

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Facultad de Ciencias



TESIS DOCTORAL

Funcionalización selectiva y Síntesis Biomiméticas

Mediadas por Ti^{III} de Terpenoides

Jesús Fernández Arteaga

2006

Dr. D. ALEJANDRO FERNÁNDEZ BARRERO, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y Dr. D. JOSÉ FRANCISCO QUÍLEZ DEL MORAL, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada,

CERTIFICAN:

Que el Licenciado en Química D. Jesús Fernández Arteaga ha realizado en este Departamento bajo nuestra dirección el trabajo titulado “*Funcionalización Selectiva y Síntesis Biomiméticas Mediadas por Ti^{III} de Terpenoides*”, que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Granada, a 2 de Junio de 2006.

Fdo: Dr. D. Alejandro Fernández Barrero

Fdo: Dr. D. José Francisco Quílez del Moral

Funcionalización selectiva y Síntesis Biomiméticas
Mediadas por Ti^{III} de Terpenoides

MEMORIA presentada por Jesús Fernández Arteaga para optar al grado de Doctor en Química.

Granada 2 de Junio de 2006

D. Jesús Fernández Arteaga

Los Directores de la Tesis

Dr. D. Alejandro Fernández Barrero
Catedrático del Dpto. de Química Orgánica
Universidad de Granada

Dr. D. José Francisco Quílez del Moral
Prof. Titular del Dpto. de Química Orgánica
Universidad de Granada

Parte de los resultados recogidos en esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

-“Reductive Coupling of Terpenic Allylic Halides Catalyzed by Cp₂TiCl: A Short and Efficient Asymmetric Synthesis of Onocerane Triterpenes”.

Alejandro F. Barrero, M. Mar Herrador, José F. Quílez del Moral, Pilar Arteaga, Jesús F. Arteaga, María Piedra, Elena M. Sánchez. *Organic Letters*, **2005**, 7, 2301-2304.

-“Regio- and Diastereoselective Reductive Coupling of Vinilepoxides Catalyzed by Titanocene Chloride”.

Alejandro F. Barrero, José F. Quílez del Moral, Elena M. Sánchez, Jesús F. Arteaga. *Organic Letters* **2006**, 8, 669-672.

-“Titanocene-mediated Radical Cyclization: An Emergent Method towards the Synthesis of Natural Products”.

Alejandro F. Barrero, José F. Quílez del Moral, Elena M. Sánchez, Jesús F. Arteaga. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 7, 1627-1641.

-“Synthesis of five- to seven-membered polyfunctional terpenic carbocycles via Ti(III)-catalyzed radical cyclizations of epoxyoliprenes”.

Alejandro F. Barrero, José F. Quílez del Moral, M. Mar Herrador, Ingrid Loayza, Elena M. Sánchez, Jesús F. Arteaga. *Tetrahedron* 2006, 62, 5215-5222.

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

Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero, por sus siempre sabias opiniones y consejos, por estar siempre dispuesto a escuchar y ayudar, por su infinita paciencia, por la confianza depositada en mí, y porque es y será siempre mi modelo a seguir.

Dr. D. José Francisco Quílez del Moral, por su ayuda y consejos especialmente los problemas diarios y en el laboratorio, por su permanente buen humor, y su disponibilidad en todo momento.

Dra. D^a. María del Mar Herrador del Pino, siempre dispuesta a ayudar y enseñar, por colaborar en todo desinteresadamente, por escucharme y comprenderme, tanto a nivel profesional como personal

Dra. D^a. Pilar Arteaga Burón, son tantas las cosas que agradecer que no terminaría nunca, pero, principalmente gracias por comprenderme y soportarme a diario, y por dar siempre todo sin esperar nada a cambio.

Dr. D. Simeon Arseniyadis, por aceptarme en su equipo de investigación en el Institut de Chimie des Substances Naturelles en Gif-sur-Yvette (Francia) donde realicé una breve pero intensa estancia, por sus consejos y ayuda, y por saber exigir y apoyar al mismo tiempo.

A todos los compañeros de laboratorio que tuve durante estos años, especialmente a Elena, Julieta, María, Manuel Cortés, Julio Benites, e Isabel. Muchas gracias por estar siempre dispuestos a ayudar y por todos los momentos que hemos compartido. Al Dr. Antonio Rodríguez por estar siempre presto cuando se le solicita y a José Antonio por las labores administrativas y por achicar agua cubo en mano en alguna ocasión.

A todos aquellos que de una manera u otra me ayudaron a hacer posible esta Tesis.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la Beca FPU recibida para desarrollar este trabajo.

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

A mi hermano Alejandro, por su apoyo constante, por tener tanta paciencia conmigo y soportarme sin quejarse (casi) nunca, por resolver siempre todas mis dudas y problemas, por tanto deporte y tantos y tantos partidos juntos.

A mis padres, Pilar y Alejandro

ÍNDICE

<u>RESUMEN/ABSTRACT</u>	1
<u>I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</u>	7
<u>II. ANTECEDENTES</u>	25
1. Funcionalización regioselectiva de poliprenos acíclicos	27
1.1. Funcionalización alílica empleando SeO ₂	32
1.2. Funcionalización alílica empleando complejos de Pd ^{II}	36
1.3. Cloración alílica mediante PhSeCl/NCS	43
1.4. Epoxidación regioselectiva de poliprenos	47
2. Titanocene-mediated epoxide openings	55
2.1. Introduction	57
2.1.1. Reduction of epoxides	64
2.1.2. Additions to activated olefins	65
2.1.3. Deoxygenation of epoxides	66
2.1.4. Radical polymerization initiated by oxirane radical ring opening	67
2.2. Cp ₂ Ti ^{III} Cl-mediated cyclization with unsaturated epoxides	69
2.2.1. Applications of titanium-mediated cyclizations to the synthesis of natural products and bioactive compounds	74
A. Síntesis of tetrahydrofuran derivatives: antibiotic γ -lactones and lignanes	75
B. Síntesis of β -lactam antibiotics	76
C. Synthesis of terpenoids	79
<u>III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	93
1. Funcionalización regioselectiva de poliprenos acíclicos	95
1.1. Funcionalización alílica empleando SeO ₂	97
1.2. Funcionalización alílica con Pd(CO ₂ CF ₃) ₂	100
1.3. Cloración alílica mediante PhSeCl/NCS	104
1.4. Epoxidación regioselectiva de poliprenos	109
1.4.1. Epoxidaciones selectivas de poliprenos naturales	109
1.4.2. Síntesis asimétrica de epoxipoliprenos	112
2. Modulación del tamaño de ciclo en procesos de ciclación mediados por Ti^{III}: ciclos de 5 a 7 eslabones	117
3. Acoplamiento de viniloxiranos mediados por Ti^{III}	129
4. Aplicaciones	145
4.1. Ciclaciones transanulares mediadas por Ti ^{III} en derivados de cariofileno	147
4.2. Síntesis del núcleo central ciclopentánico de <i>Toxicol-A</i>	161

4.3. Síntesis de β -onoceradieno y β -onocerina	169
IV. <u>EXPERIMENTAL</u>	175
1. Técnicas generales	177
1.1. Instrumentación	179
1.2. Cromatografía	180
1.3. Procedimientos generales de reacción	181
1.4. Características computacionales	185
2. Funcionalización regioselectiva de poliprenos acíclicos	187
2.1. Funcionalización alílica empleando SeO_2	189
2.2. Funcionalización alílica con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$	196
2.3. Cloración alílica mediante PhSeCl/NCS	201
2.4. Dihidroxilación asimétrica de poliprenoides empleando $\text{ADmix}\beta$	216
3. Modulación del tamaño de ciclo en procesos de ciclación mediados por Ti^{III}: ciclos de 5 a 7 eslabones	233
3.1. Ciclación de epoxipoliprenos con ésteres metílicos α,β -insaturados como aceptores de radicales	235
3.2. Ciclación de epoxipoliprenos C_{10} funcionalizados con un grupo $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ en α del epóxido	246
3.3. Ciclación cascada de epoxipoliprenos C_{15} funcionalizados con un grupo $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ en α del epóxido	254
4. Acoplamientos de viniloxiranos mediados por Ti^{III}	263
5. Aplicaciones	287
5.1. Ciclaciones transanulares mediadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en epoxicariofilenos	289
5.2. Síntesis del núcleo central ciclopentánico de <i>Toxicol-A</i>	307
5.3. Síntesis de β -onoceradieno y β -onocerina	329
5.3.1. Síntesis de β -onoceradieno	329
5.3.2. Síntesis de β -onocerina	334
V. <u>CONCLUSIONES/CONCLUSIONS</u>	343
VI. <u>EXPECTROSCOPIA</u>	349

RESUMEN/ABSTRACT

La apertura homolítica de oxiranos mediante el empleo de monocloruro de titanoceno origina β -titanoxi-radicales centrados en el carbono, que han dado origen a innumerables aplicaciones en Síntesis Orgánica. A principios de esta década, en nuestro grupo de investigación hemos desarrollado una estrategia general de síntesis de terpenoides cíclicos de seis y siete eslabones basada en la apertura de epóxidos de poliprenos. Esta estrategia se puede aplicar con cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

En esta Memoria, en primer lugar, se han puesto a punto métodos para la funcionalización regioselectiva de poliprenoides acíclicos basados en el empleo de catalizadores de Pd, electrófilos de Se o la dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Con el sistema PhSeCl catalítico/NCS se ha conseguido funcionalizar con excelente selectividad el doble enlace terminal de poliprenos con más de tres dobles enlaces trisustituídos, constituyendo una nueva vía para el uso sintético de terpenoides acíclicos.

En segundo lugar, se ha ampliado el espectro de utilización de las ciclaciones de epoxipoliprenos hacia ciclos de cinco eslabones cuando el grupo aceptor del radical final es un éster α,β -insaturado. La utilización de epóxidos funcionalizados en α , conduce con buen control diastereoselectivo a sintones cíclicos polifuncionalizados de gran interés en síntesis de productos naturales bioactivos.

También se ha estudiado la reactividad de viniloxiranos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, dando lugar a una nueva metodología para preparar enlaces C-C, mediante reacciones de homoacoplamiento, entre una especie de alititanio con un viniloxirano. La reacción es regioselectiva y altamente diastereoselectiva, con rendimientos de buenos a excelentes.

En una tercera parte, se han llevado a cabo aplicaciones de la apertura de oxiranos, para obtener alcoholes tricíclicos con esqueleto de triciclo[6.3.0.0²⁻⁵]undecano, mediante ciclaciones de 4,5-epóxidos de cariofilenos, de interés en la obtención de productos olorosos. Además, se llevó a cabo la síntesis de los onoceranos, β -onoceradieno y β -onocerina. Esta última molécula mediante una doble aplicación del Ti^{III} , ciclación de acetato de 10,11-epoxifarnesilo, y homoacoplamiento de un bromuro alílico.

$\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ -mediated homolytic opening of epoxides leads to carbon-centered β -titanoxy-radicals, with many applications in Organic Synthesis. Our research group has developed a new synthetic strategy to obtain terpenoids containing six- and seven-membered rings, based on epoxide opening of polyprenes. This strategy can be carried out with catalytic $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.

In this Memory, it has been studied different methodologies to functionalize selectively acyclic polyprenoids either by using Pd-based catalysts, Se electrophiles or Sharpless asymmetric dihydroxylation. The use of the PhSeCl catalytic/NCS system has permitted to functionalize with excellent selectivity the terminal isopropylidene unit of polyprenoids possessing more than three double bonds, thus opening a new route to use acyclic allylic chlorination of terpenoids in Organic Synthesis.

On the other hand, five-membered rings can be prepared from epoxy polyprenes possessing α,β -unsaturated esters as radical acceptors. The use of α -functionalized epoxides, leads to interesting natural polyfunctionalized cyclic syntons, with high diastereoselective control.

It has been also studied the treatment of vinyloxiranes with substoichiometric quantities of Ti^{III} , leading to a new C-C bond forming methodology through homocoupling reactions of allyl-titanium species and vinyloxiranes. This process is regioselective and highly diastereoselective, and gives from good to excellent yields.

The last part deals with new application of Ti^{III} -mediated oxirane openings. Alcohols possessing tricyclo[6.3.0.0^{2,5}]undecane skeleton and with interesting fragrant properties, can be obtained starting from 4,5-epoxycariophyllenes. It has been also carried out the synthesis of β -onoceradiene y β -onocerine, the latter showing a double Ti^{III} application, 10,11-epoxyfarnesyl acetate cyclization, and homocoupling of an allylic bromide.

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La Naturaleza, con más de 170000 moléculas, ha ofrecido y ofrece unas posibilidades inagotables en cuanto al descubrimiento de complejidad y diversidad molecular. A pesar del acelerado progreso en los métodos de síntesis orgánica y de las técnicas de automatizado robotizadas para desarrollar fácilmente librerías de compuestos, en la actualidad se considera mejor, en términos de eficacia, seleccionar “cabezas de serie” de origen natural para la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas en sentido general.¹

De entre las distintas familias de Productos Naturales, los terpenos constituyen probablemente el grupo con mayor número de moléculas descritas, superior a 25000,² pertenecientes a más de 400 esqueletos carbonados. Este tipo de moléculas destacan por su gran variedad de aplicaciones, desde la antigüedad se usan en perfumería y cosmética, y en la actualidad también se emplean como fármacos, insecticidas, herbicidas, fitorreguladores, etc.³ Desde el punto de vista científico, su origen tiene lugar en 1887 cuando O. Wallach propone la regla del isopreno para relacionar las estructuras de monoterpenos y L. Ruzicka a mediados del siglo pasado la redefine y emplea para establecer la estructura de sesqui-, di- y triterpenos.⁴ La regla biogénica del isopreno del Instituto Politécnico de Zurich contribuye al descubrimiento del concepto de ciclaciones de terpenoides, teniendo en cuenta las consideraciones mecanísticas de Stork en 1950.⁵ Ha sido aceptado hasta hace pocos años que el ácido mevalónico era el mismo precursor de las unidades de isopreno C₅, difosfato de isopentenilo (IPP) o pirodifosfato de dimetilalilo (DMAPP), precursores biosintéticos de los terpenos (Esquema 1).

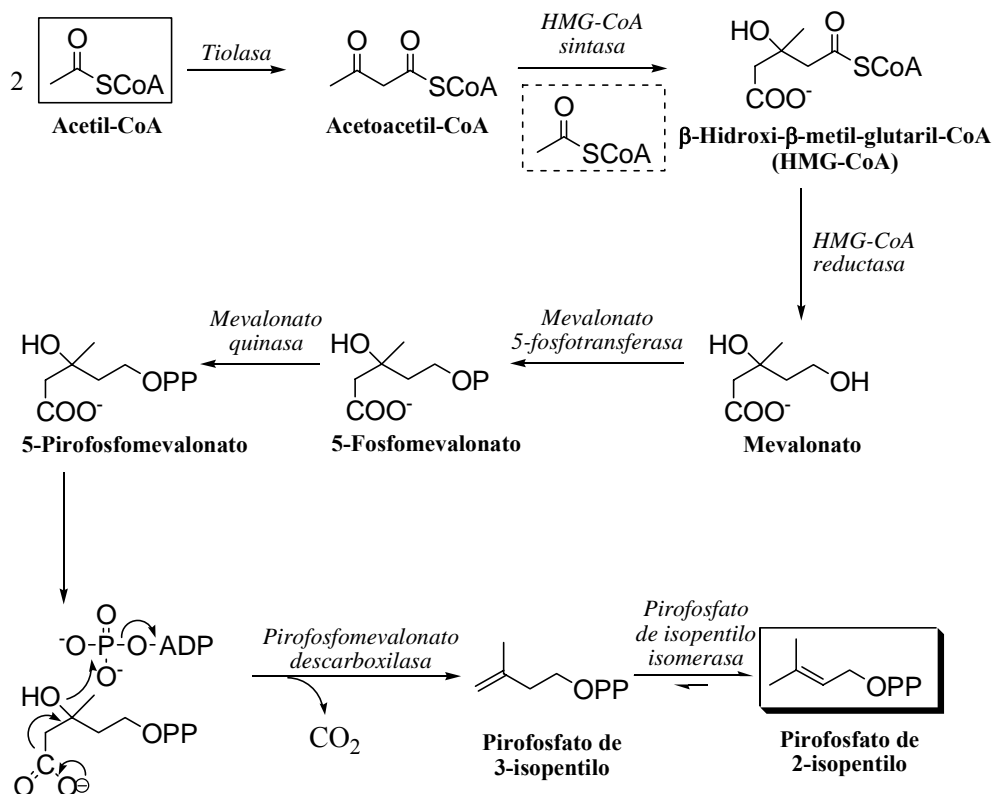
¹ *Römpp Encyclopedia of Natural Products*; W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, Eds.; Thieme-Verlag, **2000**, Stuttgart.

² *Dictionary of Terpenoids*; J. D. Connolly, R. A. Hill, Eds.; Vol. 1-3, Chapman and Hall, London, **1991**.

³ *Medicinal Natural Products*; P. M. Dewick, Ed.; 2nd Edition, Wiley, **2002**, Chichester.

⁴ a) Ruzicka, L. *Experientia* **1959**, *9*, 357. b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890-1904.

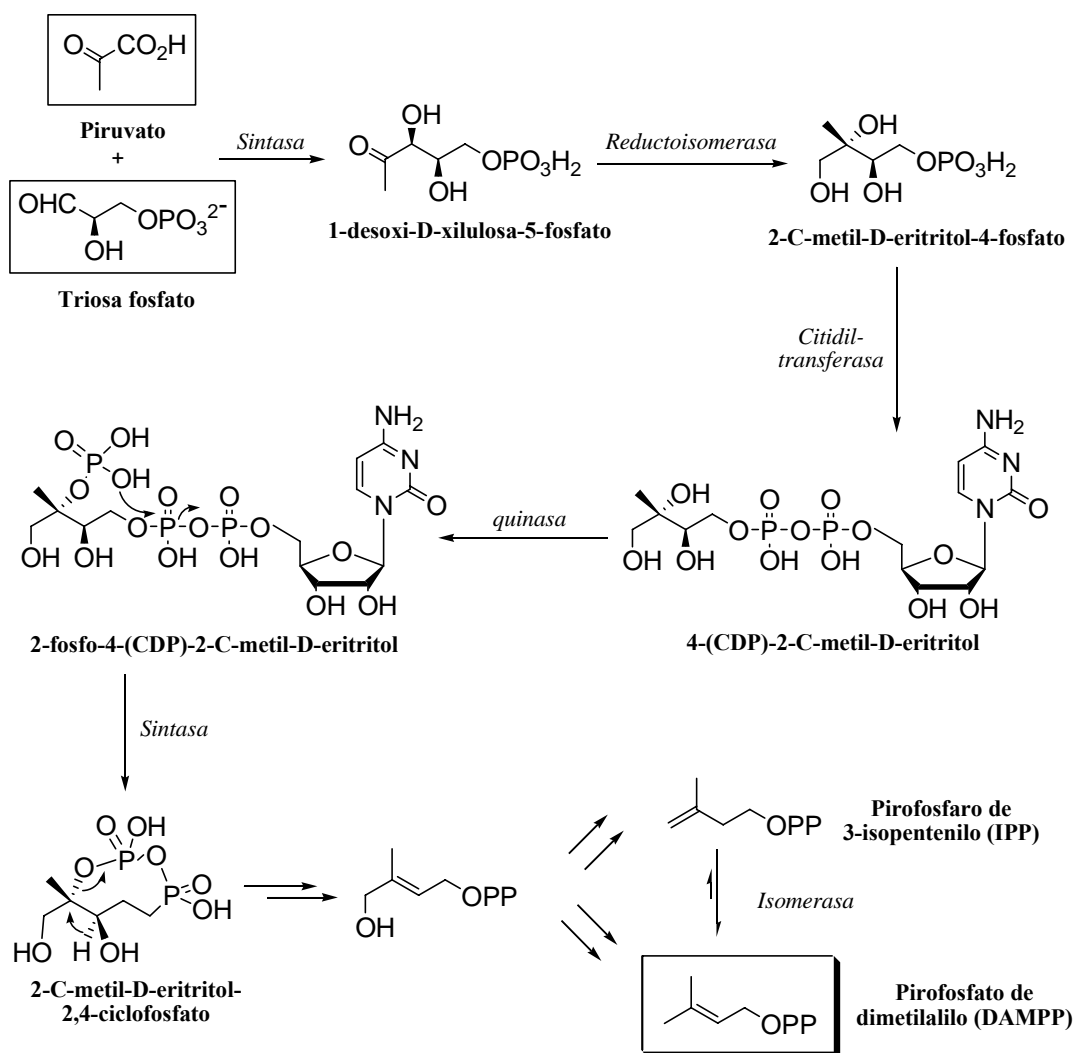
⁵ a) Stork, G. Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077. b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890-1904.



Esquema 1. Ruta mevalónica

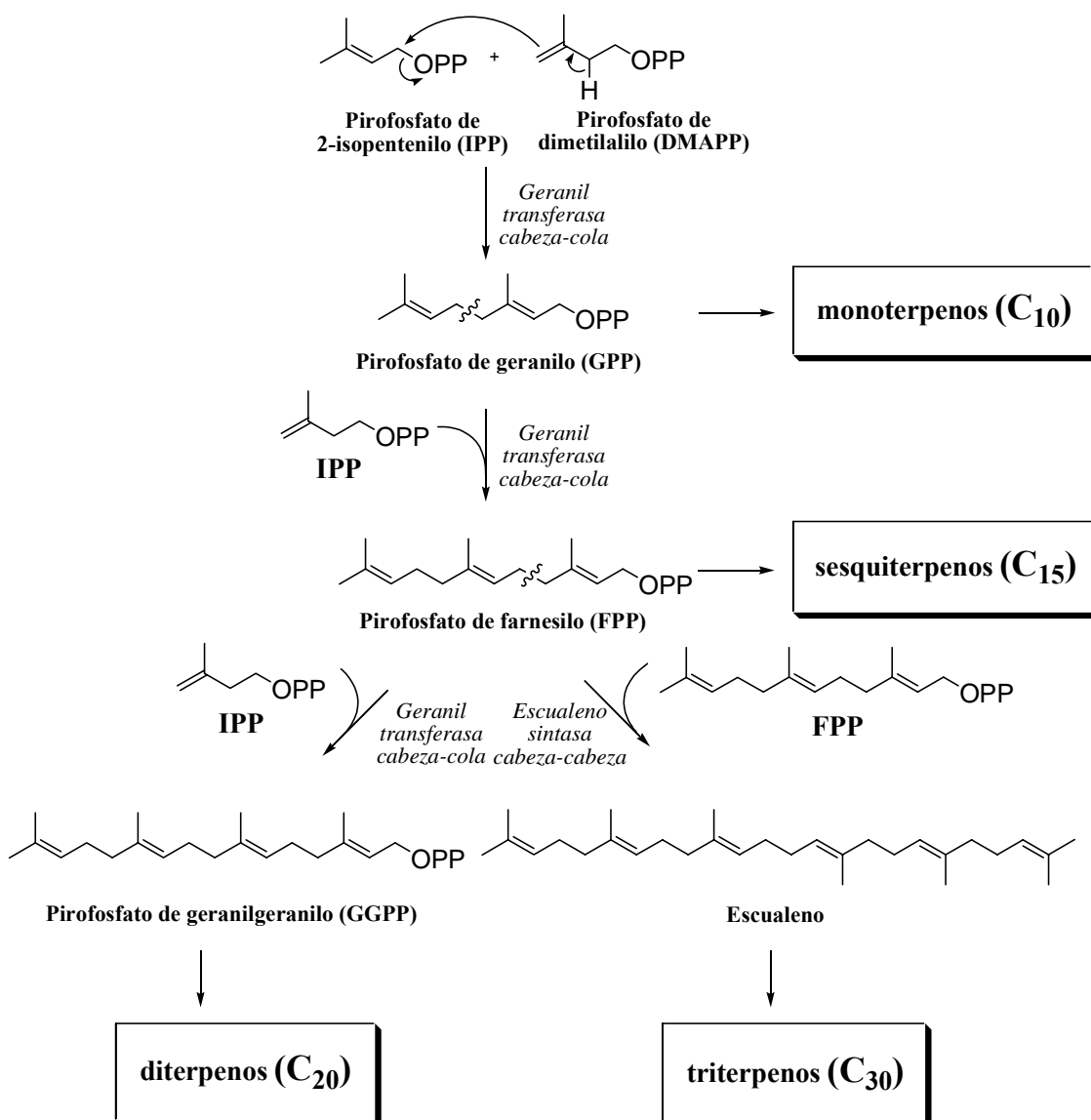
Sin embargo en 1995, M. Rohmer y D. Arigoni han descubierto una nueva vía a través del fosfato de gliceraldehído-piruvato (desoxixilulosafosfato), 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato o metileritritolfosfato, inicialmente en hopanoides de bacterias (Esquema 2). Esta ruta también está presente en plantas, donde coexisten ambas, aunque separadas en compartimentos celulares bien diferenciados. En el citosol funciona la ruta mevalónica que conduce a triterpenos y esteroides, y en los cloroplastos actúa la ruta del metileritritolfosfato originando los restantes terpenos.⁶

⁶ a) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, 295, 517-524. b) Rohmer, M.; Seeman, M.; Horbach, S.; Bringer-Meyer, S.; Sahm, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2564-2566. c) Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 565-574. d) Arigoni, D.; Sagner, S.; Latzel, C.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Zenk, M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1997**, 94, 10600-10605. e) Eisenreich, W.; Schwarz, M.; Cartayrade, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H.; Bacher, A. *Chemistry & Biology* **1998**, 5, R221-R233. e) Fellermeier, M.; Raschke, M.; Sagner, S.; Wungsintaweekul, J.; Schuhr, C. A.; Hecht, S.; Kis, K.; Radykewicz, T.; Adam, P.; Rohdich, F.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Arigoni, D.; Zenk, M. H. *Eur. J. Biochem.* **2001**, 268, 6302-6310. e) Kuzuyama, T.; Seto, H. *Mat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 171-183.



Esquema 2. Ruta no mevalónica

La formación biosintética de los distintos tipos de terpenos a partir del isopreno (2-metilbutadieno), tiene lugar mediante uniones mayoritariamente *cabeza-cola* o *cabeza-cabeza* originando poliprenos acíclicos de 5, 10 (monoterpenos), 15 (sesquiterpenos), 20 (diterpenos), 25 (sesterterpenos), 30 (triterpenos), 40 (tetraterpenos), etc., carbonos (Esquema 3). Cada uno de ellos es el precursor de las distintas subfamilias de terpenos, a través de ciclaciones enzimáticas, mediante ciclasas.



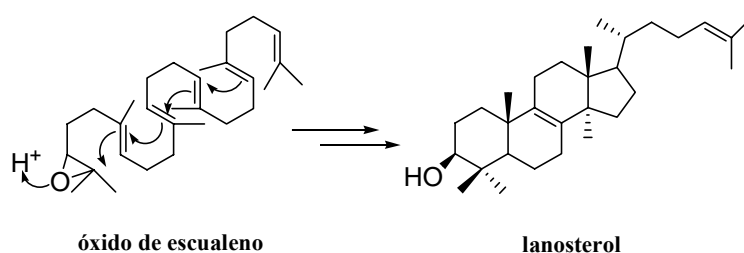
Esquema 3

Se ha aceptado que la actuación de estas enzimas transcurre en cinco etapas:⁷

- Generación del carbocatión.
- Control de la conformación del sustrato.
- Ciclación.
- Estabilización de los carbocationes intermedios.
- Transformación final con estabilización del carbocatión final, resultante de la ciclación.

⁷ I. Abe, G. D. Prestwich, en *Comprehensive Natural Products Chemistry*; D. Barton, K. Nakanishi, Eds.; Elsevier, 1999, Vol. 2.

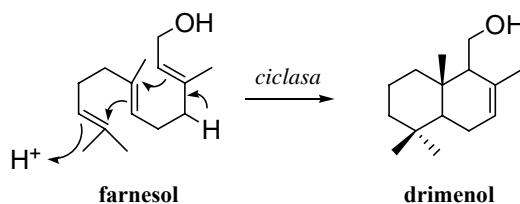
Este tipo de mecanismo puede ser interpretado mediante la química de carbocationes, a través de ciclaciones y reordenamientos de Wagner-Meerwein. Así, puede haber a lo largo de los procesos migraciones de H y/o grupos alquilo, y los cationes finales pueden sufrir procesos de eliminación de H⁺ para dar olefinas, o estabilización por nucleófilos presentes en el medio. Un ejemplo clásico es la biosíntesis de lanosterol a partir de óxido de escualeno (Esquema 4). En la actualidad existen evidencias suficientes, tanto teóricas como experimentales, para interpretar este proceso de ciclación cascada desde la química de carbocationes, ya que ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años.⁸



Esquema 4

El proceso se inicia en este caso (Esquema 4), previa epoxidación del precursor poliprénico escualeno hasta óxido de escualeno, mediante la enzima *oxidoescualenociclasa*, que protona selectivamente (parte ácida de la enzima) originando el carbocatión por apertura del oxirano, que cicla en cascada, provoca una serie de reordenamientos de hidrógeno y metilos y finalmente origina lanosterol por pérdida de un protón.

Otra forma que ofrece la naturaleza para la biosíntesis de muchos terpenos es la protonación directa del polipreno mediante una *ciclasa*, como la biosíntesis de drimenol a partir de farnesol (Esquema 5). En este caso, el proceso involucra la protonación del doble enlace C-10-C-11, ciclación y desprotonación final.

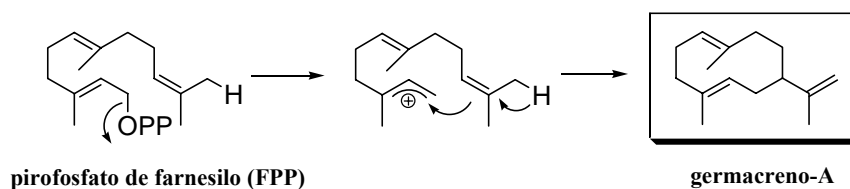


Esquema 5

⁸ a) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025-4026. b) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171-8172. c) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Cheng, H.; Baker, C. H.; Matsuda, S. P. T.; Singh, V.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11819-11820. d) Corey, E. J.; Cheng, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2709-2712.

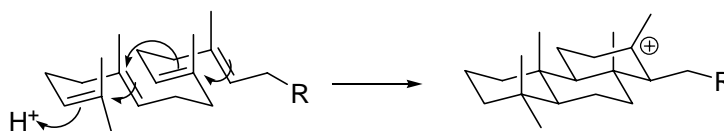
Introducción y Objetivos

Una tercera forma de ciclación estriba en la eliminación de grupos pirofosfato de los precursores esterificados, así se genera un carbocatión alílico que puede iniciar un proceso de ciclación. Este tipo de biosíntesis está involucrado en la obtención de germacranos a partir de pirofosfato de farnesilo (Esquema 6).



Esquema 6

Una característica importante de estas ciclaciones es su estereoespecificidad. La hipótesis de Stork-Eschenmoser⁵ postula que los procesos de formación de carbocationes y ciclaciones sucesivas transcurren a través de ciclaciones *anti* sincronizadas, vía conformación silla de los poliprenos, originando generalmente compuestos con configuraciones *anti*, *trans*, *anti*... en las uniones interanulares (Esquema 7).

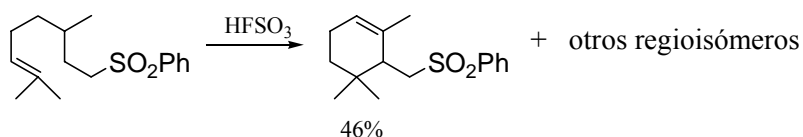


Esquema 7

El conocimiento de estos mecanismos de biosíntesis de terpenos ha dado lugar al desarrollo de procedimientos de síntesis basados en un paso clave de “*ciclación biomimética*”. Se han puesto a punto ciclaciones biomiméticas de dos clases, vía carbocationes o a través de radicales carbonados.

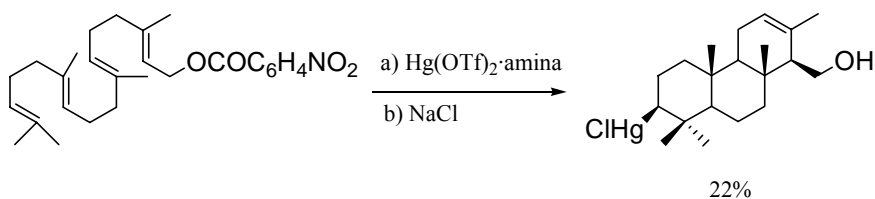
Ciclaciones biomiméticas carbocatiónicas se pueden inducir sobre dobles enlaces mediante protonación. Así, son bien conocidos los trabajos de Vlad⁹ con superáridos protónicos (Esquema 8).

⁹ a) Vlad, P. F.; Ungur, N. D. *Synthesis* **1983**, 3, 216-219. b) Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Koltza, M. N. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3947-3958. c) Kulcitki, V.; Ungur, N.; Vlad, P. F. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11925-11934. d) Vlad, P. F. *Pure and Applied Chemistry* **1993**, 65, 1329-1336.



Esquema 8

También se han empleado sales mercuricas como electrófilos para inducir las ciclaciones. Los procesos son quimioselectivos, dan rendimientos aceptables, son versátiles, puesto que el mercurial intermedio se puede transformar en diferentes grupos funcionales. M. Nishizawa y colaboradores¹⁰ encontraron que el triflato mercurico complejoado con dimetilfenilamina da los mejores resultados. Así cuando se emplea sobre geranilgeraniol se obtiene, con un 22%, el producto de triple ciclación (Esquema 9). Generalmente el cloromercurial se reduce a lo largo del proceso sintético aunque se puede eliminar vía fenilselenoéter a doble enlace o transformar en el hidroxilo correspondiente.



Esquema 9

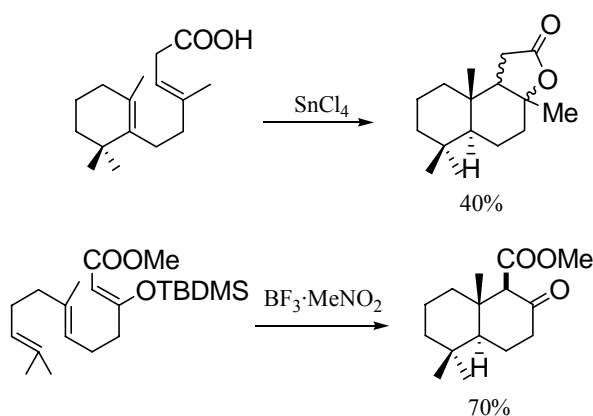
También se pueden emplear como iniciadores de la reacción de ciclación ácidos de Lewis. En este caso el rendimiento y la reactividad de los precursores acíclicos dependen del ácido empleado y de la funcionalización del polipreno.^{5,11} Ejemplos de ácidos de Lewis utilizados son SnCl_4 ¹² y BF_3 ¹³ (Esquema 10).

¹⁰ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806-813.

¹¹ Sadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Schinz, H.; Stork, G. J. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2191-2198.

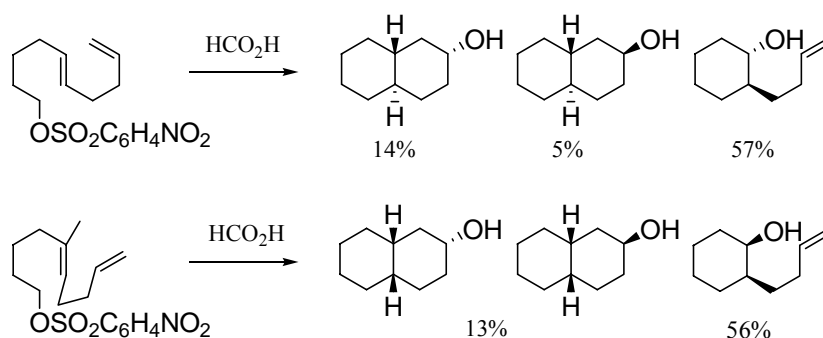
¹² Saito, A.; Matsushita, H.; Tsujino, Y.; Kaneko, H. *Chem. Lett.* **1981**, 757.

¹³ Harring, S. R.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 503-504.



Esquema 10

Otros tipos de ciclaciones relacionadas son las que utilizan como iniciadores para generar el carbocatión alcoholes o derivados, acetales, etc. En este campo son bien conocidas las aplicaciones de W. S. Johnson y colaboradores,¹⁴ que pusieron de manifiesto que la reacción es estereoespecífica con respecto a la estereoquímica del alqueno¹⁵ (Esquema 11) (en ellas se modifica profundamente el precursor acíclico natural).



Esquema 11

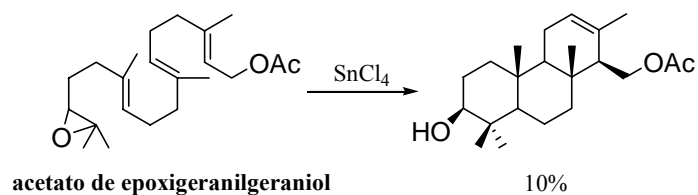
Con epoxipoliprenos también existen trabajos de ciclaciones en medios ácidos, en este campo destacan los trabajos de E. E. van Tamelen y colaboradores,¹⁶ que emplean ácidos de Lewis. Lo más destacable es la funcionalización de las estructuras cíclicas con un hidroxilo en C-3 al iniciar la ciclación con epóxidos. En el caso del epóxido de acetato de geranilgeraniol, se obtiene un 10% del espongiario correspondiente (Esquema 12).¹⁷ El principal inconveniente es la formación de productos de reordenamiento u óxidos.

¹⁴ Johnson, W. S.; Bailey, D. M.; Owyang, R.; Bell, R. A.; Jaques, B.; Crandall, J. K. *J. A. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1959-1966.

¹⁵ Johnson, W. S.; Lunn, W. H.; Fitzzi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1972-1978.

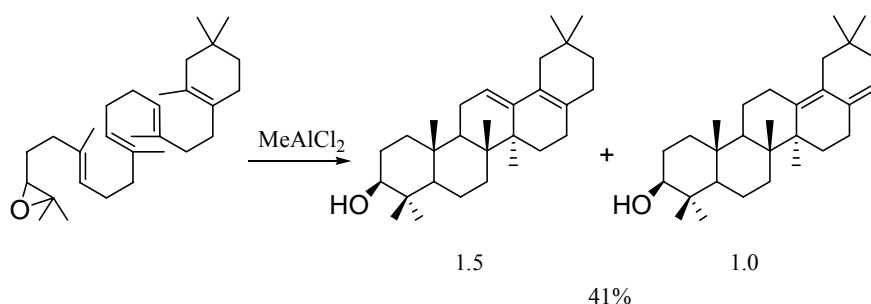
¹⁶ Van Tamelen, E. E.; James, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 950-952.

¹⁷ Van Tamelen, E. E.; Storni, A.; Hessler, E. J.; Schwartz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3295-3296.



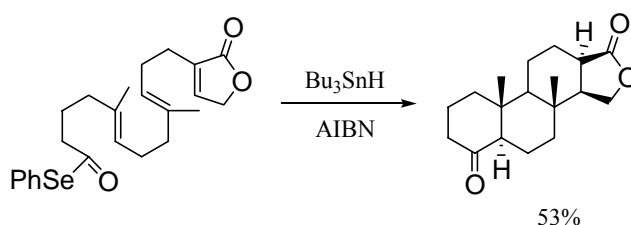
Esquema 12

Cuando se emplean substratos elaborados de partida, la metodología ha servido para la síntesis de terpenos naturales. Son de destacar las síntesis de E. J. Corey y colaboradores¹⁸ en el campo de los triterpenos (Esquema 13).



Esquema 13

En cuanto a ciclaciones biomiméticas radicalarias, merece mencionarse el método puesto a punto por G. Pattenden y colaboradores, que emplea acilselenios.¹⁹ Mediante reducción de acilselenios con Bu_3SnH / AIBN preparan el acilradical que origina las ciclaciones (Esquema 14). En estos procesos aunque hay que sintetizar el precursor inicial, y la reacción de ciclación termina de manera reductora con incorporación final de hidrógeno, los rendimientos mejoran a los catiónicos. La estereoquímica de las ciclaciones es idéntica a la observada en procesos iónicos.

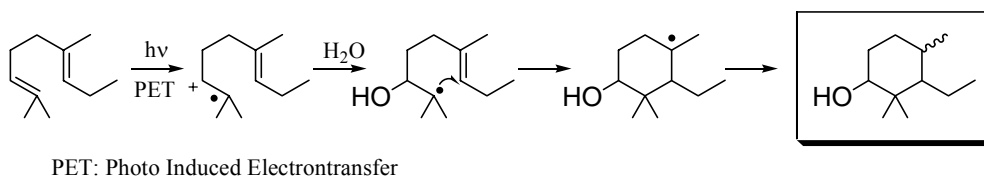


Esquema 14

¹⁸ Corey, E. J.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7005-7008.

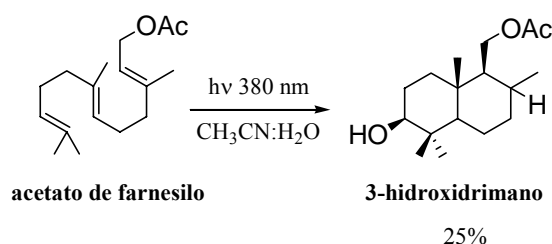
¹⁹ Pattenden, G.; Handa, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1999**, 843-847.

Otra metodología interesante consiste en la ciclación fotoinducida en polienos vía catión-radical, puesta a punto por H. Demuth y colaboradores.²⁰ Consiste en la irradiación de una olefina en CH₃CN:H₂O (20:1) en presencia de un aceptor de e⁻ como 1,4-dicianobenceno. El catión-radical intermedio es generado vía PET (photoinduced electron transfer) y capturado por un nucleófilo presente en el medio, normalmente agua, de manera regioselectiva (anti-Markownikoff) (Esquema 15).



Esquema 15

En el proceso, tras la adición nucleofílica de H₂O al catión-radical, se produce la ciclación, finalizando con la reducción del radical final a hidrocarburo. Cuando se aplica sobre acetato de farnesilo se obtiene un 25% del 3-hidroxidrimano (Esquema 16).



Esquema 16

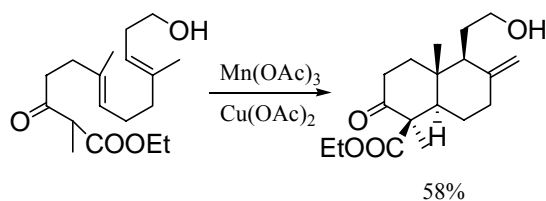
Dentro de las ciclaciones radicalarias se han usado también metales de transición²¹ como alternativa a la química radicalaria de estannanos, ya que los intermedios de estas reacciones se pueden comportar de manera diferente. Así se emplean sales de Mn^{III},²² o Fe^{III} [Cp₂Fe(III)PF₆]²³ para oxidar enolatos a radicales.

²⁰ Hoffman, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Kingle, S.; Warzecha, K.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358-10359.

²¹ a) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. b) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564.

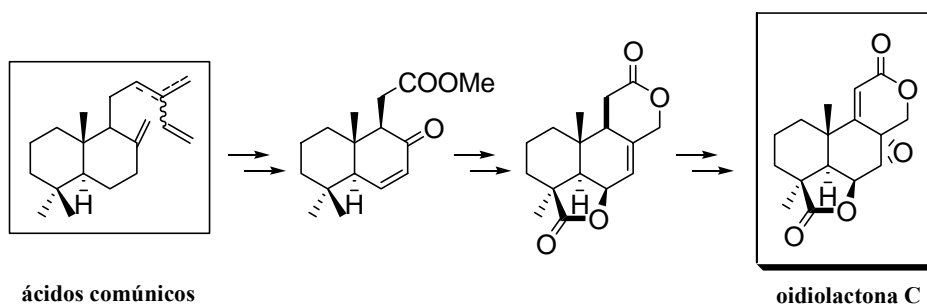
²² a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl Jr., W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2706-2707. b) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524-527. c) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7977-7981. d) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3456-3462.

²³ Jahn, U.; Hartmann, I. D.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3333-3355.

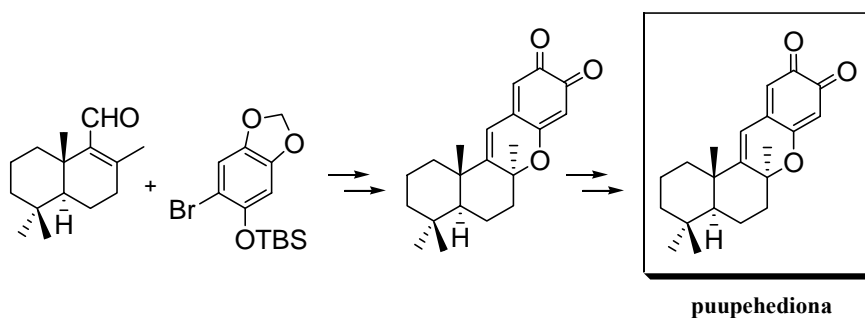


Esquema 17

Nuestro Grupo de Investigación viene investigando desde hace más de veinte años en Química de Productos Naturales, manteniendo una línea de trabajo de Síntesis de Terpenoides Bioactivos. Para ello ha profundizado en la aplicación de dos estrategias generales, por una parte el uso de sintones naturales obtenidos en su mayor parte de fuentes vegetales, resultado de trabajos previos del grupo, y por otra el empleo de ciclaciones biomiméticas. El empleo de sintones homoquirales como los diterpenos ácidos comúnicos o esclareol, ha servido para facilitar el esqueleto carbonado y quiralidad adecuada en síntesis de podolactonas (Esquema 18)²⁴ y merosquiterpenos (Esquema 19).²⁵



Esquema 18

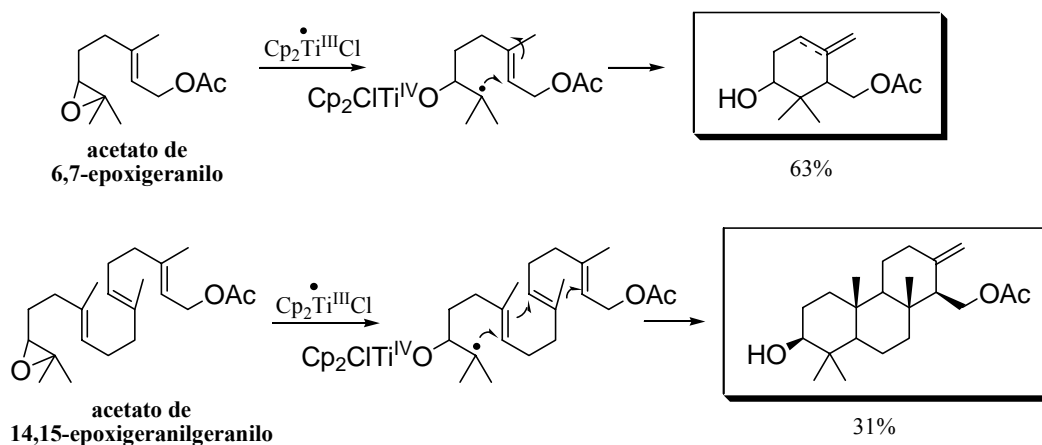


Esquema 19

²⁴ a) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; *Bioactive Natural Products (Part I)*; Elsevier, **2003**, pp. 453-516. b) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Valdivia, M.; Jiménez, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2501-2508. c) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Cuerva, J. M.; Cabrera, E.; Jiménez-González, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5203-5206.

²⁵ a) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208. b) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325-2328.

En cuanto a ciclaciones biomiméticas, además de llevar a cabo ciclaciones catiónicas de epóxidos o poliprenos,²⁶ o radicalarias con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$,²⁷ recientemente hemos puesto a punto un método general de ciclaciones radicalarias basado en la apertura homolítica de epoxipoliprenoides mediada por Ti^{III} (Esquema 20).²⁸



Esquema 20

En este caso el proceso de mono- o policiclación en cascada trata de realizar en una sola etapa, la construcción estereocontrolada de policiclos con varios centros estereogénicos, lo cual es complicado por vías sintéticas en multietapas convencionales. Por otro lado el empleo de materiales de partida naturales obtenidos por nosotros o sintetizados en pocas etapas a partir de substratos naturales, como los casos de farnesol, nerolidol, geranilgeraniol, etc. facilita todo el proceso. La estrategia de ciclación biomimética a partir de epoxiterpenoides ha sido empleada extensamente por varios grupos de investigación y revisada recientemente.

²⁶ a) Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Altarejos, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3713-3717. b) Barrero, A. F.; Quintana, R.; Altarejos, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4441-4455. c) Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2215-2219. d) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Morales V.; Álvarez, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1034-1035.

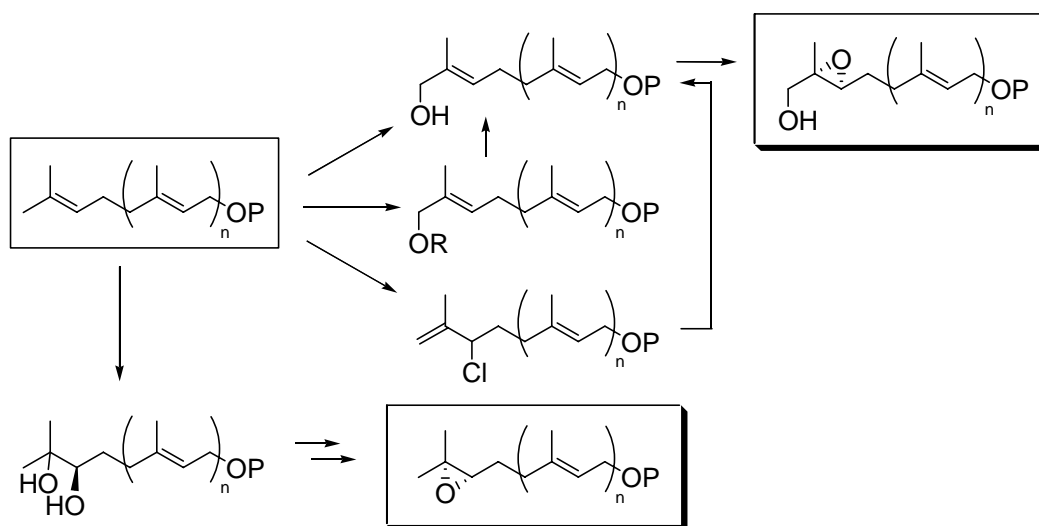
²⁷ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Valdivia, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1379-1382.

²⁸ a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

Esta Tesis Doctoral se plantea como objetivo general contribuir al conocimiento de la reacción de apertura homolítica de oxiranos con $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, en aspectos que afecten a los procesos de ciclación radicalaria de epoxipoliprenos y que estudien el comportamiento de vinilepóxidos. Con esta idea se desarrollarán los siguientes **OBJETIVOS** concretos.

1. Funcionalización Selectiva de poliprenoides acíclicos.

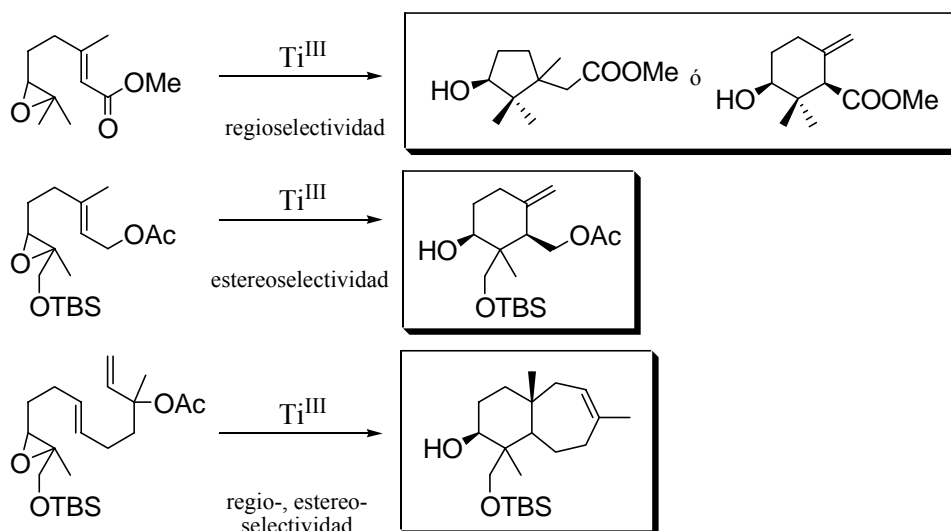
Se trata de poner a punto y mejorar reacciones que permitan funcionalizar con selectividad posicional, poliprenos que contengan varios dobles enlaces. Se intentarán oxidaciones alílicas, cloraciones alílicas y dihidroxilaciones. Todos estos procesos acabarán bien en alcoholes alílicos, que permitirán realizar reacciones de epoxidación asimétrica, o bien en 1,2-dioles que pueden ser obtenidos por dihidroxilaciones asimétricas y conducir a epóxidos quirales (Esquema 21).



Esquema 21

2. Modulación del tamaño de ciclo en procesos de ciclación mediados por Ti^{III} : Ciclos de 5 a 7 eslabones.

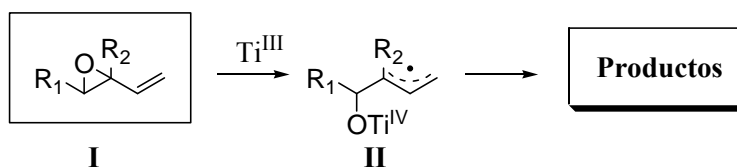
Se estudiará cómo afecta la presencia de distintas funcionalizaciones en el proceso de finalización de las ciclaciones sobre epoxipoliprenos con o sin funciones oxigenadas en α del oxirano. Teniendo en cuenta sustitución, distribución electrónica y algunos precedentes,^{28a} se comprobará su influencia tanto en el tamaño de ciclo como en la estereoselectividad para procesos de monociclación o ciclación cascada (Esquema 22).



Esquema 22

3. Reactividad de vinilepóxidos con Ti^{III} .

En este objetivo se efectuarán reacciones de distintos vinilepóxidos de estructura general I (Esquema 23), con $Cp_2Ti^{III}Cl$. La reacción debe provocar la apertura homolítica regioselectiva hacia el radical alílico II, cuyas posibilidades de evolución se estudiarán.

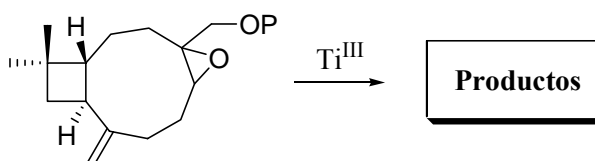


Esquema 23

4. Aplicaciones sintéticas de ciclaciones radicalarias de epoxipoliprenos mediadas por Ti^{III} .

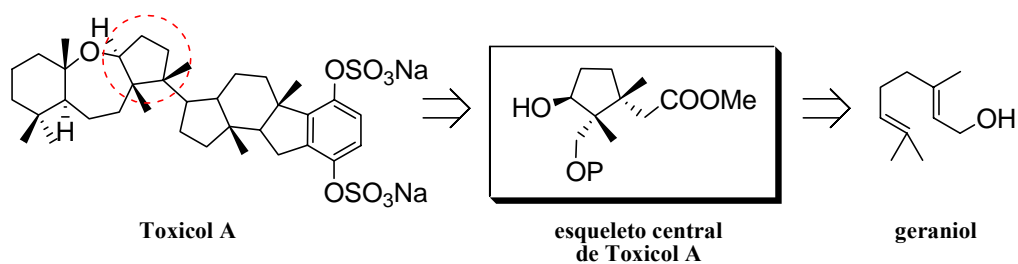
La experiencia que se irá acumulando en los primeros objetivos y trabajos previos se aprovechará para contribuir a tres procesos sintéticos.

-Ciclaciones transanulares de epoxicariofilenos.



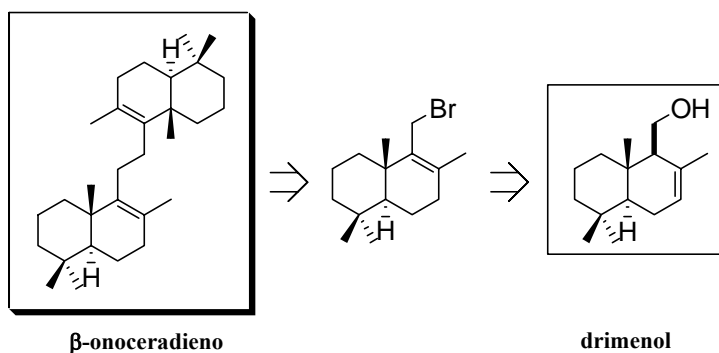
Esquema 24

-Síntesis del núcleo central ciclopentánico de Toxicol-A.

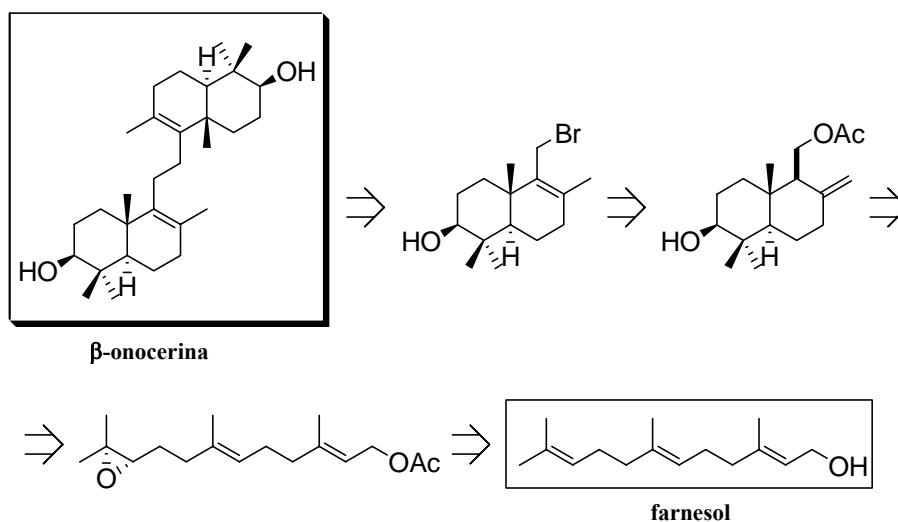


Esquema 25

-Síntesis de los triterpenos β -onoceradieno y β -onocerina.



Esquema 26



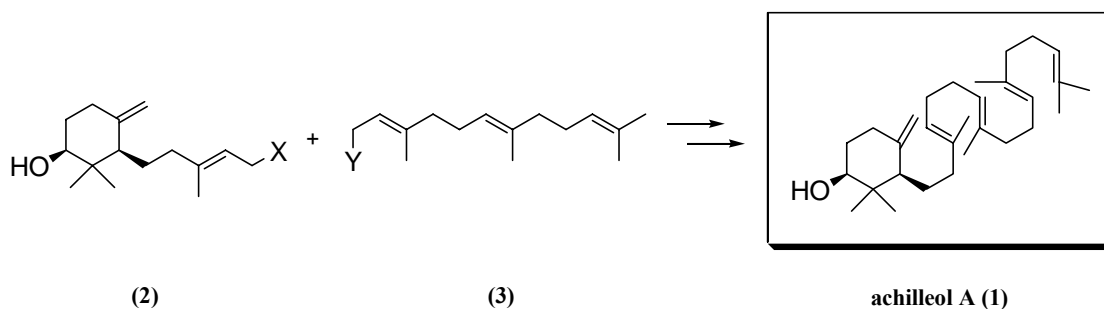
Esquema 27

II. ANTECEDENTES

1. FUNCIONALIZACIÓN REGIOSELECTIVA DE POLIPRENOS ACÍCLICOS.

Las reacciones radicalarias que conducen a la formación de enlaces C-C han adquirido gran importancia en la síntesis de Productos Naturales.¹ Entre estos procesos la adición intramolecular de un radical carbonado sobre un enlace múltiple es especialmente atractivo para la síntesis de terpenoides.

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha trabajado en el desarrollo y optimización de nuevas aplicaciones de ciclaciones cascada radicalarias a través de aperturas homolíticas de epoxipoliprenos mediadas por Ti^{III}.² Mediante esta estrategia sintética se pueden obtener un amplio abanico de estructuras con distintos grupos funcionales, tamaño de los anillos, etc., como achilleol-A (**1**),³ elegansidiol (**6**),⁴ el sesquiterpeno **7** aislado de *Artemisia chamaemelifolia*,⁵ stypoldiona (**11**), y otras, en función de la estructura que posean los monoepoxipoliprenos de partida (Esquema 1).



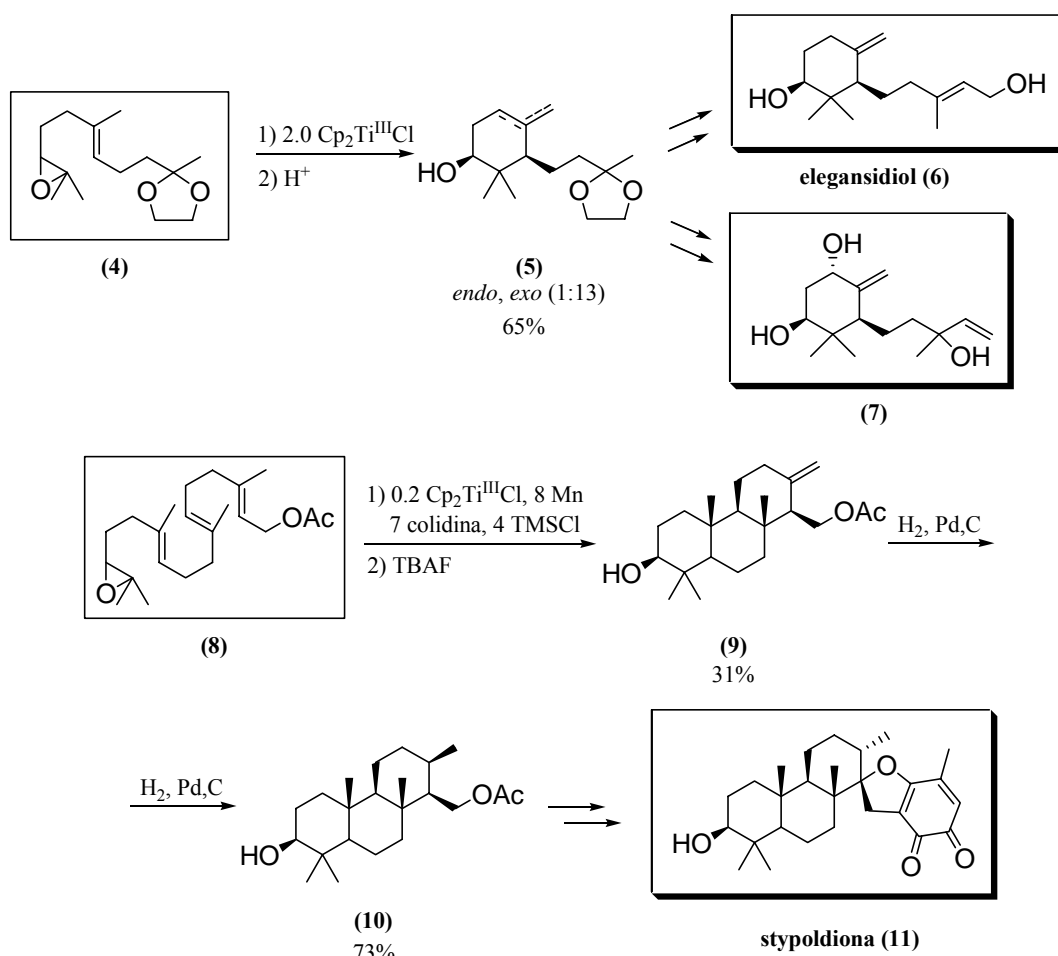
¹ a) *Radicals in Organic Synthesis*; P. Renaud; P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 1 y 2. b) *An Introduction to Free Radical Chemistry*; A. F. Parsons, Ed.; Blackwell Science: York, **2000**. c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286.

² a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. d) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938. e) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788

³ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351-3352.

⁴ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Álvarez-Manzaneda, R.; Quílez, J.; Chahboun, R.; Linares, P.; Rivas, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8273-8276.

⁵ Uttaro, J.-P.; Audran, G.; Palombo, E.; Monti, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5407-5410.

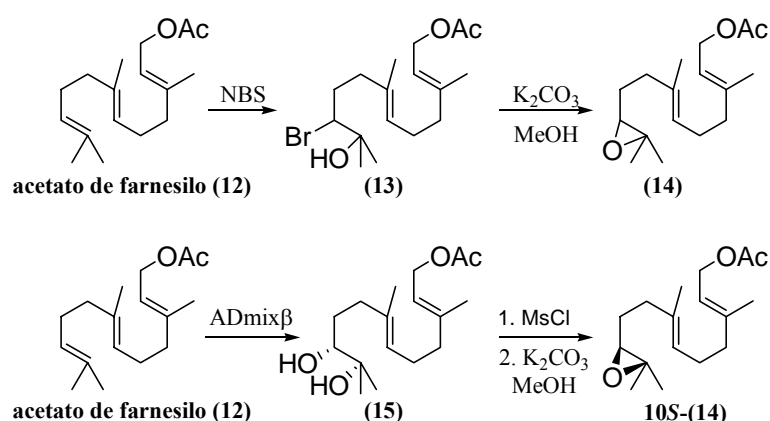


Esquema 1

En la mayoría de estas aplicaciones, el empleo de los poliprenoides de partida necesita de la epoxidación selectiva del doble enlace trisustituido situado en el extremo opuesto al que está normalmente funcionalizado en este tipo de moléculas. Este procedimiento requiere de la discriminación entre dos o más dobles enlaces que poseen una estructura electrónica muy similar, constituyendo un problema sintético de gran relevancia. Un amplio rango de metodologías sintéticas han sido publicadas tratando de solucionar este problema. Considerando los protocolos orientados a obtener epóxidos regioselectivamente, se obtienen resultados moderados en la formación selectiva de bromohidrin, ⁶ mientras que el proceso de dihidroxilación asimétrica ⁷ ha permitido obtener mejores selectividades (Esquema 2).

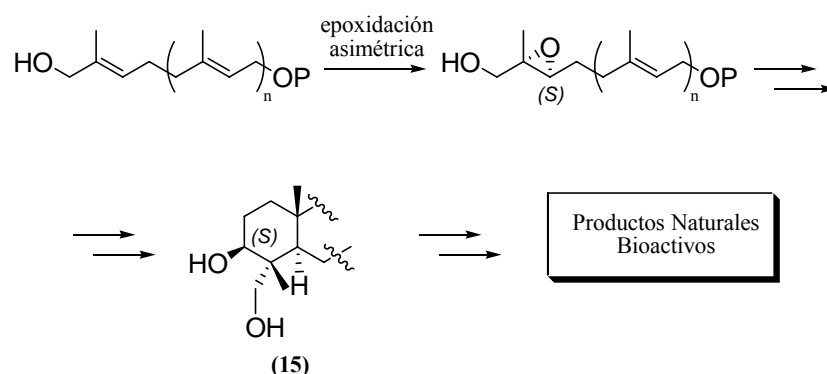
⁶ a) Van Tamelen, E. E.; Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 121-124. b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, K. B.; Eugene, E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2655-2659. c) Van Tamelen, E. E.; Nadeau, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 176-177.

⁷ a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K-S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771. b) Vidari, G.; Dapiaggi, A.; Zanoni, G.; Garlaschelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6485-6488. c) Xu, D.; Park, C. Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2495-2498. d) Corey, E. J.; Guzmán, A. P.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12109-12110. e) Para una revisión reciente ver: Zaitsev, A. B.; Adolsson, H. *Synthesis* **2006**, 11, 1725-1756.



Esquema 2

Por otro lado, es conocido que los terpenos doblemente funcionalizados son importantes bloques sintéticos,⁸ de especial relevancia en las industrias farmacéutica, de perfumería y alimentación. Por eso, si la secuencia de epoxidación, apertura homolítica y ciclación se lleva a cabo sobre dobles enlaces funcionalizados alílicamente, el resultado que se espera es similar al de los productos no funcionalizados, pero ofrece en primer lugar, la ventaja de acceder a terpenos cíclicos con uno de los metilos del anillo A funcionalizado, abriendo la puerta hacia la síntesis de numerosos Productos Naturales que poseen estas características (Esquema 3). En segundo lugar, la presencia de funcionalización alílica permite llevar a cabo fácilmente la epoxidación regio- y enantioselectiva usando el protocolo de Sharpless,⁹ abriendo la puerta hacia la versión asimétrica de esta metodología sintética.

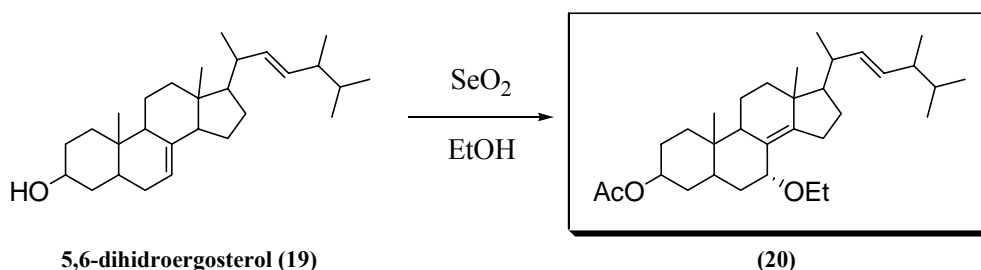


Esquema 3

⁸ a) Mechelke, M.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 783-786. b) Mechelke, M.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4821-4829.

⁹ a) Katsuki, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) Martín, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, M.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240. c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamure, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780. d) Vidari, G.; Di Rosa, A.; Castronovo, F.; Zanoni, G. *Tetrahedron* **2000**, *11*, 981-989. e) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428.

La oxidación de en 5,6-dihidroergosterol (**19**) con SeO_2 en EtOH, transcurre selectivamente en C-14 y es seguida por un reordenamiento alílico para dar el producto 7 α -etoxi correspondiente (Esquema 5).¹³



Esquema 5

El mecanismo de la reacción de oxidación alílica está aceptado que se inicia por una adición tipo-énica, seguida de un reordenamiento [2,3]-sigmatrópico del ácido alilselénico e hidrólisis del éster resultante (Figura 1).^{14,15}

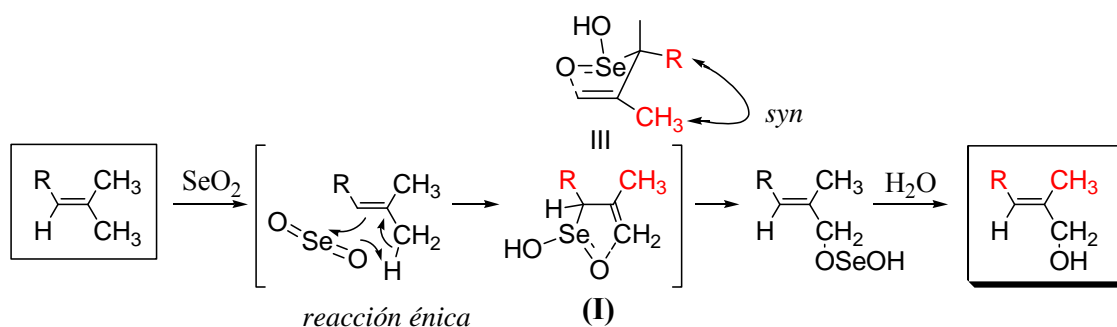


Figura 1

La selectividad hacia metilos que originan olefinas (*E*) es debida al estado de transición cíclico **I** (Figura 1), donde además, se dispone de manera pseudoecuatorial el grupo R, quedando los grupos $-\text{CH}_3$ y $-\text{R}$ dispuestos *syn*. En cuanto a la selectividad respecto a la posición más sustituida, se debe a que las adiciones tipo-énicas son electrofílicas y la densidad de carga positiva se estabiliza preferentemente en dicha posición.

¹³ Fieser, L.; Ourisson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4404-4414.

¹⁴ a) Arigoni, D.; Vasella, A.; Sharpless, K. B.; Jensen, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7917-7919. b) Wiberg, K. B.; Nielsen, S. D. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3353-3361. c) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154-7155. d) Stephenson, L. M.; Spetch, D. R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4683-4689.

¹⁵ F. A. Carey, R. J. Sundberg; *Advanced Organic Chemistry*; Vol. B, 4th Edition, pp. 806, Kluwer Academic/Plenum Publications, New York, **2001**.

Antecedentes

Inicialmente este reactivo presentaba el serio inconveniente de la inevitable producción de formas reducidas de selenio y subproductos organoseleniados.¹⁶ Dichos subproductos aparecen en pequeñas cantidades tras purificación de los productos de reacción por cromatografía o destilación, siendo bien conocida la dificultad existente para eliminar el selenio coloidal. También se han encontrado trazas incluso tras realizar varias reacciones posteriores al proceso de oxidación. El principal problema radica en que muchos productos que pueden ser sintetizados siguiendo esta metodología, se emplean como inhibidores o sondas biológicas, y es por tanto crucial minimizar la cantidad de subproductos organoseleniados generados y obtener productos libres de Se.

La utilización de hidropéroxido de *tert*-butilo (*t*-BuOOH) conduce a la recuperación de SeO₂ en el medio de reacción, a partir de los selenóxidos resultantes del proceso de oxidación y permite realizar el proceso pseudocatalítico en SeO₂. Éste ha sido descrito como el método adecuado para obtener rendimientos sintéticamente útiles en alcoholes alílicos.¹⁷ Una limitación importante para el alcance de esta reacción era el hecho de que olefinas endocíclicas producían cantidades significativas de *tert*-butiléteres y peróxidos cuando la oxidación tenía lugar en el ciclo, aumentando ostensiblemente al disminuir el tamaño del anillo.¹⁸

La síntesis de derivados difuncionalizados de terpenoides acíclicos es comunmente abordada en síntesis vía oxidación con SeO₂ y *t*-BuOOH de los correspondientes derivados protegidos.¹⁹ En el caso de farnesol, los compuestos obtenidos son importantes bloques sintéticos para la síntesis de un amplio rango de derivados de este alcohol sesquiterpénico.²⁰ Derivados de geraniol como **21** (Esquema 6), han sido igualmente empleados en la síntesis de Corey y colaboradores de varios productos naturales,²¹ como (±)-triclohexaprenol (**25**)²² y *dl*-sirenin (**26**).²³

¹⁶ Sharpless, K. B.; Gordon, K. M.; Lauer, R. F.; Singer, S. P.; Young, M. W. *Chem. Scr.* **1975**, *8A*, 9-13.

¹⁷ M. A. Umbreit; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5527.

¹⁸ Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897-2900.

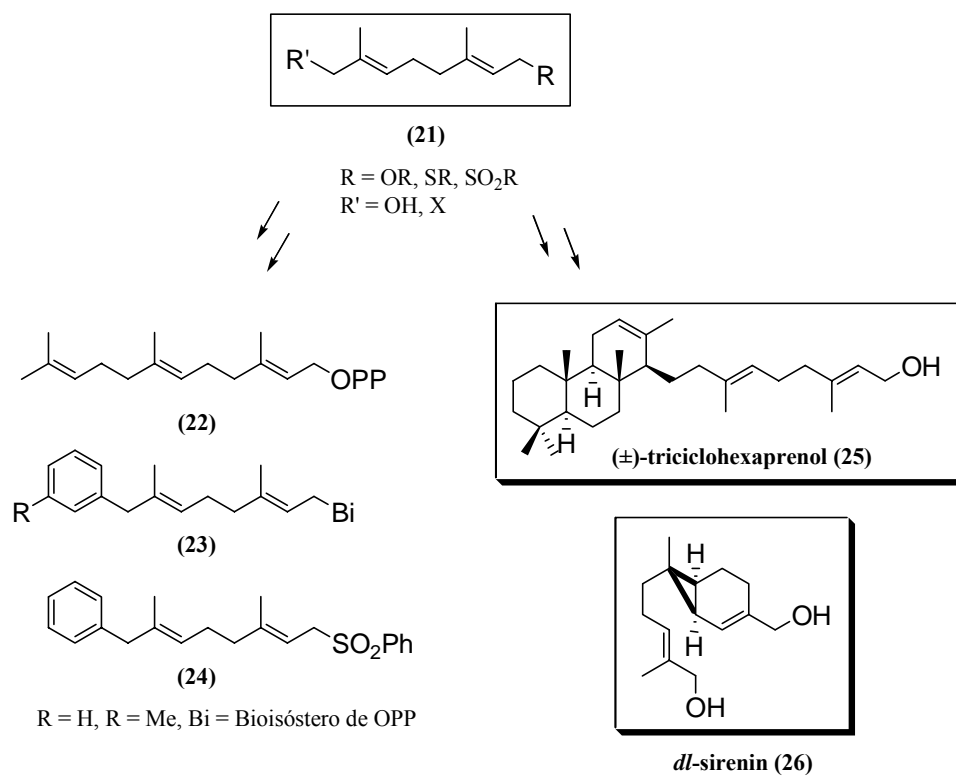
¹⁹ a) Fairlamb, I. J. S.; Dickinson, J. M.; Pegg, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2205-2208. b) Marshall, J. A.; Jenson, T. M.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3860-3866. c) Sharpless, K. B.; Umbreit, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.

²⁰ a) Mechelke, M.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 783-786. b) Mechelke, M.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4821-4829.

²¹ a) Dauben, W. G.; Saugier, R. K.; Fleischhauer, I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3767-3774. b) Yue, X.; Lan, J.; Li, J.; Liu, Z.; Lin, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 133-141. c) Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742-1744.

²² a) Corey, E. J.; Burk, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *38*, 6413-6416. b) Corey, E. J.; Reid, J. G.; Myers, A. G.; Hahl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 918-919.

²³ Corey, E. J.; Achiwa, K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4318-4320.

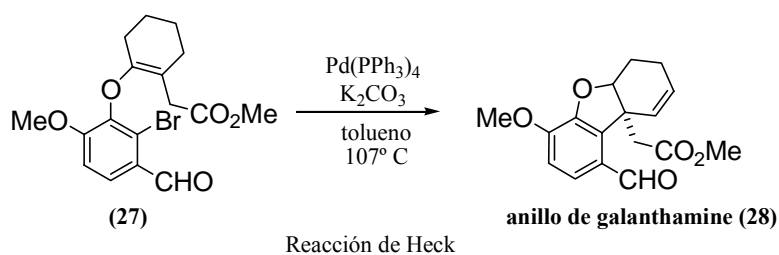


Esquema 6

1.2. FUNCIONALIZACIÓN ALÍLICA CON COMPLEJOS DE Pd^{II}.

La capacidad de los complejos de Pd^{II} para interactuar con sustratos orgánicos, para conectar *inter-* o *intra-*molecularmente alquenos, alquinos, monóxido de carbono, etc. en procesos sencillos o en cascada, ha supuesto un gran avance en síntesis organometálica.²⁴ Las diferentes maneras en las que un complejo de organopaladio activo puede ser empleado en formaciones de enlace consecutivas, o la forma en la que dos procesos consecutivos catalizados por Pd pueden ser acoplados empleando un único sistema catalítico,²⁵ está limitado sólo por la imaginación del químico.

Los complejos de Pd^{II} se emplean entre otras en reacciones de acoplamiento, siendo las más significativas las reacciones de Heck (Esquema 7),²⁶ Stille,²⁷ Suzuki,²⁸ Sonogashira,²⁹ y Stephens-Castro.³⁰



Esquema 7

²⁴ a) L. S. Hegedus, en *Organometallic in Synthesis*; M. Schlosser, Ed.; Wiley: Chichester, **1994**; Capítulo 5, pp 385-459. b) *Palladium Reagents and Catalysts, Innovation in Organic Synthesis*; J. Tsuji, Ed.; Wiley: Chichester, **1995**. c) *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; R. F. Heck; Academic: New York, **1985**. d) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136 e) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289-306. f) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-394. g) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. h) Heumann, A.; Réglie, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9289-9346. i) Grigg, R.; Sridharan, J. *Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 65-87. j) de Meijere, A.; Bräse, S. *J. Organom. Chem.* **1999**, *576*, 88-110.

²⁵ Kojima, A.; Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Synthesis* **1998**, 581-589.

²⁶ a) Patel, P. A.; Ziegler, C. B.; Cortese, N. A.; Plevyak, J. E.; Zebovitz, T. C.; Terpkov, M.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3903-3907. b) Cortese, N. A.; Ziegler Jr, C. B.; Hrnjez, B. J.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2952-2958.

²⁷ Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632.

²⁸ a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 513. b) Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5097-5098. c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

²⁹ a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. b) K. Sonogashira, en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press, New York **1991**, Vol. 3, capítulo 2.4.

³⁰ a) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.

De manera general las sales de Pd^{II} reaccionan con hidrocarburos alílicos formando complejos de π -alilo que pueden reaccionar con especies nucleofílicas para producir nuevos enlaces C-C (Figura 2).³¹ Los complejos de π -alilo son conocidos para prácticamente todos los metales de transición, aunque sólo unos pocos son empleados en síntesis orgánica, siendo los de Pd los que presentan una más amplia utilidad.

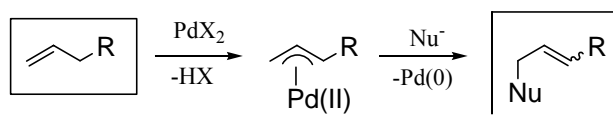
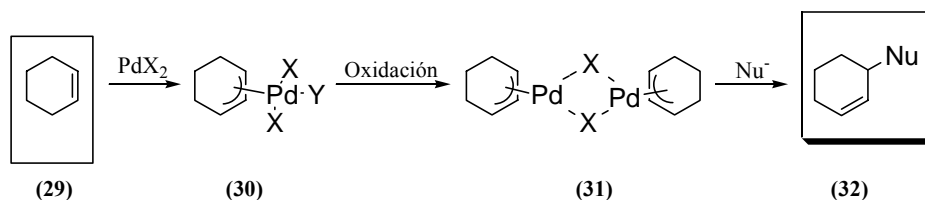


Figura 2

Cuando existe una posición alílica accesible se forma un compuesto organometálico con Pd^{II}. El complejo π -alilo es estabilizado por la retrodonación del átomo metálico. Trabajos preliminares establecieron que estos complejos pueden ser fácilmente preparados, pero normalmente con pobres rendimientos.³² Estos bajos rendimientos eran probablemente debidos a la formación preferente de especies de hidropaladio que descomponen rápidamente. Posteriormente fue descubierto que la oxidación de estas especies produce dímeros con puentes de halógeno mucho más estables, como **31** (Esquema 8).³³



Esquema 8

La obtención de estos últimos productos permitió examinar la utilidad sintética de los complejos π -alilpaladio. Así, un gran número de nucleófilos nitrogenados, oxigenados, carbonados o halogenados pueden adicionarse a alquenos coordinados a Pd de manera *intra*- o *inter*-molecular.³⁴ Por ejemplo la fenoxipaladación intramolecular de alilfenoles de Hosokawa

³¹ Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959-5989.

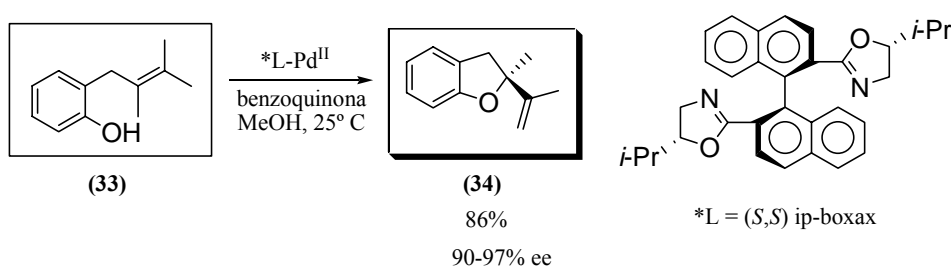
³² a) Hüttel, R.; Schmid H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 252-261. b) Volger, H. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88*, 225-240.

³³ Trost, B. M.; Strege, P. E.; Weber, L.; Fullerton, T. J.; Dietsche, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3407-3415.

³⁴ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*; S. D. Burke, R. L. Danheiser, Eds.; John Wiley and Sons, Chichester **1999**.

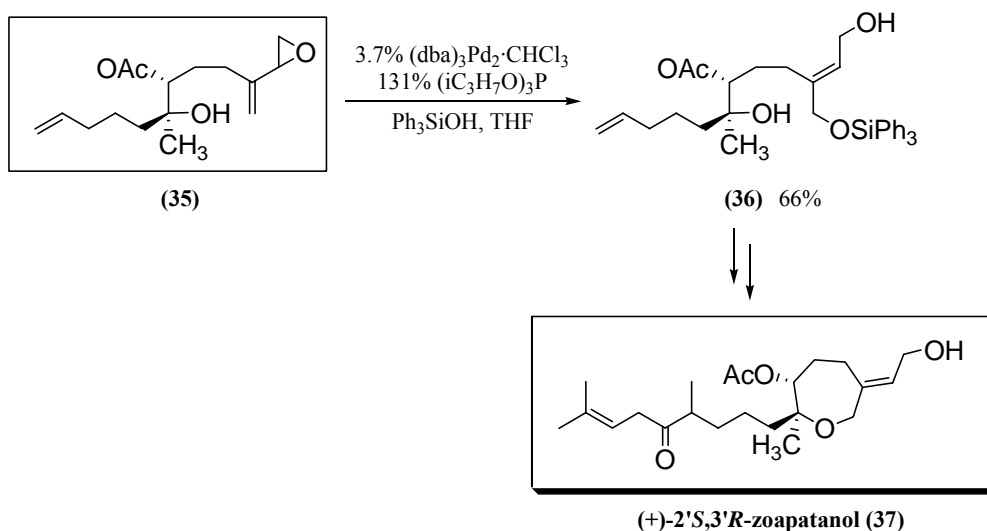
Antecedentes

es un buen ejemplo reciente de oxidación alílica con una muy alta inducción asimétrica (Esquema 9).³⁵



Esquema 9

B. M. Trost y colaboradores describieron la alilación regioselectiva de vinilepóxidos por tratamiento con $(\text{dba})_3\text{Pd}_2\cdot\text{CHCl}_3$ y trifenilsilanol, permitiendo la introducción de un nucleófilo oxigenado para formar un 2-en-1,4-diol con buenos rendimientos.³⁶ Este proceso además es paso clave en la síntesis de (+)-2',3',3'R-zoapatanol (37),³⁷ oxepano obtenido de las hojas de la planta mexicana *Montanoa tormentosa* (Esquema 10).³⁸



Esquema 10

³⁵ Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063-5064.

³⁶ Trost, B. M.; Ito, N.; Greenspan, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1421-1424.

³⁷ Trost, B. M.; Greenspan, P. D.; Geissler, H.; Kim, J. H.; Greeves, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2182-2184.

³⁸ a) Levine, S. D.; Adams, R. E.; Chen, R.; Cotter, M. L.; Hirsch, A. F.; Kane, V. V.; Kanojia, R. M.; Shaw, C.; Wachter, M. P.; Chin, E.; Huetteman, R.; Ostrowski, P.; Mateos, J. L.; Noriega, L.; Guzmán, A.; Mijárez, A.; Tovar, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3404-3405. b) Seaman, F. C.; Malsom, A. J.; Fischer, N. K. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 464-465.

La base de la actividad catalítica en este tipo de procesos implica el empleo de especies sustituidas alílicamente en lugar de hidrocarburos insaturados. El ataque del nucleófilo puede ser orientado en función de impedimentos estéricos (Figura 3) o por interacción de los ligandos del complejo de Pd^{II} con el nucleófilo (Figura 4).

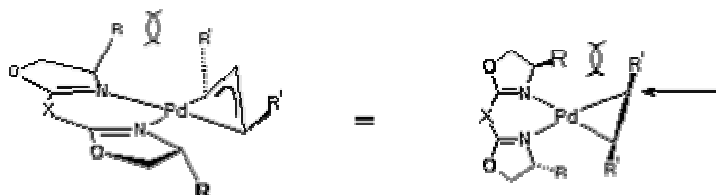


Figura 3

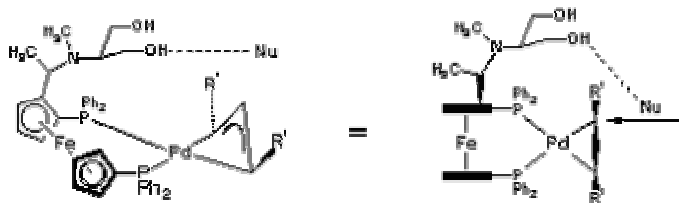
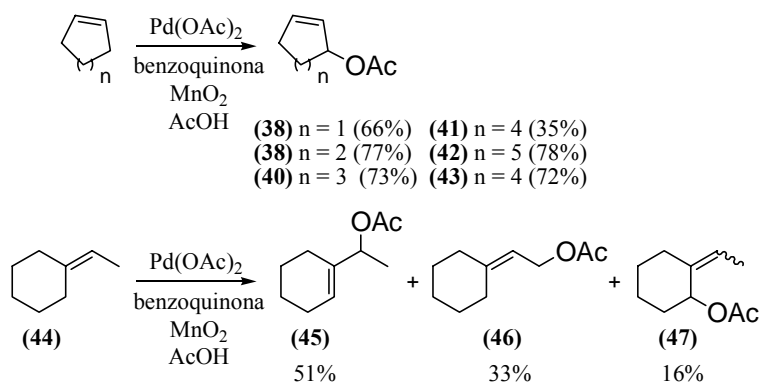


Figura 4

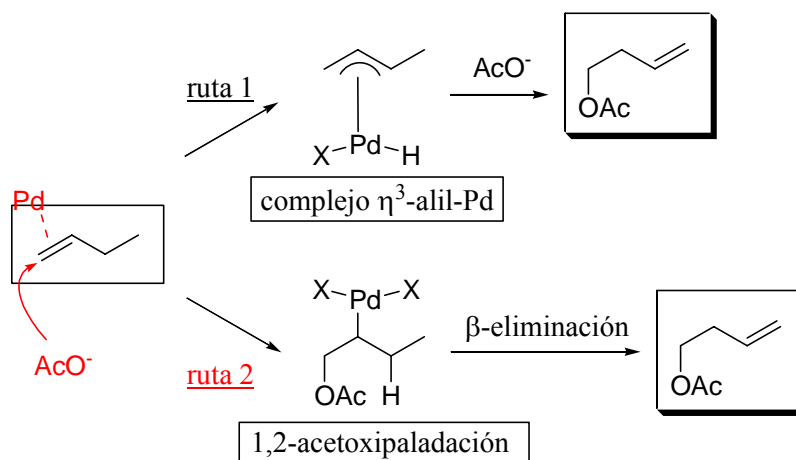
De entre las diferentes funcionalizaciones descritas que se pueden llevar a cabo, la más relevante es la formación de acetatos alílicos. Estos sustratos han alcanzado una gran importancia como intermedios en síntesis orgánica sobre todo después de comprobarse que los grupos acetoxi- pueden ser fácilmente reemplazados por nucleófilos mediante eficientes reacciones catalizadas por metales de transición. Los acetatos alílicos son preparados convencionalmente a partir de los correspondientes alcoholes alílicos. Por eso es conveniente el desarrollo de rutas sintéticas que conduzcan directamente hasta los productos funcionalizados partiendo de alquenos sin funcionalizar. Estudios iniciales describían la formación de acetatos alílicos a partir de alquenos simples con Pd^{II}, empleando benzoquinona/óxido de manganeso como sistema reoxidante.³⁹ Empleando estas condiciones se encontraron buenos rendimientos para cicloalquenos no sustituidos, y menores para cicloalquenos sustituidos y alquenos lineales, dando lugar estos últimos a mezclas de acetatos isoméricos (Esquema 11).

³⁹ Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 975-984.



Esquema 11

Los estudios preliminares del mecanismo de reacción mostraron la posible coexistencia de dos vías: formación de complejo η^3 -alilpaladio y posterior ataque nucleofílico de acetato, o bien 1,2-acetoxipaladación seguida de β -eliminación. El balance entre estas dos rutas depende de la estructura del alqueno de partida. El empleo de complejos de paladio más electrofílicos que el acetato de paladio podría favorecer la ruta a través del complejo η^3 -alilpaladio (Esquema 12).⁴⁰



Esquema 12

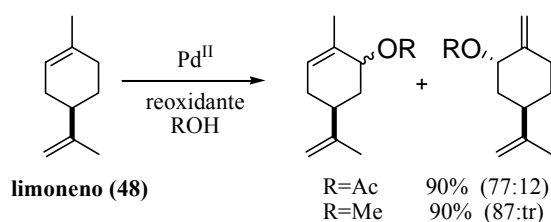
De entre las diferentes sales de Pd^{II} comerciales, trifluoroacetato de paladio $[\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2]$ ⁴¹ tiene un particular interés sintético, pues siendo fuertemente electrofílica, posee un comportamiento no básico y relativamente poco nucleofílico. Es conocido que la oxidación de olefinas parece implicar el ataque de un oxígeno nucleofílico sobre complejo

⁴⁰ Trost, B. M.; Metzner, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3572-3577.

⁴¹ Stephenson, T. A.; Morehouse, S. M.; Powell, A. R.; Heffer, J. P.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3632-3640.

olefina-paladio, mientras que la formación de especies π -alilpaladio requiere la presencia de una base.⁴² La ausencia de ambas características en trifluoroacetato de paladio hace que sus reacciones con olefinas sean especialmente interesantes.⁴⁰ La reactividad de poliprenos con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ en cantidades estequiométricas conduce a la inserción C-H de manera selectiva en el doble enlace terminal.⁴⁰

Aunque la oxidación de alquenos sencillos o dienos conjugados empleando esta metodología ha sido estudiada, no existen apenas trabajos dedicados al estudio empleando olefinas terpénicas naturales.⁴³ Por ejemplo, El Firdoussi y colaboradores encontraron que la oxidación alílica regio- y estereoselectiva catalizada por complejos de paladio sobre limoneno (48), es un proceso eficiente para la síntesis de alcoholes, ésteres y éteres alílicos.⁴⁴ Empleando condiciones suaves de reacción la regioselectividad es siempre elevada y sólo se forman los productos de oxidación deseados con rendimientos desde aceptables hasta buenos (Esquema 13).



Esquema 13

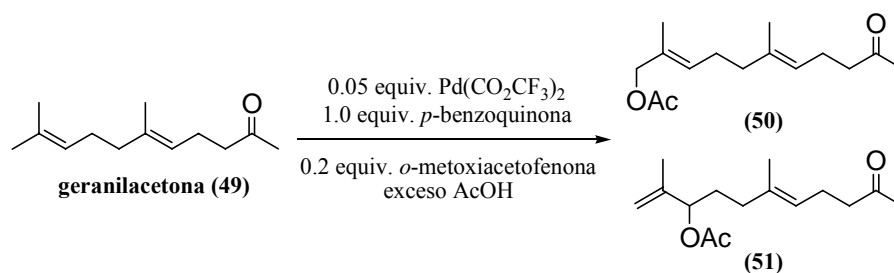
Otro interesante precedente de oxidación de posiciones alílicas con complejos de $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ fue publicado por J. E. McMurry a mediados de los años ochenta (Esquema 14).⁴⁵ En este trabajo se pone a punto una metodología catalítica en Pd^{II} empleando también *para*-benzoquinona como reoxidante y *orto*-metoxiacetofenona como ligando auxiliar. La olefina es transformada inicialmente hacia un complejo π -alilpaladio terminal de manera selectiva por tratamiento con Pd^{II} ; posteriormente el nucleófilo oxigenado desplaza Pd^0 y el agente reoxidante oxida dicho Pd^0 hasta Pd^{II} completando el ciclo catalítico.

⁴² a) Morelli, D.; Ugo, R.; Conti, F.; Donati, M. *Chem. Commun.* **1967**, 801-802. b) Ketley, A. D.; Braatz, J. *Chem. Comm.* **1968**, 169-170.

⁴³ Heumann, A.; Réglér, M.; Waegell, B. *Angew. Chem., Suppl. Int. Ed.* **1982**, 21, 366-367.

⁴⁴ El Firdoussi, L.; Baqqa, A.; Allaoud, S.; Allal, B. A.; Karim, A.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *J. Mol. Cat.* **1998**, 135, 11-22.

⁴⁵ McMurry, J. E.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187-4190.



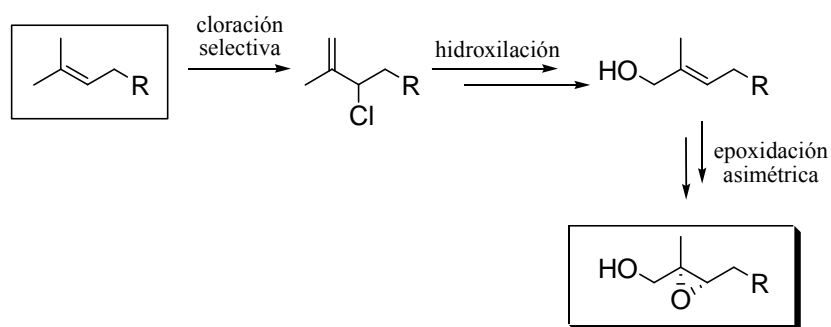
Esquema 14

En el estudio realizado sobre geranilacetona (**49**) se demuestra la importancia de los auxiliares empleados sobre los rendimientos finales. La principal dificultad a la que se enfrentaron era el problema de la selectividad puesto que seis de los ocho carbonos saturados de la estructura son alílicos y los dos restantes son α respecto al grupo carbonilo.

1.3. CLORACIÓN ALÍLICA MEDIANTE PhSeCl/NCS.

La conversión selectiva catalítica de enlaces C-H alílicos hacia enlaces C-halógeno posee una relevancia excepcional en síntesis orgánica debido a las fáciles transformaciones que se pueden llevar a cabo con los segundos, que juegan un papel generalizado en síntesis.

Los productos clorados alílicamente pueden ser empleados directamente en reacciones de acoplamiento o ser transformados en otros derivados como hidroxilos alílicos (Esquema 15).



Esquema 15

Recientes investigaciones han mostrado que la generación catalítica de enolatos en presencia de fuentes de halógenos electrofílicos es una estrategia eficiente hacia la halogenación selectiva.⁴⁶ A diferencia de la α -halogenación de compuestos carbonílicos, la halogenación alílica requiere la sustitución de un protón débilmente ácido, no estando bien estudiada la catálisis selectiva de esta reacción.⁴⁷ Esto es debido principalmente a la propensión de los agentes halogenantes usuales a generar radicales libres,⁴⁸ lo que hace que disminuya su interés para síntesis orgánica. Por tanto es de gran relevancia la aparición de una nueva metodología que transcurra por vías no radicalarias y catalíticas.

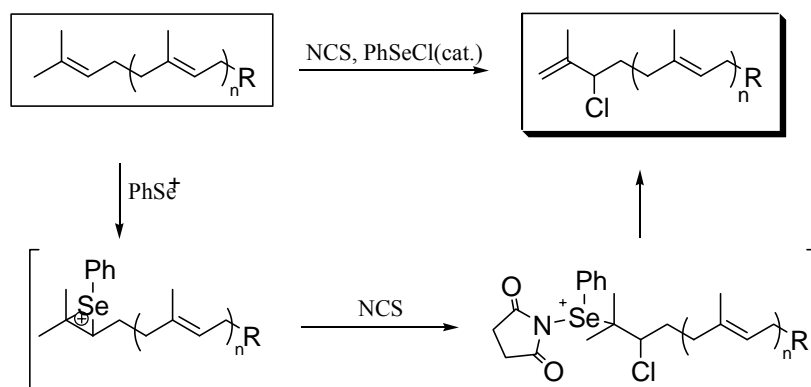
⁴⁶ a) Wack, H.; Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531-1532. b) Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359-4362. c) El-Qisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Katsigras, G.; Lorenzi, P.; Trivedi, U.; Tracz, S.; Hartman, A.; Miller, J. A.; Henry, P. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 439-441. d) El-Qisairi, A. K.; Hamed, O.; Henry, P. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2790-2791.

⁴⁷ a) Yamanaka, M.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2403-2406. b) Moreno-Dorado, F.; Javier, F. J.; Guerra, F. M.; Francisco, M.; Manzano, F. L.; Aladro, F. J.; Jorge, Z. D.; Massaner, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6691-6693.

⁴⁸ Walling, C.; Thaler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3877-3884.

Antecedentes

Desde un punto de vista sintético, las halogenaciones de olefinas más útiles son aquellas que producen haluros alílicos. La cloración alílica empleando cloruro gaseoso a reflujo en disolventes apolares conduce a la formación de cloro-derivados vía reacción tipo-*énica*.⁴⁹ Por otro lado la particular capacidad de las especies de Se^{IV} para efectuar oxigenaciones alílicas y aminaciones alílicas en olefinas a través de rutas no radicalarias propició el estudio de la reactividad de ciertos substratos de Se^{IV} halogenado ($\text{O}=\text{SeCl}_2$, $\text{TsN}=\text{SeCl}_2$, $\text{PhCON}=\text{SeCl}_2$, y SeCl_4) frente a olefinas. Con todas estas especies se obtienen los cloruros alílicos, pero ninguna de ellas se mostró tan efectiva, especialmente para aplicaciones catalíticas, como el método que emplea NCS y cantidades catalíticas de difenildiselenuro publicado por Sharpless y colaboradores.⁵⁰ Este trabajo sirvió de referencia para la posterior publicación del protocolo de cloración alílica optimizado empleando cantidades catalíticas de PhSeCl y NCS (Esquema 16).⁵¹



Esquema 16

De hecho, el estudio inicial de Sharpless donde difenildiselenuro cataliza la halogenación de olefinas con NCS, estaba limitado por su poco alcance y por la pérdida de selectividad en la reacción. Específicamente, la reacción de olefinas sencillas con NCS en presencia de catalizador diselenuro, producía mezclas de haluros alílicos, vinilhaluros y dihaluros.⁵⁰ La elección del catalizador para el proceso de halogenación oxidativa se basó en dos criterios bien diferenciados: i) el catalizador debía ser capaz de adicionar estereoespecíficamente halógenos sobre olefinas, siendo posible controlar el paso de adición mediante cambios en la esfera de coordinación del reactivo, y ii) el catalizador debía tener un ciclo de oxidación-reducción de $2e^-$ accesible. Estos criterios se cumplen en haluros de fenilselenio.⁵² Las reacciones producen muy mayoritariamente los isómeros *E*. No se obtienen productos en ausencia de PhSeCl , demostrando que es el catalizador o precatalizador de la

⁴⁹ Mignani, G.; Grass, J. P.; Chabardes, P.; Morel, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 495-498.

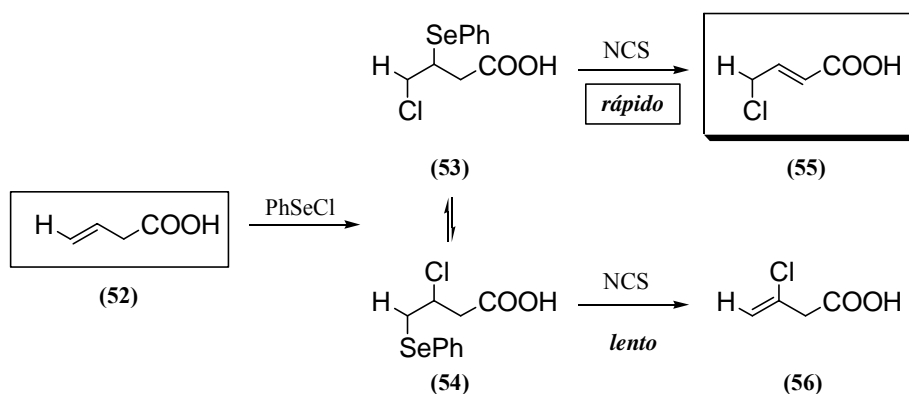
⁵⁰ Hori, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4204-4208.

⁵¹ Tunge, J. A.; Mellegaard, S. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1205-1207.

⁵² a) *Organoselenium Chemistry*; T. G. Back, Ed.; Oxford: New York, **1999**. b) *Selenium in Natural Products Synthesis*; K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, Eds.; CIS: Philadelphia, **1984**.

reacción de halogenación alílica. También establece que las reacciones realizadas con altas concentraciones de NCS se desarrollan de manera más lenta pudiendo producirse un proceso de inhibición del PhSeCl por parte de NCS, puesto que se ha observado que PhSeCl reacciona muy rápidamente con NCS para dar el selenio-derivado **62** (Esquema 18),⁵¹ proceso que competiría con la bien conocida e igualmente rápida adición de PhSeCl con olefinas para dar los 1,2-aductos.⁵³

La selectividad hacia cloruros alílicos frente a los vinílicos, se puede interpretar por la diferente acidez de los hidrógenos capaces de dar la *syn*-eliminación a partir de los hipotéticos intermedios de la adición de selenio **53** y **54**, (Esquema 17). Este hecho fue demostrado con el estudio de la halogenación de ácidos β,γ -insaturados, como el ácido vinilacético **52** (Esquema 17), por tratamiento con PhSeCl (catalítico) y 1.1 equivalentes de NCS, produciendo el cloruro alílico (**55**) en un 70% de rendimiento, sin encontrar evidencias de la producción de haluros vinílicos (**56**) o dihaluros.



Esquema 17

La selectividad hacia cloruros alílicos puede ser también justificada por la diferenciación estérica de los protones capaces de producir la eliminación. Así, las prenilolefinas, donde el proceso de *syn*-eliminación para formar el cloruro vinílico precisa de una conformación eclipsada desfavorable, proporciona buenos rendimientos hacia cloruros alílicos.

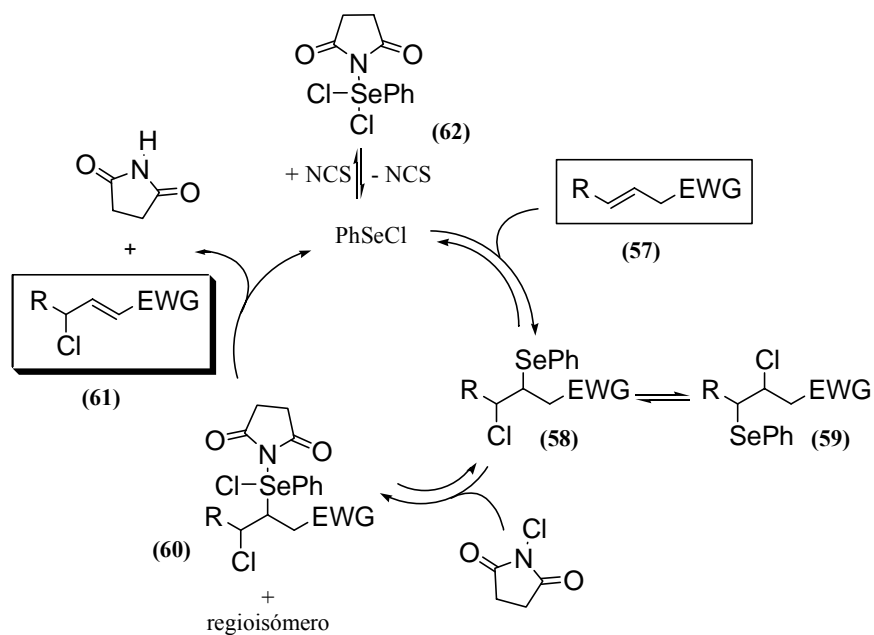
El ciclo catalítico propuesto para este proceso puede verse en el Esquema 18. El PhSeCl produce la 1,2-adición sobre la olefina moderadamente selectiva en el caso de prenilolefinas y ésteres β,γ -insaturados, siendo reversible. La oxidación del alquilselenuro con NCS seguida de

⁵³ G. H. Schmid, D. G. Garratt; *The Chemistry of Double Bonded Functional Group*; S. Patai, Ed.; Wiley: New York, 1977; Parte 2.

Antecedentes

la eliminación de succinimida, completan el ciclo catalítico. La observación de que la mezcla de regioisómeros intermedios resultantes del proceso de adición, produzca un único producto final indica que la oxidación de alquilselenuros es también reversible. Debido a ello el cloruro alílico final puede resultar del regioisómero intermedio que más rápidamente produzca la eliminación.

La hipotética inhibición producida por NCS puede explicarse por la oxidación reversible del catalizador, que puede producir el producto inactivo **62** (Esquema 18)



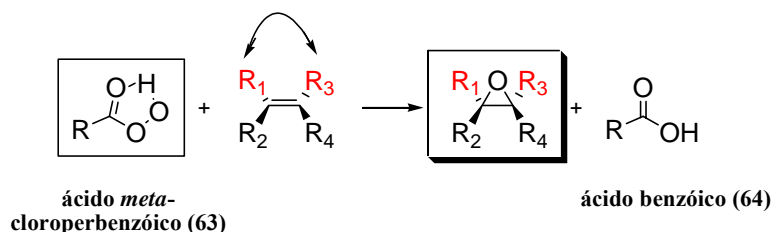
Esquema 18

1.4. EPOXIDACIÓN REGIOSELECTIVA DE POLIPRENOS.

La mayoría de las reacciones de ciclación cascada y de acoplamiento, inducidas por complejos de Ti^{III} que se incluyen en esta Memoria, se llevan a cabo sobre monoepoxipoliprenos procedentes de la epoxidación regioselectiva de los correspondientes precursores naturales. Los procesos de obtención de los monoepoxipoliprenos son, por tanto, críticos para el eficiente desarrollo de estas metodologías.

En el caso de los monoterpenos acíclicos, las reacciones de epoxidación son sencillas, y se obtienen en general buenos rendimientos. Los problemas comienzan a aparecer al aumentar el número de carbonos, y por tanto de insaturaciones, en la cadena carbonada terpénica. Todos los dobles enlaces son trisubstituidos, siendo química y estéricamente similares, y la única diferenciación posible que se puede realizar sobre ellos es en función de su posición en la cadena. El reactivo epoxidante debe, por tanto, discriminar unos frente a otros para dirigirse únicamente a la posición deseada, en estos casos hacia el doble enlace del extremo final de la cadena carbonada de manera regioselectiva.

El reactivo más comúnmente empleado para las reacciones de epoxidación de alquenos es el **ácido meta-cloroperbenzóico** (AMCPB). Se trata, de manera general, de un reactivo electrofílico que es capaz de reaccionar con un amplio abanico de grupos funcionales.⁵⁴ El débil enlace O-O del AMCPB puede sufrir ataques por parte de substratos ricos en electrones como los alquenos. El resultado es que uno de los átomos de oxígeno es transferido hasta el substrato resultando ácido benzóico (**64**) y el epóxido deseado (Esquema 19).⁵⁵



Esquema 19

⁵⁴ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*, S. D. Burke, R. L. Danheiser, Eds.; John Wiley and Sons, Chichester, **1999**.

⁵⁵ *Organic Chemistry*, B. Plesnicar, Ed.; Academic: New York, **1978**.

Antecedentes

Esta reacción es estereoespecífica *syn*, quedando los grupos R₁ y R₃, que son *cis* en la olefina, en posición *cis* también en el epóxido formado. El transcurso de la reacción es a través del siguiente estado de transición (Figura 5).

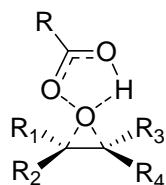
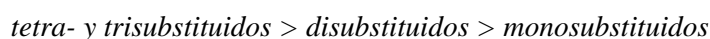


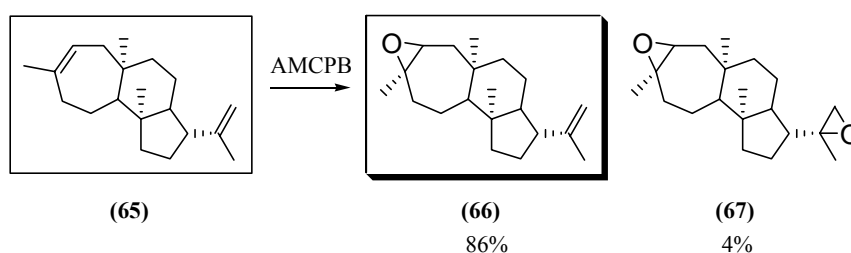
Figura 5

El rendimiento de la reacción puede ser aumentado si el grupo R del agente epoxidante es electrón-atrayente, y los grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ son electrón-donantes.

Las reacciones con AMCPB suelen llevarse a cabo empleando como disolvente DCM y a bajas temperaturas.⁵⁶ Una precaución muy importante a tener en cuenta es la facilidad que tienen algunos epóxidos para descomponer en columna de sílice.⁵⁷ La regioselectividad que podemos alcanzar con este reactivo se debe a la actividad electrón-donante de los grupos alquilo. Debido a ello la reactividad de los alquenos es la siguiente:⁵⁸



Así, podremos observar una elevada regioselectividad en la epoxidación de poliprenos con dobles enlaces con diferente grado de sustitución (Esquema 20).



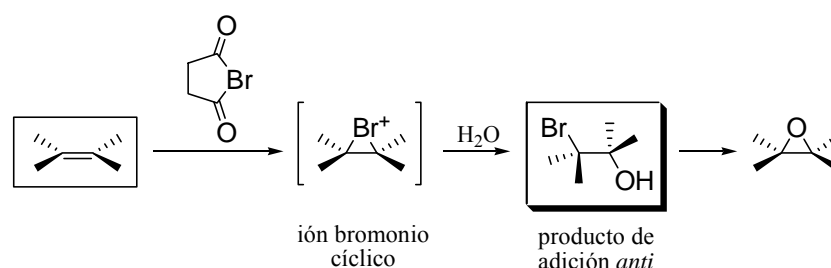
Esquema 20

⁵⁶ a) Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5402-5404. b) Chai, K-B.; Sampson, P. *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*, 585-588.

⁵⁷ a) Wender, P. A.; Zercher, Z. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2311-2313. b) Philippo, C. M. G.; Vo, N. H.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2762-2764.

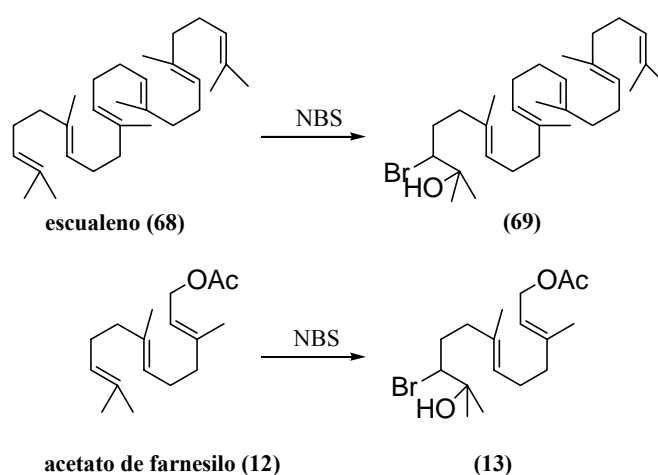
⁵⁸ *Organic Peroxides*; D. Swern; Wiley: New York, **1971**, Vol. 2 pp. 355-533.

Una alternativa para la epoxidación selectiva de poliprenos acíclicos estriba en la síntesis selectiva de bromohidrinas como intermedios. Para ello se emplea el compuesto **N-bromosuccinimida** (NBS) en H₂O/disolvente, funcionando como una fuente de Br⁺ que se adiciona al alqueno con formación de un intermedio ión bromonio cíclico, que puede ser atacado por el H₂O para dar el producto de adición *anti* (Esquema 21).



Esquema 21

En el caso de la epoxidación selectiva del enlace terminal de escualeno (**68**) y otros terpenos acíclicos que poseen solamente dobles enlaces trisustituídos, se presentó un problema difícil de resolver que no encontraba solución hasta los trabajos de van Tamelen.⁵⁹ Este autor empleó un medio de reacción altamente polar, mezcla acuoso-orgánica, con el agente oxidante *N*-bromosuccinimida para producir en escualeno (**68**), al igual que en acetato de farnesilo (**12**) y otros casos, un ataque altamente regioselectivo, de forma que se obtiene la bromohidrina terminal (Esquema 22). Finalmente, la conversión de la bromohidrina en oxirano se lleva a cabo fácilmente por tratamiento básico, empleando K₂CO₃.

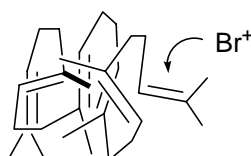


Esquema 22

⁵⁹ a) Van Tamelen, E. E.; Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 121-124. b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2655-2659.

Antecedentes

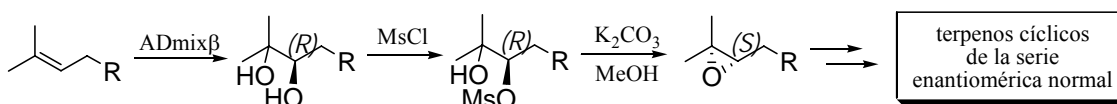
La optimización de esta reacción se centró en gran medida en el estudio de la naturaleza del medio. Cuando se emplean mezclas polares, la reacción transcurría con una aceptable selectividad, pero al usar mezclas menos polares se perdía. Este resultado se puede explicar por la conformación que toma la olefina en disolución. En medios polares, parece posible que escualeno (**68**) se pliegue asumiendo una estructura más compacta. De esta manera los dobles enlaces internos no están casi expuestos y son menos reactivos, mientras que los dobles enlaces terminales pueden reaccionar con mayor facilidad (Figura 6).



escualeno (**68**)

Figura 6

Una tercera posibilidad de sintetizar epóxidos asimétricamente redundaría en una mejora del método de síntesis de terpenos cíclicos mediante ciclaciones radicalarias mediadas por Ti^{III} , ya que se accedería a una de las formas enantioméricas y esto es de gran interés cuando se trata de obtener moléculas bioactivas. Es conocida la existencia de métodos que preparan epóxidos enantioenriquecidos.⁶⁰ Para acceder a epóxidos enantioenriquecidos se empleará el método de **dihidroxilación asimétrica de Sharpless** (AD)⁶¹ basado en una secuencia de tres etapas: dihidroxilación, mesilación selectiva del hidroxilo secundario y cierre del anillo oxiránico por tratamiento básico del mesilato, sobre diferentes poliprenos acíclicos (Esquema 23).



Esquema 23

Desde su descubrimiento esta reacción ha sido optimizada extensamente tanto en lo referido al ligando alcaloide que emplea, así como respecto al sistema de reoxidantes. Su aplicación ha sido extensísima en los últimos años. Actualmente, una gran cantidad de olefinas

⁶⁰ Para revisión de este tema ver: Bonini, C.; Righi, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4981-5021.

⁶¹ a) Crispino G. A.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4273-4274. b) Xu, D.; Park, C. Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2495-2498.

pueden ser adecuadamente dihidroxiladas eligiendo en cada caso las condiciones de reactivos y reacción adecuadas.

Para establecer el método se estudiaron más de 400 alcaloides diferentes para determinar su eficiencia como ligando en este proceso. En estos estudios se puso de manifiesto que las cinchonas son moléculas muy útiles para la dihidroxilación asimétrica y para el efecto de aceleración del ligando, y que además, exhiben un alto nivel de inducción asimétrica. El sistema catalítico oxidante basado en tetróxido de osmio (OsO_4), ferrocianuro potásico [$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$] y carbonato potásico (K_2CO_3) es el más utilizado, aunque recientemente se han publicado prometedores sistemas oxidantes.⁶² Como resultado de estas investigaciones, se ha comercializado una mezcla de reactivos que permite dihidroxilar asimétricamente, conocida como ADmix (α ó β) que emplea como ligando el PHAL (corazón del ligando auxiliar ftalazina), y cuya composición varía en función de la estereoquímica que se quiera obtener (Figura 7).

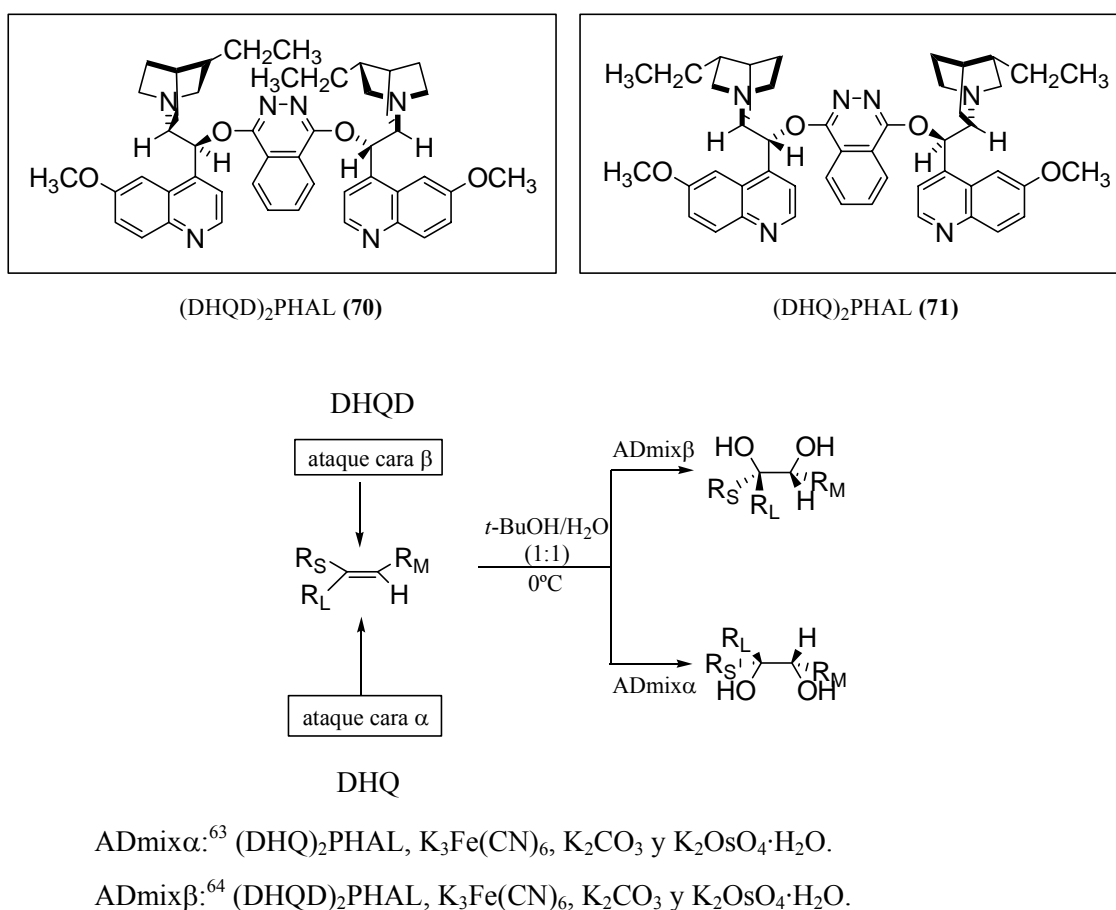


Figura 7

⁶² Kief, A.; Colaux-Castillo, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4189-4192.

⁶³ Aldrich, 39,275; 50 g = 51.00 €.

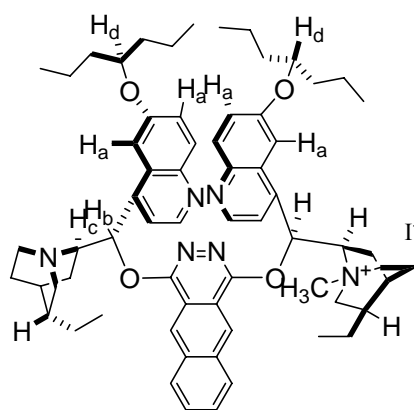
⁶⁴ Aldrich, 39,276; 50 g = 51.00 €.

Antecedentes

Dado que la dihidroxilación asimétrica puede originar sobre dobles enlaces trisustituidos de poliprenos el alcohol secundario (*R*) o (*S*) según se emplee ADmix β o ADmix α se puede acceder a las dos series enantioméricas de terpenos. Hay que tener en cuenta que en la tercera etapa se produce inversión de configuración en el centro estereogénico, al tratarse de una S_N2. El empleo de ADmix β que conduce a epóxidos (*S*), que mediante ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} deben originar terpenos de la serie enantiomérica normal.

Este procedimiento origina habitualmente excesos enantioméricos superiores al 90% y desde ese punto de vista es excelente; pero en los terpenos acíclicos a estudio además hay que tener en cuenta el problema añadido de la regioselectividad entre los diferentes dobles enlaces.

Posteriormente, Corey y colaboradores estudiaron el diseño de nuevos ligandos para optimizar los resultados de la reacción de dihidroxilación asimétrica. Basándose en el estado de transición previamente descrito,⁶⁵ se centraron inicialmente en el diseño “mecánicamente guiado” de nuevas *bis*-cinchonas como (**72**),⁶⁶ donde los 4-heptiléteres, sustituyentes de las quinolinas en el ligando, sirven como barreras en la penetración de las poliolefinas hacia el corazón del ligando, que es donde se coordina el OsO₄. Además las unidades de *N*-metilquinoclidinio y naftopiridazina aportan la rigidez adecuada en la estructura al coordinarse el OsO₄, favoreciendo todo esto la selectividad posicional hacia el isopropilideno terminal del poliprenoide correspondiente así como la enantioselectividad.



1,4-Bis[O 6'-(4- heptil)hidrocupreidil]
naftopiridazina monometil ioduro (**72**)

Figura 8

⁶⁵ a) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579-12580. b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2861-2864. c) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6427-6430..

⁶⁶ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Lin, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741-8744.

Los mejores resultados en cuanto a eficiencia en la dihidroxilación se obtuvieron tras la síntesis de *mono*-cinchonas como (73),⁶⁷ cuya selectividad posicional y enantioselectividad es igualmente muy elevada, teniendo además la ventaja de su fácil recuperación para ser reutilizada aumentando mucho su valor como reactivo en síntesis. Las propiedades geométricas debido a los diferentes grupos funcionales existentes en el ligando, son las principales responsables de los buenos rendimientos que ofrece su empleo. Así, por ejemplo, la estructura de 1,4-dioxonaftopiridazina en el corazón del ligando sirve como espaciador entre los fragmentos izquierdo y derecho permitiendo la correcta entrada del sustrato correspondiente. La estructura de dihidroquinidina, conformacionalmente fija, sirve como ligando activante para el OsO₄ que se coloca en una posición adecuada para reaccionar con el sustrato. El grupo *N*-benzohidrilbenzoilo situado en la parte superior, limita la penetración del sustrato dentro del centro activo del complejo [OsO₄·ligando]

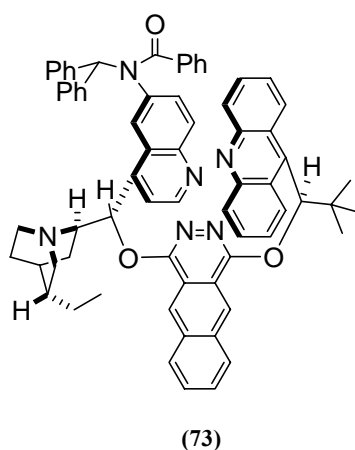


Figura 9

⁶⁷ Corey, E. J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3211-3214.

2. TITANOCENE-MEDIATED **EPOXIDE OPENINGS.**

2.1 INTRODUCTION

Over the past decades radical chemistry has developed into an important and integral part of organic chemistry. Although the first example of an organic radical (**74**, Figure 10) was observed as early as 1900 by Gomberg,⁶⁸ the pace of development was rather slow over the next couple of decades and radicals were rarely used in synthesis. The development of efficient chain reactions constituted an important breakthrough in the application of radical chemistry in organic synthesis.⁶⁹

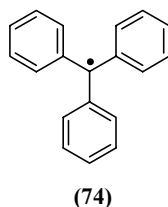


Figure 10

The characteristic features of free radicals can by now be deduced from ESR data.⁷⁰ The course of some radical reactions can be understood by theoretical means.⁷¹ Recently, it was also established that the crucial intermediates in this kind of reactions are free radicals, thus no influence of the ligand sphere of the reagent generating the radical on the selectivities of the reaction is usually observed. These transformations are, therefore, classical examples of substrate controlled reactions.

One of the more important and attractive features of these reactions is their high degree of functional group tolerance. Since radicals are usually stable under protic conditions, alcohols or even water, they can, in principle, be used as solvents in radical chemistry. Consequently, protic functional groups do not need protection.

⁶⁸ Gomberg, M. *Chem. Ber.* **1900**, 33, 3150.

⁶⁹ a) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; B. Giese; Pergamon Press: Oxford, **1986**. b) *Stereochemistry of Radical Reactions*; D. P. Curran, N. A. Porte, B. Giese; VCH: Weinheim, **1996**. c) *Free Radicals in Organic Chemistry*; J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba; Wiley: New York, **1995**. d) *Radikale und Radikalionen in der Organischen Synthese*; T. Linker, M. Schmittel; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

⁷⁰ For a comprehensive account, see: Brocks, J. J.; Beckhaus, H.-D.; Beckwith, A. L. J.; Ruchardt, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1935-1943 and references therein.

⁷¹ See, for example: S. J. Francisco, J. A. Jr. Montgomery, in *Energetics of Organic Free Radicals*; J. A. M. Simoes, A. Greenberg, J. F. Liebmann, Eds.; Blackie Academic & Professional: London, **1996**.

Antecedentes

As soon as the underlying principles of the kinetic and thermodynamic behavior of free radicals were firmly established, efficient synthetic applications became feasible,⁷² including a number of very impressive total syntheses of natural products.⁷³

Among the whole range of applicability of free-radical chemistry, cyclizations involving free-radicals are recognized as having a powerful effect in carbon-carbon bond-forming reactions, including the construction of mono- and polycyclic compounds. These processes usually occur with regio- and stereoselective control and can be modulated towards the formation of different ring sizes.⁷⁴ They have been applied to the synthesis of a number of natural products, including terpenoids and steroids,⁷⁵ lignanes and other oxygenated heterocycles,⁷⁶ and β -lactams.⁷⁷ Among the different types of free-radical cyclization available, special attention should be paid to annulation and related cascade sequences because of their great potential in synthetic reactions, allowing as they do multiple ring-closings in just one step.⁷⁸ These reactions are of special interest in the synthesis of terpenoids and sterols because the enzymatic systems acting in the biosynthesis of these compounds are mimicked.⁷⁹

Descriptions of free-radical-based polycyclizations in polyprenes were published firstly by Breslow and Julia.⁸⁰ Since then, a number of impressive works involving cascade radical cyclizations have appeared, amongst which are Curran's total synthesis of hirsutene (76)

⁷² a) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 753. b) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 553. c) Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 622. d) Dupuis, J.; Giese, B.; Ruegge, D.; Fischer, H.; Korth, H.-G.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 896.

⁷³ For some leading references, see: a) Bazukis, P.; Campos, O. O. S.; Bazukis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3261-3264. b) Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448-1449. c) Curran, D. P.; Chen, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991-4994. d) Danishefsky, S. L.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917-918. e) Chen, Y.-J.; Lin, W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1749-1750.

⁷⁴ a) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; B. Giese; Pergamon Press, Oxford, **1986**. b) D. P. Curran, in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 4, pp. 779-831. c) *Stereochemistry of Radical Reactions*; D. P. Curran, N. A. Porter, B. G. Fiese, Eds.; VCH, Weinheim, **1996**. d) *An Introduction to Free Radical Chemistry*; A. F. Parsons, Ed.; Blackwell Science, Oxford, **2000**, Chap. 7, pp. 139-159. e) *Radicals in Organic Synthesis*; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2.

⁷⁵ A. L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria in *Radicals in Organic Synthesis*; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 4.4, pp. 350-382.

⁷⁶ E. Lee in *Radicals in Organic Synthesis*; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 4.2, pp. 303-333.

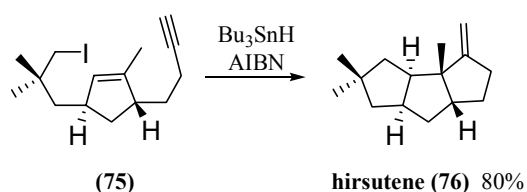
⁷⁷ A. Srikrishna in *Radicals in Organic Synthesis*; P. Renaud, M. P. Sibi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 2, 3.1, pp. 151-187.

⁷⁸ a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286. b) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103-13159. c) McCarroll, A. J.; Walton, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248. d) McCarroll, A. J.; Walton, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3215-3229.

⁷⁹ a) Wendt, K. W.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833. b) De la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 160-181.

⁸⁰ a) Breslow, R.; Barret, E.; Mohacsi, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1207-1211. b) Breslow, R.; Groves, J. T.; Olin, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4717-4719. c) Lallemand, J. Y.; Julia, M.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4461-4464.

(Scheme 24),⁸¹ the development of different methods leading to triquinane frameworks⁸² and the use of chain reactions.



Scheme 24

Among the starting substrates used for radical-induced reactions, β -ketoesters have originated carbon-centered radicals after exposure to $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. The thus-generated radicals have been reported to trigger a number of cyclizations,⁸³ including tandem processes towards the synthesis of ambrox[®],⁸⁴ isosteviol,⁸⁵ (-)-triptolide⁸⁶ or wentilactone-B.⁸⁷

Acyl radicals generated from the reduction of acylselenides have been also reported to initiate polycyclizations, and in some cases up to seven cycles have been formed simultaneously.⁸⁸ Additionally, photoinduced electronic transfer (PET) processes in polyprenes have led to the synthesis of polycyclic terpenes hydroxylated at C-3 via nucleophilic trapping of the initial radical-carbocation with water and subsequent radical polycyclization.⁸⁹

Epoxides play a key role as intermediates in organic synthesis because of the ease with which they are generated from unsaturated as well as polyhydroxylic substrates and the

⁸¹ Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943-3958.

⁸² a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941. b) Dombrowski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759-2767. c) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3085-3093. d) Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 718-719. e) Devin, P.; Festerbank, L.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6764-6765.

⁸³ Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363.

⁸⁴ Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4779-4785.

⁸⁵ Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945-7952.

⁸⁶ a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5579-5580. b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208-2217.

⁸⁷ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Valdivia, M. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1379-1382.

⁸⁸ a) Batsanov, A.; Chen, L.; Bryon Gill, G.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 45-55. b) Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 863-868.

⁸⁹ a) Warzecha, K. D.; Xing, X.; Demuth, M. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 109-112. b) Hoffmann, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K. D.; Kruger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358-10359. c) Xing, X.; Demuth, M. *Synlett* **1999**, 987-990. d) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

Antecedentes

stereochemical predictability in their reactions,⁹⁰ having lead to numerous developments of novel methods for the efficient formation of C-C and C-H bonds.

Focussing in the field of free-radical chemistry, probably the first examples of epoxide opening via electron transfer were reported by Birch in 1950.⁹¹ Important steps toward reagent-controlled epoxide openings were achieved between 1988 and 1994 when Nugent and RajanBabu discovered that titanocene(III) complexes (Cp_2TiCl)⁹² are useful stoichiometric reagents for the reductive opening of epoxides with or without deoxygenation.⁹³ Bis(cyclopentadienyl)titanium(III) chloride, Cp_2TiCl , was first reported by Green and co-workers in 1972.⁹⁴ Cp_2TiCl complex can be easily prepared from commercial Cp_2TiCl_2 by using reductants such as Al,⁹⁵ Zn,⁹⁴ or Mn.⁹⁶ These species complex reacts with epoxides to originate the homolytic opening of C-O bond through a SH_2 to lead to a carbonated radical. The nature of this reducing agent in solution was studied by Skrydstrup *et al.*, who proved its existence as an equilibrium between a monomer and a dimer species (Figure 11).⁹⁷

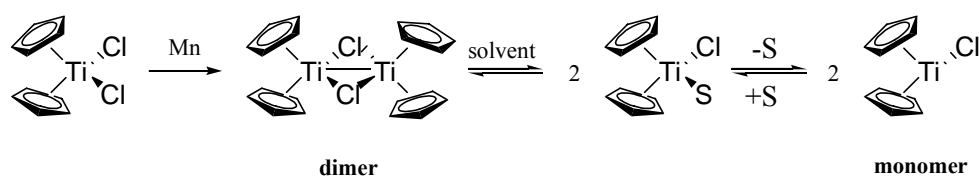


Figure 11

Exposure of these Ti^{III} species with oxiranes leads to the homolytic opening of the heterocycle, thus forming the corresponding titanoxo-radical.^{93a} The cyclopentadienyl ligands of titanium determine the chemoselectivity of the reaction by tuning the redox properties and the steric demand of the metal complex. It seems that after complexation of the epoxide by the Ti^{III}

⁹⁰ a) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323-2367. b) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-657. c) Wong, H. C.; Fok, C. C. M.; Wong, T. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1345. d) For a leading reference to other electron-transfer reductions of epoxides, see: Dorigo, A. E.; Houk, K. N.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8976-8978.

⁹¹ a) Birch, A. J. *J. Proc. R. Soc. N.S.W.* **1950**, *83*, 245. b) Hallsworth, A. S.; Henbest, H. B. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4604. c) Hallsworth, A. S.; Henbest, H. B. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3571. d) Brown, H. C.; Ikegami, S.; Kawakami, J. H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3243-3245. e) Benkeser, R. A.; Rappa, A.; Wolsieffer, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3391-3393.

⁹² Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2103-2112.

⁹³ a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525-4527. c) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408-6409. d) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997.

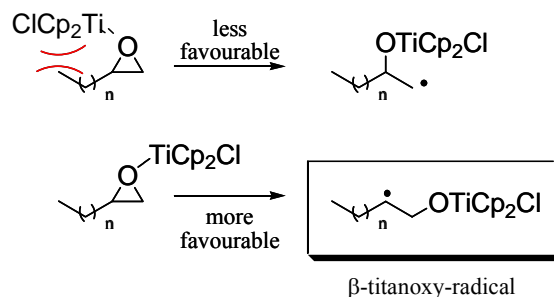
⁹⁴ Green, M. L. H.; Lucas, C. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000-1003.

⁹⁵ R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organom. Chem.* **1973**, *50*, 145-151.

⁹⁶ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. b) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

⁹⁷ Enemærke, R. J.; Hjöllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *C. R. Acad. Sci. Ser. IIC* **2001**, *4*, 435-438.

reagent, the resulting adduct, presumably the radical anion of the epoxide bound to a Ti^{IV} species, avoids substantial unfavorable steric interactions, thus, the higher substituted β -titanoxyradical is formed.



Scheme 25

Recently, Daasberg *et al.* have published a study to elucidate this mechanism by a combination of electrochemical, kinetic, computational, and synthetic methods, have resulted in unique insights into the reaction at a molecular level.⁹⁸ In this work, different Ti^{IV} compounds were studied (Figure 12).

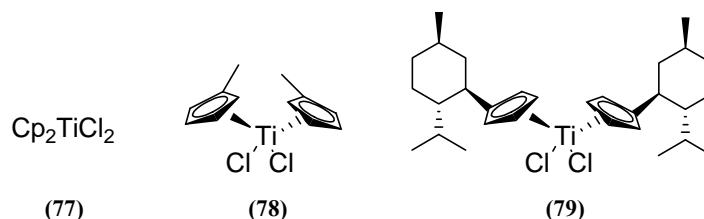


Figure 12

In the case of bis(cyclopentadienyl)titanium dichloride (77), the THF solution derived consists of dimeric (**I** and **II**) and monomeric (**III**) species, which are in rapid equilibrium (Figure 13). It has been determined that the identity of the most reactive Ti^{III} species is the dimer in its half-open structure (**II**) since **I** has no vacant coordination site and should be unable to complex the corresponding epoxide.

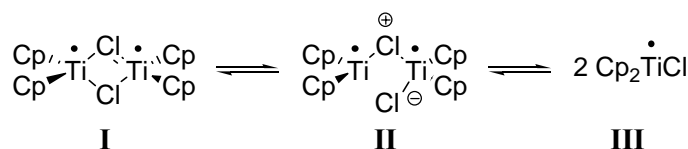
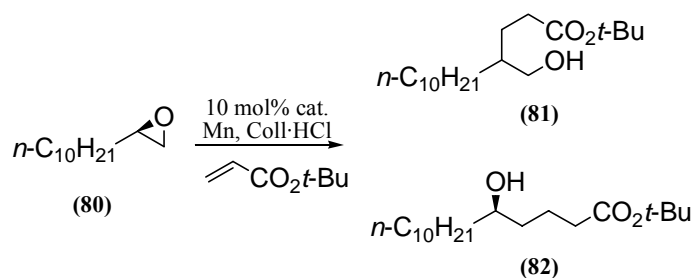


Figure 13

⁹⁸ Daasbjerg, K.; Svith, H.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Séller, F. *Ang. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2041-2044.

Considering **78** (Figure 13) the dimer remains an important constituent but to a noticeably lesser extent. Finally, the bulkier ligand in **79** (Figure 12) makes the monomer the only species detectable.

These authors also have calculated activation and reaction energies along with the structures of all pertinent intermediates and transition states by density functional theory (DFT) calculations in ring opening of **80** employing different catalysts (Scheme 26). All activations energies ΔE^\ddagger indicated that radical generation should be facile at room temperature in agreement with the experimental results. These calculations confirmed previous studies determining that the selectivity of the ring opening is governed by steric effects, with the β -titanoxy-radical leading to product **81**, being obtained mainly (Scheme 26).

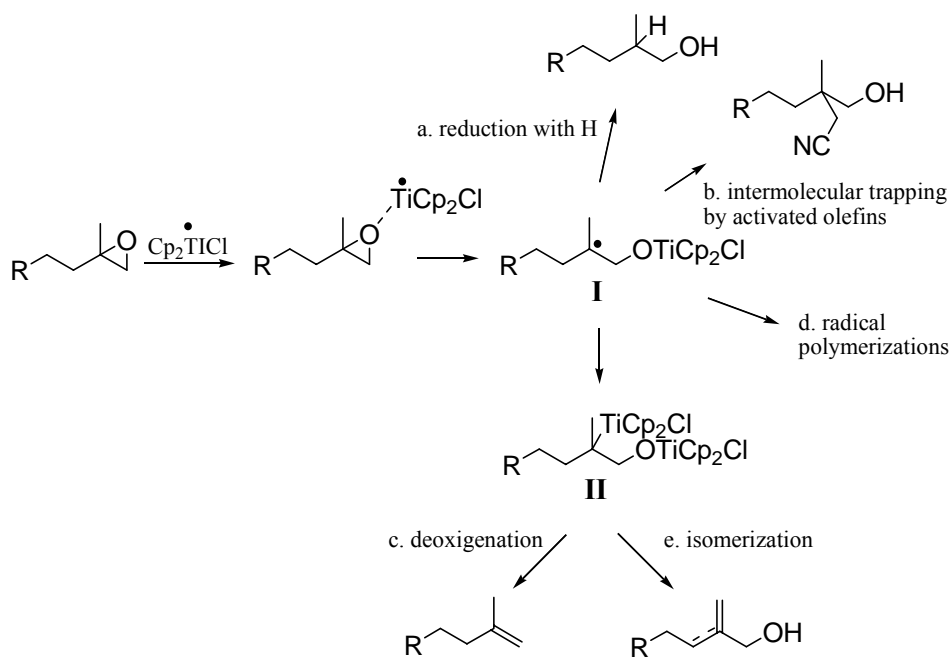


cat.	yield (%)	81:82
77	73	90:10
78	87	93:7
79	61	99:1
79a	27	67:33

Scheme 26

Scheme 27 summarizes the main applications derived from the treatment of epoxides with Ti^{III}. β -Titanoxy-radical **I** (Scheme 27), originated after the epoxide opening, can react with a second molecule of Cp₂TiCl, leading to the alkyltitanium complex **II** (Scheme 27). Starting from both species, a number of interesting organic transformations have been developed.^{93c,99}

⁹⁹ Bermejo, F.; Sandoval, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275-5280.

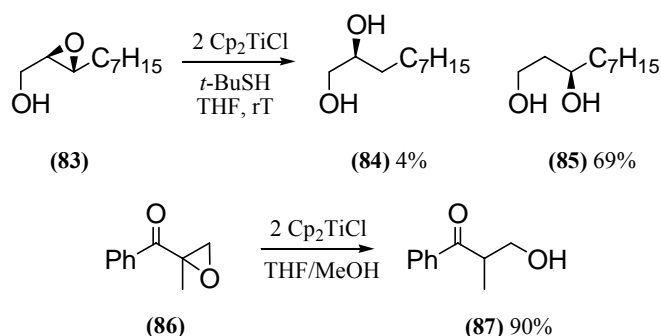


It should be also noted that catalytic version of this process has been developed, reducing considerably the proportions of Cp_2TiCl_2 employed and the high dilutions of stoichiometric version.^{96,100} For instance, the use of combination 2,4,6-collidine/TMSCl or 2,4,6-collidine hydrochloride, which are compatible with oxiranes, regenerate Cp_2TiCl_2 from titanium-oxygen and -carbon bonds derivatives generated in the reaction, closing the catalytic cycle. An important issue is the chemoselectivity of the catalytic epoxide opening which is also excellent leading to β -titanoxo-radicals as the stoichiometric conditions. The high functional group tolerance of the stoichiometric reaction was preserved under the catalytic conditions.

¹⁰⁰ a) Gansäuer, A. *Synlett* **1998**, 801-809. b) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909-2910. c) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788. d) Gansäuer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Cat.* **2002**, *344*, 465-475. e) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542. f) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. g) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. *Synthesis* **2004**, 2567-2573. h) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938. i) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788

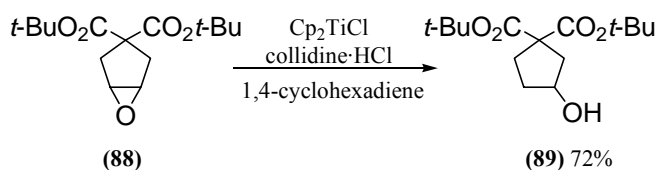
2.1.1.. REDUCTION OF EPOXIDES

Radical **I** (Scheme 27), formed upon treating an epoxide with Cp_2TiCl , can be trapped by a H atom donor such as cyclohexa-1,4-diene leading to an overall reduction to alcohols.^{93b,93d} This reduction has been applied to the formation of both, 1,2 (**84**) and 1,3-diols (**85**) from Sharpless epoxides^{93d,101} and β -hydroxyketones (**87**) from α,β -epoxyketones (**86**). These compounds are synthetically important, since aldols are key intermediates in the construction of numerous natural products (Scheme 28).¹⁰² The different product distributions found under these conditions are rationalized by considering the relative stability of the intermediate radicals rather than the ease of approach of the hydride reagent such as in the classical $\text{S}_{\text{N}}2$ -type reduction conditions.



