mezcla del epóxido (1 mmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.02 mmol) en DMF (2-3 mL), se añade H_2O (2 mmol) y el estannano (1.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante los tiempos indicados en la tabla. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4), y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe 9:1) para dar el producto del acoplamiento.

<u>Producto de partida</u>	<u>Stannanos</u>	<u>Producto final</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Tiempo</u>
 172	 175	 161	(92 %)	48 h
	 176	 162	(66 %)	48 h
	 177	 163	(68 %)	48 h
	 178	 164	(70 %) ^b	48 h
	 179	 165	(66 %)	77 h
	 180	 166	(67 %) ^a	72 h
	 181	 167	(62 %)	48 h
	 182	 168	(11 %) ^a	45 h



a: Se añadió LiCl. b: Se usó 0.2 eq. de Pd(dba)₂

2,2-Dimetil-3-(3-metil-5-fenil-pent-3-enil)-oxirano (161): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.13 (m, 5H), 5.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 141.58 (C), 135.26 (C), 128.44 (CH), 128.37 (CH), 125.83 (CH), 123.84 (CH), 64.15 (CH), 58.33 (C), 36.44 (CH₂), 34.33 (CH₂), 27.47 (CH₂), 24.91 (CH₃), 18.82 (CH₃), 16.23 (CH₃); EIMS *m/z* 230 (2), 212 (4), 197 (8), 172 (25), 129 (100), 91 (85), 59 (50); HRFABMS calcd. para C₁₆H₂₂ONa *m/z* 230.1670, encontrado *m/z* 230.1667.

2,2-Dimetil-3-(3-metil-5-*p*-tolil-pent-3-enil)-oxirano (162): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (s, 4H), 5.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.57 (C), 135.28 (C), 135.07 (C), 129.18 (CH), 128.30 (CH), 124.15 (CH), 64.22 (CH), 58.38 (C), 36.49 (CH₂), 33.94 (CH₂), 27.55 (CH₂), 24.97 (CH₃), 21.09 (CH₃), 18.87 (CH₃), 18.26 (CH₃); EIMS *m/z* 244 (1), 227 (1), 201 (10), 158 (65), 143 (100), 128 (40), 105 (90), 59 (55); HRFABMS calcd. para C₁₇H₂₄ONa *m/z* 267.1724, encontrado *m/z* 267.1723.

3-[5-(4-Benziloxi-fenil)-3-metil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxirano (163):
 (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.29-2.11 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.26 (C), 135.48 (C), 133.15 (C), 132.13 (C), 127.41 (CH), 126.76 (CH), 126.08 (CH), 125.65 (CH), 122.33 (CH), 113.05 (CH), 68.29 (CH_2), 62.34 (CH), 56.52 (C), 34.59 (CH_2), 31.57 (CH_2), 25.64 (CH_2), 23.28 (CH_3), 16.98 (CH_3), 14.36 (CH_3); EIMS m/z; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ 359.1987, encontrado 359.1971.

3-[5-(2-Benziloxi-fenil)-3-metil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxirano (164):
 (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.30 (m, 5H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 5.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.26-2.08 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.56 (C), 137.54 (C), 135.11 (C), 130.37 (C), 129.61 (CH), 128.58 (CH), 127.85 (CH), 127.30 (CH), 127.05 (CH), 123.30 (CH), 120.85 (CH), 111.73 (CH), 70.03 (CH_2), 64.30 (CH), 58.42 (C), 36.49 (CH_2), 28.75 (CH_2), 27.54 (CH_2), 24.92 (CH_3), 18.83 (CH_3), 16.19 (CH_3); EIMS m/z; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ 359.1987, encontrado 359.1983.

3-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxirano (165):
 (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.08 (m, 2H), 6.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 161.05 (C), 135.32 (C), 133.70 (C), 127.81 (CH), 121.75 (CH), 113.38 (CH), 113.10 (CH), 62.26 (CH), 56.48 (C), 34.55 (CH_2), 31.57 (CH_2), 25.59 (CH_2), 23.03 (CH_3), 16.93 (CH_3), 14.32 (CH_3); EIMS m/z 248 (25), 230 (50), 189 (10), 121 (60), 109 (100), 83 (15); HREIMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{OF}$ 248.1576, encontrado 248.1572.

3-[5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3-metil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxirano (166): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83-6.65 (m, 3H), 5.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.77 (C), 149.81 (C), 133.51 (C), 129.37 (C), 121.11 (CH), 114.19 (CH), 109.37 (CH), 108.80 (CH), 62.38 (CH), 56.54 (C), 54.18 (CH_3), 53.84 (CH_3), 34.56 (CH_2), 26.62 (CH_2), 25.61 (CH_2), 23.00 (CH_3), 16.92 (CH_3), 14.27 (CH_3); EIMS m/z 290 (70), 272 (5), 189 (35), 173 (50), 151 (100), 121 (45), 91 (25); HREIMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ m/z 290.1881, encontrado 290.1880.

2-[5-(3,3-Dimetil-oxiranil)-3-metil-pent-2-enil]-furano (167): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (sa, 1H), 6.24 (sa, 1H), 5.94 (sa, 1H), 5.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.07 (C), 141.03 (C), 136.69 (H), 120.11 (CH), 110.24 (CH), 104.82 (CH), 64.15 (CH), 58.42 (C), 36.35 (CH_2), 27.39 (CH_2), 27.09 (CH_2), 24.91 (CH_3), 18.81 (CH_3), 16.16 (CH_3); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$, encontrado.....

2-[5-(3,3-Dimetil-oxiranil)-3-metil-pent-2-enil]-piridina (168): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (sa, 1H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 5.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.27-2.05 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.39 (C), 147.24 (C), 134.80 (CH), 134.69 (CH), 126.71 (CH), 119.94 (CH), 119.28 (CH), 62.30 (CH), 56.53 (C), 35.09 (CH_2), 34.54 (CH_2), 25.89 (CH_2), 23.01 (CH_3), 16.91 (CH_3), 14.51 (CH_3); EIMS m/z 231 (1), 216 (8), 188 (35), 160 (100), 132 (90), 93 (70), 78 (60).

3-(3,7-Dimetil-9-fenil-nona-3,7-dienil)-2,2-dimetil-oxirano (169): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.17 (m, 5H), 5.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, J

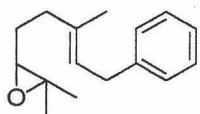
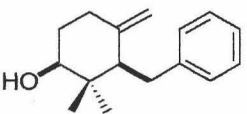
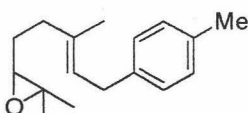
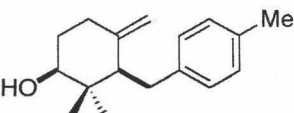
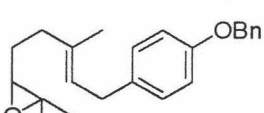
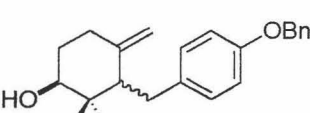
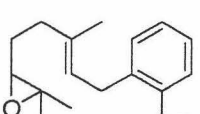
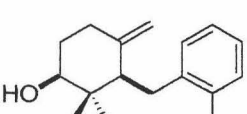
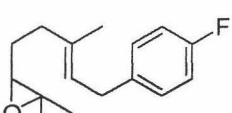
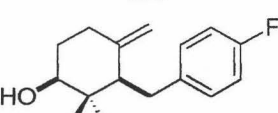
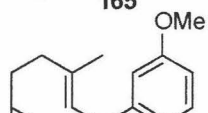
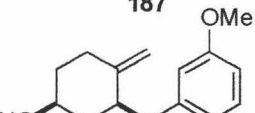
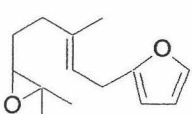
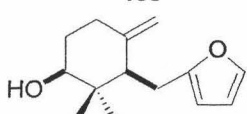
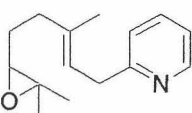
= 6.3 Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.85 (C), 136.20 (C), 134.56 (C), 128.43 (CH), 125.82 (CH), 125.79 (CH), 124.85 (CH), 124.75 (CH), 124.00 (CH), 123.29 (CH), 64.28 (CH), 58.35 (C), 39.73 (CH_2), 36.42 (CH_2), 34.33 (CH_2), 27.58 (CH_2), 26.63 (CH_2), 25.00 (CH_3), 18.86 (CH_3), 16.26 (CH_3), 16.11 (CH_3); EIMS m/z 298 (1), 204 (40), 147 (100), 120 (75), 91 (50), 85 (55); HREIMS calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ 298.2296, encontrado 298.2298.

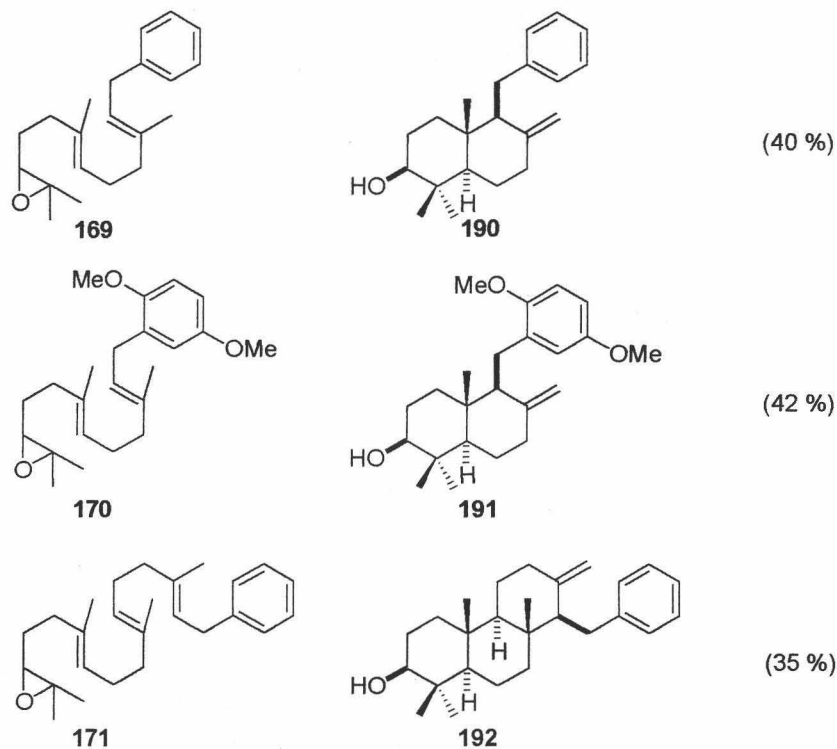
3-[9-(2,5-Dimetoxi-fenil)-3,7-dimetil-nona-3,7-dienil]-2,2-dimetil-oxirano (170): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.77-6.64 (m, 3H), 5.32-5.14 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.25-2.00 (m, 8H), 1.73 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.78 (C), 149.90 (C), 134.50 (C), 132.50 (C), 129.61 (C), 123.02 (CH), 121.18 (CH), 120.45 (CH), 114.27 (CH), 109.28 (CH), 64.27 (CH), 56.46 (C), 54.21 (CH_3), 53.80 (CH_3), 37.90 (CH_2), 34.49 (CH_2), 30.07 (CH_2), 26.47 (CH_2), 25.65 (CH_2), 24.75 (CH_3), 23.08 (CH_3), 21.69 (CH_3), 16.93 (CH_3); EIMS m/z 358 (30), 340 (5), 205 (90), 175 (45), 151 (100), 121 (60), 81 (55); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 381.2405, encontrado m/z 381.2406.

2,2-Dimetil-3-(3,7,11-trimetil-13-fenil-trideca-3,7,11-trienil)-oxirano (171): (hexano: *t*-BuOMe 9:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.15 (m, 5H), 5.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.20-1.90 (m, 12H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.88 (C), 136.29 (C), 135.06 (C), 134.10 (C), 128.41 (CH), 125.76 (CH), 125.01 (CH), 124.31 (CH), 124.21 (CH), 123.91 (CH), 123.15 (CH), 64.25 (CH), 58.38 (C), 39.81 (CH_2), 39.74 (CH_2), 36.42 (CH_2), 34.30 (CH_2), 34.23 (CH_2), 27.60 (CH_2), 26.74 (CH_2), 25.00 (CH_3), 18.89 (CH_3), 16.26 (CH_3), 16.14 (CH_3), 16.11 (CH_3); EIMS m/z 366 (8), 348 (15), 207 (45), 189 (25), 135 (40), 91 (100), 73 (60); HREIMS calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}$ 366.2922, encontrado m/z 366.2925.

Procedimiento general de ciclación.

Una mezcla de Cp_2TiCl_2 (0.2 mmol) y Mn (8 mmol) se suspende en THF (25 mL) estrictamente desoxigenado y se agita a temperatura ambiente hasta que el color cambia de rojo a verde intenso. Se añade una disolución del epóxido (1 mmol) y 2,4,6 colidina (7 mmol) en THF (2 mL) estrictamente desoxigenado, y a continuación se añade TMSCl (4 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se añade 10 % HCl, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el producto de ciclación.

<u>Epóxido de partida</u>	<u>Producto de ciclación</u>	<u>Rendimiento</u>
 161	 183	(50 %)
 162	 184	(55 %)
 163	 185	(45 % (β); 8 % (α))
 164	 186	(48 %)
 165	 187	(42 %)
 166	 188	(43 %)
 167	 189	(26 %)
 168	-	-



(3*SR*, 5*RS*)-3-Bencil-2,2-dimetil-4-metilen-ciclohexanol (**183**): (hexano: *t*-BuOMe 6:4); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.10 (m, 5H), 4.79 (sa, 1H), 4.54 (sa, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.40-1.80 (m, 4H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0 (C), 142.3 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 125.5 (CH), 110.2 (CH_2), 77.3 (CH), 52.8 (CH), 41.0 (C), 32.6 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 26.3 (CH_3), 16.2 (CH_3); EIMS m/z; HREIMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 230.1670, encontrado 230.1668.

