

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TRANSPOSICIONES DE EUDESMANOS DIRIGIDAS POR  
SICILIO. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS  
Y SESQUITERPENOS ESPIRÁNICOS

ANA MARÍA COLLADO PÉREZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2002

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 28 de Novembre de 2002 davant un tribunal format per:

- Dr. D. Juan Alberto Marco Ventura
- Dra. Dña. M<sup>a</sup> Luz Cardona Prósper
- Dr. D. Luis Casteolo Expósito
- Dr. D. Isidro González Collado
- Dr. D. Miguel Angel Miranda Alonso

Va ser dirigida per:

Prof. Dr . D. Jose Ramón Pedro Llinares i Gonzalo Blay  
LLinares

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ana María Collado Pérez

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-5637-3

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**



**TRANSPOSICIONES DE EUDESMANOS**  
**DIRIGIDAS POR SILICIO.**  
**APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS Y**  
**SESQUITERPENOS ESPIRÁNICOS**

**Tesis Doctoral presentada por:**  
**ANA MARÍA COLLADO PÉREZ**

Valencia, 2002

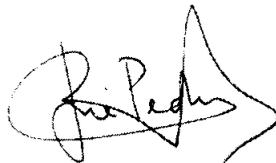


Memoria presentada para optar al grado de  
Doctor en Ciencias Químicas



Ana María Collado Pérez

DIRECTORES



Dr. D. José Ramón Pedro Linares



Dr. D. Gonzalo Blay Linares



*A mis padres y a mis hermanos.*



## AGRADECIMIENTOS

*Al finalizar el presente trabajo quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas e instituciones que de una forma u otra han contribuido a su realización.*

*En primer lugar a mis directores, el Dr. D. José Ramón Pedro y el Dr. D. Gonzalo Blay, sin los cuales este trabajo no se habría llevado a cabo.*

*A los demás miembros del grupo de investigación, la Dra. Dña. Begoña García, la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Luz Cardona y la Dra. Dña. Isabel Fernández, por sus consejos y ayuda en el laboratorio.*

*A la Comisión Europea (FAIR CT-96-1781), por la concesión de una beca de doctorado y por el soporte financiero.*

*Al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, donde se ha realizado este trabajo.*

*Y a todos los compañeros de laboratorio que a lo largo de estos años me han demostrado su amistad.*



## ÍNDICE

ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACIÓN.....	V
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
<b>1. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.....</b>	<b>13</b>
1.1 SÍNTESIS DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.....	16
1.1.1. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>5</b> .....	17
1.1.2. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>12</b> .....	20
1.1.3. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>21</b> .....	23
1.1.4. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>27</b> .....	30
1.1.5. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>32</b> .....	32
1.1.6. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina <b>37</b> .....	38
1.1.7. Síntesis de la fenildimetilsililepoxidecalina <b>43</b> .....	42
1.2. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.....	47
1.2.1. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>5</b> .....	47
1.2.2. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>12</b> .....	48
1.2.3. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>21</b> .....	49
1.2.4. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>27</b> .....	51
1.2.5. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>32</b> .....	53
1.2.6. Transposición de la trimetilsililepoxidecalina <b>37</b> .....	53
1.2.7. Transposición de la fenildimetilsililepoxidecalina <b>43</b> .....	55
1.2.8. Transposición de la epoxidecalina <b>XIV</b> .....	55
1.2.9. Análisis de los resultados de las transposiciones de sililepoxidecalinas y aplicaciones sintéticas.....	57
<b>2. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE TRIMETIL- SILILEPOXIDECALINAS A LA SÍNTESIS DE ESPIRO- SESQUITERPENOS NATURALES.....</b>	<b>63</b>
2.1. SÍNTESIS DE ESPIROVETIVANOS.....	65
2.1.1. Antecedentes bibliográficos.....	66
2.1.2. Síntesis de anhidro- $\beta$ -rotunol ( <b>70</b> ).....	70
2.1.3. Síntesis de todos los diastereoisómeros del 1(10),11-espirovetivadieno.....	78

Índice.

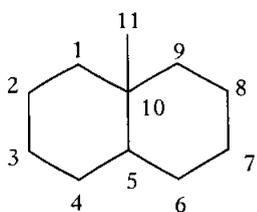
2.1.3.1. Síntesis de hineseno (72) y premnaspirodieno (73). .....	78
2.1.3.2. Síntesis de los espirovetivadienos 80 y 83.....	81
2.2. SÍNTESIS DE ESPIROAXANOS. ....	91
2.2.1. Antecedentes bibliográficos.....	92
2.2.2. Aproximación a la síntesis de 10- <i>epi</i> -axisonitrilo-3 (97).....	94
2.2.3. Síntesis de (-)-gleenol (105). ....	
101	
<b>3. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE 9-TRIMETIL- SILIL-4,5-EPOXIEUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS.</b> .....	107
3.1. Antecedentes bibliográficos.....	108
3.2. Síntesis de (-)-aristolocheno (113).....	110
<b>PARTE EXPERIMENTAL.</b> ....	115
<b>4. TÉCNICAS GENERALES.</b> .....	115
<b>5. SÍNTESIS DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.</b> .....	119
5.1. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 5.....	119
5.2. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 12.....	122
5.3. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 21.....	125
5.4. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 27.....	129
5.5. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 32.....	131
5.6. Síntesis de la trimetilsililepoxidecalina 37.....	135
5.7. Síntesis de la fenildimetilsililepoxidecalina 43.....	138
<b>6. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.</b> .....	141
<b>7. APLICACIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN DE SILILEPOXI- EUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE ESPIROSESQUITERPENOS NATURALES.</b> .....	147
7.1. SÍNTESIS DE ESPIROVETIVANOS.....	147
7.1.1. Síntesis de anhidro- $\beta$ -rotunol (70).....	147
7.1.2. Síntesis de todos los diastereoisómeros del 1(10),11-espirovetivadieno.....	153
7.1.2.1. Síntesis de hineseno (82) y premnaspirodieno (73). ....	153
7.1.2.2. Síntesis de los espirovetivadienos 80 y 83.....	155
7.2. SÍNTESIS DE ESPIROAXANOS.....	159
7.2.1. Aproximación a la síntesis de 10- <i>epi</i> -axisonitrilo-3 (97).....	159
7.2.2. Síntesis de (-)-gleenol (105). ....	164

<b>8. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE 9-TRIMETIL- SILIL-4,5-EPOXIEUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS.</b> .....	169
8.1. Síntesis de (-)-aristolocheno (113).....	169
<b>RESUMEN Y CONCLUSIONES.</b> .....	173
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	175
<b>ANEXO. ESPECTROS DE <sup>1</sup>H RMN.</b> .....	183

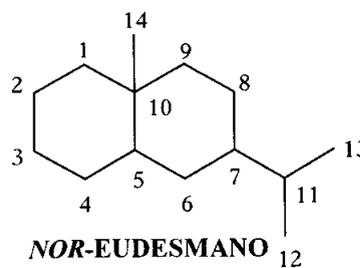
Índice.

IV

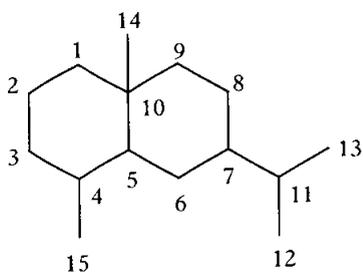
## ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACIÓN.



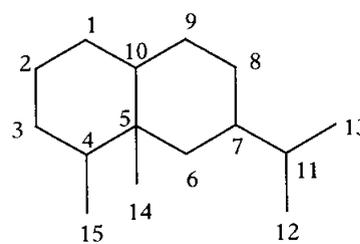
**METILDECALINA**



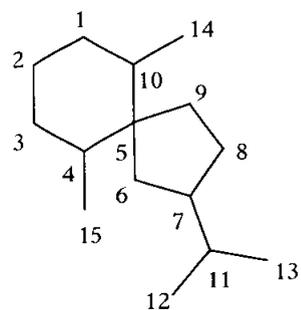
**NOR-EUDESMANO**



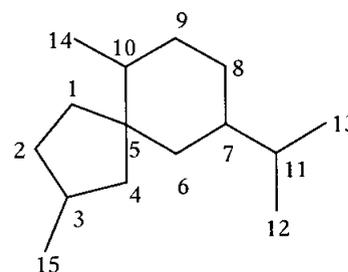
**EUDESMANO**



**EREMOFILANO**



**ESPIROVETIVANO**



**ESPIROAXANO**



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
CAN	nitrate de cerio y amonio
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	3,5-dimetilpirazol
EM	espectro de masas
EtOH	etanol
EVC	etil vinil cetona
FPP	farnesil pirofosfato
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -propanol
IR	infrarrojo
liq.	líquido
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MMPP	monoperoxifalato de magnesio
MsCl	cloruro de mesilo
MVC	metil vinil cetona
NaOAc	acetato sódico
NaOMe	metóxido sódico
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
p.f.	punto de fusión
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
sat.	saturado
<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub>	<i>terc</i> -butilamina
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido potásico
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TMSCI	cloruro de trimetilsililo

TPAP  
UV  
 $^{13}\text{C}$  RMN  
 $^1\text{H}$  RMN

perrutenato de tetra-*n*-propilamonio  
ultravioleta  
resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$   
resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$

## **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN.

La mayoría de los organismos vivos sintetizan y utilizan una serie de compuestos químicos que son comunes a todos ellos, como los azúcares, los ácidos grasos, los aminoácidos o los nucleótidos, denominados genéricamente metabolitos primarios, cuya función es esencial y ampliamente conocida.

Además de éstos, muchos organismos producen otra serie de compuestos más específicos, conocidos como metabolitos secundarios, que generalmente son característicos de una especie o un número limitado de especies relacionadas y que, aunque inicialmente no se les atribuyó ninguna utilidad, hoy se sabe que desempeñan funciones importantes de *comunicación*<sup>1</sup> y *defensa*<sup>2</sup> químicas en los organismos que los producen.

Un ejemplo claro de función de comunicación lo presentan las feromonas, que actúan como mensajeros entre individuos de la misma especie, o las fragancias que despiden numerosas plantas y permiten la comunicación entre individuos de distintas especies. En cuanto a la función defensiva se refiere, algunas plantas producen estos compuestos para evitar el ataque de los herbívoros o como respuesta a una situación extrema generada por limitaciones nutricionales o ataques de microorganismos. También algunos insectos como las termitas o las hormigas utilizan este tipo de compuestos como "armas químicas" para defenderse de otros animales.

Entre los metabolitos secundarios se pueden diferenciar distintas clases de compuestos. La más numerosa está constituida por los terpenos o terpenoides, que pueden encontrarse tanto en plantas como en animales, insectos o microorganismos.

Aparte de la función que desempeñan en los organismos que los producen, los terpenos han sido utilizados por el hombre desde tiempos ancestrales, en forma de extractos de plantas, como medicinas, narcóticos, perfumes, pigmentos, etc, jugando un importante papel en el desarrollo de las distintas civilizaciones.

En la actualidad muchos siguen utilizándose con los mismos fines, aunque también han demostrado ser de gran interés como herramientas de clasificación en estudios taxonómicos o como insecticidas naturales y reguladores del crecimiento de las plantas, en el campo de la química ecológica, donde presentan la ventaja respecto a otro tipo de productos químicos de ser biodegradables y mostrar una elevada selectividad.

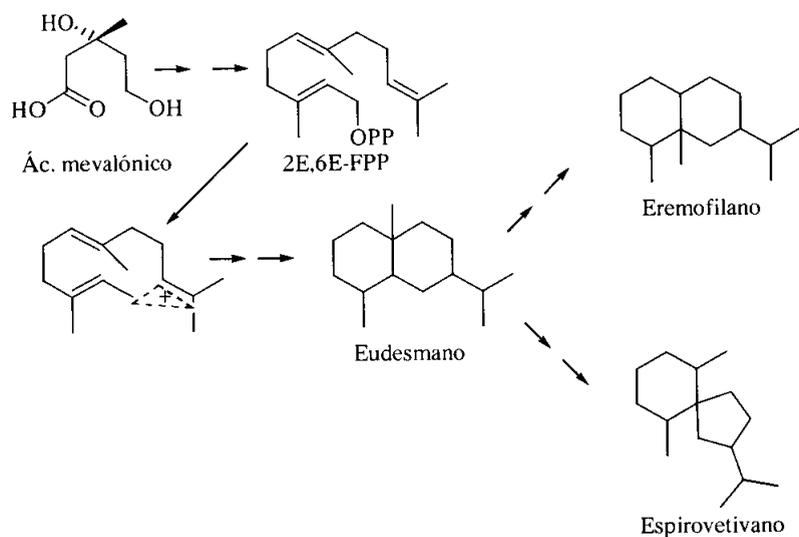
Por todo lo expuesto, queda justificado el interés que los terpenos despiertan en los químicos orgánicos tanto desde el punto de vista de su aislamiento y determinación estructural, como de su síntesis y biogénesis.

## Introducción.

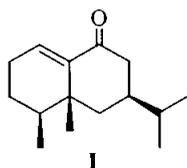
Los terpenos derivan biogénicamente del ácido mevalónico, cumpliendo en su mayoría la regla del isopreno<sup>3</sup>, y se clasifican por el número de unidades C<sub>5</sub> que integran su estructura como: hemiterpenos (C<sub>5</sub>), monoterpenos (C<sub>10</sub>), sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), diterpenos (C<sub>20</sub>), sesterpenos (C<sub>25</sub>), triterpenos (C<sub>30</sub>), tetraterpenos (C<sub>40</sub>) y politerpenos.

El grupo de los sesquiterpenos es, por su abundancia y variedad estructural, uno de los más importantes. Constituye casi la cuarta parte de todos los terpenos conocidos y entre sus miembros se han identificado más de 200 clases de esqueletos carbonados diferentes<sup>4</sup>. Entre ellas algunas como la de los eremofilanos o la de los compuestos espiránicos se caracterizan por no cumplir la regla del isopreno, y es en éstas en las que se ha centrado el interés de la presente tesis.

### Biogénesis de algunos compuestos sesquiterpénicos



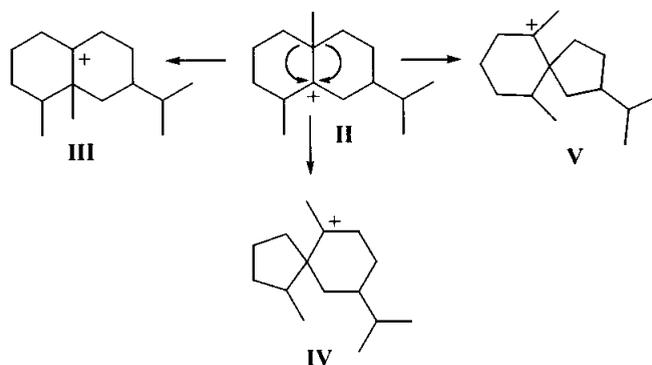
Desde el aislamiento por J. L. Simonsen<sup>5</sup> en 1932 del primer eremofilano, la eremofilona (I), a partir de *Eremophila mitcheli* y su posterior elucidación estructural en 1939, los eremofilanos captaron la atención de los químicos orgánicos por ser los primeros sesquiterpenos encontrados en la naturaleza cuya estructura no obedecía la "regla del isopreno".



También los sesquiterpenos espiránicos han despertado un gran interés no sólo por sus características estructurales, sino también por su variada actividad biológica. De ellos, los sesquiterpenos con agrupación espiro[4.5]decano representan la mayoría de los carbociclos espiránicos naturales.

Con frecuencia se encuentra que estos tipos de compuestos coexisten en una misma especie, y no es extraño encontrarlos juntos tanto en plantas<sup>6</sup> como en organismos marinos<sup>7</sup>, lo que hizo suponer que todos ellos comparten una misma ruta biogenética.

Fue Robinson<sup>8</sup> en 1939 quien sugirió una posible génesis de los eremofilanos en la naturaleza a partir de precursores eudesmánicos por medio de una migración Wagner-Merwein de un carbocatión eudesmánico (**II**) con migración del metilo angular<sup>9</sup>.

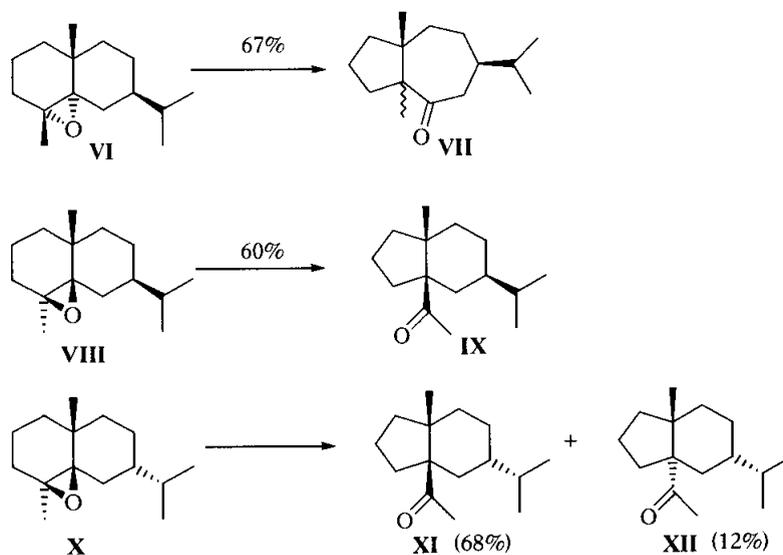


El mismo intermedio catiónico (**II**) se propuso como antecesor común en la ruta de los sesquiterpenos espiránicos de tipo espiro[4.5]decano, mediante migración de los metilenos C<sub>1</sub> (**IV**) o C<sub>9</sub> (**V**) con la consiguiente contracción del anillo A o B, respectivamente<sup>10</sup>.

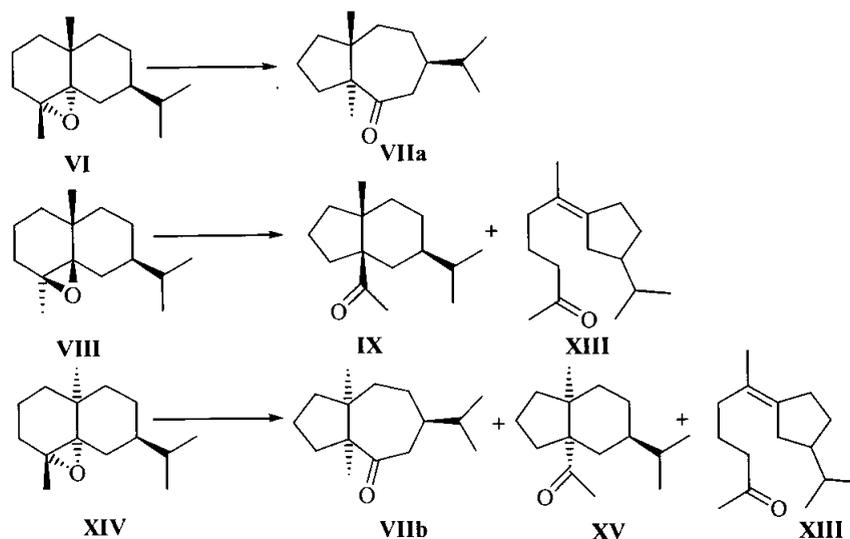
## TRANSPOSICIONES DE EUDESMANOS.

En los últimos 30 años se han desarrollado diversas estrategias más o menos generales para la construcción de esqueletos carbonados de tipo eremofilano<sup>11</sup> y espiránico<sup>11,12</sup>, lo que ha supuesto un importante avance en la síntesis de estos sesquiterpenos. No obstante, el número de trabajos publicados en los cuales se utiliza una aproximación biomimética para su obtención a partir de eudesmanos es más bien escaso, a pesar del claro interés que suscita una aproximación de estas características dado el ingente trabajo realizado en síntesis de eudesmanos y el elevado conocimiento que se tiene sobre análisis conformacional e introducción estereoselectiva de sustituyentes sobre sistemas de tipo decalina (eudesmano).

Fueron Metha y col.<sup>13</sup> unos de los primeros en considerar, en un intento por aproximarse a la síntesis de compuestos del tipo eremofilano o espirovetivano respectivamente, algunos 4,5-epoxieudesmanos como intermedios factibles para generar un centro electrón-deficiente en el carbono C<sub>5</sub> que facilitase la migración del metilo angular C<sub>14</sub> o del metileno C<sub>9</sub>. Sin embargo, el tratamiento de los epóxidos **VI**, **VIII** y **X** con un ácido de Lewis como el BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en tolueno condujo mayoritariamente a los productos de transposición **VII**, **IX**, **XI** y **XII**, no observándose en ningún caso las estructuras esperadas.

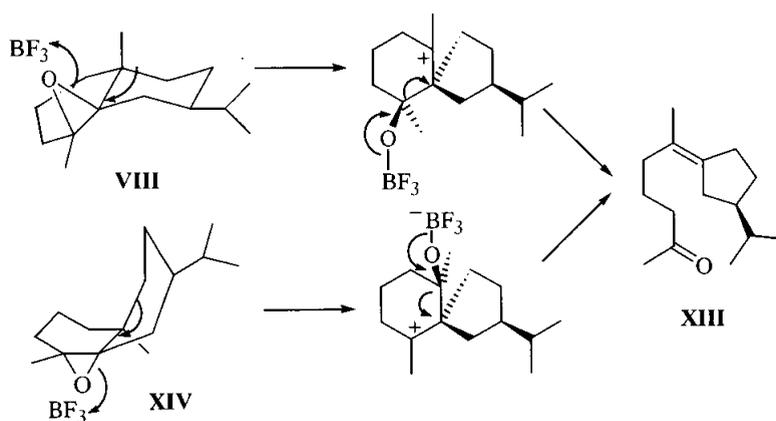


En un trabajo posterior Hikino y col.<sup>14</sup> realizaron un estudio de las transposiciones inducidas por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  de los compuestos **VI** y **VIII** y del epoxieudesmano **XIV**, utilizando benceno como disolvente y una temperatura de reacción mayor. Estos autores obtuvieron los mismos productos de transposición descritos por Metha para los epóxidos **VI** y **VIII**, aunque en este último caso se observó además la formación de un producto adicional mayoritario **XIII** que también se obtuvo de forma mayoritaria en la transposición del epóxido **XIV**.

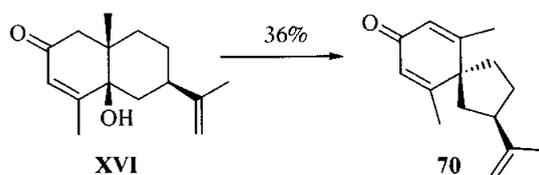


Para explicar la formación de la cetona **XIII** como producto mayoritario de la transposición de **VIII** y **XIV**, los autores del trabajo propusieron como mecanismo de reacción la formación de un centro electrón-deficiente en el carbono  $\text{C}_5$  que conduciría inicialmente a un esqueleto de tipo  $\beta$ -vetivano seguido de la ruptura del enlace  $\text{C}_4\text{-C}_5$  facilitada por la función oxigenada en el carbono  $\text{C}_4$ .

## Introducción.

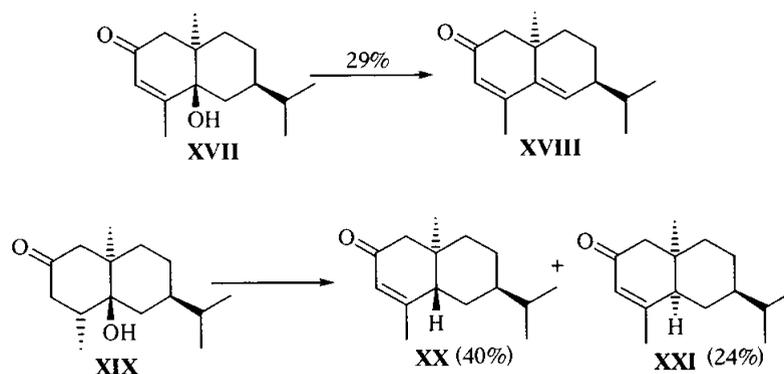


Poco después, estos mismos investigadores<sup>15</sup> obtuvieron de manera fortuita el producto de transposición **70** (anhidro- $\beta$ -rotunol), años antes de su aislamiento de fuentes naturales, por tratamiento del  $\beta$ -rotunol (**XVI**) con POCl<sub>3</sub> en piridina durante el proceso de elucidación de su configuración absoluta, al tratar de establecer el entorno del grupo -OH.

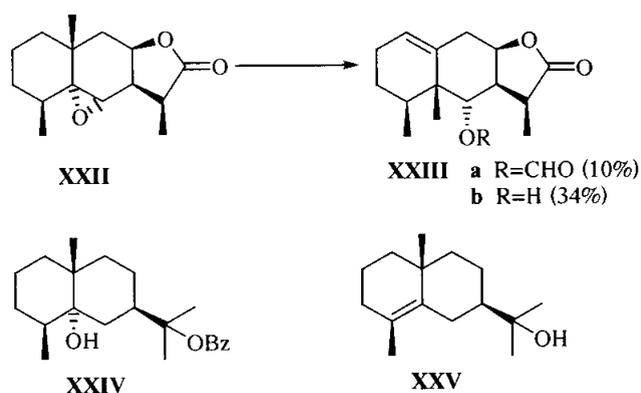


En este caso, explican la obtención del esqueleto espiránico como producto final de la transformación, algo nunca observado con anterioridad, por la ausencia de una función oxigenada en C<sub>4</sub> que, según estos autores, hubiese favorecido la ruptura del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>.

Siguiendo la misma línea de investigación, Huffman<sup>16</sup>, en un nuevo intento por reproducir la migración del grupo metilo del esqueleto de eudesmano a eremofilano, ensayó el tratamiento de los compuestos **XVII** y **XIX** con diversos ácidos, no observando en ninguno de los casos los productos de transposición esperados, sino únicamente los de deshidratación **XVIII** y **XX** y **XXI** respectivamente.



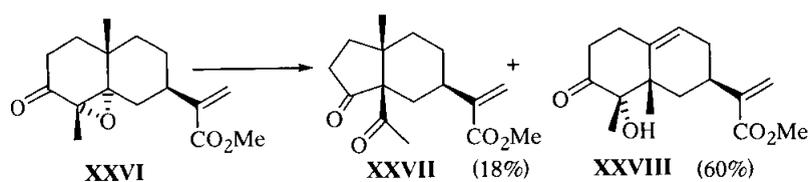
Fueron Kitagawa y col.<sup>17</sup> quienes por primera vez tuvieron éxito en la consecución directa de un esqueleto de eremofilano a partir de un derivado eudesmánico al tratar la eudesmanólida **XXII** con una mezcla de ácido fórmico-acetona a reflujo, pero fracasando al probar la misma reacción con los eudesmanos **XXIV** y **XXV**.



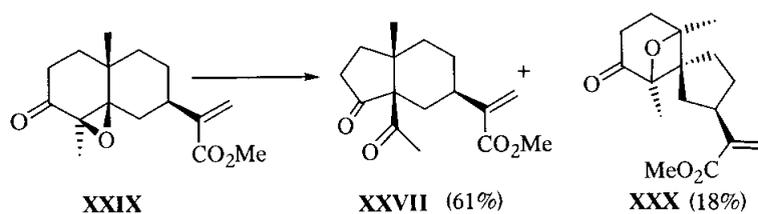
Posteriormente Ceccherelli y col.<sup>18</sup> estudiaron la transposición de las epoxicetonas **XXVI** y **XXIX**, en las cuales proponen que la presencia de un grupo carbonilo en C<sub>3</sub> facilita la apertura del epóxido asistida por el ácido de Lewis, con resultado de reagrupamiento esquelético.

El tratamiento de **XXVI** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en benceno a 25°C durante 5 minutos condujo mayoritariamente a la formación de la dicetona **XXVII** y de la hidroxicetona **XXVIII**.

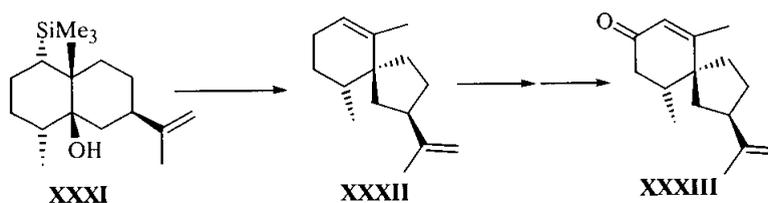
## Introducción.



De manera inesperada, al tratar **XXIX** en la mismas condiciones, aislaron la dicetona **XXVII** junto al compuesto **XXX** con esqueleto espiránico, evidenciando la dependencia de la reacción de la estereoquímica del epóxido.



Más recientemente, Hwu y Wetzel<sup>19</sup> han desarrollado un nuevo método para la formación de compuestos espiránicos partiendo de eudesmanos, en el cual es un grupo sililado sobre C<sub>1</sub> el que promueve y estabiliza la contracción del anillo B, permitiendo el control de la estereoquímica del nuevo centro cuaternario quiral. El paso clave de este método, aplicado a la síntesis estereoselectiva de la solavetivona (**XXXIII**), es la transformación del trimetilsilil alcohol **XXXI** en el espirocarbociclo **XXXII** inducida por un ácido de Lewis.



## **OBJETIVOS**

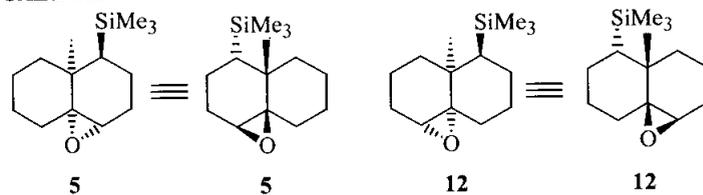
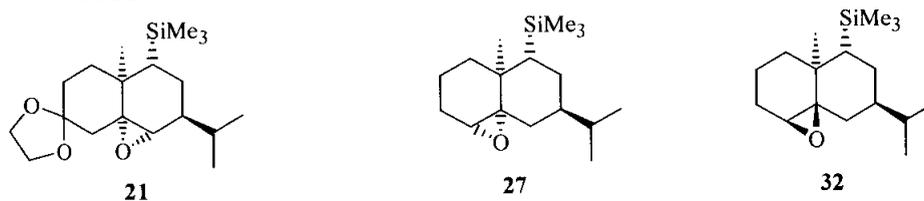
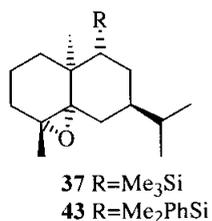


**OBJETIVOS.**

Tomando como base estos antecedentes bibliográficos, especialmente el trabajo pionero de Hwu, se plantea en la presente tesis la posibilidad de utilizar el silicio como átomo capaz de dirigir la transposición de epoxieudesmanos a sistemas con esqueleto de espirano o de eremofilano y su aplicación a la síntesis de sesquiterpenos con estos tipos de estructuras, abordando los siguientes objetivos generales:

**1. Transposición de trialquilsililepoxidecalinas.**

En primer lugar se planteó un estudio explorativo que permitiera establecer alguna relación entre la estructura del sustrato y la del producto resultante de la transposición del esqueleto carbonado. Para ello se prepararon diversos sistemas decalínicos (**5**, **12**, **21**, **27**, **32**, **37**, **43**) con un grupo trialquilsililo en C<sub>9</sub> o C<sub>1</sub> y un epóxido en las posiciones C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> con diferentes estereoquímicas y se llevó a cabo su transposición en medio ácido.

**DECALINAS****NOR-EUDESMANOS****EUDESMANOS**

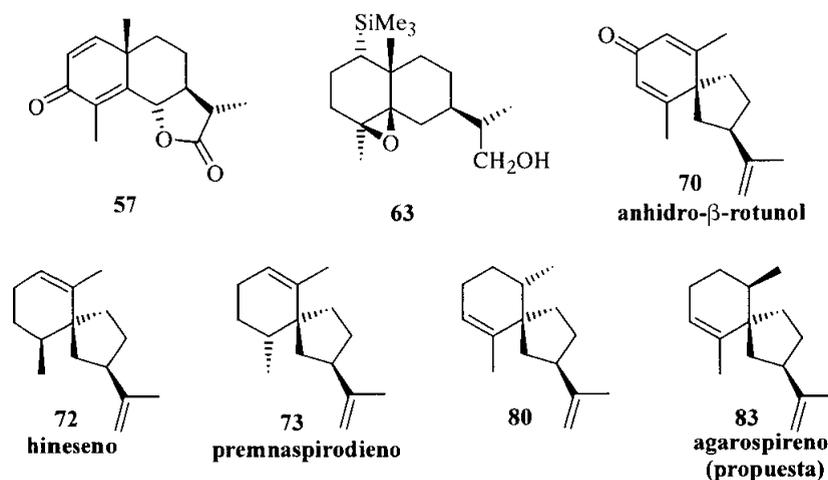
Objetivos.

## 2. Síntesis de sesquiterpenos naturales con esqueleto de espirovetivano, espiroaxano y eremofilano.

Una vez analizados los resultados obtenidos en el estudio realizado en el apartado anterior, se aplicaron las transposiciones de los sistemas decalínicos adecuados a la síntesis de diversos productos naturales.

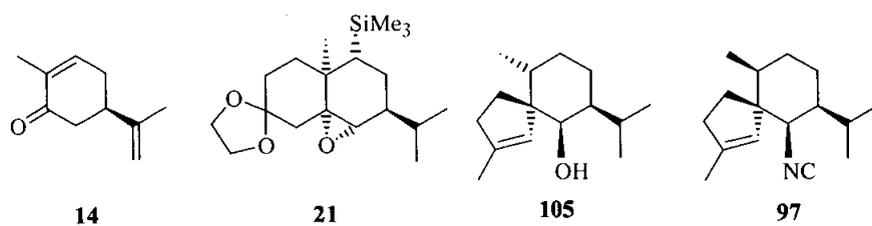
### 2.1. Síntesis de espirovetivanos.

En primer lugar, tomando como producto de partida la santonina (**57**), se planteó llevar a cabo la síntesis del anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**) y de los espirovetivadienos **72**, **73**, **80** y **83** utilizando la transposición de un 1-trimetilsilil-4,5-epoxieudesmano (**63**) relacionado estructuralmente con **5**.



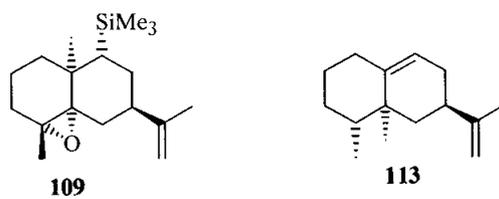
### 2.2. Síntesis de espiroaxanos.

En segundo lugar, a partir de *R*-(-)-carvona (**14**) se llevó a cabo la síntesis del (-)-gleenol (**105**), así como una aproximación sintética del 10-*epi*-axisonitrilo-3 (**97**). En ambos casos el paso clave de la secuencia lo constituye la transposición del compuesto **21**.



### 2.3. Síntesis de eremofilanos.

Finalmente la migración selectiva del metilo C<sub>14</sub>, observada en la transposición de **37**, se llevó a cabo también en su 11,12-dehidroanálogo (**109**) para sintetizar el aristolocheno (**113**), un hidrocarburo con esqueleto de eremofilano, a partir de *R*-(-)-carvona (**14**).



Objetivos.

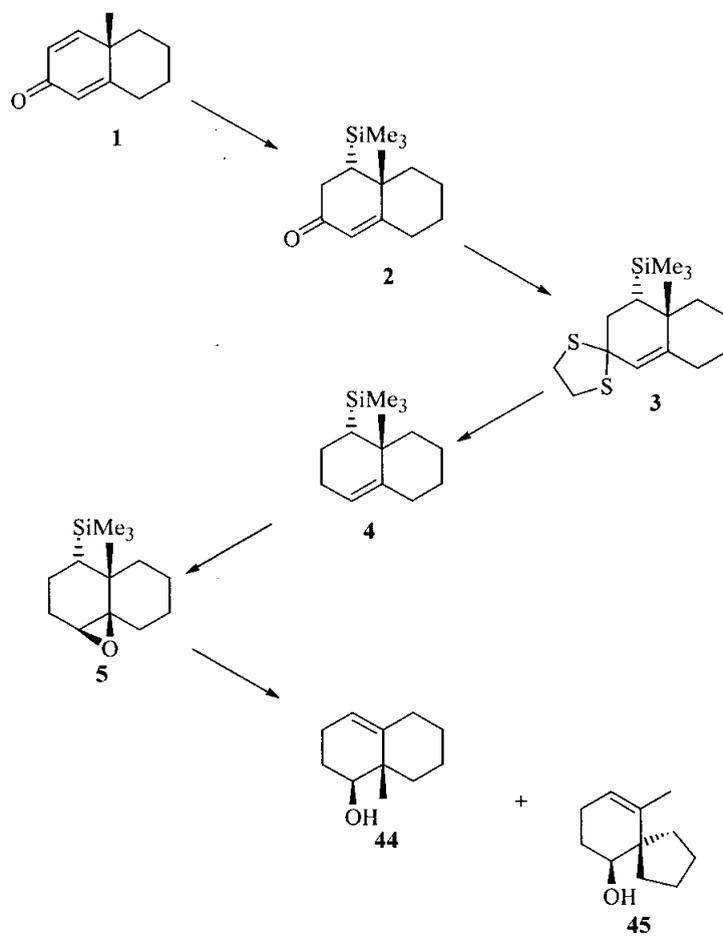
## **DISCUSIÓN Y RESULTADOS**



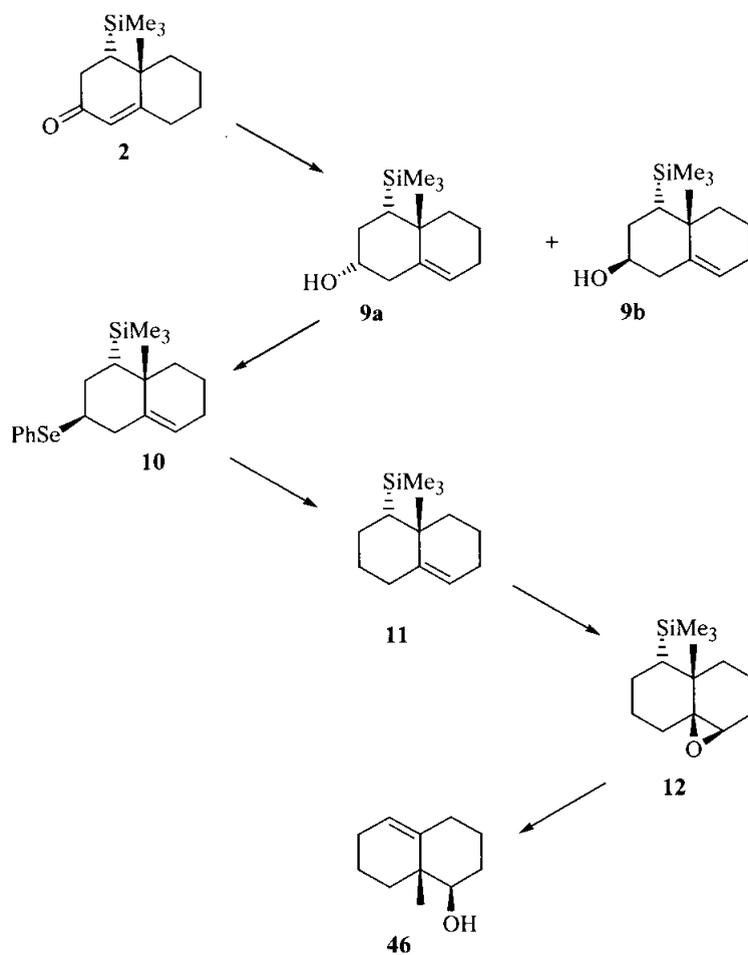
**TRANSPOSICIÓN DE  
TRIALQUILSILIL  
EPOXIDECALINAS**



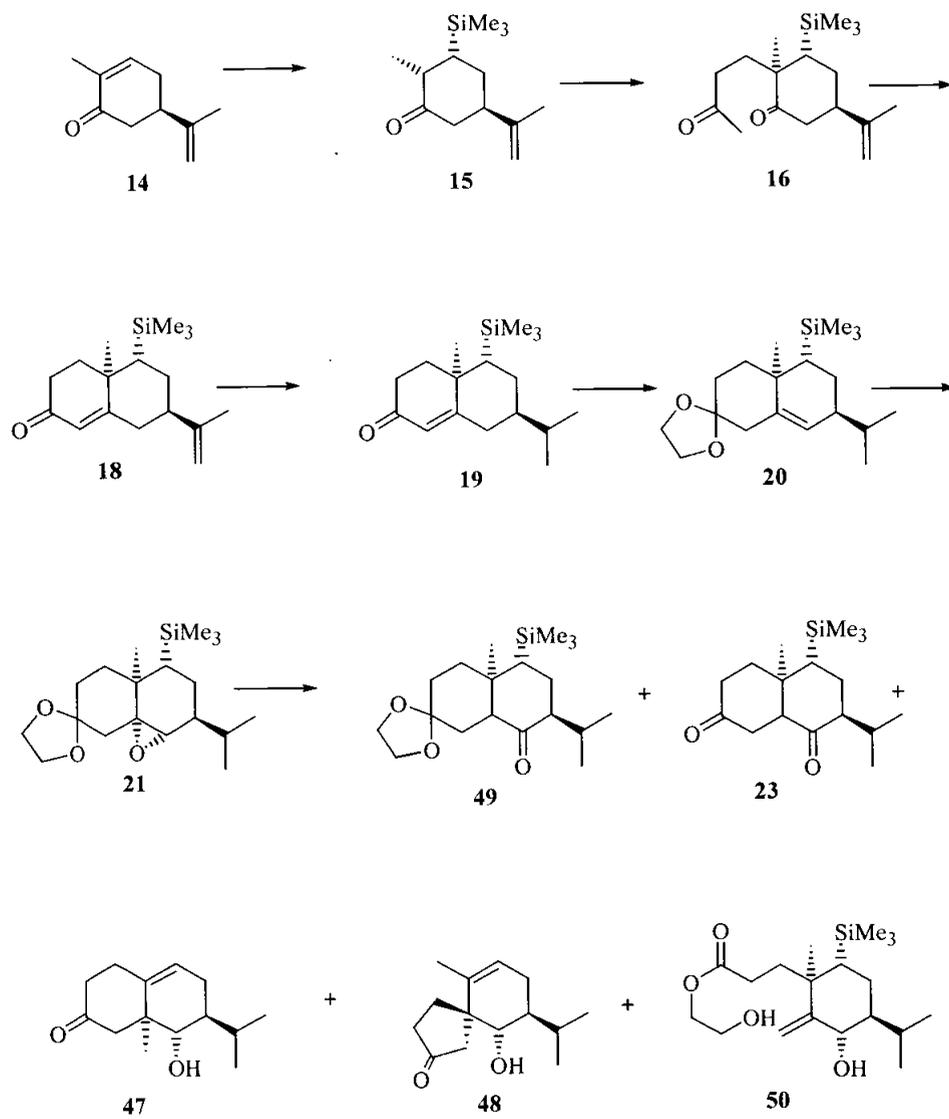
# ESQUEMA 1



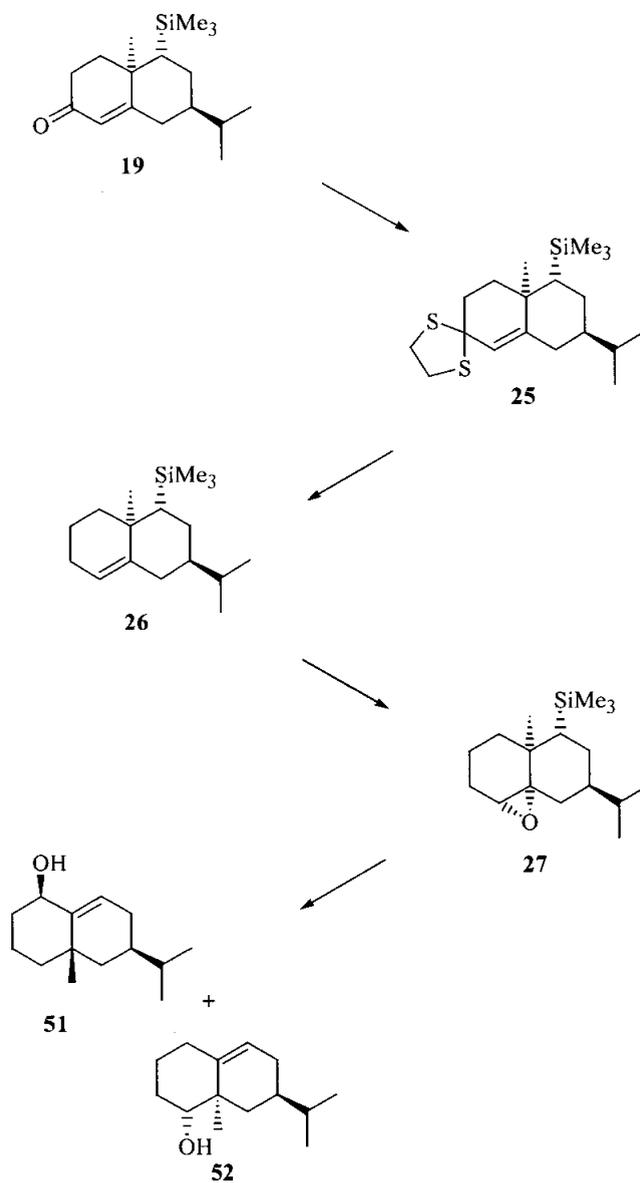
## ESQUEMA 2



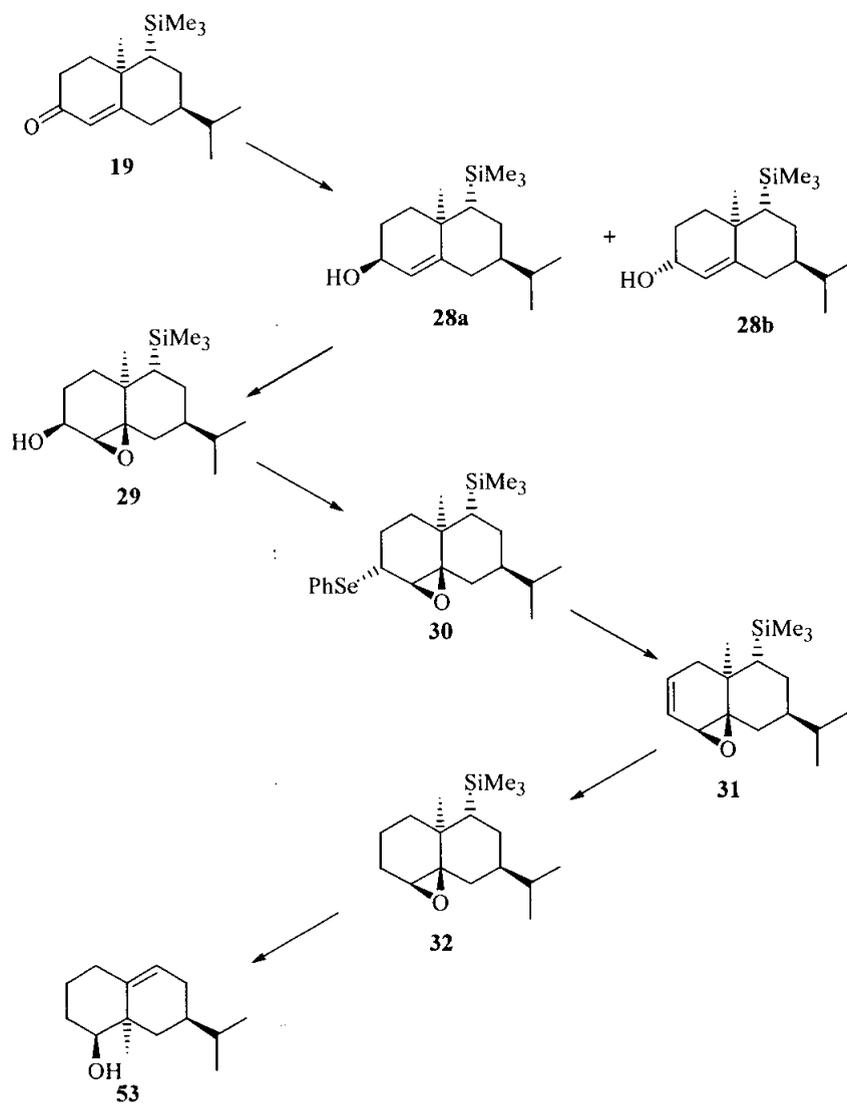
### ESQUEMA 3



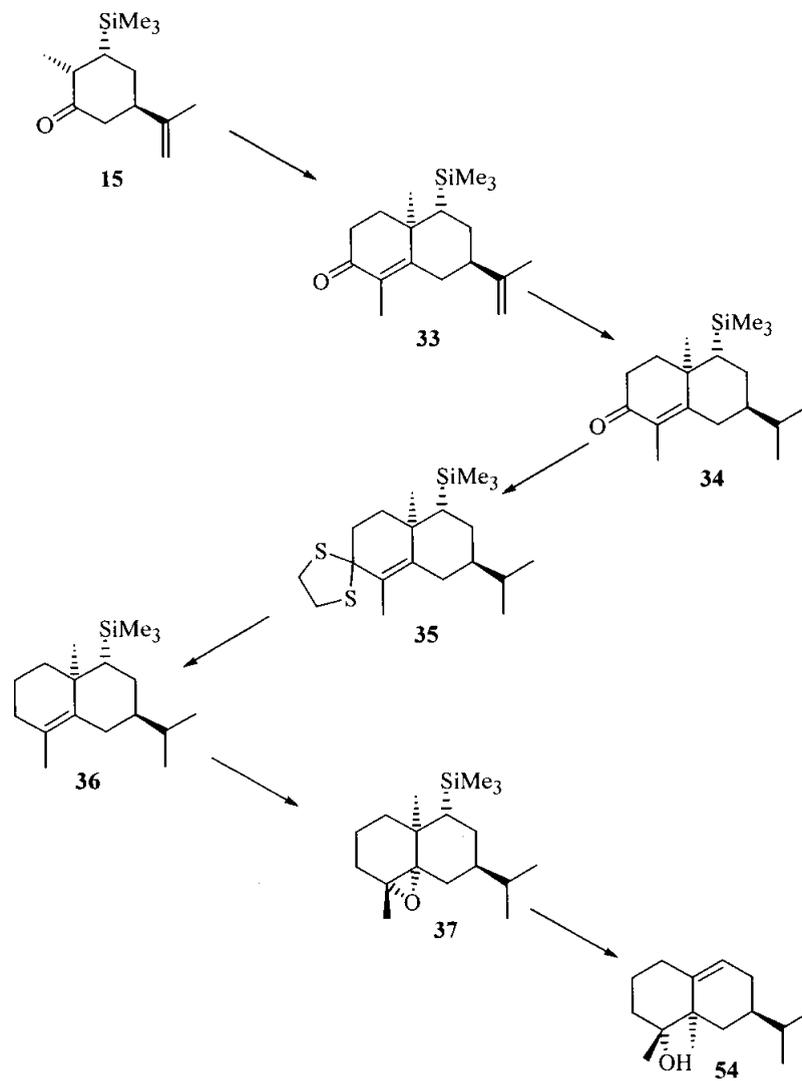
# ESQUEMA 4



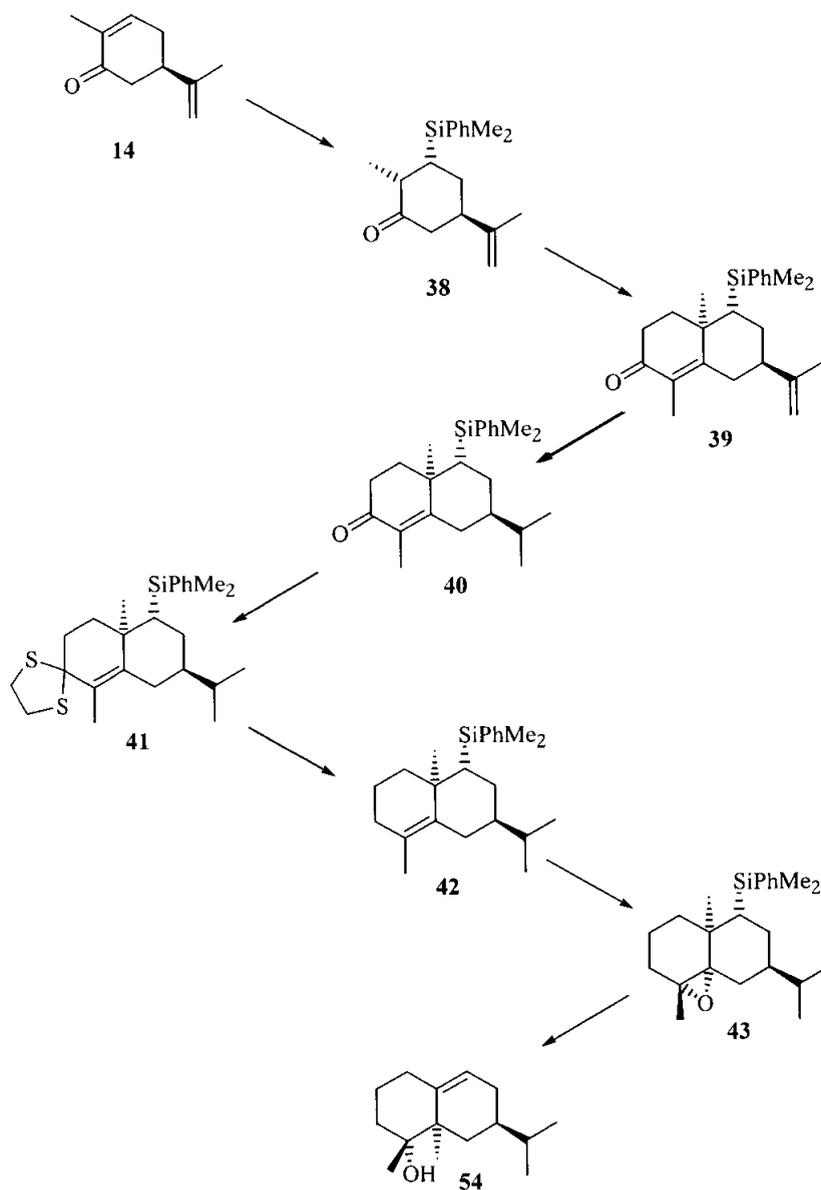
# ESQUEMA 5



# ESQUEMA 6



# ESQUEMA 7





## 1. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.

De acuerdo con la hipótesis biogénica propuesta por Robinson los eremofilanos y los sesquiterpenos con esqueleto de espiro[4.5]decano se originan a partir de un precursor eudesmánico con un centro deficiente en electrones en C<sub>5</sub>.

Uno de los métodos de generar en el laboratorio este centro carbocatiónico es el tratamiento ácido de un eudesmano (o estructura relacionada) que presente un epóxido entre las posiciones C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> (Figura 1.1).

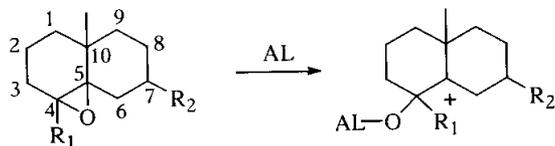


figura 1.1

Una vez formado el carbocación en C<sub>5</sub>, el intermedio puede evolucionar de diversas formas:

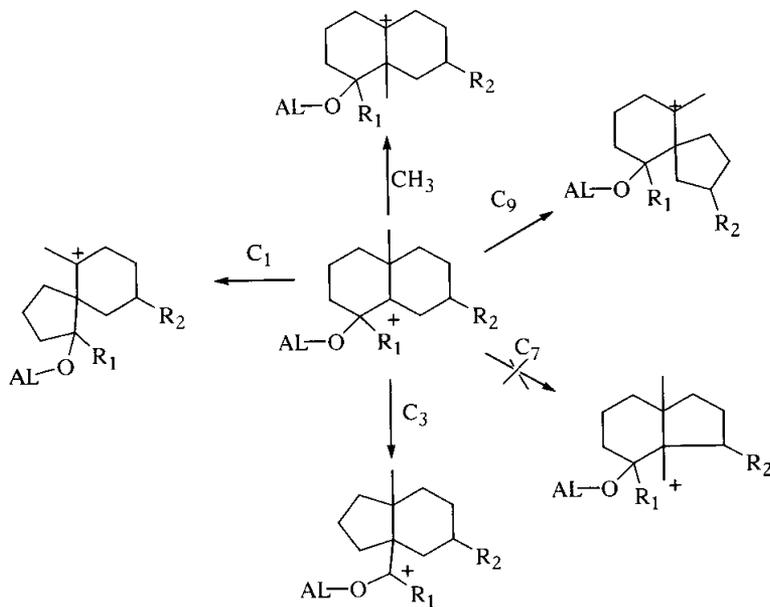


figura 1.2

## Resultados y Discusión.

Por una parte, el centro carbocatiónico en C<sub>5</sub> puede provocar transposiciones del esqueleto de eudesmano a otros carbocationes más estables, que implicarían a priori la migración de los carbonos C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub> o del metilo sobre el carbono C<sub>10</sub>, si bien la migración de C<sub>7</sub> es bastante improbable desde el punto de vista termodinámico, ya que supondría la generación de un carbocatión primario a partir de uno terciario (Figura 1.2).

Por otra parte, una vez producida la transposición, los 1,3 alcoxycarbocationes resultantes pueden experimentar una fragmentación de tipo Grob<sup>20</sup> con formación de un grupo carbonilo en C<sub>4</sub> (C<sub>6</sub>) y la ruptura del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) (Figura 1.3).

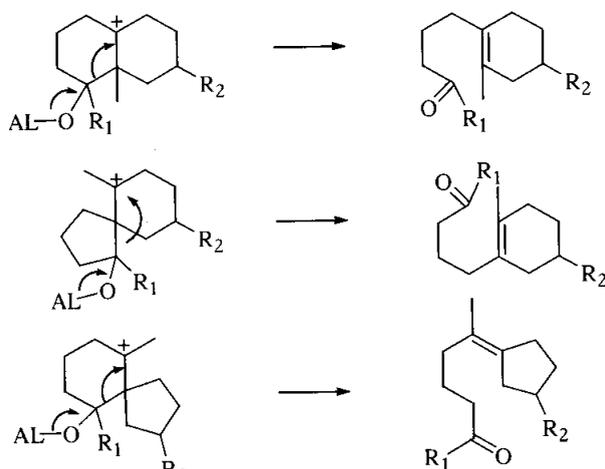


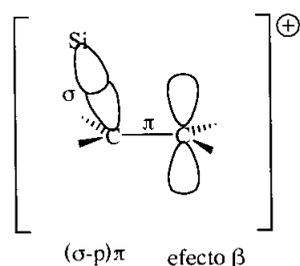
figura 1.3

Por lo tanto, la síntesis de eremofilanos o sesquiterpenos de tipo espiro[4.5]decano siguiendo una estrategia biomimética a partir de un eudesmano carbocatiónico en C<sub>5</sub> requiere actuar en dos sentidos:

1. Favorecer la migración del metilo sobre el carbono C<sub>10</sub> o del metileno C<sub>1</sub> (C<sub>9</sub>) introduciendo algún grupo capaz de estabilizar un carbocatión en el carbono C<sub>10</sub>.
2. Acelerar la eliminación en el carbocatión resultante de la transposición evitando la fragmentación de tipo Grob.