Scheme 28

Catalytic versions of Ti^{III} -mediated reductions have been developed using hydrochlorides of substituted pyridines, for instance collidine hydrochloride (Scheme 29).^{100a-g}



Scheme 29

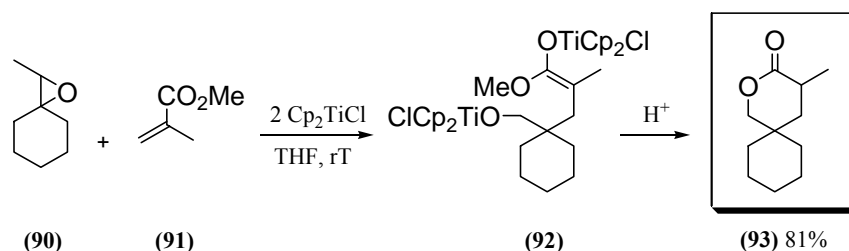
¹⁰¹ a) Weigand, S.; Brückner, R. *Synlett* **1997**, 225-228. b) Yadav, J. S.; Srinivas, D. *Chem. Lett.* **1997**, 905-906. c) Jørgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8855-8858. d) Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 2313-2315. e) Chakraborty, T. K.; Goswami, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7637-7639.

¹⁰² Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1046-1048.

Catalytic reductions of α,β -epoxyketones have also led to good yields of β -hydroxyketones.¹⁰² The use of chiral titanocene complexes has been reported to reduce *meso*-epoxides enantioselectively.^{100b,100e}

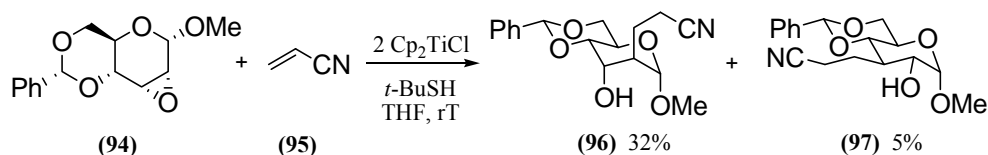
2.1.2. ADDITIONS TO ACTIVATED OLEFINS.

Efficient C-C bond forming reactions being even more important than the formation of C-H bonds become available too. A typical example of these reactions is the intermolecular addition to α,β -unsaturated carbonyl compounds (Scheme 30).⁹³ After reductive epoxide opening, the resulting radical readily adds to esters of acrylic and methacrylic acids. The resulting compounds, δ -hydroxyesters, can be lactonized, thus allowing a convenient entry to the synthesis of δ -lactones from epoxides in a single step. Yields are usually high (Scheme 30). The corresponding esters can be readily obtained by using *tert*-butyl acrylate. Unfortunately β -substitution of the ester is not tolerated



Scheme 30

The diastereoselectivities found with carbohydrate systems as starting substrates, are the same as those in related systems using free radical methodology (Scheme 31).



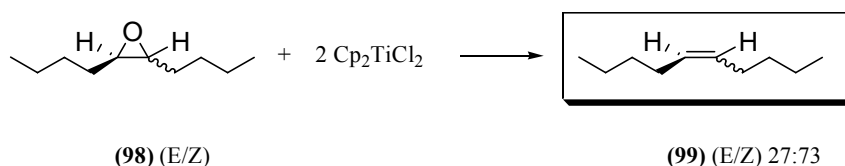
Scheme 31

Antecedentes

In conceptually similar reactions, either by using Ti^{III} in equimolecular⁹³ or catalytic quantities,^{100e} epoxide-derived radicals have proved to add to α,β -unsaturated carbene complexes.¹⁰³

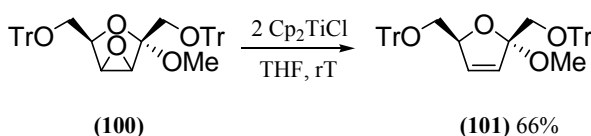
2.1.3. DEOXYGENATION OF EPOXIDES

Epoxides have been described to readily deoxygenate in the presence of low-valent titanocene reagents under extremely mild conditions and selectivity. Schobert,¹⁰⁴ and independently Nugent and RajanBabu^{93d} provided convincing evidences that β -metaloxyradicals are indeed intermediates in these reactions. Both *cis*- and *trans*-5,6-epoxydecane (**98**) yield the same 27:73 mixture of (*E*)- and (*Z*)-5-decene (**99**) as products (Scheme 32). Both deoxygenations are thought to proceed via the same long-lived β -titanoxy-radical that can rotate freely around the adjacent carbon-carbon bond to yield the same elimination, both (*E*)- and (*Z*)-5-decenes are obtained.



Scheme 32

This very mild deoxygenation procedure has been used in the synthesis of a number of highly acid sensitive products that are not readily accessible via different methods. The method is especially useful in the synthesis of deoxysugar derivatives since the corresponding epoxides are readily accessible (Scheme 33).

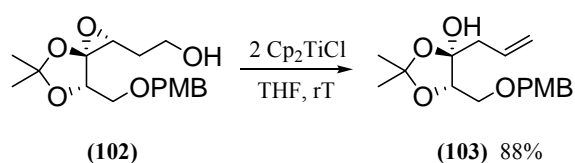


Scheme 33

¹⁰³ a) Merlic, C. A.; Xu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9855-9856. b) Merlic, C. A.; Xu, D.; Nguyen, M. C. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 227-230. c) Dötz, K. H.; Gomes da Silva, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8291-8299.

¹⁰⁴ Schobert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 855-857.

An elegant application of the deoxygenation reaction is the synthesis of enantiomerically pure allylic alcohols (**103**) from “Sharpless epoxides” (Scheme 34).¹⁰⁵



Scheme 34

Considering these results, it is obvious that Cp₂TiCl is a superior reagent compared to samarium diiodide in terms of chemoselectivity and yields for the deoxygenation of epoxides.

2.1.4. RADICAL POLYMERIZATION INITIATED BY OXIRANE RADICAL RING OPENING.

Over the past decade, intense research in the field of living radical polymerization (LRP) has shown that molecular weight (M_n) and polydispersity (M_w/M_n) can be controlled by the reversible termination of the growing chains using persistent radical or degenerative transfer (DT) agents.¹⁰⁶ Mechanistically, LRP occurs by either atom transfer (ATRP), dissociation-combination (DC), or degenerative transfer (DT).¹⁰⁷

Recently, Asandrei *et al.* have demonstrated, for the first time, that the Ti^{III}-catalyzed radical ring opening of oxiranes can be successfully used in the initiation of a radical polymerization and, moreover, that the polymerization is mediated by Ti^{III} in a living fashion, expanding the synthetic usefulness of both epoxides and *early* transition metal complexes as novel classes of initiators and catalysts, respectively, for living radical polymerizations.¹⁰⁸

The epoxide RRO (radical ring opening) is used as a very useful initiating methodology for radical polymerization. Addition of the epoxide radical, generated by Cp₂TiCl-mediated epoxide opening, to a double bond resembles initiation of radical polymerization. Moreover,

¹⁰⁵ Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 843-844.

¹⁰⁶ a) Fischer, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581-3610. b) *Handbook of Radical Polymerization*; K. Matyjaszewski, T. P. Davis, Eds.; Wiley-Interscience: New York, **2002**; pp 361-462.

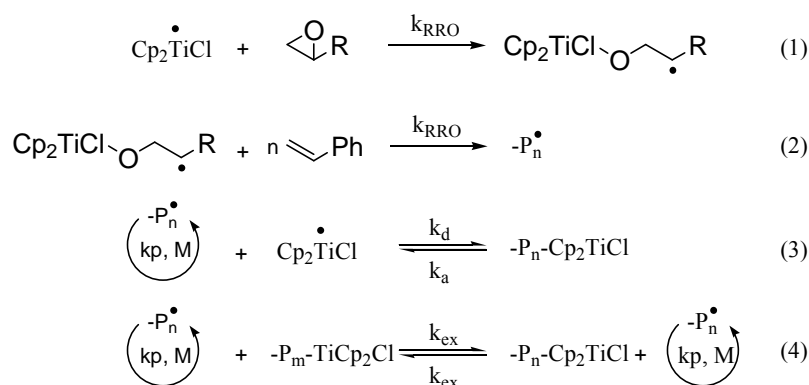
¹⁰⁷ Goto, A.; Fukuda, T. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 329-385.

¹⁰⁸ a) Asandrei, A. D.; Moran, I. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15932-15933. b) Asandrei, A. D.; Saha, G. *J. Polymer Science: Part A* **2006**, *44*, 1106-1116. c) Asandrei, A. D.; Moran, I. W.; Saha, G.; Chen, Y. *J. Polymer Science: Part A* **2006**, *44*, 2156-2165. d) Asandrei, A. D.; Moran, I. W.; Saha, G.; Chen, Y. *J. Polymer Science: Part A* **2006**, *44*, 2015-2026.

Antecedentes

paramagnetic Ti^{III} complexes, acting as persistent radicals, terminate reversibly the growing chains, thereby mediating LRP via the DC mechanism.

The proposed polymerization mechanism is illustrated in Scheme 35. The Zn reduction of Cp_2TiCl_2 in dioxane occurs readily at room temperature in less than 10 min, and following the injection of initiator and monomer, the reactions proceed homogeneously. In the absence of radical initiators, Cp_2TiCl alone acts as a radical polymerization inhibitor. In the presence of epoxides, 1.0 equiv. of Cp_2TiCl ring-opens the epoxide, which adds to styrene, thereby initiating the polymerization.

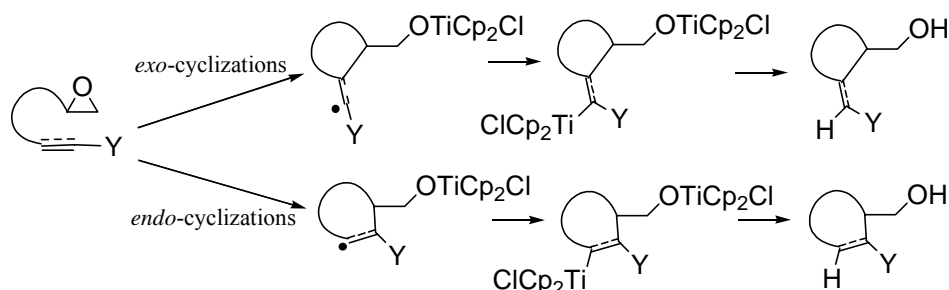


Scheme 35

The advantages of this methodology are based on the multitude and structural diversity of available epoxides which provide convenient access to a variety of other functional chain ends for the synthesis of complex polymer architectures via transformations of the epoxide-generated alcohol group. Furthermore, the epoxide-derived Ti^{IV} -alkoxides act as initiators for ring opening and other polymerizations, thus providing an unprecedented, convenient avenue toward intricate block, graft, or star structures via one-pot simultaneous living polymerizations of different classes of monomers by different polymerizations mechanisms.

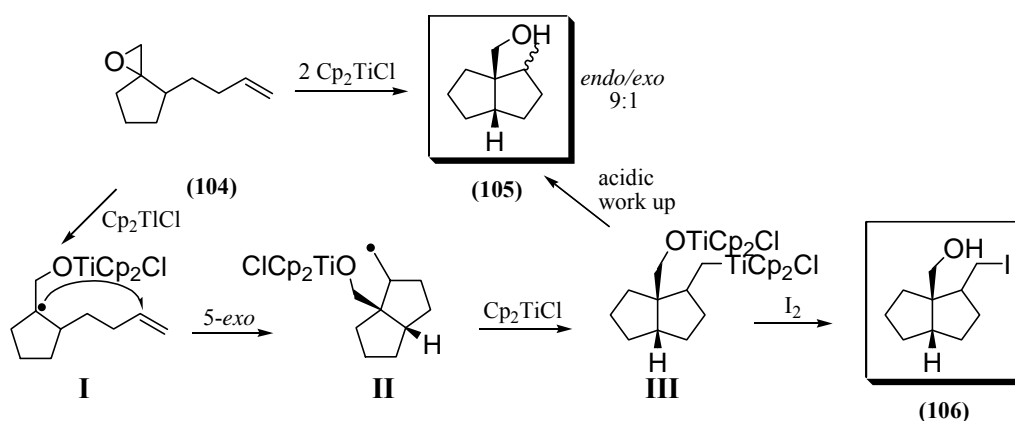
2.2 Cp₂Ti^{III}Cl-MEDIATED CYCLIZATION WITH UNSATURATED EPOXIDES

When the epoxide reacting with Cp₂TiCl contains suitable unsaturations such as olefins, triple bonds, carbonyls or nitriles in its structure, an addition of the radical, resulting from the Ti^{III}-induced epoxide opening, to these unsaturations can take place, leading to a cyclization process (Scheme 36). It is well known that the different cyclizations mediated by Cp₂TiCl are used as a versatile tool for the construction of natural products.



Scheme 36

Thus, the reaction of epoxyolefins of type **104** or epoxyalkynes with 2.0 moles of Cp₂TiCl has led to highly efficient 5-*exo*-cyclizations (Scheme 37).^{93a,d}

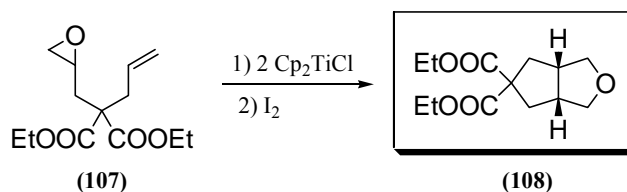


Scheme 37

The proposed mechanism involves the presence of the alkyltitanium species **III** (Scheme 37), originated by trapping the carbon-centered radical resulting from cyclization by a second molecule of Cp₂TiCl. The existence of **III** has been proven by trapping with D₂O/D⁺ or

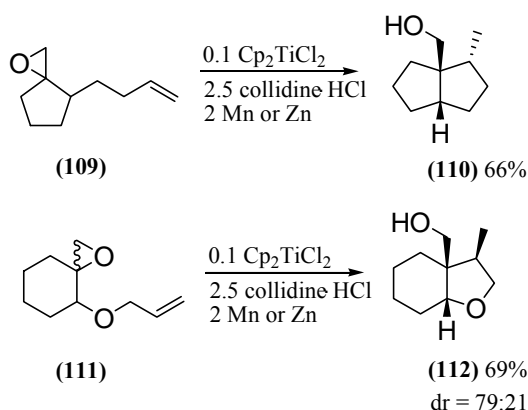
Antecedentes

by reaction with I₂ to give the corresponding primary halide (**106**). A straightforward application of this method is the synthesis of tetrahydrofurans (Scheme 38).



Scheme 38

A catalytic version of this process developed by Gansäuer *et al.*¹⁰⁹ has given excellent results in 5-*exo*-carbo- or heterocyclizations, leading to cyclopentanes, tetrahydrofurans and pyrrolidines (Scheme 39).^{19b,110} An extension of this idea was the intermolecular trapping of the radical formed in the cyclization step by α,β -unsaturated carbonyl compounds.¹¹¹



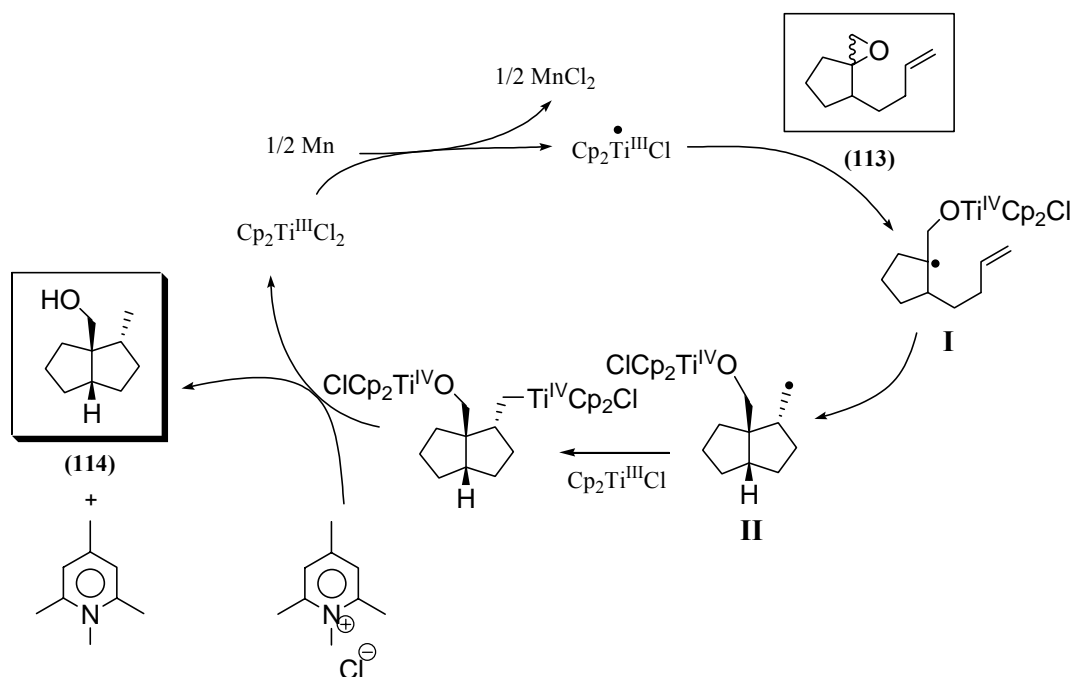
Scheme 39

Scheme 40 shows the capacity of collidine hydrochloride to protonate either a Ti-O or a Ti-C bond.^{100f} The control of the observed diastereoselectivity can be explained on the basis of the most favored conformations of type **I** radical intermediates.^{109c}

¹⁰⁹ a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859. c) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520.

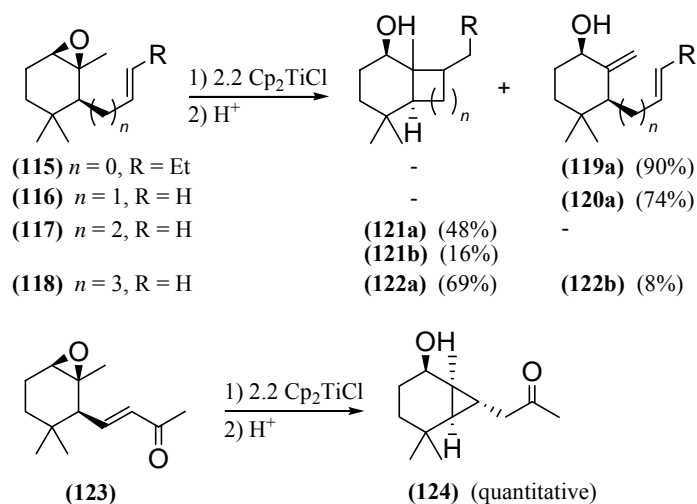
¹¹⁰ Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett* **2000**, 1357-1359.

¹¹¹ Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206-3208.



Scheme 40

Fernández-Mateos *et al.* analyzed the influence of chain length on the Ti^{III} -induced cyclization of epoxyalkenes.¹¹² Only 5-*exo* and 6-*exo* cyclizations took place. The product obtained is the result of a final reduction of the alkyltitanium species generated. Remarkably, the presence of a carbonyl group conjugated to the double bond exerts an accelerating effect on the cyclization. Thus when **123** is used as substrate the 3-*exo* process occurs quantitatively (Scheme 41).¹¹³



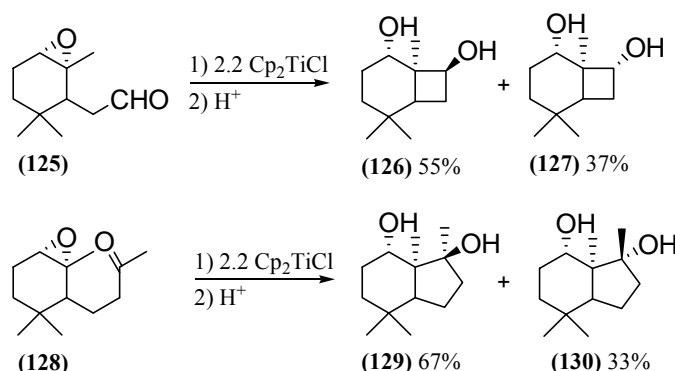
Scheme 41

¹¹² Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. *Synlett* **2004**, 2553-2557.

¹¹³ a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio González, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-609. b) Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Ramos Silvo, A. I.; Rubio González, R. *Synlett* **2004**, 1011-1014.

In relation to this, A. Gansäuer *et al.* established, via a combined theoretical and experimental study of titanocene-mediated 3-*exo* cyclizations, both that these reactions are thermodynamically favorable and that the efficiency of the process depends on the ease with which the cyclopropanyl radicals are trapped by a second molecule of Cp₂TiCl.

Epoxyaldehydes, epoxyketones and epoxynitriles have also been used as substrates in Ti^{III}-mediated cyclizations.¹¹⁴ Cycloalkanols were obtained with the epoxy-carbonyl-derivatives as substrates, while cycloalkanones were the result of the radical cyclization of epoxynitriles. As far as experiments performed with epoxy-carbonyl derivatives are concerned, good yields of reaction products ranging from cyclopropanols to cyclohexanols have been obtained, particularly with regard to the high yield of the corresponding hydroxycyclopropane (Scheme 42).

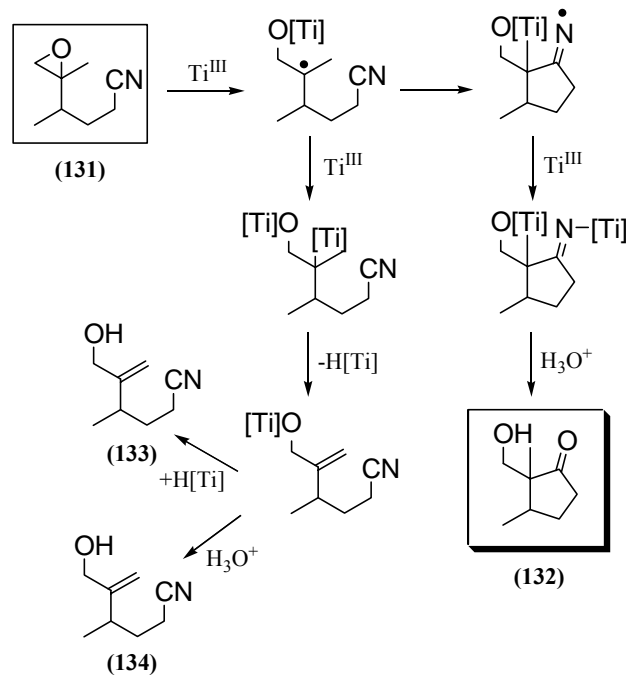


Scheme 42

The loss of efficiency detected in 6-*exo*-processes is due to competitive β -hydrogen elimination from the carbon-centered radical resulting from the initial opening of the epoxide.^{113a}

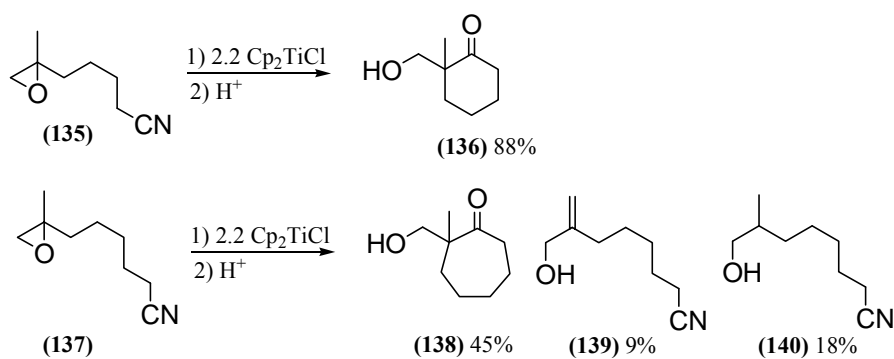
As far as the behaviour of epoxynitriles is concerned, the method affords good yields of 4-, 5-, and 6-*exo*-dig products.^{113b} The mechanism proposed requires the addition of a β -titanoxyradical to the nitrile to cause the imine radical thus generated to evolve into the corresponding ketone (Scheme 43).

¹¹⁴ Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansäuer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7071-7077.



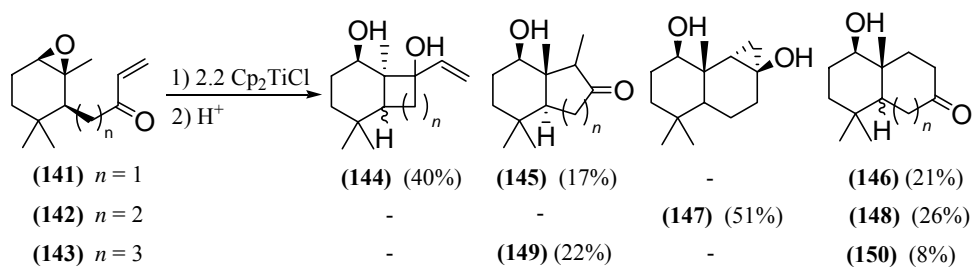
Scheme 43

It should be noted that with β -epoxynitriles a loss of the nitrile group is also observed. Finally, in the case of ε -epoxynitriles, a process of elimination of the β -titanoxy-radical intermediate competes with the 7-*exo*-dig cyclization (Scheme 44).



Scheme 44

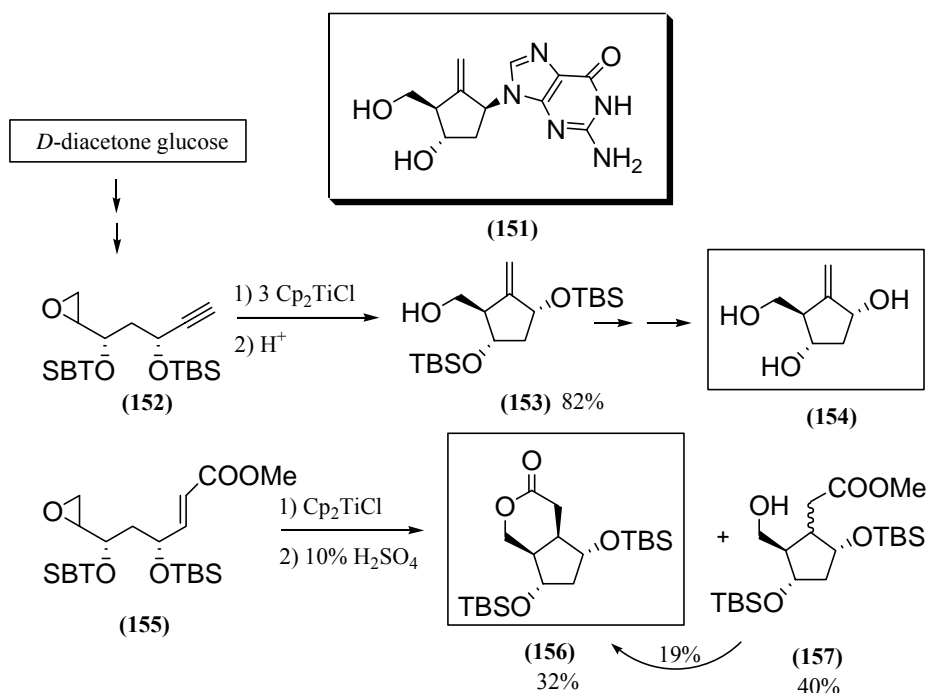
Studies carried out with a series of epoxyketones conjugated with a monosubstituted double bond revealed that only good chemoselective cyclizations towards the cyclopropyl-derivative were observed when β -ketones were used as starting material (Scheme 45).^{113b} In the rest of the series, mixtures of cyclizations into carbon-carbon or carbon-oxygen double bonds were obtained.



Scheme 45

2.2.1. APPLICATIONS OF TITANIUM-MEDIATED CYCLIZATIONS TO THE SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS AND BIOACTIVE COMPOUNDS.

Entecavir, **151**, is a synthetic carbocyclic nucleoside which combats the hepatitis-B virus. F. E. Ziegler has reported two approaches to the synthesis of the carbocyclic core of this molecule starting from *D*-diacetone glucose.¹¹⁵ The key step of these routes involves the titanocene-induced cyclization of epoxyalkyne **152** or epoxyalkene **155**. Thus, starting from **152**, an 82% yield of carbocyclic **153** is obtained whilst the cyclization of **155** affords a 32% yield of lactone **156** together with a 40% yield of diastereomers **157**, which after lactonization give an additional 19% of **156** (Scheme 46).

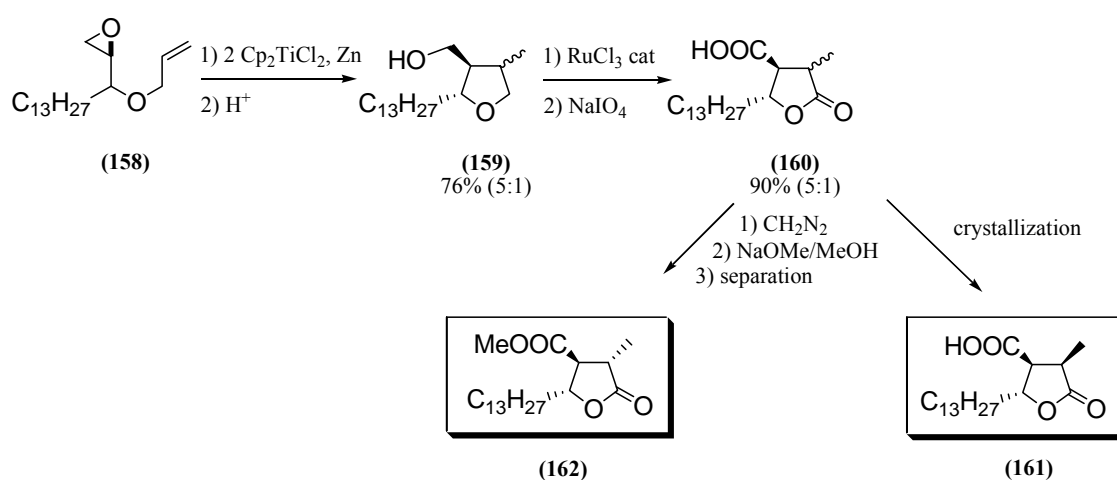


Scheme 46

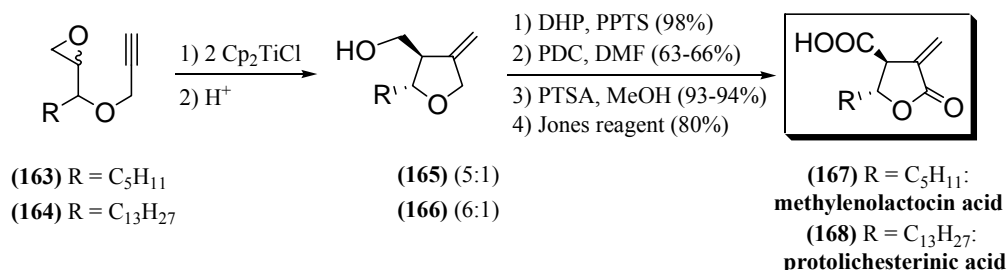
¹¹⁵ Ziegler, F. E.; Sarpong, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 59, 9013-9018.

A. SYNTHESIS OF TETRAHYDROFURAN DERIVATIVES: ANTIBIOTIC γ -LACTONES AND LIGNANES.

Titanocene-mediated 5-*exo*-dig and 5-*exo*-trig cyclizations have been extensively used in the synthesis of both lignans and natural products presenting tetrahydrofuran moieties precursors of γ -lactones. The synthesis of (\pm)-dihydroprotolichesterinic acid (**161**) and (\pm)-roccellaric acid (**162**) two potent antibacterial compounds,¹¹⁶ was efficiently achieved using epoxyalkene **158** (1:1 mixture of diastereomers) as starting substrate (Scheme 47).¹¹⁷ This cyclization afforded a 76% yield of a 5:1 mixture of diastereomers (methyl β :methyl α).



A further application of this protocol was reported by Roy *et al.* with a series of 5-*exo*-dig cyclizations in their approaches to the synthesis of (\pm)-methylenolactocin (**175**), isolated from *Penicillium sp.*,¹¹⁸ and (\pm)-protolichesterinic acid (**176**), isolated from different species of moss (*Cedroria*) (Scheme 48).¹¹⁹



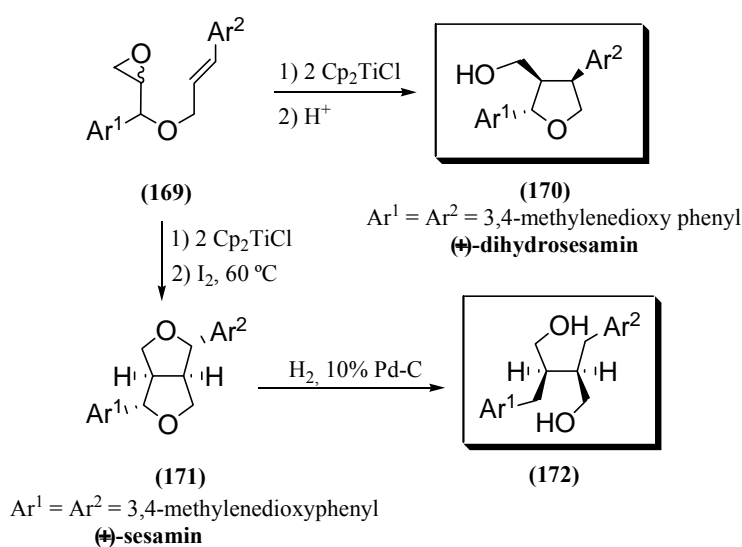
¹¹⁶ Cavallito, C. J.; Freuhauf, D. M.; Bailey, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3724-3726.

¹¹⁷ Mandal, P. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11395-11398.

¹¹⁸ Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 751-758.

¹¹⁹ Zopf, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *324*, 39-78.

The same authors extended this protocol to the synthesis of three types of lignans: furanolignans such as (\pm)-lariciresiniol dimethyl ether, furofuranolignans such as (\pm)-sesamin (**171**) and (\pm)-pinoresinol, and acyclic lignans (Scheme 49).¹²⁰ The exposure of epoxyalkenes **169** to an excess of titanocene followed by acidic reaction quenching leads to a 5:1 mixture of diastereomers, the main one possessing structure **170**. Following this protocol, (\pm)-dihydrosesamin (**170**) and other natural lignans were easily synthesized. When the β -titanoxyradical generated after cyclization was treated *in situ* with iodine for 1 h at 60° C, good yields of furofuranolignans (**171**) were obtained (in the case of (\pm)-sesamin, 93%). Subjecting these furofuranolignans to extensive hydrogenolysis led, also very efficiently, to acyclic lignans, **172**.



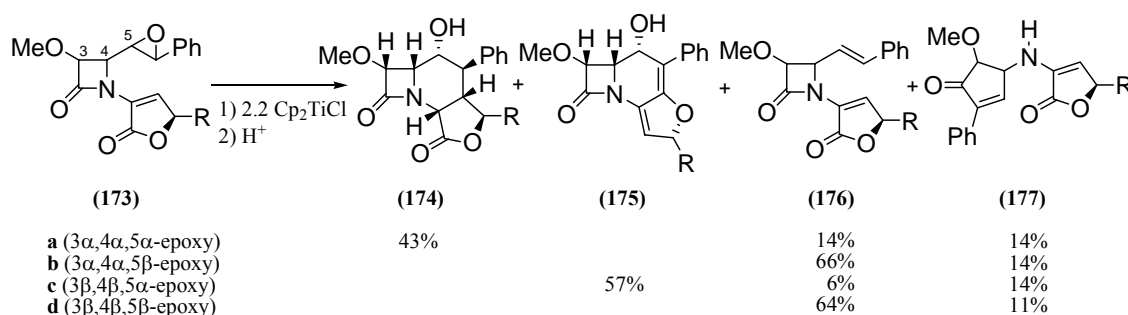
Scheme 49

B. SYNTHESIS OF β -LACTAM ANTIBIOTICS

Different β -lactam monoepoxides have been made to react with Cp_2TiCl to afford new β -lactam antibiotics possessing cabapenam-, carbacephen- or tribactam- type skeletons. When the series of epoxymonobactams **173a-d** were subject to Ti^{III} -induced cyclization conditions, it was found that the desired tribactam **174** was only obtained when the starting epoxide possessed an α configuration at C-5 (Scheme 50).¹²¹

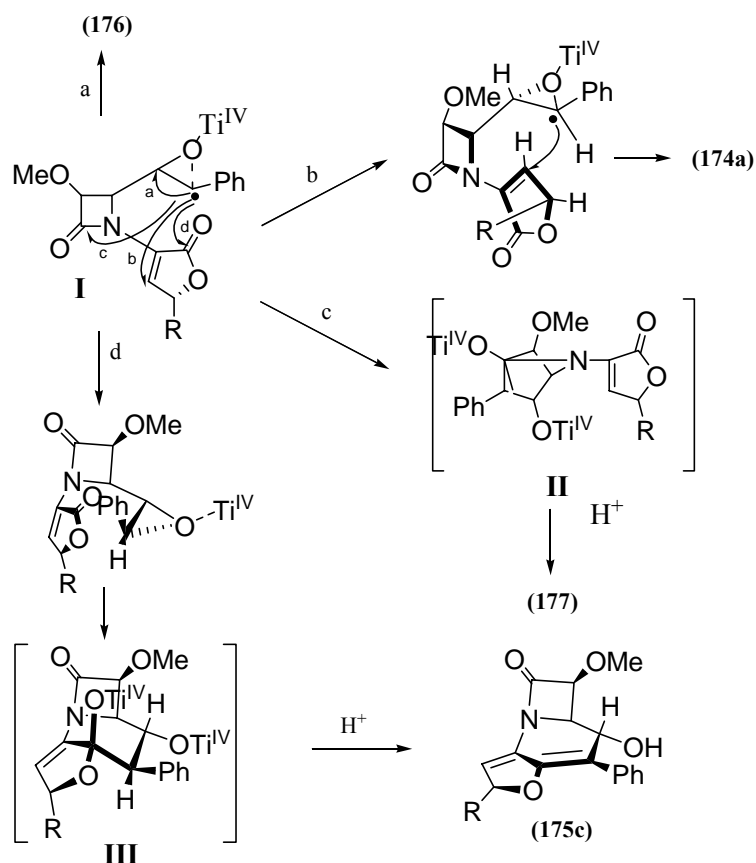
¹²⁰ a) Rana, K. K.; Guin, C.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337-9338. b) Roy, S. C.; Rana, K. K.; Guin, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.

¹²¹ Ruano, G.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243-8246.



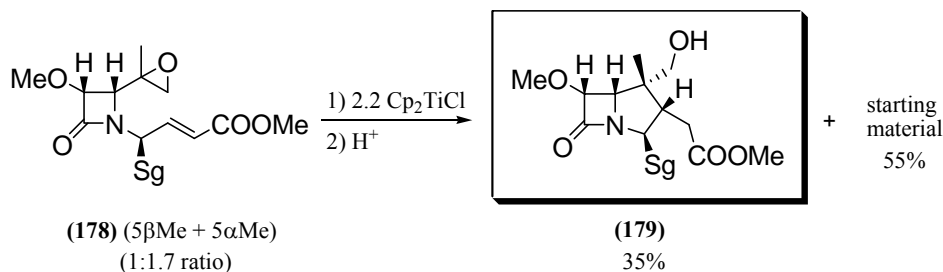
Scheme 50

Thus, the Michael addition of the β -titanoxy-radical derived from **173a** to the α,β -unsaturated γ -lactone led, via a 6-*endo*-trig process, to a 43% yield of **174a**. On the other hand, diastereomer **173c** led under the same conditions to a 57% yield of tribactam (**175c**). In this case the radical formed after the reductive opening of the epoxide attacked the lactone carbonyl group, thus leading to the corresponding β -titanoxyderivative, which was subsequently eliminated during the work-up. No cyclized products were obtained when epoxides **173b-d** were used as substrates, but olefins, resulting from deoxygenation of the starting material, were found. The absence of cyclization products in this case may well be put down to the fact that the (C-6-O) σ^* orbital of the initial radical cannot align correctly with the enone π -orbital. Surprisingly, all the epoxy β -lactams studied afforded amines **177** as minor products. The formation of these compounds can be explained by a 4-*exo*-trig addition of the β -titanoxy-radical to the carbonyl of the lactam followed by an acid-promoted rearrangement (Scheme 51).



Scheme 51

The application of this method was further extended by the same authors, using α,β -unsaturated esters and aldehydes as radical acceptors.¹²² Variations on the carbonated structure of the starting epoxide also led to Ti^{III} -mediated 5-*exo*-trig cyclizations (Scheme 52).¹²³ Thus, a satisfactory yield of carbacepham **179** was obtained from the mixture of epoxides **178** when the level of conversion was low. When epoxides **178** were let to react for 16 hours to increase the degree of conversion, mixtures of unknown compounds were formed.



Scheme 52

¹²² Ruano, G.; Martiáñez, J.; Grande, M.; Anaya, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027.

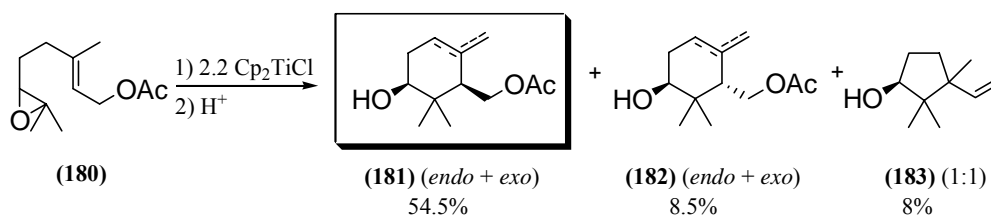
¹²³ Anaya, J.; Fernández-Mateos, A.; Grande, M.; Martiáñez, J.; Ruano, G.; Rubio González, M. R. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 241-248.

C. SYNTHESIS OF TERPENOIDS

A.1. Monocyclizations of monoepoxides of acyclic polyprenes leading to five-, six- and seven-membered rings.

A Ti^{III}-mediated strategy to synthesize cyclic six- and seven-membered ring terpenoids consisting of the opening and ensuing cyclization of monoepoxides of acyclic mono- and sesquiterpenes has been reported.¹²⁴ Attractive aspects of this method are good stereochemical control together with the oxidation termination of the process, which leads regioselectively to exocyclic olefins. Apart from satisfactory yields, this kind of termination improves not only the ionic processes but also other radical cyclizations that afford reduction products.^{88b,89b}

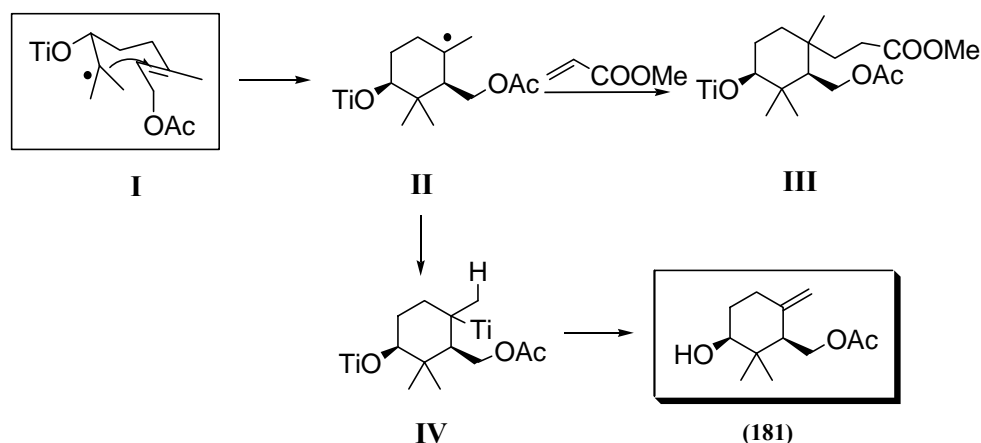
6,7-Epoxygeranyl acetate, **180**, was the first substrate that was made to react with an excess of Cp₂TiCl in THF (Scheme 53). Under these conditions a 63% yield of the 6-*endo* cyclization products (**181** + **182**) was obtained, the *exo* isomers being the major compounds.



Scheme 53

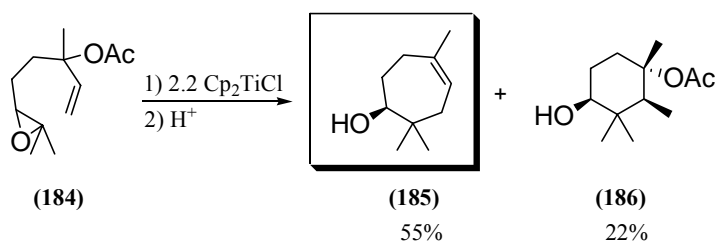
The *cis* relationship between the hydroxyl-group and the acetoxymethyl-group is a consequence of the chair-like transition state of the cyclization step. The formation of **III** when the reaction was carried out in the presence of methyl acrylate strongly supports a stepwise mechanism for this transformation (Scheme 54). The ease of the Cp₂Ti(Cl)H β-elimination from the cyclic alkyltitanium intermediate would account for the observed regioselective exocyclic elimination.

¹²⁴ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.



Scheme 54

Surprisingly, a remarkable 55% of the 7-*endo*-trig cyclized product **185** was obtained with 6,7-epoxylinallyl acetate as substrate (Scheme 55). This transformation constituted a rapid and efficient synthesis of the monoterpene (\pm)-karanahenol. Together with **185**, **186** was obtained as a minor component due to a 6-*exo* cyclization. The protonolysis of the alkyltitanium radical intermediate would explain the formation of this product. Although the preference of nucleophilic radicals to cyclize via a 6-*exo*-trig process rather than the 7-*endo* mode has been reported,¹²⁵ the predominance of the latter form of cyclization in the case of **184** has been attributed to a Thorpe-Ingold effect induced by the methyl and acetate groups at C-3.¹²⁴

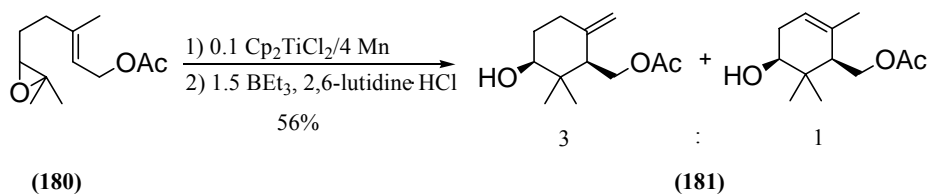


Scheme 55

Two Ti^{III}-catalyzed versions of this homolytic epoxide opening have emerged recently, solving the tediousness of the work-up when stoichiometric amounts are used. Takahashi *et al.* combined 2,6-lutidine·HCl and Et₃B as mediators for the regeneration of the Ti^{IV} species.¹²⁶ Thus, using this system, the best result for the reductive cyclization of 6,7-epoxygeranyl acetate was obtained with the proportions shown in Scheme 56.

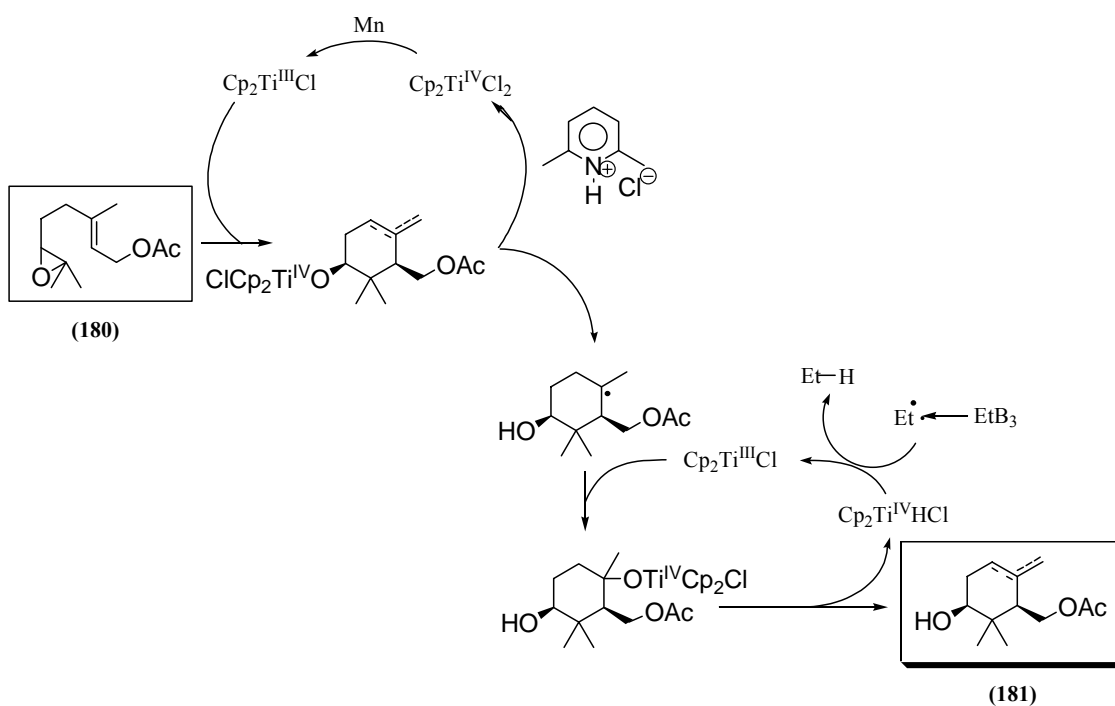
¹²⁵ Beckwith, A. L. J.; Moad, G. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 472-473.

¹²⁶ Fuse, S.; Hanochi, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1961-1963.



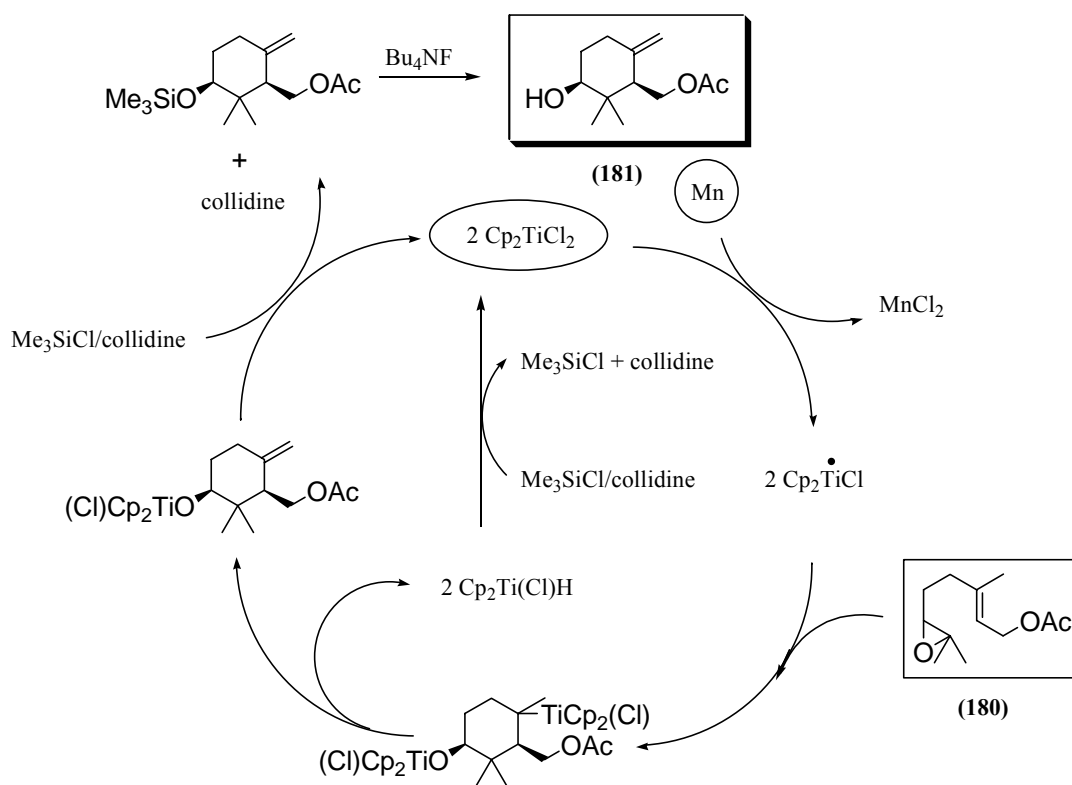
Scheme 56

Bearing in mind the mechanism of the catalytic system, 2,6-lutidine·HCl is thought to form Cp₂TiCl₂ from the titanium alkoxide, whilst Et₃B promotes the regeneration of Cp₂Ti(Cl)H to give Cp₂TiCl. The proposed catalytic system is shown in Scheme 57.



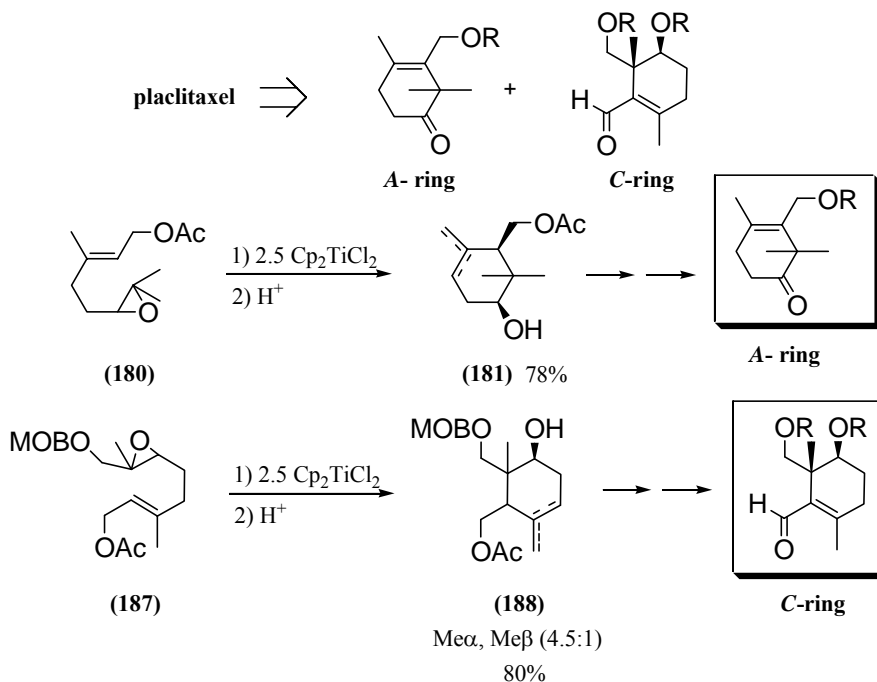
Scheme 57

A second catalytic cycle was developed in our laboratory.^{100b} Thus, a series of acyclic monoepoxyterpenoids were cyclized using 0.2 equivalents of Cp₂TiCl₂, 8.0 equivalents of Mn, 4.0 equivalents of TMSCl and 7.0 of 2,4,6-collidine. The catalytic cycle is shown in Scheme 58. With 6,7-epoxygeranyl acetate a 51% yield of **181** *exo* was obtained after column purification by column chromatography.



Scheme 58

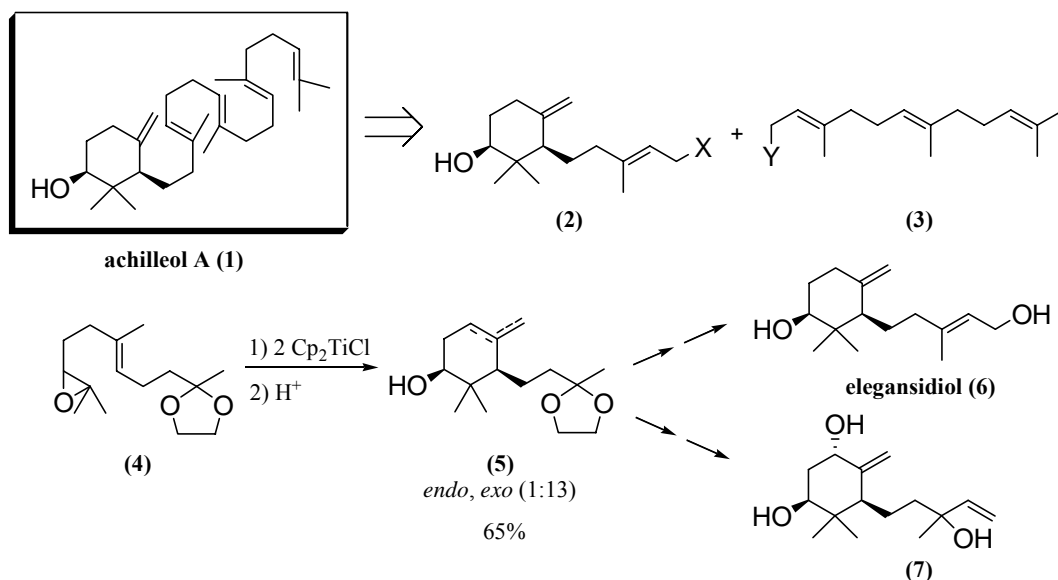
Ti^{III}-mediated 6-*endo* cyclizations have been used in a number of synthetic endeavors. In their studies into the synthesis of paclitaxel, T. Takahashi *et al.* prepared the A- and C-ring synthons of this compound starting from geraniol (Scheme 59).¹²⁷



Scheme 59

¹²⁷ Nakai, K.; Kamoshita, M.; Doi, T.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855-7857.

Another interesting example of the application of this method was the first synthesis of the monocyclic triterpene achilleol-A (**1**) in our laboratories.¹²⁸ In this convergent approach the monocyclic synthon was prepared from epoxide **4**, obtained from commercial geranylacetone (**49**) (Scheme 60).



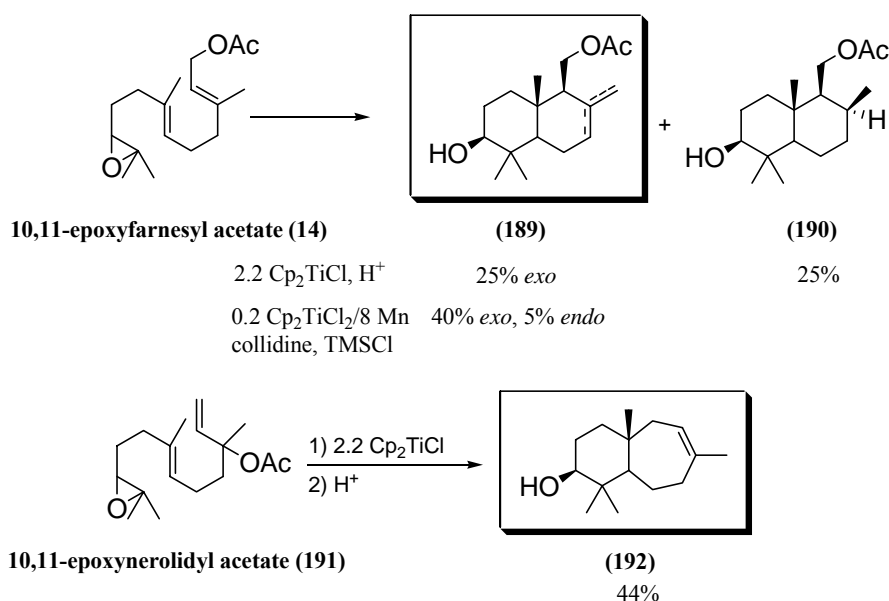
Scheme 60

The same starting epoxide was used by Cárdenas and Cuerva in their synthesis of sesquiterpene **7**.^{100b} A Ti^{III} -catalytic protocol was used in this work.

A.2. Domino Cyclizations

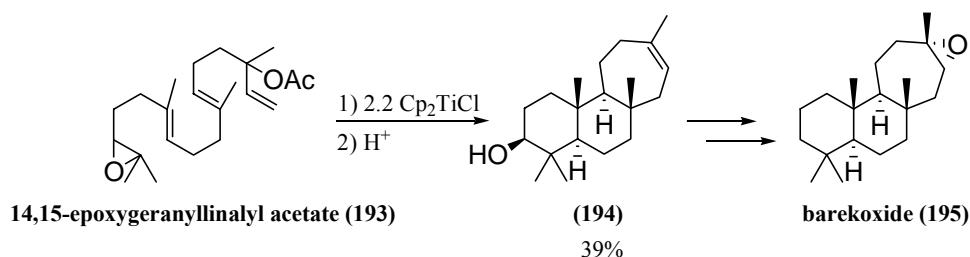
Initial results of Cp_2TiCl -mediated cascade radical cyclizations aimed at synthesizing polycyclic terpenoids were obtained when 10,11-epoxyfarnesyl acetate, **14**, and 10,11-epoxysterolidyl acetate, **191**, were exposed to an excess of $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ (Scheme 61).¹²⁴ Both the drimane derivatives **189** and **190** and the 6+7 bicyclic system **192** were obtained via 6-*endo*/6-*endo*, and 6-*endo*/7-*endo* processes respectively. The latter compound proved to be a valuable intermediate in the synthesis of daucanes via A-ring construction.

¹²⁸ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.



Scheme 61

It has been recently described an application of the catalytic version for the synthesis of terpenoids with seven-membered carbocycles like barekoxide (**195**) from 14,15-epoxygeranylinalyl acetate (**193**) (Scheme 62).¹²⁹



Scheme 62

The use of the catalytic version improves the efficiency of this reaction considerably. Thus, in the case of **189** an extra 15% was obtained compared to the stoichiometric version. Under these catalytic conditions different natural drimanes presenting antifeedant activity have been synthesized.¹³⁰

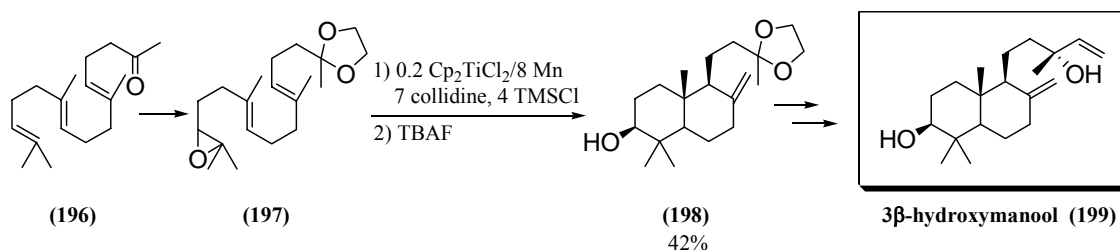
The versatility of this strategy for the rapid preparation of different bicyclic terpenoids is shown once more with the synthesis of 3 β -hydroxymanool (**199**),¹⁰⁰ⁱ a labdane isolated from *Gleichemia japonica*.¹³¹ Thus the opening and cyclization of the epoxyketal deriving from

¹²⁹ Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14911-14921.

¹³⁰ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.

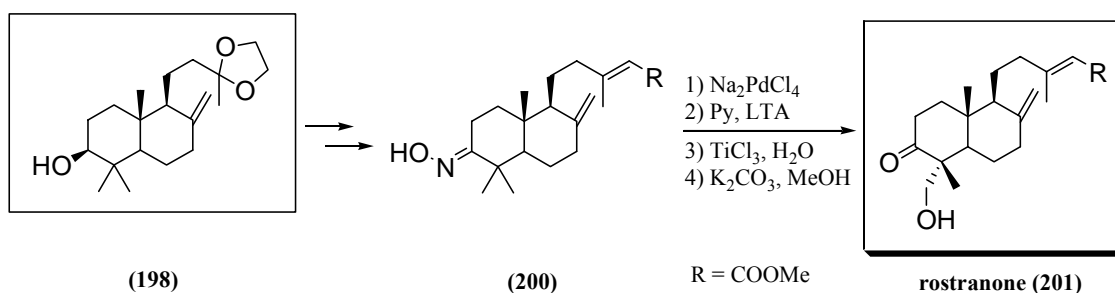
¹³¹ Munesada, K.; Siddiqui, H. L.; Suga, T. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1533-1536.

farnesylketone gave 42% of bicyclic **198**, which after straightforward transformation was converted into the natural product (Scheme 63).



Scheme 63

Bicyclic **198** has also been used as an intermediate in a new synthesis of the labdane rostranone (**201**) (Scheme 64), isolated from *Nolana rostrata*.¹³² In this approach, the protocol for the titanocene-mediated cyclization of monoepoxides, used for the construction of **198**, was combined with a Pd-mediated functionalization of the equatorial methyl group at C-4 on the A-ring of cyclic terpenoids.¹³³



Scheme 64

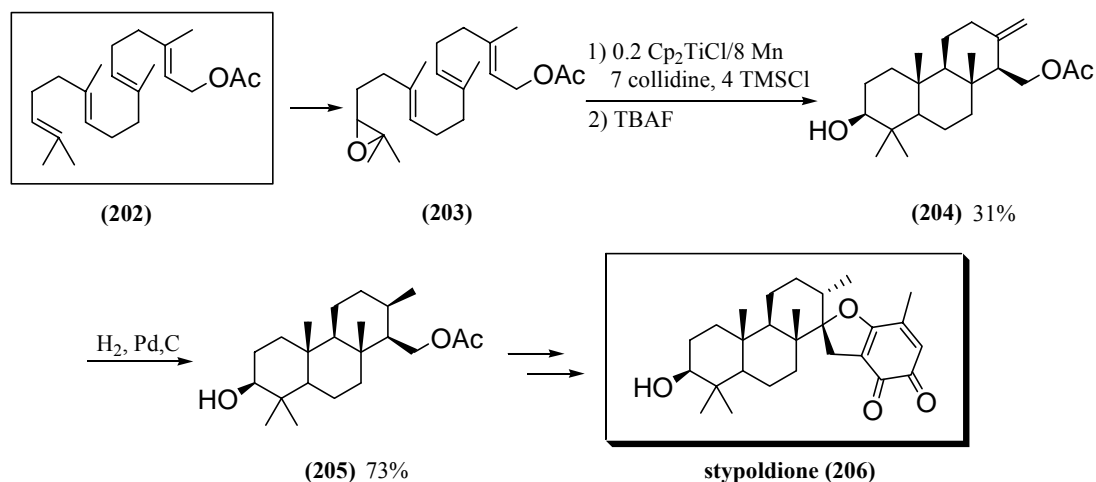
A formal synthesis of the marine metabolite stypoldione (**206**), which shows interesting antitumoral activity, was accomplished starting from geranylgeranyl acetate (**202**) (Scheme 65).¹⁰⁰ⁱ Thus, subjection of this polyprenoid to the protocol for van Tamelen selective epoxidation, followed by the Ti^{III}-mediated homolytic opening of the corresponding epoxide and ensuing cyclization and finally a triple 6-*endo* process, afforded a 31% yield of anticopalane **204**. Worth emphasizing is the total stereochemical control of the cyclization towards the

¹³² Garbarino, J. A.; Chamy, M. C.; Gambaro, V. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2833-2836.

¹³³ a) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4293-4296. b) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8265-8272.

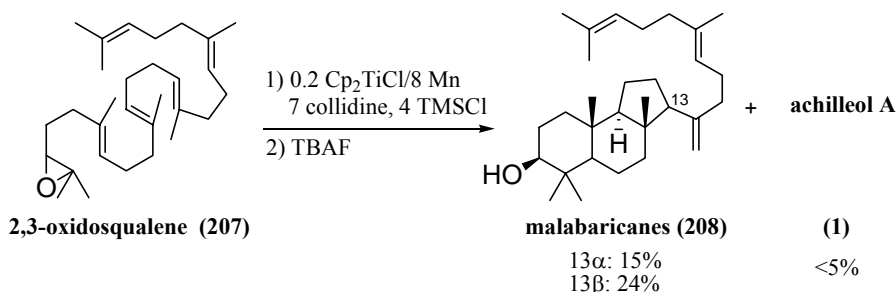
Antecedentes

tricycle *trans/anti-trans*. Catalytic hydrogenation of **204** led to **205**, completing in this way the formal synthesis of stypoldione (**206**).¹³⁴



Scheme 65

The opening and cyclization of 2,3-oxidosqualene (**207**) gave a 31% yield of malabaricanes (**208**)¹³⁵ together with a minor quantity of achilleol-A (**1**), in a process that mimics the action of the enzymes involved in the biosynthesis of triterpenes (Scheme 66). The formation of the malabaricanes takes place via a tandem 6-*endo*/6-*endo*/5-*exo* process as a consequence of the substitution pattern of the double bonds in squalene. The isolation of achilleol-A demonstrates once again that these cyclizations take place in a non-concerted fashion via discrete mono-, bi- and tricyclic carbon-centered radicals. Theoretical calculations have been made to gain more information about the nature of the process. Thus, both concerted and stepwise mechanisms were considered and the pathways were carried out at DFT level finding energy minima for each intermediate radical.¹⁰⁰ⁱ



Scheme 66

¹³⁴ a) White, S. J.; Jacobs, R. S. *Mol. Pharmacol.* **1983**, *24*, 500-508. b) O'Brien, E. T.; Asai, D. J.; Jacobs, R. S.; Wilson, L. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *35*, 635-642. c) Xing, X.; Demuth, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537-544.

¹³⁵ a) Jakupovic, J.; Eid, F.; Bohlmann, F.; El-Dahmy, S. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1536-1538. b) Marner, F. J.; Freyer, A.; Lex, J. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3709-3712.

A.3. Transannular cyclizations

Germacranolides such as (+)-costunolide (**209**), stenophyllolide (**214**), and salonitenolide (**218**) can be obtained in multigram quantities from different *Asteraceae* and thus constitute excellent chiral starting materials for the synthesis of eudesmanolides or elemanolides such as vernolepine and other derivatives.¹³⁶ In this context the exposure of epoxygermacranolide (**210**), obtained in high yields from costunolide, to an excess of Ti^{III} led to a 91% yield of dihydroreynosin (**211**), a natural product isolated from *Michelia compesa*¹³⁷ (Scheme 67). Analogously 1,10-epoxycostunolide (**212**), was transformed efficiently into (+)-reynosin (**213**),^{136d} a natural eudesmanolide isolated from *Ambrosia contertiflora*.¹³⁸ The Ti^{III}-catalyzed cyclization protocol, which uses TMSCl/collidine as Ti^{III} regenerator, proved to mediate this skeletal interconversion. Thus, exposure of **210** to these catalytic conditions led to a 74% yield of **211** whilst the stenophyllolide derivative **215** afforded a 50% yield of natural eudesmanolide (**216**). Restoration of the conjugated double bond permitted the transformation of **216** into the also naturally occurring (+)-9 β -hydroxyreynosin (**217**). Both molecules were isolated from *Inula heterolepis* and *Artemisia herbaalba* respectively.¹³⁹ The versatility of this transformation was once again proven by obtaining a 47% yield of (+)- β -cyclopyrethrosin (**220**), via the titanocene-mediated cyclization of 8,12-lactone **219**, which was obtained easily from salonitenolide (**218**).¹⁴⁰

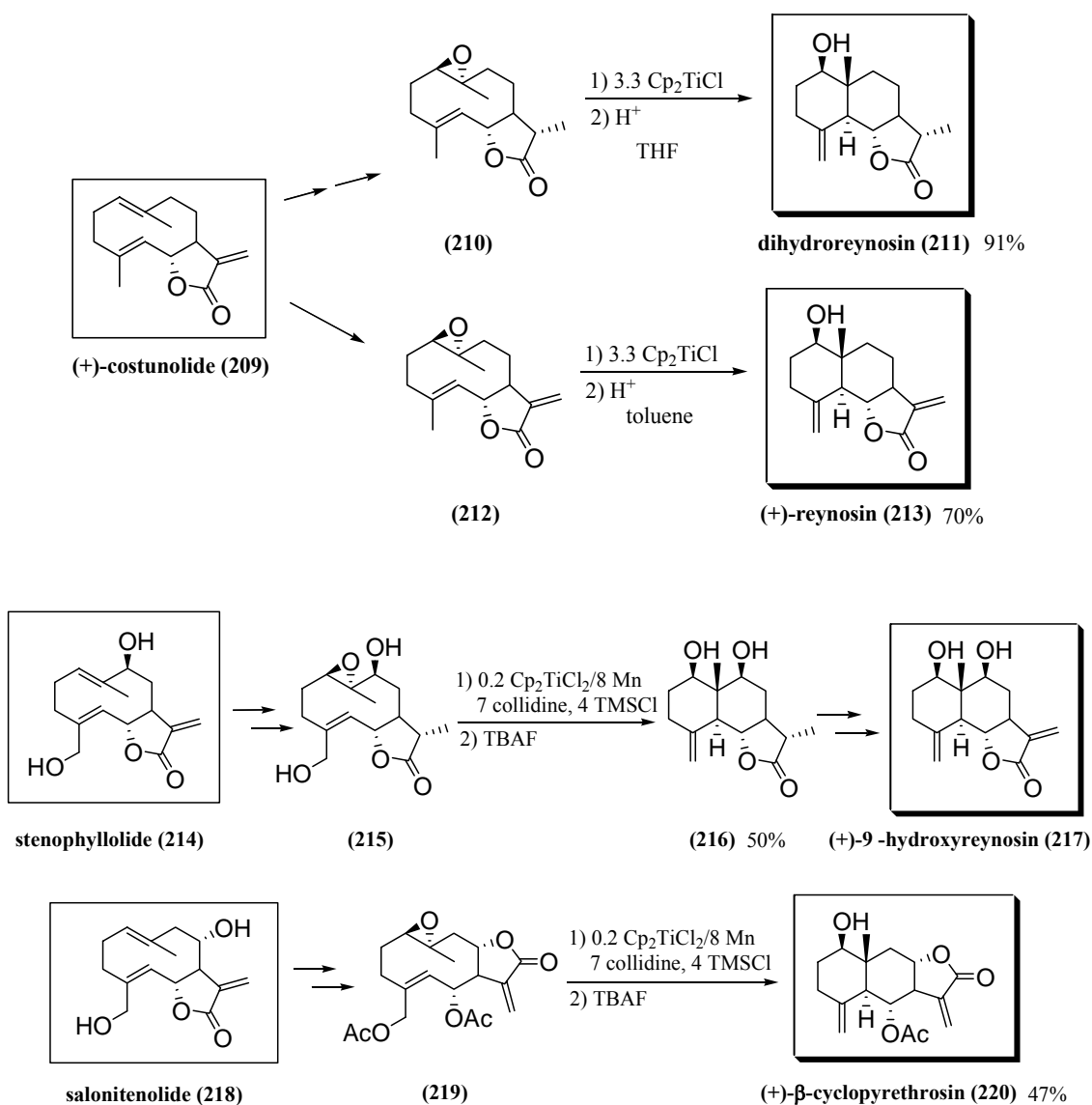
¹³⁶ a) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Morales, V.; Álvarez, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1034-1035. b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1401-1404. c) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Barragán, A.; Álvarez, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 4107-4113. d) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. e) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461-5469.

¹³⁷ Ogura, M.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 957-961.

¹³⁸ Yoshioka, H.; Renold, W.; Fischer, N. H.; Higo, A.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 823-832.

¹³⁹ a) Bohlmann, F.; Ates, N.; Grenz, M. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1166-1168. b) Ahmed, A. A.; Abou-El-Ela, M.; Jakupovic, J.; Scif-El-Din, A. A.; Sabri, N. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3361-3363.

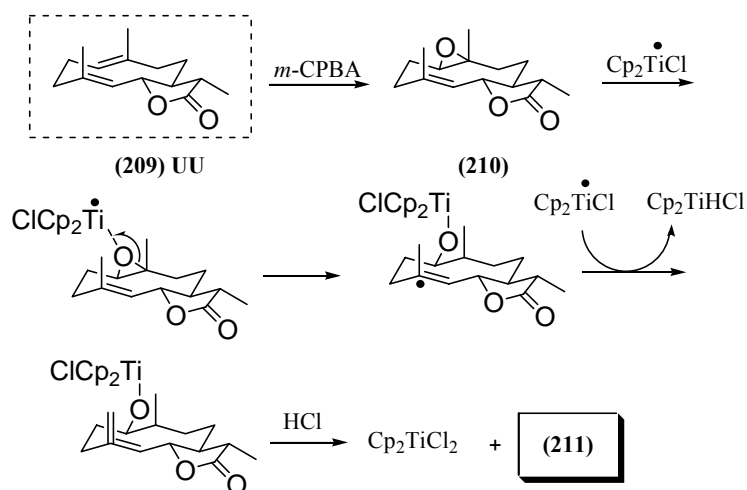
¹⁴⁰ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *11*, 1935-1938.



Scheme 67

The known UU preferred conformation in solution for germacranolides such as **217**,¹⁴¹ has been proposed to explain not only the good-to-excellent yields of these transannular cyclizations but also the high control of the regio- and stereoselectivity of the process (Scheme 68). Thus, this conformation allows for the overlap between the π -orbital of the C-4-C-5 double bond and the incipient p-orbital that develops at C-10, leading to a 6-*endo* cyclization via a *trans*-fused chair/chair-like transition state, which is responsible for the control of the regio- and stereochemistries of the product.^{136d}

¹⁴¹ Watson, W. H.; Kashyap, R. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2521-2524.

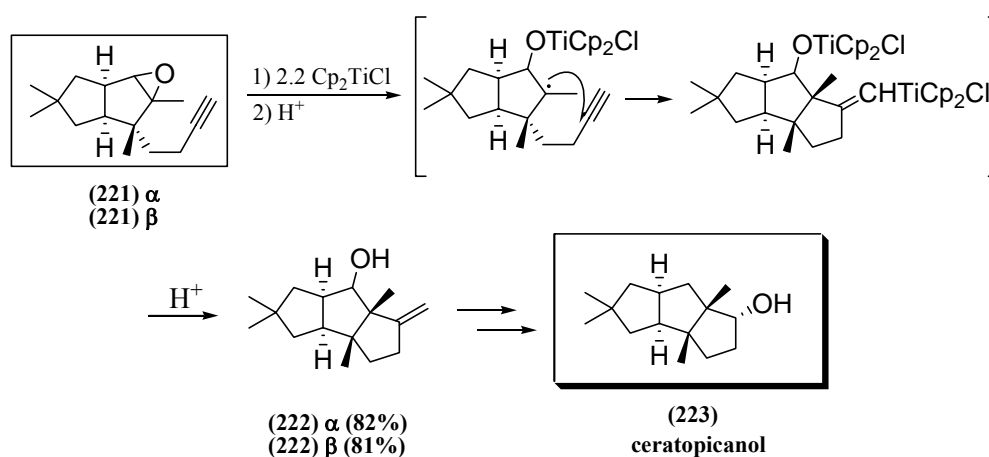


Scheme 68

A.4. Cyclizations to other kind of terpenoids

Synthesis of (\pm)-ceratopicanol

One of the first examples of polycyclic synthesis using this Ti^{III} -based methodology was that of ceratopicanol (**223**). In their route to this natural compound,¹⁴² Clive *et al.* performed the cyclization of epoxyalkynes **221** with 2.2 equivalents of Cp_2TiCl_2 and an excess of Mn to give, via a 5-*exo*-dig process, 82% and 81% of the tricyclic compounds **222**, which were further transformed into (\pm)-ceratopicanol in five steps (Scheme 69).¹⁴³



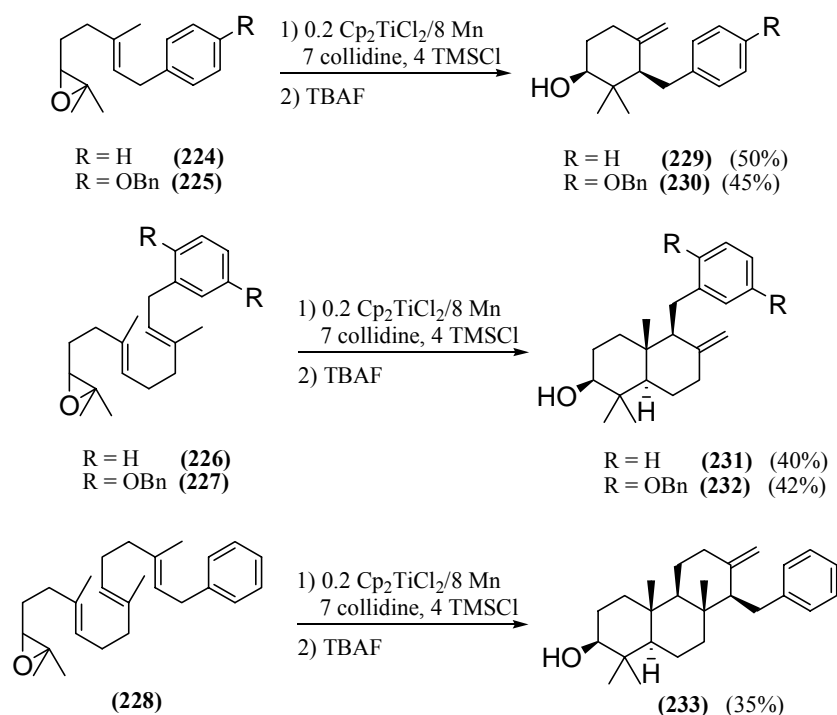
Scheme 69

¹⁴² Hanssen, H. P.; Abraham, W. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2175-2180.

¹⁴³ Clive, D. L. J.; Magnuson, S. R.; Manning, H. W.; Mayhew, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095-2108.

Synthesis of meroterpenoids

Ti^{III}-catalyzed cyclizations of the aryl epoxyterpenoids **224-228**, obtained by Stille coupling of the arylstannanes and the corresponding epoxyterpenes, led to the cyclic meroterpenoids **229-233** (Scheme 70).¹⁴⁴ These processes followed cyclization and termination models previously established for the corresponding acetoxyterpenes.^{100i,124}

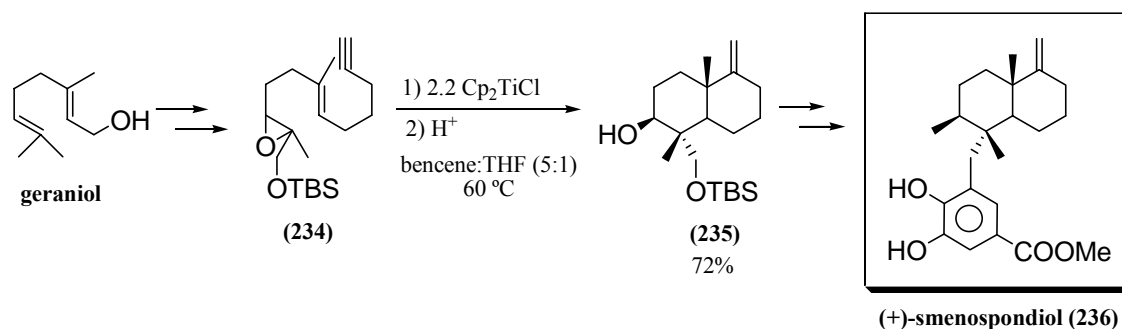


Scheme 70

Meroterpenoid (+)-smenospondiol (**236**), which presents interesting biological properties, has been synthesized employing a Ti^{III}-mediated cascade cyclization of epoxide **234** as key step (Scheme 71).¹⁴⁵ Optimization of the cyclization conditions involved the use of a mixture of benzene and THF (5:1) at reflux to afford a 72% yield of bicyclic **235**. From **235** the synthesis of (+)-smenospondiol (**236**) was accomplished in 11 steps.

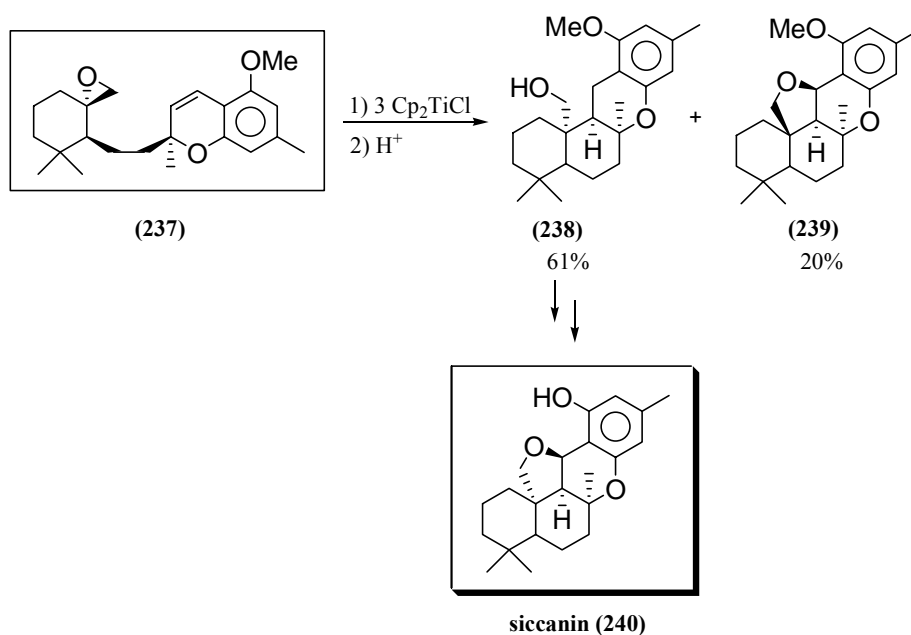
¹⁴⁴ Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806.

¹⁴⁵ Haruo, Y.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2001**, 1935-1937.



Scheme 71

Siccanin (**240**) is a mould metabolite isolated from *Helminthosporium siccans*¹⁴⁶ with a potent antifungal activity.¹⁴⁷ Its appealing biological interest has attracted the attention of a number of chemists. Among them, Trost *et al.* have developed a synthetic route to this compound involving the radical cyclization of epoxide **237** and using an excess of Cp_2TiCl_2 (Scheme 72).¹⁴⁸ The tricyclic alcohol thus obtained is converted into siccanin (**240**) after two further chemical transformations.



Scheme 72

¹⁴⁶ Ishibashi, K. *J. Antibiot. Ser. A* **1962**, *15*, 161-167.

¹⁴⁷ a) Ishibashi, K.; Hirai, K.; Arai, M.; Sugasawa, S.; Endo, A.; Yasumura, A.; Matsuda, H.; Muramatsu, T. *Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.* **1970**, *22*, 1. b) Bellotti, M. G.; Riviera, L. *Chemioterapia* **1985**, *4*, 431-433.

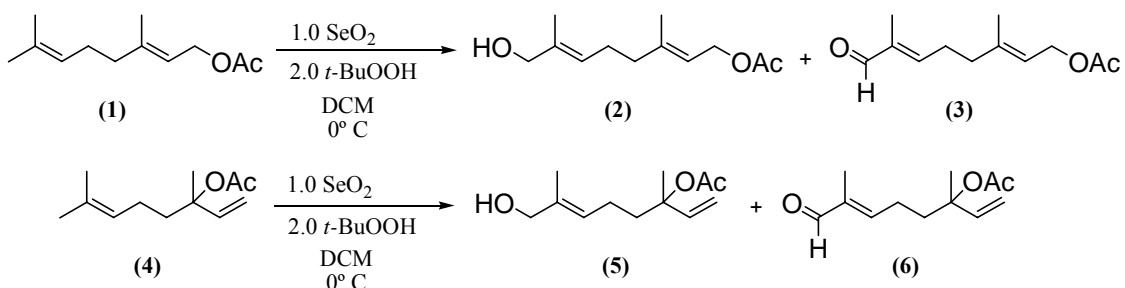
¹⁴⁸ a) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947. b) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565-12579.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. FUNCIONALIZACIÓN REGIOSELECTIVA DE POLIPRENOS ACÍCLICOS.

1.1. FUNCIONALIZACIÓN ALÍLICA EMPLEANDO SeO₂.

La metodología principal para obtener productos hidroxilados alílicamente a partir de los correspondientes poliprenos acíclicos recogida en bibliografía consiste en el empleo de cantidades catalíticas de SeO₂ y *t*-BuOOH como reoxidante.¹ Esta metodología no resultó adecuada en nuestras manos, ya que el intento de reproducir estos resultados empleando acetato de geranilo (**1**) como sustrato de partida resultó poco fructífero, puesto que la reacción transcurría muy lentamente hasta la obtención de rendimientos observables (Tabla 1, entrada 1). Debido a ello decidimos emplear cantidades mayores de oxidante, metodología también recogida en bibliografía.² Las primeras pruebas realizadas sobre acetato de geranilo (**1**) y acetato de linalilo (**4**), empleando 1.0 equivalentes de SeO₂, 2.0 equivalentes de *t*-BuOOH, DCM como disolvente y 0° C de temperatura como condiciones iniciales (Esquema 1), condujeron a resultados no del todo satisfactorios (Tabla 1, entradas 2 y 7).



Esquema 1

En estos casos la reacción se dejó evolucionar hasta conversión total del producto de partida, observándose la formación de aldehídos consecuencia de la sobreoxidación del hidroxilo deseado. Los resultados globales de formación del alcohol pueden aumentar tras la fácil reducción de los aldehídos formados empleando NaBH₄ (rendimientos en torno al 70% en todos los casos). Con la finalidad de mejorar estos resultados iniciales, los esfuerzos se dirigieron hacia la optimización de las condiciones experimentales para llevar a cabo esta transformación. Así, cuando se emplearon 0.7 equivalentes de SeO₂ y la reacción se dejó

¹ a) Bhalerao, U. T.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4835-4840. b) M. A. Umbreit; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5527. c) Li, Y.; Li, W.; Li, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2953-2956. d) Marshall, J. A.; Jenson, T. M.; DeHoff, B. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3860-3866.

² Kulcitki, V.; Ungur, N.; Vlad, P. F.; Gavagnin, M.; Castelluccio, F.; Cimino, G. *Synthesis* **1999**, *3*, 407-410.

Resultados y Discusión

evolucionar a 0° C hasta desaparición del producto de partida, nuevamente se obtuvieron pobres resultados del producto deseado (Tabla 1, entrada 3). El aldehído-derivado era otra vez el principal subproducto. Para evitar la pérdida global de rendimiento debida a este proceso de sobreoxidación, realizamos diferentes pruebas con los productos **1** y **4** modificando la cantidad de SeO₂ empleada y el tiempo de reacción (Tabla 1, entradas 4-6, y 7-9).

Tabla 1. Reacción de **1**, **4**, **7** y **11** con SeO₂.

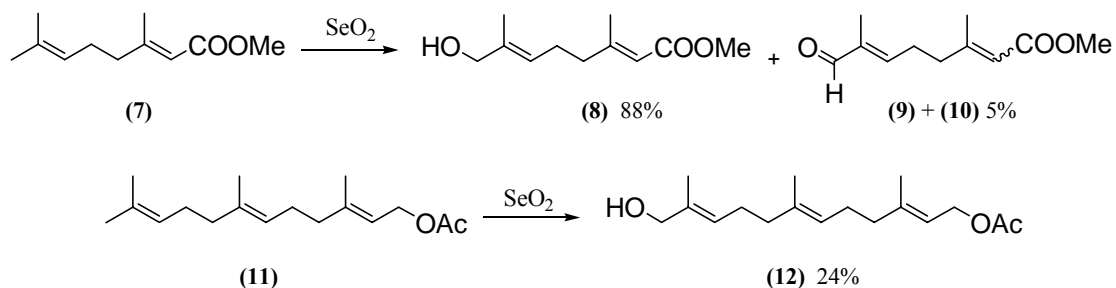
Entrada ^a	Substrato	SeO ₂ (equivalentes)	Tiempo (horas)	Producto (rendimiento %)	Subproducto (rendimiento %)
<u>1</u>	1	0.05	24	2 (33%)	3 (10%)
<u>2</u>	1	1.0	7	2 (49%)	3 (28%)
<u>3</u>	1	0.7	6	2 (55%)	3 (23%)
<u>4</u>	1	0.5	6	2 (50%)	3 (2%)
<u>5</u>	1	0.5	3	2 (75%) ^b	3 (11%) ^b
<u>6</u>	1	0.5	1	2 (38%)	3 (<1%)
<u>7</u>	4	1.0	8	5 (52%)	6 (29%)
<u>8</u>	4	0.7	6	5 (60%)	6 (21%)
<u>9</u>	4	0.5	3	5 (81%) ^b	6 (8%) ^b
<u>10</u>	7	0.5	2.5	8 (88%) ^b	9+10 (5%) ^b
<u>11</u>	11	0.5	1.5	12 (24%) ^b	-
<u>12</u>	11	0.5	4	12 (21%) ^b	-

^a Todas las reacciones se realizaron a 0° C, empleando 2.0 equivalentes de *t*-BuOOH y 10.0 mL de DCM por cada equivalente de producto de partida. ^b Basado en la recuperación de producto de partida.

A partir de estos resultados se puede deducir que tiempos prolongados de reacción, dejando evolucionar hasta desaparición del producto de partida, no conducen satisfactoriamente hacia buenos rendimientos de producto deseado. La transformación más eficiente tiene lugar cuando se emplean 0.5 equivalentes de oxidante y la reacción se deja evolucionar hasta no más de 3 horas, donde la transformación de producto de partida es próxima a un 60%, controlando la reacción por CCF (Tabla 1, entradas 5 y 9). En algunas citas de bibliografía aparece ya indicado que las reacciones no deben ser evolucionadas hasta más allá de 2/3 de transformación del producto de partida.³

³ Sharpless, K. B.; Gordon, K. M.; Lauer, R. F.; Singer, S. P.; Young, M. W. *Chem. Scr.* **1975**, *8A*, 9-13.

Al aplicar el método sobre un sesquiterpeno como acetato de farnesilo (**11**), cuya estructura acíclica contiene tres dobles enlaces diferentes, no obtenemos buenos resultados, resultando una compleja mezcla de productos. La aplicación de las condiciones de reacción optimizadas sobre geraniato de metilo (**7**) condujo hacia los mejores rendimientos (88%) de hidroxilo-derivado (**8**), con muy bajos rendimientos del aldehído correspondiente (observando mezcla de aldehídos *2E* y *2Z*, **9** y **10** respectivamente) (Tabla 1, Esquema 2).

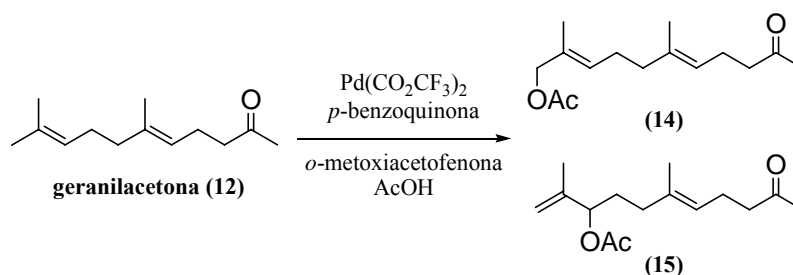


Esquema 2

Tras los resultados obtenidos, el empleo de SeO_2 no puede ser considerado el método más adecuado para la oxidación alílica de poliprenos acíclicos con más de dos dobles enlaces.

1.2. FUNCIONALIZACIÓN ALÍLICA CON Pd(CO₂CF₃)₂.

Otra posibilidad para obtener productos funcionalizados alílicamente es el empleo de complejos de Pd^{II}.⁴ Los estudios iniciales los realizamos oxidando regioselectivamente el doble enlace terminal de geranilacetona (**13**) comercial empleando AcOH como nucleófilo, cantidades catalíticas de Pd(CO₂CF₃)₂, *orto*-metoxiacetofenona como ligando auxiliar y *para*-benzoquinona como reoxidante, a temperatura ambiente (Tabla 2). El principal inconveniente de esta reacción radica en alcanzar una situación de equilibrio entre elevados porcentajes de transformación del producto de partida y buena selectividad entre acetato primario y secundario.⁵



Esquema 3

La geranilacetona (**13**) es inicialmente convertida en complejo π -alilo terminal por reacción con el Pd^{II} que es posteriormente transformado en Pd⁰ tras ataque del oxígeno nucleofílico (Figura 1). El ciclo catalítico propuesto se completa con la oxidación de Pd⁰ hasta Pd^{II} por parte del agente reoxidante (*p*-benzoquinona).

Bajo las condiciones iniciales, con 0.05 equivalentes de Pd(CO₂CF₃)₂, la reacción se muestra muy lenta e ineficaz, puesto que son necesarios tres días para que se consuma todo el producto de partida (controlando por CCF), y se obtiene un pobre rendimiento aunque buena selectividad entre los productos acetato primario (**14**) y secundario (**15**) (Tabla 2, entrada 1). Para intentar mejorar los resultados se empleó una mayor cantidad de Pd(CO₂CF₃)₂ (Tabla 2, entradas 2-3, 5-6), consiguiéndose aumentar el porcentaje de transformación de producto de

⁴ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents*; S. D. Burke, R. L. Danheiser, Eds.; John Wiley and Sons, Chichester **1999**.

⁵ McMurry, J. E.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187-4190.

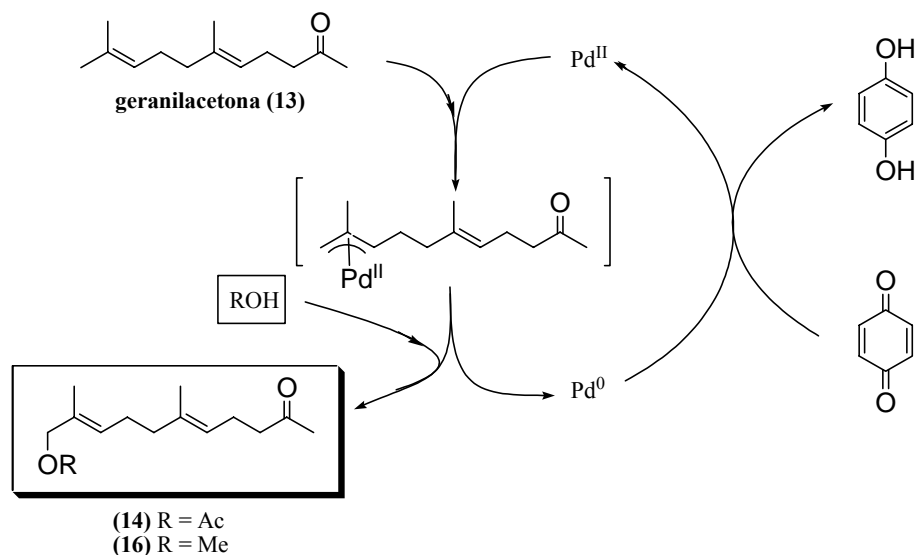


Figura 1. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de **13** con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$.

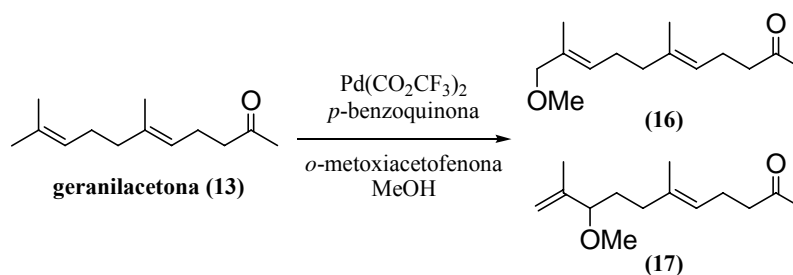
partida, aunque se produce una pérdida en la selectividad del ataque nucleofílico. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando se emplearon 0.25 equivalentes de $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ y se aumentó la temperatura de la reacción hasta los 45°C (entrada 6). Bajo estas condiciones los productos **14** y **15** fueron obtenidos tras 27 horas de reacción con un 47% de rendimiento, y una distribución de 2.5:1.0 favorable al acetato primario (**14**).

Tabla 2. Reacción de **13** con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ y AcOH como disolvente.

Entrada ^a	Substrato	$\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ (equiv.)	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	Proporción 14:15
<u>1</u>	13	0.05	25	73	10	7.5:1.0
<u>2</u>	13	0.10	25	48	28	3.0:1.0
<u>3</u>	13	0.25	25	48	33	3.0:1.0
<u>4</u>	13	0.05	45	16	32	2.5:1.0
<u>5</u>	13	0.10	45	25	40	2.0:1.0
<u>6</u>	13	0.25	45	27	45	2.5:1.0

^a Las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.2 equivalentes de *o*-metoxiacetofenona, 1.0 equivalentes de *p*-benzoquinona y 8.0 mL de AcOH.

Se estudió entonces la utilización de MeOH en lugar de AcOH como nucleófilo para obtener éteres alílicos. La reacción transcurre de manera similar obteniendo también mezclas de los éteres alílicos (Esquema 4, Tabla 3), con proporciones de catalizador:substrato de 0.25:1.0.



Esquema 4

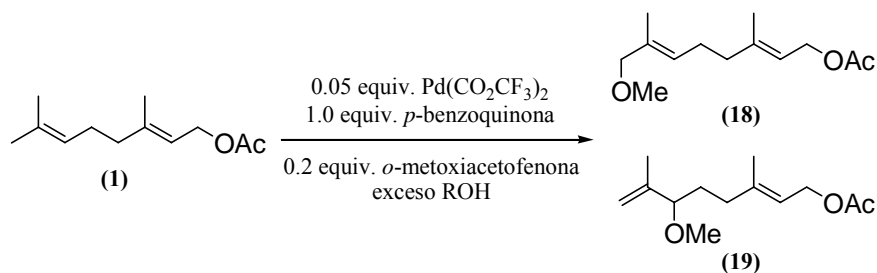
Se obtienen los mejores rendimientos (Tabla 3, entradas 3 y 6) y de entre ellos el mejor resultado, entrada 3 (59%) se consigue a temperatura ambiente en este caso. Se observa de manera general que se produce una pérdida en la selectividad al aumentar la cantidad de $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$.

Tabla 3. Reacción de **13** con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ y MeOH como disolvente.

Entrada ^a	Substrato	$\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ (equiv.)	Temperatura (° C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	Proporción 16:17
<u>1</u>	13	0.05	25	50	44	3.5:1.0
<u>2</u>	13	0.10	25	48	53	2.5:1.0
<u>3</u>	13	0.25	25	48	59	1.5:1.0
<u>4</u>	13	0.10	45	20	29	2.5:1.0
<u>5</u>	13	0.10	45	30	44	1.5:1.0
<u>6</u>	13	0.25	45	20	55	1.0:1.0


^a Todos los experimentos fueron realizados empleando 0.2 equivalentes de *o*-metoxiacetofenona, 1.0 equivalentes de *p*-benzoquinona y 8.0 mL de MeOH.

También se estudió el empleo de acetato de geranilo (**1**) como substrato para la oxidación alílica con $\text{Pd}(\text{CO}_2\text{CF}_3)_2$ y MeOH como nucleófilo, obteniéndose los éteres alílicos **18** y **19** (Esquema 5, Tabla 4). Hay que destacar que no se mejoraron ostensiblemente los resultados obtenidos con geranylacetona (**13**). Se estudió ahora la influencia de la cantidad de reoxidante utilizada, concluyéndose que el aumento de la cantidad de *p*-benzoquinona no supone un factor determinante en el desarrollo de la reacción.



Esquema 5

Tabla 4. Reacción de **1** con Pd(CO₂CF₃)₂ y MeOH como disolvente.

Entrada ^a	Substrato	Pd(CO ₂ CF ₃) ₂ (equiv.)		Temperatura (° C)	Tiempo (horas)	Rendi- miento (%)	Proporción 18:19
<u>1</u>	1	0.05	1.0	25	96	30	3.5:1.0
<u>2</u>	1	0.05	1.0	45	96	37	2.5:1.0
<u>3</u>	1	0.05	5.0	25	96	41	2.0:1.0
<u>4</u>	1	0.05	5.0	45	80	29	1.5:1.0
<u>5</u>	1	0.10	5.0	45	80	34	1.5:1.0
<u>6</u>	1	0.25	5.0	45	80	30	1.0:1.0
<u>7</u>	1	0.25	5.0	25	84	33	2.0:1.0

^a Todos los experimentos fueron realizados empleando 0.2 equivalentes de *o*-metoxiacetofenona, 1.0 equivalentes de *p*-benzoquinona y 8.0 mL de MeOH.

Después de los experimentos llevados a cabo se puede concluir que, en términos generales, esta reacción de oxidación alílica de poliprenos catalizada por paladio, produce rendimientos únicamente moderados debido a la pérdida de control en la regioselectividad observada en el ataque del nucleófilo correspondiente sobre el intermedio π -alilpaladio, que conduce a la formación de una mezcla de productos funcionalizados alílicamente.

1.3. CLORACIÓN ALÍLICA MEDIANTE PhSeCl/NCS.

Se ha estudiado el proceso de cloración alílica realizado sobre poliprenoides poliolefinicos empleando PhSeCl(cat.)/NCS. El empleo de esta metodología permitiría obtener los productos funcionalizados deseados de una manera más fácil y selectiva que las anteriormente descritas. El mecanismo propuesto para esta reacción puede verse descrito en la Figura 2. Tunge y colaboradores proponen para substratos *mono*-olefinicos que los clorofenilselenio-derivados, resultantes de la adición electrofílica, evolucionan en presencia de NCS hacia cloros alílicos con regeneración de PhSeCl. La transformación de los selenuros en buenos grupos salientes con NCS origina la eliminación hacia doble enlace.

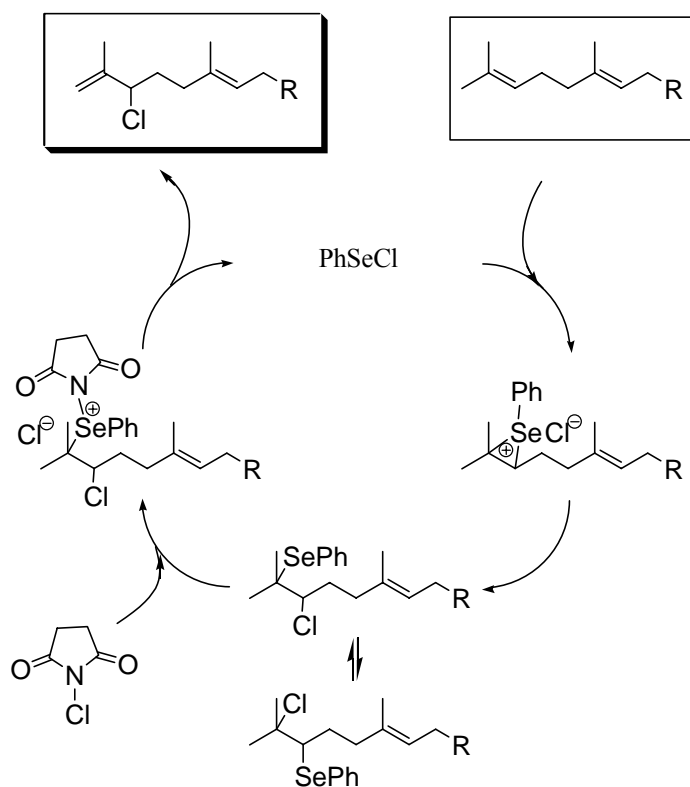
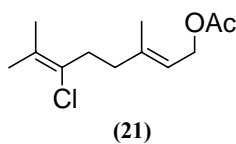


Figura 2. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de cloración alílica de poliprenoides.

Observando el mecanismo de reacción propuesto, si la reacción se lleva a cabo en poliprenoides poliolefinicos se puede prever que la combinación de los efectos del relativamente gran tamaño del electrófilo (PhSe^+), junto con la mínima concentración en el medio de reacción,

podría conducir a una selectividad posicional hacia el grupo isopropilideno terminal debido a su menor impedimento estérico.

Con la finalidad de comprobar esta posibilidad, acetato de geranilo (**1**) se hizo reaccionar con 1.1 equivalentes de NCS y 0.1 equivalentes de PhSeCl en DCM (Figura 3, Tabla 5, entrada 1).⁶ La reacción se completó en 30 minutos y se obtuvo el cloruro alílico secundario (**20**) con un rendimiento del 90%. Por otro lado se obtuvieron también pequeñas cantidades del cloruro vinílico (**21**).



Este resultado preliminar muestra una selectividad muy destacada hacia el doble enlace C-6-C-7 y también demuestra la regioselectividad de la reacción de eliminación hacia el isopropenilcloruro secundario.

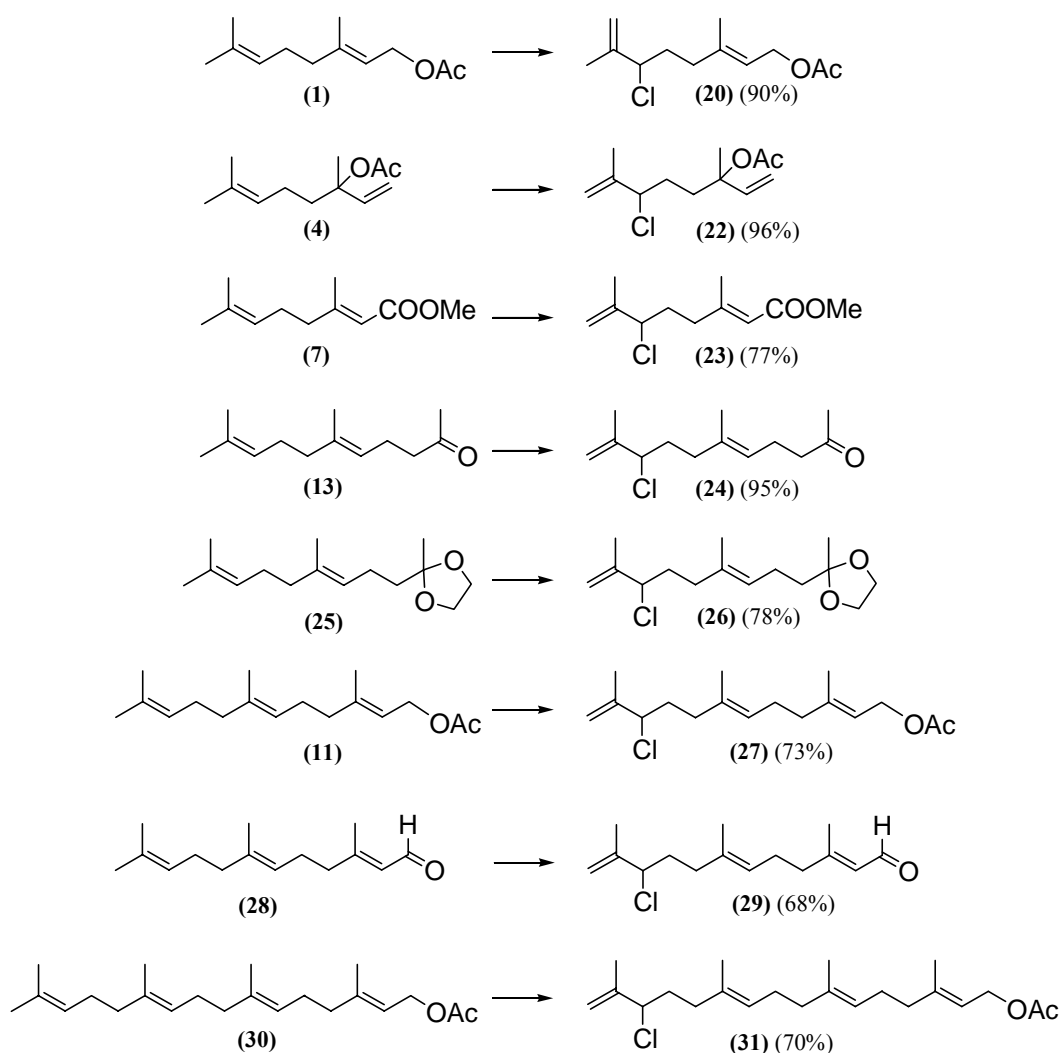
A continuación se probó la influencia de las cantidades de NCS y PhSeCl empleadas (Tabla 5, entradas 2-4). Los mejores rendimientos (94%) se obtienen cuando se emplean 0.05 equivalentes de PhSeCl y 1.1 equivalentes de NCS (entrada 2). A partir de este momento se toman estas condiciones para realizar el resto de reacciones.

En el caso de otras moléculas que posean dos dobles enlaces como acetato de linalilo (**4**), geraniato de metilo (**7**), geranilacetona (**13**) y geranilacetona dietilenacetal (**25**) (Figura 3, Tabla 5, entradas 5-8), se encontraron rendimientos que van desde buenos hasta excelentes (77-96%) e igualmente buenas selectividades posicionales. La reacción es, entonces, compatible con acetatos terciarios, ésteres insaturados, cetonas y acetales. En moléculas donde uno de los dobles enlaces está afectado por un grupo electrón-atrayente se puede señalar la existencia de efectos estereoelectrónicos para justificar la selectividad observada. De todas formas, cuando se emplearon como substratos geranilacetona (**13**) (tabla 5, entrada 7) o su acetal-derivado (**25**) (tabla 5, entrada 8), la discriminación a favor del doble enlace terminal puede ser comprendida únicamente considerando factores estéricos. Este hecho sugiere la posibilidad de que esta reacción podría dar razonablemente buenos resultados con moléculas que presenten un elevado número de dobles enlaces. Afortunadamente, esta suposición fue comprobada en poliprenoides que poseen tres o cuatro dobles enlaces trisubstituidos como acetato de farnesilo (**11**), farnesal

⁶ El DCM es el disolvente más adecuado para estas reacciones debido a su volatilidad y su bajo contenido en agua.

(**28**) y acetato de geranilgeranilo (**30**), pues reaccionan satisfactoriamente (Figura 3, Tabla 5, entradas 9-11). Los resultados obtenidos con acetato de farnesilo (**11**) y acetato de geranilgeranilo (**30**) rendimientos del 73% y 70% respectivamente de los correspondientes cloruros alílicos, **27** y **31**, son los más destacables. De hecho, la selectividad posicional obtenida en la cloración alílica de **30** es mayor que la resultante en reacciones de dihidroxilación asimétrica empleando el catalizador de Noe-Lin,⁷ y sólo es equiparable al empleo del reactivo de Zhang.⁸

Figura 3. Cloruros alílicos obtenidos por reacción de **1**, **4**, **7**, **11**, **13**, **25**, **28** y **30** con PhSeCl/NCS.



⁷ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Lin, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741-8744.

⁸ Corey, E. J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3211-3214.

Tabla 5. Reacción de **1**, **4**, **7**, **11**, **13**, **25**, **28** y **30** con PhSeCl/NCS.

Entrada	Substrato	Tiempo	NCS (equiv.)	PhSeCl (equiv.)	Producto	Rendimiento ^{a,b} (%)
<u>1</u>	1	30 min	1.1	0.1	20	90
<u>2</u>	1	2 h 45 min	1.1	0.05	20	94 ^c
<u>3</u>	1	16 h 15 min	1.1	0.02	20	91
<u>4</u>	1	5 h 15 min	2.2	0.02	20	88
<u>5</u>	4	1 h 35 min	1.1	0.05	22	96
<u>6</u>	7	1 h 30 min	1.1	0.05	23	77
<u>7</u>	13	2 h 30min	1.1	0.05	24	95
<u>8</u>	25	3h 30 min	1.1	0.05	26	78
<u>9</u>	11	4h 30min	1.1	0.05	27	73
<u>10</u>	28	3 h 30min	1.1	0.05	29	74
<u>11</u>	30	3 h	1.1	0.05	31	70

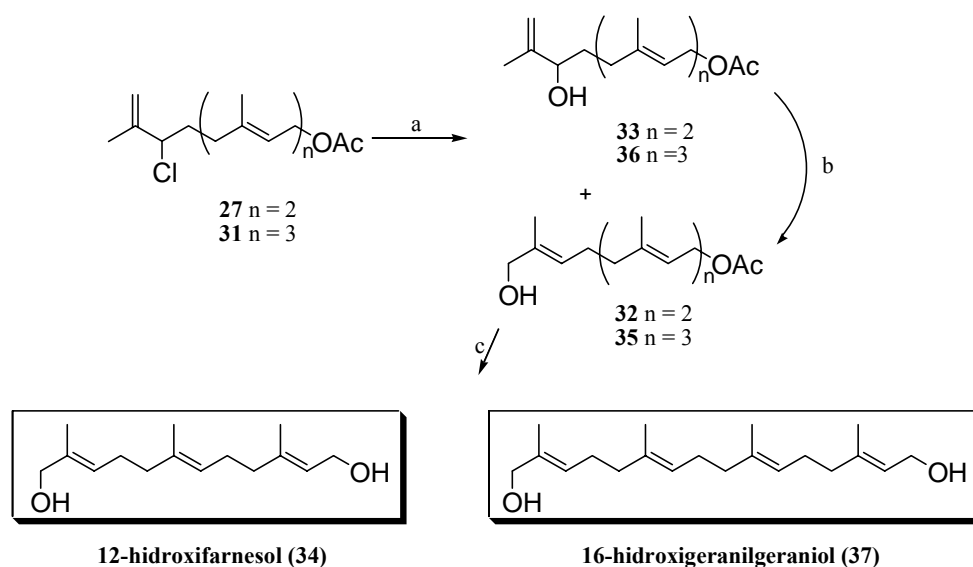
^a Rendimientos tras cromatografía en columna. ^b Cloruros vinílicos análogos a **21** son detectables por ¹H-RMN en pequeñas cantidades en todas las reacciones. ^c Cuando la reacción se realizó con geraniol se obtuvo un 68% del cloruro alílico secundario.

Esta metodología de la cloración alílica regioselectiva, ha sido aplicada en la síntesis de dos terpenoides de interés como son 12-hidroxfarnesol (**34**), compuesto sintético que posee interesantes actividades en el desarrollo de células y regulación de los tejidos,⁹ y el 16-hidroxigeraniogeraniol (**37**), producto natural aislado de *Boletines cavipes*, y que presenta una potente actividad inhibidora de la generación el anión superóxido en células macrófagas¹⁰ y actividad antimicrobiana contra *Helicobacter pylori*¹¹ (Esquema 6).

⁹ DeBarber, A. E.; Bleyle, L. A.; Rouillet, J.-B. O.; Koop, D. R. *Bioch. et Biophys. Acta* **1981**, *1682*, 18-27.

¹⁰ Kamo, T.; Sato, K.; Sen, K.; Shibata, H.; Hirota, M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 958-963.

¹¹ Tago, K.; Minami, E.; Masuda, K.; Akiyama, T.; Kogen, H. *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *9*, 1781-1791.



a) AgBF₄, 2,4,6-colidina, H₂O/acetona, 60-70° C. b) i. MsCl, Py; ii. acetona/H₂O, NaOAc, reflujo;
c) K₂CO₃, MeOH, 25° C.

Esquema 6

La síntesis de **34** ha sido abordada a partir del cloro-derivado **27**, a través de una sencilla secuencia de dos etapas. La hidrólisis mediada por AgBF₄ de **27** conduce con un 40% de rendimiento al correspondiente hidroxi-derivado primario **32** junto con un 45% del alcohol secundario **33**. Se ha aumentado la eficiencia global de este proceso sintético gracias a la conversión de **33** en **32** con un 41% de rendimiento, a través de mesilación e hidrólisis subsiguiente con acetona/H₂O, procedimiento previamente descrito por nuestro grupo de investigación.¹² La saponificación del acetato con K₂CO₃/MeOH conduce a la obtención del diol deseado **34**.

Siguiendo la misma secuencia sintética, el compuesto **37** se obtiene a partir de acetato de geranilgeranilo (**30**) con un rendimiento global del 37% (Esquema 6) tras isomerización del alcohol secundario (**36**) originado en la hidrólisis del producto cloro-derivado (**31**) mediada por AgBF₄, mesilación e hidrólisis subsiguiente con acetona/H₂O, lo cual supone un incremento sensible en el rendimiento con respecto a la única síntesis de este compuesto previamente descrita en bibliografía.¹¹

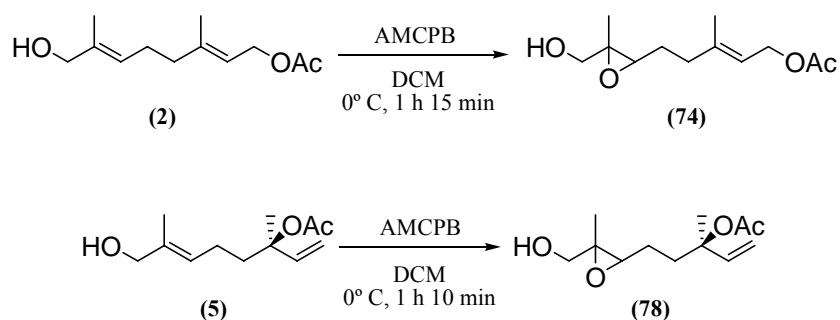
¹² Barrero, A. F.; Manzaneda, E. A.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7435-7450.

1.4. EPOXIDACIÓN DE POLIPRENOS: SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

1.4.1. EPOXIDACIONES SELECTIVAS DE POLIPRENOS NATURALES.

Para poder llevar a cabo las reacciones de ciclación radicalarias de *mono*-epoxipoliprenos, con el objetivo de obtener estructuras terpénicas cíclicas, es necesario realizar epoxidaciones selectivas sobre los materiales acíclicos. En primer lugar, a nivel de monoterpenos se han llevado a cabo epoxidaciones convencionales con AMCPB sobre los derivados 10-hidroxilados de los acetatos de geranilo (**2**) y linalilo (**4**), obtenidos en el apartado anterior, de geraniato de metilo (**7**) resultante de una saponificación y oxidación en dos etapas desde acetato de geranilo y posterior esterificación con TMSCHN₂ (Parte Experimental página 235), y de geraniato de (-)-8-fenilmentilo (**168**).

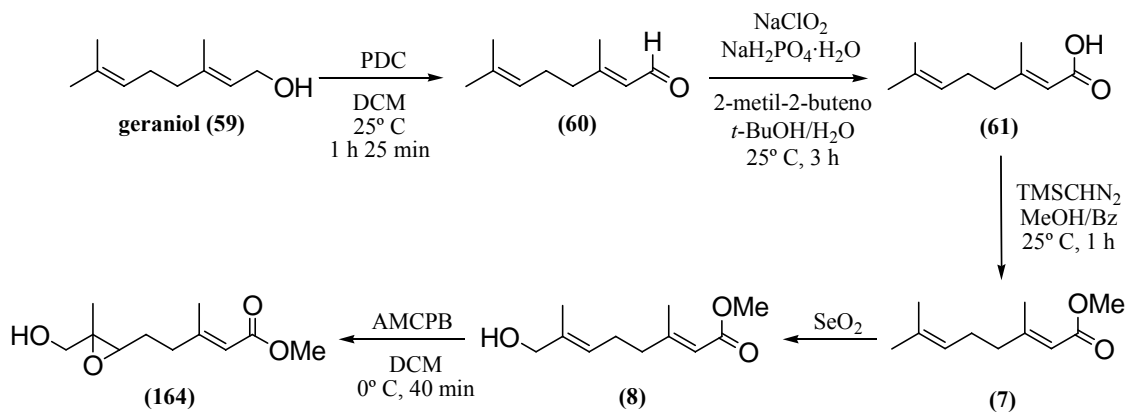
La epoxidación del acetato de 10-hidroxisgeranilo (**2**) con 1.2 equivalentes de AMPCB en DCM a 0° C, origina tras 75 minutos de reacción el 6,7-epoxidado (**74**) de manera prácticamente cuantitativa. De forma similar se comporta el acetato de 10-hidroxislinalilo (**5**), obteniéndose el correspondiente epóxido (**78**) (Esquema 7).



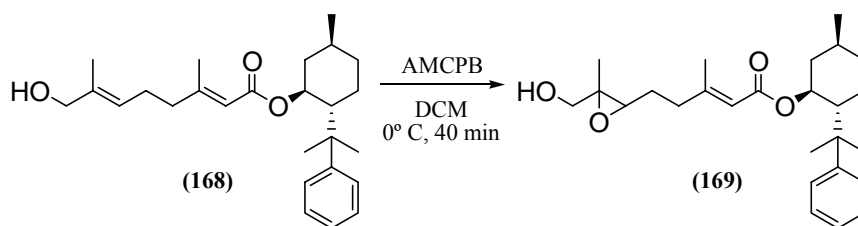
Esquema 7

Posiblemente este excelente rendimiento es debido no solo a la mayor reactividad del doble enlace C-6-C-7, sino también a la coordinación del AMCPB por parte del grupo hidroxilo

por formación de puentes de hidrógeno.¹³ En los casos del 8-hidroxigeraniato de metilo (**8**) (Esquema 8) y 8-hidroxigeraniato de (-)-8-fenilmentilo (**168**) (Esquema 9), la reacción originó en similares condiciones a los anteriores un 89% y un 91% de los 6,7-epóxidos **164** y **169** respectivamente, siendo en estos casos la conjugación en el doble enlace C-2-C-3 la responsable de la regioselectividad.



Esquema 8

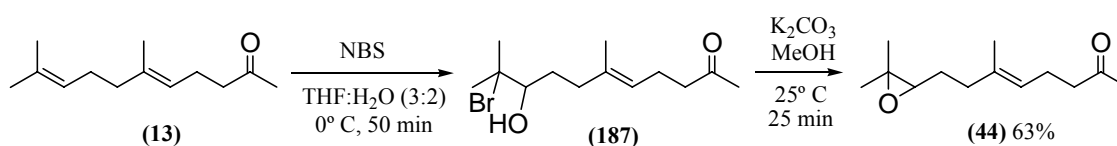


Esquema 9

La epoxidación regioselectiva de geranilcetona (**13**) se ha planteado en principio, evitando el AMCPB dado que además de la epoxidación, este oxidante provoca la reacción de Baeyer-Villiger sobre las metilcetonas. Para evitar la formación de subproductos se pensó en la preparación del epóxido en dos etapas vía bromohidrina intermedia.¹⁴ La primera etapa se realizó con *N*-bromosuccinimida en una mezcla THF:H₂O (3:2) a 0° C durante 50 minutos. A continuación la bromohidrina formada (**187**), sin aislar, se trata con exceso de K₂CO₃ en MeOH a temperatura ambiente. Si se emplean 0.8 equivalentes de NBS se obtiene un 39.2% de 9,10-epóxido (**44**) recuperándose un 40% de producto de partida sin reaccionar. Éste se separa fácilmente por cromatografía y es empleado en una nueva epoxidación, originando en total un 63% de **44** (Esquema 10).

¹³ a) Wender, P.A.; Zercher, Z. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2311. b) Philippo, C. M. G.; Vo, N. H.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2762.

¹⁴ a) Van Tamelen, E. E.; Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 121-124. b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2655-2659.

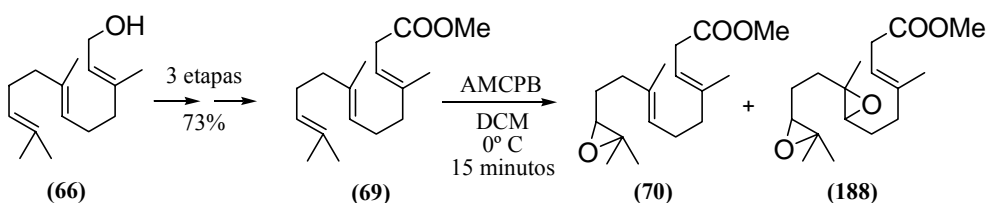


Esquema 10

Teniendo en cuenta la similitud de ambos dobles enlaces trisustituídos, este resultado se considera satisfactorio, dado que al formarse mayoritariamente el monoepóxido (44) la mezcla se separa cuantitativamente sin dificultad.

En cuanto a sesquiterpenos acíclicos se llevaron a cabo epoxidaciones sobre farnesoato de metilo (69) y con el propio farnesol (66). El éster metílico 69 se prepara a partir del alcohol 66 en una secuencia de tres etapas con un 73% de rendimiento global, realizando dos oxidaciones consecutivas hasta aldehído y ácido y posterior esterificación similares a las empleadas en el caso de geraniol (Esquema 11).

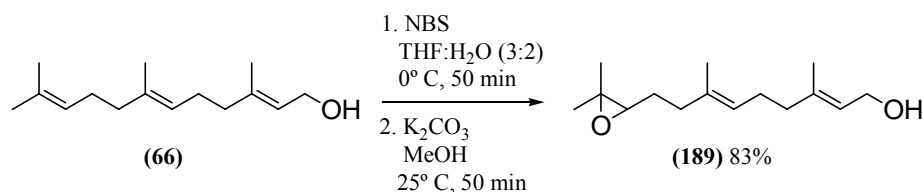
La epoxidación de 69 se intentó en primer lugar empleando 0.7 equivalentes de AMCPB a 0° C, durante 15 minutos. Se obtiene, considerando el reciclado del producto sin reaccionar, un 60% del 10,11-epóxido (70) junto con un 9% del diepóxido (188) (Esquema 11).



Esquema 11

Cuando la epoxidación se lleva a cabo empleando NBS en THF:H₂O seguido de tratamiento con K₂CO₃, los resultados son algo mejores. Al emplear 0.8 equivalentes de NBS se alcanzan rendimientos del 83% en el monoepóxido 70 (considerando la reutilización del producto de partida recuperado).

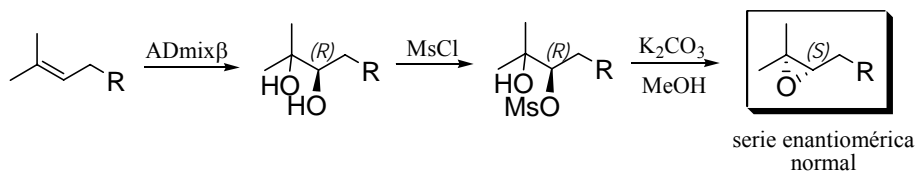
Para la epoxidación del farnesol (66) y teniendo presentes los resultados anteriores, se opta por emplear la metodología de la bromohidrina intermedia y con 0.8 equivalentes de NBS, se llega a obtener un 82.7% del 10,11-epóxido (189), con reutilización del sustrato inalterado (Esquema 12).



Esquema 12

1.4.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE EPOXIPOLIPRENOS.

La posibilidad de sintetizar epóxidos asimétricamente proporciona una mejora del método de síntesis de terpenos cíclicos mediante ciclaciones radicalarias mediadas por Ti^{III}, ya que se accedería a una de las formas enantioméricas, siendo de gran interés cuando se trata de obtener moléculas bioactivas. Para acceder a epóxidos enantioenriquecidos se empleará el método de dihidroxilación asimétrica de Sharpless (AD)¹⁵ basado en una secuencia de tres etapas: dihidroxilación, mesilación selectiva del hidroxilo secundario y cierre del anillo oxiránico por tratamiento básico del mesilato (Esquema 13).



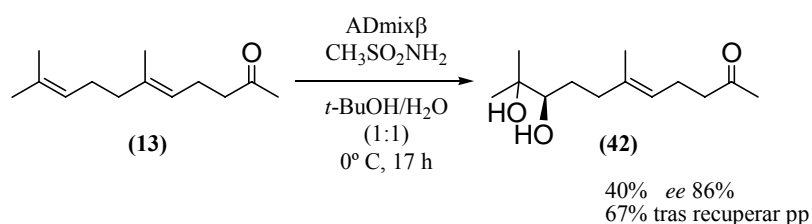
Esquema 13

Dado que la dihidroxilación asimétrica de poliprenos puede originar sobre dobles enlaces tri-sustituídos el alcohol secundario (*R*) o (*S*) según se emplee ADmix β o ADmix α , se puede acceder a las dos series enantioméricas de terpenos. Hay que tener en cuenta que en la tercera etapa se produce inversión de configuración en el centro estereogénico pues se trata de una S_N2. En este trabajo se optó por utilizar ADmix β que conduce a epóxidos (*S*), que mediante ciclación deben originar terpenos de la serie enantiomérica normal (Esquema 13).

¹⁵ a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K-S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. b) Vidari, G.; Dapiaggi, A.; Zanoni, G.; Garlaschelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6485-6488. c) Xu, D.; Park, C. Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2495-2498. d) Corey, E. J.; Guzmán, A. P.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109-12110. e) Para una revisión reciente ver: Zaitsev, A. B.; Adolsson, H. *Synthesis* **2006**, *11*, 1725-1756.

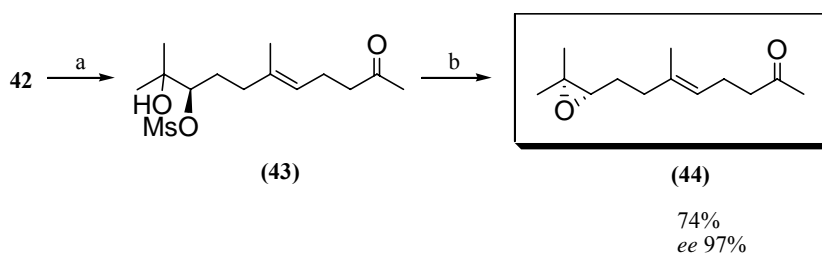
Este procedimiento origina habitualmente excesos enantioméricos superiores al 90% y desde este punto de vista es excelente; pero además en los terpenos acíclicos hay que tener en cuenta el problema añadido de la regioselectividad entre los diferentes dobles enlaces.

Los primeros estudios se llevaron a cabo sobre geranilacetona (**13**). Cuando la reacción se detiene a las 17 horas se obtiene un 67% (basado en la recuperación de producto de partida) del diol (**42**) y un *ee* del 86% (Esquema 14).



Esquema 14

A continuación **42** se mezcla con MsCl en piridina a 0°C en presencia de cantidades catalíticas de DMAP, originando el derivado *mono*-mesilado (**43**). Éste, sin purificar, se trata con K_2CO_3 en MeOH a temperatura ambiente durante 30 minutos originando el (9*S*)-epóxido (**44**) con un 74% de rendimiento en las dos etapas y un *ee* del 97% (Esquema 15, Tabla 6).

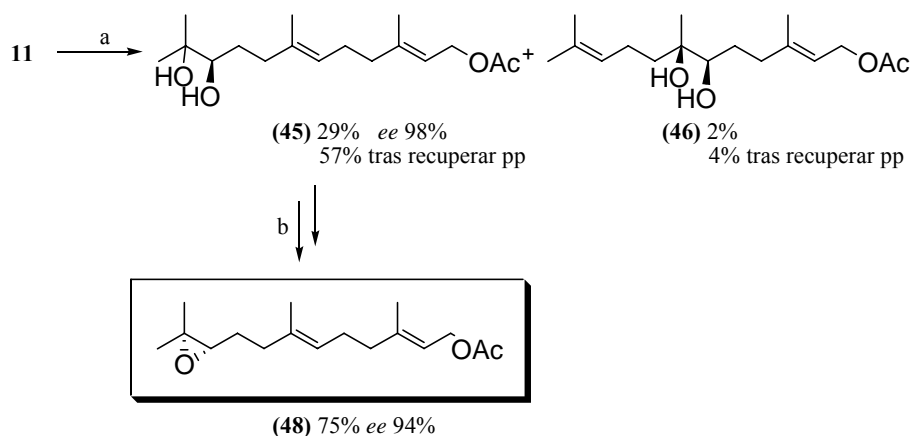


- a. ADmix β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 0°C , 17 h
 b. i) MsCl, piridina, DMAP, 0°C , 50 min. ii) K_2CO_3 , MeOH, 25°C , 30 min.

Esquema 15

Al aplicar las condiciones generales de la reacción de dihidroxilación sobre acetato de farnesilo (**11**) se ha observado además del diol esperado (**45**) (57%, *ee* 98%), la formación del 6,7-dihidroxiderivado (**46**) (4%) (Esquema 16, Tabla 6).

Resultados y Discusión



a. ADmix β , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1:1), 0° C, 7 h

b. i) MsCl, piridina, DMAP, 0° C, 50 min. ii) K₂CO₃, MeOH, 25° C, 30 min.

Esquema 16

Las mejores condiciones hacia **45** se consiguen a las 7 horas cuando todavía un 50% de **11** queda sin reaccionar. Así, con su reutilización se puede alcanzar hasta el 57% de **45**. La mesilación de **45** y posterior tratamiento básico conduce al 10(*S*)-epóxido (**48**) con un 75%, para el cual se ha observado mediante la medida de la rotación óptica, un 94% de exceso enantiomérico. Para todos los casos se siguió la misma estrategia, consistente en detener la reacción al observar el comienzo de la formación del diol (**56**) en un doble enlace interno de la cadena, y reciclando producto de partida.

Tabla 6. Reacción de **1**, **39**, **7**, **11**, **13**, **25**, **52** y **57** con ADmix β .

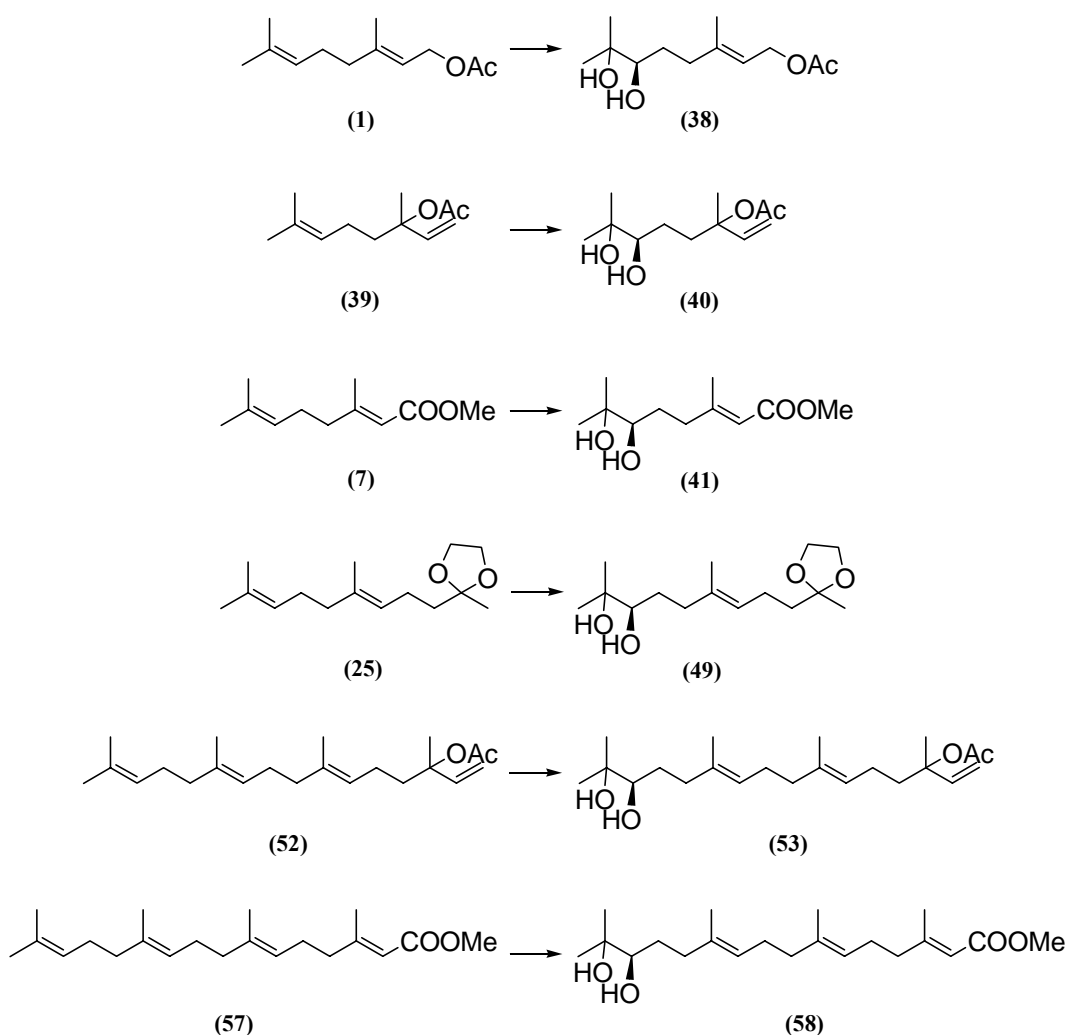
Entrada ^a	Substrato	Tiempo (horas)	Producto	Rendimiento ^b (%)	<i>ee</i> (%)
<u>1</u>	1	3	38	76 ^c	99
<u>2</u>	39	5	40	99 ^c	93
<u>3</u>	7	2.7	41	81 ^c	-
<u>4</u>	11	7	45	57 ^b	98
<u>5</u>	13	17	42	67 ^b	86
<u>6</u>	25	5	49	27 ^b	-
<u>7</u>	52	10	53	35 ^d	-
<u>8</u>	57	11	58	26 ^b	-

^a Para 1.0 equivalentes de sustrato se emplean 1.0 equivalentes de metanosulfonamida, 1.4 g de ADmix β y 32 mL de *t*-BuOH:H₂O (1:1). ^b Rendimientos tras reciclado de producto de partida. ^c Rendimiento total sin reciclado de producto de partida en este caso. ^d Se obtiene un 15% de producto deseado más 20% mezcla de estereoisómeros debido a que el producto de partida comercial es mezcla de estereoisómeros.

Al aplicar las condiciones generales de reacción sobre monoterpenos como acetato de geranilo (**1**), (3*R*)-acetato de linalilo (**39**) y geraniato de metilo (**7**) (Tabla 6, Figura 4), se obtienen los dioles correspondientes **38**, **40** y **41** con rendimientos elevados y buenos excesos enantioméricos. Destaca principalmente el resultado en (3*R*)-acetato de linalilo (**39**), donde la transformación hasta **40** es prácticamente cuantitativa.

Se ha estudiado también el comportamiento de otros poliprenos como geranilacetona (**13**), geranilacetona dietilenacetal (**25**), acetato de geranillinalilo (**52**) y geranilgeraniato de metilo (**57**), frente a ADmix β , con rendimientos del 67%, 27%, 35% y 26% de los compuestos **42**, **49**, **53** y **58** respectivamente (Tabla 6, Figura 4). Se ha observado de manera general una disminución de los rendimientos acusada, al aumentar el número de insaturaciones en la cadena carbonada.

Figura 4. Dioles obtenidos por reacción de **1**, **39**, **7**, **11**, **13**, **25**, **52** y **57** con ADmix β .



**2. MODULACIÓN DEL TAMAÑO DE CICLO EN
PROCESOS DE CICLACIÓN MEDIADOS POR
Ti^{III}: CICLOS DE 5 A 7 ESLABONES.**

Our research group has recently developed a new biomimetic strategy towards the synthesis of cyclic terpenoids possessing six- and seven-membered rings on their structures via the Ti^{III}-induced opening of the corresponding acyclic epoxypolyprenes.¹⁶ This methodology has permitted the access to different cyclic terpenoids via monocyklization or polycyclization processes. Acceptable yields were obtained either by using catalytic or stoichiometric quantities of titanocene¹⁷ Most of these cyclizations have been reported to lead to terpenic structures with six-membered rings, although Fernández-Mateos *et al.* have achieved cyclizations leading to rings ranging from three to seven members.¹⁸ The substrates used by these authors were mostly monocyclic terpenic compounds (although structurally distant from the natural acyclic polyprenes) with carbonyls, nitriles and α,β -unsaturated carbonyls as radical acceptors.

Within the second target of this doctoral thesis, it is intended to study Ti^{III}-mediated radical cyclization processes leading either to five-membered rings (Figure 5a) or cycles polyfunctionalized on the **A**-ring (Figure 5b-c). In both cases, monocyklizations and tandem reactions will be pursued

¹⁶ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

¹⁷ a) Gansauer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573. b) Clive, D. L. J.; Magnusson, S. R.; Manning, H. W.; MayhewLyle, D. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2095-2108. c) Haruo, Y.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2001**, 1935-1937. d) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571. e) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, J. E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796. f) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938. g) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943-3947. h) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803-5806. i) Justicia, J.; Rosales, A.; Bunuel, E.; Oller-Lopez, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cardenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

¹⁸ a) Fernández-Mateos, A.; Burón, L. M.; Clemente, R. R.; Ramos Silvo, A. I.; González, R. R. *Synlett* **2004**, 1011-1014. b) Fernández-Mateos, A.; Burón, L. M.; Martín de la Nava, E. M.; Clemente, R. R.; González, R. R.; González, F. S. *Synlett* **2004**, 2553-2557.

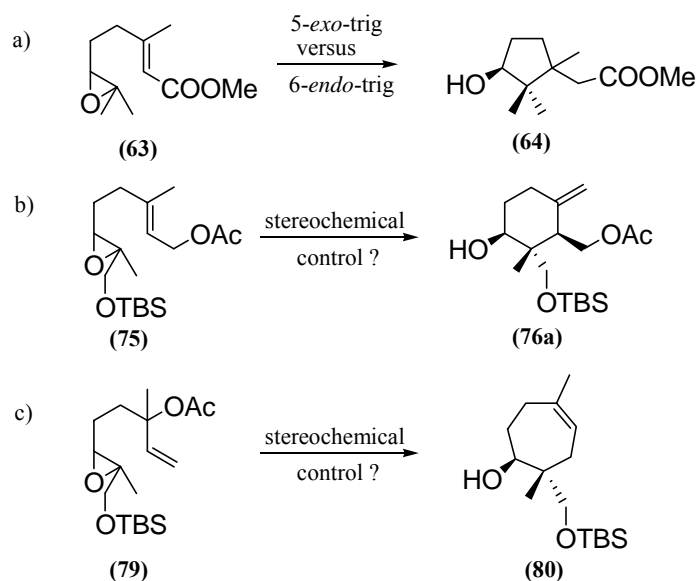


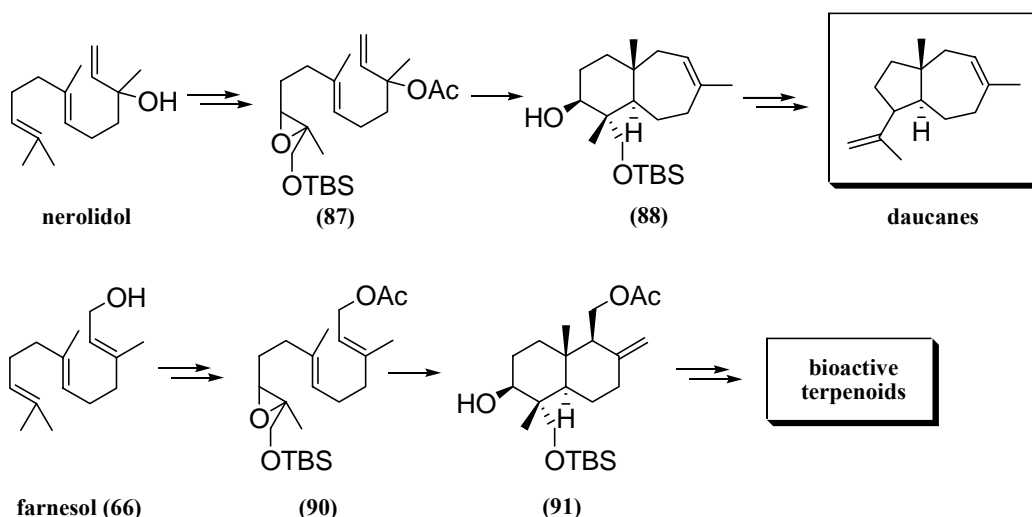
Figure 5

The study was focussed firstly on mono- and tandem cyclization processes carried out with acyclic epoxy-polyprenes possessing α,β -unsaturated esters as radical traps (Figure 5a). Previous reports using α,β -unsaturated esters as radical acceptors in intermolecular processes let anticipate good yields in this kind of cyclizations.¹⁹ A point of special interest in this type of cyclizations lies in the regioselectivity of the process: 5 *exo*-trig versus 6-*endo*-trig ring closures. Furthermore, the likelihood of obtaining polyfunctionalized structures with five- to seven-membered rings prompted us also to test the influence of oxygenated functions in α to the oxirane not only regarding the efficiency of the cyclization process. Special consideration will be put in the stereochemical outcome of the process, since three or more stereogenic centers are created (Figure 5, b). These functionalizations can be incorporated using Sharpless asymmetric epoxydation protocol,²⁰ which increases the interest of this study. Thus, efficient regio- and stereoselectively controlled cyclizations of suitable substrates as **87** and **90**, easily obtained from commercially available farnesol and natural nerolidol,²¹ would facilitate the enantioselective access to polyfunctionalized structures such as **88** and **91** (Scheme 17).