(3*SR*, 5*RS*)-2,2-Dimetil-3-(4-metil-bencil)-4-metilen-ciclohexanol (**184**): (hexano: *t*-BuOMe 75:25); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 4H), 4.81 (sa, 1H), 4.58 (sa, 1H), 3.51 (dd, $J = 9.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.8 (C), 137.2 (C), 133.0 (C), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 108.2 (CH_2), 75.3 (CH), 50.9 (CH), 38.9 (C), 31.0 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 24.3 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.0 (CH_3); EIMS m/z 244 (10), 226 (10), 200 (5), 185 (7), 157 (15), 143 (30), 105 (100), 77 (33); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ONa}$ m/z 267.1724, encontrado m/z 267.1725.

(3SR, 5RS)-3-(4-Benciloxi-bencil)-2,2-dimetil-4-metilene-ciclohexanol (185 β): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.30 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.80 (sa, 1H), 4.55 (sa, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.1, 10.7$ Hz, 1H), 2.40-1.50 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.95 (C), 144.77 (C), 135.51 (C), 134.75 (C), 127.66 (CH), 126.72 (CH), 126.04 (CH), 125.68 (CH), 116.71 (CH), 108.24 (CH₂), 74.79 (CH), 68.31 (CH₂), 51.14 (CH), 49.18 (C), 32.34 (CH₂), 30.81 (CH₂), 29.78 (CH₂), 24.42 (CH₃), 15.14 (CH₃); EIMS m/z; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$ 359.1987, encontrado 359.1970.

(3SR, 5SR)-3-(4-Benciloxi-bencil)-2,2-dimetil-4-metilene-ciclohexanol (185 α): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.64 (sa, 1H), 4.27 (sa, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.6, 11.6$ Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.03 (C), 144.44 (C), 135.60 (C), 132.20 (C), 127.84 (CH), 126.71 (CH), 126.03 (CH), 125.69 (CH), 125.61 (CH), 125.31 (CH), 113.18 (CH), 109.61 (CH₂), 72.39 (CH), 68.23 (CH₂), 53.62 (CH), 37.49 (C), 30.49 (CH₂), 29.77 (CH₂), 28.37 (CH₂), 22.48 (CH₃), 20.19 (CH₃); EIMS m/z; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ 359.1987, encontrado 359.1973.

(3SR, 5RS)-3-(2-Benciloxi-bencil)-2,2-dimetil-4-metilene-ciclohexanol (186): (hexano: *t*-BuOMe 8:2); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.28 (m, 5H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.73 (sa, 1H), 4.52 (sa, 1H), 3.45 (dda, 1H), 3.02-2.80 (m, 3H), 2.75-2.50 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.00 (C), 145.00 (C), 135.70 (C), 134.82 (C), 128.45 (CH), 126.67 (CH), 126.02 (CH), 125.89 (CH), 125.66 (CH), 124.77 (CH), 118.57 (CH), 107.81 (CH₂), 77.41 (CH), 68.29 (CH₂), 49.27 (CH), 38.77 (C), 30.27 (CH₂), 30.15 (CH₂), 24.89 (CH₂), 24.77 (CH₃), 14.77 (CH₃); EIMS m/z; HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ 359.1987, encontrado 359.1982.

(3*SR*, 5*RS*)-3-(4-Fluoro-bencil)-2,2-dimetil-4-metilen-ciclohexanol (187): (hexano: *t*-BuOMe 8:2); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.05 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 2H), 4.78 (sa, 1H), 4.47 (sa, 1H), 3.51 (dda, 1H), 2.96-2.75 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.10 (da, 1H), 2.09-1.85 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.90 (C), 144.50 (C), 135.65 (C), 128.11 (CH), 128.00 (CH), 113.07 (CH), 112.80 (CH), 110.31 (CH₂), 75.07 (CH), 51.36 (CH), 38.70 (C), 30.24 (CH₂), 30.16 (CH₂), 29.76 (CH₂), 24.54 (CH₃), 14.83 (CH₃); EIMS *m/z* 248 (10), 230 (20), 189 (20), 121 (40), 109 (100), 83 (25); HREIMS calcd. para C₁₆H₂₁OF *m/z* 248.1576, encontrado *m/z* 248.1572.

(3*SR*, 5*RS*)-3-(2,5-Dimetoxi-bencil)-2,2-dimetil-4-metilen-ciclohexanol (188): (hexano: *t*-BuOMe 75:25); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75-6.62 (m, 3H), 4.74 (sa, 1H), 4.53 (sa, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 9.4, 4 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2.36 (dt, *J* = 13.2, 5 Hz, 1H), 2.19 (dda, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 151.21 (C), 150.02 (C), 145.04 (C), 130.01 (C), 114.85 (CH), 109.09 (CH), 108.22 (CH), 107.74 (CH₂), 75.44 (CH), 54.04 (CH₃), 53.80 (CH₃), 49.54 (CH), 38.70 (C), 30.66 (CH₂), 30.22 (CH₂), 24.29 (CH₃), 24.23 (CH₂), 14.34 (CH₃); EIMS *m/z* ; HREIMS calcd. para C₁₈H₂₆O₃ *m/z* 290.1881, encontrado *m/z* 290.1883.

(3*SR*, 5*RS*)-3-Furan-2-ilmetil-2,2-dimetil-4-metilen-ciclohexanol (189): (hexano: *t*-BuOMe 85:15); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (m, 2H), 6.00-5.92 (m, 1H), 4.81 (sa, 1H), 4.60 (sa, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 4.1 Hz, 1H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 154.02 (C), 144.81 (C), 138.81 (CH), 108.38 (CH), 107.52 (CH₂), 103.45 (CH), 75.62 (CH), 48.20 (CH), 38.59 (C), 30.80 (CH₂), 30.17 (CH₂), 24.02 (CH₃), 23.84 (CH₂), 13.69 (CH₃); EIMS *m/z*.....; HRFABMS calcd. para C₁₆H₂₅O₃NNa....., found.....

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-Bencil-1,1,4α-trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ol (190): (hexano: *t*-BuOMe 85:15); aceite incoloro; ¹H RMN (300

MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.05 (m, 5H), 4.80 (sa, 1H), 4.62 (sa, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.01-1.80 (m, 4H), 1.70-1.20 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.80 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 147.69 (C), 142.41 (C), 128.76 (CH), 128.16 (CH), 125.46 (CH), 108.60 (CH₂), 78.92 (CH), 57.05 (CH), 54.87 (CH), 39.67 (C), 39.28 (C), 38.14 (CH₂), 37.53 (CH₂), 30.21 (CH₂), 28.42 (CH₃), 28.08 (CH₂), 23.99 (CH₂), 15.52 (CH₃), 14.71 (CH₃); EIMS m/z 298 (15), 280 (10), 237 (5), 212 (6), 189 (25), 135 (100), 91 (80); HREIMS calcd. para C₁₆H₂₅O₃NNa 298.2296, encontrado m/z 298.2308.

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-(2,5-Dimetoxi-bencil)-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ol (**191**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.80-6.60 (m, 3H), 4.76 (sa, 1H), 4.63 (sa, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 151.48 (C), 150.00 (C), 145.91 (C), 130.00 (C), 114.55 (CH), 109.06 (CH), 108.01 (CH), 106.24 (CH₂), 77.09 (CH), 54.07 (CH₃), 53.88 (CH₃), 52.99 (CH), 37.86 (C), 37.39 (C), 36.26 (CH₂), 35.27 (CH₂), 26.54 (CH₃), 26.22 (CH₂), 22.14 (CH₂), 21.66 (CH₂), 13.65 (CH₃), 12.77 (CH₃); EIMS m/z 358 (30), 340 (1), 205 (5), 189 (10), 151 (100), 121 (40), 91 (25); HRFABMS calcd. para C₂₃H₃₄O₃Na m/z 381.2405, encontrado m/z 381.2402.

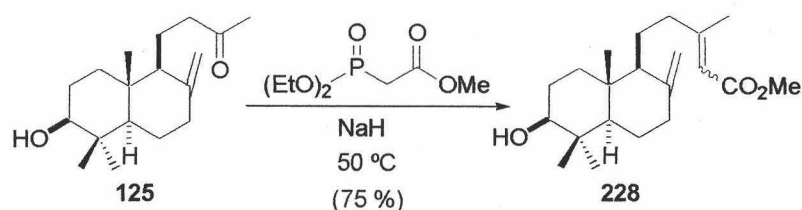
(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*RS*, 14*RS*)-8-Bencil-1,1,4 α ,8 α -tetrametil-7-metilen-tetradecahidro-fenantren-2-ol (**192**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.05 (m, 5H), 4.77 (sa, 1H), 4.60 (sa, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.9, 10.5$ Hz, 1H), 2.45-1.90 (m, 5H), 1.75-1.05 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 146.11 (C), 140.75 (C), 126.97 (CH), 126.22 (CH), 123.49 (CH), 106.17 (CH₂), 79.09 (CH), 58.38 (CH), 55.83 (C), 53.05 (CH), 39.32 (CH₂), 37.50 (CH), 36.78 (CH₂), 36.23 (CH₂), 35.25 (C), 30.79 (C), 28.14 (CH₂), 26.21 (CH₃), 25.60 (CH₂), 21.43 (CH₂), 17.10

(CH₂), 14.70 (CH₃), 13.72 (CH₃), 13.50 (CH₃); EIMS *m/z*.....; HRFABMS calcd. para C₂₆H₃₈ONa 366.2922, encontrado *m/z* 366.2931.

7.-ACTIVACIÓN DE ENLACES C-H MEDIADA POR Pd. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE APHIDICOLINA Y PYROPIROPENO A.

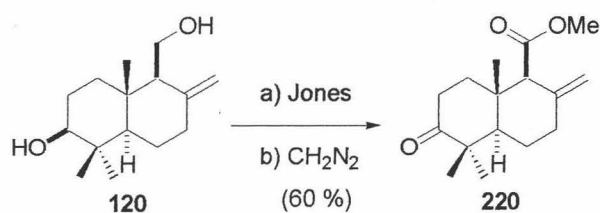
Preparación de precursores.

(3*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-(6-Hidroxi-5,5,8 α -trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-il)-3-metil-pent-2-enoato de metilo (**228**).



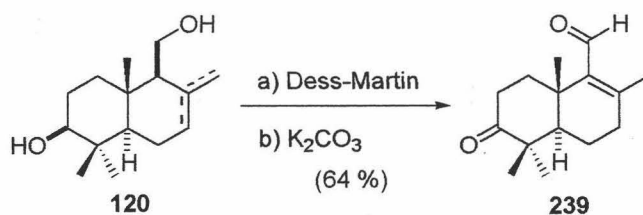
A una suspensión de NaH (61 mg, 2.56 mmol) en THF (15 mL) se le añade dietilfosfonoacetato de metilo (0.233 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade **125** (74 mg, 0.25 mmol) disuelto en THF (5 mL), y la nueva mezcla se agita a 50 °C durante 48 h. Se diluye con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 65:35) para dar (**228**) (65 mg, 75 %) como mezcla 9:1 de estereoisómeros *E/Z*: aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (sa, 1H), 4.84 (sa, 1H), 4.49 (sa, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.75-1.05 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.94 (C), 147.73 (C), 122.69 (C), 115.09 (CH), 106.85 (CH₂), 78.82 (CH), 55.93 (CH), 54.67 (CH₃), 50.84 (CH), 43.31 (C), 39.81 (CH₂), 39.76 (C), 38.19 (CH₂), 37.13 (CH₂), 28.36 (CH₃), 27.97 (CH₂), 24.07 (CH₂), 21.73 (CH₂), 18.95 (CH₃), 15.46 (CH₃), 14.55 (CH₃); EIMS *m/z* 334 (1), 319 (10), 301 (15), 260 (15), 203 (18), 175 (20), 135 (100), 114 (90), 82 (50); HRFABMS calcd. para C₂₁H₃₄O₃Na *m/z* 357.2405, encontrado *m/z* 357.2402.

(5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-5,5,8 α -Trimetil-2-metilen-6-oxo-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (220).



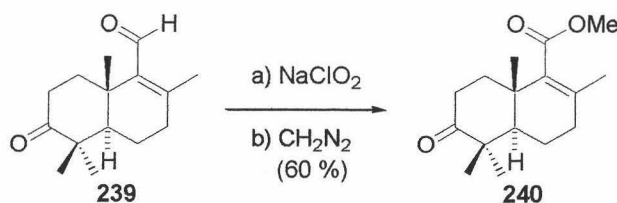
A una disolución del diol (**120**) (275 mg, 1.15 mmol) en acetona (35 mL) se añade reactivo de Jones (1 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 40 min. Se evapora el disolvente, el residuo se disuelve en *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se trata con CH₂N₂ 0.3M en Et₂O durante 30 min. Se evapora el disolvente y el nuevo residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar (**220**) (187 mg, 62 %): sólido blanco; pf 120 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.66 (ddd, *J* = , 6 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 15, 3.3 Hz, 1H), 2.27 (ddq, *J* = 15, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 215.51 (C), 171.62 (C), 142.64 (C), 109.65 (CH₂), 61.91 (CH), 54.63 (CH), 51.27 (CH₃), 47.86 (C), 38.68 (C), 37.35 (CH₂), 35.54 (CH₂), 34.63 (CH₂), 25.72 (CH₃), 23.88 (CH₂), 22.03 (CH₃), 13.72 (CH₃); EIMS *m/z* 264 (80), 232 (40), 189 (30), 147 (70), 123 (85), 91 (90); HRFABMS calcd. para C₁₆H₂₄O₃Na *m/z* 287.1623, encontrado *m/z* 287.1623.

