

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Química Orgánica

*Contribución a la Síntesis de Terpenoides  
Monocíclicos Oxigenados a partir de Geraniol*

TESIS DOCTORAL

Pablo J. Linares Palomino

Granada, 1995



Biblioteca Universitaria de Granada



01533853



Pro T-15/124

T  
15

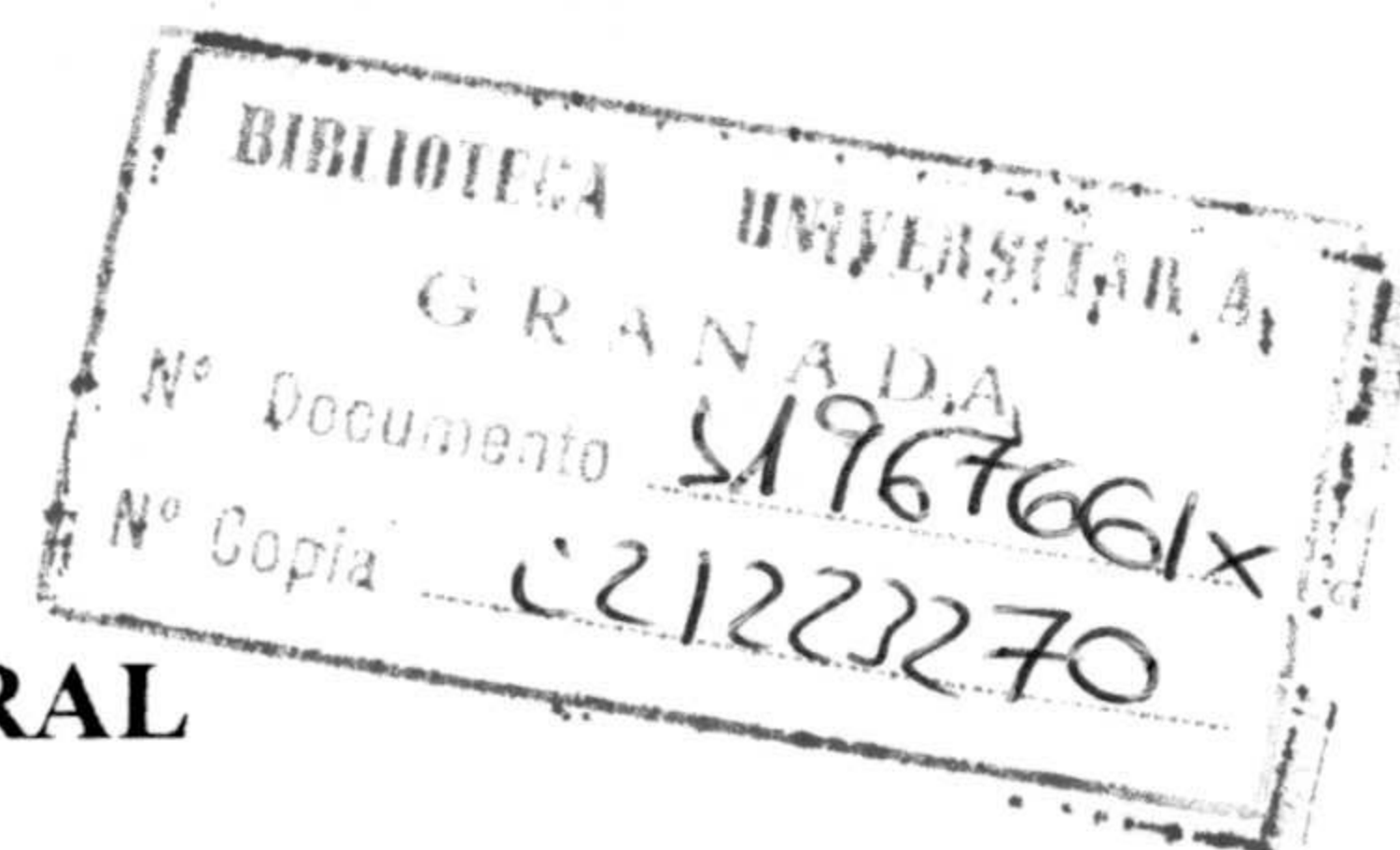
69

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Departamento de Química Orgánica**

*Contribución a la Síntesis de Terpenoides*  
*Monocíclicos Oxigenados a partir de Geraniol*

**TESIS DOCTORAL**



**Pablo J. Linares Palomino**

**Granada, 1995**



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Facultad de Ciencias  
Fecha 20-10-95  
ENTRADA NUM. 2465

D. ALEJANDRO FERNÁNDEZ BARRERO, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

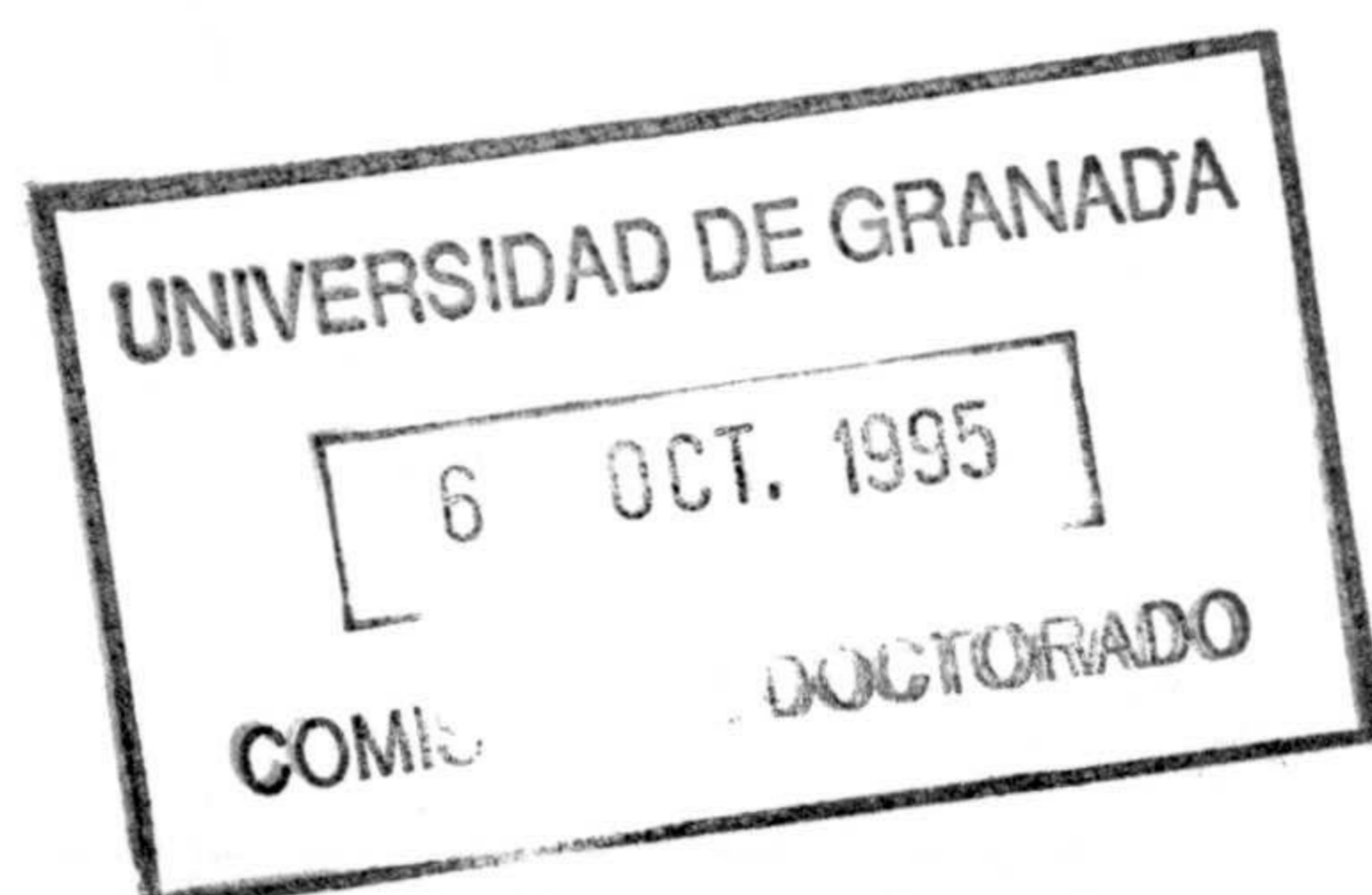
CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral presentada por el Licenciado D. PABLO J. LINARES PALOMINO, titulada " Contribución a la Síntesis de Terpenoides Monocíclicos Oxigenados a partir de Geraniol ", ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica (Facultad de Ciencias) bajo mi dirección y la del Dr. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán (Profesor Titular de Química Orgánica).

Considerándola finalizada, autorizo su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente.



Granada, 6 de Octubre de 1995.

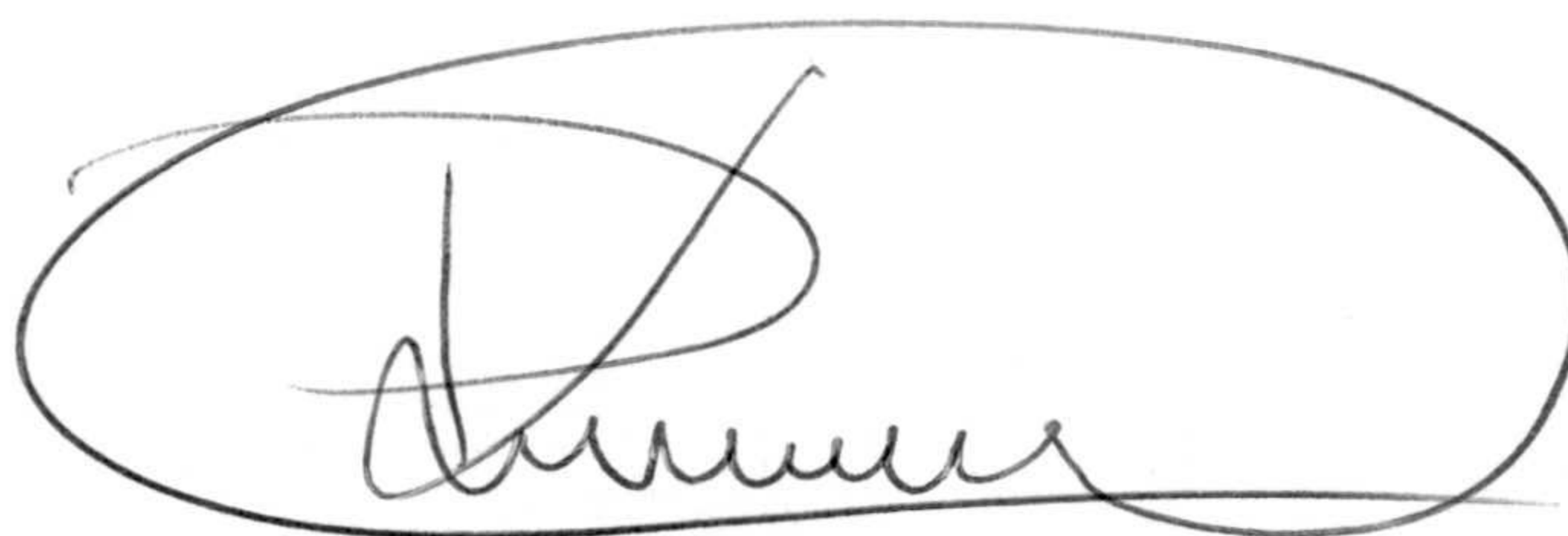




**Contribución a la Síntesis de Terpenoides Monocíclicos  
Oxigenados a partir de Geraniol**

Memoria presentada por Pablo J. Linares Palomino para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Granada, 6 de Octubre de 1995.



Fdo.: Pablo J. Linares Palomino

Los directores de la Tesis



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



Fdo.: Enrique J. Álvarez-Manzaneda  
Roldán, Profesor Titular de Química  
Orgánica, Universidad de Granada.



**ÍNDICE**



---

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | 1  |
| <b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....  | 11 |
| <b>I. CICLACIONES BIOMIMÉTICAS</b> .....  | 11 |
| . Ciclación vía radicales libres.....   | 12 |
| . Ciclación mediante ión bromonio.....  | 13 |
| . Ciclación mediante sales mercúricas.....  | 14 |
| . Ciclación con ácidos de Lewis.....  | 16 |
| <b>II. SÍNTESIS DE KARAHANA ÉTER</b> .....  | 18 |
| <b>III. SÍNTESIS DE KARAHANAENONA</b> .....   | 20 |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....   | 25 |
| <b>I. SÍNTESIS DE (±)-KARAHANA ÉTER (25) Y KARAHANAENONA (II)<br/>A PARTIR DE ACETATO DE 6,7-EPOXIGERANILO (2)</b> .....  | 25 |
| <b>Planteamiento</b> .....  | 25 |
| <b>Resultados</b> .....   | 26 |
| <b>I.1. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a<br/>            BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub></b> ..... | 26 |
| Caracterización espectroscópica de los compuestos <b>3 - 6</b> .....  | 27 |
| Discusión mecanística.....  | 30 |
| <b>I.2. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a<br/>            SnCl<sub>4</sub></b> .....               | 35 |
| Caracterización espectroscópica de los compuestos <b>7 - 13</b> .....   | 37 |
| Discusión mecanística.....  | 43 |



|  |            |
|--|------------|
| <b>I.3. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a BBr<sub>3</sub>.....</b>  | <b>45</b>  |
| Caracterización espectroscópica de los compuestos <b>14 - 18</b> .....   | 47         |
| Discusión mecanística.....   | 49         |
| <b>I.4. Comparación de la reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub> y BBr<sub>3</sub>.....</b> | <b>51</b>  |
| <b>I.5. Preparación de karahana éter (25).....</b>   | <b>54</b>  |
| Ruta 1.....  | 55         |
| Caracterización espectroscópica de los compuestos <b>19 - 21</b> .....   | 57         |
| Discusión mecanística.....   | 59         |
| Descripción espectroscópica de karahana éter (25) y su isómero (24).....   | 62         |
| Ruta 2.....  | 63         |
| Caracterización espectroscópica del compuesto <b>22</b> .....  | 63         |
| Caracterización espectroscópica del compuesto <b>23</b> .....  | 64         |
| <b>II. SÍNTESIS DE SESQUI Y TRITERPENOS.....</b>   | <b>67</b>  |
| <b>Planteamiento.....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>II.1. Preparación de fragmentos acíclicos.....</b>  | <b>71</b>  |
| Preparación de C17 ( <b>c + b<sub>C-2</sub></b> ).....   | 71         |
| Preparación del fragmento <b>b</b> .....   | 74         |
| Preparación del fragmento C20.....   | 80         |
| <b>II.2. Preparación de fragmentos cíclicos.....</b>   | <b>84</b>  |
| Preparación del fragmento <b>d</b> .....   | 84         |
| Preparación del fragmento <b>a</b> y sus reacciones de condensación....  | 99         |
| <b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>127</b> |
| <b>I. TÉCNICAS GENERALES.....</b>  | <b>127</b> |
| <b>Instrumentación.....</b>  | <b>127</b> |



|  |            |
|--|------------|
| <b>Cromatografía.....</b>  | <b>128</b> |
| <b>II. SÍNTESIS DE KARAHANA ÉTER (25).....</b>                                   | <b>130</b> |
| <b>III. PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS ACÍCLICOS DE SESQUI Y<br/>TRITERPENOS.....</b> | <b>149</b> |
| <b>IV. PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS CÍCLICOS DE SESQUI Y<br/>TRITERPENOS.....</b>   | <b>163</b> |
| <b>CONCLUSIONES.....</b>   | <b>197</b> |
| <b>ESPECTROS.....</b>  | <b>203</b> |
| <b>TABLAS DE <sup>13</sup>C-RMN.....</b>   | <b>317</b> |

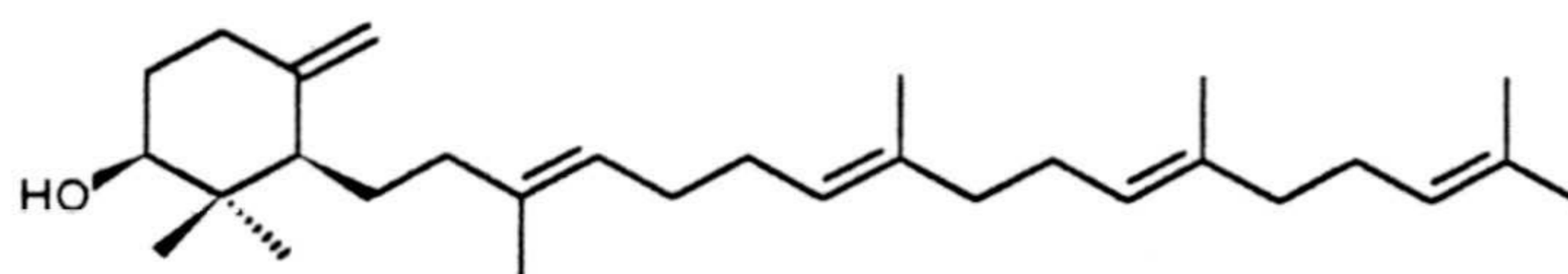


## *INTRODUCCIÓN*

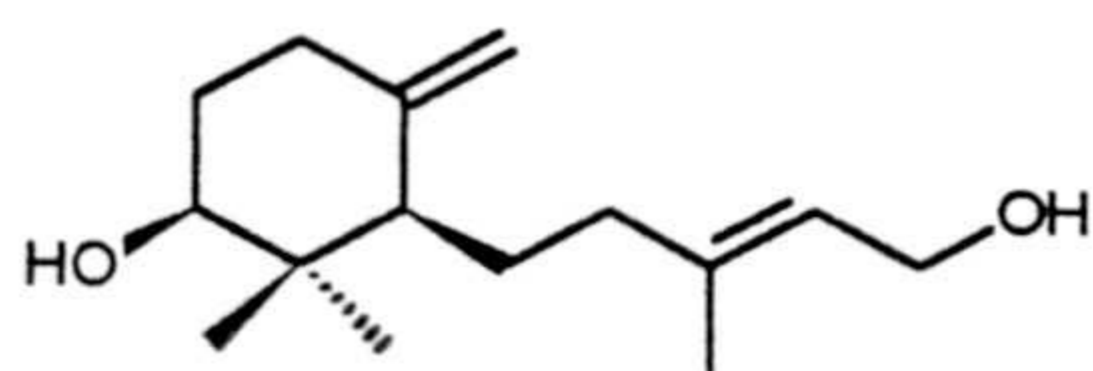




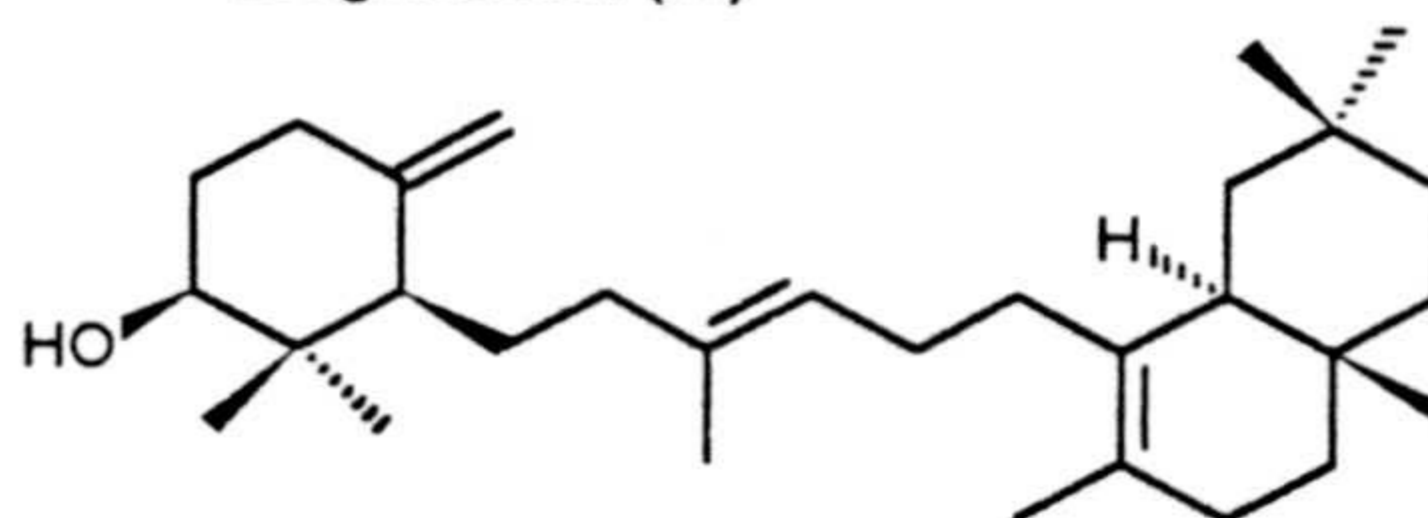




Achilleol A (III)



Elegansidiol (IV)



Achilleol B (V)

Achilleol A y achilleol B son triterpenos mono y tricíclico, respectivamente, aislados de *Achillea odorata* L. (*Compositae*)<sup>7,8</sup>, elegansidiol se ha aislado recientemente de *Santolina elegans* (*Compositae*)<sup>9</sup>, sus estructuras, establecidas sobre la base de técnicas espectroscópicas, se pretende confirmar ahora mediante síntesis química.

La peculiaridad de estas moléculas radica en la presencia del metilén ciclohexano, siendo achilleol A el primer ejemplo de triterpeno monocíclico que se describe en la literatura. Recientemente este triterpeno, y un éster de ácido graso del mismo, han sido aislados en *Santolina elegans* (*Compositae*) y *Bupleurum espinosum* (*Umbelliferae*)<sup>10</sup>, respectivamente.

Todos los triterpenos que poseen un grupo hidroxilo en posición 3 tienen su origen en una ciclación enzimática previa de (2,3)-óxido de escualeno, que da lugar a un carbocatión intermedio o al correspondiente derivado resultante de la unión del precursor triterpénico con un centro nucleofílico del enzima. Posteriormente, este carbocatión experimenta reordenamientos moleculares, que originan los diferentes esqueletos, dependiendo de la posición ocupada por la carga y de la estereoquímica del producto de ciclación. En la mayoría de los casos, no obstante, este precursor deficiente electrónicamente experimenta, de un modo concertado o por etapas, un proceso de policiclación.

<sup>7</sup> Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351.

<sup>8</sup> Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R., *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 8181.

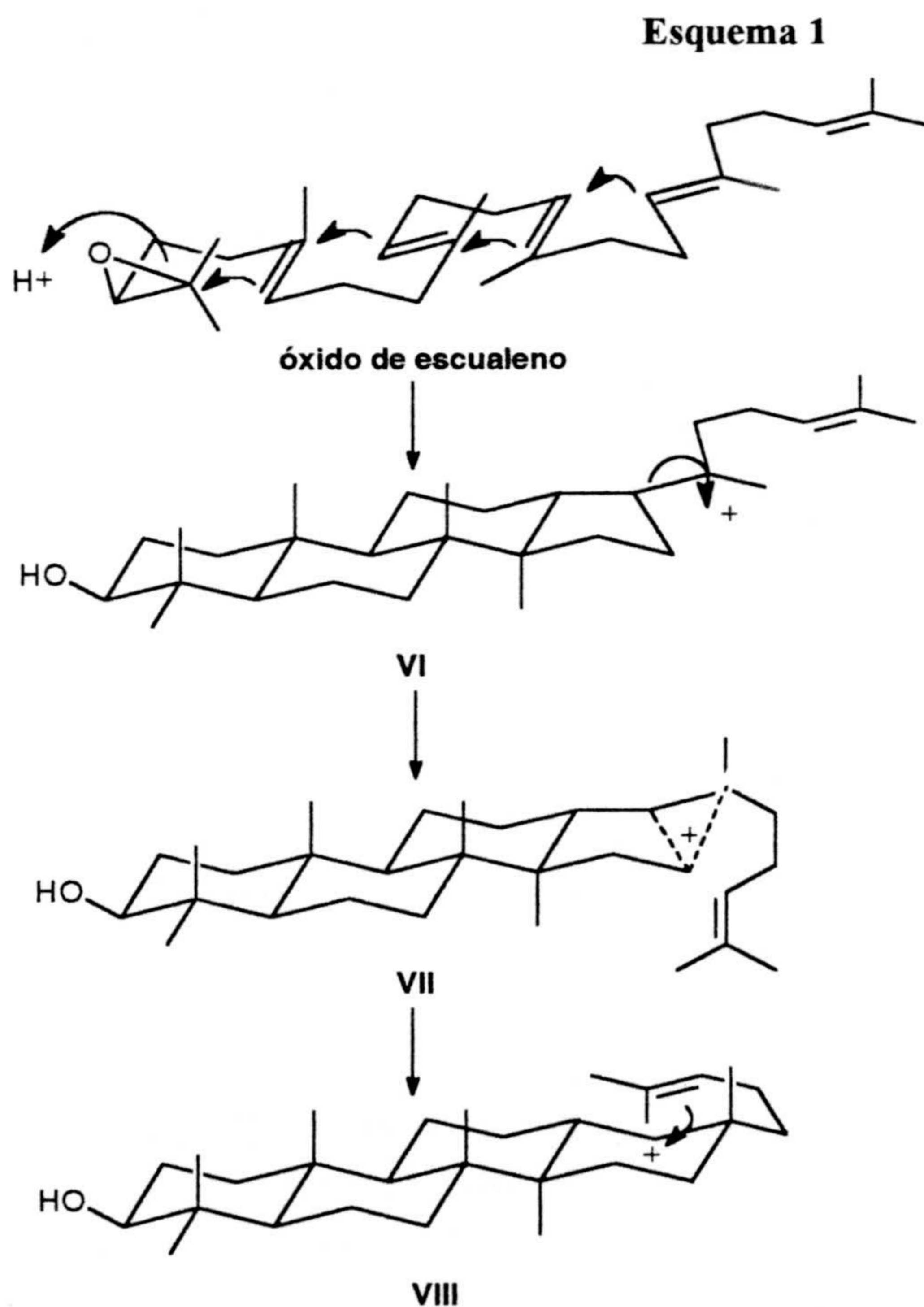
<sup>9</sup> Quílez del Moral, J. F.; Tesis Doctoral. Universidad de Almería (en redacción).

<sup>10</sup> Mansour, A.; Tesis Doctoral. Universidad de Tetuán (en redacción).

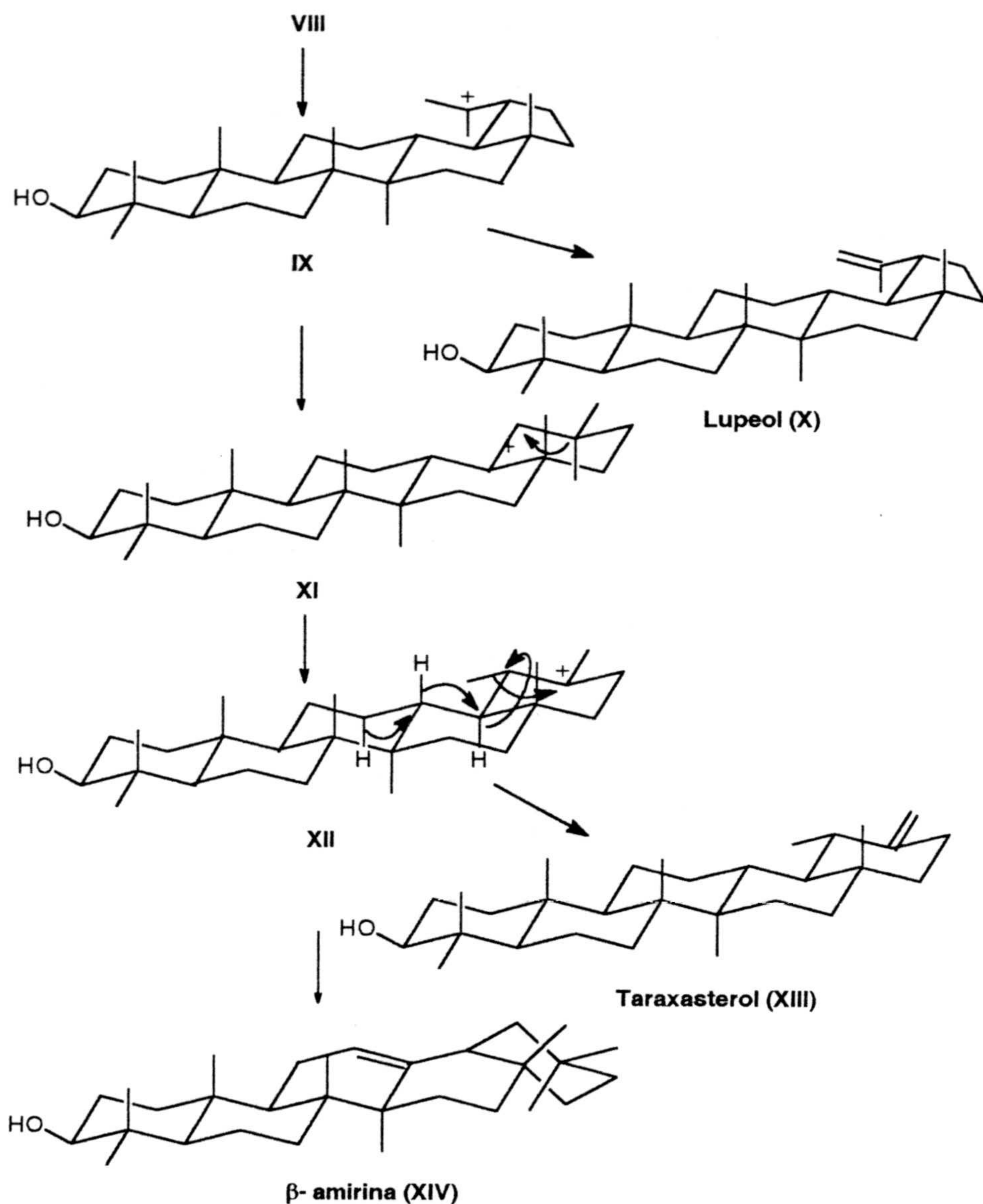


Para que el óxido de escualeno cicle, hasta dar los correspondientes triterpenos, es preciso que éste adopte una conformación plegada adecuada, de modo que queden próximos en el espacio los centros electrónicamente deficientes y aquéllos nucleofílicos que han de atacar a los primeros durante el proceso de ciclación; de la naturaleza de esta conformación plegada dependerá también la estereoquímica del triterpeno formado.

En el esquema 1 se muestran los diferentes pasos en la biosíntesis de los triterpenos pentacíclicos lupeol (X), taraxasterol (XIII) y  $\beta$ -amirina (XIV), también encontrados en *Achillea odorata* L. La formación de estos triterpenos requiere una conformación de óxido de escualeno, previa a la ciclación, silla-silla-silla-bote. El primer paso implica una ciclación múltiple con apertura del anillo oxiránico, que origina el carbocatión intermedio VI. Éste, a través del ión no clásico VII conduce al intermedio VIII, mediante un proceso que implica una rotación en la cadena lateral de VI, de modo que el metilo en C-17 queda en disposición  $\beta$ -axial. A partir de IX, por pérdida de protón, se origina lupeol (X).







La expansión del anillo E en el intermedio **IX** da lugar a **XI**, que se transforma en el intermedio **XII** por migración de un metilo desde el C-20 al C-19. A partir de este último intermedio se origina taraxasterol (**XIII**) y  $\beta$ -amirina (**XIV**). El primero de ellos por pérdida de un protón, y el segundo mediante reordenamientos desde C-13 hasta C-20, con desprotonación simultánea en C-12.

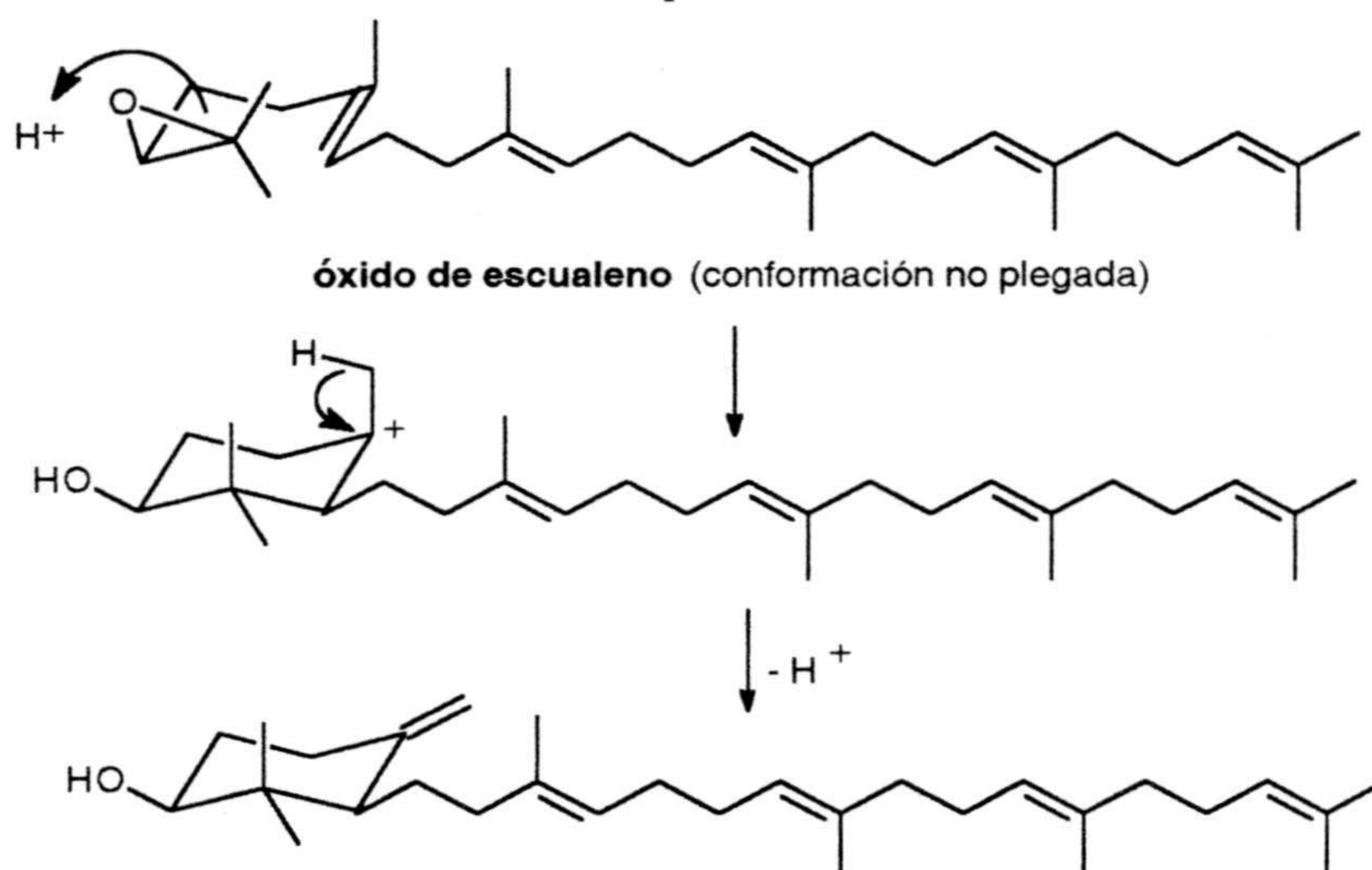
La biosíntesis de todos los triterpenos policíclicos conocidos, transcurre siguiendo procesos similares al antes expuesto; la gran variedad de estos triterpenos tiene su origen, por un lado, en las distintas conformaciones plegadas que puede adoptar óxido de escualeno antes de comenzar la ciclación y, por otro, en la gran diversidad de



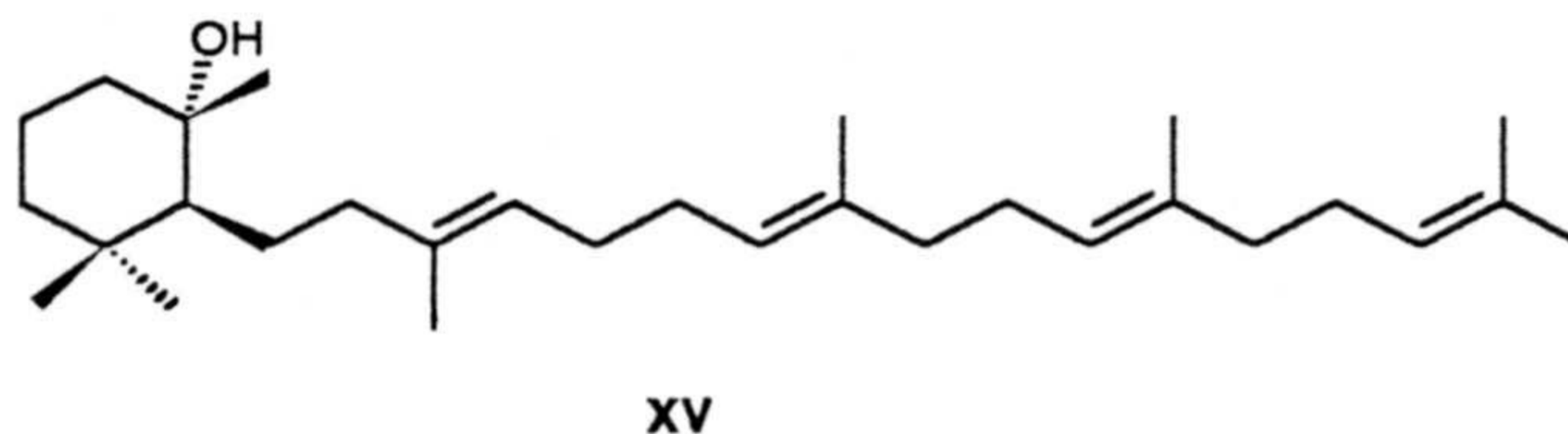
reordenamientos y otras transformaciones que pueden experimentar los productos de ciclación.

Evidentemente, la biosíntesis de Achilleol A no sigue este modelo de ciclación y de ahí el interés de esta sustancia. La formación del segundo y sucesivos ciclos no tiene lugar, en este caso, debido probablemente a que el resto de la cadena de óxido de escualeno no adopta una conformación debidamente plegada sobre la superficie del enzima que cataliza la ciclación. Por eso, el carbocatión monocíclico o la correspondiente especie electrónicamente deficiente, que se forma tras la primera ciclación, en lugar de experimentar el posterior ataque nucleofílico de los electrones del doble enlace siguiente que, en esa conformación, quedaría lejano, se estabiliza mediante pérdida de un protón y la formación del correspondiente doble enlace exocíclico (Esquema 2).

Esquema 2



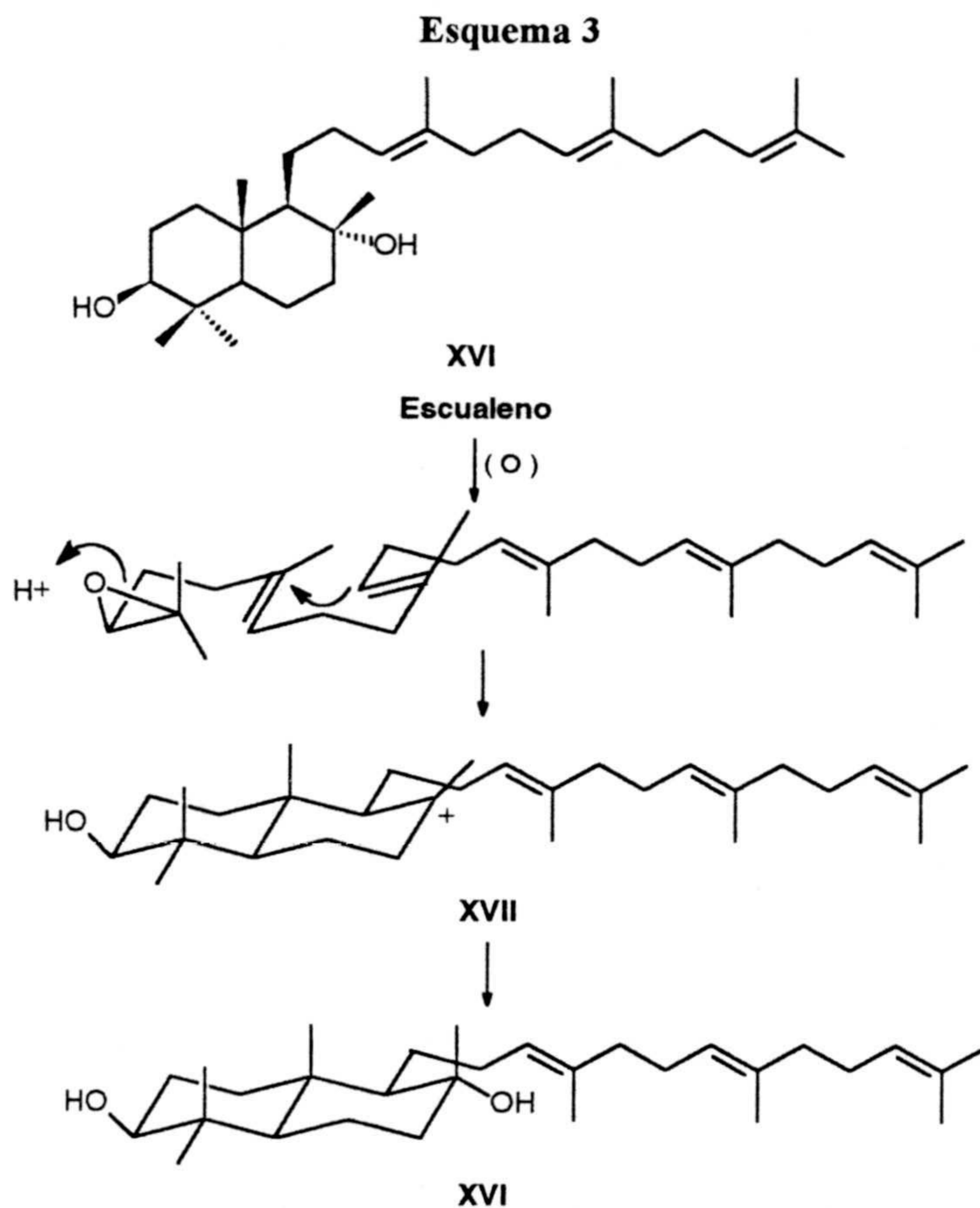
Arai et al. han aislado de las raíces de *Polipodiodes formosana* un alcohol triterpénico monocíclico (XV) con esqueleto de "achillano" <sup>11</sup>. Este compuesto puede considerarse resultante del "atrapamiento" del intermedio catiónico de la monociclación del escualeno mediante una molécula de agua.



<sup>11</sup> Arai, Y.; Hyrohara, M.; Ageta, H.; Hsu, H. Y.; *Tetrahedron Lett.* 1992, 43, 1325.



El aislamiento de triterpenos bicíclicos, cuya biosíntesis debe implicar la interrupción del proceso de ciclación del escualeno o su óxido, en las primeras etapas del mismo, viene a apoyar lo anteriormente expuesto. Así, el triterpenoide **XVI**, aislado de *Pistacia lentiscus*<sup>12</sup> puede considerarse el producto de "atrapamiento" del intermedio catiónico **XVII** por una molécula de agua (Esquema 3).



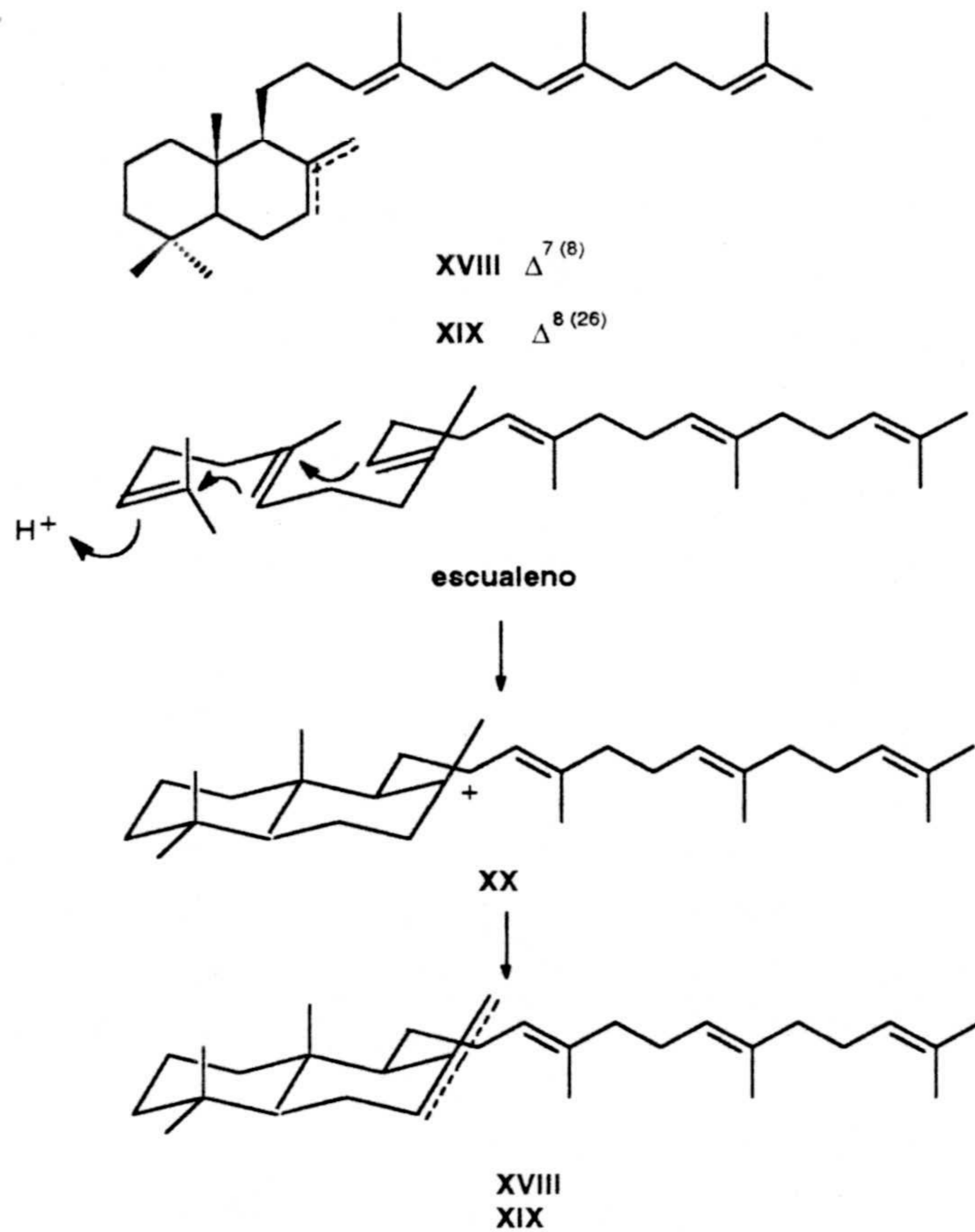
Del mismo modo, los hidrocarburos **XVIII** y **XIX**, aislados de *Polystidium ovatopaleacemus* y *Polypodium faurici*, respectivamente<sup>13</sup>, se habrán formado a partir de un intermedio **XX**, análogo a **XVII**, procedente de la ciclación de escualeno, por desprotonación, mediante un mecanismo similar al postulado en la biosíntesis de Achilleol A (Esquema 4).

<sup>12</sup> Boar, R. B.; Couchman, L. A.; Jaques, A. J.; Perkins, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2475.

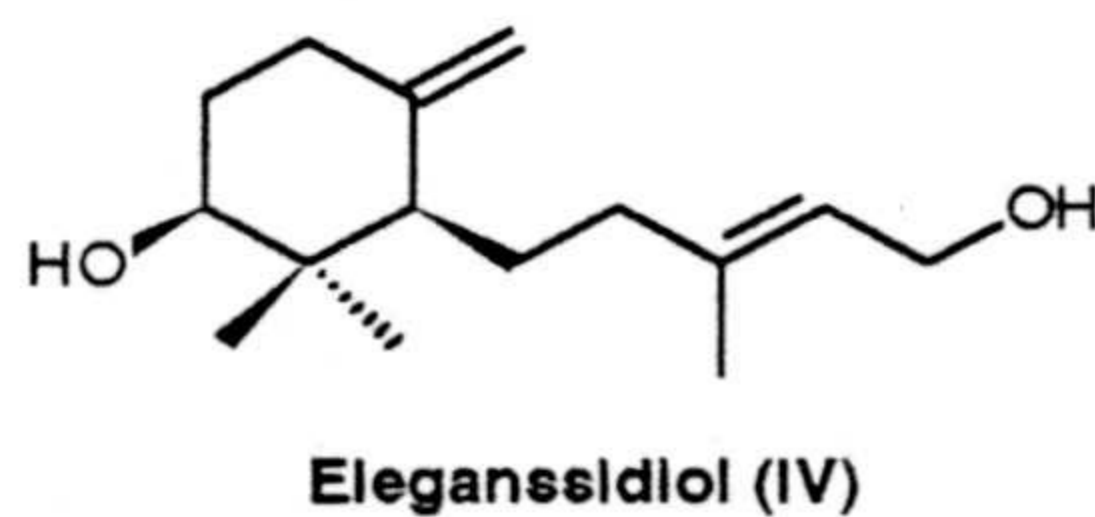
<sup>13</sup> Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K.; Kamada, T.; Ageta, H., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5733.



## Esquema 4



Obviamente el sesquiterpeno monocíclico **IV** debe generarse mediante un modelo de ciclación similar al propuesto para achilleol A, a partir del correspondiente epoxi farnesil derivado.



Con posterioridad a la publicación por nuestro Grupo de Investigación de la presencia de achilleol A en *Achillea odorata* L., han aparecido en la literatura distintos terpenoides relacionados estructuralmente con éste, tales como **XXI**, **XXII**, **XXIII** y **XXIV**, aislados de organismos marinos<sup>14</sup>.

<sup>14</sup> Amico, V.; *Phytochemistry*.1995, 39, 1257







*ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS*







Teniendo en cuenta los objetivos que se persiguen en este trabajo, el planteamiento inicial debe contemplar la preparación de derivados cíclicos con esqueleto monoterpénico, funcionalizados adecuadamente, susceptibles de ser transformados en ( $\pm$ )-karahana éter (I), karahanaenona (II) y en precursores de los terpenoides monocíclicos superiores, tales como elegansidiol (IV), achilleol A (III) y achilleol B (V).

Estas sustancias se pueden sintetizar, bien a partir de derivados ciclohexánicos, o mediante ciclación de compuestos de cadena abierta con esqueleto de isoprenoide, sea de origen sintético o de origen natural.

Los procedimientos que utilizan como producto de partida derivados cíclicos normalmente presentan el inconveniente de implicar numerosas etapas y, consecuentemente, rendimientos globales bajos. Un ejemplo lo constituye la síntesis de (-)-karahana éter (I) a partir de 2,2-dimetilciclohexanodiona, descrita por Mori et al.<sup>1</sup>. Por este motivo, se ha optado por utilizar procesos de ciclación para cubrir nuestros objetivos sintéticos.

## I. CICLACIONES BIOMIMÉTICAS.

Los procesos de ciclación biomimética de derivados terpénicos han sido objeto de numerosos estudios, tanto por la versatilidad que ofrecen desde el punto de vista sintético como por su interés teórico<sup>2</sup>. Así, se han descrito un sinnúmero de procedimientos que permiten llevar a cabo tales ciclaciones, a través de radicales libres<sup>3,4,5,6</sup> o, lo que es mucho más frecuente, mediante procesos iónicos a través de carbocationes. Se han empleado, como iniciadores de estos últimos, una gran variedad de reactivos electrofílicos, que incluyen el protón<sup>7,8</sup>, el ión bromonio<sup>9,10,11,12,13</sup>, el catión acilio<sup>14,15</sup>, los ácidos de Lewis<sup>16,17,18,19,20</sup> o las sales mercuricas<sup>21,22,23,24,25,26,27,28</sup>.

<sup>1</sup> Mori, K., *Tetrahedron* **1985**, *23*, 5487.

<sup>2</sup> Van Tamelen, E. E.; Estornia, A.; Hessler, E. J.; Schwartz, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295.

<sup>3</sup> Breslow, R.; Groves, J. T.; Olin, S., *Tetrahedron Lett.* **1966**, *39*, 4717.

<sup>4</sup> Coates, R. M.; Melvin, L. S., *J. Org. Chem.* **1970**, *5*, 865.

<sup>5</sup> Kochi, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1572.

<sup>6</sup> Snider, B. B.; Mohan, R.; Kates, S. A.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 841.

<sup>7</sup> Stork, G.; Burgsthaler, A. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068.

<sup>8</sup> Eschenmosher, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D., *Helv. Chem. Acta.* **1955**, *38*, 1890.

<sup>9</sup> Kato, T.; Ichinose, I.; Kumazawa, S.; Kitahara, Y., *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 188.

<sup>10</sup> Kato, T.; Ichinose, I.; Kamoshida, A.; Kitahara, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 518.

<sup>11</sup> Wolinski, L. E.; Fallaner, D. J., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 597.

<sup>12</sup> Hoye, T. R.; Kurth, M. J., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3693.

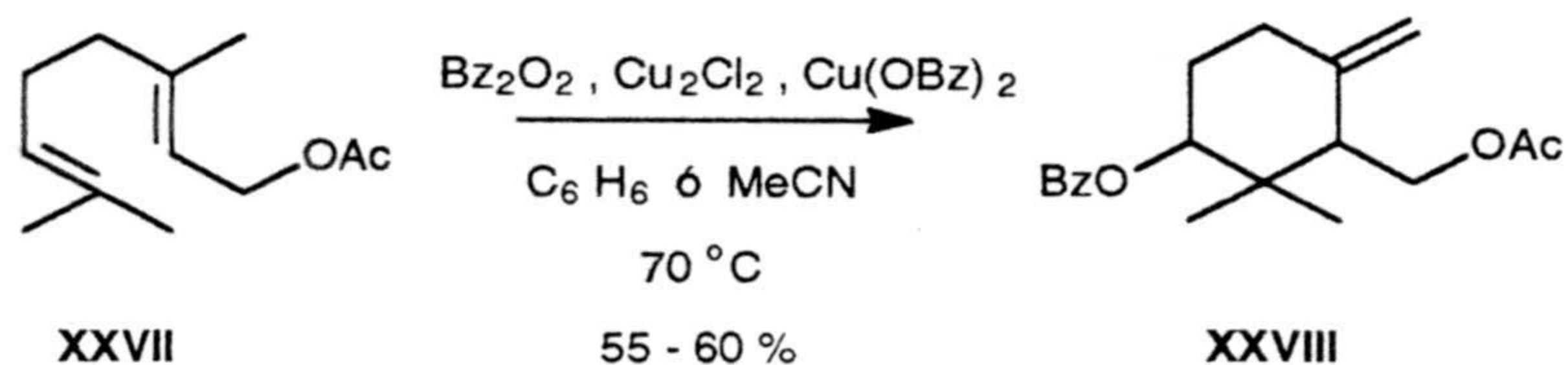
<sup>13</sup> Shieh, H. M.; Prestwich, G. D., *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4643.



Por razones obvias, solo se van a citar aquí aquellas ciclaciones más directamente relacionadas con el objeto de nuestro trabajo, que proceden sobre terpenoides oxigenados o que dan lugar a derivados oxigenados en C-3. Así, se comentan ciclaciones sobre monoepoxiterpenoides y aquellas que transcurren sobre polienos, efectuando su funcionalización en C-3.

### Ciclación via radicales libres.

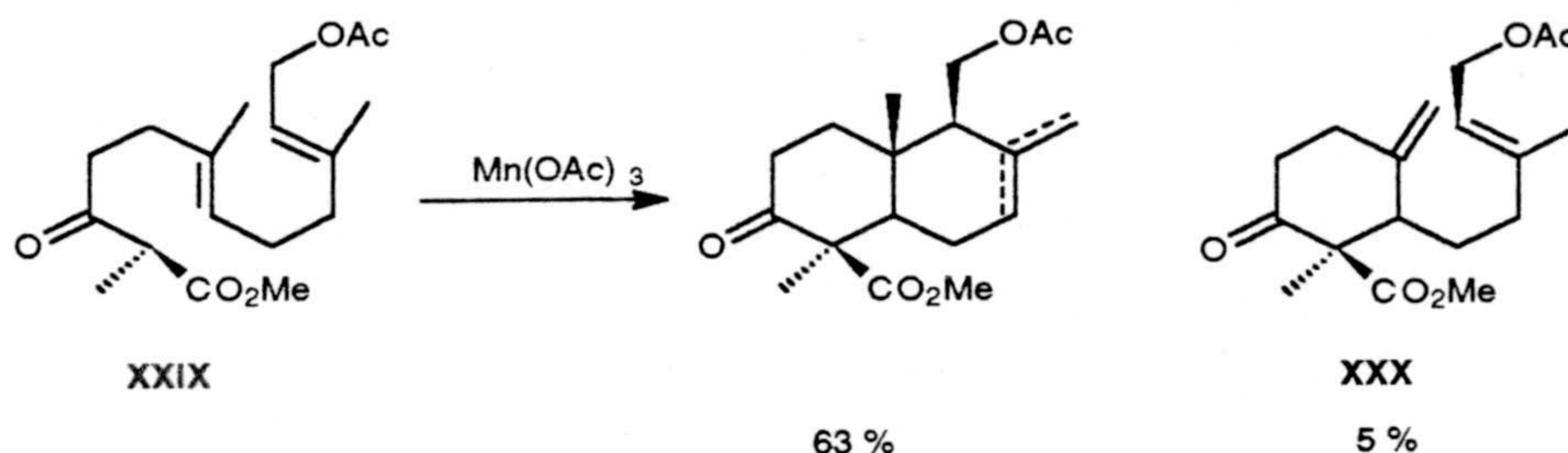
Uno de los escasos ejemplos encontrados en la bibliografía sobre ciclación de terpenoides a través de radicales libres, lo constituye el procedimiento descrito en 1966 por Breslow y col.. Según estos autores, el tratamiento de acetato de geranilo (XXVII) con peróxido de benzoílo, cloruro cuproso y benzoato cúprico, en benceno o acetonitrilo, conduce, con rendimientos aceptables, al producto de ciclación XXVIII.



Otro reactivo utilizado para la ciclación radicalaria es el manganeso (III). En especial, con  $\text{Mn(OAc)}_3$ , se consiguen buenos rendimientos de ciclación sobre  $\beta$ -ceto ésteres, como XXIX. El derivado monocíclico obtenido, XXX, si bien es exocíclico se obtiene con escaso rendimiento.

- <sup>14</sup> Kumazawa, S.; Nakano, Y.; Kato, T.; Kitahara, Y., *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3, 1757.  
<sup>15</sup> Kato, T.; Kumazawa, S.; Kabuto, C.; Honda, H.; Kitahara, Y., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4, 2319.  
<sup>16</sup> Kato, T.; Tanemura, M.; Kanno, S.; Suzuki, T.; Kitahara, Y., *Bioorg. Chem.* **1974**, 1, 84.  
<sup>17</sup> Imaye, K.; Kakisawa, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1973**, 2591.  
<sup>18</sup> Skeeane, R. W.; Tramel, G. L.; White, J. D., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 5, 25.  
<sup>19</sup> Torii, S.; Luneyama, K.; Kawahara, Y.; Kuyama, M., *Chem. Lett.* **1978**, 455.  
<sup>20</sup> Saito, A.; Matsushita, H.; Kaneko, H., *Chem. Lett.* **1983**, 729.  
<sup>21</sup> Julia, M.; Colomer, E.; Julia, S., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2397.  
<sup>22</sup> Kurbanov, M.; Sumenovski, A. V.; Smit, W. A.; Sumelev, L. V.; Kucherov, V. F., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2175.  
<sup>23</sup> Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; Dellaria, J. F. Jr; Kurth, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6704.  
<sup>24</sup> Corey, E. J.; Das, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5551.  
<sup>25</sup> Sato, C.; Ikeda, S.; Shirahama, H.; Matsumoto, T., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2099.  
<sup>26</sup> White, J. D.; Nishiguchi, T.; Skeeane, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3923.  
<sup>27</sup> Armstrong, R. J.; Harris, F. L.; Weiler, L., *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 673.  
<sup>28</sup> McMurry, J. E.; Erion, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2712.

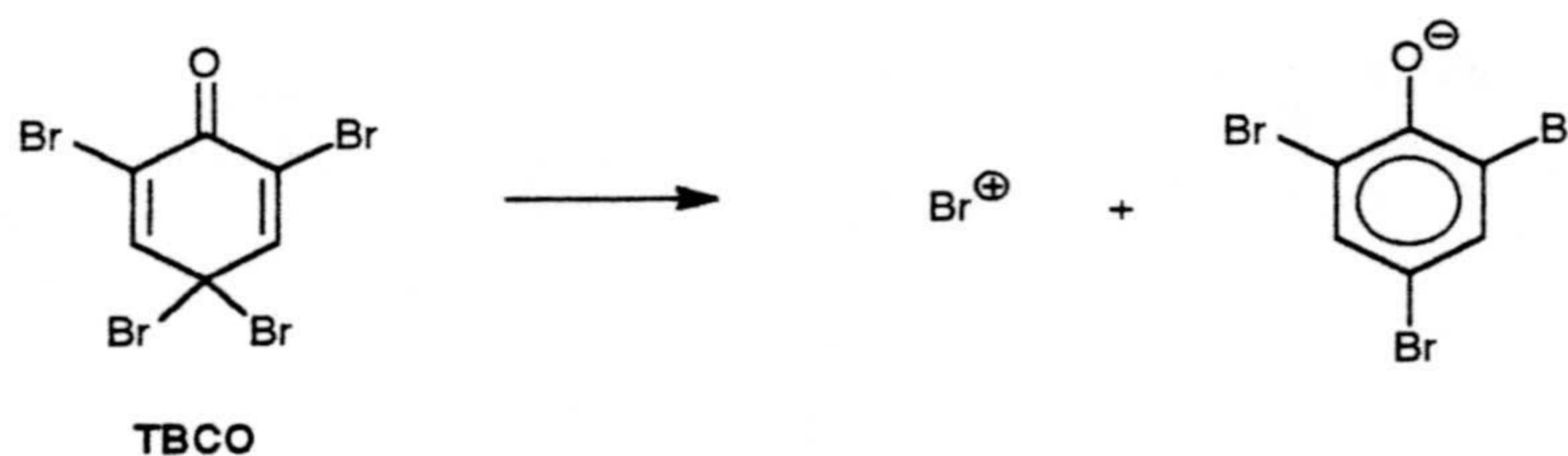




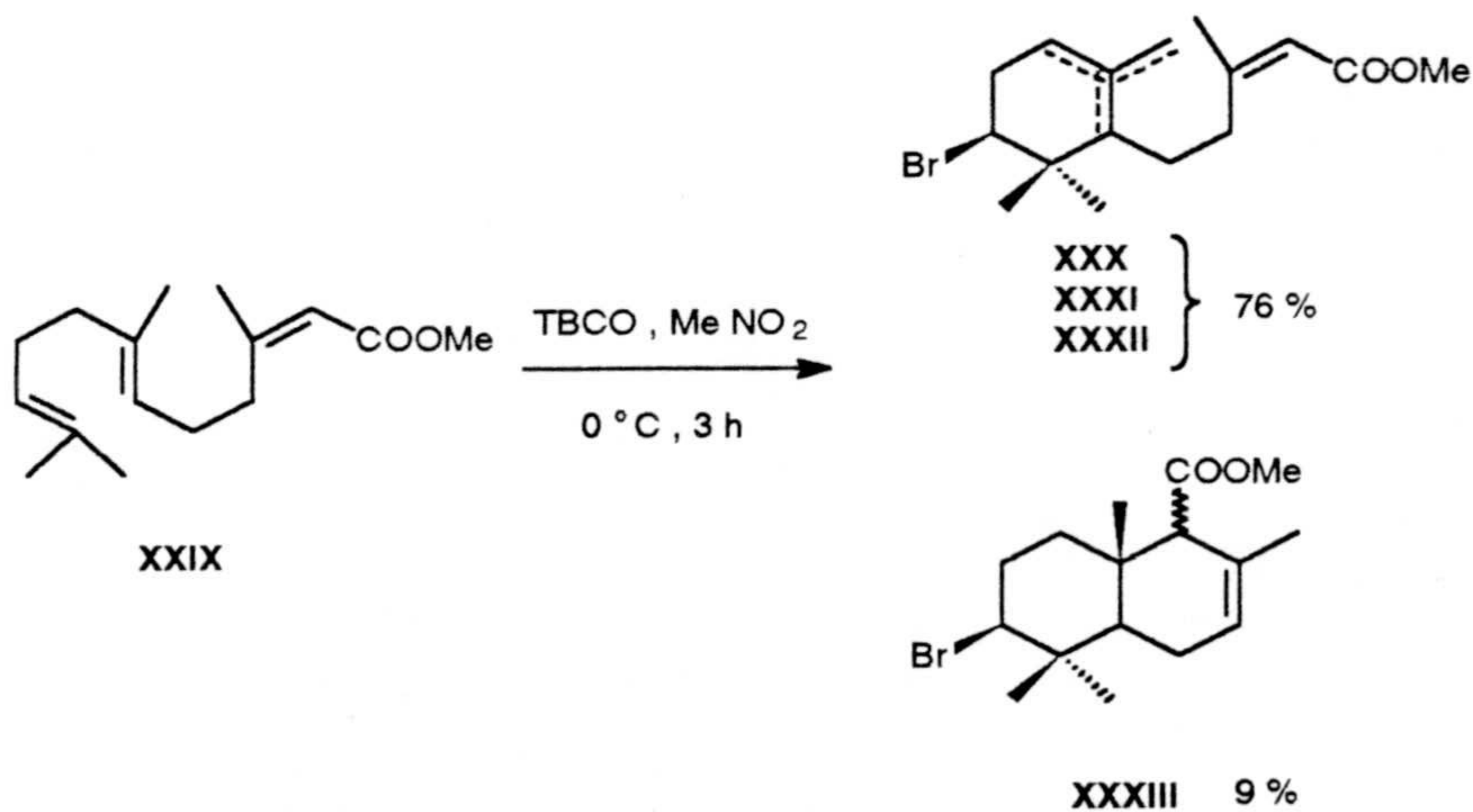
### Ciclación mediante iones bromonio.

Se han empleado diversos reactivos como fuente de ión bromonio. Entre ellos merecen citarse *N*-bromosuccinimida (NBS) en disolventes próticos, las disoluciones de bromo en presencia de  $\text{SnBr}_4$ ,  $\text{AlBr}_3$  o  $\text{AgBF}_4$ , y 2,4,4,6-tetrabromociclohexadienona (TBCO).

Los mejores resultados se han obtenido con este último reactivo. El mecanismo de formación del ión  $\text{Br}^+$ , a partir de TBCO, se puede representar como sigue.



Kato *et al.*<sup>15,16</sup> describen en 1975 la formación, con buenos rendimientos, a partir de *cis*-farnesoato de metilo (XXVI) de los derivados monocíclicos XXVII-XXIX, obteniéndose sólo una pequeña proporción del compuesto bicíclico XXX.



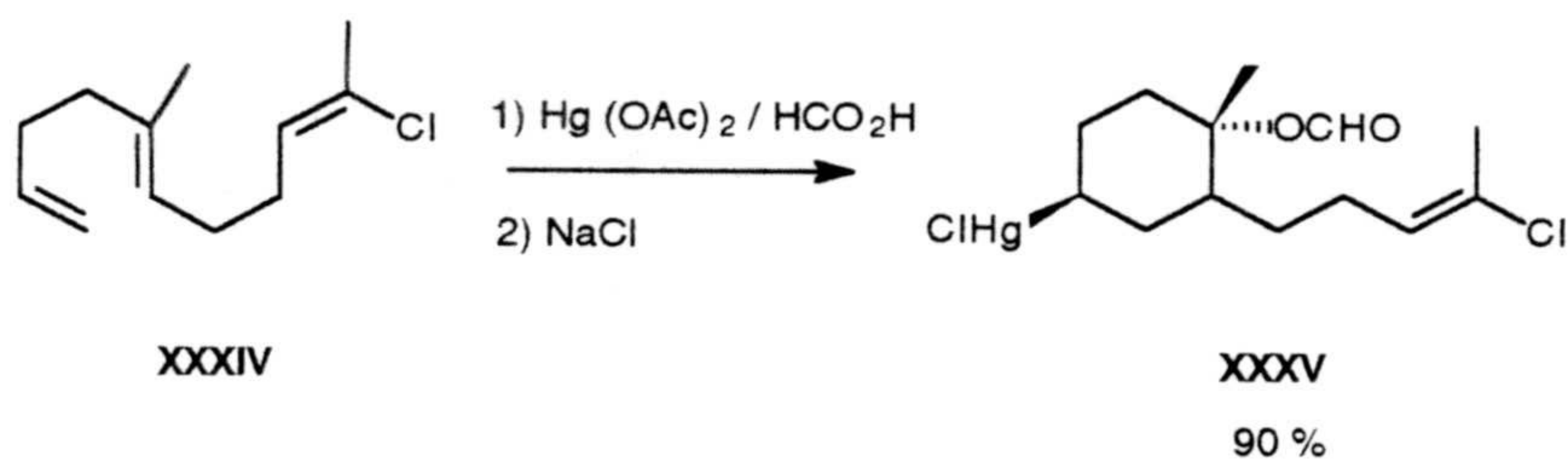


## Ciclación mediante sales mercúricas

Los reactivos que se emplean más frecuentemente, como fuente de iones mercurinio, son acetato mercúrico, trifluoroacetato mercúrico y trifluorometanosulfonato mercúrico.

La utilización de estas sales como agentes ciclantes presenta una gran versatilidad, ya que la agrupación mercúrica que se introduce en el producto de ciclación puede transformarse, fácilmente, en diversos grupos funcionales, como hidrógeno<sup>29</sup>, hidroxilo<sup>30</sup> o halógeno<sup>31</sup>.

Julia *et al.* han descrito diversas ciclaciones con acetato mercúrico<sup>32,33,34,35,36</sup>. Así, el (2 Z,6)-2-cloro-7-metil-2,6,10-undecatrieno (**XXXIV**) se transformó, con elevado rendimiento, en el derivado cíclico **XXXV**.



Mejores resultados se obtienen utilizando trifluoroacetato mercúrico aunque, igual que el anterior reactivo, exhibe una pobre selectividad.

Nishizawa *et al.* describen, por primera vez en 1983, la utilización de un agente ciclante que proporciona altos rendimientos y elevada estereoselectividad: el complejo triflato mercúrico - *N,N*-dimetilanilina<sup>37,38,39,40</sup>. Se prepara por tratamiento de anhídrido trifluoro metanosulfónico con óxido de mercurio amarillo en nitrometano, y posterior adición de *N,N*-dimetilanilina.

<sup>29</sup> Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; Kurth, M. J., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3550.

<sup>30</sup> Hill, C. L.; Whiteside, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 870.

<sup>31</sup> Hoye, T. R.; Kurth, M. J., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3461.

<sup>32</sup> Julia, M.; Colomer E., *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1972**, 1148.

<sup>33</sup> Julia, M.; Colomer E., *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1973**, 1796.

<sup>34</sup> Julia, M.; Fourneron, J. D., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3432.

<sup>35</sup> Julia, M.; Fourneron, J. D., *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1975**, 770.

<sup>36</sup> Julia, M.; Fourneron, J. D., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1113.

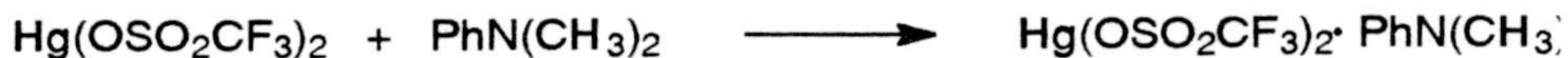
<sup>37</sup> Nishizawa, M.; Takaenaka, H.; Nishida, H.; Hayashi, Y., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 2581.

<sup>38</sup> Nishizawa, M.; Nishida, H.; Hayashi, Y., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 5071.

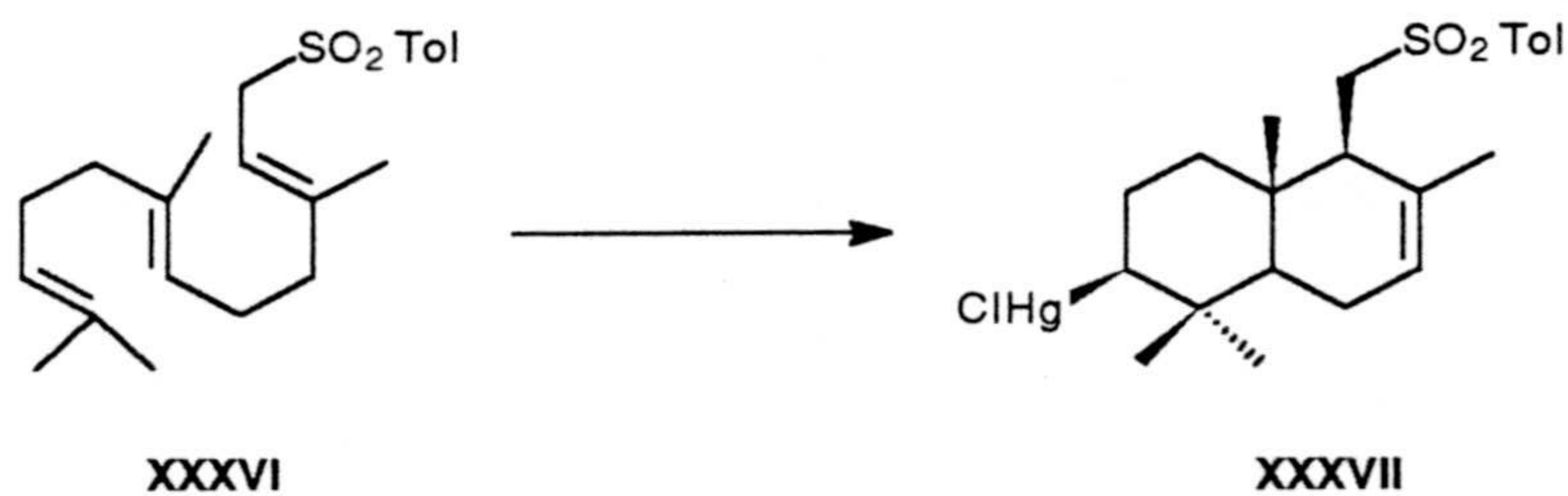
<sup>39</sup> Nishizawa, M.; Takaenaka, H.; Hirotsu, K.; Hayashi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290.

<sup>40</sup> Nishizawa, M.; Takaenaka, H.; Hayashi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 522.



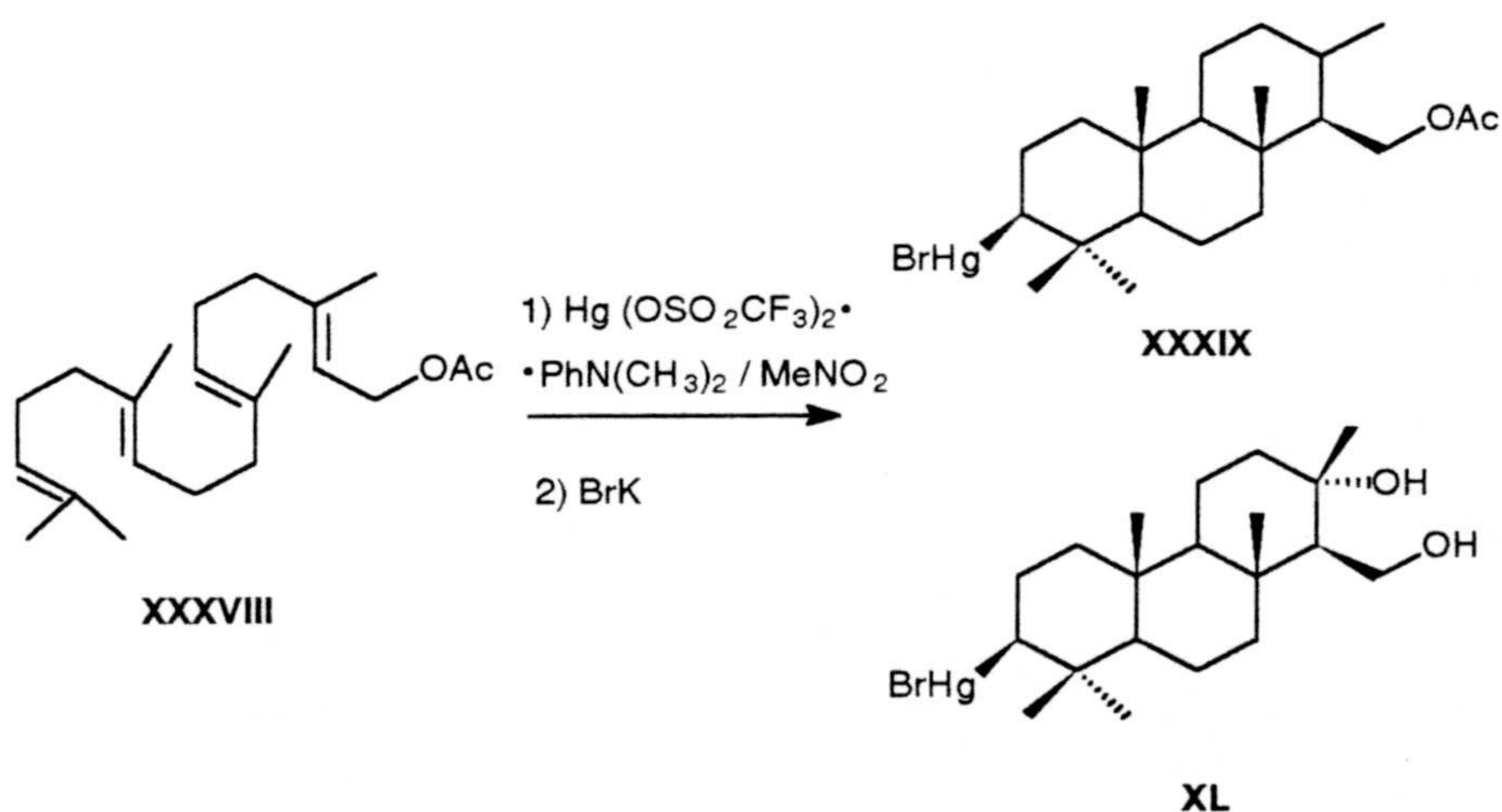


Este reactivo se ha aplicado a reacciones de ciclación de sesqui y diterpenos, obteniéndose en todos los casos, como mayoritarios, productos de policiclación. Así, cuando se trata (*E, E*)-farnesil *p*-tolilsulfona (XXXVI) con el complejo triflato - amina, se obtiene un 70% del derivado bicíclico XXXVII<sup>41</sup>. En estas mismas condiciones, el trifluoroacetato mercúrico proporciona sólo un 30% del sesquiterpeno bicíclico.



- |   |      |
|---|------|
| 1) $\text{Hg}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2 \cdot \text{PhN}(\text{CH}_3)_2 / \text{MeNO}_2$ |      |
| 2) NaCl   | 70 % |
| 1) $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2 / \text{MeNO}_2$  |      |
| 2) NaCl   | 30 % |

El tratamiento de acetato de (*E, E, E*)-geranil geranilo (XXXVIII) con este complejo (triflato - amina) rinde, como productos principales, XXXIX y XL.



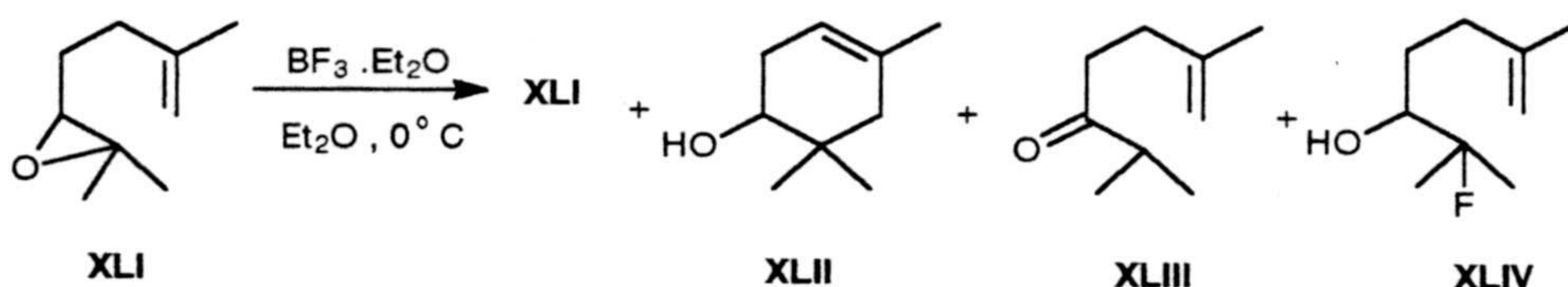
<sup>41</sup> Nishizawa, M.; Takaenaka, H.; Hayashi, Y., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806.



### Ciclación con ácidos de Lewis.

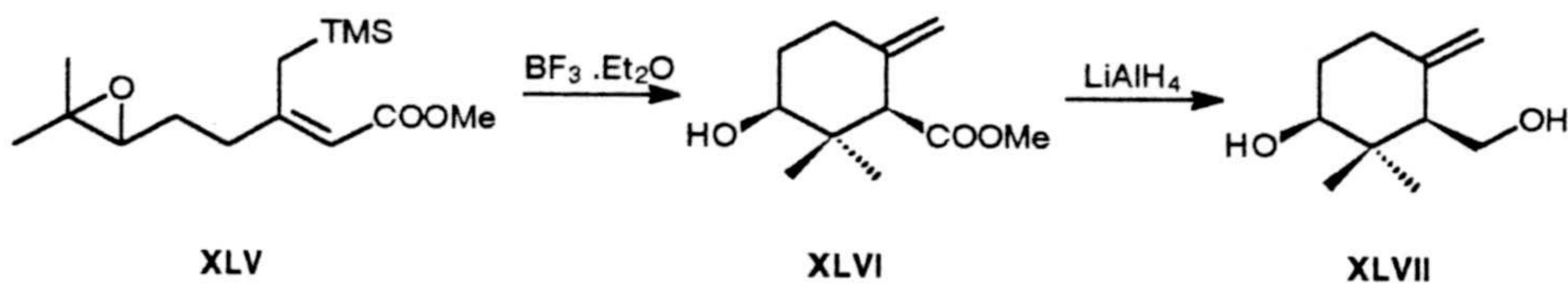
La mayoría de ciclaciones biomiméticas de poliprenoides encontradas en la literatura se han realizado utilizando ácidos de Lewis, que resultan fácilmente asequibles y proporcionan, en general, buenos resultados. Entre los más comúnmente utilizados se encuentran  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Sn}$  y  $\text{TiCl}_4$ .

El ácido de Lewis más ampliamente utilizado es el complejo trifluoruro de boro eterato. Su utilización para llevar a cabo ciclaciones biomiméticas es descrita, por primera vez, por Goldsmith en 1962<sup>42</sup>. Este investigador realiza diversos ensayos de ciclación de monoepóxido de geranioleno (XLI) en diferentes disolventes.



De los estudios de Goldsmith se deduce que, cuando la reacción se realiza en éter como disolvente, se obtiene la fluorhidrina XLIV como producto mayoritario, recuperándose siempre una cierta cantidad de producto de partida. Cuando se aumenta la proporción de ácido de Lewis, se produce una disminución de la proporción de esta fluorhidrina, a expensas de la cetona XLIII. También se observa, en estos ensayos en éter, que la proporción de alcohol XLII aumenta ligeramente al hacerlo la proporción de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

En una publicación más reciente, Armstrong y Weiler describen la ciclación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  del epoxisilano XLV que conduce, con excelentes rendimientos, a la sustancia XLVI, cuya reducción proporciona XLVII, precursor inmediato de karahana éter<sup>43</sup>.



68 % a partir de XLV

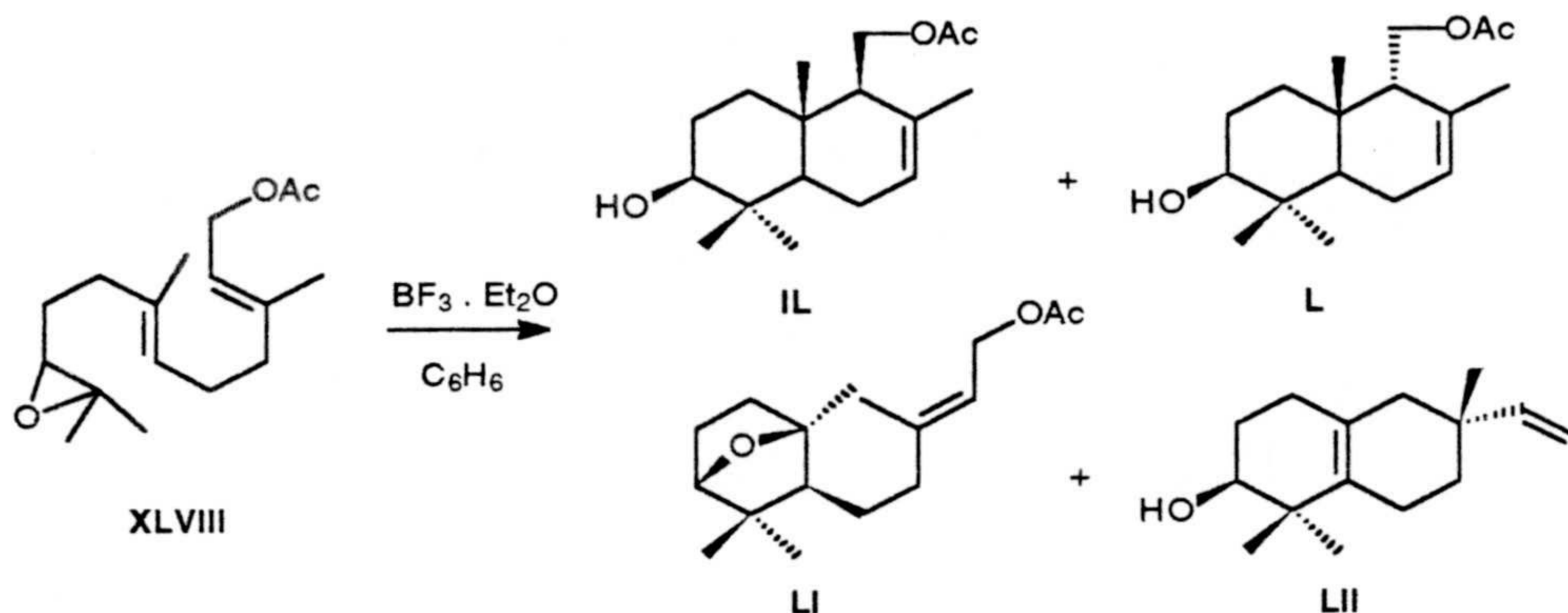
La utilización de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como agente ciclante conduce, principalmente, a productos de policiclación. Así, el tratamiento de acetato de farnesilo (XLVIII) con este

<sup>42</sup> Goldsmith, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3913.

<sup>43</sup> Armstrong, R. J.; Weiler, L., *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 584.

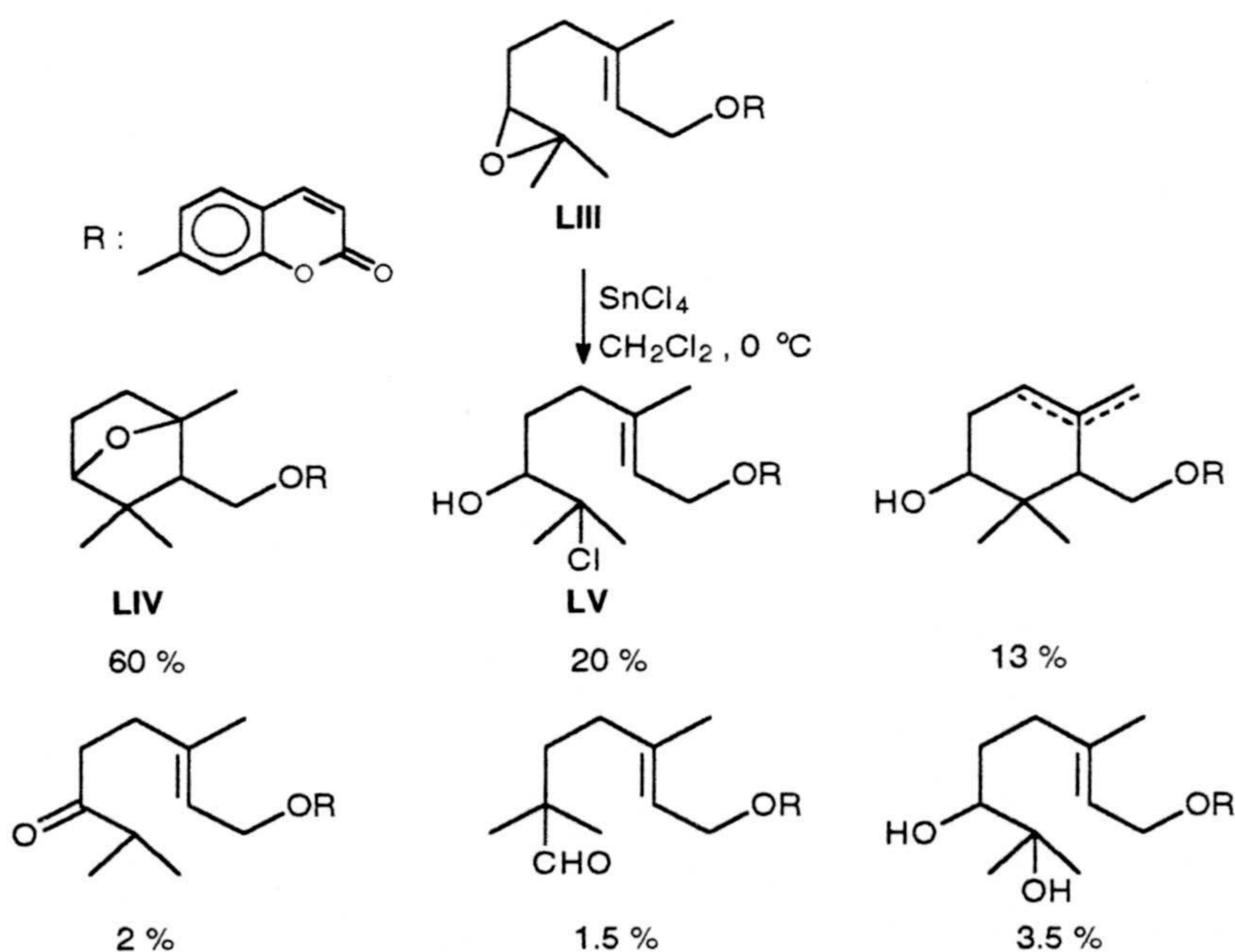


ácido de Lewis en benceno, proporciona bajos rendimientos de los sesquiterpenos bicíclicos **IL** y **L**, junto con muy pequeñas cantidades de **LI** y **LII**<sup>2</sup>.



Las reacciones descritas utilizando  $\text{SnCl}_4$  como agente ciclante muestran buenos resultados. Aunque se obtengan mezclas de productos, normalmente es mayoritario uno de los productos de ciclación.

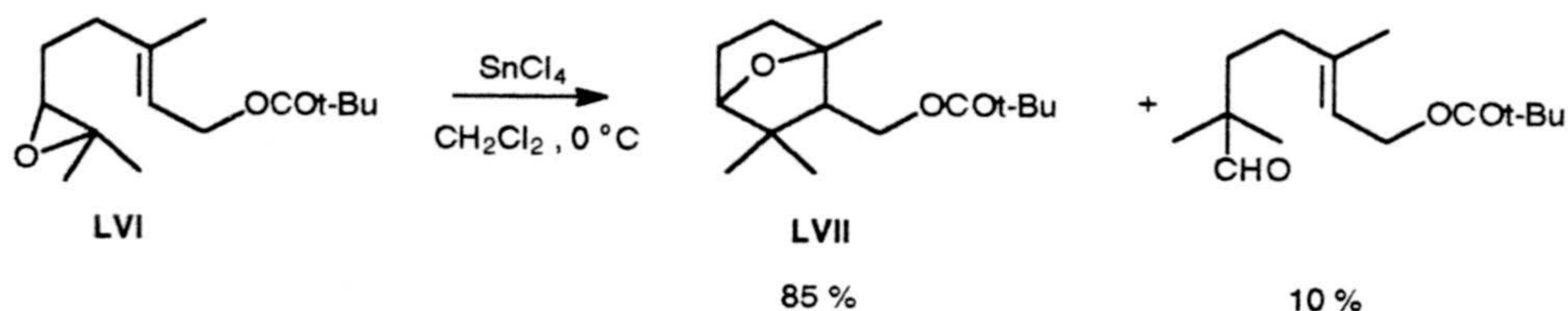
Cuando se trata el geranil derivado de la cumarina **LIII** con  $\text{SnCl}_4$  se obtiene una mezcla de productos, en la que son mayoritarios el éter bicíclico **LIV** y la clorhidrina **LV**<sup>44</sup>.



<sup>44</sup> Aziz, M.; Rouessac, F., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 101.



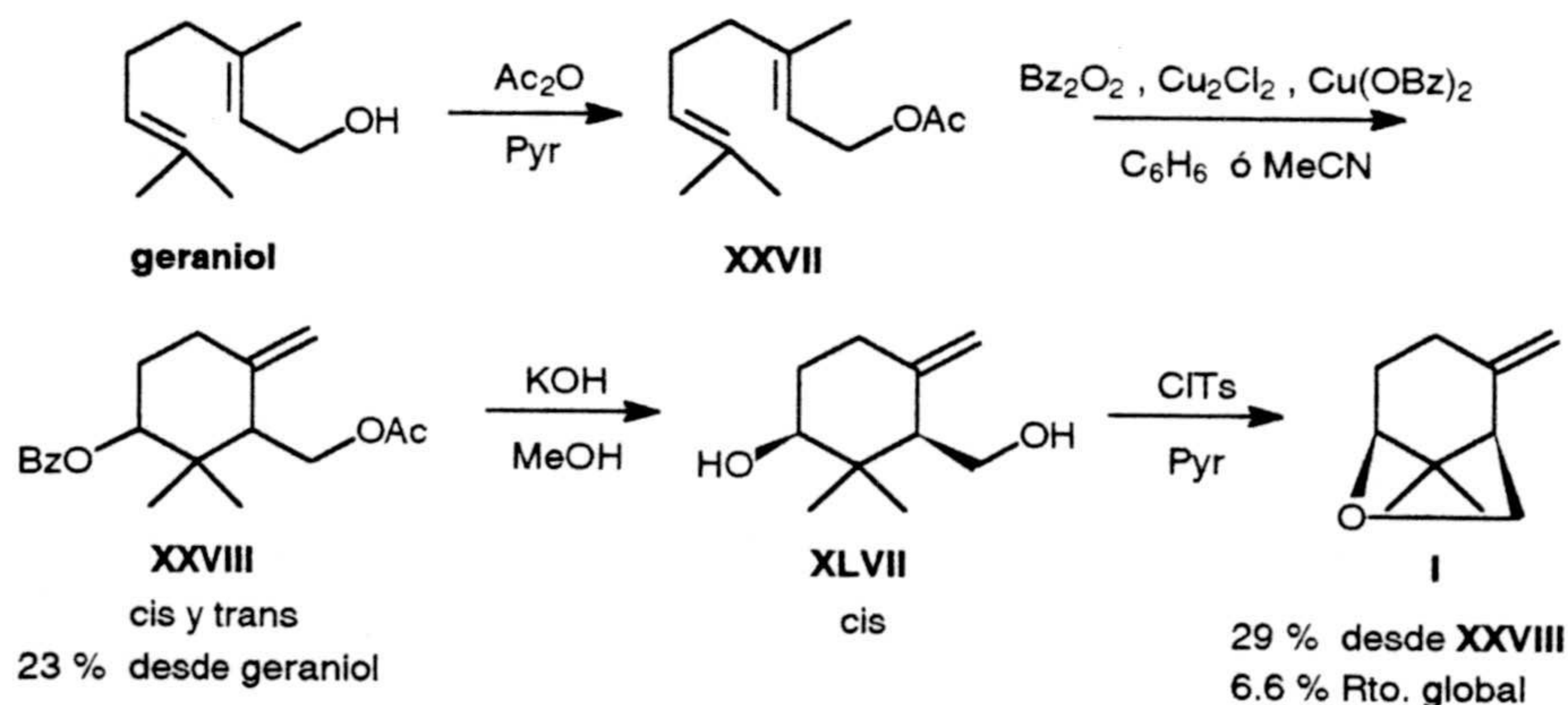
También se ha descrito la obtención del éter bicíclico **LVII**, a partir del epoxigeranil derivado **LVI**, con un 85% de rendimiento<sup>45</sup>.



## II. SÍNTESIS DE KARAHANA ÉTER.

En la literatura se han descrito, además de la síntesis de Mori<sup>1</sup> comentada anteriormente, tres métodos de preparación de karahana éter<sup>4,43,46</sup> que implican procesos de ciclación electrofílica.

El primero de estos, es el publicado por Coates y Melvin en 1969. Estos autores, basándose en los trabajos de Breslow y col. sobre ciclaciones radicalarias de acetato de geranilo, obtienen **XXVIII**, como una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*. Después de saponificar y tras sucesivas cromatografías aíslan el *cis*-diol **XLVII**, precursor de ( $\pm$ )-karahana éter (**I**).

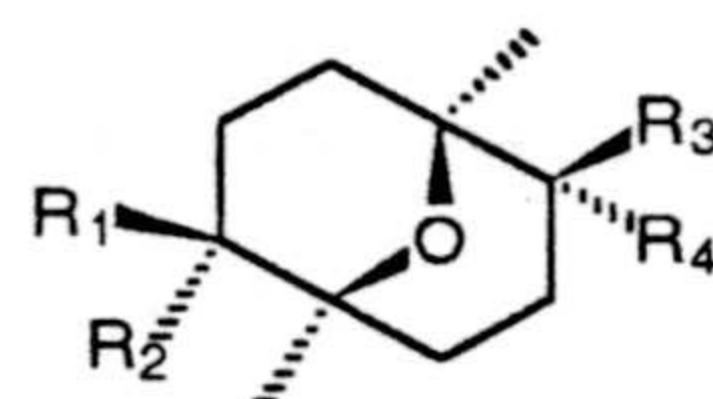
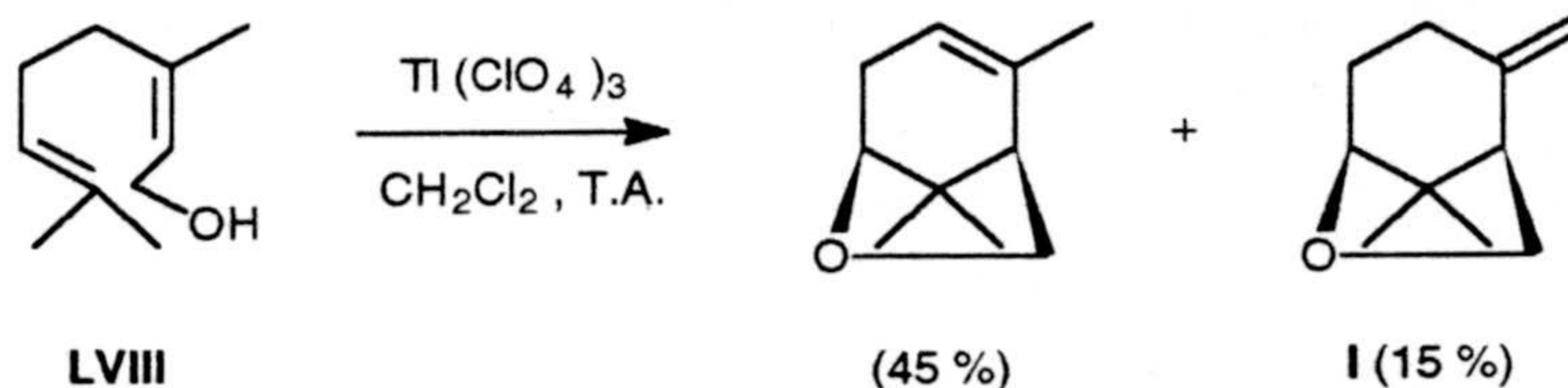


Otro procedimiento, es el descrito por Yamada *et al.* Estos autores estudian los procesos de ciclación de 1,5-dienos, inducidos por talio (III). Cuando tratan nerol (**LVIII**) con perclorato de talio (III), obtienen una mezcla compleja, de difícil resolución, en la que ( $\pm$ )-karahana éter se halla en un 15%.

<sup>45</sup> Aziz, M.; Rouessac, F., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *3*, 555.

<sup>46</sup> Yamada, Y.; Sanjoh, H.; Iguchi, K., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *15*, 1323.





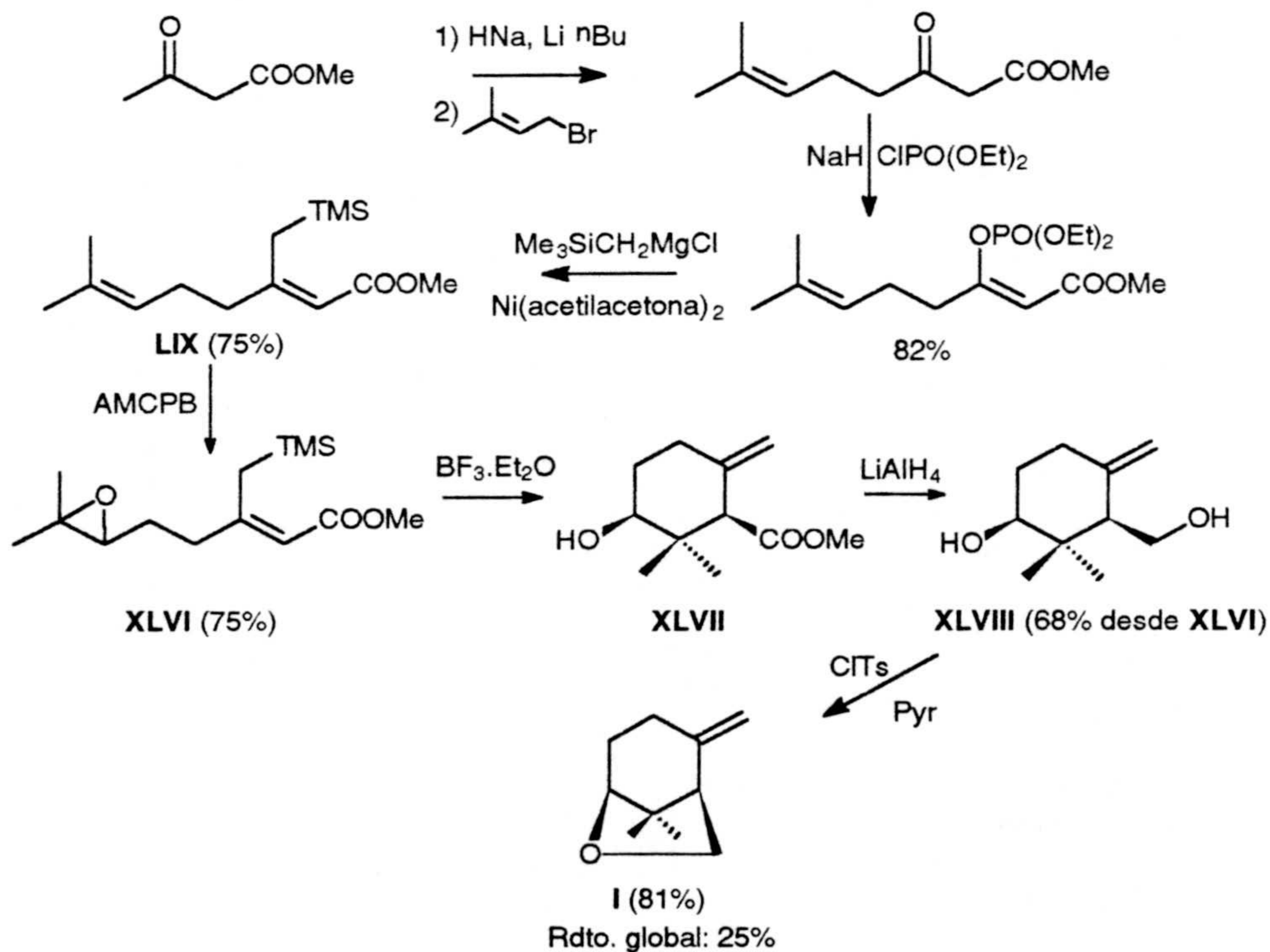
$R_1, R_3: \text{H}; R_2: \text{CH}_3; R_4: \text{OH}$  (20%)

$R_1: \text{CH}_3; R_2, R_3: \text{H}; R_4: \text{OH}$  (10%)

$R_1, R_4: \text{H}; R_2: \text{CH}_3; R_3: \text{OH}$  (5%)

$R_1: \text{CH}_3; R_2, R_4: \text{H}; R_3: \text{OH}$  (5%)

El tercer método es el de Armstrong y Weiler. Es el más largo y elaborado, aunque el que consigue mejores rendimientos globales. Como ya se ha comentado, implica la ciclación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  de un sililderivado de geraniol (XLVI), lo que le asegura un buen rendimiento del derivado exocíclico (XLVII).

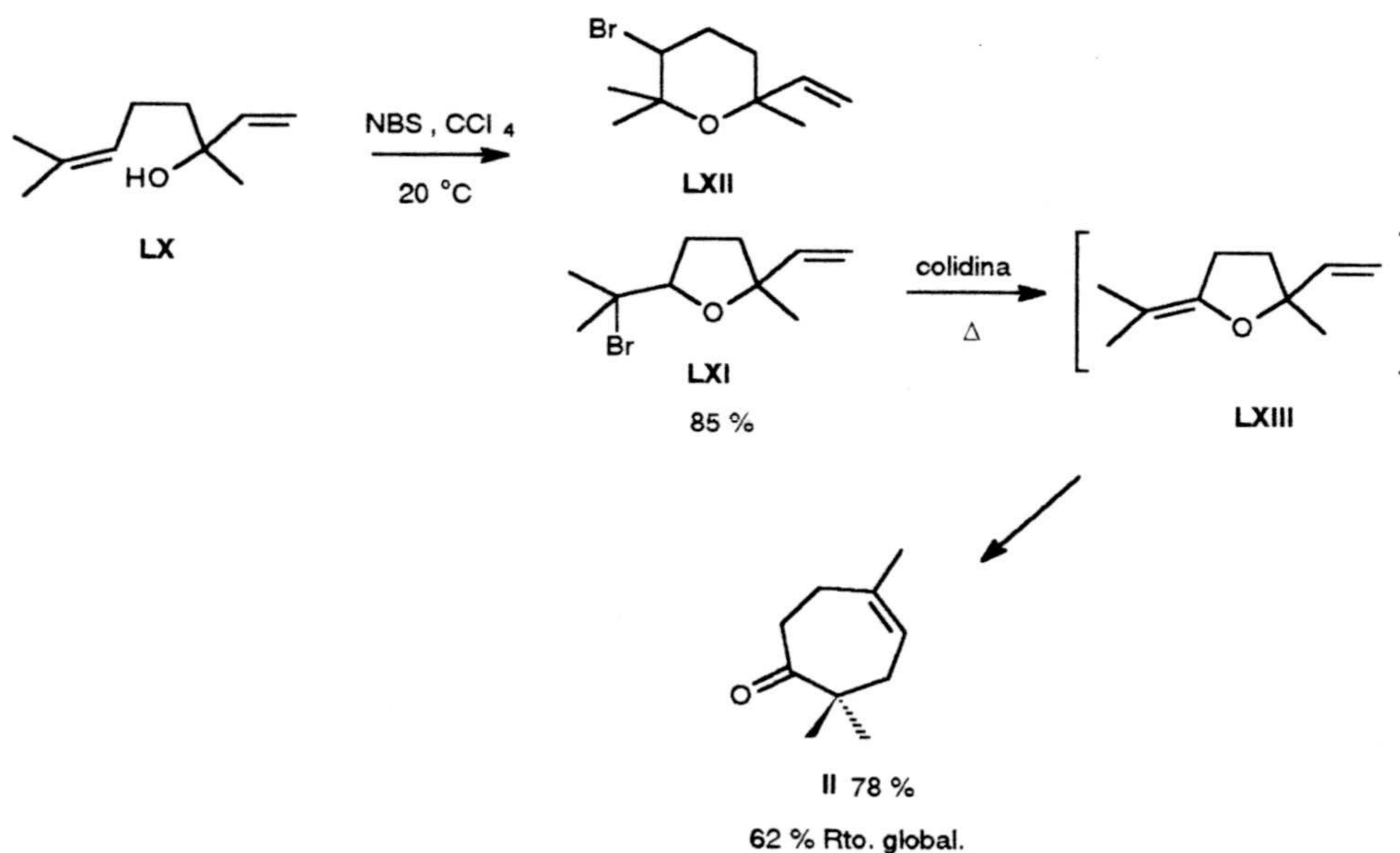




### III. SÍNTESIS DE KARAHANAENONA.

Se han descrito diversos métodos de preparación de karahanaenona (**II**), que incluyen reagrupamientos catiónicos<sup>47,48</sup>, ciclaciones<sup>49,50</sup>, cicloadiciones de Diels-Alder<sup>51,52</sup>, reordenamientos de Cope<sup>53,54</sup> y reagrupamientos de Claisen<sup>55,56</sup>. Aquí se recogen algunos de los más representativos.

Uno de los primeros procedimientos descritos en la literatura es el de Demole y Enggist<sup>56</sup>. Mediante tratamiento de linalool (**LX**) con NBS en CCl<sub>4</sub>, obtienen una mezcla de bromuro tetrahidrofuránico **LXI** y tetrahidropiranilderivado **LXII**, de difícil resolución. El tratamiento de **LXI** con colidina a reflujo rinde la correspondiente karahanaenona (**II**), mediante reordenamiento de Claisen, a través del intermedio aislado **LXIII**.



<sup>47</sup> Vidya, B.; Srinivasan, C., *Chem. Lett.* **1982**, 1537.

<sup>48</sup> Klein, E.; Rojahn, W., *Dragoco Rep.* **1971**, 18, 159.

<sup>49</sup> Hashimoto, S.; Itoh, A.; Kitagawa, Y.; Yamamoto, H.; Nozaki, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4192.

<sup>50</sup> Itoh, A.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2050.

<sup>51</sup> Shimizu, N.; Tanaka, M.; Tsuno, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1330.

<sup>52</sup> Hoffman, H. M. R.; Chidgey, R., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 23, 85.

<sup>53</sup> Wender, P. A.; Filosa, M. P., *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3490.

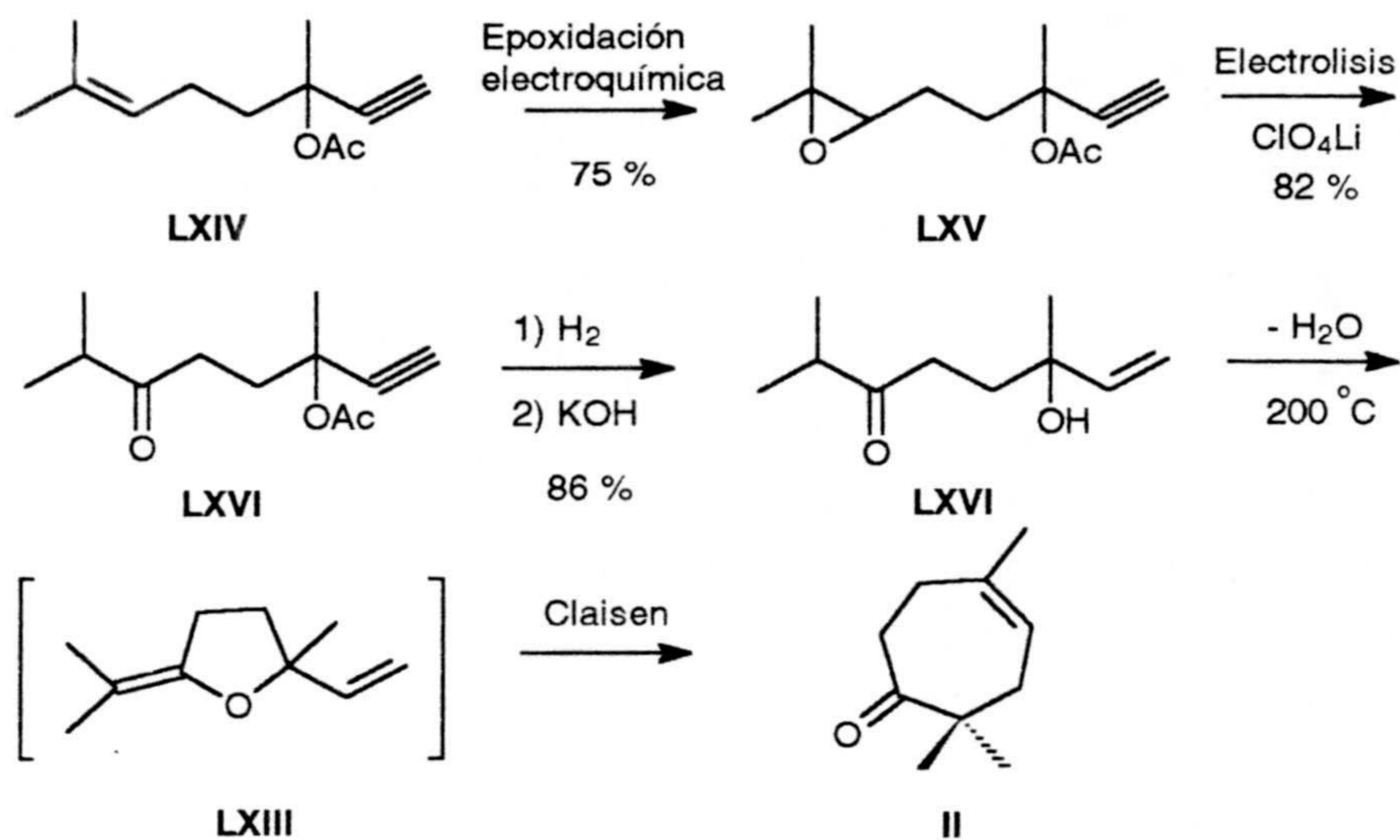
<sup>54</sup> Cairns, M. P.; Crombie, L.; Pattenden, G., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1405.

<sup>55</sup> Uneyama, K.; Date, T.; Torii, S., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3160.

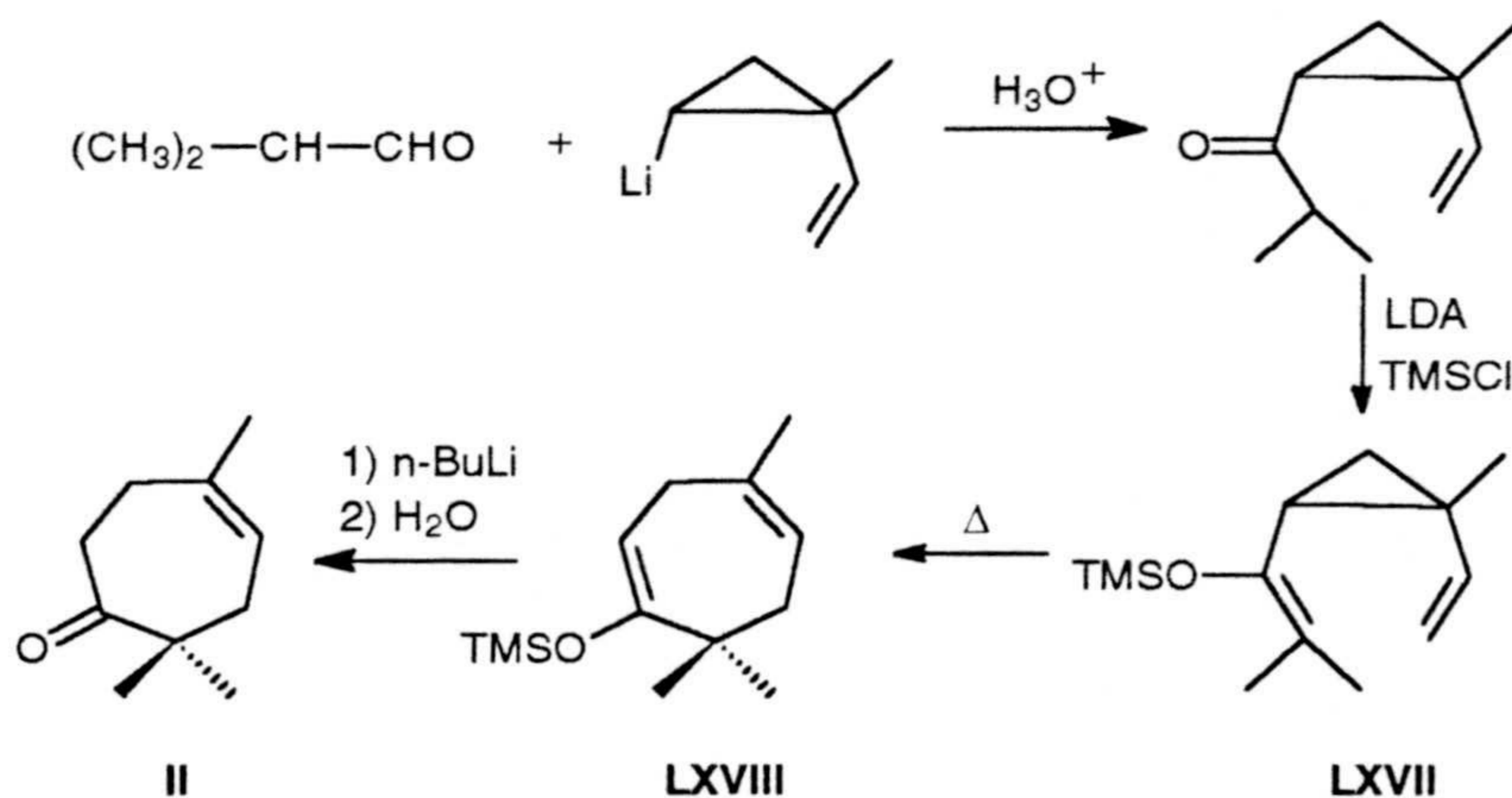
<sup>56</sup> Demole, E.; Enggist, P., *Helv. Chim. Acta.* **1971**, 54, 456.



Uneyama et al.<sup>55</sup> utilizan una estrategia similar. El intermedio tetrahidrofuránico **LXIII** lo prepara a partir de dihidro geranyl acetato **LXIV**, vía la cetona **LXVI**, resultante de la transposición catalizada por ácido del epóxido **LXV**.

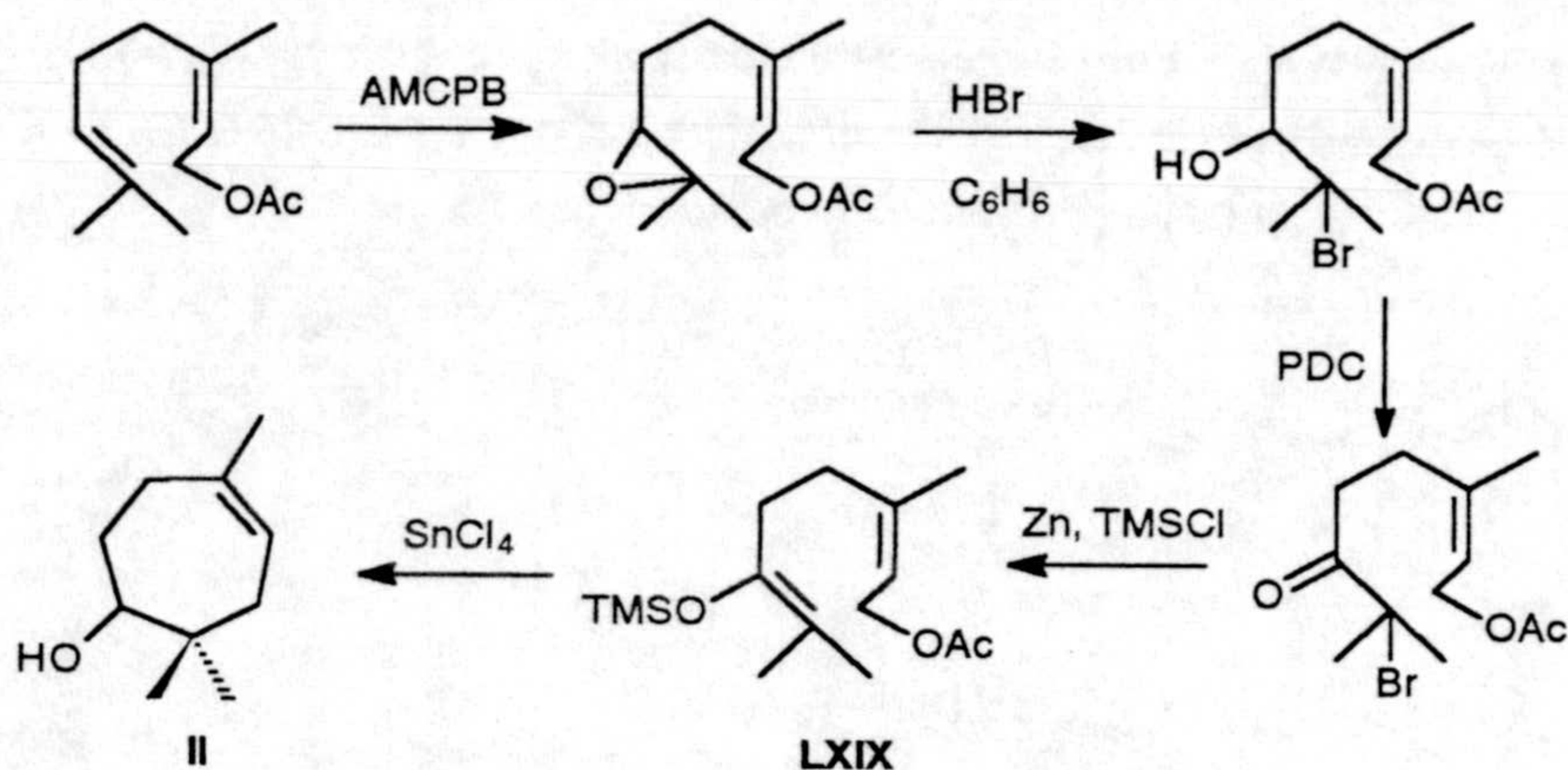


Wender et al.<sup>53</sup> generan el anillo de cicloheptadieno **LXVIII** mediante reordenamiento de Cope de 1,2-divinil ciclopropanos (**LXVII**).

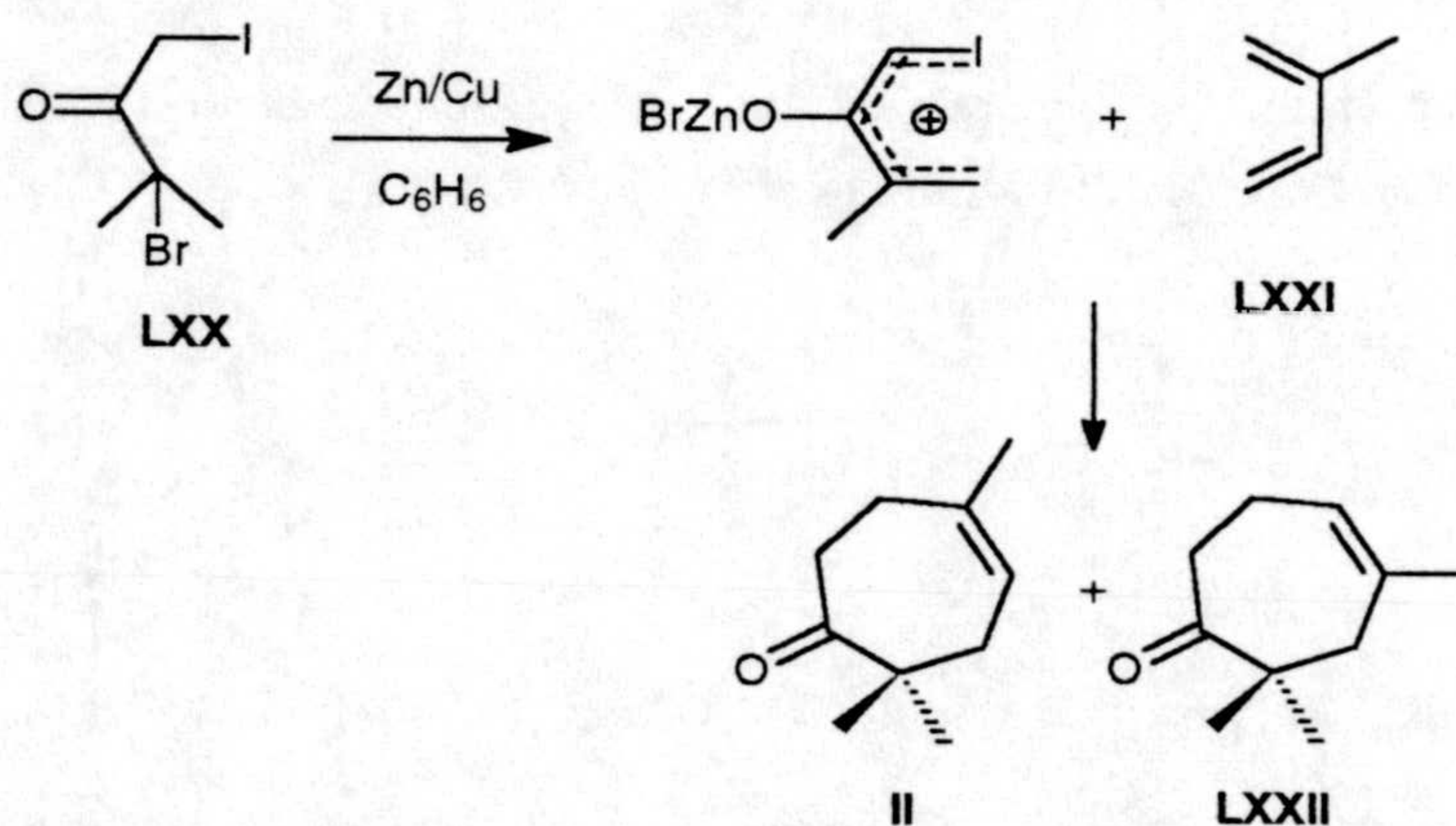


Hashimoto<sup>49</sup> describe un procedimiento basado en la ciclación de monoterpenos. Obtiene karahanaenona (**II**) mediante tratamiento con  $\text{SnCl}_4$  de un trimetil silil oxiderivado de acetato de nerilo (**LXIX**).

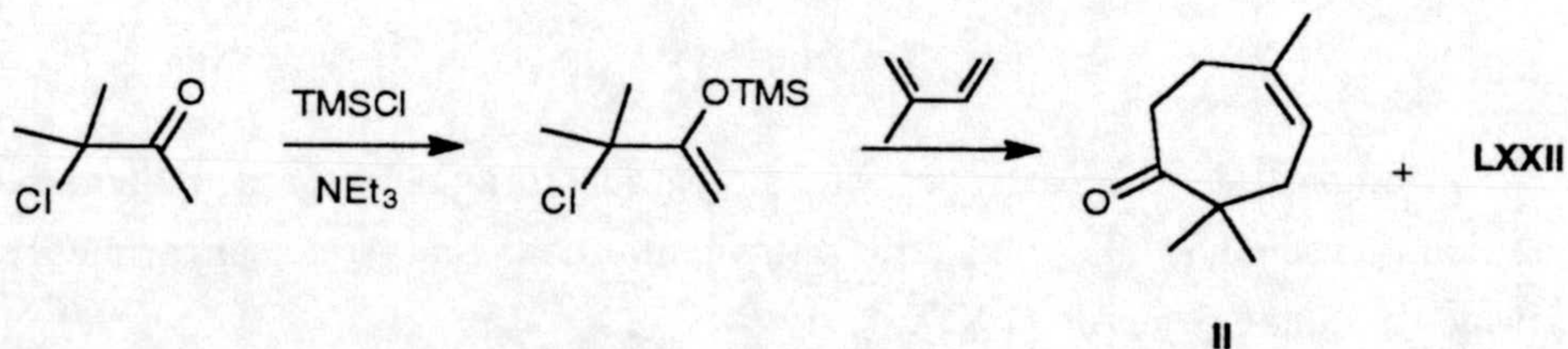




Por último, merecen destacarse los métodos de síntesis que emplean cicloadiciones 3+4→7 para preparación de anillos de siete miembros de la karahanaenona (II). En estos procesos se hace reaccionar el catión 1,1-dimetil-2-oxialilo con isopreno (LXXI). Hoffman *et al.*<sup>52</sup> generan dicho catión a partir de 3-bromo-3metil-1-yodo butanona (LXX).



Shimizu y col.<sup>51</sup> emplean la misma metodología.





## *RESULTADOS Y DISCUSIÓN*





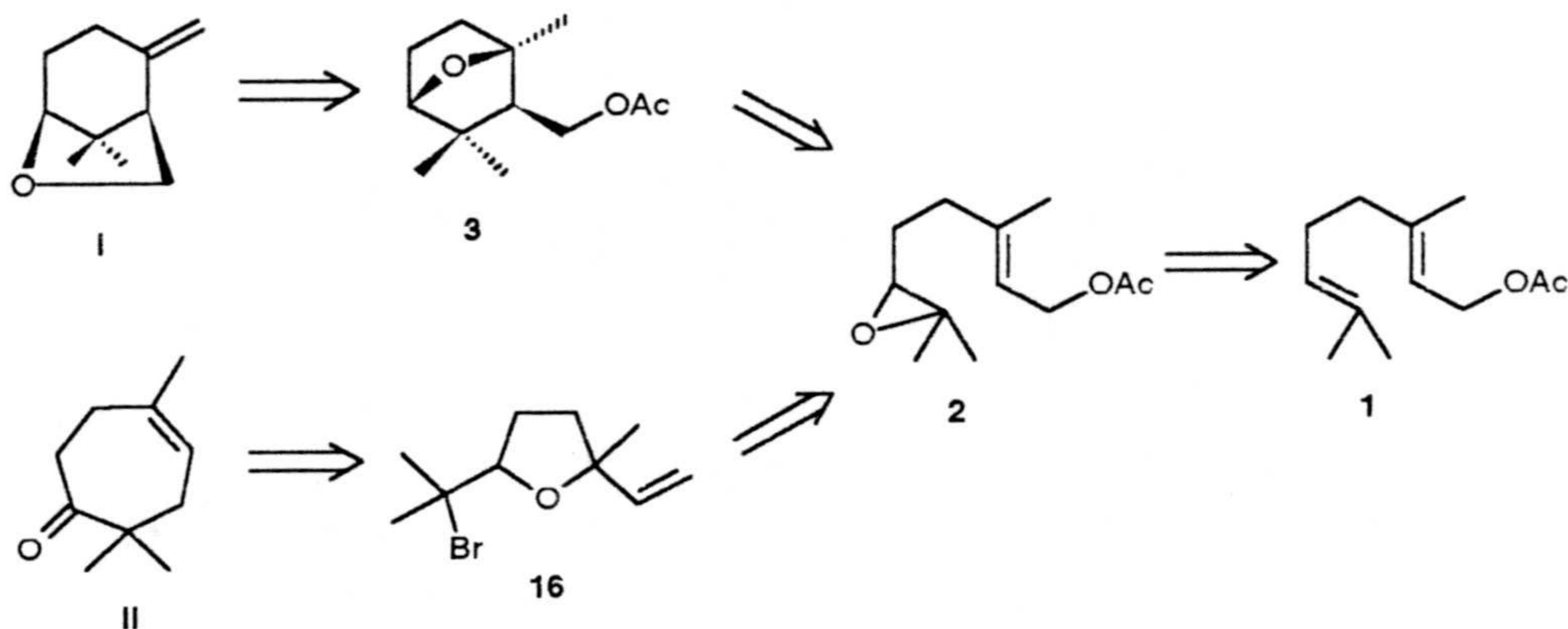


## I. SÍNTESIS DE (±)-KARAHANA ÉTER (25) Y KARAHANAENONA A PARTIR DE ACETATO DE GERANILO (1).

### Planteamiento.

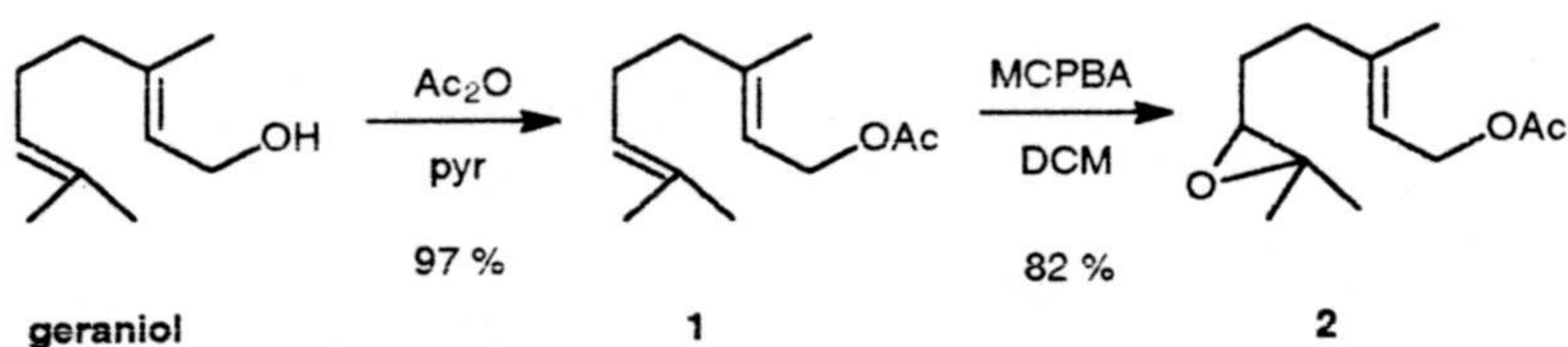
La síntesis de (±)-karahana éter (I) y karahanaenona (II) se planteó según el esquema retrosintético I.1, donde el paso clave consiste en la ciclación electrofílica selectiva de acetato de 6,7-epoxigeraniolo (2).

Esquema I.1



La elección de geraniol como producto de partida, se hizo, debido a su fácil accesibilidad como producto comercial. Además la introducción de la función oxigenada en  $\alpha$ , respecto al carbono que soporta el gem-dimetilo de los monoterpenos olorosos, objetivo se puede conseguir mediante la epoxidación regioselectiva del doble enlace  $\Delta^6$  de geraniol. El elevado rendimiento en monoepóxido se ve favorecido por la desactivación del doble enlace en C-2 que ejerce el grupo acetato (Esquema I.2).

Esquema I.2





De acuerdo con el anterior esquema retrosintético, la síntesis de ( $\pm$ )-karahana éter (I), se efectuará a través del éter bicíclico 3, mediante apertura con ácido de Lewis. A se obtendrá vía acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) por apertura electrofílica y posterior ciclación.

La preparación de karahanaenona (II) resulta del reordenamiento de Claisen de un alil vinil éter, obtenido a partir del tetrahidrofurano 16<sup>1</sup>, que proviene de la apertura y posterior formación del anillo heterocíclico a partir del mismo epóxido 2.

## Resultados.

De acuerdo con lo comentado en el planteamiento, empezaremos discutiendo los resultados obtenidos en los ensayos de apertura y ciclación electrofílica sobre el epóxido 2 con diversos ácidos de Lewis, con objeto de orientar adecuadamente la reacción hacia los intermedios 3 ó 16. Como tendremos oportunidad de observar, el comportamiento químico de dicho epóxido depende en gran medida del agente ciclante utilizado.

### I.1. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

Según los antecedentes bibliográficos<sup>2,3,4</sup>, cuando se emplea  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en apertura y ciclación de epoxialquenos, la temperatura no parece jugar un papel importante, en cambio sí la naturaleza del disolvente y la relación molar entre epóxido y ácido.

La reacción se lleva a cabo añadiendo una disolución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (0,04 M) sobre otra del epóxido 2 en el mismo disolvente (0,03 M), a  $-10^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón, tal y como se detalla en la parte experimental.

Se realizaron tres ensayos modificando la relación molar  $\text{BF}_3/2$ , y se obtuvieron cuatro productos. Los resultados de estos ensayos se recogen en el esquema 1.3.

---

<sup>1</sup> Demole, E.; Enggist, P., *Helv. Chim. Acta.* **1971**, *54*, 456.

<sup>2</sup> Goldsmith, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3913.

<sup>3</sup> Armstrong, R.J.; Weiler, L., *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 584.

<sup>4</sup> Armstrong, R.J.; Weiler, L., *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2530.



## Esquema I.3

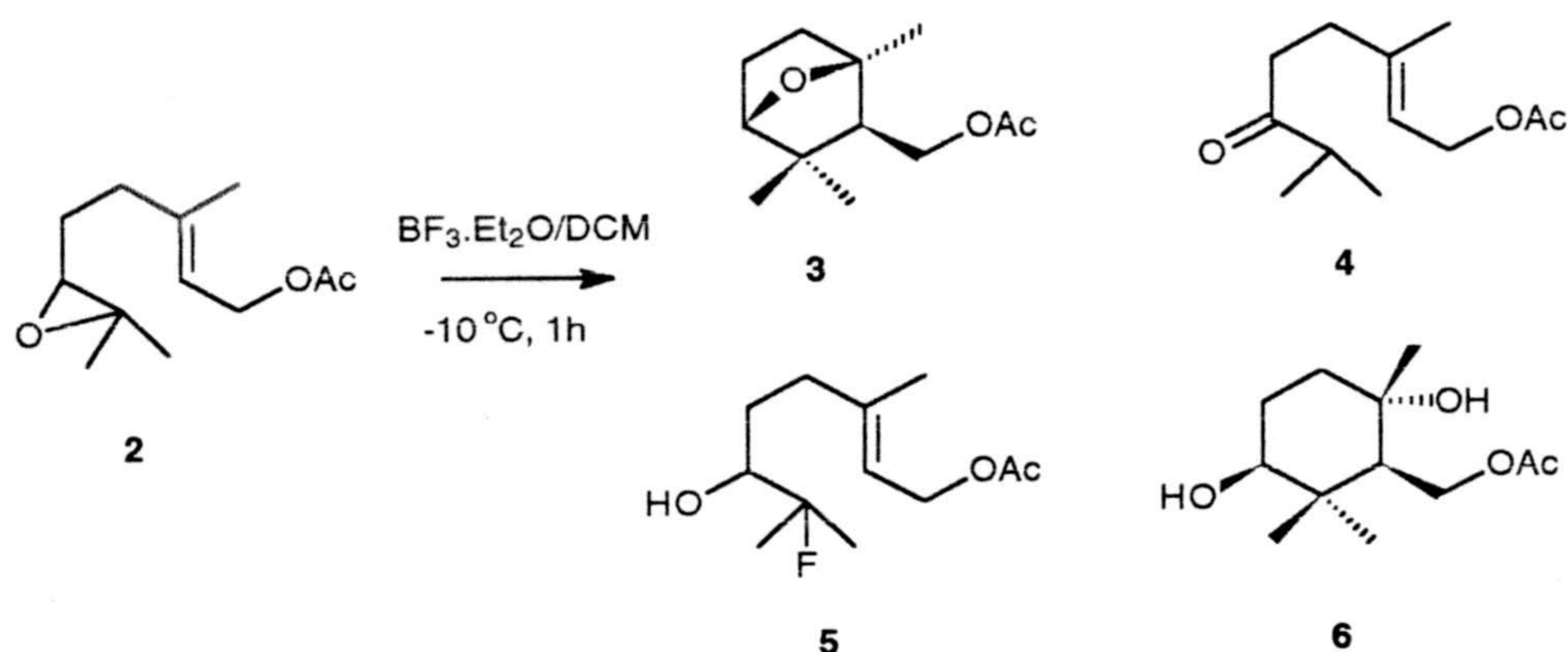


Tabla 1

| $\text{BF}_3/2^a$ | $3^b$ | $4^b$ | $5^b$ | $6^b$ |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|
| 0,28              | 20    | 10    | 38    | 8     |
| 0,48              | 21    | 15    | 32    | 12    |
| 0,57              | 22    | 37    | 28    | 18    |

<sup>a</sup> Relación molar. <sup>b</sup> Rendimientos cromatográficos (%).

De la comparación de los resultados en los tres ensayos anteriores puede deducirse que el incremento de la relación molar  $\text{BF}_3/2$ , conduce a un aumento significativo en la proporción de la cetona **4**, y moderado del éter bicíclico **3** y del diol **6**, ocurriendo paralelamente una disminución de la fluorhidrina **5**.

## Caracterización espectroscópica de los compuestos 3 - 6.

En el espectro de masas del compuesto **3** (espectro 3b) aparece el ión molecular a  $m/e$  212, y los correspondientes a la pérdida de metilo y de ácido acético, a  $m/e$  197 y 152, respectivamente.

En el espectro de IR (espectro 3a) se aprecian bandas de acetato ( $1741, 1232$  y  $1035 \text{ cm}^{-1}$ ) y de éter ( $1076$  y  $972 \text{ cm}^{-1}$ ).

Merecen destacarse en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 3c), las señales debidas al grupo gem-dimetilo, singletes a 1,01 y 1,07 ppm, y a metilo sobre carbono oxigenado (1,33 ppm, s). Son, asimismo, características las señales correspondientes al metileno unido al grupo acetoxilo, que origina sendos dobles dobles ( $J= 11,5$  y  $7,5 \text{ Hz}$ ) centrados a  $\delta$  3,97 y 4,11. Por su parte, el protón que soporta la función éter da lugar a un doblete ( $J= 4,5 \text{ Hz}$ ) a 3,76 ppm, lo que indica un ángulo diedro de  $90^\circ$  entre dicho protón y uno de los dos del metileno adyacente, extremo éste que se ve confirmado mediante el estudio de modelos Dreiding.



En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 3d, tabla II), son características las señales correspondientes a los carbonos oxigenados del anillo, a  $\delta$  85,8 (cuaternario) y 86,0 (terciario).

En el espectro de masas (espectro 4b) de acetato de 3,7-dimetil-6-oxo-2-octenilo (**4**), no se presenta el ión molecular, pero sí otros fragmentos significativos como los originados por pérdida de acetoxilo y de ácido acético a  $m/e$  153 y 152, respectivamente.

El espectro de IR (espectro 4a) muestra, además de las bandas de éster ( $1738$  y  $1233\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace trisustituído ( $1671\text{ cm}^{-1}$ ), la correspondiente a carbonilo cetónico ( $1709\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 4c), que confirma la presencia de un único doble enlace trisustituído, triple cuadruplete ( $J= 7,0$  y  $1,5\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  5,32, muestra asimismo un metilo sobre doble enlace, singlete a 1,70 ppm, y un grupo isopropilo, doblete ( $J= 7,0\text{ Hz}$ ) a 1,08 ppm. Es característico en este espectro un heptuplete ( $J= 7,0\text{ Hz}$ ) centrado a 2,59 ppm, debido al protón del metino en posición  $\alpha$  respecto del carbonilo cetónico.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 4d, tabla I), en el que aparecen dos carbonilos, de éster (171,2 ppm) y de cetona (217,9 ppm), corrobora la estructura asignada.

El compuesto **5** se identifica como acetato de 3,7-dimetil-7-fluoro-6-hidroxi-2-octenilo.

En su espectro de masas (espectro 5b) no se observa el ión molecular, pero aparecen los iones originados por la pérdida de acetoxilo y de ácido acético, a  $m/e$  173 y 172, respectivamente.

En el espectro de IR (espectro 5a) se observan bandas de grupo hidroxilo ( $3470\text{ cm}^{-1}$ ), de acetato ( $1737$  y  $1234\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace carbono-carbono ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ).

La presencia en la molécula del átomo de flúor se ve confirmada por el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 5c), en el que se observa claramente el desdoblamiento que este halógeno origina en alguna de las señales. Así, el protón geminal al hidroxilo resuena como un doble triplete ( $J= 11,0$  y  $2,0\text{ Hz}$ ) a 3,49 ppm, mientras que la agrupación gem-dimetilo origina un doblete ( $J= 22,2\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  1,29<sup>5a</sup>.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 5d, tabla I) refleja, más claramente aún, la presencia del átomo de flúor y facilita, gracias a la magnitud diferente de las constantes de acoplamiento, la asignación de los correspondientes carbonos<sup>5b</sup>. Así, los carbonos próximos al halógeno dan lugar a dobletes en el espectro de BB: el carbono que soporta el átomo de flúor resuena a  $\delta$  97,9 ( $J= 16,2\text{ Hz}$ ), el que está unido al hidroxilo aparece a 76,2 ppm ( $J= 22,5\text{ Hz}$ ) y los dos del grupo gem-dimetilo a 23,5 ( $J= 24,7\text{ Hz}$ ) y 21,3 ppm ( $J= 24,7\text{ Hz}$ ), respectivamente, apareciendo el metileno en posición  $\gamma$  respecto al flúor como un doblete a  $\delta$  29,1 ( $J= 4,5\text{ Hz}$ ).

La sustancia más polar que se origina en esta reacción se caracteriza como acetato de (2',5'-dihidroxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**6**).

El espectro de masas de esta sustancia (espectro 6b) no muestra el ión molecular. Entre los iones más significativos se observan los correspondientes a la pérdida sucesiva de ácido acético y metilo, a  $m/e$  155, y los originados a partir de éste, por eliminación de una o dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , a  $m/e$  137 y 119, respectivamente.

Además de las bandas de acetato ( $1731$ ,  $1248$  y  $1029\text{ cm}^{-1}$ ), se observa en el espectro de IR (espectro 6a) una banda ancha de grupo hidroxilo a  $3426\text{ cm}^{-1}$ .

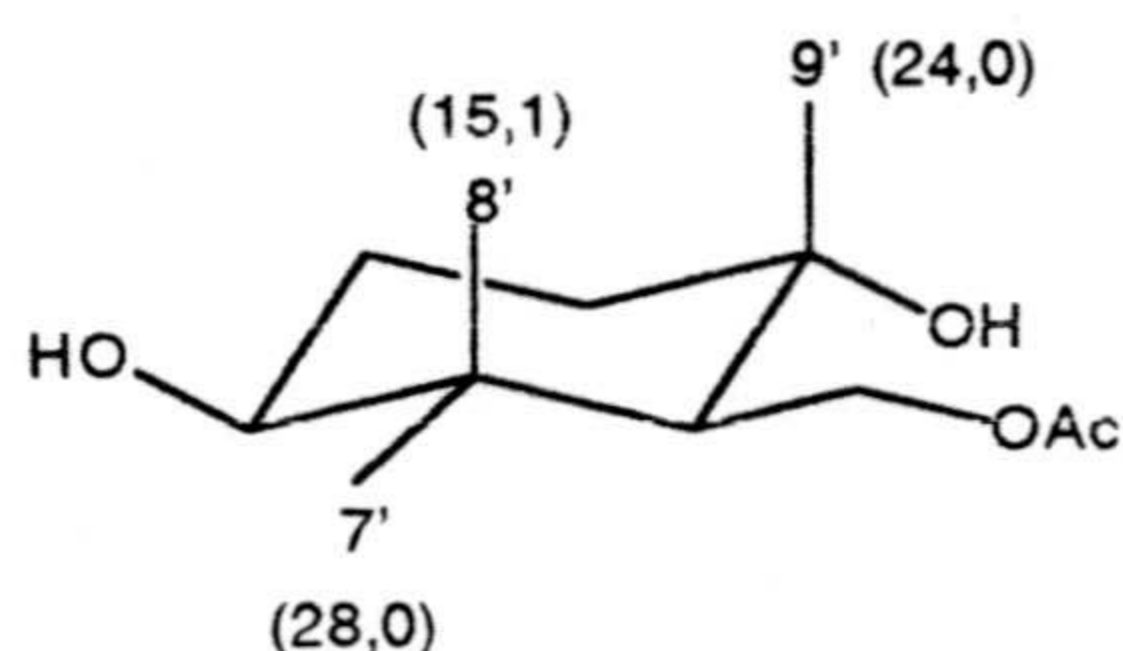
<sup>5</sup> Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.; "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos". a)Pg. H-355, b)Pg. C-240. 1985. Ed. Alhambra.



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 6c) aparece, junto a las señales singletes debidas a los grupos gem-dimetilo y acetoxilo, a  $\delta$  0,82, 1,08 y 2,04 ppm, respectivamente, la correspondiente a metilo oxigenado, singlete a 1,20 ppm. El metileno unido al grupo acetoxilo origina dos dobles dobletes centrados a  $\delta$  4,30 ( $J= 11,6$  y  $5,3$  Hz) y 4,35 ppm ( $J= 11,6$  y  $5,3$  Hz) mientras que el protón geminal al grupo hidroxilo resuena como un doble doblete ( $J= 11,0$  y  $4,0$  Hz) centrado a 3,33 ppm. La multiplicidad de esta señal indica que el grupo hidroxilo secundario se encuentra en disposición ecuatorial. Por eso, considerando el mecanismo de formación (Esquema I.8), la molécula debe encontrarse en una conformación silla, en la que los dos grupos hidroxilo y la agrupación acetoximetilo se disponen ecuatorialmente.

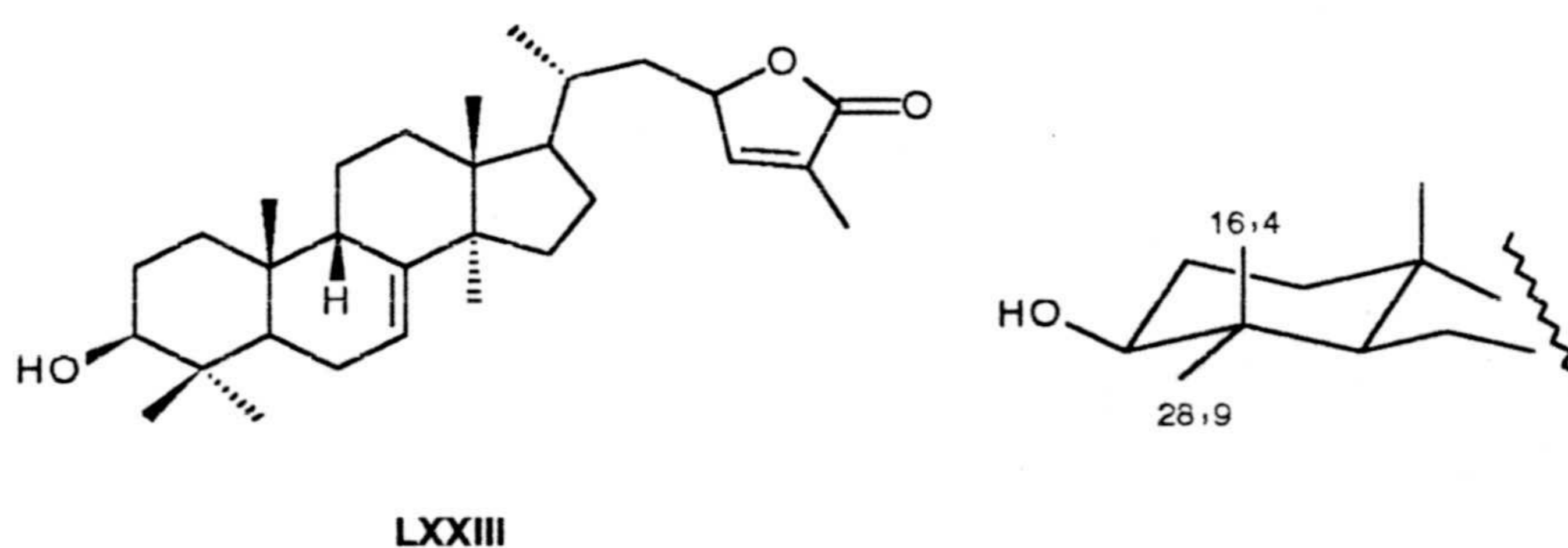
Esta estereoquímica se confirma por los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro 6d; tabla II). Los valores de desplazamiento químico de los carbonos C-7 y C-8 del grupo gem-dimetilo, que aparecen a  $\delta$  28,0 y 15,1 ppm, respectivamente, confirman la disposición ecuatorial del grupo hidroxilo en C-2 y de la cadena en C-1.

#### Esquema I.4



Estos valores concuerdan con los descritos en la literatura para dichos carbonos en 3- $\beta$ -hidroxitriterpenos, como LXXIII<sup>6</sup>.

#### Esquema I.5



Tanto en el diol 6 como en el triterpeno LXXIII, los carbonos del grupo gem-dimetilo se encuentran sometidos a un doble efecto  $\gamma$ -gauche apantallante (hidroxilo y metileno del anillo adyacente); en cambio, cuando el grupo hidroxilo adopta una disposición  $\alpha$ -axial, como en el triterpeno LXXIV<sup>7</sup>, el efecto ejercido por parte del metileno del otro anillo sigue siendo el mismo,

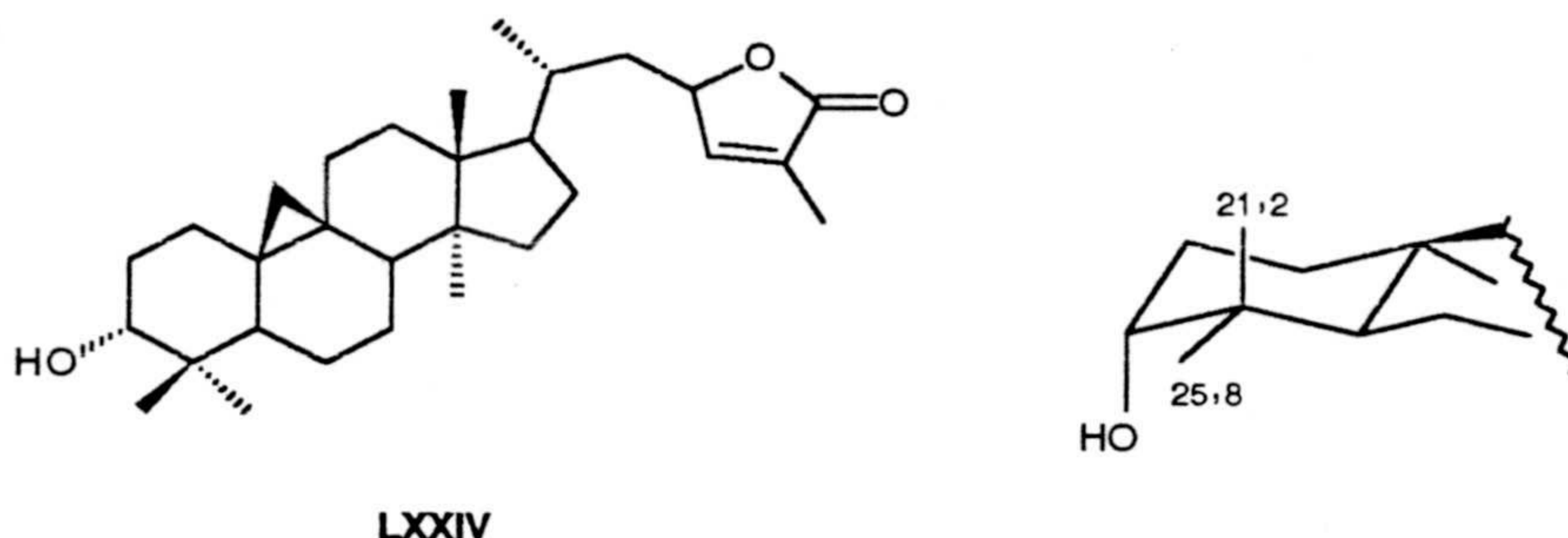
<sup>6</sup> Habegawa, S.; Kaneko, N.; Hirose, Y., *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1095.

<sup>7</sup> House, H. O.; Ryerson, G. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 973.



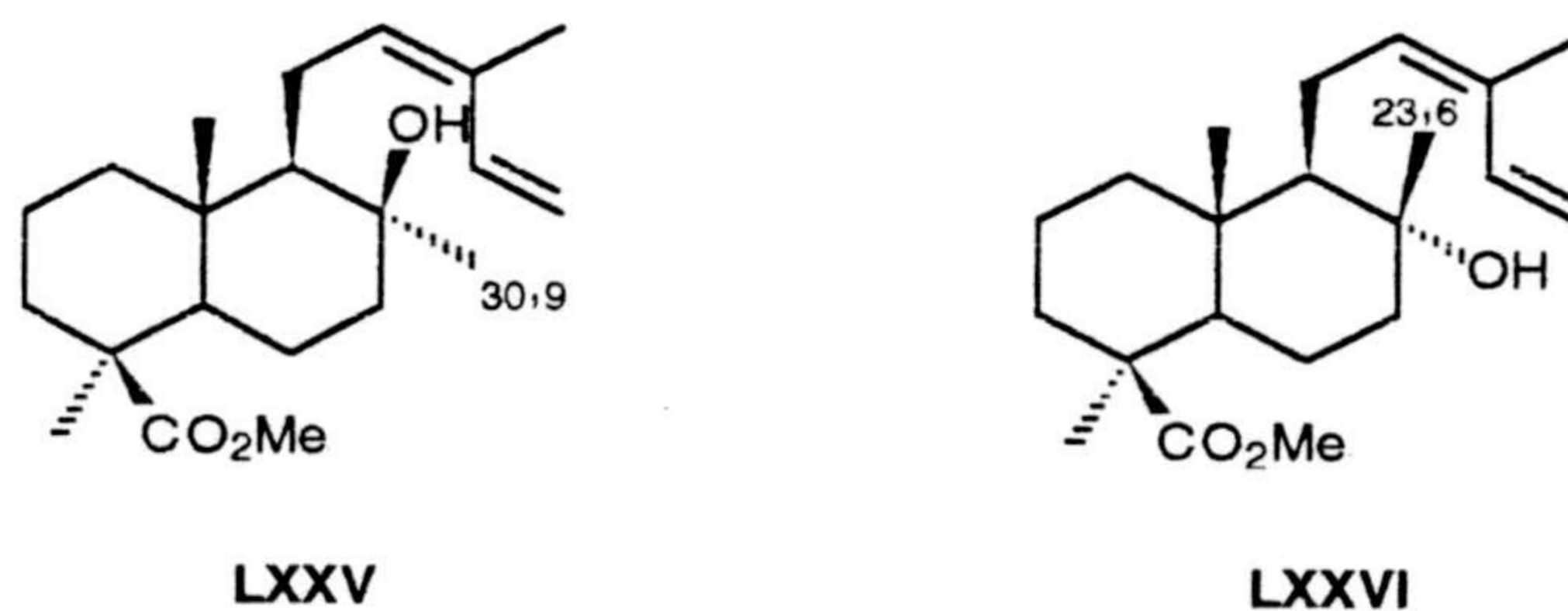
pero el efecto apantallante que ejerce el hidroxilo sólo lo experimenta el metilo ecuatorial de la agrupación gem-dimetilo, apareciendo ahora el metilo axial considerablemente más desapantallado.

### Esquema I.6



La estereoquímica del carbono C-2 viene confirmada por el desplazamiento químico del Me-9 (24,0 ppm), que es similar al valor descrito en la literatura para el Me-17 de 7- $\alpha$ -hidroxilabdanos<sup>8</sup>. Cuando dicho metilo se encuentra en disposición ecuatorial, su valor de resonancia se sitúa alrededor de 30,9 ppm (LXXV), mientras que cuando se coloca en posición axial (LXXVI) resuena alrededor de 23,6 ppm<sup>9</sup>, debido a los efectos  $\gamma$ -*gauche* apantallantes que sobre el mismo ejercen C-10 y C-6.

### Esquema I.7



Otras señales características en el espectro de RMN <sup>13</sup>C de la sustancia 6 son las correspondientes a los carbonos que soportan la función hidroxilo, que aparecen a  $\delta$  72,1 (carbono cuaternario) y 77,6 (carbono terciario).

### Discusión mecanística.

Los productos que se forman en la reacción de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  tienen su origen en la apertura del anillo de oxirano, inducida por el ácido de Lewis. El ataque del correspondiente nucleófilo (ión  $\text{F}^-$ , ión  $\text{H}^+$ , electrones  $\pi$  del doble

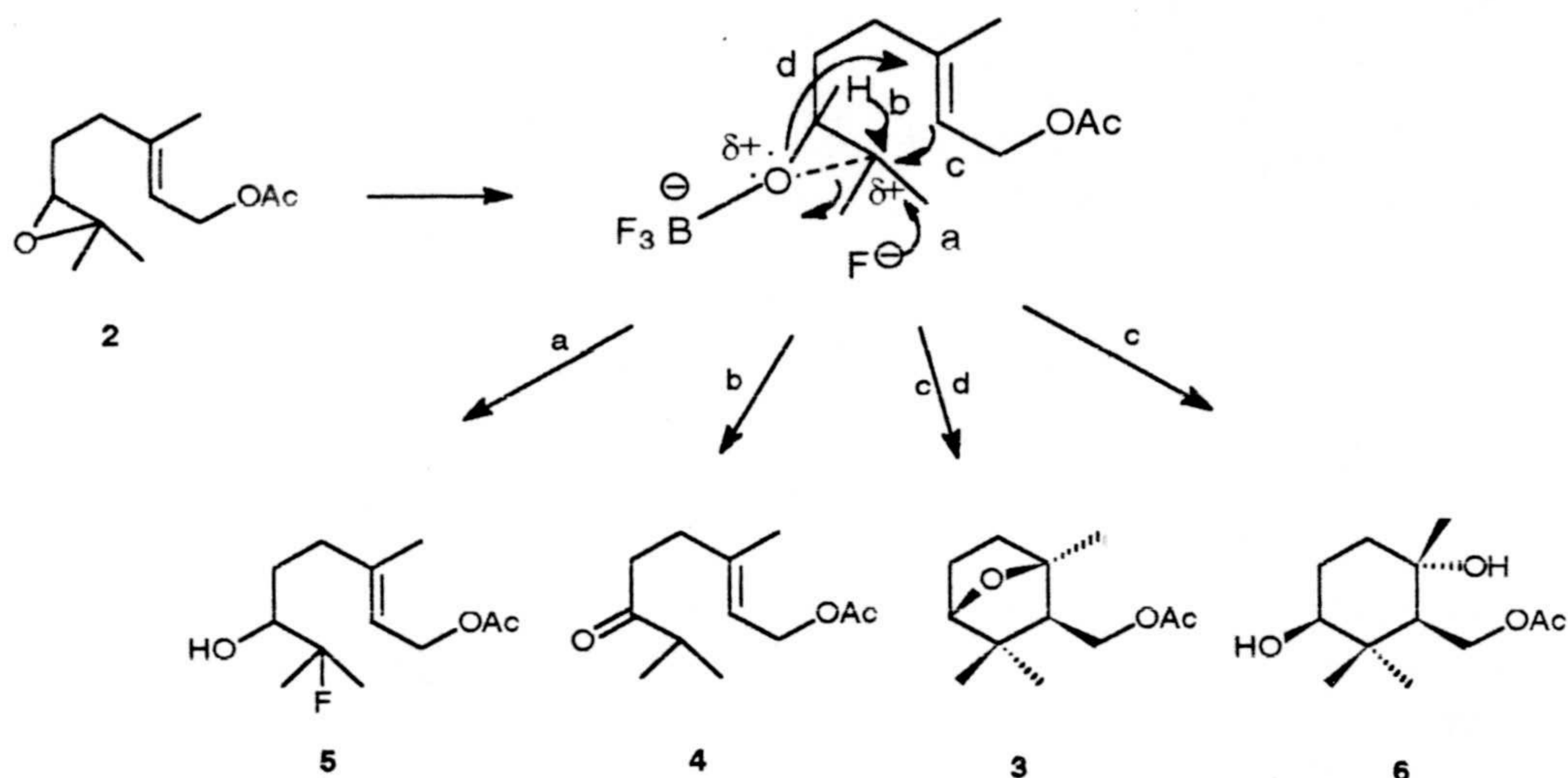
<sup>8</sup> Barrero, A. F.; Altarejos, J.; *Mag. Res. Chem.* **1993**, *31*, 299.

<sup>9</sup> Suzuki, M.; Kurosawa, E.; Kurata, K., *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1209.



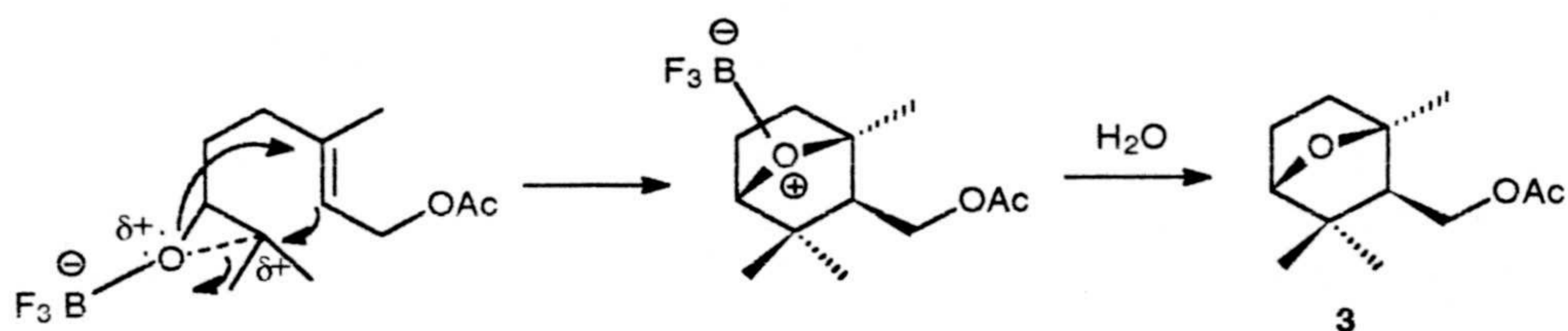
enlace  $\Delta^2$ , etc) sobre C-7, electrónicamente deficiente, da lugar a los diferentes compuestos (Esquema I.8).

Esquema I.8



La formación del éter bicíclico **3** (Esquema I.9) debe implicar la ruptura del enlace C-7-O, el ataque adicional del oxígeno oxiránico sobre el C-3, y la formación del enlace C-2-C-7.

Esquema I.9

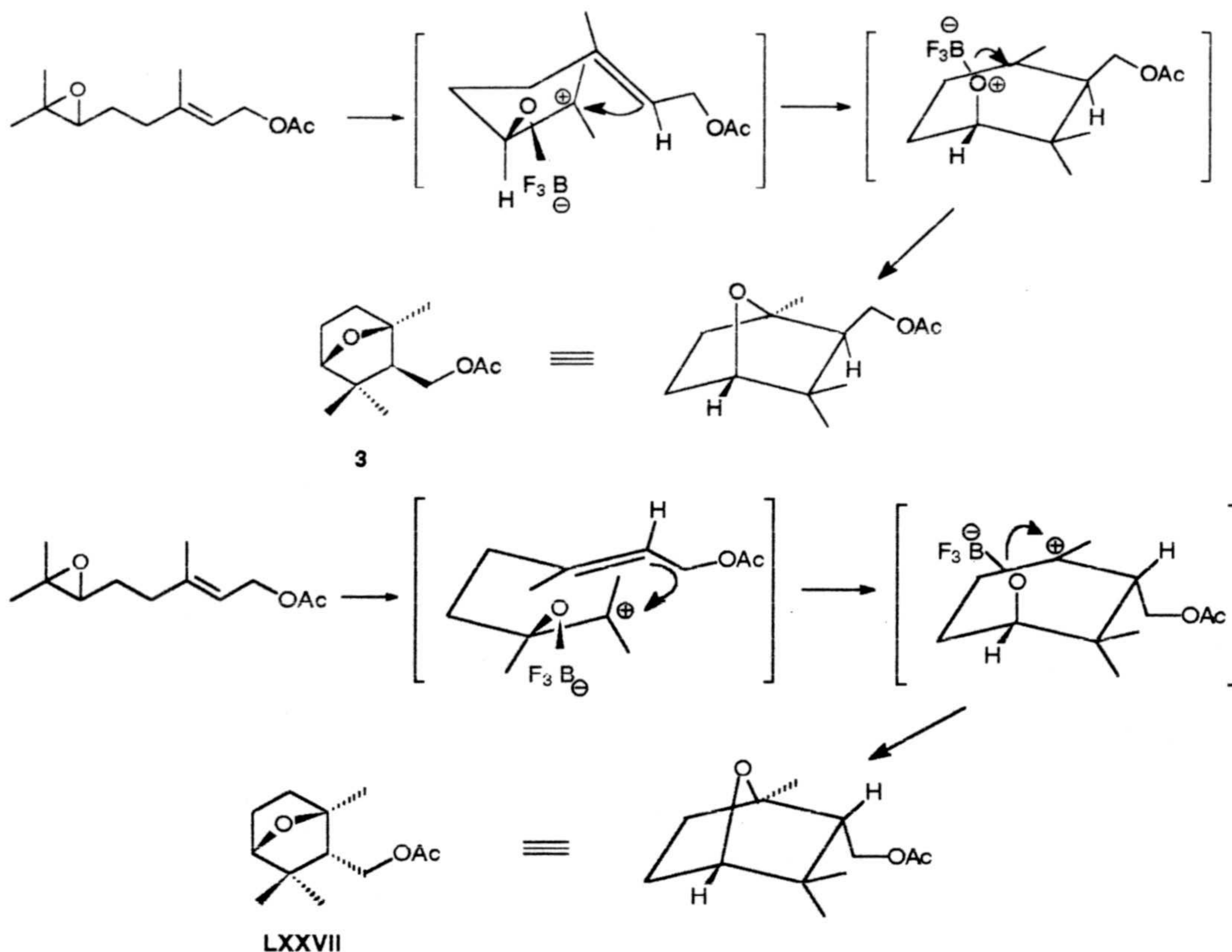


La estereoquímica de **3** se puede justificar analizando la estabilidad relativa de los estados de transición implicados en la formación de éste y de su diastereoisómero LXXVII<sup>10</sup>. Así, el estado de transición que conduce a la formación de **3** presenta, para el cierre del anillo de ciclohexano, una conformación silla, más estable que el que lleva a LXXVII, cuya conformación es bote (Esquema I.10).

<sup>10</sup> Aziz, M.; Rouessac, F., *Tetrahedron* 1988, 44, 101.

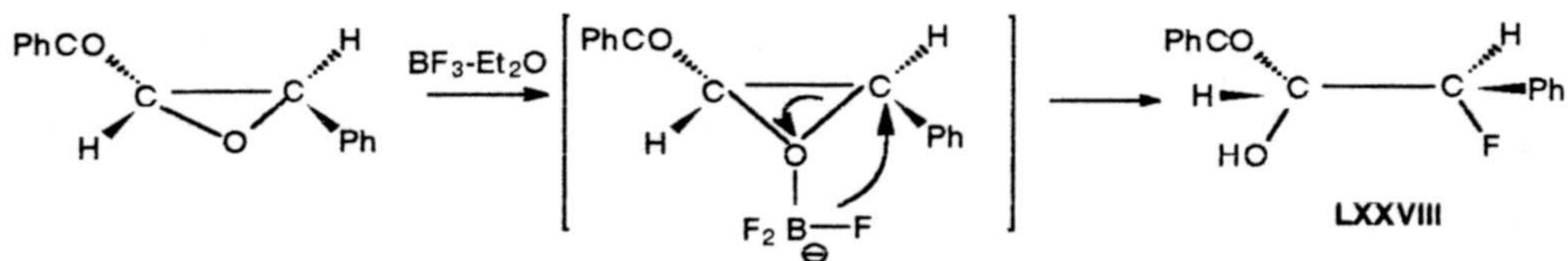


Esquema 1.10



La formación de la fluorhidrina **5** implica el ataque del nucleófilo  $\text{F}^-$  sobre el C-7, electrón deficiente del complejo epóxido- $\text{BF}_3$ , como se representa en el Esquema I.8, no estando clara la procedencia del ión  $\text{F}^-$ , que puede ser de este mismo complejo o del  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . House *et al.*, para explicar la retención de la configuración observada en la formación de la fluorhidrina **LXXVIII**, proponen como fuente de  $\text{F}^-$  el complejo epóxido- $\text{BF}_3$ , procediendo la apertura del epóxido intramolecularmente como se representa en el Esquema I.11<sup>7</sup>.

Esquema I.11

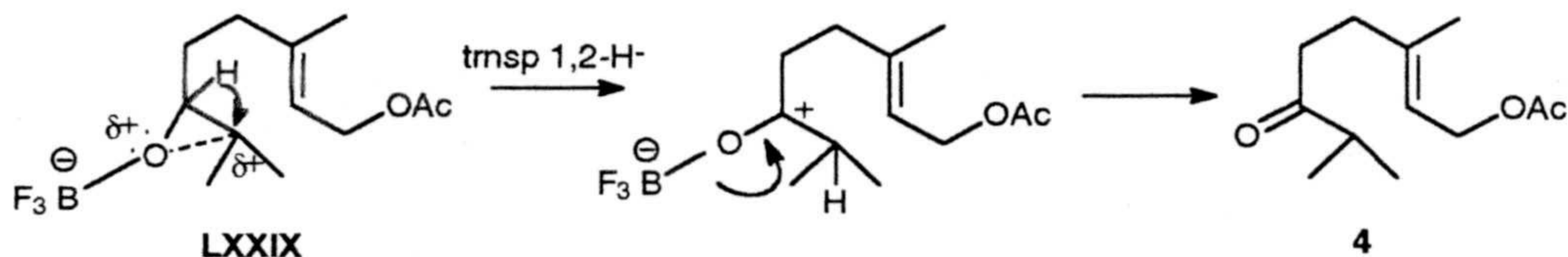


Obviamente, en el caso de la fluorhidrina **5**, debido a la ausencia de quiralidad en C-7, no se puede determinar si opera este mecanismo de apertura o el clásico que implica ataque dorsal del anión  $\text{F}^-$ .



El mecanismo normal de formación de cetonas a partir de epóxidos, en medio ácido, transcurre a través de una migración 1,2 de hidruro hacia el carbono oxiránico electrón deficiente (Esquema I.12).

Esquema I.12

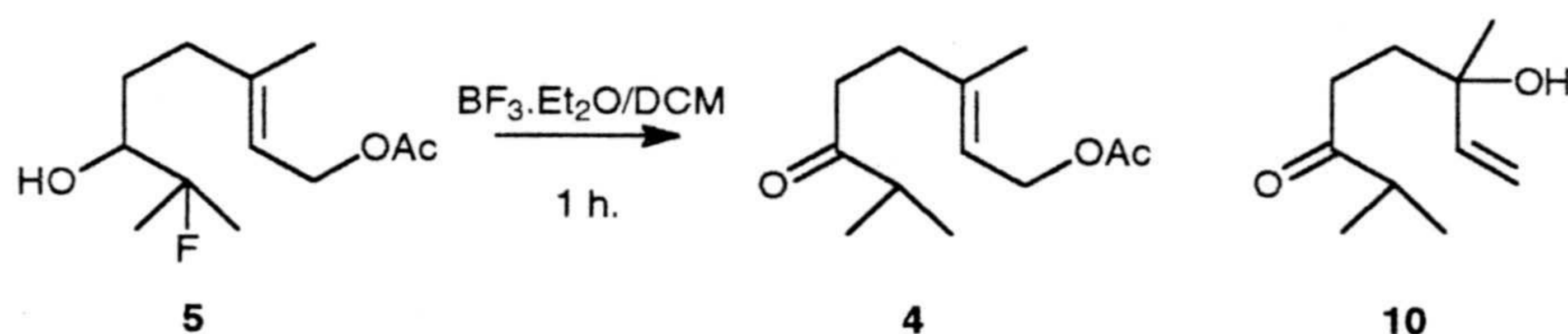


Además del mecanismo anterior, debe operar otro en la formación de 4. Como se comentó anteriormente, investigaciones precedentes<sup>1,11</sup> ponen de manifiesto que en estos procesos de ciclación, las fluorhidrinas como 5 son precursoras de cetonas como 4.

En el caso que nos ocupa los datos experimentales corroboran este hecho, ya que en los tres ensayos descritos con anterioridad se observa un incremento en la proporción de la cetona 4, con un descenso paralelo en la cantidad de fluorhidrina 5 obtenida.

Esta transformación se ha confirmado experimentalmente. Así, el tratamiento de 5 con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 2.5 horas rinde 4 (70%) y la cetona desacetilada 10 (30 %) (Esquema I.13).

Esquema I.13

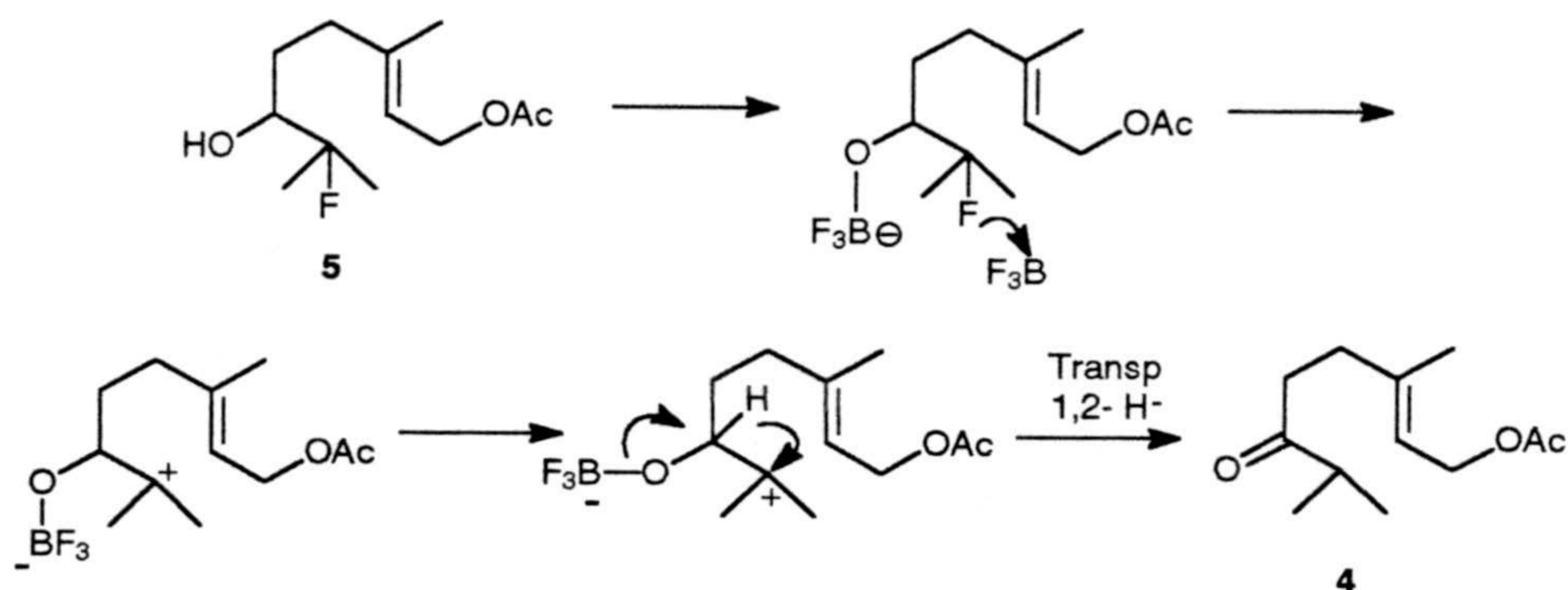


La conversión de 5 en 4 requiere, evidentemente, la rotura del robusto enlace C-F (esquema I.14).

<sup>11</sup> Wehrli, F. W.; Nishida, T.; en *"Fortschritte der Chimie Organischer Naturstoffe"*. **36**, 31-32, Ed. Springer-Verlag Wien (1979).



## Esquema I.14



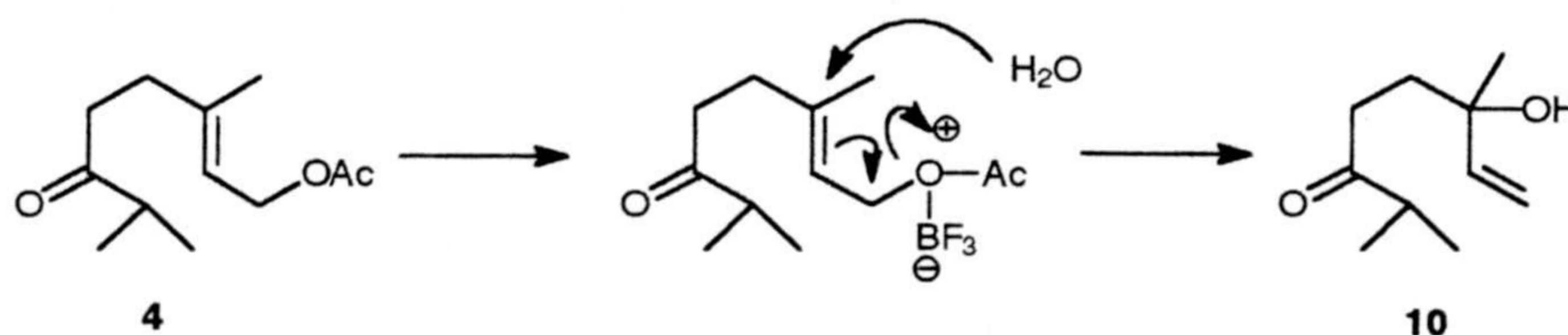
La hidroxiketona **10**, 2,6-dimetil-6-hidroxi-7-octen-3-ona, se caracterizó gracias a su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 10c) en el que se observa el sistema ABX correspondiente al grupo vinilo, tres dobles dobletes a  $\delta$  5,05 ( $J= 10,1$  y  $1,5$  Hz), 5,27 ( $J= 16,5$  y  $1,5$  Hz) y 5,85 ( $J= 16,5$  y  $10,1$  Hz). Aparecen, asimismo, las señales correspondientes a gem-dimetilo, doblete ( $J= 6,0$  Hz) a  $\delta$  1,06, al metilo oxigenado, singlete a 1,23 ppm, y al protón del grupo isopropilo en posición  $\alpha$  respecto al carbonilo, heptuplete a  $\delta$  2,63 ( $J= 7,0$  Hz).

En su espectro de IR (espectro 10a) es característica la banda ancha de grupo hidroxilo a  $3485\text{ cm}^{-1}$ ; asimismo, se observa la banda de carbonilo cetónico a  $1709\text{ cm}^{-1}$ . Por último, son asignables en este espectro las señales correspondientes a doble enlace monosustituido, a  $3010$  y  $1608\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de masas de esta sustancia (espectro 10b) se advierte la presencia del ión molecular a  $m/e$  170.

**10** debe formarse a partir de la cetona **4**, mediante desplazamiento del grupo acetoxilo por el agua, a través de un proceso  $\text{S}_{\text{N}}2'$ . También, en este caso, el ácido de Lewis debe desempeñar un importante papel en facilitar la separación del grupo saliente.

## Esquema I.15

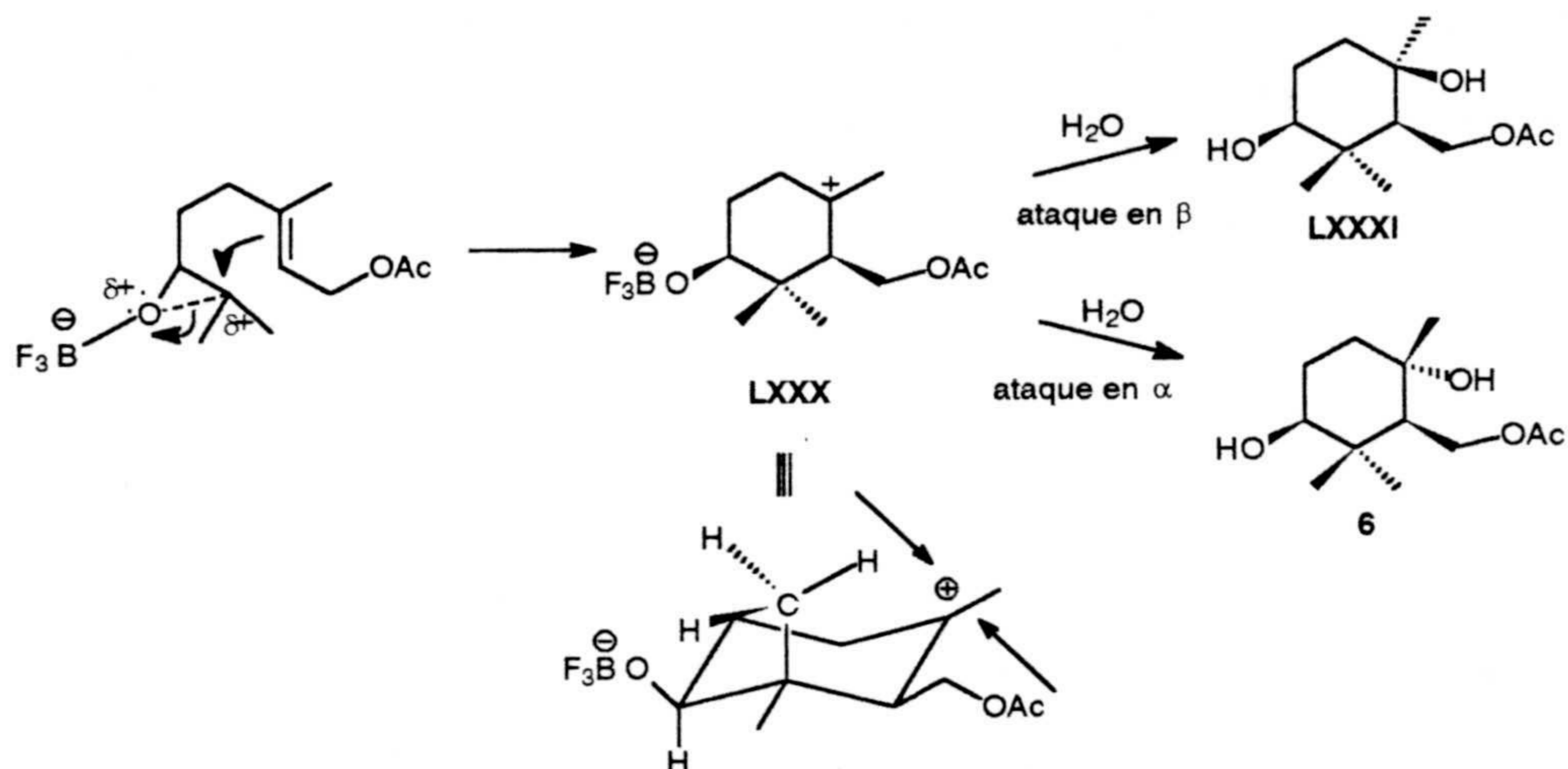


La formación del diol **6** debe proceder mediante el ataque de una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  estereoselectivamente sobre el carbono electrón-deficiente  $\text{C}-3$ . El hecho de que solamente se obtenga el diol **6** y no se origine su diastereoisómero **LXXXI** se justifica



porque el ataque de la molécula de H<sub>2</sub>O sobre C-3 por la cara β, está impedido estéricamente por el metilo axial de la agrupación gem-dimetilo (Esquema I.16).

Esquema I.16



## I.2. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a SnCl<sub>4</sub>.

Considerando los resultados obtenidos con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O y los descritos en la literatura sobre SnCl<sub>4</sub>, se eligió una proporción molar ácido/2 de 0,24, como mejor relación para favorecer la ciclación. En este caso, la temperatura sí parece jugar un papel importante en el curso de la reacción<sup>12,13</sup>.

La reacción se lleva a cabo añadiendo una disolución de SnCl<sub>4</sub> en cloruro de metileno anhidro (0,088 M) sobre otra del epóxido 2 en el mismo disolvente (0,014 M), a baja temperatura y bajo atmósfera de argón, tal y como se detalla en la parte experimental.

Se realizaron tres ensayos a diferentes temperaturas, -65, -10 y 0 °C, llegando a formarse hasta diez productos (Esquema I.17). Las proporciones de éstos se detallan en la Tabla 2.

<sup>12</sup> Saito, A.; Matsushita, H, Tsujino, Y.; Ycisalei, T.; Kato, K.; Noguchi, M.; *Chem. Lett.* **1978**, 1065.

<sup>13</sup> Aziz, M.; Rouessac, F.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 555.



## Esquema I.17

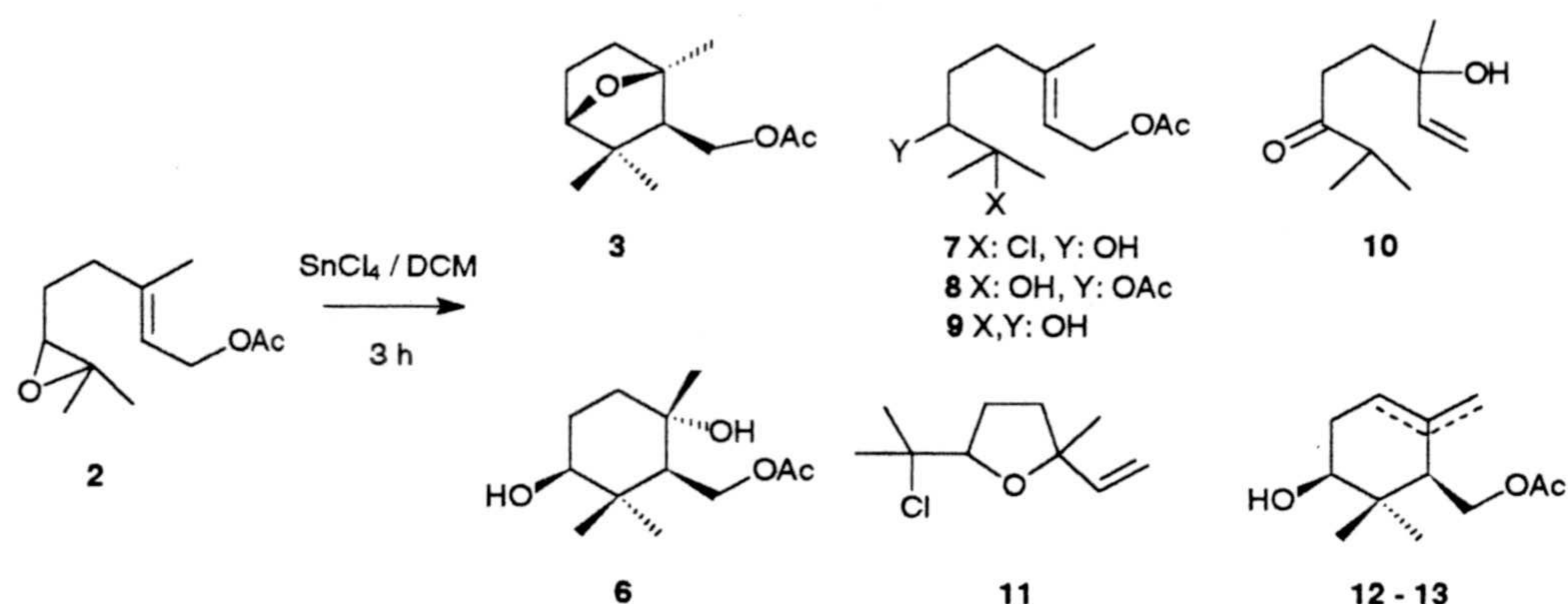


Tabla 2

| T (°C) | 2    | 3    | 7    | 8   | 9   | 10  | 6   | 11   | 12-13 |
|--------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|------|-------|
| -65    | 50,7 | --   | 24,4 | --  | 2,6 | --  | 1,8 | --   | --    |
| -10    | --   | 48,0 | 5,0  | 0,5 | --  | 0,4 | 2,0 | 17,0 | 4,4   |
| 0      | --   | 85,0 | 2,0  | --  | --  | --  | 1,0 | 3,0  | 1,0   |

Rendimientos Cromatográficos (%).

Se pueden obtener algunas conclusiones de estos resultados. Los compuestos acíclicos, resultantes de la apertura del anillo de epóxido, son los productos principales a baja temperatura. Conforme ésta va en aumento, la proporción de compuestos cíclicos se incrementa. La clorhidrina **7** es el principal producto cuando la reacción se desarrolla a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , quedando aún una gran cantidad de producto de partida sin reaccionar. El éter bicíclico **3**, junto con el derivado tetrahidrofuránico **11**, fueron los productos principales cuando la reacción se llevó a cabo a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción se desarrolla casi exclusivamente hacia el compuesto **3**.

Otra conclusión, que surge de la observación de los resultados obtenidos, es la posible transformación de la clorhidrina **7** en el tetrahidrofurano **11**, a temperaturas próximas a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dicha conversión se confirmó experimentalmente. **7** se transforma en **11** con alto rendimiento cuando se trata con  $\text{SnCl}_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente.

## Esquema I.18





### Caracterización espectroscópica de los compuestos 7 - 13.

El espectro de masas del compuesto 7 (espectro 7b) no muestra el ión molecular. Presenta iones característicos a  $m/e$  212 y 188, correspondientes a la pérdida de ClH y AcOH, respectivamente.

En el espectro de IR (espectro 7a) se observan bandas de grupo hidroxilo ( $3470\text{ cm}^{-1}$ ), de carbonilo de éster ( $1736\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace trisustituido ( $1671\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 7c) muestra, además de la señal de acetoxilo (2,03 ppm), singletes de metilos geminales a C-1, a  $\delta$  1,53 y 1,57 ppm, y de metilo sobre doble enlace (1,69 ppm). El protón geminal al grupo hidroxilo resuena como un doble doblete ( $J= 11,0$  y  $2,0$  Hz) a  $\delta$  3,46, mientras que el protón olefínico origina un triple cuádruplete ( $J= 7,0$  y  $1,0$  Hz) a  $\delta$  5,37 ppm. A  $\delta$  4,57 aparece un doblete ( $J= 7,0$  Hz) del metileno alílico que soporta el grupo acetoxilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 7d, tabla I), que confirma la presencia del doble enlace trisustituido (141,7 y 118,9 ppm), merecen destacarse las señales correspondientes a metino oxigenado (78,4 ppm) y a carbono cuaternario unido a Cl (76,1 ppm).

La sustancia 8, que posee una mayor polaridad que 7, presenta en su espectro de IR (espectro 8a) bandas de grupo hidroxilo ( $3468\text{ cm}^{-1}$ ), de grupos acetato ( $1736$ ,  $1733$  y  $1240\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace trisustituido ( $1680\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 8c) confirma la presencia en la molécula de dos grupos acetoxilo (singletes a 2,02 y 2,08 ppm). La localización de uno de ellos en C-6 se deduce de la existencia en el espectro de un doble doblete ( $J= 10,0$  y  $3,0$  Hz) a  $\delta$  4,77, atribuible al protón geminal a esta función oxigenada. El desplazamiento químico de los protones del grupo gem-dimetilo (singletes a 1,17 y 1,18 ppm) revelan la unión del OH al C-7. El protón olefínico H-2 resuena como un triple cuádruplete ( $J= 7,0$  y  $1,3$  Hz) a  $\delta$  5,32.

Los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 8d, tabla I) son consistentes con las anteriores afirmaciones. Además de las señales correspondientes al doble enlace trisustituido (118,9 y 141,3 ppm), merecen destacarse en el espectro las originadas por carbonos oxigenados a  $\delta$  61,3 ( $\text{CH}_2$ ), 72,5 (C) y 79,5 (CH).

La sustancia más polar del crudo de reacción, 9, muestra cierta similitud en sus propiedades espectroscópicas con el compuesto anterior.

El espectro de masas (espectro 9b) no muestra la presencia del ión molecular, pero se observan fragmentos fácilmente caracterizables, como el correspondiente a la pérdida de una molécula de ácido acético, a  $m/e$  170.

El espectro de IR (espectro 9a) presenta bandas de grupo hidroxilo ( $3451\text{ cm}^{-1}$ ), de acetato ( $1736$  y  $1237\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace trisustituido ( $1668\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 9c) muestra como diferencias más significativas con respecto a la sustancia 8, la aparición de un único acetoxilo (singlete a 2,00 ppm) y la presencia de un doble doblete ( $J= 9,0$  y  $3,0$  Hz) a  $\delta$  3,31, que permiten establecer la presencia de un grupo hidroxilo sobre C-6. El resto de las señales coinciden, tanto en su desplazamiento químico como en su multiplicidad.

La diferencia estructural entre ambas moléculas se ve reflejada en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 9d, tabla I), en el que los carbonos oxigenados aparecen ahora a  $\delta$  61,4 ( $\text{CH}_2$ ), 78,0 (CH) y 73,1 (C).

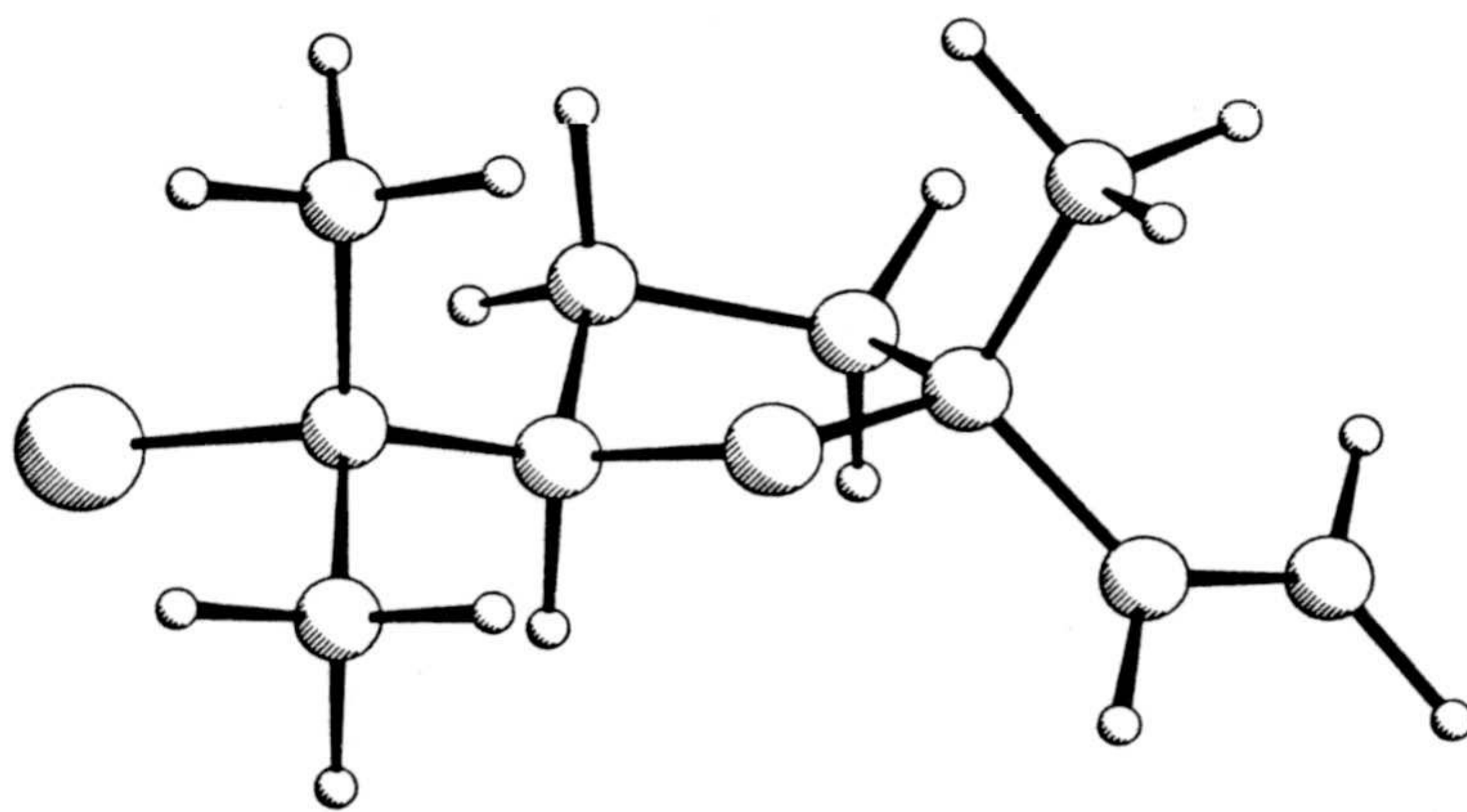


El compuesto **11**, que se caracteriza como una mezcla de *cis*- y *trans*-5-(1'-cloro-1'-metil)etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano, no presenta en su espectro de masas (espectro 11b) el ión molecular. Aparecen, en cambio, iones correspondientes a fragmentaciones características, como los de  $m/e$  175 y 173, atribuibles a la pérdida de metilo y que corresponden a los dos isótopos del cloro, y a  $m/e$  153 resultante de la pérdida del halógeno.

En el espectro de IR (espectro 11a) se observan bandas de grupo vinilo ( $3006$  y  $1640\text{ cm}^{-1}$ ), de gem-dimetilo ( $1383$  y  $1367\text{ cm}^{-1}$ ), de éter cíclico pentagonal ( $1096$  y  $920\text{ cm}^{-1}$ ).

El desdoblamiento de algunas de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 11c) confirman que **11** consiste en una mezcla de diastereoisómeros. Además, la diferente proporción de ambos permite realizar la asignación de la mayor parte de las señales correspondientes a cada uno, deduciéndose de la integral una proporción aproximada de 55% de **11a** (5-(1'-cloro-1'-metil)etilo y 2-vinilo en *trans*) y 45% de **11b** (5-(1'-cloro-1'-metil)etilo y 2-vinilo en *cis*). El protón geminal al oxígeno, que aparece como un triplete ( $J = 6,7\text{ Hz}$ ) para ambos isómeros, se encuentra más apantallado en el derivado *trans* ( $3,94\text{ ppm}$ ) que en el *cis* ( $4,00\text{ ppm}$ ), debido a la anisotropía del doble enlace en el primero. Estudios de Mecánica Molecular de ambos diastereoisómeros, demuestran que **11a** adopta una conformación preferente ( $14,2\text{ Kcal/mol}$ ,  $83\%$ ), (esquema I.19).

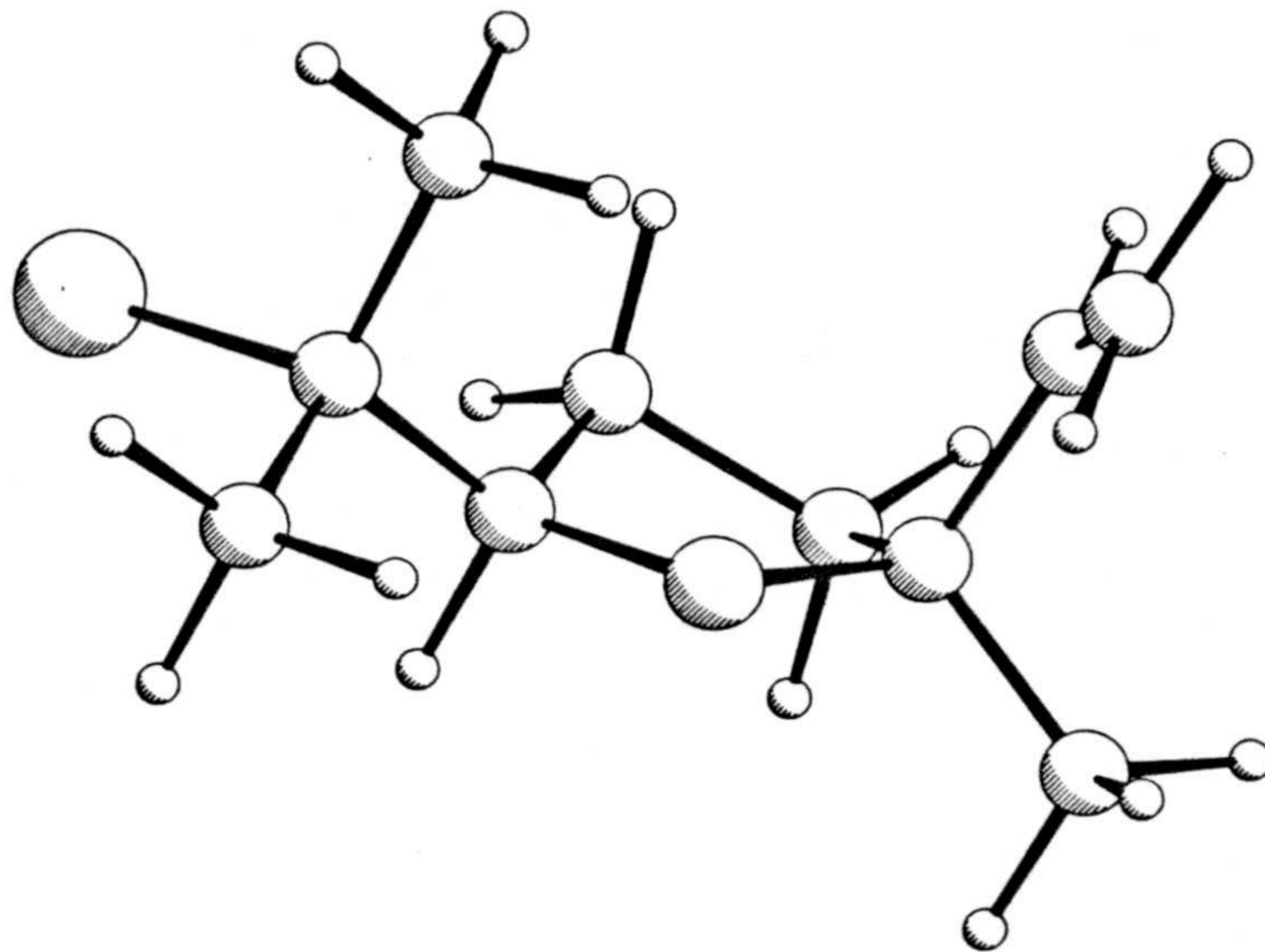
### Esquema I.19



Para el conformero **11b**, ocurre algo similar. La conformación preferida (esquema I.20) posee una energía de  $14,3\text{ Kcal/mol}$  y una población del  $90,4\%$ .

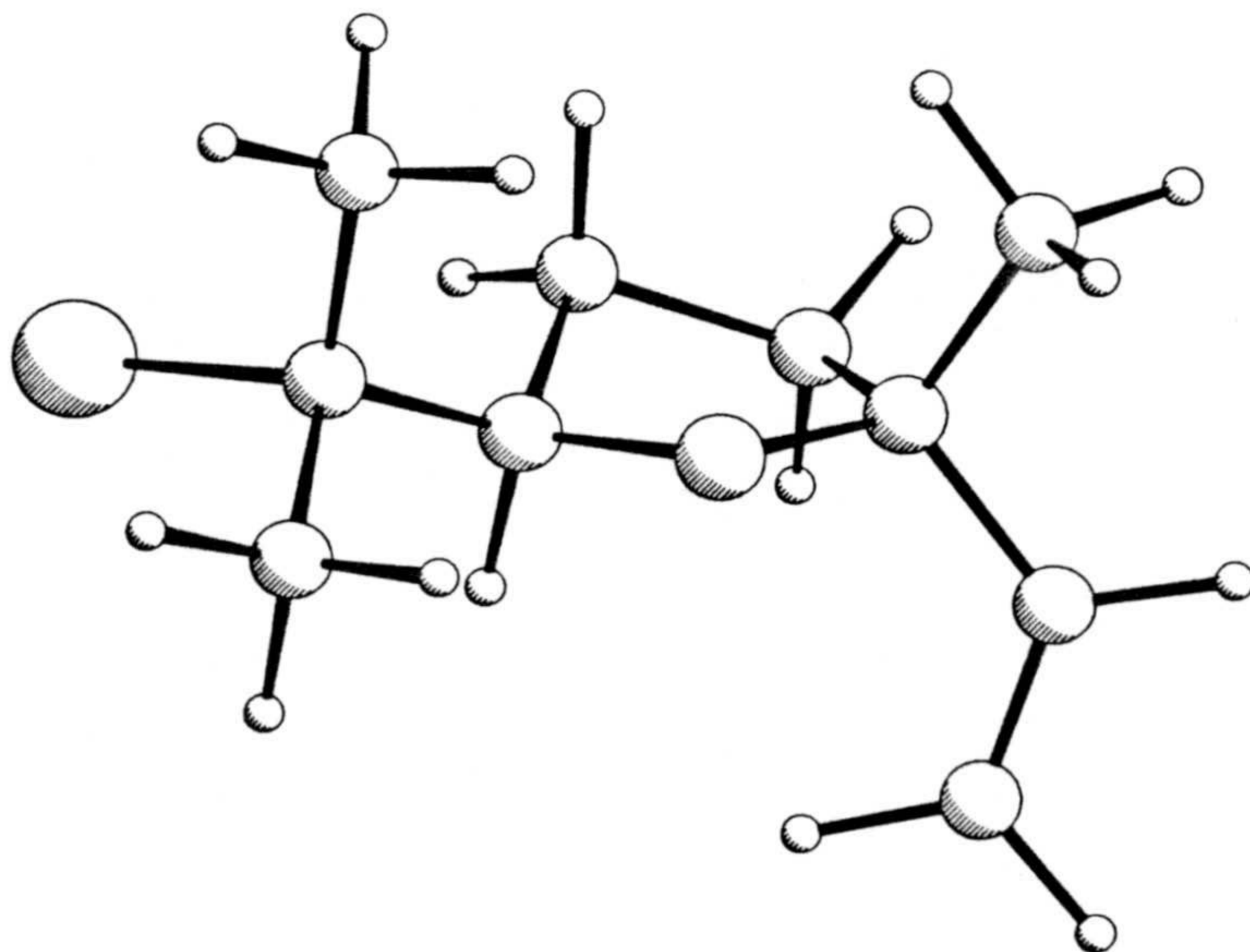


Esquema I.20



Según estos estudios los ángulos que forman los hidrógenos del metileno C-4 con el hidrógeno del metino C-5 vienen a ser de  $30^\circ$  y  $150^\circ$ , lo cual es consistente con una señal triplete de  $J = 6,7$  Hz para CH-5. El efecto desapantallante ejercido por el cono de anisotropía del vinilo sobre H-5 en **11a** se ve confirmado por la existencia de un rotámero, con un 26,44 % de abundancia (14,5 Kcal/mol), que así lo demuestra (esquema I.21).

Esquema I.21





El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 11d, tabla VI) de **11** también muestra desdoblamiento de sus señales, si bien la diferencia de desplazamiento químico para la mayoría de éstas es muy pequeña. Una vez más, la diferencia en intensidad de las mismas permite su asignación a los respectivos estereoisómeros. Entre las señales observadas merecen destacarse las debidas a carbono cuaternario oxigenado (83,7 y 84,0 ppm) y a un metino oxigenado (85,5 y 86,6 ppm), así como las correspondientes al carbono cuaternario del gem-dimetilo, que soporta el C-1 (a 71,1 y 71,2 ppm). Por su parte, el grupo vinilo origina dos señales de metileno (111,4 y 111,5 ppm) y de metino (143,4 y 143,7 ppm). Estas dos últimas, debidas a CH olefinico, son las que muestran un mayor  $\Delta\delta$  en el espectro.

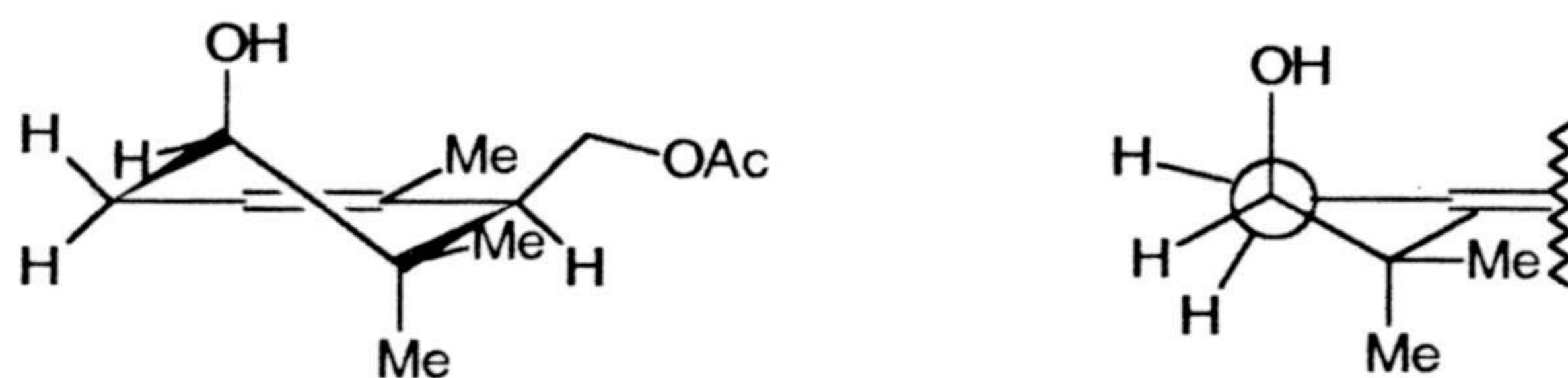
Los hidroxialquenos **12** y **13** se separan entre sí dificultosamente, mediante cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en  $\text{AgNO}_3$ . Así, los espectros correspondientes a **13**, debido a su escasa abundancia en la mezcla, muestran la presencia de pequeñas cantidades de **12**.

El espectro de masas de la sustancia **12** (espectro 12b) no presenta el ión molecular. Entre los iones de masa alta merecen destacarse el correspondiente a la pérdida de ácido acético, a  $m/e$  152, y los originados a partir de éste por pérdidas sucesivas de metilo y de agua, a  $m/e$  137 y 119, respectivamente.