Estos dos efectos pueden conseguirse mediante la presencia de un átomo de silicio en el carbono C<sub>1</sub> (C<sub>9</sub>), gracias a las peculiares características del enlace carbono-silicio<sup>21</sup>:

En primer lugar, un átomo de silicio es capaz de estabilizar termodinámicamente carbocationes en posición  $\beta$ . Este fenómeno, conocido como efecto  $\beta$ , ha sido atribuido a la superposición  $(\sigma-p)\pi$  entre el orbital  $\sigma$  enlazante del enlace carbono silicio (el cual tiene un coeficiente relativamente alto en el carbono debido a su mayor electronegatividad) con el orbital  $p$  adyacente del carbocatión. Como consecuencia de la mayor energía del enlace carbono-silicio se produce una mejor correspondencia de energías y, por lo tanto, una interacción  $\pi$  más favorable energéticamente que la que se obtendría por hiperconjugación con un enlace  $\sigma$  carbono-carbono o carbono-hidrógeno.



Por otra parte, el efecto  $\beta$  no sólo favorece la formación de carbocationes sino que también debilita el enlace carbono-silicio<sup>22</sup> implicado, facilitando una eliminación rápida de silicio y la formación de un doble enlace entre el carbono cargado positivamente y el carbono unido a silicio (Figura 1.4).

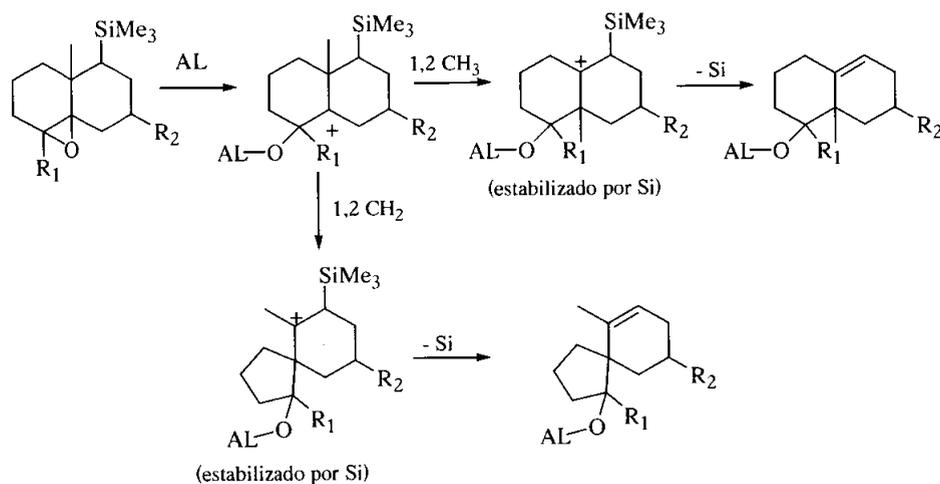


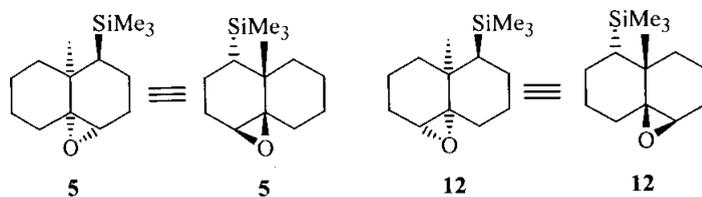
figura 1.4

Además, un enlace carbono-silicio, alejado de otros grupos funcionales, es resistente a la mayoría de las condiciones de reacción utilizadas en la química orgánica moderna, lo que permite el fácil manejo de los compuestos que lo contienen.

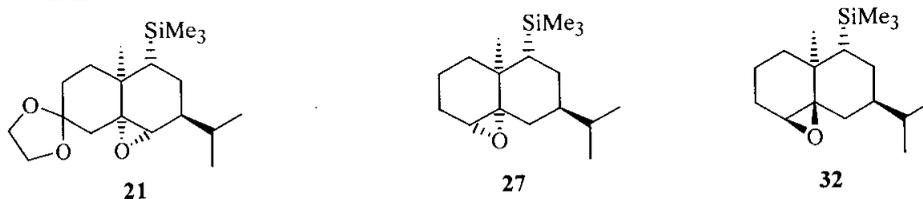
### 1.1 SÍNTESIS DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.

Con el fin de estudiar la migración de metilo frente a metileno se prepararon una serie de trialquilsililepoxidecalinas que diferían en la posición relativa y estereoquímica de los grupos metilo, trialquilsililo y epóxido, y se estudió su comportamiento en medio ácido.

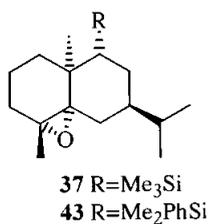
#### DECALINAS



#### NOR-EUDESMANOS

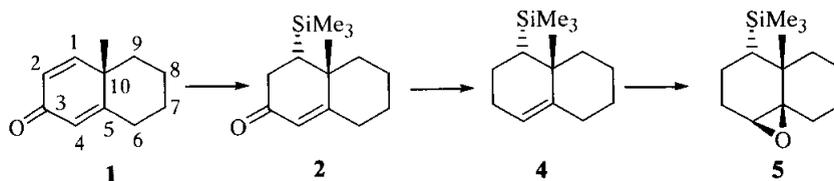


#### EUDESMANOS



### 1.1.1. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 5.

La síntesis de la trimetilsililepoxidecalina **5** se llevó a cabo a partir de la dienona **1**<sup>23</sup> en una secuencia de varias etapas en la que el primer paso consistió en la introducción del grupo trimetilsililo en el carbono C<sub>1</sub> por adición conjugada de un reactivo nucleófilo de silicio para dar la sililenona **2**. La desoxigenación del grupo carbonilo en C<sub>3</sub> en el compuesto **2** condujo al alqueno **4** cuya epoxidación dio el compuesto **5**.

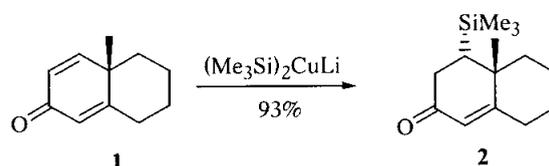


#### Adición conjugada del grupo trimetilsililo a **1**: Obtención de **2**.

La primera transformación sobre **1**<sup>23</sup> consistió en la introducción del grupo trimetilsililo en la posición C<sub>1</sub> por adición conjugada al carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. Esta reacción suele llevarse a cabo por tratamiento con  $\text{Me}_3\text{SiLi}$ <sup>24</sup> o con el cuprato  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CuLi}$ <sup>25,26</sup>, y se observa en el caso de las enonas cíclicas que el grupo trimetilsililo entra preferentemente en el anillo en posición axial.

El  $\text{Me}_3\text{SiLi}$  se genera haciendo reaccionar un pequeño exceso de hexametildisilano con  $\text{MeLi}$  en HMPA a  $0^\circ\text{C}$ <sup>24</sup>, el cual por posterior adición de una sal de Cu(I) tal como  $\text{CuCN}$  o  $\text{CuI}$ <sup>25,26</sup> se transforma en el cuprato  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CuLi}$ .

Así, la adición del grupo trimetilsililo se realizó por reacción de la dienona **1** con el sililcuprato generado a partir de  $\text{MeSiLi}$  y  $\text{CuCN}$ <sup>25</sup>, en THF a  $-23^\circ\text{C}$  durante 12 minutos, obteniéndose el producto cinético de adición 1,4 (**2**) con un rendimiento del 93%.



## Resultados y Discusión.

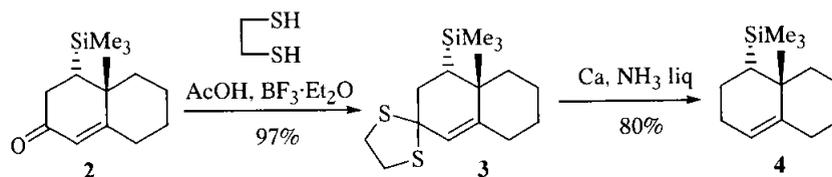
La estereoquímica del producto **2** se asignó teniendo en cuenta la preferencia de estos reactivos por adicionarse mediante un ataque axial<sup>21,24,26</sup>, que además en este caso se produciría por la cara menos impedida de la molécula.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN de **2** refleja la desaparición del doble enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en la zona de campo bajo, donde únicamente se observa una señal de protón olefínico a 5,68 δ (1H, d ancho, J = 1,5 Hz) correspondiente a H<sub>4</sub>. Además, aparece una señal a 0,03 δ que integra 9 protones correspondiente al grupo TMS.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan sólo dos carbonos olefinicos, uno de ellos cuaternario a 171,3 ppm (C<sub>5</sub>) y otro doblete a 123,1 ppm (C<sub>4</sub>). También se observan la señal de un grupo TMS a 0,0 ppm y la correspondiente a C<sub>1</sub> como un CH a 34,9 ppm.

### Desoxigenación del grupo carbonilo de **2**: Obtención de **4**.

La reducción del grupo carbonilo en C<sub>3</sub> se llevó a cabo por desulfuración de su correspondiente tiocetal **3**.



El tratamiento de **2** con etanoditiol y BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en ácido acético glacial a temperatura ambiente<sup>27</sup> durante 1,5 horas condujo al tiocetal **3** (97%), cuyos espectros mostraron señales acordes con la estructura esperada:

En el espectro de IR desaparece la banda carbonílica a 1676 cm<sup>-1</sup> del precursor.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observan el desplazamiento a campo alto de H<sub>4</sub> (de 5,68 δ a 5,53 δ) y H<sub>11</sub> (de 1,23 δ a 1,05 δ) y la presencia de dos multipletes a 3,13 δ y 3,28 δ (4H) del etilentiocetal.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se produce la sustitución de la señal de carbono carbonílico por la de carbono unido a azufre (67,0 ppm, s, C<sub>3</sub>) y la aparición de dos señales adicionales a 39,6 ppm y 39,7 ppm (2t, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-).

Para la reacción de desulfuración de tiocetales se encuentran descritos numerosos métodos en la literatura, de los cuales los más empleados implican el uso de Níquel Raney<sup>28</sup>, NiB<sub>2</sub><sup>29</sup> o metales en disolución<sup>19,30</sup>.

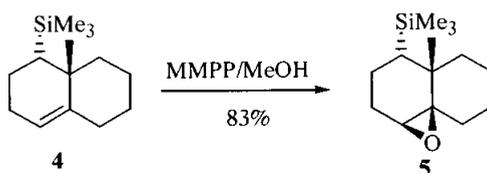
En el caso del tiocetal **3**, la desulfuración se llevó a cabo con calcio en amoníaco líquido a su temperatura de reflujo<sup>31</sup> empleando éter como codisolvente y, tras el proceso de extracción y purificación, se aisló el alqueno **4** con un rendimiento del 80%.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observó el ensanchamiento de la señal de H<sub>4</sub> junto a un desplazamiento de la misma hacia campos más bajos (5,37 δ, s ancho, 1H) y la ausencia de los multipletes característicos del grupo -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-.

Así mismo, el espectro de <sup>13</sup>C RMN reflejó la transformación sufrida por la molécula en el cambio de la multiplicidad y desplazamiento de C<sub>3</sub> (de 67,0 ppm (s) a 27,1 ppm (t) ) y en la desaparición de las dos señales de CH<sub>2</sub> unidos a azufre.

#### Epoxidación del doble enlace Δ<sup>4,5</sup> de **4**: Obtención de **5**.

La epoxidación de **4** se realizó con MMPP en metanol, conduciendo únicamente al epóxido **5** con un rendimiento del 83%.

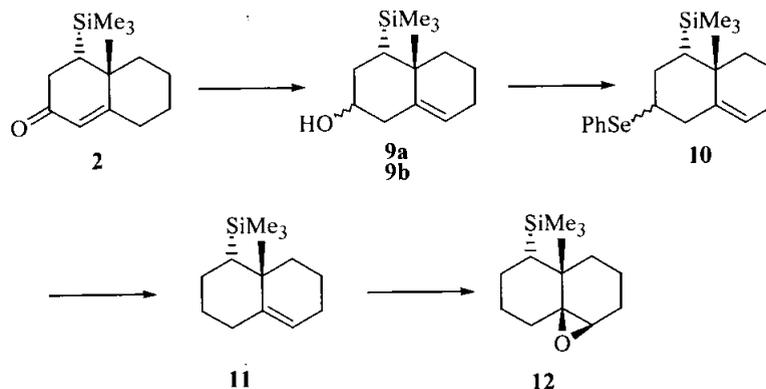


En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **5** destaca un doblete a 2,94 δ (J = 5,8 Hz) propio de un protón geminal al enlace C-O de un anillo de oxirano correspondiente a H<sub>4</sub>. La estereoquímica del epóxido se asignó, de acuerdo con la bibliografía<sup>19</sup>, suponiendo el acercamiento del átomo de oxígeno por la cara β de la molécula, opuesta al grupo TMS, menos impedida estéricamente. Por otra parte, la constante de acoplamiento de la señal indica la disposición ecuatorial del protón y por tanto la orientación β del epóxido.

En su espectro de <sup>13</sup>C RMN la ausencia de señales olefinicas, y las dos señales a 64,3 ppm (s, C<sub>5</sub>) y 62,2 ppm (d, C<sub>4</sub>) características de dos carbonos que forman parte de un anillo de oxirano indican la formación del epóxido.

## 1.1.2. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 12.

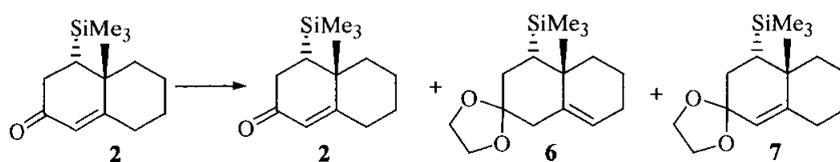
El segundo objetivo planteado fue la síntesis de la trimetilsililepoxidecalina **12**, que difiere de **5** en la posición relativa de los grupos trimetilsililo y epóxido, ya que en el compuesto **12** estos grupos están situados en anillos diferentes. Las principales transformaciones realizadas para obtener **12** a partir de la enona **2** consistieron en la migración del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  hacia las posiciones  $\Delta^{5,6}$ , la desoxigenación de C<sub>3</sub> y la epoxidación del doble enlace  $\Delta^{5,6}$ .



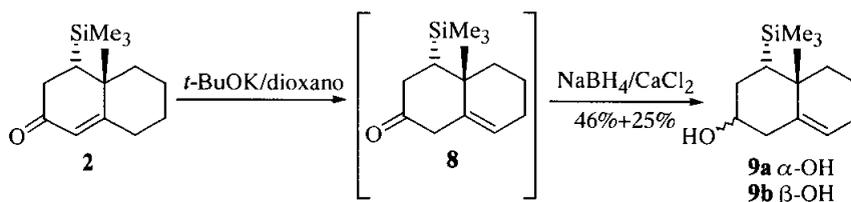
#### Desconjugación de la cetona $\alpha,\beta$ -insaturada **2**: Obtención de los alcoholes **9a** y **9b**.

La desconjugación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en sistemas de tipo decalina puede llevarse a cabo por desprotonación del carbono  $\gamma$  de la enona con bases fuertes como el *t*-BuOK<sup>32</sup> o el NaOMe<sup>33</sup> o mediante la formación de su acetato de enol<sup>34</sup> o del cetal<sup>35</sup>. Todos estos procedimientos conducen con frecuencia a mezclas de los dos alquenos isoméricos, dependiendo de su estabilidad relativa, y en ocasiones durante el proceso de reprotonación del enolato o de hidrólisis se produce la migración del doble enlace a su posición inicial más estable.

En un principio se intentó la desconjugación de la enona **2** con etilenglicol y *p*-TsOH a reflujo siguiendo el procedimiento descrito por Babler<sup>35</sup>. Sin embargo, este tratamiento condujo al producto de partida inalterado (48%), el cetal **6** (34%) y el cetal **7** (7%).



A la vista de estos resultados se decidió desconjugar el sistema a través del enolato y, sin purificar la cetona  $\beta,\gamma$ -insaturada **8**, proceder a la reducción del grupo carbonilo<sup>36</sup>.



El tratamiento del compuesto **2** con *t*-BuOK en dioxano durante 1,5 horas seguido de reducción directa del extracto crudo de reacción con NaBH<sub>4</sub> en presencia de CaCl<sub>2</sub><sup>37</sup> condujo a una mezcla de la que se separaron por cromatografía de columna los alcoholes epímeros **9a** (46%) y **9b** (25%).

En sus espectros de IR destaca una banda ancha a 3233 cm<sup>-1</sup> (**9a**) y 3351 cm<sup>-1</sup> (**9b**) correspondiente a la tensión del enlace OH, así como la ausencia de la banda de tensión C=O de cetona.

Ambos compuestos presentaron espectros de <sup>13</sup>C RMN en los que no aparece la señal del grupo carbonilo del precursor a 200,1 ppm (s), observándose en cambio una señal de CH unido a oxígeno a 70,4 ppm (C<sub>3</sub>) en **9a** y 69,6 ppm (C<sub>3</sub>) en **9b** que confirma que se ha producido la reducción de la cetona a alcohol. Sendas señales a campo bajo en cada espectro (140,6 ppm (s, C<sub>5</sub>) y 122,6 (d, C<sub>6</sub>) en **9a** y 140,2 (s, C<sub>5</sub>) y 122,1 ppm (d, C<sub>6</sub>) en **9b**) indicaron la permanencia del doble enlace.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del alcohol mayoritario **9a** cabe destacar las señales del protón olefínico H<sub>6</sub> a 5,36  $\delta$  (s ancho) y del protón geminal al alcohol H<sub>3</sub> a 3,98  $\delta$  como un cuadruplete de constante de acoplamiento J = 7,4 Hz, indicando la posición ecuatorial de dicho protón.

En el espectro de **9b** la señal de H<sub>6</sub> aparece a 5,32  $\delta$  (s ancho) y la de H<sub>3</sub> a 3,71  $\delta$  como un multiplete complejo.

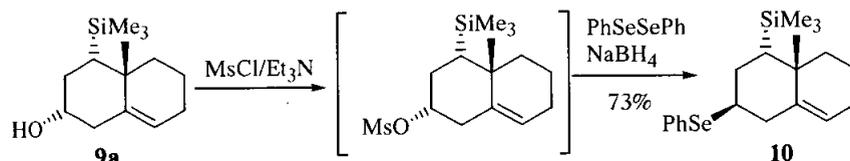
De acuerdo con los valores de desplazamiento químico y la multiplicidad del protón H<sub>3</sub> en ambos alcoholes, se asignó al producto mayoritario la estructura

## Resultados y Discusión.

con el grupo hidroxilo en disposición  $\alpha$  axial y al producto minoritario la de su epímero  $\beta$  ecuatorial.

### Desoxigenación de C<sub>3</sub> del alcohol **9a**: Obtención de **11**.

La desoxigenación del alcohol secundario en C<sub>3</sub> del compuesto **9a** se llevó a cabo en dos pasos mediante hidrogenólisis del enlace C-Se de su fenilselenoderivado **10**.



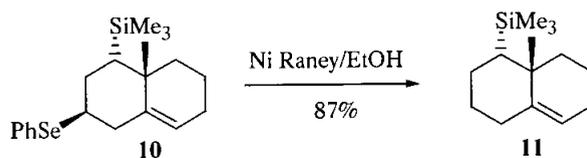
Para la obtención de **10**, el alcohol **9a** se transformó en su mesilato por tratamiento con  $\text{MsCl}$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  y el crudo de reacción resultante se adicionó sobre una disolución de  $\text{PhSe}^-$  generado a partir de  $\text{PhSeSePh}$  y  $\text{NaBH}_4$ <sup>38</sup>. Tras la correspondiente extracción y purificación se obtuvo el fenilselenuro **10** con un rendimiento global del 73%.

La incorporación del grupo fenilselenilo quedó reflejada en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la aparición de dos multipletes a  $7,60 \delta$  (2H) y  $7,29 \delta$  (3H) correspondientes a los protones aromáticos y en el desplazamiento de la señal de  $\text{H}_3$  hacia campos más altos (de  $3,98 \delta$  en **9a** a  $3,33$  (m) en **10**).

Del mismo modo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **10** mostró cuatro señales aromáticas a  $135,4$  ppm (d),  $135,3$  ppm (d),  $128,8$  ppm (d) y  $127,5$  ppm (s) del grupo fenilo y el desplazamiento de la señal de C<sub>3</sub> hasta  $42,3$  ppm (d).

De su espectro de IR cabe destacar la desaparición de la banda de tensión OH sobre  $3233 \text{ cm}^{-1}$ .

La reducción de **10** se llevó a cabo directamente por tratamiento con Ni Raney en etanol<sup>39,40</sup>. Una vez consumido el producto de partida se filtró el catalizador y se purificó la mezcla de reacción, aislándose el compuesto **11** con un rendimiento de 87%.

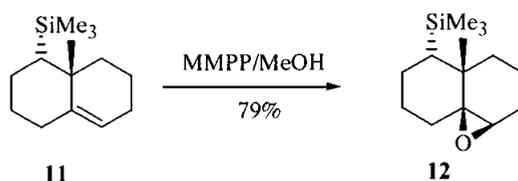


En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se aprecia la desaparición de las señales aromáticas del grupo fenilo y un ligero desplazamiento a campo más alto de la señal de  $\text{H}_6$  de 5,32  $\delta$  en **10** a 5,24  $\delta$  en **11**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **11** presenta 6 señales de  $\text{CH}_2$ , una más que su precursor, y no existen señales en la zona de carbonos aromáticos. Además, se observan dos señales a 192,7 ppm (s) y 119,9 ppm (d) correspondientes al doble enlace  $\text{C}_5\text{-C}_6$ .

### Epoxidación del doble enlace $\Delta^{5,6}$ del compuesto **11**: Obtención de **12**.

Los mejores resultados en la epoxidación de **11** se obtuvieron al emplear MMPP en metanol, aislándose finalmente el epóxido **12** (79%) como único estereoisómero de la reacción.



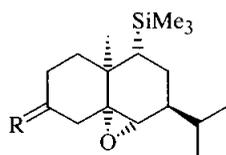
La formación del anillo de oxirano se reflejó claramente en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **12**; las dos señales olefínicas del precursor han sido reemplazadas por dos señales características de carbonos oxiránicos en el producto final, a 64,4 ppm (s,  $\text{C}_5$ ) y 60,5 ppm (d,  $\text{C}_6$ ), y en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN por la aparición de la señal correspondiente a  $\text{H}_6$  adyacente al oxígeno como un singlete ancho a 2,90  $\delta$ .

### 1.1.3. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA **21**.

El objetivo que se abordó a continuación fue la síntesis de dos trimetilsililepoxidecalinas, **13** y **27**, con esqueleto de *nor*-eudesmano, que difieren de **5** y **12**, respectivamente, en la configuración del carbono que soporta el grupo trimetilsililo, además de la existencia del grupo isopropilo en  $\text{C}_7$ .

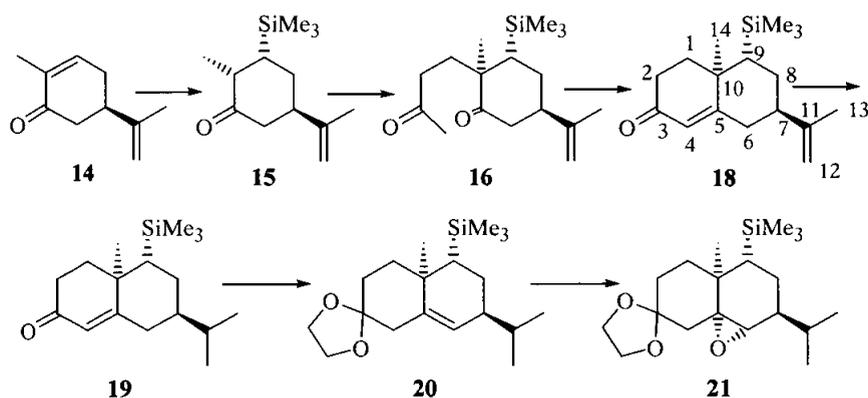
En primer lugar se intentó preparar la decalina **13** que posee el epóxido y el grupo TMS en el mismo anillo de la molécula, a semejanza de la trimetilsililepoxidecalina **5**. Sin embargo, esto no fue posible, por lo que en su lugar se preparó el compuesto **21**, con idénticas características estructurales y estereoquímicas, y se estudió su transposición en medio ácido.

## Resultados y Discusión.



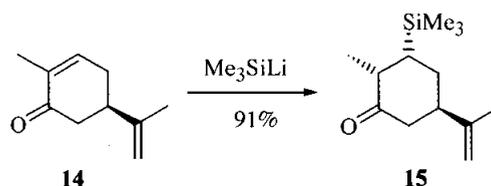
**13** R=H<sub>2</sub>  
**21** R=OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O

La síntesis de **21** a partir de carvona requirió en primer lugar la introducción del grupo trimetilsililo en el carbono  $\beta$  del sistema de enona (el cual constituiría el carbono 9 de la molécula final), seguida de la síntesis del sistema bicíclico por anelación de Robinson con metil vinil cetona, hidrogenación selectiva del doble enlace del grupo isopropenilo, desconjugación del sistema de enona  $\alpha,\beta$ -insaturada a  $\alpha,\gamma$ -insaturada y finalmente la introducción del anillo de oxirano por epoxidación del doble enlace  $\Delta^{5,6}$ , de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



### Adición conjugada del grupo trimetilsililo a la *R*-(-)-carvona: Obtención de **15**.

La primera transformación sobre la *R*-(-)-carvona consistió en la introducción del grupo SiMe<sub>3</sub> en el carbono  $\beta$  del sistema de enona (el cual, como ya se ha comentado, habría de constituir la posición C<sub>9</sub> del esqueleto de eudesmano).



La adición conjugada del grupo trimetilsililo se hizo en el caso de la *R*(-)-carvona por tratamiento con  $\text{Me}_3\text{SiLi}$  en  $\text{THF}^{24}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora, lo cual condujo al *syn* trimetilsilil derivado **15** con un excelente rendimiento (91%).

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **15** destacan la señal característica de un grupo TMS unido a carbono a  $0,00 \delta$ , la desaparición del protón olefínico de la carvona y el desplazamiento a campo más alto ( $1,12 \delta$ , d,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ) de la señal del grupo metilo, todo lo cual indica la formación del enlace C-Si en la posición deseada.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN destacan la señal del grupo TMS a  $-1,0 \text{ ppm}$ , la del carbono cuaternario de cetona saturada a  $213,4 \text{ ppm}$  y la presencia de sólo dos carbonos olefínicos a  $146,7 \text{ ppm}$  (s) y  $110,9 \text{ ppm}$  (t) correspondientes al doble enlace isopropenílico.

En el espectro de IR también se aprecia una banda de carbonilo saturado a  $1708 \text{ cm}^{-1}$ .

Al aumentar la escala de la reacción se observó la formación de pequeñas cantidades del epímero en la posición  $\alpha$  a la cetona, aunque la mezcla se utilizó en el siguiente paso sin separación del isómero minoritario, debido a que ésta transcurre a través de un intermedio de tipo enolato en el que el carbono que soporta el metilo pierde la quiralidad.

### 18. Construcción del esqueleto de *nor*-eudesmano: Obtención de la enona

Una vez introducido el grupo trimetilsililo en la posición deseada, se procedió a la formación del sistema de decalina que constituye el esqueleto básico de los *nor*-eudesmanos.

En un primer intento de formación del sistema bicíclico se ensayó la anelación de Robinson directa del derivado **15** con metil vinil cetona en condiciones de catálisis básica<sup>41</sup>, observándose durante el seguimiento de las reacciones una tendencia de la MVC a dar productos de polimerización y mezclas complejas de reacción. A la vista de estos resultados, se decidió cambiar las condiciones para la anelación de Robinson, llevando a cabo en primer lugar una

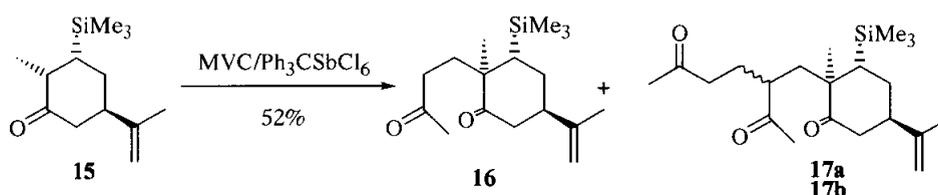
## Resultados y Discusión.

adición de Michael entre el silil enol éter de **15** y metil vinil cetona, empleando como catalizador  $\text{Ph}_3\text{CSbCl}_6$ <sup>42</sup>.

En este punto todos los intentos de preparación del trimetilsilil enol éter de **15** resultaron infructuosos. No obstante, se observó que en presencia de este catalizador la reacción de Michael se producía directamente sobre el derivado de la carvona (**15**) sin necesidad de preparar su silil enol éter.

Aunque se realizaron diversos ensayos variando las condiciones de reacción, nunca pudo prolongarse ésta hasta la desaparición completa del producto de partida debido a la formación de subproductos procedentes de una nueva adición de Michael entre **16** y metil vinil cetona.

Los mejores resultados se observaron cuando la reacción de Michael se llevó a cabo con adición del ácido de Lewis sobre una mezcla de **15** y MVC protegida de la luz y en ausencia de disolvente, prolongando la agitación durante 25 horas a 4°C. Por cromatografía de columna se obtuvo la dicetona **16** con un 52% de rendimiento (72% sobre producto consumido), recuperando un 27% del producto de partida sin reaccionar.

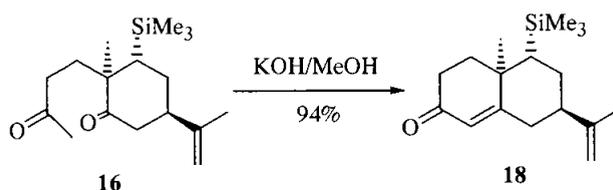


En el espectro de IR del producto **16** se aprecia un ensanchamiento de la banda de tensión del grupo carbonilo a  $1705\text{ cm}^{-1}$ , indicativa de la presencia de dos cetonas saturadas de características similares en la molécula.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN aparecen cuatro señales nuevas, contabilizándose un total de 15. Destacan la aparición de dos señales asignables a carbonilos de cetona a 215,2 (s) y 208,2 (s) ppm y una señal de carbono cuaternario alifático a 49,8 ppm correspondiente a  $\text{C}_{10}$ .

Del espectro de  $^1\text{H}$  RMN destaca la presencia de tres singletes a 2,10  $\delta$ , 1,70  $\delta$  y 1,08  $\delta$  que se corresponden con los tres metilos presentes en la molécula.

La condensación aldólica de la dicetona **16** se llevó a cabo por agitación a temperatura ambiente en una disolución metanólica 1M de  $\text{KOH}$ <sup>41</sup> durante 8 horas. La enona **18** se obtuvo con un rendimiento del 94%.



Del espectro de IR destaca la banda intensa a  $1674\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a una cetona conjugada.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **18** se observan sólo dos señales asignables a metilo correspondientes a  $\text{H}_{13}$  y  $\text{H}_{14}$ . También cabe destacar un singlete ancho a  $5,73\ \delta$  que integra un protón de tipo olefinico.

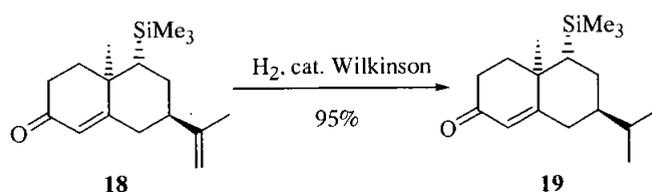
El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirma la presencia de una agrupación carbonílica  $\alpha,\beta$ -insaturada integrada en un sistema de tipo decalina con tres señales a campo bajo correspondientes a  $\text{C}_3$  (s,  $199,0\text{ ppm}$ ),  $\text{C}_4$  (d,  $124,9\text{ ppm}$ ) y  $\text{C}_5$  (s,  $171,1\text{ ppm}$ ).

La estereoquímica de **18** se estableció mediante experimentos de NOE. Así, el protón  $\text{H}_9$  ( $0,91\ \delta$ , dd,  $J = 4,1; 12,5\text{ Hz}$ ) dio NOE con uno de los protones  $\text{H}_{12}$  ( $4,73\ \delta$ ) cuya orientación  $\beta$  viene fijada por el producto de partida, determinando la disposición  $\alpha$  del sustituyente TMS, y el metilo  $\text{H}_{14}$  mostró NOE con el TMS ( $0,08\ \delta$ ), con  $\text{H}_{6\alpha}$  ( $2,65\ \delta$ , ddd,  $J = 2,1; 6,3; 9,0$ ) y con  $\text{H}_7$  ( $2,57\text{-}2,46\ \delta$ , m) cuya disposición  $\alpha$  también viene fijada por la estereoquímica del producto de partida.

#### Hidrogenación del doble enlace $\Delta^{11,12}$ de **18**: Obtención de **19**.

Tras obtener el sistema bicíclico se procedió a la reducción selectiva del doble enlace de la cadena isopropenilica. La elección del método adecuado se realizó considerando la necesidad de no afectar al doble enlace  $\Delta^{4,5}$ , por lo que se recurrió al empleo del catalizador de Wilkinson, un complejo de rodio ( $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3\text{RhCl}$ ) que es capaz de diferenciar entre dobles enlaces según su sustitución<sup>11</sup>.

La hidrogenación selectiva del doble enlace  $\Delta^{11,12}$  de **18** con el catalizador de Wilkinson en benceno<sup>11</sup>, bajo atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente, requirió de 3 horas y media de reacción, tras las cuales se concentró el disolvente a presión reducida y se separó el catalizador por cromatografía sobre sílice, obteniéndose el producto monohidrogenado **19** con un rendimiento del 95%.



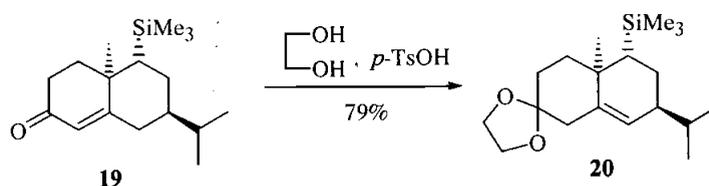
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN la hidrogenación del doble enlace de la cadena isopropenilica se refleja principalmente en la aparición de dos señales, integrando tres protones cada una, a 0,86  $\delta$  (d,  $J = 6,3$  Hz) y 0,81  $\delta$  (d,  $J = 6,6$  Hz) correspondientes a  $\text{H}_{12}$  y  $\text{H}_{13}$ . El doble enlace  $\Delta^{4,5}$  se mantiene inalterado tal como se pone de manifiesto por la aparición de una señal en la zona de protones olefínicos a 5,64  $\delta$  (s,  $\text{H}_4$ ).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto **19** sólo se observan dos señales en la zona de carbonos olefínicos, a 124,9 (d) y 171,1 (s) ppm, correspondientes a  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  respectivamente, así como tres señales de metilo alifático a 20,4, 20,6 y 20,7 ppm correspondientes a  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$  y  $\text{C}_{14}$ .

#### Desconjugación de la cetona $\alpha,\beta$ -insaturada **19**: Obtención de **20**.

En un primer intento se abordó la migración del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  del compuesto **19** hacia la posición  $\Delta^{5,6}$  siguiendo un método similar al descrito anteriormente para la obtención del compuesto **9a**. Sin embargo, en este caso al tratar la enona **19** con *t*-BuOK en DMSO y reducir el crudo de reacción resultante con  $\text{NaBH}_4$ , se obtuvo una mezcla de reacción muy compleja.

Sí fue posible, en cambio, la desconjugación del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado mediante la formación del correspondiente cetal en  $\text{C}_3$  por tratamiento de **19** con etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de benceno<sup>35</sup>, con lo que se obtuvo el cetal **20** con un rendimiento del 79%, recuperándose un 18% de producto de partida.



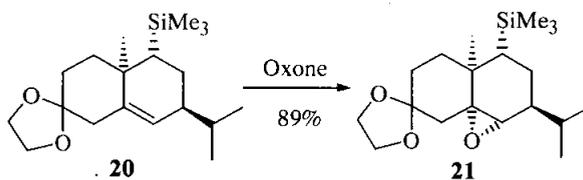
En el espectro de IR de **20** destacó principalmente la ausencia de la banda de tensión característica de grupo carbonilo.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostró una señal ancha a 3,90  $\delta$  (4H) correspondiente a los protones del etilencetal. También cabe destacar el desplazamiento a campo alto que experimentó el protón olefínico, que aparece como un singlete ancho a 5,39  $\delta$ .

Por su parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se contabilizaron 16 señales de las que cabe destacar la de  $\text{C}_3$  a 109,3 ppm (s) y la señal a 64,1 ppm (t) correspondiente al etileno de la agrupación cetálica.

### Epoxidación del doble enlace $\Delta^{5,6}$ de **20**: Obtención de **21**.

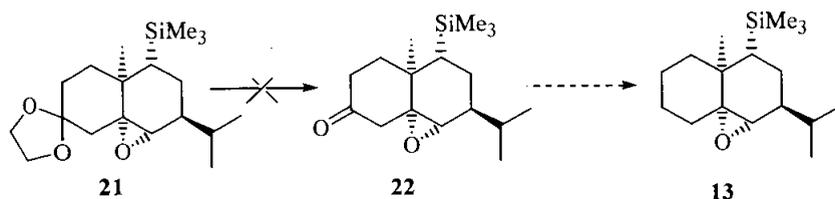
Una vez conseguida la migración del doble enlace hacia el anillo B, se procedió a su epoxidación. De entre los diversos agentes epoxidantes ensayados los mejores resultados se obtuvieron cuando el cetal **20** se trató con acetona-Oxone<sup>®39</sup> a 0°C, conduciendo exclusivamente al epóxido con estereoquímica  $\alpha$  **21** con un rendimiento del 89%, y sin que se detectase en ninguno de los ensayos realizados la presencia del epóxido  $\beta$ .



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN no se apreciaron señales a campo bajo propias de protones olefínicos, aunque sí se observó en cambio un singlete a 2,97  $\delta$  correspondiente al protón  $\text{H}_6$  geminal a la función oxigenada.

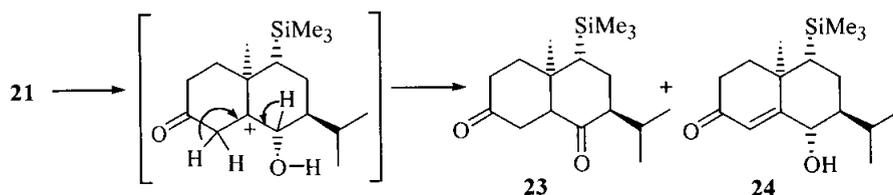
La epoxidación del doble enlace se pone de manifiesto en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN por la aparición de dos señales a 66,3 ppm (d,  $\text{C}_6$ ) y 63,2 ppm (s,  $\text{C}_5$ ) correspondientes a los carbonos del anillo de oxirano. La estereoquímica  $\alpha$  del epóxido se asignó considerando el elevado impedimento estérico que el grupo isopropilo axial en  $\text{C}_7$  impone al ataque del reactivo epoxidante por la cara  $\beta$  de la molécula.

A continuación se consideró la posibilidad de realizar la hidrólisis del cetal **21** para obtener la epoxicetona **22**, a partir de la cual se hubiera podido preparar **13**.



La desprotección de cetales para dar las correspondientes cetonas generalmente se lleva a cabo por hidrólisis ácida en medio acuoso<sup>43</sup>, aunque también se han desarrollado otros procedimientos más suaves, compatibles con la presencia de grupos funcionales sensibles al medio ácido, que se basan en el uso de metales de transición o ácidos de Lewis<sup>44</sup>, montmorillonita K-10<sup>45</sup>, DDQ<sup>46a,b</sup>, CAN<sup>47</sup>, tiourea<sup>48</sup>, reactivos de fósforo<sup>49</sup> o sílice<sup>50</sup>, métodos oxidativos<sup>46</sup>, etc.

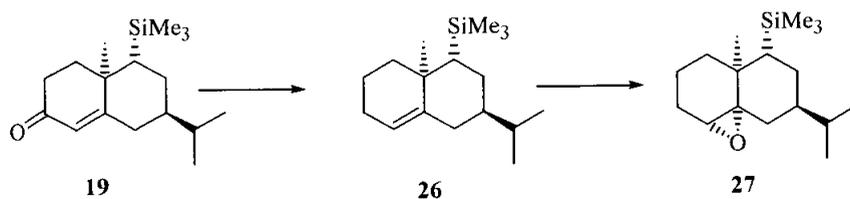
Todos los intentos de hidrólisis del epoxicetal **21** condujeron al producto de partida inalterado o a la apertura del anillo de oxirano para dar la dicetona **23** o el cetoalcohol **24**, no siendo posible en ninguno de los casos la obtención del compuesto **22**, ni por lo tanto, la de **13**.



#### 1.1.4. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA **27**.

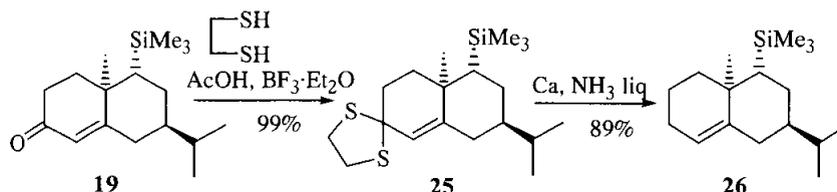
El cuarto objetivo que se planteó fue la síntesis de la trimetilsililepoxidocalina **27** que, como ya se señaló en la introducción del apartado 1.3, se diferencia de **12** en la configuración del carbono que soporta el grupo trimetilsililo.

La síntesis del compuesto **27** en el que el epóxido y el grupo trimetilsililo se encuentran en diferentes anillos, se completó a partir de la enona **19** por reducción del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado y epoxidación del alqueno resultante.



**Desoxigenación del grupo carbonilo de 19: Obtención de 26.**

La reducción del grupo carbonilo se realizó en las mismas condiciones utilizadas en la síntesis de **4** a partir de **2**: primero se trató **19** con exceso de etanoditiol en ácido acético glacial y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como catalizador<sup>27</sup> para dar el correspondiente tiocetal **25** con un rendimiento del 99%, el cual fue reducido con calcio en amoníaco líquido<sup>31</sup> para dar el alqueno **26** (89%).

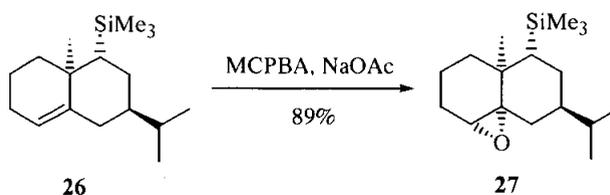


Del análisis espectroscópico de **25** cabe destacar la ausencia de bandas de tensión CO en el IR; el multiplete entre 3,18 y 3,39  $\delta$  (4H) característico del grupo etileno unido a dos átomos de azufre en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN y el desplazamiento de la señal de  $\text{C}_3$  a campo alto, hasta 65,8 ppm, unido a la presencia de dos señales adicionales de tipo  $\text{CH}_2$  a 39,4 y 39,7 ppm pertenecientes al tiocetal, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN.

El alqueno **26** da un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN constituido por 15 señales entre las cuales cabe destacar una nueva de tipo  $\text{CH}_2$  correspondiente a  $\text{C}_3$  que aparece a 25,7 ppm. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se aprecia un ensanchamiento de la señal de  $\text{H}_4$  a 5,19  $\delta$  (m) como consecuencia del acoplamiento con dos protones vecinales.

**Epoxidación del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  de 26: Obtención de 27.**

La epoxidación del alqueno **26** con MCPBA en  $\text{CHCl}_3$  en presencia de NaOAc a temperatura ambiente, condujo al epóxido con estereoquímica  $\alpha$  **27** como único producto (89%).



## Resultados y Discusión.

Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN no muestra ninguna señal en la zona de protones olefínicos, apareciendo la señal de  $\text{H}_4$  a  $2,93 \delta$  (t ancho,  $J = 2,6 \text{ Hz}$ ), como corresponde a un CH de anillo oxiránico.

La formación del epóxido se refleja en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en las dos señales características de carbonos unidos a oxígeno a  $62,2 \text{ ppm}$  (d) y  $63,0 \text{ ppm}$  (s) correspondientes a  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  respectivamente.

Le estereoquímica  $\alpha$  del epóxido se asignó teniendo en cuenta el impedimento estérico que el grupo isopropilo  $\beta$ -axial en  $\text{C}_7$  impone al ataque del reactivo por la cara  $\beta$  de la molécula, de acuerdo con antecedentes bibliográficos<sup>14</sup>. Además, su estructura se confirmó por vía química mediante una síntesis alternativa a partir del compuesto **28b** y por comparación de los productos de transposición de **27** y **32**.

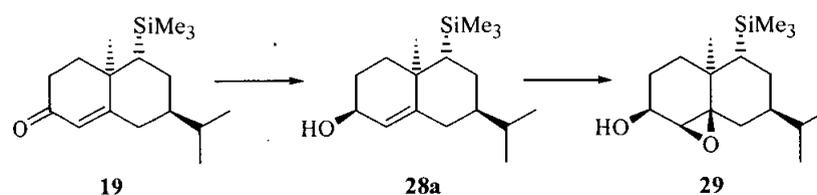
### 1.1.5. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA **32**.

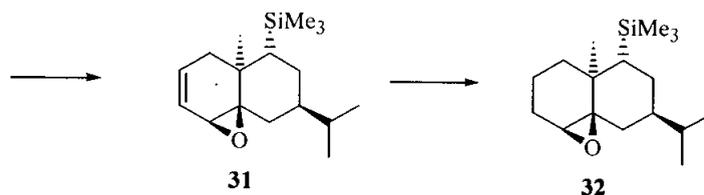
Continuando con el esqueleto de *nor*-eudesmano, el siguiente objetivo que se planteó fue la síntesis de la trimetilsililepoxidecalina **32**, la cual se diferencia de la anterior (**27**) en la estereoquímica del anillo de oxirano, que ahora se encuentra en la cara  $\beta$  de la molécula.

Inicialmente se intentó obtener **32** a partir del alqueno **26** por métodos de epoxidación indirecta a través de la formación de halohidrin<sup>51</sup> u oxidación del doble enlace con  $\text{PhSeCl}/\text{H}_2\text{O}$ <sup>52a</sup>,  $\text{PhSeO}_2\text{H}/\text{H}_3\text{PO}_4$ <sup>52b</sup>, etc. Estos ensayos resultaron estériles, lo que obligó al planteamiento de una ruta alternativa que permitiera la epoxidación del alqueno por la cara más impedida de la molécula.

Se consideró la posibilidad de llevar a cabo la epoxidación del doble enlace  $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$  dirigida por un grupo hidroxilo alílico, ya que es conocido que éstos pueden ejercer un efecto director *cis* en la epoxidación de alquenos<sup>53</sup>.

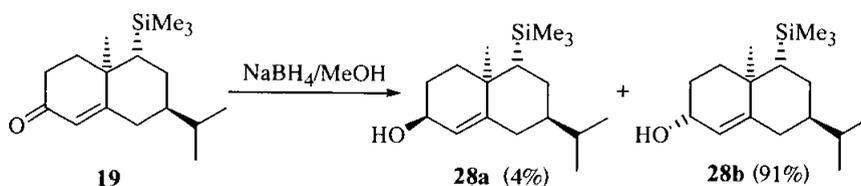
De acuerdo con esta idea, el alcohol **28a** obtenido por reducción del grupo carbonilo de la enona **19**, con un grupo hidroxilo  $\beta$  en el carbono  $\text{C}_3$ , debería permitir la epoxidación estereoselectiva del alqueno por la cara  $\beta$  de la molécula y una reducción posterior de la función hidroxílica conduciría al  $\beta$ -epóxido **32**.





### Reducción del grupo carbonilo de 19: Obtención de 28a.

El tratamiento de **19** con  $\text{NaBH}_4$  en MeOH a  $0^\circ\text{C}$  dio como producto mayoritario (91%) el alcohol **28b**, resultante del ataque del hidruro por la cara  $\beta$ , y tan solo un 4% del epímero  $\beta$  deseado, como consecuencia del impedimento estérico que el grupo metilo ejerce en la cara  $\alpha$  del grupo carbonilo.



El empleo de otros agentes reductores como el  $\text{LiBH}_4$  o el L-Selectride<sup>54</sup>, que en la mayoría de los casos suelen invertir la orientación del ataque del hidruro, condujo a resultados similares, no siendo posible obtener de forma mayoritaria el alcohol deseado **28a**.

Los espectros de IR de los dos alcoholes muestran una banda ancha de tensión OH entre  $3100$  y  $3250\text{ cm}^{-1}$  y la desaparición de la banda de tensión CO de la cetona de partida.

La reducción del grupo carbonilo en  $\text{C}_3$  se reflejó en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN tanto de **28a** como de **28b** en el desplazamiento de la señal correspondiente a dicho carbono de  $199,0\text{ ppm}$  (s) en **19** a  $64,0\text{ ppm}$  (d) en **28a** y  $67,8\text{ ppm}$  (d) en **28b**, con el consecuente cambio de multiplicidad.

La variación más significativa que se observa en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN es la aparición de la señal del protón  $\text{H}_3$  como un singlete ancho a  $3,98\text{ }\delta$  en **28a** y como un triplete ancho ( $J = 7,0\text{ Hz}$ ) a  $4,15\text{ }\delta$  en **28b**.

La estereoquímica de **28a** y **28b** fue asignada en base a las diferencias de multiplicidad de las señales del protón  $\text{H}_3$ . Así, la forma de la señal  $\text{H}_3$  en **28a** con un valor de  $\omega_{1/2} = 9,6$  es característico de un protón  $\alpha$ -ecuatorial, mientras que el

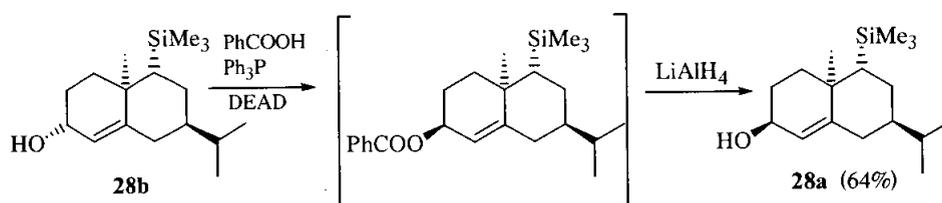
tripleto con  $J = 7,0$  Hz correspondiente a  $H_3$  en **28b** es característico de un protón  $\beta$ -axial.

#### Epimerización del carbono $C_3$ de **28b**: Obtención de **28a**.

Dado que el alcohol **28a** que es el que tiene la configuración en  $C_3$  adecuada para preparar el epóxido **29** se obtenía como producto minoritario en la reducción de **19**, se decidió prepararlo por inversión del alcohol mayoritario **28b**.

Uno de los procedimientos más habituales de inversión de la configuración de alcoholes secundarios es la reacción de Mitsunobu<sup>55a</sup>, que implica el tratamiento del alcohol con un ácido carboxílico, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y  $Ph_3P$  para dar, a través de un proceso de tipo  $S_N^2$ , el éster del alcohol invertido<sup>55b</sup>. La posterior hidrólisis o reducción del éster obtenido permite liberar el alcohol con la configuración invertida.

Para la inversión del carbono  $C_3$  se hizo reaccionar el alcohol **28b** con  $PhCOOH$ ,  $Ph_3P$  y DEAD en THF a  $0^\circ C$ <sup>56</sup> en las condiciones habituales de la reacción de Mitsunobu, y el producto así obtenido se sometió directamente a un tratamiento reductivo con  $LiAlH_4$  en THF a  $0^\circ C$  que condujo al alcohol **28a** con un rendimiento global del 64%.



Los espectros del alcohol así obtenido coincidieron con los del alcohol minoritario resultante de la reducción de la cetona **19** con  $NaBH_4$ .

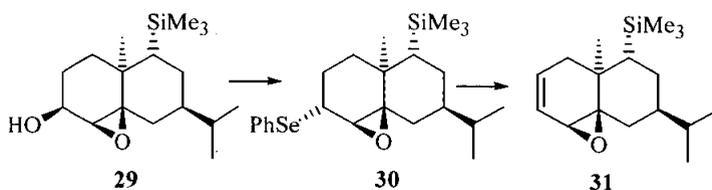
#### Epoxidación del doble enlace $\Delta^{3,4}$ de **28a**: Obtención de **29**.

La presencia de un alcohol alílico suele dirigir la epoxidación del doble enlace con hidroperóxidos alquílicos, obteniéndose mayoritariamente el epóxido con estereoquímica *cis* respecto al grupo hidroxilo<sup>57</sup>. La estereoselectividad de la reacción puede incrementarse cuando es catalizada por complejos de metales de transición tales como el  $VO(acac)_2$ <sup>58a</sup>, el  $Mo(CO)_6$ <sup>58a</sup> o el  $Ti(i-PrO)_4$ <sup>58b</sup>.

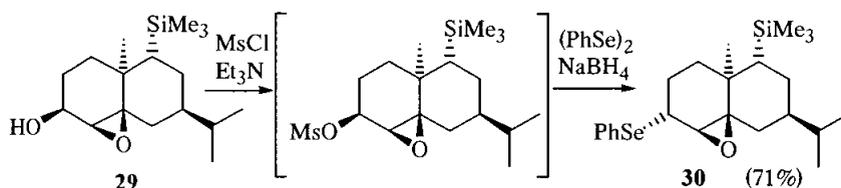


## Resultados y Discusión.

Considerando estos antecedentes, la presencia en **29** de un anillo de oxirano en  $\alpha$  al alcohol desaconsejó la utilización de cualquiera de los métodos anteriores, por lo que la transformación del epoxialcohol **29** en **32** se llevó a cabo por eliminación del alcohol a través del seleniuro **30** para dar un doble enlace entre C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> e hidrogenación del mismo.



Así pues, el epoxialcohol **29** se transformó en el correspondiente mesilato por tratamiento con trietilamina y cloruro de mesilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -10°C, y el crudo de reacción obtenido tras el proceso de extracción se adicionó sobre una disolución de PhSe<sup>-</sup> generado a partir de PhSeSePh y NaBH<sub>4</sub><sup>38</sup> en DMF. De esta forma se obtuvo el seleniuro **30** con un rendimiento global del 71% para los dos pasos.

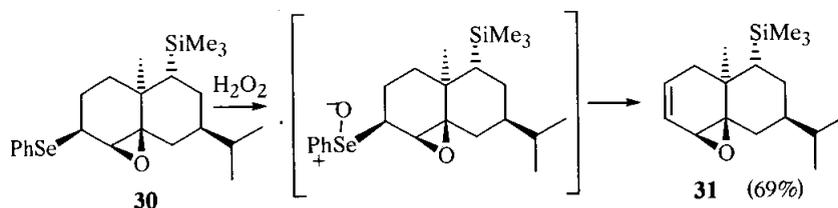


En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **30** se pone de manifiesto la sustitución del grupo hidroxilo por PhSe en el desplazamiento hacia campo alto de la señal del protón H<sub>3</sub>, que aparece como un triplete a 3,50 δ (1H, J = 9,5 Hz) y por la presencia de sendos multipletes a 7,25 δ y 7,55 δ correspondientes a los protones del anillo aromático.

La oxidación de seleniuros a selenóxidos puede llevarse a cabo por tratamiento de distintos agentes oxidantes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MCPBA, NaIO<sub>4</sub>, etc.)<sup>63</sup> siendo el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> el más utilizado. El selenóxido formado elimina fácilmente ácido fenilselenénico a temperatura ambiente, viéndose favorecida la formación del alqueno menos sustituido<sup>64</sup>.

Del tratamiento del fenilseleniuro **30** con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0°C y posterior eliminación del selenóxido a temperatura ambiente se obtuvo el epoxialqueno **31**

con un rendimiento del 69%, no observándose productos de la eliminación hacia C<sub>4</sub>.



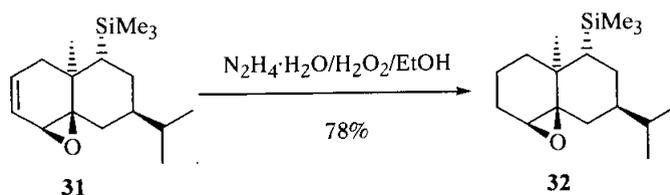
El espectro de <sup>1</sup>H RMN de **31** presenta sendos multipletes a 5,70 δ y 5,85 δ, integrando un protón cada uno, que corresponden a los protones olefinicos H<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>. Así mismo, H<sub>4</sub> aparece como un doble doblete a 2,85 δ (J = 1,9; 4,0 Hz).

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN aparecen dos señales a 131,3 ppm (d) y 123,3 ppm (d) correspondientes a los carbonos olefinicos C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>. También se observan dos señales propias de carbonos unidos a oxígeno a 67,0 ppm (s, C<sub>5</sub>) y 54,1 ppm (d, C<sub>4</sub>) que corresponden a los dos carbonos que soportan el anillo oxiránico.

### Hidrogenación del doble enlace Δ<sup>2,3</sup> de **31**: Obtención de **32**.

A continuación se llevó a cabo la reducción del doble enlace. Los primeros intentos de hidrogenación catalítica con Pd/C y con el catalizador de Wilkinson condujeron al producto de hidrogenólisis del enlace C-O alílico. No obstante, fue posible llevar a cabo la hidrogenación del doble enlace utilizando diimina. Este reactivo presenta una gran especificidad por el sustrato, permitiendo la hidrogenación selectiva de enlaces múltiples simétricos del tipo -C=C-, -N=N- en presencia de otras funciones como epóxidos, hidroperóxidos, tioles, nitrilos, sulfonatos, etc<sup>65,66</sup>.

La hidrogenación del epoxialqueno **31** con diimina, generada a partir de N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en etanol a 0°C<sup>67</sup>, condujo con un rendimiento del 78% a un sólido blanco que fue identificado como el epóxido **32** en base a sus datos espectroscópicos.



## Resultados y Discusión.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN presentó un singlete ancho a 2,72  $\delta$  correspondiente al protón  $\text{H}_4$  unido al anillo oxiránico y ausencia de señales en la zona de protones olefínicos a campo bajo, indicando la hidrogenación del doble enlace entre las posiciones 2 y 3.

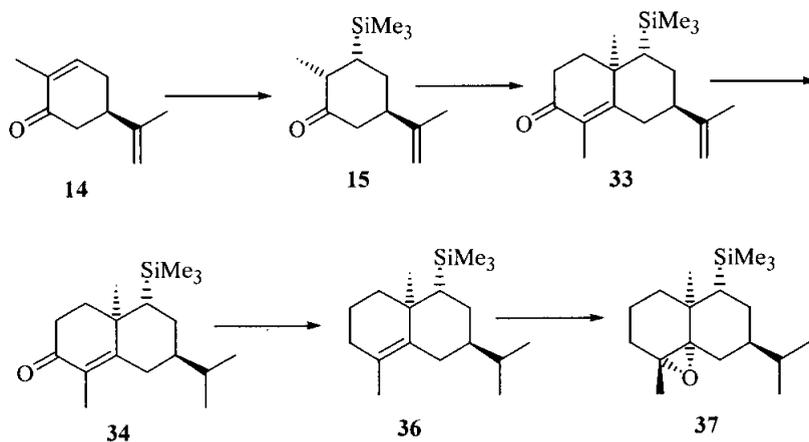
El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirmó estos resultados con la sustitución de las dos señales de carbonos dobles a campo bajo del precursor (a 131,3 y 123,3 ppm,  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_3$ ) por sendos carbonos tripletes a campo alto (25,6 ppm ( $\text{C}_3$ ) y 15,6 ppm ( $\text{C}_2$ )) y la presencia de dos señales de carbono unido a oxígeno a 65,6 ppm (s,  $\text{C}_5$ ) y 58,9 ppm (d,  $\text{C}_4$ ).