(5*RS*, 10*SR*)-2,5,5,8 α -Tetrametil-6-oxo-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-naftalen-1-carbaldehido (239).



A una disolución del alcohol (**120**) (237 mg, 0.99 mmol) en CH₂Cl₂ humedo (25 mL) se añade periodinano de Dess-Martin (1.2 g, 3 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se evapora parcialmente el disolvente, se diluye con *t*-BuOMe y se lava con una disolución mezcla 1:1 de 10 % Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ sat., se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar el aldehído **238** (186 mg). Este compuesto (26 mg, 0.11 mmol) se disuelve en MeOH (10 mL) y se añade K₂CO₃ (15 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se evapora el disolvente, se diluye en *t*-BuOMe, se lava con 2N HCl, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El crudo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 7:3) para dar **239** (21 mg, 64 %, global de los dos pasos): sólido amorfo; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 2.73 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 2H), 2.27 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.68-1.40 (m, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 217.32 (C), 191.62 (CH), 156.06 (C), 141.70 (C), 51.22 (CH), 47.02 (C), 38.07 (C), 36.39 (CH₂), 34.51 (CH₂), 34.14 (CH₂), 27.28 (CH₃), 20.83 (CH₃), 19.31 (CH₃), 19.25 (CH₂), 18.94 (CH₃); EIMS *m/z* 234 (100), 206 (40), 149 (50), 123 (80), 91 (85); HRFABMS calcd. para C₁₅H₂₂O₂Na *m/z* 257.1517, encontrado *m/z* 257.1521.

(5*RS*, 10*SR*)-2,5,5,8α-Tetrametil-6-oxo-3,4,4α,5,6,7,8,8α-octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (240**).**

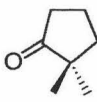
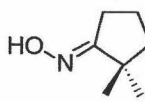
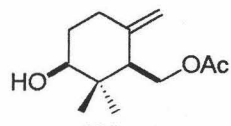
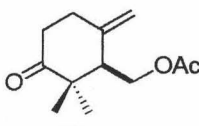
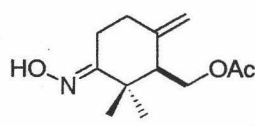
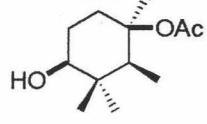
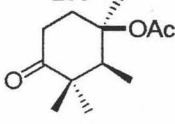
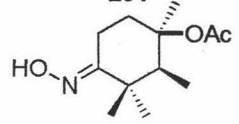
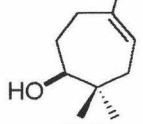
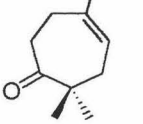
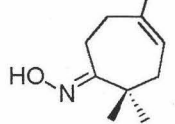
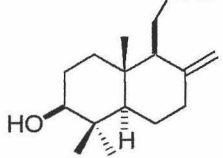
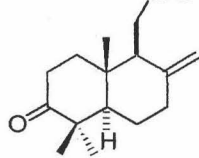
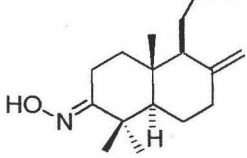
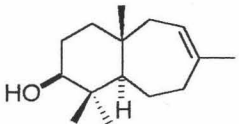
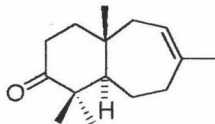
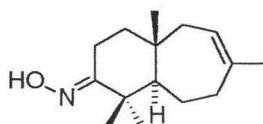
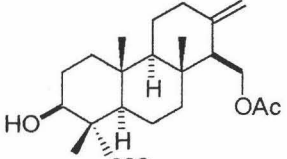
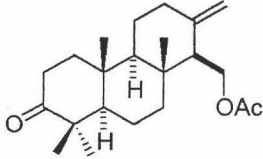
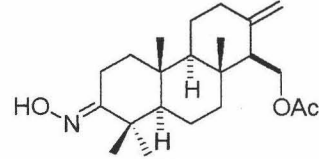
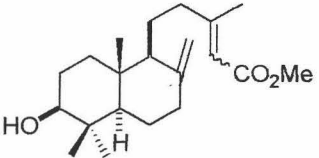
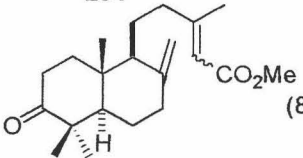
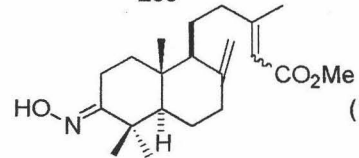
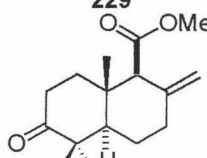
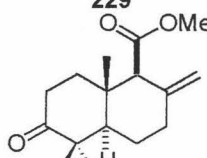
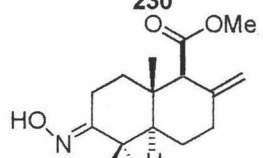
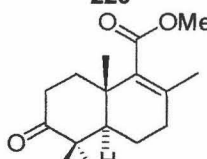
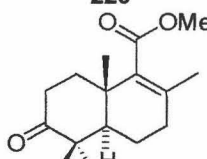
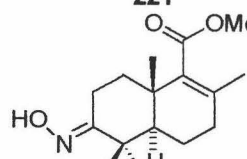


Una mezcla de NaClO₂ (422 mg, 4.72 mmol) y NaH₂PO₄ (305 mg, 3.54 mmol) se añade a una disolución del cetoaldehído (**239**) (138 mg, 0.59 mmol) en un mezcla de *t*-BuOH:H₂O:2-metil-2-buteno (20 mL, 6.5:4.3:1). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 20 h, se extrae con *t*-BuOMe, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en Et₂O y se trata con CH₂N₂ 0.3M en Et₂O (4 mL) durante 30 min. Se evapora el disolvente

y el nuevo residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 75:25) para dar el cetoéster (**240**) (90 mg, 60 %): sólido amorfo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 216.39 (C), 170.32 (C), 136.24 (C), 134.03 (C), 51.19 (CH_3), 50.15 (CH), 47.19 (C), 38.22 (C), 34.94 (CH_2), 34.22 (CH_2), 32.01 (CH_2), 26.48 (CH_3), 21.20 (CH_3), 21.95 (CH_3), 19.47 (CH_3), 18.25 (CH_2); EIMS m/z 264 (45), 217 (55), 182 (70), 147 (75), 91 (100), 79 (70); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 287.1623, encontrado m/z 287.1626.

Procedimiento general para la oxidación de alcoholes a cetonas: A una disolución del alcohol (1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) humedo se añade periodinano de Dess-Martin (2 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora parcialmente el disolvente, se diluye con *t*-BuOMe, se lava con una disolución mezcla 1:1 de 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y NaHCO_3 sat., se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar la cetona correspondiente.

Procedimiento general para la preparación de oximas a partir de cetonas: A una disolución de la cetona (1 mmol) y AcONa (1 mmol) en MeOH (20 mL) se añade $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1-3 h. Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar la oxima correspondiente.

Producto de partida	Cetonas	Rendimiento formación de cetonas	Oximas	Rendimiento formación oximas
-	 197	-	 198	(75 %)
 199	 200	(70 %)	 201	(70 %)
 201	 202	(88 %)	 203	(89 %)
 206	 207	-	 208	(56 %)
 210	 211	(94 %)	 212	(88 %)
 215	 216	(72 %)	 217	(92 %)
 233	 234	(91 %)	 235	(91 %)
 228	 229	(80 %)	 230	(100 %)
 220	 220	-	 221	(85 %)
 224	 224	-	 225	(85 %)

(5RS)-Acetato de 2,2-dimetil-6-metilen-3-oxo-ciclohexilmetilo (200): (hexano *t*-BuOMe, 4:1); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (sa, 1H), 4.87 (sa, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.85-2.20 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.90-1.55 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 213.71 (C), 170.61 (C), 143.99 (C), 113.88 (CH_2), 63.65 (CH_2), 54.49 (CH), 37.69 (CH_2), 35.65 (C), 31.61 (CH_2), 27.09 (CH_3), 21.06 (CH_3), 20.77 (CH_3).

(5SR, 6RS)-Acetato de 1,2,3,3-tetrametil-4-oxo-ciclohexilo (202): (hexano *t*-BuOMe, 4:1); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (dt, $J = 14.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.59 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.49 (td, $J = 14.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (td, $J = 14.6, 4.3$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 214.96 (C), 170.13 (C), 82.55 (C), 50.92 (CH), 48.07 (C), 34.29 (CH_2), 34.25 (CH_2), 26.93 (CH_3), 24.63 (CH_3), 24.38 (CH_3), 21.63 (CH_3), 9.15 (CH_3).

(5RS, 9SR, 10SR)-Acetato de 5,5,8 α -trimetil-2-metilen-6-oxo-decahidro-naftalen-1-ilmetilo (211): (hexano *t*-BuOMe, 7:3); sólido blanco; pf 150 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (sa, 1H), 4.63 (sa, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.48 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 216.14 (C), 171.33 (C), 145.53 (C), 108.46 (CH_2), 61.43 (CH_2), 55.06 (CH), 53.84 (CH), 47.92 (C), 38.59 (C), 37.50 (CH_2), 37.15 (CH_2), 34.61 (CH_2), 25.97 (CH_3), 24.57 (CH_2), 21.88 (CH_3), 21.15 (CH_3), 14.66 (CH_3); EIMS m/z 278 (3), 263 (1), 218 (100), 203 (30), 175 (50), 133 (65), 93 (55); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 301.1779, encontrado m/z 301.1778.

(5RS, 11RS)-1,1,4 α ,7-Tetrametil-1,3,4,4 α ,5,8,9,9 α -octahidro-benzociclohepten-2-ona (216): (hexano *t*-BuOMe, 4:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.27 (dt, $J = 15.3, 4$ Hz, 1H), 2.15-1.77 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69-1.10 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 216.69 (C), 141.41 (C), 121.94 (CH), 59.52 (CH), 48.76 (C), 44.71 (CH_2), 40.96 (CH_2), 35.63 (C), 35.16 (CH_2),

34.30 (CH₂), 25.51 (CH₃), 25.39 (CH₃), 22.68 (CH₂), 21.74 (CH₃), 18.80 (CH₃); EIMS *m/z* 220 (25), 205 (20), 152 (100), 137 (90), 97 (95), 67 (80).

(5*RS*, 8*RS*, 9*RS*, 10*RS*, 14*RS*)-Acetato de 4β,8,8,10α-tetrametil-2-metilen-7-oxo-tetradecahidro-fenantren-1-ilmetilo (**234**): (hexano *t*-BuOMe, 4:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (sa, 1H), 4.53 (sa, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.1, 9 Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.00-1.09 (m, 11H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 217.61 (C), 171.44 (C), 146.23 (C), 107.59 (CH₂), 61.45 (CH₂), 58.94 (CH), 54.93 (CH), 54.87 (CH), 47.34 (C), 39.91 (CH₂), 39.41 (CH₂), 39.15 (C), 37.46 (CH₂), 37.28 (C), 34.08 (CH₂), 26.78 (CH₃), 23.28 (CH₂), 21.19 (CH₃), 21.05 (CH₃), 20.02 (CH₂), 16.21 (CH₃), 15.76 (CH₃); EIMS *m/z* 346 (5), 331 (3), 303 (3), 286 (90), 218 (45), 205 (100), 163 (45), 121 (55), 93 (60); HREIMS [M⁺-AcOH] calcd. para C₂₀H₃₀O *m/z* 286.2296, encontrado *m/z* 286.2304.

(5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-3-Metil-5-(5,5,8α-trimetil-2-metilen-6-oxo-decahidro-naftalen-1-il)-pent-2-enoato de metilo (**229**): (hexano *t*-BuOMe, 4:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (sa, 1H), 4.91 (sa, 1H), 4.56 (sa, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.70-2.26 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.05 (m, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 216.65 (C), 160.54 (C), 146.96 (C), 122.48 (C), 115.24 (CH), 107.71 (CH₂), 55.24 (CH), 55.17 (CH₃), 50.91 (CH), 47.84 (C), 39.70 (CH₂), 39.65 (CH₂), 39.37 (C), 37.88 (CH₂), 34.78 (CH₂), 26.17 (CH₃), 25.20 (CH₂), 22.06 (CH₂), 21.76 (CH₃), 18.99 (CH₃), 14.11 (CH₃).

2,2-Dimetil-ciclopentanona oxima (**198**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); sólido blanco, pf 125-127 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (sa, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H) 1.12 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.66 (C), 41.97 (C), 40.99 (CH₂), 26.74 (CH₂), 26.46 (CH₃), 20.76 (CH₂).

(5*RS*)-Acetato de 3-hidroxiimino-2,2-dimetil-6-metilen-ciclohexilmetilo (**201**): (hexano: *t*-BuOMe, 9:1); sólido blanco; p. f. 143-146 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (sa, 1H), 4.77 (sa, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 1H), 3.25 (dt, *J* = 14.4, 4.5 Hz, 2H), 2.50-2.00 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.97 (C), 163.24 (C), 144.49 (C), 113.09 (CH₂), 62.94 (CH₂), 54.39 (CH), 40.54 (C), 29.95 (CH₂), 28.33 (CH₃), 22.88 (CH₃), 20.98 (CH₃), 20.82 (CH₂).