El espectro de IR (espectro 12a) muestra absorciones de grupo hidroxilo ( $3474\text{ cm}^{-1}$ ), de acetato ( $1738$  y  $1240\text{ cm}^{-1}$ ), de doble enlace trisustituido ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) y de gem-dimetilo ( $1382$  y  $1365\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 12c) se observan singletes a  $\delta$  0,95 y 1,00, de gem-dimetilo, y a 2,04 ppm, de acetoxilo, así como un doblete ( $J= 1,1\text{ Hz}$ ) a 1,70 ppm, de metilo sobre doble enlace. El protón geminal al grupo hidroxilo resuena como un triplete ( $J= 5,4\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  3,43, mientras que el protón olefinico lo hace a 5,38 ppm, como un singlete ancho. Los dos protones de metileno unido a la función acetato dan lugar a sendos dobles dobletes ( $J= 11,8$  y  $4,2\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  4,13 y 4,44. La multiplicidad exhibida por el protón geminal al hidroxilo es consistente con una conformación de semisilla, ligeramente distorsionada, para el anillo ciclohexánico, en la que la agrupación hidroxilo ocupan una disposición pseudoaxial (Esquema I.22).

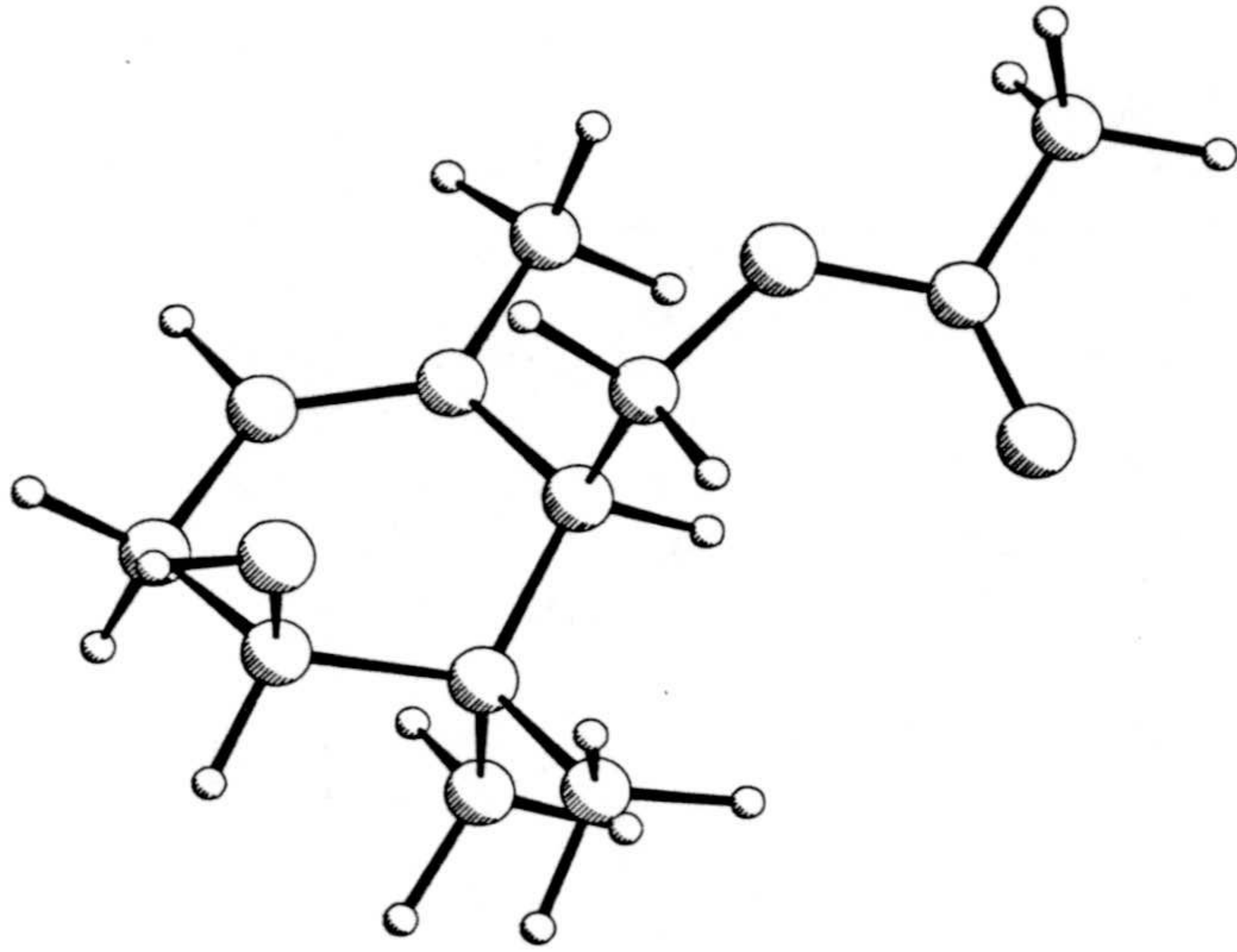
Esquema I.22



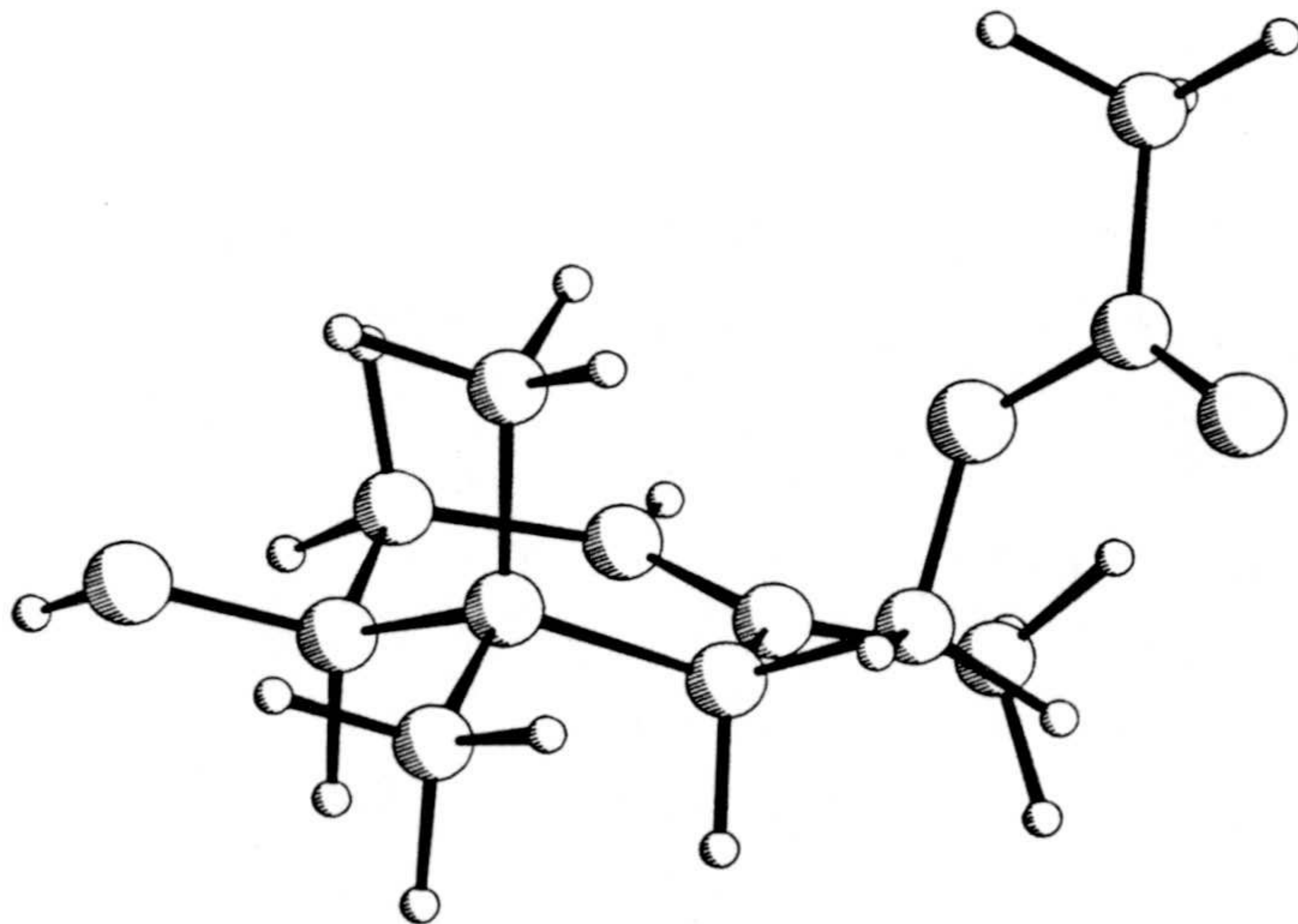
Estudios de Mecánica Molecular del compuesto **12** dan a este conformero como el abundante (12,35 Kcal/mol, 51,1 %,  $J_{5'-4' \text{ T}}= 3,5$  y  $2,4\text{ Hz}$ ) (esquema I.23), si bien el otro conformero posible (48,9 %), posee un rotámero de menor energía (12,32 Kcal/mol, 16,8 %,  $J_{5'-4' \text{ T}}= 5,7$  y  $9,8\text{ Hz}$ ) (esquema I.24).



Esquema I.23



Esquema I.24





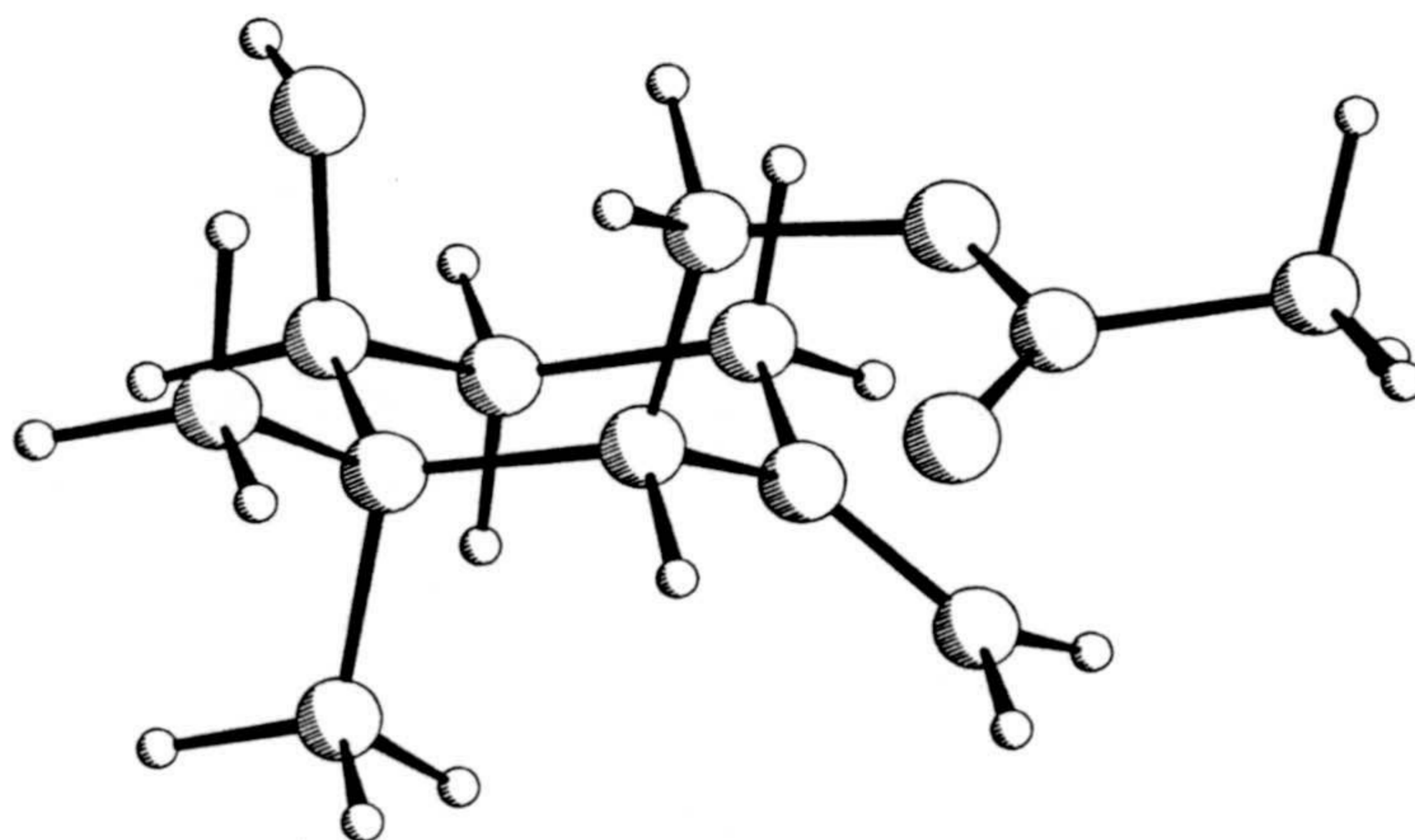
El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 12d, tabla II) concuerda con los datos aportados por los anteriores espectros. Entre las señales más características hay que destacar, además de las correspondientes al doble enlace trisustituido (132,6 y 120,6 ppm) y al metino hidroxilado (73,5 ppm), las originadas por el carbono cuaternario de la agrupación gem-dimetilo (37,2 ppm) y por el metino alílico (49,4 ppm).

El espectro de masas del compuesto **13** (espectro 13b) es muy similar al de **12**, diferenciándose únicamente en la abundancia relativa de los iones, lo que revela que ambos son isómeros.

El espectro de IR (espectro 13a) que, al igual que el del hidroxialqueno **12**, muestra bandas de hidroxilo ( $3462\text{ cm}^{-1}$ ), de acetato ( $1736$  y  $1236\text{ cm}^{-1}$ ) y de gem-dimetilo ( $1382$  y  $1365\text{ cm}^{-1}$ ), presenta como diferencia más significativa la presencia de una banda a  $1646\text{ cm}^{-1}$ , atribuible a la vibración de tensión de un doble enlace exocíclico a un anillo de ciclohexano.

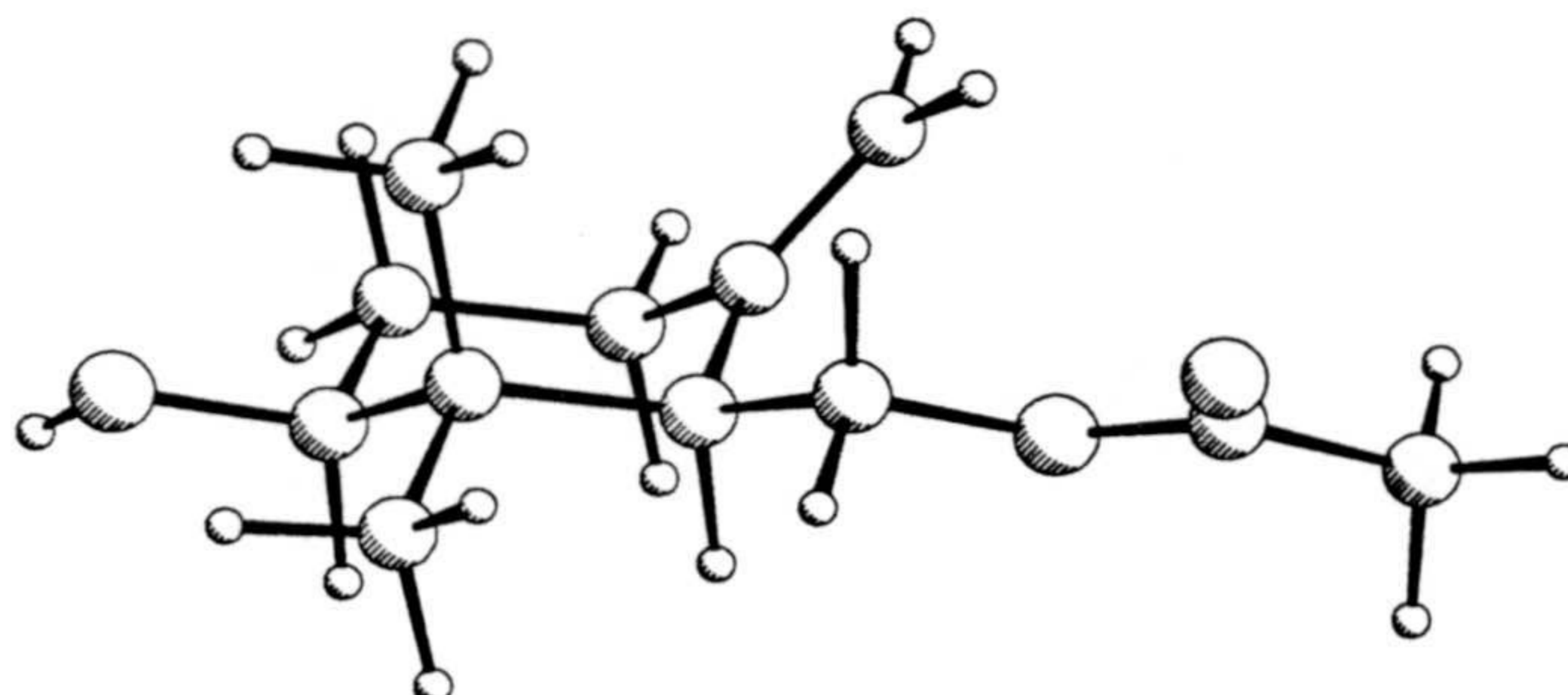
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 13c) refleja estas diferencias estructurales. Así, en la región de los protones olefinicos se observan ahora dos singlete anchos, a  $\delta$  4,60 y 4,86, del doble enlace exocíclico. El metileno que soporta al grupo acetoxilo da lugar a dos dobles dobletes centrados a 4,31 ( $J= 11,7$  y  $4,3\text{ Hz}$ ) y 4,36 ppm ( $J= 11,7$  y  $9,0\text{ Hz}$ ). El protón geminal al grupo hidroxilo resuena como un doble doblete ( $J= 8,5$  y  $3,9\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  3,43. Estos datos permiten, junto con estudios de Mecánica Molecular, establecer como preferente, para esta sustancia una conformación silla, en la que los grupos hidroxilo y acetoximetilo se encuentran en disposición axial ( $13,43\text{ Kcal/mol}$ ,  $57,28\%$ ,  $J_{5'-4'} = 2,2$  y  $3,6\text{ Hz}$ ) (esquema I.25). Otra conformación posible, en la que los sustituyentes en  $1'$  y  $5'$  se encuentre en disposición ecuatorial, es más energética ( $13,76\text{ Kcal/mol}$ ,  $42,68\%$ ,  $J_{5'-4'} = 4,9$  y  $10,6\text{ Hz}$ ) (esquema I.26).

Esquema I.25





## Esquema I.26



El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 13d, tabla II) corrobora las observaciones anteriores. El doble enlace exocíclico origina señales a 145,6 y 109,9 ppm, mientras que el metino hidroxilado resuena a 76,7 ppm.

### Discusión mecanística.

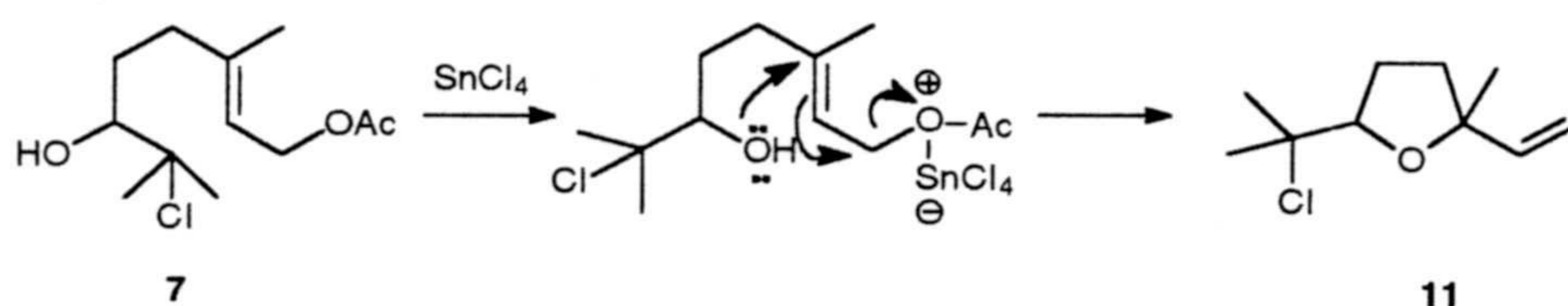
Igual que se indicó para  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , los productos que se forman en la reacción de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) con  $\text{SnCl}_4$  tienen su origen en la apertura del anillo oxiránico, inducida por el ácido de Lewis.

Algunos de los productos encontrados en esta reacción, como 3, 10 y 6, ya se describieron en los ensayos con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . También se origina halohidrina, en este caso 7. Como ya se expuso con anterioridad, la proporción en que se obtiene la clorhidrina 7 se incrementa al bajar la temperatura, llegando, en algunos ensayos, a ser el producto mayoritario de la reacción. La formación de estos cuatro productos puede explicarse de igual manera que para la reacción con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

El derivado tetrahidrofuranico 11 constituye una interesante novedad en este tipo de ciclaciones. Como ya se ha mencionado, tal sustancia sólo se obtiene en los ensayos efectuados a temperatura más elevada (a partir de  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ). Su origen sólo puede tener lugar a partir de la clorhidrina 7, tal y como se comprobó experimentalmente. En el Esquema I.29 se recoge el posible mecanismo de esta transformación, que transcurre mediante desplazamiento del grupo acetoxilo por parte del oxígeno hidroxílico, a través de un proceso  $\text{S}_{\text{N}}2'$ . El ácido de Lewis debe actuar facilitando la separación del grupo saliente.

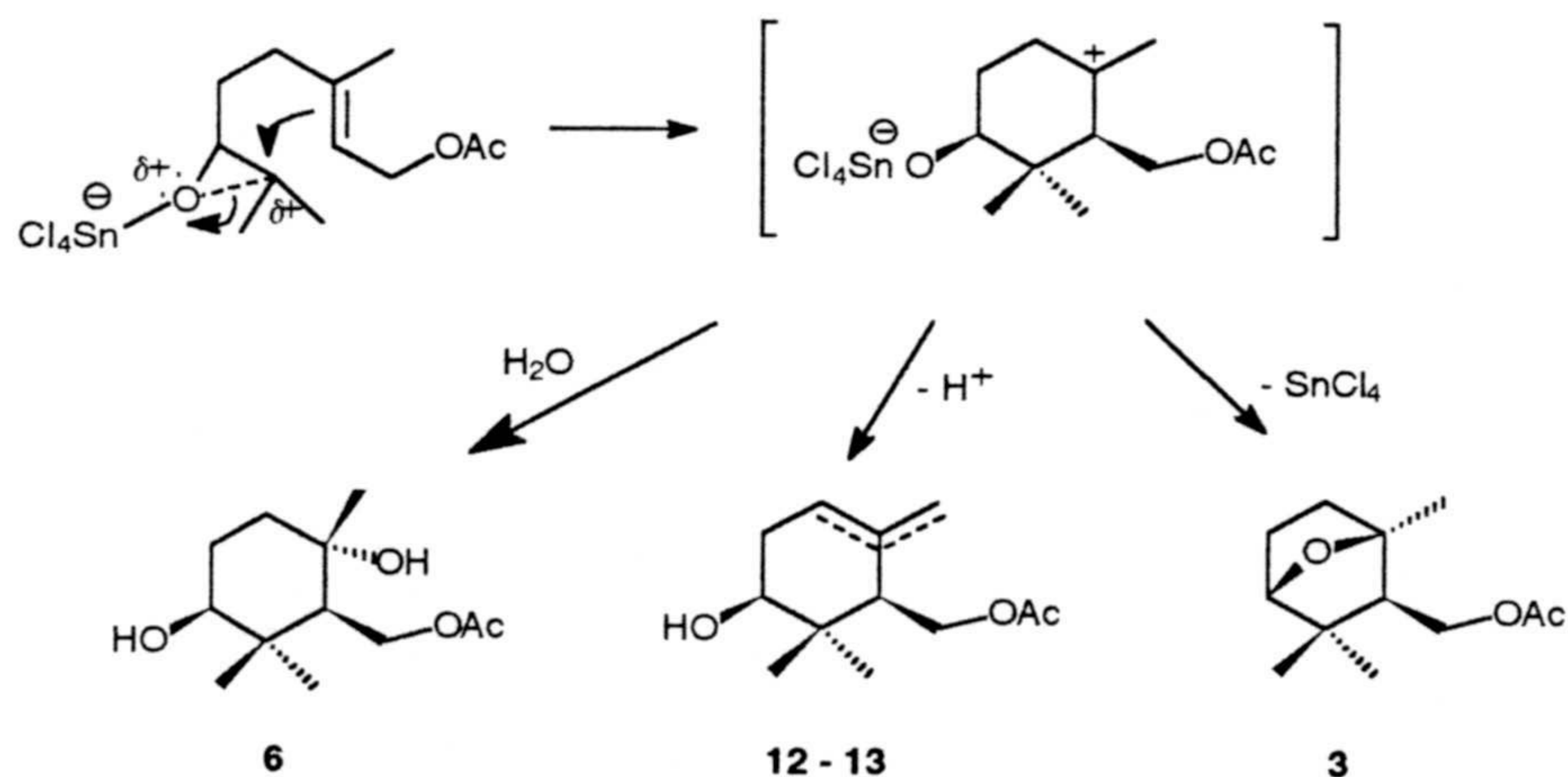


Esquema I.27



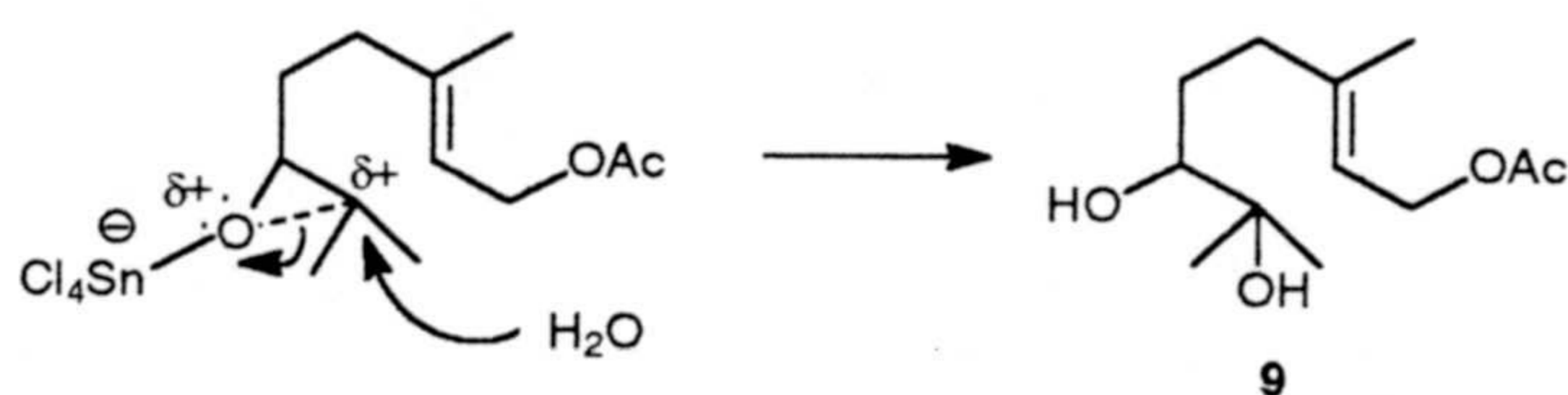
Los hidroxialquenos **12** y **13**, que tampoco se aislaron en la reacción de **2** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , presentan considerable interés de acuerdo con nuestros objetivos sintéticos, si bien la proporción en que se obtienen es muy pequeña, no superándose el 7% de mezcla de isómeros. Éstos pueden tener su origen en el mismo precursor del éter **3** y del diol **6**. El intermedio catiónico formado durante la ciclación puede evolucionar hacia **6**, si experimenta el ataque de una molécula de agua, o hacia la mezcla de alquenos **12** y **13**, si sufre eliminación de un protón (Esquema I.28).

Esquema I.28



El glicol **9** resulta de la apertura del anillo de oxirano por medio del  $\text{H}_2\text{O}$ , presente al término de la reacción (Esquema I.29).

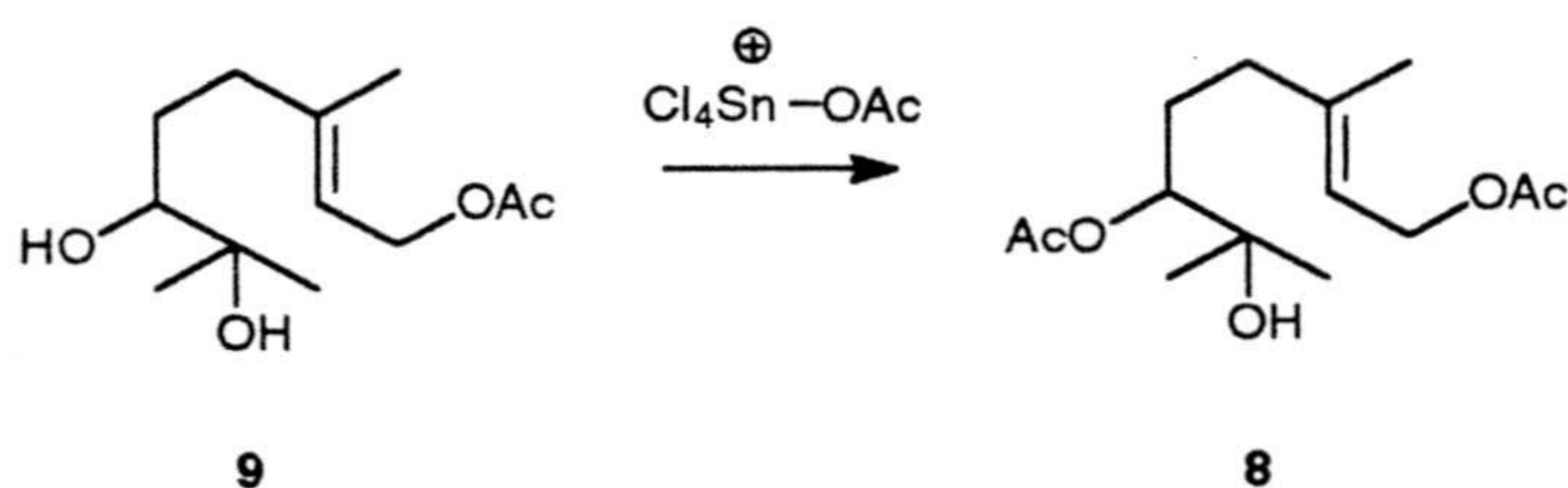
Esquema I.29





Tampoco se aisló en la reacción de **2** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  el diacetilderivado **8**, aunque la pequeña cantidad que se ha encontrado (0,5 %), y el hecho de que su aislamiento sólo se produzca en el ensayo realizado a  $-10^\circ\text{C}$ , que se llevó a cabo con una elevada cantidad de **2**, puede explicar el que no se haya detectado en otros ensayos. Este compuesto resulta de la acetilación de la sustancia **9**, pudiendo generarse el agente acilante durante la formación de la hidroxicetona **10**.

Esquema I.30



### I.3. Reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) frente a $\text{BBr}_3$ .

Aún cuando la bibliografía no es demasiado explícita sobre el uso de  $\text{BBr}_3$  como agente ciclante, nos decidimos a su utilización debido a la eficacia de éste para llevar a cabo la rotura del enlace C-O en éteres lineales<sup>14,15,16</sup>, sobre todo aril fenil éteres. En este caso, la reacción transcurre por ataque del ión bromuro al complejo formado por el éter y el ácido de Lewis, complejo éste que es posteriormente hidrolizado por el agua.

El hecho de que no se hallara en la literatura ningún dato definitivo sobre el comportamiento de éteres de naturaleza oxiránica frente a este ácido, también nos inclinó a utilizarlo.

Si bien el mecanismo que se propone en la literatura arroja pocas dudas en torno a la más que probable formación de bromhidrina, como resultado del tratamiento del éter oxiránico con  $\text{BBr}_3$ , no está en modo alguno claro cual será la evolución de esta halohidrina en el seno de la reacción. Ya se vió que la fluorhidrina **5**, formada con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , es precursora de las cetonas acíclicas **4** y **10**. Asimismo, la clorhidrina **7**, resultante del tratamiento de **2** con  $\text{SnCl}_4$ , evoluciona en el seno de la reacción hacia el derivado tetrahydrofuránico **11**. Es pertinente, por tanto, preguntarse cuál será la evolución de la más que probable bromhidrina que surgirá del tratamiento de **2** con  $\text{BBr}_3$ .

<sup>14</sup> McOmil, J. F.; Wats, M. L.; West, D. E., *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2289.

<sup>15</sup> Niwa, H.; Hida, T; Yamada, K., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4239.

<sup>16</sup> Kiong, L. S.; Tyman, T. H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1942**.



Tras ensayar diferentes condiciones experimentales se optó por fijar una temperatura (-15 °C) y un tiempo de reacción (2 horas). Se realizaron tres ensayos, modificando la relación molar de ácido/2 : 0,26, 0,69 y 1,08.

Sobre una solución en agitación del oxirano **2** en diclorometano anhidro (0,08 M) se añade otra de BBr<sub>3</sub> en el mismo disolvente (0,5 M), bajo atmósfera de argón. El resto de detalles se recogen en la parte experimental.

En los diferentes ensayos llegaron a encontrarse siete productos. El esquema I.31 y la tabla 3 reflejan los resultados de estas reacciones.

Esquema I.31

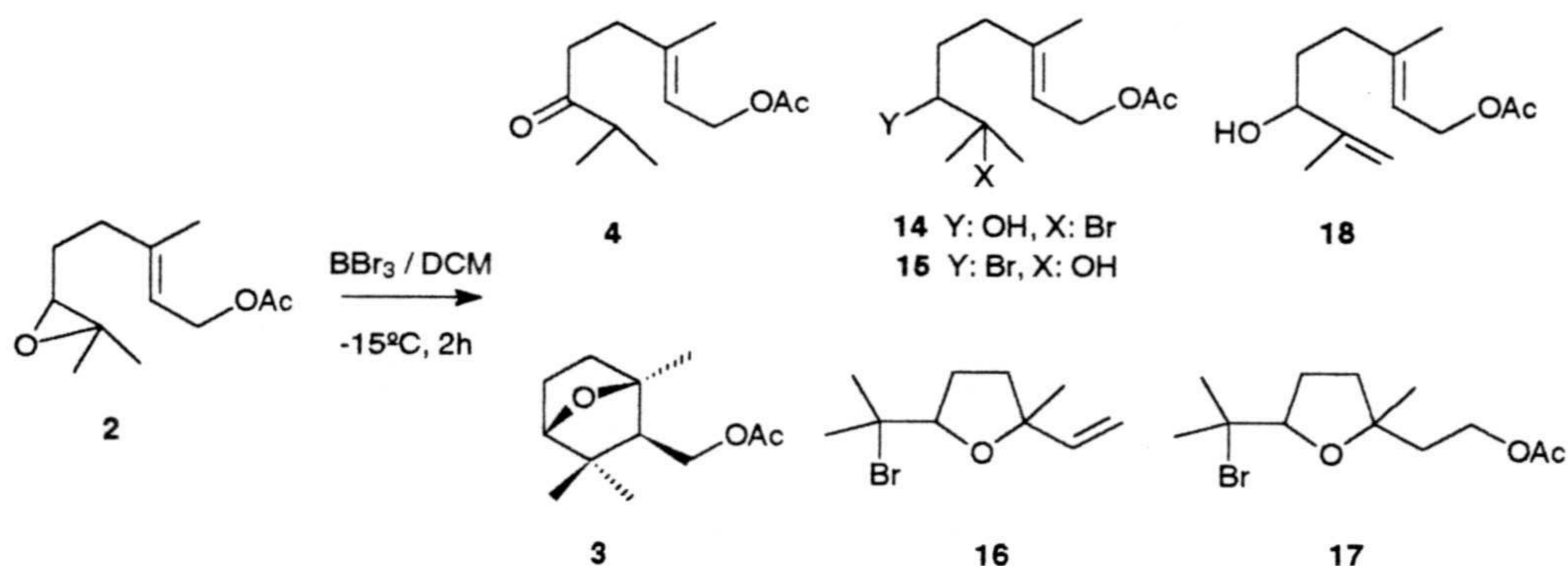


Tabla 3

| BBr <sub>3</sub> /2 | 3  | 4  | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| 0,26                | 3  | 4  | 31 | 35 | 2  | 4  | 11 |
| 0,69                | -- | -- | 10 | -- | 50 | 18 | -- |
| 1,08                | -- | -- | -- | -- | 85 | 3  | -- |

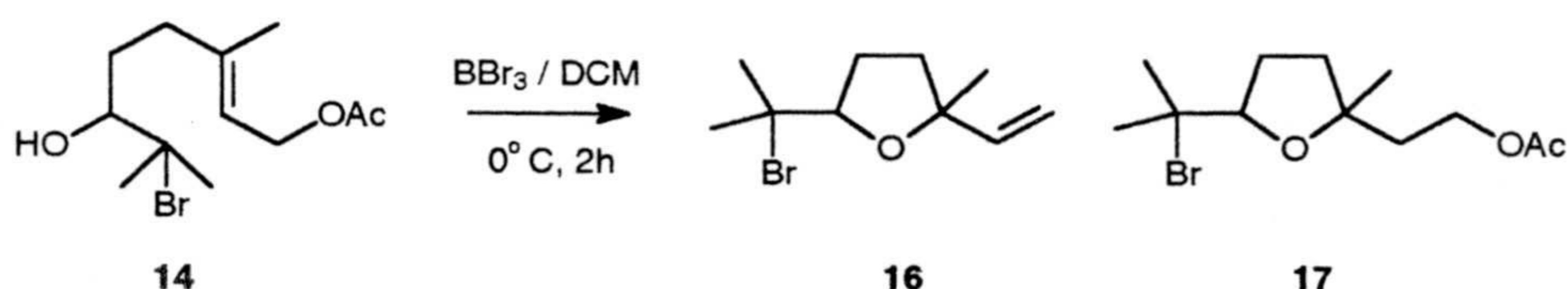
Rendimientos Cromatográficos (%).

Observando la tabla se puede apreciar que las bromhidrinas **14** y **15** son los principales productos a relaciones molares ácido/2 bajas. Los rendimientos de los derivados tetrahydrofuránicos **16** y **17** se incrementan mucho, y los de las bromhidrinas **14** y **15** disminuyen cuando la concentración de BBr<sub>3</sub> aumenta.

Otra conclusión que se extrae de los resultados obtenidos, es la transformación de la bromhidrina **14** en los derivados tetrahydrofuránicos **16** y **17** en el transcurso de la reacción. Este hecho fue confirmado experimentalmente (Esquema I.34). **14** se transforma, cuantitativamente, en los furanilderivados **16** (70%) y **17** (30%), tras dos horas de reacción con BBr<sub>3</sub>.



## Esquema I.32



## Caracterización espectroscópica de los compuestos 14 - 18.

En el espectro de masas del compuesto **14** (espectro 14b) se observa la presencia del ión molecular a  $m/e$  293. Asimismo, están las señales correspondientes a pérdida de  $\text{BrH}$  y ácido acético, 215 y 232, respectivamente. También aparece la señal del ión originado por la pérdida sucesiva de  $\text{BrH}$ , ácido acético y  $\text{H}_2\text{O}$  ( $m/e$  135), que es el pico base.

En el espectro de IR (espectro 14a) se observan bandas de grupo hidroxilo ( $3462\text{ cm}^{-1}$ ), de éster acético ( $1736$  y  $1236\text{ cm}^{-1}$ ) y de doble enlace trisustituido ( $1680\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 14c) muestra, además de la señal de acetoxilo (2,03 ppm), singletes de metilo geminal a Br, a  $\delta$  1,72 y 1,77, y de metilo sobre doble enlace (1,71 ppm). El protón geminal al grupo hidroxilo resuena como un doble doblete ( $J= 10,3$  y  $1,9\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  3,39, mientras que el protón olefínico origina un triplete ancho ( $J= 7,1$  y  $1,2\text{ Hz}$ ) a 5,38 ppm. A  $\delta$  4,58 aparece un doblete ( $J= 7,0\text{ Hz}$ ) del metileno alílico que soporta el grupo acetoxilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 14d, tabla I), que confirma la presencia del doble enlace trisustituido (141,7 y 119,0 ppm), merecen destacarse las señales correspondientes a metino oxigenado (79,1 ppm) y a carbono cuaternario unido al Br (75,2 ppm).

La sustancia **15**, que posee una polaridad muy similar a la de **14**, presenta en su espectro de masas (espectro 15b) los iones  $[\text{M}^++1]$  293 y 295 de  $m/e$ . Existen también los dos iones, por la abundancia isotópica del bromo, correspondientes a la pérdida de metilo ( $m/e$  277 y 275), y a pérdida de ácido acético ( $m/e$  233). El pico correspondiente al ión resultante de la pérdida de  $\text{BrH}$ , a  $m/e$  215, el del ión de la doble pérdida de  $\text{BrH}$  y de ácido acético ( $m/e$  153), y el de la posterior pérdida de  $\text{H}_2\text{O}$  ( $m/e$  135), que es el pico base, se encuentran también presentes.

En el espectro de IR (espectro 15a) se observan bandas de grupo hidroxilo a  $3466\text{ cm}^{-1}$ , de doble enlace trisustituido ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) y de éster acético ( $1737$  y  $1235\text{ cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 15c) es el que empieza a establecer diferencias entre **15** y **14** ya que, aunque también existen las señales de acetoxilo (1,97 ppm) y de metilo sobre doble enlace, a  $\delta$  1,63, los singletes correspondientes a gem-dimetilo resuenan, en este caso, en la zona de los metilos sobre carbono oxigenado (1,27 y 1,28 ppm). El protón geminal al Br resuena como doble doblete ( $J= 11,4$  y  $1,9\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  3,85. Por último, el protón olefínico, triplete ancho ( $J= 7,0\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  5,33, y el metileno unido al grupo acetoxilo, doblete ( $J= 7,0\text{ Hz}$ ) a 4,51 ppm, también son muy similares a los de su isómero **14**.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 15d, tabla I), las señales diferenciadoras con la bromhidrina **14** son la del metino CH-6 unido a Br, que resuena a 61,7 ppm, y la del carbono cuaternario oxigenado (C-7), a  $\delta$  72,4. En el resto de las señales existe una apreciable concordancia.



El espectro de masas (espectro 16b) de la sustancia **16** presenta el ión molecular y el  $[M+2]$  a una relación  $m/e$  de 233 y 235. Aparecen también iones correspondientes a fragmentaciones características, como los de  $m/e$  217, 215 y 153, atribuibles a la pérdida de metilo y  $\text{BrH}$ , respectivamente.

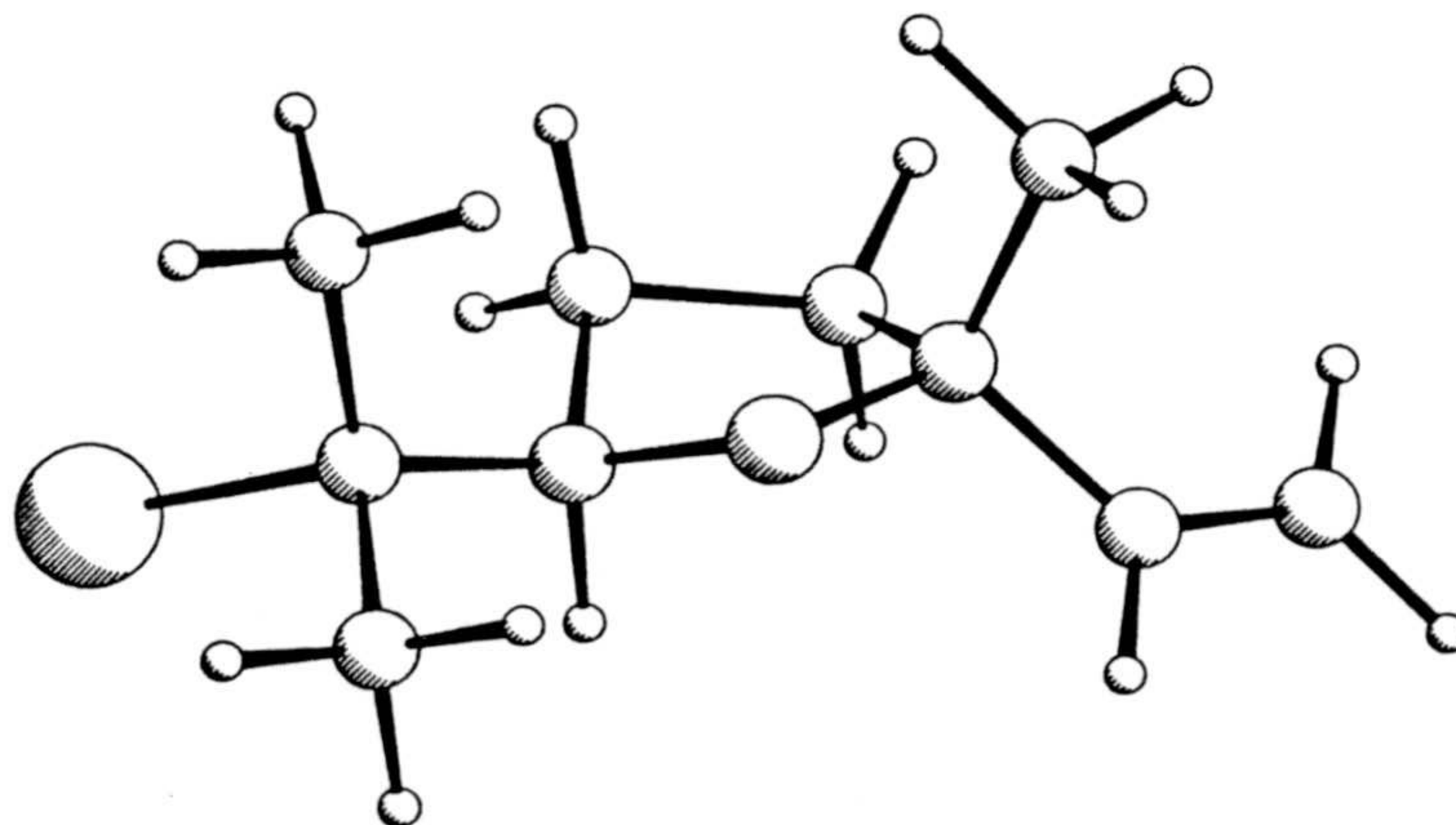
En el espectro de IR (espectro 16a) se observan bandas de grupo vinilo ( $3005$  y  $1654\text{ cm}^{-1}$ ), de gem-dimetilo ( $1367$ ,  $1390\text{ cm}^{-1}$ ) y de éter pentacíclico ( $1023\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 16c), se aprecia el protón geminal al oxígeno del ciclo como un doblete ( $J= 6,7\text{ Hz}$ ), a  $4,03\text{ ppm}$ . También se observan las señales singletes, correspondientes al gem-dimetilo que soporta el  $\text{Br}$ , a  $1,72$  y  $1,71\text{ ppm}$ , y del metilo sobre el C-2 del anillo, a  $\delta 1,32$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 16d, tabla IV), merecen destacarse las señales correspondientes a carbono cuaternario oxigenado (C-2), a  $\delta 84,1$ , y a metino oxigenado del anillo pentacíclico, que resuena a  $86,1\text{ ppm}$ . Por su parte, el grupo vinilo origina señales de metileno a  $111,4$  y metino a  $143,4\text{ ppm}$ .

De los conformeros posibles, para el derivado **16**, estudios de Mecánica Molecular, fijan una conformación más estable, ( $15,1\text{ Kcal/mol}$ ,  $82,6\%$  de población)(esquema I.33), similar a la de **11b**, cuyos ángulos entre los hidrógenos del metileno C-4 y el metino C-5 son de aproximadamente  $45^\circ$ , y de  $135^\circ$ . Estos ángulos hacen que  $J_{ab}=J_{ac}\approx 6,5\text{ Hz}$ , lo que es consistente con el triplete encontrado.

Esquema I.33



El compuesto **17**, que se caracteriza como 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-(2''-acetoxi) etil tetrahidrofurano, supone otra interesante novedad estructural.

Los iones moleculares a  $m/e$  295 y 293 están presentes con intensidad en su espectro de masas (espectro 17b). Asimismo, lo están los iones correspondientes a fragmentaciones consistentes en la pérdida de  $\text{H}_2\text{O}$ , de ácido acético y de  $\text{BrH}$ , a  $m/e$ , 275, 233 y 213, respectivamente, siendo este último el pico base.



En su espectro de IR (espectro 17a) aparecen bandas correspondientes a acetato (1739, 1235 y 1071  $\text{cm}^{-1}$ ) y a éter pentacíclico (1032  $\text{cm}^{-1}$ ).

Merecen destacarse, en su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 17c), las señales debidas a gem-dimetilo sobre carbono bromado, que resuenan como un singlete a  $\delta$  1,67, la señal singlete, a 1,25 ppm, correspondiente a metilo sobre carbono oxigenado, y el singlete de metilo de acetato, a  $\delta$  2,02. También es peculiar el metino geminal a oxígeno, CH-5, que resuena como un triplete ( $J= 6,6$  Hz) a 3,83 ppm. Este hecho, es definitivo a la hora de fijar la estereoquímica de esta sustancia.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 17d, tabla IV) las señales de metino oxigenado del anillo pentacíclico (C-5) aparece a 86,5 ppm; el carbono cuaternario que soporta el Br resuena a  $\delta$  68,1, y el oxigenado del anillo (C-2) a 82,6 ppm. Asimismo, se observa el metileno CH<sub>2</sub>-2'' que soporta el acetoxilo a 61,5 ppm.

**18** se identificó como acetato de 3,7-dimetil-6-hidroxi-2,7-octadienilo en base a sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de IR (espectro 18a) posee bandas de grupo hidroxilo (3451  $\text{cm}^{-1}$ ), de doble enlace trisustituido (1669  $\text{cm}^{-1}$ ), de doble enlace terminal (1649  $\text{cm}^{-1}$ ) y de acetato (1737 y 1236  $\text{cm}^{-1}$ ).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 18c) confirma la presencia en la molécula de dos dobles enlaces. Además de la señal doble triplete ( $J= 7,1$  y 1,3 Hz) a  $\delta$  5,34 del CH-2, aparecen las dos señales del CH<sub>2</sub>-8 a 4,81 y 4,91 ppm. El protón geminal al hidroxilo y alílico resuena como un triplete ( $J= 6,5$  Hz) a  $\delta$  4,01.

Los datos del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 18d, tabla I) son consistentes con las anteriores afirmaciones. Además de las señales correspondientes al doble enlace trisustituido (118,6 y 141,9 ppm), aparecen las del doble enlace terminal disustituido a  $\delta$  147,4 y 111,2.

### Discusión mecanística.

Dos de los productos encontrados en las reacciones de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) con  $\text{BBr}_3$ , el éter bicíclico **3** y la cetona acíclica **4**, obtenidos con bajos rendimientos en el ensayo efectuado con la menor proporción de  $\text{BBr}_3$ , ya fueron aislados con anteriores ácidos de Lewis. Su formación, por tanto, se puede explicar de forma análoga a la expuesta anteriormente.

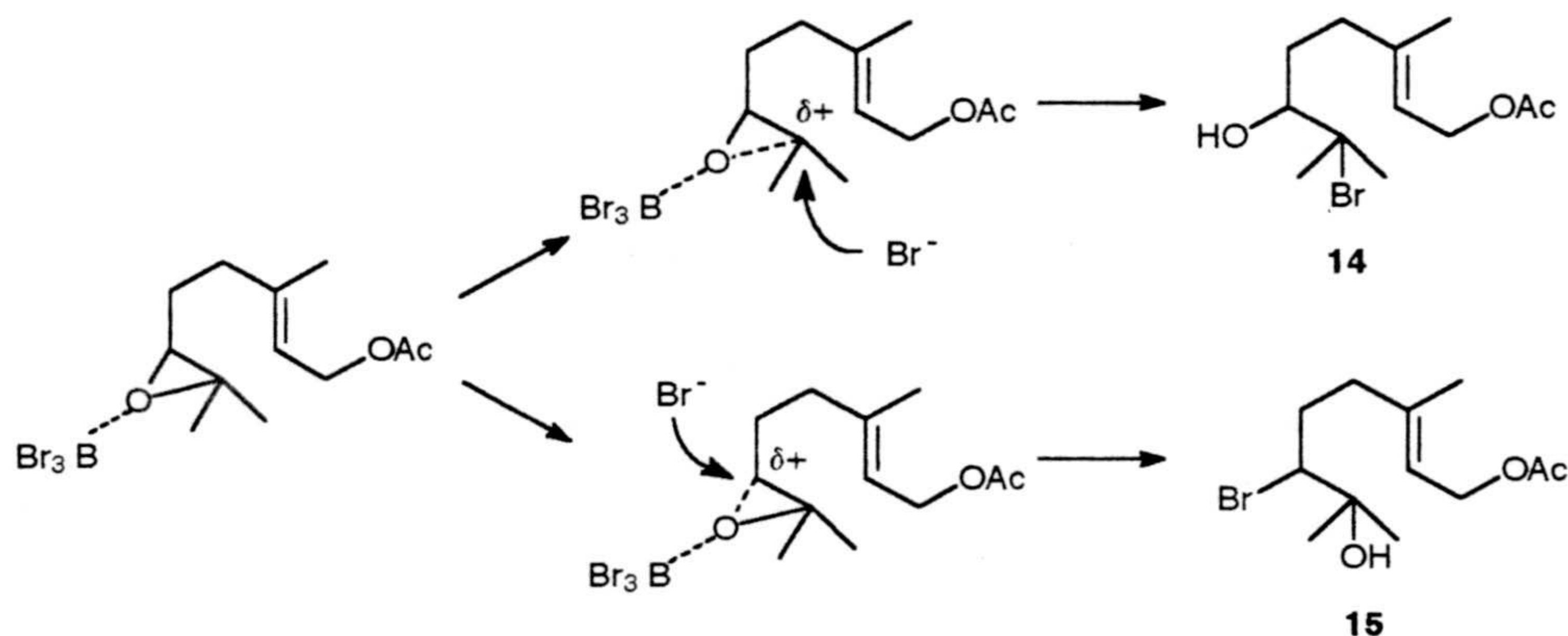
También se forman halohidrinas en este caso, **14** y **15** que presumiblemente han de ser precursoras de los dos derivados pentacíclicos **16** y **17**. Dichas bromhidrinas, son los productos mayoritarios a relaciones molares  $\text{BBr}_3/2$  bajas. Cuando la proporción de ácido se incrementa éstas desaparecen, favoreciéndose la formación de los derivados tetrahidrofuránicos **16** y **17**.

Constituye, no obstante, un dato curioso la formación de la bromhidrina **15**, que no se había dado en las reacciones ensayadas con otros ácidos. Este hecho pone de relieve la menor acidez de  $\text{BBr}_3$ , frente a  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{BF}_3$ .



A relaciones molares bajas, el enlace de coordinación establecido entre el boro y el oxígeno oxiránico es tan débil, que no llega a debilitarse con nitidez el enlace O-C<sub>7</sub> frente al enlace O-C<sub>6</sub>. Esta circunstancia, unida al hecho de que el ión bromuro sea más nucleófilo que el Cl<sup>-</sup> y F<sup>-</sup>, es decir, más reactivo y menos selectivo, hacen que aumente la participación de un mecanismo S<sub>N</sub>2. No existe, pues, una selectividad clara en la apertura del anillo oxiránico y formación del enlace C-Br.

Esquema I.34



A la relación molar de 0,69, la cantidad de ácido parece ya suficiente para marcar más esta selectividad hacia **14**, incluso para que la acidez del medio sea suficiente para provocar ulteriores transformaciones en esta bromhidrina.

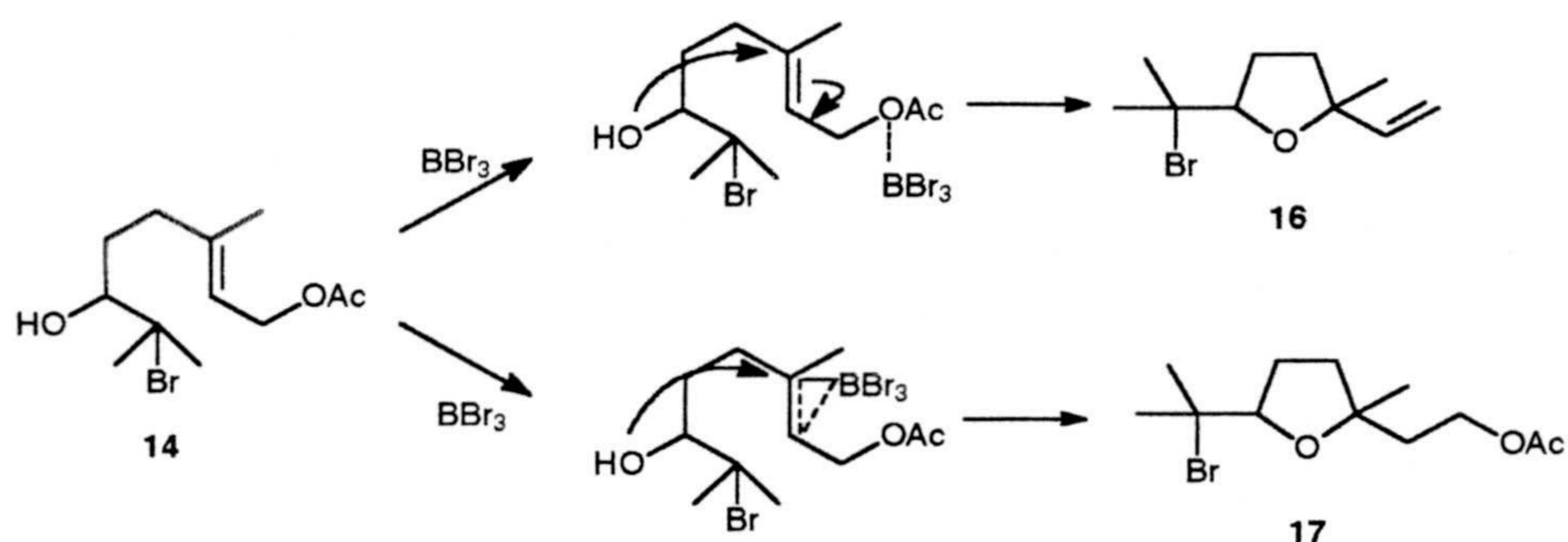
Otra prueba de que BBr<sub>3</sub> es más blando que SnCl<sub>4</sub> y BF<sub>3</sub>, la constituye el hecho de la baja proporción encontrada de cetona acíclica **4**. Este producto, como ya se dijo, podía tener su origen en una transposición 1,2 de hidruro a partir de la halohidrina correspondiente. Este fenómeno de trasposición, perfectamente esperable en un mecanismo de sustitución S<sub>N</sub>1, en el que tiene entidad una verdadera especie carbocatiónica, no ocurre si el mecanismo de sustitución empieza a ser S<sub>N</sub>2, en que el ataque es concertado a la rotura del enlace C-O.

La formación de los derivados tetrahydrofuránicos **16** y **17** debe tener su origen en procesos similares a los ya descritos para el derivado furánico clorado obtenido con SnCl<sub>4</sub>. Experimentalmente se corroboró esta posibilidad, al comprobarse que toda la bromhidrina se transforma en los derivados tetrahydrofuránicos al hacerla reaccionar con BBr<sub>3</sub>.

En el caso del derivado **17**, cabe suponer que el carácter de ácido blando del BBr<sub>3</sub> haga poco selectivo al oxígeno del acetilo, base más dura, frente al doble enlace próximo, base blanda (Esquema I.35).

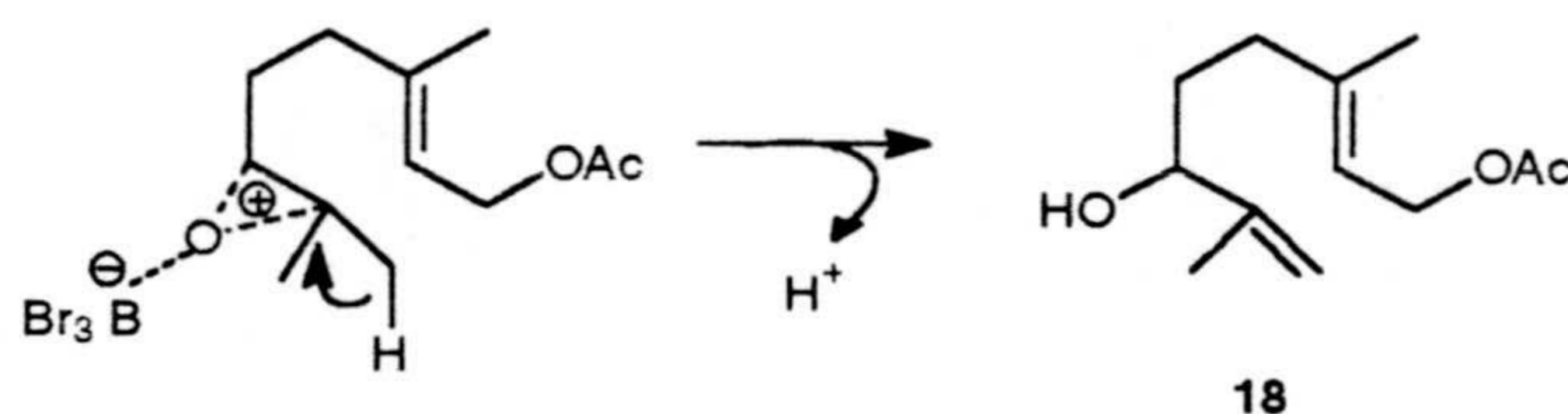


## Esquema I.35



Por último, el dieno 18, que sólo se forma cuando la reacción se lleva a cabo a relaciones molares ácido/2 bajas, debe tener su origen en un proceso colateral al de la formación de las bromhidrinas 14 y 15 (esquema I.36).

## Esquema I.36



En resumen puede afirmarse que, a relaciones molares altas, la apertura del anillo oxiránico y posterior ciclación con  $BBr_3$  constituye un interesante método de preparación de derivados tetrahydrofuránicos, dado que el furanilderivado 16 llegó a obtenerse con un rendimiento del 85%. Este resultado constituye un hecho relevante para nuestros objetivos sintéticos, dado que 16 es precursor inmediato de karahanaenona (II), según describen Demole y Enggist.

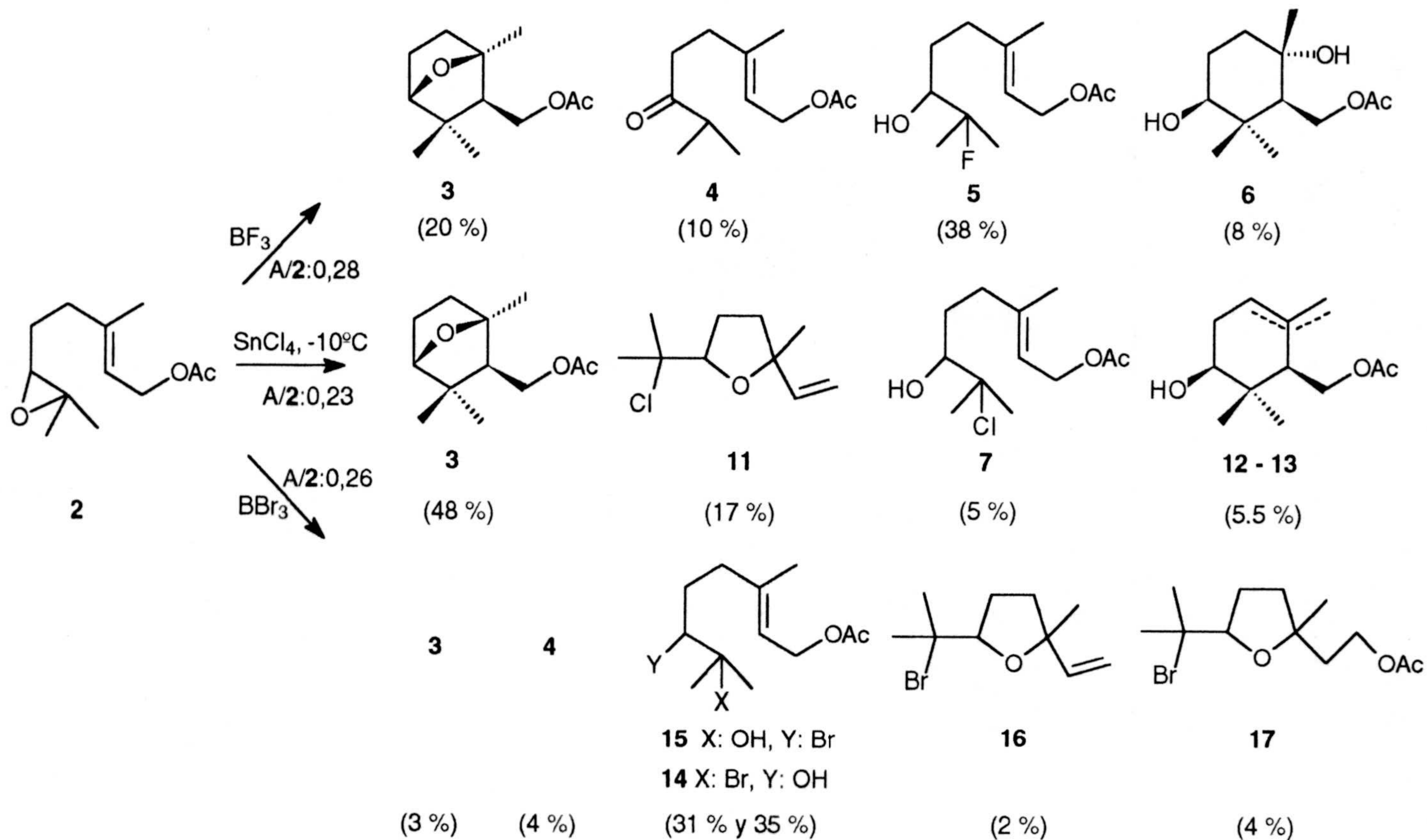
#### I.4. Comparación de la reactividad de acetato de 6,7-epoxigeranilo (2) frente a $BF_3 \cdot Et_2O$ , $SnCl_4$ y $BBr_3$ .

La diferencia de comportamiento de 2 frente a los tres ácidos de Lewis se pone de manifiesto en el Esquema I.37.

Como puede apreciarse en el esquema, mientras  $BF_3 \cdot Et_2O$  y  $BBr_3$  dan como productos mayoritarios las correspondientes halohidrinas, la utilización de  $SnCl_4$  proporciona el éter 3 como principal compuesto, siendo en este ensayo muy minoritaria la clorhidrina 7.



Esquema I.37



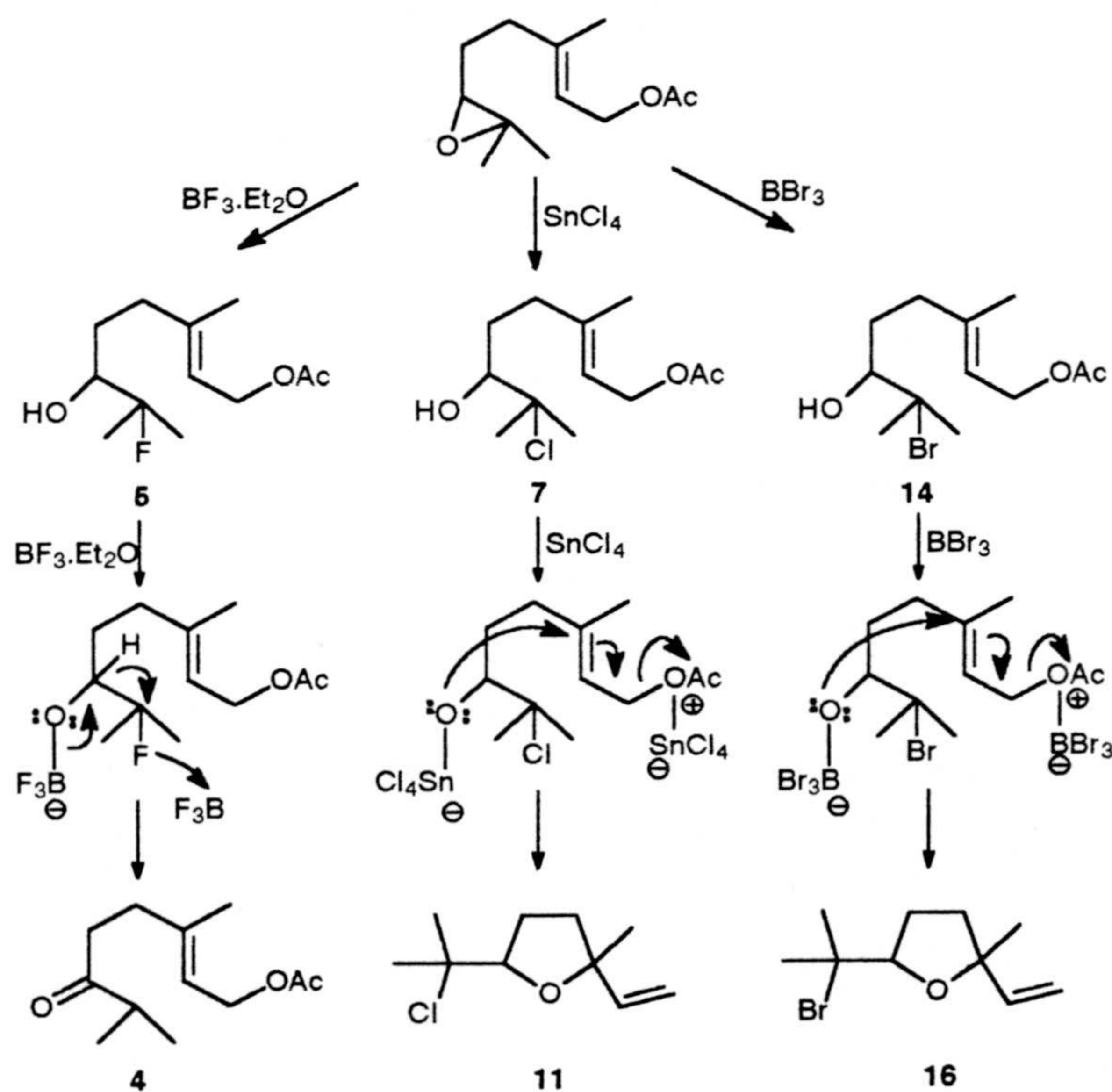


Cuando las relaciones molares o las temperaturas se elevan, en el caso de  $\text{SnCl}_4$  se consigue dirigir, en gran medida, la reacción hacia el producto de ciclación **3**, en detrimento de la clorhidrina **7** y de su producto de evolución, el tetrahidrofurano **11**. Por contra, cuando se emplean  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{BBr}_3$  no se produce este hecho. Con estos dos ácidos sólo se consigue aumentar la proporción de halohidrinas y sus productos de evolución, la cetona acíclica **4**, en el caso de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , y los derivados furánicos **16** y **17**, en el caso de  $\text{BBr}_3$ .

Todos estos hechos tienen su explicación en la diferente acidez de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{BBr}_3$ , frente a **2**. La electronegatividad del flúor confiere una gran acidez al  $\text{BF}_3$ ; esto hace que el debilitamiento del enlace del oxígeno oxiránico con el C-7 sea muy efectivo. El carbocatión formado es atacado a continuación por el nucleófilo más efectivo que exista en el medio que, entre el doble enlace y el  $\text{F}^-$ , resulta ser este último. Formada la fluorhidrina, la existencia en el medio de  $\text{BF}_3$ , provoca de nuevo la abstracción del  $\text{F}^-$  y la migración 1,2 de hidruro.

La menor acidez de  $\text{SnCl}_4$  permite al doble enlace  $\Delta^{2,3}$  competir mejor por el carbocatión incipiente en C-7. Asimismo, en la clorhidrina que se forma, el  $\text{SnCl}_4$  presente, que es más débil, en lugar de abstraer el cloruro, permite el ataque nucleófilo del oxígeno sobre el C-3, proceso que conduce al tetrahidrofurano **11**.

Esquema I.38



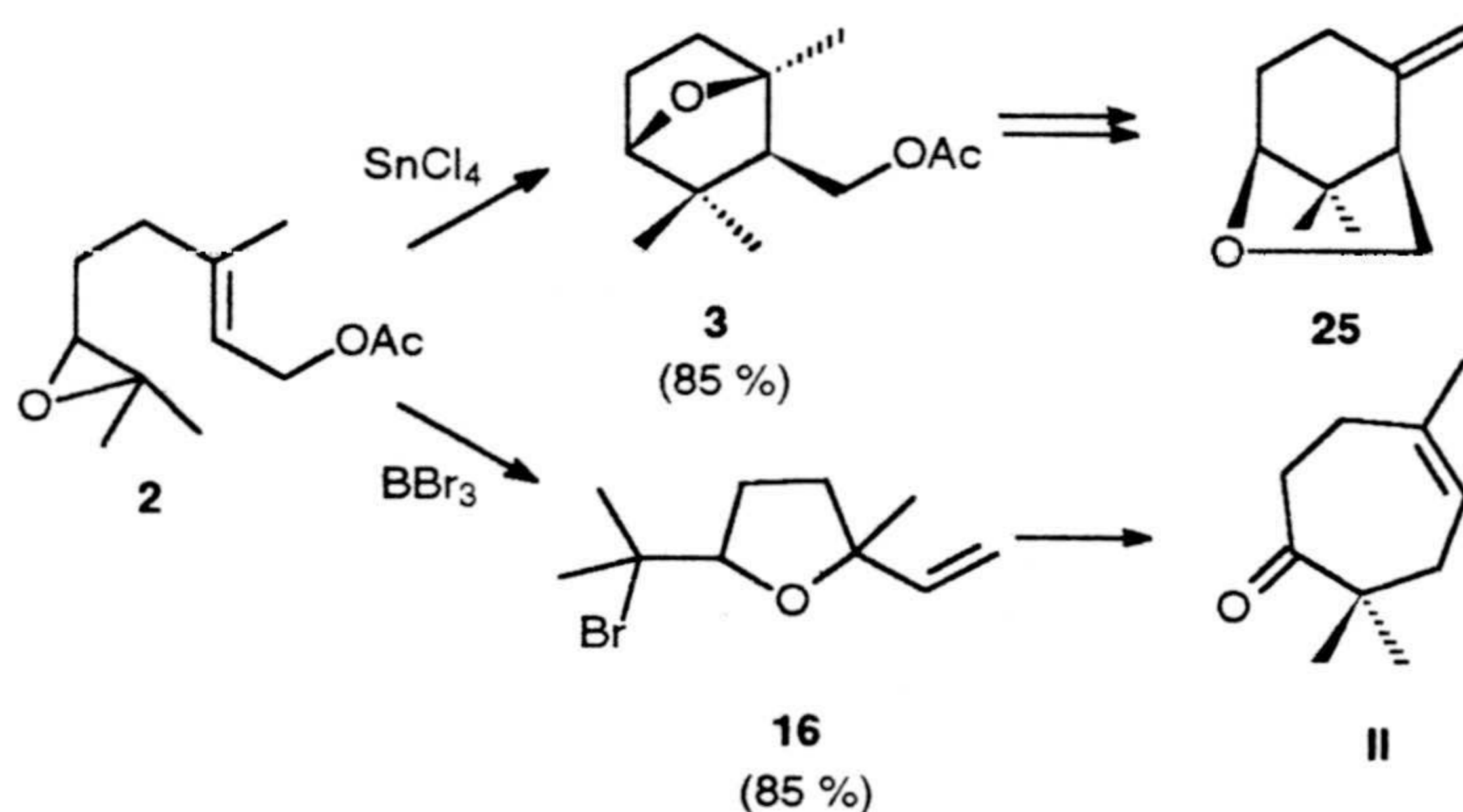


En el caso de  $\text{BBr}_3$ , la acidez es la más baja. Es por esto que no llega a provocar suficiente deficiencia electrónica en el C-7 para inducir ciclación. Sólo el ión bromuro, más próximo y accesible, consigue romper el anillo oxiránico sin demasiada selectividad, conduciendo a la formación de las bromhidrinas. Sólo a las concentraciones más altas de  $\text{BBr}_3$  se consigue selectividad en esta rotura. Una vez se ha formado la bromhidrina, el ácido presente no logra tampoco la abstracción del bromuro, permitiéndose también el ataque del oxígeno sobre C-3, requiriéndose además una proporción alta de  $\text{BBr}_3$  para facilitar la formación de  $\text{AcO-BBr}_3$ , que actúa como grupo saliente.

### I.5. Preparación de karahana éter (25).

Llegados a este punto podemos afirmar que la ciclación electrofílica de 2, epoxiderivado de acetato de geranilo, mediante ácidos de Lewis, puede constituir un método adecuado para la obtención de los monoterpenos olorosos karahana éter (25) y karahanaenona (II).

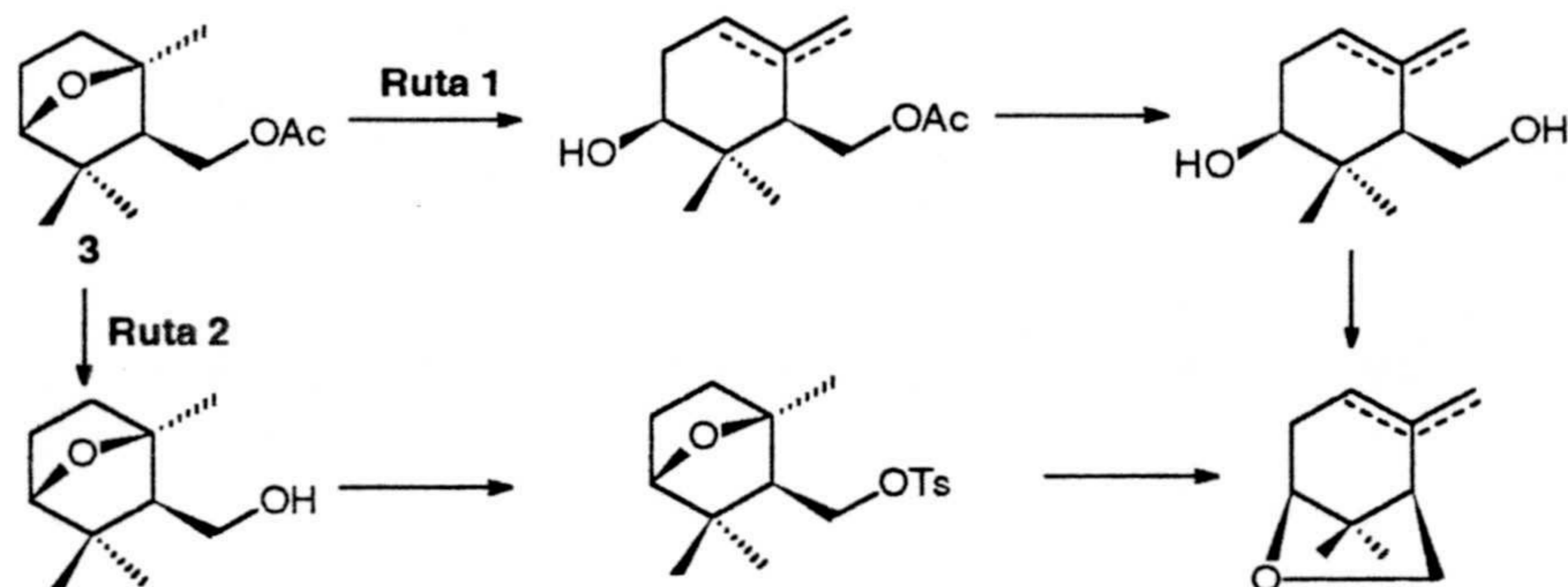
Esquema I.39



Para la preparación de karahana éter (25) se plantean dos rutas posibles. La primera consiste en abrir primero el puente de éter C-2',C-5' y posteriormente sustituir la funcionalización en C-1 para formar el nuevo puente de éter entre C-1 y C-5'. La segunda implica realizar primero la funcionalización en C-1 y en segundo término realizar la apertura del puente de éter C-2',C-5', de modo que el hidroxilo que queda en C-5' realice, de forma simultánea, la formación del puente de éter con C-1(esquema I.40).



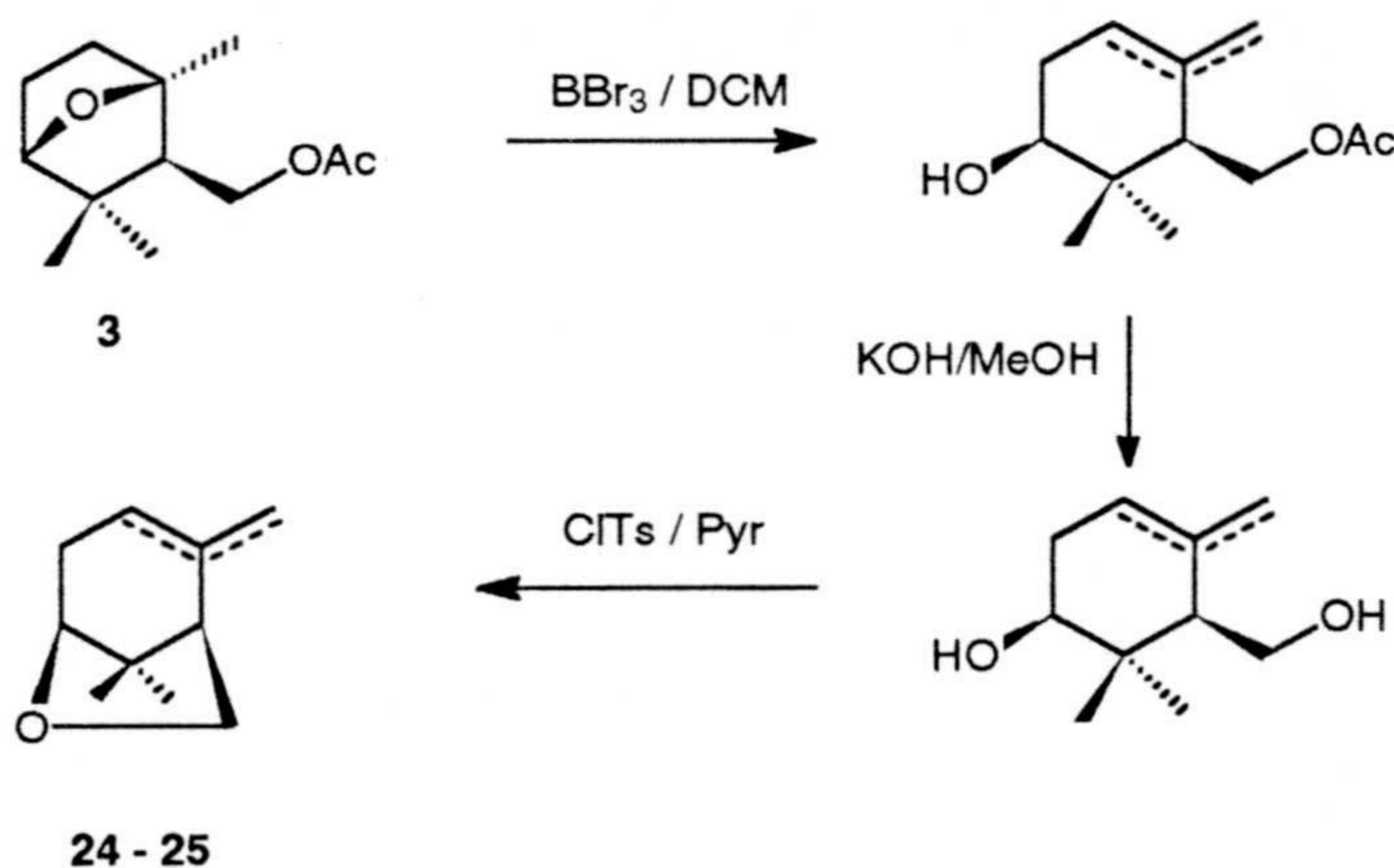
## Esquema I.40



## Ruta 1.

Se basa en la realización de tres pasos: apertura del éter 3 con  $\text{BBr}_3$ , saponificación con  $\text{KOH}$  metanólica y ciclación con CITs y piridina (Esquema I.41).

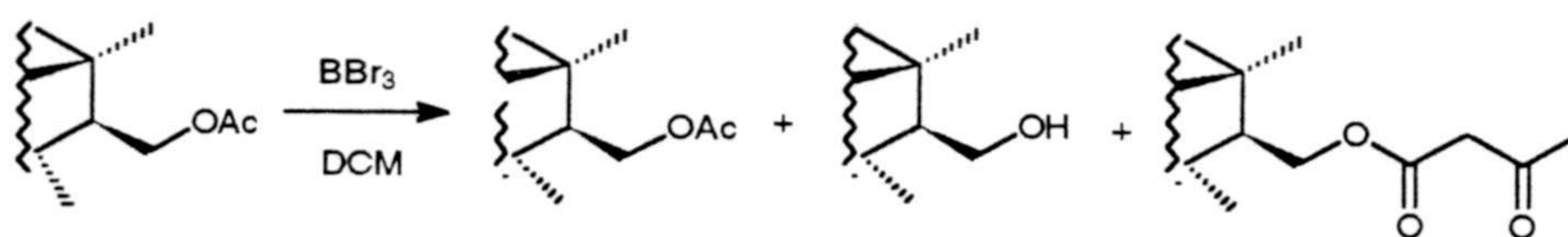
## Esquema I.41



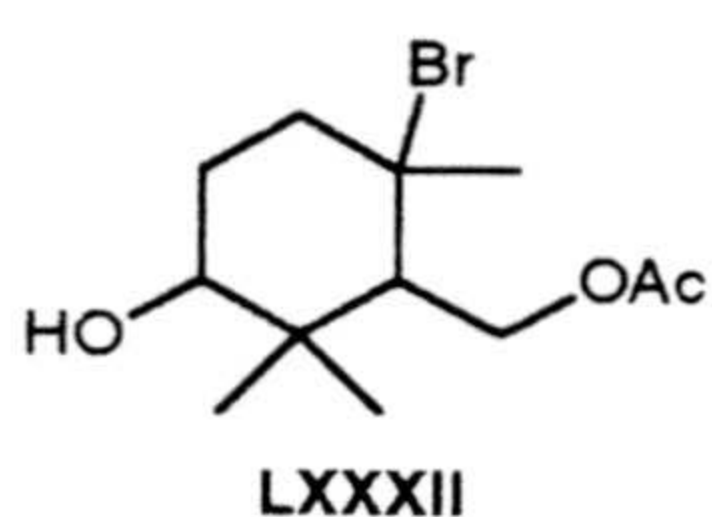
El primer paso implica la rotura del puente de éter del compuesto bicíclico 3. Las primeras reacciones con  $\text{BBr}_3$  ponen de manifiesto la producción de cantidades significativas de productos donde el grupo acetoxilo se ha visto afectado. Así, se aíslan productos de hidrólisis y de condensación de Claisen (esquema I.42). Teniendo en cuenta que el paso siguiente de esta ruta implica la saponificación del grupo acetato, se considera adecuado, en principio, el uso de este ácido de Lewis.



## Esquema I.42



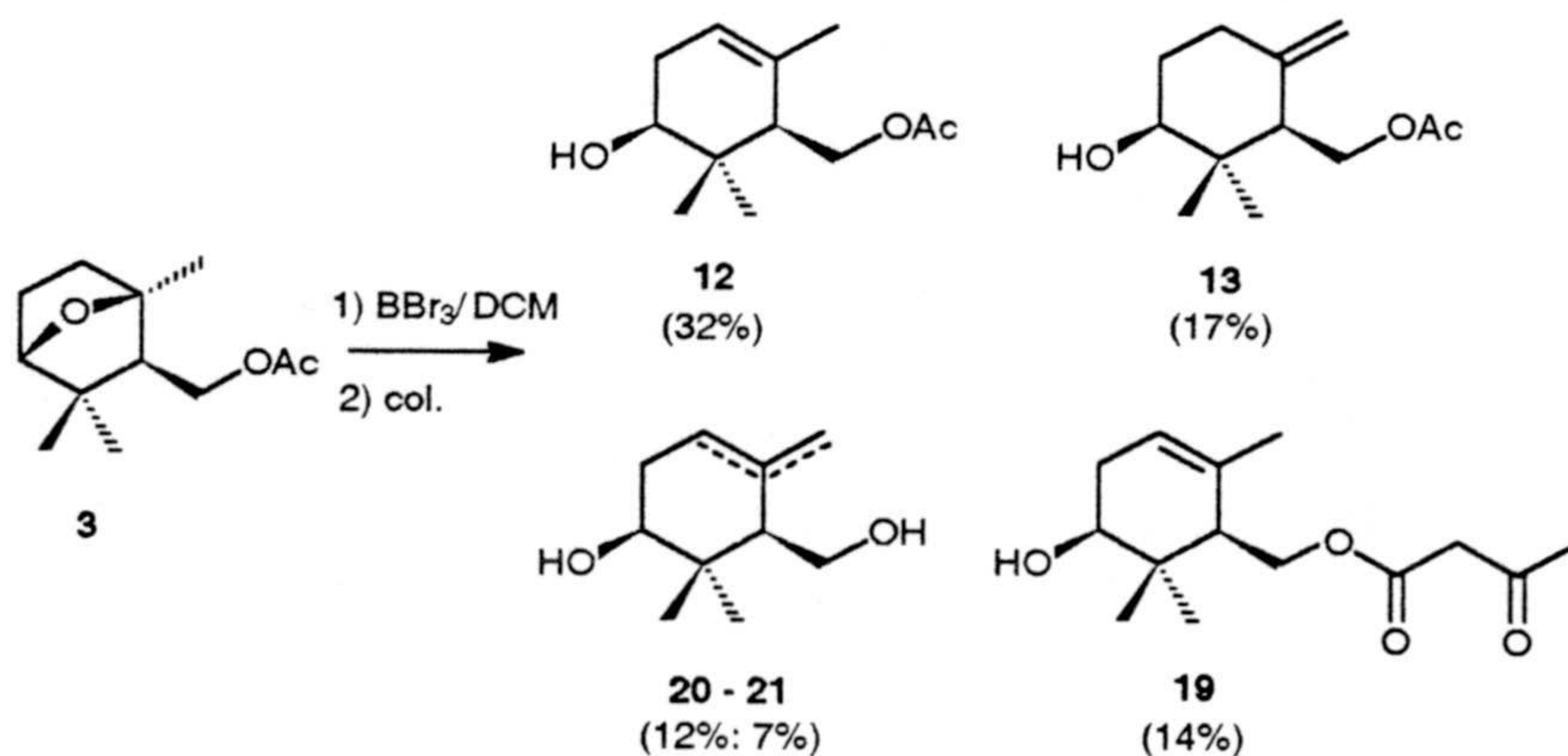
También en las reacciones iniciales se observó la formación, entre los productos de apertura del éter C-2'-C-5', derivados bromados en C-2', como **LXXXII**.



Si bien esta bromhidrina cíclica no se llegó a aislar, su formación es normal dado el mecanismo de apertura con  $\text{BBr}_3$ . Por eso, en los ensayos siguientes de apertura del éter cíclico **3**, se optó por añadir, al término de la reacción, una cierta cantidad de colidina (2,4,6-trimetil piridina), con objeto de facilitar la eliminación de  $\text{BrH}$  y formación del doble enlace deseado.

Sobre una solución con agitación del éter cíclico **3** en diclorometano anhidro (0,06 M) se añade otra solución de  $\text{BBr}_3$  en el mismo disolvente (0,1 M) (relación molar **3**/ácido: 0,67). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante diez minutos, momento en el que se añade una solución 1 M de colidina en diclorometano. Los resultados se recogen en el esquema I.46

## Esquema I.43





Como podemos observar en el esquema I.46, todos los productos obtenidos responden a la apertura regioselectiva del anillo pentacíclico del éter **3**. El resultado de esta apertura es, en todos los casos, la formación de derivados hidroxialquénicos de diferente naturaleza. La proporción global entre doble enlace endocíclico y exocíclico es aproximadamente de 2:1.

Por otra parte, una porción importante de los productos (**19**, **20** y **21**) (33%) han experimentado hidrólisis o acetilación del grupo acetoxilo.

### Caracterización espectroscópica de los productos **19** - **22**.

El compuesto **19** presenta en sus propiedades espectroscópicas, ciertas analogías con el hidroxialqueno, ya descrito, **12**. Entre las diferencias más significativas merece destacarse la presencia en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 19c) de un singlete a  $\delta$  3,42, atribuible a un metileno unido a dos grupos carbonilo. La naturaleza de  $\beta$ -cetoéster de esta sustancia se ve confirmada por la presencia de dos bandas de carbonilo en el espectro de IR (espectro 19a), 1736 y 1713  $\text{cm}^{-1}$ , y de las correspondientes señales en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 19d, tabla II) a 200,4 y 156,9 ppm.

En su espectro de masas (espectro 19b) no se observa el ión molecular. Entre los iones de masa elevada destaca el de  $m/e$  152, correspondiente a la pérdida de una molécula de ácido acetoacético.

El espectro de IR muestra, además de las bandas de carbonilo ya comentadas, bandas de grupo hidroxilo (3479  $\text{cm}^{-1}$ ), de doble enlace trisustituido (1645  $\text{cm}^{-1}$ ) y de gem-dimetilo (1381 y 1362  $\text{cm}^{-1}$ ).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , junto al singlete del metileno del resto de acetoacetato, se observan los singletes de gem-dimetilo (0,91 y 0,99 ppm), de acetoxilo (2,24 ppm) y de metilo sobre doble enlace ( $\delta$  1,69). El protón geminal a grupo hidroxilo resuena como un triplete ( $J= 5,5$  Hz) a 3,43 ppm, mientras que el metileno que soporta la función éster da lugar a dos dobles dobletes ( $J= 11,8$  y 4,4 Hz), centrados a  $\delta$  4,20 y 4,51. El protón olefínico aparece a 5,36 ppm, como un singlete ancho.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  concuerda con los datos anteriores. Entre las señales más significativas hay que destacar las correspondientes al doble enlace trisustituido (132,6 y 120,5 ppm) y al carbono unido al grupo hidroxilo (73,6 ppm).

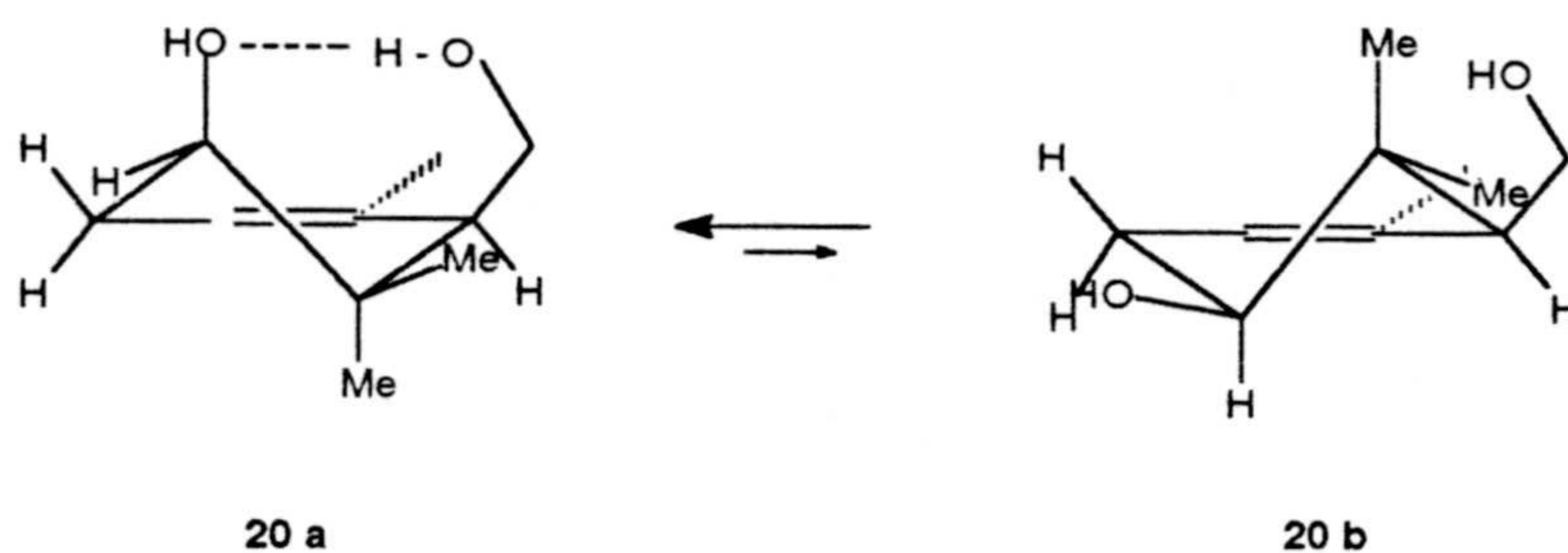
El espectro de masas del compuesto **20** (espectro 20b) y el de su isómero **21** (espectro 21b) resultan ser muy similares. Ambos presentan, muy atenuado, el ión molecular a  $m/e$  170. De igual modo, ambos espectros cuentan con la señal correspondiente al ión originado por pérdida de agua, a  $m/e$  152. Entre los iones de más intensidad, destacan los de  $m/e$  122 y 107, correspondientes a la pérdida sucesiva de un segundo y un tercer metilo sobre el ión de  $m/e$  152.

En los espectros de IR de ambas sustancias, **20** (espectro 20a) y **21** (espectro 21a), se observan bandas correspondientes a grupos hidroxilo, a 3252 y 3286  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Estos dos espectros de IR se diferencian en la banda correspondiente al doble enlace. En el dihidroxialqueno **20**, el doble enlace trisustituido absorbe a 1673  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que en su isómero exocíclico lo hace a 1644  $\text{cm}^{-1}$ .



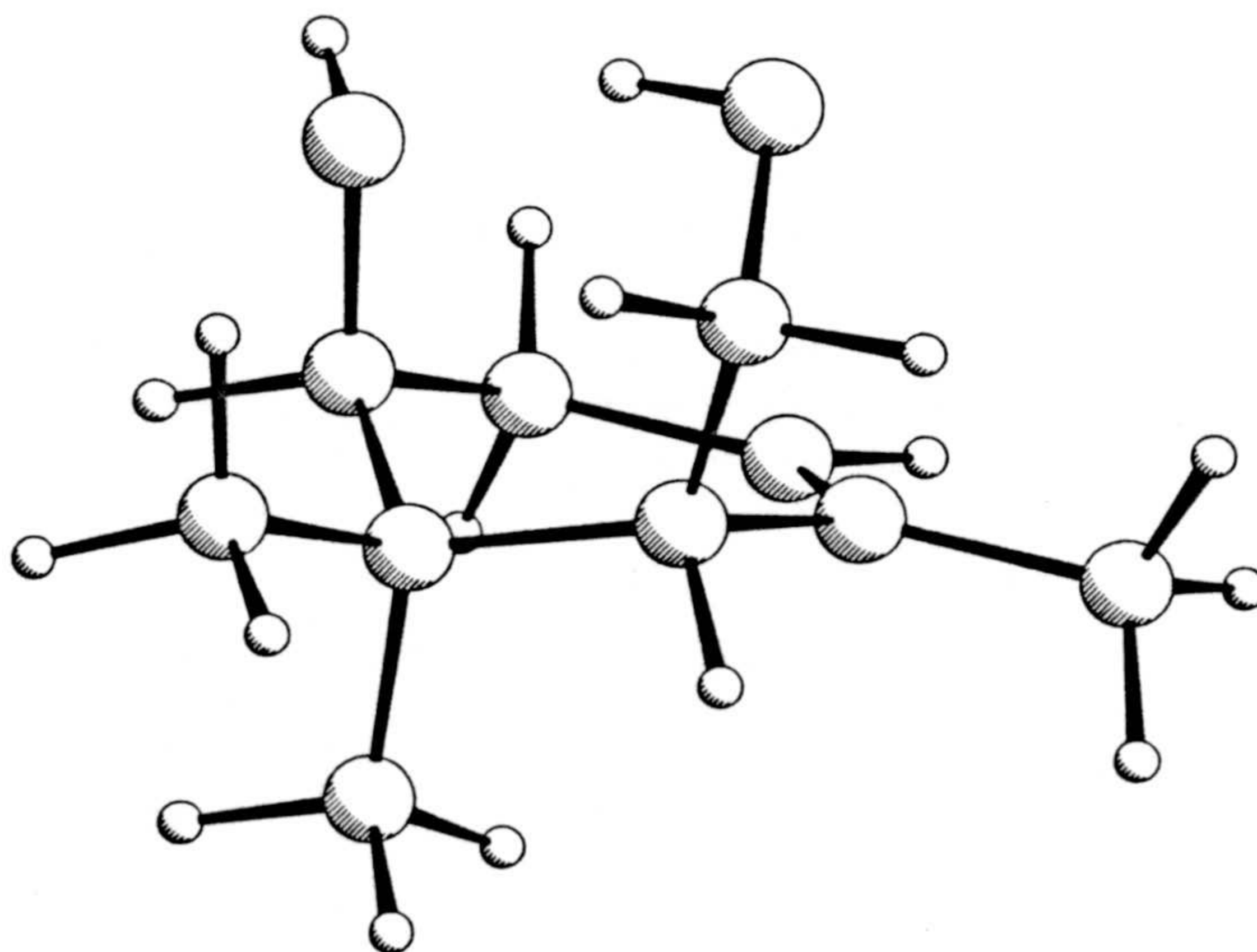
En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (espectros 20c y 21c) es donde se aprecian más diferencias. En el derivado **20** se observa señal singlete ancha, correspondiente a metilo sobre doble enlace a  $\delta$  1,72 que, en el derivado **21**, no aparece. En el espectro de este hidroxialqueno, en cambio, se observan dos singletes anchos a 4,74 y 4,93 ppm, correspondientes a los protones olefinicos del doble enlace exocíclico. El protón geminal al hidroxilo en C-5' resuena, en el caso de **20**, como un doblete ( $J= 4,5$  Hz) a  $\delta$  3,35, mientras que en **21** lo hace como doble doblete ( $J= 5,9$  y  $3,4$  Hz) a 3.45 ppm. El hecho de que este protón resuene en **20** como doblete debe interpretarse como una acomodación conformacional hacia **20 a**, en el que es posible la formación de un enlace adicional por puente de hidrógeno (esquema I.44).

Esquema I.44



Esta hipótesis se ve confirmada por cálculos de Mecánica Molecular, que confirman a este conformero como el más abundante (10,3 Kcal/mol, 99.8 %).

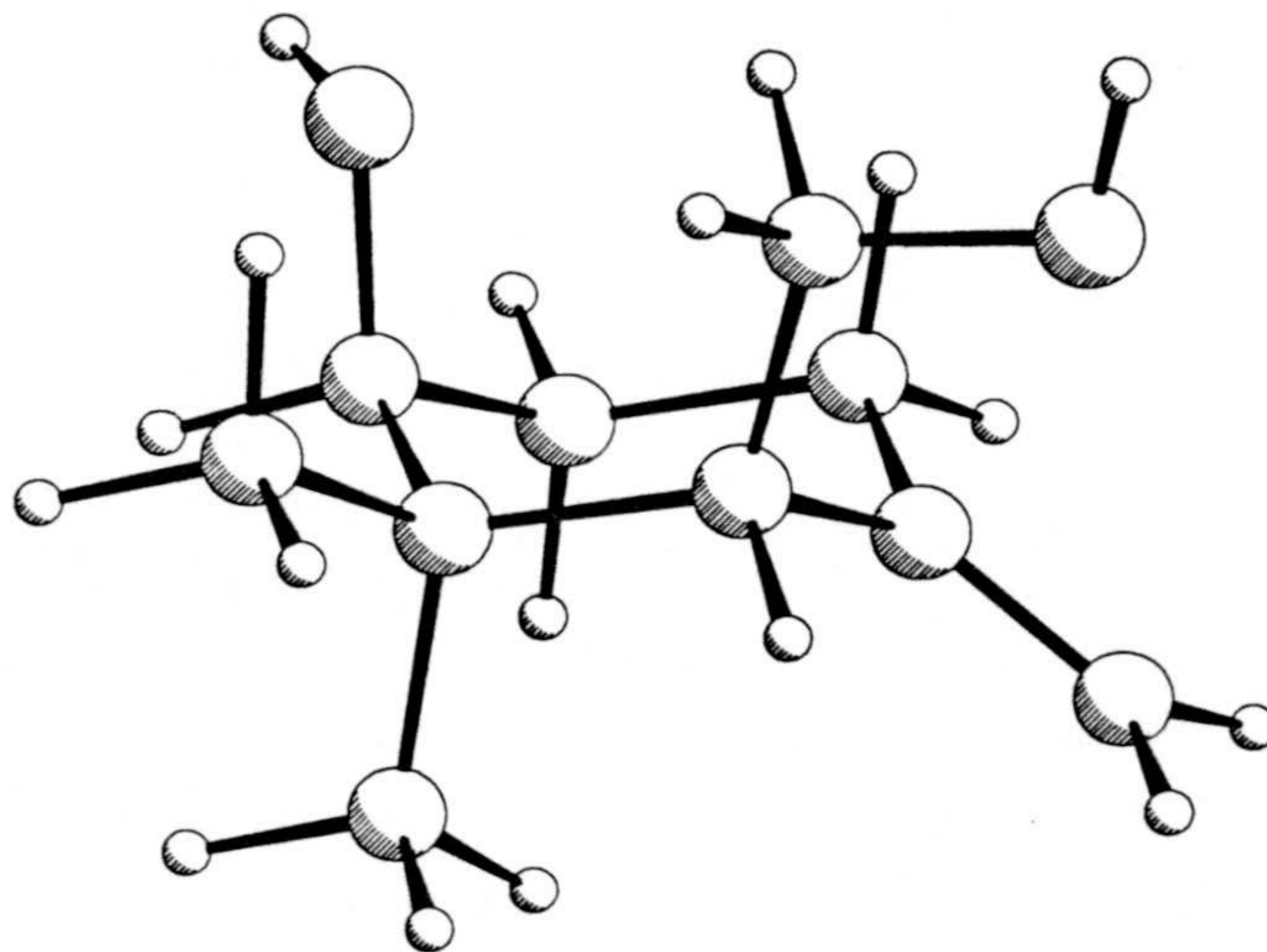
Esquema I.45





Cálculos de Mecánica Molecular sobre el diol **21** establecen una conformación axial preferente, para para los sustituyentes en 1' y 5' con una energía de 14,9 Kcal/mol y una abundancia del 82,5 %)(esquema I.46).

Esquema I.46



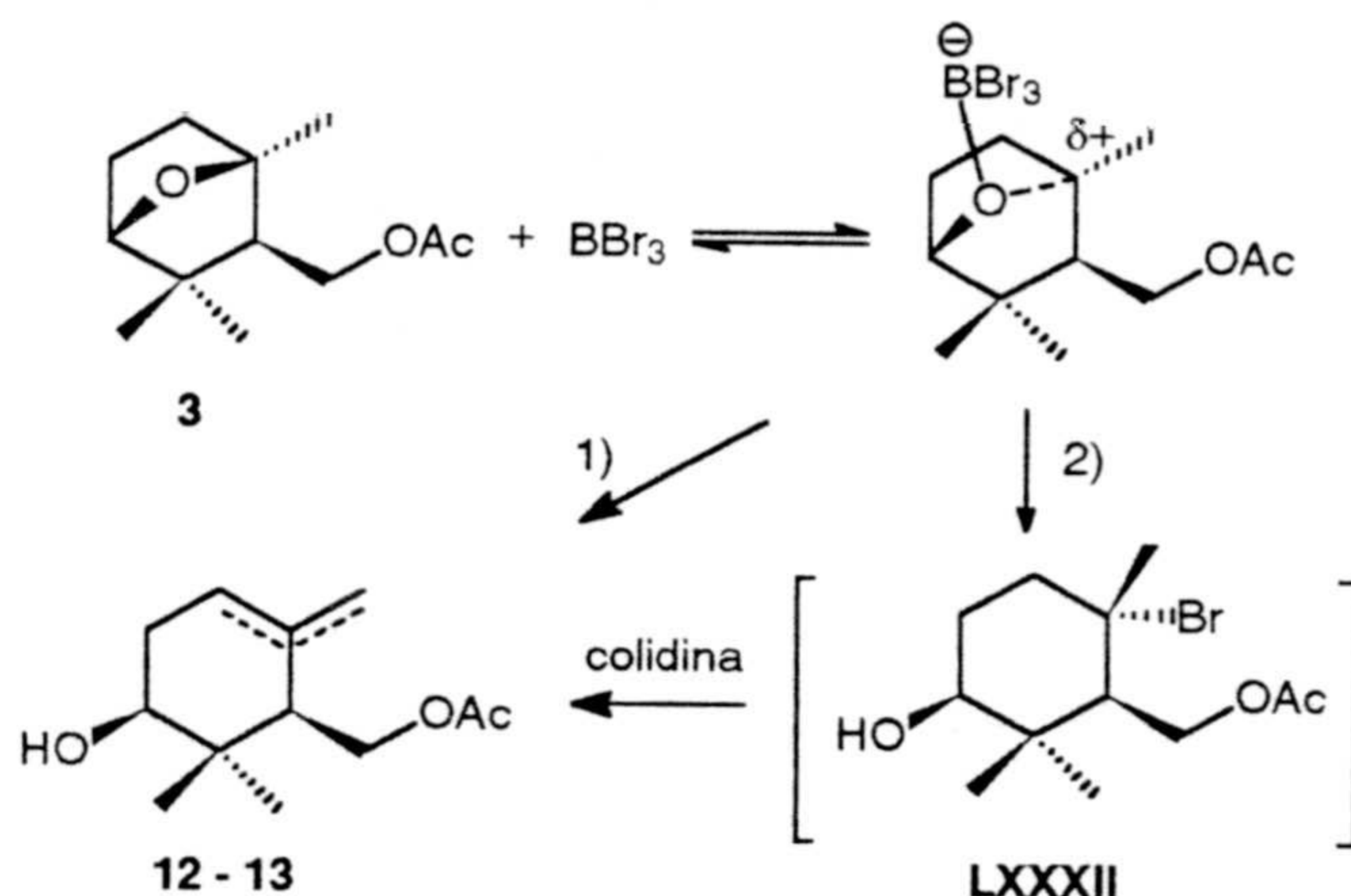
Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de estos hidroxialquenos **20** (espectro 20d, tabla II) y **21** (espectro 21d, tabla II), presentan sus principales diferencias en el C-2' y C-3'. En el derivado endocíclico **20**, C-2' resuena a 131,6 ppm y CH-3' a 120,4 ppm. Mientras, en el isómero exocíclico **21**, C-2' lo hace a  $\delta$  147,5 y C-3' a 31,1.

### Discusión mecanística.

La apertura del éter bicíclico **3** transcurre de un modo regioselectivo, conduciendo al carbocatión más estable. Dicho carbocatión puede estabilizarse de dos maneras: 1) mediante desprotonación, originando los hidroxialquenos cíclicos **12** y **13** ( $\text{E}_1$ ) ó 2) mediante el ataque de un ión bromuro (Esquema I.50). Al detener la reacción con colidina, esta bromhidrina cíclica debiera transformarse con buen rendimiento en el hidroxialqueno exocíclico **13**.

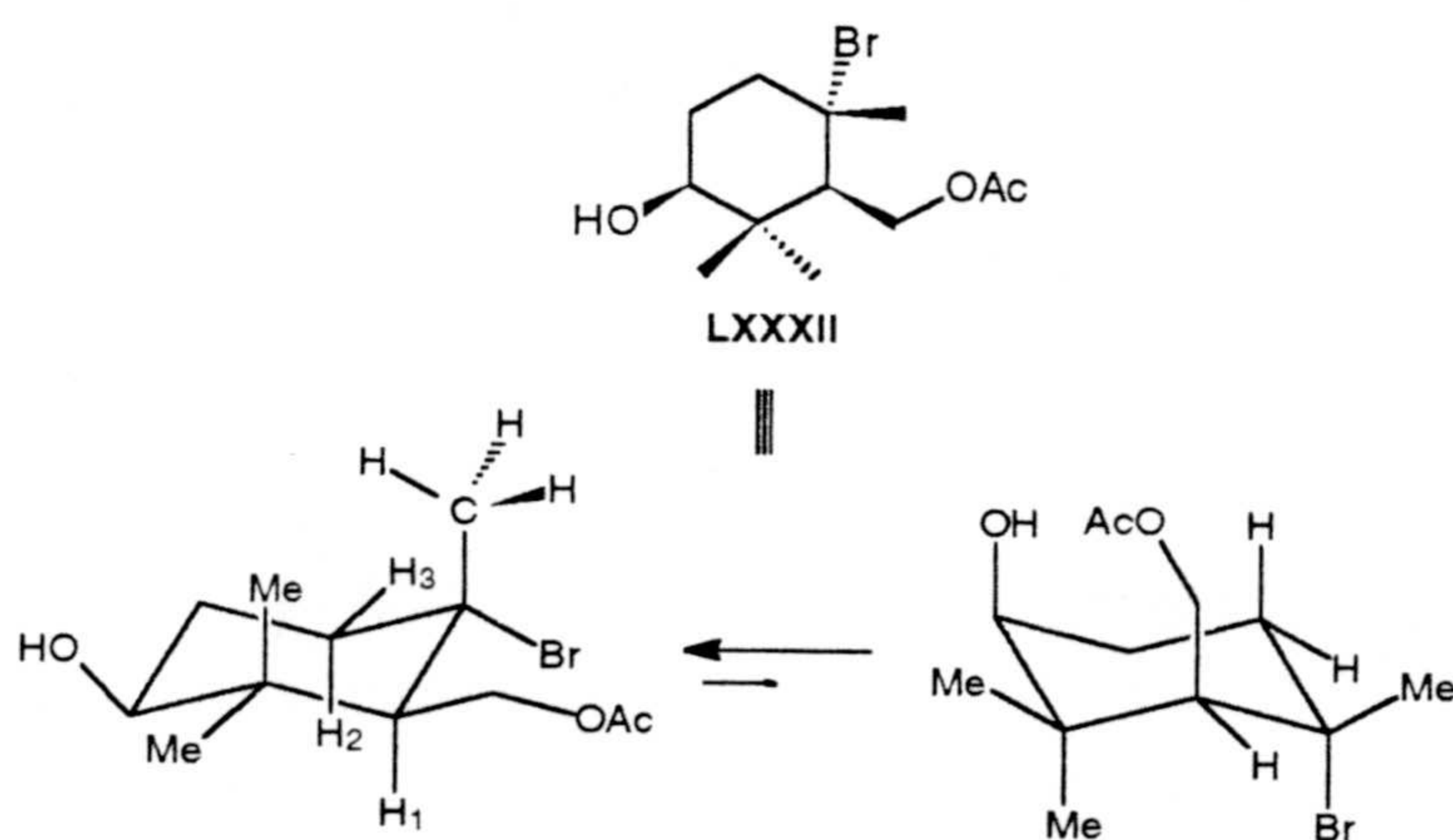


Esquema I.47



La bromhidrina cíclica **LXXXII** deberá adoptar, como conformación más estable, aquella en la que el hidroxilo en C-5' y el acetoximetilo estén en disposición ecuatorial. Considerando, entonces, que la eliminación del  $\text{BrH}$  en el medio básico de la colidina debe ser *anti*, la eliminación de los protones  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$  resulta poco probable. Más probable sería la de alguno de los protones del metilo  $\text{CH}_3$ -10', que quedan, además, más accesibles frente a una base voluminosa como la colidina (Esquema I.48).

Esquema I.48



La razón por la cual suponemos que no se produce al final del proceso, una mayor proporción del derivado exocíclico, se encuentra en el efecto estabilizador del grupo acetato sobre el carbocatión en C-2<sup>14</sup>. Esto impide, la formación de proporciones altas de

<sup>14</sup> Roberts, R. M.; Boschan, R.; Seymour, D.; Winstein, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1247.



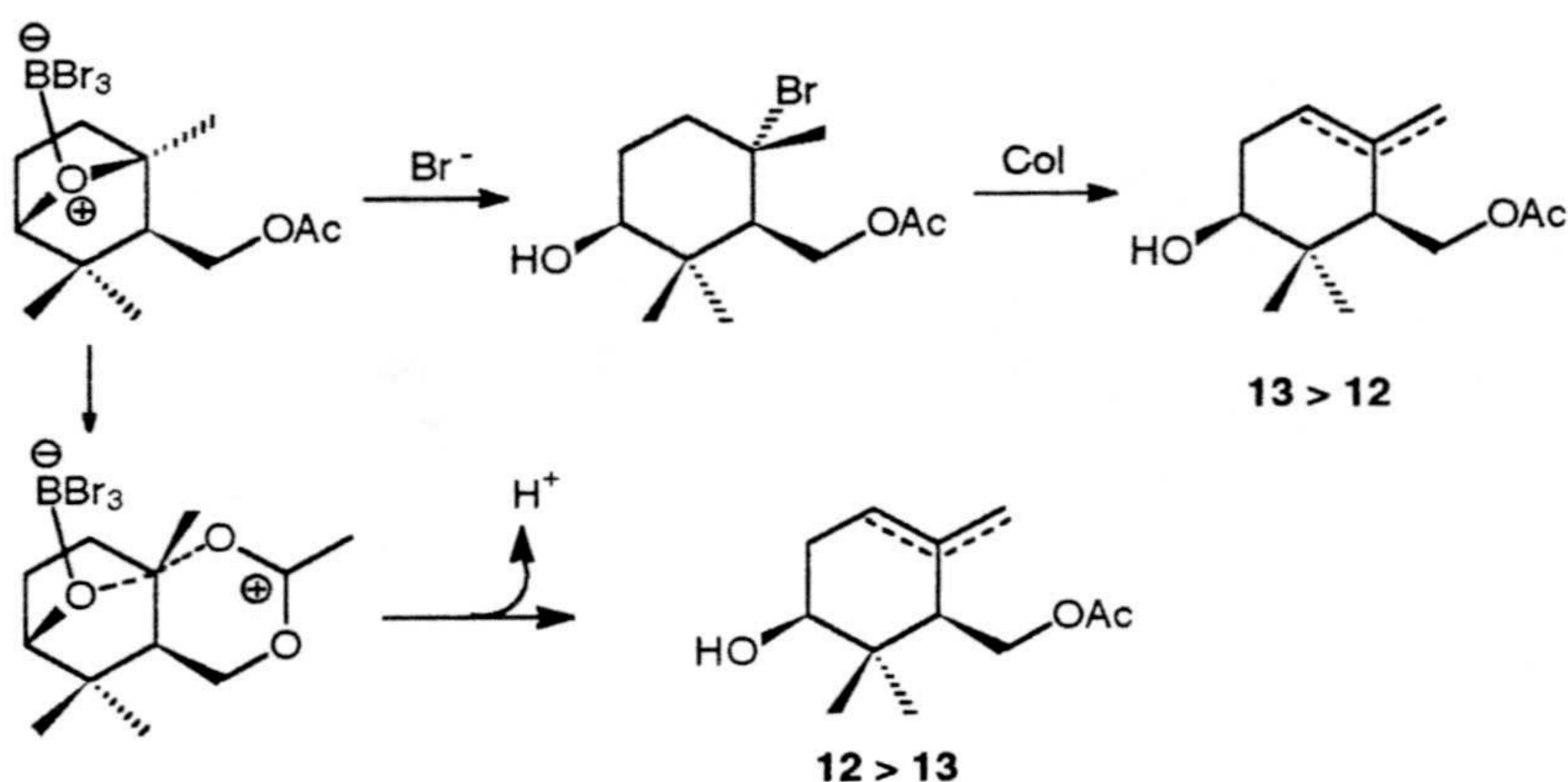
la bromhidrina cíclica LXXXII y su posterior eliminación regioselectiva hacia el doble enlace exocíclico (Esquema I.49).

Esquema I.49



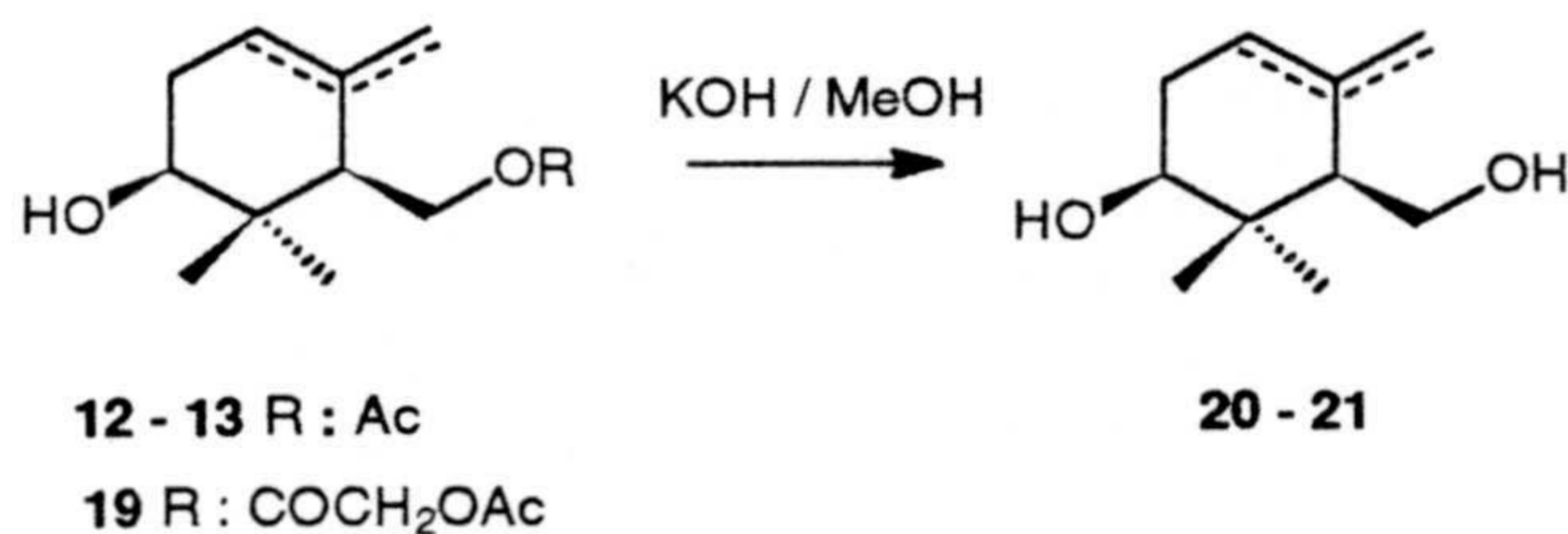
Debido a la estabilización del carbocatión, debe estar más favorecida la formación del doble enlace endocíclico, más estable. Por tanto, el mecanismo global podría postularse como se indica en el esquema I.50.

Esquema I.50



El paso siguiente, en la Ruta 1 para obtención de karahana éter, implica la obtención de los dihidroxialquenos 20 y 21. Estos productos, que también se obtuvieron parcialmente en la apertura del éter cíclico 3 con  $\text{BBr}_3$  (19%), se preparan mediante la hidrólisis básica de una mezcla de los ésteres 12, 13 y 19, dado que la separación cromatográfica de estos compuestos, con gel de sílice impregnada en  $\text{AgNO}_3$ , presenta cierta dificultad.

Esquema I.51



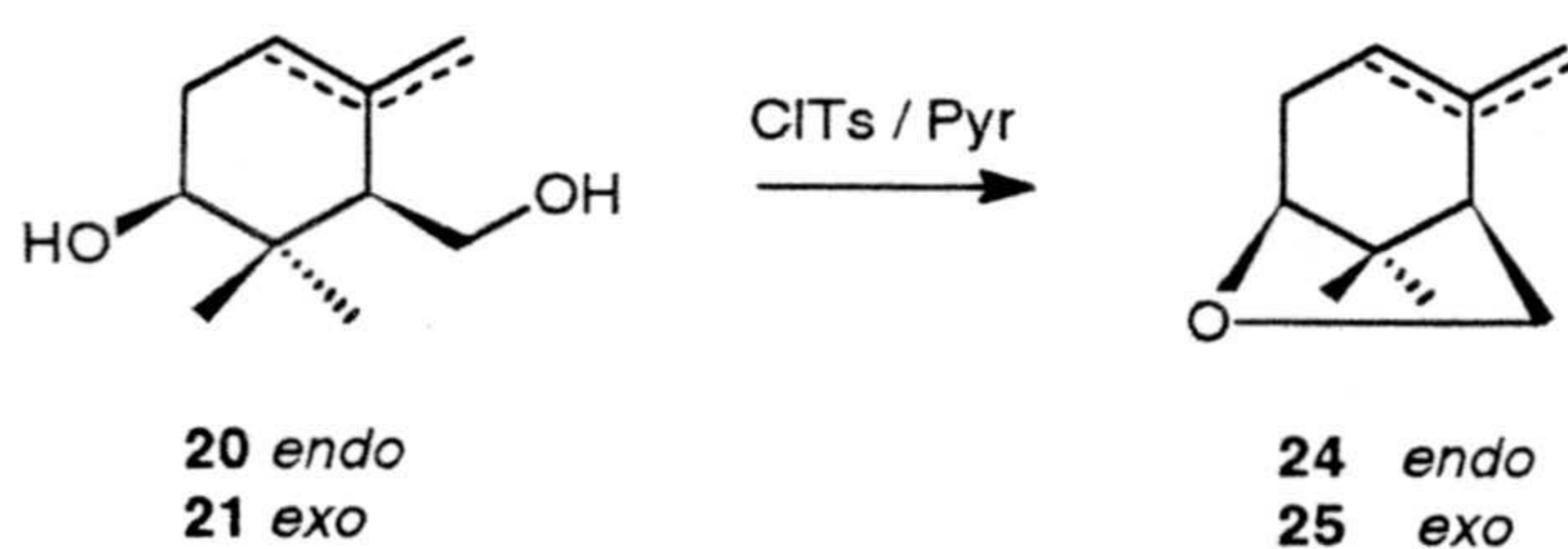


Esta hidrólisis se lleva a cabo añadiendo una solución de KOH metanólica (3 N) sobre otra de los ésteres **12**, **13** y **19** en MeOH (0,05 N). La reacción se mantiene a reflujo durante dos horas, y se obtiene un 87% de rendimiento de los dioles **20** y **21** (2:1) (Esquema I.51).

El último paso de esta ruta lleva a la obtención de karahana éter (**25**) mediante tosilación de los dihidroxialquenos **20** y **21**, tal y como describieron Armstrong y Weiler<sup>2,3</sup>

La reacción se llevó a cabo añadiendo cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,15 eq.) a una solución de una mezcla de los alcoholes **20** y **21** (2:1) (1 eq.) en piridina, manteniendo la reacción durante cinco horas a temperatura ambiente. Se obtuvo una mezcla de **24** y **25** (2:1) con un 85 % de rendimiento.

Esquema I.52



### Descripción espectroscópica de karahana éter (**25**) y su isómero (**24**).

El espectro de masas (espectro 24b) del compuesto **24** presenta el ión molecular a  $m/e$  152. Asimismo, aparecen los fragmentos a  $m/e$  137, 122 y 107, correspondientes a la pérdida progresiva de metilo, formaldehído y formaldehído más metilo, respectivamente.

En el espectro de IR (espectro 24a) de esta sustancia se observan la absorciones correspondientes a éter, a 1083 y 918  $\text{cm}^{-1}$ . El doble enlace trisustituido y endocíclico da lugar a las absorciones a 3029, 1610 y 813  $\text{cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 24c) de la estructura **24**, destaca la señal singlete a 1,10 ppm, correspondiente al gem-dimetilo, y el singlete ancho a 1,69 ppm del metilo sobre doble enlace  $\text{CH}_3-9$ . También aparecen las señales de metileno y metino oxigenados,  $\text{CH}_2-1$  y  $\text{CH}-5'$ , a  $\delta$  3,80 ( $J=8,0$  Hz) y 4,05, respectivamente. La señal del protón olefínico resuena en este caso a 5,18 ppm.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 24d, tabla II) concuerda con los datos aportados por los anteriores espectros. Entre las señales más características hay que destacar, además de las señales correspondientes al doble enlace trisustituido (139,1 y 116,9 ppm) y al metino oxigenado (81,0 ppm), las originadas por el carbono cuaternario de la agrupación gem-dimetilo (40,1 ppm) y por el metileno oxigenado que cierra el nuevo ciclo, a 76,0 ppm.

El espectro de masas del compuesto **25** (espectro 25b) es muy similar al de **24** diferenciándose, básicamente, en la abundancia relativa de los iones, lo que revela que ambos son isómeros.



El espectro de IR (espectro 25a) que, al igual que el de **24**, muestra bandas de éter a 1081 y 969  $\text{cm}^{-1}$ , presenta, como diferencia más significativa, una banda a 1636  $\text{cm}^{-1}$ , atribuible a la vibración de tensión de un doble enlace exocíclico a un anillo ciclohexánico.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 25c) muestra claras diferencias con el de su isómero **24**. En este sentido, se observa una clara diferenciación en el desplazamiento químico de los metilos 7' y 8'. De forma similar a lo que ocurría con los compuestos **13** y **21**, la disposición espacial del doble enlace exocíclico  $\Delta^{2,9'}$  en **25** provoca un apantallamiento del metilo axial ( $\delta$  0,97 y 1,09). El protón oxigenado H-5' resuena como doblete ( $J= 4,0$  Hz) a 3,78 ppm. El metileno igualmente oxigenado CH<sub>2</sub>-1 ofrece dos grupos de señales, un doblete ( $J= 8,1$  Hz) a  $\delta$  3,82 y un doblete ( $J= 8,1$  y 4,6 Hz) centrado a 4,04 ppm. Los dos protones olefinicos resuenan como dos tripletes ( $J= 2,1$  y 2,4 Hz), a 4,57 y 4,66 ppm.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 25d, tabla II) corrobora las observaciones anteriores. El doble enlace exocíclico origina señales a 107,5 y 148,9 ppm, mientras que el metino oxigenado CH-5' resuena a 82,4 ppm y el CH<sub>2</sub>-1 oxigenado lo hace a 71,1 ppm.

## Ruta 2.

El primer paso de esta segunda ruta implica la saponificación del éster del biciclo **3**, para obtener el hidroxieéter cíclico **22**. Esta reacción se efectuó de forma análoga a la descrita para la obtención de los dihidroxialquenos **20** y **21**: tratamiento con KOH-metánol (3N) y reflujo durante dos horas, obteniéndose **22** con un rendimiento del 90 %.

## Caracterización espectroscópica del compuesto **22**.

En el espectro de masas del compuesto (espectro 22b) se encuentra presente el ión molecular a  $m/e$  170. También están presentes los fragmentos de  $m/e$  155, originado por pérdida de metilo, de  $m/e$  139, resultante de la pérdida del grupo CH<sub>2</sub>OH, y de  $m/e$  121, debida a la pérdida adicional de una molécula de agua sobre el ión anterior.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 22c) se observa la señal doblete correspondiente al protón CH-5' ( $J= 5,3$  Hz), a  $\delta$  3,77. También son características las señales singlete correspondientes a Me-7', Me-8' y Me-9', a 1,06, 1,12 y 1,40 ppm, respectivamente. El metileno CH<sub>2</sub>-1 resuena como dos dobles dobletes a  $\delta$  3,60 ( $J= 7,3$  y 11,3 Hz) y 3,66 ( $J= 11,3$  y 7,3 Hz).

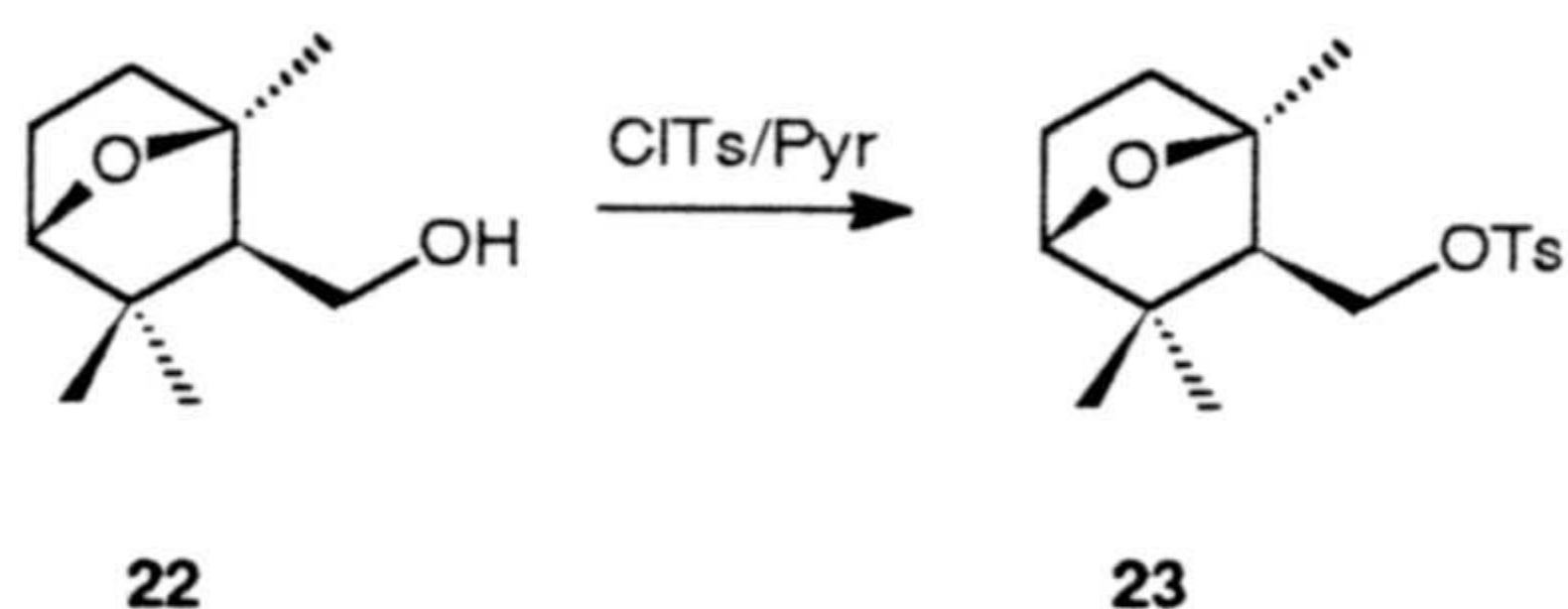
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 22d, tabla II) aparecen las señales de los metinos CH-1' y CH-5', a 55,5 y 84,0 ppm, respectivamente, mientras que los carbonos oxigenados cuaternarios C-2' y C-6' lo hacen a 84,2 y 42,6 ppm. Por su parte, CH<sub>2</sub>-1 resuena a 58,8 ppm.

Todas estas características espectroscópicas son consistentes con una estructura de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil carbinol (**22**).

El segundo paso supone la tosilación del hidroxieéter bicíclico **22**.



## Esquema L.53



Esta reacción transcurre de forma análoga a la descrita para la obtención de karahana desde los dihidroxialquenos **20** y **21**. A una solución del alcohol **22** en piridina seca (0,6 M), enfriada a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añaden 1.6 eq. de CITs y se mantiene a temperatura próxima a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3,5 horas. El tosil derivado **23** se formó en un 95%.

### Caracterización espectroscópica de **23**.

El espectro de masas del compuesto **23** (espectro 23b) presenta el ión molecular a  $m/e$  324. Asimismo, destaca el pico base, correspondiente a la pérdida de ácido *p*-toluensulfónico, a  $m/e$  153.

En el espectro de IR (espectro 23a) figuran, entre otras, las señales correspondientes a éter pentacíclico, a  $1076$  y  $972\text{ cm}^{-1}$ . También se advierten las absorciones correspondientes a anillo aromático y benceno *para*-disustituido, a  $1598\text{ cm}^{-1}$  y  $817$  y  $784\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Asimismo, son características las señales correspondientes a la vibración de tensión C-O en R-OSO<sub>2</sub>-Ar, a  $1189\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 23c) se observa que los metilos Me-C-6' (axial) y Me-C-2' sufren un apreciable apantallamiento, resonando a  $\delta$  0,82 y 1,16. La señal correspondiente al metino CH-5' aparece como un doblete ( $J= 5,1\text{ Hz}$ ) a 3,61 ppm. En la zona de aromáticos aparecen dos dobletes a 7,25 y 7,67 ppm ( $J= 8,7\text{ Hz}$ ).

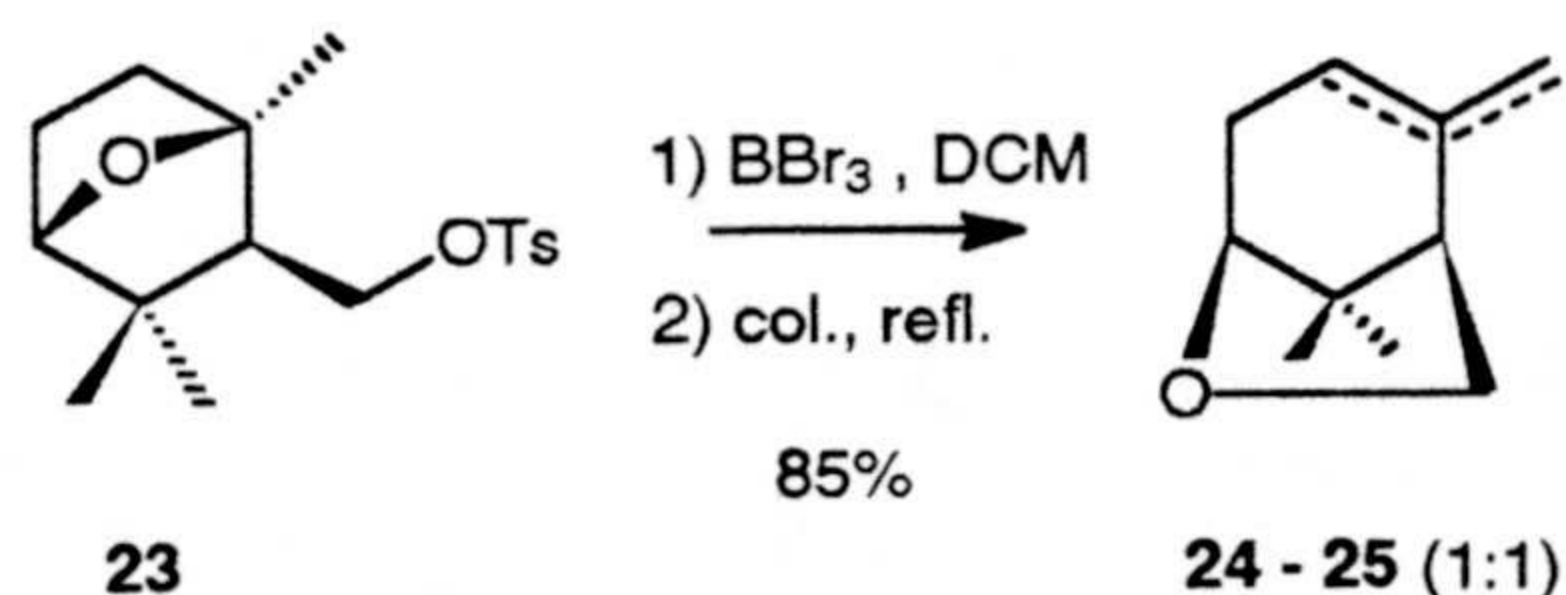
En el espectro de RMN <sup>13</sup>C (espectro 23d, tabla II) son destacables el metileno CH<sub>2</sub>-1 que soporta la función tosilo, a 69,0 ppm, los metinos CH-1' y CH-5', a 54,2 y 85,6 ppm, y la aparición de un nuevo metilo a  $\delta$  21,4, correspondiente al metilo del tolueno. También se observan C-1'', CH-2'', y CH-6'', CH-3'' y CH-5'' y C-4'', a 144,7, 129,7, 127,7 y 121,4 ppm, respectivamente.

El último paso de la Ruta 2, que nos lleva hasta karahana éter y su isómero endocíclico, implica la apertura con BBr<sub>3</sub> del puente 2'-5' de éter, sobre el tosilderivado **23**.

Esta apertura, como en los anteriores casos descritos, debe conducir hacia la correspondiente mezcla de derivados con hidroxilo en CH-5' y doble enlace en C-2'. Este hidroxilo, al tratarse al final de la reacción con colidina en caliente, debe efectuar el desplazamiento nucleofílico del tosionato, proporcionando karahana éter. La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que con **3**, y posteriormente a la adición de colidina siguió un reflujo de seis horas.

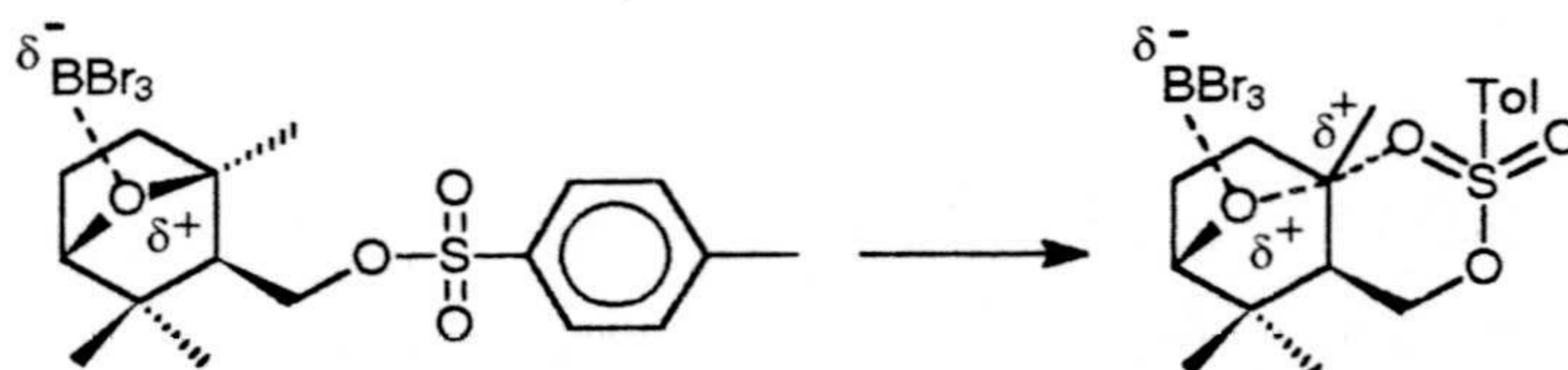


## Esquema I.54



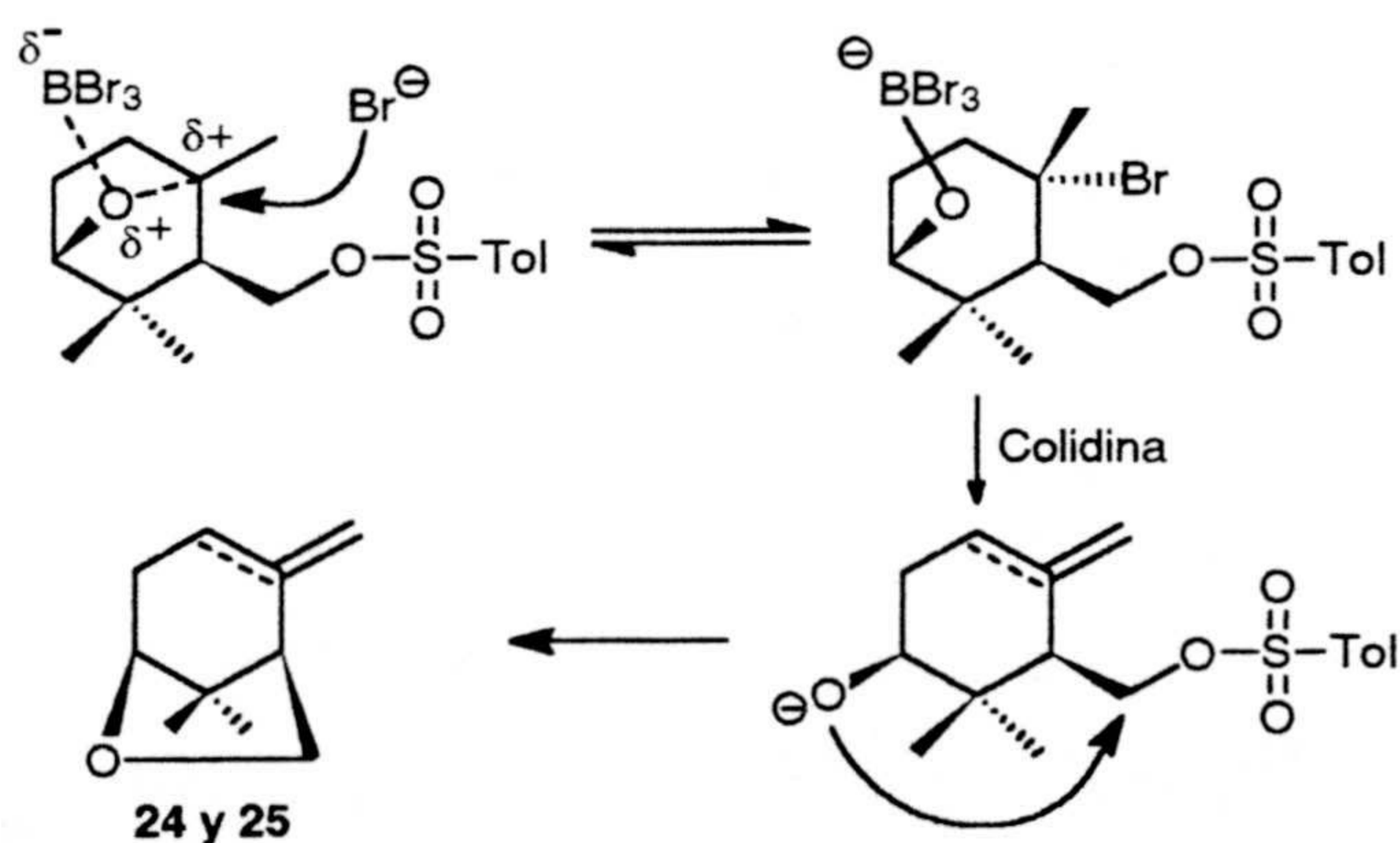
Si bien el rendimiento de este último paso es igual al de la correspondiente apertura en la Ruta 1 (85%), podemos observar que, en este caso, la proporción de dobles enlaces endo y exocíclico es 1:1, frente al 2:1 de la Ruta 1. En este caso, la estabilización del carbocatión incipiente en C-2', a la que se atribuía la mayor proporción de derivado *endo*, debe verse disminuida.

## Esquema I.55



Si bien en esta ocasión sería también posible este efecto, la gran voluminosidad del grupo tosilo debe hacer menos viable su participación, debiendo intervenir en la formación de los alquenos principalmente el mecanismo del intermedio bromado (Esquema I.56).

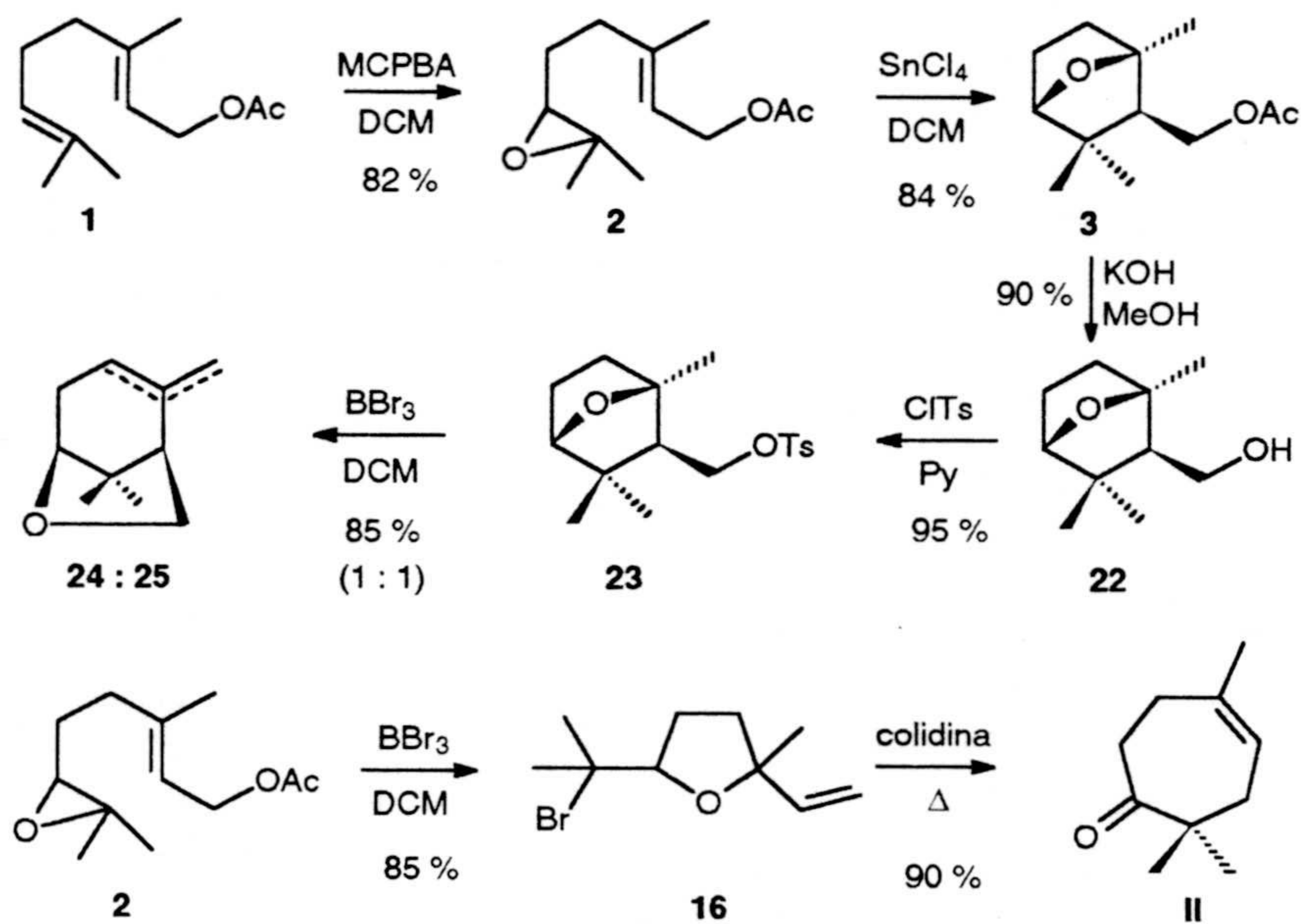
## Esquema I.56





En el esquema I.57 se resumen los dos procesos establecidos para la preparación de los monoterpenos olorosos karahana éter (**25**) y karahanaenona (**II**).

Esquema I.57



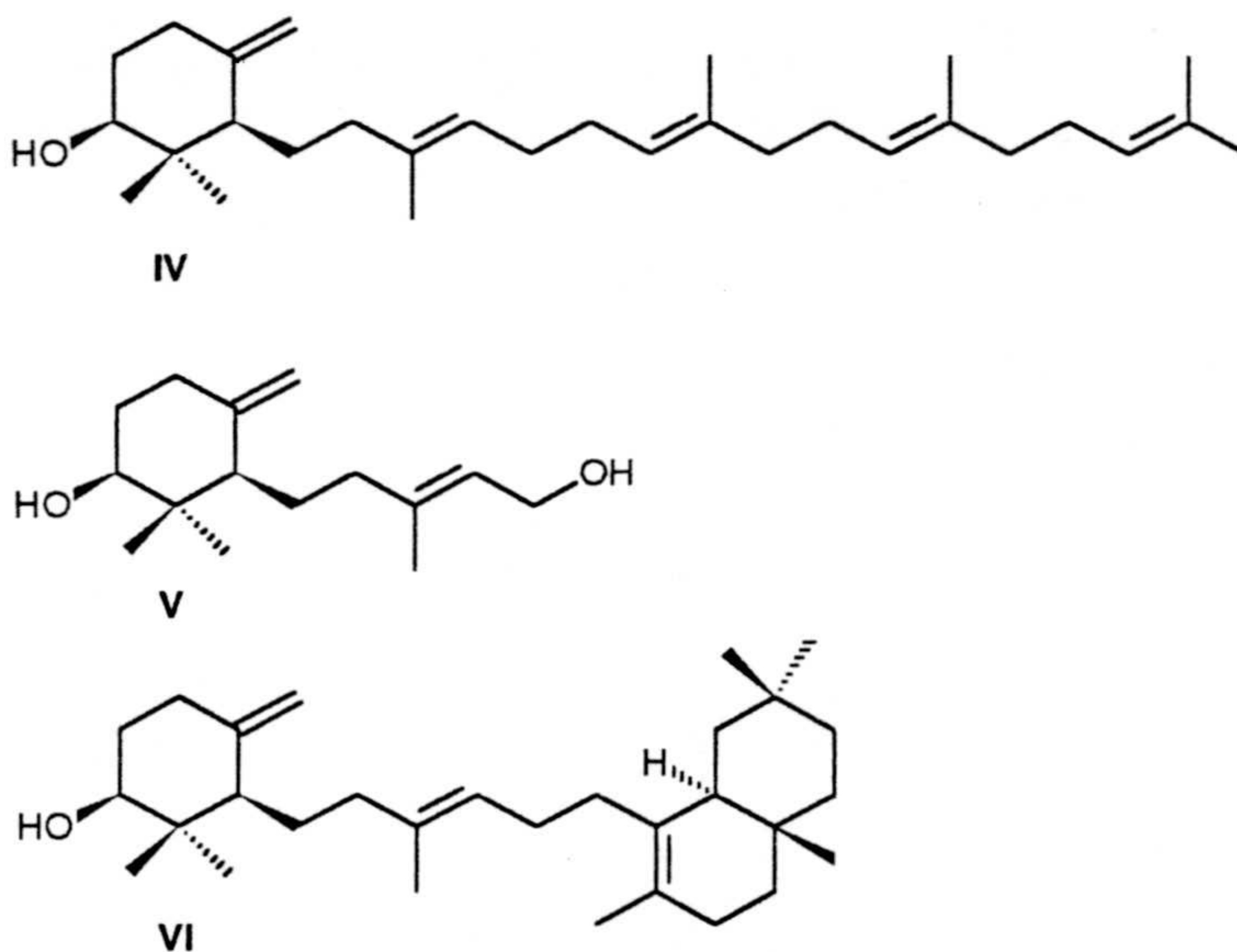


## II. SÍNTESIS DE SESQUI Y TRITERPENOS.

### Planteamiento.

El segundo objetivo de esta Memoria, consiste en una contribución a la síntesis del sesquiterpeno elegansidiol (V), y los triterpenos Achilleol A (IV) y B (VI) (Esquema II.1).

Esquema II.1

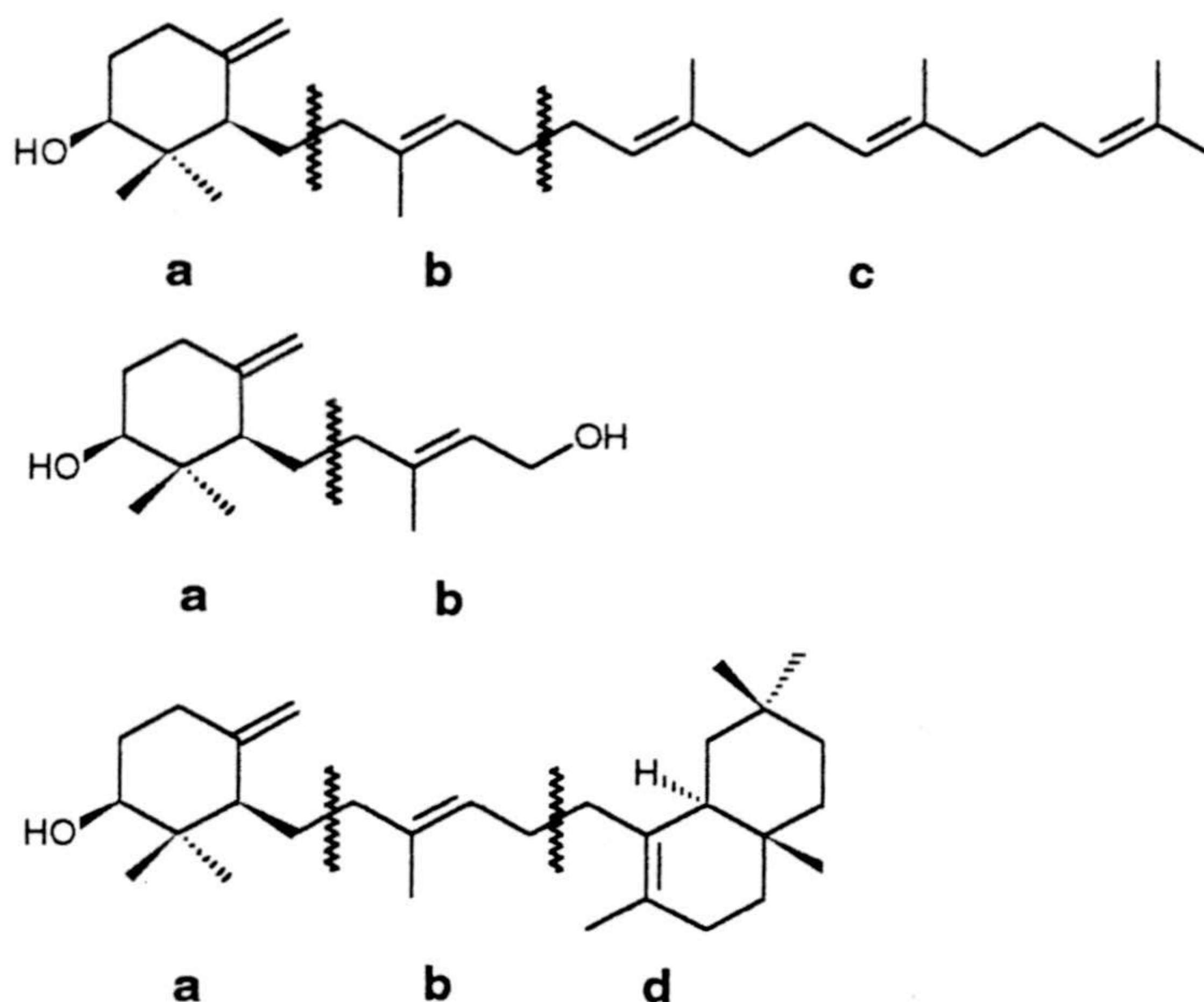


Tanto (IV) como (VI) presentan un fragmento  $C_{15}$  con el mismo esqueleto del sesquiterpeno (V), caracterizado por la existencia de una agrupación ciclohexánica funcionalizada de modo similar a karahana éter (25).

Una visión general del planteamiento retrosintético, para las tres moléculas, permite distinguir tres tipos de fragmentos (Esquema II.2).

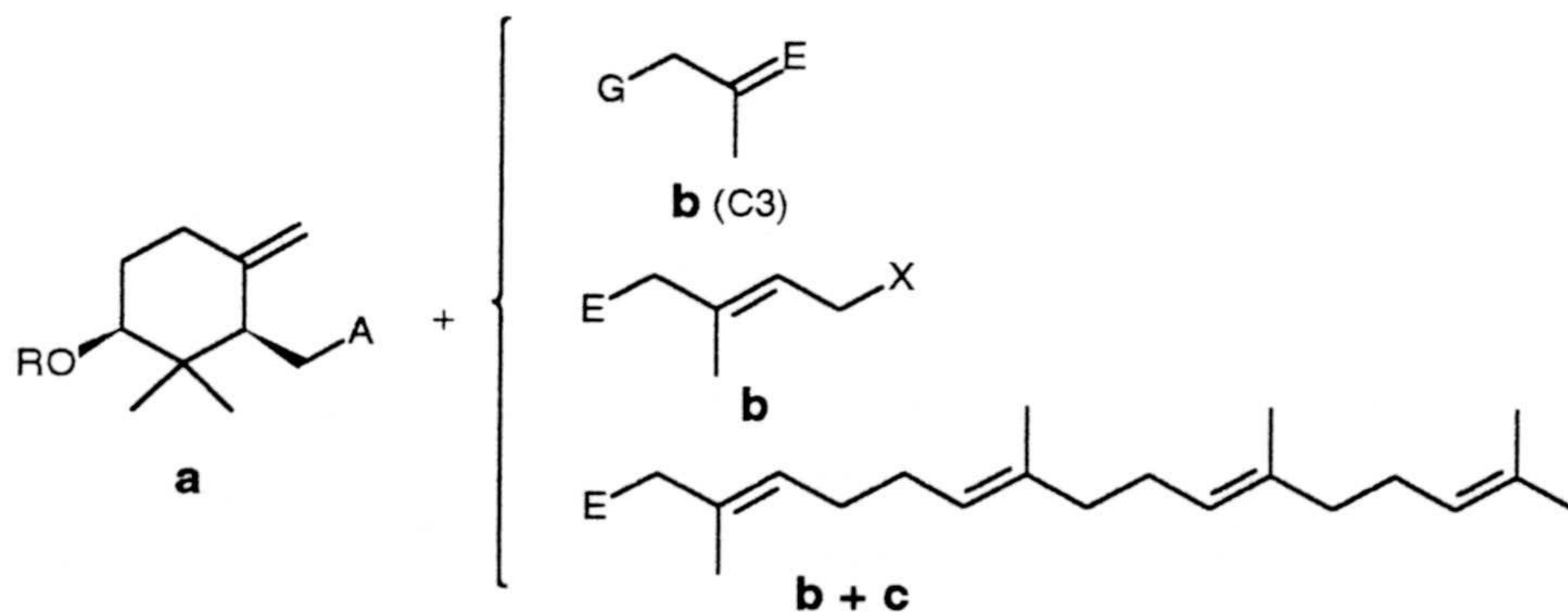


## Esquema II.2



Un primer fragmento cíclico **a** de diez carbonos constituye la parte cíclica común a las tres estructuras. Sustancias con dicha estructura ya se prepararon durante la obtención de karahana éter (25). El sintón **a** puede conectarse a la cadena acíclica **b** (como unidad C5 o como unidad C3) o a un sintón mayor, **b + c**. En el sintón **a** el sustituyente A indica un grupo que confiere al carbono contiguo carácter electrófilo o nucleófilo dependiendo del tipo de conexión. (Esquema II.3).

## Esquema II.3



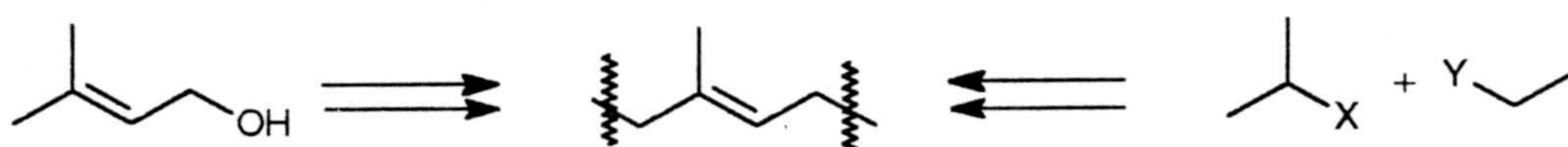
En el sintón **b** (C3) el sustituyente G indica un grupo que confiere carácter nucleófilo al carbono contiguo. En su conexión con **a**, A tomaría un carácter de grupo



inductor de electrofilia. El sustituyente E, por tanto implica un grupo que confiere electrofilia en el carbono vecinal<sup>17</sup>.

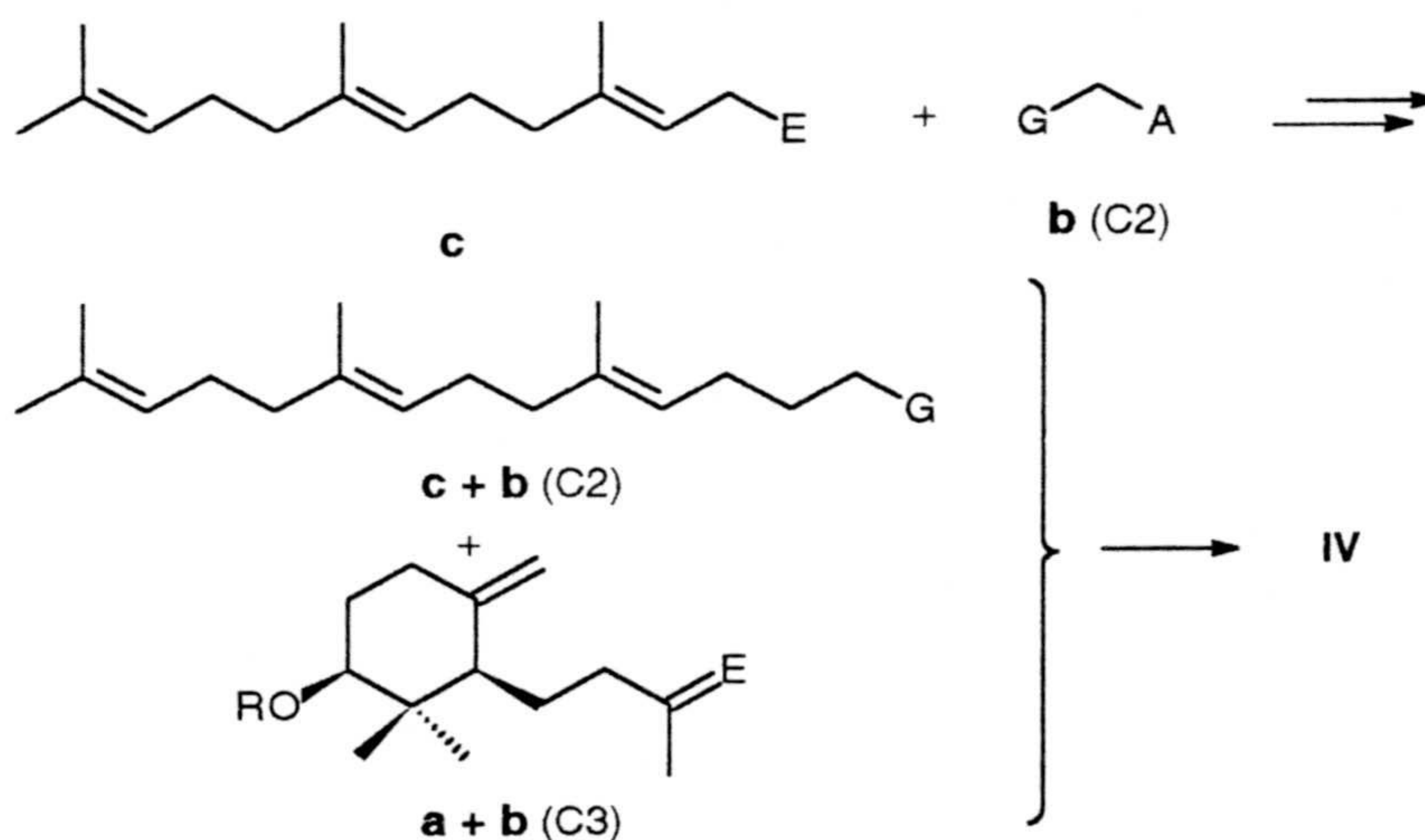
El segundo fragmento C5, **b**, corresponde a una unidad de isopreno, común también a las tres estructuras. La preparación de este equivalente sintético se planteó de dos maneras. La primera, mediante unión de unidades C3 + C2 debidamente funcionalizadas, y la segunda partiendo de un derivado de cinco carbonos, como 3-metil-2-butenol (Esquema II.4).

Esquema II.4



Atendiendo a la conexión de este sintón **b** al **a** y **c** caben también dos posibilidades. Unir una unidad C3 al sintón **a** (C10+C3→C13) y unir una unidad C<sub>2</sub> al sintón **c** (C<sub>2</sub>+C15→C17) para por último fusionar C13 a C17 (Esquema II.5).

Esquema II.5



La otra posibilidad es la de llegar a **b** desde 3-metil-2-butenol (esquema II.6), para conectar al sintón **a** según el esquema II.3.

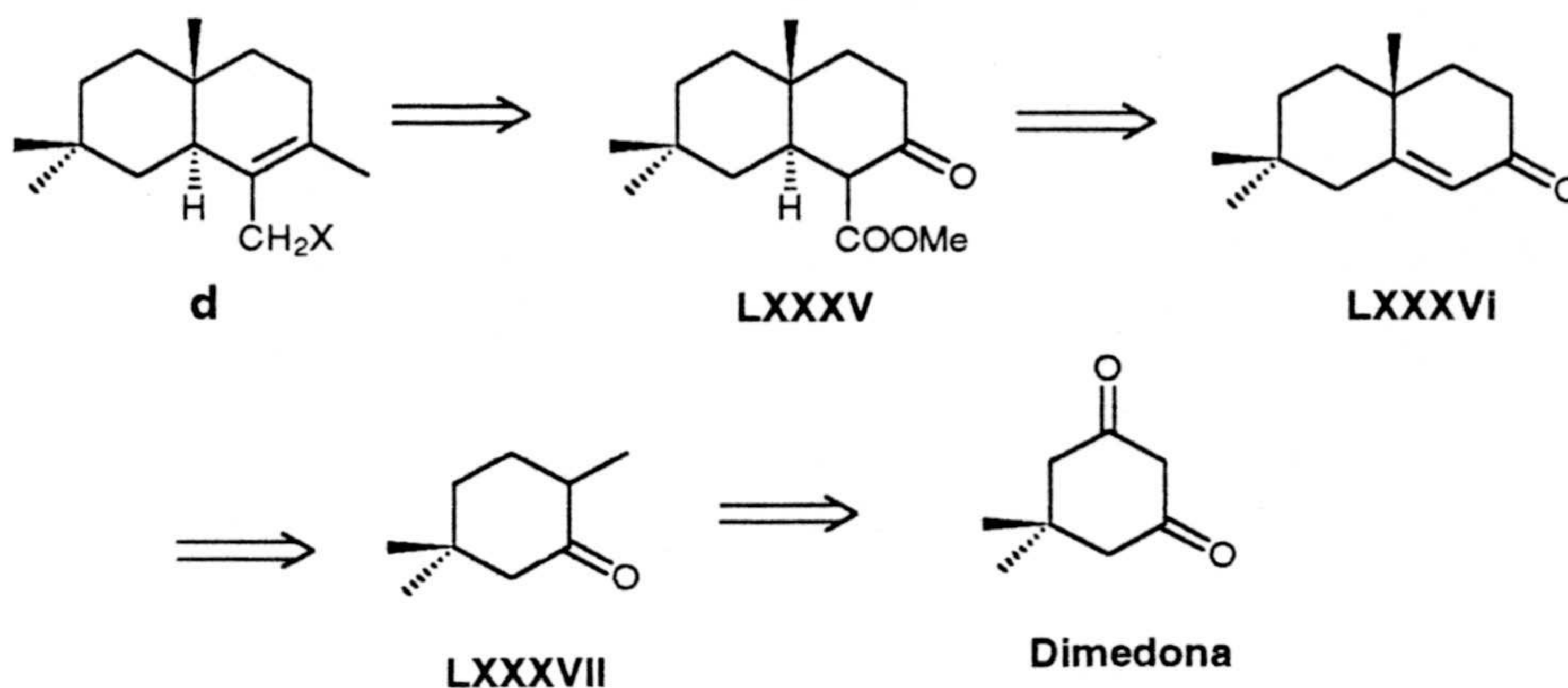
<sup>17</sup> Félix Serratosa. "Organic Chemistry in Action. The Design of Organic Synthesis". Coll. Studies in organic chemistry 41. 1990. Ed. Elsevier.







Esquema II.8



Este capítulo de la Memoria se ha dividido en dos partes. En la primera, se abordará la preparación de los sintones acíclicos, **b** y **c**, y los diferentes métodos ensayados para la condensación de ambos. En la segunda parte, se abordará la preparación de sintones cíclicos, **d** y **a**, estructuralmente más complejos, así como los diferentes ensayos de condensación del sintón **a** con los restos lineales.

### II.1. Preparación de sintones acíclicos.

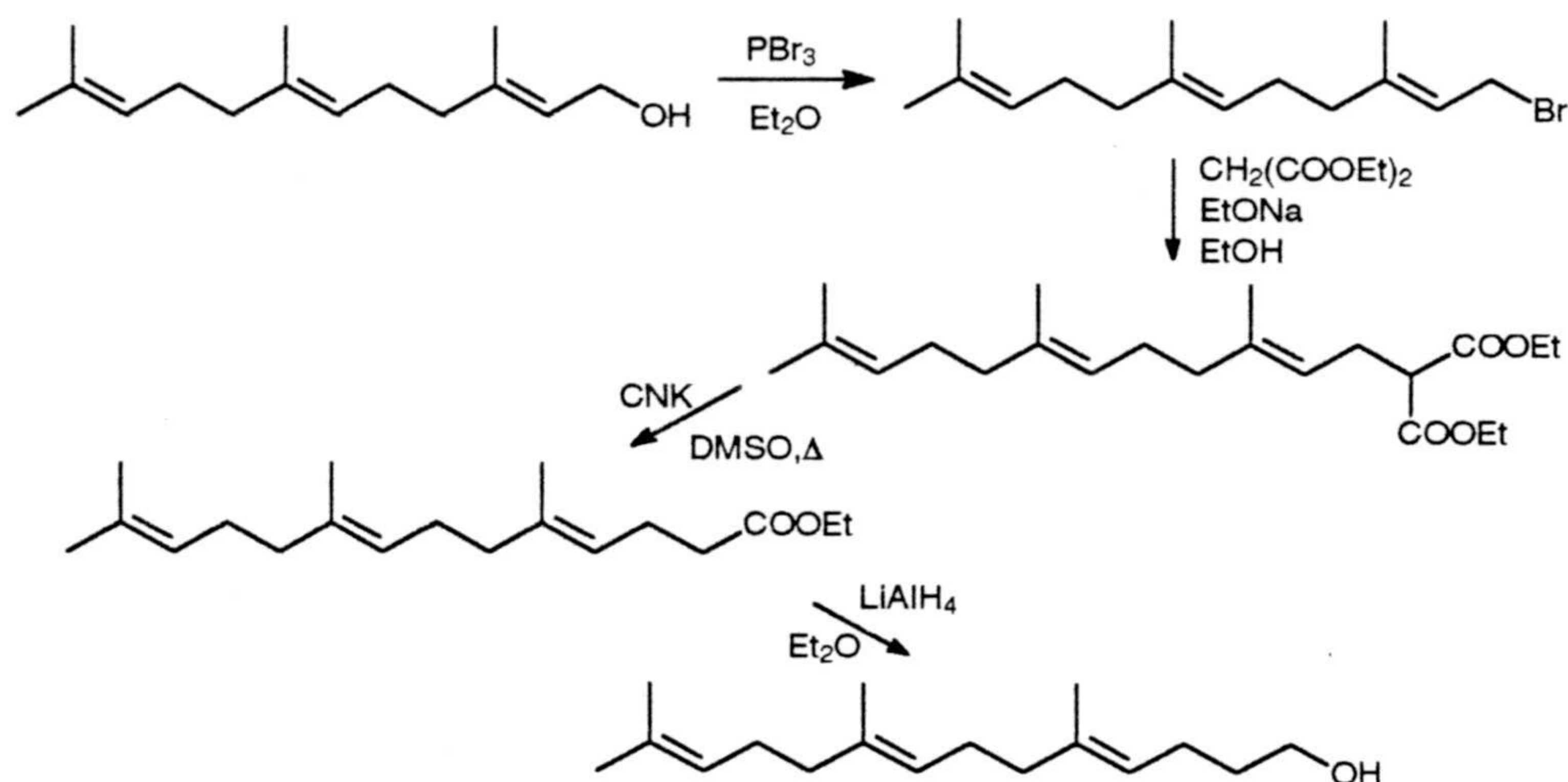
Una posibilidad contemplada en la preparación del sintón lineal **b** es la de la unión de dos unidades  $C_3$  y  $C_2$ . En este sentido se ensayó una síntesis basada en el esquema retrosintético II.5. Se desarrollará, por tanto, ahora la preparación de la unidad  $C_{17}$  correspondiente a **c** +  $b_{C_2}$ .

#### Preparación de $C_{17}$ (**c** + $b_{C_2}$ ).

Tras diversas pruebas con farnesol y nerolidol, se seleccionó el primero como precursor del equivalente sintético de **c**. Una primera secuencia de reacciones para la obtención de  $C_{17}$  se expone a continuación (Esquema II.9).

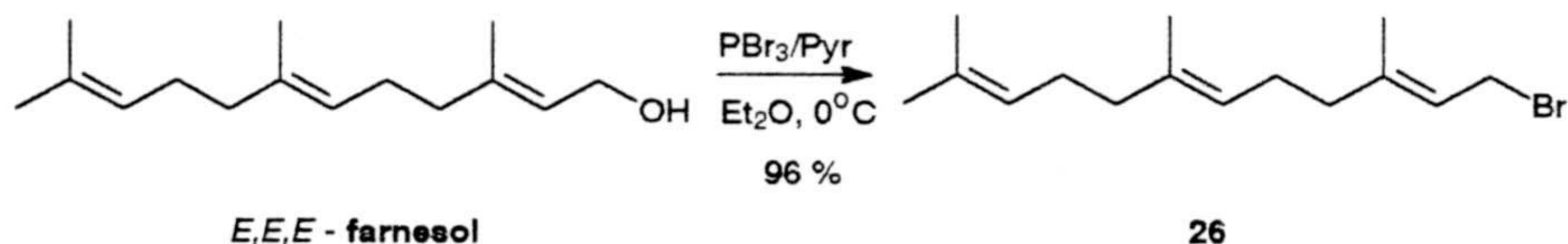


## Esquema II.9



La primera reacción consiste en la preparación de bromuro de farnesilo<sup>18</sup>. La reacción se lleva a cabo añadiendo a una disolución de farnesol en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro (0,2 M) que contiene 0,05 eq. de piridina seca, una solución de  $\text{PBr}_3$  en el mismo disolvente (0,6 M), a una temperatura de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . La piridina en el medio evita que las condiciones ácidas de la reacción produzcan cambios estereoquímicos en la olefina.

## Esquema II.10



En el espectro de masas (espectro 26b) del compuesto **26** no se observa la presencia del ión molecular. No obstante, aparece como primera señal de este espectro la correspondiente a la pérdida de  $\text{BrH}$ , a  $m/e$  204. A partir de aquí, hay diversos iones correspondiente a roturas alílicas a los dobles enlaces y pérdidas de metilo, como  $m/e$  190 y 159, entre otras.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 26c) destacan las señales doblete a 4,04 ppm, correspondientes al grupo  $\text{CH}_2\text{-Br}$ , que en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 26d, tabla V) resuena bastante apantallado a 29,5 ppm.

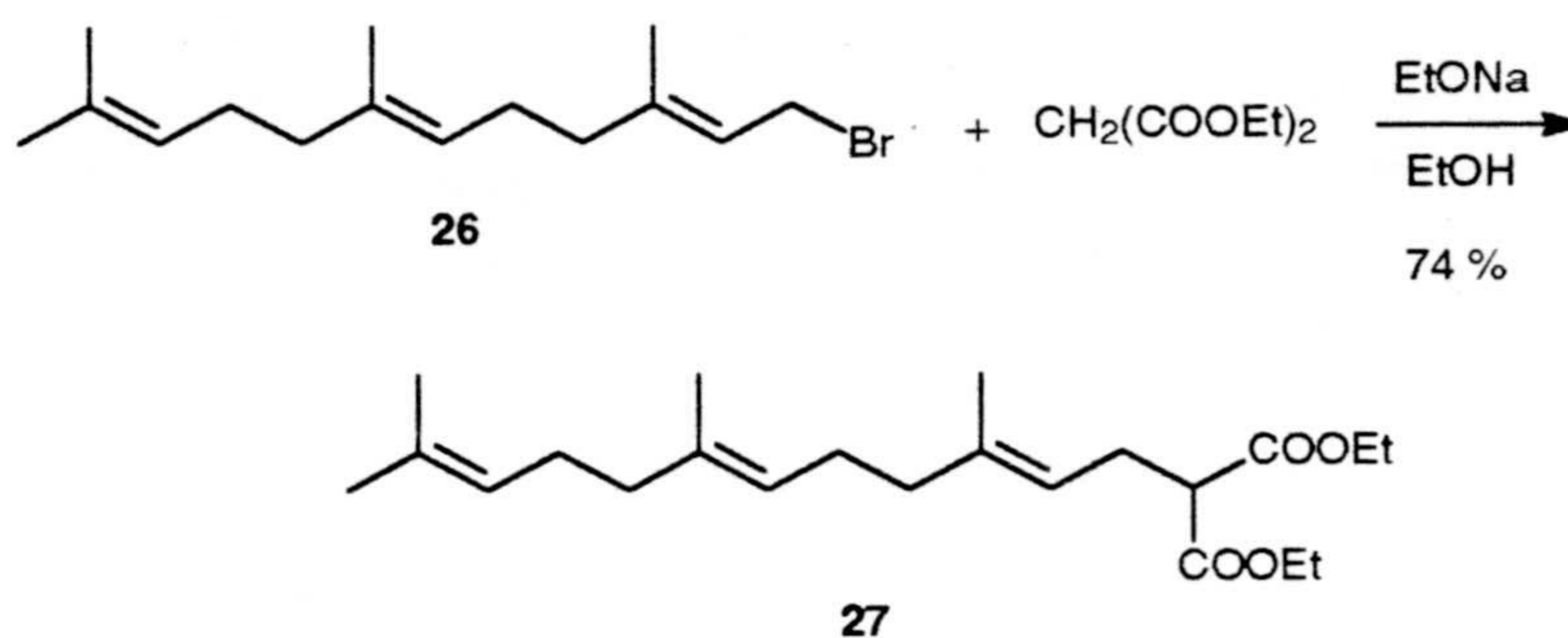
El derivado bromado **26** se condensa añadiendo malonato de dietilo sobre una solución de  $\text{EtONa}$  en  $\text{EtOH}$ . Tras la formación del enolato, se añade la cantidad adecuada

<sup>18</sup> Drew, J.; Letellier, M.; Moraud, P.; Szabu, A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4047.



de bromuro de farnesilo<sup>19,20</sup>.

### Esquema II.11

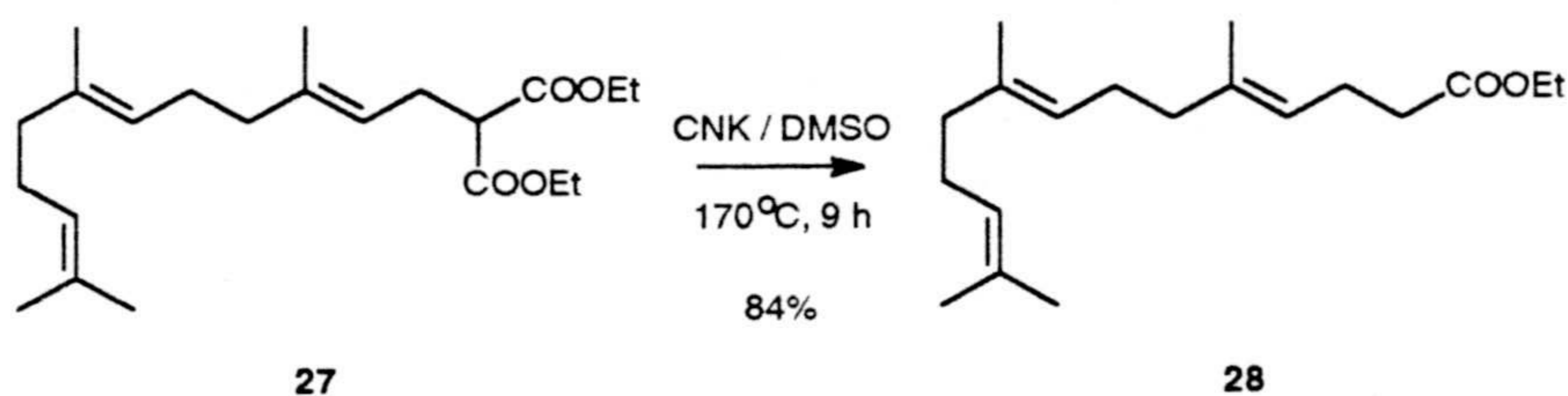


En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **27** (espectro 27c) son destacables las señales triplete y cuadruplete correspondientes a los dos etoxilos, a δ 1,23 (J= 7,1 Hz) y 4,16 (J= 7,1 Hz). También aparece la señal triplete del metino que soporta los dos grupos éster, a 3,31 ppm (J= 10,5 Hz). En este caso el metileno CH<sub>2</sub>-2 resuena como triplete a 2,58 ppm (J= 10,0 Hz).

El espectro de RMN <sup>13</sup>C (espectro 27d, Tabla V) es también concordante con la estructura. Así, aparece la señal de carbonilo de éster a 169,3 ppm, y las señales de metilo y metileno de etoxilo a δ 14,2 y 61,3, respectivamente. El metino CH-1 resuena a 52,3 ppm, lo que es consistente con un metino α-dicarbonílico.

La reacción de monodescarboetoxilación del compuesto **27**, se llevó a efecto calentando hasta 170 °C, durante nueve horas, una solución en dimetilsulfóxido del diéster **27** con una cantidad equimolar de cianuro potásico.

### Esquema II.12



En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **28** (espectro 28c) se observa la disminución en la intensidad correspondiente al triplete y cuadruplete de la función etoxilo de éster, a 1,23 ppm (J= 7,1 Hz) y 4,10 ppm (J= 7,1 Hz). Se observa también la desaparición de la señal triplete correspondiente al metino α-dicarbonílico, que aparecía en el espectro de **27**.

<sup>19</sup> Fatiachi, *Synthesis* **1978**, 165; 241.

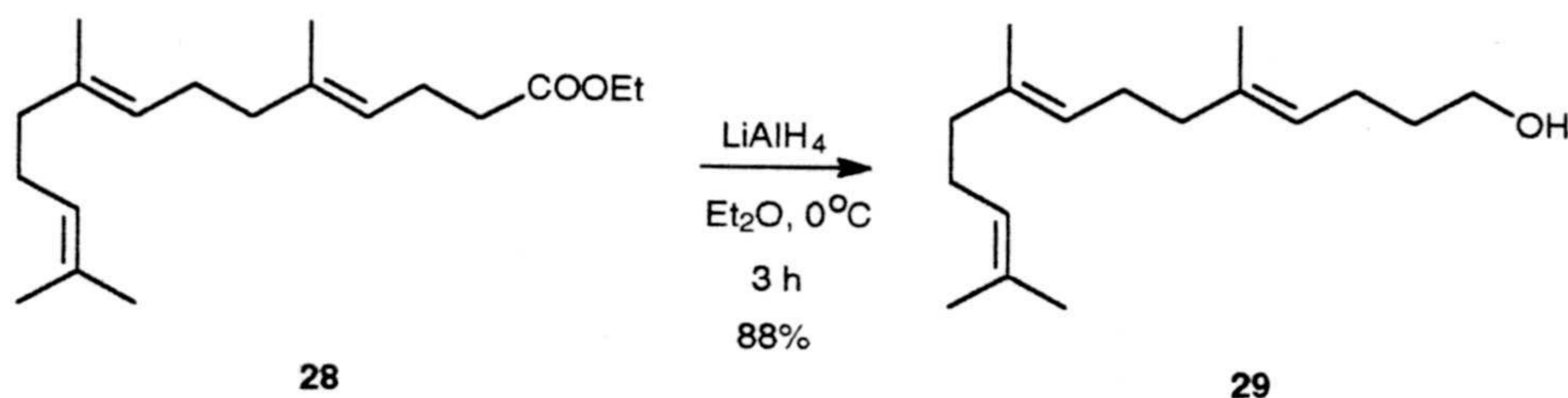
<sup>20</sup> Freeman, P., *Chem. Rev.* **1969**, 69, 591.



En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 28d, tabla V) la única diferencia clara con el del diéster **27** es el metileno  $\text{CH}_2-1$ , que resuena a 34,6 ppm. En el resto de las señales existe paralelismo, salvo la intensidad relativa de las señales correspondientes al éster que, en este caso, están más atenuadas.

La última etapa realizada en la obtención de este fragmento lineal de 17 carbonos, comprende la reducción del éster **28**. Esta reacción se efectúa añadiendo sobre una solución del éster **28** en éter anhidro, una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (0,5 eq.) en éter.

### Esquema II.13



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **29** (espectro 29c) se observa el triplete del  $\text{CH}_2-1$  a 3,61 ppm ( $J=6,6$  Hz) y en el de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 29d, tabla V) además de todas las señales asignables a las tres unidades de isopreno, aparecen las de los metilenos  $\text{CH}_2-1$  y  $\text{CH}_2-2$ , a 62,6 y 32,7 ppm.

### Preparación del sintón C5 b.

Como se planteó con anterioridad, se eligió 3-metil-2-butenol como precursor del fragmento **b**.

Dado el modelo de condensación ideado, de **b** con **c** y con **a**, (Esquemas II.3 y II.7) se pensó en dos equivalentes sintéticos para **b**, los compuestos **35** y **36**.



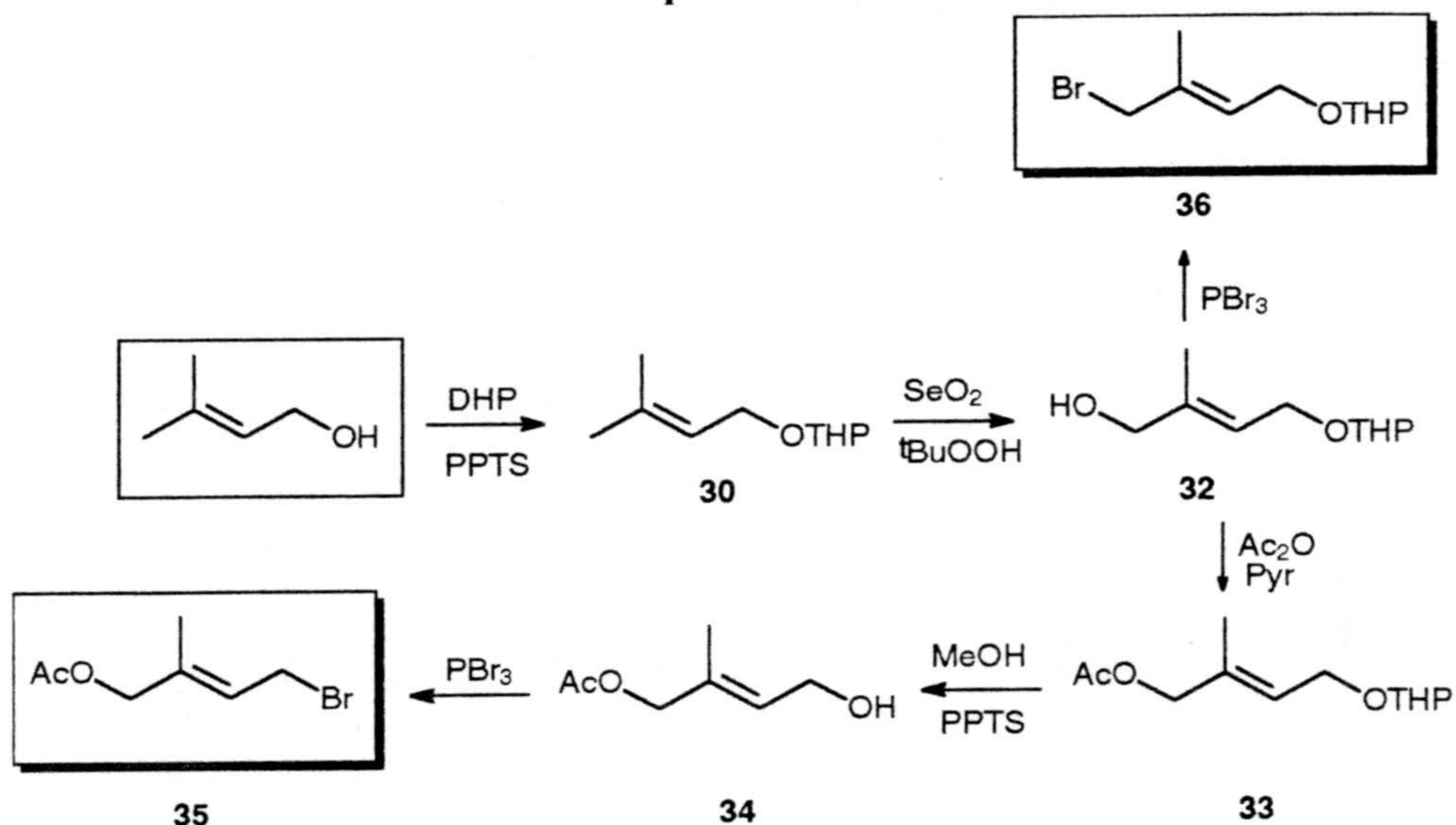
El derivado **35** es el adecuado para la condensación con el fragmento **c**, en forma de fenil sulfona, para la obtención del sintón C20 (**b + c**) en el caso de Achilleol A (**IV**) (Esquema II.7).



El derivado **36** es adecuado para realizar condensaciones con el equivalente sintético del sintón **a**, en forma de fenilsulfona, para la obtención de Achilleol B (**VI**), del sesquiterpeno elegansidiol (**V**) o incluso del Achilleol A (**IV**) (Esquema II.3).

Se expone ahora el esquema sintético planteado para la obtención de los equivalentes sintéticos de **b**, compuestos **35** y **36**, a partir del producto comercial 3-metil-2-butenol.

Esquema II.14

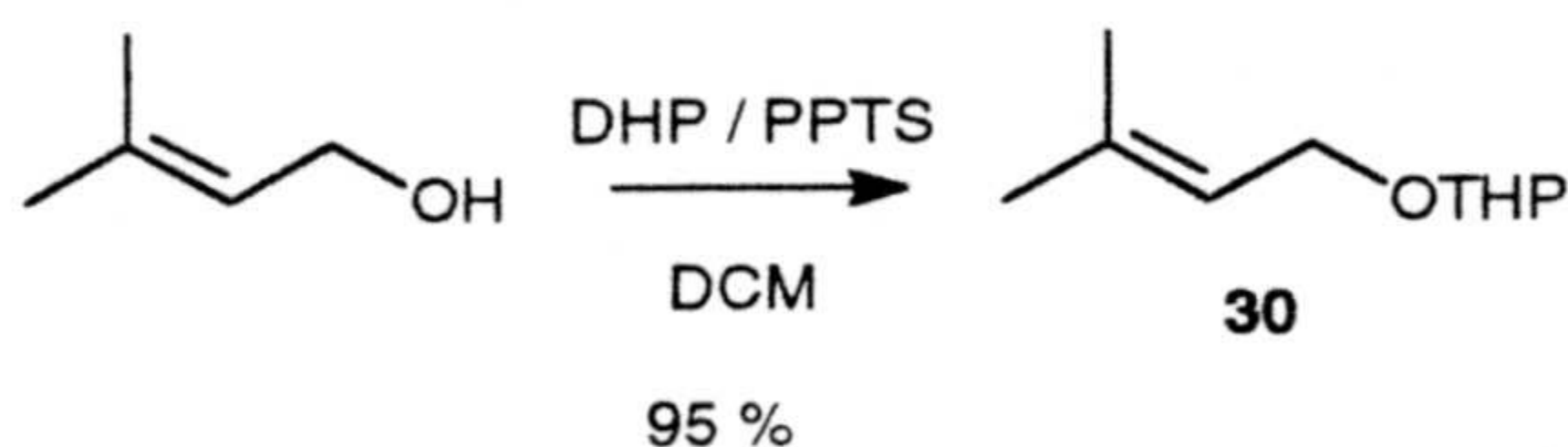


A continuación se detallan estas reacciones, conducentes a la obtención de **35** y **36**.

### Síntesis de 4-bromo 3-metil-2-(*E*)-butenil tetrahidropiraniol éter (**36**).

La primera transformación consiste en la protección del hidroxilo alílico de 3-metil-2-butenol, en forma de tetrahidropiraniol derivado. Esta reacción se lleva a cabo añadiendo, a una disolución del alcohol alílico en cloruro de metileno anhidro (0,45 M), otra 0,1 M de *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) recién preparado, en el mismo disolvente, como catalizador y, seguidamente, una cantidad equimolar de dihidropirano (DHP) seco.

Esquema II.15

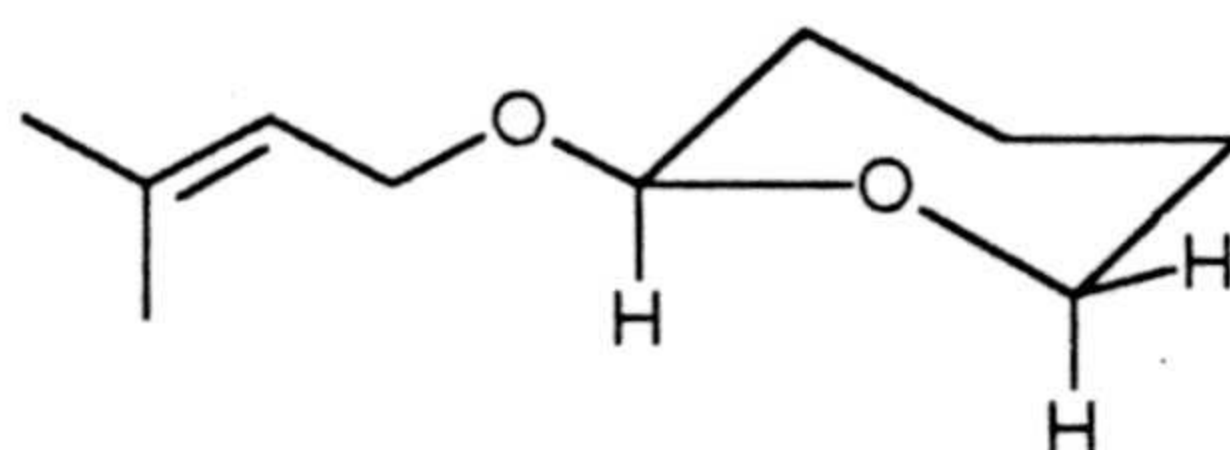




El espectro de masas (espectro 30b) de la sustancia obtenida en esta reacción de protección, presenta el ión molecular a  $m/e$  170. Asimismo, está presente el ión a  $m/e$  85, que es asignable a la pérdida de tetrahidropirano. También está presente el ión de  $m/e$  69, correspondiente a fraccionamiento alílico del enlace que soporta la función oxigenada protegida.

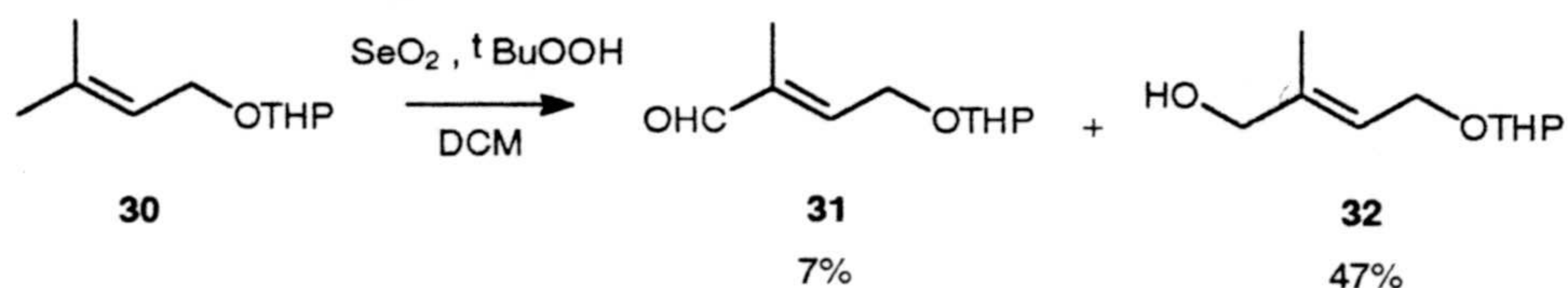
En el espectro de IR (espectro 30a) del compuesto **30** se observan las bandas de absorción correspondientes a doble enlace trisustituido a  $1673$  y  $815\text{ cm}^{-1}$ , junto con la banda asignable al anillo tetrahidropiránico, a  $1100\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 30c) resaltan las dos señales singlete de metilo sobre doble enlace, a  $1,65$  y  $1,74\text{ ppm}$ . También destaca el doble doblete asignable al metileno alílico  $\text{CH}_2-1$  ( $J= 10,0$  y  $6,0\text{ Hz}$ ), a  $4,1\text{ ppm}$ , y el triplete ancho del protón olefínico  $\text{CH}-2$  a  $\delta 5,37$  ( $J= 7,0$  y  $1,5\text{ Hz}$ ). Respecto a las señales asignables al anillo tetrahidropiránico, son destacables el protón acetálico  $\text{CH}-1'$ , singlete ancho a  $4,62\text{ ppm}$ , y las señales multipletes correspondientes a los dos protones, axial y ecuatorial, del metileno adyacente al oxígeno del anillo piránico  $\text{CH}_2-5'$ , a  $3,55$  y  $3,85\text{ ppm}$ .

**30**

Para llevar a cabo la funcionalización del metilo *E* ( $\text{CH}_3-4$ ) del derivado tetrahidropiránico **30**, se optó por dióxido de selenio tras diversas pruebas con distintos reactivos, entre las que se rechazó NBS por la falta de selectividad entre las tres posiciones alílicas al doble enlace. Éste rinde un porcentaje alto de hidroxilación en el metilo *E*, respecto del producto transformado<sup>21</sup>.

La reacción se llevó a efecto<sup>22</sup> añadiendo, sobre una disolución de  $\text{SeO}_2$  (1 eq.) e hidroperóxido de *t*-butilo ( $t\text{BuOOH}$ ) (4 eq.) en diclorometano, una solución del derivado **30** (2 eq.) en el mismo disolvente, a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4,5 horas.

**Esquema II.16**

<sup>21</sup> Rabjohn, *Org. React.* **1976**, *24*, 261.

<sup>22</sup> Sum, F. W.; Weiler, L., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 303.



Se recupera un 45% de producto de partida **30** inalterado, no obteniéndose el producto de oxidación en el metilo *Z*.

El derivado **31** en su espectro de masas (espectro 31b) no presenta el ión molecular, pero sí el de  $m/e$  156, característico de la pérdida de CO de aldehidos  $\alpha,\beta$ -insaturados. El pico base de este espectro es el correspondiente al ión tetrahidropiránico a  $m/e$  85.

En el de IR (espectro 31a) se observa la absorción a  $1690\text{ cm}^{-1}$ , característica de aldehido  $\alpha,\beta$ -insaturado. También son intensas las bandas de doble enlace conjugado con carbonilo, a  $1648$  y  $815\text{ cm}^{-1}$ . Por último, resaltar de este espectro la banda de absorción a  $1121\text{ cm}^{-1}$ , asignable a anillo tetrahidropiránico.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 31c) el protón olefinico sufre desapantallamiento por la conjugación con el carbonilo aldehídico y aparece, en este caso, como un triplete ancho a  $6,60\text{ ppm}$  ( $J=6,0$  y  $1,5\text{ Hz}$ ). El protón aldehídico resuena a  $\delta\ 9,45$  como un singlete.

El compuesto **32** en su espectro de masas (espectro 32b), no presenta el ión molecular, aunque sí el correspondiente a la pérdida de una molécula de agua, a  $m/e$  168 y, derivado de éste, el correspondiente a la pérdida adicional de la protección de piranilo, a  $m/e$  83.

En el de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 32c) a  $\delta\ 3,98$  aparece un singlete correspondiente al  $\text{CH}_2$ -4 alílico, que soporta la nueva función oxigenada. Próxima a esta señal se hallan los dos grupos de señales de los dos protones alílicos de  $\text{CH}_2$ -1, que resuenan como dos doble dobletes a  $4,04$  y  $4,25\text{ ppm}$  ( $J=13,0$  y  $6,0\text{ Hz}$ ). Mejor resuelto que en espectros anteriores se observa, en esta ocasión, el doble doblete del protón acetálico a  $4,61\text{ ppm}$  ( $J=5,0$  y  $5,0\text{ Hz}$ ). Por último, el protón olefinico  $\text{CH}$ -2 resuena como triplete ancho a  $\delta\ 5,6$  ( $J=11,0\text{ Hz}$ ).

La reacción de oxidación alílica con  $\text{SeO}_2$  transcurre en dos etapas, a través de procesos de tipo pericíclico<sup>23</sup>: el primer de ellos es similar a una reacción énica; el segundo paso implica un reordenamiento [2,3] sigmatrópico. Cuando la reacción se realiza con  $t\text{BuOOH}$ <sup>24</sup>, el  $\text{SeO}_2$  se adiciona en menor cantidad, lo que evita en gran medida las isomerizaciones *Z,E*.

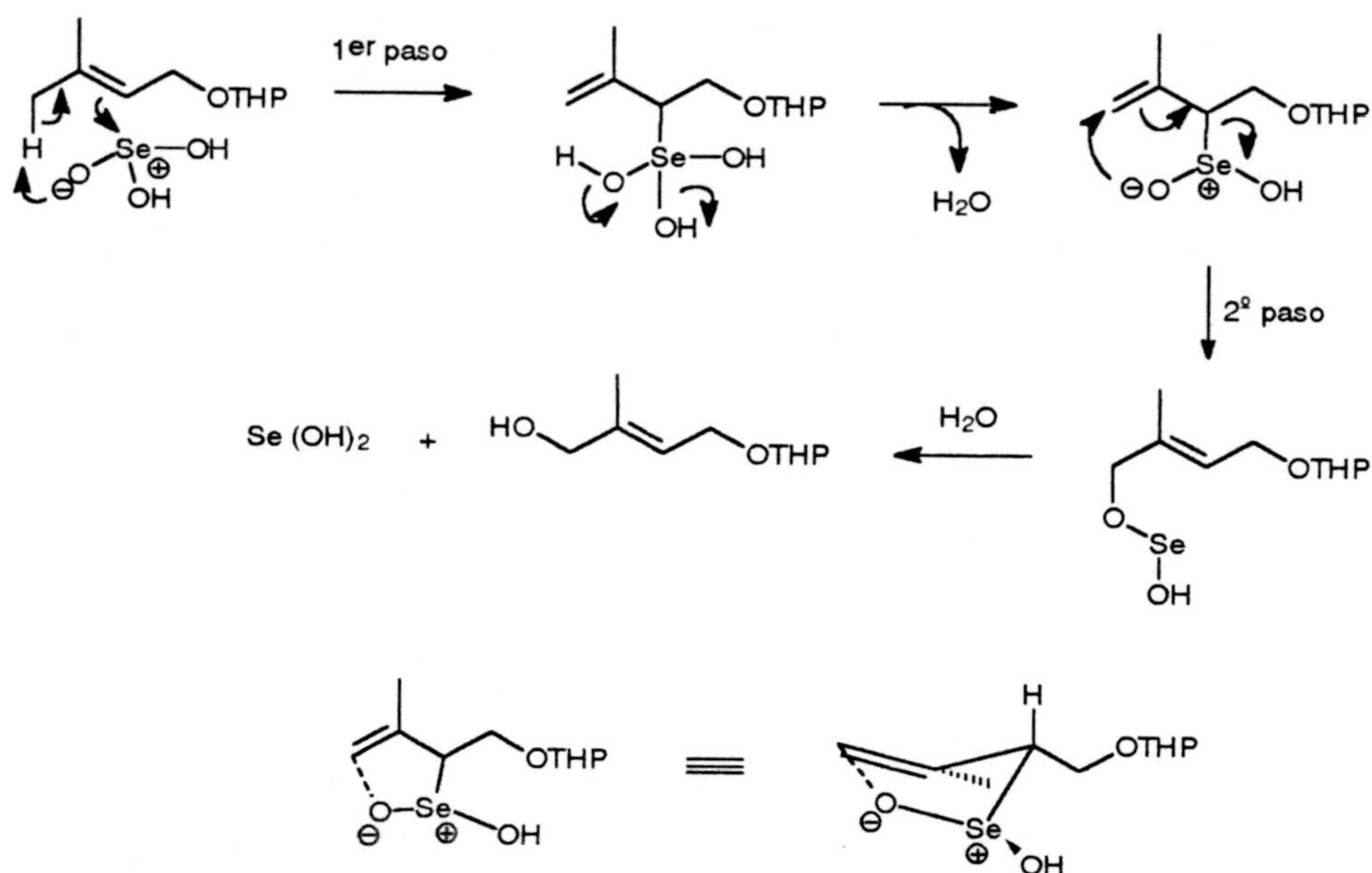
La alta estereoselectividad de la reacción de oxidación se puede explicar por la estabilidad del estado de transición cíclico que se da en el paso de reordenamiento sigmatrópico. En este ciclo el sustituyente alquílico ( $\text{CH}_2$ -OTHP) adopta siempre una conformación pseudoecuatorial, que lo estabiliza (Esquema II.17).

<sup>23</sup> Sharpless; Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.

<sup>24</sup> Woggon; Ruther; Egli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 706.



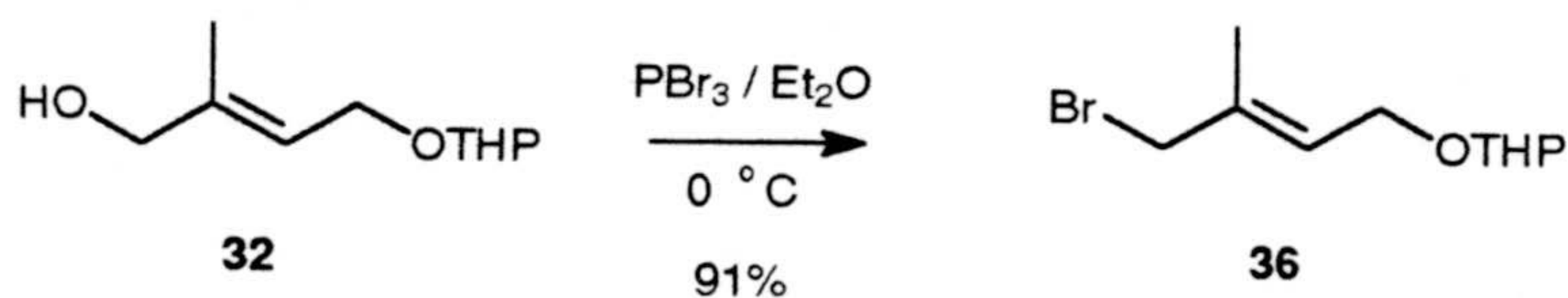
## Esquema II.17



A partir del alcohol **32** se obtiene fácilmente el derivado bromado **36** mediante reacción con  $\text{PBr}_3$ .

Este proceso se llevó a efecto añadiendo, sobre una solución del alcohol **32** en éter etílico anhidro (0,3 M), otra de  $\text{PBr}_3$  en el mismo disolvente, a  $0^\circ\text{C}$ .

## Esquema II.18



En el espectro de masas (espectro 36b) del compuesto **36** no se observa la presencia del ión molecular. El ión presente a mayor  $m/e$  es 169, correspondiente a la pérdida de  $\text{BrH}$ .

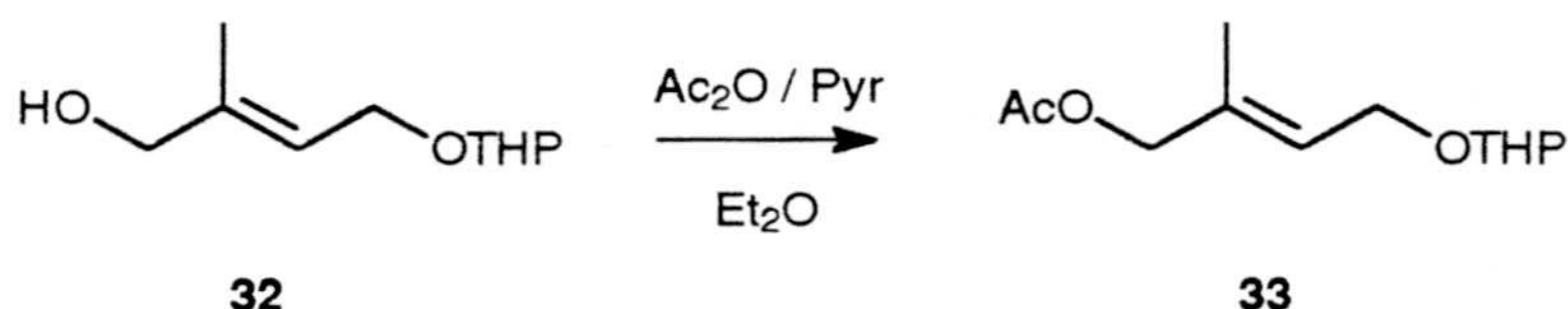
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 36c) es muy similar al del correspondiente producto hidroxilado en  $\text{CH}_2-4$ , **32**. En este caso, el metileno que soporta el bromo resuena como singlete a 4,01 ppm.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 36d, tabla VI) los metilenos  $\text{CH}_2-1$  y  $\text{CH}_2-4$ , oxigenado y bromado respectivamente, resuenan a 63,4 y 51,5 ppm.