¹⁹ Gansauer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531-542.

²⁰ a) Katsuki, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) Martín, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, M.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240. c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamure, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780. d) Vidari, G.; Di Rosa, A.; Castronovo, F.; Zanoni, G. *Tetrahedron* **2000**, *11*, 981-989. e) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428.

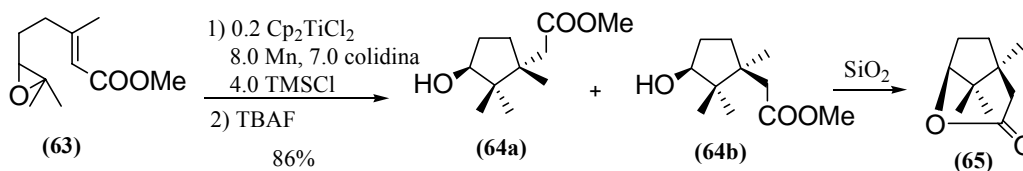
²¹ Nerolidol was obtained from the essential oil of *Baccharis tricuneata* var. *ruiziana*, collected in Cochabamba, Bolivia.



Scheme 17

These bicyclic compounds might be advanced intermediates in the synthesis of compounds of interest. Thus, **88** could be used as a precursor of natural daucanes with an isopropenyl group,²² whilst **91** could lead to functionalized drimanes (whose main skeleton is already contained in **91**) and advanced synthons for the preparation of **A**- and **B**-rings of bioactive terpenoids, including di- and triterpenic structures.²³

We began by causing methyl 6,7-epoxygeraniate (**63**) (prepared from commercial geraniol) to react with catalytic Cp_2TiCl_2 in presence of Mn excess,²⁴ to afford after 10 minutes and subsequent trimethylsilylether deprotection, an 86% yield of 5-*exo*-trig cyclization products **64a** and **64b** (Scheme 18). These compounds could be easily separated since **64b** is quantitatively transformed into **65** by spontaneous lactonization on silica gel or by treatment with TsOH in DCM (Scheme 18). This transformation permits the unequivocal assignment of relative configurations for **64a** and **64b**.



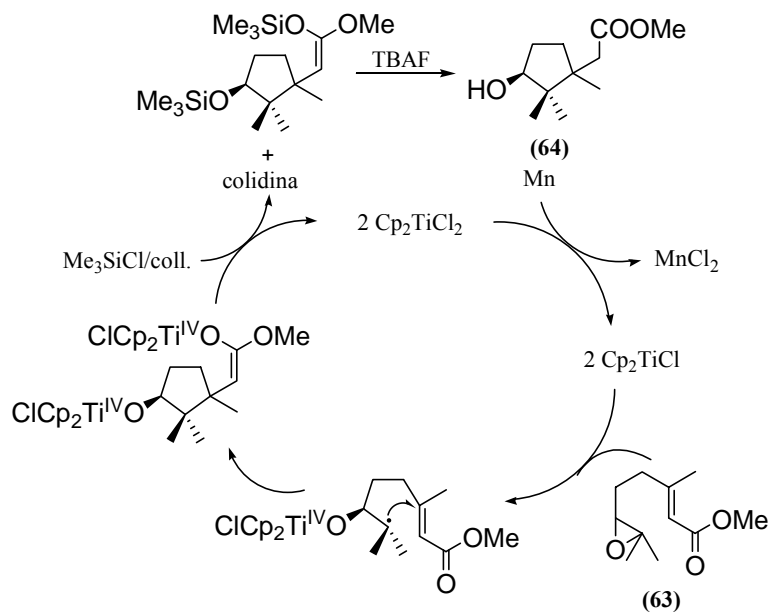
Scheme 18

²² a) Cassidy, M. P.; Ghisalberty, F. L. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1190-1193. b) Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2263-2267.

²³ *Dictionary of Terpenoids*, Vol. 2; J. D. Connolly, R. A. Hill, Eds.; Chapman and Hall: London, UK, **1991**, pag. 1282.

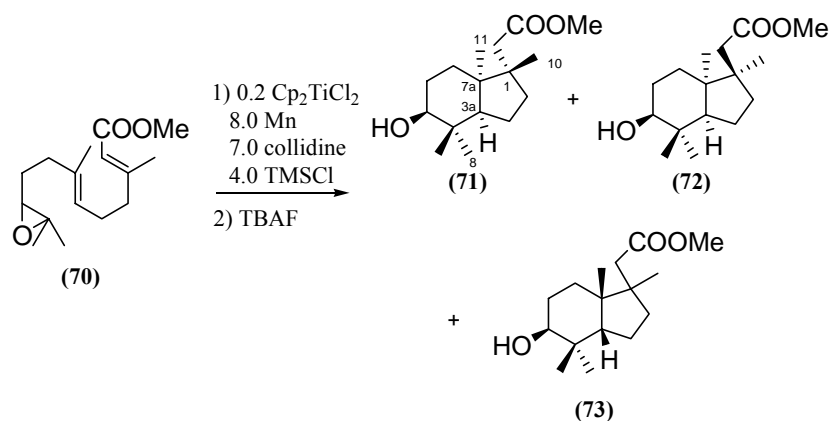
²⁴ The combination $\text{Me}_3\text{SiCl}/2,4,6\text{-collidina}$ has been previously reported by some of us^{17f,17i} to regenerate Cp_2TiCl_2 from both $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{H}$ and oxygen-bonded titanium derivatives.

Two features of these reactions are particularly noteworthy: firstly, the regioselectivity of the cyclization towards 5-*exo* products, caused by the substitution pattern and the electronic distribution of the α,β -unsaturated ester, and secondly, the remarkable increase in yield (approx. 25%) as compared to that obtained when a six-membered ring is created.¹⁷ⁱ The complete mechanism and catalytic cycle for this transformation is shown in Scheme 19.



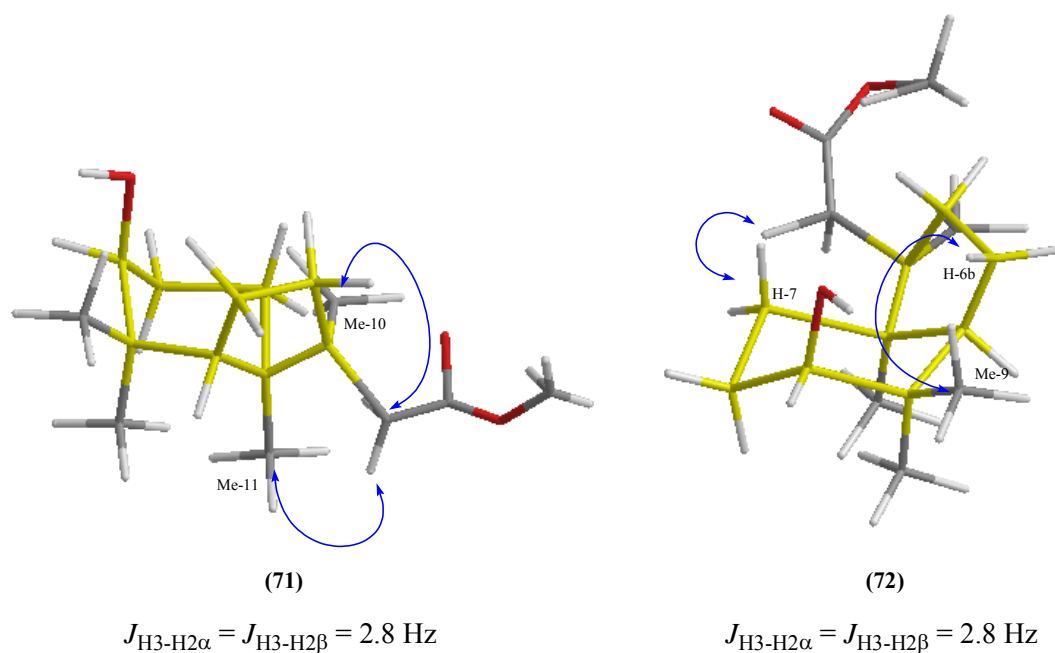
Scheme 19. Catalytic cycle for 5-*exo*-cyclization

This gratifyingly result encouraged us to try the corresponding tandem process starting from methyl 10,11-epoxyfarnesoate (**70**) obtained from commercial farnesol (**66**). The exposure of **70** to the same experimental conditions used for **63** led to a 75% yield of compounds **71-73**, as result of a tandem 6-*endo*-trig, 5-*exo*-trig cyclization (Scheme 20). As happened with **63**, the presence of an α,β -unsaturated ester caused a change in regioselectivity on the closing of the second cycle. The yield also increased considerably (approx. 20%) compared to that obtained with 10,11-epoxyfarnesyl acetate (**47**), which gave a double 6-*endo* tandem cyclization.¹⁷ⁱ Apart from this we also observed a pronounced stereoselectivity towards *cis* interannular junctions and *anti* to the hydroxyl group (7:1).



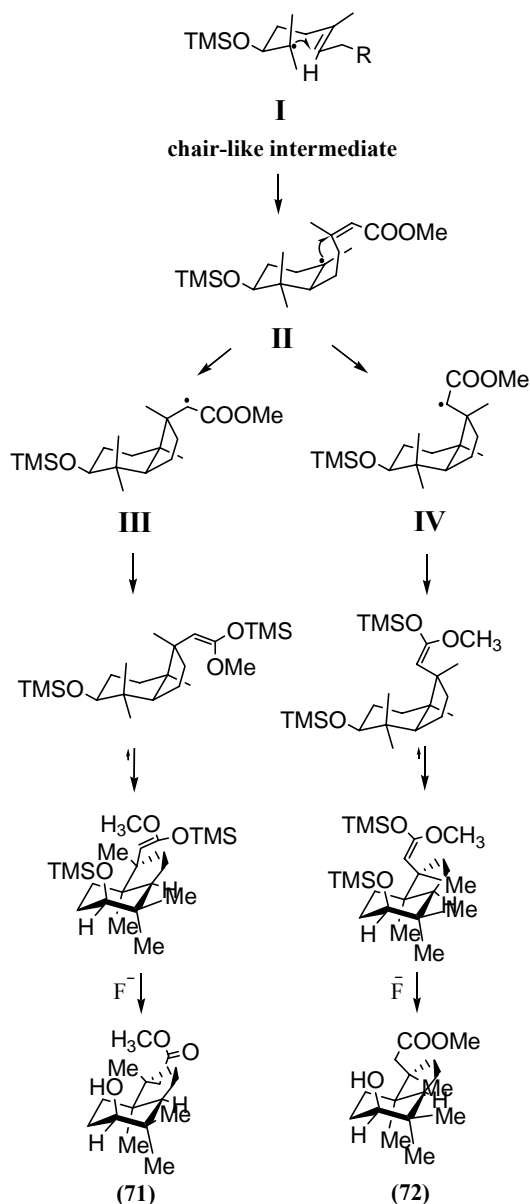
Scheme 20

The structural elucidation of the skeleton for **71-73** was carried out through spectroscopic techniques (HRMS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HMQC, etc.). Assignment of their relative configurations was achieved after analysis of the coupling constants ($J_{\text{H-H}}$) and nOe or NOESY experiments (Figure 6).

Figure 6. Selected nOes observed for **71** y **72**

We postulate the mechanism shown in Scheme 21 to account for the regio- and stereochemical outcome of this reaction. An epoxide reductive opening originates radical **I**, the stable, chair-like conformation of this intermediate determining the stereoselectivity of the first 6-*endo* cyclization.¹⁶ The monocyclic radical thus generated **II** is trapped by the conjugated double bond via a 5-*exo-trig* process, the regioselectivity of which is now determined by the

electronic distribution of this olefin.²⁵ With respect to the stereochemistry of the interannular junction, proven to be *cis*, this must be determined by the size of the new ring created. No stereoselectivity is observed at C-8, on the other hand, since there appears to be no preference for the ensuing attack of the carbon-centred radical against the double bond Δ^2 . Finally, a conformational change leads to the most stable conformation, as depicted in Scheme 21. MM2 theoretical calculations using semiempiric modelization MOPAC from program Chem 3D Ultra 8.0, confirm the most stable conformation proposed for compounds **71** and **72**.²⁶

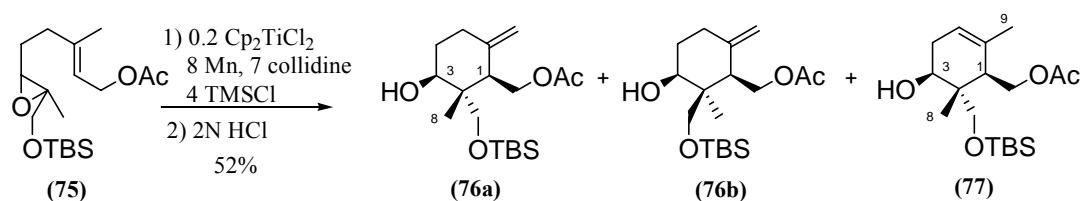


Scheme 21

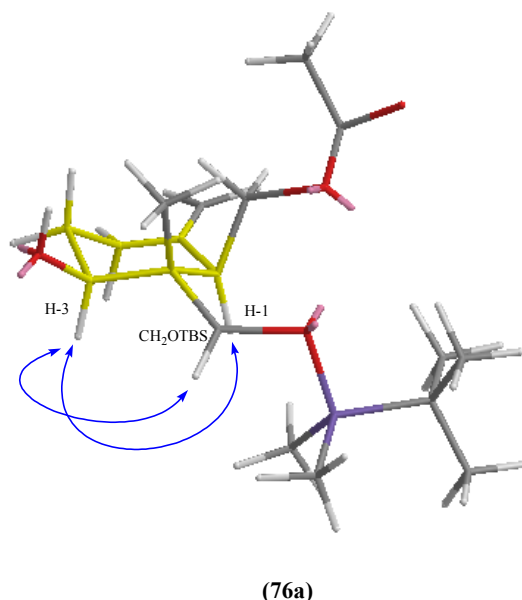
²⁵ For previous 6-endo/5-exo sequences, see: a) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759-2767. b) Yang, D.; Gu, S.; Yan, Y-L.; Zhao, H-W.; Zhu, N-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3014-3017.

²⁶ For compounds 13 and 14, the difference in energy between their most stable conformations and the closer ones in energy is around 6 kcal/mol.

To test the influence of an oxygenated function in α upon the oxirane ring, which initiates the radical cyclization, epoxide **75** was prepared from geraniol.²⁷ Thus the Ti^{III}-induced homolytic opening of the oxirane ring and subsequent radical cyclization afforded the 6-*endo*-trig products **76a** and **76b** in relative proportions of 7:1, favouring the isomer possessing the equatorially oriented CH₂OTBS group, together with minor quantities of *endo*-isomer **77** (Scheme 22). The relative stereochemistry of compounds **76a** and **76b** was performed by spectroscopic techniques (HRMS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC, etc.) (Figure 7). This result agrees with those reported previously by Takahashi *et al.*,²⁸ who proposed the existence of an association between the CH₂OTBS group and the titanoxo group at C-3 to account for the stereochemical control of the process.



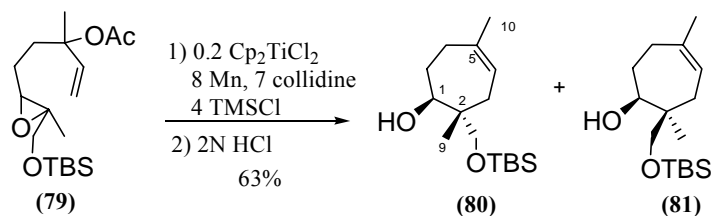
Scheme 22

Figure 7. Selected nOes observed for **76a**

²⁷ See "Experimental" pag 246.

²⁸ Nakai, K.; Kamoshita, M.; Doi, T.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7855-7857.

When we carried out this reaction with the corresponding epoxyderivative of linalyl acetate (**79**),²⁹ 7-*endo* cyclization products **80** (Figure 8) and **81** were formed in a 63% yield (Scheme 23).³⁰ Nevertheless, no stereoselection was observed in this case, which may be put down to the higher conformational mobility of the seven-membered ring.



Scheme 23

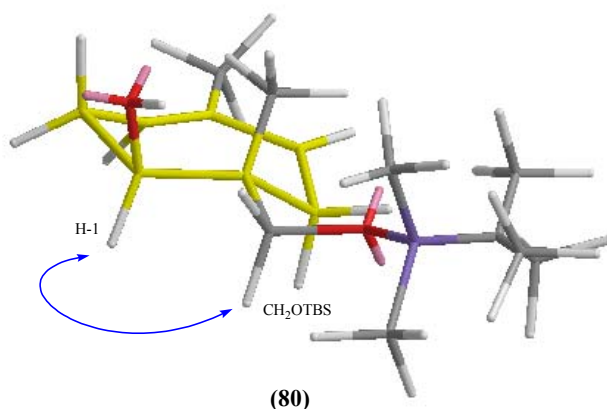


Figure 8. Selected nOe observed for **80**

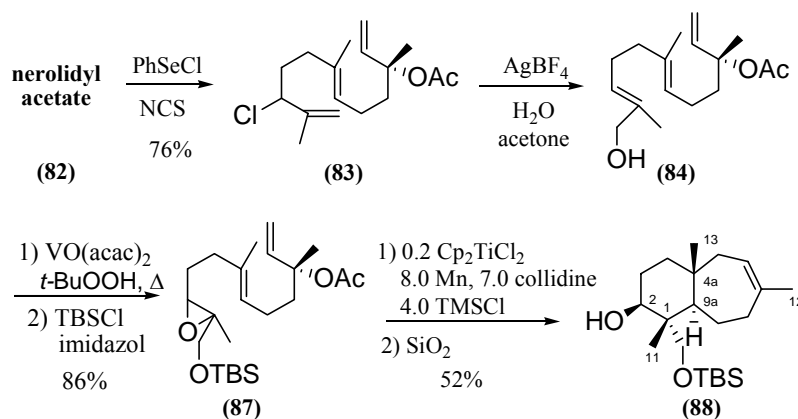
Bearing these results in mind, it would be interesting to test the stereochemical outcome of the tandem cyclizations of the α -oxygenated derivatives of nerolidol and farnesol (Schemes 24 and 25). Allylic oxidation at the C-12 position of nerolidyl acetate (**82**) was achieved via positional selective allylic chlorination with catalytic PhSeCl,³¹ a noteworthy 75% of the desired chloroderivative **83** was obtained, which was then transformed into the primary alcohol **84** (40%) by treatment with AgBF₄.³²

²⁹ See “Experimental” pag 250.

³⁰ Previous experiments carried out in our laboratory with 6,7-epoxylinalyl acetate afforded good yield of the corresponding seven-membered carbocycle. A Thorpe-Ingold effect exerted by the methyl and acetate group upon C-3 carbon was postulated to rationalize this result.¹⁶ For other 7-*endo* radical cyclizations, see: Crich, D.; Fortt, S. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6581-6589; For cationic examples of 7-*endo* cyclizations, see for the following syntheses of serratenediol: a) Prestwich, G. D.; Labovitz, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7103-7105. b) Zhang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3215-3216.

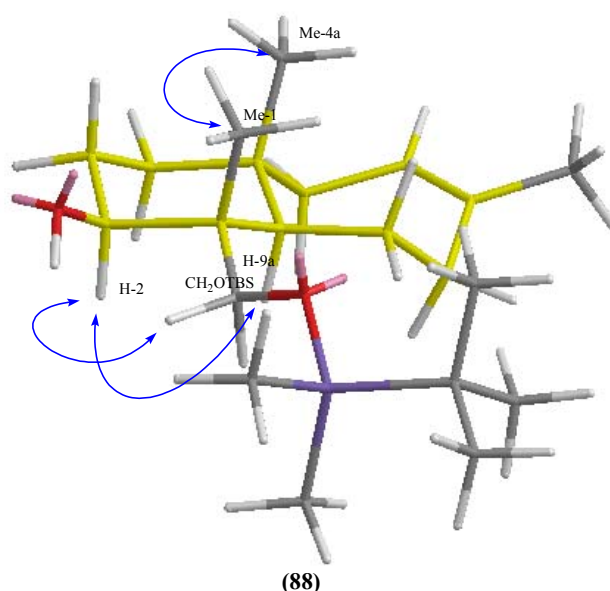
³¹ Product **83** was prepared following the allylic chlorination standard protocol with PhSeCl/NCS (see part 1.3. of “Resultados y Discusión” pag. 104) and supplied by Julieta V. Catalán.

³² Together with **84**, a 45% yield of the secondary allylic alcohol **85** was obtained, which can be reconverted to **84**. For instance, in a non-optimized procedure, mesylation of this alcohol and subsequent



Scheme 24

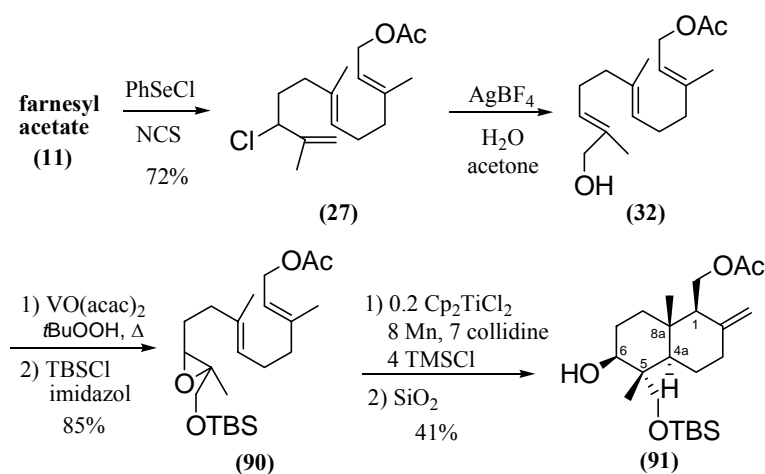
Hydroxyl-directed epoxidation using Sharpless conditions³³ and protection with TBSCl let us obtain key intermediate **87**, in 86% yield. Exposure of **87** to catalytic Ti^{III} led, after silica gel separation, to the isolation of a noticeable 52% yield of bicyclic **88** resulted of a 6-*endo*, 7-*endo* domino polycyclization process. Regarding the stereochemical outcome of the reaction, it is worth mentioning that only one stereoisomer could be detected in this radical process where up to four contiguous stereogenic centers are created. The skeleton of **88** was carried out through spectroscopic techniques (HRMS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HMQC, etc.). Asignation of the relative configuration was achieved after analysis of nOe diff or NOESY experiences.

Figure 9. Selected nOes observed for **88**

treatment with acetone/H₂O, starting material, and **84** were obtained with high yields in an equimolecular ratio.

³³ Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.

Following a synthetic route parallel to that used with nerolidyl acetate (**82**), farnesyl acetate (**11**) was converted in the desired 6+6 bicyclic sesquiterpenoid **91**. Again the reaction took place with high diastereoselectivity, and only isomer **91** could be isolated in a 41% yield, although in this case the formation of minor quantities of other stereoisomers was detected. The configuration of C-5 was determined by ^{13}C -NMR. The interannular junction is *trans* as a consequence of the mechanism of this radical cyclization. Its ^{13}C -NMR spectrum shows the existence of two axial methyl groups (δ : 11.7 ppm y 15.5 ppm), which determines the β -configuration of both Me-5 and Me-8a (Figure 10).



Scheme 25

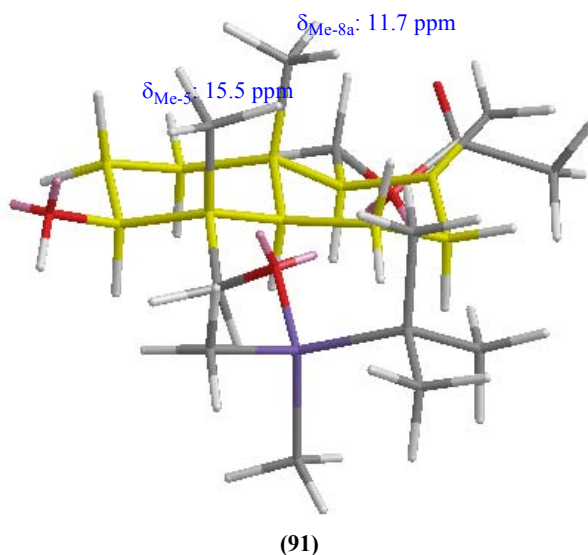
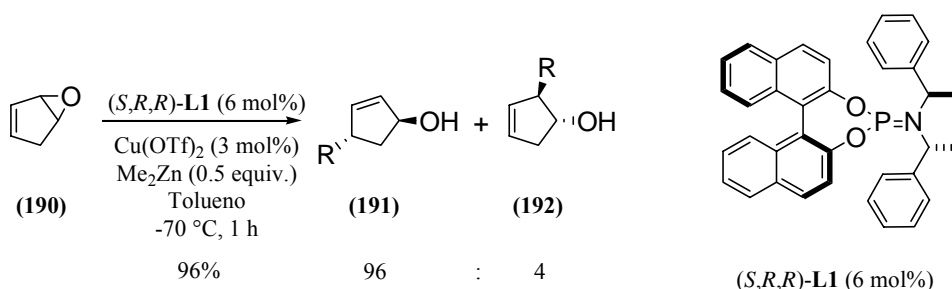


Figure 10

3. ACOPLAMIENTOS DE VINILOXIRANOS
MEDIADOS POR Ti^{III}.

La adición nucleofílica de viniloxiranos ha sido ampliamente estudiada en bibliografía, quedando patente que el alcance de la reacción depende del grado de dureza del nucleófilo empleado.³⁴ En este contexto, ha sido descrito que complejos de paladio catalizan reacciones de acoplamiento entre viniloxiranos y nucleófilos, proporcionando productos del proceso S_N2' predominantemente frente a los S_N2, con buenos rendimientos.³⁵ Recientemente, ha sido publicada la adición conjugada enantioselectiva de reactivos de trialquilaluminio sobre viniloxiranos catalizada por cobre, y empleando ligandos de fósforo quirales (Esquema 26).³⁶



Esquema 26

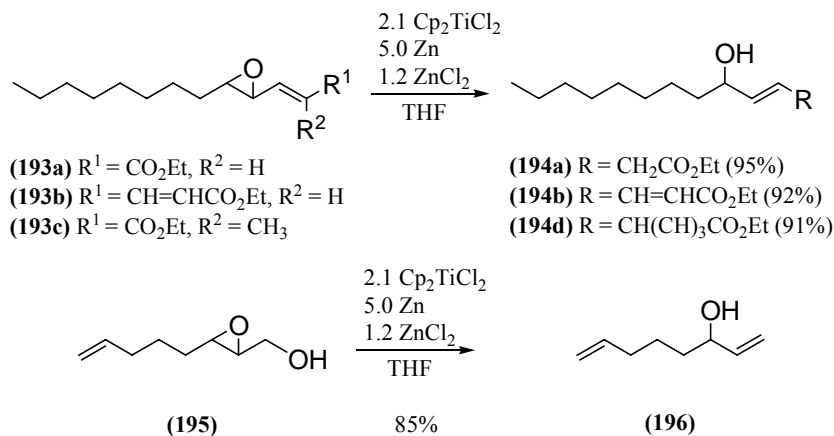
Existen dos trabajos previos sobre la apertura homolítica de viniloxiranos con Cp₂Ti^{III}Cl. J. S. Yadav y colaboradores emplearon un exceso de Ti^{III} para reducir viniloxiranos internos hasta los correspondientes alcoholes alílicos, para convertir viniloxiranos terminales en

³⁴ a) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323-2367. b) Restorp, P.; Somfai, P. *Chem. Comm.* **2004**, *18*, 2086-2087.

³⁵ a) J. Tsuji, en *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, U. K. **1995**. b) S. A. Godleski, en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., **1991**; Vol. 4, pp. 585-661. Para ver ejemplos recientes: c) Nanayakkara, P.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4686-4691. d) Castaño, A. M.; Méndez, M.; Ruano, M.; Echavarren, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 589-593. e) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. f) Trost, B. M.; Ceschi, M. A.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1486-1489. g) White, J. D.; Jensen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6224-6233.

³⁶ Equey, O.; Alexakis, A. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1531-1536.

dienos conjugados o para sintetizar butadienilalcoholes vía desoxigenación de alcoholes epoxialílicos (Esquema 27).³⁷



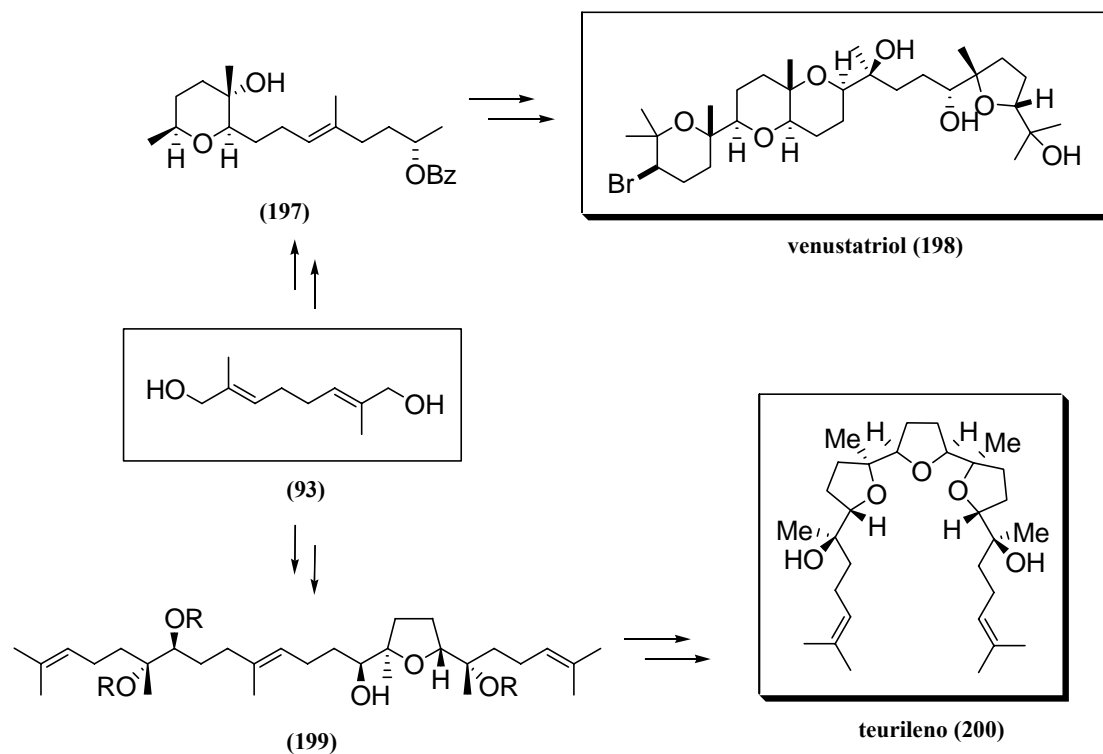
Esquema 27

La unidad estructural 2,7-dimetilocta-2,6-dieno está presente en un gran número de estructuras terpénicas pertenecientes a las familias de triterpenos y carotenos.³⁸ En este contexto, 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diol (**93**) ha sido empleado ampliamente como núcleo central en la síntesis de poliéteres derivados de escualeno (**68**) con potentes actividades citotóxicas, como teurileno (**200**), glabrescol, thyriferol, venustratiol (**198**), peróxido de longileno, etc. (Esquema 28).³⁹ Algunos de ellos con estructura de poliéteres bromados presentan fuerte actividad citotóxica antileucémica *in vitro* (contra células P388). Particularmente, 23-acetato de thyriferol exhibe valores de ED₅₀ de 0.3 ng/mL en un ensayo P388 *in vitro*. Venustatriol (**198**) exhibe una significativa actividad antiviral contra el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y contra los virus del herpes tipo-1 (HSV-1).

³⁷ a) Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Srinivas, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7973-7976. b) Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *11*, 843-844.

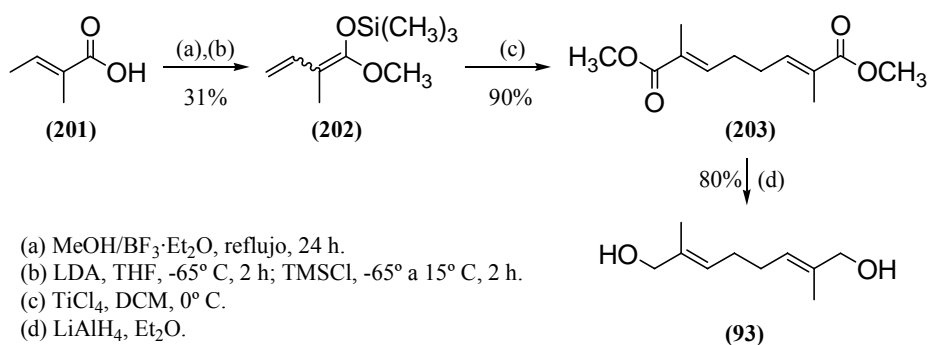
³⁸ *Dictionary of Terpenoids*; J. D. Connolly, R. A. Hill, Eds.; Chapman & Hall: London, U. K., **1991**; Vol. 2, pp 1405.

³⁹ a) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088-5107. b) Hashimoto, M.; Harigaya, H.; Yanagiya, M.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2299-2311. c) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6792-6797. d) Morimoto, Y.; Kinoshita, T.; Iwai, T. *Chirality* **2002**, *14*, 578-586. e) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Nishikawa, Y.; Kinoshita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2641-2647. f) McDonald, F. E.; Wei, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 593-595.



Esquema 28

Hasta la fecha no existían metodologías que condujeran hasta **93** eficazmente. Por ejemplo, la preparación de **93** como mezcla de estereoisómeros vía dimerización de isopreno proporciona bajos rendimientos,⁴⁰ o bien, partiendo de ácido tíglico siguiendo el protocolo de Franck's, el 30% de rendimiento global en cuatro etapas, (Esquema 29).⁴¹

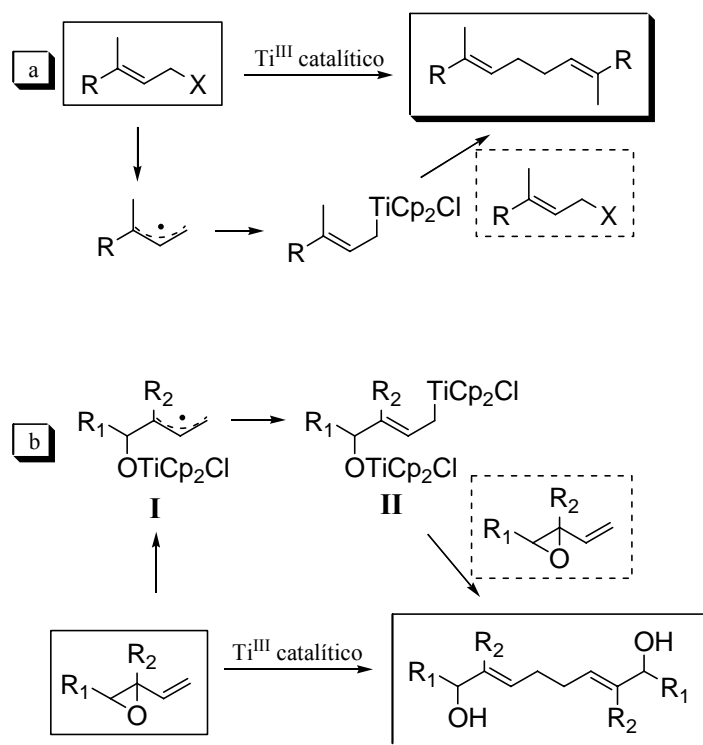


Esquema 29

⁴⁰ a) Brossas, J.; Pinazzi, C. P.; Clouet, F. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1973**, *11*, 1517-1529. b) Watanabe, S.; Suga, K.; Watanabe, T. *Chemistry & Industry* **1970**, 1145.

⁴¹ Lindel, T.; Franck, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9465-9468.

Teniendo presente el precedente del acoplamiento reductivo de haluros alílicos terpénicos catalizado por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ descrito por nuestro grupo de investigación anteriormente,⁴² reacción que conduce, con rendimientos y selectividades elevados, a los productos de acoplamiento α,α' vía especies de aliltitanio (Esquema 30, ej. a), pensamos que estructuras tipo **93** podrían ser preparadas eficientemente vía apertura homolítica de viniloxiranos mediada por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$.



Esquema 30

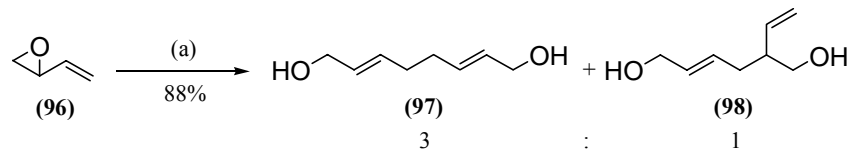
Así, el tratamiento de viniloxiranos con cantidades catalíticas de Ti^{III} en presencia de un exceso de TMSCl /colidina, que regenera el Ti^{IV} de partida a partir de los alcóxidos de titanio,⁴³ proporcionará el correspondiente β -titanoxiradical alílico **I**, que puede evolucionar hacia una especie de aliltitanio **II** (intermedio similar al propuesto para haluros alílicos). Esta especie **II**, que actuando como nucleófilo blando, se podrá adicionar a una segunda molécula de viniloxirano de partida a través de un proceso $\text{S}_{\text{N}}2'$ (Esquema 30, ej. b).

Nuestro estudio comenzó haciendo reaccionar viniloxirano comercial **96** con 0.2 equivalentes de Cp_2TiCl_2 y Mn en exceso (8.0 equivalentes), en presencia de 4.0 y 7.0

⁴² Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. *Org. Lett.* **2005**, *17*, 2301-2304.

⁴³ Justicia, J. J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M. V.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

equivalentes de TMSCl y colidina, respectivamente (Esquema 31). Bajo estas condiciones la reacción transcurre rápidamente y tras 10 minutos se obtiene un 66% de producto de acoplamiento γ,γ' (**97**) junto con una cantidad menor del regioisómero γ,α' (**98**) (Tabla 7, entrada 1). La reacción es completamente diastereoselectiva, obteniéndose sólo isómeros (*E*).



Esquema 31

Tabla 7. Homoacoplamientos de viniloxiranos en presencia de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ catalítico.

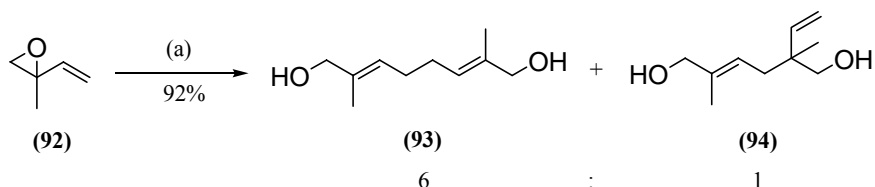
Entrada	Substrato	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$ (equiv)	<i>c</i> (M)	Tiempo (min)	Productos ^a	Rendimiento (%)	Proporción $\gamma,\gamma':\gamma,\alpha'$
<u>1</u>	96	0.2/8	0.1	10	97+98	88	3:1
<u>2</u>	92	0.2/8	0.1	10	93+94	92	6:1
<u>3^b</u>	92	0.2/8	0.1	60	93+94	52	5:1
<u>4</u>	99	0.2/8	0.1	10	100+101	85	2.5:1
<u>5</u>	103	0.2/8	0.1	15	106+107+108 26:33:17	75	1:0
<u>6</u>	105	0.2/8	0.1	15	106+107+108 23:35:14	72	1:0
<u>7</u>	92	0.2/8	1	10	93+94	87	6:1
<u>8</u>	92	0.2/8	0.01	10	93+94	90	6:1
<u>9^c</u>	92	0.2/8	0.05	70	93+94	91	5:1
<u>10</u>	92	0.01/8	0.1	50	93+94	89	5:1
<u>11</u>	92	0.01/4	0.1	50	93+94	92	5:1
<u>12</u>	105	0.01/8	0.1	50	106+107+108 26:33:17	75	1:0
<u>13</u>	111	0.2/8	0.1	15	112+113	88	2:1
<u>14</u>	121	0.2/8	0.1	40	122+123	93	7:6

^a En la mayoría de los casos los diferentes isómeros obtenidos se aislaron por cromatografía en columna de AgNO_3 (15%)-Si gel o por HPLC semipreparativa. ^b Reacción realizada a 0° C. ^c Reacción realizada en presencia de 20.0 equivalentes de acrilonitrilo.

Posteriormente, 1,2-epoxiisopreno (**92**) se sometió a las mismas condiciones experimentales con el fin de preparar el interesante intermedio sintético **93**. Se obtiene un 76% de producto **93**, resultado del proceso de acoplamiento γ,γ' (Tabla 7, entrada 2), junto con un

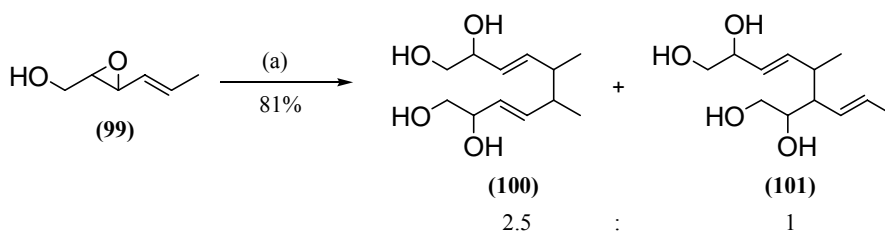
Resultados y Discusión

16% del isómero **94**, producto del acoplamiento γ,α' (Esquema 32). Como sucedía con **96**, la reacción es completamente diastereoselectiva hacia olefinas (*E*). Se encuentra en este caso un incremento en la regioselectividad del proceso, siendo de 6:1 a favor del producto γ,γ' . Al llevar a cabo la reacción a 0° C no se obtiene un aumento en la regioselectividad del proceso, observando por contra que disminuye el rendimiento de la reacción (Tabla 7, entrada 3).



Esquema 32

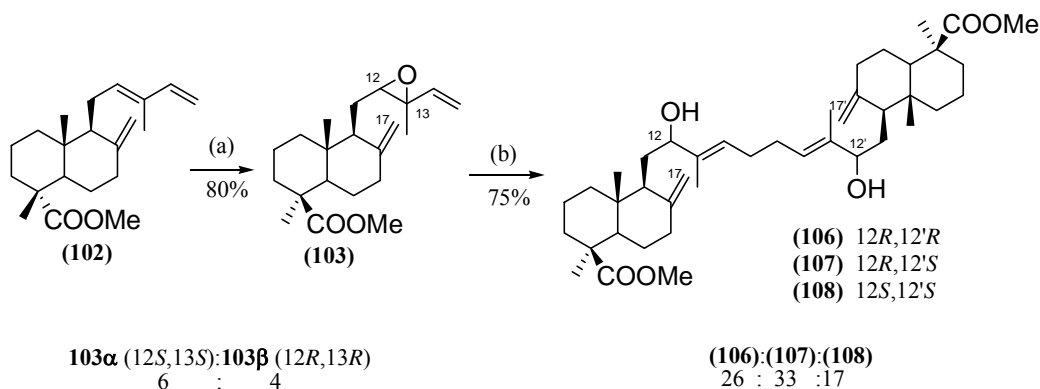
Por otro lado, el vinioxirano **99** conduce con un 81% a la mezcla de productos γ,γ' **100** y **101** γ,α' en una proporción 2.5 a 1 (Esquema 33) (Tabla 7, entrada 4).



Esquema 33

Tras analizar estos resultados preliminares, se pone de manifiesto que las regioselectividades obtenidas, máximas en el caso del 1,2-epoxiisopreno (**92**), son debidas al incremento del grado de sustitución de los carbonos unidos al anillo oxiránico. Para comprobarlo se llevó a cabo la reacción con la mezcla de epóxidos **103** (12*R*,13*R* + 12*S*,13*S*)-12,13-epoxi-*trans*-comunato de metilo (proporción 6:4), que resultó completamente regioselectiva conduciendo con un 75% de rendimiento a los dioles **106** (12*R*,12'*R*), **107** (12*R*,12'*S*) y **108** (12*S*,12'*S*), en proporción 26:33:17 (Tabla 7, entrada 5). La configuración relativa de los C-12 en los productos **106-108**, se asigna en base a los valores que presenta el

metileno C-17 en cada caso, de manera similar a precedentes ya descritos.⁴⁴ De nuevo sólo se obtuvieron olefinas (*E*) (Esquema 34).

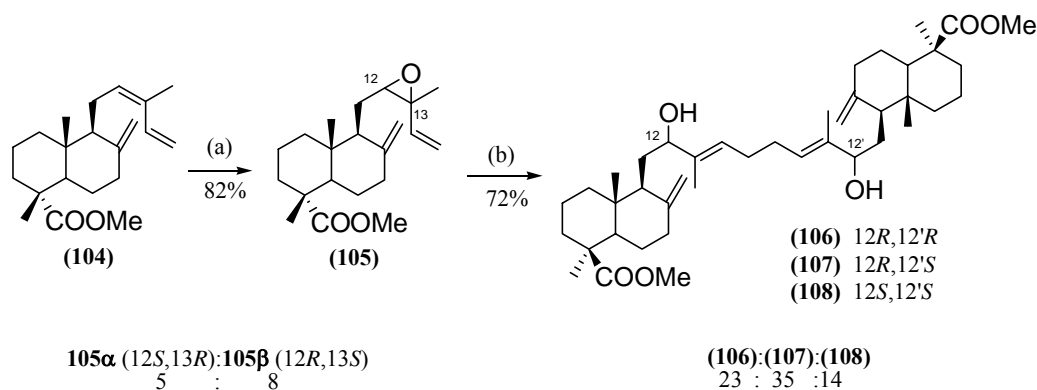


(a) 1.1 AMCPB, DCM, 0° C, 1 h 25 min.

(b) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn, 7.0 colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 10 min.

Esquema 34

Se obtienen resultados similares cuando la mezcla de epóxidos **105**, (12*R*,13*S* + 12*S*,13*R*)-12,13-epoxi-*cis*-comunato de metilo (proporción 5:8), se hace reaccionar en idénticas condiciones, resultando un 72% de los dioles **106-108**, en proporción 23:35:14 (Esquema 35) (Tabla 7, entrada 6).



(a) 1.1 AMCPB, DCM, 0° C, 1 h 30 min.

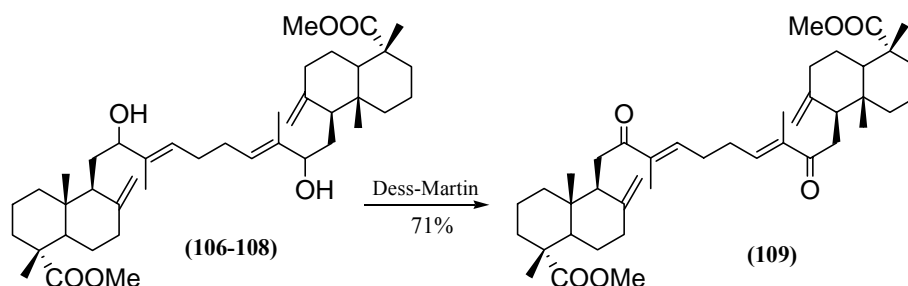
(b) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn, 7.0 colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 10 min.

Esquema 35

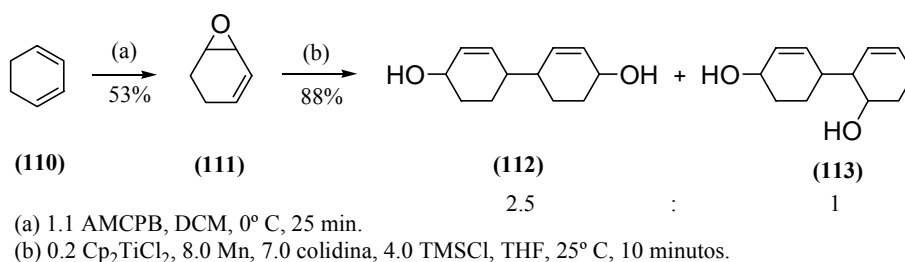
Los dioles **106-108** se hacen converger fácilmente hacia la misma dicetona, **109**, mediante oxidación con Dess-Martin periodinano con un 71% de rendimiento (Esquema 36).

⁴⁴ De Pascual Teresa, J.; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, J. M.; Barrero, A. F. *Studia Chemica (Univ. Salamanca)* **1984**, IX, 255-267.

Los compuestos **106-108** y **109** pueden ser considerados análogos de onoceranos naturales con potente bioactividad.⁴⁵

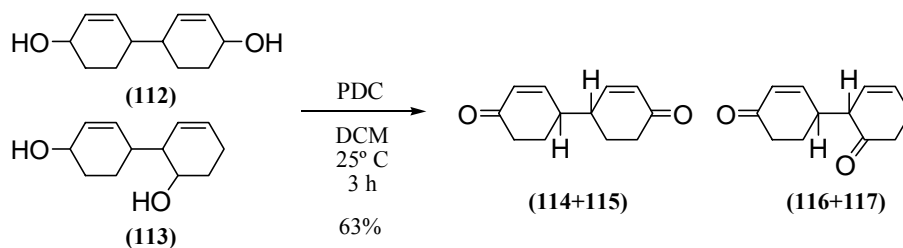


Cuando la reacción se realiza con el viniloxirano cíclico **111**, obtenido a partir de 1,3-ciclohexadieno (**110**), el diol **112** se obtiene como producto mayoritario junto con el bicyclo asimétrico **113** (proporción 2.5:1, ambos como mezclas de diastereómeros) (Esquema 37) (Tabla 7, entrada 13).



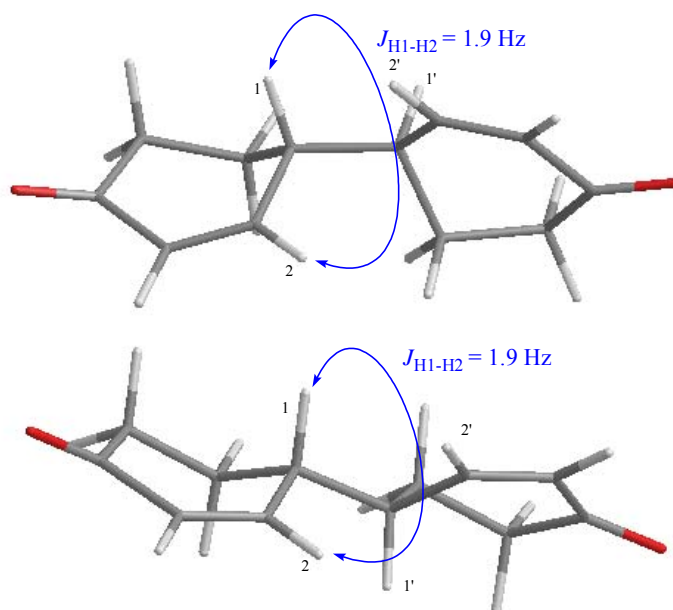
La mezcla **112+113** resultó difícil de resolver, aunque vía oxidación con PDC se han conseguido separar las parejas de cetonas regioisómeras **114-115** y **116-117** (Esquema 38), cada una mezcla de diastereómeros cuyas propiedades espectroscópicas confirman la estructura propuesta para los alcoholes. Se han realizado cálculos sencillos de Mecánica Molecular, minimización simple de energía con la aplicación de modelización semiempírica MOPAC empleando el programa Chem 3D Ultra 8.0, que corroboran dicha estructura, poniéndose de manifiesto que los dobles enlaces quedan del mismo lado de la molécula. El ángulo diedro entre H-2 y H-1 es en cada caso próximo a 90°, extremo que se confirma por el pequeño valor de $J_{H_1-H_2} = 1.9$ Hz (Figura 11). Además, mediante la diacetilación del producto de acoplamiento, se separó el diacetato **113a**, que también sirvió para la confirmación estructural.

⁴⁵ Orhan, I.; Terzioglu, S.; Sener, B. *Planta Medica* **2003**, *69*, 265-267.



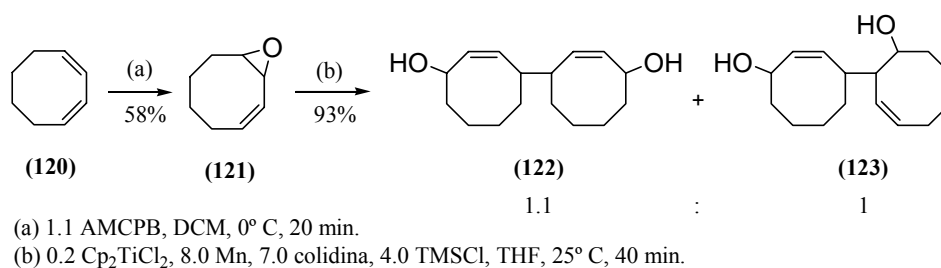
Esquema 38

En este caso, se produce una pérdida en la regioselectividad del proceso de homoacoplamiento, comparada con los resultados obtenidos con la mayoría de epóxidos acíclicos. La formación de **112** posee un interés adicional, ya que las dicetonas **114-115** han sido empleadas como substratos de partida en la síntesis de cristales líquidos (Esquema 38).⁴⁶

Figura 11. Estructuras de mínima energía para **114** y **115**

El producto **121**, obtenido por epoxidación de 1,3-ciclooctadieno (**120**), conduce con un 93% a la mezcla de productos bicíclicos **122** y **123** en una proporción 1.1 a 1 (Esquema 39) (Tabla 7, entrada 14). En este caso separaciones cromatográficas incluyendo HPLC semipreparativa, han conducido al aislamiento de tres diastereómeros diacetilados **122a** (dos *cis* y uno *trans* respecto a los acetatos) y uno **123a**, cuyas características espectroscópicas permitieron establecer sus estructuras.

⁴⁶ Hoffmann, R. W.; Brandl, T.; Kirsch, P.; Harms, K. *Synlett* **2001**, 960-963.



Esquema 39

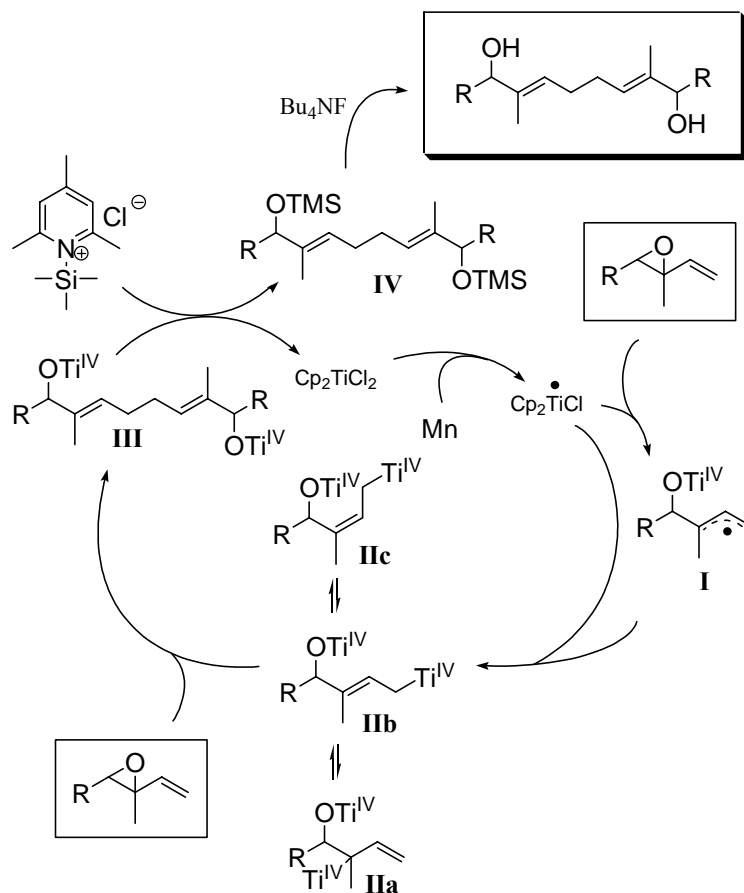
Los resultados de homoacoplamiento de viniloxiranos comentados hasta ahora, se pueden explicar mediante el mecanismo propuesto en el ejemplo b) del Esquema 30. Éste implica la presencia de especies de aliltitanio (**II**),⁴⁷ que podrían adicionarse al oxirano de partida a través de un proceso S_N2'. Además, no se puede excluir la posibilidad de que ocurra una dimerización del radical alílico intermedio (**I**). Los siguientes datos experimentales se obtuvieron con la finalidad de aportar argumentos para decidir entre las dos posibles rutas:

-Los cambios en la concentración del material de partida, **92**, no afectan al desarrollo de la reacción de manera significativa (Tabla 7, entradas 7 y 8). Si el acoplamiento fuera radicalario la velocidad de la reacción debería aumentarse notablemente con la concentración.

-Por otra parte, cuando **92** es tratado con Ti^{III} en presencia del atrapador de radicales acrilonitrilo, sólo se obtienen productos de homoacoplamiento y no se detectan trazas de adición de radicales al acrilonitrilo (Tabla 7, entrada 9).

Además, las reducciones de viniloxiranos publicadas por J. S. Yadav y colaboradores parecen implicar la participación de intermedios de aliltitanio. Todo lo anterior parece corroborar que las especies de aliltitanio están implicadas en los procesos de homoacoplamiento. De esta forma se propone el ciclo catalítico que justifica la regeneración del reactivo de Ti^{III} en el Esquema 40.

⁴⁷ La existencia de especies de η^1 -aliltitanio en equilibrio ha sido previamente propuesto: Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am Chem Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.



Esquema 40. Ciclo catalítico propuesto para el homoacoplamiento de viniloxiranos

Teniendo en cuenta que el incremento en el grado de sustitución en el oxirano favorece la existencia de especies tipo **IIb** (que posee estereoquímica *E*), el proceso de formación del enlace C-C debe transcurrir a través de un intermedio acíclico de seis eslabones en conformación de silla, tipo **V**. Éste implica una asociación intermolecular ácido-base de Lewis entre la especie de aliltitanio y el viniloxirano de partida (Figura 12). De esta manera se puede justificar la regioselectividad γ,γ' y la diastereoselectividad (*E,E*) en los productos formados. En **V**, el sustituyente R_1 debe adoptar una orientación axial para permitir la geometría tipo silla, que explica de manera satisfactoria la total diastereoselectividad encontrada hacia olefinas (*E*). Además, la gran similitud encontrada en los resultados con los epóxidos diastereoméricos **103** y **105** (entradas 5 y 6) corrobora la existencia de este intermedio.

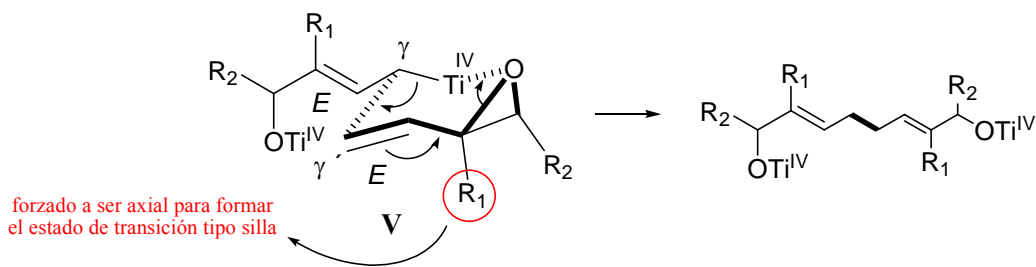
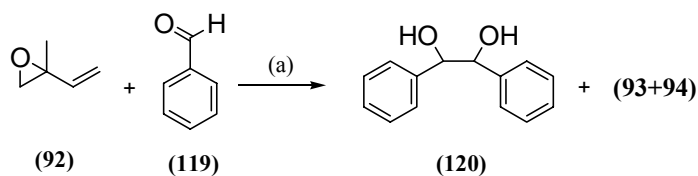


Figura 12

Los resultados satisfactorios obtenidos cuando se emplean **92**, **103** y **105** como substratos para el acoplamiento y los tiempos cortos de reacción, nos hizo pensar en optimizar las cantidades de Cp_2TiCl_2 y Mn usadas. En el caso de **92**, cuando se reduce la cantidad de titanio 20 veces se observa una ligera pérdida en la regioselectividad de la reacción, aunque el rendimiento global permanece (Tabla 7, entrada 10). Se obtienen resultados parecidos cuando se reduce a la mitad la cantidad de Mn (Tabla 7, entrada 11). De manera similar cuando los epóxidos **105** se tratan con 0.01 equivalentes de Cp_2TiCl_2 y 8.0 de Mn, se obtiene un 75% de los productos de acoplamiento γ,γ' (Tabla 7, entrada 12).

Se ha realizado también un estudio para intentar llevar a cabo heteroacoplamiento de viniloxiranos con otras moléculas debidamente funcionalizadas con electrófilos. Inicialmente se probó la reactividad de **92** y benzaldehído (**119**) (Esquema 41).



(a) 2.1 Cp_2TiCl_2 , 8.0 Mn, THF, 25° C, 45minutos.

Esquema 41

Se realizaron los siguientes experimentos :

1.- 1.0 equivalentes de **119** en THF se adicionan gota a gota sobre el reactivo que contiene 2.1 equivalentes de Ti^{III} , posteriormente se adicionan gota a gota 1.0 equivalentes de **92** en THF.

2.- 2.0 equivalentes de **119** en THF se adicionan gota a gota sobre el reactivo que contiene 2.1 equivalentes de Ti^{III} , posteriormente se adicionan gota a gota 1.0 equivalentes de **92** en THF.

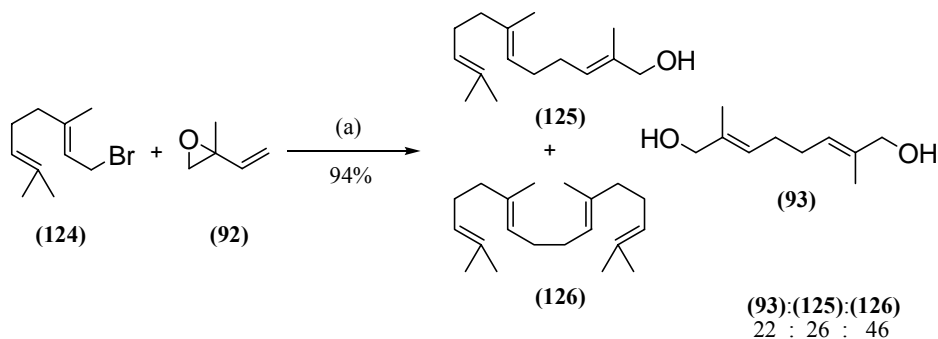
3.- 1.0 equivalentes de **92** en THF se adicionan gota a gota sobre el reactivo que contiene 2.1 equivalentes de Ti^{III} , posteriormente se adicionan gota a gota 1.0 equivalentes de **119** en THF.

4.- 1.0 equivalentes de **92** en THF se adicionan gota a gota sobre el reactivo que contiene 2.1 equivalentes de Ti^{III} , posteriormente se adicionan gota a gota 2.0 equivalentes de **119** en THF.

5.- 2.5 equivalentes de **92** en THF se adicionan gota a gota sobre el reactivo que contiene 2.1 equivalentes de Ti^{III} , posteriormente se adicionan gota a gota 1.0 equivalentes de **119** en THF.

Todos ellos resultaron infructuosos, obteniendo productos de homoacoplamiento de **92** y productos de acoplamiento pinaconílico de **119** (Esquema 41, **120**).

Cuando se hacen reaccionar **92** y bromuro de geranilo (**124**) en presencia de 2.3 equivalentes de Ti^{III} , se obtiene producto de heteroacoplamiento (**125**) en un 26% junto con los productos de homoacoplamiento **93** y **126** con un 22% y 46% de rendimiento respectivamente, sólo cuando **124** y **92** son añadidos al mismo tiempo sobre la mezcla que contiene Ti^{III} (Esquema 42).



4. APLICACIONES:

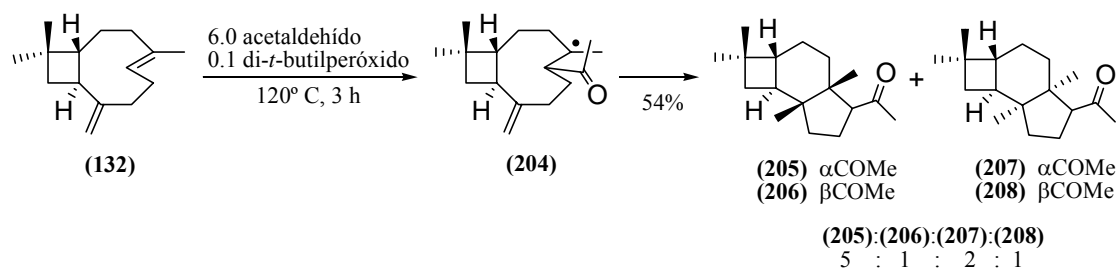
-CICLACIONES TRANSANULARES MEDIADAS POR Ti^{III} EN EPOXICARIOFILENOS.

-SÍNTESIS DEL NÚCLEO CENTRAL CICLOPENTÁNICO DE *TOXICOL-A*.

-SÍNTESIS DE β -ONOCERINA Y β -ONOCERADIENO.

4.1. CICLACIONES TRANSANULARES MEDIADAS POR $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ EN EPOXICARIOFILENOS.

β -Cariofileno (**132**) es un sesquiterpeno abundante en la Naturaleza,⁴⁸ su principal fuente son los aceites de clavo (*Eugenia caryophyllata*) y de varias especies del género *Copaifera*.^{48c} Su utilidad como materia prima y su inusual estructura bicíclica han llamado la atención de los químicos orgánicos, y han sido las bases para el desarrollo de un amplio abanico de ciclaciones y reordenamientos.^{49,50} Algunas de estas reacciones han conducido a derivados tricíclicos de interés como fungiestáticos⁵¹ y en la industria perfumera,^{50,52} como el propio β -cariofileno (**132**) o varios derivados hidroxilados que presentan interesantes propiedades olfativas.⁵² Hasta la fecha existen escasas publicaciones sobre ciclaciones radicalarias de cariofilenos. Algunos ejemplos son la adición de acetaldehído al esqueleto de cariofileno inducida radicalariamente (Esquema 43).^{52c}



Esquema 43

⁴⁸ a) *Dictionary of Organic Compounds*; 5th Ed., vol. 1, p. 1012, ref. C-00398. b) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 145-162, y revisiones anteriores. c) Cascon, V.; Gilbert, B. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 773-778.

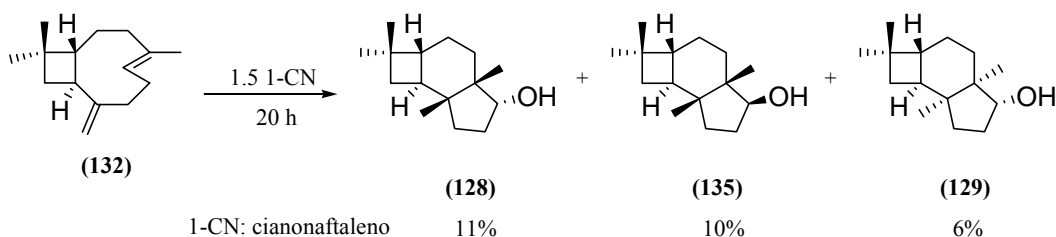
⁴⁹ J. F. King, P. de Mayo, *Molecular Rearrangements*; P. de Mayo, Ed.; Vol. 2, Wiley: New York, **1964**; cap. 13.

⁵⁰ Collado, I. G.; Hanson, J. R.; Macías-Sánchez, A. J. *Nat. Prod. Reports* **1998**, 187-204.

⁵¹ Racero, J. C.; Macías-Sánchez, A. J.; Hernández-Galán, R.; Hitchcock, P. B.; Hanson, J. R.; Collado, I. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7786-7791.

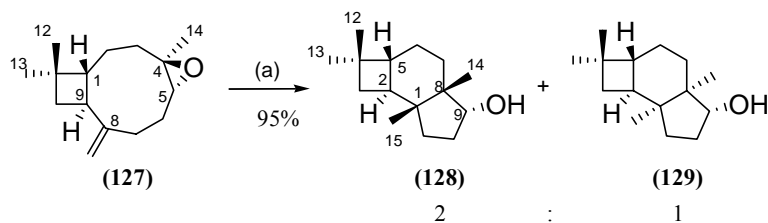
⁵² a) Schulte-Elte, K.-H.; Joyeux, M.; Ohloff, G. *Ger. Offen.* 2 440 025, **1975**; cf. *Chem Abstr.* **1975**, *83*, 10519d. b) Kikuchi, H. *Koryo* **1981**, *130*, 21-24. c) Van der Linde, L. M.; van der Weerd, A. J. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1201-1204. d) Van der Weerd, A. J. A. *USA Patent* 4, 594, 183, **1986**. e) Ohloff, G. *Riechstoff und Geruchssinn. Die molekulare Welt der Düfte*. Springer, Heidelberg, **1990**. f) Van der Weerd, J. A. A. *Eur. Pat. Appl.* EP 74694 A2, **1982**.

Por otro lado, la irradiación en un medio aniónico micelar de β -cariofileno (**132**) en presencia de un aceptor de electrones como 1-cianonaftaleno (Esquema 44),⁵³ o la reducción de los epóxidos de β -cariofileno (**133** y **134**) e isocariofileno (**138** y **139**) con litio en amoníaco líquido.⁵⁴ Todas estas transformaciones radicalarias conducen, con rendimientos en el mejor de los casos del 50%, a estructuras derivadas de triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecano.



Esquema 44

Continuando con nuestros trabajos sobre nuevas aplicaciones de ciclaciones radicalarias de epoxiterpenoides,^{16,17i} realizamos aquí un estudio de las ciclaciones transanulares de epoxicariofilenos mediadas por Ti^{III}, con el objetivo de obtener derivados de triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecano, de interés olfativo. El trabajo comenzó con la reacción de óxido de cariofileno comercial (**127**), su tratamiento con cantidades catalíticas de Cp₂Ti^{III}Cl en THF,¹⁷ⁱ permitió obtener la mezcla de alcoholes tricíclicos **128** y **129** (95 % rendimiento, proporción 2:1) (Esquema 45).



(a) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 40 min.

Esquema 45

El esqueleto carbonado de 1,4,4,8-tetrametiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecano (4,8-ciclocariofilano) se establece para estos alcoholes basándose en sus espectros de ¹H y ¹³C RMN (Tabla 9). Estos datos de RMN se asignan inequívocamente mediante experimentos bidimensionales (COSY, HMQC y HMBC). Para ambos compuestos, **128** y **129**, la unión

⁵³ Hoffmann, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K.-D.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358-10359.

⁵⁴ Tkachev, A. V. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, *21*, 109-118.

interanular *cis* entre los anillos de cinco y seis eslabones se determina gracias al espectro NOESY por las correlaciones observadas entre los metilos angulares situados sobre los carbonos C-1 y C-8 (Figura 13).

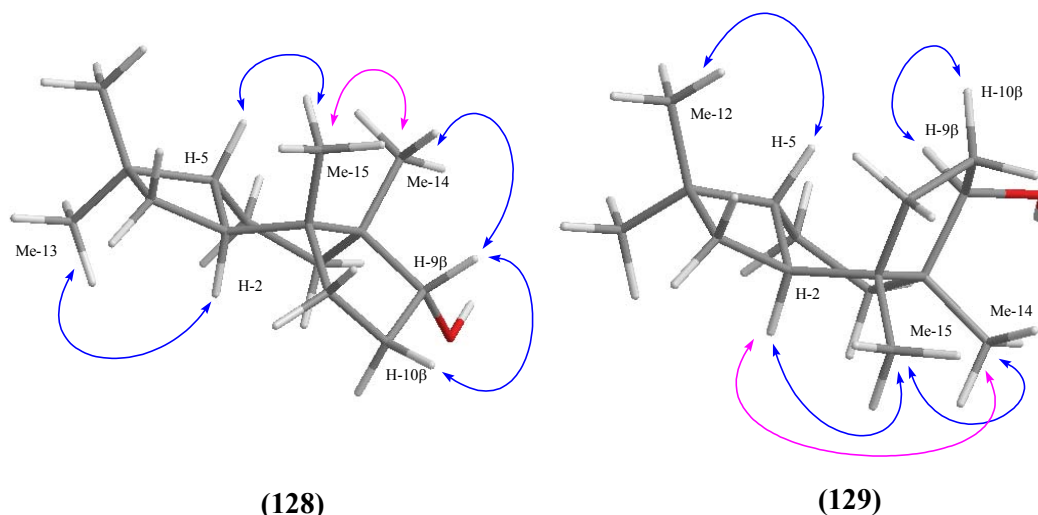


Figura 13. Efectos nOe más representativos observados en **128** y **129**

La orientación β o α de estos metilos (Me-14 y Me-15) se establece a partir de los valores de sus desplazamientos en ^{13}C RMN (para el compuesto **128**: $\delta_{\text{Me-14}} = 25.4$ ppm y $\delta_{\text{Me-15}} = 17.8$ ppm; para el compuesto **129**: $\delta_{\text{Me-14}} = 16.1$ ppm y $\delta_{\text{Me-15}} = 23.7$ ppm). Por otro lado, la orientación β de los metilos Me-14 y Me-15 en **128** se confirma por la correlación en el nOe observada entre Me-15 y H-5, mientras que su orientación α en **129** se confirma por el efecto nOe entre Me-15 y H-2 (Figura 13). La estereoquímica relativa del carbono C-9 se determina basándose en la multiplicidad observada para H-9. Este protón resuena como dd (**128**: $J_{\text{H-9}} = 7.6$ Hz y 4.6 Hz; **129**: $J_{\text{H-9}} = 7.1$ Hz y 2.7 Hz), indicando una orientación β ,⁵⁵ que se confirma por el efecto nOe observado entre H-9 y Me-14 en **128** (Figura 13), mientras que este efecto nOe no se observa en **129**. Estos resultados indican que el carbono C-9 retiene la configuración del epóxido inicial.

Merece la pena subrayar que los alcoholes **128** y **129** presentan un aroma suave. Su acetilación con Ac_2O y piridina origina los acetatos **128a** y **129a**, mientras que su oxidación con PDC en DMF conduce a las cetonas **130** y **131** (Esquema 46). Todos estos compuestos presentan también propiedades aromáticas tipo ámbar gris, similares a las descritas para los 9-acetil-1,4,4,8-tetrametiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecanos, productos que han sido descritos como base de perfumes para diferentes preparaciones cosméticas.^{52d,f}

⁵⁵ Tkachev, A. V. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, *21*, 109-118.

El análisis de los datos espectroscópicos de **135** y **136** (Tabla 9) y los efectos nOe resumidos en la Figura 14, permite establecer que son epímeros de **128** y **129**, respectivamente, en el carbono C-9. En **135** y **136**, H-9 aparece como un triplete, lo cual indica que existe orientación α para H-9 en este carbono en ambos compuestos. Para el compuesto **136**, esta orientación se confirma mediante el efecto nOe observado entre H-9 y Me-14 (Figura 14).

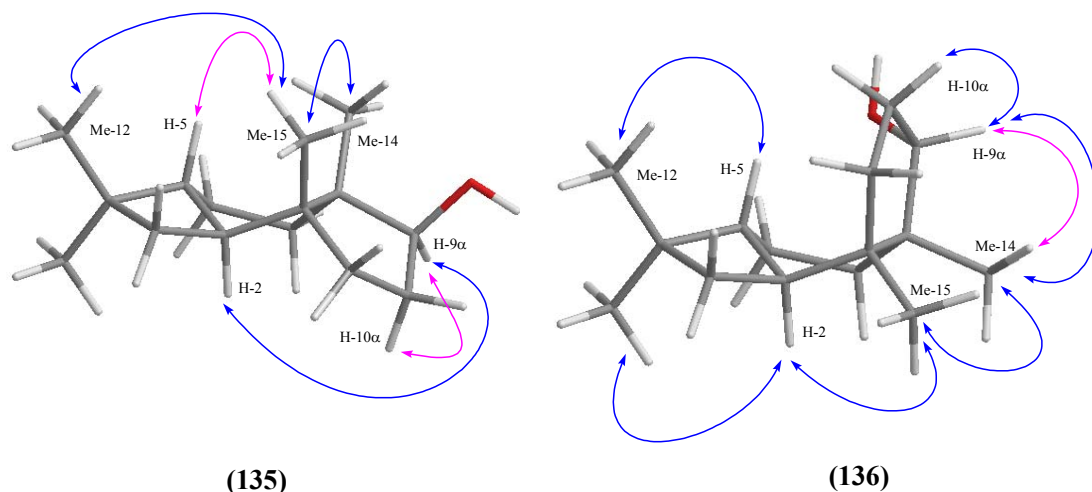
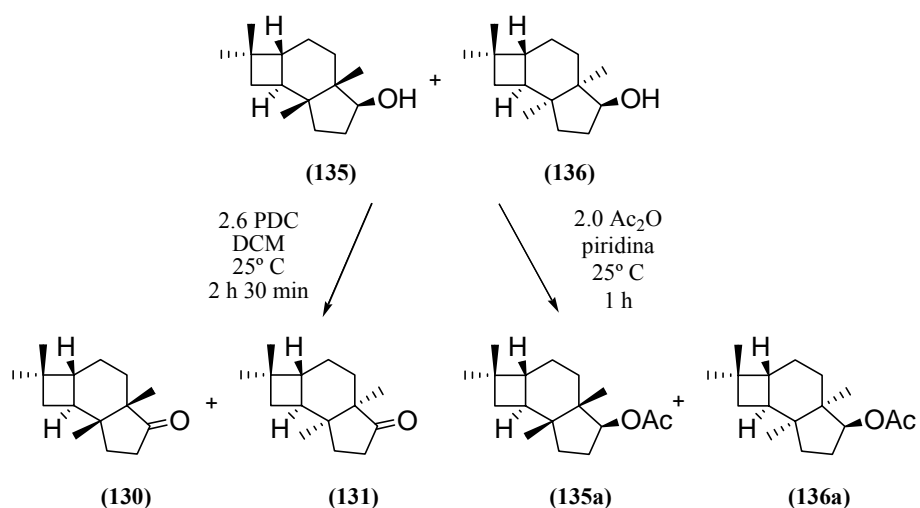


Figura 14. Efectos nOe más representativos observados en **135** y **136**

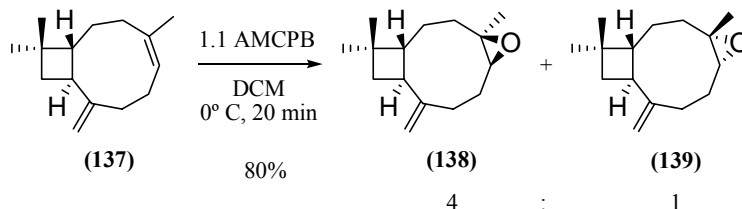
Los compuestos **135** y **136** son confirmados como epímeros de **128** y **129** tras comprobar que las cetonas **130** y **131** se obtienen por oxidación. La acetilación de estos compuestos origina los derivados acetilados **135a** y **136a**, que presentan aromas similares a los de sus epímeros (Esquema 48).



Esquema 48

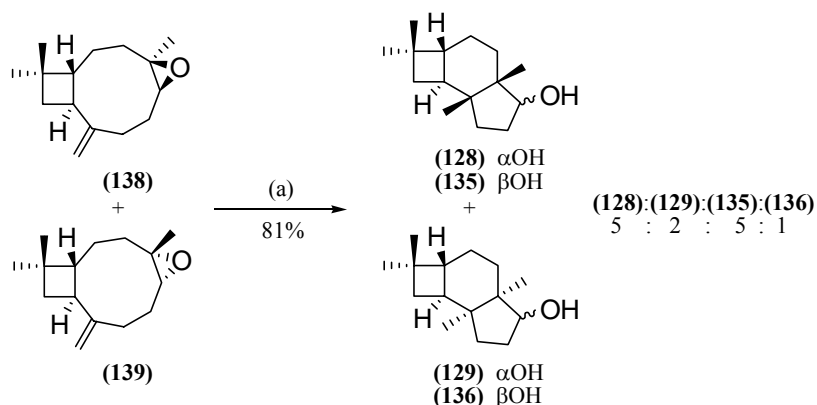
Resultados y Discusión

Con la finalidad de estudiar la influencia de los cambios en la estereoquímica de los epóxidos de partida en las ciclaciones transanulares, el isocariofileno (**137**) se epoxida con AMCPB conduciendo a una mezcla 1:1 de los epóxidos **138** y **139** (Esquema 49).



Esquema 49

El tratamiento de esta mezcla con cantidades catalíticas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en THF,¹⁷ⁱ permite obtener de nuevo los alcoholes tricíclicos **128**, **129**, **135** y **136** (81% de rendimiento), en este caso en una proporción de 5:2:5:1 (Esquema 50). Estos resultados son similares a los obtenidos a partir de **133** y **134** y permiten emplear β -cariofileno (**132**) o bien isocariofileno (**137**) como material de partida hacia la generación de las cetonas **130** y **131**, con propiedades aromáticas.

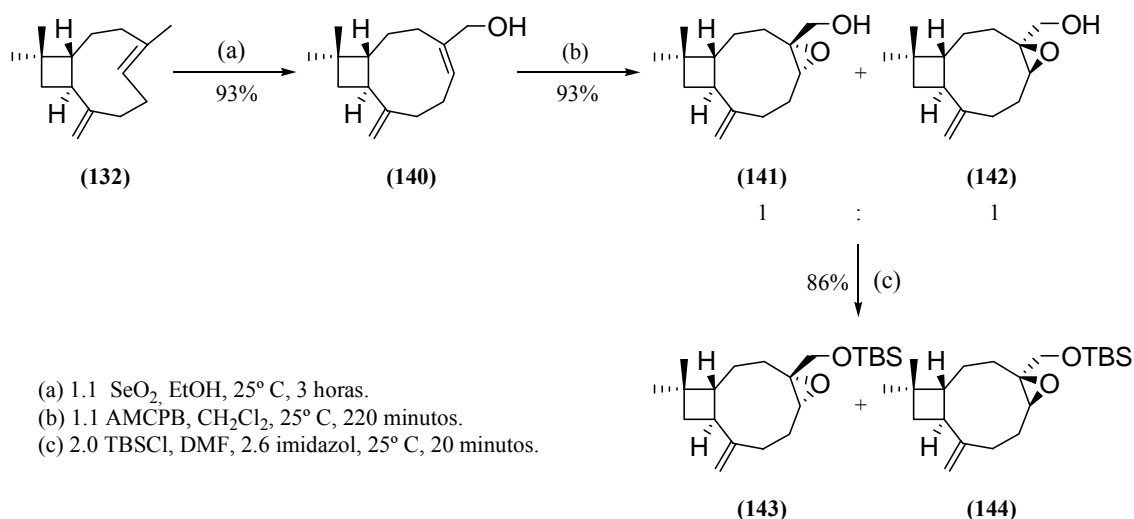


(a) 0.2 Cp_2TiCl_2 , 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 40 min.

Esquema 50

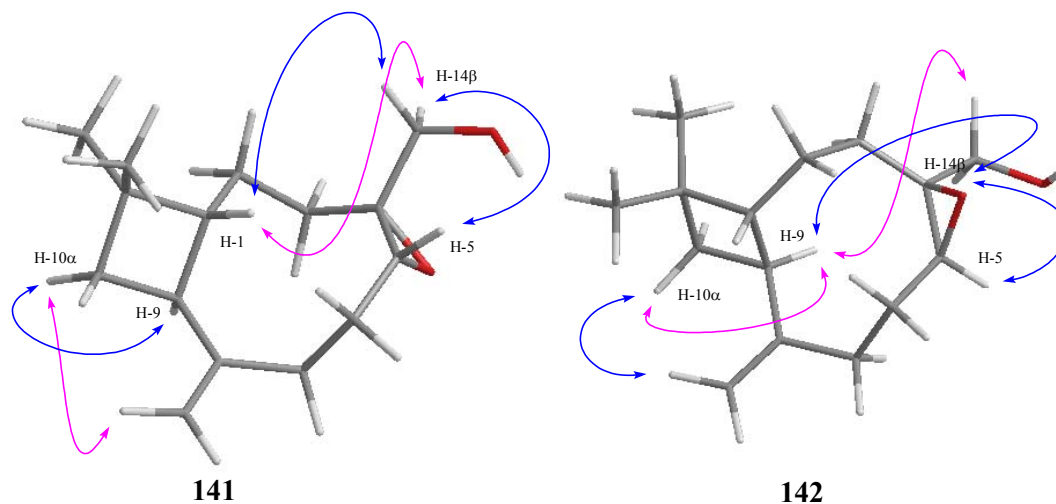
Otro aspecto a evaluar teniendo en cuenta la selectividad de estas ciclaciones radicalarias es la presencia de funciones oxigenadas situadas en α al anillo oxiránico. Así, la epoxidación del alcohol **140**, obtenido previamente por oxidación alílica de **132** con SeO_2 ,⁵⁶ permite obtener los epoxialcoholes **141** y **142** (Esquema 51), de los que **141** puede ser separado por cromatografía en columna de sílica gel y cristalización en hexano.

⁵⁶ Barrero, A. F.; Molina, J.; Oltra, J. E.; Altarejos, J.; Barragán, A.; Lara, A.; Segura, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3813-3822.



Esquema 51

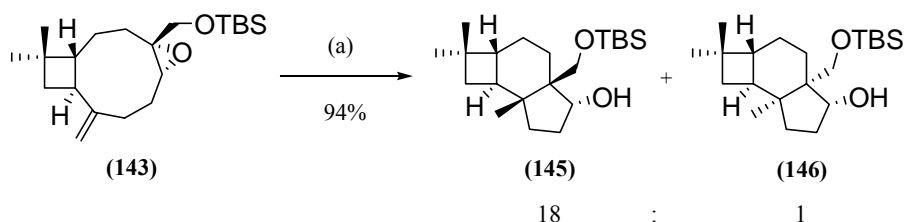
La estereoquímica relativa del anillo oxiránico en los epoxialcoholes **141** y **142** se determina a partir de los efectos nOe observados entre H-14 β y H-5 en **141** y **142**, entre H-14 β y H-1 en **141**, y entre H-14 β y H-9 en **142**. Estos efectos nOe mostraron una conformación preferente $\alpha\beta$ en el compuesto **141** y una conformación $\alpha\alpha$ en **142** (Figura 15), en concordancia con la nomenclatura de este tipo de sesquiterpenos.⁵⁷

Figura 15. Efectos nOe más representativos observados en **141** y **142**

El tratamiento de **141** con TBSCl e imidazol en DMF anhidro conduce al epoxiderivado **143**, mientras que la mezcla de **141** y **142** conduce a **143** y **144** (Esquema 51).

⁵⁷ Shirahama, H.; Osawa, E.; Chhabra, B. R.; Shimokawa, T.; Yokono, T.; Kanaiwa, T.; Amiya, T.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1527-1528.

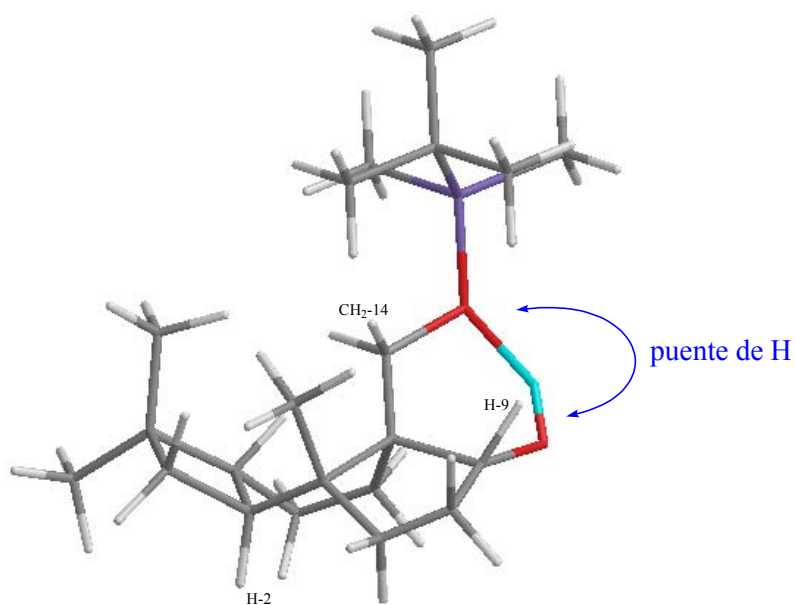
La ciclación de **143** empleando Ti^{III} bajo las condiciones ya descritas, conduce a los alcoholes **145** y **146** en una proporción de 10:1 (94% rendimiento) (Esquema 52).



Esquema 52

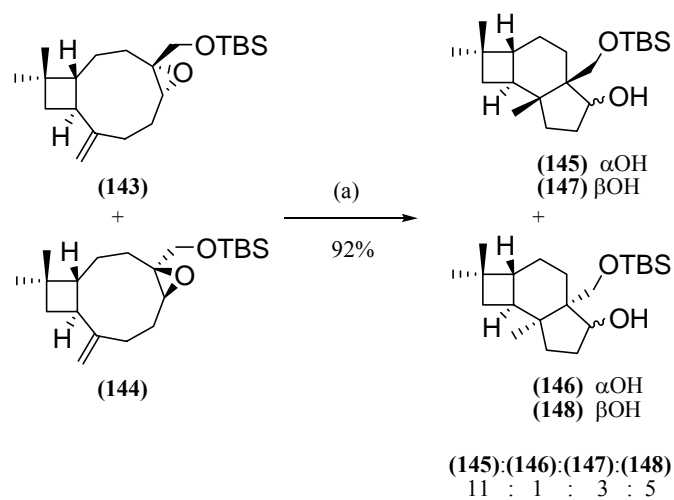
La separación del alcohol **145** se realiza por cromatografía en columna de sílica gel. Y en el caso de **146**, este compuesto puede ser aislado solamente como derivado acetilado (**146a**) tras acetilación de una mezcla que lo contiene, y empleando HPLC semipreparativa. Los datos espectroscópicos de RMN del alcohol **145** y el acetato **146a** (Tabla 9) son nuevamente concordantes con un esqueleto de 1,4,4-trimetiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol. La estereoquímica de **145** y **146a** se determina tras comparar sus datos espectroscópicos con los de los alcoholes **128**, **129**, **135** y **136** (Tabla 9). Una diferencia aparece para el compuesto **145** respecto a su análogo desoxigenado **128** y consiste en la multiplicidad de la señal correspondiente a H-9 en su espectro de 1H NMR (t en lugar de dd). Ésta se puede explicar por la formación de puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos -OH y -OTBS, lo cual provoca un cambio conformacional en el anillo de ciclopentano que modifica los ángulos diedros entre H-9 y H-10 β -H-10 α y justifica el cambio en las constantes de acoplamiento (J) (Figura 16).

La formación de puente de hidrógeno se confirma tras aislar **145** como derivado sililado, 9-OTMS (**145b**), en cuyo espectro de 1H RMN la señal debida a H-9 aparece ahora como doblete. Apoyando los datos de RMN, los cálculos teóricos realizados sobre **145**, muestran que la conformación más estable calculada para este compuesto también permite la formación fácil de un enlace de hidrógeno intramolecular.



(145)

Figura 16

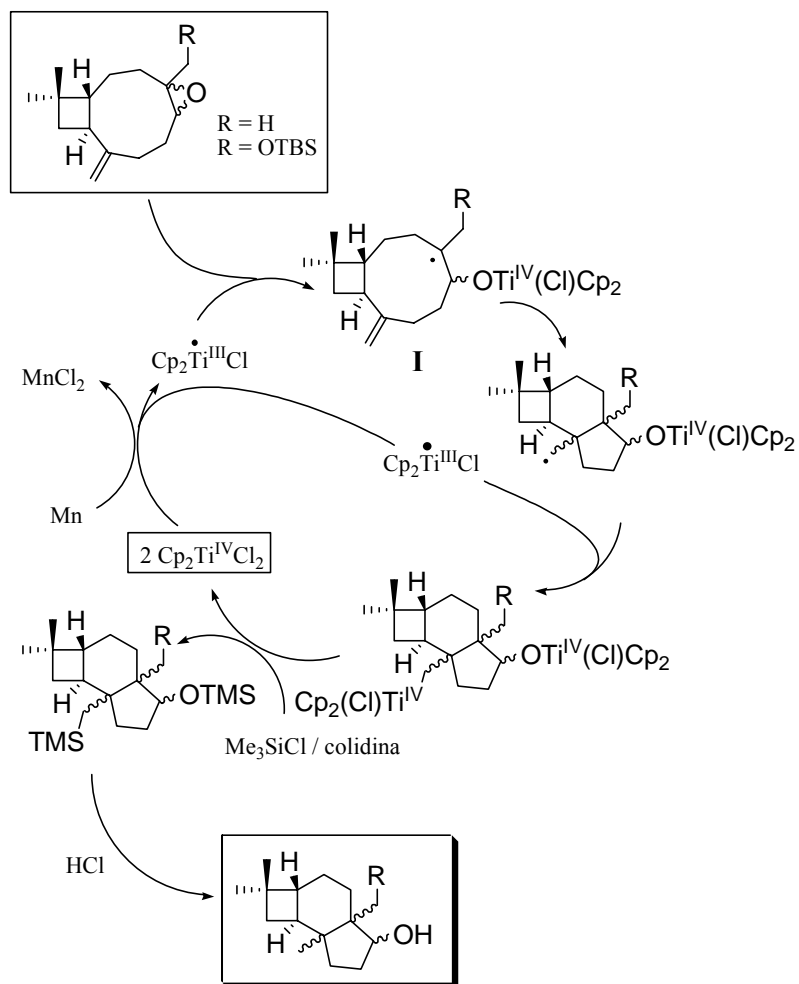


(a) Cp_2TiCl_2 , Mn en polvo, 2,4,6-colidina, TMSCl , THF, 25° C, 40 minutos.

Esquema 53

La ciclación de una mezcla de epoxi-derivados **143** y **144** en proporción 1:1 empleando las condiciones estándar conduce a los alcoholes **145-148** en una proporción de 11:1:3:5 (92% de rendimiento) (Esquema 53). Los datos espectroscópicos de RMN del producto **148** (Tabla 9) confirman que se trata de un epímero de **146** en el carbono C-9.

De acuerdo con el mecanismo admitido para las ciclaciones catalizadas por $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia del sistema $\text{TMSCl}/\text{colidina}$,¹⁷ⁱ se propone la siguiente ruta para la formación de los alcoholes **128**, **129**, **135**, **136** y **145-148** (Esquema 54).

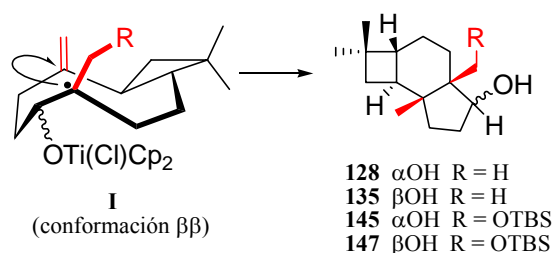


Esquema 54. Ciclo catalítico para la ciclación mediada por Ti^{III}

Siguiendo esta propuesta mecanística, la estereoselectividad en el cierre del anillo 6+5 hacia los alcoholes **128**, **129**, **135**, **136** y **145-148** debería estar determinada por la facilidad para la ciclación de las diferentes conformaciones del anillo de nueve eslabones del radical **I**. Este radical, por analogía con el β -cariofileno, presenta a temperatura ambiente tres conformaciones de baja energía ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ y $\beta\beta$).⁵⁸ Mientras que la conformación $\alpha\beta$ no conduce a productos de ciclación, la conformación $\beta\beta$ (metileno exocíclico y el Me-14 en posición β) origina los

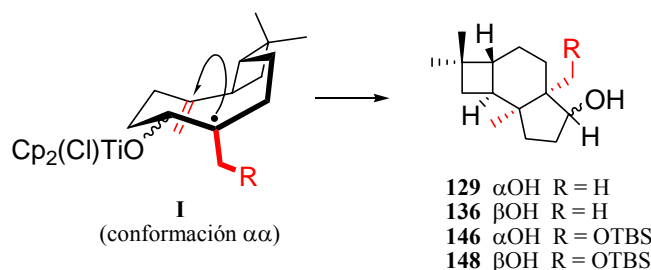
⁵⁸ Suginome, H.; Kondoh, T.; Gogonea, C.; Singh, V.; Goto, H.; Osawa, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 69-81.

alcoholes **128**, **135**, **145** y **147** (Esquema 55), mientras la conformación $\alpha\alpha$ (metileno exocíclico y el Me-14 en posición α) origina los alcoholes **129**, **136**, **146** y **148** (Esquema 56). El análisis preliminar y de modelos de Dreiding sugiere una aproximación del radical al doble enlace exocíclico, más fácil a través del conformero $\beta\beta$ que a través del conformero $\alpha\alpha$. Los cálculos teóricos de las energías relativas de los productos formados (Tabla 8) indican una mayor estabilidad de los estereoisómeros **128**, **135**, **145** y **147** frente a **129**, **136**, **146** y **148**, lo cual confirma el curso estereoquímico de la reacción.



La ciclación del conformero $\beta\beta$ del radical **I** conduce a los alcoholes **128**, **135**, **145** y **147**.

Esquema 55



La ciclación del conformero $\alpha\alpha$ del radical **I** conduce a los alcoholes **129**, **136**, **146** y **148**.

Esquema 56

Tabla 8. Energías relativas para los compuestos **128**, **129**, **135**, **136** y **145-148** obtenidas por cálculos de Mecánica Molecular.⁵⁹

compuesto	E _{rel} (Kcal/mol)	compuesto	E _{rel} (Kcal/mol)
128	0.0	145	0.0
129	0.4	146	0.8
135	0.4	147	0.7
136	0.7	148	1.6

Con respecto a las diferentes estereoselectividades encontradas en las reacciones realizadas con **143**, frente a todos los demás epóxidos, la gran estereoselectividad (observada con **143**) puede ser justificada considerando el impedimento estérico existente entre los grupos -CH₂OTBS y -OTi(Cl)Cp₂ en el estado de transición que conduce a **146**.

⁵⁹ Los cálculos de las estructuras **128**, **129**, **135**, **136** y **145-148** se llevaron a cabo con el programa Spartan (SGI versión 5.1.1). Se realizó un análisis conformacional con el programa Spartan empleando el método de omisión Monte Carlo, proporcionando 225 y 576 conformaciones, respectivamente, para los compuestos **128**, **129**, **135** y **136**, y para los compuestos **145-148**.

Tabla 9a. Datos espectroscópicos de ^1H RMN y ^{13}C RMN para 128, 129, 135 y 136.

Átomo	128		129		135		136	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
1		48.3		49.5		47.4		46.7
2	2.11 m	39.4	1.71 m	42.4	1.61 m	41.4	1.67 dt (7.2, 11.5)	42.1
3	α : 1.45 m β : 1.34 m	35.8	α : 1.60 dd (7.0, 9.1) β : 1.31 m	37.5	α : 1.42 m β : 1.32 m	36.2	α : 1.50 dd (7.0, 9.2) β : 1.24 m	37.2
4		36.2		37.5		36.5		38.1
5	1.52 m	44.4	1.53 m	46.1	1.32 m	46.6	1.41 m	47.1
6	a: 1.52 m b: 1.34 m	24.4	a: 1.38 m b: 1.38 m	23.6	a: 1.32 m b: 1.32 m	23.2	a: 1.41 m b: 1.24 m	23.5
7	a: 1.70 m b: 1.25 m	31.8	a: 1.25 m b: 1.16 m	37.2	a: 1.61 m b: 1.12 m	31.9	a: 1.24 m b: 1.24 m	29.9
8		44.1		45.2		43.9		44.4
9	β : 3.80 dd (4.6, 7.6)	85.0	β : 3.66 dd (2.7, 7.1)	82.7	α : 4.48 t (8.5)	75.7	α : 3.97 t (8.8)	81.0
10	α : 1.61 m β : 2.11 m	32.1	α : 1.71 m β : 2.31 ddt (3.3, 7.0, 14.0)	32.4	α : 2.16 dq (1.6, 10.2) β : 1.42 m	30.1	α : 2.15 m β : 1.58 m	30.3
11	α : 1.52 m β : 1.34 m	34.6	α : 1.38 m β : 2.01 dt (8.5, 12.9)	30.5	α : 1.42 m β : 1.32 m	32.8	α : 1.07 m β : 2.02 dt (5.1, 13.1)	27.5
12	1.00 s	30.4	1.06 s	30.4	0.99 s	30.3	1.02 s	30.4
13	1.01 s	21.3	1.11 s	20.9	1.00 s	21.0	1.06 s	20.9
14	0.71 s	25.4	1.02 s	16.1	0.67 s	17.4	0.94 s	19.3
15	0.86 s	17.8	0.96 s	23.7	0.87 s	17.2	0.74 s	23.6

(δ) en ppm. (J) en Hz en paréntesis. (†) Señales intercambiables.

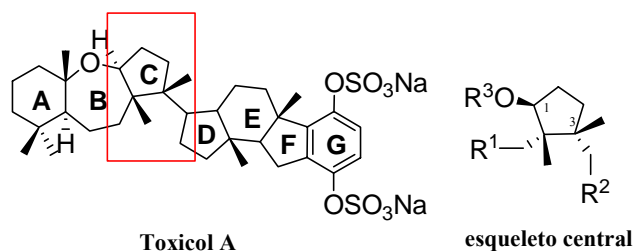
Tabla 9b. Datos espectroscópicos de ^1H NMR y ^{13}C NMR para **145**, **146** y **148**.

Átomo	145		146a		148	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
1		43.4		52.9 [†]		45.1
2	1.92 m	39.6	1.62 m	43.1	1.58 m	43.4
3	α : 1.40 m	35.0	α : 1.47 m	37.7	α : 1.58 m	37.3
	β : 1.40 m		β : 1.23 m		β : 1.27 m	
4		36.3				38.1
5	1.40 m	43.2	1.47 m	46.4	1.58 m	46.8
6	a: 1.40 m	21.6	a: 1.23 m	23.7	a: 1.51 m	23.5
	b: 1.40 m		b: 1.23 m		b: 1.27 m	
7	a: 1.66 m	23.4	a: 1.97 m	29.9	a: 1.99 m	23.7
	b: 1.40 m		b: 1.92 m		b: 1.95 m	
8		46.5		45.8 [†]		49.3
9	β : 4.13 t (7.5)	80.9	β : 4.65 dd (1.7, 6.7)	82.5	α : 4.37 t (8.8)	80.0
10	α : 1.92 m	31.4	α : 1.62 m	30.5	α : 2.17 m	28.6
	β : 1.66 m		β : 2.25 dddd (4.0, 7.0, 11.2, 14.9)		β : 1.69 m	
11	α : 1.40 m	35.9	α : 1.23 m	31.5	α : 1.03 m	28.2
	β : 1.40 m		β : 2.05 dd (7.0, 13.0)		β : 2.17m	
12	1.00 s	30.5	0.97 s	30.4	1.06 s	30.4
13	1.01 s	21.3	0.99 s	20.9	1.07 s	20.9
14	a: 3.40 d (9.5)	69.5	a: 3.69 d (9.4)	60.9	a: 3.83 d (9.2)	67.2
	b: 3.38 d (9.5)		b: 3.59 d (9.4)		b: 3.72 d (9.2)	
15	0.82 s	17.7	0.88 s	22.7	0.80 s	23.5
COCH ₃			1.93 s	21.6		
TBS	0.87 s	25.9	0.79 s	25.9	0.90 s	26.0
TBS		18.3		18.3		18.3
TBS	0.04 s	1.1	0.05 s	-5.5	-0.02 s	-5.5
TBS	0.01 s	-5.5	0.03 s	-5.6	-0.06 s	-5.5

(δ) en ppm. (J) en Hz en paréntesis. (†) Señales intercambiables.

4.2. SÍNTESIS DEL NÚCLEO CENTRAL CICLOPENTÁNICO DE TOXICOL-A.

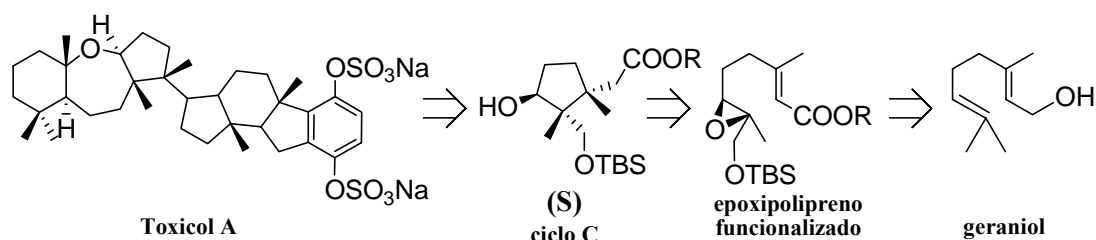
Toxicol-A es un bis-sulfato de hidroquinona hexaprenoide consistente en dos partes policíclicas aislado en el Mar Rojo, de la esponja *Toxiclona toxius* (Esquema 57).⁶⁰ Ha sido descrito en un estudio preliminar que inhibe la *transcriptasa inversa* del virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y que posee actividad contra *Candida albicans*. La biogénesis de este compuesto se considera mixta, con una parte procedente de la ruta mevalónica, que origina los ciclos **A-F** mediante ciclaciones irregulares, y otra procedente de la ruta del shikimato, que da lugar al ciclo **G**.



Esquema 57

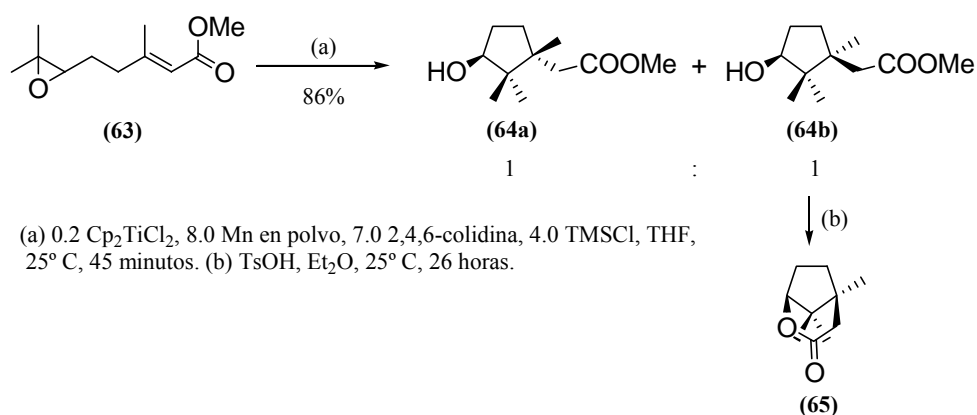
Uno de los ciclos ubicados en el centro de la molécula, **C**, es un ciclopentano que posee tres centros estereogénicos de configuración relativa bien definida. Su síntesis puede ser afrontada mediante un proceso de ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} de un epoxipolipreno convenientemente funcionalizado. Podemos preparar el epóxido adecuado aplicando estudios previos realizados en esta Tesis Doctoral, como son la funcionalización alílica regioselectiva de epoxipoliprenos y el control del tamaño del ciclo formado en procesos de ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} . Así, se ha propuesto un planteamiento retrosintético dibujado en el Esquema 58. La síntesis de un sintón que contenga el ciclo **C** y que esté debidamente funcionalizado como **S** (Esquema 58), debe permitir conectar con sintones que aporten el ciclo **A**, y con otros que aporten los ciclos **E** y **F**, facilitando la síntesis total de Toxicol-A y transfiriendo la estereoquímica absoluta adecuada para la construcción de buena parte de sus centros estereogénicos.

⁶⁰ Isaacs, S.; Hizi, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4275-4282.



Esquema 58

Los pasos iniciales de este trabajo se centran en el estudio de la selectividad en la construcción de los diferentes estereocentros del ciclopentano mediante el proceso de ciclación radicalaria. Así, se prepararon diferentes ésteres para comprobar la influencia de su tamaño en la distribución de estereoisómeros del proceso de ciclación. Inicialmente se emplea éster metílico. Como ya hemos estudiado anteriormente, el (2*E*)-6,7-epoxi-3,7-dimetilocta-2-enoato de metilo (**63**) conduce mediante reacción con Ti^{III} con rendimiento del 86% hacia una mezcla 1:1 de los correspondientes ciclopentano-derivados **64**. La lactonización de **64b** hasta **65** con TsOH y su fácil separación, permite conocer la configuración de los diferentes carbonos en los productos **64** (Esquema 59).

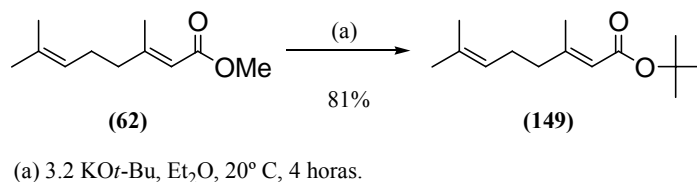


Esquema 59

El segundo tipo de éster empleado es el *tert*-butílico. La preparación de *tert*-butil ésteres alílicos no es un problema trivial en Síntesis Orgánica. Para geraniato de *t*-butilo (**149**) fueron empleadas diferentes metodologías hasta conseguir su obtención de manera eficiente. Así partiendo de ácido geránico (**61**) se probó el empleo de *t*-BuOH, DCC, DMAP en DCM a temperatura ambiente y a reflujo;⁶¹ *t*-BuOH, DMAP en tolueno a reflujo y *t*-BuOH, $EtCO_2Cl$,

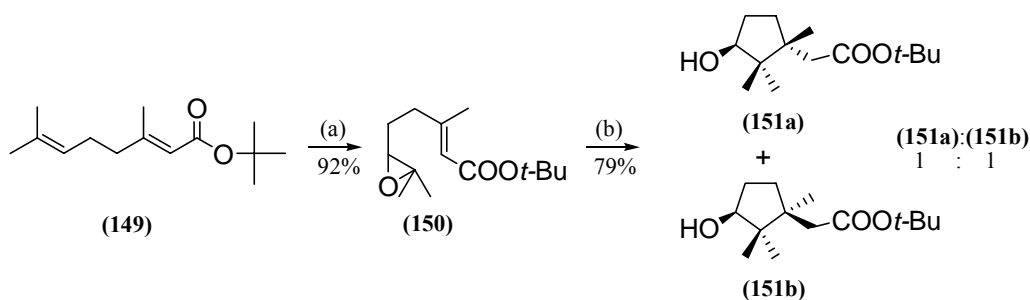
⁶¹ a) Wiener, H. *J. Mol. Cat.* **1986**, 37, 45-52. b) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475-4478.

Et₃N en THF,⁶² siendo todas ellas infructuosas. Partiendo de geraniato de metilo (**62**), se probaron transesterificaciones empleando *t*-BuOH, DMAP en tolueno a reflujo y KO*t*-Bu en Et₂O anhidro,⁶³ obteniendo con esta última metodología buenos resultados (81%) (Esquema 60).



Esquema 60

Su posterior epoxidación conduce con un 92% al producto **150**, cuya ciclación con Ti^{III} permite obtener, con un rendimiento del 79%, una mezcla 1:1 de los dos estereoisómeros en C-1' del producto deseado **151** (Esquema 61).



(a) 1.1 AMCPB, DCM, 0° C, 30 minutos.

(b) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 50 minutos.

Esquema 61

Para tratar de aumentar todavía más el impedimento estérico que pueda inclinar la estereoselectividad del proceso de ciclación hacia la configuración deseada en C-1, se preparó el éster (-)-mentílico. Su preparación resulta nuevamente difícil. Partiendo de ácido geránico (**61**) se intenta inicialmente con (-)-mentol (**152**), DMAP y tolueno a reflujo, modificando las proporciones de **152** y DMAP empleadas.⁶⁴ Después con DCC, DMAP en tolueno a reflujo;⁶⁵ con I₂ y **152** en tolueno a reflujo;⁶⁶ y con **152**, EtCO₂Cl, Et₃N en THF.⁶⁷ Partiendo de geraniato

⁶² Wipf, P.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2449-2452.

⁶³ Vasin, V. A.; Razin, V. V. *Synlett* **2001**, *5*, 658-660.

⁶⁴ Yang, D.; Xu, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1785-1788.

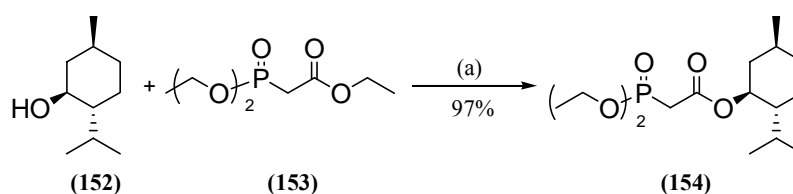
⁶⁵ Kasai, Y.; Taji, H.; Fujita, T.; Yamamoto, Y.; Akagi, M.; Sugio, A.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Ichikawa, A.; Schurig, V. *Chirality* **2004**, *16*, 569-585.

⁶⁶ Kamalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 879-882.

⁶⁷ Wipf, P.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2449-2452.

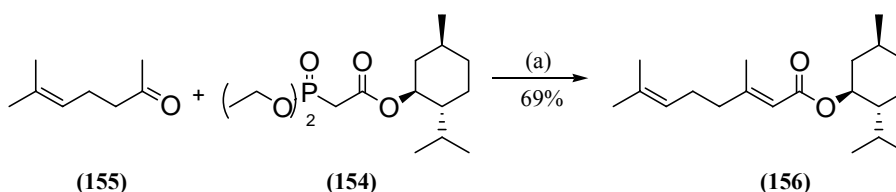
Resultados y Discusión

de metilo (**62**) se trata con I₂ imitando un método de transesterificación de β-cetoésteres;⁶⁸ *t*-BuOH, DCC, DMAP y DCM,⁶⁹ y se repiten otras experiencias realizadas antes con **61**. Ninguna de las pruebas anteriores resultaron exitosas hacia **156**. La solución se consigue cambiando el planteamiento sintético; primero se prepara 2-dietilfosfonoacetato de (-)-mentilo (**154**) y después se lleva a cabo una condensación de Wadsworth-Emmons⁷⁰ con el producto comercial 5-metilhex-4-en-2-ona (**155**) para obtener así el geraniato de (-)-mentilo (**156**) deseado. La formación de **154** se lleva a cabo por acoplamiento de 2-dietilfosfonato de etilo (**153**) y **152** (97% de rendimiento) (Esquema 62).⁷¹



Esquema 62

La condensación de **154** y **155** conduce hasta **156** con un rendimiento del 69% (Esquema 63).⁷²



Esquema 63

La epoxidación de **156** con AMCPB conduce hasta **157** con un 97% de rendimiento. La subsiguiente ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} de **157** da lugar con un 71%, a una mezcla de cuatro diastereoisómeros (1'S,3'S; 1'R,3'R; 1'R,3'S; y 1'S,3'R) que se distinguen en ¹H-RMN como dos parejas, **158a** (*trans*) y **158b** (*cis*), en una proporción 1:1 (Esquema 64).

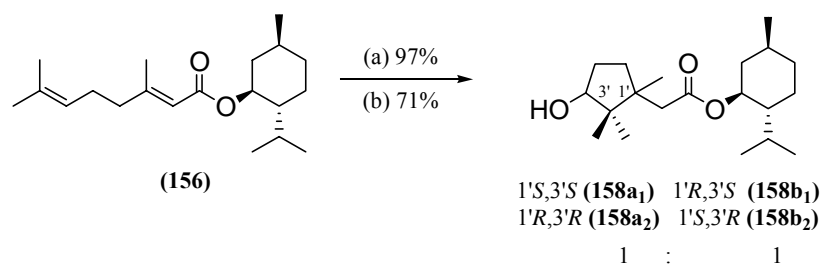
⁶⁸ Chavan, S. P.; Kale, R. R.; Shivasankar, K.; Chandake, S. I.; Benjamin, S. B. *Synthesis* **2003**, *17*, 2695-2698.

⁶⁹ Matsukawa, Y.; Isobe, M.; Kotsuki, H.; Ichikawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5339-5341.

⁷⁰ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

⁷¹ Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Sakurai, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2713-2716.

⁷² a) Tullis, J. S.; Vares, L.; Kann, N.; Norrby, P.-L.; Rein T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284-8294.

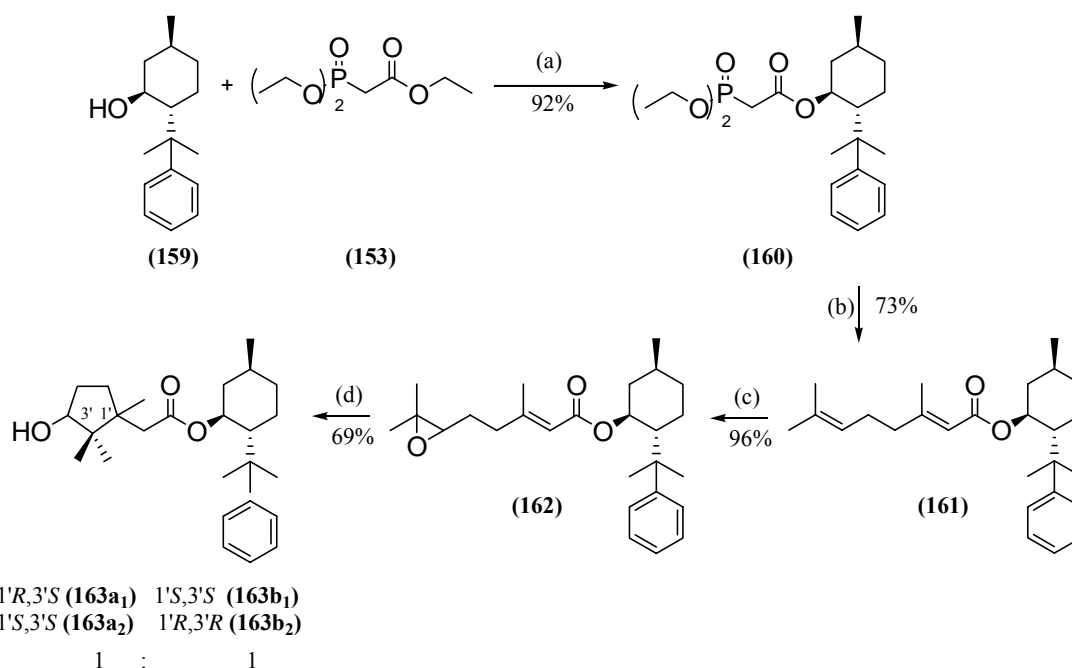


(a) 1.1 AMCPB, DCM, 0° C, 15 minutos.

(b) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 20 minutos.

Esquema 64

Finalmente se estudió el comportamiento del geraniato de 8-fenil(-)-mentilo **162**, aumentando considerablemente de esta manera el tamaño del éster formado con respecto al éster metílico empleado inicialmente, y su capacidad de inducción asimétrica. Se emplea la misma secuencia sintética que para **156** (Esquema 65).



(a) 3.0 **153**, 0.3 DMAP, tolueno, 120° C, 140 horas. (b) 1.1 **155**, 1.1 NaH, THF, 25° C, 5 horas. (c) 1.1 AMCPB, DCM, 0° C, 20 minutos. (d) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 80 minutos.

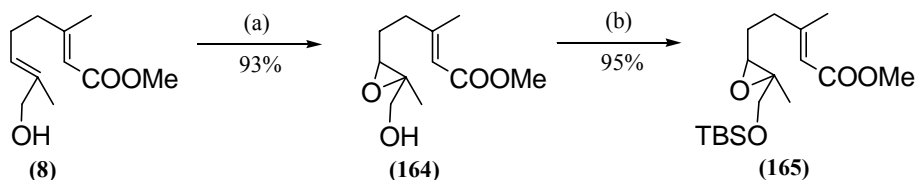
Esquema 65

Nuevamente la distribución del producto de ciclación es de 1:1 entre dos parejas de diastereoisómeros, **163a** (*trans*) y **163b** (*cis*).

Resultados y Discusión

Se pensó entonces que la funcionalización con hidroxilo de uno de los metilos del extremo de la cadena carbonada adyacentes al grupo oxirano, y su posterior protección con un grupo voluminoso, podría permitir que el proceso de ciclación radicalaria diera como resultado un buen control estereoquímico en la ciclación hacia el ciclo de cinco eslabones, con una mayor proporción del diastereómero con la configuración deseada. El grupo protector a utilizar será el *tert*-butildimetilsililo (TBS).

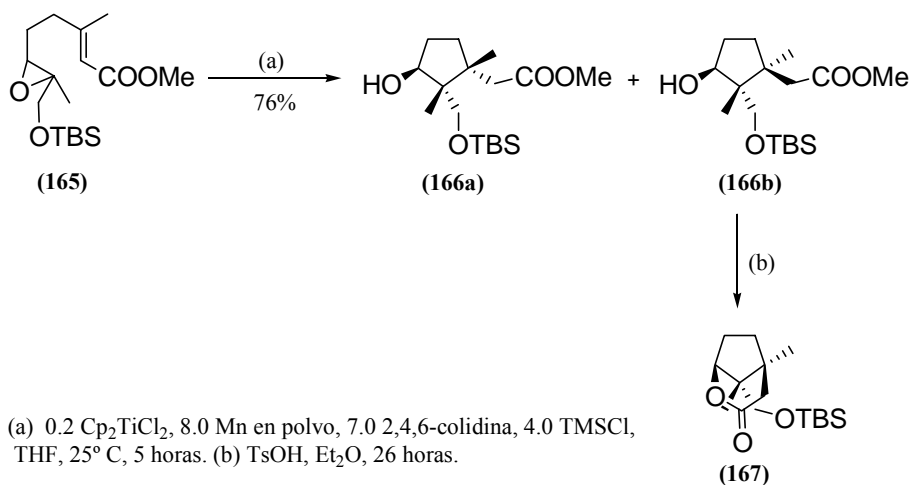
Las pruebas iniciales se realizaron con (2*E*,6*E*)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de metilo (**8**), su epoxidación y subsiguiente protección con TBSCl conducen a (2*E*)-6,7-epoxi-8-*tert*-butildimetilsililo-3,7-dimetioct-2-enoato de metilo (**165**) con excelentes rendimientos (Esquema 66).



(a) 1.2 AMCPB, DCM, 0° C, 40 minutos. (b) 2.0 TBSCl, 2.6 imidazol, DCM, 0° C, 1 hora.

Esquema 66

La ciclación empleando Ti^{III} conduce a la mezcla de estereoisómeros **166** con una distribución de 1:1 (Esquema 67), lo cual demuestra un buen control estereoquímico en la formación del C-2', mientras que es nulo para C-1'. La lactonización empleando TsOH de **166** hasta **167** (Esquema 67), junto con experimentos de nOe dif. en su espectro de 1H -RMN, permiten asignar la configuración relativa de los diferentes carbonos de **166a** (Figura 17).



(a) 0.2 Cp_2TiCl_2 , 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 5 horas. (b) TsOH, Et_2O , 26 horas.

Esquema 67

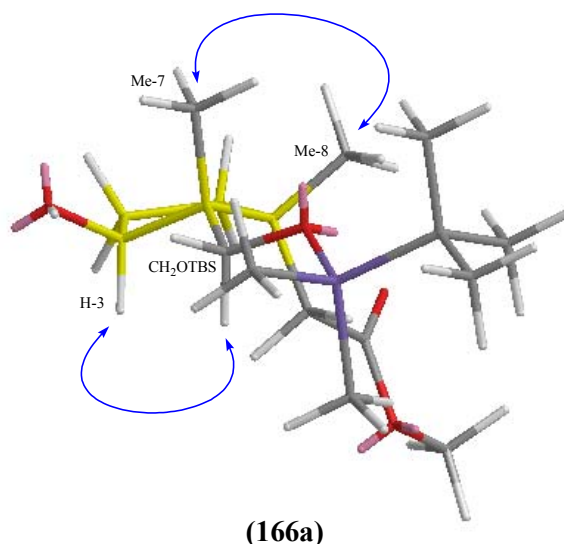
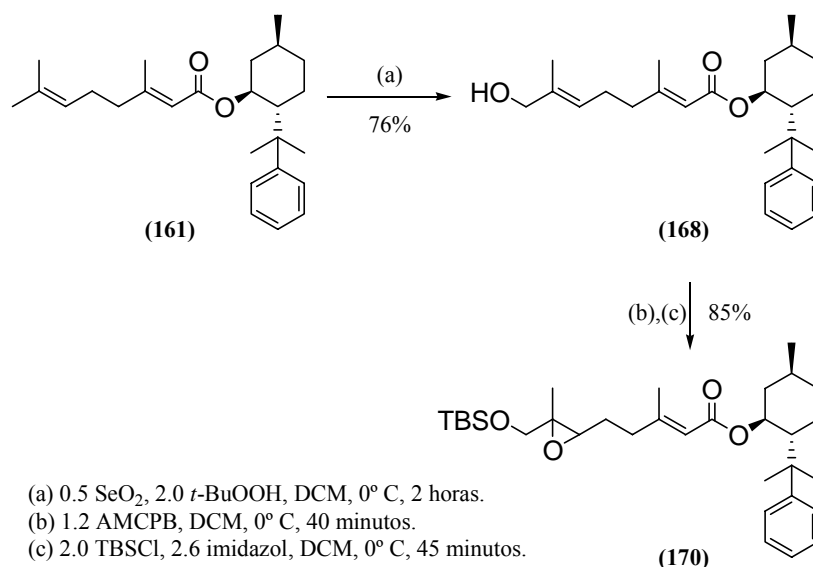


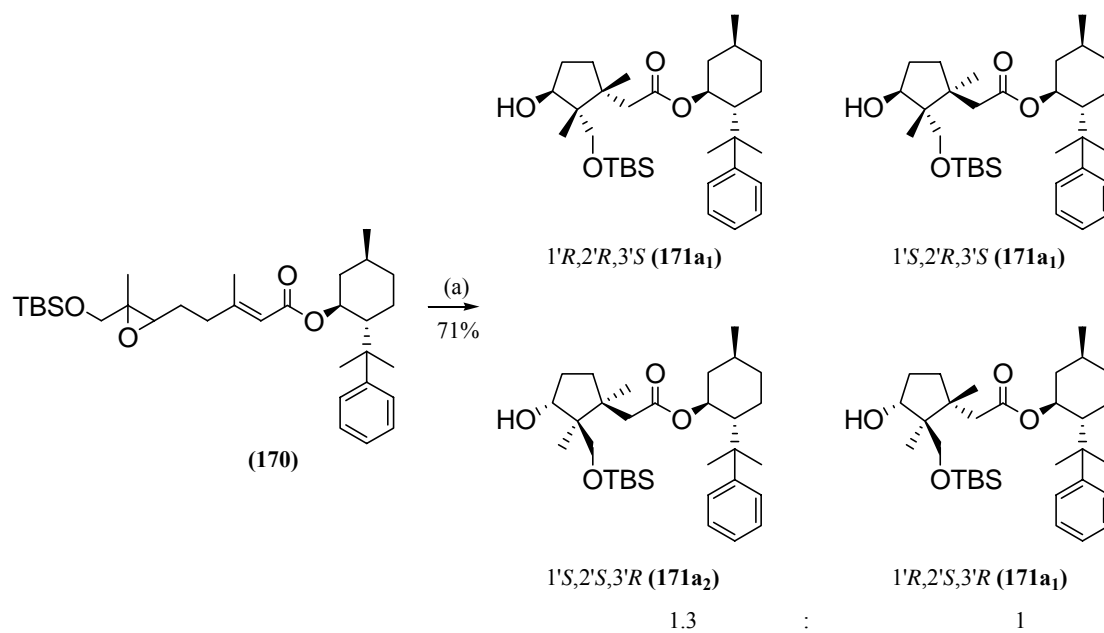
Figura 17. Efectos nOe más representativos observados en **166a**

Se emplea a continuación un éster más voluminoso, siguiendo el mismo razonamiento que en los derivados no funcionalizados anteriormente estudiados. La oxidación alílica con SeO_2 de geraniato de 8-fenil(-)-mentilo (**161**), seguida de epoxidación y protección con TBSCl, permite llegar con buenos rendimientos hasta **170** (Esquema 68).



Esquema 68

La ciclación empleando Ti^{III} de **170** conduce a la mezcla de productos **171**, mezcla de cuatro diastereoisómeros ($1'S,3'S$; $1'R,3'R$; $1'R,3'S$; y $1'S,3'R$), que se diferencian en ^1H -RMN como dos parejas, **171a** (*trans*) y **171b** (*cis*), en una proporción de 1.3:1 (Esquema 69). La asignación de las configuraciones relativas de los diferentes estereocentros se realiza por comparación con los casos precedentes.



(a) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn en polvo, 7.0 2,4,6-colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 7 horas.

Esquema 69

En este último ejemplo se obtiene una pequeña estereoselección en el proceso de ciclación hacia la configuración deseada para la síntesis de Toxicol-A.

4.3. SÍNTESIS DE β -ONOCERADIENO Y β -ONOCERINA.

Los onoceranos constituyen una reducida familia de triterpenos aislados, entre otros, de plantas pertenecientes al género *Lycopodium*.²⁴⁹ Junto con su papel en geoquímica orgánica, como marcadores terrestres para la detección de cambios paleomedioambientales,²⁵⁰ algunos de ellos, como la α -onocerina (**209**) han sido descubiertos como inhibidores de la actividad de la *acetilcolinesterasa*,²⁵¹ presentando potencial terapéutico contra el mal de Alzheimer.

Estructuralmente pueden ser considerados como dímeros, pues contienen dos partes C-15 con esqueleto de drimano. Por lo tanto el acceso a su estructura se puede plantear a través de una metodología cuyo paso clave sea un acoplamiento de dos mitades iguales. Su estructura puede presentar funcionalización en la posición 6 del biciclo drimánico, como α -onocerina (**209**) y β -onocerina (**186**),^{252,253} o no presentarla, como β -onoceradieno (**177**) (Figura 18).^{76,254} Han sido recientemente publicadas las síntesis de α -onocerina^{76,255} y derivados.²⁵⁶

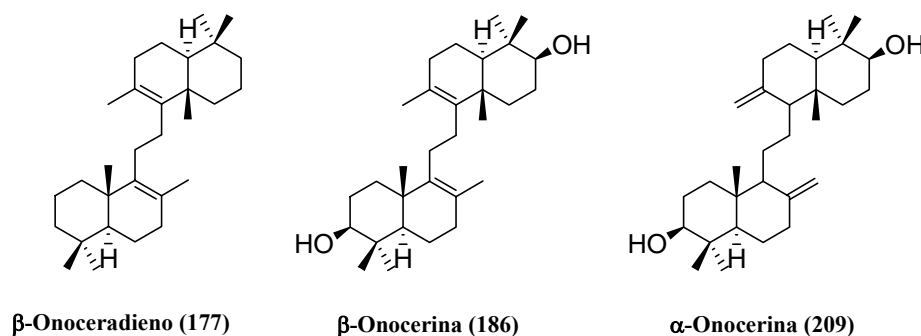


Figura 18

²⁴⁹ Tsuda, Y.; Tabata, Y.; Ichinohe, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3275. b) Yan, J.; Zhang, X.-M.; Li, Z.-R.; Zhou, L.; Chen, J.-C.; Sun, L.-R.; Qiu, M.-H. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 240-244.

²⁵⁰ Jacob, J.; Disnar, J.-R.; Boussafir, M.; Ledru, M. P.; Albuquerque, A. L. S.; Sifeddine, A.; Turcq, B. *Org. Geochem.* **2004**, *35*, 289.

²⁵¹ Orhan, I.; Terzioglu, S.; Sener, B. *Planta Med.* **2003**, *69*, 265-267.

²⁵² Barton, D. H. R.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2639-2652.

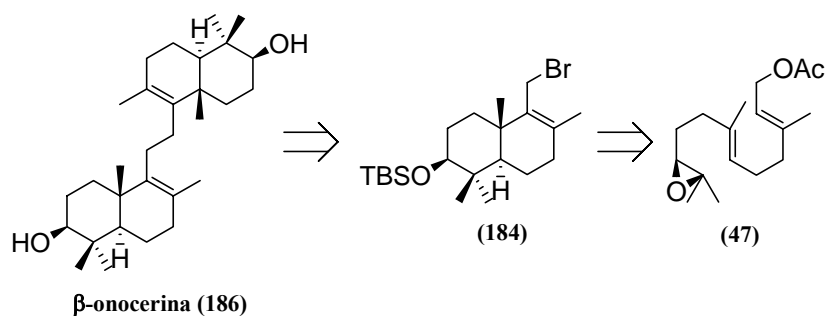
²⁵³ Tanaka, T.; Tanaka, O.; Lin, Z.-W.; Zhou, J.; Ageta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 780-783.

²⁵⁴ Ageta, H.; Shiojima, K.; Masuda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *32*, 2272-2274. b) Ageta, H.; Shiojima, K.; Masuda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *32*, 4602.

²⁵⁵ Mi, Y.; Schreiber, J. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290-11291. b) Stork, G.; Meisels, A.; Davies, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3419-3425.

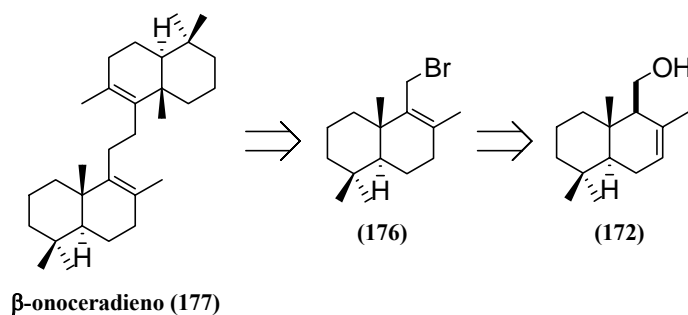
²⁵⁶ De la Torre, M. C.; Deometrio, A. M.; Álvaro, E.; García, I.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 593-596.

Desde nuestro punto de vista la retrosíntesis de β -onocerina (**186**) se puede plantear con dos pasos clave bien definidos: la ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} de acetato de (2*E*,6*E*,10*S*)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (**47**),²⁵⁷ y el homoacoplamiento del bromuro alílico **184** mediado por Ti^{III} , metodología sintética previamente descrita por nuestro grupo de investigación (Esquema 70).²⁵⁸ De esta manera la síntesis de **186** presenta un gran interés ya que se muestra la utilidad de un mismo reactivo, $Cp_2Ti^{III}Cl$, preparado de manera similar a partir de Cp_2TiCl_2 y Mn en ambos casos, para realizar reacciones de formación de enlaces C-C completamente diferentes.



Esquema 70

Para poner a punto la metodología sintética que conduzca a β -onocerina (**186**), se realizó la síntesis enantioespecífica de β -onoceradieno (**177**) a partir de (-)-drimenol natural (**172**) (Esquema 71).²⁵⁹



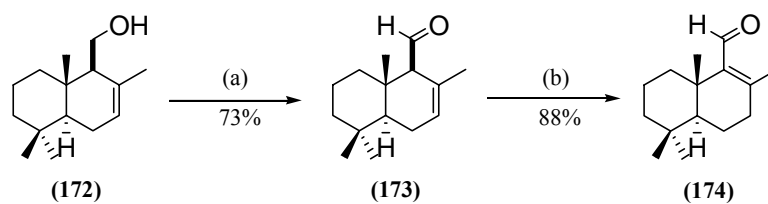
Esquema 71

Se realizan inicialmente la oxidación hasta aldehído (**173**) y posterior isomerización hasta Δ^8 del doble enlace con buenos rendimientos (Esquema 72).²⁶⁰

²⁵⁷ Para la preparación enantioselectiva de **47**, ver: “Experimental” pág 224.

²⁵⁸ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.

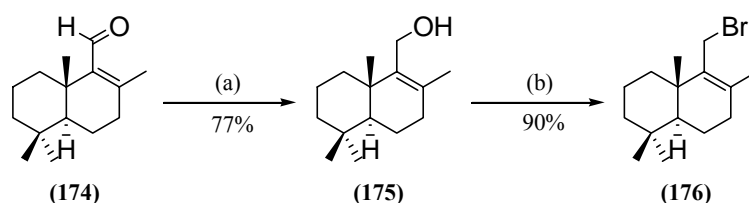
²⁵⁹ Aislado de la corteza de *Drimys winteri*. Appel, H. H.; Brooks, J. W.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3322-3332. Suministrado por el Prof. M. Cortés de la Pontificia Universidad Católica de Chile.



(a) 2.6 PDC, DCM, 25° C, 3 horas. (b) 2.0 K₂CO₃, MeOH, 25° C, 20 minutos.

Esquema 72

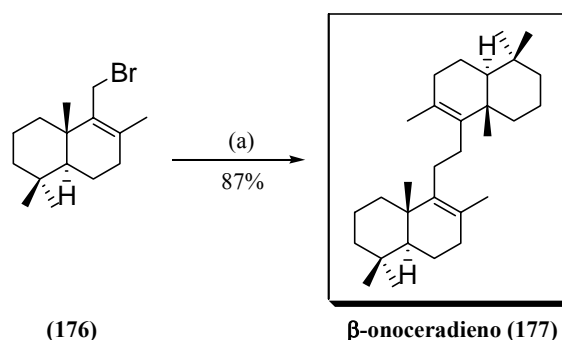
La reducción con LiAlH₄ y bromación con PBr₃ de **174** conduce de manera adecuada hasta el bromuro alílico deseado **176** (Esquema 73).²⁶¹



(a) 2.0 LiAlH₄, Et₂O, 0° C, 2 horas. (b) 1.2 PBr₃, Et₂O, 0° C, 40 minutos.

Esquema 73

La reacción de homoacoplamiento de **176** empleando cantidades catalíticas de Ti^{III} conducen hasta β-onoceradieno (**177**) (Esquema 74), con un excelente rendimiento [87%, [α]_D²⁰ = +107.5° (c 1.0, CHCl₃)]. La reacción de homoacoplamiento transcurre con total regioselectividad hacia el producto de acoplamiento α,α' (**177**). La formación del producto α,γ' no se produce probablemente debido al elevado impedimento estérico que soportaría dicho compuesto.



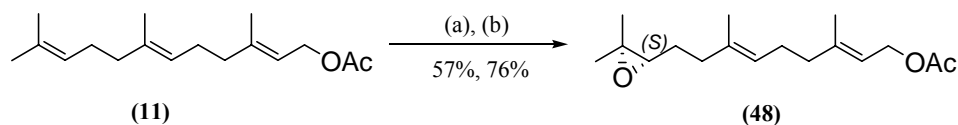
(a) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn, THF, 25° C, 1 hora.

Esquema 74

²⁶⁰ Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E. M.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3585-3592.

²⁶¹ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5635-5650.

Con éstos óptimos resultados en las manos, se estudió la síntesis enantioselectiva de β -onocerina (**186**) a partir de acetato de farnesilo (**11**). Inicialmente se llevó a cabo la síntesis enantioselectiva del epóxido **48** (Esquema 75).

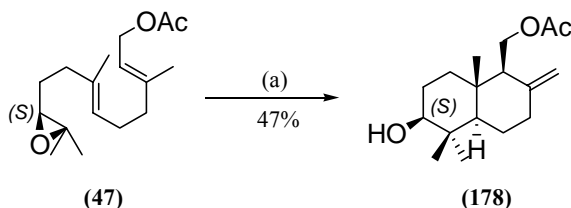


(a) ADMix β , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH/H₂O (1:1), 0° C, 7 horas.

(b) i. 10.0 MsCl, piridina, cat. DMAP, -12° C, 50 minutos; ii. 4.0 K₂CO₃, MeOH, 25° C, 30 minutos.

Esquema 75

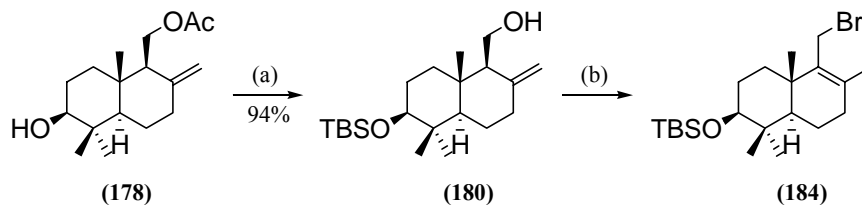
La ciclación de **48** mediada por Ti^{III} conduce con un rendimiento del 47% hasta el biciclo de estructura drimánica **178**, en uno de los pasos clave de esta secuencia sintética (Esquema 76).



(a) 0.2 Cp₂TiCl₂, 8.0 Mn, 7.0 colidina, 4.0 TMSCl, THF, 25° C, 75 minutos.

Esquema 76

Posteriormente se lleva a cabo la protección del alcohol secundario con TBSCl, seguida de saponificación del acetato, isomerización del doble enlace y formación del bromuro alílico **184** siguiendo la misma metodología que en el caso de β -onoceradieno (**177**) (Esquema 77).



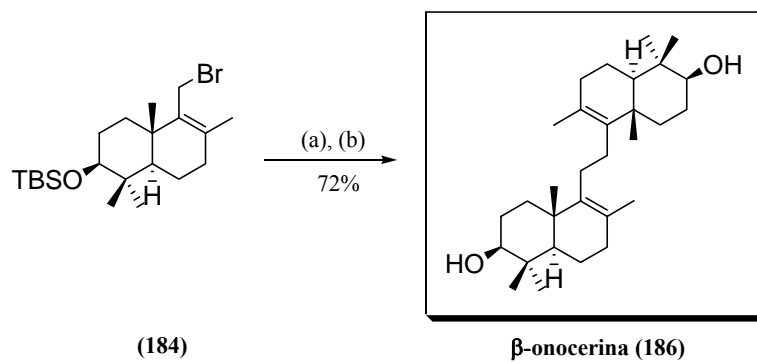
(a) i. 2.0 TBSCl, 2.6 imidazol, 0° C, 3 horas; ii. 2.0 K₂CO₃, MeOH, 25° C, 30 minutos.

(b) i. 2.6 PDC, DCM, 25° C, 3 horas, 76%. ii. 2.0 K₂CO₃, MeOH, 25° C, 90 minutos, 91%.

iii. 2.0 LiAlH₄, Et₂O, 0° C, 2 horas, 72%. iv. 1.2 PBr₃, Et₂O, 0° C, 40 minutos, 82%.

Esquema 77

El homoacoplamiento de **184** mediado por Ti^{III} da como resultado el dímero tetracíclico **185** en un 75% de rendimiento. Finalmente, la desprotección del grupo sililo con TBAF conduce hasta β -onocerina (**186**) con un 90% de rendimiento (Esquema 78). Nuevamente la regioselectividad hacia productos de acoplamiento α,α' es total, no observándose la presencia de trazas de producto α,γ' .



(a) 0.2 Cp_2TiCl_2 , 8.0 Mn, THF, 25° C, 80 minutos. (b) 6.0 TBAF, THF, 25° C, 11 horas.

Esquema 78

IV. EXPERIMENTAL

1. TÉCNICAS GENERALES.

1.1. INSTRUMENTACIÓN.

1.1.1 ROTACIÓN ÓPTICA. La determinación de las rotaciones ópticas se llevó a cabo en un polarímetro PERKIN-ELMER 141, empleando cubetas de 10 cm de longitud y DCM o MeOH como disolventes. La concentración c empleada en cada caso viene expresada en 10 mg/mL.

1.1.2. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (IR). Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro Nicolet 20SXB y Satellite 3000 960M0016 empleando pastillas de NaCl como soporte (película).

1.1.3 ESPECTROSCOPIA DE MASAS, (MS) Y (HRMS). Para los espectros de masas de baja resolución (MS), se empleó un espectrómetro HEWLETT-PACKARD 5972. Las muestras son introducidas mediante un cromatógrafo de gases HEWLETT-PACKARD 5890A. La ionización se realiza por impacto electrónico, empleando 70 eV de energía y 178° C de temperatura en la fuente de ionización.

Los de alta resolución (HRMS) fueron determinados en un espectrómetro Auto-Spec-Q VG-Analytical (Fisons) dispuesto en geometría EBE (Micromass Instruments, Manchester, UK) y equipado con fuente de FAB (LSIMS). El instrumento opera a 8 KV de voltaje de aceleración y emplea Cs^+ como iones primarios. Se emplea una técnica de impacto electrónico (EI), ionización química positiva (CI^+) o bombardeo atómico rápido (FAB), donde se emplean matrices de tioglicerol o glicerol dopadas en un 1% con NaI.

1.1.4. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en los espectrómetros Bruker AMX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C) y Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C). Se emplea TMS como referencia interna y CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa según las siguientes abreviaciones: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), m (multiplete), etc.

Para establecer el grado de sustitución de los carbonos empleamos la secuencia de pulsos DEPT.

Las experiencias bidimensionales realizadas son llevadas a cabo siguiendo las secuencia de pulsos de la librería Bruker: “Heteronuclear Chemical Shift Correlation” (HETCOR) ^1H - ^{13}C , “Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) ^1H - ^{13}C , “Correlated Spectroscopy Doble

Experimental

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

1.1.5. REACTIVOS Y DISOLVENTES. Los disolventes empleados para el desarrollo del trabajo experimental son principalmente THF, hexano, *t*-BuOMe, EtOAc, DCM, *n*-BuOH, MeOH, piridina, benceno, acetona, DMF, DME, DMS y EtOH. Para su destilación y purificación se siguieron los procedimientos descritos en “*Advanced Practical Organic Chemistry*”.¹ El DCM se destila en continuo bajo Ar sobre CaH_2 . El THF se destila en continuo sobre Na/benzofenona.

Los reactivos son adquiridos de la más alta riqueza comercial y empleados sin purificar excepto en los casos en que se indique.

1.2. CROMATOGRAFÍA.

Los procesos cromatográficos generales se llevaron a cabo según lo descrito en bibliografía.²

DISOLVENTES. Los disolventes empleados como eluyentes en los procesos cromatográficos son hexano (H), *t*-BuOMe (E), EtOAc, CH_2Cl_2 (DCM), *n*-BuOH y EtOH; empleándose por separado o en mezclas de diferente proporción en volumen.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF). Para su realización se emplearon placas de gel de sílice Merck DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) de 0.25 mm de espesor. Para visualizar las manchas empleamos inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico 7% y posterior calentamiento; o exposición a luz ultravioleta 254 nm (lámpara BIOTRON A/70).