(5*SR*, 6*RS*)-Acetato de 4-hidroxiimino-1,2,3,3-tetrametil-ciclohexilo (**203**): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); sólido blanco; pf 115 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (sa, 1H), 3.21 (dta, 1H), 2.93 (dta, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48-1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.25 (C), 165.91 (C), 83.26 (C), 51.03 (CH), 40.90 (C), 33.80 (CH₂), 25.60 (CH₃), 25.14 (CH₃), 22.56 (CH₃), 22.46 (CH₃), 17.04 (CH₂), 9.15 (CH₃); EIMS *m/z* 227 (1), 262 (1), 167 (100), 153 (75), 111 (40); HRFABMS calcd. para C₁₂H₂₁O₃NNa *m/z* 250.1419, encontrado *m/z* 250.1424.

2,2,5-Trimetil-ciclohept-4-enona oxima (**207**): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); sólido blanco; pf 110-113 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.53 (C), 137.64 (C), 120.70 (CH), 43.34 (C), 38.61 (CH₂), 31.88 (CH₂), 27.15 (CH₃), 25.52 (CH₃), 21.40 (CH₂); EIMS *m/z* 167 (1), 152 (40), 126 (25), 108 (100), 76 (55); HREIMS calcd. para C₁₀H₁₇ON *m/z* 167.1310, encontrado *m/z* 167.1314.

(5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-Acetato de 6-hidroxiimino-5,5,8α-trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-ilmetilo (**212**): (hexano: *t*-BuOMe 1:1); sólido blanco; pf 126-130 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (sa, 1H), 4.54 (sa, 1H), 4.27 (dd, *J* = 11.4, 4.5, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.25 (dt, *J* = 18.3, 3.3 Hz, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.16 (m, 7H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.01 (C), 166.24 (C), 145.97 (C), 108.03 (CH₂), 61.55 (CH₂), 55.27 (CH), 54.12 (CH), 40.78 (C), 38.89 (C), 37.26 (CH₂), 26.94 (CH₃), 24.11 (CH₂), 23.28 (CH₃), 21.12 (CH₃), 17.60 (CH₂), 14.79

(CH₃); EIMS m/z 293 (8), 276 (25), 234 (97), 216 (100), 166 (55), 124 (65), 91 (80), 79 (75); HRFABMS calcd. para C₁₇H₂₇O₃NNa m/z 316.1888, encontrado m/z 316.1889.

(5*RS*, 11*RS*)-1,1,4 α ,7-Tetrametil-1,3,4,4 α ,5,8,9,9 α -octahidrobenzociclohepten-2-ona oxima (**217**): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); sólido blanco; pf 145 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (sa, 1H), 5.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.20 (dt, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 2H), 2.16-1.83 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69-1.25 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.26 (C), 141.20 (C), 122.29 (CH), 59.93 (CH), 45.33 (CH₂), 41.68 (C), 40.94 (CH₂), 35.84 (C), 34.62 (CH₂), 26.39 (CH₃), 25.57 (CH₃), 23.17 (CH₃), 22.11 (CH₂), 19.00 (CH₃), 17.98 (CH₂); EIMS m/z 235 (40), 218 (75), 192 (20), 152 (60), 134 (70), 99 (85), 67 (100); HRFABMS calcd. para C₁₅H₂₅ONNa m/z 258.1833, encontrado m/z 258.1831.

(5*RS*, 8*RS*, 9*RS*, 10*RS*, 14*RS*)-Acetato de 7-hidroxiimino-4 β ,8,8,10 α -tetrametil-2-metilen-tetradecahidro-fenantren-1-ilmetilo (**235**): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); sólido blanco; pf 167 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (sa, 1H), 4.51 (sa, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.1, 9.3$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J = 15.3, 4.6$ Hz, 2H), 2.41-2.21 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.90-1.17 (m, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.50 (C), 166.89 (C), 146.41 (C), 107.39 (CH₂), 61.49 (CH₂), 59.26 (CH), 55.42 (CH), 54.99 (CH), 40.31 (C), 40.21 (CH₂), 39.41 (CH₂), 39.20 (C), 38.54 (CH₂), 37.65 (C), 37.48 (CH₂), 27.48 (CH₃), 23.12 (CH₂), 22.96 (CH₃), 21.21 (CH₃), 19.46 (CH₂), 16.09 (CH₃), 15.95 (CH₃); EIMS m/z 361 (1), 331 (7), 286 (90), 271 (15), 243 (10), 205 (100), 187 (17), 163 (35), 121 (55), 93 (65).

(5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-(6-Hidroxiimino-5,5,8 α -trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-il)-3-metil-pent-2-enoato de metilo (**230**): (hexano: *t*-BuOMe 85:15); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (sa, 1H), 4.90 (sa, 1H), 4.53 (sa, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (dt, $J = 14.7, 3.6$ Hz, 2H), 2.43-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-1.17 (m, 10H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.70 (C), 160.77 (C), 147.38 (C), 122.50 (C), 115.20

(CH), 107.29 (CH₂), 55.54 (CH), 55.45 (CH₃), 50.93 (CH), 40.85 (C), 39.74 (CH₂), 39.61 (C), 37.94 (CH₂), 37.39 (CH₂), 27.06 (CH₃), 24.64 (CH₂), 23.21 (CH₃), 21.90 (CH₂), 18.97 (CH₃), 17.73 (CH₂), 14.23 (CH₃); EIMS *m/z* 347 (2), 332 (5), 317 (8), 281 (20), 258 (40), 207 (100), 174 (35), 159 (42), 121 (55), 95 (70), 55 (90); HRFABMS calcd. para C₂₁H₃₃O₃NNa *m/z* 370.2358, encontrado *m/z* 370.2360.

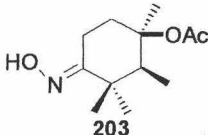
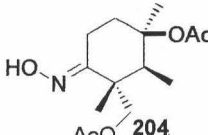
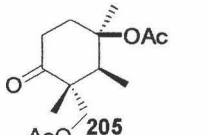
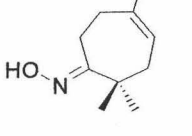
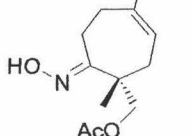
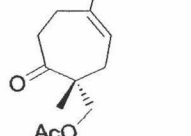
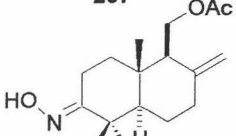
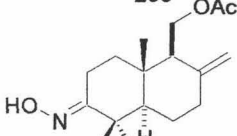
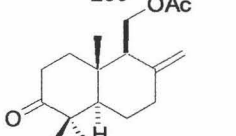
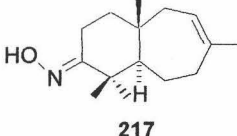
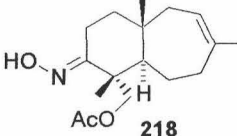
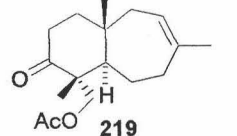
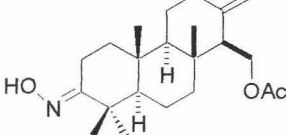
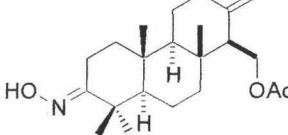
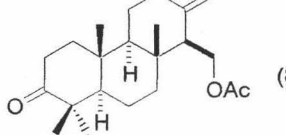
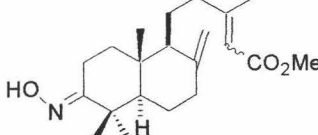
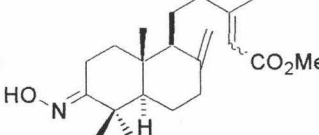
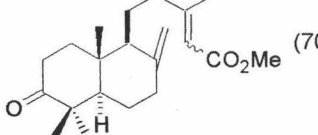
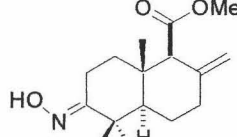
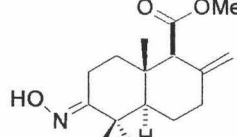
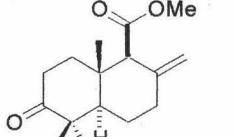
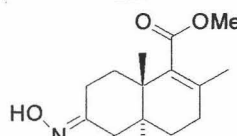
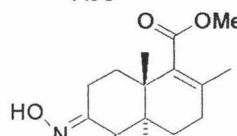
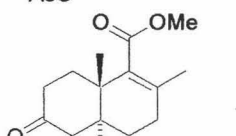
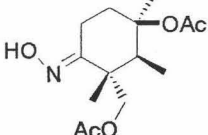
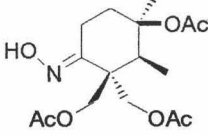
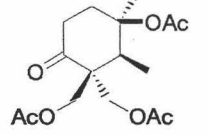
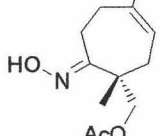
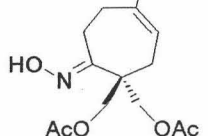
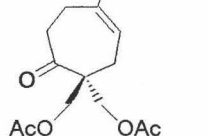
(5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-6-Hidroxiimino-5,5,8*α*-trimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**221**): (hexano: *t*-BuOMe 1:1); sólido blanco; pf 180 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (dt, *J* = 15, 3.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.43 (dq, *J* = 13.5, 2 Hz, 1H), 2.04 (td, *J* = 14.4, 4.8 Hz, 2H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.65-1.22 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.82 (C), 166.13 (C), 142.94 (C), 109.25 (CH₂), 62.22 (CH), 54.83 (CH), 51.14 (CH₃), 40.81 (C), 38.92 (C), 37.13 (CH₂), 35.74 (CH₂), 26.85 (CH₃), 23.46 (CH₂), 23.37 (CH₃), 17.58 (CH₂), 13.92 (CH₃); EIMS *m/z* 279 (10), 262 (15), 220 (15), 166 (30), 119 (40), 91 (90); HREIMS calcd. para C₁₆H₂₅NO₃ *m/z* 279.1912, encontrado *m/z* 279.1912.

(5*RS*, 10*SR*)-6-Hidroxiimino-2,5,5,8*α*-tetrametil-3,4,4*α*,5,6,7,8,8*α*-octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**225**): (hexano: *t*-BuOMe 1:1); sólido blanco; pf 152 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 16.0, 5.3, 3.3 Hz, 1H), 2.27-2.05 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.30 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 170.55 (C), 165.89 (C), 137.09 (C), 133.51 (C), 51.17 (CH₃), 50.43 (CH), 40.14 (C), 36.66 (C), 34.66 (CH₂), 32.19 (CH₂), 27.49 (CH₃), 23.27 (CH₃), 20.93 (CH₃), 19.97 (CH₃), 19.06 (CH₂), 17.52 (CH₂); EIMS *m/z* 279 (1), 262 (35), 222 (15), 158 (50), 119 (60), 91 (90); HRFABMS calcd. para C₁₆H₂₆NO₃ *m/z* 279.1912, encontrado *m/z* 279.1912.

Procedimiento general de funcionalización: Una mezcla de la oxima (1 mmol), AcONa (1.2 mmol) y Na₂PdCl₄ (1.2 mmol) en AcOH o MeOH (2-5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 36-93 h. Se evapora el disolvente, y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂, se filtra a través de celita y se elimina el disolvente. El complejo se disuelve en THF, se añade piridina (3.2 mmol) y se

agita a temperatura ambiente durante 15 min. La disolución se enfría hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade AcOH (66 mmol) y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16-24 h. Se diluye en *t*-BuOMe, se lava con NaHCO_3 sat., se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el producto funcionalizado.

Procedimiento general para la hidrólisis de la oxima: Una mezcla de la oxima funcionalizada (1 mmol), NH_4OAc (28 mmol), H_2O (2-15 mL) y THF (5-20 mL) se trata con HCl 20 % (0.1-0.5 mL) y TiCl_3 (5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3-25 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con NaHCO_3 sat., se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar la cetona funcionalizada.

Oxima	Funcion.	Rendimiento	Cetona func.	Rendimiento
 203	 204	(82 %) ^a	 205	(82 %)
 207	 208	(88 %) ^b	 209	(85 %)
 212	 213	(100 %) ^b	 214	(85 %)
 217	 218	(85 %) ^b	 219	(86 %)
 235	 236	(72 %) ^b	 237	(85 %)
 230	 231	(76 %) ^a	 232	(70 %)
 221	 222	(90 %) ^a	 223	(65 %)
 225	 226	(83 %) ^b	 227	(71 %)
 204	 241	(55 %) ^a	 241c	
 208	 242	(42 %) ^b	 242c	(85 %)

(4SR, 5SR, 6RS)-Acetato de 3-acetoximetil-4-hidroxiimino-1,2,3-trimetil-ciclohexilo (204): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.17 (dt, $J = 15.0$, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, $J = 14.5$ Hz, 4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.19 (C), 168.20 (C), 159.65 (C), 81.41 (C), 63.98 (CH_2), 42.24 (CH), 41.72 (C), 31.02 (CH_2), 23.17 (CH_3), 20.94 (CH_3), 19.12 (CH_3), 16.97 (CH_3), 15.33 (CH_2), 6.62 (CH_3); EIMS m/z 285 (1) 225 (35), 152 (100), 135 (55), 108 (30); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NNa}$ m/z 308.1473, encontrado m/z 308.1480.