**Síntesis de acetato de 2-metil-4-bromo2-(E)-butenilo (35).**

El primer paso en la secuencia de transformaciones que llevan del alcohol alílico **32** al derivado **35** consiste en la acetilación del hidroxilo libre de **32** con anhídrido acético y piridina.

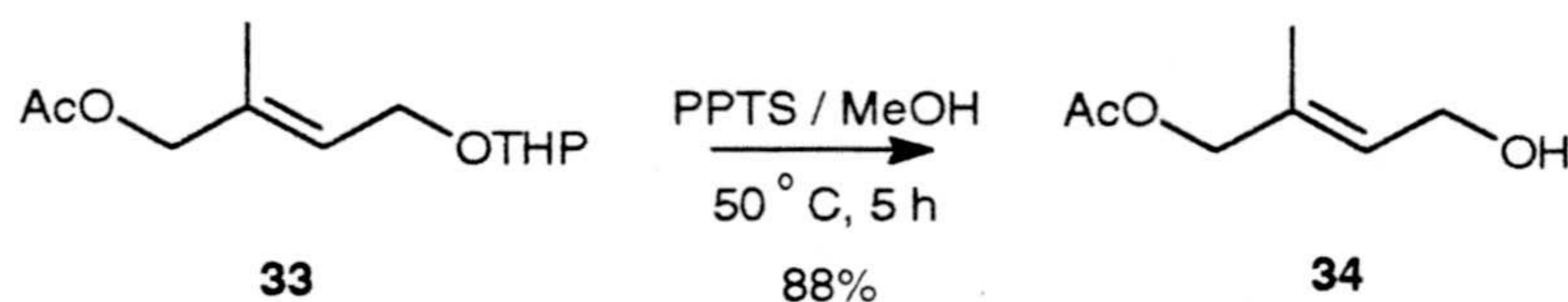
**Esquema II.19**

El espectro de masas de esta sustancia **33** (espectro 33b) no presenta el ión molecular, pero sí los correspondientes a pérdida de acético, a m/e 168, y a pérdida de tetrahidropirano, a m/e 143. Entre los iones de más entidad están los debidos a pérdida sucesiva de pirano y metilo, a m/e 127, el ión tetrahidropiranílico a 85 de m/e, y el ión acilio  $[\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{O}]^+$ , a m/e 43.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 33c) de la sustancia **33** aparecen dos singletes, uno del metilo sobre doble enlace, Me-5, a  $\delta$  1,70, y otro del acetato, Me-2'', a  $\delta$  2,10. El metileno unido a grupo acetoxilo ahora resuena a 4,5 ppm como un singlete.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 33d, tabla VI) se observan las señales de metilo y carbono cuaternario carbonílico de éster acético, a  $\delta$  170,8 y 20,9. En este caso, el metileno que soporta la función acetato,  $\text{CH}_2$ -4, resuena a 69,1 ppm, mientras que el otro metileno alílico oxigenado lo hace a 63,2 ppm. El metino acetálico resuena a 98,1 ppm.

La desacetilación se llevó a cabo calentando el compuesto **33** con PPTS<sup>25</sup>. El acetal **33** (1 eq.) y PPTS (0,1 eq.) se disuelven en MeOH y se mantienen en agitación a 50° C durante cinco horas.

**Esquema II.20**

En el espectro de masas de **34** (espectro 34b) no se observa el ión molecular. En cambio, son destacables iones característicos de esta estructura, como el de m/e 126, correspondiente a la pérdida de  $\text{H}_2\text{O}$ , el de m/e 113, correspondiente a la rotura alílica del enlace  $\text{CH}_2$ -2- $\text{CH}_2$ -1 y pérdida de  $\text{CH}_2$ -OH, y el ión de m/e 89, formado por pérdida progresiva de  $\text{H}_2\text{O}$  y AcOH. Por último, en este

<sup>25</sup> Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A., *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3772.



espectro está presente el ión de  $m/e$  43, asignable al ión  $[\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{O}]^+$ , atribuible a la presencia de acetato.

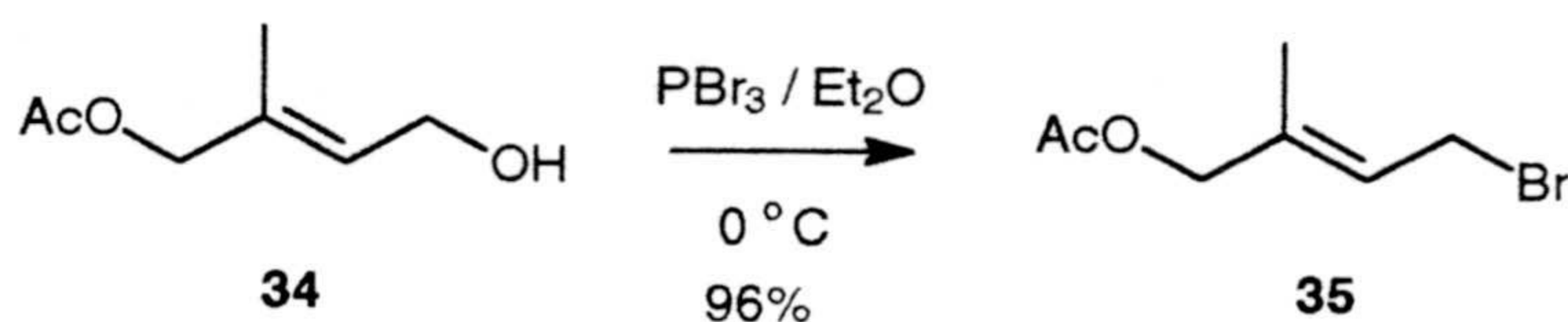
En el espectro de IR (espectro 34a) aparece la absorción correspondiente al grupo hidroxilo a  $3411\text{ cm}^{-1}$  y las debidas a éster, a  $1736$  y  $1233\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 34c) se simplifica notablemente, por la desaparición de todas las señales atribuibles al anillo de pirano. Se observan dos singletes a  $\delta$  1,70 y 2,08, de metilo sobre doble enlace, Me-5, y metilo de acetato, Me-2". Los metilenos alílicos,  $\text{CH}_2$ -1 y  $\text{CH}_2$ -4, resuenan como doblete y singlete, respectivamente, a 4,21 ( $J=6,7\text{ Hz}$ ) y 4,48 ppm. Por último, se aprecia el triplete ancho del protón olefínico, CH-2, a 5,67 ppm ( $J=6,0\text{ Hz}$ ).

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 34d, tabla VI) confirma todos los datos observados en los anteriores espectros. Los metilenos alílicos  $\text{CH}_2$ -1 y  $\text{CH}_2$ -4 resuenan a 58,29 y 68,94 ppm, respectivamente. Los carbonos del éster resuenan a 20,5 y 170,7 ppm.

La bromación del alcohol **34** se efectuó con  $\text{PBr}_3$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  como disolvente (Esquema II.21).

### Esquema II.21



En el espectro de masas de **35** (espectro 35b) se observa, aunque muy atenuada, la presencia del ión molecular a  $m/e$  206. El primer ión de importancia que aparece en el espectro es el correspondiente a pérdida de  $\text{BrH}$ , a  $m/e$  127. Aparece como pico base el de  $m/e$  43, debido al ión  $[\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{O}]^+$ .

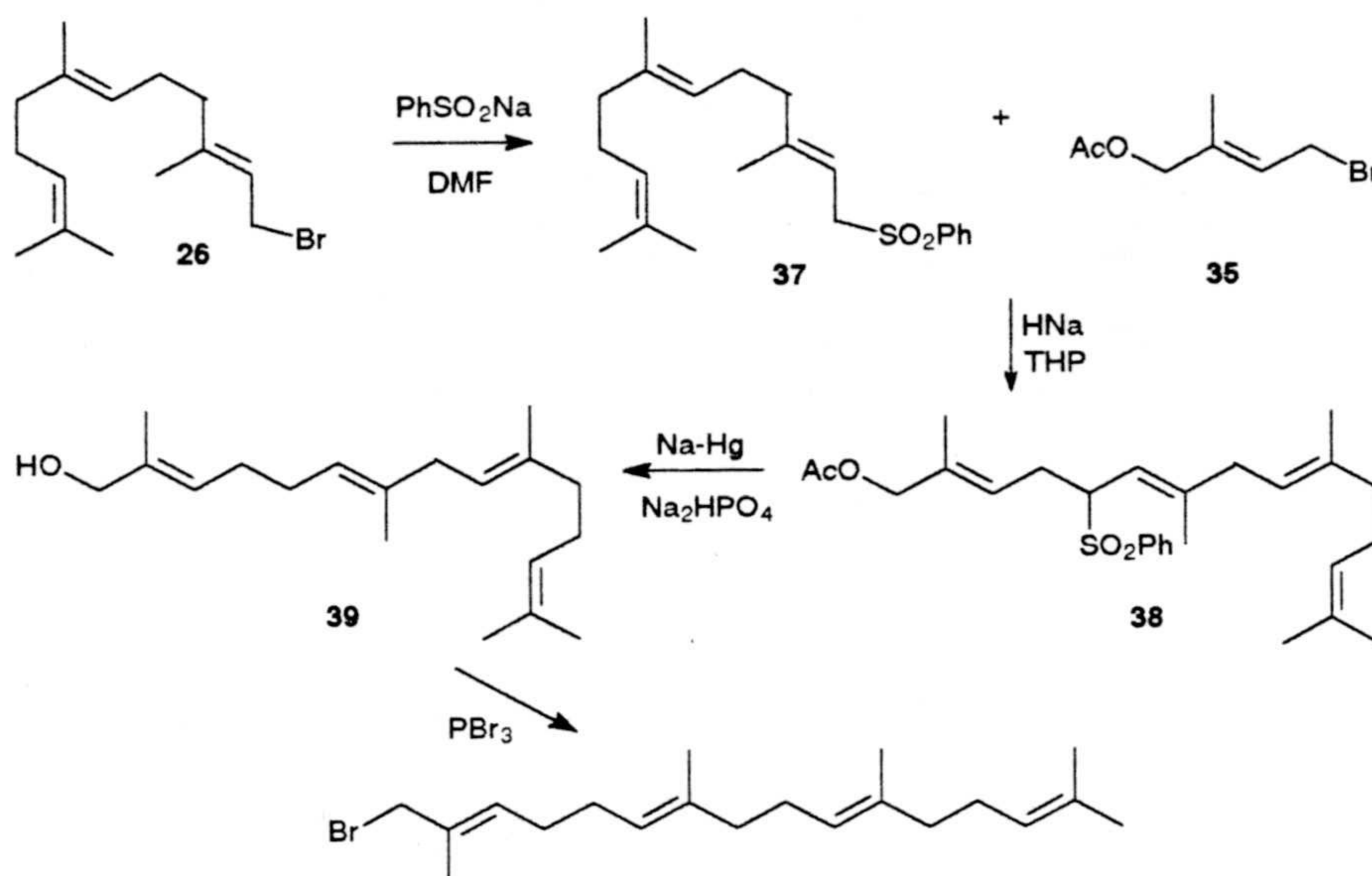
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 35d, tabla VI) es donde mejor se confirma la presencia del bromo sobre el C-1, ya que este metileno alílico resuena a 27,36 ppm. En el resto de las señales de este espectro existe un razonable paralelismo con el del alcohol **34**.

### Preparación del sintón C20 (b + c).

Para la síntesis del fragmento lineal de veinte carbonos se planteó el siguiente esquema:

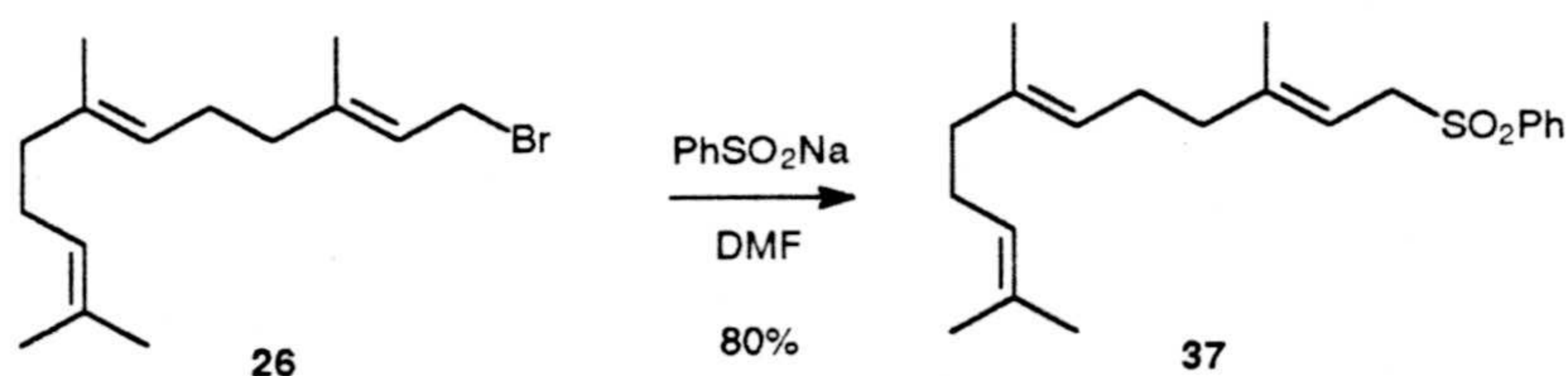


## Esquema II.22



La preparación de la fenil sulfona 37 se lleva a cabo añadiendo, a una solución de bromuro de farnesilo en dimetilformamida (DMF) (0,25 M), 2 equivalentes de bencensulfonato sódico y manteniendo la agitación durante dos horas<sup>26</sup>.

## Esquema II.23



El espectro de masas (espectro 37b) del compuesto 37 muestra la presencia del ión molecular a  $m/e$  346. También aparece el ión asignable a la pérdida de fenil sulfonilo, a  $m/e$  206.

En el espectro de IR (espectro 37a) es característica la banda a  $1307\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo sulfona.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 37c) presenta el metileno que soporta la función aril sulfona como doblete ( $J= 8,0\text{ Hz}$ ) a 3,80 ppm. También son características de esta estructura las señales correspondientes al anillo aromático. Las señales más apantalladas corresponden a los protones en *meta*, doble doblete a  $\delta$  7,52 ( $J= 8,5\text{ Hz}$ ), seguidas del metino en *para*, doble doblete a  $\delta$  7,61 ( $J= 8,5\text{ Hz}$ ). Las señales más desapantalladas son las de los protones en *orto*, que resuenan como doblete a 7,84 ppm ( $J= 8,5\text{ Hz}$ ).

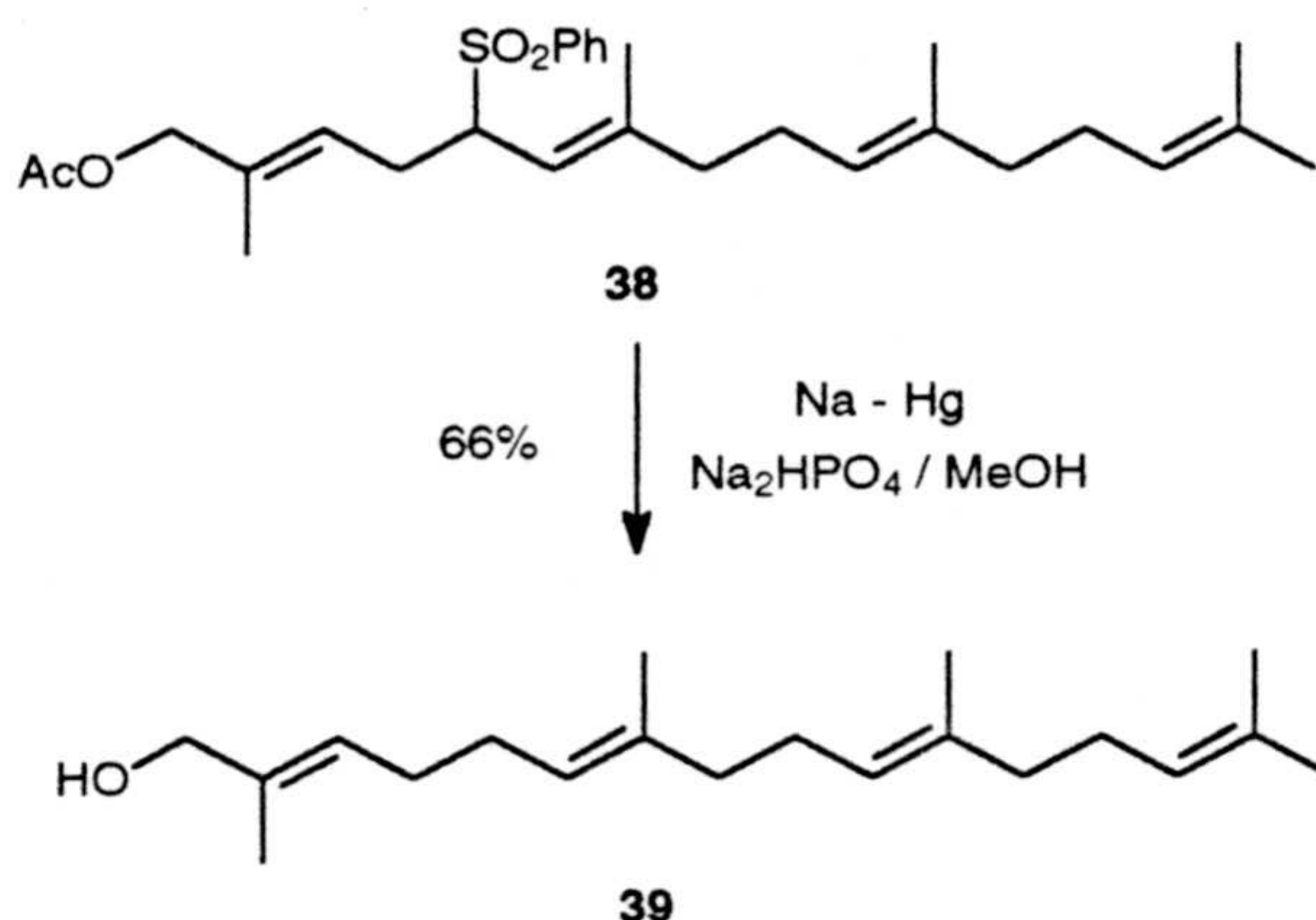
<sup>26</sup> Sum, F. W.; Weiler, L.; *Tetrahedron*, 1981, 37, 317.







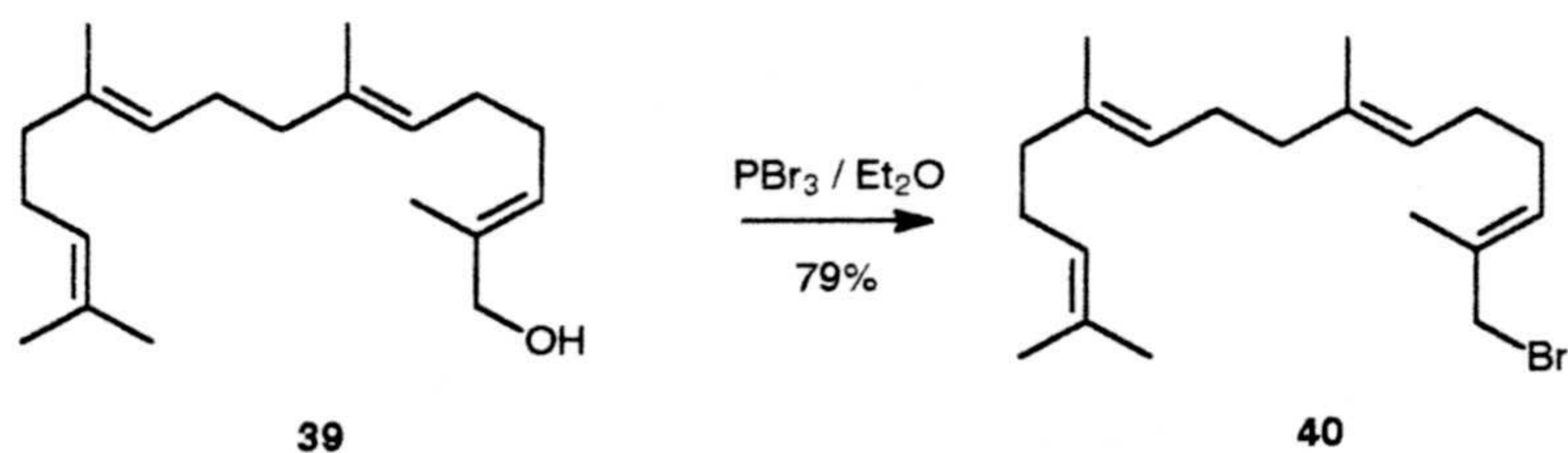
## Esquema II.25



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 39c) de **39** se simplifica sensiblemente respecto del correspondiente espectro del producto de partida, dado que desaparecen las señales de protones aromáticos de la agrupación fenilsulfona. En este espectro ya sólo aparecen las señales singlete correspondientes a los metilos sobre doble enlace, asociados en dos grupos, a 1,57 ppm (Me-17, 18 y 20) y 1,67 ppm (Me-16 y 19). A  $\delta$  4,00 aparece la señal singlete de  $\text{CH}_2$ -1 que, junto con la ausencia de metilo de acetato en torno a 2 ppm, revela también la hidrólisis de la agrupación éster, en el medio básico de la reacción. Son también características de este espectro las señales de protones olefinicos entre 5,10 y 5,50 ppm, señales que integran por cuatro hidrógenos.

La reacción de conversión del alcohol  $\text{C}_{20}$ , **39**, en el correspondiente bromuro se realiza de la misma manera que se realizó en otras ocasiones. Sobre una solución del alcohol **39** en éter etílico, se adiciona una solución de  $\text{PBr}_3$ .

## Esquema II.26



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 40c) del producto de bromación **40** es muy similar al de su correspondiente producto de partida. Los cinco metilos resuenan en dos grupos, a  $\delta$  1,55 (Me-17, 18 y 19) y 1,60 (Me-16 y 20). La señal correspondiente al metileno  $\text{CH}_2$ -1, en este caso bromado, se apantalla ligeramente y resuena a 3,92 ppm. Los protones olefinicos, se distinguen más claramente; en este caso, los protones CH-6, CH-10 y CH-14 resuenan de forma conjunta como singletes anchos a 5,05 ppm, mientras que el protón CH-3 resuenan a 5,52 ppm.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

6 OCT. 1995

COMISION DE DOCTORADO



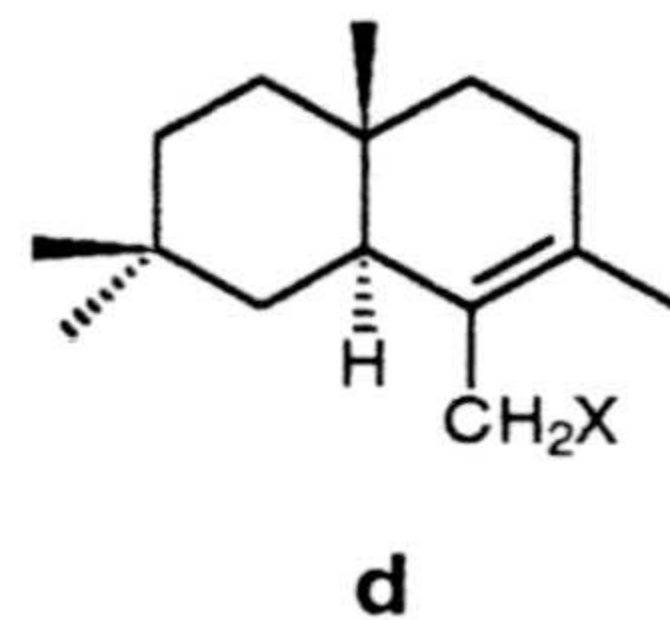
## II.2. Preparación de los sintones cíclicos C15 d y C10 a.

Dentro de la contribución a la síntesis de elegansidiol V y los triterpenos Achilleol A y B se describe ahora la preparación de los sintones cíclicos estructuralmente más complicados. En primer lugar, se expone la obtención del equivalente sintético del fragmento bicíclico **d**, de quince carbonos. En último lugar se trata de elaborar el fragmento **a**, por estar éste relacionado con el siguiente capítulo, en el que se tratarán las condensaciones de **a** con el resto de los sintones.

### Preparación del sintón d.

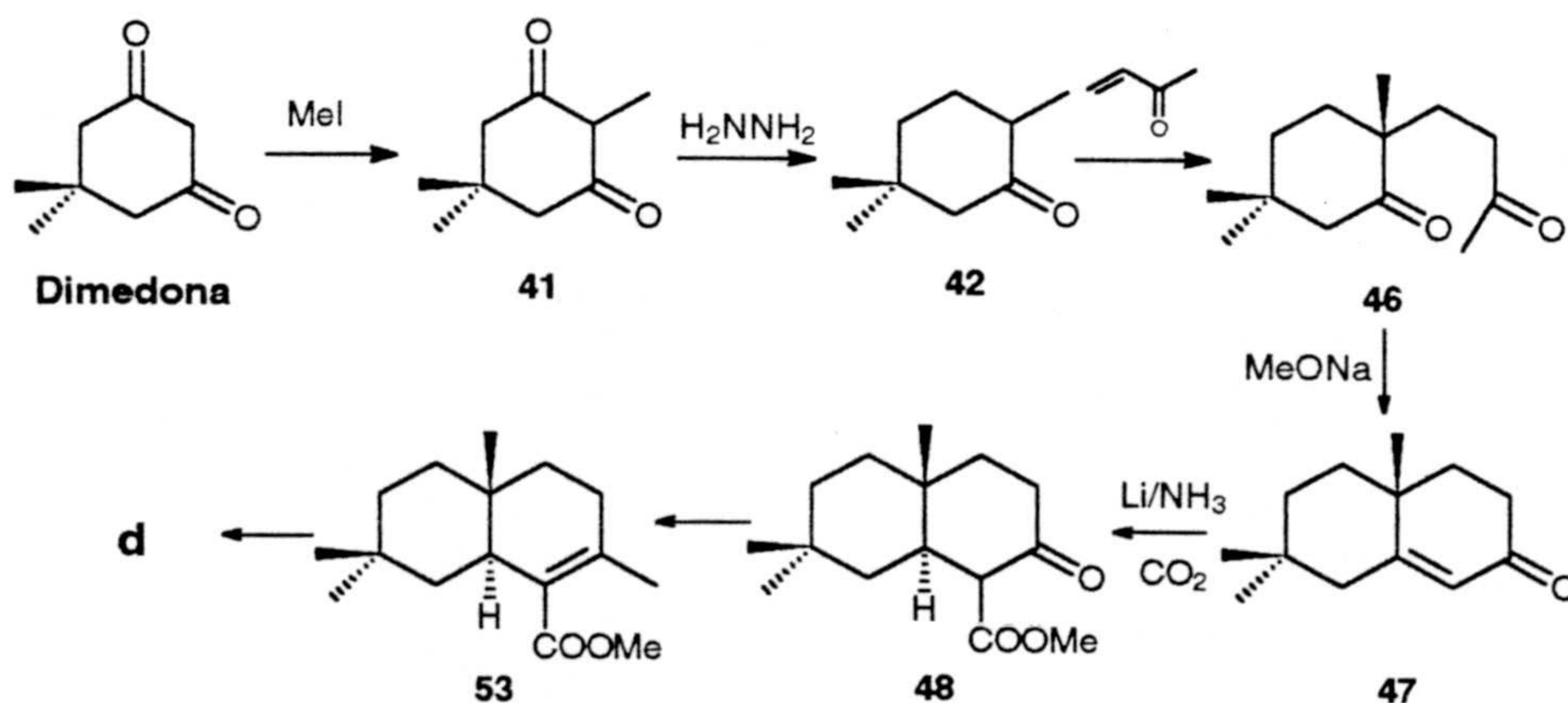
Como se expuso anteriormente, el fragmento bicíclico **d** no responde al modelo usual de ciclación en sesquiterpenos. Parece implicar un complejo proceso de migraciones de grupos alquilo durante el proceso de biogénesis de Achilleol B, lo que acentúa el interés por corroborar esta estructura.

La naturaleza de **d** hace imposible recurrir a una estructura natural de terpeno de la que obtenerla, por degradación o transformaciones simples.



Para la obtención del sintón **d** se ha llevado a cabo la siguiente secuencia de reacciones que parten de la dimedona (Esquema II.28).

Esquema II.28

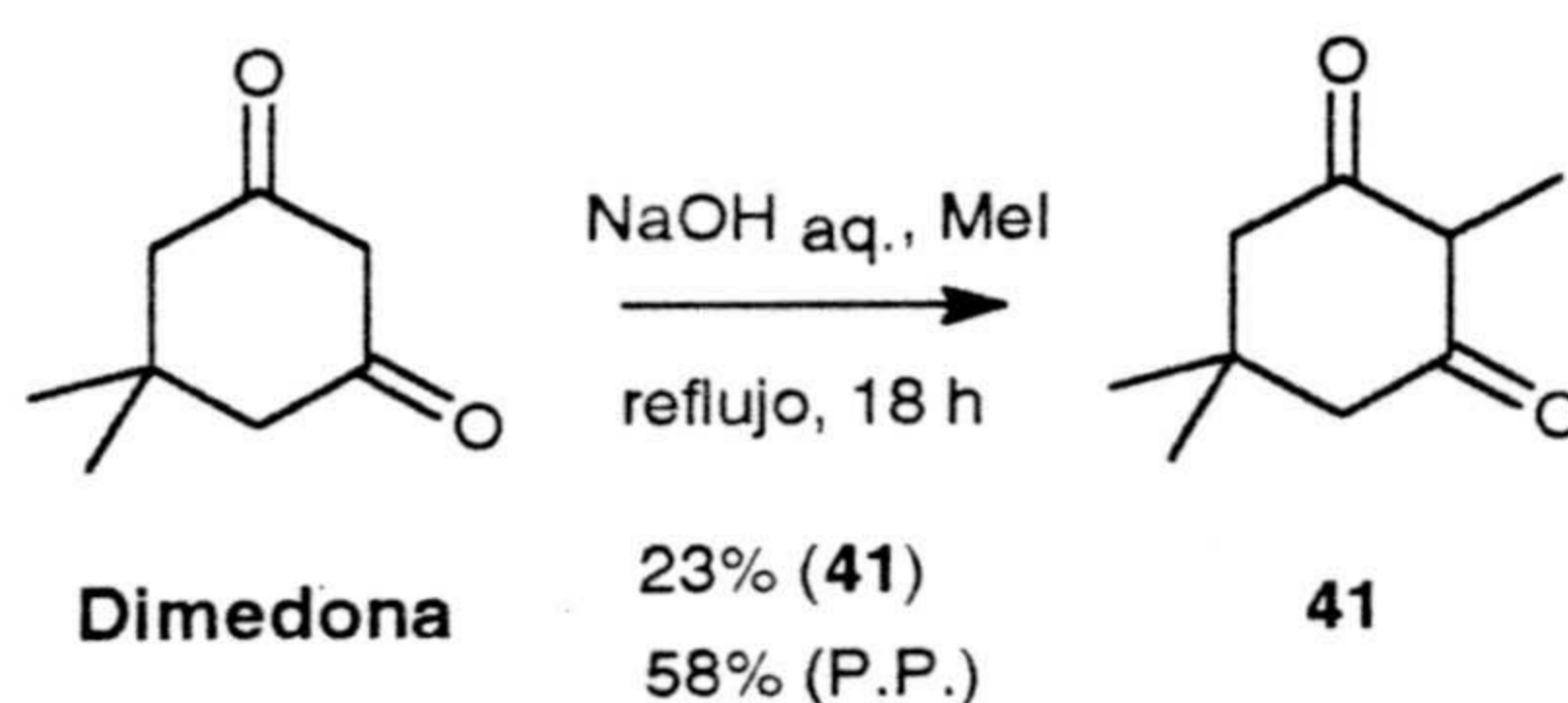




La primera reacción consiste en la metilación de dimedona. El proceso, que está ampliamente estudiado<sup>28</sup> para la obtención de fragmentos de triterpenos pentacíclicos<sup>29</sup>, constituye un método sencillo de alquilación, dada la acidez del metileno CH<sub>2</sub>-2,  $\alpha$ -dicarbonílico.

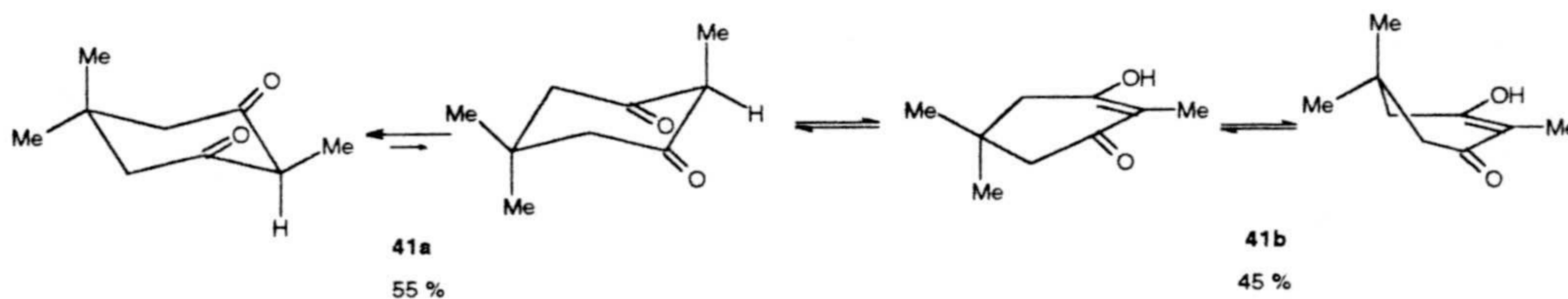
La reacción se lleva a cabo en fase acuosa, añadiendo a una solución de NaOH en agua, una cantidad equimolar de dimedona y otra de yoduro de metilo, refluendo la mezcla durante 18 horas.

### Esquema II.28



Los datos espectroscópicos que confirman esta estructura se hallan profusamente discutidos en la bibliografía<sup>29,30,30</sup>. No obstante, resulta interesante discutir el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 41c), en el cual se observa claramente el desdoblamiento de señales, consecuencia del equilibrio tautomérico existente en la metil dimedona (Esquema II.29).

### Esquema II.29



El tautómero dicetónido **41a** es una forma *meso*, con un plano de simetría en torno a los carbonos C-2 y C-5, lo que hace indistinguible a los átomos dispuestos simétricamente, aunque no así, a los metilos sobre C-5, ya que adopta la conformación en la que se disponen más metilos ecuatoriales. Por ello, en su espectro de RMN <sup>1</sup>H se observan cuatro grupos de señales: a  $\delta$  0,77 resuenan el metilo pseudoaxial y 1,05 el metilo pseudoecuatorial del gem-dimetilo, a 1,19 lo hace, como doblete, el metilo  $\alpha$ -dicarbonílico ( $J=6,0$  Hz), a 2,27 ppm resuenan, como singlete, los cuatro protones de los metilenos simétricos CH<sub>2</sub>-4 y CH<sub>2</sub>-6. Por último, a 3,37 ppm resuena como cuadruplete el protón  $\alpha$ -dicarbonílico CH<sub>2</sub>-2 ( $J=6,0$  Hz). En el tautómero enólico **41b** existe

<sup>28</sup> Clark, R.; Ellis, J.; Heathcock, C., *Synt. Commun.* **1973**, 347.

<sup>29</sup> Heathcock, C.; Ellis, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1474.

<sup>30</sup> Davis, B. R.; Rewcastle, G. W.; Woodgate, P. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1979**, 2820.

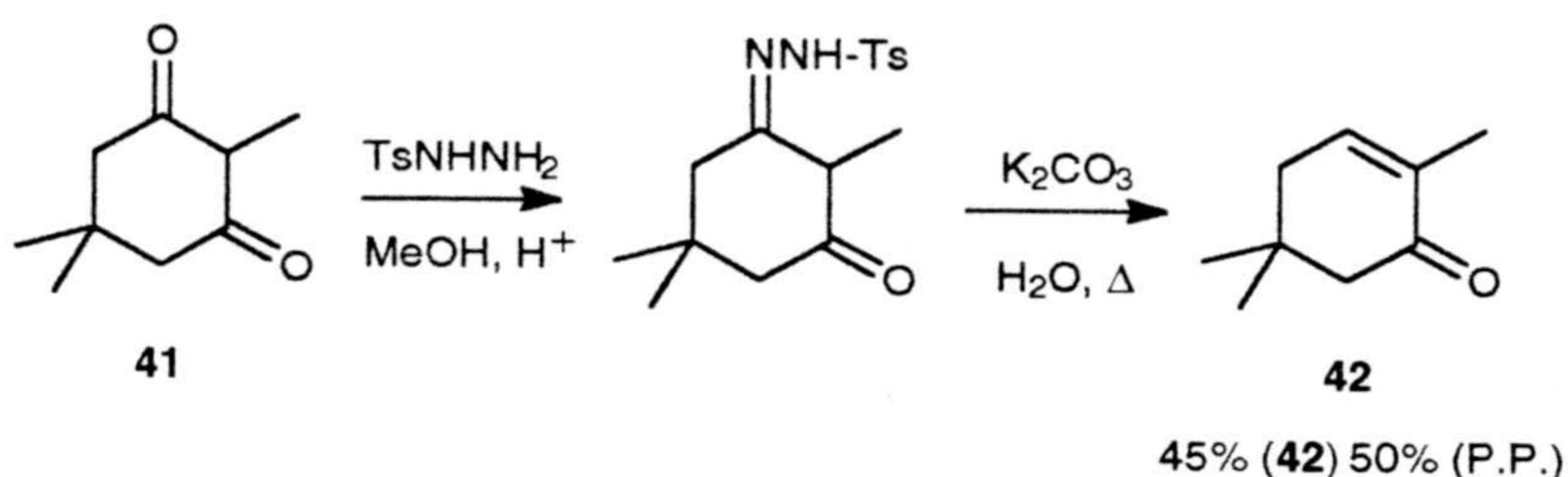


además equilibrio conformacional, por lo que el gem-dimetilo resuena a 1,17 ppm. Como consecuencia del doble enlace, el metilo CH<sub>3</sub>-9 se desapantalla hasta 1,72 ppm. Por último, en la zona de 2,5 a 2,8 ppm resuenan los metilenos CH<sub>2</sub>-4 y CH<sub>2</sub>-6, alílicos y α-carbónicos.

Para la reducción de uno de los carbonilos de **41** se seleccionó la reacción descrita por Hiegel y Burk<sup>31</sup> y, más tarde, por Wollenberg y Peries<sup>32</sup>, consistente en la obtención de la monotosilhidrazona y conversión de ésta en alqueno por tratamiento con base. Estos autores destacan la fácil conversión de 1,3-dicetonas cíclicas en 2-enonas cíclicas, a través del tratamiento de sus monotosilhidrazonas con bases, como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y otras.

La reacción se llevó a cabo añadiendo a una solución de metil dimedona **41** en MeOH, una cantidad equimolar de tosilhidrazina y unas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Tras un prolongado reflujo y comprobada la formación de la tosilhidrazona, se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

### Esquema II.30



En el espectro de masas (espectro 42b) de la cetona α,β-insaturada **42** se aprecia la presencia del ión molecular, a m/e 138. Entre los demás iones característicos se encuentra el correspondiente a la pérdida de un metilo, a m/e 123, y el de pérdida de la agrupación CO, a 110 de m/e.

En el espectro de IR (espectro 42a) de esta estructura, la absorción más característica es la que aparece a 1673 cm<sup>-1</sup>, de carbonilo de ciclohexenonas.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 42c) es muy característica la presencia de metilo sobre doble enlace, Me-9, a δ 1,72 (J= 1,9 Hz). Asimismo, resuena a 6,55 ppm (J= 1,4 y 4,2 Hz) el protón olefínico H-3, como doble doble cuadruplete.

El espectro de RMN <sup>13</sup>C (espectro 42d, tabla VII) es inequívoco. Destacan, además de los tres metilos, Me-7, Me-8 y Me-9, a δ 28,3, 28,3 y 15,5, y los metilenos CH<sub>2</sub>-4 y CH<sub>2</sub>-6, alílico y α-carbónico, a 51,8 y 40,1 ppm, los carbonos olefínicos C-2 y CH-3, a 134,6 y 143,3 ppm. Asimismo, aparece el carbono carbonílico C-1, a δ 200,1.

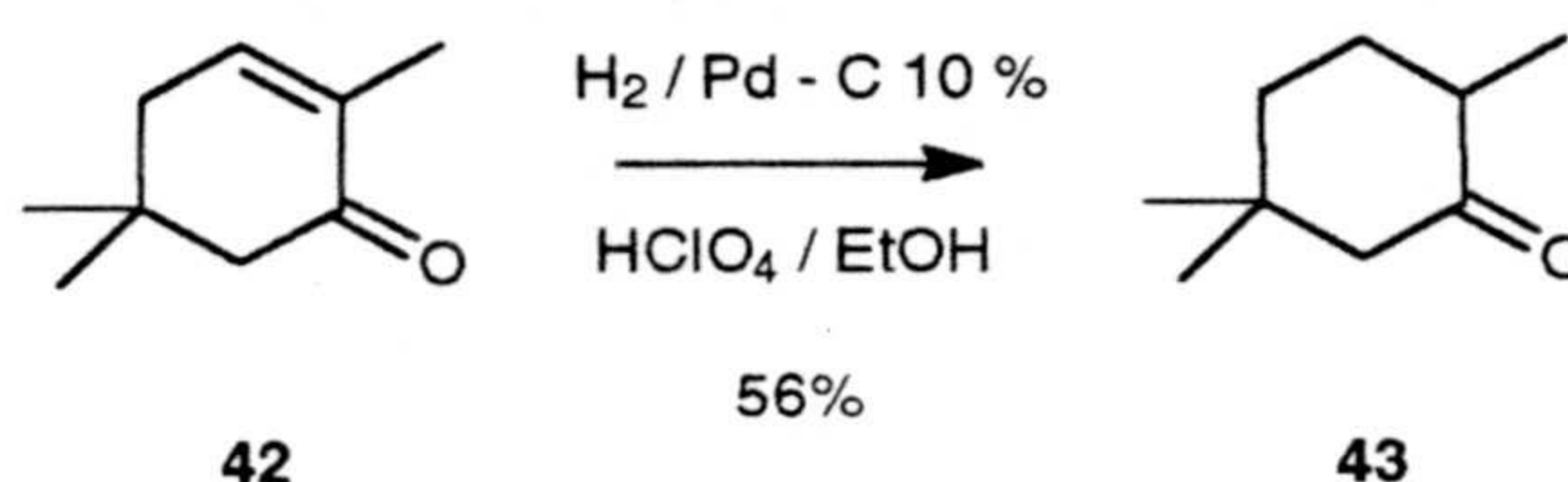
<sup>31</sup> Hiegel, G. A.; Burk, P., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3637.

<sup>32</sup> Wollenberg, R. H.; Peries, R., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *4*, 297.



La hidrogenación catalítica del derivado **42** se llevó a cabo, agitando durante 48 horas, una solución de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada en EtOH, una pequeña cantidad de ácido perclórico y paladio sobre carbono (Pd-C), todo ello bajo atmósfera de  $H_2$ .

## Esquema II.31

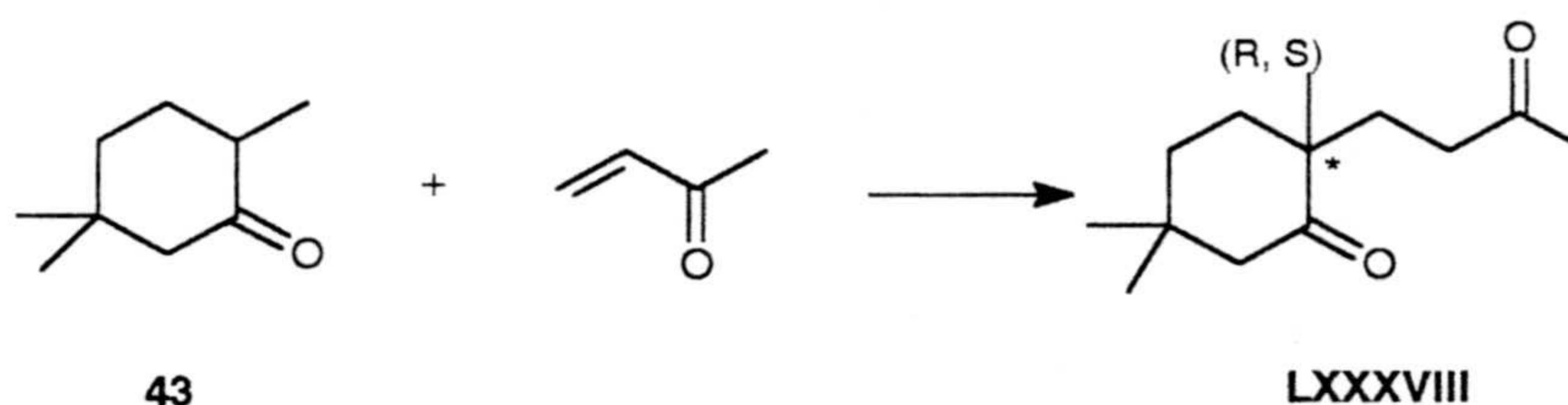


El espectro de masas (espectro 43b) de esta sustancia presenta el ión molecular a  $m/e$  140. También son característicos de este espectro el ion de  $m/e$  125, asignable a la pérdida de metilo, el de  $m/e$  112, correspondiente a la pérdida de la agrupación CO, y el correspondiente a la pérdida de la agrupación  $CH_2$ -CO, que da lugar al ión de  $m/e$  98. Por último, destacar el pico base de este espectro a  $m/e$  83, correspondiente a la pérdida de metilo sobre el ión de  $m/e$  98.

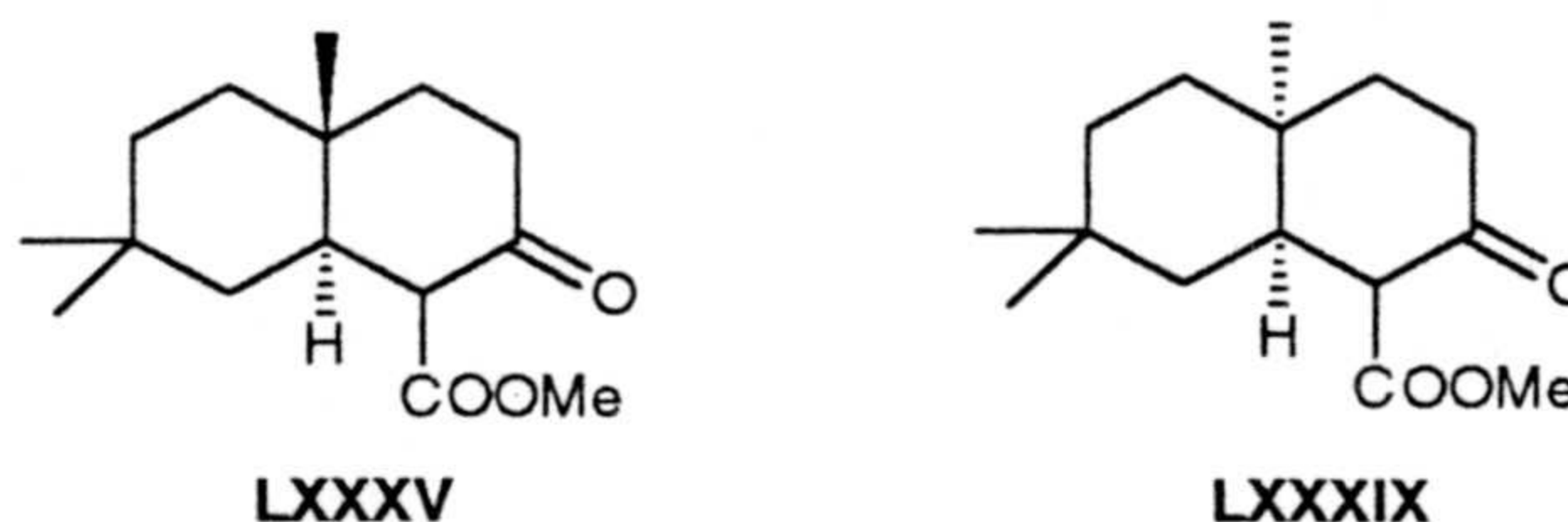
En el espectro de RMN  $^1H$  (espectro 43c) se observa el metilo Me-9, que resuena como doblete a 1,00 ppm ( $J=6,5$  Hz). Los metilos del gem-dimetilo resuenan a  $\delta$  0,85 y 1,02.

El siguiente paso, según se recoge en el esquema II.28, consiste en la adición de Michael de 2,5,5-trimetil ciclohexanona sobre la metil vinil cetona. Obviamente, el resultado de esta condensación sería la formación del producto racémico **LXXXVI**, como resultado de la aparición del centro quiral en el carbono C-2.

## Esquema II.32



La ciclación posterior daría lugar a una mezcla racémica de los compuestos **LXXXV** y **LXXXIX**.

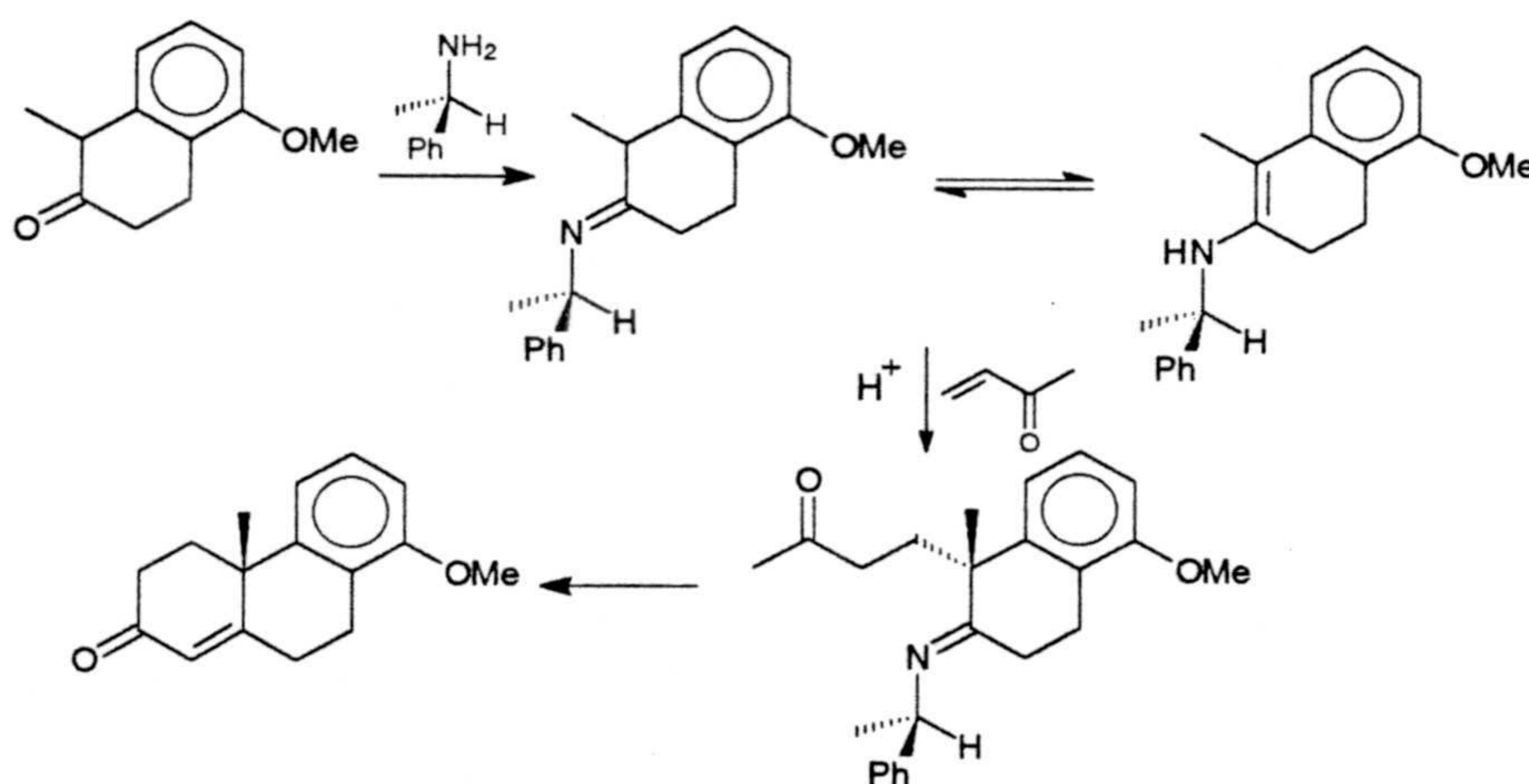




Dado que el bicyclo que presenta en su estructura Achilleol B ha de poseer una estereoquímica concreta en los carbonos de la unión interanular *trans*, es preciso realizar la adición de Michael de forma asimétrica, orientando el producto hacia la quiralidad adecuada.

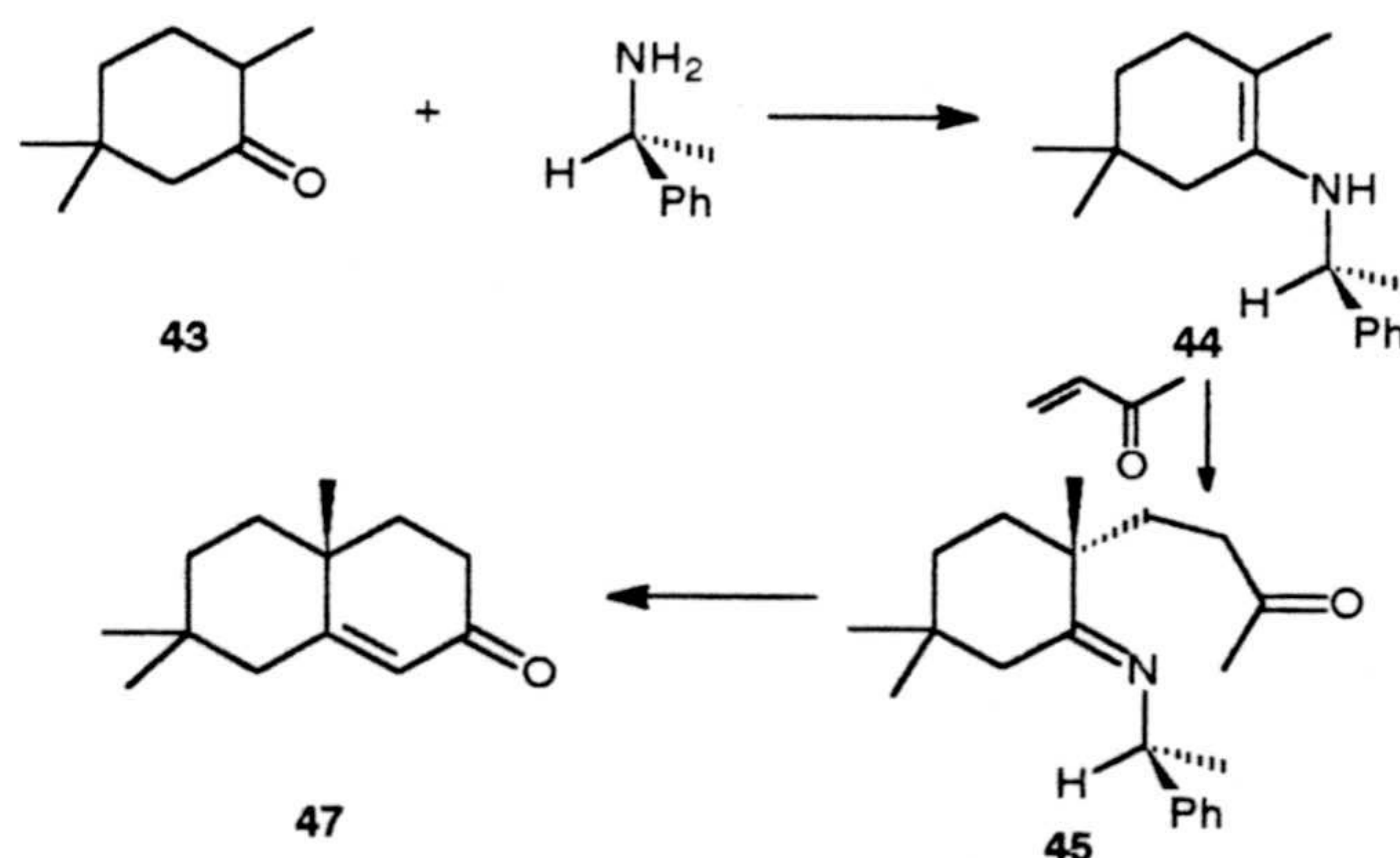
En este sentido, son conocidos los trabajos de d'Angelo<sup>34,35,36</sup> *et al.* sobre preparación enantioselectiva de intermediarios para síntesis de esteroides, mediante adición de Michael asimétrica utilizando iminas quirales. Este autor utiliza como nucleófilos iminas derivadas de (*R*) o (*S*)-1-feniletilamina (Esquema II.33).

Esquema II.33



Con este objetivo se pensó utilizar (*S*)-1-feniletilamina para inducir quiralidad en la adición, de acuerdo con la siguiente secuencia (Esquema II.34).

Esquema II.34



<sup>34</sup> Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273.

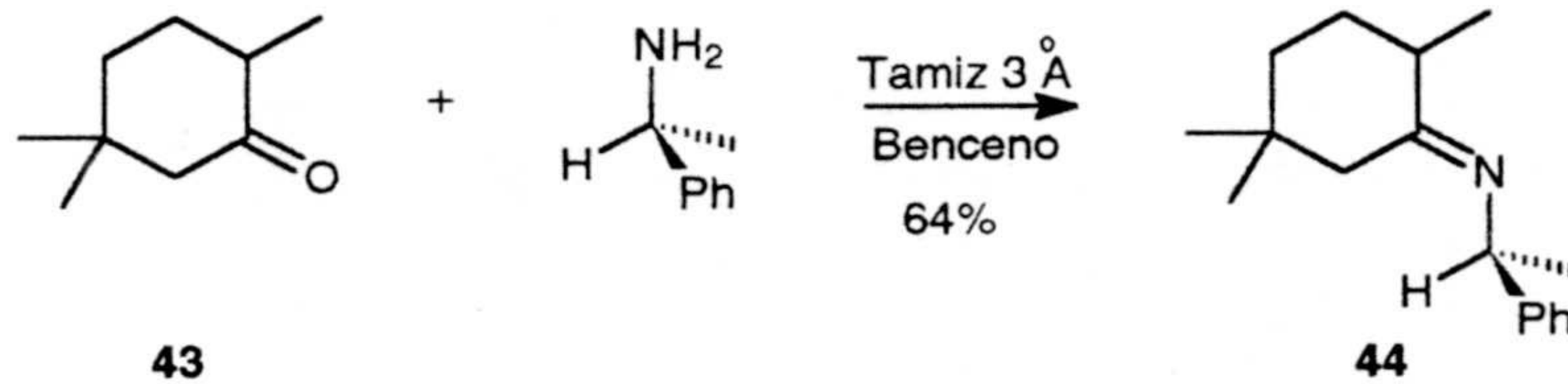
<sup>35</sup> Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; d'Angelo, J., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2367.

<sup>36</sup> d'Angelo, J.; Revial, G.; Volpe, T.; Pfau, M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4427.

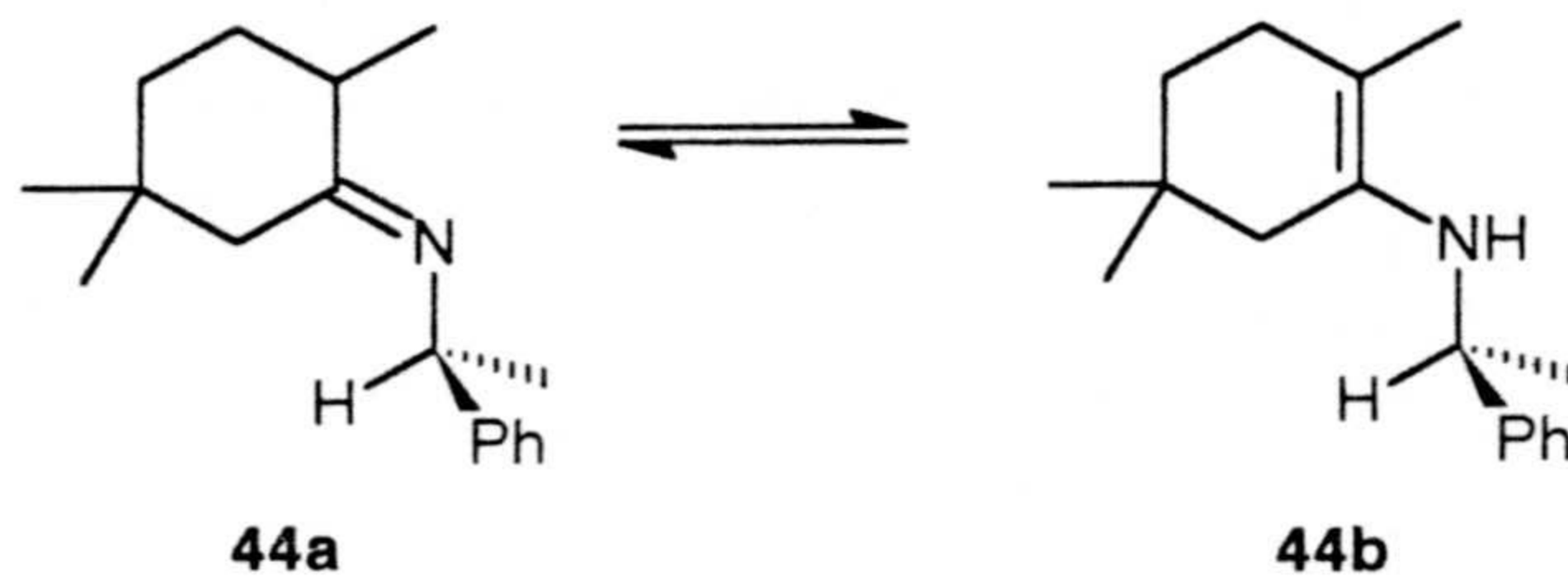


La reacción se realiza agitando a temperatura ambiente durante 48 horas una disolución de la cetona **43** y (*S*)-1-feniletilamina en benceno, en presencia de tamices moleculares.

## Esquema II.35



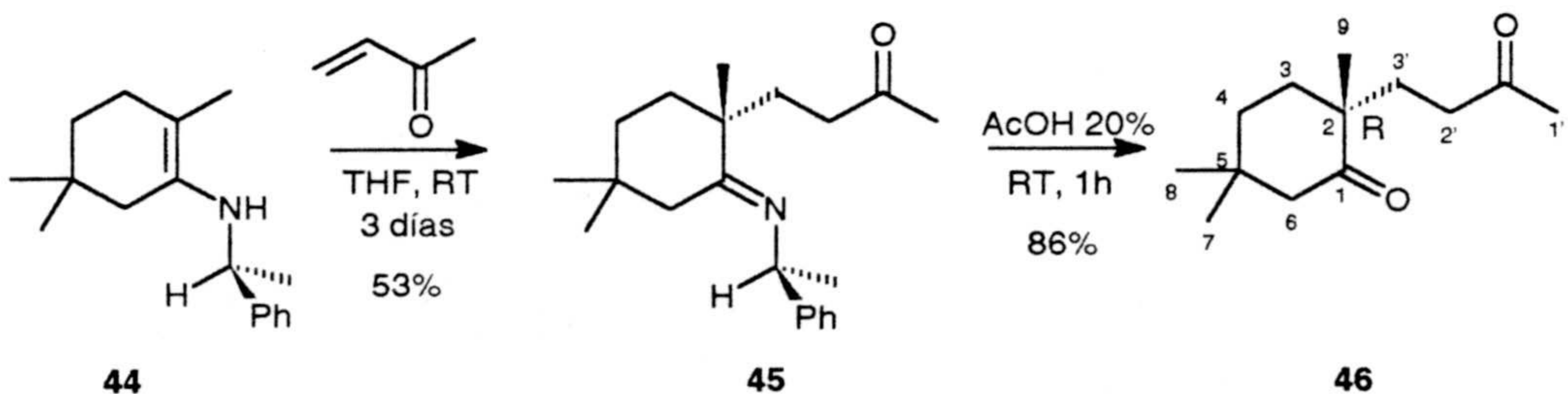
Dado el equilibrio tautomérico imina-enamina existente, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 44c) resulta muy complejo, sobre todo a campo alto, teniendo en cuenta que cada uno de los tautómeros presenta cuatro metilos.



No obstante, se pueden distinguir a 7,26 ppm las señales correspondientes a los protones aromáticos de los grupos fenilo, así como la señal cuadruplete ( $J=6\text{ Hz}$ ) a  $\delta\ 4,65$ , correspondiente al metino de la fenil etil amina.

La adición de Michael de la trimetilciclohexanona imina-enamina **44** sobre metil vinil cetona conduce tras la hidrólisis ácida de la agrupación imina, a la formación de (*R*)-2,5,5-trimetil-2-(3'-oxo-butil) ciclohexanona (**46**).

## Esquema II.36



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 45c) de la imina **45** se observan las señales correspondientes a los metilos Me-9, Me-7 y Me-8, a  $\delta\ 0,72$ ,  $0,92$  y  $1,07$  respectivamente, la señal



cuadruplete ( $J=6,0$  Hz) de la fenil etil imina a 4,7 ppm y las señales correspondientes a los protones aromáticos a 7,35 ppm. Además, aparece a 2,15 ppm, el metilo de la metilcetona.

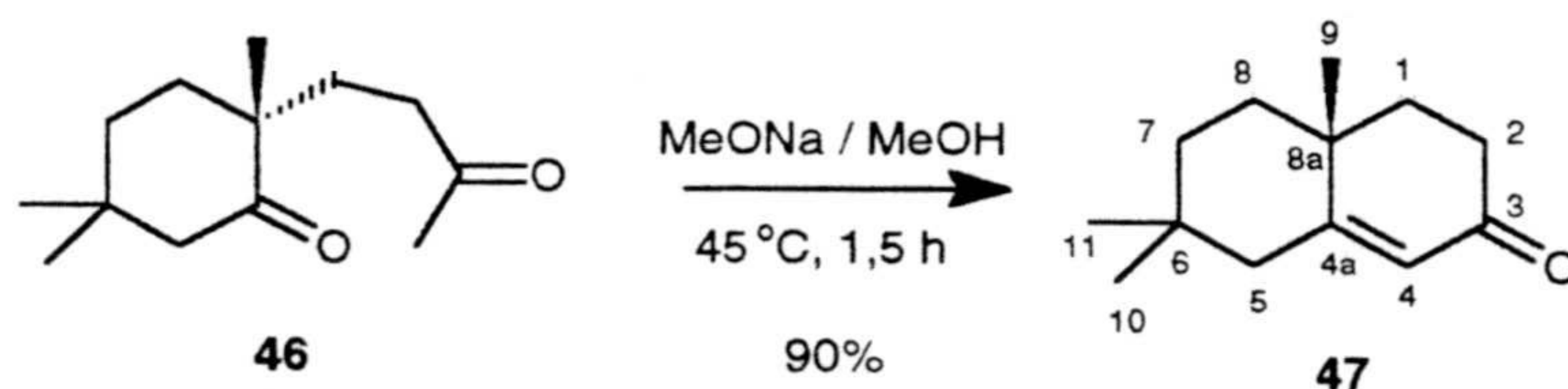
El espectro de masas (espectro 46b) del compuesto **46** presenta el pico correspondiente al ión molecular a  $m/e$  210. También se observan los iones de  $m/e$  195 y 167, asignables a pérdida de metilo y de grupo acetilo, respectivamente. El pico base a  $m/e$  43 corresponde a  $[\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{O}^+]$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 46c) de **46** se observan claramente cuatro señales asignables a metilos: dos a 0,92 y 0,99 ppm, que corresponden a la agrupación gem-dimetilo (Me-7 y Me-8); a  $\delta$  0,88 se encuentra el Me-9 y a  $\delta$  2,09 el metilo del grupo acetilo.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 46d, tabla VII) confirma la estructura de **46**. Así, se observan trece señales, cuatro correspondientes a metilos, entre los que destaca el metilo sobre C-2 (Me-9) a 22,5 ppm y el Me-4' (metil cetona) a  $\delta$  35,4, y cinco señales asignables a metilenos, de los que destacan  $\text{CH}_2$ -6 a 38,5 ppm y  $\text{CH}_2$ -2' a 51,7 ppm. Este producto no presenta metinos, hecho que también se confirma en el espectro y de los cuatro carbonos cuaternarios, dos son de tipo  $sp^3$  (C-2 a 46,5 ppm y C-5 a 36,5 ppm) y dos corresponden a los carbonilos (208,5 y 215,6 ppm).  $[\alpha]_D^{25}$ : -16,6.

La última etapa de la anelación de Robinson<sup>37,38,39</sup> consiste en la ciclación de **46**. La reacción se efectúa añadiendo la dicetona **46** (1eq.) disuelta en MeOH, sobre una solución 1,5 N de MeONa en MeOH (3 eq.), y manteniendo bajo atmósfera de argón a 45° C durante una hora y media, se obtiene la enona bicíclica **47** con un 90 % de rendimiento,

### Esquema II.37



El espectro de masas (espectro 47b) del compuesto **47** presenta el ión molecular a  $m/e$  192, siendo, además, el pico base. También son destacables, por su abundancia relativa, los iones correspondientes a la pérdida de metilo y de CO, a 177 y 164, respectivamente, así como el originado por la pérdida de ambos fragmentos, a  $m/e$  149.

En el espectro de IR (espectro 47a) se observa, como absorción más característica, la de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado en anillo de seis miembros, a  $1670\text{ cm}^{-1}$ . La banda correspondiente a este doble enlace aparece a  $1618\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 47c) se observan las tres señales singletes correspondientes a los metilos del biciclo. El más apantallado, a  $\delta$  0,80, se corresponde con el metilo angular en posición  $\beta$  sobre C-8a, el gem-dimetilo sobre C-6 resuena a 1,01 y 1,19 ppm. El metileno alílico  $\text{CH}_2$ -5 aparece como una señal compleja a 2,24 ppm. Por su parte, los dos hidrógenos del

<sup>37</sup> Oppolzer, W.; Battig, K.; Hudlicky, T., *Helv.* **1979**, *62*, 1493.

<sup>38</sup> Ireland, R.; Lipinsky, C.; Kowalski, C.; Tilley, J.; Walba, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3333.

<sup>39</sup> Hajos, Z.; Parrish, D., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1616.

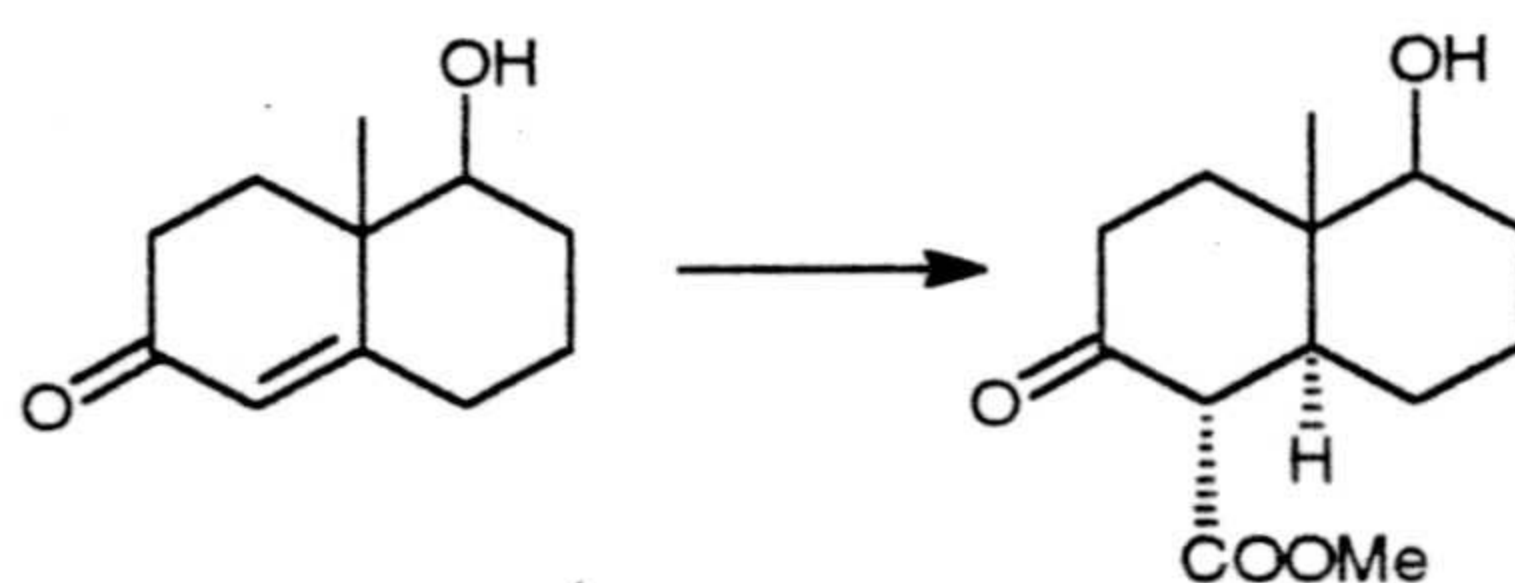


metileno en  $\alpha$  al carbonilo forman parte de un sistema  $A_2B_2$ , el más apantallado aparece doble doble triplete ( $J= 17,0, 4,3$  y  $0,9$  Hz) a  $\delta$  2,32, y el desapantallado como doble doble doblete ( $J= 17,0, 12,5$  y  $7,2$  Hz) a 2,48 ppm. Por último, el protón olefínico resuena a 5,69 ppm como un singlete ancho.

El espectro de RMN  $^{13}C$  (espectro 47d, tabla VII) contiene, de acuerdo con la experiencia DEPT, señales correspondientes a tres metilos, cinco metilenos, un metino olefínico y cuatro carbonos cuaternarios, dos de ellos de tipo  $sp^3$ , uno olefínico y otro carbonílico. Entre los metilenos hay que destacar el  $CH_2-2$  en  $\alpha$  al carbonilo, que resuena a 46,1 ppm, frente al  $CH_2-5$  alílico que lo hace a 37,8 ppm. Los carbonos olefínicos 4 y 4a resuenan a 125,5 y 169,5 ppm, respectivamente. Por último, el carbono carbonílico resuena a  $\delta$  199,3. El poder rotatorio de **47** es de  $[\alpha]_D^{25}$ : -71,9.

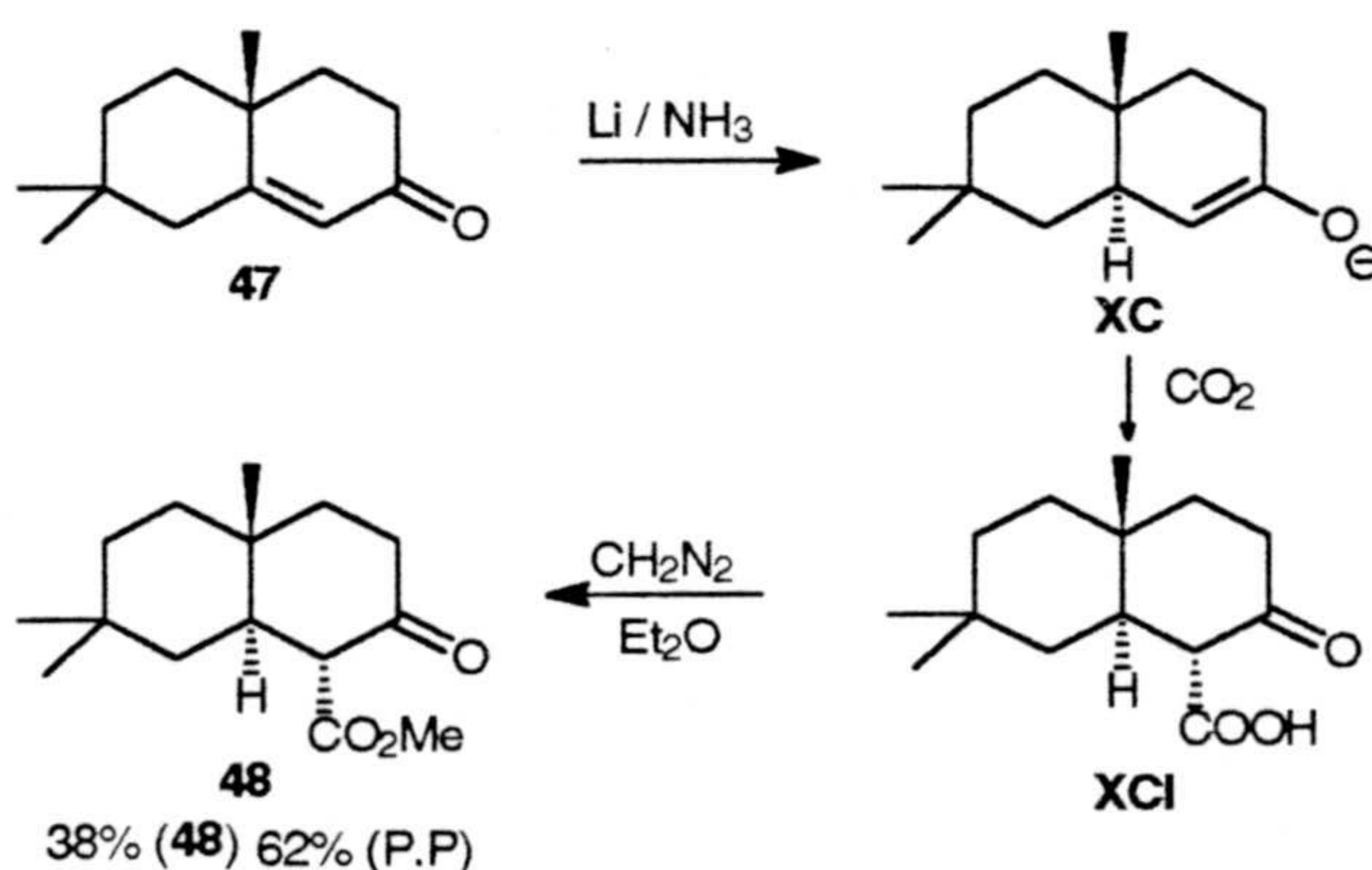
Sobre la cetona **47**, se introduce a continuación un grupo carboximeto siguiendo las experiencias de Spencer<sup>40</sup> sobre carbometoxilación reductiva de Stork<sup>41</sup> (Esquema II.38).

### Esquema II.37



Consiste en la formación regio y estereoselectiva del enolato **XC**, por reacción de la decalona **47** con Li y amoníaco a  $-73$  °C. Tras eliminar el amoníaco, el enolato se carbonata con  $CO_2$  sólido. Posteriormente el crudo de reacción se esterifica con diazometano en éter.

### Esquema II.38



<sup>40</sup> Spencer, T.; Weaver, T.; Villavica, R.; Fnary, R.; Posler, J.; Schwartz, M., *J. Org. Chem.* **1968**, *2*, 712.

<sup>41</sup> Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, V.; Tsuji, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 275.

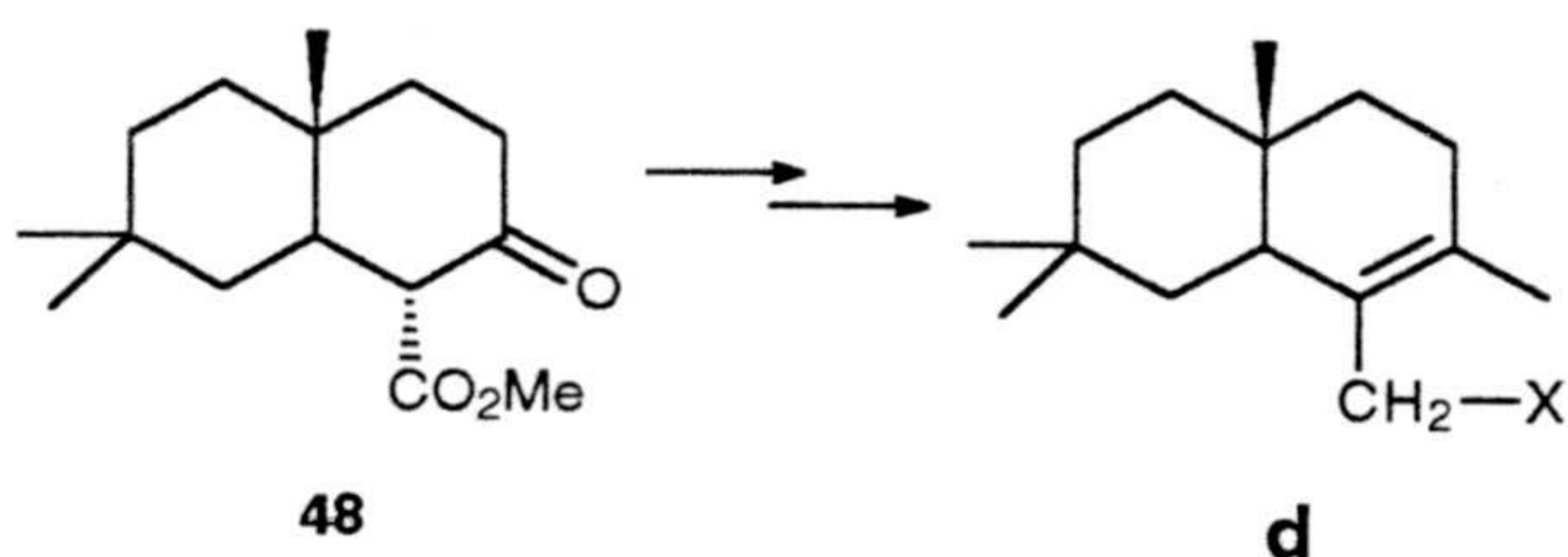


En el espectro de masas (espectro 48b) del producto **48** se presenta el ión molecular a  $m/e$  252. También están presentes los iones correspondientes a pérdida de metilo, metoxilo y carboximetilo, a  $m/e$  237, 221 y 193, respectivamente.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 48c) se observa respecto de **47** la desaparición de la señal correspondiente al protón olefínico sobre C-4. Aparecen ahora dos señales: un singlete a  $\delta$  3,71, corresponde al metilo de la agrupación carboximetilo, y un doblete ( $J=12,8$  Hz) a  $\delta$  3,11, que corresponde al metino CH-4 que lo sustenta. El metino de la unión interanular CH-10 resuena como un doble triplete a  $\delta$  2,09 ( $J=3,3$  y 12,7 Hz). Estas dos señales definen unión interanular *trans* para la decalona y una disposición ecuatorial para el carboximetilo.

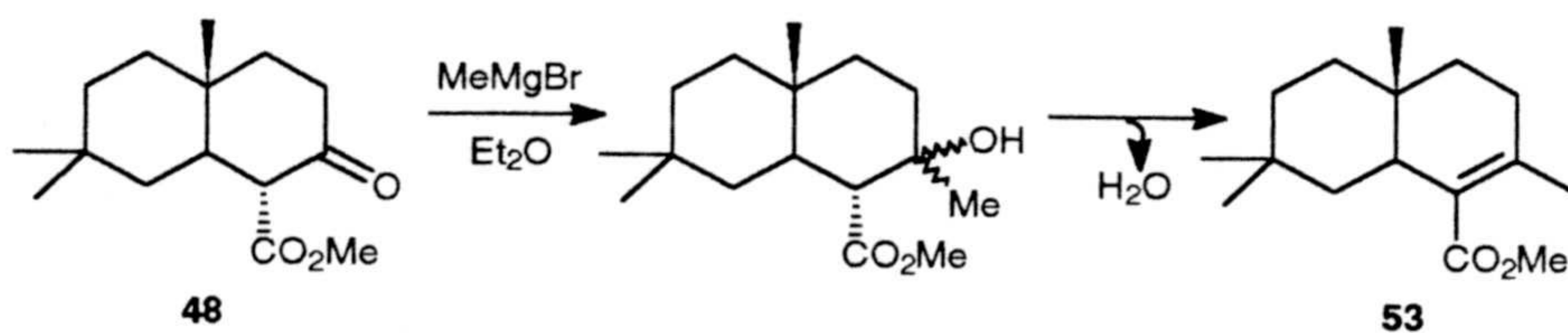
El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 48d, tabla VII) no presenta carbonos olefínicos y en su lugar aparecen dos metinos, CH-4 y CH-10, a 42,1 y 60,1 ppm. También destacan las señales correspondientes al carboximetilo, a  $\delta$  170,2 y 51,8. Finalmente, el carbonilo de la cetona en C-3 resuena a 205,8 ppm. El poder rotatorio de **48** es de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9,9$ .

Una vez conseguida la reducción y carboxilación en el carbono C-4 es necesario, para la obtención del fragmento **d**, la conversión de la función carbonílica en C-3 en un grupo metilo sobre doble enlace.



Inicialmente se planteó llevar a cabo la transformación de **48** en **53** mediante dos pasos, consistentes en la adición del metil magnesiano al carbonilo cetónico y la posterior deshidratación del alcohol terciario resultante (Esquema II.39).

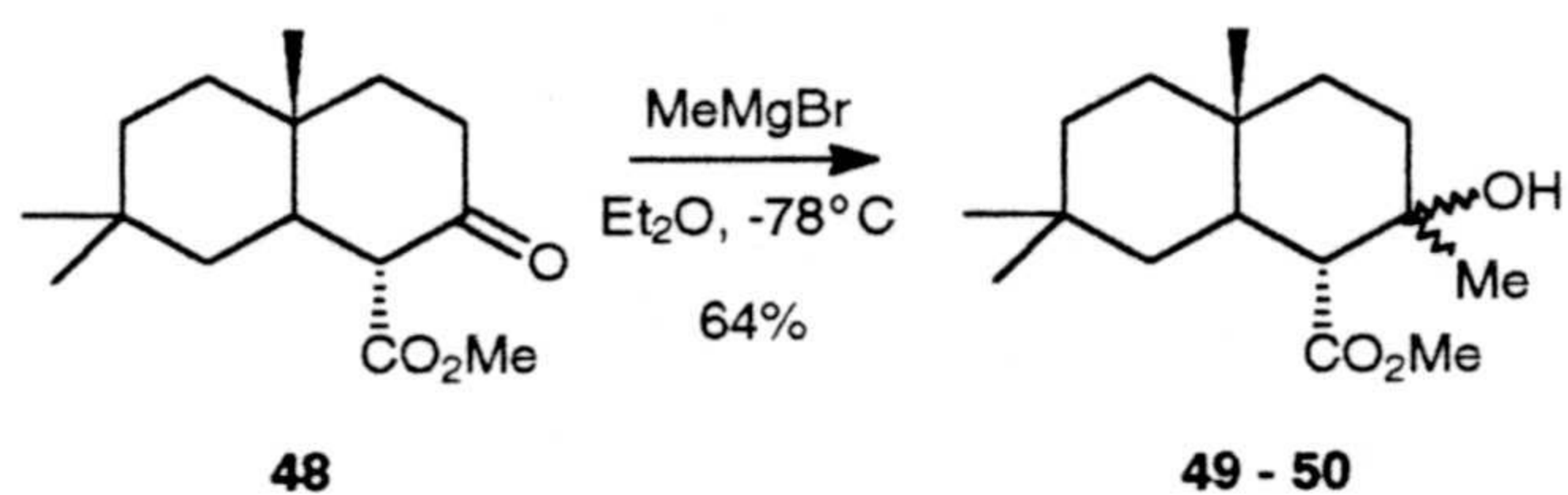
#### Esquema II.39



La primera etapa se realiza añadiendo una solución etérea de bromuro de metil magnesio sobre otra del  $\beta$ -cetoéster **48**, enfriando a  $-78$  °C, y dejando que durante el transcurso de la reacción la temperatura aumente hasta  $0$  °C. Se obtuvo una mezcla de alcoholes epímeros sobre C-3, **49-50**, en proporción 2:3.

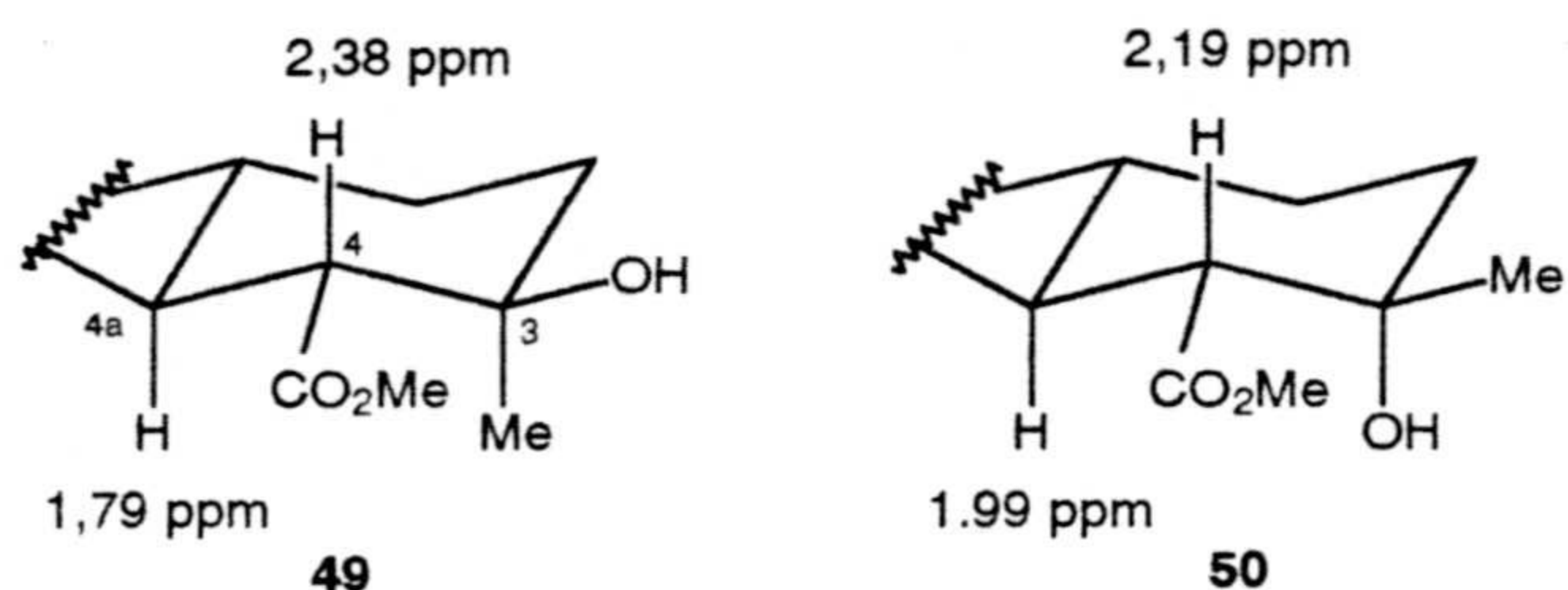


## Esquema II.40



En el espectro de masas del compuesto **49** (espectro 49b) se observa la presencia del ión molecular a  $m/e$  268. Asimismo, confirman la presencia del hidroxilo en C-3 los picos correspondientes a los iones de  $m/e$  250 y 235, asignables a pérdida de  $\text{H}_2\text{O}$  y de  $[\text{H}_2\text{O} + \text{Me}]$ , respectivamente. También aparecen los iones de  $m/e$  209, 194 y 191, en los que se ha producido la pérdida de  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me} + \text{Me}$  y  $\text{CO}_2\text{Me} + \text{H}_2\text{O}$ , respectivamente.

Comparando los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (espectros 49c y 50c) de **49** y **50** con **48** se observa como en ambas sustancias aparece la señal correspondiente a un nuevo metilo, que por encontrarse sobre un carbono que soporta una función oxigenada, resuena por encima de 1 ppm. En la bibliografía<sup>42</sup> se describe el efecto de distintos sustituyentes, axiales y ecuatoriales, sobre el desplazamiento químico de los protones en anillo de ciclohexano.

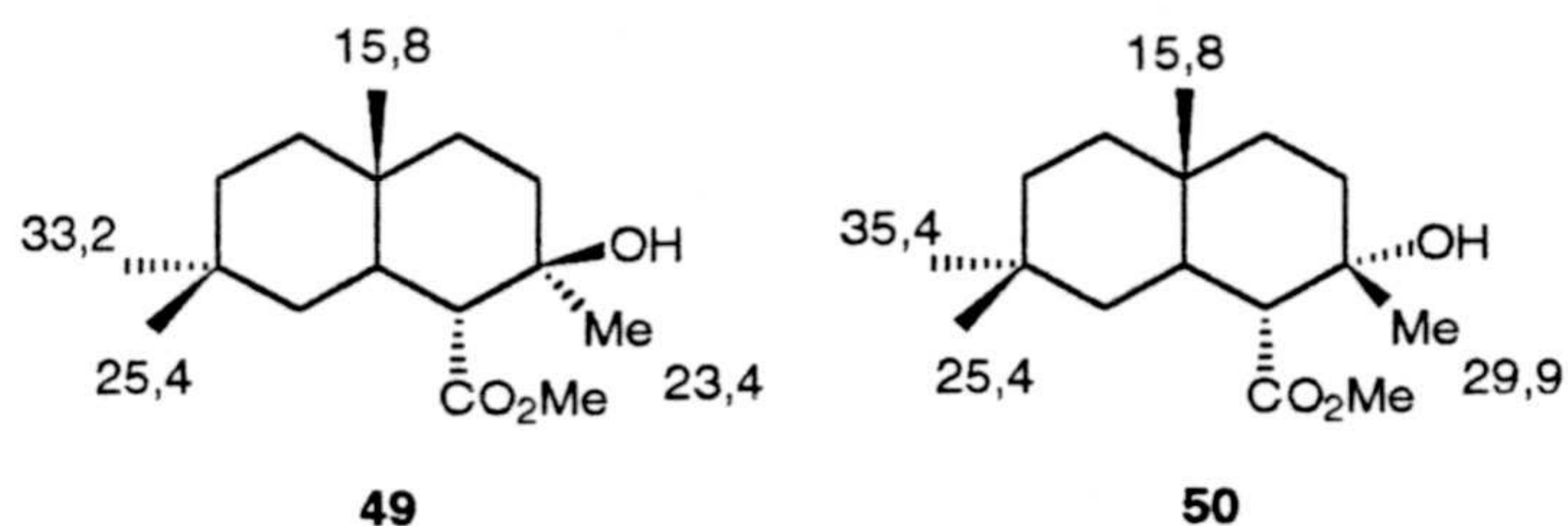


Analizando en **49** el efecto global que ejercería un metilo en posición axial y un hidroxilo en posición ecuatorial, sobre el desplazamiento químico del metino CH-4, éste debería sufrir un desapantallamiento de alrededor de 0,22 ppm; por otra parte, el efecto sobre CH-4a se traduciría también en un desapantallamiento en torno a 0,34 ppm. De igual forma, si consideramos ahora el compuesto **50**, el metilo en posición ecuatorial e hidroxilo en axial, el efecto producido sobre CH-4 sería un desplazamiento de la señal a campo alto de alrededor de 0,08 ppm, mientras que sobre CH-4a, el efecto se correspondería con un fuerte desapantallamiento, en torno a 0,49 ppm. Estos efectos han permitido establecer la estereoquímica de cada sustancia que está recogida en la figura.

Los  $\delta$  de los grupos gem-dimetilo en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectros 49d y 50d, tabla VII), corroboran la estereoquímica propuesta. El poder rotatorio de **49** y **50** es de  $[\alpha]_D^{25}$ : +17,1 y 0,0.

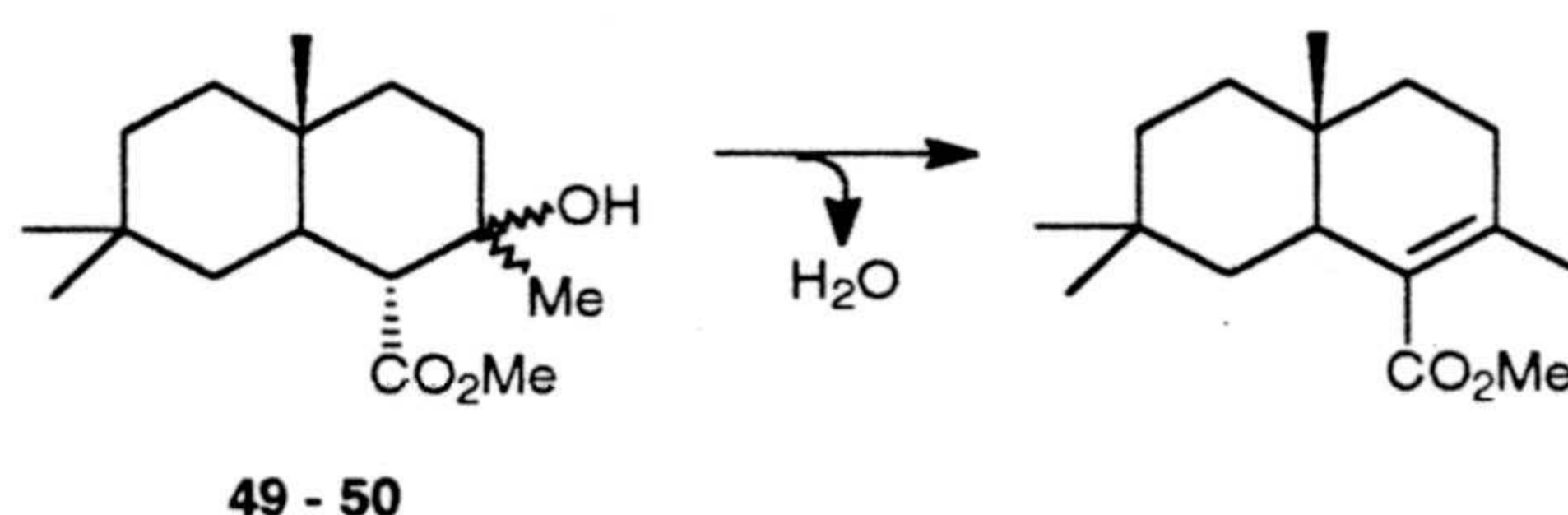
<sup>42</sup> Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. en "Tablas de Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos". Ed. Alhambra, 2ª Ed. 1985.





El siguiente paso consiste en la deshidratación de los alcoholes **49** y/o **50**, con objeto de obtener el doble enlace tetrasustituido y conjugado con el éster metílico.

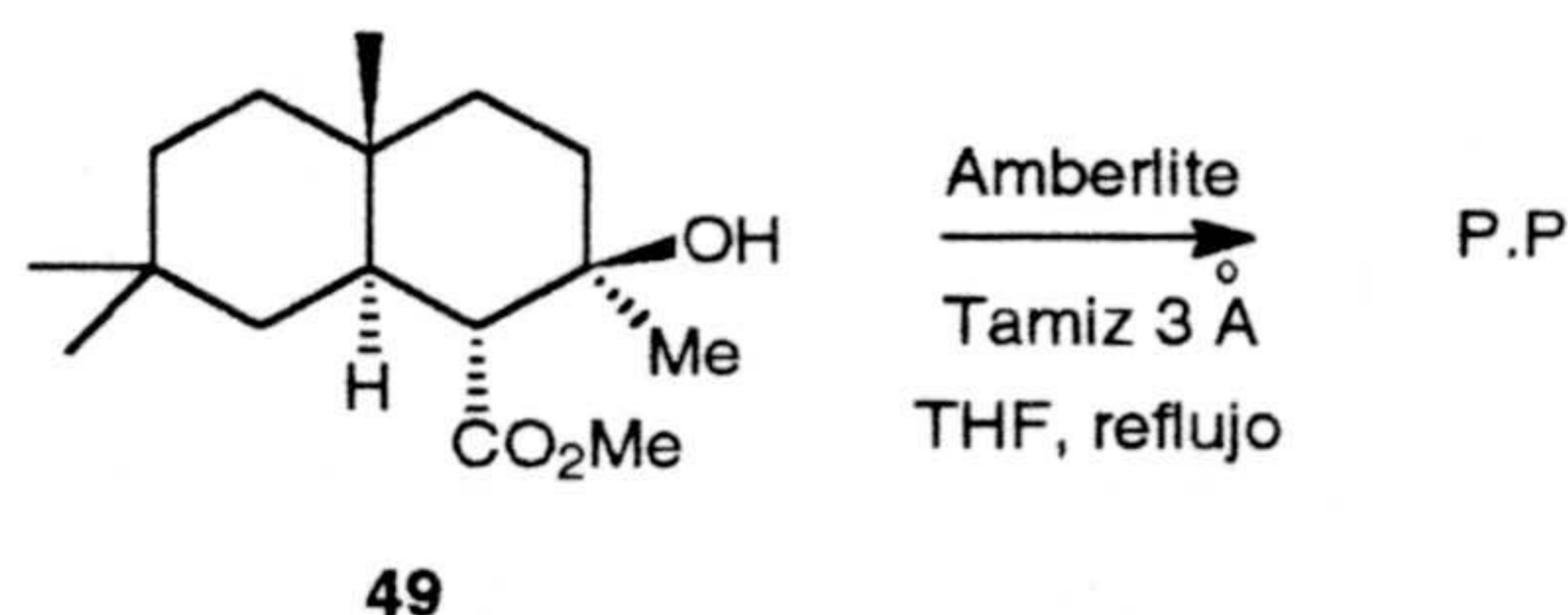
#### Esquema II.41



Se han efectuado varias reacciones de deshidratación sobre **49** y **50**.

El primer ensayo se realiza refluendo el alcohol **49** en THF, en presencia de Amberlite 15 y tamiz molecular de 3 Å. Después de una hora de reacción no se observa evolución alguna.

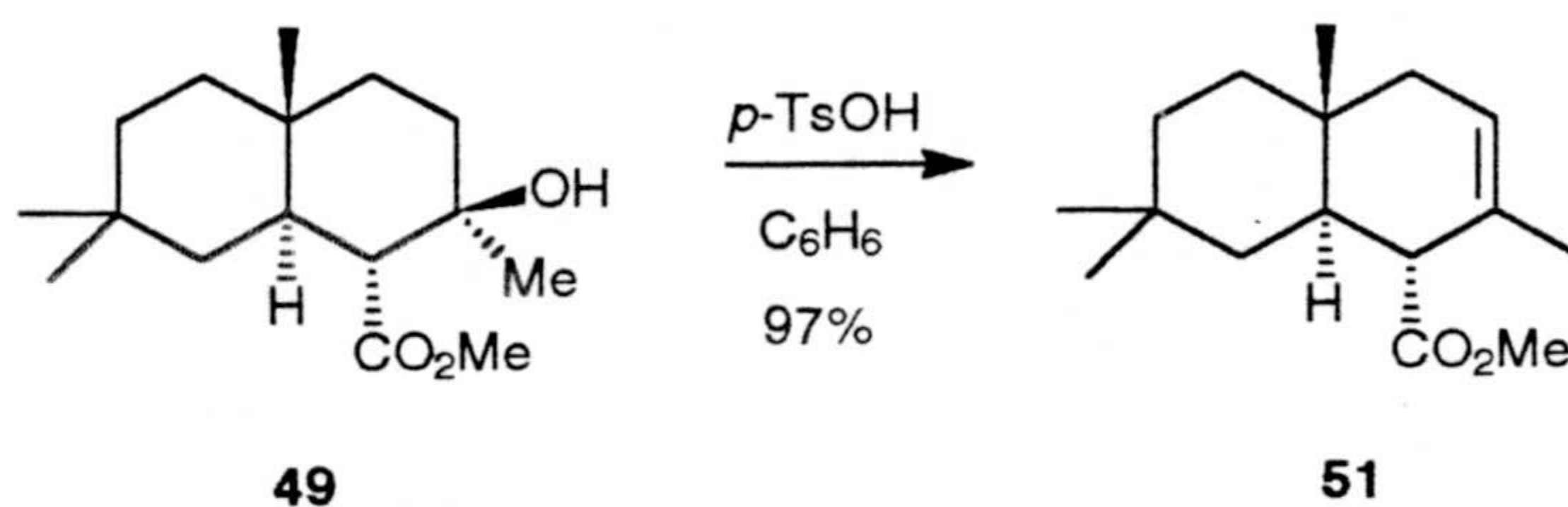
#### Esquema II.42



El derivado **49** se somete, a continuación, a una deshidratación en medio ácido en condiciones más drásticas, empleando ácido *p*-toluensulfónico en cantidad equimolar y benceno como disolvente. La reacción se lleva a cabo en un sistema Deen-Stark, durante dos horas, obteniéndose exclusivamente la olefina trisustituida **51**.



## Esquema II.43



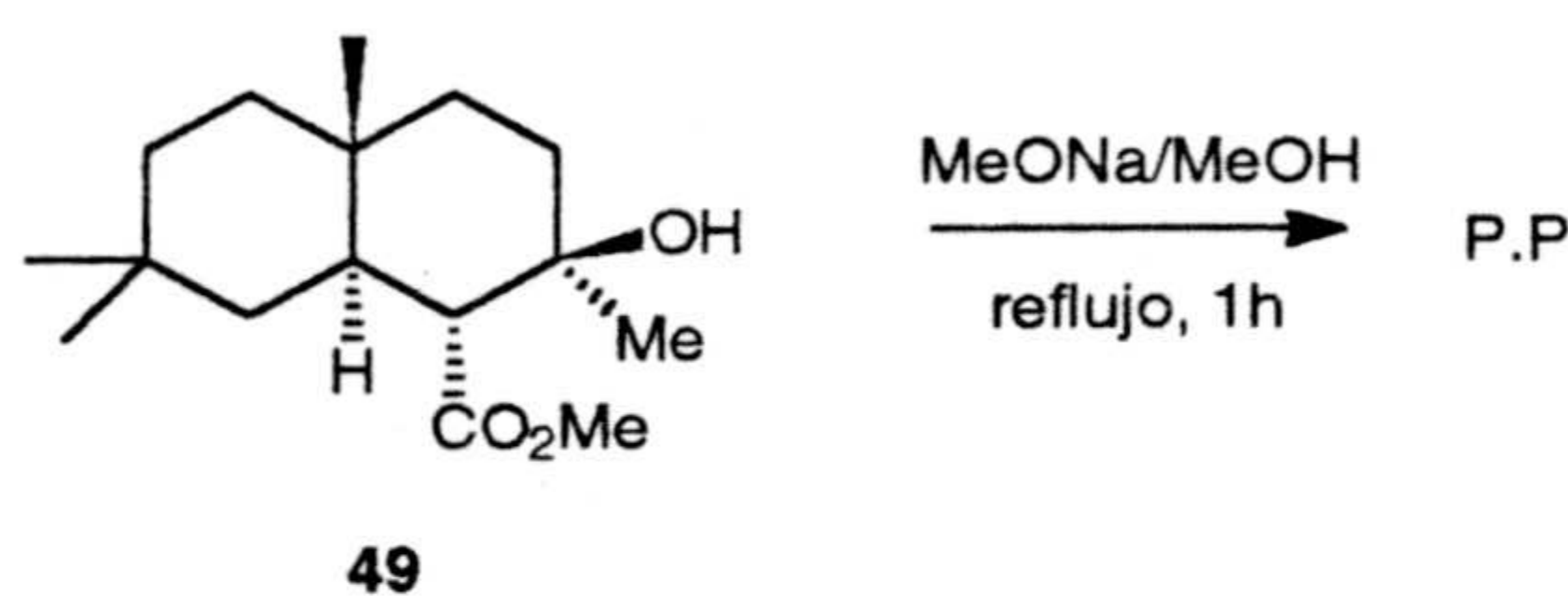
El espectro de masas (espectro 51b) del derivado **51** presenta el ión molecular a  $m/e$  250. Entre los iones de masa mayor podemos destacar los correspondientes a la pérdida de metilo, a  $m/e$  235, y el que resulta de la pérdida de carboximetilo, a  $m/e$  191.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 51c) el doble enlace trisustituido se pone de manifiesto por la señal de metilo sobre doble enlace a  $\delta$  1,61, doble doblete ( $J=2,6$  y  $1,3$  Hz), y una señal ancha a  $\delta$  5,50 correspondiente al protón olefinico sobre C-2.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 51d, tabla VII) muestra los dos carbonos del doble enlace  $\Delta^{2,3}$ , a  $\delta$  123,6 (CH-2) y 129,4 (C-3).

También se ha intentado la formación del doble enlace  $\Delta^3$  en medio básico. La reacción se efectúa añadiendo el alcohol **49** a una solución de MeONa en MeOH, manteniendo a reflujo durante una hora; transcurrido este tiempo no se observa evolución alguna, recuperándose inalterado el producto de partida.

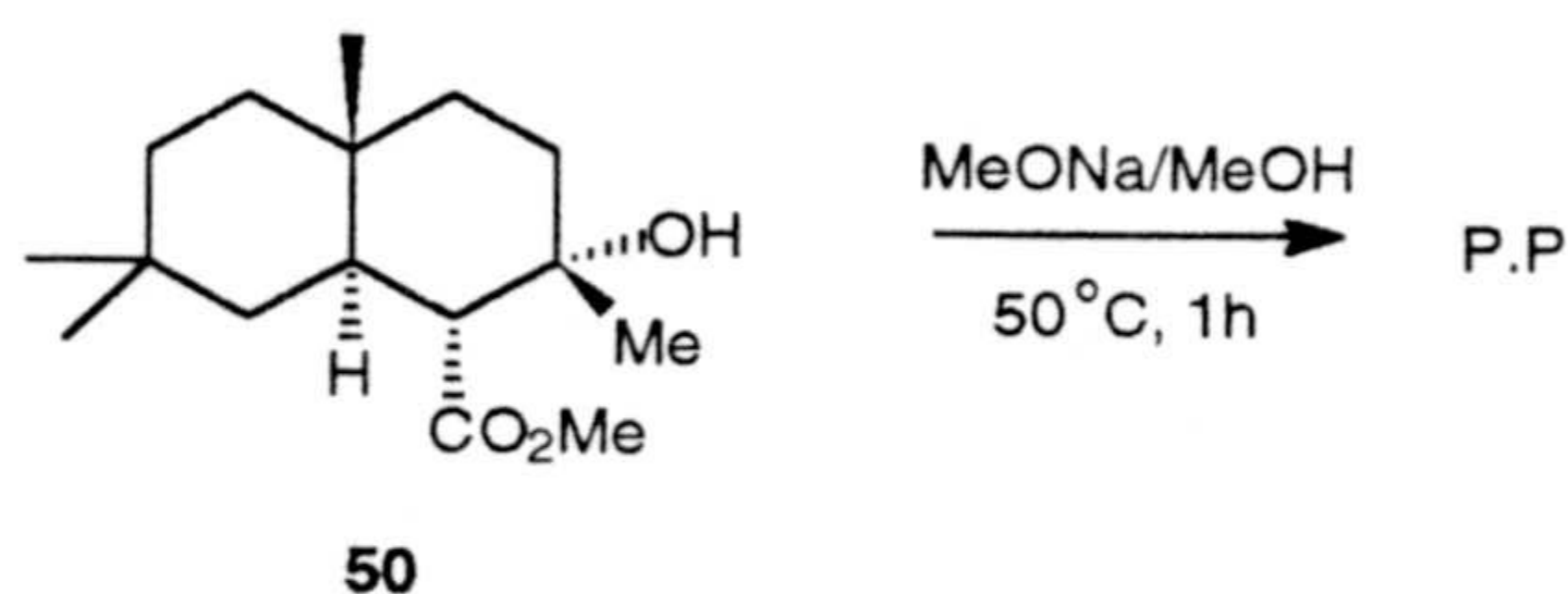
## Esquema II.43



Las mismas condiciones de deshidratación básica se han utilizado sobre el  $\beta$ -hidroxiéster **50**, en el que el grupo hidroxilo se encuentra en disposición *anti* con respecto al hidrógeno en C-4. La reacción se lleva a cabo de la manera descrita anteriormente para **49** y en este caso, la reacción tampoco da lugar al producto deseado, a pesar de que en esta ocasión la disposición relativa entre H-4 y OH-3 parece la adecuada (Esquema II.44).

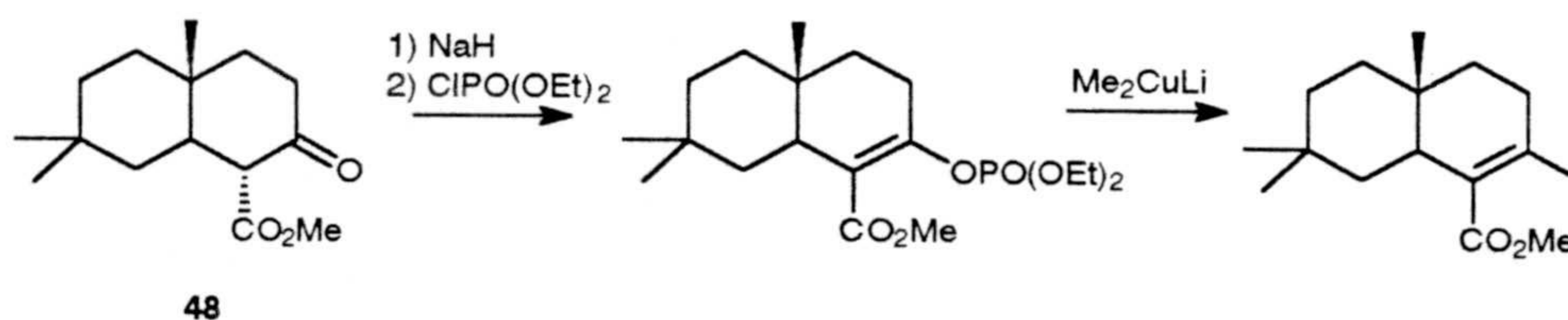


## Esquema II.44



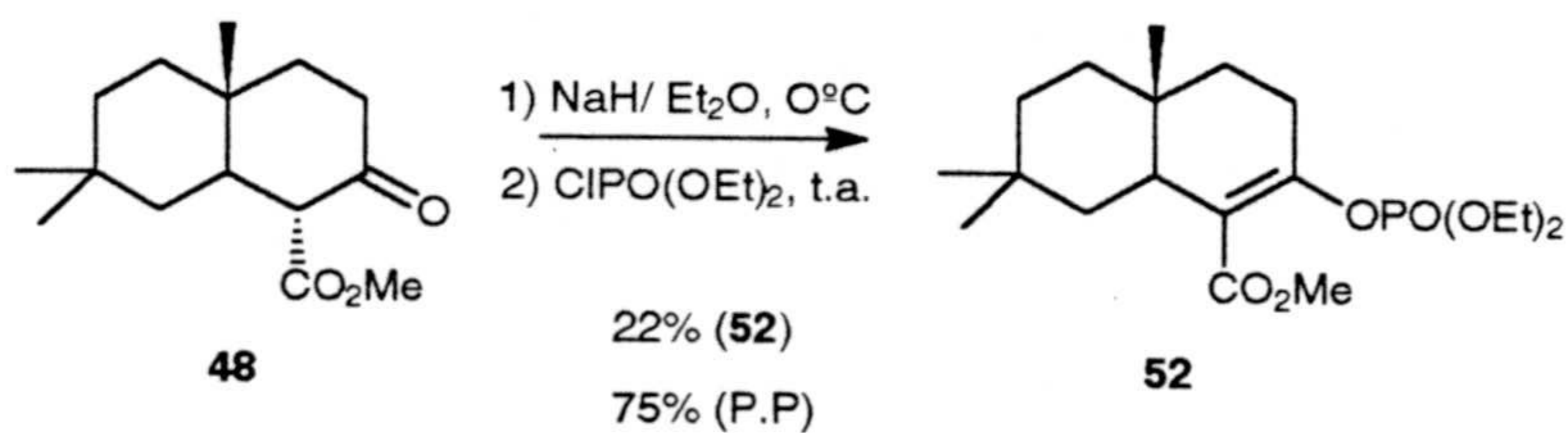
Ante los resultados negativos en la reacción de deshidratación, se decide abordar otro método para la obtención del fragmento **d**. De acuerdo con los trabajos de Sum y Weiler<sup>47,23</sup> sobre síntesis estereoselectiva de  $\beta$ -cetoésteres, se plantean las reacciones siguientes, consistentes en la formación inicial del fosfato de enol y posterior adición conjugada de metilo con eliminación del resto de fosfato.

## Esquema II.45



La primera reacción se realiza añadiendo una solución en éter del  $\beta$ -cetoéster **48** sobre otra de NaH en el mismo disolvente, a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Una vez formado el enolato se añade clorofosfato de dietilo, manteniendo la agitación durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se obtiene el fosfato de enol **52** con un rendimiento del 88 % sobre el producto transformado. Se recupera hasta un 75 % de **48**.

## Esquema II.46



<sup>47</sup> Sum, F.; Weiler, L.; *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1431.

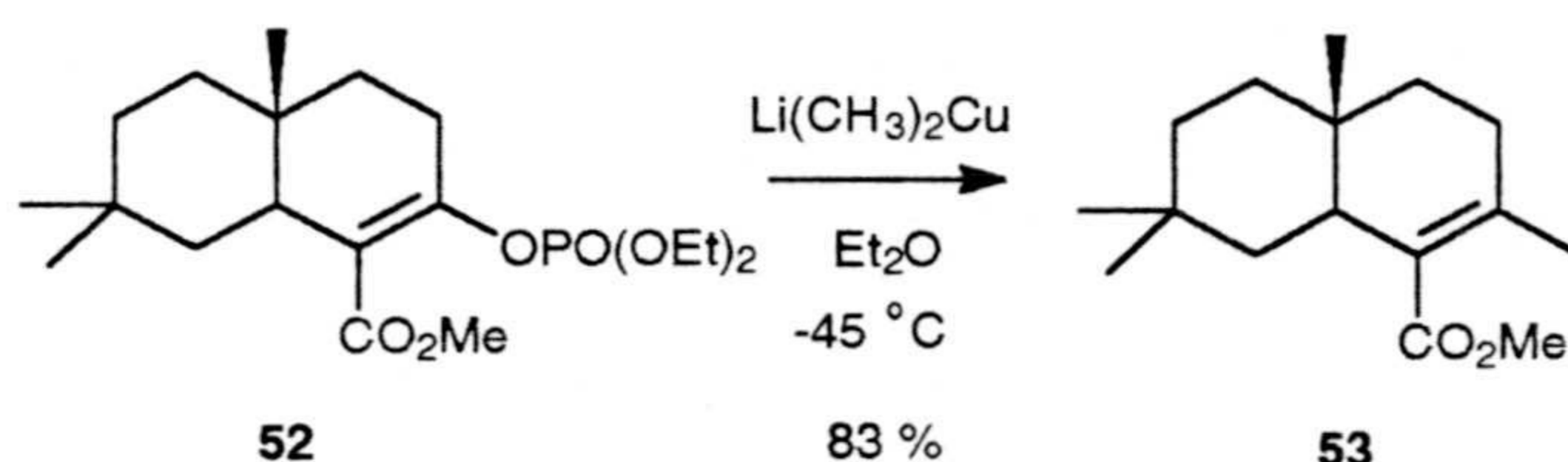


En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 52c) del compuesto **52** aparecen dos dobles tripletes, correspondientes a los dos metilos de los grupos etoxilo unidos al fósforo, a  $\delta$  1,33 y 1,34 ( $J_{\text{H-P}} = 1,1$  y  $J_{\text{H-H}} = 8,3$  Hz). Asimismo, los metilenos de estos etoxilos resuenan como multipletes, a 4,14 ppm. También es relevante en este espectro la desaparición del protón en  $\alpha$  al carbonilo, CH-4, que ahora se convierte en un carbono cuaternario.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 52d, tabla VII) se observan las señales correspondientes a los metilos y metilenos de los grupos fosfato sobre C-3, que resuenan a 14,8 y 25,4 ppm, respectivamente. El carbono olefínico C-4 resuena a 120,5 ppm; el carbono C-3, también olefínico, que soporta la agrupación fosfato, sufre un desdoblamiento de la señal por acoplamiento con el fósforo, resonando como doblete ( $J = 0,1$  Hz) a  $\delta$  146,8.

La segunda reacción del esquema II.45 se lleva a cabo añadiendo sobre una solución etérea de dimetil cuprato de litio (1,6 M), otra del fosfato de enol **52** en éter (8 ml), manteniendo la agitación durante dos horas a  $-45$  °C y bajo atmósfera de argón. En esta reacción se obtiene el producto deseado **53** con alto rendimiento (Esquema II.47).

#### Esquema II.47



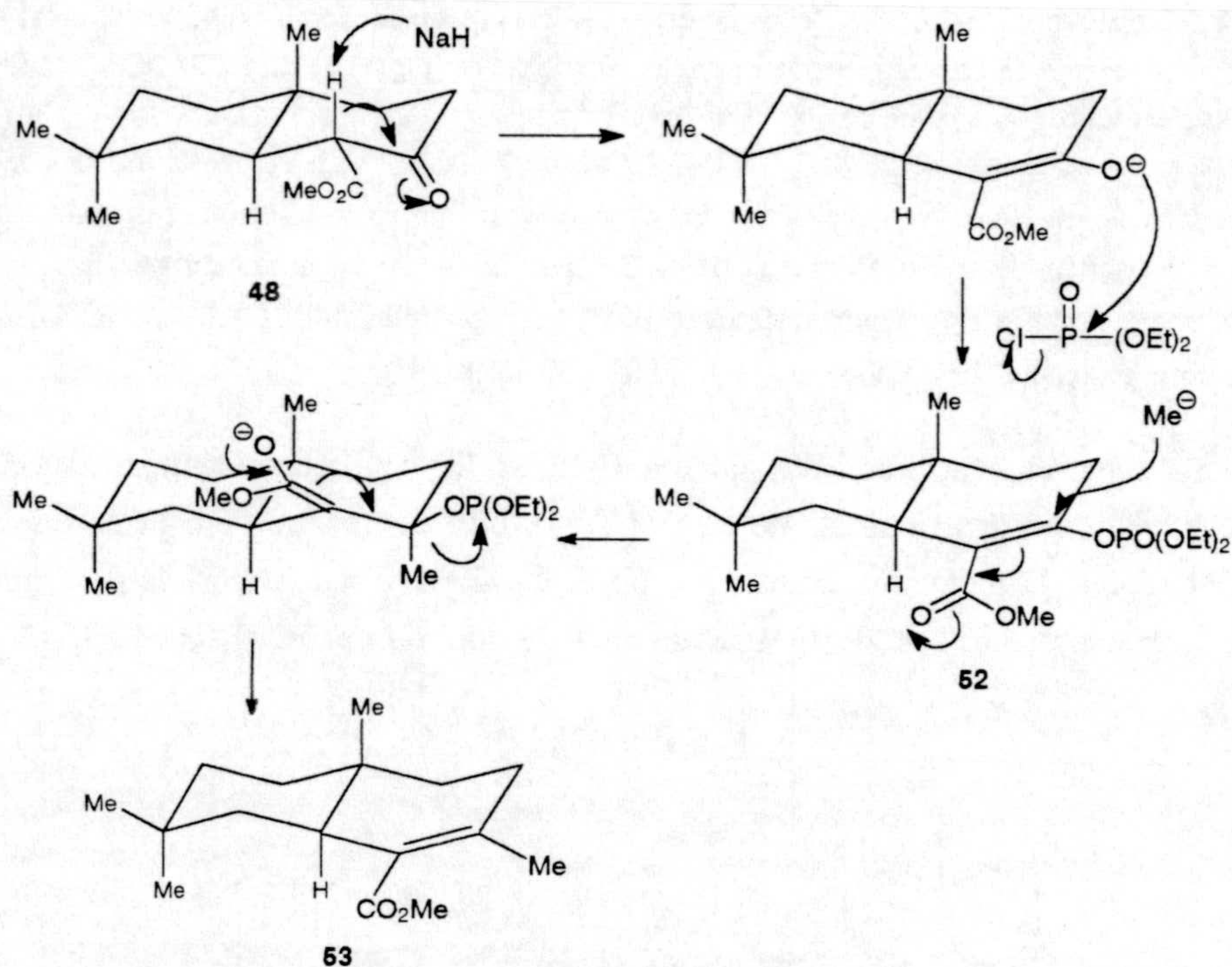
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 53c) del compuesto **53** aparecen, como señales más características, el doblete a  $\delta$  1,65 ( $J = 2,5$  Hz) correspondiente al metilo sobre doble enlace y el metoxilo de la función éster sobre el carbono C-4 a  $\delta$  3,71. Destaca de este espectro la desaparición de las señales de etoxilo del fosfato, existentes en **52**.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 53d, tabla VII) las señales de los carbonos cuaternarios olefínicos, C-3 y C-4, aparecen a 134,6 y 130,0 ppm.  $[\alpha]_D^{25} + 4,8$ .

La preparación de **52** a partir del  $\beta$ -cetoéster **48** transcurre en dos etapas. En una primera etapa, el hidruro captura el hidrógeno en  $\alpha$  al grupo carboximetilo formándose el enolato correspondiente, que es atrapado, en una segunda etapa, como fosfato (Esquema II.48).



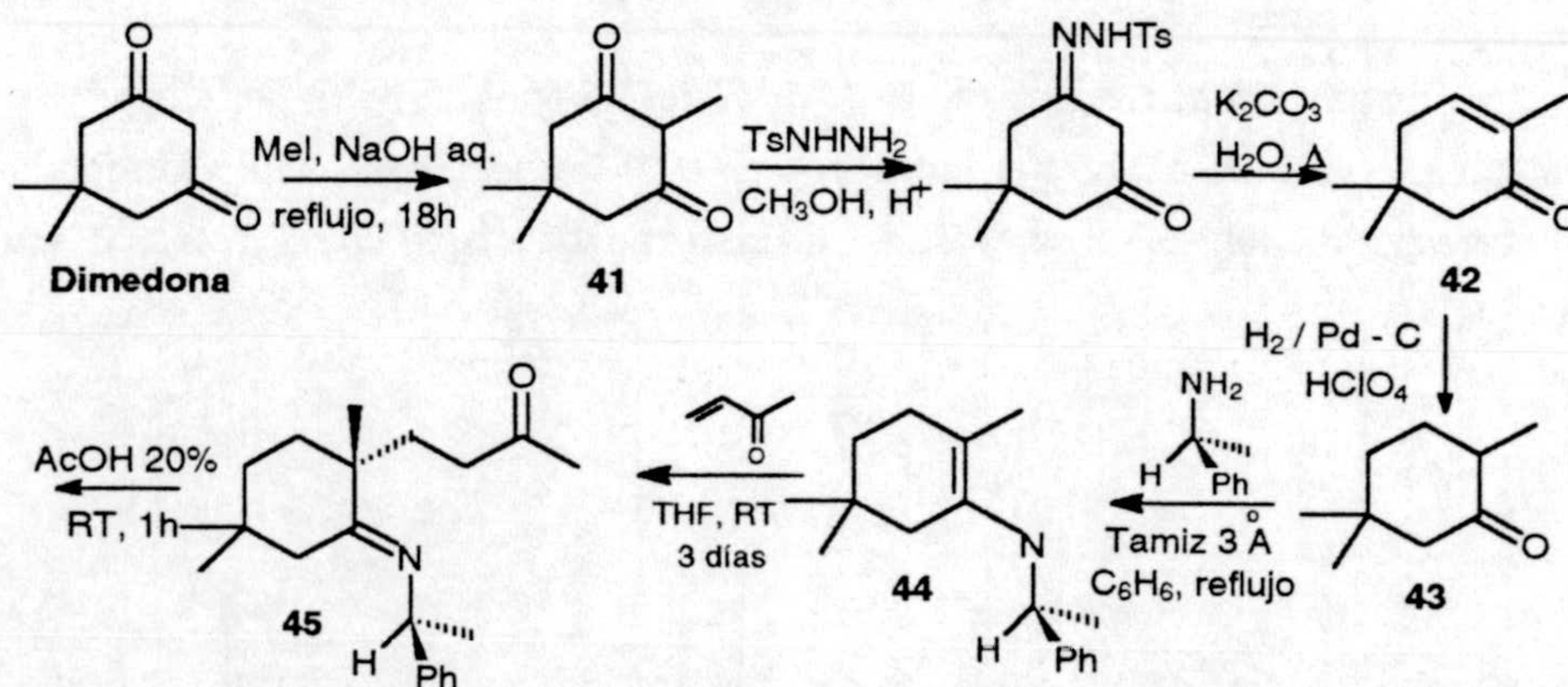
## Esquema II.48



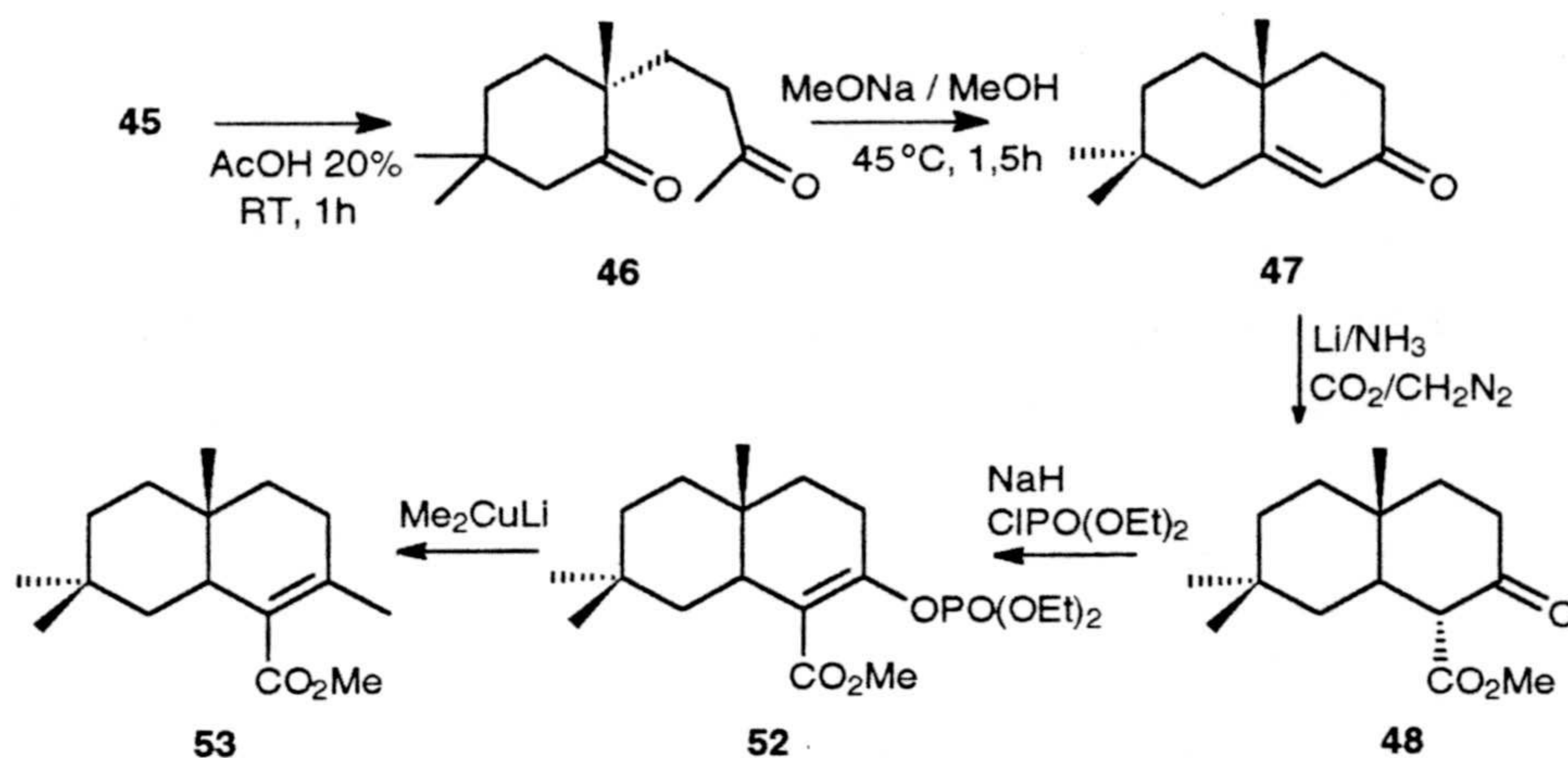
En la segunda reacción el organometal se adiciona de forma conjugada sobre el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. El enolato resultante sufre la eliminación del grupo  $^-\text{OP}=\text{O}(\text{OEt})_2$  regenerando el doble enlace  $\Delta^3$ .

En el esquema II.49 se resume la secuencia sintética desarrollada desde dimedona hasta el equivalente sintético del sintón **d**, 53.

## Esquema II.49

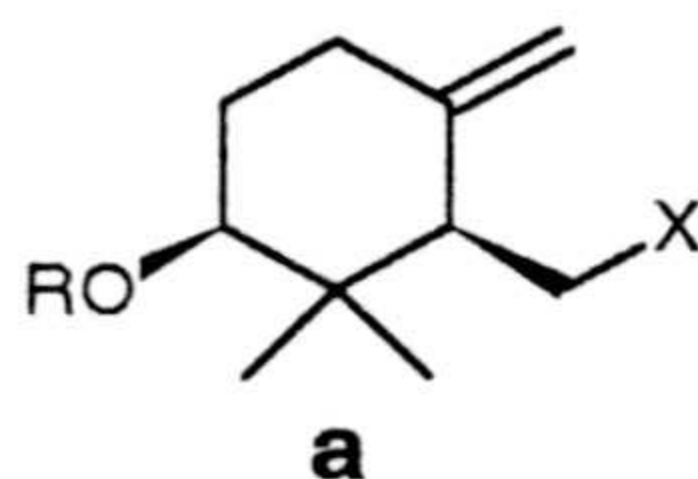






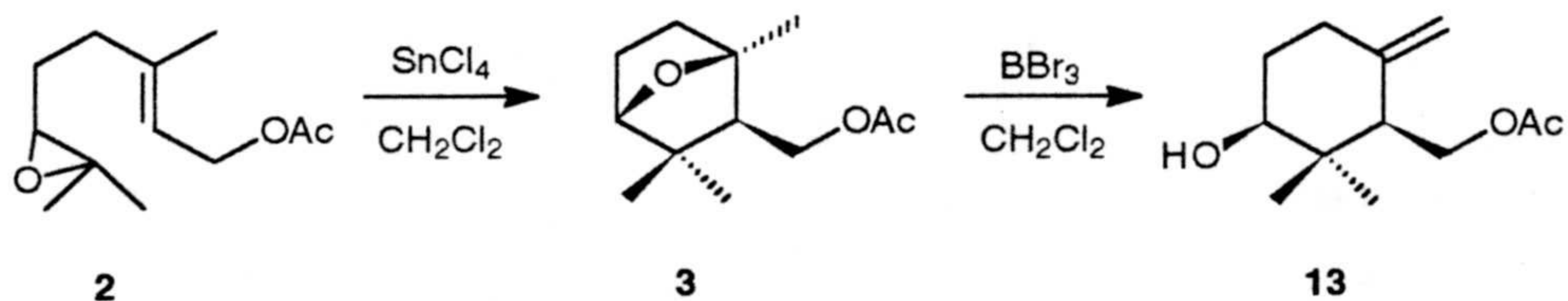
### Preparación de sintones **a** y sus reacciones de condensación.

Continuando con la descripción de los equivalentes sintéticos cíclicos, se aborda ahora la elaboración de los derivados de diez carbonos, correspondientes al sintón **a**.



Como se discutió en el capítulo de los monoterpenos olorosos, el tratamiento de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) con  $\text{SnCl}_4$  rinde el éter bicíclico **3** con un 85%. La apertura de éste con  $\text{BBr}_3$  en diclorometano da lugar a la mezcla de hidroxialquenos cíclicos **12** y **13**, los cuales son separables mediante cromatografía en columna con gel de sílice impregnada en  $\text{AgNO}_3$  (Esquema II.50).

Esquema II.50

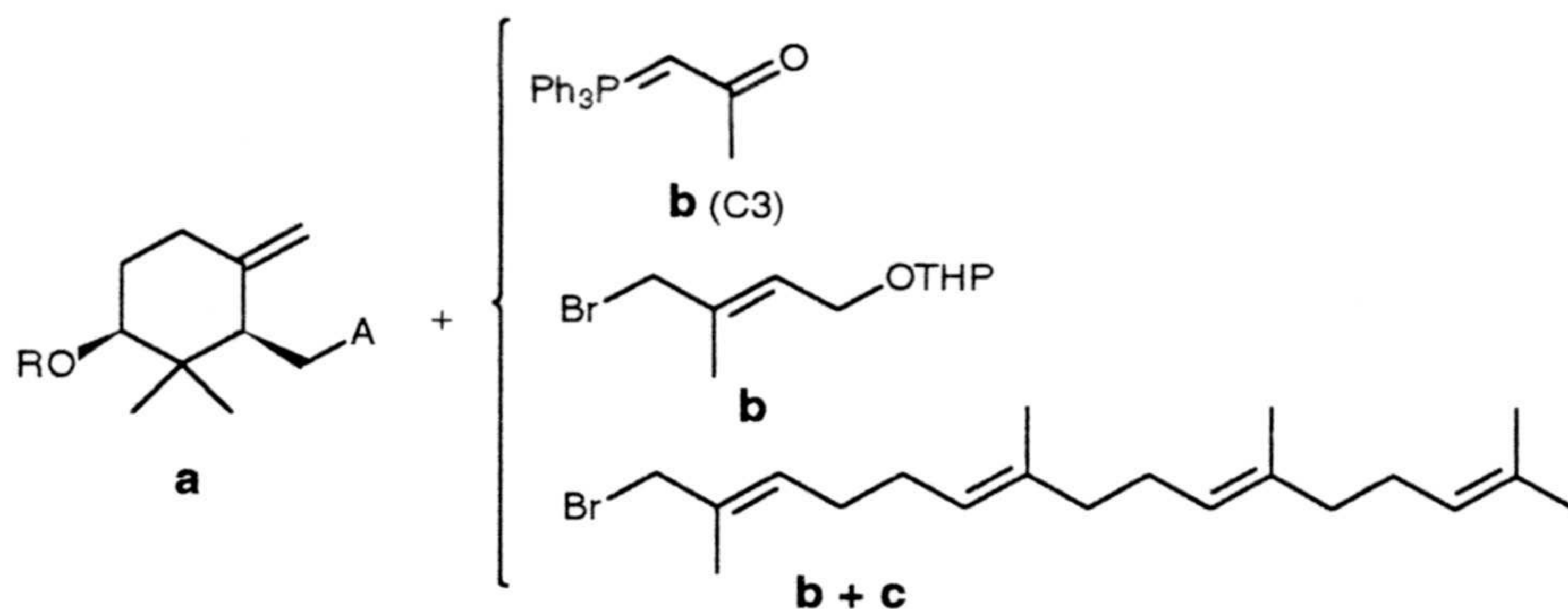


Se puede considerar, por tanto, que tanto **3** como el hidroxialqueno **13**, constituyen posibles precursores de equivalentes sintéticos de **a**.



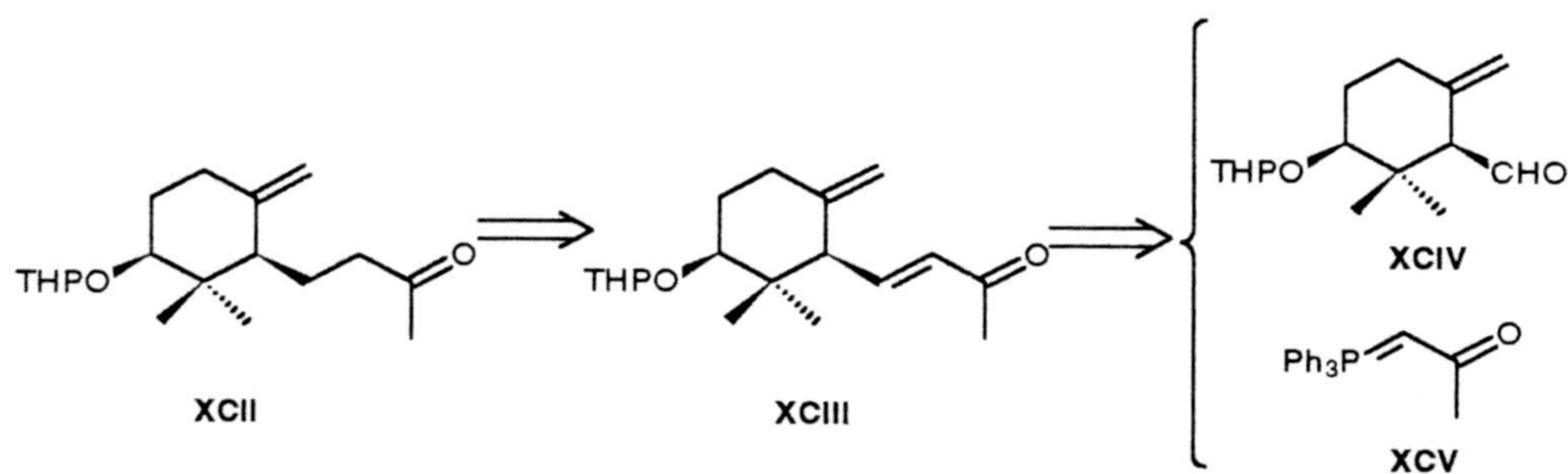
Se pasa a discutir ahora las transformaciones realizadas sobre estos derivados, con objeto de realizar las condensaciones con los fragmentos lineales tal y como se exponía en el esquema II.5 y II.3 (Esquema II.51).

Esquema II.51



Una de las primeras posibilidades de conexión de la unidad  $\text{C}_{10}$  con los restos lineales es mediante condensación de Wittig, modificación de Wittig-Horner. En este sentido se planteó el siguiente esquema retrosintético (Esquema II.52).

Esquema II.52



El fragmento **XCII**, de trece carbonos, se puede obtener por hidrogenación catalítica del derivado  $\alpha$ - $\beta$  insaturado **XCIII**<sup>48,49,50</sup>. La cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada **XCIII**, a su vez, puede obtenerse por condensación de Wittig del aldehído **XCIV** con el fosforano de la acetona. La preparación de este aldehído, supone la realización de tres reacciones sencillas a partir del hidroxialqueno **13**.

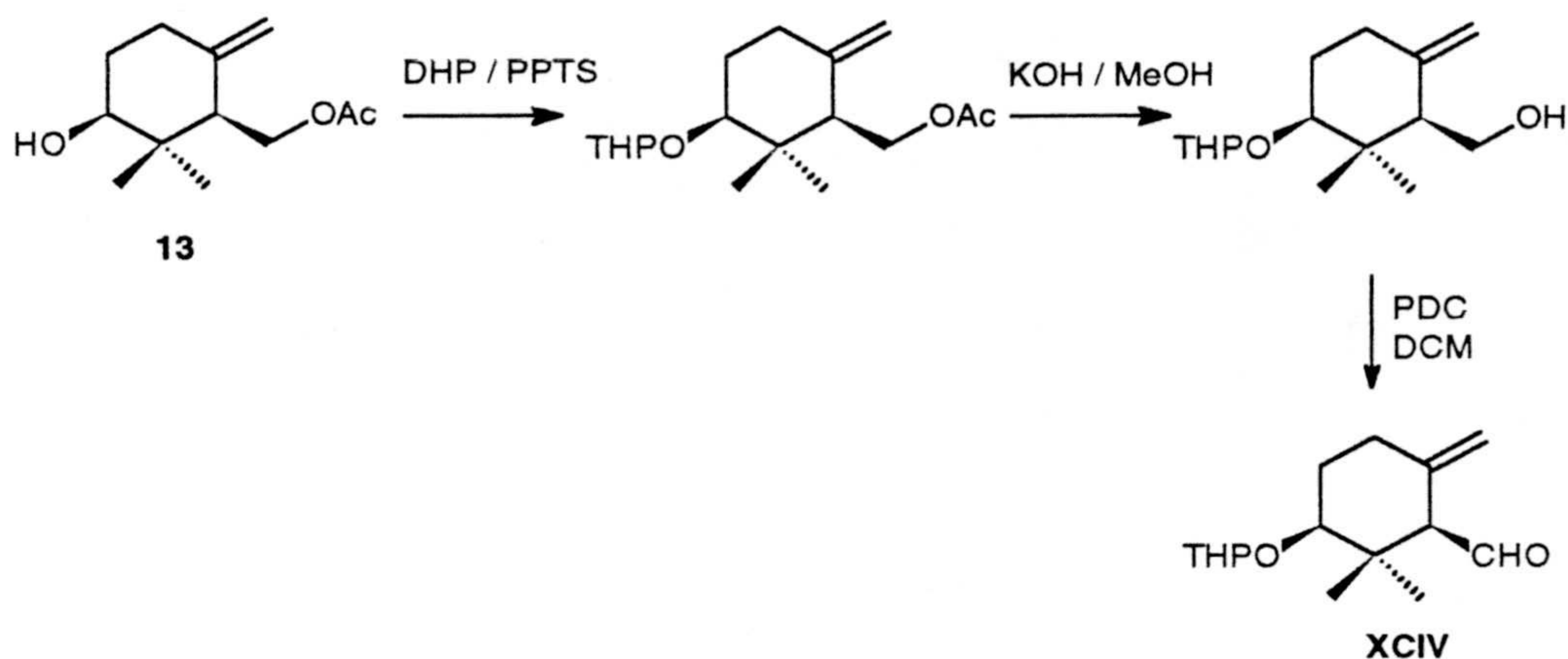
<sup>48</sup> Ohloff, G.; Schade, G.; *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 944.

<sup>49</sup> Camps, F.; Coll, L.; Guitart, J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4603.

<sup>50</sup> Herlem, D.; Kervagoret, J.; Yu, D.; Khuong-Huu, F.; Kende, A.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 607.

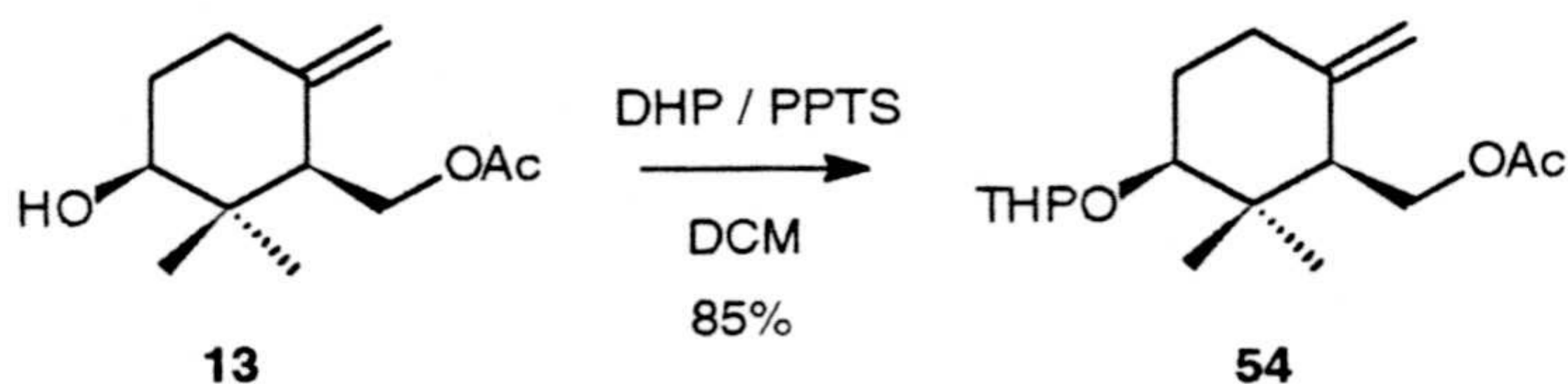


## Esquema II.53



El primer paso de esta secuencia implica la protección del grupo hidroxilo de **13** como tetrahidropiranyl derivado. Esta reacción se efectúa añadiendo, sobre una solución del alcohol **13** en diclorometano, dihidropirano y *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS), obteniéndose **54**.

## Esquema II.54



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 54c), que muestra desdoblamiento de algunas de sus señales, revela la presencia de los dos diastereoisómeros originados por la existencia del nuevo centro quiral (C-1''). Así, el protón H-5', geminal al oxígeno, da lugar a dos grupos de señales, doble doblete a  $\delta$  3,26 ( $J = 3,0$  y  $4,5$  Hz) y triplete  $\delta$  3,50 ( $J = 4,5$  Hz), mientras que los protones acetálicos, H-1'', de cada isómero resuenan como tripletes ( $J = 3,0$  Hz) a  $\delta$  4,58 y  $\delta$  4,71. Las señales correspondientes a los protones olefinicos del metileno exocíclico, resuenan como dos singletes anchos a 4,60 y 4,82 ppm. Cálculos de Mecánica Molecular sobre esta estructura revelan que las dos conformaciones posibles, sustituyentes en 1' y 5' en axial y en ecuatorial, son posibles y con niveles poblacionales diferenciados, más estable la axial con una energía estérica de 28,62 Kcal/mol (78,9 %,  $J_{5'-4'T} = 2,2$  y  $3,4$  Hz) (disposición ecuatorial: 28,93 Kcal/mol, 21,0 %,  $J_{5'-4'T} = 4,8$  y  $10,4$  Hz) (Figuras II.55 y II.56)

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 54d, tabla IX), que presenta desdobladas la mayoría de sus señales, merecen destacarse las correspondientes al carbono acetálico, C-1'', a 101,6 y 94,5 ppm, y las señales de metileno olefinico, CH<sub>2</sub>-9', a 110,6 y 110,3 ppm.



Figura II.55

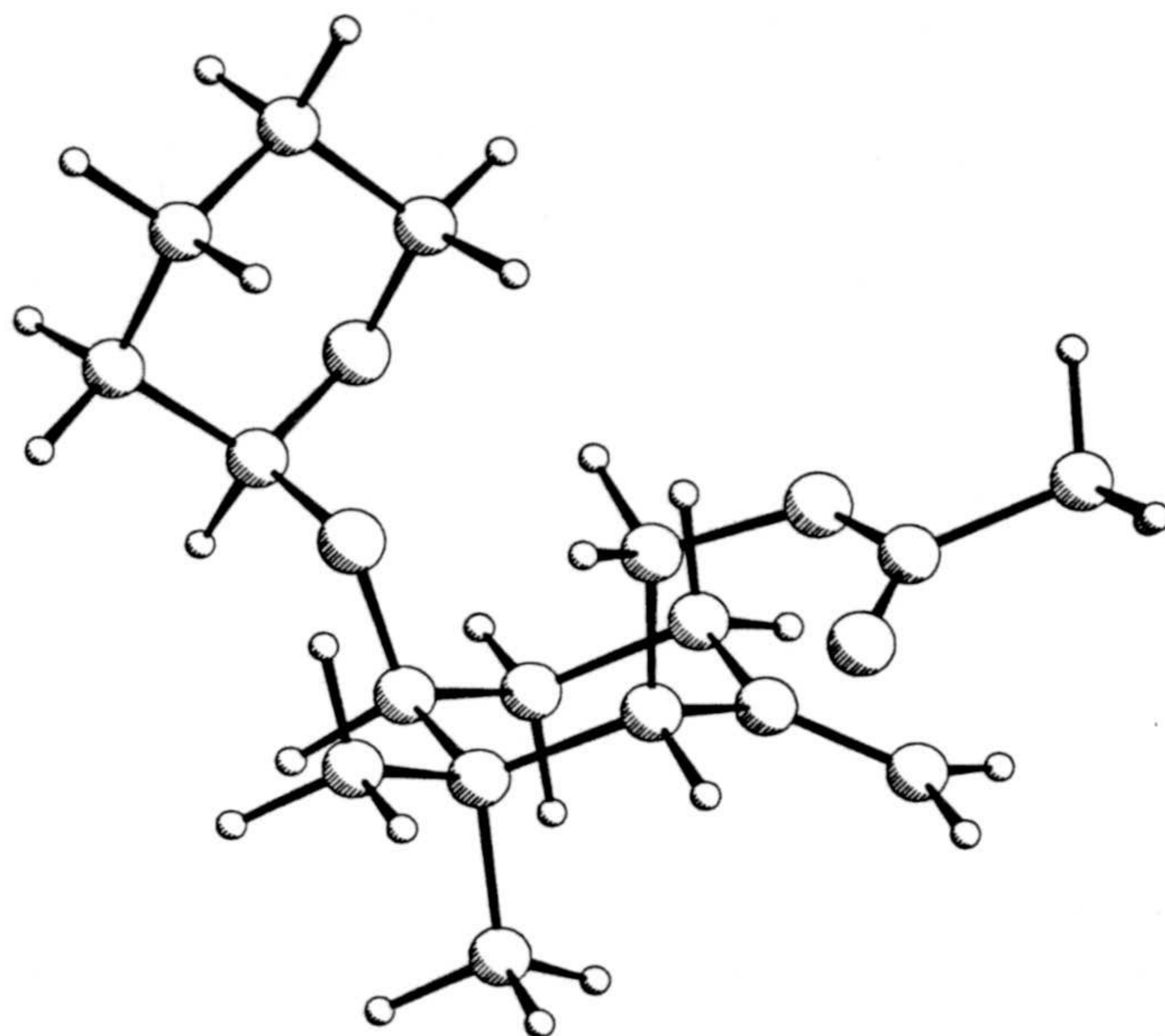
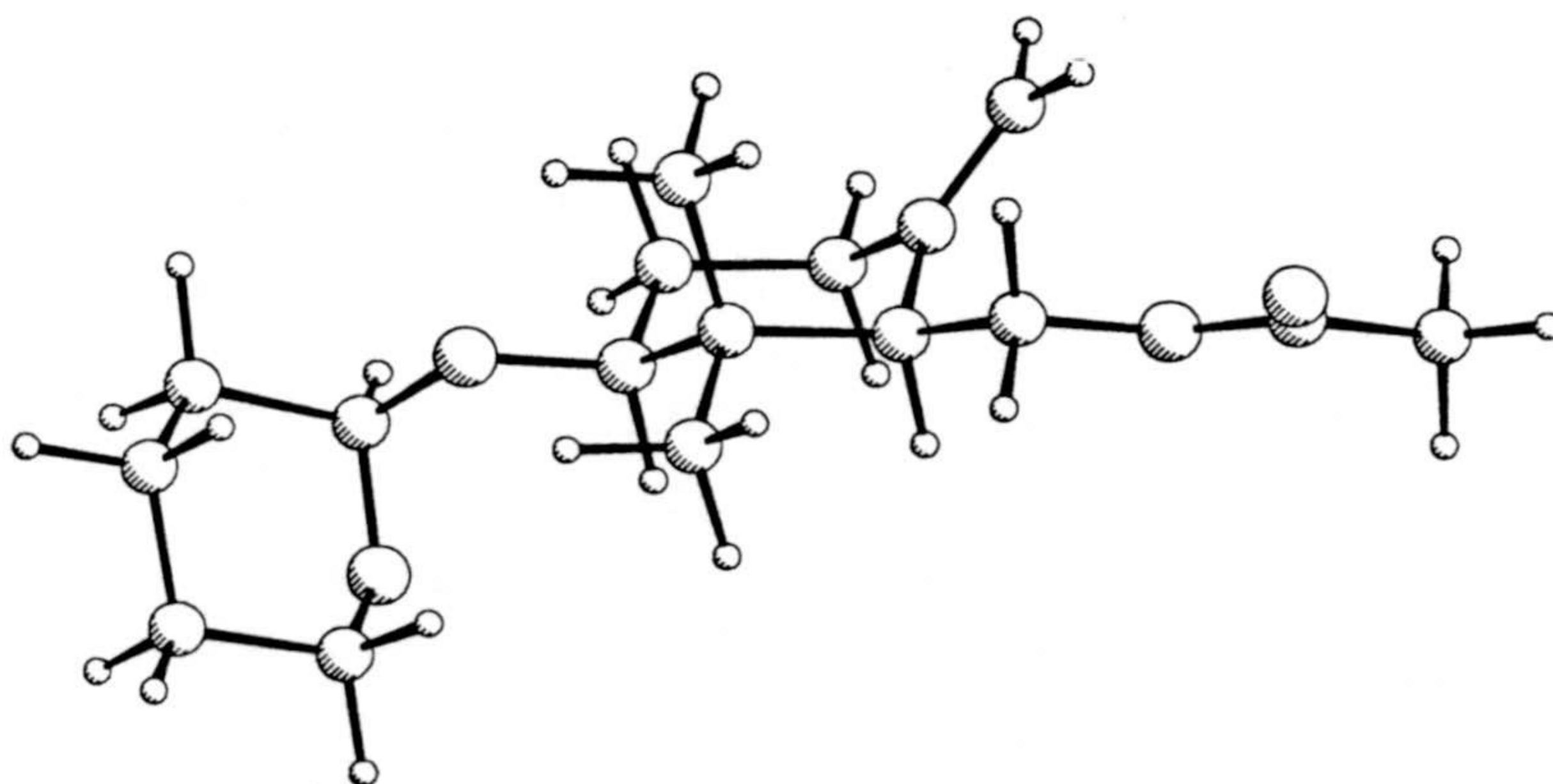


Figura II.56

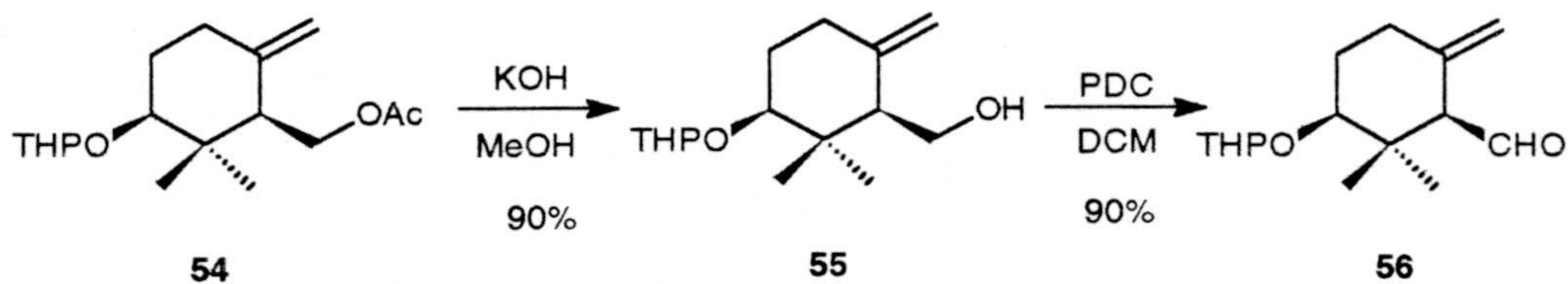


La saponificación del acetato de **54** se lleva a efecto añadiendo una solución de KOH metanólica (3N) sobre una solución del acetato en metanol y refluendo la mezcla durante dos horas. El hidroxiderivado formado, **55**, se oxida con dicromato de piridinio (PDC) en diclorometano, tras permanecer 24 horas a temperatura ambiente, proporcionando el aldehído **56**<sup>51</sup>.

<sup>51</sup> Corey, E. J.; Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.* 1979, 5, 399.



## Esquema II.57



El espectro de IR de **56** (espectro 56a) muestra, además de las bandas correspondientes al doble enlace exocíclico en ciclohexano ( $1641\text{ cm}^{-1}$ ) y a la agrupación tetrahidropiránica ( $1118$  y  $815\text{ cm}^{-1}$ ), las absorciones características de función aldehydica ( $2740$  y  $1714\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 56c) que, nuevamente, presenta desdoblamiento de las señales, destacan dos dobletes ( $J= 3,3\text{ Hz}$ ) a  $\delta$  9,85 y 9,86, debidas al protón aldehydico, y otras dos a 2,56 y 2,54 ppm ( $J= 3,3\text{ Hz}$ ), atribuibles al metino vecinal al anterior. Según estimaciones conformacionales de Mecánica Molecular, en **56** coexisten las dos conformaciones, axial y ecuatorial, respecto de los sustituyentes en 1' y 5', si bien es mayoritaria la disposición axial (25,6 Kcal/mol, 82,4 %)(ecuatorial: 28,3 Kcal/mol, 17,5 %),  $J_{5'-4'}$ -PROMEDIO = 2,5 y 4,7 Hz (figuras II.58 y II.59).

Figura II.58

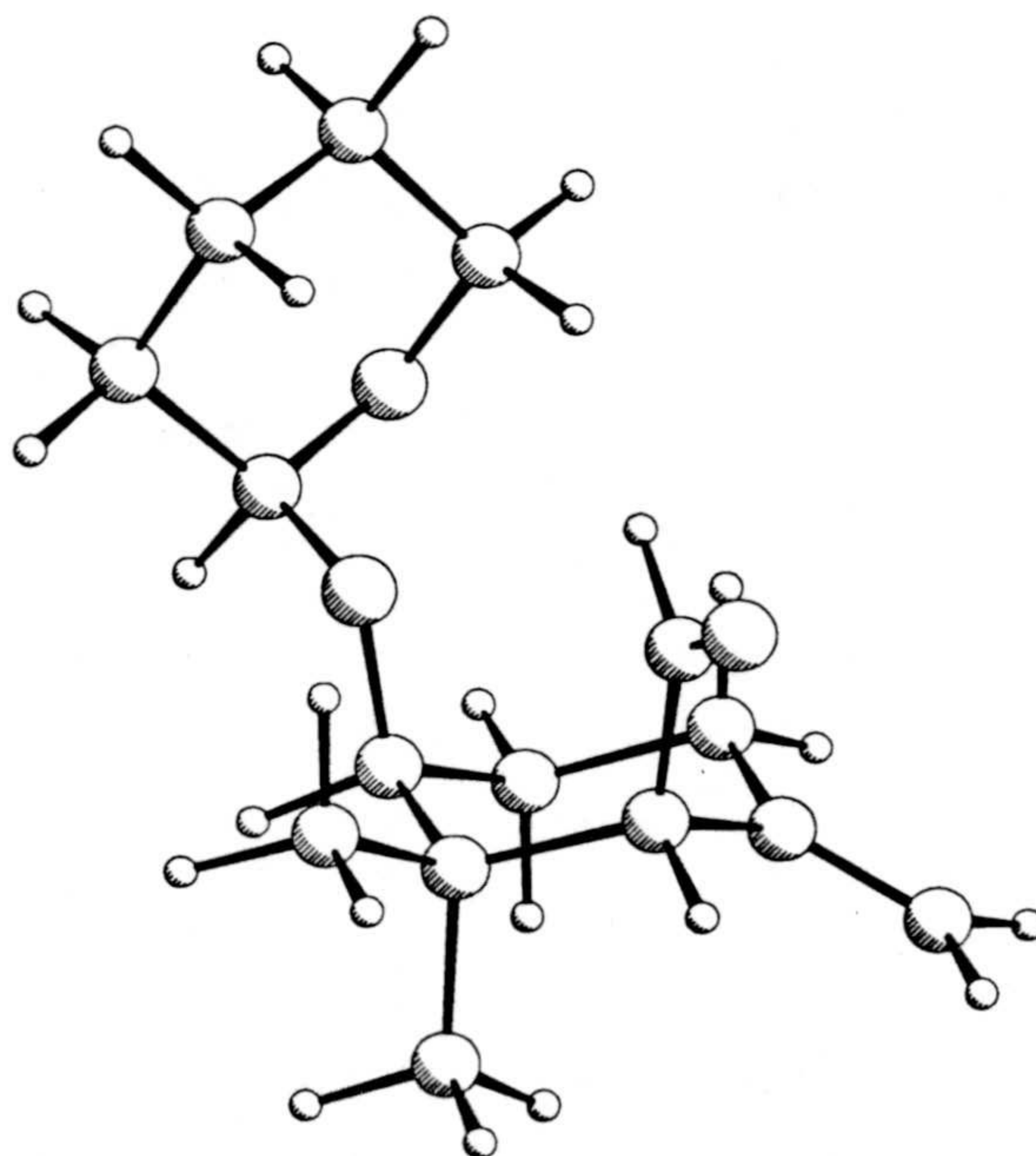
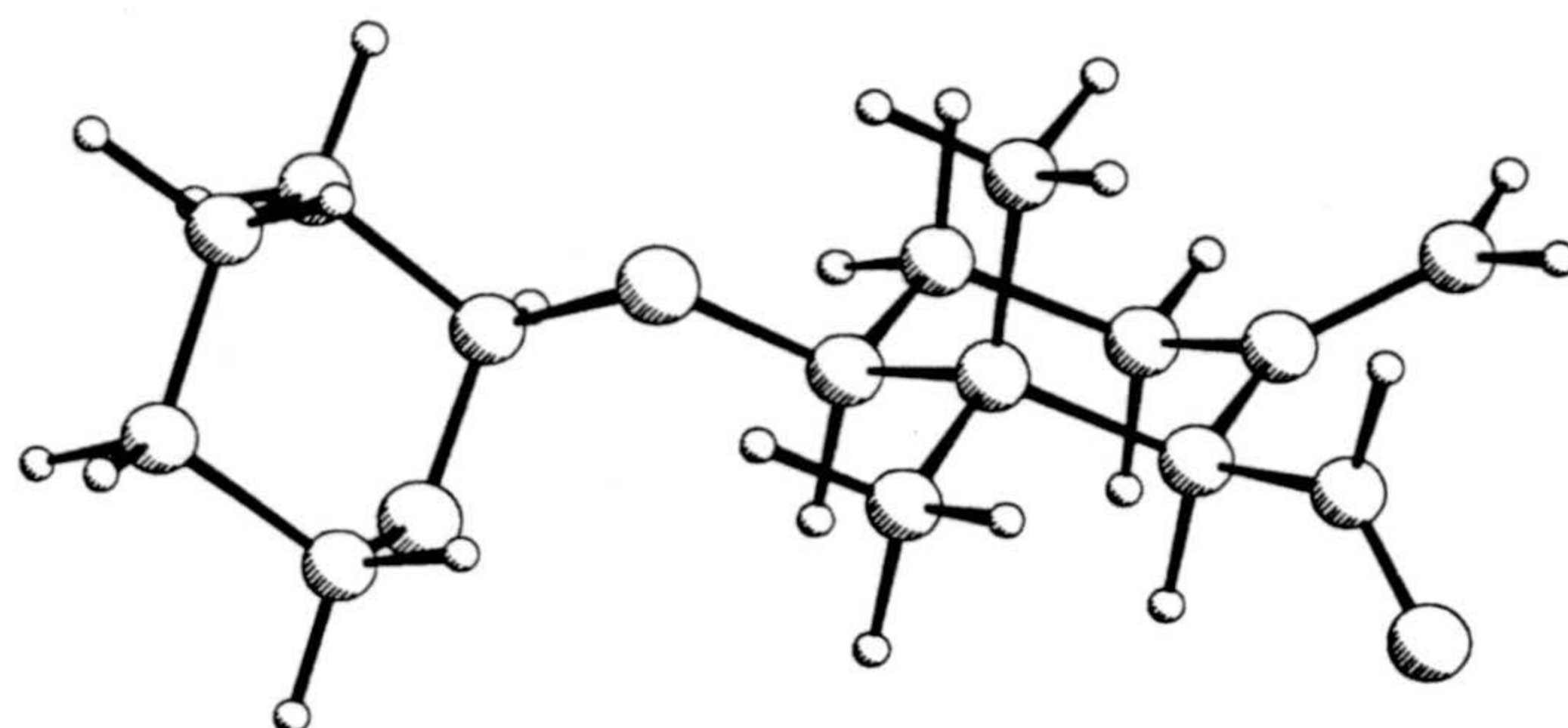




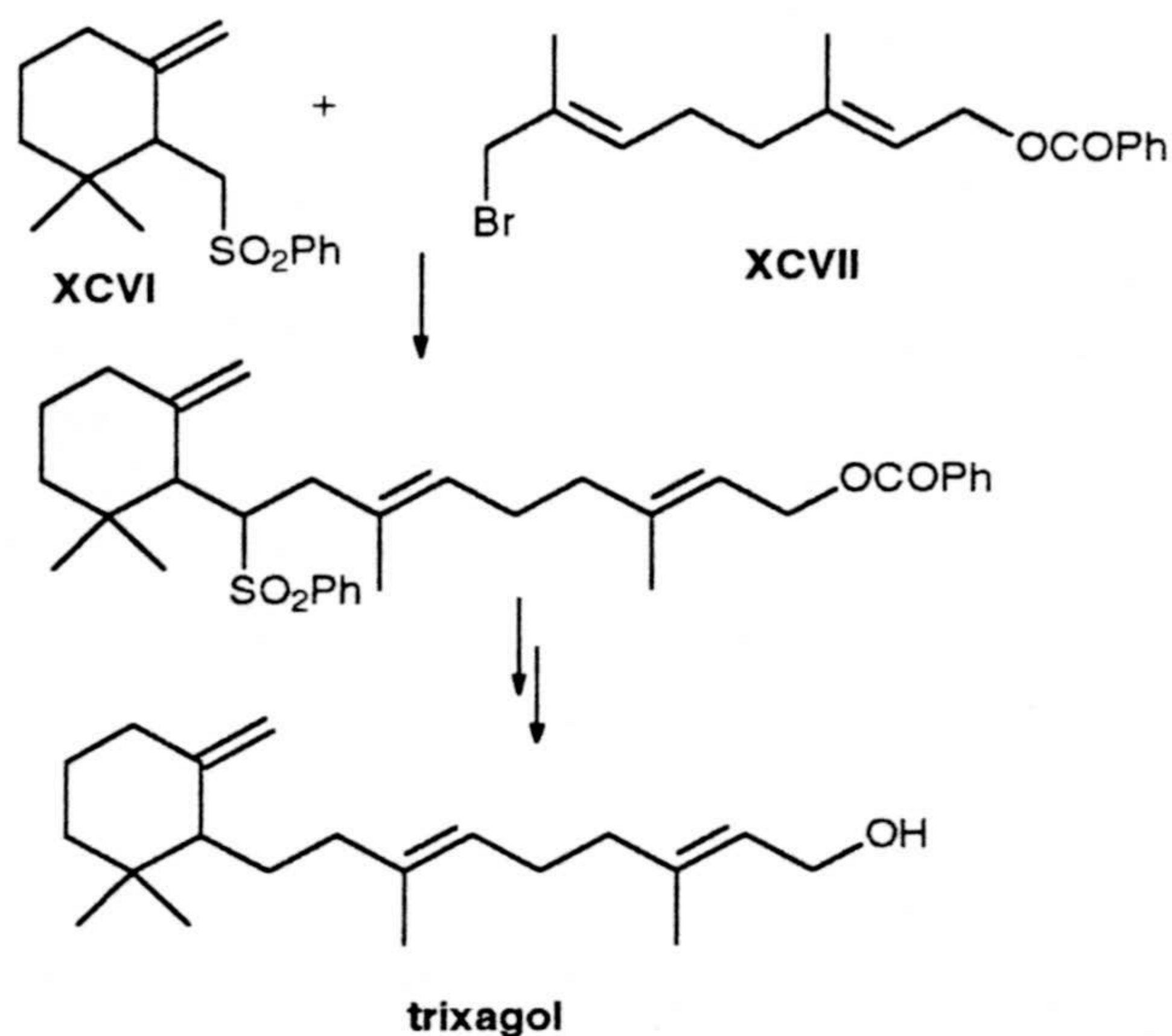
Figura II.59



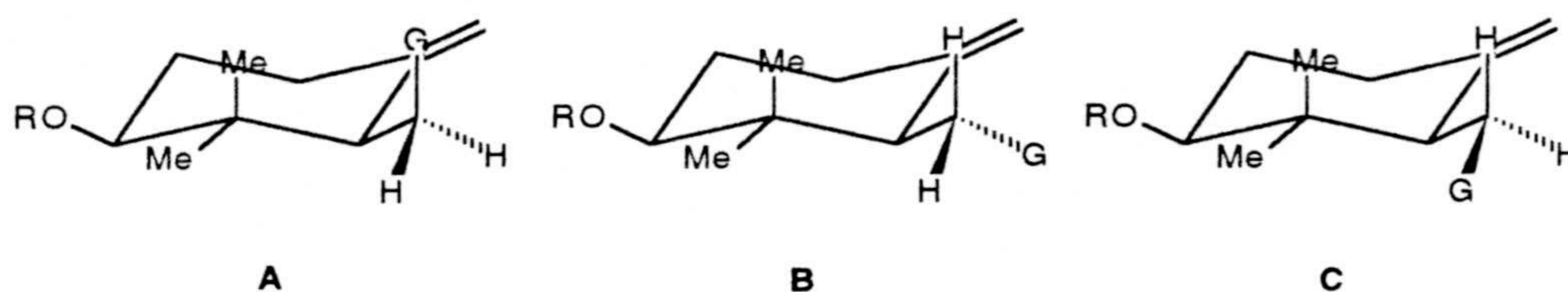
La siguiente etapa en la preparación del sintón C13 implica la condensación de Wittig entre el aldehído **56** y el fosforano **XCV**. Sobre una solución enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  del fosforano en THF y *n*-BuLi se añade otra solución del aldehído en el mismo disolvente. Todos los ensayos realizados para efectuar tal condensación resultaron infructuosos. Posiblemente **56** ofrezca un impedimento estérico sobre el carbono aldehídico, por parte del gem-dimetilo y el metileno exocíclico, que impide la entrada del nucleófilo en la condensación de Wittig. Armstrong y Weiler<sup>3</sup> advierten sobre el impedimento severo que sufre el C-1 de derivados similares a **XCVI** frente a la sustitución nucleofílica, reconociendo no haber podido atacar mediante ningún nucleófilo este centro. En este sentido, estos autores han descrito la síntesis de ( $\pm$ )-trixagol, utilizando una condensación de un derivado C10, en forma de fenil sulfona **XCVI**, con el halogenuro lineal **XCVII** (Esquema II.60).



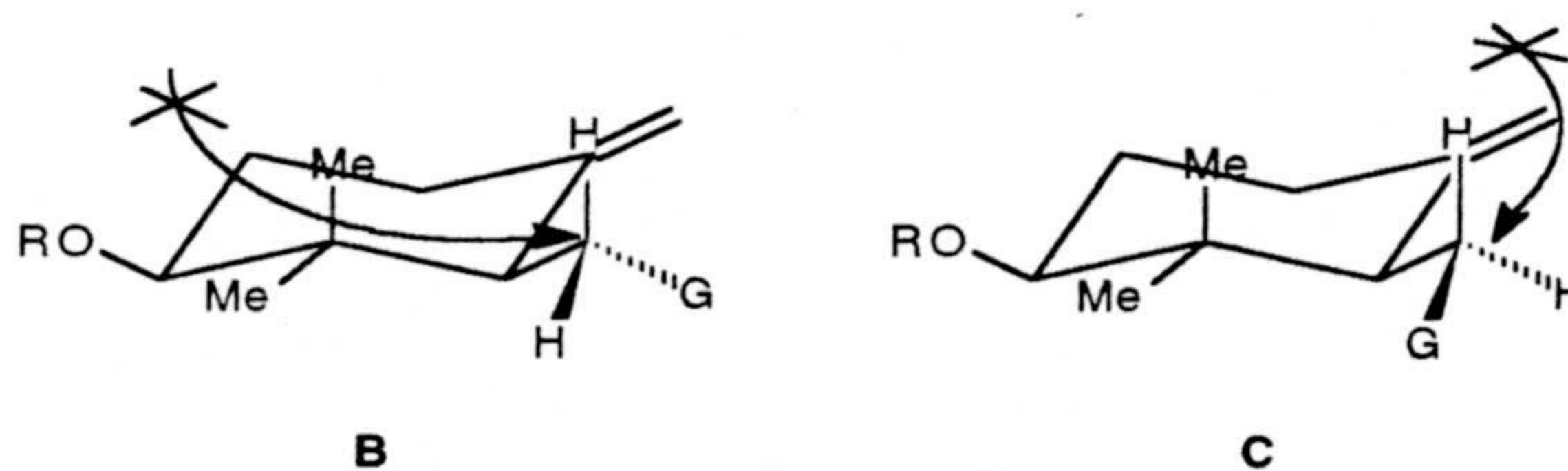
## Esquema II.60



En el caso de nuestro sintón **a**, hay que considerar tres rotámeros, en la conformación axial, para la sustitución nucleofílica, sobre el metileno C-1.

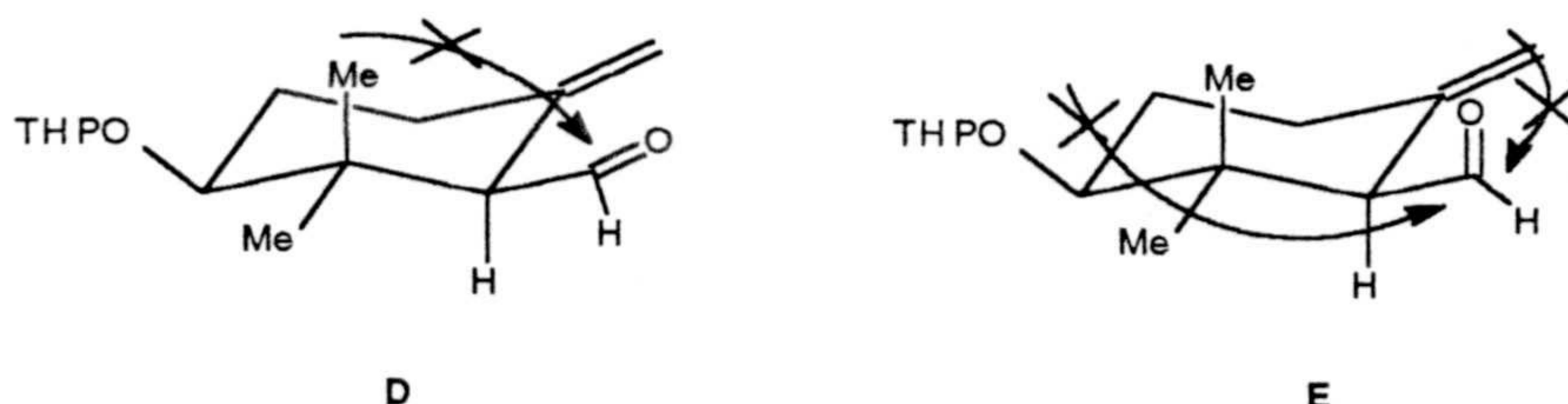


La conformación **A** debe ser poco probable, dadas las interacciones 1,3 diaxiales existentes entre el metilo y el grupo saliente (G). Las conformaciones **B** y **C**, que no presentan este problema, son más posibles. No obstante, la cara contraria al enlace C-G está bloqueada frente al ataque nucleofílico, o bien por el grupo gem-dimetilo (**B**) o bien por el metileno exocíclico (**C**).

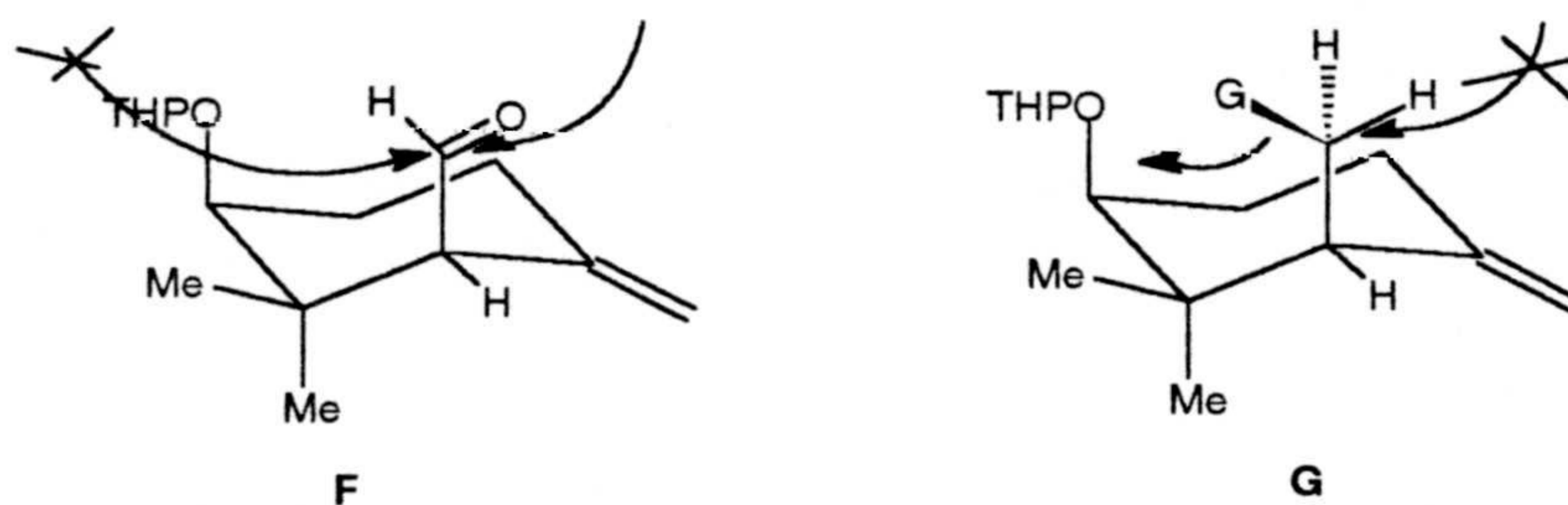




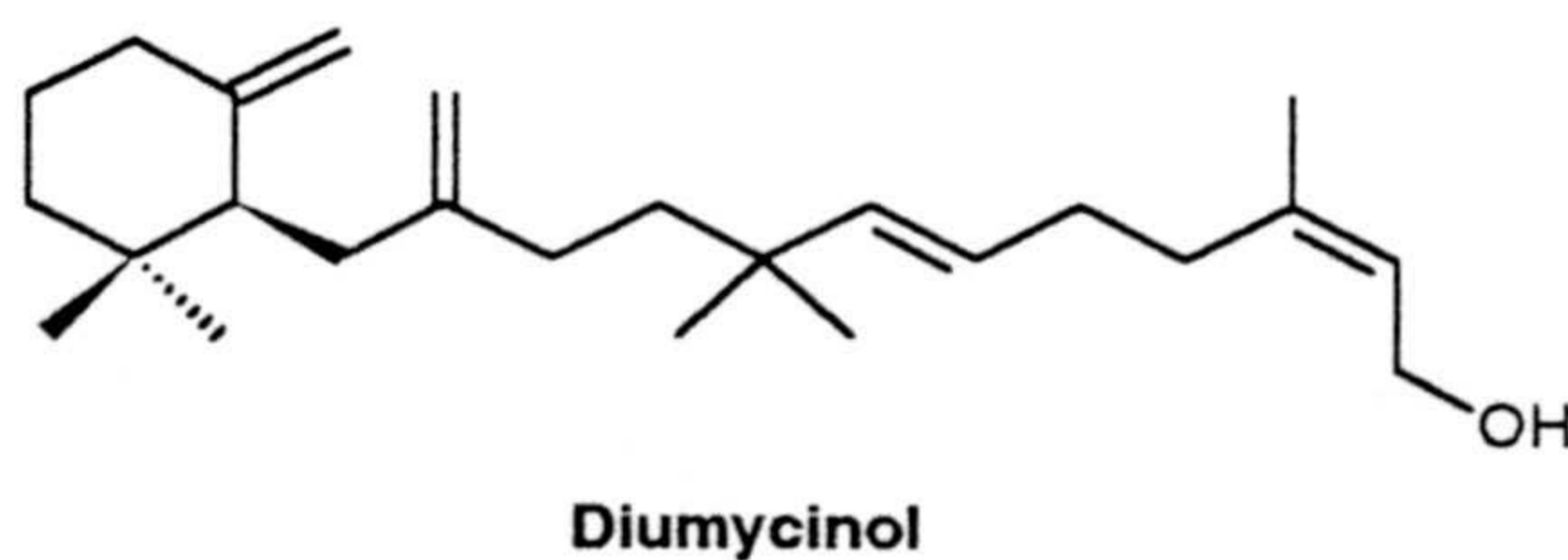
Para el caso concreto del aldehído **56**, si bien el carbono que sufre el ataque dispone de dos caras, por su hibridación  $sp^2$ , los rotámeros más probables **D** y **E** ofrecen también cierto impedimento. En el caso de **E**, el impedimento por ambas caras, por parte del metilo ecuatorial y el metileno olefinico es claro. En el rotámero **D**, al menos la cara superior está impedida por el metilo axial.



Así mismo, en la conformación axial, cuando el C-1 es  $sp^2$ , una de las caras está claramente impedida, y el ataque por la otra cara, si bien es más claro, daría lugar a un estado de transición en el que se "apiñan" demasiados grupos, siendo importantes los problemas estéricos con el grupo voluminoso en C-5'. En esta misma conformación, si el C-1 es  $sp^3$ , tanto para el ataque como para la salida de G, el grupo OTHP en C-5', imposibilita el ataque nucleofílico.



Kocienski<sup>52</sup> reconoce haber tenido los mismos problemas en la síntesis de diumycinol.



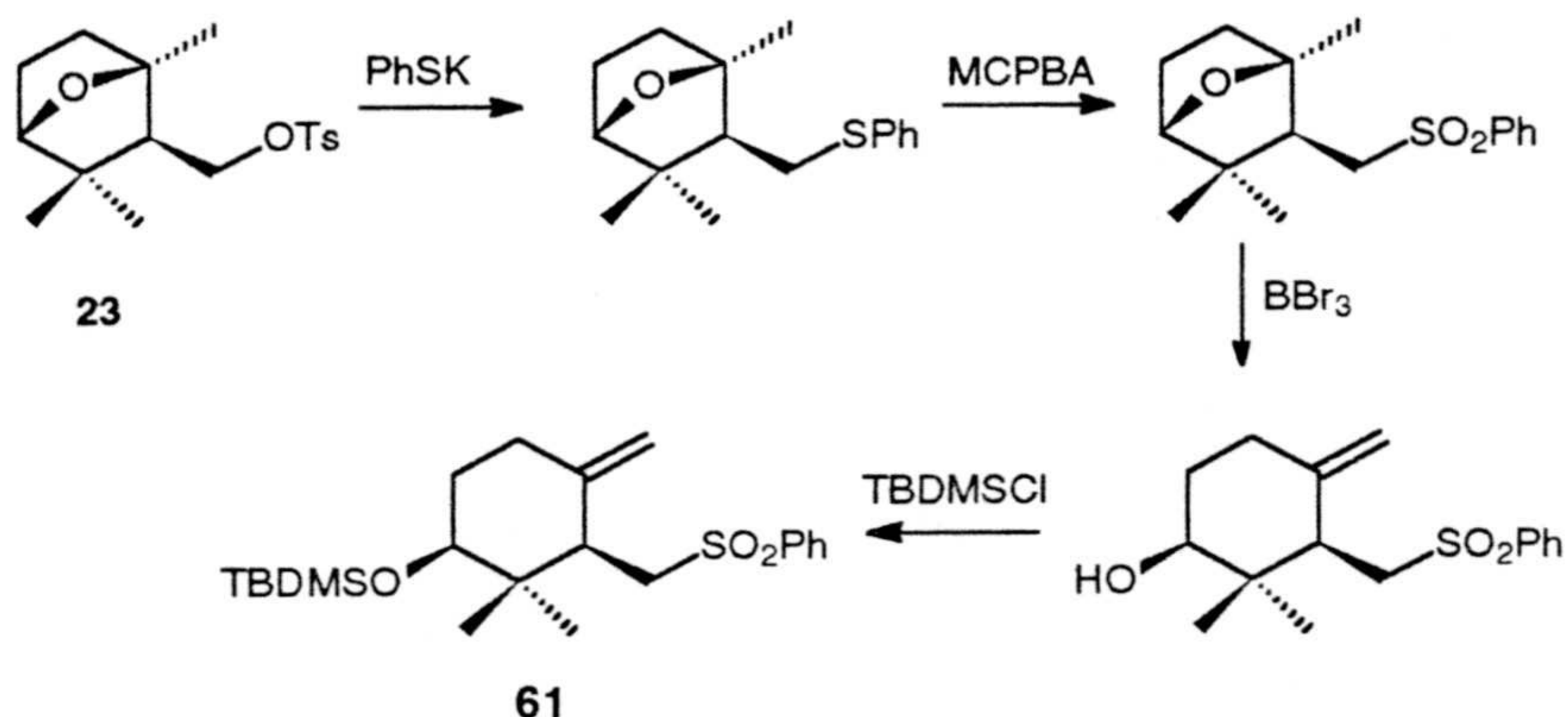
<sup>52</sup> Kocienski, P.; Todd, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1078.



A la vista de estos resultados, se decidió modificar la estrategia de condensación, cambiando el sentido de ésta. Se trata de hacer el sintón **a**, nucleófilo sobre el carbono CH<sub>2</sub>-1.

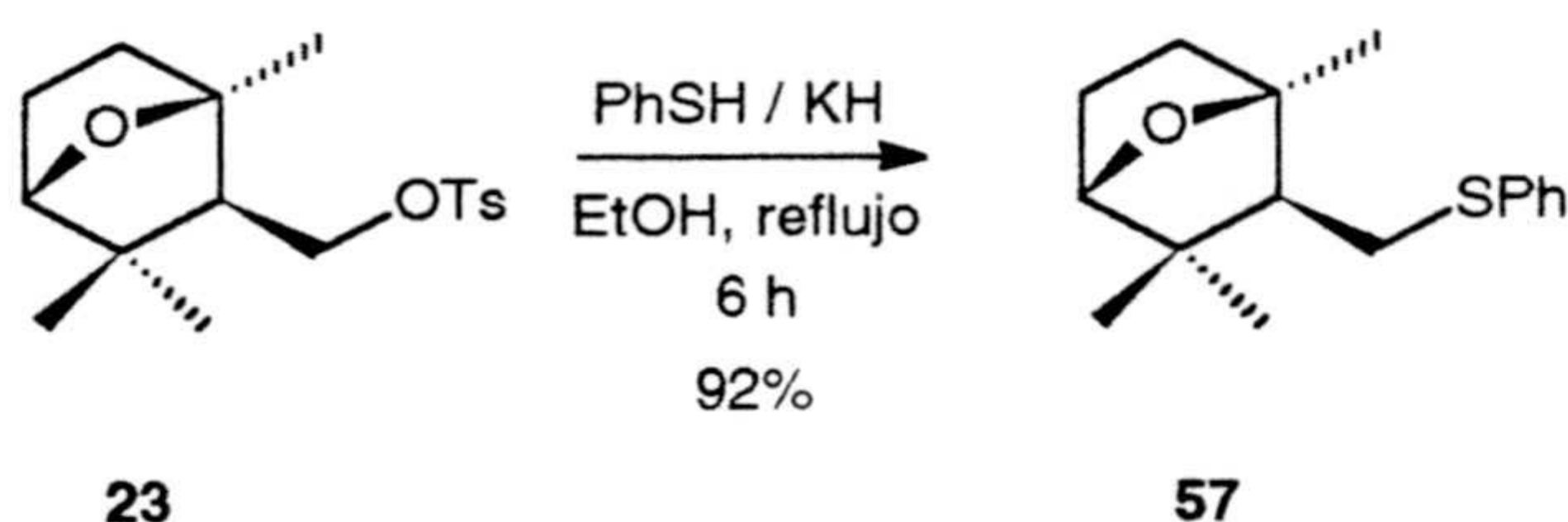
De acuerdo con estas consideraciones se plantea la preparación del sintón **a** **61** mediante la siguiente secuencia, tomando como producto de partida el tosilato **23**.

### Esquema II.61



La sustitución nucleofílica del grupo tosilato en el éter **23**, por el grupo fenil sulfuro se lleva a cabo añadiendo, sobre una solución de KH y tiofenol en EtOH, otra del tosilato **23** en el mismo disolvente. El sulfuro se obtuvo con alto rendimiento, calentando a reflujo durante seis horas.

### Esquema II.62



El espectro de masas (espectro 57b) del compuesto **57** presenta el ión molecular a m/e 262. El pico base de este espectro, ión de m/e 153, corresponde a la pérdida de la agrupación fenilsulfuro.

El espectro de IR (espectro 57a) confirma la entrada del grupo feniltio, por la presencia en el espectro de las bandas a 1582, 1478, 738 y 690 cm<sup>-1</sup>, asignables a anillo aromático monosustituido.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 57c) se aprecia la desaparición del metilo del tosilo del compuesto **23**. Asimismo, las señales de los protones del anillo aromático, que integran por cinco hidrógenos, resuenan como un singlete ancho, en lugar del sistema AA'BB' presente en el

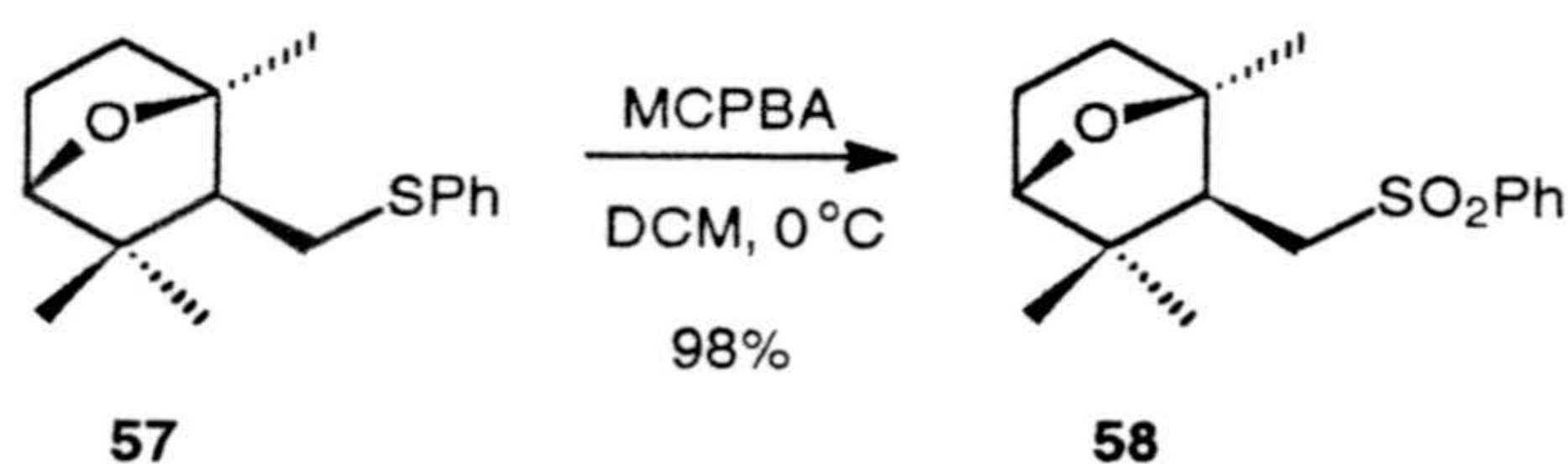


espectro del tosilato **23**. Por último, los protones del metileno que soportan la agrupación fenilsulfuro ( $\text{CH}_2\text{-1}$ ) resuenan como dos dobles dobles a  $\delta$  2,79 ( $J= 12,0$  y  $15,0$  Hz) y a  $\delta$  2,95 ( $J= 7,0$  y  $12,0$  Hz).

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 57d, tabla III) también confirma la entrada del nuevo grupo. El metileno  $\text{CH}_2\text{-1}$  resuena, en esta ocasión, a 32,7 ppm, claramente distinto al desplazamiento de éste en el tosilato **23**, a 69,0 ppm.

La oxidación del tioéter **57** a sulfona se efectúa añadiendo, sobre una solución de **57** en diclorometano (0,2 M) a 0 °C, otra de MCPBA en el mismo disolvente y manteniendo durante una hora a 0 °C. Se obtiene **58** con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

### Esquema II.63



El espectro de masas (espectro 58b) de esta sustancia presenta el ión molecular a  $m/e$  294. El pico base, como en casos anteriores, es el ión de  $m/e$  153, correspondiente a la pérdida del fragmento fenilsulfonilo [ $\text{PhSO}_2\text{-}$ ].

En su espectro de IR (espectro 58a) se observan, como en el caso anterior, las bandas de anillo aromático. En este caso, se aprecia a  $1150\text{ cm}^{-1}$  la banda asignable al grupo sulfona ( $\text{SO}_2$ ).

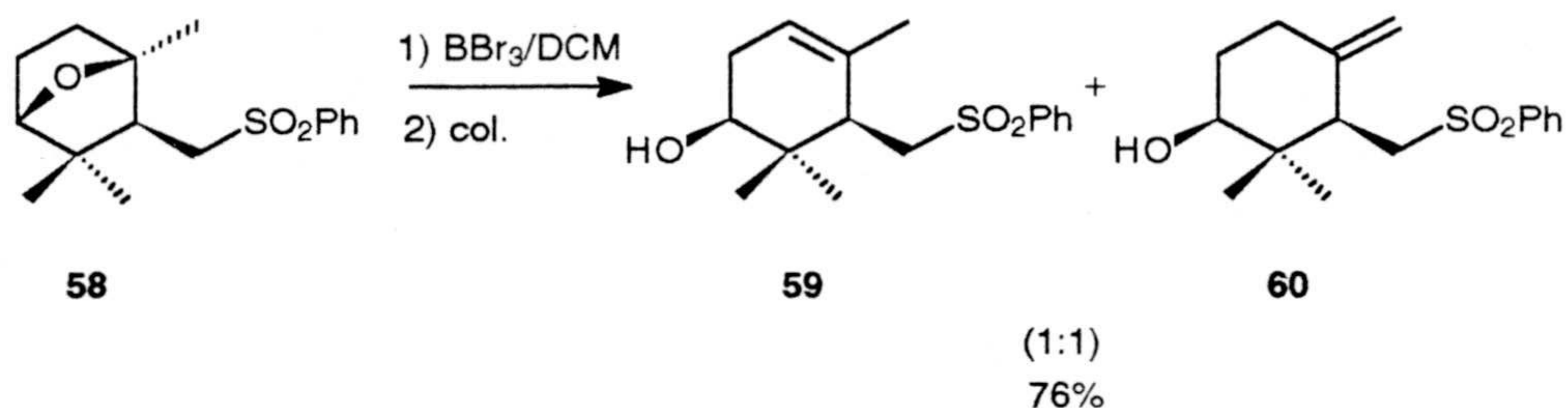
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 58c) se observan, como diferencias principales con el tioéter **57**, el desplazamiento del metileno  $\text{CH}_2\text{-1}$  que se desapantalla y resuena como un doble doblete ( $J= 4,5$  y  $1,5$  Hz) a  $\delta$  3,10. El grupo  $\text{SO}_2$ , electrón-atrayente, da lugar a un modelo de resonancia entre los protones aromáticos, que se distingue del modelo simétrico del sistema del tioéter (electrón-donante). En este caso, los protones en *meta* resuenan como un doble doblete ( $J=7,1$  Hz) a  $\delta$  7,54, el protón en *para* lo hace como un doble doblete ( $J= 7,1$  Hz) a 7,64 ppm y los protones en *orto* como un doblete ( $J= 7,1$  Hz) a  $\delta$  7,88.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 58d, tabla III) se observa cómo el metileno que soporta la función fenilsulfona se desapantalla más de 20 ppm, resonando ahora a  $\delta$  55,1.

Continuando con la secuencia descrita, el siguiente paso supone la apertura del éter de **58**. Esta reacción se efectúa añadiendo, sobre una solución de **58** en diclorometano anhidro, una solución de  $\text{BBr}_3$  en el mismo disolvente (0,5 M). La reacción se detiene con colidina, originándose una mezcla de los hidroxialquenos **59** y **60** aproximadamente en proporción 1 : 1.



## Esquema II.64



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 59c) de la mezcla de ambos isómeros, **59** y **60**, se observan las señales del gem-dimetilo del compuesto **59** a  $\delta$  0,92 y 1,05. Los hidrógenos del metileno  $\text{CH}_2$ -1, que soportan la función fenilsulfona, constituyen la parte AB de un sistema ABX, apareciendo ambos dobles dobletes a  $\delta$  3,02 ( $J= 4,5$  y  $10,0$  Hz) y 3,85 ( $J= 3,5$  y  $10,0$  Hz). El protón del metino vecinal al hidroxilo,  $\text{CH}$ -5', resuena como un triplete a 3,32 ppm ( $J= 4,0$  Hz). Por último, el protón olefínico  $\text{CH}$ -3' aparece en el espectro como un singlete ancho, a 5,30 ppm.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 60c) del compuesto **60** resuena el gem-dimetilo a  $\delta$  0,80 y 0,93. Los hidrógenos del metileno  $\text{CH}_2$ -1, que soportan la función fenilsulfona, también resuenan por separado como dobles dobletes a 3,32 ppm ( $J= 14,5$  y  $4,0$  Hz) y a 3,60 ppm ( $J= 14,5$  y  $8,0$  Hz). El protón del metino vecinal al hidroxilo,  $\text{CH}$ -5', resuena como doble doblete a  $\delta$  3,46 ( $J= 5,5$  y  $2,2$  Hz). El metileno exocíclico olefínico da lugar a dos señales singletes, que resuenan en el espectro a  $\delta$  4,63 y 4,80.

Conformacionalmente, en **60** existen también las disposiciones axial y ecuatorial de los sustituyentes en 1' y 5'. Los estudios de Mecánica Molecular revelan una mayor estabilidad del conformero axial (17,7 Kcal/mol, 95,5 %)(ecuatorial: 19,6 Kcal/mol, 4,5 %),  $J_{5'-4'}$  PROMEDIO = 3,8 y 2,4 Hz(Figuras II.65 y II.66).

Figura II.65

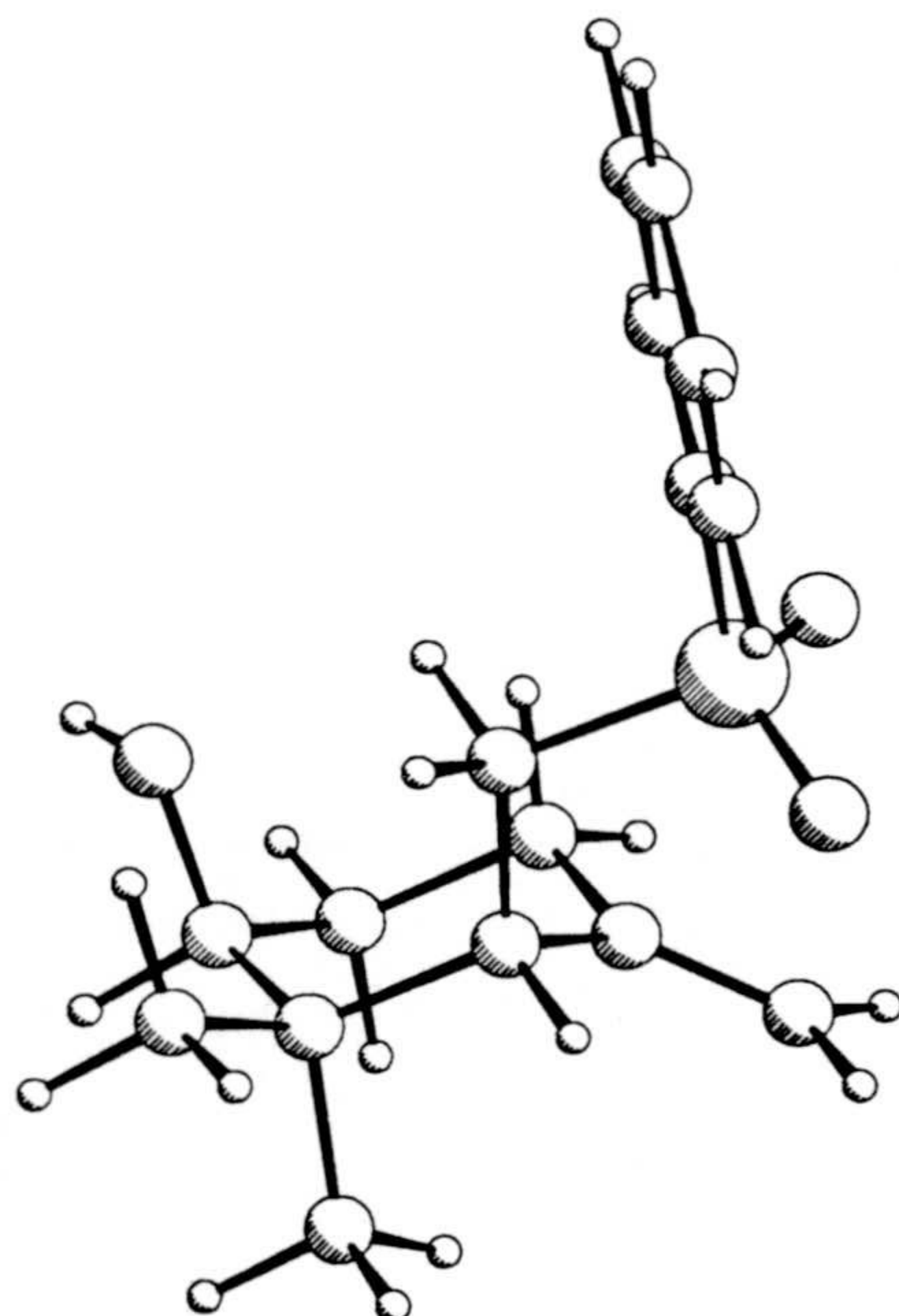
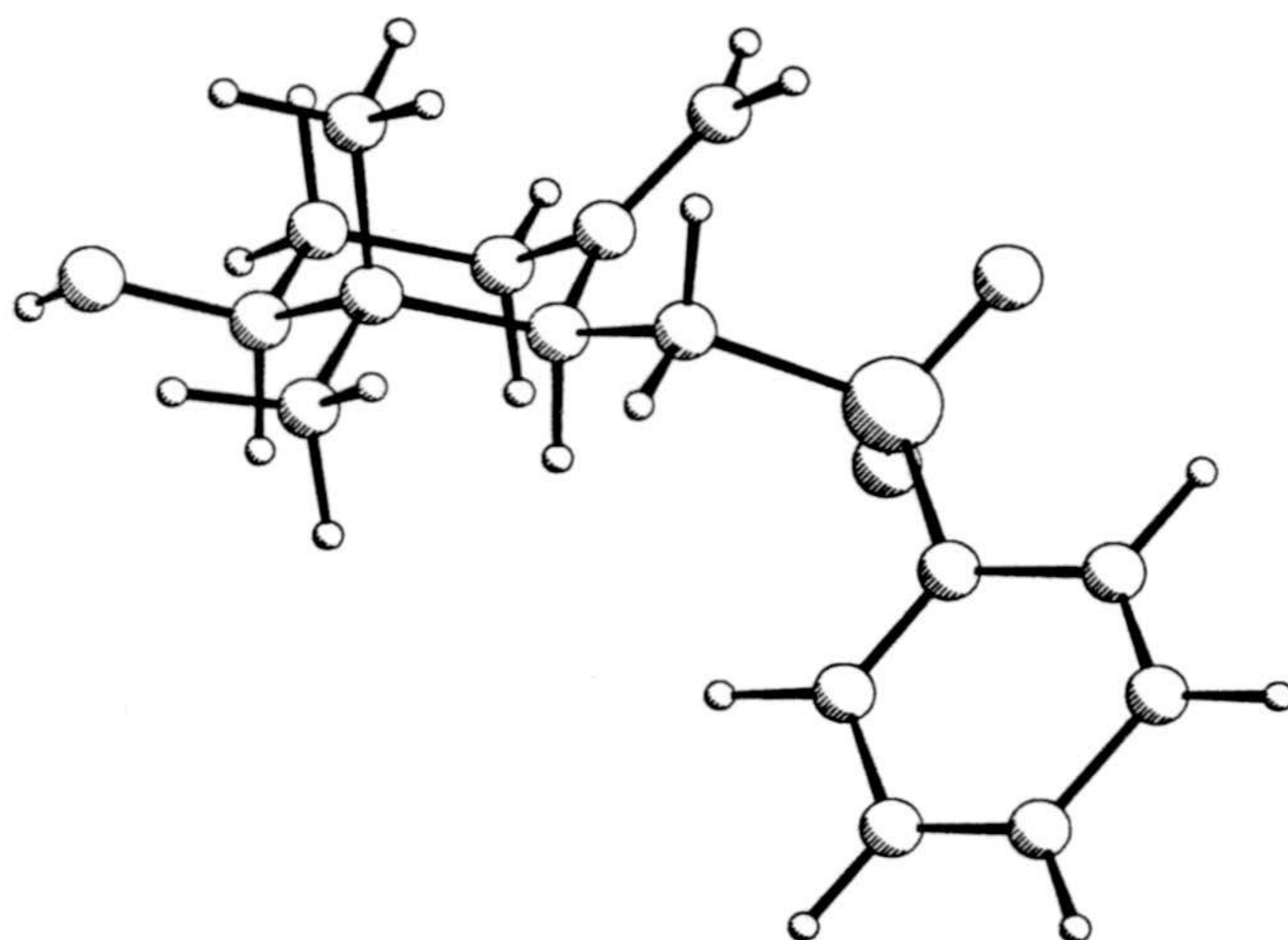




Figura II.66



Comparativamente frente al acetoxiderivado **3**, la apertura del éter con  $\text{BBr}_3$  proporciona una mayor cantidad de hidroxialqueno exocíclico. Como se discutió anteriormente, el sustituyente en el metileno  $\text{CH}_2-1$  ejerce un papel definitivo en este hecho. En esta ocasión, los oxígenos de la sulfona sólo pueden formar un ciclo de cinco miembros, lo que conduce a una menor estabilización en  $\text{C}-2'$ , con la consiguiente mayor proporción de bromhidrina y posterior eliminación regioselectiva hacia el doble enlace exocíclico (Esquema II.67).

Esquema II.67

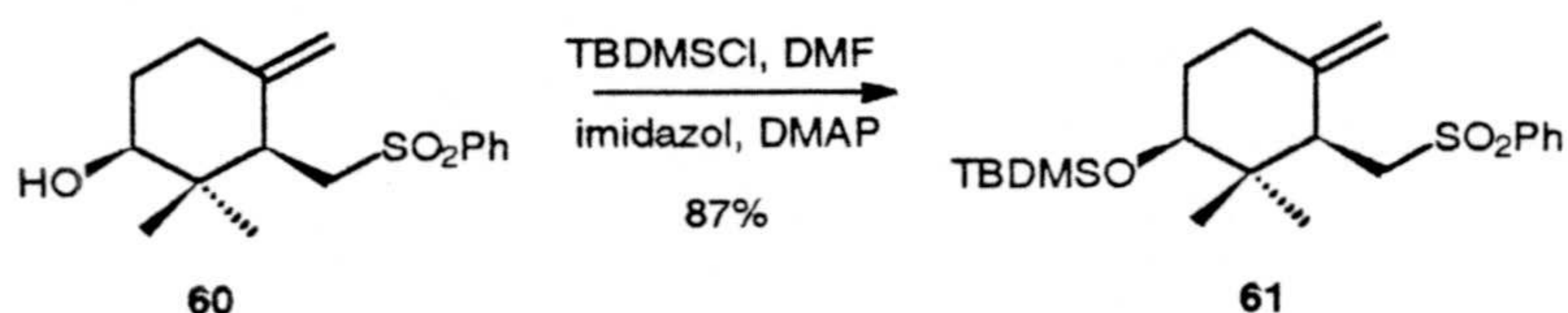


Tras la correspondiente cromatografía en columna de gel de sílice para separar los isómeros **59** y **60**, se realiza la protección del grupo hidroxilo en  $\text{C}-5'$  del derivado exocíclico **60**. A una solución de **60** en DMF seca se seca un exceso de cloruro de *t*-butildimetilsililo, una cantidad equimolar con **60** de imidazol y una cantidad catalítica de



dimetilaminopiridina<sup>53</sup>. Tras diez horas de agitación a temperatura ambiente, se obtiene un 87% de **61**<sup>54</sup>.

### Esquema II.68

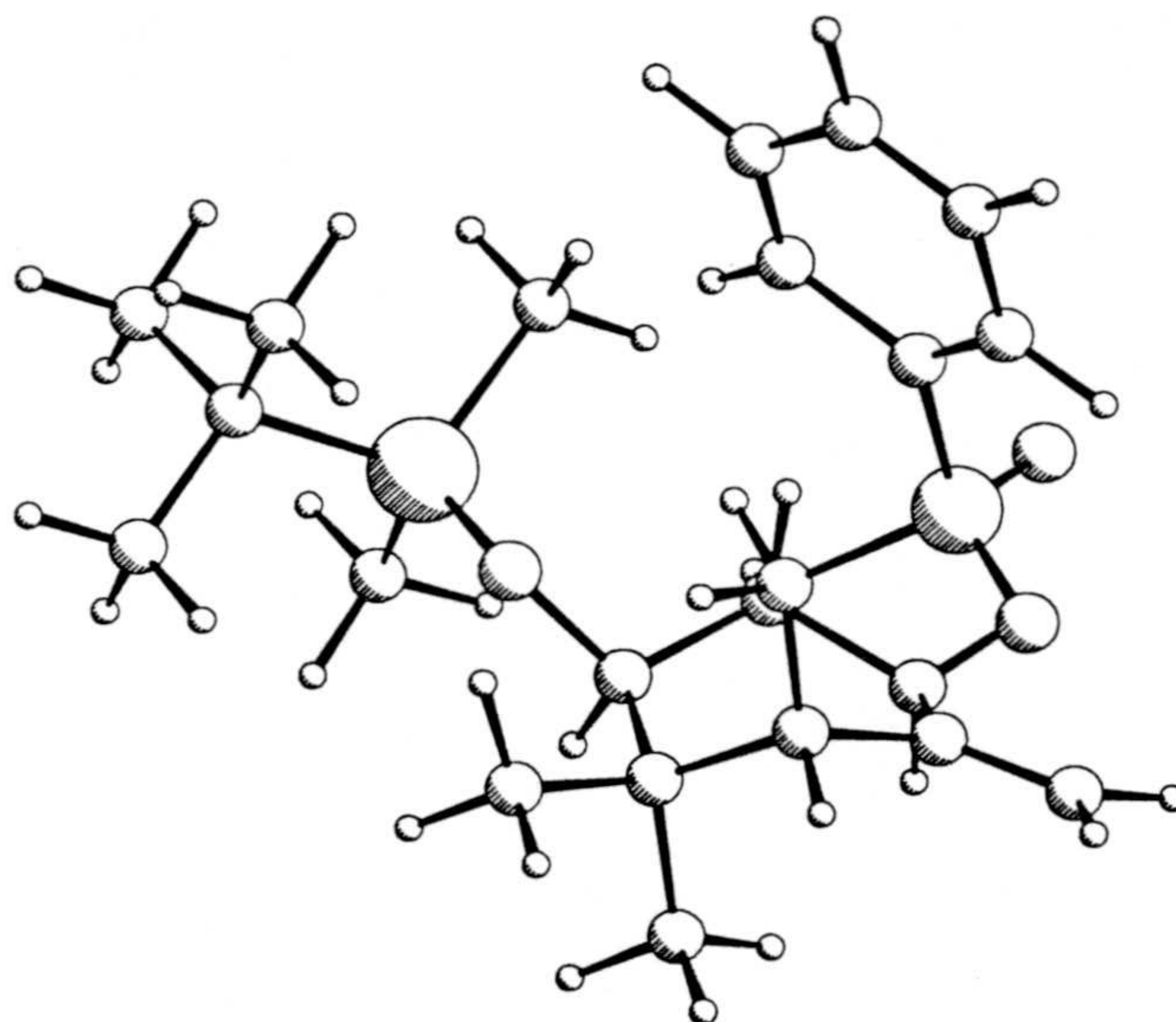


En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 61c) de esta sustancia podemos observar la aparición de sendos singletes a  $\delta$  0,00 y 0,80, asignables al grupo *t*-butildimetilsililo.