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA. Se emplearon columnas de vidrio AFORA de distinto diámetro, y gel de sílice SDS 60 (35-70 μm de tamaño de partícula) bajo presión de 2.5 PSI (0.2 kg/cm^2). Se emplean entre 12 y 18 gramos de sílice/gramo de muestra. La elución en gradiente se realiza por mezclas de disolventes de polaridad creciente, con distintas proporciones en volumen-volumen. Para el seguimiento del proceso cromatográfico empleamos cromatografía en capa fina (CCF).

¹ *Advanced Practical Organic Chemistry*, Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G., Eds.; Chapman and Hall, New York, 1990.

² *Técnicas Experimentales en Química Orgánica*, Martínez Grau, M. A.; Csáky, A. G., Eds.; Síntesis: Madrid, 1998.

Para los procesos de cromatografía flash, la cantidad de sílice, diámetro de la columna y polaridad de los disolventes, se escogieron siguiendo lo descrito en bibliografía.³

Cromatografía en SiO₂/AgNO₃ al 20%. En casos de mezclas muy complejas de productos olefinicos con estructuras similares, especialmente estereoisómeros, empleamos como fase estacionaria sílice enriquecida en AgNO₃. Para su preparación se mezclan los dos productos según la proporción deseada (20% en este caso) y se diluyen con agua (2 mL_{agua}/1 mg_{mezcla}) y se agita hasta tener una disolución homogénea. Se elimina la mayor cantidad posible de agua en rotavapor, y posteriormente se calienta en la estufa a 150° C durante 24 horas. Durante todo el proceso de preparación de la mezcla, así como durante el proceso cromatográfico se evita el contacto de la luz con el AgNO₃, para evitar la reducción de Ag¹⁺ hasta Ag⁰.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC). Se empleó un cromatógrafo con detección UV e índice de refracción Agilent Serie 1100. Las separaciones semipreparativas se realizaron en una columna Spherisorb (5 µm Silica, 10 × 250 mm) empleando un flujo constante de 2.0 mL/min.

1.3. PROCEDIMIENTOS GENERALES DE REACCIÓN.

Todas las reacciones sensibles a la presencia de aire o agua se realizaron en montajes de vidrio secados por flameado bajo flujo constante de Ar y fueron sometidas a atmósfera de Ar hasta su finalización.

Durante toda la parte experimental de esta Memoria se emplea el término **equivalente**, referido en todos los casos a la proporcionalidad molar de los reactivos y disolventes con respecto al producto de partida. Es una manera de expresar la proporción de los diferentes reactivos en Química Orgánica.

1.3.1. Procedimiento general para la Reacción de Acetilación.

Sobre una disolución de producto de partida (2.60 mmol) en piridina (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añade una cantidad catalítica de DMAP y Ac₂O (0.3 mL, 3.12 mmol).

³ Still, W. C.; Kanh, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Experimental

Tras 1 hora se para la reacción diluyendo con hielo y manteniendo la agitación 15 minutos más. Se extrae a continuación con *t*-BuOMe (4 x 20 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaHSO₄ (3 x 40 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 40 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro.

1.3.2. Procedimiento general para la Reacción de Oxidación con SeO₂.

Una mezcla de SeO₂ (55 mg, 0.50 mmol), hidroperóxido de *tert*-butilo 5.0-6.0 M en decano (0.18 mL, 1.00 mmol) y DCM (11 mL) se agita a 0° C durante 20 minutos. Entonces se añade el producto de partida (1.00 mmol). Para detener la reacción, la mezcla es diluida en DCM (25 mL), lavada con H₂O (3 x 40 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida.

1.3.3. Procedimiento general para la Reacción de Oxidación con Pd(CO₂CF₃)₂.

Sobre una mezcla de producto de partida (2.12 mmol), ROH (3.0 mL) y *orto*-metoxiacetofenona (30 mg, 0.20 mmol) agitada durante 15 minutos a 25° C, bajo corriente de Ar, se añaden *para*-benzoquinona (108 mg, 1.00 mmol) y [Pd(CO₂CF₃)₂] (80 mg, 0.25 mmol). Tras finalizar la reacción a la mezcla se le añade hexano (20 mL) y se filtra a través de sílica gel, se añade H₂O (40 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (100 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (50 mL), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y salmuera (75 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

1.3.4. Procedimiento general para la cloración alílica de poliprenoides empleando NCS/PhSeCl.

Cloruro de fenilselenio (10 mg, 0.05 mmol) se disuelve en DCM (6 mL). A esta disolución se le añade el producto de partida (196 mg, 1.00 mmol) y *N*-clorosuccinimida (146 mg, 1.10 mmol). Tras completarse la reacción se evapora el disolvente y se diluye con Et₂O (15 mL), apareciendo un precipitado de color blanco. La fase orgánica se decanta del sólido, que se lava con Et₂O (5 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida.

1.3.5. Procedimiento general para la reacción de dihidroxilación asimétrica de poliprenoides con ADmix β .

Sobre una disolución de ADmix β (1400 mg) y metanosulfonamida (98 mg, 1.00 mmol) en *t*-BuOH/H₂O (32 mL, 1:1) a 0° C y con agitación vigorosa, es añadido el producto de partida (3.06 mmol) en *t*-BuOH (2.0 mL). Tras completarse la reacción, se adiciona Na₂S₂O₃ (1300 mg) y la mezcla se agita durante 30 minutos más, dejando evolucionar hasta temperatura ambiente. El *t*-BuOH es evaporado a presión reducida y la fase acuosa resultante es extraída con DCM (3 x 40 mL) y EtOAc (3 x 40 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con NaOH 2N (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida.

1.3.6. Procedimiento general para la reacción de epoxidación regioselectiva de poliprenoides empleando AMCPB.

Sobre una disolución de producto de partida (400 mg, 1.89 mmol) en DCM (7.0 mL) a 0° C y bajo atmósfera de Ar, se añade gota a gota, mediante embudo de presión compensada, el AMCPB (557 mg, 2.26 mmol) disuelto en DCM (7 mL). Una vez finalizada la reacción, se diluye con DCM (25 mL). Se lava con NaOH 2N (3 x 40 mL) y salmuera (2 x 40 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

1.3.7. Procedimiento general para la epoxidación regioselectiva de poliprenoides empleando NBS-H₂O/K₂CO₃.

a) Sobre una disolución de producto de partida (4.00 mmol) en THF (12.0 mL) y H₂O (8.0 mL) a 0° C, se añade, lentamente, *N*-bromosuccinimida (570 mg, 3.20 mmol). Durante 45 minutos aproximadamente. Terminada la adición, se deja durante 2 minutos más a esta temperatura. Se fracciona con *t*-BuOMe : H₂O (2:1, 30 mL). La fase acuosa se extrae con *t*-BuOMe (3 x 30 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro.

b) El crudo anterior sin purificar se disuelve en MeOH (5.0 mL) bajo agitación. Después se le añade K₂CO₃ (1660 mg, 12.00 mmol). Tras 15 minutos se evapora el MeOH a presión reducida. El residuo que aparece se fracciona entre con *t*-BuOMe (20 mL) y H₂O (10 mL), y la fase acuosa se extrae con con *t*-BuOMe (3 x 30 mL). Las fases etéreas reunidas se lavan con salmuera (2 x 40 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida.

Experimental

1.3.8. Procedimiento general para la reacción de homoacoplamiento de viniloxiranos mediada por Ti^{III}.

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (62 mg, 0.24 mmol) y Mn en polvo (532 mg, 3.68 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (7.0 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución adquiere color verde. Entonces, una disolución del viniloxirano correspondiente (1.20 mmol), 2,4,6-colidina (1.1 mL, 8.33 mmol) y TMSCl (0.6 mL, 4.76 mmol) en THF (3.0 mL), es añadida sobre la mezcla anterior de Cp₂TiCl. La mezcla se agita hasta desaparición de producto de partida, y entonces se añade gota a gota HCl 1N (20 mL) manteniendo la agitación 10 minutos más, se extrae con *t*-BuOMe (3 x 40 mL), se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se disuelve en THF (5.0 mL) y se agita a temperatura ambiente, se le adiciona a continuación TBAF 1M en THF (1.1 mmol) y se mantiene la agitación durante 1 hora, concentrando posteriormente a presión reducida.

1.3.9. Procedimiento general para la reacción de protección de alcoholes con TBSCl.

A una disolución del alcohol correspondiente (1.00 mmol) en DCM (20.0 mL) y se le adiciona imidazol (177 mg, 2.60 mmol) bajo agitación a 0° C, manteniéndose la agitación durante 15 minutos más. Tras este tiempo se añade TBSCl (301 mg, 2.00 mmol) y se retira el baño de hielo. Finalizada la reacción tras 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con DCM (25 mL) y se lava con H₂O (40 mL), HCl 2N (2 x 40 mL), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 40 mL) y salmuera (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

1.3.10. Procedimiento general para la reacción de ciclación de epóxidos mediada por Ti^{III}.

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (93 mg, 0.36 mmol) y Mn en polvo (798 mg, 14.52 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (11.0 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución adquiere color verde. Entonces una disolución del epóxido correspondiente (1.80

mmol), 2,4,6-colidina (1.6 mL, 14.55 mmol) y TMSCl (0.9 mL, 7.14 mmol) en THF (4.0 mL), es añadida sobre la mezcla anterior de Cp₂TiCl. La mezcla de reacción se agita hasta desaparición del producto de partida (20 minutos-3 horas), y entonces se añade gota a gota HCl 1N (20 mL) manteniendo la agitación 10 minutos más, se extrae con *t*-BuOMe (3 x 40 mL), la fase etérea se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se disuelve en THF (8.0 mL) y se agita a temperatura ambiente, se le adiciona a continuación TBAF 1M en THF (1.9 mmol) y se mantiene la agitación durante 1 hora, transcurrido este tiempo se concentra a presión reducida.

1.3.11. Procedimiento general para la reacción de homoacoplamiento de bromuros alílicos mediada por Ti^{III}.

Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (190 mg, 0.74 mmol) y Mn en polvo (1620 mg, 29.44 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (50 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que el color de la mezcla cambia de rojo a verde. El bromuro alílico correspondiente (3.68 mmol) en THF (1.0 mL) se adiciona entonces a la mezcla de Cp₂TiCl. La mezcla de reacción se agita hasta desaparición del producto de partida, y entonces se añade gota a gota HCl 1N (20 mL) manteniendo la agitación 10 minutos más, se extrae con *t*-BuOMe (3 x 40 mL), la fase etérea se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra a presión reducida.

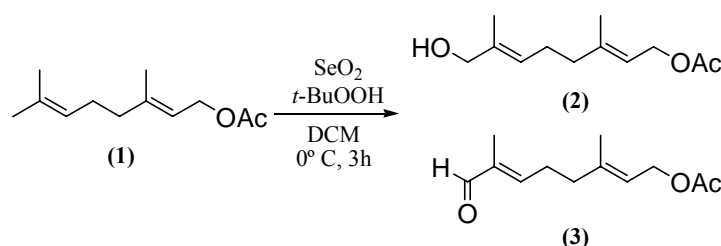
1.4. CARACTERÍSTICAS COMPUTACIONALES.

Los cálculos de las estructuras **128**, **129**, **135**, **136**, **145-148** se llevan a cabo con el software Spartan (SGI versión 5.1.1). El análisis conformacional se realizó con el programa Spartan empleando el método Monte Carlo, obteniéndose 225 conformaciones para los compuestos **128**, **129**, **135** y **136**, y 576 conformaciones para los compuestos **145-148**.

2. FUNCIONALIZACIÓN REGIOSELECTIVA DE POLIPRENOS ACÍCLICOS.

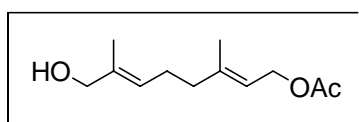
2.1. FUNCIONALIZACIÓN ALÍLICA EMPLEANDO SeO₂.

2.1.1. Oxidación de acetato de geranilo (1) con SeO₂.



	1	SeO ₂	<i>t</i> -BuOOH	DCM	2	3
Pm (mg/mmol)	196	111	90	85	212	210
mmol	2.05	1.02	2.05		0.84	0.12
equivalentes	1	0.5	1			
mL			0.33	11		
Rendimiento	46%				41%	6%
% tras reciclado					76%	11%

Compuestos 2 y 3. Tras someter el producto **1** (402 mg, 2.05 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con SeO₂, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 21 mg (0.12 mmol, 6%, 11% basado en la recuperación de producto de partida) de **3**⁴ y 142 mg (0.84 mmol, 41%, 76% basado en la recuperación de producto de partida) de **2**.⁵



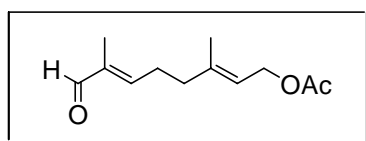
Acetato de (2*E*,6*E*)- 8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienilo (**2**)

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:2); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.37 (1H, ta), 5.30 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.56 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.94 (2H, s), 2.12 (2H, ta, *J* = 7.1 Hz), 2.04 (2H, ta, *J* = 7.2 Hz), 1.98 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.61 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.3, 141.8, 135.3, 125.1, 118.6, 68.7, 61.4, 39.1, 25.7, 21.0, 16.4, 13.7 ppm.

⁴ Chehade, K. A. H.; Andres, D. A.; Morimoto, H.; Spielmann, H. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3027-3033.

⁵ a) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Yanagitsuru, S.-i.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 963-965.
b) Kato, T.; Ebihara, S.; Furukawa, T.; Tanahashi, H.; Hoshikawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3691-3700.

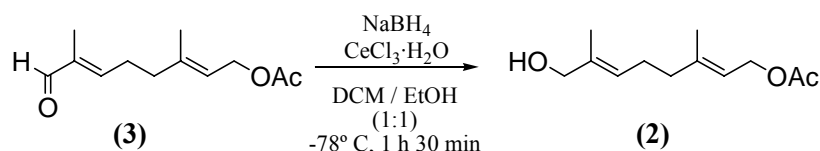
Experimental



Acetato de (2E,6E)- 8-formil-3,7-dimetilocta-2,6-dienilo (**3**)

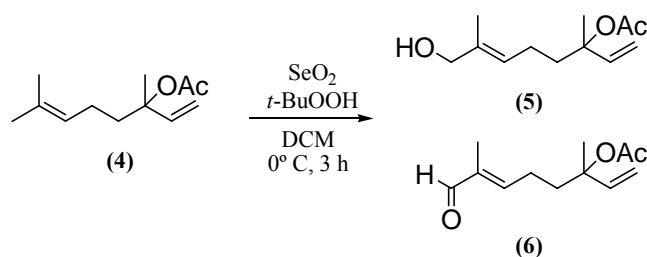
(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.35 (1H, s), 6.42 (1H, td, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz), 5.37 (1H, t), 4.56 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.46 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.20 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.70 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 195.1, 171.0, 153.3, 140.4, 139.7, 119.6, 61.1, 37.7, 27.0, 21.0, 16.4, 9.2 ppm.

2.1.2. Reducción del aldehído (**3**) hasta acetato de 8-hidroxigeranilo (**2**).



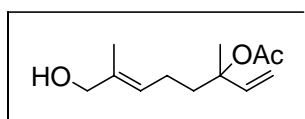
	3	NaBH ₄	CeCl ₃ ·7H ₂ O	DCM	EtOH	2
Pm (mg/mmol)	210	37.8	372.6			212
mmol	1.91	5.32	1.96			1.30
equivalentes	1	3	1.1	11_{ml/mmol3}	11_{ml/mmol3}	
mL				21	21	
Rendimiento						73%

Sobre una disolución de **3** (373 mg, 1.91 mmol) a -78°C , en DCM/EtOH (42 mL, 1:1), bajo atmósfera de Ar y agitación, son añadidos $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (729 mg, 1.96 mmol) y NaBH_4 (201 mg, 5.32 mmol). Tras 1 hora 30 minutos se para la reacción añadiendo DCM (20 mL) y salmuera (20 mL). La agitación se mantiene hasta que se alcanza la temperatura ambiente. Se separan las fases, la orgánica se lava con salmuera (2 x 25 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo que pesa 533 mg. El crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 276 mg (1.30 mmol, 73 %) de **2**.

2.1.3. Oxidación de acetato de linalilo (4) con SeO₂

	4	SeO ₂	<i>t</i> -BuOOH	DCM	5	6
Pm (mg/mmol)	196	111	90	85	212	210
mmol	2.05	1.02	2.05		0.86	0.08
equivalentes	1	0.5	1			
mL			0.33	11		
Rendimiento	48%				42%	4%
% con reciclado					81%	8%

Compuestos 5 y 6. Tras someter al producto **4** (402 mg, 2.05 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con SeO₂, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 16 mg (0.08 mmol, 4%, 8% basado en la recuperación de producto de partida) de **6**⁶ y 181 mg (0.86 mmol, 42%, 81% basado en la recuperación de producto de partida) de **5**.⁷

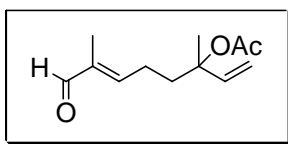
Acetato de (6E)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo (**5**)

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:2); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.90 (1H, dd, *J*₁ = 17.5 Hz, *J*₂ = 11.0 Hz), 5.32 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.97 (2H, s), 2.01 (3H, s), 2.10-1.60 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.52 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 177.2, 141.7, 135.2, 125.5, 113.3, 82.9, 68.9, 39.4, 23.7, 22.2, 22.0, 13.6 ppm.

⁶ Bonnländer, B.; Baderschneider, B.; Messerer, M.; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1474-1478.

⁷ Takayuki, S.; Toshifumi, H.; Takashi, I. *Chem. Lett.* **1976**, *11*, 1245.

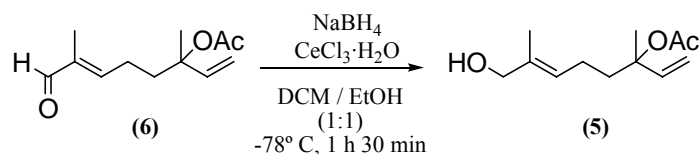
Experimental



Acetato de (6E)-8-formil-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ilo (6)

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.34 (1H, s), 6.42 (1H, td, $J_1 = J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 5.13 (2H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 2.31 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 2.09-1.98 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.90-1.80 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.53 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 195.2, 169.9, 153.9, 143.7, 141.3, 113.8, 82.4, 38.3, 23.8, 23.4, 22.1, 9.2 ppm.

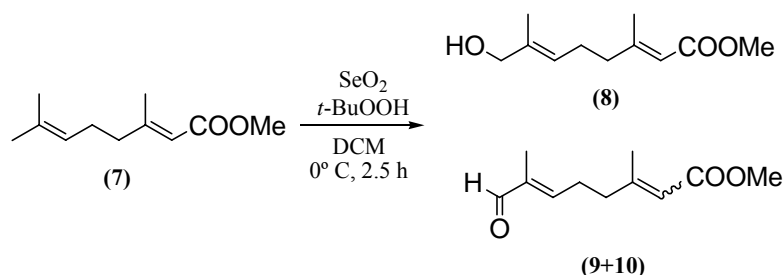
2.1.4. Reducción de aldehído (6) hasta acetato de 8-hidroxilinanilo (5).



	6	NaBH ₄	CeCl ₃ ·7H ₂ O	DCM	EtOH	5
Pm (mg/mmol)	210	37.8	372.6			212
mmol	1.62	4.53	1.66			1.11
equivalentes	1	3	1.1	11 _{ml/mmol6}	11 _{ml/mmol6}	
mL				19	19	
Rendimiento						69%

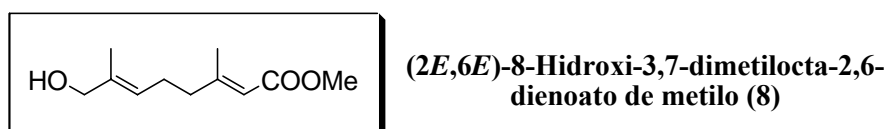
Sobre una disolución de **6** (317 mg, 1.51 mmol) a -78°C , en DCM/EtOH (38 mL, 1:1), bajo atmósfera de Ar y con agitación, son añadidos $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (620 mg, 1.66 mmol) y NaBH_4 (171 mg, 4.53 mmol). Tras 1 hora 30 minutos se para la reacción añadiendo DCM (20 mL) y salmuera (20 mL). La agitación se mantiene hasta que se alcanza la temperatura ambiente. Se separan las fases, la orgánica se lava con salmuera (2 x 25 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 235 mg (1.11 mmol, 69%) de **5**.

2.1.5. Oxidación de geraniato de metilo (7) con SeO₂.



	7	SeO ₂	<i>t</i> -BuOOH	DCM	8	9+10
Pm (mg/mmol)	182	111	90	85	198	196
mmol	2.21	1.11	2.21		1.06	0.07
equivalentes	1	0.5	1			
mL			0.4	14		
Rendimiento	45%				48%	3%
% con reciclado					88%	5%

Compuestos 8-10. Tras someter al producto comercial 7 (402 mg, 2.21 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con SeO₂, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 210 mg (1.06 mmol, 48%, 88% basado en la recuperación de producto de partida) de **8**⁸ y 13 mg (0.07 mmol, 3%, 5% basado en la recuperación de producto de partida) de **9**⁹+**10**.

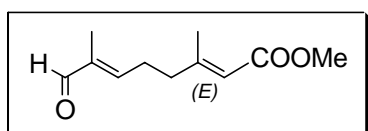


(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3422, 2949, 2924, 2861, 1719, 1649, 1436, 1226, 1149, 1061, 1015, 862 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.63 (1H, s), 5.33 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.95 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.23-2.14 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.93 (1H, s), 1.61 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 167.2, 159.6, 135.9, 124.2, 115.4, 68.6, 50.8, 40.5, 25.5, 18.8, 13.7 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₁H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ 221.1154, encontrada: 221.1151.

⁸ Tratt, G. L.; Jennings, R. C.; Weaver, R. J. *Insect Biochem.* **1984**, *14*, 609-614.

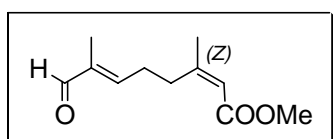
⁹ Gramatica, P.; Manitto, P.; Monti, D.; Speranza, G. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4481-4486.

Experimental



(2E,6E)-7-Formil-3-metilocta-2,6-dienoato de metilo (9)

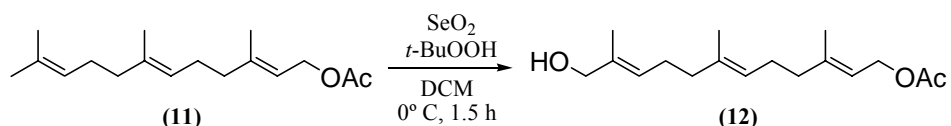
(Hexano/*t*-BuOMe, 2:1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.37 (1H, s), 6.40 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.68 (1H, s), 3.66 (3H, s), 2.54 (2H, c, *J* = 7.4 Hz), 2.23 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.18 (3H, s), 1.73 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 195.0, 167.0, 157.9, 152.2, 140.1, 116.2, 51.0, 39.1, 26.7, 18.7, 9.3 ppm.



(2Z,6E)-7-Formil-3-metilocta-2,6-dienoato de metilo (10)

(Hexano/*t*-BuOMe, 2:1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.37 (1H, s), 6.51 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.71 (1H, s), 3.66 (3H, s), 2.80 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 2.53 (2H, c, *J* = 7.7 Hz), 1.90 (3H, s), 1.74 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 195.0, 167.0, 157.9, 152.2, 140.1, 116.2, 51.0, 39.1, 26.7, 18.7, 9.3 ppm.

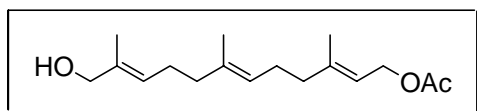
2.1.6. Oxidación de acetato de (2E,6E)-farnesilo (11) con SeO₂.



	11	SeO ₂	<i>t</i> -BuOOH	DCM	12
Pm (mg/mmol)	264	111	90	85	290
mmol	3.00	1.50	3.00		0.39
equivalentes	1	0.5	1		
mL			0.5	14	
Rendimiento	46%				13%
% con reciclado					24%

Compuesto 12. Tras someter al producto **11** (792 mg, 3.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con SeO₂, el crudo resultante se purifica por

cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 364 mg (1.38 mmol) de **11** y 113 mg (0.39 mmol, 13%, 24% basado en la recuperación de producto de partida) de **12**.¹⁰



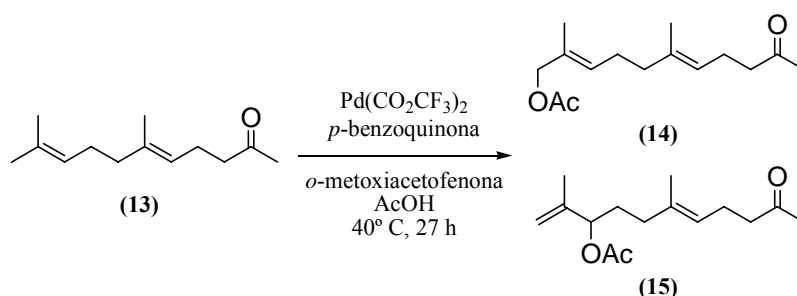
Acetato de (2*E*,6*E*,10*E*)-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieno (12)

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3425, 2973, 2920, 2859, 1737, 1646, 1449, 1370, 1250, 1018, 923, 842 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.38 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.34 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.60 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (2H, s), 2.05 (3H, s), 2.25-1.95 (9H, m), 1.70 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.0, 141.9, 134.9, 134.7, 125.4, 123.7, 118.2, 68.4, 61.2, 39.3, 39.1, 26.1, 26.0, 20.8, 16.2, 15.8, 13.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1936, encontrada: 303.1903.

¹⁰ a) Clark, J. S. Myatt, J.; Wilson, C.; Roberts, L.; Walshe, N. *Chem. Comm.* **2003**, 13, 1546-1547. b) Li, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 92-95.

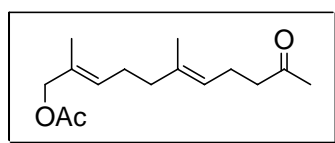
2.2. FUNCIONALIZACIÓN ALÍLICA CON Pd(CO₂CF₃)₂.

2.2.1. Oxidación de geranilacetona (13) con Pd(CO₂CF₃)₂ en AcOH.



	13	Pd(CO ₂ CF ₃) ₂	<i>p</i> -benzoquinona	2-metoxiacetofenona	AcOH	14	15
Pm (mg/mmol)	194	332.14	108.10	150.18	62	252	252
mmol	1.00	0.25	1.00	0.2		0.24	0.08
equivalentes	1	0.25	1	0.2			
mL					3.0		
Rendimiento						24%	8%

Compuestos 14 y 15. Tras someter el producto **13** (194 mg, 1.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con Pd(CO₂CF₃)₂, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 60 mg (0.24 mmol, 24%) de **14** y 20 mg (0.08 mmol, 8%) de **15**.¹¹

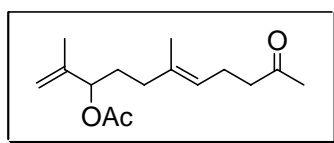


Acetato de (2*E*,6*E*)-2,6-dimetil-10-oxoundeca-2,6-dienilo (14)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2964, 2920, 2862, 1739, 1718, 1443, 1360, 1234, 1023, 833, 732 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.41 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 5.02 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.40 (2H, s), 2.40 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.10-1.90 (4H, m), 1.65 (3H, s), 1.59 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 208.7, 171.0, 135.9, 129.1, 123.8, 112.8, 70.2,

¹¹ Los alcoholes derivados de **14** y **15** son descritos en: McMurry, J. E.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187-4190.

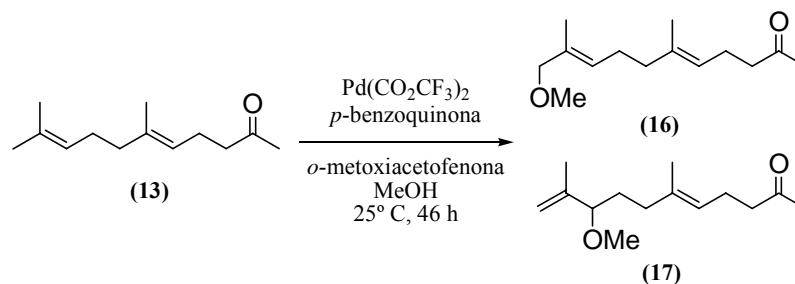
43.9, 31.3, 30.0, 26.2, 23.3, 22.5, 21.0, 13.9 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₅H₂₄O₃Na [M+Na]⁺ 275.1623, encontrada: 275.1627.



(5E)-9-Hidroxi-6,10-dimetil-5,10-undecadien-2-ona (15a)

IR (película): ν_{\max} 3435, 3079, 2924, 2855, 1714, 1639, 1447, 1362, 1233, 1161, 1062, 1019, 898 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.08 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.93 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.03 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.39 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.10-1.90 (4H, m), 1.70 (3H, s), 1.62 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 208.9, 136.2, 125.6, 123.0, 111.1, 75.7, 43.7, 35.7, 33.2, 30.0, 22.5, 17.7, 16.1 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ 233.1517, encontrada: 233.1519.

2.2.2. Oxidación alílica de geranilacetona (13) con Pd(CO₂CF₃)₂ en MeOH.

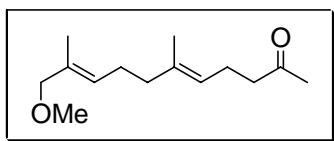


	13	Pd(CO ₂ CF ₃) ₂	<i>p</i> -benzoquinona	2-metoxi acetofenona	MeOH	16	17
Pm (mg/mmol)	194	332.14	108.10	150.18	32	224	224
mmol	1.00	0.10	1.00	0.2		0.35	0.24
equivalentes	1	0.1	1	0.2			
mL					15		
Rendimiento						35%	24%

Compuestos 16 y 17. Tras someter el producto **13** (194 mg, 1.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con Pd(CO₂CF₃)₂, el crudo resultante es purificado

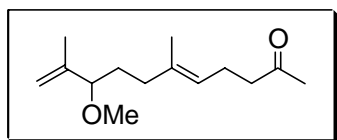
Experimental

por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 5:1) rindiendo 78 mg de **16**¹² (0.356 mmol, 35%) y 54 mg (0.24 mmol, 24%) de **17**.



(5E,9E)-6,10-Dimetil-11-metoxiundeca-5,9-dien-2-ona (16)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2953, 2924, 2854, 1717, 1454, 1374, 1158, 1094, 901, 803 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.36 (1H, sa), 5.17 (1H, sa), 3.74 (2H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 3.26 (3H, s), 2.42 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.67-1.55 (1H, m), 1.53-1.48 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.13 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 208.8, 136.1, 132.2, 128.0, 122.9, 78.7, 57.4, 43.8, 39.3, 30.0, 26.2, 22.5, 16.0, 13.8 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.1674, encontrada: 247.1675.

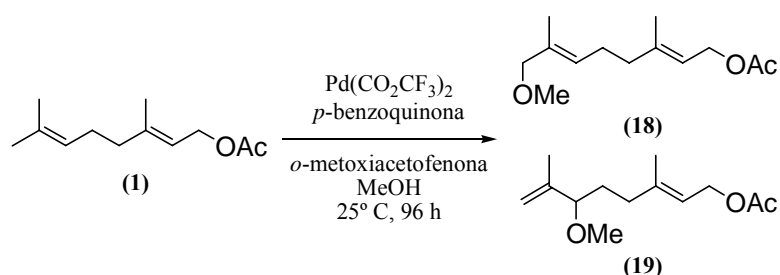


(5E)-6,10-Dimetil-9-metoxiundeca-5,10-dien-2-ona (17)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3080, 2926, 2854, 2819, 1720, 1640, 1449, 1363, 1098, 967, 900 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.08 (1H, m), 4.90 (1H, q, $J = 1.6$ Hz), 4.84 (1H, s), 3.42 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.16 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.10-1.90 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.55 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 208.7, 144.4, 128.4, 123.4, 113.6, 85.3, 55.5, 43.7, 35.6, 31.8, 29.9, 26.5, 22.5, 17.7 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.1674, encontrada: 247.1672.

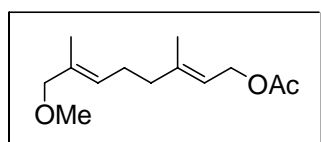
¹² Hoffmann, W.; Baumann, M. *Ger. Offen.* **1977**, patent number: DE2532851.

2.2.3. Oxidación alílica de acetato de geranilo (1) con Pd(CO₂CF₃)₂ en MeOH.



	1	Pd(CO ₂ CF ₃) ₂	<i>p</i> -benzo-quinona	2-metoxi-acetofenona	MeOH	18	19
Pm (mg/mmol)	196	332.14	108.10	150.18	32	226	226
mmol	1.00	0.10	5.00	0.2		0.27	0.14
equivalentes	1	0.1	5	0.2			
mL					12		
Rendimiento						27%	14%

Compuestos 18 y 19. Tras someter el producto **1** (196 mg, 1.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con Pd(CO₂CF₃)₂, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 5:1) rindiendo 61 mg de **18** (0.27 mmol, 27%) y 32 mg de **19**¹³ (0.14 mmol, 14%).

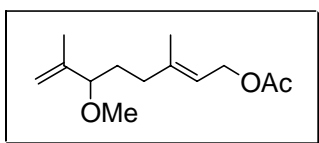


Acetato de (2*E*,6*E*)-3,7-dimetil-8-metoxiocta-2,6-dienilo (18)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3420, 2978, 2925, 2854, 2818, 1740, 1647, 1449, 1366, 1233, 1092, 1023, 955 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.35 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 5.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.75 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.18 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.65 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 171.2, 141.9, 132.6, 127.4, 118.6, 78.7, 61.4, 57.5, 39.2, 25.9, 21.1, 16.5, 13.9 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₃H₂₂O₃Na [M+Na]⁺ 249.1467, encontrada: 249.1465.

¹³ El 8-hidroxi derivado de **19** aparece descrito en: a) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078. b) Marshall, J. A.; Chobanian, H. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1931-1933.

Experimental

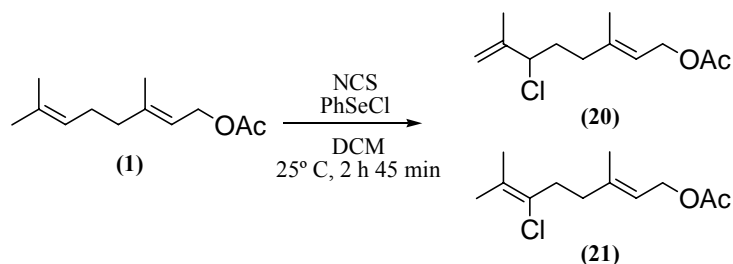


Acetato de (2E)-3,7-dimetil-6-metoxiocta-2,7-dienilo (19)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3081, 2925, 2854, 1741, 1640, 1449, 1368, 1233, 1101, 1024, 901 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.35 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.93 (1H, s), 4.86 (1H, s), 4.57 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.16 (3H, s), 2.10-1.90 (4H, m), 2.06 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.64 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.2, 144.3, 142.0, 118.5, 113.8, 85.2, 61.4, 56.1, 35.7, 31.6, 21.1, 16.5, 16.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.1467, encontrada: 249.1465.

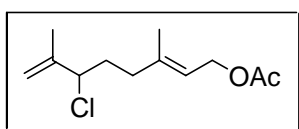
2.3. CLORACIÓN ALÍLICA MEDIANTE NCS/PhSeCl.

2.3.1. Reacción de acetato de geranilo (1) con NCS/PhSeCl.



	1	NCS	PhSeCl	DCM	20	21
Pm (mg/mmol)	196	133	192	84	230	230
mmol	1.00	1.10	0.05		0.94	
equivalentes	1	1.1	0.05			
mL				6.0		
Rendimiento					94%	trazas

Compuestos 20 y 21. Tras someter al producto **1** (196 mg, 1.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 217 mg de **20**¹⁴ (0.94 mmol, 94%).



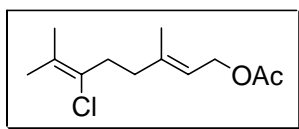
Acetato de (2E)-6-cloro-3,7-dimetil-2,7-octadienilo (**20**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3080, 2980, 1740, 1638, 1440, 1370, 1235, 1020, 960, 905 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.36 (1H, ta, $J = 7.0$ Hz), 4.99 (1H, s), 4.88 (1H, q, $J = 1.4$ Hz), 4.57 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.31 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.10-1.82 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.63 (3H, s) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.0, 144.2, 140.5, 119.5, 114.3, 66.1, 61.2, 36.5, 34.4, 21.0, 17.0, 16.5 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₂H₁₉ClO₂ [M+Na]⁺ 253.0971, encontrada: 253.0967.

¹⁴ Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056-8066.

Experimental

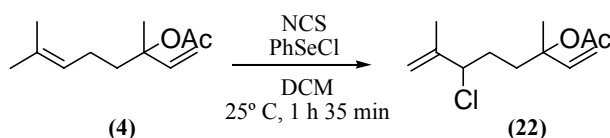
Una fracción enriquecida en **21** es sometida a HPLC semipreparativa (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 4:1) aislándose **21** ($t_R = 8.5$ minutos).



Acetato de (2E)-6-cloro-3,7-dimetilocta-2,6-dienilo (**21**)

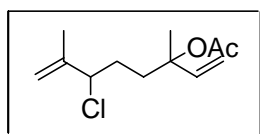
IR (película): ν_{\max} 2923, 2856, 1740, 1448, 1365, 1232, 1022 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.37 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.50 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.25 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.07 (3H, s), 1.82 (3H, s), 1.74 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.2, 141.3, 127.8, 127.4, 119.1, 61.4, 37.4, 34.1, 21.9, 21.1, 20.3, 16.7 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.09713, encontrada: 253.09715.

2.3.2. Reacción de acetato de linalilo (**4**) con NCS/PhSeCl.



	4	NCS	PhSeCl	DCM	22
Pm (mg/mmol)	196	133	192	84	230
mmol	1.10	1.20	0.06		1.06
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				6.0	
Rendimiento					96%

Compuesto 22. Tras someter al producto **4** (216 mg, 1.10 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 238 mg (1.06 mmol, 96%) de **22**.¹⁵



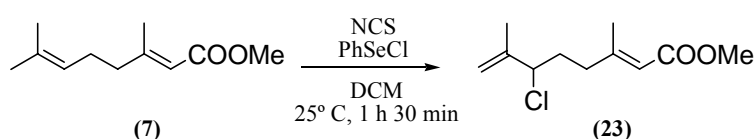
Acetato de 6-cloro-3,7-dimetil-1,7-octadien-3-ilo (**22**)

¹⁵ Yuasa, Y.; Kato, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4036-4039.

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3087, 2976, 1741, 1646, 1451, 1370, 896 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.92 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz), 5.15-5.08[†] (2H, m), 4.99 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.31 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.98 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.90-1.65 (4H, m), 1.52[†] (3H, s), 1.51[†] (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 169.9, 144.0, 141.6, 114.6, 113.6, 82.4, 66.7, 66.6, 37.1, 30.8, 23.8, 23.7, 22.2, 20.1, 16.8 ppm.

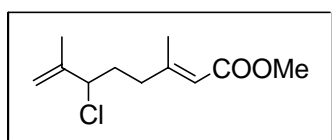
([†]: señales diferenciables correspondientes a cada uno de los diastereoisómeros).

2.3.3. Reacción de geraniato de metilo (7) con NCS/PhSeCl.



	7	NCS	PhSeCl	DCM	23
Pm (mg/mmol)	182	133	192	84	216
mmol	1.34	1.47	0.07		1.03
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				7.0	
Rendimiento					77%

Compuesto 23. Tras someter al producto 7 (244 mg, 1.34 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 15:1) rindiendo 223 mg (1.03 mmol, 77%) de 23.¹⁶

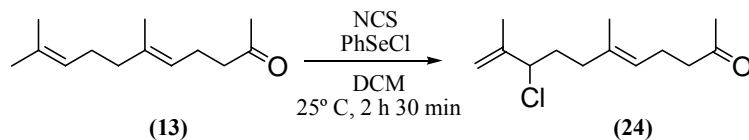


(2E)-6-Cloro-3,7-dimetil-2,7-octadienato de metilo (23)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3086, 2926, 2855, 1722, 1650, 1435, 1377, 1255, 1148, 899 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.71 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.03 (1H, s), 4.93 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.70 (3H, s), 2.33-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.08-1.90 (2H, m), 1.82 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167.1, 158.3, 144.0, 116.1, 114.7, 65.8, 51.0, 37.9, 34.2, 18.9, 17.1 ppm.

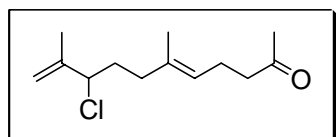
¹⁶ Hegde, S. G.; Vogel, M. K.; Saddler, J.; Hrinoy, T.; Rockwell, N.; Haynes, R.; Oliver, M.; Wolinsky, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 441-444.

2.3.4. Reacción de geranilacetona (13) con NCS/PhSeCl.



	13	NCS	PhSeCl	DCM	24
Pm (mg/mmol)	194	133	192	84	228
mmol	2.02	2.22	0.10		1.92
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				11.0	
Rendimiento					95%

Compuesto 24. Tras someter al producto **13** (392 mg, 2.02 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 10:1) rindiendo 437 mg (1.92 mmol, 95%) de **24**.¹⁷



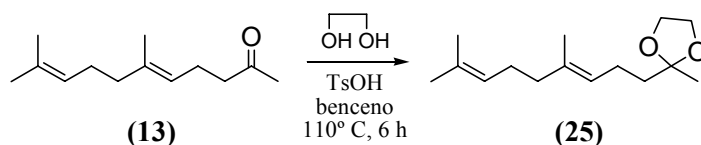
(5E)-9-Cloro-6,10-dimetilundeca-5,10-dien-2-ona (24)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3090, 2951, 2917, 2856, 1717, 1644, 1441, 1359, 1159, 907, 789 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.07 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.94 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.27 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.41 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.05-1.77 (4H, m), 1.75 (3H, s), 1.56 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 208.3, 144.3, 134.7, 123.8, 114.1, 66.2, 43.5, 36.6, 34.7, 29.9, 22.4, 17.0, 15.9 ppm.

¹⁷ Mignani, G.; Grass, J. P.; Chabardes, P.; Morel, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 495-498.

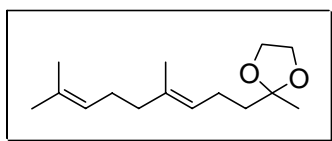
2.3.5. Reacción de geranilacetona protegida como etilenglicolacetal (25) con NCS/PhSeCl.

2.3.5.1. Protección de geranilacetona (13) con etilenglicol.



	13	HOCH ₂ CH ₂ OH	TsOH	benceno	25
Pm (mg/mmol)	194	62.07	74	18	238
mmol	2.05	10.25			1.97
equivalentes	1	5	catalítico		
mL		0.57		16.0	
δ (g/mL)		1.1088			
Rendimiento					96%

Compuesto 25. Sobre una disolución de geranilacetona (13) (398 mg, 2.05 mmol) en benceno (16.0 mL) a temperatura ambiente, se añade etilenglicol (0.57 mL, 10.00 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo en un sistema Dean-Stark. Tras 6 horas se enfría la mezcla temperatura ambiente y se filtra a través de alúmina (hexano/EtOAc, 3:1) rindiendo 468 mg (1.97 mmol, 96%) de 25.

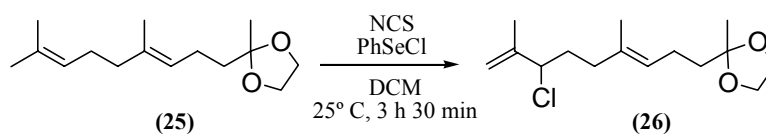


2-Metil-2-[(3E)-4,8-dimetilnona-3,7-dienil]-1,3-dioxolano (25)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2966, 2919, 2876, 1447, 1375, 1250, 1217, 1132, 1105, 1055, 947, 862 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.12 (2H, m, $J = 6.9$ Hz), 3.98 (4H, m), 2.17-1.93 (6H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.72 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.32 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.1, 131.2, 124.0, 123.9, 109.9, 64.6, 39.4, 39.1, 26.7, 25.6, 23.8, 22.6, 17.6, 15.9 ppm; HRFABMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261.1830, encontrada: 261.1832.

Experimental

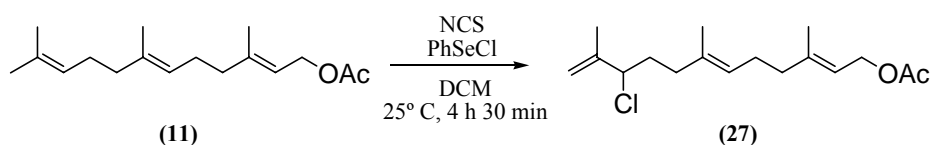
2.3.5.2. Reacción de 2-Metil-2-[(3E)-4,8-dimetilnona-3,7-dienil]-1,3-dioxolano (25) con NCS/PhSeCl.



	25	NCS	PhSeCl	DCM	26
Pm (mg/mmol)	238	133	192	84	272
mmol	1.64	1.80	0.08		1.28
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				9.0	
Rendimiento					78%

Compuesto 26. Tras someter al producto **25** (390 mg, 1.64 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 15:1) rindiendo 348 mg (1.28 mmol, 78%) de **26**.¹⁷

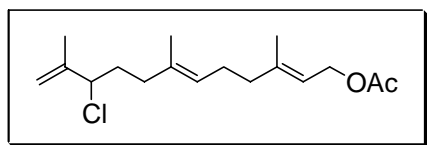
2.3.6. Reacción de acetato de (2E,6E)-farnesilo (11) con NCS/PhSeCl.



	11	NCS	PhSeCl	DCM	27
Pm (mg/mmol)	264	133	192	84	298
mmol	1.47	1.627	0.07		1.07
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				13.0	
Rendimiento					73%

Compuesto 27. Tras someter al producto **11** (388 mg, 1.47 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por

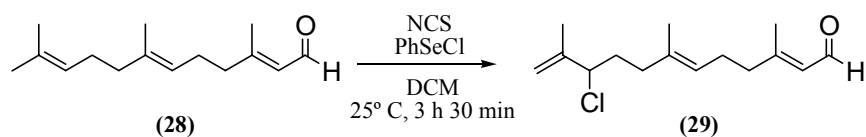
cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) rindiendo 320 mg (1.07 mmol, 73%) de **27**.¹⁸



Acetato de (2*E*,6*E*)-10-cloro-3,7,11-trimetildodeca-2,6,11-trienilo (**27**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3087, 2921, 2855, 1739, 1669, 1446, 1378, 1233, 1023, 955 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.34 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.99 (1H, sa), 4.90 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.15-1.83 (8H, m), 1.81 (3H, s), 1.71, (3H, s), 1.60 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.2, 144.4, 142.1, 133.9, 124.9, 118.5, 114.2, 66.3, 61.4, 39.4, 36.6, 34.8, 26.2, 21.1, 17.0, 16.5, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.1597, encontrada: 321.1593.

2.3.7. Reacción de farnesal (**28**) con NCS/PhSeCl.

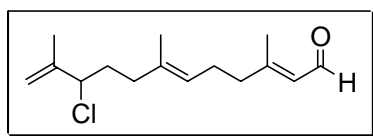


	28	NCS	PhSeCl	DCM	29
Pm (mg/mmol)	220	133	192	84	254
mmol	1.75	1.92	0.09		1.19
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				14.0	
Rendimiento					68%

Compuesto 29. Tras someter el producto **28** (386 mg, 1.75 mmol) a las condiciones del procedimiento general de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) rindiendo 302 mg (1.19 mmol, 68%) de **29**.

¹⁸ Torii, S.; Uneyama, K.; Nakai, T.; Yasuda, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2291-2294.

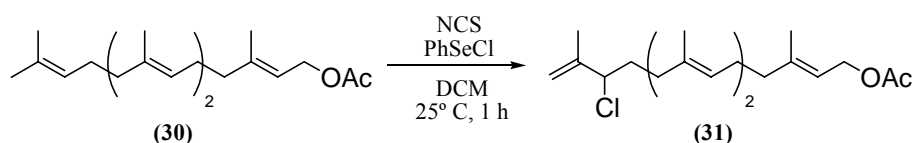
Experimental



(2E,6E)-10-Chloro-3,7,11-trimetildodeca-2,6,11-trien-1-al (29)

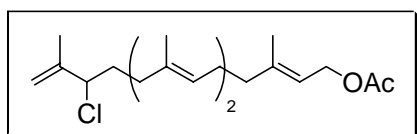
IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3080, 2946, 2921, 2853, 2769, 1674, 1642, 1442, 1379, 1261, 1194, 1121, 1030, 906 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.88 (1H, m), 5.12 (1H, m), 4.99 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.32 (1H, m), 2.30-1.60 (8H, m), 2.18 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.62 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 191.4, 163.8, 144.4, 135.1, 127.5, 123.7, 114.3, 66.3, 40.5, 36.7, 34.8, 25.7, 17.7, 17.1, 16.1 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1335, encontrada: 277.1331.

2.3.8. Reacción de acetato de (6E)-geranilgeranilo (30) con NCS/PhSeCl.



	30	NCS	PhSeCl	DCM	31
Pm (mg/mmol)	332	133	192	84	366
mmol	1.56	1.71	0.08		1.09
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				13.0	
Rendimiento					70%

Compuesto 31. Tras someter al producto **30** (518 mg, 1.56 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) rindiendo 400 mg (1.09 mmol, 70%) de **31**.

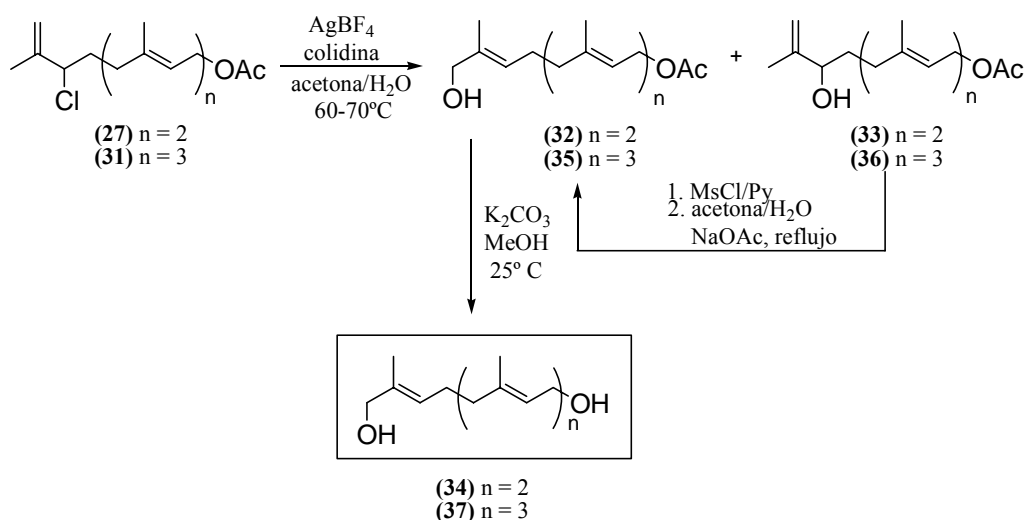


Acetato de (2E,6E,10E)-14-cloro-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,15-tetraenilo (31)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3090, 2951, 2917, 2856, 1717, 1640, 1441, 1359, 1159, 905 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.32 (1 H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.12 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.07 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.97 (1H, s), 4.86 (1H, q, $J = 1.4$ Hz), 4.56 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.32 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.02 (3H, s), 2.10-1.80 (12H, m), 1.78 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.57 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN

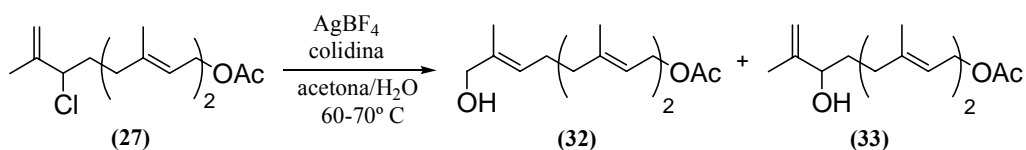
(CDCl₃, 100 MHz): δ 171.1, 144.4, 142.2, 135.3, 133.3, 125.5, 123.8, 118.3, 114.2, 66.3, 61.4, 39.6, 39.5, 36.6, 34.8, 26.5, 26.2, 21.1, 17.0, 16.5, 16.0, 15.9 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₂H₃₅ClO₂Na [M+Na]⁺ 389.2223, encontrada: 389.2233.

2.3.9. Síntesis de (2E,6E,10E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieno-1,12-diol (34) y (2E,6E,10E,14E)-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno-1,16-diol (37).



A. Síntesis de (2E,6E,10E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trieno-1,12-diol (34).

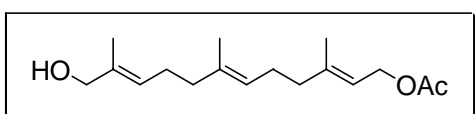
A.1. Hidrólisis del cloroderivado 27.



	27	AgBF ₄	colidina	acetona	H ₂ O	32	33
Pm (mg/mmol)	298	194	121	58	18	280	280
mmol	2.51	5.02	10.04			1.00	1.13
equivalentes	1	2	4				
mL			1.34	25	50		
Rendimiento						40%	45%

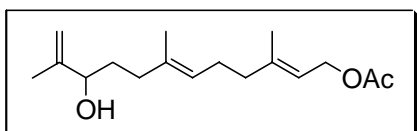
Experimental

Compuestos 32 y 33. Acetato de (2*E*,6*E*)-10-cloro-3,7,11-trimetildodeca-2,6,11-trienilo (**27**), obtenido por la cloración regioselectiva de acetato de farnesilo (**11**), (750 mg, 2.51 mmol) se disuelve en acetona (25 mL), y se le añaden H₂O (50 mL), 2,4,6-colidina (1.34 mL, 10.04 mmol) y AgBF₄ (973 mg, 5.02 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo y se agita durante 1 hora. La acetona se elimina bajo presión reducida y la fase acuosa resultante se extrae con EtOAc (3 × 20 mL). La fase orgánica se lava con HCl 2N (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 280 mg (1.00 mmol, 40%) de **32**¹⁰ y 312 mg (1.13 mmol, 45%) de **33**.



Acetato de (2*E*,6*E*,10*E*)-12-hidroxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienilo (32**)**

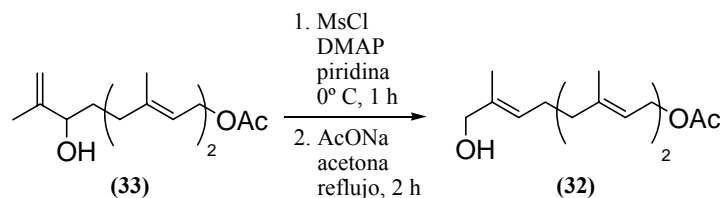
(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3425, 2973, 2920, 2859, 1737, 1646, 1449, 1370, 1250, 1018, 923, 842 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.38 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.34 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.60 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (2H, sa), 2.05 (3H, s), 2.25-1.95 (9H, m), 1.70 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.0, 141.9, 134.9, 134.7, 125.4, 123.7, 118.2, 68.4, 61.2, 39.3, 39.1, 26.1, 26.0, 20.8, 16.2, 15.8, 13.4 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₇H₂₈O₃Na [M+Na]⁺ 303.1936, encontrada: 303.1903.



Acetato de (2*E*,6*E*)-10-hidroxi-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,11-trienilo (33**)**

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3453, 3080, 2967, 2938, 2856, 1740, 1651, 1446, 1382, 1367, 1234, 1023, 954, 898 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.28 (1H, tq, $J_1 = J_2 = 7.0$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz), 5.07 (1H, dt, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = J_3 = 1.2$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 0.9$ Hz), 4.76 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.96 (1 H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.12-1.85 (6H, m), 1.68-1.55 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.54 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.2, 147.6, 142.1, 135.2, 124.2, 118.5, 111.0, 75.6, 61.5, 39.5, 35.7, 33.2, 26.1, 21.1, 17.7, 16.5, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₇H₂₈O₃Na [M+Na]⁺ 303.1936, encontrada: 303.1904.

A.2. Isomerización alílica de acetato de (2E,6E)-10-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6,11-trienilo (33) a acetato de (2E,6E,10E)-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienilo (32).

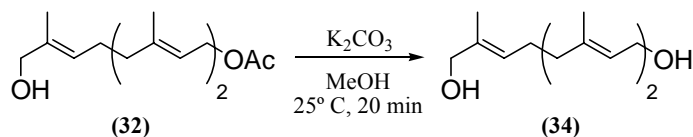


	33	MsCl	piridina	DMAP	NaOAc·3H ₂ O	acetona	H ₂ O	32
Pm (mg/mmol)	280	144.55	79.04	122.17	136.08	58	18	280
mmol	0.51	3.00			1.02			0.21
equivalentes	1	6		catalítico	2			
mL		0.29	5.0			5.0	4.0	
δ (g/mL)		1.48						
Rendimiento	38%							41%
% con reciclado								66%

a- Sobre una disolución de **33** (145 mg, 0.51 mmol) en piridina (5.0 mL) a 0° C y con agitación, se adiciona una cantidad catalítica de DMAP. Tras 10 minutos se añade MsCl (0.29 mL, 3.00 mmol). La disolución se agita durante 1 hora. Entonces, se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL). La fase etérea se lava con HCl 1N (25 mL), NaHCO₃ (30 mL), salmuera (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

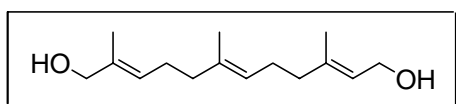
b- El crudo resultante se disuelve en acetona (5.0 mL) y H₂O (4.0 mL), y se le adiciona NaOAc (139 mg, 1.02 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo y se agita durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora la acetona, se adiciona salmuera (15 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL), y EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 57 mg (0.21 mmol, 41%, 66% con reciclado de producto de partida) de **32** y 53 mg (0.19 mmol, 38%) de **33**.

A.3. Saponificación del acetoxialcohol 32.



	32	K₂CO₃	MeOH	34
Pm(mg/mmol)	280	138.21	95.12	238
mmol	0.11	0.33		0.11
equivalentes	1	3		
mL			4.0	
Rendimiento				99%

Compuesto 34. Sobre una disolución de **32** (30 mg, 0.11 mmol) en MeOH (4.0 mL), a temperatura ambiente y con agitación, se adiciona K₂CO₃ (45 mg, 0.33 mmol). Tras 20 minutos se elimina el MeOH a presión reducida. Al residuo obtenido se le añade H₂O (15 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) para dar 29 mg de **34**¹⁹ (0.11 mmol, 99%).



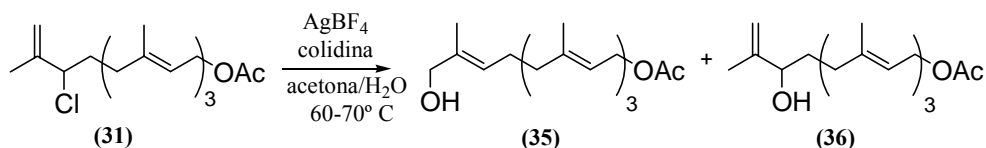
(2E,6E,10E)-3,7,11-Trimetildodeca-2,6,10-trieno-1,12-diol (34)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.32 (2H, m), 5.04 (1H, td, *J*₁ = *J*₂ = 6.8 Hz, *J*₃ = 1.2 Hz), 4.07 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.91 (2H, s), 2.06 (4H, q, *J* = 6.2 Hz), 1.97 (4H, q, *J* = 6.8 Hz), 1.68 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.53 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 139.4, 134.9, 134.8, 125.8, 124.2, 123.6, 68.8, 59.4, 39.5, 39.3, 26.2, 26.0, 16.3, 16.0, 13.8 ppm.

¹⁹ DeBarber, A. E.; Bleye, L. A.; Roulet, J.-B. O.; Koop, D. R. *Biochimica et Biophysica Acta* **2004**, *1682*, 18-27.

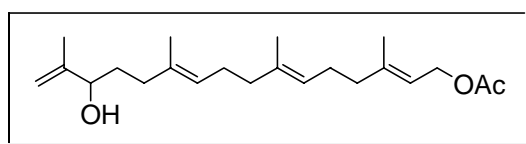
B. Síntesis de (2E,6E,10E,14E)-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno-1,16-diol (37).

B.1. Hidrólisis del cloroderivado 31.



	31	AgBF ₄	colidina	acetona	H ₂ O	35	36
Pm (mg/mmol)	366	194	121	58	18	348	348
mmol	1.64	3.28	6.55	0.08		0.61	0.64
equivalentes	1	2	4				
mL			0.88	25	50		
Rendimiento						37%	39%

Compuestos 35 y 36. Acetato de (2E,6E,10E)-14-cloro-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,11-tetraenoilo (**31**), obtenido por la cloración regioselectiva de acetato de geranilgeranilo (**30**), (600 mg, 1.64 mmol) se disuelve en acetona (25 mL). Posteriormente se añaden H₂O (50 mL), 2,4,6-colidina (0.88 mL, 6.55 mmol) y AgBF₄ (638 mg, 3.28 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La acetona se elimina bajo presión reducida y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 × 20 mL). La fase orgánica se lava con HCl 2N (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 211 mg (0.61 mmol, 37%) de **35** y 223 mg (0.64 mmol, 39%) de **36**.



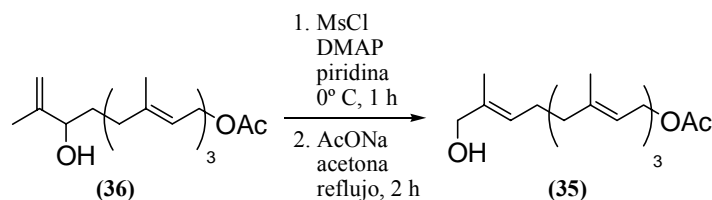
Acetato de (2E,6E,10E)-14-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,15-tetraenoilo (36)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3430, 3082, 2924, 2854, 1740, 1651, 1447, 1383, 1233, 1024 cm⁻¹;
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.34 (1H, td, $J_1 = J_2 = 6.3$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.93 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.58 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.03 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.04 (3H, s), 2.15-1.90 (10H, m), 1.76 (1H, s), 1.72 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.65-1.55 (2H, m) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.2, 147.5, 142.3, 135.4, 134.8, 124.7, 123.8, 118.3, 111.0, 75.6, 61.5, 39.6, 39.5, 35.8, 33.2, 26.6, 26.2, 21.1,

Experimental

17.7, 16.5, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₂H₃₆O₃Na [M+Na]⁺ 371.2562, encontrada: 371.2571.

B.2. Isomerización alílica de acetato de (2E,6E,10E)-14-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,15-tetraenoilo (36) a acetato de (2E,6E,10E,14E)-16-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraenoilo (35).

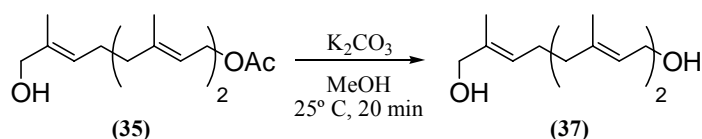


	36	MsCl	piridina	DMAP	NaOAc·3H ₂ O	acetona	H ₂ O	35
Pm (mg/mmol)	280	144.55	79.04	122.17	136.08	58	18	280
mmol	0.57	3.45			1.14			0.26
equivalentes	1	6		catalítico	2			
mL		0.34	5.0			6.0	5.0	
δ (g/mL)		1.48						
Rendimiento	36%							45%
% con reciclado								71%

a- Sobre una disolución de **36** (200 mg, 0.57 mmol) en piridina (5.0 mL) a 0° C y con agitación, se adiciona una cantidad catalítica de DMAP. Tras 10 minutos se añade MsCl (0.34 mL, 3.45 mmol). La disolución resultante se agita durante 1 hora, entonces se adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL). La fase etérea se lava con HCl 1N (25 mL), NaHCO₃ (30 mL), salmuera (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

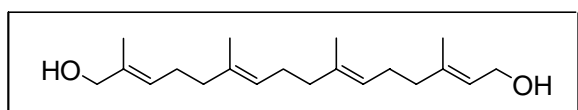
b- El crudo resultante se disuelve en acetona (6.0 mL) y H₂O (5.0 mL), y se le adiciona NaOAc (155 mg, 1.14 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo y se agita durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se evapora la acetona, se adiciona salmuera (15 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL), y EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 89 mg (0.26 mmol, 45%, 71% con reciclado de producto de partida) de **35** y 72 mg (0.21 mmol, 36%) de **36**.

B.3. Saponificación del acetoxialcohol 35.



	35	K ₂ CO ₃	MeOH	37
Pm(mg/mmol)	280	138.21	95.12	238
mmol	0.12	0.36		0.12
equivalentes	1	3		
mL			5.0	
Rendimiento				98%

Compuesto 37. Sobre una disolución de **35** (40 mg, 0.12 mmol) en MeOH (5.0 mL), temperatura ambiente y con agitación, se adiciona K₂CO₃ (49 mg, 0.36 mmol). Tras 20 minutos se elimina el MeOH a presión reducida. Al residuo obtenido se le añade H₂O (15 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) para dar 29 mg de **37**²⁰ (0.12 mmol, 98%).



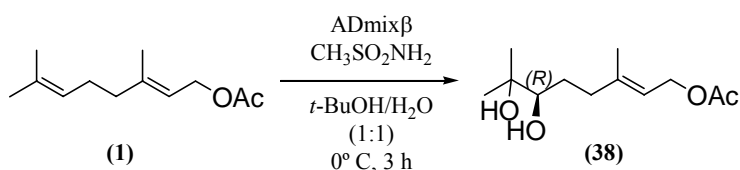
(2E,6E,10E,14E)-3,7,11,15-Tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno-1,16-diol (37)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3339, 2922, 2855, 1669, 1446, 1382, 1232, 1067, 1007 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.34 (2H, c, *J* = 7.1 Hz), 5.04 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.08 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.91 (2H, s), 2.10-1.85 (10H, m), 1.61 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.53 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.7, 135.3, 134.8, 134.6, 126.1, 124.6, 123.9, 123.5, 69.0, 59.4, 39.7, 39.6, 39.4, 27.0, 26.6, 26.3, 26.3, 16.3, 16.0, 13.7 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺ 329.2457, encontrada: 329.2459.

²⁰ Tago, K.; Minami, E.; Masuda, K.; Akiyama, T.; Kogen, H. *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *9*, 1781-1791.

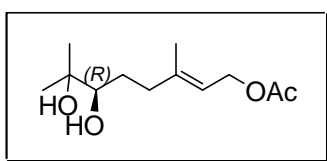
2.4. DIHIDROXILACIÓN ASIMÉTRICA DE POLIPRENOIDES EMPLEANDO ADmixβ.

2.4.1. Dihidroxilación de acetato de geranilo (1) con ADmixβ.



	1	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	38
Pm (mg/mmol)	196		95.12	74	18	158	230
mmol	1.89		1.89				1.55
equivalentes	1	1.4_{g/mmol}	1	18_{mL/mmol}		1.3_{g/mmol}	
mL				16	16		
Rendimiento							76%

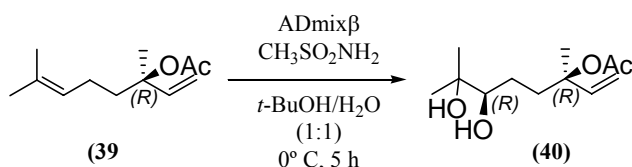
Compuesto 38. Tras someter al producto **1** (370 mg, 1.89 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:3) rindiendo 357 mg (1.55 mmol, 76%) de **38**.²¹



Acetato de (2*E*,6*R*)-6,7-dihidro-3,7-dimetiloct-2-enilo (**38**)

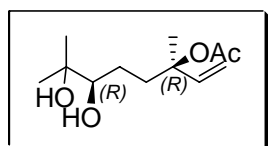
$[\alpha]_D^{20} = +18.7$ (*c* 0.97, CHCl₃); *ee* 99%; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.33 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.53 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.27 (1H, dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz), 2.27 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.55 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.15 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.2, 142.0, 118.5, 77.9, 72.9, 61.3, 36.5, 29.4, 26.3, 23.1, 20.9, 16.3 ppm.

²¹ Nakagawa, O.; Shimoda, K.; Izumi, S.; Hirata, T. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 401-409.

2.4.2. Dihidroxilación de acetato de (R)-linalilo (39) con ADmixβ.

	39	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	40
Pm (mg/mmol)	196		95.12	74	18	158	230
mmol	2.04		2.04				2.03
equivalentes	1	1.4 _{g/mmol39}	1	18 _{mL/mmol39}		1.3 _{g/mmol39}	
mL				16	16		
Rendimiento							99%

Compuesto 40. Tras someter al producto **39** (400 mg, 2.04 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 467 mg (2.03 mmol, 99%) de **40**.²²

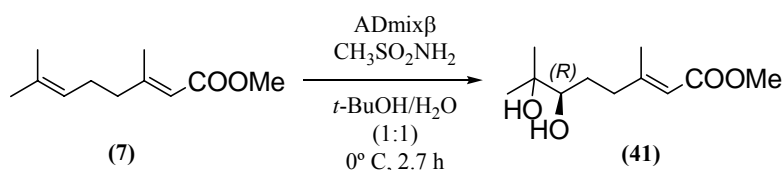


Acetato de (3*R*,6*R*)-6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-oct-1-en-3-ilo (**40**)

$[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ (*c* 1.16, CH₂Cl₂); *ee*. 93%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3432, 3080, 2975, 2937, 2875, 1735, 1644, 1451, 1371, 1255, 1171, 1075, 1021, 924, 891 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.93 (1H, m), 5.15 (1H, t, *J* = 3.3 Hz), 5.12-5.06 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.85-2.60 (2H, sa), 1.99 (3H, s), 1.95-1.65 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.49-1.25 (2H, m), 1.17 (3H, s), 1.12 (3H, s) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.2, 141.8, 113.5, 83.2, 78.6, 73.1, 37.2, 26.5, 25.7, 23.9, 23.4, 22.2 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₂H₂₂O₄Na [M+Na]⁺ 253.1412, encontrada: 253.1410.

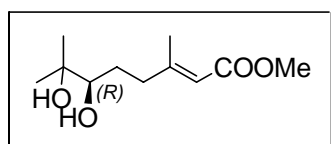
²² Vidari, G.; Di Rosa, A.; Zanoni, G.; Bicchi, C. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 3547-3557.

2.4.3. Dihidroxilación de (2E)-geraniato de metilo (7) con ADmixβ.



	7	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	41
Pm (mg/mmol)	182		95.12	74	18	158	216
mmol	2.91		2.91				2.36
equivalentes	1	1.4 _{g/mmol7}	1	18 _{mL/mmol7}		1.3 _{g/mmol7}	
mL				16	16		
Rendimiento							81%

Compuesto 41. Tras someter al producto 7 (530 mg, 2.91 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1, 1:2) rindiendo 509 mg (2.36 mmol, 81%) de **41**.²³



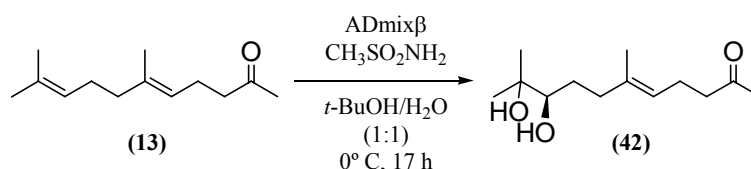
(2E,6R)-6,7-Dihidroxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de metilo (41)

$[\alpha]_D^{20} = +26.1^\circ$ (*c* 1.4, MeOH); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3434, 2973, 2952, 2878, 1703, 1649, 1437, 1385, 1227, 1152, 1077, 1028, 865 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.68 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.30 (1H, dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.0 Hz), 2.49-2.35 (2H, m), 2.14 (3H, s), 1.67-1.54 (1H, m), 1.53-1.37 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.13 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 167.3, 160.0, 115.5, 77.7, 73.1, 50.9, 37.9, 29.3, 26.6, 23.3, 18.9 ppm; HRFABMS calculada para C₁₁H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 239.1259, encontrada: 239.1261.

²³ Maxwell, R. A.; Welch, W. H.; Schooley, D. A. *J. Biol. Chem.* **2002**, 227, 21874-21881.

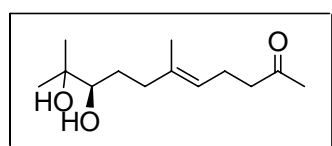
2.4.4. Síntesis de (5*E*,9*S*)-9,10-epoxi-6,10-dimetilundeca-5-en-2-ona (44).

2.4.4.1. Dihidroilación de geranilacetona (13) con ADmixβ.



	13	ADmixβ	CH₃SO₂NH₂	<i>t</i>-BuOH	H₂O	Na₂S₂O₃	42
Pm (mg/mmol)	194.32		95.12	74	18	158	228
mmol	1.01		1.01				0.40
equivalentes	1	1.4_{g/mmol13}	1	18_{mL/mmol13}		1.3_{g/mol13}	
mL				18	18		
Rendimiento	41%						40%
% tras reciclado							67%

Compuesto 42. Tras someter al producto **13** (200 mg, 1.01 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:3) rindiendo 91 mg (0.40 mmol, 40%, 67% basado en la recuperación de producto de partida) de **42**.²⁴

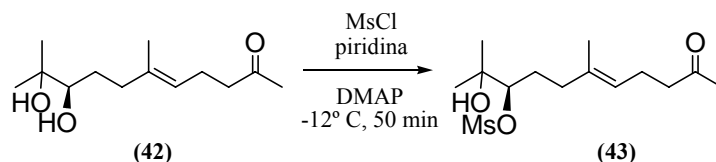


(5*E*,9*R*)-9,10-Dihidroxiundeca-5-en-2-ona (42)

$[\alpha]_D^{20} = +4.71^\circ$ (*c* 1.30, CHCl₃); *ee*. 86%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3424, 2970, 1709, 1376, 1163, 1078, 760 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.00 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 2.39 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.98-1.82 (2H, m), 1.55 (3H, s), 1.50-1.40 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.01 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 208.6, 135.6, 123.6, 79.9, 68.4, 43.9, 34.0, 31.0, 27.5, 23.9, 22.5, 23.8, 18.4 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₃H₂₅O₃ [M+H]⁺ 229.1804, encontrada: 229.1805.

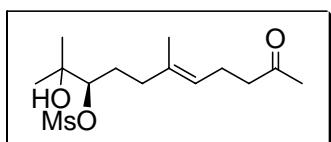
²⁴ Miyazawa, M.; Nankai, H.; Kameoka, H. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1133-1137.

2.4.4.2. Mesilación (5*E*,9*R*)-9,10-dihidroxiundeca-5-en-2-ona (42).



	42	MsCl	piridina	DMAP	43
Pm (mg/mmol)	228	144.55	79.04	122.17	336
mmol	0.66	6.66			
equivalentes	1	10		catalítico	
mL		0.60	4.0		
δ (g/mL)		1.48			

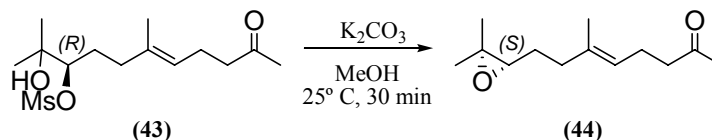
Compuesto 43. Sobre una disolución de **42** (150 mg, 0.66 mmol) y DMAP (9 mg, 0.07 mmol) en piridina anhidra (4.0 mL), a -12° C con agitación y bajo atmósfera de Ar, se adiciona MsCl (0.6 mL, 6.66 mmol). Tras 50 minutos se adiciona gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y se agita 15 minutos. La mezcla es extraída con Et₂O (3 x 50 mL) y la fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo constituido por **43**.



Mesilato de (6*E*,3*R*)-2-hidroxi-2,6-dimetil-10-oxoundec-6-en-3-ilo (43)

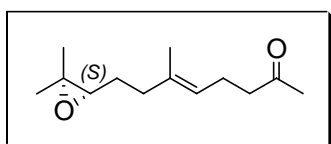
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.08 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.48 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.98-1.82 (2H, m), 1.65 (3H, s), 1.50-1.40 (2H, m), 1.14 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm.

2.4.4.3. Tratamiento del mesilato (43) en medio básico: síntesis de (5E,9S)-9,10-epoxi-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (44).



	43	K ₂ CO ₃	MeOH	44
Pm (mg/mmol)	336	138.21	95.12	210
mmol	0.66	2.64		0.49
equivalentes	1	4		
mL			10.0	
Rendimiento				75%

Compuesto 44. Al crudo de la reacción anterior, diluido en MeOH (10.0 mL) a temperatura ambiente y con agitación, se añade K₂CO₃ (364 mg, 2.64 mmol). Tras 30 minutos el MeOH es evaporado. El residuo obtenido se le añade agua (30 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y es concentrada a presión reducida. El crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 104 mg (0.49 mmol, 75%) de **44**.²⁵



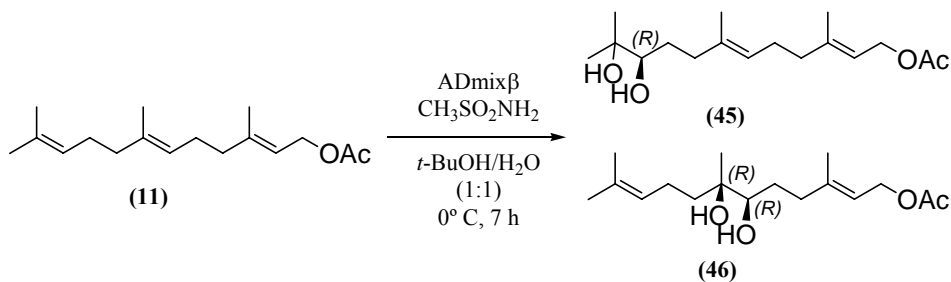
(5E,9S)-9,10-Epoxi-6,10-dimetilundec-5-en-2-ona (44)

$[\alpha]_D^{20} = -4.42^\circ$ (*c* 1.05, CHCl₃), *ee.* 97%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2959, 1715, 1443, 1359, 1159 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.19 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.62 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.98-1.82 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.50-1.40 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.24 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 208.6, 135.6, 123.3, 64.1, 58.3, 43.7, 36.4, 30.0, 27.5, 24.9, 22.5, 18.8, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₃H₂₂O₃Na [M+Na]⁺ 233.1517, encontrada: 233.1509.

²⁵ Zoretic, P. A.; Fang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7213-7217.

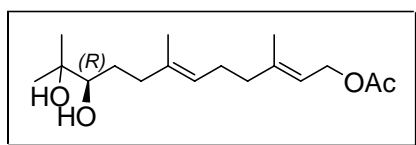
2.4.5. Síntesis de acetato de (2E,6E,10S)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (48).

2.4.5.1. Dihidroxilación de acetato de (2E,6E)-farnesilo (11) con ADmixβ.



	11	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	45	46
Pm (mg/mmol)	264		95.12	74	18	158	298	29
mmol	1.89		1.89				0.55	0.04
equivalentes	1	1.4_{g/mmol11}	1	18_{mL/mmol11}		1.3_{g/mmol11}		
mL				16	16			
Rendimiento	49%						29%	2%
% tras reciclado							57%	4%

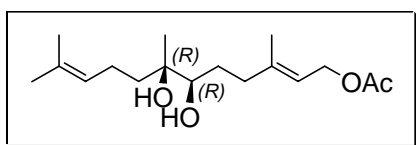
Compuestos 45 y 46. Tras someter el producto **11** (500 mg, 1.89 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1, 1:2) rindiendo 163 mg (0.55 mmol, 29%, 57% basado en la recuperación de producto de partida) de **45** y 11 mg (0.04 mmol, 2%, 4% basado en la recuperación de producto de partida) de **46**.²⁶



Acetato de (2E,6E,10S)-10,11-dihidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (45)

$[\alpha]_D^{20} = +12.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); *ee.* 98%; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.23 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 5.09 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.52 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.27 (1H, dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz), 2.22-2.02 (6H, m), 1.99 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.55-1.45 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.09 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.3, 142.0, 135.3, 124.2, 118.4, 78.0, 73.0, 61.5, 39.4, 36.7, 29.7, 26.4, 26.0, 23.2, 21.0, 16.4, 15.9 ppm.

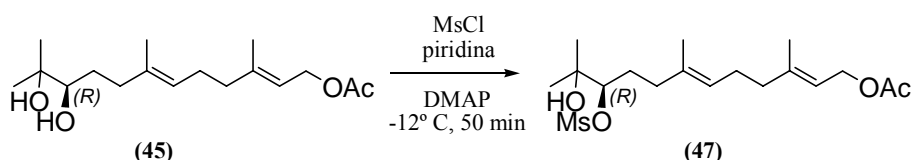
²⁶ Vidari, G.; Dapiaggi, A.; Zanoni, G.; Gaslaschelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6485-6488.



Acetato de (2E,6R,7R)-6,7-dihidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,10-dienilo (46)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.35 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 2.35-2.00 (4H, m), 2.02 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.60-1.35 (4H, m), 1.09 (3H, s) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177.1, 142.1, 132.1, 124.3, 118.8, 76.7, 75.0, 61.4, 38.8, 36.6, 29.4, 25.7, 22.1, 21.1, 21.0, 17.7, 16.6 ppm.

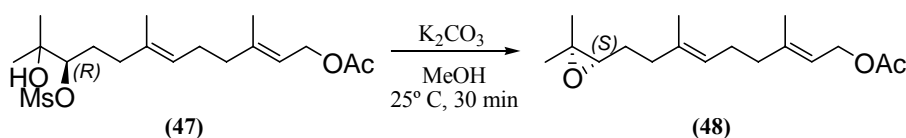
2.4.5.2. Mesilación de acetato de (2E,6E,10R)-10,11-dihidroxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (45).



	45	MsCl	piridina	DMAP	47
Pm (mg/mmol)	298	144.55	79.04	122.17	406
mmol	0.59	5.99			
equivalentes	1	10		catalítico	
mL		0.54	4.0		
δ (g/mL)		1.48			

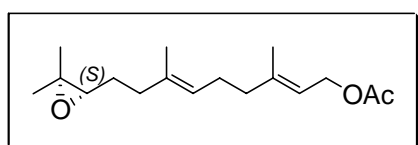
Compuesto 47. Sobre una disolución de **45** (176 mg, 0.59 mmol) y DMAP (9 mg, 0.07 mmol) en piridina anhidra (4.0 mL), a -12°C , con agitación y bajo atmósfera de Ar, se adiciona MsCl (0.6 mL, 6.66 mmol). Tras 50 minutos se adiciona gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) y la mezcla se agita 15 minutos. La mezcla es extraída con Et_2O (3 x 50 mL), y la fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo constituido por **47**.

2.4.5.3. Tratamiento del mesilato (47) en medio básico: síntesis de acetato de (2E,6E,10S)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (48).



	47	K ₂ CO ₃	MeOH	48
Pm (mg/mmol)	376	138.21	95.12	280
mmol	0.66	2.64		0.49
equivalentes	1	4		
mL			9.0	
Rendimiento				74%

Compuesto 48. El crudo de la reacción anterior se disuelve en MeOH (9.0 mL), y se agita a temperatura ambiente. A continuación se añade K₂CO₃ (364 mg, 2.64 mmol). Tras 30 minutos se evapora el disolvente y al residuo obtenido se le añade agua (30 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y es concentrada a presión reducida. El crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 137 mg (0.49 mmol, 74%) de **48**.²⁷



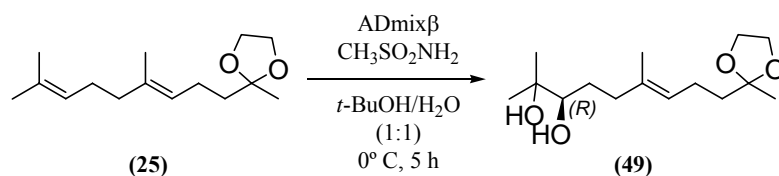
Acetato de (2E,6E,10S)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (48)

$[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); *ee*. 97%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 1720, 1365, 1230 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.31 (1H, td, $J_1 = J_2 = 7.0$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz), 5.12 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.55 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.67 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.16-2.00 (6H, m), 2.02 (3H, s), 1.71-1.55 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.23 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.0, 142.0, 134.5, 124.2, 118.4, 64.1, 61.3, 58.2, 39.4, 36.3, 27.4, 26.1, 24.9, 21.0, 18.7, 16.4, 16.0 ppm.

²⁷ Punniyamurthy, T.; Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Maikap, G. C.; Iqbal, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7649-7670.

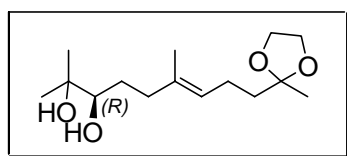
2.4.6 Epoxidación asimétrica de 2-metil-2-[(3*E*)-4,8-dimetilnona-3,7-dienil]-1,3-dioxolano (**25**).

2.4.6.2. Dihidroxilación de 2-metil-2-[(3*E*)-4,8-dimetilnona-3,7-dienil]-1,3-dioxolano (**25**) con ADmixβ.



	25	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	49
Pm (mg/mmol)	238		95.12	74	18	158	272
mmol	5.82		5.82				0.93
equivalentes	1	1.4_{g/mmol25}	1	18_{mL/mmol25}		1.3_{g/mmol25}	
mL				24	24		
Rendimiento	41%						16%
% tras reciclado							27%

Compuesto 49. Tras someter el producto **25** (1385 mg, 5.82 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 253 mg (0.93 mmol, 16%, 27% basado en la recuperación de producto de partida) de **49**.²⁸

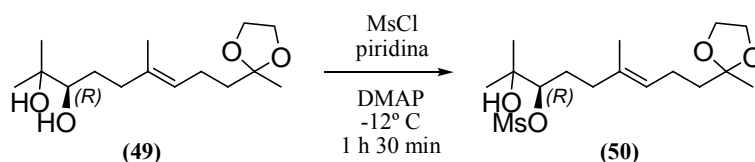


2-Metil-2-[(3*E*,7*R*)-7,8-dihidroxi-4,8-dimetilnona-3-enil]-1,3-dioxolano (49**)**

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3415, 2976, 2928, 2876, 1652, 1450, 1384, 1251, 1136, 1056, 947, 860 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.12 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.88 (4H, m), 3.28 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 2.36-1.93 (4H, m), 1.60-1.49 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.08 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.4, 125.2, 110.4, 78.5, 73.3, 65.0, 39.3, 37.1, 30.0, 26.8, 24.1, 23.7, 23.1, 16.2 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₅H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 295.1885, encontrada: 295.1886.

²⁸ Snyder, C. D.; Bondinell, W. E.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3951-3960.

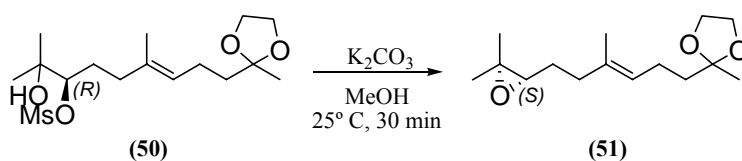
2.4.6.3. Mesilación regioselectiva de 2-metil-2-[(3*E*,7*R*)-7,8-dihidroxi-4,8-dimetilnona-3-enil]-1,3-dioxolano (49).



	49	MsCl	piridina	DMAP	50
Pm (mg/mmol)	272	144.55	79.04	122.17	350
mmol	0.90	9.00			
equivalentes	1	10		catalítico	
mL		0.88	4.0		
δ (g/mL)		1.48			

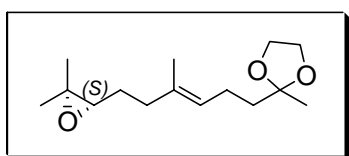
A una disolución de **49** (245 mg, 0.90 mmol) y DMAP (10 mg, 0.08 mmol) en piridina anhidra (4.0 mL), a -12° C, con agitación y bajo atmósfera de Ar, se le adiciona MsCl (0.9 mL, 9.00 mmol). Tras 1 hora 30 minutos se adiciona gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y la mezcla se agita 15 minutos. La mezcla es extraída con Et₂O (3 x 50 mL), y la fase etérea secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida, obteniéndose un crudo constituido por **50**.

2.4.6.4. Cierre del oxirano para dar el producto 51.



	50	K ₂ CO ₃	MeOH	51
Pm (mg/mmol)	350	138.21	95.12	254
mmol	0.90	3.20		0.49
equivalentes	1	4		
mL			10.0	
Rendimiento				72%

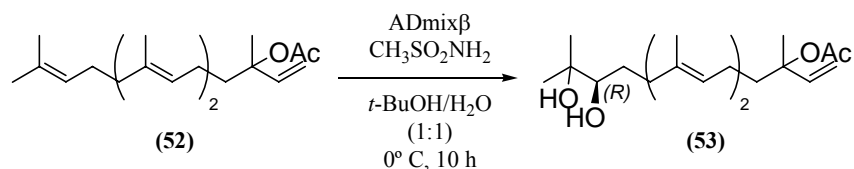
Compuesto 51. El crudo de la reacción anterior se disuelve en MeOH (10.0 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añade K₂CO₃ (442 mg, 3.20 mmol). Tras 30 minutos se evapora el disolvente y al residuo obtenido se le añade agua (30 mL) y se extrae con Et₂O (3 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y es concentrada a presión reducida. El crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 5:2) rindiendo 165 mg (0.65 mmol, 72%) de **51**.^{28,29}



2-Metil-2-[(3E,7S)-7,8-epoxi-4,8-dimetilnona-3-enil]-1,3-dioxolano (51)

$[\alpha]_D^{20} = -11.8^\circ$ (*c* 1.2, CHCl₃); *ee.* 96%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3726, 3627, 2959, 2928, 2877, 1450, 1376, 1249, 1220, 1124, 1056, 947, 863 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.17 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.95 (4H, m), 2.69 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.20-2.03 (4H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.62 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.25 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.3, 124.6, 109.9, 64.6, 64.2, 58.3, 55.9, 39.0, 36.3, 27.4, 24.9, 23.8, 22.6, 18.7, 15.9 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₅H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ 277.1780, encontrada: 277.1788.

2.4.7. Dihidroxilación de acetato de (6E)-geranilalilo (52) con ADmixβ.

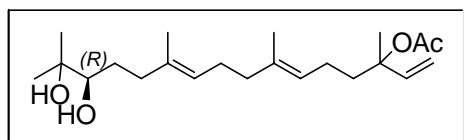


	52	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	53
Pm (mg/mmol)	332		95.12	74	18	158	366
mmol	0.94		0.94				0.17
equivalentes	1	1.4_{g/mmol52}	1	18_{mL/mmol52}		1.3_{g/mmol52}	
mL				16	16		
Rendimiento	49%						18%
% tras reciclado							35%

²⁹ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

Experimental

Compuesto 53. Tras someter al producto **52**³⁰ (312 mg, 0.94 mmol) a las condiciones del procedimiento de dihidroxilación asimétrica empleando ADmix β , el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 63 mg (0.17 mmol, 18%, 35% basado en la recuperación del producto de partida) de **53** (mezcla de estereoisómeros).

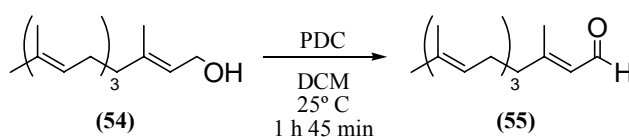


Acetato de (6*E*,10*E*,14*R*)-14,15-dihidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-1,6,10-trien-3-ilo (**53**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3432, 2971, 2930, 2856, 1737, 1645, 1450, 1250, 1171, 1081, 1020, 991, 925 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.95 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 5.20-5.05 (2H, m), 5.13 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz), 2.30-2.15 (1H, m), 2.12-1.90 (7H, m), 1.99 (3H, s), 1.66-1.30 (4H, m), 1.65 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.14 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.1, 141.9, 135.5, 135.1, 124.9, 124.7, 113.2, 83.1, 78.3, 73.1, 39.9, 36.9, 31.8, 29.8, 26.5, 26.4, 23.8, 23.4, 23.3, 22.3, 22.2, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.2674, encontrada: 389.2671.

2.4.8. Dihidroxilación de (6*E*)-geranilgeraniato de metilo (**57**) con ADmix β .

2.4.8.1. Oxidación de (6*E*)-geranilgeraniol (**54**): preparación de (**55**).

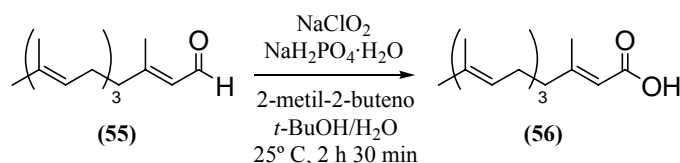


	54	PDC	DCM	55
Pm (mg/mmol)	290	376	85	288
mmol	5.17	7.76		
equivalentes	1	1.5	15_{mL}/mmol₅₄	
mL			75	

³⁰ El producto comercial geranilgeraniol, precursor de **52** (Fluka 48809) está compuesto por una mezcla de estereoisómeros no descrita. Los datos de ^1H y ^{13}C -RMN de **53** se ajustan perfectamente a aquellos esperados para los correspondientes dihidroxiderivados de los isómeros de partida.

Compuesto 55.³¹ Sobre una disolución de **54** (1500 mg, 5.17 mmol) en DCM (75 mL) a temperatura ambiente, con agitación y bajo atmósfera de Ar, se añade PDC (2917 mg, 7.76 mmol). Tras 1 hora 45 minutos se detiene la reacción diluyendo con *t*-BuOMe (50 mL), y se filtra a través de sílice semifina, eluyendo con *t*-BuOMe (200 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un crudo que por espectroscopía muestra la presencia mayoritaria de aldehído **55**.

2.4.8.2. Oxidación de aldehído (55): preparación del ácido 56.



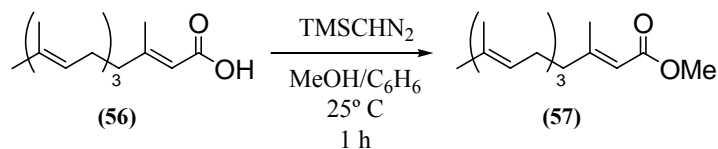
	55	NaClO ₂	NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	2-metil-2-buteno	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	56
Pm (mg/mmol)	288	90	138	70	74	18	304
mmol	5.17	41.38	31.03				
equivalentes	1	8	6	1_{mL}/40mg₅₅	2_{mL}/40mg₅₅	1_{mL}/40mg₅₅	
mL				37	74	37	

Compuesto 56.³² Sobre una disolución de **55** (5.17 mmol) y 2-metil-2-buteno (37 mL) en *t*-BuOH (74 mL), a temperatura ambiente y con agitación, se añade gota a gota otra consistente en NaClO₂ (3724 mg, 41.38 mmol), NaH₂PO₄·H₂O (4282 mg, 31.03 mmol) y H₂O (37 mL). La adición se completa en 25 minutos. Tras 2 horas 30 minutos se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se disuelve en agua (70 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL). La fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un crudo que por espectroscopía muestra la presencia mayoritaria de producto ácido **56**.

³¹ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402.

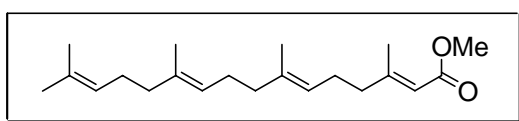
³² Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

2.4.8.3. Esterificación de 56: preparación de (6E)-geranilgeraniato de metilo (57).



	56	TMSCHN ₂	MeOH	benceno	57
Pm (mg/mmol)	304	114	32	78	318
mmol	5.17	6.72			3.67
equivalentes	1	1.3	2.0_{mL/mmol56}	6.4_{mL/mmol56}	
mL		3.4	10.4	33.1	
δ (g/mL)		0.773			
Rendimiento					71%

Compuesto 57.³³ Una disolución de TMSCHN₂ (3.4 mL, 6.72 mmol) en benceno anhidro (8.0 mL), se añade a otra de **56** (1675 mg) en benceno anhidro (25.1 mL) y MeOH anhidro (10.4 mL), con agitación y bajo Ar, adquiriendo la disolución un color amarillo. Tras 1 hora se evapora el disolvente a presión reducida, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 1167 mg (3.67 mmol, 71% rendimiento global de las tres etapas) de **57**.³⁴

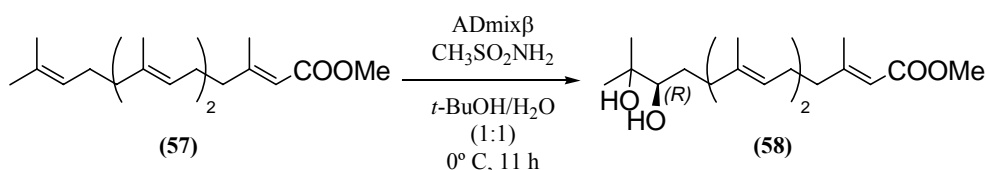


(6E)-Geranilgeraniato de metilo (57)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.63 (1H, s), 5.07 (3H, m), 3.61 (3H, s), 2.12 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 2.09-1.88 (12H, m), 1.62 (3H, s), 1.54 (9H, s) ppm.

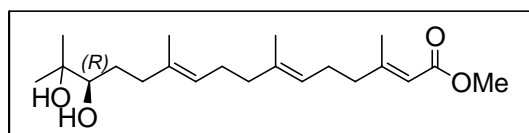
³³ Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475-78.

³⁴ Ravn, M. M.; Jin, Q.; Coates, R. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1401-1410.

2.4.8.4. Dihidroxiación del éster metílico (57) con ADmixβ.

	57	ADmixβ	CH ₃ SO ₂ NH ₂	<i>t</i> -BuOH	H ₂ O	Na ₂ S ₂ O ₃	58
Pm (mg/mmol)	318		95.12	74	18	158	352
mmol	1.36		1.36				0.19
equivalentes	1	1.4 _{g/mmol57}	1	18 _{mL/mmol57}		1.3 _{g/mmol57}	
mL				16	16		
Rendimiento	46%						14%
% tras reciclado							26%

Compuesto 58. Tras someter el producto **57** (432 mg, 1.36 mmol) a las condiciones del procedimiento general de dihidroxilación asimétrica empleando ADmixβ, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 66 mg (0.19 mmol, 14%, 26% basado en la recuperación de producto de partida) de **58**.³⁵



(2E,6E,10E,14R)-14,15-Dihidro-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-2,6,10-trienoato de metilo (58)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3432, 2973, 2948, 2855, 1720, 1649, 1436, 1224, 1148, 1078, 862 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.67 (1H, s), 5.18 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.33 (1H, dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz), 2.30-1.95 (10H, m), 2.16 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.45-1.32 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.16 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.4, 160.3, 136.1, 135.1, 124.9, 123.1, 115.3, 78.4, 73.0, 50.9, 41.0, 39.6, 36.9, 29.8, 26.5, 25.9, 23.4, 18.9, 16.1, 16.0 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₁H₃₆O₄Na [M+Na]⁺ 375.2508, encontrada: 375.2502.

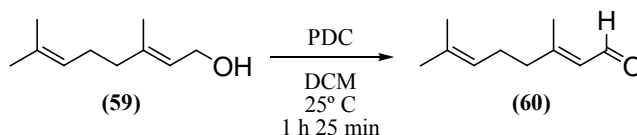
³⁵ Maxwell, R. A.; Welch, W. H.; Schooley, D. A. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 21874-21881.

**3. MODULACIÓN DEL TAMAÑO DE CICLO EN
PROCESOS DE CICLACIÓN MEDIADOS POR
Ti^{III}: CICLOS DE 5 A 7 ESLABONES.**

3.1. CICLACIÓN DE EPOXIPOLIPRENOS CON ÉSTERES METÁLICOS α,β -INSATURADOS COMO ACEPTORES DE RADICALES.

3.1.1. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de metilo (63) mediada por Cp_2TiCl .

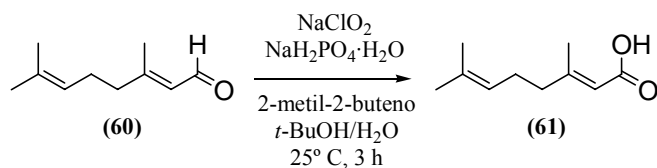
3.1.1.1. Oxidación de geraniol (59): preparación de citral (60).



	59	PDC	DCM	60
Pm (mg/mmol)	154	376	85	152
mmol	5.06	7.60		
equivalentes	1	1.5	15_{mL}/mmol₅₉	
mL			75	

Compuesto 60. Sobre una disolución de **59** (780 mg, 5.06 mmol) en DCM (75 mL) a temperatura ambiente, con agitación y bajo atmósfera de Ar, se añade PDC (2857 mg, 7.60 mmol). Tras 1 hora 25 minutos se detiene la reacción diluyendo con *t*-BuOMe (40 mL), se filtra a través de sílice semifina, extrayendo con *t*-BuOMe (200 mL). La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora bajo presión reducida obteniéndose constituido mayoritariamente por el aldehído **60**, según su espectro de 1H -RMN.

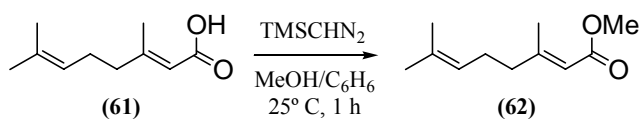
3.1.1.2. Oxidación de citral (60): preparación del ácido 61.



	60	NaClO₂	NaH₂PO₄·H₂O	2-metil-2-buteno	<i>t</i>-BuOH	H₂O	61
Pm (mg/mmol)	152	90	138	70	74	18	168
mmol	5.06	40.52	30.3				
equivalentes	1	8	6	1_{mL/40mg60}	2_{mL/40mg60}	1_{mL/40mg60}	
mL				22	44	22	

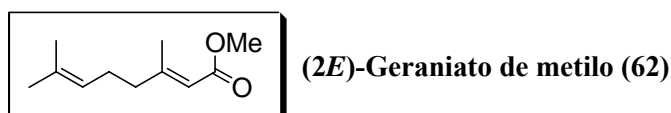
Compuesto 61. Sobre una disolución de **60** (880 mg, 5.05 mmol) y 2-metil-2-buteno (22 mL) en *t*-BuOH (44 mL), con agitación y a temperatura ambiente, se añade gota a gota otra consistente en NaClO₂ (4545 mg, 40.52 mmol), NaH₂PO₄·H₂O (4181 mg, 30.39 mmol) y H₂O (22 mL). La adición se completa en 20 minutos. Tras 3 horas se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo que aparece se disuelve en agua (70 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL), la fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose un crudo construido mayoritariamente por el ácido **61**, según su espectro de ¹H-RMN.

3.1.1.3. Tratamiento de 61 con TMSCHN₂: preparación del éster metílico 62.



	61	TMSCHN₂	MeOH	benceno	62
Pm (mg/mmol)	168	114	32	78	182
mmol	5.06	6.56			3.53
equivalentes	1	1.3	2.0_{mL/mmol61}	6.4_{mL/mmol61}	
mL		3.9	10.1	32.3	
δ (g/mL)		0.773			
Rendimiento					70%

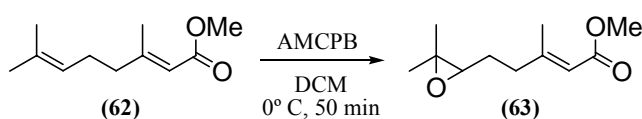
Compuesto 62. Una disolución de TMSCHN₂ (3.90 mL, 6.56 mmol) en benceno anhidro (4.75 mL) se añade lentamente sobre una disolución de **61** en benceno anhidro (27.6 mL) y MeOH anhidro (10.1 mL) con agitación y bajo Ar. La disolución adquiere un color amarillo. Tras 1 hora se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1), rindiendo 644 mg (3.53 mmol, 70% rendimiento global en el conjunto de las tres reacciones) de **62**.



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.62 (1H, s), 5.06 (1H, ta), 3.63 (3H, s), 2.58[†] (2H, t), 2.10-2.00 (4H, m), 2.06 (3H, s), 1.80[†] (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.56 (3H, s) ppm.

([†]: señales correspondientes al éster del ácido procedente del nerol, estereoisómero de geraniol que isomeriza parcialmente al oxidar).

3.1.1.4. Epoxidación de geraniate de metilo (62).

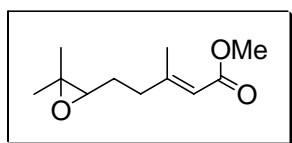


	62	AMCPB	DCM	63
Pm (mg/mmol)	182	172.57	85	198
mmol	3.53	4.20		3.15
equivalentes	1	1.2	7 _{mL/mmol₆₂}	
mL			25	
Rendimiento				89%

Compuesto 63. Tras someter al producto **62** (642 mg, 3.53 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1), rindiendo 624 mg (3.15 mmol, 89%) de **63**.³⁶

³⁶ Lluch, A.-M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6299-6308.

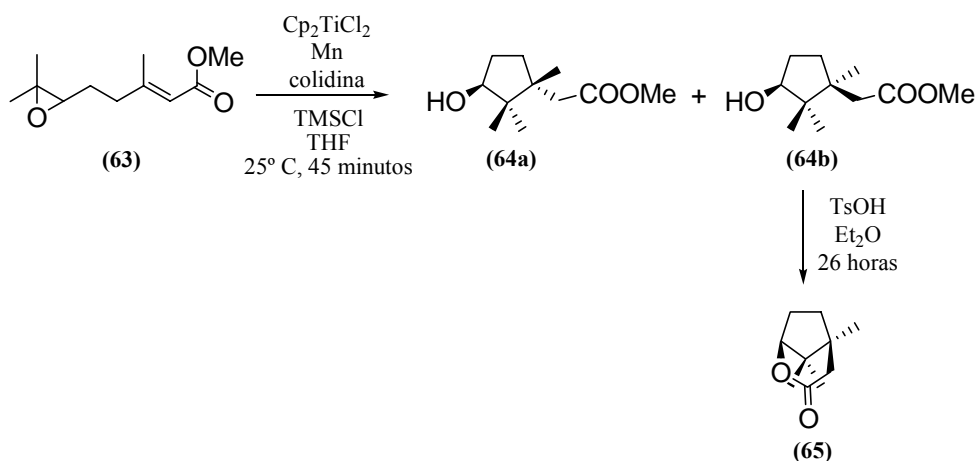
Experimental



(2E)-6,7-Epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de metilo (**63**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2955, 2928, 1720, 1650, 1436, 1379, 1226, 1151, 1078, 868 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.66 (1H, c, $J = 1.2$ Hz), 3.63 (3H, s), 2.65 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.35-2.13 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.21 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167.0, 158.8, 115.7, 63.5, 58.4, 50.8, 37.6, 27.0, 24.8, 18.8, 18.7 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 221.1154; encontrada: 221.1171.

3.1.1.5. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de metilo (**63**) mediada por Cp_2TiCl_2 .

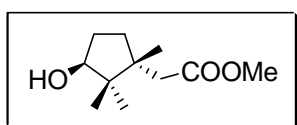


	63	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	64a:64b
Pm (mg/mmol)	198	249.2	54.9	121.18	108.64	72	200
mmol	1.01	0.20	8.08	7.07	4.04		0.86
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.93	0.51	16	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							86%
Proporción							1:1

Ciclación de 63. Tras someter el producto **63** (200 mg, 1.01 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 172 mg (0.86 mmol, 86%) de **64**, que está

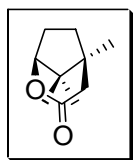
constituido por una mezcla de **64a** (β,α) y **64b** (β,β) en proporción 1:1 según su espectro de ^1H -RMN.

Una disolución de esta mezcla (100 mg, 0.59 mmol) en Et_2O (20 mL) se trata con un exceso de TsOH durante 26 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 25 mL) y salmuera (30 mL). La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora bajo presión reducida, dando lugar a un crudo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel para dar 16 mg de **65**, 25 mg de **64a**, y 52 mg de una mezcla de estos dos compuestos.



2-[(1R,3S)-3-Hidroxi-1,2,2-trimetil-ciclopentil]acetato de metilo (64a)

(Hexano/*t*-BuOMe, 1:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3464, 2957, 2878, 1735, 1462, 1438, 1326, 1205, 1014 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.88 (1H, dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz), 3.64 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25-1.45 (4H, m), 1.05 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.83 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 173.6, 81.4, 51.3, 47.3, 44.8, 42.3, 34.3, 31.0, 22.7, 21.7, 17.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 223.1310, encontrada: 223.1317.



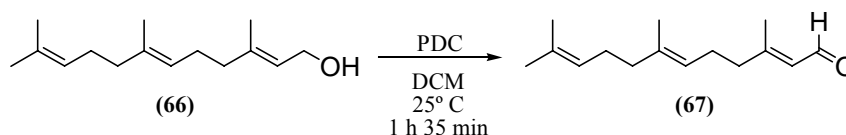
(1S,5S)-5,8,8-Trimetil-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (65)

(Hexano/*t*-BuOMe, 3:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2960, 2878, 1736, 1468, 1370, 1211, 1040 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.16 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J_1 = 18.8$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz), 2.30 (1H, d, $J = 18.8$ Hz), 2.11-1.89 (2H, m), 1.88-1.63 (2H, m), 0.95 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 171.5, 89.1, 44.9, 43.6, 41.9, 36.1, 29.7, 20.5, 19.2, 16.8 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 191.1048, encontrada: 191.1060.

Experimental

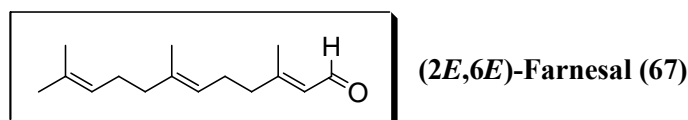
3.1.2. Ciclación de (2E,6E)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienoato de metilo (70) mediada por Cp₂TiCl.

3.1.2.1. Oxidación de (2E,6E)-farnesol (66): preparación de (2E,6E)-farnesal (67).



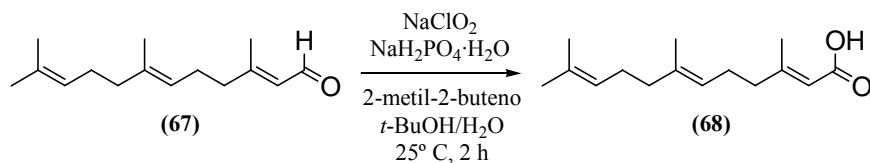
	66	PDC	DCM	67
Pm (mg/mmol)	222.37	376	85	220.37
mmol	7.10	10.65		
equivalentes	1	1.5	15_{mL/mmol66}	
mL			105	

Compuesto 67. Sobre una disolución de **66** (1500 mg, 7.10 mmol) en DCM (105 mL) a temperatura ambiente, con agitación y bajo atmósfera de Ar, se añade PDC (4086 mg, 10.65 mmol). Tras 1 hora 35 minutos se detiene la reacción diluyendo con *t*-BuOMe (50 mL), se filtra el crudo a través de sílice semifina, extrayendo con *t*-BuOMe (200 mL). La fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un crudo constituido mayoritariamente por el aldehído **67**, según su espectro de ¹H-RMN.



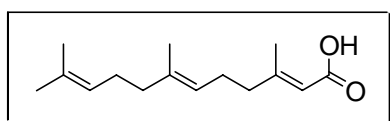
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.96 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 5.85 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 5.07 (2H, m), 2.25-1.95 (8H, m), 2.14 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.57 (3H, s) ppm.

3.1.2.2. Oxidación de (2E,6E)-farnesal (67): preparación del ácido (68).



	67	NaClO ₂	NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	2-metil-2-buteno	t-BuOH	H ₂ O	68
Pm (mg/mmol)	220	90	138	70	74	18	236
mmol	7.10	56.78	42.58				
equivalentes	1	8	6	1_{mL}/40mg₆₇	2_{mL}/40mg₆₇	1_{mL}/40mg₆₇	
mL			15	39	78	39	

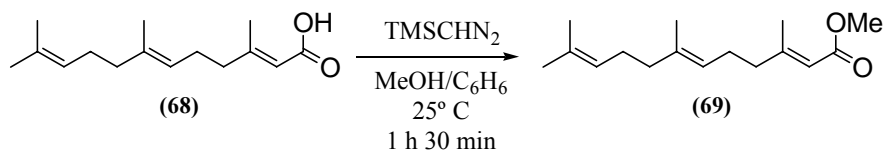
Compuesto 68. Sobre una disolución de **67** (1564 mg, 7.10 mmol) y 2-metil-2-buteno (39 mL) en *t*-BuOH (78 mL), con agitación y a temperatura ambiente, se añade gota a gota otra consistente en NaClO₂ (6390 mg, 56.8 mmol), NaH₂PO₄·H₂O (5879 mg, 42.6 mmol) y H₂O (39 mL). La adición se completa en 25 minutos. Tras 2 horas se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo que aparece se disuelve en agua (70 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL). La fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un crudo constituido mayoritariamente por el ácido **68**, según su espectro de ¹H-RMN.



Ácido (2E,6E)-farnesoico (68)

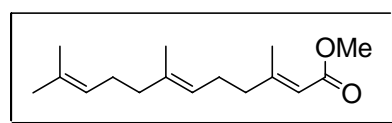
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.7 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.02 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.00-1.85 (8H, m), 1.62 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.53 (3H, s) ppm.

3.1.2.3. Esterificación de 68: preparación del éster metílico 69.



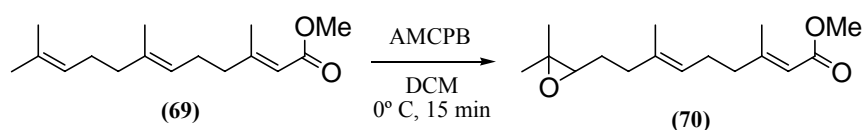
	68	TMSCHN ₂	MeOH	benceno	69
Pm (mg/mmol)	236	114	32	78	250
mmol	7.10	9.23			5.18
equivalentes	1	1.3	2.0_{mL/mmol68}	6.4_{mL/mmol68}	
mL		4.7	14.2	45.4	
δ (g/mL)		0.773			
Rendimiento					73%

Compuesto 69. Una disolución de TMSCHN₂ (4.7 mL, 9.23 mmol) en benceno anhidro (9.0 mL) se añade lentamente sobre una disolución de **68** (1675 mg) en benceno anhidro (37.4 mL) y MeOH anhidro (14.2 mL) con agitación y bajo Ar. La disolución adquiere un color amarillo. Tras 1 hora 30 minutos se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo se un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 1295 mg (5.18 mmol, 73% rendimiento global de las tres etapas) de **69**.³⁶



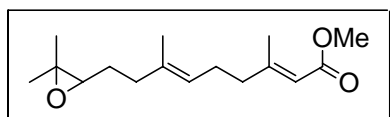
(2E,6E)-Farnesoato de metilo (69)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.62 (1H, s), 5.07 (2H, m), 3.62 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.10-1.95 (8H, m), 1.68 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.59 (3H, s) ppm.

3.1.2.4. Epoxidación regioselectiva de 69 con AMCPB.

	69	AMCPB	DCM	70
Pm (mg/mmol)	250	172.57	85	266
mmol	4.00	2.80		1.84
equivalentes	1	0.7	7_{mL}/mmol₆₉	
mL			28	
Rendimiento	22%			46%
% tras reciclado				60%

Compuesto 70. Tras someter al producto **69** (1000 mg, 4.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1), rindiendo 225 mg (0.90 mmol) de producto de partida (**69**) y 490 mg (1.84 mmol, 46%, 60% basado en la recuperación de producto de partida) de **70**.³⁷

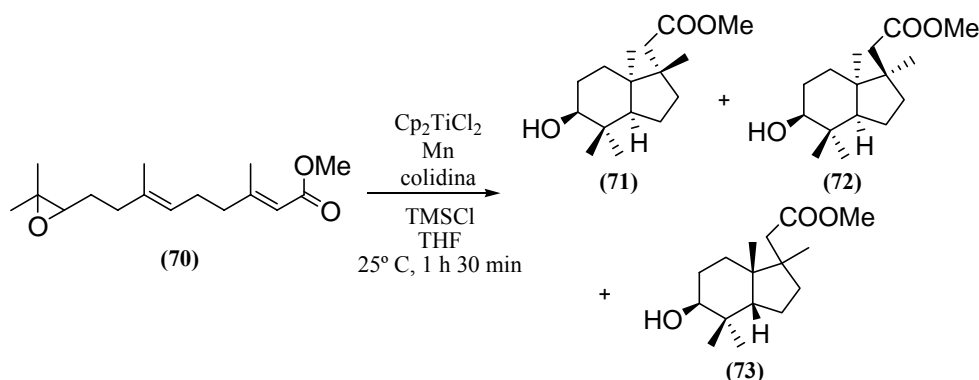


(2E,6E)-10,11-Epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienoato de metilo (70)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.64 (1H, s), 5.12 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.67 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.14 (3H, s), 2.20-2.00 (6H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.24 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 167.2, 159.8, 135.4, 123.5, 115.4, 64.1, 58.3, 50.8, 40.8, 36.3, 27.5, 26.7, 24.9, 18.8, 18.7, 16.0 ppm.

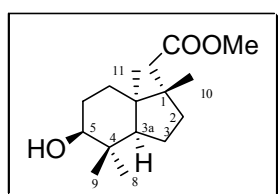
³⁷ Linderman, R. J.; Walker, E. A.; Haney, C.; Roe, R. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10845-10856.

3.1.2.5. Ciclación de 70 mediada por Cp₂TiCl.



	70	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	71:72:73
Pm (mg/mmol)	266	249.2	54.9	121.18	108.64	72	268
mmol	1.13	0.20	8.08	7.07	4.04		0.86
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.93	0.51	18	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							75%
Proporción							36:29:9

Ciclación de 70. Tras someter el producto **70** (300 mg, 1.13 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, rindiendo 110 mg (0.41 mmol, 36%) de **71**, 88 mg (0.33 mmol, 29%) de **72**, y 27 mg (0.10 mmol, 9%) de **73**.³⁸

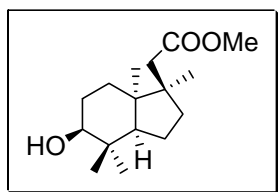


2-[(1S,3aR,5S,7aR)-Octahidro-5-hidroxi-1,4,4,7a-tetrametil-1H-inden-1-il]acetato de metilo (71**)**

(Hexano/*t*-BuOMe, 3:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3515, 2950, 2879, 1731, 1470, 1439, 1212, 1124, 1013 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.61 (3H, s, COOMe), 3.46 (1H, t, *J* = 2.8 Hz, H-5), 2.22 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, CH₂COOMe), 2.11 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CH₂COOMe), 2.15-2.07 (1H, m, H-3₁), 1.96-1.87 (1H, m, H-2_α), 1.73-1.62 (1H, m, H-2_β), 1.72-1.65 (1H, m, H-2₁), 1.70-1.60 (1H, m, H-3₂), 1.65-1.55 (1H, m, H-3_a), 1.53-1.45 (1H, m, H-2₂), 1.00 (3H, s,

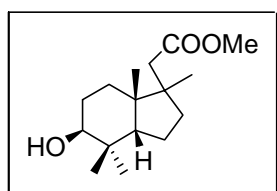
³⁸ Experimentos de RMN bidimensionales, incluyendo experiencias nOeSY permitieron establecer las configuraciones relativas en **71** y **72**.

Me-9), 0.93 (3H, s, Me-8), 0.92 (3H, s, Me-10), 0.89 (3H, s, Me-11) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174.1 (COOMe), 75.1 (CH-5), 51.8 (CH-3a), 51.3 (COOMe), 49.1 (C-1), 45.2 (C-7a), 40.7 (CH_2COOMe), 36.3 (C-4), 31.8 (CH_2 -2), 29.6 (CH_3 -8), 26.5 (CH_3 -9), 26.3 (CH_2 -6), 24.9 (CH_2 -3), 23.4 (CH_2 -7), 20.8 (CH_3 -11), 18.8 (CH_3 -10) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291.1936; encontrada: 291.1943.



2-[(1R,3aR,5S,7aR)-Octahidro-5-hidroxi-1,4,4,7a-tetrametil-1H-inden-1-il]acetato de metilo (72)

(Hexano/*t*-BuOMe, 3:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3514, 2949, 2879, 1731, 1471, 1439, 1212, 1001 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.62 (3H, s, COOMe), 3.47 (1H, t, $J = 2.8$ Hz, H-5), 2.22 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, CH_2COOMe), 2.16 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, CH_2COOMe), 2.15-2.07 (1H, m, H-3₁), 1.98-1.87 (1H, m, H-6₁), 1.85-1.75 (1H, m, H-2₁), 1.70-1.60 (1H, m, H-3₂), 1.71-1.65 (1H, m, H-3a), 1.67-1.60 (1H, m, H-6₂), 1.65-1.55 (1H, m, H-7₁), 1.48-1.37 (1H, m, H-2₂), 1.01 (3H, s, Me-9), 0.95-0.89 (1H, m, H-7₂), 0.94 (3H, s, Me-8), 0.91 (3H, s, Me-11), 0.88 (3H, s, Me-10) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174.2 (COOMe), 75.1 (CH-5), 51.4 (COOMe), 51.3 (CH-3a), 47.9 (C-1), 45.0 (C-7a), 40.9 (CH_2COOMe), 36.2 (C-4), 34.5 (CH_2 -2), 29.7 (CH_3 -8), 26.6 (CH_3 -9), 26.4 (CH_2 -6), 25.0 (CH_2 -3), 23.2 (CH_2 -7), 21.6 (CH_3 -11), 20.9 (CH_3 -10) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291.1936; encontrada: 291.1935.



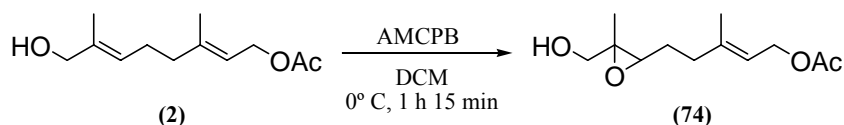
2-[(3aS,5S,7aS)-Octahidro-5-hidroxi-1,4,4,7a-tetrametil-1H-inden-1-il]acetato de metilo (73)

(Hexano/*t*-BuOMe, 2:1); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3515, 2949, 2878, 1731, 1471, 1438, 1321, 1212, 1124, 1001 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.61 (3H, s, COOMe), 3.58 (1H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, H-5), 2.16 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH_2COOMe), 2.13 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH_2COOMe), 1.84 (1H, ddd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, H-3a), 1.80-1.72 (1H, m, H-2₁), 1.75-1.65 (1H, m, H-3₁), 1.70-1.50 (2H, m, CH_2 -6), 1.60-1.50 (1H, m, H-3₂), 1.50-1.43 (1H, m, H-2₂), 1.40-1.30 (1H, ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 13.0$ Hz, $J_3 = 5.7$ Hz, H-7₁), 1.20-1.13 (1H, m, H-7₂), 0.98 (3H, s, Me-9), 0.95 (3H, s, Me-8), 0.93 (3H, s, Me-11), 0.89 (3H, s, Me-10) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174.0 (COOMe), 74.1 (CH-5), 54.6 (CH-3a), 51.3 (COOMe), 47.8 (C-1), 45.2 (C-7a), 40.8 (CH_2COOMe), 37.1 (C-4), 34.2 (CH_2 -2), 29.9 (CH_2 -7), 28.0 (CH_2 -6), 27.3 (CH_3 -8), 24.0 (CH_2 -3), 22.3 (CH_3 -9), 22.2 (CH_3 -10), 20.7 (CH_3 -11) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 291.1936; encontrada: 291.1937.

3.2. CICLACIÓN DE EPOXIPOLIPRENOS C₁₀ FUNCIONALIZADOS CON UN GRUPO -CH₂OTBS EN α DEL EPÓXIDO.

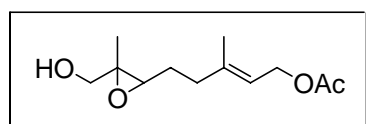
3.2.1. Ciclación de acetato de (2E)-8-tert-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetil-2-enilo (75).

3.2.1.1. Epoxidación de acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienilo (2).



	2	AMCPB	DCM	74
Pm (mg/mmol)	212	172.57	85	228
mmol	1.43	2.26		1.34
equivalentes	1	1.2	7_{mL}/mmol₂	
mL			14	
Rendimiento				94%

Compuesto 74. Tras someter al producto **2** (303 mg, 1.43 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 305 mg (1.34 mmol, 94%) de **74**.³⁹

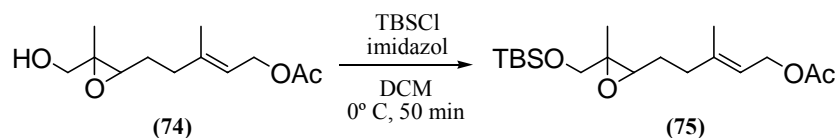


Acetato de (2E)-6,7-epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2-enilo (74)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.38 (1H, ta), 4.58 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.61 (2H, c, $J = 7.9$ Hz), 2.97 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.12 (2H, m.), 2.04 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.58 (2H, m), 1.29 (3H, s) ppm.

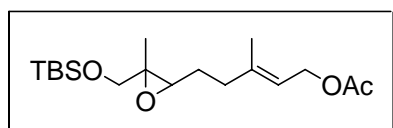
³⁹ Liu, Z.; Peng, L.; Zhang, T.; Li, Y. *Synthetic Comm.* **2001**, *31*, 2549-2555.

3.2.1.2. Protección con TBSCl de acetato de acetato de (2E)-6,7-epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2-enilo (74).



	74	TBSCl	imidazol	DCM	75
Pm (mg/mmol)	228	150.73	68	72	342
mmol	1.32	2.63	3.42		1.22
equivalentes	1	2	2.6		
mL				16	
Rendimiento					93%

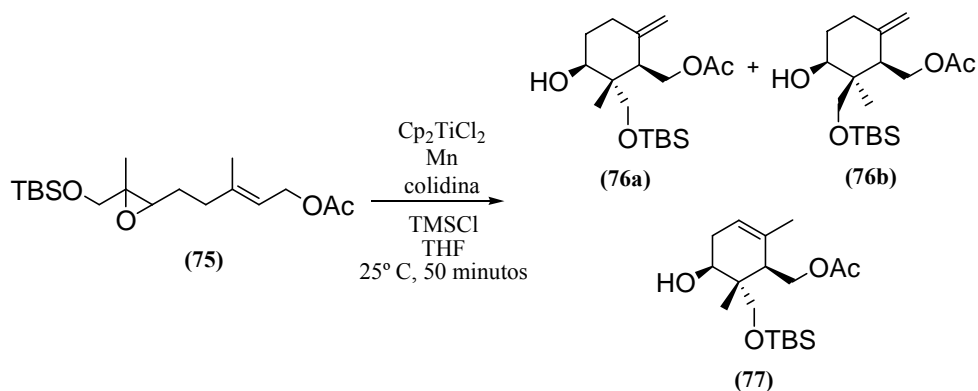
Compuesto 75. Tras someter el producto **74** (301 mg, 1.32 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 417 mg (1.22 mmol, 93%) de **75**.



Acetato de (2E)-8-*tert*-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetil-2-enilo (75)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2955, 2930, 2857, 1741, 1472, 1366, 1233, 1097, 838 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.40 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.58 (2H, s), 2.86 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.19 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.69 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.27 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.1, 141.2, 118.9, 67.7, 61.2, 61.0, 60.4, 36.2, 26.6, 25.9, 21.0, 18.3, 16.5, 14.2, -5.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.2124, encontrada: 365.2105.

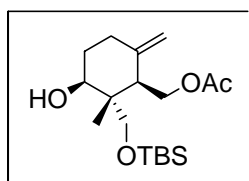
3.2.1.3. Ciclación de acetato de (2E)-8-tert-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetil-2-enilo (75) mediada por Cp₂TiCl.



	75	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	76	77
Pm (mg/mmol)	342	249.2	54.9	121.18	108.64	72	342	342
mmol	1.12	0.22	8.96	7.84	4.48		0.58	0.08
equivalentes	1	0.2	8	7	4			
mL				0.93	0.51	18		
δ (g/mL)				0.917	0.859			
Rendimiento							52%	7%
Proporción							7:1	

Productos 76 y 77. Tras someter **75** (383 mg, 1.12 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 199 mg (0.58 mmol, 52%) de una mezcla 7:1 de **76a** y **76b** y 27 mg (0.08 mmol, 7%) de **77**.

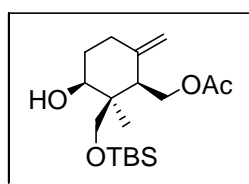
La mezcla **76** se somete a cromatografía en columna de AgNO₃ (20%)-Si gel (hexano/*t*-BuOMe, mezclas de polaridad creciente) aislandose **76a**.



Acetato de [(1R,2R,3S)-2-tert-butildimetilsililoximetil-3-hidroxi-2-metil-6-metilenciclohexil]metilo (76a)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3482, 3078, 2954, 2931, 2857, 1741, 1650, 1464, 1366, 1254, 1094, 1028, 891, 838, 777 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.93 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, C=CH₂), 4.60

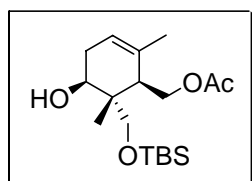
(1H, d, $J = 1.0$ Hz, C=CH₂), 4.29 (1H, dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, CH₂OAc), 4.18 (1H, dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, CH₂OAc), 3.84 (1H, dd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, H-3), 3.75 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH₂ β OTBS), 3.57 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH₂ α OTBS), 2.33 (1H, dt, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = J_3 = 4.3$ Hz, H-1), 2.26 (1H, c, $J = 4.3$ Hz, H-5), 2.05 (1H, dd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, H-5), 2.03 (3H, s, OCOCH₃), 1.83 (1H, dc, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = J_3 = 4.1$ Hz, H-4), 1.70 (1H, sa, H-4), 0.89 (9H, s, OSi t -BuMe₂), 0.78 (3H, s, Me-8), 0.07 (6H, s, OSi t -BuMe₂) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 171.2 (OCOCH₃), 145.1 (C-6), 109.5 (C=CH₂), 74.3 (CH, C-3), 70.2 (CH₂OTBS), 61.9 (CH₂OAc), 45.1 (CH-1), 43.5 (C-2), 33.5 (CH₂-5), 31.4 (CH₂-4), 25.9 (3CH₃, OSiC(CH₃)₃Me₂), 21.1 (OCOCH₃), 18.2 (OSiC(CH₃)₃Me₂), 11.1 (CH₃-8), -5.6 (2CH₃, OSi t -BuMe₂) ppm; HRFABMS: calculada para C₁₈H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺ 365.2124, encontrada: 365.2132.



Acetato de [(1R,2S,3S)-2-*tert*-butildimetilsiloximetil-3-hidroxi-2-metil-6-metilenciclohexil]metilo (76b)

Se caracteriza desde una mezcla de este compuesto y **76a**.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (sólo señales características) 4.85 (1H, s, C=CH₂), 4.41 (1H, s, C=CH₂), 1.02 (3H, s, Me-7) ppm.

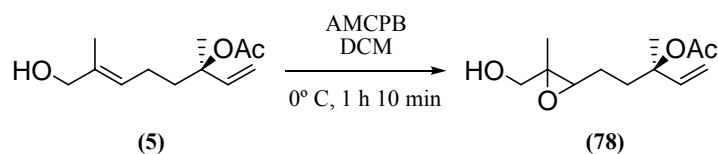


Acetato de [(1R,2R,3S)-2-*tert*-butildimetilsiloximetil-2,6-dimetil-3-hidroxiciclohex-5-enil]metilo (77)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3491, 2954, 2929, 2857, 1741, 1463, 1388, 1253, 1091, 838, 777 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.41 (1H, s, H-5), 4.29 (1H, dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, CH₂OAc), 4.15 (1H, dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, CH₂OAc), 3.83 (1H, dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, H-3), 3.71 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH₂OTBS), 3.53 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, CH₂OTBS), 2.20 (1H, sa, H-1), 2.05 (3H, s, OCOCH₃), 1.70 (2H, m, H-4), 1.69 (3H, s, Me-9), 1.19 (3H, s, Me-8), 0.90 (9H, s, OSi t -BuMe₂), 0.10 (6H, s, OSi t -BuMe₂) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 170.9 (OCOCH₃), 132.3 (C-6), 121.3 (CH-5), 71.6 (CH, C-3), 69.4 (CH₂OTBS), 62.9 (CH₂OAc), 43.1 (C-2), 41.4 (C-1), 30.8 (CH₂-4), 25.8 (3CH₃, OSiC(CH₃)₃Me₂), 22.0 (CH₃-9), 21.2 (OCOCH₃), 18.3 (OSiC(CH₃)₃Me₂), 12.1 (CH₃-8), -5.5 (2CH₃, OSi t -BuMe₂) ppm; HRFABMS: calculada para C₁₈H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺ 365.2124, encontrada: 365.2101.

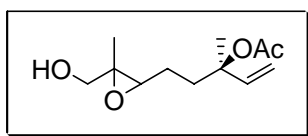
3.2.2. Ciclación de acetato de (3R)-8-tert-butildimetilsiloxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-1-en-3-ilo (79).

3.2.2.1. Epoxidación de acetato de (3R,8E)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-1-ilo (5).



	5	AMCPB	DCM	78
Pm (mg/mmol)	212	172.57	85	228
mmol	1.71	2.05		1.59
equivalentes	1	1.2	7_{mL}/mmol5	
mL			14	
Rendimiento				93%

Compuesto 78. Tras someter al producto **5** (363 mg, 1.71 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 363 mg (1.59 mmol, 93%) de **78**.⁴⁰



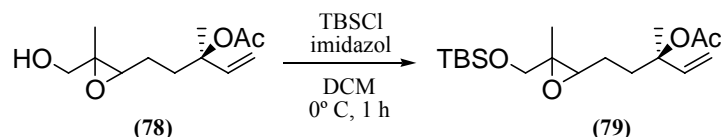
Acetato de (3R)-6,7-epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetiloct-1-en-3-ilo (78)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.90 (1H, dd, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.02 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.97 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.51[†] (3H, s), 1.50[†] (3H, s), 1.25 (3H, s) ppm.

([†]: señales correspondientes a cada diastereoisómero).

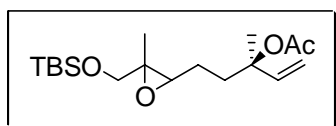
⁴⁰ Liu, Z.; Lan, J.; Li, Y.; Xing, Y.; Cen, W. *J. Chem. Research, Synopses* **1999**, 5, 324-325.

3.2.2.2. Protección con TBSCl del acetato de (3R)-6,7-epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetiloct-1-en-3-ilo (78).



	78	TBSCl	imidazol	DCM	79
Pm (mg/mmol)	228	150.73	68	72	342
mmol	1.47	2.94	3.82		1.34
equivalentes	1	2	2.6		
mL				16	
Rendimiento					91%

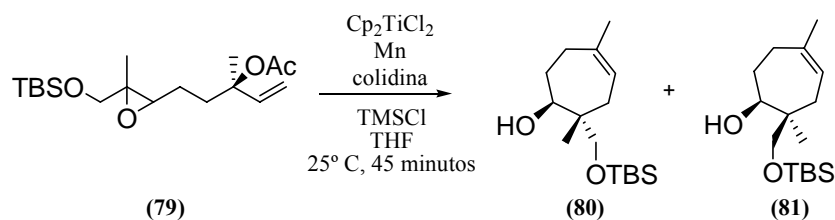
Compuesto 79. Tras someter al producto **78** (335 mg, 1.47 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 457 mg (1.34 mmol, 91%) de **79**.



Acetato de (3R)-8-*tert*-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-1-en-3-ilo (79)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3080, 2955, 2930, 2857, 1740, 1644, 1472, 1368, 1251, 1098, 892, 838 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.92 (1H, dd, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.56 (2H, s), 2.83 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.97 (3H, s), 1.95-1.40 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.25 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.10 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.0, 141.6, 113.6, 82.4, 67.8, 60.6, 36.5, 26.4, 25.9, 23.7, 23.0, 18.4, 16.5, 14.1, -5.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.2124, encontrada: 365.2111.

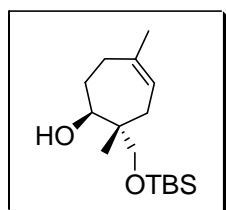
3.2.2.3. Ciclación de acetato de (3*R*)-8-*tert*-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-1-en-3-ilo (79) mediada por Cp₂TiCl.



	79	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	80+81
Pm (mg/mmol)	342	249.2	54.9	121.18	108.64	72	342
mmol	0.88	0.17	7.02	6.14	3.51		0.55
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.93	0.51	22	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							63%
Proporción							1:1

Compuestos 80 y 81. Tras someter **79** (300 mg, 0.88 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 189 mg (0.55 mmol, 63%) de una mezcla equimolecular de **80** y **81**.

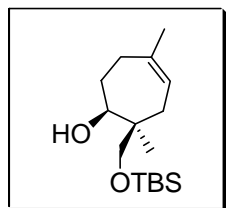
Dicha mezcla se somete a cromatografía en columna de AgNO₃ (20%)-Si gel (hexano/*t*-BuOMe, mezclas de polaridad creciente) aislándose **80**.



(1*S*,2*R*,4*Z*)-2-*tert*-Butildimetilsililoximetil-2,5-dimetilciclohept-4-enol (80)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3487, 3437, 2956, 2930, 2857, 1471, 1255, 1086, 1068, 836, 777 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.26 (1H, t, *J* = 5.1 Hz, H-4), 4.35 (1H, s, OH), 3.69 (1H, dd, *J*₁ = 10.9 Hz, *J*₂ = 3.9 Hz, H-1), 3.55 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, CH₂OTBS), 3.35 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, CH₂OTBS), 2.12 (1H, t, *J* = 13.1 Hz, H-6α), 1.89 (1H, dd, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 14.7 Hz, H-6β), 1.76 (1H, m, H-3α), 1.71 (3H, s, Me-10), 1.66 (1H, m, H-7α), 1.45 (1H, dd, *J*₁ = 8.5 Hz, *J*₂ =

14.1 Hz, H-3 β), 1.35 (1H, q, J = 13.0 Hz, H-7 β), 0.88 (9H, s, OSit-BuMe₂), 0.86 (3H, s, Me-9), 0.10 (6H, s, OSitBuMe₂) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.3 (C-5), 120.1 (CH-4), 81.8 (CH-1), 75.9 (CH₂OTBS), 40.1 (C-2), 32.4 (CH₂-3), 29.4 (CH₂-7), 29.0 (CH₂-6), 25.9 (3CH₃, OSiC(CH₃)₃Me₂), 25.3 (CH₃-10), 18.1 (C, OSiC(CH₃)₃Me₂), 14.0 (CH₃-9), -5.5 (CH₃, OSit-BuMe₂), -5.6 (CH₃, OSit-BuMe₂) ppm; HRFABMS: calculada para C₁₆H₃₂O₂SiNa [M+Na]⁺ 307.2069, encontrada: 307.2059.



(1S,2S,4Z)-2-*tert*-Butildimetilsililoximetil-2,5-dimetilciclohept-4-enol (81)

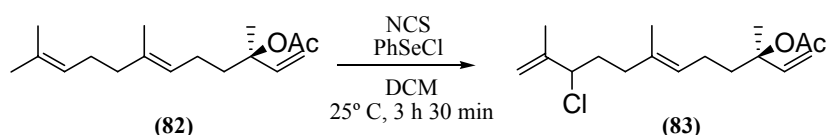
Se caracteriza a partir de una mezcla con **80**.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (sólo señales características) 4.16 (1H, s), 3.67 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.57 (1H, m), 3.42 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.36 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.73 (3H, s), 1.63 (1H, m), 1.58 (1H, m), 0.91 (3H, s), 0.89 (3H, s) ppm.

3.3. CICLACIÓN CASCADA DE EPOXIPOLIPRENOS C₁₅ FUNCIONALIZADOS CON UN GRUPO -CH₂OTBS EN α DEL EPÓXIDO.

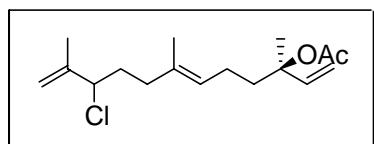
3.3.1. Ciclación de acetato de (3R,6E)-12-tert-butildimetilsiloxi-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dien-3-ilo (87) mediada por Cp₂TiCl.

3.3.1.1 Reacción de acetato de (3R)-nerolidilo (82) con NCS/PhSeCl.



	82	NCS	PhSeCl	DCM	83
Pm (mg/mmol)	264	133	192	84	298
mmol	1.92	2.11	0.10		1.44
equivalentes	1	1.1	0.05		
mL				14.0	
Rendimiento					75%

Compuesto 83. Tras someter al producto **82** (507 mg, 1.92 mmol) a las condiciones del procedimiento de cloración empleando PhSeCl/NCS, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 20:1) rindiendo 429 mg (1.44 mmol, 75%) de **83**.

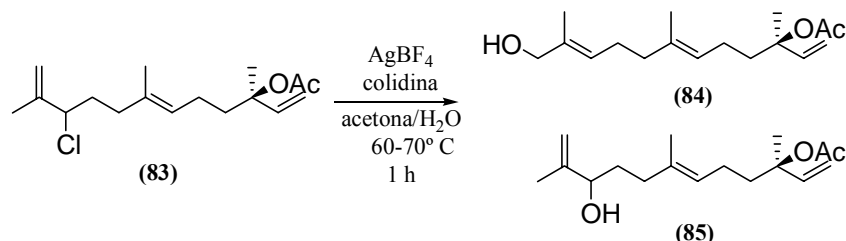


Acetato de (3R,6E)-10-cloro-3,7,11-trimetildodeca-1,6,11-trien-3-ilo (**83**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3493, 3082, 2963, 2926, 2856, 1738, 1640, 1449, 1369, 1249, 1019, 905, 891, 802 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.90 (1H, dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 5.07 (2H, dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 5.06 (1H, m), 4.93 (1H, s), 4.82 (1 H, q, $J = 1.5$ Hz), 4.26 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.94 (3H, s), 2.00-1.70 (8H, m), 1.74 (3H, s), 1.52, (3H, s), 1.47 (3H, s)

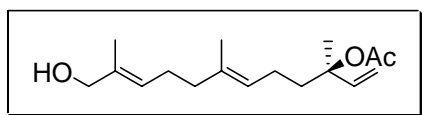
ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 169.9, 144.4, 141.8, 133.9, 124.9, 114.2, 113.2, 82.9, 66.4, 39.7, 36.6, 34.8, 23.7, 22.3, 22.2, 17.1, 15.9 ppm.

3.3.1.2. Hidrólisis del cloroderivado 83 con AgBF_4 en acetona/ H_2O .



	83	AgBF_4	colidina	acetona	H_2O	84	85
Pm (mg/mmol)	298	194	121	58	18	280	280
mmol	3.02	6.04	12.08	0.08		1.21	1.36
equivalentes	1	2	4				
mL			1.59	25	50		
δ (g/mL)			0.917				
Rendimiento						40%	45%

Compuestos 84 y 85. **83** (900 mg, 3.02 mmol) se disuelve en acetona (25 mL) y se le añaden H_2O (50 mL), 2,4,6-colidina (1.59 mL, 12.08 mmol) y AgBF_4 (1172 mg, 6.04 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La acetona se concentra bajo presión reducida y el residuo se extrae con EtOAc (3×20 mL). La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 30 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1), rindiendo 338 mg (1.21 mmol, 40%) de **84** y 380 mg (1.36 mmol, 45%) de **85**.

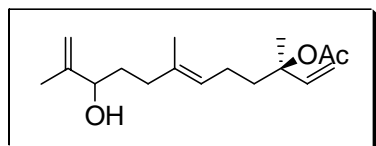


Acetato de (3*R*,6*E*,10*E*)-12-hidroxi-3,7,11-trimetil-dodeca-1,6,10-trien-3-ilo (84)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3425, 2973, 2920, 2859, 1737, 1646, 1449, 1370, 1250, 1018, 923, 842 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.90 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz), 5.31 (1H, ta, $J = 8.3$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 5.04 (1H, m), 4.93 (1H, sa), 3.92 (2H, sa), 1.94 (3H, s), 2.10-1.65 (8H, m), 1.59 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.47 (3H, s) ppm; ^{13}C

Experimental

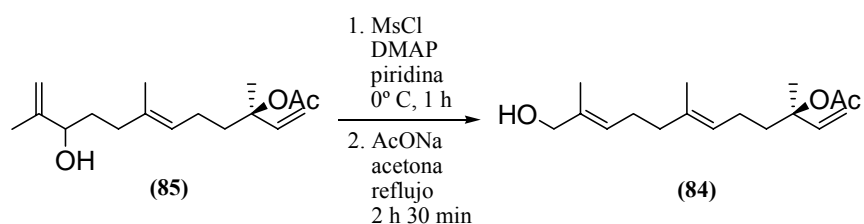
RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.0, 141.9, 135.1, 134.9, 126.0, 124.0, 113.2, 83.0, 69.0, 39.7, 39.3, 26.2, 23.7, 22.3, 22.2, 15.9, 13.7 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1936, encontrada: 303.1901.



Acetato de (3*R*,6*E*)-10-hidroxi-3,7,11-trimetil-dodeca-1,6,11-trien-3-ilo (85)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3432, 3078, 2974, 2938, 2860, 1737, 1646, 1448, 1370, 1250, 1019, 923, 898 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.90 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 0.9$ Hz), 5.08 (1H, tc, $J_1 = J_2 = 6.0$, $J_3 = 1.3$ Hz), 5.04 (1H, dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz), 4.87 (1H, q, $J = 9.0$ Hz), 4.77 (1H, q, $J = 1.6$ Hz), 3.97 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.94 (3H, s), 2.00-1.87 (4H, m), 1.81-1.70 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.60-1.45 (3H, m), 1.53 (3H, s), 1.47 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 169.9, 147.5, 141.8, 135.2, 124.0, 113.1, 110.9, 82.9, 75.5, 39.7, 35.6, 33.2, 23.6, 22.2, 22.1, 17.6, 15.9 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1936, encontrada: 303.1931.