### 1.1.6. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 37.

El objetivo que se marcó a continuación fue la síntesis de dos sililepoxidecalinas (**37** y **43**) con esqueleto de eudesmano.

Ambos productos son, desde el punto de vista de la posición relativa y la estereoquímica de los distintos grupos, idénticos a **27**, diferenciándose únicamente en el grupo metilo  $\text{C}_{15}$ . **37** y **43** se diferencian entre sí en la estructura del grupo sililo: trimetilsililo en el caso de **37** y fenildimetilsililo en el caso de **43**.

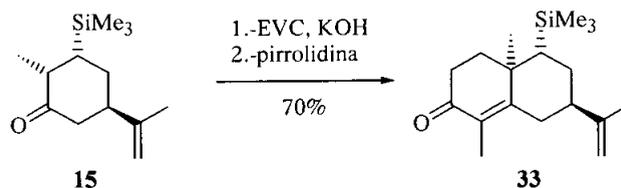
El compuesto **37** se preparó a partir de carvona siguiendo una secuencia similar a la descrita para **27**, utilizando etil vinil cetona en la anelación de Robinson.



**Construcción del esqueleto de eudesmano: Obtención de la enona 33.**

Para la formación del esqueleto de eudesmano se sometió el compuesto **15** obtenido en el apartado 1.3 a una reacción de anelación de Robinson con EVC<sup>68</sup>.

Las condiciones de reacción que proporcionaron los mejores resultados consistieron en su tratamiento con EVC y KOH en metanol a reflujo durante 16 horas, seguido de un reflujo adicional de 1,5 h del crudo de reacción con pirrolidina en benceno. Se obtuvo así la enona **33** con un rendimiento del 70%.



En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **33** destacan la presencia de tres singletes asignables a sendos metilos, dos de ellos a 1,75 δ (H<sub>15</sub>) y 1,63 δ (H<sub>13</sub>) unidos a carbonos olefínicos y un tercero a 1,21 δ (H<sub>14</sub>) unido a un carbono cuaternario alifático, indicando que la reacción de Robinson transcurrió como se esperaba a través del enolato más sustituido.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN la cetona α,β-insaturada se aprecia claramente en las señales de tres carbonos cuaternarios situadas a campo bajo, a 197,8 ppm (C<sub>3</sub>), 164,0 (C<sub>5</sub>) y 127,7 ppm (C<sub>4</sub>).

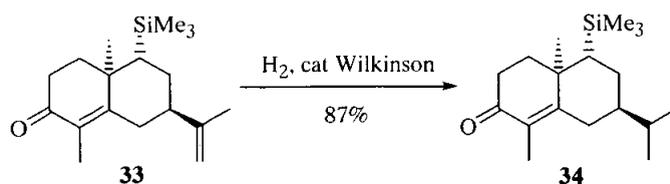
En el espectro de IR la banda estrecha a 1660 cm<sup>-1</sup> denota la presencia de un carbonilo α,β-insaturado en la molécula.

La estereoquímica del compuesto **33** se determinó en base a experimentos de NOE. Así, el protón H<sub>9</sub> (0,91 δ, dd, J = 3,2; 13,6 Hz) mostró NOE con uno de los protones H<sub>12</sub> (4,51 δ) cuya disposición β viene fijada por el producto de partida, quedando fijada la orientación α del sustituyente TMS, mientras que el metilo H<sub>14</sub> (1,21 δ, s) dio NOE con el TMS (0,03 δ) y con el protón H<sub>6α</sub> (2,34-2,30 δ, m).

**Hidrogenación del doble enlace Δ<sup>11,12</sup> de 33: Obtención de 34.**

La hidrogenación del doble enlace isopropenílico de **33** con el catalizador de Wilkinson condujo al compuesto de monohidrogenación **34** con un rendimiento del 87%.

## Resultados y Discusión.

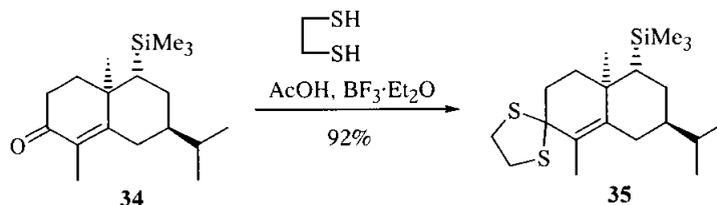


En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observaron dos dobletes a 0,94  $\delta$  ( $J = 6,4$  Hz) y 0,82  $\delta$  ( $J = 6,0$  Hz), que integran tres protones cada uno, correspondientes a  $\text{H}_{12}$  y  $\text{H}_{13}$  respectivamente.

En la zona de carbonos olefínicos del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN sólo se observan dos señales a 124,9 ppm ( $\text{C}_4$ , s) y 171,1 ppm ( $\text{C}_5$ , s) asignables al doble enlace  $\text{C}_4\text{-C}_5$ . También se observa una señal a 199,0 ppm correspondiente a un carbonilo de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

### Desoxigenación reductiva del grupo carbonilo de 34: Obtención de 36.

La reducción del grupo carbonilo en  $\text{C}_3$  en el compuesto **34** se realizó, al igual que en el caso de **19**, por desulfuración de su tiocetal **35**.

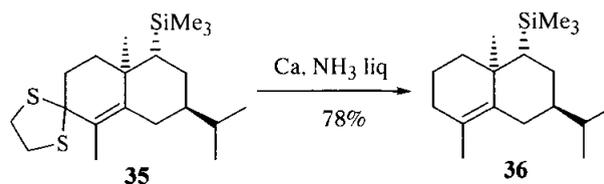


La reacción de la enona **34** con un exceso de etanoditiol en ácido acético glacial, catalizada por  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ <sup>27</sup>, dio el tiocetal **35** con buen rendimiento (92 %).

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **35** presentó un multiplete a 3,32  $\delta$ , integrando cuatro protones, característico de un grupo etilenditio.

La desaparición del grupo carbonilo también se vio reflejada en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, en el que se contabilizaron 17 señales. Una de ellas, a 39,8 ppm ( $\text{CH}_2$ ), engloba a los dos metilenos del tiocetal, mientras que otra a 72,6 ppm (s) se asignó a  $\text{C}_3$ .

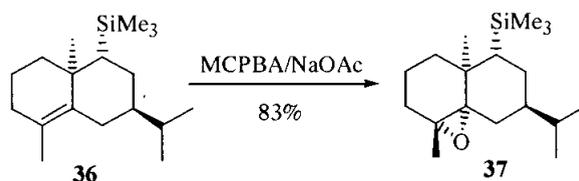
La desulfuración del tiocetal **35** se realizó con calcio a reflujo de amoníaco<sup>31</sup> empleando éter como codisolvente y condujo al compuesto **36** con un rendimiento del 78 %.



El cambio de la funcionalidad sobre el carbono C<sub>3</sub> conlleva un desplazamiento de la señal del metilo H<sub>15</sub> hacia campos más altos en el espectro de <sup>1</sup>H RMN (de 1,89 δ a 1,60 δ) y la desaparición del correspondiente carbono cuaternario en el espectro de <sup>13</sup>C RMN, que se transforma en un metileno que aparece a 28,7 ppm.

#### Epoxidación del doble enlace Δ<sup>4,5</sup> de **36**: Obtención de **37**.

La epoxidación de **36** se llevó a cabo por tratamiento con MCPBA en CHCl<sub>3</sub> en presencia de NaOAc y a 0°C, dando origen exclusivamente al α-epóxido **37** con un rendimiento del 83 %.

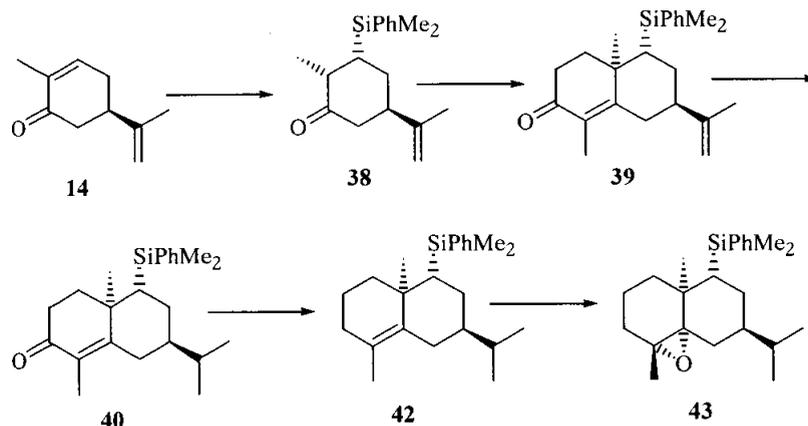


La formación del anillo de oxirano queda de manifiesto en el espectro de <sup>13</sup>C RMN por la ausencia de señales de carbonos olefínicos que son sustituidas por dos señales a 68,3 (s) y 65,0 (s) ppm correspondientes a los dos carbonos C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> unidos a oxígeno, y en el espectro de <sup>1</sup>H RMN por el desplazamiento a campos más altos que sufre la señal de H<sub>15</sub>, que pasa de 1,58 δ en **36** a 1,26 δ en **37**.

La estereoquímica α del epóxido se asignó suponiendo una aproximación del reactivo epoxidante por la cara α de la molécula similar a la que se produce en el compuesto análogo **26**.

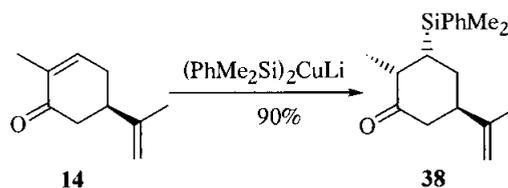
### 1.1.7. SÍNTESIS DE LA FENILDIMETILSILILEPOXIDECALINA 43.

Por último, siguiendo una secuencia similar a la de la síntesis de **37** se preparó su análogo **43**, que presenta un grupo fenildimetilsililo en el carbono C<sub>9</sub> en lugar del grupo trimetilsililo.



#### Adición conjugada del grupo fenildimetilsililo a *R*-(-)-carvona: Obtención de **38**.

La síntesis del fenildimetilsilil derivado **38** se realizó, siguiendo el procedimiento descrito por Taber y col.<sup>69</sup> para este mismo compuesto, por tratamiento con  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuLi}$ , obteniéndose con un rendimiento del 90% una mezcla 5:1 de los isómeros *syn* y *anti* que se empleó en la siguiente reacción sin necesidad de separar.



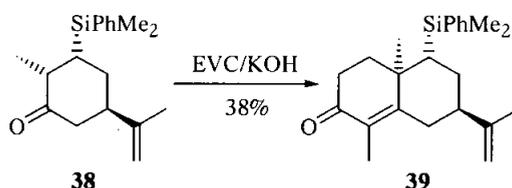
El producto **38** presentó características espectroscópicas similares a las del compuesto **15**, destacando en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN las señales del anillo aromático a 7,60  $\delta$  (2H, m) y 7,34  $\delta$  (3H, m) así como los dos metilos unidos a

silicio que aparecen a 0,32 y 0,31 $\delta$  que indican la incorporación del grupo fenildimetilsililo a la molécula de carvona.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan las 4 señales en la zona de carbonos aromáticos, a 136,6 ppm (d), 129,0 ppm (d), 127,8 ppm (d) y 127,6 ppm (s), del anillo de benceno monosustituido y dos señales a -2,6 ppm (q) y -3,1 ppm (q) de los metilos unidos a silicio. También aparecen dos señales del doble enlace del grupo isopropenilo a 146,6 ppm (s) y 115,5 ppm (t) además de la señal del carbonilo de cetona saturada a 214,3 ppm (s).

### Construcción del esqueleto de eudesmano: Obtención de la enona **39**.

El compuesto **38** resultó ser muy sensible a las condiciones básicas de la reacción de anelación de Robinson con EVC, por lo que ésta debió llevarse a cabo en condiciones de total ausencia de oxígeno, bajo atmósfera de helio y con los disolventes previamente desgasificados. De este modo tras un calentamiento a reflujo de 6,5 horas en MeOH con EVC y KOH se obtuvo directamente el producto **39** con un rendimiento del 38% (52% sobre producto de partida consumido). Esta disminución en el rendimiento de la reacción con respecto al caso de la enona **33** se debe probablemente al aumento del impedimento estérico en las proximidades del centro de reacción.

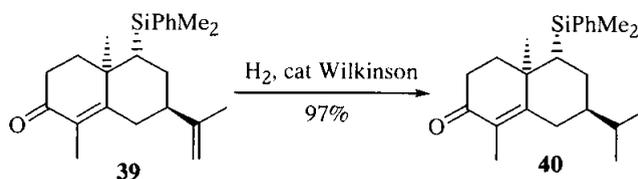


En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan 5 señales adicionales con respecto al producto **38**, dos de ellas correspondientes a dos carbonos cuaternarios olefinicos (a 164,3 y 139,6 ppm) y una tercera asignable a un carbonilo de cetona conjugada (a 198,3 ppm), confirmando que la anelación de Robinson ha tenido lugar por las posiciones adecuadas.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se aprecia que el metilo  $\text{H}_{14}$  se presenta como un singlete a 1,22  $\delta$  indicando que la reacción de anelación transcurre a través del enolato más sustituido. Además, aparece una nueva señal a 1,43  $\delta$  de los protones  $\text{H}_{15}$  del metilo procedente del fragmento de EVC.

### Hidrogenación del doble enlace $\Delta^{11,12}$ de **39**: Obtención de **40**.

La hidrogenación en presencia del catalizador de Wilkinson del doble enlace disustituido  $\Delta^{11,12}$  de **39** permitió obtener **40** con un rendimiento del 97%.

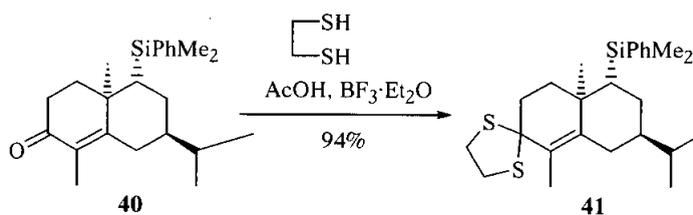


El espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostró dos dobletes a 0,88  $\delta$  ( $J = 8,0$  Hz) y 0,56  $\delta$  ( $J = 8,0$  Hz) correspondientes a los dos metilos del grupo isopropilo, no apreciándose ninguna señal de protón olefínico. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN aparecieron señales a 27,1  $\delta$  (d,  $\text{C}_{11}$ ) y 20,1 y 21,9  $\delta$  (q,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ).

### Desoxigenación del grupo carbonilo de **40**: Obtención de **42**.

Tras la hidrogenación del doble enlace de la cadena isopropenilica, se procedió a la reducción del grupo carbonilo del compuesto **40** por desulfuración de su tiocetal **41**.

Mediante reacción de **40** con un exceso de etanoditiol en ácido acético glacial, utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como catalizador<sup>27</sup>, se obtuvo el tiocetal **41** con un rendimiento de 94%.

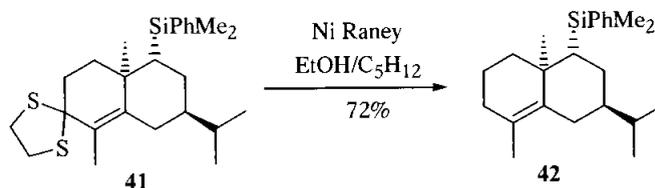


El espectro de IR de **41** mostró la formación del tiocetal en la desaparición de la banda de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada a 1662  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **41** presenta un multiplete entre 3,31  $\delta$ , que integra cuatro protones, característico de la agrupación tiocetálica, mientras que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **41** se aprecia la señal de un carbono cuaternario a 72,5

ppm propia de un carbono unido a dos átomos de azufre ( $C_3$ ) y las dos señales a 39,8 y 40,0 ppm de los metilenos del tiocetal.

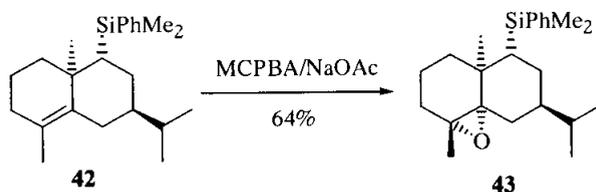
Para llevar a cabo la desulfuración del tiocetal **41** la presencia de un anillo aromático como sustituyente del silicio en  $C_9$  desaconsejó la utilización de metales en disolución, ya que es conocido que los compuestos aromáticos se reducen en estas condiciones dando la reacción de Birch. No obstante, la desulfuración pudo llevarse a cabo con el empleo de Ni Raney W-2<sup>70</sup> en una disolución de etanol y pentano, cuya adición como cosolvente fue necesaria por la baja solubilidad del tiocetal **41** en etanol. De este modo se obtuvo el compuesto **42** con un rendimiento del 72 % sin que se apreciase la formación de productos de reducción del anillo aromático.



Los espectros de  $^1H$  RMN y  $^{13}C$  RMN reflejaron cambios similares a los que se observaron en los correspondientes espectros de **36**, es decir, desplazamiento de la señal del metilo  $H_{15}$  hasta 1,56  $\delta$  por la desaparición de la función carbonílica sobre  $C_3$  y la transformación de dicho carbono cuaternario en otro de tipo metileno a campo mucho más alto (28,6 ppm).

#### Epoxidación del doble enlace $\Delta^{4,5}$ de **42**: Obtención de **43**.

La epoxidación del alqueno **42**, que como en el caso de **36** se llevó a cabo con MCPBA y NaOAc en  $CH_3Cl_3$  a  $0^\circ C$ , condujo al compuesto **43** con un rendimiento del 64 %.



## Resultados y Discusión.

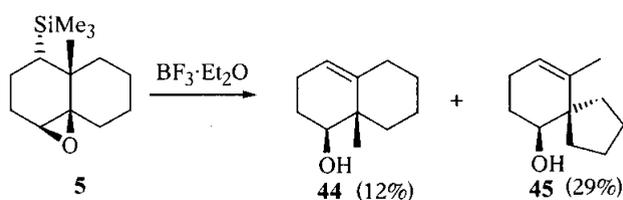
La formación del anillo de oxirano queda de manifiesto en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN por la ausencia de señales de los carbonos olefinicos a campo bajo, que son sustituidos por sendas señales a 68,3 y 65,0 ppm correspondientes a  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$ , y en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN por el desplazamiento a campos más altos de  $\text{H}_{15}$ , que pasa de 1,56  $\delta$  en **42** a 1,23  $\delta$  en **43**.

## 1.2. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILEPOXIDECALINAS.

Una vez sintetizadas la trialquilsililepoxidecalinas **5**, **12**, **21**, **27**, **32**, **37** y **43**, se procedió como siguiente objetivo al estudio de sus respectivas transposiciones.

### 1.2.1. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILEPOXIDECALINA **5**.

El tratamiento de la trimetilsililepoxidecalina **5** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a una temperatura de entre  $-20$  y  $0^\circ\text{C}$  condujo a una mezcla de reacción compuesta mayoritariamente por los productos resultantes de la migración 1,2 del metilo angular, **44** (12%), y 1,2 del metileno  $\text{C}_9$ , **45** (29%), que pudieron separarse por cromatografía de columna.



Las estructuras de ambos productos de transposición se establecieron tomando como base sus espectros de IR,  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN. Así, el compuesto **44** presentó un espectro de IR en el que se pudo observar una banda ancha a  $3393\text{ cm}^{-1}$  propia de un grupo hidroxilo en la molécula.

En su espectro de  $^1\text{H}$  RMN destacaron la señal del protón olefínico  $\text{H}_1$  como un triplete ancho a  $5,21\ \delta$  ( $J = 2,3\ \text{Hz}$ ), indicativa de la formación de un doble enlace trisustituido entre  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_{10}$  tras la eliminación del grupo trimetilsililo, el doble doblete a  $3,50\ \delta$  ( $J = 7,5; 8,1\ \text{Hz}$ ) del protón  $\text{H}_4$  axial unido al carbono que sustenta el grupo hidroxilo y la señal del metilo, cuyo desplazamiento y multiplicidad ( $1,03\ \delta$ , s) indican su unión a un carbono cuaternario no olefínico, confirmando así que durante la reacción se ha producido la migración de éste desde su posición original en  $\text{C}_{10}$  hasta  $\text{C}_5$ .

El compuesto **45** mostró un espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el que se apreció en la zona de campo bajo un singlete ancho a  $5,13\ \delta$  asignable al protón olefínico de un doble enlace trisustituido, así como un doble doblete a  $3,57\ \delta$  ( $J = 2,1; 6,6\ \text{Hz}$ ) asignable al protón  $\text{H}_4$  geminal al grupo hidroxilo formado después de la apertura

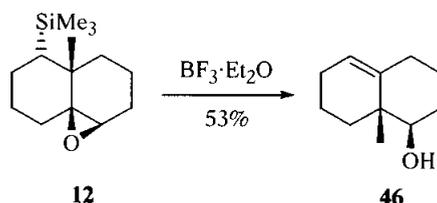
## Resultados y Discusión.

del anillo de oxirano. Además, el desplazamiento de la señal del metilo (1,64  $\delta$ ), característico de metilos unidos a carbonos olefinicos, indicaba que en esta ocasión se había producido la migración del metileno C<sub>9</sub> para dar un esqueleto de tipo espiránico.

La confirmación definitiva la proporcionó el espectro de <sup>13</sup>C RMN, en el que se observa la señal de un carbono cuaternario a 50,6 ppm, asignable a C<sub>5</sub>, cuyo valor es característico de un centro espiránico. Cabe destacar también dos señales a 138,5 (s, C<sub>10</sub>) y 121,0 (d, C<sub>1</sub>) ppm correspondientes a un doble enlace trisustituido y una a 74,0 ppm del carbono C<sub>4</sub> que sustenta el grupo hidroxilo.

### 1.2.2. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILILEPOXI-DECALINA 12.

El tratamiento de **12** con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en CH<sub>3</sub>CN a -20°C, en condiciones similares a las empleadas con su isómero **5**, condujo a la formación mayoritaria del producto de transposición del metilo angular **46** (53%) sin apreciarse la presencia del isómero de migración del metileno C<sub>9</sub>.



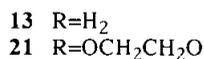
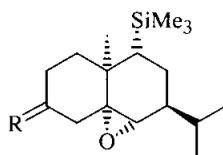
El alcohol **46** presentó un espectro de <sup>1</sup>H RMN similar al de su isómero **44** en el que las señales más características fueron la del protón olefínico H<sub>1</sub>, que apareció como un singlete ancho a 5,40  $\delta$  y la del metilo H<sub>11</sub> unido a carbono alifático cuaternario como un singlete a campo alto (1,00  $\delta$ ), lo que confirmó la estructura de metildecalina. También cabe destacar la señal de H<sub>6</sub>, que aparece a 3,30  $\delta$  como un doble doblete de J = 4,3 (ax-ec) y 11,5 (ax-ax) Hz. Estos valores de J indican que el grupo hidroxilo se encuentra  $\beta$ -ecuatorial en el anillo de decalina.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observó que la señal del carbono cuaternario C<sub>5</sub> presentaba un desplazamiento químico de 40,2 ppm característico del carbono puente de decalina unido a metilo, corroborando este dato la estructura decalínica de **46**.

Del resto de las señales son destacables las correspondientes al doble enlace trisustituido C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> a 121,9 (d) y 144,0 (s) ppm, respectivamente, y la del carbono C<sub>6</sub> unido al grupo hidroxilo a 79,1 ppm (d).

### 1.2.3. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILILEPOXI-DECALINA 21.

Como se ha comentado anteriormente, no fue posible preparar la trimetilsililepoxidocalina **13** y se decidió llevar a cabo la transposición directamente sobre el epoxicetal **21**, aunque la presencia de éste, sensible al medio ácido, complicó la reacción.



Se realizaron varias pruebas con distintos ácidos de Lewis modificando las condiciones de reacción y se obtuvieron los productos de transposición a eremofilano (**47**) o espirano (**48**), junto con otros productos de hidrólisis del epóxido (**23**, **24** y **49**) y un producto (**50**) de apertura del anillo A asistida por el etilencetal. Los resultados más significativos de estas pruebas se reflejan en la Tabla 1.1.

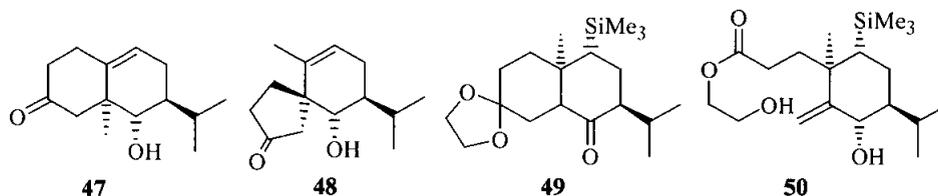


Tabla 1.1.

Reactivos	47	48	23	24	49	50
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> CN	8%	21%	11%	--	--	15%
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	9%	33%	35%	--	13%	trazas
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, acetona	6%	30%	--	--	--	7%
HCl, acetona	--	--	20%	35%	--	--
CAN, CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	--	--	--	55%	--	--
Montmorillonita KSF	--	--	--	54%	--	--

Un posible mecanismo para la formación de **50** se describe en la figura 1.5.

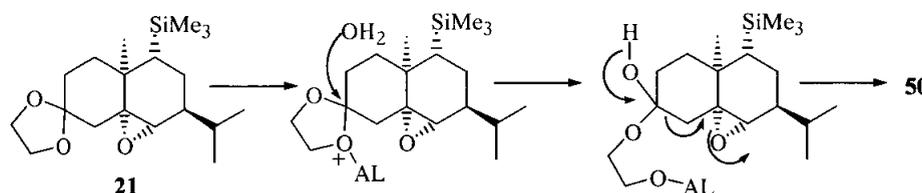


figura 1.5

Los mejores rendimientos para los productos de transposición del esqueleto carbonado **47** y **48** se obtuvieron por tratamiento del epóxido **21** con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C seguido de hidrólisis con HCl 2M en acetona. De este modo se aislaron **47** (9%) y **48** (33%) junto a importantes cantidades de **49** (13%) y **23** (35%) y trazas de **50**.

El espectro de IR de **47** mostró una banda ancha de tensión OH a 3490 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alcohol secundario y una banda de tensión CO a 1709 cm<sup>-1</sup> de cetona saturada.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN destacaron el triplete ancho a 5,46 δ (J = 2,4 Hz) del protón olefinico H<sub>9</sub> y una señal a 1,01 δ de metilo unido a carbono cuaternario correspondiente a H<sub>14</sub>. También cabe destacar la señal de H<sub>6</sub> que aparece a 3,45 δ como un doblete con J = 11,3 Hz (ax-ax) indicando su orientación β-axial. Estos datos permiten asignar al grupo hidroxilo una orientación α, confirmando así la stereoquímica α del epóxido en su precursor **21**.

Las señales más significativas en el espectro de <sup>13</sup>C RMN fueron la de un carbono cuaternario de cetona saturada a 211,5 ppm (C<sub>3</sub>), las de dos carbonos olefinicos a 137,4 ppm (s, C<sub>10</sub>) y 121,3 ppm (d, C<sub>9</sub>) y la de un carbono unido a un grupo hidroxilo a 78,0 ppm (d, C<sub>6</sub>).

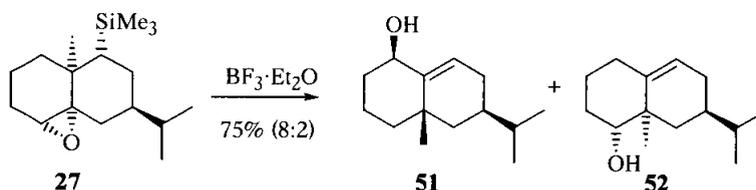
El compuesto **48** también mostró en el espectro de IR las bandas de tensión OH ( $3434\text{ cm}^{-1}$ ) y de tensión C=O ( $1725\text{ cm}^{-1}$ ), indicando la presencia de un alcohol y una cetona en la molécula.

Su espectro de  $^1\text{H}$  RMN presentó un doblete ancho a  $5,37\ \delta$  ( $J = 5,1\text{ Hz}$ ) correspondiente al protón olefínico  $\text{H}_9$  y un doblete a  $3,58\ \delta$  ( $J = 11,3\text{ Hz}$ ) del protón  $\text{H}_6$  unido al carbono que soporta el grupo hidroxilo. De nuevo la constante de acoplamiento axial-axial indicó la orientación  $\alpha$  del grupo OH en el anillo de ciclohexano de **48**. Así mismo, el metilo  $\text{H}_{14}$  aparece a campo bastante bajo ( $1,65\ \delta$ ) indicando que está unido a un carbono olefínico.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirma esta estructura con las señales de  $\text{C}_3$  ( $220,3\text{ ppm}$ , s),  $\text{C}_{10}$  ( $136,4\text{ ppm}$ , s),  $\text{C}_9$  ( $122,9\text{ ppm}$ , d) y  $\text{C}_6$  ( $77,8\text{ ppm}$ , d), que indican la presencia de una cetona saturada, un doble enlace trisustituido y un alcohol secundario respectivamente.

#### 1.2.4. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILILEPOXI-DECALINA **27**.

El tratamiento del epóxido **27** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a  $-25^\circ\text{C}$  condujo a la formación de una mezcla (75%, 8:2) de los alcoholes **51** y **52** que pudieron ser separados por HPLC.



El compuesto minoritario **52** presentó un espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el que destacaron la señal a campo bajo asignable al protón olefínico  $\text{H}_9$  ( $5,38\ \delta$ , m) y la del metilo angular  $\text{H}_{14}$  que aparece como un singlete a  $1,00\ \delta$  indicando su unión a un carbono cuaternario alifático, por lo que como en el caso de **44** se propuso para la molécula una estructura decalínica.

También es destacable la señal del protón  $\text{H}_4$  geminal a oxígeno que apareció a  $3,24\ \delta$  como un doblete de constantes de acoplamiento  $J = 4,2$  (ax-ec) y  $11,5$  (ax-ax) Hz. De acuerdo con estos valores se asignó la estereoquímica  $\alpha$ -ecuatorial al grupo hidroxilo, confirmando así la estereoquímica  $\alpha$  del epóxido en **27**.

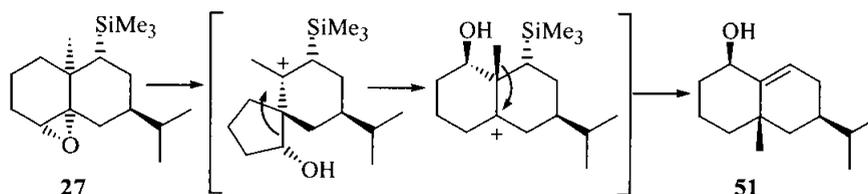
## Resultados y Discusión.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presentó un desplazamiento de la señal del carbono cuaternario  $\text{C}_5$  coherente con la estructura propuesta (41,3 ppm), además de dos señales de carbonos olefinicos a 141,5 ppm (s) y 121,8 ppm (d) asignables a  $\text{C}_{10}$  y  $\text{C}_9$  respectivamente, y otro unido a oxígeno a 80,4 ppm (d) de  $\text{C}_4$ .

En el espectro de IR cabe destacar únicamente una banda ancha sobre  $3382\text{ cm}^{-1}$  del grupo hidroxilo.

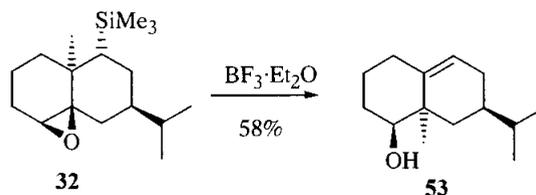
El compuesto mayoritario mostró características espectroscópicas similares. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN cabe destacar la presencia de un protón olefinico a  $5,36\ \delta$  cuya señal es más estrecha que la observada en el producto **52** y un singlete a  $1,01\ \delta$  asignable a un metilo unido a carbono cuaternario alifático.

Estos datos espectroscópicos resultan coherentes con los esperados para un producto de migración del metilo  $\text{C}_{14}$  desde el carbono  $\text{C}_{10}$  al carbono  $\text{C}_5$ . Por otra parte, también se observó en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN una señal a  $4,03\ \delta$  (t,  $J = 7,2\ \text{Hz}$ ) cuyo desplazamiento y constante de acoplamiento indicaron la presencia de un alcohol alílico en disposición axial. Este hecho se corroboró mediante experimentos NOE que mostraron la proximidad espacial de dicho protón con el protón olefinico. De acuerdo con estos datos espectroscópicos y tras compararlos con los descritos en la bibliografía para compuestos de tipo eremofilano, se propuso para este compuesto la estructura **51**, con un grupo hidroxilo en posición alílica sobre el carbono  $\text{C}_1$ . La formación de este producto puede explicarse como el resultado de sucesivas migraciones del carbono  $\text{C}_1$ , del carbono  $\text{C}_5$  y del metilo angular  $\text{C}_{14}$  previas a la eliminación del grupo trimetilsililo.



### 1.2.5. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILILEPOXI-DECALINA 32.

El tratamiento de la trimetilsililepoxidocalina **32** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a  $-25^\circ\text{C}$  condujo de forma mayoritaria al producto de transposición **53**.



En el espectro de IR destacó una banda ancha sobre  $3400\text{ cm}^{-1}$  propia del grupo hidroxilo resultante de la apertura del epóxido.

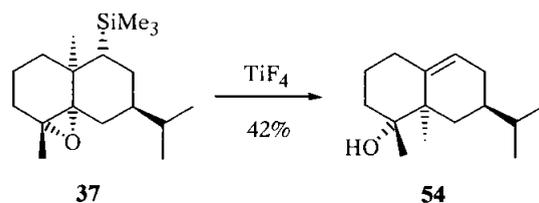
El producto de reacción presentó un espectro de  $^1\text{H}$  RMN consistente con la estructura **53**. Entre los datos más representativos cabe destacar la señal en la zona olefínica correspondiente a  $\text{H}_9$  ( $5,55\ \delta$ , m) y la presencia de un singlete a  $1,07\ \delta$  correspondiente al metilo  $\text{H}_{14}$  unido a un carbono cuaternario alifático que indican que se ha producido la migración de dicho metilo a la posición  $\text{C}_5$ . Además se observa la señal de  $\text{H}_4$  geminal a oxígeno que aparece a  $3,45\ \delta$  como un triplete con  $J = 2,6\ \text{Hz}$ , indicando que éste se encuentra  $\alpha$ -ecuatorial en el anillo de decalina. Estos datos reflejan que el grupo hidroxilo posee una disposición  $\beta$ -axial en **53** y confirma la stereoquímica  $\beta$  del anillo de oxirano en el precursor **32**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presentó un desplazamiento de la señal de  $\text{C}_5$  coherente con la estructura propuesta ( $41,2\ \text{ppm}$ ) junto a un carbono unido a oxígeno a  $75,3\ \text{ppm}$  (d,  $\text{C}_4$ ) y dos olefínicos a  $139,0\ \text{ppm}$  (s) y  $124,2\ \text{ppm}$  (d) asignables a  $\text{C}_{10}$  y  $\text{C}_9$  respectivamente.

### 1.2.6. TRANSPOSICIÓN DE LA TRIMETILSILILEPOXI-DECALINA 37.

El tratamiento del epóxido **37** con distintos ácidos de Lewis (Tabla 1.2) condujo mayoritariamente al producto de migración 1,2 del metilo angular  $\text{C}_{14}$  (**54**). Los mejores resultados se obtuvieron utilizando  $\text{TiF}_4$  como ácido de Lewis en acetonitrilo a baja temperatura ( $-35^\circ\text{C}$ ), aislándose así **54** con un rendimiento del 42%.

## Resultados y Discusión.



La banda de tensión OH a  $3430\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR del compuesto **54** indicó la presencia de un grupo hidroxilo en la molécula.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **54** se observó la aparición de una señal a  $5,36\ \delta$  (m) asignable a un nuevo protón olefínico, junto con la desaparición de la señal propia del grupo trimetilsililo. El desplazamiento y la multiplicidad del metilo  $\text{H}_{14}$  a  $1,18\ \delta$  (s) indicaron, como en los casos precedentes, su unión a un carbono cuaternario no olefínico, por lo que al producto **54** se le asignó una estructura decalínica de tipo eremofilano.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirmó la estructura de tipo eremofilano para el compuesto **54**. En la zona de carbonos olefínicos se apreciaron dos señales asignables a un doble enlace trisustituido, a  $141,6\text{ ppm}$  (s,  $\text{C}_{10}$ ) y  $121,7\text{ ppm}$  (d,  $\text{C}_9$ ), cabiendo destacar además el desplazamiento de la señal de  $\text{C}_5$  a  $44,4\text{ ppm}$  (s), propio de este tipo de sesquiterpenos.

Tabla 1.2.

<i>Entrada</i>	<i>Sustrato</i>	<i>Producto</i>	<i>Ac.Lewis</i>	<i>Disolvente</i>	<i>T(°C)</i>	<i>t</i>	<i>(%)</i>
1	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{TiCl}_4$	$\text{CH}_3\text{CN}$	-35	15m	34
2	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{TiF}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-65-0	4h	29
3	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{TiF}_4$	$\text{CH}_3\text{CN}$	-35	15m	42
4	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	Benceno	10	15m	37
5	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78-0	45m	29
6	<b>37</b>	<b>54</b>	$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_3\text{CN}$	-30	15m	34

### 1.2.7. TRANSPOSICIÓN DE LA FENILDIMETILSILILEPOXI-DECALINA 43.

El tratamiento de la fenildimetilsililepoxidecalina **43** con distintos ácidos de Lewis en las condiciones usuales condujo mayoritariamente al producto de transposición **54** cuyas características físicas y espectroscópicas coincidieron con las del producto obtenido de la transposición de la correspondiente trimetilsililepoxidecalina **37**. Los mejores resultados para la transposición de **43** se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en acetonitrilo a baja temperatura ( $-35^\circ\text{C}$ ) durante 20 minutos, aislándose así **54** con un rendimiento del 57%.

### 1.2.8. TRANSPOSICIÓN DE LA EPOXIDECALINA XIV.

Como se ha indicado, la transposición de las epoxidecalinas **37** y **43** conduce mayoritariamente al producto **54** resultante de migración del metilo. Este resultado difiere claramente del publicado por Hikino<sup>14</sup> para la transposición de la epoxidecalina **XIV**, para la cual estos autores dan como mayoritario el producto **XIII** resultante de migración de metileno seguida de fragmentación del enlace  $\text{C}_4\text{-C}_5$ .

Con el fin de contrastar estos resultados, se procedió a la síntesis del epoxidecalina **XIV** siguiendo un procedimiento análogo al descrito por Hikino<sup>14</sup>, partiendo de (+)-dihidrocarvona.

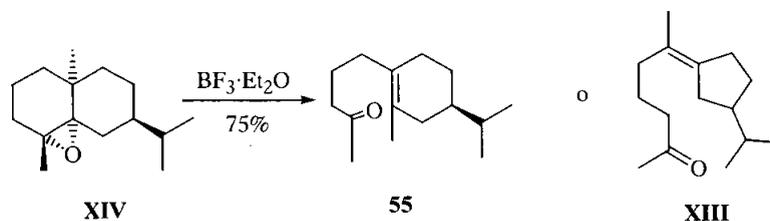
El tratamiento de **XIV** en las condiciones descritas por este autor ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -benceno, temperatura ambiente, 3 minutos) condujo a una mezcla de la que se pudo aislar un producto cuyas características espectroscópicas coincidieron con las descritas para el compuesto al que habían asignado la estructura **XIII**. Este mismo producto se obtuvo con un rendimiento del 75% al tratar el epóxido **XIV** disuelto en acetonitrilo con una disolución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a  $-20^\circ\text{C}$  durante 30 minutos.

En el espectro de IR se apreció la banda a  $1718\text{ cm}^{-1}$  de tensión  $\text{C}=\text{O}$  de cetona saturada.

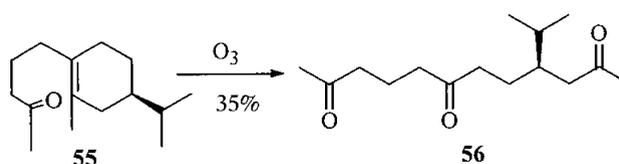
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN destacaron las señales de los metilos  $\text{H}_{15}$  a 2,10  $\delta$  (3H, s),  $\text{H}_{14}$  a 1,56  $\delta$  (3H, s ancho),  $\text{H}_{13}$  y  $\text{H}_{12}$  a 0,85  $\delta$  (3H, d,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ) y 0,84  $\delta$  (3H, d,  $J = 6,5\text{ Hz}$ ). El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del producto obtenido presentó como señales más importantes las correspondientes a un grupo carbonilo de cetona saturada a 209,3 ppm (s), dos carbonos olefínicos cuaternarios a 128,9 ppm y 126,6 ppm y cuatro metilos a 29,9 ppm, 19,9 ppm, 19,6 ppm y 19,1 ppm.

## Resultados y Discusión.

Aunque estos datos espectroscópicos son coherentes con la estructura **XIII**, también podrían corresponder a la estructura **55** del producto resultante de la migración 1,2 del metilo angular C<sub>14</sub> y fragmentación del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>.



Con el fin de determinar inequívocamente la estructura del producto obtenido se llevó a cabo su ozonólisis, obteniéndose como producto mayoritario el compuesto **56** (35%).



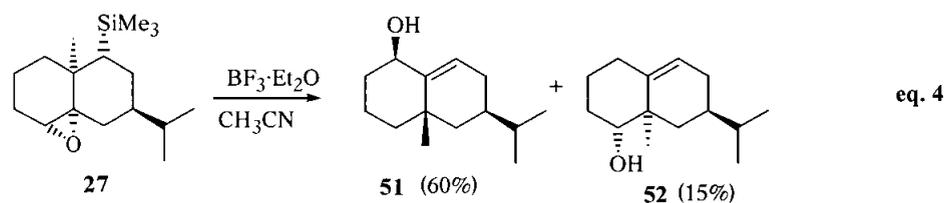
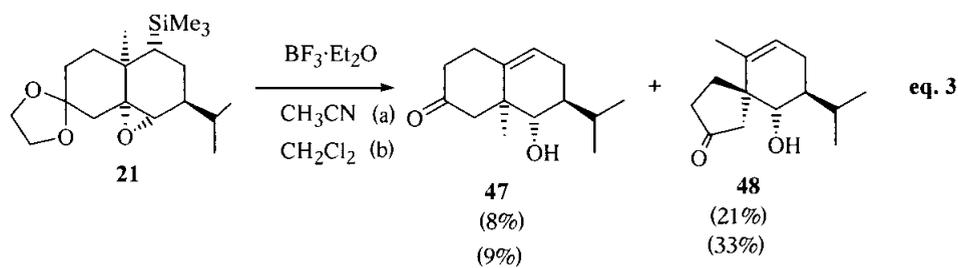
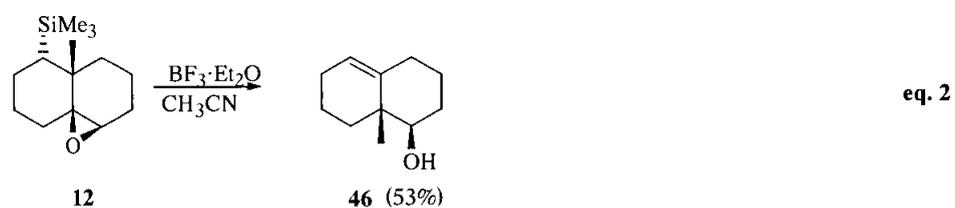
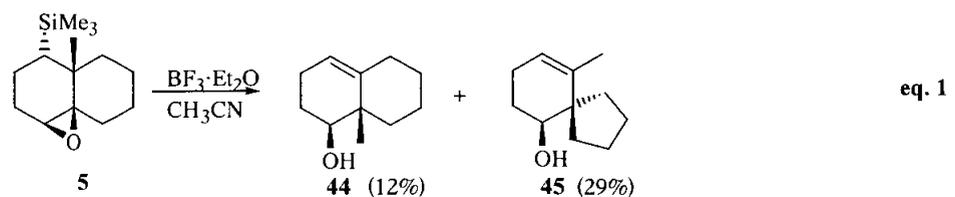
En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se distinguieron las señales de dos metilos unidos a grupo carbonilo a 2,22 δ (3H, s) y 2,09 δ (3H, s) y las de los dos metilos de la cadena isopropílica a 0,81 δ (3H, d, J = 6,9 Hz) y a 0,78 δ (3H, d, J = 6,9 Hz).

El espectro de <sup>13</sup>C RMN compuesto por 14 señales (una de ellas englobando a un CH y un CH<sub>3</sub>), reveló la presencia de tres carbonos carbonílicos correspondientes a sendas cetonas saturadas a 210,4 ppm (s), 209,0 ppm (s) y 208,5 ppm (s) y de cuatro metilos a 30,4 ppm, 29,9 ppm, 19,5 ppm y 18,2 ppm.

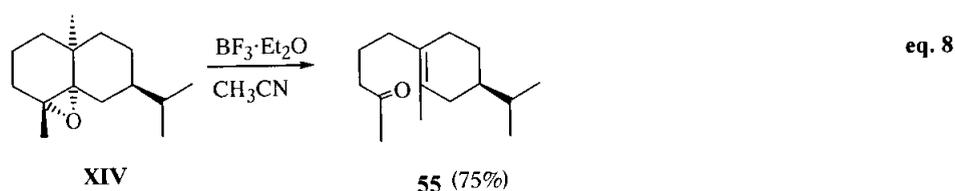
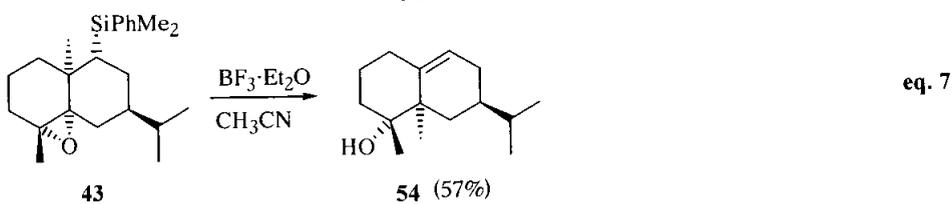
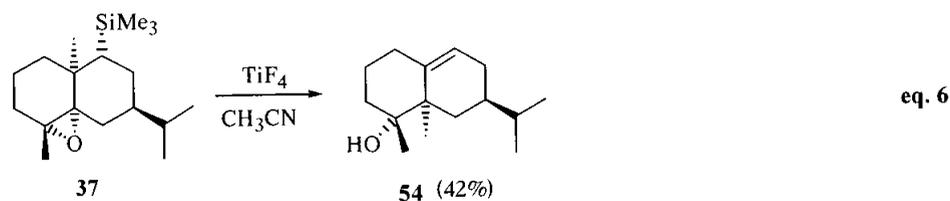
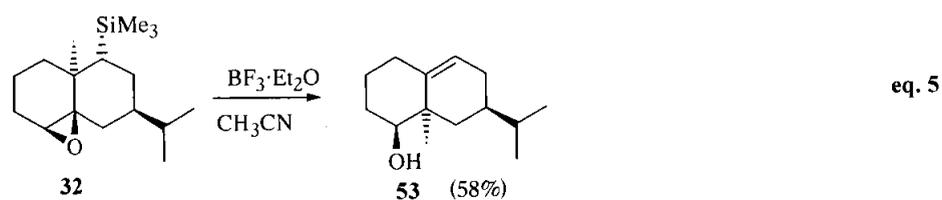
De este modo se confirmó que el producto de transposición del epóxido **XIV** es el de migración del metilo C<sub>14</sub> con fragmentación del enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (**55**), y por lo tanto la estructura propuesta por Hikino<sup>14</sup> es errónea y debe ser corregida.

### 1.2.9. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LAS TRANSPOSICIONES DE SILILEPOXIDECALINAS Y APLICACIONES SINTÉTICAS.

A continuación se resumen los resultados obtenidos en las transposiciones de las trialquilsililepoxidocalinas **5**, **12**, **21**, **27**, **32**, **37** y **43**.



Resultados y Discusión.



La comparación de estos resultados con los antecedentes bibliográficos pone de manifiesto que el grupo trimetilsililo juega un papel fundamental en estas transposiciones. Así, todas las trimetilsililepoxidecalinas estudiadas muestran preferencia a dar mayoritariamente los productos de migración del metilo desde  $\text{C}_{10}$  a  $\text{C}_5$  o del metileno  $\text{C}_9$  ( $\text{C}_1$ ) a  $\text{C}_5$ , es decir, sólo dos de las cinco posibilidades descritas en la figura 1.2. Esta tendencia, atribuible a la estabilización del carbocatión  $\text{C}_{10}$  por efecto  $\beta$  del silicio, es independiente de la estereoquímica del carbono que soporta el átomo de silicio, lo cual indica que la alineación entre el enlace C-Si y el enlace C-C que migra no es un requerimiento para la transposición de decalinas promovida por silicio y está de acuerdo con los resultados descritos por Hwu<sup>19</sup> y por Lambert<sup>71</sup>: un grupo TMS puede favorecer la formación de una carga positiva en  $\beta$  incluso si el enlace C-Si no es *trans* coplanar al enlace C-L (L = grupo saliente). Además, la rápida  $\beta$ -eliminación del grupo trialquilsililo hacia el carbocatión  $\text{C}_{10}$  evita la fragmentación de tipo Grob y permite obtener los

productos resultantes de la transposición inicial en forma de hidroxialquenos (comparar ecuaciones 6 y 8).

No obstante se produce una variación notable en la relación de los productos de migración de metileno y metilo dependiendo de la posición y estereoquímica del grupo trialquilsililo y del epóxido y de la estructura global de la molécula.

En los casos aquí estudiados se observa una preferencia (aprox. 3:1) por la migración del metileno para dar compuestos espiránicos en aquellos casos en los que el grupo trialquilsililo y el epóxido se encuentran en el mismo anillo con independencia de la estereoquímica (ecuaciones 1 y 3), mientras que los productos de migración de metilo desde C<sub>10</sub> a C<sub>5</sub> son los únicos productos de transposición obtenidos cuando ambos grupos se encuentran en anillos diferentes (ecuaciones 2, 4-7). No obstante, mientras que las transposiciones de los compuestos **12** (ecuación 2) y **32** (ecuación 5), en los que el grupo TMS y el epóxido están en *trans*, conducen a los productos de migración primaria del metilo **46** y **53**, respectivamente, la transposición de **27** (ecuación 4), con el grupo TMS y el epóxido *cis*, proporciona el producto de migración inicial del metilo **52** como producto minoritario junto con el producto mayoritario **51** que resulta de sucesivas transposiciones. Esto podría indicar que en este caso se produce la migración inicial del metileno C<sub>1</sub> para dar un carbocatión en C<sub>10</sub> en el que la eliminación de silicio estaría desfavorecida por alguna causa (probablemente una orientación incorrecta del enlace C-Si) lo que permitiría transposiciones secundarias posteriores que conducirían al producto **51**.

Por otra parte, la transposición del producto **37** (ecuación 6), que únicamente se diferencia de **27** en la presencia de un metilo en C<sub>4</sub>, conduce de nuevo al producto de migración inicial del metilo C<sub>14</sub> desde C<sub>10</sub> a C<sub>5</sub>. En este caso el metilo C<sub>15</sub> podría modificar la geometría de la molécula favoreciendo la migración del metilo C<sub>14</sub> o bien podría imponer alguna limitación de tipo estérico a la migración del metileno C<sub>1</sub> evitando la formación de compuestos de estructura similar a **51**.

Finalmente se estudió el efecto del sustituyente de silicio. La sustitución del grupo TMS por un grupo fenildimetilsililo, con mayor capacidad electrodonante, parece tener un efecto positivo en la transposición (ecuación 7), que podría deberse a una mayor estabilización del carbocatión en C<sub>10</sub> y también a una mayor rapidez en el paso de eliminación. A pesar de ello, la sensibilidad de este grupo a las condiciones de anelación de Robinson y reducción con metales desaconsejan su uso a favor del grupo TMS.

## APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS TRANSPOSICIONES DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.

Las transposiciones de trialquilsililepoxidecalinas estudiadas en este capítulo pueden aplicarse a la síntesis de diversos productos naturales aprovechando la disponibilidad de eudesmanos naturales fácilmente accesibles, como la santonina, y del gran número de procedimientos sintéticos descritos para la preparación del esqueleto de eudesmano.

Algunas de ellas han sido utilizadas en esta tesis para la síntesis de sesquiterpenos con esqueleto de espirovetivano, espiroaxano y eremofilano:

La transposición de un sistema de 1-trimetilsilil-4,5-epoxidecalina análogo al de **5** preparado a partir de santonina, conduce a un compuesto con el esqueleto de espirovetivano que ha sido utilizado para preparar diversos productos naturales con este esqueleto.

Igualmente cabe suponer que la transposición de un sistema de 1-trimetilsilil-5,6-epoxidecalina análogo al de **12**, cuya preparación a partir de santonina parece bastante directa, debería permitir una ruta sintética general para la síntesis de eremofilanos funcionalizados en el anillo B, si bien esta posibilidad ha quedado fuera de los objetivos de esta tesis.

La transposición de **21** descrita en la ecuación 3 conduce como producto mayoritario a un sistema de espiro[4.5]decano en el que, a diferencia de lo que ocurre en los espirovetivanos, el anillo A es un anillo de ciclopentano mientras que el anillo B es un anillo de ciclohexano que contiene el grupo isopropilo en C<sub>7</sub>. En esta tesis se ha utilizado esta transposición para la preparación de compuestos con esqueleto de espiroaxano previa introducción de un grupo metilo en C<sub>3</sub>.

Por último, las transposiciones descritas en las ecuaciones 4-7, en las que se produce la migración del metilo C<sub>14</sub> desde C<sub>10</sub> a C<sub>5</sub>, deberían permitir el acceso a eremofilanos poco funcionalizados en el anillo B.

La elección del tipo de transposición ha de tener en cuenta no sólo el rendimiento de la transposición sino también la funcionalización del producto resultante y la accesibilidad de las correspondientes trialquilsililepoxidecalinas. Así pues, aunque la transposición de un sistema como **27** transcurre con bastante buen rendimiento para dar el producto **51** con el metilo C<sub>14</sub> y el grupo isopropilo en *cis*, la funcionalización de C<sub>4</sub> en este producto resulta difícil, por lo que no es adecuado para la preparación de eremofilanos.

De todas las transposiciones, la del producto **32** es la que conduce con mejor rendimiento al producto de migración de metilo que además está funcionalizado en C<sub>4</sub>. No obstante, la formación del β-epóxido requiere alargar la

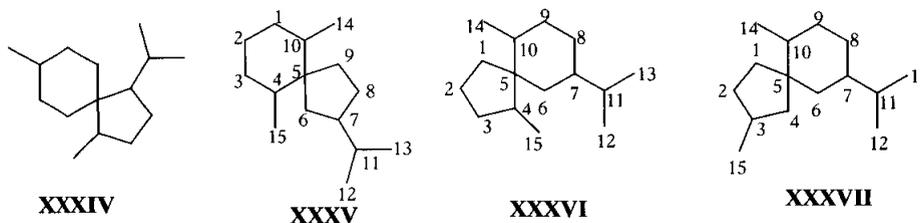
secuencia en varios pasos y disminuye el rendimiento global, por lo que desde el punto de vista sintético para abordar la síntesis de eremofilanos resulta más conveniente llevar a cabo una transposición de un sistema como el de **37**. La utilización de un sistema como el de **43**, aunque transcurre con un rendimiento ligeramente superior en la transposición, también presenta inconvenientes asociados al grupo fenildimetilsililo que desaconsejan su uso. En esta tesis, a partir del 11,12-dehidroderivado de **37**, se ha llevado a cabo la síntesis del (-)-aristolocheno.

## Resultados y Discusión.

## 2. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE TRIMETIL-SILILEPOXIDECALINAS A LA SÍNTESIS DE ESPIROSESQUITERPENOS NATURALES.

Los sesquiterpenos con esqueleto de tipo espiro[4.5]decano constituyen la mayor parte de los espirocarbociclos naturales que se conocen y muchos de ellos poseen interesantes propiedades químicas y biológicas que han atraído el interés de los químicos orgánicos.

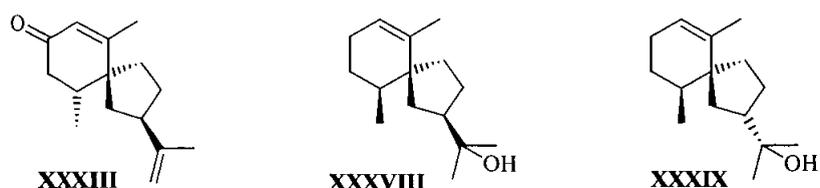
Los espiro[4.5]decanos han sido aislados tanto de plantas como de organismos marinos (algas, esponjas, etc.) y la mayoría de ellos presentan un esqueleto hidrocarbonado de tipo acorano (XXXIV) o de tipo espirovetivano (XXXV)<sup>72</sup>, aunque existen otros esqueletos menos habituales que también cabe destacar como el de los espiroaxanos XXXVI y XXXVII.



Los espirovetivanos presentan un esqueleto hidrocarbonado básico (XXXV) que se diferencia del de los acoranos (XXXIV) en la posición de los sustituyentes alquílicos y son, después de éstos, los sesquiterpenos con esqueleto de tipo espiro[4.5]decano más abundantes. Muchos de ellos se producen en los tejidos sensibles de algunas plantas como la patata o las hojas del tabaco como respuesta a una infección fúngica, una herida o un ataque químico. Algunos poseen propiedades fungitóxicas o fungistáticas y se consideran fitoalexinas<sup>73,74</sup>.

En general contienen varios centros estereogénicos y un centro espiránico cuaternario C<sub>5</sub> en un entorno estéricamente congestionado por la presencia de los grupos metilo que se sitúan en las posiciones C<sub>4</sub> y C<sub>10</sub>, además de un grupo isopropilo en posición C<sub>7</sub>. Según la configuración relativa del enlace C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> respecto al metilo en C<sub>4</sub>, los espirovetivanos se pueden clasificar en dos grupos: los *trans*-espirovetivanos, como la (+)-solavetivona (XXXIII), que poseen actividad inhibidora contra algunos hongos y bacterias y los *cis*-espirovetivanos, representados por el hinesol (XXXVIII) y el agarospirol (XXXIX), que han sido aislados de aceites esenciales y tienen principalmente propiedades aromáticas<sup>75</sup>.

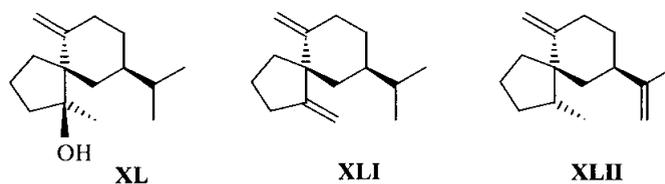
## Resultados y Discusión.



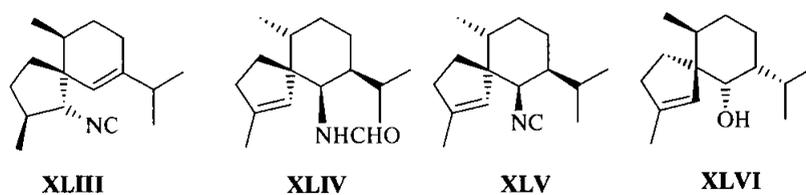
En compuestos poco funcionalizados no siempre es fácil asignar la estereoquímica correcta de todos los centros quirales, especialmente la del carbono C<sub>7</sub>, que en muchos productos naturales se deja indeterminada y en algunos casos, como ocurre con los distintos isómeros del espirovetiveno, no es raro encontrar en la literatura datos contradictorios a este respecto<sup>76-80</sup>.