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C (espectro 61d, tabla VII) se aprecia la señal de metilos unidos a silicio, a -4,4 ppm. El carbono cuaternario del grupo *t*-butilo, unido también a silicio, resuena a 17,9 ppm. Por su parte, los metilos del *t*-butilo resuenan a  $\delta$  25,9.

El derivado **61** adopta, según cálculos de Mecánica Molecular, preferentemente una conformación de silla, axial en 1' y 5' ( 20,6 Kcal/ mol, 69,0 %), si bien la conformación más concordante con la *J* experimental es una de bote torcido con los sustituyentes en axial (28,68 Kcal/mol) (figura II.69).

Figura II.69



Una vez preparada la sulfona se intenta condensar con los sintones acíclicos **36** (C<sub>5</sub>) y **40** (C<sub>20</sub>). Los ensayos se llevan a cabo<sup>3,55,56</sup> añadiendo, sobre una solución de la

<sup>53</sup> Chaudhary, S. K.; Hernández, O., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 99.

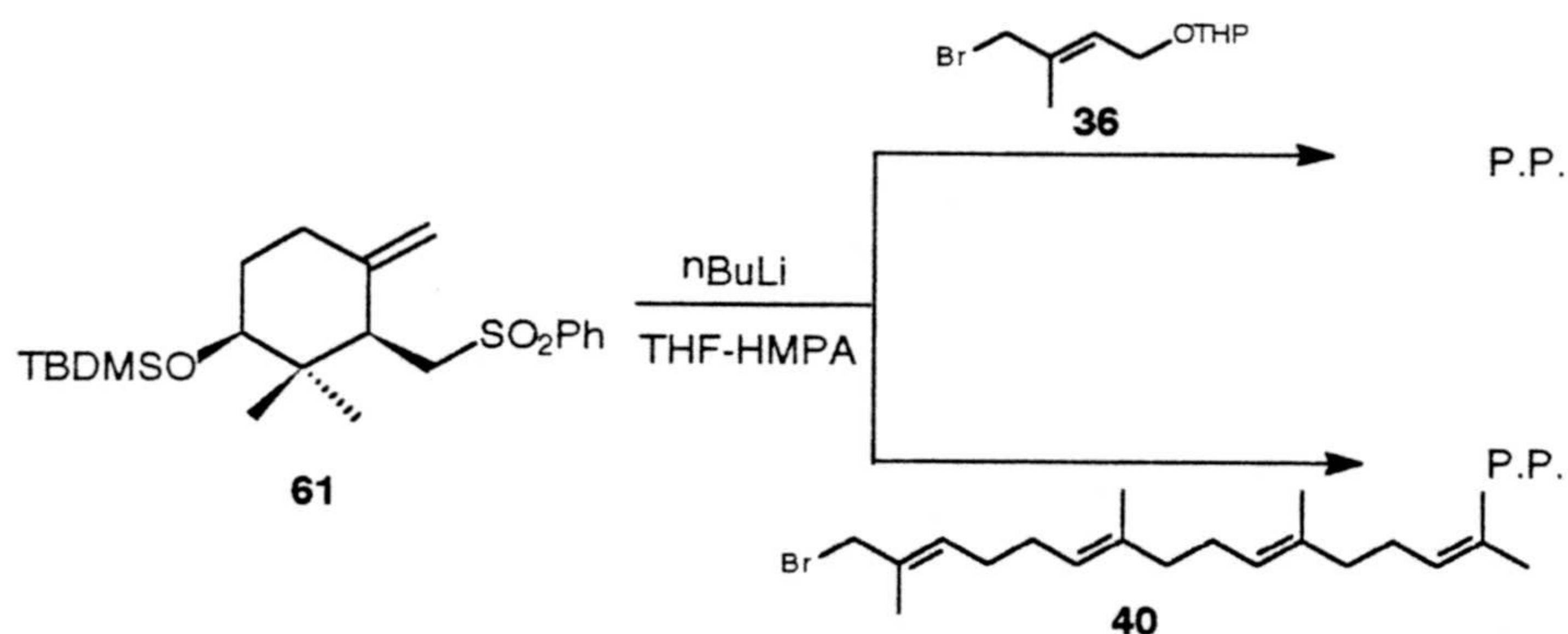
<sup>54</sup> Orrú, R.; Wijnberg, J.; Bowman, C.; de Grott, A., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 374.

<sup>55</sup> Julia, M.; Chemla, F.; Uguen, D., *Bull. Soc. Chim.* **1993**, 130, 200.

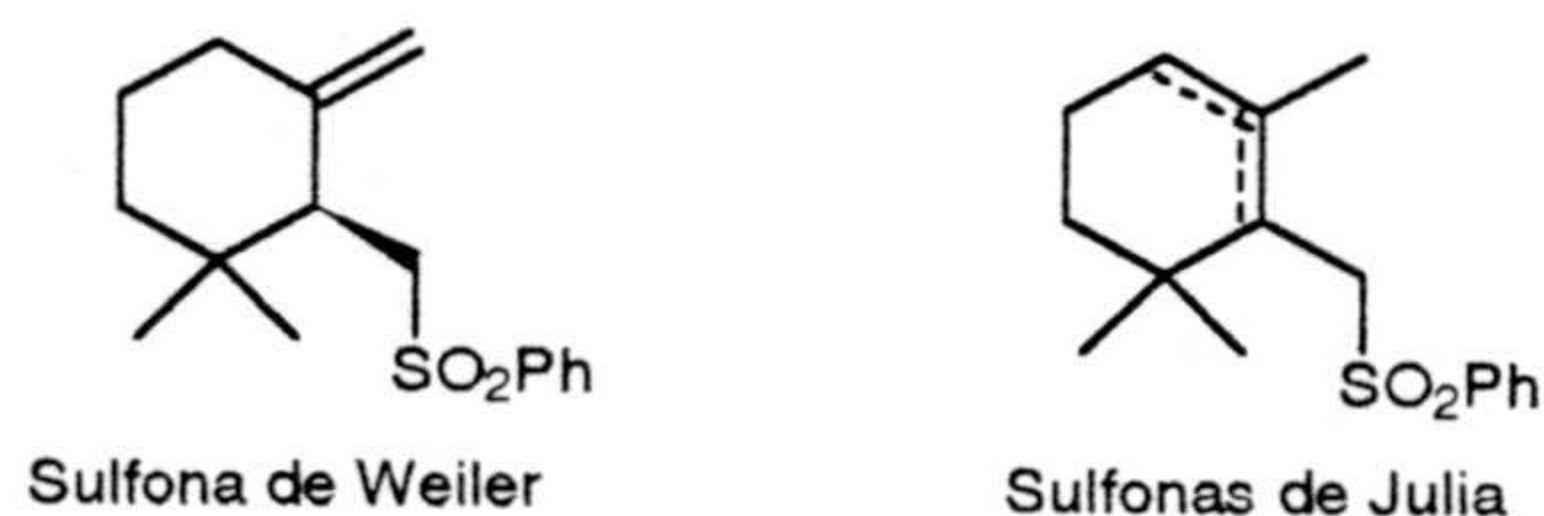


fenilsulfona **61** en THF seco y HMPA a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , otra de  $n\text{-BuLi}$  (2,3 M en hexano). Tras una hora de agitación, periodo en el que la temperatura ha subido hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  para permitir la formación del carbanión  $\alpha$ -sulfónico, se añade el bromuro alílico **36** ó **40** disuelto en THF. La reacción se mantiene a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante doce horas. En ninguno de los casos se ha observado formación de compuestos de condensación.

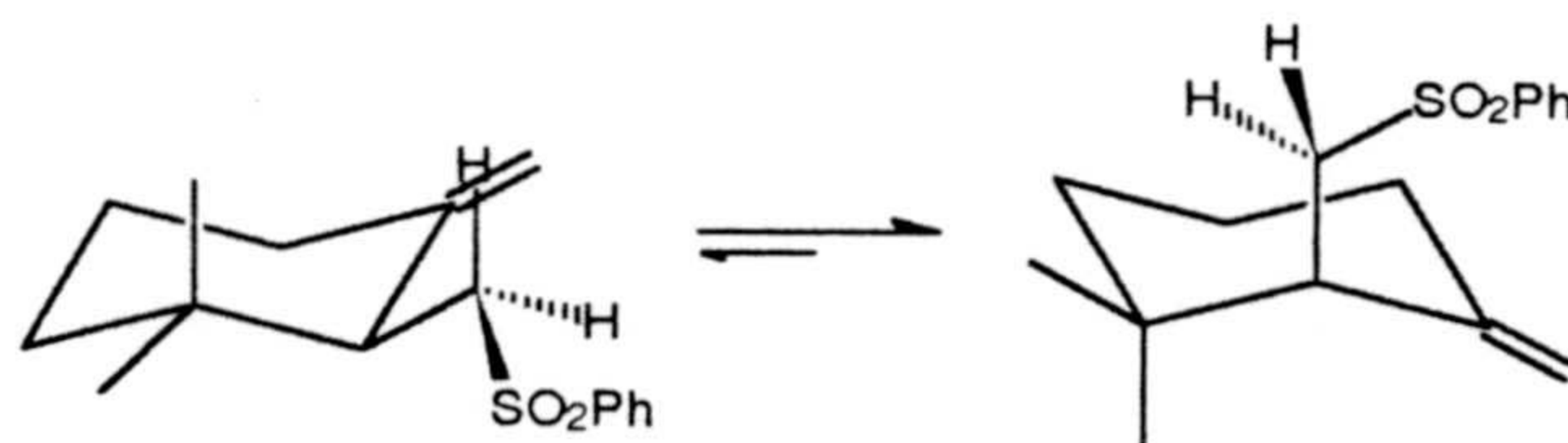
### Esquema II.70



La justificación a la falta de reactividad de la sulfona **61** para la condensación, debe residir nuevamente en los impedimentos estéricos para conseguir una orientación adecuada de los reactivos. En el caso de las sulfonas de Weiler y Julia, donde se han conseguido resultados positivos, es de esperar que su mayor movilidad conformacional facilite la reacción.



De hecho la molécula existe en un equilibrio conformacional entre las dos formas de silla, siendo importante el porcentaje de fenilsulfonilmetilo axial, ya que esa disposición evita su eclipsamiento con el metileno exocíclico.



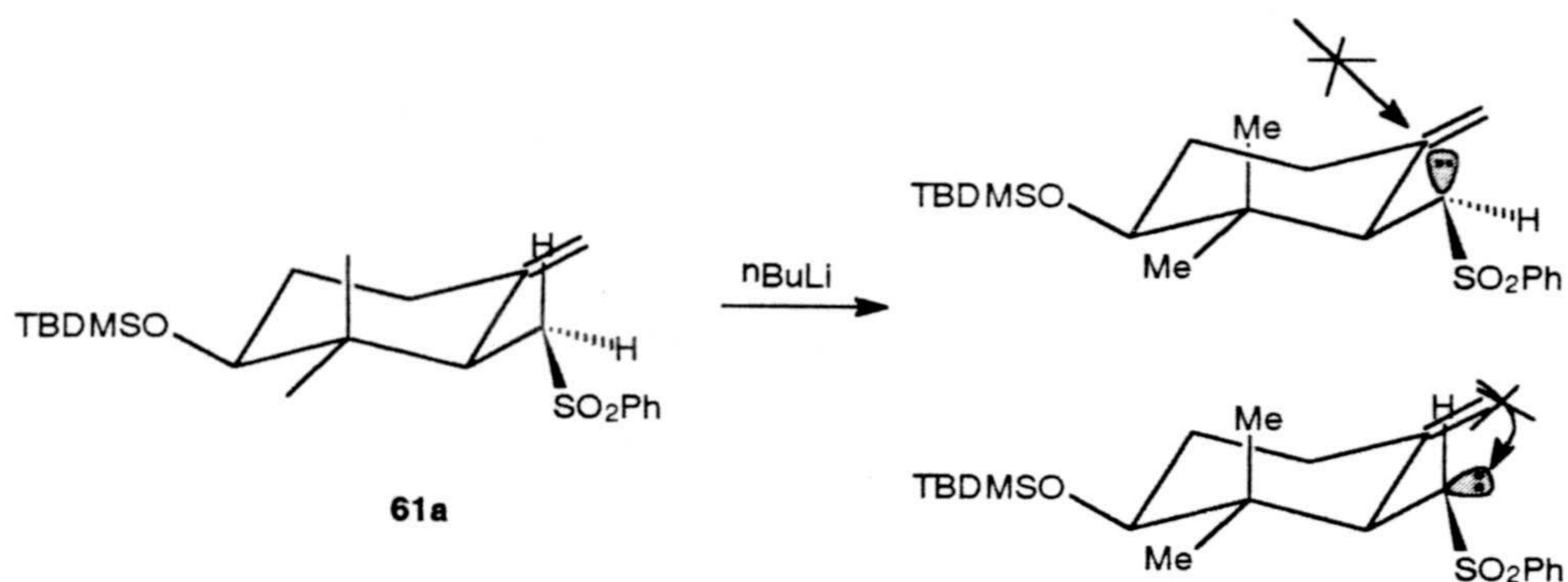
<sup>56</sup> Julia, M.; Férèzou, J., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 486.





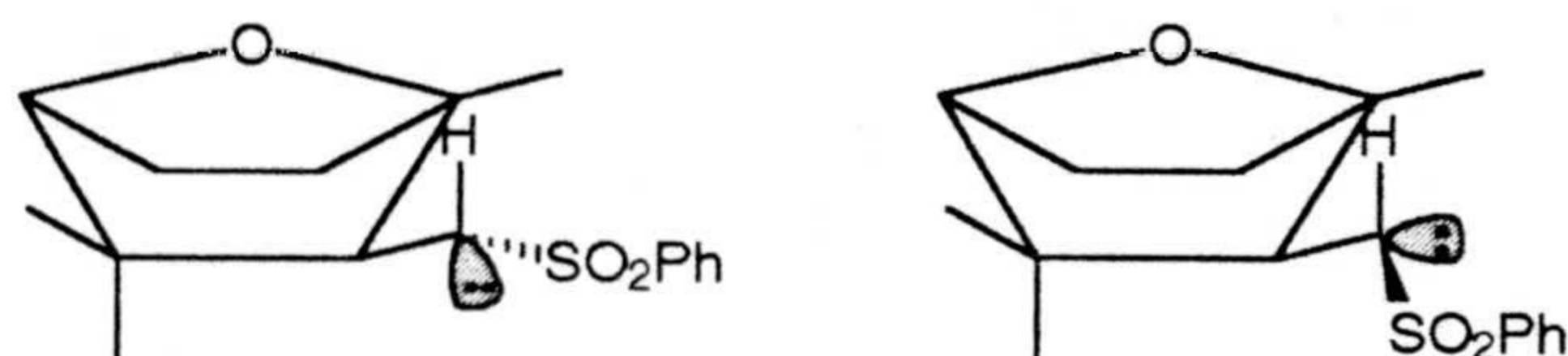


## Esquema II.71



Así mismo en el conformero **61b**, la proximidad de los hidrogenos  $\alpha$ -sulfónicos con el grupo voluminoso en C-5', dificultarían la captura de estos por la base y la aproximación de cualquier electrófilo al carbanión generado.

La pregunta que cabe ahora hacerse es cómo conseguir efectividad en la condensación manteniendo el fragmento **a** como nucleófilo. Una alternativa que podría ser eficaz, es el empleo del éter bicíclico **58** antes de su apertura.

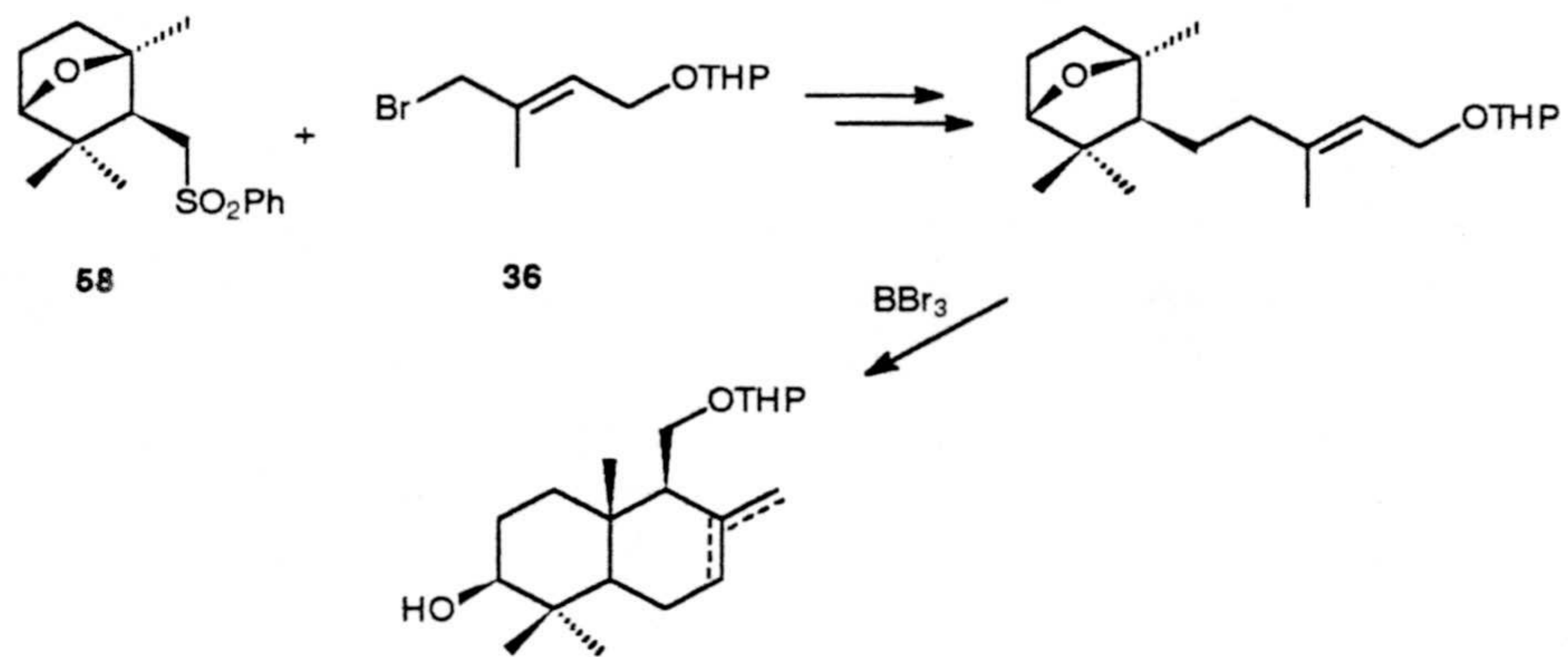


En esta molécula la conformación rígida de bote puede hacerla más accesible, en el grupo  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$  u otro similar.

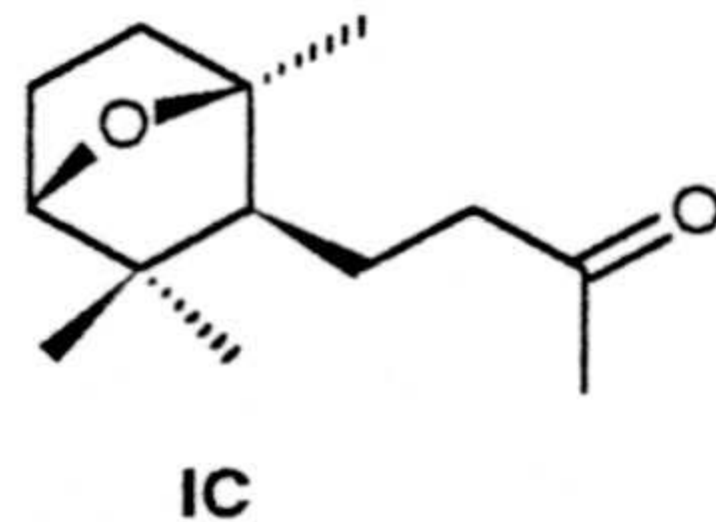
La condensación de la sulfona **58** con el sintón acíclico  $\text{C}_5$  **36**, daría lugar a un  $\text{C}_{15}$ , que posteriormente habría de someterse a apertura del éter con ácidos de Lewis. Esta reacción generalmente origina cantidades importantes de producto de ciclación (esquema II.72), por lo que se han buscado vías alternativas que tratan de evitarlo.



## Esquema II.72

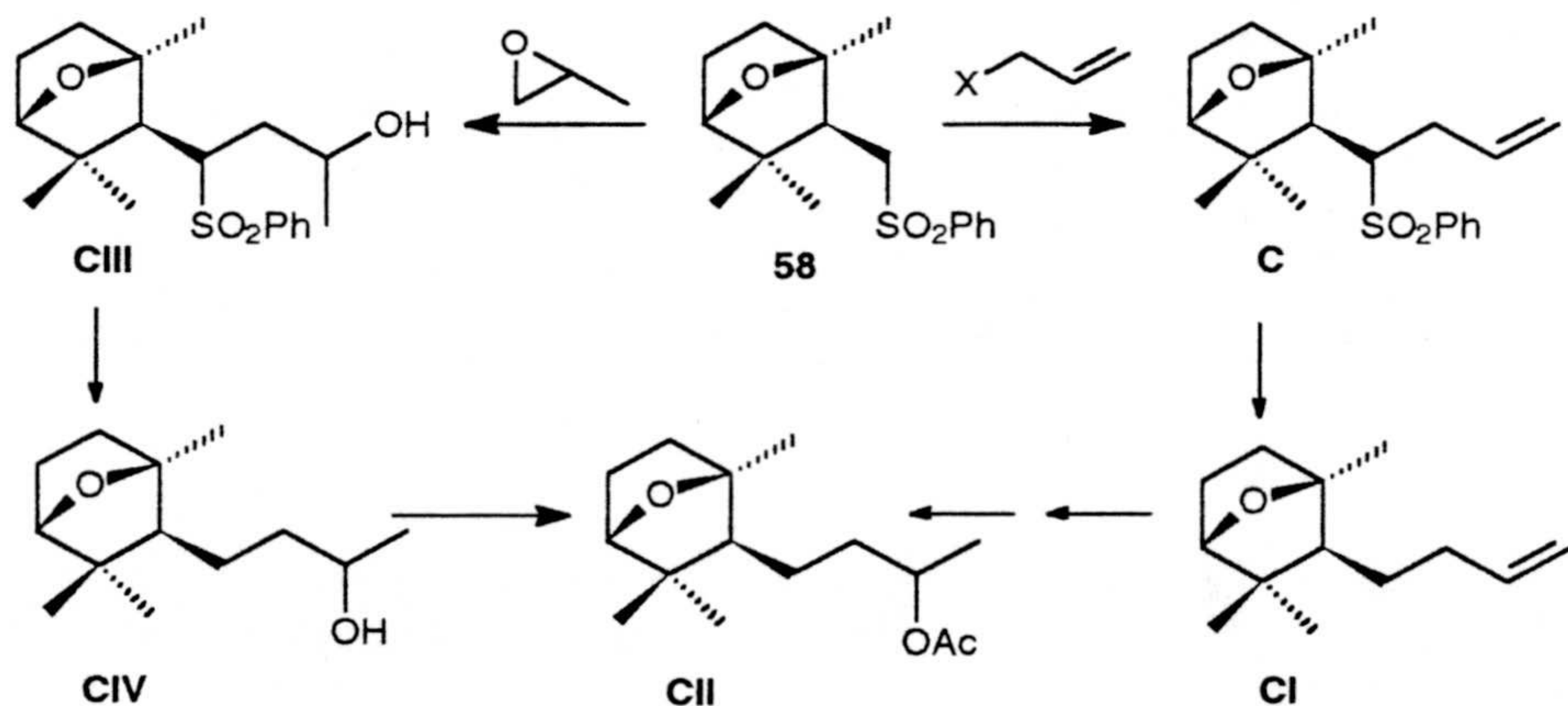


Se ha pensado en abordar la preparación de una molécula de 13 carbonos del tipo de **IC**, en la que el carbonilo se encuentre enmascarado.

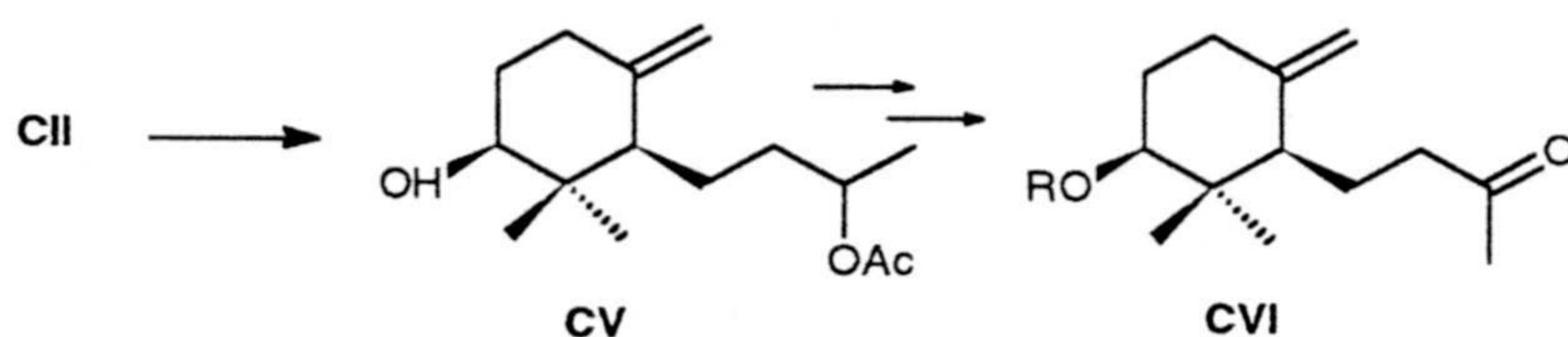


Una de estas vías consistiría en utilizar el éter cíclico en forma de fenilsulfona (**58**), para condensar con una unidad  $\text{C}_3$  y para posteriormente preparar el derivado **CIII**. Esto permitiría, una vez conseguida la condensación, la apertura del éter con  $\text{BBr}_3$  sin peligro de formación de un segundo ciclo (Esquema II.73).

## Esquema II.73

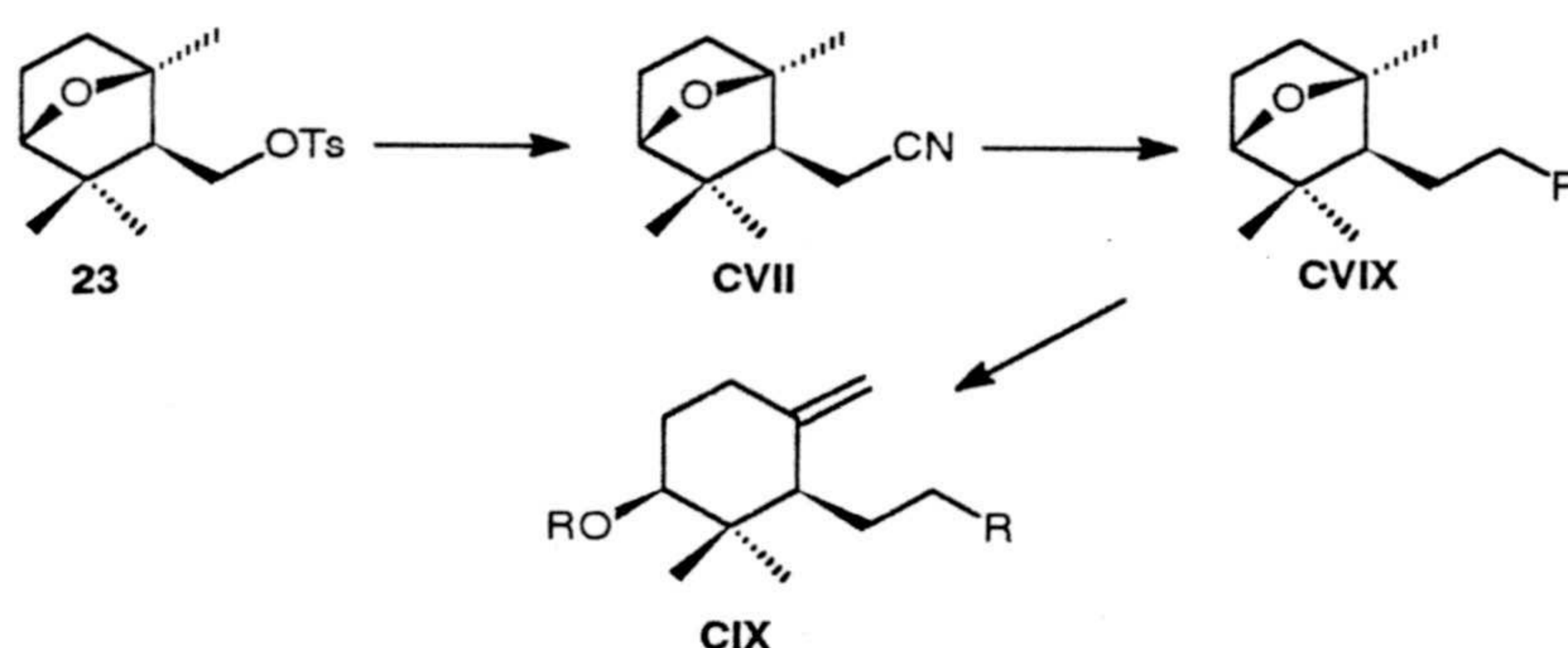






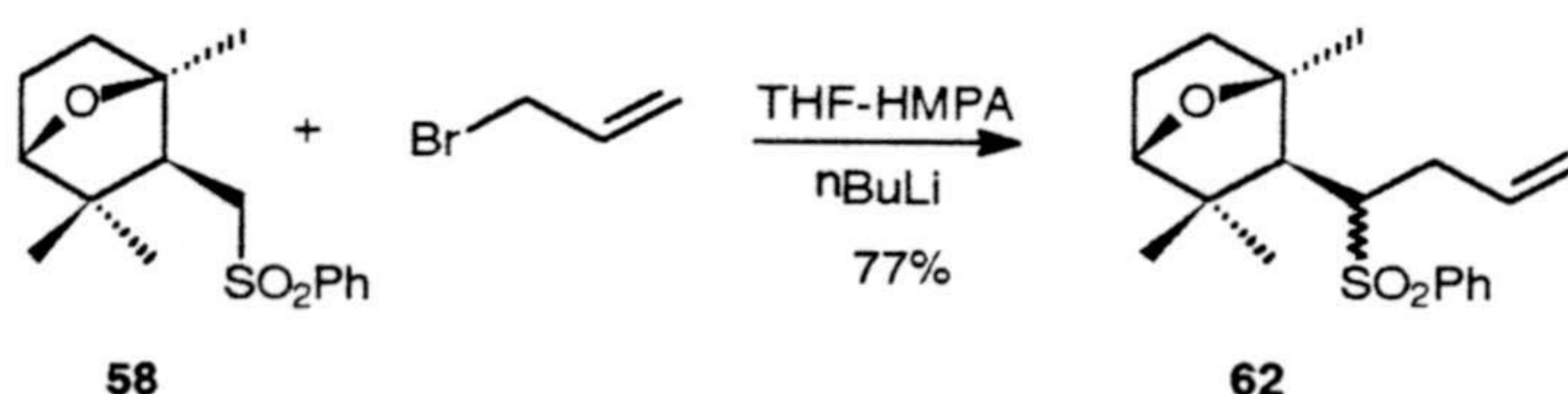
Otra posibilidad sería considerar al éter bicíclico, convenientemente funcionalizado en C-1, como electrófilo. De este modo, se podría introducir una unidad  $\text{C}_1$  que permitiera, una vez alejados del centro impedido, buscar la condensación más adecuada y posteriormente abrir el puente de éter (Esquema II.74).

Esquema II.74



En relación con la primera vía, se realiza la condensación de la fenilsulfona **58** con bromuro de alilo. La reacción se efectúa añadiendo, a una solución de **58** en THF anhidro (0,1 M) y HMPA a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , una cantidad equimolar de  $n\text{BuLi}$  (2,3 M en hexano). Tras una hora en que la temperatura sube hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se vuelve a bajar hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añade un exceso de bromuro de alilo, manteniendo la agitación durante doce horas, obteniéndose el producto de condensación **62** como mezcla de diastereoisómeros.

Esquema II.75



El espectro de IR (espectro 62a) de **62** presenta, además de las señales de éter pentacíclico ( $1085$  y  $915\text{ cm}^{-1}$ ) y de sulfona ( $1303$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ ), absorciones asignables a doble enlace vinílico, a  $1639$ ,  $999$  y  $905\text{ cm}^{-1}$ .

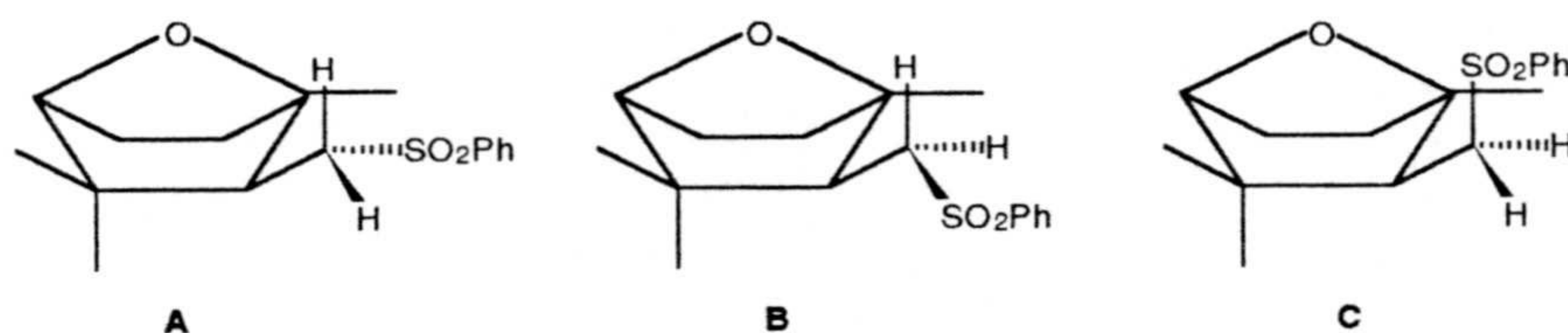
En el espectro de masas (espectro 62b) se observa el ión molecular a  $m/e$  334. El pico base de este espectro, a  $m/e$  193, corresponde al ión resultante de la pérdida del grupo fenilsulfona.



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 62c), que presenta desdobladas algunas de las señales, se observan las tres señales singlete correspondientes a los metilos (0,76, 0,92 y 1,61 ppm) y el doblete característico del protón  $\text{CH-5}'$  ( $J= 4,9$  Hz,  $\delta$  3,81) que corrobora la parte cíclica de la estructura. Por otro lado, en el espectro se observa la señal doble doble doblete ( $J= 5,7, 7,0$  y  $7,5$  Hz) centrada a 2,85 ppm, asignable al protón geminal a la sulfona. Por último, destacar los tres grupos de señales correspondientes a vinilo: el protón H-1, *cis* con la cadena alquílica, resuena como doble doblete ( $J= 10,1$  y  $1,5$  Hz) a  $\delta$  4,80; el protón olefínico H-1 *trans* lo hace como doble doblete ( $J= 17,1$  y  $1,5$  Hz) a  $\delta$  4,87 y por último, el protón H-2 resuena como doble doble doblete ( $J= 17,1, 10,1$  y  $5,6$  Hz) a 5,44 ppm. Todas estas señales son las correspondientes al diastereoisómero mayoritario que representa aproximadamente el 90 % de la mezcla.

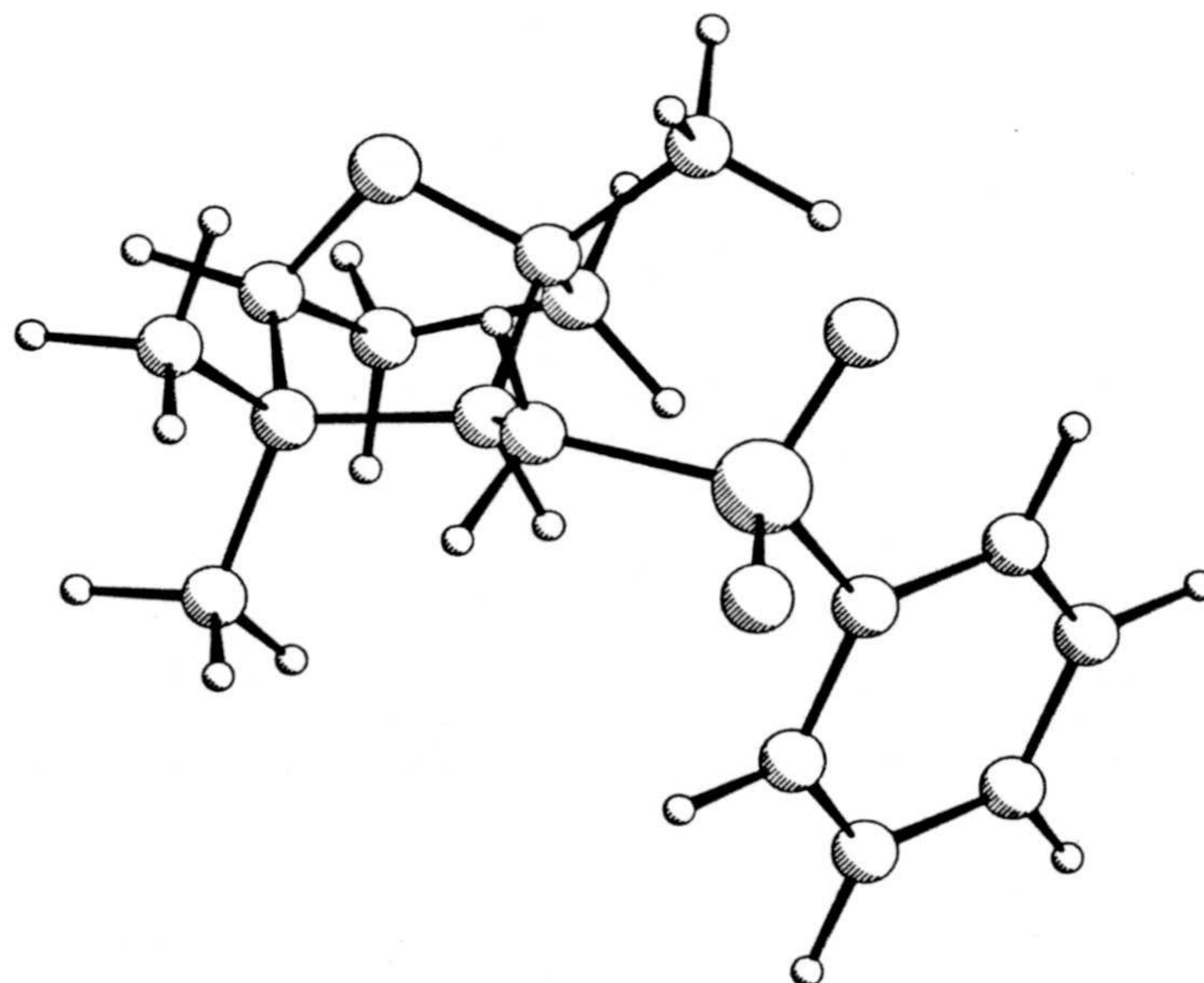
El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 62d, tabla VIII) es consistente con los datos anteriores. Así, el metino en  $\alpha$  a la sulfona resuena a 66,3 ppm, mientras que los tres nuevos carbonos de la estructura, metilenos  $\text{CH}_2-1$  y  $\text{CH}_2-3$  y metino  $\text{CH-2}$ , resuenan a 116,8, 135,9 y 41,2 ppm, respectivamente.

La gran diastereoselección inducida en esta reacción merece una discusión sobre la diferente estabilidad de los rotámeros existentes.



La fenilsulfona **58** puede existir como tres rotámeros principales **A**, **B** y **C**. En el rotámero **C** puede interaccionar con el oxígeno del puente de éter. Los rotámeros **A** y **B** son las disposiciones en las que el grupo voluminoso presenta menos interacciones estéricas.

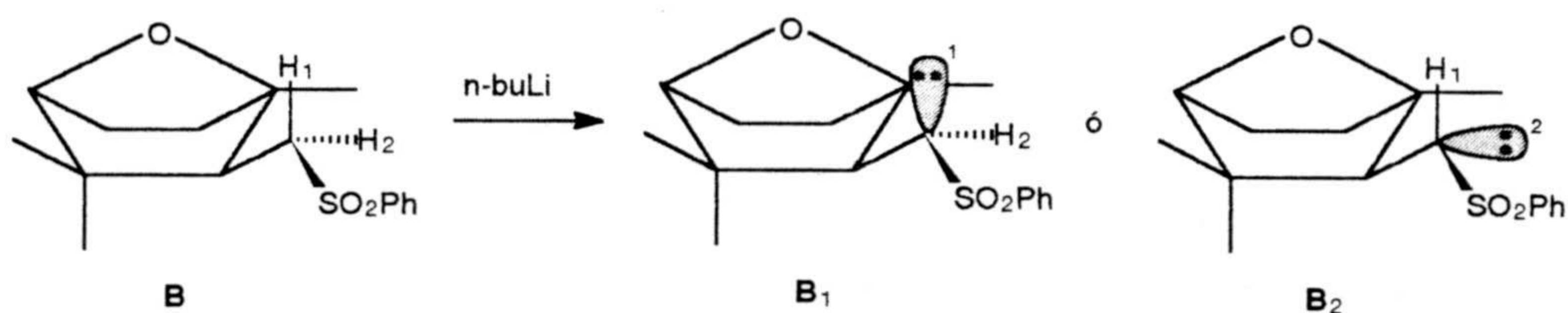
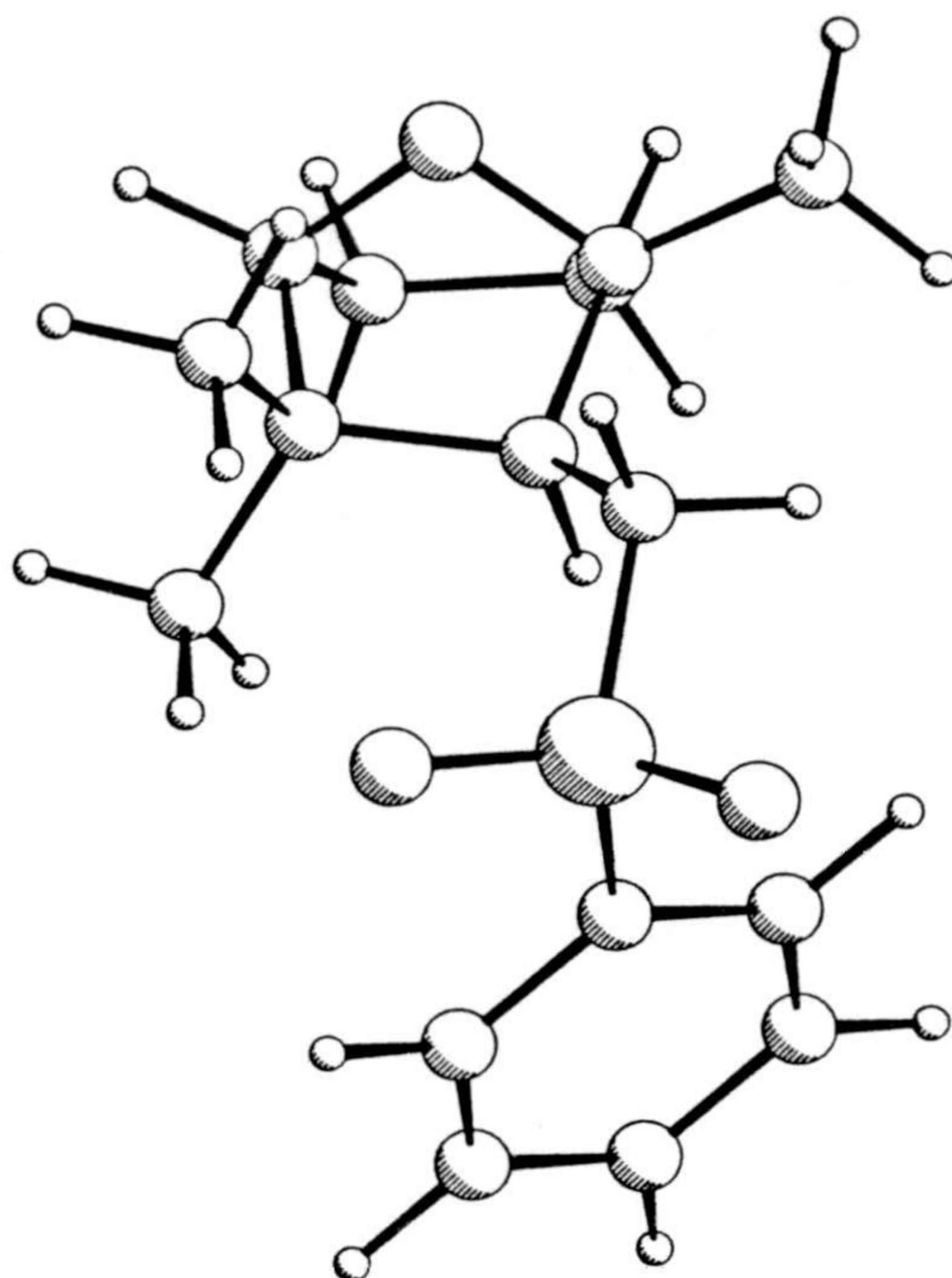
Figura II.76





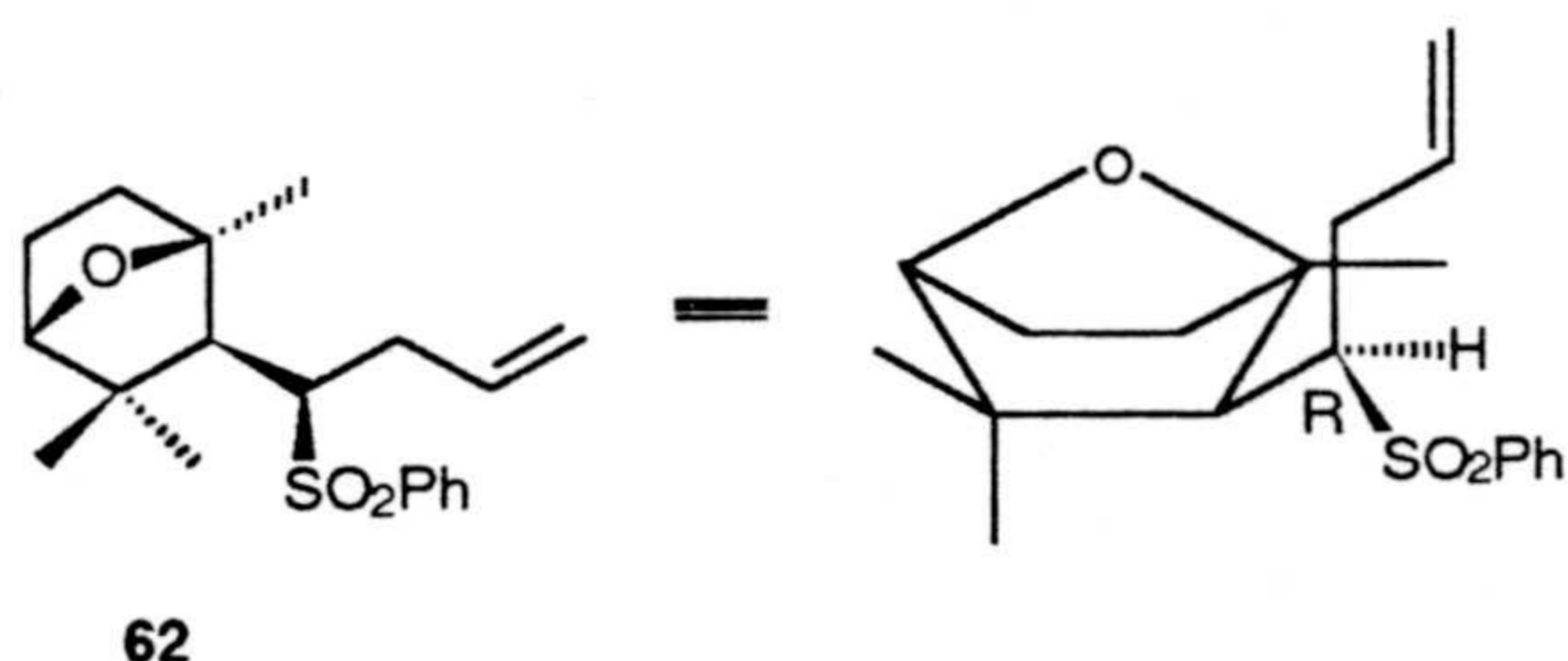
En este sentido, cálculos de estabilidad de Mecánica Molecular, confirman este hecho. Los rotámeros **A** y **B** son los más estables con poblaciones de **A** : 30 % y **B** : 65 %, siendo **C** casi inexistente por ser más energético (Figuras II.76 y II.77).

Figura II.77



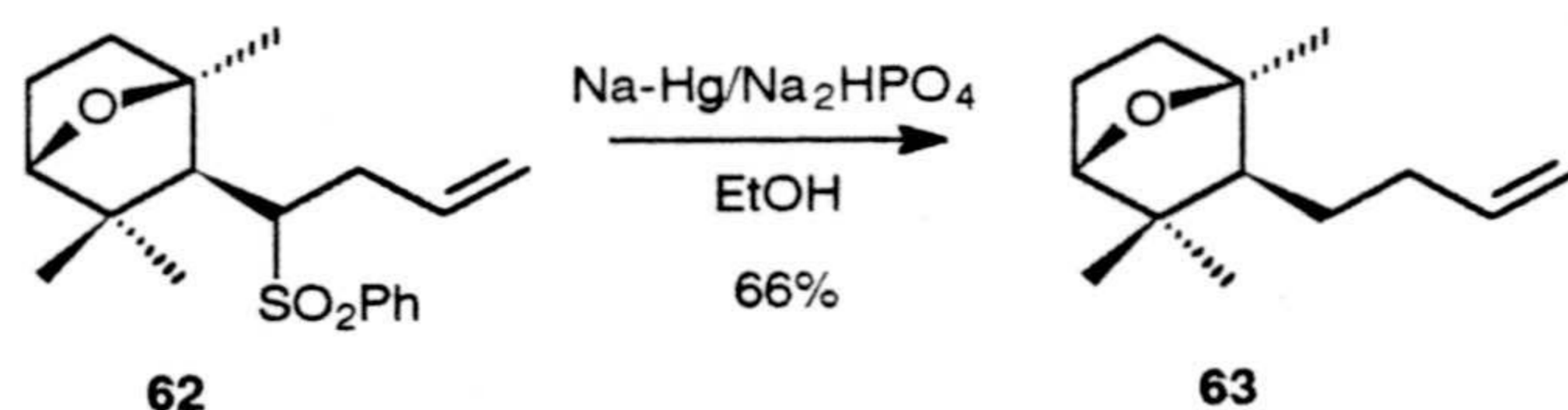
Supuesto que **B**, por quedar el grupo voluminoso hacia afuera, es el rotámero más favorable la base dispone de dos H (dos posiciones estéricamente distintas) para sustraer. Cabe pensar que H<sub>2</sub> esté más "tapado" por el metilo C-2, así mismo el par de electrones en esta posición al estar impedido, recibe peor el ataque electrófilo del bromuro de alilo. Esto hace a H<sub>1</sub> más probable para ser sustraído, y el par de electrones en esta posición más accesible para el ataque. El diastereoisómero mayoritario de **62**, debe ser, por tanto, el que posea configuración *R* en C-1.





La desulfonación del compuesto **62** se realiza añadiendo 3 eq. de amalgama de sodio al 6%, sobre una solución de la fenilsulfona **62** y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (como agente tamponante) en EtOH y calentando a 50 °C durante seis horas.

### Esquema II.78



El espectro de IR (espectro 63a) de la sustancia **63** no presenta bandas de aromático ni de sulfona. Las de grupo vinilo aparecen a 3070, 1638, 995 y 910  $\text{cm}^{-1}$ .

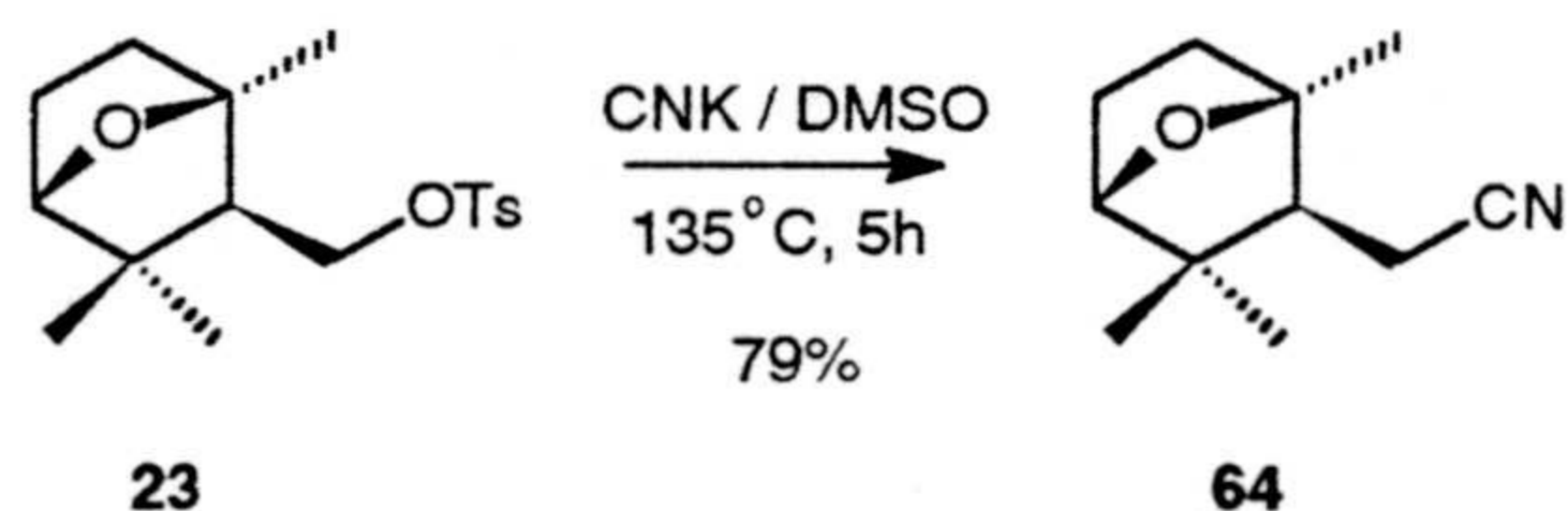
En el espectro de masas (espectro 63b) se observa el ión molecular a  $m/e$  194, y los iones a  $m/e$  179 y 161, asignables a los fragmentos obtenidos por pérdida de metilo y agua, sucesivamente.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 63c) presenta tres singletes correspondientes a metilos (1,03, 1,07 y 1,34 ppm), un doblete a  $\delta$  3,74 ( $J=5,4$  Hz) correspondiente al metino  $\text{CH-5}'$  y las señales asignables al vinilo, de desplazamientos y acoplamientos similares a los del derivado **62**.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 63d, tabla VIII) no contiene las señales correspondientes a los carbonos aromáticos. Este espectro cuenta, en cambio, con un metileno adicional a los de **62**,  $\text{CH}_2-4$ , que resuena a 27,9 ppm.

En cuanto a la otra alternativa de utilizar el éter bicíclico como electrófilo, se ensayó el ataque del ión cianuro sobre el tosilato **23** (Esquema II.74). La reacción se efectúa calentando una solución de **23** y cianuro potásico en DMSO, tras cinco horas de reacción se obtiene un 79 % del nitrilo **64**.

### Esquema II.79





El espectro de masas (espectro 64b) de la sustancia **64** presenta el ión molecular a  $m/e$  179, siendo el ión de  $m/e$  164, correspondiente a pérdida de metilo, el más abundante.

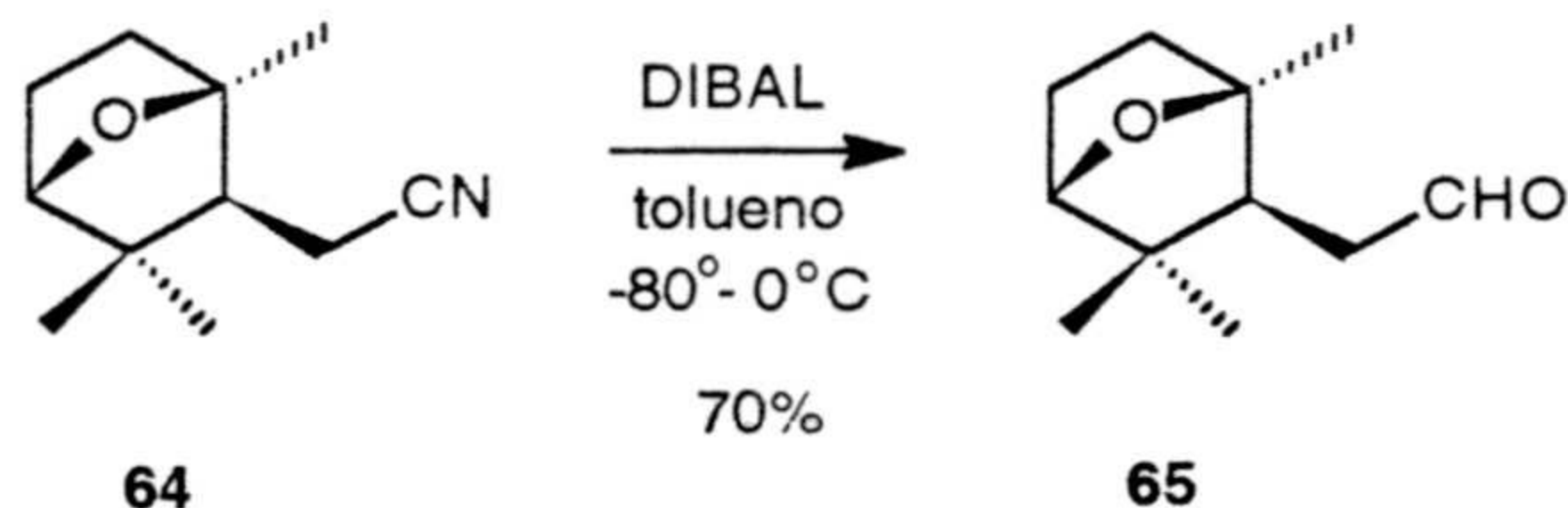
El espectro de IR (espectro 64a) de esta sustancia es definitivo respecto a la presencia de la función nitrilo, apareciendo una señal aguda a  $2245\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al triple enlace  $\text{C}\equiv\text{N}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 64c) presenta, como principal diferencia, las señales correspondientes al metileno adyacente al grupo nitrilo. Estos hidrógenos resuenan como dos dobles dobletes centrados a 2,26 ppm ( $J= 8,6$  y  $14,0$  Hz).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 64d, tabla VIII) destaca la señal de carbono cuaternario a 120,3 ppm, correspondiente al nitrilo, mientras que el metileno adyacente a esta función resuena a 15,7 ppm.

La siguiente transformación implica la reducción de la función nitrilo hasta aldehído<sup>59,60</sup>. Esta reacción se realiza añadiendo, a una solución del derivado **64** en tolueno seco a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ , otra de DIBAL en hexano, dejando que durante ocho horas la temperatura evolucione hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y luego cinco horas más a esta temperatura, resultando el aldehído **65** con un 70% de rendimiento (Esquema II.80).

#### Esquema II.80



En el espectro de IR de esta sustancia (espectro 65a) destaca, claramente, la absorción a  $2722\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la resonancia de Fermi asociada a aldehídos, así como la debida al grupo carbonilo ( $1724\text{ cm}^{-1}$ ).

En el espectro de masas (espectro 65b) de la sustancia **65** se observa el ión molecular a  $m/e$  182. También destaca el ión a  $m/e$  167, asignable a la pérdida de metilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 65c) se observa, principalmente, el protón aldehídico, que resuena como un triplete ( $J= 1,3$  Hz) a  $\delta$  9,83, y el metileno vecinal a esta función, que resuena como un doble doblete ( $J= 7,4, 1,7$  y  $1,3$  Hz) a  $\delta$  2,44.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 65d, tabla VIII) revela que el carbono del aldehído, resuena a 202,5 ppm.

Una vez introducido un carbono adicional sobre la estructura de éter bicíclico  $\text{C}_{10}$ , disminuyen los impedimentos estéricos sobre el nuevo centro reactivo. A partir del aldehído **65** se podrá realizar una condensación que conduzca al  $\text{C}_{13}$  deseado.

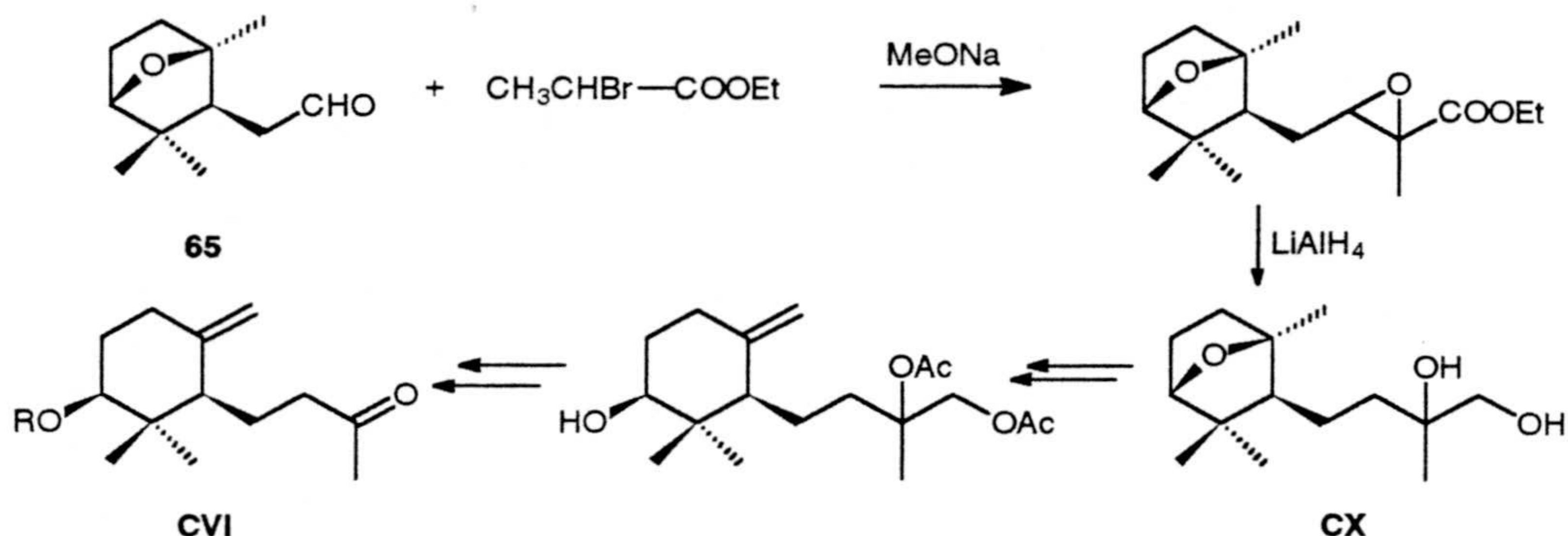
<sup>59</sup> Kutney, A., *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1700.

<sup>60</sup> Jansen, H., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 850.



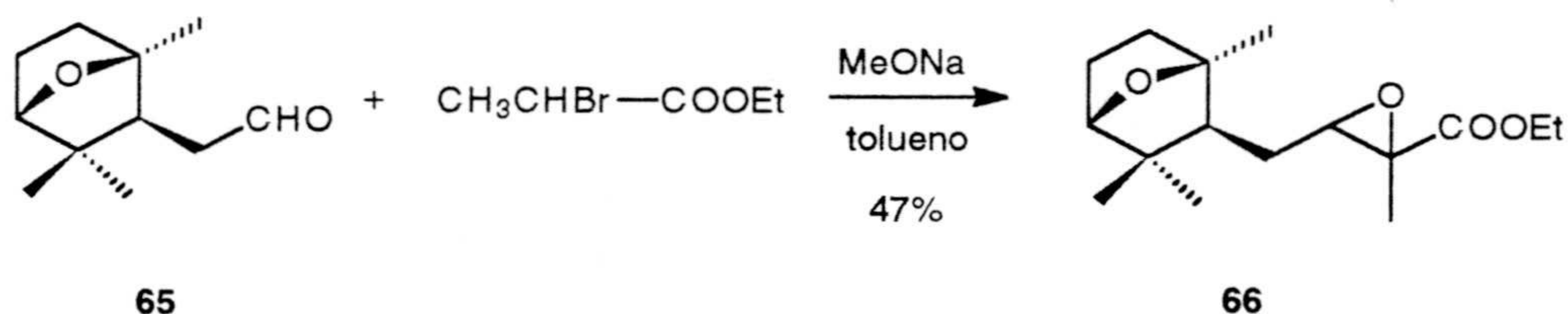
Se seleccionó la condensación de Darzens como primer paso para generar el sintón C<sub>13</sub> CVI, de acuerdo con el esquema II.81

## Esquema II.81



La condensación de Darzens<sup>61,62</sup> inicial se efectúa añadiendo a una solución del aldehído 65 y  $\alpha$ -bromopropionato de etilo en tolueno, una cantidad equimolar de MeONa recién preparado, se obtuvo un 47 % del éster glicídico.

## Esquema II.82



En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (espectro 66c) se observa que la mayoría de las señales están desdobladas, a causa de la aparición de nuevos centros quirales y, por tanto, de diferentes diastereoisómeros. Las señales más características de este espectro son las de los protones CH-3 correspondientes al anillo oxiránico. Estos protones resuenan como tripletes a 2,90 y 2,31 ppm ( $J=5,3$  Hz). Asimismo, destaca el metileno CH<sub>2</sub>-4 que resuena como doble doble doblete ( $J=15,2, 15,1$  y 6,4 Hz), centrado a  $\delta$  2,24.

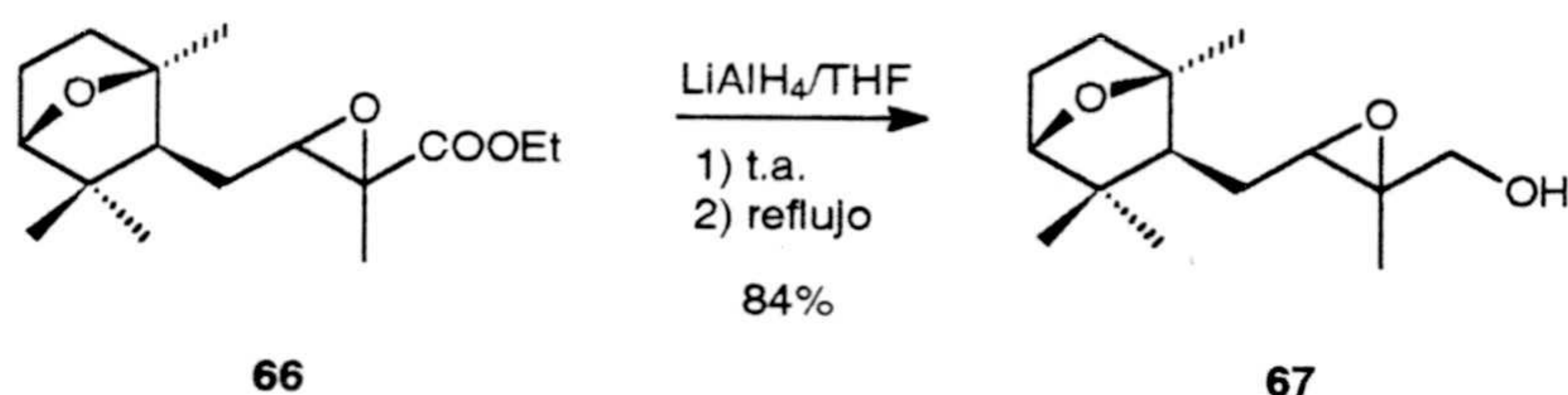
Los intentos de reducción directa del éster glicídico 66 con exceso de de LiAlH<sub>4</sub> o superhidruros no condujeron al diol CX, deteniéndose la reducción en el monoalcohol 67.

<sup>61</sup> Newman, M.; Magerlein, B. "The Darzens Glycidic Ester Condensation". *Org. React.* vol. 4, 413, 1952.

<sup>62</sup> Achenbach, H.; Witzke, J.; *Tetrahedron Lett.* 1979, 1579.



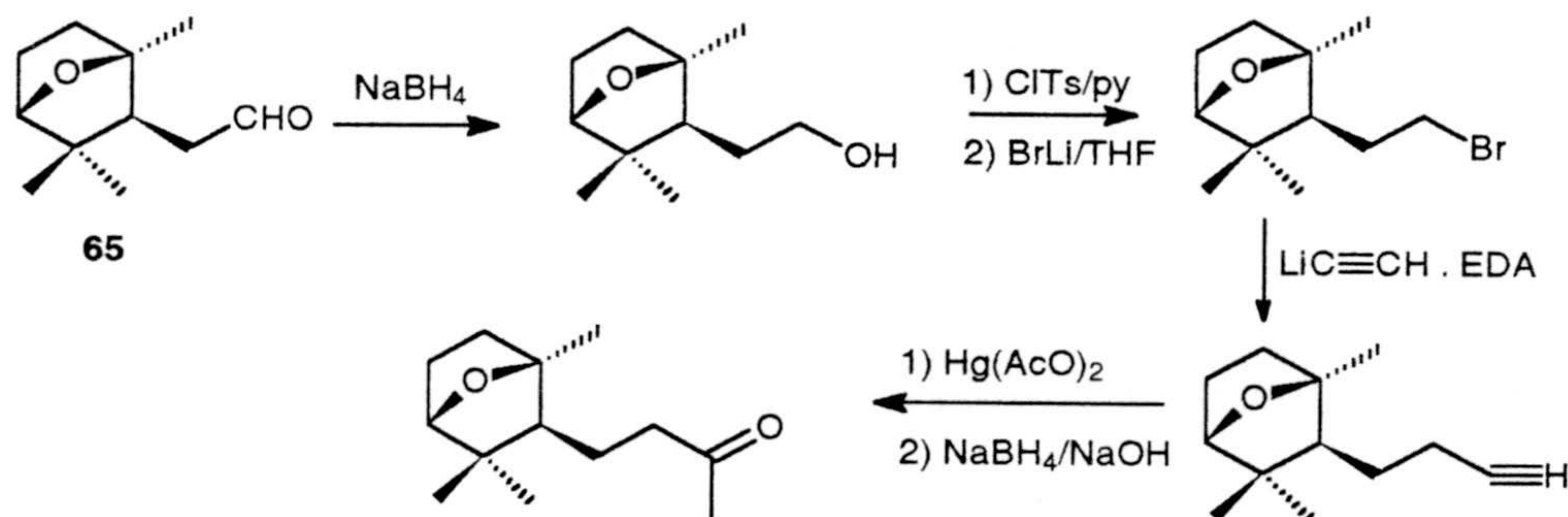
## Esquema II.83



Tras diversos intentos de reducción sobre **67** se advierte la imposibilidad de reducir el oxirano cuando en posición  $\alpha$  existe un hidroximetileno. Parece probada la existencia de un intermedio en que el hidroxilo quela al hidruro, impidiendo el ataque sobre el metino oxiránico. Cabe esperar que este inconveniente se supere si el hidroxilo en CH-1 se protege en forma de sililderivado, antes de la reducción del oxirano.

Dada la dificultad para obtener fácilmente el sintón **CVI**, a través de la condensación de Darzens, una posibilidad alternativa estriba en transformar el aldehído **65** en el bromo derivado **69** y realizar una condensación con un nucleófilo adecuado. Teniendo en cuenta que, en un paso posterior, se ha de realizar la apertura del éter, conviene no introducir una función que favorezca la formación de un segundo ciclo. En este sentido, se planteó la siguiente secuencia:

## Esquema II.84

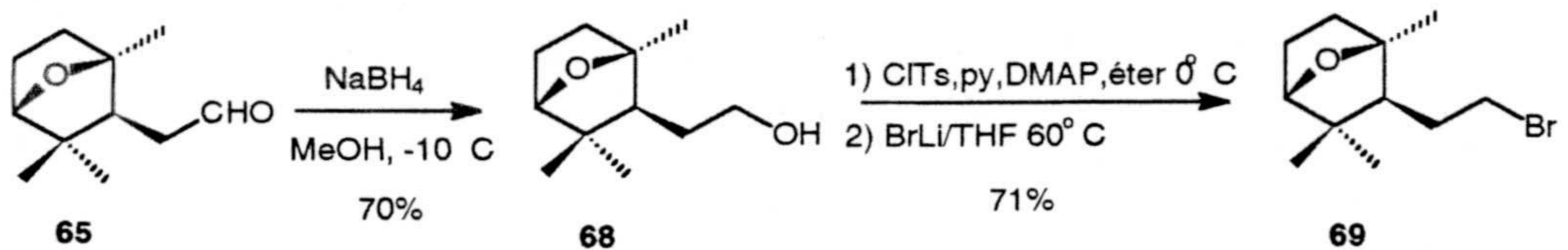


La reducción del aldehído **65** hasta el correspondiente alcohol, se llevó a cabo añadiendo a una solución en agitación del aldehído **65** en metanol a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , una cantidad equimolar de  $\text{NaBH}_4$ , obteniéndose un 70 % de **68**. A continuación se transformó el alcohol **68** en el bromoderivado **69** en dos pasos. Sobre una solución del alcohol **68** en éter a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añade cloruro de tosilo, piridina y dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidad catalítica, y se mantiene a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2,5 horas. Transcurrido este tiempo se añade a la reacción



una solución de bromuro de litio en THF y se calienta a 60 °C durante 2,5 horas, resultando el bromo derivado **69** con un 71 % de rendimiento.

### Esquema II.85



En el espectro de masas (espectro 69b) del bromuro **69** se observan los iones  $\text{M}^+$  y  $[\text{M}+2]^+$  a  $m/e$  231 y 233.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 69c) es muy parecido al del correspondiente derivado hidroxilado en  $\text{CH}_2-1$ , **68**. En este caso, el metileno halogenado resuena como multiplete centrado a 3,37 ppm.

El siguiente paso consiste en la sustitución nucleofílica del bromo en **70** por una unidad de acetiluro<sup>63,64,65</sup>. Esta reacción se realiza añadiendo, sobre una solución del complejo acetiluro de litio-etilendiamina en dimetilsulfóxido (0,25 M), otra del bromuro **69** (0,05 M) en el mismo disolvente. La temperatura se mantuvo a 40 °C durante 2,5 h.

### Esquema II.86



El espectro de masas (espectro 70b) del compuesto obtenido presenta el ión molecular a  $m/e$  192. Así mismo presenta fragmentos de  $m/e$  177 y 162, correspondientes a pérdida de 1 y 2 metilos. Está también presente el ión a  $m/e$  153, correspondiente a la pérdida de metil acetileno ( $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-}$ ).

En el espectro de IR (espectro 70a) no se observa la absorción del triple enlace, ni de C-H acetilénico.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 70c) presenta, como señal más destacada, el triplete a 1,74 ppm ( $J=2.5$  Hz) asignable al metilo  $\text{CH}_3-4$  sobre triple enlace. Además aparece un metileno adyacente al triple enlace, que resuena como un multiplete a  $\delta$  2,14.

<sup>63</sup> Beumel, O. F.; Harris, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2775.

<sup>64</sup> Gibson, T. W.; Erman, W. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4771.

<sup>65</sup> Corey, E. J.; Kirst, H. A.; Katzenellenbogen, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6314.

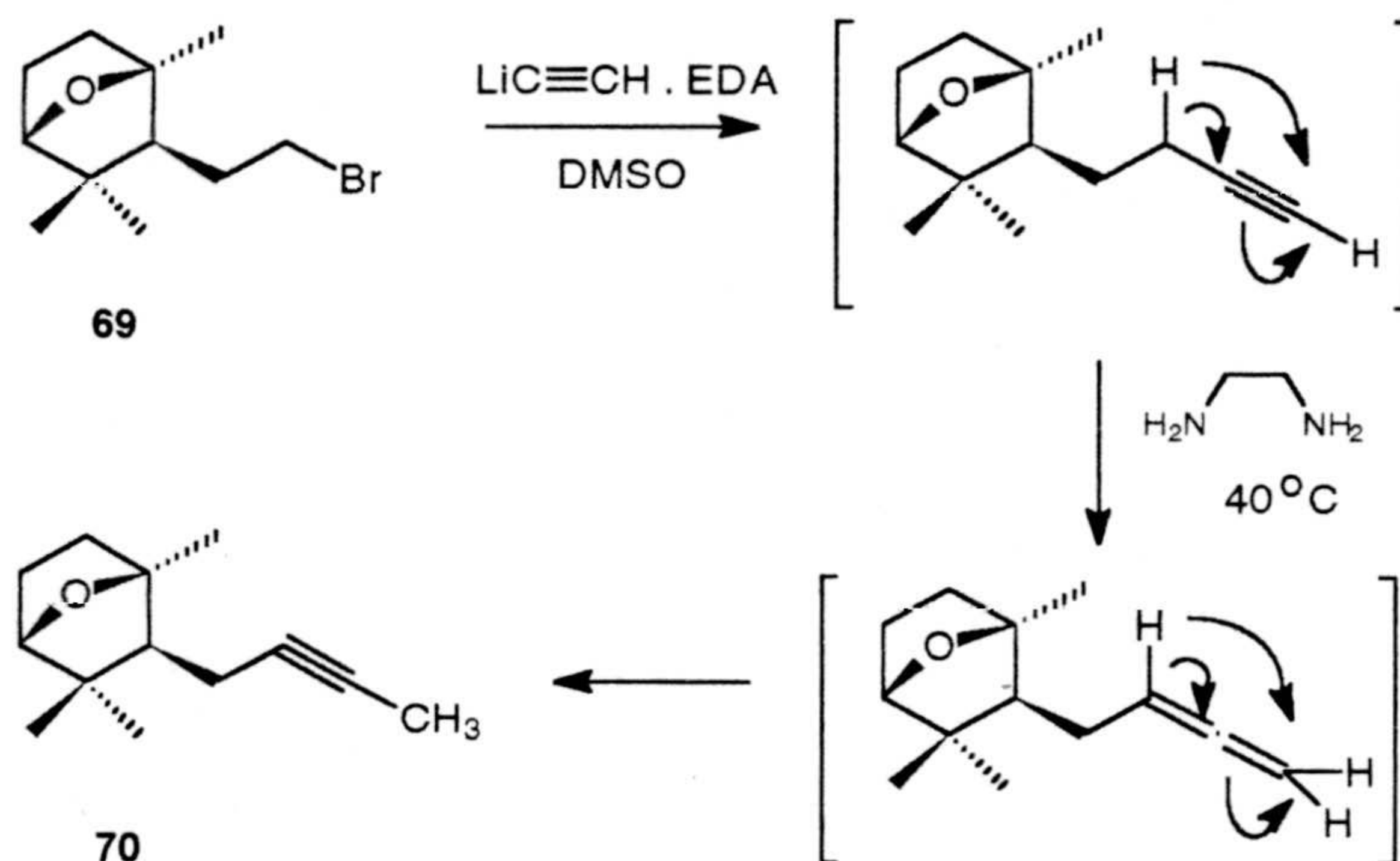


En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 70d, tabla VIII) destacan los desplazamientos de los carbonos de la cadena lateral. La existencia de un metilo más en el espectro, a 3,4 ppm, es asignable a uno unido a triple enlace. Los carbonos C-2 y C-3 cuaternarios corresponden a triple enlace, y resuenan a  $\delta$  75,8 y 79,5. Estos datos, junto con el metileno  $\text{CH}_2$ -1, a  $\delta$  17,1, corroboran la existencia sobre C-2-C-3 del triple enlace.

Estos datos permiten, pues, asignar para el derivado **70** una estructura de 1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino. Se ha producido por lo tanto en el curso de la reacción una isomerización del acetileno terminal hacia C-2-C-3.

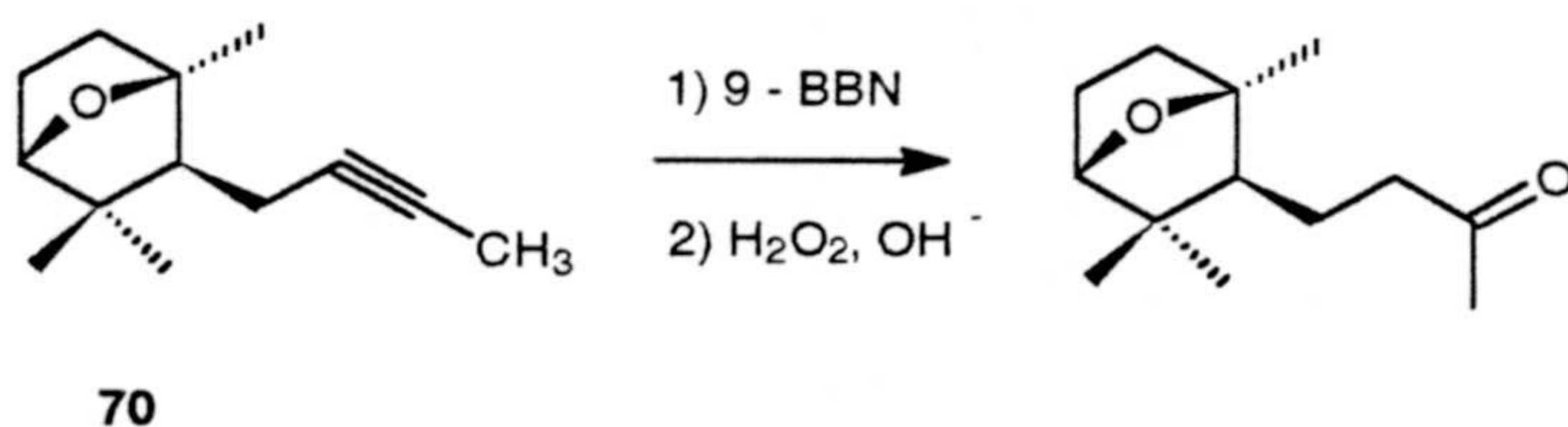
El desplazamiento del triple enlace de la posición terminal  $\Delta^{3,4}$  a la posición  $\Delta^{2,3}$ , durante el curso de la reacción es un proceso conocido que tiene lugar en medio básico en presencia de calor<sup>66</sup>.

Esquema II.87



A partir del acetileno **70** una hidrobioración regioselectiva con boranos impedidos conduciría al sintón **CVI**, ya que como se dijo, **70** es un derivado C13 con el carbonilo enmascarado.

Esquema II.82



<sup>66</sup> Pettit, G.; Herald, C.; Allen, M.; Von Dreele, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 262.



***PARTE EXPERIMENTAL***







## I. TÉCNICAS GENERALES

### **Instrumentación.**

#### *Puntos de fusión.*

Determinados en un microscopio de pletina caliente REICHERT, tipo KOFLER, sin corregir.

#### *Espectros de Masas.*

Realizados en espectrómetros HEWLETT-PACKARD 5988 A, empleando una energía de ionización de 70 eV. Las muestras se introducen por inyección directa salvo indicación contraria, en cuyo caso proceden de un cromatógrafo de gases HEWLETT-PACKARD 5890 A.

#### *Espectros de IR.*

Realizados en un espectrómetro PERKIN-ELMER 983 G, en película líquida. La posición de las bandas de absorción se expresa en unidades de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

#### *Espectros de RMN-<sup>1</sup>H.*

Realizados en espectrómetros BRUKER WP 80 SY (80 MHz), BRUKER AM 300 (300 MHz), BRUKER AMX 300 (300 MHz) y BRUKER ARX 400 (400 MHz), utilizando TMS como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  (99 % de grado de deuteración) como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala  $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Se han empleado las siguientes abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales: **s** (singlete), **d** (doblete), **t** (tripleto), **q** (cuadruplete), **dd** (doble doblete), **dt** (doble tripleto), **ddd** (doble doble doblete), **h** (heptuplete) y **m** (multiplete), empleando la letra **a** para indicar que la señal es ancha. Los multipletes se definen con el valor de  $\delta$  de su punto medio.



---

### *Espectros de RMN - <sup>13</sup>C.*

Realizados en espectrómetro BRUKER AM 300 (75 Mhz), BRUKER AMX 300 (75 MHz) y BRUKER ARX 400 (100 MHz) empleando TMS como referencia interna y CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

### **Cromatografía**

#### *Disolventes.*

Se emplean como eluyentes hexano (H), *terc*-butil metil éter (E) y mezclas de éstos en distintas proporciones. También se utilizan mezclas CHCl<sub>3</sub> (C): MeOH (M) en distintas proporciones. El tratamiento de disolventes para cromatografía y uso general, se lleva a cabo según se indica en bibliografía<sup>1</sup>.

#### *Cromatografía en columna convencional.*

Se utilizó sílica gel MERCK 60 con un tamaño de partícula de 0,063-0,200 mm (70-230 mallas ASTM), variando la proporción empleada entre 25 y 100 g de sílice por gramo de muestra. La columna se empaqueta con una papilla formada por sílica gel y el eluyente de más baja polaridad empleado durante la cromatografía, y la muestra se introduce disuelta en ese mismo eluyente o bien adsorbida sobre una cantidad de sílica gel doble de su peso. La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina (CCF) y pesada de fracciones.

La cromatografía sobre sílica gel impregnada de AgNO<sub>3</sub> se efectúa de forma análoga. La proporción de AgNO<sub>3</sub> a gel de sílice es del 20 % en peso, si bien en ocasiones puede ser inferior. Se prepara este soporte a partir de una suspensión de silicagel en disolución acuosa de AgNO<sub>3</sub>, que se lleva casi a sequedad en rotavapor y posteriormente se mantiene a 120 ° C durante 12 horas, operando en todo momento al abrigo de la luz. El seguimiento de la cromatografía se hace atendiendo al peso de las fracciones y mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H.

---

<sup>1</sup> Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G.; *Advanced Practical Organic Chemistry*. 1990. Ed. Chapman and Hall, New York.



---

***Cromatografía en columna a presión.***

Se emplea, generalmente, sílica gel MERCK 60, con tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm (230-400 mallas ASTM), en proporciones que oscilan entre 5 y 50 g de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar, y bajo presiones no superiores a 1 Kg/cm<sup>2</sup>. El empaquetado de la columna se lleva a cabo con ayuda del vacío proporcionado por una trompa de agua y un aparato de barra vibradora, no sobrepasándose en ningún caso los 15 cm de altura de capa de sílica gel. El soporte así preparado se humecta con el eluyente de baja polaridad (hexano o cloroformo). La introducción de la muestra y el control de la cromatografía se realiza de forma análoga a la descrita para una cromatografía convencional.

***Cromatografía en columna flash.***

Se utiliza gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0,063 y 0,040 mm (230-240 mallas ASTM). La cantidad de gel de sílice empleada, diámetro de columna y eluyente utilizado vienen dados por lo indicado en bibliografía para esta cromatografía<sup>2</sup>. La composición de las diferentes fracciones fue comprobada por CCF.

***Cromatografía en capa fina (CCF).***

Se emplearon capas de 0,25 mm de espesor de sílica gel MERCK 60 G, activadas durante 2 horas a 120 °C. El revelado de las manchas se consigue por pulverización con disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7 % y calentamiento durante unos minutos, o bien por exposición prolongada a vapores de yodo.

La preparación de placas (10 x 20 cm y 20 x 20 cm) se efectúa con ayuda de una bancada con nivelador automático, empleando una papilla homogénea de sílica gel-agua en proporción de 1 g a 1 ml.

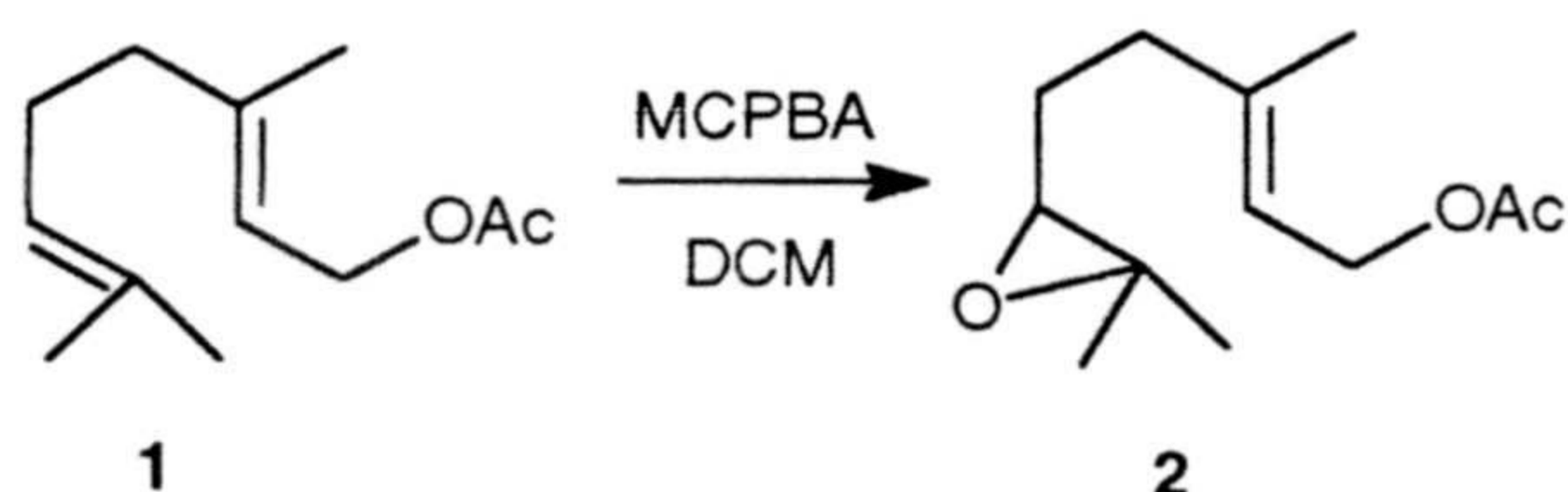
---

<sup>2</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.



## II. SÍNTESIS DE KARAHANA ÉTER (25)

### EPOXIDACIÓN DE ACETATO DE GERANILO.



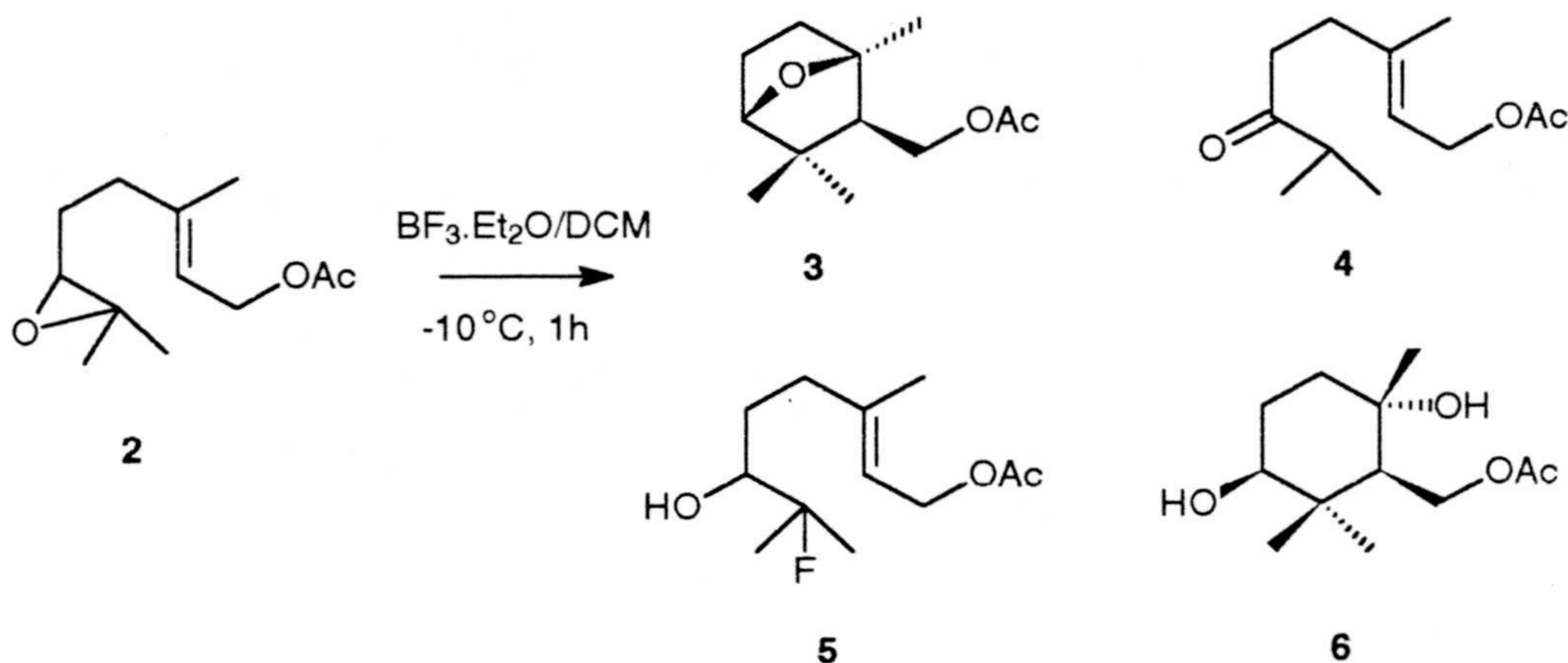
En un matraz esférico de 1 l se dispone una disolución de 3 g (15,3 mmol) de acetato de geraniolo en 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Sobre ésta se añade, a 0 °C y bajo agitación magnética, una disolución de 3,04 g (17,6 mmol) de AMCPB en 250 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  desde un embudo de adición de presión compensada, por espacio de 15 min.

Después de permanecer la mezcla de reacción durante 3 h 30 min a 0 °C, se le añade una disolución de  $\text{NaHSO}_3$  al 10 %, hasta prueba negativa de oxidantes (se requiere un volumen aproximadamente igual al de la mezcla de reacción). La fase orgánica resultante se lava con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , hasta reacción alcalina, y luego con agua. Tras secar el extracto orgánico con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, filtrar y evaporar a vacío se obtiene el correspondiente crudo de reacción.

El crudo obtenido (3,35 g) se somete a cromatografía flash sobre sílica gel con mezclas 8:2 de H:E, obteniéndose 2.65 g de acetato de ( $\pm$ )-3,7-dimetil-6,7-epoxi-2-octenilo (**2**). Aceite incoloro. **IR** (película), (espectro 2a)  $\nu_{\text{max}}$ : 1736 (C=O de éster), 1669 (RRC=CRH), 1238 (acetato), 873 (oxirano)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 2b),  $m/z$  (%): 212 [ $\text{M}]^+$  (2), 197 [212- $\text{CH}_3$ ] (1), 169 [212-acetato] (12).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 2c)  $\delta$ : 1,22 (3H, s, Me- $\text{C}_7$ ), 1,27 (3H, s, Me- $\text{C}_7$ ), 1,69 (3H, sa, Me-9), 2,01 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 2,66 (1H, t,  $J=6,2$  Hz, H- $\text{C}_6$ ), 4,58 (2H, d,  $J=7,1$  Hz, H- $\text{C}_1$ ), 5,32 (1H, tq,  $J=7,1$  y 1.3 Hz, H- $\text{C}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 2d, tabla I).



**REACCIÓN DE ACETATO DE 6, 7-EPOXIGERANILO (2)  
CON  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .**



Sobre una solución en agitación magnética del epóxido **2** (1 g, 4,71 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (210 ml) se añade lentamente, a  $-10^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, una solución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml).

Tras una hora de agitación, se vierte el contenido del matraz de reacción sobre agua-hielo y se extrae con  $\text{CHCl}_3$ . Las fases clorofórmicas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 30 ml) y posteriormente con agua hasta neutralidad. Por último, la fase orgánica se seca y evapora. La cromatografía flash del crudo dio lugar a los productos **3**, **4**, **5** y **6**.

**Ensayo A.**

La relación molar  $\text{BF}_3/2$  fue de 0,28 (1,319 mmol de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).

**Ensayo B.**

La relación molar  $\text{BF}_3/2$  fue de 0,48 (2,26 mmol de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).

**Ensayo C.**

La relación molar  $\text{BF}_3/2$  fue de 0,57 (2,68 mmol de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).

- acetato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**3**). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 3a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1076 y 972 (éter)  $\text{cm}^{-1}$ . EM (espectro 3b), m/z (%): 212



[M<sup>+</sup>] (2), 197 [M<sup>+</sup>-Me] (3), 152 [M<sup>+</sup>-acetato] (8), 43 [CH<sub>3</sub>CO] (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 3c), δ: 1,01 (3H, s, Me-7'), 1,07 (3H, s, Me-8'), 1,33 (3H, s, Me-9'), 2,02 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>-), 3,76 (1H, d, J= 4,5 Hz, H-5'), 3,97 (1H, dd, J= 7,5 Hz, H-1), 4,11 (1H, dd, J<sub>A</sub>= 11,5 Hz, J<sub>B</sub>= 7,5 Hz, H-1). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 3d, tabla II).

- acetato de 3,7-dimetil-6-oxo-2-octenilo (4). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 4a), ν<sub>max</sub>: 1709 (CO, cetona), 1671 (C=CH) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 4b), m/z (%): 153 [M<sup>+</sup>-acetato] (4), 71 [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-CO<sup>+</sup>] (100), 43 [Me-CO<sup>+</sup>] (87). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 4c), δ: 1,08 (6H, d, J= 7,0 Hz, Me-8 y 9), 1,70 (3H, sa, Me-10), 2,04 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 2,29 (2H, t, J= 7,5 Hz, H-4), 2,56 (2H, t, J= 7,5 Hz, H-5), 2,59 (1H, h, J= 7,0 Hz, H-7), 4,56 (2H, d, J= 7,0 Hz, H-1), 5,32 (1H, ta, J= 7,0 Hz, H-2). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 4d, tabla I).

- acetato de 3,7-dimetil-7-fluoro-6-hidroxi-2-octenilo (5). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 5a), ν<sub>max</sub>: 3370 (OH) y 1671 (C=CH) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 5b), m/z (%): 172 [M<sup>+</sup>-acetato] (2), 157 [M<sup>+</sup>-acetato-F] (9). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 5c), δ: 1,29 (6H, d, J<sub>H-F</sub> = 22,2 Hz, Me-8 y 10), 1,67 (3H, sa, Me-9), 2,01 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,49 (1H, dt, J<sub>6-F</sub> = 11,0 Hz, J<sub>6-5</sub> = 2,0 Hz, H-6), 4,55 (2H, d, J=7,0 Hz, H-1), 5,35 (1H, ta, J= 7,0 Hz, H-2). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 5d, tabla I).

- acetato de (2',5'-dihidroxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (6). IR (película), (espectro 6a), ν<sub>max</sub>: 3426 (OH), 1731, 1248 y 1029 (acetato) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 6b), m/z (%): 155 [M<sup>+</sup>-acético-Me] (1), 137 [155-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (6), 101 (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 6c), δ: 0,82 (3H, s, Me-7'), 1,08 (3H, s, Me-8'), 1,20 (3H, s, Me-9'), 2,04 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,33 (2H, dd, J<sub>A</sub>= 11,0 Hz, J<sub>B</sub>= 4,0 Hz, H-5), 4,30 (1H, dd, J<sub>A</sub>= 11,8 Hz, J<sub>B</sub>= 5,5, Hz, H-1). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 6d, tabla II).

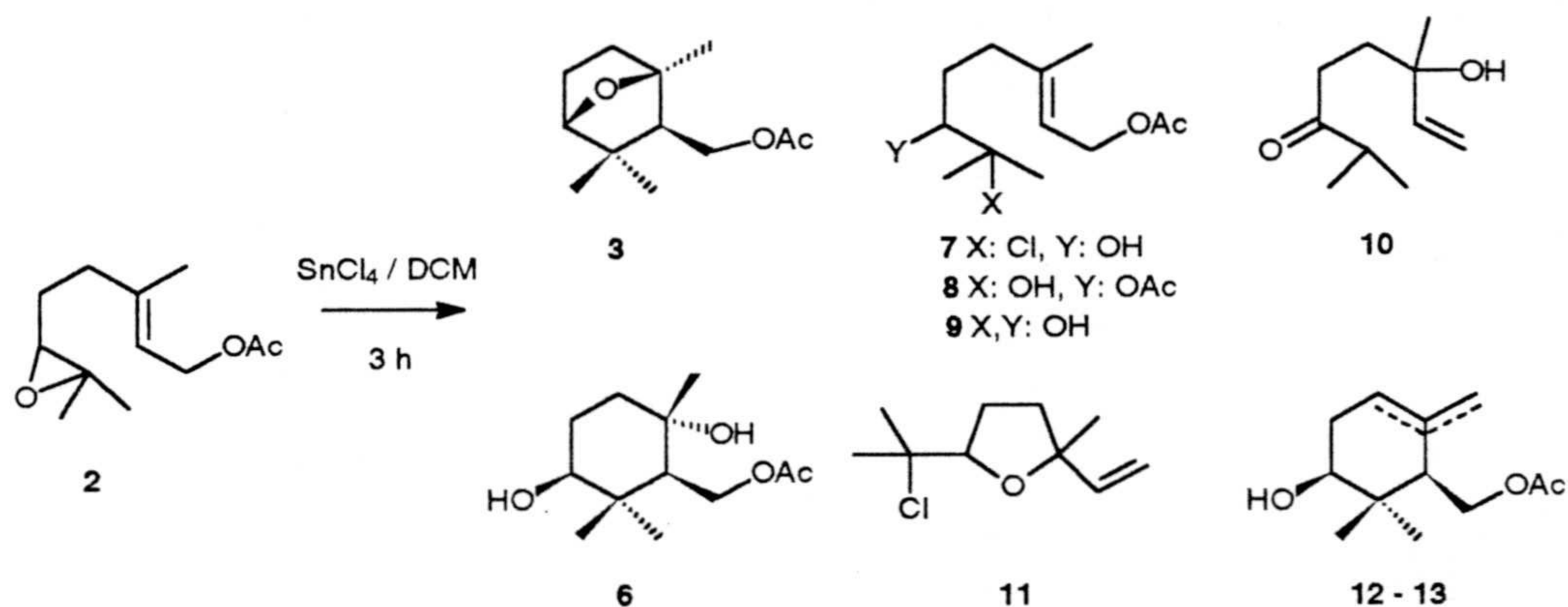
#### Reacción de 2 con BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

| BF <sub>3</sub> / 2 <sup>a</sup> | 3 <sup>b</sup> | 4 <sup>b</sup> | 5 <sup>b</sup> | 6 <sup>b</sup> |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0,28                             | 20             | 10             | 38             | 8              |
| 0,48                             | 21             | 15             | 32             | 12             |
| 0,57                             | 22             | 37             | 28             | 18             |

<sup>a</sup>Relación molar. <sup>b</sup>Rendimientos cromatográficos.



## REACCIÓN DE ACETATO DE 6,7- EPOXIGERANILO (2) CON SnCl<sub>4</sub>.



Sobre una solución con agitación magnética del epóxido **2** (4 g, 18,86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (280 ml) se añade lentamente, a baja temperatura, una solución de SnCl<sub>4</sub> (0,49 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) bajo atmósfera de Ar.

Tras 3 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluye con 250 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lava sucesivamente con solución acuosa 0,5 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 30 ml), con disolución acuosa de HCl (1 M) y, con salmuera hasta neutralidad. Por último, la fase orgánica se seca y evapora. La cromatografía flash del crudo dio lugar a los productos **3**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12** y **13**.

### Ensayo A.

Temperatura de reacción: -65°C

### Ensayo B.

Temperatura de reacción: -10°C

### Ensayo C.

Temperatura de reacción: 0°C

- acetato de 7-cloro-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (**7**). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 7a),  $\nu_{\text{max}}$  : 3470 (OH) y 1671 (C=CH) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 7b), m/z



(%): 212 [ $M^+$ -HCl] (4), 189 [ $M^+$ -acético] (4).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 7c),  $\delta$ : 1,53 (3H, s, Me-8), 1,57 (3H, s, M-9), 1,69 (3H, s, Me-10), 2,03 (3H, s, Me- $\text{CO}_2$ ), 3,46 (1H, dd,  $J_A = 11,0$  Hz,  $J_B = 2,0$  Hz, H-6), 4,57 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz, H-1), 5,37 (1H, ta,  $J = 7,0$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 7d, tabla I).

- acetato de 6-acetoxi-3,7-dimetil-7-hidroxi-2-octenilo (8). **IR** (película), (espectro 8a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3468 (OH), 1680 (C=CH), 1736, 1733 y 1240 ( $\text{CH}_3\text{-CO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 8c),  $\delta$ : 1,17 (3H, s, Me-8), 1,18 (3H, s, M-9), 1,68 (3H, d,  $J = 0,8$  Hz, Me-10), 2,03 (3H, s, Me- $\text{CO}_2$ ), 2,08 (3H, s, Me- $\text{CO}_2$ ), 4,55 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz, H-1), 4,77 (1H, dd,  $J_A = 10,0$  Hz,  $J_B = 3,0$  Hz, H-6), 5,32 (1H, dt,  $J = 7,0$  y 1,3 Hz, H-2).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 8d, tabla I).

- acetato de 6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-2-octenilo (9). **IR** (película), (espectro 9a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3451 (OH) y 1668 (C=CH)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 9b),  $m/z$  (%): 170 [ $M^+$ -acético] (1), 59 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{OH}^+$ ] (100).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 9c),  $\delta$ : 1,11 (3H, s, Me-8), 1,15 (3H, s, Me-9), 1,67 (3H, s, Me-10), 2,00 (3H, s, Me- $\text{CO}_2$ ), 3,28 (1H, dd,  $J = 10,4$  y 2,0 Hz, H-6), 4,55 (2H, da,  $J = 7,0$  Hz, H-1), 5,34 (1H, ta,  $J = 7,0$  Hz, H-2).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 9d, tabla I).

- 2,6-dimetil-6-hidroxi-7-octen-3-ona (10). **IR** (película), (espectro 10a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3485 (OH), 1709 (C=O), 3010 y 1608 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1366 y 1380 (gem-dimetilo)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 10b),  $m/z$  (%): 170 [ $M^+$ ] (1), 81 (25), 68 (62), 59 (100).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz), (espectro 10c),  $\delta$ : 1,06 (6H, d,  $J = 6,0$  Hz, Me-1 y 9), 1,23 (3 H, s, Me-10), 2,54 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H-4), 2,63 (1H, h,  $J = 7,0$  Hz, H-2), 5,05 (1H, dd,  $J = 10,0$  y 1,5 Hz, H-2), 5,27 (1H, dd,  $J = 16,5$  y 1,5 Hz, H-8), 5,85 (1H, dd,  $J = 16,5$  y 10,0 Hz, H-7).

- 5-(1'-cloro-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (11). Aceite incoloro. **IR** (película), (espectro 11a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3006 y 1640 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1232 y 1200 (gem-dimetilo), 1096 y 920 (éter), 805 (C-Cl)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 11b),  $m/z$  (%): 175-173 [ $M^+$ -Me] (7,12), 155-153 [ $M^+$ -Cl] (1), 111 [ $M^+$ - $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$ ] (100).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 11c),  $\delta$  (*trans*): 1,30 (3H, s, Me-C-2), 1,51 (3H, s, Me-C-1'), 1,52 (3H, s, Me-2'), 3,94 (1H, t,  $J = 6,7$  Hz, H-5), 4,96 (1H, dd,  $J = 10,6$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,15 (1H, dd,  $J = 17,2$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,81 (1H, dd,  $J = 17,2$  y 10,6 Hz, H-1'');  $\delta$  (*cis*): 1,26 (3H, s, Me-C-2), 1,50 (3H, s, Me-C-1'), 1,53 (3H, s, Me-2'), 4,00 (1H, t,  $J = 6,7$  Hz, H-5), 4,95 (1H, dd,  $J = 10,6$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,18 (1H, dd,  $J = 17,2$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,94 (1H, dd,  $J = 17,2$  y 10,6 Hz, H-1'').  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 11d, tabla IV).



- acetato de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (12). **IR** (película), (espectro 12a),  $\nu_{\max}$  : 3474 (OH), 1670 (C=CH), 1738 y 1240 (Me-CO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 12b), m/z (%): 153 [M<sup>+</sup>-acético] (2), 137 [M<sup>+</sup>-acético-Me] (7), 119 [137-H<sub>2</sub>O] (34). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 12c),  $\delta$ : 0,95 (3H, s, Me-7'), 1,00 (3H, s, Me-8'), 1,70 (3H, sa, Me-9'), 2,04 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,43 (1H, t, J= 5,4 Hz, H-5'), 4,14 (1H, dd, J= 11,8 y 4,2 Hz, H-1), 4,44 (1H, dd, J= 11,8 y 4,2 Hz, H-1), 5,38 (1H, d, J= 1.8 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 12d, tabla II).

- acetato de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil metilo (13). **IR** (película), (espectro 13a),  $\nu_{\max}$  : 3462 (OH), 1646 (C=CH<sub>2</sub>), 1736 y 1236 (Me-CO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 13b), m/z (%): 153 [M<sup>+</sup>-acético] (2), 137 [M<sup>+</sup>-acético-Me] (7), 119 [137-H<sub>2</sub>O] (31). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 13c),  $\delta$ : 0,82 (3H, s, Me-7'), 1,04 (3H, s, Me-8'), 1,99 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 2,38 (1H, m, H-1') 3,43 (1H, dd, J= 8,5 y 4,0 Hz, H-5'), 4,30 (1H, dd, J= 11,6 y 4,7 Hz, H-1), 4,38 (1H, d, J= 11,6 Hz, H-1), 4,60 (1H, sa, H-9'), 4,86 (1H, sa, H-9'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 13d, tabla II).

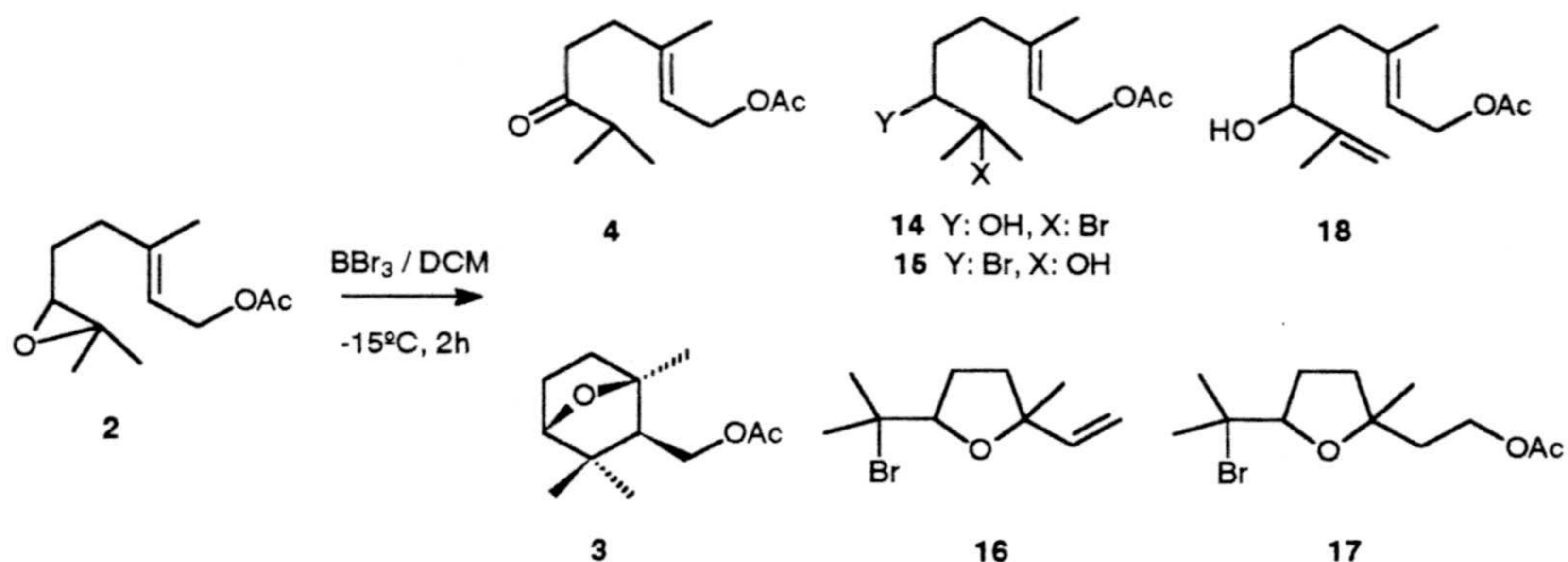
Reacción de 2 con SnCl<sub>4</sub>.

| Temp. | 2 <sup>a</sup> | 3 <sup>a</sup> | 7 <sup>a</sup> | 8 <sup>a</sup> | 9 <sup>a</sup> | 10 <sup>a</sup> | 6 <sup>a</sup> | 11 <sup>a</sup> | 12-13 <sup>a</sup> |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| -65°C | 50,7           | ---            | 24,4           | ---            | 2,6            | ---             | 1,8            | ---             | ---                |
| -10°C | ---            | 48,0           | 5,0            | 1,0            | ---            | 0,5             | 2,0            | 17,0            | 4,0                |
| 0 °C  | ---            | 85,0           | 2,0            | ---            | ---            | ---             | 1,0            | 3,0             | 1,0                |

<sup>a</sup> Rendimientos cromatográficos (%).



## REACCIÓN DE ACETATO DE 6,7-EPOXIGERANILO (2) CON $\text{BBr}_3$ .



Sobre una solución con agitación magnética del epóxido **2** (1,04 g, 4,88 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (80 ml) se añade lentamente, a  $-15^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar, una solución de  $\text{BBr}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml).

Tras 2 horas de agitación, se añaden 0,4 ml de colidina y la mezcla de reacción se diluye con  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y se lava con solución acuosa de  $\text{ClH}$  1N (3 x 25 ml) y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se seca y evapora a vacío. Cromatografía flash del crudo dio lugar a los productos **14**, **15**, **16**, **17** y **18**.

### Ensayo A.

La relación molar  $\text{BBr}_3/2$  fue de 0,26 (1,27 mmol de  $\text{BBr}_3$ ).

### Ensayo B.

La relación molar  $\text{BBr}_3/2$  fue de 0,69 (3,37 mmol de  $\text{BBr}_3$ ).

### Ensayo C.

La relación molar  $\text{BBr}_3/2$  fue de 1,08 (5,27 mmol de  $\text{BBr}_3$ ).

- acetato de 7-bromo-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (**14**). Aceite incoloro. **IR** (película), (espectro 14a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3462 (OH), 1680 (C=CH), 1736 y 1236 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 14b),  $m/z$  (%): 293 (8), 215 (47), 135 (100).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),



(espectro 14c),  $\delta$ : 1,71 (3H, s, Me-9), 1,72 (3H, s, M-8), 1,77 (3H, s, Me-10), 2,03 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,39 (1H, dd,  $J_A=10,3$  Hz,  $J_B=1,9$  Hz, H-6), 4,58 (2H, d,  $J=7,0$  Hz, H-1), 5,38 (1H, ta,  $J=7,1$  Hz, H-2). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 14d, tabla I).

- acetato de 6-bromo-3,7-dimetil-7-hidroxi-2-octenilo (15). IR (película), (espectro 15a),  $\nu_{\max}$ : 3466 (OH), 1670 (C=CH), 1737 y 1235 (CH<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 15b), m/z (%): 277 (6), 275 (5), 235 (14), 233 (16), 216 (4), 215 (21), 153 (57) y 135 (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 15c),  $\delta$ : 1,27 (3H, s, Me-8), 1,28 (3H, s, M-10), 1,63 (3H, s, Me-9), 1,97 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,85 (1H, dd,  $J_A=11,4$  Hz,  $J_B=1,9$  Hz, H-6), 4,51 (2H, d,  $J=7,0$  Hz, H-1), 5,33 (1H, ta,  $J=7,0$  Hz, H-2). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 15d, tabla I).

- 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (16). IR (película), (espectro 16a),  $\nu_{\max}$ : 3005 y 1654 (C=CH), 1390 y 1367 (gem-dimetilo), 1111 y 1023 (eter), 600 (C-Br) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 16b), m/z (%): 233 (17), 235 (13), 217 (38), 215 (50), 153 (100) y 137 (30). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 16c),  $\delta$ : 1,32 (3H, s, Me-C2), 1,71 (3H, s, Me-2'), 1,72 (3H, s, Me-C1'), 4,03 (1H, d,  $J=6,7$  Hz, H-5), 4,97 (1H, dd,  $J=10,0$  y 1,9 Hz, H-2''), 5,17 (1H, dd,  $J=10,0$  y 1,9 Hz, H-2''), 5,84 (1H, dd,  $J=16,5$  y 10,0 Hz, H-1''). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 16d, tabla IV).

- 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-(2''-acetoxi) etil tetrahidrofurano (17). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 17a),  $\nu_{\max}$ : 1739, 1235 (CH<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>), 1366 (gem-dimetilo), 1071 (eter), 600 (C-Br) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 17b), m/z (%): 175-173 [M<sup>+</sup>-Me] (7-123), 155-153 [M<sup>+</sup>-Cl] (1), 111 [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl] (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 17c),  $\delta$  (*trans*): 1,30 (3H, s, Me-C-2), 1,51 (3H, s, Me-C-1'), 1,52 (3H, s, Me-2'), 3,94 (1H, t,  $J=6,7$  Hz, H-5), 4,96 (1H, dd,  $J=10,6$  y 1,5 Hz, H-2''), 5,15 (1H, dd, 17,2 y 1,6 Hz, H-2''), 5,81 (1H, dd,  $J=17,2$  y 10,6 Hz, H-1'');  $\delta$  (*cis*): 1,26 (3H, s, Me-C-2), 1,50 (3H, s, Me-C-1'), 1,53 (3H, s, Me-2'), 4,00 (1H, t,  $J=6,7$  Hz, H-5), 4,95 (1H, dd,  $J=10,7$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,18 (1H, dd,  $J=17,4$  y 1,6 Hz, H-2''), 5,94 (1H, dd,  $J=17,2$  y 10,6 Hz, H-1''). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 17d, tabla IV).

- acetato de 3,7-dimetil-6-hidroxi-2,7-octadienilo (18). Aceite incoloro. IR (película), (espectro 18a),  $\nu_{\max}$ : 3451 (OH), 1669 (C=CH), 1649 (C=CH<sub>2</sub>), 1737 y 1236 (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 18c),  $\delta$ : 1,68 (3H, sa, Me-10), 1,69 (3H, sa, M-9), 2,02 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 4,01 (1H, t,  $J=6,5$  Hz, H-6), 4,55 (2H, da,  $J=7,1$  Hz, H-1), 4,81 (1H, m,  $J=1,5$  Hz, H-8), 4,91 (1H, m, H-8), 5,34 (1H, tq,  $J=7,1$  y 1,3 Hz, H-2). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 18d, tabla I).



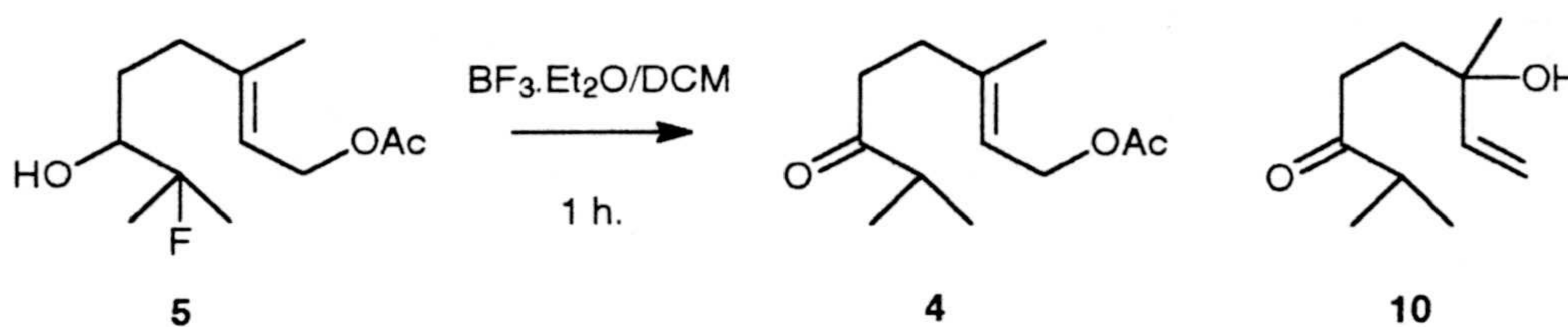
Reacción de 2 con BBr<sub>3</sub>

| BBr <sub>3</sub> /2 <sup>a</sup> | 3 <sup>b</sup> | 4 <sup>b</sup> | 14 <sup>b</sup> | 15 <sup>b</sup> | 16 <sup>b</sup> | 17 <sup>b</sup> | 18 <sup>b</sup> |
|----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 0,26                             | 2              | 4              | 31              | 35              | 2               | 4               | 11              |
| 0,69                             | --             | --             | 10              | --              | 50              | 18              | --              |
| 1,08                             | --             | --             | --              | --              | 85              | 3               | --              |

<sup>a</sup> Relación molar. <sup>b</sup> Rendimientos cromatográficos (%).



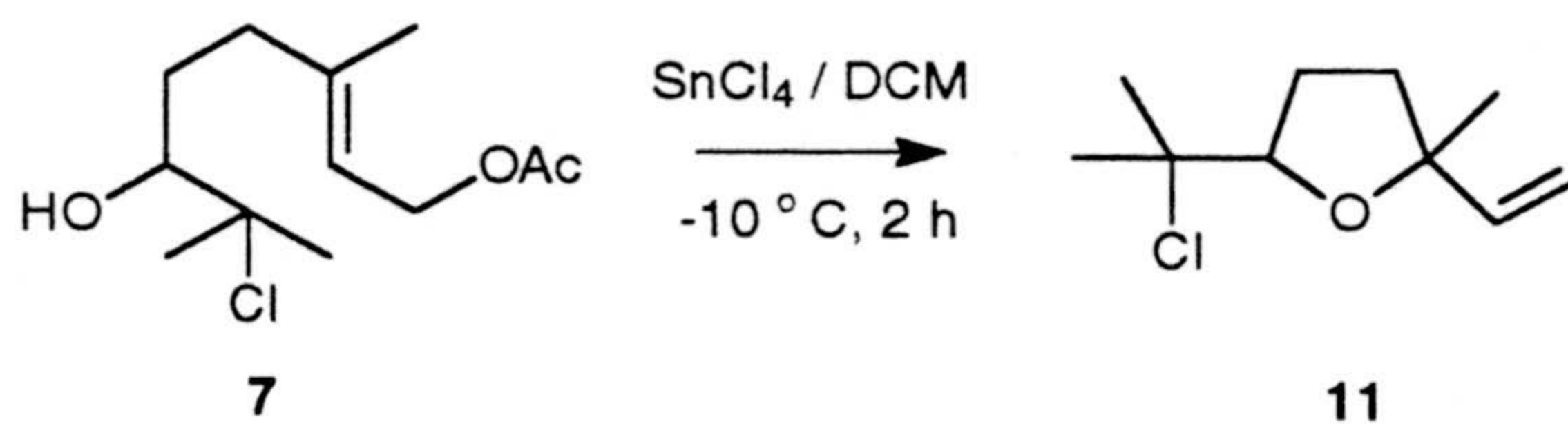
**REACCIÓN DE ACETATO DE 3,7-DIMETIL-7-FLUORO-6-HIDROXI-2-OCTENILO (5) CON  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .**



A una solución agitada de **5** (0,15 g, 0,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml), enfriada a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón, se le añade lentamente una solución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,054 g, 0,38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Tras una hora de agitación magnética, el crudo de reacción se procesó como en la reacción de **2** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , dando lugar a 99 mg de un crudo constituido por **4** ( $\approx 70\%$ ) y **10** ( $\approx 30\%$ ), como revela su espectro de  $^1\text{H}$  RMN.



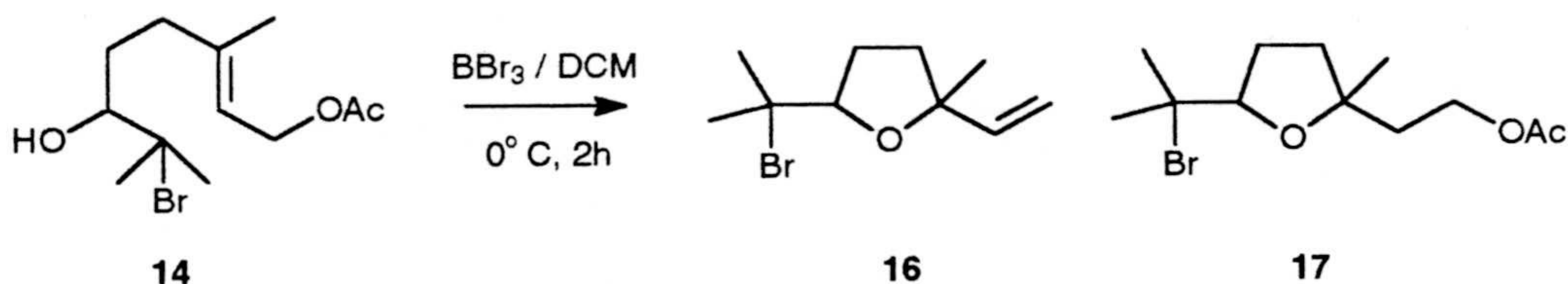
**REACCIÓN DE ACETATO DE 7-CLORO-3,7-DIMETIL-6-HIDROXI-2-OCTENILO (7) CON SnCl<sub>4</sub>.**



A una solución agitada de **7** (0,115 g, 0,46 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se le añade lentamente una solución de SnCl<sub>4</sub> (0,027 g, 0,106 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h y se procesó como en la reacción de **2** con SnCl<sub>4</sub>, dando lugar a 86 mg de un crudo constituido por el tetrahidrofurano **11**.



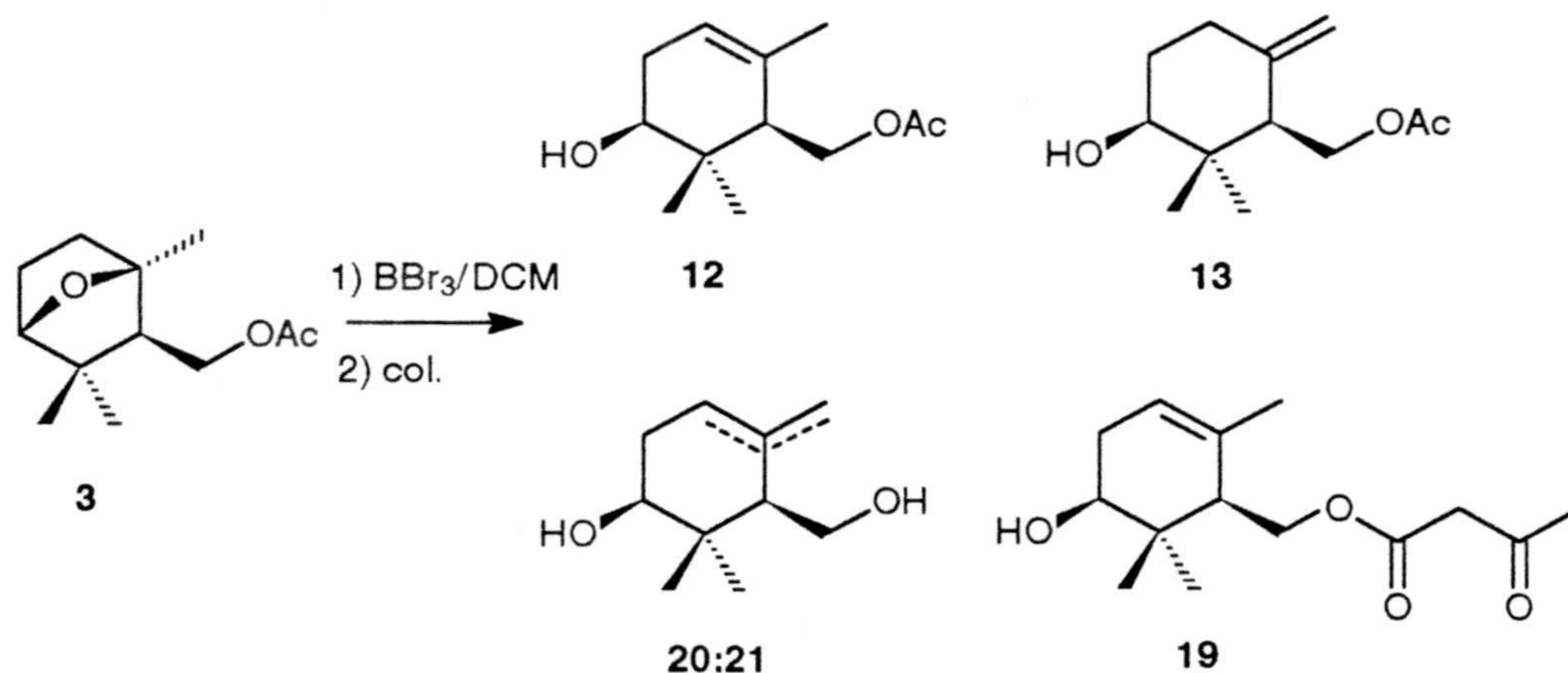
**REACCIÓN DE ACETATO DE 7-BROMO-3,7-DIMETIL-6-HIDROXI-2-OCTENILO (14) CON BBr<sub>3</sub>.**



A una solución agitada de **14** (0,15 g, 0,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), enfriada a -10 °C y bajo atmósfera de argon, se le añade lentamente una solución de BBr<sub>3</sub> (0,054 g, 0,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Tras una hora de agitación magnética, el crudo de reacción se procesó como en la reacción de **2** con BBr<sub>3</sub>, dando lugar a 99 mg de un crudo que la <sup>1</sup>H-RMN demuestra constituido por **16** (≈70 %) y **17** (≈30%).



**REACCION DE ACETATO DE (2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL)  
CICLOHEXIL METILO (3) CON BBr<sub>3</sub>.**



A una solución agitada de **3** (0.95 g, 4,01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) y bajo atmósfera de argon se le agrega, gota a gota, una solución de BBr<sub>3</sub> (1,2 g, 4,81 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 ml). Tras 10 min de agitación a temperatura ambiente, se le añade a la reacción una solución 1M de colidina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 ml) y se mantiene la agitación durante 10 min. más. Posteriormente, se diluye con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) la mezcla de reacción y se lava con solución 1M de HCl (5x30 ml) y con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x30 ml). Por último, se lava con salmuera hasta neutralidad. La fase orgánica se seca y evapora a vacío dando lugar a 795 mg de crudo que se cromatografían en columna flash, obteniéndose los productos **12** y **13** (461 mg, 58 %), **19** (95 mg, 10%) y **20** y **21** (140 mg, 15 %).

- *acetilacetato de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (19)*. **IR** (película), (espectro 19a),  $\nu_{\text{max}}$ : 3479 (OH), 1645 (C=CH), 1741 (-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), 1709 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-). **EM** (espectro 19b), m/z (%): 153 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-] (13), 137 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-Me] (8), 134 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O] (12), 119 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-Me-H<sub>2</sub>O] (18). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 19c),  $\delta$ : 0,91 (3H, s, Me-C-6'), 0,99 (3H, s, Me-C-6'), 1,68 (3H, sa, Me-9'), 2,24 (3H, s, MeCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>),

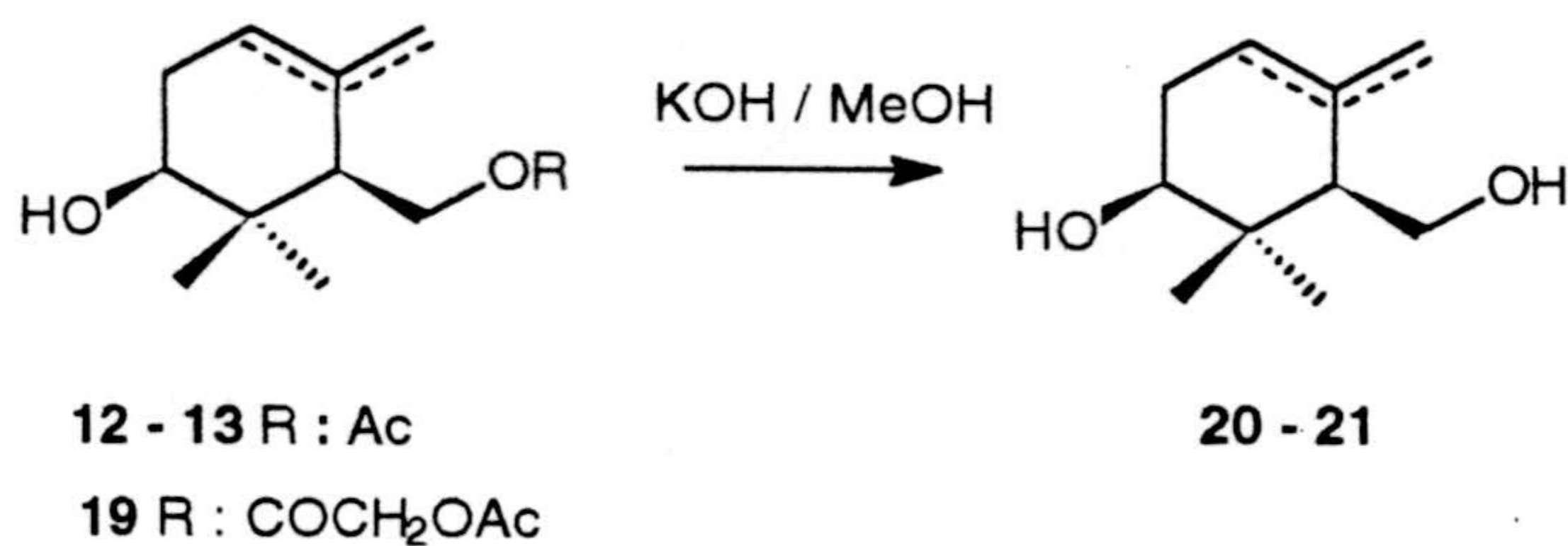


3,42 (2H, s, MeCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,42 (1H, t, J= 5,3 Hz, H-5'), 4,19 (1H, dd, J= 11,8 y 4,2 Hz, H-1), 4,51 (1H, dd, J= 11,8 y 4,4 Hz, H-1), 5,36 (1H, m, H-3'). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 19d, tabla III).

- (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil carbinol (20). IR (película), (espectro 20a),  $\nu_{\max}$ : 3252 (OH), 1673 (C=CH) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 20b), m/z (%): 170 [M<sup>+</sup>] (1), 152 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O] (2), 122 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O-2 Me] (54), 107 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O-3 Me] (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 20c),  $\delta$ : 0,92 (3H, s, Me-C-6'), 1,08 (3H, s, Me-C-6'), 1,72 (3H, sa, Me-C-9'), 3,35 (1H, d, J= 4,5 Hz, H-5'), 5,42 (1H, sa, H-3'). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 20d, tabla II).

- (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (21). IR (película), (espectro 21a),  $\nu_{\max}$ : 3286 (OH), 1644 (C=CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. EM (espectro 21b), m/z (%): 170 [M<sup>+</sup>] (1), 152 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O] (1), 122 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O-2 Me] (87), 107 [M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O-3 Me] (100). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 21c),  $\delta$ : 0,93 (3H, s, Me-C-6'), 0,99 (3H, s, Me-C-6'), 3,45 (1H, dd, J= 5,9 y 3,4 Hz, H-5'), 3,92 (1H, dd, J= 10,9 y 7,6 Hz, H-1), 4,74 (1H, sa, H-C-2'), 4,93 (1H, sa, H-2'). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 21d, tabla II).



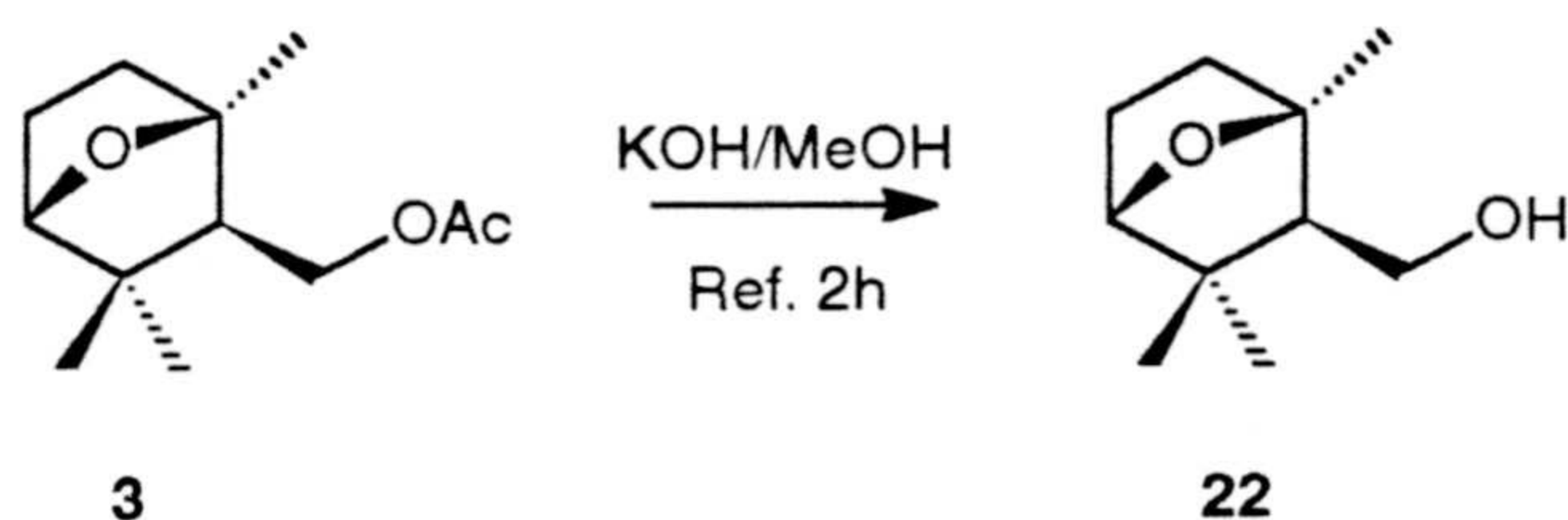
**SAPONIFICACIÓN DE LOS ÉSTERES 12, 13 Y 19.**

A una solución de los ésteres **12**, **13** y **19** (519 mg, 4:1:1) en MeOH (25 ml) se le añade una solución de KOH en MeOH 3N (11 ml) y se refluxe la mezcla durante cuatro horas.

Tras evaporación del MeOH, el crudo se redisuelve en éter (60 ml) y se lava con H<sub>2</sub>O (4 x 30 ml). Una vez neutra la fase etérea, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a vacío. Se obtienen 399 mg de crudo que, tras cromatografía en columna de gel de sílice, da lugar a 343 mg de **20** y **21**.



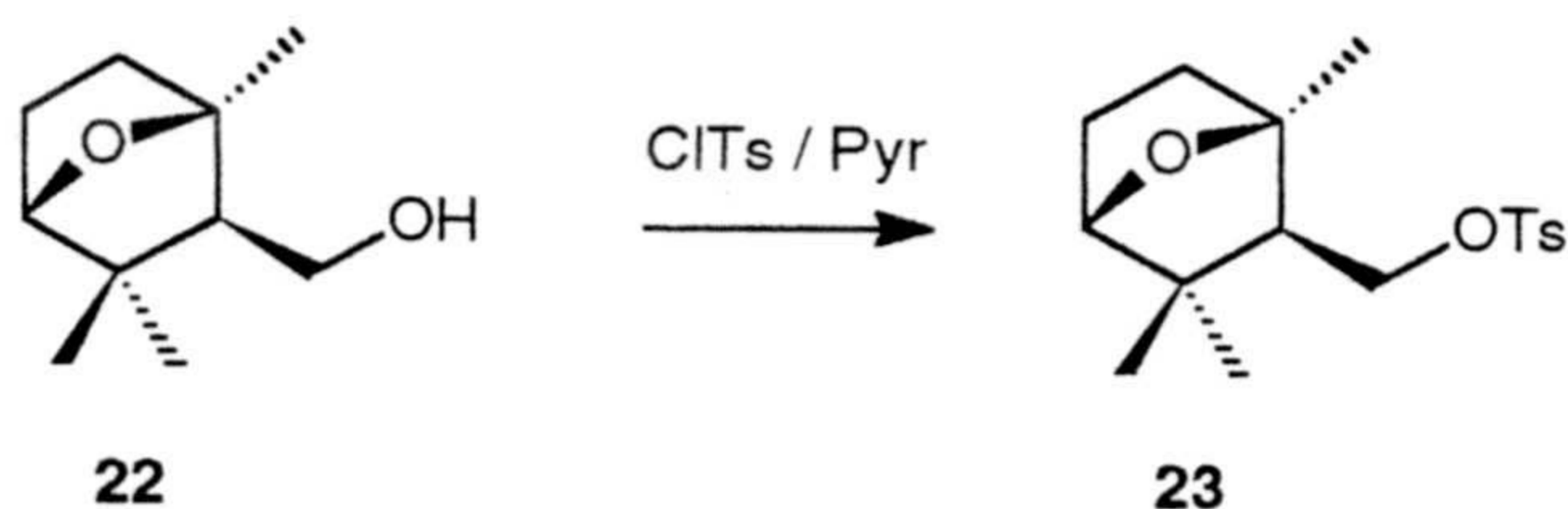
**SAPONIFICACIÓN DE 5. (2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL)  
CICLOHEXIL CARBINOL (22).**



A una solución agitada del acetato **3** (1,250 g, 5,8 mmol) en MeOH (25 ml) se le añade una solución alcohólica de KOH 2N (15 ml) y se refluje durante 2 h. Tras llevar a sequedad la mezcla de reacción, se procede como en saponificaciones antes descritas, obteniéndose el alcohol (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil carbinol (**22**) (0,887 g, 90 %). **EM** (espectro 22b), m/z (%): 170 [ $M^+$ ] (3), 155 [ $M^+ - Me$ ] (28), 137 [ $M^+ - H_2O - Me$ ] (7), 125 [ $M^+ - 3 Me$ ] (14).  **$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$ , 400 MHz), (espectro 22c),  $\delta$ : 1,06 (3H, s, Me-C-6'), 1,12 (3H, s, Me-C-6'), 1,40 (3H, s, Me-C-2'), 3,60 (1H, dd,  $J = 7,3$  y 11,2 Hz, H-1), 3,66 (1H, dd,  $J = 11,2$  y 7,3 Hz, H-1), 3,77 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz, H-5').  **$^{13}C$  RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz), (espectro 22d, tabla II).



**TOSILACIÓN DE 25. TOSILATO DE (2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXIL METILO (23).**

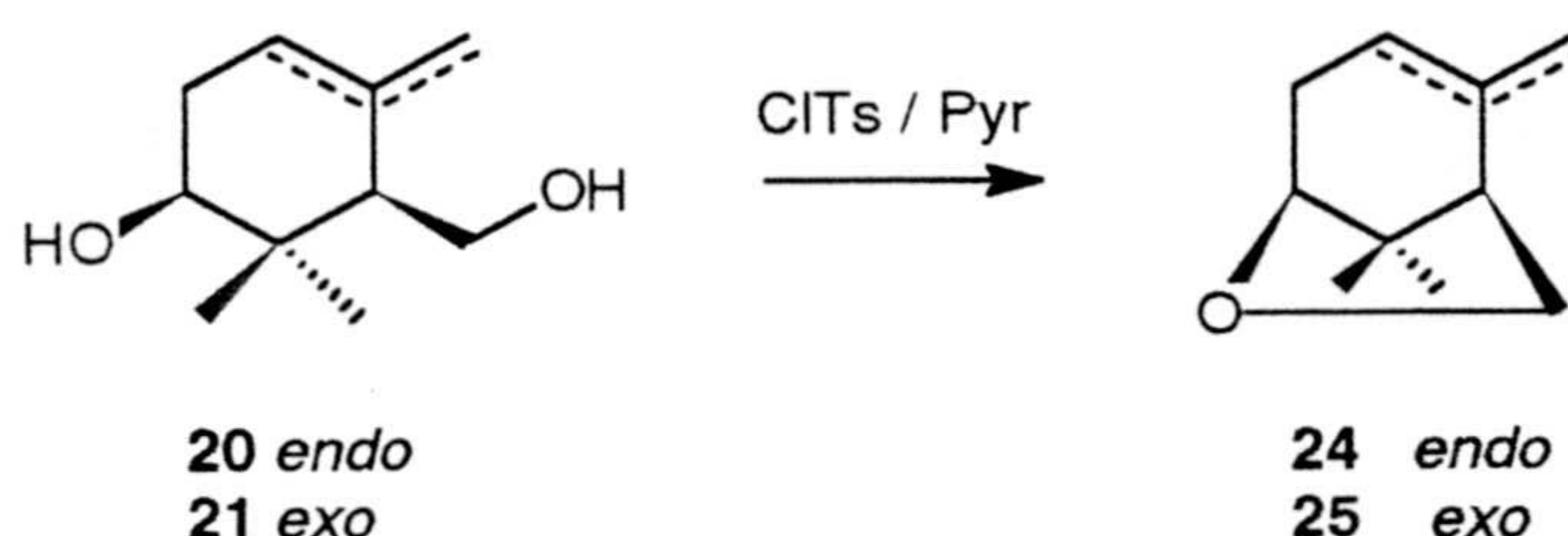


A una solución agitada de **22** (0,825 g, 4,85 mmol) en piridina seca (8 ml), enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se le añade, lentamente, 1,4 g (7,34 mmol) de cloruro de tosilo recién recristalizado y se mantiene bajo atmósfera de argón. Tras agitar la suspensión resultante durante 3,5 h a  $-5^{\circ}\text{C}$ , se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y se lava sucesivamente con salmuera (100 ml), disolución acuosa 5% de  $\text{NaHSO}_4$  (3 x 25 ml), disolución diluída de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca y se evapora a vacío, dando lugar a 1,61 g de crudo que, tras cromatografía en columna flash (75:25 H:E), rinde **23** (1,49 g, 95 %).

- *tosilato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (23)*. **IR** (película), (espectro 23a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1020 y 990 (éter), 1364 y 1189 ( $-\text{O}-\text{SO}_2-$ ), 1598 (aromático), 817 y 784 (aromático disustituido)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 23b),  $m/z$  (%): 324 [ $\text{M}^+$ ] (4), 289 (3), 233 [ $\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7$ ] (4), 169 [ $\text{M}^+-\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$ ] (4), 153 [ $\text{M}^+-\text{OSO}_2\text{C}_7\text{H}_7$ ] (100).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 23c),  $\delta$ : 0,82 (3H, s, Me-C-6'), 0,94 (3H, s, Me-C-6'), 1,16 (3H, s, Me-C-2'), 2,34 (3H, s, Me-C-4''), 3,61 (1H, d,  $J=5,1$  Hz, H-5'), 3,89 (2H, m, H-1), 7,25 (2H, d,  $J=8,0$  Hz, H-3'' y H-5''), 7,67 (2H, d,  $J=3,5$  Hz, H-2' y H-6'').  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 23d, tabla III).



## TOSILACIÓN DE LOS DIOLES 20 Y 21. $\alpha$ - Y $\beta$ -KARAHANA ÉTER (24, 25)



A una solución agitada de los dioles **20** y **21** (en relación 2:1) (0,85 g, 5,0 mmol) en piridina seca (7 ml) se le añade, lentamente, cloruro de tosilo recién recristalizado (0,95 g, 5,0 mmol) a 0°C. Tras 5 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es diluída con Et<sub>2</sub>O (60 ml) y lavada con HCl 1M (3 x 25 ml), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 ml), y salmuera. La fase orgánica es secada y evaporada a vacío, dando lugar a un crudo de 1,01 g que, por cromatografía en columna flash, rinde 0,612 g de la mezcla de éteres bicíclicos **24:25**. Los datos espectroscópicos están en concordancia con los publicados en bibliografía<sup>3,4</sup>.

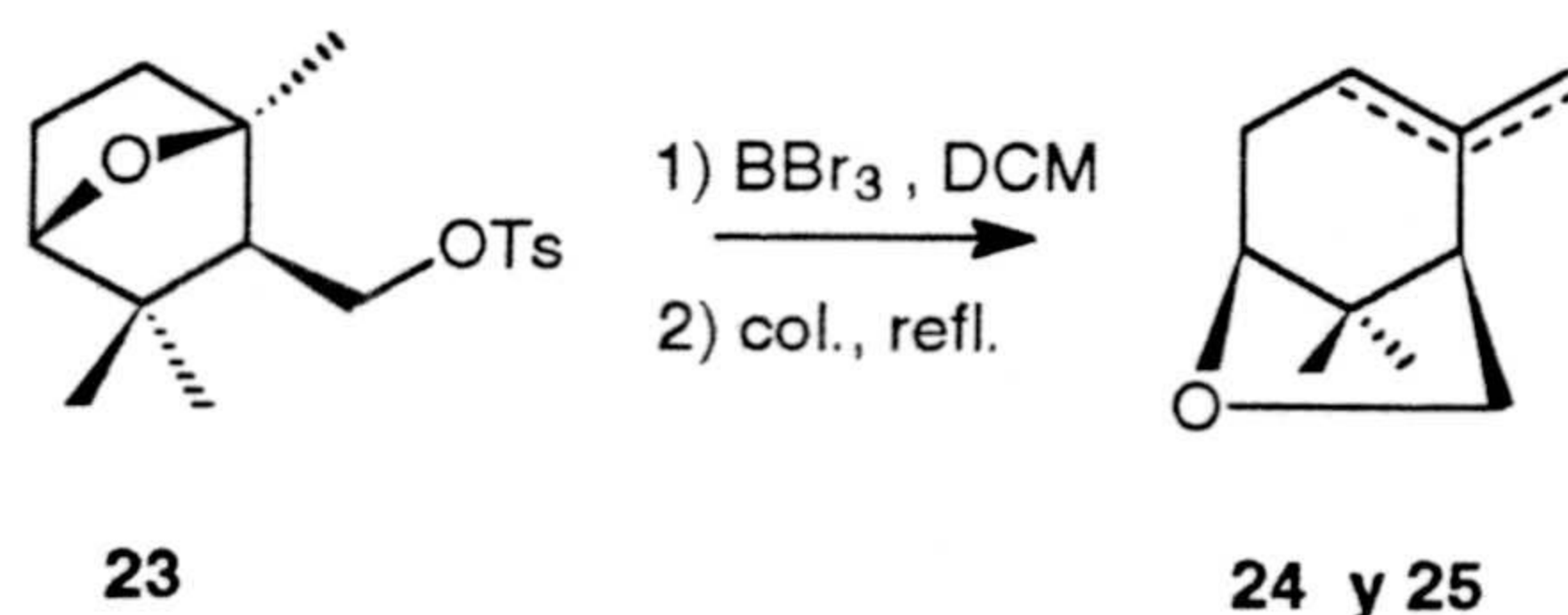
- ( $\pm$ )  $\alpha$ -karahana éter (**24**). **IR** (película), (espectro 24a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1083 y 918 (éter), 1610 y 813 (CH=C), 3029 (ciclohexeno), 1378 y 1322 (gem-dimetilo) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 24b), m/z (%): 152 [M<sup>+</sup>] (33), 137 [M<sup>+</sup>-Me] (4), 122 [M<sup>+</sup>-2 Me] (11), 107 [M<sup>+</sup>-3 Me] (100). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 24c),  $\delta$ : 1,10 (6H, s, 2 Me-C-6'), 1,69 (3H, t, J= 1,5 Hz, Me-C-2'), 2,18 (1H, m, CH<sub>2</sub>-4'), 3,82 (2H, d, J= 8,0 Hz, CH<sub>2</sub>-1), 4,05 (1H, m, CH-5'), 5,18 (1H, sa, CH-3'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 24d, tabla II).

- ( $\pm$ )- $\beta$ -karahana éter (**25**). **IR** (película), (espectro 25a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1081 y 969 (éter), 1610 y 813 (C=CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 25b), m/z (%): 152 [M<sup>+</sup>] (3), 137 [M<sup>+</sup>-Me] (2), 134 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 122 [M<sup>+</sup>-2 Me] (11), 107 [M<sup>+</sup>-3 Me] (100), 121 [M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-OH] (57). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 25c),  $\delta$ : 0,97 (3H, s, Me-C-6'), 1,10 (3H, s, Me-C-6'), 3,77 (1H, d, J= 4,0 Hz, CH-5'), 3,82 (1H, d, J= 8,1 Hz, CH-1), 4,04 (1H, dd, J= 4,6 y 8,1 Hz, CH-1), 4,57 (1H, t, J= 2,4 Hz, CH-9'), 4,65 (1H, t, J= 2,1 Hz, CH-9'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 25d, tabla II).

<sup>3</sup> Armstrong, R.J., Weiler, L. *Can. J.Chem.* **1983**, *61*, 2530-9.

<sup>4</sup> Coates, R.M.; Melvin, L. S., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 865-7.



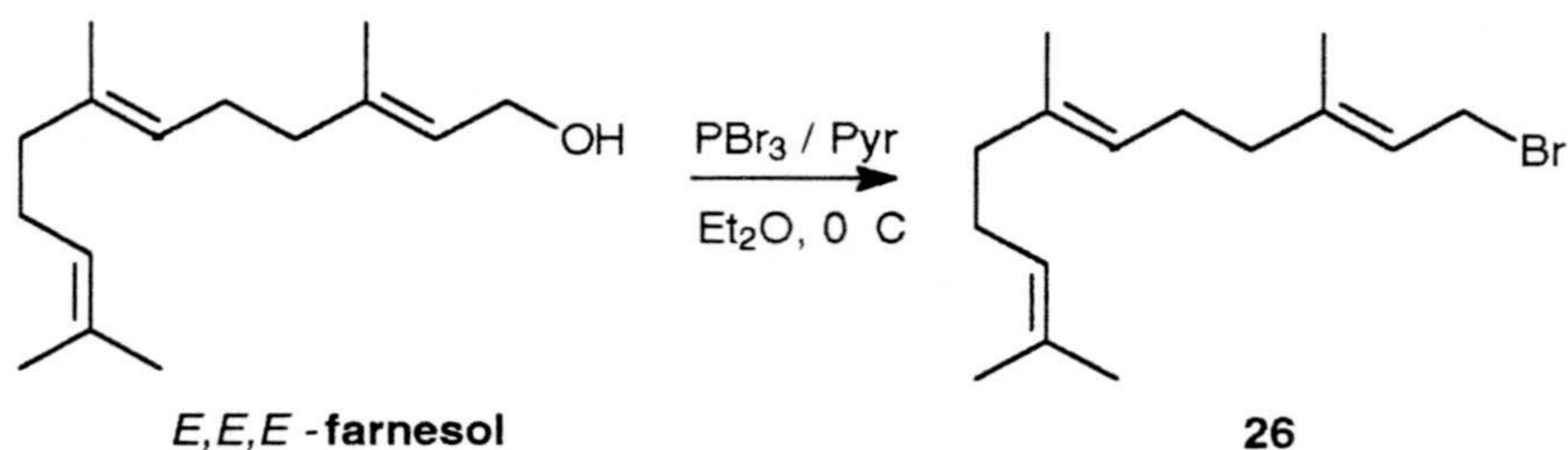
REACCIÓN DE **23** CON  $\text{BBr}_3$ . PREPARACIÓN DE **24** Y **25**.

A una solución de **23** (1,050 g, 3,23 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), se le añaden lentamente 0,51 g (2,03 mmol) de  $\text{BBr}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 ml), y la mezcla es agitada durante 15 min a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Entonces se le añaden 16 ml de colidina y la mezcla se refluxe durante 5 h. Tras diluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml), la fase orgánica se lava con solución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$  (75 ml), solución de  $\text{NaHCO}_3$  (75 ml), salmuera (100 ml) y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , retirando el disolvente por destilación y dando lugar a 482 mg de crudo que se cromatografía en columna flash (9:1 H:Et<sub>2</sub>O), rindiendo una mezcla (1:1) de **24:25** (256 g, 52%).



### III. PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS ACÍCLICOS DE SESQUI Y TRITERPENOS.

#### BROMACIÓN DE FARNESOL.

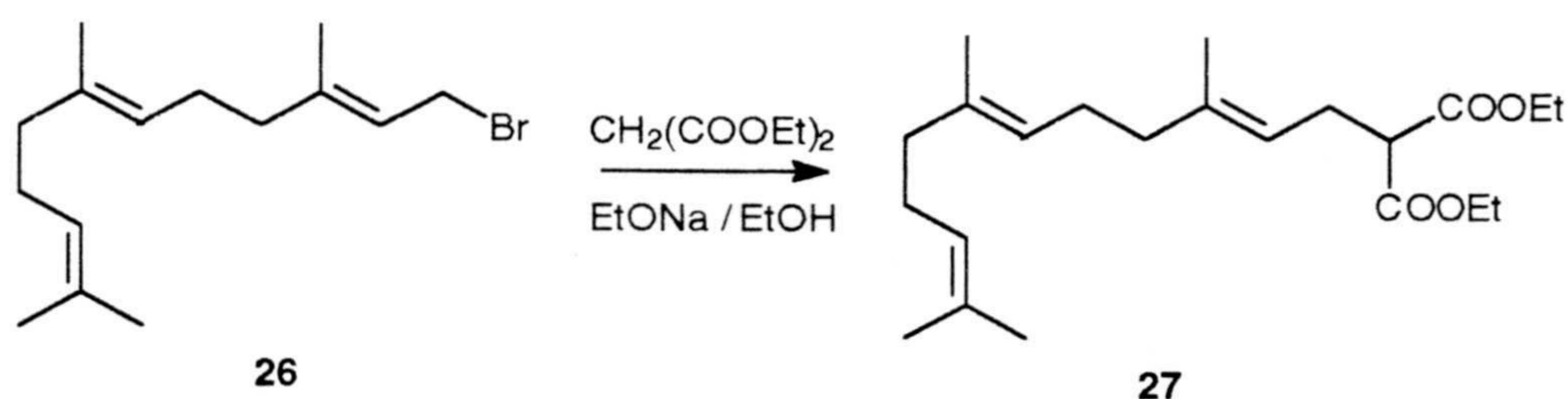


Sobre una disolución de farnesol (1,5 g, 6,75 mmol) y 0,03 ml de piridina seca (0,34 mmol) en éter etílico (35 ml) enfriada a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , se añade lentamente 0,31 ml de  $\text{PBr}_3$  (3,35 mmol) disuelto en éter (5 ml).

La mezcla de reacción se mantiene en agitación, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón durante 2 h., trascurridas las cuales se vierte sobre 100 ml de agua-hielo y se diluye con éter (100 ml). La fase orgánica es lavada con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10 %) (3 x 25 ml), solución diluida de  $\text{NaHSO}_4$  (3 x 25 ml), y salmuera. La solución orgánica se seca y concentra a vacío, rindiendo 0,73 g de crudo constituido por *bromuro de farnesilo* (**26**) (Rto: 96 %). **IR** (película), (espectro 26a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1654 y 836 (RRC=CRH), 600 (R-Br)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 26b),  $m/z$  (%): 204 [ $\text{M}^+-\text{BrH}$ ] (3), 190 [ $\text{M}^+-\text{BrH-Me}$ ] (1).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 26),  $\delta$ : 1,62 (3H, sa, Me-12), 1,63 (3H, sa, Me-15), 1,71 (3H, sa, Me-13), 1,77 (3H, sa, Me-14), 1,95-2,15 (8H, m, H-4,5,8,9), 4,04 (2H, d,  $J=8,5$  Hz, H-1), 5,11 (2H, ta,  $J=7,0$  Hz, H-6 y 10), 5,55 (1H, ta,  $J=8,5$  Hz, H-2).  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 26d, tabla V).



## CONDENSACIÓN DE BROMURO DE FARNESILO (26) CON MALONATO DE DIETILO.

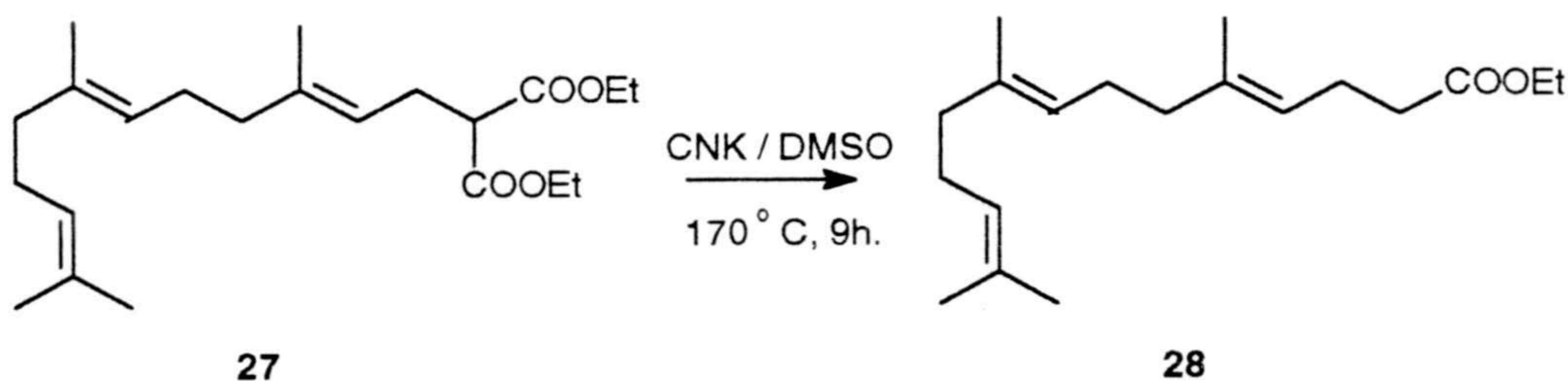


En un matraz esférico de 50 ml y 15 ml de EtOH absoluto, se colocan 49 mg de Na (2,17 mmol), y se mantiene a ebullición durante 30 min. Trascurrido este tiempo, se deja enfriar durante 10 min y se le añaden 0,3 g de malonato de dietilo (0,28 ml, 1,87 mmol) y se pone de nuevo a ebullición. Tras 1 h se deja enfriar la mezcla de reacción durante 10 min y se le añaden 0,504 g de bromuro de farnesilo (26) (1,76 mmol). Después de 5,5 h se retira el EtOH a vacío y se diluye el crudo de reacción con agua y éter. La fase etérea es lavada con solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro, se seca y se evapora a vacío, dando lugar a 531 mg de crudo, que se cromatografían en columna flash, obteniéndose 0,477 g del producto de condensación 27 (Rto: 74.5 %).

*-farnesil malonato de dietilo (27)*. **EM** (espectro 27b), m/z (%): 173 [CH<sub>2</sub>CH(COOEt)<sub>2</sub><sup>+</sup>] (1), 160 [CH(COOEt)<sub>2</sub><sup>+</sup>] (4). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 27c), δ: 1,24 (6H, t, J= 7,1 Hz, H-20 y 21), 1,56 (3H, sa, H-16), 1,59 (3H, sa, H-15), 1,63 (3H, sa, H-13), 1,67 (3H, sa, H-14), 1,90-2,05 (8H, m, H-5,6, 9 y 10), 2,58 (2H, t, J= 10,0 Hz, H-2), 3,31 (1H, t, J= 10,5 Hz, H-1), 4,16 (4H, q, J= 7,1 Hz, H-19 y 21), 5,06 (1H, ta, J= 7,4 Hz, H-3, 7 y 11). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 27d, tabla V).



## REACCIÓN DE DESCARBOETOXILACIÓN DEL DIÉSTER **27**.

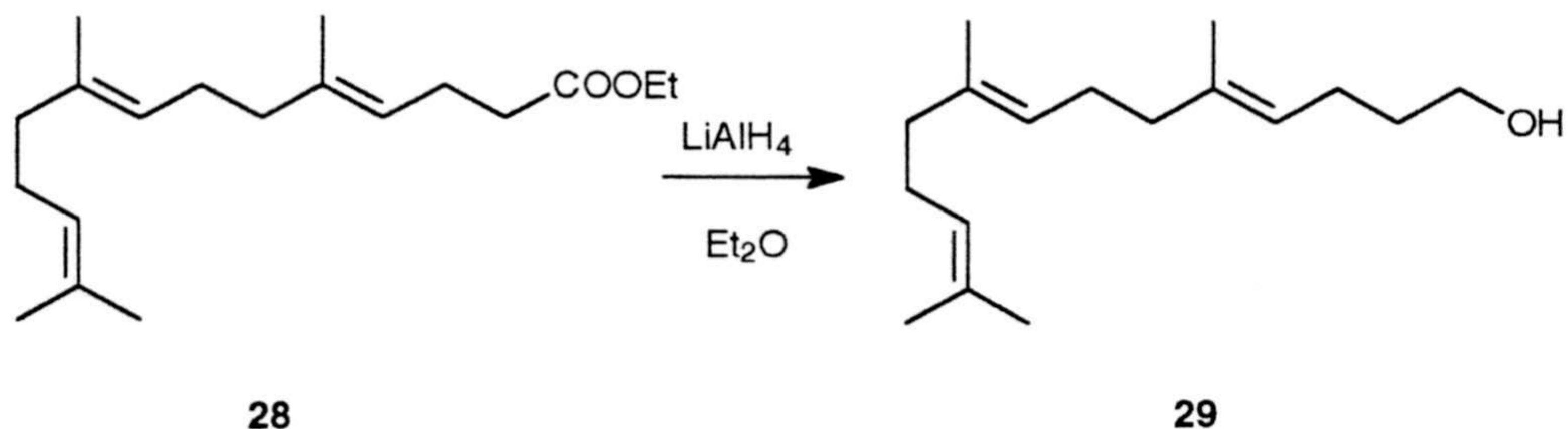


Sobre una disolución del diéster **27** (1,24 g, 3,4 mmol) en DMSO (200ml) se añade una cantidad equimolar de cianuro potásico (260 mg) y se calienta a 160-170 °C. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura durante 9 horas, trascurridas la cuales se introduce directamente en columna cromatográfica de gel de sílice y se eluye con 300 ml de éter. Tras evaporación del éter se obtienen 0,833 g del monoéster **28** (Rto.: 84 %)

- *5,9,13-trimetil-4,8,12-(E,E,E)-tetradecatrienato de etilo (28)*. **IR** (película), (espectro 28a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1736 (CO de éster), 1666 (RRC=CRH)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 28b),  $m/z$  (%): 292 [ $\text{M}^+$ ] (4), 249 [ $\text{M}^+ - \text{EtOH}$ ] (4).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 28c),  $\delta$ : 1,23 (3H, t,  $J=7,1$  Hz, Me-19), 1,57 (3H, sa, Me-17), 1,57 (3H, sa, Me-16), 1,59 (3H, sa, Me-14), 1,65 (3H, sa, Me-15) 1,91-2,10 (8H, m, H-6, 7, 10 y 11), 2,29 (2H, d,  $J=10,0$  Hz, H-2), 4,09 (2H, q,  $J=7,1$  Hz, H-18), 5,07 (3H, ta,  $J=7,4$  Hz, H-4, 8 y 12).  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 28d, tabla V).



**REDUCCIÓN DEL ÉSTER 28. 5,9,13-TRIMETIL-4,8,12-(E,E,E)-  
TETRADECATRIENOL (29).**

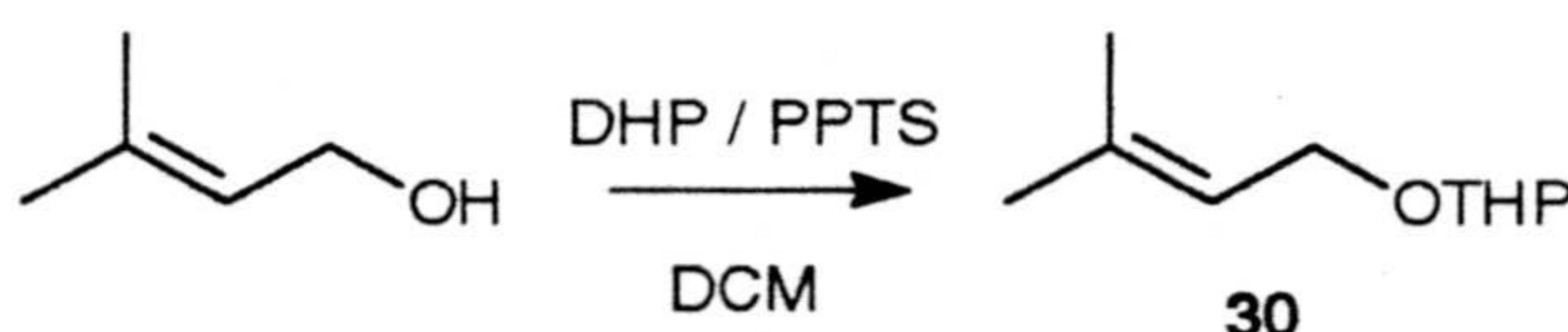


Sobre un matraz esférico de 50 ml, que contiene una solución del éster **28** en éter (0,201 g, 0,68 mmol, 12 ml de éter) se añade, lentamente, una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  en el mismo disolvente (20 mg, 0,452 mmol, 14 ml de éter) a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se mantiene a esta temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluye con 100 ml de éter y se lava con solución acuosa de  $\text{CINH}_4$  (0,5 N) (3 x 25 ml): La fase etérea se lava con salmuera hasta pH neutro y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras evaporar el disolvente, se obtienen 109 mg de crudo. De la cromatografía en columna flash del crudo se obtienen 98 mg del producto de reducción **29** (Rto.: 81 %).

- 5,9,13-trimetil-4,8,12-(E;E;E)-tetradecatrienol (**29**). **EM** (espectro 29b), m/z (%): 250 [ $\text{M}^+$ ] (1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 29c),  $\delta$ : 1,57 (6H, sa, Me-16 y 17), 1,59 (3H, sa, Me-15), 1,65 (3H, sa, Me-14), 1,92-2,08 (10H, m, H-3, 6, 7, 10 y 11), 3,61 (2H, t,  $J=6,6$  Hz, H-1), 5,10 (3H, m, H-4, 8 y 12).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 29d, tabla V).



## PREPARACIÓN DEL TETRAHIDROPIRANILDERIVADO DE 3-METIL-2-BUTENOL



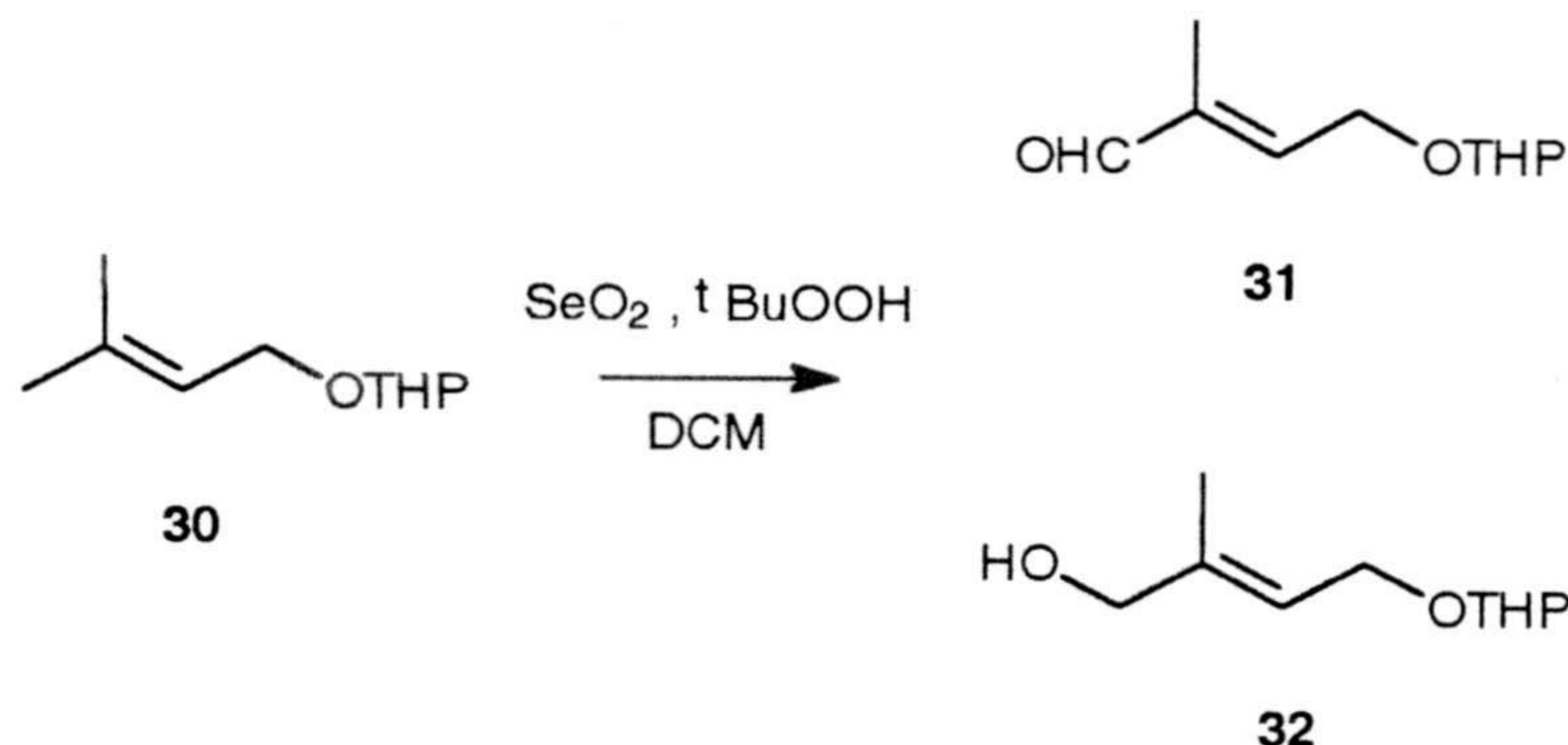
Sobre una disolución de 3-metil-2-butenol (2,4 g, 27,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (60 ml) se añade una solución de PPTS fresco<sup>5</sup> (0,697 g, 2,79 mmol) en el mismo disolvente (25 ml) y, seguidamente, 3,50 g de DHP (41,85 mmol) y se mantiene agitando a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argon durante 5,5 h.

La mezcla de reacción se lleva a sequedad y se le añade eter frío (100 ml). Seguidamente, la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 25 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evapora a vacío. El crudo obtenido (4,61 g) se cromatografía en columna flash de sílice, rindiendo 4,53 g de 1-tetrahidropirani-oxi-3-metil-2-butenilo (**30**) (Rto: 95,4 %). **IR** (película), (espectro 30a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1673 y 815 (RRC=CRH), 1100 (tetrahidropirano)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 30b), m/z (%): 170 [ $\text{M}^+$ ] (6), 155 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ] (22), 152 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ] (2), 85 [ $\text{M}^+ - \text{THP}$ ] (93), 69 [ $\text{M}^+ - \text{OTHP}$ ] (100).  **$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz), (espectro 30c),  $\delta$ : 1,65 (3H, sa, Me-5), 1,74 (3H, sa, Me-4), 3,55 (1H, m, H-5'), 3,85 (1H, m, H-5'), 4,10 (2H, ddd, J= 10,0 y 6,0 Hz, H-1), 4,62 (1H, sa, H-1'), 5,37 (1H, tq, J= 7,0 y 1,5 Hz, H-2).

<sup>5</sup> Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grino, P. A., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772



**OXIDACIÓN ALÍLICA DE 30. 2-METIL-4-TETRAHIDROPIRANILOXI-2(E)-BUTENOL (32).**



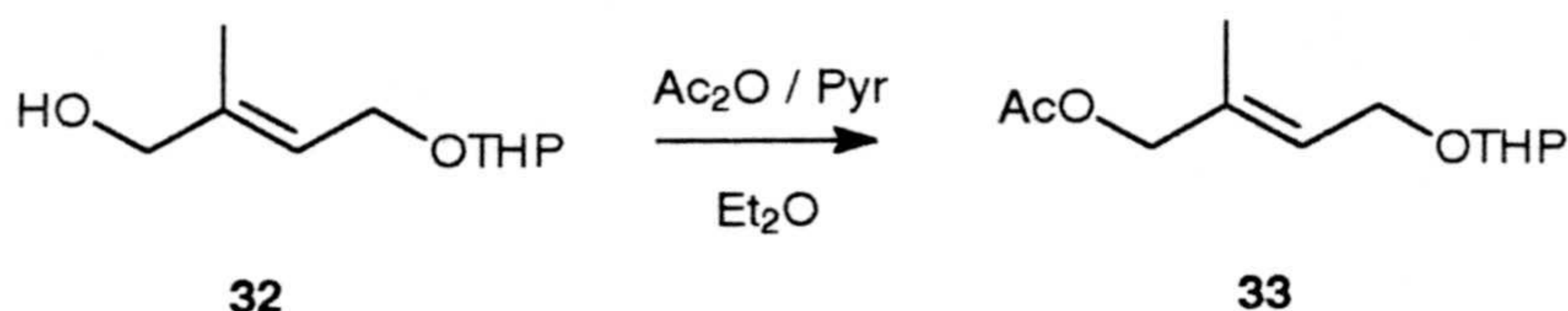
Una suspensión de 0,56 g de  $\text{SeO}_2$  (5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) se agita con 6,66 ml de solución de *t*-BuOOH en isooctano (3 M) (20 mmol de peróxido), a temperatura ambiente y en oscuridad. Transcurridos 30 min, la mezcla se enfría a 5 °C y se le adicionan 1,7 g de **30** (10 mmol) disueltos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La mezcla se agita durante 4,5 h a 5 °C, y al abrigo de la luz, y se diluye con 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavando sucesivamente con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10%), solución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$  (10%) y salmuera. La fase orgánica se seca y evapora, dando lugar a 0,618 g de crudo que se cromatografía en columna flash de gel de sílice (H:E 72:28), obteniéndose los siguientes productos: *1-tetrahidropirani-loxi-3-metil-2-butenilo* (**30**) (Rto: 35,8 %).

- *2-metil-4-tetrahidropirani-loxi-2-(E)-butenal* (**31**). (Rto: 7,1 %). **IR** (película), (espectro 31a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1690 (CHO), 1648 y 815 (CORC=CRH), 1121 (tetrahidropirano)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 31b),  $m/z$  (%): 156 [ $\text{M}^+ - \text{CO}$ ] (1), 98 [ $\text{M}^+ - \text{H} - \text{THP}$ ] (6), 85 [THP] (100).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz), (espectro 31c),  $\delta$ : 1,75 (3H, sa,  $J = 1,5$  Hz, Me-C-2), 3,58 (1H, m, H-5'), 3,82 (1H, m, H-5'), 4,45 (2H, dt,  $J = 7,0$  y 1,5 Hz, H-4), 4,67 (1H, sa, H-1'), 6,60 (1H, dt,  $J = 6,0$  y 2,0 Hz, H-3), 9,45 (1H, s, H-1).

- *2-metil-4-tetrahidropirani-loxi-2-(E)-butenol* (**32**) (Rto: 47,3 %). **EM** (espectro 32b),  $m/z$  (%): 168 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ] (3), 85 [ $\text{M}^+ - \text{THP}$ ] (92), 83 [212-THP] (12).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 32c),  $\delta$ : 1,67 (3H, s, Me-C-2), 3,5 (1H, m, H-5'), 3,85 (1H, m, H-5'), 3,98 (2H, s, H-1), 4,04 (1H, dd,  $J = 13,0$  y 6,0 Hz, H-4), 4,25 (1H, dd,  $J = 13,0$  y 6,0 Hz, H-4), 4,61 (1H, dd,  $J = 5,0$  y 4,5 Hz, H-1'), 5,60 (1H, ta,  $J = 11,0$  y 2,0 Hz, H-3).



**ACETILACIÓN DEL ALCOHOL 32. 4-ACETOXI-3-METIL-2-(E)-  
BUTENIL TETRAHIDROPIRANIL ÉTER (33).**



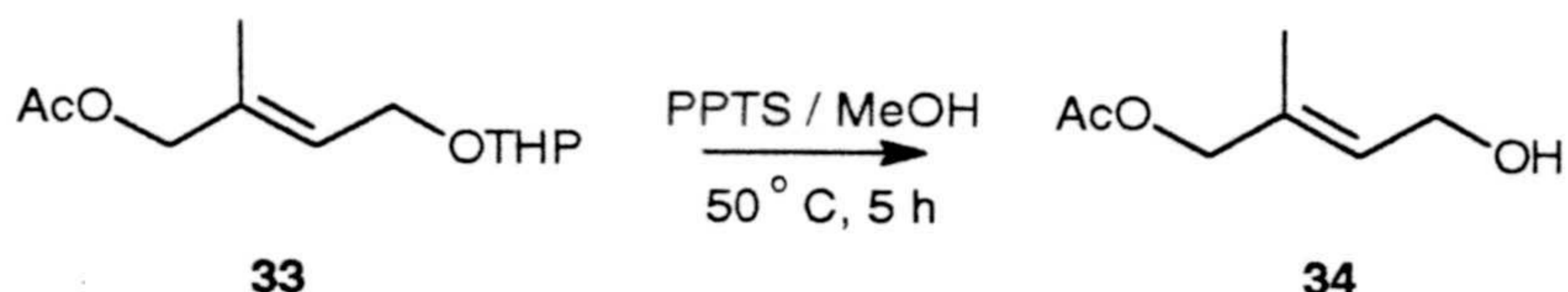
A una solución agitada de **32** (0,515 g, 2,25 mmol) en 5 ml de éter y 4 ml de piridina seca se añaden , gota a gota, 4 ml de Ac<sub>2</sub>O.

Tras dejar permanecer la mezcla de reacción durante 10 h a temperatura ambiente, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter etílico (3 x 25 ml). Seguidamente, la fase orgánica es lavada con solución sat. de NaHSO<sub>4</sub> (3 x 25 ml), solución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. La solución etérea se seca con Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> y se evapora a vacío, proporcionando 0,63 g del correspondiente acetil derivado (**33**)

- *4-acetoxi-3-metil-2-(E)-butenil tetrahidropirani éter (33)*. **IR** (película), (espectro 33a),  $\nu_{\max}$  : 1690 y 814 (RRC=CRH), 1230 (acetato), 1119 (THP), 1742 (CH<sub>3</sub>-COO-) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 33b), m/z (%): 143 [M<sup>+</sup>-THP] (2), 127 [M<sup>+</sup>-THP-Me] (37), 100 [M<sup>+</sup>-acetato-THP] (4), 85 [THP] (92), 43 [acetilo] . **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz), (espectro 33c),  $\delta$ : 1,70 (3H, sa, Me-5), 2,10 (3H, s, Me-2''), 3,56 (1H, m, H-5'), 3,85 (1H, m, H-5'), 4,20 (2H, ddd, J= 13,0 y 6,0 Hz, H-1), 4,50 (1H, s, H-4), 4,64 (1H, sa, H-1'), 5,67 (1H, tq, J= 11,0 Hz, H-2). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 33d, tabla VI).



**DESACETALACIÓN DE 33. 4-ACETOXI-3-METIL  
-2-BUTENOL (34)**

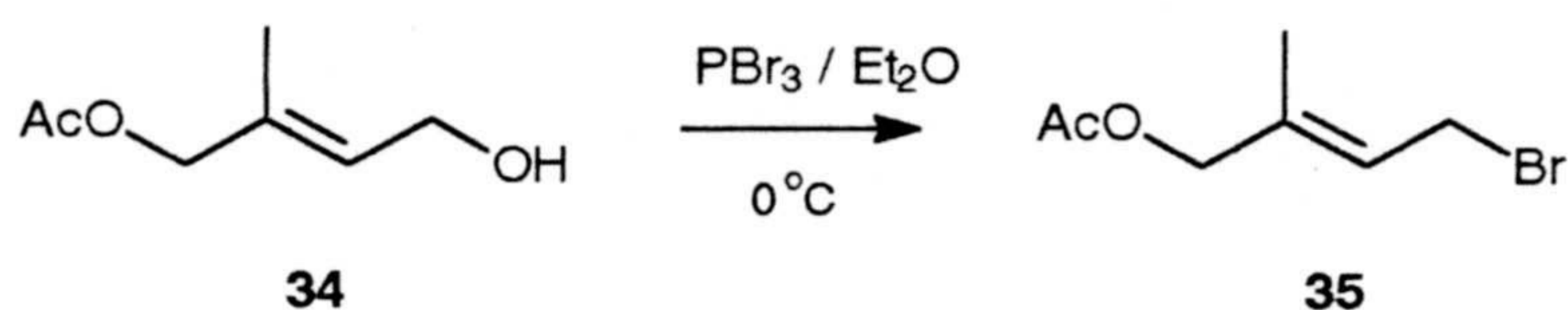


Una solución del tetrahidropiranyl derivado **33** (1,7 g, 7,45 mmol) y PPTS (0,175 g, 0,7 mmol) en MeOH (80 ml), se mantiene en agitación vigorosa y a 50 °C durante 5 h. Trascurrido este tiempo, se retira el MeOH por destilación y se añade éter etílico y se lava con salmuera. La fase etérea se seca y se retira el disolvente, dando lugar a 1,021 g de crudo que se corresponde con el alcohol **34**.

- *4-acetoxi-3-metil-2-butenol (34)*. **IR** (película), (espectro 34a),  $\nu_{\text{max}}$  : 3411 (R-OH), 1736 (CH<sub>3</sub>-COO-), 1700 (RRC=CRH), 1233 (acetato) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 34b), m/z (%): 126 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] (2), 84 [M<sup>+</sup>-acetilo-H<sub>2</sub>O] (52), 43 [acetato] (100). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 34c),  $\delta$ : 1,70 (3H, sa, Me-5), 2,08 (3H, s, Me-2'), 4,21 (2H, d, J= 6,7 Hz, H-1), 4,48 (2H, s, H-4), 5,67 (1H, tq, J= 7,0 Hz, H-2). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 34d, tabla VI).



## BROMACIÓN DEL ALCOHOL 34. ACETATO DE -2-METIL-4-BROMO-2-(E)-BUTENILO (35).



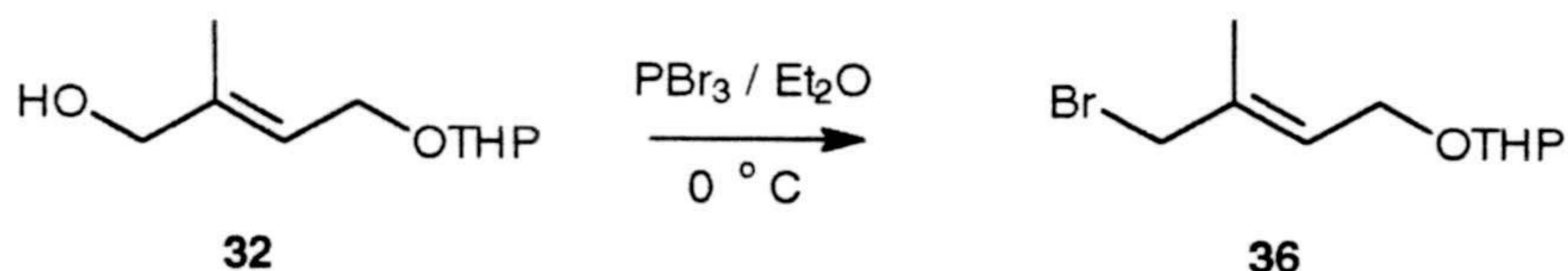
A una disolución del alcohol **34** (0,47 g, 3,29 mmol) en éter etílico (12 ml) con agitación magnética y enfriada a 0 °C, se le añaden 0,165 ml de PBr<sub>3</sub> (1,1 mmol) y se mantiene a esta temperatura y bajo atmósfera de argon durante 1,5 h.

Trascurrido este tiempo, se vierte el contenido del matraz de reacción sobre 100 ml de agua-hielo y se diluye con 100 ml de éter. La fase orgánica es lavada con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 10 % (3 x 25 ml), solución diluida de NaHSO<sub>4</sub> (2 x 25 ml), y salmuera. La solución orgánica se seca y concentra por destilación, rindiendo 0,73 g de crudo constituido el bromuro **35**.

- acetato de 2-metil-4-bromo-2-(E)-butenilo (**35**). **IR** (película), (espectro 35a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1666 (RRC=CRH), 1232 (acetato), 600 (R-Br) 1742 (CH<sub>3</sub>-COO-) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 35b), m/z (%): 206 [M<sup>+</sup>] (1), 127 [M<sup>+</sup>-BrH] (34), 85 [M<sup>+</sup>-acetato-BrH] (9), 43 [acetilo] (100). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 35d, tabla VI).



## BROMACIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO 32 . 4-BROMO-3-METIL-2-(*E*)-BUTENIL TETRAHIDROPIRANIL ÉTER (36)



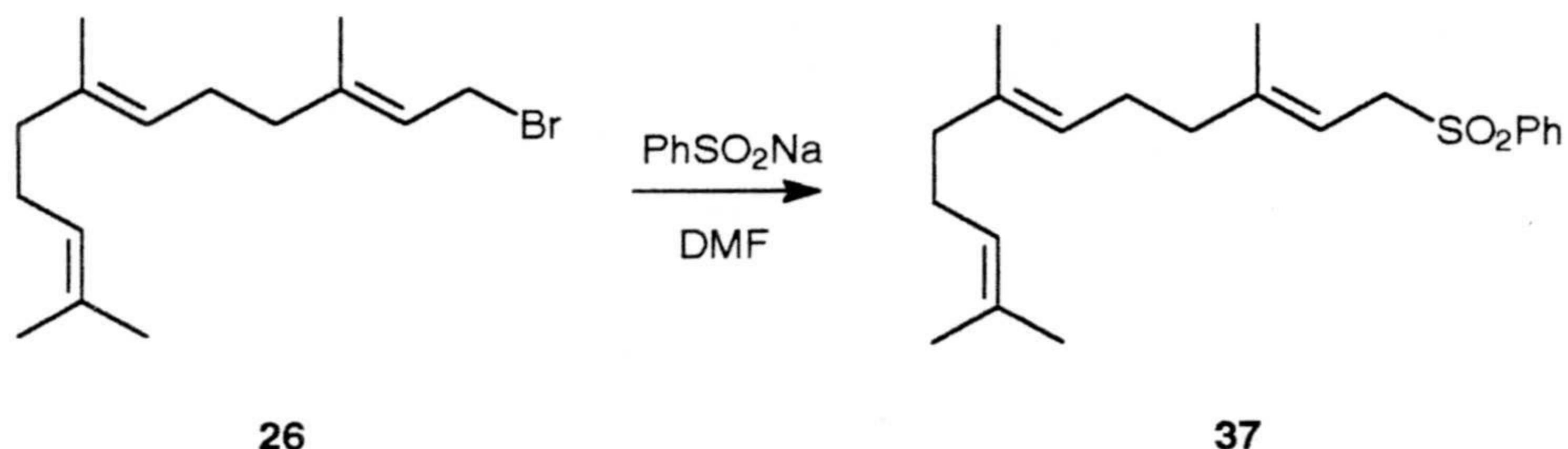
A una disolución del alcohol **32** (0,505 g, 2,71 mmol) en éter etílico (10 ml) con agitación magnética y enfriada a 0 °C, se le añaden 0,21 ml de PBr<sub>3</sub> (1,81 mmol) y se mantiene a esta temperatura y bajo atmósfera de argón durante 1,5 h.

Trascurrido este tiempo, se vierte el contenido del matraz de reacción sobre 100 ml de agua-hielo y se diluye con 100 ml de éter. La fase orgánica es lavada con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 10 % (3 x 25 ml), solución diluida de NaHSO<sub>4</sub> (2 x 25 ml), y salmuera. La solución orgánica se seca y concentra por destilación, rindiendo 0,671 g de crudo constituido por el bromuro **36** (Rto.: 91 %).

- *4-bromo-3-metil-2-(E)-butenil tetrahidropiraniil éter (36)*. **IR** (película), (espectro 36a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1648 y 814 (RRC=CRH), 1119 (THP), 600 (R-Br) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 36b), m/z (%): 169 [M<sup>+</sup>-BrH] (1), 85 [THP<sup>+</sup>] (100), 84 [M<sup>+</sup>-THP-BrH] (4). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz), (espectro 36c),  $\delta$ : 1,77 (3H, sa, Me-5), 3,51 (1H, m, H-5'), 3,85 (1H, m, H-5'), 4,01 (2H, s, H-4), 4,03 (1H, dd, J= 15,0 y 7,5 Hz, H-1), 4,26 (1H, dd, J= 15,0 y 7,5 Hz, H-1), 4,59 (1H, dd, J= 3,7 Hz, H-1'), 5,71 (1H, t, J= 6,6 Hz, H-2). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 36d, tabla VI).



**REACCIÓN DE BROMURO DE FARNESILO CON  
BENCENSULFINATO SÓDICO. FARNESIL FENIL SULFONA (37).**

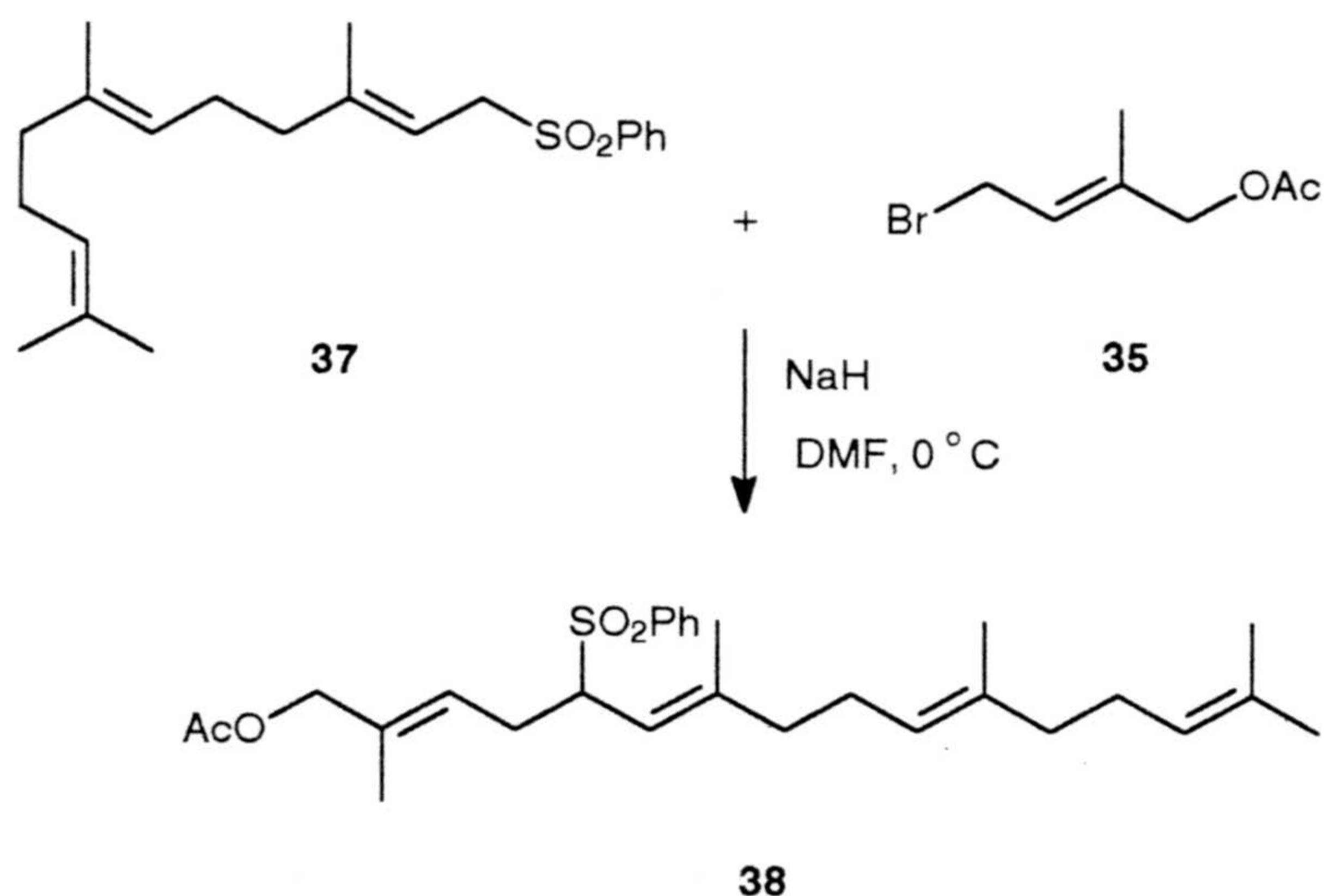


A una solución de bencensulfinato sódico anhidro (0,532 g, 3,246 mmol) en DMF seca (7 ml) se le añade otra de bromuro de farnesilo (26) (0,762 g, 2,67 mmol) en 4 ml del mismo disolvente. La mezcla, se agita durante 2,5 h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se añaden de 35 ml de agua y se extrae con mezcla  $\text{CHCl}_3$ -Hexano (1:1) (4 x 30 ml). La combinación de fases orgánicas se lava con salmuera, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo de 0,94 g que se cromatografía en columna flash (H:E 7:3). Se obtienen 0,9 g de 37 (Rto.: 80.1%).

- *farnesil fenil sulfona (37)*. **IR** (película), (espectro 37a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1663 y 838 ( $\text{RRC}=\text{CRH}$ ), 2000, 1700 y 1307, 899, 740, 688 ( $\text{R-SO}_2\text{-R}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 37b),  $m/z$  (%): 346 [ $\text{M}^+$ ] (4), 206 [ $\text{M}^+-\text{SO}_2\text{Ph}$ ] (5), 190 [ $\text{M}^+-\text{SO}_2\text{Ph-Me}$ ] (2).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 37c),  $\delta$ : 1,31 (3H, sa, Me-15), 1,59 (3H, sa, Me-14), 1,63 (3H, sa, Me-13), 1,65 (3H, sa, Me-12), 3,80 (2H, d,  $J=8,0$  Hz, H-1), 5,08 (2H, sa, H-6 y 10), 5,18 (1H, ta,  $J=11,7$  Hz, H-2), 7,52 (2H, t,  $J=7,2$  Hz, H-2' y 6'), 7,60 (1H, t,  $J=7,8$  Hz, H-4'), 7,84 (2H, d,  $J=8,2$  Hz, H-3' y 5').  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 37d, tabla V).



**CONDENSACIÓN DE ACETATO DE-2-METIL-4-BROMO-2-(E)-BUTENILO (35) CON FARNESIL FENIL SULFONA (37).**

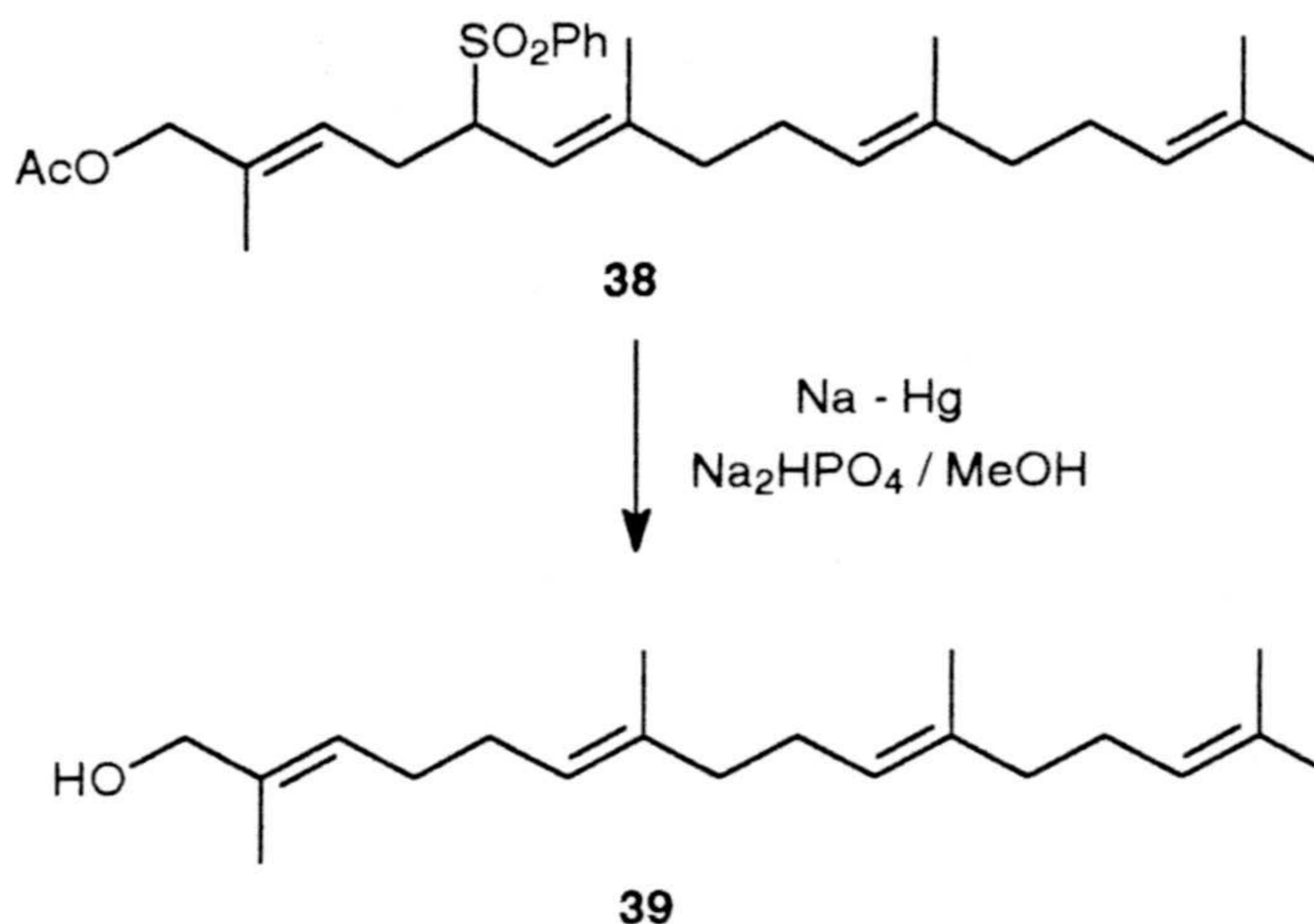


A una solución agitada de una suspensión de NaH (50 % en aceite mineral) (0,267 g, 5,4 mmol) en DMF (25 ml) se le añaden 1,350 g (5,4 mmol) de la fenilsulfona 37 (disuelta en 4 ml de DMF), a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Casi inmediatamente, la disolución se colorea pasando de amarillo a naranja y de éste a pardo oscuro. Tras 35 min de agitación, se añaden lentamente al matraz de reacción 0,450 g del bromuro 35 (2,16 mmol) disueltos en 10ml de DMF y se deja la reacción a temperatura ambiente durante 4,5 h. La reacción se detiene añadiendo el crudo sobre 75 ml de HCl<sub>aq</sub> 5% -hielo y extrayendo la fase acuosa con mezcla Hexano-Éter (1:1) (3 x 30 ml). La unión de fases orgánicas es lavada con salmuera, secada y evaporada, rindiendo 1,43 g de crudo que se cromatografiaron en columna flash, obteniéndose 631 mg del producto de condensación 38 (Rto.: 62 %).

- acetato de 5- (fenilsulfonil) -2,7,11,15- tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadeca tetraenilo (38). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 38c). δ: 1,58 (3H, sa, Me-17), 1,58 (3H, sa, Me-18), 1,59 (3H, sa, Me-19), 1,67 (3H, sa, Me-16), 1,68 (3H, sa, Me-20), 2,04 (3H, sa, Me-2'), 3,77 (2H, dt, J= 10,6 y 7,1 Hz, H-5), 4,41 (2H, s, H-1), 5,06 (3H, m, H-6, 10 y 14), 5,30 (1H, ta, J= 7,1 Hz, H-3), 7,52 (2H, t, J= 8,3 Hz, H-3' y 5'), 7,61 (1H, t, J= 7,8 Hz, H-4'), 7,86 (2H, d, J= 9,6 Hz, H-2' y 6'). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 38d, tabla IX).



**DESULFONACIÓN DE 38. 2,7,11,15-TETRAMETIL-2,6,10,14-  
(E,E,E,E)-HEXADECATETRAENOL (39)**



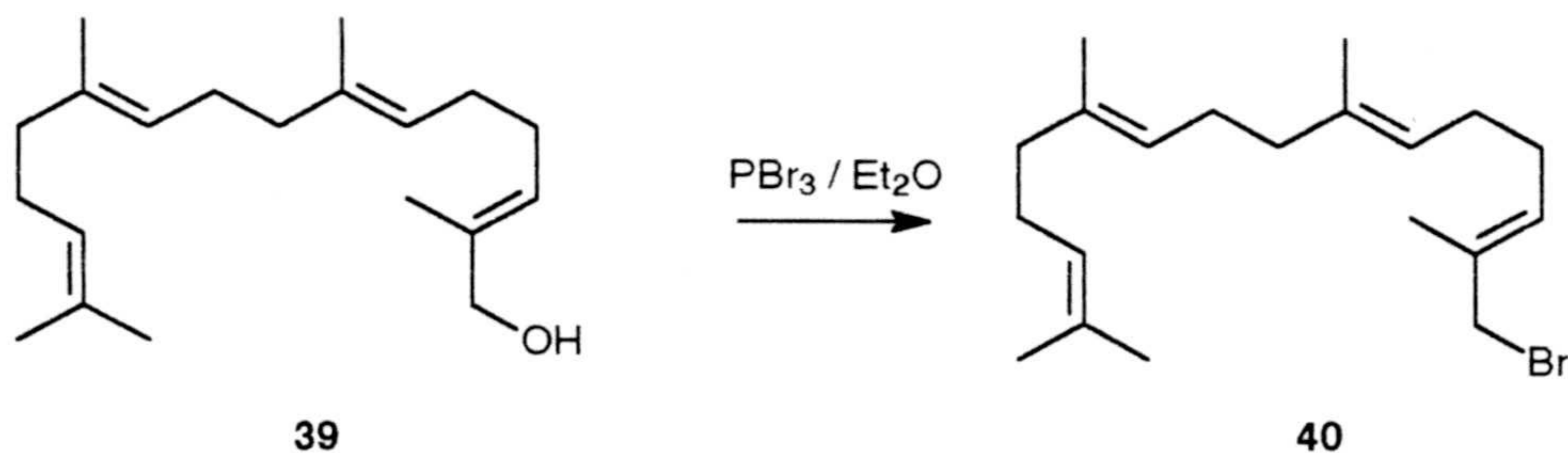
A una solución en agitación de la sulfona **38** (0,301 g, 0,63 mmol) en MeOH seco (9 ml) se le añaden 0,350 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2,45 mmol) y 0,91 g de amalgama de sodio (2,37 mmol) al 6 % recién preparada<sup>6</sup>, a -10°C. Tras 3 h de reacción a esta temperatura, se mantiene a temperatura ambiente durante 6 h. Se evapora el MeOH a vacío y se fracciona el crudo en éter y HCl aq. (1M). Tras retirar el Hg por decantación, la fase etérea se lava dos veces más con solución ácida y otras tres con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 5 %. Por último, la fase orgánica se lava con salmuera hasta pH neutro, se seca y se evapora a vacío. Los 189 mg de crudo obtenido se cromatografían en columna, obteniéndose 121 mg del alcohol **39**. (Rto.: 66.5 %).

- 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadecatetraenol (**39**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 39c), δ: 1,57 (9H, sa, Me-17, 18 y 20), 1,65 (6H, sa, Me-16 y 19), 4,00 (2H, sa, H-1), 5,12 (3H, sa, H-6, 10 y 14), 5,40 (1H, ta, J= 3,5 Hz, H-3).

<sup>6</sup> Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477.



**OBTENCIÓN DE BROMURO DE 2,7,11,15-TETRAMETIL-2,6,10,14-(E,E,E,E)-HEXADECATETRAENILO (40).**



A una disolución del alcohol **39** (0,105 g, 0,298 mmol) en éter etílico (8 ml) con agitación magnética y enfriada a 0 °C, se le añaden 0,11 ml de  $\text{PBr}_3$  (0,31 mmol) y se mantiene a esta temperatura y bajo atmósfera de argón durante 1,5 h.

Trascurrido este tiempo, se vierte el contenido del matraz de reacción sobre 100 ml de agua-hielo y se diluye con 100 ml de éter. La fase orgánica se lava con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  10 % (3 x 25 ml), solución diluida de  $\text{NaHSO}_4$  (2 x 25 ml), y salmuera. La solución orgánica se seca y concentra por destilación, rindiendo 0,119 g de crudo constituido por el bromuro **40** (Rto.: 79 %).

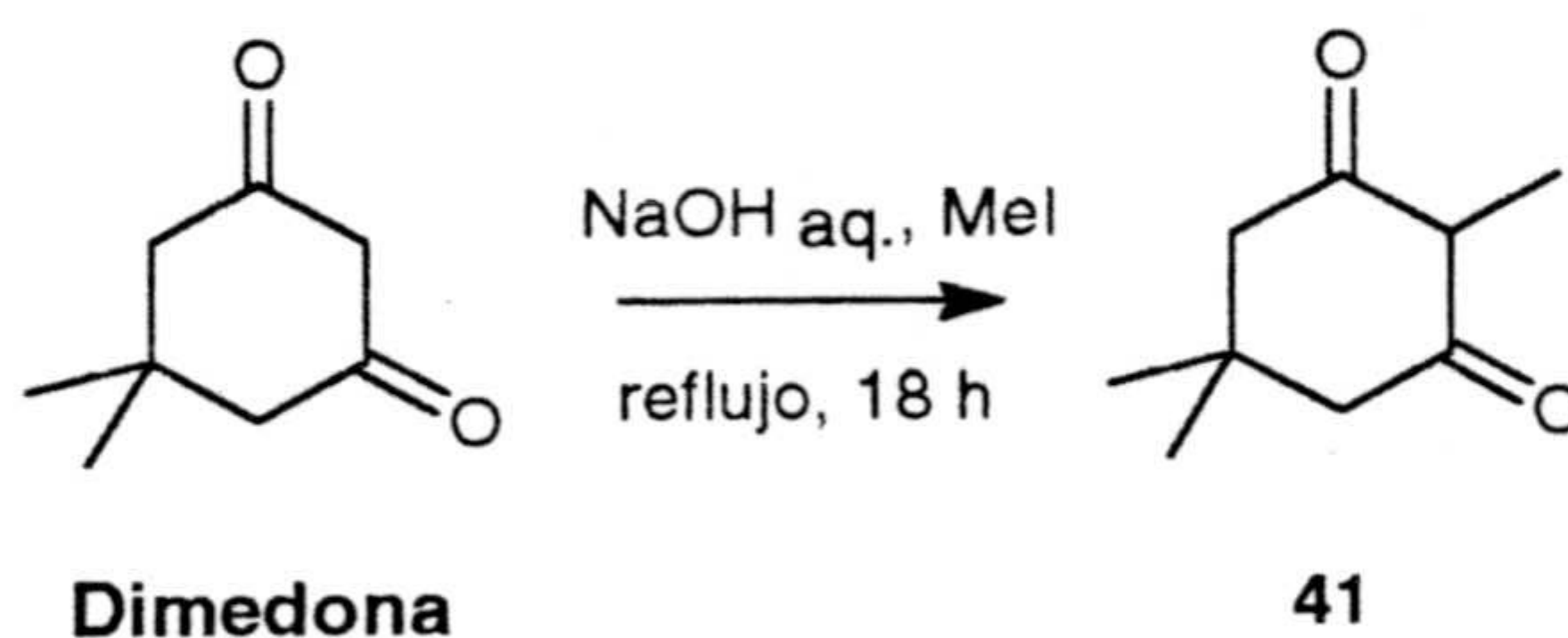
- bromuro de 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadecatetraenilo (**40**).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 40c),  $\delta$ : 1,55 (9H, sa, Me-17, 18 y 19), 1,60 (6H, sa, Me-16 y 20), 3,92 (2H, sa, H-1), 5,05 (3H, sa, H-6, 10 y 14), 5,52 (1H, ta,  $J=3,5$  Hz, H-3).