3.3.1.3. Isomerización alílica de acetato de (3*R*,6*E*)-10-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6,11-trien-3-ilo (85) en acetato de (3*R*,6*E*,10*E*)-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ilo (84).

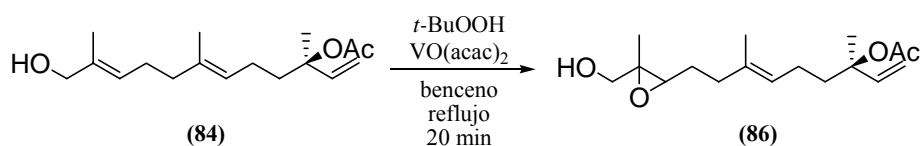


	85	MsCl	piridina	DMAP	NaOAc·3H ₂ O	acetona	H ₂ O	84
Pm (mg/mmol)	280	144.55	79.04	122.17	136.08	58	18	280
mmol	1.33	7.98			2.66			0.60
equivalentes	1	6		catalítico	2			
mL		0.78	5.0			7.0	5.5	
δ (g/mL)		1.48						
Rendimiento	36%							45%
% tras reciclado								70%

a- Sobre una disolución de **85** (372 mg, 1.33 mmol) en piridina (5.0 mL) a 0° C y con agitación, se adiciona una cantidad catalítica de DMAP. Tras 10 minutos se añade MsCl (0.78 mL, 7.98 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, entonces se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL), se lava con HCl 1N (25 mL), NaHCO₃ (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida.

b- El crudo resultante se disuelve en acetona (7.0 mL) y H₂O (5.5 mL), y se le adiciona NaOAc (362 mg, 2.66 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Transcurrido este tiempo se evapora la acetona, se adiciona salmuera (15 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 25 mL), y EtOAc (25 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 168 mg (0.60 mmol, 45%, 70% con reciclado de producto de partida) de **84** y 134 mg (0.48 mmol, 36%) de **85**.

3.3.1.4. Epoxidación de acetato de (3*R*,6*E*,10*E*)-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ilo (84**) con *t*-BuOOH y VO(acac)₂.**



	84	VO(acac) ₂	<i>t</i> -BuOOH	benceno	86
Pm (mg/mmol)	280	265.15	90		296
mmol	1.25	0.06	2.50		1.13
equivalentes	1	0.05	2		
mL			0.33	40	
δ (g/mL)			5.0-6.0M		
Rendimiento					91%

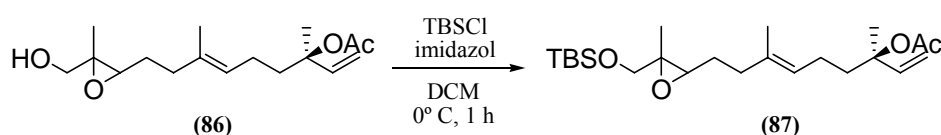
Compuesto 86.⁴¹ Una disolución de alcohol alílico **84** (350 mg, 1.25 mmol) y VO(acac)₂ (10 mg) en benceno anhidro (40 mL), con agitación, se calienta a reflujo durante 10 minutos bajo atmósfera de Ar. Posteriormente se adiciona *t*-BuOOH en decano (0.33 mL, 2.50 mmol), y se mantiene la agitación a la misma temperatura 20 minutos más. Tras enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (40 mL), se lava con una disolución

⁴¹ Sharpless, K.B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.

Experimental

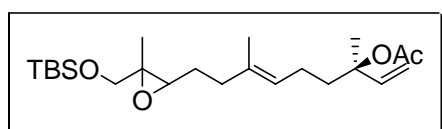
acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 335 mg (1.13 mmol, 91%) del epóxido deseado (**86**).

3.3.1.5. Protección con TBSCl de acetato de (3*R*,6*E*)-10,11-epoxi-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dien-3-ilo (**86**).



	86	TBSCl	imidazol	DCM	87
Pm (mg/mmol)	296	150.73	68	72	410
mmol	1.13	2.26	2.94		1.05
equivalentes	1	2	2.6		
mL				19	
Rendimiento					93%

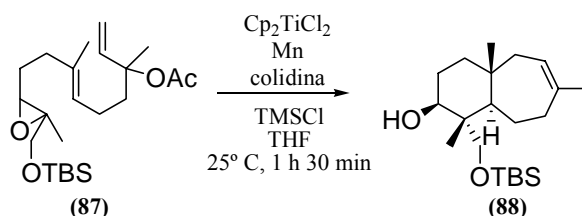
Compuesto 87. Tras someter al producto **86** (335 mg, 1.13 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 431 mg (1.05 mmol, 93%) de **87**.



Acetato de (3*R*,6*E*)-12-*tert*-butildimetilsililoxi-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dien-3-ilo (**87**)

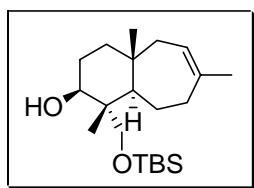
IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2956, 2930, 2857, 1739, 1462, 1368, 1250, 1097 991, 906, 838 cm⁻¹;
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.97 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.15 (1H, t), 5.13 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.57 (2H, s), 2.84 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.20-1.65 (8H, m), 1.61 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.9, 141.8, 134.5, 124.3, 113.1, 82.8, 67.8, 61.0, 60.6, 39.7, 36.3, 28.6, 26.9, 25.9, 23.6, 22.3, 18.3, 15.9, 14.2, -5.3 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₃H₄₂O₄SiNa [M+Na]⁺ 433.2750, encontrada: 433.2751.

3.3.1.6. Ciclación de acetato de (3*R*,6*E*)-12-*tert*-butildimetilsiloxi-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dien-3-ilo (87) mediada por Cp₂TiCl.



	87	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	88
Pm (mg/mmol)	342	249.2	54.9	121.18	108.64	72	342
mmol	0.59	0.12	4.72	4.13	2.36		0.31
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.55	0.30	16	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							52%

Compuesto 88. Tras someter **87** (244 mg, 0.59 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediada por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 109 mg (0.55 mmol, 52%) de **88**.

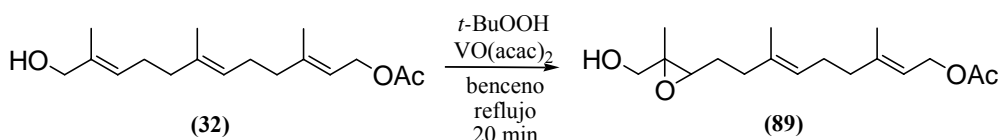


(1*R*,2*S*,4*aR*,6*Z*,9*aR*)-1-*tert*-Butildimetilsiloximetil-2-hidroxi-1,4*a*,7-trimetil-2,3,4,4*a*,5,8,9,9*a*-octahidro-1*H*-benzociclohepteno (88)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3450, 2953, 2928, 2857, 1739, 1640, 1462, 1384, 1252, 1093, 837, 776 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.35 (1H, m, H-6), 3.71 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, CH₂OTBS), 3.62 (1H, dd, *J*₁ = 10.3 Hz, *J*₂ = 5.8 Hz, H-2), 3.47 (1H, sa, OH), 3.36 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, CH₂OTBS), 1.73 (3H, s, Me-12), 2.10-1.21 (11H, m), 0.91 (9H, s, OSi*t*-BuMe₂), 0.86 (3H, s, Me-11), 0.81 (3H, s, Me-13), 0.08 (6H, s, OSi*t*-BuMe₂) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.0 (C-7), 122.6 (CH-8), 76.3 (CH-2), 72.3 (CH₂OTBS), 53.5 (CH-9*a*), 45.9 (CH₂), 43.0 (C), 40.5 (CH₂), 35.3 (C), 34.6 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.9 (3C, OSiC(CH₃)₃Me₂), 25.4 (CH₃-12), 21.9 (CH₂), 19.6 (CH₂-1), 11.3 (CH₂-13), -5.6 (OSi*t*BuMe₂) ppm; HRFABMS: calculada para C₂₁H₄₀O₂SiNa [M+Na]⁺ 375.2695, encontrada: 375.2690.

3.3.2. Ciclación de acetato de (2E,6E)-10,11-epoxi-12-tert-butildimetil-sililoxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dieno (90).

3.3.2.1. Epoxidación de acetato de (2E,6E,10E)-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trieno (32) con *t*-BuOOH y VO(acac)₂.

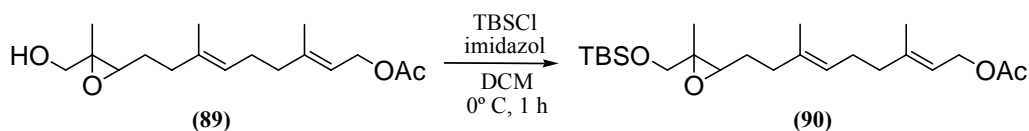


	32	VO(acac)₂	<i>t</i>-BuOOH	benceno	89
Pm (mg/mmol)	280	265.15	90		296
mmol	1.74	0.09	3.48		1.58
equivalentes	1	0.05	2		
mL			0.70	40	
δ (g/mL)			5.0-6.0 M		
Rendimiento					91%

Compuesto 89. Una disolución de alcohol alílico **32** (490 mg, 1.74 mmol) y VO(acac)₂ (23 mg, 0.09 mmol) en benceno (40 mL) con agitación, se calienta a reflujo durante 10 minutos bajo atmósfera de Ar. Posteriormente se adiciona *t*-BuOOH (0.70 mL, 3.48 mmol), y se mantiene la agitación a la misma temperatura 20 minutos más. Tras enfriar la mezcla, se diluye con EtOAc (40 mL), se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 468 mg (1.58 mmol, 91%) del epóxido deseado **89**.⁴²

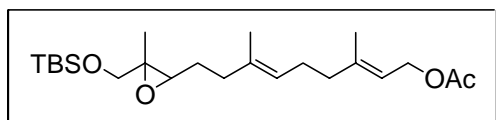
⁴² a) Arm, C.; Pfänder, H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1540. b) Lan, J.; Liu, Z.; Yuan, H.; Peng, L.; Li, W.-D. Z.; Li, Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2181-2184.

3.3.2.2. Protección con TBSCl de acetato de (2*E*,6*E*)-10,11-epoxi-12-hidroxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dienilo (89).



	89	TBSCl	imidazol	DCM	90
Pm (mg/mmol)	296	150.73	68	72	410
mmol	1.58	3.16	4.11		1.48
equivalentes	1	2	2.6		
mL				25	
Rendimiento					94%

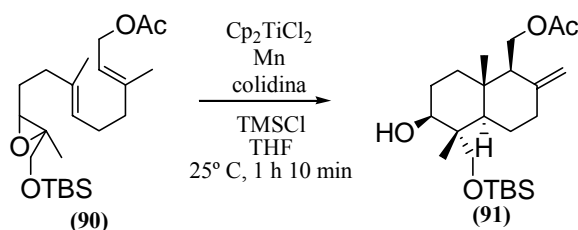
Compuesto 90. Tras someter al producto **89** (468 mg, 1.58 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 607 mg (1.48 mmol, 94%) de **90**.



Acetato de (2*E*,6*E*)-12-*tert*-butildimetilsiloxi-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-1,6-dienilo (90)

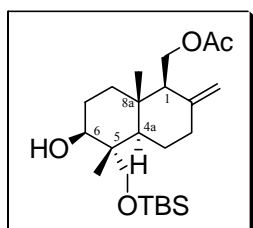
IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2955, 2930, 2857, 1741, 1472, 1382, 1232, 1097, 838, 778 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.27 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 2.78 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.15-1.95 (6H, m), 1.64 (3H, s), 1.60-1.50 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.00 (3H, s), -0.01 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.9, 142.1, 134.5, 124.3, 118.4, 68.0, 61.5, 60.8, 39.5, 36.4, 27.1, 26.2, 25.9, 21.1, 18.4, 16.5, 16.1, 14.2, 14.2, -5.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.2750, encontrada: 433.2740.

3.3.2.3 Ciclación de **90** mediada por Cp_2TiCl_2 .



	90	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	91
Pm (mg/mmol)	410	249.2	54.9	121.18	108.64	72	410
mmol	0.57	0.11	4.56	3.99	2.286		0.23
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.53	0.29	16	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							41%

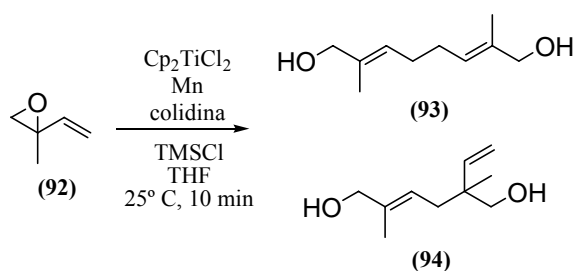
Compuesto 91. Tras someter **90** (233 mg, 0.57 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 86 mg (0.23 mmol, 41%) de **91**.



(**1S,4aR,5R,6S,8aS**)-1-Acetoximetil-5-*tert*-butildimetilsiloximetil-5,8a-dimetil-6-hidroxi-2-metilendecahidronaftaleno (**91**)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3493, 3088, 2931, 2857, 1740, 1647, 1471, 1386, 1366, 1252, 1092, 1036, 895, 853, 776 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.86 (1H, sa, $\text{CH}_2=\text{C}-2$), 4.54 (1H, sa, $\text{CH}_2=\text{C}-2$), 4.31 (1H, dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, CH_2OAc), 4.19 (1H, dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, CH_2OAc), 3.66 (1H, m, H-6), 3.64 (1H, d, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, CH_2OTBS), 3.35 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, CH_2OTBS), 2.39 (1H, dt, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.3$ Hz, H-3a), 2.02 (3H, s, OCOCH_3), 1.80-1.21 (10H, m), 0.91 (9H, s, $\text{OSi-}t\text{-BuMe}_2$), 0.85 (3H, s, Me-5), 0.80 (3H, s, Me-8a), 0.08 (3H, s, $\text{OSi-}t\text{-BuMe}_2$), 0.07 (3H, s, $\text{OSi-}t\text{-BuMe}_2$) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.2 (C, OCOCH_3), 146.0 (C-2), 107.8 ($\text{CH}_2=\text{C}-2$), 76.0 (CH-6), 72.6 (CH_2OTBS), 61.4 (CH_2OAc), 54.6 (CH-1), 48.9 (CH-4a), 42.2 (C-1), 38.7 (C-8a), 37.3 (CH_2-3), 36.7 (CH_2-7), 26.7 (CH_2-8), 25.9 (3C, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3\text{Me}_2$), 23.7 (CH_2-4), 21.2 (CH_3 , OCOCH_3), 18.2 (C, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3\text{Me}_2$), 15.5 (Me-5), 11.8 (Me-8a), -5.5 ($\text{OSi}t\text{BuMe}_2$), -5.6 ($\text{OSi}t\text{BuMe}_2$) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.2931, encontrada: 411.2925.

4. ACOPLAMIENTOS DE VINILOXIRANOS
MEDIADOS POR Ti^{III}.

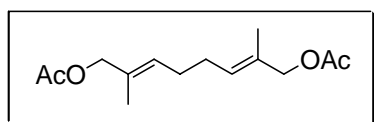
4.1. Homoacoplamiento de 2-metil-2-viniloxirano (92) mediado por Cp₂TiCl₂.

	92	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	93:94
Pm (mg/mmol)	84.06	249.2	54.9	121	108	72	170
mmol	2.00	0.40	16.00	14.00	8.00		0.92
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.85	1.01	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							92%
Proporción							6:1

Compuestos 93 y 94: Tras someter al epóxido comercial **92** (177 mg, 2.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 156 mg (0.92 mmol, 92%) de la mezcla de dímeros γ,γ' (**93**)⁴³ y γ,α' (**94**) en una proporción de 6:1; al aumentar la polaridad (hexano/*t*-BuOMe, 1:4) se obtienen 4 mg (0.02 mmol, 1%) de **95**.

La acetilación de esta mezcla (53 mg) según el procedimiento general conduce a 74 mg (94%) de los correspondientes derivados acetilados.

La mezcla se resuelve por HPLC semipreparativa (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 90:10).



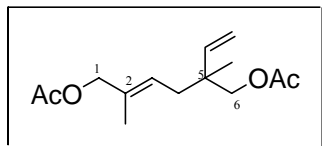
Diacetato de (2E,6E)-2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo (93a)

t_R = 28.43 minutos; IR (película): ν_{\max} 2926, 2858, 1740, 1454, 1376, 1231, 1023, 969 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.38 (2H, m), 4.37 (4H, s), 2.08-2.00 (4H, m), 1.99 (6H,

⁴³ Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7124-7125.

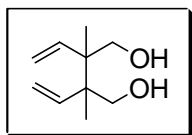
Experimental

s), 1.57 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 171.0, 130.7, 128.9, 70.2, 27.5, 21.1, 14.1 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1416, encontrada: 277.1414.



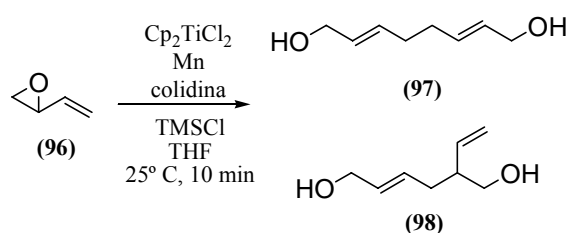
Diacetato de (2E)-2,5-dimetil-5-vinilhex-2-en-1,6-diilo (94a)

$t_R = 33.13$ minutos; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2957, 2925, 2855, 1742, 1644, 1461, 1373, 1235, 1026, 990, 905 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.71 (1H, dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz), 5.38 (1H, tq, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz), 4.39 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.10-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.58 (3H, s), 0.96 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 189.0, 171.1, 143.0, 128.9, 124.7, 113.9, 70.5, 70.2, 35.3, 27.5, 21.0, 20.9, 14.2, 14.1 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1416, encontrada: 277.1410.



2,3-Dimetil-2,3-divinilbutano-1,4-diol (95)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3392, 2979, 2924, 2879, 1636, 1464, 1415, 1053, 1019 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.95 (2H, ddd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 4.9$ Hz), 5.21 (2H, ddd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz), 5.08 (2H, ddd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz), 3.56 (4H, dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 2.45 (2H, m), 1.04 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 141.3, 141.2, 115.6, 115.5, 67.3, 67.2, 46.5, 46.5, 16.6, 16.5 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 193.1204, encontrada: 193.1200.

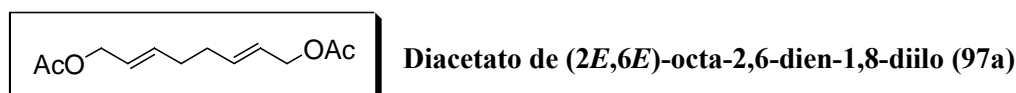
4.2. Homoacoplamiento de 2-viniloxirano (96) mediado por Cp₂TiCl₂.

	96	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	97:98
Pm (mg/mmol)	70.04	249.2	54.9	121	108	72	142
mmol	2.00	0.40	16.00	14.00	8.00		0.88
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.85	1.01	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							88%
Proporción							3:1

Compuestos 97 y 98. Tras someter al epóxido comercial **96** (140 mg, 2.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:5) rindiendo 125 mg (0.88 mmol, 88%) de la mezcla de dímeros γ,γ' (**97**)⁴⁴ y γ,α' (**98**) en proporción 3:1.

La acetilación de esta mezcla (44 mg) según el procedimiento general conduce a 67 mg (91%) de los correspondientes derivados acetilados.

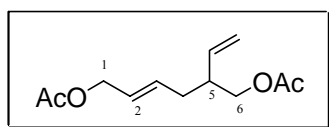
La mezcla se resuelve por HPLC semipreparativa (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 92:8).



$t_R = 48.61$ minutos; IR (película): ν_{\max} 3021, 2936, 2851, 1741, 1446, 1381, 1365, 1232, 1025, 969 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.75 (2H, dt, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.2$ Hz), 5.58 (2H, dt, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.4$ Hz), 4.50 (4H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.15 (4H, t, $J = 3.0$ Hz), 2.05 (6H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.9, 135.2, 124.7, 65.2, 31.6, 21.1 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₂H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ 249.1103; encontrada: 249.1106.

⁴⁴ Makabe, H.; Kong, L.-K.; Hirota, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 27-29.

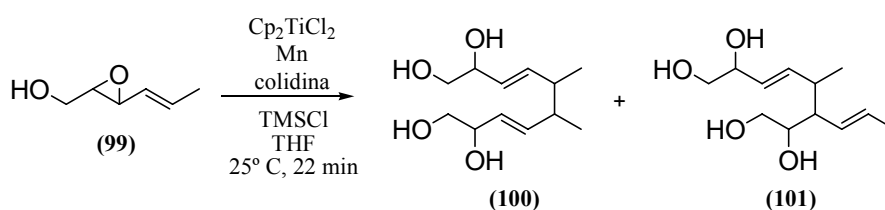
Experimental



Diacetato de (2E)-5-vinil-hex-2-en-1,6-diilo (98a)

$t_R = 55.22$ minutos; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3456, 2920, 2850, 1742, 1644, 1464, 1382, 1365, 1233, 1029, 970, 906, 737 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.72 (1H, s, $J = 7.1$ Hz), 5.69-5.55 (2H, m), 5.11 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.47 (1H, h, $J = 6.9$ Hz), 2.24 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.05 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.1, 170.9, 138.1, 132.9, 126.2, 116.8, 66.6, 65.0, 42.5, 34.1, 21.1, 21.0 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249.1103, encontrada: 249.1106.

4.3. Homoacoplamiento de acetato de (2E)-4,5-epoxihex-2-en-6-ol (99) mediado por Cp_2TiCl_2 .

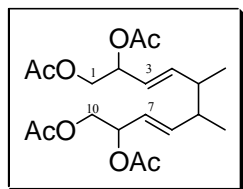


	99	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	100:101
Pm (mg/mmol)	114	249.2	54.9	121	108	72	230
mmol	2.00	0.40	16.00	14.00	8.00		0.81
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.85	1.01	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							81%
Proporción							2.5:1

Compuestos 100 y 101. Tras someter al epóxido **99** (228 mg, 2.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:8) rindiendo 186 mg (0.81 mmol, 81%) de la mezcla de dímeros γ,γ' (**100**) y γ,α' (**101**) en una proporción 2.5:1.

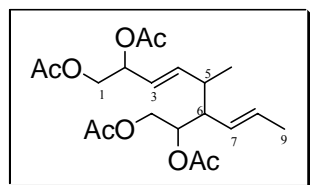
La acetilación de esta mezcla (49 mg) según el procedimiento general conduce a 56 mg (90%) de los correspondientes derivados acetilados.

La mezcla se resuelve por HPLC semipreparativa (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 92:8).



Tetraacetato de (3*E*,7*E*)-5,6-dimetildeca-3,7-dien-1,2,9,10-tetraol (100a)

t_R = 23.34 minutos; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2962, 2925, 2854, 1744, 1680, 1453, 1371, 1260, 1093, 1027, 964 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.59 (2H, m), 5.37 (2H, h, $J = 3.4$ Hz), 5.26 (2H, m), 4.13 (2H, dddd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = J_4 = 1.8$ Hz), 4.04 (2H, ddd, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz), 2.10-1.92 (2H, m), 2.01 (6H, s), 1.99 (6H, s), 0.91 (6H, d, $J = 6.1$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.7, 170.1, 140.0, 139.4, 72.1, 65.2, 41.7, 41.2, 21.2, 20.8 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.1838, encontrada: 421.1847.



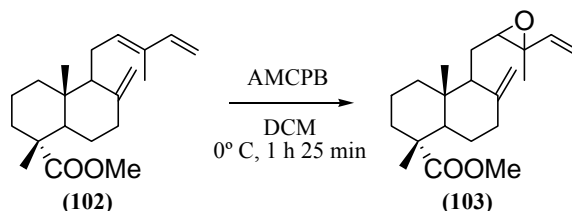
Diacetato de (3*E*,7*E*)-6-(1,2-diacetoxietil)-5-metilnona-3,7-dieno-1,2 diol (101a)

Se caracteriza a partir de una mezcla con **100a**.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ^\dagger 5.75 (1H, dd), 4.56 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm. (\dagger : sólo señales características)

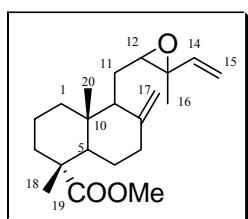
4.4. Homoacoplamiento de derivados de ácidos comúnicos.

4.4.1. Epoxidación regioselectiva de *trans*-comunato de metilo (102) hasta 103 con AMCPB.



	102	AMCPB	DCM	103
Pm (mg/mmol)	316	172.57	85	332
mmol	2.70	2.97		2.16
equivalentes	1	1.1	7.0 _{mL/mmol102}	
mL			20	
Rendimiento				80%
Proporción				α:β (37:63)

Compuesto 103. Tras someter al producto **102** (854 mg, 2.70 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 6:1), rindiendo 718 mg (2.16 mmol, 80%) de **103**,⁴⁵ como mezcla de diastereoisómeros **103 α** (12*S*,13*S*):**103 β** (12*R*,13*R*) en una proporción (37:63).



(12*R*,13*S*+12*S*,13*R*)-12,13-epoxilabda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (103)

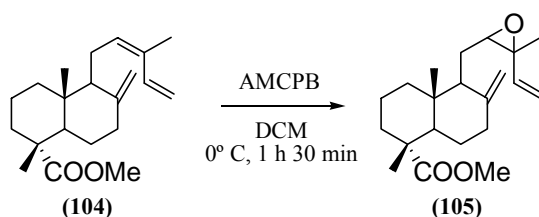
IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3085, 2950, 1728, 1646, 1415, 1385, 1340, 1251, 1160, 990, 915, 890 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ^{y} 5.80 (2H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz), 5.29 † (1H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 5.28 (3H, dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 4.90 (1H, sa), 4.86 † (1H, sa), 4.75 (1H, sa), 4.48 † (1H, sa), 3.58 † (3H, s), 3.58 (3H, s), 2.90 (2H, ta, $J = 6.0$ Hz), 1.35 †

⁴⁵ Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *9*, 1911-1921.

(3H, s), 1.35 (3H, s), 1.15[†] (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.48[†] (3H, s), 0.48 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 12.4,[†] 12.6, 19.9, 21.4, 22.8, 23.2,[†] 26.0, 28.8, 38.1, 38.4, 38.5,[†] 39.0, 39.3,[†] 40.0, 44.2, 44.3,[†] 51.1, 53.8, 53.9,[†] 56.1, 60.5,[†] 61.2, 65.4, 106.8, 107.5,[†] 117.7, 117.8,[†] 136.3,[†] 136.5, 147.8,[†] 148.3, 177.6 ppm.

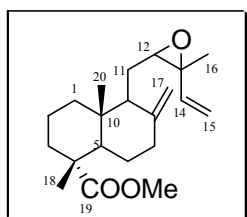
([†]: señales correspondientes al isómero mayoritario, β; ¥: señales más representativas)

4.4.2. Epoxidación regioselectiva de *cis*-comunato de metilo (104**) hasta **105** con AMCPB.**



	104	AMCPB	DCM	105
Pm (mg/mmol)	316	172.57	85	332
mmol	2.27	2.50		1.86
equivalentes	1	1.1	7.0_{mL/mmol104}	
mL			18	
Rendimiento				82%
Proporción				α:β (8:5)

Compuesto 105. Tras someter al producto **104** (719 mg, 2.27 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 7:1), rindiendo 618 mg (1.86 mmol, 82%) de **105**,⁴⁶ como mezcla de diastereoisómeros **105α** (12*S*,13*R*):**105β** (12*R*,13*S*) en una proporción (8:5).



(12*R*,13*S*+12*S*,13*R*)-12,13-Epoxilabda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (105**)**

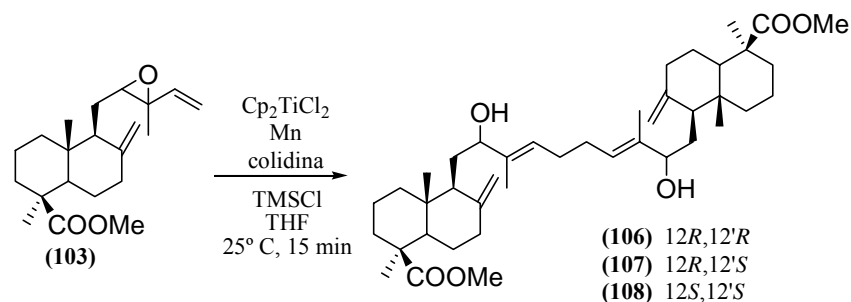
⁴⁶ Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Elmerabet, J.; Jiménez-González, D.; Macías, F. A.; Simonet, A. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7289-7304.

Experimental

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3085, 2945, 1725, 1647, 1415, 1385, 1340, 1160, 990, 915, 890 cm^{-1} ;
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.59 (1H, dd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 5.58[†] (1H, dd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 5.28[†] (1H, dd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 5.11 (2H, dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz), 4.89[†] (1H, sa), 4.84 (1H, sa), 4.72[†] (1H, sa), 4.44 (1H, sa), 3.58 (6H, s), 2.77[†] (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.37 (6H, s), 1.16 (6H, s), 0.49[†] (3H, s), 0.48 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 177.6, 177.6,[†] 148.3,[†] 147.8, 136.5,[†] 136.3, 117.8, 117.7,[†] 107.5, 106.8,[†] 65.4, 61.2,[†] 60.5, 56.2, 56.1,[†] 53.9, 53.8,[†] 51.1, 51.1,[†] 44.3, 44.2,[†] 40.1, 40.0,[†] 39.3, 39.0,[†] 38.5, 38.4,[†] 38.1, 28.8, 26.0, 23.2, 22.8,[†] 21.4, 19.9, 19.9,[†] 12.6,[†] 12.4 ppm.

([†]: señales correspondientes al isómero mayoritario, α ; \forall : señales más representativas)

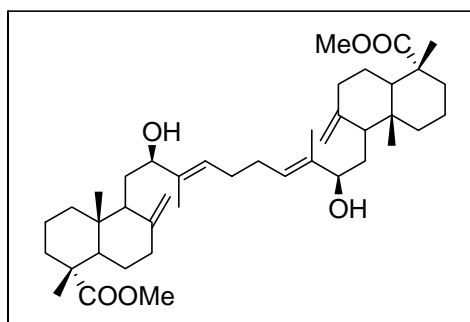
4.4.3. Homoacoplamiento de (12*R*,13*R*+12*S*,13*S*)-12,13-epoxilabda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (**103**) mediado por Cp_2TiCl .



	103	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	106:107:108
Pm (mg/mmol)	332	249.2	54.9	121	108	72	666
mmol	0.88	0.18	7.04	6.16	3.52		0.33
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.81	0.44	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							75%
Proporción							26:33:17

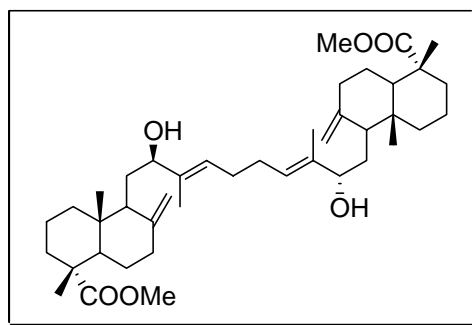
Compuestos 106-108. Tras someter al epóxido **103** (292 mg, 0.88 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 220 mg (0.33 mmol, 75%) de la mezcla de dímeros γ,γ' (**106-108**).

La mezcla anterior se somete a cromatografía en columna de AgNO₃ (20%)-Si gel (hexano/*t*-BuOMe, mezclas de polaridad creciente). Se obtienen tres fracciones mayoritarias: la primera está constituida por el dímero **106** (12*R*, 12'*R*) (76 mg, 0.11 mmol, 26%), la segunda por el dímero asimétrico **107** (12*R*, 12'*S*) (97 mg, 0.14 mmol, 33%), y la tercera por el dímero **108** (12*S*, 12'*S*) (50 mg, 0.07 mmol, 17%).



15,15'-Bis [(12*R*,12'*R*)-12-hidroxilabda-8(17),14-dien-19-oato] de metilo (106**)**

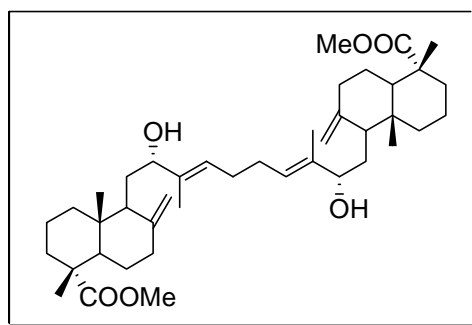
IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3443, 3078, 2945, 2849, 1724, 1643, 1446, 1155, 1034, 889 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.33 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.99 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.59 (6H, s), 2.45-0.80 (34H, m), 1.60 (6H, s), 1.16 (6H, s), 0.47 (6H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 177.9, 148.7, 138.9, 124.7, 106.7, 75.9, 56.3, 52.0, 51.2, 44.4, 40.0, 39.2, 38.8, 38.3, 30.4, 28.9, 27.5, 26.3, 20.0, 12.8, 11.8 ppm; HRFABMS: calculada para C₄₂H₆₆O₆Na [M+Na]⁺ 689.4757, encontrada: 689.4750.



15,15'-Bis [(12*R*,12'*S*)-12-hidroxilabda-8(17),14-dien-19-oato] de metilo (107**)**

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3443, 3078, 2945, 2849, 1724, 1643, 1446, 1155, 1034, 889 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.34 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.84 (2H, sa), 4.65 (1H, s), 4.44 (1H, s), 4.06 (1H, q, *J* = 4.9 Hz), 3.97 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.59 (3H, s), 3.58 (3H, s), 2.45-0.80 (34H, m), 1.61 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s), 0.48 (3H, s), 0.47 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 177.9, 177.8, 148.7, 148.4, 139.0, 136.8, 128.0, 127.8, 124.6, 106.7, 106.7, 77.7, 75.8, 67.8, 56.4, 56.3, 52.5, 52.0, 51.2, 44.4, 39.2, 39.2, 38.8, 38.3, 38.2, 30.5, 28.8, 28.6, 27.6, 27.5, 26.3, 26.2, 20.0, 20.0, 12.8, 12.8, 11.9, 10.2 ppm; HRFABMS: calculada para C₄₂H₆₆O₆Na [M+Na]⁺ 689.4757, encontrada: 689.4749.

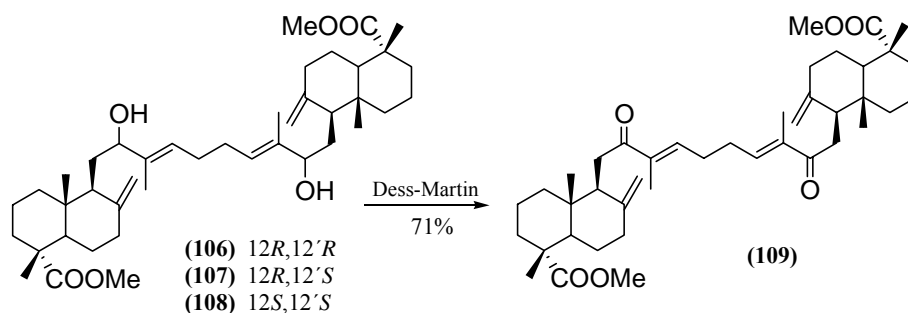
Experimental



15,15'-Bis [(12*S*,12'*S*)-12-hidroxilabda-8(17),14-dien-19-oato] de metilo (108)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3443, 3078, 2945, 2849, 1724, 1643, 1446, 1155, 1034, 889 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.25 (2H, m), 4.86 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.06 (2H, q, $J = 4.8$ Hz), 3.60 (6H, s), 2.45-0.80 (34H, m), 1.56 (6H, s), 1.15 (6H, s), 0.49 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177.8, 148.6, 137.0, 127.9, 107.0, 77.9, 56.4, 52.5, 51.3, 44.4, 40.1, 39.2, 38.9, 38.3, 28.8, 28.7, 27.6, 26.3, 20.1, 12.8, 10.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 689.4757, encontrada: 689.4753.

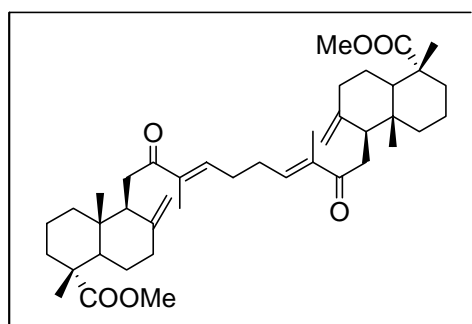
4.4.4. Oxidación de la mezcla (106-108). Obtención de la dicetona 109.



	106-108	Dess-Martin	DCM	109
Pm (mg/mmol)	666	424.15	54.9	666
mmol	0.03	0.18		0.02
equivalentes	1	6		
mL			2.0	
Rendimiento				71%

Compuesto 109. Sobre una disolución de la mezcla de alcoholes **106-108** (20 mg, 0.03 mmol) en DCM anhidro (2.0 mL) se añaden 76 mg (0.18 mmol) de Dess-Martin periodinano y se agita temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluye entonces con DCM (2 mL), se le adiciona una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El

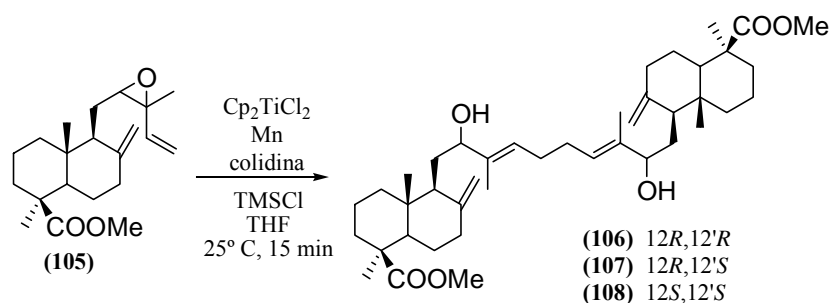
crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 5:1) rindiendo 14 mg de la dicetona **109** (0.02 mmol, 71%).



15,15'-Bis (12-oxolabda-8(17),14-dien-19-oato) de metilo (109)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.64 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.64 (6H, s), 2.97 (4H, dd, $J_1 = 18.2$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz), 2.45-0.80 (28H, m), 1.81 (6H, s), 1.21 (6H, s), 0.57 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 201.0, 177.8, 149.2, 139.0, 106.2, 56.0, 51.3, 51.0, 44.3, 39.6, 39.4, 38.2, 38.1, 33.0, 30.3, 28.9, 28.1, 25.8, 20.0, 13.3, 11.9 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 685.4444, encontrada: 685.4442.

4.4.5. Homoacoplamiento de (12*R*,13*R*+12*S*,13*S*)-12,13-epoxilabda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (105**) mediado por Cp_2TiCl_2 .**



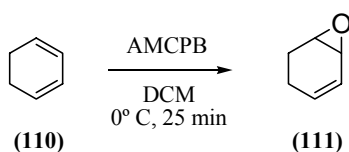
	105	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	106:107:108
Pm (mg/mmol)	332	249.2	54.9	121	108	72	666
mmol	0.77	0.16	6.19	5.42	3.10		0.28
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.71	0.39	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							72%
Proporción							23:35:14

Experimental

Compuestos 106-108. Tras someter al epóxido **105** (256 mg, 0.77 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 185 mg (0.28 mmol, 72%) de la mezcla de dímeros γ,γ' (**106-108**). La mezcla anterior se somete a cromatografía en columna de $AgNO_3$ (20%)-Si gel (hexano/*t*-BuOMe, mezclas de polaridad creciente). Se obtienen tres fracciones mayoritarias: la primera está constituida por el dímero **106** (12*R*, 12'*R*) (43 mg, 0.10 mmol, 23%), la segunda por el dímero asimétrico **107** (12*R*, 12'*S*) (65 mg, 0.14 mmol, 35%), y la tercera por el dímero **108** (12*S*, 12'*S*) (26 mg, 0.04 mmol, 14%).

4.5. Homoacoplamiento de 3,4-epoxiciclohex-1-eno (111) mediado por Cp_2TiCl .

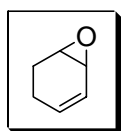
4.5.1. Epoxidación de 1,3-ciclohexadieno (110).



	110	AMCPB	DCM	111
Pm (mg/mmol)	80.06	172.57	85	96
mmol	9.99	6.99		5.29
equivalentes	1	0.7	$7_{mL/mmol110}$	
mL			70	
Rendimiento				53%

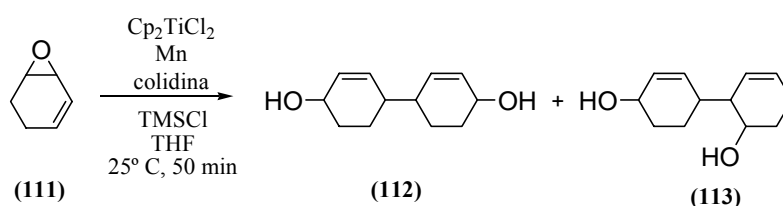
Compuesto 111: Tras someter al producto comercial **110** (800 mg, 9.99 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 508 mg (5.29 mmol, 53%) de epóxido **111**.⁴⁷ Dada su inestabilidad se realiza 1H RMN en acetona deuterada.

⁴⁷ Jin, Y.; Lipscomb, J. D. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 717-725.

**3,4-Epoxyciclohex-1-eno (111)**

^1H NMR [400 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$]: δ 5.85 (2H, m), 3.10 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.25-1.50 (4H, m) ppm; ^{13}C NMR [100 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$]: δ 134.7, 133.6, 77.1, 69.5, 29.4, 24.5 ppm.

4.5.2. Homoacoplamiento de 3,4-epoxiclohex-1-eno (111) mediado por Cp_2TiCl_2 .



	111	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	112:113
Pm (mg/mmol)	96	249.2	54.9	121	108	72	194
mmol	4.55	0.91	36.42	31.86	18.21		2.00
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				4.20	2.29	30	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							88%
Proporción							2:1

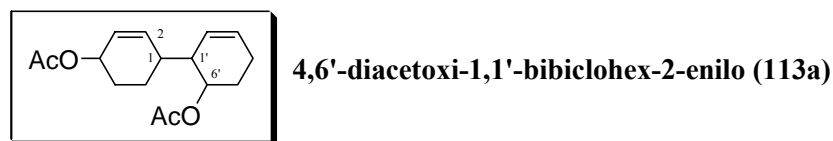
Compuestos 112 y 113. Tras someter al epóxido **111** (437 mg, 4.55 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:3) rindiendo 388 mg (2.00 mmol, 88%) de una mezcla de productos de acoplamiento γ,γ' (**112**)⁴⁸ y γ,α' (**113**) en una proporción de 2:1.

26 mg de esta mezcla se acetilan siguiendo el procedimiento general de acetilación para dar 36 mg (93%) de los correspondientes derivados acetilados **112a** y **113a**. Esta mezcla de acetatos se somete a HPLC semipreparativa (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 91.5:8.5), aislándose diferentes isómeros γ,α' , mientras que los productos de acoplamiento γ,γ' no se separan bajo

⁴⁸ Kholuiskaya, S. N.; Pomogailo, A. D.; Bravaya, N. M.; Pomogailo, S. I.; Maksakov, V. A. *Kinetics and Catalysis* **2003**, *44*, 761-765.

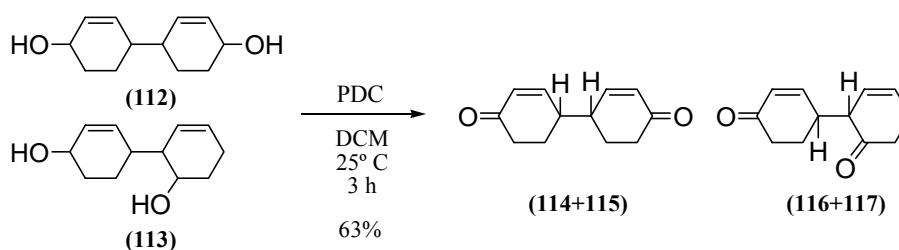
Experimental

estas condiciones. Como ejemplo ilustrativo el producto **113a**, uno de los isómeros γ,α' aislados, posee un tiempo de retención de 45.67 minutos.



$t_R = 45.67$ minutos; IR (película): ν_{\max} 3454, 3030, 2957, 2927, 2857, 1732, 1448, 1374, 1244, 1025, 836 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.07 (1H, dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, H-2), 5.79 (2H, m), 5.62 (1H, dt, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.2$ Hz), 5.26 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, H-4), 5.17 (1H, c, $J = 3.9$ Hz, H-6'), 2.25 (1H, m, H-1'), 2.04 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.15-1.45 (9H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.0, 170.8, 136.1, 127.7, 125.6, 125.5, 70.3, 66.7, 42.2, 36.7, 27.8, 26.1, 23.1, 21.5, 21.4, 21.1 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.1410, encontrada: 301.1419.

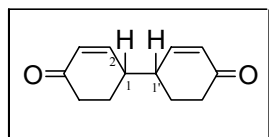
4.5.3. Oxidación de 112+113 hasta las dicetonas (114-117).



	112	PDC	DCM	114+115	116+117
Pm (mg/mmol)	194	376	85	190	190
mmol	0.41	1.07		0.17	0.09
equivalentes	1	2.6	15_{mL}/mmol₁₁₂		
mL			5.5		
Rendimiento				42%	21%
Prporción				1:1	5:3

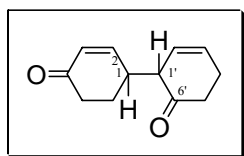
Compuestos 114-117. 58 mg de la mezcla (**112+113**) (0.41 mmol) se disuelven en DCM (5.5 mL) y se les adiciona PDC (1.07 mmol), tras 3 horas la mezcla es filtrada a través de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1), la disolución obtenida se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:2) rindiendo 32 mg (0.17 mmol, 42%) de la mezcla de cetonas

α,β -insaturadas (**114+115**),⁴⁹ y 17 mg (0.09 mmol, 21%) de la mezcla de cetonas α,β -insaturadas (**116+117**).



4,4'-dioxo-1,1'-bicyclohex-2-enilo (114+115)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.81 (2H, dddd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, $J_4 = 1.9$ Hz, H-2, H-2'), 6.08 (2H, dddd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, $J_4 = 0.6$ Hz, H-3, H-3'), 2.76-2.63 (2H, m), 2.58 (2H, c, $J = 3.7$ Hz), 2.53 (2H, c, $J = 3.6$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J_1 = 13.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz), 2.16-1.64 (10H, m) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 198.8, 198.7, 151.5, 151.2, 131.4, 131.0, 40.3, 40.2, 37.4, 37.3, 26.3, 26.0 ppm; HRFABMS: calculada para C₁₂H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 213.0891; encontrada: 213.0890.



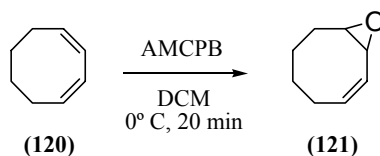
4,6'-dioxo-1,1'-bicyclohex-2-enilo (116+117)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.87 (1H, dt, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 1.7$ Hz, H-2), 6.83 (1H, dt, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.0$ Hz, H-2), 6.09 (1H, ddd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, $J_3 = 0.8$ Hz, H-3), 5.99 (1H, ddd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, H-3), 5.76 (2H, m, H-2'), 5.38 (1H, dc, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.1$ Hz, H-3'), 5.30 (1H, dc, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.0$ Hz, H-3'), 3.72 (2H, m, H-1'), 3.05-2.87 (2H, m, H-1), 2.55-2.32 (4H, m), 2.27-2.08 (4H, m), 2.06-1.90 (4H, m), 1.77-1.62 (4H, m) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 200.0, 199.9, 155.3, 153.5, 130.8, 129.7, 129.0, 128.9, 125.8, 125.8, 125.6, 69.0, 68.6, 48.5, 48.2, 38.0, 37.4, 32.0, 31.7, 27.5, 24.8, 24.7, 24.3 ppm; HRFABMS calculada para C₁₂H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 213.0891, encontrada: 213.0884.

⁴⁹ Hoffmann, R. W.; Brandl, T.; Kirsch, P.; Harms, K. *Synlett* **2001**,SI, 960-963.

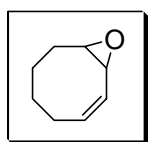
4.6. Homoacoplamiento de 3,4-epoxiclooct-1-eno (121) mediado por Cp₂TiCl.

4.6.1. Epoxidación de 1,3-ciclooctadieno (120).



	120	AMCPB	DCM	121
Pm (mg/mmol)	108	172.57	85	124
mmol	9.26	6.48		5.37
equivalentes	1	0.7	7_{mL}/mmol₁₂₀	
mL			64	
Rendimiento				58%

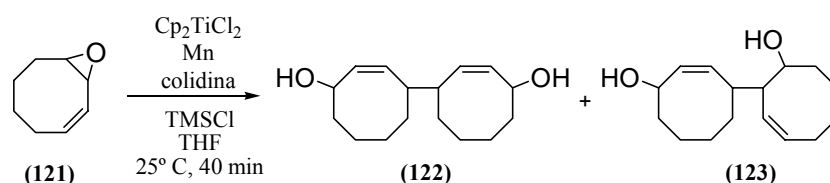
Compuesto 121. Tras someter al producto **120** (1000 mg, 9.26 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 7:2) rindiendo 666 mg (5.37 mmol, 58%) de epóxido **121**.⁵⁰ Dada su inestabilidad se realiza ¹H-RMN en acetona deuterada.



3,4-epoxiclooct-1-eno (121)

¹H NMR [400 MHz, CO(CD₃)₂]: δ 5.76 (1H, dddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 5.6$ Hz, $J_4 = 1.1$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 3.09 (1H, ddt, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = J_4 = 0.8$ Hz), 2.28 (1H, q, $J = 8.6$ Hz), 2.12-2.04 (1H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.81-1.69 (1H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.50-1.34 (2H, m) ppm; ¹³C NMR [100 MHz, CO(CD₃)₂]: δ 134.4, 122.6, 58.2, 53.8, 29.1, 27.3, 25.6, 25.2 ppm.

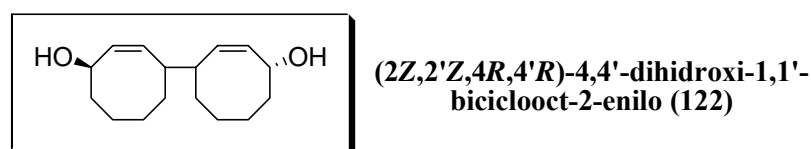
⁵⁰ Crandall, J. K.; Banks, D. B.; Colyer, R. A.; Watkins, R. J.; Arrington, J. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 423-425.

4.6.2 Homoacoplamiento de 3,4-epoxiciclooct-1-eno (121) mediado por Cp₂TiCl₂.

	121	Cp₂TiCl₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	122:123
Pm (mg/mmol)	124	249.2	54.9	121	108	72	250
mmol	5.00	1.00	40.00	35.00	20.00		2.33
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				4.62	2.52	20	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							93%
Proporción							1.1:1

Compuestos 122 y 123. Tras someter al epóxido **121** (620 mg, 5.00 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de viniloxiranos mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:5) rindiendo 581 mg (2.33 mmol, 93%) de una mezcla de productos de acoplamiento γ,γ' (**122**)⁵¹ y γ,α' (**123**) en una proporción de 1.1:1.

42 mg de esta mezcla se acetilan siguiendo el procedimiento general de acetilación, para dar 52 mg (93%) de los derivados acetilados. Esta mezcla de acetatos se somete a HPLC semipreparativa, y se aíslan diferentes isómeros γ,α' (**123a**) (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 92:8, $t_R = 32.20$ minutos), así como diferentes productos de acoplamiento γ,γ' (**122a**) (fase móvil hexano/*t*-BuOMe, 92:8, 80:20, 70:30, $t_R = 36.25$ minutos).

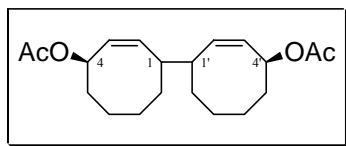


¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.68 (1H, ddd, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz), 5.55 (1H, ddd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz), 5.28 (1H, ddd, $J = 10.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 4.53 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.25-1.15 (19H,

⁵¹ Leitich, J.; Heise, I.; Angermund, K.; Rust, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1803-1825.

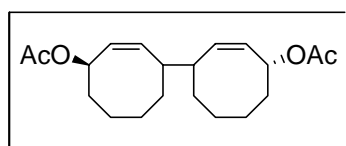
Experimental

m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 134.6, 134.4, 132.6, 131.7, 70.3, 69.6, 42.6, 42.1, 39.2, 36.2, 34.5, 32.1, 25.4, 25.2, 23.9, 22.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.1830, encontrada: 273.1828.



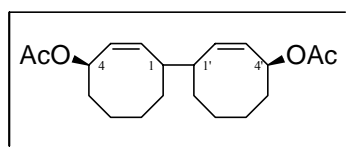
(2Z,2'Z,4R,4'S)-4,4'-diacetoxi-1,1'-bicyclooct-2-enilo (122a₁)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3014, 2928, 2856, 1737, 1451, 1370, 1243, 1026 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.70 (2H, ddd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, H-4, H-4'), 5.51 (2H, dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz), 5.44 (2H, dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz), 2.53 (2H, m, H-1, H-1'), 2.03 (6H, s), 1.82-1.74 (4H, m), 1.68-1.45 (12H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 170.4, 134.2, 129.2, 72.1, 44.1, 33.3, 29.6, 26.2, 22.5, 21.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.2036, encontrada: 357.2034.



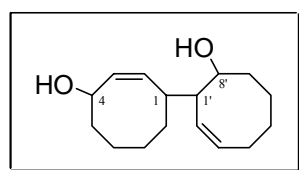
(2Z,2'Z,4R,4'R)-4,4'-diacetoxi-1,1'-bicyclooct-2-enilo (122a₂)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3015, 2928, 2856, 1737, 1451, 1371, 1243, 1026 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.63-5.37 (6H, m), 2.61 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.92-1.80 (2H, m), 1.79-1.45 (14H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.5, 170.3, 133.6, 131.8, 130.6, 129.3, 72.9, 72.2, 42.7, 35.5, 34.0, 33.1, 31.8, 25.7, 25.5, 23.8, 22.6, 21.5, 21.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.2036, encontrada: 357.2031.



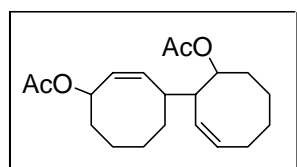
(2Z,2'Z,4R,4'S)-4,4'-diacetoxi-1,1'-bicyclooct-2-enilo (122a₃)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3015, 2928, 2856, 1737, 1451, 1371, 1243, 1026 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.65-5.58 (2H, m, H-4, H-4'), 5.56 (2H, dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz), 5.43 (2H, dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 2.52 (2H, m, H-1, H-1'), 2.03 (6H, s), 1.88-1.70 (4H, m), 1.79-1.45 (12H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.3, 134.7, 128.8, 71.9, 43.8, 33.5, 31.3, 25.9, 22.4, 21.4 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.2036, encontrada: 357.2031.



**(2Z,2'Z)-4,8'-dihidroxi-1,1'-
bicyclooct-2-enilo (123)**

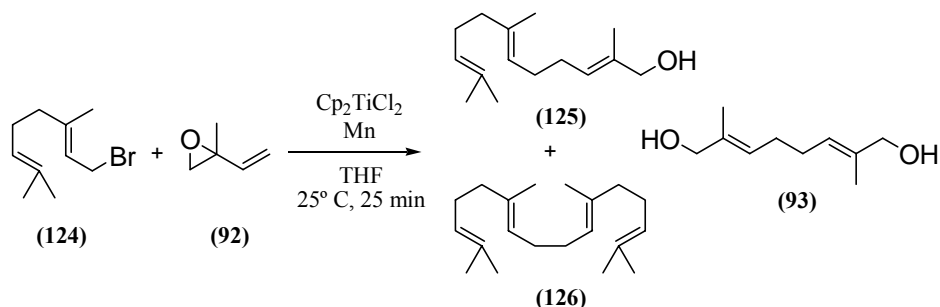
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.92 (1H, dddd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, $J_3 = 7.8$ Hz, $J_4 = 1.8$ Hz, H-3), 5.76 (1H, ddd, $J_1 = 10.7$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, H-2'), 5.45 (1H, dddd, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, $J_4 = 2.1$ Hz) 5.41 (1H, dd, $J_1 = 19.5$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, H-4), 4.06 (1H, dt, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = J_3 = 4.5$ Hz, H-8'), 3.09 (1H, dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, H-1), 2.35-2.17 (1H, m, H-1'), 2.11-1.15 (18H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.1, 134.0, 126.9, 126.3, 85.2, 79.7, 52.2, 45.3, 30.0, 28.7, 28.4, 28.1, 25.7, 25.0, 24.7, 24.6 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.1830; encontrada: 273.1828.



**(2Z,2'Z)-4,8'-diacetoxi-1,1'-
bicyclooct-2-enilo (123a₁)**

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3503, 3016, 29333, 2856, 1733, 1455, 1370, 1243, 1027 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.83 (1H, dt, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 8.0$ Hz, H-4), 5.68 (1H, c, $J = 5.9$ Hz, H-2'), 5.33 (1H, td, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz), 5.24 (2H, m), 5.08 (1H, ddd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz, H-8'), 3.08 (1H, m, H-1'), 2.51 (1H, td, $J_1 = J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, H-1'), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.15-1.20 (16H, m) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.6, 170.1, 135.6, 131.8, 130.4, 128.2, 75.3, 71.4, 55.0, 44.0, 33.5, 32.1, 30.6, 29.4, 27.4, 24.5, 24.4, 22.2, 21.3, 21.2 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.2036, encontrada: 357.2038.

4.7. Heteroacoplamiento de bromuro de geranilo (124) y 2-metil-2-viniloxirano (92) mediada por Cp₂TiCl.



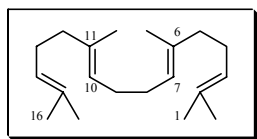
	124	92	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	THF	125:126:93
Pm (mg/mmol)	124	84	249.2	54.9	72	250
mmol	1.30	1.30	2.90	9.00		0.61
equivalentes	1	1	2.2	7		
mL					27	
Rendimiento						94%
Proporción						46:26:22

Acoplamiento cruzado de 124 y 92. Una mezcla de Cp₂TiCl₂ (2.90 mmol) y Mn en polvo (9.0 mmol) en THF estrictamente desoxigenado (22 mL) se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución cambia su color de rojo a verde. Entonces se añade gota a gota una disolución de 2-metil-2-viniloxirano (92) (1.30 mmol) y bromuro de geranilo (124) (1.30 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 25 minutos. Transcurrido este tiempo se le adiciona gota a gota HCl 1N (25 mL) y se mantiene la agitación 15 minutos más. Se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL), la fase etérea se lava con salmuera (2 x 150 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se disuelve en THF (5.0 mL) y se le añade TBAF 1.0M en THF (1.1 mmol). La mezcla de reacción se deja durante 1 hora bajo agitación y a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexane/*t*-BuOMe, mezclas de polaridad creciente) obteniendo tres fracciones. La primera está constituida por el producto de homoacoplamiento de bromuro de geranilo (126)⁵² (46 mg, 0.17 mmol, 26%); la segunda por el producto de acoplamiento cruzado (125)⁵³ (66 mg,

⁵² Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301-2304.

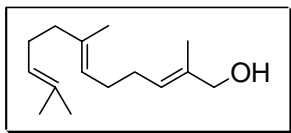
⁵³ a) Boland, W.; Gäbler, A.; Gilbert, M.; Feng, Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14725-14736. b) Hoshino, T.; Kumai, Y.; Kudo, I.; Nakano, S.; Ohashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2650-2657.

0.30 mmol, 46%); y la tercera por el producto de homoacoplamiento γ,γ' de 2-metil-2-viniloxirano (**93**) (24 mg, 0.14 mmol, 22%).



(6E,10E)-2,6,11,15-Tetrametilhexadeca-2,6,10,14-tetraeno (126)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2965, 2923, 2855, 1649, 1446, 1377, 1107, 832 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.18-5.05 (4H, m), 2.10-1.94 (12H, m), 1.68 (6H, s), 1.59 (12H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.2, 131.4, 125.2, 124.4, 39.8, 28.3, 26.8, 25.8, 17.8, 16.1 ppm; EIMS (70 ev) m/z (intensidad relativa) 274 $[\text{M}]^+$ (1), 259 (1), 137 (5), 81 (25), 69 (100).



(2E,6E)-2,7,11-Trimetilundeca-2,6,10-trien-1-ol (125)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3401, 2965, 2918, 2856, 1644, 1448, 1377, 1006 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.42 (1H, ta, $J = 6.3$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.99 (2H, s), 2.18-1.85 (9H, m), 1.67 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.59 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 135.6, 135.0, 131.4, 126.3, 124.4, 124.0, 69.2, 39.8, 28.0, 27.9, 26.8, 25.8, 17.8, 16.1, 13.8 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.1875; encontrada: 245.1881.

5. APLICACIONES:

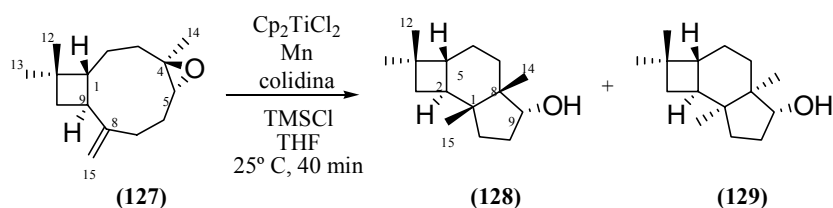
**-CICLACIONES TRANSANULARES MEDIADAS POR Ti^{III} EN
CARIOFILENO-DERIVADOS.**

**-SÍNTESIS DEL NÚCLEO CICLOPENTÁNICO CENTRAL DE
TOXICOL-A.**

-SÍNTESIS DE β -ONOCERINA Y β -ONOCERADIENO.

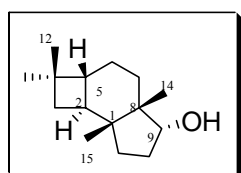
5.1. CICLACIONES TRANS-ANULARES MEDIADAS POR $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ EN EPOXICARIOFILENOS.

5.1.1. Ciclación de (4*R*,5*R*)-óxido de cariofileno (127) mediada por Cp_2TiCl .



	127	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	128:129
Pm (mg/mmol)	220	249.2	54.9	121	108	72	222
mmol	2.27	0.45	18.18	15.91	9.09		2.16
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				2.10	1.14	34	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							95%
Proporción							65:30

Compuestos 128 y 129. Tras someter al epóxido **127** (500 mg, 2.27 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 328 mg (1.48 mmol, 65%) de **128**⁵⁴ y 151 mg (0.68 mmol, 30%) de **129**.⁵⁴



**(1*R*,2*S*,5*R*,8*S*,9*R*)-1,4,4,8-Tetrametiltriciclo
[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (128)**

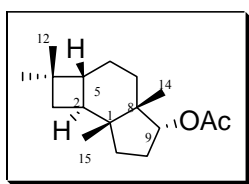
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.2^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3338, 2957, 2921, 2862, 1452, 1380, 1256, 1048 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.80 (1H, dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, H-9 β), 2.11 (2H, m, H-2, H-10 β), 1.70 (1H, m, H-7a), 1.61 (1H, m, H-10 α), 1.52 (3H, m, H-5, H-6a,

⁵⁴ Hoffmann, U.; Gao, Y.; Pandey, B.; Klinge, S.; Warzecha, K.-D.; Krüger, C.; Roth, H. D.; Demuth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358-10359.

Experimental

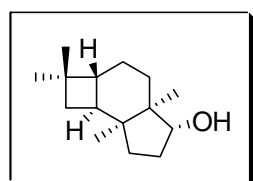
H-11 α), 1.45 (1H, m, H-3 α), 1.34 (3H, m, H-3 β , H-6b, H-11 β), 1.25 (1H, m, H-7b), 1.01 (3H, s, H-13), 1.00 (3H, s, H-12), 0.86 (3H, s, H-15), 0.71 (3H, s, H-14) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 85.0 (CH-9), 48.3 (C-1), 44.4 (CH-5), 44.1 (C-8), 39.4 (CH-2), 36.2 (C-4), 35.8 (CH₂-3), 34.6 (CH₂-11), 32.1 (CH₂-10), 31.8 (CH₂-7), 30.4 (CH₃-12), 25.4 (CH₃-14), 24.4 (CH₂-6), 21.3 (CH₃-13), 17.8 (CH₃-15) ppm; EIMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}$ [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] 189.1643, encontrada: 189.1642.

La acetilación de **128** (41 mg) siguiendo el procedimiento general de acetilación conduce a 49 mg (94%) del derivado acetilado **128a**.



Acetato de (1*R*,2*S*,5*R*,8*S*,9*R*)-1,4,4,8-tetrametil-triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ilo (**128a**)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2956, 2925, 2863, 1738, 1455, 1363, 1240, 1039, 1019 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.88 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, H-9), 2.20 (2H, m), 2.06 (3H, s, COCH_3) 1.71-1.21 (10H, m), 1.04 (3H, s, H-13), 1.01 (3H, s, H-12), 0.87 (3H, s, H-15), 0.76 (3H, s, H-14) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.7 (COCH_3), 86.1 (CH-9), 48.2 (C-1), 44.8 (C-5), 44.6 (C-8), 38.6 (CH-2), 36.2 (C-4), 35.9 (CH₂-3), 34.3 (CH₂-11), 32.4 (CH₂-7), 30.4 (CH₃-12), 30.2 (CH₂-10), 25.2 (CH₃-14), 24.4 (CH₂-6), 21.6 (COCH_3), 21.1 (CH₃-13), 16.9 (CH₃-15) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 287.1987, encontrada: 287.1984.

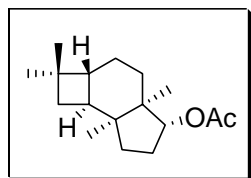


(1*S*,2*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-1,4,4,8-Tetrametiltriciclo [6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (**129**)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3395, 2996, 2930, 2862, 1457, 1365, 1255, 1020 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.66 (1H, dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, H-9 β), 2.31 (1H, ddt, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, $J_3 = J_4 = 3.3$ Hz, H-10 β), 2.01 (1H, dt, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = J_3 = 8.5$ Hz, H-11 β), 1.71 (2H, m, H-2, H-10 α), 1.60 (1H, dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, H-3 α), 1.53 (1H, m, H-5), 1.38 (3H, m, H-6a, H-6b, H-11 α), 1.31 (1H, m, H-3 β), 1.25 (1H, m, H-7a), 1.16 (1H, m, H-7b), 1.11 (3H, s, H-13), 1.06 (3H, s, H-12), 1.02 (3H, s, H-14), 0.96 (3H, s, H-15) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 82.7 (CH-9), 49.5 (C-1), 46.1 (C-5), 45.2 (C-8), 42.4 (CH-2), 37.5 (C-4), 37.5 (CH₂-3), 37.2 (CH₂-7), 32.4 (CH₂-10), 30.5 (CH₂-11), 30.4 (CH₃-12),

23.7 (**CH**₃-15), 23.6 (**CH**₂-6), 20.9 (**CH**₃-13), 16.1 (**CH**₃-14) ppm; EIMS: calculada para C₁₄H₂₁ [M⁺ -H₂O -CH₃] 189.1643, encontrada 189.1647.

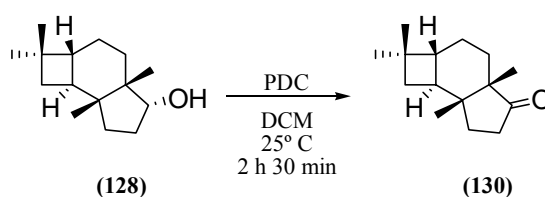
La acetilación de **129** (31 mg) siguiendo el procedimiento general de acetilación conduce a 37 mg (96%) del derivado acetilado **129a**.



Acetato de (1*S*,2*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-1,4,4,8-tetrametil-triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ilo (**129a**)

$[\alpha]_D^{20} = +11.3^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2950, 2927, 2861, 1737, 1457, 1366, 1246, 1021 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.69 (1H, dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, H-9), 2.30 (1H, m), 2.02 (3H, s, COCH₃), 2.01 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.26 (6H, m), 1.06 (3H, s, H-13), 1.01 (3H, s, H-12), 0.90 (3H, s, H-14), 0.87 (3H, s, H-15) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.8 (COCH₃), 84.0 (CH-9), 49.2 (C-1), 46.2 (C-5), 45.6 (C-8), 42.0 (CH-2), 41.2 (C-4), 37.6 (CH₂-3), 36.9 (CH₂-7), 30.4 (CH₂-11, CH₃-12), 30.1 (CH₂-10), 23.6 (CH₂-6), 22.9 (CH₃-15), 21.4 (COCH₃), 20.8 (CH₃-13), 16.0 (CH₃-14)ppm; HRFABMS: calculada para C₁₇H₂₈O₂Na [M+Na]⁺ 287.1987; encontrada: 287.1989.

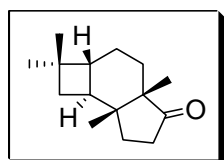
5.1.2. Oxidación de (1*R*,2*S*,5*R*,8*S*,9*R*)-1,4,4,8-tetrametiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (128**) hasta la cetona **130**.**



	128	PDC	DCM	130
Pm (mg/mmol)	222	376	85	220
mmol	0.70	1.82		0.67
equivalentes	1	2.6	15 _{mL/mmol128}	
mL			9.0	
Rendimiento				96%

Experimental

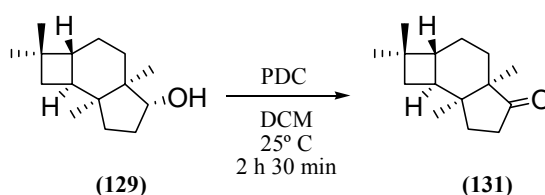
Compuesto 130. 155 mg de alcohol **128** (0.70 mmol) se disuelven en DCM (9.0 mL) y se le adiciona PDC (684 mg, 1.82 mmol); tras 2 horas 30 minutos la mezcla es filtrada a través de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1), la disolución obtenida se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 147 mg (0.67 mmol, 96%) de la cetona **130**.⁵⁵



(1*R*,2*S*,5*R*,8*S*)-1,4,4,8-Tetrametiltricyclo
[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ona (**130**)

$[\alpha]_D^{20} = +121.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2951, 2928, 2865, 1738, 1456, 1365, 1267, 1098 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.31 (2H, m, H-6a, H-7a), 1.97 (1H, dt, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.0$ Hz, H-6b), 1.59 (2H, m), 1.46 (1H, dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, H-3a), 1.38 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.12 (2H, m), 0.97 (6H, s, H-12, H-13), 0.92 (3H, s, H-15), 0.75 (3H, s, H-14) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 222.9 (C-9), 54.1(C-8), 45.3 (CH-5), 43.0 (C-1), 41.3 (CH-2), 36.6 (C-4), 35.9 (CH₂-3), 33.2 (CH₂-10), 30.4 (CH₂-7), 30.2 (CH₃-12), 28.4 (CH₂-11), 24.5 (CH₂-6), 20.8 (CH₃-13), 20.5 (CH₃-14), 16.0 (CH₃-15) ppm; EIMS: calculada para C₁₅H₂₄O [M⁺] 220.1827, encontrada 220.1826.

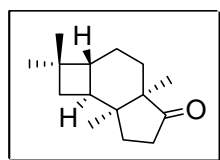
5.1.3. Oxidación de (1*S*,2*S*,5*R*,8*R*,9*R*)-1,4,4,8-tetrametiltricyclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (**129**) hasta la cetona **131**.



	129	PDC	DCM	131
Pm (mg/mmol)	222	376	85	220
mmol	0.38	0.99		0.36
equivalentes	1	2.6	15_{mL}/mmol₁₂₉	
mL			5.0	
Rendimiento				96%

⁵⁵ Van der Linde, L. M.; van der Weerdt, A. J. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1201-1204.

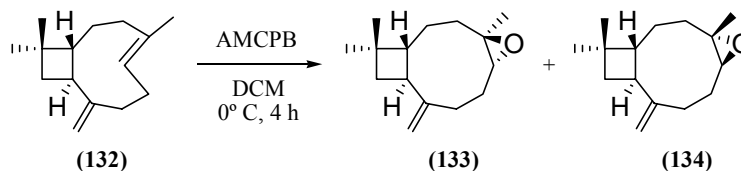
Compuesto 131. 85 mg de alcohol **129** (0.38 mmol) se disuelven en DCM (5.0 mL) y se le adiciona PDC (374 mg, 0.99 mmol); tras 2 horas 30 minutos la mezcla es filtrada a través de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1), la disolución obtenida se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 80 mg (0.36 mmol, 96%) de la cetona **131**.⁵⁵



**(1S,2S,5R,8R)-1,4,4,8-Tetrametiltriciclo
[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ona (131)**

$[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2961, 2891, 1740, 1442, 1367, 1189, 1065 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.45 (1H, m), 2.24 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.31 (6H, m), 1.06 (3H, s, H-13), 1.03 (3H, s, H-12), 0.93 (3H, s, H-14), 0.76 (3H, s, H-15) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 222.7 (C-9), 53.5 (C-8), 46.3 (CH-5), 43.7 (C-1), 41.4 (CH-2), 38.3 (C-4), 36.7 (CH₂-3), 34.6 (C-8), 33.0 (CH₂-7), 30.4 (CH₃-12), 25.7 (CH₂-11), 23.2 (CH₂-6), 22.4 (CH₃-15), 20.6 (CH₃-13), 15.6 (CH₃-14) ppm; EIMS: calculada para C₁₅H₂₄O [M⁺] 220.1827, encontrada 220.1825.

5.1.4. Epoxidación de β -cariofileno (132).



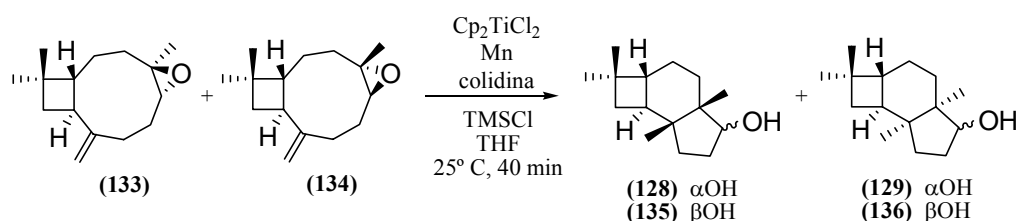
	132	AMCPB	DCM	133:134
Pm (mg/mmol)	204	172.57	85	220
mmol	3.06	3.37		1.68
equivalentes	1	1.1	7_{mL}/mmol₁₃₂	
mL			22	
Rendimiento				55%
Proporción				4:1

Compuestos 133 y 134. Tras someter a β -cariofileno (**132**) (624 mg, 3.06 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se

Experimental

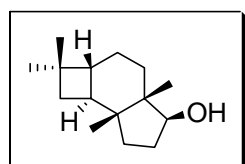
purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 370 mg (1.68 mmol, 55%) de la mezcla epóxidos **133** y **134** (4:1).⁵⁶

5.1.5. Ciclación de la mezcla de epóxidos de cariofileno 133+134 mediada por Cp₂TiCl₂.



	133+134	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	128:129:135:136
Pm (mg/mmol)	220	249.2	54.9	121	108	72	222
mmol	2.73	0.54	21.82	19.09	10.91		2.45
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				2.52	1.37	41	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							90%
Proporción	4:1						20:9:5:1

Compuestos 128, 129, 135 y 136. Tras someter a la mezcla de epóxidos **133** y **134** (600 mg, 2.73 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 309 mg (1.39 mmol, 51 %) de **128**, 133 mg (0.60 mmol, 22%) de **129**, 73 mg de **135**⁵⁵ (0.33 mmol, 12 %) y 15 mg de **136**⁵⁵ (0.07 mmol, 2.5%).



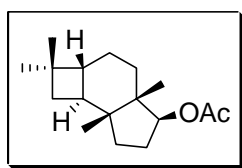
**(1R,2S,5R,8S,9S)-1,4,4,8-Tetrametiltricyclo
[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (135)**

$[\alpha]_D^{20} = +38.8^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3406, 2952, 2923, 2864, 1455, 1259, 1097, 1044 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.48 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, H-9α), 2.16 (1H, dq, *J*₁ = 10.2 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, H-10α), 1.61 (2H, m, H-2, H-7a), 1.42 (3H, m, H-3α, H-10β, H-11α),

⁵⁶ Barrero, A. F.; Molina, J.; Oltra, J. E.; Altarejos, J.; Barragán, A.; Lara, A.; Segura, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3813-3822.

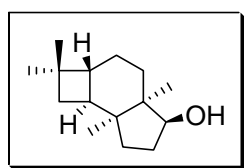
1.32 (5H, m, H-3 β , H-5, H-6a, H-6b, H-11 β), 1.12 (1H, m, H-7b), 1.00 (3H, s, H-13), 0.99 (3H, s, H-12), 0.87 (3H, s, H-15), 0.67 (3H, s, H-14) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 75.7 (**CH**-9), 47.4 (**C**-1), 46.6 (**CH**-5), 43.9 (**C**-8), 41.4 (**CH**-2), 36.5 (**C**-4), 36.2 (**CH**₂-3), 32.8 (**CH**₂-11), 31.9 (**CH**₂-7), 30.3 (**CH**₃-12), 30.1 (**CH**₂-10), 23.2 (**CH**₂-6), 21.0 (**CH**₃-13), 17.4 (**CH**₃-14), 17.2 (**CH**₃-15) ppm; HREIMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}$ [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$] 189.1643, encontrada 189.1645.

La acetilación de **135** (18 mg) siguiendo el procedimiento general de acetilación conduce a 22 mg (95%) del derivado acetilado **135a**.



Acetato de (1R,2S,5R,8S,9S)-1,4,4,8-tetrametil-triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ilo (135a)

$[\alpha]_D^{20} = +39.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2952, 2925, 2868, 1735, 1458, 1363, 1246, 1024 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.45 (1H, dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, H-9), 2.25 (1H, m), 2.03 (3H, s, COCH_3), 1.71 (2H, m), 1.53-1.07 (9H, m), 1.03 (3H, s, H-13), 1.00 (3H, s, H-12), 0.89 (3H, s, H-15), 0.75 (3H, s, H-14) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.3 (COCH_3), 89.8 (**CH**-9), 47.0 (**C**-1), 45.5 (**CH**-5), 43.8 (**C**-8), 41.2 (**CH**-2), 36.5 (**C**-4), 36.2 (**CH**₂-3), 33.0 (**CH**₂-11), 32.1 (**CH**₂-7), 30.3 (**CH**₃-12), 26.9 (**CH**₂-10), 23.2 (**CH**₂-6), 21.3 (COCH_3), 21.0 (**CH**₃-13), 18.6 (**CH**₃-14), 16.8 (**CH**₃-15) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 287.1987, encontrada: 287.1990.



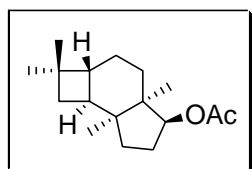
(1S,2S,5R,8R,9S)-1,4,4,8-Tetrametiltriciclo [6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (136)

$[\alpha]_D^{20} = +26.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3242, 2952, 2921, 2865, 1455, 1365, 1262, 1067 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.97 (1H, t, $J = 8.8$ Hz, H-9 α), 2.15 (1H, m, H-10 α), 2.02 (1H, dt, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = J_3 = 5.1$ Hz, H-11 β), 1.67 (1H, dt, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.2$ Hz, H-2), 1.58 (1H, m, H-10 β), 1.50 (1H, dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, H-3 α), 1.41 (2H, m, H-5, H-6a), 1.24 (4H, m, H-3 β , H-6b, H-7a, H-7b), 1.07 (1H, m, H-11 α), 1.06 (3H, s, H-13), 1.02 (3H, s, H-12), 0.94 (3H, s, H-14), 0.74 (3H, s, H-15) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 81.0 (**CH**-9), 47.1 (**CH**-5), 46.7 (**C**-1), 44.4 (**C**-8), 42.1 (**CH**-2), 38.1 (**C**-4), 37.2 (**CH**₂-3), 30.4 (**CH**₃-12), 30.3 (**CH**₂-10), 29.9 (**CH**₂-7), 27.5 (**CH**₂-11), 23.6 (**CH**₃-15), 23.5 (**CH**₂-6), 20.9

Experimental

(CH₃-13), 19.3 (CH₃-14) ppm; HREIMS: calculada para C₁₄H₂₁ (M⁺ -H₂O -CH₃) 189.1643, encontrada 189.1639.

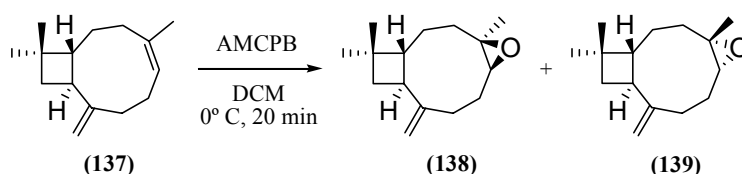
La acetilación de **136** (6 mg) siguiendo el procedimiento general de acetilación conduce a 7 mg (95%) del derivado acetilado **136a**.



Acetato de (1S,2S,5R,8R,9S)-1,4,4,8-tetrametil-triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ilo (**136a**)

$[\alpha]_D^{20} = +27.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2950, 2929, 2861, 1740, 1456, 1370, 1245, 1051, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.94 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, H-9), 2.25 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.01 (3H, s, COCH₃), 1.71-1.09 (10H, m), 1.07 (3H, s, H-13), 1.03 (3H, s, H-12), 0.93 (3H, s, H-14), 0.79 (3H, s, H-15) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 171.4 (COCH₃), 82.6 (CH-9), 46.9 (CH-5), 46.6 (C-1), 44.2 (C-8), 41.7 (CH-2), 38.1 (C-4), 37.3 (CH₂-3), 31.4 (CH₂-7), 30.4 (CH₃-12), 27.8 (CH₂-11), 26.8 (CH₂-10), 22.5 (CH₂-6), 23.2 (CH₃-15), 21.3 (COCH₃), 20.8 (CH₃-13), 19.3 (CH₃-14) ppm; HRFABMS: calculada para C₁₇H₂₈O₂Na [M+Na]⁺ 287.1987, encontrada: 287.1988.

5.1.6. Epoxidación de isocaríofileno (**137**).

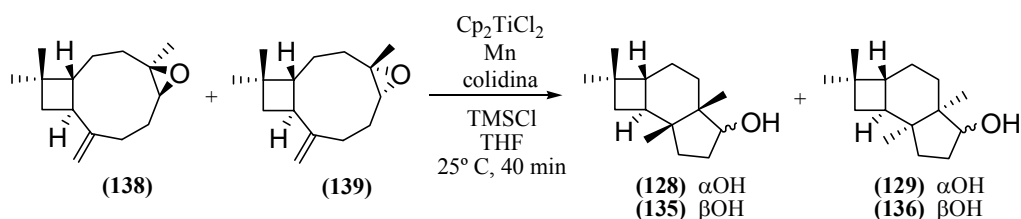


	137	AMCPB	DCM	138:139
Pm (mg/mmol)	204	172.57	85	220
mmol	2.96	3.25		2.36
equivalentes	1	1.1	7 _{mL/mmol137}	
mL			22	
Rendimiento				80%
Proporción				1:1

Compuestos 138 y 139. Tras someter a isocaríofileno (**137**) (603 mg, 2.96 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se

purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 520 mg (2.36 mmol, 80%) de la mezcla epóxidos **138** y **139** (1:1).⁵⁷

5.1.7. Ciclación de los epóxidos de isocariofileno (138 y 139) mediada por Cp₂TiCl.

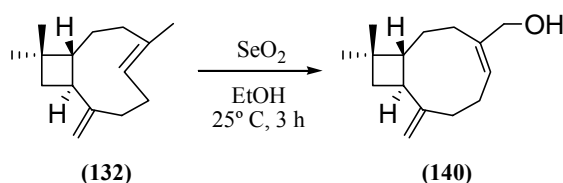


	138+139	Cp₂TiCl₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	128:129:135:136
Pm (mg/mmol)	220	249.2	54.9	121	108	72	222
mmol	2.84	0.57	22.76	19.92	11.38		2.30
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				2.63	1.43	43	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							81%
Proporción							5:2:5:1

Compuestos 128, 129, 135 y 136. Tras someter a la mezcla de epóxidos **138** y **139** (626 mg, 2.84 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 95:5) rindiendo 196 mg (0.88 mmol, 31 %) de **128**, 78 mg (0.35 mmol, 12%) de **129**, 196 mg de **135** (0.88 mmol, 31 %) y 39 mg de **136** (0.18 mmol, 6%).

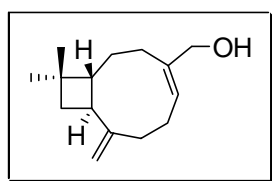
⁵⁷ Mundina, M.; Vila, R.; Tomi, F.; Gupta, M. P.; Adzet, T.; Casanova, J.; Cañigueral, S. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1277-1282.

5.1.8. Oxidación de β -cariofileno (132) con SeO_2 .



	132	SeO_2	Et_2O	140
Pm (mg/mmol)	204	111	84	220
mmol	9.90	10.90		4.16
equivalentes	1	1.1		
mL			140	
Rendimiento	55%			42%
% tras reciclado				93%

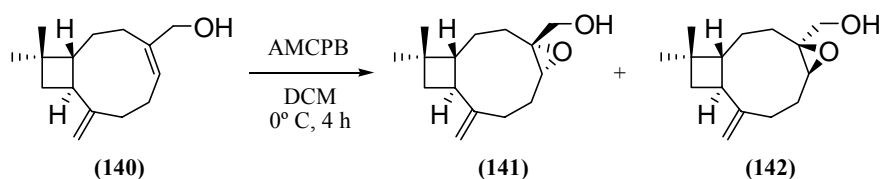
Compuesto 140. El producto **132** (2020 mg, 9.90 mmol) se disuelve en Et_2O (140 mL) y se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Posteriormente se añade SeO_2 (1236 mg, 10.90 mmol). Tras 3 horas la mezcla es diluida en DCM (25 mL), lavada con H_2O (3 x 40 mL), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 1115 mg (5.47 mmol, 55%) de producto de partida (**132**) y 915 mg (4.16 mmol, 42%, 93% basado en la recuperación de producto de partida) de **140**.⁵⁶



14-Hidroxiisocariofileno (140)

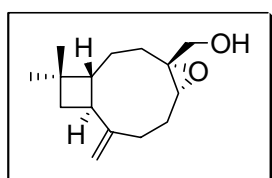
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.50 (1H, t, $J=8.0$ Hz, H-5), 4.82 (1H, sa, H-15b), 4.74 (1H, sa, H-15a), 3.99 (2H, s, H-14a, H-14b), 2.49 (1H, c, $J=9.1$ Hz), 2.35-2.09 (5H, m), 1.84-1.67 (3H, m), 1.60-1.40 (3H, m), 0.99 (3H, s), 0.96 (3H, s) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 155.5 (C-8), 139.6 (C-4), 126.5 (CH-5), 110.5 (CH₂-15), 67.0 (CH₂-14), 52.0, 40.5, 40.0, 35.1, 33.2, 30.0, 27.2, 26.6, 25.1, 22.9 ppm.

5.1.9. Epoxidación de 14-hidroxiisocariofileno (140).



	140	AMCPB	DCM	141:142
Pm (mg/mmol)	220	172.57	85	236
mmol	4.13	4.54		2.48
equivalentes	1	1.1	$7_{\text{mL/mmol140}}$	
mL			30	
Rendimiento				60%
Proporción				1:1

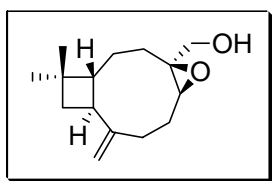
Epoxidación de 140. Tras someter **140** (909 mg, 4.13 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 60:40) rindiendo 585 mg (2.48 mmol, 60%) de la mezcla epóxidos **141** y **142** (1:1). La cristalización de esta mezcla en hexano originó **141** (93 mg), **142** (6 mg) y **141+142** (479 mg).



(4R,5R)-4,5-Epoxi-4,5-dihidrocariofilen-14-ol (141)

$[\alpha]_D^{20} = +30.1^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3291, 3066, 2964, 2941, 2921, 2859, 1631, 1461, 1367, 1073, 1033, 1018, 883, 711 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.85 (1H, sa, H-15a), 4.82 (1H, sa, H-15b), 3.77 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-14a), 3.49 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-14b), 2.97 (1H, dd, *J*₁ = 10.9 Hz, *J*₂ = 3.2 Hz, H-5), 2.47 (1H, q, *J* = 9.0 Hz, H-9), 2.25 (3H, m, H-3a, H-3b, H-6a), 1.96 (1H, dt, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 3.6 Hz, H-7a), 1.86 (2H, m, H-10a), 1.58-1.35 (5H, m, H-2a, H-2b, H-6b, H-7b, H-10b), 1.03 (3H, s, H-13), 0.97 (3H, s, H-12) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 154.1 (C-8), 111.0 (CH₂-15), 63.8 (CH₂-14), 63.1 (C-4), 60.6 (CH-5), 48.7 (CH-1), 40.8 (CH₂-10), 37.9 (CH-9), 33.4 (C-11), 30.2 (CH₂-3), 29.9 (CH₃-13), 26.8 (CH₂-6), 23.8 (CH₂-7), 23.5 (CH₂-2), 22.7 (CH₃-12) ppm; HRFABMS: calculada para C₁₅H₂₄O₂Na [M+Na]⁺ 259.1674, encontrada: 259.1670.

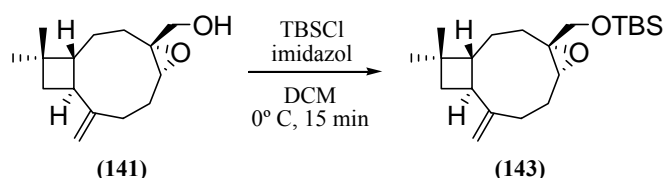
Experimental



(4S,5S)-4,5-Epoxy-4,5-dihydrocariofilen-14-ol (**142**)

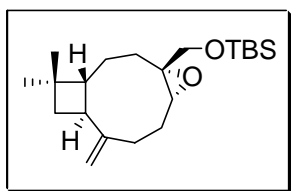
$[\alpha]_D^{20} = -3.4^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3438, 3070, 2948, 2926, 2861, 1632, 1456, 1366, 1072, 1029, 891, 829, 769 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.80 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-15a), 4.70 (1H, sa, H-15b), 3.78 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-14a), 3.50 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-14b), 2.99 (1H, dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, H-5), 2.60 (1H, q, $J = 9.7$ Hz, H-9), 2.54 (1H, m, H-3a), 2.31 (1H, m, H-3b), 2.17 (2H, m, H-2a, H-6a), 1.81 (1H, m, H-1), 1.74 (1H, dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, H-10a), 1.65 (1H, m, H-2b), 1.55 (2H, m, H-7a, H-10b), 1.31 (2H, m, H-6a, H-7b), 0.99 (3H, s, H-13), 0.97 (3H, s, H-12) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 150.4 (C-8), 112.8 (CH_2 -15), 64.7 (CH_2 -14), 64.0 (C-4), 61.1 (CH-5), 50.9 (CH-1), 44.3 (CH-9), 40.7 (CH_2 -10), 34.6 (C-11), 29.9 (CH_3 -13), 29.5 (CH_2 -3), 29.0 (CH_2 -6), 25.0 (CH_2 -7), 24.2 (CH_2 -2), 21.6 (CH_3 -12) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 259.1674, encontrada: 259.1669.

5.1.10. Protección con TBSCl de (4R,5R)-4,5-epoxi-4,5-dihydrocariofilen-14-ol (**141**).



	141	TBSCl	imidazol	DCM	143
Pm (mg/mmol)	236	150.73	68	72	350
mmol	2.13	4.26	5.54		1.83
equivalentes	1	2	2.6		
mL				30	
Rendimiento					86%

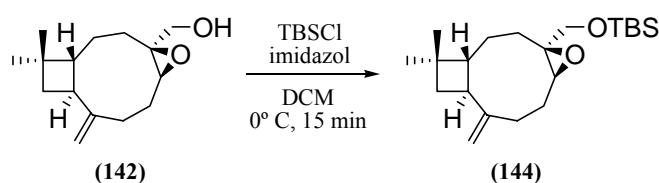
Compuesto 143. Tras someter el producto **141** (503 mg, 2.13 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 96:4) rindiendo 641 mg (1.83 mmol, 86%) de **143**.



(4*R*,5*R*)-14-*tert*-Butildimetilsililoxi-4,5-epoxi-4,5-dihidrocariofileno (143)

$[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2); IR (película): ν_{max} 3070, 2951, 2928, 2857, 1633, 1459, 1364, 1253, 1123, 1100, 837, 777 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.79 (1H, sa, H-15a), 4.76 (1H, sa, H-15b), 3.85 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-14a), 3.24 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-14b), 2.69 (1H, dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, H-5), 2.42 (1H, q, $J = 8.8$ Hz, H-9), 2.19 (3H, m, H-3a, H-3b, H-6a), 2.04 (1H, ddd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 2.5$ Hz, H-7a), 1.83 (1H, m, H-1), 1.79 (1H, dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 8.7$, H-10a), 1.56-1.19 (5H, m, H-2a, H-2b, H-6b, H-7b, H-10b), 0.99 (3H, s, H-13), 0.92 (3H, s, H-12), 0.83 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.00 (3H, s, SiCH_3), -0.01 (3H, s, SiCH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 154.4 (C-8), 110.8 (CH_2 -15), 66.3 (CH_2 -14), 63.6 (C-4), 60.3 (CH-5), 49.3 (CH-1), 40.9 (CH_2 -10), 37.7 (CH-9), 33.5 (C-11), 30.9 (CH_2 -3), 30.1 (CH_3 -13), 26.7 (CH_2 -6), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (CH_2 -7), 23.5 (CH_2 -2), 22.9 (CH_3 -12), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.2 (SiCH_3), -5.4 (SiCH_3) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.2539, encontrada: 373.2535.

5.1.11. Protección con TBSCl de (4*S*,5*S*)-4,5-epoxiisocariofilen-14-ol (142).

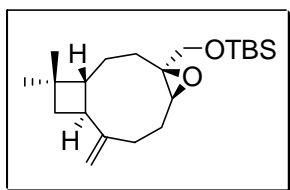


	142	TBSCl	imidazol	DCM	144
Pm(mg/mmol)	236	150.73	68	72	350
mmol	2.02	4.04	5.25		1.62
equivalentes	1	2	2.6		
mL				30	
Rendimiento					80%

Compuesto 144. Tras someter el producto **142** (59 mg, 0.25 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por

Experimental

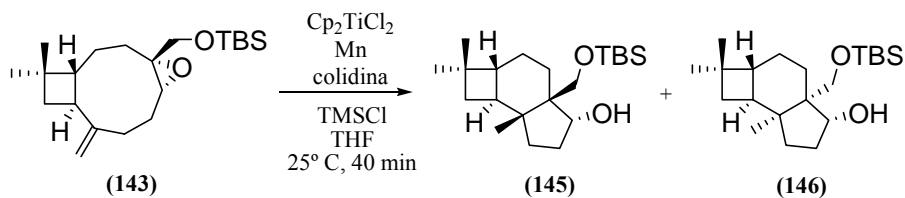
cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 96:4) rindiendo 71 mg (0.20 mmol, 80%) de **144**.



(4*S*,5*S*)-14-*tert*-Butildimetilsililoxi-4,5-epoxi-4,5-dihidrocariofileno (144)

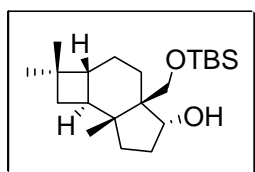
$[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3069, 2951, 2929, 2858, 1631, 1461, 1364, 1253, 1125, 1099, 1056, 837, 777 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.79 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-15a), 4.68 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-15b), 3.94 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H-14a), 3.31 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H-14b), 2.81 (1H, dd, *J*₁ = 11.6 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, H-5), 2.64 (1H, q, *J* = 9.7 Hz, H-9), 2.57 (1H, m, H-3a), 2.34 (1H, m, H-3b), 2.12 (2H, m, H-2a, H-6a), 1.82 (1H, m, H-1), 1.73 (1H, m, H-10a), 1.56 (2H, m, H-7a, H-10b), 1.42 (1H, dt, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 2.8 Hz, H-7b), 1.14 (1H, dt, *J*₁ = 13.7 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 2.8 Hz, H-6b), 1.01 (3H, s, H-13), 1.00 (3H, s, H-12), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.06 (3H, s, SiCH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 150.2 (C-8), 112.5 (CH₂-15), 66.4 (CH₂-14), 64.2 (C-4), 60.5 (CH-5), 50.5 (CH-1), 44.3 (CH-9), 40.4 (CH₂-10), 34.5 (C-11), 29.8 (CH₃-13), 29.3 (CH₂-3), 28.1 (CH₂-6), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.1 (CH₂-7), 23.9 (CH₂-2), 21.5 (CH₃-12), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -5.2 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃) ppm; HRFABMS: calculada para C₂₁H₃₈O₂SiNa [M+Na]⁺ 373.2539, encontrada: 373.2535.

5.1.12. Ciclación de (4*R*,5*R*)-14-*tert*-butildimetilsililoxi-4,5-epoxi-4,5-dihidrocariofileno (143) mediada por Cp₂TiCl.



	143	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	145:146
Pm (mg/mmol)	350	249.2	54.9	121	108	72	352
mmol	1.21	0.24	9.68	8.47	4.84		1.14
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.18	0.61	18	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							94%
Proporción							89:5

Compuestos 145-146: Tras someter al epóxido **143** (423 mg, 1.21 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 9:1) rindiendo 366 mg (1.04 mmol, 86 %) de **145**, 15 mg (0.04 mmol, 3%) de **145b** (purificado mediante HPLC semipreparativa, hexano/*t*-BuOMe, 100:0, a partir de una fracción enriquecida en **145**) y 21 mg de **146** (0.06 mmol, 5%).

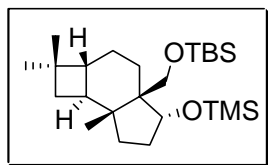


(1*R*,2*S*,5*R*,8*S*,9*R*)-8-*tert*-Butildimetilsililoxi-1,4,4-trimetiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (145)

$[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3421, 2954, 2925, 2858, 1461, 1259, 1097, 1027, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.13 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-9 β), 3.40 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-14a), 3.38 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-14b), 1.92 (2H, m, H-2, H-10 α), 1.66 (2H, m, H-7a, H-10 β), 1.40 (8H, m, H-3 α , H-3 β , H-5, H-6a, H-6b, H-7b, H-11 α , H-11 β), 1.01 (3H, s, H-13), 1.00 (3H, s, H-12), 0.87 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.82 (3H, s, H-15), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 80.9 (CH-9), 69.5 (CH₂-14), 46.5 (C-8), 43.4 (C-1), 43.2 (CH-5), 39.6 (CH-2), 36.3 (C-4), 35.9 (CH₂-11), 35.0 (CH₂-3), 31.4

Experimental

(CH₂-10), 30.5 (CH₃-12), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 23.4 (CH₂-7), 21.6 (CH₂-6), 21.3 (CH₃-13), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 17.7 (CH₃-15), 1.1 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃) ppm; HRFABMS: calculada para C₂₁H₄₀O₂SiNa [M+Na]⁺ 375.2695, encontrada: 375.2698.

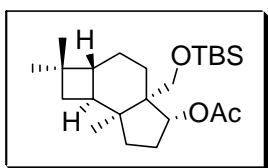


(1R,2S,5R,8S,9R)-8-tert-Butildimetilsiloxi-1,4,4-trimetil-9-trimetilsiloxitriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecano (145b)

$[\alpha]_D^{20} = -11.8^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2929, 2859, 1462, 1251, 1073, 1017, 905, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.21 (1H, dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, H-9), 3.21 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-14a), 3.12 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-14b), 2.19 (1H, dt, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, H-2), 2.05 (1H, m, H-10 β), 1.78 (1H, ddd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, H-7 α), 1.61 (2H, m, H-6a, H-10 α), 1.46-1.26 (5H, m, H-3a, H-3b, H-5, H-11a, H-11b), 0.99 (6H, s, H-12, H-13), 0.92 (2H, m, H-6b, H-7 β), 0.86 (12H, s, H-15, SiC(CH₃)₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.02 (3H, s, SiCH₃), 0.00 (9H, s, Si(CH₃)₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 79.7 (CH-9), 69.3 (CH₂-14), 45.0 (CH-5), 44.1 (C-8), 39.0 (CH-2), 36.1 (C-1), 35.3 (CH₂-3)[†], 35.1 (CH₂-11)[†], 34.0 (CH₂-10), 30.4 (CH₃-12), 29.8 (C-4), 28.5 (CH₂-7), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 24.4 (CH₂-6), 21.1 (CH₃-15), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 15.9 (CH₃-13), 0.0 (Si(CH₃)₃), -2.6 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃) ppm; HRFABMS: calculada para C₂₄H₄₉O₂Si₂ [M+H]⁺ 425.3271, encontrada: 425.3271.

([†]: señales intercambiables)

146 pudo ser purificado solamente como su derivado acetilado tras acetilación de la mezcla de productos de reacción, por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 97:3) y HPLC semipreparativa (hexano/*t*-BuOMe, 98.5:1.5).



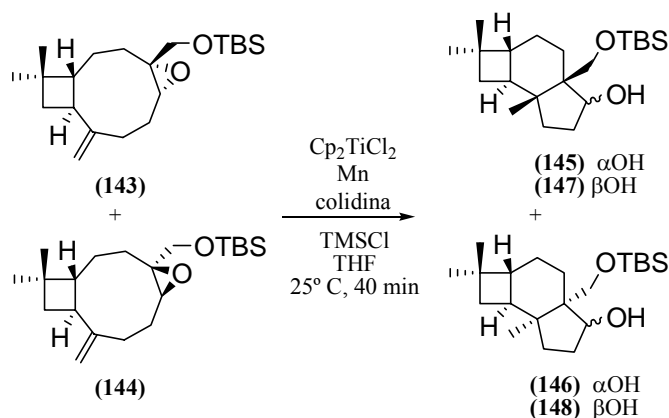
Acetato de (1S,2S,5R,8R,9R)-8-tert-butildimetilsiloxi-1,4,4-trimetiltriciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ilo (146a)

$t_R = 27.22$ minutos; $[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2954, 2929, 2860, 1739, 1461, 1374, 1256, 1098, 1019, 859, 834, 805 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.65 (1H, dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, H-9 β), 3.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-14a), 3.59 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-14b), 2.25 (1H, dddd, $J_1 = 14.9$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, $J_3 = 7.0$ Hz, $J_4 = 4.0$ Hz, H-10 β), 2.05 (1H, dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, H-11 β), 1.97 (1H, m, H-7a), 1.93 (3H, s, COCH₃), 1.92 (1H, m, H-7b), 1.62 (2H, m, H-2, H-10 α), 1.47 (2H, m, H-3 α , H-5), 1.23 (4H, m, H-3 β , H-6a, H-6b, H-11 α), 0.99 (3H, s, H-13), 0.97 (3H, s, H-12), 0.88 (3H, s, H-15), 0.79 (9H, s, SiC(CH₃)₃),

0.05 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 82.5 (CH-9), 60.9 (CH₂-14), 52.9 (C-1)[†], 46.4 (CH-5), 45.8 (C-8)[†], 43.1 (CH-2), 37.7 (CH₂-3), 31.5 (CH₂-11), 30.5 (CH₂-10), 30.4 (CH₃-12), 29.9 (CH₂-7), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 23.7 (CH₂-6), 22.7 (CH₃-15), 21.6 (COCH₃), 20.9 (CH₃-13), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -5.5 (SiCH₃), -5.6 (SiCH₃) ppm; HRFABMS: calculada para C₂₃H₄₂O₃SiNa [M+Na]⁺ 417.2801, encontrada: 417.2803.

([†]: señales intercambiables)

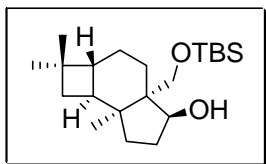
5.1.13. Ciclación de la mezcla de epóxidos **143** y **144** mediada por Cp₂TiCl.



	143+144	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	145-148
Pm (mg/mmol)	350	249.2	54.9	121	108	72	352
mmol	1.57	0.31	12.56	10.99	6.28		1.44
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.45	0.79	38	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							92%
Proporción	1:1						11:1:3:5

Compuestos 145-148. Tras someter a la mezcla de epóxidos **143+144** (549 mg, 1.57 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 100:0; 90:10) rindiendo 271 mg (0.77 mmol, 49 %) de **145**, 17 mg (0.05 mmol, 3%) de **146**, 99 mg (0.28 mmol, 18%) de **147** y 122 mg (0.34 mmol, 22%) de **148**.

Experimental



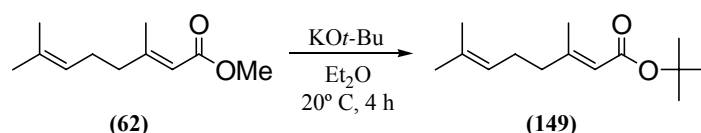
(1S,2S,5R,8R,9S)-8-*tert*-Butildimetilsililoxi-1,4,4-trimetil-triciclo[6.3.0.0^{2,5}]undecan-9-ol (148)

$[\alpha]_D^{20} = +29.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3440, 2952, 2929, 2859, 1470, 1257, 1081, 837, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.37 (1H, t, $J = 8.8$ Hz, H-9 α), 3.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-14a), 3.72 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-14b), 2.17 (2H, m, H-10 α , H-11 β), 1.99 (1H, m, H-7a), 1.95 (1H, m, H-7b), 1.69 (1H, m, H-10 β), 1.58 (3H, m, H-2, H-3 α , H-5), 1.51 (1H, m, H-6a), 1.27 (2H, m, H-3 β , H-6b), 1.03 (1H, m, H-11 α), 1.07 (3H, s, H-13), 1.06 (3H, s, H-12), 0.90 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.80 (3H, s, H-15), -0.02 (3H, s, SiCH_3), -0.06 (3H, s, SiCH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 80.0 (CH-9), 67.2 (CH₂-14), 49.3 (C-8), 46.8 (CH-5), 45.1 (C-1), 43.4 (CH-2), 38.1 (C-4), 37.3 (CH₂-3), 30.4 (CH₃-12), 28.6 (CH₂-10), 28.2 (CH₂-11), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.7 (CH₂-7), 23.5 (CH₂-6), 23.5 (CH₃-15), 20.9 (CH₃-13), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.5 (SiCH_3), -5.5 (SiCH_3) ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.2695, encontrada: 375.2698.

5.2. SÍNTESIS DEL NÚCLEO CENTRAL CICLOPENTÁNICO DE TOXICOL-A.

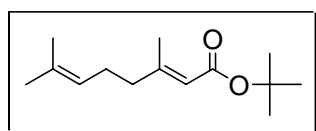
5.2.1. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de *tert*-butilo (150) mediada por Cp₂TiCl.

5.2.1.1. Tratamiento de 62 con KO*t*-Bu hasta *tert*-butiléster (149).



	62	KO <i>t</i> -Bu	Et ₂ O	149
Pm (mg/mmol)	168	112.22	32	224
mmol	3.21	10.29		2.66
equivalentes	1	3.2	9.0 _{mL/mmol62}	
mL			28	
Rendimiento				83%

Compuesto 149. Una disolución de **62** (540 mg, 3.21 mmol) en Et₂O anhidro (27 mL) bajo atmósfera de Ar se adiciona gota a gota a otra de KO*t*-Bu (1324 mg, 10.29 mmol) en Et₂O (50 mL) con agitación y bajo Ar. Tras 4 horas se filtra la mezcla a través de sílice, lavando con hexano (250 mL). La disolución se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida resultando un crudo que por ¹H-RMN muestra estar compuesto mayoritariamente por **149**.⁵⁸

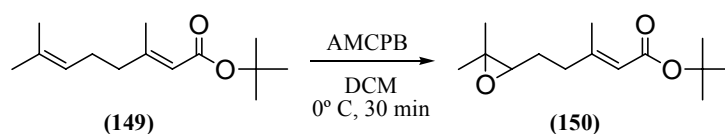


(2E)-Geraniato de *tert*-butilo (149)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.57 (1H, s), 5.06 (1H, ta), 2.16-2.06 (4H, m), 2.10 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.45 (9H, s) ppm.

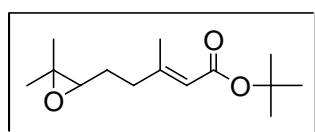
⁵⁸ Vasin, V. A.; Razin, V. V. *Synlett* **2001**, 5, 658-660.

5.2.1.2. Epoxidación de (2E)-geraniato de tert-butilo (149).



	149	AMCPB	DCM	150
Pm (mg/mmol)	224	172.57	85	240
mmol	2.62	4.20		2.41
equivalentes	1	1.2	7_{mL}/mmol₁₄₉	
mL			25	
Rendimiento				92%

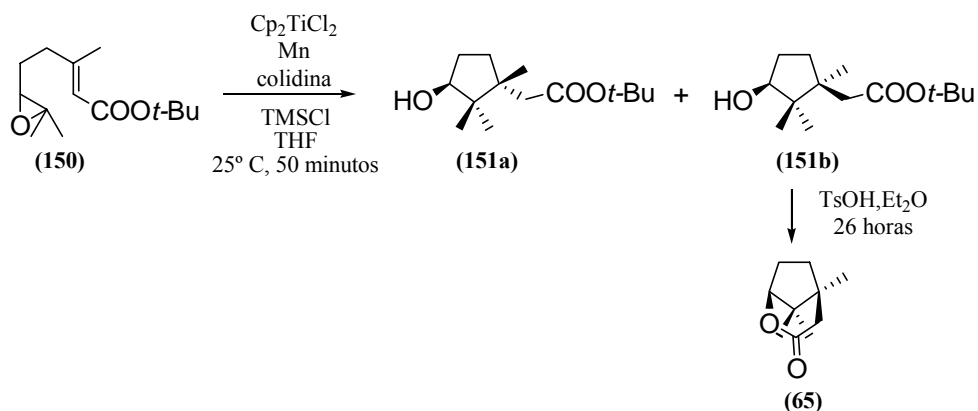
Compuesto 150. Tras someter al epóxido **149** (587 mg, 2.62 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 9:1) rindiendo 578 mg (2.41 mmol, 92%) de **150**.



(2E)-6,7-Epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de tert-butilo (150)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2977, 2929, 2824, 1711, 1649, 1456, 1387, 1366, 1235, 1141, 1007, 866 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.60 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.69 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.35-2.14 (2H, m), 2.12 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.68 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.24 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.3, 156.8, 117.9, 79.7, 63.7, 58.5, 37.6, 28.3, 27.1, 24.9, 18.8, 18.6 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 263.1623, encontrada: 263.1621.

5.2.1.3. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de *tert*-butilo (150) mediada por Cp₂TiCl.

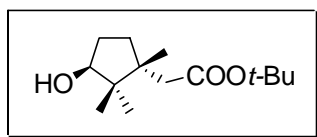


	150	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	151a:151b
Pm (mg/mmol)	240	249.2	54.9	121.18	108.64	72	242
mmol	2.38	0.48	19.04	16.66	9.52		1.88
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				2.20	1.20	36	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							79%
Proporción							1:1

Compuestos 151. Tras someter el epóxido **150** (571 mg, 2.38 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 455 mg (1.88 mmol, 79%) de una mezcla equimolecular de **151a** y **151b**.

Una disolución de esta mezcla (61 mg, 0.25 mmol) en Et₂O se trata con un exceso de TsOH durante 26 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 25 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina a presión reducida dando lugar a un crudo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, para dar 9 mg de la lactona **65**, 24 mg de **151a**, y 24 mg de una mezcla de estos dos compuestos.

Experimental

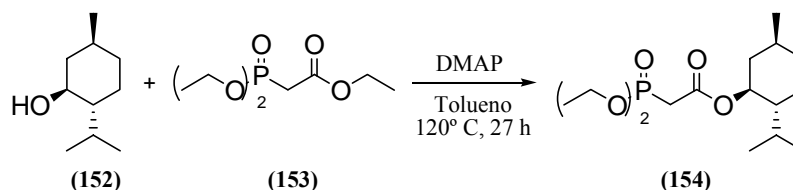


2-[(1R,3S)-3-Hidroxi-1,2,2-trimetilciclopentil]
acetato de *tert*-butilo (**151a**)

(Hexano/*t*BuOMe, 2:1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.86 (1H, dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz), 2.21-2.08 (1H, m), 2.07 (2H, s), 1.90-1.79 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.04 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.80 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172.6, 81.4, 80.2, 47.3, 44.8, 43.7, 34.2, 31.0, 28.2, 22.8, 21.6, 17.4 ppm.

5.2.2. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-mentilo (157) mediada por Cp_2TiCl .

5.2.2.1. Reacción de (-)-mentol (152) con 2-dietilfosonoacetato de etilo (153).

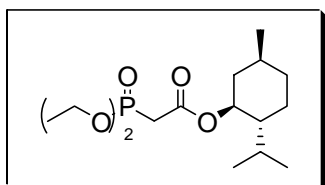


	(-)-mentol	$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	DMAP	tolueno	154
Pm (mg/mmol)	156	224.19	122.17	85	334
mmol	3.84	11.54	1.15		3.72
equivalentes	1	3	0.3	2.5 _{mL/mmol152}	
mL		2.34		10.0	
δ (g/mL)		1.130			
Rendimiento					97%

Compuesto 154.⁵⁹ Una disolución de (-)-mentol (**152**) (600 mg, 3.84 mmol) en tolueno anhidro (10.0 mL), DMAP (142 mg, 1.15 mmol) y $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**153**) (2.34 mL, 11.54 mmol), se calienta a reflujo bajo Ar. Tras 27 horas se concentra el disolvente a presión reducida y se filtra el resto resultante a través de sílice eluyendo con hexano (100 mL) y *t*-BuOMe (200 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión

⁵⁹ Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Sakurai, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2713-2716.

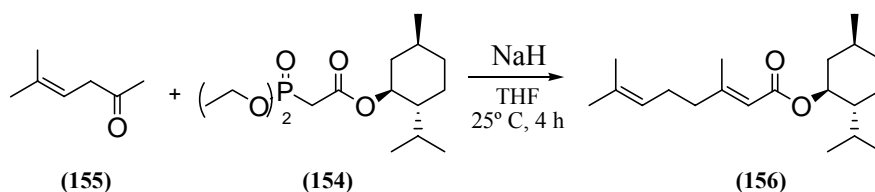
reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 1243 mg (3.72 mmol, 97%) de **154**.⁶⁰



2-Diethylfosfonoacetato de (-)-mentilo (154)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.68 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.9$ Hz, $J_3 = 4.4$ Hz), 4.12 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.91 (2H, d, $J = 21.7$ Hz), 2.00-1.88 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.48-1.35 (2H, m), 1.30 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.06-0.92 (2H, m), 0.90-0.80 (1H, m), 0.87 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 0.85 (3H, d, $J = 3.2$ Hz), 0.71 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 165.4, 75.6, 62.6, 62.5, 46.9, 40.6, 35.2, 34.1, 33.9, 31.4, 25.8, 23.1, 22.0, 20.8, 16.3, 16.0 ppm.

5.2.2.2. Condensación de 2-dietilfosfonoacetato de (-)-mentilo (154) con 5-metilhex-4-en-2-ona (155).



	154	155	NaH	THF	156
Pm (mg/mmol)	334	126.20	24.0	85	306
mmol	3.70	4.07	4.07		2.55
equivalentes	1	1.1	1.1	100_{mL}/7.0g₁₅₄	
mL		0.6		18.0	
δ (g/mL)		0.855			
Rendimiento					69%

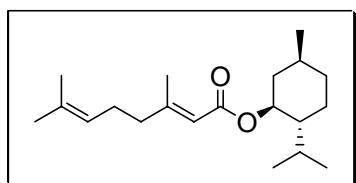
Compuesto 156.⁶¹ En un matraz bajo corriente de Ar y con agitación, se adicionan NaH (163 mg, 4.07 mmol) y THF anhidro (15.0 mL) y se enfría a 0° C. Posteriormente se adiciona **154** (1236 mg, 3.70 mmol) disuelto en THF anhidro (3.0 mL). Tras 7 minutos se adiciona el producto comercial **155** (mezcla de isómeros *E:Z*, 7.7:2.3) (0.6 mL, 4.07 mmol) y se quita el

⁶⁰ Takagi, R.; Hashizume, M.; Nakamura, M.; Begum, S.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Ohkata, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 179-190.

⁶¹ Marshall, J. A.; Hagan, C. P.; Flynn, G. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1162-1166.

Experimental

baño de hielo. Tras 4 horas se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (50 mL) y se añaden unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl agitando 2 minutos más. Se adiciona H₂O (60 mL) y se separan ambas fases. La fase acuosa se extrae con *t*-BuOMe (3 x 80 mL). Las fases etéreas se reúnen y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 10:1) rindiendo 780 mg (2.55 mmol, 69%) de producto de condensación **156**.⁶²

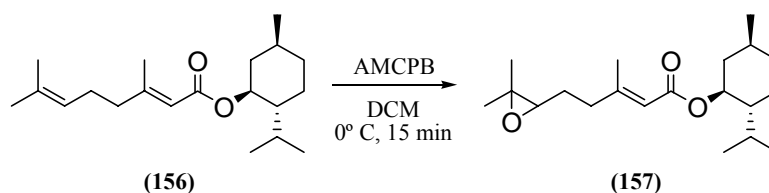


(2E)-Geraniato de (-)-mentilo (156)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2955, 2928, 2869, 1712, 1648, 1453, 1377, 1221, 1142, 1015, 987, 866 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.62 (1H, s), 5.13[†] (0.23H, m), 5.07 (0.77H, m), 4.68 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.8$ Hz, $J_3 = 4.4$ Hz), 2.62 (td, $J_1 = J_2 = 7.8$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.00 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 1.92-0.75 (12H, m), 1.86 (s), 1.67 (3H, s), 1.59 (3H, s), 0.89 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 0.75 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 166.6, 166.0[†], 159.7[†], 159.4, 132.5, 132.0[†], 123.8[†], 123.2, 116.8[†], 116.1, 73.2, 47.2, 41.3, 41.1, 34.4, 33.5, 31.5, 29.8, 26.9, 26.4, 26.2, 25.7, 25.4, 23.7, 22.1, 20.8, 18.9, 17.7, 16.5 ppm; HRFABMS: calculada para C₂₀H₃₄O₂Na [M+Na]⁺ 329.2456; encontrada: 329.2461.

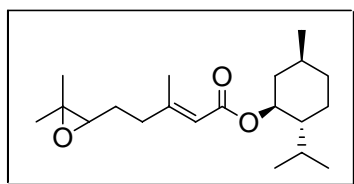
[[†]: señales correspondientes al diastereoisómero minoritario, (2Z)]

⁶² Noleau, I.; Toulemonde, B.; Richard, H. *Flavour and Fragrance Journal* **1987**, 2, 123-127.

5.2.2.3. Epoxidación de (2E)-geraniato de (-)-mentilo (156).

	156	AMCPB	DCM	157
Pm (mg/mmol)	306	172.57	85	322
mmol	2.51	2.76		2.43
equivalentes	1	1.1	7_{mL}/mmol₁₅₆	
mL			18	
Rendimiento				97%

Compuesto 157. Tras someter al producto **156** (768 mg, 2.51 mmol) a las condiciones del procedimiento general de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 5:1) rindiendo 784 mg (2.43 mmol, 97%) de **157**.⁶³

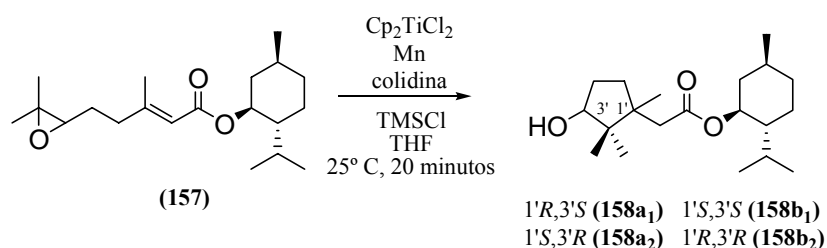


(2E)-6,7-Epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-mentilo (157)

IR (película): ν_{\max} 2956, 2929, 2869, 1711, 1649, 1455, 1378, 1223, 1146, 986, 869 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.66 (1H, s), 4.68 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.8$ Hz, $J_3 = 4.4$ Hz), 2.69 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.28 (2H, oct, $J = 7.4$ Hz), 2.16 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.98 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 1.92-0.75 (10H, m), 1.28 (3H, s), 1.24 (3H, s), 0.89 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 0.75 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.3, 158.2, 116.6, 73.3, 63.7, 58.6, 47.2, 41.2, 37.6, 34.4, 31.5, 27.0, 26.3, 24.8, 23.6, 22.1, 20.8, 18.9, 18.8, 16.5 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.2406, encontrada: 345.2407.

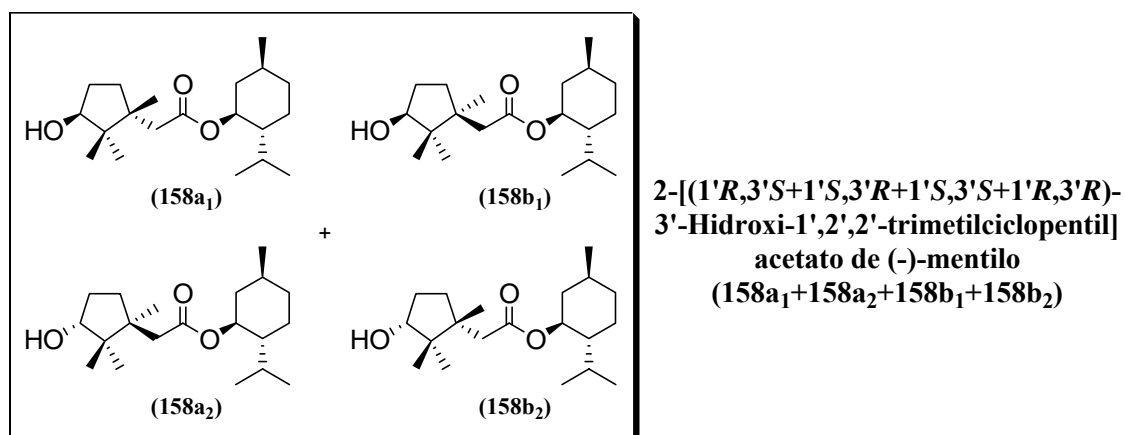
⁶³ Esaki, T.; Sakane, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1359-1362.

5.2.2.4. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-mentilo (157) mediada por Cp₂TiCl.



	157	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	158a:158b
Pm (mg/mmol)	322	249.2	54.9	121.18	108.64	72	324
mmol	2.38	0.48	19.04	16.66	9.52		1.69
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				2.20	1.20	36	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							71%
Proporción							1:1

Compuestos 158. Tras someter el producto **157** (766 mg, 2.38 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 547 mg (1.69 mmol, 71%) de una mezcla de cuatro diastereoisómeros ($1'R,3'S$; $1'S,3'S$; $1'S,3'R$; y $1'R,3'R$) que aparecen en RMN como dos parejas, **158a** (*trans*) y **158b** (*cis*), en proporción equimolecular.



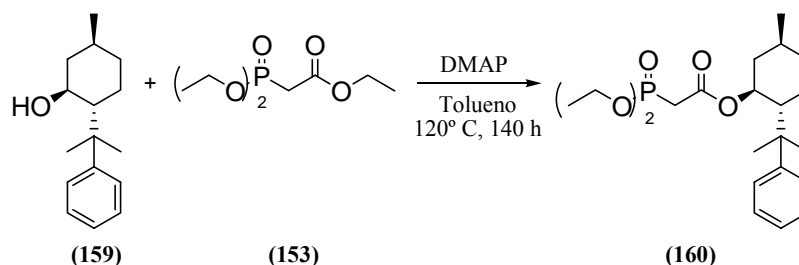
¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.63 (2H, tdd, $J_1 = J_2 = 10.8$ Hz, $J_3 = 4.3$ Hz, $J_4 = 1.4$ Hz), 3.96 (1H, ddd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz), 3.85[†] (1H, ddd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz), 2.20-1.75 (31H, m), 1.03[†] (3H, s),

0.92 (3H, d, $J = 2.1$ Hz), 0.87 (6H, s), 0.84 (12H, s), 0.78 (6H, dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz), 0.71 (6H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 172.8, 172.7, 81.3, 81.2, 74.1, 74.0, 49.4, 47.3, 47.2, 47.0, 46.5, 46.5, 44.8, 44.7, 44.2, 44.1, 42.8, 42.7, 42.7, 42.6, 41.0, 34.3, 34.3, 34.2, 34.0, 31.4, 31.0, 30.9, 30.0, 30.0, 27.0, 26.2, 23.3, 23.3, 22.8 ppm.

(†: señal correspondiente a la pareja de diastereoisómeros **158a**)

5.2.3. Ciclación de (2E)-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentol (162**) mediada por Cp_2TiCl .**

5.2.3.1. Reacción de (-)-8-fenilmentol (159**) con 2-dietilfosfonoacetato de etilo (**153**).**

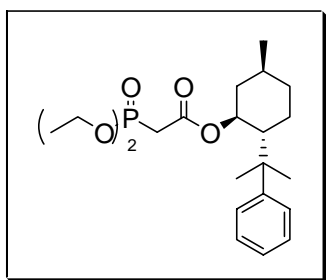


	(-)-8-fenilmentol	$(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	DMAP	tolueno	160
Pm (mg/mmol)	232.37	224.19	122.17	85	412
mmol	4.30	12.91	1.29		3.96
equivalentes	1	3	0.3	2.5_{mL}/mmol₁₅₉	
mL		2.61		11.0	
δ (g/mL)		1.13			
Rendimiento					92%

Compuesto 160. Una disolución de (-)-8-fenilmentol (**159**) (1000 mg, 4.30 mmol) en tolueno anhidro (11.0 mL), DMAP (158 mg, 1.29 mmol) y $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**153**) (2.61 mL, 12.91 mmol), y se calienta a reflujo. Tras 140 horas se concentra el disolvente a presión reducida y se filtra el crudo resultante a través de sílice eluyendo con hexano (100 mL) y *t*-BuOMe (200 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 1631 mg (3.96 mmol, 92%) de **160**.⁶⁴

⁶⁴ Tullis, J. S.; Vares, L.; Kann, N.; Norrby, P.-O.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284-8294.

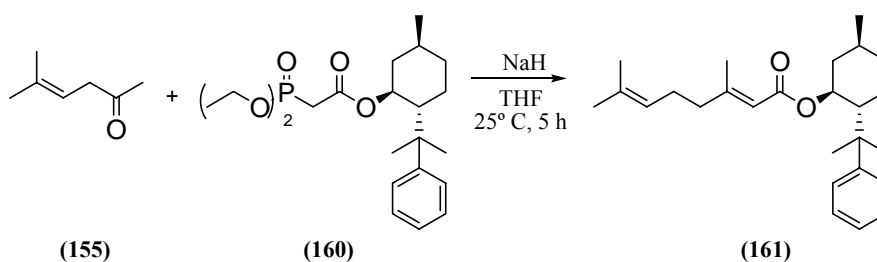
Experimental



2-Diethylfosfonoacetato de (-)-8-fenilmentilo (160)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.23 (4H, m), 7.07 (1H, m), 4.79 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.8$ Hz, $J_3 = 4.4$ Hz), 4.08-3.91 (4H, m), 2.35 (1H, dd, $J_1 = 21.3$ Hz, $J_2 = 14.3$ Hz), 2.03 (1H, dd, $J_1 = 21.3$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz), 2.00 (1H, m), 1.79 (2H, tc, $J_1 = J_2 = 13.4$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz), 1.63 (1H, dt, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.8$ Hz), 1.40 (1H, m), 1.30-0.80 (3H, m), 1.25 (9H, m), 1.15 (3H, s), 0.83 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.0, 151.7, 127.9, 125.3, 125.0, 75.1, 62.4, 62.3, 50.2, 41.3, 39.4, 34.7, 34.4, 33.0, 31.2, 29.1, 26.2, 23.2, 21.7, 16.3, 16.2 ppm.

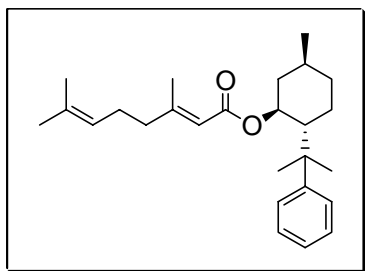
5.2.3.2. Condensación de 2-dietilfosfonoacetato de (-)-8-fenilmentilo (160) con 5-metilhex-4-en-2-ona (155).



	160	155	NaH	THF	161
Pm (mg/mmol)	412	126.20	24.0	85	382
mmol	3.92	4.31	4.31		2.86
equivalentes	1	1.1	1.1	100 _{mL/7.0g160}	
mL		0.64		23.0	
δ (g/mL)		0.855			
Rendimiento					73%

Compuesto 161. En un matraz bajo corriente de Ar, se adicionan NaH (172 mg, 4.31 mmol) y THF anhidro (20.0 mL), se agita y se enfría a 0° C. Posteriormente se adiciona **160** (1615 mg, 3.92 mmol) disuelto en THF anhidro (3.0 mL). Tras 7 minutos se adiciona el producto comercial **155** (mezcla de isómeros *E:Z*, 7.7:2.3) (0.64 mL, 4.31 mmol) y se quita el baño de hielo. Tras 4 horas se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (50 mL) y se añaden unas gotas de

una disolución acuosa saturada de NH_4Cl agitando 2 minutos más. Se adiciona H_2O (60 mL) y se separan ambas fases. La fase acuosa se extrae con *t*-BuOMe (3 x 80 mL). Las fases etéreas se reúnen, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 10:1) rindiendo 1093 mg (2.86 mmol, 73%) de producto de condensación **161**.

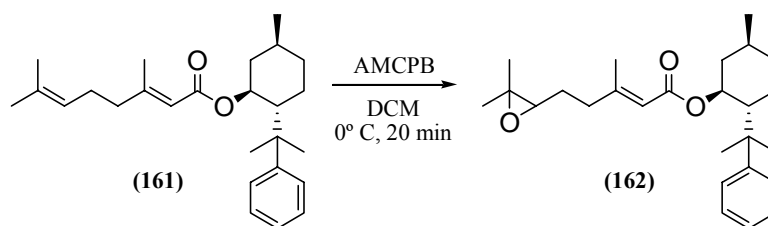


(2E)-Geraniato de (-)-8-fenilmentilo (161)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2954, 2923, 2869, 1708, 1648, 1444, 1376, 1221, 1145, 1094, 1057, 992, 855 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.23 (4H, m), 7.07 (1H, m), 5.12[†] (0.22H, m), 5.05 (0.77H, m), 4.99 (1H, s), 4.78 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 4.3$ Hz), 2.68-2.48 (m), 2.07 (3H, s), 1.92-0.75 (12H, m), 1.78 (s), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.22 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.1, 159.4[†], 159.0[†], 151.8, 132.4, 128.0, 125.6, 125.0, 123.9[†], 123.3, 116.9[†], 116.2, 73.4, 73.3[†], 50.8, 42.1, 40.9, 39.9, 34.8, 33.3[†], 31.4, 27.3, 26.9, 26.8, 26.3[†], 26.1, 25.9, 25.7, 25.2[†], 21.9, 18.8, 17.8 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405.2770; encontrada: 405.2771.

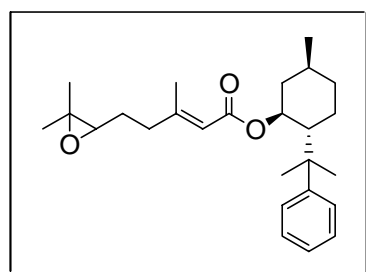
[[†]: señales correspondientes al diastereoisómero minoritario, (2Z)]

5.2.3.3. Epoxidación de (2E)-geraniato de (-)-8-fenilmentilo (161).



	161	AMCPB	DCM	162
Pm (mg/mmol)	382	172.57	85	398
mmol	2.81	3.09		2.43
equivalentes	1	1.1	7_{mL}/mmol₁₆₁	
mL			19	
Rendimiento				96%

Compuesto 162. Tras someter al producto **161** (1073 mg, 2.81 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 1073 mg (2.70 mmol, 96%) de **162**.⁶³



(2E)-6,7-Epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (162)

IR (película): ν_{\max} 3056, 2956, 2924, 2870, 1708, 1649, 1445, 1378, 1223, 1149, 1013, 869 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.23 (4H, m), 7.07 (1H, m), 5.02-4.96 (1H, m), 4.78 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.8$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz), 2.77[†] (0.13H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.67 (0.87H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.28-2.08 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.92 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 1.79[†] (0.40H, s), 1.70-1.56 (5H, m), 1.52-1.40 (2H, m), 1.29 (6H, m), 1.26 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.8, 157.6, 151.8, 127.9, 125.5, 124.9, 116.6, 116.5[†], 73.5, 63.6, 63.6, 58.4, 50.7, 42.0, 39.8, 39.8, 37.4, 34.7, 31.4, 27.7, 27.6, 27.4, 26.9, 26.7, 25.6, 25.4, 25.1, 24.9, 24.9, 21.9 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.2719; encontrada: 421.2717.

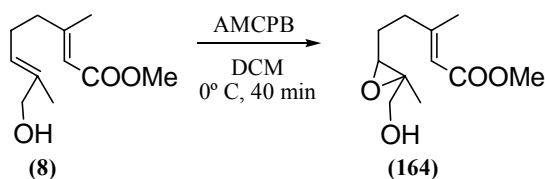
([†]: señales correspondientes al diastereoisómero minoritario, 2Z)

Experimental

IR (película): ν_{\max} 3454, 2959, 2926, 2874, 1720, 1457, 1367, 1319, 1244, 1212, 1182, 1001 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.28 (4H, m), 7.13 (1H, m), 4.78 (2H, td, $J_1 = J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 4.3$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz), 2.11-1.95 (2H, m), 1.89-1.78 (2H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.62 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 1.57-1.39 (4H, m), 1.35-1.15 (3H, m), 1.29 (3H, s), 1.18 (3H, s), 0.98-0.84 (1H, m), 0.94 (3H, s), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.80 (3H, s), 0.66 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ^\dagger 172.4, 152.3, 128.0, 125.4, 124.8, 81.3, 73.9, 50.3, 47.2, 42.3, 41.8, 39.5, 34.7, 34.0, 31.4, 30.9, 29.5, 26.4, 23.2, 22.8, 21.9, 21.5, 17.2 ppm.

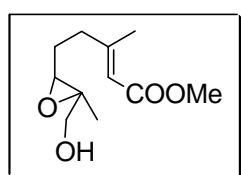
5.2.4. Ciclación de (2E)-8-tert-butildimetilsiloxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de metilo (165) mediada por Cp_2TiCl .

5.2.4.1. Epoxidación de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de metilo (8).



	8	AMCPB	DCM	164
Pm(mg/mmol)	198	172.57	85	214
mmol	2.58	3.103		2.40
equivalentes	1	1.2	7_{mL/mmol8}	
mL			18	
Rendimiento				93%

Epóxido 164. Tras someter al producto **8** (1073 mg, 2.58 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 513 mg (2.40 mmol, 93%) de **164**.

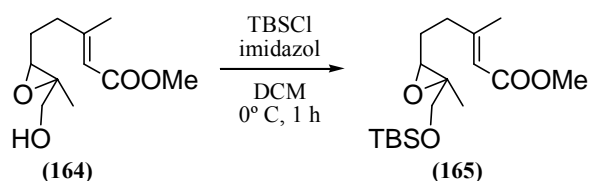


(2E)-6,7-Epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetioct-2-enoato de metilo (164)

IR (película): ν_{\max} 3442, 2950, 2928, 1718, 1650, 1436, 1359, 1361, 1227, 1152, 1038, 870 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.70 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J = 9.1$ Hz),

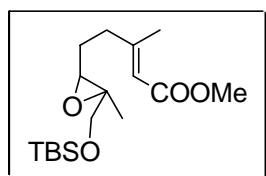
3.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.01 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.35-2.21 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.99 (1H, sa), 1.77-1.71 (2H, m), 1.26 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167.1, 162.4, 158.6, 115.9, 65.3, 59.3, 50.9, 37.6, 26.3, 18.9, 14.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.1103, encontrada: 237.1099.

5.2.4.2. Protección con TBSCl de (2E)-8-hidroxi-6,7-epoxi-3,7-dimetioc-2-enoato de metilo (164).



	164	TBSCl	imidazol	DCM	165
Pm (mg/mmol)	214	150.73	68	72	328
mmol	2.37	4.74	6.16		2.25
equivalentes	1	2	2.6		
mL				25	
Rendimiento					95%

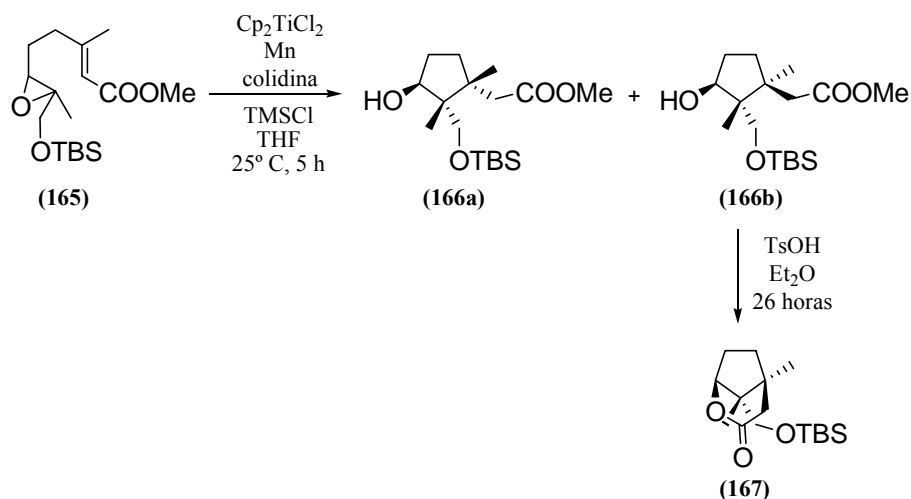
Compuesto 165. Tras someter el producto **164** (507 mg, 2.37 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 738 mg (2.25 mmol, 95%) de **165**.



(2E)-8-tert-Butildimetilsililoxi-6,7-epoxioct-2-enoato de metilo (165)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2953, 2930, 2857, 1722, 1651, 1471, 1436, 1361, 1225, 1152, 1096, 839 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.69 (1H, c, $J = 1.2$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.56 (2H, s), 2.84 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.39-2.16 (2H, m), 2.17 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.72 (2H, m), 1.25 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167.1, 158.8, 115.8, 67.7, 61.2, 60.1, 50.9, 37.7, 26.6, 25.9, 18.9, 18.4, 14.2, -5.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.1968, encontrada: 351.1975.

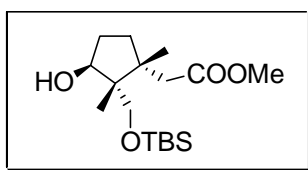
5.2.4.3. Ciclación de (2E)-8-tert-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetioc-2-enoato de metilo (165) mediada por Cp₂TiCl.



	165	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	166a:166b
Pm (mg/mmol)	328	249.2	54.9	121.18	108.64	72	330
mmol	1.81	0.36	14.48	12.67	7.24		1.38
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				1.67	0.91	27	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							76%
Proporción							1:1

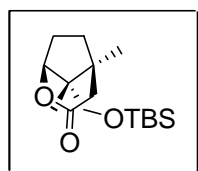
Compuestos 166. Tras someter el producto **165** (594 mg, 1.81 mmol) a las condiciones del procedimiento general de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 455 mg (1.38 mmol, 76%) de una mezcla equimolecular de **166a** y **166b**.

Una disolución de esta mezcla (53 mg, 0.16 mmol) en Et₂O se trata con un exceso de TsOH durante 26 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 25 mL) y salmuera (30 mL). El disolvente se elimina a presión reducida dando lugar a un crudo que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*BuOMe 5:1) para dar 14 mg de la lactona **167**, 29 mg de **166a**, y 7 mg de una mezcla de estos dos compuestos.



2-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-*tert*-Butildimetilsililoximetil-3-hidroxi-1,2-dimetilciclopentil]acetato de metilo (166a)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3471, 2954, 2931, 2884, 2858, 1738, 1463, 1441, 1255, 1219, 1098, 1080, 1009, 837 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.20 (1H, dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.25 (2H, c, $J = 13.2$ Hz), 2.17-2.05 (1H, m), 1.86-1.74 (1H, m), 1.65-1.46 (2H, m), 1.07 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 173.3, 78.2, 68.7, 51.4, 50.6, 44.8, 41.5, 34.1, 30.1, 25.9, 22.6, 18.2, 13.1, -5.6 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.2124, encontrada: 353.2106.

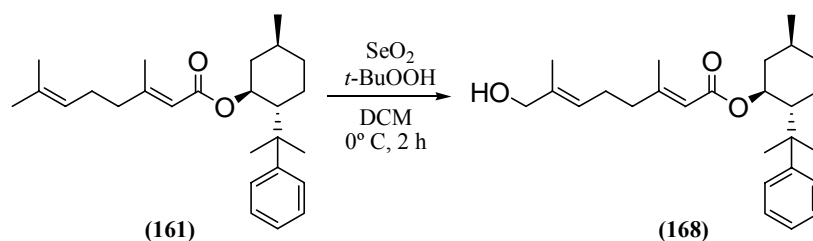


(1*S*,5*S*,8*R*)-8-*tert*-Butildimetilsililoximetil-5,8-dimetil-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (167)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3438, 2952, 2927, 2855, 1731, 1644, 1463, 1362, 1252, 1213, 1072, 850 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.51 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.39 (3H, dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J_1 = 18.5$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz), 2.24 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 1.98 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.05 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.00 (3H, s), -0.01 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.4, 86.2, 65.5, 49.0, 45.5, 41.5, 36.6, 29.6, 25.9, 19.0, 18.3, 12.2, -5.6 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.1862, encontrada: 321.1855.

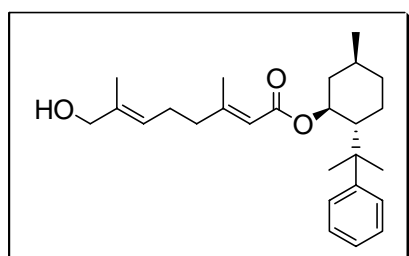
5.2.5. Ciclación de (2E)-8-tert-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (170).

5.2.5.1. Funcionalización alílica de (2E)-geraniato de (-)-8-fenilmentilo (161).



	161	SeO₂	t-BuOOH	DCM	168
Pm (mg/mmol)	382	111	90	85	398
mmol	2.54	1.27	5.08		1.27
equivalentes	1	0.5	2		
mL			1.0	26	
Rendimiento	35%				50%
% con reciclado					76%

Compuesto 168. Tras someter el producto **161** (975 mg, 2.54 mmol) a las condiciones del procedimiento de oxidación con SeO₂, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 336 mg (0.88 mmol, 35%) de producto de partida y 504 mg (1.27 mmol, 50%, 76% basado en la recuperación de producto de partida) de **168**.



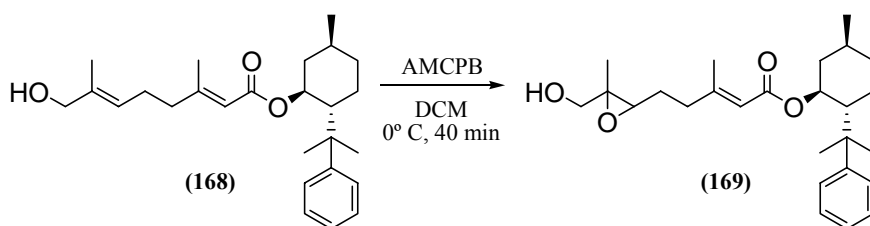
(2E,6E)-8-Hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (-)-8-fenilmentilo (168)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3407, 2952, 2922, 2868, 1707, 1648, 1444, 1388, 1367, 1223, 1147, 1011 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.24 (4H, m), 7.11 (1H, m), 5.42[†] (0.16H, t), 5.35 (0.84H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.78 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 4.41$ Hz), 3.99 (2H, s), 2.07 (3H, s), 2.19-0.75 (13H, m), 1.66 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.85 (3H,

d, $J = 6.5$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166.0, 158.3, 151.7, 135.8, 127.9, 125.5, 124.9, 124.6, 116.3, 73.5, 68.8, 50.7, 42.0, 40.4, 39.8, 34.7, 31.4, 27.4, 26.7, 25.6, 25.5, 21.9, 18.7, 13.7 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.2719; encontrada: 421.2719.

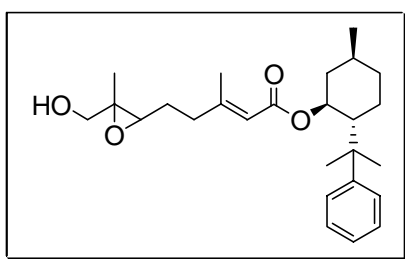
[†: señal correspondiente al diastereoisómero minoritario, (2Z,6E)]

5.2.5.2. Epoxidación de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (-)-8-fenilmentilo (168).



	168	AMCPB	DCM	169
Pm (mg/mmol)	398	172.57	85	414
mmol	1.22	1.34		1.11
equivalentes	1	1.1	$7_{\text{mL}/\text{mmol}168}$	
mL			13	
Rendimiento				91%

Compuesto 169. Tras someter al producto **168** (488 mg, 1.22 mmol) a las condiciones del procedimiento de epoxidación empleando AMCPB, el crudo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 459 mg (1.11 mmol, 91%) de **169**.