(4SR)-Acetato de 7-hidroxiimino-1,4-dimetil-ciclohept-3-enilmetilo (208): (hexano: *t*-BuOMe 85:15); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 2.87-2.62 (m, 3H), 2.38 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 2.29 (ta, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.13 (C), 164.48 (C), 138.18 (C), 119.30 (CH), 69.88 (CH_2), 46.73 (C), 33.08 (CH_2), 32.17 (CH_2), 25.47 (CH_3), 22.34 (CH_3), 21.81 (CH_2) 20.96 (CH_3); EIMS m/z 225 (1), 208 (1), 165 (50), 148 (100), 94 (35); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$ m/z 248.1262, encontrado m/z 248.1266.

(4SR, 5RS, 9SR, 10SR)-Acetato de 5-acetoximetil-6-hidroxiimino-5,8 α -dimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-ilmetilo (213): (hexano: *t*-BuOMe 1:1); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.90 (sa, 1H), 4.58 (sa, 1H), 4.35-4.08 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.09 (dt, $J = 16.3$, 3.1 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00-1.10 (m, 7H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C), 171.06 (C), 162.05 (C), 145.50 (C), 108.25 (CH_2), 67.38 (CH_2), 61.40 (CH_2), 53.81 (CH), 47.88 (CH), 43.21 (C), 38.51 (C), 37.07 (CH_2), 35.54 (CH_2), 24.31 (CH_2), 21.08 (CH_3), 21.00 (CH_3), 19.68 (CH_3), 18.14 (CH_2), 14.69 (CH_3); EIMS m/z 351 (1), 336 (1), 317 (5), 276 (100), 264 (25), 216 (65), 201 (63), 173 (75), 133 (95), 91 (75); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NNa}$ m/z 374.1943, encontrado m/z 374.1941.

(4*SR*, 5*RS*, 11*RS*)-Acetato de 2-hidroxiimino-1,4 α ,7-trimetil-2,3,4,4 α ,5,8,9,9 α -octahidro-1*H*-benzociclohepten-1-ilmetilo (**218**): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.2 (sa, 1H), 5.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.06 (dt, $J = 16, 3$ Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.10 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.19 (C), 163.18 (C), 141.38 (C), 122.09 (CH), 66.71 (CH_2), 51.95 (CH), 45.01 (CH_2), 44.23 (C), 39.38 (CH_2), 35.28 (C), 34.11 (CH_2), 25.39 (CH_3), 22.06 (CH_2), 21.10 (CH_3), 19.54 (CH_3), 19.05 (CH_3), 18.36 (CH_2); EIMS m/z 293 (100), 276 (5), 234 (15), 220 (65), 178 (18), 152 (98), 134 (60), 93 (55), 67 (70); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNa}$ m/z 316.1888, encontrado m/z 316.1882.

(4*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-(5-Acetoximetil-6-hidroxiimino-5,8 α -dimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-il)-3-metil-pent-2-enoato de metilo (**222**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (sa, 1H), 4.91 (sa, 1H), 4.57 (sa, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (dt, $J = 16.4, 3.3$ Hz, 2H), 2.41-2.17 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05-1.05 (m, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.12 (C), 162.45 (C), 160.23 (C), 147.02 (C), 122.40 (C), 115.20 (CH), 107.54 (CH_2), 67.66 (CH_2), 55.32 (CH_3), 55.22 (CH), 50.89 (CH), 43.34 (C), 39.82 (CH_2), 39.38 (C), 37.82 (CH_2), 35.70 (CH_2), 24.98 (CH_2), 22.12 (CH_2), 21.09 (CH_3), 19.63 (CH_3), 19.00 (CH_3), 18.34 (CH_2), 14.15 (CH_3).

(4*SR*, 5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-5-Acetoximetil-6-hidroxiimino-5,8 α -dimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**226**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); sólido amorfo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.86 (sa, 1H), 4.67 (sa, 1H), 4.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (ddd, $J = 16.5, 5.1, 2.6$ Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.72-1.32 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.64 (C), 171.03 (C), 166.81 (C), 142.54 (C), 109.40 (CH_2), 67.44 (CH_2), 62.15 (CH), 51.15 (CH_3), 47.63 (CH), 43.11 (C), 38.60 (C), 35.67 (CH_2), 35.59 (CH_2), 23.62 (CH_2), 20.96 (CH_3), 19.76 (CH_3), 18.12 (CH_2), 13.89 (CH_3); EIMS m/z 337 (70), 321 (10), 277

(85), 260 (88), 218 (55), 186 (75), 134 (77), 91 (100), 79 (65); HRFABMS calcd. para $C_{18}H_{27}O_5NNa$ m/z 360.1786, encontrado m/z 360.1787.

(4SR, 5RS, 10SR)-5-Acetoximetil-6-hidroxiimino-2,5,8 α -trimetil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (231): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); sólido amorfo; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (sa, 1H), 4.07 (sa, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.90 (dq, $J = 17.5, 2.7$ Hz, 2H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 171.07 (C), 170.50 (C), 161.98 (C), 136.59 (C), 133.90 (C), 68.64 (CH_2), 51.25 (CH_3), 43.63 (CH), 42.70 (C), 36.33 (C), 33.31 (CH_2), 32.01 (CH_2), 20.98 (CH_3), 20.79 (CH_3), 19.73 (CH_3), 19.54 (CH_3), 19.15 (CH_2), 18.57 (CH_2); EIMS m/z 337 (35), 306 (20), 278 (18), 260 (40), 215 (20), 189 (25), 153 (100), 121 (30), 91 (55); HRFABMS calcd. para $C_{18}H_{27}O_5NNa$ m/z 360.1786, encontrado m/z 360.1785.

(5SR, 6RS)-Acetato de 3-acetoxi-1-acetoximetil-6-hidroxiimino-2,3-dimetil-ciclohexilmetilo (241): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (sa, 1H), 4.94 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 15.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.93 (dt, $J = 14.5, 4$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (ddd, $J = 18.9, 14.5, 4.3$ Hz, 1H) 1.10 (d, $J = 7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.89 (C), 170.02 (C), 169.97 (C), 157.35 (C), 82.99 (C), 64.42 (CH_2), 63.12 (CH_2), 47.72 (C), 44.74 (CH), 32.92 (CH_2), 24.92 (CH_3), 22.45 (CH_3), 21.07 (CH_3), 20.79 (CH_3), 17.23 (CH_2), 8.66 (CH_3); EIMS m/z ; HRFABMS calcd para $C_{16}H_{25}O_7NNa$ m/z 366.1528, encontrado m/z 366.1535.

Acetato de 1-acetoximetil-7-hidroxiimino-4-metil-ciclohept-3-enilmetilo (242): (hexano: *t*-BuOMe 4:1); aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29 (ta, 1H), 4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.63 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.75 (C), 170.60 (C), 162.85 (C), 138.50 (C), 117.88 (CH), 65.05

(CH₂), 64.73 (CH₂), 50.10 (C), 32.10 (CH₂), 27.11 (CH₂), 27.00 (CH₃), 25.43 (CH₃), 21.73 (CH₂), 20.91 (CH₃).

(4RS, 5SR, 6RS)-Acetato de 3-acetoxi-1,2,3-trimetil-6-oxo-ciclohexilmetilo (205): (hexano: *t*-BuOMe 75:25); sólido blanco; pf 155-159 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 14.4, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 2.49 (td, *J* = 15, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 15.8, 4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (q, *J* = 7 Hz, 1H), 1.74 (td, *J* = 14.3, 4.6 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 211.37 (C), 170.61 (C), 170.01 (C), 82.73 (C), 65.90 (CH₂), 50.92 (C), 43.70 (CH), 34.52 (CH₂), 33.21 (CH₂), 24.60 (CH₃), 22.35 (CH₃), 20.96 (CH₃), 17.51 (CH₃), 8.87 (CH₃); EIMS *m/z* 270 (1), 255 (1), 210 (5), 150 (15), 99 (100); HRFABMS calcd. para C₁₄H₂₂O₅Na *m/z* 293.1364, encontrado *m/z* 293.1359.

(4RS)-Acetato de 1,4-dimetil-7-oxo-ciclohept-3-enilmetilo (209): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (ta, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.85-2.63 (m, 3H), 2.53 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 2.28 (sa, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 214.55 (C), 170.85 (C), 137.43 (C), 120.57 (CH), 69.48 (CH₂), 53.48 (C), 38.53 (CH₂), 32.19 (CH₂), 31.81 (CH₂), 25.32 (CH₃), 20.88 (CH₃), 20.58 (CH₃); EIMS *m/z* 210 (10), 150 (50), 122 (52), 93 (100), 79 (35); HREIMS calcd. para C₇H₁₃ON *m/z* , encontrado *m/z*.

(4RS, 5RS, 9SR, 10SR)-Acetato de 5-acetoximetil-1,4α-dimetil-6-metilen-2-oxo-decahidro-naftalen-1-ilmetilo (214): (hexano: *t*-BuOMe 6:4); sólido amorfo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (sa, 1H), 4.64 (sa, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.64-2.43 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.85-1.15 (m, 7H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 212.72 (C), 171.22 (C), 170.66 (C), 145.12 (C), 108.78 (CH₂), 66.89 (CH₂), 61.29 (CH₂), 53.60 (CH), 50.57 (C), 47.65 (CH), 38.31 (C), 37.00 (CH₂), 35.86 (CH₂), 35.13 (CH₂), 24.42 (CH₂), 21.08 (CH₃), 20.92 (CH₃), 17.99 (CH₃), 14.99 (CH₃); EIMS *m/z* 336 (3), 276 (100), 234 (20), 216 (65), 201 (60), 161 (63), 133

(75), 91 (73); HRFABMS' calcd. para $C_{19}H_{28}O_5Na$ m/z 359.1834, encontrado m/z 359.1834.

(4*RS*, 5*RS*, 11*RS*)-Acetato de 1,4 α ,7-trimetil-2-oxo-2,3,4,4 α ,5,8,9,9 α -octahidro-1*H*-benzociclohepten-1-ilmetilo (**219**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); sólido blanco; pf 123-125 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.76-2.57 (m, 1H), 2.36 (dt, $J = 16.6$, 3 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.72-1.20 (m, 7H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 213.63 (C), 170.86 (C), 141.53 (C), 121.81 (CH), 66.40 (CH_2), 51.58 (CH), 44.67 (CH_2), 42.00 (C), 39.58 (CH_2), 35.59 (CH_2), 35.14 (C), 33.97 (CH_2), 25.43 (CH_3), 22.44 (CH_2), 20.99 (CH_3), 18.79 (CH_3), 17.80 (CH_3); (falta 1C) EIMS m/z 278 (40), 263 (1), 218 (20), 205 (25), 150 (55), 132 (70), 93 (100), 67 (97); HRFABMS calcd. para $C_{17}H_{26}O_3Na$ m/z 301.1779, encontrado m/z 301.1777.

(4*RS*, 5*RS*, 8*RS*, 9*RS*, 10*RS*, 14*RS*)-Acetato de 8-acetoximetil-1,4 α ,8 α -trimetil-7-metilen-2-oxo-tetradecahidro-fenantren-1-ilmetilo (**237**): (hexano: *t*-BuOMe 65:35); aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (sa, 1H), 4.52 (sa, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.1$, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.1$, 9.3 Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.59-1.00 (m, 7H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 213.16 (C), 171.49 (C), 170.81 (C), 146.04 (C), 107.74 (CH_2), 67.43 (CH_2), 61.40 (CH_2), 58.47 (CH), 54.82 (CH), 53.52 (C), 50.15 (C), 47.94 (CH), 39.59 (CH_2), 39.07 (C), 37.89 (CH_2), 37.43 (CH_2), 35.09 (CH_2), 23.18 (CH_2), 21.17 (CH_3), 21.03 (CH_3), 19.86 (CH_2), 17.28 (CH_3), 15.90 (CH_3), 15.78 (CH_3); EIMS m/z 404 (8), 344 (30), 302 (15), 284 (27), 217 (40), 203 (100), 161 (55), 133 (85), 93 (97); HREIMS calcd. para $C_{7}H_{13}ON$ m/z , encontrado m/z .

(4*RS*, 5*RS*, 9*SR*, 10*RS*)-5-(5-Acetoximetil-5,8 α -dimetil-2-metilen-6-oxo-decahidro-naftalen-1-il)-3-metil-pent-2-enoato de metilo (**223**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía.³⁰⁶

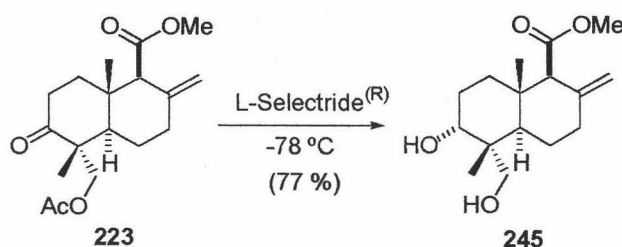
(4*RS*, 5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-5-Acetoximetil-5,8 α -dimetil-2-metilen-6-oxo-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**227**): (hexano: *t*-BuOMe 75:25); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (sa, 1H), 4.71 (sa, 1H), 4.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88 (sa, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69-1.40 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 212.41 (C), 171.52 (C), 170.04 (C), 142.24 (C), 109.89 (CH_2), 69.93 (CH_2), 61.95 (CH), 51.23 (CH_3), 50.53 (C), 47.13 (CH), 38.29 (C), 35.77 (CH_2), 35.45 (CH_2), 35.05 (CH_2), 23.95 (CH_2), 20.89 (CH_3), 18.09 (CH_3), 13.87 (CH_3); EIMS m/z 322 (15), 290 (10), 250 (45), 230 (80), 203 (55), 161 (65), 133 (100), 91 (98), 55 (70); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 345.1677, encontrado m/z 345.1674.