Los espiroaxanos presentan un esqueleto hidrocarbonado básico 5+6 con el grupo isopropilo en el anillo de seis miembros y con el grupo metilo C<sub>15</sub> unido al carbono C<sub>4</sub> o C<sub>3</sub>.

Como ejemplos del primer tipo se pueden encontrar el espirojatamol<sup>81</sup> (XL), el eritrodieno<sup>82</sup> (XLI) y el (-)-espirolepechineno<sup>10</sup> (XLII), que son unos de los pocos representantes de este tipo de espirociclos y comparten la misma estereoquímica relativa a pesar de que XL y XLI son de origen terrestre y XLII es de origen marino.



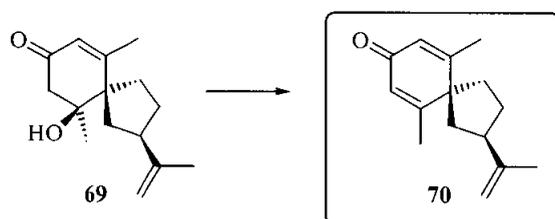
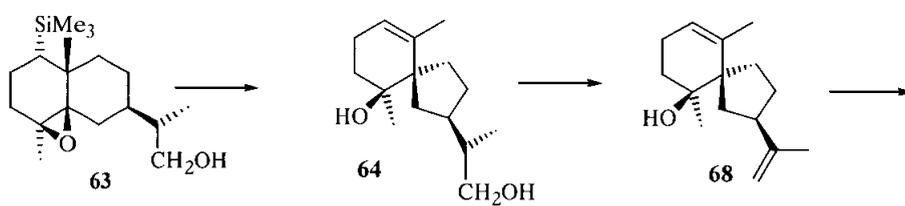
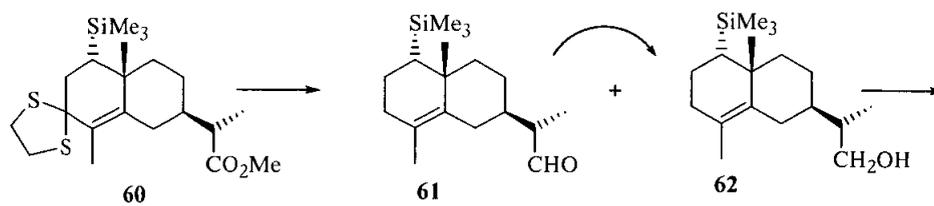
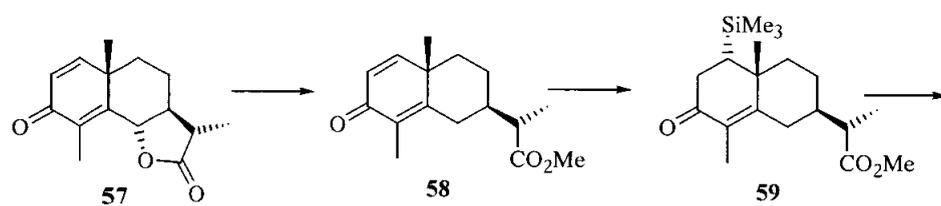
Como ejemplo del segundo tipo se pueden señalar el acanthisonitrilo-3<sup>83</sup> (XLIII), la axamida-3<sup>84</sup> (XLIV) y el axisonitrilo-3<sup>84</sup> (XLV), que destacan por la presencia de funciones nitrogenadas que con frecuencia confieren a estos compuestos interesantes propiedades biológicas, o el (+)-gleenol<sup>85</sup> (XLVI), relacionado estructuralmente con el axisonitrilo-3.



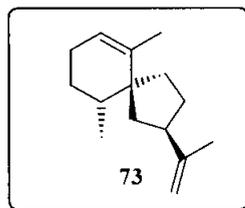
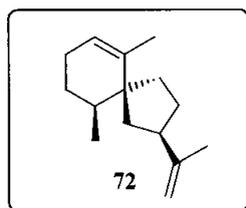
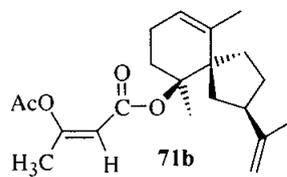
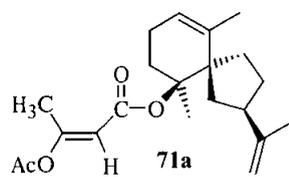
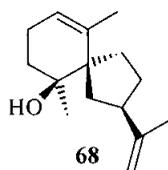
**SÍNTESIS DE  
ESPIROVETIVANOS**



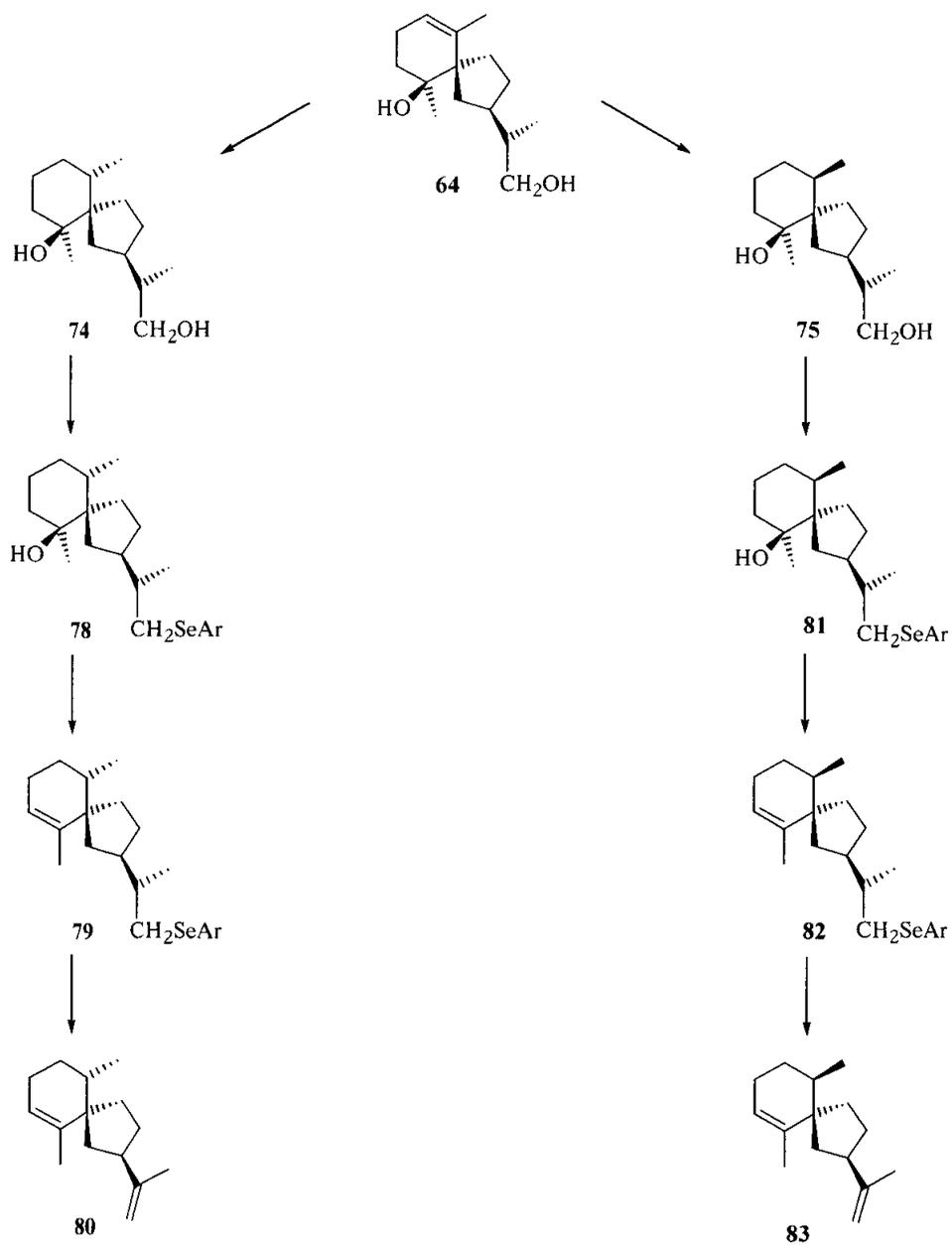
ESQUEMA 8



# ESQUEMA 9



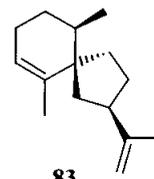
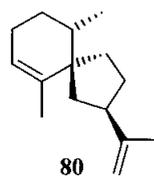
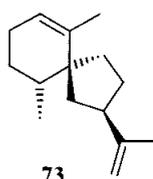
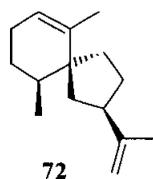
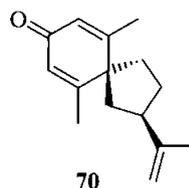
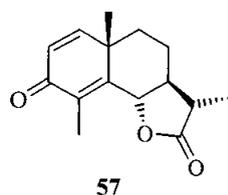
### ESQUEMA 10



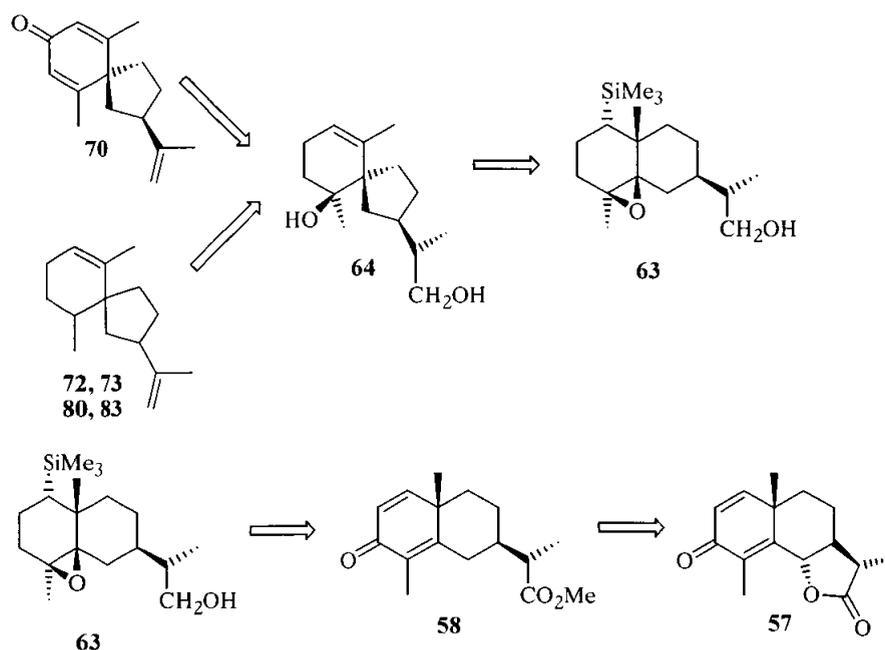


## 2.1. SÍNTESIS DE ESPIROVETIVANOS.

En este apartado de aplicaciones sintéticas de las transposiciones de trimetilsililepoxidecalinas se planteó como uno de los objetivos de esta tesis la síntesis de diversos espirovetivanos a partir de santonina (**57**). Concretamente se llevaron a cabo las síntesis del anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**) y de los cuatro posibles diastereoisómeros del 1(10),11-espirovetivadieno (**72**), (**73**), (**80**) y (**83**). Esta secuencia supone la utilización por primera vez de la santonina como producto de partida en la síntesis de espiranos.



En un análisis retrosintético de los compuestos **70**, **72**, **73**, **80** y **83**, se pensó que un precursor común adecuado para ellos sería el compuesto **64** que, de acuerdo con los resultados obtenidos en el capítulo 1, probablemente podría obtenerse por transposición de un 1-trimetilsilil-4,5-epoxieudesmano (**63**). A su vez **63** podría prepararse a partir de santonina (**57**) por apertura reductiva de la lactona, introducción del grupo trimetilsililo en el carbono C<sub>1</sub> del sistema de dienona y modificación funcional del anillo A.



### 2.1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

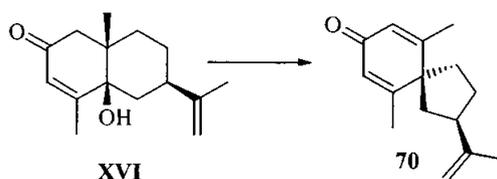
El anhidro-β-rotunol (70) fue obtenido por primera vez de manera fortuita en 1969 por Hikino y col.<sup>86</sup> como producto de transposición del β-rotunol (XVI) al ser tratado éste con POCl<sub>3</sub> en piridina. Posteriormente fue aislado en 1974 como producto natural en extractos de tejidos de *Solanum tuberosum* infectados con el hongo *Phytophthora infestans*<sup>87</sup> y más recientemente en las raíces de *Solanum aethiopicum*<sup>88</sup>.

Por otra parte, sólo algunos de los estereoisómeros del 1(10),11-espirovetivadieno han sido aislados de fuentes naturales. Así, el hineseno (72) ha sido aislado de *Rolandra fruticosa*<sup>78</sup> y algunas especies de *Frullania*<sup>89</sup>, mientras que el premnaspirodieno (73) se ha obtenido a partir de *Premna latifolia*<sup>90</sup> y *Lepichinia bullata*<sup>10</sup>. Además, de *Scapania robusta*<sup>79a</sup> y *Scapania maxima*<sup>79b</sup> se ha obtenido otro producto, el agarospireno, al que se le asignó la estructura 83, aunque los autores del trabajo no descartaron la posibilidad de que a dicho producto le correspondiera una estructura enantiomérica a la de 72.

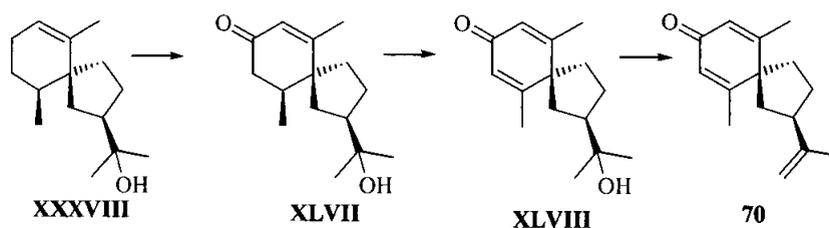
Como resultado de las síntesis llevadas a cabo en la presente tesis se ha podido establecer que la identidad del compuesto aislado de *Scapania* se corresponde en realidad con la del hineseno y no con la de 83 como se propuso en un principio.

**Síntesis de Hikino y col. de anhidro- $\beta$ -rotunol.**

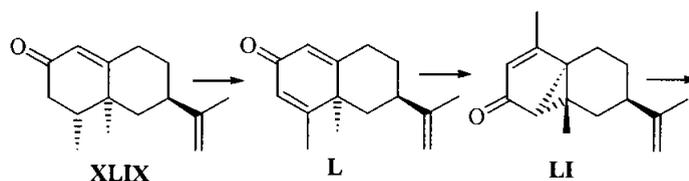
Hikino y col. fueron los primeros en obtener este sesquiterpeno, antes incluso de su aislamiento de fuentes naturales, por una transposición fortuita del  $\beta$ -rotunol (XVI) al ser tratado con  $\text{POCl}_3$  en piridina<sup>86</sup>.

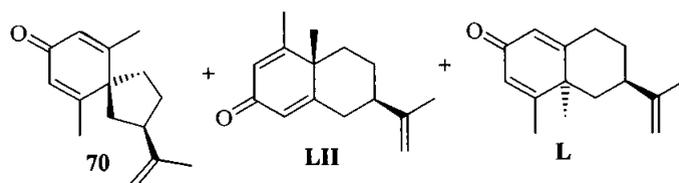


En un trabajo posterior, estos mismos autores realizaron una síntesis a partir de hinesol (XXXVIII), por oxidación a hinesolona (XLVII) seguida de deshidrogenación para dar la dienona XLVIII, cuya deshidratación con  $\text{POCl}_3$  en piridina condujo también a anhidro- $\beta$ -rotunol (70)<sup>15</sup>.

**Síntesis de Caine y Chu de anhidro- $\beta$ -rotunol.**

Caine y Chu<sup>91</sup> han descrito una síntesis de anhidro- $\beta$ -rotunol que implica dos transposiciones de dienonas cruzadas. La irradiación en dioxano del producto L obtenido por oxidación de nootkatona condujo a LI, que al ser irradiado de nuevo en ácido acético acuoso dio una mezcla compuesta por anhidro- $\beta$ -rotunol (70), la dienona bicíclica LII y 3,4-dehidronootkatona (L).

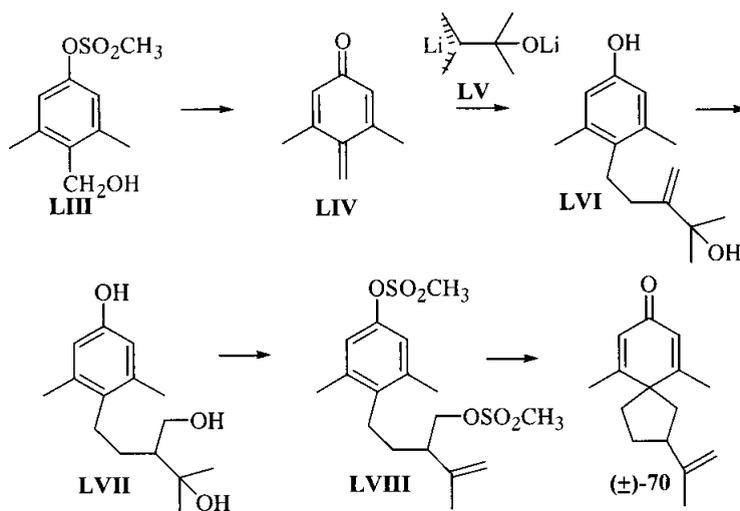




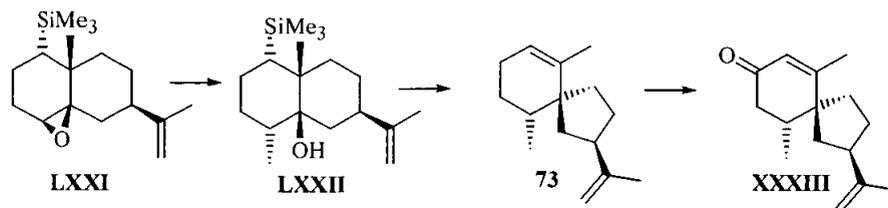
### Síntesis de Marx y Bih de anhidro- $\beta$ -rotunol.

La primera síntesis total de ( $\pm$ )-anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**) fue llevada a cabo por Marx y Bih<sup>76</sup>. En ella el paso clave de la secuencia fue el acoplamiento de la quinona **LIV** (derivada del compuesto **LIII**) con un nucleófilo carbaniónico adecuado (**LV**) para dar **LVI**.

La funcionalización del doble enlace en **LVI** por hidroborcación y oxidación condujo al triol **LVII** que al ser tratado con exceso de cloruro de mesilo en piridina permitió obtener el dimesilato **LVIII**. El tratamiento de **LVIII** en medio básico provocó la desprotección del alcohol fenólico seguida de una sustitución aromática 1-5 intramolecular que se tradujo en la formación del anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**) como único producto.







### 2.1.2 SÍNTESIS DE ANHIDRO- $\beta$ -ROTUNOL (70).

Como se ha comentado en el análisis retrosintético, se decidió tomar la santonina (**57**) como producto de partida. Este sesquiterpeno natural con esqueleto de eudesmano presenta un sistema de dienona en el anillo A que debía permitir la introducción del grupo trimetilsililo en el carbono  $C_1$  de la molécula, así como tres sustituyentes alquílicos y dos centros quirales en los carbonos  $C_7$  y  $C_{10}$  con la estereoquímica adecuada para la obtención de los productos finales.

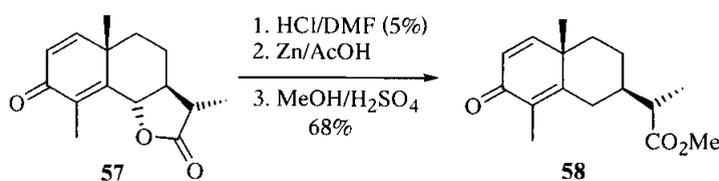
#### Apertura reductiva del anillo de lactona: Obtención de **58**.

La primera transformación que debía realizarse sobre **57** con el objeto de obtener en el carbono  $C_7$  un sustituyente alquílico funcionalizado capaz de convertirse en pasos posteriores en el grupo isopropenilo, era la apertura reductiva del anillo de  $\gamma$ -lactona.

Siguiendo una modificación del procedimiento de Piers y col.<sup>92</sup> desarrollada por nuestro grupo de trabajo<sup>93</sup>, se llevó a cabo esta transformación en una secuencia de tres pasos que implica la epimerización en el carbono  $C_6$  con HCl/DMF, la ruptura reductiva del enlace  $C_6$ -O con cinc en AcOH/MeOH y la esterificación del ácido resultante.

En primer lugar se calentó **57** en una disolución de HCl al 5% en DMF anhidra a 85-90°C y el aceite obtenido, compuesto mayoritariamente por 6-*epi*-santonina, se trató con Zn-AcOH en metanol a reflujo. Finalmente la esterificación del ácido así formado con metanol a reflujo en presencia de ácido sulfúrico condujo al éster metílico **58** con un rendimiento global del 68%.

Es conveniente destacar que si se demora el tratamiento de la 6-*epi*-santonina con Zn ésta puede revertir a santonina disminuyendo el rendimiento de la reacción.



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se apreció la formación del éster en la aparición de una nueva señal de metilo singlete unido a oxígeno a 3,67  $\delta$ . Así mismo, las dos señales de los protones  $\text{H}_{6\alpha}$  a 2,68  $\delta$  (dt,  $J = 2,5; 15,0$  Hz) y  $\text{H}_{6\beta}$  a 1,99  $\delta$  (t,  $J = 13,0$  Hz) indicaron que se había producido la ruptura reductiva del enlace  $\text{C}_6\text{-O}$  de la santonina.

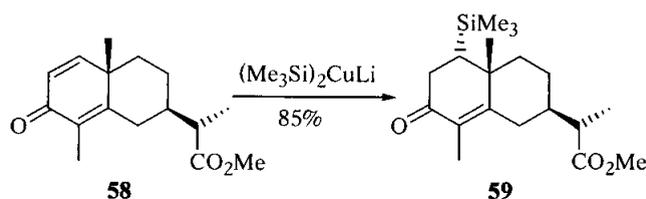
En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN destacaron la señal adicional del nuevo metoxilo a 51,5 ppm y la de carbonilo de éster a 175,9 ppm, así como el cambio de multiplicidad de  $\text{C}_6$  y su desplazamiento hacia campo alto, donde se observaron tres señales correspondientes a sendos carbonos de tipo  $\text{CH}_2$  a 37,5, 31,8 y 24,0 ppm.

#### Adición conjugada del grupo trimetilsililo a **58**: Obtención de **59**.

La siguiente etapa consistió en la adición conjugada del grupo trimetilsililo al sistema de dienona por el carbono  $\text{C}_1$  que, como ya se ha explicado con anterioridad, suele llevarse a cabo por reacción con  $\text{Me}_3\text{SiLi}$ <sup>24</sup>. Sin embargo, al tratar **58** con este reactivo se observó un avance poco significativo de la reacción, recuperándose una cantidad apreciable de la dienona de partida y obteniendo el producto deseado con muy bajo rendimiento.

Este hecho se atribuyó al carácter fuertemente básico del reactivo, capaz de desprotonar el carbono  $\alpha$  al éster, por lo que se sustituyó el empleo de  $\text{Me}_3\text{SiLi}$  por el del cuprato obtenido a partir de  $\text{Me}_3\text{SiLi}$  y  $\text{CuCN}$  siguiendo el método de Fleming y col.<sup>25</sup>, ya que este reactivo es más nucleófilo y menos básico.

El tratamiento de la dienona **58** con  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CuLi}$  a  $-23^\circ\text{C}$  condujo de manera regio y estereoselectiva al trimetilsilil derivado **59** resultante de la adición 1,4 al carbono  $\text{C}_1$  con un 85% de rendimiento.



La incorporación del nuevo fragmento a la molécula se reflejó en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la aparición de la señal característica del grupo trimetilsililo a -0,05  $\delta$  (9H, s). Así mismo, en la zona de protones olefínicos no se observó ninguna señal, lo que indicaba que la adición se había producido sobre el carbono  $\text{C}_1$ .

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presentó sólo dos señales en la zona de los carbonos olefínicos, ambos cuaternarios, a 128,1 ppm y 161,7 ppm,

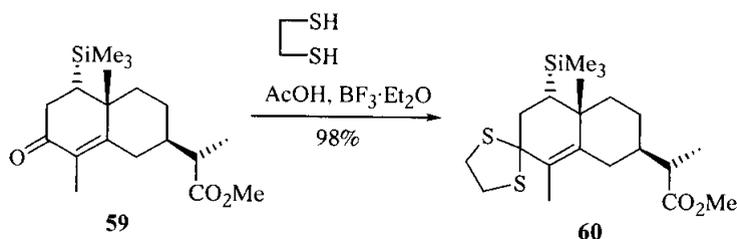
correspondientes al doble enlace C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>. También mostró la señal del grupo TMS a 0,0 ppm.

La introducción del TMS por la cara  $\alpha$  de la molécula se asignó de acuerdo con la preferencia descrita para los reactivos de sililcobre de adicionarse a sistemas de tipo 2-metilciclohexanona por medio de un ataque axial<sup>24,26</sup> por la cara menos impedida, y con los resultados descritos por Hwu<sup>19</sup>.

### Desoxigenación del carbono C<sub>3</sub> de **59**: Obtención de **62**.

Una vez introducido el grupo trimetilsililo se procedió a la reducción del grupo carbonilo en C<sub>3</sub>, que como en casos anteriores se llevó a cabo en dos pasos a través de la formación y posterior reducción del correspondiente tiocetal **60**.

La enona **59** se trató con etanoditiol y BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en ácido acético<sup>27</sup> a temperatura ambiente y se obtuvo el tiocetal **60** con un excelente rendimiento (98%).

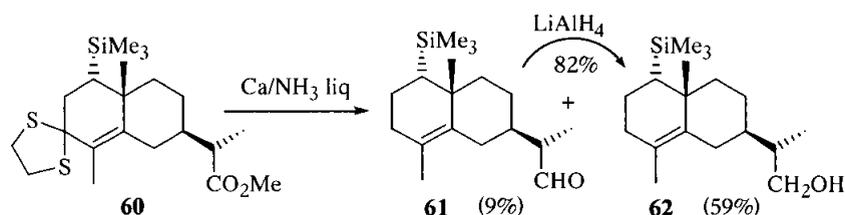


El espectro de IR de **60** presentó sólo una banda de tensión de grupo carbonilo a 1736 cm<sup>-1</sup> correspondiente al éster metílico.

Del espectro de <sup>1</sup>H RMN cabe destacar únicamente la aparición de un multiplete entre 3,5  $\delta$  y 3,1  $\delta$  integrando 4H que corresponde al grupo etileno unido a dos átomos de azufre.

En el espectro de <sup>13</sup>C se contabilizaron 18 señales, destacando dos señales adicionales respecto a **59** de tipo CH<sub>2</sub> correspondientes al grupo etileno del tiocetal. La señal del carbono cuaternario C<sub>3</sub> sufrió un importante desplazamiento hacia campo alto al pasar de 199,7 ppm en la enona **59** a 73,6 ppm en **60**, al igual que la de C<sub>5</sub> que pasó de 161,7 ppm a 143,4 ppm.

La desulfuración reductiva se probó en primera instancia por tratamiento del tiocetal **60** con Ni Raney<sup>70</sup>, pero con este reactivo se observó una migración parcial del doble enlace hacia la posición C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> por lo que al final la reacción se debió llevar a cabo, al igual que en el caso de **25** y **35**, con calcio en amoníaco líquido<sup>31</sup>. En estas condiciones se produjo además la reducción del grupo éster para dar el alcohol **62** (59%) como producto mayoritario junto con el aldehído **61** (9%) que, en un paso adicional, pudo ser transformado convenientemente en el alcohol **62** por reducción con LiAlH<sub>4</sub> en THF con un rendimiento del 82%.



El espectro de IR del aldehído **61** mostró una banda carbonílica a 1726 cm<sup>-1</sup>.

El protón aldehídico H<sub>12</sub> apareció en el espectro de <sup>1</sup>H RMN como un singlete a 9,64 δ, siendo de destacar además la desaparición de las señales del metilo del éster y del radical etileno del tiocetal.

Así mismo, el espectro de <sup>13</sup>C RMN mostró 15 señales entre las que destacó la de un carbonilo aldehídico a 205,5 ppm. También fue significativo el cambio de multiplicidad de la señal de C<sub>3</sub> que estuvo acompañado por un importante desplazamiento hacia campo alto, de 73,6 ppm (s) en **60** a 34,0 ppm (t) en **61**.

El espectro de IR de **62** no mostró bandas de tensión C=O de grupos carbonilo, pero sí una banda de tensión OH del nuevo grupo hidroxilo a 3362 cm<sup>-1</sup>.

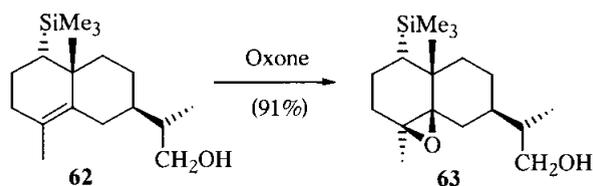
En el espectro de <sup>1</sup>H RMN la reducción del éster a alcohol quedó confirmada por la aparición de dos señales a 3,62 δ (1H, dd, J = 5,8; 10,5 Hz) y 3,47 δ (1H, dd, J = 6,8; 10,5 Hz) correspondientes a los protones H<sub>12</sub> y H<sub>12'</sub> unidos al carbono que soporta el grupo hidroxilo.

El espectro de <sup>13</sup>C RMN no mostró señales de tipo carbonílico, en cambio, se observaron dos señales de tipo CH<sub>2</sub> correspondientes al carbono C<sub>12</sub> a 66,5 ppm y al carbono C<sub>3</sub> a 34,1 ppm (t), indicando que se habían producido la desulfuración y la reducción del éster.

#### Epoxidación del doble enlace Δ<sup>4,5</sup> de **62**: Obtención de **63**.

La epoxidación del alqueno **62** se llevó a cabo con Oxone<sup>®</sup> en acetona a 0°C y condujo exclusivamente a un epóxido (**63**, 91%), cuya estereoquímica fue asignada de acuerdo con los antecedentes bibliográficos<sup>19</sup>, suponiendo que el ataque se produce por la cara opuesta al grupo TMS axial, menos impedida estéricamente

## Resultados y Discusión.

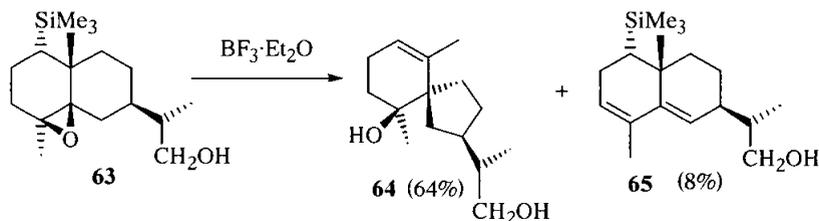


Como resultado de la epoxidación se observó en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN el desplazamiento de la señal de  $\text{H}_{15}$  a campo más alto, pasando de 1,58  $\delta$  en el alqueno **62** a 1,32  $\delta$  en el epóxido **63**.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se apreció la ausencia de señales correspondientes a carbonos olefínicos, mientras que aparecieron dos señales de carbonos cuaternarios unidos a una función oxigenada a 64,5 ppm y 69,3 ppm correspondientes a los carbonos  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  que forman parte de un anillo de oxirano.

### Transposición del trimetilsililepoxieudesmano **63**: Obtención del espirovetivano **64**.

El trimetilsililepoxieudesmano **63** se trató con una disolución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-40^\circ\text{C}$ , lo que produjo su transposición para dar el espirovetivano **64** como producto mayoritario con un rendimiento del 64%. Junto a **64** se aisló un 8% del eudesmadieno **65** formado por eliminación del alcohol resultante de la apertura del epóxido. No se observó ninguna reacción secundaria derivada de la presencia del grupo hidroxilo en el carbono  $\text{C}_{12}$  ni se detectó la aparición de otros productos de transposición en la mezcla de reacción.



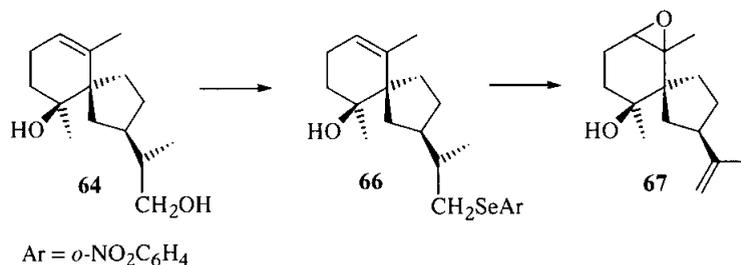
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **64** destacaron una señal correspondiente al protón olefínico  $\text{H}_1$  (5,13  $\delta$ , s), la señal del metilo  $\text{H}_{14}$  unido al nuevo doble enlace que aparece a 1,66  $\delta$  y la ausencia de señales asignables a un grupo trimetilsililo.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN las señales de  $\text{C}_{10}$  y  $\text{C}_1$  que forman parte del doble enlace trisustituido aparecen en la zona de carbonos olefínicos a 141,4 ppm y 119,0 ppm, respectivamente. Por otra parte la señal de  $\text{C}_5$  a 53,7 ppm presenta el desplazamiento característico del carbono de unión de los dos anillos en el

esqueleto de espirovetivano y C<sub>4</sub>, que está unido directamente al grupo hidroxilo derivado de la apertura del epóxido, se encuentra a 74,7 ppm.

### Eliminación del grupo hidroxilo en C<sub>12</sub> de **64**: Obtención de **68**.

Para la formación del doble enlace de la cadena isopropenilica presente en el producto final se procedió a la eliminación del alcohol primario en C<sub>12</sub>. Inicialmente se intentó realizar mediante la transformación previa del grupo hidroxilo en un *o*-nitrofenilseleniuro, sin embargo, este procedimiento debió descartarse debido a que el tratamiento del seleniuro con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conducía al epóxido en las posiciones C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

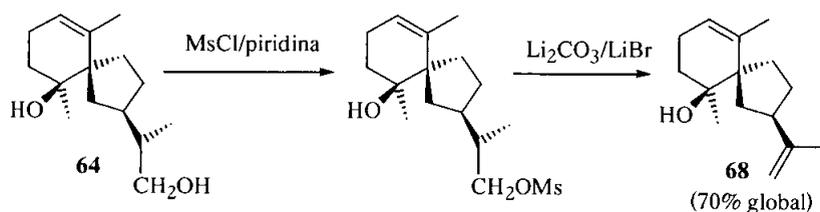


Esta epoxidación puede ser debida a la formación de ácido *o*-nitrofenilselenénico en la reacción de eliminación, aunque el hecho de que ésta se produjera igualmente en presencia de piridina podría indicar que la reacción ocurre de manera intramolecular<sup>94</sup>.

Este inconveniente se evitó mediante la conversión del grupo hidroxilo en un mesilato, seguida de la eliminación del mismo en medio básico para dar el alqueno.

Inicialmente se intentó aislar y purificar el mesilato antes de la eliminación pero, al observar que se producía una considerable pérdida de masa durante el proceso, se decidió llevar a cabo su eliminación sin purificación previa por cromatografía de columna.

Así, el diol **64** se transformó en el mesilato en C<sub>12</sub> por reacción con MsCl en piridina a 0°C y el crudo resultante después de extracción se trató con Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/LiBr en DMF<sup>95,96</sup> a 140°C para dar el compuesto **68** con un rendimiento global del 70%. Durante la reacción se observó por cromatografía de capa fina la formación de un producto intermedio, posiblemente el bromuro, que posteriormente acabó transformándose en **68** al prolongar el tiempo de reacción.



El mesilato de **64** presentó un espectro de  $^1\text{H}$  RMN en el que los protones  $\text{H}_{12}$  aparecieron desplazados a campo más bajo, a 4,15  $\delta$  (dd,  $J = 3,8; 9,6$  Hz) y 4,03  $\delta$  (dd,  $J = 6,6; 9,6$  Hz), como consecuencia de la incorporación del grupo metansulfonato, cuya señal se observó como un singlete (3H) a 2,98  $\delta$ .

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto de eliminación **68** cabe destacar las señales correspondientes a  $\text{H}_{12}$ , que aparecen como sendos dobletes a 5,68  $\delta$  ( $J = 0,8$  Hz) y 4,65  $\delta$  ( $J = 0,8$  Hz) indicando la formación de un exometileno.

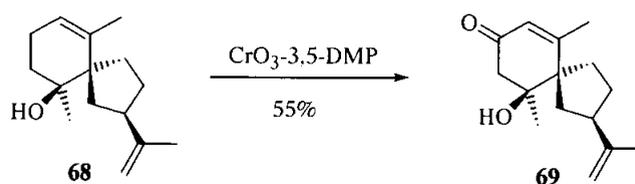
La eliminación quedó confirmada en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN por la aparición de dos señales en la zona de carbonos olefinicos, una de carbono cuaternario a 148,2 ppm asignable a  $\text{C}_{11}$  y otra de  $\text{CH}_2$  a 108,2 ppm asignable a  $\text{C}_{12}$ .

### Oxidación alílica del dieno **68**: Obtención de **69**.

La formación de la agrupación dienona en el anillo A característica del anhidro- $\beta$ -rotunol requería la introducción de la función carbonílica en la posición alílica  $\text{C}_2$  y la deshidratación del alcohol situado sobre el carbono  $\text{C}_4$ .

Entre los métodos más habituales para llevar a cabo oxidaciones alílicas con obtención de enonas se encuentran el empleo de reactivos de cromo (VI), paladio o selenio, la mayoría de los cuales suelen presentar inconvenientes de selectividad. Uno de los sistemas que mejores resultados proporciona actualmente es el complejo de  $\text{CrO}_3$ -3,5-dimetilpirazol (DMP) que se caracteriza por oxidar en tiempos menores y a temperaturas inferiores de las necesitadas por otros reactivos de cromo<sup>97</sup>.

La oxidación alílica de **68** con el complejo  $\text{CrO}_3$ -3,5-dimetilpirazol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ <sup>97</sup> condujo a la enona **69** con un rendimiento del 55% como único producto, sin que se observase en estas condiciones la formación de ninguno de los productos de oxidación alílica en  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{13}$  o  $\text{C}_{14}$ .

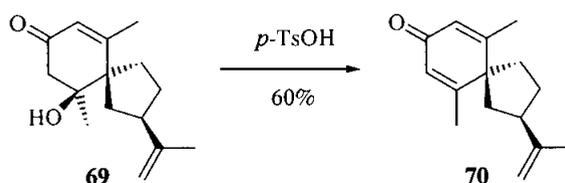


En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **69** cabe destacar el desplazamiento de la señal de  $\text{H}_{15}$  a campo más bajo, pasando de 1,68  $\delta$  en su precursor a 1,99  $\delta$ . Además, se observan las dos señales de  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_3'$  que aparecen como sendos dobletes anchos con constante de acoplamiento de 16,5 Hz a 2,75 y 2,44  $\delta$ .

En su espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN cabe destacar la aparición de una señal a 198,3 ppm (s) asignable al carbonilo de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, así como el desplazamiento de las señales de los carbonos  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_{10}$  a 124,8 y 168,4  $\delta$ , respectivamente.

#### Eliminación del grupo hidroxilo de **69**: Síntesis de anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**).

La última etapa de la secuencia consistió en la deshidratación del alcohol terciario en  $\text{C}_4$  por tratamiento con *p*-TsOH en benceno a su temperatura de reflujo. De este modo se obtuvo el anhidro- $\beta$ -rotunol (**70**) en su forma enantioméricamente pura con un rendimiento del 60%.



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observaron como señales más destacables un singlete a 6,01  $\delta$  integrando los dos protones olefínicos  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_3$  y dos dobletes de  $J = 1,0$  Hz prácticamente solapados a 4,76  $\delta$  correspondientes a los protones  $\text{H}_{12}$  y  $\text{H}_{12}'$ .

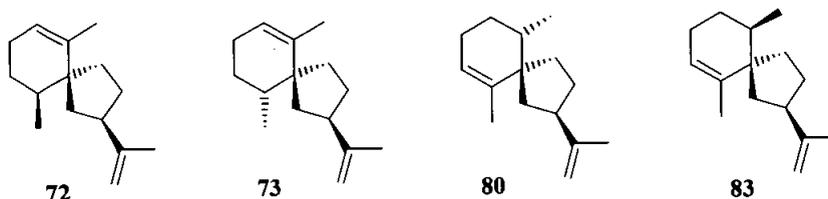
Los desplazamientos de los metilos  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$  y  $\text{H}_{15}$  [a 2,07  $\delta$  (d,  $J = 0,8$  Hz), 2,03  $\delta$  (d,  $J = 0,8$  Hz) y 1,77  $\delta$  (s)] pusieron de manifiesto que los tres se encontraban unidos a sendos dobles enlaces.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se contabilizaron siete señales en la zona de campo bajo. Cinco de ellas correspondientes a la agrupación de dienona del anillo A, a 186,5 ppm ( $\text{C}_2$ ), 164,6 ppm, 164,4 ppm ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 126,0 ppm y 125,9 ppm ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_3$ ) y las dos restantes al exometileno de la cadena isopropenilica a 146,2 ppm ( $\text{C}_{11}$ ) y 109,7 ppm ( $\text{C}_{12}$ ).

Los datos físicos y espectroscópicos del producto sintético **70** fueron coincidentes con los descritos en la literatura para el producto natural<sup>15,98</sup>.

### 2.1.3. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREOISÓMEROS DEL 1(10),11-ESPIROVETIVADIENO.

Dentro de este capítulo de la tesis dedicado a la síntesis de espirovetivanos, y con el fin de confirmar las estereoquímicas asignadas a los productos naturales de fórmula molecular  $C_{15}H_{24}$  aislados de especies de *Scapania*, *Premna*, *Lepichinia*, *Rolandra* y *Frullania*, se decidió proceder a la síntesis de todos los diaestereoisómeros posibles del 1(10),11-espirovetivadieno.



#### 2.1.3.1. SÍNTESIS DE HINESENO (72) Y PREMNASPIRODIENO (73).

En primer lugar se procedió a la síntesis de las estructuras de hineseno (72) y premnaspirodieno (73) a partir de 68, que requería la desoxigenación del alcohol terciario en  $C_4$ .

La mayoría de los procedimientos descritos para la reducción de alcoholes terciarios implica la derivatización del grupo hidroxilo y posterior reducción de tipo radicalario.

La reducción de dietilfosfatos o tetrametilfosforodiamidatos con litio en etilamina<sup>99</sup>, fenilselenocarbonatos<sup>100</sup>, tioformiatos<sup>101</sup>, oxalatos<sup>102</sup> o cloruros<sup>103</sup> con  $Bu_3SnH$ , o la reducción de ésteres carboxílicos (generalmente acetatos) con metales en disolución de aminas ( $Li-EtNH_2$ <sup>104</sup>,  $K-t-BuNH_2$ <sup>105</sup>,  $Na-HMPA$ <sup>106</sup>, etc.), son algunos de estos procedimientos.

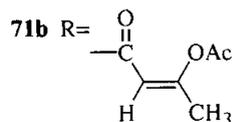
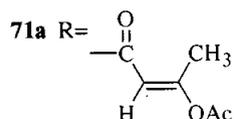
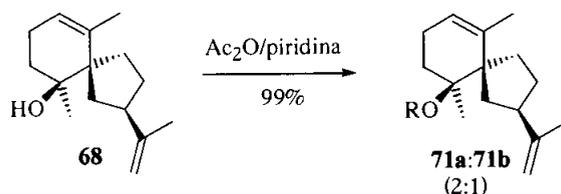
Este último método presenta la ventaja de que los ésteres carboxílicos de alcoholes terciarios no sólo son estables y fáciles de obtener, sino que también se reducen selectivamente para dar predominantemente los correspondientes alcanos, no observándose la obtención del alcohol de partida como sucede con frecuencia en la reducción de alcoholes secundarios.

La reducción de 68 se llevó a cabo en dos etapas por reducción de su acetato con potasio en  $t-BuNH_2$ <sup>105</sup>, siendo de esperar que en estas condiciones condujera a una mezcla de los dos hidrocarburos epímeros en  $C_4$ , ya que las

reducciones de ésteres con metales transcurren en muchos casos con racemización en el átomo de carbono.

### Reacción de 68 con anhídrido acético: Síntesis de 71a y 71b.

La primera etapa iba encaminada a la acetilación del grupo hidroxilo en el carbono C<sub>4</sub>, sin embargo, el tratamiento de 68 con anhídrido acético en piridina no condujo al correspondiente acetato sino que se obtuvo en su lugar un aceite compuesto principalmente por los derivados 71a y 71b en una proporción 2:1, que se separaron por cromatografía de columna.



Los dos productos presentaron características espectroscópicas similares entre sí, por lo que se pensó que podría tratarse de dos estereoisómeros.

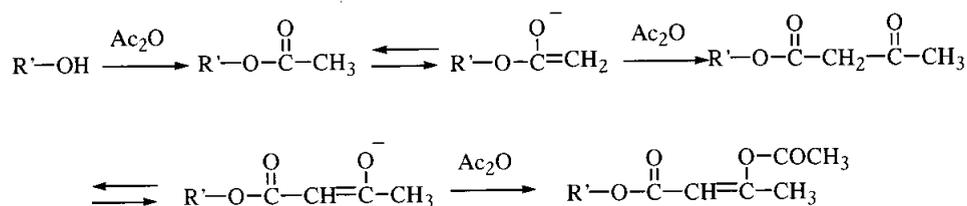
El espectro de masas de alta resolución permitió determinar la fórmula molecular de ambos compuestos como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>, lo cual indicaba que se había producido una incorporación de seis átomos de carbono a la molécula, probablemente tres moléculas de acetato.

Esta hipótesis quedó corroborada en el espectro de <sup>13</sup>C RMN, que mostró para el producto 71a dos señales de grupo carbonilo de éster a 168,3 ppm y 165,3 ppm, junto con dos señales adicionales en la zona olefínica a 163,1 ppm (s) y 111,5 ppm (d) que se adjudicaron a un éster de enol. En el caso del producto 71b se observaron señales similares.

De acuerdo con esto se asignó al grupo R la estructura de 3-acetoxi-2-butenilo.

La formación de este grupo se explicaría mediante la acetilación inicial del alcohol seguida de una reacción de Claisen y acetilación del enolato del compuesto dicarbonílico resultante.

## Resultados y Discusión.



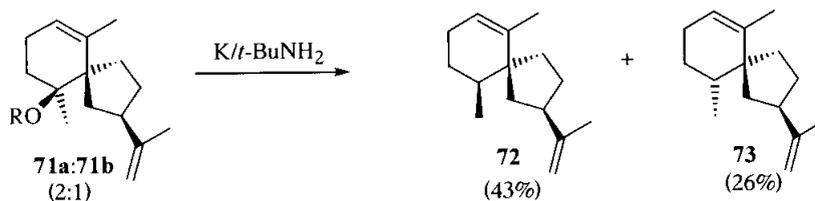
La estereoquímica del doble enlace en el grupo R de los dos productos **71a** y **71b** se asignó por comparación de los desplazamientos en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del grupo metilo alílico. Así, en el compuesto **71a** dicho grupo aparece a 2,15  $\delta$ , tal como corresponde a un metilo *cis* a un grupo éster, mientras que en el producto **71b** dicho metilo aparece con un desplazamiento de 1,97  $\delta$  característico de un grupo metilo en *trans* a un grupo éster.

Tomando como base estos desplazamientos se asignó la estereoquímica E al producto mayoritario **71a** y Z al minoritario **71b**.

### Reducción de **71a** y **71b**: Obtención de **72** y **73**.

Aunque la formación de estos ésteres hizo temer en un principio que la reacción de reducción no funcionaría, se procedió a someter a los productos **71a** y **71b**, por separado y también como mezcla, a tratamiento con potasio en *t*-butilamina.

En estas condiciones la reducción de los ésteres **71a** y **71b** no planteó ningún problema y después de 30 minutos de reacción se obtuvo una mezcla de los dos isómeros en  $\text{C}_4$  que pudo ser separada por HPLC para dar **72** (43%) y **73** (26%).



**72** mostró un espectro de IR en el que el dato más relevante fue la ausencia de la banda de tensión OH ( $3500\text{ cm}^{-1}$ ) del precursor.

La reducción del grupo hidroxilo se reflejó también en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, donde la señal del metilo H<sub>15</sub> se desplazó ligeramente de 1,12  $\delta$  a 0,92  $\delta$ ,

pasando a aparecer como un doblete ( $J = 6,8$  Hz) como consecuencia del cambio de multiplicidad del carbono  $C_4$  al que está unido.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN el cambio más importante fue el desplazamiento de  $C_4$  de 74,5 ppm (s) hasta 47,6 ppm (d) debido a la pérdida de la función oxigenada.

De manera similar, el isómero **73** también reflejó la pérdida del grupo hidroxilo con la ausencia de la banda de tensión OH en el espectro de IR y con los desplazamientos y cambios de multiplicidad de las señales de  $H_{15}$  (0,83  $\delta$ , d,  $J = 6,8$  Hz) en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN y de  $C_4$  (38,0 ppm, d) en el de  $^{13}\text{C}$  RMN.

La estereoquímica del dieno **73** se asignó por comparación de los datos descritos por Hwu<sup>19</sup> para el mismo producto obtenido mediante una síntesis inambigua, asignándose por defecto la estructura epimérica en  $C_4$  al compuesto **72**.

El dieno **72** presentó datos físicos y espectroscópicos coincidentes con los encontrados en la literatura para el (-)-hineseno, producto natural aislado de *Rolandra fruticosa*<sup>78</sup> y de distintas especies de *Frullania*<sup>89</sup>.

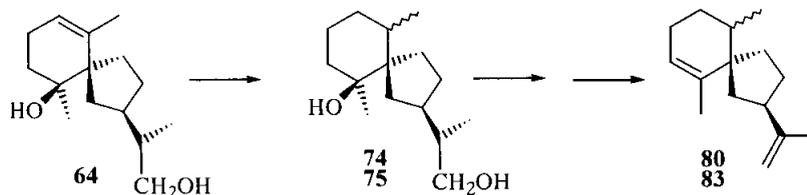
Por otro lado los datos físicos y espectroscópicos de **73** coincidieron con los descritos para el (-)-premnaspirodieno, aislado de *Premna latifolia*<sup>90</sup> y *Lepichinia bullata*<sup>10</sup>.

### 2.1.3.2. SÍNTESIS DE LOS ESPIROVETIVADIENOS **80** Y **83**.

Partiendo del compuesto **64** se abordó la síntesis de los isómeros **80** y **83**.

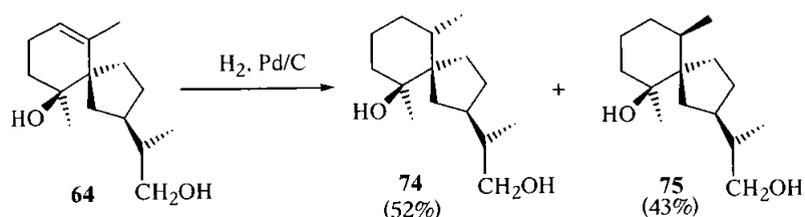
La estructura **83** ha sido asignada a un producto natural al que se denominó agarospireno y que fue aislado de distintas especies de *Scapania*<sup>79</sup>. La estructura **80** no ha sido descrita, hasta la fecha, como producto aislado de fuentes naturales.

Para proceder a las mencionadas síntesis se llevó a cabo la inversión formal de la configuración del carbono  $C_5$  a partir del producto **64** en una secuencia de varias etapas que consistieron en la hidrogenación del doble enlace  $\Delta^{1,10}$  y la posterior deshidratación del diol resultante para dar el correspondiente dieno.



**Hidrogenación del doble enlace C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>: Obtención de los dioles epímeros 74 y 75.**

La etapa de reducción del doble enlace se llevó a cabo por hidrogenación catalítica del compuesto **64** sobre Pd/C al 5% en etanol,<sup>95</sup> y condujo con buen rendimiento a una mezcla de la que se separaron los dos dioles **74** (52%) y **75** (43%) epímeros en el carbono C<sub>10</sub>.



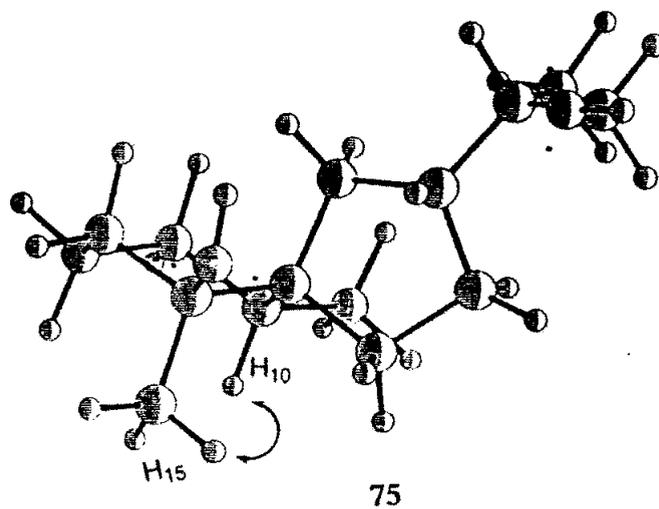
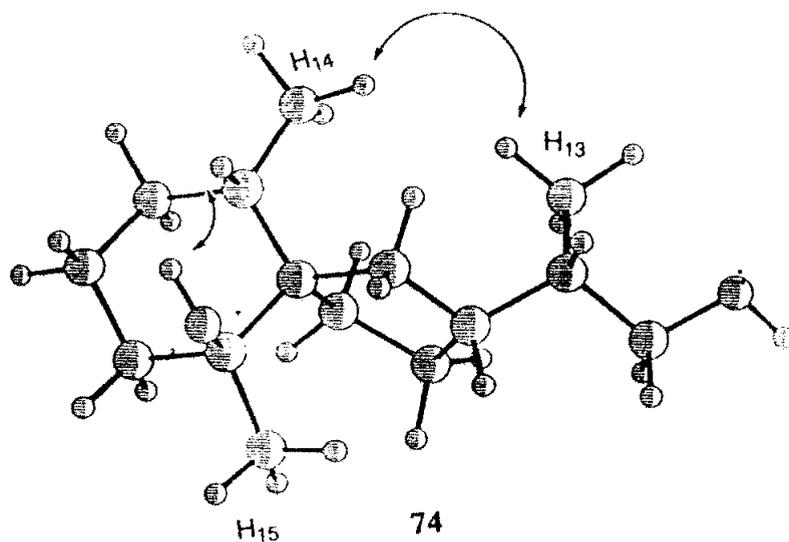
Ambos compuestos mostraron en su espectro de IR una banda característica de tensión OH a 3374 cm<sup>-1</sup> (**74**) y 3350 cm<sup>-1</sup> (**75**), indicando la existencia del grupo hidroxilo.

La reducción del doble enlace se puso de manifiesto en los espectros de <sup>1</sup>H RMN de ambos productos por la desaparición de la señal del protón olefínico H<sub>1</sub> (5,13 δ), con el consecuente desplazamiento y cambio en las constantes de acoplamiento del metilo H<sub>14</sub>, que aparece como un doblete a 0,78 δ (J = 6,6 Hz) en **74** y a 0,76 δ (J = 6,6 Hz) en **75**.

Tanto **74** como **75** mostraron un espectro de <sup>13</sup>C RMN carente de señales en la zona de carbonos olefínicos, indicando la desaparición del doble enlace del precursor.

La estereoquímica del carbono C<sub>10</sub> en el compuesto **74** se asignó mediante experimentos NOESY. Dichos experimentos mostraron, entre otros la existencia de NOE entre los metilos H<sub>13</sub> (0,92 δ) y H<sub>14</sub> (0,78 δ), y entre H<sub>10</sub> (1,71 δ) y el grupo C<sub>5</sub>-OH (1,50 δ) por lo que se asignó al producto **74** la estructura con los metilos C<sub>14</sub> y C<sub>15</sub> *cis*.

Por otra parte, al irradiar la señal de H<sub>15</sub> (1,14 δ) en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto **75** se observó NOE con la señal de H<sub>10</sub> (1,53 δ) asignándose al producto **75** la estructura con los dos metilos C<sub>14</sub> y C<sub>15</sub> *trans*.

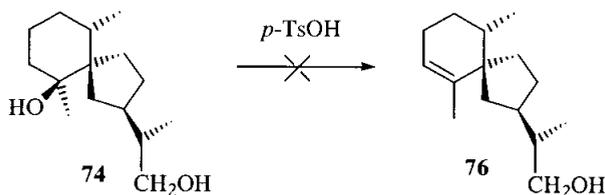


NOEs en los compuestos 74 y 75

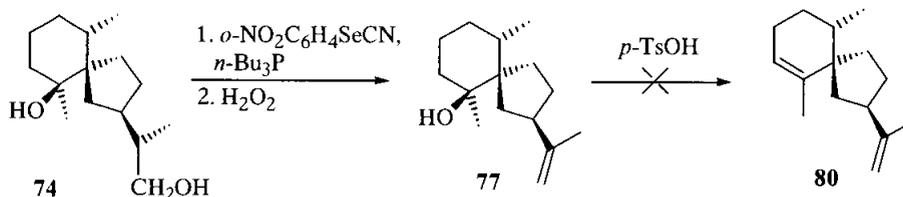
## Resultados y Discusión.

La síntesis de **80** y **83** a partir de **74** y **75**, respectivamente, requería la eliminación de los dos grupos hidroxilo en  $C_4$  y  $C_{12}$ . Dado que ambos presentan características estructurales diferentes, se pensó que sería posible llevar a cabo una eliminación secuencial de los mismos escogiendo las condiciones de reacción adecuadas. Así, era de esperar que el alcohol terciario eliminase selectivamente en condiciones ácidas, mientras que el alcohol primario podría transformarse en un arilseleniuro que sería eliminado posteriormente previa oxidación a selenóxido.

El tratamiento del diol **74** con ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de benceno condujo a una mezcla de reacción que, pese a mostrar una única mancha por cromatografía de capa fina, al ser analizada por RMN demostró estar compuesta por varios productos.



A continuación se intentó eliminar inicialmente el alcohol primario para llevar a cabo la eliminación del terciario en el compuesto **77**, pero el tratamiento de éste con *p*-TsOH condujo de nuevo a la descomposición del producto, por lo que también tuvo que desestimarse esta alternativa.



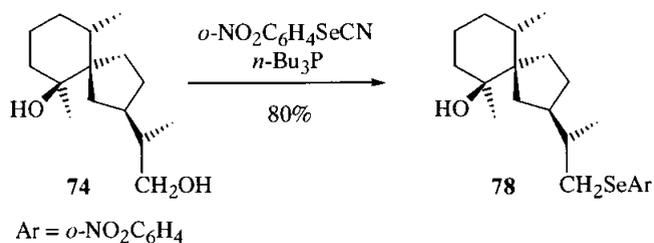
Finalmente fue posible la obtención del dieno deseado llevando a cabo en primer lugar la transformación del alcohol primario en el seleniuro **78**, seguida de eliminación del grupo hidroxilo terciario para dar **79** y finalmente eliminación del seleniuro con  $H_2O_2$ .