#### IV. PREPARACIÓN DE FRAGMENTOS CÍCLICOS DE SESQUI Y TRITERPENOS.

##### METILACIÓN DE DIMEDONA. 2-METIL DIMEDONA (41)



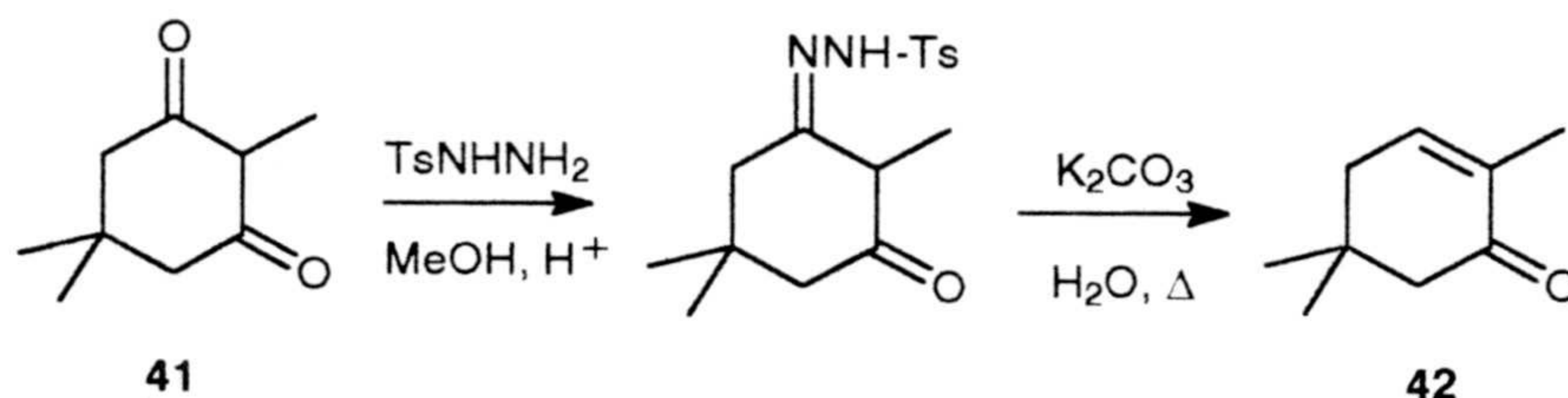
Sobre una solución acuosa de NaOH (4 g, 0,1 mol, 25 ml) en agitación, se añaden 14 g de dimedona (0,1 mol). Seguidamente, se agregan 7,5 ml de MeI (0,12 mol) y se refluje la mezcla durante 18 h.

Al detener la agitación y dejar enfriar, se observa la aparición de un sólido cristalino sobrenadante a la fase acuosa. El líquido se decanta y el sólido amarillento se lava con agua fría (4 x 25 ml). Todas las aguas se reúnen, se acidulan y se extraen con éter. Las fases etéreas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El sólido obtenido junto con el decantado y lavado anteriormente se disuelven en EtOH caliente (30 ml) y se recrystalizan. Se obtuvieron 4,52 g de metildimedona (41). (Rto.: 29.3%, 76% sobre el total transformado).

*-2-metil dimedona (41).* <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz), (espectro 41c), δ: 1.,5 (6H, s, 2 Me-C-5), 1,18 (3H, d, J= 6,0 Hz, Me-C-2), 2,27 (4H, s, H-4 y 6), 3,37 (1H, q, J= 6,0 Hz, H-2); forma enólica de metil dimedona δ : 0,77 (3H, s, Me-C-5), 1,17 (3H, s, Me-C-5), 1,78 (3H, sa, Me-C-2), 2,50-2,80 (4H, m, H-4 y 6).



**CONVERSIÓN DE LA 1,3-DICETONA CÍCLICA 41 EN LA 2-  
ENONA CÍCLICA 42, CON TsNHNH<sub>2</sub>.  
2,5,5-TRIMETIL-2-CICLOHEXEN-1-ONA (42).**



En un matraz redondo se colocan 2,5 g de metil dimedona **41** (16,2 mmol), 3,27 g de tosil hidrazina (16,7 mmol), 40 ml de MeOH anhidro y 3 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Tras 8 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo durante 7 h más. Observada por CCF la desaparición de la dicetona de partida, se elimina a vacío el metanol y se añade una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 g en 200 ml). Posteriormente, la mezcla se calienta para destilar el producto. Se recogen 100 ml de destilado, se añaden otros 100 ml de agua y se prosigue la destilación.

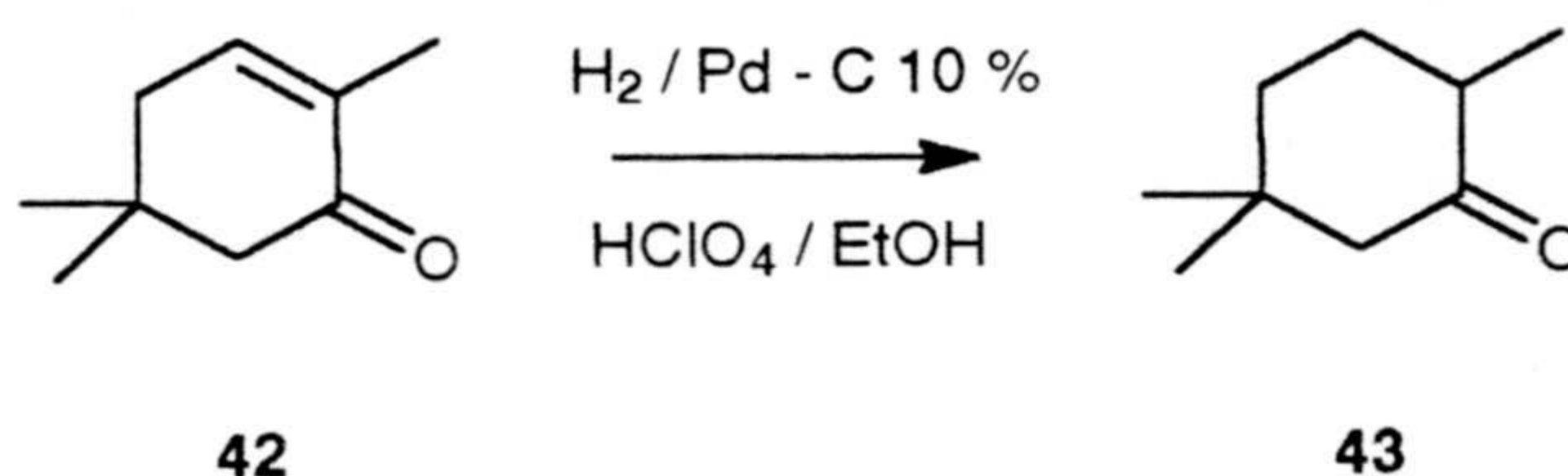
Los 200 ml de fase acuosa así obtenida se saturan de ClNa y se extraen con éter (4 x 40 ml). Las fases etéreas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan, obteniéndose 1,25 g de aceite que se cromatografiaron en gel de sílice, rindiendo 1,01 g de **42** (Rto.: 44,9 %).

El residuo acuoso que quedó en el matraz de reacción sin destilar se fracciona en salmuera y éter. La fase eterea es lavada con solución ácida de NaHSO<sub>4</sub> (3 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad, secada y eliminado el éter a vacío, recuperándose ser 1,25 g de metil dimedona de partida (**41**) (Rto: 50 %).

- 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona. (**42**). **IR** (película), (espectro 42a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1673 (C=C-C=O). **EM** (espectro 42b), m/z (%): 138 [M<sup>+</sup>] (27), 139 [M<sup>+</sup> + 1] (3), 123 [M<sup>+</sup>-Me] (3), 110 [M<sup>+</sup>-CO] (2), 123 [M<sup>+</sup>-CO-Me] (13). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 42c),  $\delta$ : 0,96 (6H, s, Me-C-5), 1,72 (3H, q, J= 1,9 Hz, Me-C-2), 2,16 (2H, ddd, J= 1,9, 1,9 y 6,2 Hz, H-4), 2,22 (2H, s, H-6), 6,55 (1H, ddq, J= 1,9 y 4,2 Hz, H-3); **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 42d, tabla VII).



**HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE LA CETONA  $\alpha,\beta$ -INSATURADA 42. 2,5,5-TRIMETIL CICLOHEXANONA (43).**



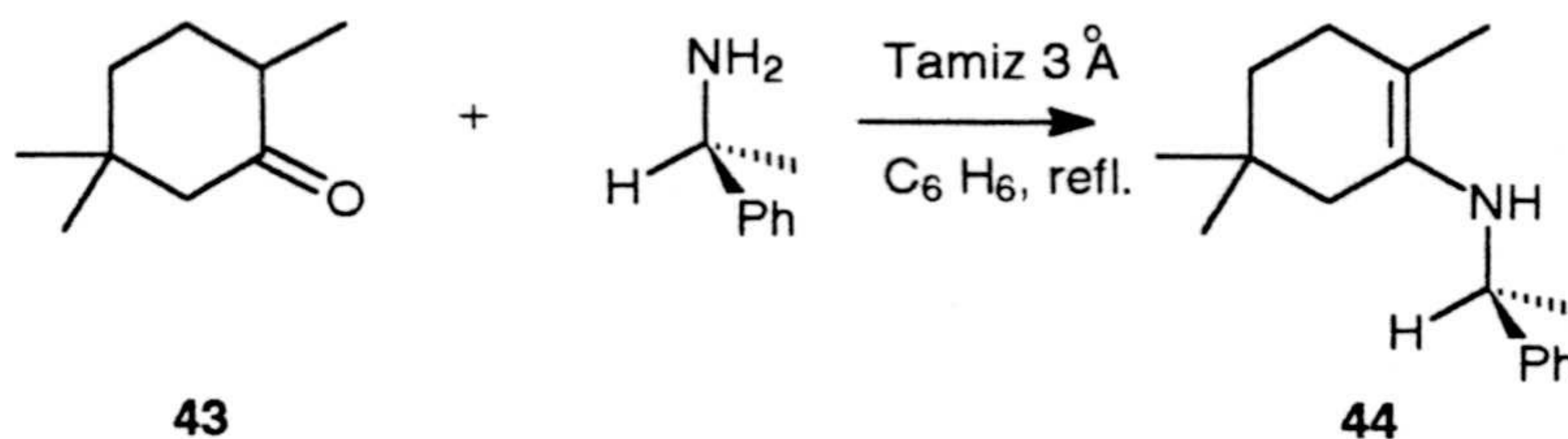
Sobre una solución 0,01 M de ácido perclórico en EtOH (75 ml) se añaden 3,7 g de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **42** (26,8 mmol) y 1,11 g de Pd-C (10%) y se agita durante 48 h bajo 1 atmósfera de H<sub>2</sub>.

Transcurrido este tiempo, se le añade 0,125 g de NaHCO<sub>3</sub> sólido y se agita durante 5 min. El catalizador se retira por filtración y el EtOH se destila con hexano como azeótropo (EtOH:Hexano, 21:79, 59,5 °C). El crudo obtenido se cromatografía en columna flash (hexano-éter etílico, 9:1), obteniéndose 2,12 g del producto de hidrogenación **43** (Rto.: 56.5 %).

- 2,5,5-trimetil ciclohexanona (**43**). EM (espectro 43b), m/z (%): 140 [M<sup>+</sup>] (22), 125 [M<sup>+</sup>-Me] (8), 112 [M<sup>+</sup>-CO] (7). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 43c),  $\delta$ : 0,85 (3H, s, Me-C-5), 1,00 (3H, d, J= 6,5 Hz, Me-C-2), 1,02 (3H, s, Me-C-5), 2,15 (2H, sa, H-6), 2,17 (1H, m, H-2).



## REACCIÓN DE LA CETONA 43 CON (S)-1-FENILETILAMINA.

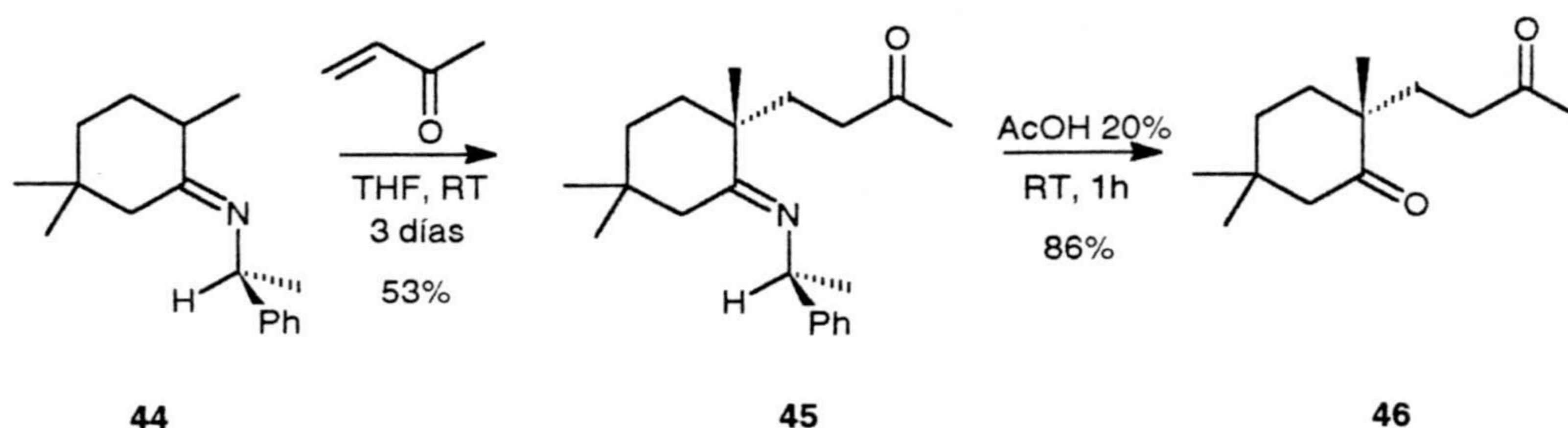


A una solución de 2,4 g de la cetona **43** (17,1 mmol) y 2,65 ml de (*S*)-1-feniletilamina (2,49 g, 20,6 mmol) en benceno (24 ml), se añaden 17,1 g de tamiz molecular de 3 Å. Tras 48 h de agitación se filtran los tamices, se evapora el disolvente y se calienta el crudo a 40-45 °C en la bomba de vacío (1 h) para retirar la feniletilamina en exceso. Se obtuvo 2,655 g de **44** (Rto.: 64,2 %).

- 2,5,5-trimetilciclohexil-(*S*)-feniletil enamina (**44**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz), (espectro 44c), δ: 0,60 (3H, s, Me-C-5), 0,85 (3H, s, Me-C-5), 0,90 (3H, d, J= 4,0 Hz, Me-C-2), 1,15 (3H, d, J= 2,0 Hz, Me-1'), 4,65 (1H, q, J= 6,0 Hz, H-2'), 7,26 (5H, sa, aromáticos).



**REACCIÓN DE 44 CON METIL VINIL CETONA.  
PREPARACIÓN DE (R)-2,5,5-TRIMETIL-2-(3'-OXO-BUTIL)  
CICLOHEXANONA (46)**



A una solución de la imina **44** (2,6 g, 10,6 mmol) en THF (12 ml) se le añaden 0,9 ml de metil vinil cetona, recién destilada, (0,764 g, 10,7 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 3 días.

Tras comprobar, por  $^1\text{H-RMN}$ , la obtención de **45**, retirando de una parte alícuota el disolvente y la metil vinil cetona por evaporación, se efectúa la hidrólisis de la imina por adición de 15,1 ml de AcOH 20 % (53,5 mmol) y una hora de agitación.

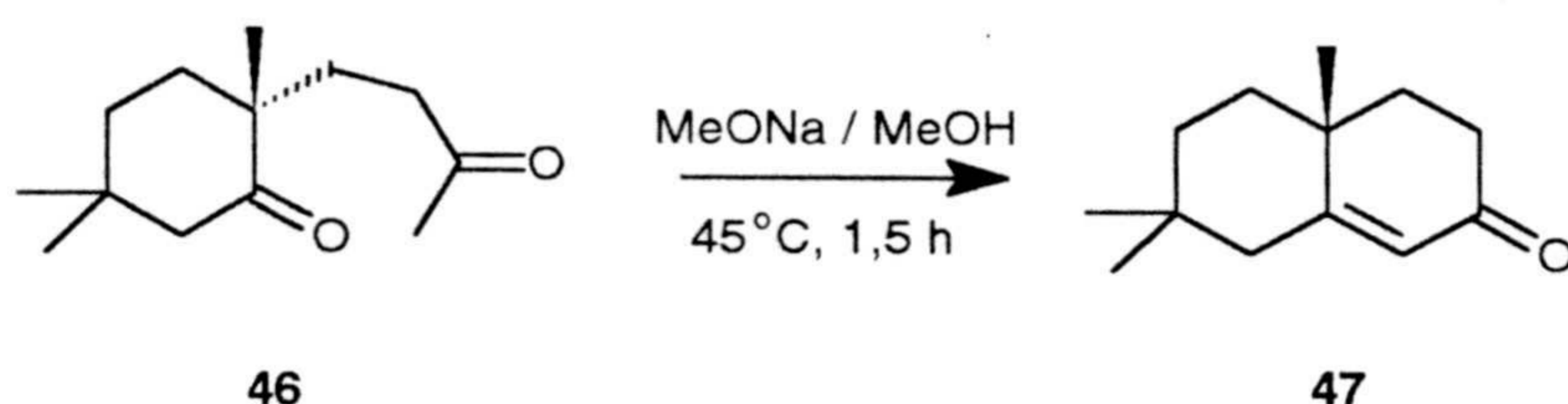
La reacción se detiene evaporando el disolvente a vacío y redisolviendo en éter (125 ml). Esta fase etérea se lava con solución ácida de HCl 1 N (3 x 25 ml), solución diluida de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad. El éter se seca y evapora rindiendo 1,960 g de **46** (Rto.: 86 %).

- (R)-2,5,5-trimetil-2(3'-oxo-butil) ciclohexil-(S)-feniletil imina (**45**).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 45c),  $\delta$ : 0,74 (3H, s, Me-C-2), 0,96 (3H, s, Me-C-5), 1,08 (3H, s, Me-C-5), 1,34 (3H, d, 6,6 Hz, Me-1'), 2,17 (3H, s, Me-1''), 4,72 (1H, q,  $J=6,0$  Hz, H-2'), 7,35 (5H, m, aromáticos).

-(R)- 2,5,5-trimetil-2-(3'-oxo-butil) ciclohexanona (**46**).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  : -16,67. IR (película), (espectro 46a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1701 (R-CO-), 1367 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). EM (espectro 46b), m/z (%): 210 [ $\text{M}^+$ ] (2), 195 [ $\text{M}^+-\text{Me}$ ] (5), 167 [ $\text{M}^+-\text{CO-Me}$ ] (14).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 46c),  $\delta$ : 0,88 (3H, s, Me-C-2), 0,92 (3H, s, Me-C-5), 0,99 (3H, s, Me-C-5), 2,09 (3H, s, Me-4'), 2,12 (1H, d,  $J=1,2$  Hz, H-6), 2,15 (1H, s, H-6), 2,19 (1H, ddd,  $J=5,2, 10,7$  y  $17,4$  Hz, H-2'), 2,41 (1H, ddd,  $J=5,2, 10,7$  y  $17,4$  Hz, H-2');  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 46d, tabla VII).



**ANELACIÓN DE ROBINSON DE 46. PREPARACIÓN DE  
6,6,8a( $\beta$ )-TRIMETIL-3-OXO-5,6,7,8,8a,1-HEXAHIDRO  
2(H)-NAFTALENO (47).**



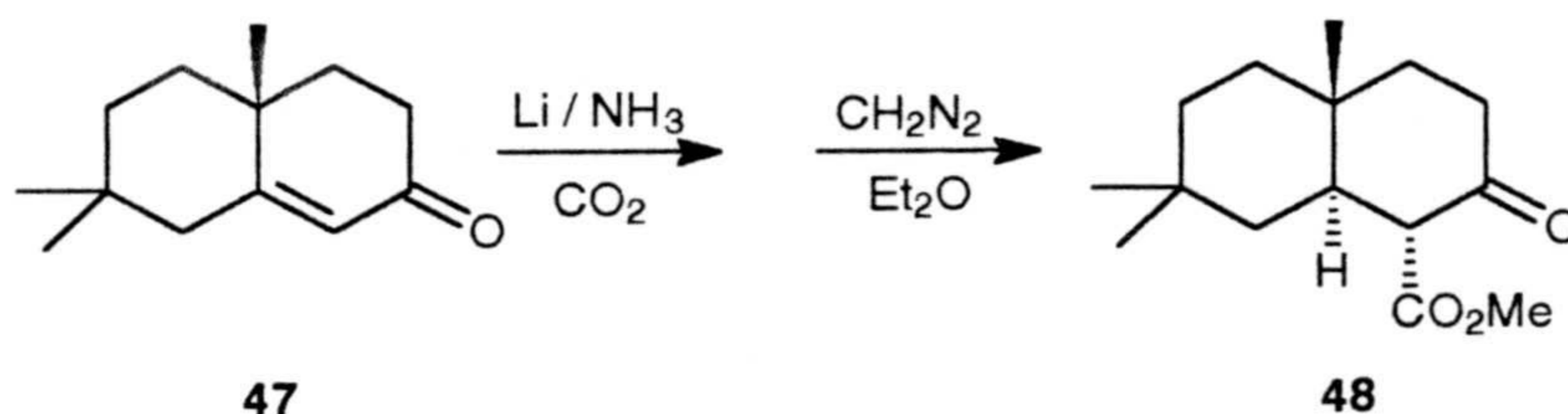
Sobre una solución de 1,31 g de MeONa (24 mmol) en MeOH (20 ml) se añaden 1,680 g de la dicetona **46** (8 mmol) en 6 ml de MeOH y se mantiene en agitación a 40-45° C, bajo atmósfera de argon, durante 1,5 h.

Se evapora a vacío el MeOH y el crudo se fracciona en éter (100 ml) y solución de HCl 1 N (50 ml). La fase etérea se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> 5% (3 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad, se seca y evapora, rindiendo 1,57 g de crudo, que se cromatografía en columna flash, obteniéndose 1,38 g de **47**. (Rto.: 90 %).

- 6,6,8a( $\beta$ )-trimetil-3-oxo-5,6,7,8,8a,1-hexahidro-2(H)-naftaleno (**47**).  $[\alpha]_D^{25}$ : -71,87. **IR** (película), (espectro 47a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1673 y 1618 (C=C-C=O), 1387 y 1365 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **EM** (espectro 47b), m/z (%): 192 [M<sup>+</sup>] (100), 177 [M<sup>+</sup>-Me] (93), 164 [M<sup>+</sup>-CO] (54), 149 [M<sup>+</sup>-CO-Me] (56). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 47c),  $\delta$ : 0,80 (3H, s, Me-C-8a), 1,00 (3H, s, Me-C-6), 1,20 (3H, s, Me-C-6), 2,24 (2H, m, H-5), 2,32 (1H, ddt, J= 17,0, 4,3 y 1,0 Hz, H-2), 2,42 (1H, ddd, J= 7,2, 12,5 y 17,0 Hz, H-2), 5,69 (1H, sa, H-4); **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 47d, tabla VII).



**CARBOMETOXILACIÓN REDUCTIVA DE LA OCTALONA 47.  
4( $\alpha$ )-CARBOMETOXI-6,6,9( $\beta$ )-TRIMETIL-3-DECALONA (48).**



En un matraz de 500 ml de tres bocas, provisto de agitación mecánica y refrigerante de reflujo, se introducen aprox. 125 ml de  $\text{NH}_3$  (licuado a  $-73^\circ\text{C}$ ). Seguidamente, se añaden 0,408 g de limaduras de Li (0,058 mol). Tras agitación vigorosa durante 10 min a  $-73^\circ\text{C}$ , se añaden 2,8 g de la decalona 47 (14,6 mmol) disueltos en 45 ml de éter anhidro, gota a gota, desde un embudo de adición de presión compensada. Concluida la adición de 47, se retira el baño frigorífico y se deja a temperatura ambiente el tiempo necesario para eliminar, por evaporación, el  $\text{NH}_3$ . A continuación, se añaden a la mezcla de reacción 85 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se refluje durante 15 min.

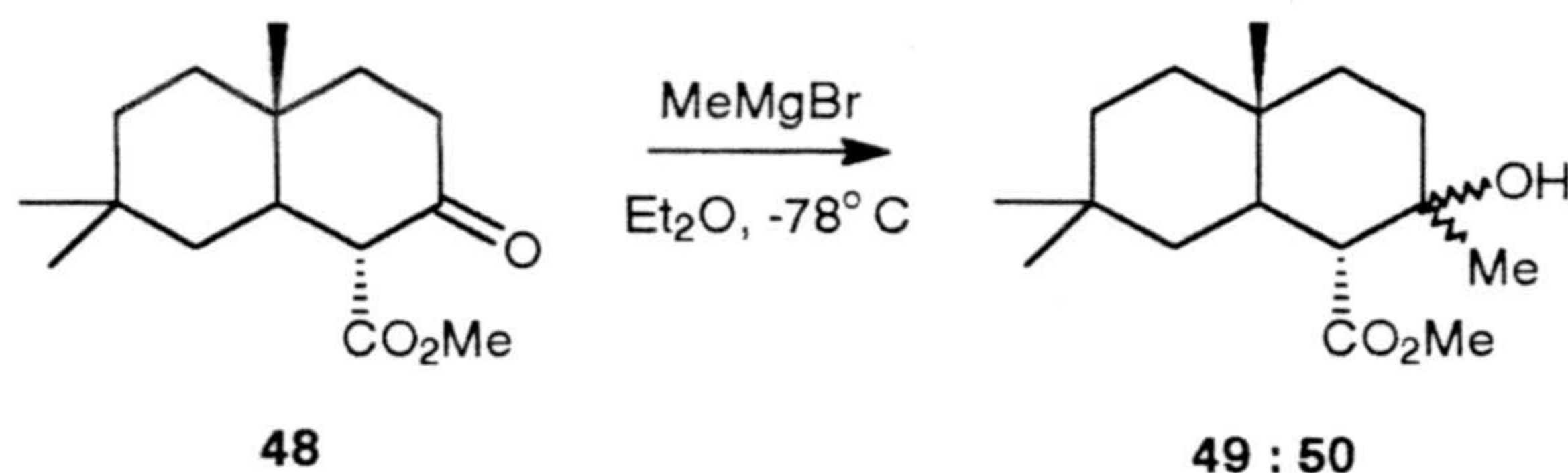
Hasta aquí se cerró la salida del refrigerante con torre de KOH, que ahora se sustituye por una de  $\text{CaCl}_2$ . Seguidamente, se vuelve a bajar la temperatura de reacción hasta  $-73^\circ\text{C}$  y se añaden a la mezcla de reacción aprox. 60 g de  $\text{CO}_2$  sólido triturado. Se mantiene la agitación mecánica a la misma temperatura durante 30 min y otros 30 min a temperatura ambiente.

Por último, se añaden 100 ml de solución acuosa de HCl 1 M y se extrae con éter (4 x 25 ml). Esta fase etérea se lava con salmuera (3 x 25 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se vierte sobre una solución etérea saturada de diazometano a  $0^\circ\text{C}$ . Finalmente, se retira el éter a vacío obteniéndose 3,03 g de crudo que se cromatografían en columna flash, obteniéndose 1,4 g del  $\beta$ -cetoéster 48. (Rto.: 38 %). Se recuperan 1,62 g de producto de partida.

- 4( $\alpha$ )-carbometoxi-6,6,9( $\beta$ )-trimetil-3-decalona (48).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 9,95. EM (espectro 48b), m/z (%): 252 [ $\text{M}^+$ ] (28), 237 [ $\text{M}^+ - \text{Me}$ ] (7), 221 [ $\text{M}^+ - \text{MeO}$ ] (15), 193 [ $\text{M}^+ - \text{COOMe}$ ] (9).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 48c),  $\delta$ : 0,88 (3H, s, Me-C-9), 0,90 (3H, s, Me-C-6), 1,01 (3H, s, Me-C-6), 2,08 (1H, dt,  $J = 12,8$  y  $3,3$  Hz, H-10), 2,37 (1H, ddd,  $J = 2,4$ ,  $5,5$  y  $13,8$  Hz, H-2), 2,49 (1H, ddd,  $J = 5,5$ ,  $13,5$  y  $13,8$  Hz, H-2), 3,11 (1H, d,  $J = 12,9$  Hz, H-4), 3,71 (3H, s, Me-2');  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 48d, tabla VII).



**REACCIÓN DEL  $\beta$ -CETOÉSTER 48 CON BROMURO DE METIL MAGNESIO. 4 ( $\alpha$ )-CARBOMETOXI-3 ( $\alpha/\beta$ )-HIDROXI-3 ( $\alpha/\beta$ ),6,6,9 ( $\beta$ )-TETRAMETIL DECALINA (49 Y 50).**



Sobre una solución del  $\beta$ -cetoéster **48** (0,610 g, 2,54 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (24 ml) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se añade otra de bromuro de metil magnesio 3 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 ml, 12 mmol) y se deja subir la temperatura hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, manteniendo en agitación, bajo atmósfera de argón, a esta temperatura durante 2 h más.

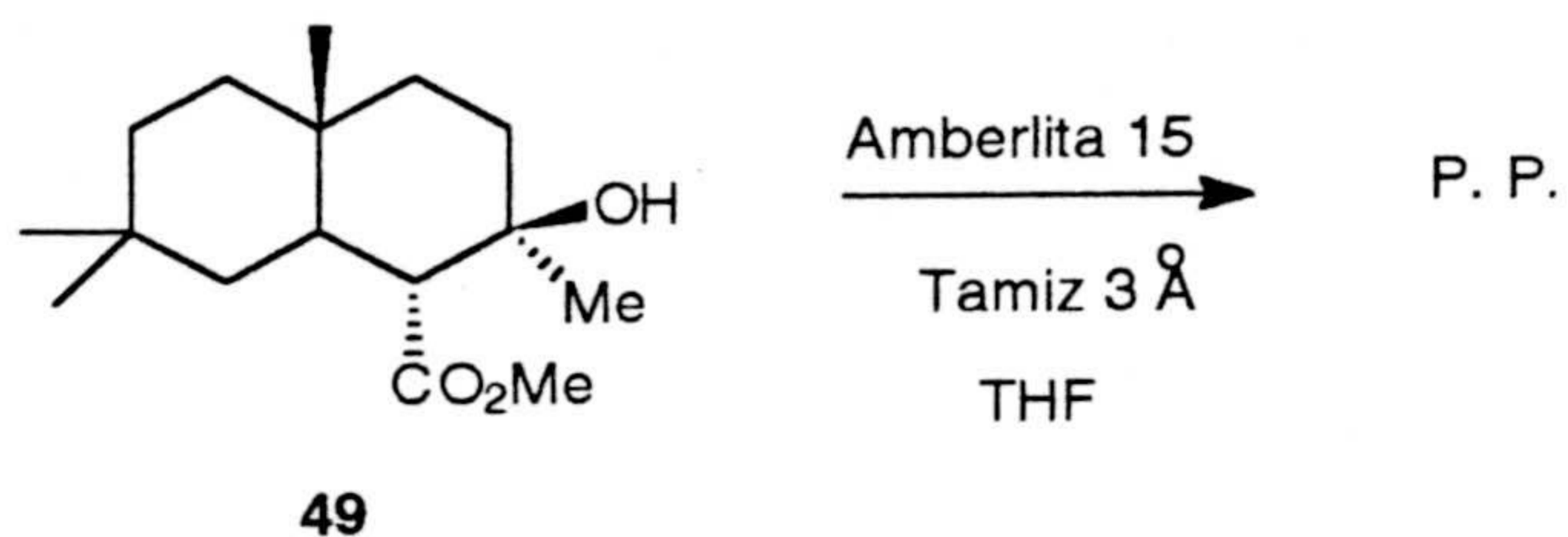
La mezcla de reacción se vierte sobre una solución concentrada de  $\text{ClNH}_4$  (50 ml) y 50 ml de éter. La fase acuosa se extrae con más éter (2 x 25 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan y evaporan, rindiendo 566 mg de crudo. Tras cromatografía en columna flash se obtienen 269 mg de  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metil (**49**) y 164 mg de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metil (**50**). (Rto. global: 64 %).

- 4( $\alpha$ )-carbometoxi-3( $\beta$ )-hidroxi-3( $\alpha$ ),6,6,9( $\beta$ )-tetrametil decalina (**49**).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 17,14. **EM** (espectro 49b),  $m/z$  (%): 268 [ $\text{M}^+$ ] (5), 250 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ] (4), 253 [ $\text{M}^+ - \text{Me}$ ] (7), 235 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}$ ] (4), 209 [ $\text{M}^+ - \text{COOMe}$ ] (4).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 49c),  $\delta$ : 0,84 (3H, s, Me-C-9), 0,87 (3H, s, Me-C-6), 0,90 (3H, s, Me-C-6), 1,25 (3H, s, Me-C-3), 1,59 (2H, m, H-2), 1,79 (1H, dt,  $J = 4,3$  y  $13,5$  Hz, H-10), 1,25 (3H, s, Me-C-3), 2,38 (1H, d,  $J = 13,5$  Hz, H-4); 3,67 (3H, s, Me-2').  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 49d, tabla VII).

- 4( $\alpha$ )-carbometoxi-3( $\alpha$ )-hidroxi-3( $\beta$ ),6,6,9( $\beta$ )-tetrametil decalina (**50**).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 0,00.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 50c),  $\delta$ : 0,76 (3H, s, Me-C-9), 0,86 (3H, s, Me-C-6), 0,86 (3H, s, Me-C-6), 1,10 (3H, s, Me-C-3), 1,99 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-10), 2,19 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, H-4), 3,61 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz, OH), 3,68 (3H, s, Me-2');  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 50d, tabla VII).



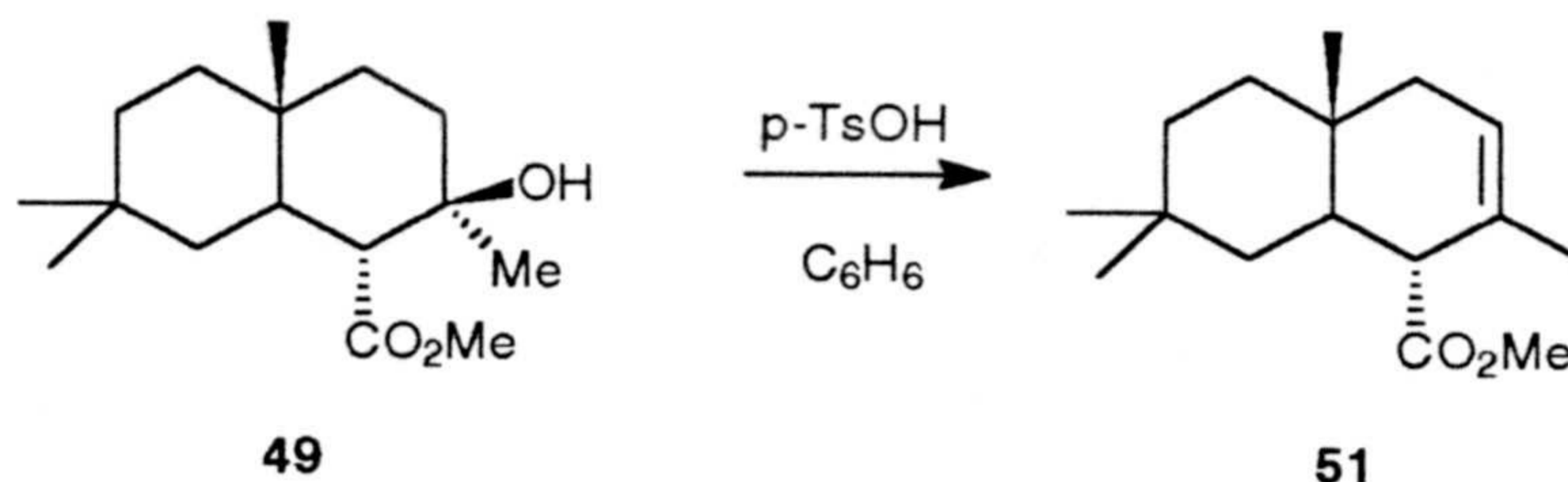
**ENSAYO DE DESHIDRATACIÓN ÁCIDA DE 4 (α)-  
CARBOMETOXI-3 (β)-HIDROXI-3 (α),6,6,9 (β)-TETRAMETIL  
DECALINA (49).**



Una solución del alcohol terciario **49** (45 mg, 0,17 mmol) en 3 ml de THF, a la que se han añadido 0,1 ml de amberlita 15 y 200 mg de tamiz molecular de 3 Å, se calienta a reflujo durante 1 h., no observándose evolución alguna.



**DESHIDRATACIÓN ÁCIDA DE 4( $\alpha$ )-CARBOMETOXI-3( $\beta$ )-  
HIDROXI-3( $\alpha$ ),6,6,9( $\beta$ )-TETRAMETIL DECALINA (49).**



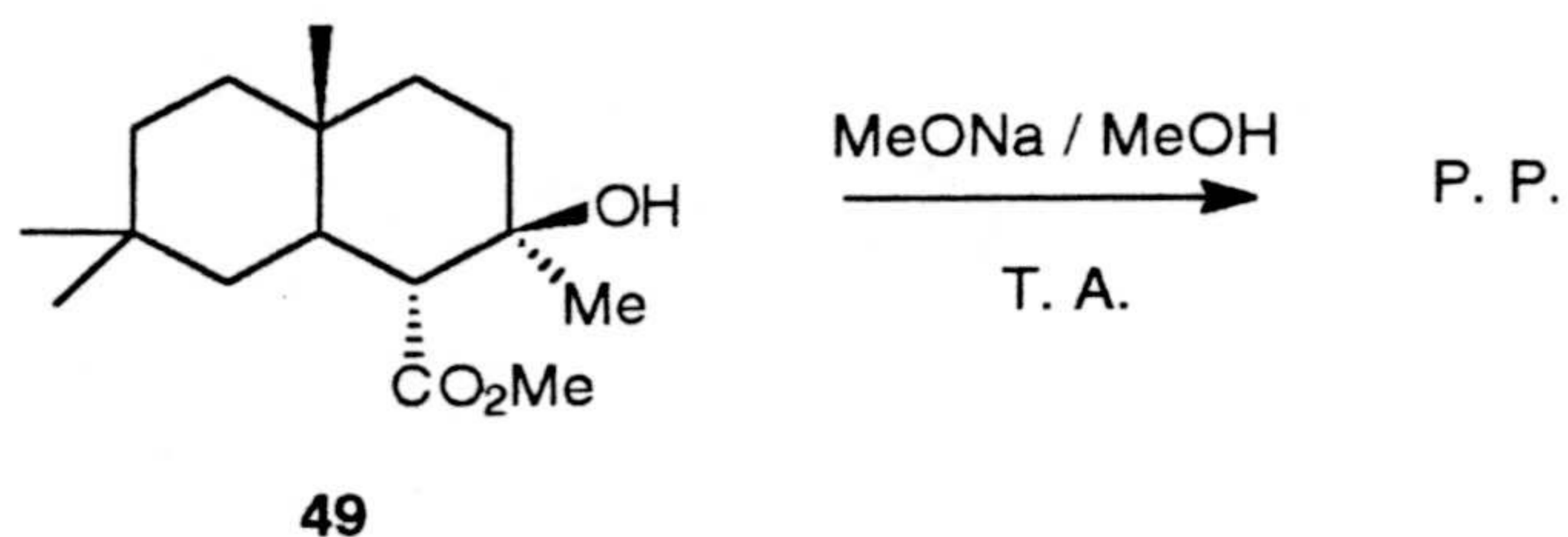
A una solución del alcohol terciario **49** (45 mg, 0,17 mmol) en 4 ml benceno seco dispuesto en sistema Deen-Stark se le añaden 33 mg de ácido *p*-toluensulfónico (0,17 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se le añade  $\text{NaHCO}_3$  sólido, se filtra y se evapora el benceno. El crudo se redissuelve en éter y se lava con salmuera hasta neutralidad. La solución etérea se seca y evapora obteniéndose 44 mg de crudo, constituido por el compuesto **51**.

- 4( $\alpha$ )-carbometoxi-3,6,6,8a( $\beta$ )-tetrametil-4,4a,5,6,7,8,8a,1-octahidro naftaleno (**51**). **EM** (espectro 51b),  $m/z$  (%): 250 [ $M^+$ ] (29), 235 [ $M^+$ -Me] (18), 191 [ $M^+$ -COOMe] (57).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 51c),  $\delta$ : 0,77 (3H, s, Me-C-8a), 0,90 (3H, s, Me-C-6), 0,93 (3H, s, Me-C-6), 1,61 (3H, q,  $J=1,3$  Hz, Me-C-3), 2,62 (1H, da,  $J=1,0$  Hz, H-4), 3,73 (3H, s, Me-2'), 5,50 (1H, sa, H-2).  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 51d, tabla VII).



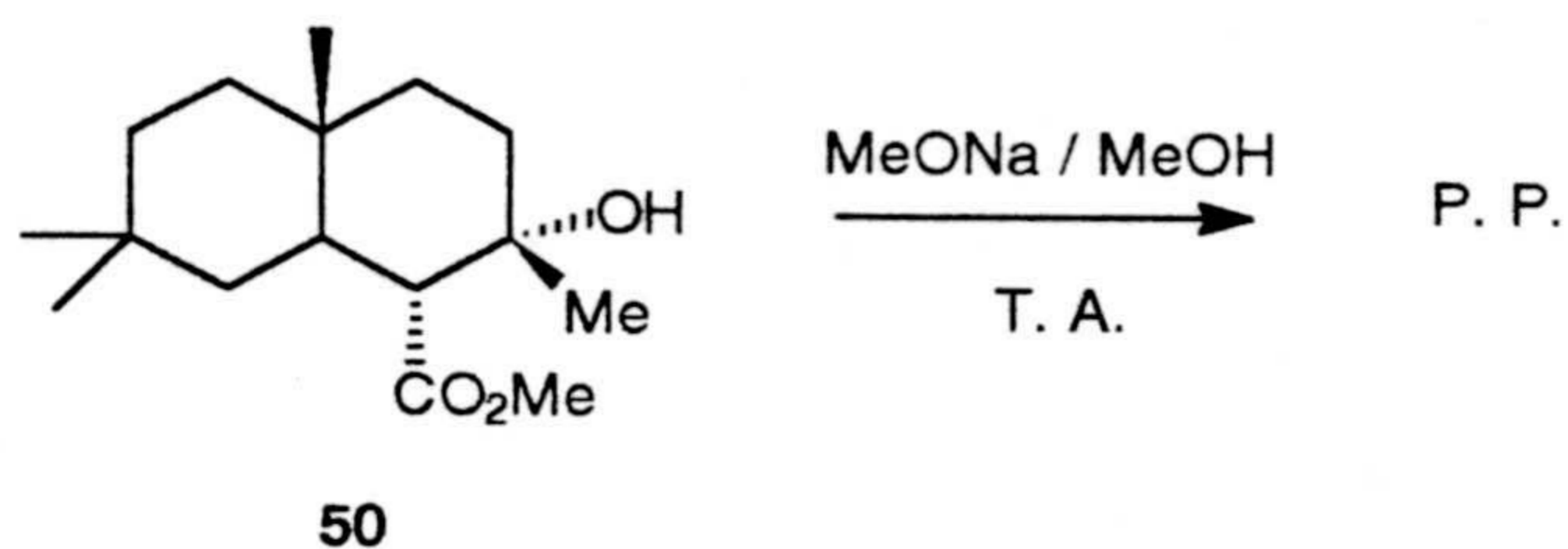
**ENSAYO DE DESHIDRATACIÓN BÁSICA DE 4 (α)-  
CARBOMETOXI-3 (β)-HIDROXI-3 (α),6,6,9 (β)-TETRAMETIL  
DECALINA (49).**



Sobre una solución de MeONa (24 mg, 0,44 mmol) en MeOH (5ml), recientemente preparada, se añaden 40 mg del alcohol terciario **49**. Tras 3 h de mantener a temperatura ambiente no se aprecia evolución de la reacción mediante CCF. Posteriormente, se añadió 1 ml más de solución MeONa / MeOH (5%), y se calentó a reflujo durante 1 h, no observándose alteración en el producto de partida **49**.



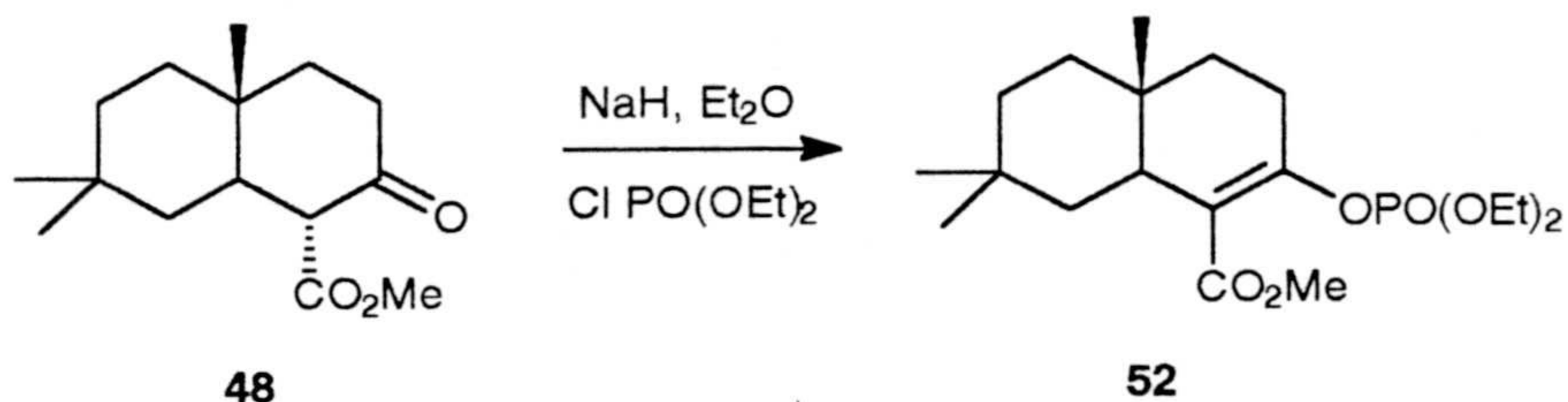
**ENSAYO DE DESHIDRATACIÓN BÁSICA DE 4 (α)-  
CARBOMETOXI-3 (α)-HIDROXI-3 (β),6,6,9 (β)-TETRAMETIL  
DECALINA (50).**



Sobre una solución de MeONa (29,5 mg, 0,54 mmol) en MeOH (5 ml), recientemente preparada, se añaden 30 mg del alcohol terciario 50. Tras 2 h de agitación a temperatura ambiente no se aprecia evolución mediante CCF. Posteriormente se subió la temperatura hasta 50 °C y se mantuvo 1 h más, manteniéndose el alcohol 50.



## REACCIÓN DE CLOROFOSFATO DE DIETILO CON EL $\beta$ -CETOÉSTER 48.

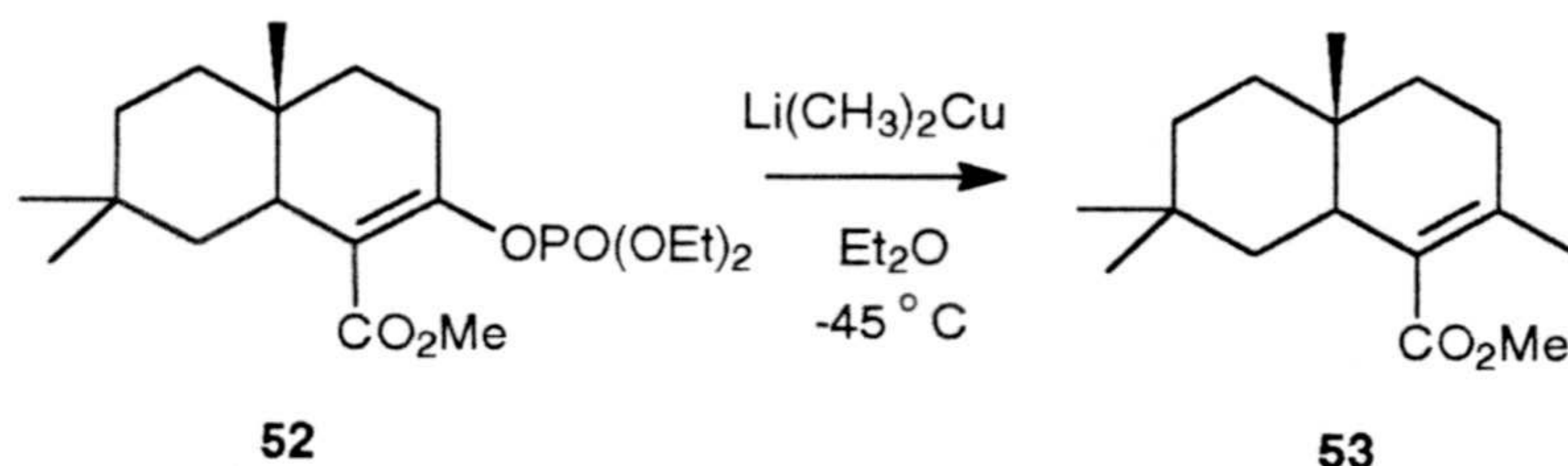


Sobre una suspensión en agitación de NaH (0.24 g, 6.1 mmol) en éter etílico seco, enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade una solución del  $\beta$ -cetoéster **48** en el mismo disolvente (1.35 g, 5.31 mmol). Tras 30 min de agitación a esta temperatura, se introducen en la reacción 0.9 ml de clorofosfato de dietilo (6.2 mmol). La mezcla se mantiene agitando a esta temperatura durante 2 h y otras 2 a temperatura ambiente. A continuación se añade una solución fría de cloruro amónico 0.5 N y 100 ml de éter. La fase etérea se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y con salmuera hasta pH neutro. Tras secar y evaporar el disolvente, se obtienen 1.88 g de crudo que se cromatografían en columna flash, rindiendo 1.68 g producto de partida **48** (Rto.: 71 %), y 0.2 g del producto de reacción **52** (Rto.: 26 %).

- 3-(dietilfosforiloxi)-4-carbometoxi-6,6,8a-trimetil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno (**52**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 52c),  $\delta$ : 0.85 (3H, s, Me-C-8a), 0.92 (3H, s, Me-C-6), 0.95 (3H, s, Me-C-6), 1.33 (3H, dt, J= 8.3 y J<sub>H-P</sub> = 1.1Hz, Me-1''), 1.34 (3H, dt, J= 8.3 y J<sub>H-P</sub> = 1.1Hz, Me-1''), 2.43 (3H, m, CH<sub>2</sub>-2 y CH-4a), 3.73 (3H, s, Me-2'), 4.14 (4H, m, CH<sub>2</sub>-2''); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 52d, tabla VII).



## REACCIÓN DEL ENOL FOSFATO **52** CON DIMETIL CUPRATO DE LITIO.



Sobre una solución de dimetil cuprato de litio (1,6 M) en éter (6,5 ml), enfriado a  $-45^\circ\text{C}$ , se añade otra solución de 0,21 g del fosfato de enol **52** (0,54 mmol) en 8 ml de éter. La solución rojo púrpura resultante se agita a  $-45^\circ\text{C}$  durante 2 h y un tiempo igual a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se detiene diluyendo con éter (50 ml) y añadiendo solución acuosa de  $\text{CINH}_4$ . La fase etérea se lava con  $\text{NaHCO}_3$  aq. y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , retirando el disolvente a vacío y rindiendo 0,331 g de crudo, que se cromatografían en columna flash. Como resultado de ésta, se obtienen 0,112 g de producto de condensación **53**. (Rto: 83 %).

**Procedimiento General de formación de dimetil cuprato de litio:** Se añaden, gota a gota, 2 equivalentes de  $\text{MeLi}$  (en éter) sobre una suspensión de 1 equivalente de  $\text{CuI}$  en éter a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón. La solución anaranjada resultante se puede usar, tras 30 min de agitación, para la reacción de acoplamiento.

- *4-carbometoxi-3,6,6,8a-tetrametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno (53)*.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 4,79.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 53c),  $\delta$ : 0,75 (3H, s, Me-C-8a), 0,91 (6H, s, 2Me-C-6), 1,65 (3H, d,  $J=2,5$  Hz, Me-C-3), 2,37 (1H, m, H-4a), 3,71 (3H, s, Me-O),  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 53d, tabla VII).



**PROTECCIÓN DEL ALCOHOL 13. ACETATO DE (6',6'-DIMETIL-2'-METILEN-5'-TETRAHIDROPIRANILOXI) CICLOHEXIL METILO (54).**



Sobre una disolución de **13** (0,375 g, 1,77 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml) se añade primero una solución de PPTS fresco<sup>5</sup> (45 mg, 0.177 mmol) en el mismo disolvente (7 ml) y seguidamente 0.222 g de DHP<sup>7</sup> (2,65 mmol) y se mantiene agitando a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argon, durante 5,5 h.

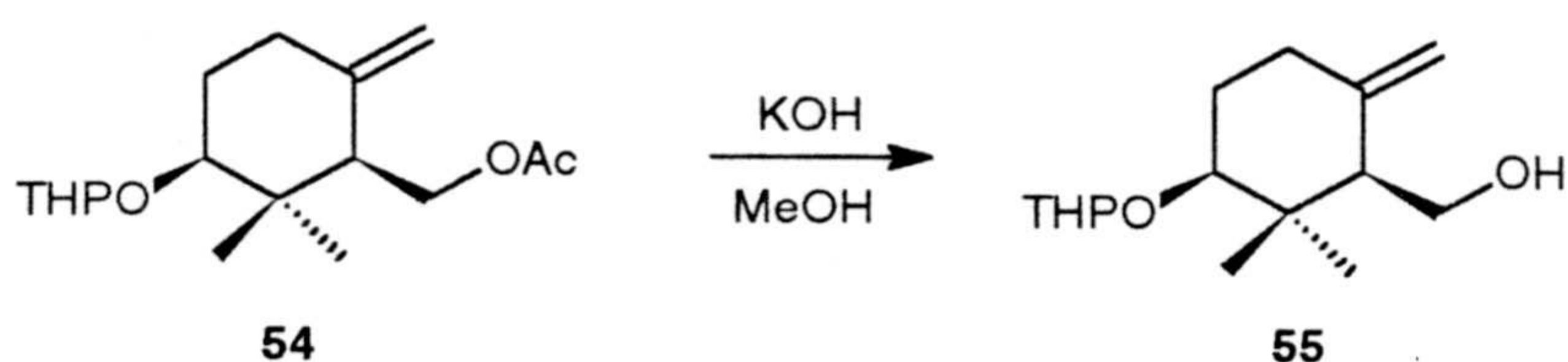
La mezcla de reacción se lleva a sequedad y al residuo se le añade éter frío (60 ml). Seguidamente, la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 25 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se retira el disolvente a vacío. El crudo obtenido (0,54 g) se cromatografía en columna flash de sílice, rindiendo 443 mg de **54** (Rto: 85%).

- acetato de (6',6'-dimetil-2-metilen-5'-tetrahidropiraniлоxi) ciclohexil metilo (**54**). <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 54c),  $\delta$ : 0,89 (3H, s, Me-6'), 0,95 (3H, s, Me-6'), 1,00 (3H, s, Me-6'), 1,01 (3H, s, Me-6'), 1,97 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 1,98 (3H, s, Me-CO<sub>2</sub>), 3,26 (1H, dd, J= 3,0 y 4,5 Hz, H-5'), 3,45 (2H, m, H-5''), 3,50 (1H, t, J= 4,5 Hz, H-5'), 3,90 (2H, m, H-5''), 4,27 (1H, t, J= 3,0 Hz, H-1), 4,30 (1H, t, J= 3,0 Hz, H-1), 4,40 (1H, t, J= 8,5 Hz, H-1), 4,44 (1H, t, J= 8,5 Hz, H-1), 4,60 (1H, sa, H-9), 4,58 (1H, m, H-1''), 4,71 (1H, t, J= 3,0 Hz, H-1''). <sup>13</sup>C RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 54d, tabla IX).

<sup>7</sup> Perrin, D.,D.; Armarego, W. L.F.; *Purification of laboratory Chemicals*. 3<sup>rd</sup> Edition. 1988 Pergamon Press



**SAPONIFICACIÓN DE 54. (6',6'-DIMETIL-2'-METILEN-5'-TETRAHIDROPIRANILOXI)-2'-CICLOHEXIL METANOL (55).**



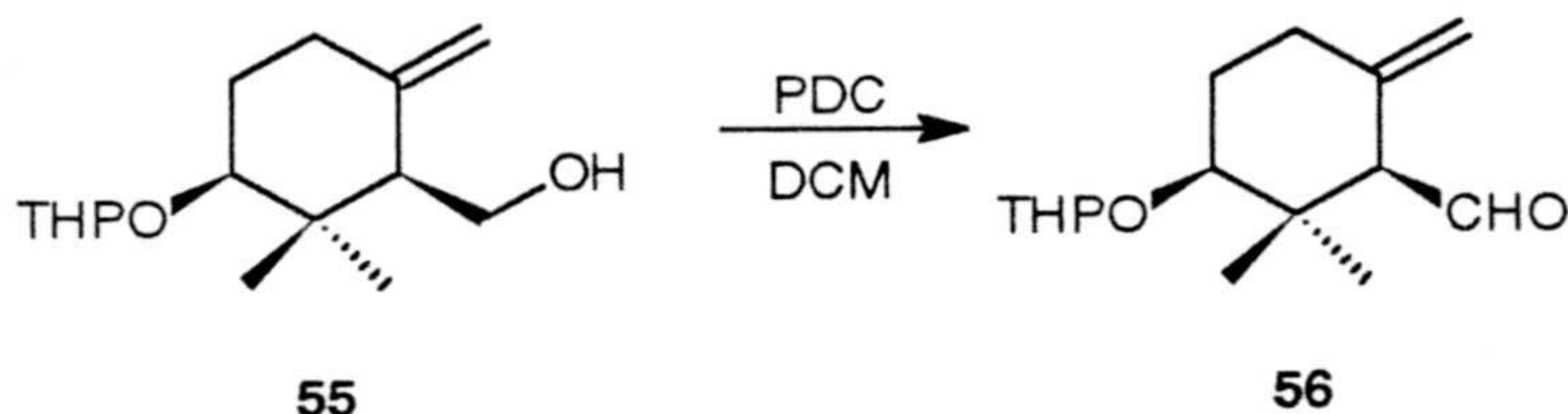
A una solución del éster **54** (360 mg, 1,21 mmol) en MeOH (15 ml) se le añade una solución de KOH en MeOH 3N (8 ml) y se refluje la mezcla durante dos horas.

Tras evaporación del MeOH, el crudo se redisuelve en éter (60 ml) y se lava con solución diluida de NaHSO<sub>4</sub> y H<sub>2</sub>O (4 x 30 ml). Una vez neutra la fase etérea, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evapora a vacío. Se obtienen 299 mg de crudo que, tras cromatografía en columna de gel de sílice, da lugar a 278 mg de **55**. (Rto.: 91 %)

- (6',6'-dimetil-2-metilen-5'-tetrahidropiraniłoxi) ciclohexil metanol (**55**). **IR** (película), (espectro 55a),  $\nu_{\text{max}}$  : 3449 (OH), 1645 (C=CH<sub>2</sub>), 1117 y 814 cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 55b), m/z (%): 254 [M<sup>+</sup>] (1), 169 [M<sup>+</sup>-THP] (1), 153 [M<sup>+</sup>-THPO] (4), 85 [THP] (100). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 55c),  $\delta$ : 0,94 (6H, s, Me-6'), 0,98 (3H, s, Me-6'), 1,07 (3H, s, Me-6'), 3,25 (1H, t, J= 3,8 Hz, H-5'), 3,43 (2H, m, H-5''), 3,46 (1H, t, J= 4,3 Hz, H-5'), 3,58 (2H, ddd, J= 3,8, 7,4 y 14,8 Hz, H-1), 3,80 (2H, m, H-5''), 3,86 (1H, m, H-1), 4,57 (1H, t, J= 3,6 Hz, H-1''), 4,68 (1H, sa, H-9'), 4,69 (1H, m, H-1''), 4,87 (1H, sa, H-9'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 55d, tabla IX).



**OXIDACIÓN DEL ALCOHOL 55. (6',6'-DIMETIL-2'-METILEN-5'-  
TETRAHIDROPIRANILOXI)-2'-CICLOHEXIL  
CARBOXALDEHÍDO (56)**



En un matraz que contiene 555 mg de PDC<sup>8</sup> (1,475 mmol) se introduce una solución del alcohol 55 (250 mg, 0,975 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se mantiene en agitación bajo atmósfera de argón, y cuidando que la temperatura no sobrepase los 30 °C.

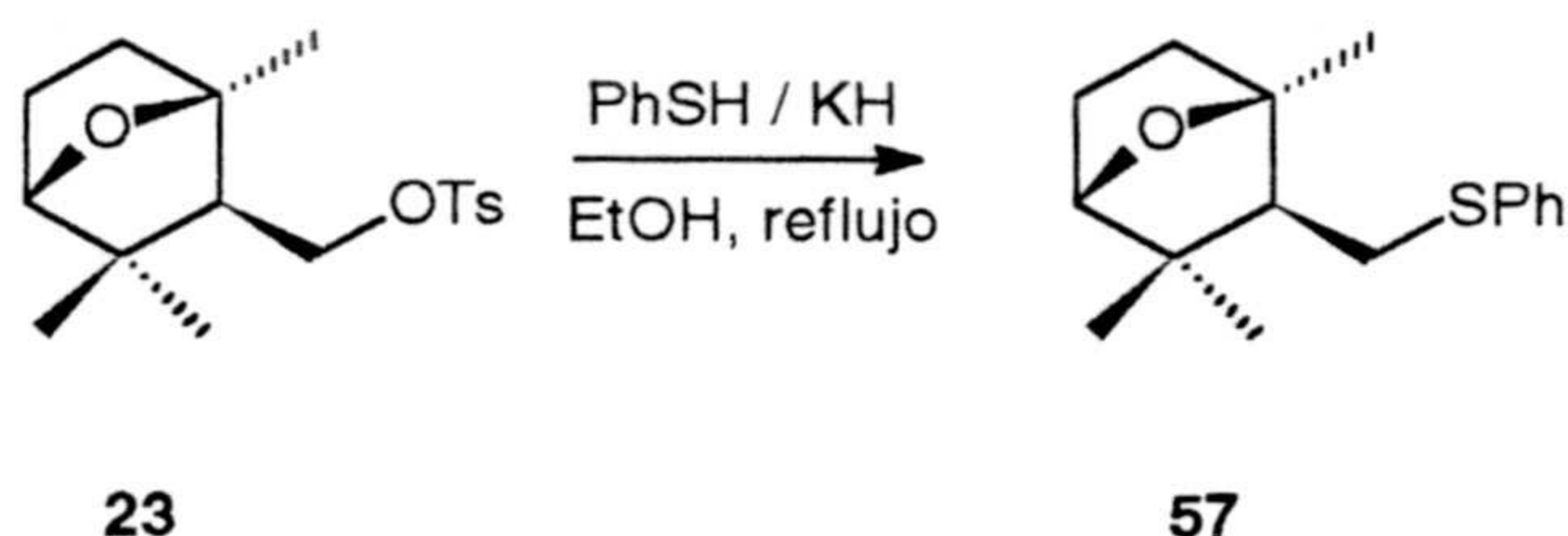
Transcurridas 24 h, se diluye con 50 ml de éter y se filtra en büchner para retirar el residuo de la sal de cromo. La evaporación del filtrado proporcionó 247 mg de crudo que, sometidos a cromatografía en columna flash, rindieron 224 mg del aldehído 56 (Rto.: 90%).

- (6',6'-dimetil-2'-metilen-5'-tetrahidropirani-loxi)-2'-ciclohexil carboxaldehído (56). **IR** (película), (espectro 56a),  $\nu_{\text{max}}$ : 2740 y 1714 (CHO), 1645 (C=CH<sub>2</sub>), 1118 y 815 (THP) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 56b), m/z (%): 252 [M<sup>+</sup>] (1), 234 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] (1), 151 [M<sup>+</sup>-THPO] (2). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 56c),  $\delta$ : 0,96 (3H,s, Me-C-6'), 1,00 (3H, s, Me-C-6'), 1,11 (3H, s, Me-C-6'), 1,26 (3H, s, Me-C-6'), 2,56 (1H, dd, J= 3,0 y 8,7 Hz, H-1'), 3,40 (1H, t, J= 3,4 Hz, H-5'), 3,52 (2H, m, H-5''), 3,58 (1H, t, J= 2,5 Hz, H-5''), 3,85 (2H, m, H-5''), 4,67 (1H,t, J= 3,3 Hz, H-1''), 4,74 (2H, sa, H-9'), 4,81(1H, t, J= 3,3 Hz, H-1''), 4,99 (1H, sa, H-9'), 9,85 (1H, d, J= 3,5 Hz, H-1), 9,86 (1H, d, J= 3,5 Hz, H-1). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 56d, tabla IX).

<sup>8</sup> Corey, E. J.; Schmidt, G.; *Tetrahedron Lett.*, 1979, 5, 399.



**(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL)-1'-FENILTOMETIL  
CICLOHEXANO (57).**

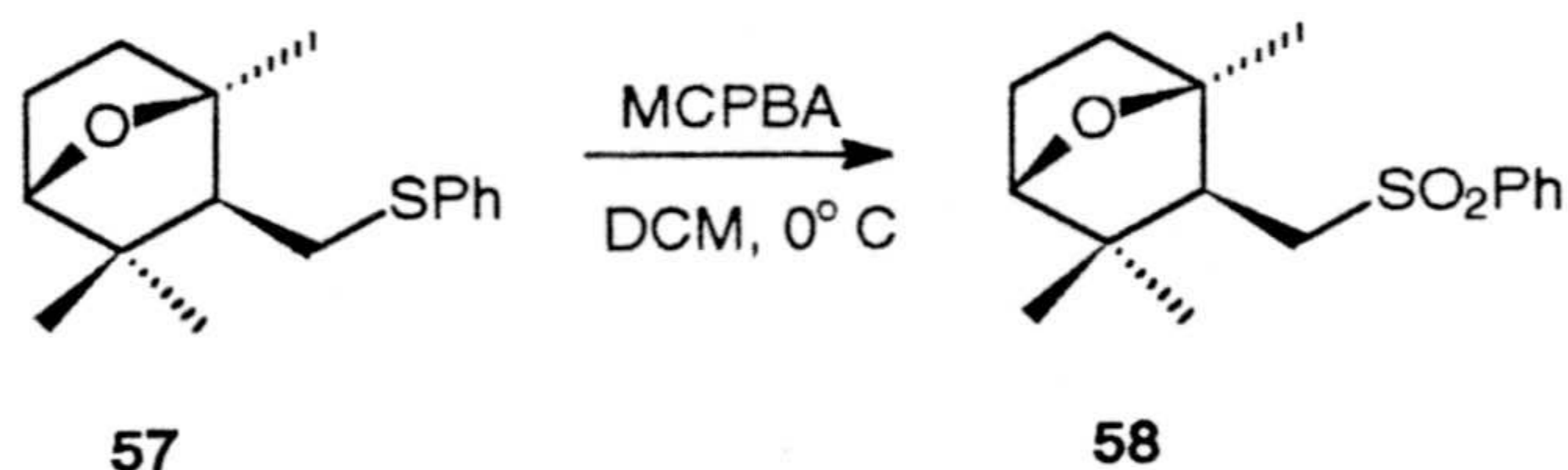


A una suspensión de 1,45 g de KH (0,0126 mol) (35 % en aceite mineral) en EtOH seco (20 ml), en agitación, se le añade a temperatura ambiente 1,28 ml de tiofenol (1,329 g, 0,0126 mol). Tras 15 min de agitación, se añade a la mezcla una solución de tosilato **23** (1,95 g, 6,018 mmol) en EtOH (5 ml) y se calienta a reflujo durante 4 h. La reacción se detiene retirando el EtOH a vacío y redisolviendo el crudo sólido en éter (40 ml) y agua. La fase etérea se lava con solución acuosa de HCl 1 M (3 x 25 ml) y posteriormente con salmuera hasta pH neutro, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evapora. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna flash, obteniéndose 1,449 g de **57** (Rto.: 92 %).

- (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-feniltometil ciclohexano (**57**). **IR** (película), (espectro 57a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1090 y 937 (éter), 2000-1600 y 738 y 690 (benceno monosustituido), 1582, 1478, 1437 (Ph-S-CH<sub>2</sub>-) cm<sup>-1</sup>. **EM** (espectro 57b), m/z (%): 262 [M<sup>+</sup>] (9), 253 [M<sup>+</sup>-S-Ph] (100). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 57c),  $\delta$ : 1,05 (3H, s, Me-7'), 1,1 (3H, s, Me-8'), 1,32 (3H, s, Me-9'), 2,79 (1H, dd, J= 12,0 y 15,0 Hz, H-1), 2,95 (1H, dd, J= 7,0 y 12,0 Hz, H-1), 3,71 (1H, d, J= 7,0 Hz, H-5'), 7,22 (5H, sa, H-2'', 3'', 4'', 5'' y 6''). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 57d, tabla III).



**OXIDACIÓN DEL FENILTIOÉTER 57. (2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL)-1'-FENILSULFONILMETIL CICLOHEXANO (58).**

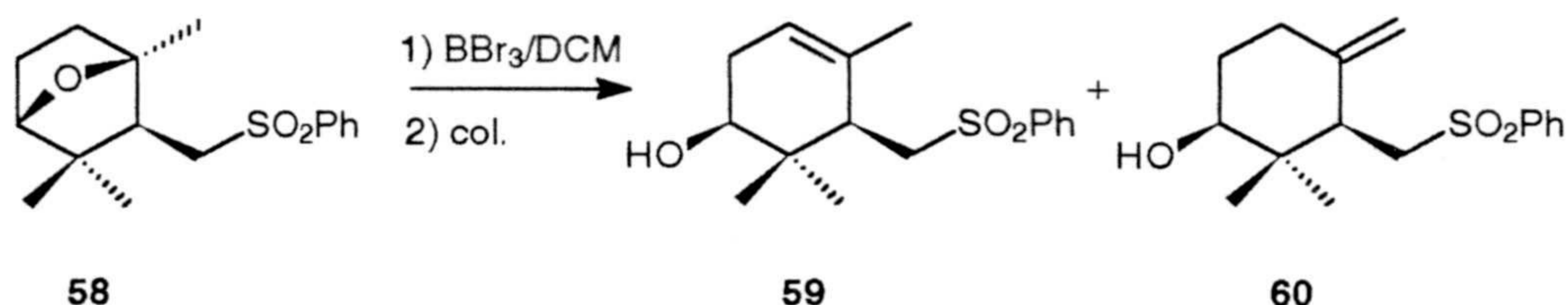


A una solución de 0,6 g del tioéter **57** (2,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) a 0 °C se le añade, lentamente, una solución de MCPBA (0,988 g, 5,72 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml). Tras el periodo de adición del perácido, la temperatura de la reacción se deja subir hasta la del ambiente y se mantiene en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ , se lava con solución de  $\text{NaHCO}_3$  5% (3 x 25 ml) y con salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca y se evapora, dando lugar a 0,66 g de la sulfona **58** (Rto.: 98 %).

- (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-fenilsulfonilmetil ciclohexano (**58**). **IR** (película), (espectro 58a),  $\nu_{\text{max}}$ : 1070 y 938 (éter), 1307 y 1150 ( $-\text{SO}_2-$ ), 2000-1600, 1598, 738-690 (aromático monosustituido). **EM** (espectro 58b),  $m/z$  (%): 294 [ $\text{M}^+$ ] (1), 153 [ $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{Ph}$ ] (100), 135 [ $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{Ph} - \text{H}_2\text{O}$ ] (43).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 58c),  $\delta$ : 1,05 (3H, s, Me-7'), 1,08 (3H, s, Me-8'), 1,28 (3H, s, Me-9'), 3,10 (2H, dd,  $J = 4,5$  y 1,5 Hz, H-1), 3,79 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz, H-5'), 7,54 (2H, dd,  $J = 7,2$  Hz, H-2'' y 6''), 7,64 (1H, dd,  $J = 6,9$  Hz, H-4''), 7,88 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz, 3'' y 5'').  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 58d, tabla III).



### APERTURA DEL ÉTER CÍCLICO 58 CON BBr<sub>3</sub>.



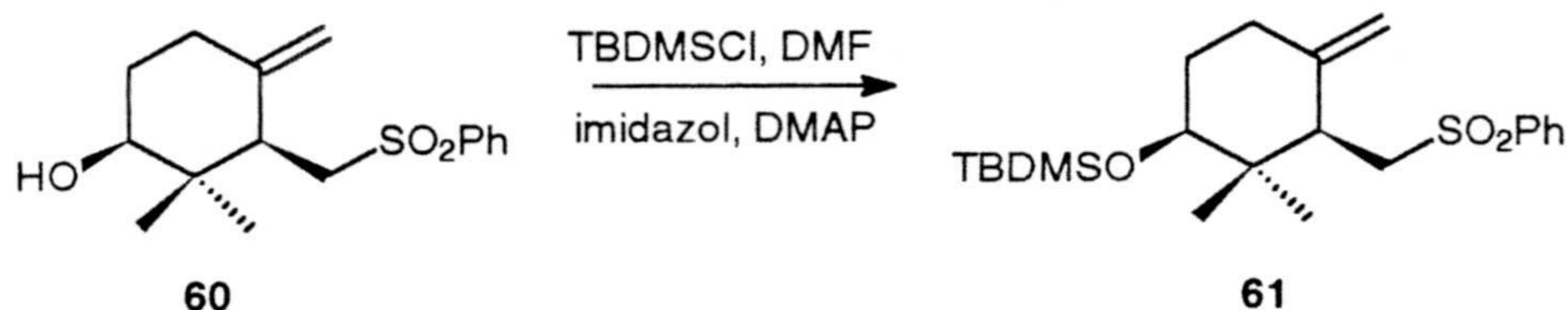
A una solución agitada del éter cíclico **58** (0,5 g, 1,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) y bajo atmósfera de argon se le agrega, gota a gota, una solución de BBr<sub>3</sub> (2,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). Tras 13 min de agitación a temperatura ambiente, se le añade a la solución de reacción 4 ml de colidina y se mantiene en agitación durante 10 min más. Posteriormente, se diluye con 75 ml de CHCl<sub>3</sub> y se lava con solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> 5% (4 x 25 ml), solución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. La solución clorofórmica se seca y se evapora a vacío, rindiendo 0,55 g de crudo que se cromatografían en columna, obteniéndose los siguientes hidroxialquenfenilsulfonas, (**59**: 0,19 g, **60**: 0,193. Rto.: 39 %).

- (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil (fenilsulfonil) metano (**59**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz), (espectro 59c), δ: 0,92 (3H, s, Me-7'), 1,05 (3H, s, Me-8'), 1,60 (3H, sa, Me-9'), 3,02 (1H, dd, J= 4,0 y 10,0 Hz, H-1), 3,47 (1H, t, J= 4,5 Hz, H-5'), 3,85 (1H, dd, J= 4,0 y 10,0 Hz, H-1), 5,30 (1H, sa, H-3'), 7,55 (3H, m, H-3'', 4'' y 5''), 7,93 (2H, m, H-2'' y 6''); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 59d, tabla III).

- (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil (fenilsulfonil) metano (**60**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 60c), δ: 1,80 (3H, s, Me-7'), 0,93 (3H, s, Me-8'), 3,38 (1H, dd, J= 4,0 y 14,5 Hz, H-1), 3,46 (1H, dd, J= 5,5 y 2,2 Hz, H-5'), 3,60 (1H, dd, J= 8,0 y 14,5 Hz, H-1), 4,63 (1H, s, CH-9'), 4,81 (1H, s, CH-9'), 7,52 (2H, dd, J= 4,5 y 4,5 Hz, H-2'' y 6''), 7,61 (1H, dd, J= 4,5 y 3,5 Hz, H-4''), 7,88 (2H, d, J= 4,5 Hz, 3'' y 5''); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 60d, tabla III).



**(5'-*t*-BUTILDIMETILSILILOXI -6',6'-DIMETIL-2'-METILEN)  
CICLOHEXIL FENILSULFONIL METANO (61).**



Sobre una solución del alcohol **60** (1,325 g, 4,5 mmol) en DMF (15 ml) se añaden 1,085 g de cloruro de *t*-butildimetilsililo (7,2 mmol) y 0,5 g de imidazol (7,3 mmol). Tras 10 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se fracciona entre éter (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase etérea se lava con solución acuosa de HCl 1 N (3 x 25 ml), solución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. El disolvente orgánico se seca y evapora a vacío, rindiendo un crudo que, tras purificación por cromatografía en columna flash, da lugar a 1,554 g de **61** (Rto.: 87 %).

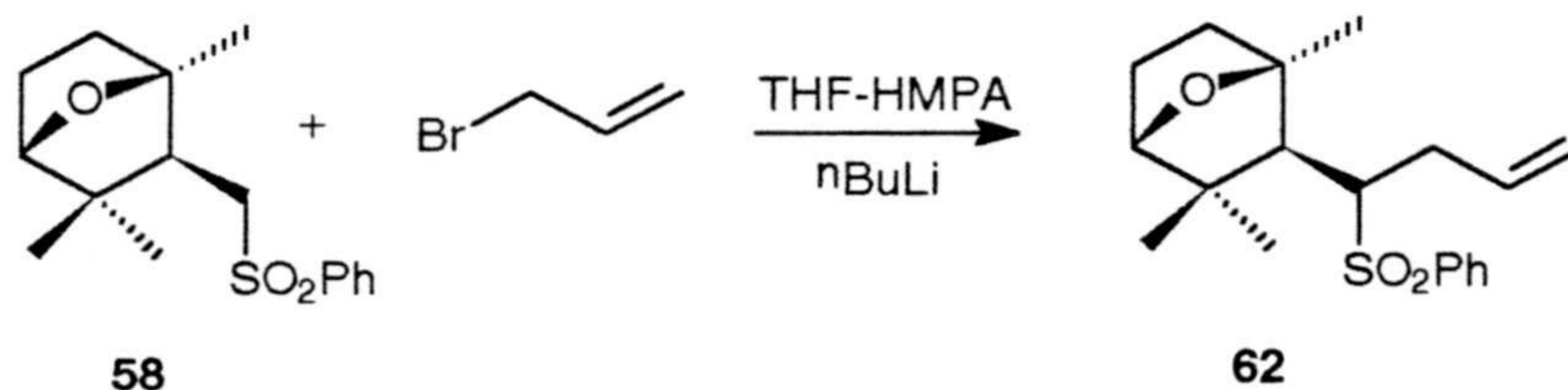
- (5'-*t*-butildimetilsililoxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil fenilsulfonil metano (**61**). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 61c), δ: -0,02 (6H, s, 2 Me-1'''), 0,80 (9H, s, 3 Me-3'''), 0,84 (6H, s, 2 Me-C-6'), 3,4 (1H, dd, J= 7,5 y 2,0 Hz, H-1), 3,48 (1H, dd, J= 7,0 y 2,5 Hz, H-5'), 3,66 (1H, dd, J= 7,5 y 6,0 Hz, H-1), 4,65 (1H, s, H-9'), 4,71 (1H, s, H-9'), 7,48 (2H, dd, J= 7,2 Hz, H-3'' y 5''), 7,57 (1H, dd, J= 6,9 Hz, H-4''), 7,87 (2H, d, J= 8,3 Hz, 2'' y 6''). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 61d, tabla III).







**CONDENSACIÓN DE LA FENIL SULFONA BICÍCLICA 58 Y  
BROMURO DE ALILO. 4-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL)  
CICLOHEXIL-4-FENILSULFONIL-1-BUTENO (62).**



A una solución en agitación de la sulfona bicíclica **58** (0,831 g, 2,82 mmol) en 30 ml de THF (previamente secado a reflujo en  $\text{LiAlH}_4$ ) y 5,2 ml de HMPA a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añaden, lentamente, 2,85 ml de solución de n-BuLi (2,26 M en n-hexano). Tras 1 h, en que la temperatura ha subido hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se vuelve a bajar hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se le añaden 2,38 ml de bromuro de alilo (3,41 g, 0,0282 mol) y se mantiene en agitación, bajo atmósfera de argón, durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de éter y se lava con solución de HCl 1 M (3 x 25 ml), solución diluida de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. La solución etérea se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se retira el disolvente a vacío. Se obtiene 0,99 g de crudo que, tras cromatografía en columna flash, proporciona el producto de condensación **62** (0,726 g, Rto.: 77 %).

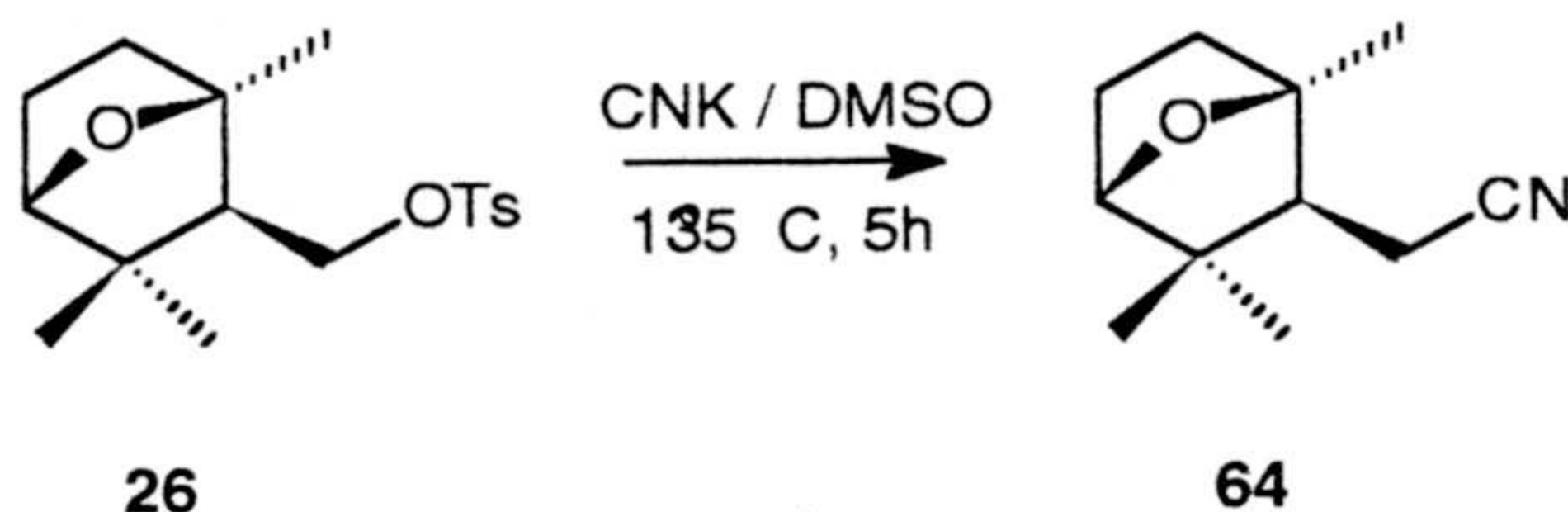
- 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-4-fenilsulfonil-1-buteno (**62**). **IR** (película), (espectro 62a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1085 y 918 (éter), 1303 y 1146 (-R-SO<sub>2</sub>-R), 1584 (aromático), 1639 y 999 (HC=CH<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 62b), m/z (%): 334 [ $\text{M}^+$ ] (1), 193 [ $\text{M}^+$ -SO<sub>2</sub>-Ph] (100), 175 [ $\text{M}^+$ -SO<sub>2</sub>-Ph-H<sub>2</sub>O] (30). **<sup>1</sup>H RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 62c),  $\delta$ : 0,76 (3H, s, Me-7'), 0,92 (3H, s, Me-8'), 1,61 (3H, s, Me-9'), 2,85 (1H, ddd, J= 5,7, 7,0, 7,5 y 1,4 Hz, H-4), 3,81 (1H, d, J= 4,9 Hz, H-5'), 4,80 (1H, dd, J= 10,1 y 1,5 Hz, H-1 *cis*), 4,87 (1H, dd, J= 17,1 y 1,6 Hz, H-1 *trans*), 5,44 (1H, ddd, J= 17,1, 10,1 y 5,6 Hz, H-2), 7,54 (2H, dt, J= 7,2 Hz, H-2'' y 6''), 7,62 (1H, dd, J= 6,9 Hz, H-4''), 7,87 (2H, d, J= 8,3 Hz, 3'' y 5''). **<sup>13</sup>C RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 62d, tabla VIII).







**2-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXIL  
ACETONITRILO (64).**

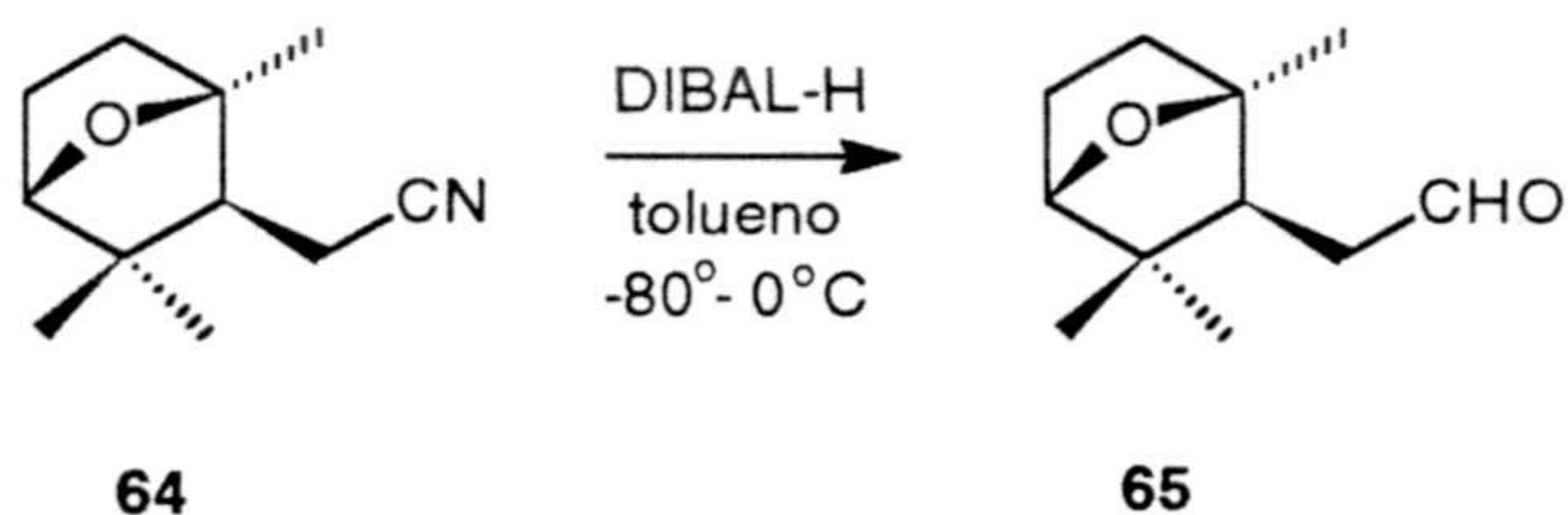


Sobre una matraz que contiene 0,79 g de CNK (12,04 mmol) se añade una solución de 0,7 g de **26** (2,18 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) y se mantiene a 135 °C en agitación durante 5 h. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se introduce directamente en columna cromatográfica de gel de sílice y se eluye con 400 ml de éter. Tras evaporación del disolvente, se obtienen 0,309 g del nitrilo **64**. (Rto.: 79,3 %).

- 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil acetonitrilo (**64**). **IR** (película), (espectro 64a),  $\nu_{\max}$  : 1024 y 990 (éter), 2245 (C≡N). **EM** (espectro 64b), m/z (%): 179 [M<sup>+</sup>] (6), 165 [M<sup>+</sup>-N] (8), 164 [M<sup>+</sup>-Me] (73). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 64c),  $\delta$ : 1,09 (3H, s, Me-C-6'), 1,15 (3H, s, Me-C-6'), 1,38 (3H, s, Me-C-2'), 2,26 (2H, ddd, J= 14,0 y 8,6 Hz, H-2), 3,79 (1H, d, J= 11,2 Hz, H-5'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 64d, tabla VIII).



**REDUCCIÓN DEL NITRILLO 64 CON DIBAL. 2-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXIL ACETALDEHÍDO (65).**



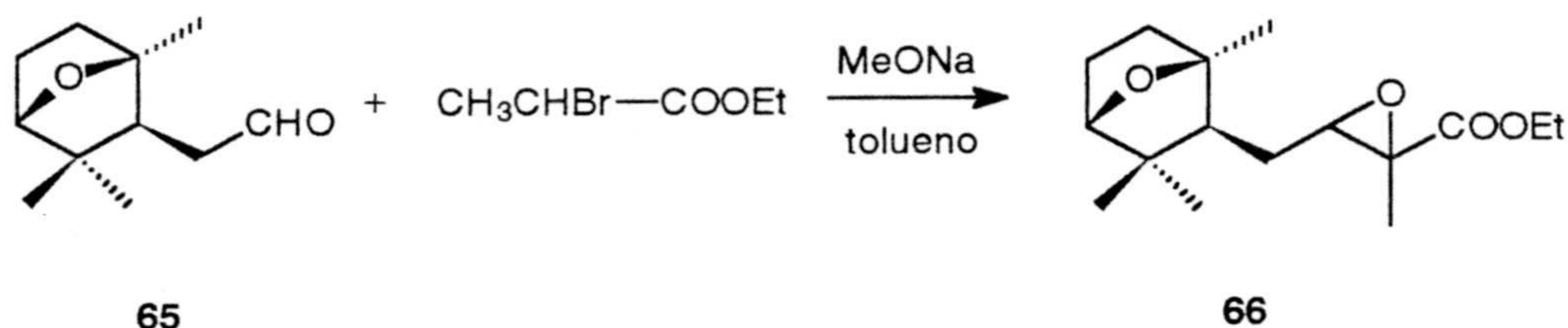
A una solución en agitación del nitrilo **64** (1,5 g, 8,37 mmol) en tolueno (38 ml) y a - 80 ° C se le añade, lentamente y bajo atmósfera de argón, 20 ml de una solución de DIBAL en hexano 1 M ( 20 mmol) y se deja evolucionar hasta 0 °C por un periodo de 8 h y luego se deja a 0 °C durante 5 h más.

Transcurrido este tiempo, se añade a la mezcla de reacción 25 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl 5 % y se evapora a vacío la mayor parte del líquido del matraz. El crudo resultante se redisuelve en 50 ml de éter y se lava con solución de HCl 1M (3 x 25 ml), solución de NaHCO<sub>3</sub> 5 % (3 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad. La fase etérea se seca y evapora a vacío, rindiendo 1,484 g de crudo que se cromatografiaron en columna de gel de sílice, obteniéndose 0,271 g de nitrilo **48** de partida (18 %) y 1,065 g del aldehído **65** (Rto.: 70 %).

- 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil acetaldehído (**65**). **IR** (película), (espectro 65a),  $\nu_{\max}$  : 1022 (éter), 2722 (R-CHO, Resonancia de Fermi), 1724 (C=O). **EM** (espectro 65b), m/z (%): 182 [M<sup>+</sup>] (2), 167 [M<sup>+</sup>-Me] (17), 164 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] (2). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 65c),  $\delta$ : 0,91 (3H, s, Me-C-6'), 1,06 (3H, s, Me-C-6'), 1,29 (3H, s, Me-C-2'), 2,44 (2H, ddd, J= 18,2 y 3,3 Hz, H-2), 3,79 (1H, d, J= 5,1 Hz, H-5'), 9,84 (1H, s, H-1). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 65d, tabla VIII).



**REACCIÓN DEL ALDEHIDO 65 CON  $\alpha$ -BROMOPROPIONATO DE ETILO. 2-METIL-2,3-EPOXI-4-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXILBUTIRATO DE ETILO (66).**



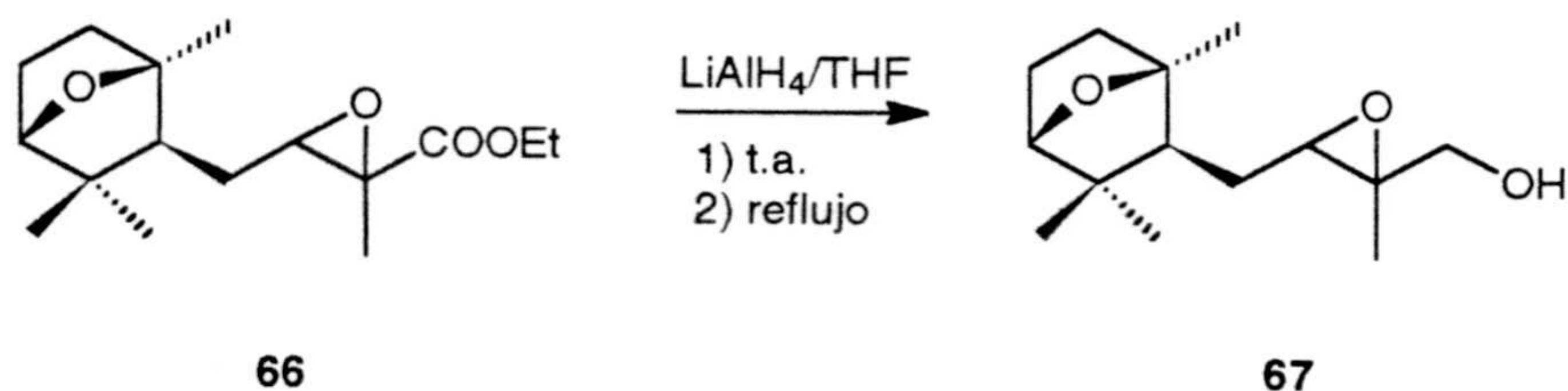
Sobre una solución en agitación del aldehído 65 (0,3 g, 1,65 mmol) en tolueno (5 ml) se añaden 0,54 ml de  $\alpha$ -bromopropionato de etilo (0,750 g, 4,15 mmol) y durante media hora y bajo atmósfera de argón, se adicionan 0,225 g de MeONa recientemente preparado (0,414 mmol). Concluida la adición de la base se continua la agitación durante 2 h.

La mezcla de reacción se vierte sobre una solución fría de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  5% y se extrae con éter (4 x 25 ml). La fases etéreas se lavan con salmuera hasta pH neutro. El éter se seca y evapora, rindiendo 1,118 g de crudo, que se cromatografian en columna flash, obteniéndose el derivado 66.

- *2-metil-2,3-epoxi-4-(2',5-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexilbutirato de etilo (66)*.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 66c),  $\delta$ : 1,07 (3H, Me-7'), 1,13 (3H, s, Me-8'), 1,28 (3H, t,  $J=8,1$  Hz, Me-1''), 1,36 (3H, s, Me-3''), 2,24 (2H, ddd,  $J=6,1, 15,1$  y  $15,2$  Hz, H-4), 2,90\* (1H, t,  $J=6,1$  Hz, H-3), 3,10 (1H, t,  $J=5,3$  Hz, H-3), 3,48 (1H, d,  $J=5,2$  Hz, H-5'), 4,22 (2H, m,  $J=8,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ -2'').



### REDUCCIÓN DEL ÉSTER 66 CON $\text{LiAlH}_4$ .



66

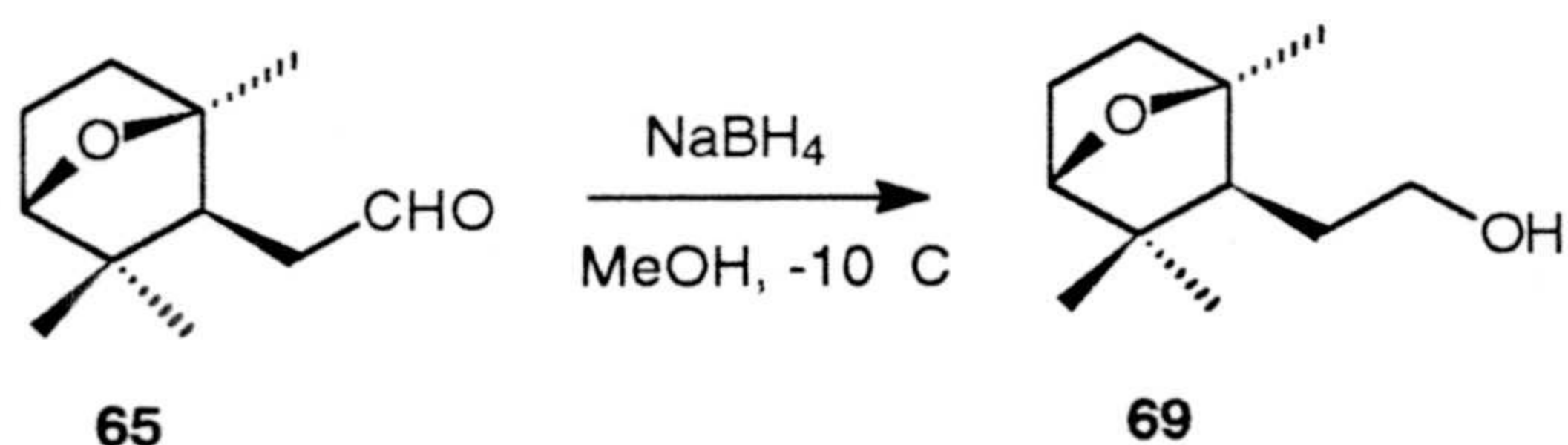
67

Sobre una solución de  $\text{LiAlH}_4$  (60 mg, 1,57 mmol) en THF (10 ml) se añade una solución del éster glicídico 66 (120 mg, 0,5 mmol) en THF seco (10 ml) y se mantiene en agitación y bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, durante 3h. Tras este periodo, se sube la temperatura de la reacción hasta reflujo de THF y se mantiene durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de éter y se lava éste con solución acuosa de  $\text{NaHSO}_4$  5 % (3 x 25 ml), solución de  $\text{NaHCO}_3$  5% (2 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad. El éter se seca y evapora, dando lugar a 92 mg de crudo que, tras cromatografiar en columna flash, proporciona a 66 mg del alcohol glicídico 67.

- 2- metil-2,3-epoxi-4-(2',5-epoxi-2',6',6' trimetil) ciclohexil-1-butanol (67).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 67c),  $\delta$ : 1,07 (3H, s, Me-8'), 1,13 (3H, s, Me-7'), 1,31 (3H, s, Me-9'), 1,36 (3H, s, Me-10'), 2,24 (2H, ddd,  $J= 7,0, 15,3$  y  $15,3$  Hz, H-4), 2,80 (1H, t,  $J= 5,3$  Hz, H-3), 3,00\* (1H, t,  $J= 5,3$  Hz, H-3), 3,67 (2H, d,  $J= 5,1$  Hz, H-1), 3,77\* (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-5'), 3,80 (1H, d,  $J= 6,0$  Hz, H-5').



**REDUCCIÓN CON NaBH<sub>4</sub> DEL ALDEHÍDO 65. 2-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXIL ETANOL (68).**

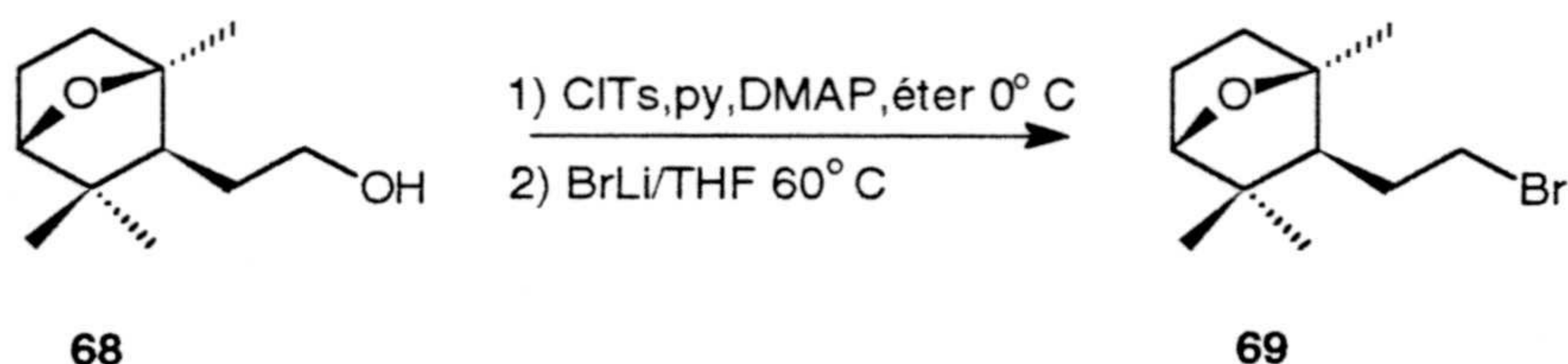


A una solución agitada magnéticamente del aldehído **65** (1,802 g, 9,9 mmol) en MeOH absoluto (50 ml) y enfriada a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , se le añaden, lentamente, 0,380 g de NaBH<sub>4</sub> (10 mmol). La reacción se mantiene en agitación y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 70 min, transcurridos los cuales, se retira el MeOH a vacío y se fracciona el crudo en éter (100 ml) y solución acuosa de HCl 1 N (100 ml). La fase etérea se lava con solución ácida, solución básica de NaHCO<sub>3</sub> 5 % (3 x 25 ml) y salmuera hasta neutralidad. Tras secar y evaporar el éter se obtienen 1,262 g del alcohol **68** (Rto.:70 %).

- 2- (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil etanol (**68**). **IR** (película), (espectro 68a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1097 (éter), 3422 (R-OH). **EM** (espectro 68b),  $m/z$  (%): 184 [M<sup>+</sup>] (1), 169 [M<sup>+</sup>-Me] (30), 166 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] (2), 153 [M<sup>+</sup>-Me-H<sub>2</sub>O] (20). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro 68c),  $\delta$ : 0,92 (3H, s, Me-C-6'), 0,96 (3H, s, Me-C-6'), 1,25 (3H, s, Me-C-2'), 3,5 (2H, m, H-1), 3,65 (1H, d, 5,5 Hz, H-5'). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), (espectro 68d, tabla VIII).



**2-(2',5'-EPOXI-2',6',6'-TRIMETIL) CICLOHEXIL  
BROMO ETANO (69).**



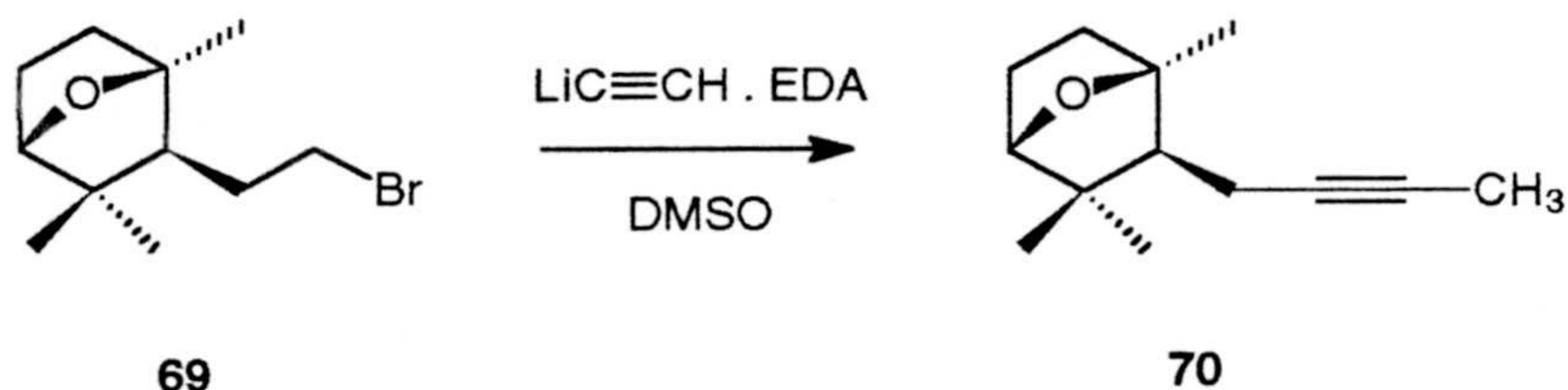
Sobre una solución de 1,125 g del alcohol **68** (6,1 mmol) en 3 ml de éter, enfriada a 0-5 °C se añaden 7,7 ml de piridina, 0,020 g de DMAP (0,16 mmol) y 1,789 g de cloruro de tosilo (8,65 mmol), y se mantiene a 5 °C en agitación durante 2,5 h.

Transcurrido este tiempo se añaden, 26 ml de THF y 2,625 g de bromuro de litio (30,52 mmol) y se calienta a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se fracciona con 100 ml de éter y 100 ml de salmuera. Separadas las dos fases, la orgánica se lava con solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> 5 % (4 x 25 ml), solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 5 % (3 x 25 ml), y salmuera hasta neutralidad. Tras secar y evaporar el disolvente se obtienen 1,223 g de crudo que se cromatografían en columna flash, obteniéndose 1,071g del bromuro **69**. (Rto.: 71 %).

- 2- (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil bromo etano (**69**). **EM** (espectro **69b**), m/z (%): 231, 233 [M<sup>+</sup>-Me] (5,5), 228, 230 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] (1,1), 167 [M<sup>+</sup>-Br] (3). **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), (espectro **69c**), δ: 0,99 (3H, s, Me-C-6'), 1,05 (3H, s, Me-C-6'), 1,31 (3H, s, Me-C-2'), 3,37 (2H, m, H-1), 3,73 (1H, d, J= 5,0 Hz, H-5').



## CONDENSACIÓN DEL BROMURO 69 Y ACETILURO DE LITIO.



En una matraz de 100 ml de tres bocas, equipado con embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo, agitación magnética y sobrepresionado con argón, se disponen 0,492 g del complejo acetiluro de litio·etilendiamina (5,08 mmol) y se le añaden 20 ml de DMSO (secado sobre  $\text{CaH}_2$  y filtrado). Seguidamente, se le añade, desde el embudo y gota a gota, una solución del bromuro 69 (0,25 g, 1,016 mmol) en DMSO (20 ml). Una vez concluida la adición (30 min), la temperatura se sube a 40 °C y se mantiene en agitación vigorosa durante 2,5 h. Trascurrido este tiempo, se añade a la reacción 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se mantiene en agitación durante 10 min, posteriormente se extrae la mezcla DMSO- $\text{H}_2\text{O}$  con mezcla H:E (8:2) (4 x 25 ml). La fase orgánica se seca y se evapora, obteniéndose un crudo de 0,22 g que se cromatografían en columna flash, proporcionando 0,111 g de 70 (Rto.: 57 %).

- *1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino* (70). **IR** (película), (espectro 70a),  $\nu_{\text{max}}$  : 1086 y 908 (éter)  $\text{cm}^{-1}$ . **EM** (espectro 70b),  $m/z$  (%): 192 [ $\text{M}^+$ ] (7), 177 [ $\text{M}^+ - \text{Me}$ ] (56), 162 [ $\text{M}^+ - 2 \text{ Me}$ ] (22), 159 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Me}$ ] (10).  **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz), (espectro 70c),  $\delta$ : 1,07 (3H, s, Me-C-6'), 1,08 (3H, s, Me-C-6'), 1,31 (3H, s, Me-C-2'), 1,74 (3H, t,  $J = 2,5 \text{ Hz}$ , Me-4), 2,14 (2H, m, H-1), 3,56 (1H, d,  $J = 5,1 \text{ Hz}$ , H-5').  **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz), (espectro 70d, tabla VIII).







## *CONCLUSIONES*







1.- Se ha estudiado la reacción de apertura de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Cuando la proporción de ácido de Lewis, frente a **2**, es baja (0,28) se obtiene como producto principal la fluorhidrina acetato de ( $\pm$ )-3,7-dimetil-7-fluoro-6-hidroxi-2-octenilo (**5**) y proporciones menores de acetato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**3**) y acetato de 3,7-dimetil-6-oxo-2-octenilo (**4**). Si la proporción de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  aumenta (0,57), se origina mayoritariamente la cetona **4**. Se ha demostrado la transformación de **5** en **4** con este ácido.

2.- En la reacción de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) con  $\text{SnCl}_4$ , con una relación molar ácido/ **2** de 0,24 a bajas temperaturas (-65 °C) se produce casi exclusivamente la clorhidrina acetato de 7-cloro-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (**7**). A temperaturas mayores (0 °C) se consigue que la reacción conduzca al éter bicíclico acetato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**3**) hasta un 85 % de rendimiento. Así mismo se ha demostrado la transformación de la clorhidrina **7** en el derivado tetrahidrofuránico *cis* y *trans*-5-(1'-cloro-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (**11**).

3.- La reacción de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) con  $\text{BBr}_3$  conduce, si la proporción de ácido es baja (0,26) a las bromhidrinas acetato de 7-bromo-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (**14**) y acetato de 6-bromo-3,7-dimetil-7-hidroxi-2-octenilo (**15**) como productos principales. Si la proporción de ácido llega a ser equimolecular se obtiene 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (**16**) en un 85 %. Se ha comprobado que **14** se transforma con aceptable rendimiento en **16**, con este ácido.

4.- La comparación del comportamiento químico de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) frente a los tres ácidos de Lewis,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$  y  $\text{BBr}_3$ , pone de manifiesto que  $\text{SnCl}_4$  es el mejor agente ciclante hacia el éter bicíclico **3**. Mientras que la reacción con  $\text{BBr}_3$  constituye un interesante método para la síntesis de derivado tetrahidrofuránicos.

5.- Se ha sintetizado ( $\pm$ )- $\alpha$ -karahana éter (**24**) y ( $\pm$ )-karahana éter (**25**) a partir de acetato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**3**) mediante la apertura regioselectiva de dicho éter bicíclico con  $\text{BBr}_3$  hacia los acetatos de los dioles (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (**20**) y (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (**21**). La saponificación de éstos, rinde los dihidroxialquenos (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metanol (**20**) y (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (**21**), que posteriormente con cloruro de tosilo en piridina se



transformará en ( $\pm$ )- $\alpha$ -karahana éter (**24**) y ( $\pm$ )-karahana éter (**25**), en proporción 2 : 1 (24 % de rendimiento global).

6.- Se ha puesto a punto un método de síntesis de ( $\pm$ )-karahana éter (**25**) a partir de acetato de 6,7-epoxigeranilo (**2**) via apertura y ciclación con SnCl<sub>4</sub>, hacia **3**, tratamiento de su derivado el tosilato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (**23**) con BBr<sub>3</sub> y posteriormente con colidina. Rinde los karahana éter **24** y **25** en proporción 1 : 1 (Rendimiento global : 52%).

7.- Se ha propuesto un esquema sintético para la preparación del sesquiterpeno elegansidiol (**V**) y los triterpenos Achilleol A (**IV**) y Achilleol B (**VI**), basado en el análisis retrosintético de las moléculas y la conexión del fragmento cíclico común C10 (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclo hexil metil con los diferentes sintones acíclicos 2-metil-4-tetrahidropirariloxi- 2-butenil (C5), 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(*E,E,E,E*)-hexadeca tetraenilo (C20) y el octahidro naftil pentametil bicíclico derivado(C15).

8.- El fragmento C<sub>17</sub>, 5,9,13-trimetil-4,8,12-(*E,E,E*)-tetradecatrienol (**29**), se obtiene con rendimiento global de 49 %, a partir de farnesol, en cuatro pasos. Tras bromación de éste con PBr<sub>3</sub>, condensación del bromoderivado obtenido (**26**) con malonato de dietilo, posterior descarboetoxilación del derivado formado (**27**) con cianuro potásico en y reducción del monoéster obtenido (**28**) con AlLiH<sub>4</sub>, se obtiene **29**.

9.- Se ha sintetizado el fragmento C<sub>5</sub>, acetato de 2-metil-4-bromo-2-(*E*)-butenilo (**35**), a partir de 3-metil-2-butenol, con aceptable rendimiento, en cinco pasos,. Estos comprenden la protección del hidroxilo de **35** con dihidropirano y PPTS en diclorometano para rendir **30**, la oxidación alílica de éste con dióxido de selenio y *t*-BuOOH en diclorometano para obtener el alcohol **32**, la acetilación de éste y la rotura del acetal del correspondiente derivado **33** con PPTS y metanol a 50 °C (**34**) y, por último, la transformación del hidroxilo en bromo con PBr<sub>3</sub> en éter que da lugar a **35**. El fragmento C<sub>5</sub>, 4-bromo-3-metil-2-(*E*)-butenil tetrahidropiranyl éter (**36**), se obtiene en tres pasos. Los dos primeros similares a los de la preparación de **35**; el tercero comprende la conversión del hidroxilo en bromo con PBr<sub>3</sub> en éter.

10.- Se ha preparado el fragmento C20, bromuro de 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(*E,E,E,E*)-hexadecatetraenilo (**40**), con un rendimiento global del 10 %, en 10 pasos. La condensación del compuesto C15, farnesil fenil sulfona (**37**), obtenido del tratamiento de bromuro de farnesilo (**26**) con bencilsulfinato sódico, con el fragmento C5, acetato de 2-metil-4-bromo-2-(*E*)-butenilo (**35**), da lugar a acetato de 5-fenilsulfonil-



2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(*E,E,E,E*)-hexadecatetraenilo (**38**), el cual se reduce con Na (Hg) tamponado con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, para rendir el alcohol **39** que es bromado hasta **40** con PBr<sub>3</sub>.

11.- El fragmento bicíclico C<sub>15</sub>, 4-carbometoxi-3,6,6,8a-tetrametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno (**53**), se obtiene con un (2 %) de rendimiento en nueve pasos, a partir de dimedona. El primer paso supone la metilación del producto de partida con MeI en medio básico a reflujo, para rendir 2-metil dimedona (**41**). La reducción de éste con TsNHNH<sub>2</sub> en medio ácido, y posterior hidrólisis básica de la tosilhidrazona obtenida, rinde 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (**42**). La cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **42** se hidrogena con H<sub>2</sub>/Pd (C) en medio ácido, para obtener 2,5,5-trimetil ciclohexanona (**43**). Esta cetona se hace reaccionar con (*S*)-1-feniletíl amina, en presencia de tamices moleculares y en benceno, obteniéndose **44**, 2,5,5-trimetil ciclohexil-(*S*)-feniletíl imina. Este aducto se trata con metil vinil cetona en THF, proporcionando la cetona **46**, cuya hidrólisis con AcOH rinde 2,5,5-trimetil-2-(3'-oxo-butil) ciclohexanona (**46**). Ésta se transforma en 6,6,8a ( $\beta$ )-trimetil-3-oxo-5,6,7,8,8a,1-hexahidro-2 (H)-naftaleno (**47**) por tratamiento con MeONa/MeOH. La cetona bicíclica  $\alpha,\beta$ -insaturada **47** se convierte, por tratamiento con Li/NH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub> y posterior esterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en éter, en 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil-3-decalona (**48**). Por tratamiento del  $\beta$ -cetoéster **48** con NaH y clorofosfato de dietilo en éter, se obtiene el derivado **52**, 3-(dietilfosforiloxi)-4-carbometoxi-6,6,8a-trimetil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno. Finalmente, el tratamiento del enolfosfato **52** con dimetil cuprato de litio en éter, a -45 °C, rinde el correspondiente derivado **53**.

12.- La reacción de la sulfona **58**, (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-fenil sulfonilmetil ciclohexano, con BBr<sub>3</sub> en diclorometano y posteriormente con colidina, da lugar a los hidroxialquenos (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil (fenilsulfonil) metano (**59**) y (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil (fenilsulfonil) metano (**60**), con rendimiento en este último de 39%.

13.- El intento de condensación del derivado **61**, (5'-*t*-butildimetilsililoxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil (fenilsulfonil) metano, obtenido a partir de **60**, con el fragmento C<sub>5</sub> **36**, con BuLi en THF-HMPA, resultó infructuoso.

14.- Se ha obtenido el fragmento monocíclico C<sub>13</sub>, 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-1-buteno (**63**), mediante la condensación de la fenilsulfona **58**, (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-fenil sulfonilmetil ciclohexano, con bromuro de alilo en medio básico de BuLi y THF-HMPA, da lugar, con buen rendimiento (77%), al derivado 4-(2',5'-



---

epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-4-fenilsulfonil-1-buteno (62). Éste es desulfonado con Na (Hg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, para obtener, con un 60% de rendimiento, el derivado 63.

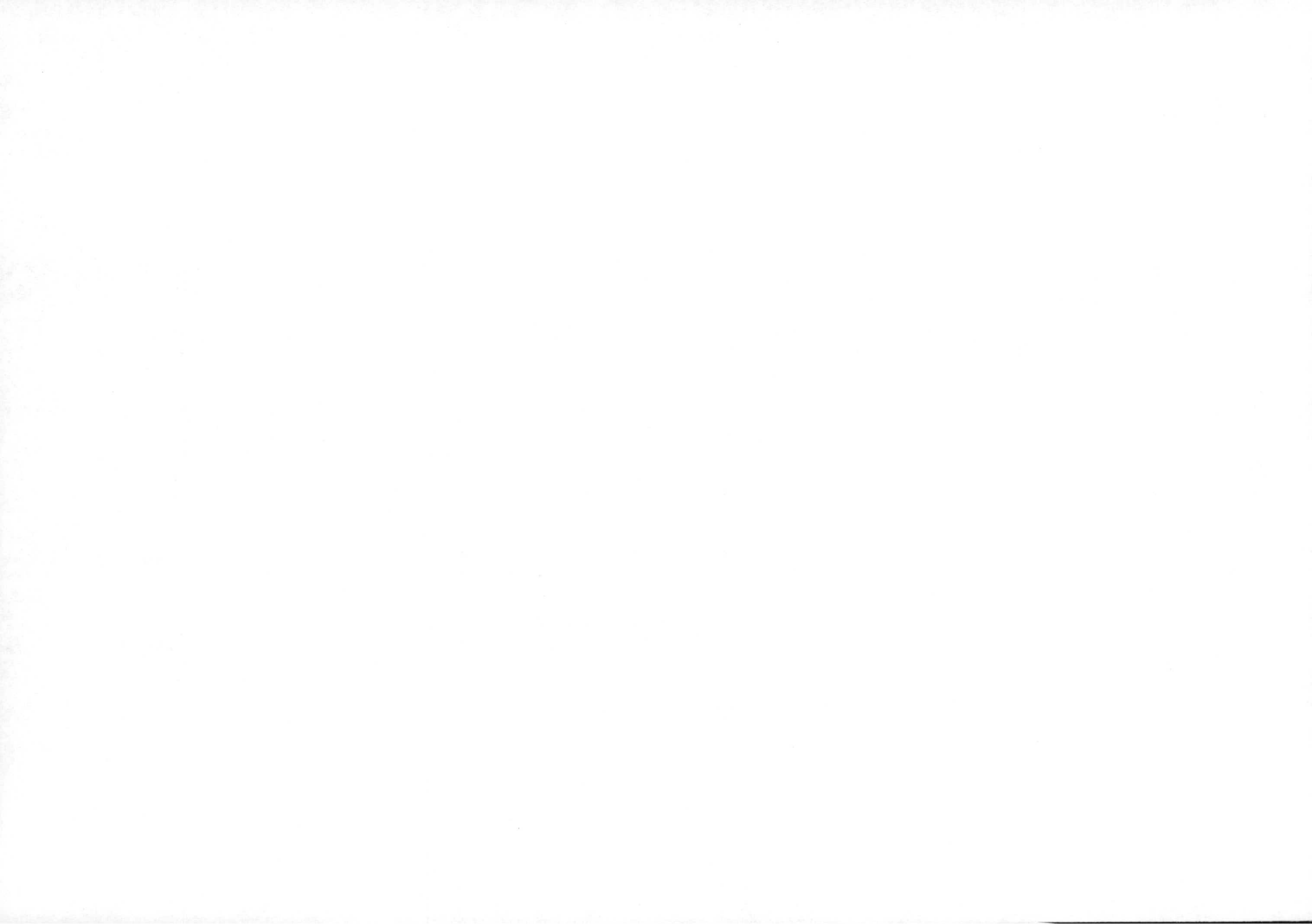
15.- Se ha sintetizado el fragmento monocíclico C13, 1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino (70) en 5 pasos, a partir del tosilato 26, con un rendimiento global del 16 %. A partir del tosilato 26, por tratamiento de éste con cianuro potásico en DMSO, para rendir el nitrilo 64 que se reduce hasta el aldehído 65 reacción con DIBAL en tolueno, a baja temperatura. La reducción de 65, con NaBH<sub>4</sub> en metanol, conduce al alcohol 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil etanol (68), que se transforma en 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexilbromuro de etilo (69), por tratamiento con cloruro de tosilo, piridina y DMAP en éter a 0 °C, y posterior reflujo en THF con bromuro de litio. 69, se condensa (57%) con acetiluro de litio-etiléndiamina en DMSO, para dar 1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino (70).

16.- El compuesto 65, 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil acetaldehído, sufre condensación de Darzens por tratamiento con  $\alpha$ -bromopropionato de etilo en MeONa/MeOH, rindiendo  $\alpha$ -metil- $\alpha,\beta$ -epoxi- $\gamma$ -(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil butirato de etilo (66). La reducción de este éster glicídico con AlLiH<sub>4</sub> en THF no da lugar al diol esperado, sino al derivado 2-metil-2,3-epoxi-4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexenil-1-butanol (67).

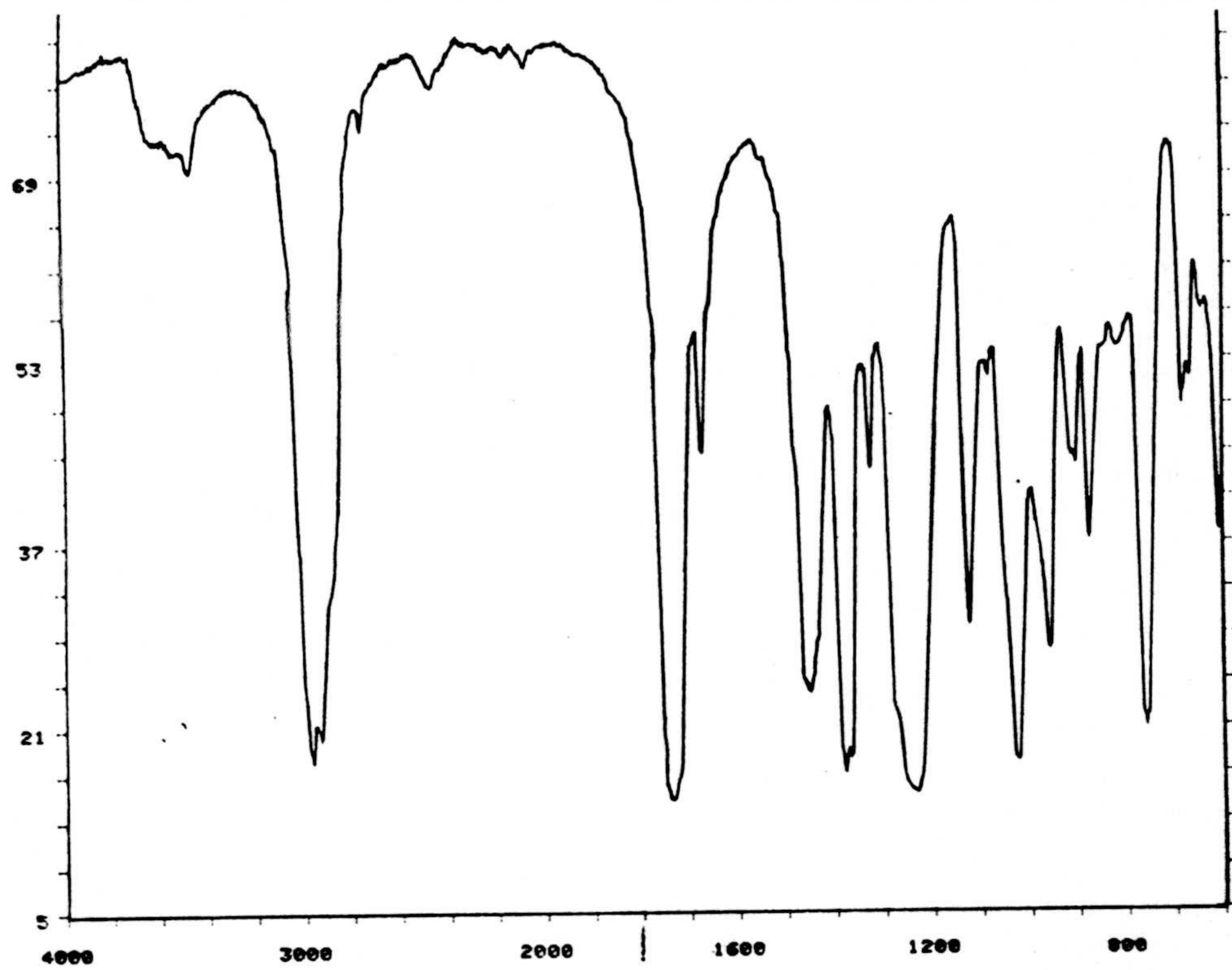


*ESPECTROS*



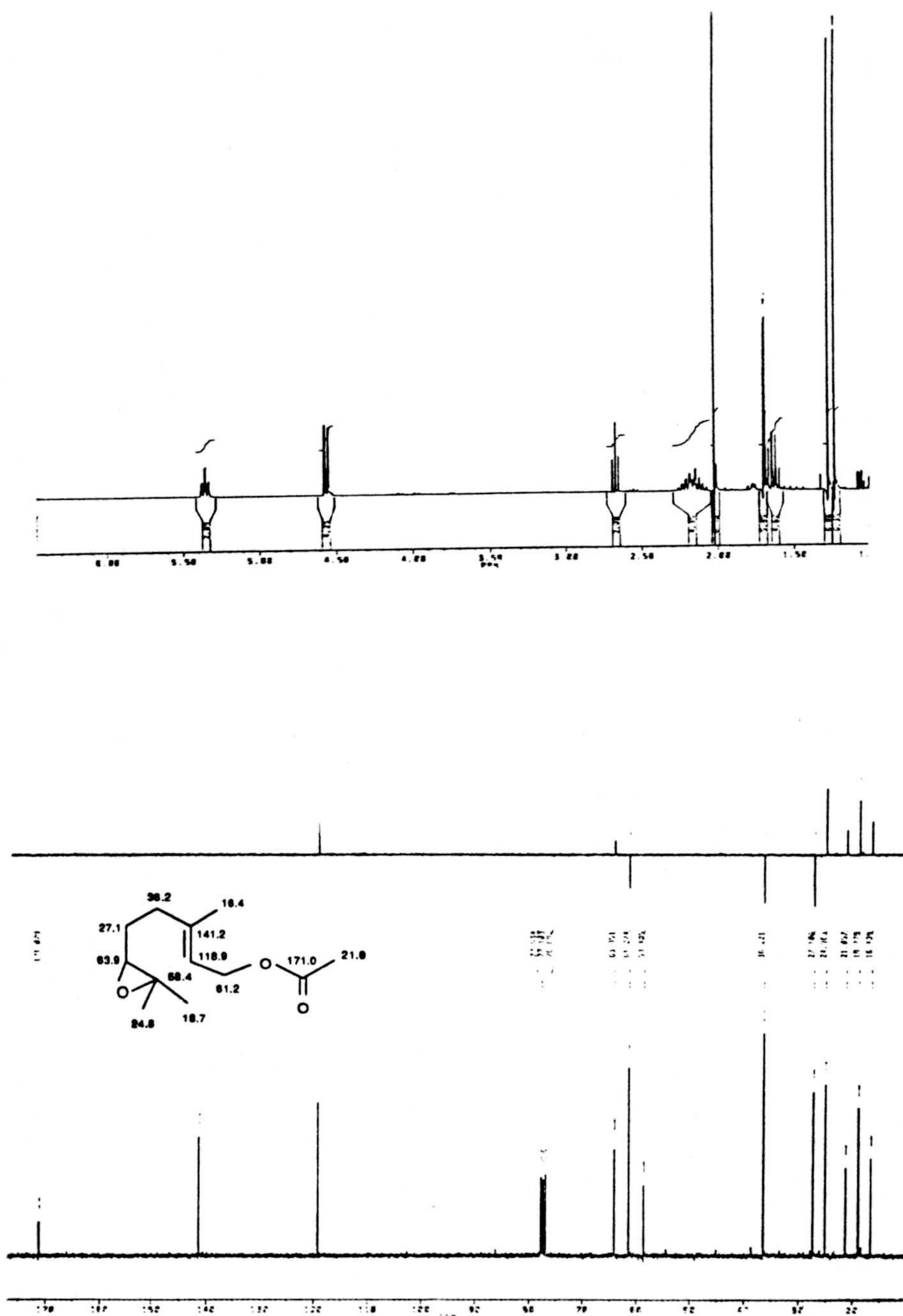






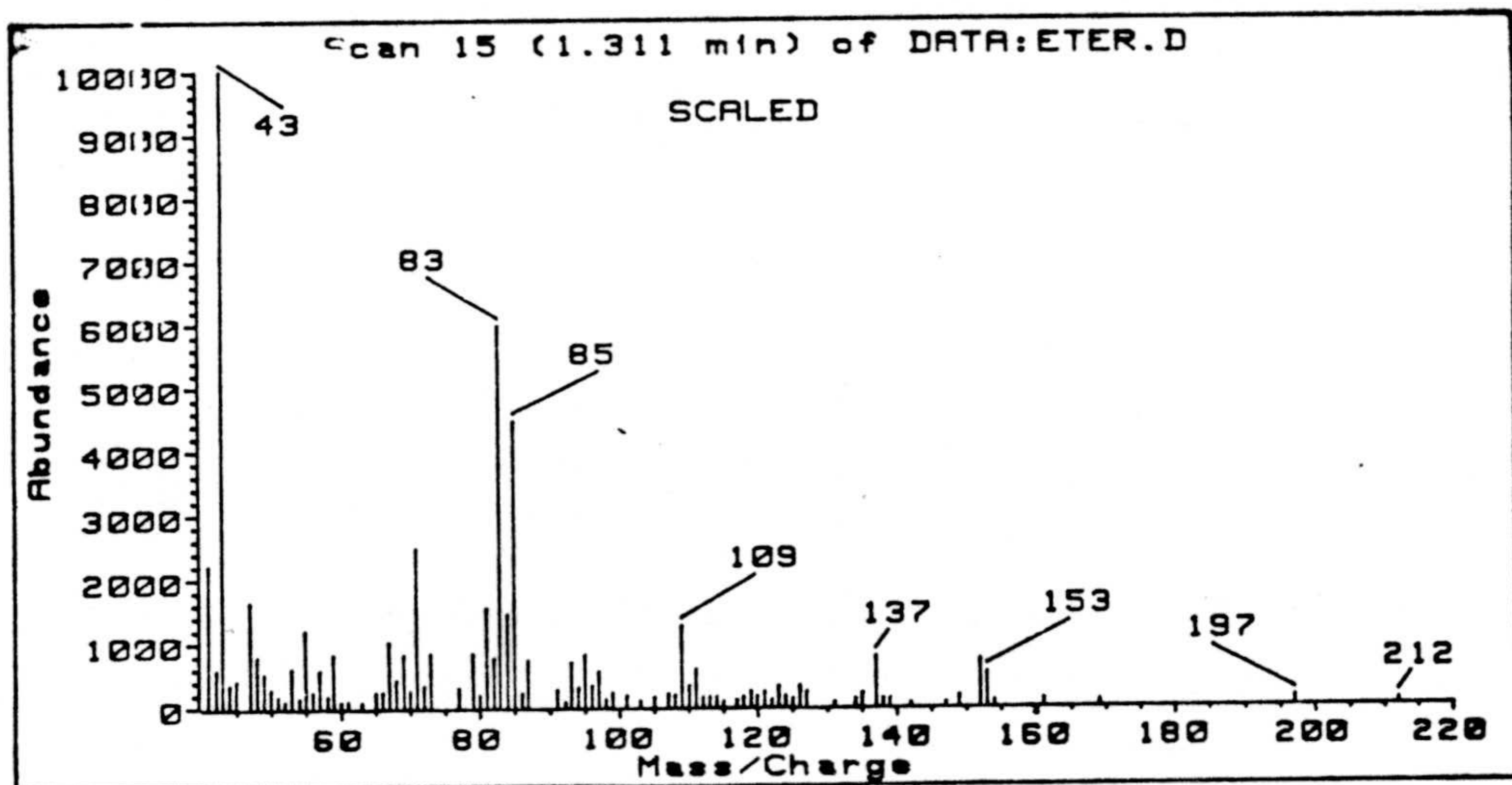
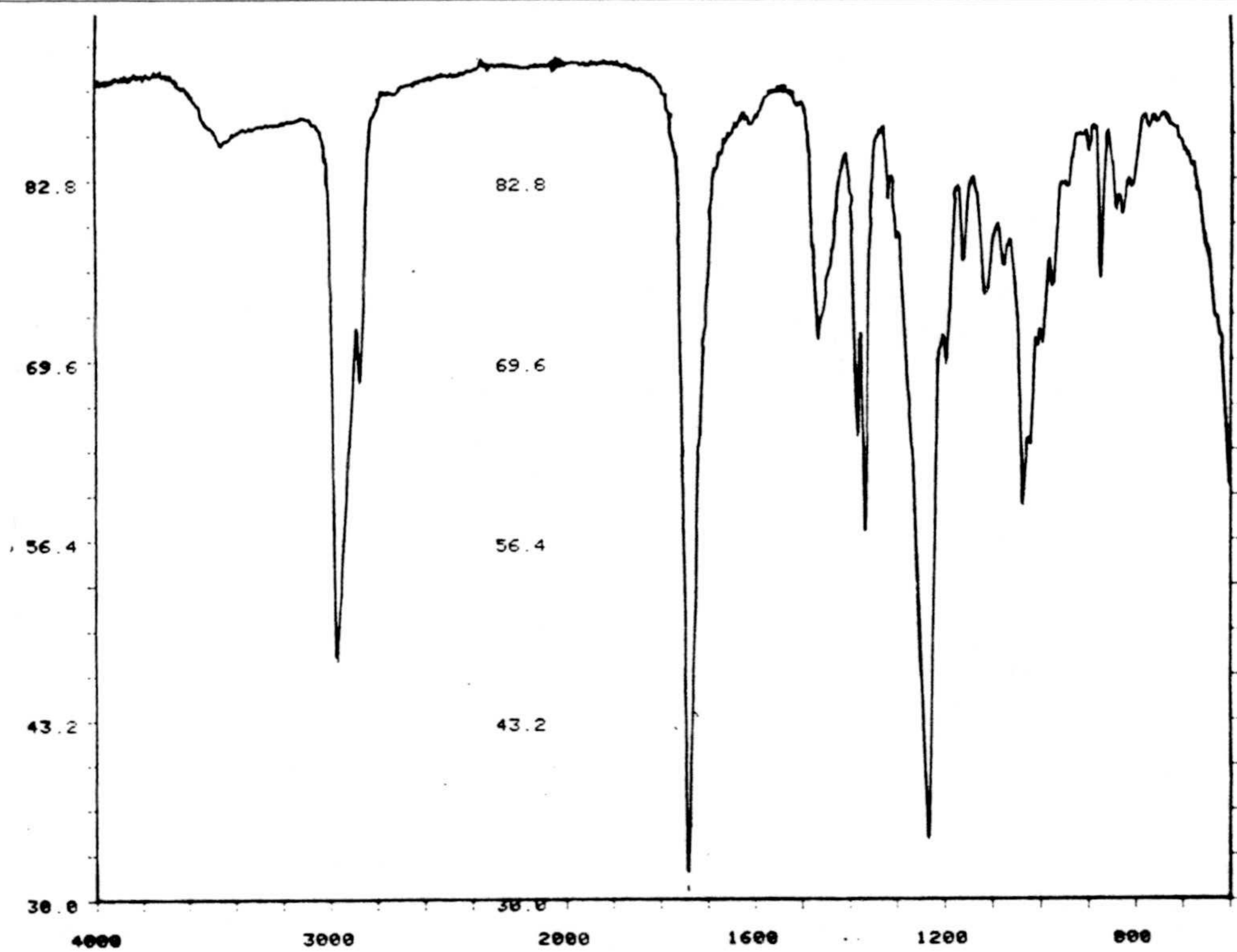
**Espectros 2a y 2b.** Espectros de IR y masas de *acetato de (±)-3,7-dimetil-6,7-epoxi-2-octenilo (2)*.



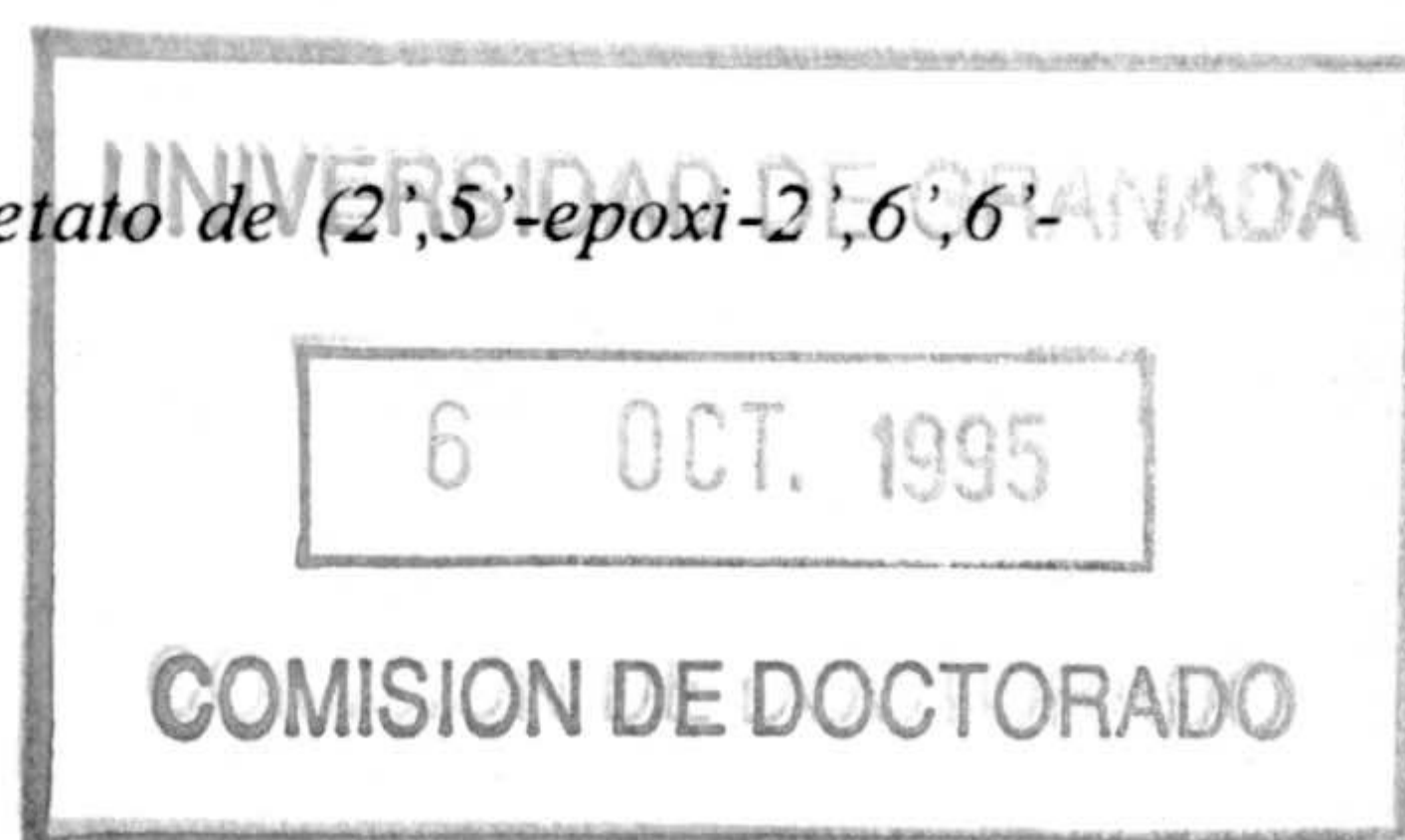


Espectros 2c y 2d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de ( $\pm$ )-3,7-dimetil-6,7-epoxi-2-octenilo (2).





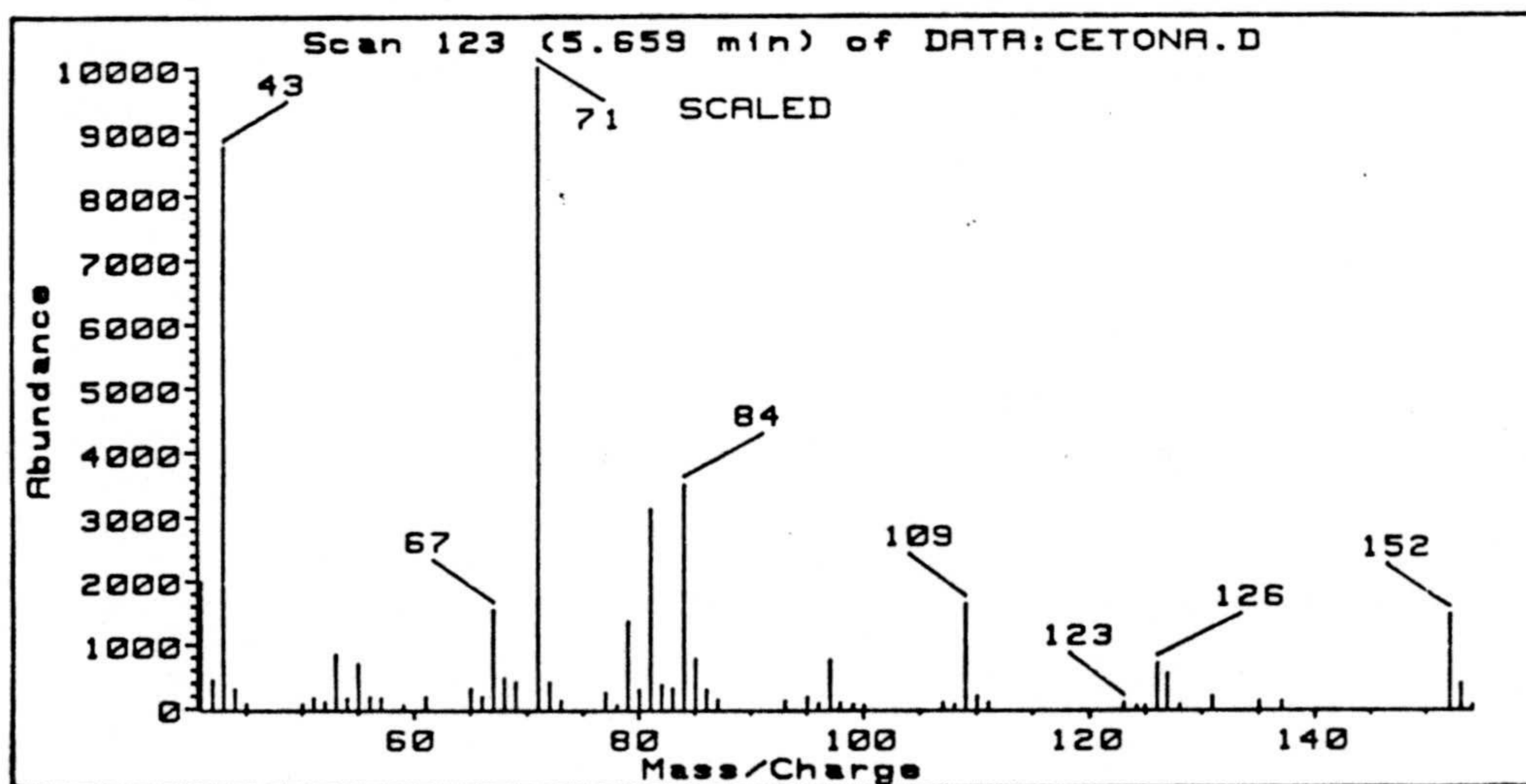
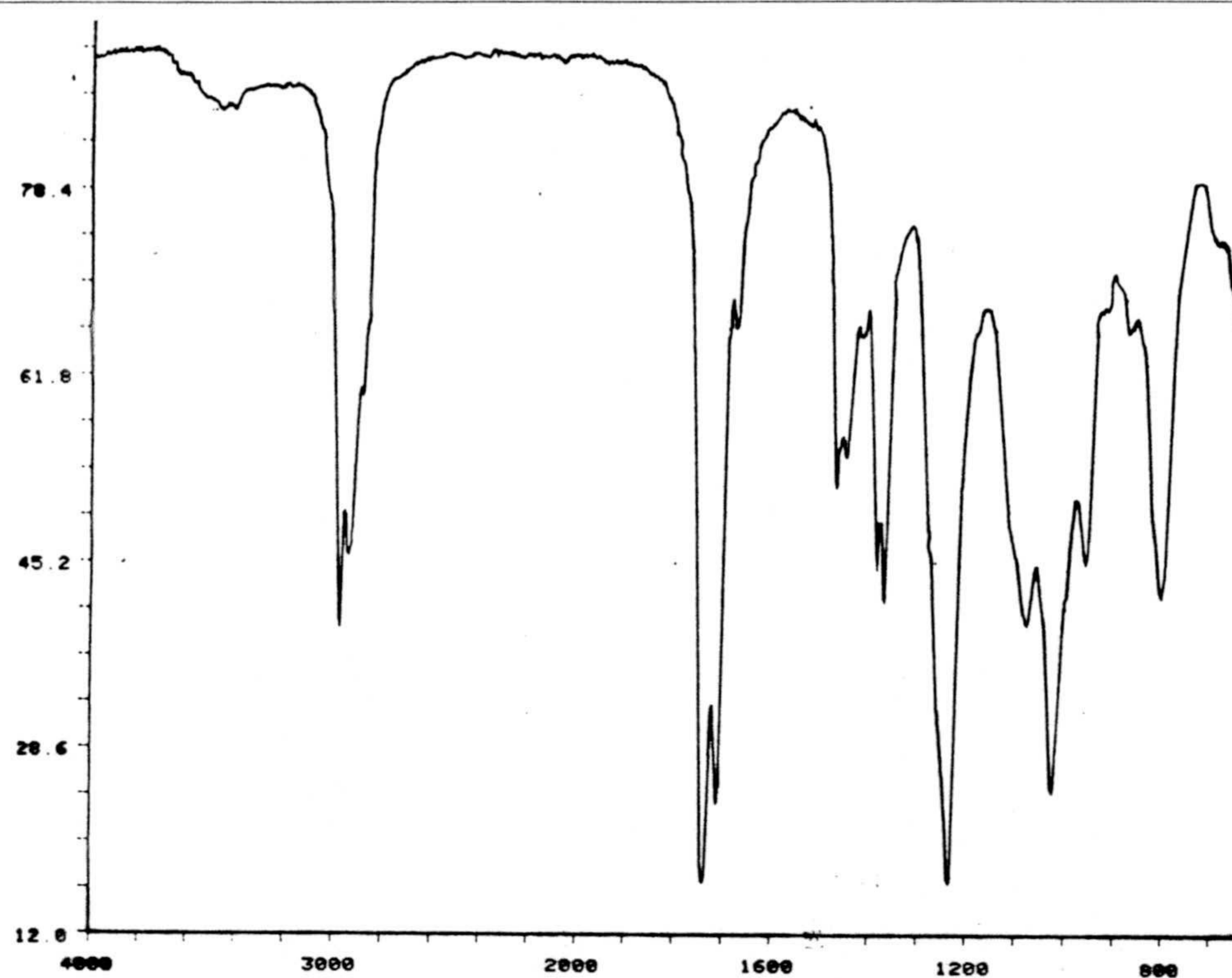
Espectros 3a y 3b. Espectros de IR y masas de acetato de (2',5'-epoxi-2,6,6'-trimetil) ciclohexil metilo (3).





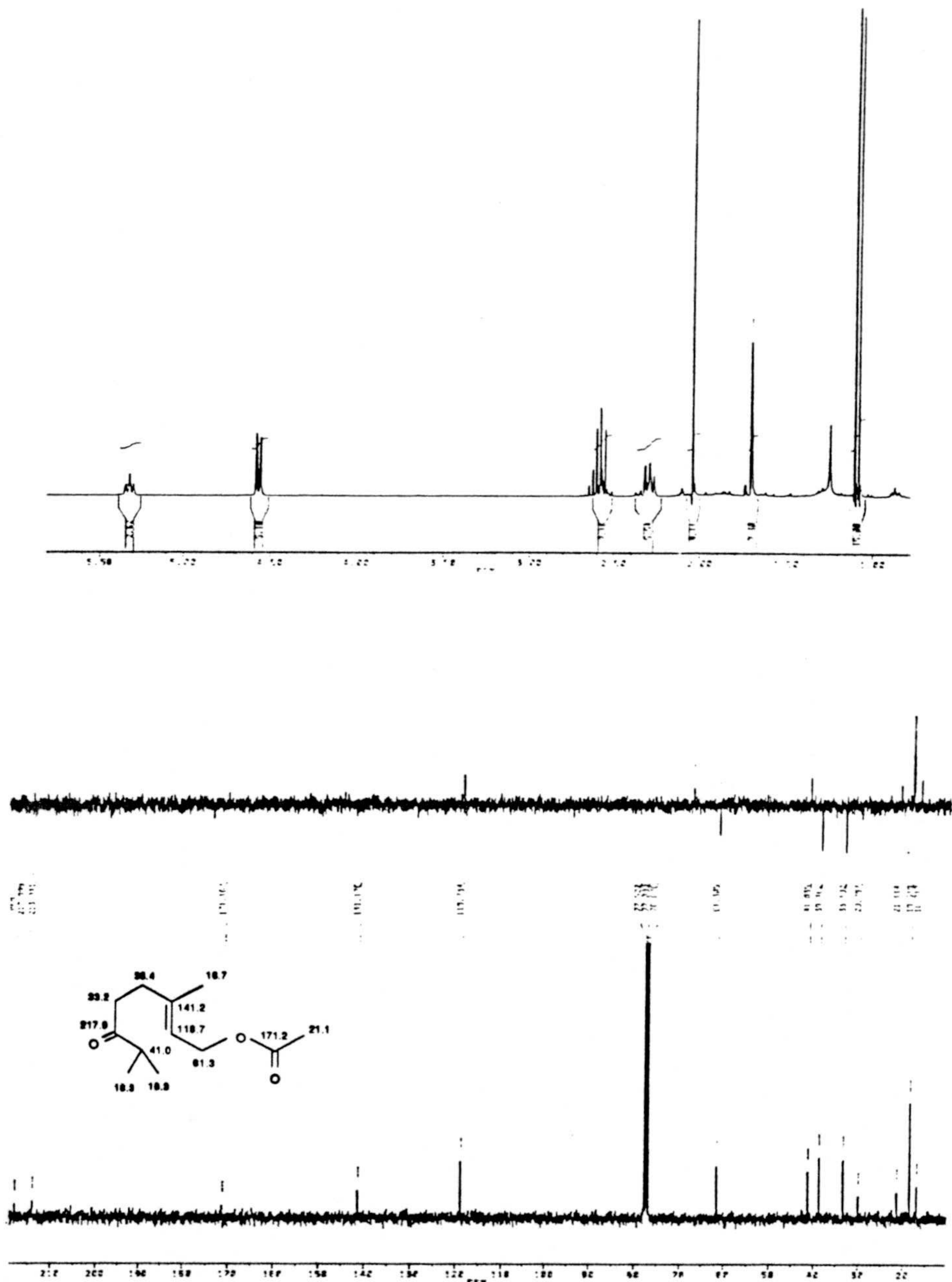






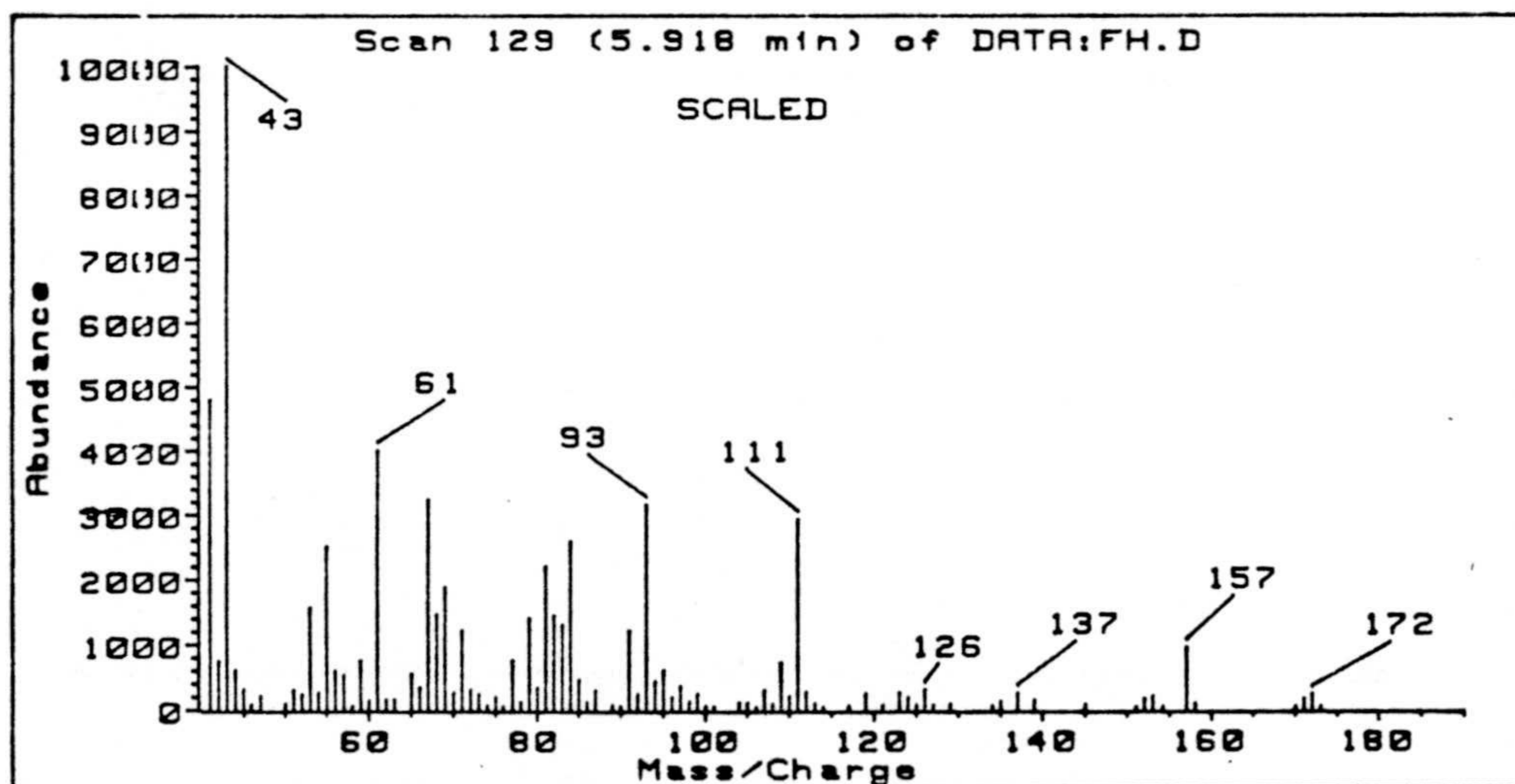
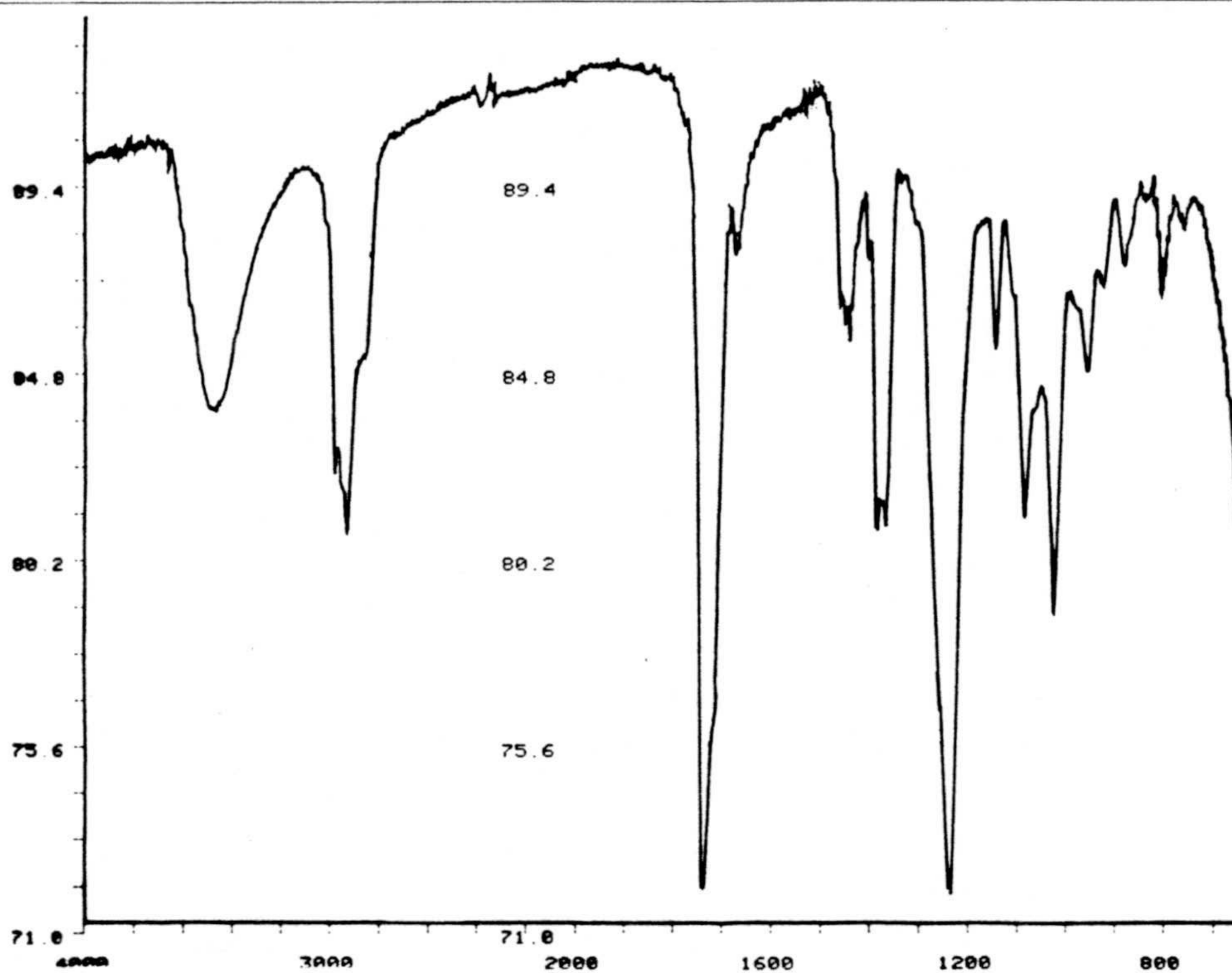
Espectros 4a y 4b. Espectros de IR y masas de acetato de 3,7-dimetil-6-oxo-2-octenilo (4).





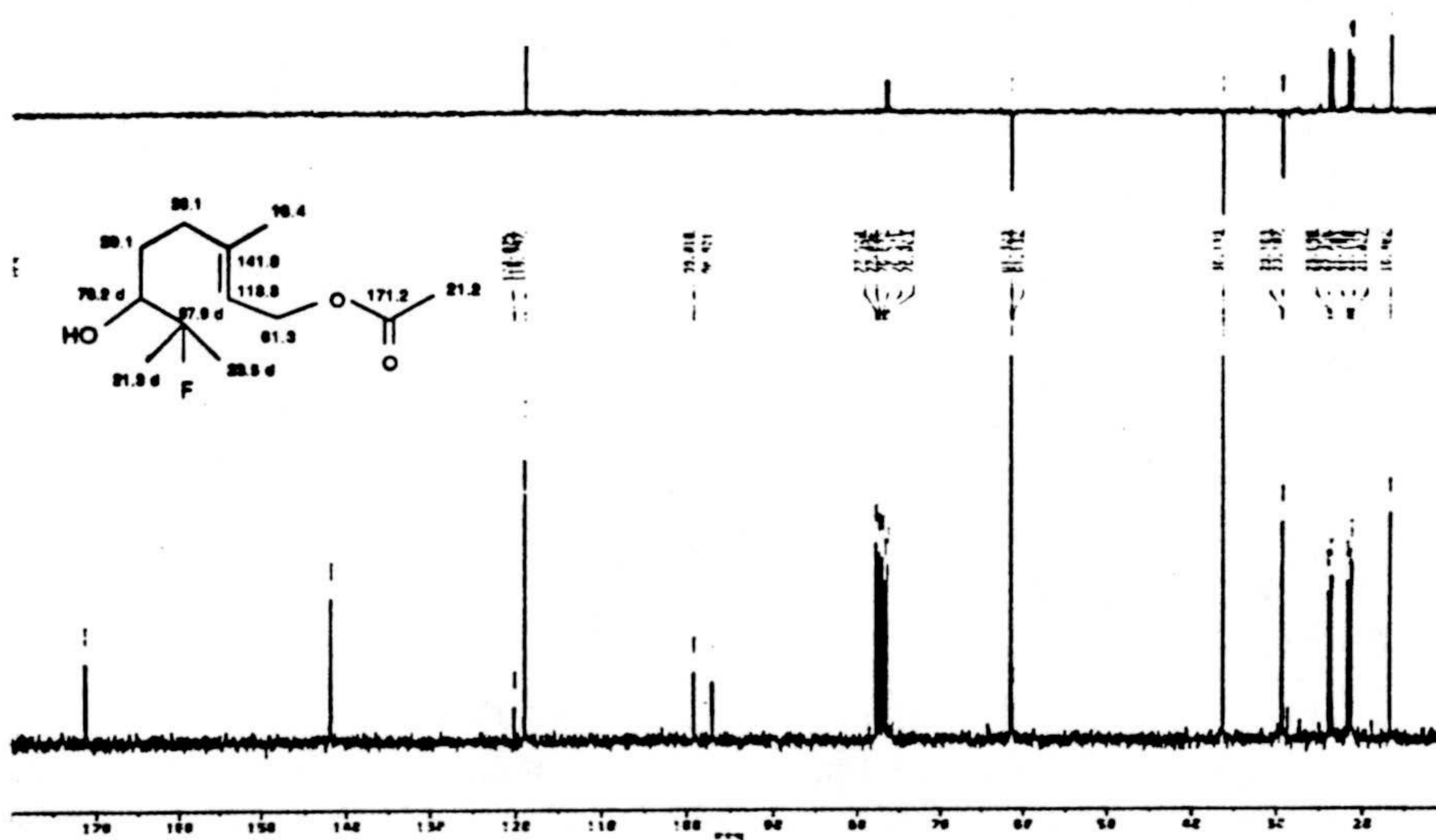
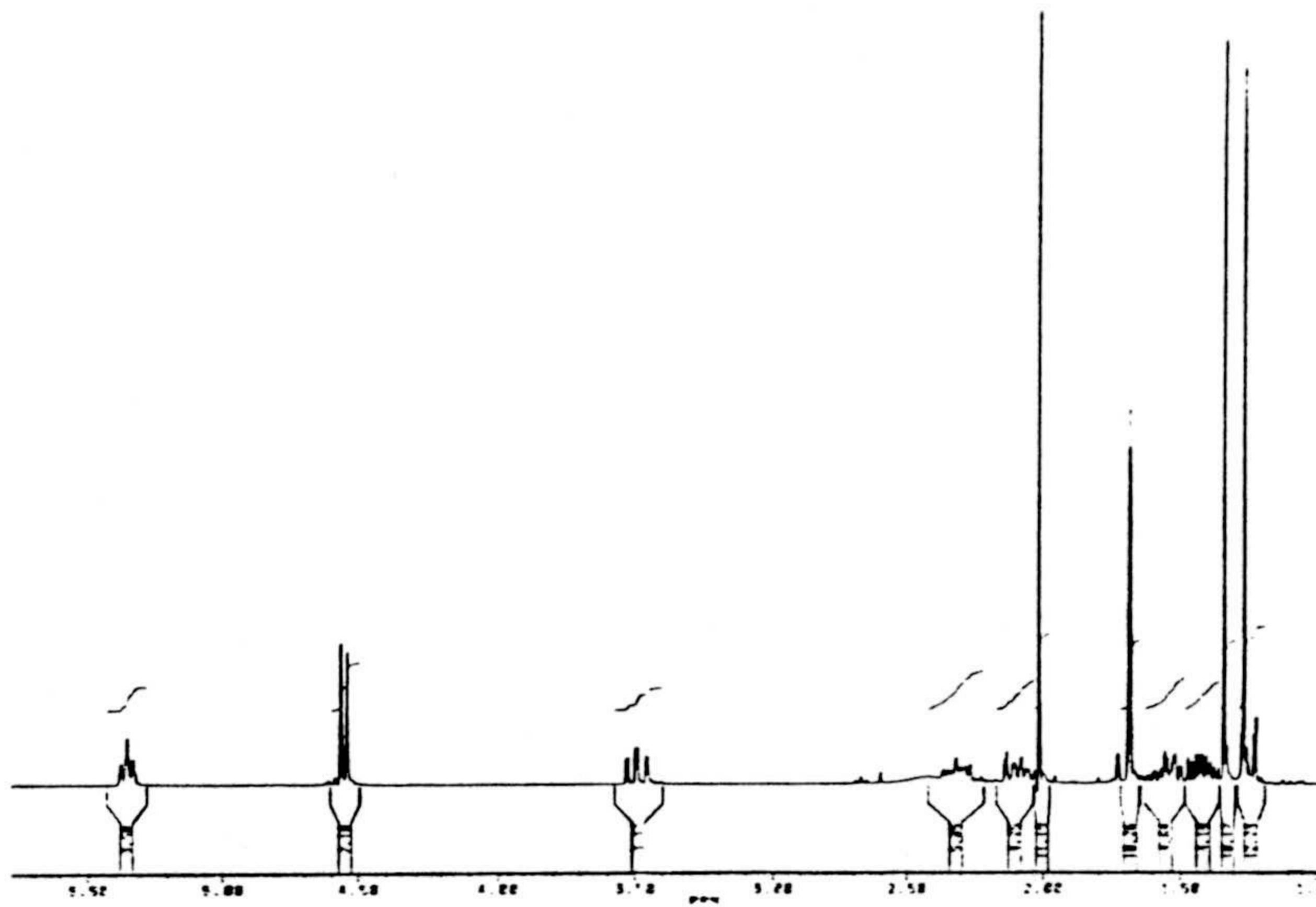
Espectros 4c y 4d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de 3,7-dimetil-6-oxo-2-octenilo (4).





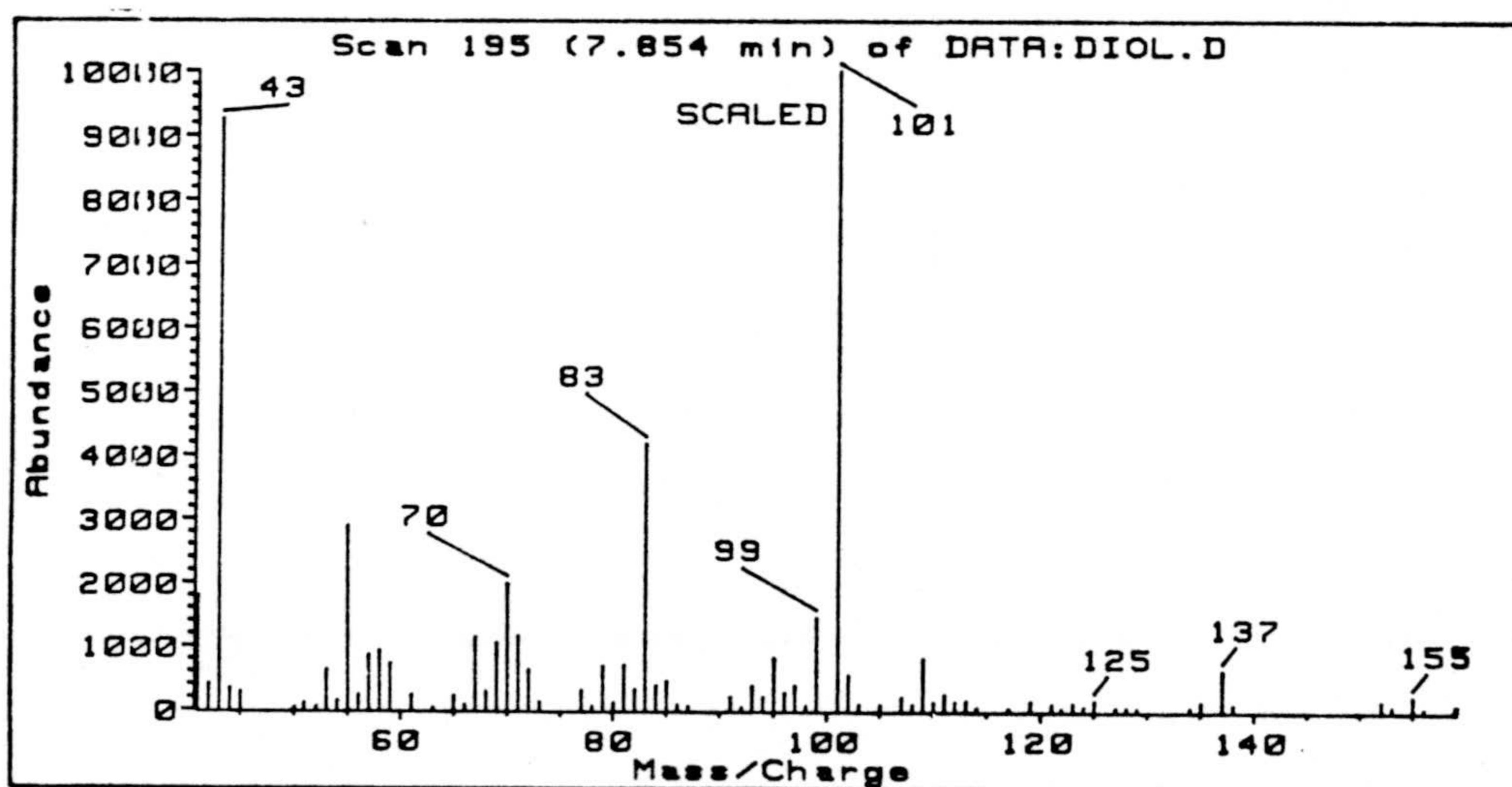
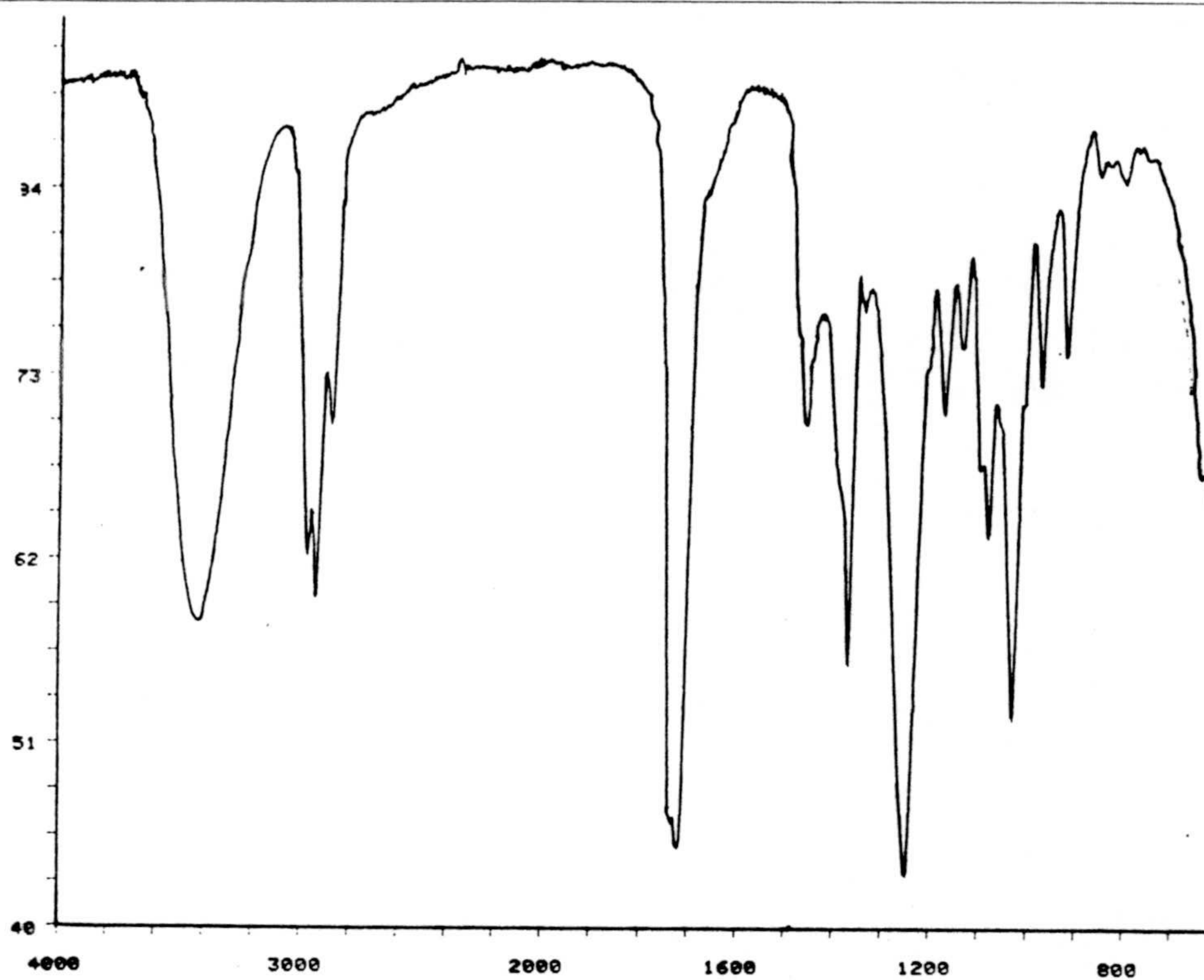
Espectros 5a y 5b. Espectros de IR y masas de 3,7-dimetil-7-fluoro-6-hidroxi-2-octenilo (5).



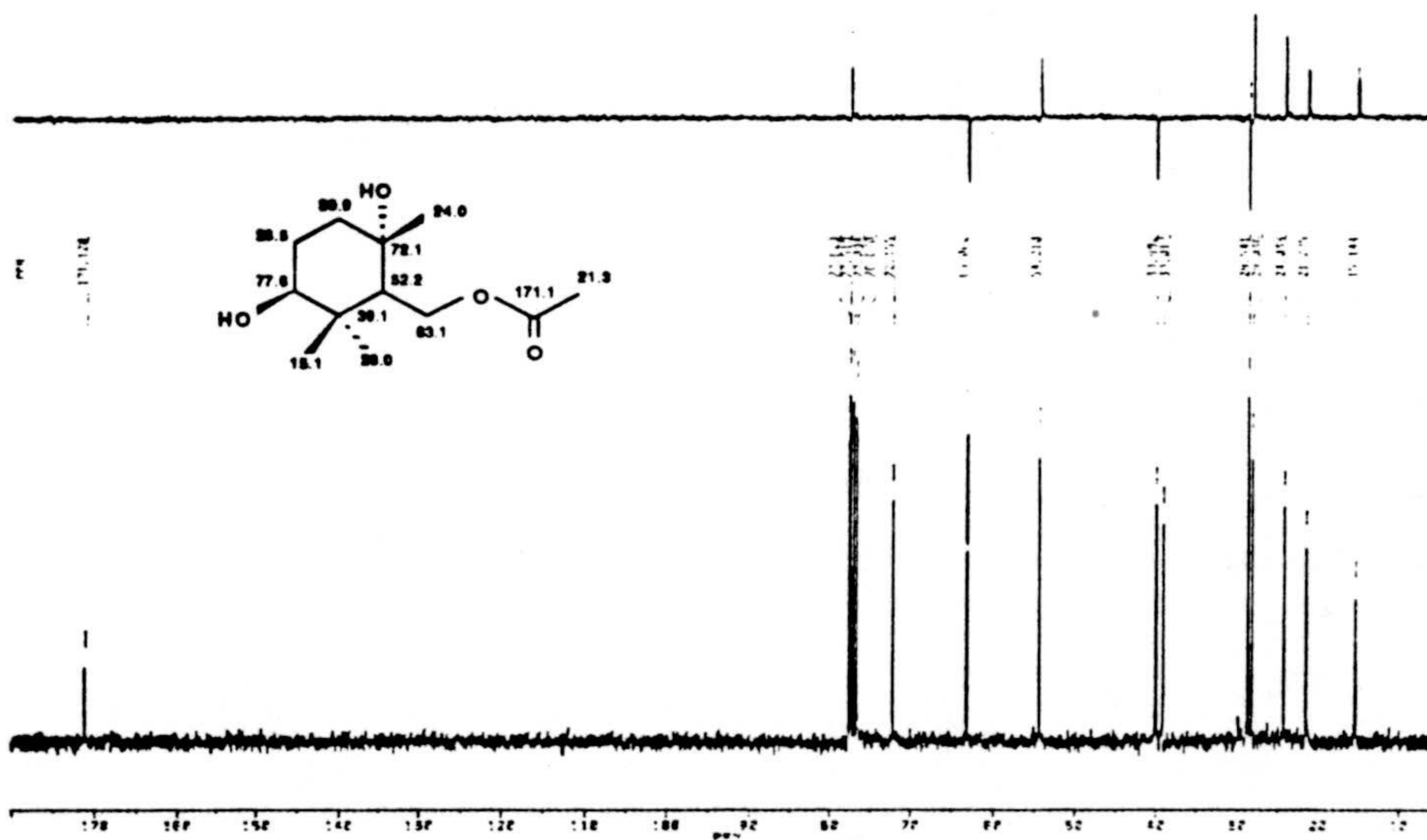
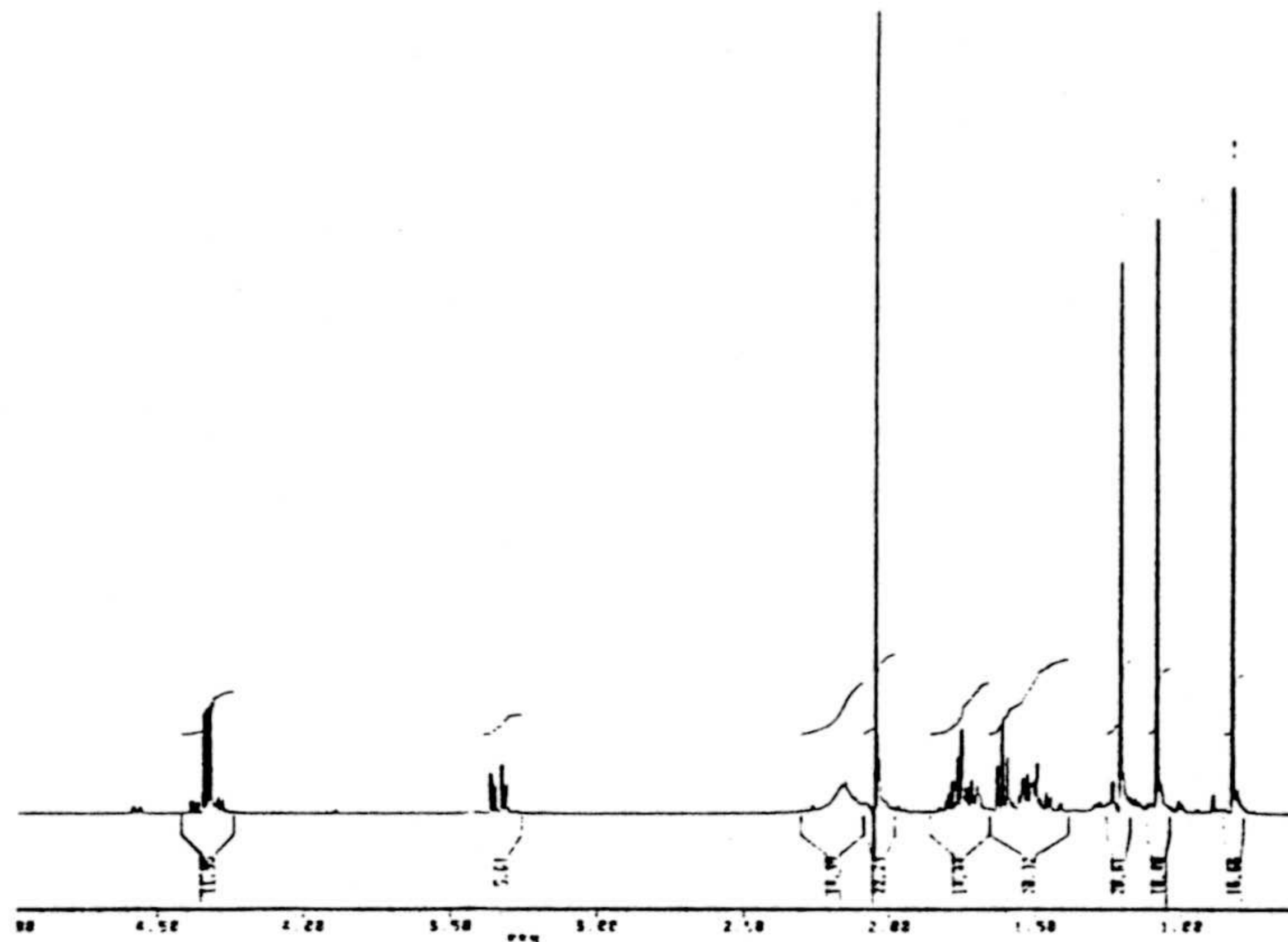


Espectros 5c y 5d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 3,7-dimetil-7-fluoro-6-hidroxi-2-octenilo (5).



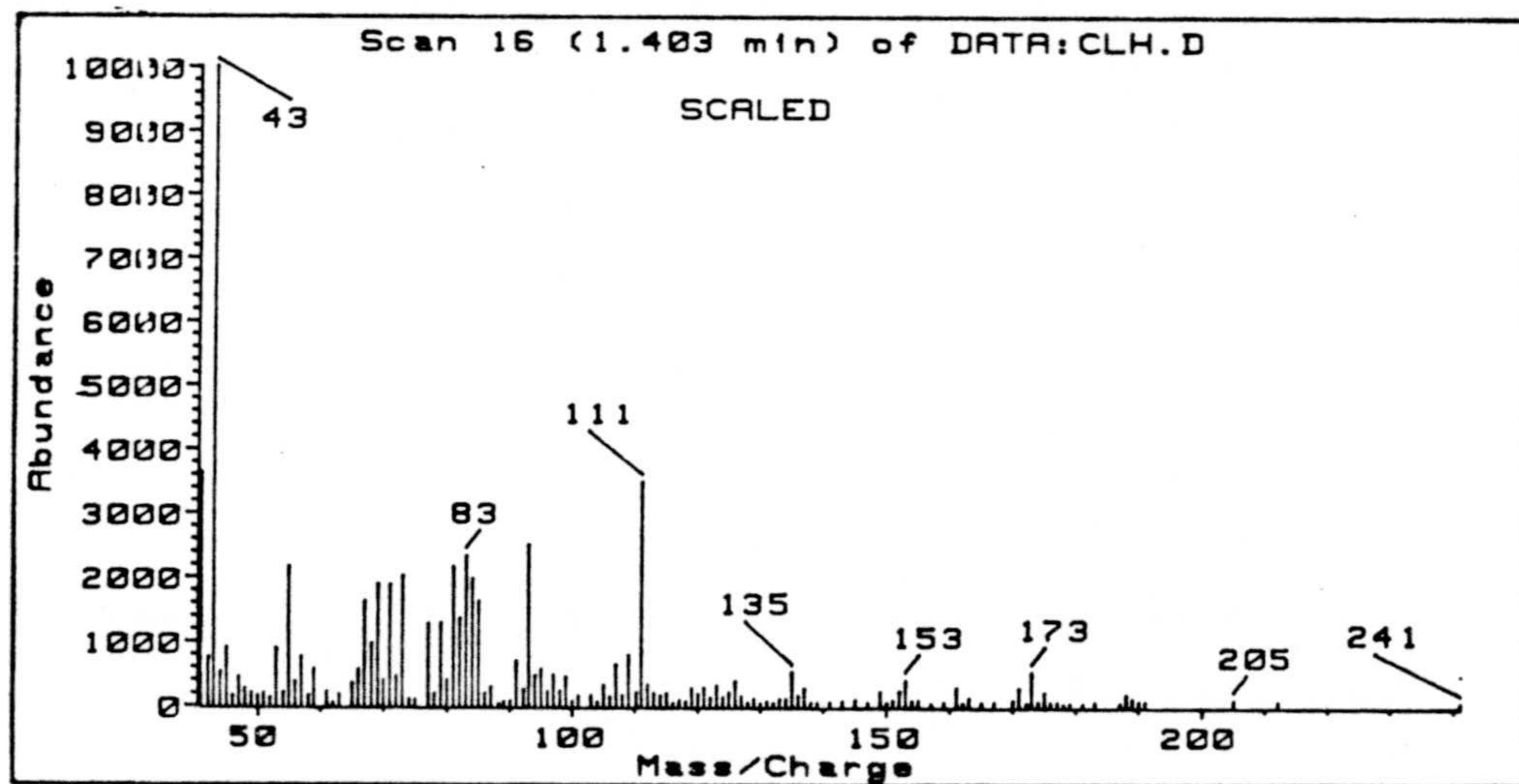
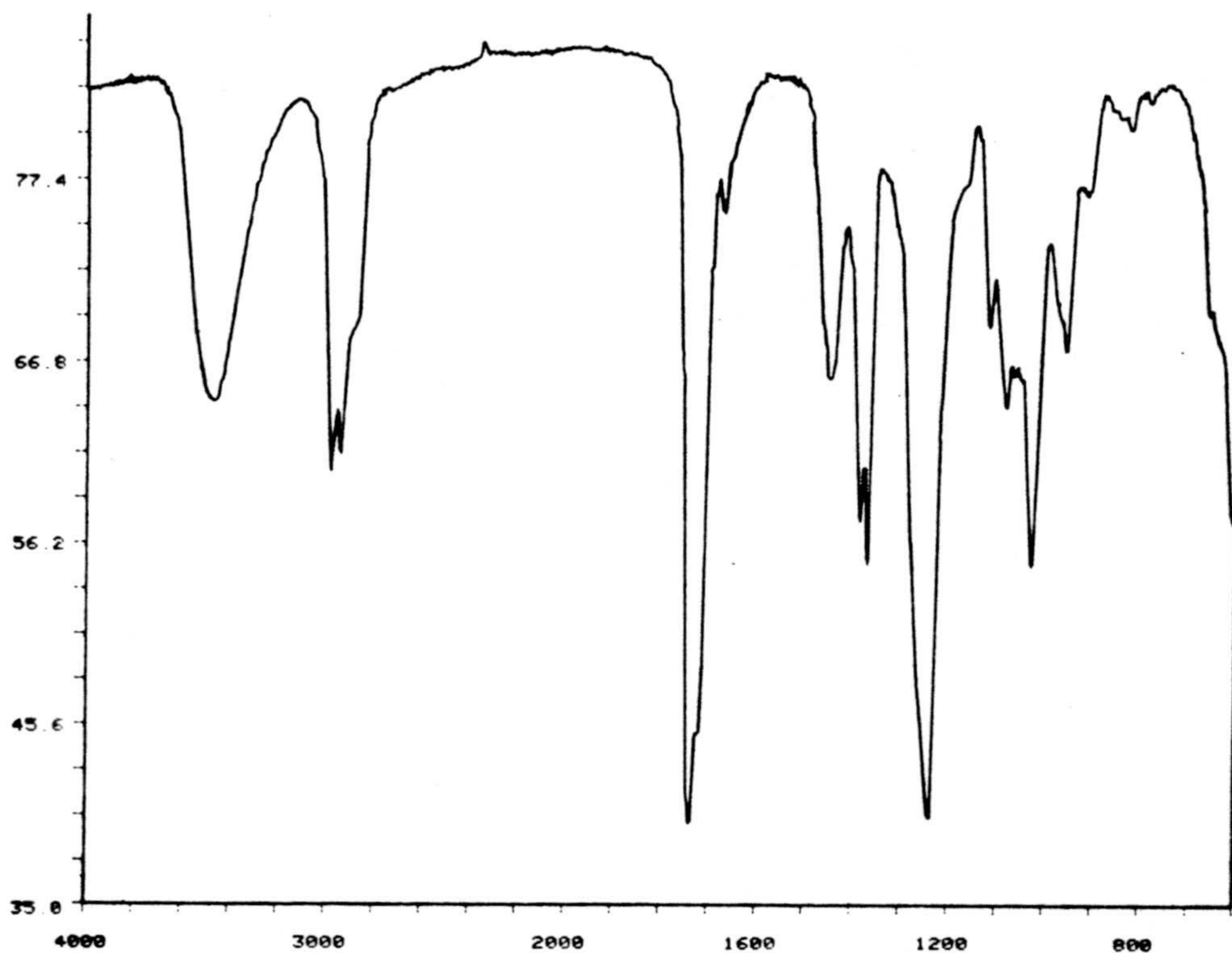


Espectros 6a y 6b. Espectros de IR y masas de acetato de (2',5'-dihidroxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (6).

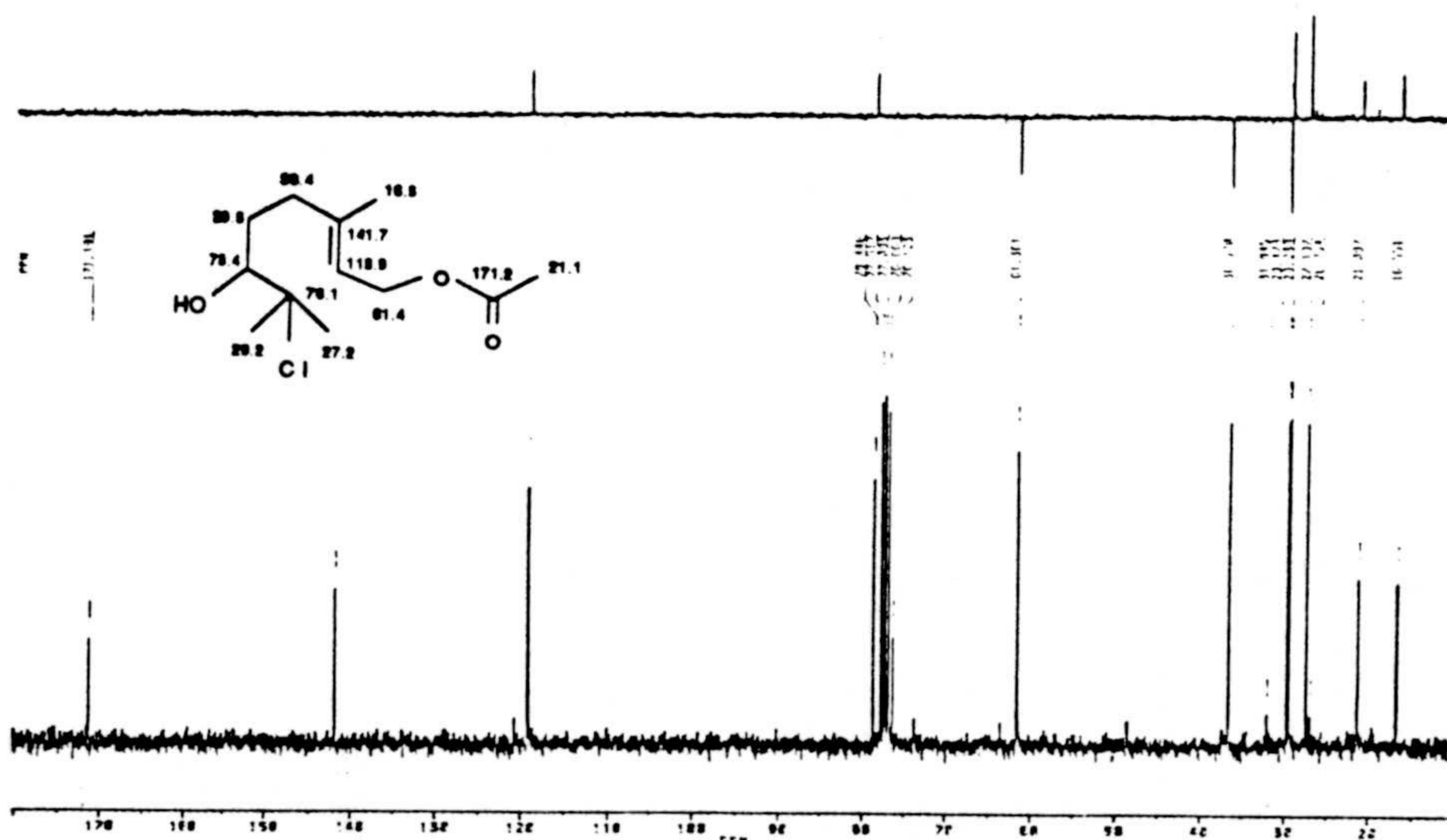
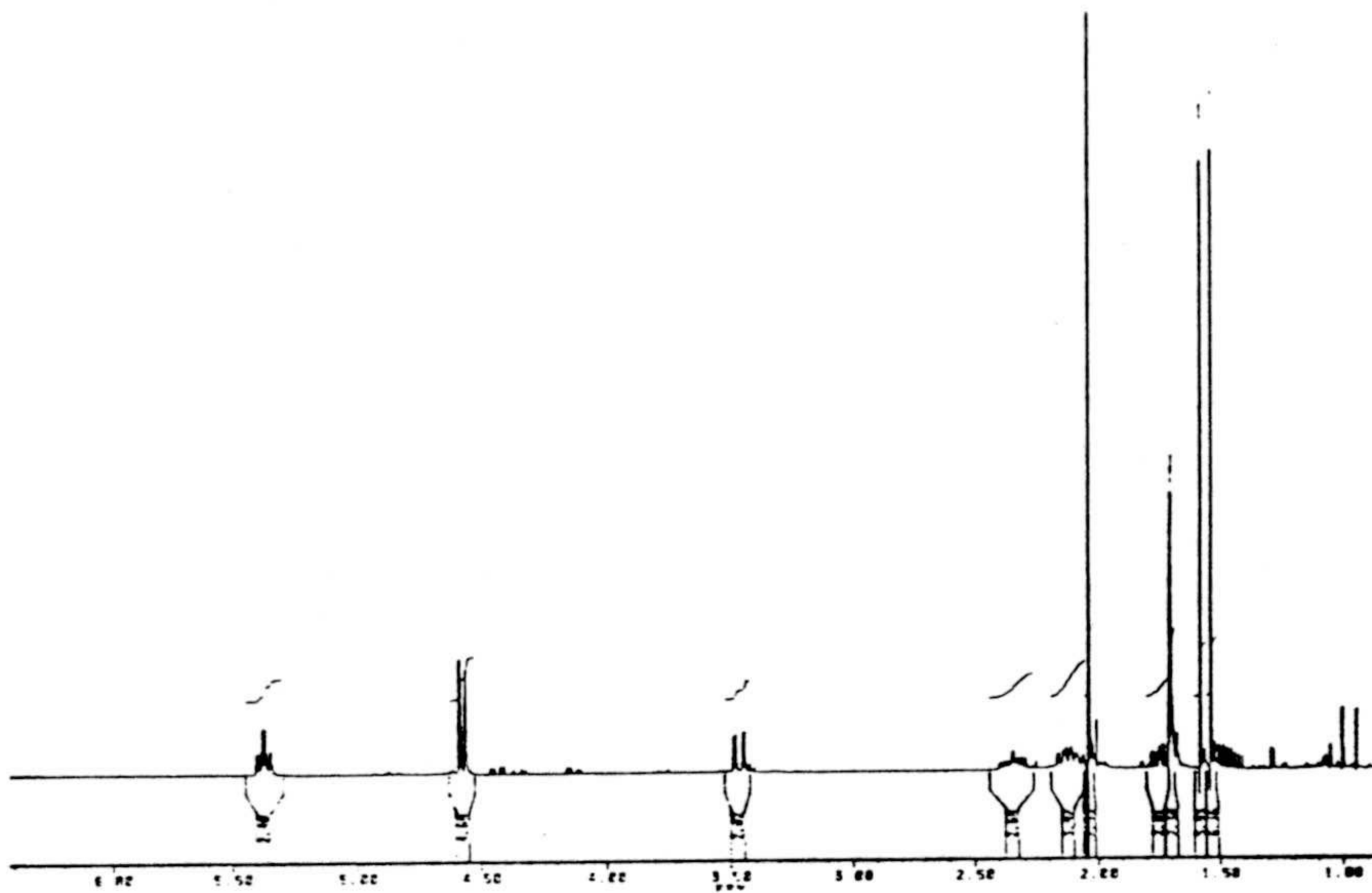


Espectros 6c y 6d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de (2',5'-dihidroxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (6).



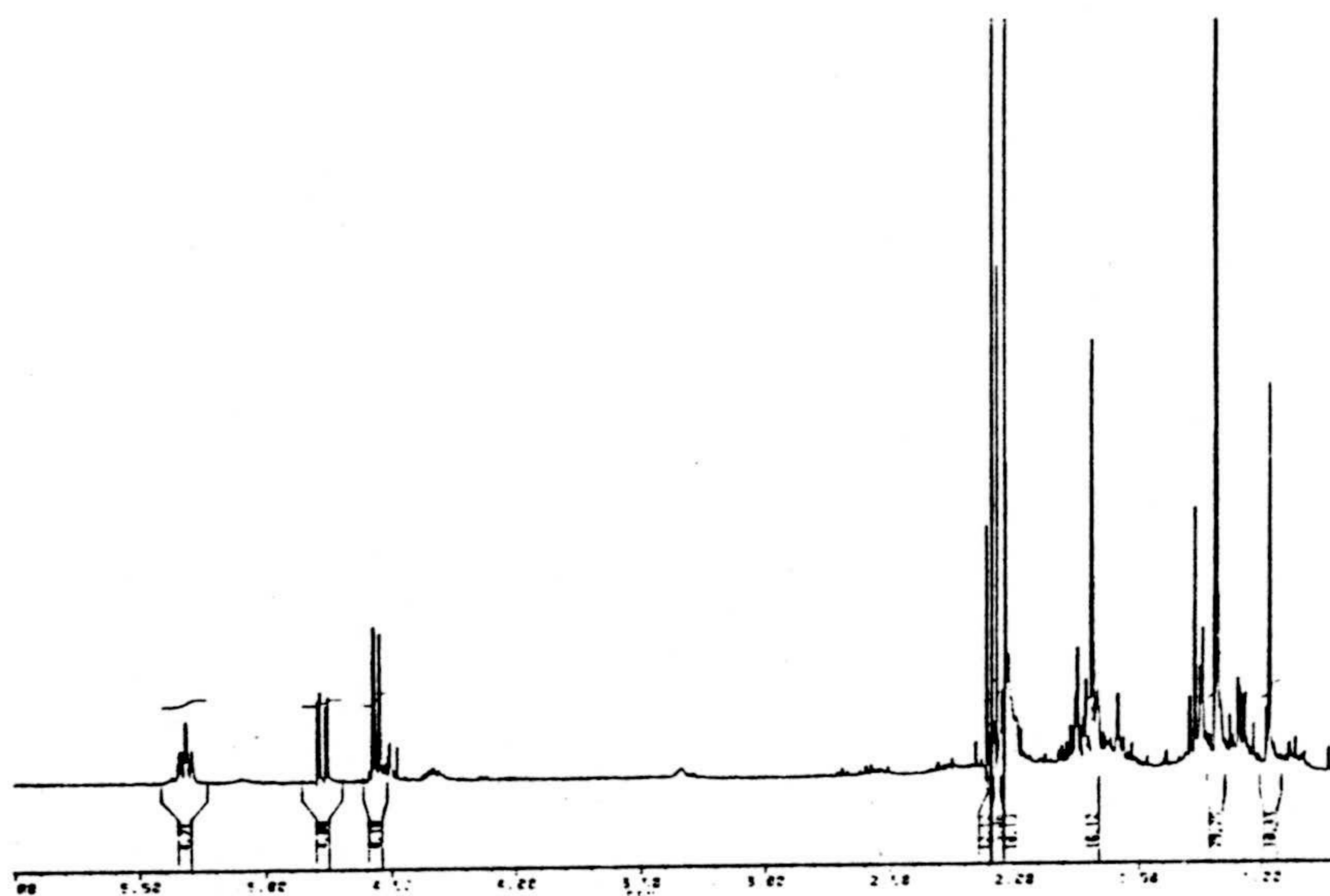
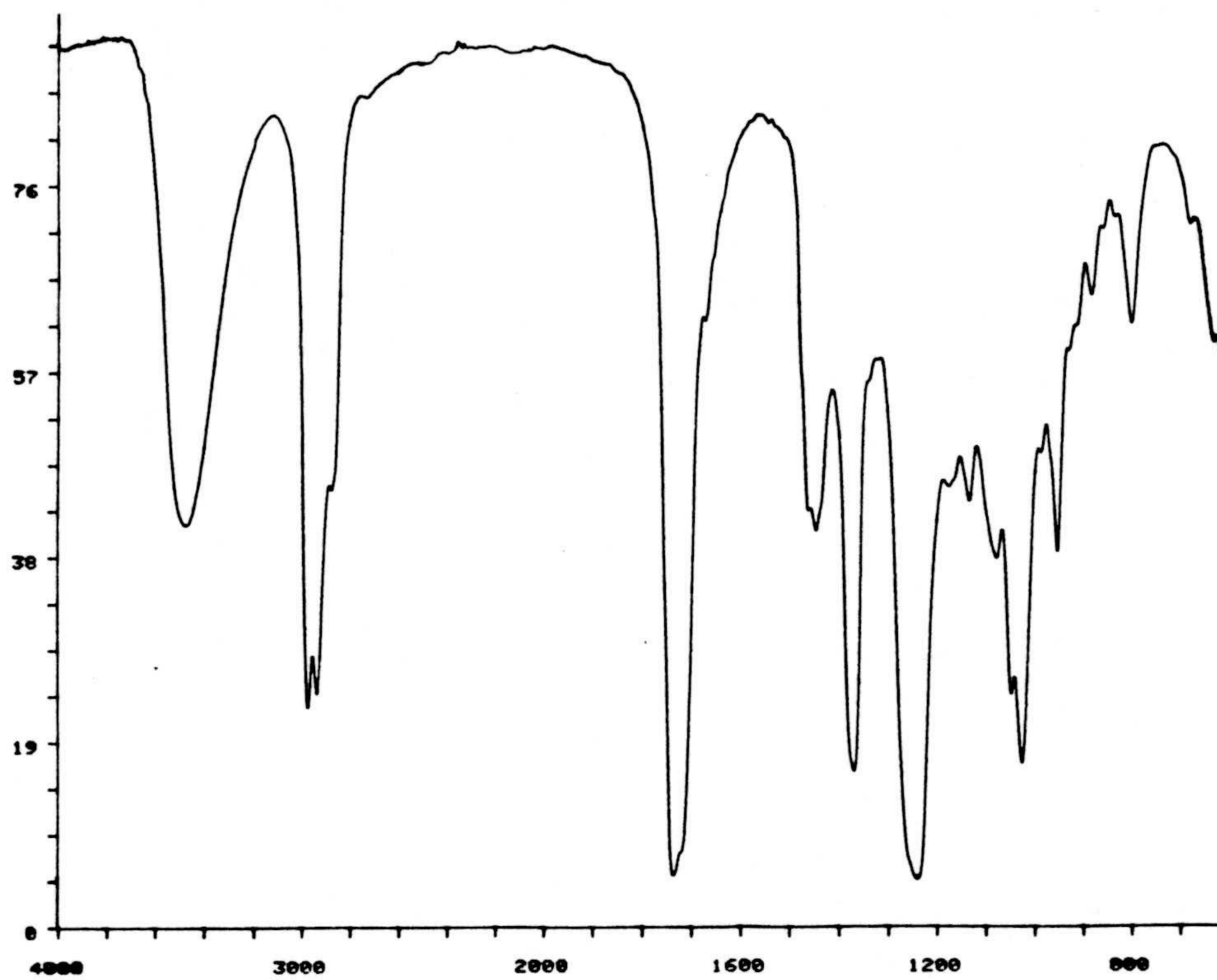


Espectros 7a y 7b. Espectros de IR y masas de acetato de 7-cloro-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (7).



Espectros 7c y 7d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de 7-cloro-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (7).

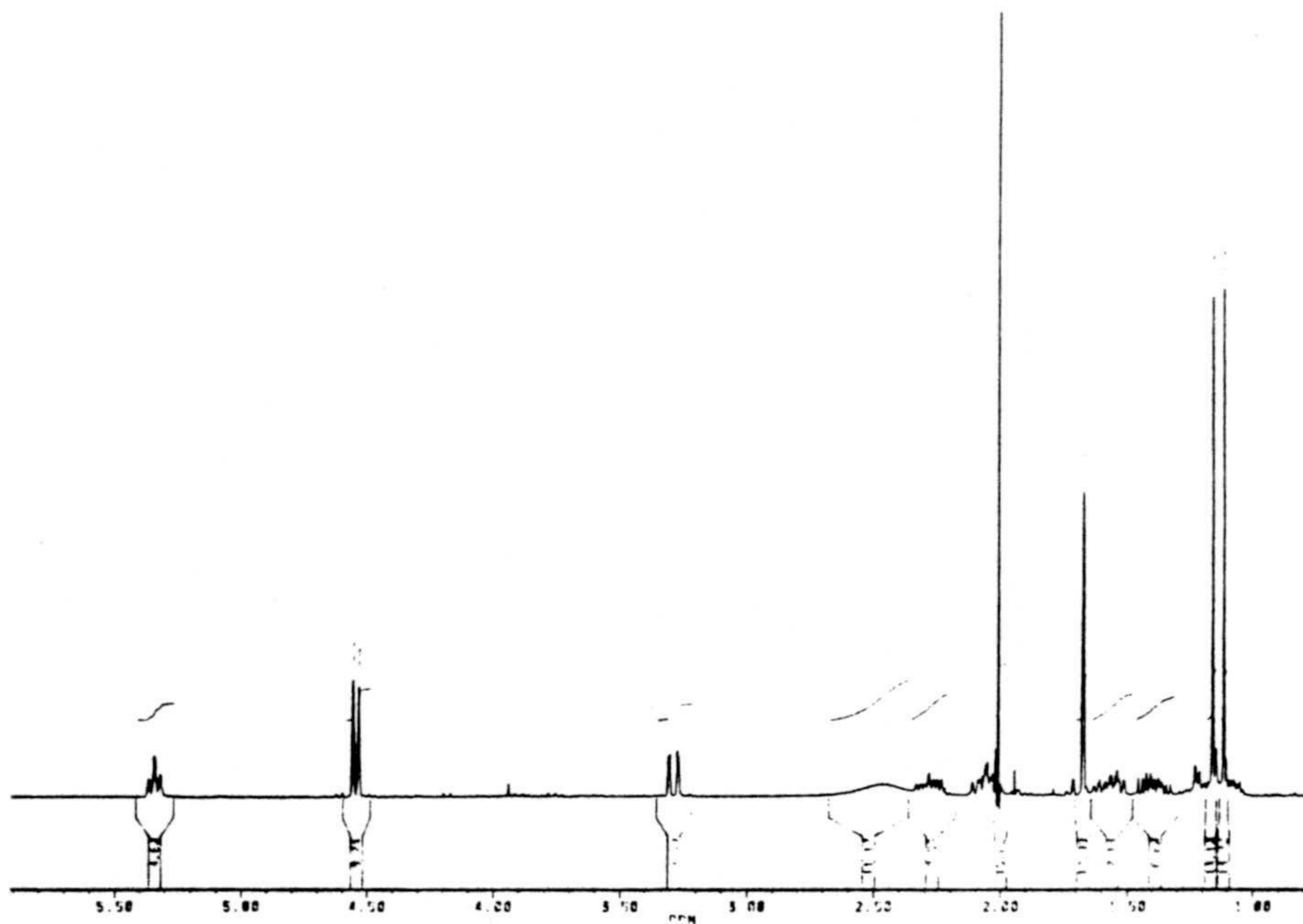
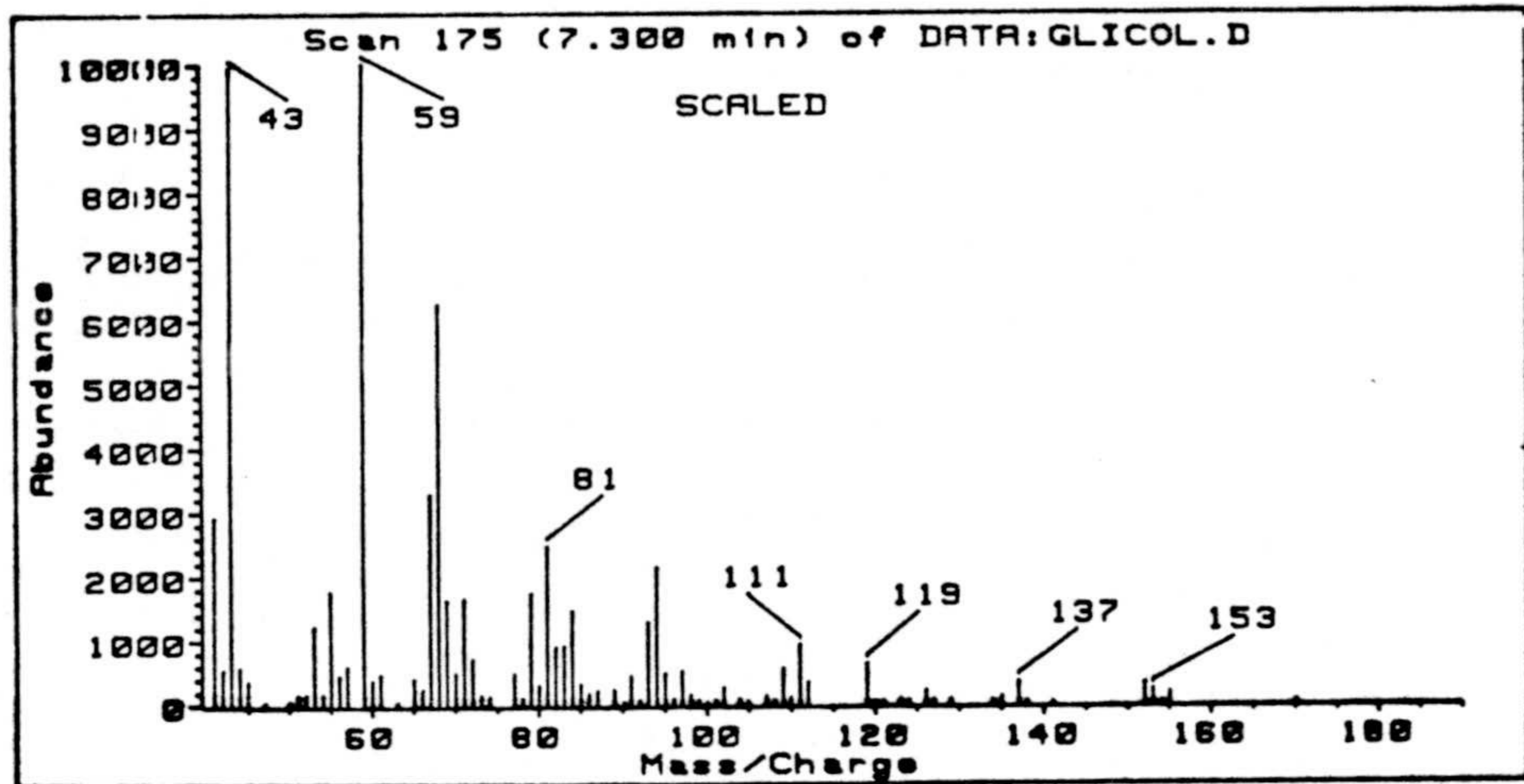




Espectros 8a y 8c. Espectros de IR y RMN<sup>1</sup>H de acetato de 6-acetoxi-3,7-dimetil-7-hidroxi-2-octenilo (8).