(4*RS*, 5*RS*, 10*SR*)-5-Acetoximetil-2,5,8 α -trimetil-6-oxo-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**232**): (hexano: *t*-BuOMe 7:3); aceite incoloro; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 213.48 (C), 170.70 (C), 170.33 (C), 136.06 (C), 134.51 (C), 67.68 (CH_2), 51.33 (CH_3), 50.11 (C), 43.31 (CH), 36.08 (C), 35.25 (CH_2), 33.91 (CH_2), 31.85 (CH_2), 21.02 (CH_3), 19.75 (CH_3), 19.29 (CH_3), 17.45 (CH_2); EIMS m/z 322 (50), 291 (50), 262 (35), 215 (100), 187 (45), 175 (80), 147 (75), 91 (83); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 345.1677, encontrado m/z 345.1674.

(5*SR*, 6*RS*)-Acetato de 3-acetoxi-1-acetoximetil-2,3-dimetil-6-oxo-ciclohexilmetilo (**241c**): (hexano: *t*-BuOMe 6:4); sólido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.14 (dt, $J = 14.6, 5$ Hz, 2H), 2.75-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 207.39 (C), 170.77 (C), 170.63 (C), 169.87 (C), 82.37 (C), 62.91 (CH_2), 62.76 (CH_2), 54.84 (C), 44.84 (CH), 34.89 (CH_2), 33.78 (CH_2), 24.47 (CH_3), 22.43 (CH_3), 20.97 (CH_3), 20.77 (CH_3), 8.95 (CH_3); EIMS m/z ; HRFABMS calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ m/z , encontrado m/z .

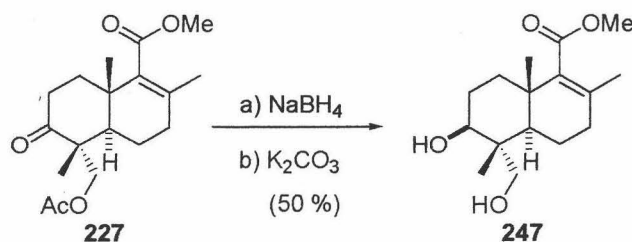
Acetato de 1-acetoximetil-4-metil-7-oxo-ciclohept-3-enilmetilo (242c): (hexano: *t*-BuOMe 6:4); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (ta, 1H), 4.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.37-2.30 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 211.38 (C), 170.70 (C), 170.60 (C), 138.83 (C), 119.33 (CH), 64.79 (CH_2), 56.66 (C), 38.62 (CH_2), 31.61 (CH_2), 27.32 (CH_2), 25.39 (CH_3), 20.87 (CH_3), 19.24 (CH_3) (una señal de carbono no se observa); EIMS m/z 268 (2), 208 (25), 166 (8), 148 (65), 120 (25), 106 (100), 79 (40); HREIMS $[\text{M}^+ - \text{AcOH}]$ calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ m/z 208.1099, encontrado m/z 208.1104.

(3*RS*, 4*RS*, 5*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-6-Hidroxi-5-hidroximetil-5,8 α -dimetil-2-metilen-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (245).



Una disolución de la cetona (**223**) (9 mg, 0.032 mmol) en THF (3 mL) se trata con L-Selectride[®] (0.32 mL, 0.32 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 22 h. Se añade agua y disolución acuosa 10 % de HCl, se extrae con *t*-BuOMe, se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) para dar el diol (**245**) (7 mg, 77 %): sólido blanco; pf $205\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.70 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (q, $J = 12$ Hz, 2H), 2.96 (sa, 1H), 2.41 (dq, $J = 15, 3$ Hz, 1H), 2.22-1.80 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 177.09 (C), 143.65 (C), 108.71 (CH_2), 76.78 (CH), 71.18 (CH_2), 62.81 (CH), 51.06 (CH_3), 41.37 (CH), 40.59 (C), 38.84 (C), 36.05 (CH_2), 31.26 (CH_2), 26.83 (CH_2), 22.74 (CH_2), 17.99 (CH_3), 14.55 (CH_3); EIMS m/z 282 (10), 251 (35), 235 (100), 191 (45), 173 (40), 147 (42), 91 (55); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 305.1728, encontrado m/z 305.1725.

(3SR, 4RS, 5RS, 10SR)-6-Hidroxi-5-hidroximetil-2,5,8 α -trimetil-3,4,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**247**).



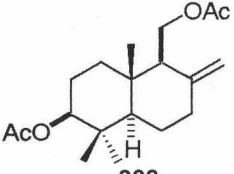
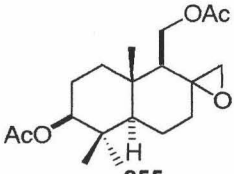
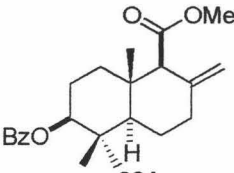
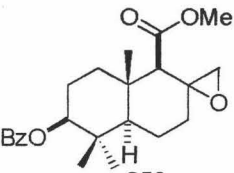
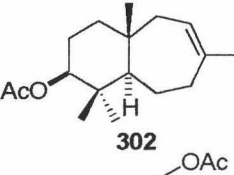
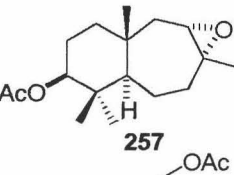
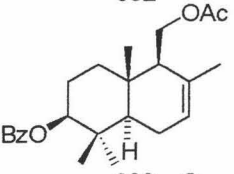
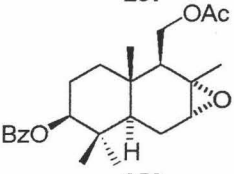
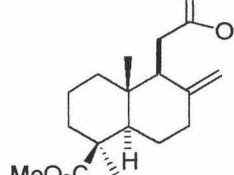
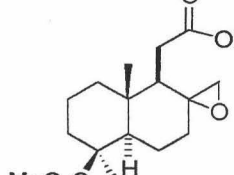
Una disolución de la cetona (**227**) (26 mg, 0.081 mmol) en DME (5 mL) se trata con NaBH₄ (26 mg, 0.81 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade *t*-BuOMe, se lava con 10 % HCl, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente.⁴²⁸ Se disuelve en MeOH (5 mL) y se trata con K₂CO₃ (20 mg, 0.14 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente, se diluye con *t*-BuOMe, se lava con 10 % HCl, se seca (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía (hexano: *t*-BuOMe, 2:8) para dar el diol (**247**) (11 mg, 50 %): aceite incoloro; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58-1.25 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 170.58 (C), 137.86 (C), 132.87 (C), 76.61 (CH), 71.81 (CH₂), 51.15 (CH₃), 44.47 (CH), 41.84 (C), 36.37 (C), 34.61 (CH₂), 31.90 (CH₂), 27.07 (CH₂), 20.87 (CH₃), 20.77 (CH₃), 18.42 (CH₂), 11.14 (CH₃); EIMS *m/z* 282 (10), 251 (35), 235 (100), 191 (45), 173 (40), 147 (42), 91 (55); HRFABMS calcd. para C₁₆H₂₆O₄Na *m/z* 305.1728, encontrado *m/z* 305.1725.

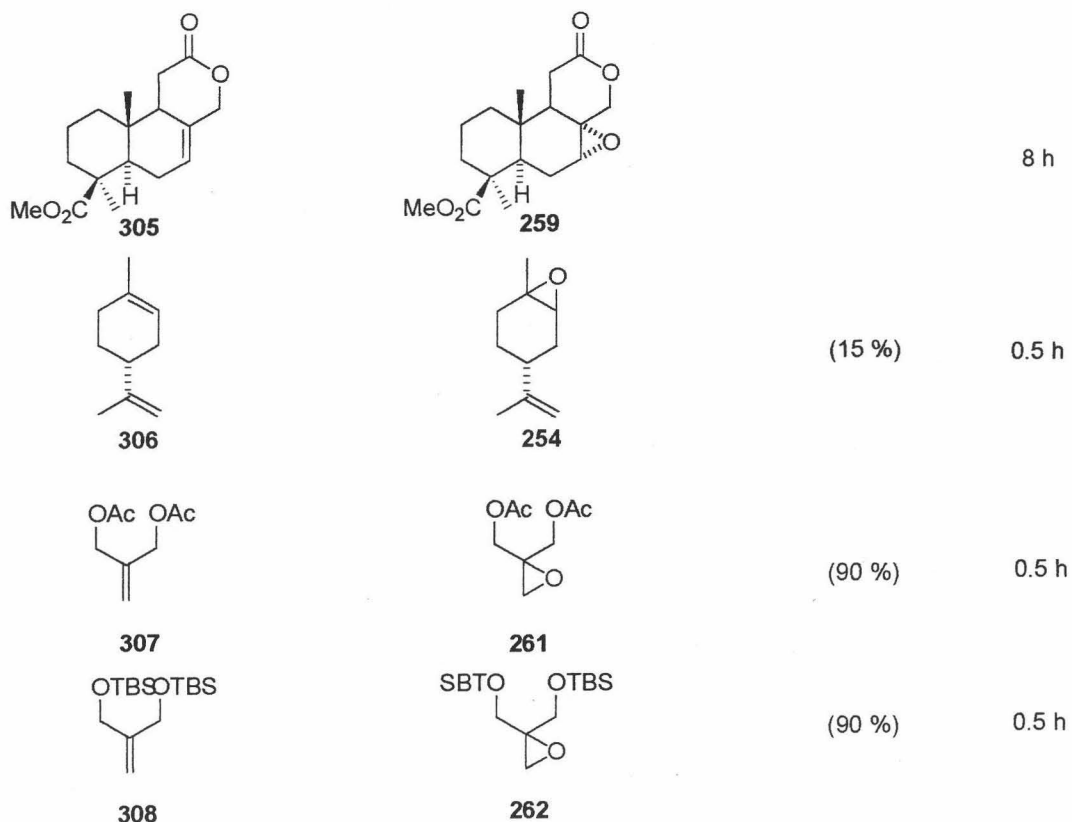
⁴²⁸ En el proceso de reducción se observa la aparición de un producto de transesterificación intramolecular.

8.-NUEVAS APLICACIONES DE Cp_2TiCl_2 EN LA APERTURA DE EPÓXIDOS.

Preparación de precursores.

Procedimiento general de epoxidación: A una disolución del epóxido (1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añade AMCPB (2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2-16 h. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con 2N NaOH, con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) dando el epóxido.

Producto de partida	Epóxido	Rendimiento	Tiempo de Reacción
 <p>300</p>	 <p>255</p>	$\alpha = (75 \%)$ $\beta = (25 \%)$	8 h
 <p>301</p>	 <p>256</p>	$\alpha = (68 \%)$ $\beta = (24 \%)$	17 h
 <p>302</p>	 <p>257</p>	(88 %)	3 h
 <p>303</p>	 <p>258</p>	(80 %)	9 h
 <p>304</p>	 <p>283</p>		8 h



255 α : (hexano: *t*-BuOMe 1:1); solido blanco; p.f. 134 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.48 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.15 (m, 10 H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 170.92 (C), 170.82 (C), 80.31 (CH), 58.86 (CH_2), 57.38 (C), 53.96 (CH), 52.24 (CH), 51.35 (CH_2), 39.02 (C), 37.84 (C), 36.31 (CH_2), 35.51 (CH_2), 28.24 (CH_3), 27.35 (CH_2), 23.59 (CH_2), 21.24 (CH_3), 21.15 (CH_3), 16.56 (CH_3), 15.37 (CH_3).

255 β : (hexano: *t*-BuOMe 1:1); solido blanco; p.f. 145-150 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.51 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 2 H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 6H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 170.98 (C), 170.81 (C), 80.35 (CH), 59.14 (CH_2), 56.38 (C), 53.98 (CH), 51.33 (CH), 49.60 (CH_2), 38.71 (C), 38.05 (C), 36.79 (CH_2), 35.39 (CH_2), 28.33 (CH_3), 23.56 (CH_2), 21.35 (CH_3), 21.19 (CH_3), 19.61 (CH_2), 16.62 (CH_3), 15.47 (CH_3).

256β: (hexano: *t*-BuOMe 7:3); solido blanco; p.f. 155-160 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.75 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.00-1.36 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 169.84 (C), 166.28 (C), 132.96 (CH), 130.79 (C), 129.63 (CH), 128.46 (CH), 81.00 (CH), 58.09 (CH), 56.26 (C), 53.75 (CH), 51.22 (CH₃), 49.19 (CH₂), 38.92 (C), 38.42 (C), 36.87 (CH₂), 34.67 (CH₂), 28.49 (CH₃), 23.49 (CH₂), 19.63 (CH₂), 16.94 (CH₃), 14.75 (CH₃); EIMS m/z 386 (1), 232 (10), 193 (10), 141 (20), 105 (100), 77 (35); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 409.1990, encontrado m/z 409.1994.

256α: (hexano: *t*-BuOMe 7:3); solido blanco; p.f. 165-170 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.76 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.58 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 1.90-1.21 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 170.69 (C), 166.13 (C), 134.53 (CH), 132.91 (CH), 130.32 (C), 129.57 (CH), 80.78 (CH), 59.61 (CH), 56.79 (C), 53.56 (CH), 53.00 (CH₂), 51.25 (CH₃), 39.63 (C), 38.32 (C), 36.60 (CH₂), 34.91 (CH₂), 28.46 (CH₃), 23.57 (CH₂), 21.15 (CH₂), 16.86 (CH₃), 14.52 (CH₃); EIMS m/z 386 (1), 232 (10), 193 (15), 135 (15), 105 (100), 77 (35); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 409.1990, encontrado m/z 409.1997.