### Obtención del *o*-nitrofenilseleniuro **78**.

El tratamiento con *o*-nitrofenilselenocianato<sup>107</sup> o N-fenilselenoftalimida<sup>108</sup>, a temperatura ambiente y en presencia de *n*- $Bu_3P$ , permite la conversión directa de alcoholes en alquilarilseleniuros en una sola etapa, generalmente con buenos rendimientos. El uso de arilselenocianatos con grupos electrón-atrayentes en el

anillo aromático tales como el  $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$  suele ser recomendable debido a que éstos provocan un aumento en la velocidad y en los rendimientos de la etapa de eliminación.<sup>109</sup>

Así pues, el diol **74** se trató a temperatura ambiente con  $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$  y  $n\text{-Bu}_3\text{P}$  para obtener el nitrofenilseleniuro **78** con un rendimiento del 80%.



En su espectro de IR se aprecian tanto la banda de tensión OH del alcohol terciario sobre  $\text{C}_4$  ( $3578, 3480\text{ cm}^{-1}$ ), como las señales características de anillos aromáticos y las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo  $\text{NO}_2$  ( $1513, 1332\text{ cm}^{-1}$ ).

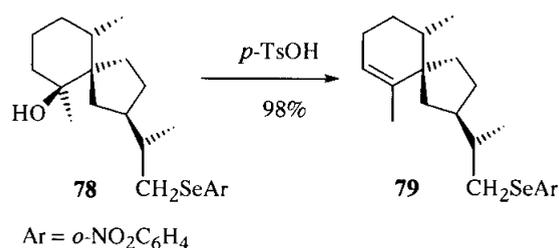
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN destaca el desplazamiento hacia campo más alto de los protones  $\text{H}_{12}$  como consecuencia de la sustitución del grupo hidroxilo por  $\text{ArSe-}$ , los cuales pasan de  $3,63\ \delta$  y  $3,37\ \delta$  en el compuesto **74** a  $3,14\ \delta$  (dd,  $J = 3,5; 10,9\ \text{Hz}$ ) y  $2,73\ \delta$  (dd,  $J = 8,7; 10,9\ \text{Hz}$ ). Las señales del sustituyente aromático incorporado a la molécula aparecen a campo bajo como un doblete a  $8,24\ \delta$  ( $1\text{H}$ ,  $J = 1,3; 8,2\ \text{Hz}$ ), un multiplete a  $7,50\ \delta$  y un triplete a  $7,27\ \delta$  ( $1\text{H}$ ,  $J = 1,3; 8,2\ \text{Hz}$ ).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN cabe destacar la presencia de seis nuevas señales del anillo aromático ( $1476,9; 134,0; 133,4; 129,3; 126,3$  y  $125,1\ \text{ppm}$ ), junto al desplazamiento sufrido por la señal de  $\text{C}_{12}$  hacia campo más alto, pasando de  $67,5\ \text{ppm}$  en **74** a  $33,7\ \text{ppm}$  en **78**.

#### Eliminación del grupo hidroxilo en $\text{C}_4$ de **78**: Obtención de **79**.

La eliminación directa del hidroxilo terciario se llevó a cabo sobre el arilselenoderivado **78** por tratamiento con ácido  $p$ -toluensulfónico a reflujo de benceno, lo que permitió obtener el alqueno **79** con un excelente rendimiento (98%), apreciándose sólo trazas insignificantes del producto de eliminación hacia  $\text{C}_{15}$  en la mezcla de reacción.

## Resultados y Discusión.



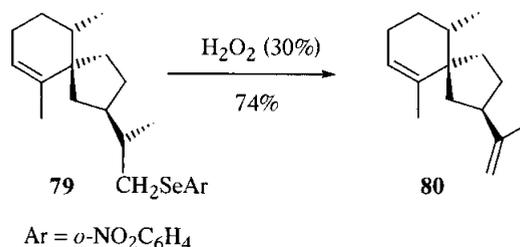
El espectro de IR de **79** no mostró banda hidroxílica, destacando únicamente las correspondientes al grupo NO<sub>2</sub> a 1515 y 1337 cm<sup>-1</sup>.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se apreció la aparición de una nueva señal a campo bajo, como un singlete ancho, perteneciente al protón olefínico H<sub>3</sub> (5,28 δ). Así mismo, el metilo H<sub>15</sub> sufrió un significativo desplazamiento desde 1,15 δ en **78** hasta 1,68 δ (dd, J = 1,7; 3,2 Hz) en **79**.

El espectro de <sup>13</sup>C RMN confirmó definitivamente la formación del doble enlace con la aparición de dos nuevas señales a 140,5 ppm (C<sub>4</sub>) y 121,5 ppm (C<sub>3</sub>).

### Eliminación del seleniuro **79**: Síntesis del espirovetivadieno **80**.

Finalmente, la oxidación del arilseleniuro **79** a selenóxido por tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) en THF a 0°C y la posterior eliminación de éste al dejar aumentar la temperatura, condujo a la formación de un producto apolar que se aisló y purificó para dar un aceite que fue identificado por sus datos espectroscópicos como el espirovetivadieno **80** (74%).



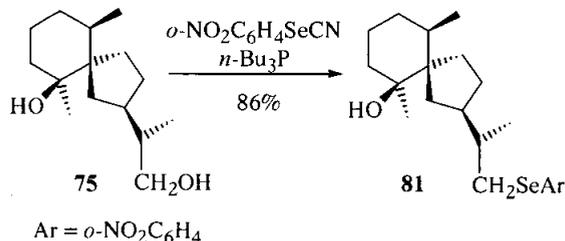
En la zona de protones olefínicos del espectro de <sup>1</sup>H RMN se aprecian tres singletes asignables al protón H<sub>3</sub> (5,28 δ) y a los protones H<sub>12</sub> del doble enlace isopropenílico (4,70 δ y 4,66 δ), al mismo tiempo que en la zona de campo alto se observa un desplazamiento importante del metilo H<sub>13</sub> que aparece como un singlete a 1,73 δ, mientras que en el precursor se presentaba como un doblete a 1,10 δ (J = 6,6 Hz).

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN respalda las modificaciones de la molécula observadas en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN con la aparición de dos nuevos carbonos olefínicos a 148,9 ppm (s) y 108,3 ppm (t) asignables a  $\text{C}_{11}$  y  $\text{C}_{12}$ , respectivamente, en sustitución de las correspondientes señales a 47,9 ppm (d) y 33,8 ppm (t) en **79**.

#### Obtención del *o*-nitrofenilseleniuro **81**.

La conversión del diol **75** en el espirovetivadieno **83** se llevó a cabo siguiendo una secuencia análoga a la de obtención de **80**.

En una primera etapa se obtuvo el arilselenoderivado **81** (86%) por tratamiento del diol **75** con *o*- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$  y *n*- $\text{Bu}_3\text{P}$  a temperatura ambiente.



La introducción del sustituyente  $\text{ArSe-}$  quedó reflejada en el espectro de IR por la presencia de las señales características del anillo aromático y de las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo  $\text{NO}_2$  a 1513 y 1332  $\text{cm}^{-1}$ , y en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN por la aparición de los protones aromáticos a 8,22  $\delta$  (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,50  $\delta$  (2H, m) y 7,25  $\delta$  (1H, td,  $J = 1,5; 8,1$  Hz) y de los carbonos del anillo bencénico a 146,9; 133,3; 129,3; 126,3 y 125,1 ppm, respectivamente.

Adicionalmente, se observa en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN el desplazamiento de las señales de los protones  $\text{H}_{12}$  hacia campo más alto, que pasan de 3,58  $\delta$  y 3,51  $\delta$  en **75** a 3,14  $\delta$  (dd,  $J = 3,2; 10,9$  Hz) y 2,68  $\delta$  (dd,  $J = 9,4; 10,9$  Hz), manteniendo la multiplicidad y el valor de las constantes de acoplamiento. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se aprecia además el desplazamiento de  $\text{C}_{12}$  desde 67,1 ppm en **75** a 33,7  $\delta$  en **81**.

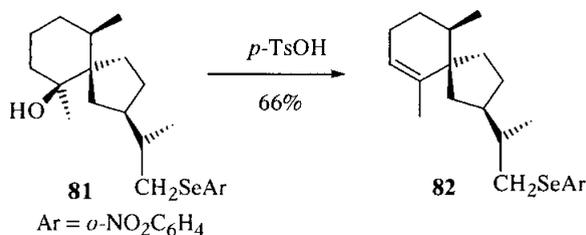
#### Eliminación del grupo hidroxilo en $\text{C}_4$ de **81**: Obtención de **82**.

Una vez transformado el alcohol primario en el correspondiente arilseleniuro, el compuesto **81** resultante se sometió a calentamiento a la temperatura de reflujo de benceno en presencia de *p*- $\text{TsOH}$ , provocando la eliminación directa del alcohol terciario. Tras la separación cromatográfica de la mezcla de reacción se aisló como producto mayoritario el alqueno **82** (66%)

## Resultados y Discusión.

contaminado con un 9% del isómero con el doble enlace exocíclico  $\Delta^{4,15}$  y se recuperó un 13% del producto de partida inalterado.

Al prolongar el tratamiento en medio ácido se observó la descomposición del producto formado **82**, por lo que no fue posible aumentar el tiempo de reacción hasta la desaparición completa del producto de partida.



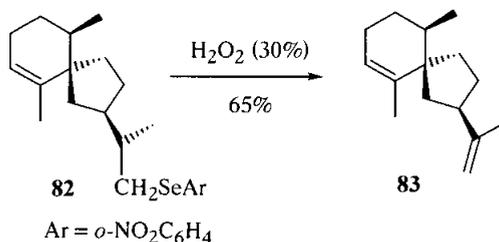
El espectro de <sup>1</sup>H RMN de **82** presentó un singlete ancho a 5,23  $\delta$  asignable al protón olefínico H<sub>3</sub> del nuevo enlace trisustituido y la señal del metilo H<sub>15</sub> desplazada a campo más bajo (1,66  $\delta$ ) acoplado a un protón alílico con J = 1,3 Hz.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observaron dos nuevos carbonos olefínicos a 139,8 ppm (C<sub>4</sub>) y 120,6 ppm (C<sub>3</sub>) que ponen de manifiesto la formación del nuevo enlace.

El espectro de IR no mostró bandas de tensión OH, pero sí las del grupo NO<sub>2</sub> a 1515 y 1335 cm<sup>-1</sup>.

### Eliminación del seleniuro **82**: Síntesis de la estructura propuesta para el agarospireno (**83**).

Por último, se trató el arilseleniuro **82** con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) en THF a 0°C y el selenóxido así formado se dejó eliminar a temperatura ambiente. De la mezcla de reacción se pudo aislar el espirovetivadieno **83** libre de su isómero  $\Delta^{4,15}$  con un rendimiento del 59% (65% a partir de **82** puro).



El espirovetivadieno **83** presentó datos espectroscópicos coherentes con la desaparición del sustituyente aromático para dar lugar a la formación de un grupo exometileno.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se apreciaron tres singletes a campo bajo asignables a los protones olefinicos  $\text{H}_3$  (5,78  $\delta$ ) y  $\text{H}_{12}$  (5,24  $\delta$  y 5,18  $\delta$ ), junto a un significativo desplazamiento del metilo  $\text{H}_{13}$  ( de 1,10  $\delta$  (d) en **82** a 1,75  $\delta$  (s) en **83**), y en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN dos señales nuevas en la zona de carbonos olefinicos correspondientes a  $\text{C}_{11}$  (148,8 ppm) y  $\text{C}_{12}$  (107,9 ppm).

Cabe destacar que ni el compuesto **80** ni el **83** mostraron características espectroscópicas coincidentes con las descritas para el agarospireno aislado de *Scapania robusta*<sup>79a</sup> y *Scapania maxima*<sup>79b</sup>, indicando que la estructura asignada para este compuesto era errónea y debía ser corregida.

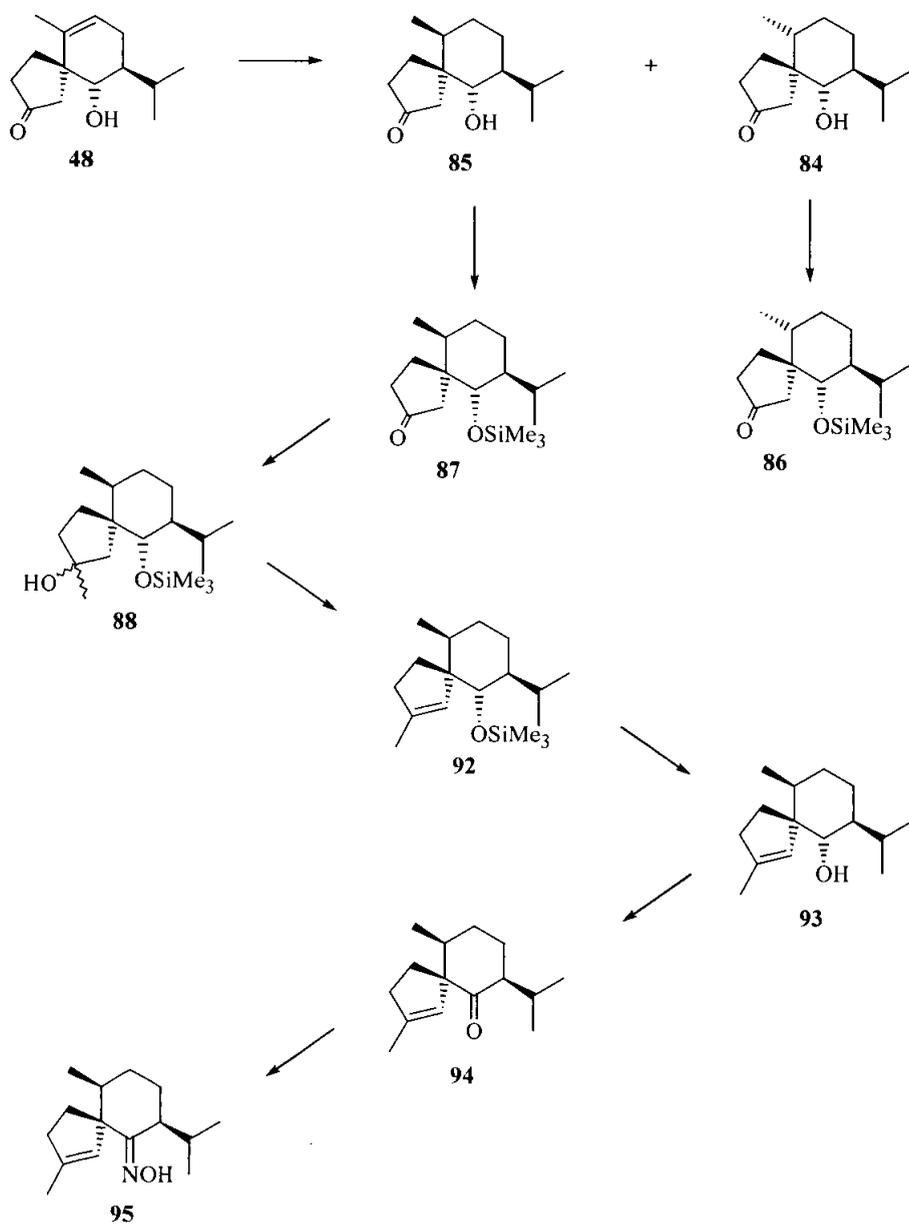
De hecho, una comparación del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto natural<sup>110</sup> aislado de *Scapania robusta*<sup>79a</sup> y *Scapania maxima*<sup>79</sup> y el espectro de **72** sintetizado anteriormente reveló que las estructuras del agarospireno y del hineseno son idénticas y coinciden con la del producto sintético **72**.

## Resultados y Discusión.

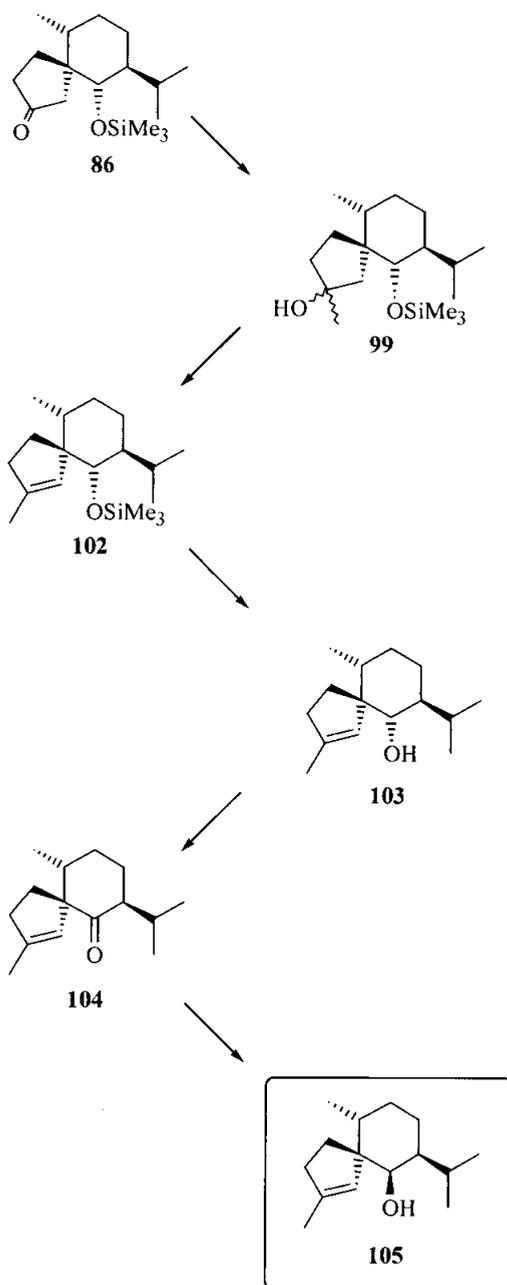
**SÍNTESIS DE  
ESPIROAXANOS**



ESQUEMA 11

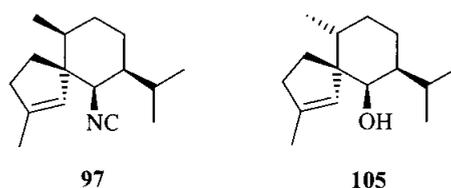


ESQUEMA 12

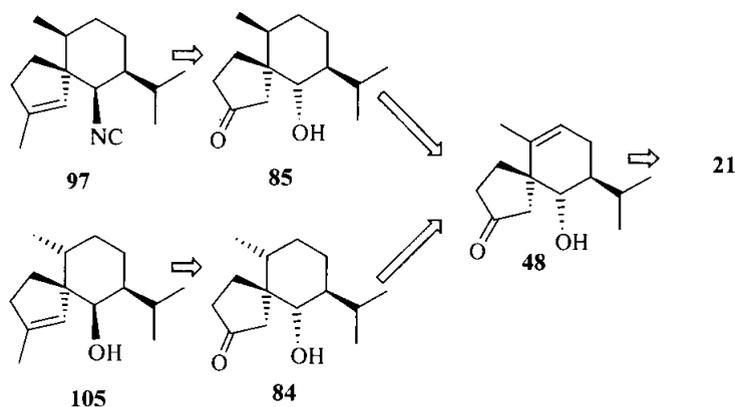


## 2.2. SÍNTESIS DE ESPIROOXANOS.

Como siguiente objetivo de esta tesis se planteó el desarrollo de una secuencia sintética que, haciendo uso de la transposición de la 9-trimetilsilil-5,6-epoxidecalina **21**, permitiera acceder al esqueleto de espirooxano y su aplicación a la síntesis de diversos productos naturales con este tipo de esqueleto como el 10-*epi*-axisonitrilo-3 (**97**), aislado en algunos especímenes de *Phyllidia pustulosa*<sup>111</sup> y el (-)-gleenol (**105**), aislado de *Picea glehni*<sup>112a</sup>, *Picea koraiensis*<sup>112b</sup>, *Criptomeria japonica*<sup>113</sup> y *Juniperus oxycedrus*<sup>114</sup>.



En un análisis retrosintético de los compuestos **97** y **105**, se pensó que ambos podrían obtenerse a través de los productos resultantes de la alquilación en C<sub>3</sub> y posterior inversión de C<sub>6</sub> de **85** y **84**, respectivamente. Éstos derivarían a su vez del precursor espiránico común **48** que resulta de la transposición de la 9-trimetilsilil-5,6-epoxidecalina **21**, tal y como se ha descrito en el primer capítulo.

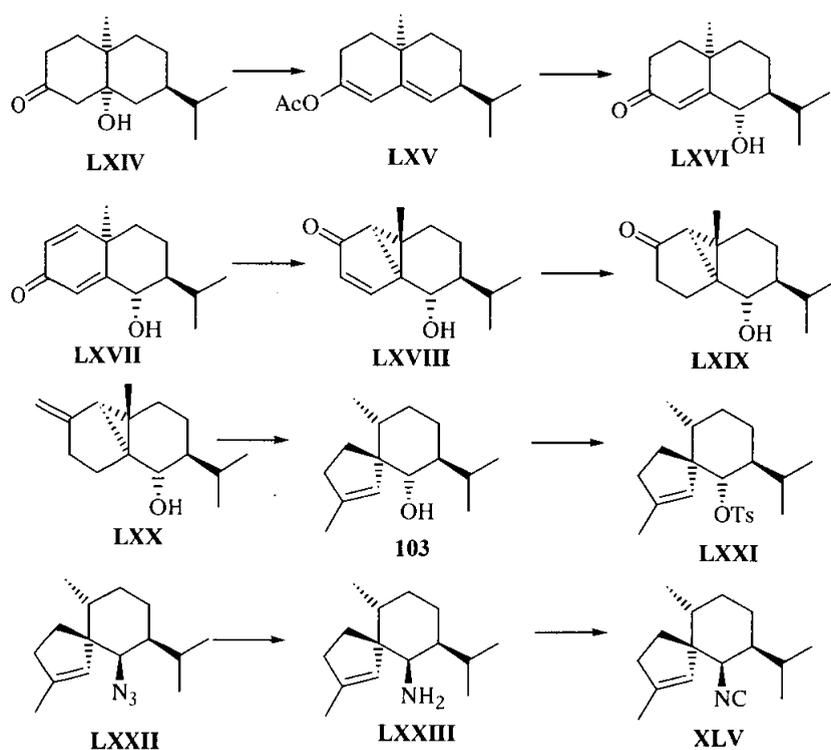


## 2.2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

## Síntesis de Caine y Deutsch de axisonitrilo-3.

Caine y Deutsch<sup>115</sup> llevaron a cabo en 1978 la primera síntesis total del (-)-axisonitrilo-3 (XLV), estableciendo así la configuración absoluta de su enantiómero natural, el (+)-axisonitrilo-3.

Tomando el compuesto LXIV como producto de partida, se transformó a través del dienolacetato LXV en la dienona LXVII. La irradiación de ésta en dioxano condujo al compuesto bicíclico LXVIII, que por reducción y alquienilación condujo al compuesto LXIX, el cual al ser tratado con Li/EtNH<sub>2</sub> permitió obtener el espiroalcohol 103. La conversión del alcohol 103 en (-)-axisonitrilo-3 (XLV) se llevó a cabo en varios pasos que implicaron la formación de la amina LXXIII a través de la azida LXXII y la posterior transformación del grupo amino en el grupo isonitrilo.

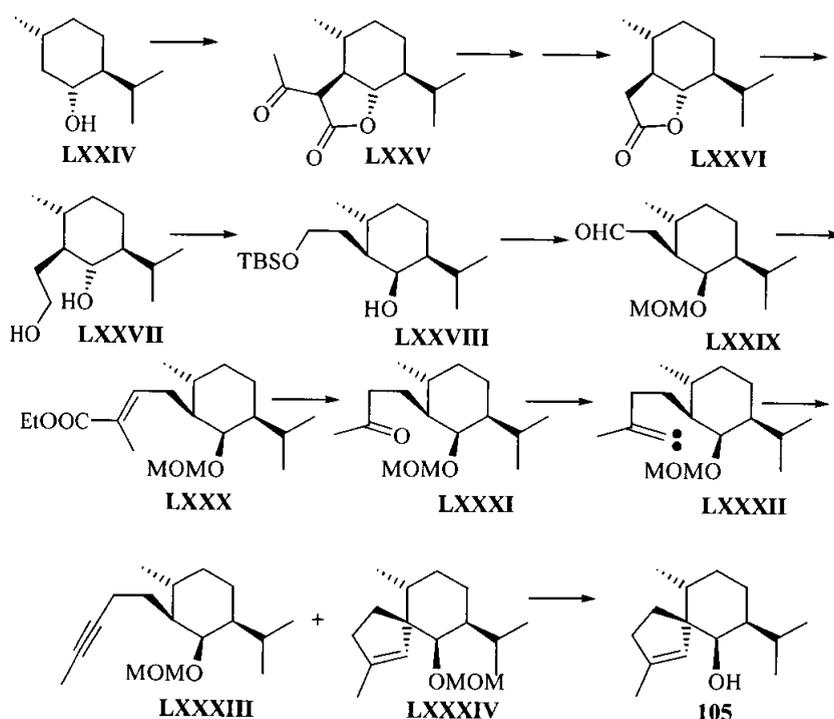


### Síntesis de Ohira y col de (-)-gleenol.

Recientemente Ohira y col.<sup>116</sup> completaron la síntesis total del (-)-gleenol a partir de (-)-*l*-mentol, determinando así su estructura absoluta.

El (-)-*l*-mentol (**LXXIV**) fue convertido en la translactona bicíclica **LXXV** mediante una reacción de inserción C-H. La desacilación de **LXXV** y posterior reducción condujo al diol **LXXVII** sobre el que se llevaron a cabo sendas reacciones de protección del alcohol primario e inversión del alcohol secundario con el fin de obtener el alcohol axial **LXXVIII**. La elongación de la cadena carbonada de **LXXVIII** para dar la metil cetona **LXXXI** necesitó de los pasos de protección del alcohol secundario, desprotección y oxidación del primario al aldehído **LXXIX**, alquilación de éste y transposición de Curtius del ácido carboxílico resultante de la hidrólisis de **LXXX**.

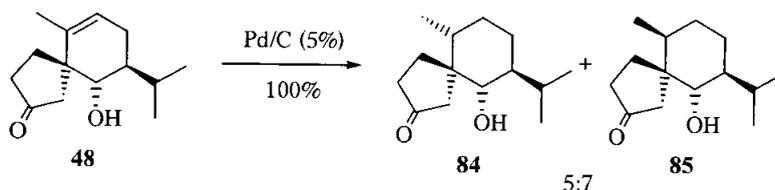
La inserción C-H 1,5 intramolecular del alquilidencarbeno **LXXXII** obtenido a partir de **LXXXI** permitió obtener el compuesto espiránico **LXXXIV** junto al producto de transposición **LXXXIII**. La eliminación del grupo protector en **LXXXIV** condujo finalmente a (-)-gleenol (**105**).



### 2.2.2. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE 10-EPI-AXISONITRILO-3 (97).

#### Hydrogenación del doble enlace $\Delta^{9,10}$ de **48**: Obtención de **84** y **85**.

De acuerdo con el planteamiento sintético, la primera transformación sobre **48** consistió en la hidrogenación del doble enlace  $\Delta^{9,10}$ . Ésta se llevó a cabo con Pd/C (5%)<sup>95</sup> en acetona y condujo de forma cuantitativa a una mezcla 5:7 de los epímeros **84** y **85** que fue difícil de separar por cromatografía.



Ambos compuestos presentaron en el espectro de IR bandas de tensión OH y C=O a  $3415\text{ cm}^{-1}$  y  $1729\text{ cm}^{-1}$  (**84**) y a  $3427\text{ cm}^{-1}$  y  $1729\text{ cm}^{-1}$  (**85**), respectivamente.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **84** la hidrogenación del doble enlace quedó reflejada en la ausencia de señales en la zona de protones olefínicos y en la aparición de tres señales de metilo como sendos dobletes correspondientes a  $\text{H}_{14}$  a  $0,84\text{ }\delta$  ( $J = 6,8\text{ Hz}$ ) y a los dos metilos del grupo isopropilo  $\text{H}_{12}$  y  $\text{H}_{13}$  a  $0,89\text{ }\delta$  ( $J = 6,6\text{ Hz}$ ) y  $0,78\text{ }\delta$  ( $J = 7,0\text{ Hz}$ ). La señal correspondiente a  $\text{H}_6$  apareció a  $3,24\text{ }\delta$  como un doblete de  $J = 10,5\text{ Hz}$  que indicaba su orientación axial en el anillo de ciclohexano con el grupo isopropilo ecuatorial en  $\text{C}_7$ .

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, carente de señales olefínicas, corroboró que la hidrogenación del doble enlace había tenido lugar.

El producto **85** mostró un espectro de  $^1\text{H}$  RMN similar al de **84**, destacando la aparición de tres metilos dobletes a  $0,95\text{ }\delta$  ( $J = 7,1\text{ Hz}$ ) ( $\text{H}_{14}$ ),  $0,90\text{ }\delta$  ( $J = 7,0\text{ Hz}$ ) y  $0,80\text{ }\delta$  ( $J = 7,0\text{ Hz}$ ) ( $\text{H}_{12}$  y  $\text{H}_{13}$ ). El protón  $\text{H}_6$  aparece como un doblete a  $3,63\text{ }\delta$  con  $J = 10,0\text{ Hz}$  (ax-ax), indicando también su disposición axial.

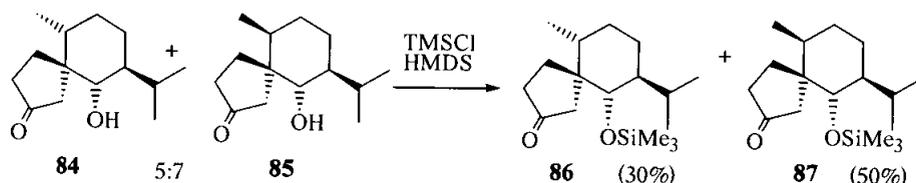
La estereoquímica del nuevo centro estereogénico  $\text{C}_{10}$  se asignó por experimentos NOE. Así, al irradiar en el espectro de **85** a la frecuencia de la señal de  $\text{H}_6$  se observó NOE con el metilo del grupo isopropilo a  $0,80\text{ }\delta$  y con el metilo  $\text{H}_{14}$  ( $0,95\text{ }\delta$ ) indicando que  $\text{H}_6$  y el metilo  $\text{H}_{14}$  se encuentran ambos en disposición  $\beta$ -axial.

En el caso de su epímero **84**, que presenta una conformación similar en el anillo de ciclohexano, no se observó NOE de H<sub>6</sub> (3,24 δ) con H<sub>14</sub> (0,89 δ), lo cual es coherente con una disposición α del grupo metilo.

#### Protección del grupo hidroxilo: Obtención de **86** y **87**.

Como se indicará más adelante, la introducción de un grupo metilo en el carbono C<sub>3</sub> de **84** u **85** requirió la protección del grupo hidroxilo en C<sub>6</sub>. Se observó entonces que una vez protegido dicho grupo como éter de TMS los productos resultantes podían ser separados con mayor facilidad que la mezcla de los alcoholes precursores, por lo que desde un punto de vista práctico resultó más conveniente proteger la mezcla de **84** y **85** y separar posteriormente los epímeros protegidos.

El tratamiento de la mezcla 5:7 de isómeros **84** y **85** resultante de la hidrogenación anterior con TMSCl/hexametildisilazano (HMDS) en piridina<sup>117</sup> condujo a la correspondiente mezcla de los alcoholes protegidos, que pudo separarse por cromatografía de columna con facilidad para dar un 30% de **86** (71% sobre **84**) y un 50% de **87** (85% sobre **85**).



La introducción del grupo protector quedó confirmada con el análisis espectroscópico de los productos: Los espectros de IR de **86** y **87** no mostraron bandas de tensión OH, mientras que en los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN se observaron las respectivas señales del grupo protector a 0,11 δ (s, 9H) y 1,0 ppm (3 CH<sub>3</sub>) en **86** y a 0,10 δ (s, 9H) y 1,0 ppm (3 CH<sub>3</sub>) en **87**.

#### Alquilación en el carbono C<sub>3</sub> de **87**: Obtención de **88**.

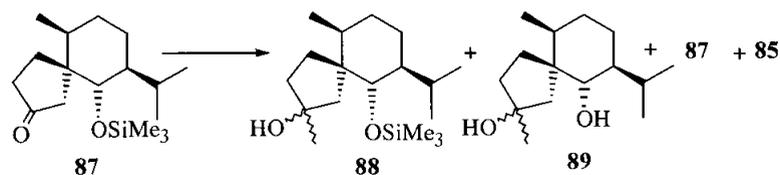
La construcción del esqueleto de espiroaxano debía completarse con la introducción de un grupo metilo en la posición 3.

Inicialmente se intentó introducir el grupo metilo por reacción de **85** con exceso de MeLi o MeMgBr, sin embargo, con estos reactivos no se observó reacción, recuperándose el producto de partida inalterado. Esta aparente falta de reactividad se atribuyó a la enolización del grupo carbonilo, probablemente asistida

## Resultados y Discusión.

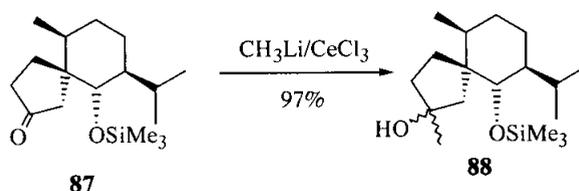
intramolecularmente por el grupo hidroxilo, razón por la cual se decidió llevar a cabo su protección como éter de TMS. Esta protección permitió además una separación más fácil de los epímeros en C<sub>10</sub>, como se ha comentado anteriormente.

El tratamiento del compuesto **87** con CH<sub>3</sub>Li condujo a los productos de adición **88** y **89**, aunque con bajo rendimiento, recuperándose parte del producto de partida **87** y la cetona desprotegida **85**.



Este problema se pudo solventar utilizando reactivos de Ce(III). Estos reactivos, desarrollados por Imamoto<sup>118</sup>, se preparan por reacción de los correspondientes organolíticos u organomagnesianos con haluros de cerio (III) y son menos básicos que sus precursores, por lo que dan lugar a adiciones a grupos carbonilo con buenos rendimientos incluso en el caso de sustratos fácilmente enolizables<sup>118</sup>.

La reacción de **87** con CH<sub>3</sub>Li en presencia de CeCl<sub>3</sub> en las condiciones de Imamoto condujo a una mezcla de los alcoholes epímeros **88** en proporción 1:1,4 con un rendimiento del 97%, la cual se utilizó sin separación en el paso siguiente.

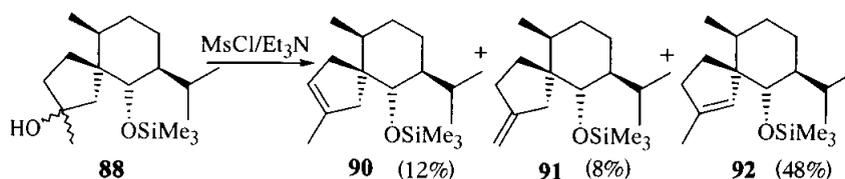


### Eliminación del grupo hidroxilo en C<sub>3</sub> de **88**: Obtención **92**.

Tras la introducción del metilo en la posición deseada, se procedió a la eliminación del hidroxilo situado sobre C<sub>3</sub> para obtener el doble enlace endocíclico  $\Delta^{3,4}$ .

La eliminación del grupo hidroxilo sobre C<sub>3</sub> se llevó a cabo vía formación del correspondiente mesilato por tratamiento de la mezcla de epímeros **88** con MsCl/Et<sub>3</sub>N en THF. Los mesilatos así formados eliminaron espontáneamente en las

condiciones de reacción para dar una mezcla de los alquenos **90** (12%), **91** (8%) y **92** (48%), que se pudieron separar por cromatografía de columna.



El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **90** presentó un singlete ancho a 5,07  $\delta$  correspondiente al nuevo protón olefínico  $\text{H}_2$ . La señal de  $\text{H}_{15}$  a 1,63  $\delta$  (3H) confirmó la presencia de un metilo unido directamente al doble enlace. En la zona de hidrógenos alílicos se apreció un sistema AB constituido por un doblete a 2,48  $\delta$  y otro doblete a 1,87  $\delta$ , ambos con acoplamiento geminal ( $J = 16,4$  Hz), asignable a los dos protones  $\text{H}_4$ , además de un sistema ABX formado por dos dobles cuádrupletes anchos a 2,29 y 2,26  $\delta$  con constantes de acoplamiento  $J = 2,1$  y 16,4 Hz homoalílica y geminal, respectivamente, que pertenecen a los protones  $\text{H}_2$ . En base a estas observaciones se asignó la posición  $\Delta^{2,3}$  del doble enlace al producto **90**.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observaron dos carbonos olefínicos a 138,8 ppm (s,  $\text{C}_3$ ) y 122,2 ppm (d,  $\text{C}_2$ ) como señales más destacables, indicando la formación de un doble enlace trisustituido.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **91** los dos protones del metileno  $\text{H}_{15}$  aparecieron como sendos singletes a 4,79  $\delta$  y 4,75  $\delta$  indicando la existencia de un metileno exocíclico, y sólo se observaron las señales de tres metilos a campo alto a 0,89  $\delta$  (d,  $J = 7,4$  Hz), 0,87  $\delta$  (d,  $J = 6,8$  Hz) y 0,72  $\delta$  (d,  $J = 6,8$  Hz).

Por otra parte, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostró dos señales a campo bajo a 153,0 ppm (s,  $\text{C}_4$ ) y 105,0 ppm (t,  $\text{C}_{15}$ ) que indicaron el carácter disustituido del doble enlace formado.

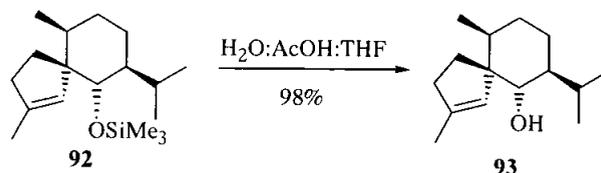
Finalmente, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **92** se observó una señal olefínica a 5,44  $\delta$  (s ancho) correspondiente al protón  $\text{H}_4$  y un metilo unido directamente a un doble enlace a 1,70  $\delta$  (s ancho). También se observó una señal de multiplicidad elevada entre 2,28 y 2,16  $\delta$  asignable a los dos únicos protones alílicos  $\text{H}_2$ .

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se apreciaron las señales de un doble enlace trisustituido a 140,2 ppm (s,  $\text{C}_3$ ) y 129,6 ppm (d,  $\text{C}_4$ ).

### Hidrólisis del grupo protector de 92: Obtención de 93.

Una vez eliminado el alcohol terciario, el siguiente objetivo consistía en la introducción de la función nitrogenada en el carbono C<sub>6</sub>, para lo cual se procedió en primer lugar a la desprotección del hidroxilo secundario presente en esta posición.

La hidrólisis del grupo protector trimetilsililo se llevó a cabo en condiciones ácidas muy suaves agitando el compuesto **92** en una mezcla de H<sub>2</sub>O:AcOH:THF (3:5:10) a temperatura ambiente. De este modo se obtuvo el alcohol **93** con un rendimiento del 98%.



El espectro de IR de **93** mostró una banda de tensión OH entre 3559 y 3474 cm<sup>-1</sup> indicando la desprotección del hidroxilo.

En los espectros de RMN se apreció la desaparición de la señal del grupo TMS como cambio más significativo.

### Oxidación del grupo hidroxilo sobre C<sub>6</sub> de 93: Obtención de 94.

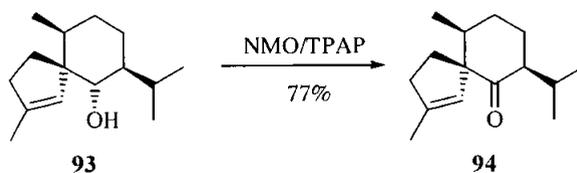
Con el alcohol desprotegido se pensó que una posible ruta de introducción del grupo nitrogenado en el carbono C<sub>6</sub> podría consistir en la formación de la azida a través del tosilato, según el método empleado por Caine y Deutsch<sup>115</sup> en la síntesis del (-)-axisonitrilo-3. Sin embargo, cuando el tosil derivado de **93** se sometió a reflujo de benceno con NaN<sub>3</sub> en presencia de éter 18-corona-6, el único producto que se obtuvo fue el dieno resultante de la eliminación de la función oxigenada, por lo que se decidió buscar un procedimiento alternativo.

En segundo lugar se estudió la posibilidad de introducir el grupo nitrogenado por medio de una oxima. Ésta podría obtenerse fácilmente por condensación de la hidroxilamina con la cetona resultante de la oxidación de **93**.

Entre los numerosos métodos de oxidación de alcoholes secundarios a cetonas descritos en la literatura se decidió utilizar el sistema compuesto por el perrutenato de tetra-*n*-propilamonio (TPAP) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO)<sup>119</sup>, ya que permite llevar a cabo la reacción de oxidación en condiciones

muy suaves, con altos rendimientos y sin producir racemización de los centros quirales adyacentes al grupo hidroxilo.

La oxidación de **93** con NMO y TPAP en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>117</sup> condujo a la cetona **94** (77%), cuyo espectro de IR presentó la correspondiente banda carbonílica a  $1702\text{ cm}^{-1}$ .

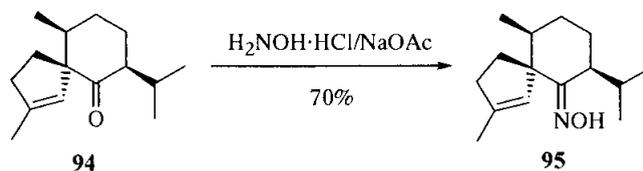


En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se apreció la desaparición de la señal del protón  $\text{H}_6$  presente a  $3,41\ \delta$  (t,  $J = 10,5\ \text{Hz}$ ) en el precursor **93** como dato más relevante.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN el cambio de funcionalización quedó reflejado en la aparición de una nueva señal de cetona saturada a  $212,9\ \text{ppm}$  (s) con la consecuente desaparición de la señal a  $74,2\ \text{ppm}$  (d,  $\text{C}_6$ ) que presentaba el alcohol de partida. También se observó un importante desplazamiento de la señal de  $\text{C}_5$  hacia campo más bajo, de  $58,9\ \text{ppm}$  en **93** a  $68,4\ \text{ppm}$  en **94**.

#### Obtención de la oxima **95**.

Seguidamente se preparó la oxima **95** por tratamiento de la cetona **94** con hidrocloreto de hidroxilamina y acetato sódico a reflujo de etanol<sup>120</sup>. El rendimiento obtenido en estas condiciones fue del 70%, recuperándose además un 15% de producto de partida. La adición de más reactivo o la prolongación del tiempo de reacción no permitieron en ningún caso la consumición total del producto de partida.



El compuesto **95** presentó un espectro de IR con una banda de tensión OH a  $3259\ \text{cm}^{-1}$  característica de una oxima, no mostrando ninguna señal en la zona de tensión  $\text{C}=\text{O}$ .

## Resultados y Discusión.

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observó el desplazamiento de la señal de  $\text{H}_7$  hacia campos más bajos, apareciendo como un doble doblete a 3,12  $\delta$  ( $J = 3,1; 11,4$  Hz).

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN no se observó ninguna señal en la zona de carbonilo de cetona, la señal del carbono  $\text{C}_6$  apareció desplazada hacia campos más altos, a 166,7 ppm, indicando la formación de un enlace  $\text{C}=\text{N}$ .

La confirmación definitiva de la entrada del grupo nitrogenado en la molécula la proporcionó el espectro de masas que, al presentar un pico molecular impar ( $\text{M}^+$ , 235), indica la presencia de un número impar de átomos de nitrógeno. En el espectro se observa también que el pico base es par (218) y corresponde a la pérdida de un fragmento de 17 unidades de masa (OH) que es característica de las oximas.

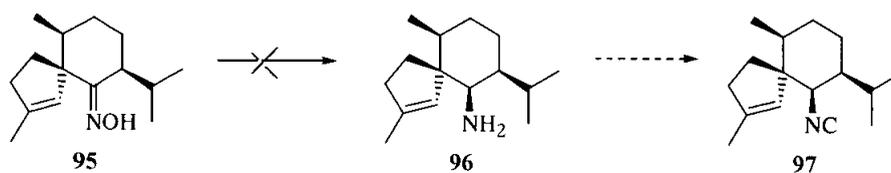
### Reducción de la agrupación oxima en el compuesto 95.

Tras la obtención de la oxima, el siguiente paso debía consistir en su reducción a la correspondiente amina primaria (**96**), la cual podría transformarse en un grupo isonitrilo siguiendo un proceso análogo al descrito por Caine y Deutsch<sup>115</sup> en la síntesis de axisonitrilo-3.

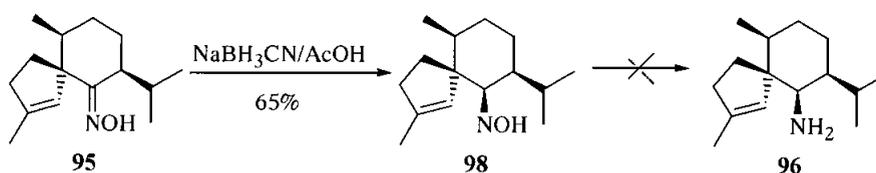
En los métodos encontrados en la literatura para llevar a cabo la reducción de oximas está descrita la utilización de  $\text{LiAlH}_4$ <sup>121</sup>, diboranos<sup>122,123</sup>,  $\text{NaBH}_4$  en combinación con  $\text{TiCl}_3$ <sup>124a</sup>,  $\text{NiCl}_2$ <sup>124b,c</sup> o  $\text{MoO}_3$ <sup>124b,d</sup>,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ <sup>125</sup>,  $\text{LiBH}_4/\text{TMSCl}$ <sup>126</sup>,  $\text{Zn}$  en medio ácido<sup>127</sup>, catalizadores de  $\text{Rh}$ <sup>128a</sup> y  $\text{Pd}$ <sup>128b,c</sup>,  $\text{SmI}_2$ <sup>129</sup> y  $\text{NaBH}_4/\text{LiCl}$  en Amberlyst-15<sup>130</sup>, entre otros reactivos.

El hidruro de aluminio y litio suele conducir a aminas con bajos rendimientos, mientras que los diboranos dan hidroxilaminas y necesitan temperaturas elevadas para reducir a aminas. Por otra parte, la presencia de un doble enlace en la molécula hacía inviable el empleo de catalizadores de paladio o rodio y de la combinación de  $\text{NaBH}_4$  con  $\text{NiCl}_2$ , ya que está descrito que estos reactivos son capaces de reducir también enlaces múltiples carbono-carbono.

El tratamiento de **95** con  $\text{LiAlH}_4$ <sup>121c</sup>,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4/\text{TMSCl}$ <sup>126</sup>,  $\text{NaBH}_4/\text{MoO}_3$ <sup>124a</sup> o  $\text{Zn}$  en  $\text{HCOOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ <sup>127</sup> condujo a mezclas de reacción en las que se apreció una considerable pérdida de masa pero en ningún caso pudo identificarse la presencia de la amina primaria buscada, mientras que con el empleo de  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{LiCl}$  sobre Amberlyst-15<sup>130</sup> se recuperó el producto de partida inalterado.



Únicamente se pudo llevar a cabo la reducción de la oxima **95** a hidroxilamina utilizando  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en ácido acético<sup>125a</sup>, pero cuando se intentó reducir ésta a amina todos los intentos que se realizaron resultaron infructuosos, no siendo posible en ninguno de los ensayos realizados la obtención de la amina esperada, por lo que en última instancia debió darse por concluida esta secuencia de aproximación a la síntesis de 10-*epi*-axisonitrilo-3.

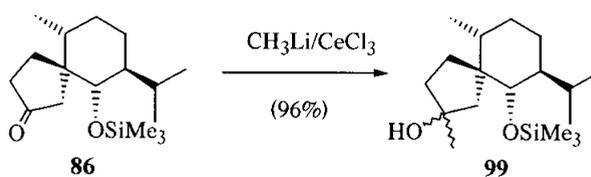


### 2.2.3. SÍNTESIS DE (-)-GLEENOL (105).

La síntesis de (-)-gleenol (**105**) a partir de la cetona **86** requería la metilación del carbono  $\text{C}_3$ , formación del doble enlace  $\Delta^{3,4}$  y la inversión del grupo hidroxilo en el carbono  $\text{C}_6$ .

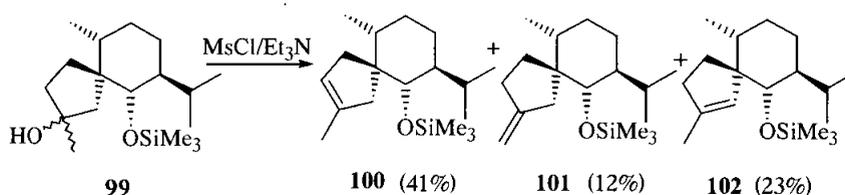
#### Alquilación del carbono $\text{C}_3$ de **86**: Obtención de **99**.

La alquilación de la cetona **86** por adición de un grupo metilo en el  $\text{C}_3$ , al igual que en el caso de la obtención de **88**, se llevó a cabo por reacción de **86** con metil litio en presencia de  $\text{CeCl}_3$  siguiendo el procedimiento descrito por Imamoto y col.<sup>118</sup>. Como resultado se obtuvo una mezcla 1:1,5 de los alcoholes epímeros **99** con un rendimiento del 96% que fue utilizada sin separación en el paso siguiente.



**Eliminación del grupo hidroxilo en C<sub>3</sub> de 99: Obtención de 102.**

Tras la introducción del metilo se procedió a la eliminación del grupo hidroxilo. Para ello se trató la mezcla de isómeros **99** con MsCl/Et<sub>3</sub>N en THF y, al igual que ocurrió con **88**, se obtuvieron directamente los tres alquenos **100** (41%), **101** (12%) y **102** (23%), que se separaron por cromatografía de columna.



Otros intentos de eliminación del grupo hidroxilo con cloruro de tionilo o a través del triflato<sup>131</sup> condujeron a resultados similares, no observándose en ningún caso un aumento en la proporción del isómero deseado **102**.

El alqueno **100** presentó un espectro de <sup>1</sup>H RMN en el que destacaron principalmente el singlete del protón olefínico H<sub>2</sub> a 5,07 δ y el metilo a campo bajo H<sub>15</sub> (1,81 δ) unido al doble enlace. La asignación de la posición del doble enlace se realizó teniendo en cuenta la presencia de un sistema AB compuesto por dos dobletes anchos a 2,22 δ y 1,78 δ con una constante de acoplamiento geminal de 16,4 Hz asignable a los protones H<sub>4</sub>, y la de un sistema ABX constituido por dos dobles cuádrupletes, uno a 2,36 δ (J = 2,4; 16,4 Hz) con constantes de acoplamiento homoalílica y geminal, respectivamente, y otro a 2,03 δ, superpuesto con otras señales, que corresponden a los dos protones H<sub>2</sub>.

El espectro de <sup>13</sup>C RMN reveló la presencia de un doble enlace trisustituido con las dos señales a campo bajo a 140,2 ppm (s, C<sub>3</sub>) y 122,2 ppm (d, C<sub>2</sub>).

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **101** se observaron las dos señales a campo bajo características del metileno exocíclico a 4,69 δ (1H, d ancho, J = 1,9 Hz) y a 4,64 δ (1H, d ancho, J = 1,9 Hz).

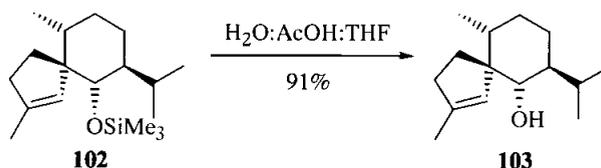
En el espectro de <sup>1</sup>H RMN de **102** se observaron un singlete a 5,23 δ de H<sub>4</sub>, un doblete a 3,23 δ (H<sub>6</sub>, J = 10,6 Hz) y un metilo unido a doble enlace (H<sub>15</sub>) a 1,72 δ. También cabe señalar la aparición de un triplete ancho a 2,15 δ (J = 7,4 Hz) correspondiente a los dos protones alílicos H<sub>2</sub>.

En el espectro de <sup>13</sup>C RMN destacaron las señales de C<sub>3</sub> a 142,9 ppm (s) y de C<sub>4</sub> a 123,2 ppm (d).

### Hidrólisis del grupo protector de **102**: Obtención de **103**.

Para completar la síntesis del (-)-gleenol únicamente restaba invertir la configuración del carbono C<sub>6</sub>, por lo que se procedió en primer lugar a la desprotección del grupo hidroxilo.

El tratamiento del alqueno **102** en medio ácido acuoso con una mezcla H<sub>2</sub>O:AcOH:THF (3:5:10) a temperatura ambiente permitió liberar suavemente el grupo hidroxilo sobre el carbono C<sub>6</sub>, de manera que se obtuvo el compuesto **103** con un rendimiento del 91%.



En el espectro de IR de **103** se observó una banda ancha entre 3562 y 3474 cm<sup>-1</sup> de tensión O-H del grupo hidroxilo.

La hidrólisis del trimetilsililéter se reflejó en el espectro de <sup>1</sup>H RMN principalmente en la ausencia de la señal a 0,11 δ que aparecía en el compuesto de partida, así como en el cambio de multiplicidad de la señal de H<sub>6</sub> que pasa de aparecer como un doblete a 3,23 δ (J = 10,6 Hz) en **102** a presentarse a 3,04 δ como un triplete (J = 10,4 Hz) en **103** como consecuencia de un acoplamiento axial-axial con H<sub>7</sub> y otro con el grupo hidroxilo.

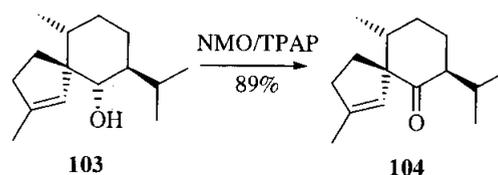
El compuesto **103** ha sido descrito como un intermedio en la síntesis del axisonitrilo-3 por Caine y Deutsch<sup>115</sup>.

### Oxidación del grupo hidroxilo en C<sub>6</sub> de **103**: Obtención de **104**.

Para llevar a cabo la inversión del alcohol **103** se pensó inicialmente en una reacción de Mitsunobu<sup>55b</sup>. Sin embargo, esta reacción resultó infructuosa, probablemente por la elevada congestión estérica que el grupo isopropilo impone a las proximidades del hidroxilo.

En vista de los resultados se decidió llevar a cabo la inversión en dos pasos por oxidación del grupo hidroxilo a cetona y posterior reducción de ésta.

La oxidación de **103** con NMO y TPAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>117</sup> a temperatura ambiente condujo a la cetona **104** con un rendimiento del 89%.



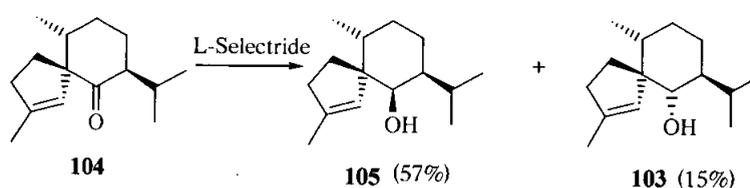
El espectro de IR de **104** presentó una banda de carbonilo saturado a 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

La oxidación del alcohol a cetona se puso de manifiesto en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN por la ausencia de las señales en la zona de protones geminales a oxígeno, a la vez que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN apareció una señal de carbonilo de cetona a 212,6 ppm (s).

#### Reducción del grupo carbonilo de **104**: Síntesis de (-)-gleenol (**105**).

Finalmente se abordó la reducción del grupo carbonilo de **104**. La elección adecuada del agente reductor era de gran importancia para favorecer la reducción del grupo carbonilo hacia la formación del alcohol con el grupo hidroxilo axial. En el compuesto **104** el ataque del hidruro por la cara superior del anillo de ciclohexano debía estar favorecido tanto por cuestiones torsionales como por impedimento estérico, ya que el enlace  $\text{C}_4\text{-C}_5$  ocupa una posición axial. Un ataque del hidruro de estas características hubiese conducido al alcohol no deseado **103**, por lo que se decidió llevar a cabo la reducción con L-Selectride, un reactivo que generalmente favorece el ataque del hidruro por la cara más impedida del grupo carbonilo, al contrario de lo que ocurre con los hidruros más habituales como el  $\text{NaBH}_4$  o el  $\text{LiAlH}_4$ .

El tratamiento de **104** con L-Selectride<sup>54</sup> permitió obtener una mezcla de la que se pudieron aislar por cromatografía de columna dos alcoholes con rendimientos del 57% y del 15%, respectivamente.



El alcohol minoritario se identificó como **103**, mientras que al mayoritario se le asignó la estructura epimérica en  $\text{C}_6$  **105**.

En el espectro de IR de **105** se observó la desaparición de la banda carbonílica, que fue sustituida por una de tensión OH a  $3502\text{ cm}^{-1}$ .

La disposición  $\beta$  del hidroxilo se puso de manifiesto en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **105** en la multiplicidad del protón  $\text{H}_6$ , que apareció como un singlete a  $3,51\ \delta$  indicando su disposición  $\alpha$ -ecuatorial, frente al mismo protón de su epímero **103** que aparecía como un triplete a  $3,04\ \delta$  con una constante de acoplamiento *trans* diaxial de  $10,4\ \text{Hz}$ .

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN la señal del carbono  $\text{C}_6$  que soporta el grupo hidroxilo apareció a  $76,4\ \text{ppm}$  (d), mientras que en su epímero **103** aparecía a  $78,3\ \text{ppm}$ .

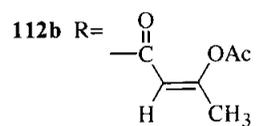
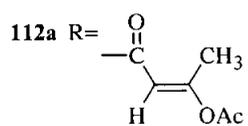
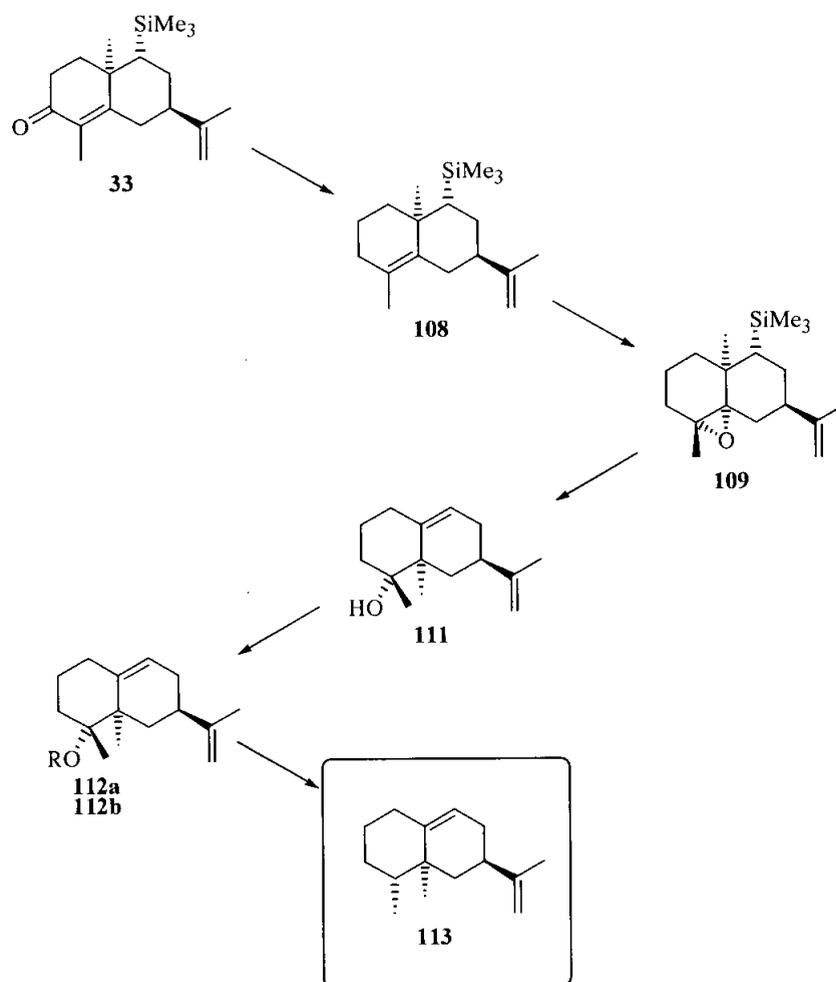
Las propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto **105** coincidieron con las descritas en la literatura para el producto natural aislado de *Picea glehni*<sup>112a</sup>, *Picea koraiensis*<sup>112b</sup>, *Criptomeria japonica*<sup>113</sup> y *Juniperus oxycedrus*<sup>114</sup>.