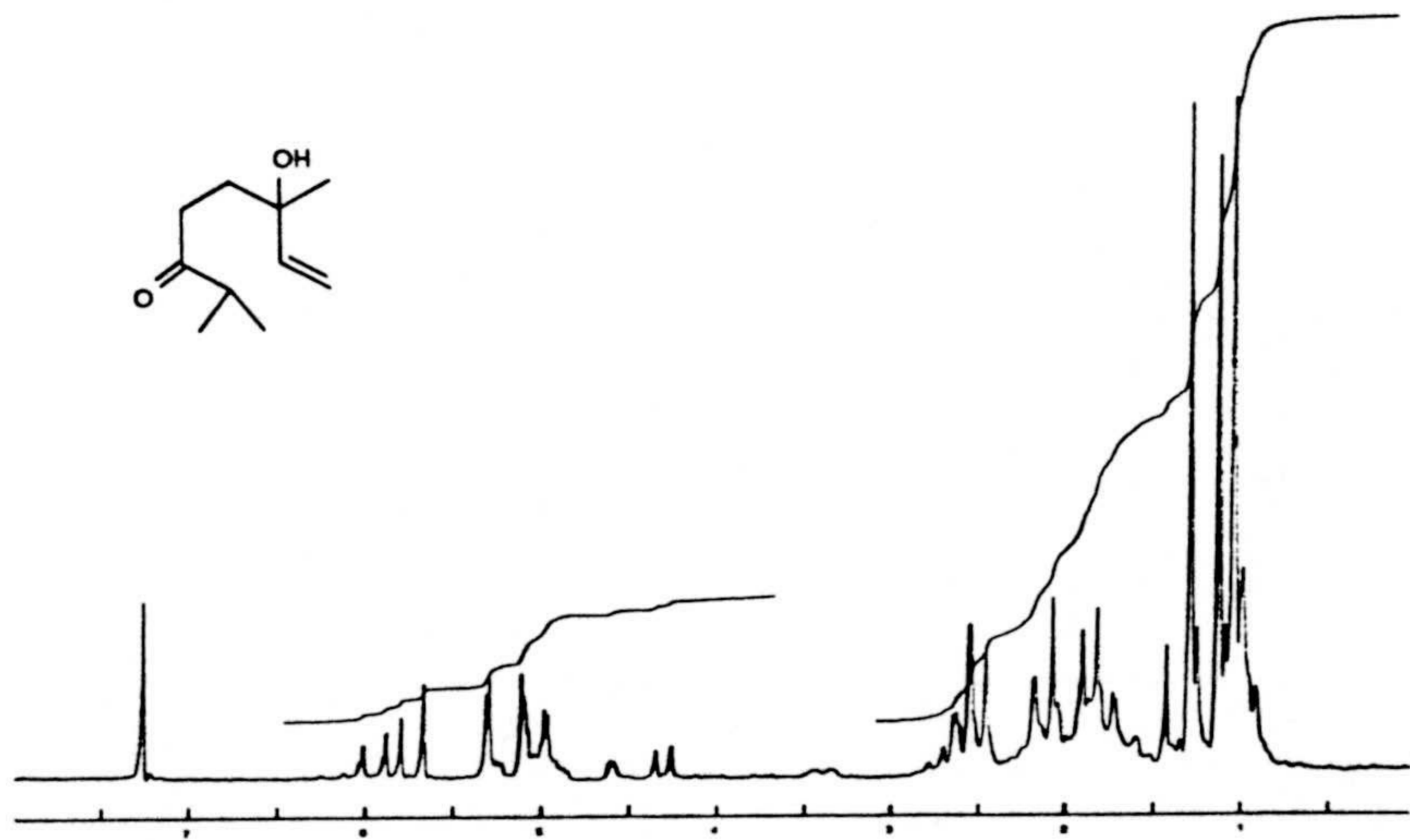
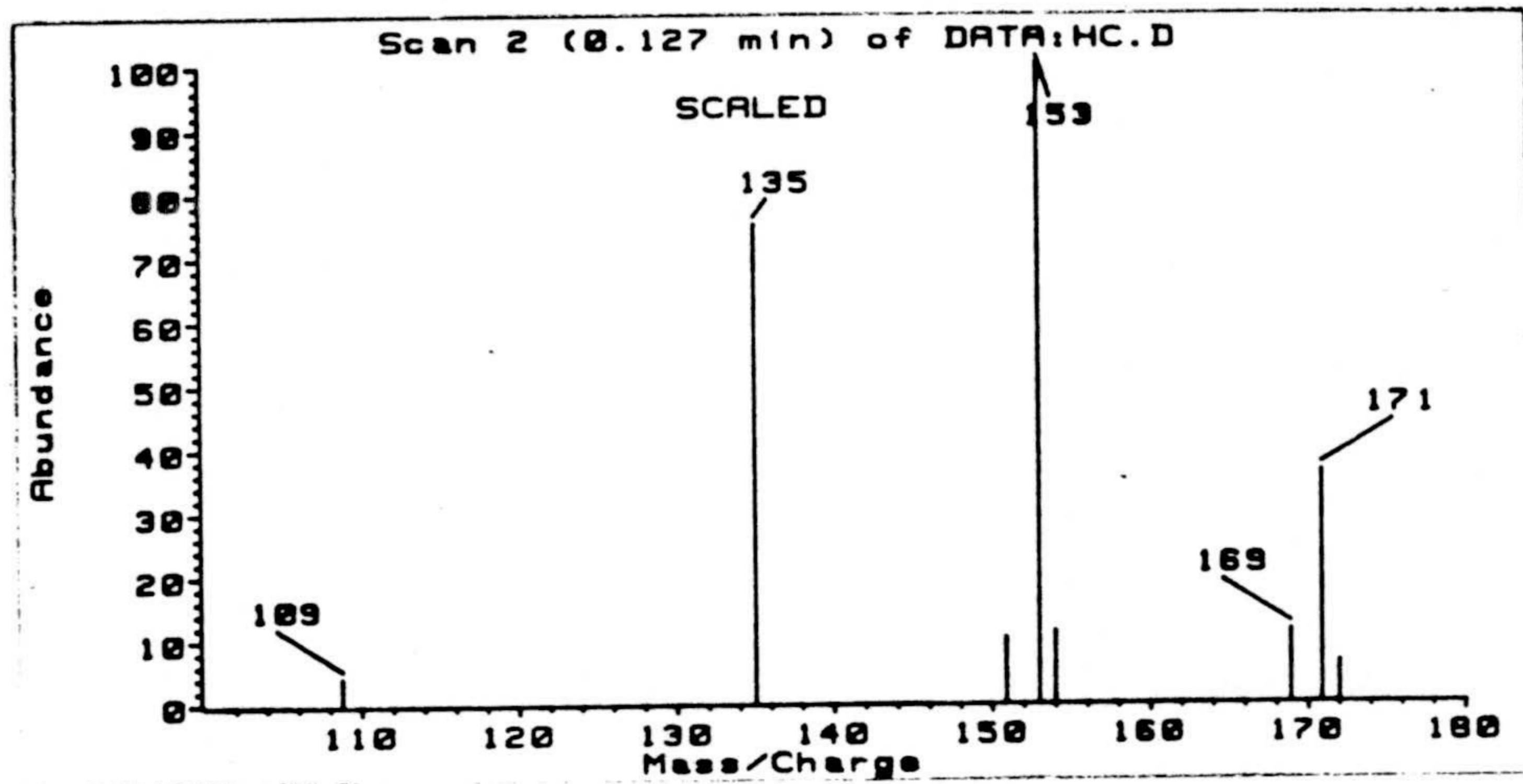




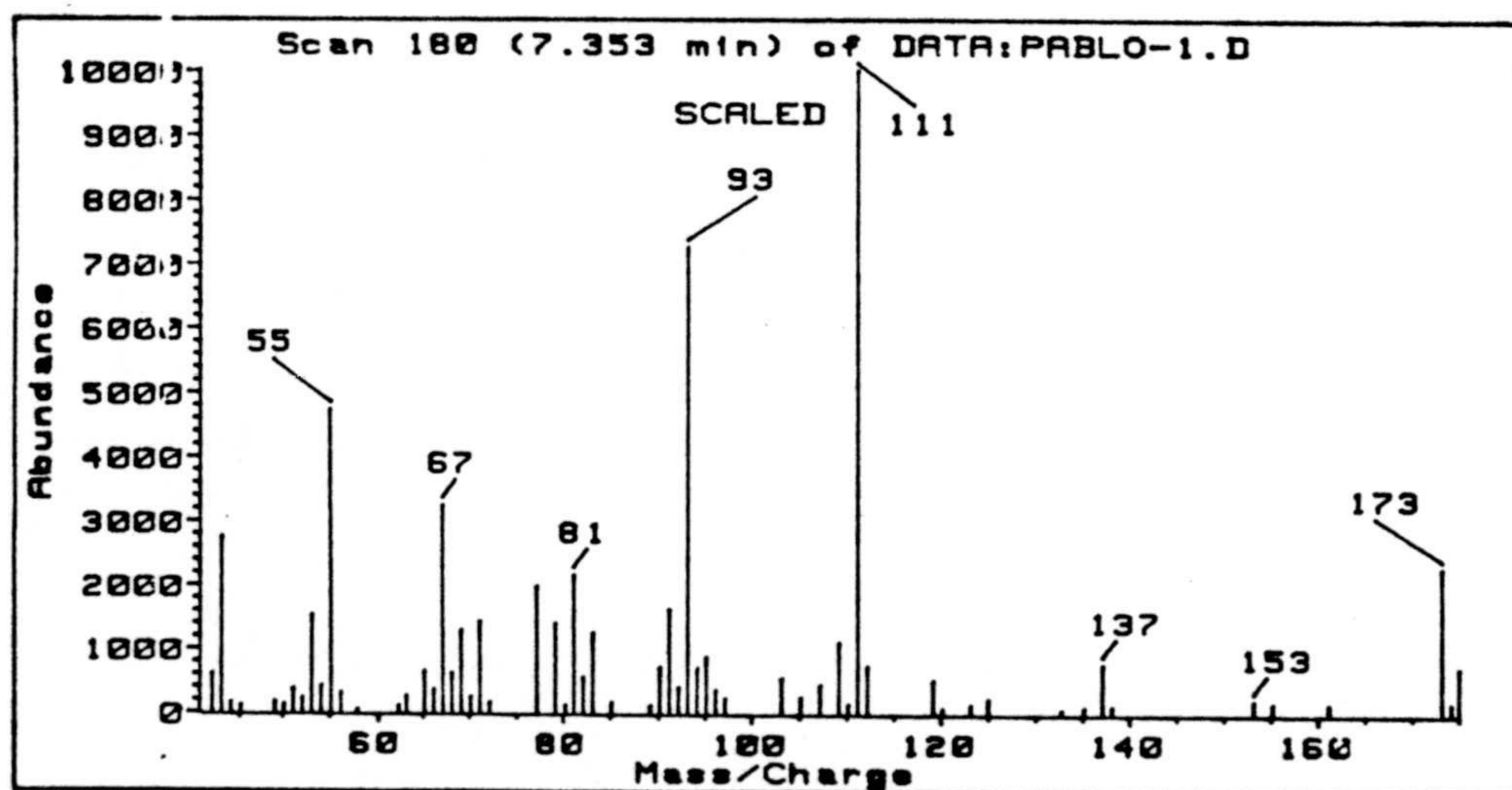
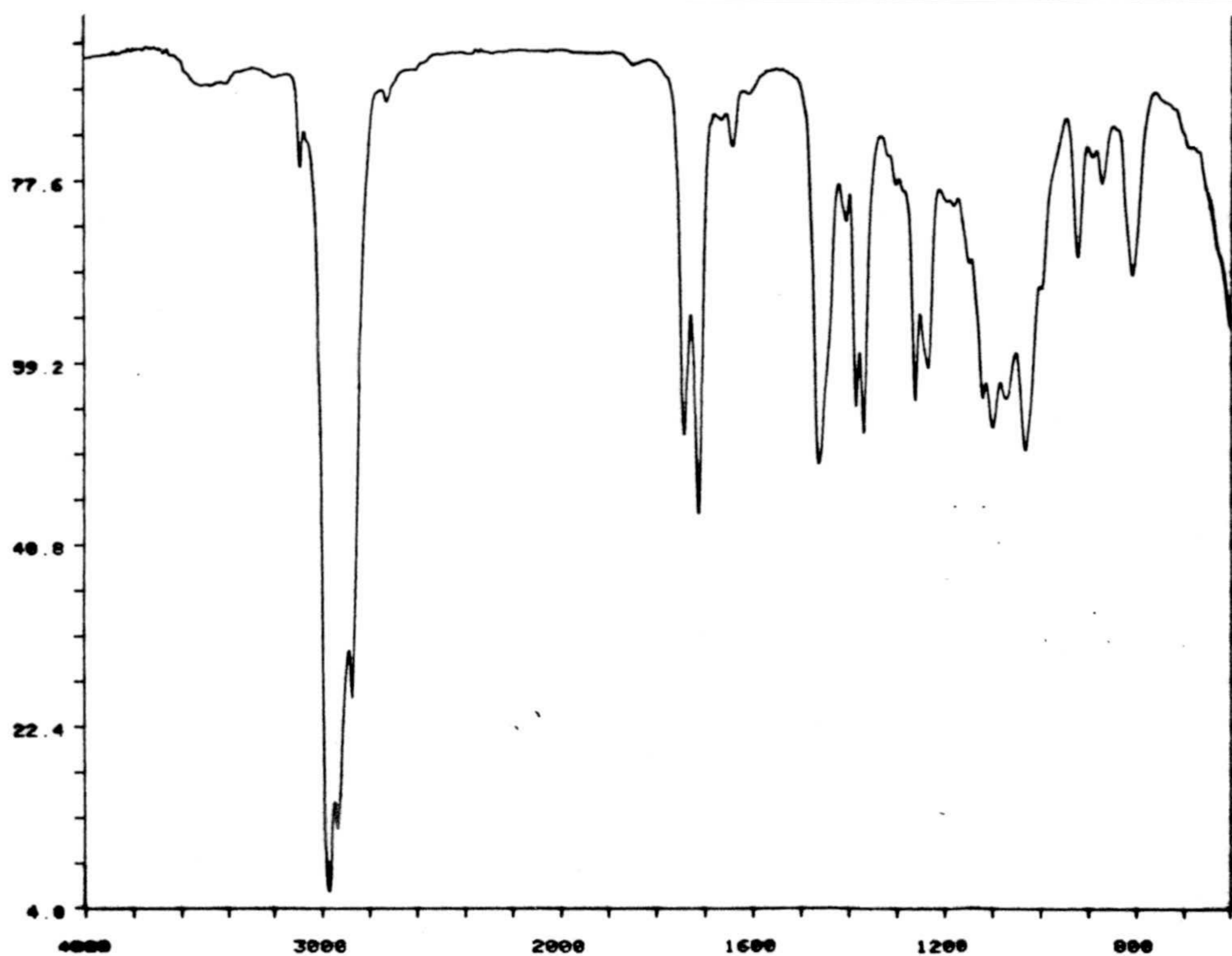
Espectros 9b y 9c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de acetato de 6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-2-octenilo (9).





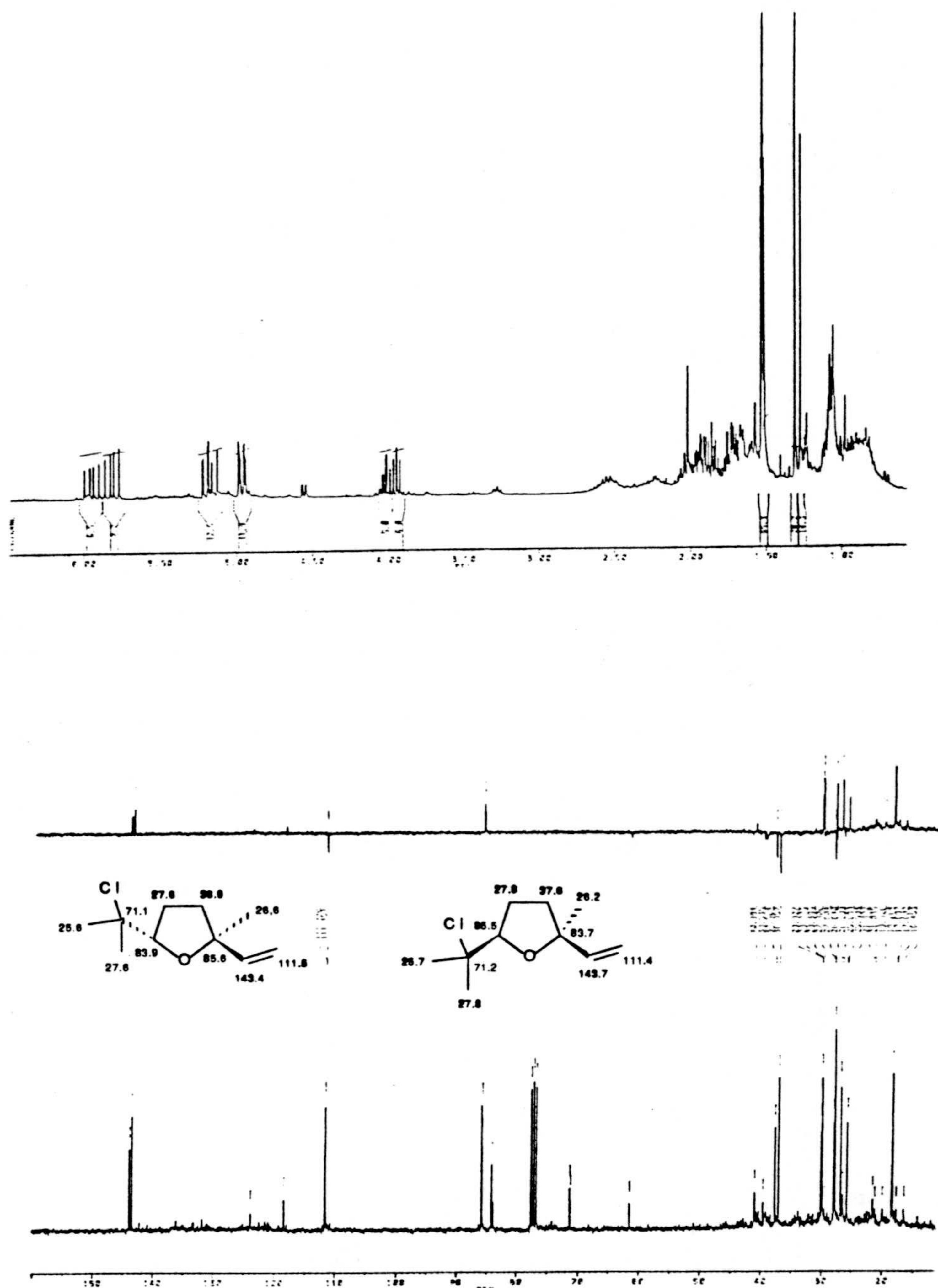


Espectros 10b y 10c. Espectros de masas de RMN  $^1\text{H}$  de 2,6-dimetil-6-hidroxi-7-octen-3-ona (10).

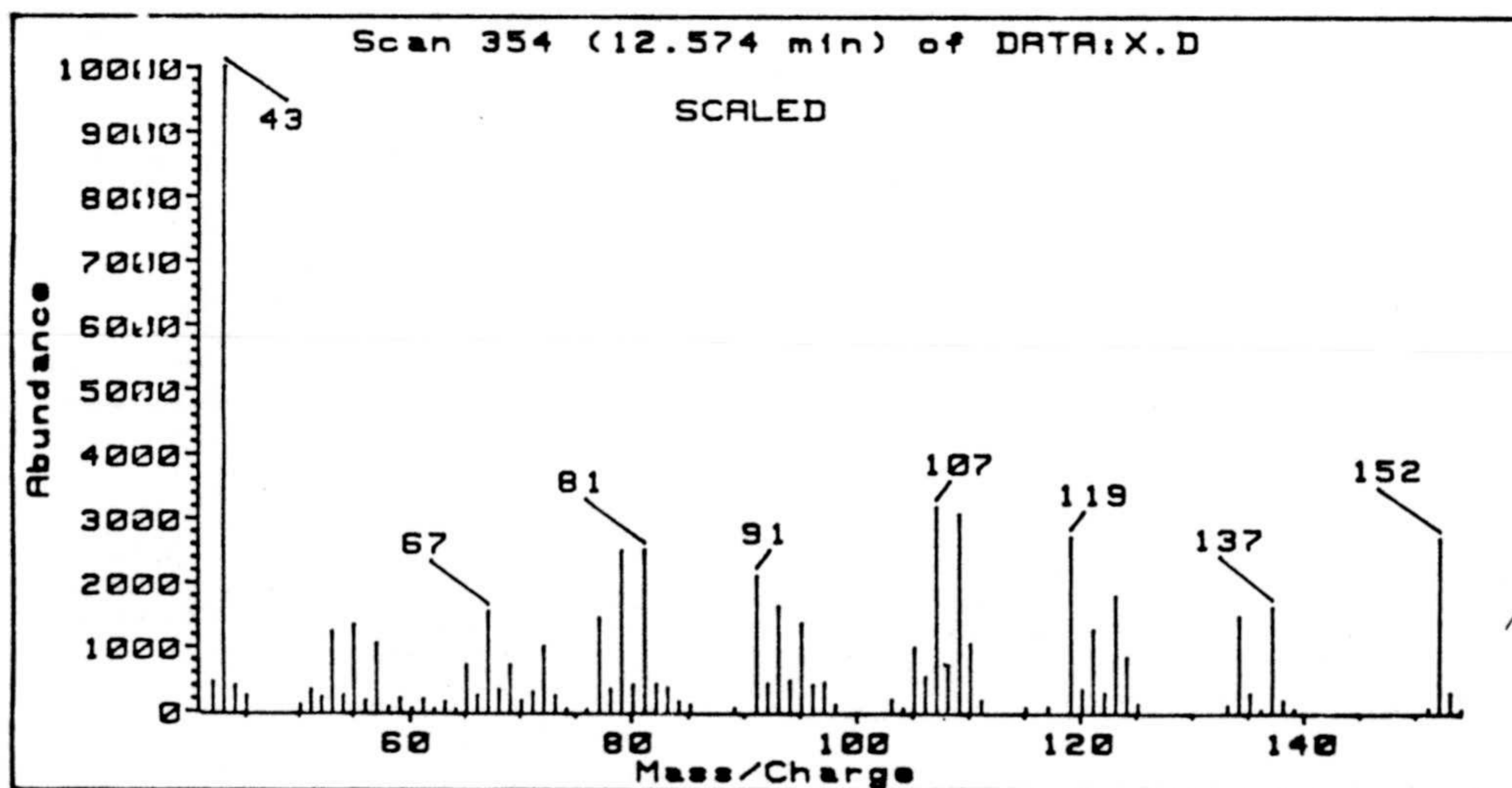
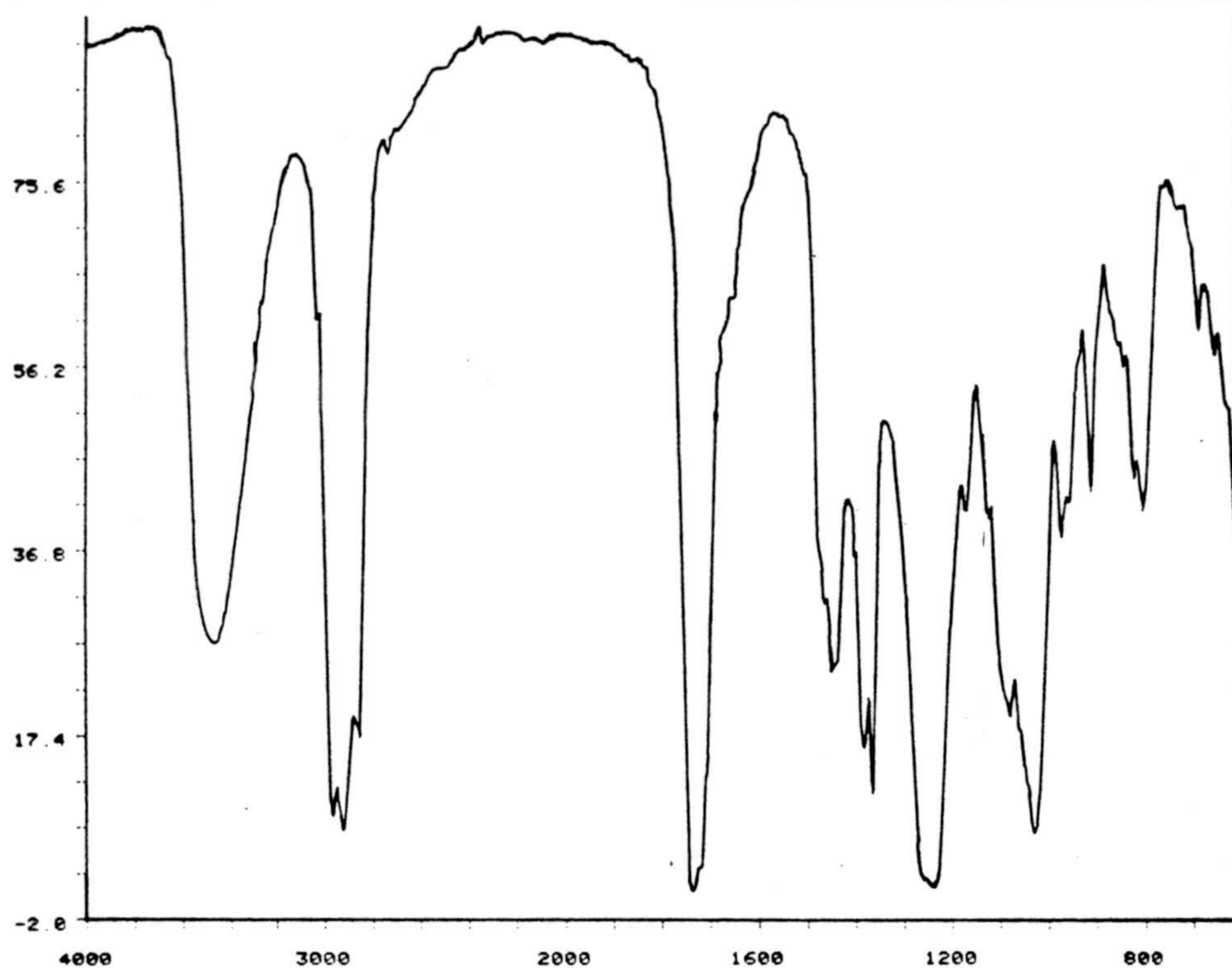


Espectros 11a y 11b. Espectros de IR y masas de 5-(1'-cloro-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (11).



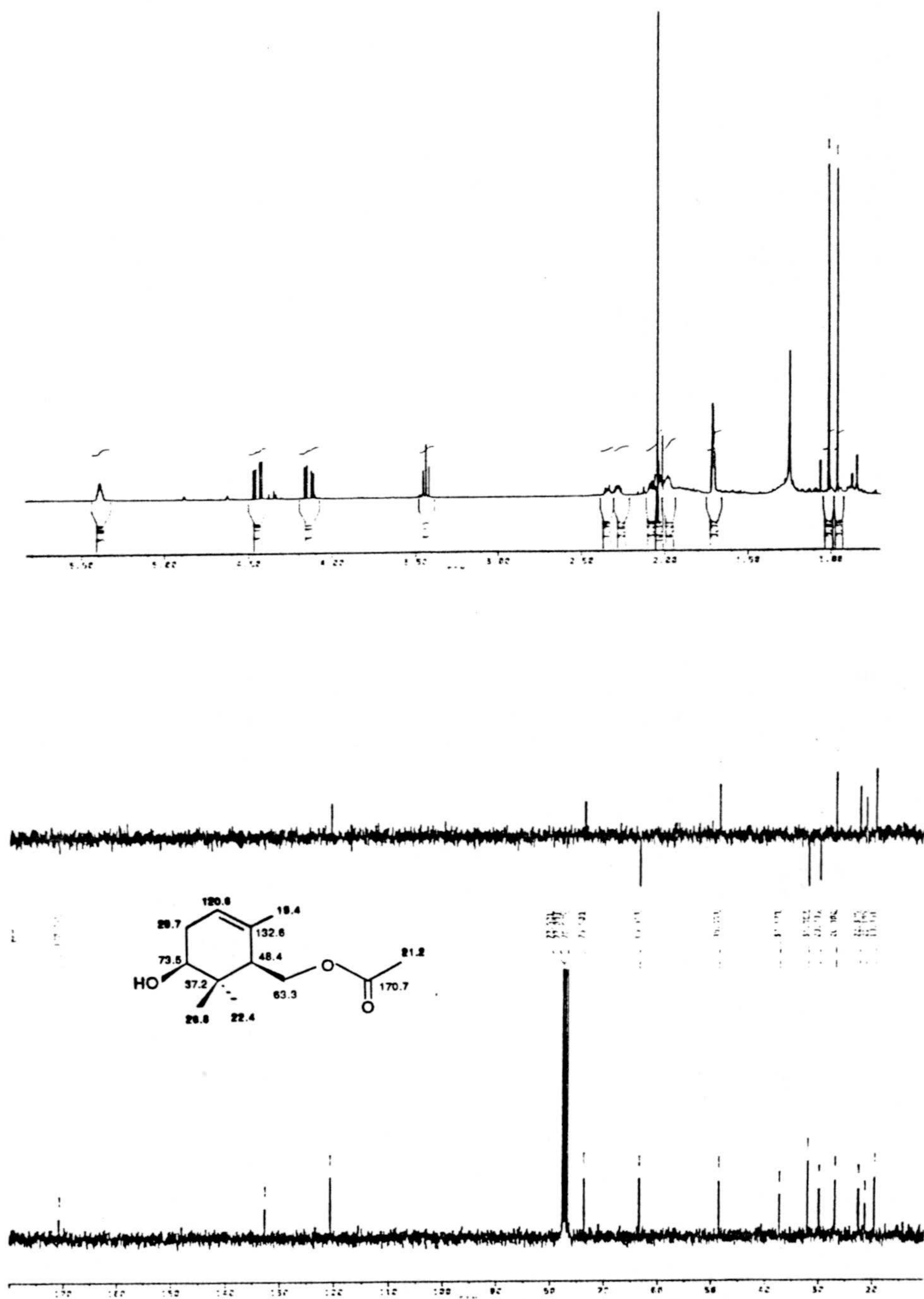


**Espectros 11c y 11d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 5-(1'-cloro-1'-metil)etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (**11**).

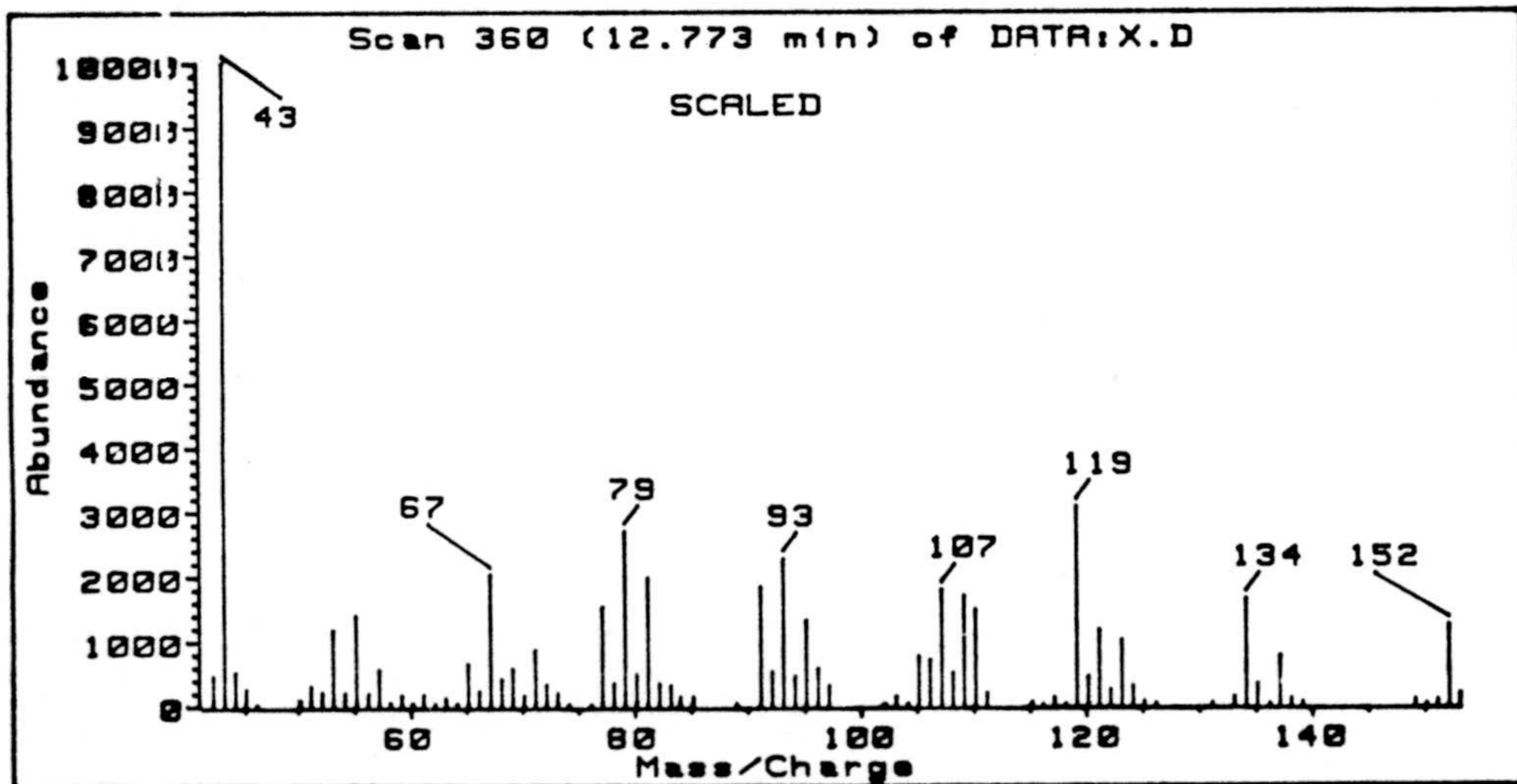
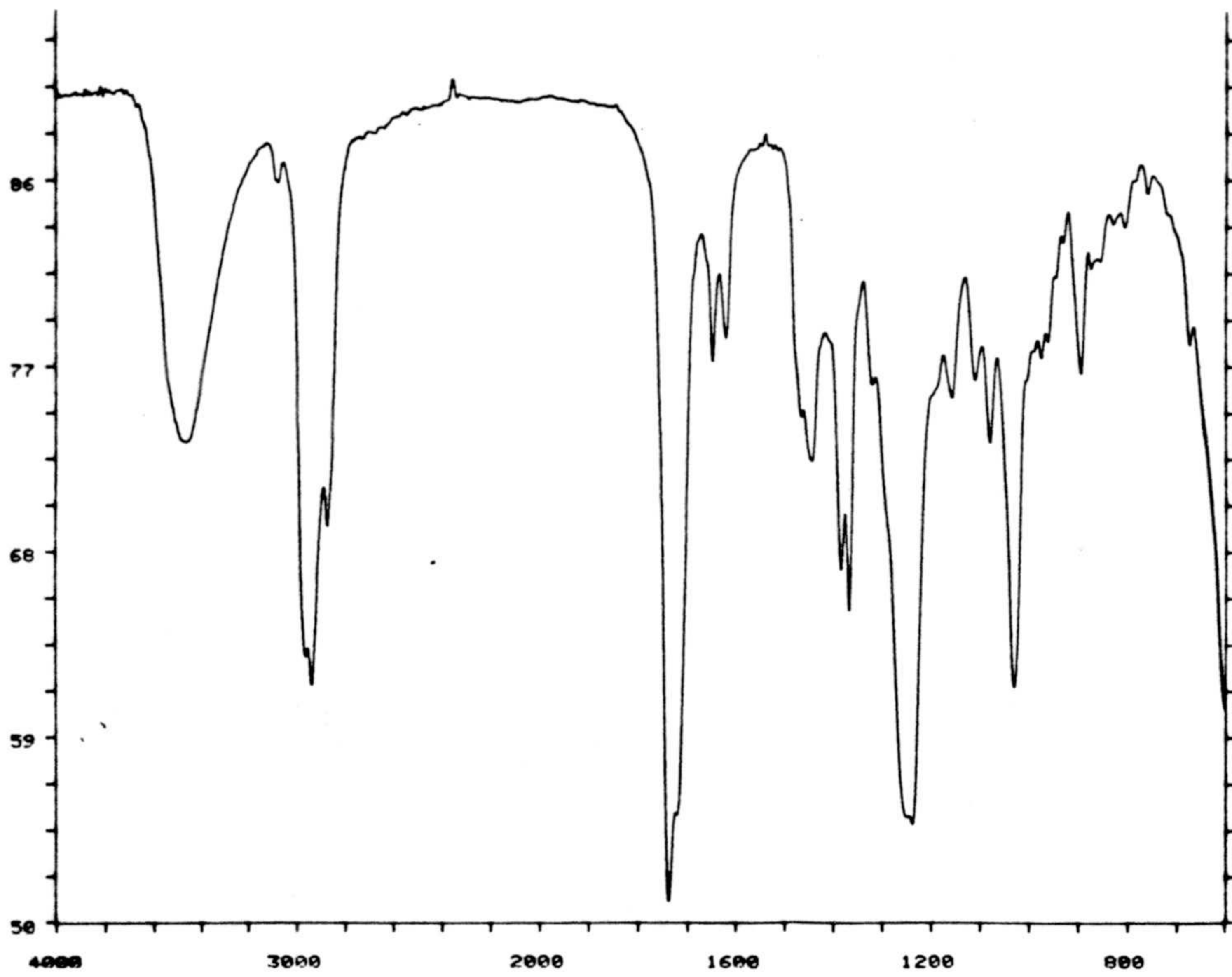


Espectros 12a y 12b. Espectros de IR y masas de acetato de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (12).



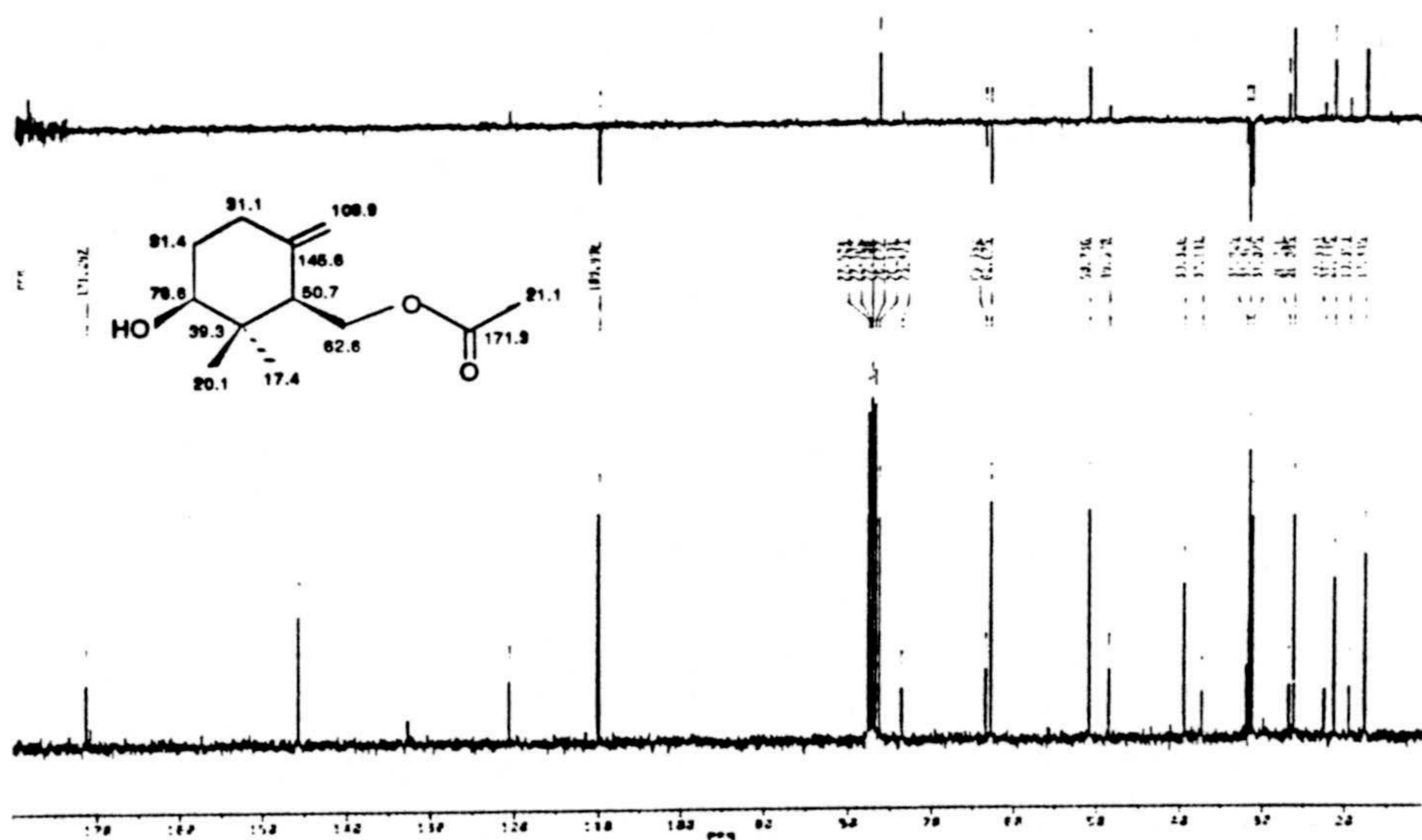
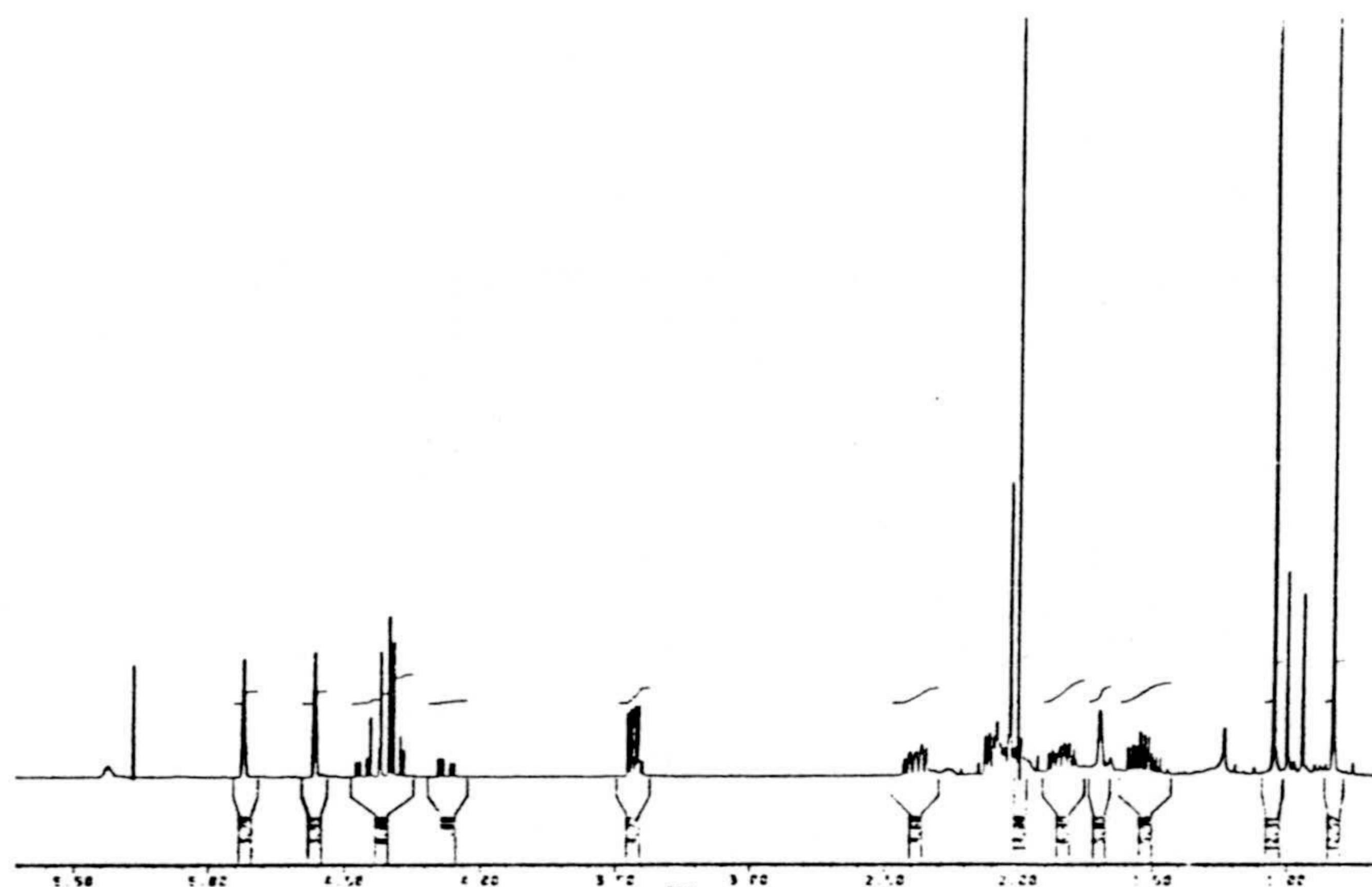


Espectros 12c y 12d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (**12**).

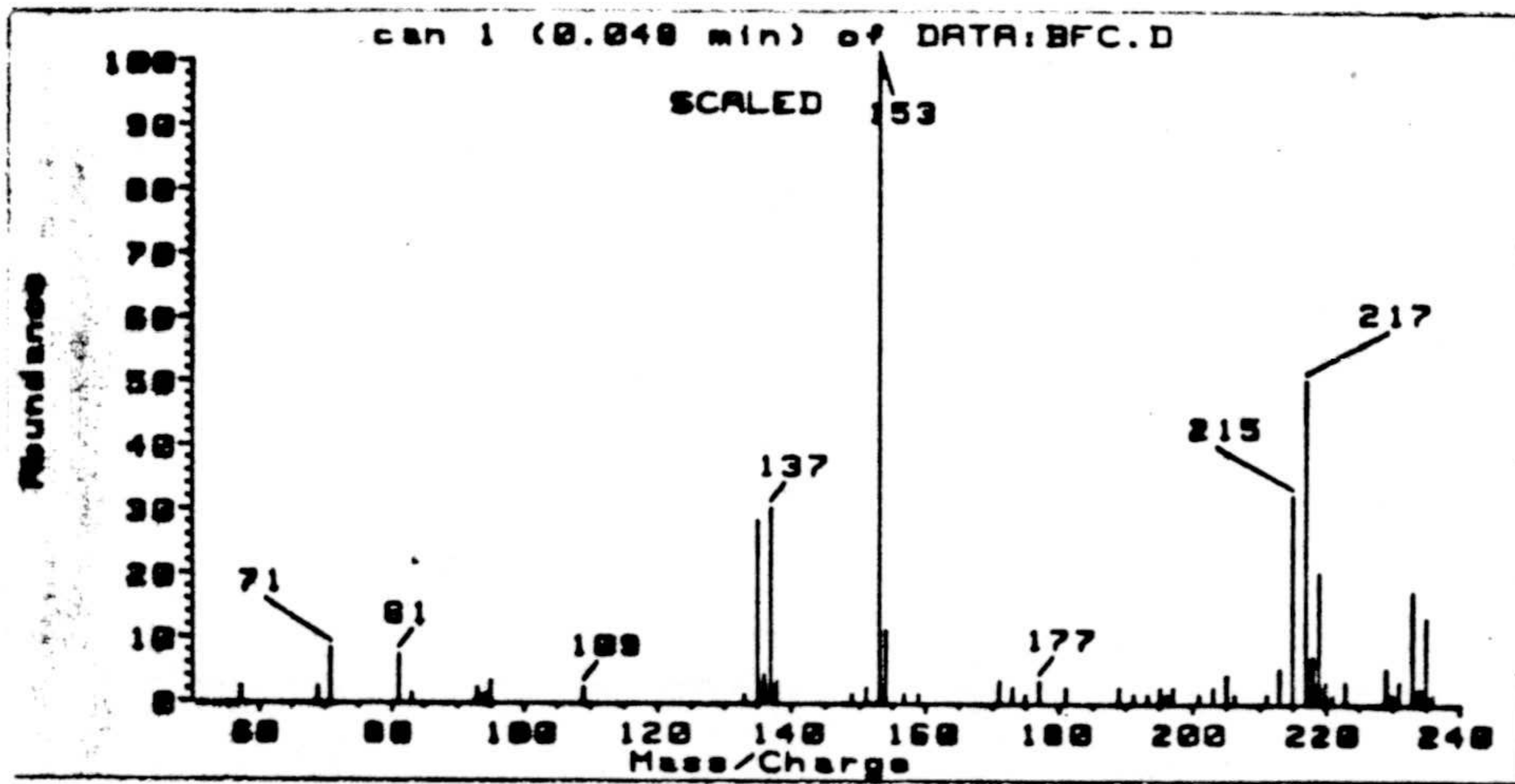
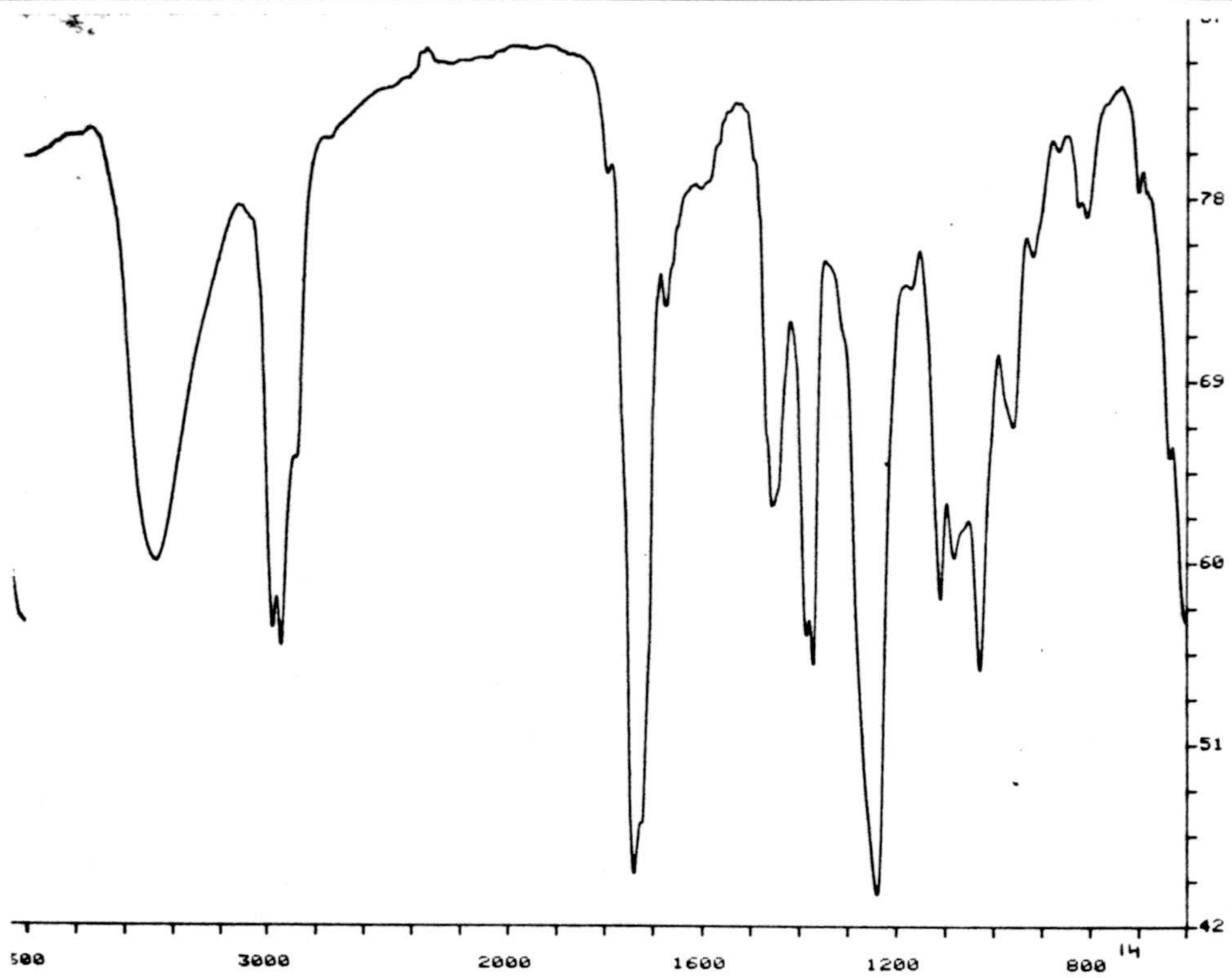


Espectros 13a y 13b. Espectros de IR y masas de acetato de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil metilo (13).



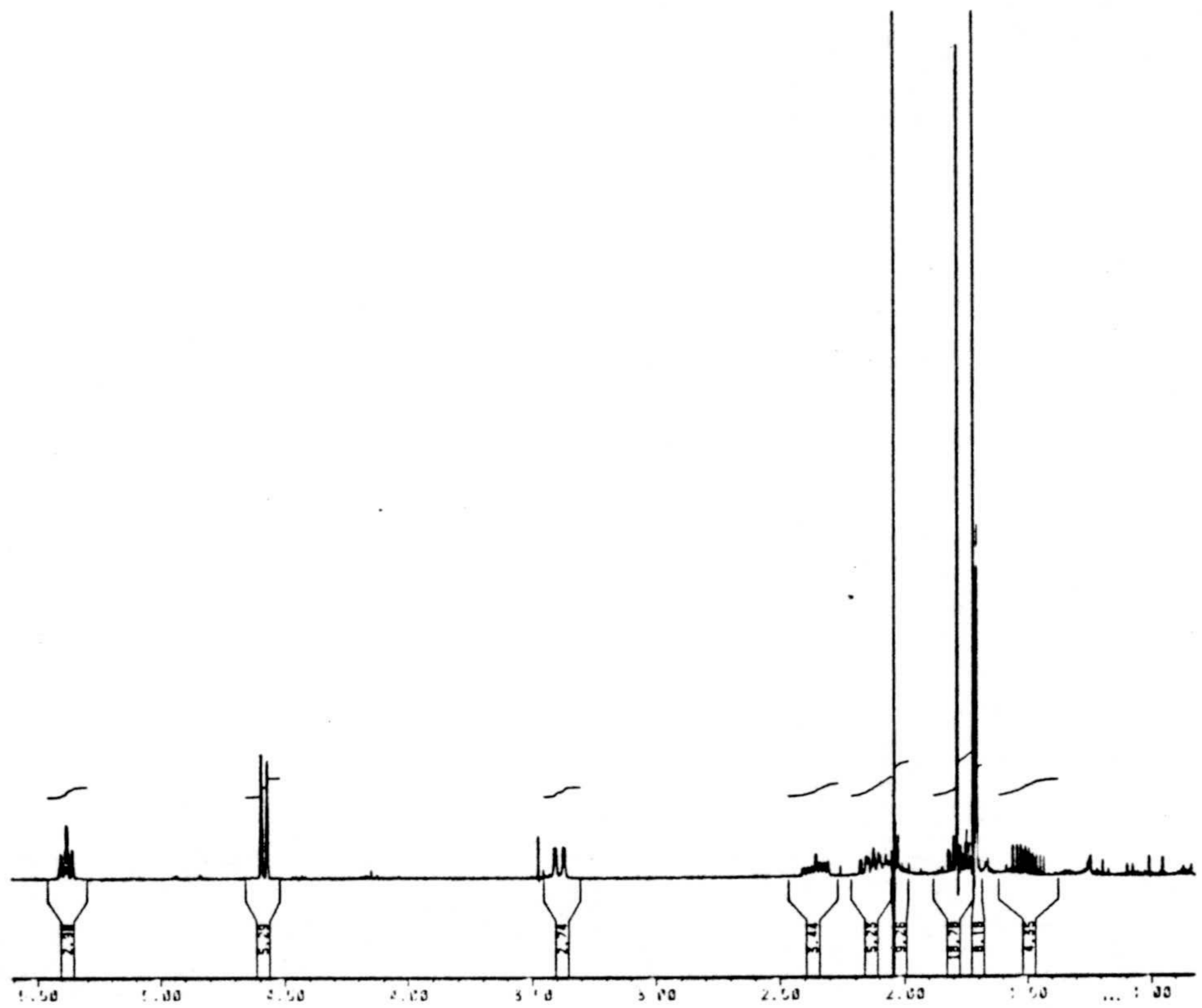
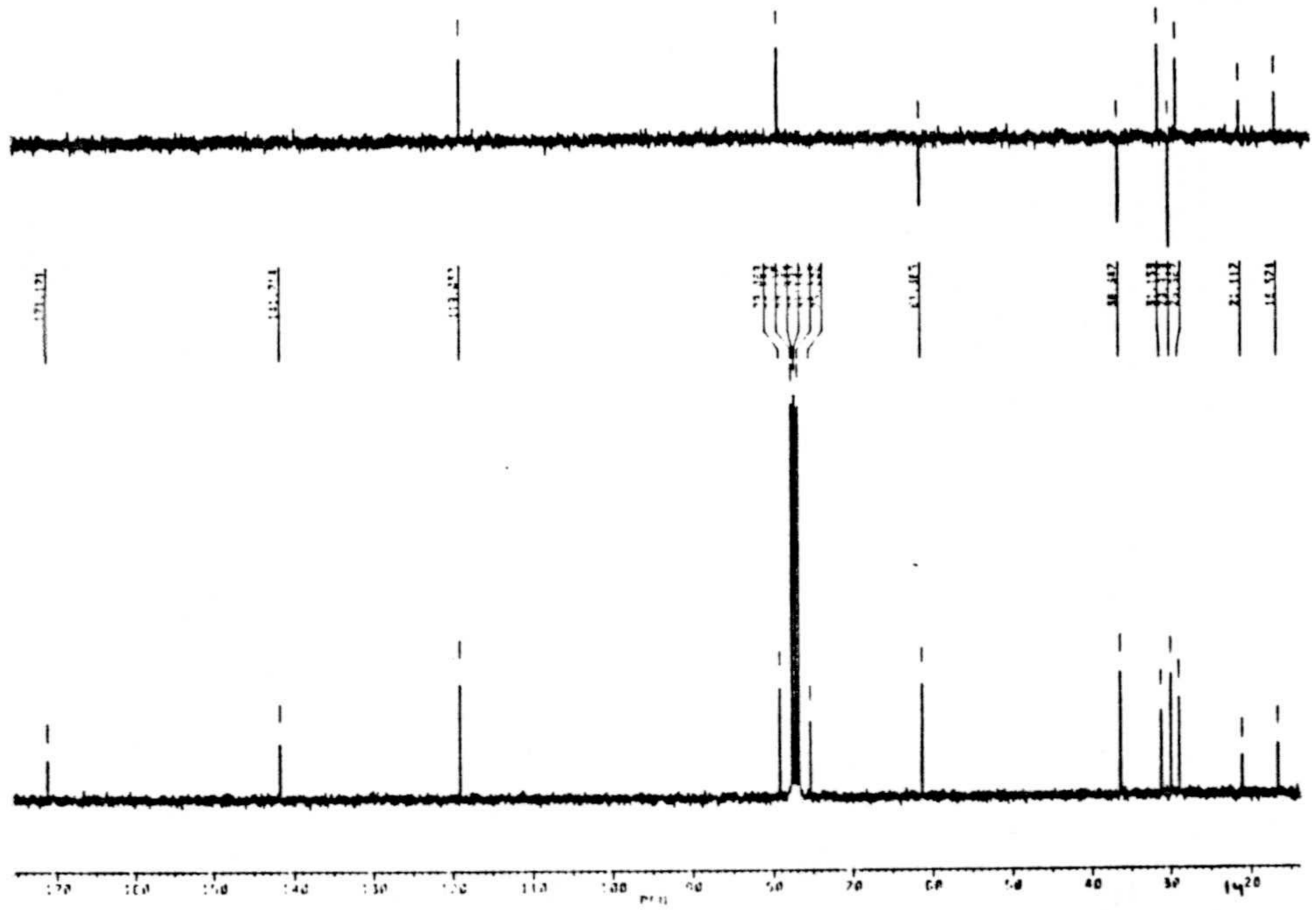


Espectros 13c y 13d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil)-2'-metilen) ciclohexil metilo (**13**).

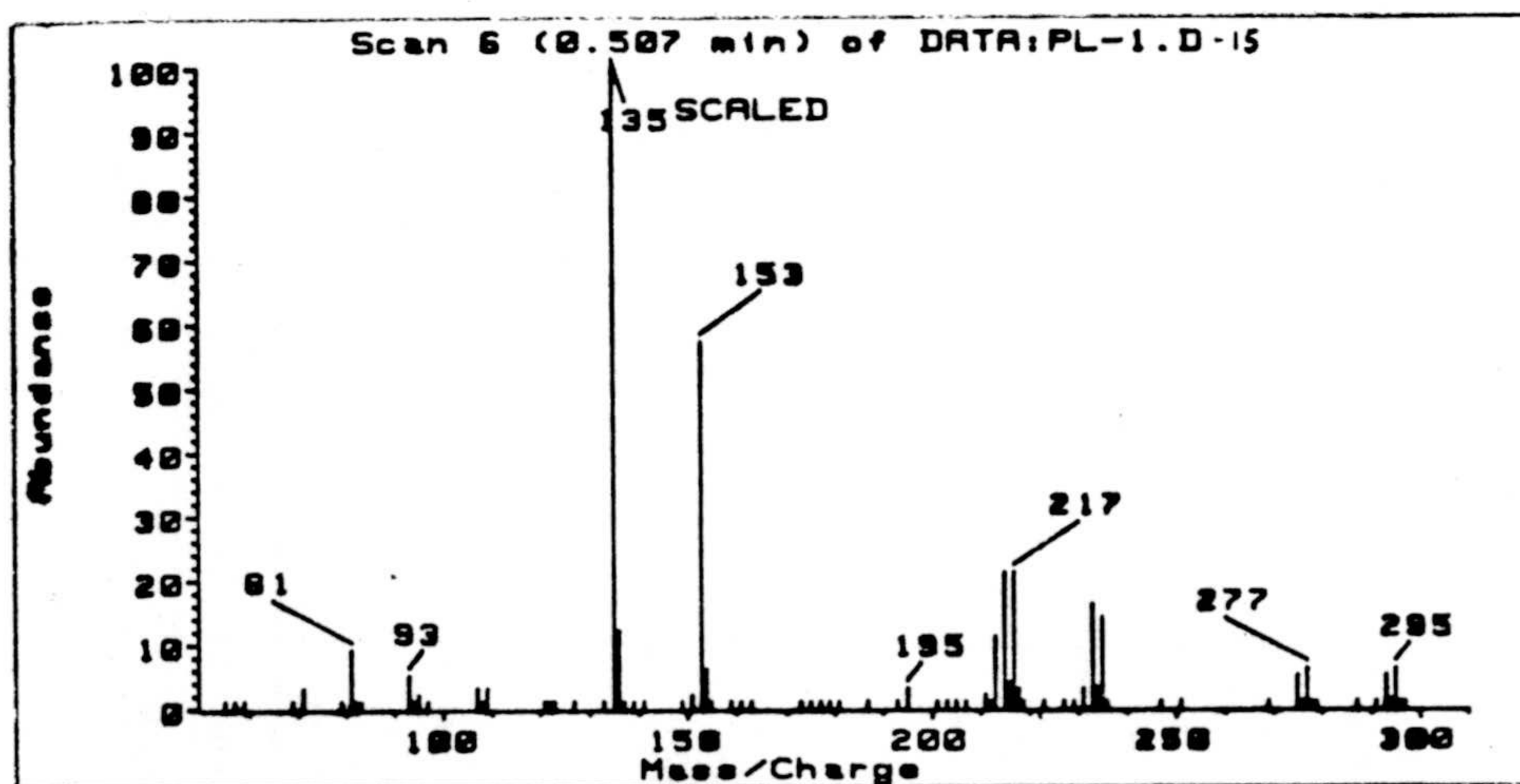
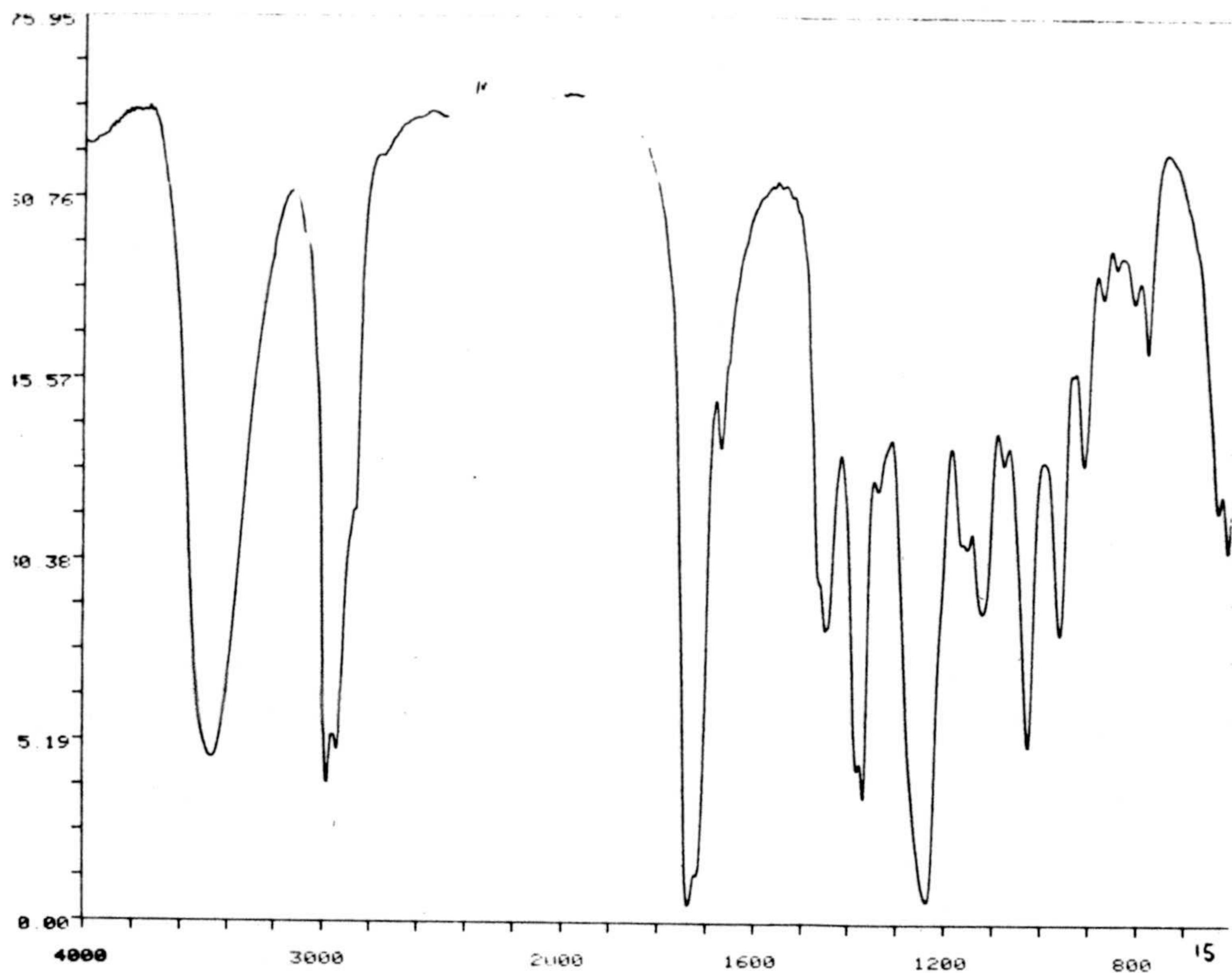


Espectros 14a y 14b. Espectros de IR y masas de *acetato de 7-bromo-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (14)*.





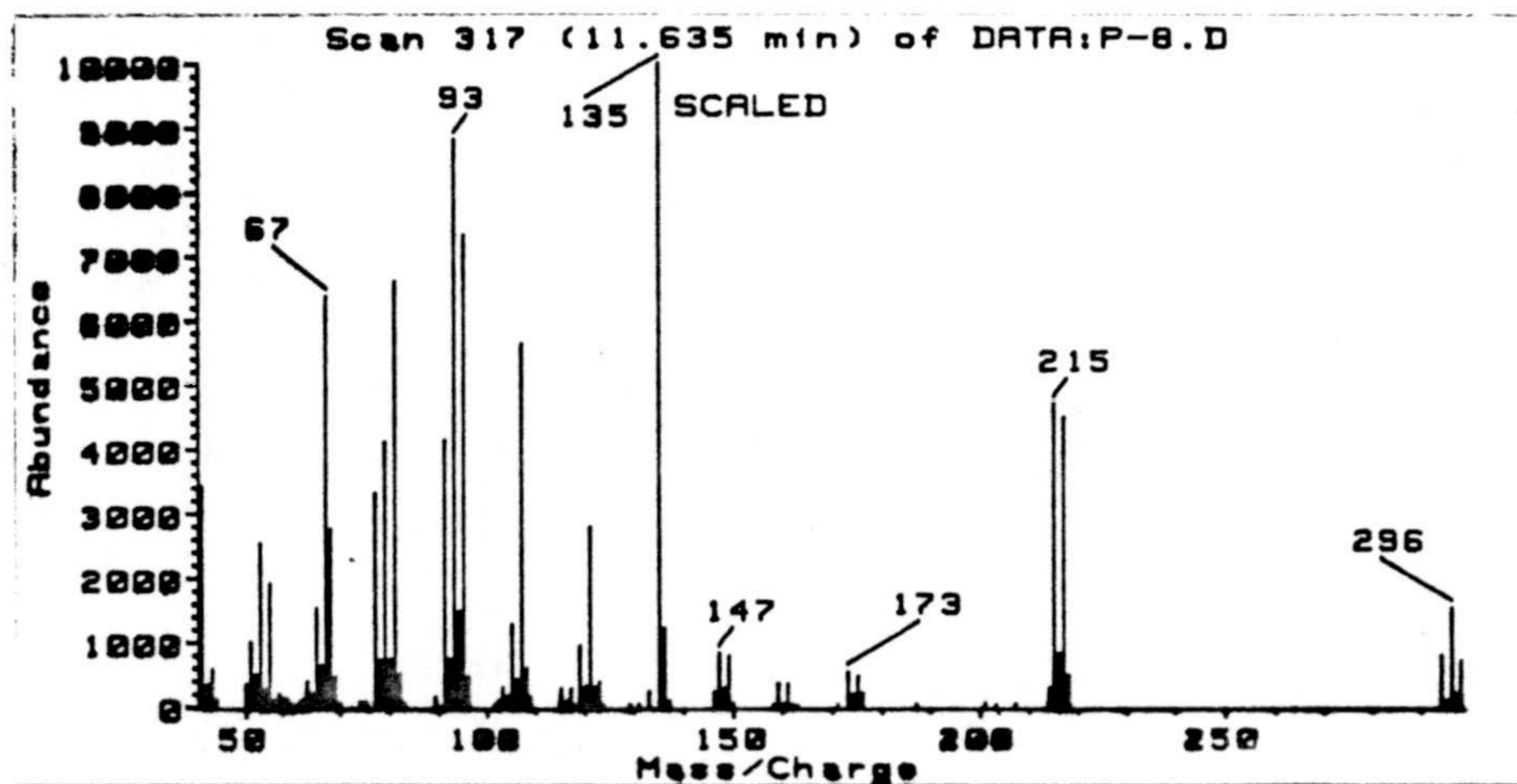
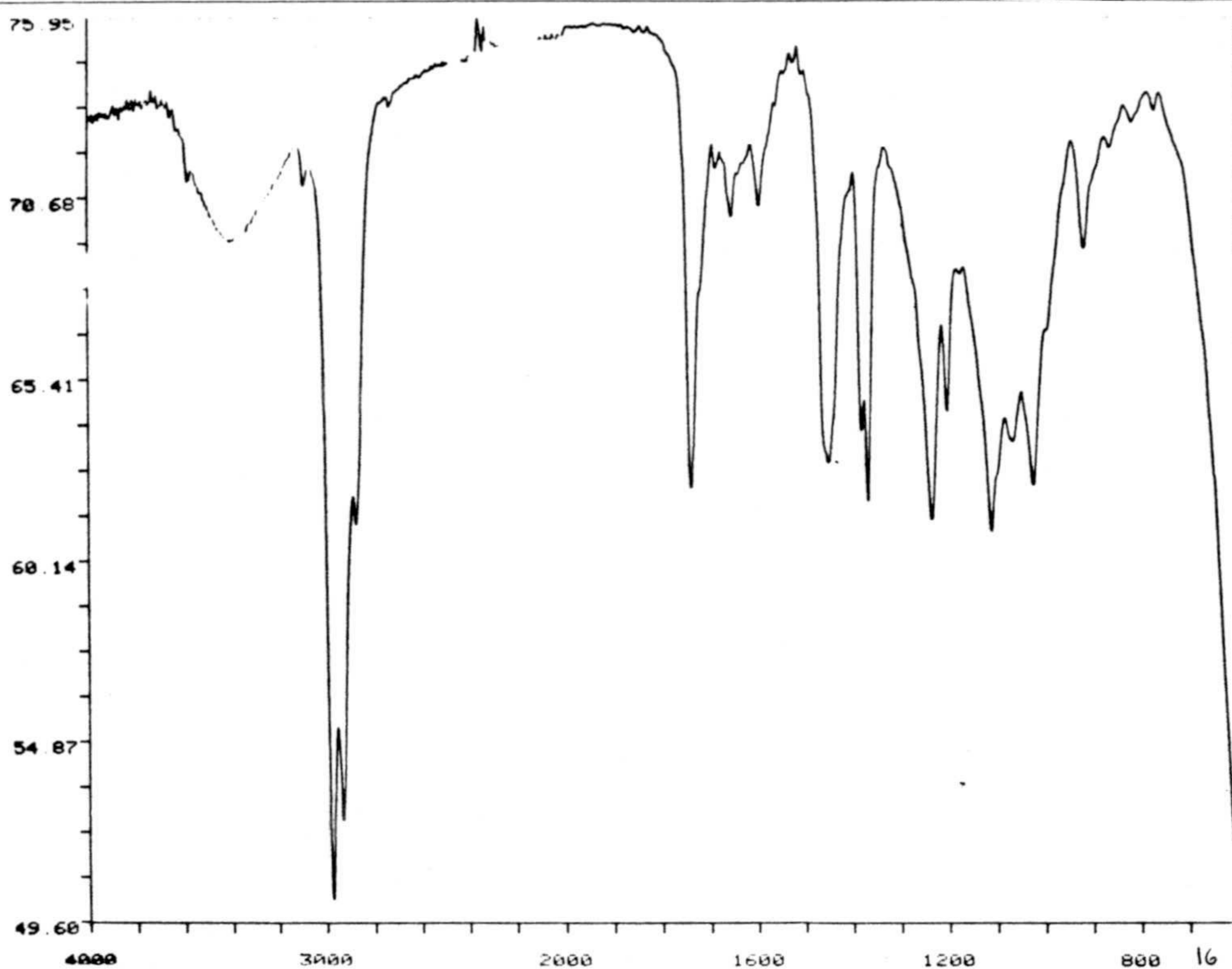
Espectros 14c y 14d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de 7-bromo-3,7-dimetil-6-hidroxi-2-octenilo (**14**).



Espectros 15a y 15b. Espectros de IR y masas de *acetato de 6-bromo-3,7-dimetil-7-hidroxi-2-octenilo (15)*.

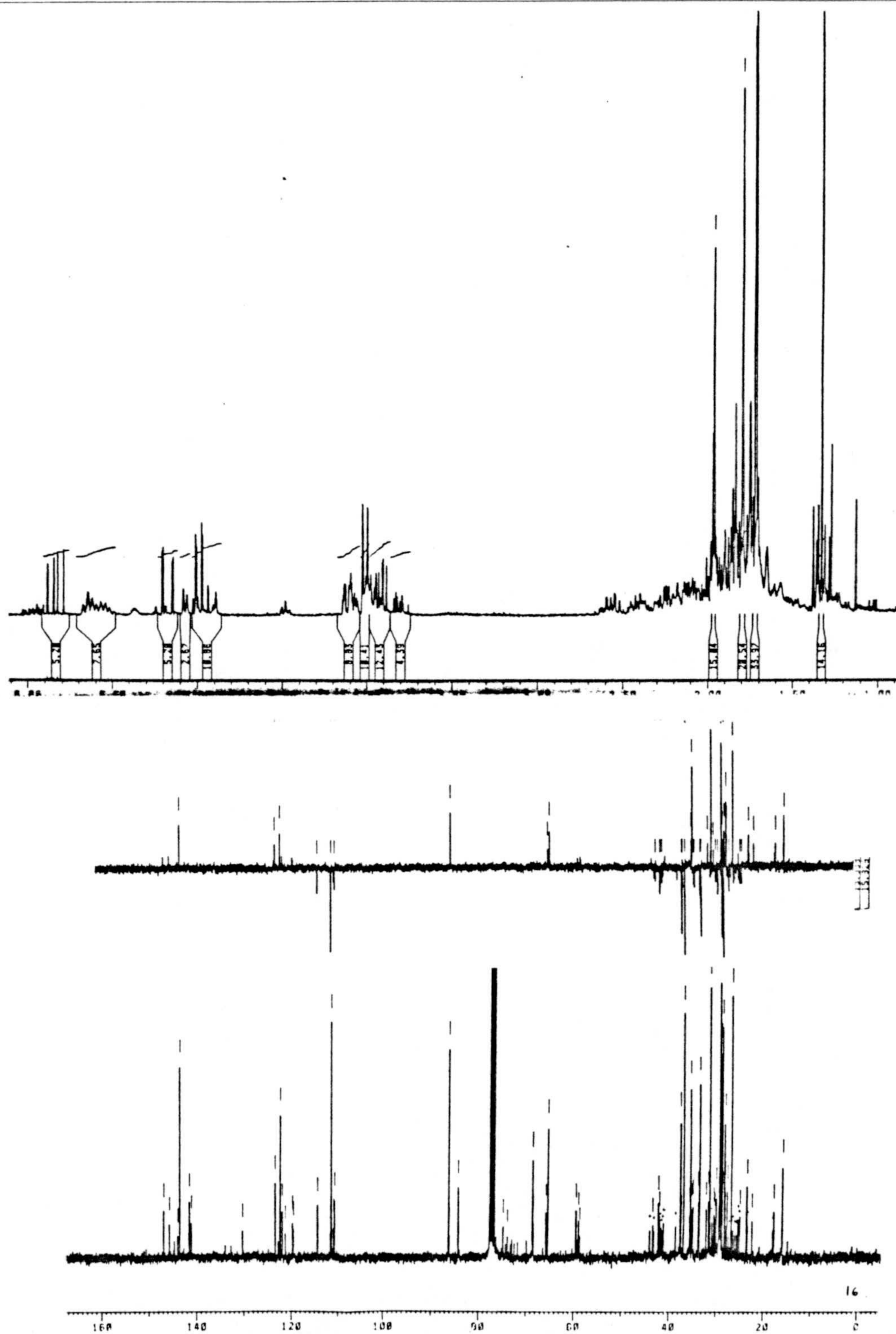




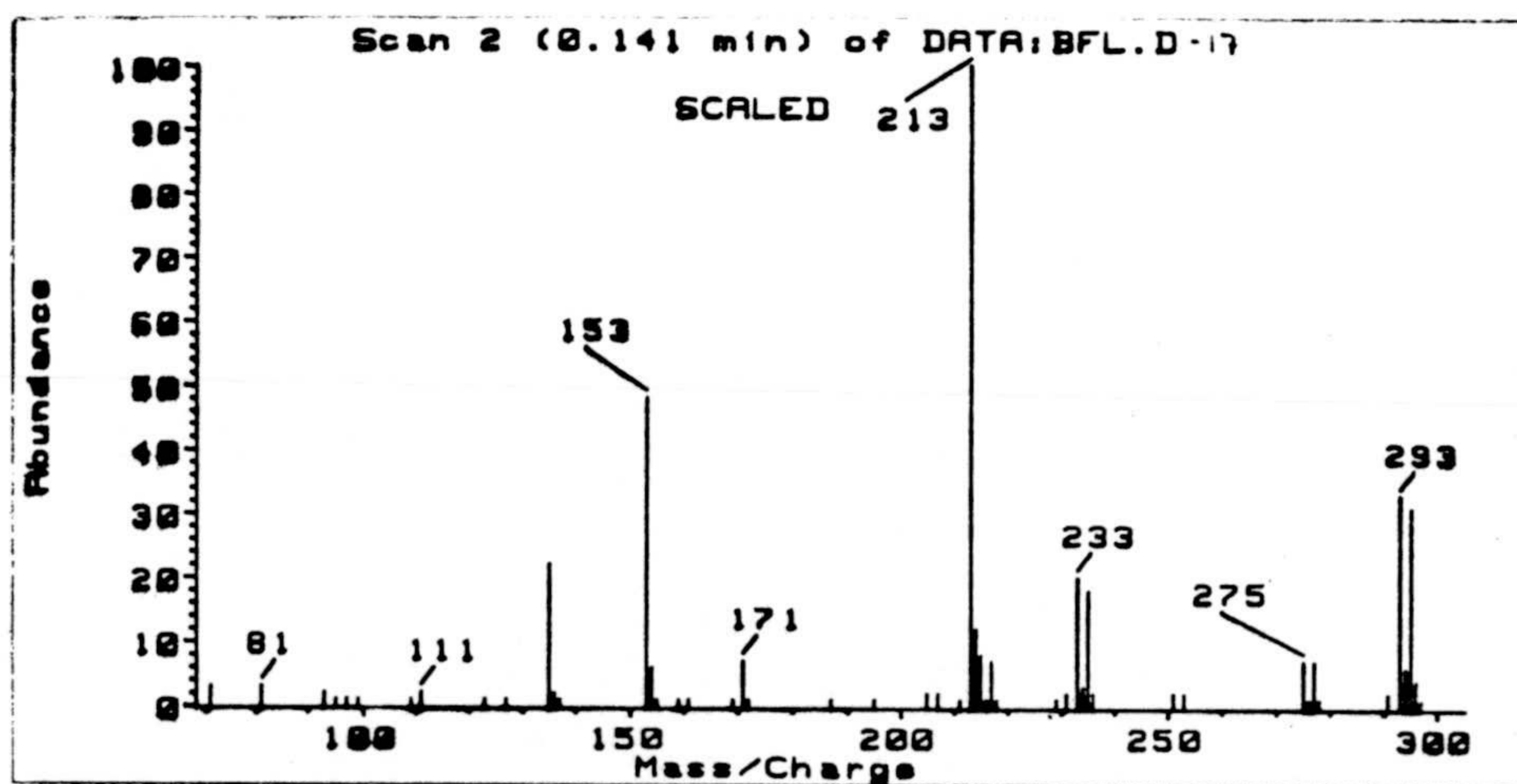
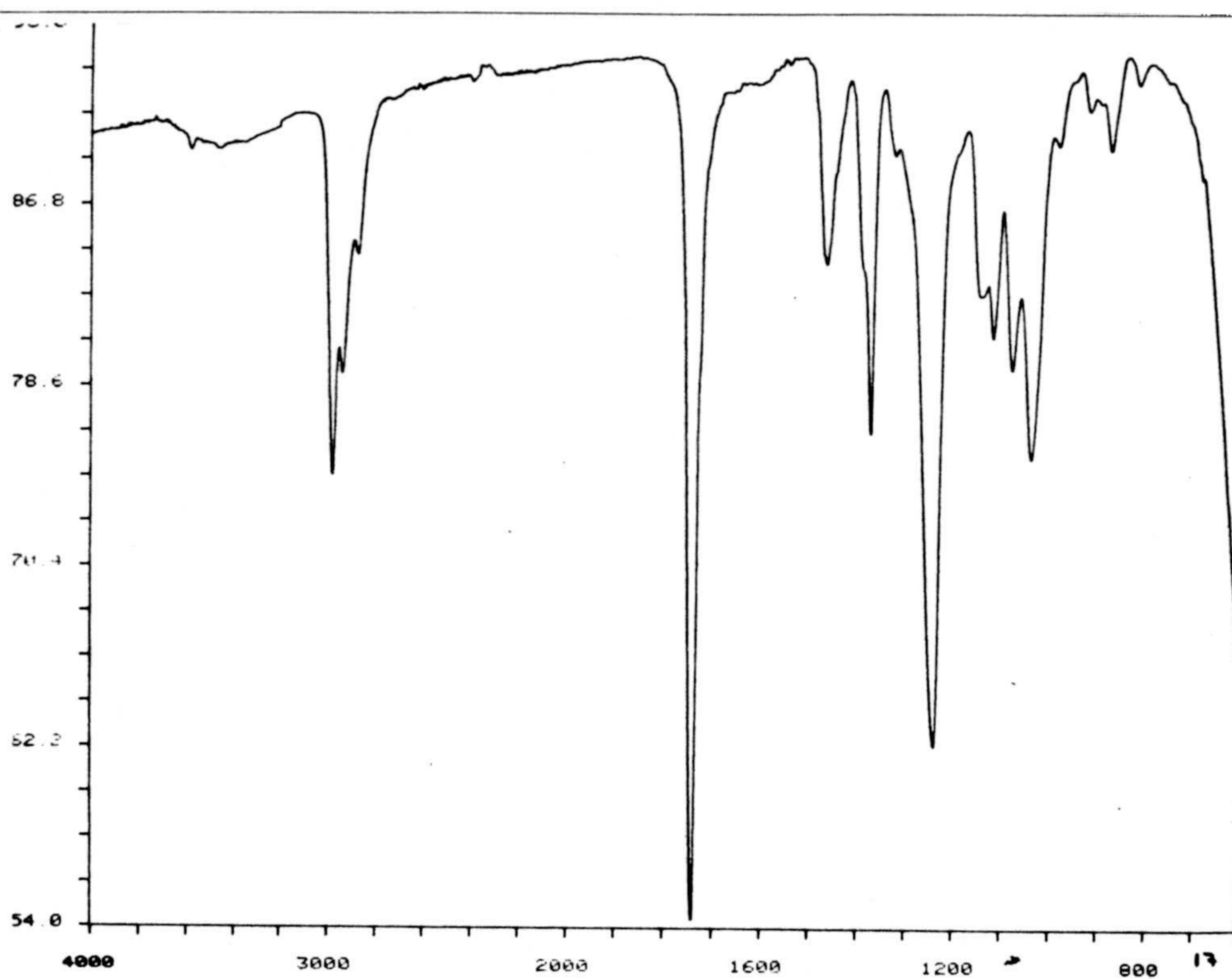


Espectros 16a y 16b. Espectros de IR y masas de 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (16).



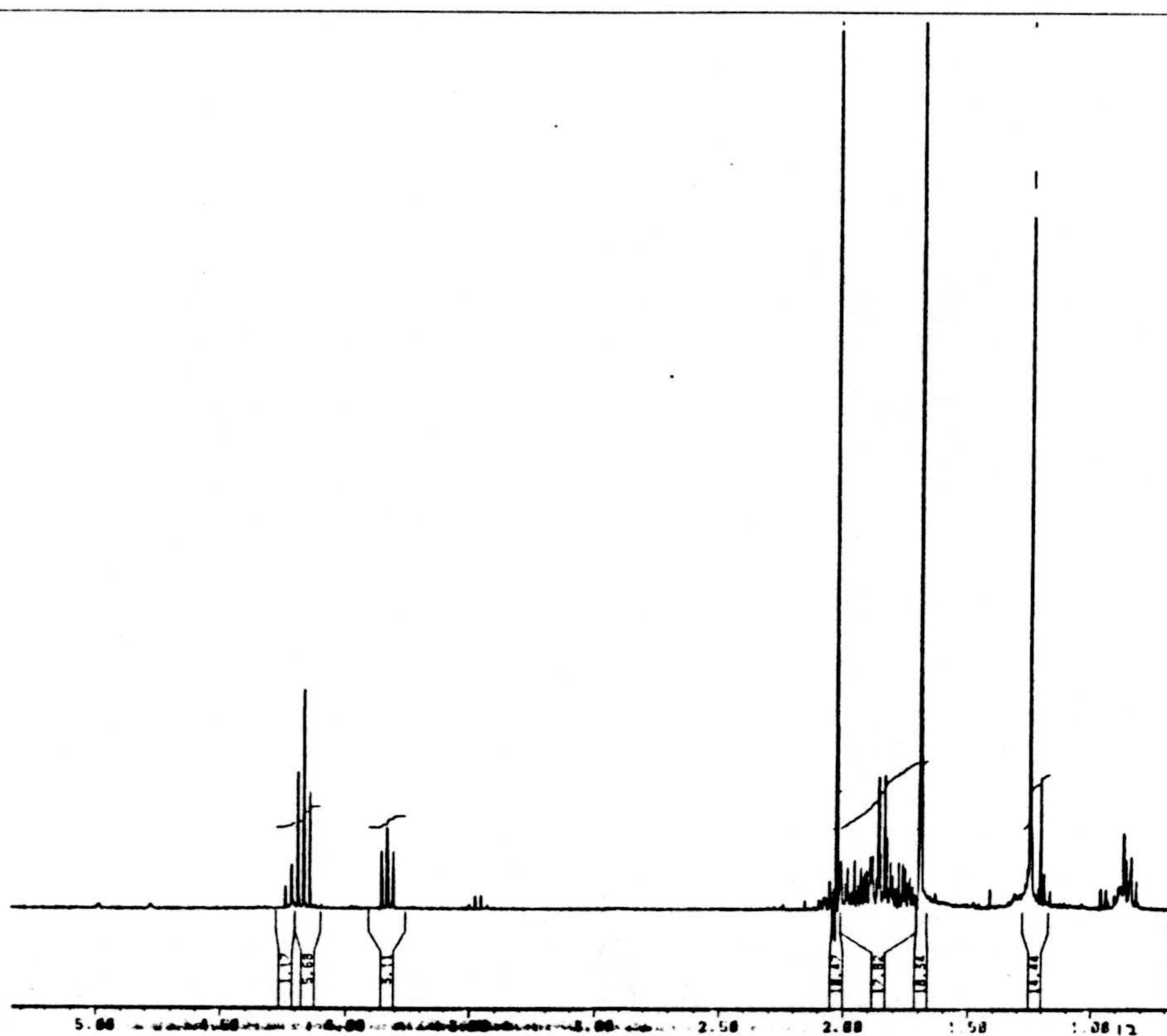


Espectros 16c y 16d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 5-(1'-bromo-1'-metil)etil-2-metil-2-vinil tetrahidrofurano (16).

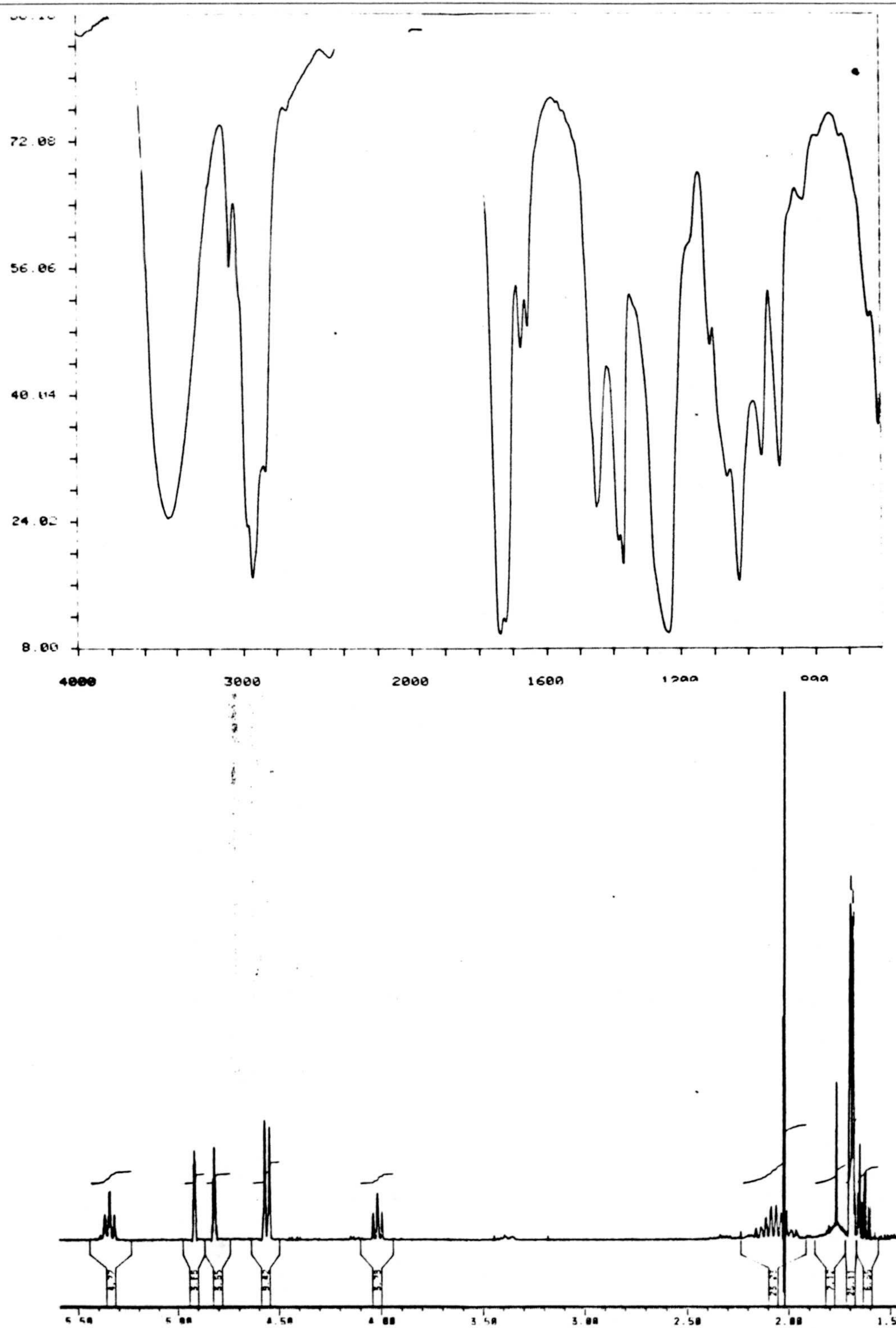


Espectros 17a y 17b. Espectros de IR y masas de 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-(2''-acetoxi) etil tetrahydrofurano (17).



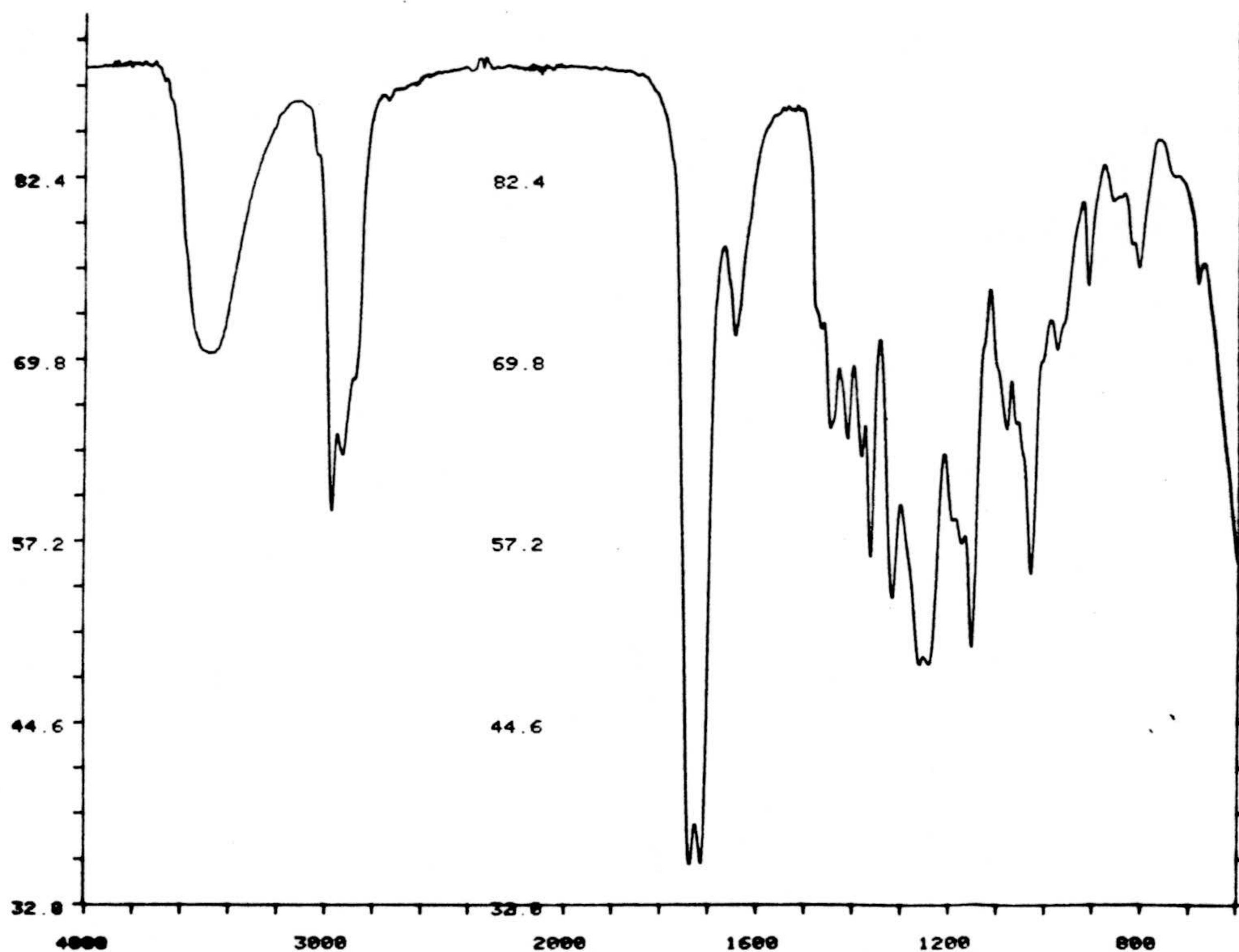
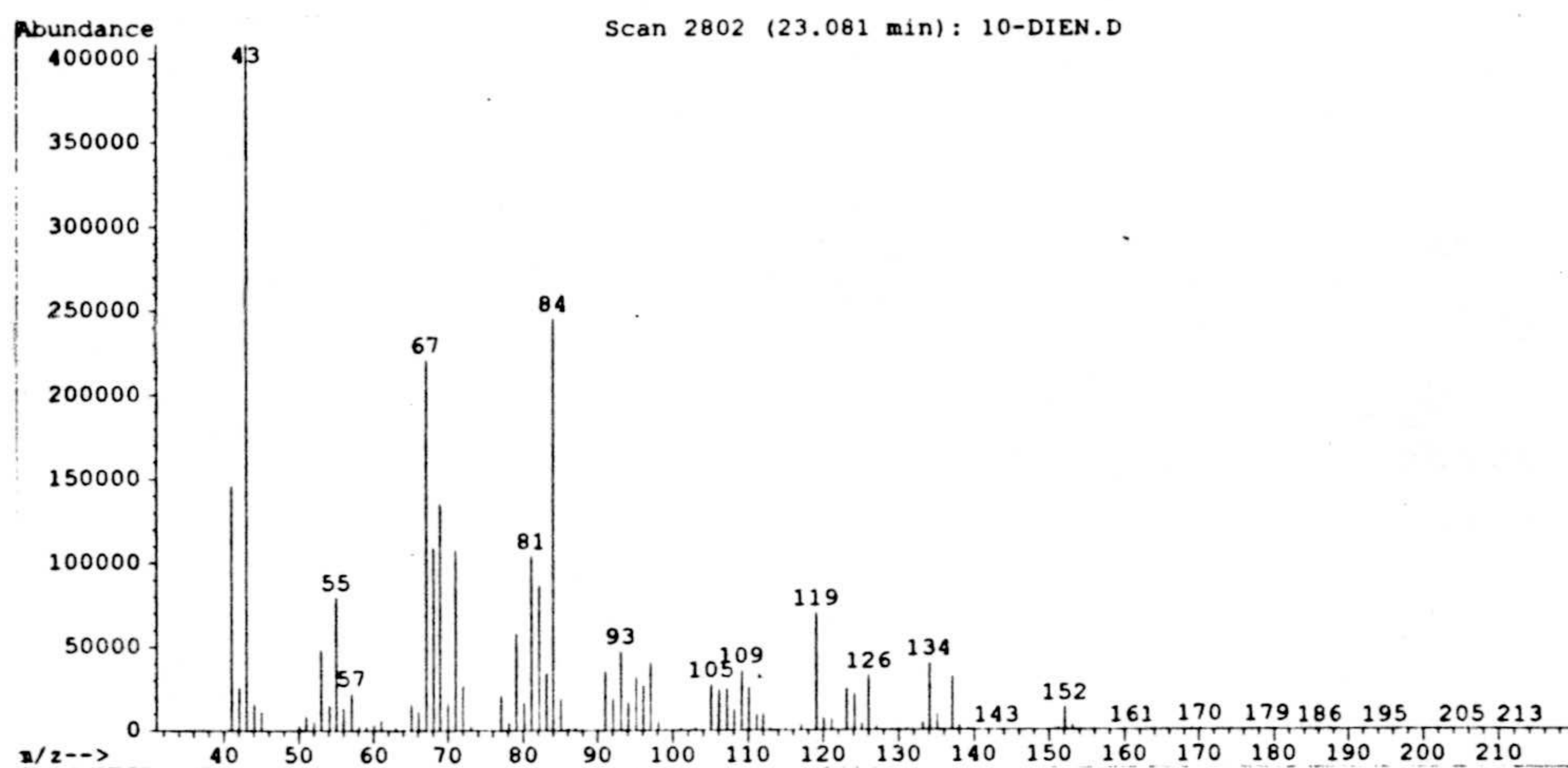


**Espectros 17c y 17d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 5-(1'-bromo-1'-metil) etil-2-metil-2-(2''-acetoxi) etil tetrahidrofurano (17).

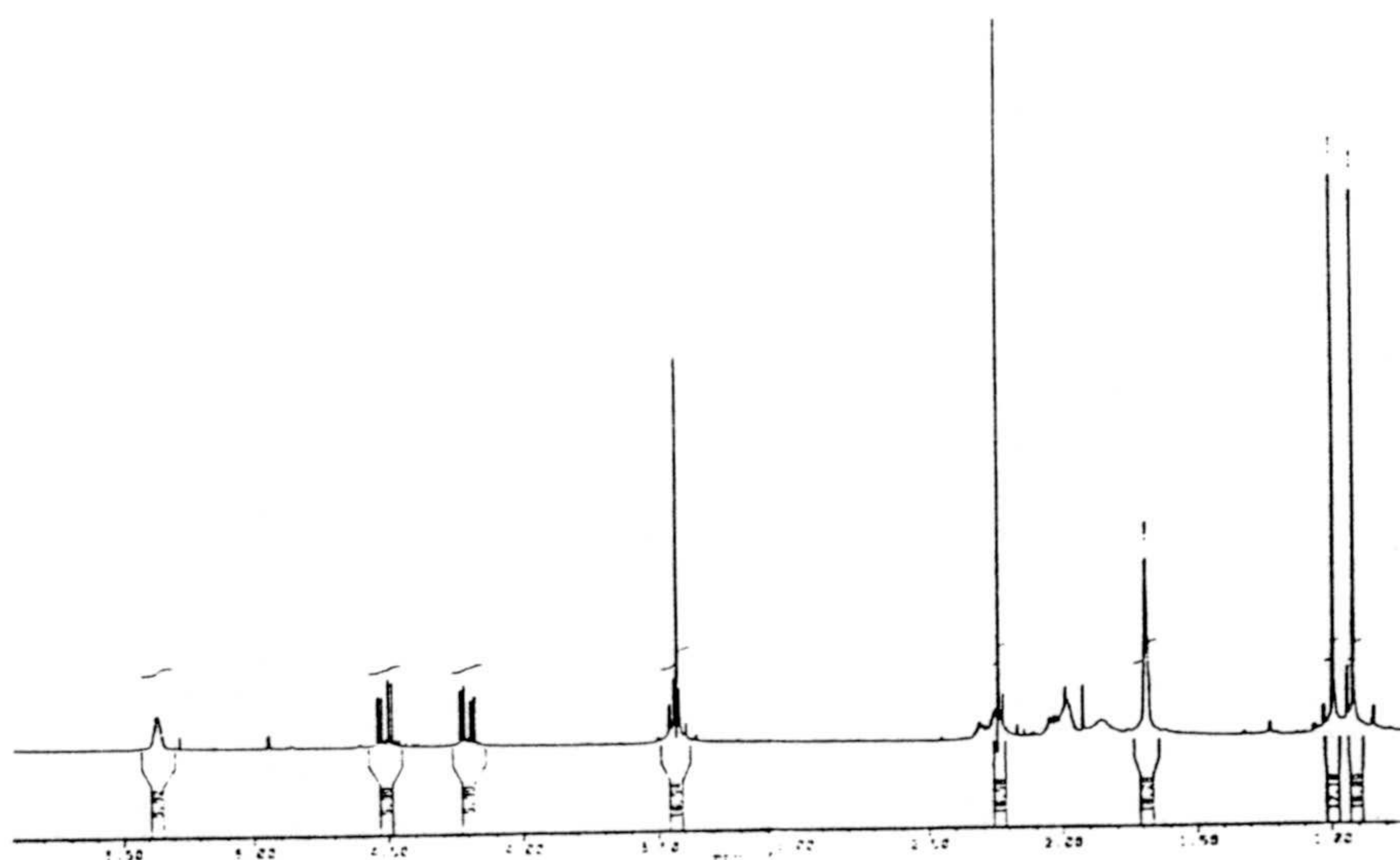
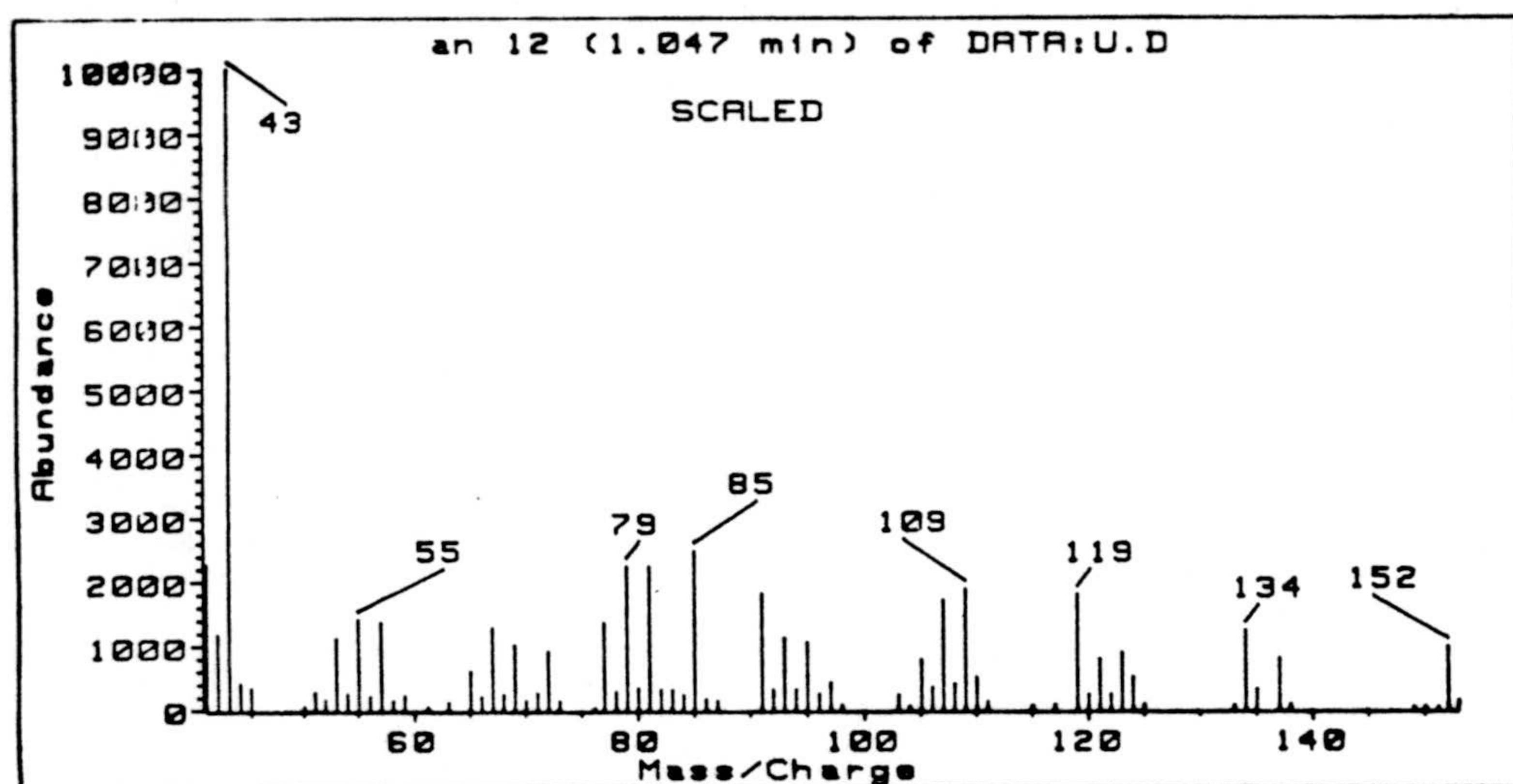


Espectros 18a y 18c. Espectros de IR y RMN  $^1\text{H}$  de acetato de 3,7-dimetil-6-hidroxi-2,7-octadienilo (18).



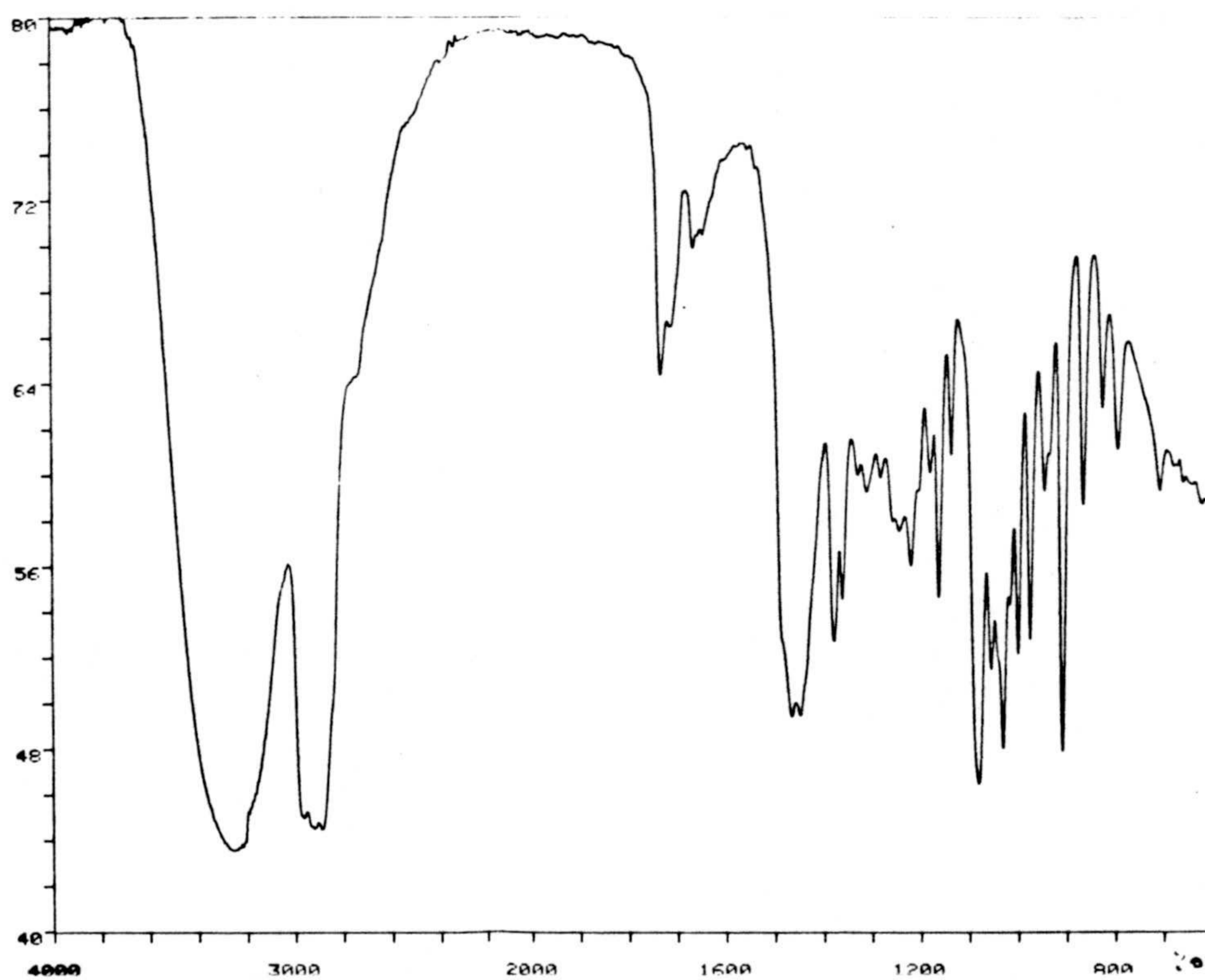
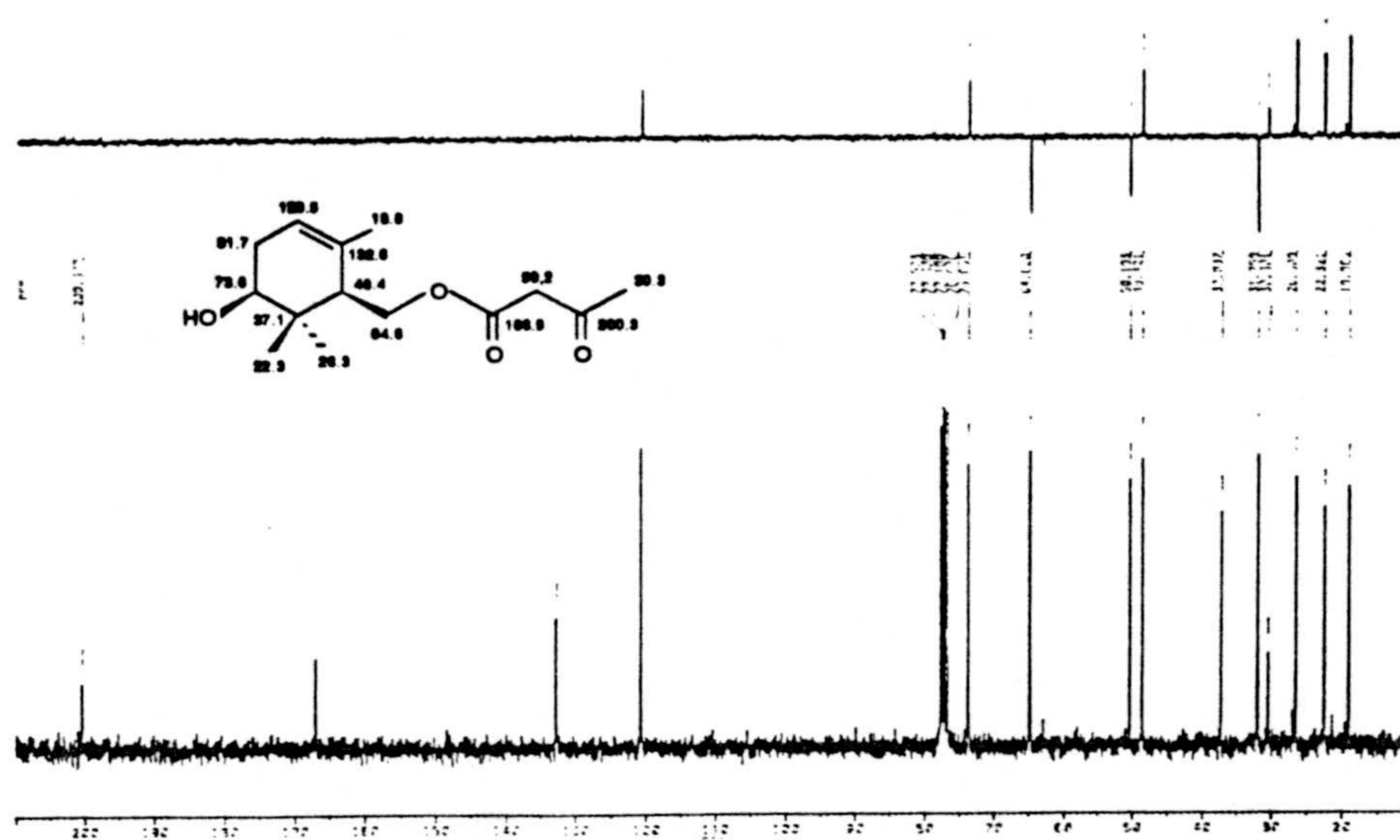


**Espectros 18d y 19a.** Espectro de masas de *acetato de 3,7-dimetil-6-hidroxi-2,7-octadienilo (18)* y espectro de IR de *acetilacetato de (5'-hidroxi-2'-6'-6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (19)*.

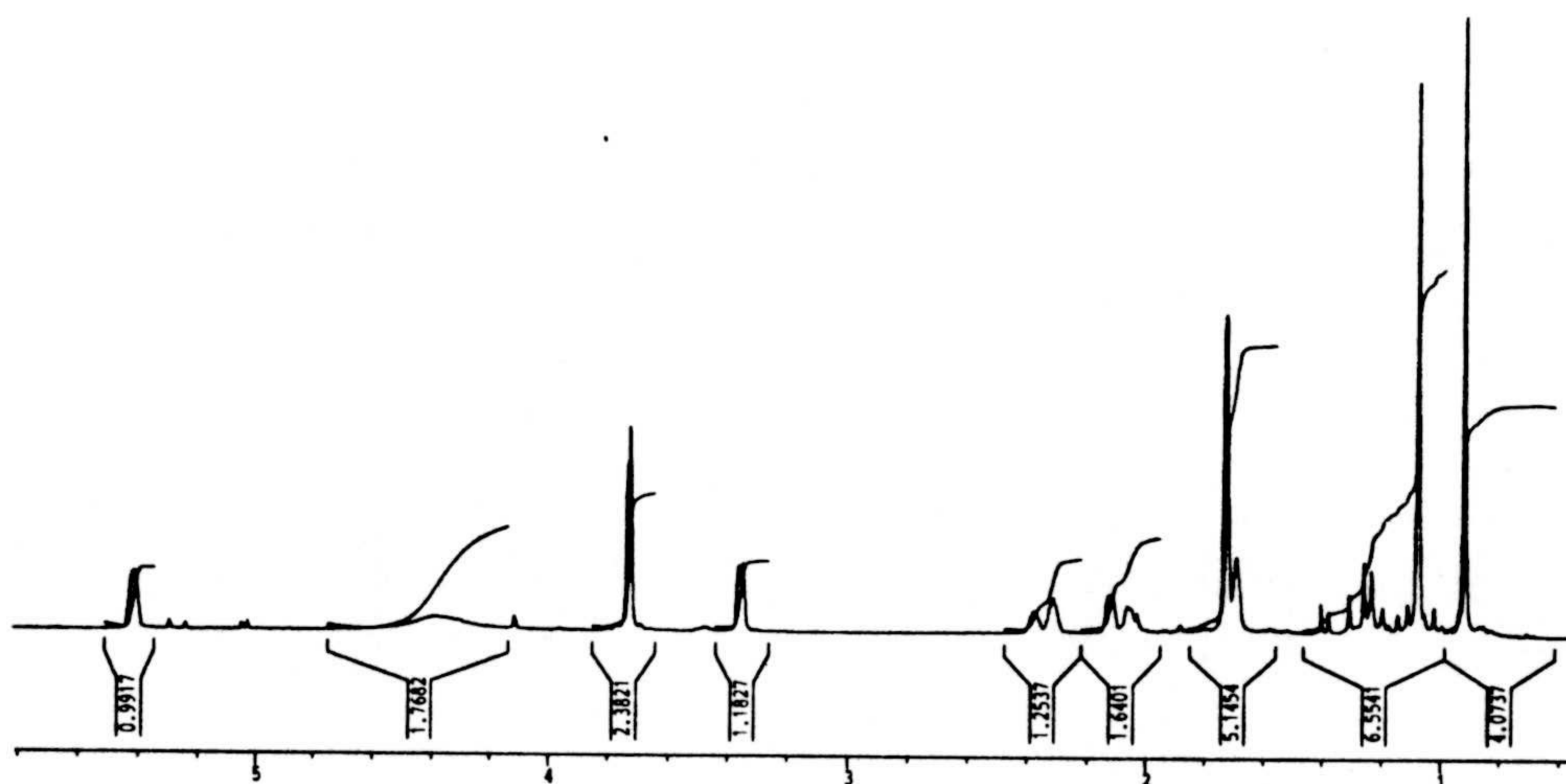
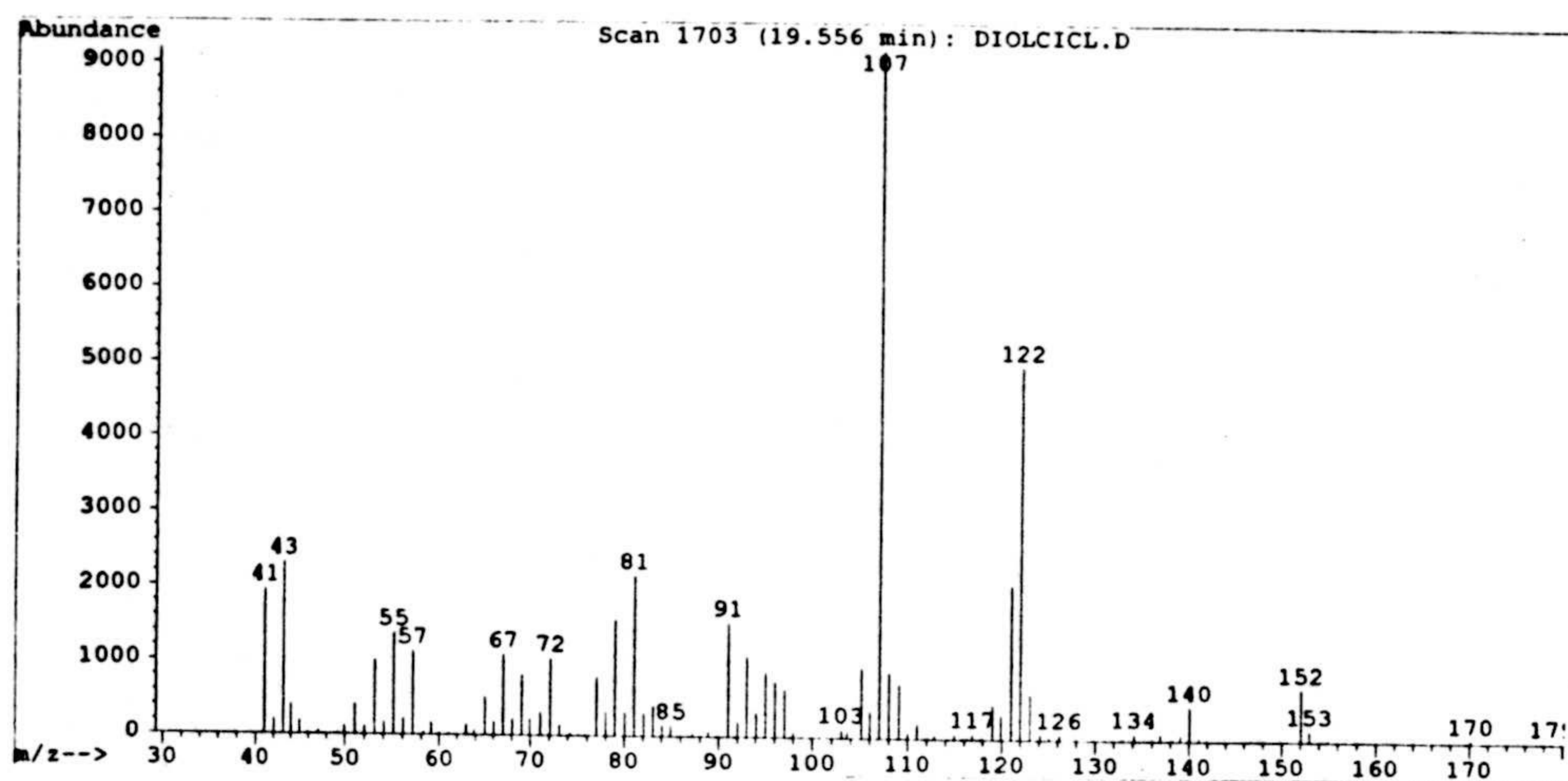


**Espectros 19b y 19c.** Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de *acetilacetato de (5'-hidroxi-2'-6'-6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (19)*.



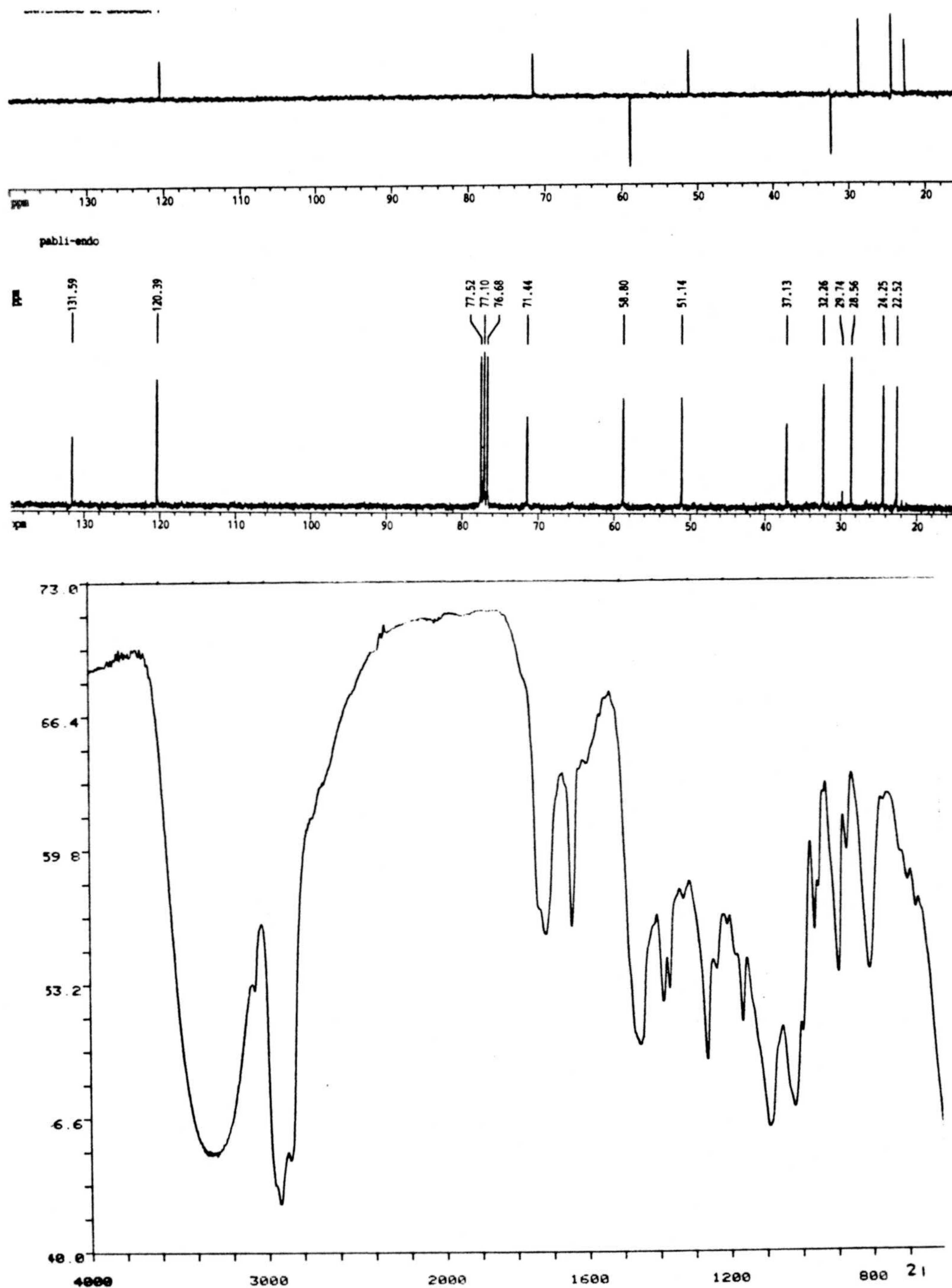


**Espectros 19d y 20a.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de acetilacetato de (5'-hidroxi-2'-6'-6'-trimetil)-2'-ciclohexenil metilo (19) y espectro de IR de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil carbinol (20).

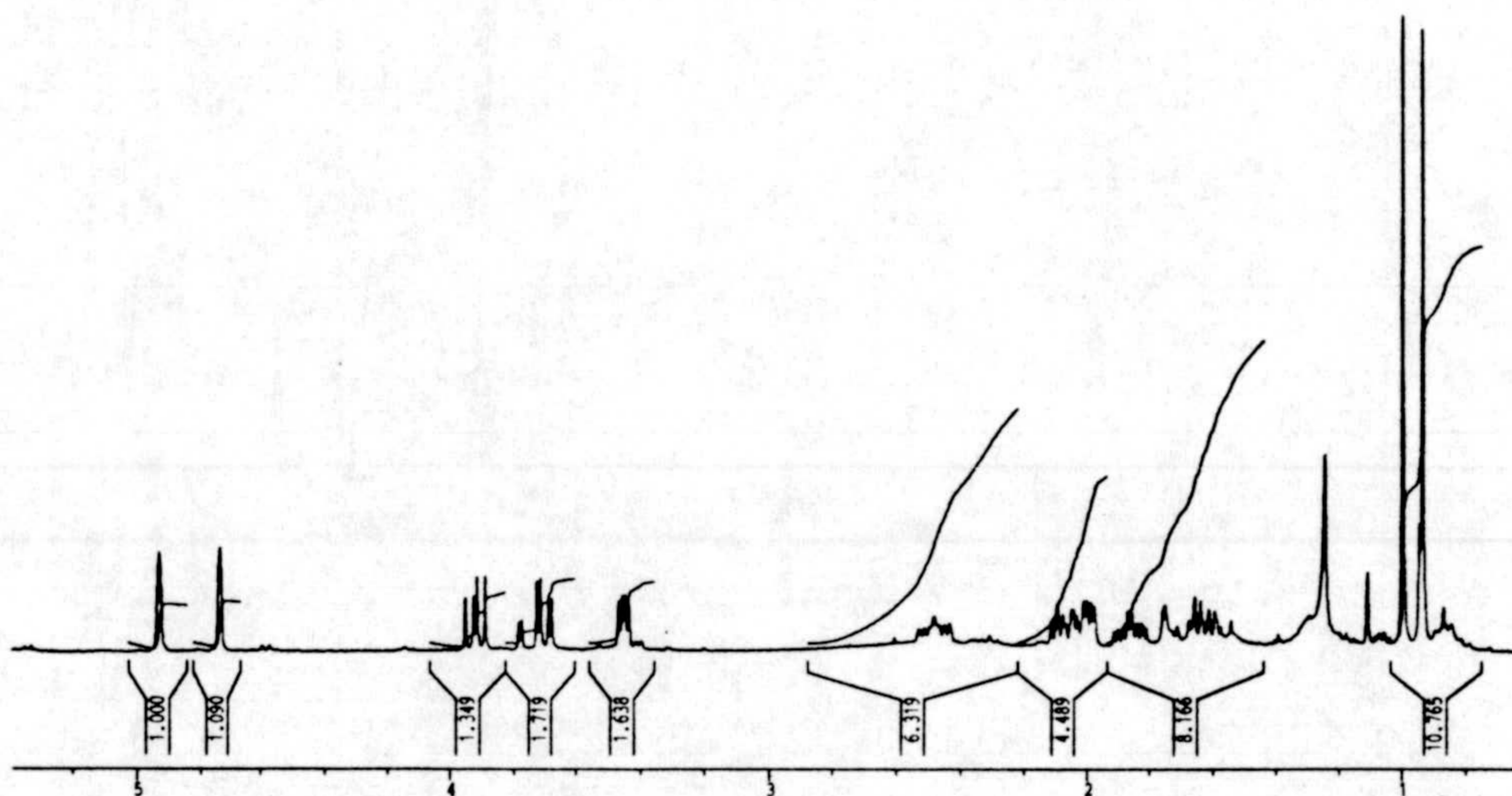
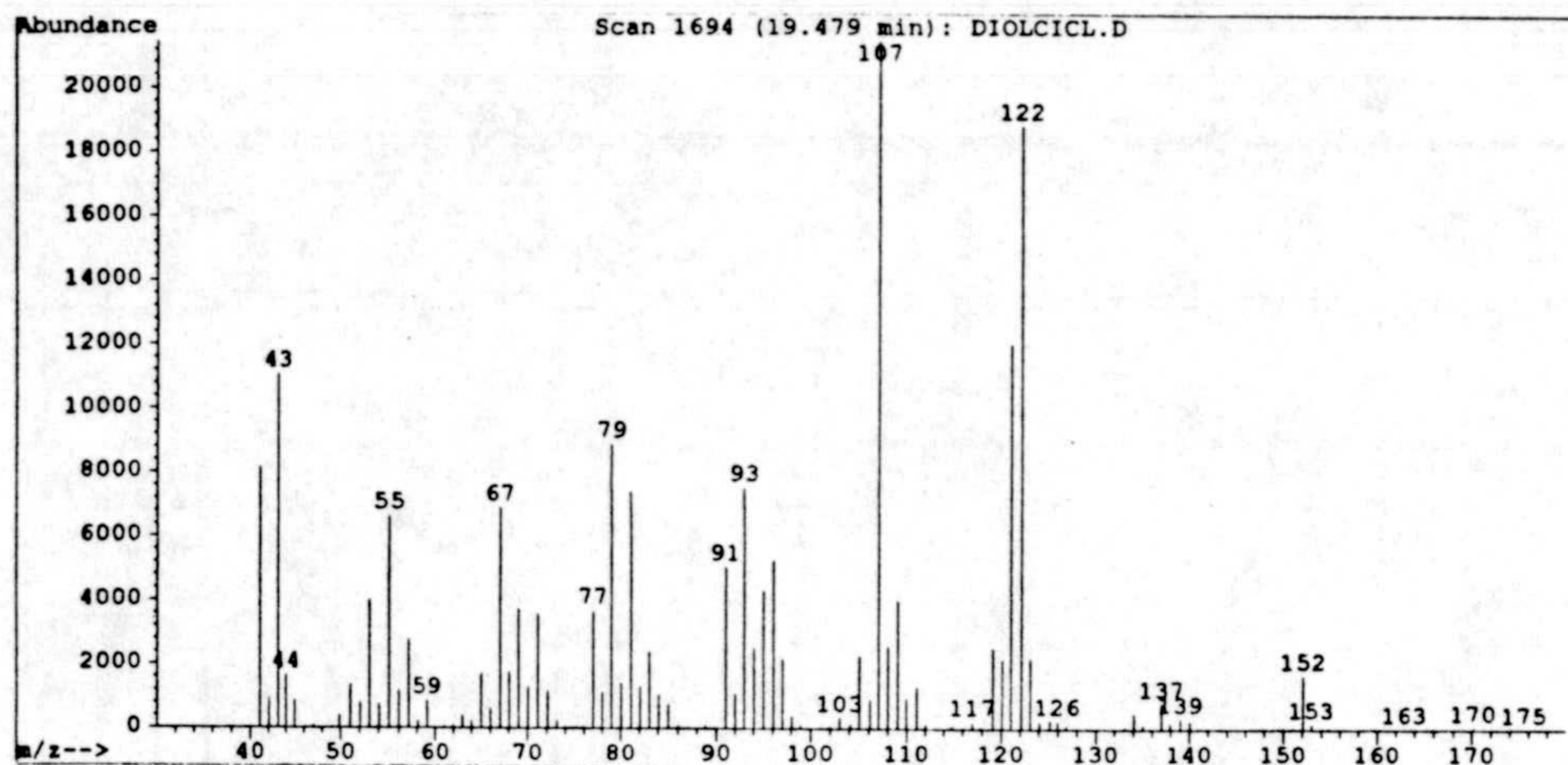


Espectros 20b y 20c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de (*5'*-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil carbinol (20).



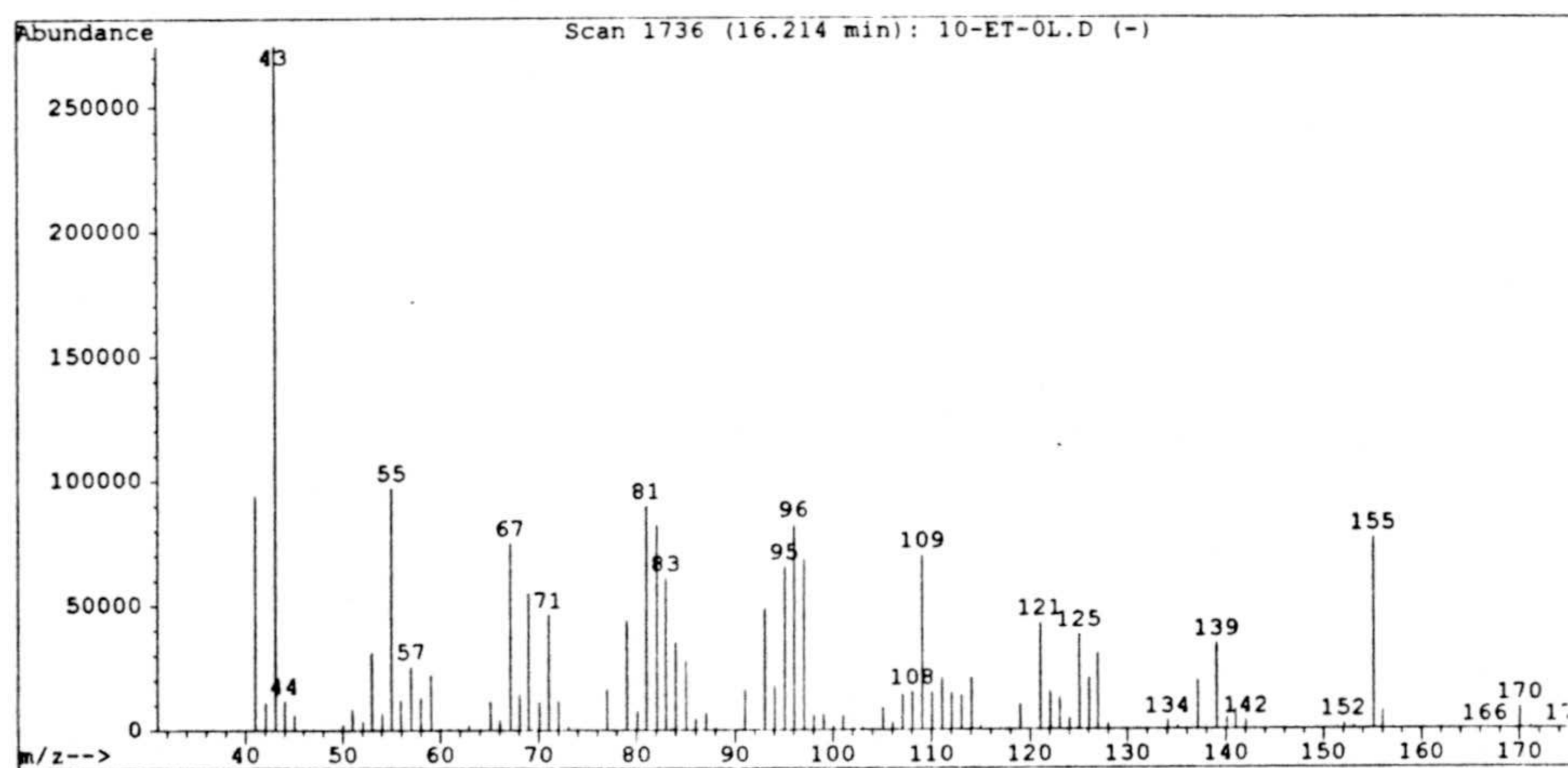
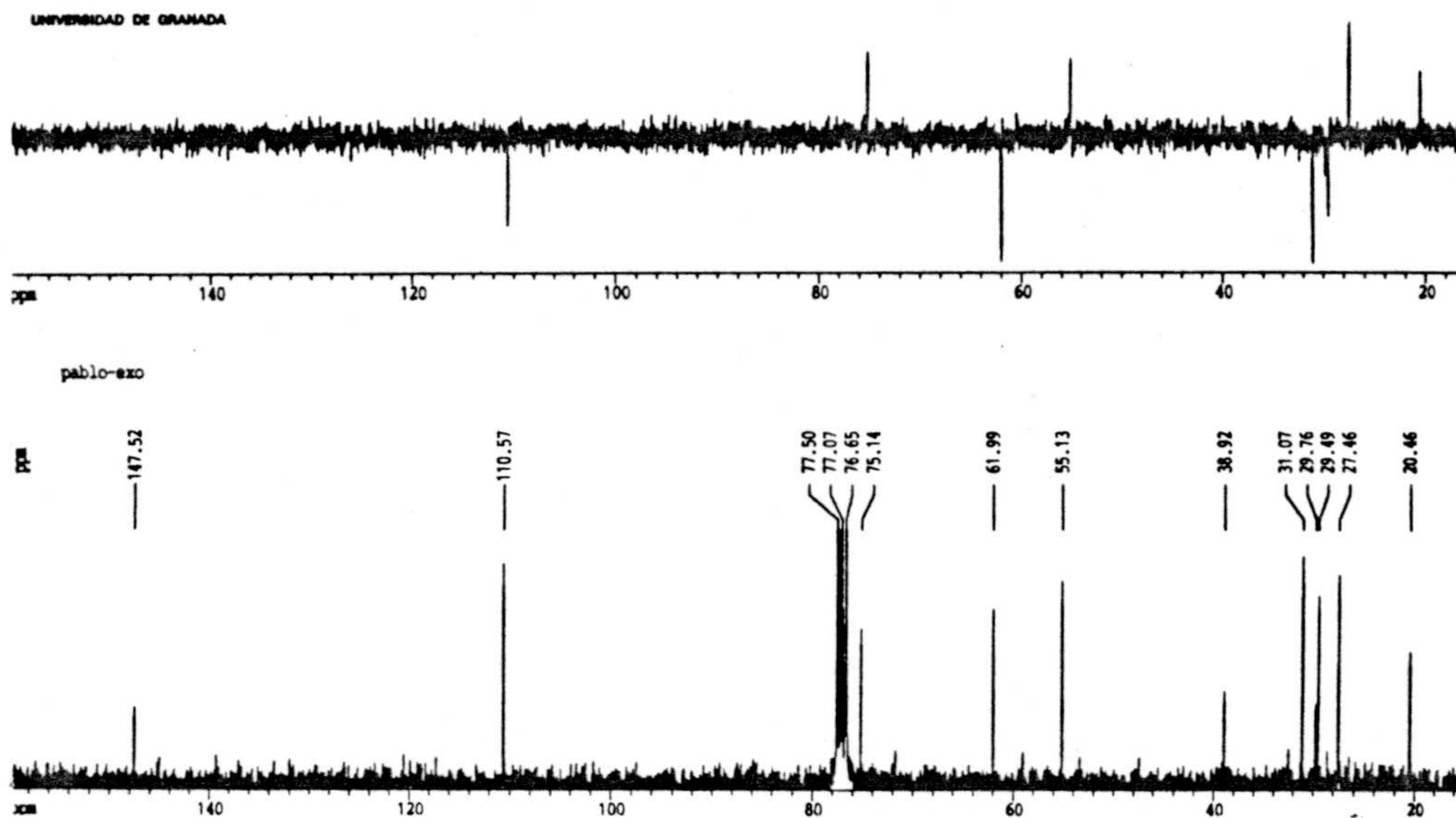


**Espectros 20d y 21a.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil carbinol (20) y espectro de IR de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (21).

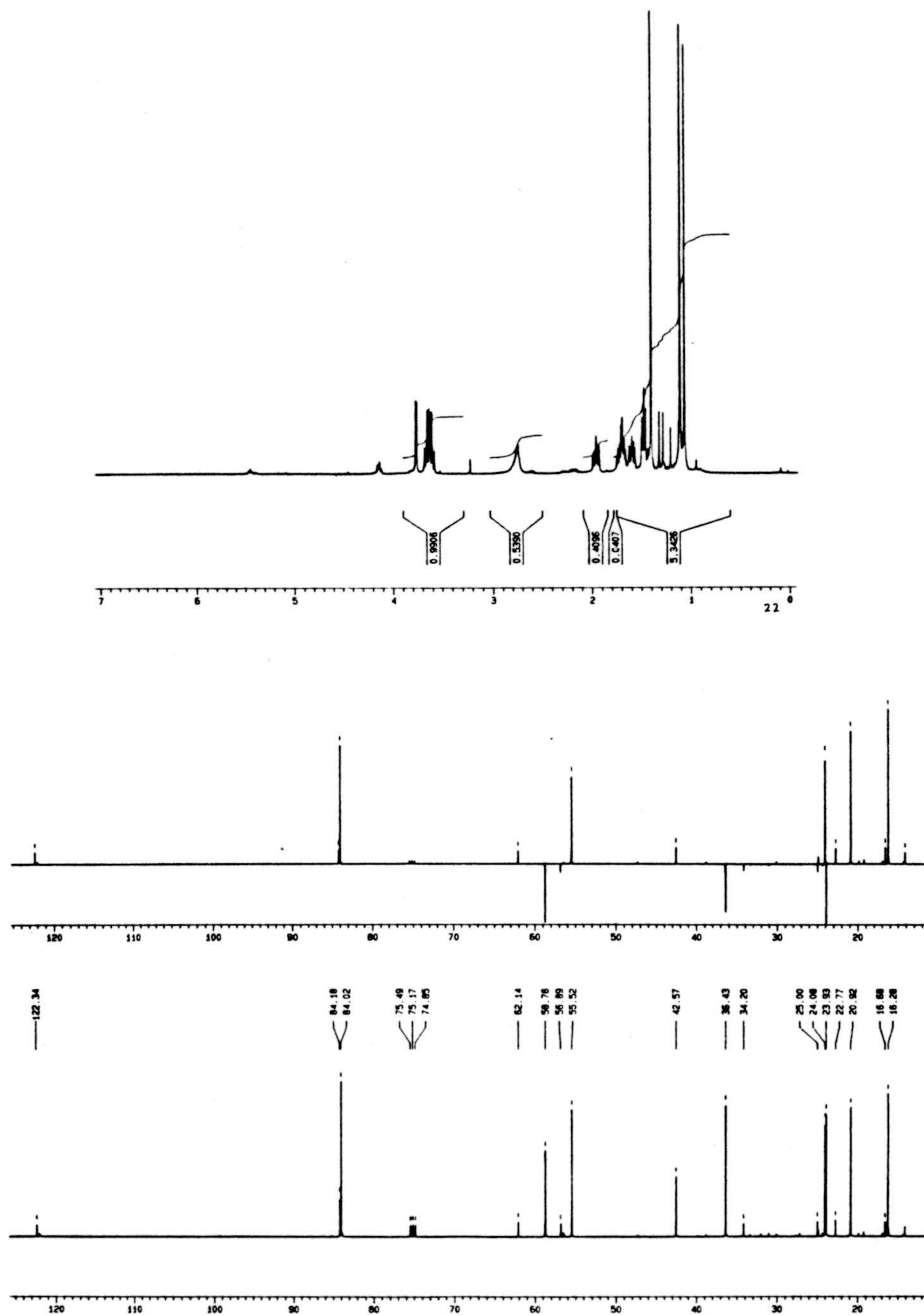


Espectros 21b y 21c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (21).



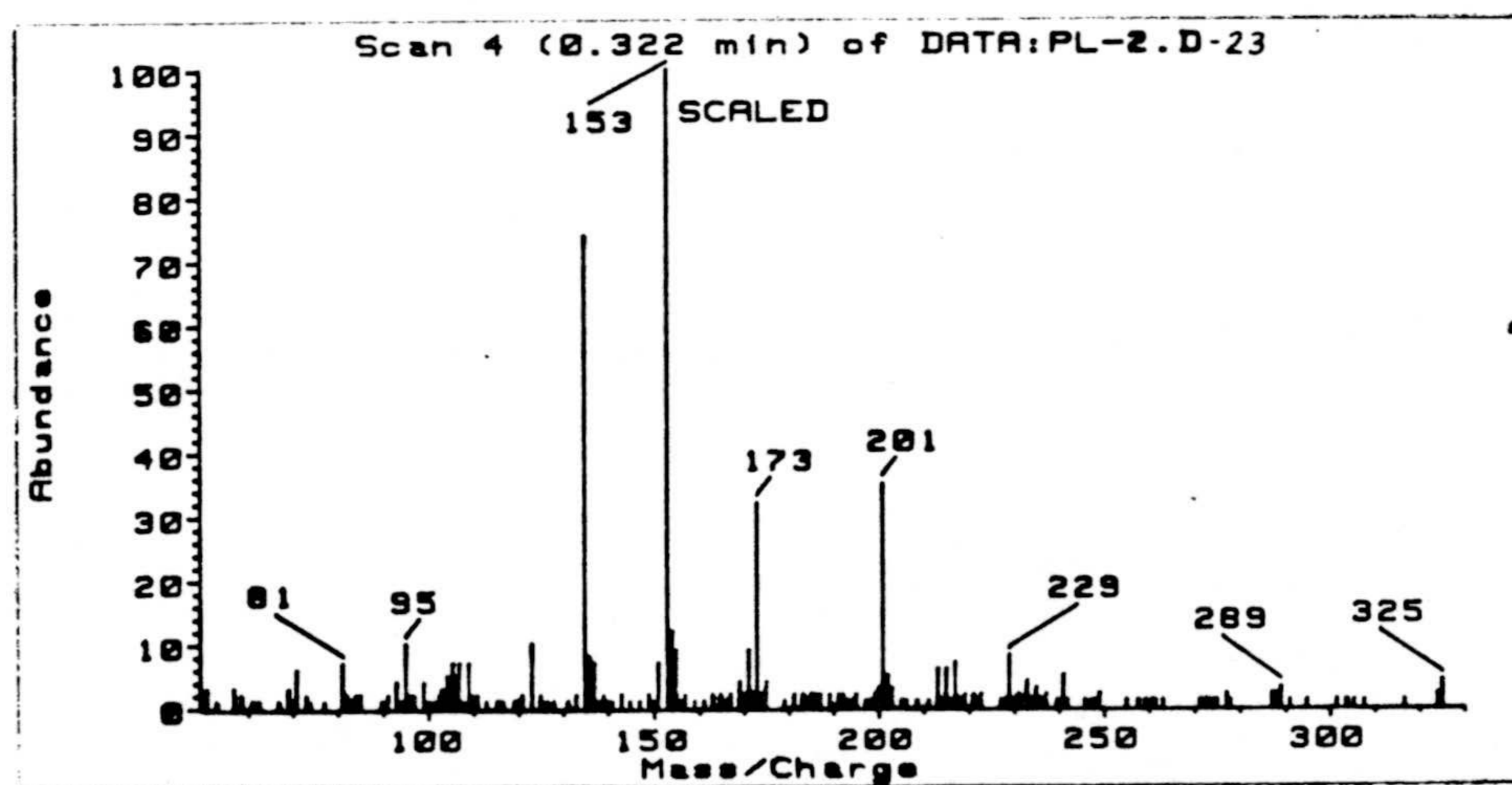
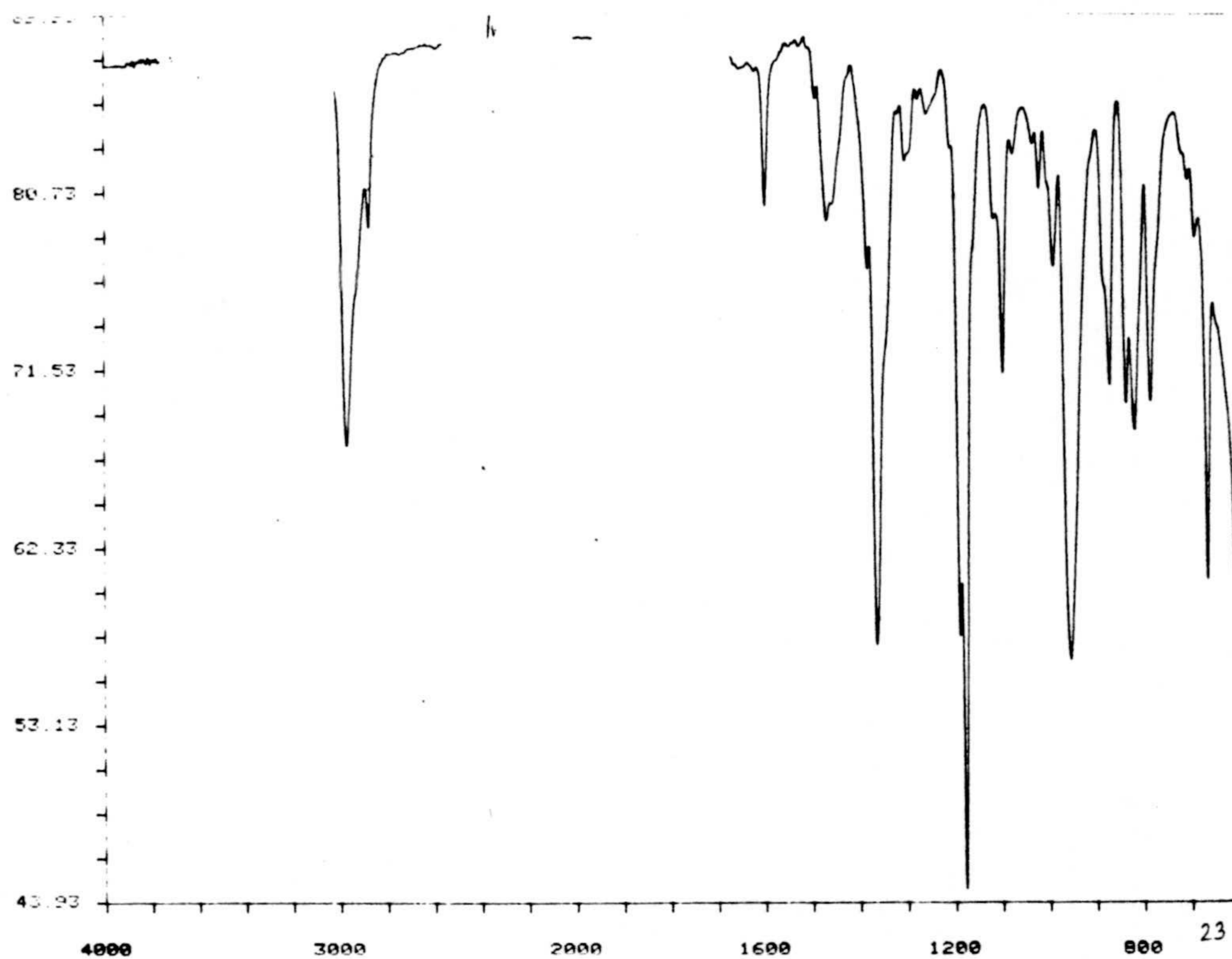


**Espectros 21d y 22b.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil carbinol (**21**) y espectro de masas de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil carbinol (**22**).

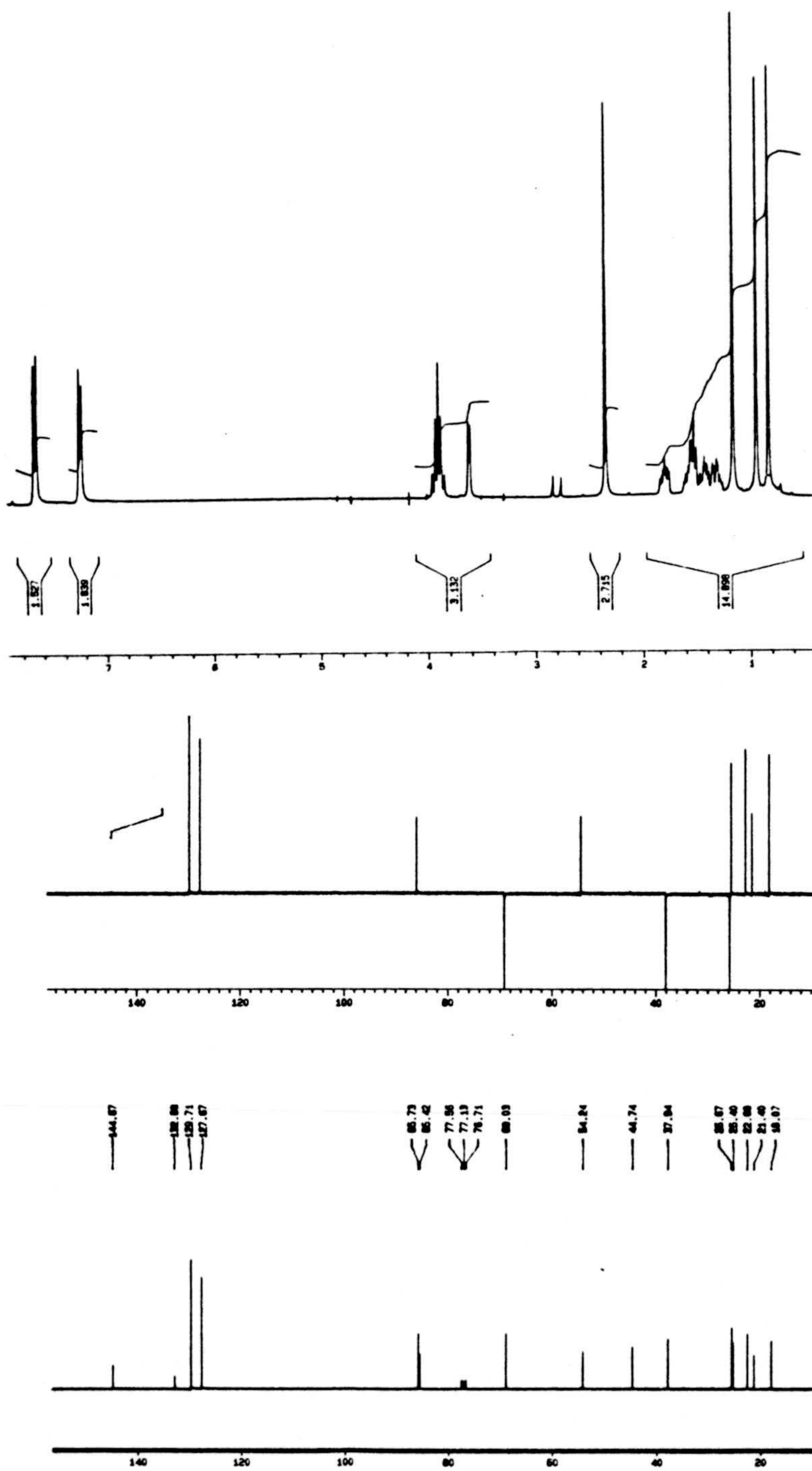


Espectros 22c y 22d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (2'5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil carbinol (22).



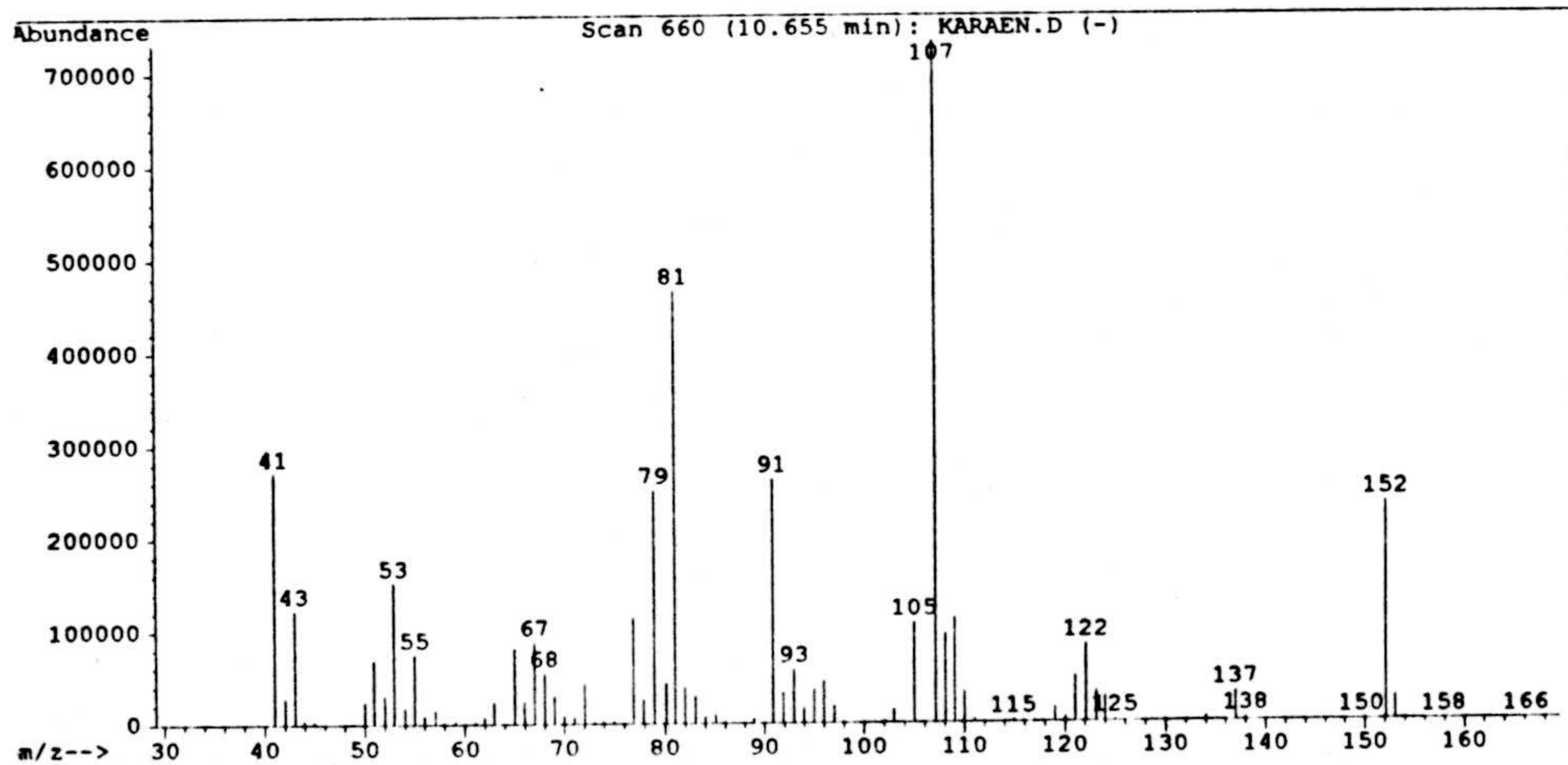
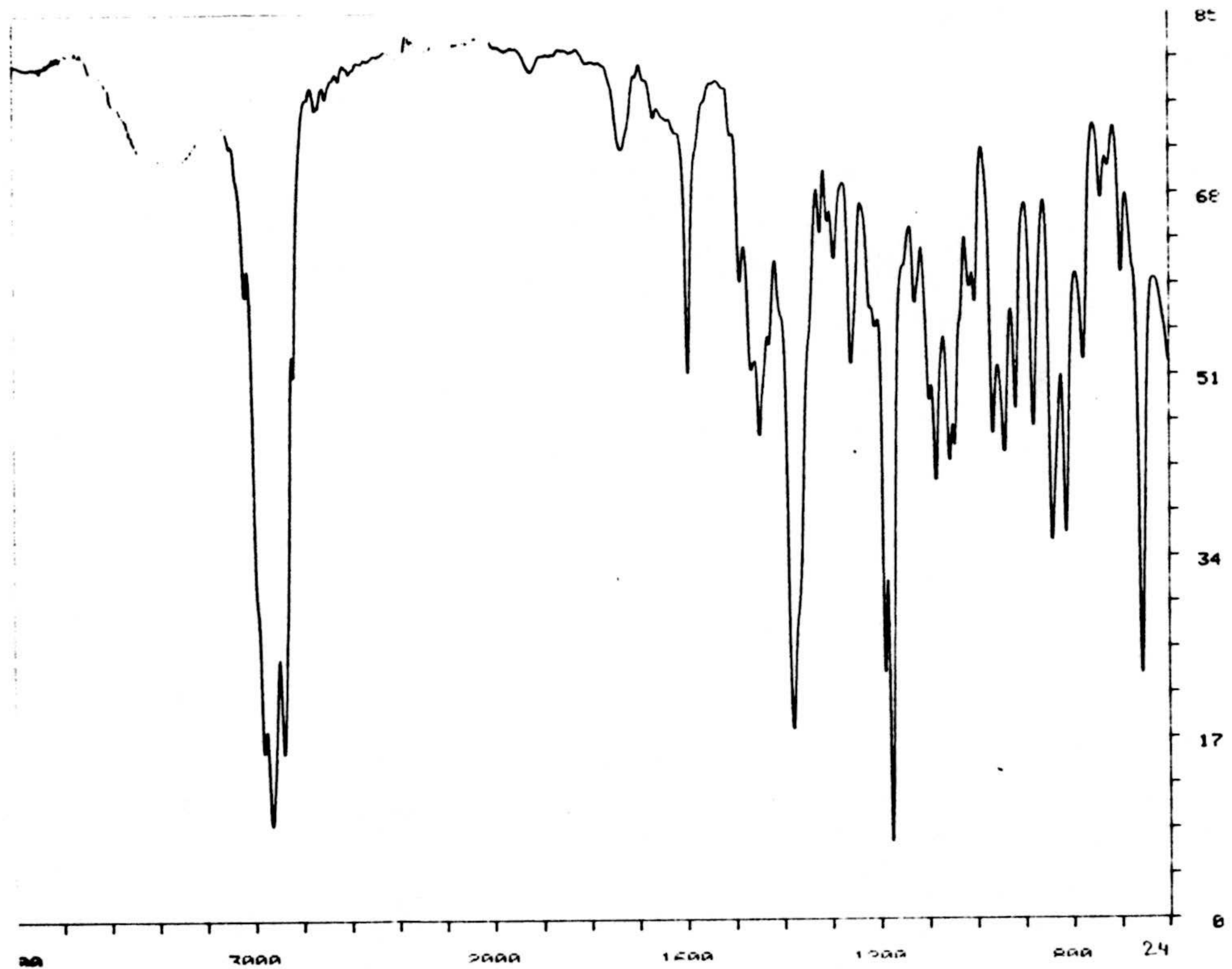


Espectros 23a y 23b. Espectros de IR y masas de *tosilato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (23)*.

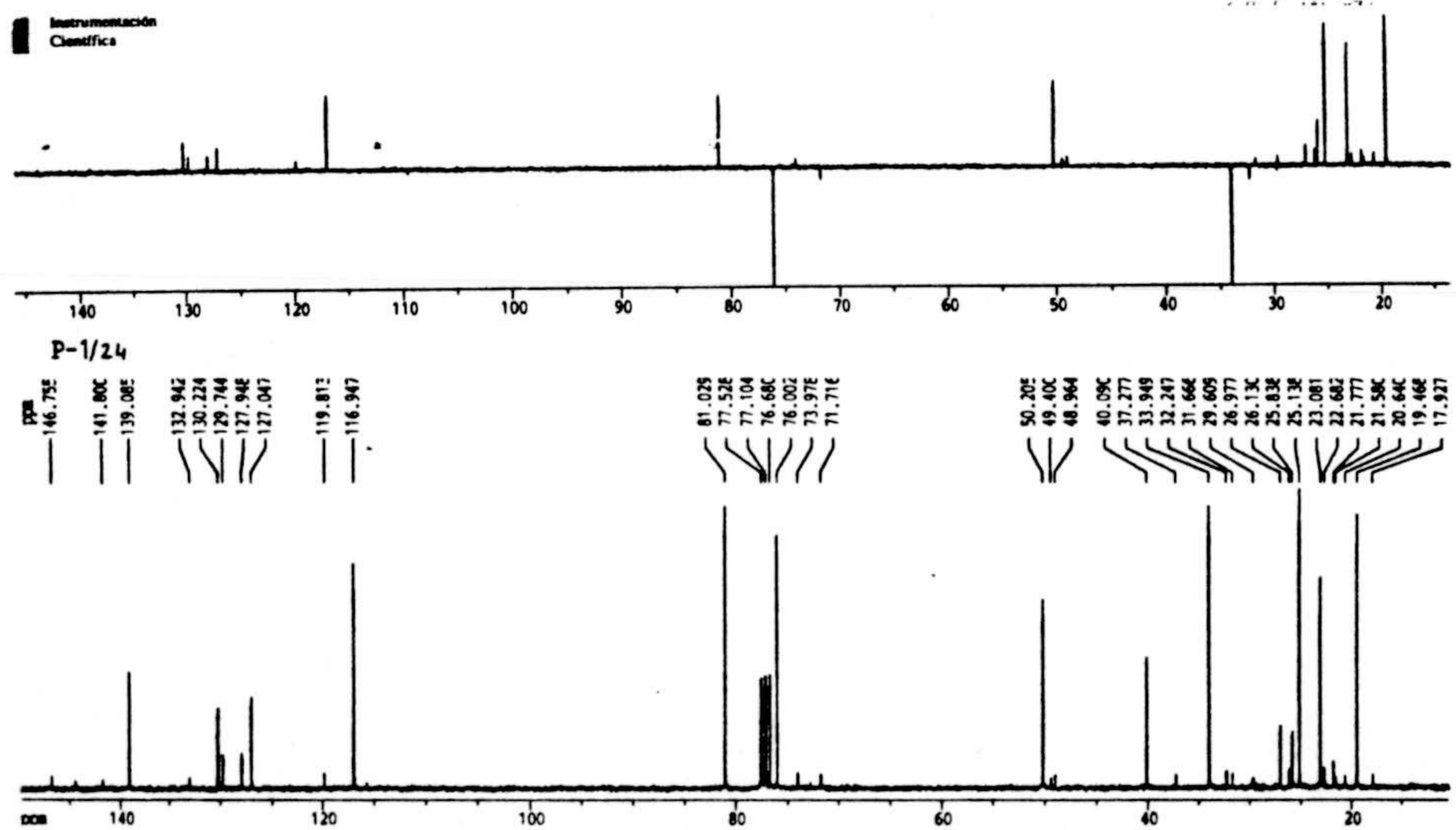
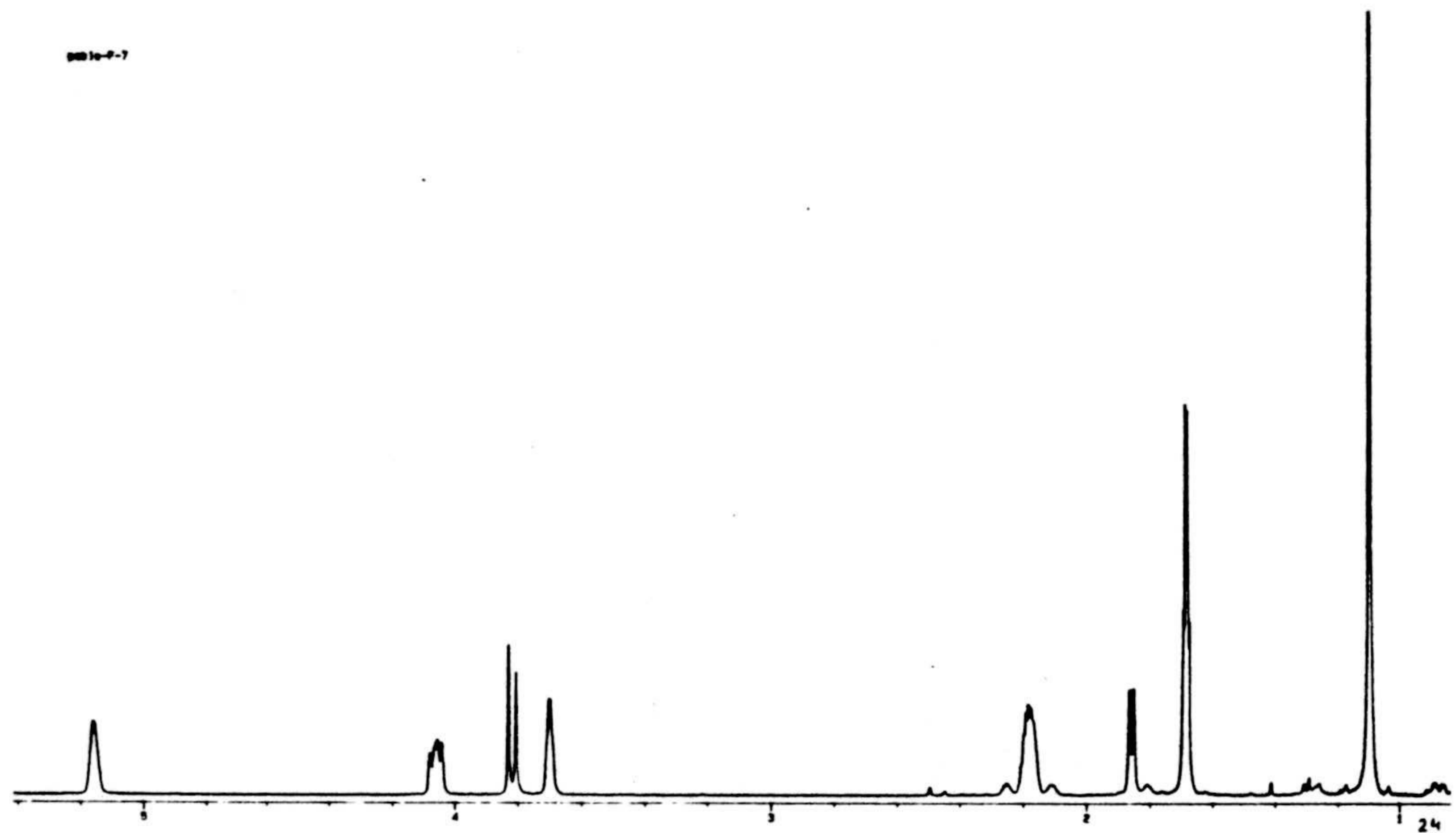


Espectros 23c y 23d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de tosilato de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil metilo (23).





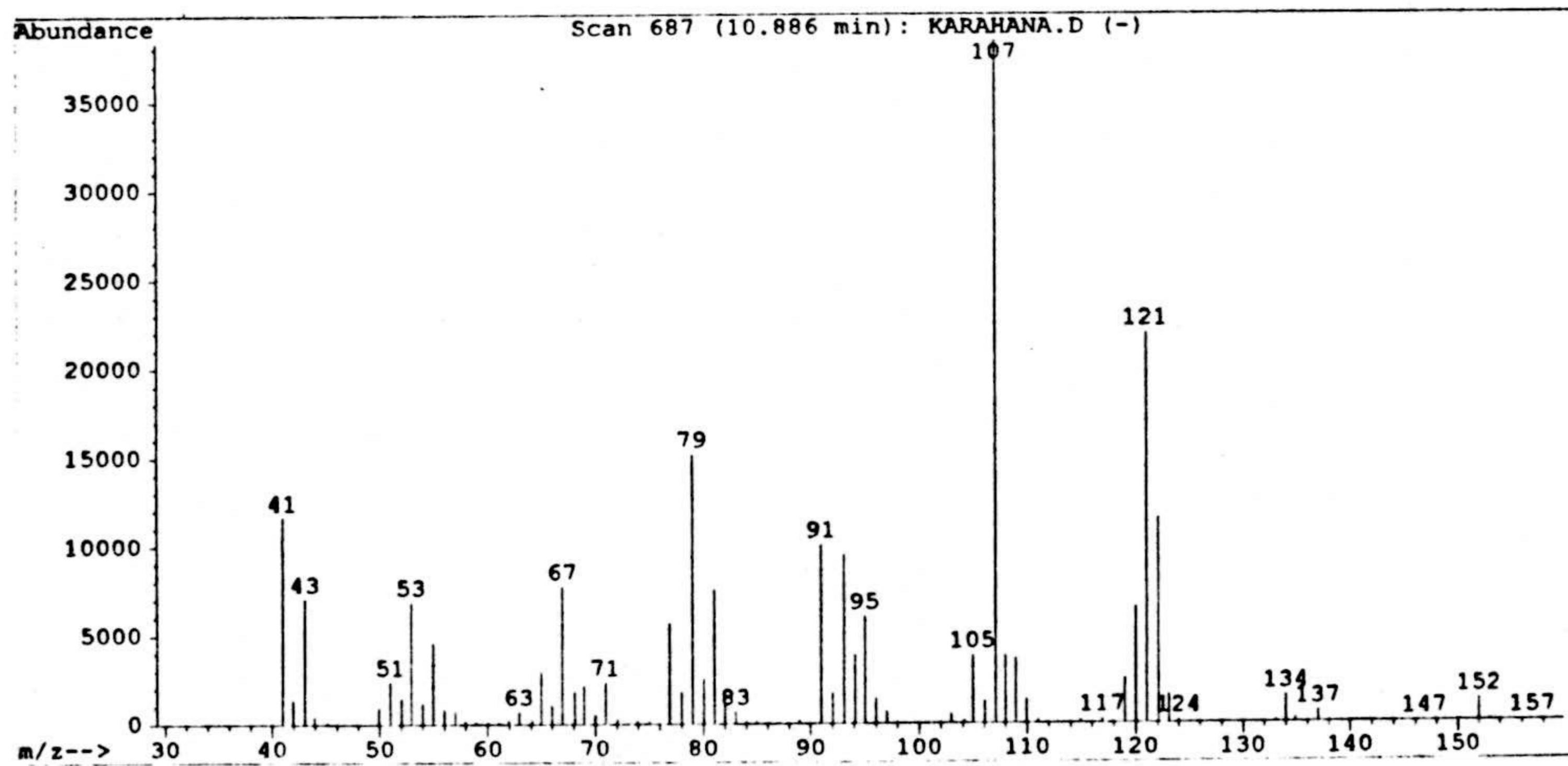
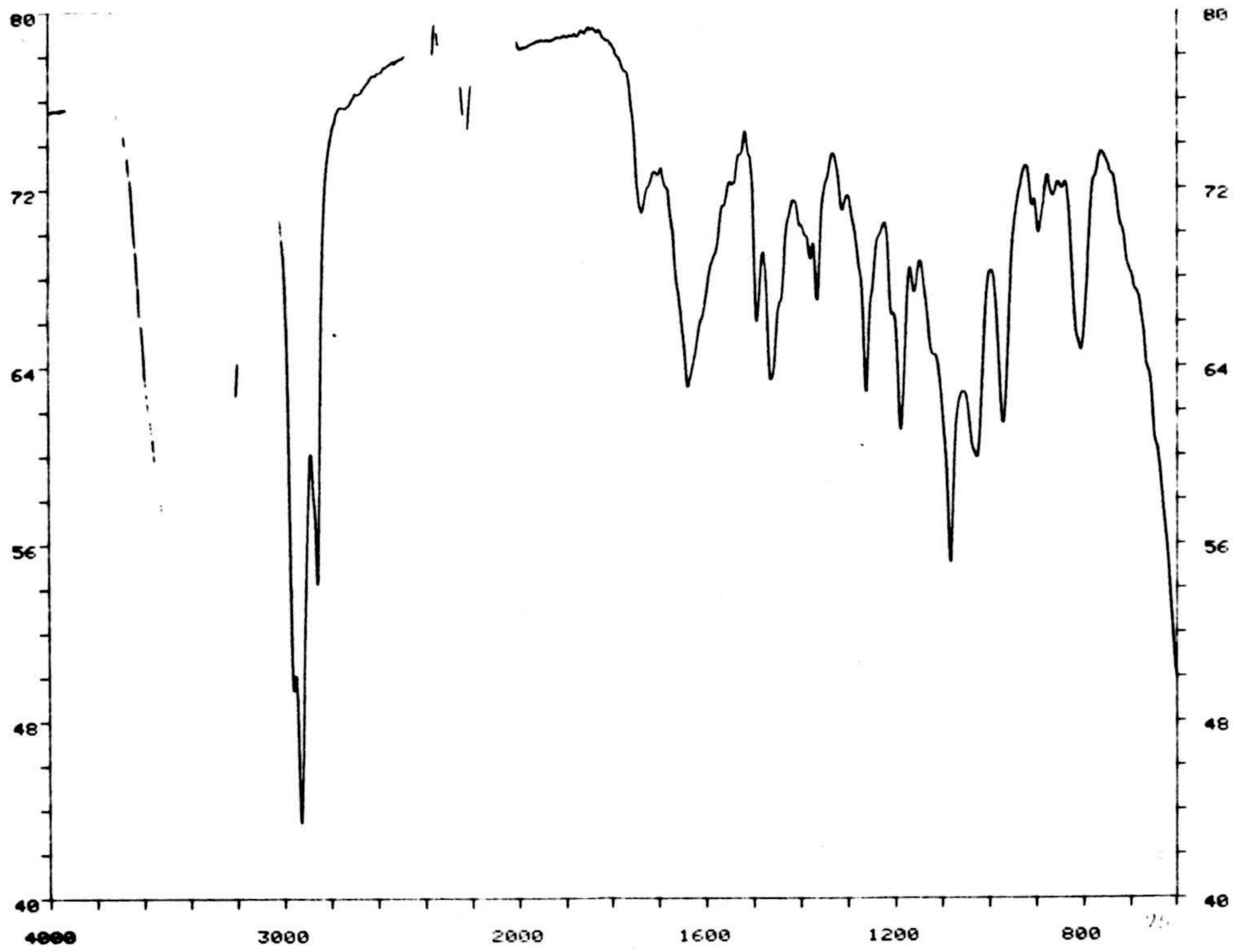
Espectros 24a y 24b. Espectros de IR y masas de  $(\pm)$ - $\alpha$ -karahana éter (24).



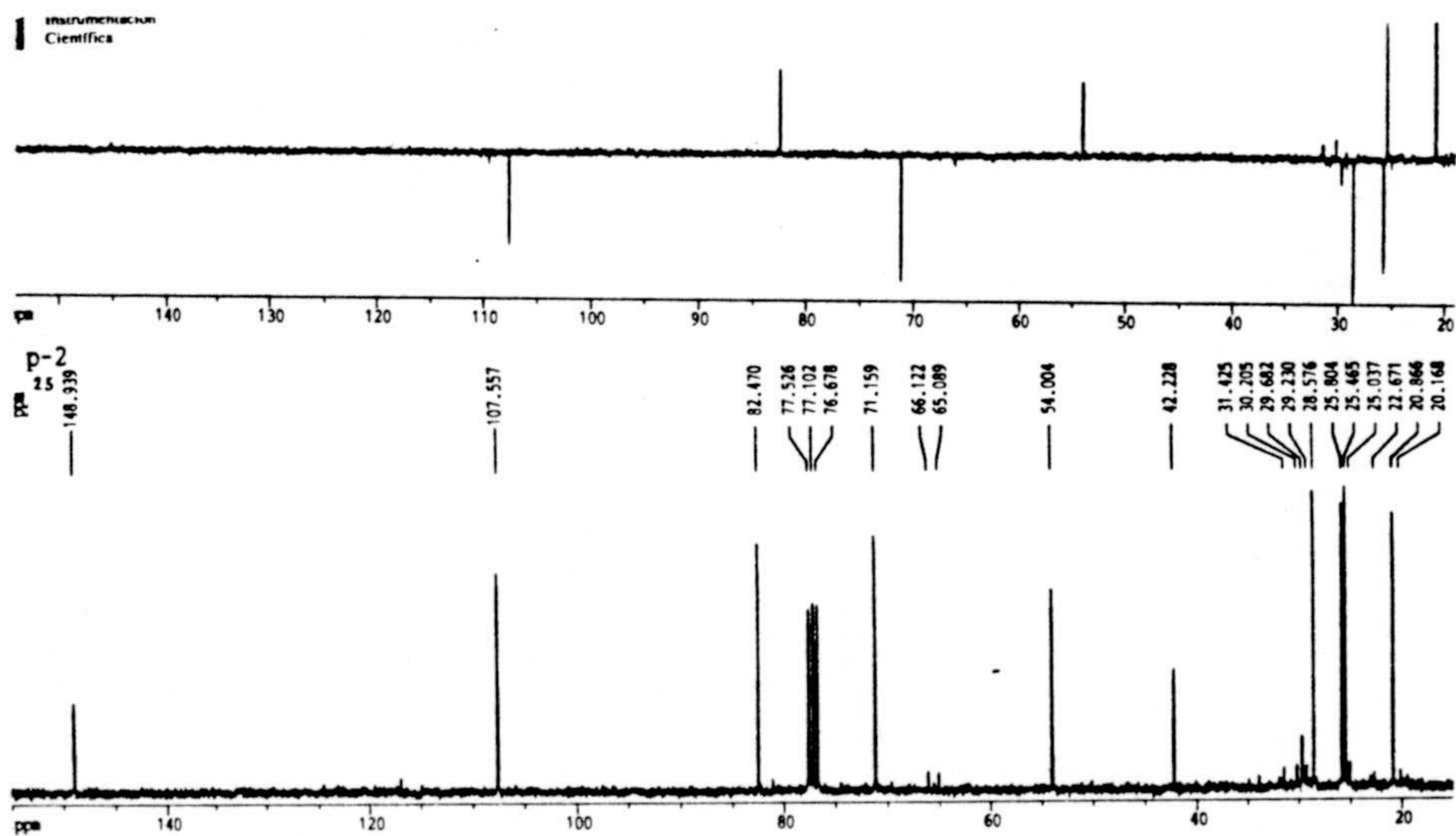
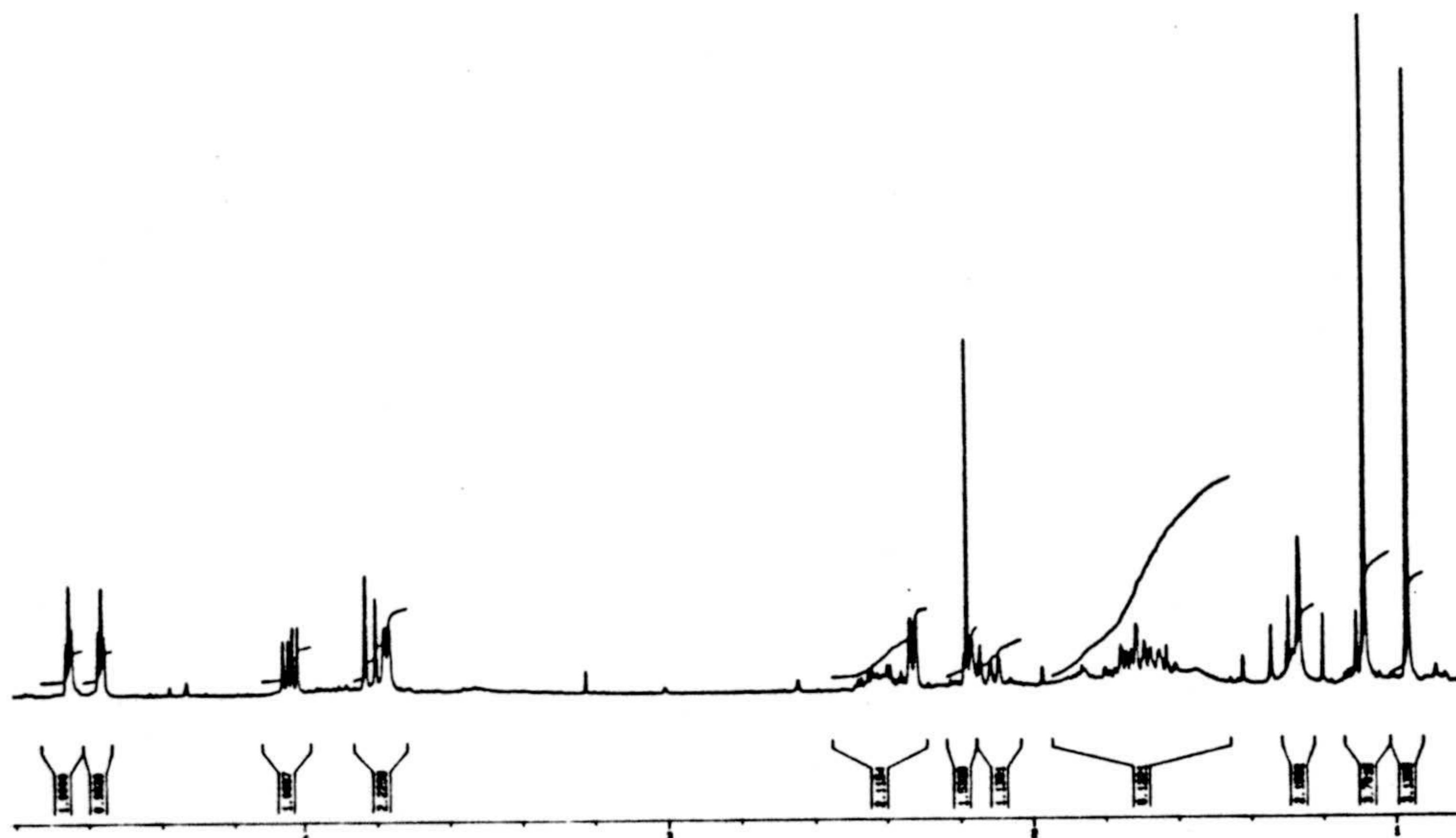
Espectros 24c y 24d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de  $(\pm)$ - $\alpha$ -karahana éter

(24).





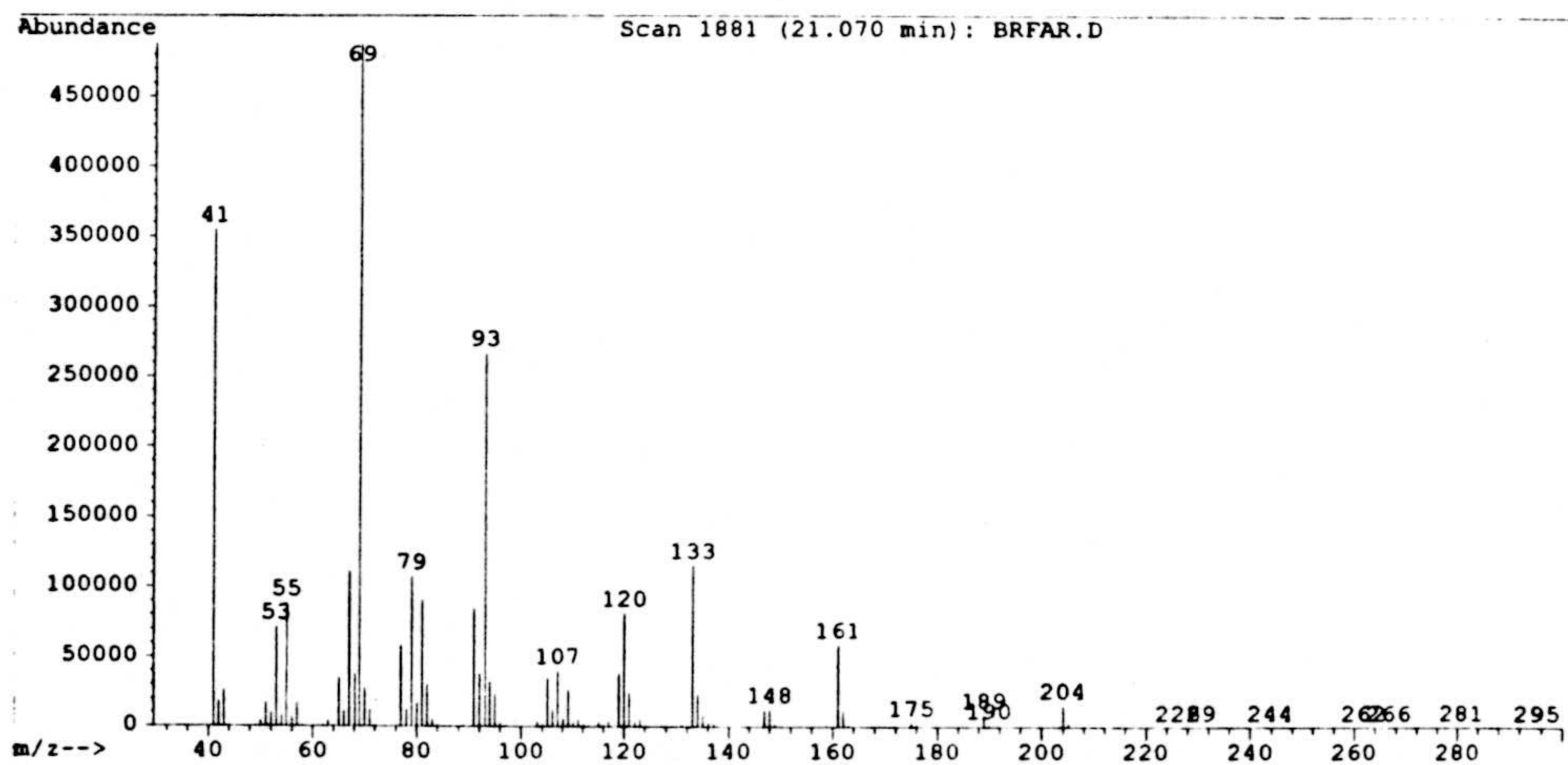
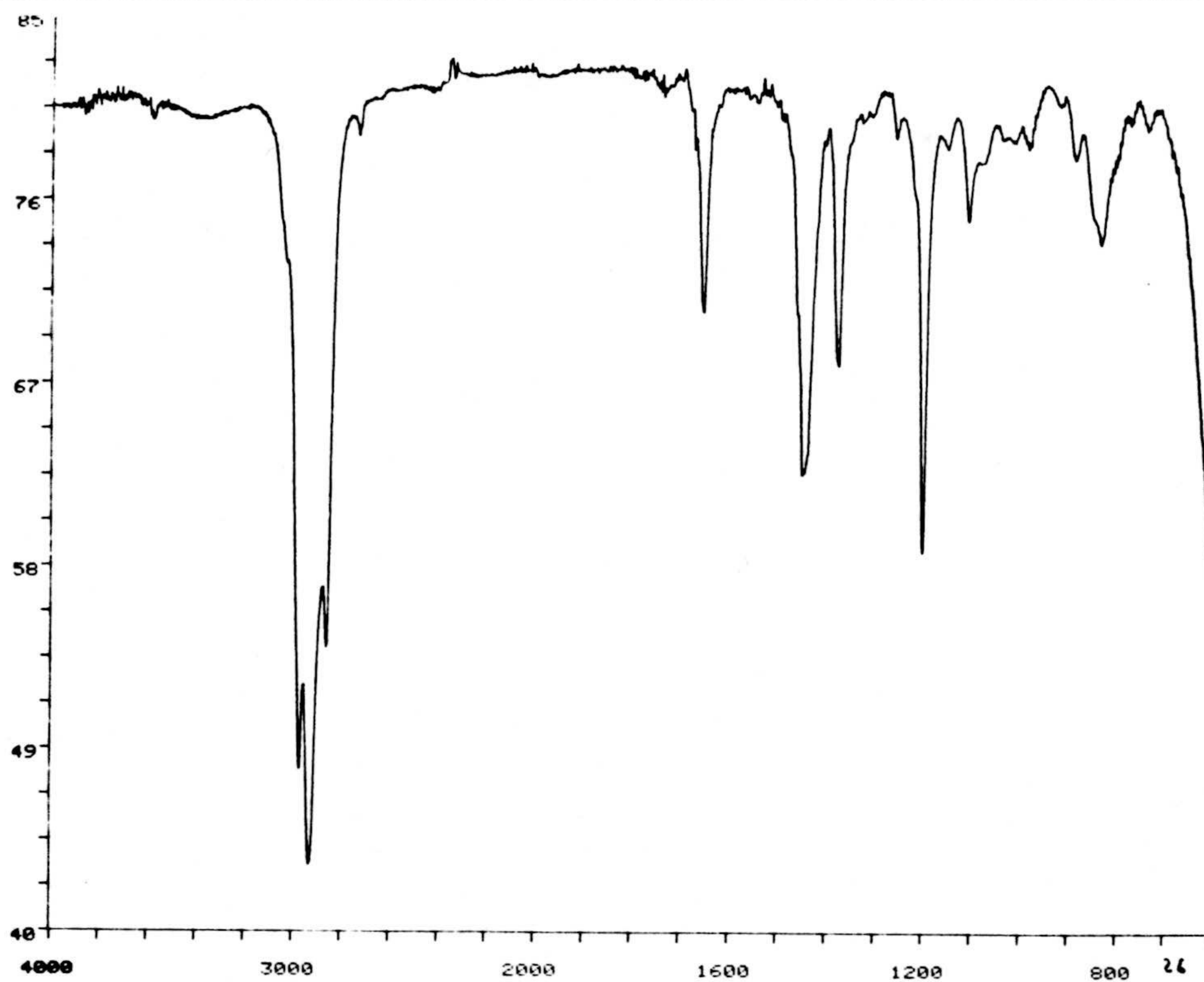
Espectros 25a y 25b. Espectros de IR y masas de ( $\pm$ )-karahana éter (25).



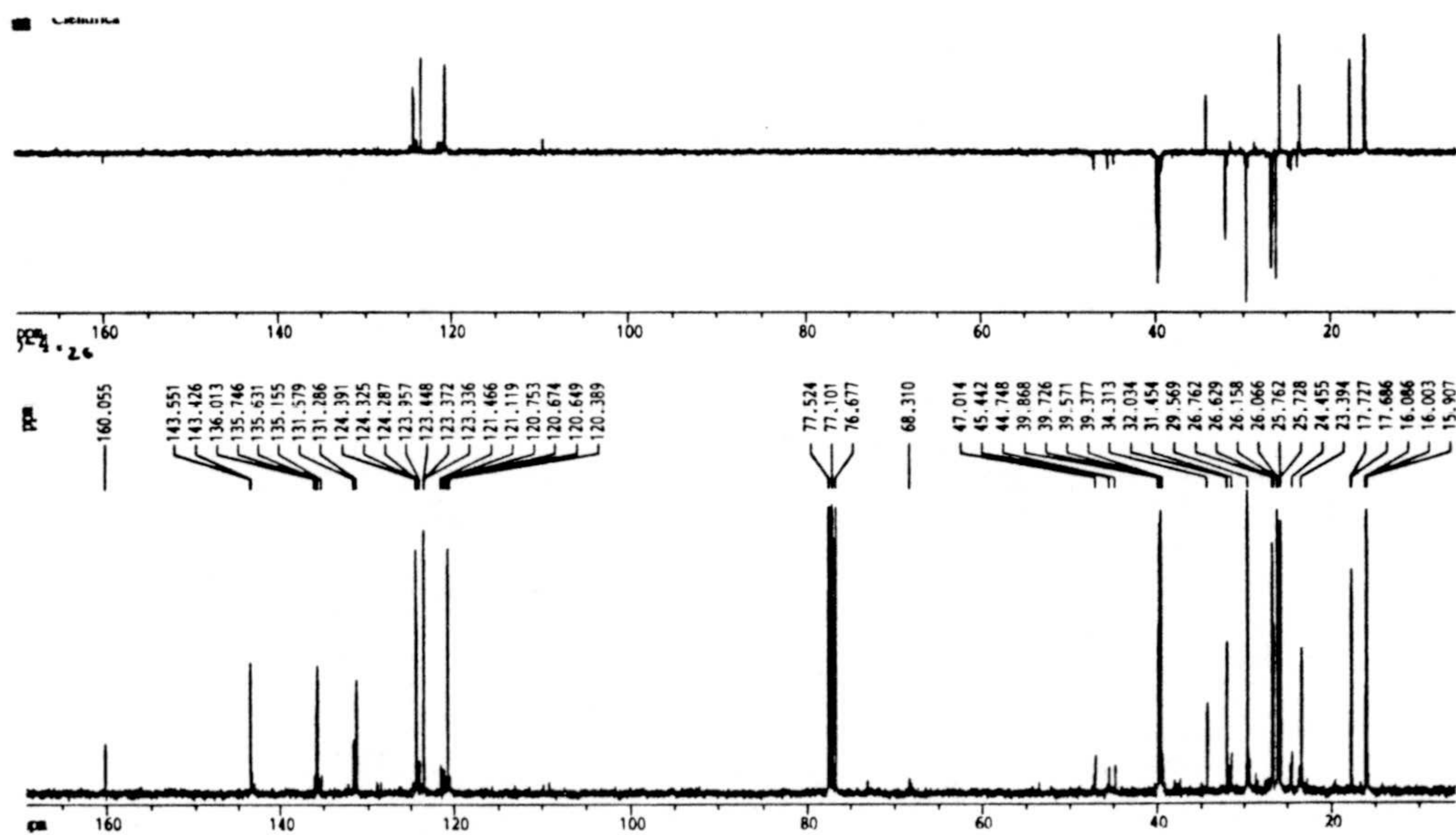
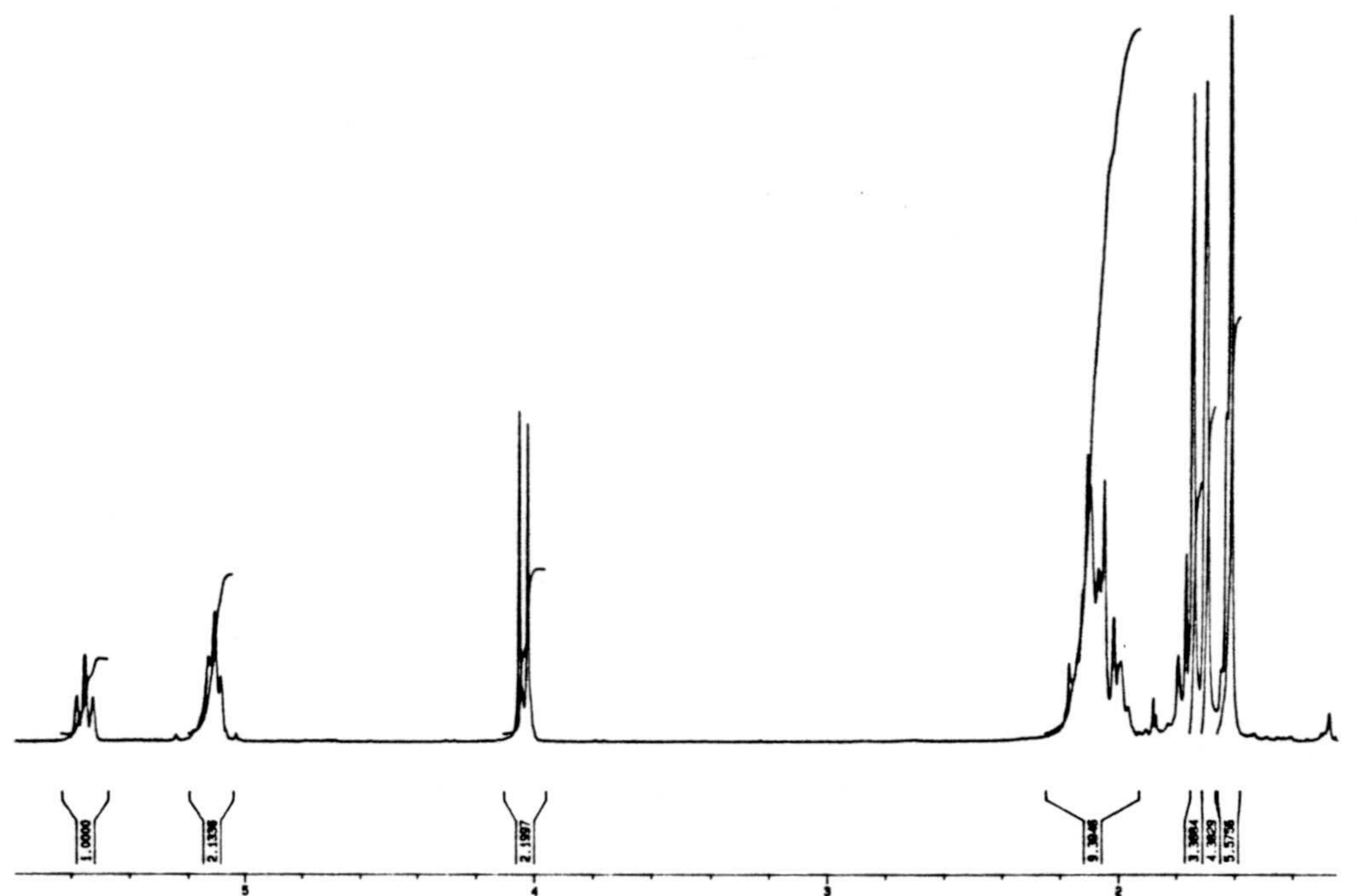
Espectros 25c y 25d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de  $(\pm)$ -karahana éter

(25).





Espectros 26a y 26b. Espectros de IR y masas de bromuro de farnesilo (26).