257: (hexano: *t*-BuOMe, 75:25) aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.82 (C), 80.44 (CH), 60.44 (CH), 59.40 (CH), 47.06 (C), 46.63 (CH₂), 39.86 (CH₂), 38.98 (C), 37.06 (C), 36.23 (CH₂), 28.42 (CH₃), 23.71 (CH₂), 22.55 (CH₃), 21.30 (CH₃), 21.09 (CH₂), 18.68 (CH₃), 16.31 (CH₃); EIMS m/z 280 (1), 265 (5), 220 (20), 177 (45), 163 (25), 121 (100), 107 (85), 69 (80); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ m/z 303.1936, encontrado m/z 303.1939.

258: (hexano: *t*-BuOMe, 6:4) sólido blanco; p.f. 132-135 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J =$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J =$ Hz, 1H), 3.05 (sa, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.60 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.12 (C), 166.23 (C), 132.95 (CH), 130.86 (C), 129.67 (CH), 128.66 (CH), 80.84 (CH), 62.72 (CH_2), 60.91 (CH), 57.62 (C), 53.36 (CH), 45.18 (CH), 37.99 (C), 36.84 (CH_2), 34.92 (C), 27.71 (CH_3), 23.77 (CH_2), 22.51 (CH_2), 21.92 (CH_3), 21.31 (CH_3), 16.81 (CH_3), 15.42 (CH_3).

283 α : sólido blanco; p.f. 155 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (s, 6H), 2.60 (da, 1H), 2.49 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.17-1.71 (m, 10 H), 1.55-1.27 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.61 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.54 (C), 174.01 (C), 58.41 (C), 55.32 (CH), 51.69 (CH_3), 51.32 (CH_3), 50.07 (CH_2), 49.33 (CH), 44.07 (C), 39.74 (C), 38.80 (CH_2), 37.86 (CH_2), 36.06 (CH_2), 28.82 (CH_3), 27.45 (CH_2), 23.22 (CH_2), 19.30 (CH_3), 12.95 (CH_3); EIMS m/z 324 (1), 309 (30), 264 (25), 237 (100), 217 (10), 161 (20), 121 (75), 109 (65), 81 (60); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 347.1834, encontrado 347.1828.

283 β : sólido blanco; p.f. 135 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.19-1.66 (m, 11 H), 1.49-1.28 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.67 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.60 (C), 174.67 (C), 57.56 (C), 55.44 (CH), 51.80 (CH_3), 51.27 (CH_3), 49.11 (CH_2), 47.08 (CH), 44.08 (C), 39.38 (C), 39.12 (CH_2), 38.06 (CH_2), 35.58 (CH_2), 28.67 (CH_3), 27.30 (CH_2), 21.52 (CH_2), 19.31 (CH_3), 13.51 (CH_3); EIMS m/z 324 (5), 309 (100), 292 (45), 249 (15), 233 (25), 173 (20), 121 (95), 91 (45); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 347.1834, encontrado 347.1835.

259: (hexano: *t*-BuOMe, 3:7) sólido blanco; p.f. 146 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (sa, 1H), 2.61 (dd, $J = 15, 6$ Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.16 (da, 1H), 1.85 (dd, $J = 11.9, 6$ Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.29 (dd, $J = 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.24 (C),

172.68 (C), 72.19 (CH₂), 56.21 (CH), 56.06 (CH), 51.57 (CH₃), 46.02 (CH), 45.63 (CH), 43.84 (C), 38.93 (CH₂), 37.94 (CH₂), 34.41 (C), 29.33 (CH₂), 28.42 (CH₃), 22.66 (CH₂), 19.18 (CH₃), 13.51 (CH₃); EIMS m/z 308 (5), 276 (10), 249 (8), 182 (25), 150 (23), 123 (100), 109 (85), 82 (25); HRFABMS calcd. para C₁₇H₂₄O₅ 331.1521, encontrado 331.1519.

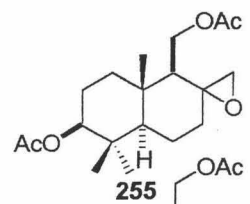
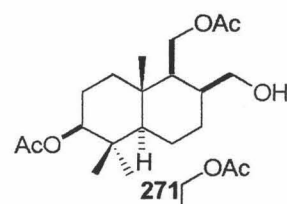
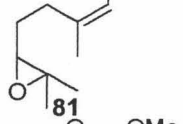
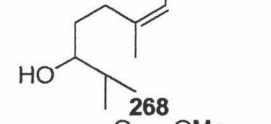
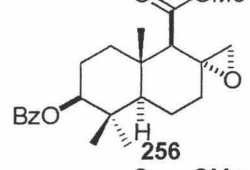
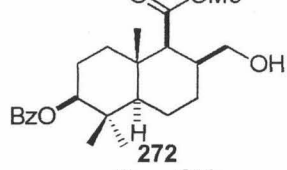
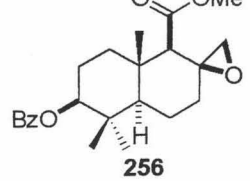
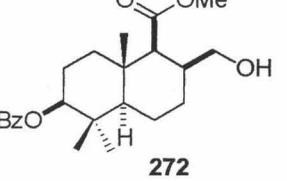
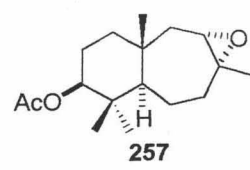
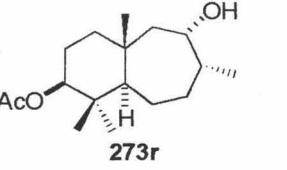
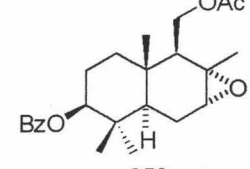
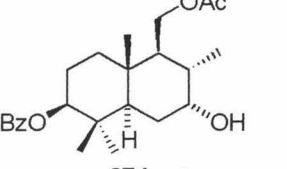
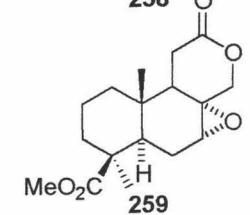
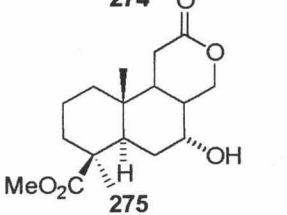
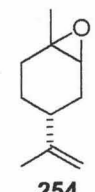
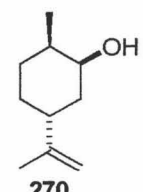
254: aceite incoloro. Sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.⁴²⁹

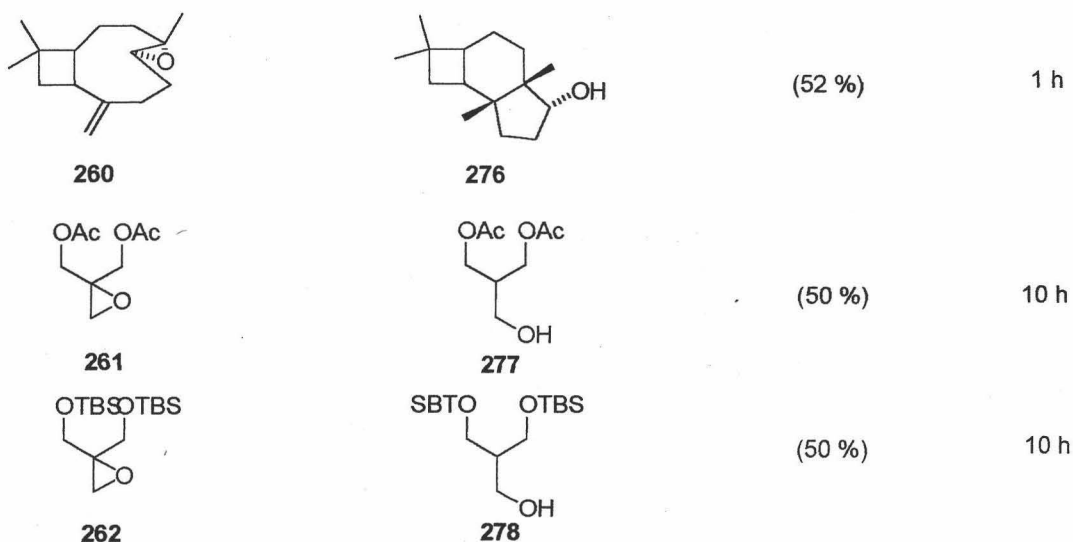
261: aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.07 (s, 6H).

262: aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (sa, 4H), 2.71 (s, 2H), 0.88 (s, 18H).

Procedimiento general de apertura radicalaria de epóxidos en condiciones reductoras: Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (3 mmol) y Mn (8 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja se pone verde. Una mezcla del epóxido (1 mmol) y H₂O (30-50 mmol) en THF (5 mL) estrictamente desoxigenado se añade lentamente sobre la anterior y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1-24 h. Se añade disolución acuosa 5% de NaH₂PO₄, se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el alcohol correspondiente.

⁴²⁹ Whalen, J.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1777.

Epoxido	Alcohol	Rendimiento	Tiempo de reacción
		(75 %)	7 h
		(79 %)	6 h
		(81 %)	7 h
		(67 %)	8 h
		(43 %)	23 h
		(100 %)	24 h
		(68 %)	1 h
		(12 %)	24 h



(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-Acetato de 5-acetoximetil-6-hidroximetil-1,1,4 α -trimetil-decahidro-naftalen-2-ilo (**271**): (hexano: *t*-BuOMe, 3:7); solido amorfo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.36 (dd, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 1.93 (s, 3H) 1.92-1.85 (m, 4H), 1.65-1.35 (m, 6 H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 171.32 (C), 170.94 (C), 80.39 (CH), 62.93 (CH_2), 61.55 (CH_2), 55.33 (CH), 51.67 (CH), 39.24 (CH), 37.80 (C), 37.19 (CH_2), 36.82 (C), 28.63 (CH_2), 28.02 (CH_3), 23.48 (CH_2), 21.21 (CH_3), 21.5 (CH_3), 17.28 (CH_2), 16.44 (CH_3), 16.35 (CH_3).

268: sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁴⁸

(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*, 9*SR*, 10*SR*)-6-Benzoiloxi-2-hidroximetil-5,5,8 α -trimetil-decahidro-naftalen-1-carboxilato de metilo (**272**): (hexano: *t*-BuOMe, 3:7); solido blanco; p.f. 140-143 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.75 (dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (ta, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C RMN: (75 MHz, CDCl_3) δ 174.00 (C), 166.22 (C), 132.86 (CH), 130.71 (C), 129.58 (CH), 128.40 (CH), 81.10 (CH), 66.65 (CH_2), 58.95 (CH), 53.61 (CH), 51.14 (CH_3), 40.12 (C), 38.32 (C), 37.51 (CH_2), 37.44 (CH), 29.21 (CH_2), 28.39 (CH_3), 23.81 (CH_2), 20.70 (CH_2), 16.94 (CH_3), 14.62 (CH_3); EIMS m/z 388 (1), 234 (25), 219 (20), 179 (5),

Parte Experimental

150 (5), 105 (100), 77 (35); HRFABMS calcd. para $C_{23}H_{32}O_5Na$ m/z 411.2147, encontrado m/z 411.2138.

(3SR, 5RS, 8RS, 9SR)-Acetato de 6-hidroxi-1,1,4 α ,7-tetrametil-decahidro-benzociclohepten-2-ilo (273r): (hexano: *t*-BuOMe, 1:1); aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.47 (dd, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 1H), 3.94 (dt, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.57-1.37 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.04 (C), 80.90 (CH), 71.22 (CH), 56.54 (CH), 51.75 (CH₂), 40.77 (CH₂), 38.95 (C), 38.14 (CH), 35.57 (C), 32.54 (CH₂), 28.05 (CH₃), 24.33 (CH₂), 24.18 (CH₂), 21.42 (CH₃), 20.16 (CH₃), 17.22 (CH₃), 16.17 (CH₃); EIMS m/z 282 (1), 264 (2), 207 (50), 189 (80), 161 (93), 136 (100), 109 (75), 81 (55); HRFABMS calcd. para $C_{17}H_{30}O_3Na$ m/z 305.2092, encontrado m/z 305.2090.

(3SR, 5RS, 7RS, 8SR, 9SR, 10SR)-Benzoato de 5-acetoximetil-7-hidroxi-1,1,4 α ,6-tetrametil-decahidro-naftalen-2-ilo (274): (hexano: *t*-BuOMe, 1:1) aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.76 (dda, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.93 (sa, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.21 (m, 9H), 1.02 (s, 6H), 0.94 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2 (C), 164.0 (C), 130.9 (CH), 128.9 (C), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 79.4 (CH), 69.6 (CH), 61.3 (CH₂), 47.1 (CH), 44.9 (C), 44.1 (CH), 35.9 (C), 35.5 (CH₂), 32.7 (CH₂), 27.6 (CH₃), 26.4 (CH₂), 21.9 (CH₂), 19.3 (CH₃), 17.6 (CH₃), 14.9 (CH₃), 14.4 (CH₃).