**SÍNTESIS DE  
EREMOFILANOS**



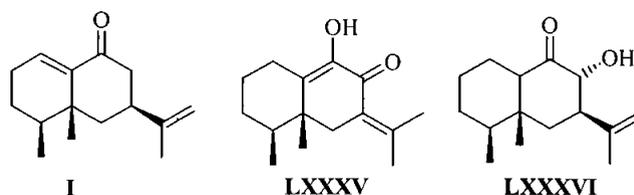
ESQUEMA 13





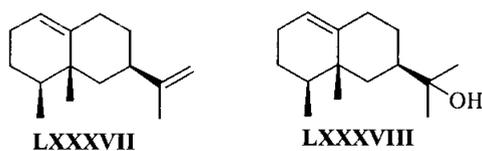
### 3. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE 9-TRIMETILSILIL-4,5-EPOXIEUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS.

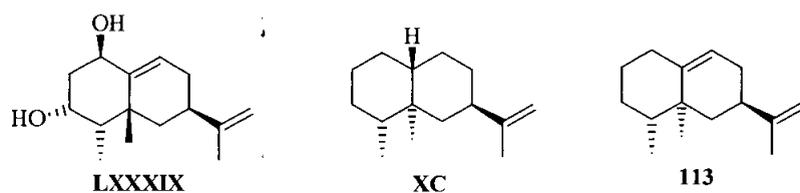
Los eremofilanos constituyen el primer grupo conocido de sesquiterpenos cuyo esqueleto carbonado incumple la regla del isopreno propuesta por Wallach en 1887. Durante más de 30 años sólo se conocieron tres compuestos pertenecientes a este grupo, la eremofilona (**I**), la hidroxieremofilona (**LXXXV**) y la hidroxidihidroeremofilona (**LXXXVI**), descubiertos por Simonsen en 1932 en el arbusto australiano *Eremophila mitcheli*<sup>5</sup>, cuyas estructuras correctas no fueron propuestas hasta 1939<sup>8</sup>. En la actualidad el aislamiento de varios cientos de ellos de diversas plantas e incluso de algunas fuentes animales han hecho de los eremofilanos uno de los subgrupos más numerosos dentro de los sesquiterpenos<sup>132</sup>.



Este grupo de sesquiterpenos se caracteriza por presentar un esqueleto carbonado de decalina con dos grupos metilo en los carbonos C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> y un isopropilo en el carbono C<sub>7</sub>.<sup>132</sup>

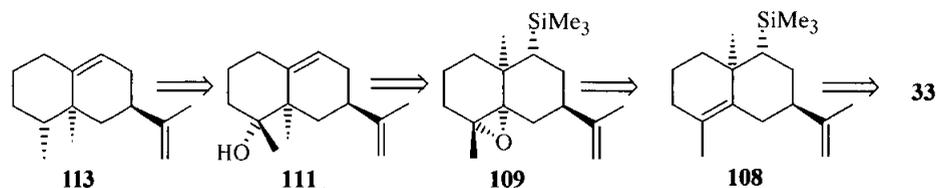
En la mayor parte de eremofilanos estos grupos poseen una estereoquímica todo *cis*, como en el caso del eremofileno (**LXXXVII**)<sup>133</sup> o del eremoligenol (**LXXXVIII**)<sup>134</sup>, si bien también se han descrito 4-*epi*-eremofilanos en los que el metilo C<sub>15</sub> se encuentra *trans* con respecto al isopropilo en C<sub>7</sub> y al metilo en C<sub>5</sub>, como ocurre en el capsidiol (**LXXXIX**)<sup>135</sup>, y 7-*epi*-eremofilanos (nootkatanos) que se caracterizan porque el isopropilo unido a C<sub>7</sub> es *trans* respecto a los metilos C<sub>14</sub> y C<sub>15</sub>, como sucede por ejemplo con el nootkatano (**XC**) o el (-)-aristolocheno (**113**)<sup>136</sup>.





Como último objetivo de esta tesis se planteó la aplicación de las transposiciones de 9-silil-4,5-epoxi-10-*epi*-eudesmanos estudiadas en el primer capítulo a la síntesis del (-)-aristolocheno (**113**).

La obtención de (-)-aristolocheno podría completarse por desoxigenación del carbono C<sub>4</sub> en el compuesto que debía resultar de la transposición del 9-trimetilsilil-4,5-epoxi-10-*epi*-eudesmano **109**, el cual podría obtenerse a partir del compuesto **33** por desoxigenación de C<sub>3</sub> y epoxidación del producto resultante.



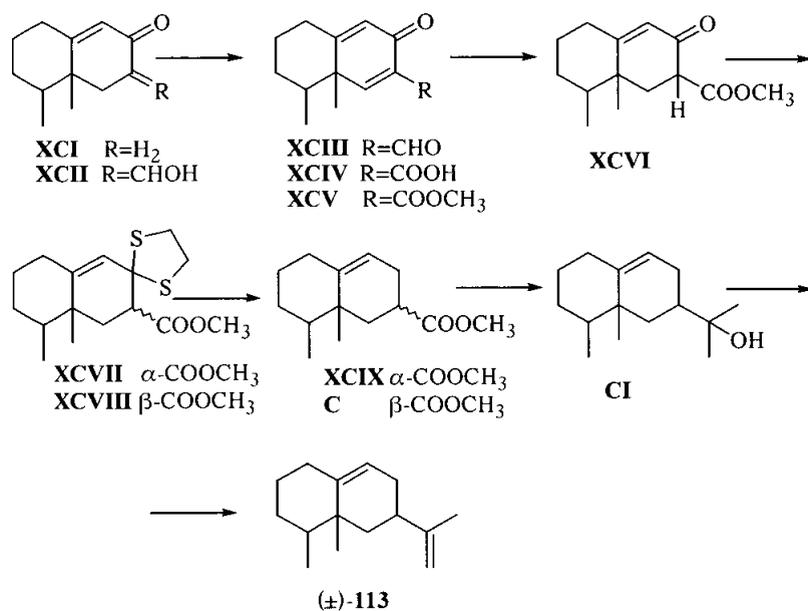
### 3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

El (-)-aristolocheno fue aislado por primera vez de *Aristolochia indica* en 1970<sup>136</sup>, aunque también se ha encontrado en las hojas de *Bixa orellana*<sup>137</sup>, en las secreciones defensivas de termitas *Syntermes*<sup>138</sup> y en especímenes de *Dumortiera hirsuta*<sup>139</sup>. La configuración (4R,5S,7R) le fue asignada mediante su conversión a un producto de reducción de (+)-valenceno<sup>140</sup>.

#### Síntesis de Piers y Geraghty de (±)-aristolocheno.

La primera síntesis total de (±)-aristolocheno racémico fue llevada a cabo por Piers y Geraghty en 1973<sup>141</sup>. En ella, partiendo de la octalona **XCI** se llegó al β-ceto éster **XCVI** a través del correspondiente hidroximetilenderivado **XCII** mediante sucesivas reacciones de deshidrogenación con DDQ, oxidación del aldehído **XCIII**, esterificación del ácido **XCIV** y reducción del ceto éster **XCIV** para obtener **XCVI**.

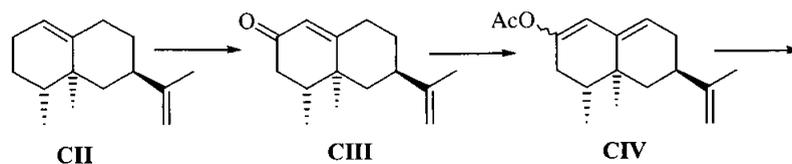
La transformación de **XCVI** en ( $\pm$ )-aristolocheno se completó por desoxigenación del carbonilo de cetona a través del correspondiente tiocetal, seguida de la metilación del éster **XCIX** con metil litio y la deshidratación del alcohol **CI** con cloruro de tionilo.

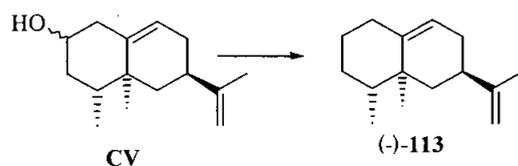


#### Síntesis de Cane y col. de (-)-aristolocheno.

También ha sido descrita por Cane y col.<sup>140</sup> una síntesis parcial de (-)-aristolocheno a partir de (+)-valenceno.

La oxidación alílica de (+)-valenceno (**CII**) con CrO<sub>3</sub> en piridina dio nootkatona (**CIII**), la cual fue desconjugada por reducción del derivado **CIV** con NaBH<sub>4</sub> para dar una mezcla de los alcoholes epímeros **CV**. La desoxigenación de éstos por tratamiento con tiocarbonilimidazol y Bu<sub>3</sub>SnH condujo finalmente a (-)-aristolocheno (**113**) enantioméricamente puro, estableciéndose así su estereoquímica de forma inequívoca.



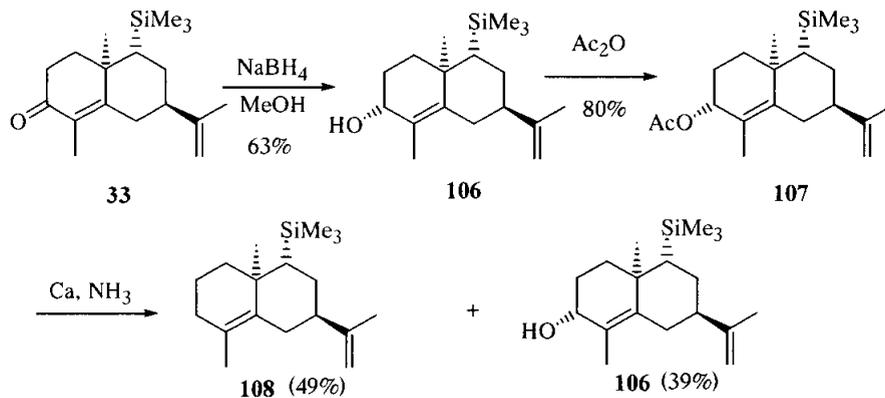


### 3.2. SÍNTESIS DE (-)-ARISTOLOCHENO (113).

#### Desoxigenación del grupo carbonilo en C<sub>3</sub> de **33**: Obtención de **108**.

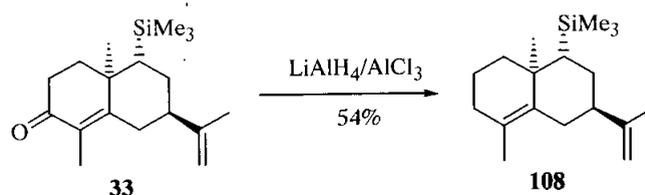
Tomando como producto de partida la enona **33** se procedió en primer lugar a la desoxigenación del carbono C<sub>3</sub> para obtener el compuesto **108**. Entre los diversos métodos posibles para llevar a cabo esta transformación se probó, como en casos anteriores, la reducción a través del correspondiente tiocetal<sup>27</sup>. Sin embargo, en el medio ácido necesario para la formación del tiocetal se produjo la migración del doble enlace exocíclico  $\Delta^{11,12}$  hacia el interior del anillo B, lo que obligó a buscar otros procedimientos para la reducción del carbono C<sub>3</sub>.

Así, en primer lugar se intentó llevar a cabo esta transformación mediante la reducción previa de la enona a alcohol alílico y posterior reducción de su acetato con metales en disolución<sup>105,106</sup>. Para ello, se trató el compuesto **33** con NaBH<sub>4</sub> en MeOH, obteniéndose el correspondiente alcohol alílico (**106**) con un rendimiento del 63%. A continuación, el tratamiento de éste con anhídrido acético en piridina condujo al acetato **107** (80%), que al ser sometido a reducción con calcio a reflujo de amoníaco dio lugar al hidrocarburo deseado (49%) y al alcohol de partida (39%) como producto secundario.



Seguidamente se ensayó el empleo  $\text{LiAlH}_4$  en presencia de  $\text{AlCl}_3$ <sup>142</sup>, método que ha sido utilizado para la reducción de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a alquenos en el caso de algunos esteroides<sup>143</sup>.

El tratamiento de **33** con una mezcla 1:3 de  $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$  condujo mayoritariamente al alqueno **108** con un rendimiento global del 54%, superior al del procedimiento anterior y con menor número de pasos.

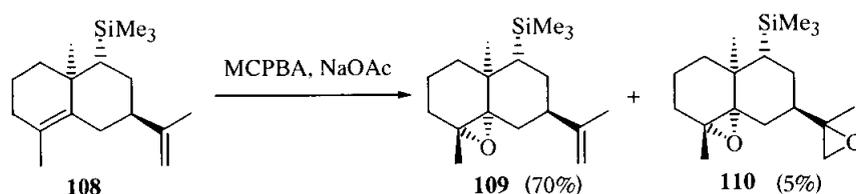


El espectro de IR de **108** no mostró banda de tensión de carbonilo.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostró como cambio más significativo la desaparición de la señal de carbonilo a 197,8 ppm en el precursor, observándose 5 señales de  $\text{CH}_2$  a 19,0, 26,5, 28,7, 32,6 y 40,2 ppm. También se aprecia un desplazamiento en las señales correspondientes a  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_5$  que aparecen a 127,7 y 164,0 ppm en el precursor **33** y a 123,1 y 135,0 ppm en **108**, respectivamente.

#### Epoxidación selectiva el doble enlace $\Delta^{3,4}$ de **108**: Obtención de **109**.

La epoxidación a  $0^\circ\text{C}$  del dieno **108** con MCPBA en  $\text{CH}_3\text{Cl}$  en presencia de acetato sódico condujo a un 70% del producto de monoepoxidación **109** acompañado de un 5% del diepóxido **110**.



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **109** se aprecia principalmente el desplazamiento del singlete del metilo  $\text{C}_{15}$  hacia campos más altos, de 1,61  $\delta$  en el dieno **108** a 1,23  $\delta$  en el epóxido **109**, y también la presencia de dos singletes en la

## Resultados y Discusión.

zona de protones olefinicos a 4,71 y 4,69  $\delta$  correspondientes a los dos protones H<sub>12</sub>, que indican que el doble enlace C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> no ha reaccionado.

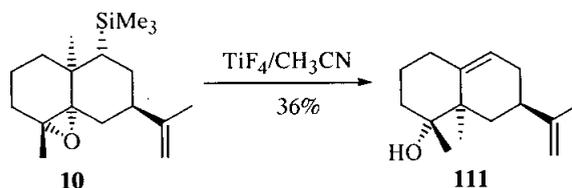
El espectro de <sup>13</sup>C RMN muestra la sustitución de las dos señales de carbonos cuaternarios olefinicos del doble enlace  $\Delta^{4,5}$  por sendas señales de carbonos cuaternarios unidos a oxígeno a 68,0 ppm y 63,9 ppm. Además, se observan las dos señales a 149,5 ppm (s) y 109,0 ppm (t) correspondientes al doble enlace del grupo isopropenilo.

La orientación  $\alpha$  del epóxido se asignó suponiendo una aproximación del reactivo epoxidante por la cara menos impedida de la molécula, similar a la que se produce en la síntesis del epóxido **37**.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del diepóxido **110** no se observaron señales en la zona de protones olefinicos. En el espectro de <sup>13</sup>C RMN tampoco se apreció ninguna señal de carbonos olefinicos, apareciendo a cambio cuatro señales a campo más alto, a 67,7 ppm (s), 63,6 ppm (s), 59,6 ppm (s) y 52,3 ppm (d), pertenecientes a los carbonos C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub>, lo que indicó la existencia de dos anillos oxiránicos en la molécula.

### Transposición del esqueleto del trimetilsililepoxiudesmano **109**: Obtención de **111**.

La transposición del trimetilsililepoxiudesmano **109** para dar lugar al correspondiente producto **111** se llevó a cabo por tratamiento con TiF<sub>4</sub> en CH<sub>3</sub>CN en condiciones similares a las empleadas en las transposiciones de los compuestos **27**, **32**, **37** y **43**, dando lugar a una mezcla de reacción de la que, tras purificación por cromatografía de columna sobre sílice, se aisló **111** como producto mayoritario con un rendimiento del 36%.



En el espectro de IR de **111** se observó la presencia de una banda de tensión O-H a 3450 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo hidroxilo terciario.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN, además de la señal olefínica a 4,70  $\delta$  de los dos protones H<sub>12</sub>, mostró otra señal integrando un protón a 5,39  $\delta$  que indicaba la

presencia de un doble enlace trisustituido entre C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Así mismo, la ausencia de señales asignables al grupo trimetilsililo señalaba que se había producido su eliminación.

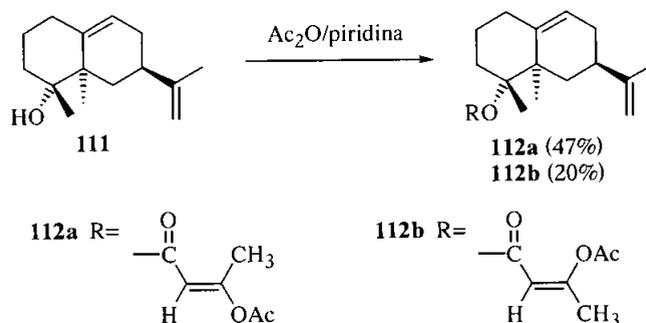
El cambio del esqueleto carbonado quedó confirmado en el espectro de <sup>13</sup>C RMN, en el que se observaron cuatro señales olefinicas a 150,2 ppm (s, C<sub>10</sub>), 141,6 ppm (s, C<sub>11</sub>), 121,3 ppm (d, C<sub>9</sub>) y 108,4 ppm (t, C<sub>12</sub>) pertenecientes al doble enlace C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> del grupo isopropenilo y al doble enlace C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>. También aparecen sendas señales de carbono cuaternario, una a 75,8 ppm que corresponde al carbono C<sub>4</sub> unido a un grupo hidroxilo y otra a 44,7 ppm cuyo desplazamiento es característico del carbono C<sub>5</sub> de los eremofilanos.

### Reducción del grupo hidroxilo en C<sub>4</sub> de **111**: Síntesis de (-)-aristolocheno (**113**).

La transformación de **111** en **113** requería la reducción del alcohol terciario en C<sub>4</sub> con inversión en la configuración de dicho carbono. Esto se llevó a cabo siguiendo el procedimiento utilizado en la síntesis de hineseno (**72**) y premnaspirodieno (**73**), por formación del acetato del grupo hidroxilo y posterior reducción del mismo con potasio en *t*-BuNH<sub>2</sub>.

En esta ocasión era de esperar que durante el paso de reducción con potasio se produjera una equilibración del radical intermedio que condujera mayoritariamente al producto con el metilo en posición α ecuatorial, ya que éste es más estable termodinámicamente y además la protonación de C<sub>4</sub> por la cara β opuesta al metilo cabeza de puente debía estar más favorecida.

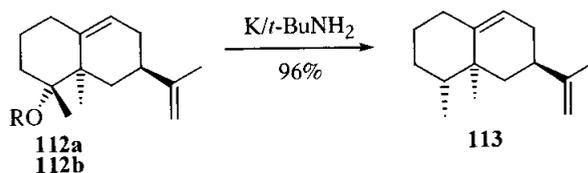
Al igual que en la síntesis de **72** y **73**, el tratamiento de **111** con anhídrido acético en piridina no condujo al acetato de **111**, sino a dos productos que por sus características espectroscópicas y por su masa molecular se identificaron como los ésteres de 3-acetoxi-2-butenilo **112a** y **112b**.



## Resultados y Discusión.

Al producto **112a**, se le asignó la estructura con el doble enlace E en la cadena lateral por el desplazamiento del metilo alílico, que aparece a 2,15  $\delta$  con un valor característico de un metilo *cis* a un grupo éster, mientras que al producto **112b** se le asignó la estereoquímica Z teniendo en cuenta que dicho metilo alílico aparece a 1,97  $\delta$ , un valor característico de un metilo *trans* a un grupo éster.

Finalmente los ésteres **112a** y **112b** se sometieron a las condiciones de reducción con K en *t*-BuNH<sub>2</sub> para dar, con independencia del éster de partida, un único producto que fue identificado como el (-)-aristolocheno (**113**), con un rendimiento prácticamente cuantitativo para esta etapa.



En el espectro de IR de **113** no se observó banda de tensión OH, ni de tensión de carbonilo de éster, indicando que se había producido su reducción.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observó el desplazamiento y desdoblamiento de la señal del metilo H<sub>15</sub> hacia campo más alto, pasando de aparecer como un singlete a 1,19  $\delta$  en **111** a presentarse como un doblete a 0,83  $\delta$  ( $J = 6,8$  Hz) en **113**; además de las señales de los protones olefínicos H<sub>9</sub> y H<sub>12</sub> a 5,30  $\delta$  (1H, m) y 4,69  $\delta$  (2H, s), respectivamente.

El espectro de <sup>13</sup>C RMN mostró un significativo desplazamiento del carbono C<sub>4</sub> de 75,8 ppm (s) en el precursor a 44,1 ppm (d) en **113** como consecuencia de la desoxigenación llevada a cabo sobre él.

El producto **113** obtenido en esta secuencia presentó propiedades físicas y espectroscópicas coincidentes con las descritas en la literatura para el producto natural aislado de *Aristolochia indica*.<sup>136,144,145</sup>

**PARTE  
EXPERIMENTAL**



#### **4. TÉCNICAS GENERALES.**

##### **PUNTOS DE FUSIÓN.**

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares en un aparato Büchi 535 o mediante un microscopio "Thermopan".

##### **TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.**

###### **Cromatografía de capa fina.**

Para cromatografía analítica de capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F<sub>254</sub> (ref. 5554 Merck) con espesor 0,2 mm.

Los cromatofolios una vez desarrollados se observaron a la luz ultravioleta y/o se revelaron según los casos con los siguientes reactivos:

- Anisaldehído: Disolución recién preparada de 0,5 mL de anisaldehído y 1 mL de ácido sulfúrico (conc.) en 50 mL de ácido acético glacial. Las placas se sumergieron en la disolución y posteriormente se calentaron a 100-105°C hasta la máxima intensidad de color en las manchas.

- 2,4-Dinitrofenilhidrazina: 25 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina disueltos en 300 mL de ácido fosfórico y 200 mL de etanol. Una vez pulverizadas las placas se calentaron ligeramente.

- Permanganato potásico: Disolución acuosa al 0,05% para la inmersión de las placas.

- Ácido sulfúrico: Disolución acuosa al 50% para la pulverización o al 5% para la inmersión. Una vez tratados los cromatofolios se calentaron a 110°C.

###### **Cromatografía de columna.**

Para cromatografía preparativa de columna se utilizaron:

- Sílica gel 60 de 0,035-0,070 mm de tamaño de partícula (ref. 200 SDS).

- Sílica gel 60 de 0,04-0,063 mm de tamaño de partícula (ref. 9385 Merck).

La muestra se depositó adsorbida sobre sílica gel de las mismas características o disuelta en un disolvente adecuado. Los eluyentes se pasaron a presión a una velocidad aproximada de 5 cm/min.

En las separaciones cromatográficas de los productos que incorporaban un éter de TMS se añadieron 10 gotas de piridina por cada 100 mL de eluyente.

Parte Experimental.

Para la cromatografía preparativa de HPLC se ha utilizado un aparato Konik 500-A con una columna semipreparativa  $\mu$  porosil de Waters de 7,8 x 300 mm (part No 84175).

La filtración de algunas mezclas de reacción se llevó a cabo empleando Celite 535 (ref. 22138 Fluka).

## **TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS.**

### **Espectroscopía infrarroja (IR).**

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 320 FT-IR. Los espectros de sustancias sólidas se realizaron con pastillas de KBr y los de sustancias líquidas en películas de líquido puro entre cristales de NaCl.

### **Resonancia magnética nuclear (RMN).**

La mayoría de los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance 300 DPX (300,13 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 75,48 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), no obstante en algunos casos se emplearon los espectrómetros Bruker Avance 400 (399,95 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 100,58 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), Varian Unity 400 (399,95 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 100,58 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) o Varian Unity 300 (299,95 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 75,43 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

El disolvente utilizado fue en todos los casos  $\text{CDCl}_3$ , sin referencia interna, tomando la señal de este disolvente como referencia (7,24 ppm para  $^1\text{H}$  y 77,0 ppm para  $^{13}\text{C}$ ).

Los valores de desplazamiento se indican en unidades  $\delta$  (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

### **Poder rotatorio.**

La medida de los poderes rotatorios se ha llevado a cabo, salvo que se indique otro disolvente, en disoluciones de  $\text{CHCl}_3$  en un polarímetro Perkin-Elmer 243 con una celda de 10 cm de longitud o en un polarímetro Polartronic D de la firma Schmidt and Haensch con una celda de 5 cm de longitud. Las concentraciones se expresan en g/100 mL.

### **Espectrometría de masas (EM).**

Todos los espectros han sido registrados mediante impacto electrónico a 70 V por ionización química empleando metano como gas ionizante, en un espectrómetro Fisons Instruments VG Autospec, GC 8000 series.

### **DISOLVENTES Y REACTIVOS.**

#### **Disolventes para cromatografía.**

Para cromatografía y operaciones generales se emplearon disolventes de grado técnico destilados.

#### **Disolventes de reacción.**

Los siguientes disolventes se sometieron a operaciones de purificación o secado dependiendo de la reacción que se deseaba llevar a cabo:<sup>146</sup>

-Acetona: Destilada de  $\text{KMnO}_4$  para las reacciones de epoxidación con oxone<sup>®</sup>.

-Acetonitrilo: destilado de  $\text{P}_2\text{O}_5$  y almacenado sobre tamiz de 3 Å.

-Benceno: refluído y destilado de Na metálico, almacenado sobre tamiz molecular de 4 Å.

-Diclorometano: destilado de  $\text{P}_2\text{O}_5$  y almacenado sobre tamiz de 3 Å.

-Dietiléter: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona.

-Dimetilformamida: se utilizó dimetilformamida anhídrica (Panreac, ref. 172631, máx. 0,01% de  $\text{H}_2\text{O}$ ), almacenada sobre tamiz de 4 Å.

-Dioxano: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona.

-Etanol: se empleó etanol absoluto secado sobre tamiz de 3 Å.

-Hexametilfosforamida: almacenada sobre tamiz de 3 Å.

-Metanol: destilado de CaO y almacenado sobre tamiz de 3 Å. Para la reacción de anelación de Robinson del fenildimetilsilil derivado se desoxigenó con argón.

-Piridina: destilada de Na metálico y almacenada sobre tamiz de 4 Å.

-Tetrahidrofurano: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona.

-*tert*-Butilamina: destilada de  $\text{CaH}_2$  y almacenada sobre KOH.

-Trietilamina: destilada de  $\text{CaH}_2$  y almacenada sobre tamiz de 3 Å.

## Parte Experimental.

### Reactivos.

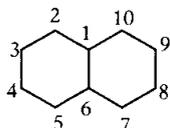
La mayoría de los reactivos fueron obtenidos de distintas firmas comerciales y utilizados sin purificación ni tratamiento.

El **níquel Raney W2** fue obtenido por el procedimiento descrito por Mozingo<sup>70</sup> y para su utilización fue desactivado expulsando el hidrógeno adsorbido por calefacción a 80-85°C durante 10-11 horas.

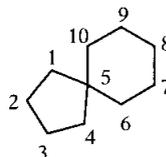
La reacción de **ozonólisis** se realizó mediante un aparato FISCHER OZON 500.

### NOMENCLATURA Y NUMERACIÓN DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

En la Parte Experimental la nomenclatura de los distintos compuestos sintetizados se ha asignado atendiendo a las normas establecidas por la IUPAC, de manera que aquellos que poseen una estructura básica de decalina se han denominado como derivados del biciclo[4.4.0]decano y aquellos cuyo esqueleto carbonado es de tipo espiránico como derivados del espiro[4.5]decano.



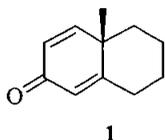
**biciclo[4.4.0]decano**



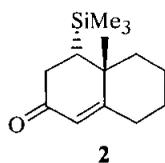
**espiro[4.5]decano**

## 5. SÍNTESIS DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.

## 5.1. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 5.

Obtención de *S*-(-)-6-metilbicyclo[4.4.0]deca-1,4-dien-3-ona (1).

Se preparó la dienona **1** siguiendo el procedimiento descrito por Doering<sup>23a</sup> para la síntesis de su enantiómero: aceite transparente;  $[\alpha]_D^{27} -54,7^\circ$  (*c* 1,54 en etanol) [lit.<sup>23a</sup> (enantiómero)  $[\alpha]_D^{20} +61,9^\circ$  (*c* 1,25 en etanol), ee > 99%]; EM *m/z* 162 ( $M^+$ , 100), 147 (26), 134 (25), 119 (42), 106 (29), 105 (30), 91 (60); HRMS: 162,1041 ( $M^+$ ),  $C_{11}H_{14}O$  requiere 162,1045; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1664, 1459, 880  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  6,73 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 6,17 (1H, dd, *J* = 1,8; 9,9 Hz), 6,06 (1H, s ancho), 2,41 (1H, ddt, *J* = 1,6; 5,0; 13,3 Hz), 2,36-2,29 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,82-1,65 (3H, m), 1,36-1,25 (2H, m), 1,23 (3H, s); RMN  $^{13}C$   $\delta$  186,8 (s), 167,7 (s), 157,4 (d), 126,4 (d), 123,9 (d), 40,7 (s), 37,9 (t), 32,5 (t), 27,8 (t), 22,6 (q), 20,6 (t).

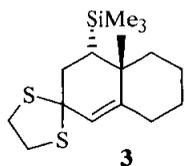
Obtención de (*5S*, *6R*)-(+)-6-metil-5-(trimetilsilil)bicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (2).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de argón, se introdujeron 13,6 mL (66,58 mmol) de hexametildisilano y 29 mL de HMPA. La disolución se enfrió a -78°C hasta que hubo solidificado, añadiéndose a continuación 37,6 mL (60,16 mmol) de MeLi (1,6M en hexano) disueltos en 74 mL de THF seco. Una vez finalizada la adición, se elevó la temperatura a 0°C, se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos, se adicionaron 2,51 g (28,03 mmol) de CuCN y se prolongó la agitación otros 35 minutos más. El reactivo así formado se volvió a enfriar a -23°C y sobre él se adicionaron lentamente 4,97 g (30,65 mmol) de la dienona **1** disueltos en 100 mL de THF. Transcurridos 12 minutos se añadieron 180 mL de una disolución saturada de  $NH_4Cl$  y 130 mL de  $H_2O$ . La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, añadiendo  $NH_4Cl$  sólido para mejorar la separación de las fases, se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó. Después de filtrar y concentrar se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano-AcOEt; 95:5 a 7:3), obteniéndose 6,71 g (93%) del trimetilsilil derivado **2**: aceite transparente;  $[\alpha]_D^{27} +7,6^\circ$  (*c* 1,32); EM *m/z* 236 ( $M^+$ , 26), 222 (20), 221 (100), 207 (23), 193 (18); HRMS: 236,1593 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{24}OSi$  requiere 236,1596; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1676, 1446, 1251, 847  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,68 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 2,42 (1H, ddt, *J* = 1,7; 5,1; 13,4 Hz), 2,32 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 2,29 (1H, d,

## Parte Experimental.

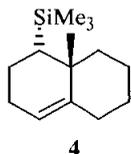
$J = 5,9$  Hz), 2,12 (1H, d ancho,  $J = 13,2$  Hz), 1,87 (1H, dqint,  $J = 2,5; 12,4$  Hz), 1,70-1,55 (5H, m), 1,23 (3H, s), 0,03 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  200,1 (s), 171,3 (s), 123,1 (d), 40,1 (s), 36,8 (t), 35,9 (t), 34,9 (d), 33,3 (t), 28,2 (t), 25,5 (q), 21,8 (t).

### Obtención de (5*S*, 6*R*)-(-)-3,3-etilenditio-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo [4.4.0]dec-1-eno (3).



Se trataron 1,08 g (4,58 mmol) de la enona **2** disueltos en 14 mL de AcOH y 2,7 mL (32,19 mmol) de etanoditio con 326  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Después de 1,5 horas se diluyó la mezcla de reacción en AcOEt, se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera hasta pH neutro y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La purificación por cromatografía de columna con hexano-AcOEt (98,5:1,5 a 9:1) permitió obtener el tiocetal **3** (1,39 g, 97%) como un sólido blando de p.f 80-82°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{22} -100,7^\circ$  ( $c$  1,39); EM  $m/z$  312 ( $\text{M}^+$ , 7), 252 (25), 251 (100), 191 (21), 145 (22), 73 (84); HRMS: 312,1408 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{S}_2\text{Si}$  requiere 312,1402; IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  1249, 843  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,53 (1H, s), 3,28 (3H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,13 (1H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,80 (1H, m), 2,21 (1H, ddt,  $J = 1,3; 4,3; 12,8$  Hz), 1,95 (1H, s), 1,93 (1H, s ancho), 1,84 (1H, d ancho,  $J = 12,8$  Hz), 1,72 (1H, d ancho,  $J = 12,6$  Hz), 1,55-1,40 (4H, m), 1,05 (3H, s), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  148,2 (s), 123,9 (d), 67,0 (s), 39,7; 39,6 (2t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 39,1 (t), 37,9 (s), 36,4 (d), 36,3 (t), 32,5 (t), 28,5 (t), 25,5 (q), 22,1 (t).

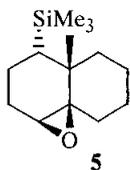
### Obtención de (5*S*, 6*R*)-(-)-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (4).



Un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de un refrigerante de nieve carbónica, inmerso en un baño a  $-78^\circ\text{C}$ , se llenó con aproximadamente 110 mL de  $\text{NH}_3$  líquido. A continuación se introdujeron 917 mg (22,88 mmol) de calcio metálico, obteniéndose una disolución de color azul intenso. Sobre ésta se adicionaron 35 mL de éter seco seguidos de 1,39 g (4,44 mmol) del compuesto **3** disueltos en 8,5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  seco. Se quitó el baño y se reflujo la mezcla ( $-33^\circ\text{C}$ ) durante 3 horas. La reacción se detuvo añadiendo éter y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido y se dejó evaporar el amoníaco toda la noche. Después se añadió disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo la fase acuosa con éter. Las fases etéreas reunidas se lavaron con disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada, con NaOH acuosa (10%) y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el extracto concentrado se purificó sobre sílica gel eluyendo con hexano,

obteniéndose 788 mg (80%) del alqueno **4**: aceite transparente,  $[\alpha]_D^{22} -14,5^\circ$  (*c* 1,10); EM  $m/z$  222 ( $M^+$ , 39), 207 (30), 149 (27), 148 (94), 133 (54), 105 (25), 91 (28), 73 (100); HRMS: 222,1814 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{26}Si$  requiere 222,1804; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1249, 852, 835  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,37 (1H, t ancho,  $J = 2,3$  Hz), 2,27 (1H, t ancho,  $J = 13,3$  Hz), 1,97-1,88 (3H, m), 1,78-1,43 (6H, m), 1,15 (3H, s), 0,79 (1H, dd,  $J = 2,6; 10,9$  Hz), 0,06 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  145,6 (s), 119,5 (d), 38,8 (s), 38,2 (t), 37,5 (d), 33,1 (t), 28,8 (t), 27,1 (t), 26,1 (q), 22,7 (t), 22,1 (t), 0,4 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

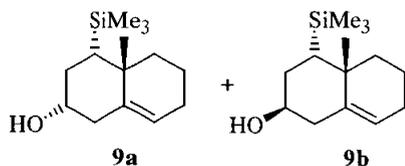
**Obtención de (1*R*, 2*S*, 5*S*, 6*R*)-(-)-1,2-epoxi-6-metil-5-(trimetilsilil)-bicyclo[4.4.0]decano (5).**



Una disolución de 135 mg (0,61 mmol) del compuesto **4** en 3,8 mL de MeOH se trató con 361 mg (0,73 mmol) de MMPP durante 50 minutos. La reacción se detuvo por adición de disolución saturada de  $NaHCO_3$ , se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se lavó con disolución acuosa de  $Na_2SO_3$  al 10% y con salmuera, se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y el residuo obtenido tras concentrar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía de columna con mezclas hexano-AcOEt (10:0 a 98:2), dando 120 mg (83%) del epóxido **5**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25} -20,2^\circ$  (*c* 1,09); EM  $m/z$  238 ( $M^+$ , 3), 122 (31), 107 (20), 75 (23), 73 (100); HRMS: 238,1757 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{26}OSi$  requiere 238,1753; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1447, 1250, 847  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  2,94 (1H, d,  $J = 5,8$  Hz), 2,06 (1H, dt,  $J = 4,2; 13,5$  Hz), 1,96 (1H, dt,  $J = 1,9; 5,6$  Hz), 1,78-1,42 (6H, m), 1,38-1,21 (3H, m), 1,14 (3H, s), 0,94 (1H, d ancho,  $J = 13,2$  Hz), 0,76 (1H, dd,  $J = 3,4; 12,1$  Hz), -0,01 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  64,3 (s  $C_5$ ), 62,2 (d), 36,8 (s), 33,9 (t), 32,3 (t), 30,7 (d), 25,6 (t), 25,5 (t), 22,8 (q), 21,7 (t), 19,1 (t).

## 5.2. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 12.

Obtención de (3*S*, 5*S*, 6*R*)-(-)-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-10-en-3-ol (**9a**) y (3*R*, 5*S*, 6*R*)-(-)-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-10-en-3-ol (**9b**).



**Migración del doble enlace:** Se agitó bajo atmósfera de argón durante 1,5 horas una disolución 1,10 g (4,64 mmol) de **2** y 1,63 g (14,55 mmol) de *t*-BuOK en 27 mL de dioxano seco y a continuación se vertió sobre una disolución de agua/hielo conteniendo 2,72 g de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo obtenido tras la evaporación del disolvente se sometió a la reacción de reducción siguiente sin purificación.

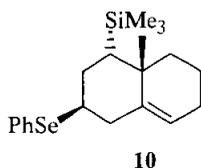
**Reducción del carbonilo:** Se preparó el reactivo añadiendo gota a gota una disolución de 1,10 g (9,51 mmol) de CaCl<sub>2</sub> anhidro en 21,5 mL de EtOH seco sobre otra disolución de 598 mg (15,80 mmol) de NaBH<sub>4</sub> en 21,5 mL de etanol seco, previamente enfriada a -25°C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 30 minutos con agitación vigorosa se añadió el crudo de la reacción anterior disuelto en 11 mL de EtOH seco y 5,5 mL de THF y se prolongó la agitación durante 20 minutos más. Seguidamente se añadieron 20 mL de acetona, se concentró el disolvente a presión reducida, se diluyó el extracto con H<sub>2</sub>O, se trató con unas gotas de AcOH (hasta obtener una disolución clara), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavaron las fases orgánicas reunidas con agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación sobre sílica gel con hexano-AcOEt (95:5 a 85:15) condujo a 508 mg (46%) del alcohol **9a** y 271 mg (25%) de **9b**.

**9a:** sólido blanco; p.f. 131-132°C;  $[\alpha]_D^{24}$  -100,4° (*c* 1,40); EM *m/z* 237 (*M*<sup>+</sup>-1,13), 221 (32), 205 (19), 147 (100), 105 (15); HRMS: 237,1668 (*M*<sup>+</sup>-1), C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>OSi requiere 237,1675; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3233, 1445, 1248, 1043, 832 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,36 (1H, s ancho), 3,98 (1H, q, *J* = 7,4 Hz), 2,61-2,54 (1H, m), 1,97-1,95 (2H, m), 1,07 (3H, s), 0,56 (1H, dd, *J* = 2,1; 12,5 Hz), 0,02 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  140,6 (s), 122,6 (d), 70,4 (d), 39,4 (t), 37,7 (s), 32,9 (t), 32,7 (d), 31,6 (t), 26,7 (q), 24,9 (t), 18,9 (t), -0,1 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

**9b:** aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25}$  -50,7° (*c* 1,03); EM *m/z* 238 (*M*<sup>+</sup>, 23), 223 (29), 148 (25), 133 (100), 105 (27), 91 (35), 73 (38); HRMS: 238,1757 (*M*<sup>+</sup>), C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>OSi requiere 238,1753; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3351, 1463, 1250, 1049, 835 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H

(300 MHz)  $\delta$  5,32 (1H, s ancho), 3,71 (1H, sept,  $J = 4,8$  Hz), 2,33 (1H, ddd,  $J = 1,5; 5,8; 13,1$  Hz), 1,94-1,70 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,55-1,45 (3H, m), 1,18 (3H, s), 1,08 (1H, s), 1,00 (1H, t,  $J = 4,7$  Hz), 0,04 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  140,2 (s), 122,1 (d), 69,6 (d), 41,5 (t), 37,1 (s), 37,0 (t), 35,1 (d), 33,6 (t), 27,5 (q), 25,5 (t), 19,3 (t), 1,0 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Obtención de (3*R*, 5*S*, 6*R*)-3-fenilselenil-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo [4.4.0]dec-10-eno (10).**



**Formación del mesilato:** Se adicionaron 1,14 mL (14,70 mmol) de MsCl sobre una disolución de 751 mg (3,15 mmol) del alcohol **9a** en 2,7 mL (19,371 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y 18,7 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 3 minutos se retiró el baño y se dejó a temperatura ambiente. Transcurridas 2,5 horas se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  fría, se continuó la agitación durante 10 minutos más, se diluyó la mezcla en AcOEt frío y se lavó con sendas disoluciones frías de HCl 1M,  $\text{NaHCO}_3$  saturada, agua y salmuera antes de dejarla secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo así obtenido se secó a vacío y se empleó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

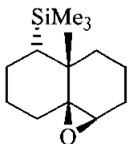
**Formación del fenilselenoderivado:** Se disolvieron 2,95 g (9,46 mmol) de difenildiseleniuro y 680 mg (17,98 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en 12 mL de DMF seca y se agitaron bajo atmósfera inerte durante 45 minutos. Transcurrido ese tiempo se adicionó el mesilato obtenido en la etapa anterior disuelto en 12 mL de DMF seca, se dejó evolucionar la reacción durante 22 horas y se detuvo por adición de agua y AcOEt. La mezcla resultante se sometió al procedimiento de extracción habitual y se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel utilizando hexano y AcOEt (8:2) como eluyente, para obtener 869 mg (73%) del fenilselenoderivado **10**: aceite; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1578, 1437, 1250, 836  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  7,60 (2H, m), 7,29 (3H, m), 5,32 (1H, s ancho), 3,33 (1H, m), 2,40 (1H, d ancho,  $J = 7,9$  Hz), 1,97 (4H, m), 1,65 (3H, m), 1,19 (3H, s), 1,03 (1H, t), 0,00 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  141,8 (s), 135,4 (s), 135,3 (d), 128,8 (d), 127,5 (d), 121,5 (d), 42,3 (d), 39,1 (t), 37,3 (s), 37,3 (d), 37,0 (t), 31,8 (t), 27,4 (q), 25,6 (t), 19,2 (t).

**Obtención de (6*R*, 7*S*)-(-)-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (11).**



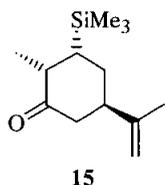
Se realizaron sucesivas adiciones de una suspensión de Ni Raney W-2 en etanol absoluto sobre una disolución de 832 mg (2,207 mmol) del compuesto **10** en 10 mL de EtOH absoluto hasta conseguir la completa consumición del producto de partida (55 minutos). El crudo de reacción se filtró sobre sílica gel con hexano como eluyente para obtener 427 mg (87%) del compuesto **11**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{21} -55,7^\circ$  (*c* 1,01); EM *m/z* 222 ( $M^+$ , 3), 207 (5), 148 (8), 73 (26), 71 (10), 57 (22), 55 (15), 49 (100); HRMS: 222,1808 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{26}Si$  requiere 222,1804; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1439, 1243, 851, 830  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,24 (1H, m), 2,22 (1H, tt ancho, *J* = 2,9; 10,6 Hz), 2,01-1,93 (3H, m), 1,70-1,50 (5H, m), 1,17 (3H, s), 0,85 (1H, t, *J* = 1,3 Hz), 0,04 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  142,7 (s), 119,9 (d), 37,8 (s), 37,6 (t), 37,4 (d), 31,7 (t), 27,6 (q), 25,9 (t), 25,8 (t), 23,9 (t), 19,4 (t), 1,2 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**Obtención de (1*S*, 2*R*, 6*R*, 7*S*)-(-)-1,2-epoxi-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (12).**



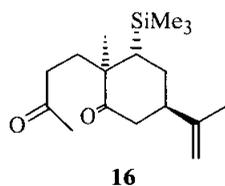
Sobre una disolución de 190 mg (0,85 mmol) del alqueno **11** en 5,4 mL de MeOH se adicionaron 631 mg (1,28 mmol) de MMPP y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción añadiendo una disolución saturada de  $NaHCO_3$  y, tras el proceso habitual de extracción, se purificó el crudo de reacción sobre sílica gel con hexano-AcOEt (99:1 a 97:3) obteniéndose 160 mg (79%) del epóxido **12**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{22} -120,0^\circ$  (*c* 1,15); EM *m/z* 238 ( $M^+$ , 10), 133 (22), 129 (29), 111 (20), 105 (22), 97 (34), 91 (22), 85 (44), 83 (38), 73 (98), 57 (100); HRMS: 238,1745 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{26}OSi$  requiere 238,1753; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1457, 1249, 833  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  2,90 (1H, s ancho), 2,16 (1H, dt, *J* = 10,3; 12,8 Hz), 2,00 (1H, d ancho, *J* = 13,0 Hz), 1,70-1,59 (3H, m), 1,49-1,32 (3H, m), 1,27-1,09 (3H, m), 1,06 (3H, s), 0,89 (1H, dd, *J* = 2,3; 12,6 Hz), 0,77 (1H, ddd, *J* = 1,7; 7,3; 13,2 Hz), 0,00 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  64,4 (s), 60,5 (d), 36,5 (s), 34,4 (d), 31,8 (t), 27,8 (t), 26,1 (t), 22,1 (q), 21,9 (t), 20,0 (t), 16,0 (t), -0,2 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

## 5.3. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 21.

**Obtención de (3*R*, 5*S*)-(+)-5-isopropenil-2-metil-3-(trimetilsilil)ciclohexanona (15).**

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de argón, se introdujeron 13,6 mL (66,58 mmol) de hexametildisilano y 20 mL de HMPA. La disolución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta que hubo solidificado, añadiéndose a continuación 32,6 mL (53,26 mmol) de MeLi (1,6 M en hexano) disueltos en 100 mL de THF. Acabada la adición se aumentó la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, volviéndose a bajar seguidamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Sobre el reactivo así formado se adicionaron 4,00 g (26,63 mmol) de *R*-(-)-carvona disueltos en 26 mL de THF y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Transcurrido ese tiempo se añadió agua (30 mL), se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se concentró el THF a presión reducida en el rotavapor y a continuación se extrajo la mezcla con éter. Las fases etéreas reunidas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, resultando un aceite que se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con mezclas de hexano-éter de polaridad creciente (10:0 a 8:2) para dar el trimetilsililderivado **15** (5,41 g, 91%) como un aceite transparente:  $[\alpha]_D^{19} +7,78^{\circ}$  (*c* 1,29); EM *m/z* 224 ( $\text{M}^+$ , 12), 209 (50), 195 (22), 181 (30), 73 (100); HRMS: 224,1589 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OSi}$  requiere 224,1596; IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3076, 1708, 1441, 1252, 847  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  4,80 (1H, s ancho), 4,70 (1H, s ancho), 2,57 (1H, m), 2,49 (1H, dd,  $J = 1,6; 6,8$  Hz), 2,34 (1H, ddd,  $J = 1,1; 8,1; 14,0$  Hz), 2,01 (1H, dddd,  $J = 1,1; 4,1; 7,8; 13,7$  Hz), 1,74 (1H, m), 1,68 (3H, s), 1,40 (1H, ddd,  $J = 4,0; 6,0; 8,1$  Hz), 1,12 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz), 0,00 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  213,4 (s), 146,7 (s), 110,9 (t), 46,6 (d), 44,0 (d), 43,8 (t), 28,8 (t), 27,8 (d), 21,0 (q), 14,7 (q), -1,0 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Obtención de (2*R*, 3*R*, 5*S*)-(+)-5-isopropenil-2-metil-2-(3-oxobutil)-3-(trimetilsilil)ciclohexanona (16).**

Sobre una mezcla de 2,04 g (9,12 mmol) del compuesto **15** y 1,52 mL (18,25 mmol) de metil vinil cetona, bajo atmósfera de argón, a  $0^{\circ}\text{C}$  y en ausencia de luz, se añadieron 264 mg (0,46 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{CSbCl}_3$ . La mezcla resultante se dejó agitar durante 25 horas a  $4^{\circ}\text{C}$  hasta la casi completa consumición del producto de partida. Transcurrido

## Parte Experimental.

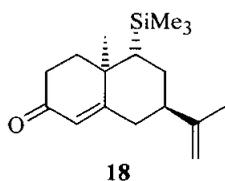
este tiempo la mezcla de reacción se diluyó en AcOEt y tras concentrar el disolvente a vacío en el rotavapor el residuo se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 7:3), obteniéndose por orden de elución 556 mg (27%) de producto de partida **15** sin reaccionar, 1,40 g (52%) del compuesto **16** y 108 mg (3%) y 103 mg (3%) de los subproductos **17a** y **17b**, respectivamente.

**16**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{21} +39,5^\circ$  (*c* 1,77); EM *m/z* 294 ( $M^+$ , 2), 237 (36), 236 (49), 223 (32), 143 (38), 131 (16), 130 (100), 115 (38), 73 (86); HRMS: 294,2011 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{30}O_2Si$  requiere 294,2015; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3085, 1705, 1426, 1377, 1252, 837  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,79 (1H, s), 4,66 (1H, s), 2,52-2,38 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,01-1,84 (4H, m), 1,70 (3H, s), 1,23 (1H, dd, *J* = 4,4; 7,1 Hz), 1,08 (3H, s), 0,04 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  215,2 (s), 208,2 (s), 146,9 (s), 110,8 (s), 49,8 (s), 43,6 (d), 42,5 (t), 38,2 (t), 32,0 (t), 31,6 (d), 29,9 (q), 27,1 (t), 22,3 (q), 20,9 (q), 0,5 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**17a**: aceite, RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,75 (1H, s), 4,64 (1H, s), 2,52-2,20 (6H, m), 2,07 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 2,04 (3H, d, *J* = 1,5 Hz), 1,66 (3H, s), 1,32 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 1,02 (3H, s), 0,00 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  216,0 (s), 211,3 (s), 207,5 (s), 146,9 (s), 110,9 (t), 50,3 (s), 46,6 (d), 43,1 (d), 42,3 (t), 39,9 (t), 39,4 (t), 33,0 (d), 29,8 (q), 29,7 (q), 27,3 (t), 27,0 (t), 22,2 (q), 20,7 (q), 0,3 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**17b**: aceite, RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,75 (1H, s), 4,64 (1H, s), 2,49-2,22 (6H, m), 2,12 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,67 (3H, s), 0,93 (3H, s), 0,00 (9H,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  215,3 (s), 211,4 (s), 207,3 (s), 146,8 (s), 110,5 (t), 50,6 (s), 47,1 (d), 43,6 (d), 42,3 (t), 40,0 (t), 39,3 (t), 33,2 (d), 29,8 (q), 29,2 (q), 27,3 (t), 26,8 (t), 21,8 (q), 20,8 (q), 0,2 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

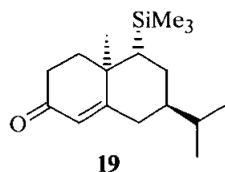
### Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropenil-6-metil-7-(trimetilsilil) biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (**18**).



Una disolución de 1,25 g (4,27 mmol) del compuesto **16** en 17 mL de KOH/MeOH (1M) se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón y en ausencia de luz, durante 8 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ , se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro. Tras la purificación sobre sílica gel, eluyendo con hexano-AcOEt (95:5 a 80:20), se obtuvo el compuesto **18** (1,11 g; 94%): sólido blanco, p.f. 62-63°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{21} -119,8^\circ$  (*c* 1,53); EM *m/z* 276 ( $M^+$ , 8), 233 (11), 208 (11), 176 (14), 132 (25), 73 (100); HRMS: 276,1911 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{28}OSi$  requiere 276,1909; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1674,

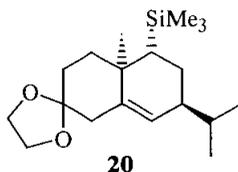
1443, 1250, 871, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,73 (1H, d,  $J = 0,9$  Hz), 4,88 (1H, s), 4,75 (1H, s), 2,65 (1H, ddd,  $J = 2,1; 6,3; 9,0$  Hz), 2,57-2,46 (2H, m), 2,36-2,33 (1H, m), 2,30-2,28 (1H, m), 2,03 (1H, ddq,  $J = 2,7; 5,1; 13,3$  Hz), 1,85-1,84, (2H, m), 1,78 (1H, dt,  $J = \text{Hz}$ ), 1,67 (3H, s), 1,28 (3H, s), 0,91 (1H, dd,  $J = 4,1; 12,5$  Hz), 0,08 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  199,0 (s), 171,6 (s), 145,9 (s), 124,9 (d), 112,9 (t), 40,9 (d), 39,1 (s), 38,0 (t), 36,6 (t), 34,0 (t), 32,2 (d), 26,2 (t), 22,5 (q), 20,6 (q), 0,4 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (19).**



A una suspensión de 150 mg del catalizador de Wilkinson en 4 mL de benceno se adicionaron, bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , 1,04 g (3,78 mmol) del compuesto **18** disueltos en 6 mL de benceno y la mezcla se agitó en atmósfera de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 3 h 40 minutos. El disolvente se evaporó a vacío en el rotavapor y el residuo resultante se cromatografió sobre sílice con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 9:1). El compuesto **19** se obtuvo como un sólido blanco (997 mg; 95%) de p.f. 121-122°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{22} -129,2^\circ$  ( $c$  1,29); EM  $m/z$  278 ( $\text{M}^+$ , 19), 264 (22), 263 (100), 235 (19), 208 (25), 145 (15), 73 (65); HRMS: 278,2063 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{OSi}$  requiere 278,2066; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1674, 1609, 1459, 1250, 871, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,64 (1H, s), 2,51-2,24 (4H, m), 2,04 (1H, ddd,  $J = 2,9; 5,0; 13,4$  Hz), 1,77 (1H, dt,  $J = 3,6; 12,9$  Hz), 1,60-1,40 (2H, m), 1,26 (3H, s), 0,86 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,81 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,07 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  199,0 (s), 171,1 (s), 124,9 (s), 43,0 (d), 38,9 (s), 38,1 (t), 36,8 (t), 34,0 (t), 33,3 (d), 26,7 (t), 26,0 (d), 20,7 (q), 20,7 (q), 20,4 (q), 0,3 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 8*S*)-(+)-3,3-etilendioxi-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-10-eno (20).**

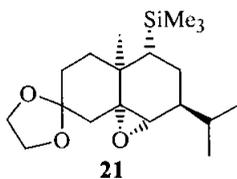


En un matraz de fondo redondo provisto de un sistema Dean-Stark se introdujeron 3,07 g (11,05 mmol) del compuesto **19**, 1,06 g (3,25 mmol) de ácido *p*-TsOH y 6,5 mL (117 mmol) de etilenglicol en 110 mL de benceno. La disolución resultante se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 14 horas, se dejó enfriar, se trató con una disolución acuosa saturada fría de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con AcOEt. La fase

## Parte Experimental.

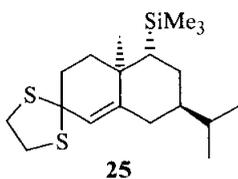
orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (95:5 a 7:3) obteniéndose 2,82 g (79%) del cetal **20** y 558 mg (18%) del producto de partida. Compuesto **20**: sólido blanco; p.f. 95-97°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +67,0^\circ$  (*c* 1,14); EM *m/z* 322 ( $\text{M}^+$ , 7), 279 (22), 117 (14), 107 (14), 99 (100), 73 (87); HRMS: 322,2318 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$  requiere 322,2328; IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  1362, 1247, 1103, 865, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,39 (1H, s ancho), 3,90 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,47 (1H, td, *J* = 2,1; 13,9 Hz), 2,04 (1H, dd, *J* = 3,0; 14,0 Hz), 1,78 (1H, s ancho), 1,74 (1H, t, *J* = 3,6 Hz), 1,61-1,51 (5H, m), 1,28 (1H, m), 1,05 (3H, s), 0,93 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  141,0 (s), 126,7 (d), 109,3 (s), 64,1 (2t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 42,1 (t), 41,4 (d), 38,1 (t), 37,5 (s), 31,7 (d), 31,6 (d), 31,2 (t), 23,8 (t), 21,3 (q), 21,3 (q), 20,7 (q), -0,0 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

### Obtención de (1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*, 6*R*)-(+)-9,9-etilendioxi-1,2-epoxi-3-isopropil-6-metil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (**21**).