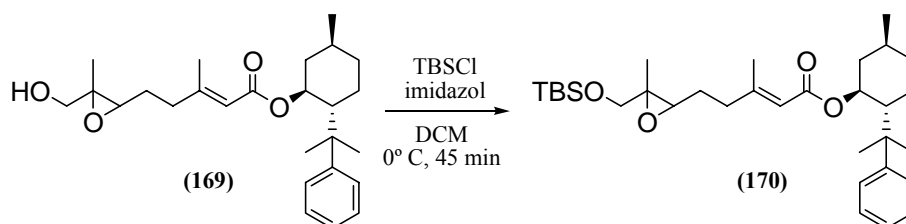
(2E)-6,7-Epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (169)

IR (película): ν_{max} 3447, 2953, 2923, 2869, 1707, 1649, 1457, 1388, 1366, 1223, 1150, 1032, 873, 766 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.23 (4H, m), 7.08 (1H, m), 4.97 (1H, m), 4.78 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.55 (1H, m), 2.99 (1H, td, $J_1 = J_2 = 6.2$ Hz, $J_3 = 1.7$ Hz), 2.29-2.10 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.00 (2H, td, $J_1 = J_2 = 11.1$

Experimental

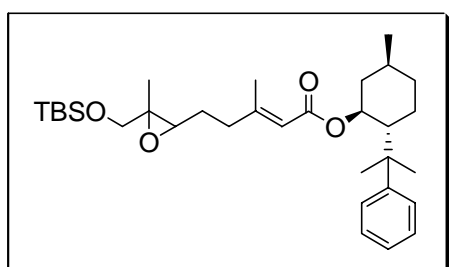
Hz, $J_3 = 3.3$ Hz), 1.95-0.85 (9H, m), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.20 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165.8, 157.3, 151.8, 127.9, 125.5, 124.9, 116.7, 73.5, 65.3, 61.1, 59.4, 50.7, 42.0, 39.8, 37.3, 34.7, 31.4, 27.6, 26.7, 26.3, 25.4, 21.9, 18.8, 14.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 437.2668; encontrada: 437.2671.

5.2.5.3. Protección con TBSCl de (2E)-6,7-epoxi-8-hidroxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (169).



	169	TBSCl	imidazol	DCM	170
Pm (mg/mmol)	414	150.73	68	72	528
mmol	0.92	1.85	2.41		0.86
equivalentes	1	2	2.6		
mL				20	
Rendimiento					94%

Compuesto 170. Tras someter el producto **169** (381 mg, 0.92 mmol) a las condiciones del procedimiento general de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 454 mg (0.86 mmol, 94%) de **170**.

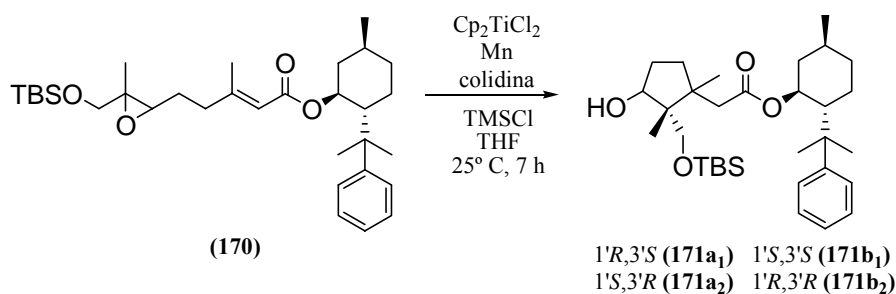


(2E)-8-tert-Butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (170)

IR (película): ν_{max} 2953, 2928, 2857, 1709, 1650, 1460, 1388, 1254, 1223, 1149, 1094, 1007, 839 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.27 (4H, m), 7.11 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.78 (1H, td, $J_1 = J_2 = 10.7$ Hz, $J_3 = 4.3$ Hz), 3.59 (2H, s), 2.84 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.29-2.10 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.01 (2H, td, $J_1 = J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 1.3$ Hz), 1.92 (1H, da, $J = 12.1$

Hz), 1.64 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.29 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 1.22 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.9, 157.6, 151.8, 127.9, 125.5, 124.9, 116.5, 73.4, 67.7, 61.2, 60.2, 50.7, 42.0, 39.8, 37.4, 34.7, 31.4, 27.7, 27.5, 26.7, 26.7, 25.9, 25.4, 25.2, 21.9, 18.7, 18.4, 14.2, -5.3 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 551.3733; encontrada: 551.3730.

5.2.5.4. Ciclación de (2E)-8-tert-butildimetilsililoxi-6,7-epoxi-3,7-dimetiloct-2-enoato de (-)-8-fenilmentilo (170) mediada por Cp_2TiCl_2 .



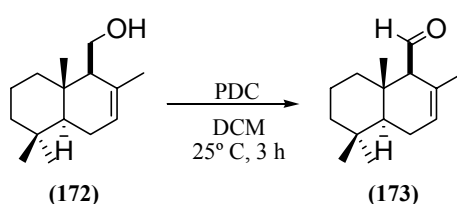
	170	Cp_2TiCl_2	Mn	colidina	TMSCl	THF	171a:171b
Pm (mg/mmol)	528	249.2	54.9	121.18	108.64	72	530
mmol	0.74	0.15	5.92	5.18	2.96		0.52
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				0.68	0.37	10	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							71%
Proporción							9:7

Compuestos 171. Tras someter el producto **170** (391 mg, 0.74 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III} , el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 278 mg (0.52 mmol, 69%) de una mezcla de cuatro diastereoisómeros, (1'R,3'S; 1'S,3'S; 1'S,3'R; y 1'R,3'R) que aparecen en RMN como dos parejas, **171a** (*trans*) y **171b** (*cis*), en proporción de 9:7.

5.3. SÍNTESIS DE β -ONOCERADIENO Y β -ONOCERINA.

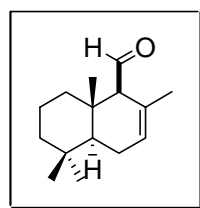
5.3.1. Síntesis de β -onoceradieno (177).

5.3.1.1. Oxidación de drimenol (172) con PDC.



	172	PDC	DCM	173
Pm (mg/mmol)	222	376	85	220
mmol	10.13	26.34		7.39
equivalentes	1	2.6	15 _{mL/gPDC}	
mL			150	
Rendimiento				73%

2250 mg de drimenol (**172**) (10.13 mmol) se diluyen en DCM (150 mL) y se agitan a temperatura ambiente bajo Ar. Posteriormente se adiciona PDC (10106 mg, 26.34 mmol). Tras 3 horas la mezcla es filtrada a través de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1), la fase etérea es secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 1627 mg (7.39 mmol, 73%) de drimenal (**173**).⁶⁵



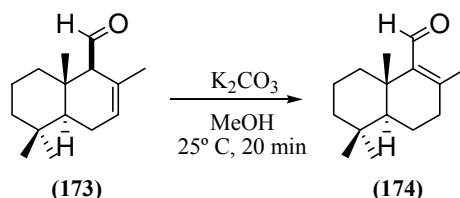
Drimenal (173)

⁶⁵ Kuchkova, K. I.; Aryku, A. N.; Dragalin, I. P.; Vlad, P. F. *Chem. of Nat. Compounds* **2005**, *41*, 190-193.

Experimental

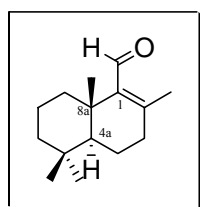
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.69 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.67 (1H, ta), 2.59 (1H, sa), 2.02-1.91 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.61-1.00 (8H, m), 1.07 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.87 (3H, s) ppm.

5.3.1.2. Isomerización de drimenal (173) con K_2CO_3 .



	173	K_2CO_3	MeOH	174
Pm (mg/mmol)	220	138	32	220
mmol	7.27	14.54		6.40
equivalentes	1	2		
mL			14	
Rendimiento				88%

Compuesto 174.⁶⁶ 1600 mg de drimenal (173) (7.27 mmol) se diluyen en MeOH (14 mL) y se agitan a temperatura ambiente bajo Ar. Posteriormente se adiciona K_2CO_3 (2006 mg, 14.54 mmol). Transcurridos 20 minutos se evapora completamente el MeOH a presión reducida. El crudo resultante se disuelve con H_2O (30 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL), la fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 1408 mg (6.40 mmol, 88%) de 174.^{65,67}



(4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-carbaldehído (174)

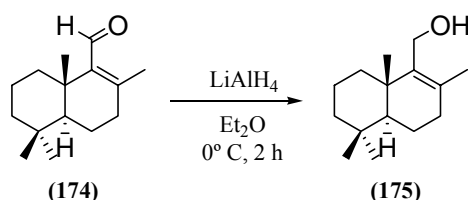
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.02 (1H, s), 2.52 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.23 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.72-0.91 (8H, m), 1.19 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.83 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 ,

⁶⁶ Fernández-Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E. M.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3585-3592.

⁶⁷ (a) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5635-5650.

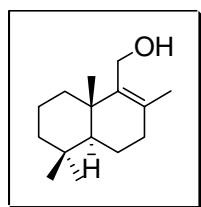
100 MHz): δ 192.7, 153.6, 143.8, 51.6, 41.7, 37.6, 36.6, 36.3, 33.5, 33.2, 21.7, 20.2, 19.2, 19.0, 18.4 ppm.

5.3.1.3. Reducción de (4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-carbaldehído (174) con LiAlH₄.



	174	LiAlH ₄	Et ₂ O	175
Pm (mg/mmol)	220	38	74	222
mmol	6.28	12.56		4.83
equivalentes	1	2		
mL			25	
Rendimiento				77%

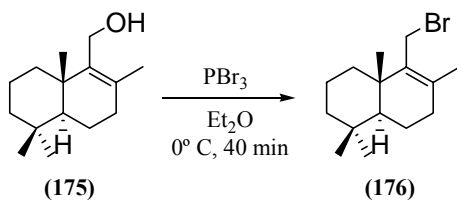
1382 mg de **174** (6.28 mmol) se diluyen en Et₂O anhidro (25 mL) y se agitan a 0° C bajo atmósfera de Ar. Posteriormente se adiciona LiAlH₄ triturado (477 mg, 12.56 mmol). Tras 2 horas se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (50 mL) manteniendo la agitación y se añaden gota a gota H₂O (2.0 mL), NaOH 6N (2.0 mL) y nuevamente H₂O (8.0 mL). Se decanta la fase acuosa y se extrae con *t*-BuOMe (2 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se filtran a través de Na₂SO₄ y SiO₂, y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 2:1) rindiendo 1073 mg (4.83 mmol, 77%) de **175**.^{65,67}



(4a*S*,8a*S*)-(2,5,5-8a-Tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaft-1-il)metanol (175)

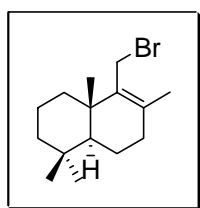
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.19 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.15 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.02 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 1.88 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.60-1.05 (9H, m), 0.94 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s) ppm.

5.3.1.4. Bromación de (4a*S*,8a*S*)-(2,5,5-8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaft-1-il)metanol (175) con PBr₃.



	175	PBr ₃	Et ₂ O	176
Pm (mg/mmol)	222	270.49	74	284
mmol	4.50	5.40		4.05
equivalentes	1	1.2		
mL		0.51	22	
δ (g/mL)		2.88		
Rendimiento				90%

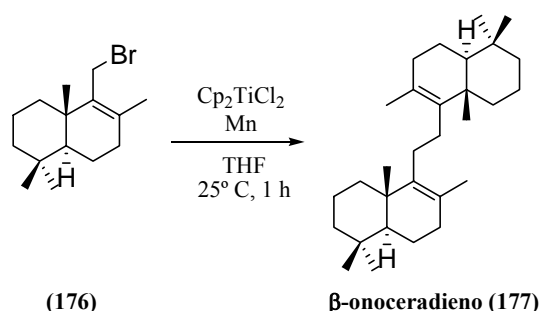
Compuesto 176. Sobre una disolución de **175** (1000 mg, 4.50 mmol) en Et₂O anhidro (22 mL) a 0° C bajo Ar, se adiciona PBr₃ (0.51 mL, 5.40 mmol). Transcurridos 40 minutos se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (30 mL) manteniendo la agitación y se añade H₂O (50 mL). Se decantan las fases y la acuosa se extrae la mezcla con con *t*-BuOMe (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de silica gel (hexano/*t*-BuOMe, 6:1) rindiendo 1150 mg (4.05 mmol, 90%) del bromuro **176**.⁶⁷



(4a*S*,8a*S*)-1-Bromometil-2,5,5-8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (176)

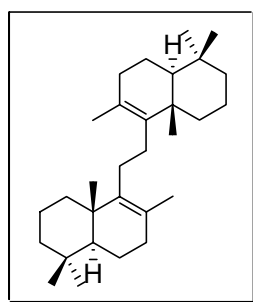
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.18 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 4.02 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 2.15 (1H, m), 1.88 (1H, da, *J* = 18.0 Hz), 1.73 (3H, s), 1.76-1.15 (9H, m), 1.01 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.87 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 137.3, 136.6, 51.4, 41.6, 38.8, 36.6, 34.1, 33.3, 33.2, 30.3, 21.7, 20.8, 19.7, 19.0, 18.7 ppm.

5.3.1.5. Homoacoplamiento de (4a*S*,8a*S*)-1-bromometil-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (176) mediado por Cp₂TiCl.



	176	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	THF	177
Pm(mg/mmol)	284	249.2	54.9	72	410
mmol	4.00	0.8	32.0		1.74
equivalentes	1	0.2	8		
mL				50	
Rendimiento					87%

Homoacoplamiento de 176. Tras someter al bromuro **176** (1136 mg, 4.00 mmol) a las condiciones del procedimiento catalítico de homoacoplamiento de bromuros alílicos mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano 100%) rindiendo 713 mg (1.74 mmol, 87%) de β -onoceradieno **177**.⁶⁸



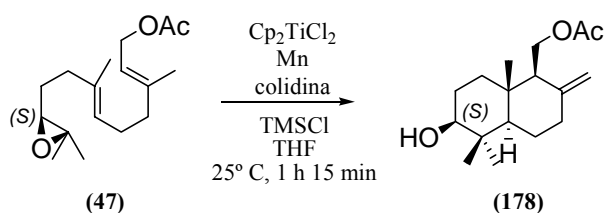
β -Onoceradieno (177)

$[\alpha]_D^{20} = +107.5^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); *ee*. 88%; IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2925, 2865, 1659, 1589, 1462, 1442, 1369 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.10-1.80 (10H, m), 1.60 (6H, s), 1.59-0.95 (16H, m), 0.98 (9H, s), 0.89 (3H, s), 0.85 (3H, s) ppm; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 141.7, 126.2, 51.8, 41.8, 39.1, 37.6, 34.1, 33.6, 33.5, 28.8, 21.8, 20.8, 20.7, 19.4, 19.3 ppm; HRFABMS: calculada para C₃₀H₅₀Na [M+H]⁺ 433.3810, encontrada: 433.3814.

⁶⁸ a) Ageta, H.; Masuda, K.; Shiojima, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2272-2274. b) Shiojima, K.; Masuda, K.; Ageta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 263-265.

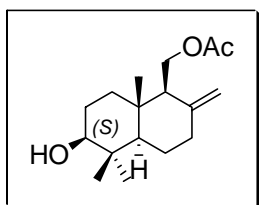
5.3.2. Síntesis de β -onocerina (186).

5.3.2.1. Ciclación de acetato de (2E,6E,10S)-10,11-epoxi-3,7,11-trimetildodeca-2,6-dienilo (47) mediado por Cp₂TiCl.



	47	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	colidina	TMSCl	THF	178
Pm (mg/mmol)	280	249.2	54.9	121.18	108.64	72	280
mmol	5.77	1.15	46.14	40.37	23.07		2.71
equivalentes	1	0.2	8	7	4		
mL				5.33	2.92	77	
δ (g/mL)				0.917	0.859		
Rendimiento							47%

Biciclo 178. Tras someter el epóxido **47** (1615 mg, 5.77 mmol) a las condiciones del procedimiento de ciclación mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 759 mg (2.71 mmol, 47%) del biciclo **178**.⁶⁹



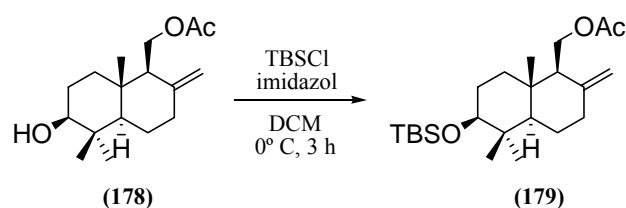
Acetato de (1S,4aR,6S,8aS)-(6-hidroxi-2-metilen-5,5,8a-trimetilperhidronaft-1-il)metilo (178)

$[\alpha]_D^{20} = +8.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.79 (1H, sa), 4.46 (1H, sa), 4.23 (1H, dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 3.21 (1H,

⁶⁹ El racémico **178** fue descrito en: Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz), 2.35 (ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz), 2.00-1.05 (6H, m), 1.95 (3H, s), 1.39 (1H, dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz), 1.30 (1H, dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz), 1.06 (1H, dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz), 0.94 (3H, s), 0.72 (3H, s), 0.69 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.4, 146.3, 107.6, 78.7, 61.5, 54.6, 54.4, 39.2, 38.8, 37.5, 37.1, 28.4, 27.8, 23.6, 21.2, 15.5, 15.2 ppm.

5.3.2.2. Protección con TBSCl de acetato de (1S,4aR,6S,8aS)-(6-hidroxi-2-metilen-5,5,8a-trimetilperhidronaft-1-il)metilo (178).

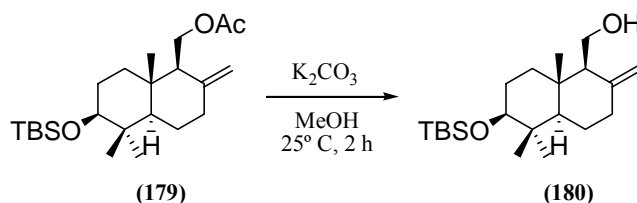


	178	TBSCl	imidazol	DCM	179
Pm(mg/mmol)	280	150.73	68	72	394
mmol	2.61	5.22	6.79		2.48
equivalentes	1	2	2.6		
mL				33	
Rendimiento					95%

Compuesto 179. Tras someter al producto **178** (732 mg, 2.61 mmol) a las condiciones del procedimiento de protección de alcoholes con TBSCl, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:1) rindiendo 997 mg (2.48 mmol, 95%) del derivado sililado **179**.

Experimental

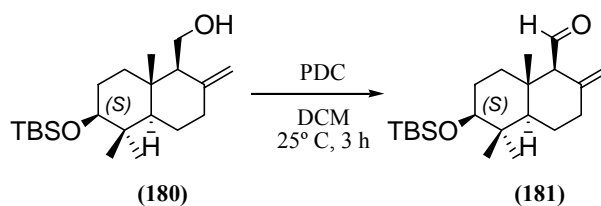
5.3.2.3. Saponificación de acetato de (1S,4aR,6S,8aS)-(6-tert-butildimetilsiloxi-2-metilen-5,5,8a-trimetilperhidronaft-1-il)metilo (179).



	179	K₂CO₃	MeOH	180
Pm(mg/mmol)	394	138.21	95.12	352
mmol	2.48	496		2.43
equivalentes	1	2		
mL			15.0	
Rendimiento				98%

Sobre **179** disuelto en MeOH (15.0 mL) y agitado a temperatura ambiente, se añade K₂CO₃ (442 mg, 3.20 mmol). Tras 2 horas el MeOH es eliminado a presión reducida. El resto que queda se diluye en agua (30 mL) y es extraído con Et₂O (3 x 40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo resultante es purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 3:2) rindiendo 856 mg (2.43 mmol, 98%) de **180**.

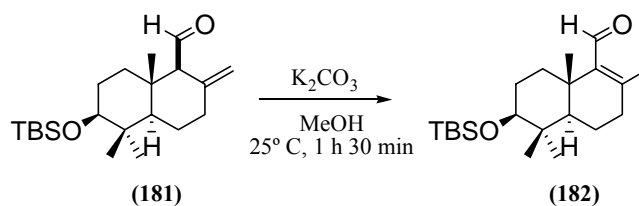
5.3.2.4. Oxidación de (1S,4aR,6S,8aS)-(6-tert-butildimetilsililoxi-2-metilen-5,5,8a-trimetilperhidronaft-1-il)metanol (180) con PDC.



	180	PDC	DCM	181
Pm(mg/mmol)	352	376	85	350
mmol	2.43	6.32		1.85
equivalentes	1	2.6	15_{mL/mmol180}	
mL			40	
Rendimiento				76%

Sobre una disolución de **180** (855 mg, 2.43 mmol) en DCM (40 mL) se adiciona PDC (2376 mg, 6.32 mmol). Tras 3 horas la mezcla es filtrada a través de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1), secada sobre MgSO₄ anhidro y concentrada a presión reducida, rindiendo 646 mg (1.85 mmol, 76%) del aldehído (**181**).

5.3.2.5. Isomerización de (1S,4aR,6S,8aS)-(6-tert-butildimetilsililoxi-2-metilen-5,5,8a-trimetilperhidronaft-1-il)carbaldehído (181) con K₂CO₃.

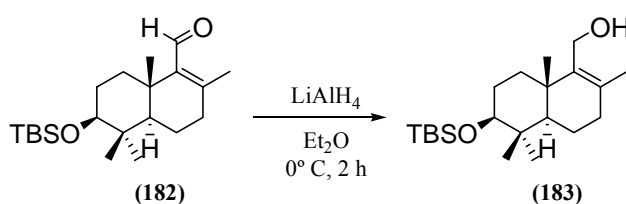


	181	K₂CO₃	MeOH	182
Pm(mg/mmol)	350	138	32	350
mmol	1.85	3.70		1.68
equivalentes	1	2		
mL			14.0	
Rendimiento				91%

Experimental

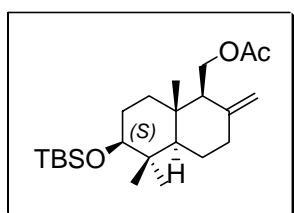
Compuesto 182. 647 mg de **181** (1.85 mmol) se diluyen en MeOH (14.0 mL) y se le adiciona K_2CO_3 (511 mg, 3.70 mmol) agitando a temperatura ambiente y bajo Ar. Tras 1 hora 30 minutos se evapora completamente el MeOH a presión reducida, el resto que queda se disuelve con H_2O (30 mL) y se extrae con *t*-BuOMe (3 x 50 mL). La fase etérea resultante es secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a presión reducida, rindiendo 589 mg (1.68 mmol, 91%) de **182**.

5.3.2.6. Reducción de (4aR,6S,8aS)-(6-*tert*-butildimetilsililoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaft-1-il)carbaldehído (182) con $LiAlH_4$.



	182	$LiAlH_4$	Et_2O	183
Pm(mg/mmol)	350	38	74	352
mmol	1.68	3.36		1.21
equivalentes	1	2		
mL			23.0	
Rendimiento				72%

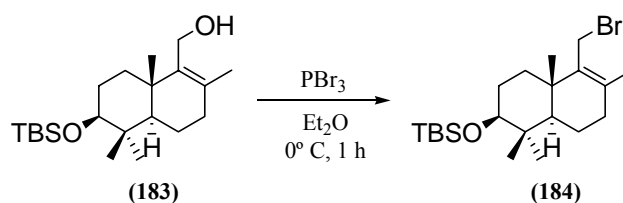
588 mg de **182** (588 mg, 1.68 mmol) se diluyen en Et_2O anhidro (23.0 mL) y se agitan a $0^\circ C$ bajo Ar. Posteriormente se adiciona $LiAlH_4$ triturado (128 mg, 3.36 mmol). Transcurridas 3 horas se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (50 mL) manteniendo la agitación y se añaden gota a gota H_2O (2.0 mL), NaOH 6N (6.0 mL) y nuevamente H_2O (8.0 mL). Se decanta la fase acuosa y se extrae con *t*-BuOMe (2 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se filtran a través de Na_2SO_4 y SiO_2 y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 1:1) rindiendo 426 mg (1.21 mmol, 72%) de **183**.



(4aR,6S,8aS)-(6-*tert*-butildimetilsililoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaft-1-il)metanol (183)

$[\alpha]_D^{20} = +94.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); IR (película): ν_{max} 3330, 2948, 2856, 1472, 1388, 161, 1254, 1104, 1069, 1005, 883, 835, 773 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.15 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz), 2.07-2.00 (2H, m), 1.82 (1H, dt, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.4$ Hz), 1.67 (3H, s), 1.65-1.00 (6H, m), 0.92 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85 (9H, s), 0.73 (3H, s), 0.01 (3H, s), -0.01 (3H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140.5, 124.0, 79.3, 58.2, 50.9, 39.4, 37.7, 34.9, 34.0, 28.6, 28.1, 25.9, 20.7, 19.2, 18.8, 18.1, 15.9, -3.8, -4.9 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.2695, encontrada: 375.2696.

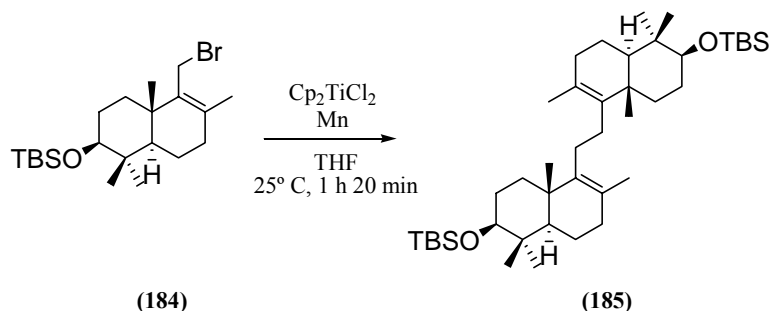
5.3.2.7. Bromación de (4aR,6S,8aS)-(6-*tert*-butildimetilsililoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaft-1-il)metanol (183) con PBr_3 .



	183	PBr_3	Et_2O	184
Pm (mg/mmol)	352	270.49	74	414
mmol	1.20	1.44		0.98
equivalentes	1	1.2		
mL		0.13	20	
δ (g/mL)		2.88		
Rendimiento				82%

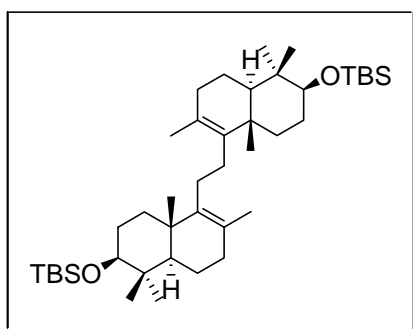
Sobre una disolución de **183** (421 mg, 1.20 mmol) en Et_2O anhidro (20 mL), con agitación, a 0°C y bajo Ar, se adiciona PBr_3 (0.51 mL, 0.13 mmol). Transcurrida 1 hora se diluye la mezcla con *t*-BuOMe (30 mL) manteniendo la agitación y se añade H_2O (50 mL). Se decantan las fases y la acuosa se extrae la mezcla con con *t*-BuOMe (3 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/*t*-BuOMe, 4:1) rindiendo 407 mg (0.98 mmol, 82%) de **184**.

5.3.2.8. Homoacoplamiento de (4aR,6S,8aS)-1-brometil-6-*tert*-butildimetilsililoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno (184) mediado por Cp₂TiCl.



	184	Cp ₂ TiCl ₂	Mn	THF	185
Pm (mg/mmol)	414	249.2	54.9	72	670
mmol	0.98	0.20	7.84		0.37
equivalentes	1	0.2	8		
mL				33	
Rendimiento					75%

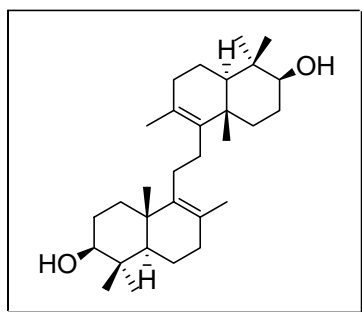
Homoacoplamiento de 184. Tras someter el bromuro **184** (406 mg, 0.98 mmol) a las condiciones del procedimiento de homoacoplamiento de bromuros alílicos mediado por Ti^{III}, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (hexano 100%) rindiendo 245 mg (0.37 mmol, 75%) de **185**.



(4aR,6S,8aS)-5,5'-Etilen-bis-(6-*tert*-butildimetilsililoxi-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno) (185)

IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 2935, 2856, 1583, 1462, 1359, 1257, 1104, 1070, 1030, 935, 885, 835, 773 cm^{-1} ; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.18 (2H, dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz), 2.10-1.90 (8H, m), 1.86 (2H, dt, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.5$ Hz), 1.63 (6H, s), 1.61-1.00 (12H, m), 0.95 (6H, s), 0.89 (6H, s), 0.87 (18H, s), 0.75 (6H, s), 0.03 (6H, s), 0.02 (6H, s) ppm; ¹³C RMN

Experimental



β -Onocerina

$[\alpha]_D^{20} = +91.6^\circ$ (c 0.4, CHCl_3); IR (película): $\nu_{\text{máx}}$ 3396, 2927, 2856, 1713, 1453, 1375, 1260, 1097, 1028, 757 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.24 (2H, dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz), 2.12-1.90 (8H, m), 1.66 (6H, s), 1.75-1.23 (14H, m), 1.00 (6H, s), 0.96 (6H, s), 0.80 (18H, s) ppm; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140.7, 126.8, 78.9, 51.0, 38.9, 38.8, 35.7, 34.3, 28.7, 28.2, 27.9, 20.7, 20.5, 18.9, 15.5 ppm; HRFABMS: calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3709, encontrada: 465.3700.

V. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

-El estudio de la oxidación alílica de diferentes monoterpenos acíclicos con SeO₂ en presencia de *t*-BuOOH en DCM a 0° C, conduce a la obtención de los 10-hidroxi-derivados con rendimientos del orden del 70%, reutilizando una vez el material de partida que queda sin reaccionar. Este método no puede ser extrapolado a terpenos de tamaño mayor, puesto que no se obtienen buenas selectividades.

-El tratamiento de terpenoides como acetato de geranilo (**1**) y geranilacetona (**13**) con Pd(CO₂CF₃)₂ en presencia de *p*-benzoquinona y *o*-metoxiacetofenona, permite funcionalizar selectivamente el extremo de la cadena hacia acetoxi- o metoxiderivados alílicos, empleando AcOH o MeOH como disolvente respectivamente. El empleo de MeOH conduce a los mejores rendimientos, que pueden superar el 60%.

-Se obtienen derivados clorados alílicos con muy elevada regioselectividad y con excelentes rendimientos sobre el isopropilideno terminal de poliprenoides acíclicos empleando NCS y PhSeCl catalítico. Esta metodología es compatible con la presencia de grupos funcionales en el material de partida. Ha sido probada su utilidad en la eficiente síntesis de los dihidroxi-terpenoides 12-hidroxifarnesol (**34**) y 16-hidroxigeranilgeraniol (**37**).

-Dihidroxilaciones asimétricas mediante empleo de las condiciones de reacción de Sharpless en terpenos de diferente longitud de cadena y funcionalización en el extremo permiten obtener de manera enantioselectiva, con rendimientos que van de moderados a excelentes y altos excesos enantioméricos, epóxidos de la serie natural.

-Las ciclaciones radicalarias mediadas por Ti^{III} de epoxipoliprenos que posean ésteres α,β -insaturados como aceptores de radicales conducen, vía procesos *5-exo-trig*, a anillos de 5 eslabones. Los rendimientos son del orden de un 20-25% mayores que en procesos *6-endo-trig*, que conducen hasta anillos de 6 eslabones. Si se emplean sustratos funcionalizados en la posición α respecto al oxirano, las ciclaciones conducen a terpenoides carbocíclicos doblemente funcionalizados en el anillo **A** con aceptables rendimientos. En estos casos se observa además una buena diastereoselectividad, disponiéndose el grupo CH₂OTBS preferentemente ecuatorial. Así, esta metodología permite un fácil acceso hacia la obtención de intermedios avanzados en la síntesis de terpenoides polifuncionalizados y terpenoides con esqueletos inusuales.

Conclusiones

-El tratamiento de viniloxiranos con cantidades subestequiométricas de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ en presencia del sistema $\text{TMSCl}/\text{colidina}$ conduce, con un buen control regio- y (*E*)-estereoselectivo, y excelentes rendimientos, hasta los productos de homoacoplamiento. Esta nueva reacción de formación de enlaces C-C, compatible con numerosos grupos funcionales, transcurre a través de un proceso $\text{S}_{\text{N}}2'$ entre una especie de aliltitanio intermedia y el viniloxirano de partida. Esta metodología puede ser empleada para la preparación rápida y eficiente de valiosos intermedios en síntesis orgánica, así como nuevos e interesantes homólogos de productos naturales, como los homoonoceranos.

-Las ciclaciones radicalarias transanulares mediadas por Ti^{III} de 4,5-epoxicariofileno-derivados conducen eficientemente hacia sesquiterpenoides de esqueleto tricíclico, con buenos rendimientos y estereoselectividades. Los alcoholes obtenidos originan fácilmente por oxidación cetonas con interesantes propiedades aromáticas.

-La síntesis del ciclo de cinco eslabones correspondiente al esqueleto central de Toxicol-A puede ser afrontada, con buenos rendimientos, a través de un proceso de ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} de un epoxipolipreno convenientemente funcionalizado. En el proceso de ciclación 5-*exo*-trig se produce un alto estereocontrol para dos de los tres estereocentros que se forman.

-La síntesis enantioselectiva de β -onoceradieno (**177**) y β -onocerina (**186**) puede ser abordada a través del homoacoplamiento mediado por Ti^{III} de bromuros alílicos convenientemente funcionalizados, obteniéndose los productos deseados de manera regioselectiva y con buenos rendimientos. Para **177** se parte de (-)-drimenol natural y para **186** de acetato de (2*E*,6*E*)-farnesilo, empleando la metodología de preparación asimétrica de epóxidos y subsiguiente ciclación radicalaria mediada por Ti^{III} . Se pone de manifiesto la utilización de un mismo reactivo, $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$, para realizar reacciones de formación de enlaces C-C completamente diferentes.

-The study of the allylic oxidation of different acyclic monoterpenes with SeO₂ in the presence of *t*-BuOOH in DCM at 0° C, leads to the formation of the corresponding 10-hydroxyderivatives with yields around 70% based on recovered starting material. Unfortunately, no good selectivities were obtained when higher terpenes were used as starting substrates.

-The treatment of terpenoids as geranyl acetate (**1**) and geranylacetone (**13**) with Pd(CO₂CF₃)₂, in the presence of *p*-benzoquinone and *o*-methoxyacetophenone, permits the functionalization of the terminal double bond. Thus, the corresponding acetoxy- and methoxyderivatives were obtained when AcOH and MeOH were used, respectively, as solvents. Best yields, around 60%, were obtained employing MeOH.

-Allyl chlorodrivatives as result of the regioselective halogenation of the terminal isopropylidene of different acyclic polyprenoids can be efficiently obtained using NCS and catalytic PhSeCl. This methodology is compatible with presence of different functionalities in the starting material. The first applications of this protocol include the facile synthesis of 12-hydroxyfarnesol (**34**) and 16-hydroxygeranylgeraniol (**37**).

-Asymmetric dihydroxylations using Sharpless protocol on different acyclic terpenoids permit to obtain epoxides of the natural series with high enantiomeric excesses and yields varying from moderate to excellent.

-Ti^{III}-mediated radical cyclizations of epoxydiprenes possessing α,β -unsaturated esters as radical acceptors lead, via 5-*exo*-trig processes, to cyclization compounds containing five-membered rings. The yields obtained are around 25% higher than those found when a six-membered ring is created via a 6-*endo*-trig process. When substrates functionalized in α position to the oxirane ring of the acyclic polyprene are used as starting materials, carbocyclic terpenoids doubly functionalized in the **A** ring are obtained with acceptable yields. In these cases, it is also observed a good diastereoselectivity with the major stereoisomers presenting the CH₂OTBS group disposed equatorially. Thus, this methodology permits an easy access to advanced intermediates in the synthesis of both polyfunctionalized terpenoids and terpenoids possessing unusual skeletons.

Conclusions

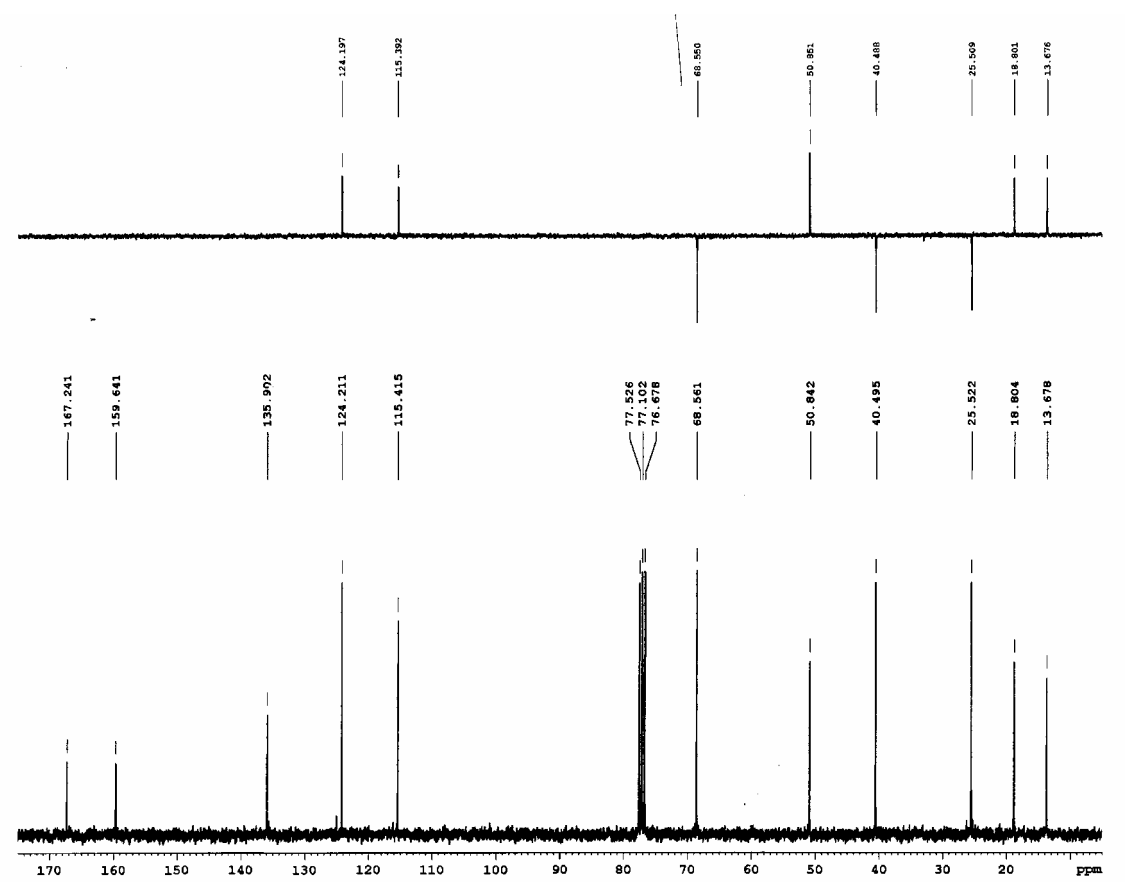
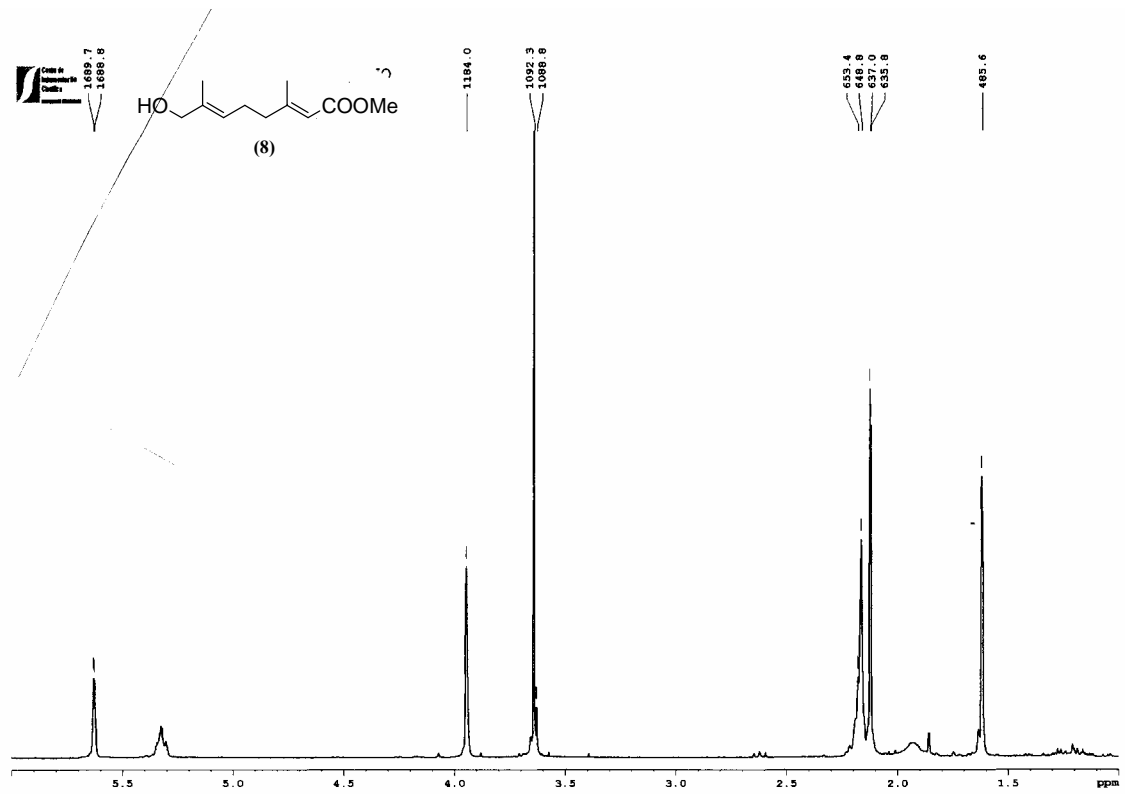
-The treatment of vinyloxiranes with substoichiometric quantities of Ti^{III} , in the presence of TMSCl and collidine, leads, with regio- and *E*-diastereoselectivity control, to excellent yields of the corresponding homocoupling products. This new carbon-carbon bond-forming reaction, which is compatible with different functional groups, takes place via a S_N2' process between an allyltitanium species and the starting vinyloxyepoxide. This methodology can be used for the rapid and efficient formation of highly valuable intermediates for organic synthesis, as well as new interesting homologues of natural products, as homoonoceranones.

-The Ti^{III} -mediated transannular radical cyclization of 4,5-epoxycaryophyllene derivatives leads to sesquiterpenes possessing tricyclic skeletons with good yields and stereoselectivities. The thus-obtained alcohols can be easily transformed to the corresponding ketones, which possess interesting fragrant properties

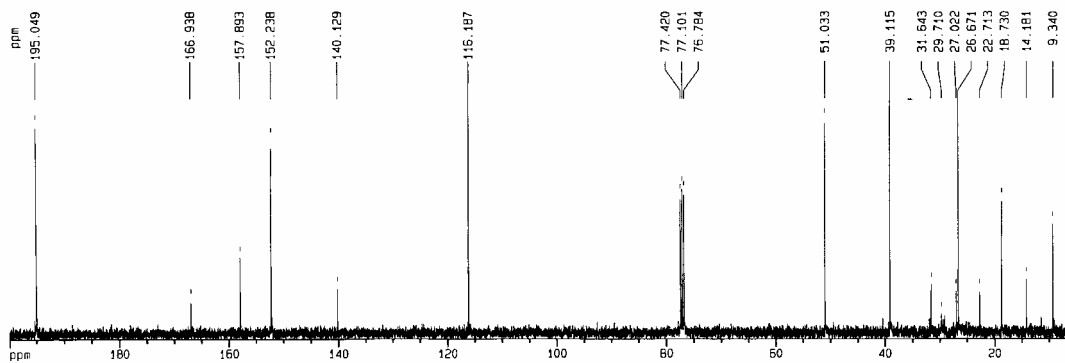
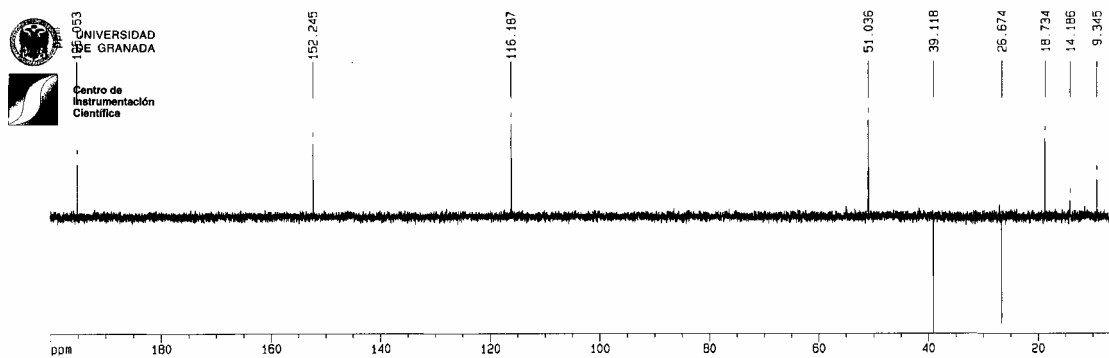
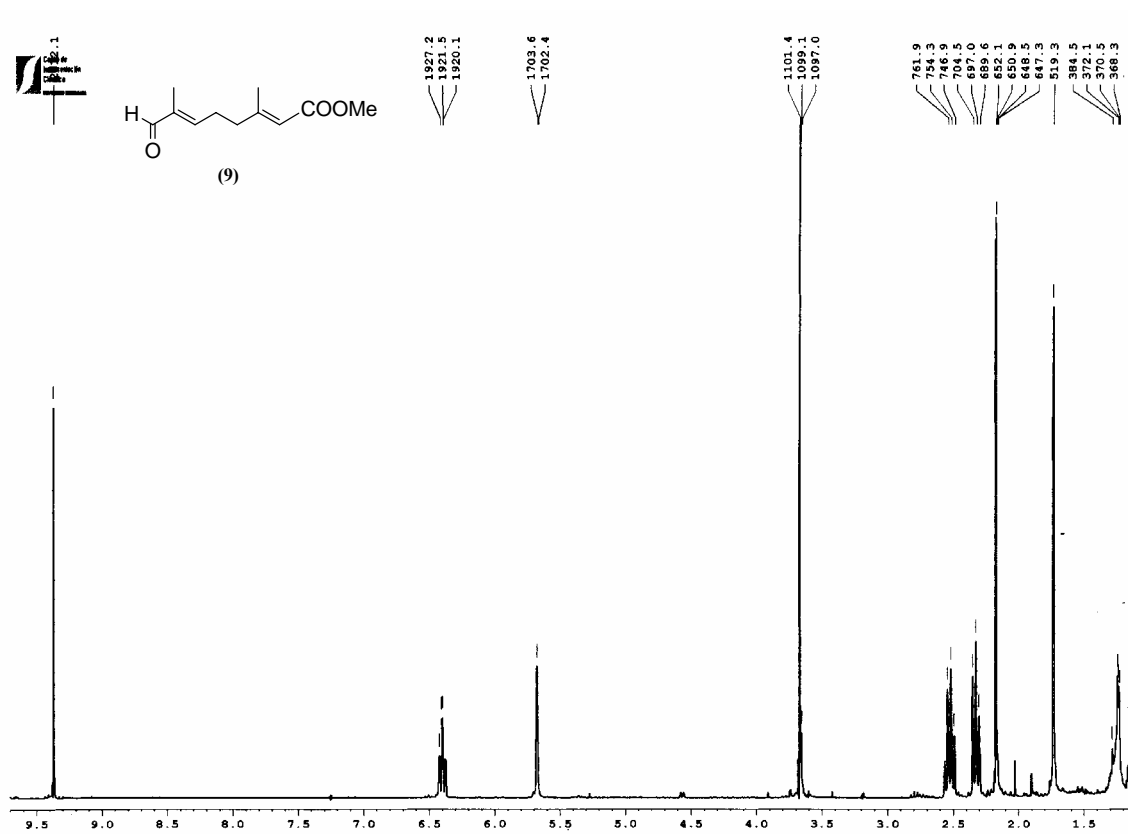
-The synthesis of the five-membered ring included in the central skeleton of toxicol-A can be addressed via Ti^{III} -mediated radical cyclization of suitably functionalized epoxyterpenes. The corresponding cyclization proceeds with a high stereocontrol for two out of the three stereocentres created in the process.

-The enantioselective synthesis of β -onoceradiene (**177**) and β -onocerine (**186**) can be realized with good yields via Ti^{III} -mediated regioselective homocoupling of allylic bromides suitably functionalized. (-)-Drimenol was used as starting material for the synthesis of **177**, whilst (2*E*,6*E*)-farnesyl acetate was the precursor of **186**. The latter synthesis made use of the Sharpless asymmetric dihydroxylation protocol to induce enantioselectivity in the process. The radical cyclization of the corresponding epoxide originated the required bicyclic structure. This synthetic strategy constituted an interesting example of the use of the same reagent, $Cp_2Ti^{III}Cl$, to achieve two completely different carbon-carbon bond-forming reactions

VI. ESPECROSCOPIA



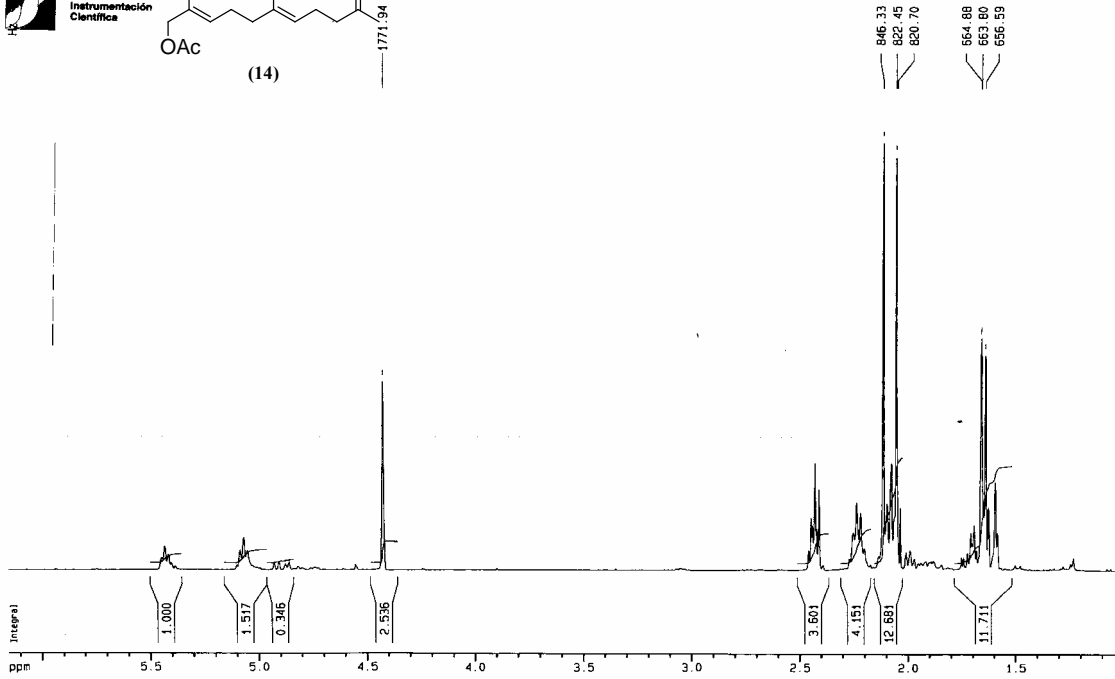
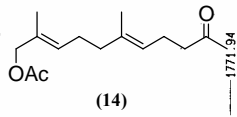
Espectroscopía





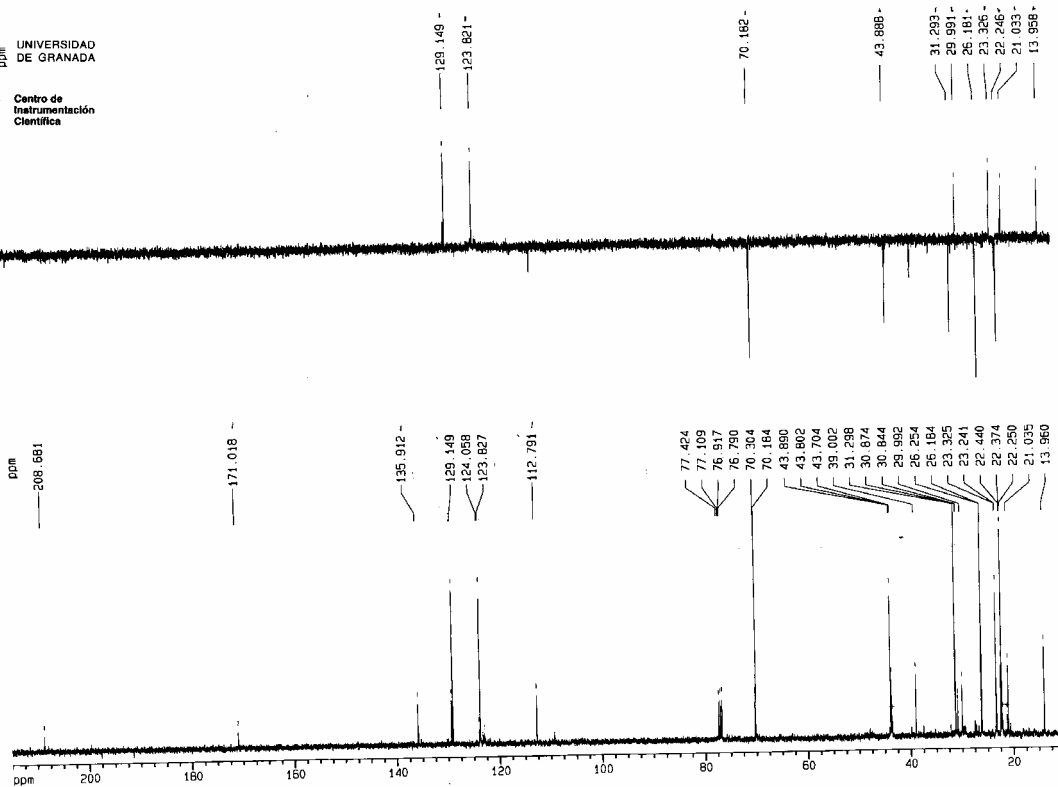
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica

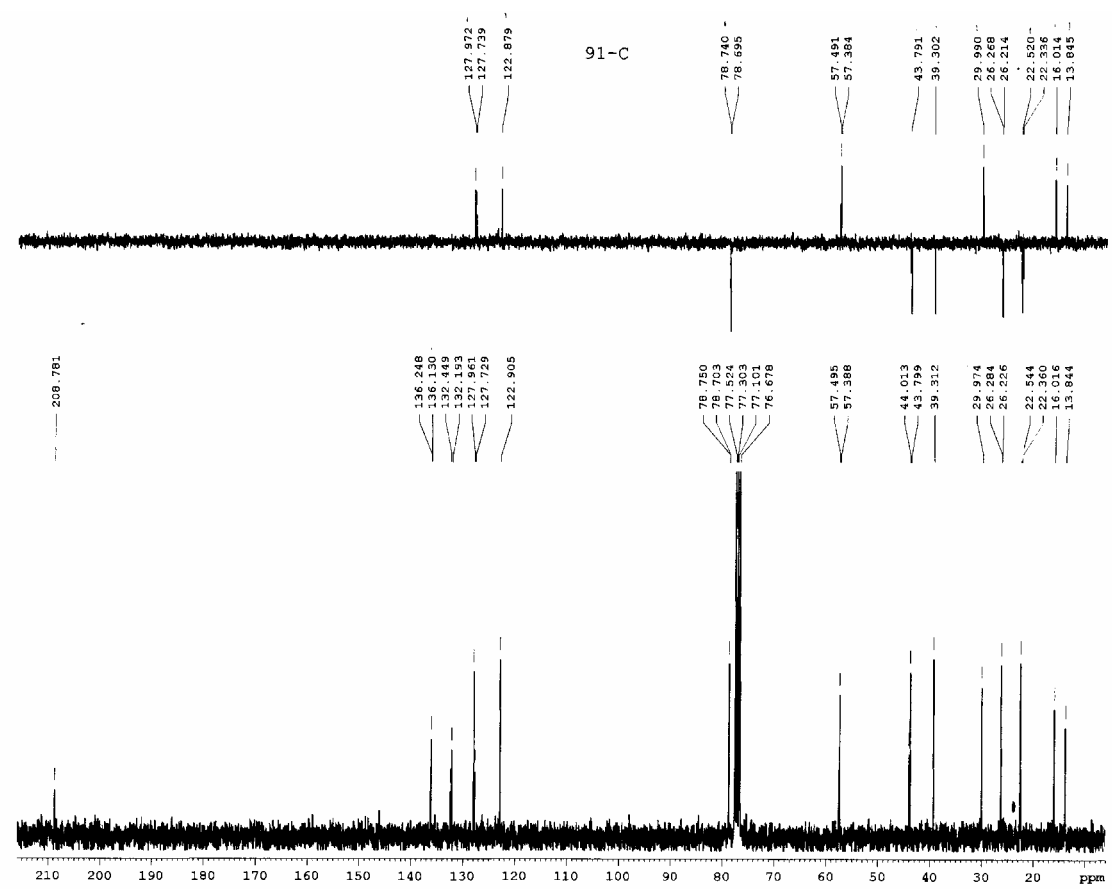
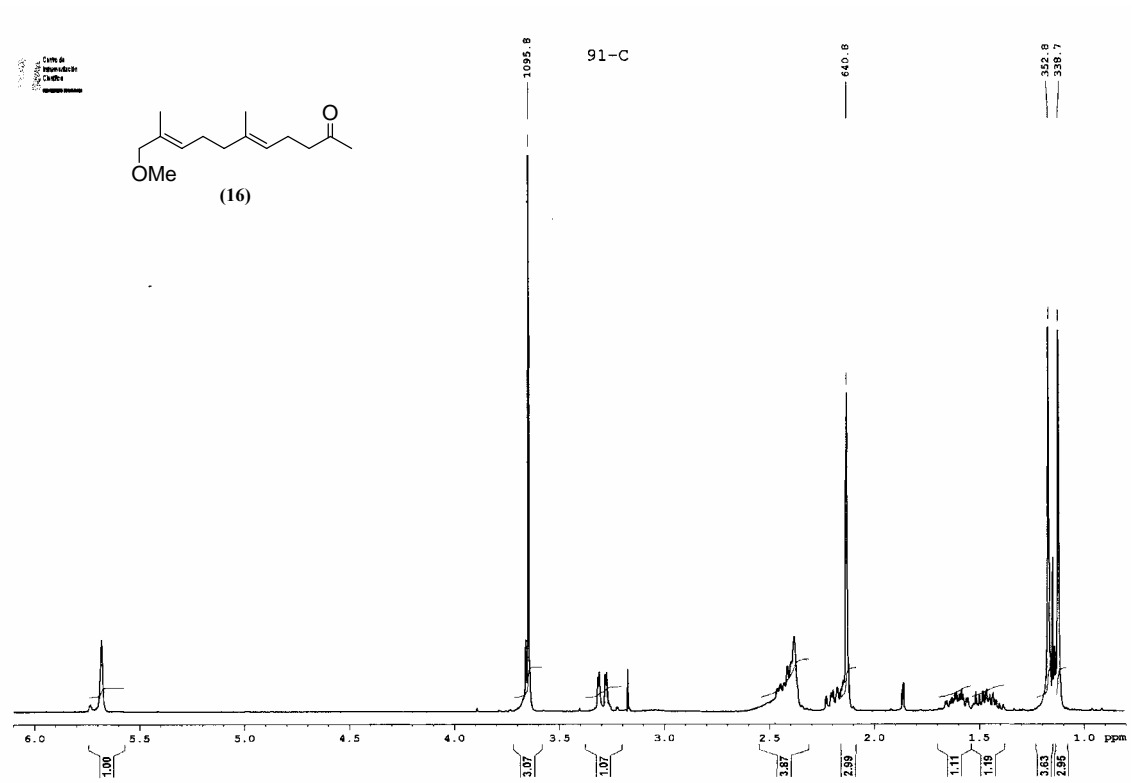


UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica

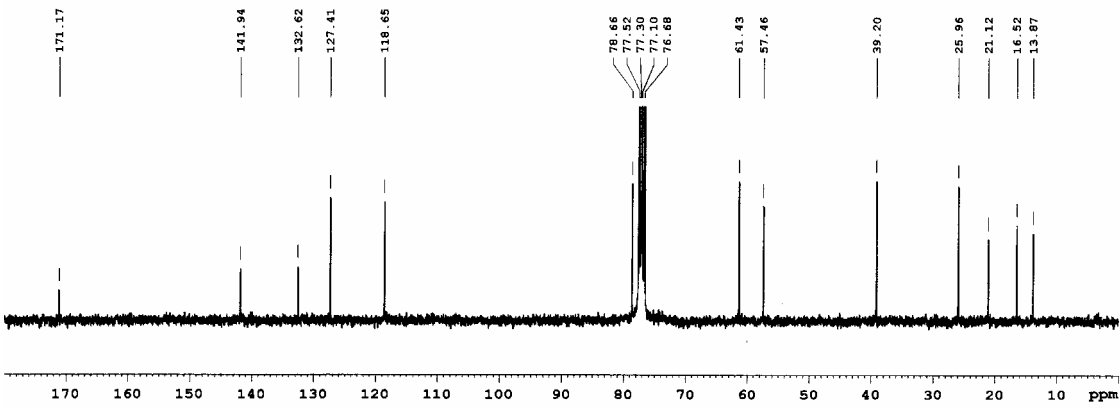
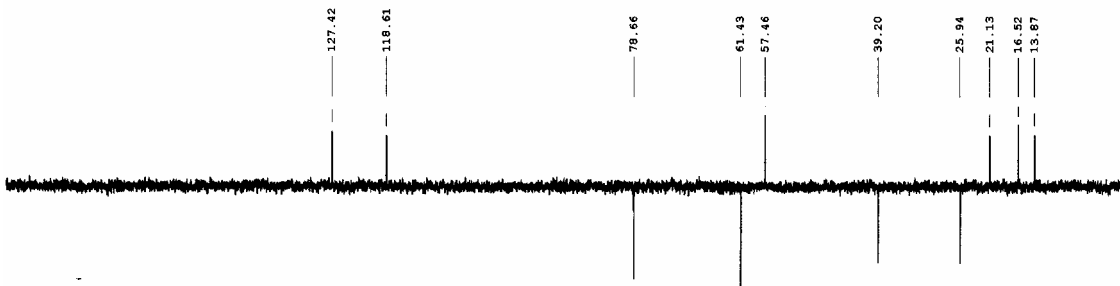
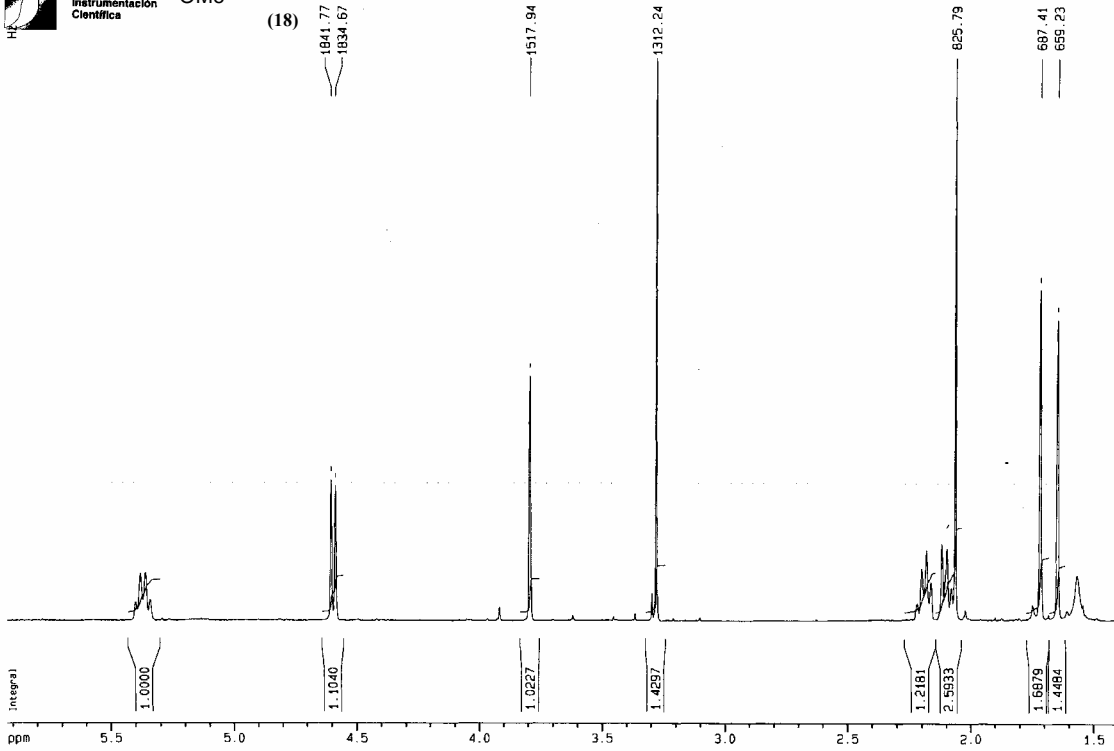
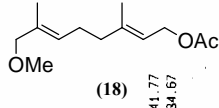


Espectroscopía



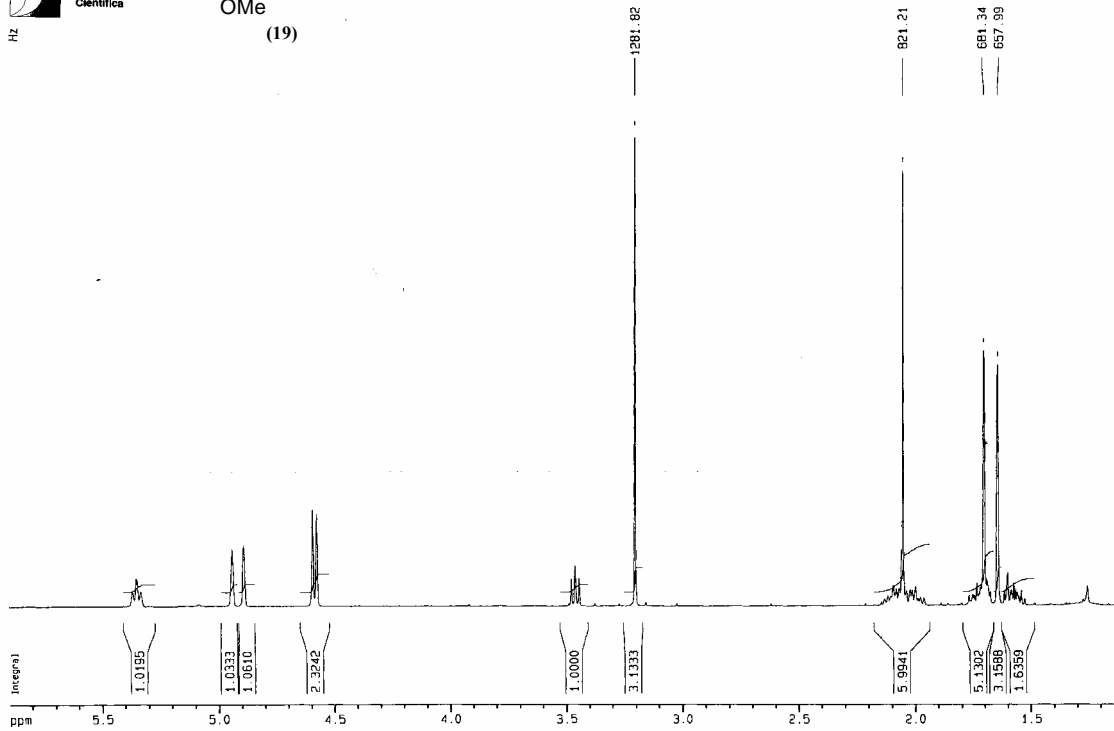
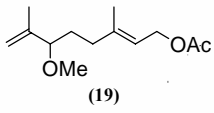


UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica

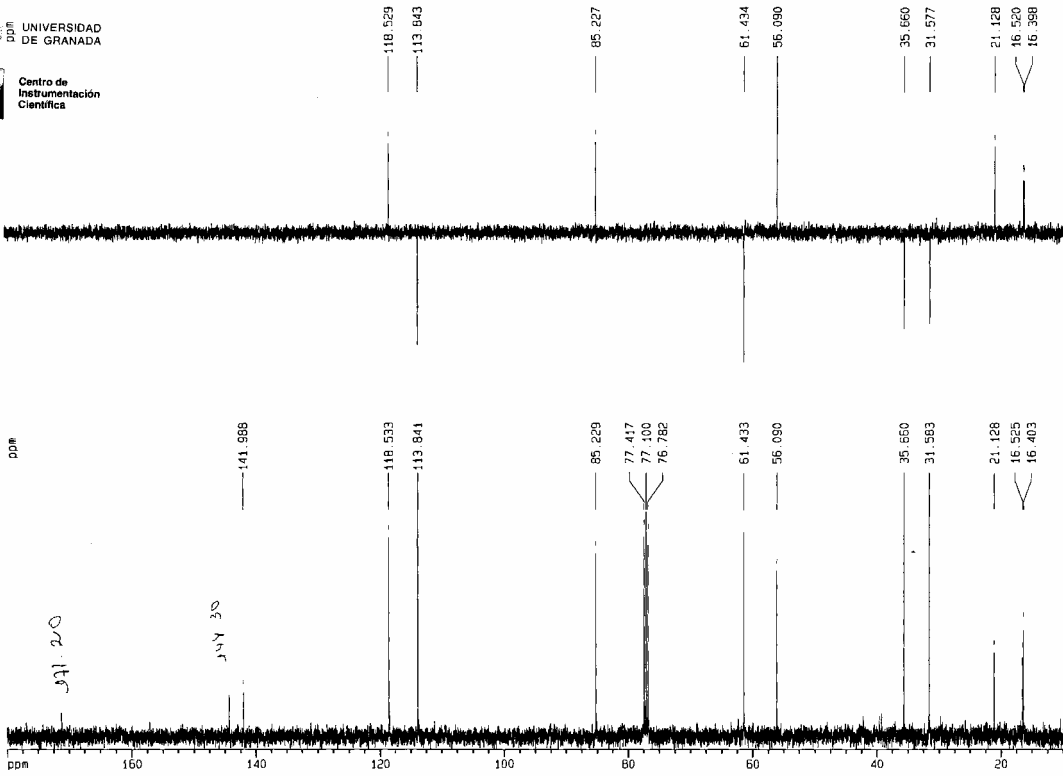


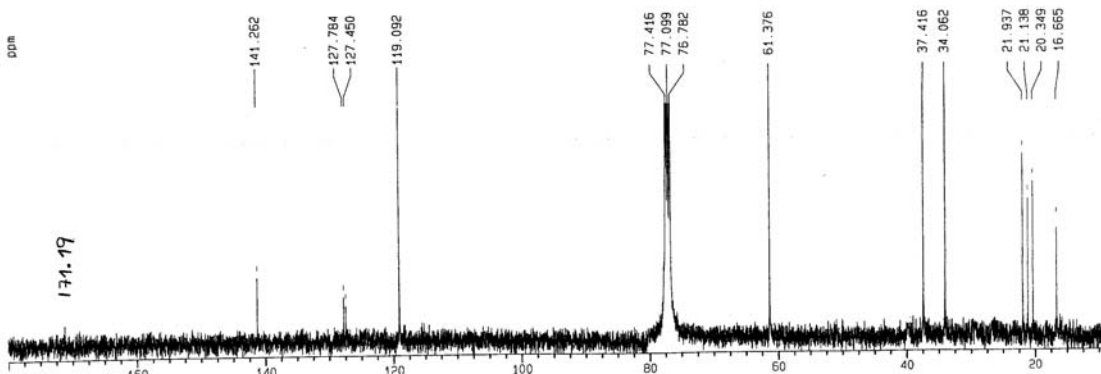
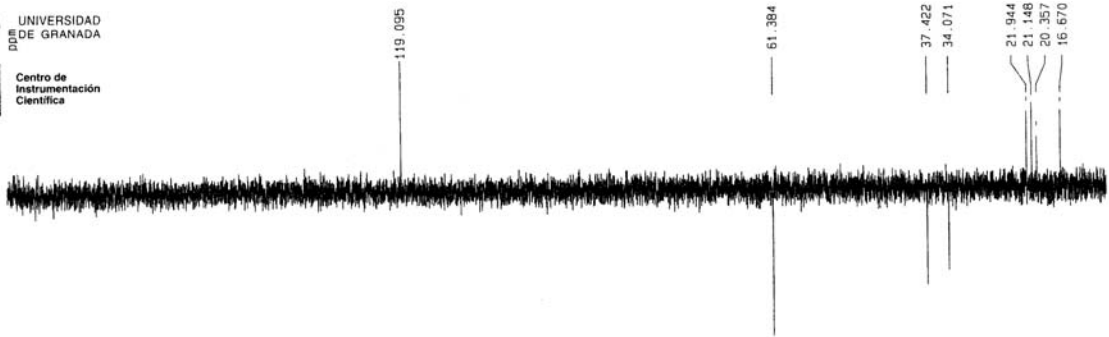
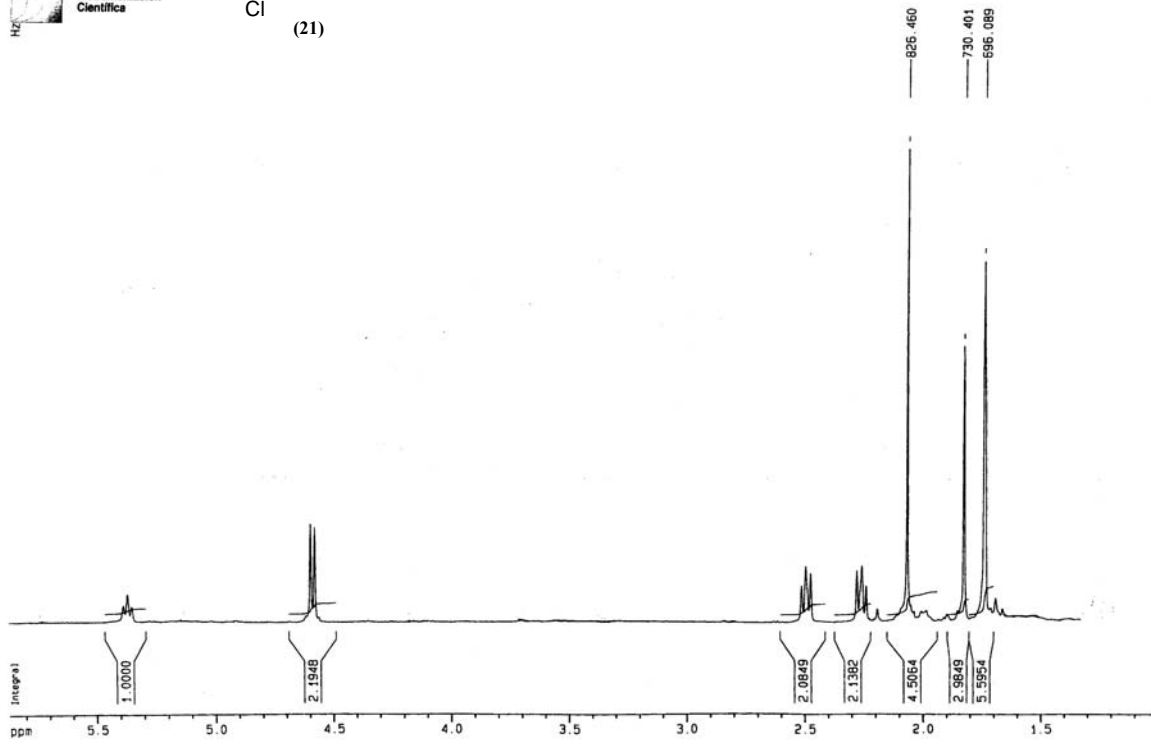
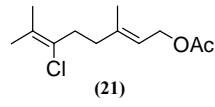


UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica

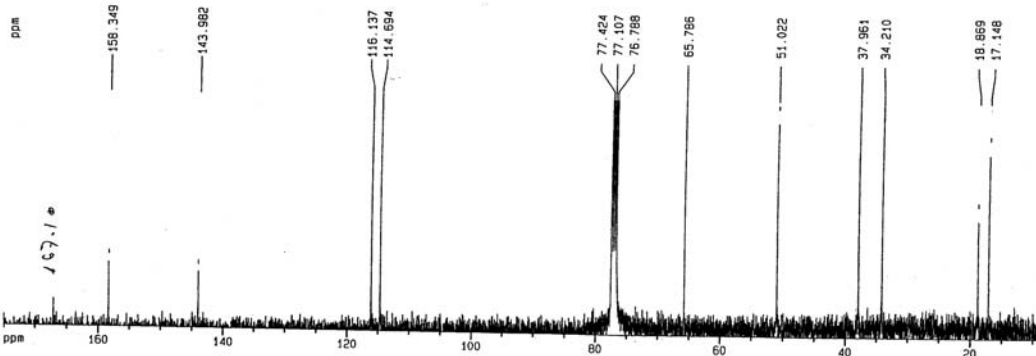
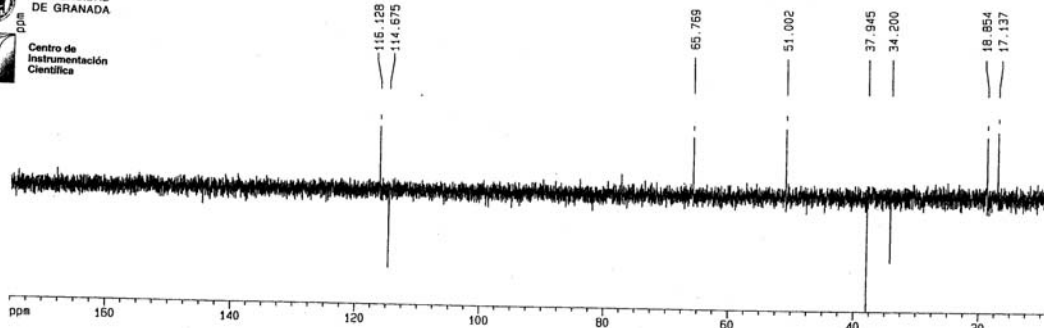
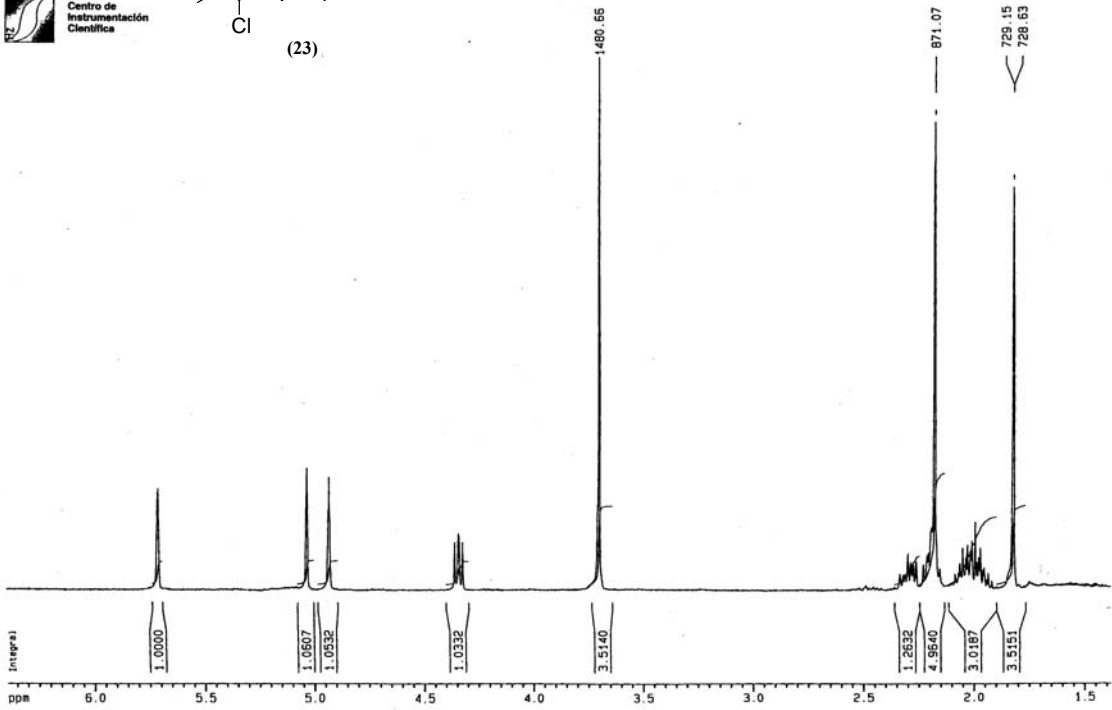
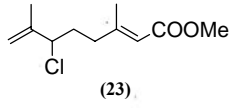


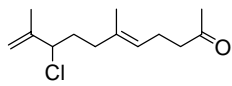
UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica



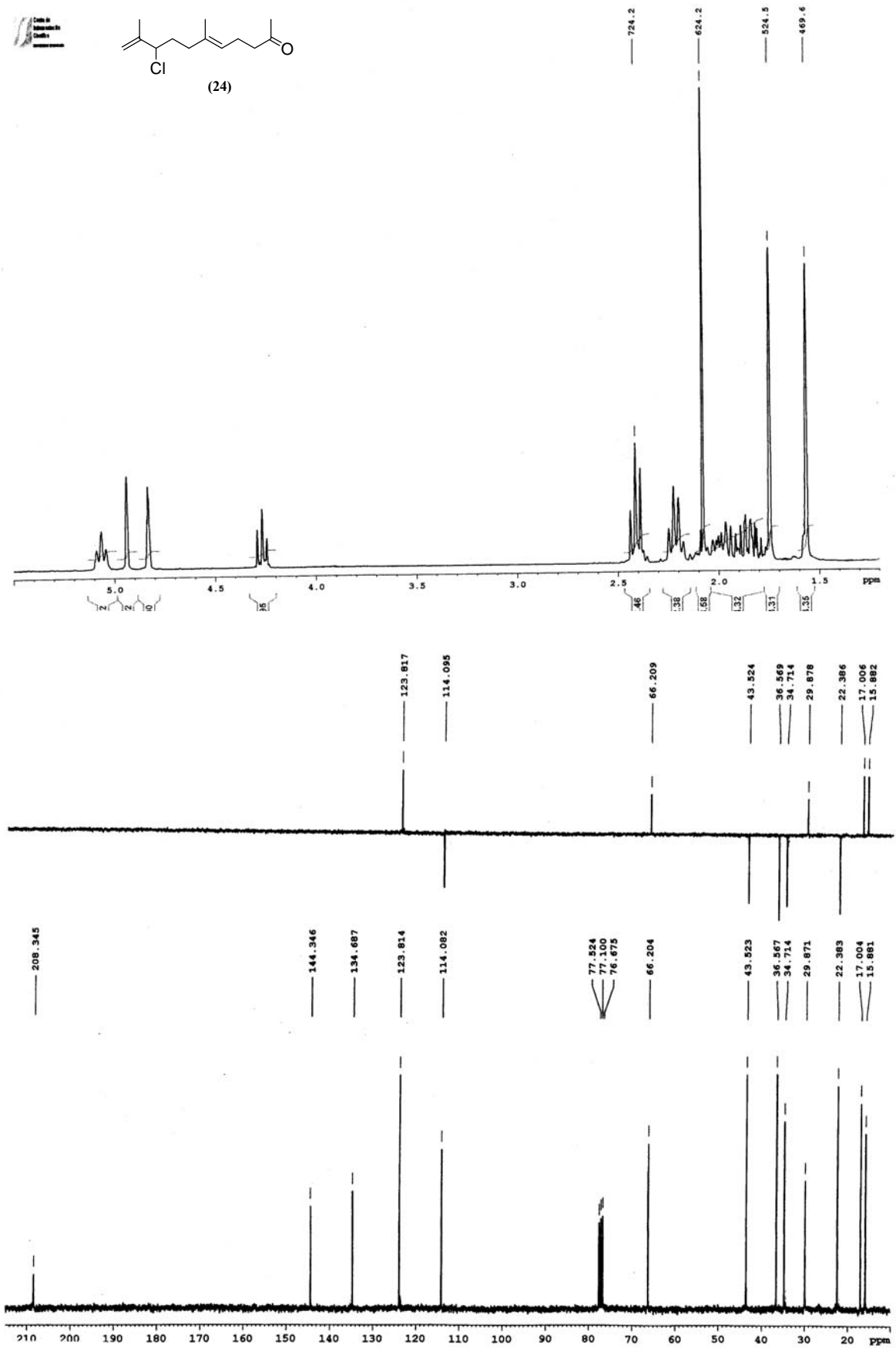


Espectroscopía

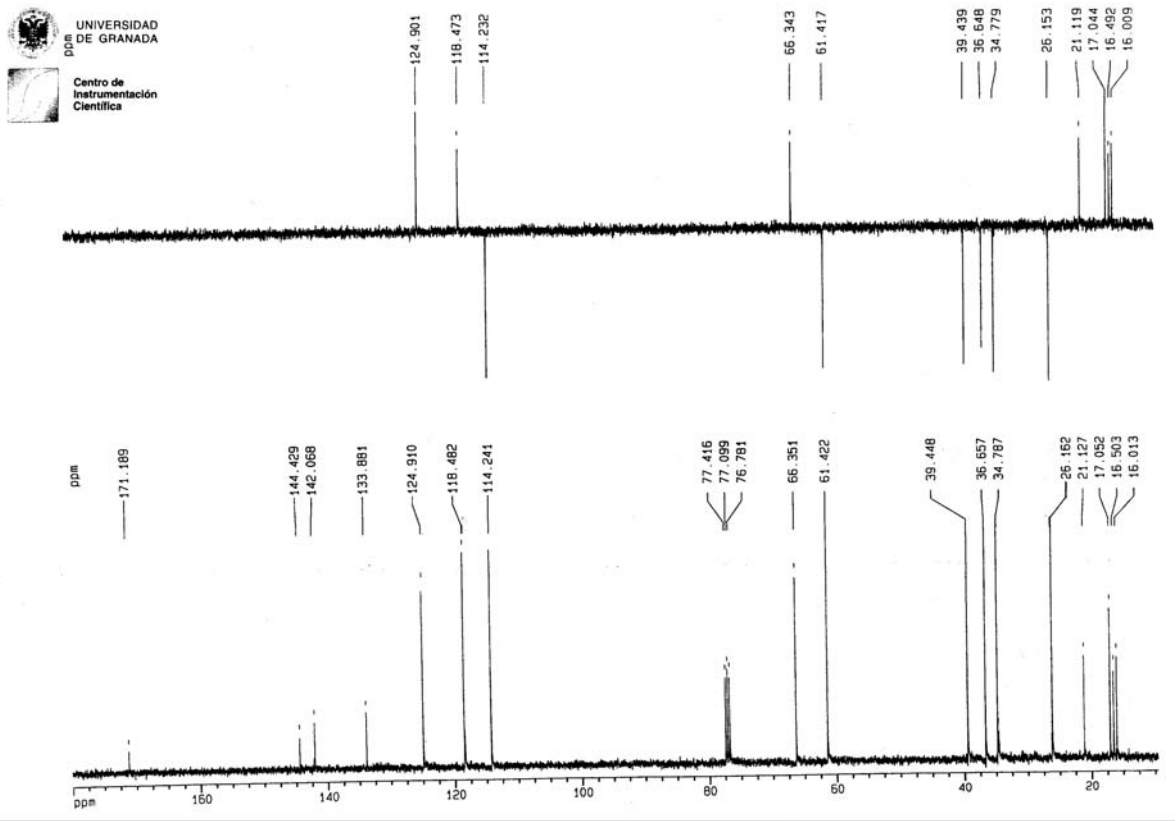
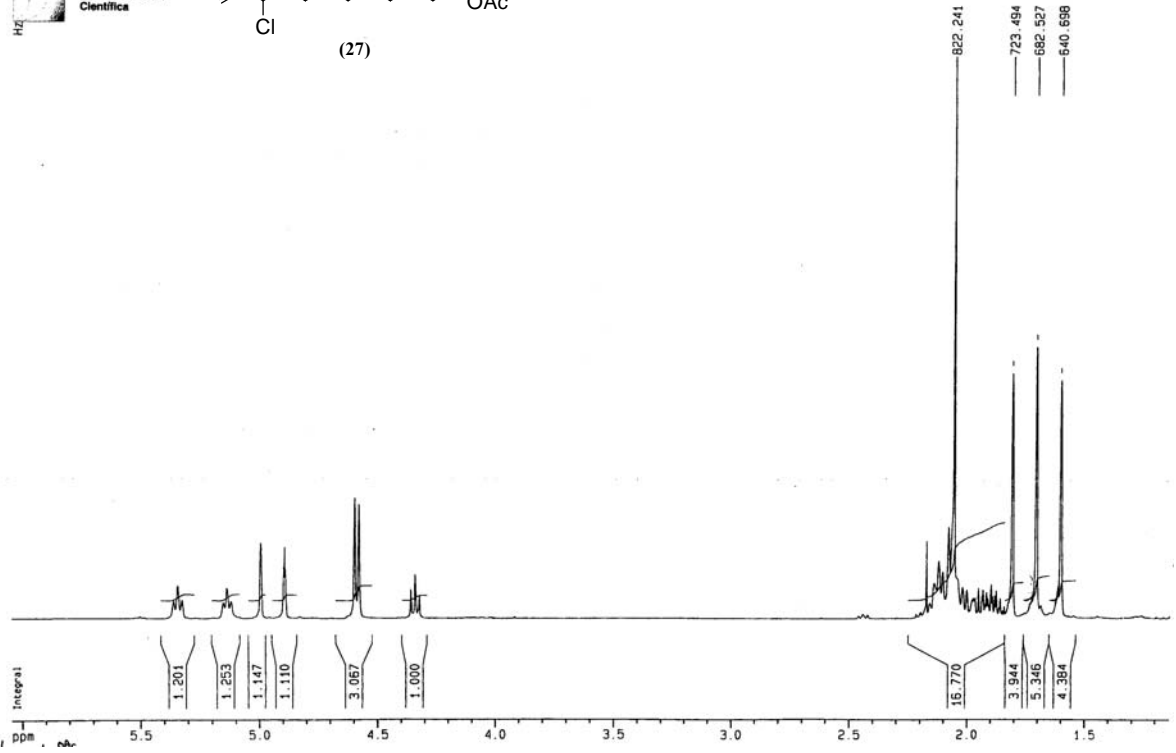
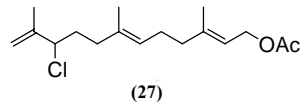


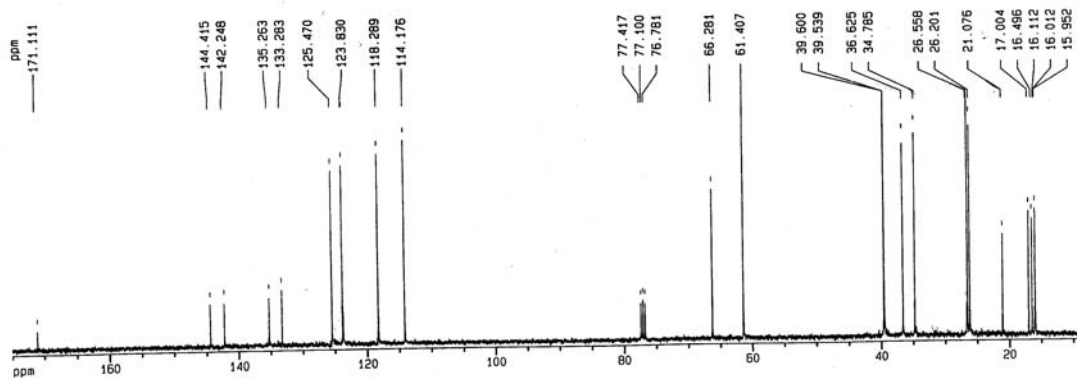
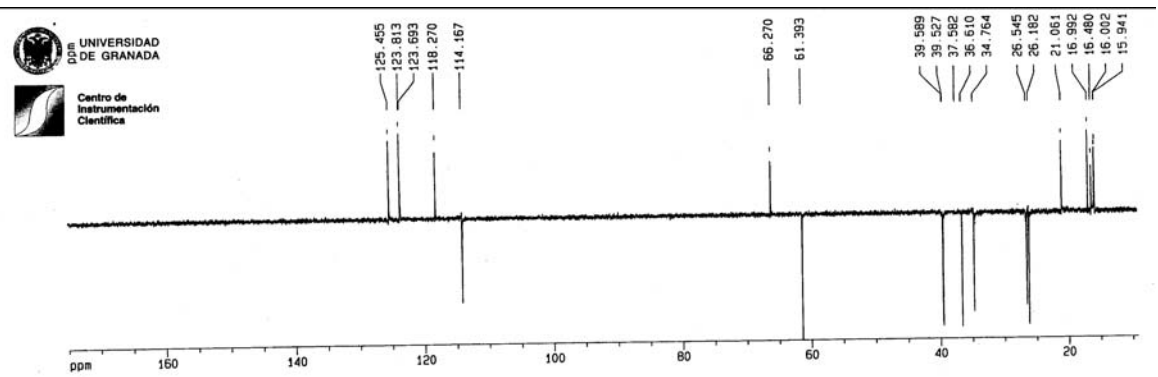
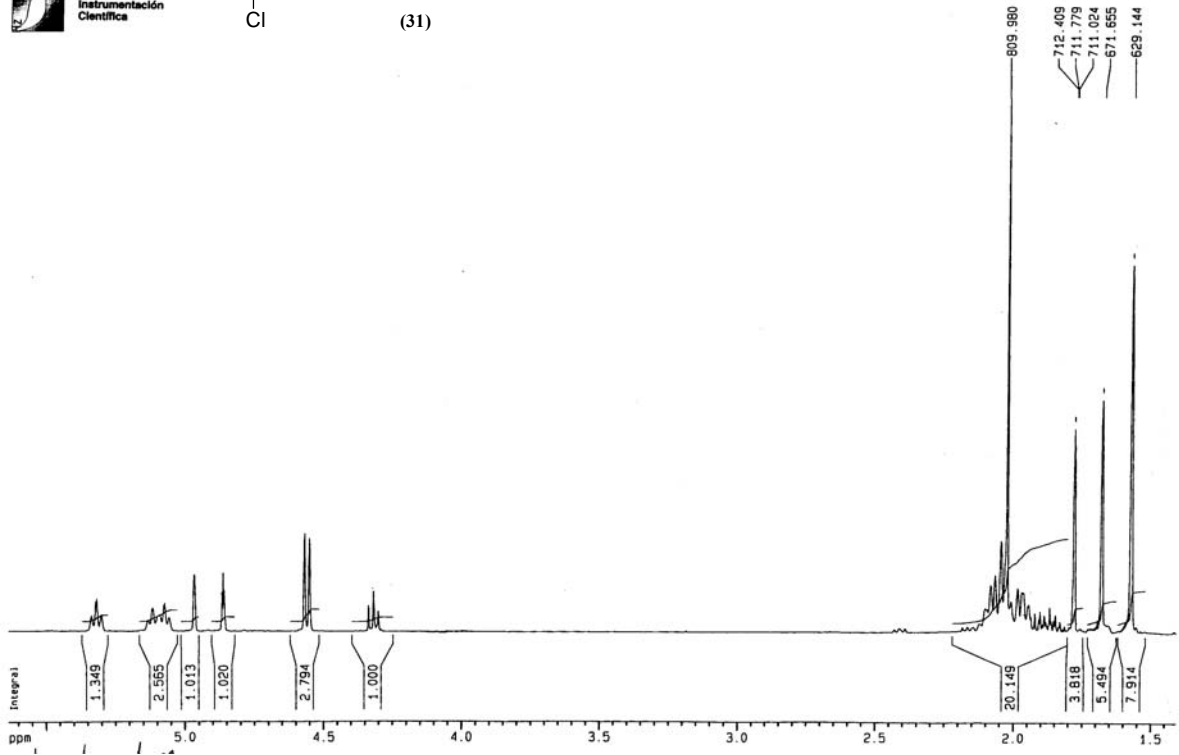
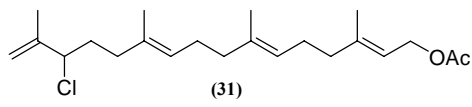


(24)

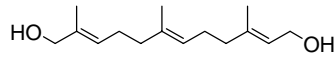


Espectroscopía





Espectroscopía

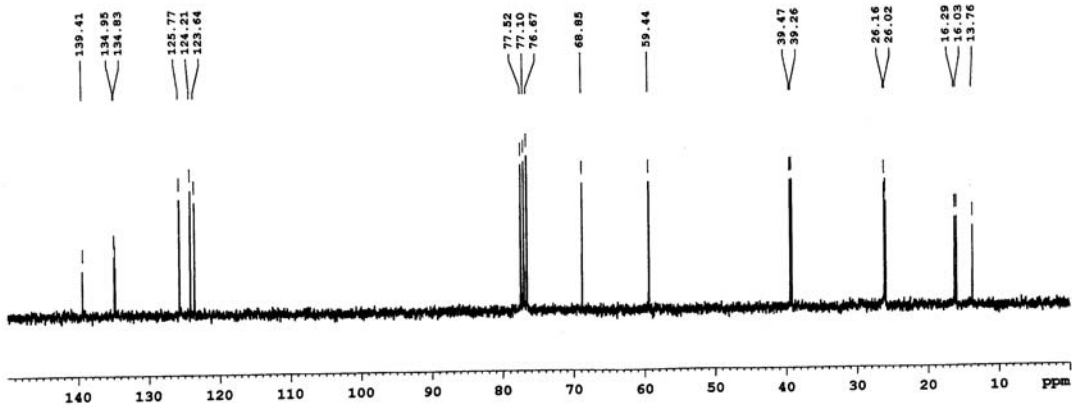
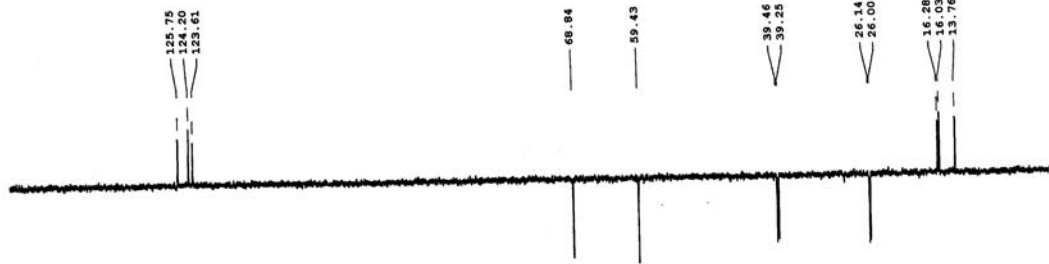
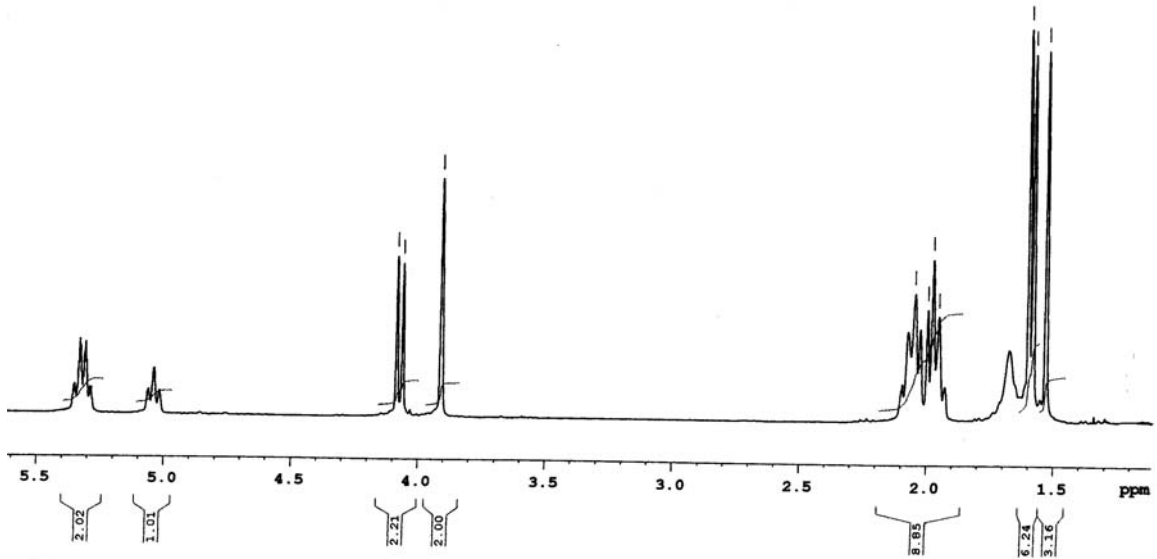


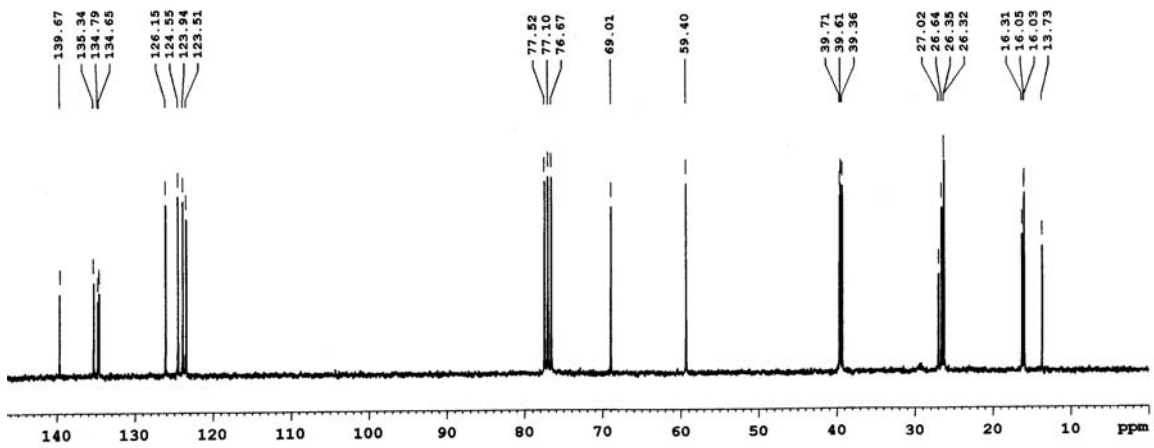
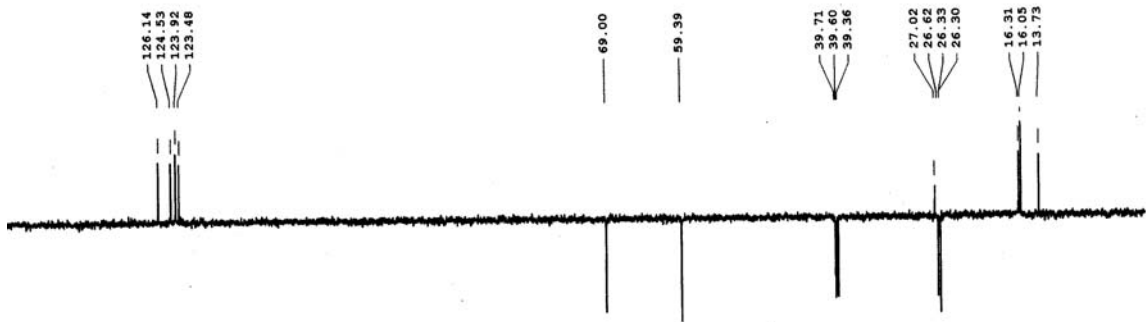
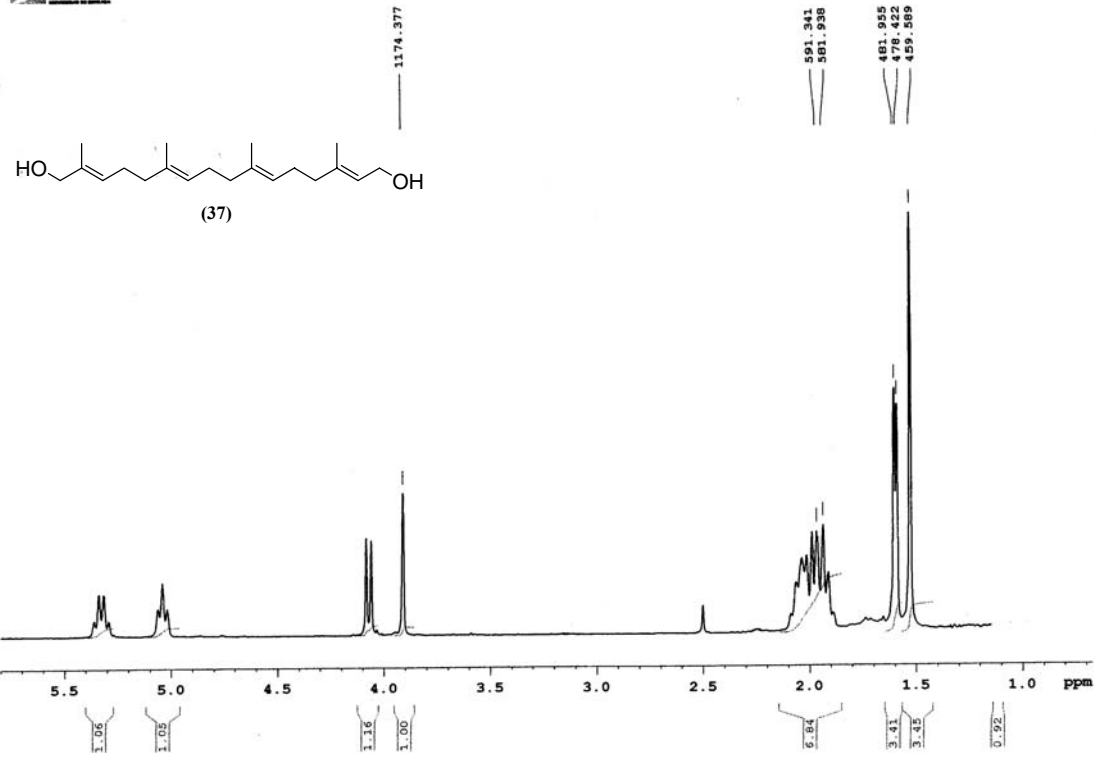
(34)

1226.205
1219.335
1173.901

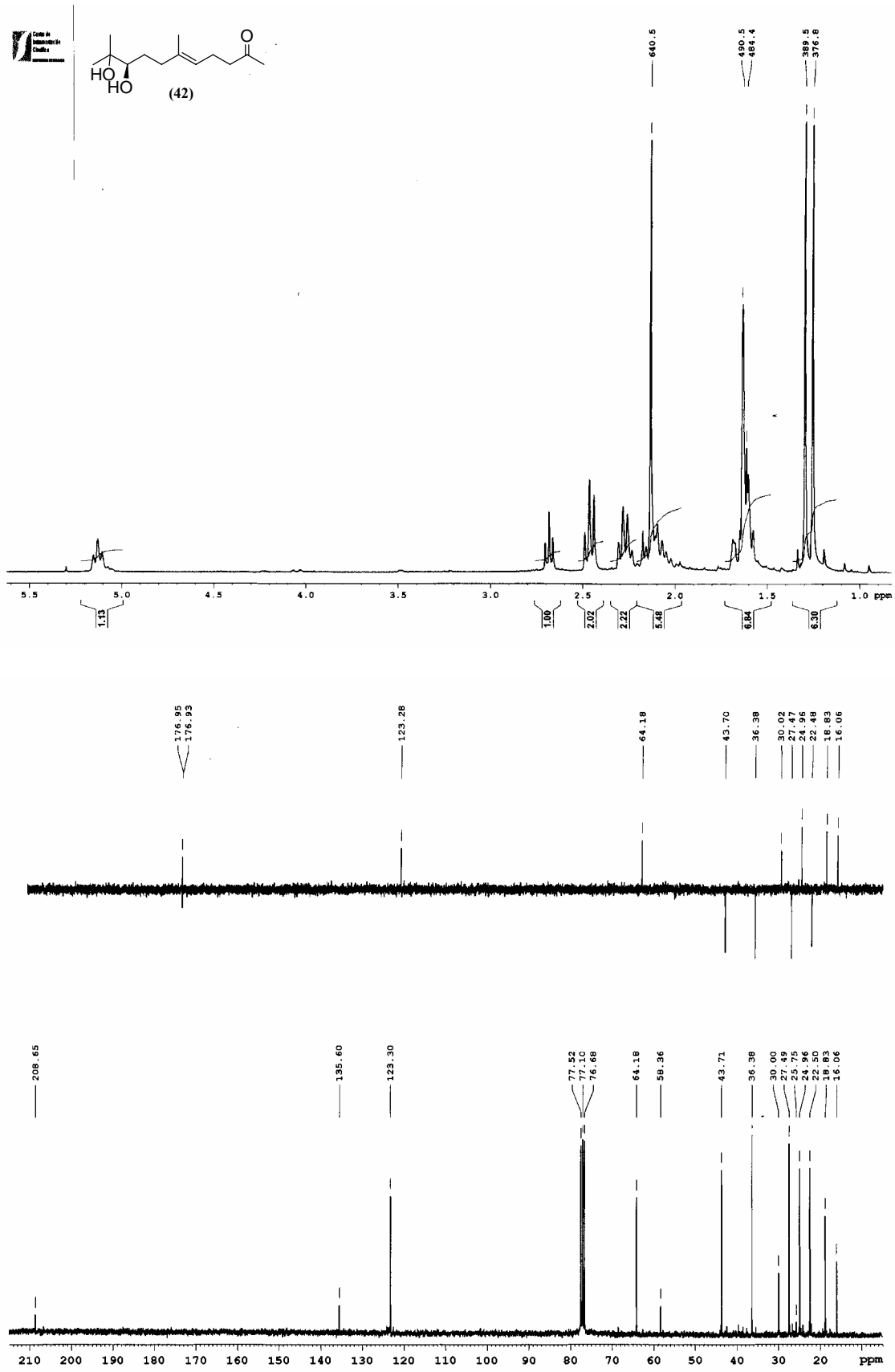
614.994
599.859
593.763
586.634

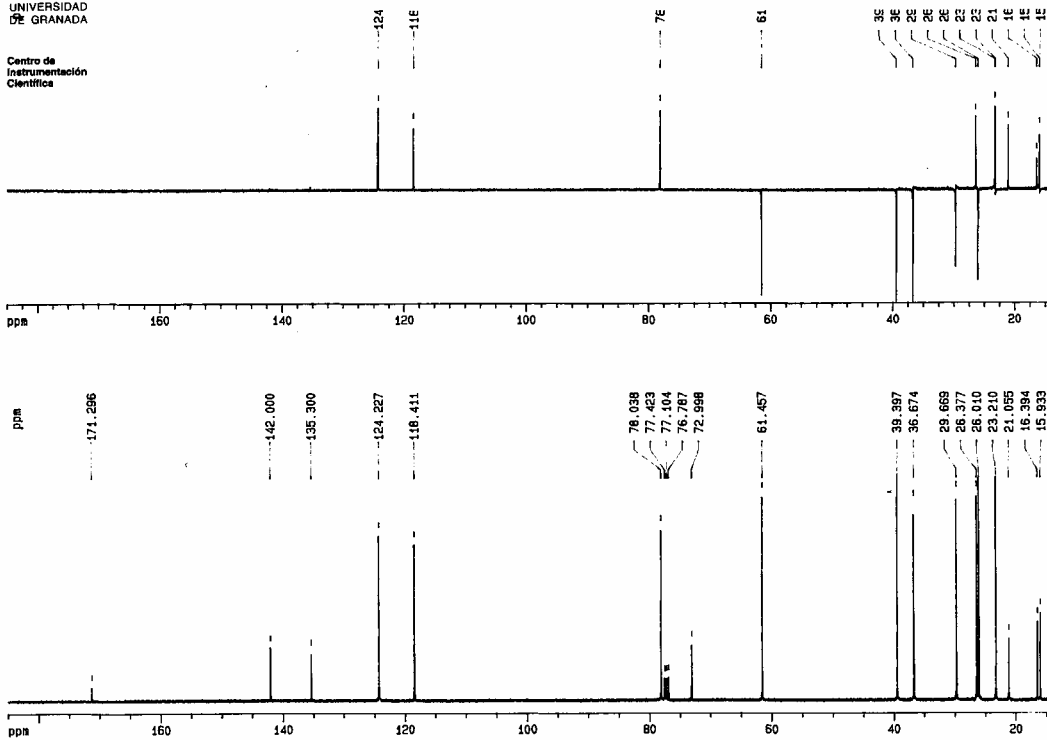
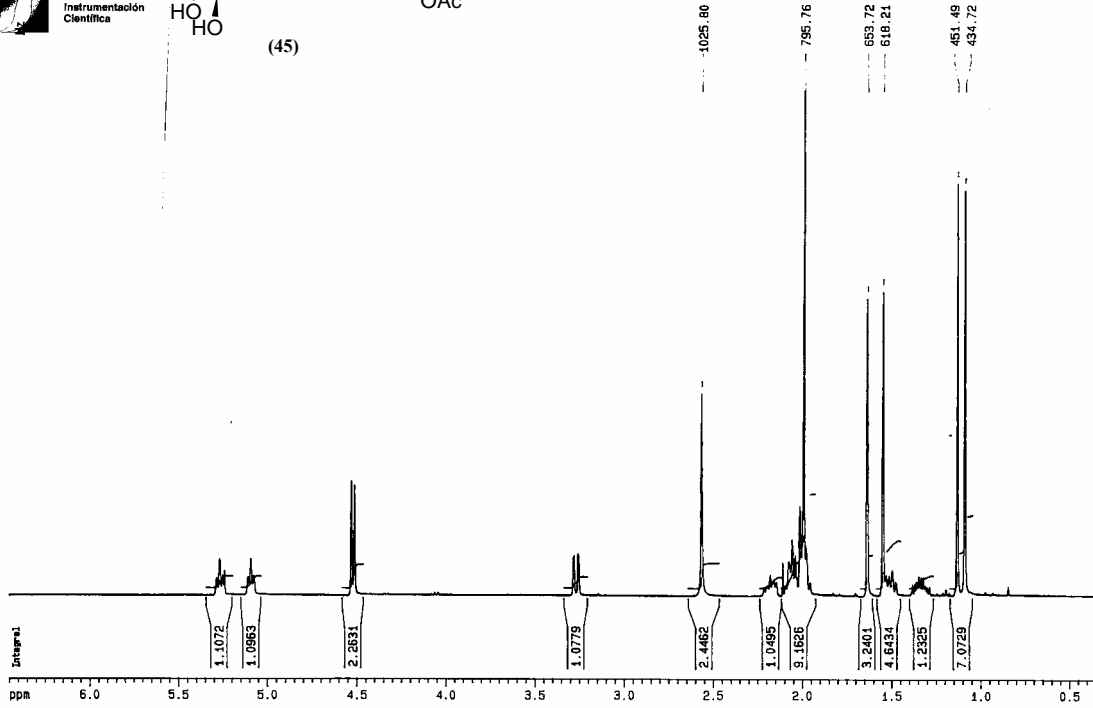
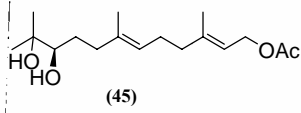
480.792
475.740
460.150

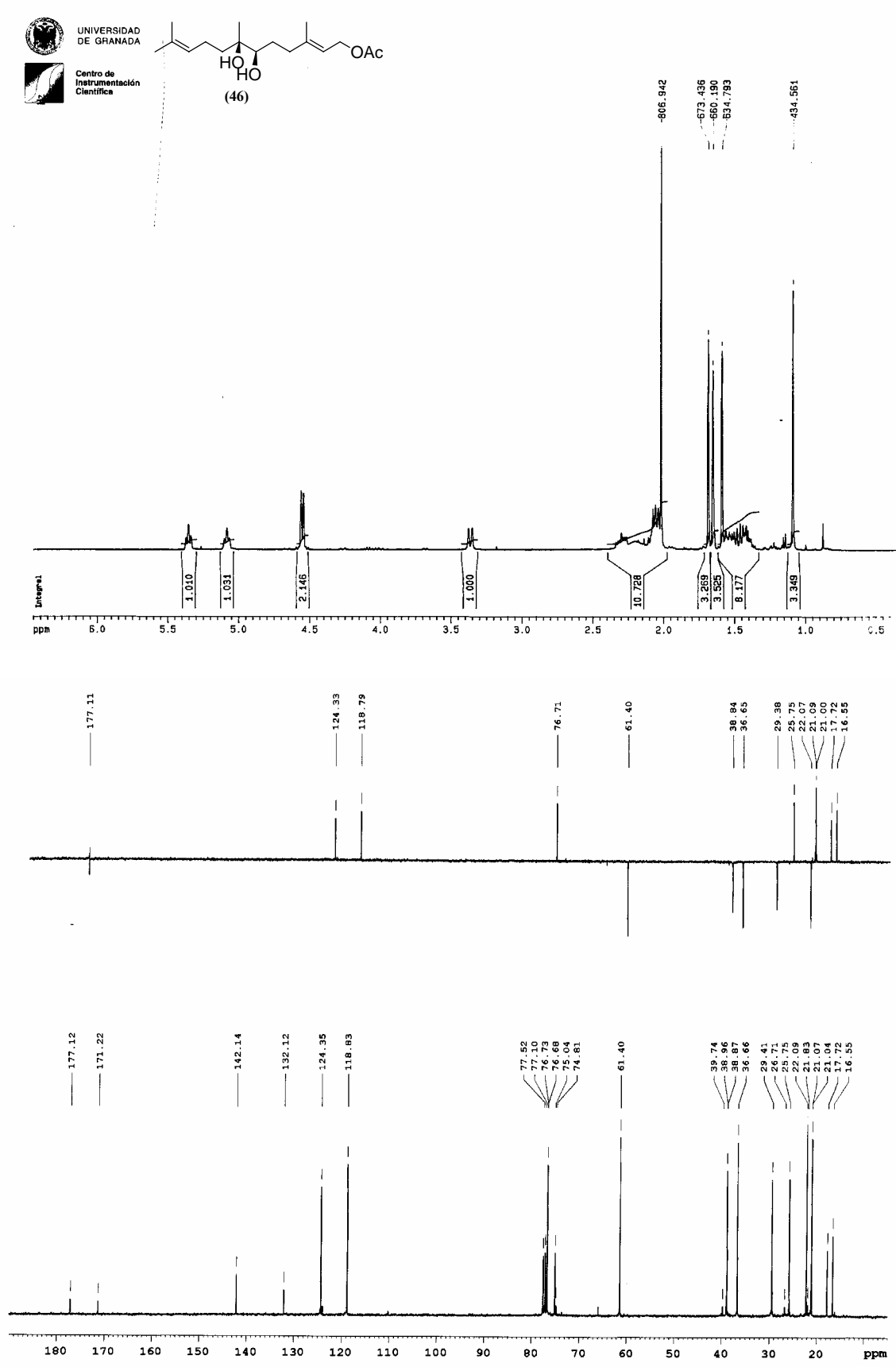


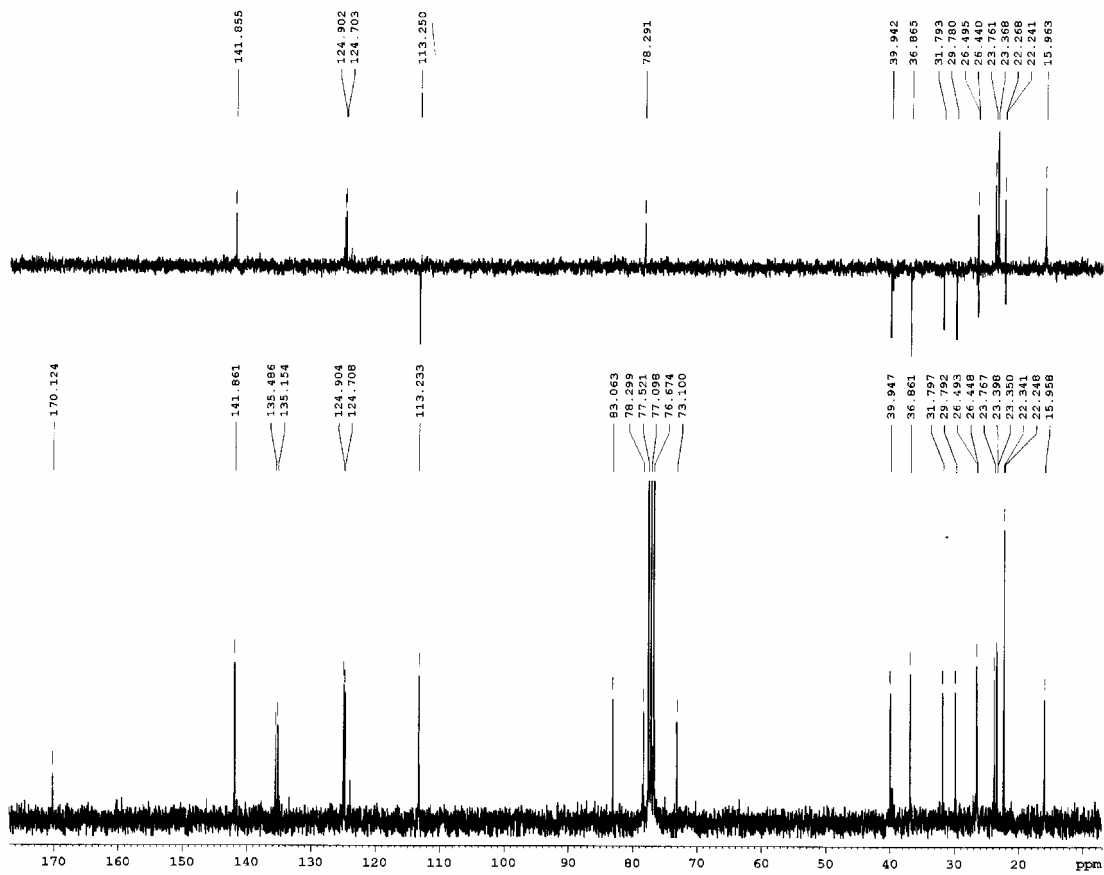
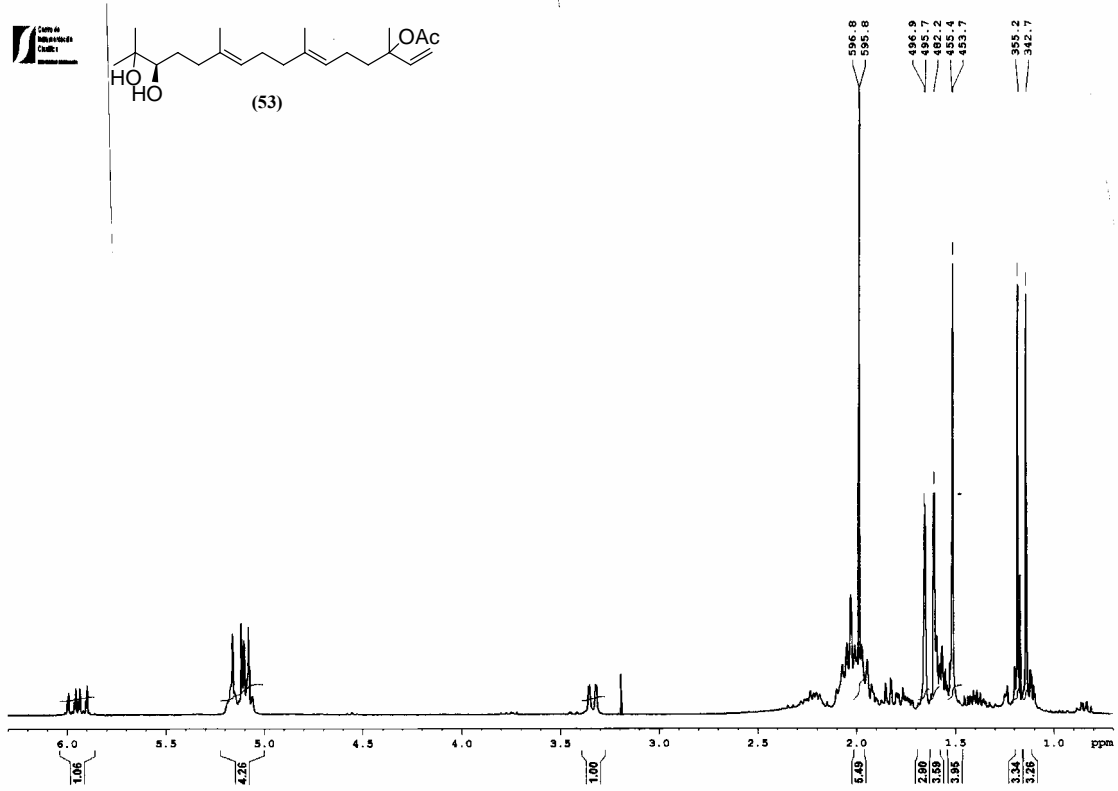


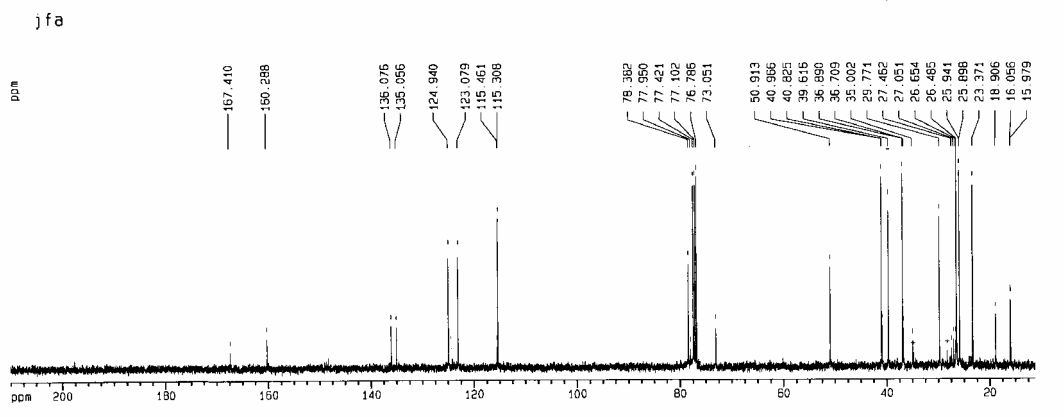
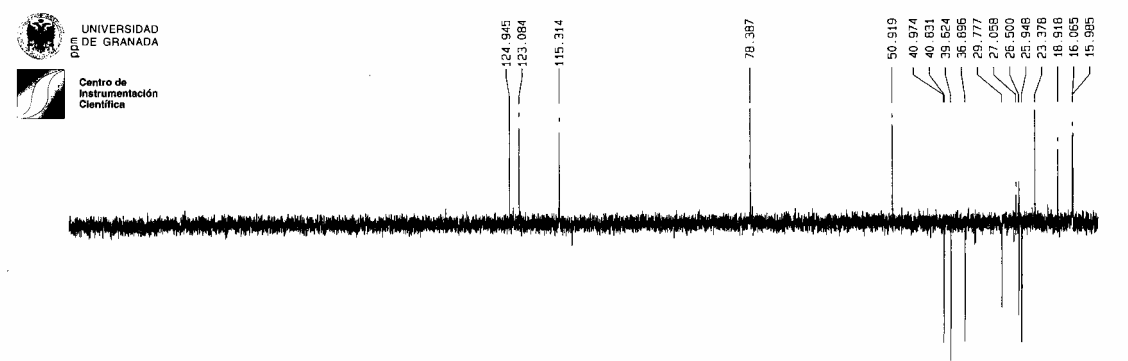
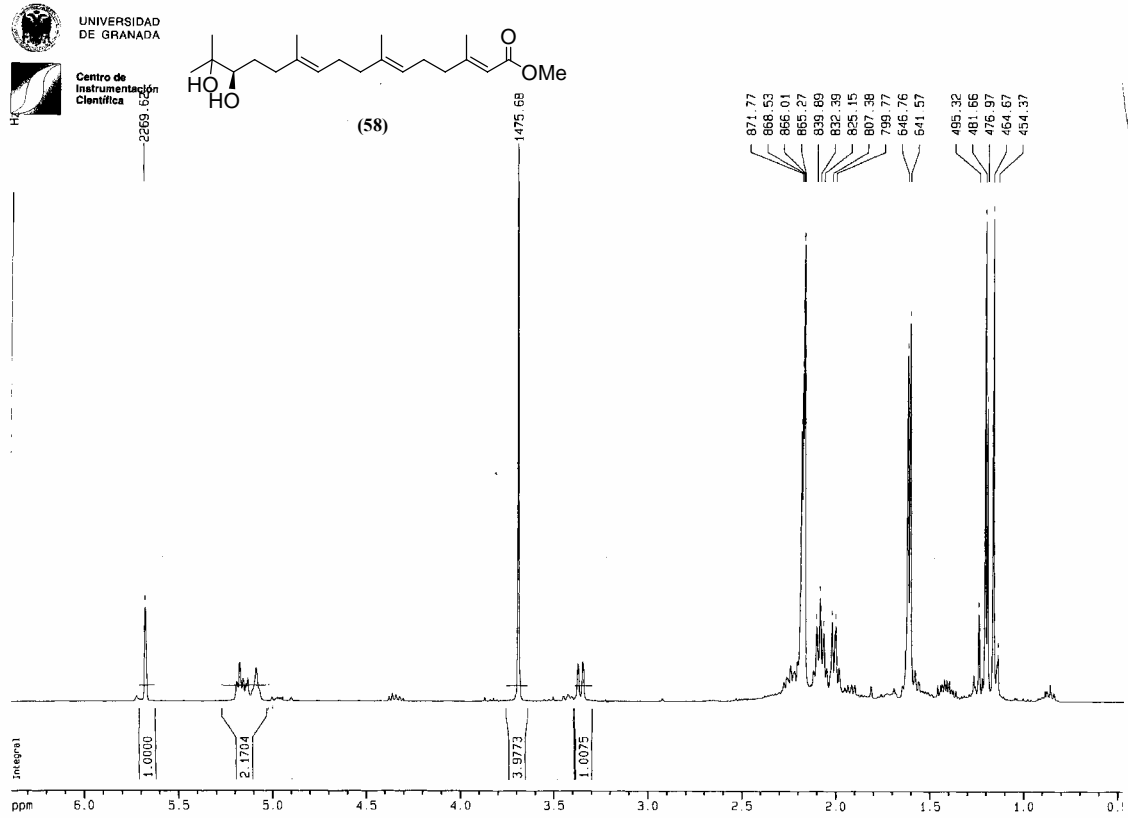
Espectroscopía

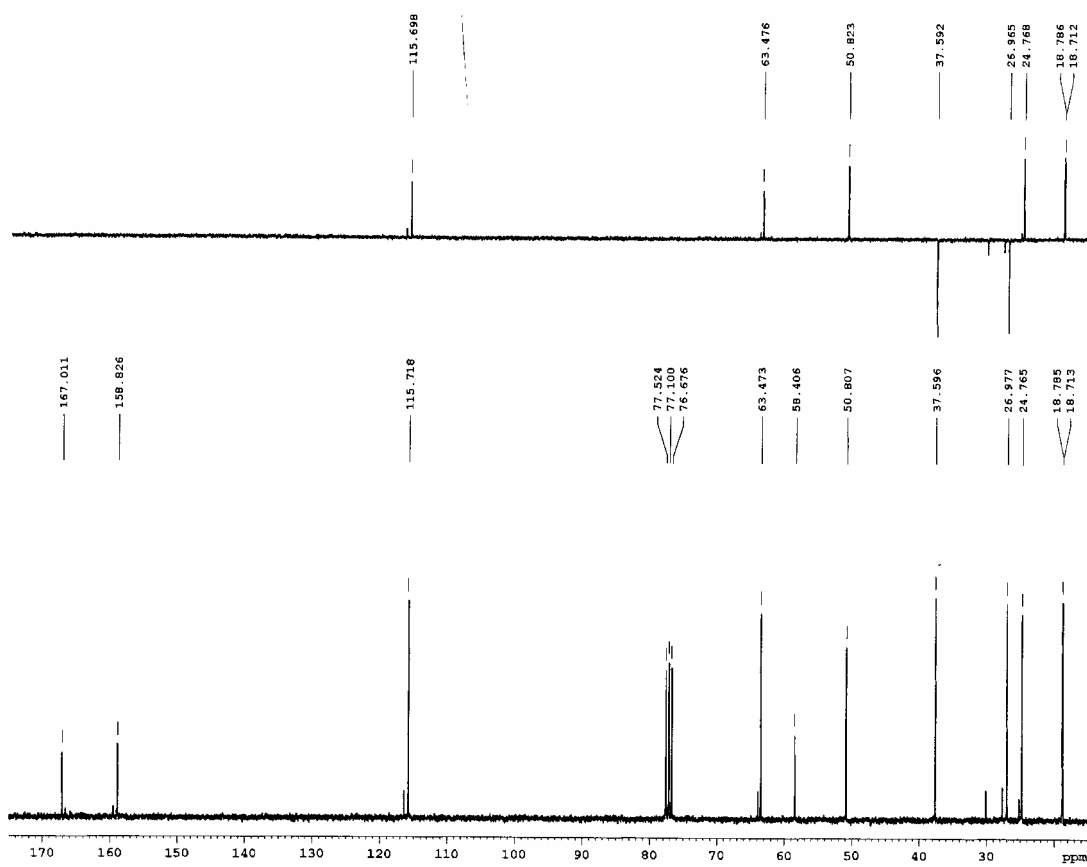
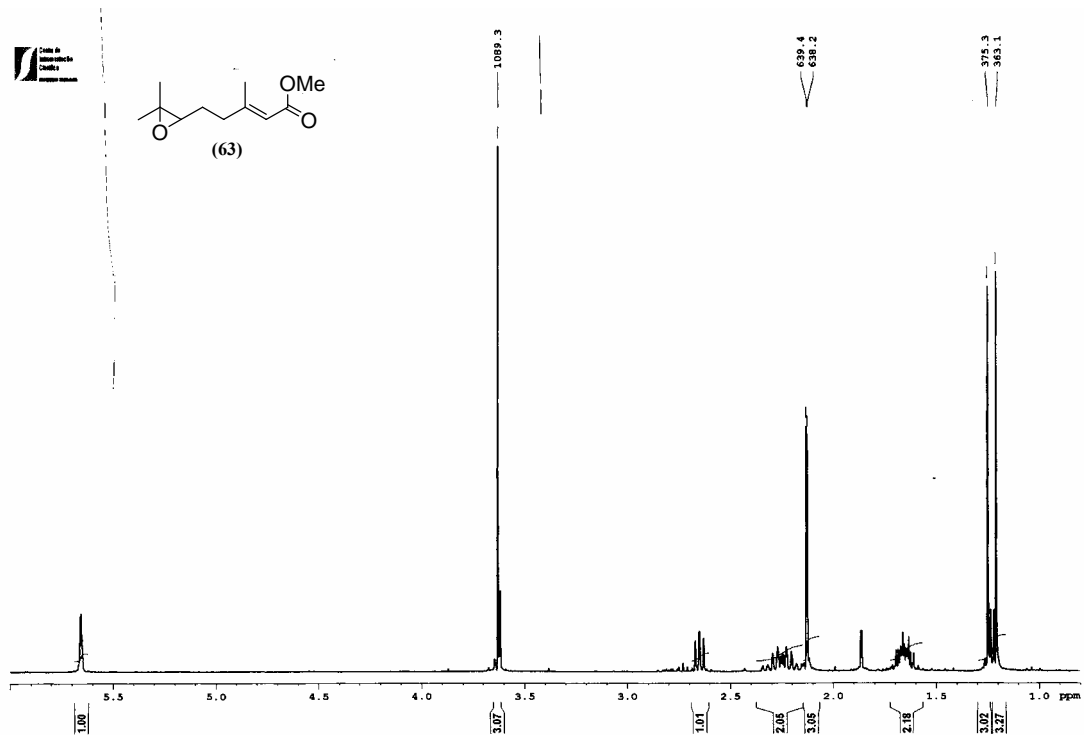


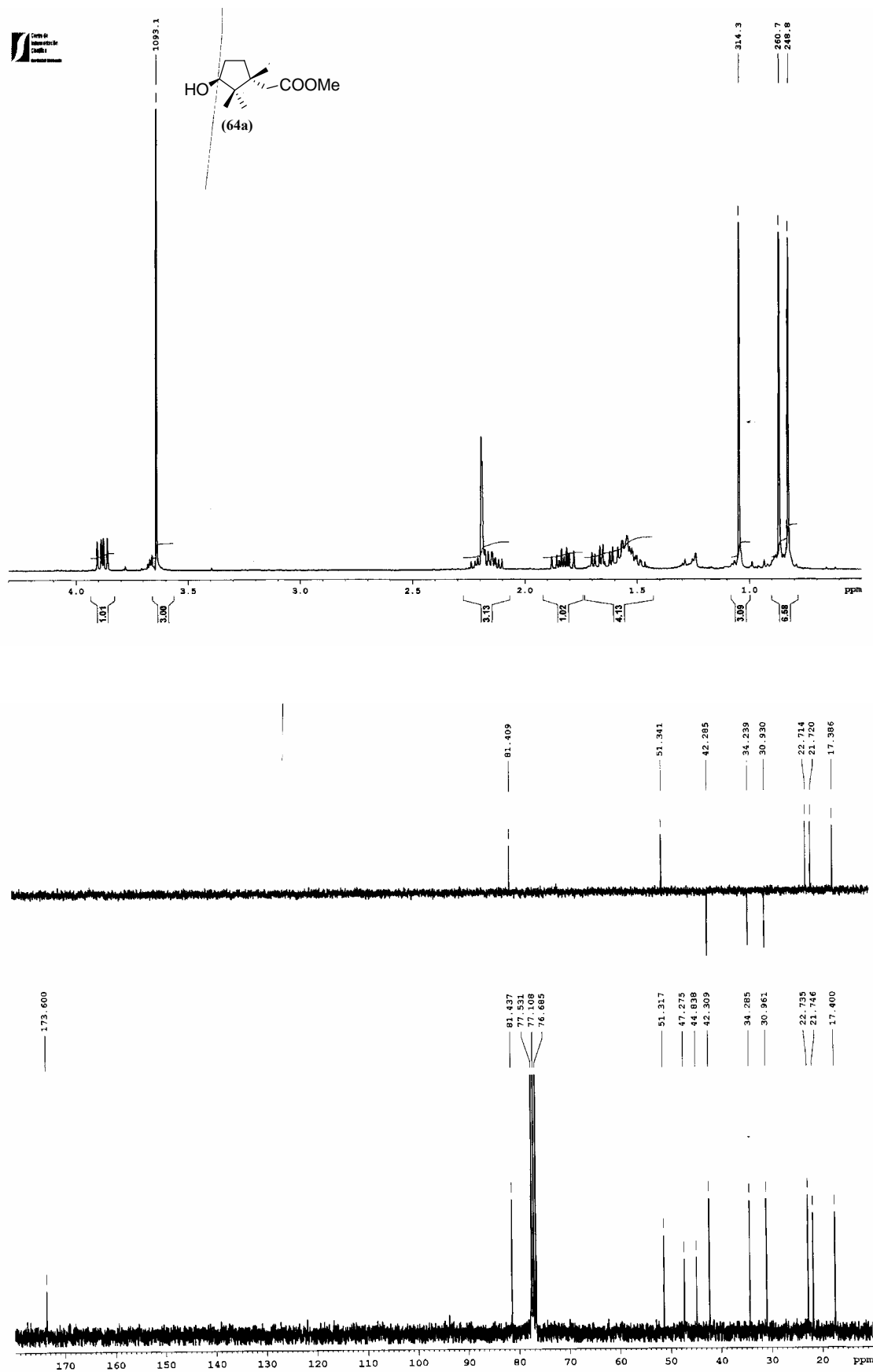


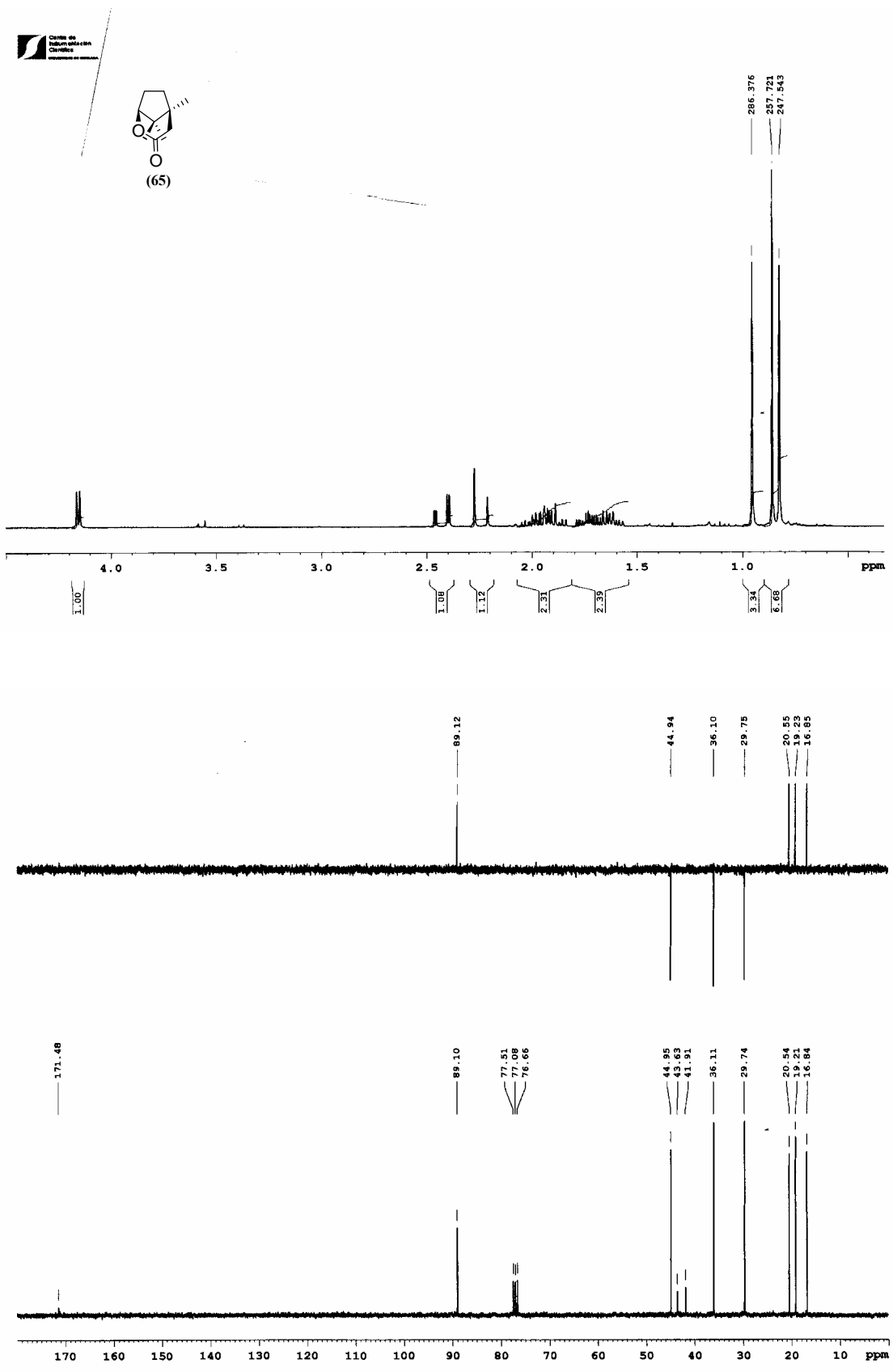




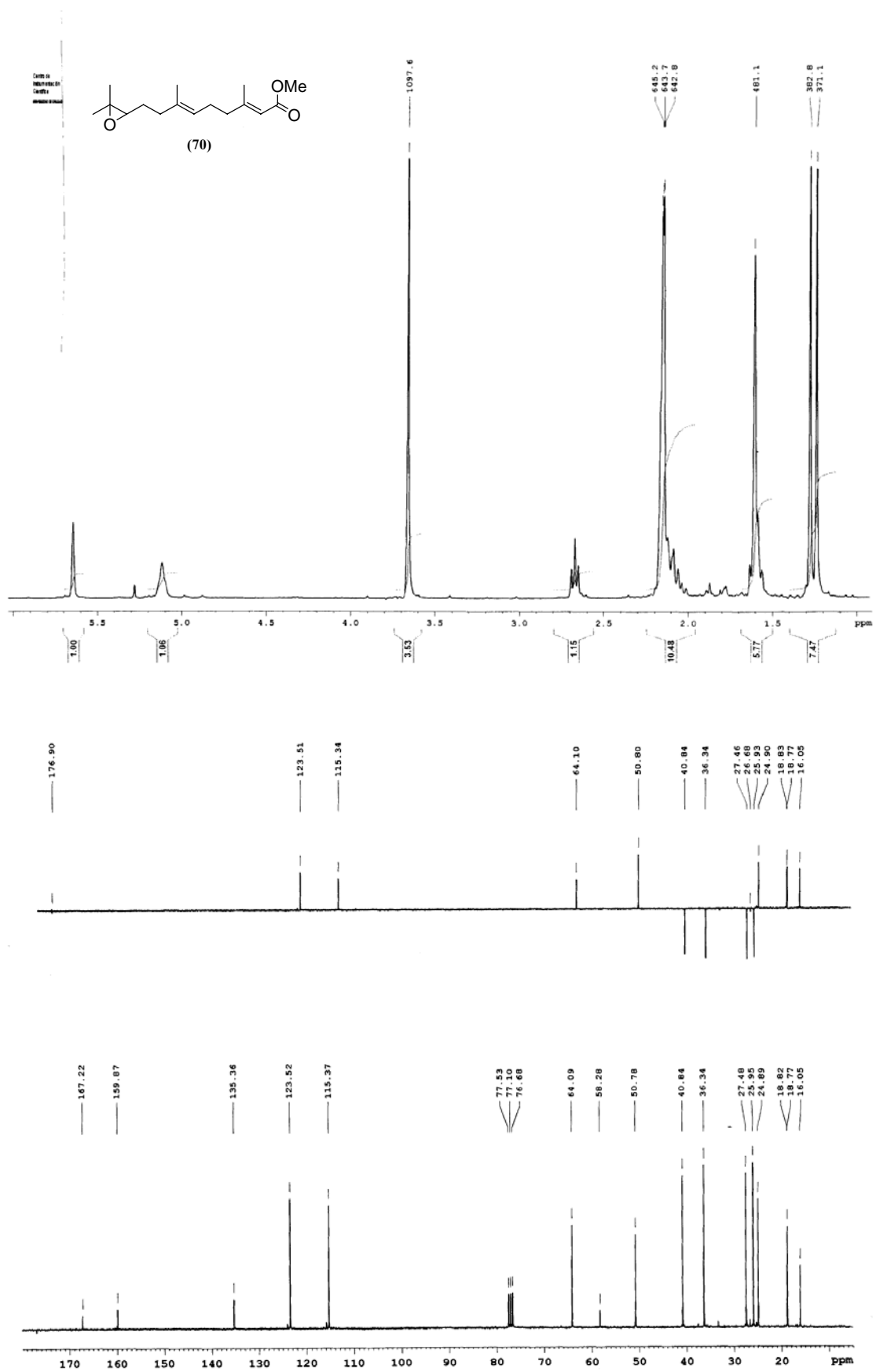


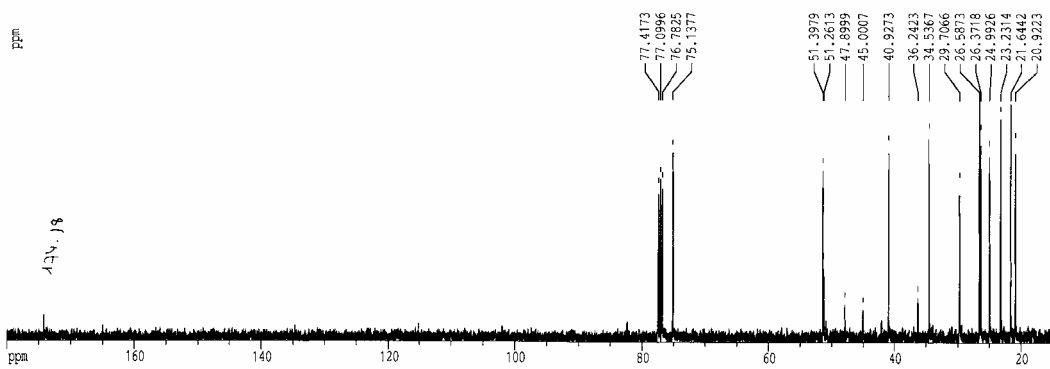
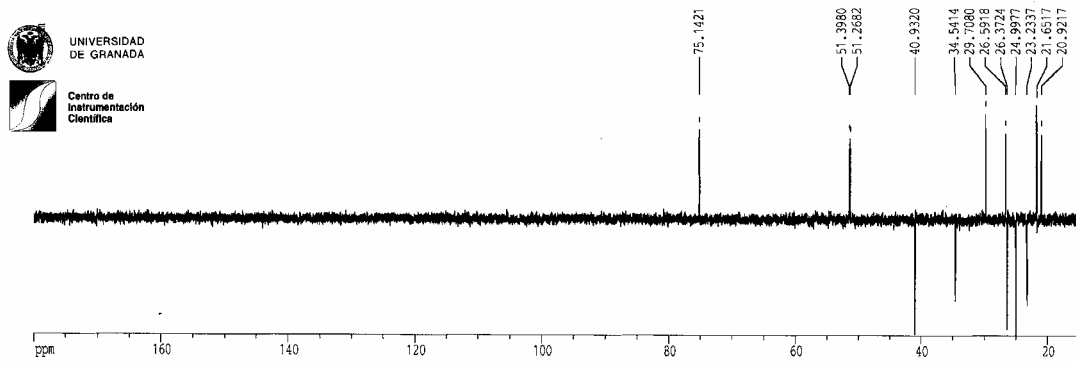
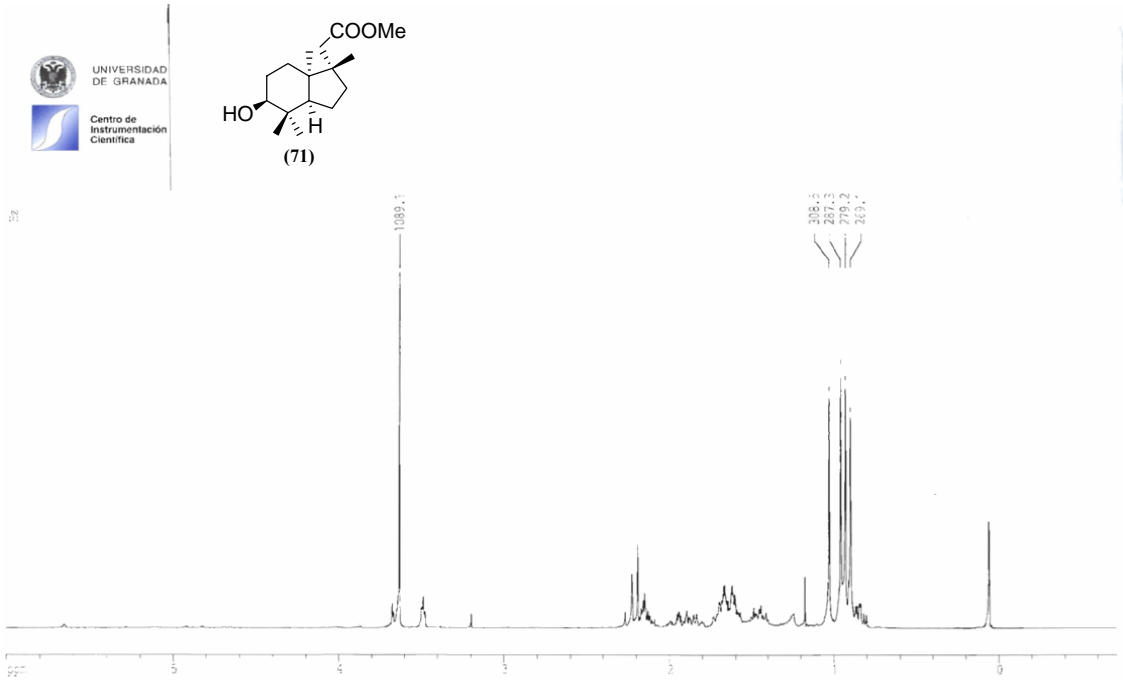