(4SR, 5RS, 7RS, 8RS, 9SR, 10RS)-10-Hidroxi-4 β ,8-dimetil-3-oxo-dodecahidro-2-oxa-fenantren-8-carboxilato de metilo (275): aceite incoloro; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.07 (sa, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.60 (dd, $J = 18, 6.3$ Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.12-1.47 (m, 10H), 1.16 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.59 (C), 171.67 (C), 71.39 (CH₂), 66.05 (CH), 51.50 (CH₃), 47.27 (CH), 43.54 (C), 41.23 (CH), 38.13 (CH₂), 37.94 (CH₂), 36.84 (C), 36.38 (CH), 31.86 (CH₂), 29.70 (CH₂), 28.62 (CH₃),

19.13 (CH₃), 11.12 (CH₃); HRFABMS calcd. para C₁₇H₂₆O₅ 333.1677, encontrado 333.1672.

(*1SR, 2RS, 5RS*)-5-Isopropenil-2-metil-ciclohexanol (**270**): (hexano: *t*-BuOMe, 7:3); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (sa, 2H), 3.86 (sa, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60-1.10 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 150.32 (C), 108.46 (CH₂), 71.07 (CH), 38.78 (CH₂), 37.90 (CH), 36.17 (CH), 31.50 (CH₂), 28.22 (CH₃), 21.03 (CH₃), 18.37 (CH₃).

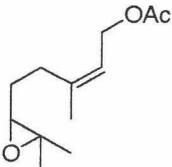
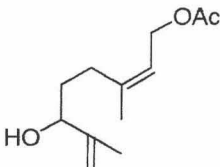
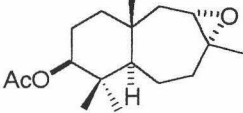
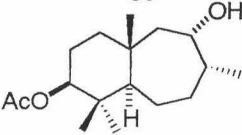
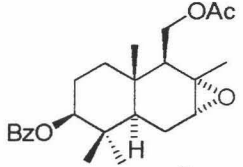
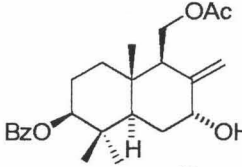
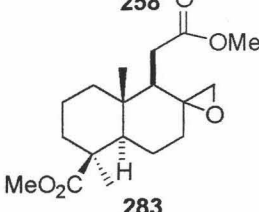
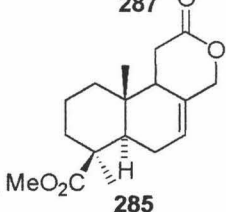
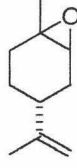
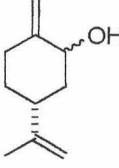
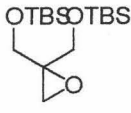
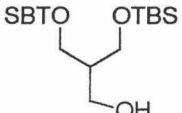
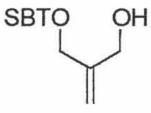
(*1RS, 4RS, 11SR*)-2,2,4α,7α-Tetrametil-decahidro-ciclobuta[*e*]inden-5-ol (**276**): (hexano: *t*-BuOMe, 9:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (dd, *J* = 7.5, 4.5 Hz, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.78-1.20 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.71 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 84.94 (CH), 48.30 (C), 44.39 (CH), 44.08 (C), 39.42 (CH), 36.20 (C), 35.81 (CH₂), 34.59 (CH), 32.03 (CH₂), 31.73 (CH₂), 30.35 (CH₃), 25.33 (CH₃), 24.32 (CH₂), 21.23 (CH₃), 17.71 (CH₃).

Acetato de 2-acetoximetil-3-hidroxi-propilo (**277**): (hexano: *t*-BuOMe, 1:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (d, *J* = 6 Hz, 4H), 3.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.17 (m, 5H), 2.07 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.28 (C), 171.27 (C), 62.08 (CH₂), 60.14 (CH), 40.50 (CH), 20.84 (CH₃).

278: (hexano: *t*-BuOMe, 9:1); aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.60 (m, 6H), 2.71 (s, 1H), 0.88 (s, 18H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 116.83 (C), 64.72 (CH₂), 63.18 (CH₂), 63.05 (CH₂), 48.40 (C), 44.89 (CH), 25.94 (CH₃), -5.35 (CH₃), -5.46 (CH₃).

Proceso general de apertura en condiciones oxidantes: Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (3 mmol) y Mn (8 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (25 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución roja adquiere color verde. Se evapora el THF y se añade benceno (25 mL). Una mezcla del epóxido (1 mmol) en benceno (5 mL) estrictamente desoxigenada se le añade lentamente y se

deja agitar a temperatura ambiente durante 1-4 h. Se añade disolución acuosa 5% de NaH_2PO_4 , se extrae con *t*-BuOMe, se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4 anh.) y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía (mezclas hexano: *t*-BuOMe) para dar el alcohol correspondiente.

Epóxido	Alcoholes	Rendimiento	Tiempo de reacción
 <p>81</p>	 <p>93</p>	(71 %)	0.6 h
 <p>257</p>	 <p>273r</p>	(40 %)	0.5 h
 <p>258</p>	 <p>287</p>	(62 %)	1 h
 <p>283</p>	 <p>285</p>	(36 %)	1 h
 <p>254</p>	 <p>281</p>	(30 %) ^a	4 h
 <p>285</p>	 <p>278</p>	35	0.5 h
	 <p>288</p>	10	

93: sus datos espectroscopicos coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁵¹

(3*SR*, 5*RS*, 7*RS*, 9*SR*, 10*SR*)-Benzoato de 5-acetoximetil-7-hidroxi-1,1,4 α -trimetil-6-metilen-decahidro-naftalen-2-ilo (**287**): (hexano: *t*-BuOMe, 4:6); solido blanco; p. f. 110-113 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (sa, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.66 (sa, 1H), 4.38 (ta, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.4, 4.2$, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.58 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171.30 (C), 166.24 (C), 147.72 (C), 132.87 (CH), 130.87 (C), 129.59 (CH), 128.41 (CH), 110.81 (CH_2), 81.08 (CH), 73.31 (CH), 61.38 (CH_2), 48.93 (CH), 46.75 (CH), 38.85 (C), 38.01 (C), 36.52 (CH_2), 30.09 (CH_2), 28.24 (CH_3), 24.21 (CH_2), 21.13 (CH_3), 16.93 (CH_3), 14.26 (CH_3).

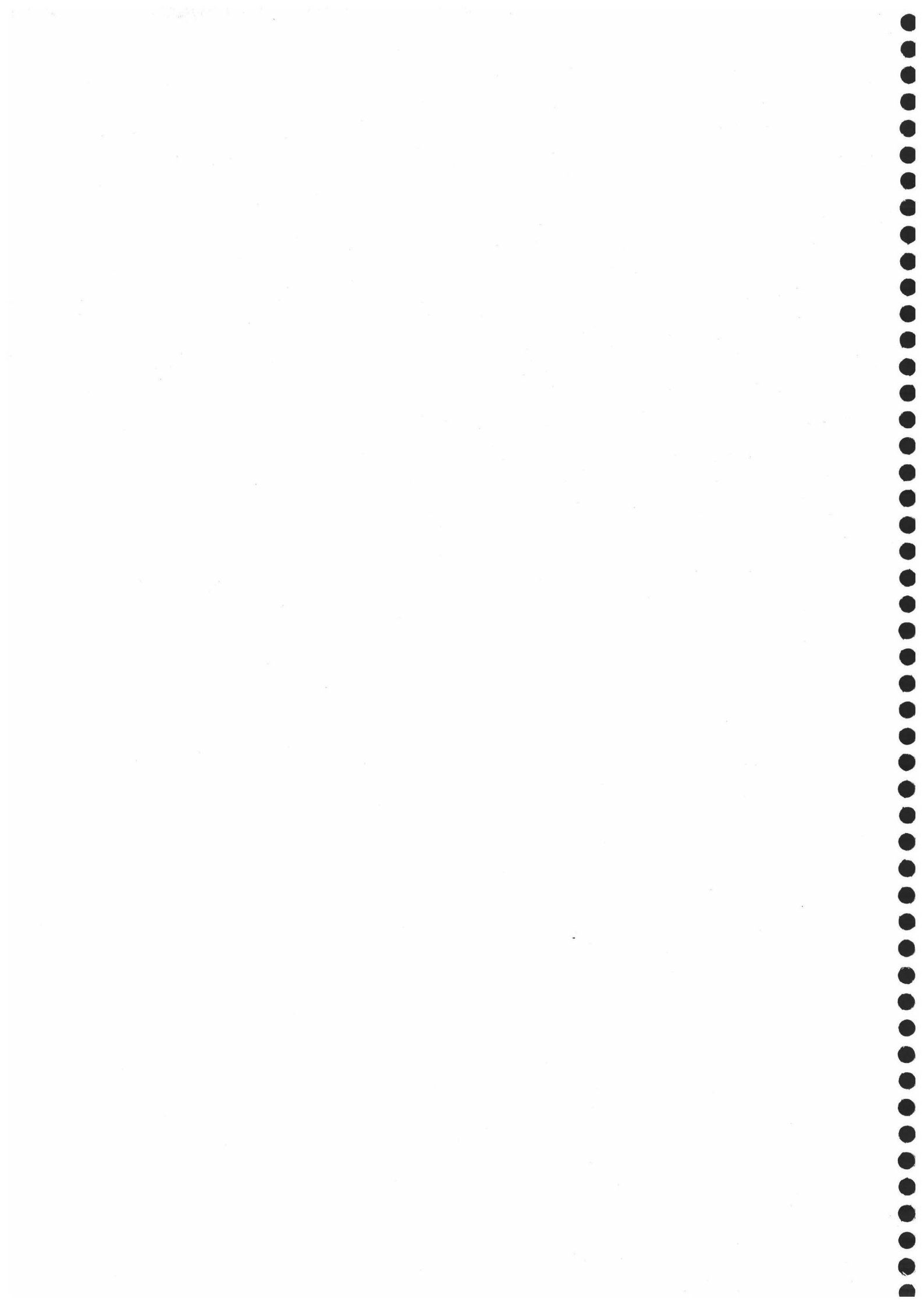
(4*SR*, 5*RS*, 10*RS*)-4 β ,8-Dimetil-3-oxo-3,4,4 α ,4 β ,5,6,7,8,8 α ,9-decahidro-1*H*-2-oxa-fenantren-8-carboxilato de metilo (**285**): (hexano: *t*-BuOMe, 1:1); solido blanco; p.f. 110-113 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (sa, 1H), 4.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.74-2.51 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.18 (da, 1H), 1.90-1.45 (m, 7H), 1.17 (s, 3H), 0.59 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177.19 (C), 173.74 (C), 128.30 (C), 123.36 (CH), 70.65 (CH_2), 51.41 (CH_2), 50.55 (CH), 46.10 (CH_2), 44.04 (C), 38.24 (CH_2), 38.19 (CH_2), 35.49 (C), 30.03 (CH_2), 28.35 (CH_3), 24.49 (CH_2), 19.40 (CH_3), 12.00 (CH_3); EIMS m/z 292 (5), 260 (15), 232 (75), 188 (7), 159 (20), 109 (100), 79 (15); HRFABMS calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 315.1572, encontrado 315.1574.

(4*RS*)-5-Isopropenil-2-metilen-ciclohexanol (**281**) (mezcla dos isomeros): (hexano: *t*-BuOMe, 7:3); aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (sa, 1H), 4.82 (sa, 1H), 4.76 (sa, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.33 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 2.55-2.37 (m, 3H), 2.21-1.77 (m, 5H), 1.69 (s, 6H), 1.65-1.15 (m, 5H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.19 (C), 149.91 (C), 148.62 (C), 125.34 (C), 109.74 (CH_2), 109.11 (CH_2), 109.02 (CH_2), 103.95 (CH_2), 72.36 (CH), 72.14 (CH), 44.14 (CH), 42.12 (CH_2), 39.09 (CH), 38.14 (CH_2), 36.76 (CH_2), 34.85 (CH_2), 32.62 (CH_2), 29.97 (CH_2), 20.90 (CH_3), 20.85 (CH_3).

288: aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.09 (sa, 2H), 4.18 (sa, 4H), 0.87 (s, 18H),



CONCLUSIONES



1. En la presente Tesis Doctoral se ha realizado una optimización del procedimiento de ciclación radicalaria biomimética promovido por el complejo Cp_2TiCl , consiguiendo mejorar el rendimiento y eliminar subproductos de ciclación no deseados.
2. Este método de ciclación se ha empleado con éxito en la preparación de diversos compuestos naturales con esqueleto de drimano, nor-labdano y labdano. Además, se ha establecido un acceso eficiente a la preparación de compuestos del tipo de los isocopalanos.
3. Se ha estudiado la ciclación de epoxipoliprenos relacionados con el linalool, como son el epoxiacetato de nerolidilo y de geranillinalilo. La ciclación de estos compuestos origina productos con anillos de siete miembros en su estructura. Se han empleado en la síntesis de algunos productos naturales, como barekóxido, laukarlaool, valparadieno y daucadieno.
4. En la presente Tesis Doctoral se ha realizado un estudio de la ciclación de epoxipoliprenos con restos aromáticos en su estructura, observándose un comportamiento distinto en el proceso de ciclación al que se producía en ciclaciones de tipo catiónico. Este método es útil para acceder a la síntesis de meroterpenos con estructura tipo zonarol y derivados.
5. También se ha llevado a cabo un estudio de la activación de enlaces C-H mediada por complejos de Pd^{2+} . Se ha demostrado que es un método aplicable a compuestos con estructura terpenoide, y se ha empleado en la síntesis del compuesto **74**, en una aproximación a la síntesis de aphidicolina y en una síntesis formal de piriropeno A.
6. Por último, se ha estudiado la aplicación del complejo Cp_2TiCl en la apertura de epóxidos, tanto en condiciones reductoras como oxidantes. Se ha observado un inesperado efecto reductor por parte del agua de los radicales intermedios del proceso de apertura.