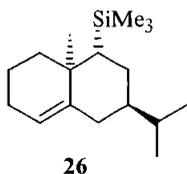


Sobre una disolución de 2,08 g (6,16 mmol) del cetal **20** en 55 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 55 mL de acetona se adicionaron 6,0 g (71,12 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  disueltos en 55 mL de agua destilada y 99 mg (0,37 mmol) de éter 18-corona-6. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y seguidamente se añadieron 7,08 g (11,52 mmol) de oxone<sup>®</sup> y se continuó la agitación durante 2 horas más, tras las cuales se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% y nuevamente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró en el rotavapor. Tras cromatografiarse sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (9:1 a 6:4) se recuperaron 105 mg (5%) del producto de partida **G1** y 1,94 g (89%) del epóxido **21**: aceite transparente;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20,2^\circ$  (*c* 1,19); EM *m/z* 338 ( $\text{M}^+$ , 2), 239 (11), 180 (33), 143 (34), 107 (23), 99 (96), 86 (46), 73 (100); HRMS: 338,2267 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$  requiere 338,2277; IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  1249, 1101, 865, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,89 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,79 (1H, s ancho), 2,25 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 1,80-1,65 (3H, m), 1,63-1,50 (4H, m), 1,35-1,24 (1H, m), 1,15-1,12 (1H, m), 1,14 (3H, s), 1,03 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,90 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,58 (1H, dd, *J* = 2,8; 10,9 Hz), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  109,2 (s), 66,3 (d), 64,2; 64,1 (2t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 63,2 (s), 41,5 (t), 41,0 (d), 36,8 (t), 35,0 (s), 30,9 (t), 30,9 (d), 28,0 (d), 21,1 (q), 20,9 (q), 20,9 (t), 20,5 (q), 0,5 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

## 5.4. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 27.

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-3,3-etilenditio-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (25).**

Sobre una disolución de 1,28 g (4,59 mmol) de **19** y 1,6 mL (19,07 mmol) de etanoditioil en 17 mL de AcOH se añadieron 330  $\mu$ L de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de argón durante 2 horas, se diluyó con AcOEt, se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera hasta pH neutro, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el extracto concentrado se cromatografió sobre sílica gel empleando mezclas de hexano y AcOEt (10:0 a 95:5) como eluyente. Se obtuvieron 1,62 g (99%) del compuesto **25**: sólido blanco; p.f. 106-107°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{20}$   $-123,0^\circ$  (*c* 1,29); EM *m/z* 354 ( $\text{M}^+$ , 84), 311 (65), 294 (26), 293 (53), 279 (29), 189 (22), 73 (100); HRMS: 354,1862 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{S}_2\text{Si}$  requiere 354,1871; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1458, 1247, 829  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,38 (1H, s), 3,39-3,18 (4H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,27-2,08 (2H, m), 1,83 (1H, td, *J* = 3,6; 13,5 Hz), 1,69-1,57 (4H, m), 1,28 (1H, m), 1,11 (3H, s), 0,88 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,79 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,03 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  144,9 (s), 124,9 (d), 65,8 (s), 43,1 (d), 40,0 (t), 39,7; 39,4 (2t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 38,1 (t), 37,2 (s), 35,6 (t), 33,6 (d), 26,8 (t), 25,1 (d), 22,0 (q), 21,0 (q), 20,6 (q), 0,3 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

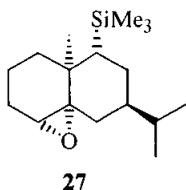
**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (26).**

En un montaje idéntico al utilizado en la síntesis del compuesto **4**, se disolvieron 920 mg (22,95 mmol) de Ca metálico en aproximadamente 110 mL de  $\text{NH}_3$  líquido, a  $-78^\circ\text{C}$  bajo argón. A la disolución azul resultante se le adicionaron 30 mL de éter seco seguidos de 1,62 g (4,57 mmol) del tiocetal **25** disueltos en 19 mL de éter seco. Se reflujo la disolución resultante durante 5,5 h y tras ese tiempo se detuvo la reacción adicionando 40 mL de éter y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido. Se dejó evaporar el  $\text{NH}_3$ , se realizó un proceso de extracción similar al descrito para la obtención de **4** y tras cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexano se obtuvieron 1,08 g (89%) de un aceite incoloro que fue identificado como **26**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{22}$   $-87,8^\circ$  (*c* 1,19); EM *m/z* 264 ( $\text{M}^+$ , 46), 191 (19), 190 (94), 175 (53), 147 (84), 91 (20), 73 (100); HRMS: 264,2282 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{Si}$  requiere

## Parte Experimental.

264,2273; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1458, 1248, 858, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,19 (1H, m), 2,31-2,26 (1H, m), 2,08 (1H, td,  $J = 2,1; 13,5$  Hz), 1,95-1,86 (2H, m), 1,79 (1H, td,  $J = 3,5; 12,9$  Hz), 1,71-1,62 (2H, m), 1,61-1,51 (2H, m), 1,34-1,19 (2H, m), 1,12 (3H, s), 0,88 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 0,82 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,05 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  142,7 (s), 120,2 (d), 43,1 (d), 40,2 (t), 37,9 (s), 36,0 (t), 33,7 (d), 26,9 (t), 25,7 (t), 25,1 (d), 23,0 (q), 21,1 (q), 20,6 (q), 19,3 (t), 0,5 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

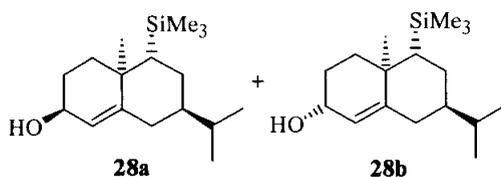
### Obtención de (1*S*, 2*R*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(+)-1,2-epoxi-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (27).



A una disolución enfriada a  $0^\circ\text{C}$  de 215 mg (0,81 mmol) del alqueno **26** y 167 mg (2,04 mmol) de NaOAc en 17 mL de  $\text{CHCl}_3$  se le añadieron 210 mg (1,22 mmol) de MCPBA y la mezcla resultante se dejó agitar durante 20 minutos a esta temperatura. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con AcOEt. Tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatografió el residuo resultante sobre sílica gel con hexano-AcOEt (99:1), obteniéndose 203 mg (89%) del epóxido **27**, como un aceite transparente:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +1,9^\circ$  ( $c$  1,07); EM  $m/z$  280 (16), 237 (19), 207 (28), 147 (24), 145 (22), 129 (21), 105 (22), 73 (100); HRMS: 280,2233 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{OSi}$  requiere 280,2222; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1460, 1246, 860, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  2,93 (1H, t ancho,  $J = 2,6$  Hz), 2,05 (1H, dd,  $J = 4,8; 13,5$  Hz), 1,87-1,83 (2H, m), 1,75-1,62 (3H, m), 1,45-1,16 (6H, m), 1,08 (3H, s), 0,89 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,86 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,05 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  63,0 (s), 62,2 (d), 42,5 (d), 36,5 (s), 34,4 (t), 34,1 (t), 27,2 (d), 26,6 (d), 26,0 (t), 24,2 (t), 21,6 (2q), 20,7 (q), 16,1 (t), 0,4 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

## 5.5. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 32.

Obtención de (3*S*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ol (**28a**) y (3*R*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ol (**28b**).



A una disolución de 739 (2,66 mmol) mg del compuesto **19** en 20 mL de MeOH a 0°C se adicionaron cuatro porciones de 100 mg (2,66 mmol) de NaBH<sub>4</sub> a intervalos de 15 minutos. Tras un tiempo global de reacción de 1 h se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera hasta pH neutro y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La separación de los dos alcoholes resultantes por cromatografía de columna (hexano-AcOEt; 95:5 a 80:20) condujo a 26,9 mg (4%) del alcohol **28a** y 675 mg (91%) del alcohol **28b**.

**28a**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} -128,3^\circ$  (*c* 1,20); EM *m/z* 280 (M<sup>+</sup>, 2), 262 (25), 219 (30), 131 (12), 145 (100), 73 (99); HRMS: 280,2229 (M<sup>+</sup>), C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>OSi requiere 280,2222; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  5,36 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 3,98 (1H, s ancho), 2,28 (1H, dd, *J* = 3,6; 13,6 Hz), 2,10 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 1,8-1,5 (8H, m), 1,28 (1H, m), 1,06 (3H, s), 0,86 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,03 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  148,4 (s), 121,9 (d), 64,0 (d), 42,8 (d), 38,2 (s), 35,7 (t), 34,0 (t), 33,4 (d), 27,7 (t), 26,7 (t), 25,1 (d), 21,4 (q), 21,0 (q), 20,5 (q), 0,4 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

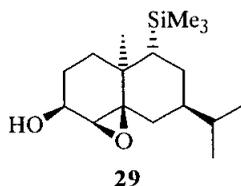
**28b**: sólido blanco, p.f. 123-124°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{23} -57,6^\circ$  (*c* 1,32); EM *m/z* 263 (M<sup>+</sup>-OH, 10), 262 (38), 219 (38), 146 (12), 145 (100), 73 (12); HRMS: 263,2119 (M<sup>+</sup>-OH), C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>Si requiere 263,2195; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3154, 1461, 1381, 1248, 870 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  5,16 (1H, s ancho), 4,15 (1H, t ancho, *J* = 7,0 Hz), 2,27 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,80-1,57 (4H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,34 (1H, d, *J* = 12,4 Hz), 1,25 (1H, m), 1,14 (3H, s), 0,86 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,79 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,73 (1H, dd, *J* = 4,0; 12,8 Hz), 0,02 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  145,5 (s), 124,5 (d), 67,8 (d), 43,1 (d), 38,0 (s), 37,9 (t), 35,6 (t), 33,9 (d), 29,4 (t), 26,8 (t), 25,0 (d), 22,3 (q), 20,9 (q), 20,5 (q), 0,3 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

### Inversión de la configuración de C<sub>3</sub> en **28b**.

Una disolución de 309 mg (1,11 mmol) del alcohol **28b**, 870 mg (3,32 mmol) de Ph<sub>3</sub>P y 405 mg (3,32 mmol) de PhCOOH en 13 mL de THF seco enfriada a 0°C se trató, bajo atmósfera inerte, con una disolución de 430 µL (1,95 mmol) de DEAD en 13 mL de THF seco. Transcurridos 25 minutos desde el final de la adición se concentró el disolvente a presión reducida.

El crudo de reacción obtenido se disolvió en 20 mL de THF seco y se enfrió a 0°C. Sobre la disolución resultante se realizaron 4 adiciones de 42 mg (1,11 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> a intervalos de 20 minutos hasta completar un tiempo total de 1,5 horas, tras el cual se destruyó el exceso de reactivo por adición de agua, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, se lavó con salmuera y se dejó secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía sobre sílica gel con mezclas de hexano y AcOEt (95:5 a 90:10), dando lugar a 198 mg (64%) del alcohol **28a**.

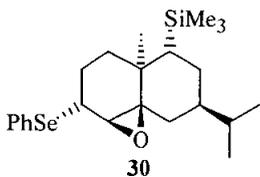
### Obtención de (1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-1,2-epoxi-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decan-3-ol (**29**).



Se disolvieron 141 mg (0,50 mmol) del alcohol **28a** y 0,75 mL (2,51 mmol) de Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub> en 2,0 mL de benceno y se dejaron agitar bajo atmósfera de argón durante 5 minutos antes de adicionar, gota a gota, 100 µL (1,00 mmol) de *t*-BuOOH. A la hora de reacción se añadieron 0,3 mL de Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub> y 50 µL de *t*-BuOOH y una hora más tarde 0,5 mL de Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub> y 100 µL de *t*-BuOOH adicionales. Transcurrido un tiempo total de reacción de 3 horas se diluyó la mezcla de reacción con éter, se le añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y tras ser concentrados se cromatografiaron sobre sílica gel con hexano-AcOEt (95:5 a 80:20) para dar 39,4 mg (14%) de la enona **19** y 64,8 mg (44%) del epoxialcohol **29**: sólido blanco; p.f. 61-62°C (hexano-AcOEt); [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> -113,8° (*c* 1,09); EM *m/z* 296 (M<sup>+</sup>, 3), 226 (80), 145 (39), 119 (18), 107 (39), 105 (28), 95 (17), 94 (42), 93 (26), 73 (100); HRMS: 296,2167 (M<sup>+</sup>), C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si requiere 296,2172; IR (NaCl) ν<sub>máx</sub> 3375, 1249, 861, 832 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 3,98 (1H, s ancho), 3,00 (1H, d, J = 4,0 Hz), 2,04 (1H, dd, J = 5,2; 14,0 Hz), 2,00 (1H, m), 1,82 (1H, dd, J = 2,4; 14,8 Hz), 1,71 (1H, td, J = 5,2; 14,0 Hz), 1,35 (1H, m), 1,25 (1H, d, J = 14,4 Hz), 1,17 (1H, m), 1,07 (3H, s), 1,02

(1H, dd,  $J = 2,8; 13,6$  Hz), 0,86 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,84 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  68,9 (s), 63,4 (d), 61,6 (d), 42,2 (d), 36,2 (s), 31,3 (t), 30,6 (t), 29,4 (d), 27,1 (t), 26,9 (d), 25,5 (t), 21,7 (q), 21,5 (q), 20,0 (q), 0,4 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

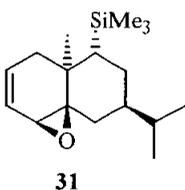
**Obtención de (1R, 2R, 3R, 6R, 7R, 9S)-1,2-epoxi-3-fenilselenil-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (30).**



**Formación del mesilato:** Sobre una disolución de 57,8 mg (0,20 mmol) del epoxialcohol **29** y 165  $\mu\text{L}$  (1,18 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 1,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $-10^\circ\text{C}$  se añadieron, bajo atmósfera de argón, 70  $\mu\text{L}$  (0,90 mmol) de  $\text{MsCl}$ . La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, tras los cuales se diluyó con  $\text{AcOEt}$ , se lavó con  $\text{HCl}$  1M,  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

**Formación del fenilselenuro:** Se formó el reactivo siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **10** a partir de 204 mg (0,65mmol) de  $\text{PhSeSePh}$ , 30,9 mg (0,82 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ , 1,9 mL de DMF y 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{AcOH}$ . Sobre él se adicionó el crudo de reacción de la etapa anterior disuelto en 2,7 mL de DMF y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de argón durante 23 horas, transcurridas las cuales se añadió agua, se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , se lavó con salmuera y se dejó secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La cromatografía sobre sílica gel con mezclas de hexano- $\text{AcOEt}$  (99:1 a 95:5) condujo a 60,4 mg (71%) del fenilseleniuro **30**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  7,55 (2H, m), 7,25 (3H, m), 3,50 (1H, t,  $J = 9,5$  Hz), 3,05 (1H, s), 1,99 (1H, dd,  $J = 5,5; 14,3$  Hz), 1,70 (1H, dd,  $J = 4,3; 13,0$  Hz), 1,54-1,47 (4H, m), 1,32-1,15 (4H, m), 1,01 (1H, dd,  $J = 3,3; 13,1$  Hz), 0,92 (3H, s), 0,83 (3H, d,  $J = 3,4$  Hz), 0,81 (3H, d,  $J = 3,4$  Hz), 0,00 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

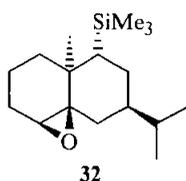
**Obtención de (1R, 2S, 6R, 7R, 9S)-(-)-1,2-epoxi-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-3-eno (31).**



Se adicionaron 27,3  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% sobre una disolución de 48,8 mg (0,11 mmol) del fenilselenuro **30** en 1,2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Transcurridos 10 minutos desde la adición se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de 30 minutos la reacción se detuvo por adición de salmuera, se extrajo con  $\text{AcOEt}$ , se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

anhidro. Tras concentrar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió con hexano-AcOEt (98:2) y condujo a 21,5 mg (69%) del compuesto **31**: sólido blanco; p.f. 50-51°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{29} -132,1^\circ$  (*c* 1,08); EM *m/z* 278 ( $M^+$ , 5), 145 (36), 143 (20), 135 (31), 129 (23), 93 (30), 73 (100), 57 (28); HRMS: 278,2077 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{30}OSi$  requiere 278,2066; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1461, 1249, 833  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,85 (1H, td, *J* = Hz), 5,72 (1H, m), 2,85 (1H, dd, *J* = 1,9; 4,0 Hz), 2,17 (1H, dd, *J* = 4,9; 14,3 Hz), 1,67 (1H, dt, *J* = 4,1; 14,0 Hz), 1,07 (1H, dd, *J* = 2,6; 13,6 Hz), 0,98 (3H, s), 0,88 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,83 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,04 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  131,3 (d), 123,3 (d), 67,0 (s), 54,1 (d), 41,8 (d), 38,4 (t), 35,7 (s), 31,7 (t), 29,6 (d), 26,4 (d), 26,1 (t), 21,8 (q), 21,3 (q), 19,5 (q), 0,4 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**Obtención de (1*R*, 2*S*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-1,2-epoxi-9-isopropil-6-metil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (**32**).**

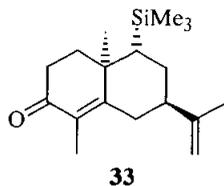


Una disolución de 11,6 mg (0,04 mmol) de **31**, 21  $\mu L$  de  $N_2H_4 \cdot H_2O$  (98%) en 0,2 mL de EtOH se a 0°C, se trató, bajo atmósfera de argón, con 24  $\mu L$  de  $H_2O_2$  al 30%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente transcurridas 17 h se le adicionaron 21  $\mu L$  de  $N_2H_4 \cdot H_2O$  y 24  $\mu L$  de  $H_2O_2$  al 30% a 0°C, continuando la agitación a esta temperatura hasta completar 21 h.

Seguidamente se adicionó agua, se sometió al proceso habitual de extracción y se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (99:1) para dar 9,1 mg (78%) del epóxido **32** y 2,0 mg (17%) del producto de partida **31**.

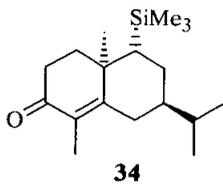
**32**: sólido blanco; p.f. 70-71°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{28} -90,1^\circ$  (*c* 1,11); EM *m/z* 280 ( $M^+$ , 21), 237 (17), 207 (30), 145 (17), 105 (18), 73 (100); HRMS: 280,2224 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{32}OSi$  requiere 280,2222; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1462, 1248, 832  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  2,72 (1H, m), 2,1-1,9 (2H, m), 1,85-1,66 (4H, m), 1,46 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 1,33-1,28 (2H, m), 1,11 (3H, s), 1,06 (1H, dd, *J* = 3,6; 12,8 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,83 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,01 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  65,6 (s), 58,9 (d), 42,5 (d), 36,5 (s), 33,5 (t), 31,7 (t), 29,3 (d), 26,9 (d), 25,6 (t), 21,7 (t), 21,8 (q), 21,5 (q), 20,0 (q), 15,6 (t), 0,5 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

## 5.6. SÍNTESIS DE LA TRIMETILSILILEPOXIDECALINA 37.

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropenil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (33).**

En un matraz de fondo redondo provisto de un refrigerante se introdujeron, bajo atmósfera de argón, 4,48 g (20,01 mmol) del sililderivado **15**, 3,0 mL (30,02 mmol) de etil vinil cetona y 7,6 mL de metanol. Sobre la disolución resultante se adicionaron a temperatura ambiente 280 mg (5,0 mmol) de KOH disueltos en 8,3 mL de metanol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El exceso de MeOH y EVC se eliminó a presión reducida por destilación azeotrópica con benceno.

La mezcla resultante de la reacción anterior, en 13,5 mL de benceno seco y 0,19 mL (2,32 mmol) de pirrolidina se reflujo bajo atmósfera de argón durante 1,5 h en un sistema Dean-Stark. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió HCl al 10% hasta pH ácido. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras filtrar y concentrar se cromatografió sobre sílica gel (hexano-AcOEt; 10:0 a 9:1) para dar 4,06 g (70 %) del compuesto **33**: aceite; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -113,9° (*c* 1,58); EM *m/z* 290 (M<sup>+</sup>, 11), 276 (17), 275 (61), 235 (11), 73 (100); HRMS: 290,2061 (M<sup>+</sup>), C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>OSi requiere 290,5248; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2949, 1660, 1435, 1247, 846, 835 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  4,70 (1H, s), 4,51 (1H, s), 2,85 (1H, td, *J* = 2,8; 16 Hz), 2,52 (1H, m), 2,45 (1H, dd, *J* = 5,2; 14,8 Hz), 2,34; 2,30 (2H, 2m), 1,93 (1H, dq, *J* = 2,8; 13,2 Hz), 1,85 (1H, dt, *J* = 5,2; 14), 1,75 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,70 (2H, m), 1,63 (3H, s ancho), 1,21 (3H, s), 0,91 (1H, dd, *J* = 3,2; 13,6 Hz), 0,02 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  197,8 (s), 164,0 (s), 146,5 (s), 127,7 (s), 111,1 (t), 40,9 (d), 38,9 (s), 37,5 (t), 33,6 (t), 32,0 (d), 31,3 (t), 25,6 (t), 22,2 (q), 21,1 (q), 10,8 (q), 0,3 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

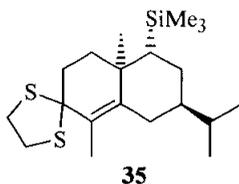
**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (34).**

A una suspensión de 420 mg del catalizador de Wilkinson en 5,3 mL de benceno se le inyectó bajo atmósfera de hidrógeno una disolución de 1,20 g (4,13 mmol) del compuesto **33** en 7,8 mL de benceno y la disolución resultante se agitó durante 14 h. La cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano-AcOEt (10:0 a 9:1) permitió obtener

## Parte Experimental.

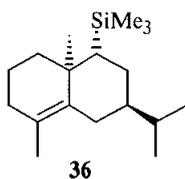
1,05 g (87%) del compuesto **34**: sólido; p.f. 43-44°C;  $[\alpha]_D^{25} -100,3^\circ$  (*c* 1,64); EM *m/z* 292 ( $M^+$ , 12), 278 (24), 277 (100), 249 (15), 222 (54), 73 (41); HRMS: 292,2228 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{32}OSi$  requiere 292,2222; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1665, 1455, 1251, 859, 834  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  2,79 (1H, dd ancho, *J* = 4,4; 14,8 Hz), 2,48 (1H, ddd, *J* = 5,2; 15,2; 17,2 Hz), 2,34 (1H, ddd, *J* = 3,2; 4,8; 17,2 Hz), 2,21 (1H, ddd, *J* = 1,2; 4,4; 14,8 Hz), 2,00 (1H, ddd, *J* = 3,2; 5,2; 13,2 Hz), 1,76 (3H, s), 1,75 (3H, m), 1,48 (2H, m), 1,34 (3H, s), 0,94 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,89 (1H, dd, *J* = 7,6; 10,4 Hz), 0,82 (3H, d, *J* = 6,0 Hz), 0,08 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  198,8 (s), 164,3 (s), 128,9 (s), 42,6 (d), 39,3 (s), 37,9 (t), 33,8 (t), 33,6 (d), 31,6 (t), 27,1 (d), 26,5 (t), 22,0 (q), 21,1 (q), 20,3 (q), 11,3 (q), 0,5 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

### Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-3,3-etilenditio-9-isopropil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (**35**).



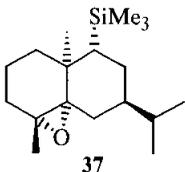
Una disolución de 1,05 g (3,59 mmol) de **34** (1048 mg; 3,589 mmol) y 2,2 mL de etanoditioil en 13 mL de AcOH se trató, bajo atmósfera inerte, con 260  $\mu L$  de  $BF_3 \cdot Et_2O$ . Transcurridas 15 h se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, se lavó hasta pH neutro con una disolución saturada de  $NaHCO_3$  y con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. La cromatografía sobre sílica gel eluyendo con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 98:2) condujo a 1,21 g (92%) del tiocetal **35**: sólido; p.f. 68-70°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{25} -115,6^\circ$  (*c* 1,47); EM *m/z* 368 ( $M^+$ , 86), 325 (17), 308 (51), 307 (94), 293 (22), 211 (16), 133 (18), 73 (100); HRMS: 368,2023 ( $M^+$ ),  $C_{20}H_{36}S_2Si$  requiere 368,2028; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1448, 1257, 844  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  3,40 (1H, m,  $SCH_2CH_2S$ ), 3,32 (2H, m,  $SCH_2CH_2S$ ), 3,19 (1H, m,  $SCH_2CH_2S$ ), 2,60 (1H, dd, *J* = 3,0; 14,4 Hz), 2,25 (1H, dt, *J* = 2,8; 13,6 Hz), 2,16 (1H, ddd, *J* = 2,8; 4,4; 13,6 Hz), 2,01 (1H, ddd, *J* = 4,8; 14,4; 16,0 Hz), 1,89 (3H, s), 1,80 (1H, ddd, *J* = 3,0; 4,8; 13,4 Hz), 1,66 (3H, m), 1,48 (1H, m), 1,35 (1H, m), 1,12 (3H, s), 0,94 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,79 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,74 (1H, dd, *J* = 6,8; 10,4 Hz), 0,04 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  142,3 (s), 125,6 (s), 72,6 (s), 43,2 (d), 41,1 (t), 39,8 (2t,  $SCH_2CH_2S$ ), 39,6 (t), 38,1 (s), 34,1 (d), 30,1 (t), 26,5 (t), 25,9 (d), 22,9 (q), 22,7 (q), 20,5 (q), 17,0 (q), 0,5 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (36).**



Seguendo el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **26**, a partir de 1,20 g (3,25 mmol) de **35** y 1,06 g de Ca, después de 3,5 h de reacción y tras cromatografía con pentano, se obtuvieron 703 mg (78%) del alqueno **36**, un aceite incoloro de propiedades espectroscópicas:  $[\alpha]_D^{22} -83,4^\circ$  (*c* 1,51); EM *m/z* 278 ( $M^+$ , 33), 264 (20), 263 (76), 235 (16), 190 (17), 189 (100), 177 (20), 123 (32), 122 (37), 73 (82); HRMS: 278,2432 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}Si$  requiere 278,2430; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1450, 1381, 1255, 844  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  2,61 (1H, d ancho, *J* = 14,0 Hz), 1,99 (2H, m), 1,77 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,54 (3H, m), 1,27 (2H, m), 1,10 (3H, s), 0,92 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,79 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,73 (1H, t, *J* = 8,4 Hz), 0,03 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  135,2 (s), 124,4 (s), 43,2 (d), 40,7 (t), 38,2 (s), 34,0 (d), 32,9 (t), 28,7 (t), 27,0 (t), 25,7 (d), 23,3 (q), 22,3 (q), 20,5 (q), 20,1 (q), 19,1 (t), 0,6 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

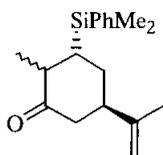
**Obtención de (1*S*, 2*R*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-1,2-epoxi-9-isopropil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (37).**



Mediante un procedimiento similar al empleado en la síntesis de **27**, a partir de 114 mg (0,41 mmol) del alqueno **36**, 213 mg de NaOAc, 170 mg (0,99 mmol) de MCPBA y 9 mL de  $CHCl_3$  se aislaron tras 45 minutos de reacción y cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano-AcOEt (10:0 a 98:2) 101 mg (83%) del epóxido **37**: aceite transparente;  $[\alpha]_D^{18} -19,4^\circ$  (*c* 1,86); EM *m/z* 294 ( $M^+$ , 13), 251 (26), 159 (18), 143 (51), 119 (16), 105 (30), 73 (100); HRMS: 294,2376 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}OSi$  requiere 294,2379; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1453, 1375, 1248, 861, 832  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  1,24 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,87 (3H, d, *J* = 5,8 Hz), 0,82 (3H, d, *J* = 5,8 Hz), 0,01 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  68,3 (s), 65,0 (s), 39,6 (d), 37,6 (t), 37,1 (s), 32,0 (t), 30,6 (t), 29,9 (d), 28,7 (d), 25,9 (t), 21,8 (q), 21,7 (q), 20,8 (q), 20,1 (q), 16,8 (t), 0,5 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

### 5.7. SÍNTESIS DE LA FENILDIMETILSILILEPOXIDECALINA 43.

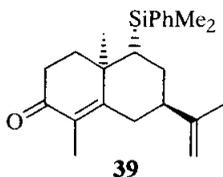
#### Obtención de (3*R*, 5*S*)-(+)-3-(fenildimetilsilil)-5-isopropenil-2-metilciclohexanona (38).



38

Se agitaron durante toda la noche, bajo atmósfera de argón, 70 mg de Li y 7,5 ml (45,1 mmol) de Me<sub>2</sub>PhSiCl en 60 mL de THF seco. La disolución marrón oscuro así obtenida se enfrió a 0°C y sobre ella se adicionaron 2,20 g (22,5 mmol) de CuCN disueltos en 10 mL de THF. La mezcla resultante se enfrió a -23°C y se agitó durante 30 minutos, tras los cuales se añadió gota a gota una disolución de 3,1 g (20,5 mmol) de *R*-(-)-carvona en 10 mL de THF. Después de 1 hora se elevó la temperatura a 0°C, se vertió sobre una mezcla de hielo (150 mg) y HCl concentrado (75 mL) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con 150 mL de agua, se filtró para eliminar el precipitado formado, se lavó 2 veces con 75 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una vez concentrada se purificó sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (85:15 a 90:10), obteniéndose 5,3 g (90%) del compuesto **38**: aceite incoloro; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +7,1° (*c* 1,41); EM *m/z* 286 (M<sup>+</sup>, 11), 271 (14), 208 (16), 165 (13), 136 (18), 135 (100); HRMS: 286,1748 (M<sup>+</sup>), C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>OSi requiere 286,1753; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3069, 1709, 1427, 1252, 1112 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  (señales mayoritarias) 7,60 (2H, m), 7,34 (3H, m), 4,79 (1H, s), 4,66 (1H, s), 2,56 (2H, m), 1,95 (1H, ddd, *J* = 4,0; 9,2; 13,2 Hz), 1,69 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,06 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,90 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,32 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0,31 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  214,3 (s), 146,6 (s), 133,6 (d), 129,0 (d), 127,8 (d), 127,6 (s), 111,5 (t), 46,4 (d), 43,8 (d), 43,3 (t), 27,5 (t), 26,9 (d), 21,2 (q), 15,0 (q), -2,6; -3,1 (2q, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

#### Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-7-(fenildimetilsilil)-9-isopropenil-2,6-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (39).

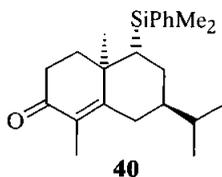


39

Sobre una disolución de 5,00 g (17,55 mmol) del compuesto **38**, 2,8 mL de EVC y 29 mL de MeOH desoxigenado se adicionaron, bajo atmósfera de helio, 300 mg de KOH disueltos en 12 mL de MeOH desoxigenado y la mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 h. Transcurrido ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionaron agua y HCl 2M. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de

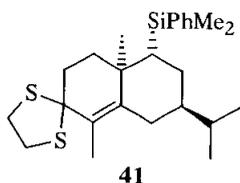
concentrar, el aceite resultante se cromatografió sobre sílica para dar 1,4 g (27%) del producto de partida **38** sin reaccionar y 2,4 g (38%) del compuesto **39**, un aceite transparente de características espectroscópicas:  $[\alpha]_D^{19} -49,5^\circ$  (*c* 1,62); EM *m/z* 352 ( $M^+$ , 11), 338 (14), 337 (46), 284 (17), 157 (10), 136 (16), 135 (100); HRMS: 352,2215 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{32}OSi$  requiere 352,222; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3068, 1663, 1427, 1251, 1110, 813  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  7,47 (2H, m), 7,32 (3H, m), 4,77 (1H, s), 4,55 (1H, s), 2,87 (1H, td, *J* = 2,4; 15,9 Hz), 1,77 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,43 (3H, s), 1,22 (3H, s), 0,90 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,37 (6H, s,  $Ph(CH_3)_2Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  198,3 (s), 164,3 (s), 146,9 (s), 139,6 (s), 133,7 (d), 128,9 (d), 128,1 (d), 127,8 (d), 111,4 (t), 41,2 (d), 39,3 (s), 38,1 (t), 33,8 (t), 32,2 (d), 31,6 (t), 25,8 (t), 22,1 (q), 21,5 (q), 11,1 (q), -0,1; -1,9 (2q,  $Ph(CH_3)_2Si$ ).

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-7-(fenildimetilsilil)-9-isopropil-2,6-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (40).**



1,01 g (2,87 mmol) del compuesto **39** se hidrogenaron con el catalizador de Wilkinson durante 5 h, siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de **34**. La purificación sobre sílica gel condujo a 984 mg (97%) del producto **40**: aceite transparente;  $[\alpha]_D^{19} -53,9^\circ$  (*c* 1,41); EM *m/z* 354 ( $M^+$ , 12), 340 (16), 339 (60), 284 (30), 135 (100); HRMS: 354,2370 ( $M^+$ ),  $C_{23}H_{34}OSi$  requiere 354,3380; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1662, 1426, 1250, 1111, 815  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  7,62 (2H, m), 7,32 (3H, m), 2,75 (1H, d ancho, *J* = 15,0 Hz), 1,73 (3H, s), 1,22 (3H, s), 0,88 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 0,56 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 0,39 (3H, s,  $Ph(CH_3)_2Si$ ), 0,37 (3H, s,  $Ph(CH_3)_2Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  198,6 (s), 163,8 (s), 139,6 (s), 133,8 (d), 128,9 (d), 127,8 (d), 42,7 (d), 39,5 (s), 38,1 (t), 33,8 (t), 33,7 (d), 31,4 (t), 27,1 (d), 26,5 (t), 21,9 (q), 21,4 (q), 20,1 (q), 11,4 (q), -0,5; -2,0 (2q,  $Ph(CH_3)_2Si$ ).

**Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-3,3-etilenditio-7-(fenildimetilsilil)-9-isopropil-2,6-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-1-eno (41).**

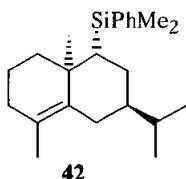


Seguendo el procedimiento de la síntesis de **35**, a partir de 584 mg (1,65 mmol) de la enona **40** se obtuvieron después de 21 h de reacción y cromatografía con hexano-AcOEt (100:0 a 98:2) 667 mg (94%) del tiocetal **41** como un sólido blanco de p.f. 89-91°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_D^{20} -66,7^\circ$  (*c* 1,11); EM *m/z* 430 ( $M^+$ , 36), 370 (17), 369 (20), 136 (14), 135 (100); HRMS: 430,2177 ( $M^+$ ),  $C_{25}H_{38}S_2Si$  requiere 430,2184; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1426, 1248, 1111, 813  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  7,49 (2H, m), 7,31 (3H, m), 3,31 (3H, m,

## Parte Experimental.

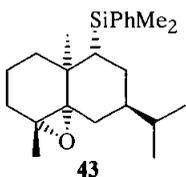
SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,18 (1H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,55 (1H, d ancho, J = 14,4 Hz), 2,13 (2H, m), 1,96 (1H, dd, J = 4,8; 14,4 Hz), 1,86 (3H, s) 1,64 (4H, m), 1,41 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,09 (3H, s), 0,85 (1H, dd, J = 4,8; 12,4 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,49 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,35 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0,34 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C δ 142,2 (s), 140,3 (s), 133,9 (d), 128,6 (d), 127,6 (d), 125,7 (s), 72,5 (s), 43,2 (d), 41,1 (t), 40,0; 39,8 (2t, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 39,7 (t), 38,3 (s), 34,2 (d), 30,1 (t), 26,6 (t), 25,8 (d), 23,2 (q), 22,7 (d), 20,2 (q), 17,0 (q), -0,2; -2,0 (2q, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

### Obtención de (6R, 7R, 9S)-(-)-7-(fenildimetilsilil)-9-isopropil-2,6-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-1-eno (42).



A una disolución de 253 mg (0,59 mmol) del tiocetal **41** en 3,0 mL de pentano y 4,0 mL de EtOH se añadieron, con un intervalo de 20 minutos de diferencia, dos porciones de aproximadamente 1,00 g y 1,75 g (húmedos) de Ni Raney en etanol. Transcurridos 35 minutos desde la primera adición se filtró la mezcla de reacción sobre sílice para eliminar el catalizador y tras concentrar el disolvente a presión reducida el aceite resultante se cromatografió sobre sílica gel con pentano, aislándose finalmente 144 mg (72%) del compuesto **42** como un aceite incoloro:  $[\alpha]_D^{22} -42,3^\circ$  (c 1,37); EM *m/z* 340 (M<sup>+</sup>, 7), 325 (20), 262 (11), 204 (12), 189 (22), 136 (14), 135 (100); HRMS: 340,2580 (M<sup>+</sup>), C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>Si requiere 340,2586; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1459, 1427, 1248, 1111, 812, 700 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ 7,49 (2H,m), 7,36 (3H, m), 2,57 (1H, d, J = 14,4 Hz), 1,95 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,63 (3H, m), 1,56 (3H, s), 1,42 (3H, m), 1,32 (2H, m), 1,08 (3H, s), 0,97 (1H, dd, J = 3,8; 13,0 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,34 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0,33 (3H, s, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C δ 140,8 (s), 135,0 (s), 133,8 (d), 128,4 (d), 127,4 (d), 124,5 (s), 43,2 (d), 41,0 (t), 38,3 (s), 34,1 (d), 32,9 (t), 28,6 (t), 27,0 (t), 25,6 (d), 23,6 (q), 22,3 (q), 20,2 (q), 20,1 (q), 19,1 (q), 0,3; -1,8 (2q, Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).

### Obtención de (1S, 2R, 6R, 7R, 9S)-(-)-1,2-epoxi-7-(fenildimetilsilil)-9-isopropil-2,6-dimetilbicyclo[4.4.0]decano (43).

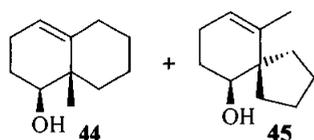


Mediante un procedimiento similar al descrito para la síntesis de **27**, a partir de 103 mg (0,30 mmol) del alqueno **42** y 93,0 mg (1,13 mmol) de NaOAc y 78,3 mg (0,45 mmol) de MCPBA en 6,5 mL de CHCl<sub>3</sub>, se obtuvieron tras una hora de reacción 68,9 mg (64%) de **43**: sólido blanco, p.f. 44-46°C;

$[\alpha]_D^{22} -12,3^\circ$  (*c* 1,30); EM  $m/z$  356 ( $M^+$ , 5), 159 (10), 136 (14), 135 (100); HRMS: 356,2538 ( $M^+$ ),  $C_{23}H_{36}OSi$  requiere 356,2535; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1454, 1427, 1249, 1111, 812, 701  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz)  $\delta$  7,49 (2H, m), 7,28 (3H, m), 1,23 (3H, s), 1,02 (3H, s), 0,83 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 0,61 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 0,35 (3H, s,  $Ph(CH_3)_2Si$ ), 0,33 (3H, s,  $Ph(CH_3)_2Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  140,3 (s), 133,8 (d), 128,6 (d), 127,6 (d), 68,3 (s), 65,0 (s), 40,2 (d), 37,3 (t), 31,8 (t), 30,3 (t), 29,6 (d), 28,4 (d), 25,9 (t), 21,9 (q), 21,0 (q), 19,9 (q), 19,8 (q), 16,7 (t), -0,6; -2,0 (2q,  $Ph(CH_3)_2Si$ ).

## 6. TRANSPOSICIÓN DE TRIALQUILSILILEPOXIDECALINAS.

**Transposición de la trimetilsililepoxicadalina 5: Obtención de (1*S*, 2*S*)-(-)-1-metilbicyclo[4.4.0]dec-5-en-2-ol (44) y *S*-(+)-10-metilespiro[4.5]dec-9-en-6-ol (45).**

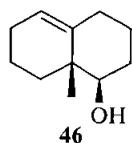


Se adicionó, gota a gota, una disolución de 59  $\mu L$  (0,47 mmol) de  $BF_3 \cdot Et_2O$  en 5,8 mL de  $CH_3CN$  sobre una disolución de 79,1 mg (0,33 mmol) del epóxido 5 en 5 mL de  $CH_3CN$  previamente enfriada a  $-25^\circ C$ , bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 minutos desde el final de la adición, se subió la temperatura a  $0^\circ C$  y se agitó durante 30 minutos más. La reacción se bloqueó por inyección de una disolución acuosa de  $NaHCO_3$  y se extrajo con  $AcOEt$  siguiendo el procedimiento habitual. El crudo de reacción obtenido tras la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó sobre sílica gel con hexano y  $AcOEt$  (10:0 a 9:1), separándose 6,7 mg (12%) del compuesto 44 y 15,8 mg (29%) de 45.

**44:** aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25} -125,8^\circ$  (*c* 0,30); EM  $m/z$  149 ( $M^+$ -17, 10), 148 (82), 122 (100), 107 (50), 93 (53), 79 (42), 71 (42), 57 (75) 55 (56); HRMS: 149,1321 ( $M^+$ -OH),  $C_{11}H_{17}$  requiere 149,1330; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3393, 1437, 1025  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,21 (1H, t ancho,  $J = 2,3$  Hz), 3,50 (1H, dd,  $J = 7,5$ ; 8,1 Hz), 2,2-1,9 (6H, m), 1,03 (3H, s).

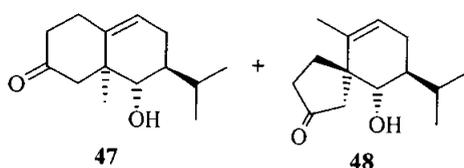
**45:** aceite amarillo;  $[\alpha]_D^{25} +24,1^\circ$  (*c* 0,73); EM  $m/z$  166 ( $M^+$ ,10), 149 (9), 148 (70), 136 (26), 122 (100), 107 (62), 93 (43); HRMS: 166,1363( $M^+$ ),  $C_{11}H_{18}O$  requiere 166,1358; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3411, 1456, 1049  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,31 (1H, s ancho), 3,57 (1H, dd,  $J = 2,1$ ; 6,6 Hz), 2,07-1,87 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,64 (9H, m); RMN  $^{13}C$   $\delta$  138,5 (s), 121,0 (d), 74,0 (d), 50,6 (s), 37,1 (t), 32,6 (t), 27,5 (t), 27,0 (t), 26,9 (t), 21,7 (t), 19,6 (q).

**Transposición de la trimetilsililepoxidecalina 12: Obtención de (1*R*, 2*R*)-(-)-1-metilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (46).**



Una disolución de 158 mg (0,66 mmol) del epóxido **12** en 9 mL de CH<sub>3</sub>CN enfriada a -20°C se trató, bajo atmósfera de argón, con 117 μL (0,93 mmol) de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O disueltos en 9 mL de CH<sub>3</sub>CN. La reacción se completó en 20 minutos y se detuvo por adición a baja temperatura de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A continuación se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se realizó el proceso de extracción usual. El extracto de reacción concentrado se purificó por cromatografía de columna usando mezclas de pentano-éter (9:1 a 5:5) como eluyente, lo que permitió obtener 59 mg (53%) del producto de transposición **46** como un aceite incoloro:  $[\alpha]_D^{25} -85,3^\circ$  (*c* 0,70); EM *m/z* 166 (M<sup>+</sup>, 10), 149 (11), 148 (89), 133 (60), 109 (51), 105 (66), 91 (70); HRMS: 166,1359 (M<sup>+</sup>), C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O requiere 166,1358; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) δ 5,40 (1H, s ancho), 3,30 (1H, dd, J = 4,3; 11,5 Hz), 1,91 (3H, m), 1,79-1,70 (3H, m), 1,61-1,40 (6H, m), 1,00 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C δ 142,0 (s), 121,9 (d), 79,1 (d), 40,2 (s), 35,9 (t), 31,6 (t), 30,7 (t), 25,7 (t), 25,0 (t), 18,6 (t), 17,2 (q).

**Transposición de la trimetilsililepoxidecalina 48: Obtención de (1*S*, 9*S*, 10*S*)-(-)-10-hidroxi-9-isopropil-1-metilbicyclo [4.4.0]dec-6-en-3-ona (47) y (5*R*, 6*S*, 7*S*)-(-)-6-hidroxi-7-isopropil-10-metil espiro[4.5]dec-9-en-2-ona (48).**



A una disolución de 1,78 g (5,23 mmol) del epoxicetal **21** en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, previamente enfriada a -78°C, se adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de argón 792 μL de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. La disolución resultante se agitó durante 5 minutos a esta temperatura y durante 35 minutos más a 0°C, pasados los cuales se añadieron 20 mL de acetona y 1,6 mL de HCl 2M. La agitación se prolongó otros 35 minutos adicionales a temperatura ambiente y se paró la reacción por adición de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el extracto se cromatografió sobre sílica gel con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-*i*-PrOH (99:1), obteniéndose por orden de elución 230 mg (13%) del compuesto **49**, 509 mg de la dicetona **23**, 99 mg (9%) del eremofilano **47**, 378 mg (33%) del espirano **48** y 35,2 mg (2%) del éster **50**.

**49**: sólido blanco; p.f. 161-163°C (hexano-AcOEt); IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1697, 1246, 1099, 841 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) δ 3,90 (4H, m), 2,58 (1H, dd, J = 3,3; 12,3 Hz), 2,08-1,82 (4H, m), 1,75-1,57 (4H, m), 0,93 (3H, d J = 6,4 Hz), 0,80 (3H,

s), 0,75 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,06 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  215,4 (s), 109,0 (s), 64,2 (t), 64,1 (t), 58,3 (d), 54,3 (d), 43,4 (s), 38,7 (t), 34,0 (d), 30,8 (t), 30,1 (t), 28,3 (d), 27,7 (t), 20,9 (q), 20,9 (q), 14,8 (q), 0,4 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

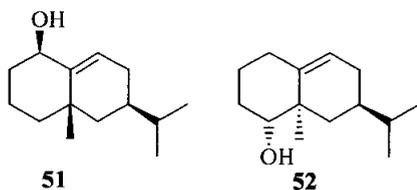
**23:** sólido blanco; p.f. 124-126°C (hexano-AcOEt); IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1705, 1247, 864, 836  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  0,99 (3H, s), 0,94 (3H, d,  $J = 5,7$  Hz), 0,72 (3H,  $J = 5,7$  Hz), 0,09 (9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  213,0 (s), 211,5 (s), 58,1 (d), 55,7 (d), 43,7 (s), 40,9 (t), 37,6 (t), 37,4 (t), 33,6 (d), 28,2 (d), 27,8 (t), 20,8 (q), 20,7 (q), 14,8 (q), 0,3 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**47:** aceite transparente;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -72,5^\circ$  ( $c$  1,49); EM  $m/z$  222 ( $\text{M}^+$ , 28), 137 (25), 136 (100), 123 (12), 94 (18); HRMS: 222,1629 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$  requiere 222,1620; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3445, 1661, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,46 (1H, t ancho,  $J = 2,4$  Hz), 3,45 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz), 2,58 (1H, d,  $J = 13,4$  Hz), 2,56 (1H, m), 2,37-2,31 (2H, m), 2,23 (1H, d,  $J = 13,4$  Hz), 2,12 (1H, sext,  $J = 3,4$  Hz), 1,94-1,86 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,01 (3H, s), 0,90 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz), 0,83 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  211,5 (s), 137,4 (s), 121,3 (d), 78,0 (d), 52,8 (t), 44,5 (s), 41,3 (t), 39,4 (d), 31,5 (t), 25,7 (d), 24,0 (t), 20,6 (q), 18,9 (q), 15,2 (q).

**48:** sólido blanco; p.f. 90-91°C (hexano-AcOEt);  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -115,2^\circ$  ( $c$  1,32); EM  $m/z$  222 ( $\text{M}^+$ , 14), 194 (19), 136 (100), 121 (22), 105 (32), 93 (51), 79 (24); HRMS: 222,1616 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$  requiere 222,1620; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3434, 1725, 1181  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,37 (1H, d ancho,  $J = 5,1$  Hz), 3,58 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz), 2,59-2,49 (1H, m), 2,48 (1H, d,  $J = 17,3$  Hz), 2,35-2,11 (2H, m), 2,10-2,02 (3H, m), 1,95-1,83 (2H, m), 1,78 (1H, td,  $J = 2,5; 11,1$  Hz), 1,65 (3H, s ancho), 1,53 (1H, m), 0,89 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,81 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  220,3 (s), 136,4 (s), 122,9 (d), 77,8 (d), 49,1 (s), 44,7 (t), 41,5 (d), 38,0 (t), 30,8 (t), 25,5 (d), 23,6 (t), 20,6 (q), 19,3 (q), 15,2 (q).

**50:** aceite amarillo IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3549-3104, 1733, 1716, 1464, 1250, 851, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,23 (1H, s), 4,78 (1H, s), 4,16 (2H, q,  $J = 4,1$  Hz), 4,01 (1H, d,  $J = 10,6$  Hz), 3,79 (2H, t,  $J = 4,6$  Hz), 2,22-2,05 (4H, m), 1,70-1,45 (3H, m), 1,15 (3H, s), 0,93 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,85 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  174,6 (s), 154,9 (s), 106,2 (t), 71,1 (d), 66,1 (t), 61,2 (t), 49,6 (d), 42,5 (s), 34,8 (t), 34,7 (d), 29,3 (t), 27,0 (d), 25,2 (q), 21,1 (t), 21,1 (q), 15,9 (q), 1,3 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Transposición de la trimetilsililepoidecalina 27: Obtención de (1*S*, 5*R*, 9*R*)-(-)-9-isopropil-1-metilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-5-ol (51) y (1*R*, 2*R*, 9*R*)-(-)-9-isopropil-1-metilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (52).**



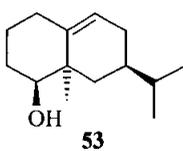
Una disolución de 80,9 mg (0,29 mmol) del epóxido **27** en 4,6 mL de CH<sub>3</sub>CN enfriada a -25°C se trató, gota a gota y bajo atmósfera de argón, con una disolución de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (46 µL) en CH<sub>3</sub>CN (4,6 mL). Tras 15 minutos de agitación se detuvo la reacción

por adición de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con AcOEt y tras el tratamiento habitual se purificó sobre sílica gel para dar 44,8 mg (75%) de una mezcla (8:2) de los compuestos **51** y **52**, que pudieron ser separados por HPLC (fase normal, hexano-AcOEt; 95:5) para su caracterización.

**51**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25}$  -11,7° (*c* 0,59); EM *m/z* 208 (M<sup>+</sup>, 15), 190 (18), 165 (20), 147 (100), 121 (22), 109 (20), 91 (19); HRMS: 208,1818 (M<sup>+</sup>), C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O requiere 208,1827; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3401, 1457, 1075 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,36 (1H, s ancho), 4,03 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,37-2,30 (2H, m), 2,01-1,86 (4H, m), 1,72-1,66 (2H, m), 1,60-1,45 (5H, m), 1,01 (3H, s), 0,86 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 6,6 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  149,7 (s), 122,5 (d), 77,7 (d), 47,3 (s), 46,4 (d), 36,8 (t), 36,4 (t), 35,0 (t), 33,6 (d), 31,4 (t), 21,2 (q), 21,0 (q), 19,2 (t), 18,1 (q).

**52**: aceite;  $[\alpha]_D^{25}$  -81,9° (*c* 0,73); EM *m/z* 208 (M<sup>+</sup>, 11), 190 (16), 147 (100), 105 (25), 95 (21); HRMS: 208,1821 (M<sup>+</sup>), C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O requiere 208,1827; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3382, 1464, 1054, 1009 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,38 (1H, m), 3,24 (1H, dd, *J* = 4,2; 11,5 Hz), 2,10-2,02 (1H, m), 2,01-1,90 (2H, m), 1,84 (1H, td, *J* = 1,9; 12,5 Hz), 1,74-1,65 (3H, m), 1,00 (3H, s), 0,88 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,86 (3H, d, *J* = 6,6 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  141,5 (s), 121,8 (d), 80,4 (d), 41,3 (s), 40,2 (t), 36,1 (d), 32,4 (d), 31,3 (t), 30,6 (t), 29,4 (t), 24,8 (t), 20,0 (q), 19,4 (q), 17,1 (q).

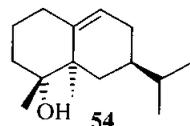
**Transposición de la trimetilsililepoidecalina 32: Obtención de (1*R*, 2*S*, 9*R*)-(-)-9-isopropil-1-metilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (53).**



A una disolución 10,0 mg (0,036 mmol) del epóxido **31** en 0,63 mL de CH<sub>3</sub>CN, a -25°C y bajo atmósfera de argón, se le adicionó lentamente una disolución de 5,8 µL de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O en 0,63 mL CH<sub>3</sub>CN. Después de 20 minutos después de completar la adición se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se dejó alcanzar la

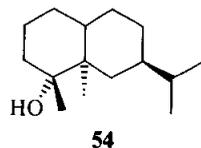
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Una vez purificados sobre sílica gel (hexano-AcOEt 98:2) se obtuvieron 4,3 mg (58%) del alcohol **53** como un aceite incoloro; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3401, 1249, 1041, 832  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,55 (1H, m), 3,45 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,01-1,84 (3H, m), 1,72-1,63 (3H, m), 1,59-1,52 (4H, m), 1,07 (3H, s), 0,87 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,86 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  139,0 (s), 124,2 (d), 75,3 (d), 41,2 (s) 36,4 (d), 36,2 (t), 32,4 (d), 30,9 (t), 29,5 (t), 28,4 (t), 24,1 (q), 20,8 (t), 20,0 (q), 19,6 (q).

**Transposición de la trimetilsililepoxidecalina **37**: Obtención de (1*R*, 2*R*, 9*R*)-9-isopropil-1,2-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (**54**).**



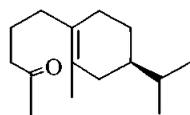
Se inyectaron, bajo atmósfera de argón, 5,8 mg (0,05 mmol) del epóxido **37** disueltos en 1,2 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  sobre una disolución de 10 mg de  $\text{TiF}_4$  (0,08 mmol) y 3,3 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  previamente enfriada a  $-30^\circ\text{C}$ . Transcurridos 15 minutos se diluyó la mezcla de reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera y se dejó secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La posterior separación cromatográfica de la misma sobre sílice con hexano-AcOEt (10:0 a 95:5) permitió obtener 5,0 mg (42%) del producto de transposición **54**: aceite; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3430, 1452, 1369, 1095, 928, 809  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  5,36 (1H, m), 1,18 (3H, s), 1,15 (3H, s), 0,88 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 0,86 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  141,6 (s), 121,7 (s), 75,9 (s), 44,4 (s), 37,5 (t), 36,8 (d), 34,1 (t), 32,5 (d), 30,8 (t), 29,5 (t), 24,9 (q), 23,3 (t), 20,7 (q), 20,1 (q), 19,6 (q).

**Transposición de la fenildimetilsililepoxi-decalina **43**: Obtención de (1*R*, 2*R*, 9*R*)-9-isopropil-1,2-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (**54**).**



Una disolución de 6  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en 0,7 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  fue añadida, gota a gota, bajo atmósfera de argón y a  $-20^\circ\text{C}$ , sobre 14,6 mg (0,04 mmol) del epóxido **43** disueltos en 0,7 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y tras 20 minutos se detuvo la reacción adicionando disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Una vez alcanzada la temperatura ambiente se extrajo siguiendo el procedimiento usual y su purificación sobre sílica gel con hexano-AcOEt (99:1 a 96:4) condujo a 5,2 mg (57%) del producto de transposición **54**, de propiedades físicas y espectroscópicas coincidentes con las del producto obtenido a partir de **37**.

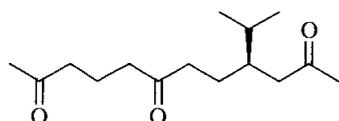
**Transposición de la epoxidocalina XIV: Obtención de *R*-(+)-4-isopropil-2-metil-1-(4-oxopentil)-ciclodec-1-eno (55).**



**55**

49,3 mg (0,22 mmol) del epóxido XIV<sup>T-69-1</sup> en 3,6 mL de CH<sub>3</sub>CN se trataron, bajo atmósfera de argón y a -20°C, con una disolución de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (31 μL) en CH<sub>3</sub>CN (3,6 mL). Tras 30 minutos se adicionó una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se dejó aumentar la temperatura hasta alcanzar la ambiente. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt, se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (100:0 a 97:3) para dar 31,0 mg (63%) del producto de transposición **55**, un aceite transparente con  $[\alpha]_D^{23} +97,0^\circ$  (*c* 1,51); EM *m/z* 222 (M<sup>+</sup>, 18), 164 (99), 161 (33), 121 (100), 109 (33), 95 (25), 93 (30), 79 (25); HRMS: 222,1988 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O requiere 222,1984; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1718, 1463, 1366, 1157 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  2,36 (2H, dd, *J* = 7,0; 7,5 Hz), 2,10 (3H, s), 1,56, (3H, s), 0,85 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,84 (3H, d, *J* = 6,5 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  209,3 (s), 128,9 (s), 126,6 (s), 43,3 (t), 40,8 (d), 35,6 (t), 32,3 (d), 32,2 (t), 30,1 (t), 29,9 (q), 26,7 (t), 22,2 (t), 19,9 (q), 19,6 (q), 19,1 (q).

**Obtención de *R*-(-)-4-isopropil-dodecatri-2,7,11-ona (56).**



**56**

A través de una disolución del compuesto **55** (45,4 mg; 0,21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 mL) enfriada a -78°C se burbujeó una corriente de oxígeno enriquecida en ozono, hasta que adquirió una tonalidad azul.

Se eliminó el exceso de ozono burbujeando argón a través de la disolución y seguidamente se añadieron 69,3 mg (0,26 mmol) de Ph<sub>3</sub>P. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas.

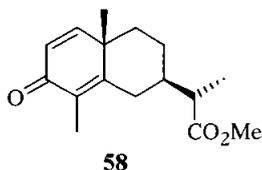
El disolvente se eliminó a presión reducida y se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (7:3 a 5:5) para dar 18,0 mg (35%) del compuesto **56** como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} -1,8^\circ$  (*c* 0,89); EM *m/z* 252 (M<sup>+</sup>-2, 1), 197 (44), 196 (29), 128 (100), 123 (89), 113 (49), 71 (29); HRMS: 252,1725 (M<sup>+</sup>-2), C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> requiere 252,1725; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1713, 1369, 1164 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  2,45-2,29 (7H, m), 2,11 (3H, s), 2,09, (3H, s), 1,82-1,76 (3H, m), 0,81 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 6,9 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  210,4 (s), 209,0 (s), 208,5 (s), 45,1 (t), 42,5 (t), 41,4 (t), 40,8 (t), 38,5 (d), 30,4 (q), 29,9 (q), 29,9 (d), 25,4 (t), 19,5 (q).

## 7. APLICACIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN DE SILILEPOXI-EUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE ESPIROSESQUITERPENOS NATURALES.

### 7.1. SÍNTESIS DE ESPIROVETIVANOS.

#### 7.1.1. SÍNTESIS DE ANHIDRO- $\beta$ -ROTUNOL (70).

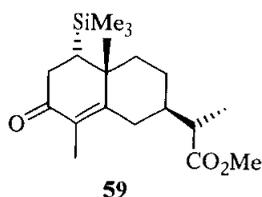
Obtención de (6*S*, 9*R*)-2,6-dimetil-9-(*S*-2-metoxicarboniletil)biciclo [4.4.0]deca-1,4-dien-3-ona (58).



Se disolvieron 8,00 g (32,5 mmol) de santonina en 125 mL de una disolución al 5% de HCl en DMF seca y la disolución resultante se calentó bajo argón a 85-90°C durante 4,5 h, se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida.

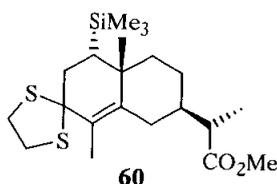
El aceite resultante, compuesto principalmente por 6-episantonina, se disolvió en 140 mL de metanol y se adicionaron 16 g de Zn en polvo y 4 mL de AcOH. La mezcla se reflujo 30 minutos, se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se filtró para eliminar el exceso de Zn y se diluyó con MeOH (400 mL). A continuación se añadieron 12 mL de ácido sulfúrico concentrado y se calentó la mezcla durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó el MeOH a presión reducida hasta la mitad del volumen inicial, se agregó agua, se extrajo la disolución resultante con AcOEt y la fase orgánica se lavó con salmuera. La evaporación del disolvente a presión reducida seguida de purificación por cromatografía de columna empleando como eluyente hexano-AcOEt (5:5) dio lugar a 5,79 g (68%) del éster metílico 58: aceite;  $[\alpha]_D^{25}$ ; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  6,69 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,17 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,67 (3H, s, MeO), 2,68 (1H, dt, J = 2,5; 13,0 Hz), 2,42 (1H, q, J = 7,0 Hz), 1,99 (1H, t, J = 13,0 Hz), 1,83 (3H, q, J = 0,8 Hz), 1,79 (1H, dt, J = 3,0; 13,0 Hz), 1,75-1,60 (2H, m), 1,48 (1H, qd, J = 3,0; 13,0 Hz), 1,22 (1H, td, J = 6,0; 13,0 Hz), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  186,3 (s), 175,9 (s), 158,9 (s), 156,4 (d), 129,3 (s), 126,1 (d), 51,5 (q), 44,8 (d), 42,1 (d), 40,1 (s), 37,5 (t), 31,8 (t), 24,0 (t), 23,3 (q), 14,2 (q), 10,3 (q).