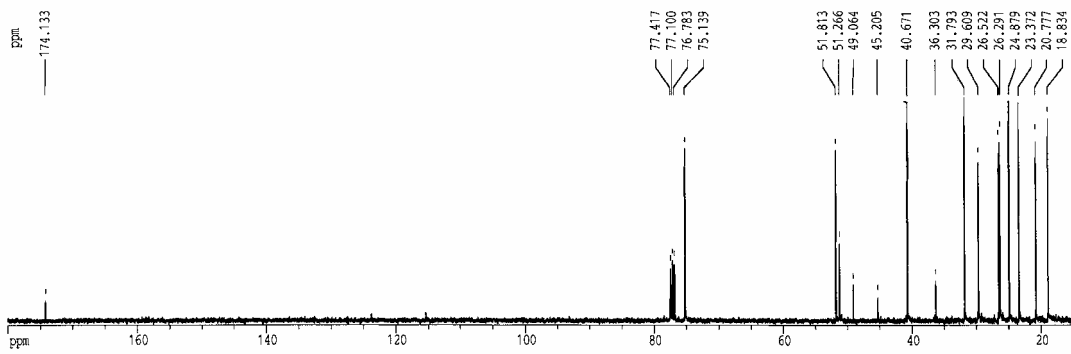
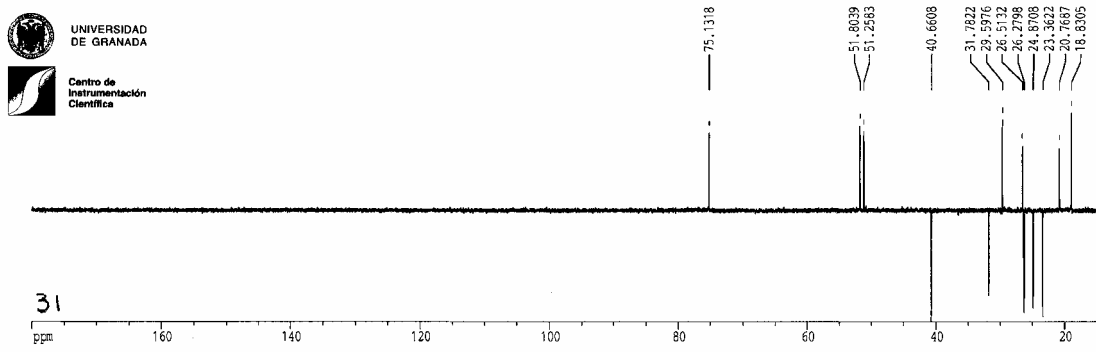
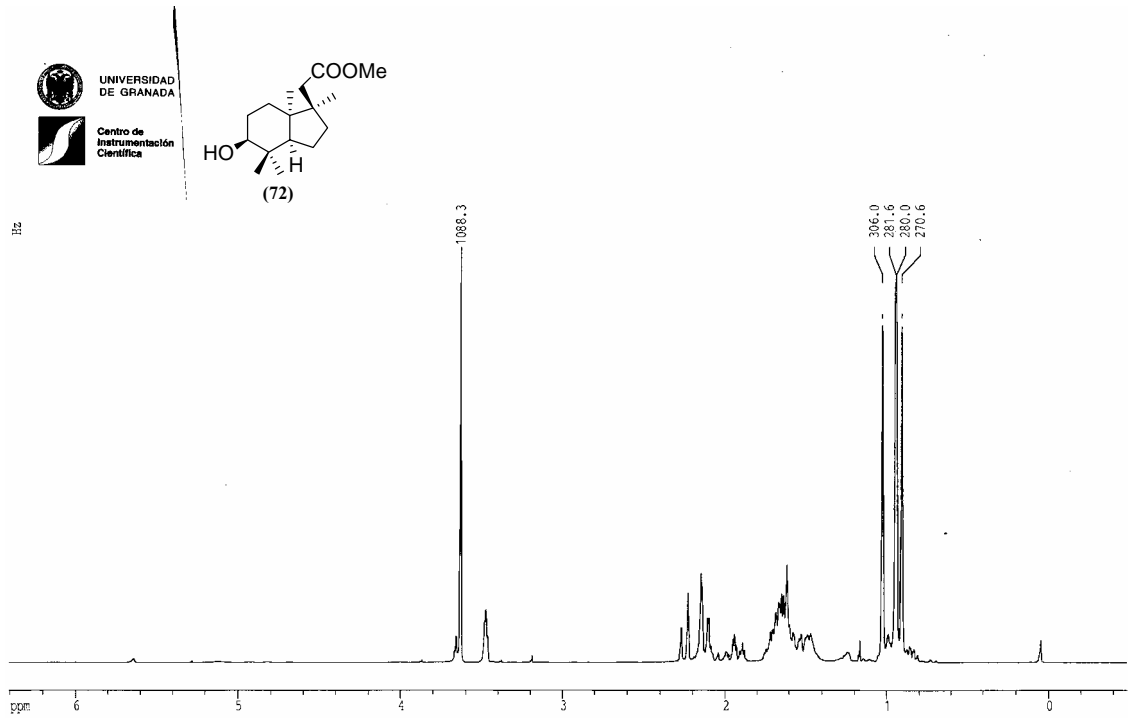


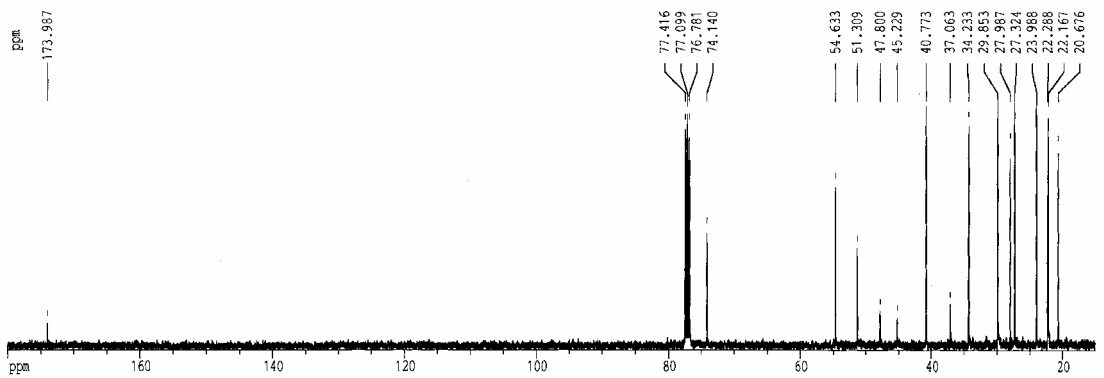
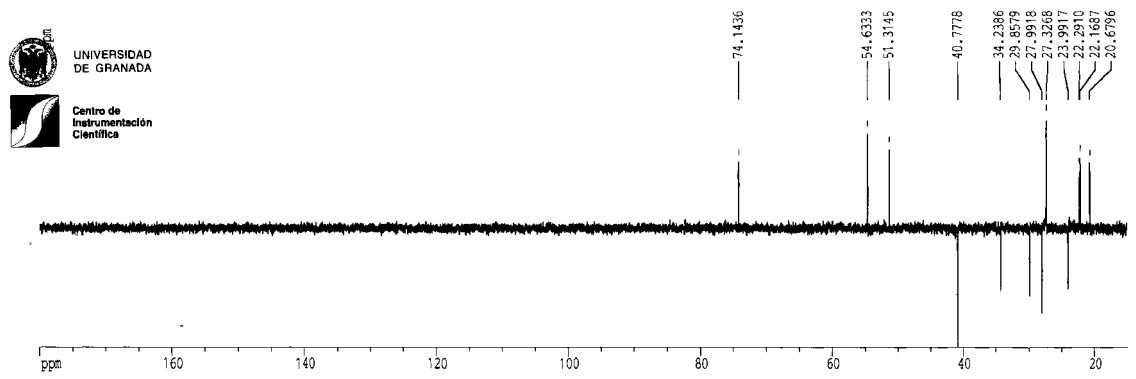
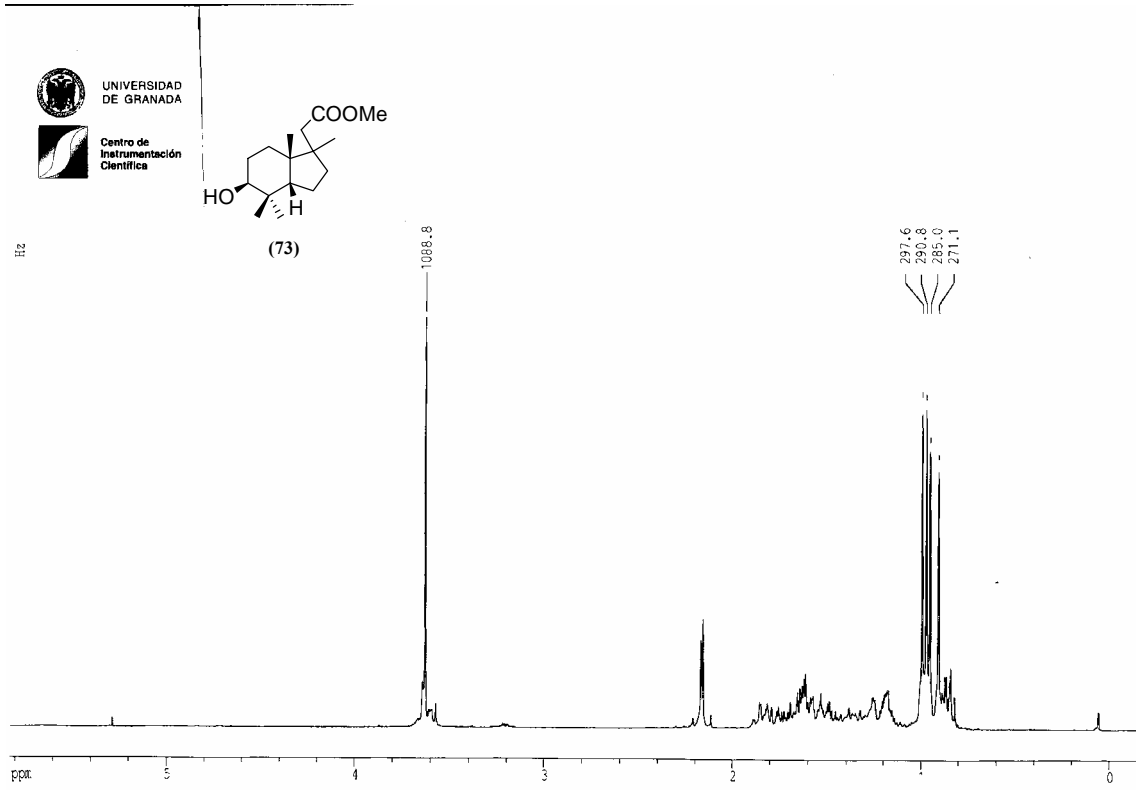


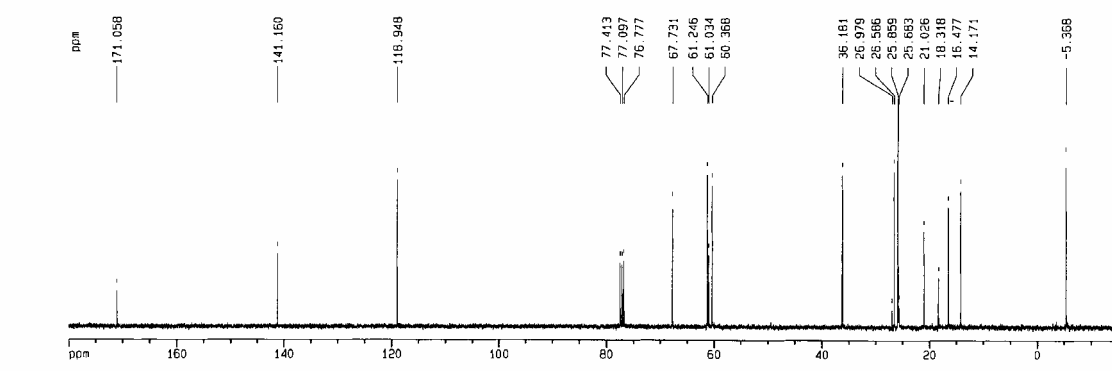
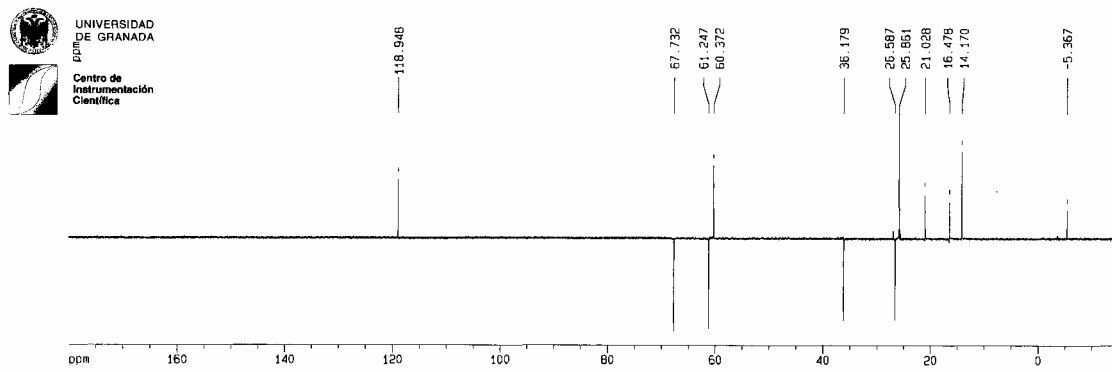
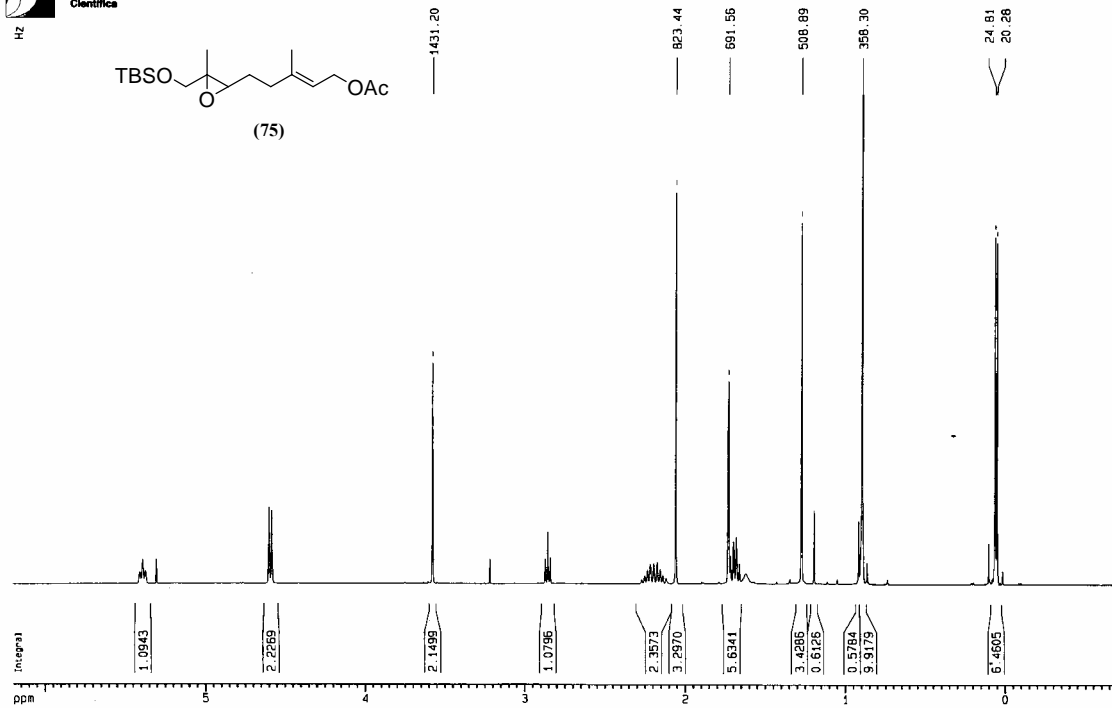
Espectroscopía

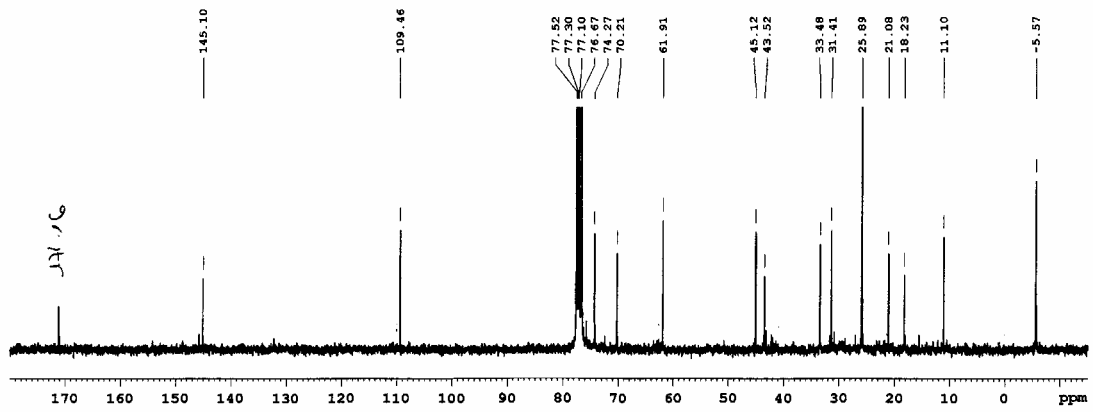
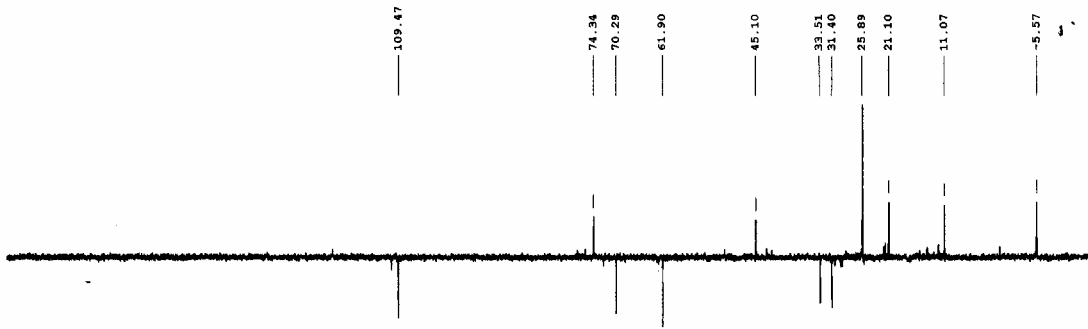
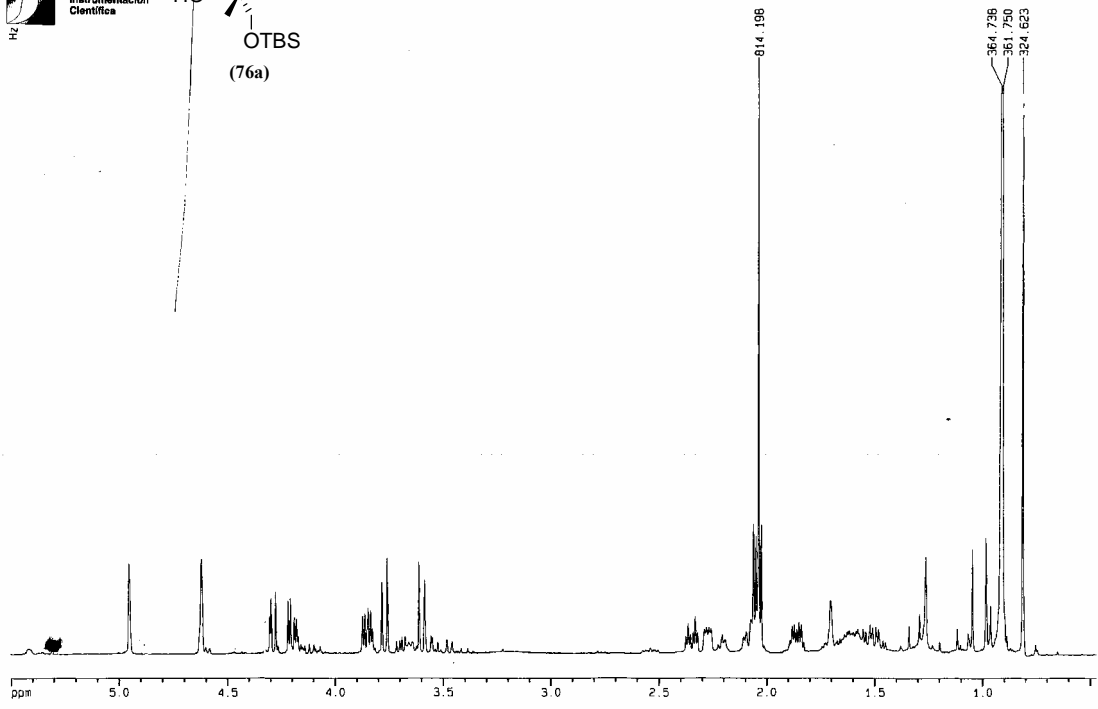
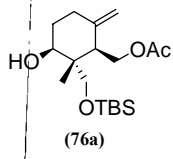


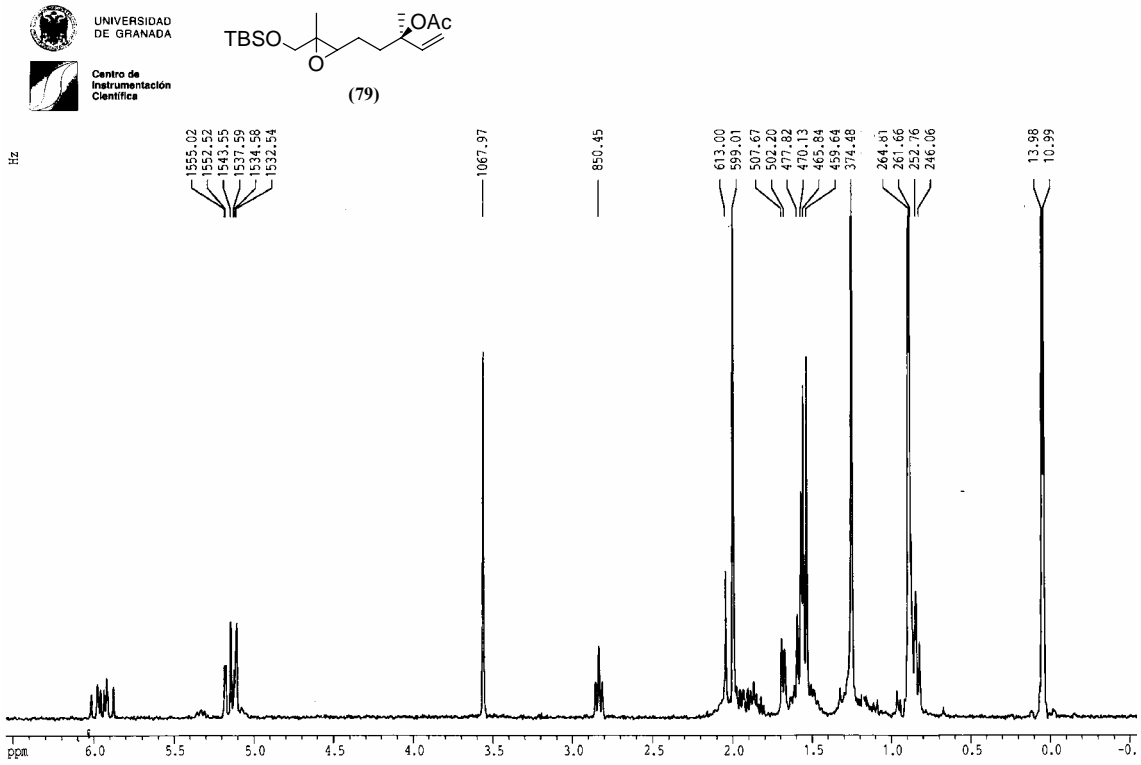


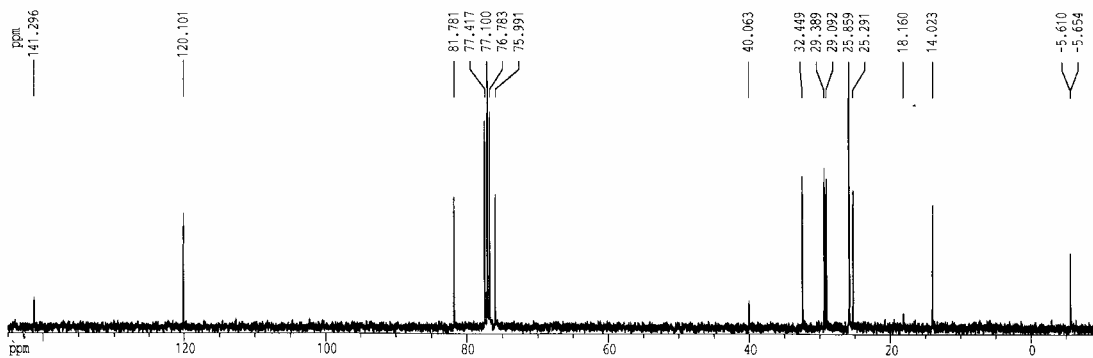
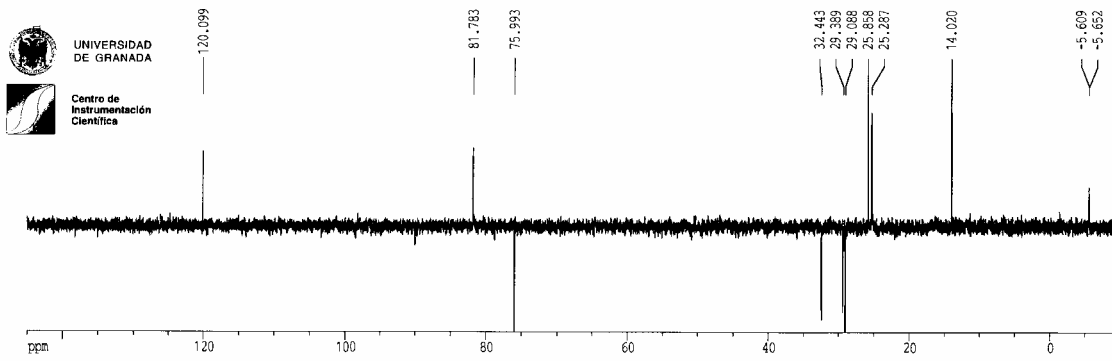
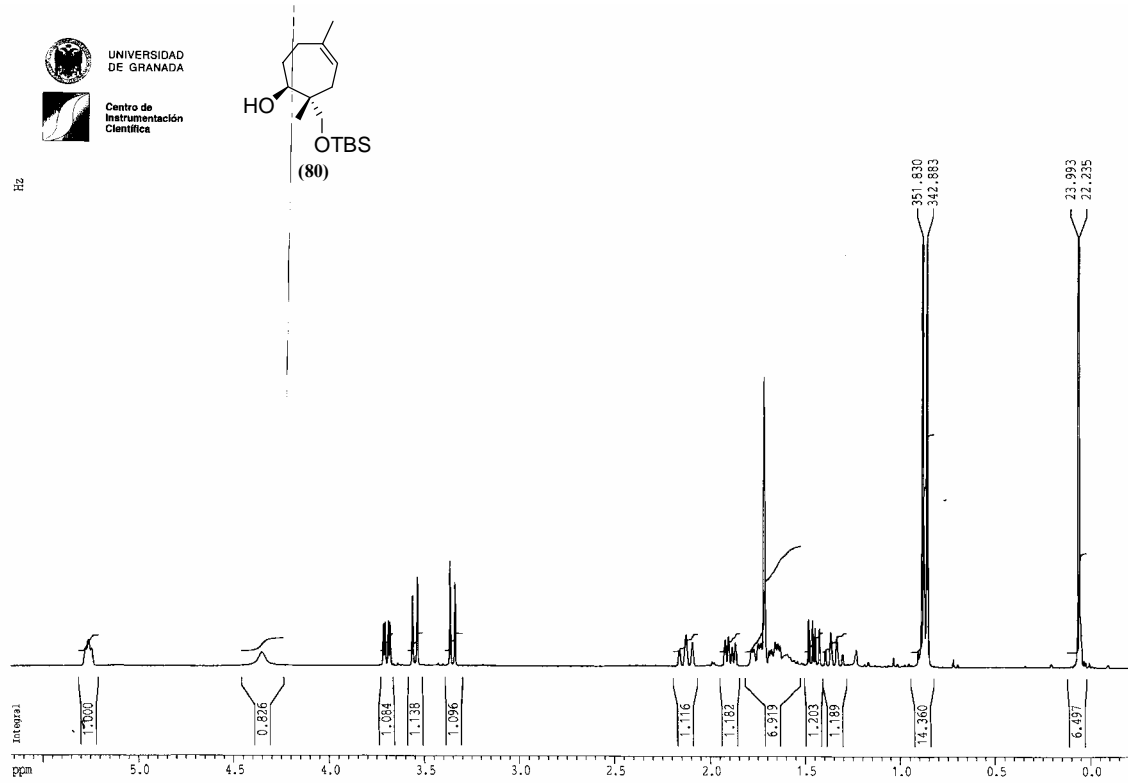




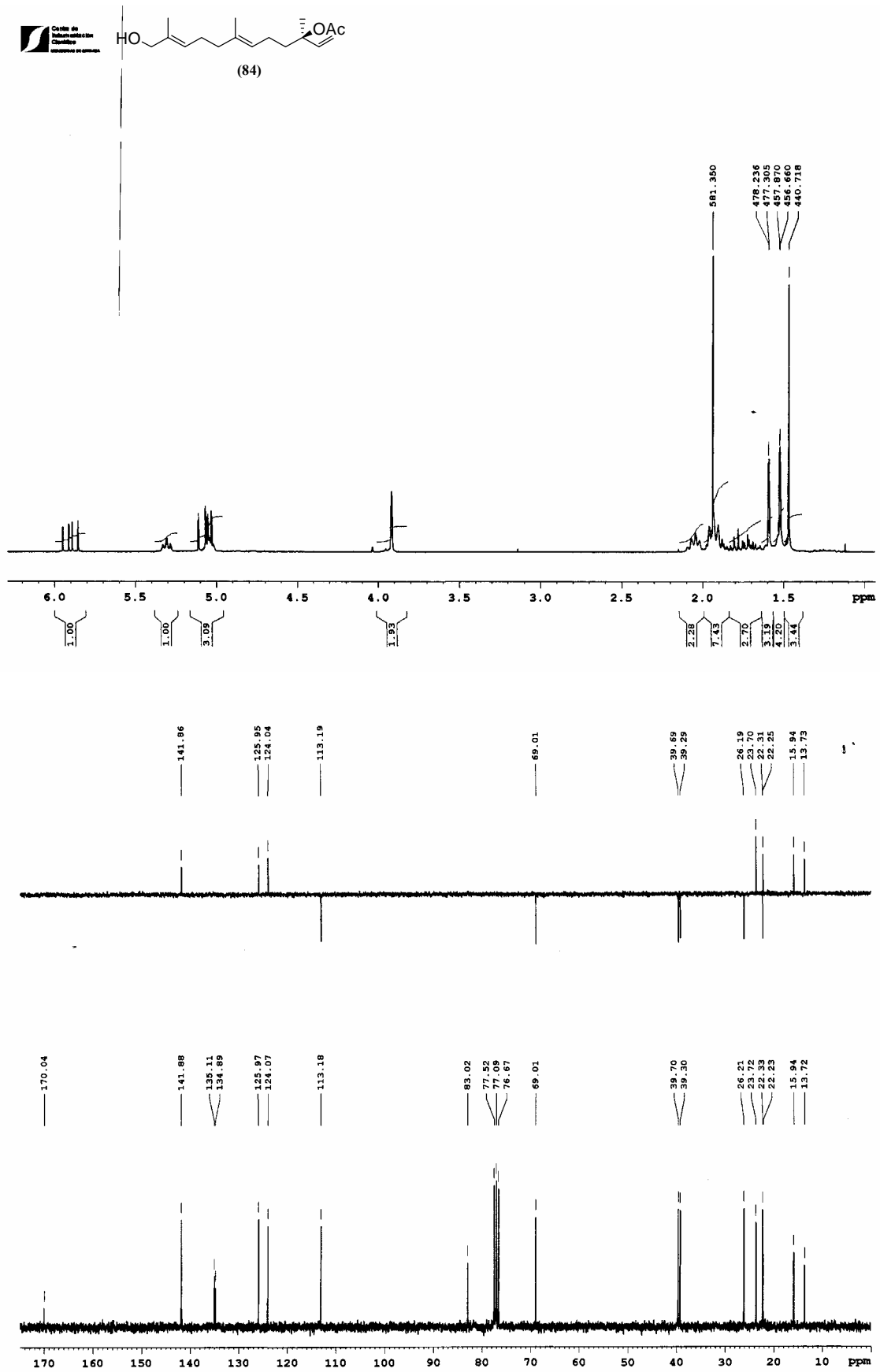


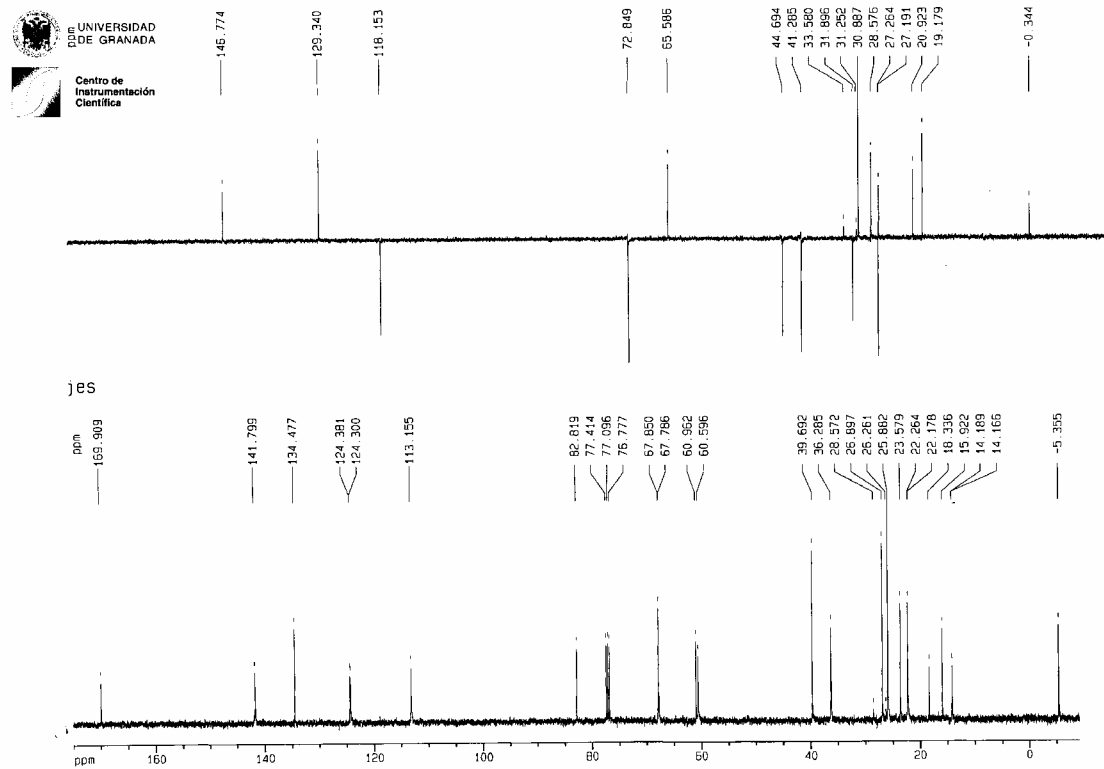
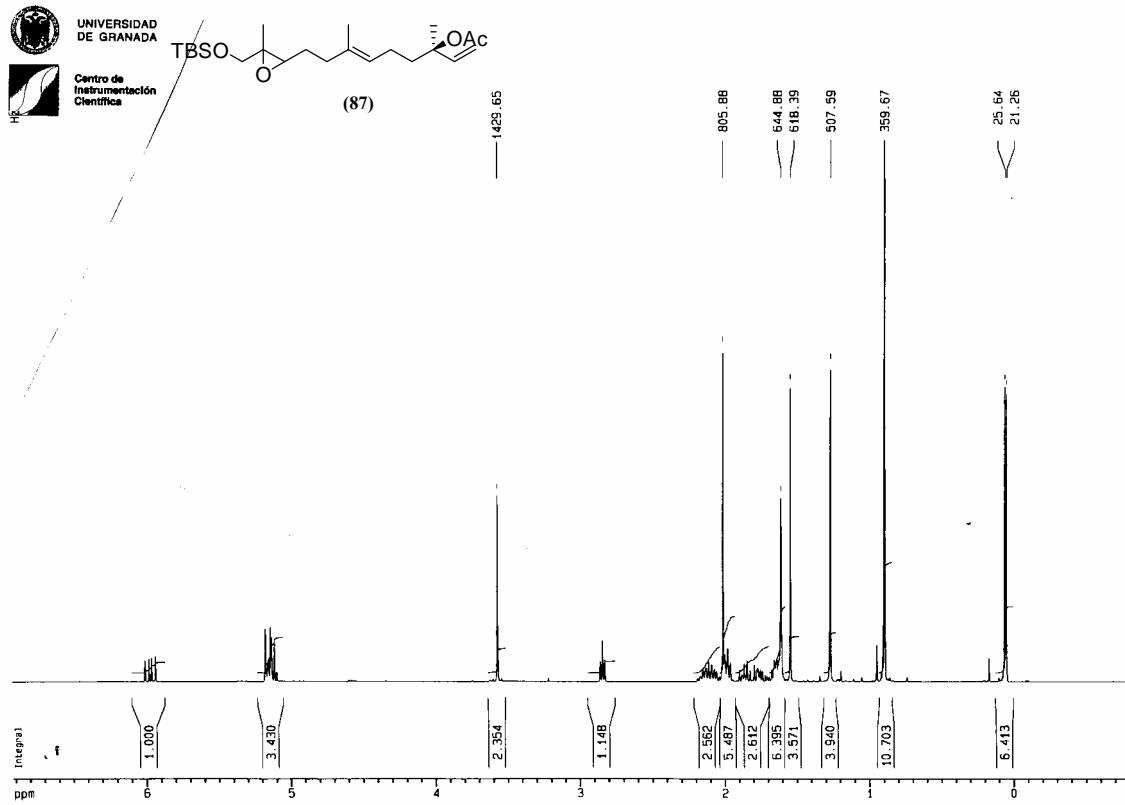






Espectroscopía



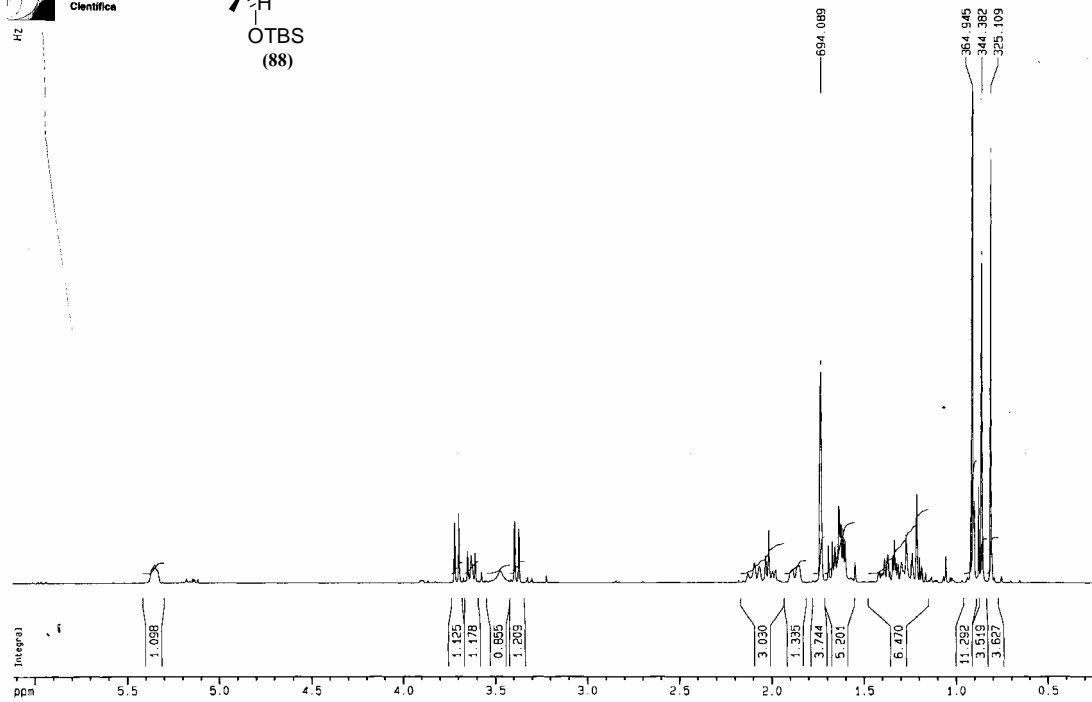
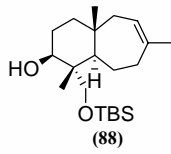




UNIVERSIDAD DE GRANADA



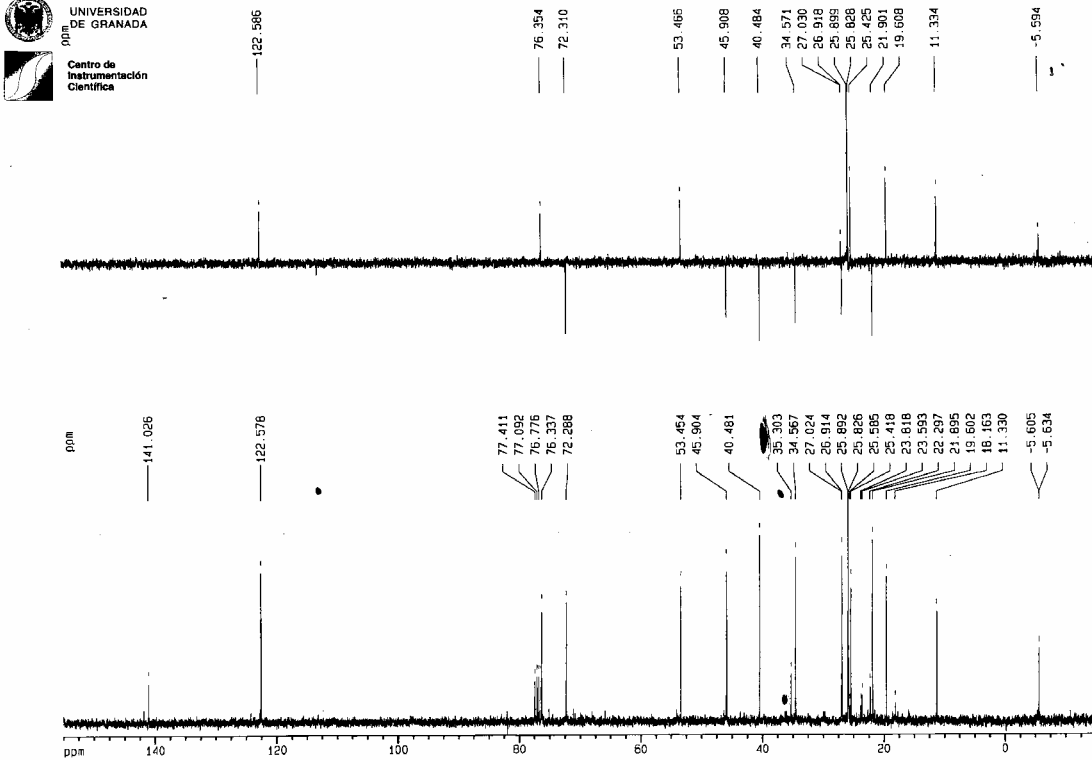
Centro de Instrumentación Científica



UNIVERSIDAD DE GRANADA



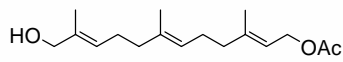
Centro de Instrumentación Científica





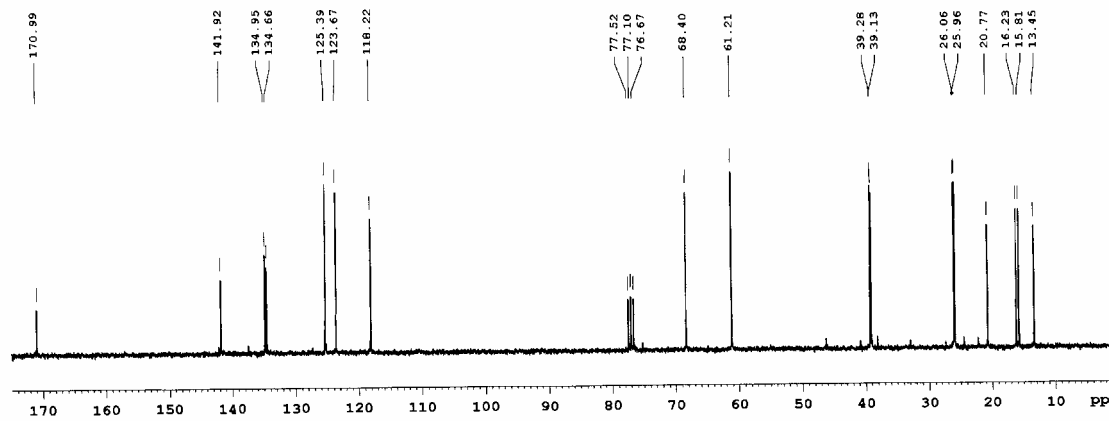
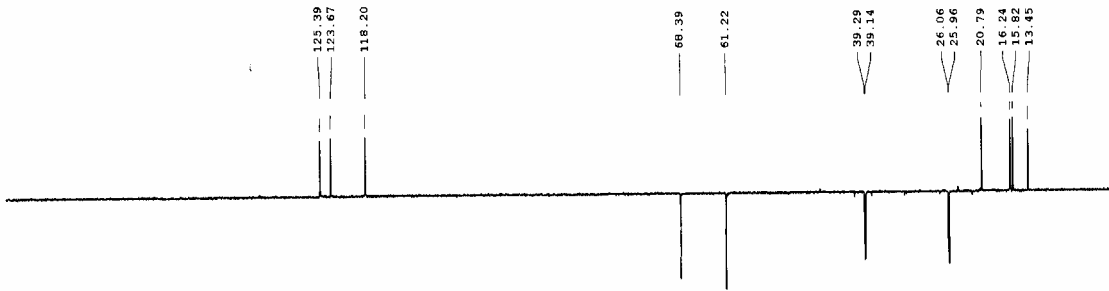
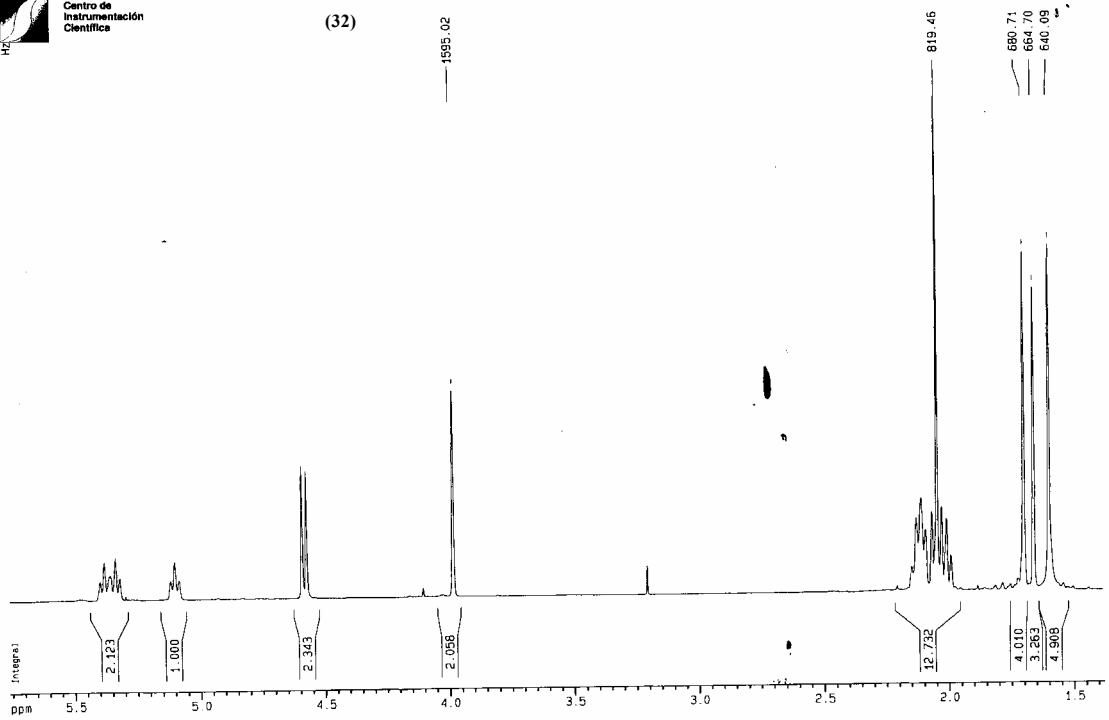
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica



(32)

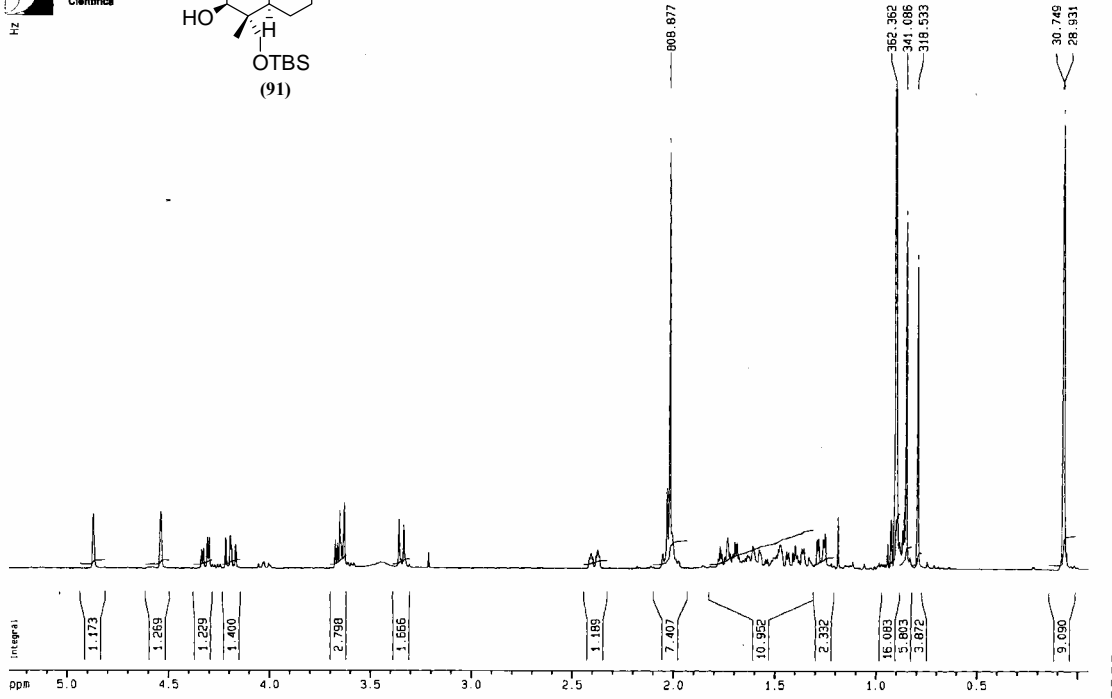
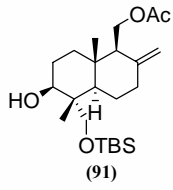
1595.02





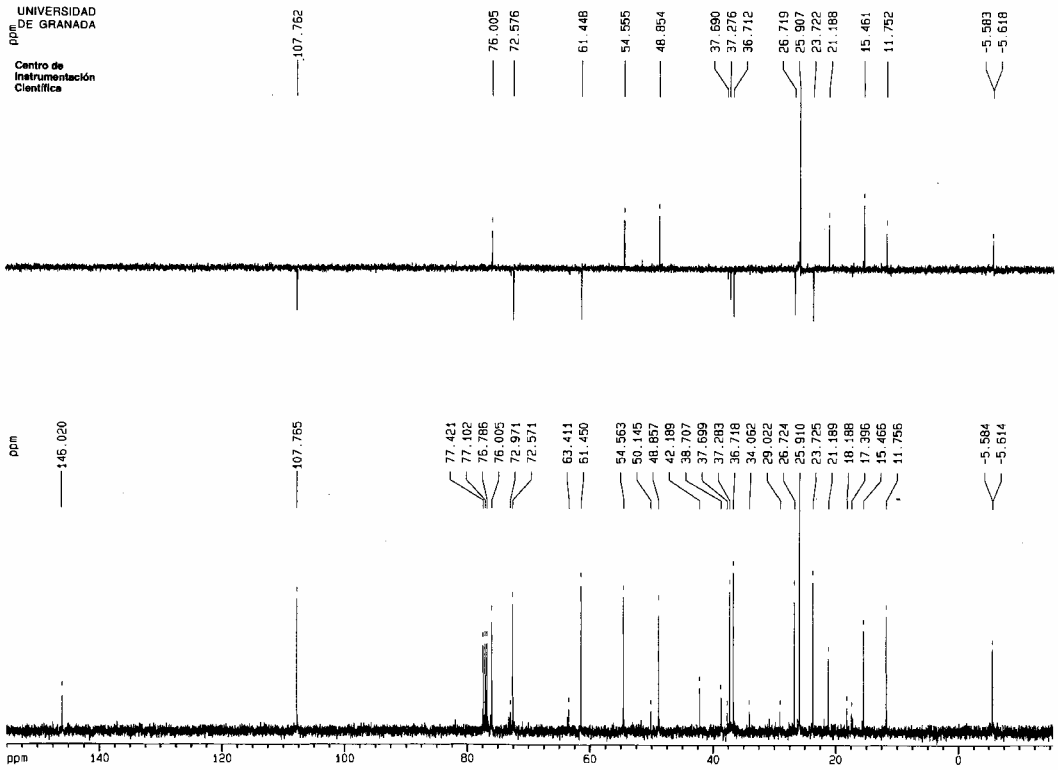
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica

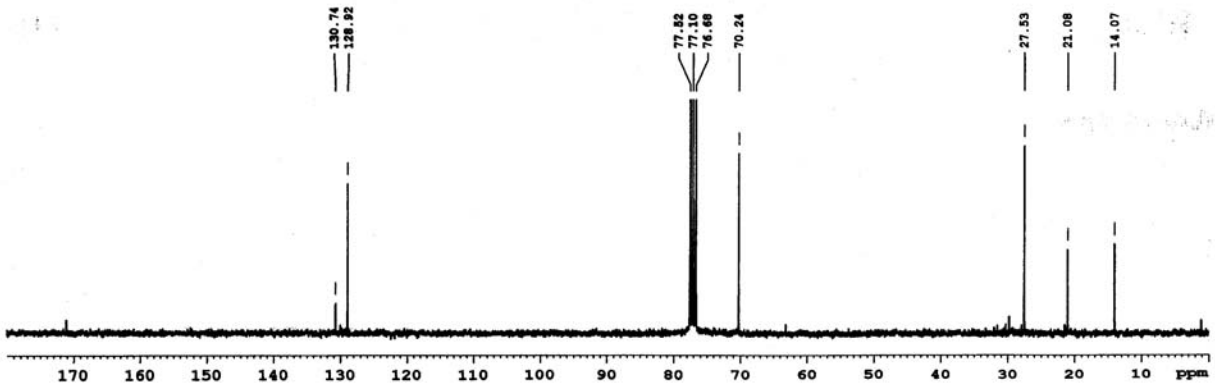
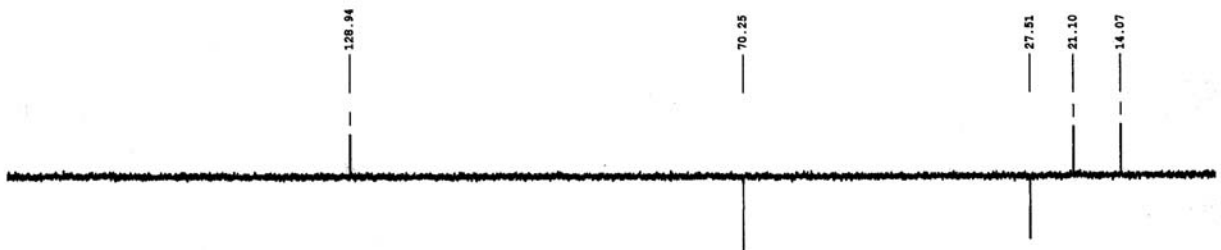
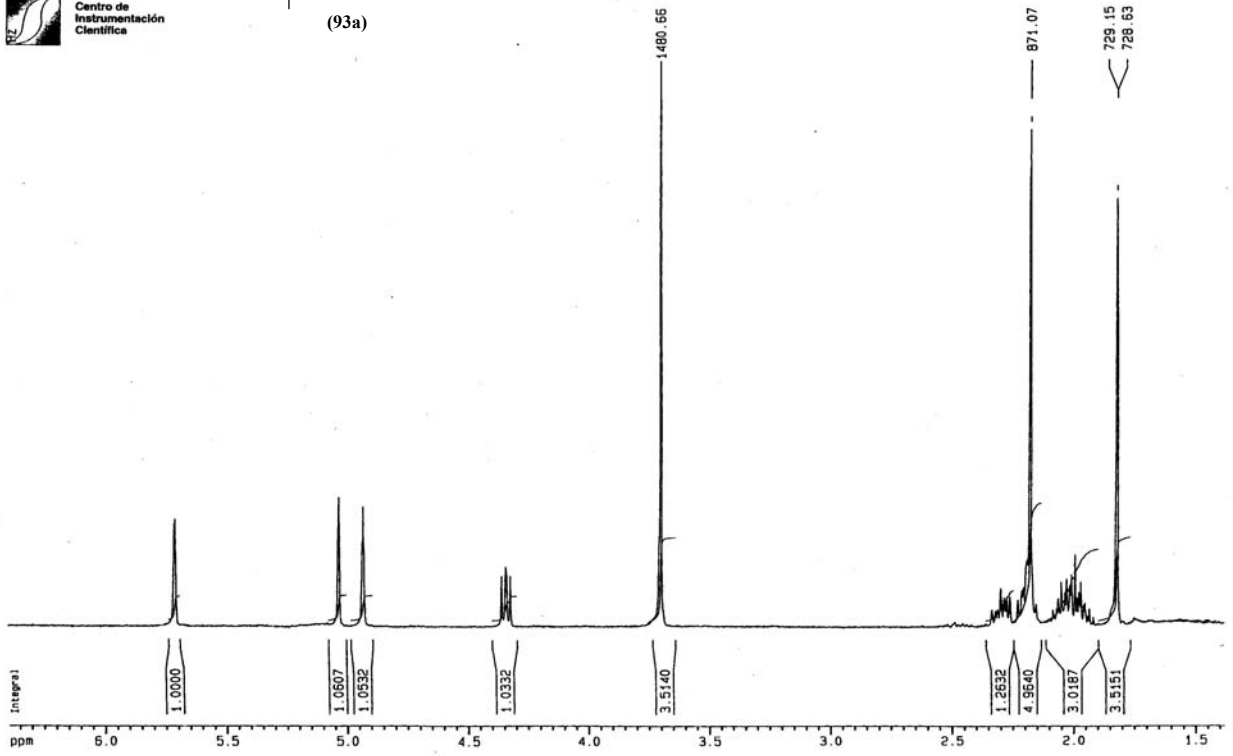
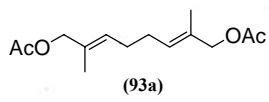


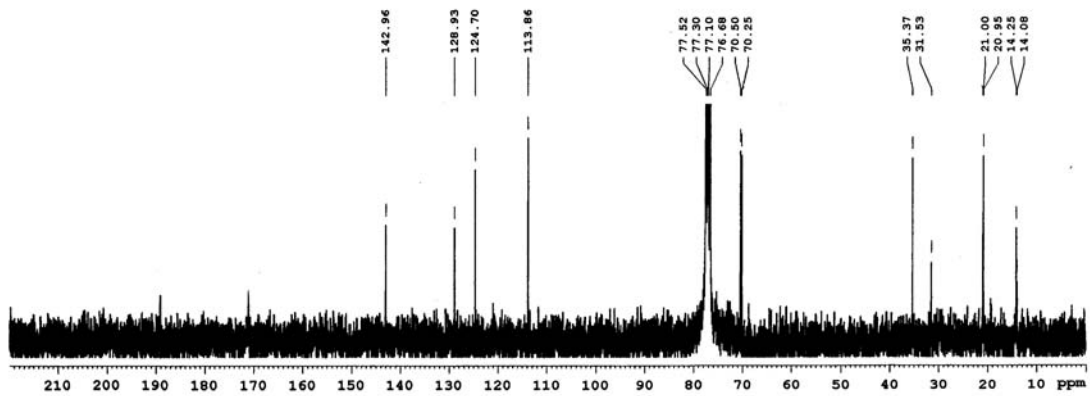
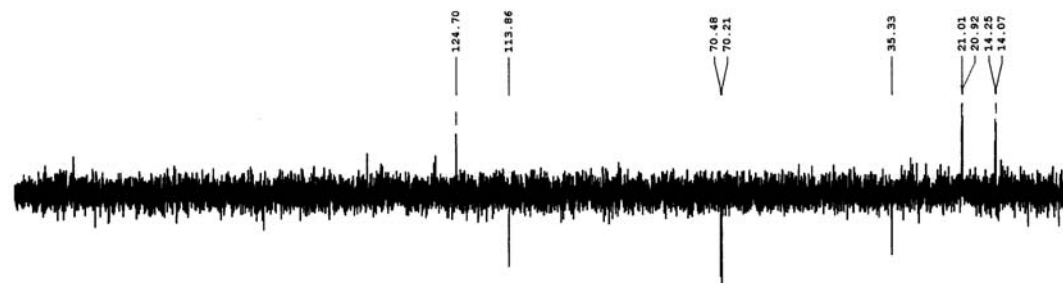
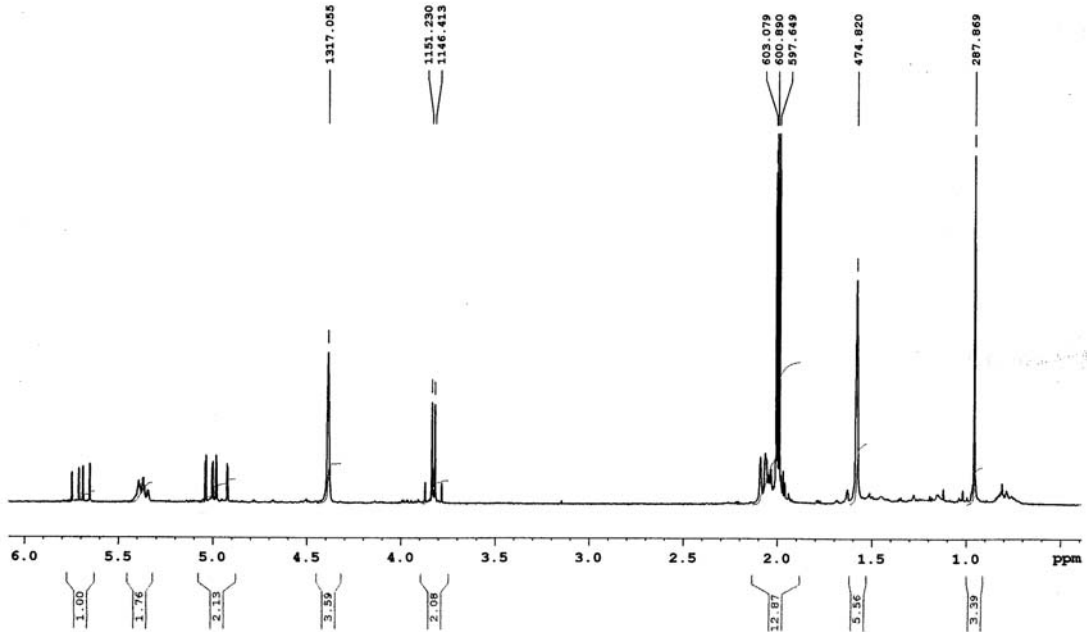
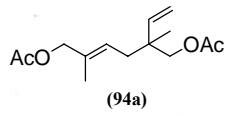
Espectroscopía

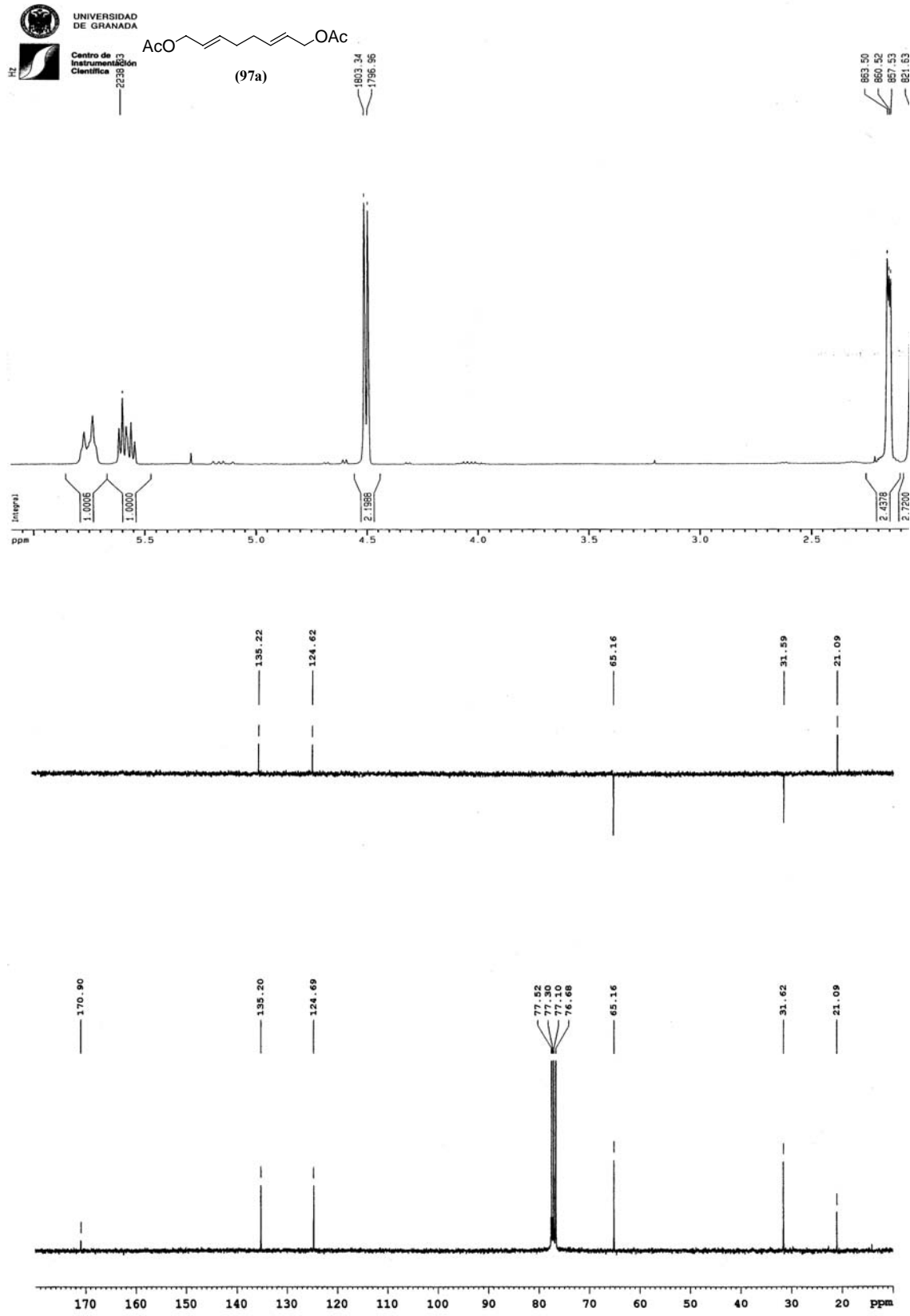


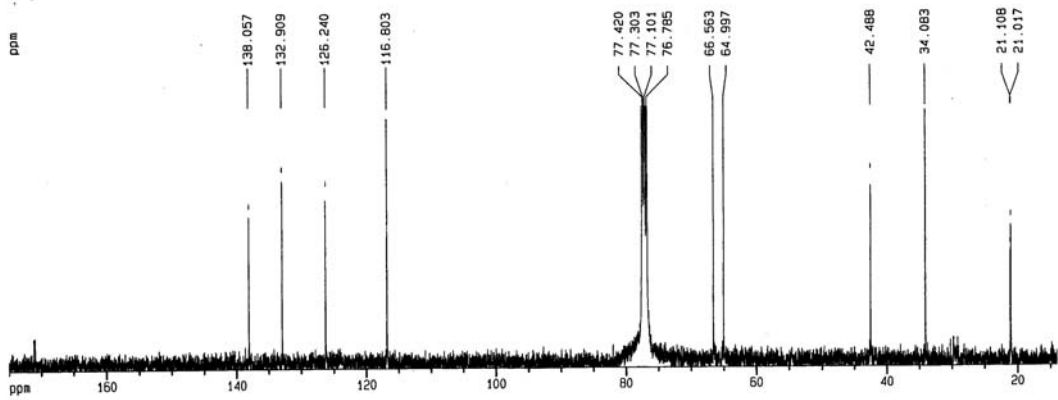
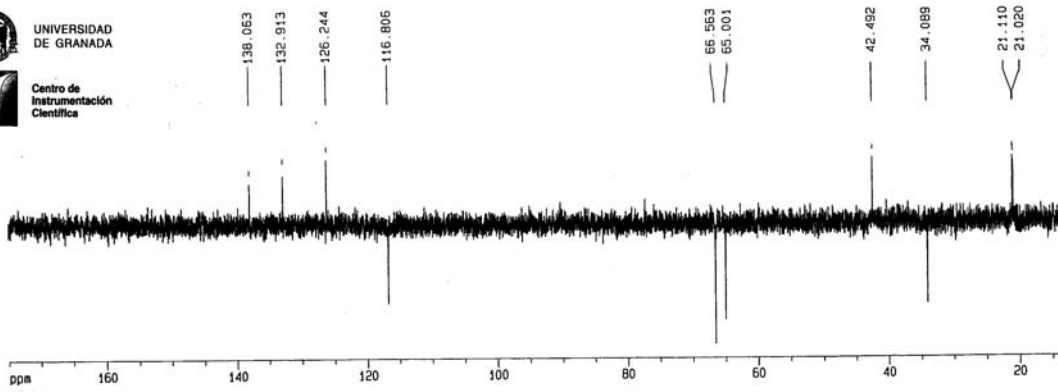
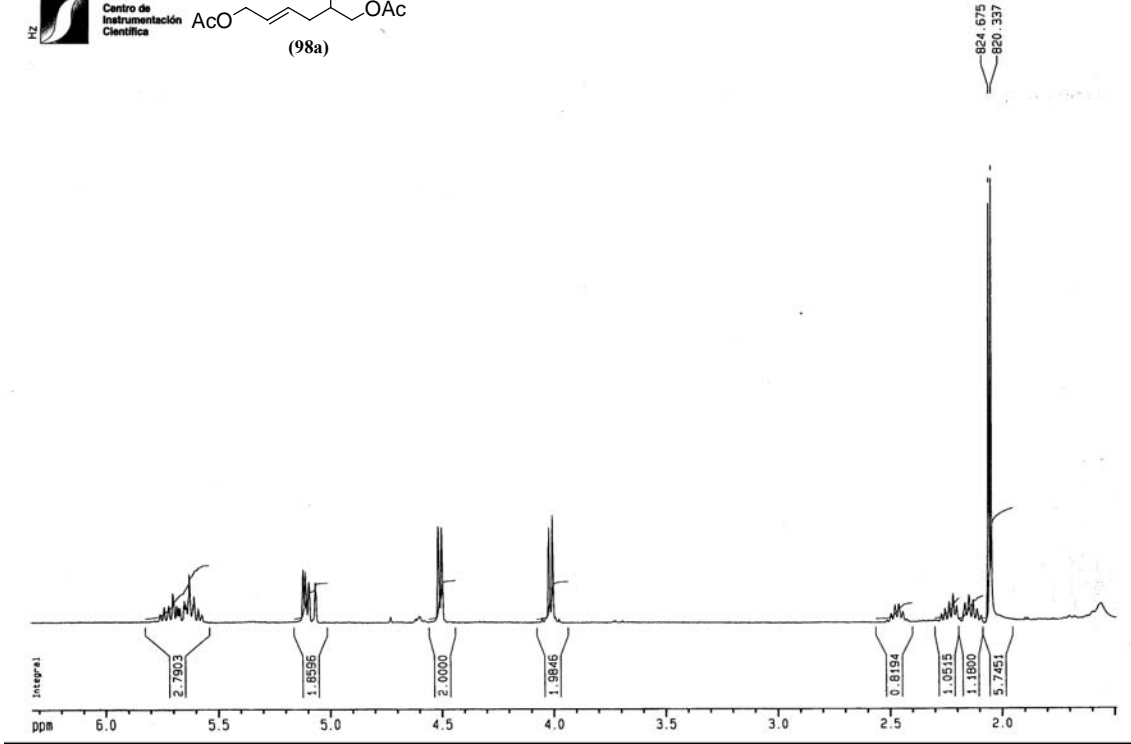
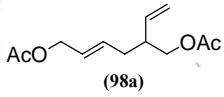
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica

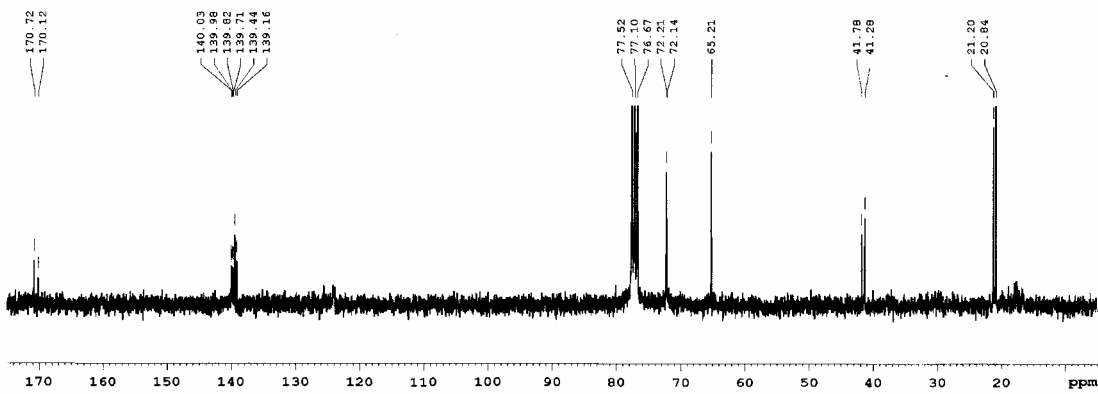
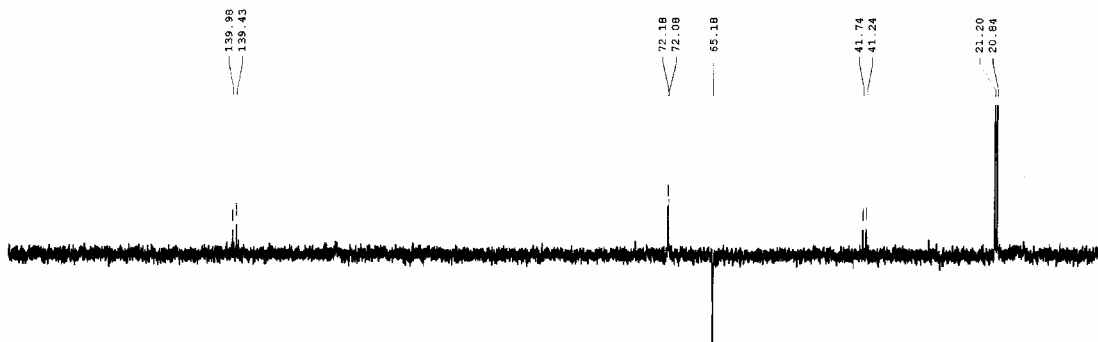
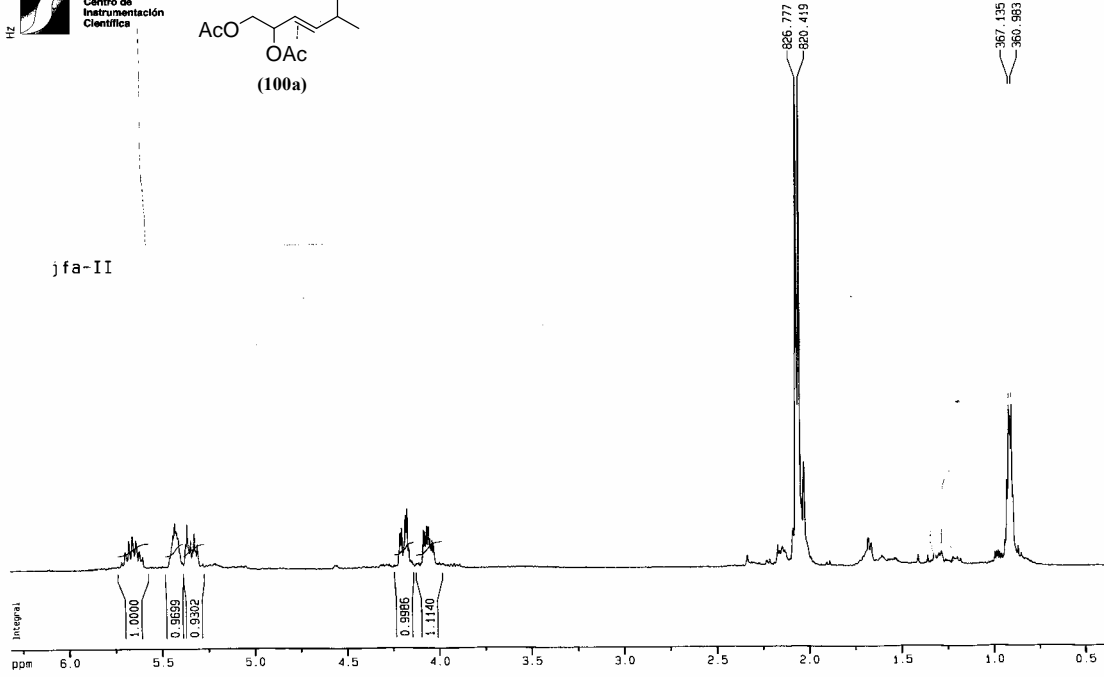
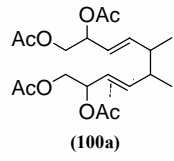


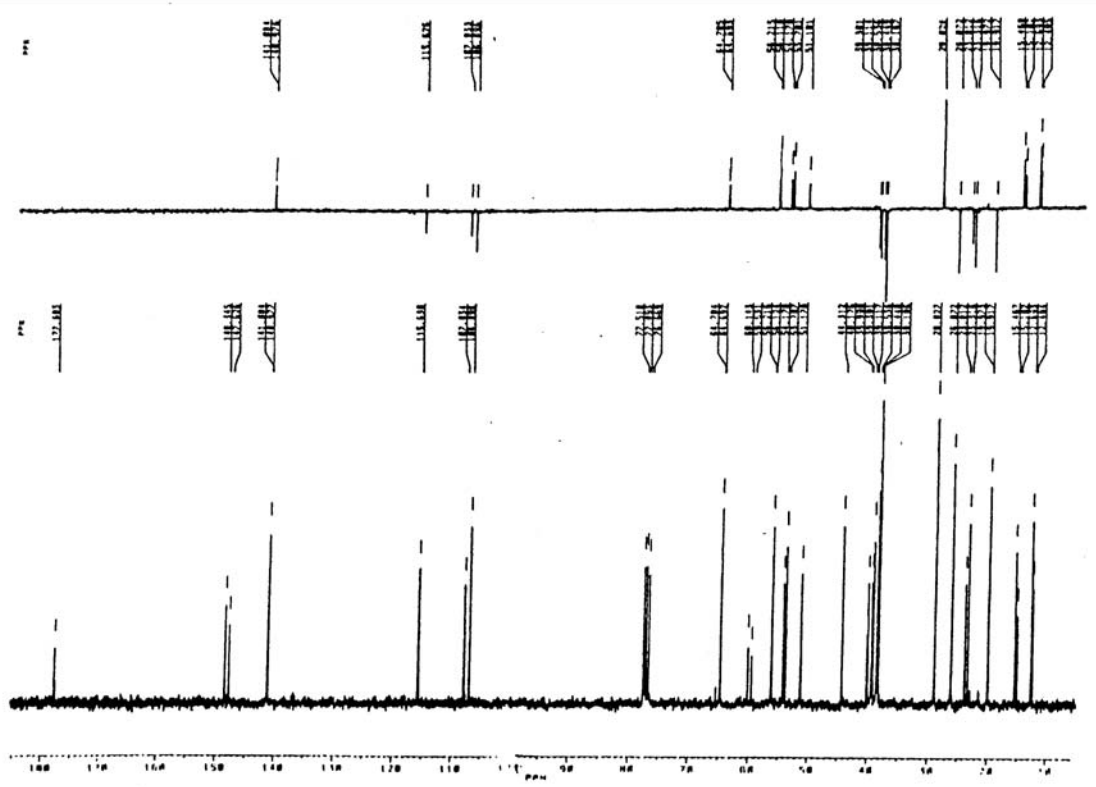
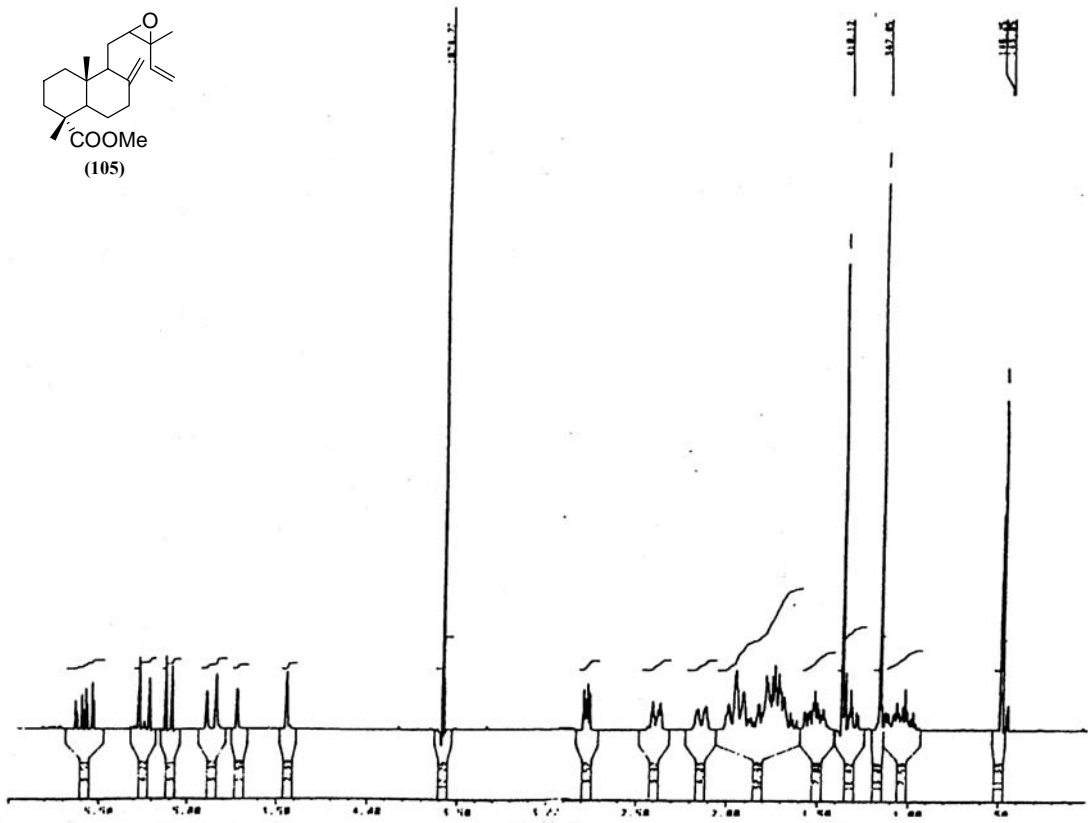
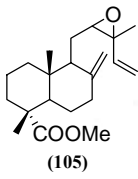




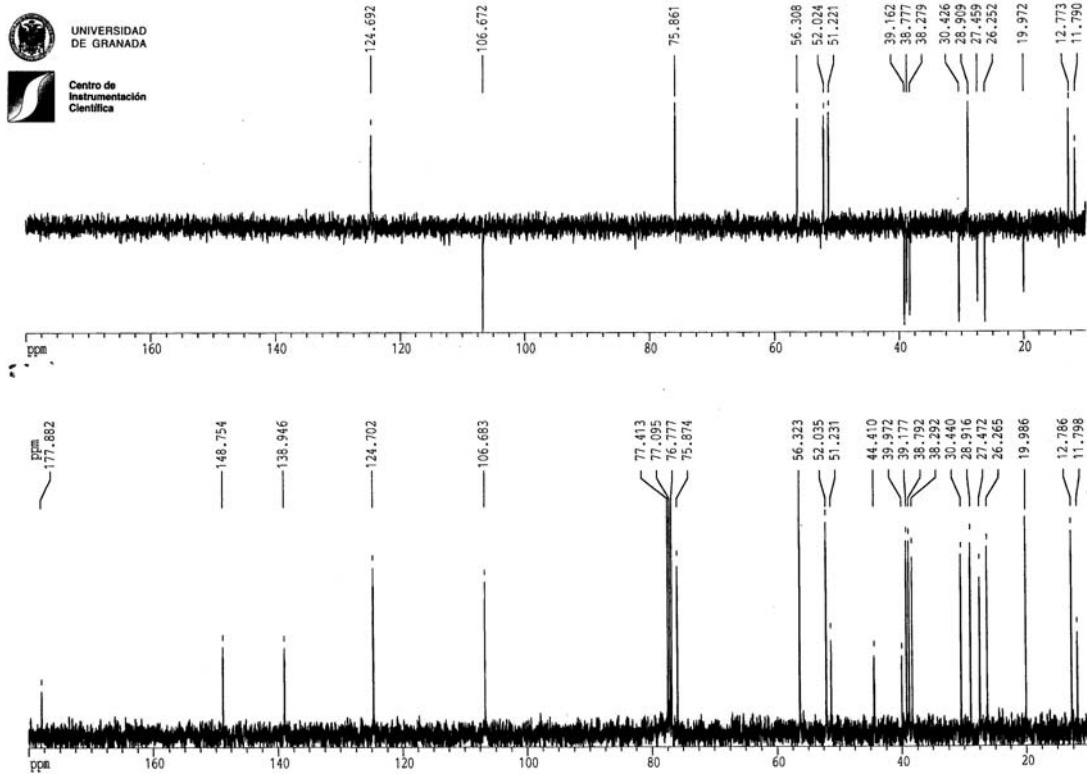
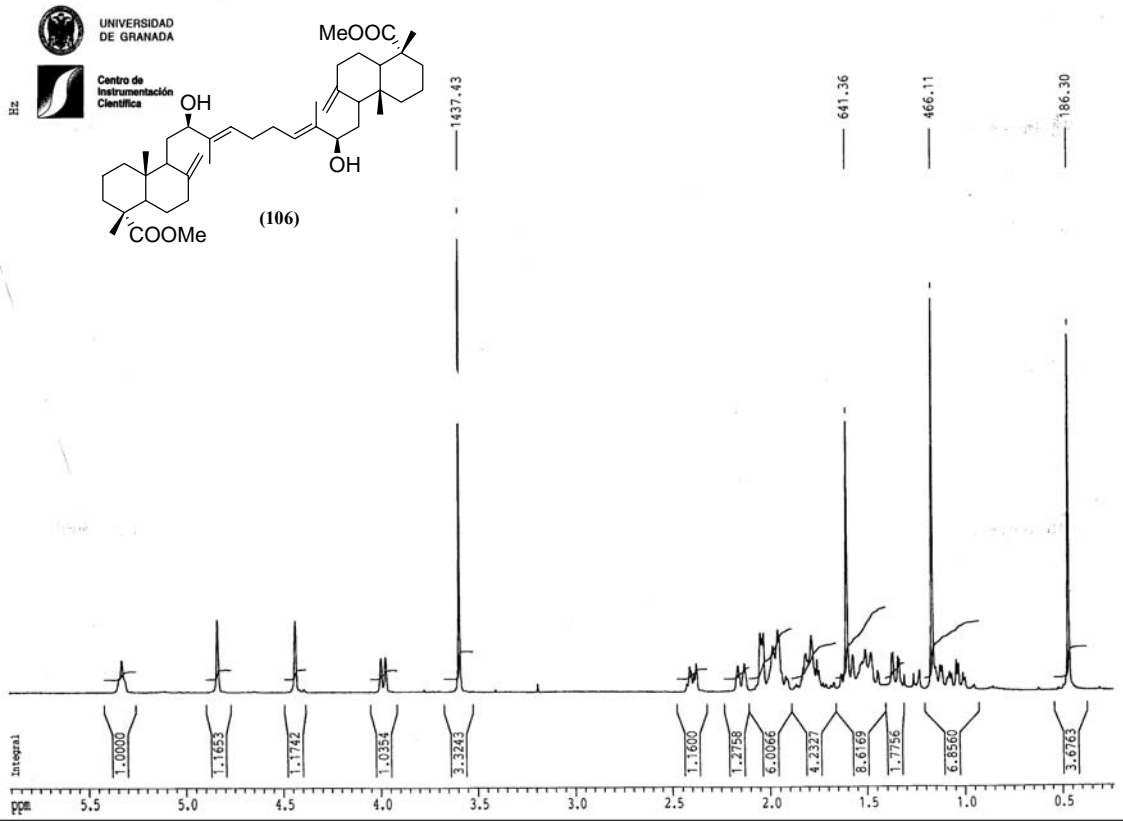


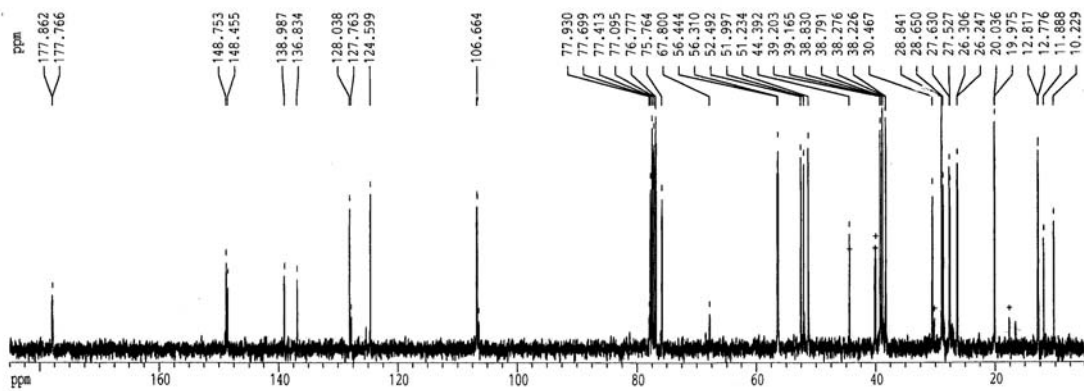
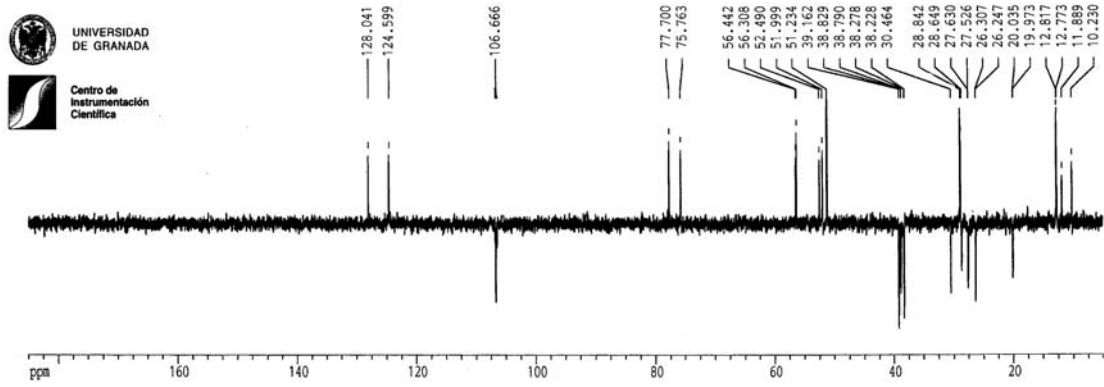
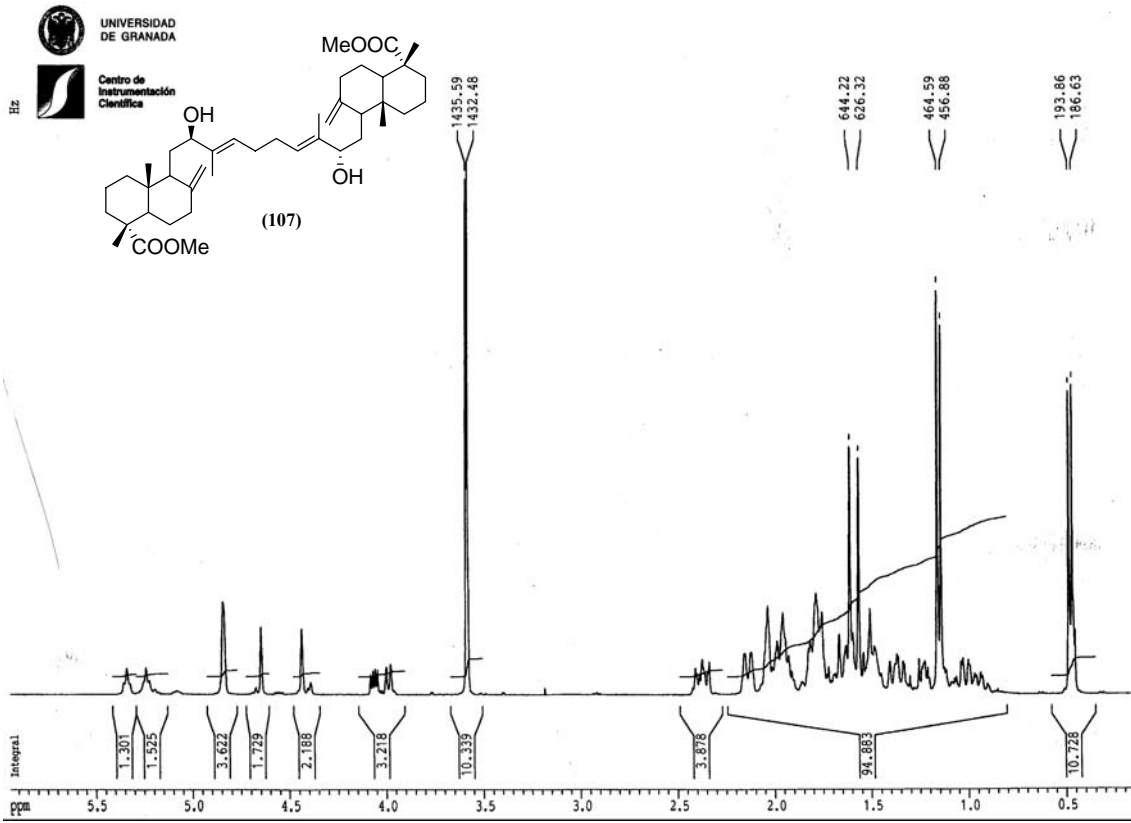
Espectroscopía

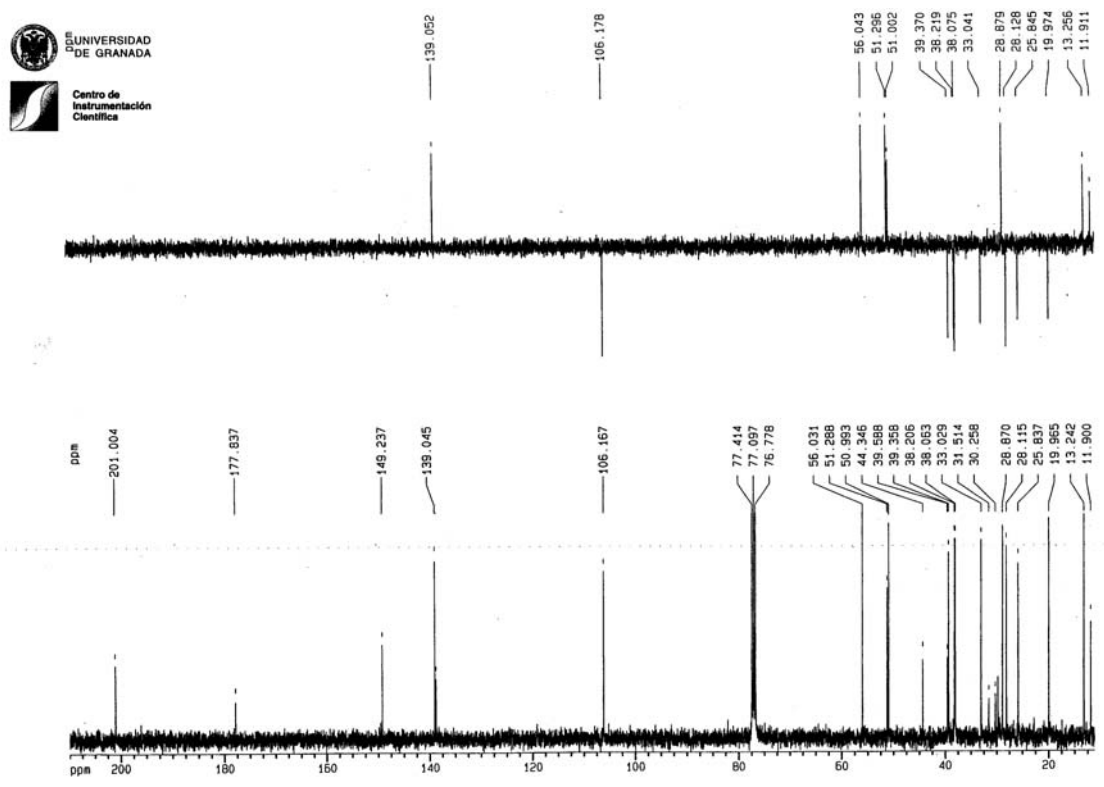
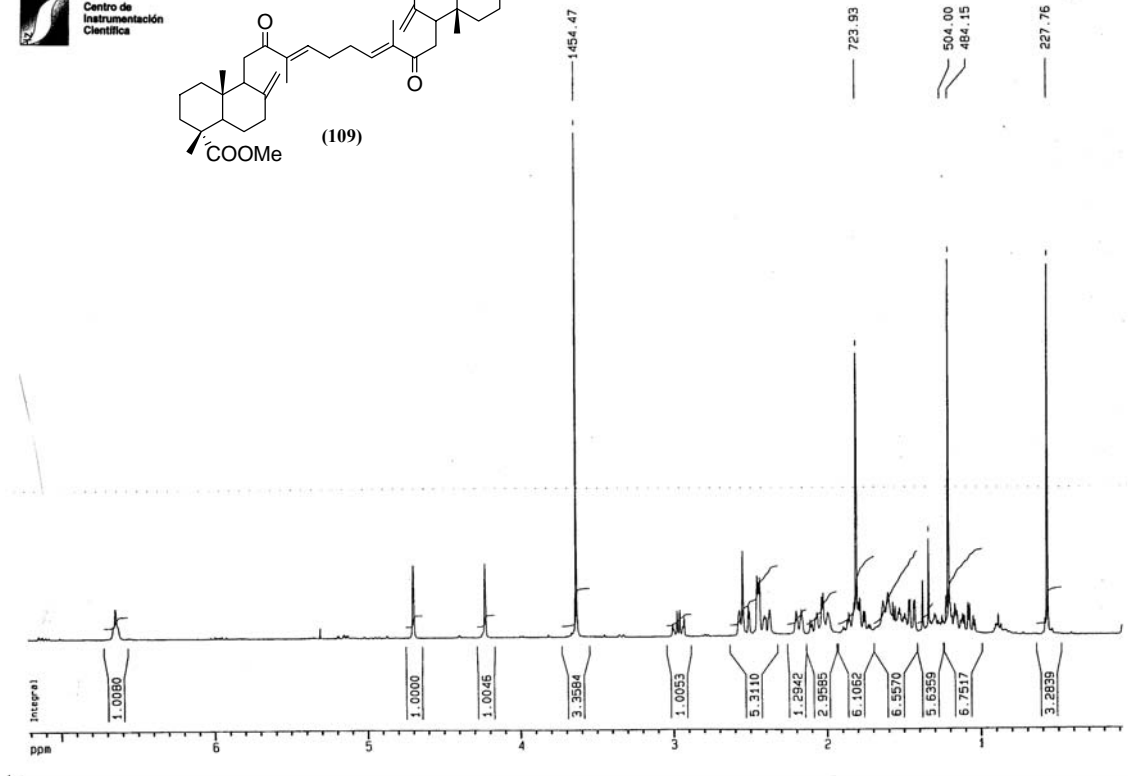
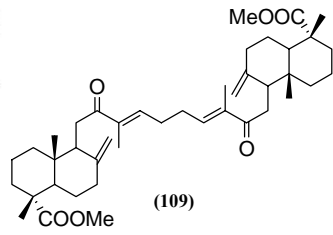




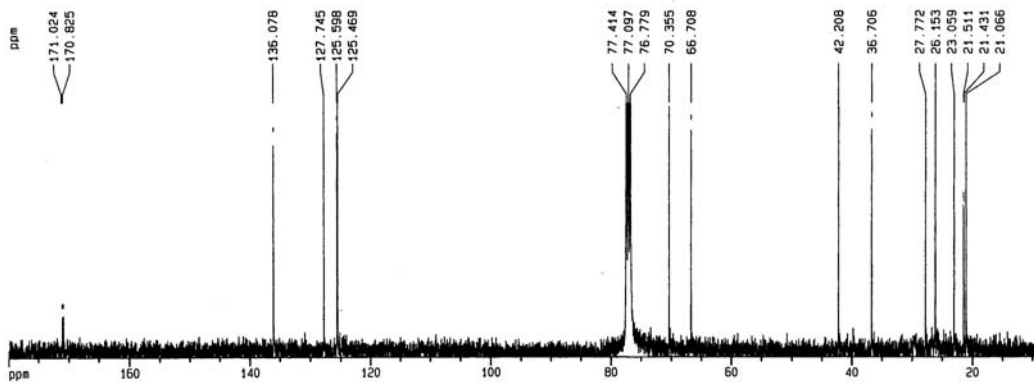
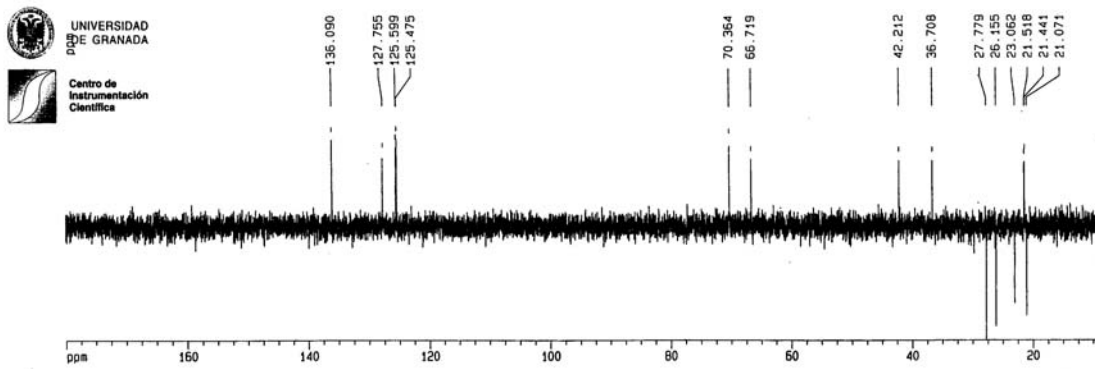
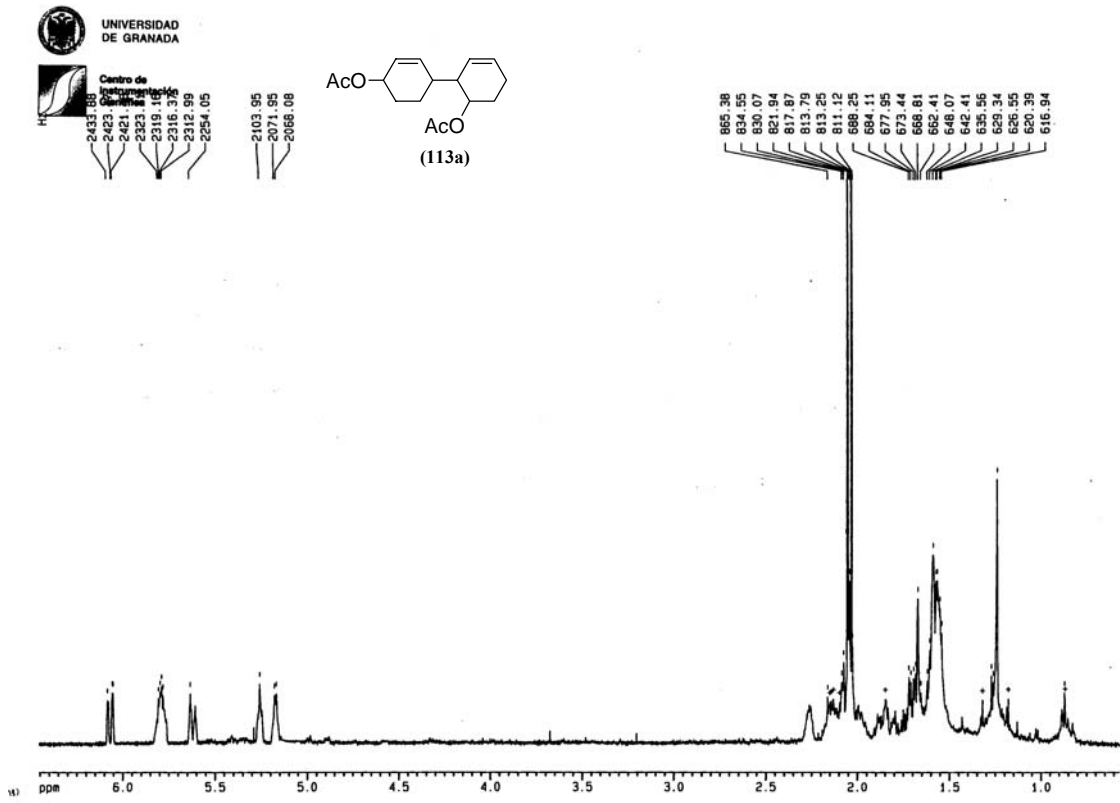
Espectroscopía

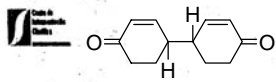




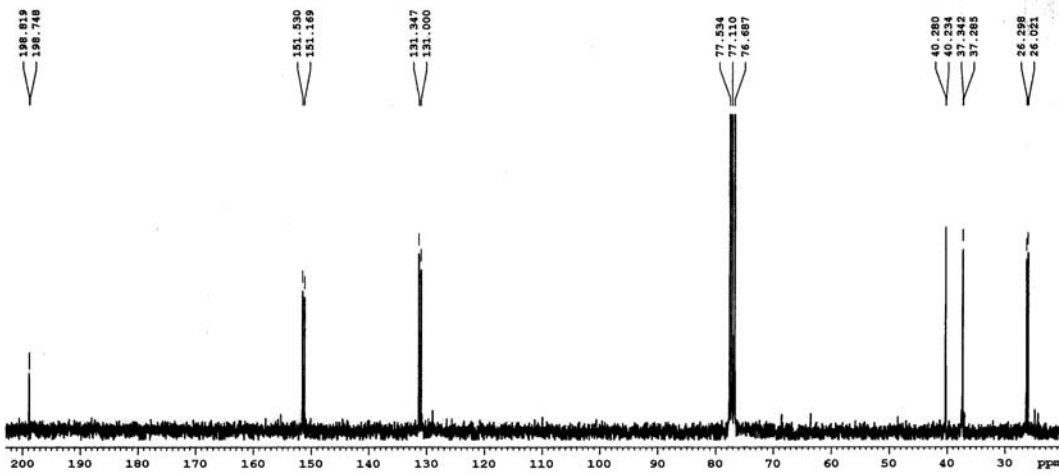
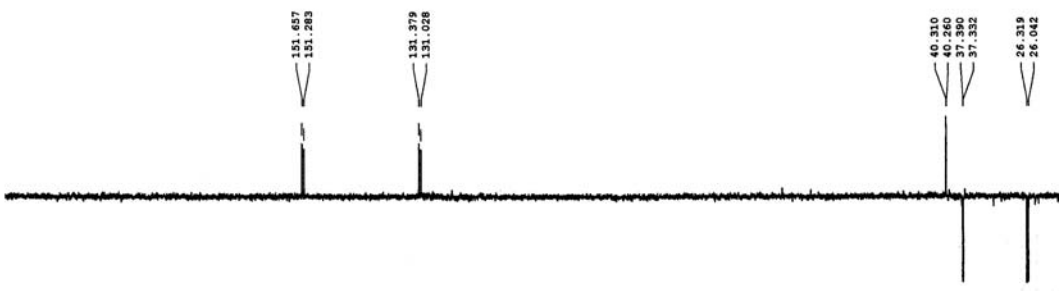
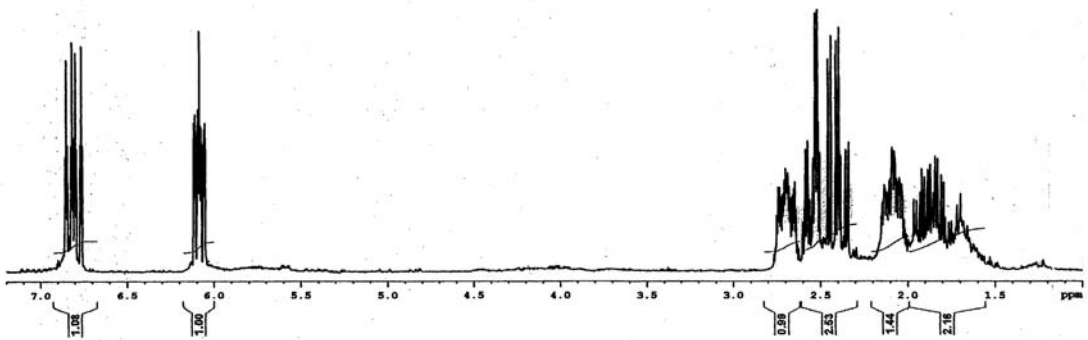


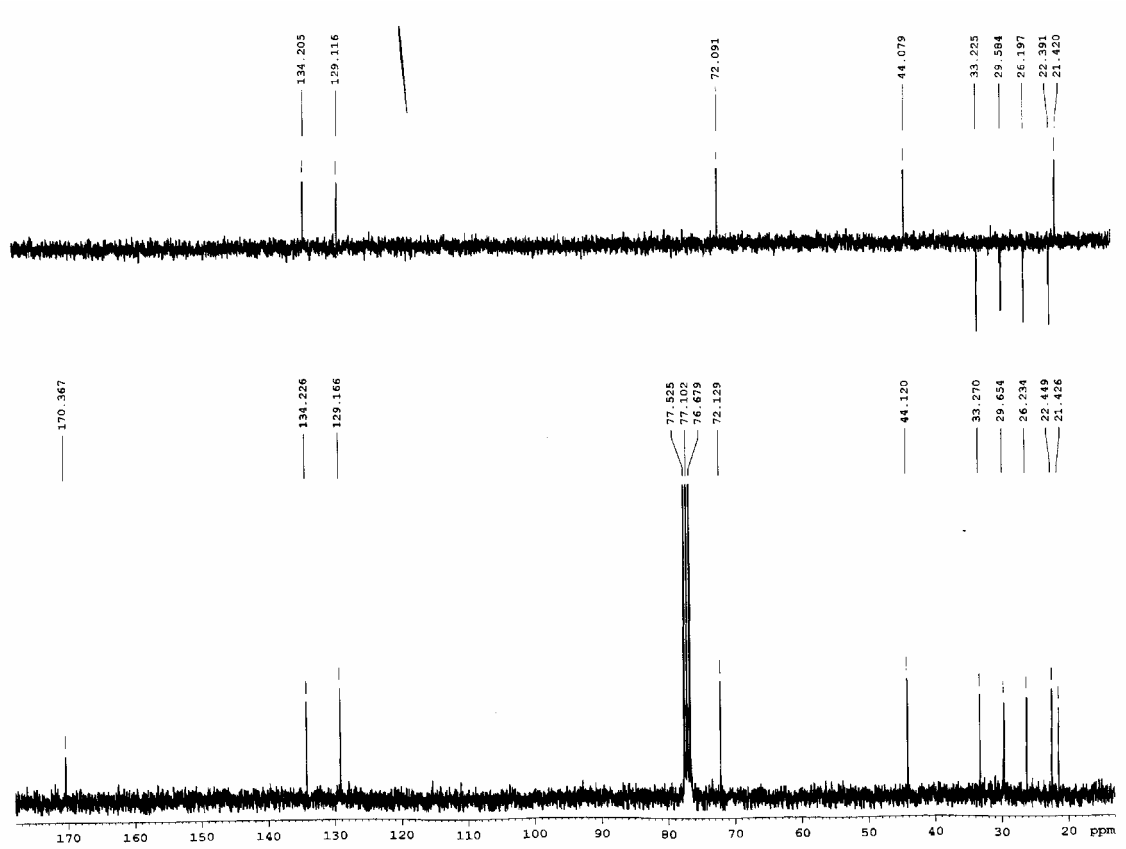
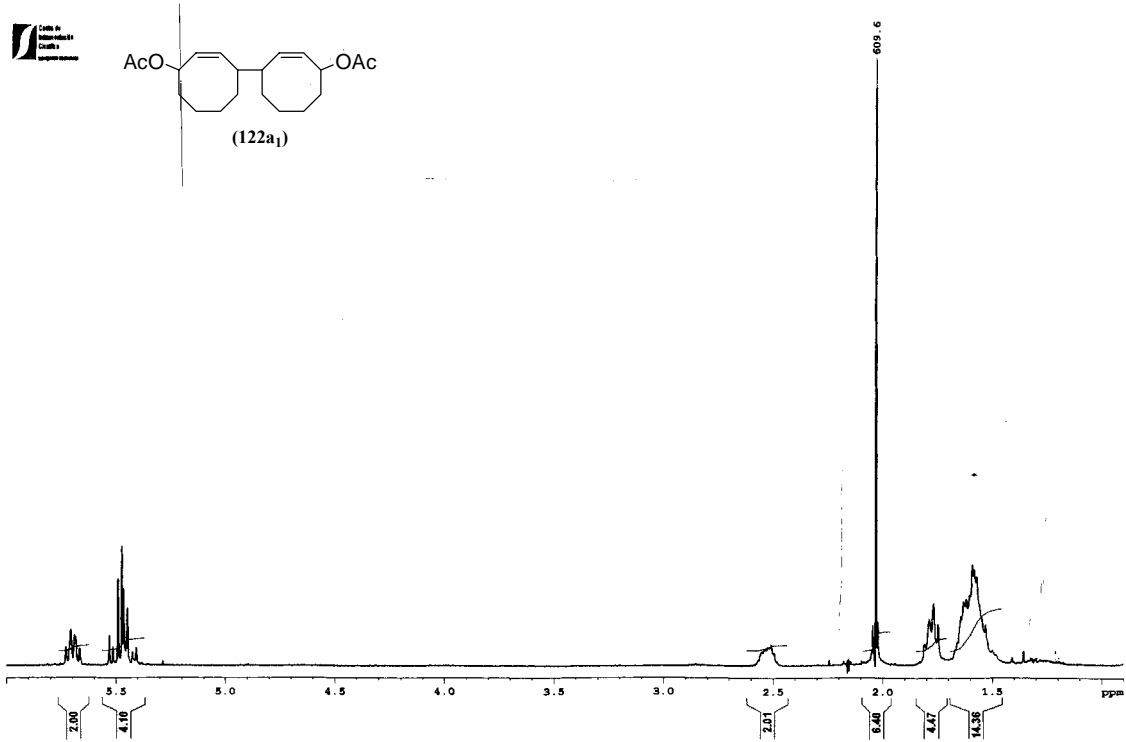
Espectroscopía

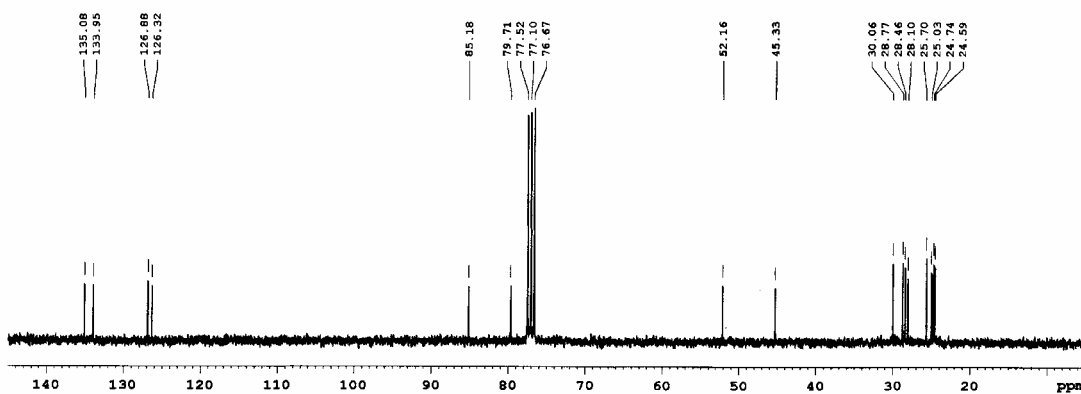
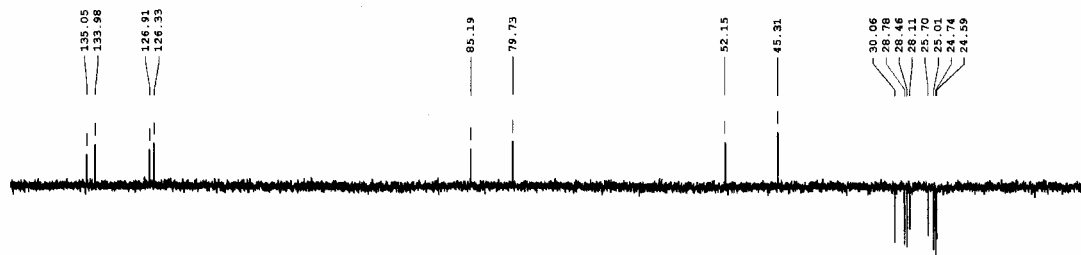
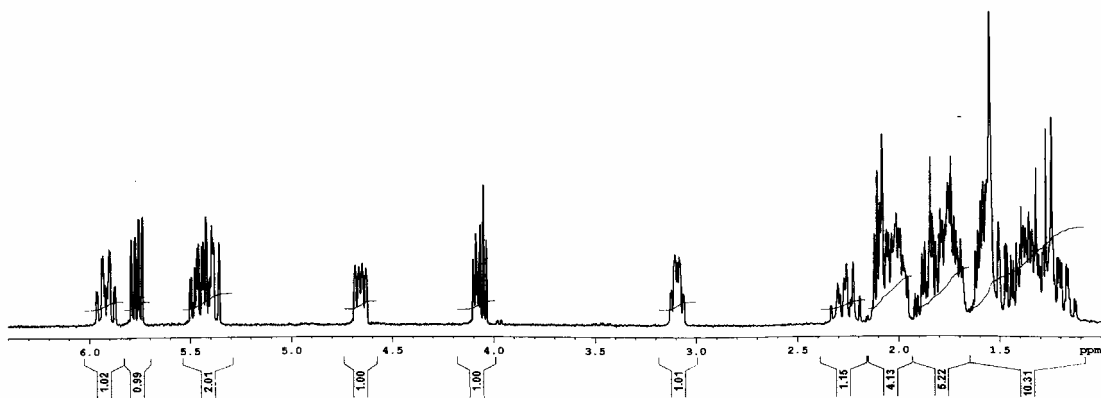
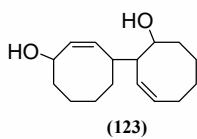




(114+115)



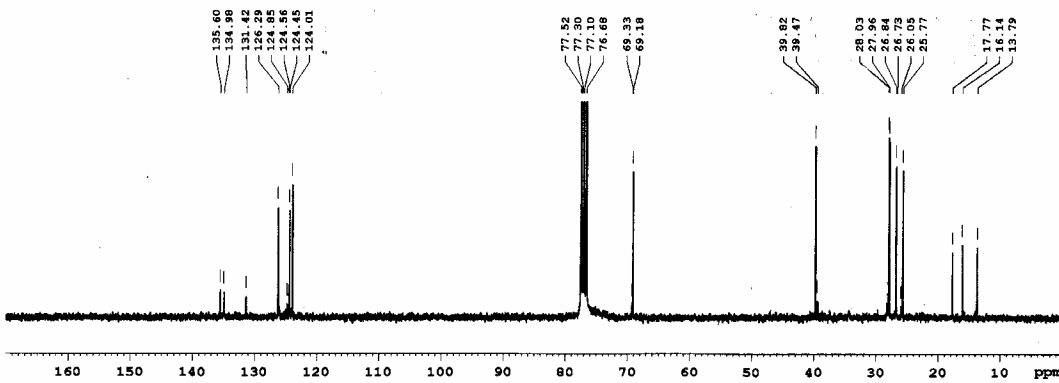
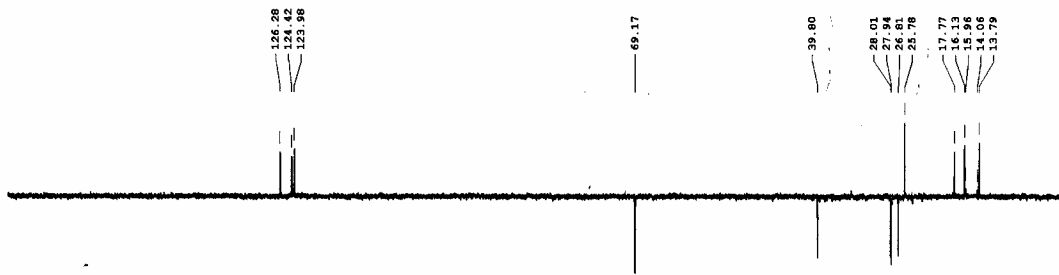
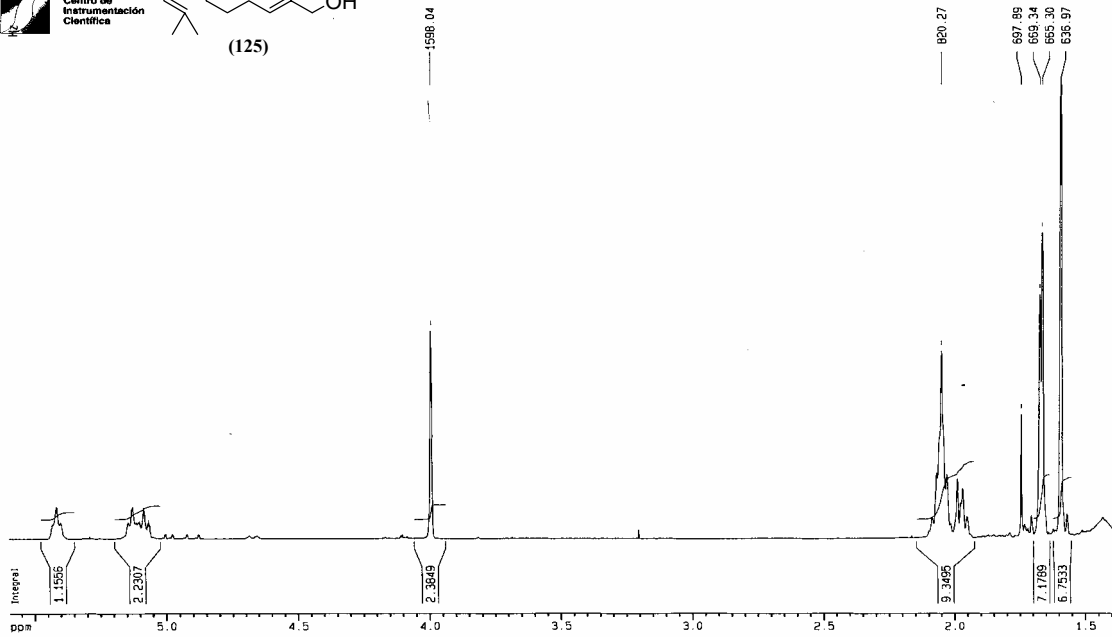
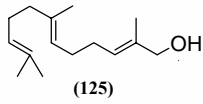


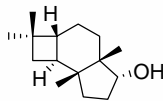


Espectroscopía

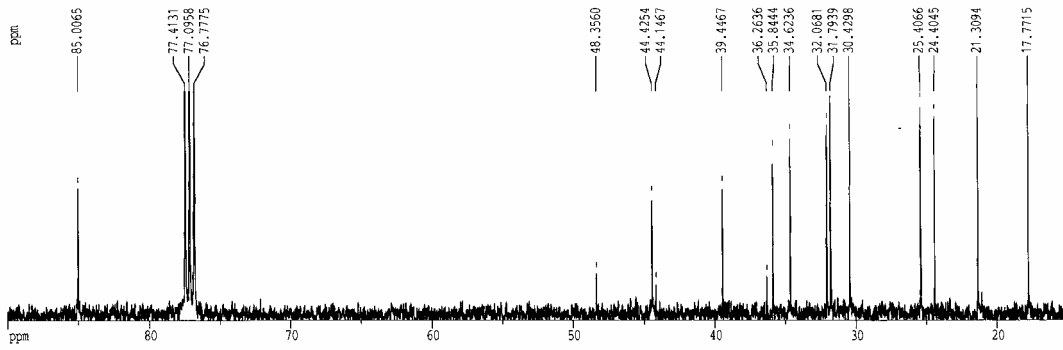
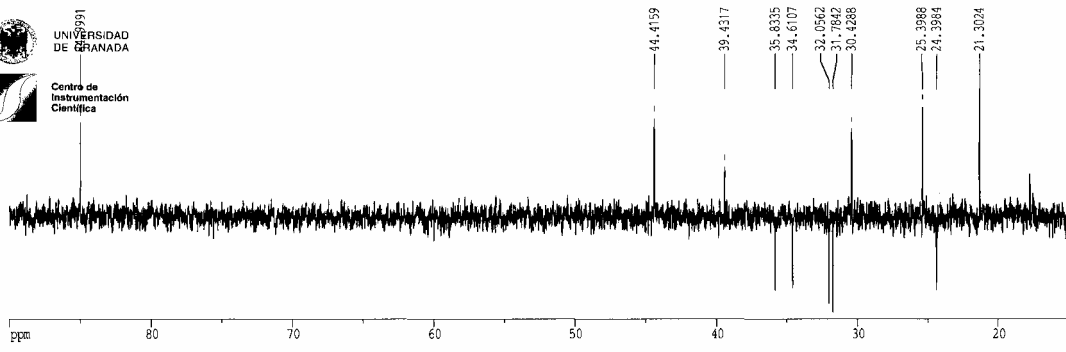
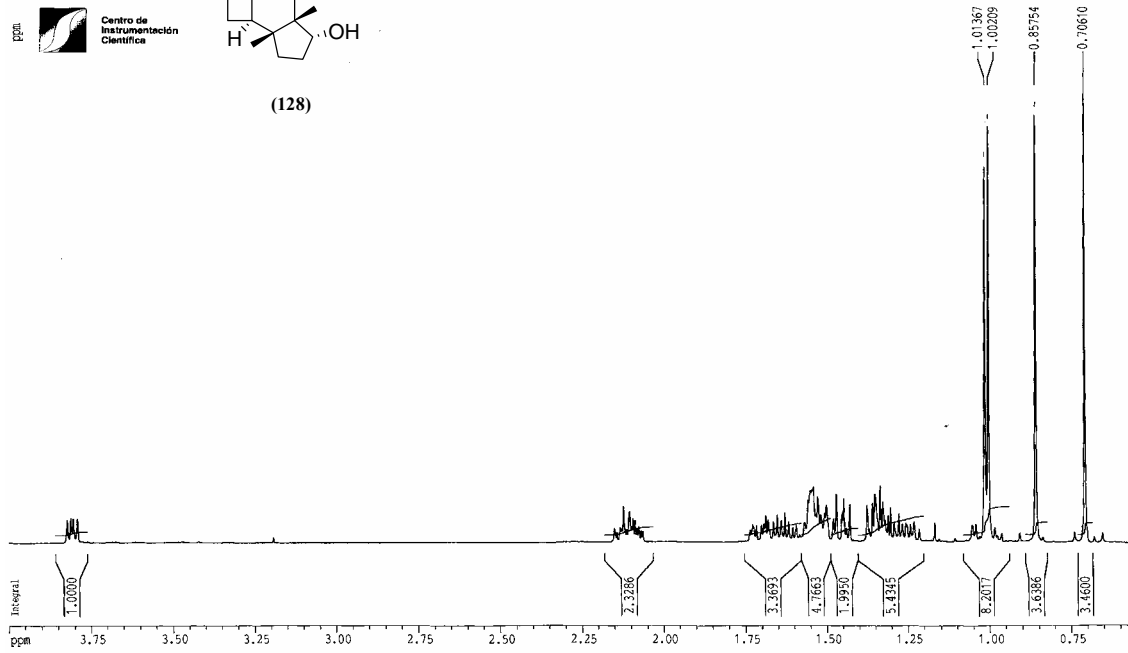


UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica

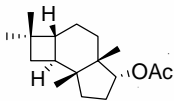




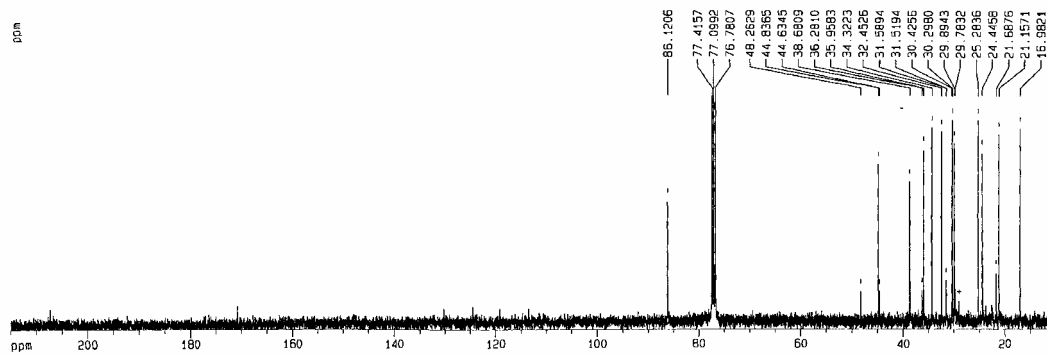
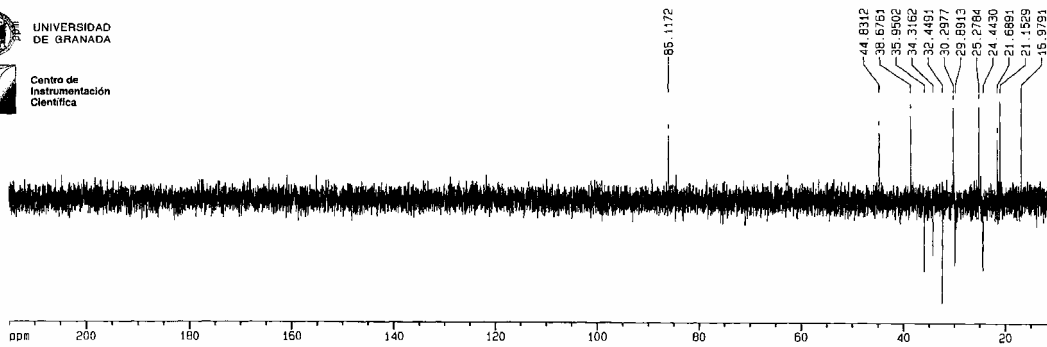
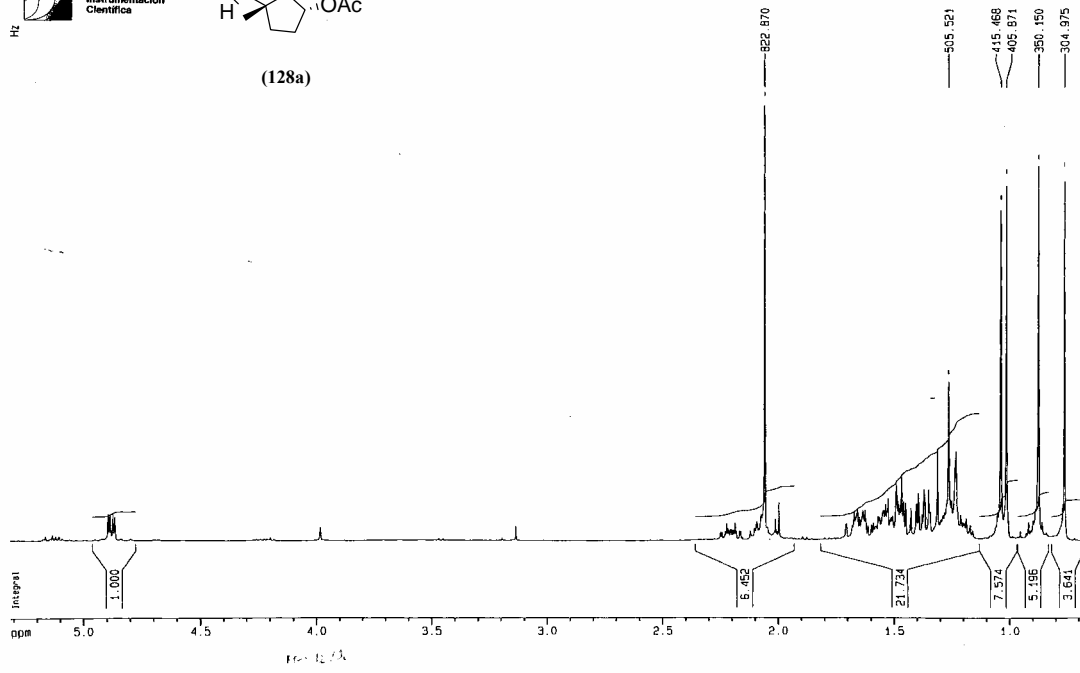
(128)



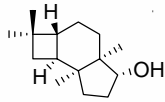
Espectroscopía



(128a)

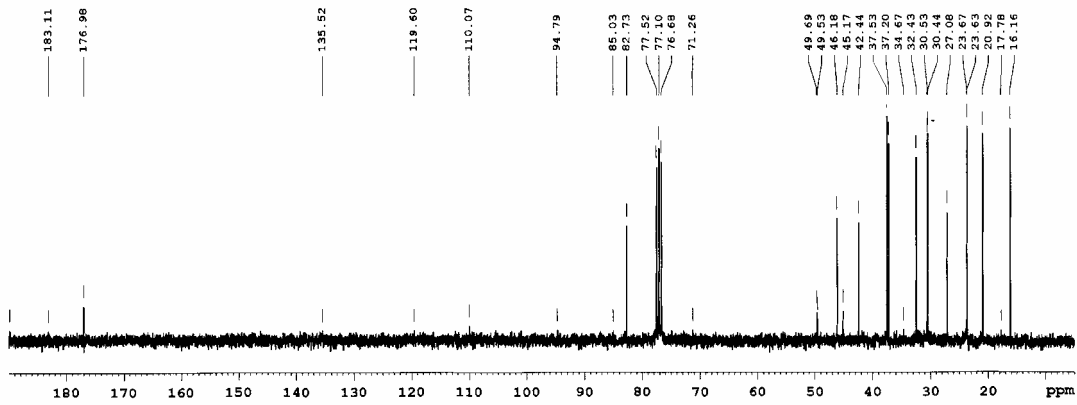
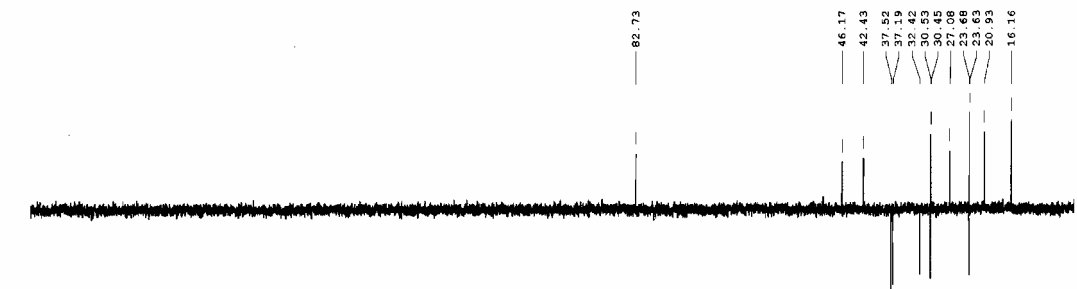
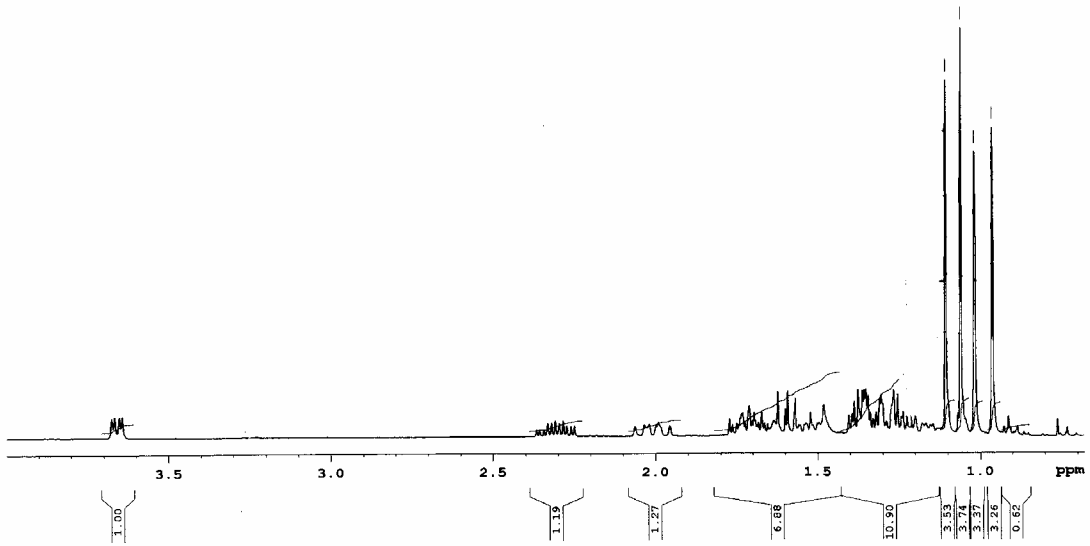