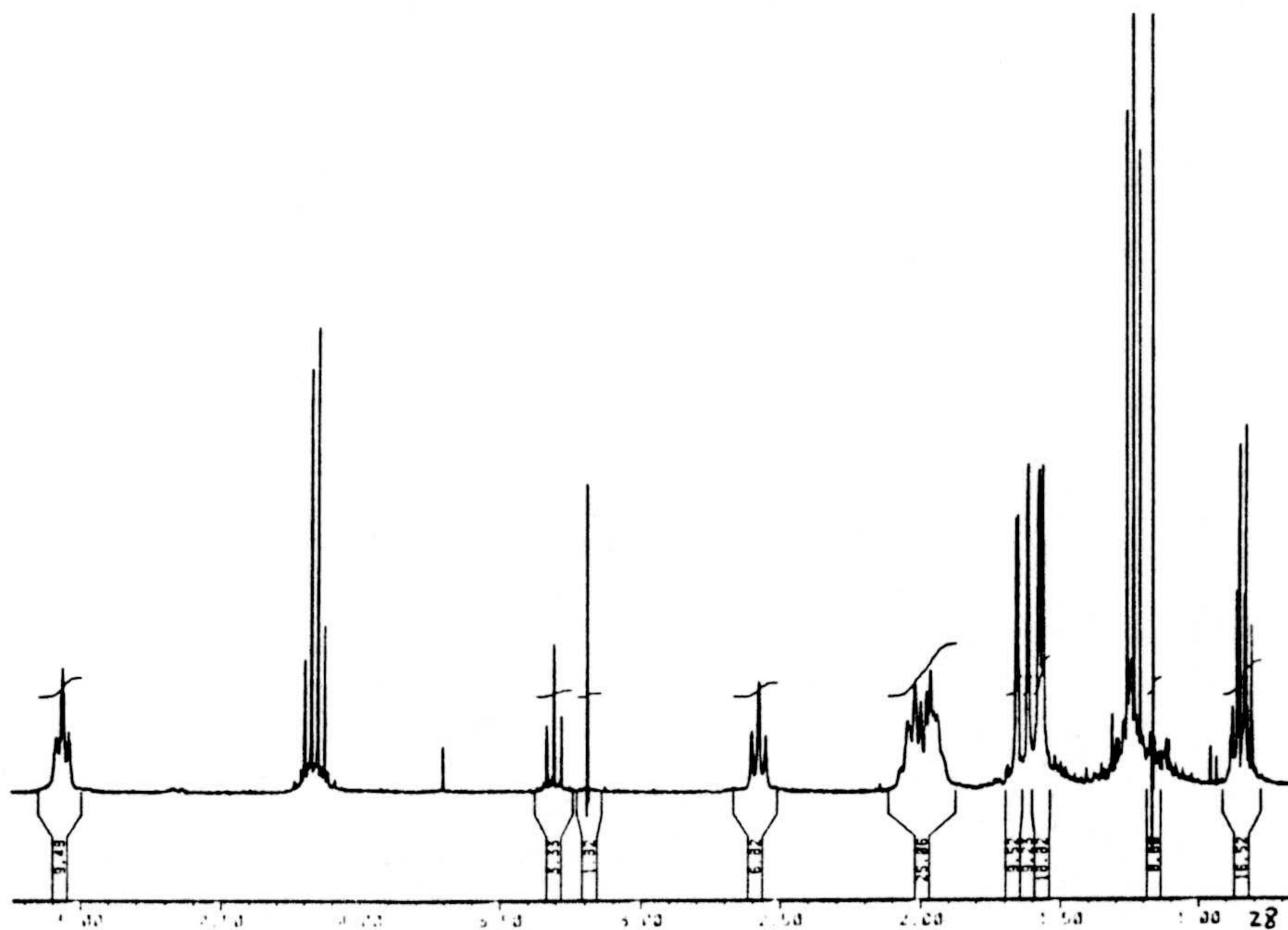
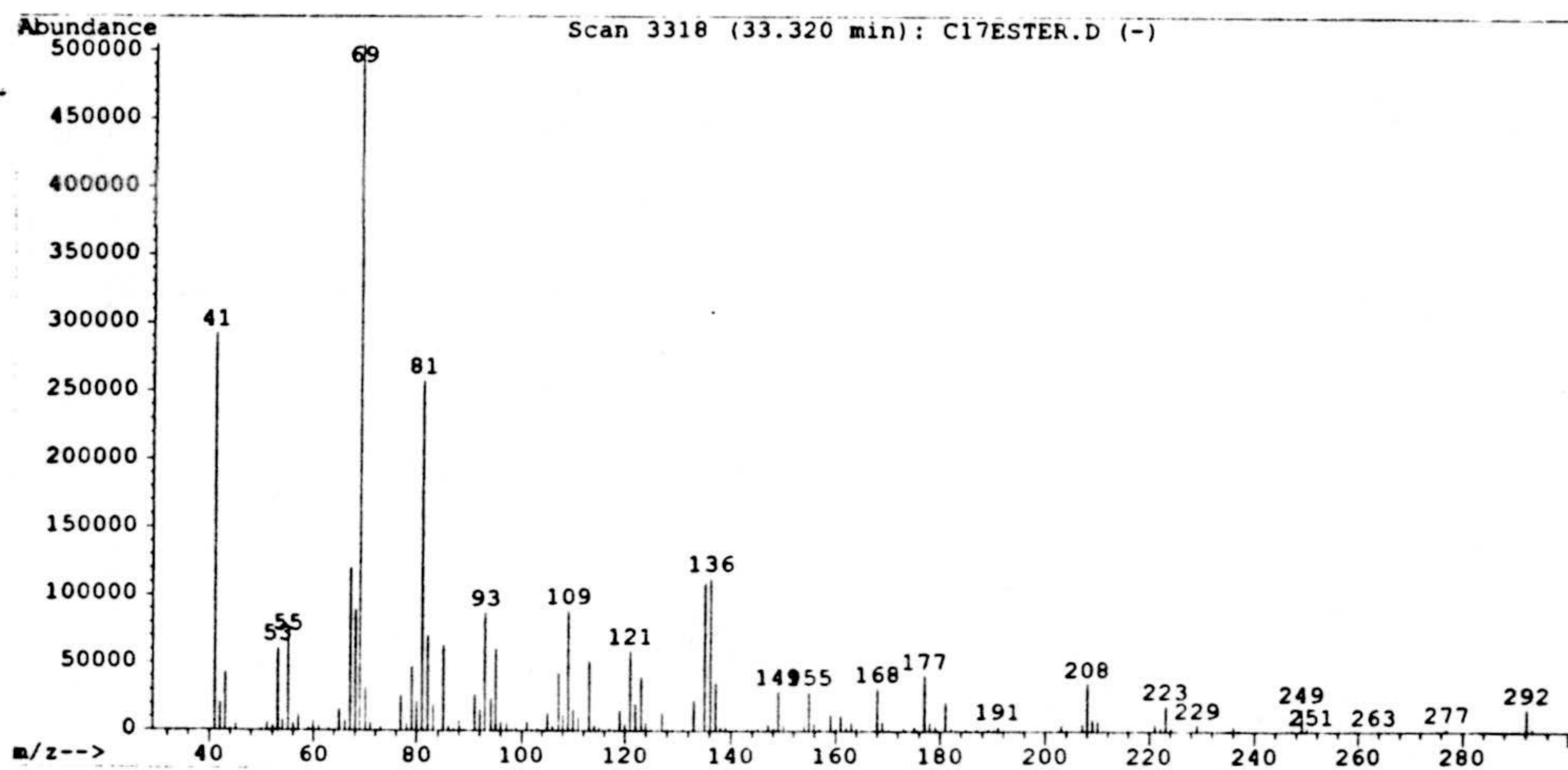
(26). Espectros 26c y 26d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de bromuro de farnesilo



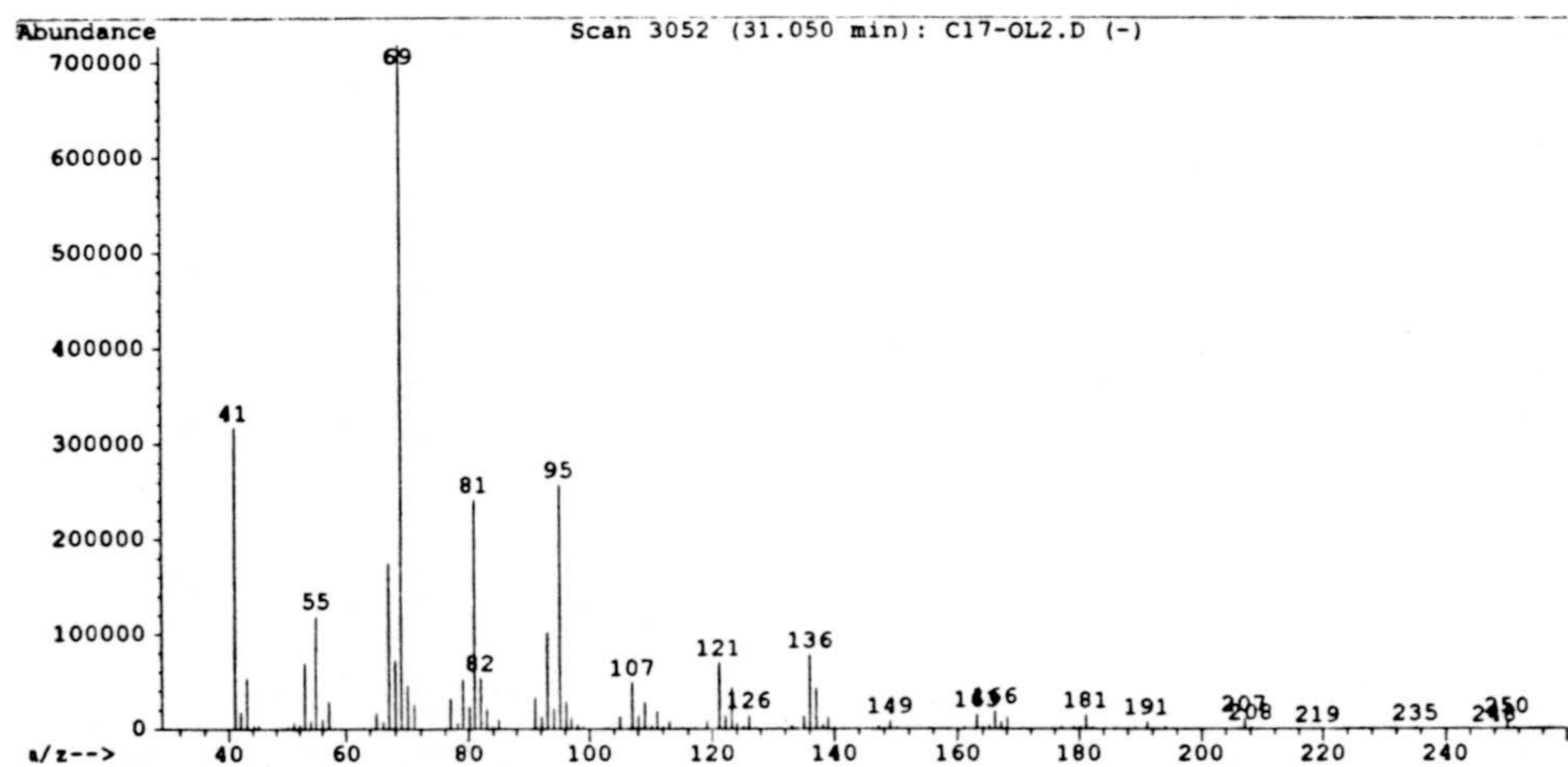
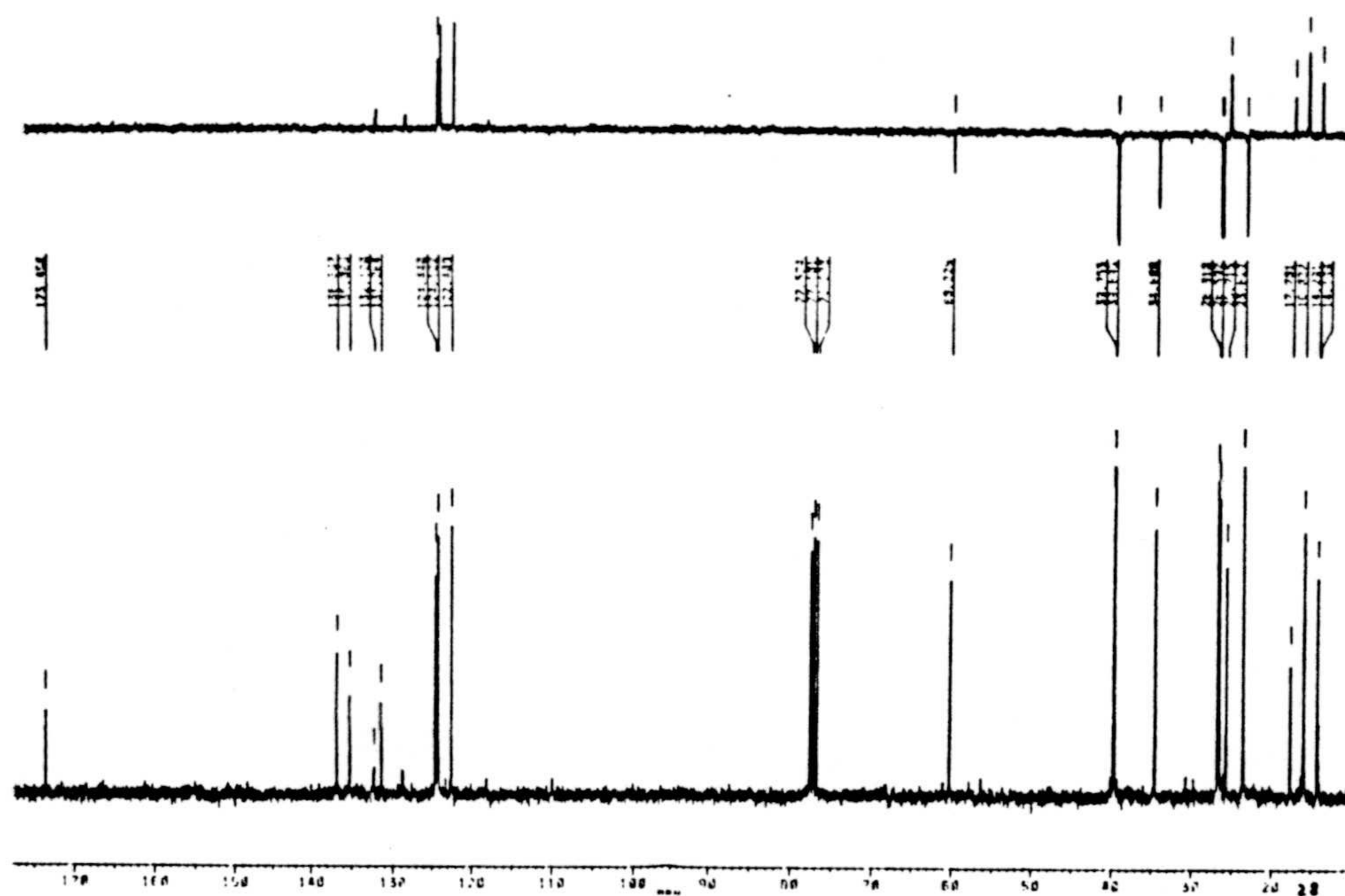








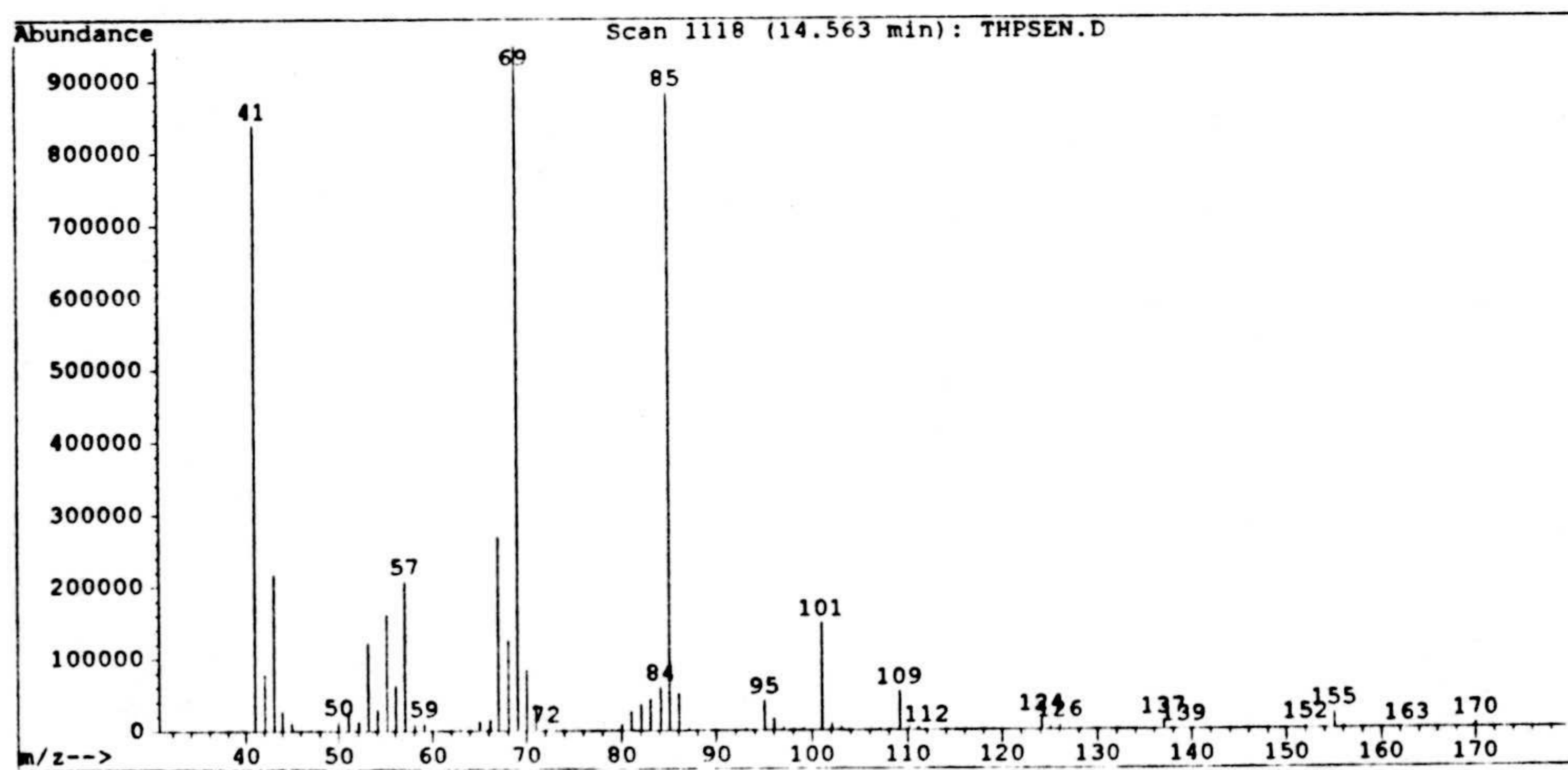
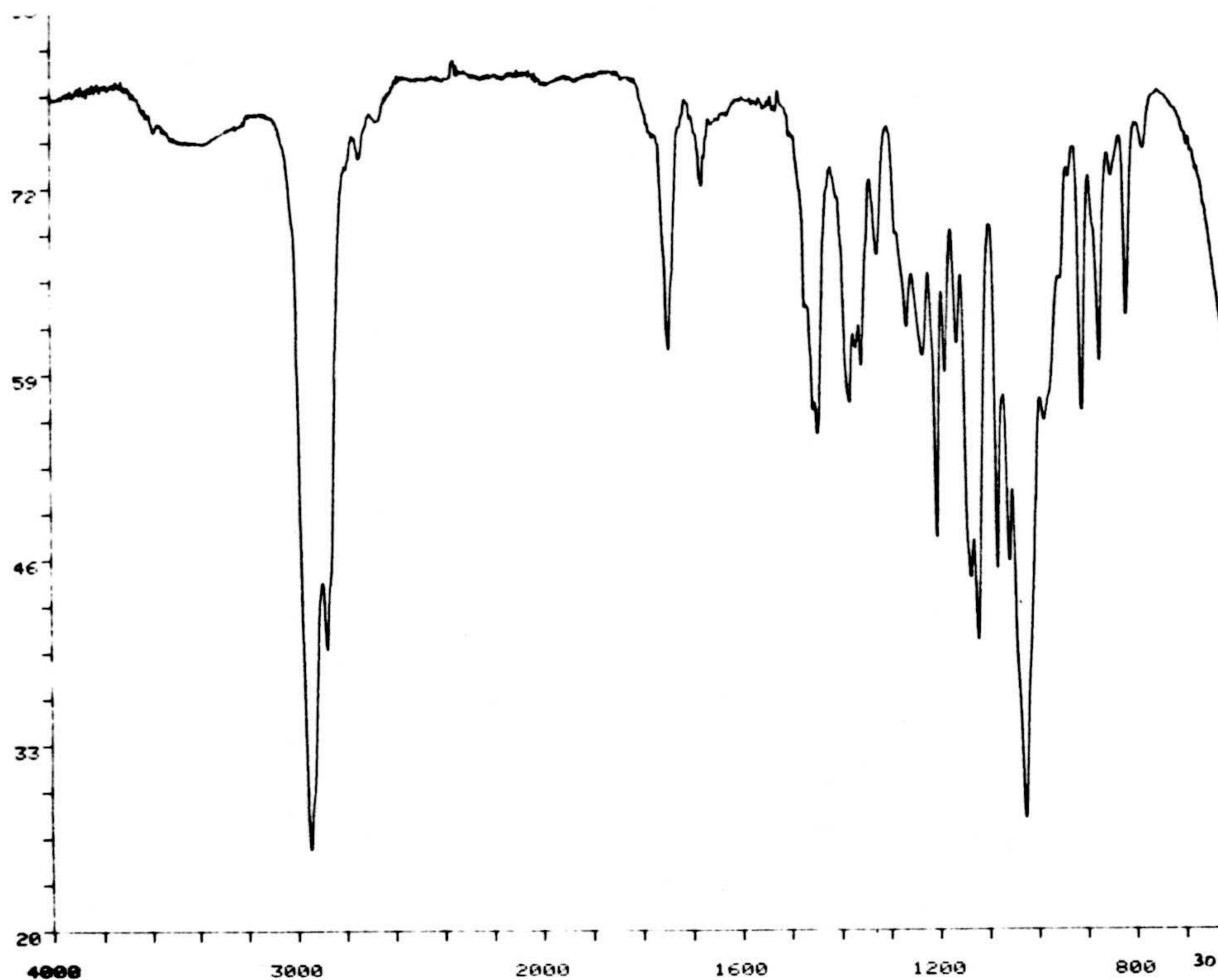
**Espectros 28b y 28c.** Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 5,9,13-trimetil-4,8,12-(*E,E,E*)-tetradecatrienato de etilo (**28**).



**Espectros 28d y 29b.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 5,9,13-trimetil-4,8,12-(E,E,E)-tetradecatrienato de etilo (**28**) y espectro de masas de 5,9,13-trimetil-4,8,12-(E,E,E)-tetradecatrienol (**29**).

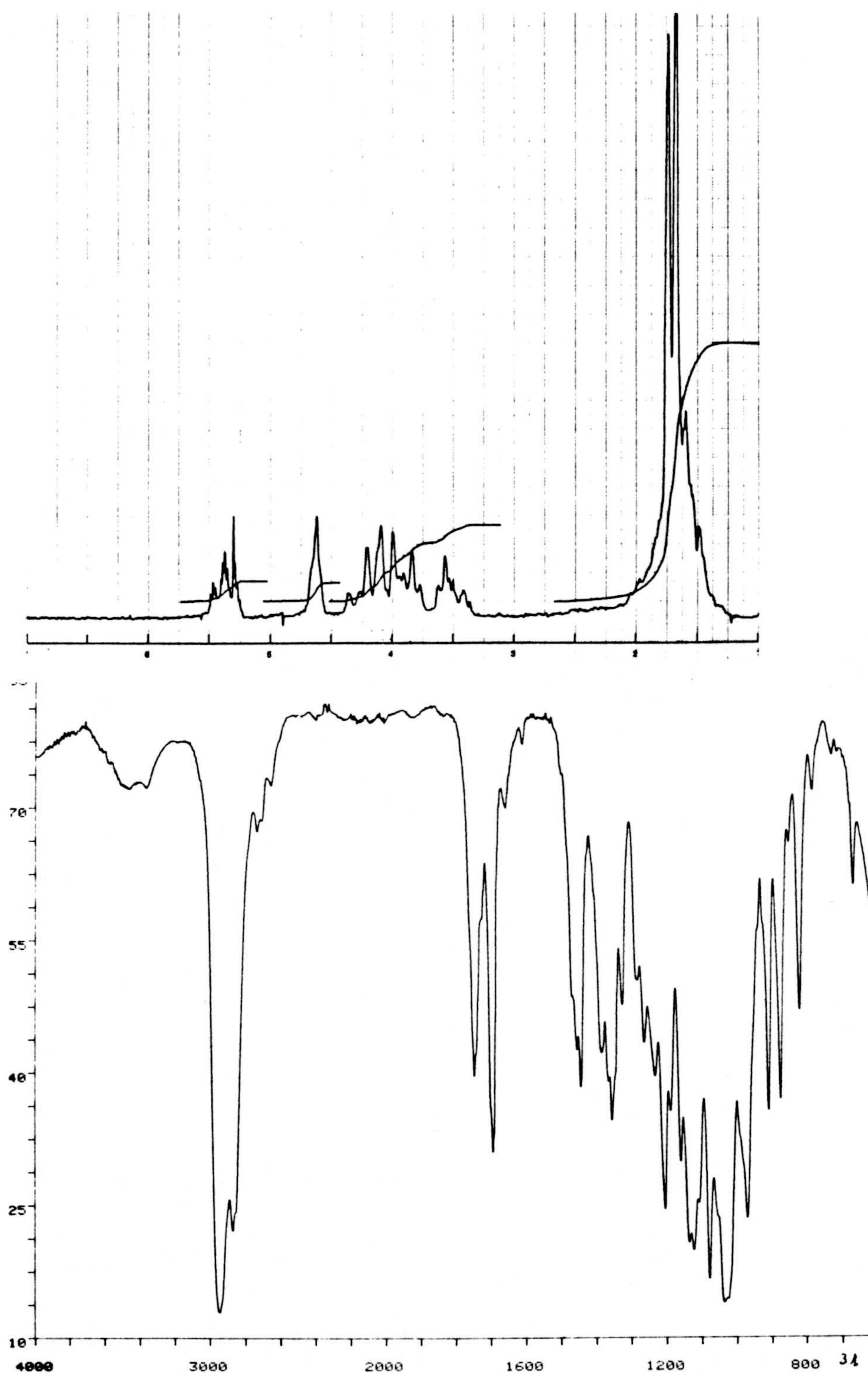




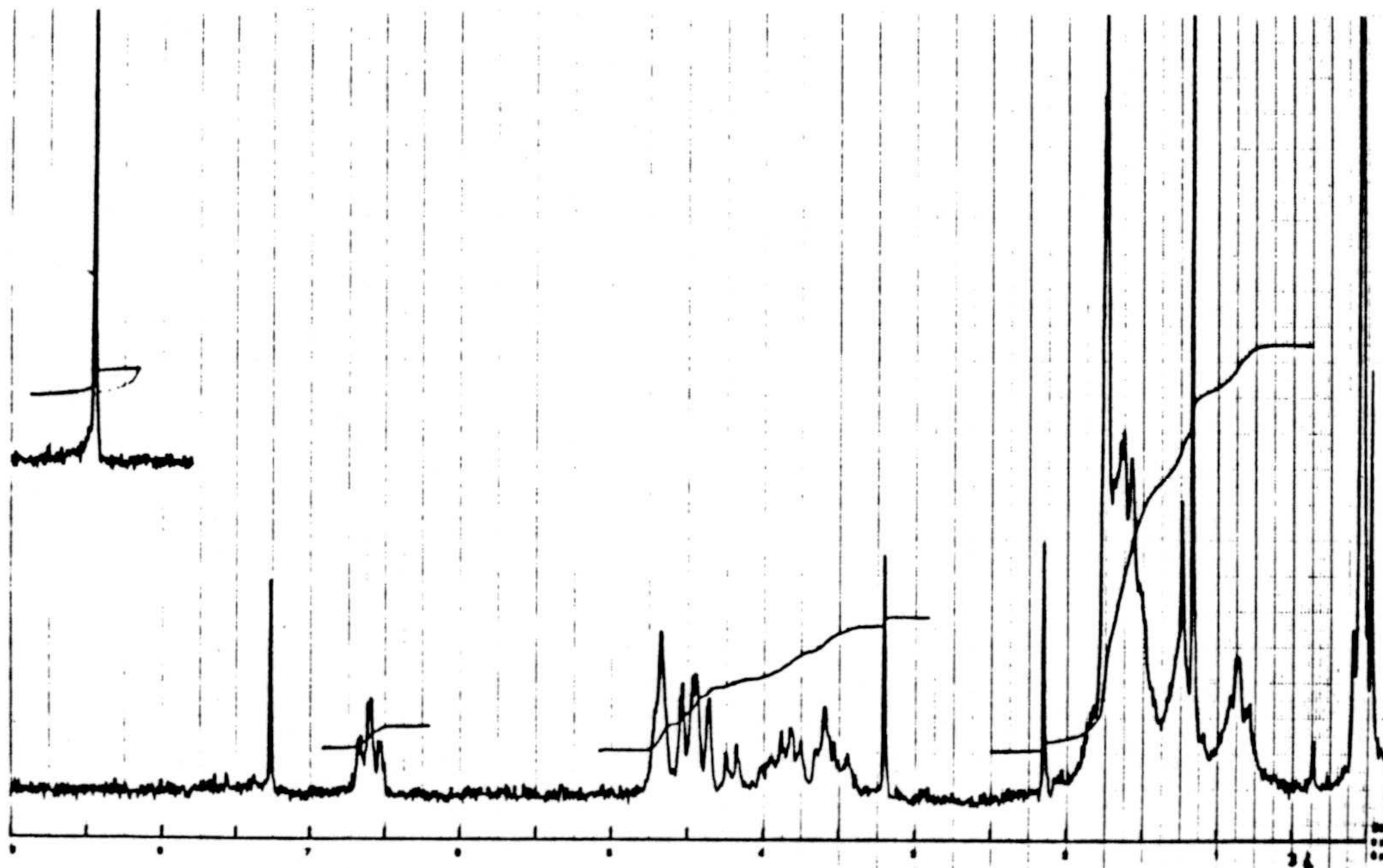
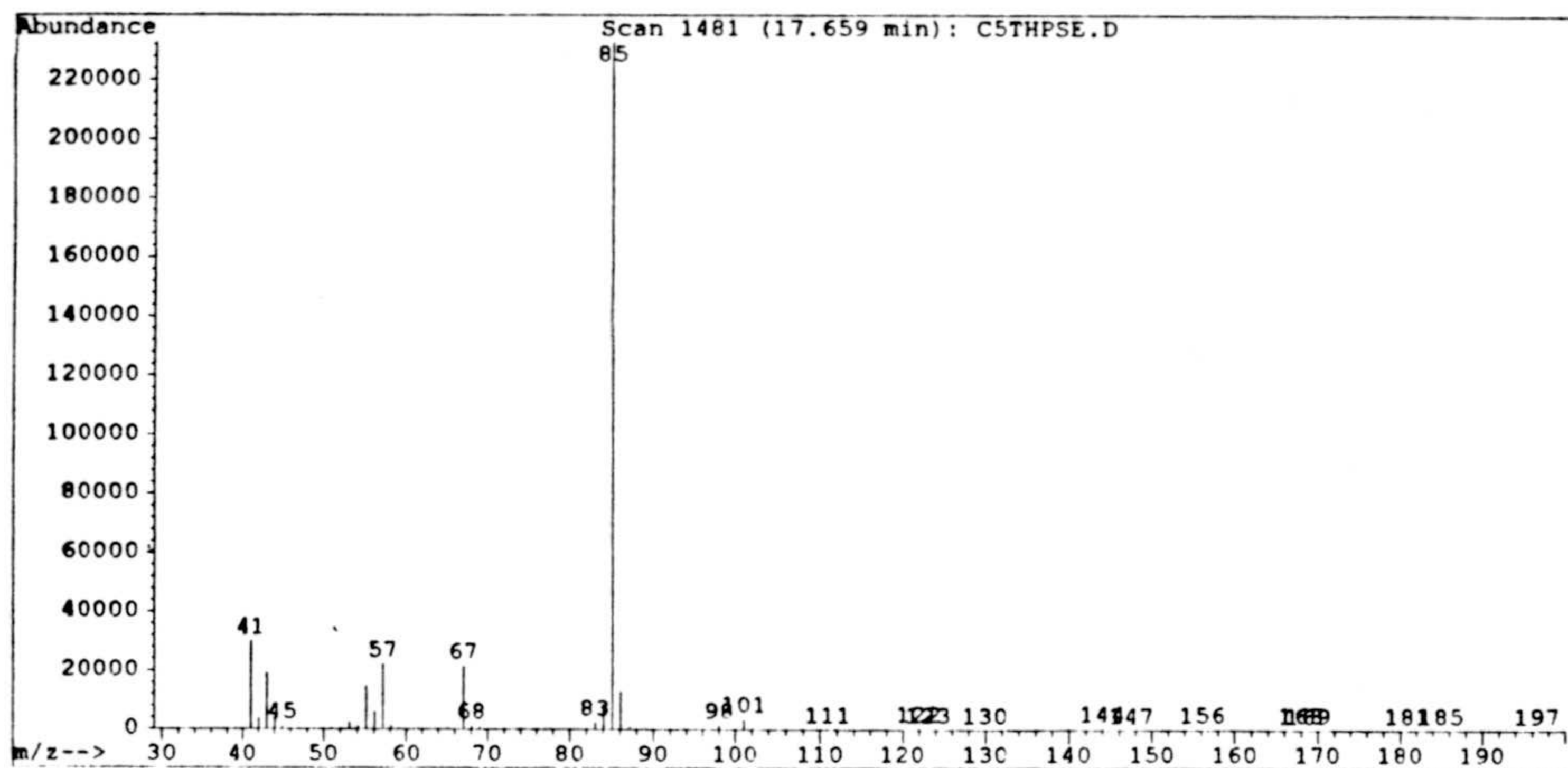


Espectros 30a y 30b. Espectros de IR y masas de *1-tetrahidropirani-3-metil-2-butenilo* (30).



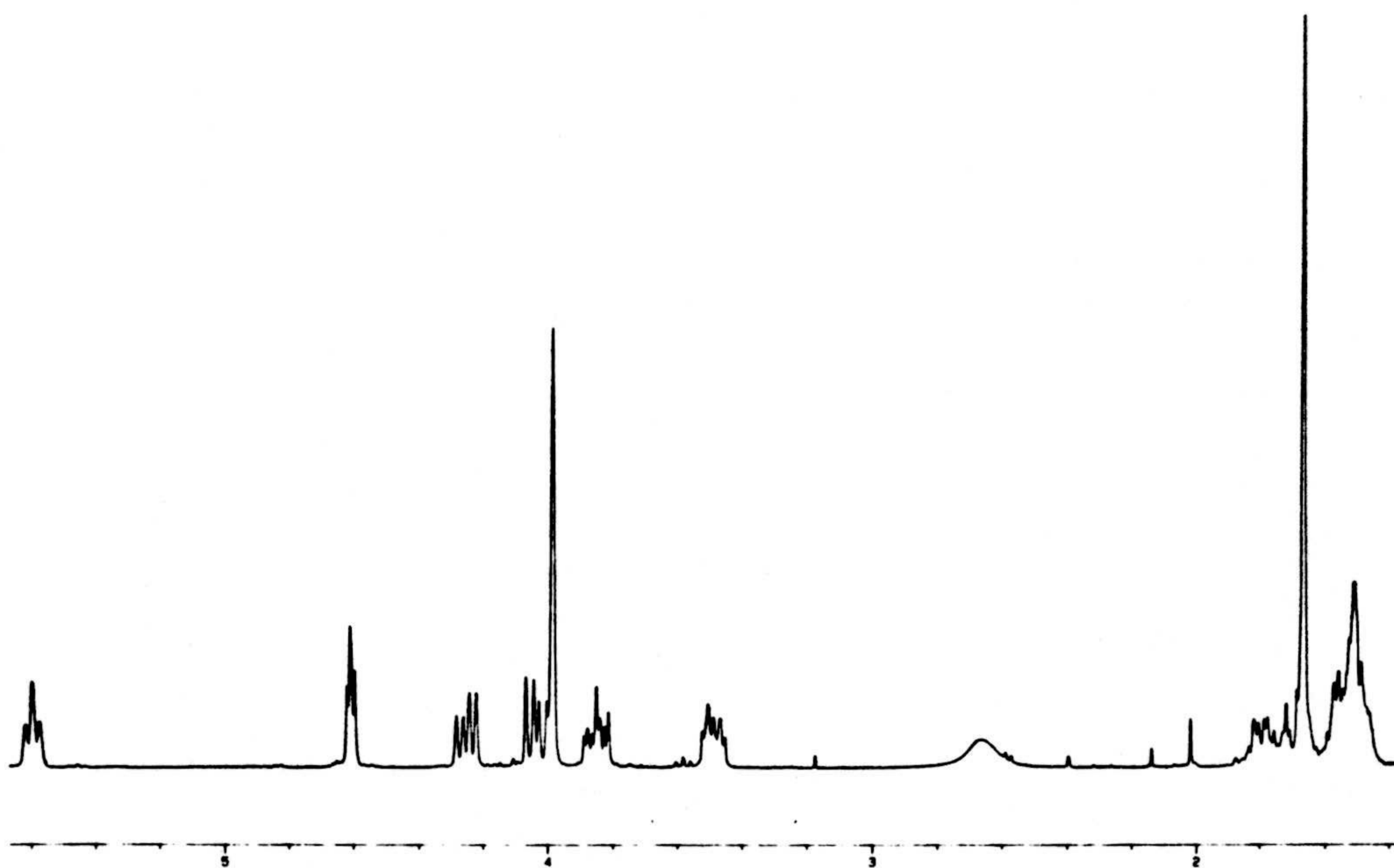
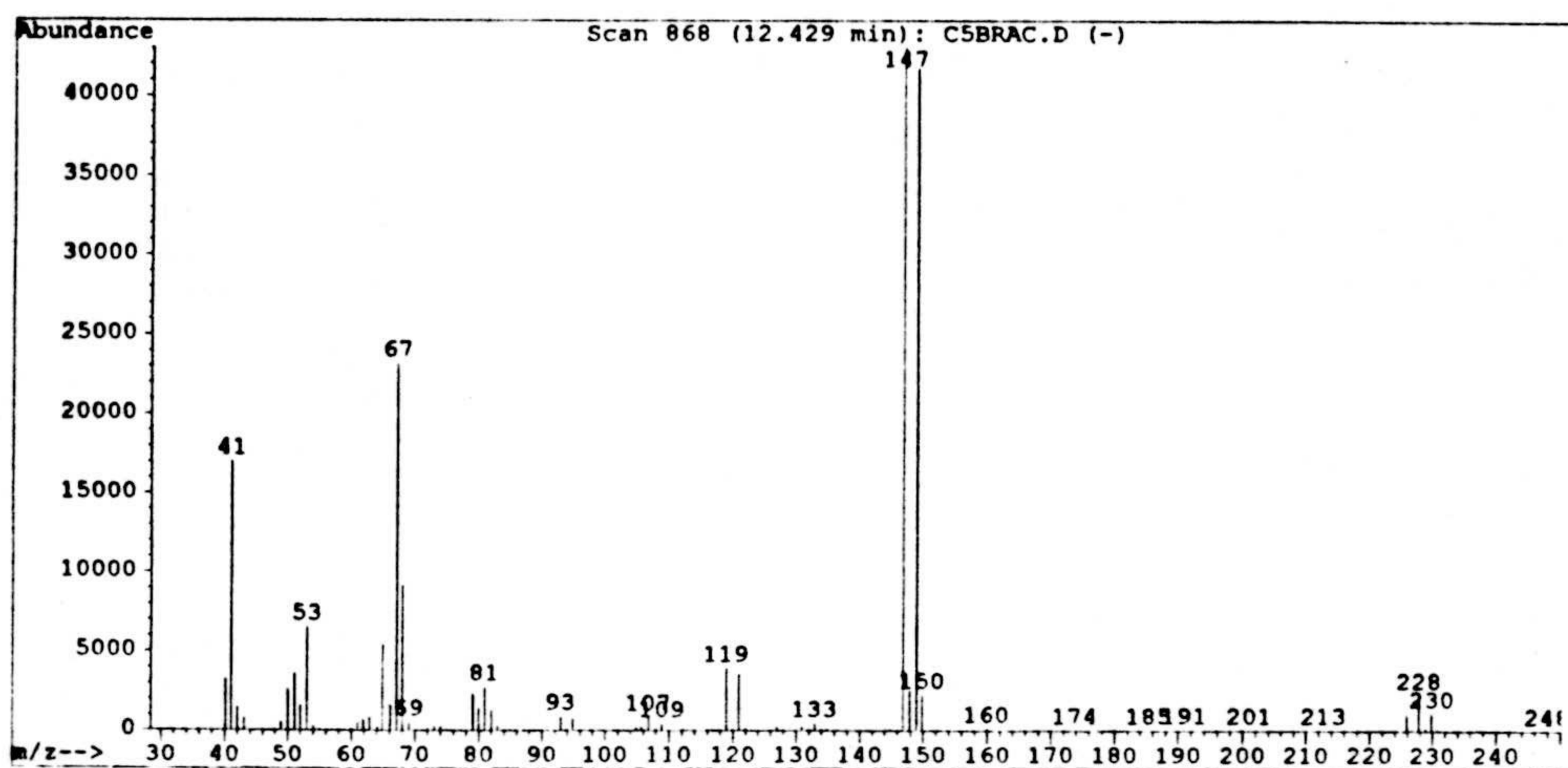


**Espectros 30c y 31a.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 1-tetrahidropirani-3-metil-2-butenilo (30) y espectro de IR de 2-metil-4-tetrahidropirani-2-(E)-butenal (31).

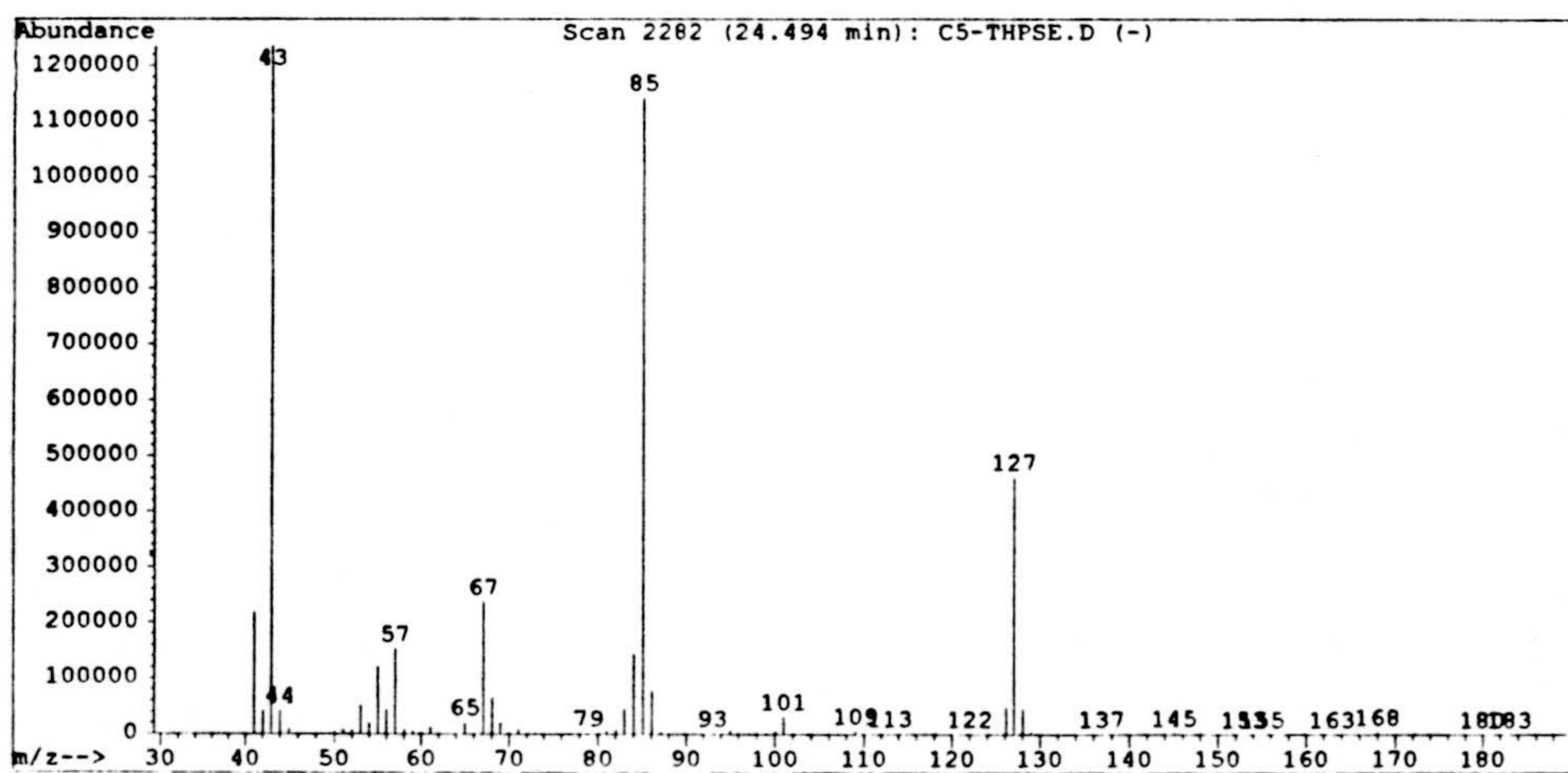
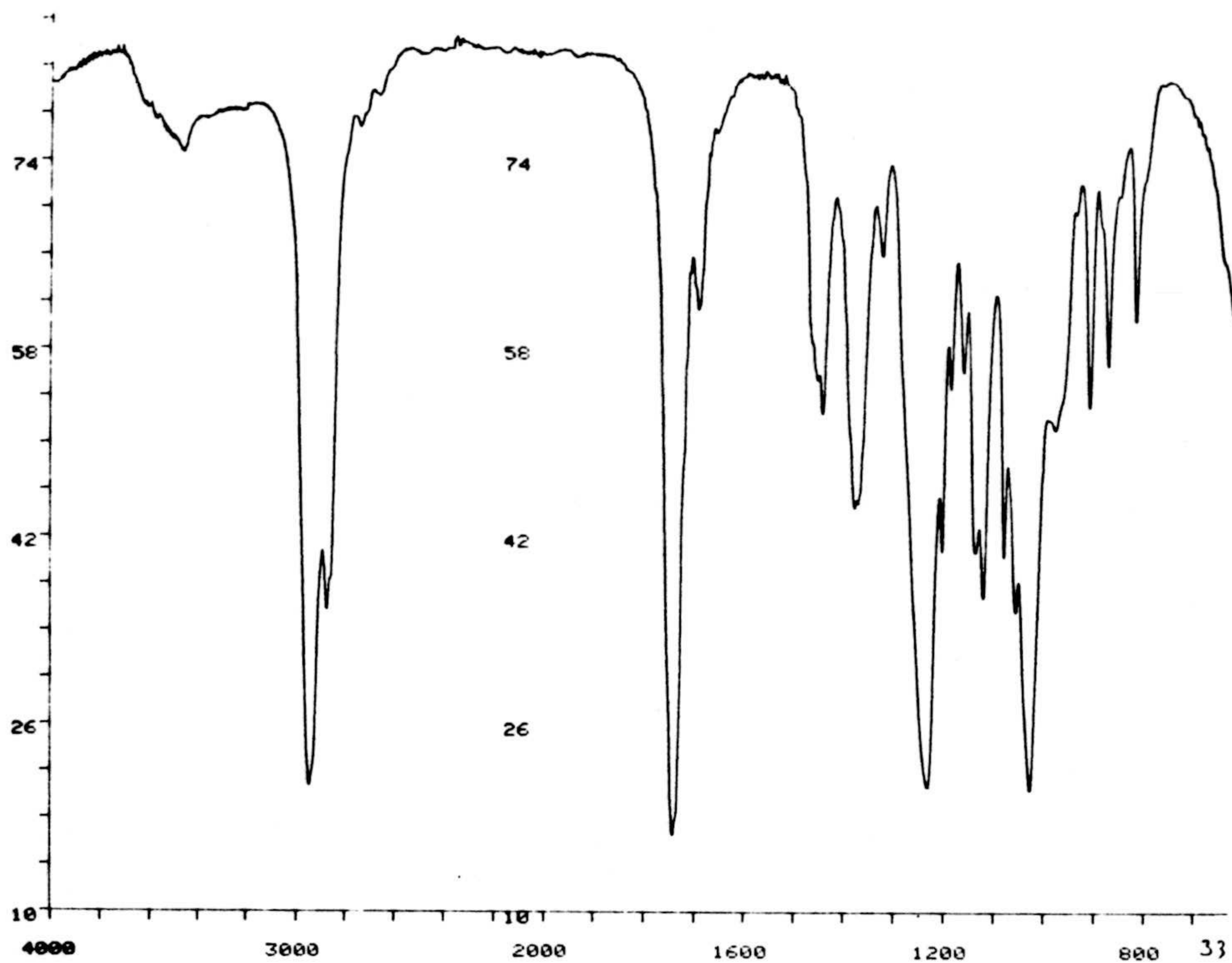


Espectros 31b y 31c. Espectro de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 2-metil-4-tetrahidropirani-2-(E)-butenal (31).





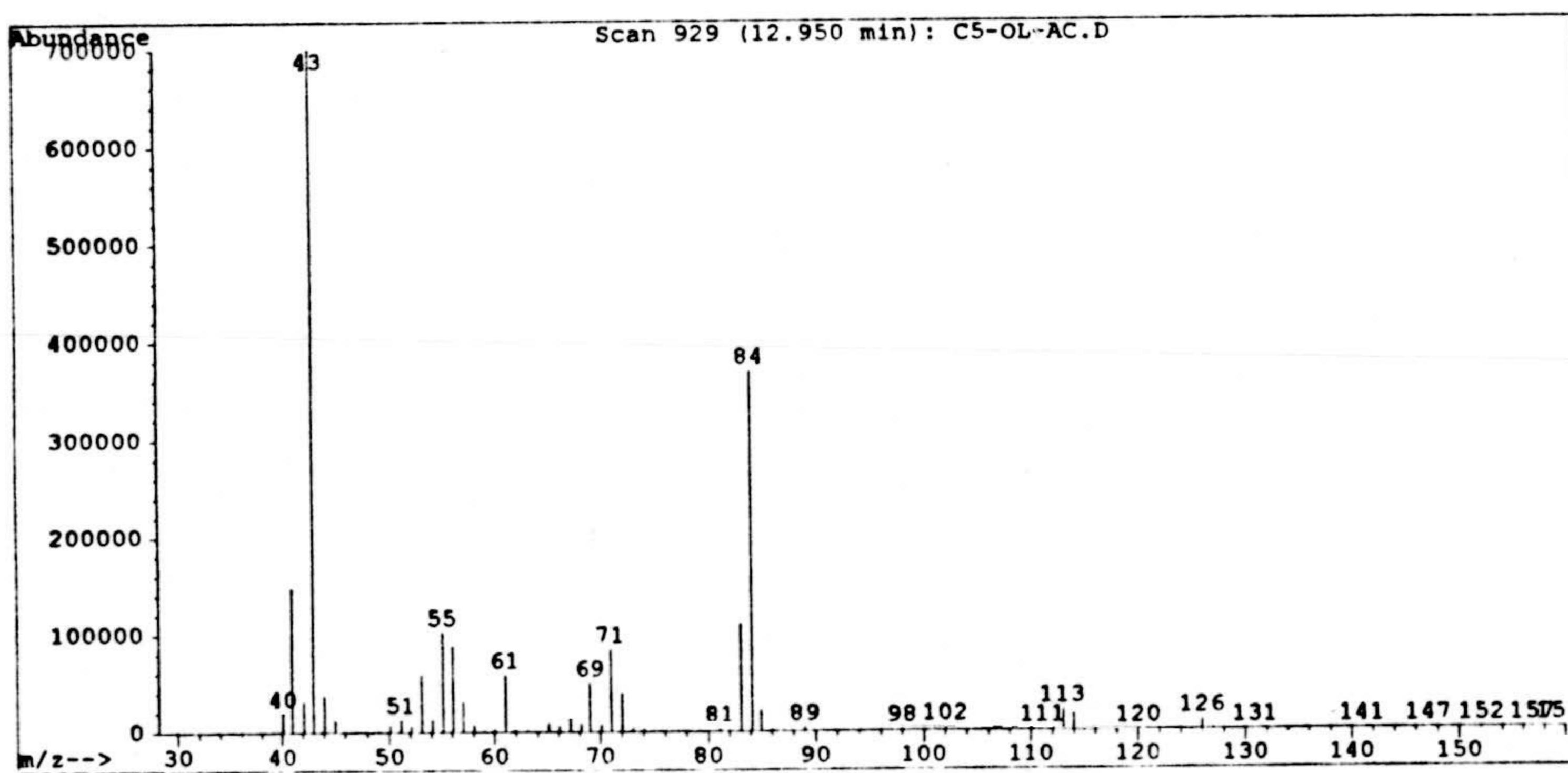
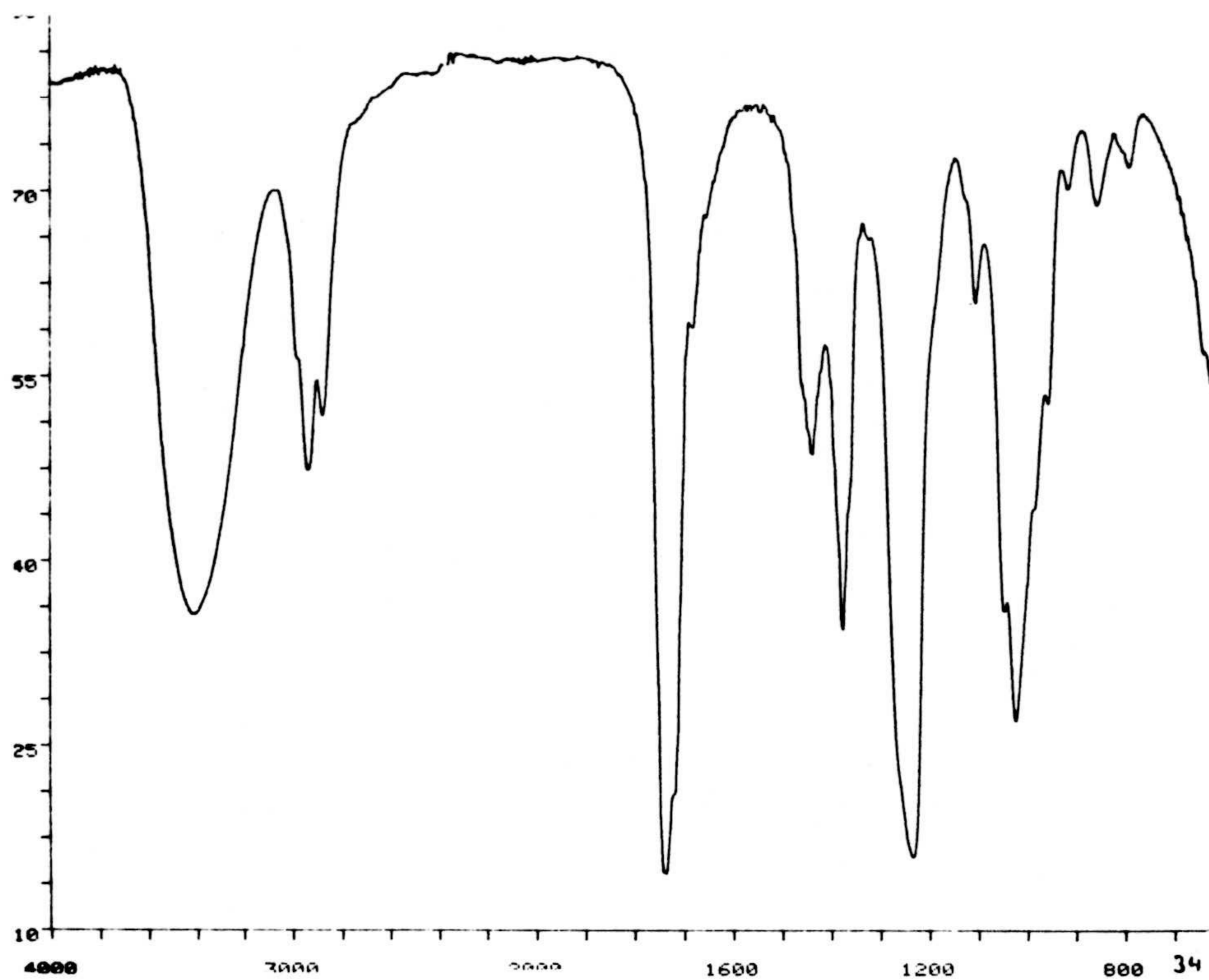
Espectros 32b y 32c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 2-metil-4-tetrahidropirani-2-(E)-butenol (32).



**Espectros 33a y 33b.** Espectros de IR y masas de *4-acetoxi-3-metil-2-(E)-butenil tetrahidropiraniol éter (33)*.

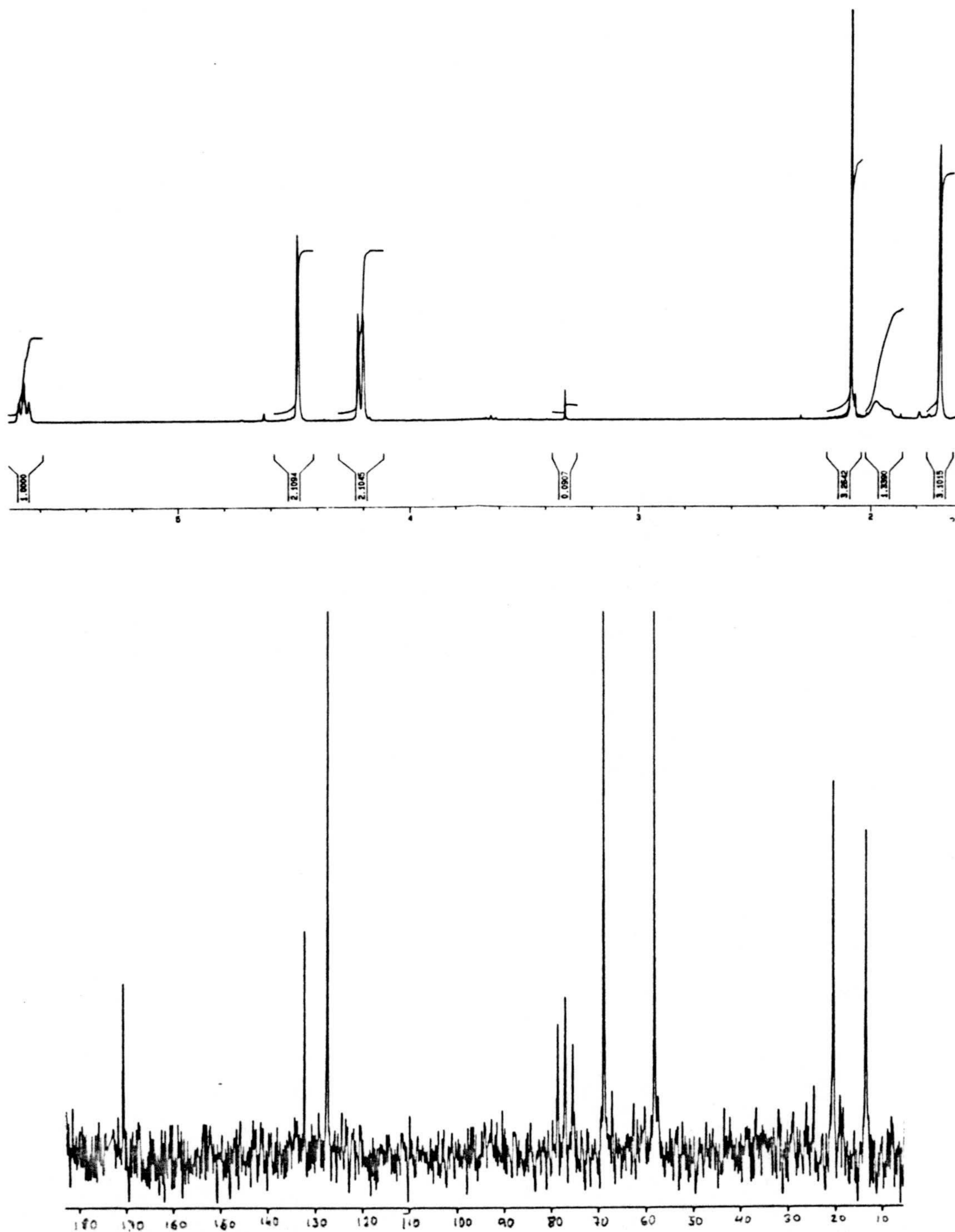




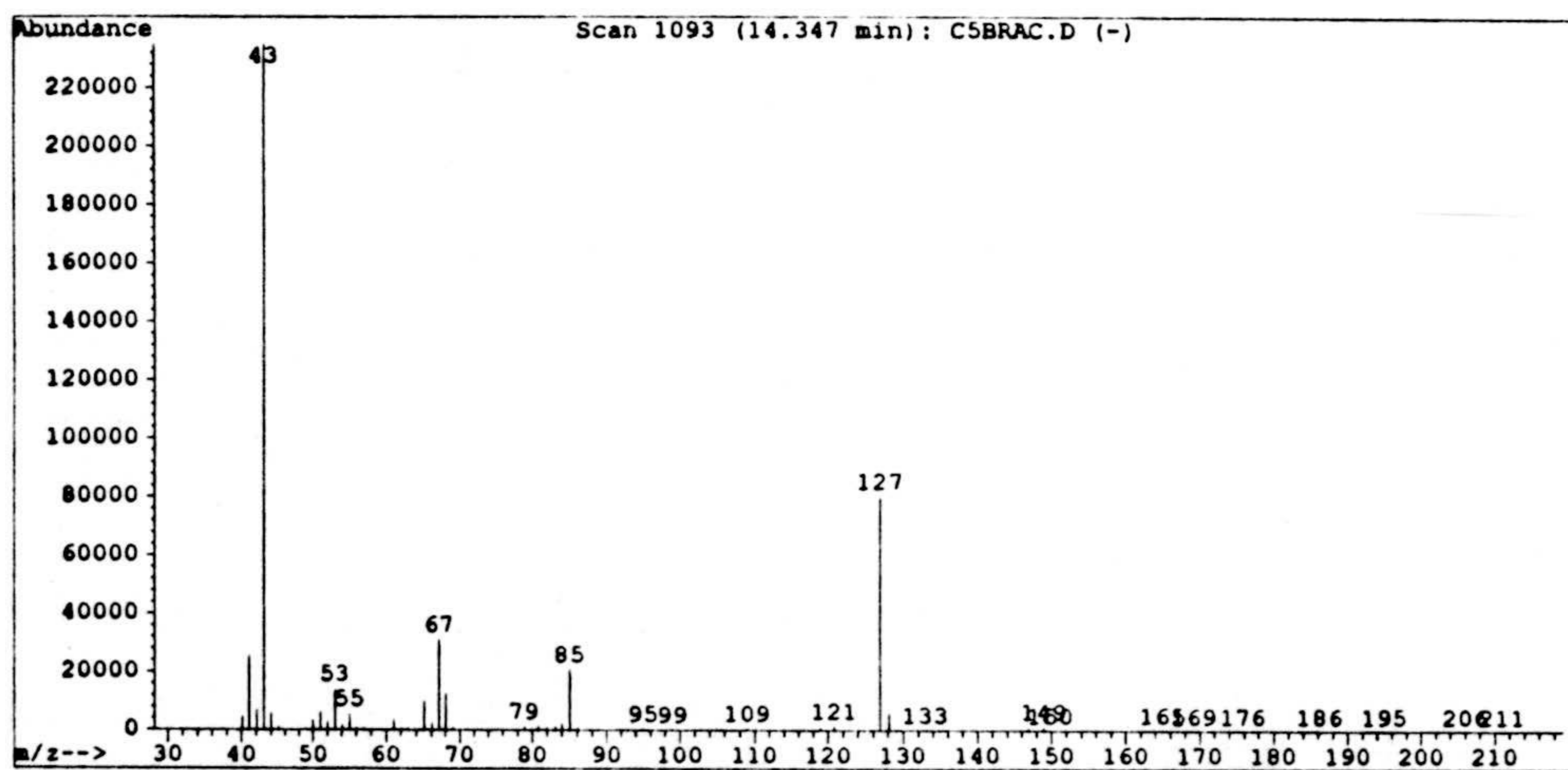
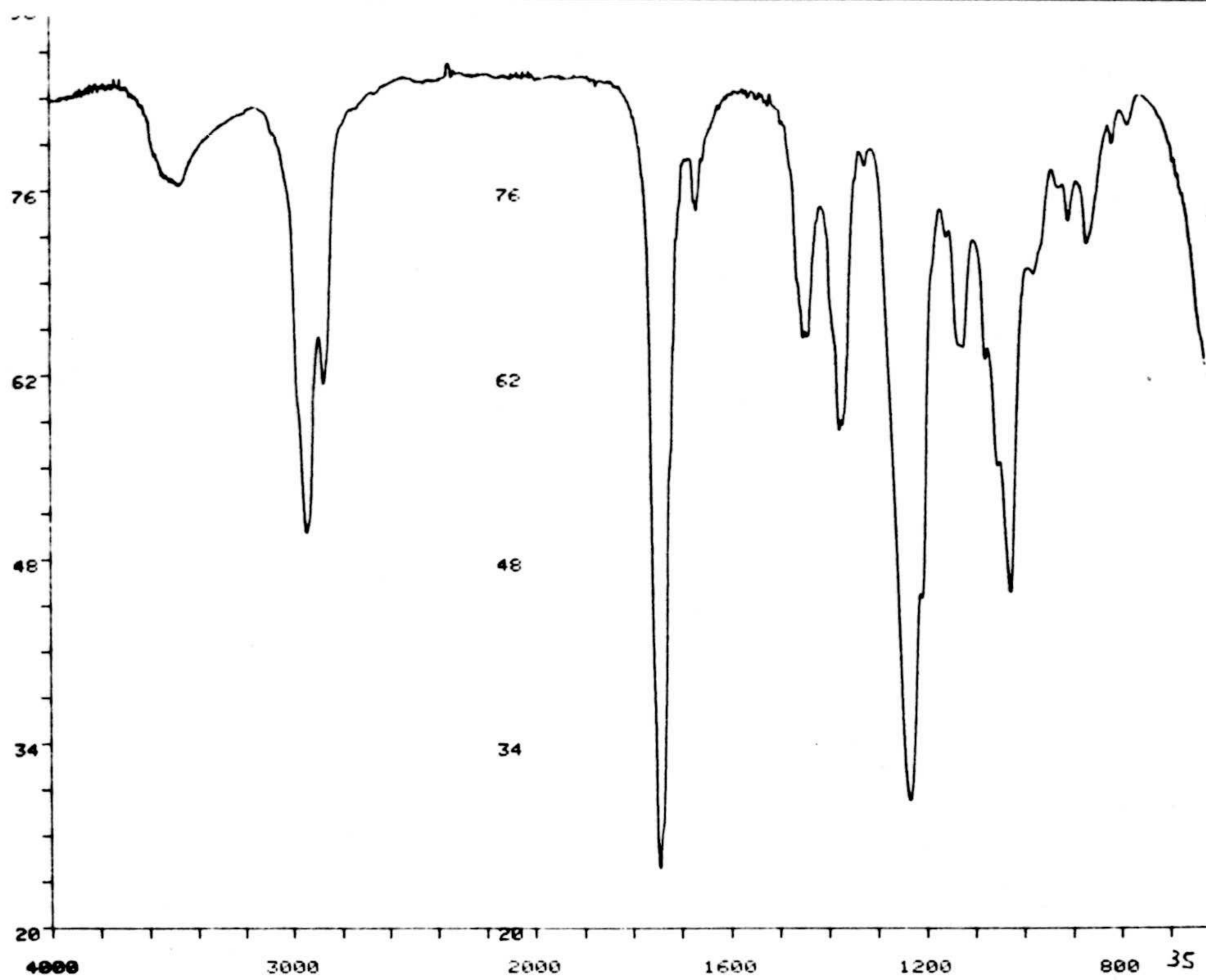


**Espectros 34a y 34b. Espectros de IR y masas de 4-acetoxi-3-metil-2-(E)-butenol (34).**



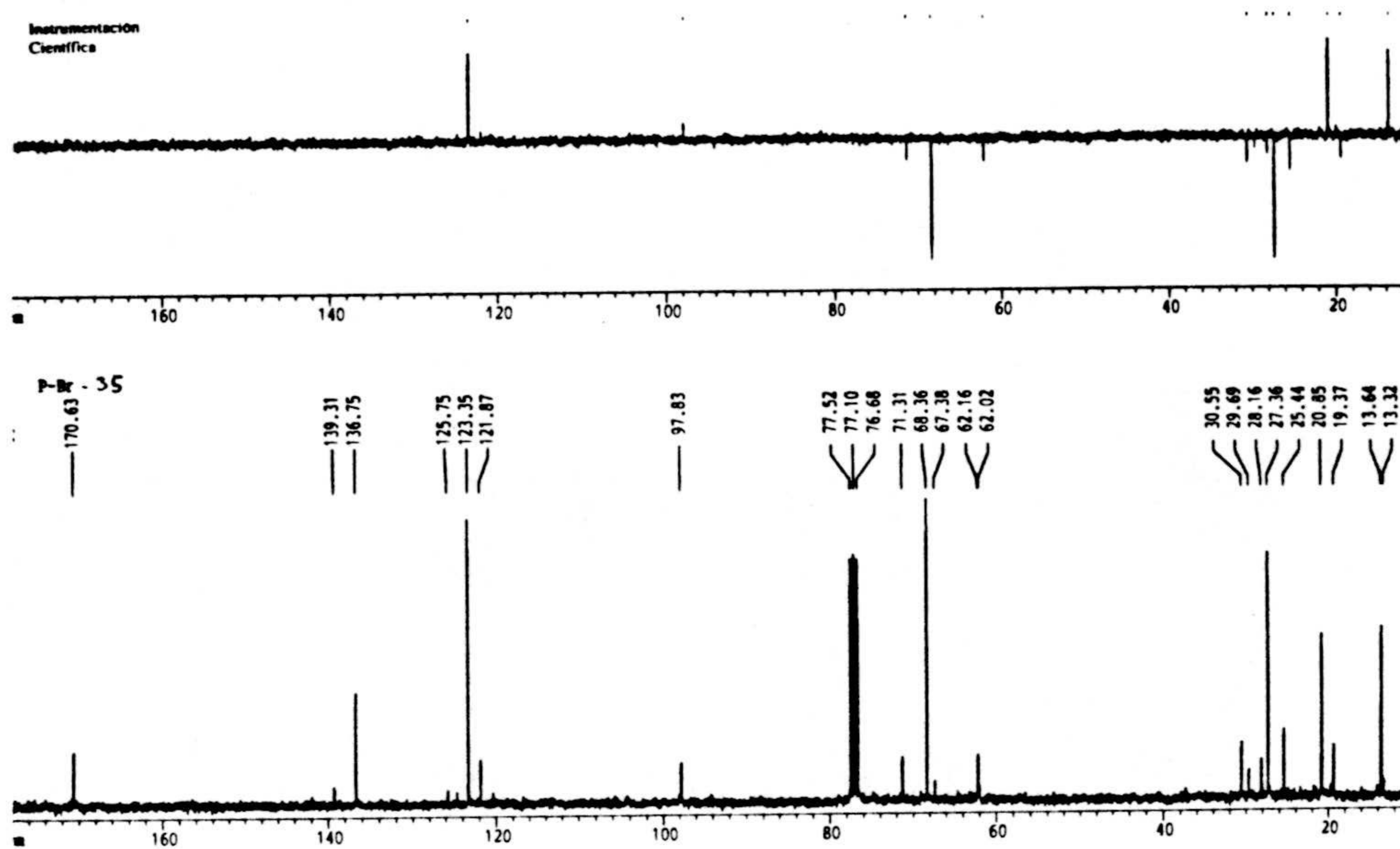


Espectros 34c y 34d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-acetoxi-3-metil-2-(*E*)-butenol (34).

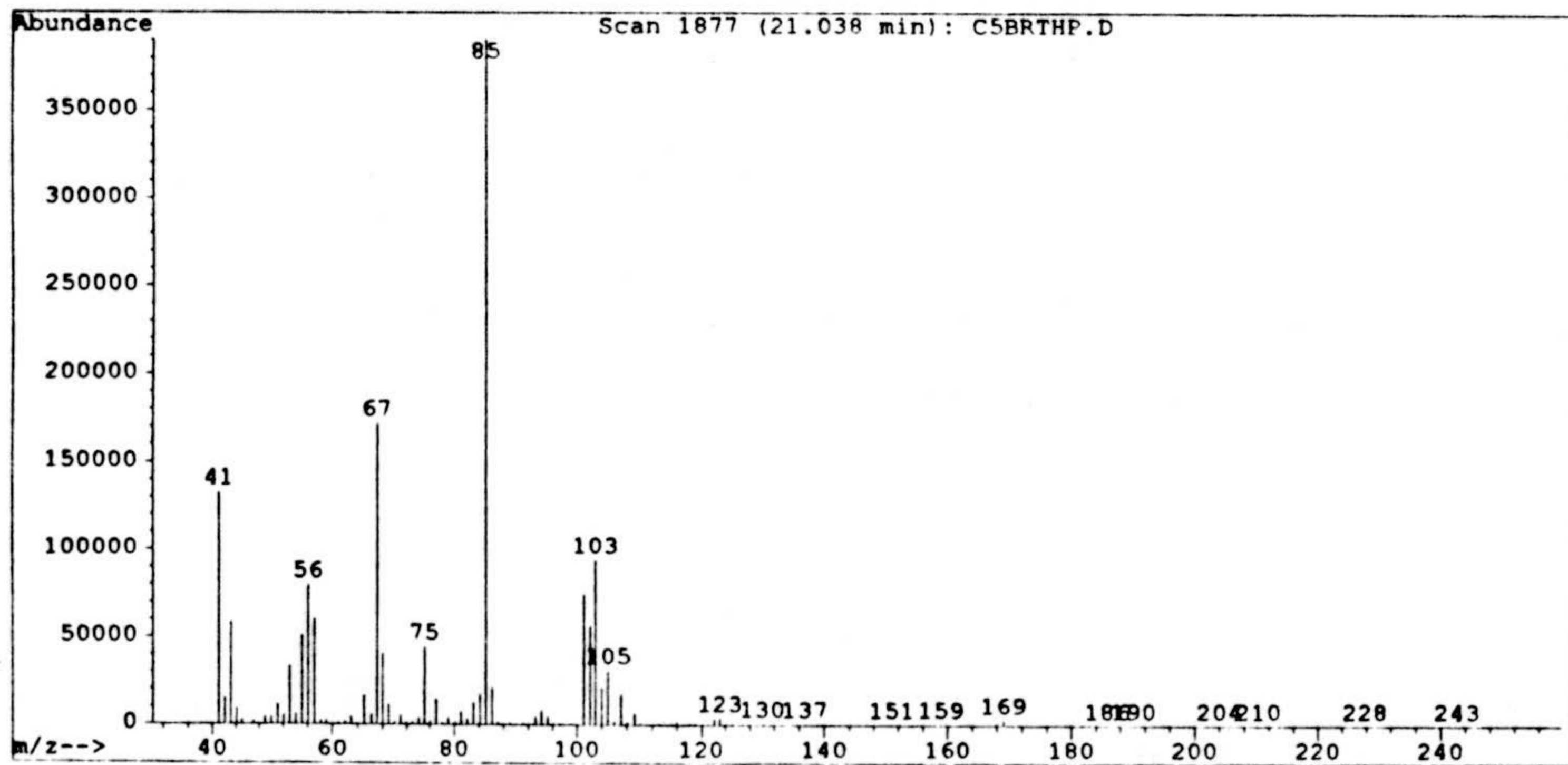
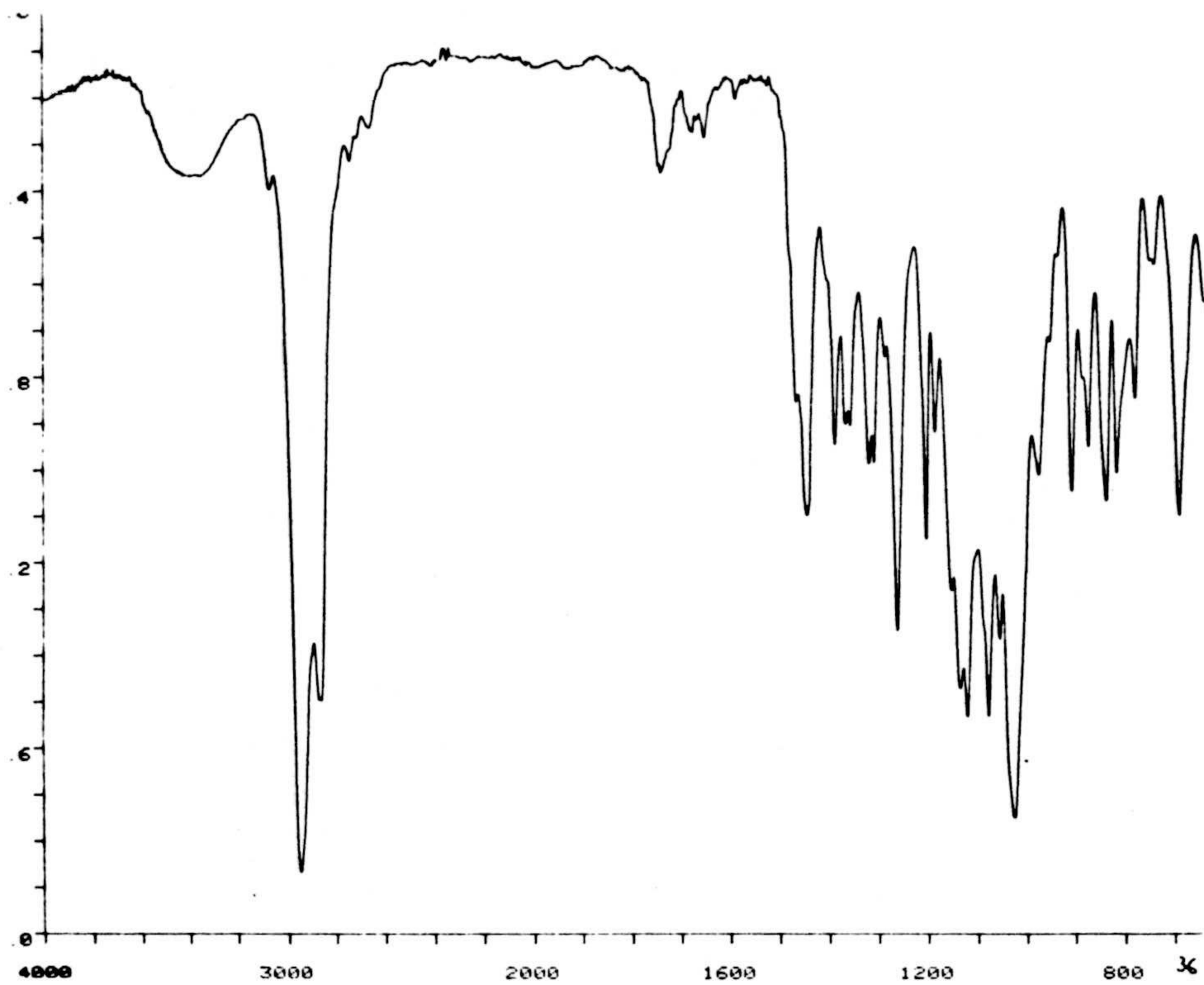


Espectros 35a y 35b. Espectros de IR y masas de *acetato de 2-metil-4-bromo-2-(E)-butenilo (35)*.



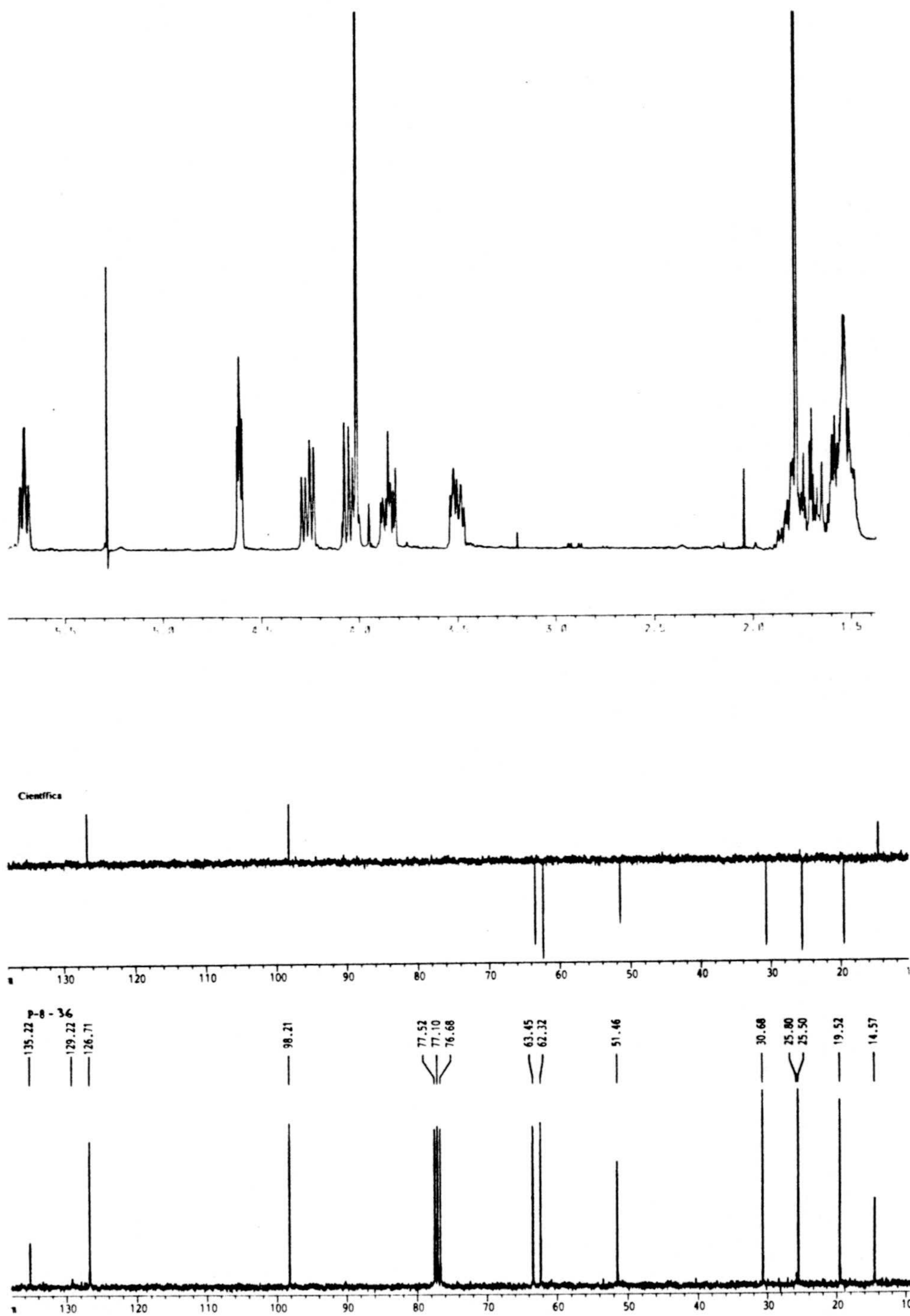


Espectro 35d. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de 2-metil-4-bromo-2-(E)-butenilo (35).

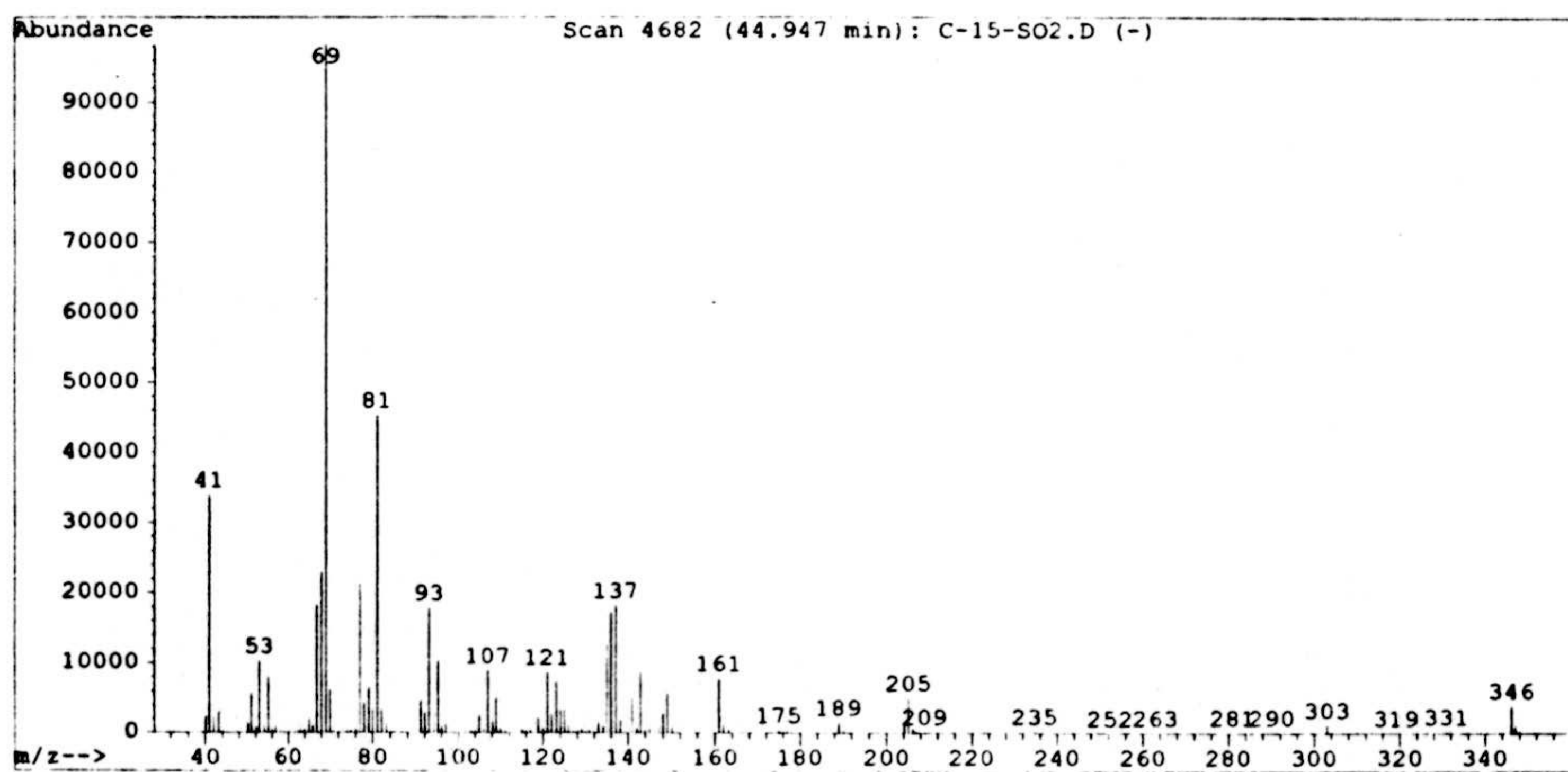
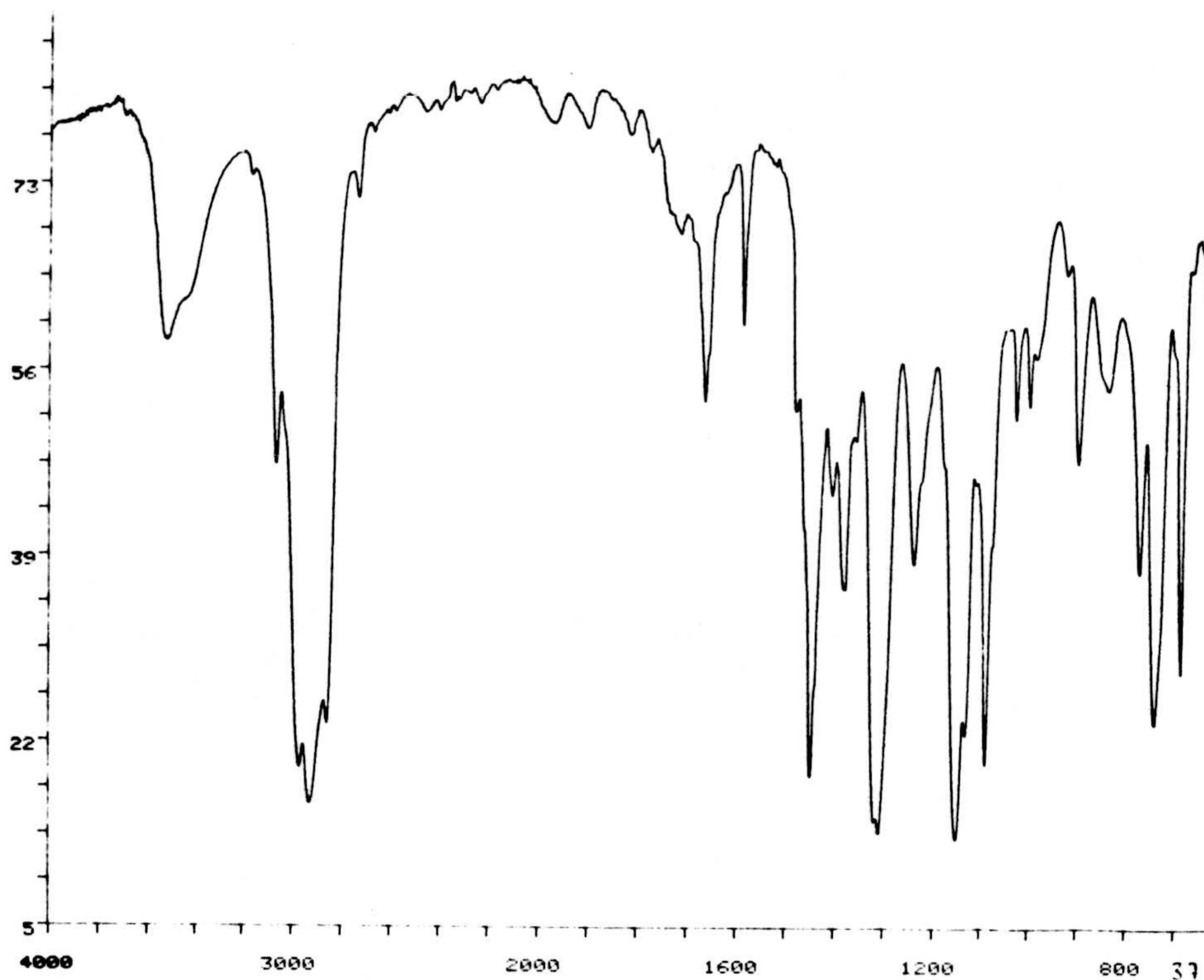


**Espectros 36a y 36b.** Espectros de IR y masas de 4-bromo-3-metil-2-(*E*)-butenil tetrahidropirani éter (36).



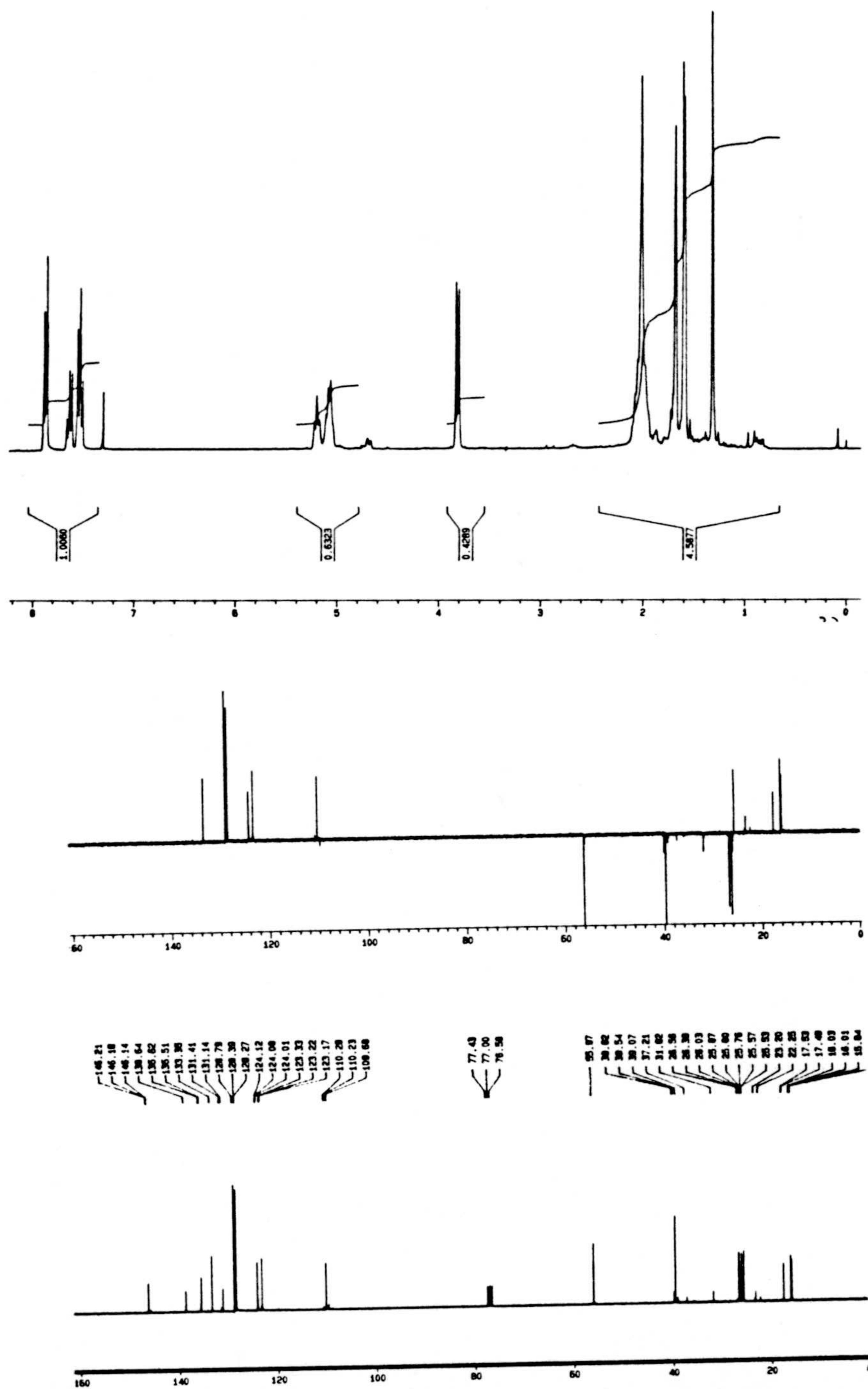


Espectros 36c y 36d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-bromo-3-metil-2-(*E*)-butenil tetrahidropiraniil éter (36).



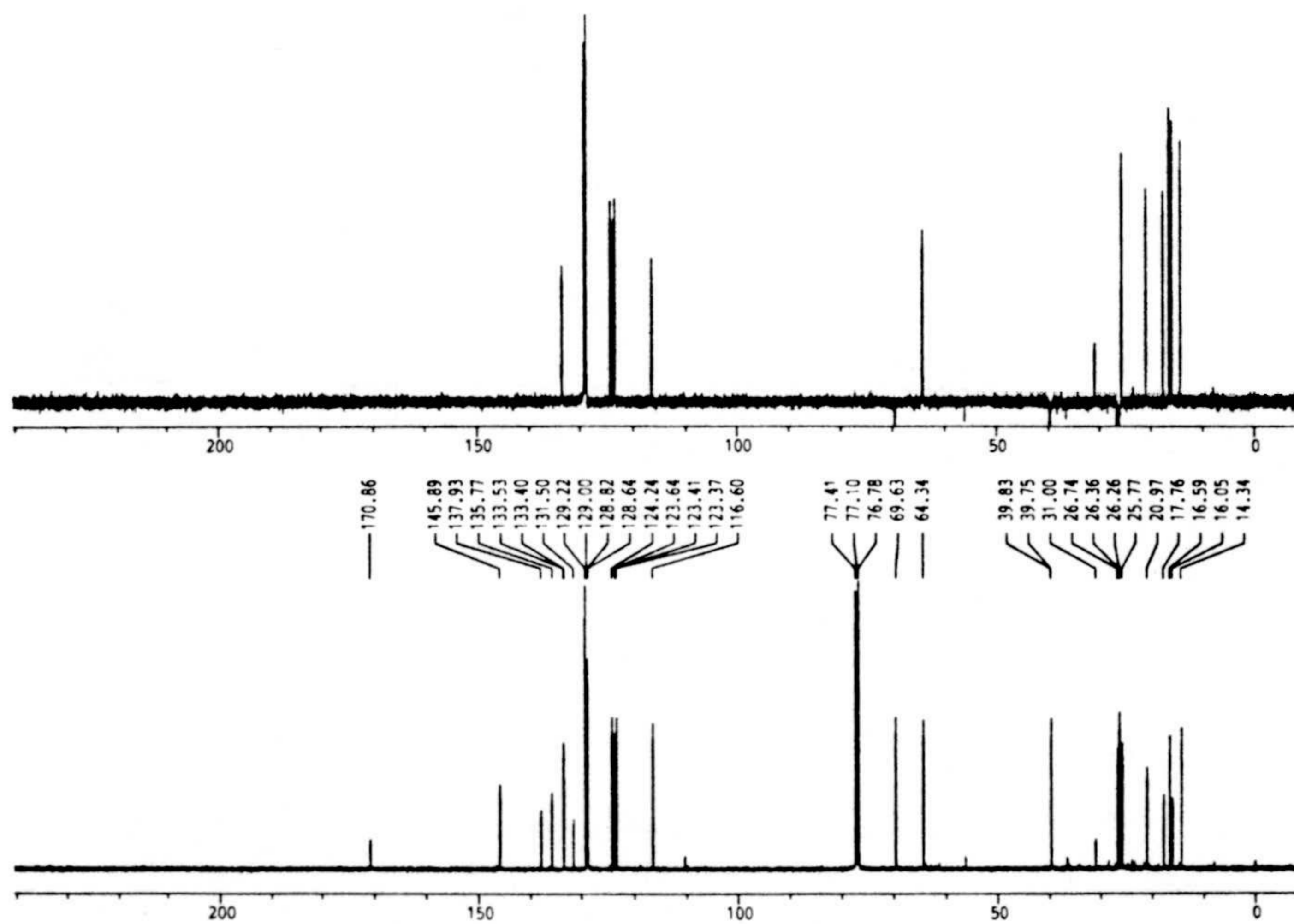
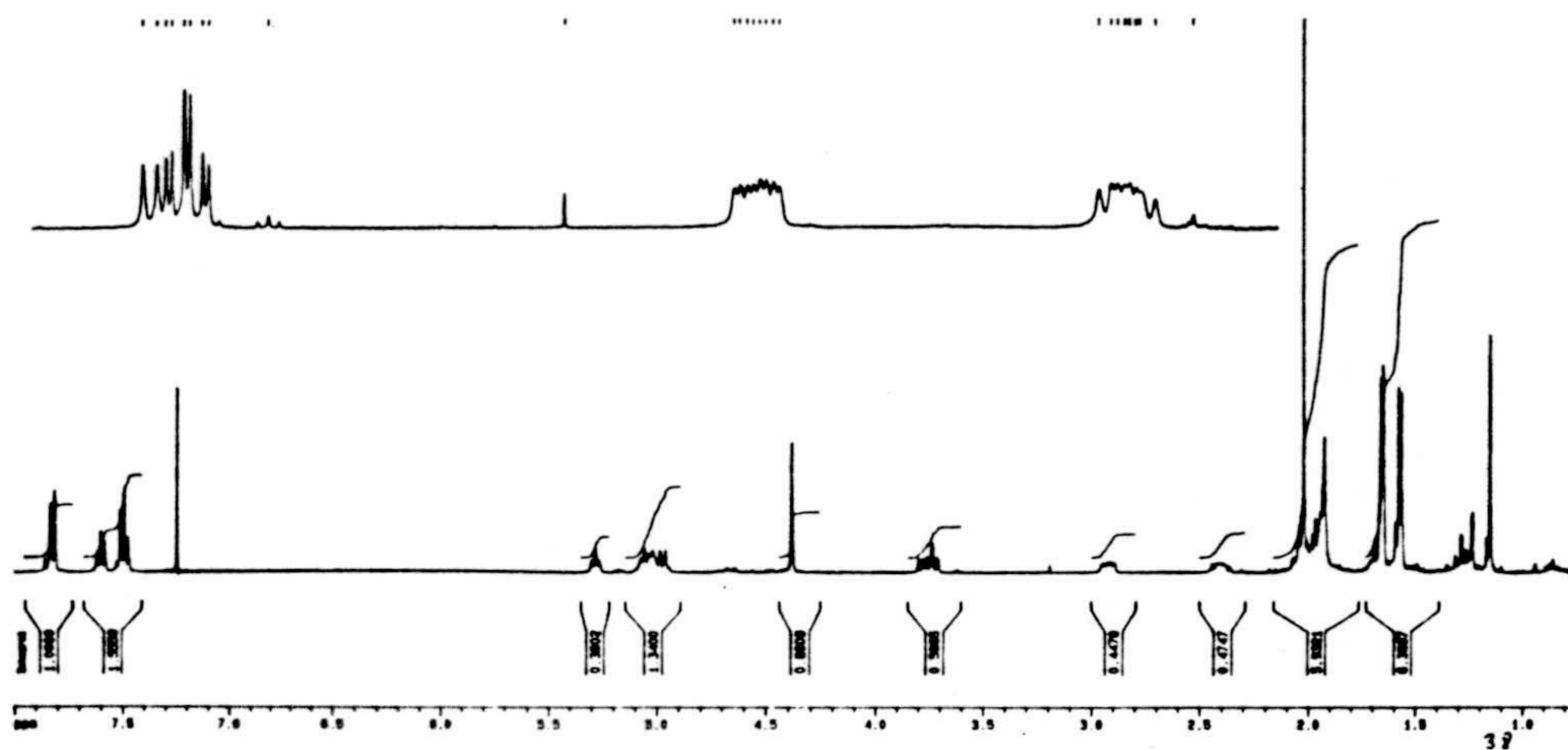
Espectros 37a y 37b. Espectros de IR y masas de *farnesil fenil sulfona* (37).





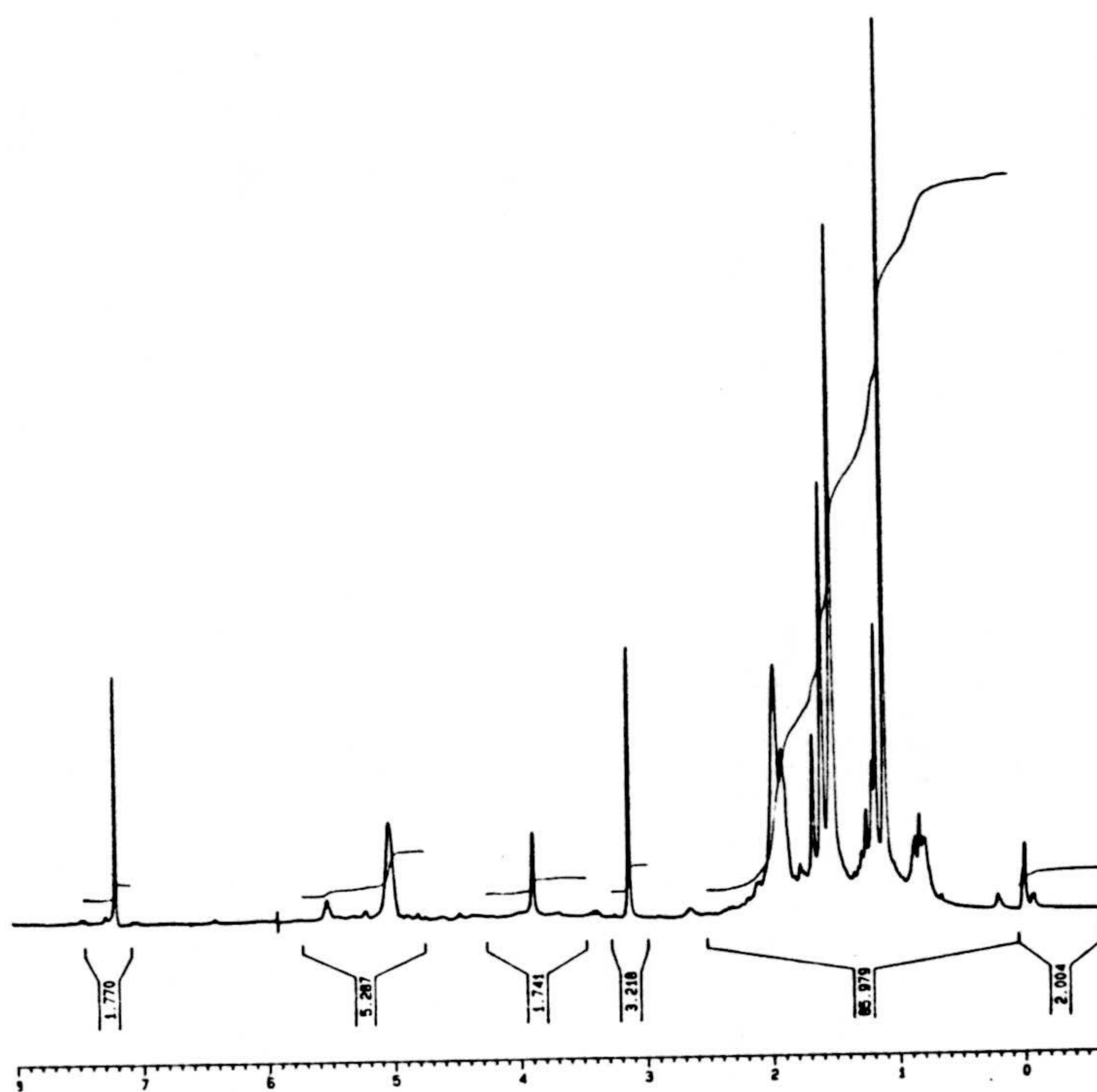
Espectros 37c y 37d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de *farnesil fenil sulfona*

(37).



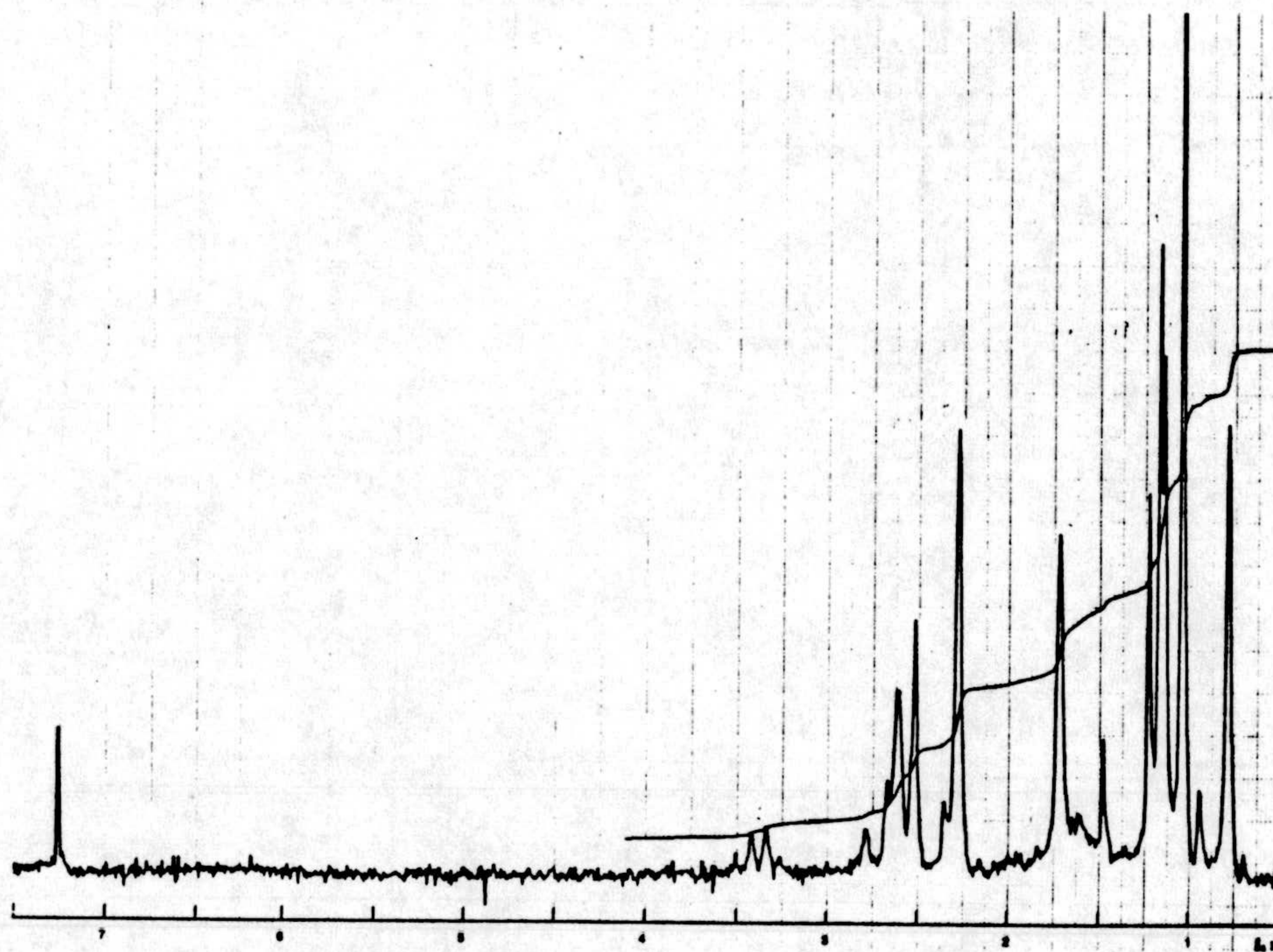
Espectros 38c y 38d. Espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de acetato de 5-(fenilsulfonyl)-2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadecatetraenilo (38).





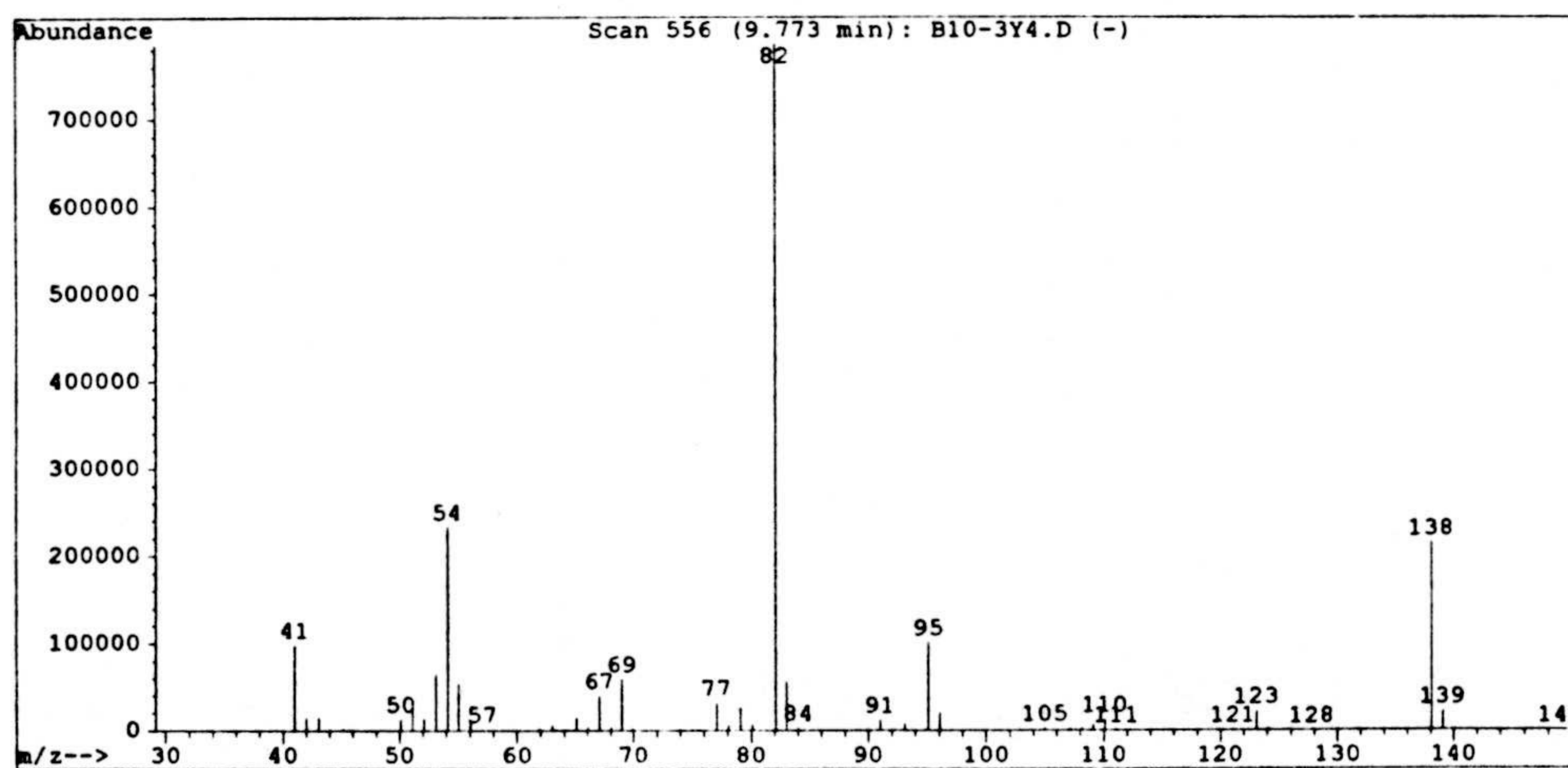
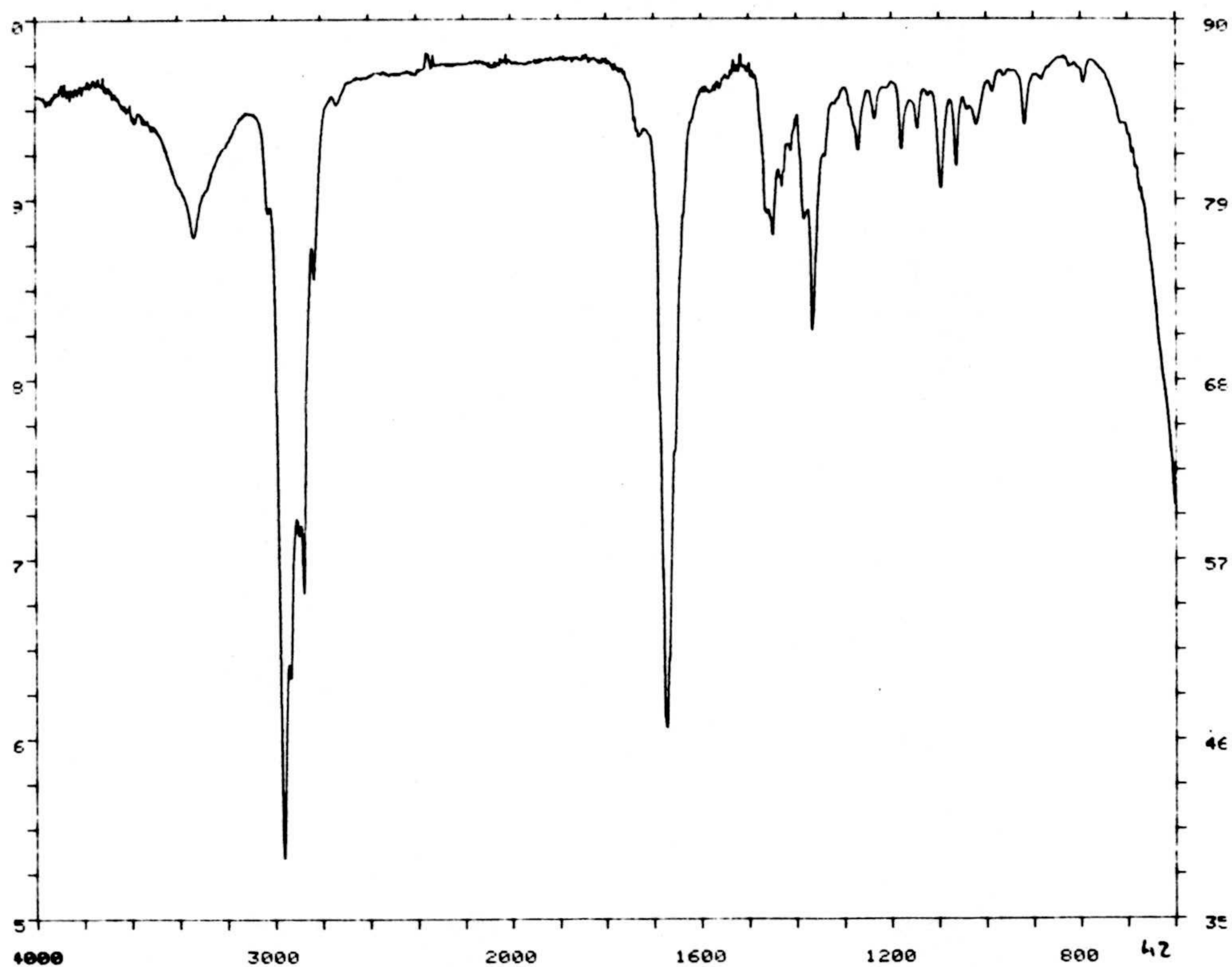
**Espectros 39c y 40c.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H de 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadecatetraenol (39) y bromuro de 2,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-(E,E,E,E)-hexadecatetraenilo (40).



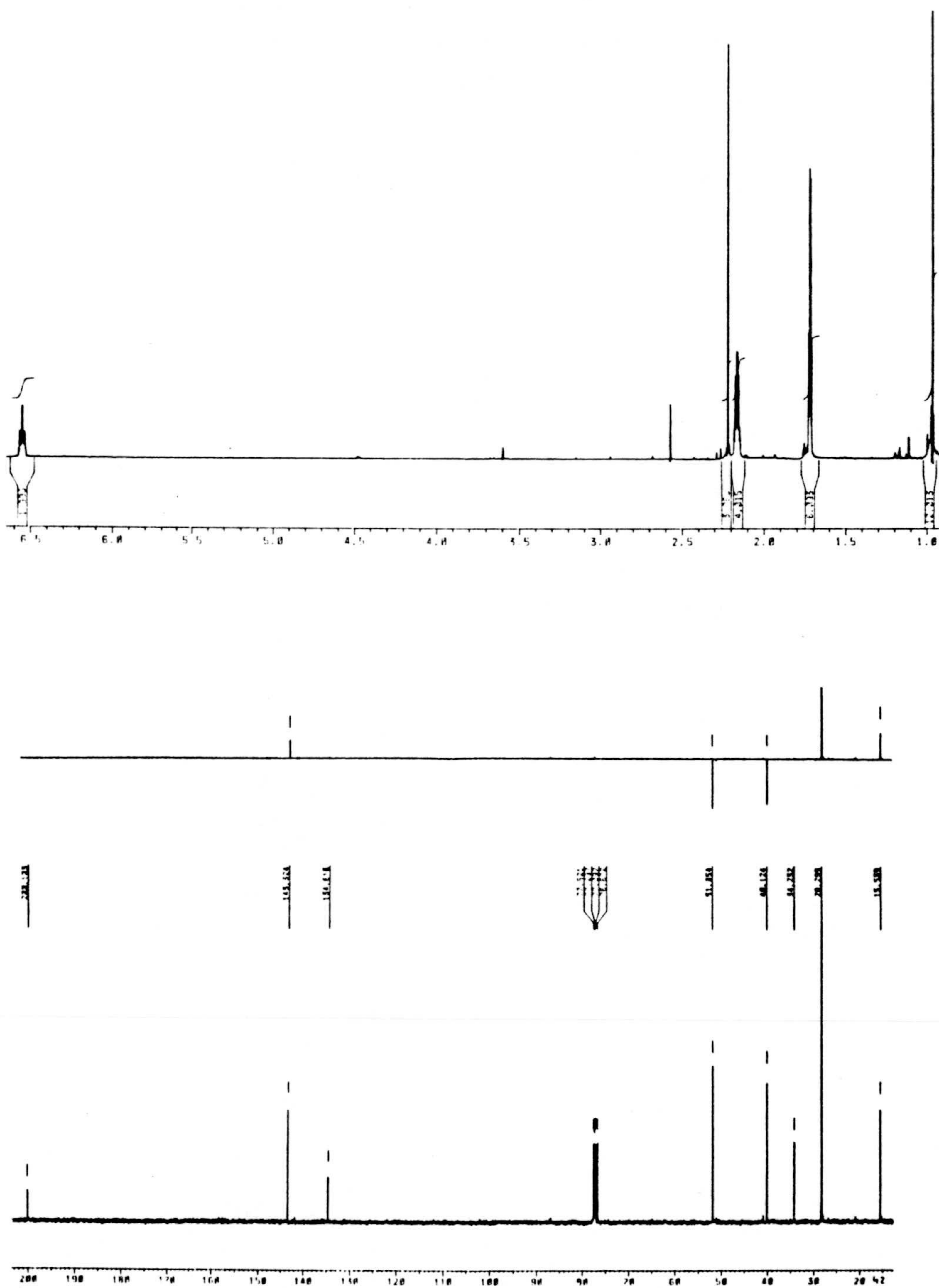


**Espectro 41c.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-metil dimedona (41).



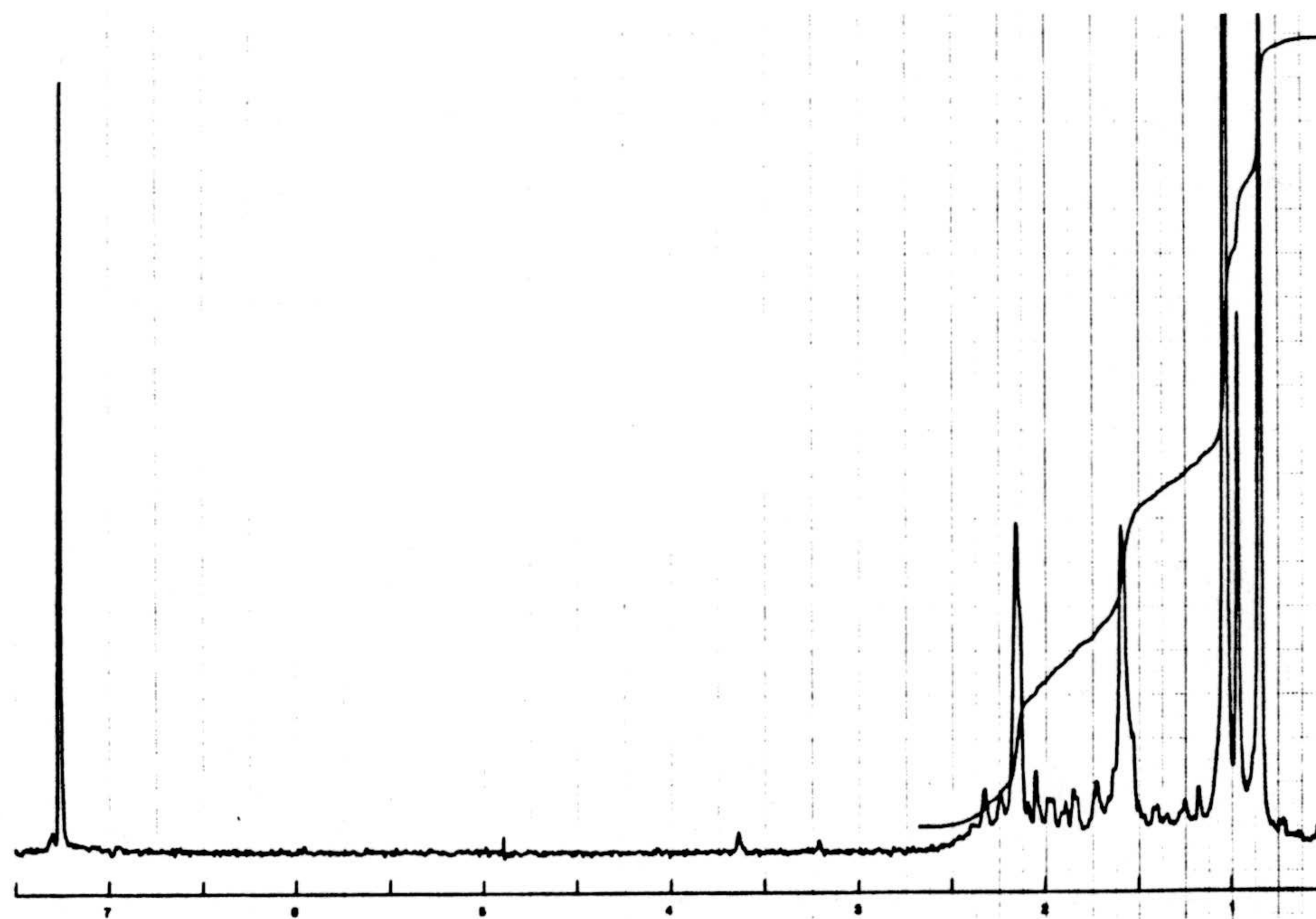
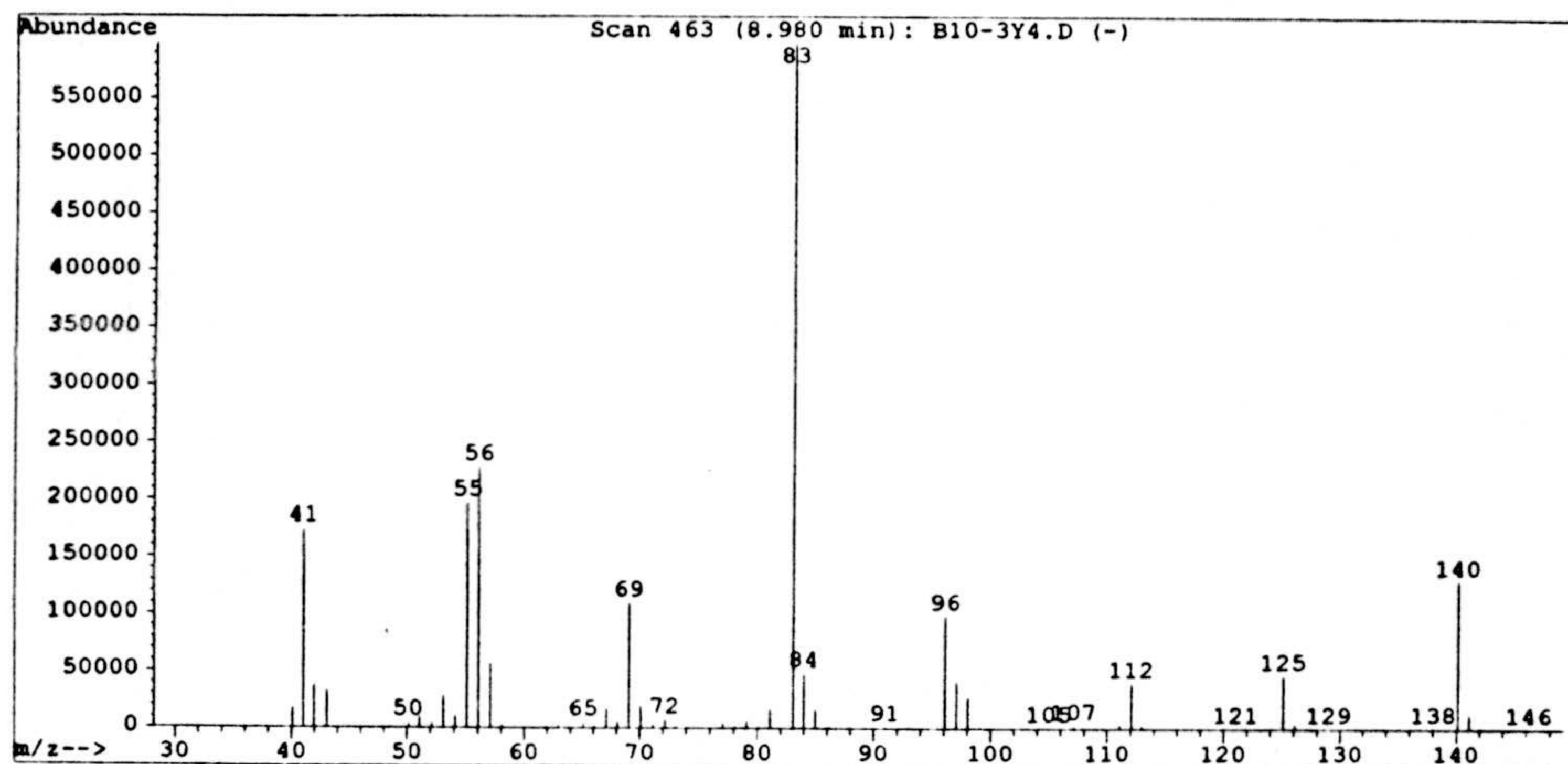


Espectros 42a y 42b. Espectros de IR y de masas de 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (42).

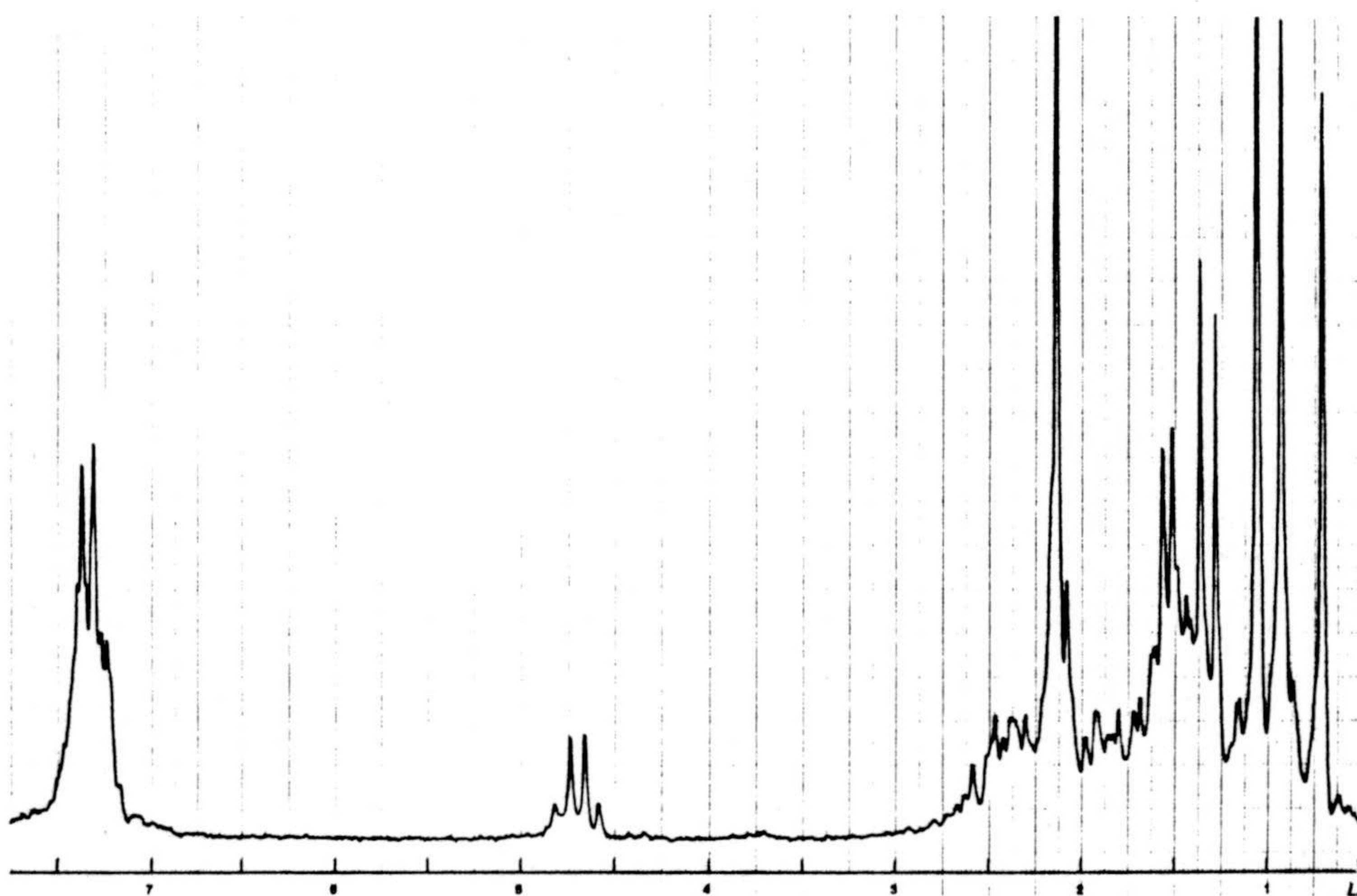
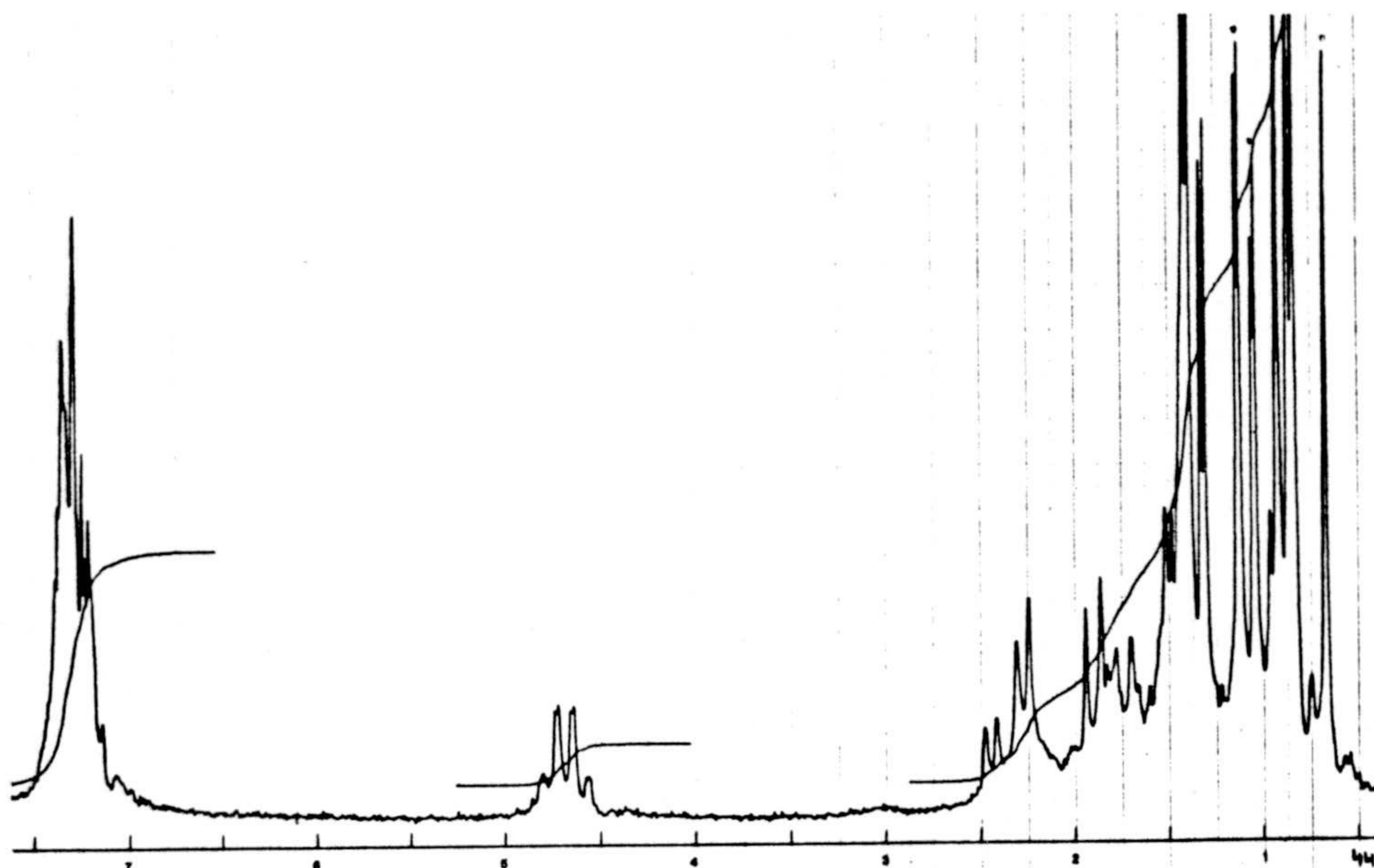


Espectros 42c y 42d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (42).



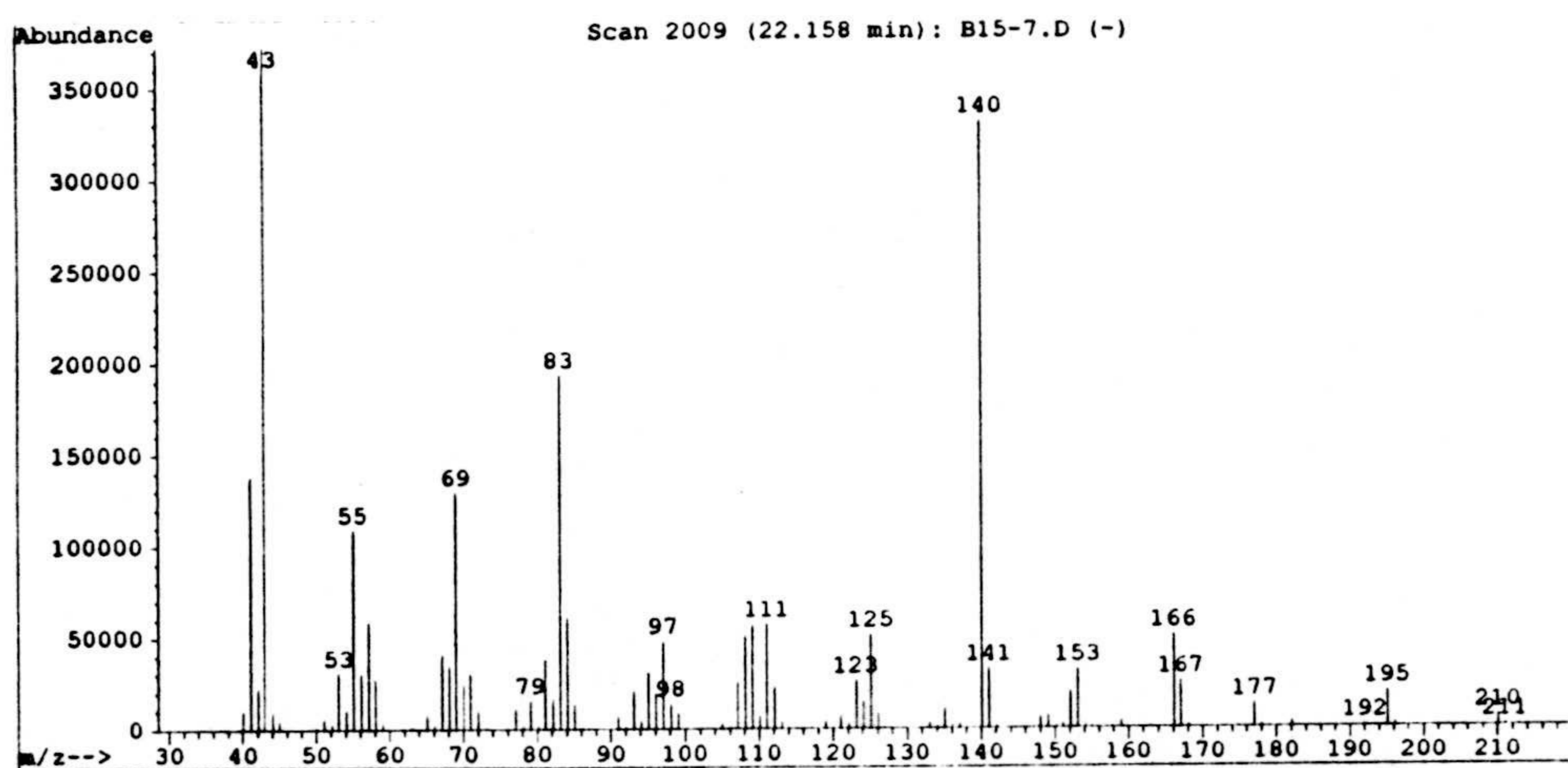
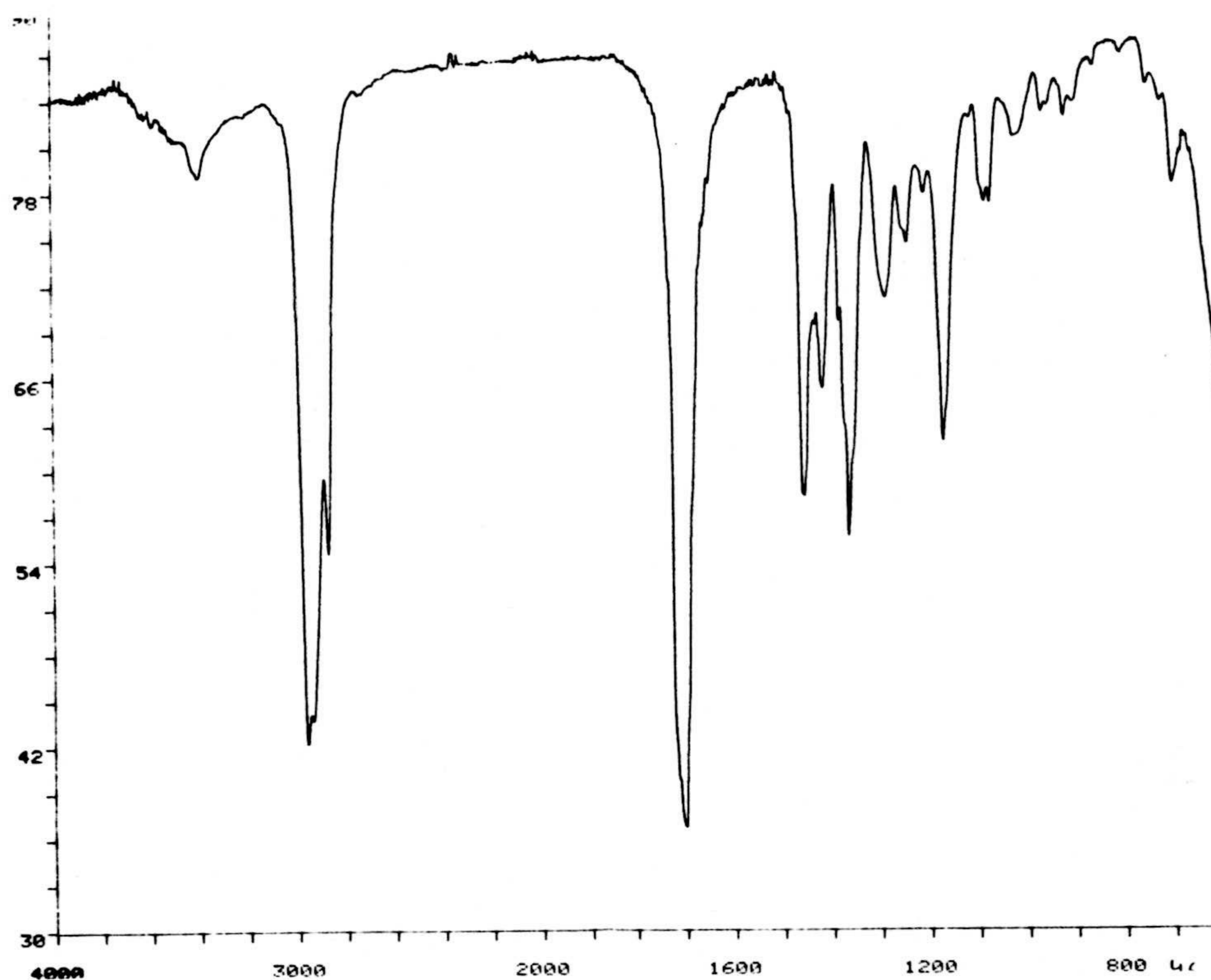


Espectros 43b y 43c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 2,5,5-trimetil ciclohexanona (43).



Espectros 44c y 45c. Espectros de RMN <sup>1</sup>H de 2,5,5-trimetilciclohexil-(S)-feniletil imina (44) y de (R)-2,5,5-trimetil-2-(3'-oxo-butil) ciclohexil-(S)-feniletil imina (45).

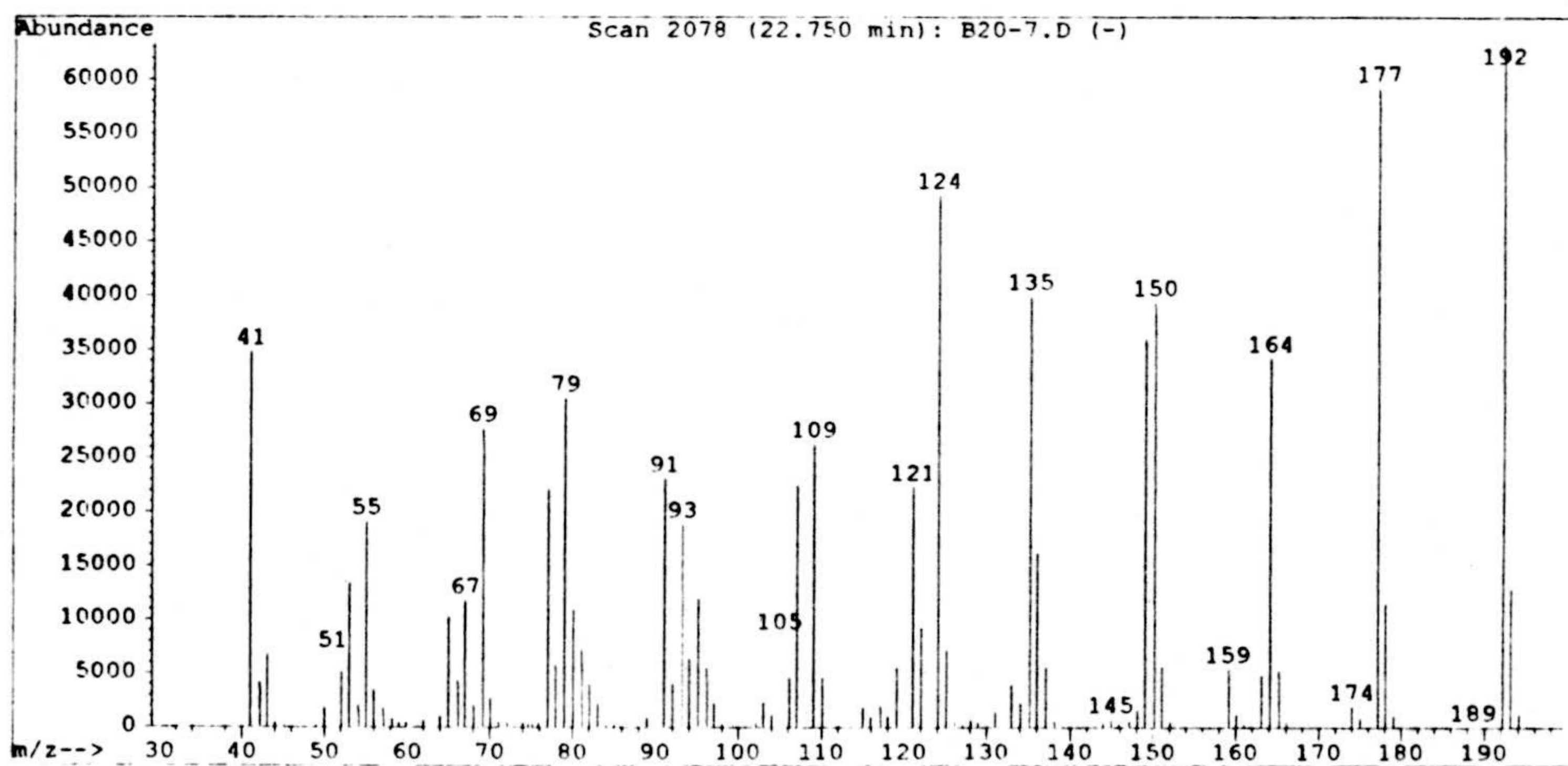
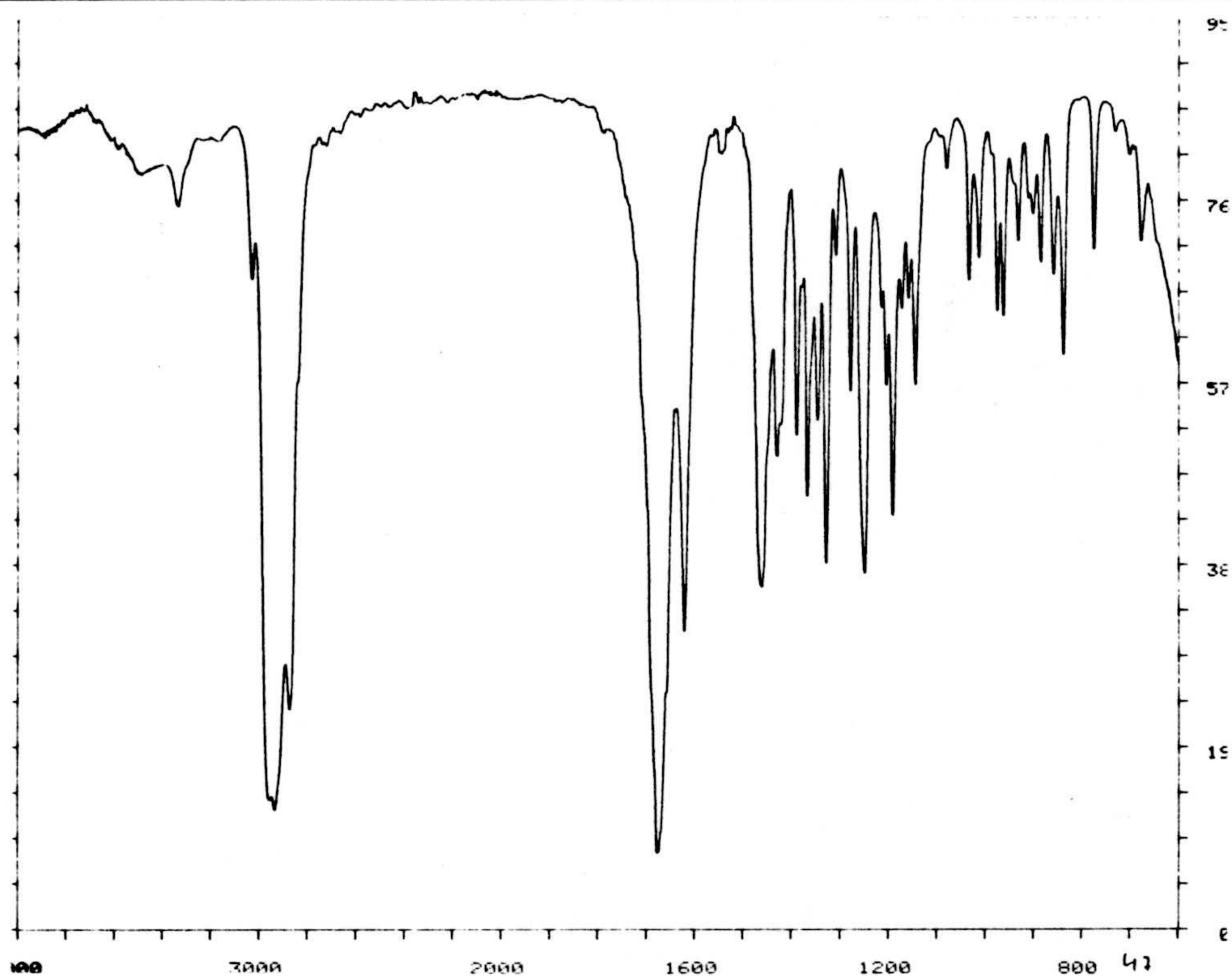




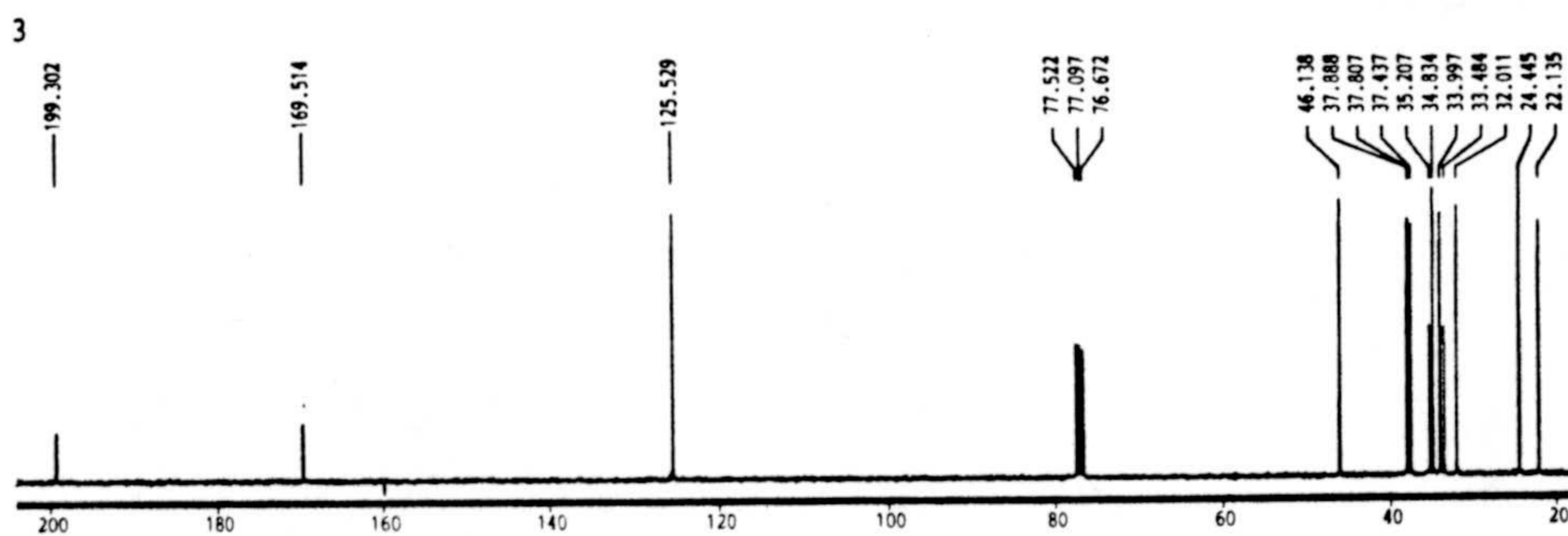
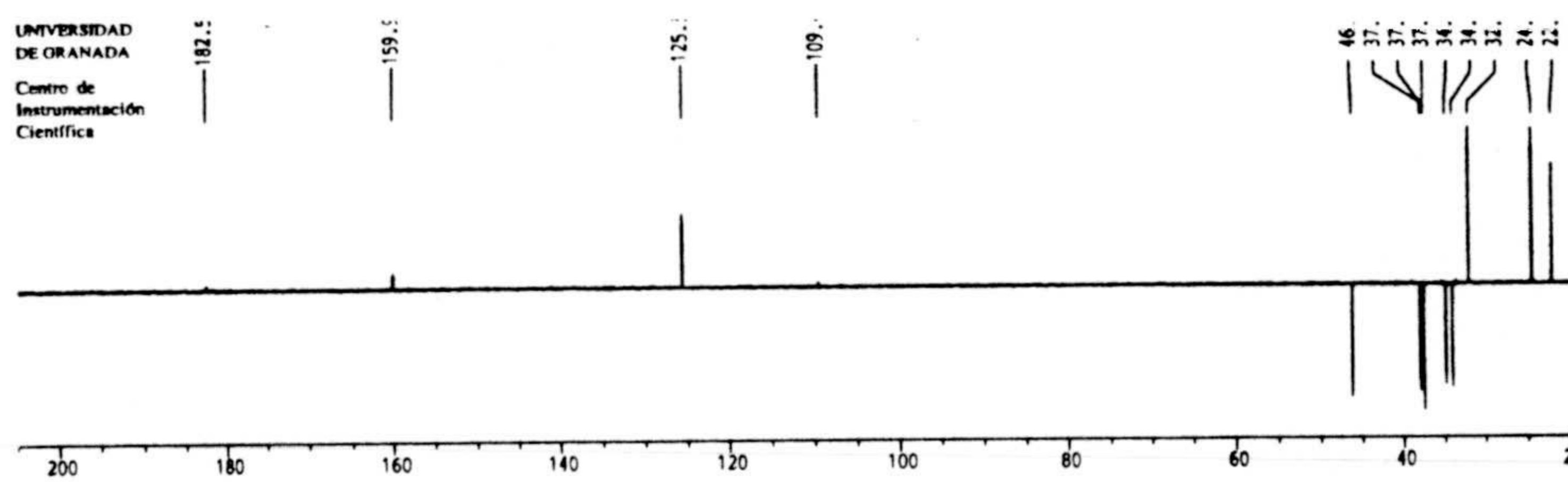
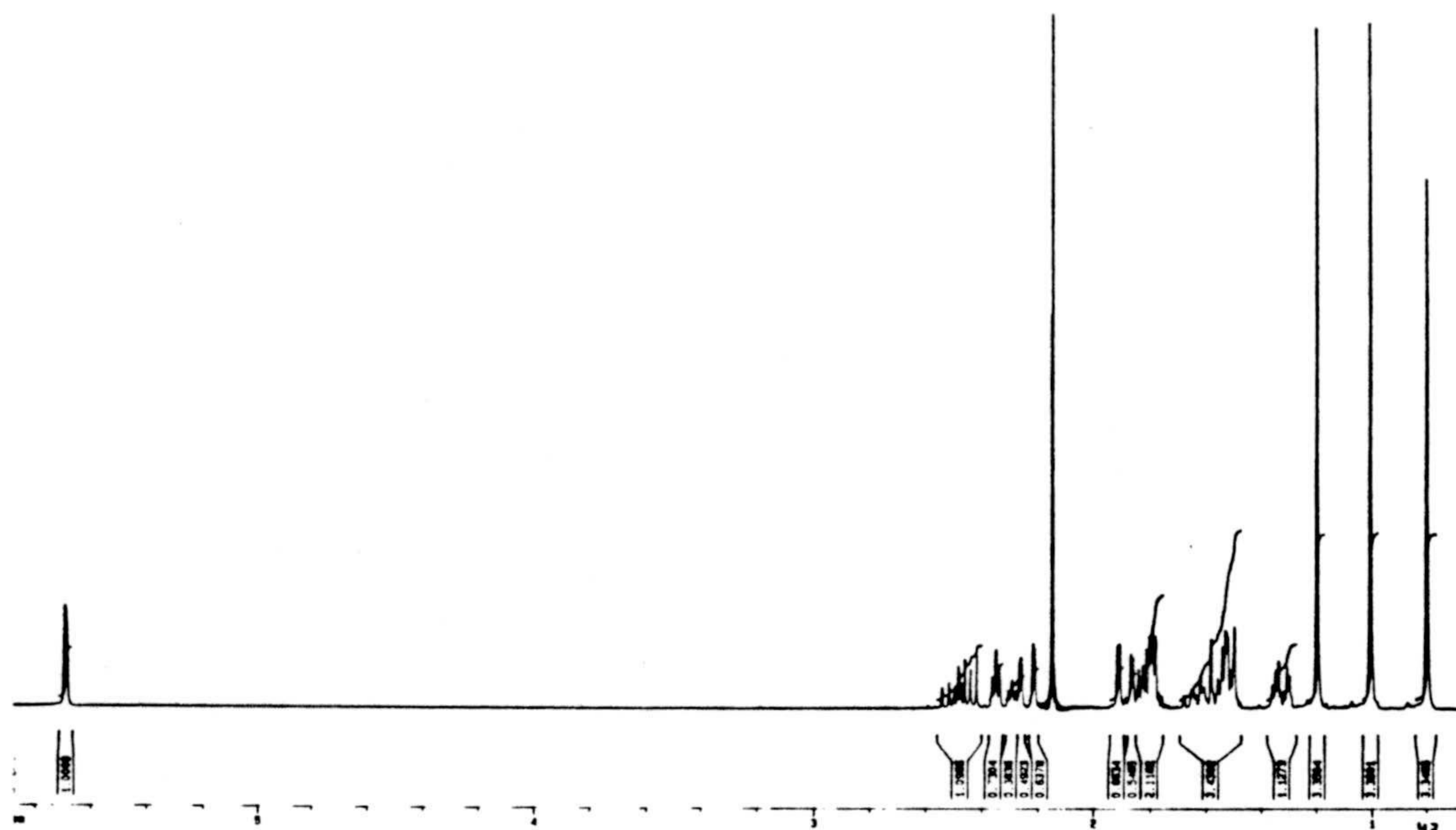
**Espectros 46a y 46b.** Espectros de IR y masas de 2,5,5-trimetil-2-(3'-oxo-butil) ciclohexanona (46).





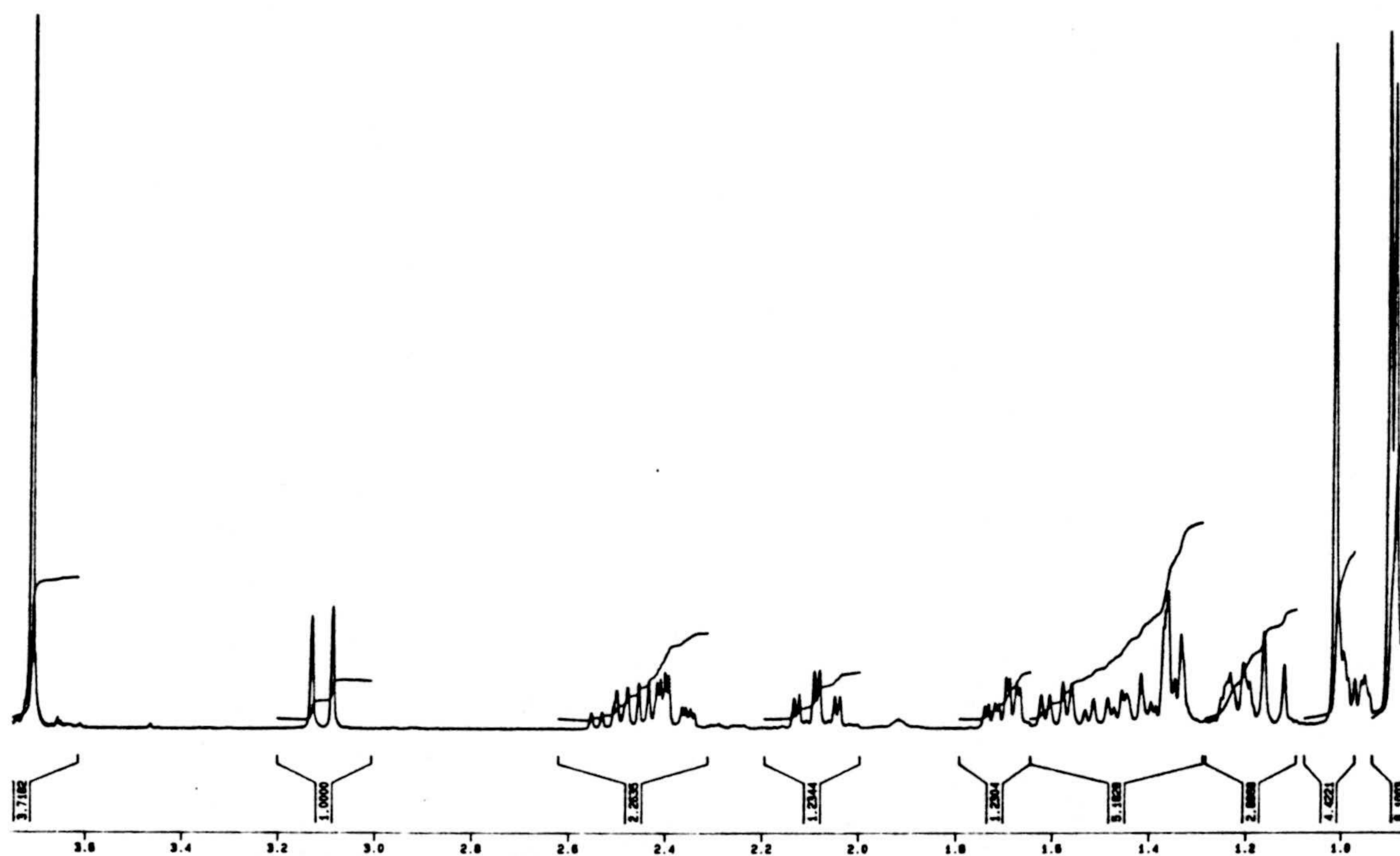
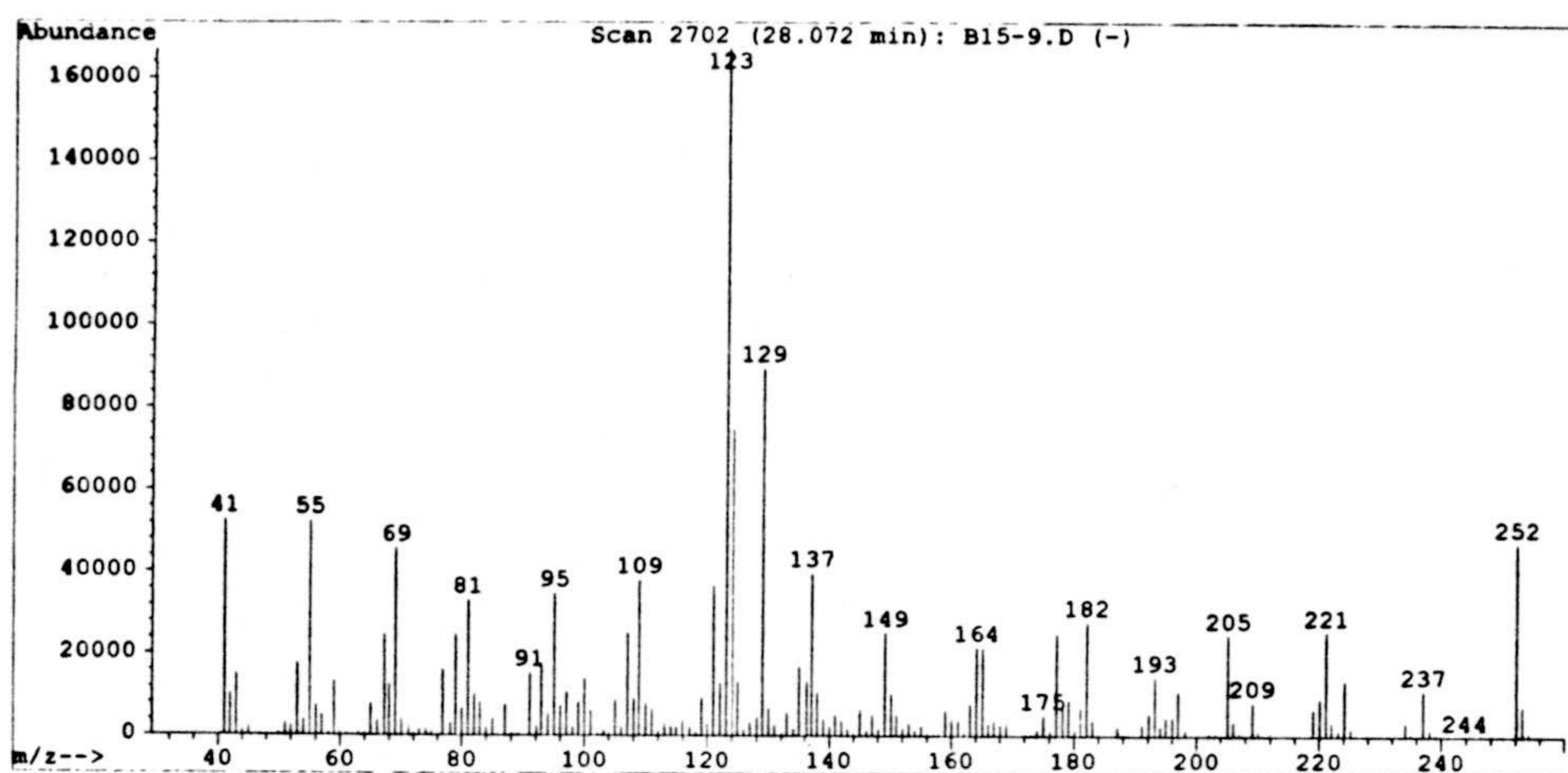


**Espectros 47a y 47b.** Espectros de IR y masas de 6,6,8a ( $\beta$ )-trimetil-3-oxo-5,6,7,8,8a,1-hexahidro-2(H)-naftaleno (47).

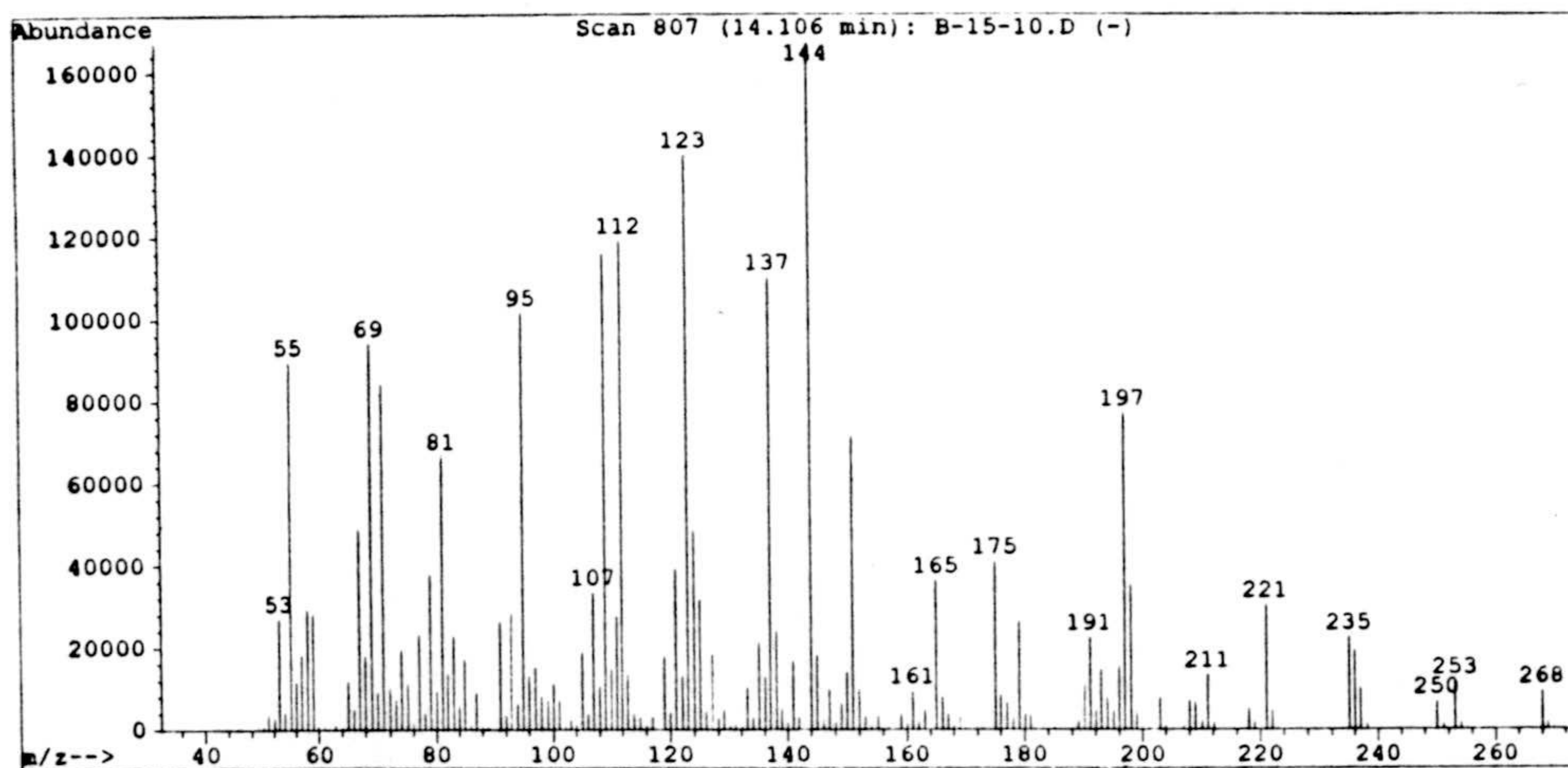
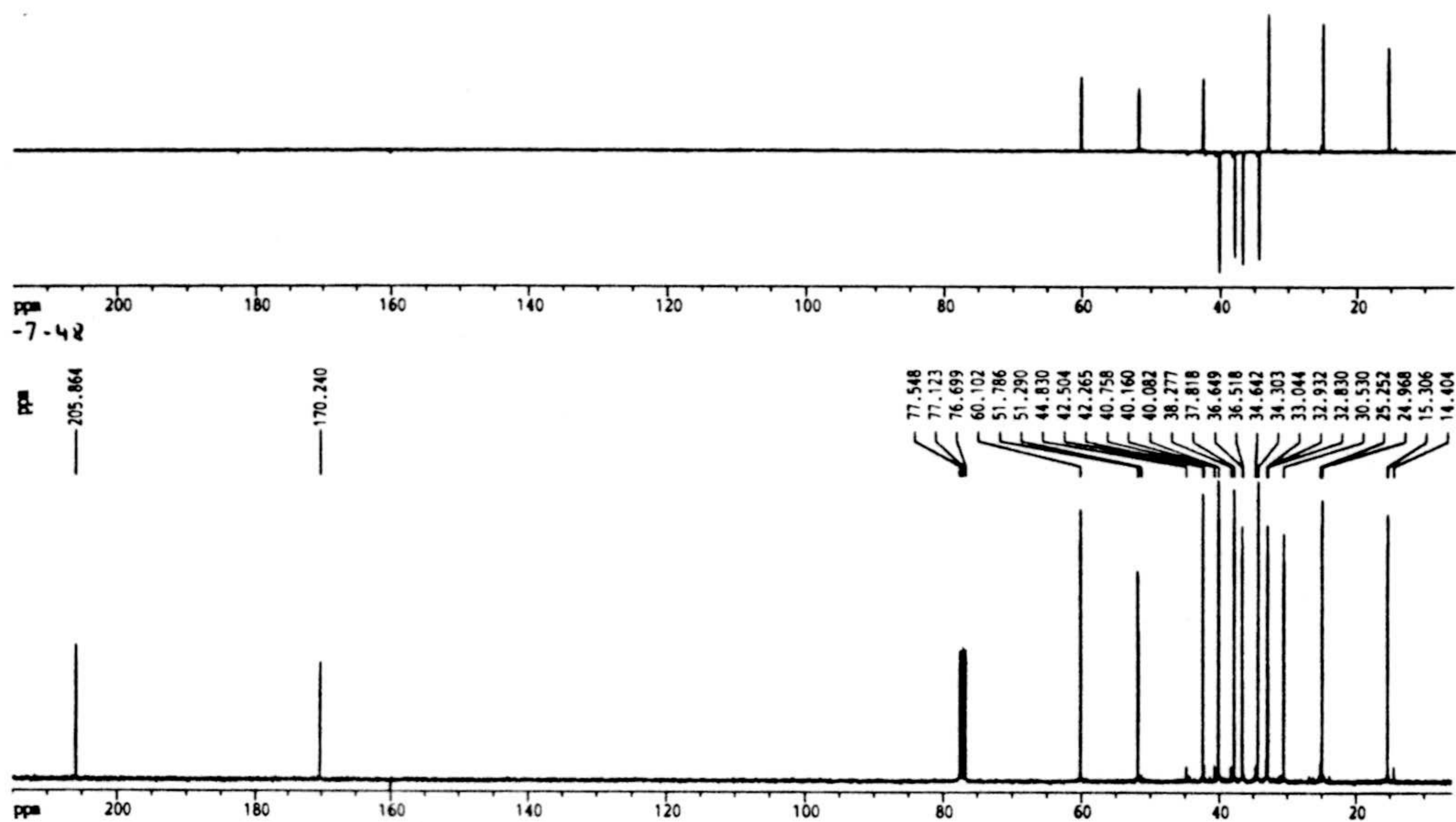


Espectro 47c y 47d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 6,6,8a ( $\beta$ )-trimetil-3-oxo-5,6,7,8,8a,1-hexahidro-2(H)-naftaleno (47).



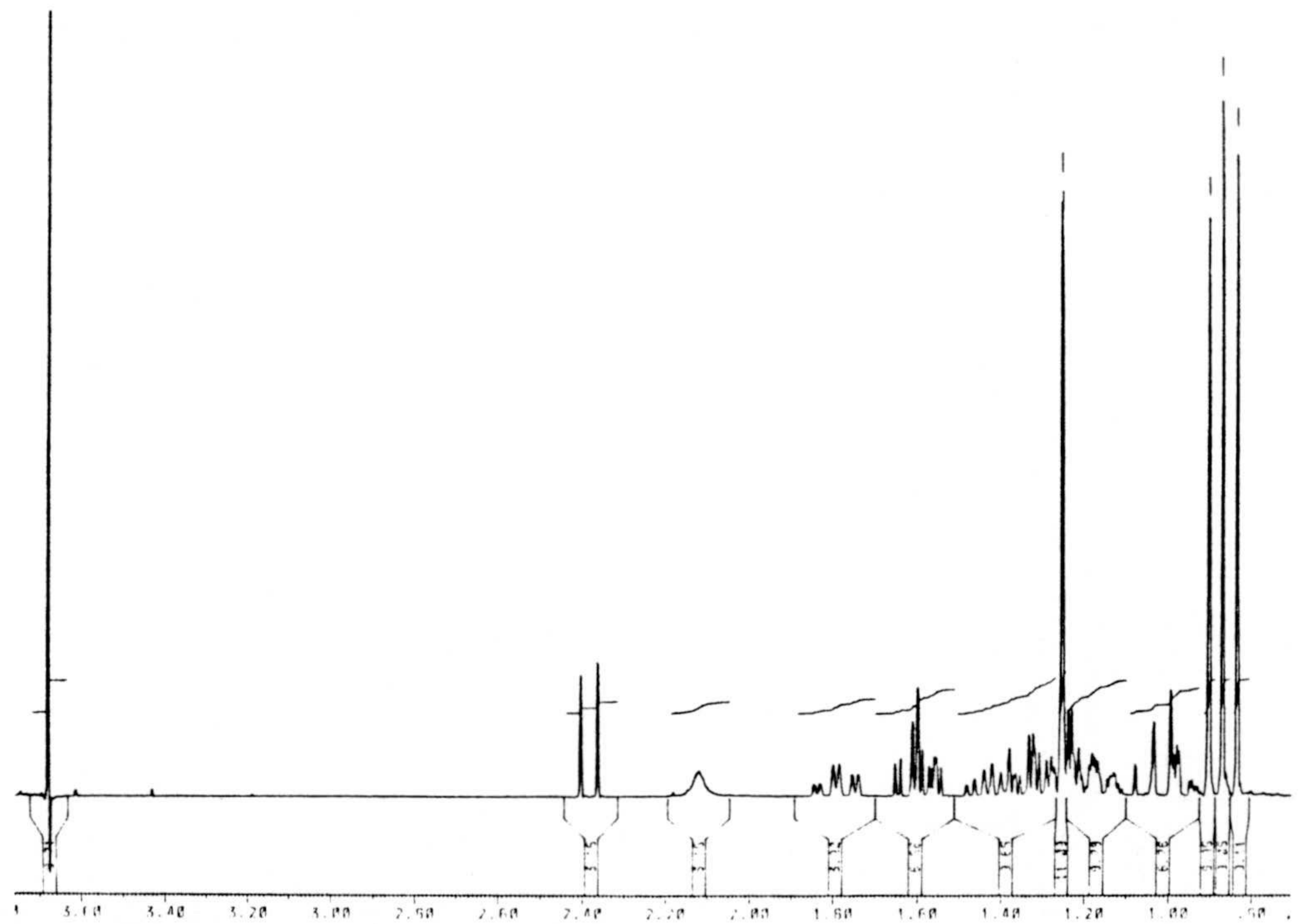
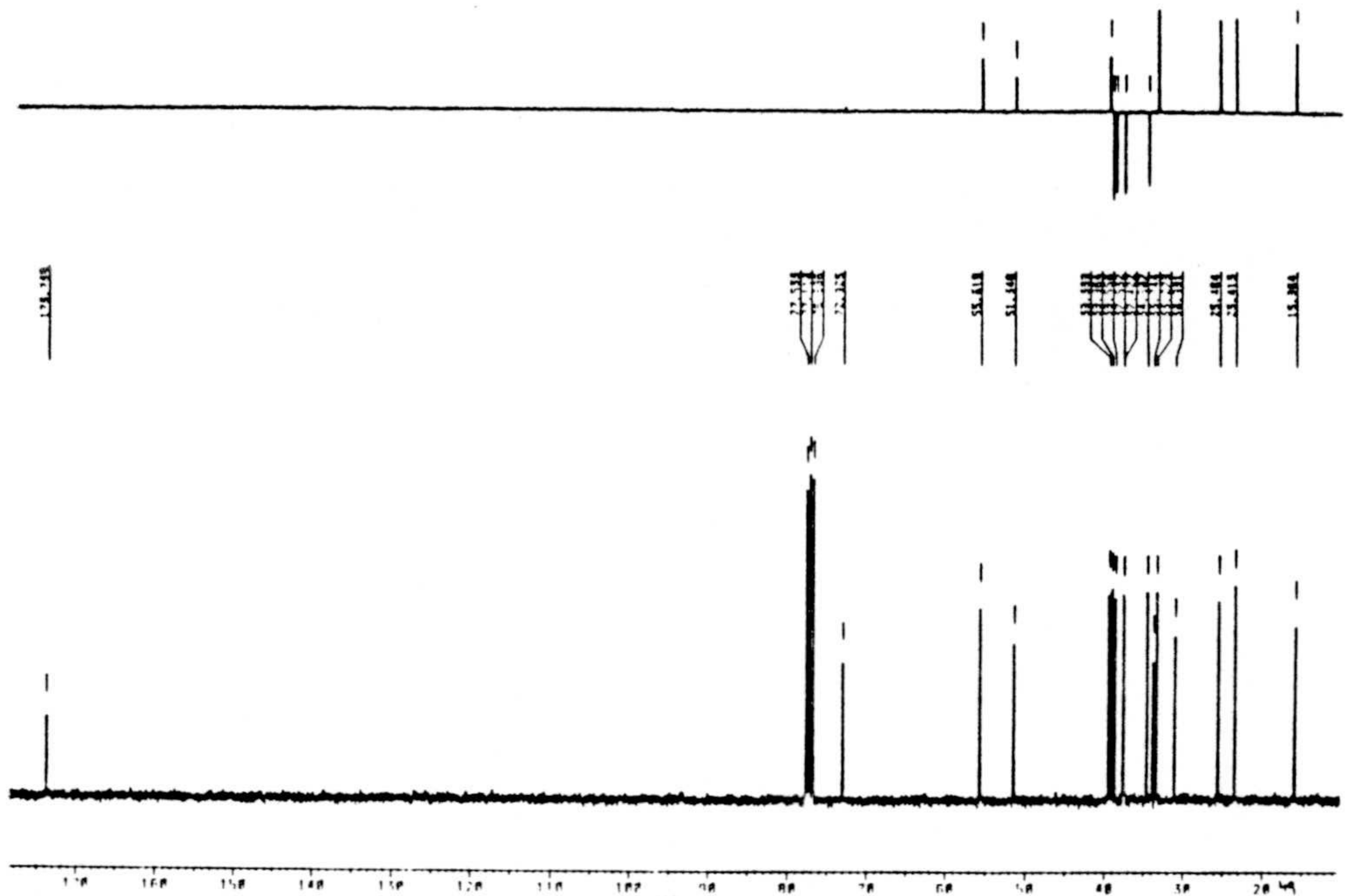


Espectros 48b y 48c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil-3-decalona (48).

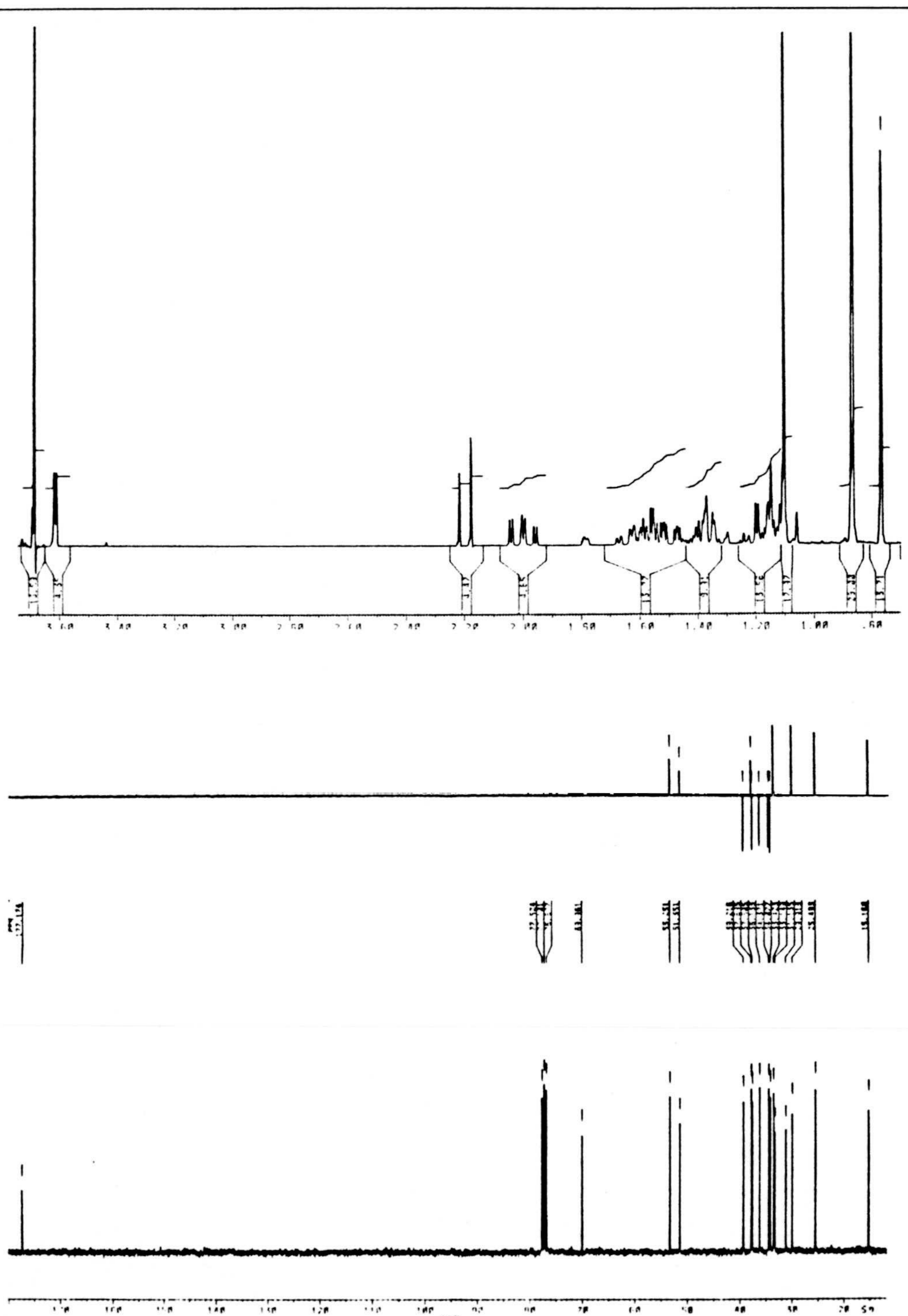


**Espectros 48d y 49b.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil-3-decalona (48) y espectro de masas de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-3 ( $\beta$ )-hidroxi-3 ( $\alpha$ ),6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil decalina (49).



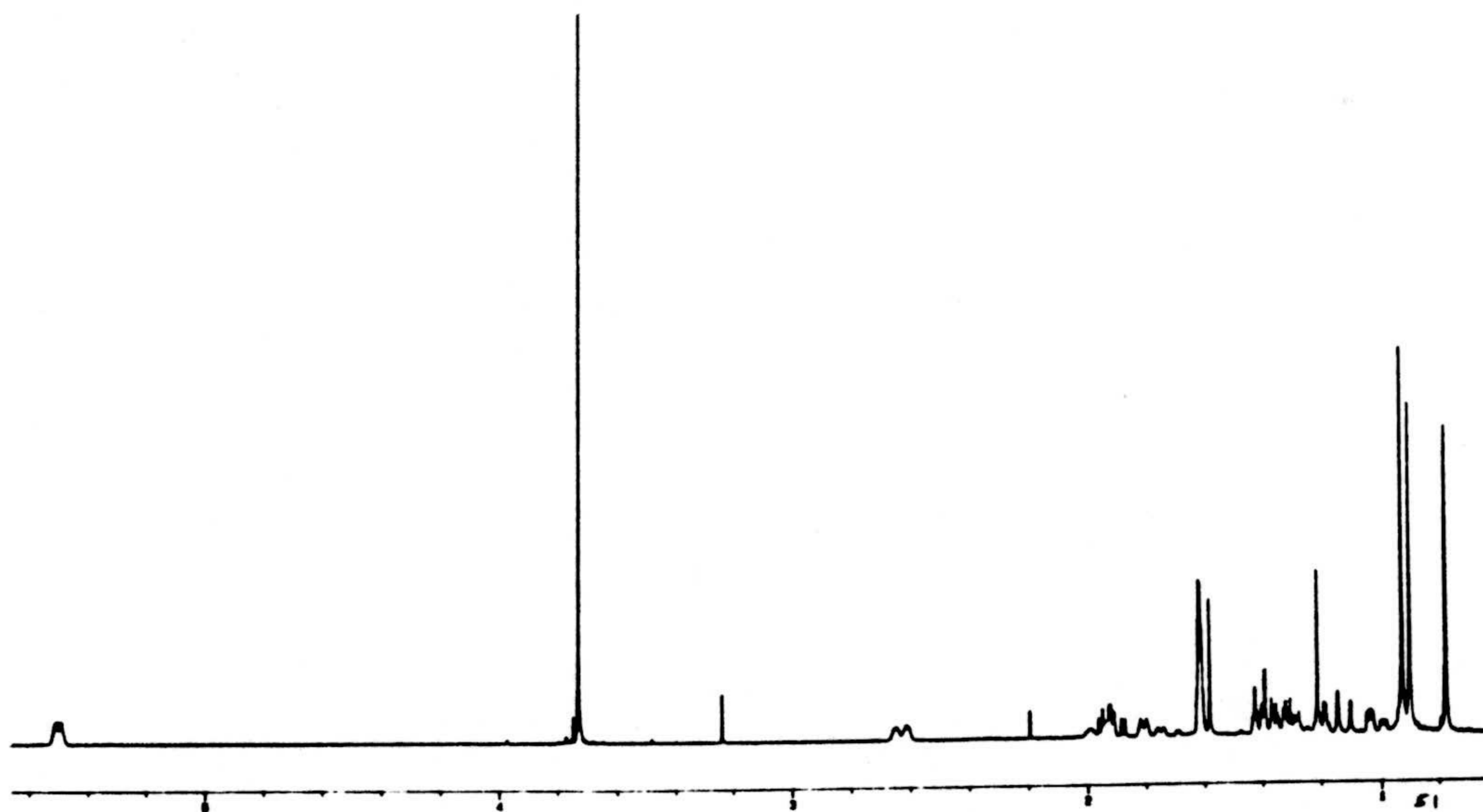
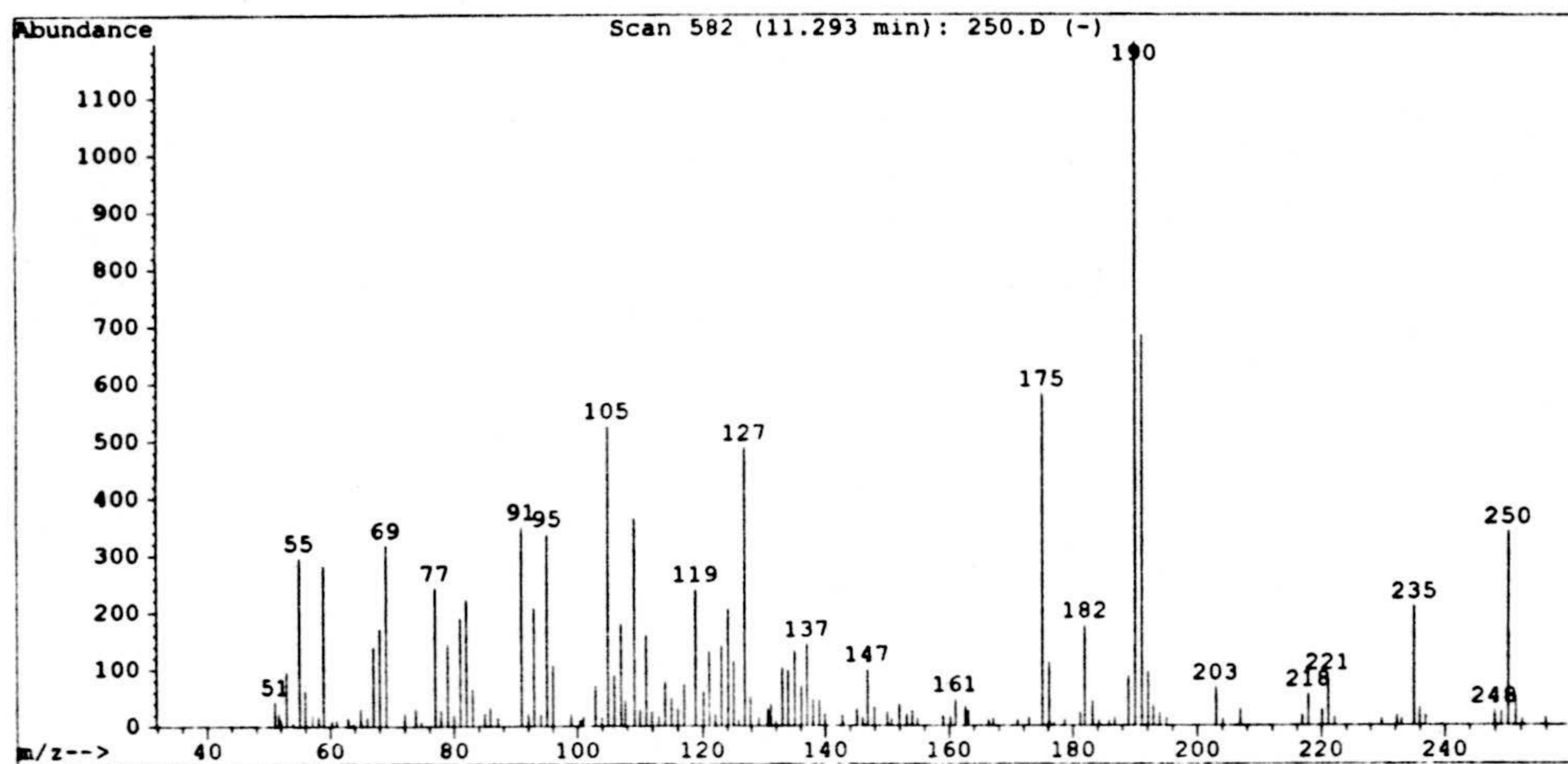


**Espectros 49c y 49d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-3 ( $\beta$ )-hidroxi-3 ( $\alpha$ ),6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil decalina (**49**).



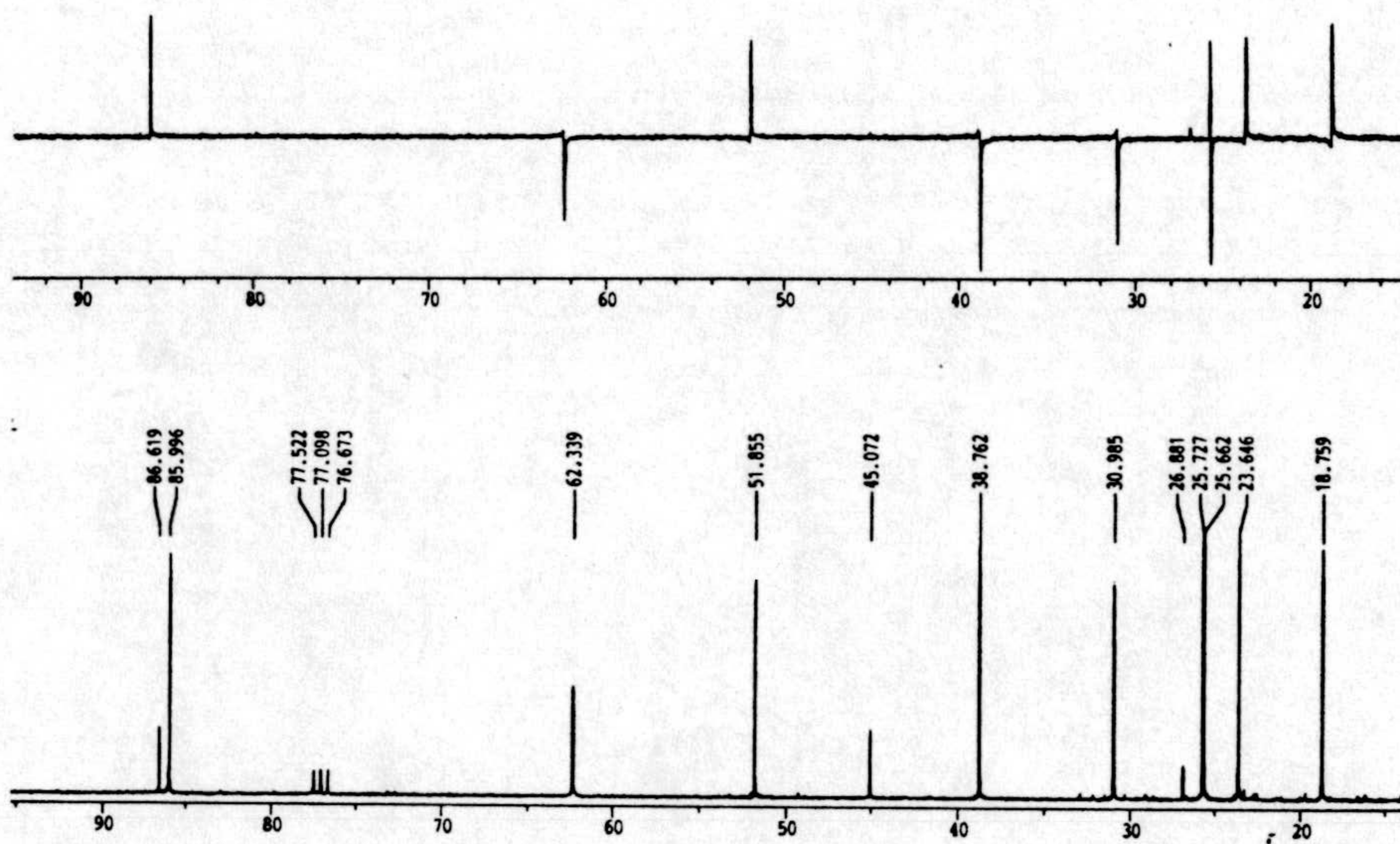
**Espectros 50c y 50d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-3 ( $\alpha$ )-hidroxi-3 ( $\beta$ ),6,6,9 ( $\beta$ )-trimetil decalina (**50**).





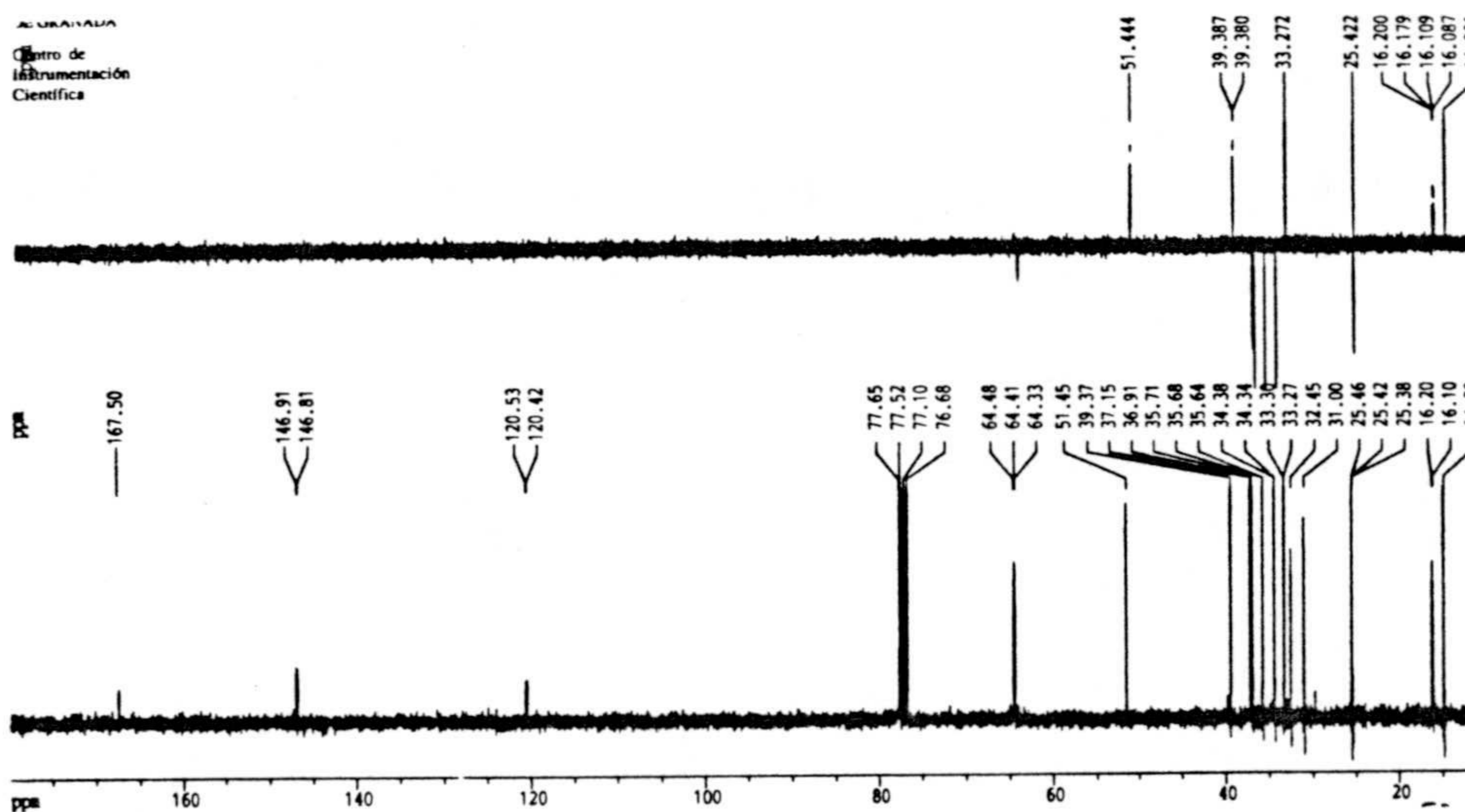
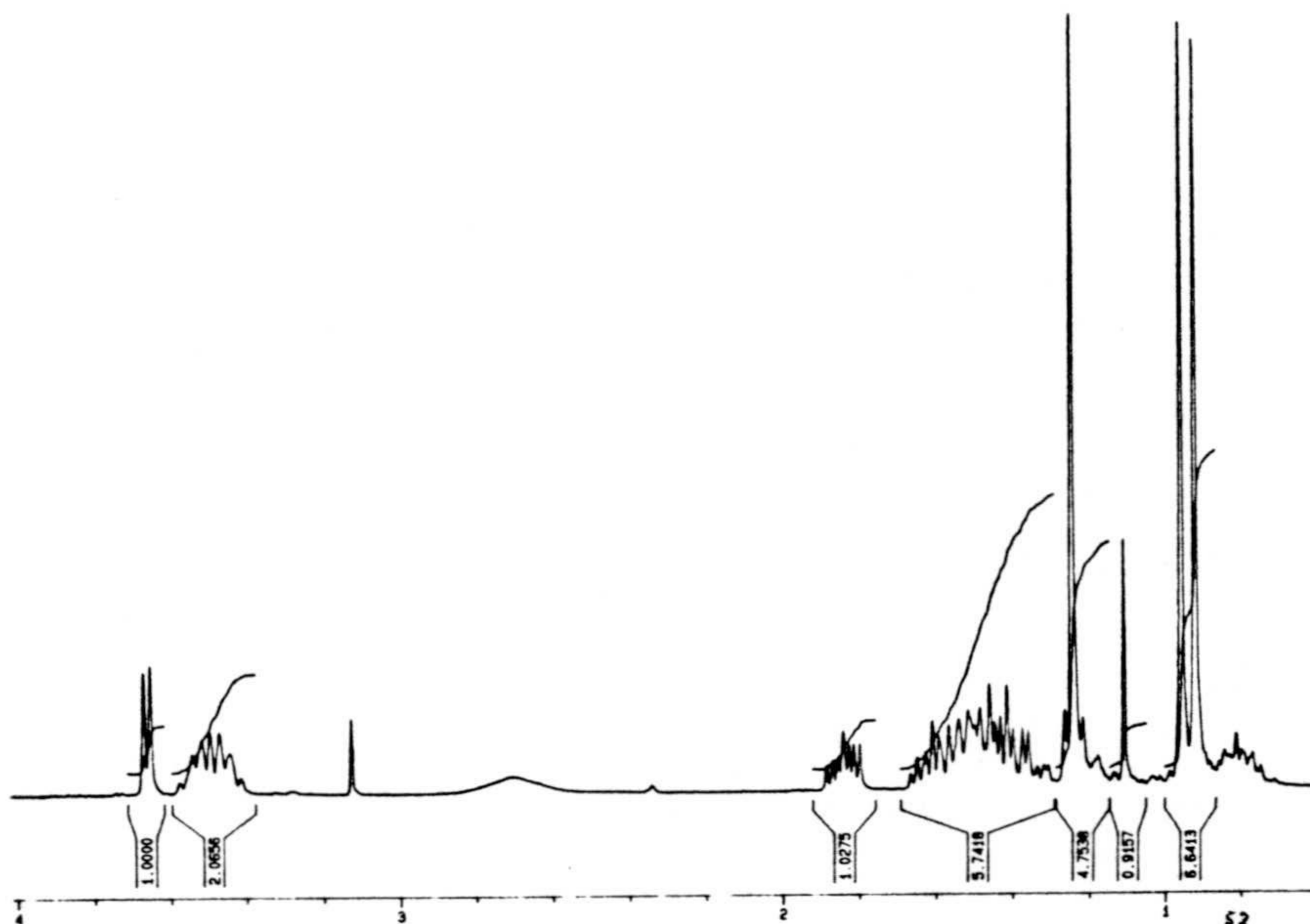
**Espectros 51b y 51c.** Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-3,6,6,8a ( $\beta$ )-tetrametil-4,4a,5,6,7,8,8a,1-octahidro naftaleno (**51**).



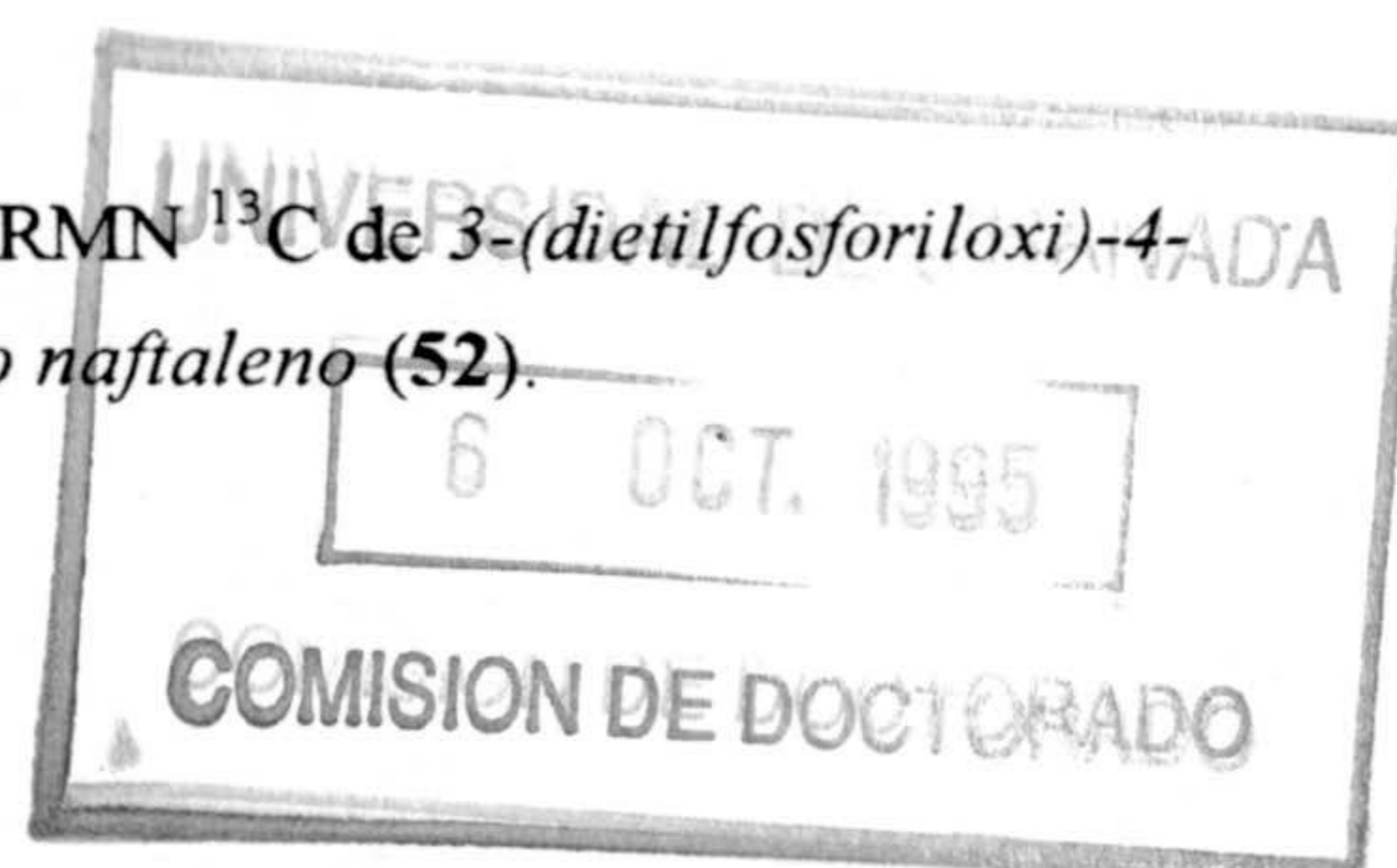


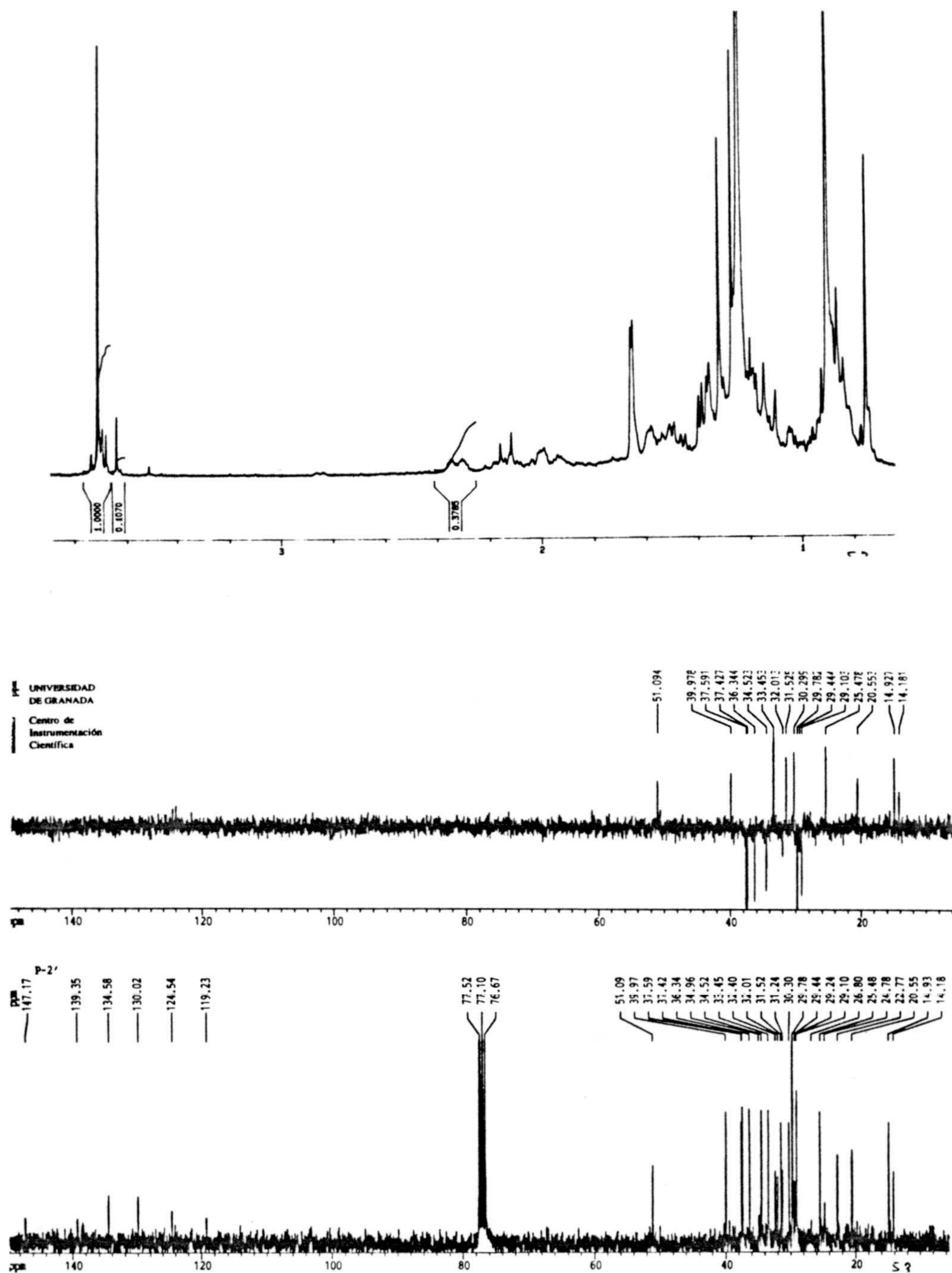
**Espectro 51d.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 4 ( $\alpha$ )-carbometoxi-3,6,6,8a ( $\beta$ )-tetrametil-4,4a,5,6,7,8,8a,1-octahidro naftaleno (**51**).





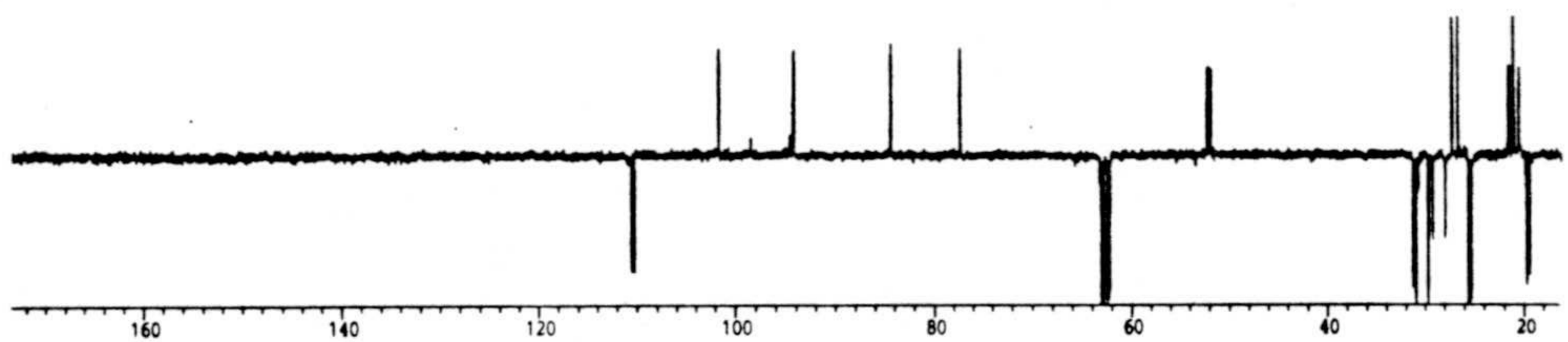
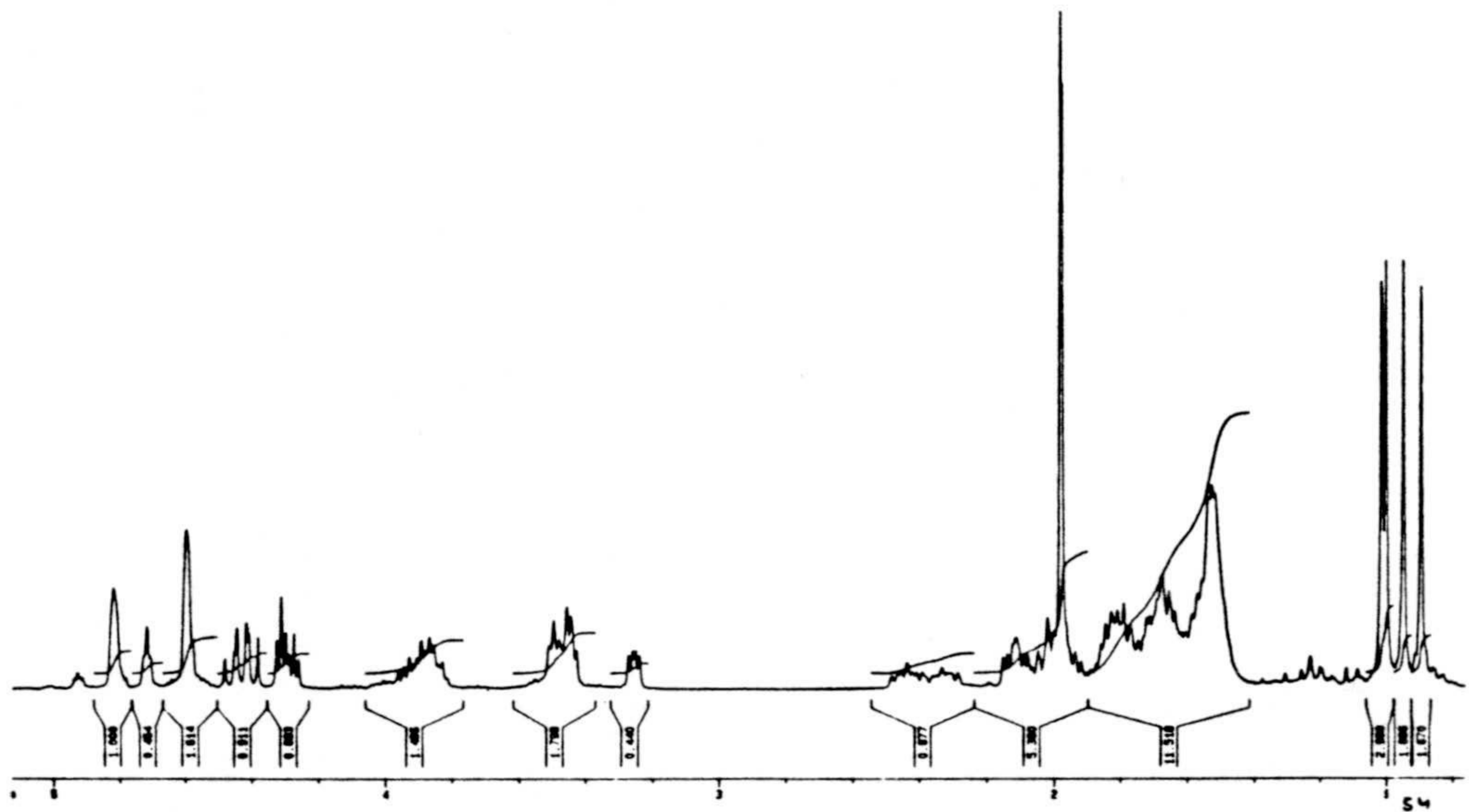
Espectros 52c y 52d. Espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de 3-(diethylfosforiloxi)-4-carbometoxi-6,6,8a-trimetil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno (52).