Centro de
Investigación
Química

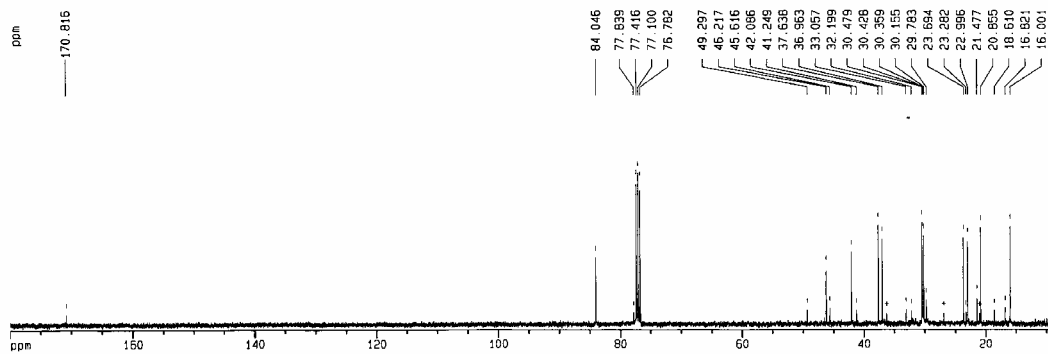
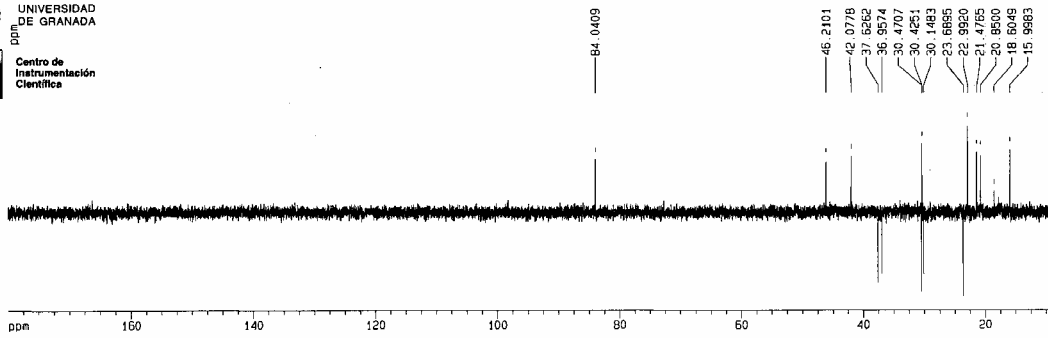
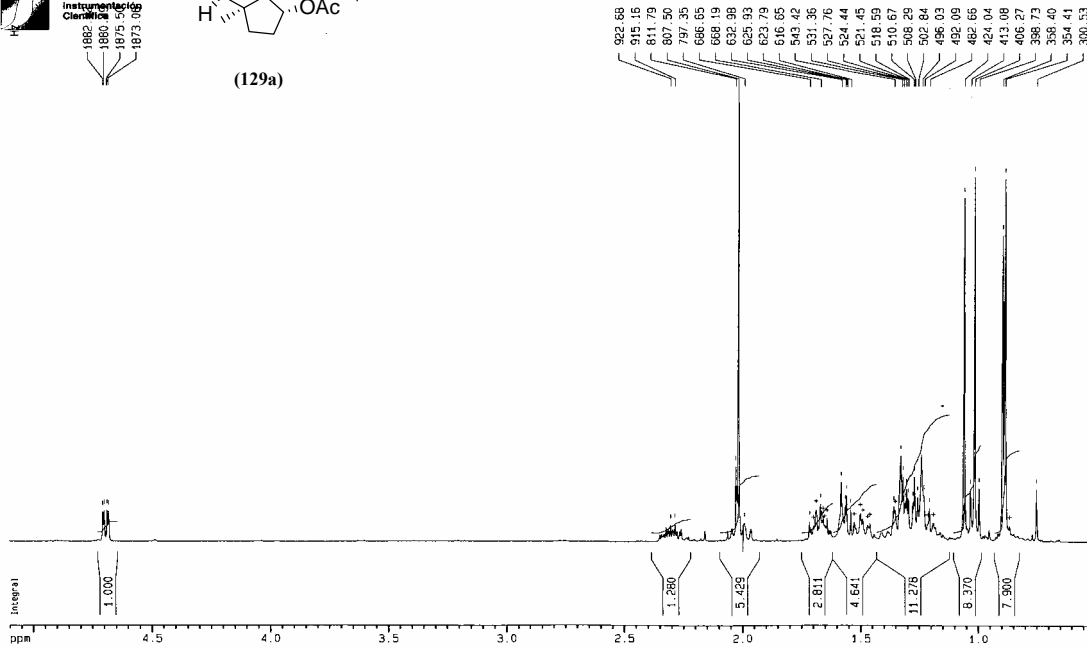
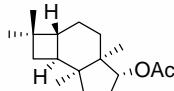


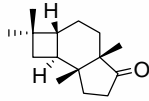
(129)

332.168
318.263
305.548
289.033

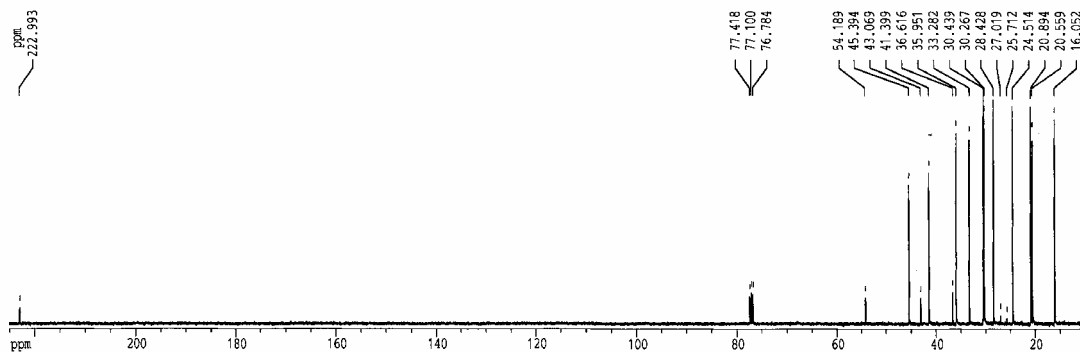
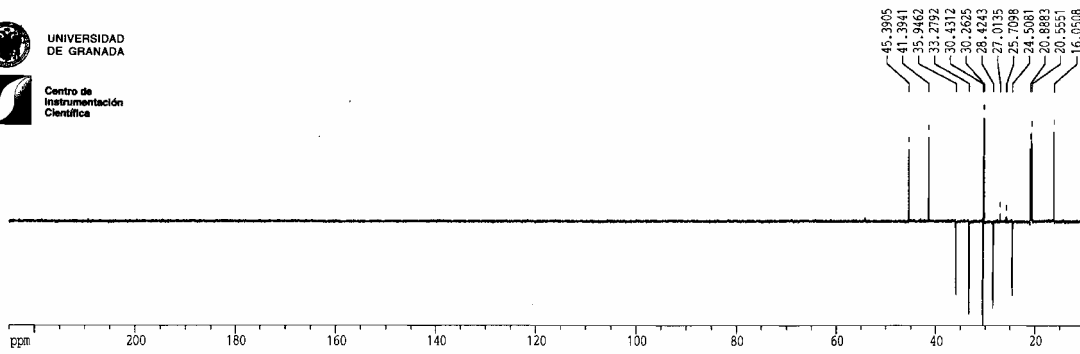
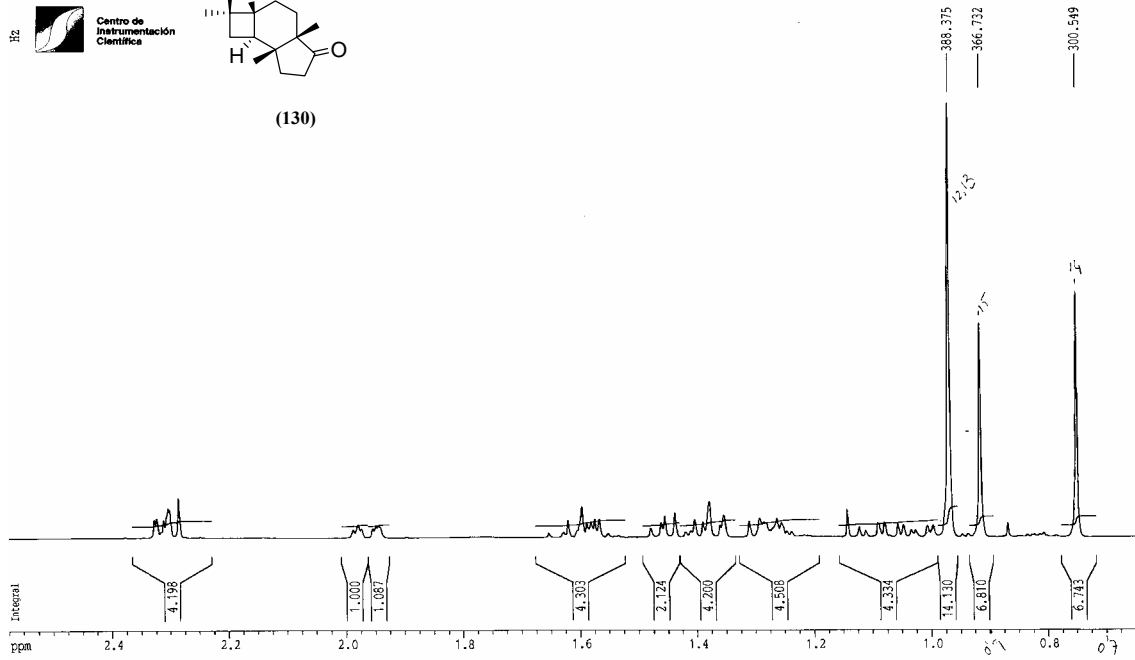


Espectroscopía

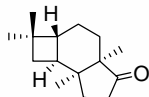




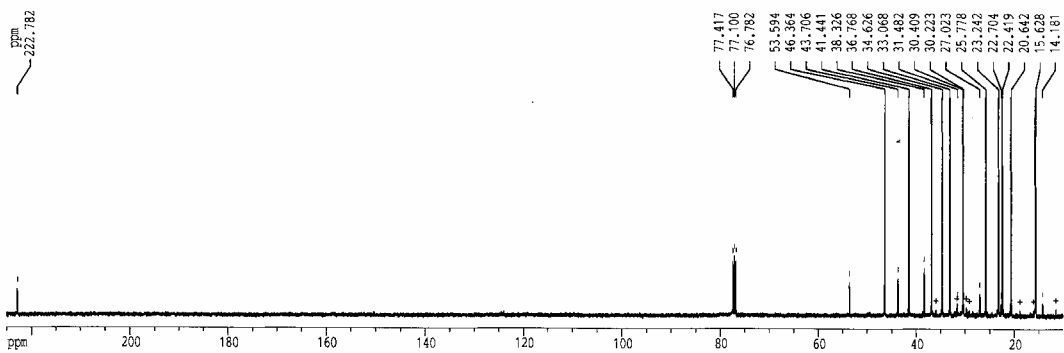
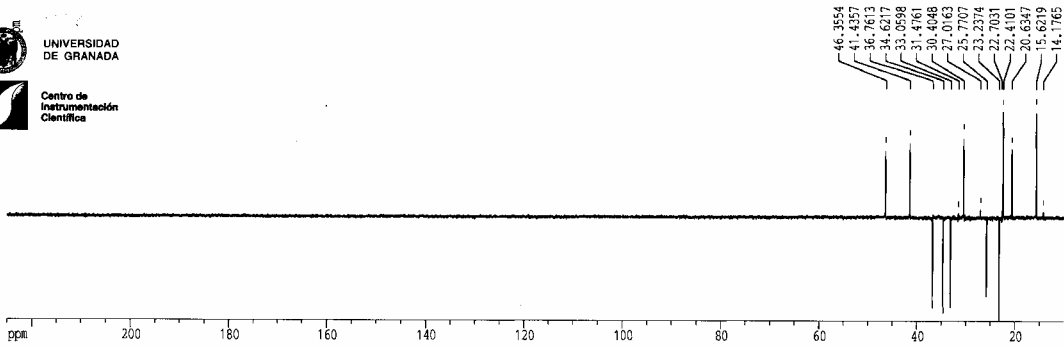
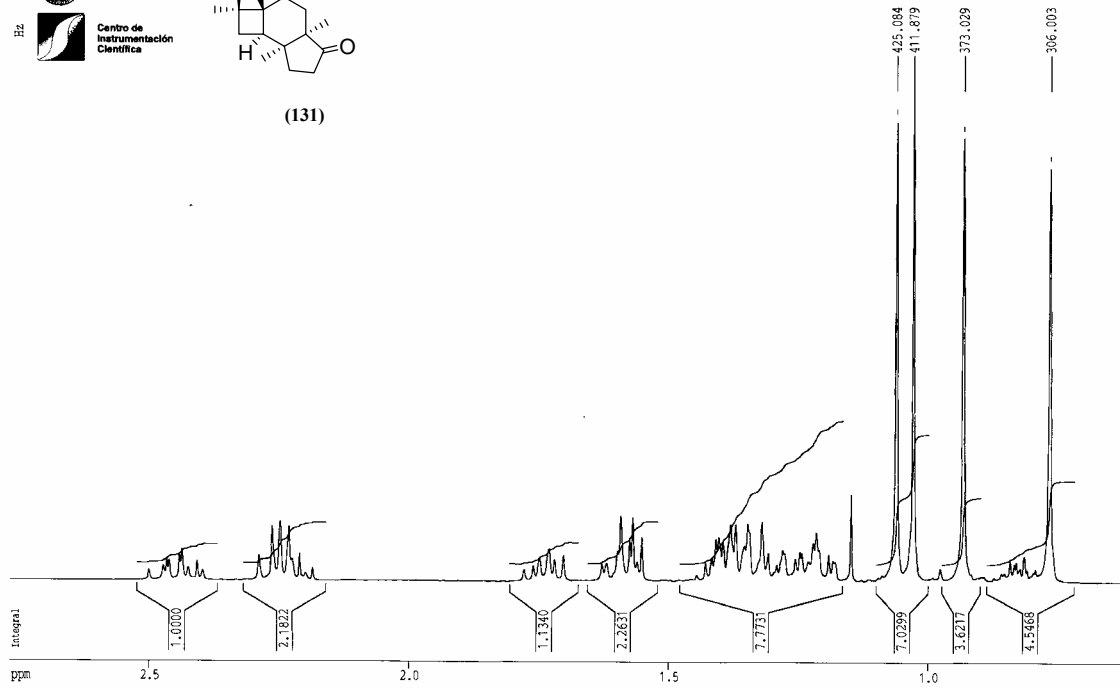
(130)

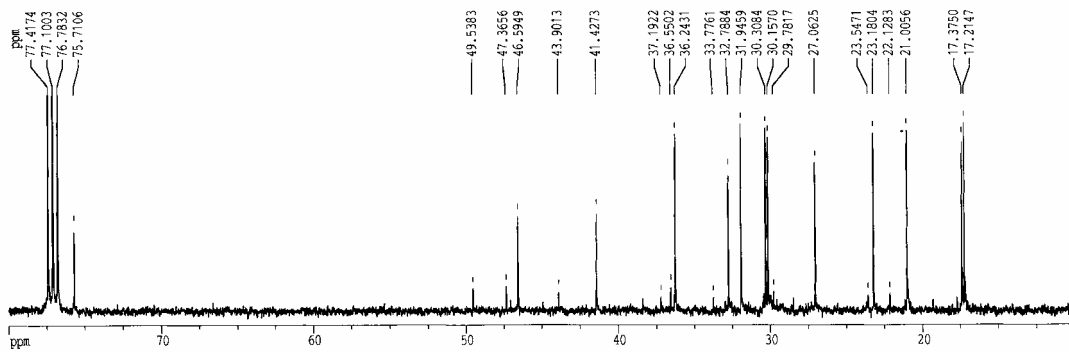
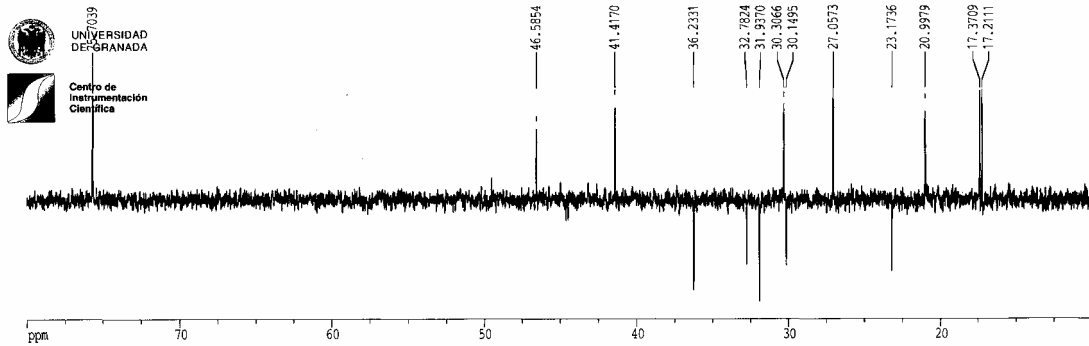
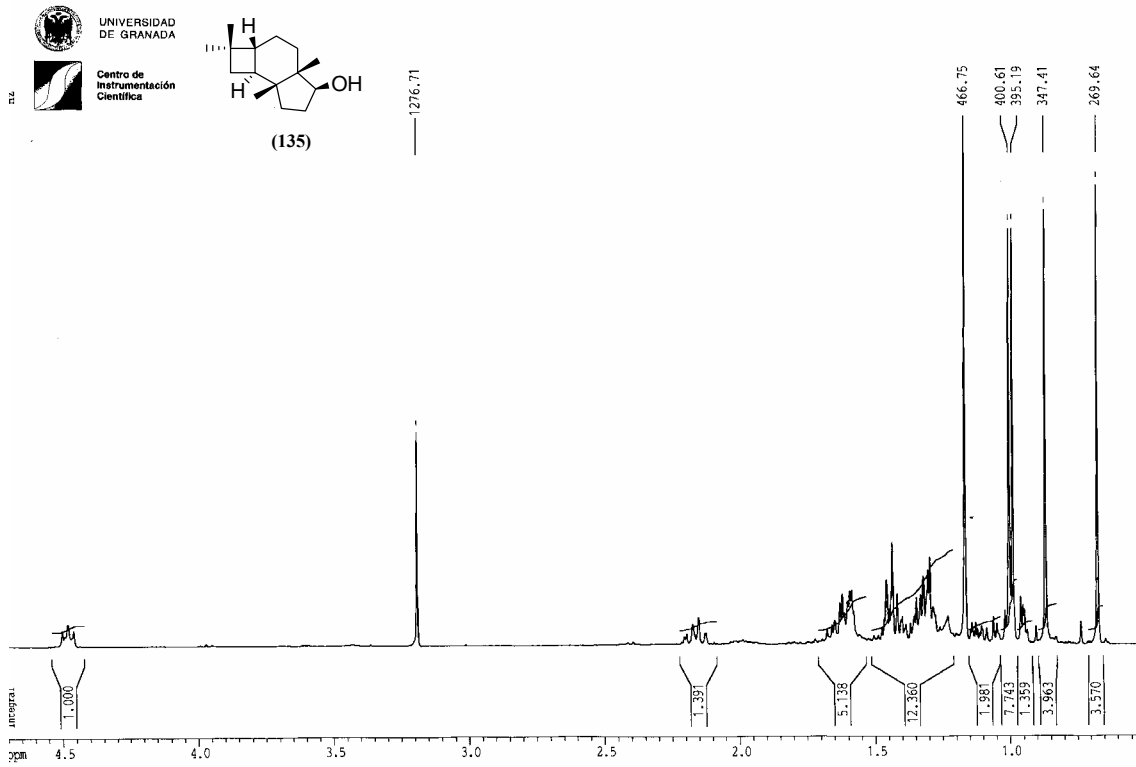


Espectroscopía

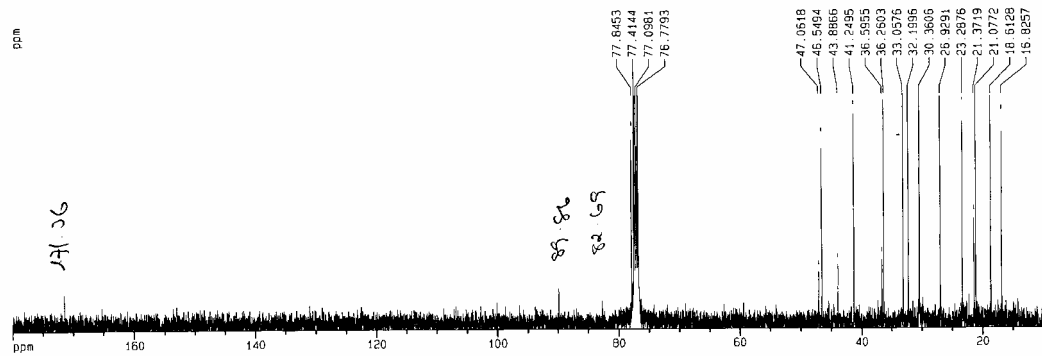
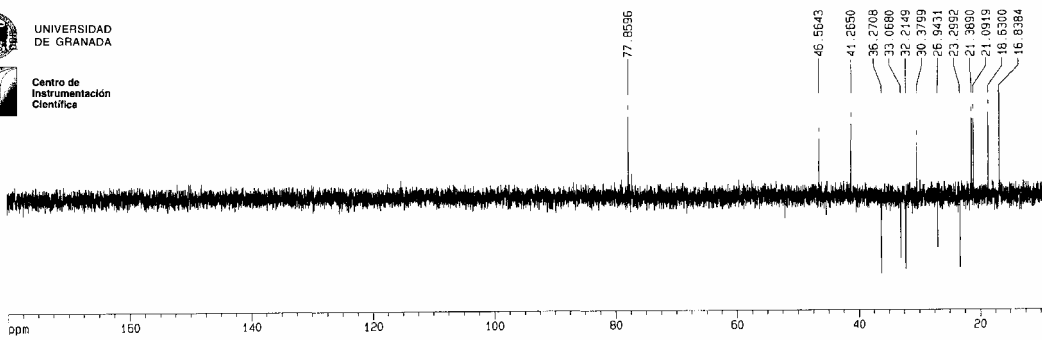
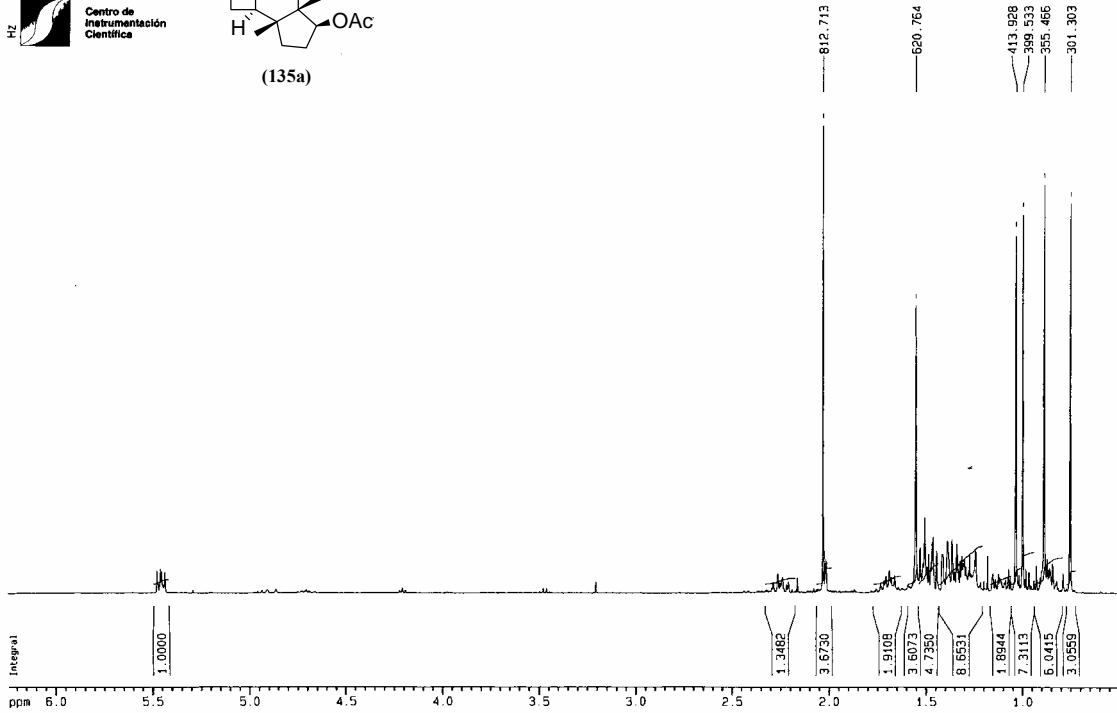
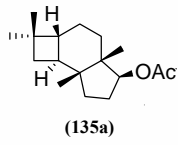


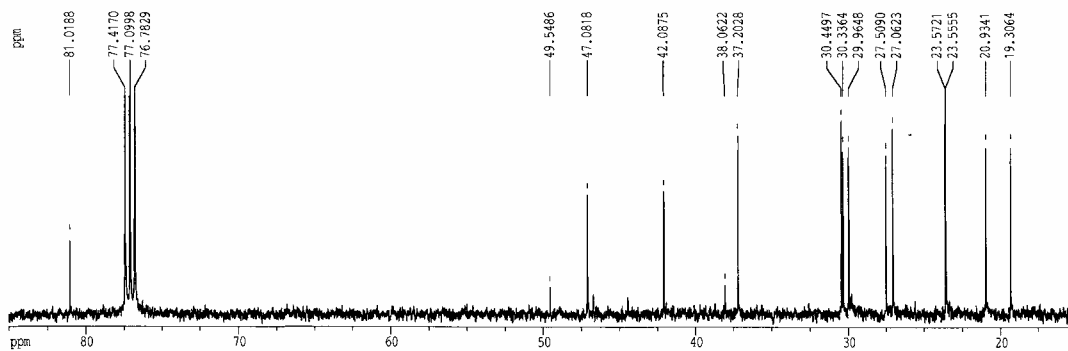
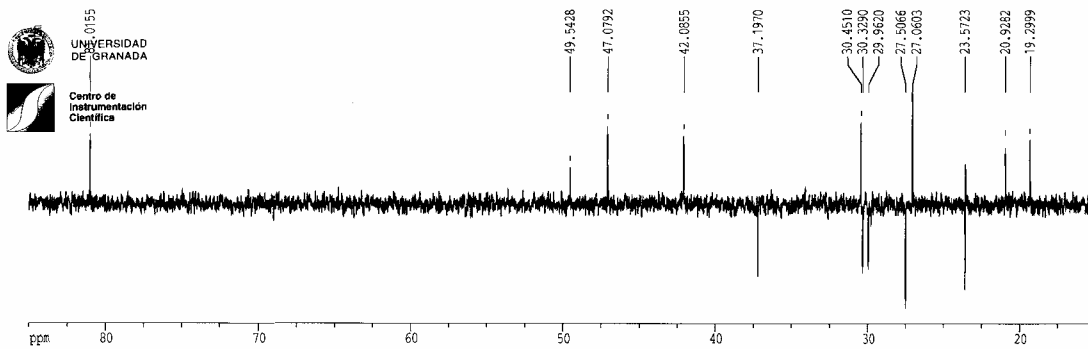
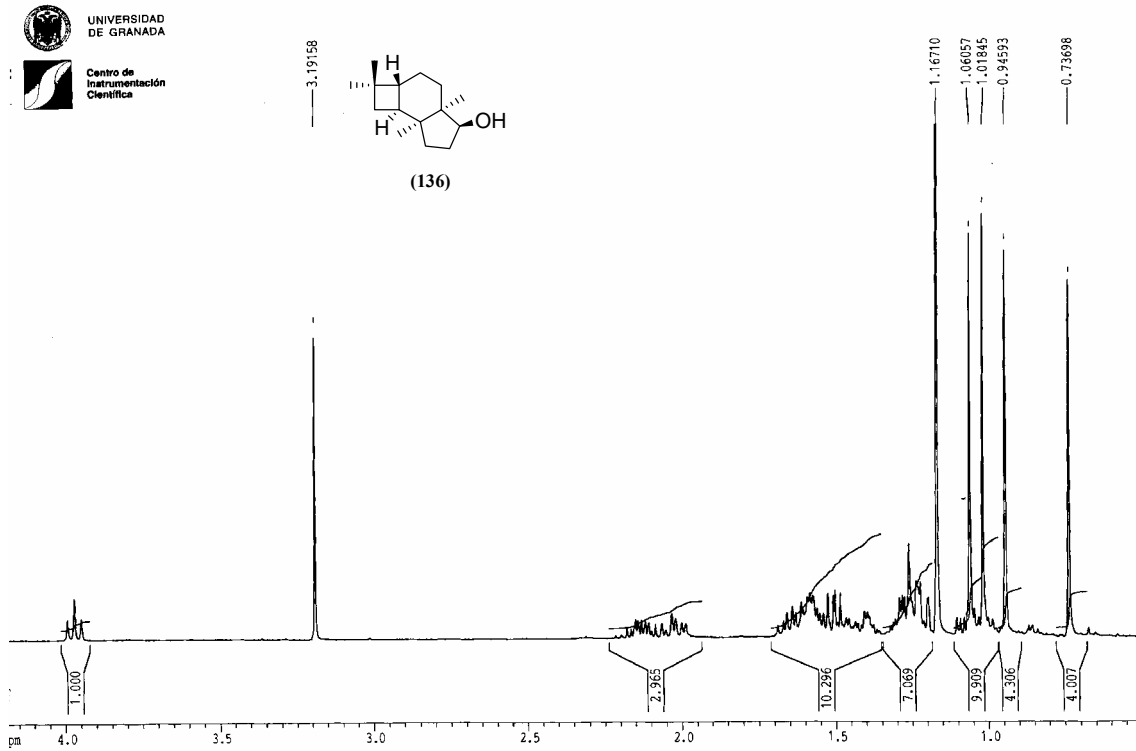
(131)





Espectroscopía



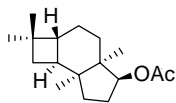




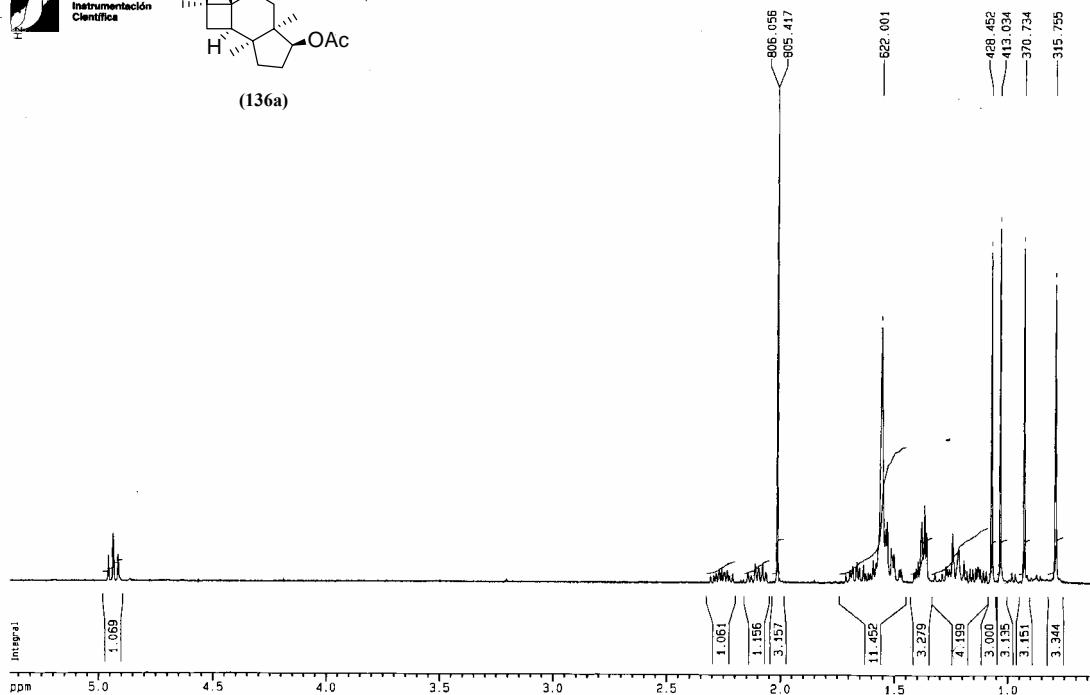
UNIVERSIDAD DE GRANADA



Centro de Instrumentación Científica



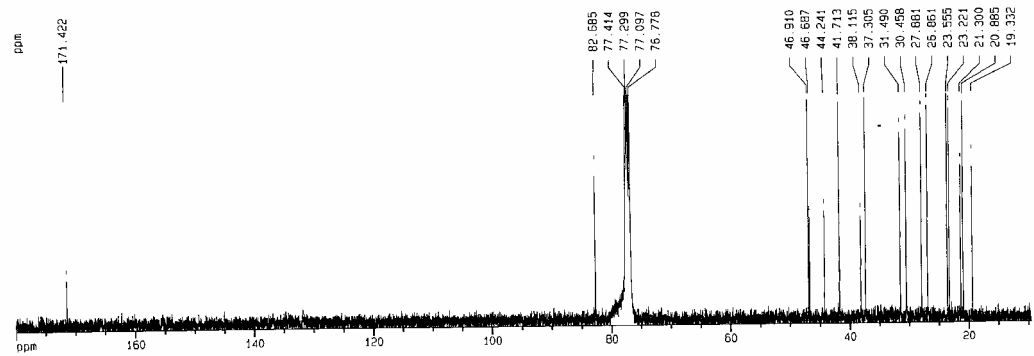
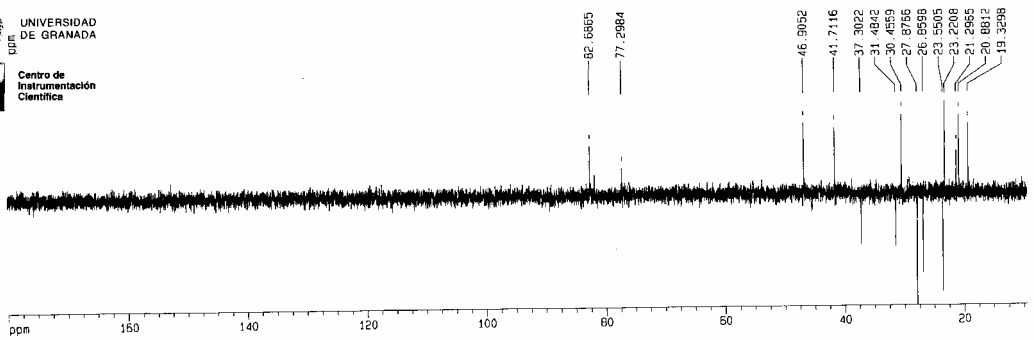
(136a)

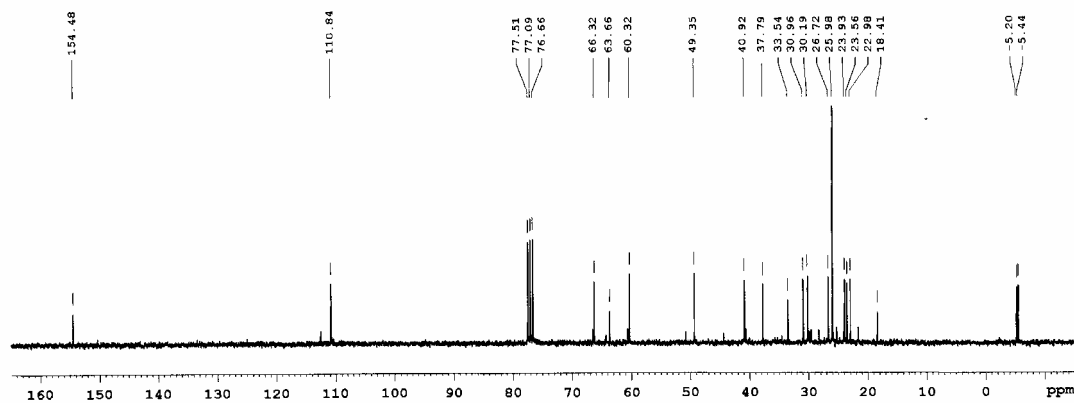
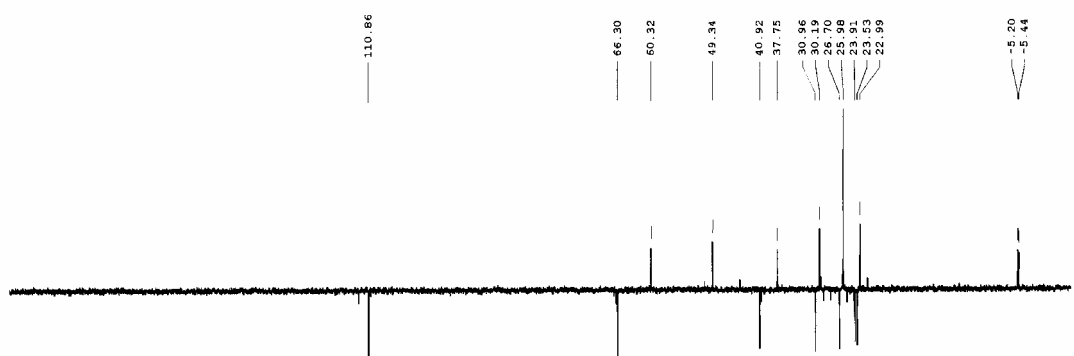
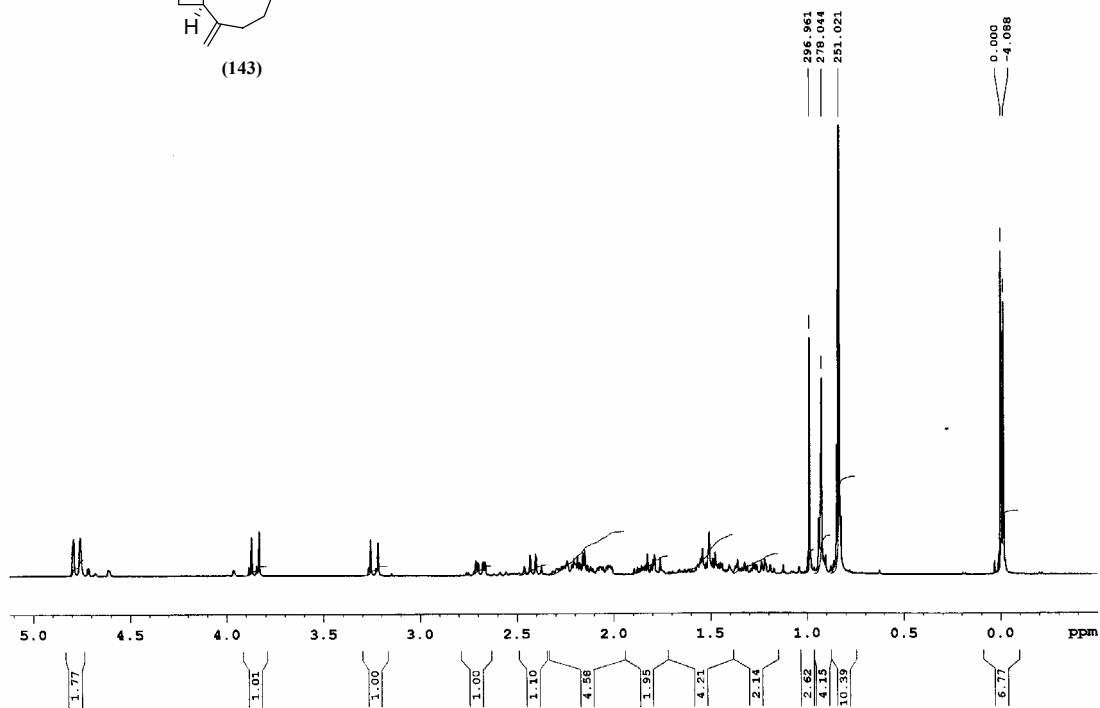
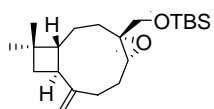


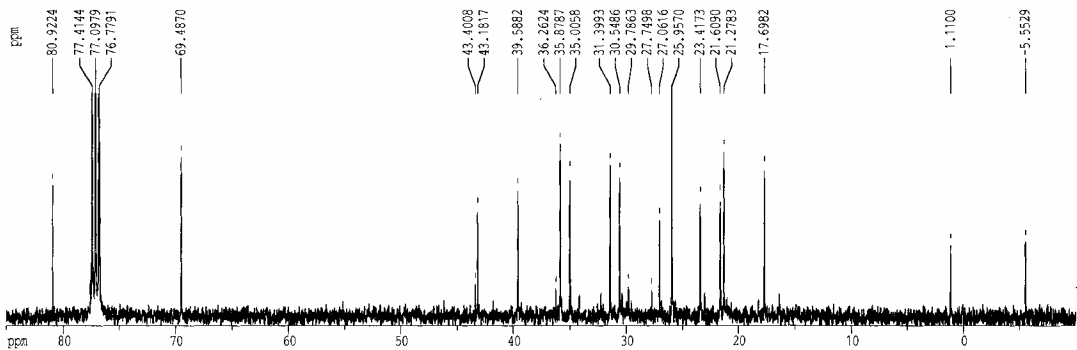
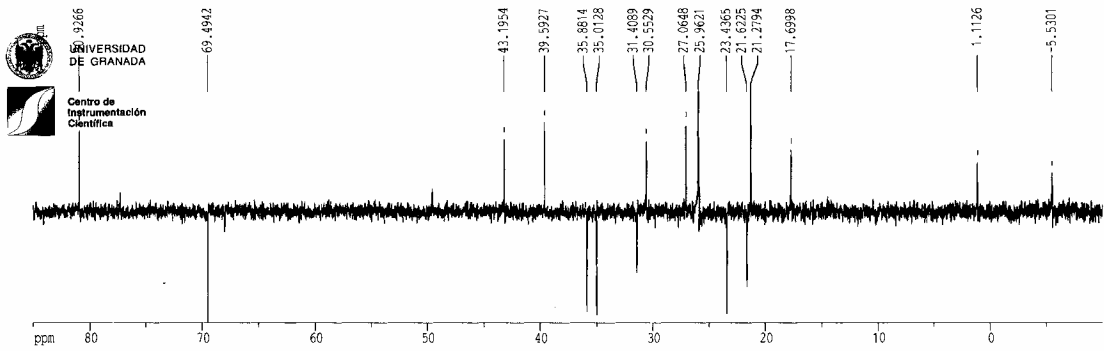
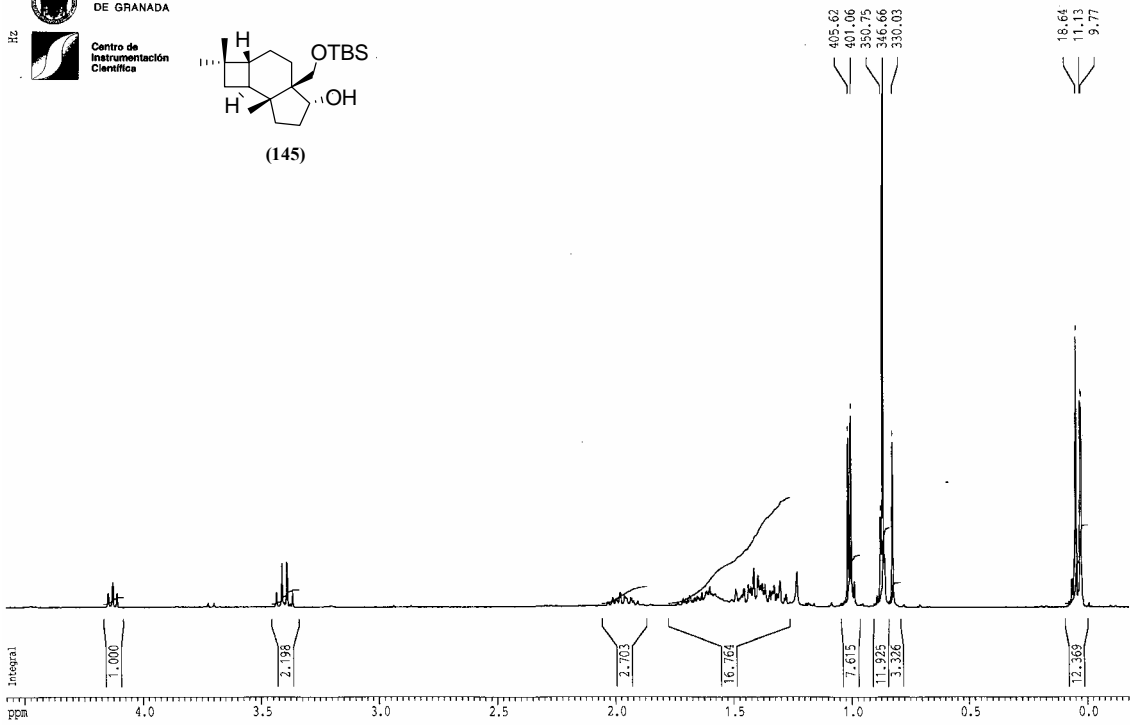
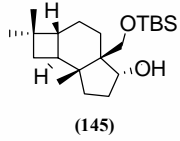
UNIVERSIDAD DE GRANADA

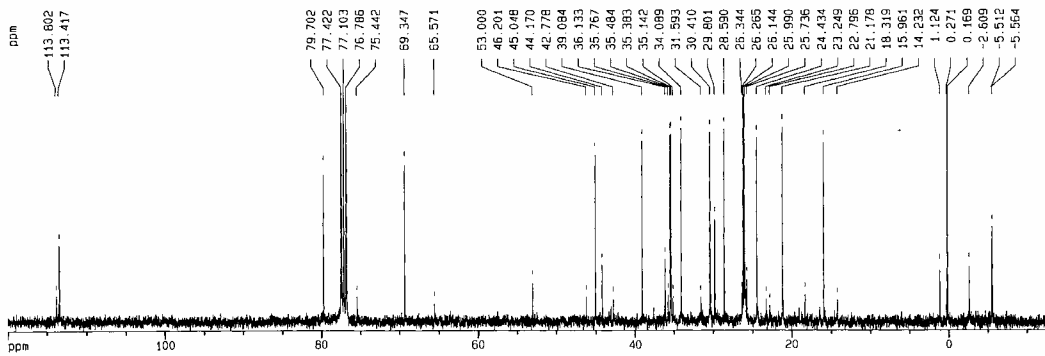
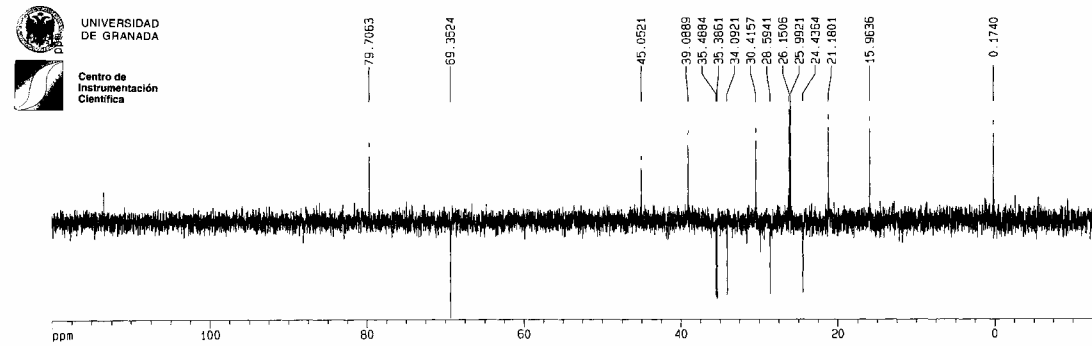
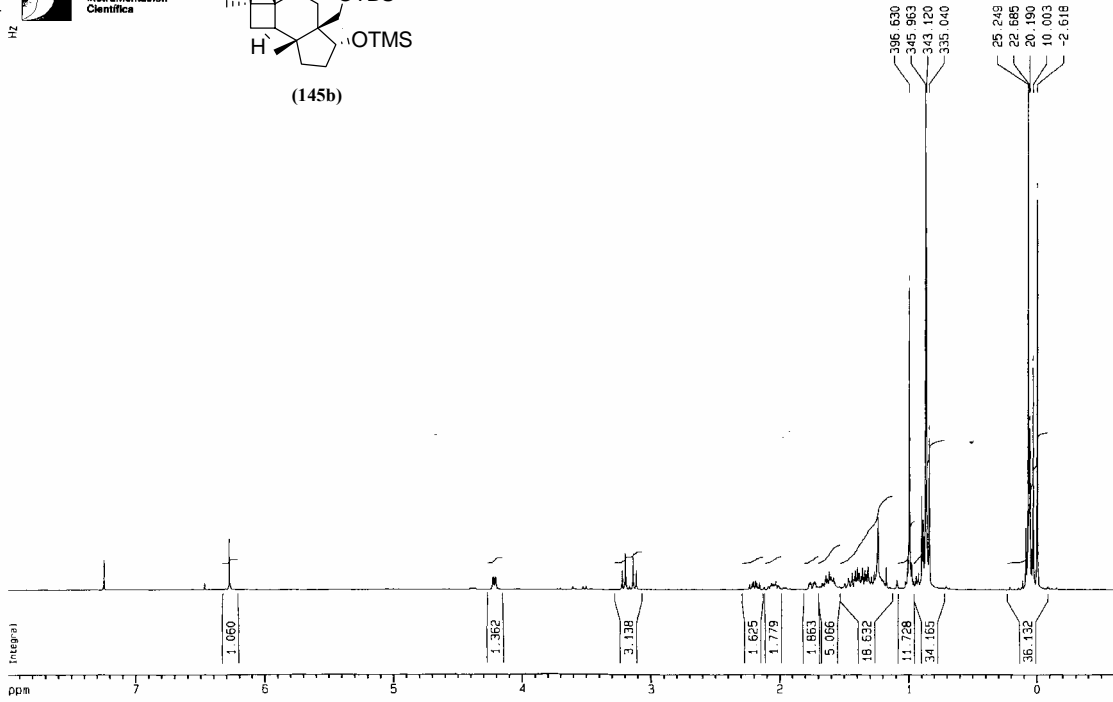
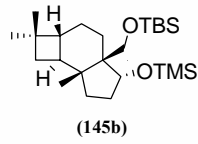


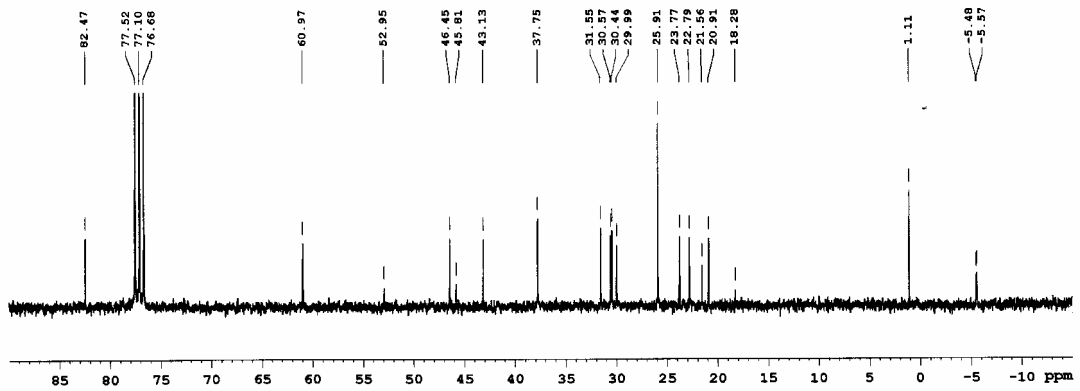
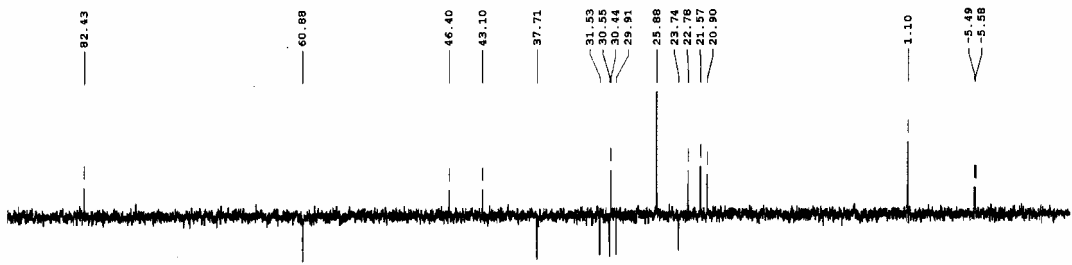
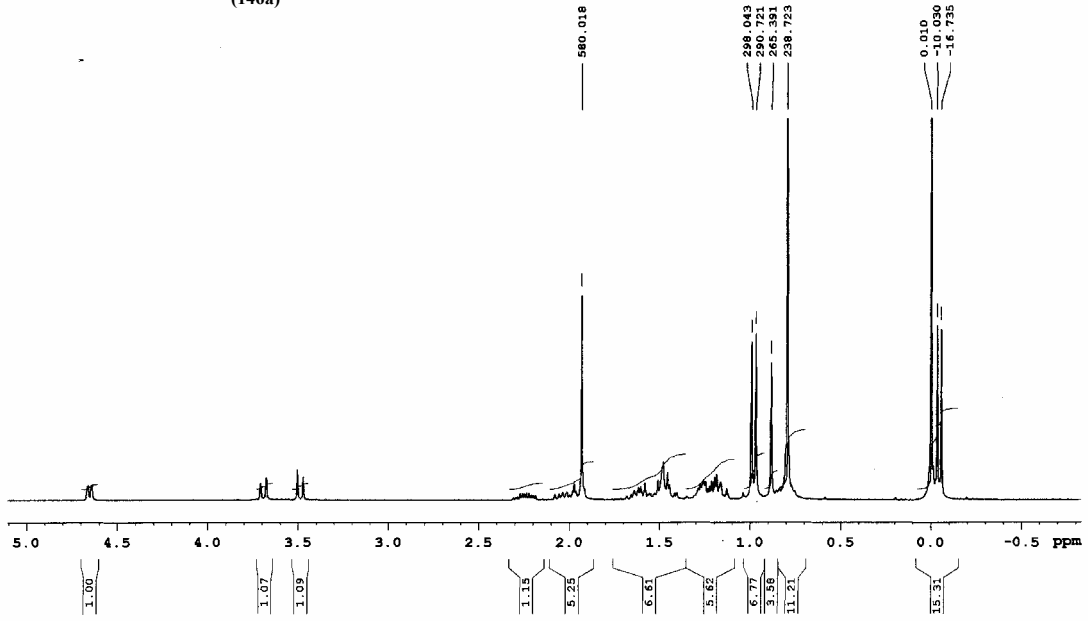
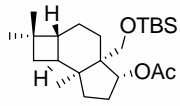
Centro de Instrumentación Científica

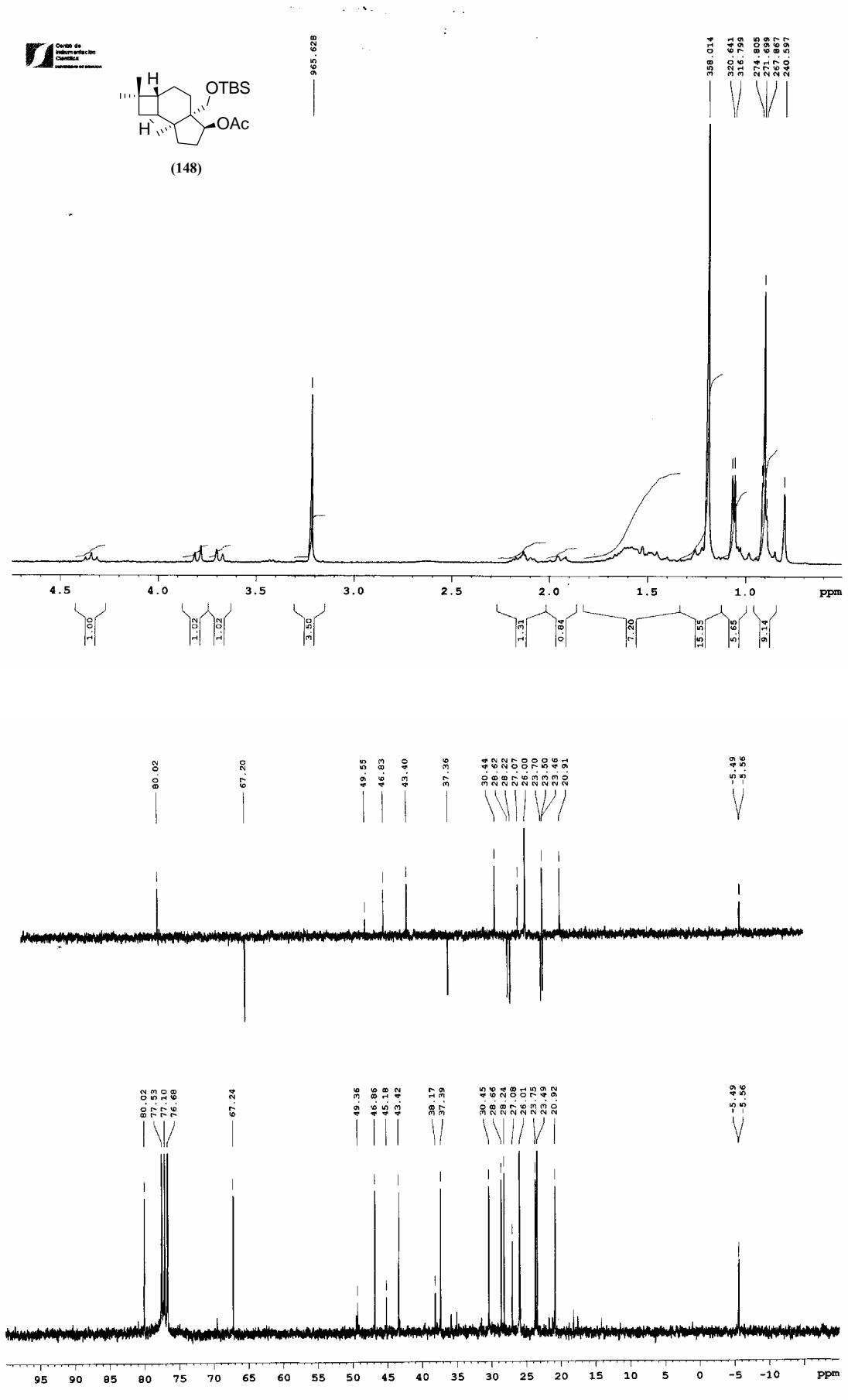




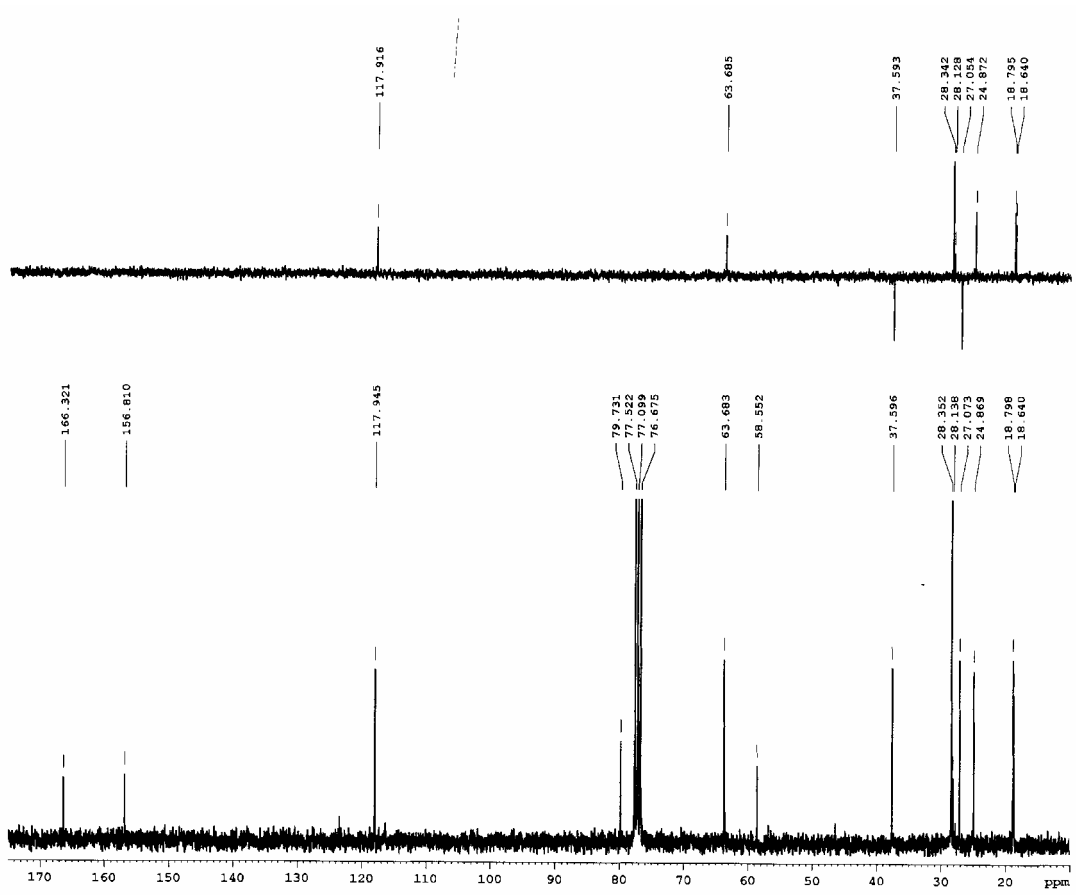
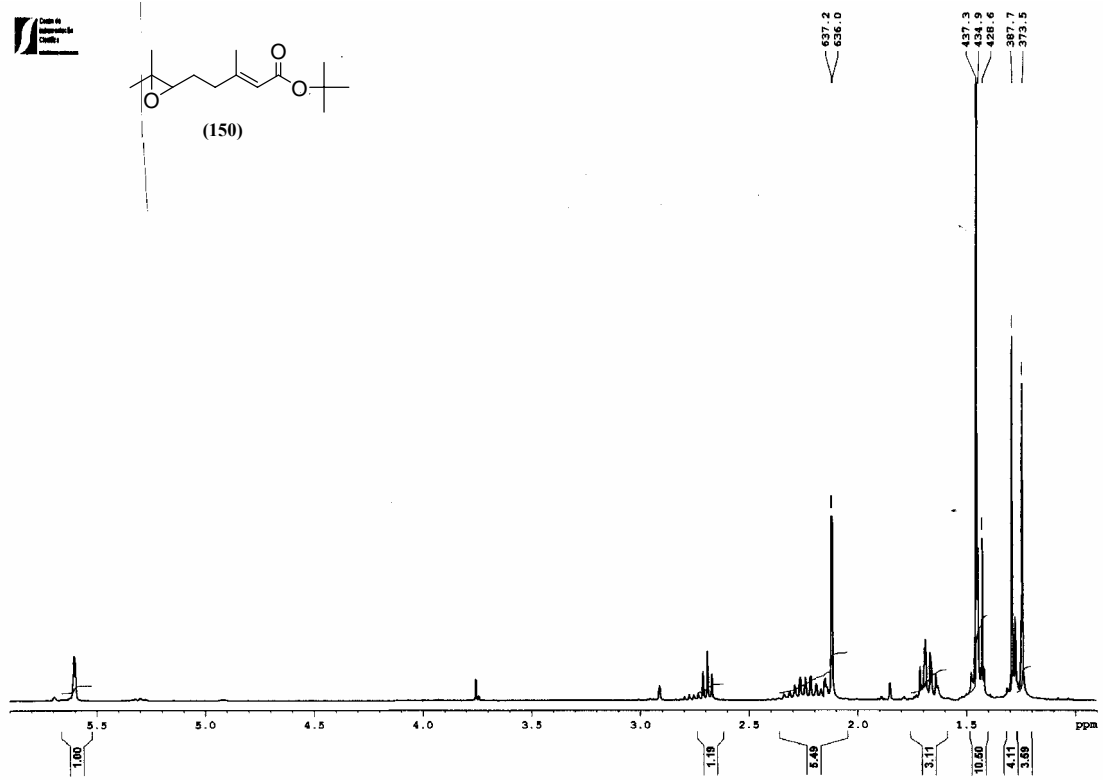


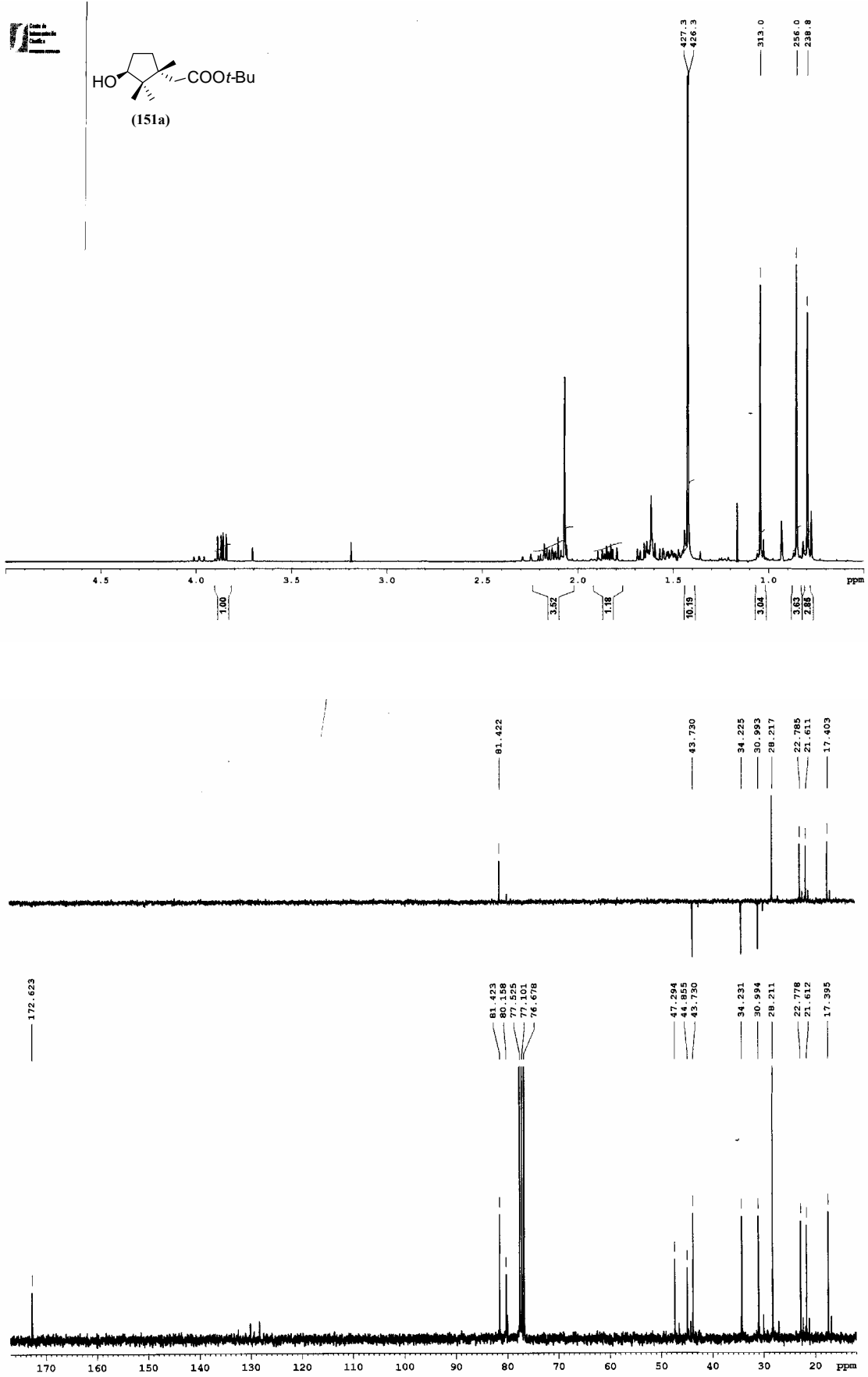


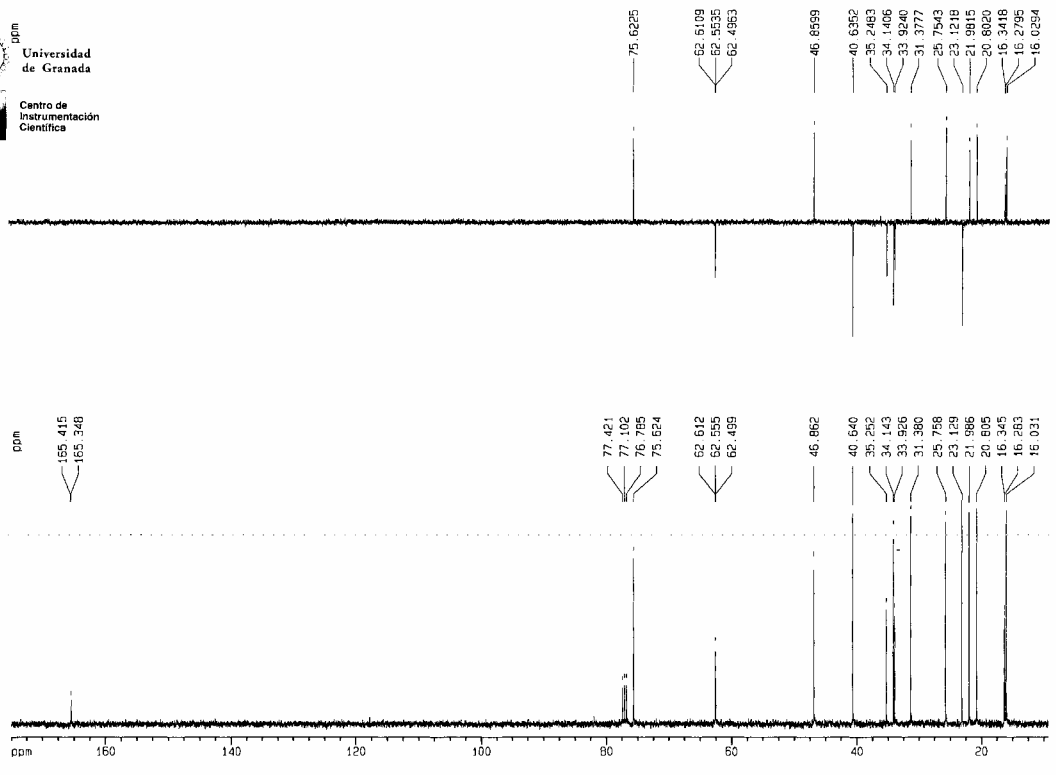
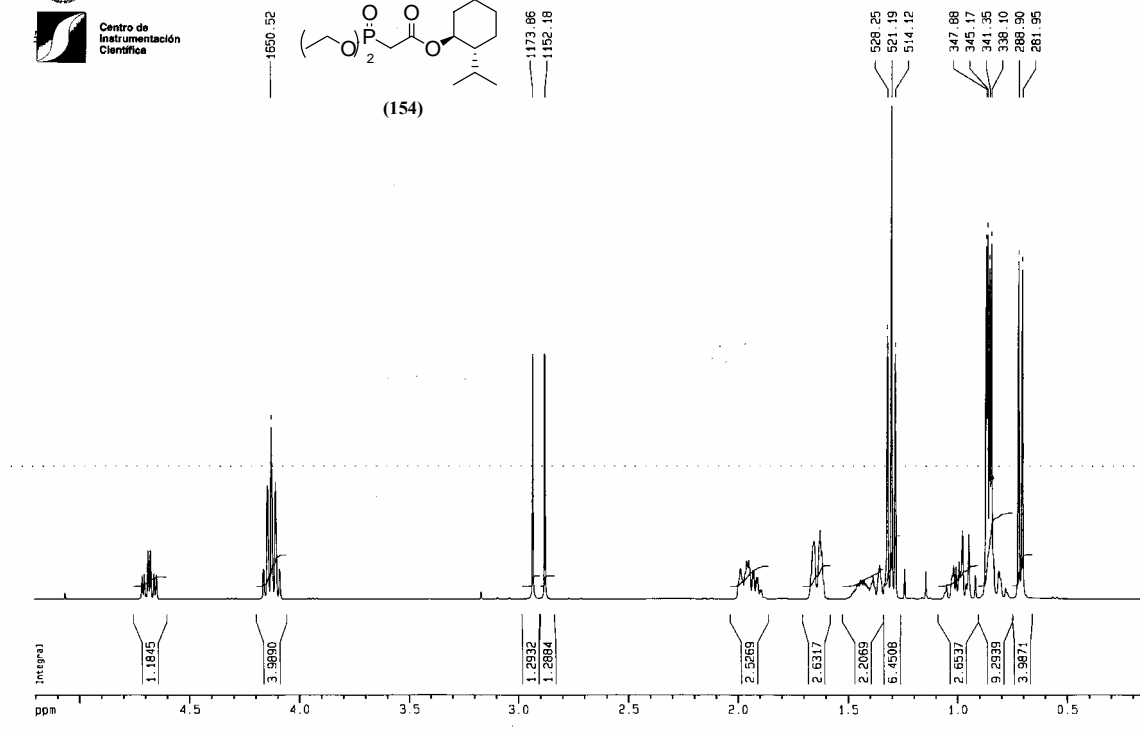
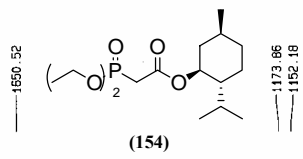


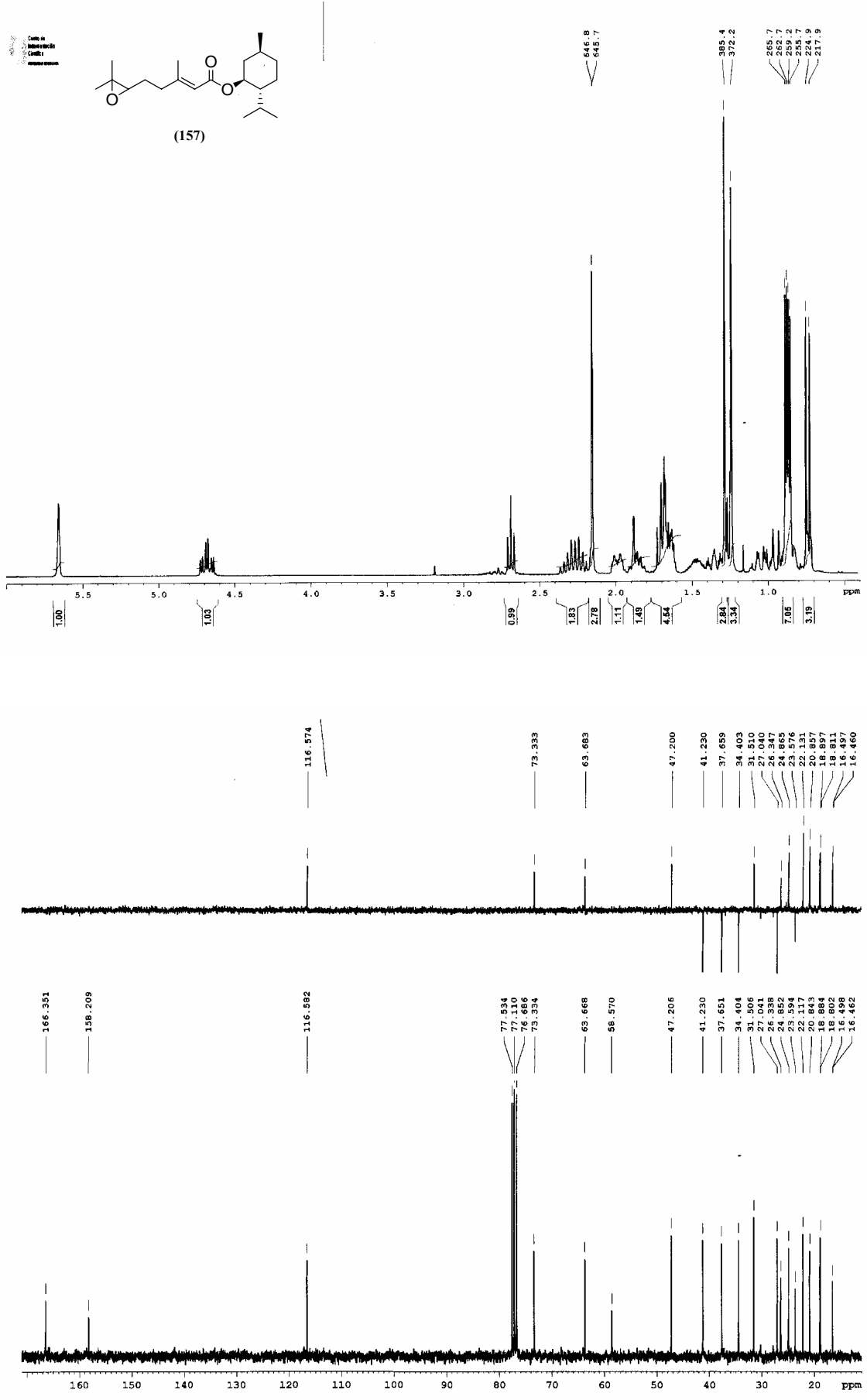


Espectroscopía

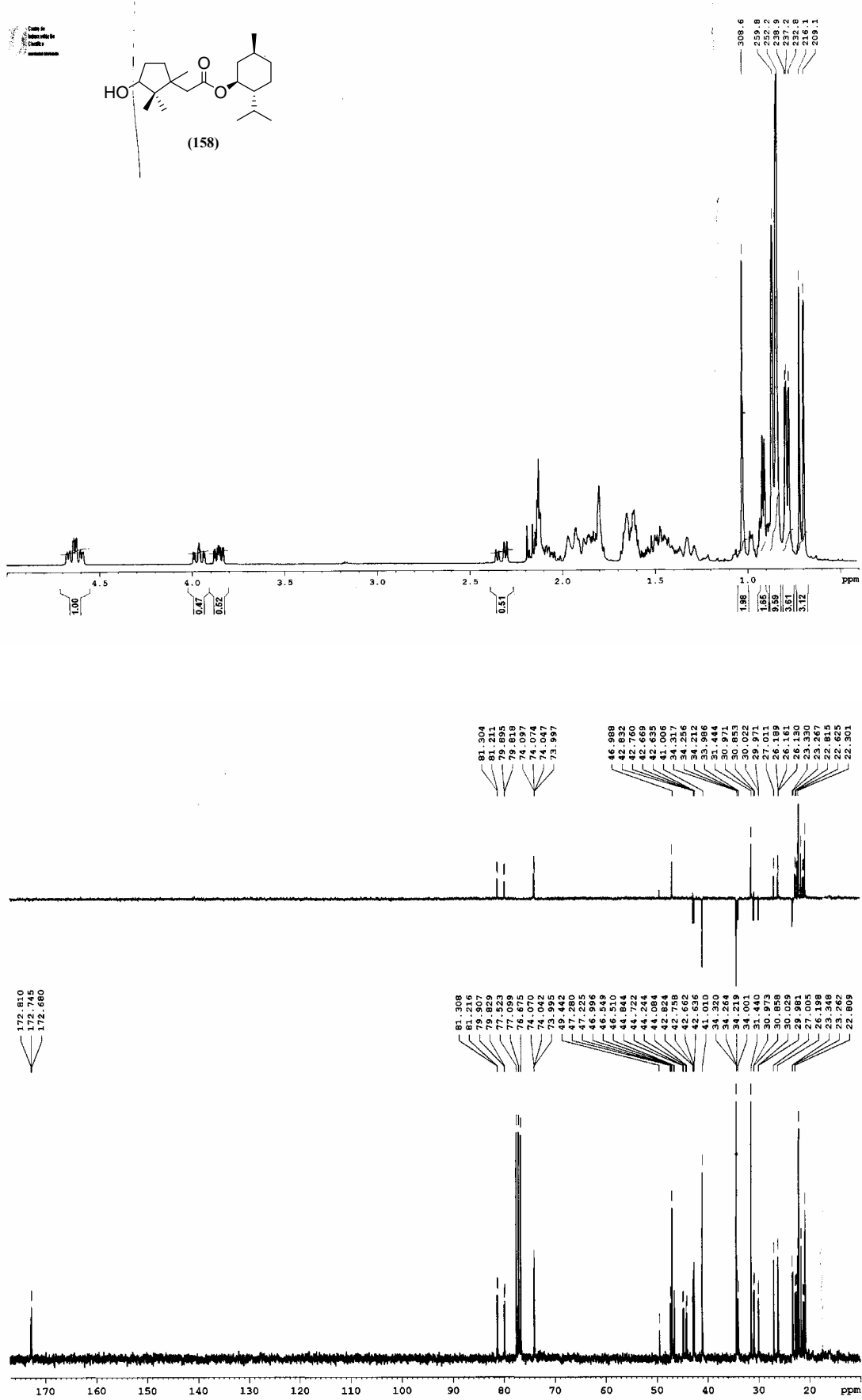


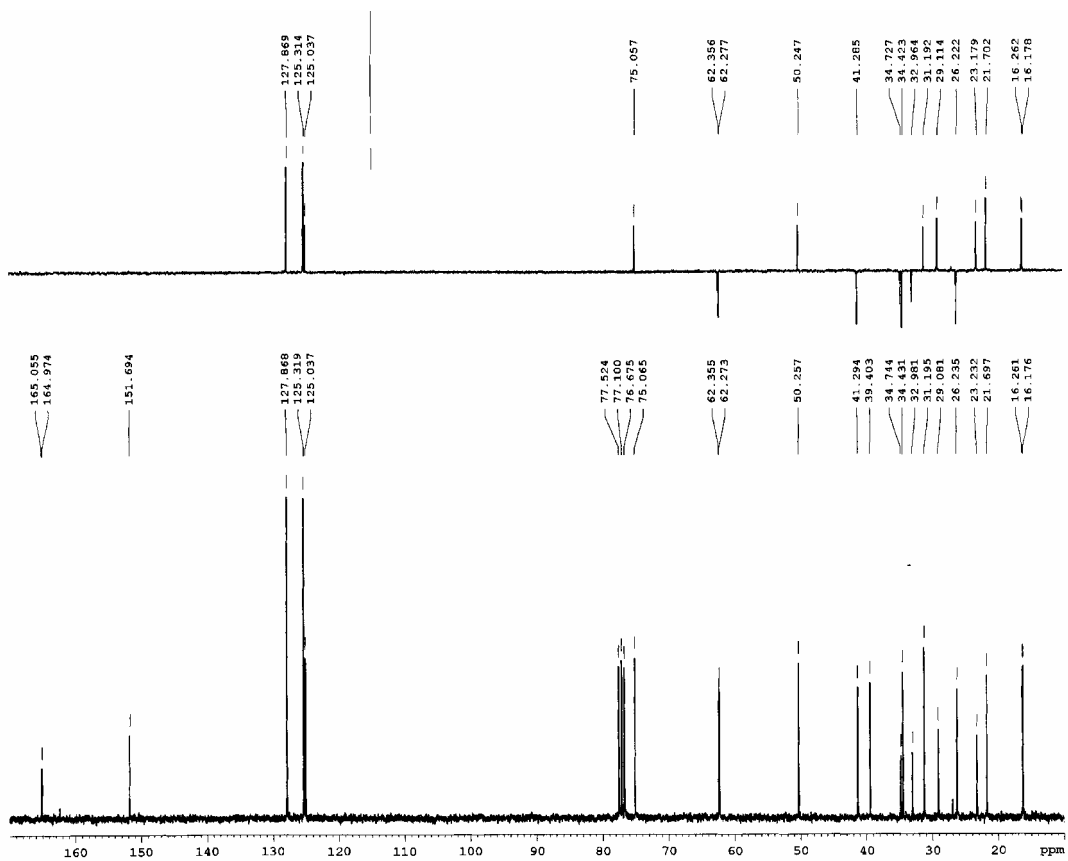
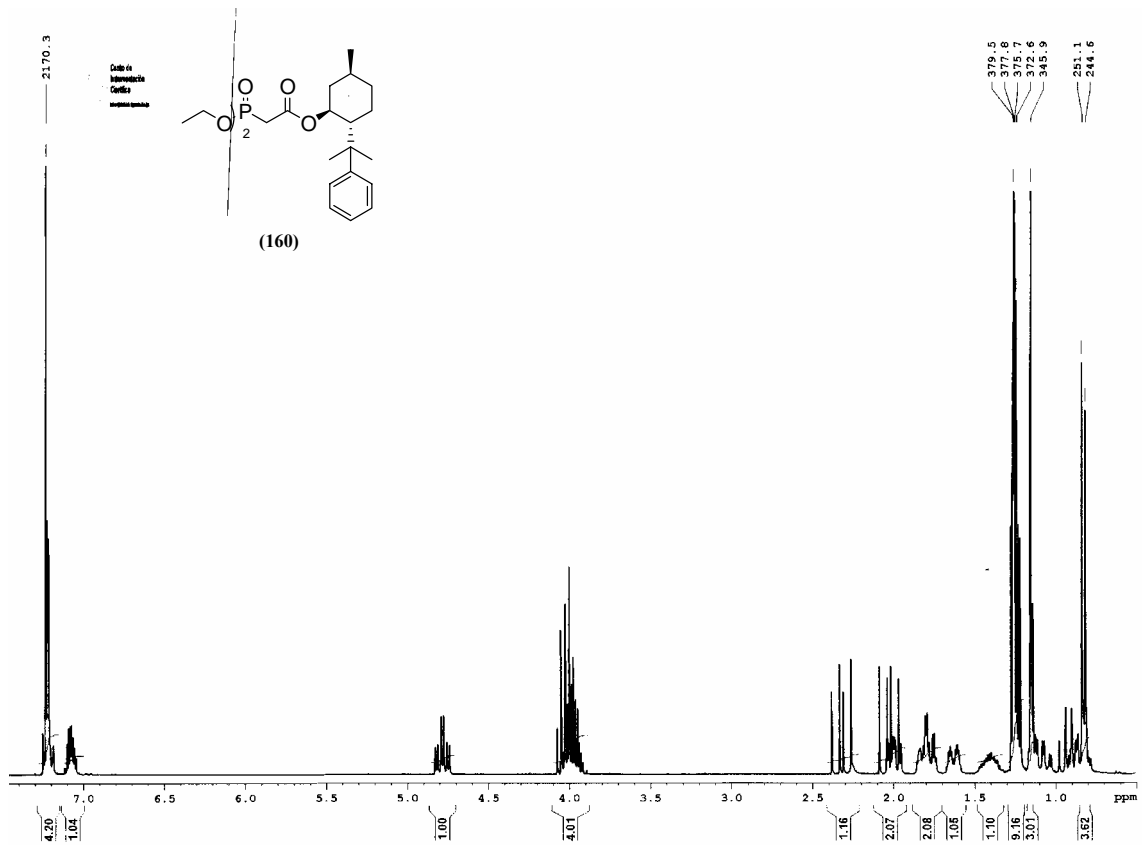




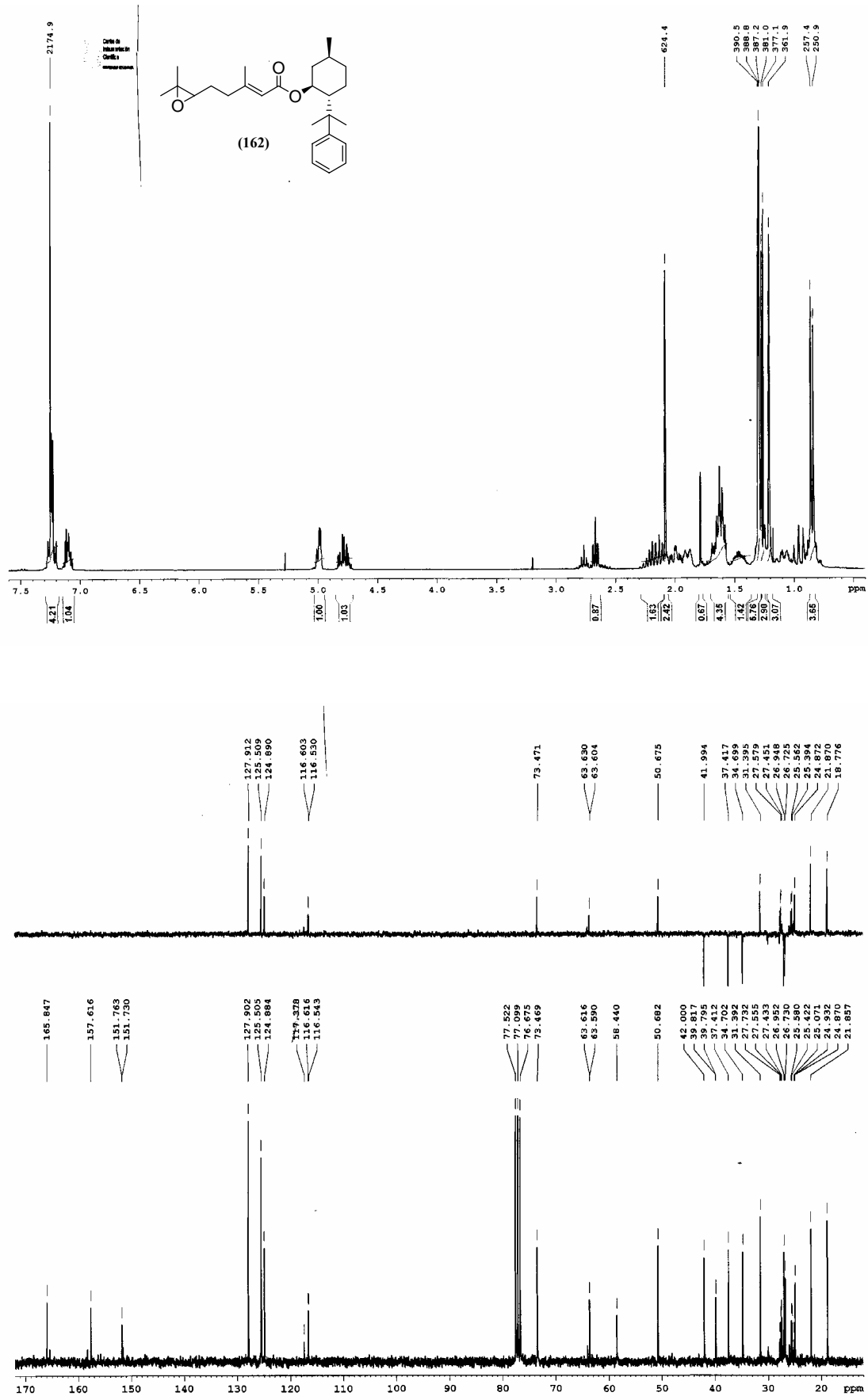


Espectroscopía

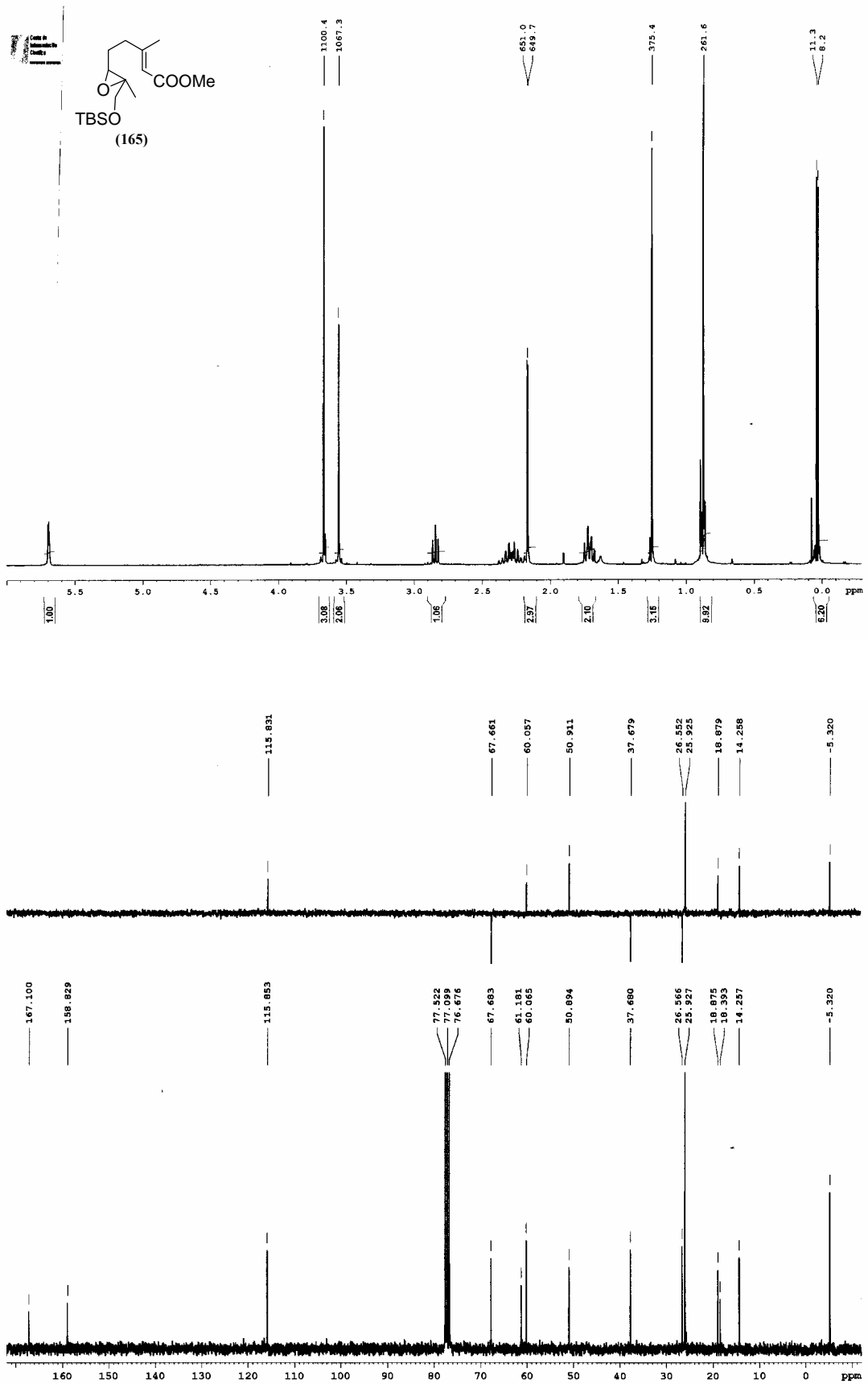




Espectroscopía



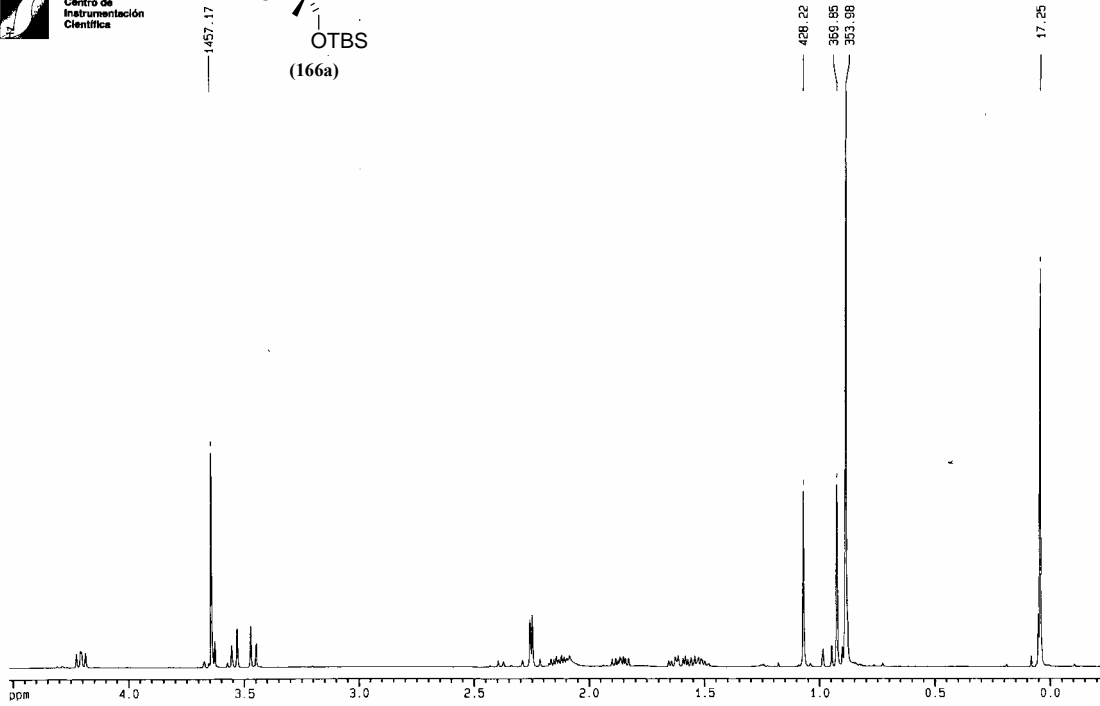
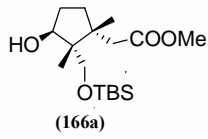
Espectroscopía





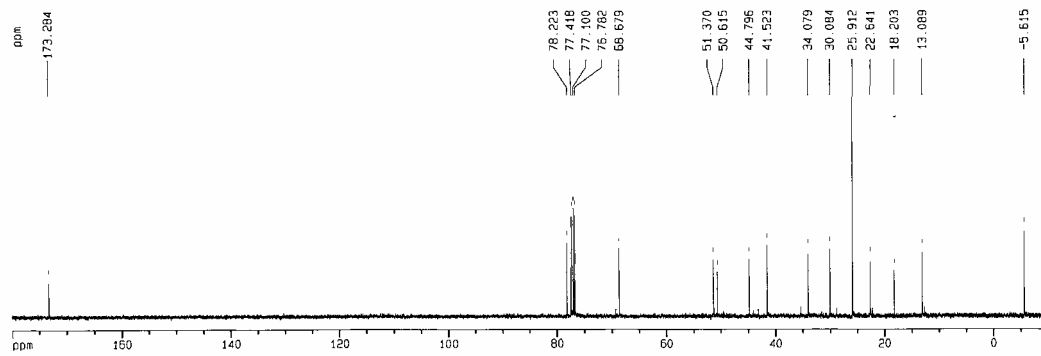
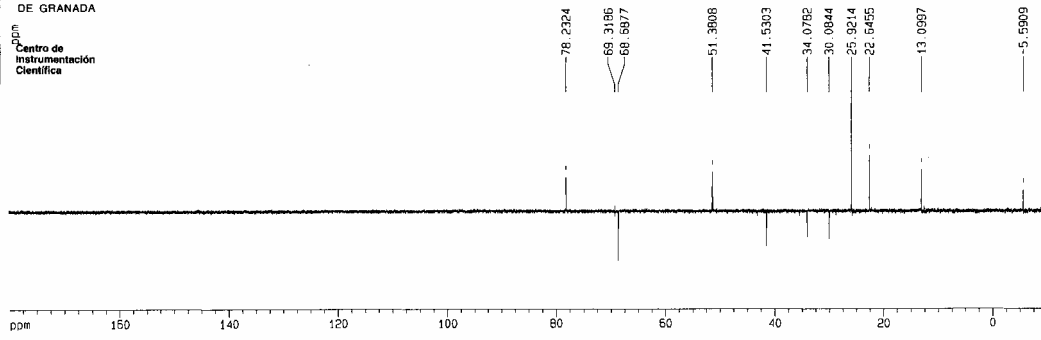
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Centro de Instrumentación Científica

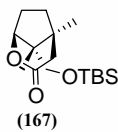


Espectroscopía

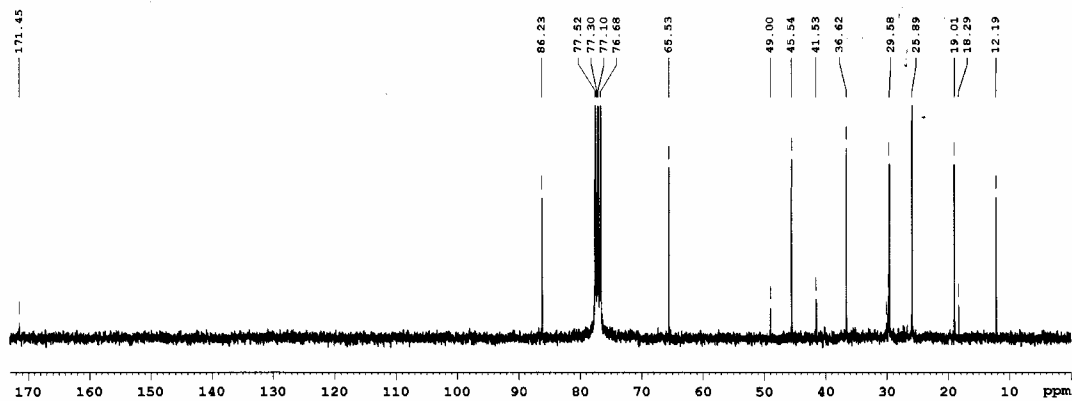
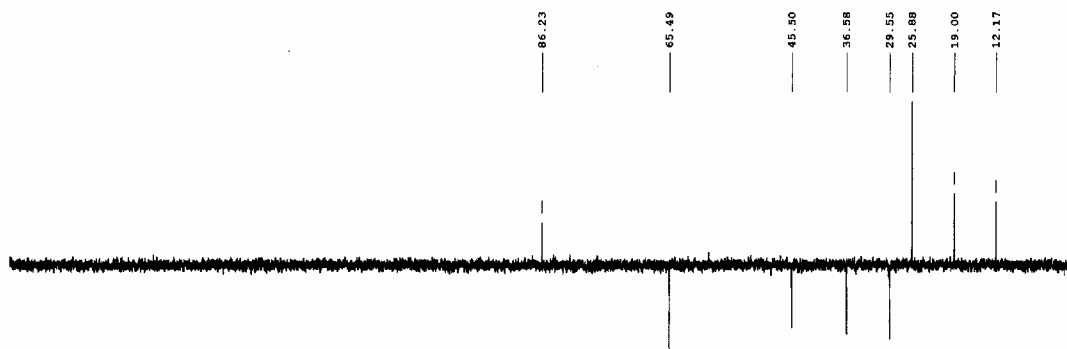
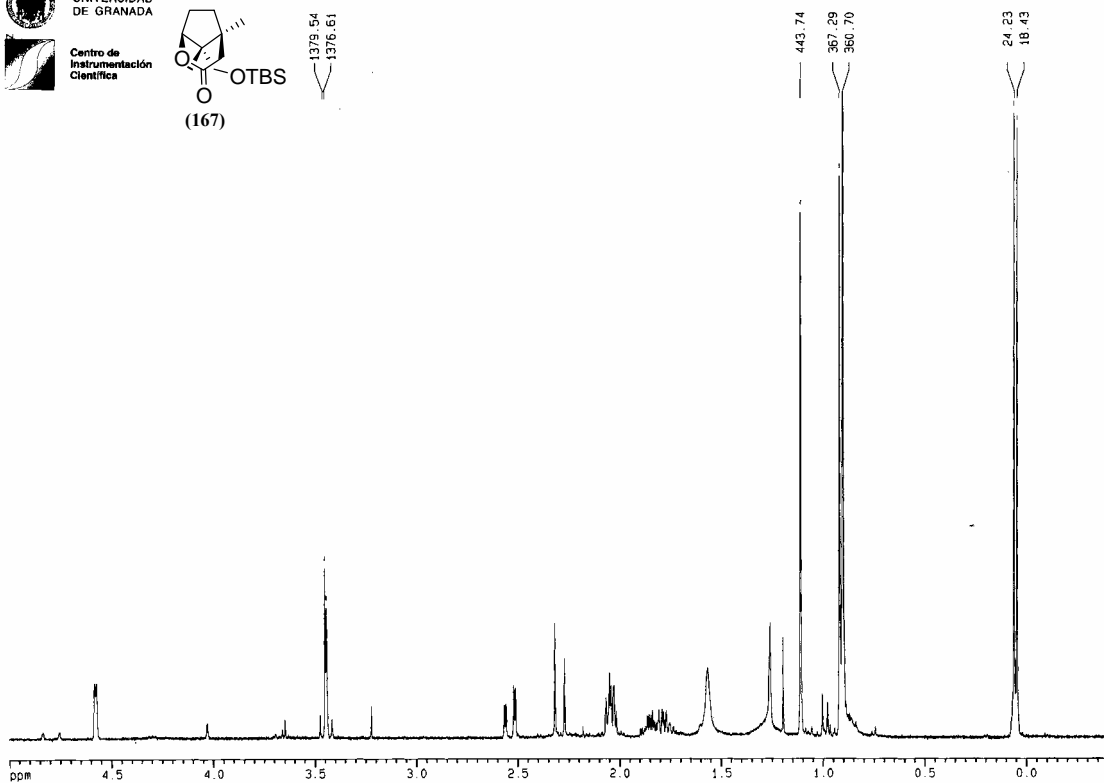


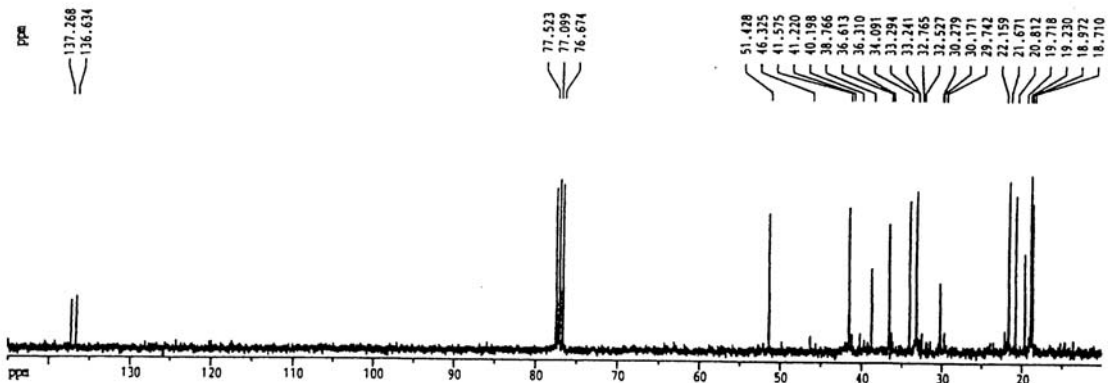
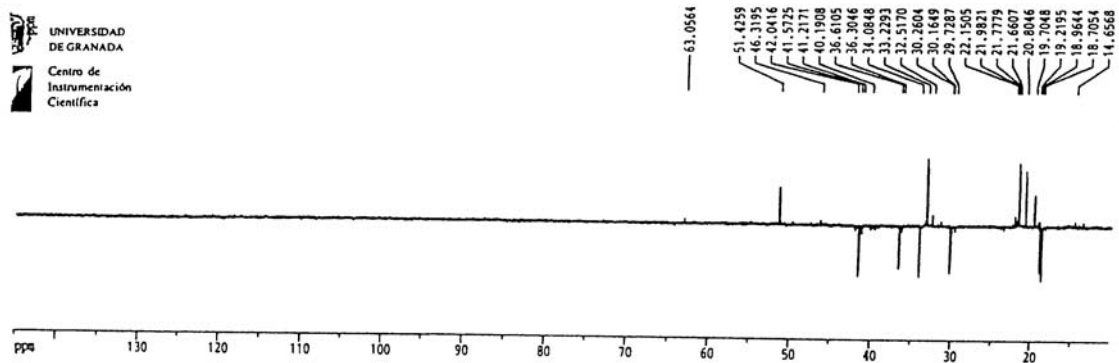
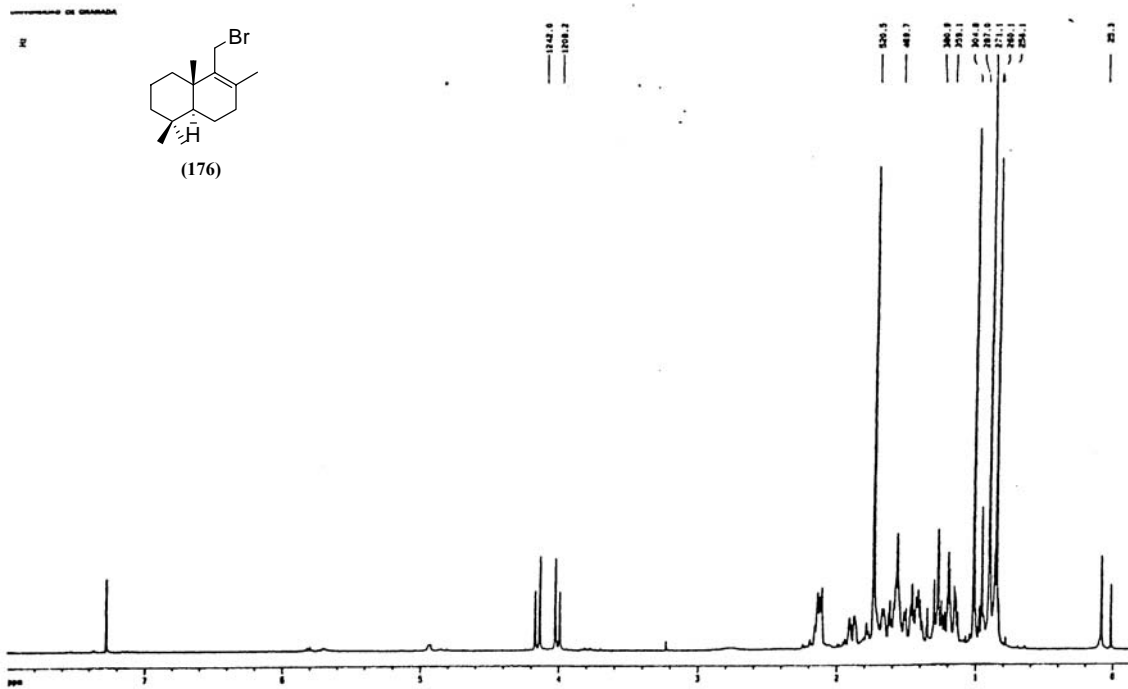
UNIVERSIDAD DE GRANADA

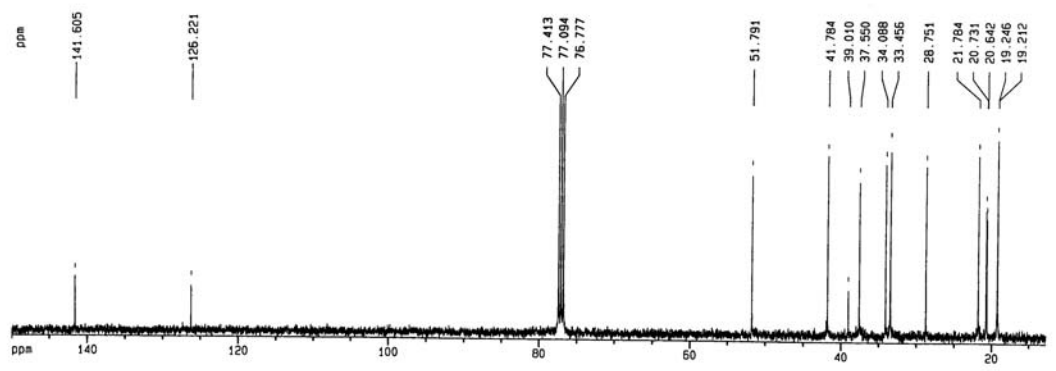
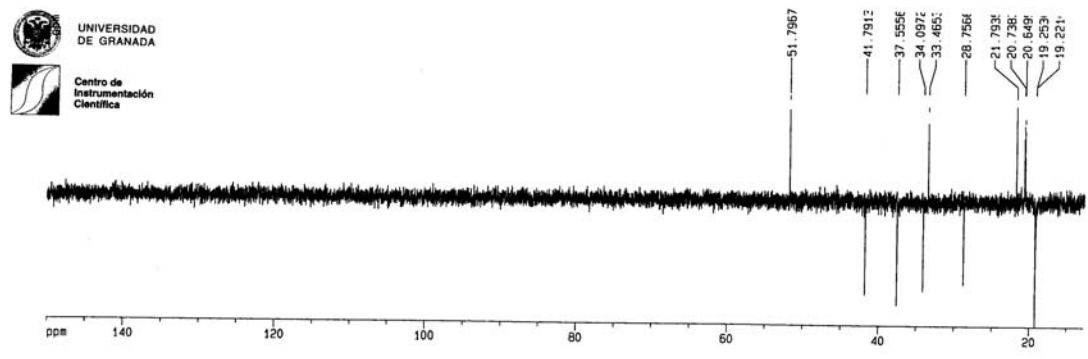
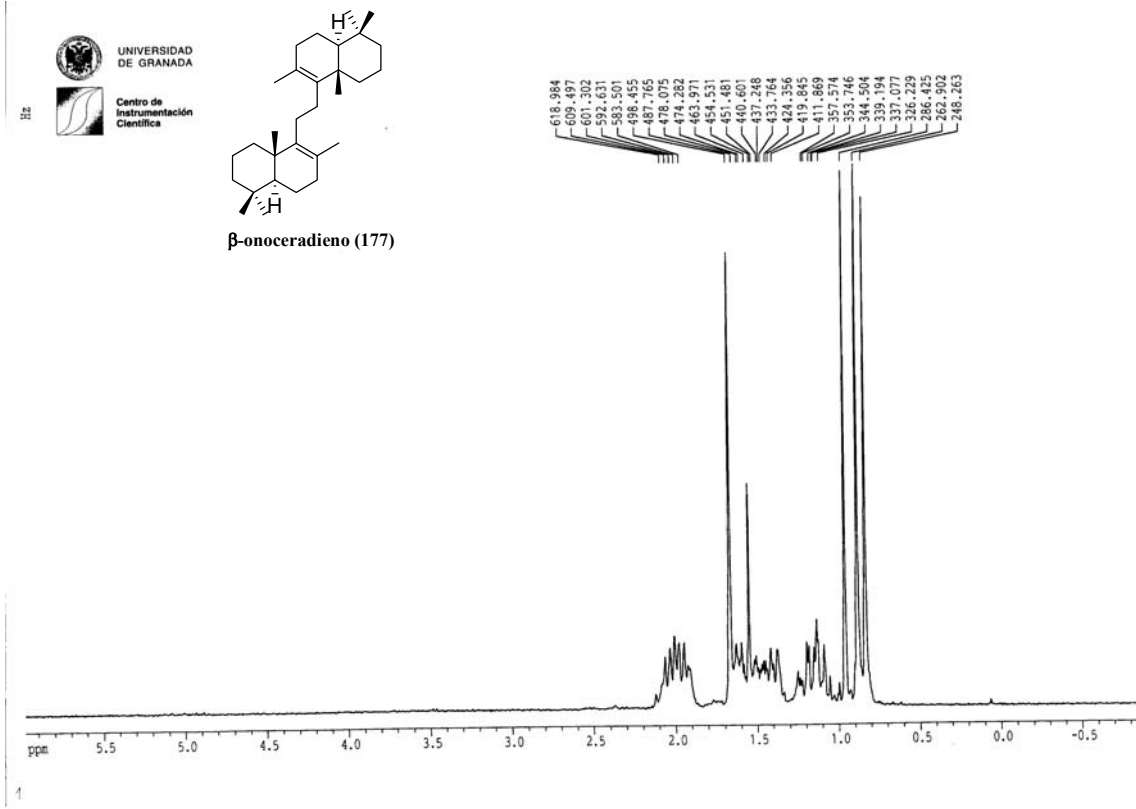
Centro de Instrumentación Científica

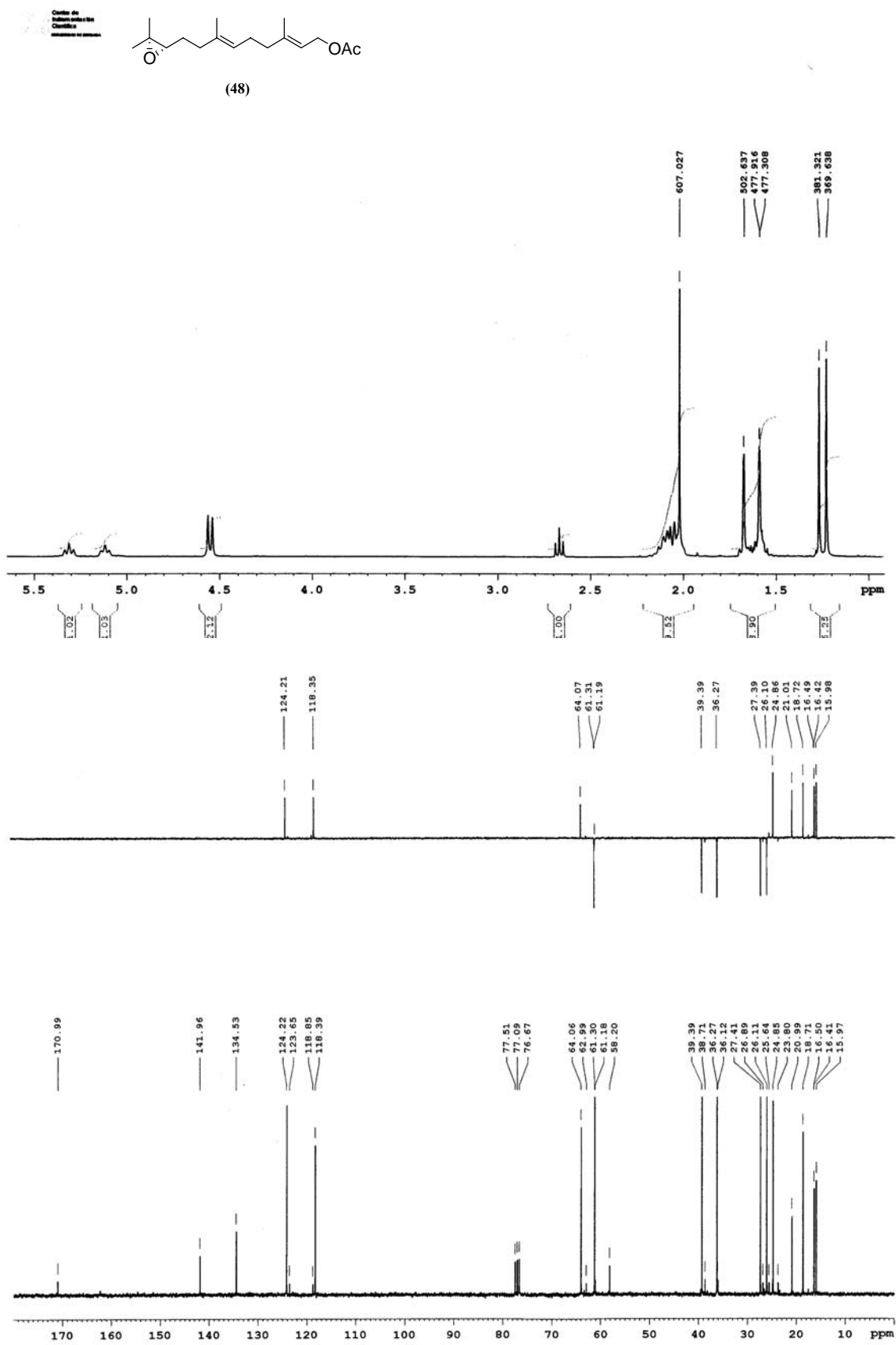


1379.54
1376.61

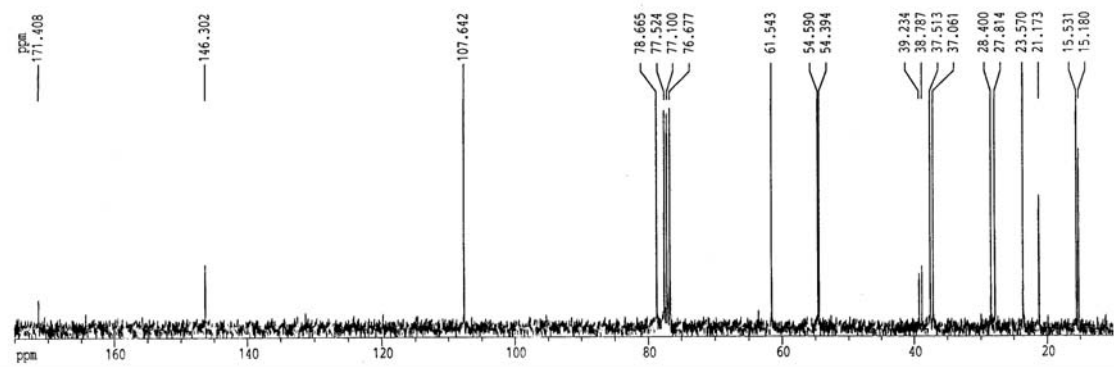
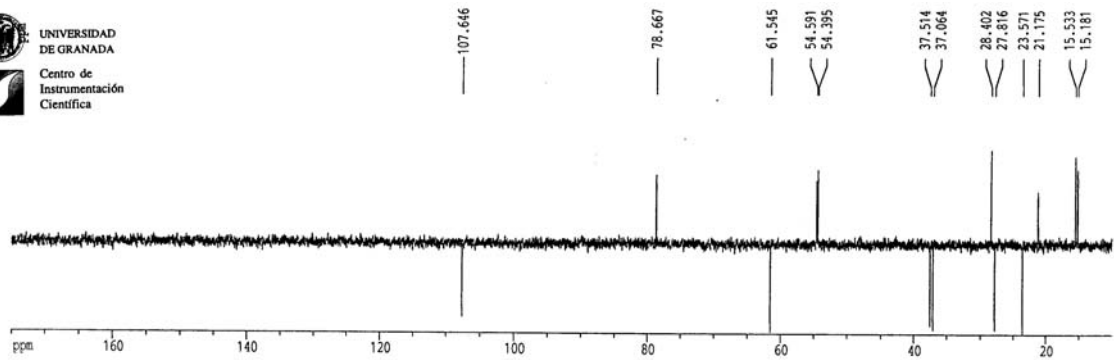
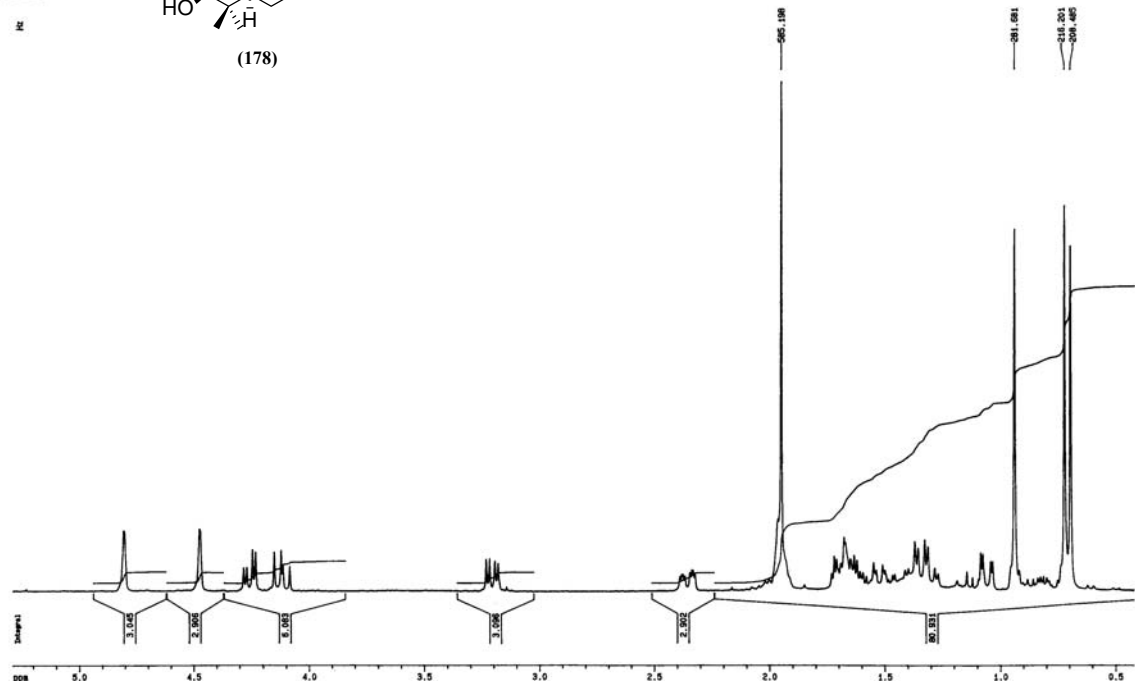
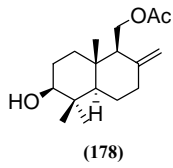


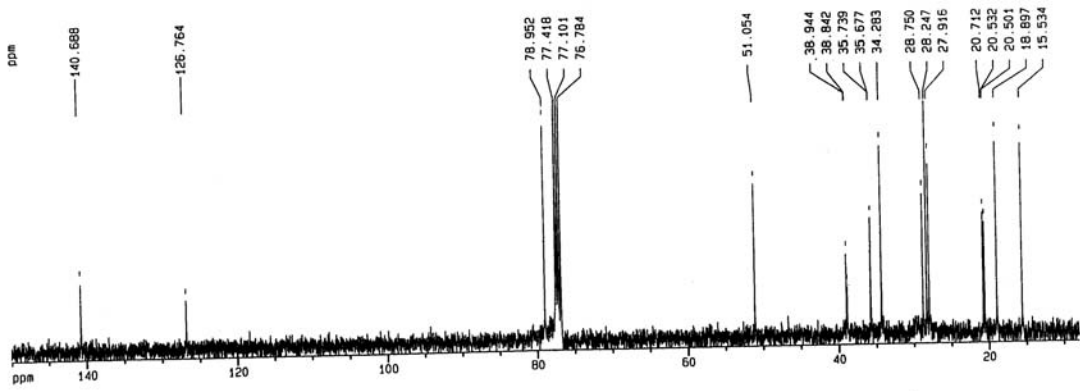
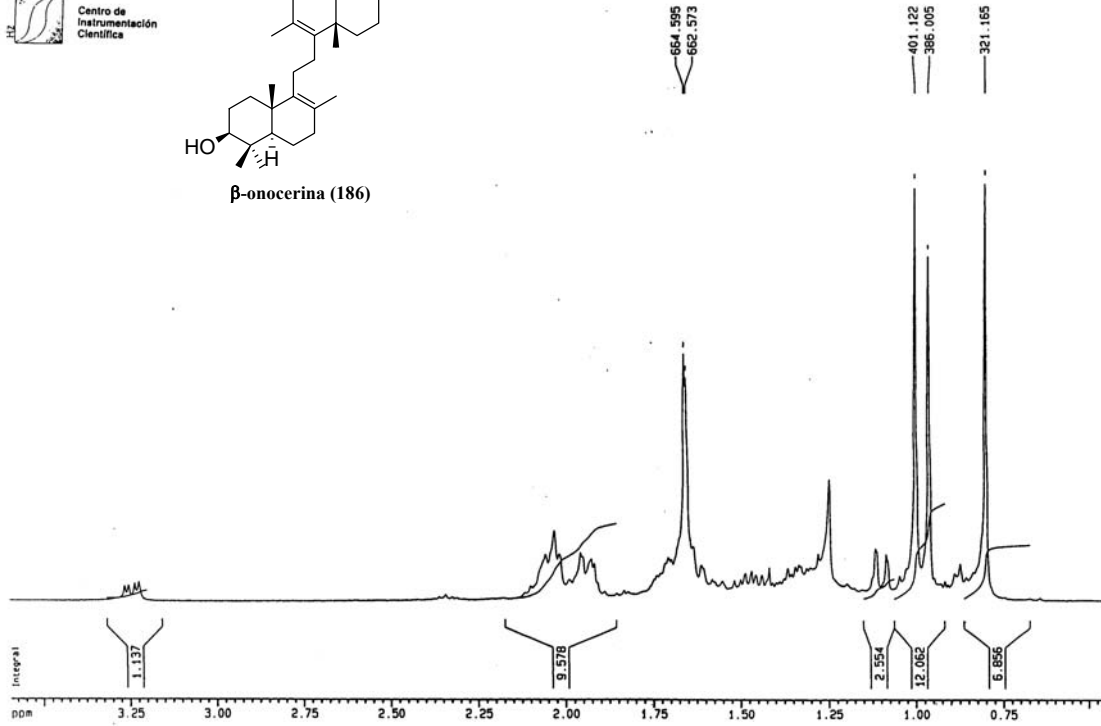
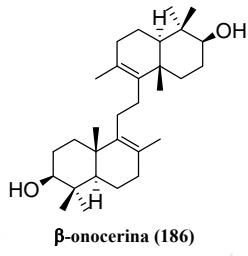






Espectroscopía





ANEXO

Regio- and Diastereoselective Reductive Coupling of Vinylepoxides Catalyzed by Titanocene Chloride

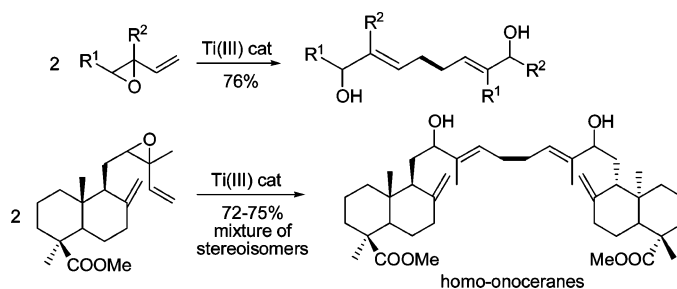
Alejandro F. Barrero,* José F. Quílez del Moral, Elena M. Sánchez, and Jesús F. Arteaga

Department of Organic Chemistry, Institute of Biotechnology, University of Granada, Avda. Fuentenueva, 18071 Granada, Spain

afbarr@goliat.ugr.es

Received November 24, 2005

ABSTRACT

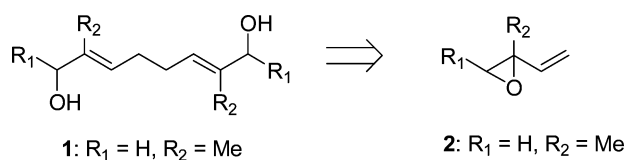


The Ti(III)-catalyzed reaction of a series of vinylepoxides leads, with regio- and *E*-diastereoselectivity control, to good-to-excellent yields of the corresponding homocoupling products. This homocoupling reaction, which involves a new C–C bond-forming method, takes place via a S_N2' process between an allyltitanium species and the starting vinylepoxide. The process can be used for the rapid and efficient formation of highly valuable intermediates for organic synthesis, as well as new interesting homologues of natural products.

The structural unit 2,7-dimethylocta-2,6-diene is included in a number of terpenoids belonging to the families of triterpenes and carotenes.¹ In this context, 2,7-dimethylocta-2,6-dien-1,8-diol (**1**) has been widely used as a central building block for the synthesis of squalene-derived polyethers with potent cytotoxic activities, such as teurilene, glabrescol, thrsiferol, venustratiol, longilene peroxide, etc. (Scheme 1).²

On the basis of the reductive coupling of terpenic allylic halides catalyzed by Cp_2TiCl ,⁵ which leads, with high yields and selectivities, to the corresponding α,α' coupling products via allyltitanium species (Scheme 2, pathway a), we surmised that structures such as **1** could be efficiently prepared via the Cp_2TiCl -mediated homolytic opening of vinyloxiranes^{6a–c} (Scheme 1). Thus, the exposure of vinyloxiranes to catalytic

Scheme 1



To date, low yields of **1** have been prepared as a mixture of stereoisomers via isoprene dimerization³ or, at 30% overall yields, in four steps from tiglic acid using Franck's protocol.⁴

(1) *Dictionary of Terpenoids*; Connolly, J. D., Hill, R. A., Eds.; Chapman & Hall: London, U.K., 1991; Vol. 2, p 1405.

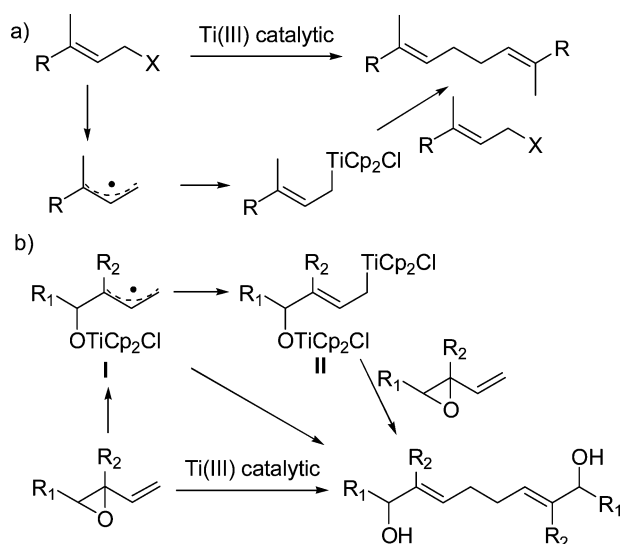
(2) (a) Hashimoto, M.; Kan, T.; Nozaki, K.; Yanagiya, M.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5088–5107. (b) Hashimoto, M.; Harigaya, H.; Yanagiya, M.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2229–2311. (c) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6792–6797. (d) Morimoto, Y.; Kinoshita, T.; Iwai, T. *Chirality* **2002**, *14*, 578–586. (e) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Nishikawa, Y.; Kinoshita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2641–2647. (f) McDonald, F. E.; Wei, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 593–595.

(3) (a) Brossas, J.; Pinazzi, C. P.; Clouet, F. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1973**, *11*, 1517–1529. (b) Watanabe, S.; Suga, K.; Watanabe, T. *Chem. Ind.* **1970**, 1145.

(4) Lindel, T.; Franck, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9465–9468.

(5) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301–2304.

Scheme 2



Ti(III) in the presence of an excess of TMSCl/collidine (a combination previously reported to regenerate starting Ti(IV) species from titanium alcoxides)^{6d} would afford the corresponding β -titanoxy radical **I**, which would then evolve toward an allyltitanium species **II** (an intermediate similar to that postulated for allylic halides). The latter, acting as a soft nucleophile, would finally add to a second molecule of the starting vinyloxyrane via a S_N2' process (Scheme 2, pathway b).

Nucleophilic addition to vinyloxyranes has been quite extensively studied, and it transpires that the outcome of the reaction depends on the degree of hardness of the nucleophile.⁷ Within this context, palladium complexes have been reported to promote coupling reactions between vinyloxyranes and nucleophiles to give excellent yields of predominantly S_N2' products.⁸ Recently, the copper-catalyzed enantioselective conjugate addition of trialkylaluminum reagents to vinyloxyranes using chiral phosphorus-based ligands has been reported.⁹

(6) The methodology for the homolytic opening of oxyranes using stoichiometric Ti(III) was initially established by: (a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997. For catalytic protocols, see: (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859. (c) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556–5573. (d) Justicia, J. J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M. V.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.

(7) (a) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323–2367. (b) Restorp, P.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2004**, *18*, 2086–2087.

(8) (a) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, U.K., 1995. (b) Godleski, S. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., 1991; Vol. 4, pp 585–661. For some recent examples, see: (c) Nanayakkara, P.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4686–4691. (d) Castaño, A. M.; Méndez, M.; Ruano, M.; Echavarren, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 589–593. (e) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968–5976. (f) Trost, B. M.; Ceschi, M. A.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1486–1489. (g) White, J. D.; Jensen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6224–6233.

(9) Equey, O.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1531–1536.

We describe here the results of our initial experiments with the coupling reaction of vinyloxyranes when treated with catalytic Cp_2TiCl . Two works on the subject have already been published: thus, Yadav et al. used an excess of Ti(III) to reduce internal vinyloxyranes to the corresponding allylic alcohols, to convert terminal vinyloxyranes into conjugate dienes and to synthesize butadienyl alcohols via the deoxygenation of epoxyallylic alcohols.¹⁰

We started our study by making commercial vinyloxyrane **4** react with 0.2 equiv of Cp_2TiCl_2 and Mn in excess (8 equiv) in the presence of 4 and 7 equiv of TMSCl and collidine, respectively.

Under these conditions, the reaction took place rapidly and after 10 min a 66% yield of γ,γ' coupling product **5** together with minor quantities of the γ,α' regioisomer **6** were obtained (Table 1, entry 1). The reaction also proved to be completely diastereoselective, with only *E* isomers being obtained.

Table 1. Homocoupling Processes of Vinyloxyranes in the Presence of Catalytic Cp_2TiCl

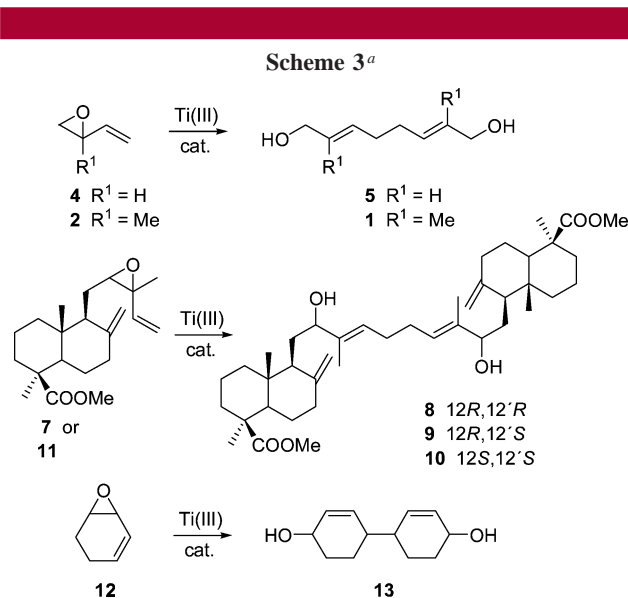
entry	Cp_2TiCl_2 /		c (M)	time (min)	product ^a	yield (%)	ratio $\gamma,\gamma':\gamma,\alpha'$
	sub-strate	Mn (equiv)					
1	4	0.2/8	0.1	10	5 + 6	88	3:1
2	2	0.2/8	0.1	10	1 + 3	92	6:1
3 ^b	2	0.2/8	0.1	60	1 + 3	52	5:1
4 ^c	2	0.2/8	0.1	17	1 + 3	93	5.5:1
5	7	0.2/8	0.1	15	8 + 9 + 10	75	1:0
6	11	0.2/8	0.1	15	8 + 9 + 10	72	1:0
7	2	0.2/8	1	10	1 + 3	87	6:1
8	2	0.2/8	0.01	10	1 + 3	90	6:1
9 ^d	2	0.2/8	0.05	70	1 + 3	91	5:1
10	2	0.01/8	0.1	50	1 + 3	89	5:1
11	2	0.01/4	0.1	50	1 + 3	92	5:1
12	11	0.01/8	0.1	50	8 + 9 + 10	75	1:0
13	12	0.2/8	0.1	15	13 + 14	88	2:1

^a In most cases, the different isomers obtained in each homocoupling process were isolated either by column chromatography on $AgNO_3$ (15%)/Si gel or by HPLC. For details, see Supporting Information. ^b Reaction carried out at 0 °C. ^c Reaction carried out using 10 mmol of substrate. ^d Reaction carried out in the presence of 20 equiv of acrylonitrile.

Having efficiently achieved the homocoupling of the vinyloxyrane **4**, we subjected 1,2-epoxyisoprene, **2**, to the same experimental conditions to prepare the valuable synthetic intermediate **1**. The hoped-for conversion took place efficiently, with a 76% yield of **1** being obtained as a result of a γ,γ' coupling process (entry 2). An additional 16% of the γ,α' isomer **3** was isolated. Like that with vinyloxyrane, the reaction was completely diastereoselective toward *E* olefins. An increase in the regioselectivity of the process was also noted. No higher regioselectivity was obtained when the reaction was carried out at 0 °C; instead, a decrease in the reaction rate was observed (entry 3).

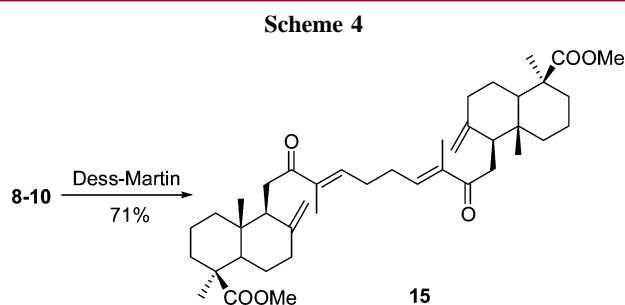
(10) (a) Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Srinivas, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7973–7976. (b) Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Gadgil, V. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *11*, 843–844.

After analyzing these preliminary results, it seemed reasonable to anticipate that higher regioselectivities could be reached by increasing the degree of substitution of the carbons attached to the oxirane ring. Pleasingly, the coupling of epoxides **7**, methyl (1*R*,13*R* + 12*S*,13*S*)-12,13-epoxy-*trans*-communate (6:4 ratio), was found to be completely regioselective, leading to a 75% yield of diols **8** (12*R*,12'*R*), **9** (12*R*,12'*S*), and **10** (12*S*,12'*S*) (entry 5, Scheme 3). Only



^a Together with **1**, **5**, and **13**, the corresponding γ,α' regioisomers **3**, **6**, and **14** were also obtained (cf. Table 1 for proportions).

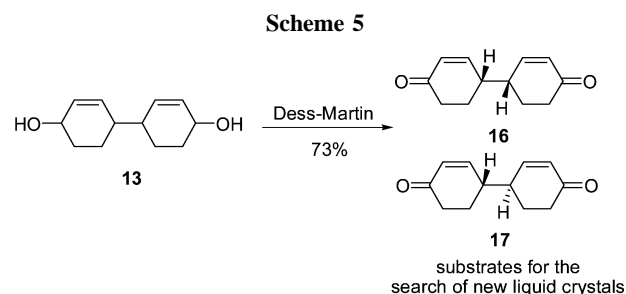
E olefins were obtained. Similar results were obtained when epoxides **11**, methyl (12*R*,13*S* + 12*S*,13*R*)-12,13-epoxy-*cis*-communate (57:43 ratio), were made to react under identical conditions, with a 72% yield of diols **8–10** being isolated (entry 6). Diols **8–10** were made to converge easily to the same diketone, **15**, by oxidation with Dess–Martin periodinane at a yield of 71% (Scheme 4). Compounds **8–10** and **15** can be considered analogues of natural onoceranes with potential bioactivity.¹¹



When the reaction was made with cyclic vinyl epoxide **12**, diol **13** was obtained as major compound (as a mixture of

(11) Orhan, I.; Terzioglu, S.; Sener, B. *Planta Med.* **2003**, *69*, 265–267.

diastereomers) (entry 13). There was also a decrease in the regioselectivity of the homocoupling process compared to the results found with acyclic epoxides. The formation of **13** is of additional interest because its oxidation leads satisfactorily to ketones **16** and **17** (1:1), which have been used as the starting substrate in the search of liquid crystals (Scheme 5).¹²



These results are in agreement with the mechanisms proposed in pathway (b) of Scheme 2. This proposal involves either an η^1 -allyltitanium species (**II**),¹³ which would be added to the starting oxirane via a S_N2' process, or a dimerization of the intermediate allylic radical (**I**). The following experimental data were taken into account to decide between the two possible pathways. Changes in the concentration of the starting material, **2**, do not affect the outcome of the reaction to any significant degree (entries 7 and 8). Furthermore, when **2** is treated with Ti(III) in the presence of the radical trap acrylonitrile, no additional products were detected (entry 9).

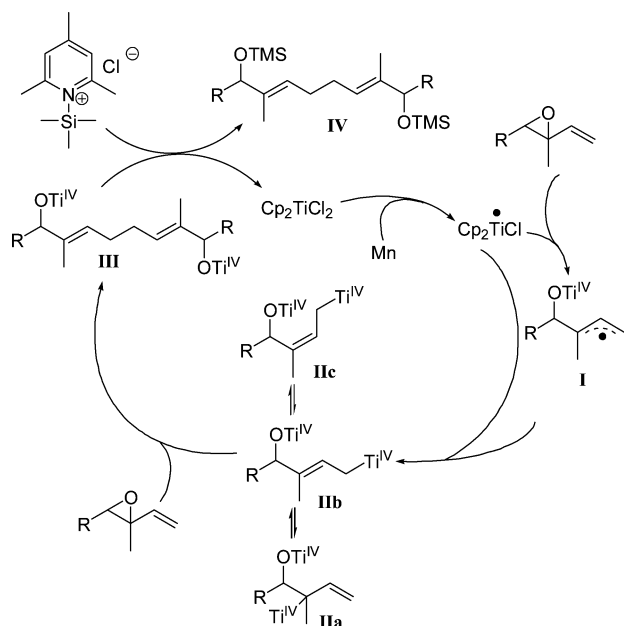
Additionally, the reductions of vinyl epoxides reported by Yadav et al. can also be attributed to the participation of allyltitanium intermediates. All of the above seems to indicate that the allyltitanium species is likely to be the intermediate involved in these coupling processes, although a dimerization of the intermediate allylic radical **I** should not be ruled out. Thus, a catalytic cycle justifying the regeneration of the Ti(III) reagent is shown in Scheme 6.

Bearing in mind that an increase in the degree of substitution on the oxirane favors the existence of the species **IIb** (possessing *E* stereochemistry), a type **V** intermediate, involving an intermolecular association between the allyltitanium species and the starting vinyl epoxide (Scheme 7), may well account for the observed γ,γ' regioselectivity and *E,E* diastereoselectivity. In **V**, the substituent R_1 must adopt an axial orientation to allow the proposed chairlike geometry, which explains satisfactorily the complete diastereoselectivity toward *E* olefins that we found. Furthermore, the similarity of the results obtained with the diastereomeric 12,13-epoxides **7** or **11** (entries 5 and 6) supports the existence of this intermediate.

(12) Hoffmann, R. W.; Brandl, T.; Kirsch, P.; Harnas, K. *Synlett* **2001**, 960–963.

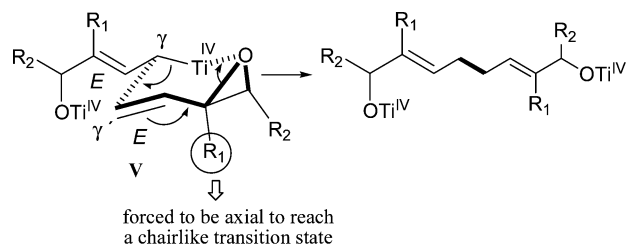
(13) Existence of η^1 -allyltitanium species in equilibrium has been postulated previously: Kasatkin, A.; Nakagawa, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881–3882.

Scheme 6



The satisfactory results obtained when **2**, **7**, and **11** were used as substrates for coupling prompted us to test the feasibility of achieving this process while lowering the quantities of Cp_2TiCl_2 and Mn used. In the case of **2**, when the quantity of titanium was reduced 20 times, only a slight decrease of the reaction rate was noted but yields remained similar (entry 10). Comparable results were found when the quantity of Mn was reduced by half (entry 11). Similarly, when epoxides **11** were treated with 0.01 equiv of Cp_2TiCl_2 and 8 equiv of Mn, 75% of the corresponding γ,γ' coupling products was obtained (entry 12). We believe that the repetition of results when the quantity of reagents is notably reduced increases the potential interest of this protocol.

Scheme 7



In summary, the reduction of vinyloxiranes with Cp_2TiCl_2 resulted in good-to-excellent yields of homocoupling products and good control of the regio- and diastereoselectivity of the process was maintained in most cases. This is a completely novel carbon–carbon bond-forming reaction compatible with a number of functional groups. The process leads to the rapid, efficient formation of highly-functionalized intermediates for the synthesis of organic compounds such as **1** and **13** or new hybrids of natural products such as homoonoceranones.

Acknowledgment. This research was supported by the Spanish Ministry of Science and Technology. Project BQU 2002-03211. Thanks go to our colleague Dr. J. Trout for revising our English text.

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectroscopic data of new compounds and ^1H and ^{13}C NMR spectra of **1**, **3**, **5–10**, **12**, **13**, and **15–17**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL052849W