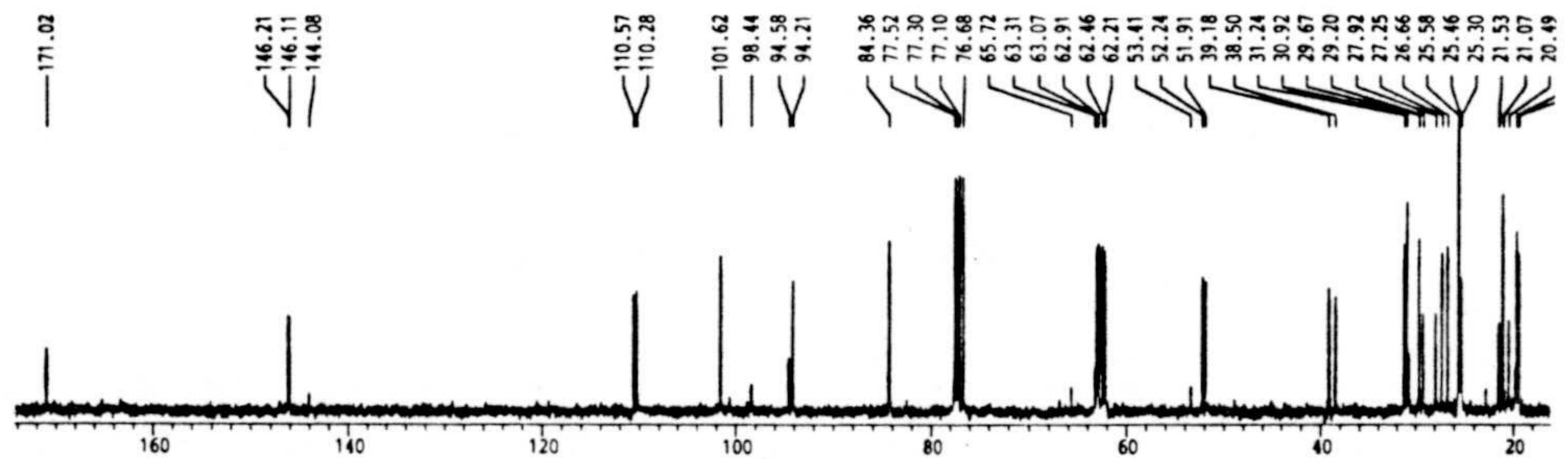


Espectros 53c y 53d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-carbomethoxy-3,6,6,8a-tetrametil-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahidro naftaleno (53).

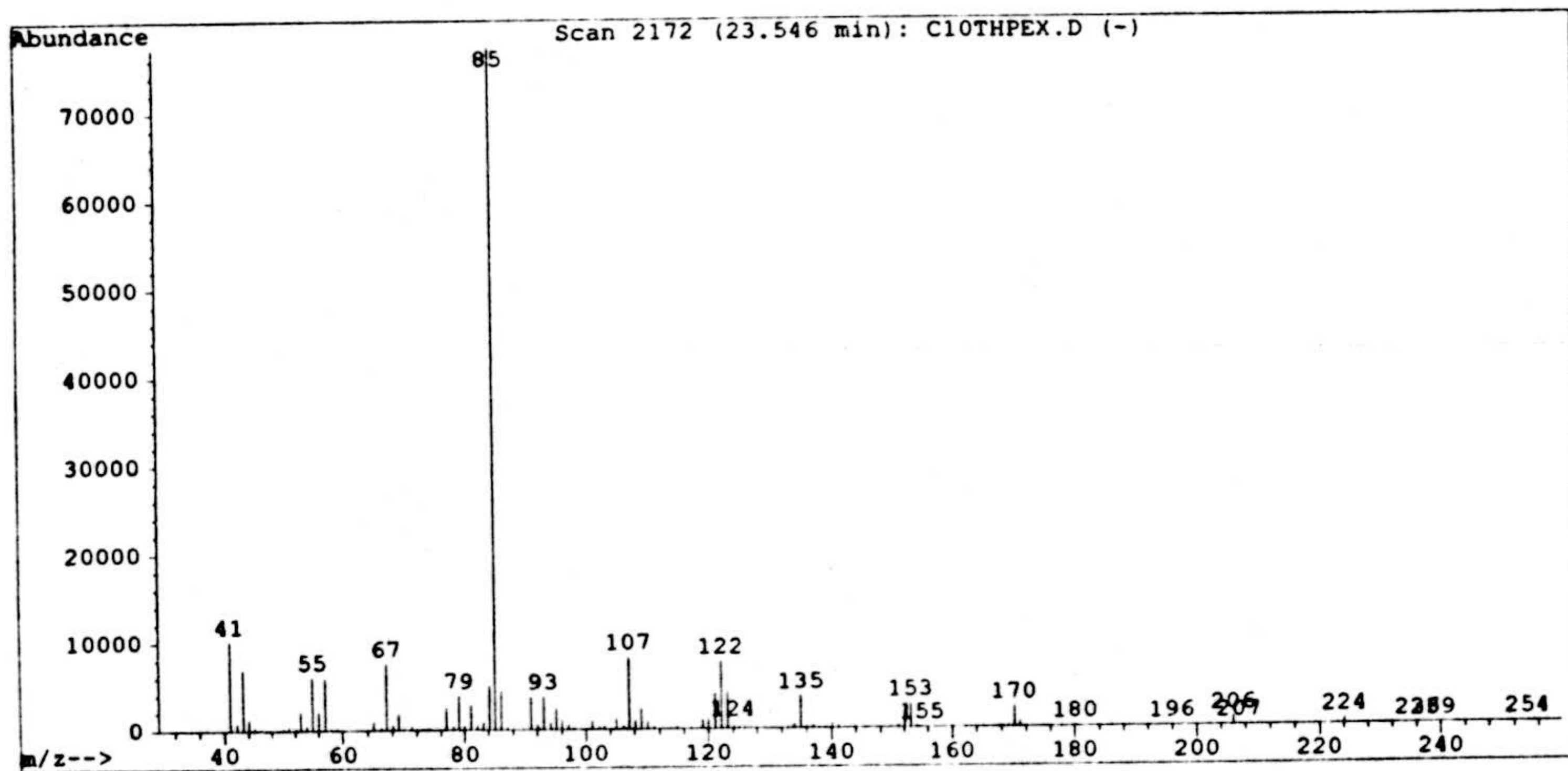
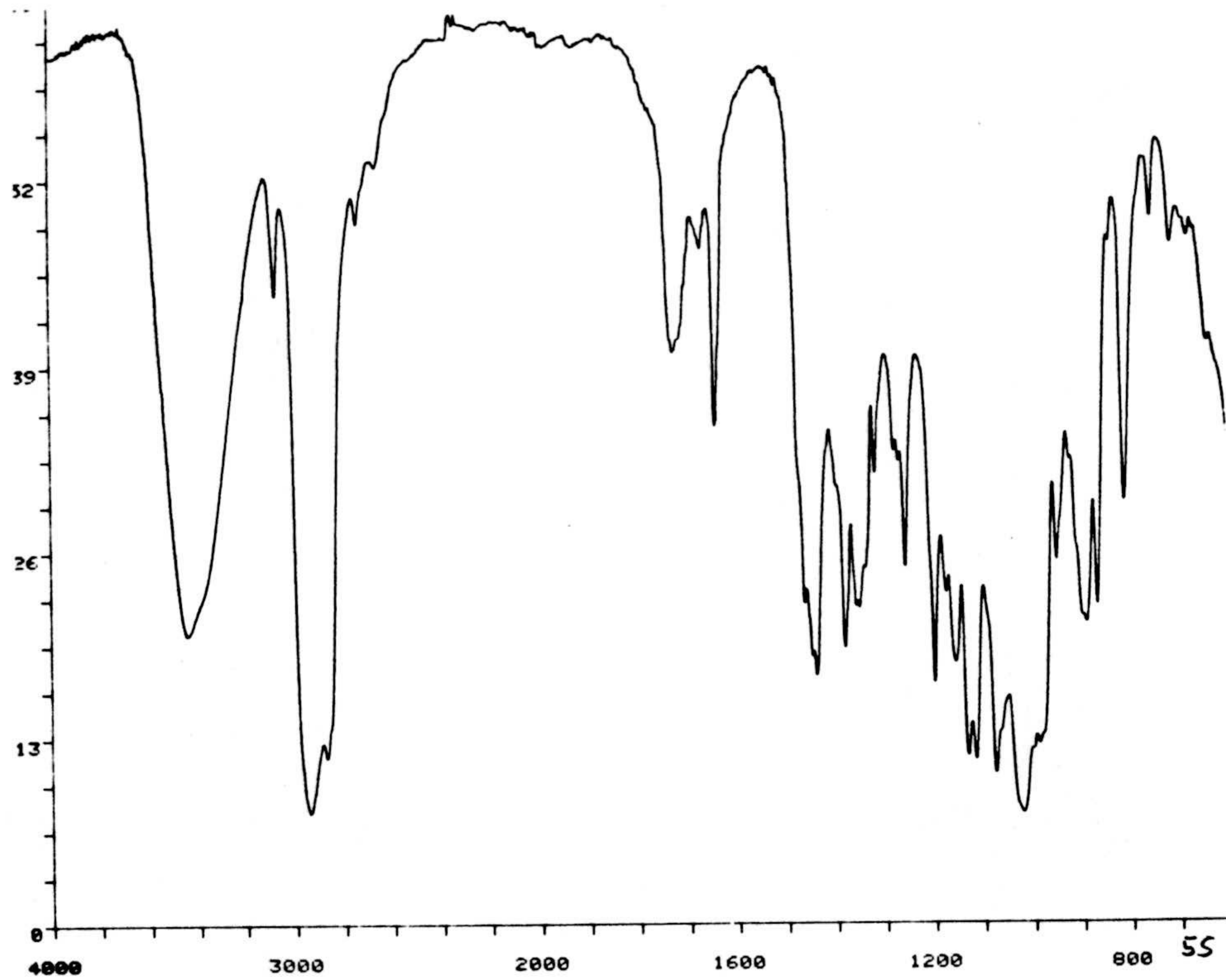




exo-Thp 54

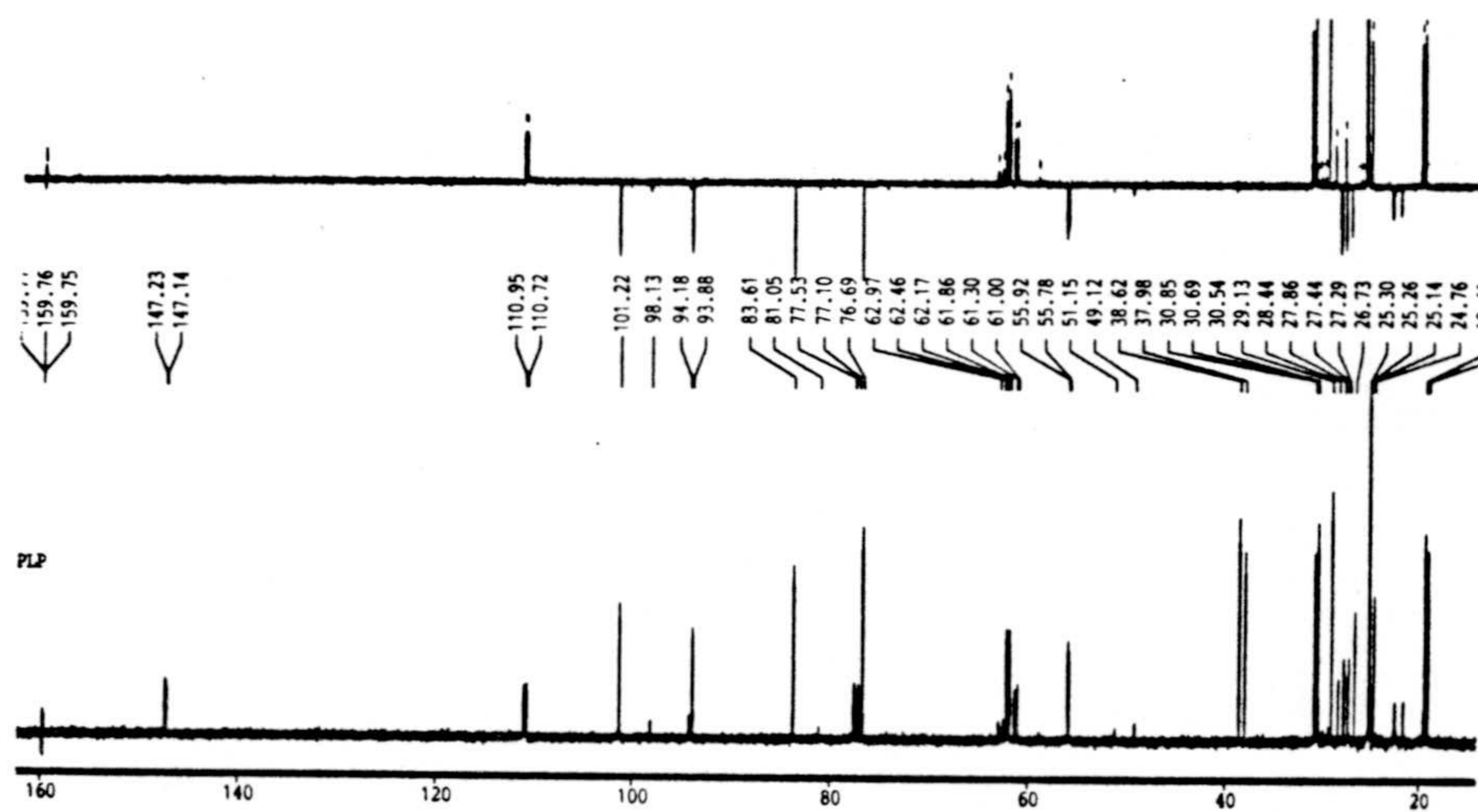
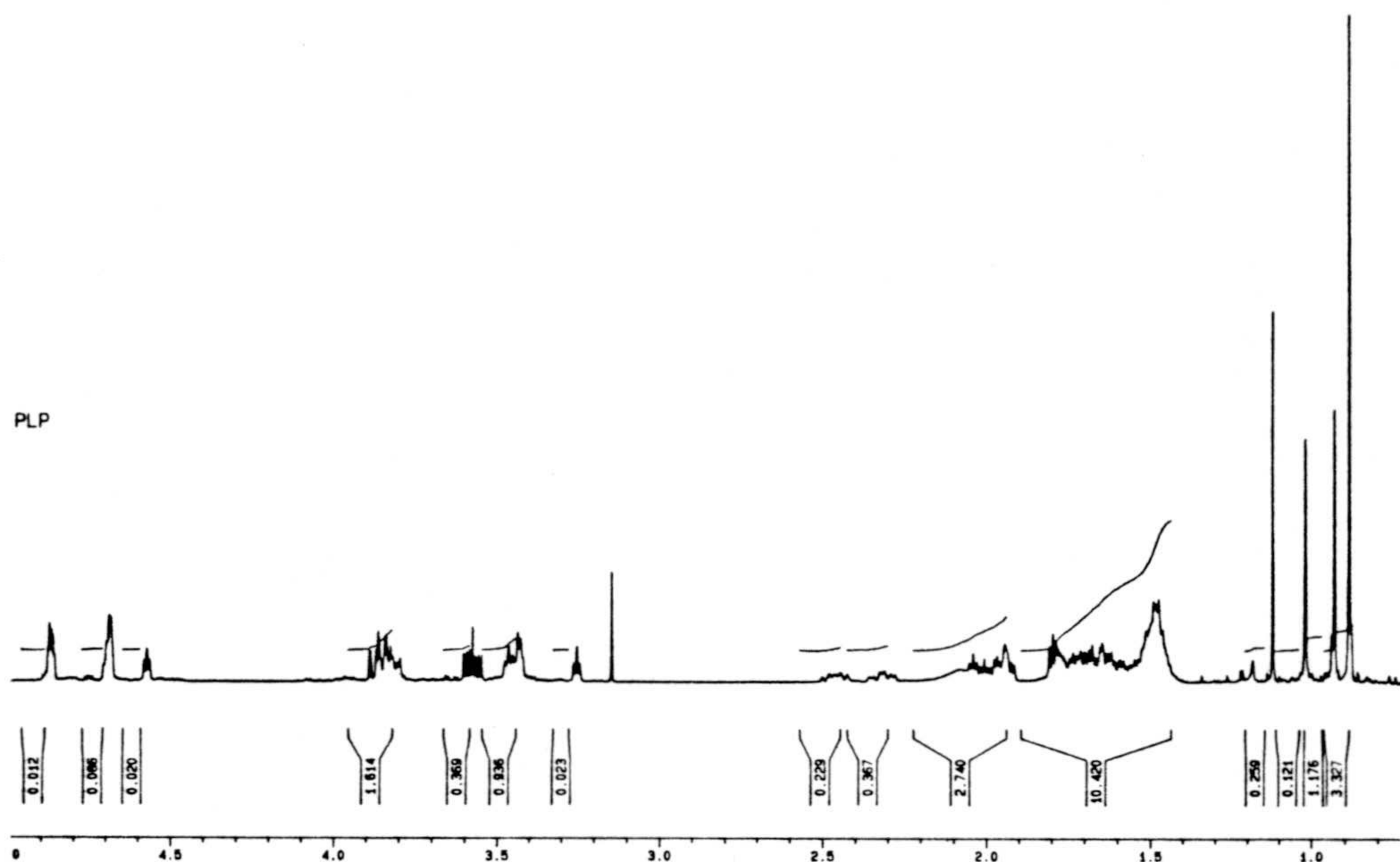


Espectros 54c y 54d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de acetato de (6',6'-dimetil-2-metilen-5'-tetrahidropiranioloxi) ciclohexil metilo (54).

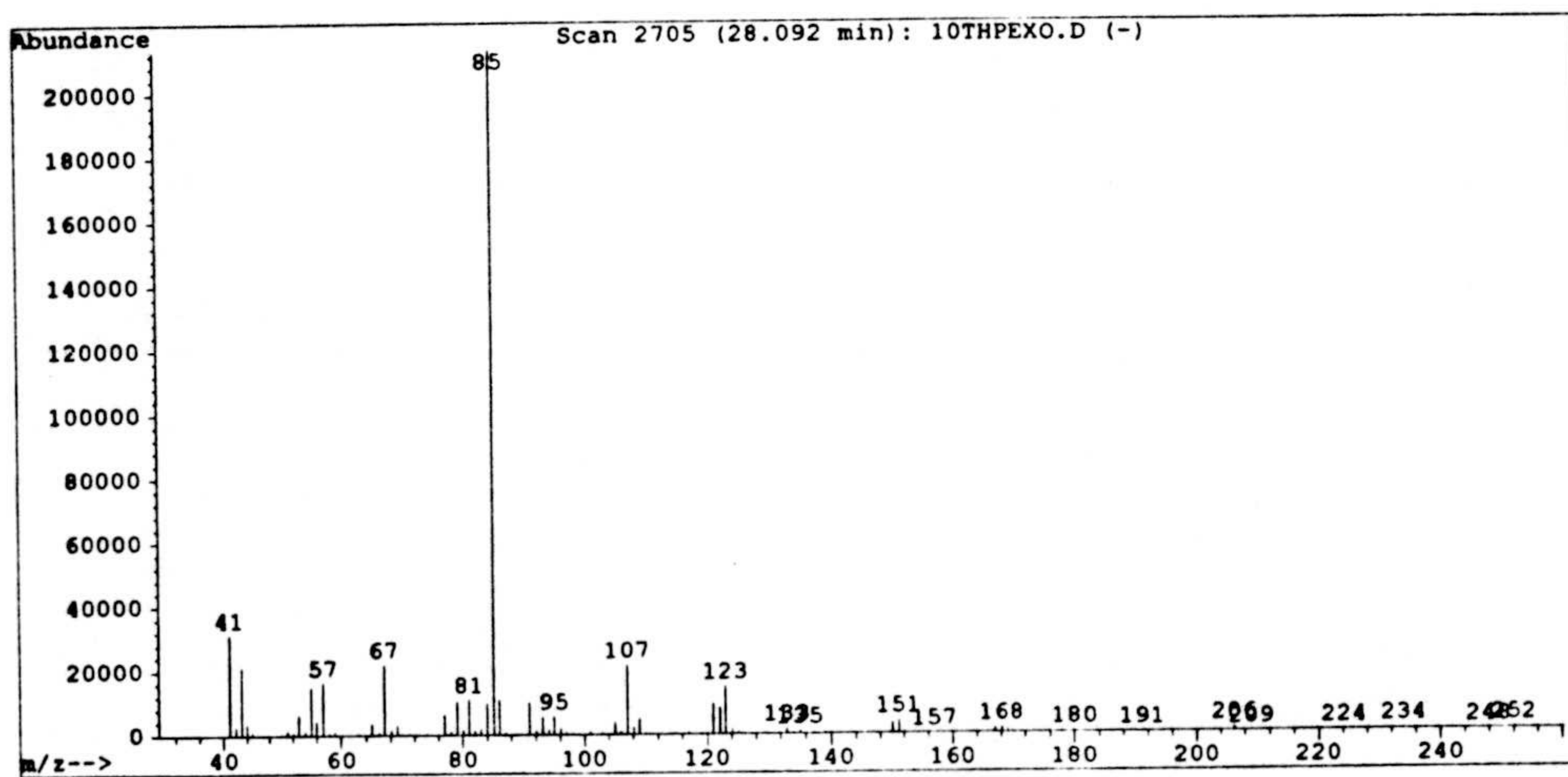
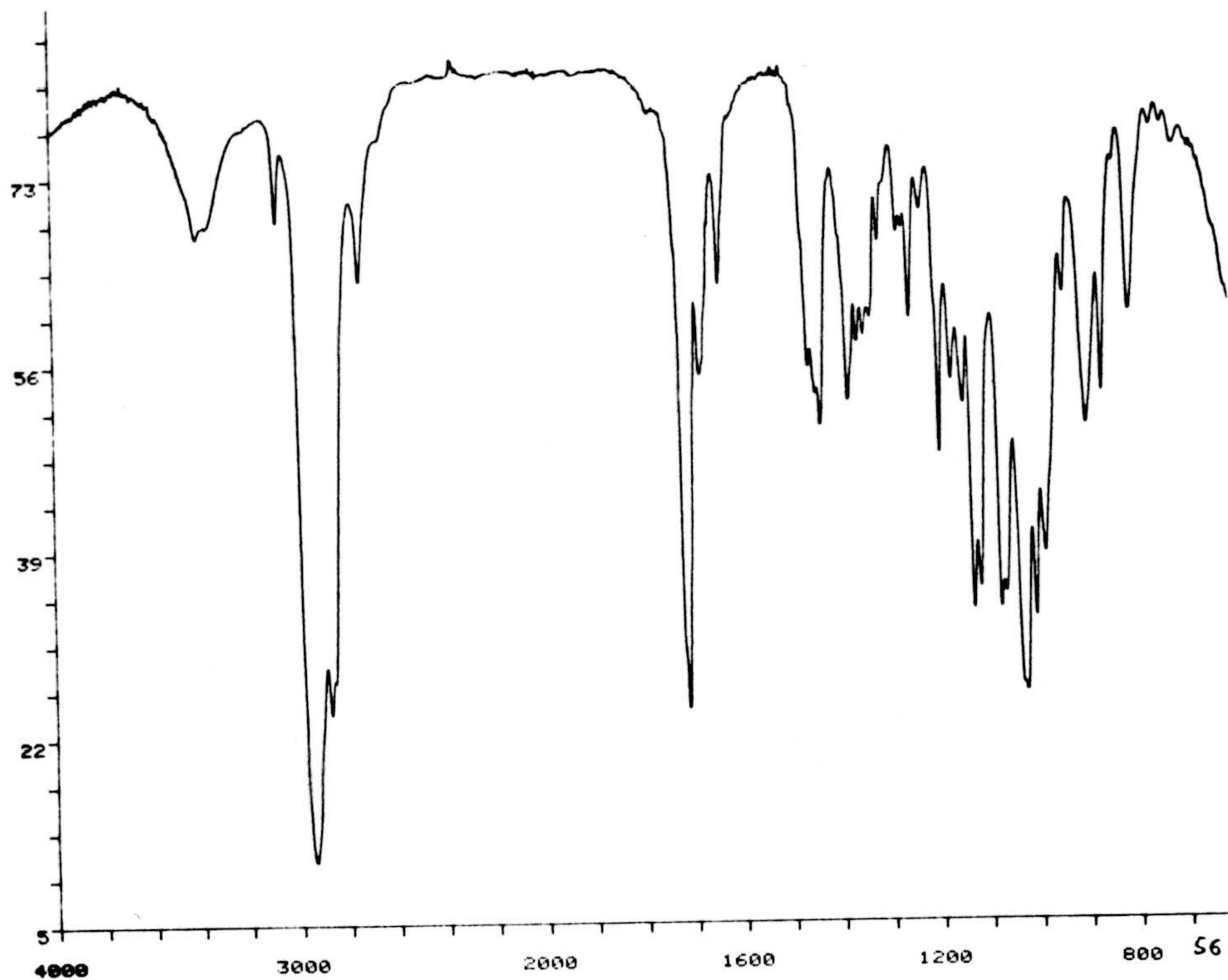


**Espectros 55a y 55b.** Espectros de IR y masas de (6',6'-dimetil-2-metilen-5'-tetrahidropiranioloxi) ciclohexil metanol (**55**).





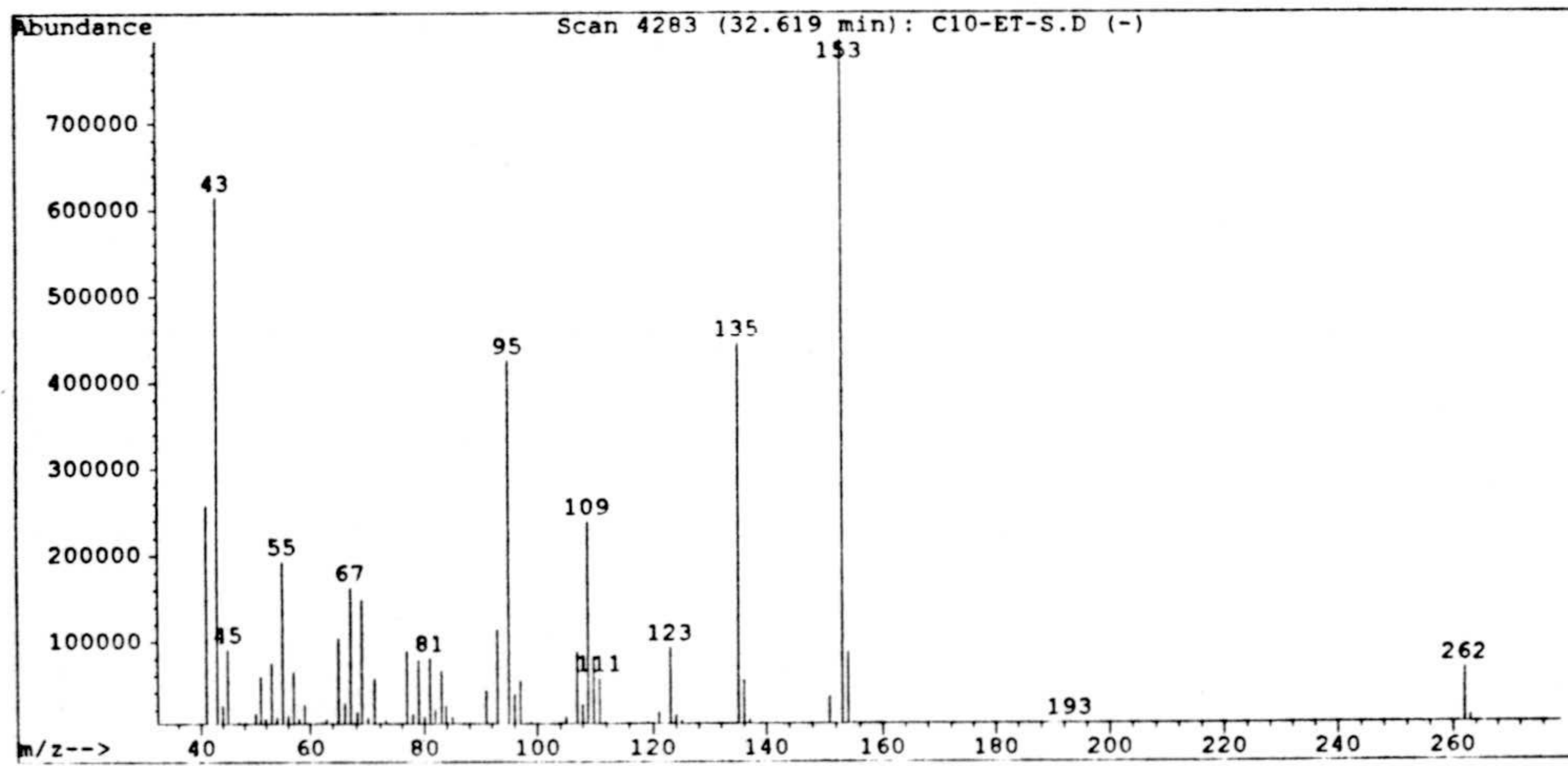
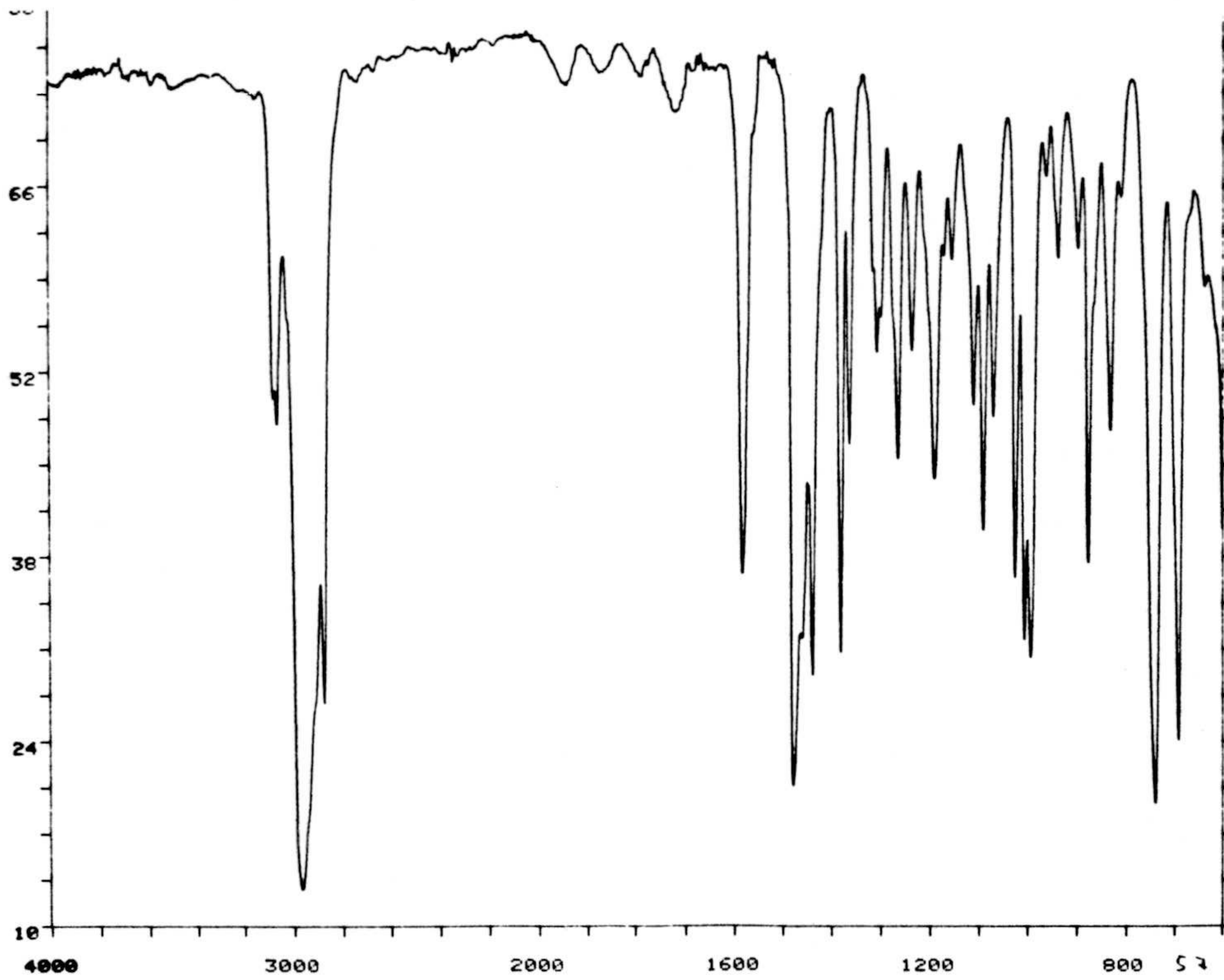
Espectros 55c y 55d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (6',6'-dimetil-2-metilen-5'-tetrahidropiranioloxi) ciclohexil metanol (55).



**Espectros 56a y 56b.** Espectros de IR y masas de (6',6'-dimetil-2'-metilen-5'-tetrahidropiranioloxi)-2'-ciclohexil carboxaldehído (56).

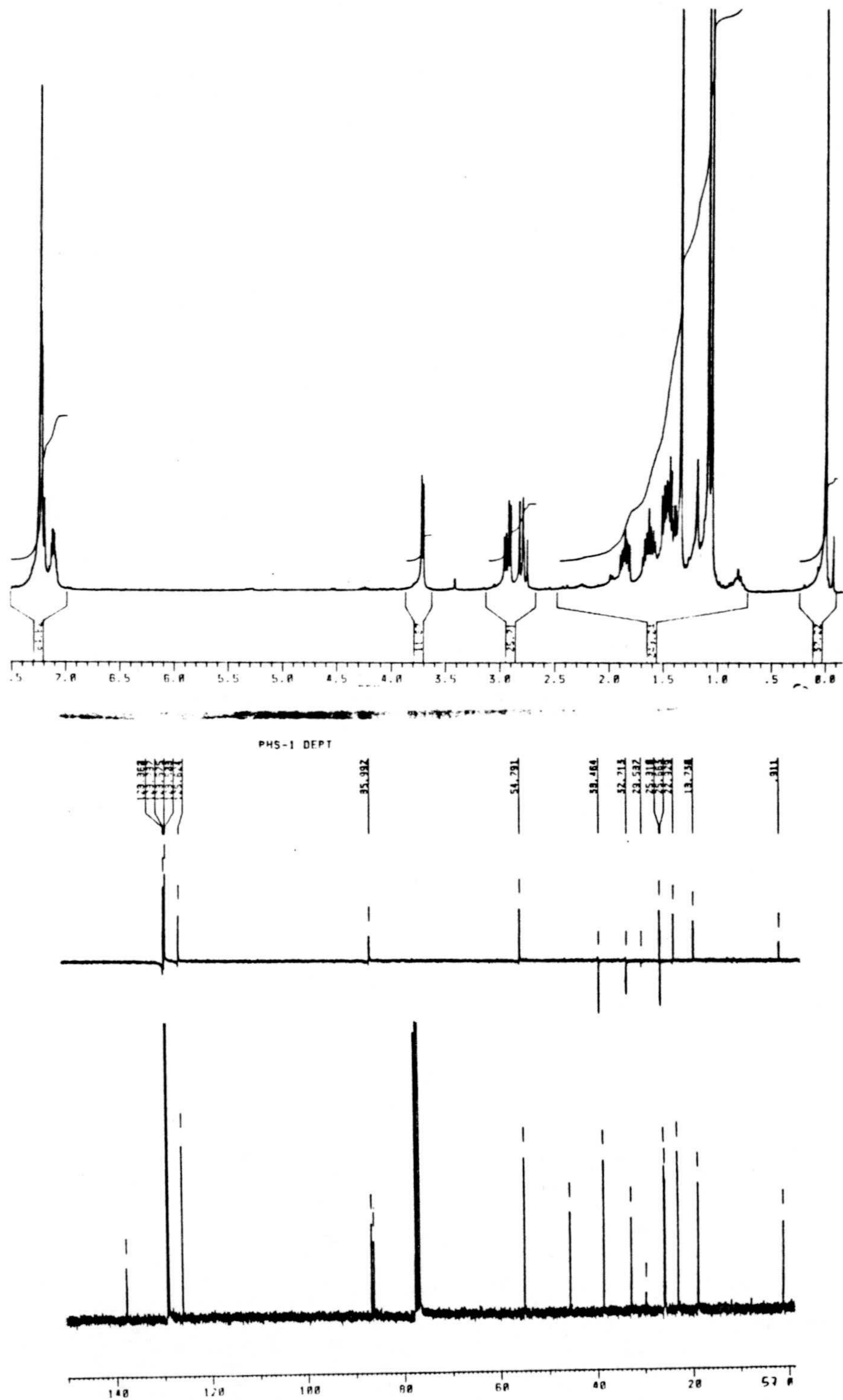




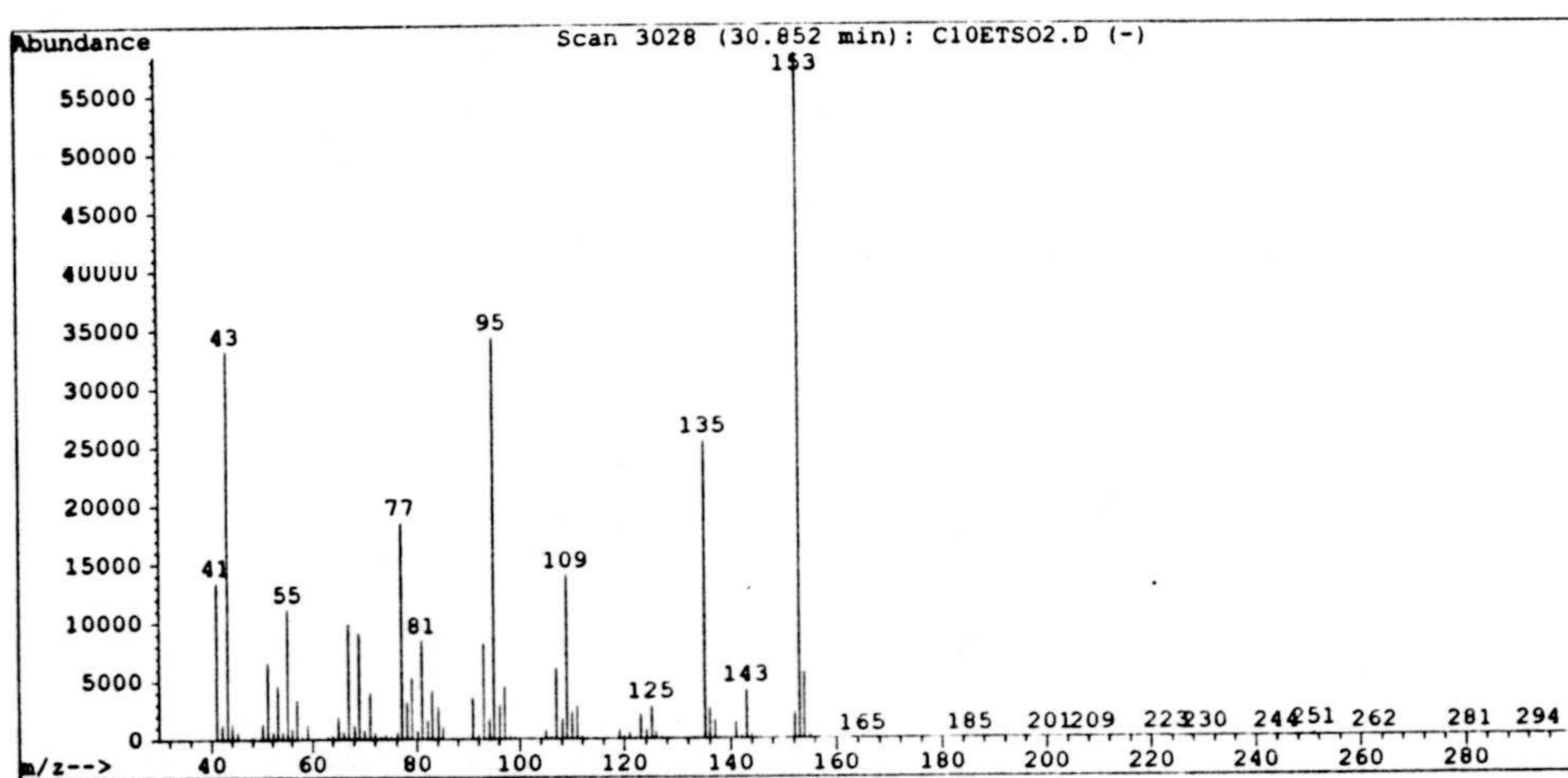
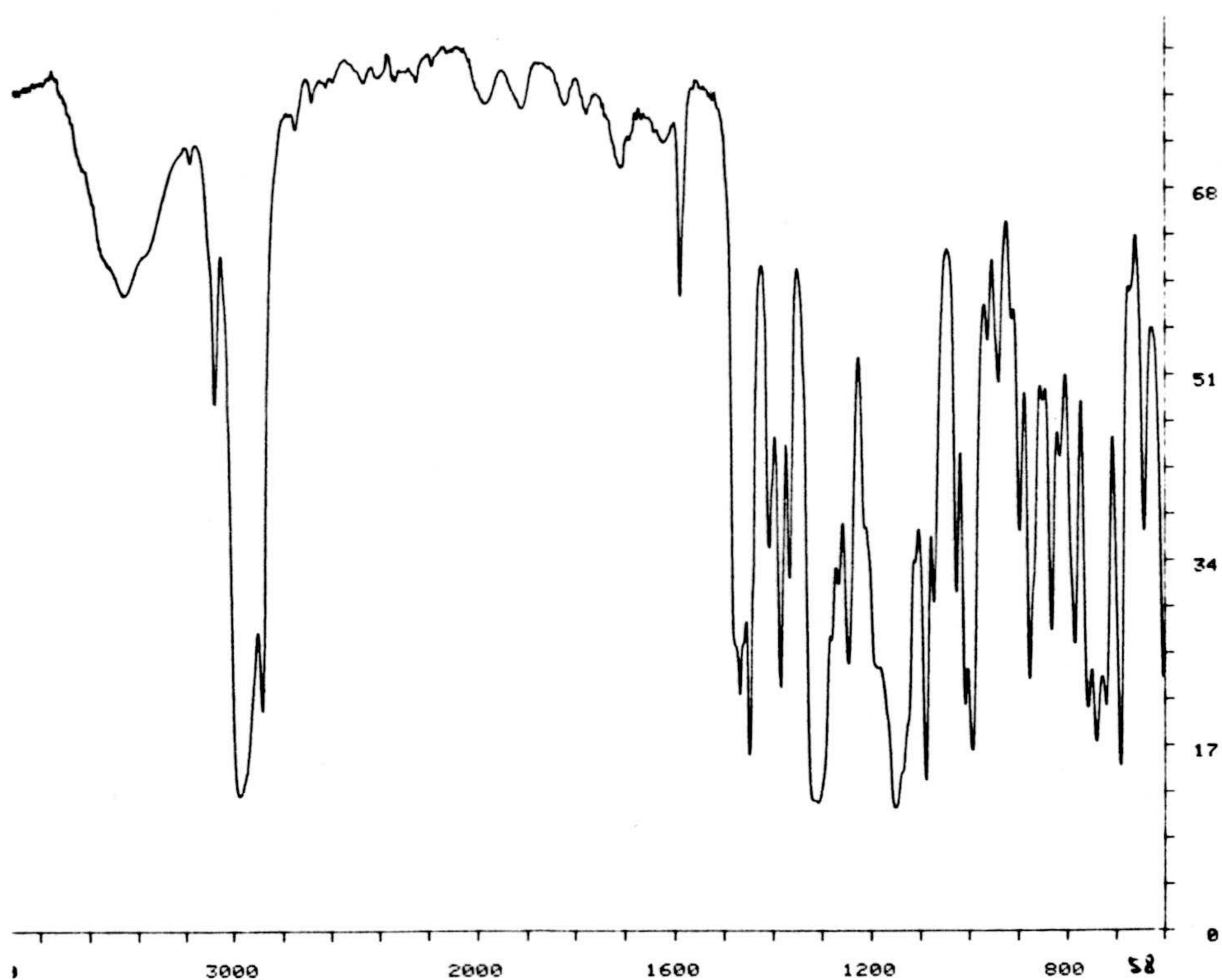


**Espectros 57a y 57b.** Espectros de IR y masas de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-feniltiometil ciclohexano (57).



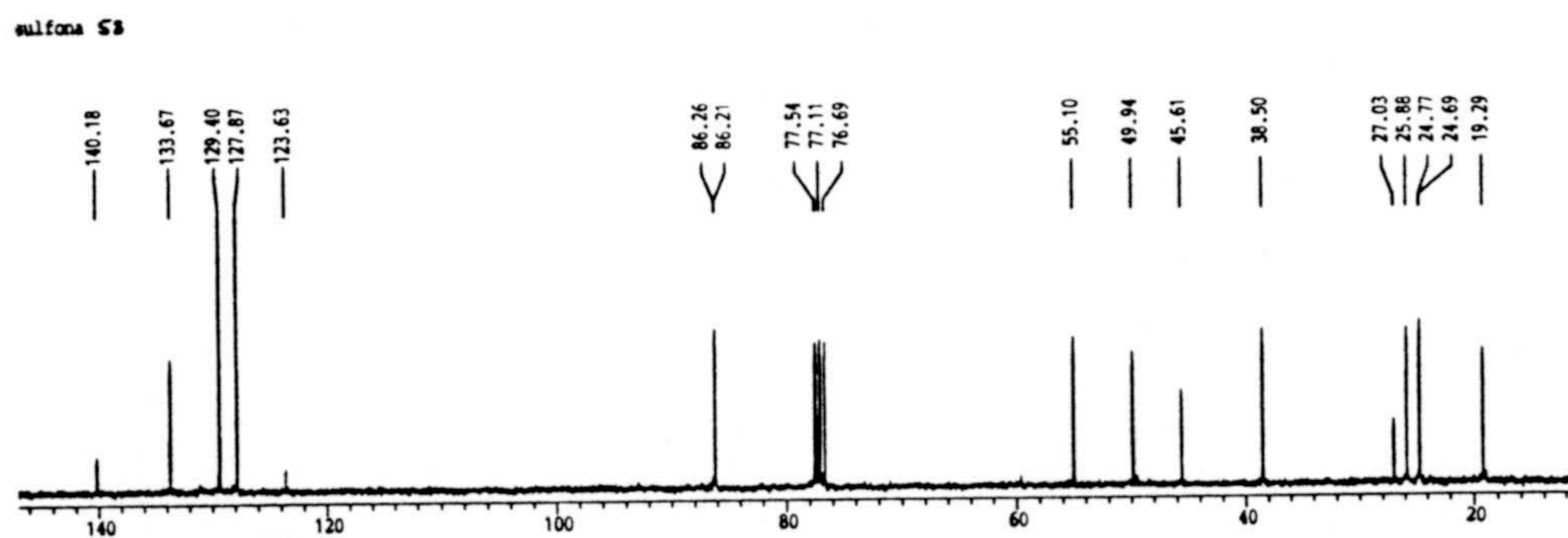
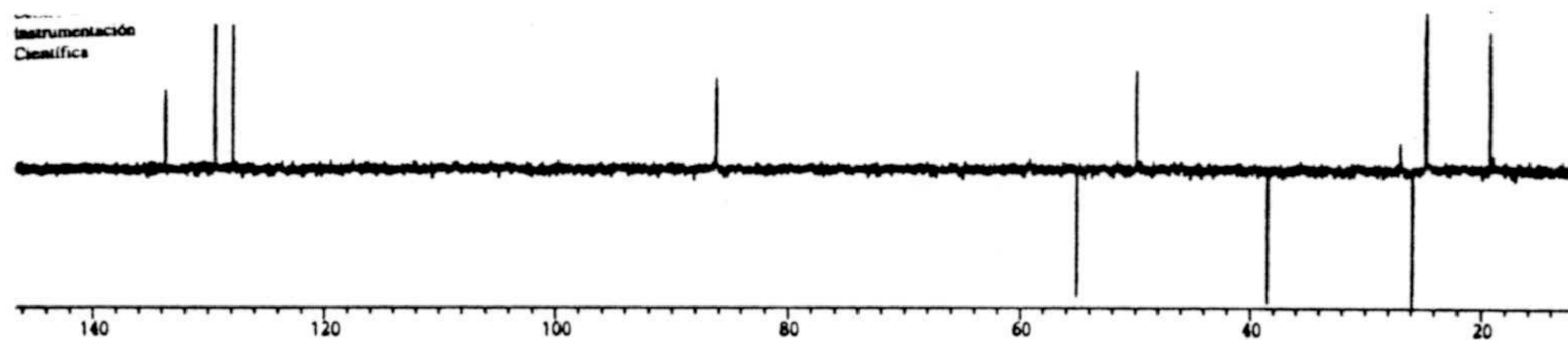
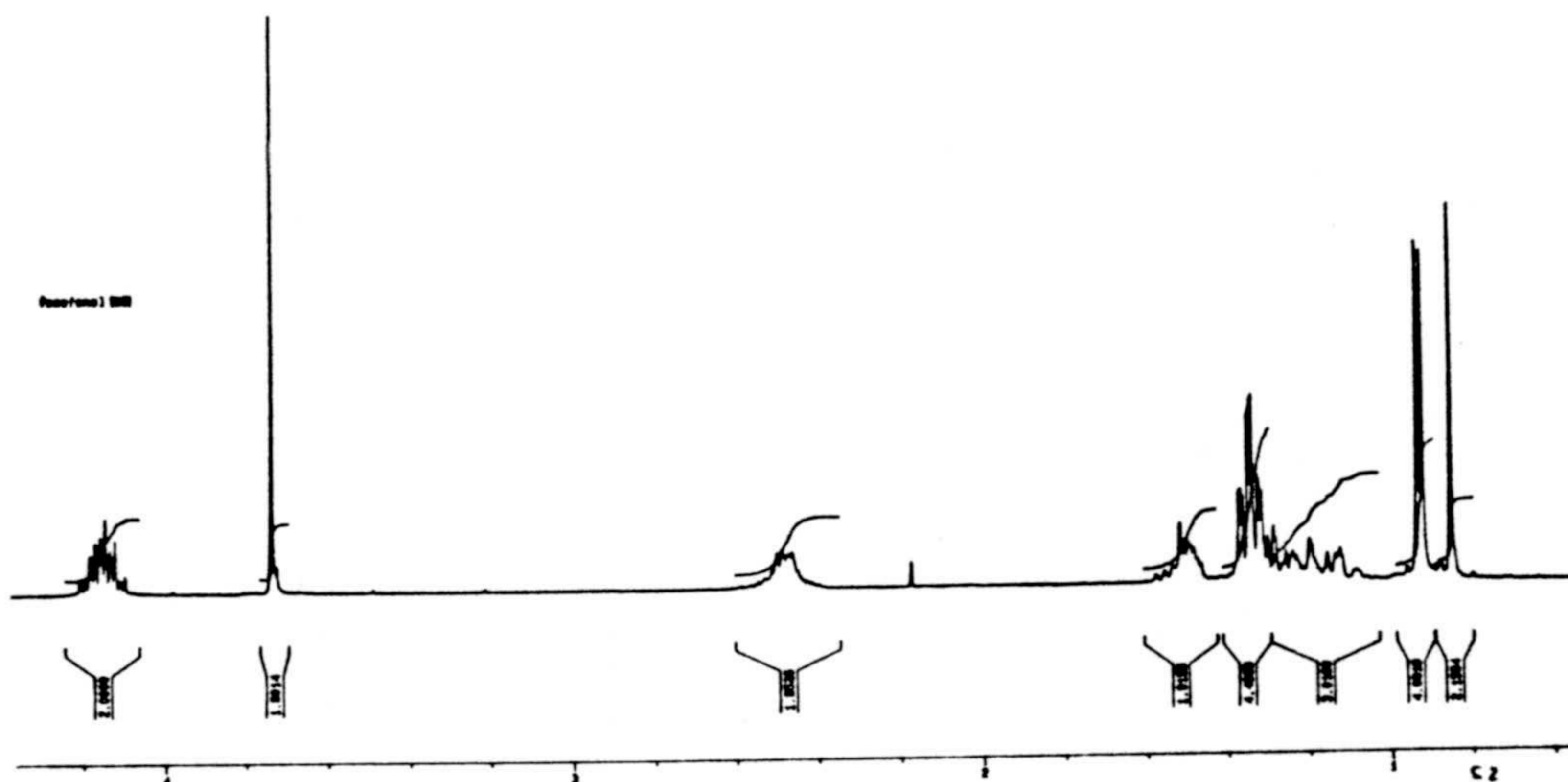


Espectros 57c y 57d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-feniltiometil ciclohexano (57).

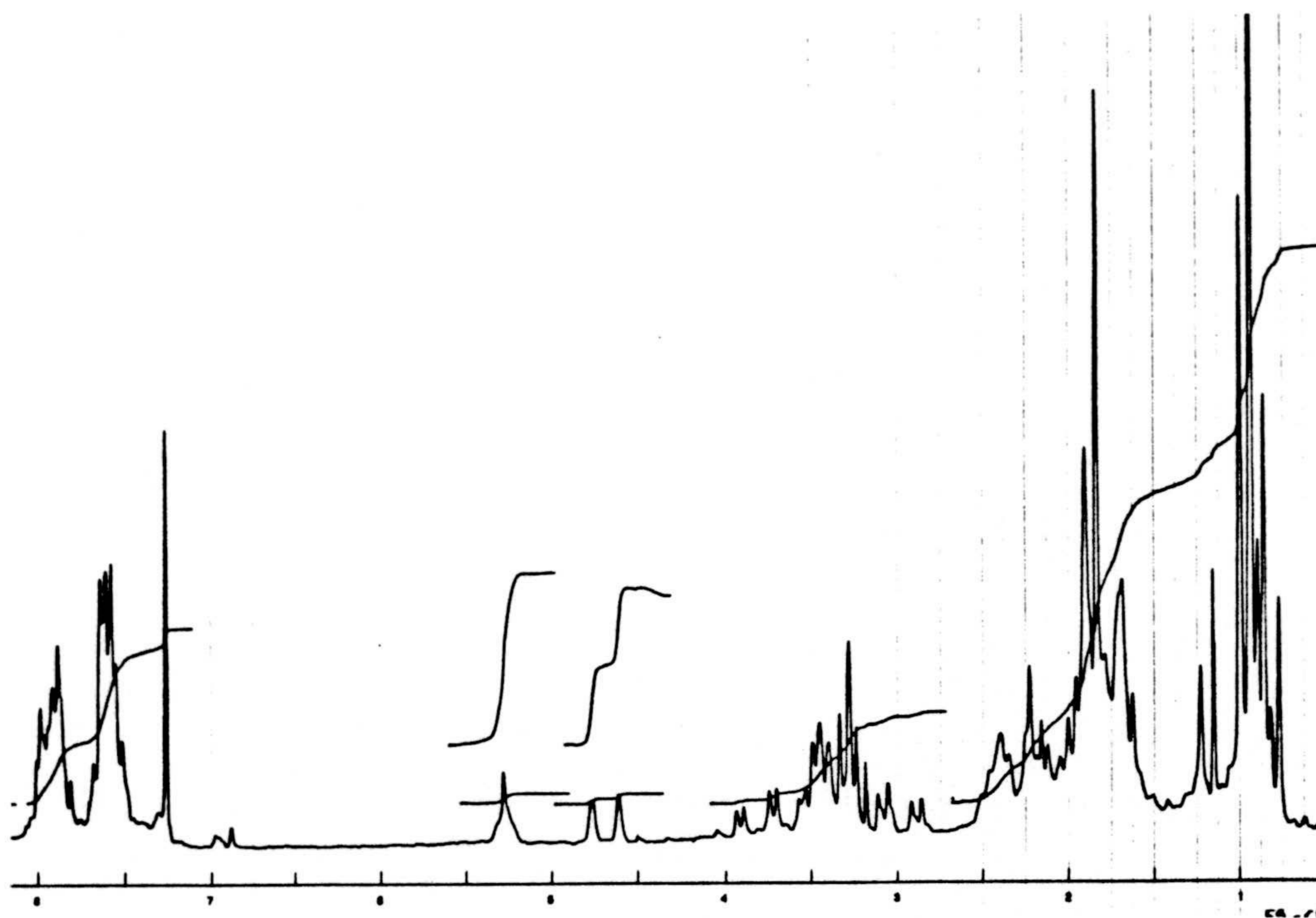


**Espectros 58a y 58b.** Espectros de IR y masas de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-fenilsulfonilmetil ciclohexano (**58**).



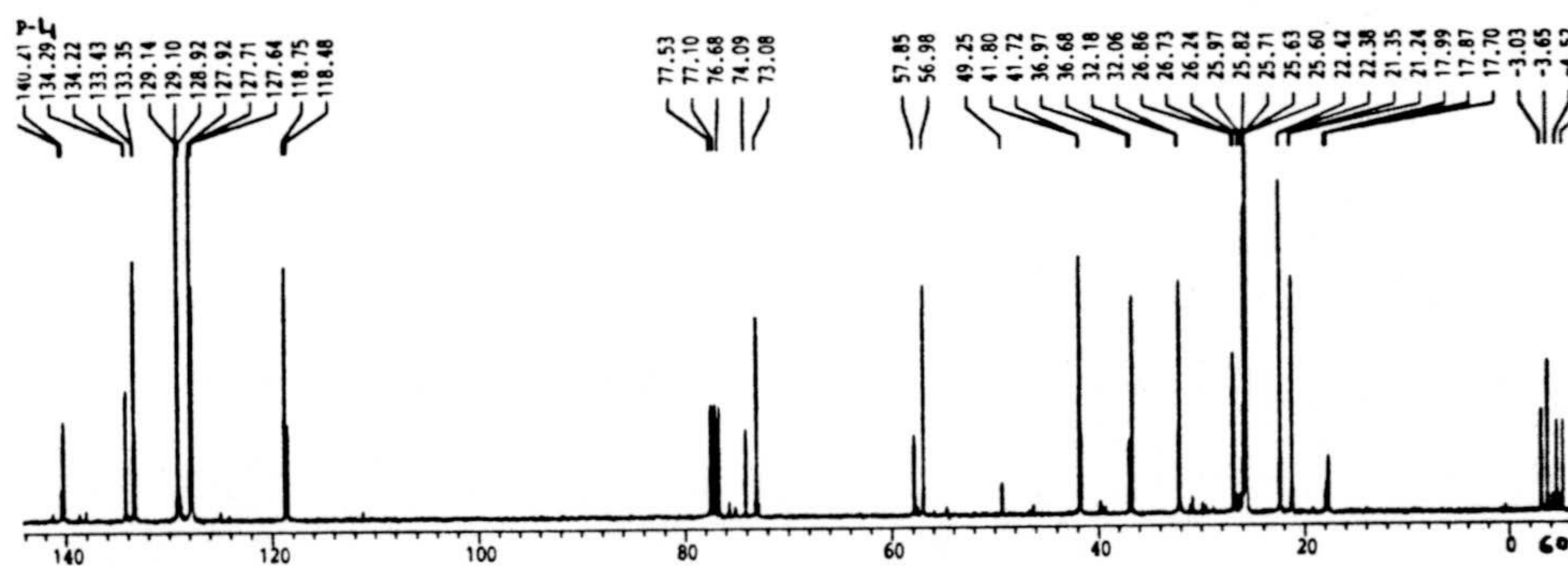
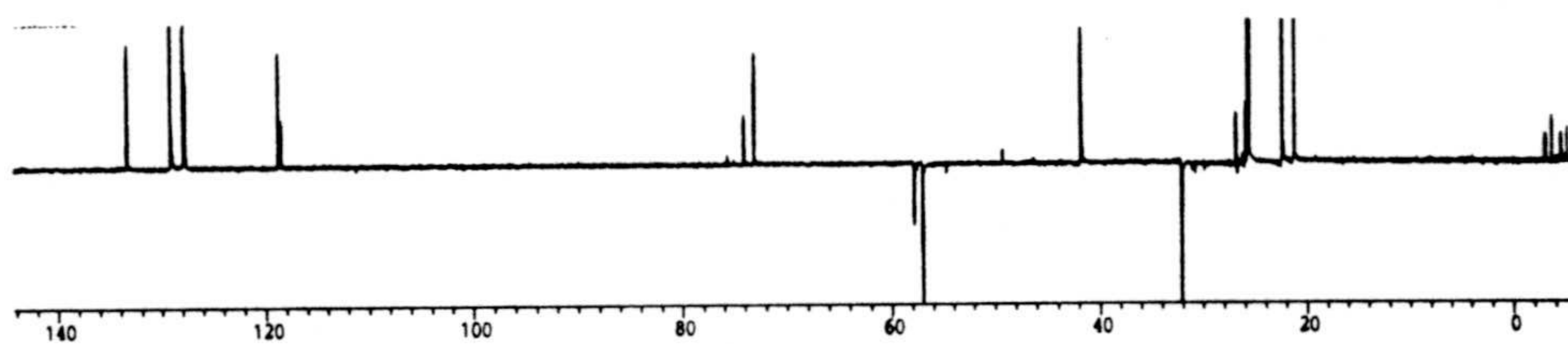
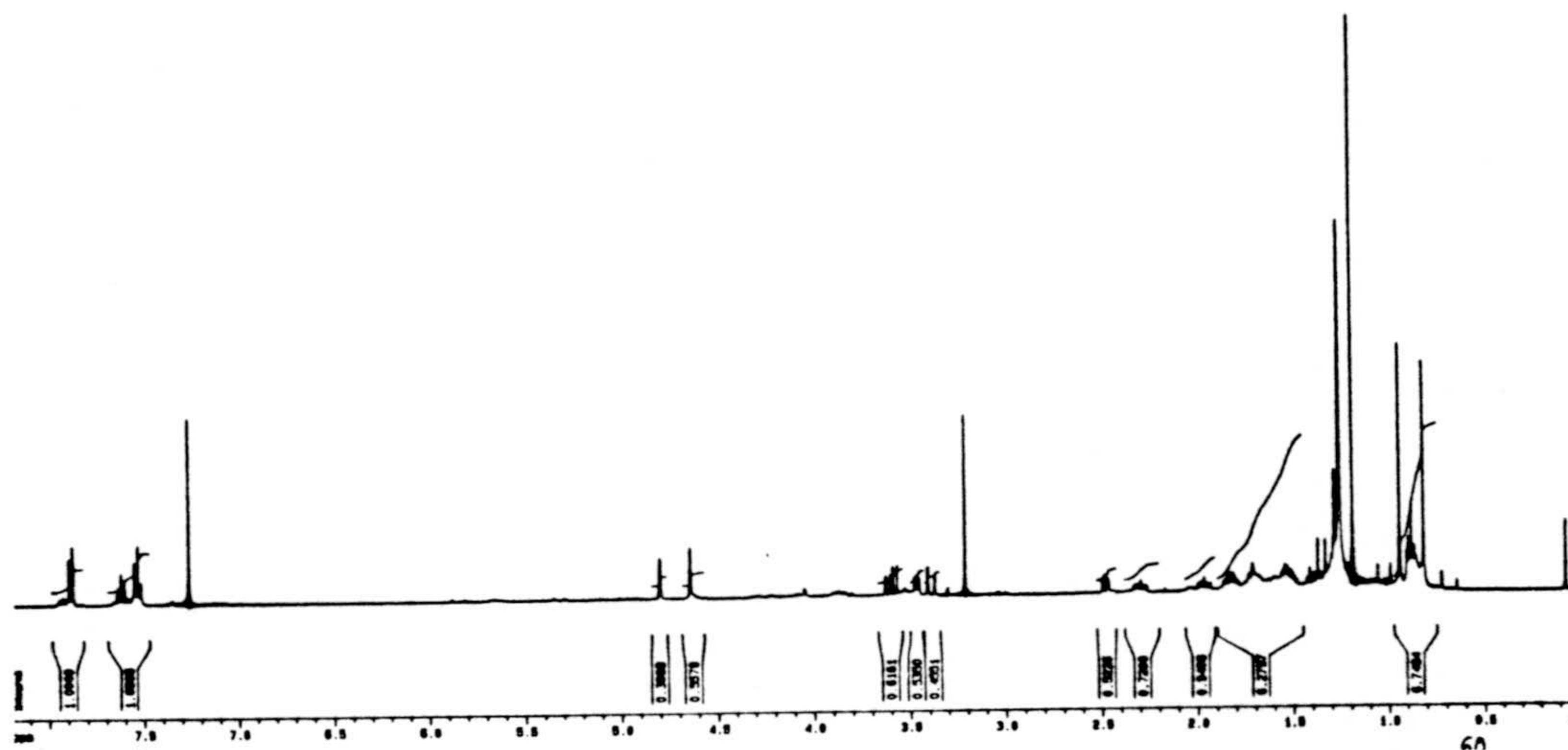


Espectros 58c y 58d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)-1'-fenilsulfonilmetil ciclohexano (58).



**Espectros 59c y 59d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (5'-hidroxi-2',6',6'-trimetil)-2'-ciclohexenil (fenilsulfonyl) metano (**59**).

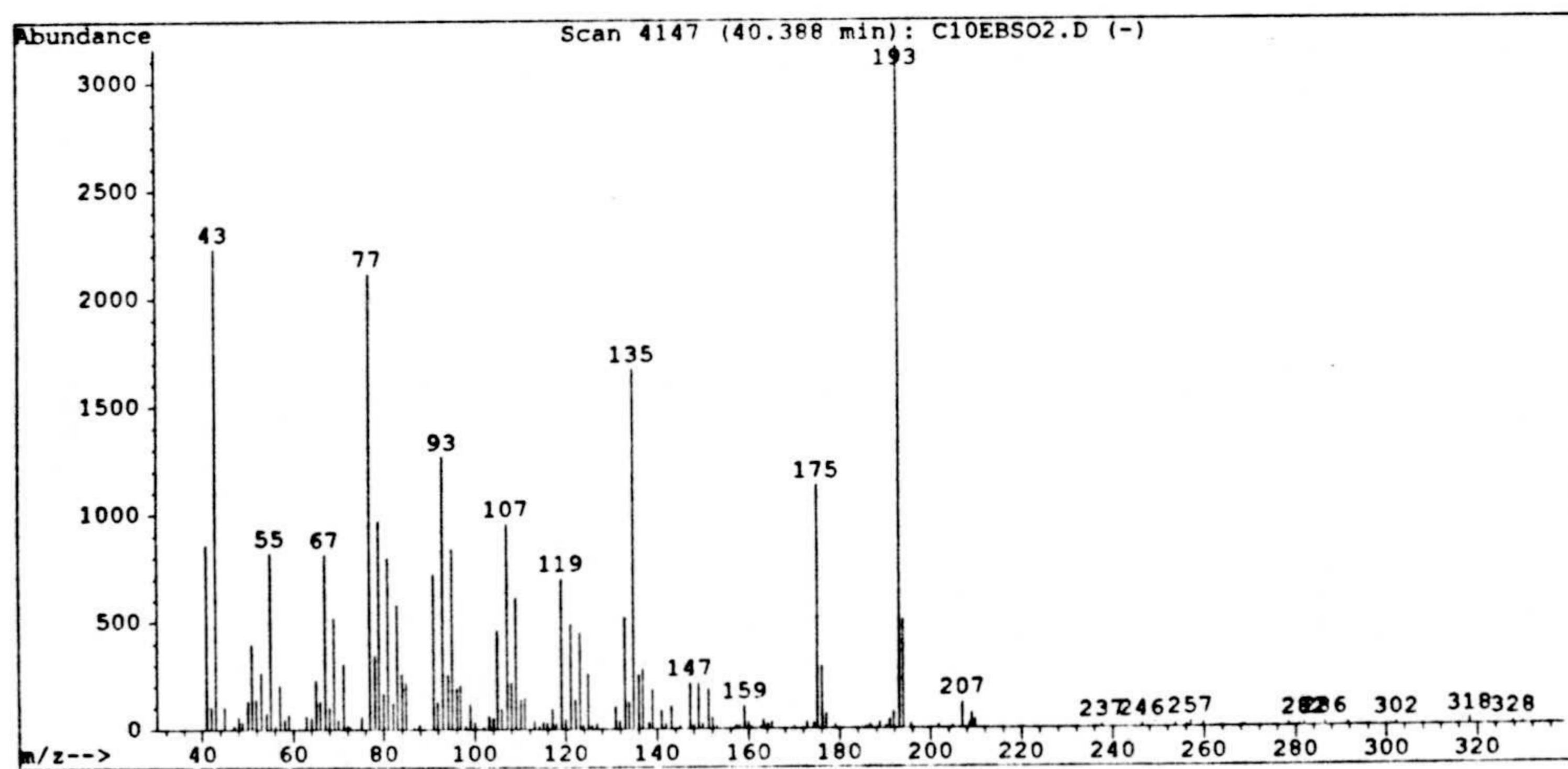
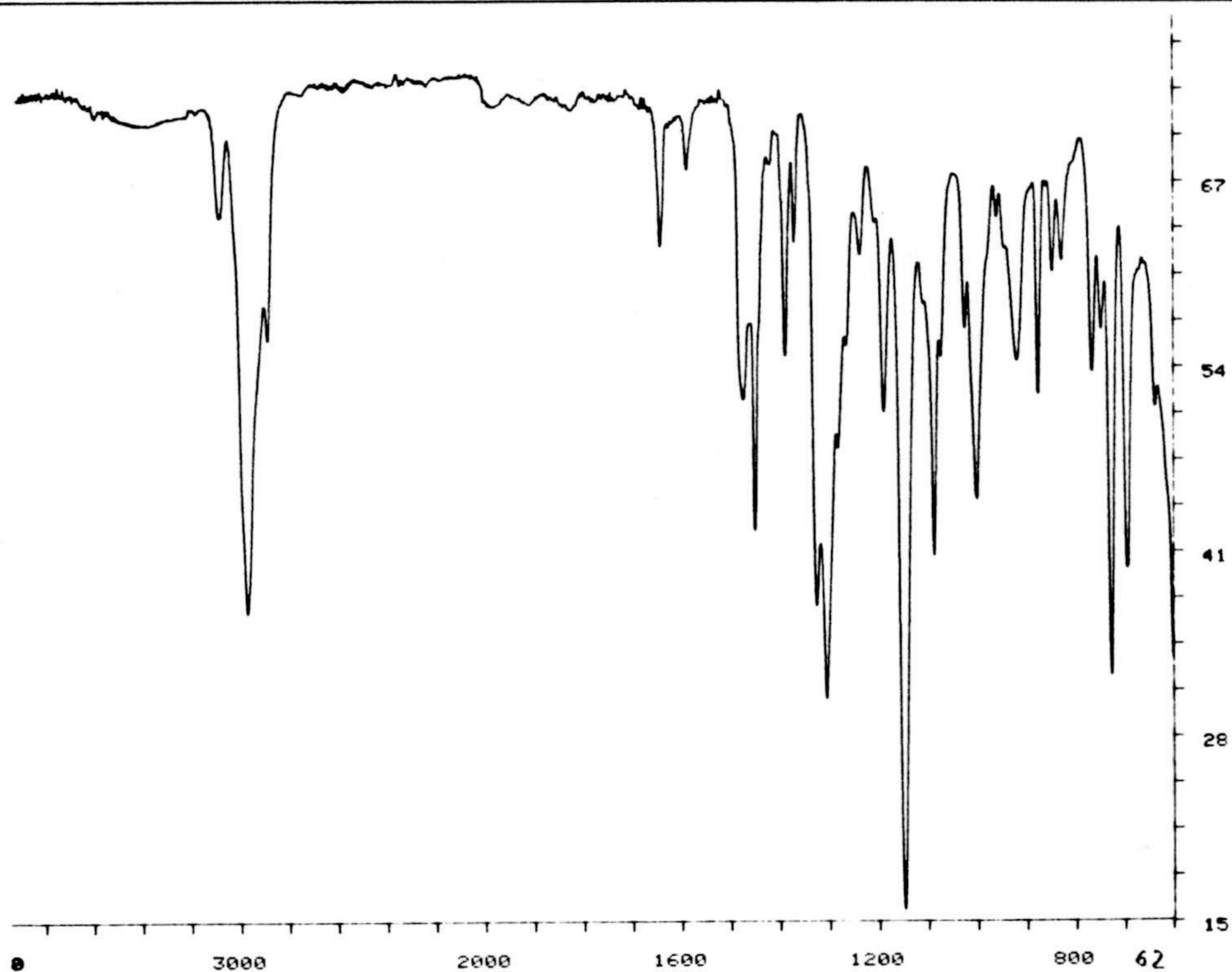




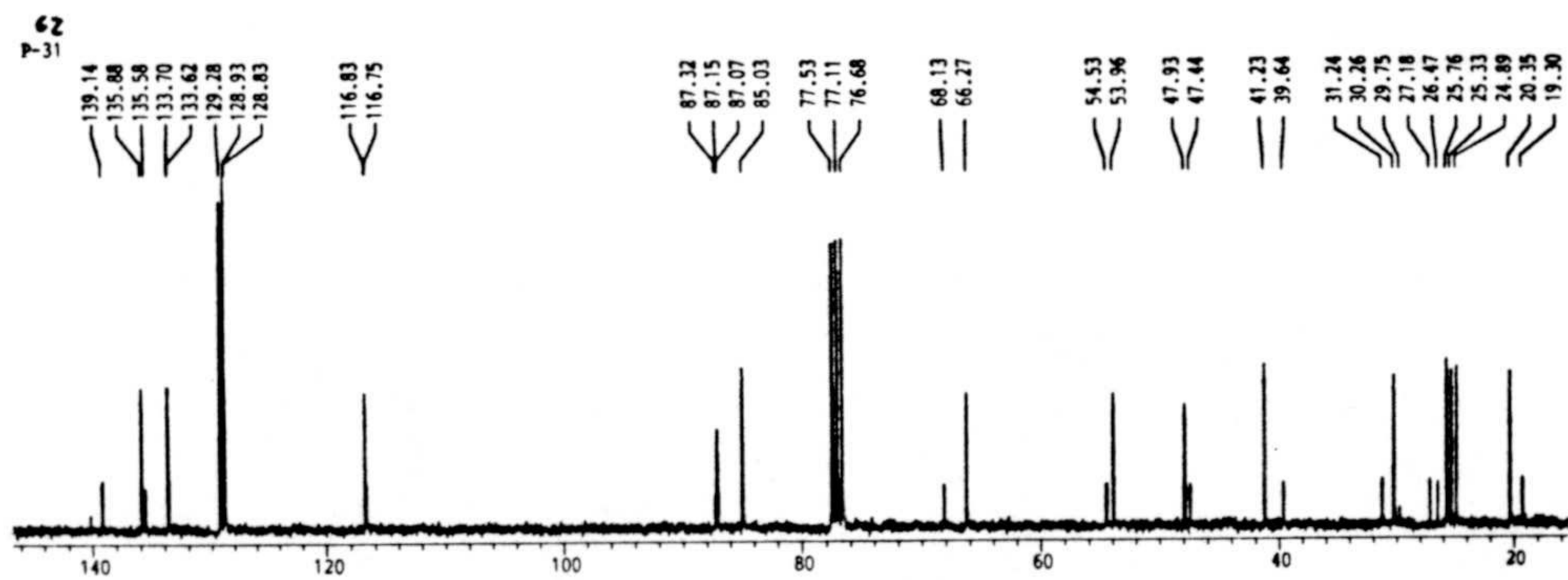
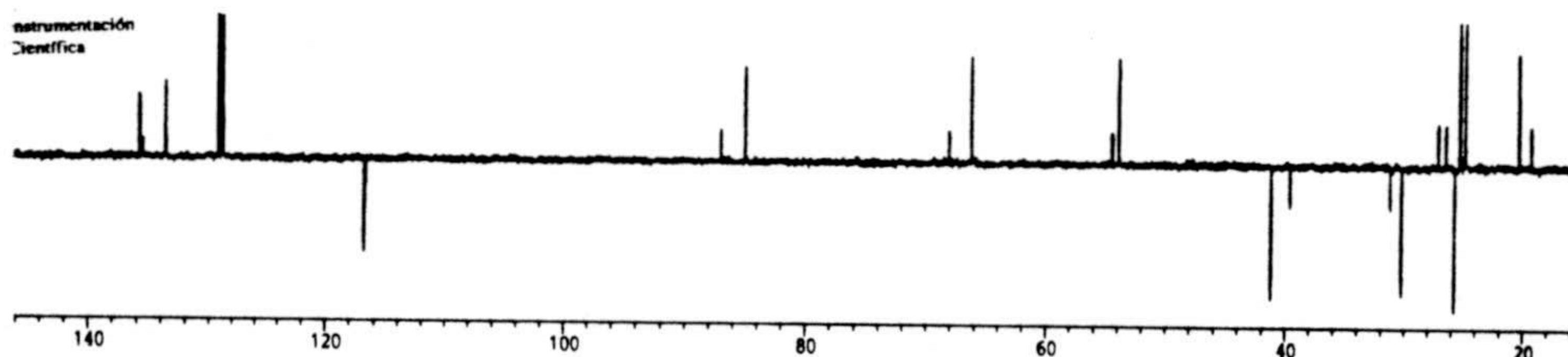
Espectros 60c y 60d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de (5'-hidroxi-6',6'-dimetil-2'-metilen) ciclohexil (fenilsulfonyl) metano (60).





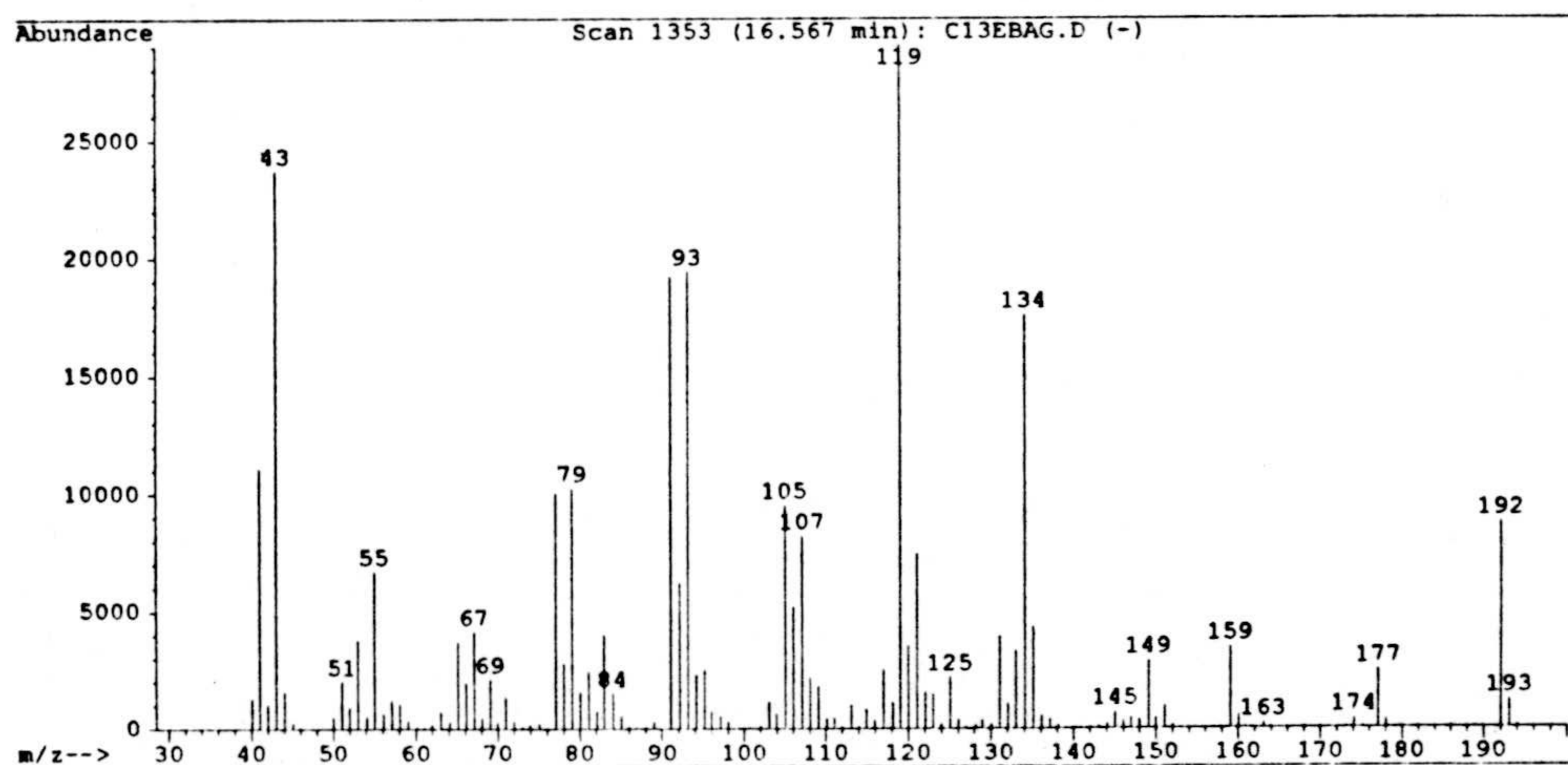
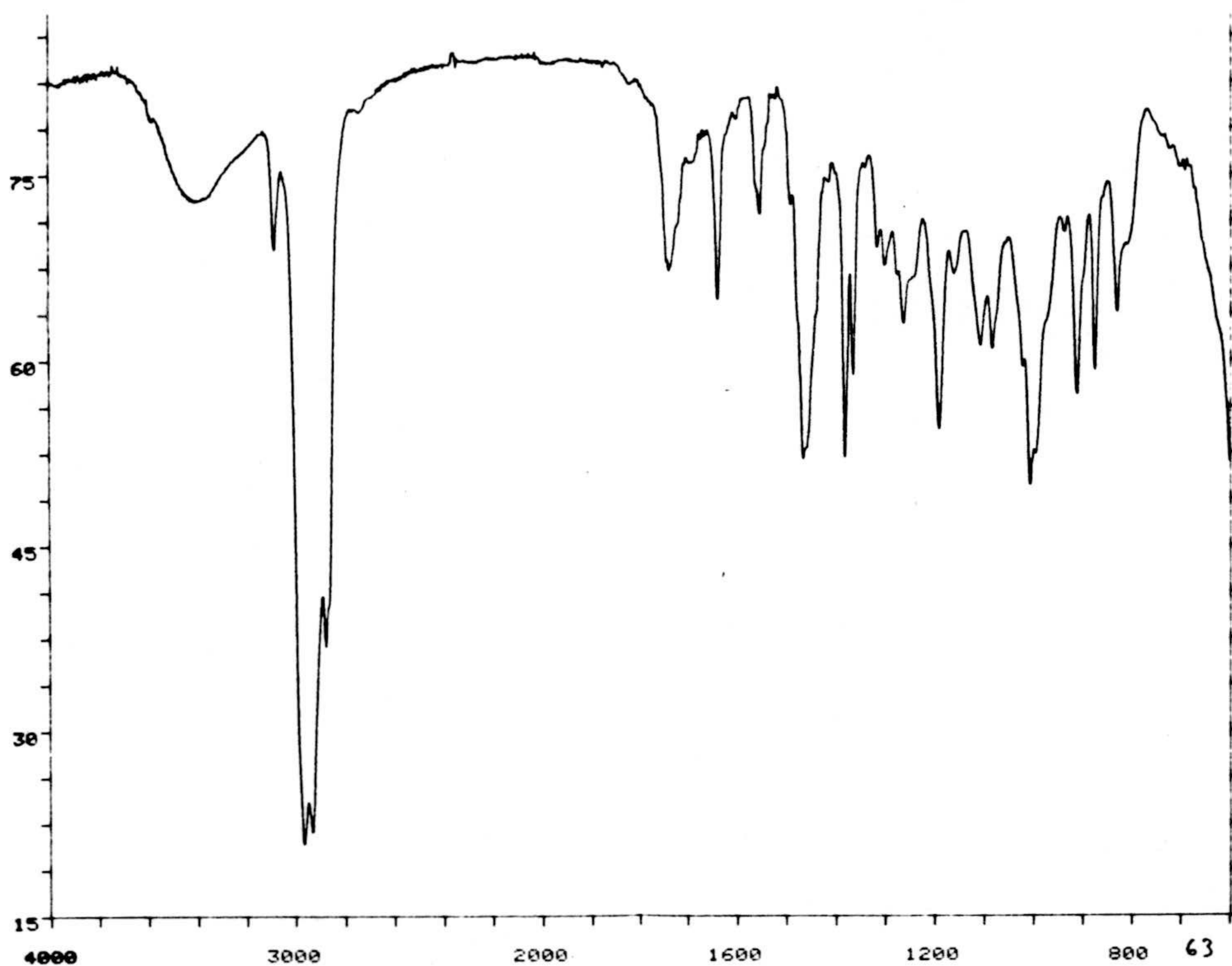


**Espectros 62a y 62b.** Espectros de IR y masas de 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)ciclohexil-4-fenilsulfonil-1-buteno (62).

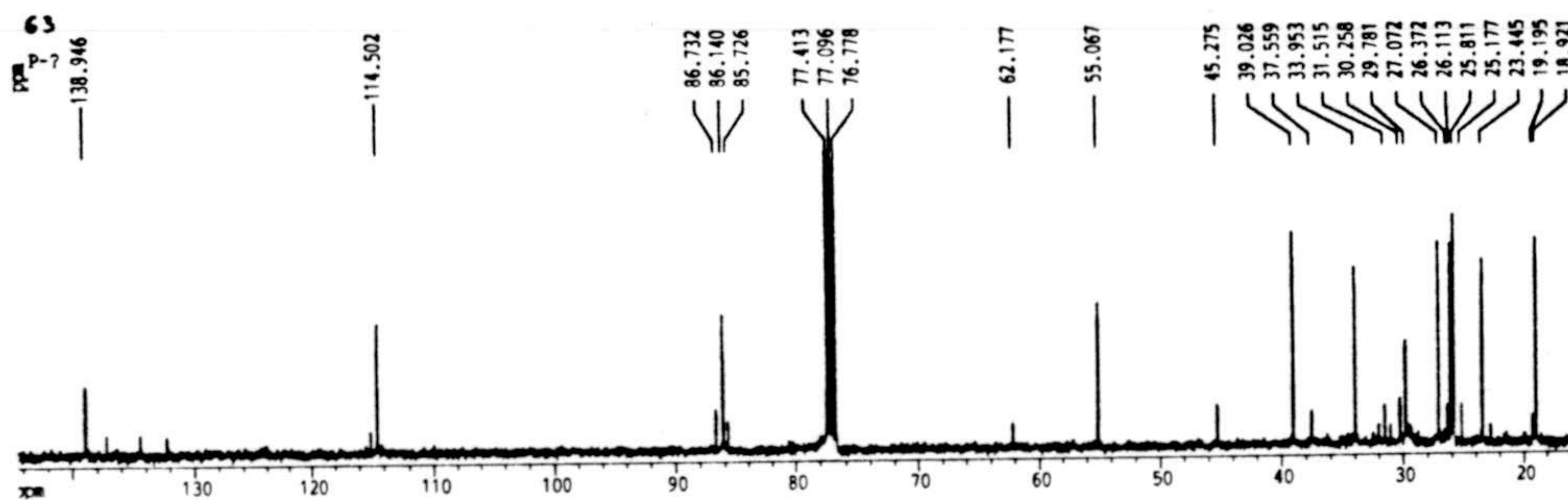
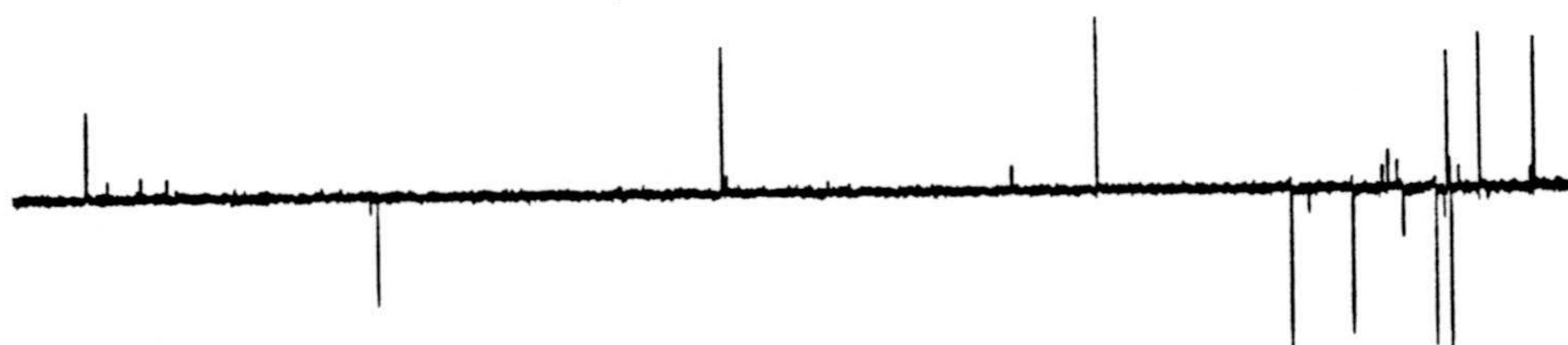
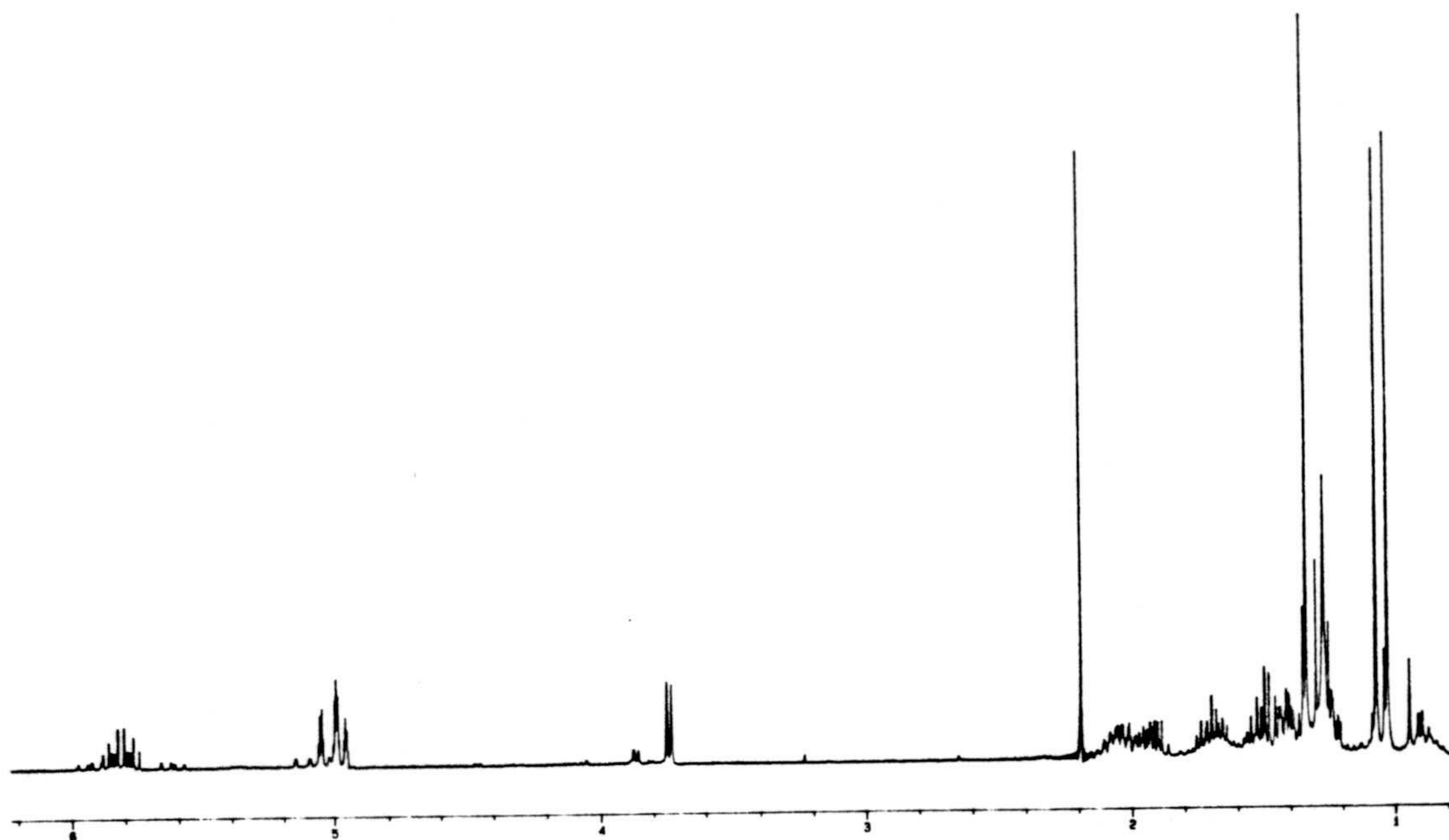


Espectros 62c y 62d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)ciclohexil-4-fenilsulfonil-1-buteno (62).



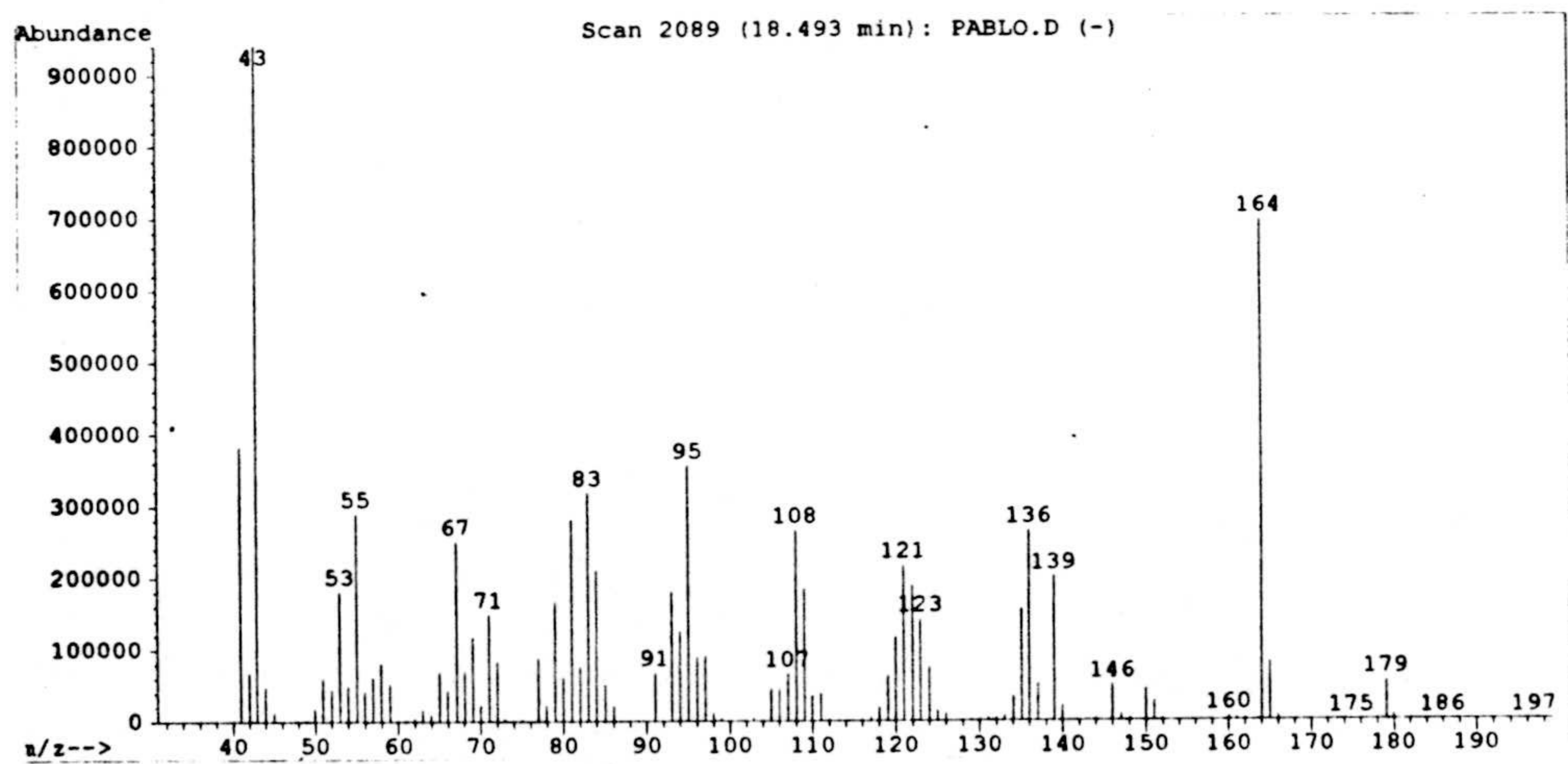
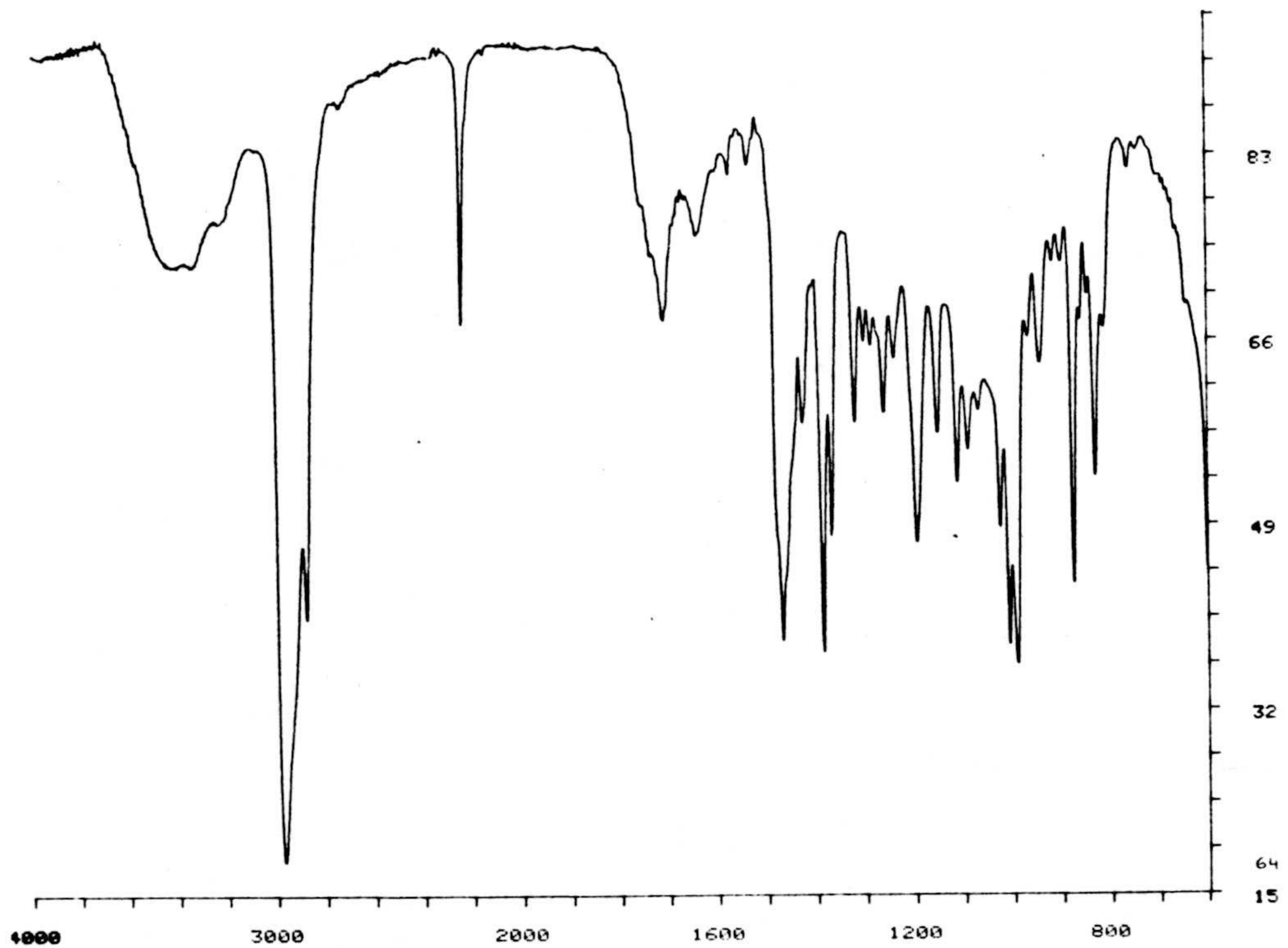


**Espectros 63a y 63b.** Espectros de IR y masas de 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)ciclohexil-1-buteno (63).



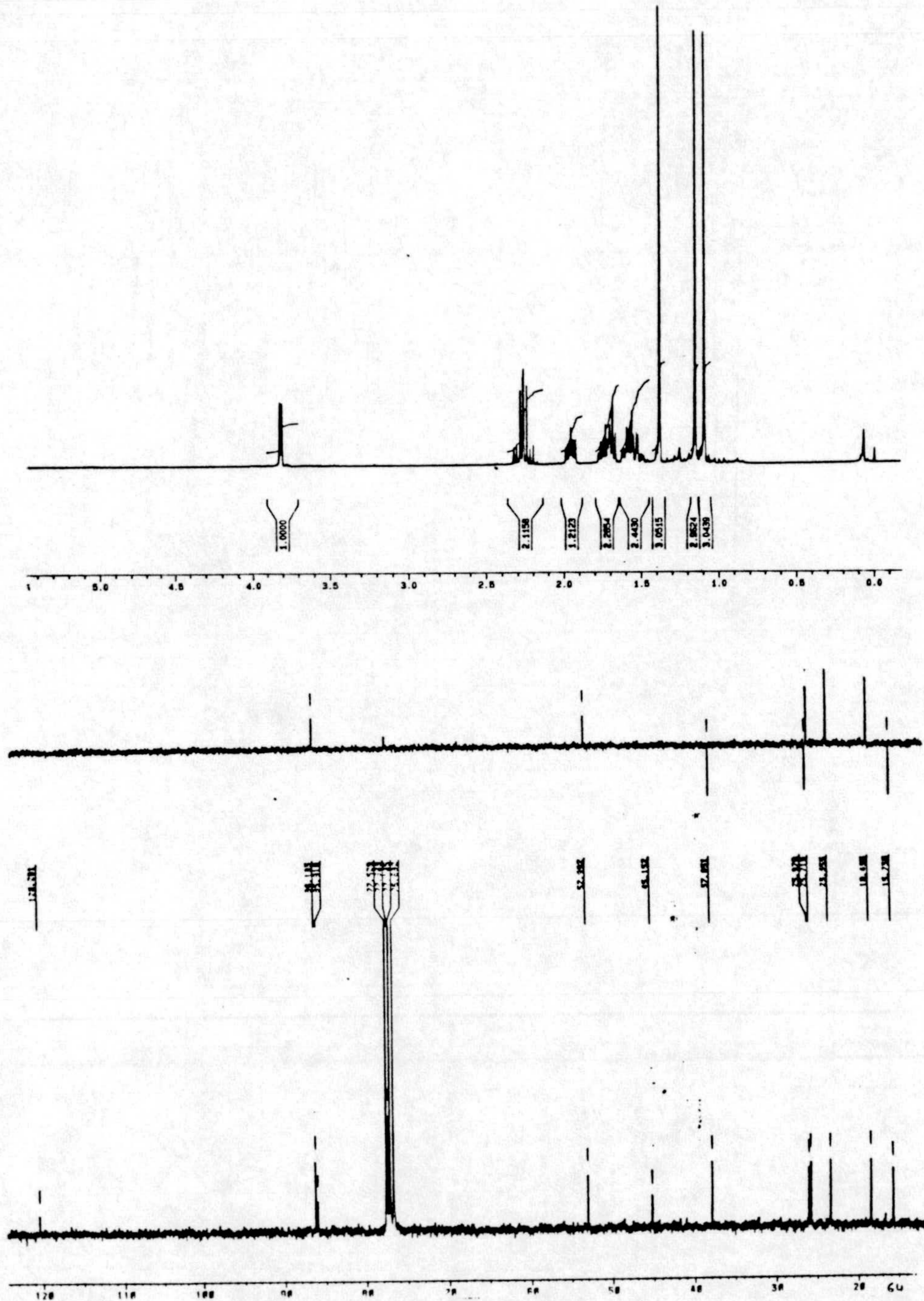
Espectros 63c y 63d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-1-buteno (**63**).





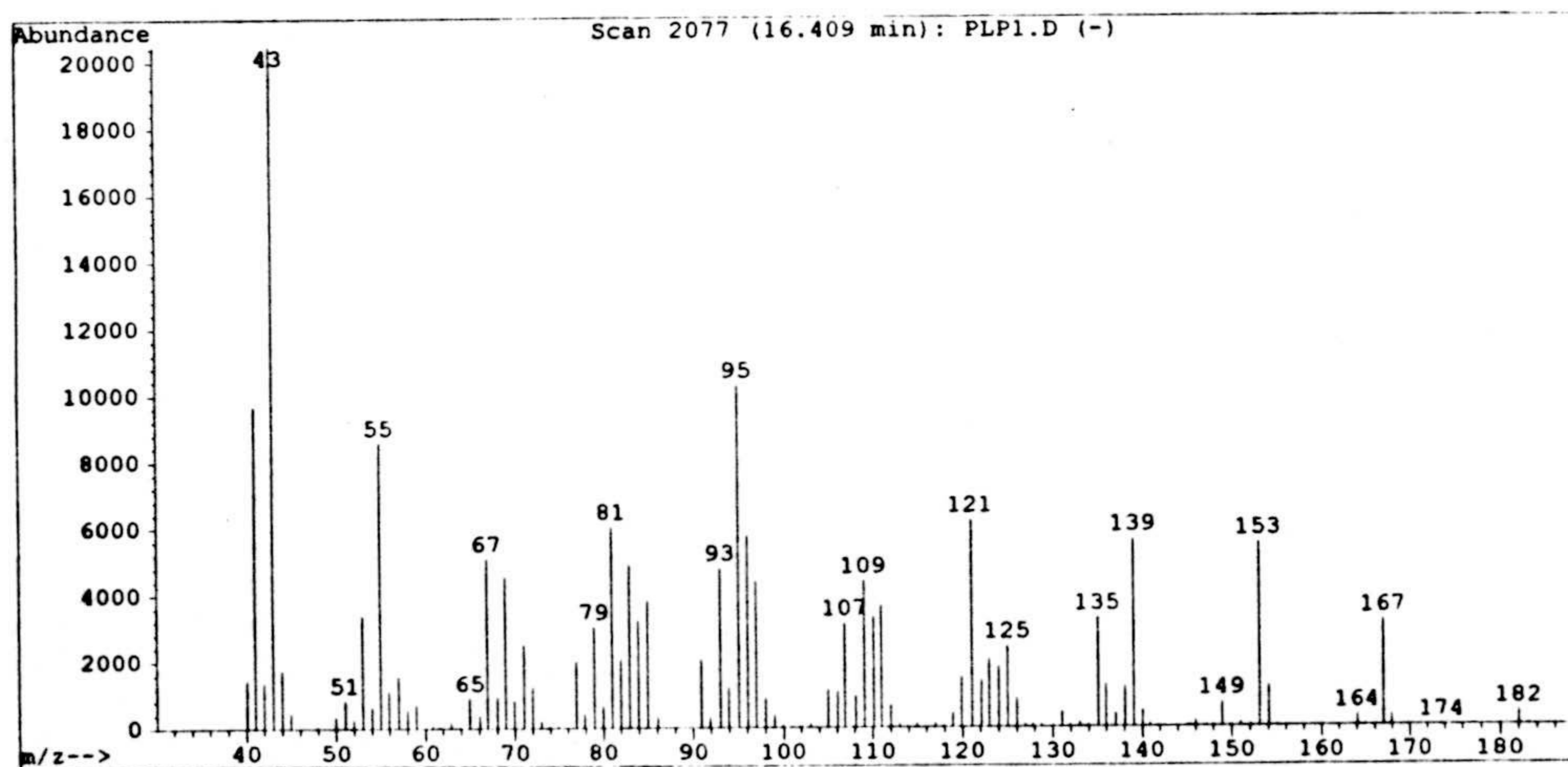
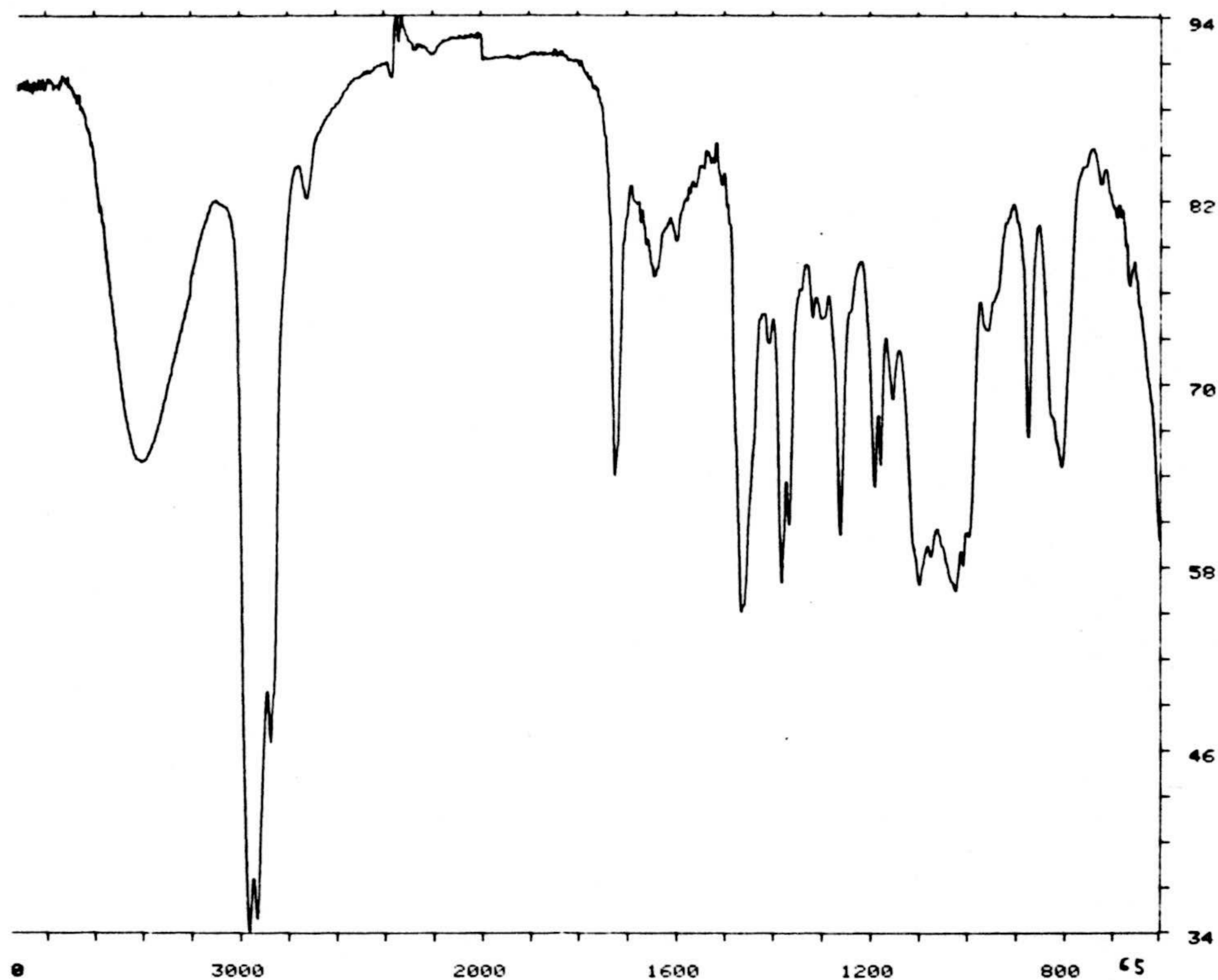
**Espectros 64a y 64b.** Espectros de IR y masas de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)ciclohexil acetone nitrilo (64).



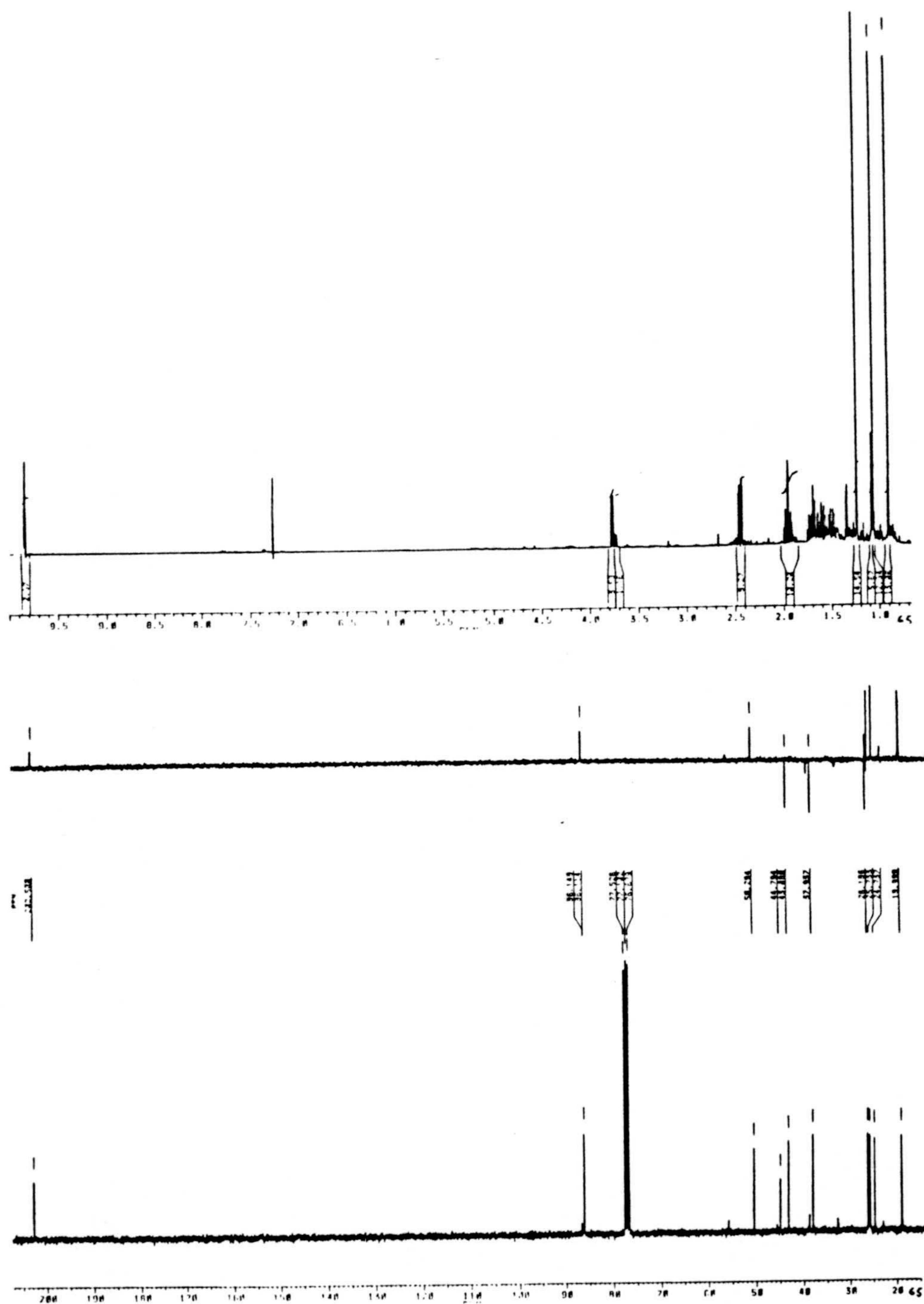


Espectros 64c y 64d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil acetonitrilo (64).



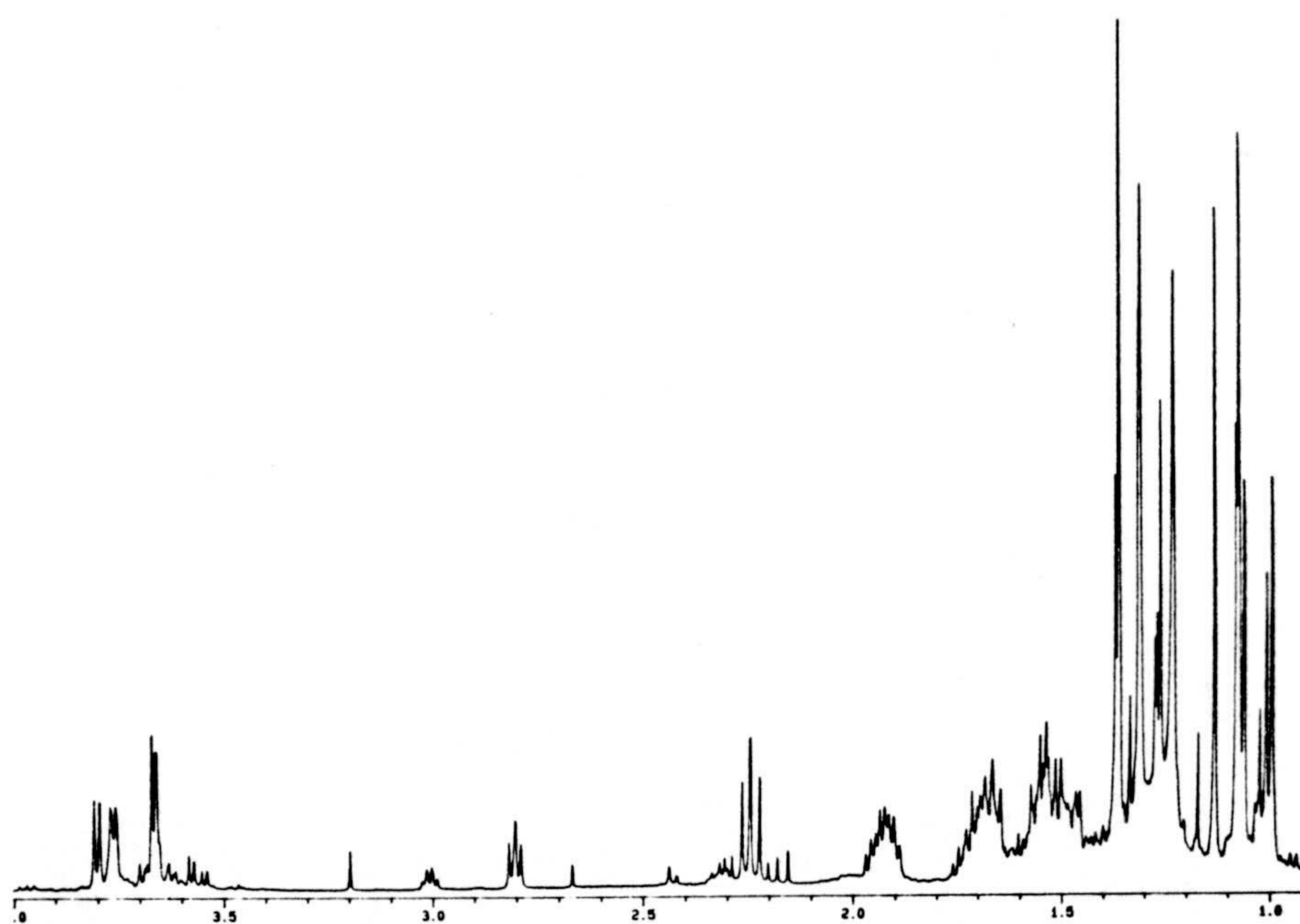
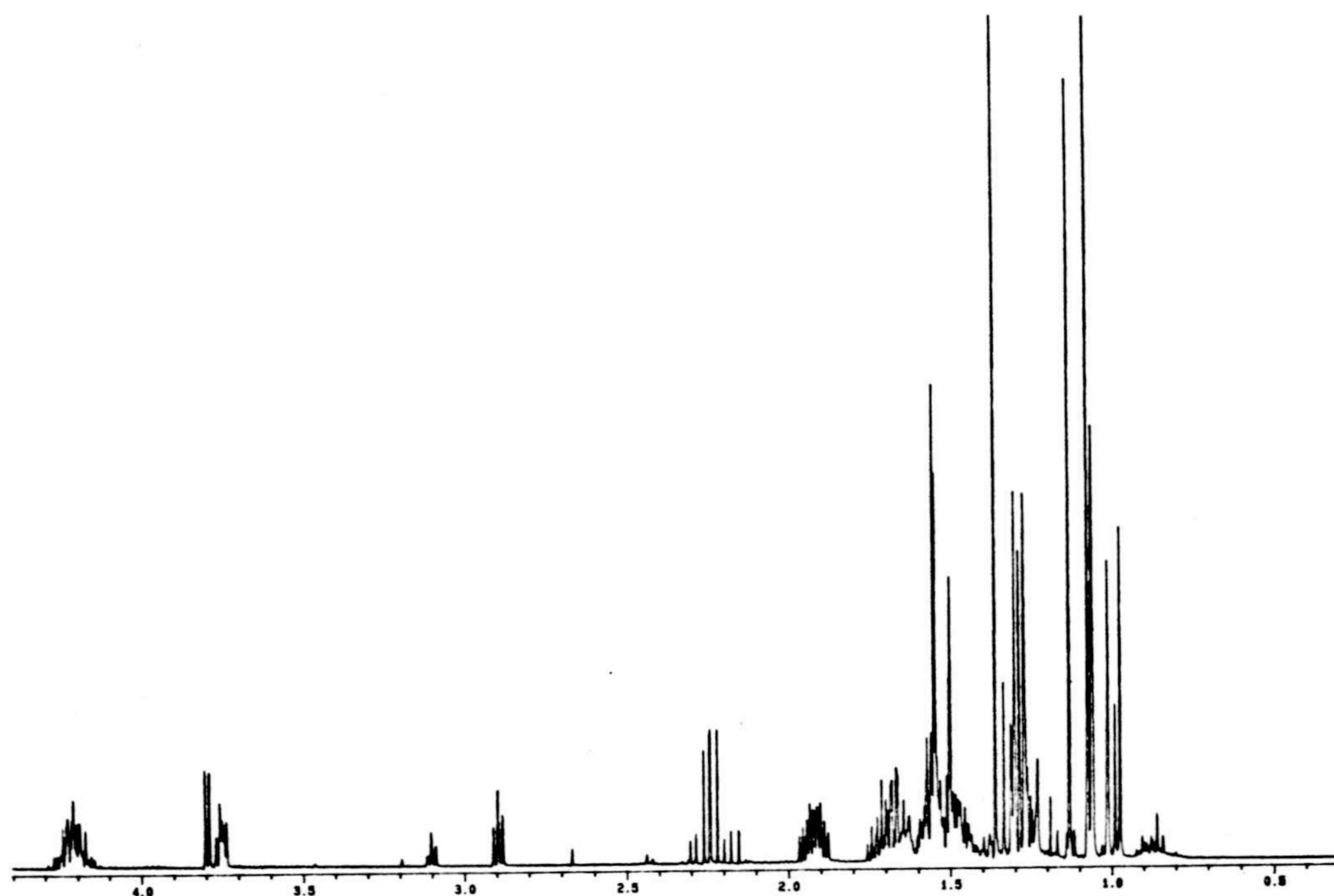


**Espectros 65a y 65b.** Espectros de IR y masas de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil)ciclohexil acetaldhído (65).



Espectros 65c y 65d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil acetaldehído (65).

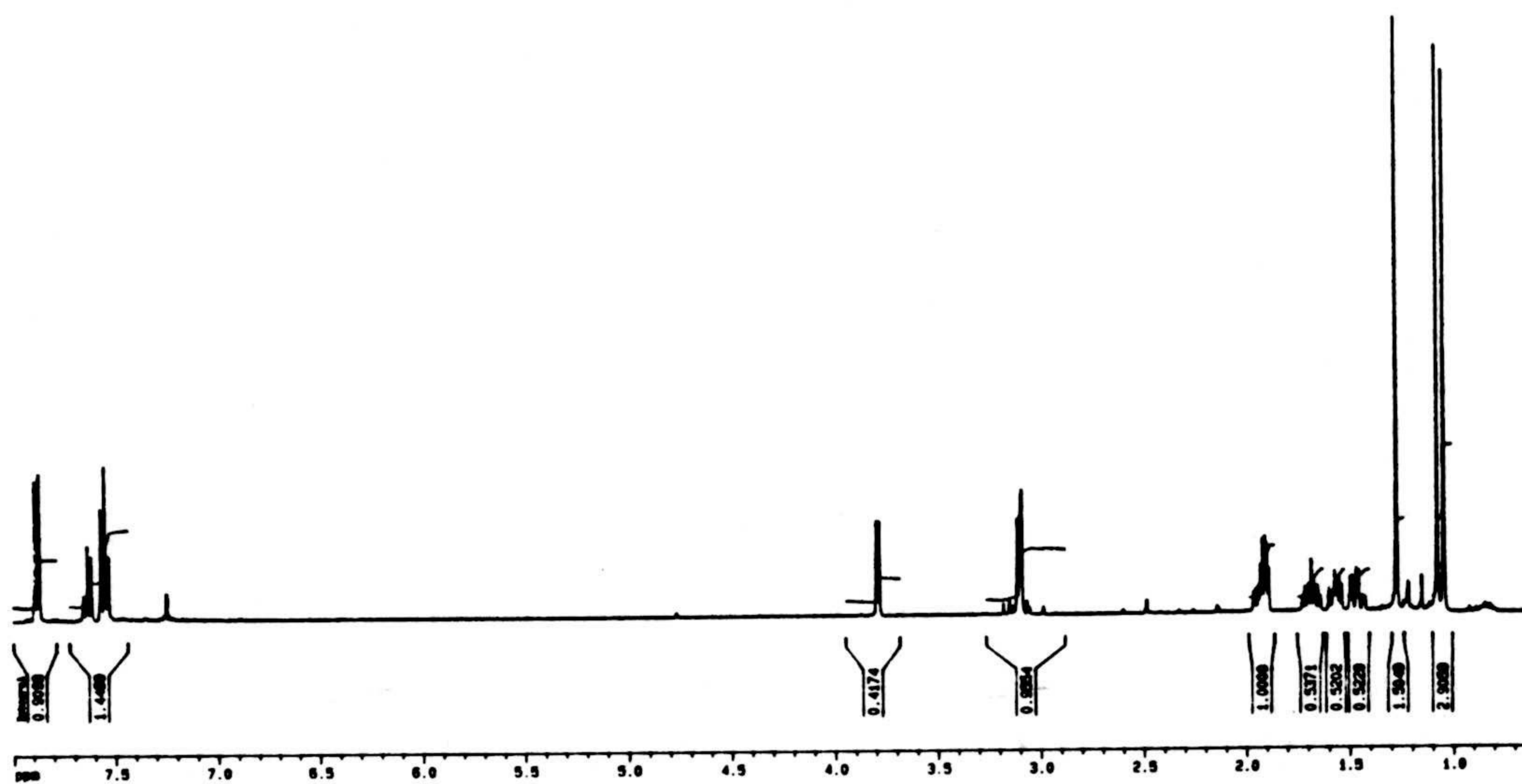




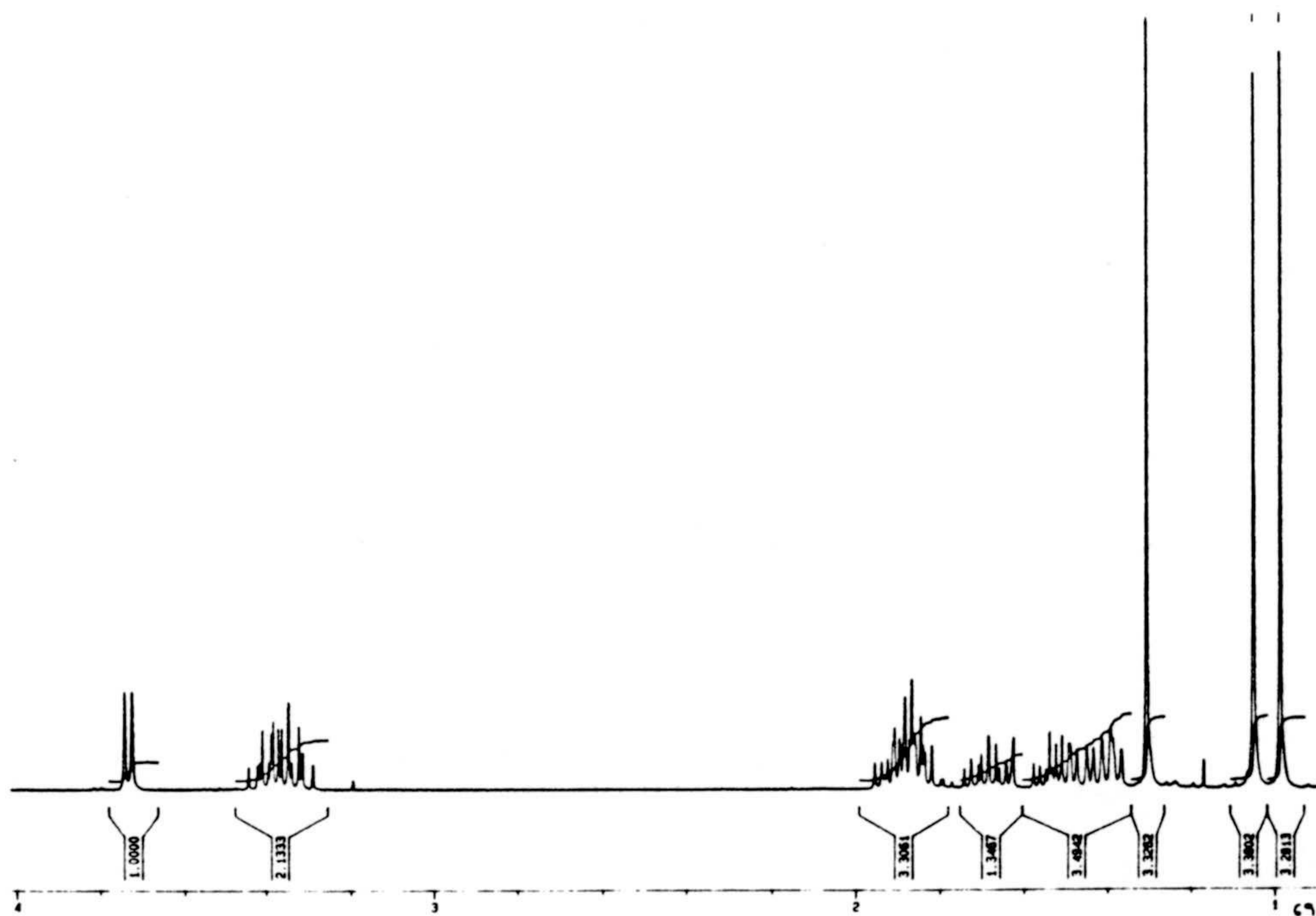
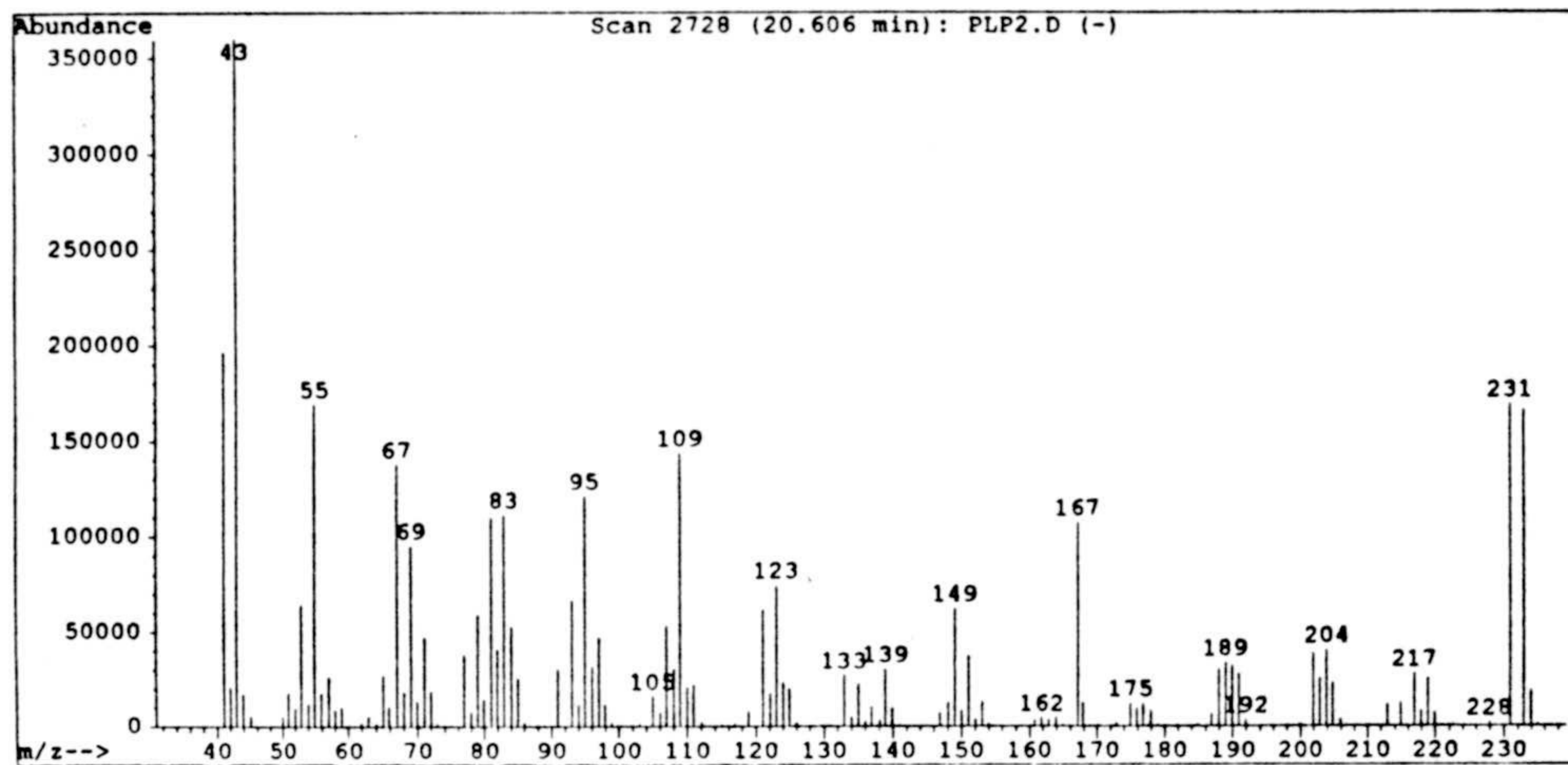
**Espectros 66c y 67c.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H de  $\alpha$ -metil- $\alpha,\beta$ -epoxi- $\gamma$ -(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexilbutirato de etilo (66) y de 2-metil-2,3-epoxi-4-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-1-butanol (67).

**Espectros 68a y 68b.** Espectros de IR y masas de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil etanol (**68**).



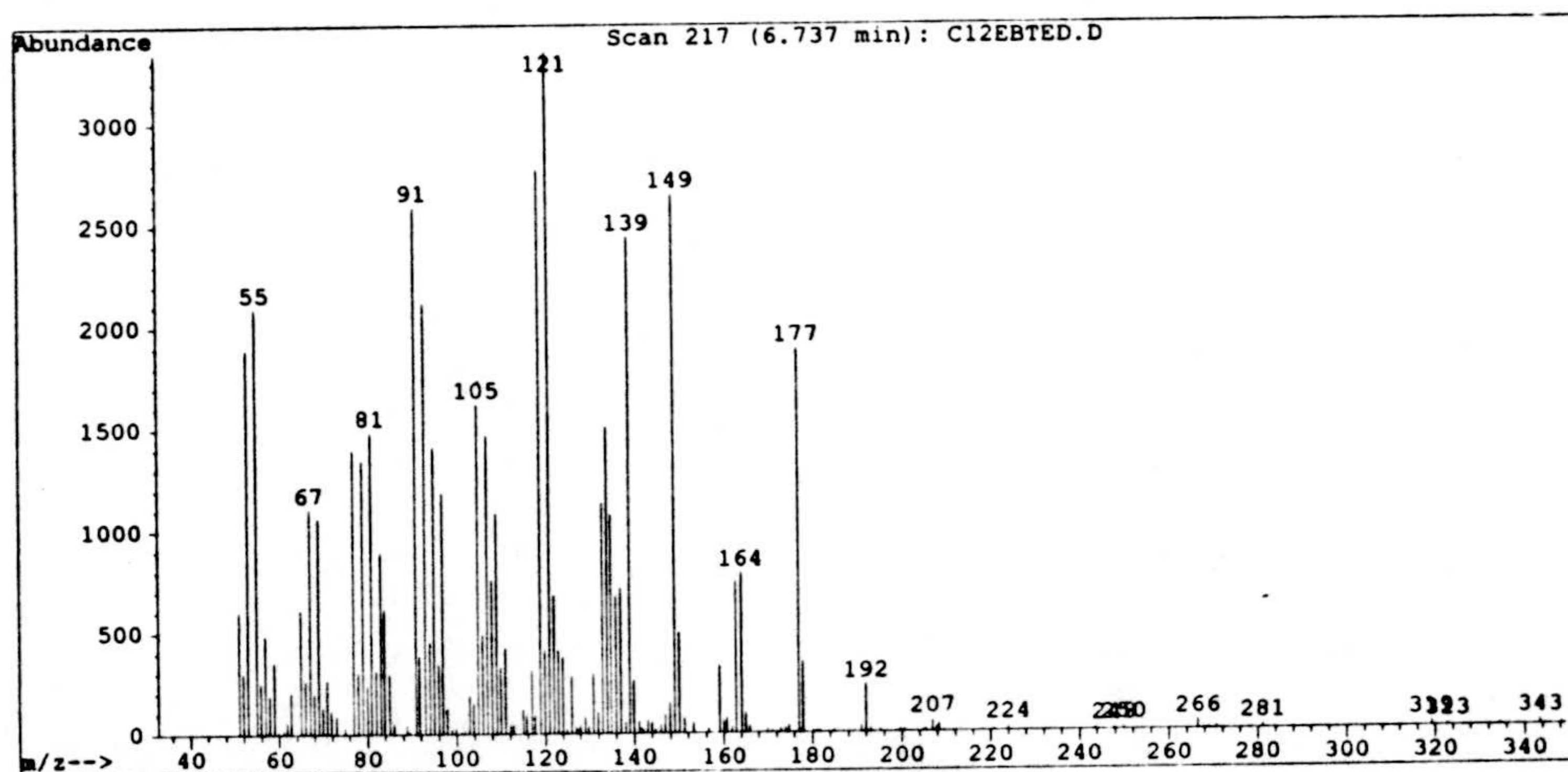
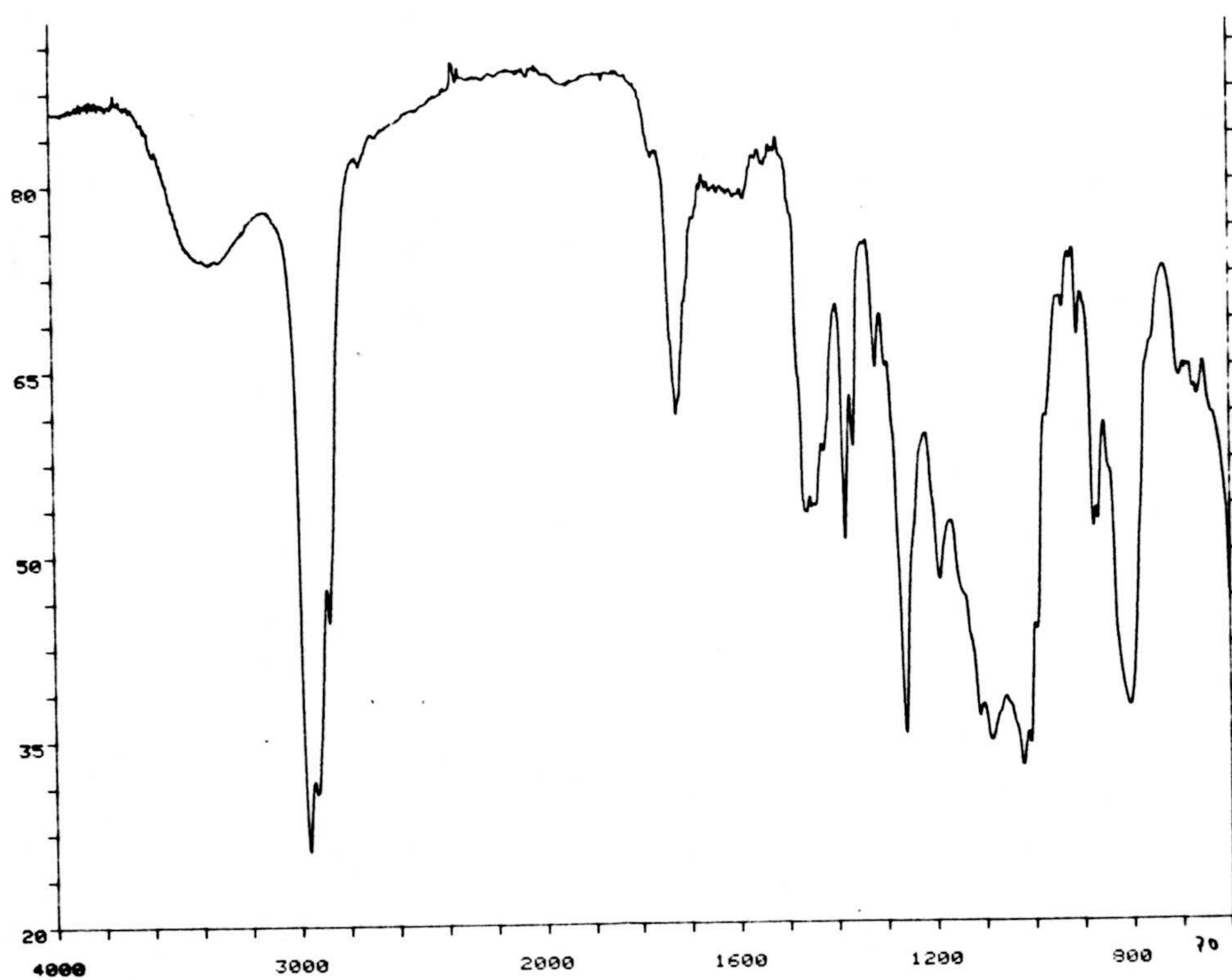


**Espectros 68c y 68d.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil etanol (68).

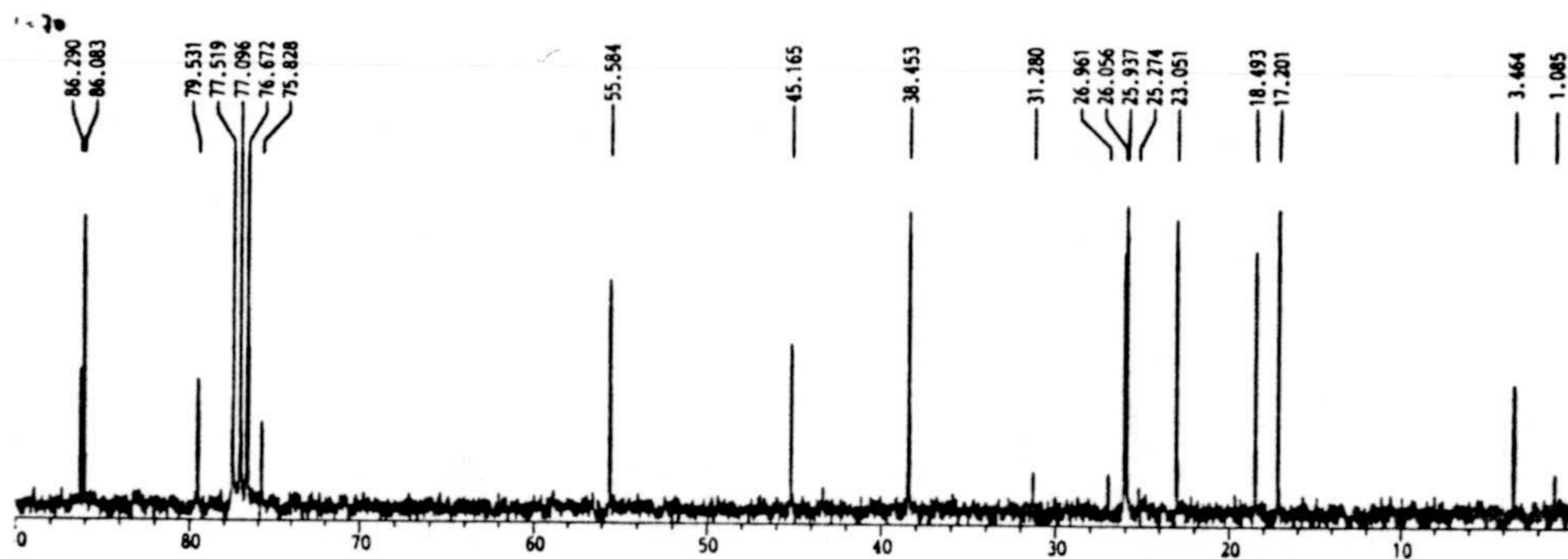
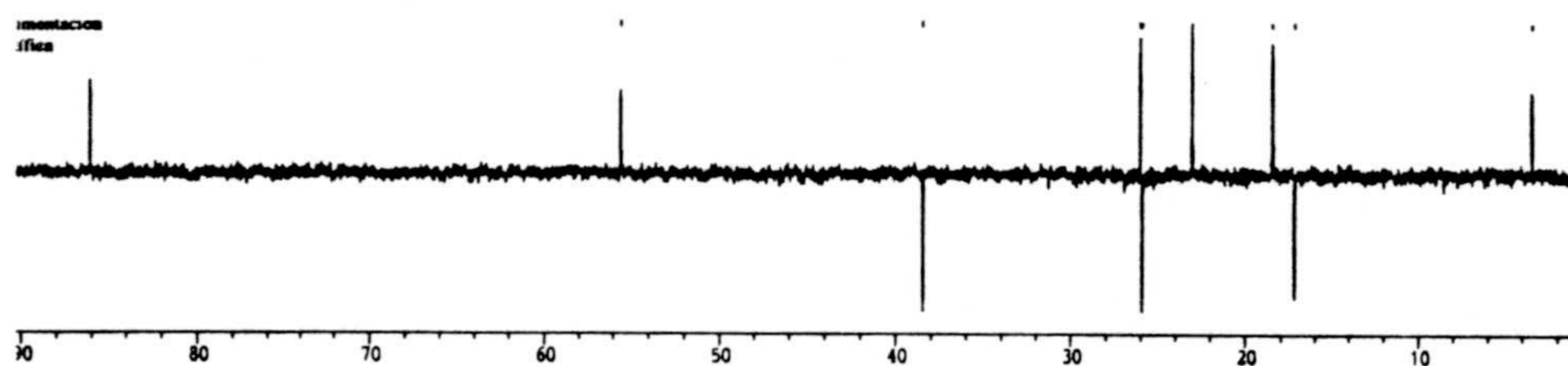
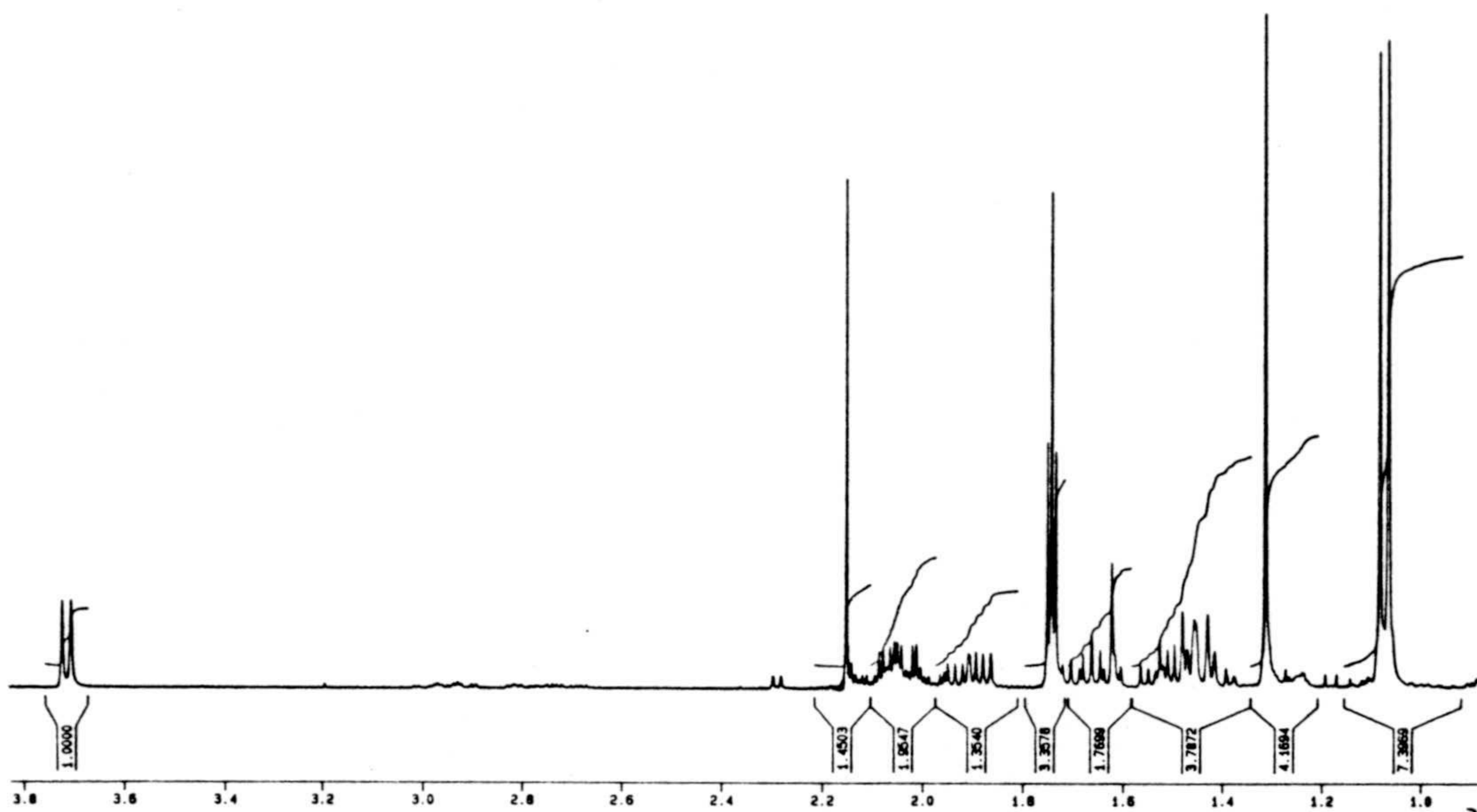


Espectros 69b y 69c. Espectros de masas y RMN  $^1\text{H}$  de 2-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexilbromuro de etilo (69).





**Espectros 70a y 70b.** Espectros de IR y masas de *1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino (70)*.



Espectros 70c y 70d. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de 1-(2',5'-epoxi-2',6',6'-trimetil) ciclohexil-2-butino (70).



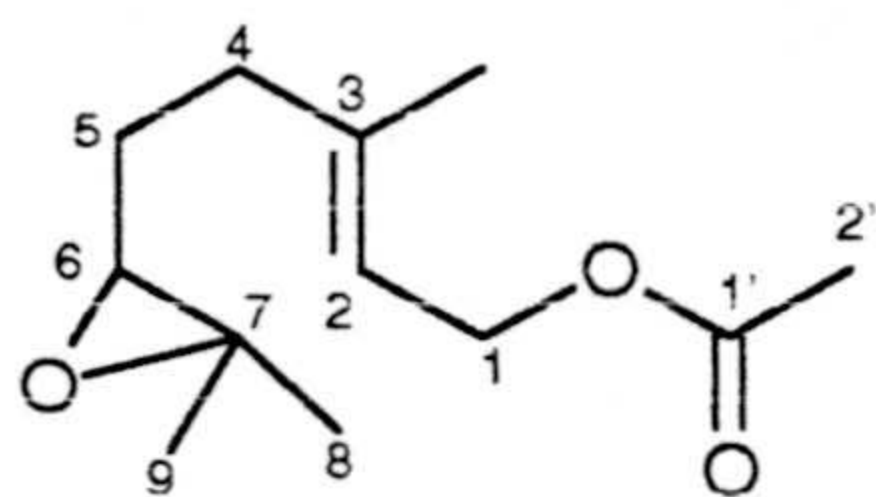
*TABLAS DE <sup>13</sup>C-RMN*



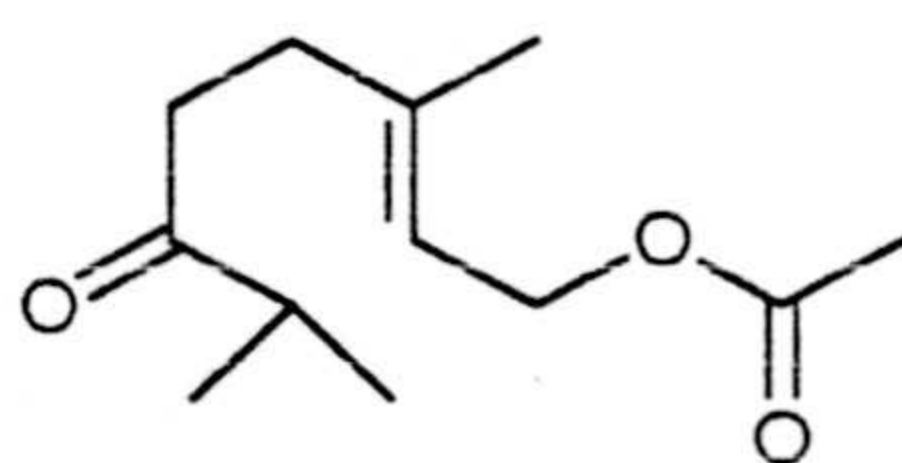


Tabla I.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

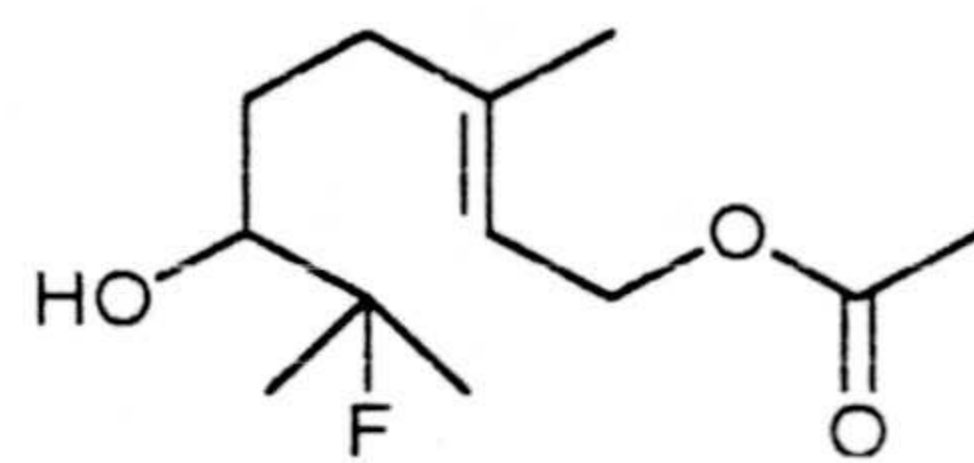
| C  | 2     | 4     | 5     | 7     | 8     | 9     | 14    | 15    | 18    |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1  | 61,2  | 18,3  | 61,3  | 61,4  | 61,3  | 61,4  | 61,4  | 61,2  | 61,4  |
| 2  | 118,9 | 41,0  | 118,8 | 118,9 | 118,9 | 118,7 | 119,0 | 119,6 | 118,6 |
| 3  | 141,2 | 217,9 | 141,8 | 141,7 | 143,3 | 142,1 | 141,7 | 140,3 | 142,0 |
| 4  | 36,1  | 33,2  | 36,1  | 36,4  | 36,0  | 36,6  | 36,3  | 38,0  | 35,5  |
| 5  | 27,1  | 38,4  | 29,1  | 29,5  | 25,7  | 29,5  | 29,9  | 31,6  | 32,8  |
| 6  | 63,9  | 141,4 | 76,2  | 78,4  | 79,5  | 78,0  | 79,1  | 61,7  | 75,5  |
| 7  | 58,4  | 118,7 | 97,9  | 76,1  | 72,5  | 73,1  | 75,2  | 72,4  | 147,4 |
| 8  | 18,7  | 61,3  | 23,5  | 27,2  | 26,6  | 26,4  | 28,8  | 26,3  | 111,2 |
| 9  | 24,8  | 18,3  | 16,4  | 16,5  | 25,0  | 23,2  | 16,6  | 16,3  | 17,6  |
| 10 | 16,4  | 16,7  | 21,3  | 29,2  | 19,0  | 19,2  | 31,1  | 31,1  | 16,5  |
| 1' | 171,0 | 171,2 | 171,2 | 171,2 | 171,2 | 171,3 | 171,2 | 171,2 | 165,1 |
| 2' | 21,0  | 21,1  | 21,2  | 21,1  | 21,0  | 21,0  | 21,1  | 21,1  | 21,1  |



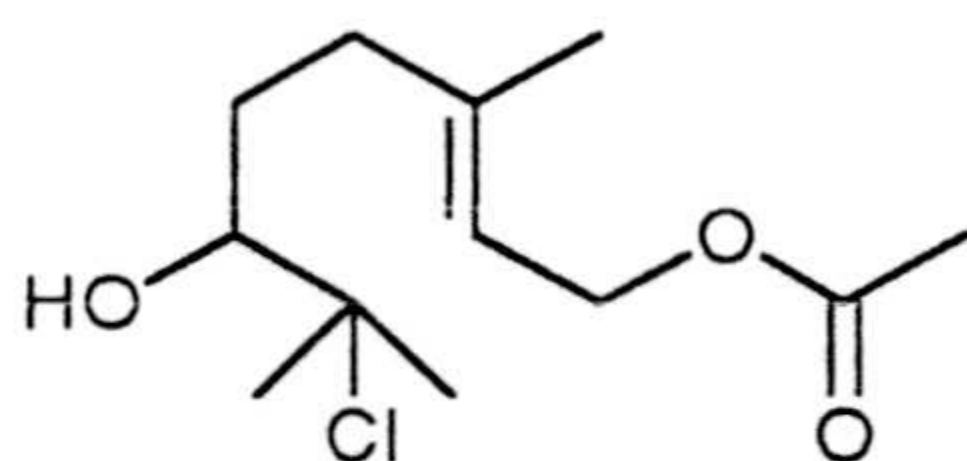
2



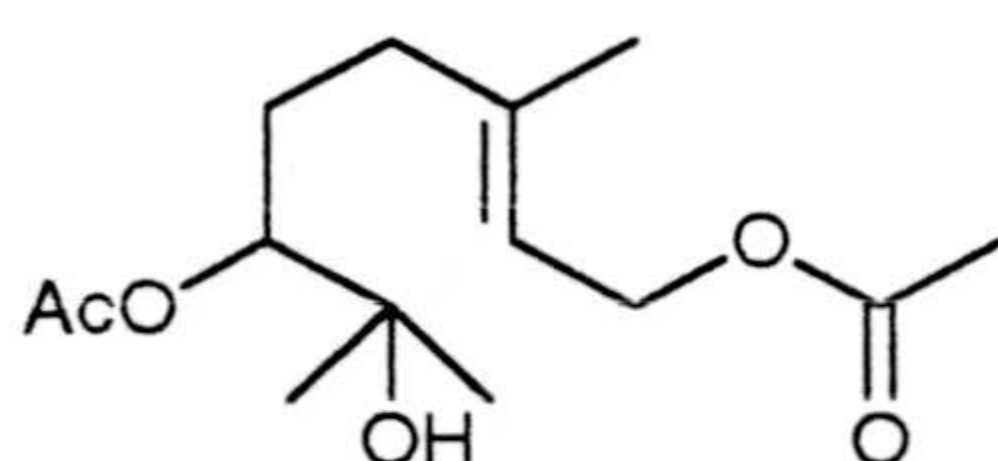
4



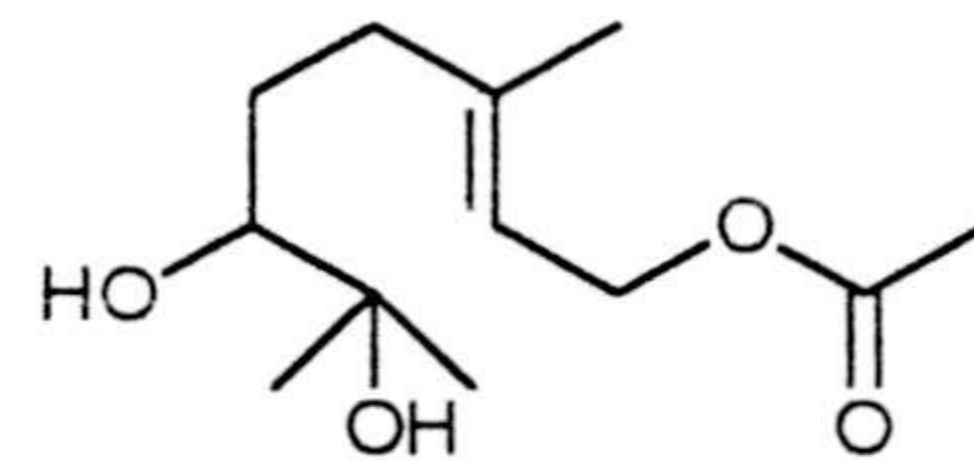
5



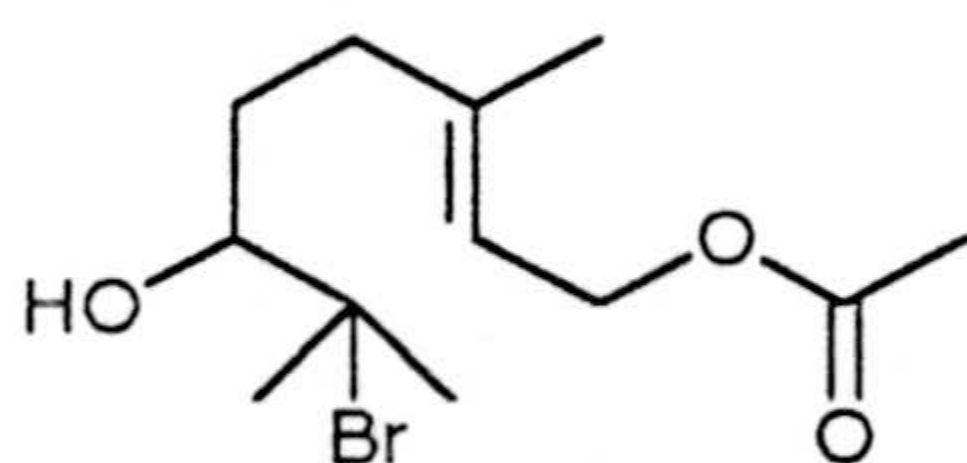
7



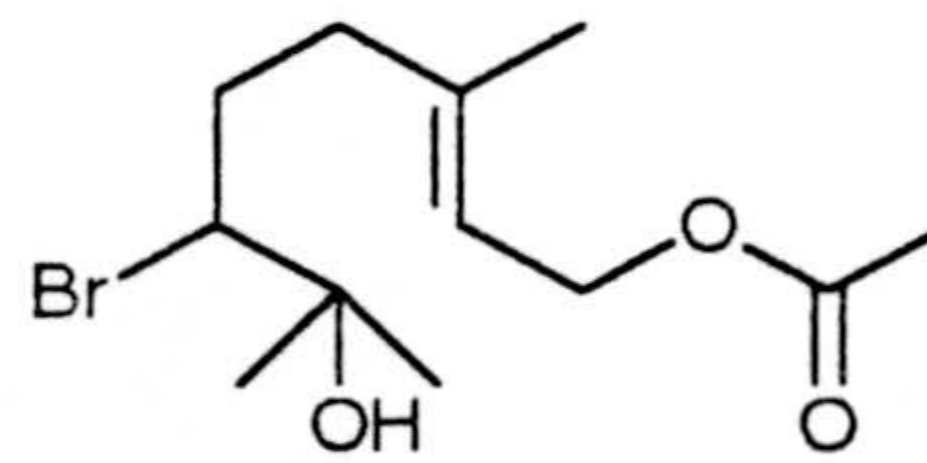
8



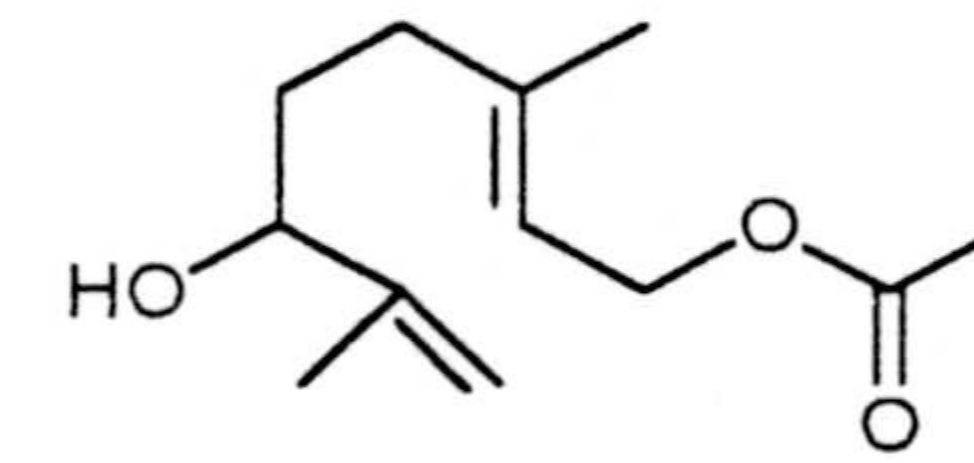
9



14



15



18

Tabla II.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

| C   | 3     | 6     | 12    | 13    | 20    | 21    | 22   | 24    | 25    |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| 1   | 63.5  | 63.1  | 61.3  | 62.6  | 58.8  | 61.9  | 58.8 | 76.0  | 71.1  |
| 1'  | 54.2  | 52.2  | 48.4  | 50.7  | 51.1  | 55.1  | 55.5 | 50.2  | 53.9  |
| 2'  | 44.9  | 39.1  | 136.6 | 145.6 | 131.6 | 147.5 | 84.2 | 139.1 | 148.9 |
| 3'  | 86.0  | 77.6  | 120.7 | 31.1* | 120.4 | 31.1  | 36.4 | 116.9 | 25.8  |
| 4'  | 25.9  | 28.5  | 29.7  | 31.4* | 32.3  | 29.5  | 23.9 | 33.9  | 28.5  |
| 5'  | 38.4  | 39.9  | 73.5  | 76.6  | 71.4  | 75.1  | 84.0 | 81.0  | 82.4  |
| 6'  | 85.8  | 72.1  | 37.2  | 39.3  | 37.1  | 38.9  | 42.6 | 40.1  | 42.2  |
| 7'  | 18.3  | 15.1  | 22.4  | 17.4  | 24.2  | 20.4  | 16.3 | 23.0  | 20.8  |
| 8'  | 23.2  | 24.0  | 26.8  | 20.1  | 28.6  | 27.5  | 24.1 | 25.1  | 25.4  |
| 9'  | 25.8  | 28.0  | 19.4  | 109.9 | 22.5  | 110.6 | 20.9 | 19.4  | 107.5 |
| 1'' | 171.1 | 171.1 | 170.7 | 171.3 |       |       |      |       |       |
| 2'' | 21.1  | 21.3  | 21.2  | 21.1  |       |       |      |       |       |

\* Señales intercambiables.

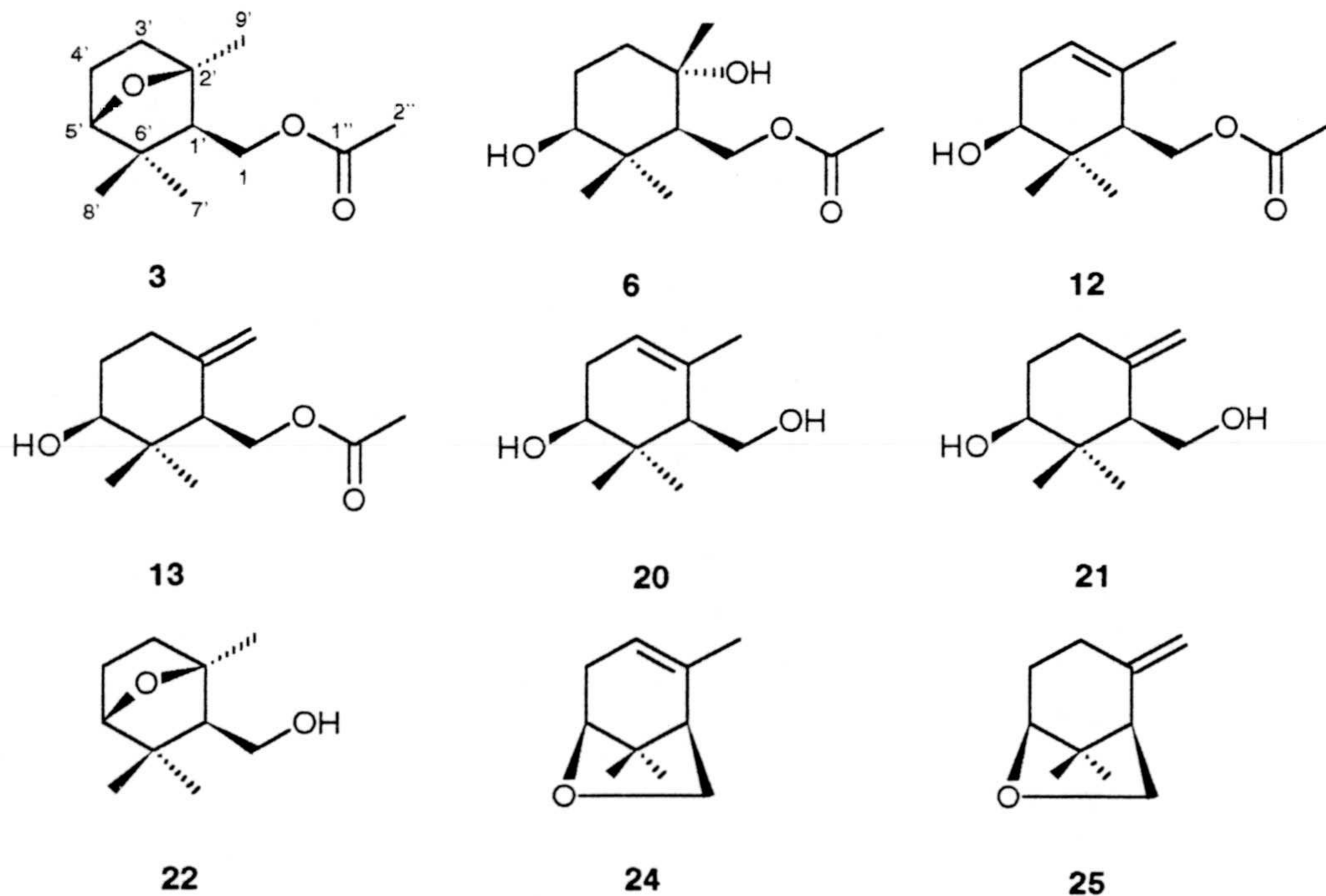
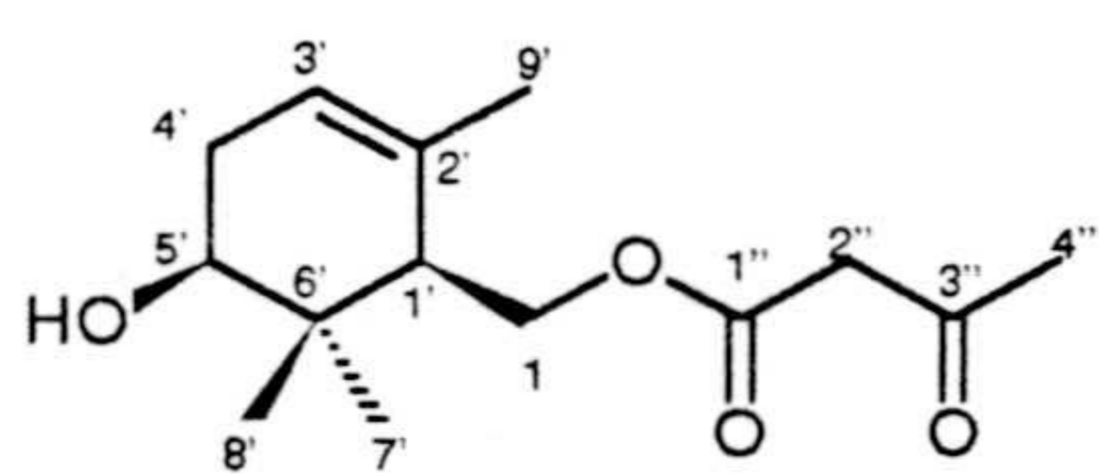


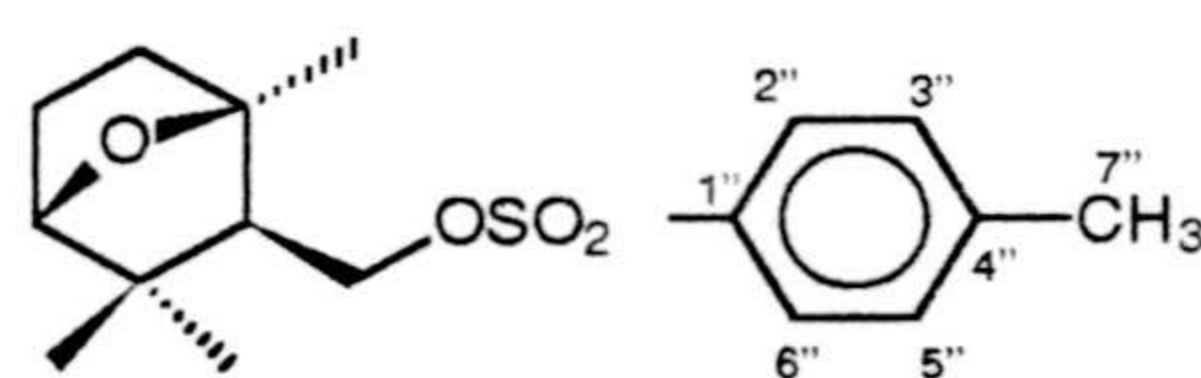


Tabla III.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

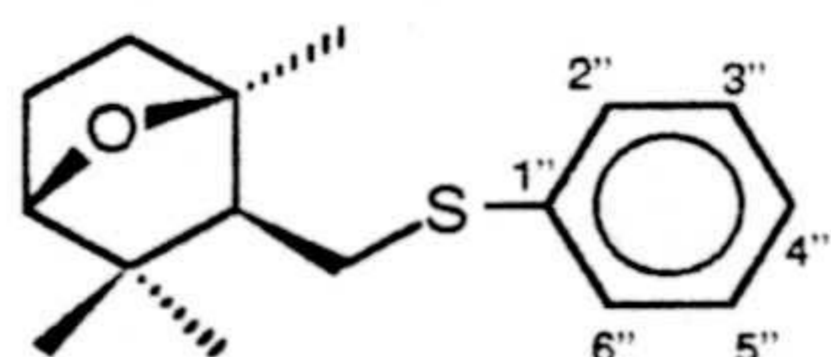
| C    | 19    | 23    | 57    | 58    | 61    |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1    | 64.6  | 69.0  | 32.7  | 55.1  | 56.1  |
| 1'   | 48.4  | 54.2  | 54.8  | 49.9  | 46.7  |
| 2'   | 132.6 | 85.4  | 86.8  | 86.3  | 145.1 |
| 3'   | 120.5 | 37.9  | 38.5  | 38.5  | 30.9  |
| 4'   | 31.7  | 25.7  | 25.7  | 25.9  | 30.9  |
| 5'   | 73.6  | 85.6  | 85.9  | 86.2  | 75.9  |
| 6'   | 37.1  | 44.7  | 45.7  | 45.6  | 39.8  |
| 7'   | 22.3  | 18.1  | 18.7  | 19.3  | 25.8  |
| 8'   | 26.3  | 22.7  | 22.9  | 24.7  | 25.9  |
| 9'   | 18.8  | 25.4  | 25.8  | 24.8  | 112.3 |
| 1''  | 166.9 | 144.7 | 137.6 | 140.2 | 140.5 |
| 2''  | 50.2  | 129.7 | 128.5 | 129.4 | 128.9 |
| 3''  | 200.3 | 127.7 | 128.8 | 127.9 | 128.1 |
| 4''  | 30.3  | 21.4  | 125.6 | 133.7 | 133.3 |
| 5''  |       | 127.7 | 128.8 | 127.9 | 128.1 |
| 6''  |       | 129.7 | 128.5 | 129.4 | 128.9 |
| 7''  |       | 21.4  |       |       |       |
| 1''' |       |       |       |       | -4.4  |
| 2''' |       |       |       |       | 17.9  |
| 3''' |       |       |       |       | 26.6  |



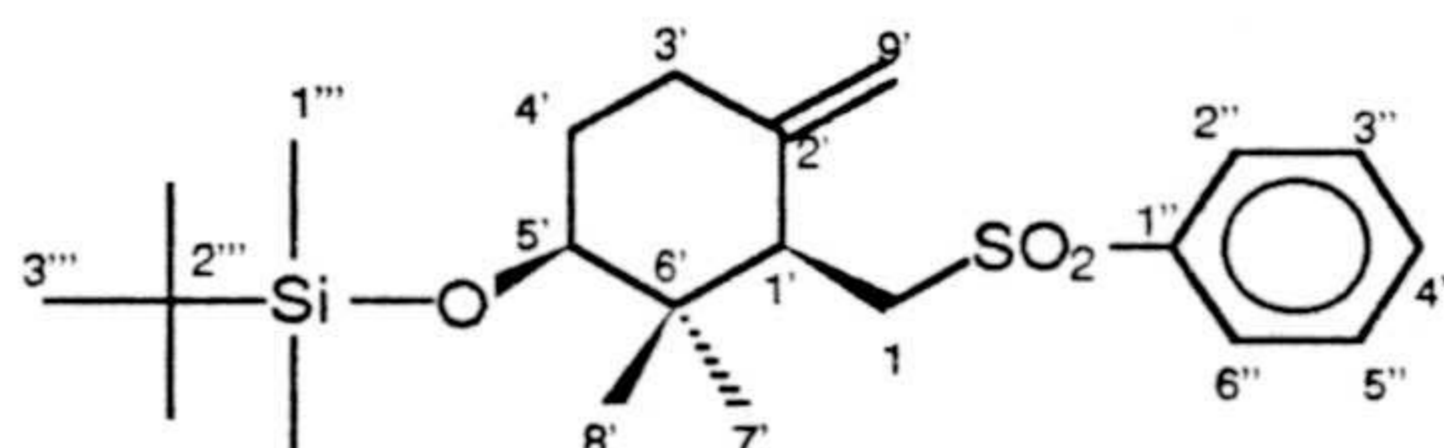
19



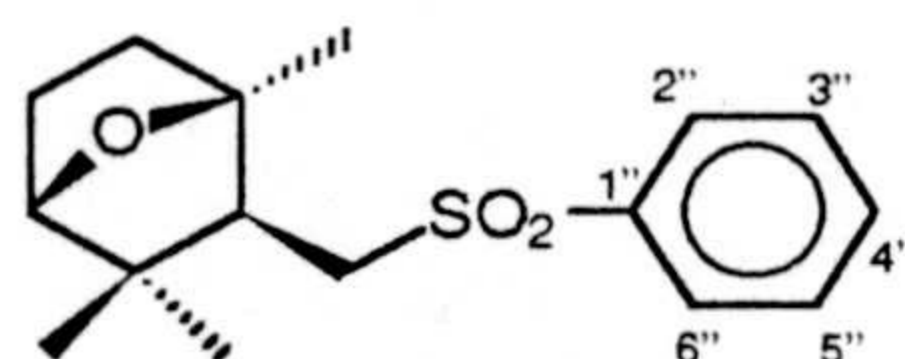
23



57



61



58



Tabla IV.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

| C   | 11cis | 11trans | 16    | 17    |
|-----|-------|---------|-------|-------|
| 2   | 83.7  | 85.6    | 84.1  | 82.6  |
| 3   | 37.6  | 36.9    | 36.9  | 37.5  |
| 4   | 27.8  | 27.6    | 28.6  | 28.9  |
| 5   | 85.5  | 83.9    | 86.1  | 86.5  |
| 1'  | 71.2  | 71.1    | 68.5  | 68.1  |
| 2'  | 27.8  | 27.6    | 29.1  | 29.4  |
| 3'  | 25.7  | 25.6    | 31.3  | 31.6  |
| 4'  | 26.2  | 26.6    | 26.7  | 26.7  |
| 1'' | 143.7 | 143.4   | 143.4 | 39.2  |
| 2'' | 111.4 | 111.5   | 111.4 | 61.5  |
| 3'' |       |         |       | 171.1 |
| 4'' |       |         |       | 21.1  |

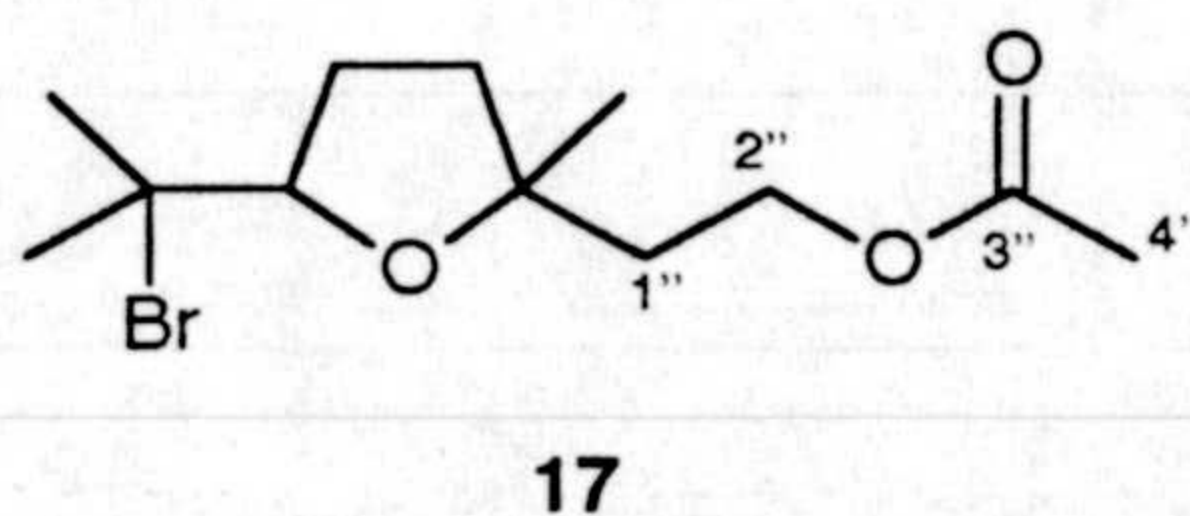
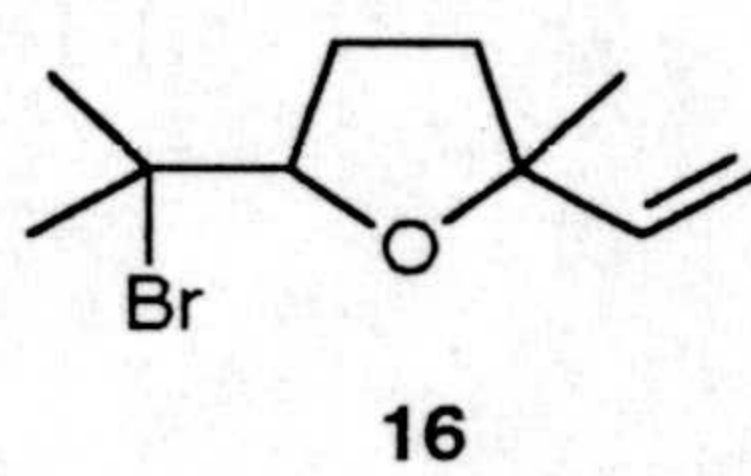
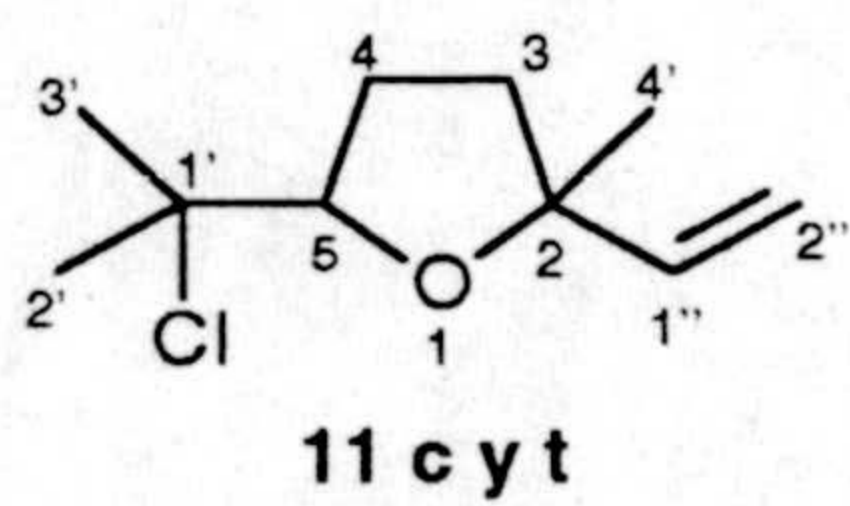
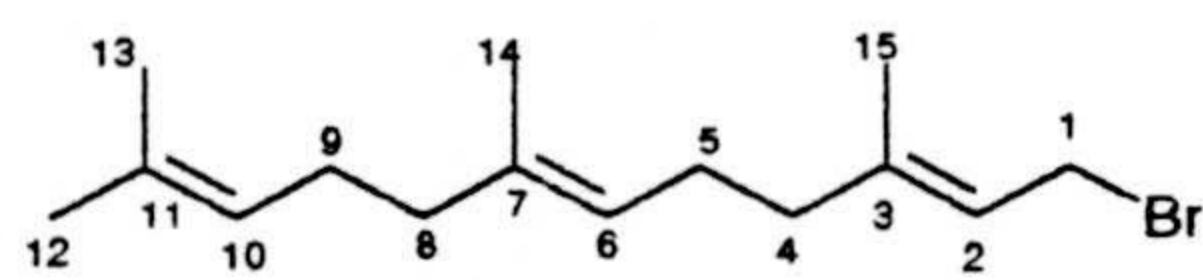


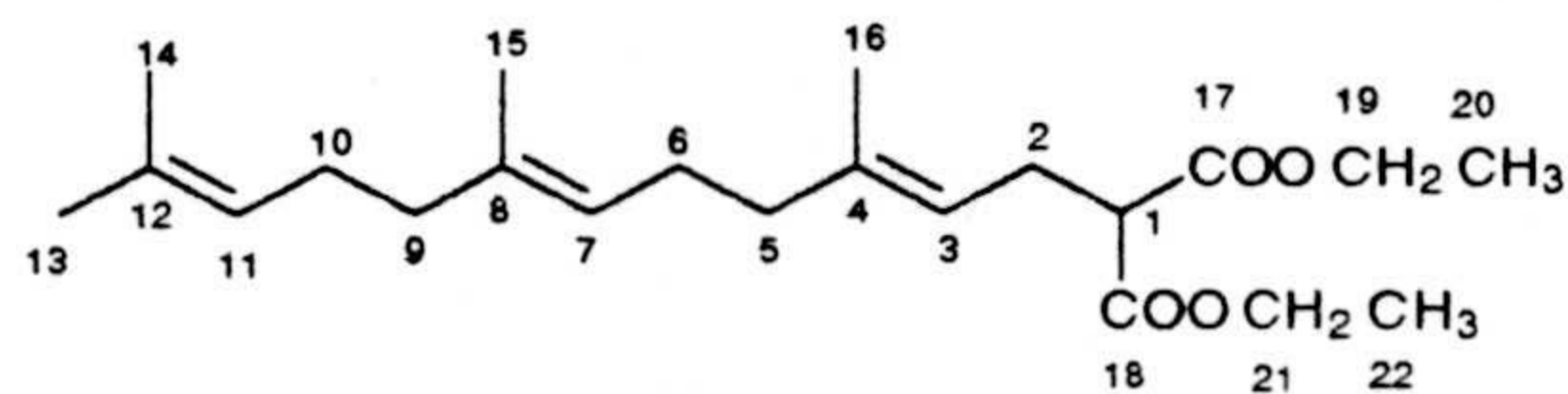


Tabla V.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

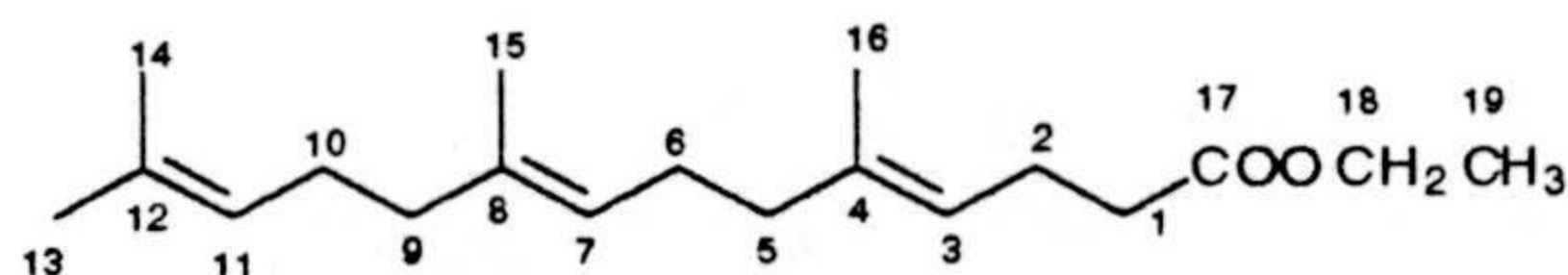
| C  | 26    | 27    | 28    | 29    |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 1  | 29.5  | 52.3  | 34.6  | 62.6  |
| 2  | 124.3 | 27.5  | 26.6  | 32.7  |
| 3  | 143.4 | 119.7 | 122.4 | 24.3  |
| 4  | 39.9  | 138.5 | 131.3 | 123.8 |
| 5  | 26.6  | 39.8  | 39.7  | 135.8 |
| 6  | 123.4 | 26.8  | 26.8  | 39.7  |
| 7  | 135.6 | 124.4 | 124.1 | 26.8  |
| 8  | 39.4  | 135.2 | 135.1 | 124.2 |
| 9  | 26.1  | 39.8  | 39.7  | 135.0 |
| 10 | 120.6 | 26.6  | 23.6  | 139.7 |
| 11 | 131.3 | 124.0 | 124.4 | 26.6  |
| 12 | 25.7  | 131.2 | 136.8 | 124.4 |
| 13 | 15.9  | 25.7  | 25.7  | 131.2 |
| 14 | 16.0  | 17.7  | 17.7  | 25.7  |
| 15 | 17.7  | 16.2  | 16.0  | 17.7  |
| 16 |       | 16.0  | 14.3  | 16.0  |
| 17 |       | 169.3 | 173.4 | 16.0  |
| 18 |       | 169.3 | 60.2  |       |
| 19 |       | 61.3  | 16.0  |       |
| 20 |       | 14.2  |       |       |
| 21 |       | 31.3  |       |       |
| 22 |       | 14.2  |       |       |



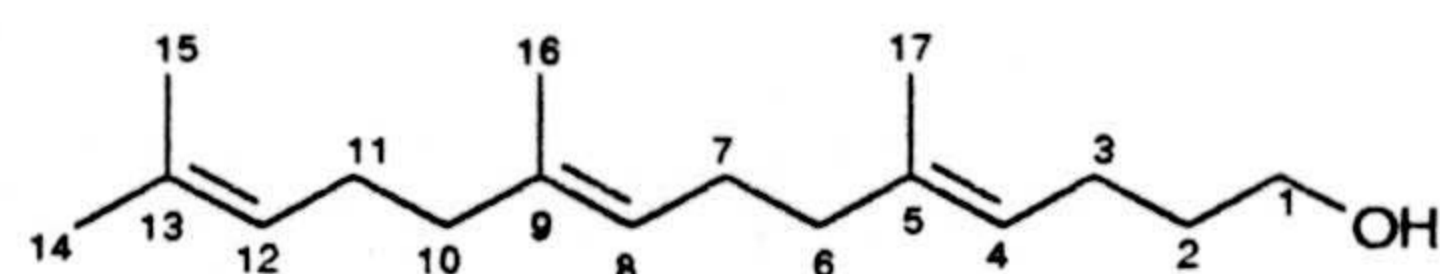
26



27



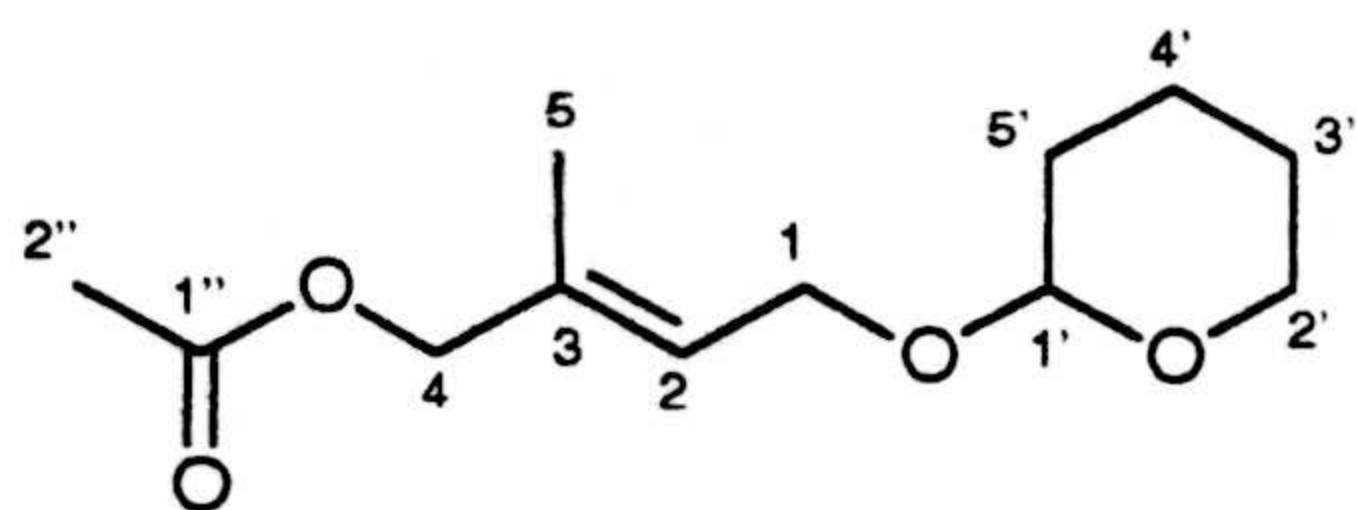
28



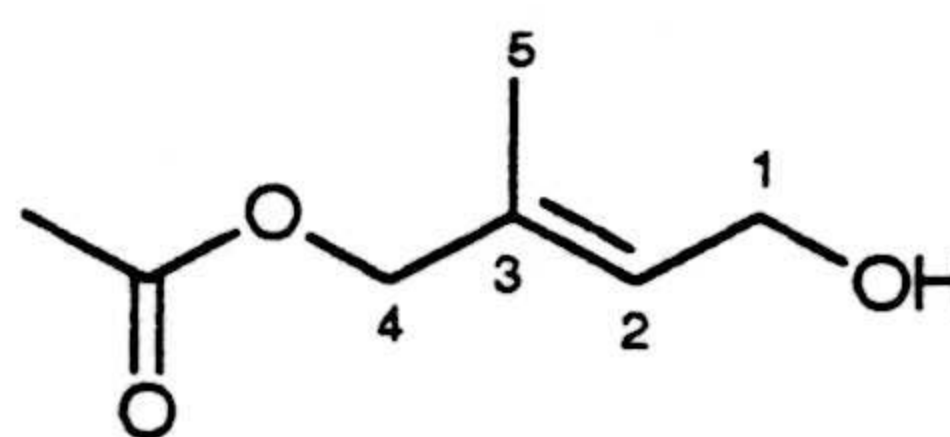
29

Tabla VI.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

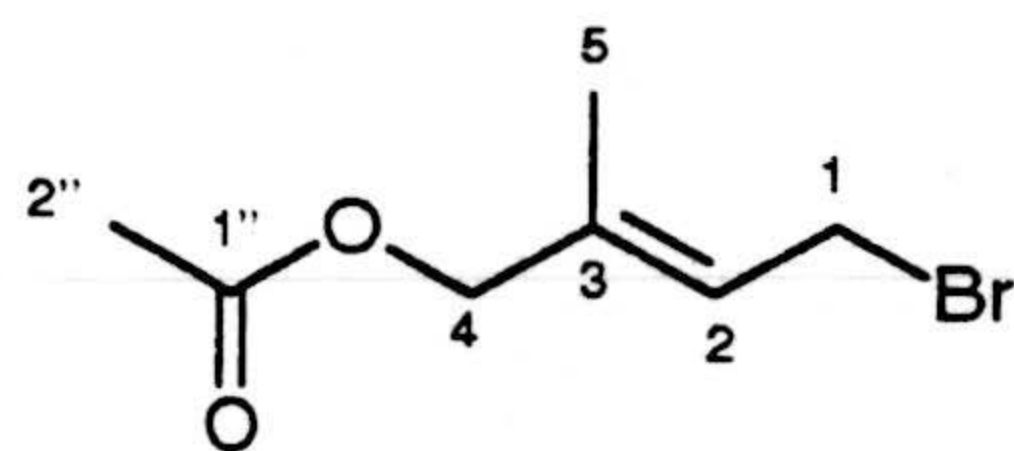
| C   | 33    | 34    | 35    | 36    |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 1   | 63.2  | 58.3  | 27.4  | 63.4  |
| 2   | 124.6 | 127.4 | 123.3 | 126.7 |
| 3   | 133.9 | 133.2 | 136.7 | 135.2 |
| 4   | 69.1  | 68.9  | 68.4  | 51.5  |
| 5   | 14.2  | 13.7  | 13.6  | 14.6  |
| 1'  | 98.1  |       |       | 98.2  |
| 2'  | 30.6  |       |       | 30.7  |
| 3'  | 19.4  |       |       | 19.5  |
| 4'  | 25.4  |       |       | 25.5  |
| 5'  | 62.2  |       |       | 62.3  |
| 1'' | 170.8 | 170.7 | 170.6 |       |
| 2'' | 20.9  | 20.5  | 20.8  |       |



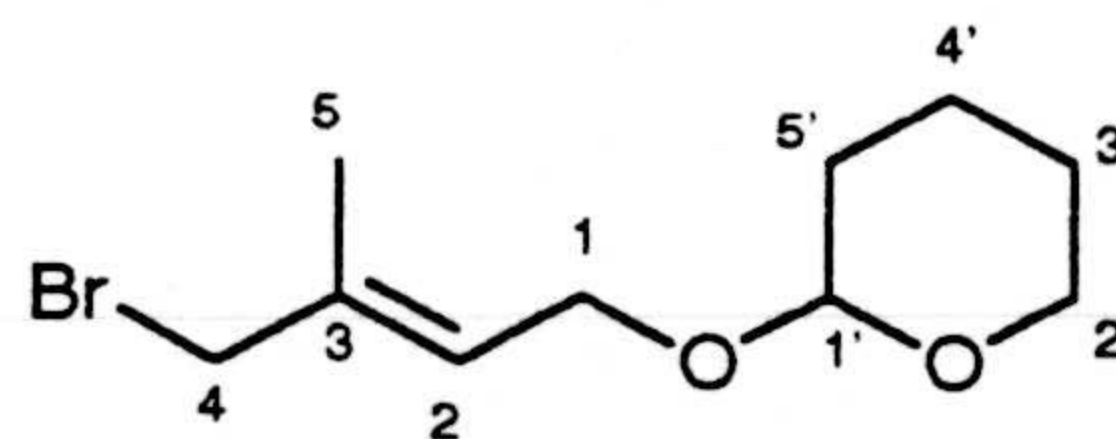
33



34



35

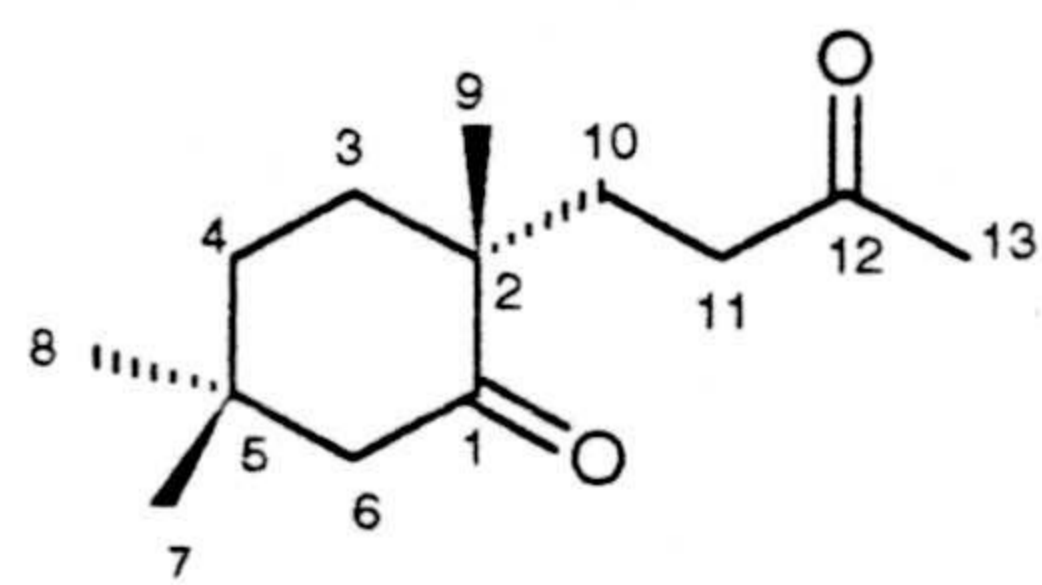


36

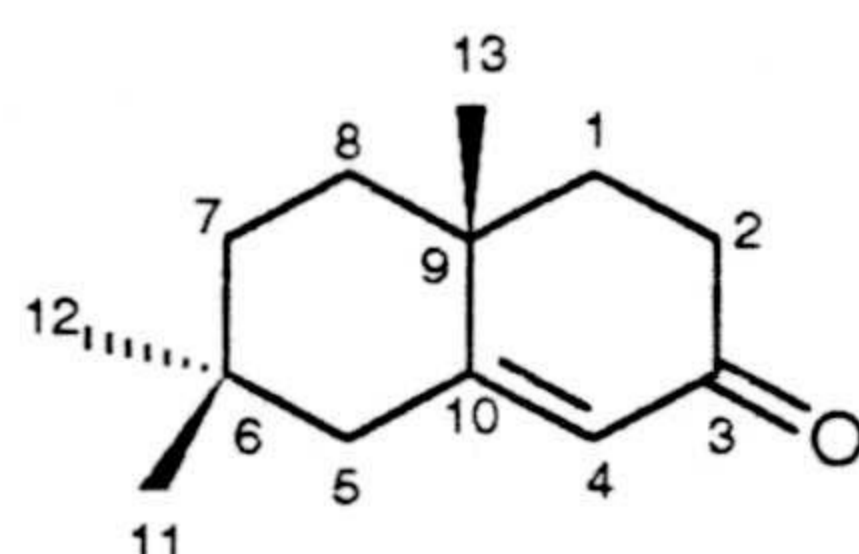


Tabla VII.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

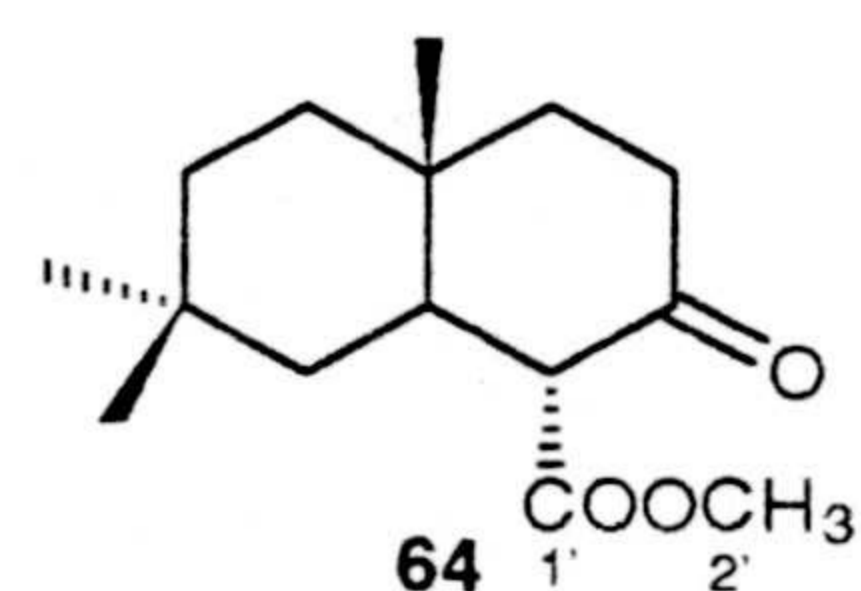
| C  | 62    | 63    | 64    | 65    | 66    | 67 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| 1  | 208.5 | 34.8  | 34.3  | 34.1  | 34.5  |    |
| 2  | 46.5  | 46.1  | 37.8  | 36.1  | 37.4  |    |
| 3  | 34.2  | 199.3 | 205.8 | 69.9  | 72.9  |    |
| 4  | 35.4  | 125.5 | 42.5  | 53.2  | 55.6  |    |
| 5  | 36.5  | 37.8  | 40.1  | 37.4  | 38.5  |    |
| 6  | 38.5  | 35.2  | 30.5  | 31.1  | 33.7  |    |
| 7  | 29.3  | 34.1  | 36.0  | 34.3  | 37.5  |    |
| 8  | 27.9  | 37.4  | 40.1  | 39.2  | 38.9  |    |
| 9  | 22.5  | 33.4  | 36.5  | 33.1  | 30.9  |    |
| 10 | 31.1  | 169.5 | 60.1  | 51.3  | 51.3  |    |
| 11 | 51.7  | 24.4  | 15.3  | 15.2  | 15.8  |    |
| 12 | 215.6 | 32.0  | 33.0  | 25.5  | 23.4  |    |
| 13 | 30.0  | 22.1  | 24.9  | 29.9  | 25.5  |    |
| 14 |       |       |       | 33.4  | 33.3  |    |
| 1' |       |       | 170.2 | 177.1 | 173.7 |    |
| 2' |       |       | 51.8  | 37.7  | 39.4  |    |



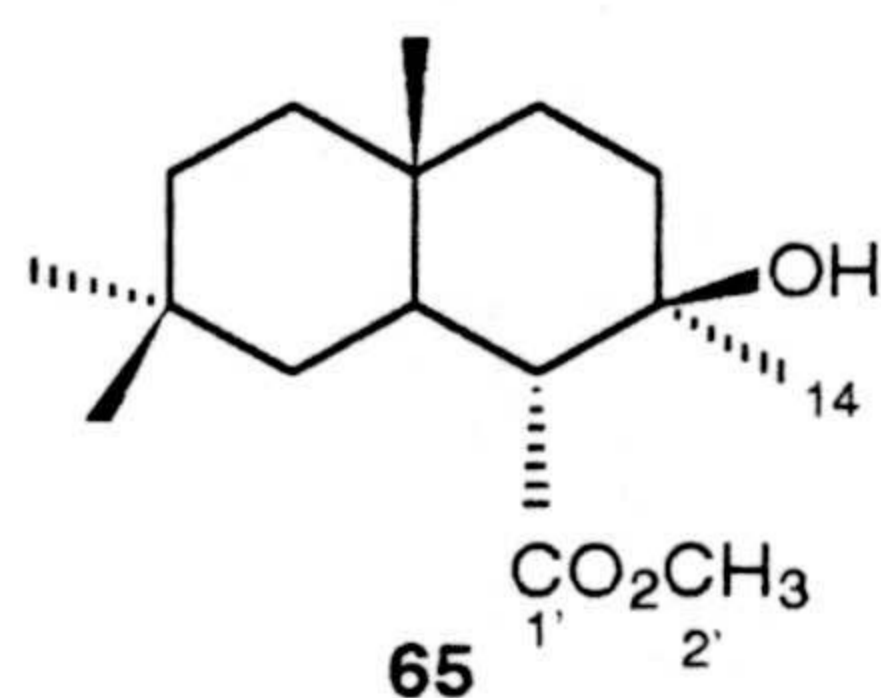
62



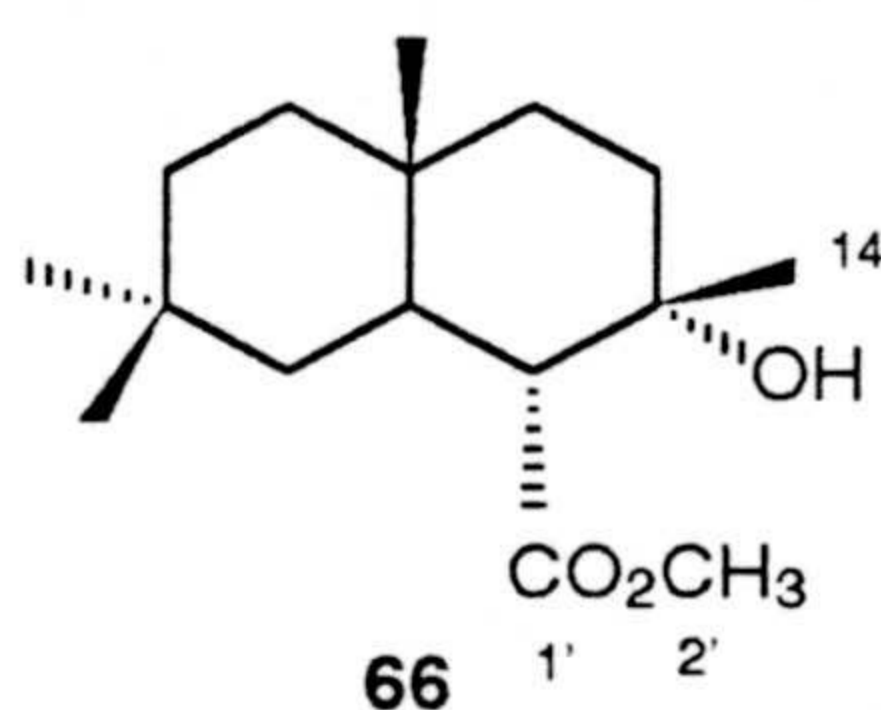
63



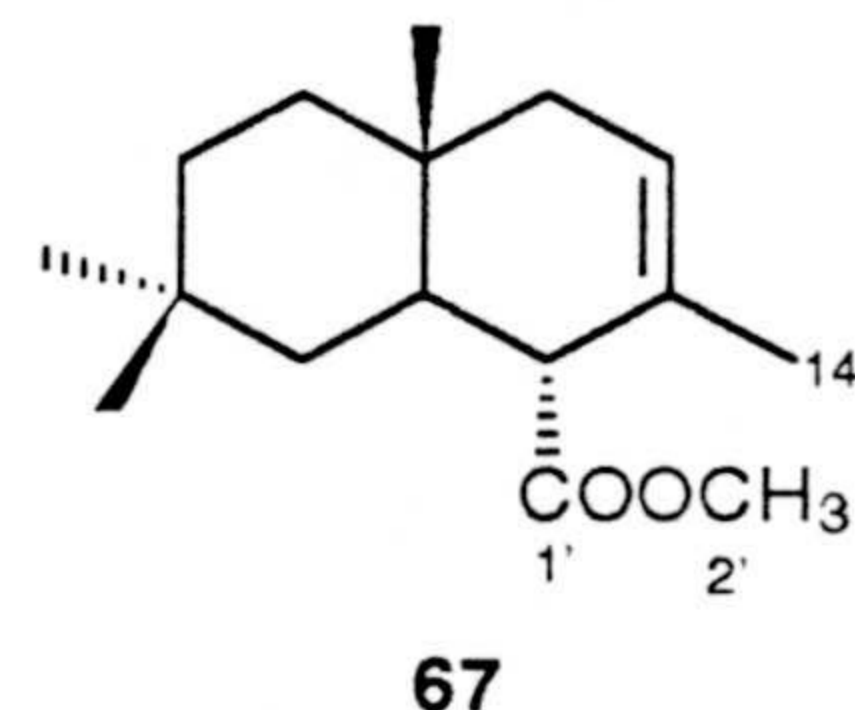
64



65



66



67

Tabla VIII.  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  ppm).

| C        | 48 | 49    | 52   | 53 | 54   | 55    | 56    |
|----------|----|-------|------|----|------|-------|-------|
| 1        |    | 202.5 | 62.4 |    | 17.2 | 116.8 | 114.5 |
| 2        |    | 43.1  | 31.0 |    | 75.8 | 135.9 | 138.9 |
| 3        |    |       |      |    | 79.5 | 41.2  | 33.9  |
| 4        |    |       |      |    | 3.5  | 66.3  | 27.9  |
| 1'       |    | 50.3  | 51.8 |    | 55.6 | 53.9  | 55.1  |
| 2'       |    | 86.2  | 86.6 |    | 83.3 | 87.3  | 86.7  |
| 3'       |    | 37.9  | 38.7 |    | 38.4 | 30.3  | 39.0  |
| 4'       |    | 26.2  | 25.6 |    | 25.9 | 25.7  | 25.8  |
| 5'       |    | 86.1  | 85.9 |    | 86.1 | 85.0  | 86.1  |
| 6'       |    | 44.7  | 45.0 |    | 45.1 | 47.9  | 45.3  |
| 7'       |    | 18.9  | 18.7 |    | 18.5 | 20.3  | 18.9  |
| 8'       |    | 24.7  | 23.6 |    | 23.0 | 24.9  | 23.4  |
| 9'       |    | 25.7  | 25.7 |    | 26.0 | 24.3  | 26.1  |
| 1''      |    |       |      |    |      | 139.1 |       |
| 2''y 6'' |    |       |      |    |      | 129.3 |       |
| 3''y 5'' |    |       |      |    |      | 128.9 |       |
| 4''      |    |       |      |    |      | 133.7 |       |