**Obtención de (5*S*, 6*R*, 9*R*)-(-)-2,6-dimetil-9-(*S*-2-metoxicarboniletil)-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-en-3-ona (59).**



Sobre una disolución de hexametildisilano (9,2 mL, 45,8 mmol) en HMPA (20 mL) enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de argón, se adicionaron 50 mL de THF seco seguidos de 25,5 mL (40,8 mmol) de MeLi (1,6 M en éter). El matraz de reacción se introdujo en un baño de hielo para permitir la fusión de la mezcla de reacción congelada y se agitó 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$  antes de añadir 1,7 g (19,0 mmol) de CuCN, prolongando la agitación a esta temperatura 30 minutos más. Transcurrido ese tiempo se enfrió la mezcla de reacción a  $-23^{\circ}\text{C}$  y sobre ella se inyectó, gota a gota, una disolución del compuesto **58** (5,44 g, 20,7 mmol) en THF (70 mL). Una vez completada la adición, se bloqueó la reacción con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró a presión reducida y se cromatografió en columna sobre sílice (hexano-AcOEt 8:2), para obtener 5,95 g (85%) del compuesto **59**: aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -53,3^{\circ}$  (*c* 2,1); EM *m/z* 336  $\text{M}^+$ , 39), 321 (100), 261 (52), 231 (90); HRMS: 336,2117,  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  requiere 336,2121; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1736, 1668  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,69 (3H, s, MeO), 2,53 (1H, dt, *J* = 3,0; 12,0 Hz), 2,36 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 2,04 (1H, t, *J* = 12,0 Hz), 1,74 (3H, s), 1,9-1,4 (5H, m), 1,23 (1H, 2d, *J* = 5,6; 10,7 Hz), 1,21 (3H, s), 1,16 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), -0,05 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  199,7 (s), 176,0 (s), 161,7 (s), 128,1 (s), 51,6 (q), 45,1 (d), 42,0 (d), 40,1 (s), 35,9 (t), 35,7 (t), 34,0 (d), 32,2 (t), 26,2 (q), 24,9 (t), 14,1 (q), 11,1 (q), 0,0 (q).

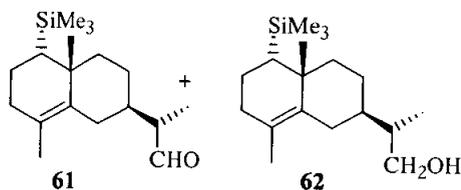
**Obtención de (5*S*, 6*R*, 9*R*)-(-)-3,3-etilenditio-2,6-dimetil-9-(*S*-2-metoxi carboniletil)-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (60).**



Una disolución de 5,69 g (16,9 mmol) del compuesto **59** y 10,5 mL de 1,2-etanoditio en AcOH (50 mL) se trató con 1,4 mL (11,13 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. A continuación de diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera y se secó. Una vez concentrado el disolvente a presión reducida se purificó el crudo de reacción por cromatografía de columna (hexano-AcOEt; 9:1) dando 6,83 g (98%) del compuesto **60**: aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -88,8^{\circ}$  (*c* 1,8); IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1736  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$

(300 MHz)  $\delta$  3,66 (3H, s, MeO), 3,5-3,1 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>S), 2,31 (1H, q, J = 7,0 Hz), 2,28 (1H, dt, J = 3,0; 12,0 Hz), 2,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 2,00 (1H, s), 1,87 (1H, t, J = 11,5), 1,83 (3H, s), 1,7-1,4 (m, 5H), 1,30 (1H, dd, J = 6,9; 8,9 Hz), 1,11 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3H, s), 0,01 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  176,5 (s), 143,4 (s), 125,6 (s), 73,6 (s), 51,4 (q), 45,2 (d), 42,2 (d), 39,3 (t), 38,6 (s), 35,8 (d), 35,7 (t), 31,3 (t), 26,5 (q), 25,3 (t), 16,5 (q), 13,9 (q), -0,2 (q).

**Obtención de (5*S*, 6*R*, 9*R*)-(-)-9-(*S*-1-formiletil)-2,6-dimetil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (61) y (5*S*, 6*R*, 9*R*)-(-)-9-(*S*-2-hidroxi-1-metiletil)-2,6-dimetil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (62).**



Se preparó en un matraz de fondo redondo provisto de un refrigerante de nieve carbónica, bajo atmósfera de argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$ , una disolución de 430 mg (10,7 mmol) de calcio metálico en 50 mL de amoníaco líquido y sobre la disolución azul resultante se añadieron 20 mL de dietil éter seco y otra disolución de 880 mg (2,13 mmol) del compuesto **60** en 2 mL de éter seco. Seguidamente se retiró el baño refrigerante y se reflujo la mezcla de reacción durante 5 h, adicionando después 25 mL de Et<sub>2</sub>O y NH<sub>4</sub>Cl sólido y dejando evaporar el NH<sub>3</sub> a lo largo de toda la noche. Sobre el residuo sólido así obtenido se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo la fase acuosa con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (sat.), NaOH 10% y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El residuo obtenido tras concentrar el disolvente a presión reducida se cromatografió sobre sílice (hexano-AcOEt; 9:1) para dar 59 mg (9%) del aldehído **61** y 370 mg (59%) del alcohol **62**:

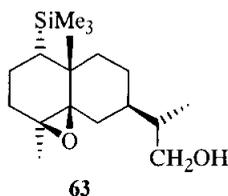
Aldehído (**61**): aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16,7^{\circ}$  (*c* 0,8); EM *m/z* 292 (M<sup>+</sup>, 10), 277 (63), 234 (10), 187 (28), 160 (23), 145 (45), 73 (100); HRMS: 292,2214, C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>OSi requiere 292,2222; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2697, 1726 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  9,64 (1H, s), 2,43 (1H, dd, J = 1,5; 12,0 Hz), 2,26 (1H, m), 1,57 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,09 (3H, s), 0,75 (1H, dd, J = 2,8; 10,5 Hz), 0,04 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  205,5 (d), 135,8 (s), 125,2 (s), 51,7 (d), 39,8 (d), 38,4 (s), 37,6 (t), 37,4 (d), 34,0 (t), 30,1 (t), 26,5 (q), 25,2 (t), 21,7 (t), 19,7 (q), 10,1 (q), 0,3 (q)

Alcohol (**62**): aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -32,2^{\circ}$  (*c* 0,9); EM *m/z* 294 (M<sup>+</sup>, 24), 280 (23), 279 (100), 220 (30), 131 (70), 73 (70); HRMS: 294,2368, C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>OSi requiere 294,2378; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3362 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  3,62 (1H, dd, J = 5,8;

## Parte Experimental.

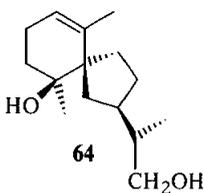
10,5 Hz), 3,47 (1H, dd,  $J = 6,8; 10,5$  Hz), 2,40 (1H, dd,  $J = 1,8; 13,0$  Hz), 1,87 (2H, t), 1,79 (1H, t ancho,  $J = 13,0$  Hz), 1,58 (3H, s), 1,7-1,1 (7H, m), 1,07 (3H, s), 0,90 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,74 (1H, dd,  $J = 2,5; 10,5$  Hz), 0,02 (3H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  136,8 (s), 124,3 (s), 66,5 (t), 40,8 (d), 40,7 (d), 38,6 (s), 37,9 (t), 37,5 (d), 34,1 (t), 29,9 (t), 26,6 (q), 24,5 (t), 21,8 (t), 19,8 (q), 13,2 (q), 0,3 (q).

### Obtención de (1*R*, 2*S*, 5*S*, 6*R*, 9*R*)-1,2-epoxi-9-(*S*-2-hidroxi-1-metiletil)-2,6-dimetil-5-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (63).



Se adicionaron cuidadosamente y en varias porciones, 2,6 g (4,2 mmol) de oxone<sup>®</sup> sobre una disolución enfriada a 0°C de 460 mg (1,58 mmol) del compuesto **62**, 2,1 g (25,3 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  y 35 mg de 18-corona-6 en 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% y nuevamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, se secó, se concentró y se purificó sobre sílica gel utilizando mezclas de hexano-AcOEt (9:1) como eluyente para obtener 445 mg (91%) del compuesto **63** como un aceite:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -125,5^\circ$  ( $c$  0,9); EM  $m/z$  310 ( $\text{M}^+$ , 7), 295 (30), 237 (100), 121 (64), 73 (91); HRMS: 310,2315,  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$  requiere 310,2328; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3436  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,61 (1H, dd,  $J = 5,9; 10,5$  Hz), 3,48 (1H, dd,  $J = 6,6; 10,5$  Hz), 1,9-1,3 (9H, m), 1,32 (3H, s), 1,13 (3H, s), 0,92 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,82 (1H, dd,  $J = 2,6; 13,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  69,3 (s), 66,0 (t), 64,5 (s), 40,2 (d), 38,8 (d), 37,5 (s), 33,3 (t), 32,0 (t), 30,8 (d), 30,8 (t), 24,0 (t), 19,3 (t), 22,8 (q), 22,2 (q), 13,4 (q), 0,13 (q).

### Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*)-(-)-2-(*S*-2-hidroxi-1-metiletil)-6,10-dimetil-espiro[4.5]dec-9-en-6-ol (64).



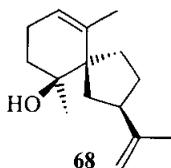
Una disolución de 195  $\mu\text{L}$  (0,72 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se inyectó gota a gota, a  $-40^\circ\text{C}$ , sobre una disolución de 225 mg (0,72 mmol) del epóxido **63** en 11 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h, tras las cuales se añadió disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera y se secó.

La cromatografía de columna del extracto (hexano-AcOEt; 9:1 a 5:5) condujo por orden de elución a 16,8 mg (8%) del compuesto **65** y 112,3 mg (64%) del compuesto **64**.

Compuesto **65**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,48 (1H, d ancho,  $J = 6,0$  Hz), 5,30 (1H, s), 3,62 (1H, dd,  $J = 6,8; 10,5$  Hz), 3,55 (1H, dd,  $J = 6,7; 10,5$  Hz), 2,50 (2H, m), 2,12 (1H, dd,  $J = 6,0; 18,6$  Hz), 1,82 (2H, m), 1,72 (3H, s ancho), 1,7-1,5 (3H, m), 1,42 (1H, dt,  $J = 3,4; 12,0$  Hz), 1,06 (3H, s), 0,86 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,80 (1H, d,  $J = 6,2$  Hz), -0,07 (9H, s).

Compuesto **64**: p.f. 90-93°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 86,0^\circ$  ( $c$  1,0); EM  $m/z$  238 ( $\text{M}^+$ , 18), 220 (13), 180 (49), 161 (40), 121 (100); HRMS: 238,1934  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$  requiere 238,1933; IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$  3350  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,13 (1H, s), 3,53 (1H, dd,  $J = 4,0; 10,5$  Hz), 3,48 (1H, dd,  $J = 6,0; 10,5$  Hz), 1,66 (3H, d,  $J = 1,3$  Hz), 1,10 (3H, s), 0,95 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  141,4 (s), 119,0 (d), 74,7 (s), 67,0 (t), 53,7 (s), 43,6 (d), 41,5 (d), 41,3 (t), 34,3 (t), 33,6 (t), 30,8 (t), 24,2 (t), 22,6 (q), 19,6 (q), 15,8 (q).

#### Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*)-(-)-2-isopropenil-6,10-dimetilespiro[4.5]dec-9-en-6-ol (**68**).



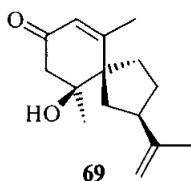
Sobre una disolución de 400 mg (1,68 mmol) del compuesto **64** en 8 mL de piridina se agregaron a 0°C 325  $\mu\text{L}$  (4,20 mmol) de MsCl, agitándose la mezcla resultante durante 30 minutos. Seguidamente se diluyó con 150 mL de AcOEt, se lavó con HCl 2M (3 x 25 mL),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (25 mL) y salmuera hasta neutralidad, y se secó. Una vez concentrado el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 525 mg (99%) de un aceite consistente principalmente en el mesilato de **64**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,13 (1H, s ancho), 4,15 (1H, dd,  $J = 3,8; 9,6$  Hz), 4,03 (1H, dd,  $J = 6,6; 9,6$  Hz), 2,98 (3H, s), 2,05 (1H, dd,  $J = 6,0; 12,0$  Hz), 2,01 (2H, m), 2,0-1,6 (7H, m), 1,64 (3H, d,  $J = 1,5$ ), 1,49 (1H, dt,  $J = 12,0, 4,5$  Hz), 1,07 (3H, s), 0,99 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  140,8 (s), 119,6 (d), 74,3 (s), 74,2 (t), 53,7 (s), 43,6 (d), 40,8 (t, ancho), 38,8 (d), 37,3 (q), 34,5 (t), 33,2 (t), 30,9 (t, ancho), 24,1 (t), 22,9 (q), 19,8 (q), 15,6 (q).

El aceite así obtenido se calentó junto con 330 mg (4,45 mmol) de  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  y 450 mg (5,2 mmol) de LiBr en 7,5 mL de DMF a 140°C. Transcurridas 5 h se añadieron 330 mg de LiBr adicionales y se prolongó la reacción 5 h más. Tras este tiempo, la mezcla se diluyó con 80 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con pentano (3 x 25 mL). La cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano-AcOEt (9:1)

## Parte Experimental.

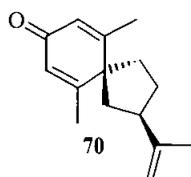
permitió obtener 259 mg (70%) del compuesto **68** como un sólido de las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas: p.f 41-42°C;  $[\alpha]_D^{24} -92,0^\circ$  (*c* 0,8); EM *m/z* 220 ( $M^+$ , 47), 202 (14), 162 (76), 119 (100); HRMS: 220,1823  $C_{15}H_{24}O$  requiere 220,1827; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3350, 1643  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,15 (1H, s), 5,68 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 4,65 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 2,44 (1H, m), 2,03 (3H, m), 1,72 (3H, s), 1,68 (3H, q, *J* = 1,5 Hz), 1,39 (1H, dd, *J* = 12,0; 13,5 Hz), 1,12 (3H, s); RMN  $^{13}C$   $\delta$  148,2 (s), 141,2 (s), 119,3 (d), 108,2 (t), 74,5 (s), 53,4 (s), 48,3 (d), 40,4 (t), 34,5 (t), 33,5 (t), 31,5 (t), 24,1 (t), 23,0 (q), 21,4 (q), 19,9 (q).

### Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*)-(-)-6-hidroxi-2-isopropenil-6,10-dimetil espiro[4.5]dec-9-en-8-ona (**69**).



A una suspensión de 256 mg (2,50 mmol) de  $CrO_3$  anhidro en 1,3 mL de  $CH_2Cl_2$ , a  $-25^\circ C$  y bajo atmósfera de argón, le fueron adicionados 1,25 g (2,50 mmol) de 3,5-dimetilpirazol. Después de 30 minutos de agitación se elevó la temperatura a  $0^\circ C$  y se añadió una disolución de 28 mg (0,13 mmol) del compuesto **68** en  $CH_2Cl_2$  (1,3 mL). Tras otros 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró sobre una fina capa de celite y las sales crómicas se lavaron exhaustivamente con AcOEt. La evaporación del disolvente a presión reducida y posterior cromatografía de columna del residuo con hexano-AcOEt (7:3) condujo a 16,5 mg (55%) del compuesto **69**: aceite;  $[\alpha]_D^{24} -130,2^\circ$  (*c* 1,7); EM *m/z* 234 ( $M^+$ , 4), 216 (36), 176 (100); HRMS: 234,1625,  $C_{15}H_{22}O_2$  requiere 220,1620; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3350, 1696, 1643  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,71 (1H, s), 4,71 (2H, s), 2,74 (1H, d ancho, *J* = 16,4 Hz), 2,57 (1H, m), 2,45 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,41 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 1,99 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 1,73 (3H, s), 1,22 (3H, s); RMN  $^{13}C$   $\delta$  198,3 (s), 168,4 (s), 147,2 (s), 124,8 (d), 108,9 (t), 75,6 (s), 55,2 (s), 47,4 (d), 40,7 (t), 33,4 (t), 24,5 (q), 21,4 (q).

**Obtención de *R*-(+)-2-isopropenil-6,10-dimetilespiro[4.5]deca-6,9-dien-8-ona (anhidro- $\beta$ -rotunol) (70).**



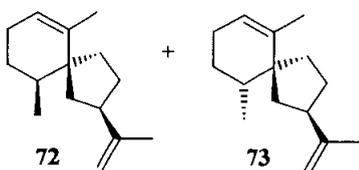
Se reflujo durante 1 h una solución que contenía 18,2 mg (0,08 mmol) del compuesto **69** y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en 1,5 mL de benceno. La mezcla de reacción se diluyó en 40 mL de AcOEt y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Tras la purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (hexano-AcOEt; 8:2) se aislaron 10,0 mg (60%) del compuesto **70** junto a 1,8 mg (10%) de producto de partida sin reaccionar.

El compuesto **70** presentó características físicas y espectroscópicas coincidentes con el anhidro- $\beta$ -rotunol aislado de fuentes naturales: sólido p.f. 43-44°C;  $[\alpha]_D^{24} +51,4^\circ$  (*c* 0,7) [lit.<sup>87</sup>  $[\alpha]_D +57^\circ$  (etanol)]; EM *m/z* 216 (*M*<sup>+</sup>, 47), 201 (34), 173 (57), 160 (72), 135 (100); HRMS: 216,1515, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O requiere 216,1514; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  1667, 1625, 1609 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  6,01 (2H, s), 4,76 (2H, dos dobletes, *J* = 1,0 Hz), 2,82 (1H, m), 2,07 (3H, d, *J* = 0,8 Hz), 2,03 (3H, d, *J* = 0,8 Hz), 1,77 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  186,5 (s), 164,6 (s), 164,4 (s), 146,2 (s), 126,0 (d), 125,9 (d), 109,7 (t), 52,8 (s), 49,3 (d), 41,3 (t), 36,4 (t), 33,5 (s), 21,4 (q), 20,8 (2q).

**7.1.2. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREOISÓMEROS DEL 1(10),11-ESPIROVETIVADIENO.**

**7.1.2.1. SÍNTESIS DE HINESENO (82) Y PREMNASPIRODIENO (73).**

**Obtención de (2*R*, 5*R*, 10*S*)-(-)-2-isopropenil-6,10-dimetilespiro [4.5]dec-6-eno (72) (Hineseno) y (2*R*, 5*R*, 10*R*)-(-)-2-isopropenil-6,10-dimetilespiro [4.5]dec-6-eno (73) (Premnaspirodieno).**



A una disolución de 60 mg (0,26 mmol) del compuesto **68** en 0,7 mL de piridina se le adicionaron 0,68 mL (7,3 mmol) de anhídrido acético y 30 mg (0,25 mmol) de 4-DMAP. Pasadas 2 horas se añadieron cantidades adicionales de Ac<sub>2</sub>O (0,68 mL) y 4-DMAP (30 mg) y se continuó la agitación durante 3 horas más, tras las cuales la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (50

## Parte Experimental.

mL), se lavó con HCl 2M (10 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida condujo a 93 mg (99%) de un aceite compuesto principalmente por una mezcla de dos productos **71a** y **71b** en una proporción aproximada de 2:1. En un experimento independiente se obtuvieron, por cromatografía sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (99:1), muestras analíticas de ambos compuestos que presentaron los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Compuesto **71a**: aceite;  $[\alpha]_D^{24} -78,2^\circ$  (*c* 0,5); EM *m/z* 346 (M<sup>+</sup>, 7), 303 (21), 287 (33), 219 (61), 202 (100); HRMS: 346,2144 (M<sup>+</sup>), C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> requiere 346,2144; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3440, 1767, 1720, 1665 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,55 (1H, d, J = 0,9 Hz), 5,17 (1H, s ancho), 4,67 (1H, d ancho, J = 6,0 Hz), 2,7-2,4 (2H, m), 2,30 (3H, 3H, d, J = 0,9 Hz), 2,15 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,67 (3H, d ancho, J = 1,5 Hz), 1,50 (3H, s), 1,38 (1H, t, J = 12,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  168,3 (s), 165,3 (s), 163,1 (s), 148,3 (s), 139,9 (s), 119,7 (d), 111,5 (d), 108,2 (t), 87,5 (s), 53,9 (s), 48,0 (d), 33,3 (t), 29,0 (t), 23,8 (t), 21,5 (q), 21,1 (q), 19,7 (q), 19,4 (q), 17,8 (q).

Compuesto **71b**: aceite;  $[\alpha]_D^{24} -71,0^\circ$  (*c* 0,8); EM *m/z* 346 (M<sup>+</sup>, 2), 303 (4), 287 (6), 219 (20), 202 (75); HRMS: 346,2145 (M<sup>+</sup>), C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> requiere 346,2144; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3423, 1770, 1720, 1669 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,49 (1H, dd, J = 1,0 Hz), 5,16 (1H, s ancho), 4,69 (1H, d ancho, J = 5,2 Hz), 2,7-2,4 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,97 (3H, d, J = 1,0 Hz), 1,74 (3H, s), 1,67 (3H, d ancho, J = 1,5 Hz), 1,46 (3H, s), 1,37 (1H, dd, J = 12,1; 13,1 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  168,1 (s), 163,0 (s), 159,1 (s), 139,9 (s), 119,8 (d), 109,5 (d), 108,3 (t), 87,2 (s), 53,9 (s), 48,1 (d), 33,4 (t), 28,9 (t), 23,8 (t), 21,6 (q), 21,6 (q), 21,5 (q), 21,0 (q), 19,7 (q), 19,3 (q).

Sobre una disolución azul generada por agitación bajo argón de aprox. 50 mg de potasio y 10 mg de éter 18-corona-6 en *t*-BuNH<sub>2</sub> seca se adicionó la mezcla de los compuestos **71a** y **71b** disuelta en 2,2 mL de *t*-BuNH<sub>2</sub> y se dejó agitar durante 30 minutos, hasta la permanencia del color azul de la disolución. Se destruyó el exceso de potasio mediante adición cuidadosa de *t*-BuOH, se añadió agua (2 mL) y se extrajo con pentano (3 × 15 mL). La fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron. La evaporación del disolvente condujo a una mezcla que se separó por HPLC (fase normal, hexano), obteniéndose 21,2 mg (38%) del compuesto **73** y 23,6 mg (43%) del compuesto **72**.

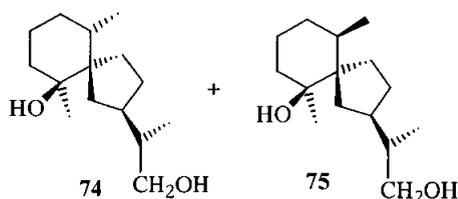
**73**: aceite;  $[\alpha]_D^{24} -84,8^\circ$  (*c* 0,6) [lit.<sup>10</sup>  $[\alpha]_D^{20} -88,^\circ$  (*c* 0,5, CHCl<sub>3</sub>)]; EM *m/z* 204 (M<sup>+</sup>, 28), 189 (28), 175 (20), 161 (61), 147 (62), 107 (100); HRMS: 204,1873 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> requiere 204,1878; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3085, 3040, 1645 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,25 (1H, s ancho), 4,69 (1H, s), 4,65 (1H, s), 2,5-2,3 (2H, m), 1,72

(3H, s), 1,64 (3H, s), 0,87 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  148,7 (s), 139,3 (s), 120,9 (d), 108,1 (t), 48,4 (s), 46,7 (d), 43,7 (t), 37,7 (d), 34,0 (t), 32,8 (t), 27,0 (t), 21,9 (t), 21,2 (q), 20,1 (q), 14,8 (q).

**72:** aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -40,0^\circ$  ( $c$  0,2) [lit.<sup>78</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -44,^\circ$  ( $c$  0,1,  $\text{CHCl}_3$ )]; EM  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ , 27), 189 (40), 175 (26), 161 (64), 147 (62), 133 (68), 107 (100); HRMS: 204,1876 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$  requiere 204,1878; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3080, 3042, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  5,29 (1H, s ancho), 4,69 (1H, s), 4,65 (1H, s), 2,42 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,72 (3H, s), 1,66 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 1,36 (1H, t,  $J = 12,5$  Hz), 0,92 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  148,7 (s), 140,3 (s), 121,6 (d), 108,0 (t), 48,7 (s), 47,6 (d), 37,5 (d), 37,1 (t), 35,8 (t), 32,2 (t), 28,2 (t), 24,5 (t), 21,3 (q), 19,8 (q), 16,4 (q).

### 7.1.2.2. SÍNTESIS DE LOS ESPIROVETIVADIENOS 80 Y 83.

Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*, 10*S*)-(+)-2-(*S*-2-hidroxi-1-metiletil)-6,10-dimetilespiro[4.5]decan-6-ol (**74**) y (2*R*, 5*R*, 6*S*, 10*R*)-(-)-2-(*S*-2-hidroxi-1-metiletil)-6,10-dimetilespiro [4.5]decan-6-ol (**75**).



Una disolución de 274 mg (1,15 mmol) de **64** en 12 mL de EtOH absoluto se hidrogenó durante 2 horas sobre 120 mg de Pd/C al 5%. Transcurrido este tiempo se eliminó el catalizador por filtración sobre sílica gel y se concentró el disolvente. La separación del residuo así obtenido por cromatografía (hexano-AcOEt; 7:3) condujo por orden de elución a 143 mg (52%) del compuesto **74** y 115 mg (43 %) del compuesto **75**.

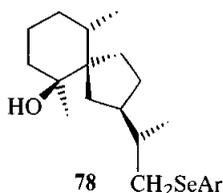
Compuesto **74**: p.f. 123-125  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +63,3^\circ$  ( $c$  1,4); EM  $m/z$  240 ( $\text{M}^+$ , 1), 222 (51), 163 (100); HRMS: 240,2080 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$  requiere 240,2089; IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  3374  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,63 (1H, dd,  $J = 4,0; 10,5$  Hz), 3,37 (1H, dd,  $J = 7,1; 10,5$  Hz), 1,10 (3H, s), 0,92 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,78 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  75,1 (s), 67,5 (t), 52,9 (s), 43,8 (d), 41,6 (d), 36,7 (t), 36,1 (t), 35,1 (d), 33,0 (t), 31,3 (t), 28,4 (t), 26,4 (q), 20,8 (t), 17,7 (q), 15,6 (q).

Compuesto **75**: aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -3,1^\circ$  ( $c$  1,3); EM  $m/z$  240 ( $\text{M}^+$ , 1), 222 (50), 163 (100); HRMS: 240,2094 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$  requiere 240,2089; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3350  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,58 (1H, dd,  $J = 4,9; 10,9$  Hz), 3,51 (1H, dd,  $J = 3,8; 10,9$  Hz), 1,85 (1H, dd,  $J = 1,7; 7,0$  Hz), 1,14 (3H, s), 0,91 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz),

## Parte Experimental.

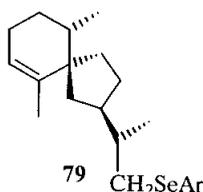
0,76 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  76,2 (s), 67,1 (t), 53,6 (s), 43,5 (d), 41,5 (d), 38,9 (d), 38,0 (t), 32,9 (t), 32,5 (t), 32,4 (t), 31,0 (t), 23,3 (t), 22,3 (q), 17,3 (q), 15,8 (q).

### Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*, 10*S*)-6,10-dimetil-2-(*S*-2-(2'-nitrofenil)selenenil-1-metiletil)espiro[4.5]decan-6-ol (78).



Se adicionaron 0,124 mL (0,49 mmol) de *n*-Bu<sub>3</sub>P (bajo argón y *via* jeringuilla) sobre una disolución de 50 mg (0,21 mmol) del diol **74** y 80 mg (0,35 mmol) de *o*-nitrofenilselenocianato en 2 mL de THF-piridina (3:1). Después de 18 horas, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (80 mL), se lavó con HCl 2M (20 mL) y salmuera (20 mL), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente a presión reducida condujo a un residuo que se purificó por cromatografía (hexano-AcOEt; 8:2) para dar 70 mg (80%) del arilseleniuro **78** como un aceite amarillo; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3578, 3480, 1513, 1332, 730 cm<sup>-1</sup>; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  8,24 (1H, dd,  $J = 1,3; 8,2$  Hz), 7,50 (2H, m), 7,27 (1H, td,  $J = 1,3; 8,2$  Hz), 3,14 (1H, dd,  $J = 3,5; 10,9$  Hz), 2,73 (1H, dd,  $J = 8,7; 10,9$  Hz), 2,14 (1H, ddq,  $J = 1,1; 6,8; 13,3$  Hz), 1,15 (3H, s), 1,08 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 0,81 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  146,9 (s), 134,0 (s), 133,4 (d), 129,3 (d), 126,3 (d), 125,1 (d), 75,0 (s), 52,3 (s), 47,6 (d), 38,5 (d), 36,9 (t), 36,1 (t), 35,1 (d), 33,7 (t), 33,2 (t), 31,3 (t), 28,6 (t), 26,4 (q), 20,8 (t), 19,2 (q), 17,7 (q).

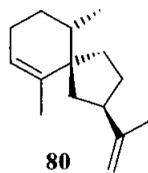
### Obtención de (2*R*, 5*R*, 10*S*)-6,10-dimetil-2-(*S*-2-(2'-nitrofenil)selenenil-1-metiletil)espiro[4.5]dec-6-eno (79).



Una disolución de 35 mg (0,08 mmol) del compuesto **78** y 4 mg de *p*-TsOH en 2,5 mL de benceno se sometió a reflujo durante 45 minutos, tras los cuales se diluyó en 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se dejó secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente condujo a 32,7 mg (98%) del alqueno **79**: aceite amarillo; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1515, 1337, 730 cm<sup>-1</sup>; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  8,25 (1H, dd,  $J = 1,2; 8,3$  Hz), 7,50 (2H, m), 7,26 (1H, td,  $J = 1,2; 8,3$  Hz), 5,28 (1H, s ancho), 3,11 (1H, dd,  $J = 3,4; 10,9$  Hz), 2,73 (1H, dd,  $J = 8,9; 10,9$  Hz), 1,68 (3H, dd,  $J = 1,7; 3,2$  Hz), 1,10 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,89 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  147,1 (s), 140,5 (s), 134,0 (s), 133,3 (d), 129,3 (d), 126,4 (d), 125,2 (d), 121,5 (d),

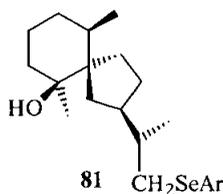
48,8 (s), 47,9 (d), 41,9 (t), 38,8 (d), 38,5 (d), 33,8 (t), 32,5 (t), 32,0 (t), 28,1 (t), 24,8 (t), 20,0 (q), 19,2 (q), 16,6 (q).

**Obtención de (2*R*, 5*R*, 10*S*)-2-isopropenil-6,10-dimetilspiro[4.5]dec-6-eno (80).**



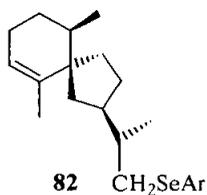
Sobre una disolución del compuesto **79** (30 mg, 0,07 mmol) en THF (0,6 mL) enfriada a 0°C se adicionaron 15  $\mu$ L (0,15 mmol) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. La mezcla resultante se agitó 3,5 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se diluyó con pentano (30 mL), se lavó con una disolución acuosa al 8% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) y con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó, y tras eliminar el disolvente se cromatografió (hexano) para dar 11,2 mg (74%) del dieno **80**: aceite;  $[\alpha]_D^{22} -3,0^\circ$  (*c* 0,6); EM *m/z* 204 (M<sup>+</sup>, 71), 189 (61), 175 (21), 161 (86), 147 (45), 107 (100); HRMS: 204,1870 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> requiere 204,1878; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3080, 3040, 1645 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,28 (1H, s ancho), 4,70 (1H, s), 4,66 (1H, s), 2,53 (1H, m), 1,92 (2H, m), 1,73 (3H, s), 1,69 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 0,91 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  148,9 (s), 141,1 (s), 121,6 (d), 108,3 (t), 48,8 (s), 48,7 (d), 41,6 (t), 39,1 (d), 33,0 (t), 32,4 (t), 28,6 (t), 25,3 (t), 21,6 (q), 20,2 (q), 17,0 (q).

**Obtención de (2*R*, 5*R*, 6*S*, 10*R*)-6,10-dimetil-2-(*S*-2-(2'-nitrofenil)selenil-1-metiletil)spiro[4.5]decan-6-ol (81).**



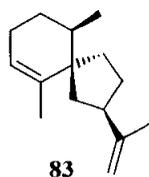
Siguiendo el mismo procedimiento empleado en la síntesis del arilseleniuro **78**, se obtuvieron a partir de 38 mg (0,34 mmol) del diol **75** 58,9 mg (86%) del correspondiente derivado **81**: aceite amarillo; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3578, 3480, 1513, 1332, 730 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  8,22 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,50 (2H, m), 7,25 (1H, td, *J* = 1,5; 8,1 Hz), 3,14 (1H, dd, *J* = 3,2; 10,9 Hz), 2,68 (1H, dd, *J* = 9,4; 10,9 Hz), 1,17 (3H, s), 1,06 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  146,9 (s), 133,3 (s), 129,3 (d), 126,3 (d), 125,1 (d), 75,7 (s), 53,5 (s), 47,9 (d), 38,9 (d), 38,3 (t), 38,1 (d), 33,7 (t), 33,0 (t), 32,5 (t), 32,0 (t), 31,0 (t), 23,2 (t), 22,6 (q), 18,9 (q), 17,4 (q).

**Obtención de (2*R*, 5*R*, 10*R*)-6,10-dimetil-2-(*S*-2-(2'-nitrofenil)selenenil-1-metiletil)espiro[4.5]dec-6-eno (82).**



El tratamiento de 29,3 mg (0,07 mmol) del arirselenoderivado **81** con *p*-TsOH en benceno en las mismas condiciones utilizadas en la obtención del compuesto **79** condujo a 18,6 mg (66%) del alqueno **82** contaminado con un 9% del isómero con el doble enlace exometilénico y a 4,2 mg (13%) de producto de partida sin reaccionar. Compuesto **82**: aceite amarillo; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  1515, 1335, 730 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) (señales mayoritarias)  $\delta$  8,25 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,50 (2H, m), 7,25 (1H, td, *J* = 1,2; 8,3 Hz), 5,23 (1H, s ancho), 3,11 (1H, dd, *J* = 3,4; 10,9 Hz), 2,73 (1H, dd, *J* = 8,9; 10,9 Hz), 1,66 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 1,10 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,87 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  147,1 (s), 139,8 (s), 134,1 (s), 133,4 (d), 129,3 (d), 126,4 (d), 125,2 (d), 120,6 (d), 48,6 (d), 48,5 (s), 40,3 (t), 39,1 (d), 38,5 (d), 38,5 (t), 33,7 (t), 31,5 (t), 27,2 (t), 22,4 (t), 20,5 (q), 19,2 (q), 15,3 (q).

**Obtención de (2*R*, 5*R*, 10*R*)-2-isopropenil-6,10-dimetilespiro[4.5]dec-6-eno (83).**

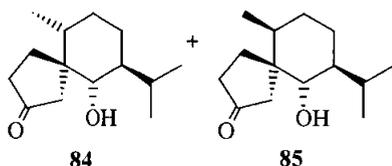


Siguiendo el mismo procedimiento empleado en la síntesis de **80**, a partir de 17,9 mg (0,04 mmol) del compuesto **82**, se obtuvieron 5,3 mg (59%, 65%) del dieno **83** como un aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 11,0^{\circ}$  (*c* 0,3); EM *m/z* 204 (M<sup>+</sup>, 97), 189 (72), 175 (32), 161 (98), 119 (100), 107 (89); HRMS: 204,1868 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>24</sub> requiere 204,1878; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3080, 3040, 1645 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,78 (1H, s ancho), 5,24 (1H, s), 5,18 (1H, s), 2,51 (1H, m), 1,75 (3H, s), 1,69 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 0,92 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  148,8 (s), 139,8 (s), 120,5 (d), 107,9 (t), 49,0 (d), 48,1 (s), 40,1 (t), 39,1 (d), 38,7 (t), 31,6 (t), 27,2 (t), 22,2 (t), 21,5 (q), 20,3 (q), 15,0 (q).

## 7.2. SÍNTESIS DE ESPIROAXANOS.

## 7.2.1. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE 10-EPI-AXISONITRILO-3 (97).

Obtención de (5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*R*)-(-)-6-hidroxi-7-isopropil-10-metilespiro[4.5]decan-2-ona (**84**) y (5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*S*)-(-)-6-hidroxi-7-isopropil-10-metilespiro[4.5]decan-2-ona (**85**).



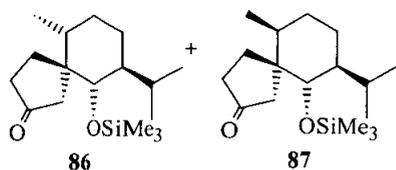
Una suspensión de 1,36 g (6,12 mmol) del compuesto **48** y 415 mg de Pd/C (5%) en 50 mL de acetona se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Transcurrido ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y se filtró el catalizador sobre sílica gel eluyendo con AcOEt, obteniéndose 1,37 g (100%) de una mezcla 5:7 de los epímeros de hidrogenación **84** y **85**.

Con fines analíticos fue posible obtener dos muestras de los productos **84** y **85** mediante repetidas cromatografías de columna con hexano-AcOEt (9:1 a 6:4).

**84**: sólido blanco, p.f. 68-70°C;  $[\alpha]_D^{23}$  -15,6° (*c* 1,28); EM *m/z* 224 ( $M^+$ , 14), 181 (22), 142 (22), 123 (30), 83 (100), 81 (22), 69 (20), 55 (27); HRMS: 224,1773 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{24}O_2$  requiere 224,1776; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3415, 1729, 1460, 1398, 1177  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  3,24 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 2,42 (1H, dddd, *J* = 1,7; 7,7; 12,1; 20,0 Hz), 2,31-2,11 (3H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,93-1,80 (2H, m), 1,55-1,34 (3H, m), 1,18 (1H, m), 1,05-0,94 (2H, m), 0,89 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,84 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); RMN  $^{13}C$   $\delta$  221,0 (s), 78,9 (d), 53,4 (s), 45,6 (d), 40,0 (d), 38,5 (t), 37,9 (t), 31,2 (t), 31,1 (t), 25,9 (d), 22,5 (t), 21,0 (q), 16,4 (q), 15,5 (q).

**85**: sólido blanco, p.f. 115-116°C;  $[\alpha]_D^{23}$  -40,7° (*c* 1,23); EM *m/z* 224 ( $M^+$ , 38), 181 (16), 142 (38), 123 (43), 83 (100), 81 (16), 55 (19); HRMS: 224,1777 ( $M^+$ ),  $C_{14}H_{24}O_2$  requiere 224,1776; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3427, 1729, 1398, 1187  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  3,63 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 2,59 (1H, d, *J* = 18,3 Hz), 2,43 (1H, dq, *J* = 1,5; 8,7 Hz), 2,19-2,10 (2H, m), 1,99 (1H, dq, *J* = 2,3; 7,0 Hz), 1,90 (1H, d, *J* = 18,2 Hz), 1,95-1,80 (1H, m), 1,75-1,65 (1H, m), 1,67 (1H, s), 1,47-1,40 (3H, m), 1,30-1,20 (2H, m), 0,95 (3H, d, *J* = 7,1 Hz), 0,90 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,80 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); RMN  $^{13}C$   $\delta$  220,7 (s), 74,2 (d), 48,1 (s), 46,6 (t), 46,1 (d), 39,7 (d), 37,5 (t), 33,1 (t), 29,1 (t), 25,7 (d), 21,1 (q), 17,6 (t), 15,7 (q), 14,0 (q).

**Obtención de (5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*R*)-(+)-7-isopropil-10-metil-6-trimetilsililoxiespiro[4.5]decan-2-ona (86) y (5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*S*)-(+)-7-isopropil-10-metil-6-trimetilsililoxiespiro[4.5]decan-2-ona (87).**

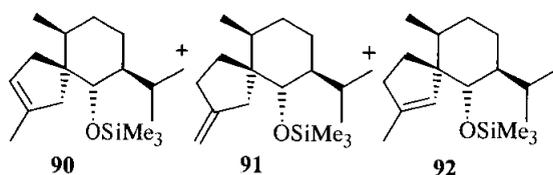


La mezcla de alcoholes **84** y **85** obtenida de la hidrogenación de **48** (1,37 g, 6,12 mmol) se disolvió en 50 mL de piridina y se trató bajo atmósfera de argón con 6,7 mL (31,80 mmol) de hexametildisilazano y 3,2 mL (25,10 mmol) de TMSCl. Tras una hora de agitación, se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó la mezcla de reacción por cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyéndo con mezclas de hexano-AcOEt (99:1 a 70:30), separándose 536 mg (30%) del compuesto **86** y 896 mg (50%) de su epímero **87**.

**86:** p.f. 46-47°C;  $[\alpha]_D^{25} +13,2^\circ$  (*c* 1,36); EM *m/z* 296 ( $M^+$ , 69), 281 (27), 184 (34), 171 (45), 157 (35), 111 (32) 97 (53), 85 (61), 71 (74), 69 (57), 57 (100), 55 (52); HRMS: 296,2178 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{32}O_2Si$  requiere 296,2172; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1742, 1251, 1086, 838  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  3,24 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 2,43 (1H, d, *J* = 18,5 Hz), 2,27 (1H, m), 2,23 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 2,15-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, d, *J* = 18,6 Hz), 1,72 (1H, m), 1,57-1,35 (3H, m), 1,10-0,90 (3H, m), 0,85 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,81 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,71 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,11, (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  221,0 (s), 79,8 (d), 50,2 (s), 46,7 (d), 41,6 (d), 38,9 (t), 37,7 (t), 30,8 (t), 30,7 (t), 25,3 (d), 22,1 (t), 21,4 (q), 16,8 (q), 15,4 (q), 1,0 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**87:** p.f. 52-53°C;  $[\alpha]_D^{26} +55,0^\circ$  (*c* 1,20); EM *m/z* 296 ( $M^+$ , 100), 171 (96), 157 (54), 75 (26), 73 (67); HRMS: 296,2177 ( $M^+$ ),  $C_{17}H_{32}O_2Si$  requiere 296,2172; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1744, 1251, 1083, 839  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  3,60 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 2,51 (1H, dd, *J* = 1,0; 17,9 Hz), 2,35-2,13 (2H, m), 2,06-1,91 (3H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,40-1,32 (2H, m), 1,23-1,16 (2H, m), 0,95 (3H, d, *J* = 7,1 Hz), 0,86 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,72 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,10 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  219,9 (s), 74,2 (d), 49,3 (s), 47,2 (d), 45,6 (t), 36,1 (t), 36,0 (d), 29,7 (t), 28,4 (t), 25,1 (d), 21,4 (q), 17,4 (t), 15,6 (q), 14,6 (q), 1,0 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**Obtención de (5*S*, 6*S*, 7*S*, 10*S*)-(+)-7-isopropil-2,10-dimetil-6-trimetilsililoxiespiro[4.5]dec-1-eno (92).**



Se agitaron 480 mg (1,95 mmol) de  $\text{CeCl}_3$  anhidro en 10 mL de THF seco durante toda la noche a temperatura ambiente y 3 horas más en un baño de ultrasonidos hasta conseguir una suspensión homogénea. Sobre ésta se adicionaron 165 mg (0,56 mmol) del compuesto **87** disueltos en 1 mL de THF y seguidamente se inyectaron 1,1 mL (1,68 mmol) de MeLi (1,6 M en éter). Transcurridos 15 minutos, se bloqueó la reacción con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y tras la extracción de la mezcla con éter y posterior purificación sobre sílica gel (hexano-AcOEt; 9:1 a 8:2) se obtuvieron 168 mg (97%) de una mezcla 1:1,4 de los epímeros **88** que se utilizó sin separación en el siguiente paso.

Con fines analíticos fue posible obtener muestras de ambos epímeros por cromatografía de columna con hexano-AcOEt (100:0 a 70:30).

Epímero minoritario: sólido blanco, p.f. 139-141°C;  $[\alpha]_D^{25} +5,5^\circ$  (*c* 1,04); EM *m/z* 312 ( $\text{M}^+$ , 22), 296 (54), 294 (34), 171 (100), 161 (28), 157 (56), 81 (32), 75 (30), 73 (80); HRMS: 312,2484 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$  requiere 312,2485; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3186, 1251, 838  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,78 (1H, s ancho), 3,54 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 2,07 (1H, dd, *J* = 2,2; 14,4 Hz), 1,80-1,73 (1H, m), 1,70-1,60 (3H, m), 1,58-1,51 (2H, m), 1,27 (3H, s), 0,94 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,86 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,74 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,17 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  78,2 (s), 75,5 (d), 52,4 (s), 50,9 (t), 47,0 (d), 40,2 (d), 40,1 (t), 31,2 (t), 28,0 (t), 26,5 (q), 25,1 (d), 21,6 (q), 17,5 (t), 16,1 (q), 15,5 (q), 1,0 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

Epímero mayoritario: sólido blanco, p.f. 107-109°C;  $[\alpha]_D^{25} +4,7^\circ$  (*c* 1,29); EM *m/z* 312 ( $\text{M}^+$ , 8), 294 (36), 171 (34), 161 (38), 81 (27), 73 (100), 55 (26); HRMS: 312,2481 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$  requiere 312,2485; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3339, 1251, 1087, 905, 836  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz)  $\delta$  3,55 (1H, d ancho, *J* = 10,0 Hz), 2,05-1,97 (2H, m), 1,88 (1H, d, *J* = 13,7 Hz), 1,70-1,55 (3H, m), 1,49 (1H, dd, *J* = 1,9; 13,7 Hz), 1,31 (3H, s), 1,18-1,11 (3H, m), 0,91 (3H, d, *J* = 7,3 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,71 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,10 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  80,6 (s), 75,9 (d), 51,9 (s), 46,8 (d), 45,7 (t), 41,3 (t), 39,3 (d), 35,4 (t), 29,0 (t), 28,6 (q), 24,9 (d), 21,6 (q), 17,5 (t), 15,8 (q), 14,2 (q), 1,2 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

Una disolución de 309 mg (0,99 mmol) de la mezcla 1:1,4 de **88** y 710  $\mu\text{L}$  (5,10 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 13 mL de THF se trató con 150  $\mu\text{L}$  (1,90 mmol) de MsCl. La reacción se detuvo al cabo de una hora añadiendo agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se dejaron secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

## Parte Experimental.

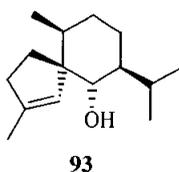
anhidro y tras evaporar el disolvente en el rotavapor el residuo resultante se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 8:2) para obtener 35,4 mg (12%) de **90**, 22,0 mg (8%) de **91** y 141 mg (48%) de **92**.

**90**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} +23,7^\circ$  (*c* 1,69); EM *m/z* 294 ( $M^+$ , 45), 204 (91), 161 (100), 122 (46), 121 (37), 120 (43), 119 (34), 73 (37); HRMS: 294,2372 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}OSi$  requiere 294,2379; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3100, 3037, 1250, 1099, 899, 837  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,07 (1H, s ancho), 3,58 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 2,48 (1H, d ancho, *J* = 16,4 Hz), 2,29 (1H, dq ancho, *J* = 2,1; 16,4 Hz), 2,16 (1H, dq, *J* = 2,1; 16,4 Hz), 1,98 (1H, dq, *J* = 3,6; 6,9 Hz), 1,87 (1H, d ancho, *J* = 16,4 Hz), 1,74 (1H, m), 1,63 (3H, d ancho, *J* = 1,1 Hz), 1,57-1,20 (5H, m), 0,89 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,86 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,75 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,05, (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  138,8 (s), 122,2 (d), 76,0 (d), 51,4 (s), 47,1 (d), 45,8 (t), 41,7 (t), 38,6 (d), 28,4 (t), 25,3 (d), 21,7 (q), 18,0 (t), 16,6 (q), 16,5 (q), 15,2 (q), 0,9 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**91**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} +10,0^\circ$  (*c* 1,00); IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3050, 1250, 1091, 907, 837  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,79 (1H, s ancho), 4,75 (1H, s ancho), 3,58 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 2,45 (1H, dd ancho, *J* = 2,0; 15,9 Hz), 2,35-2,18 (2H, m), 2,12 (1H, d ancho, *J* = 16,0 Hz), 2,03 (1H, dt, *J* = 2,1; 7,0 Hz), 1,73-1,59 (2H, m), 1,40-1,10 (4H, m), 0,89 (3H, d, *J* = 7,4 Hz), 0,87 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,72 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,10 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  153,0 (s), 105,0 (t), 73,6 (d), 51,5 (s), 47,4 (d), 38,1 (t), 33,4 (d), 32,0 (t), 30,3 (t), 28,5 (t), 25,4 (d), 21,5 (q), 17,8 (t), 15,6 (q), 14,7 (q), 0,9 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**92**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} +37,2^\circ$  (*c* 1,13); EM *m/z* 294 ( $M^+$ , 52), 161 (20), 134 (55), 121 (100), 108 (55), 107 (20), 93 (21), 81 (30), 75 (21), 73 (56); HRMS: 294,2378 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}OSi$  requiere 294,2379; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1249, 914, 836  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,44 (1H, s ancho), 3,62 (1H, d ancho, *J* = 8,3 Hz), 2,28-2,16 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,70 (3H, s ancho), 1,59-1,50 (2H, m), 1,41-1,20 (3H, m), 0,90 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,84 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,76 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,10 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  140,2 (s), 129,6 (d), 76,0 (d), 58,9 (s), 47,7 (d), 38,4 (d), 36,7 (t), 31,9 (t), 28,2 (t), 25,3 (d), 21,7 (q), 19,2 (t), 17,3 (q), 17,0 (q), 15,2 (q), 1,0 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

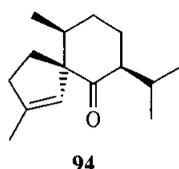
### Obtención de (5*S*, 6*S*, 7*S*, 10*S*)-(+)-7-isopropil-2,10-dimetilespiro[4.5]dec-1-en-6-ol (**93**).



Se disolvieron 141 mg (0,48 mmol) del compuesto **92** en 8,7 mL de una mezcla  $H_2O:AcOH:THF$  (3:5:10) y se agitaron durante 50 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se adicionó disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  hasta pH neutro y siguiendo el procedimiento de extracción y

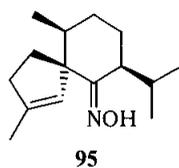
purificación habituales se aislaron 100 mg (98%) del alcohol **93** como un sólido blanco, p.f. 42-44°C;  $[\alpha]_D^{25} +8,1^\circ$  (*c* 1,24); EM *m/z* 222 ( $M^+$ , 46), 204 (12), 121 (100), 108 (49), 107 (24), 81 (87); HRMS: 222,1993 ( $M^+$ ),  $C_{15}H_{26}O$  requiere 222,1984; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3559, 3474, 1456, 982  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,42 (1H, s ancho), 3,41 (1H, t, *J* = 10,5 Hz), 2,30 (1H, m), 2,14 (2H, m), 1,97 (1H, ddd, *J* = 2,5; 8,7; 13,0 Hz), 1,96 (3H, s ancho), 1,78-1,63 (3H, m), 1,38 (2H, m), 0,91 (3H, d, *J* = 7,4 Hz), 0,87 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,79 (3H, d, *J* = 7,0 Hz); RMN  $^{13}C$   $\delta$  145,1 (s), 126,3 (d), 74,2 (d), 58,9 (s), 47,4 (d), 39,4 (d), 37,0 (t), 35,4 (t), 29,2 (t), 25,9 (d), 21,1 (q), 18,4 (t), 17,2 (q), 15,9 (q), 14,4 (q).

**Obtención de (5*S*, 7*S*, 10*S*)-(+)-7-isopropil-2,10-dimetilspiro[4.5]dec-1-en-6-ona (**94**).**



Sobre una disolución de 100 mg (0,45 mmol) de **93** en 4 mL de  $CH_2Cl_2$  se añadieron 140 mg (1,194 mmol) de NMO y 14,4 mg (0,04 mmol) de TPAP y la mezcla resultante se agitó por espacio de una hora, tras la cual se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el residuo obtenido sobre sílica gel (hexano-AcOEt; 98:32 a 95:5), aislándose 76,1 mg (77%) de la cetona **94**: sólido blanco: p.f. 44-46°C;  $[\alpha]_D^{25} +56,8^\circ$  (*c* 0,77); EM *m/z* 220 ( $M^+$ , 52), 192 (26), 121 (100), 108 (55), 107 (30); HRMS: 220,1818 ( $M^+$ ),  $C_{15}H_{24}O$  requiere 220,1827; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1702, 1447, 1382, 1126  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,54 (1H, s ancho), 2,59 (1H, ddd, *J* = 2,3; 8,0; 12,5 Hz), 2,33-2,22 (2H, m), 2,13-2,00 (3H, m), 1,98-1,83 (2H, m), 1,68 (3H, s ancho), 1,67-1,50 (2H, m), 1,37 (1H, dt, *J* = 8,8; 12,4 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); RMN  $^{13}C$   $\delta$  212,9 (s), 143,5 (s), 127,5 (d), 68,4 (s), 52,7 (d), 42,5 (d), 35,8 (t), 30,9 (t), 29,0 (t), 25,9 (d), 23,7 (t), 21,2 (q), 18,4 (q), 17,0 (q), 15,1 (q).

**Obtención de la oxima de la (5*S*, 7*S*, 10*S*)-(-)-7-isopropil-2,10-dimetilspiro[4.5]dec-1-en-6-ona (**95**).**



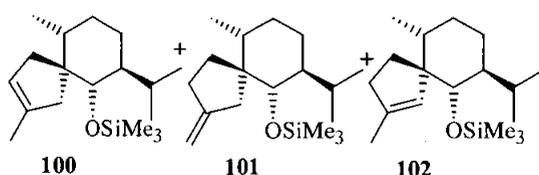
A una disolución de 71,6 mg (0,35 mmol) de la cetona **94** en 10 mL de EtOH se le adicionó una disolución de 240 mg (3,46 mmol) de  $H_2NOH \cdot HCl$  y 482 mg (5,88 mmol) de NaOAc en 1 mL de  $H_2O$  destilada y se reflujo durante 21 horas. Pasado ese tiempo se añadieron otros 240 mg de  $H_2NOH \cdot HCl$  y 482 mg de NaOAc disueltos en 1 mL de  $H_2O$  destilada y se prolongó el reflujo hasta un total de 86 horas. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y después de

## Parte Experimental.

cromatografía de columna se obtuvieron 11,4 mg (15%) de la cetona de partida y 57,2 mg (70%) de la oxima **95**: sólido blanco, p.f. 71-73°C;  $[\alpha]_D^{25} -20,4^\circ$  (*c* 0,80); EM *m/z* 235 ( $M^+$ , 20), 219 (17), 218 (100), 164 (30), 121 (19), 107 (42); HRMS: 235,1931 ( $M^+$ ),  $C_{15}H_{25}NO$  requiere 235,1936; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3259, 1458, 957, 867  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,07 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 3,12 (1H, dd, *J* = 3,1; 11,4 Hz), 2,30-2,03 (2H, m), 2,0-1,72 (3H, m), 1,71 (3H, s ancho), 1,37 (3H, d, *J* = 6,0 Hz), 0,94 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 0,88 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,78 (3H, d, *J* = 6,6 Hz); RMN  $^{13}C$   $\delta$  166,7 (s), 139,5 (s), 130,0 (d), 60,0 (s), 41,3 (d), 39,3 (d), 37,7 (t), 29,0 (t), 27,3 (d), 27,1 (t), 26,3 (t), 21,8 (q), 21,0 (q), 16,2 (q), 16,1 (q).

### 7.2.2. SÍNTESIS DE (-)-GLEENOL (105).

**Obtención de (5*S*, 6*S*, 7*S*, 10*R*)-(-)-7-isopropil-2,10-dimetil-6-trimetilsililoxiespiro[4.5]dec-1-eno 102.**



Se adicionó una disolución de 98,4 mg (0,33 mmol) del compuesto **86** en 1,0 mL de THF sobre una suspensión de  $CeCl_3$  anhidro (300 mg, 1,22 mmol) en 6,1 mL de THF preparada

siguiendo el procedimiento descrito en la obtención de los compuestos **88**. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se inyectaron 623  $\mu L$  (1,00 mmol) de MeLi (1,6 M en éter). La reacción se mantuvo en agitación durante 20 minutos, tras los cuales se añadió una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se realizó el tratamiento de extracción habitual que, una vez evaporado el disolvente a presión reducida, condujo a 100 mg (96%) de una mezcla 1:1,5 de **99**:

Con fines analíticos fue posible obtener muestras de ambos epímeros por cromatografía de columna con hexano-AcOEt (9:1 a 5:5).

Epímero minoritario: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25} -28,7^\circ$  (*c* 1,37); IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3500, 1252, 839  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,04 (1H, s), 3,22 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 2,04-1,94 (2H, m), 1,62-1,57 (2H, m), 1,50-1,39 (4H, m), 1,28 (3H, s), 0,85 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,81 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,71 (3H, d, *J* = 6,9 Hz), 0,19 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  81,4 (d), 78,7 (s), 53,2 (s), 46,4 (d), 41,8 (d), 41,7 (t), 41,7 (t), 33,5 (t), 30,5 (t), 25,8 (q), 25,1 (d), 22,7 (t), 21,6 (q), 16,3 (q), 16,1 (q), 1,1 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

Epímero mayoritario: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} -26,5^\circ$  (*c* 1,44); EM *m/z* 312 ( $M^+$ , 37), 295 (28), 294 (100), 211 (28), 204 (41), 117 (76), 161 (62), 157 (38), 121

(50), 73 (36); HRMS: 312,2474 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{36}O_2Si$  requiere 312,2485; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3400, 1251, 1078, 837  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  3,20 (1H, d,  $J = 10,4$  Hz), 2,00 (1H, dq,  $J = 2,2; 6,9$  Hz), 1,83-1,70 (3H, m), 1,61-1,55 (2H, m), 1,49-1,37 (2H, m), 1,32 (3H, s), 0,95 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,84 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,68 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,12 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  82,5 (d), 80,6 (s), 53,5 (s), 46,2 (d), 42,0 (t), 41,2 (t), 40,0 (d), 34,5 (t), 32,0 (t), 29,1 (q), 24,8 (d), 22,5 (t), 21,6 (q), 17,7 (q), 16,0 (q), 1,4 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

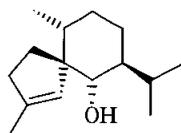
Una disolución de 68,3 mg (0,22 mmol) de una mezcla anterior y 160  $\mu L$  (1,12 mmol) de  $Et_3N$  en 3,0 mL de THF se trató con 33  $\mu L$  (0,42 mmol) de MsCl a temperatura ambiente. Tras 1,5 horas de agitación se adicionó agua y la mezcla de reacción se sometió al proceso habitual de extracción para dar, después de cromatografía de columna con hexano-AcOEt (100:0 a 95:5), 26,2 mg (41%) de **100**, 7,8 mg (12,1%) de **101** y 14,6 mg (23%) de **102**.

**100**: aceite;  $[\alpha]_D^{25}$   $-18,3^\circ$  ( $c$  1,36); EM  $m/z$  294 ( $M^+$ , 38), 204 (100), 161 (52), 123 (26), 121 (53), 120 (50), 119 (44), 105 (33), 80 (45), 75 (26), 73 (52); HRMS: 294,2368 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}OSi$  requiere 294,2379; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1250, 1099, 897, 837  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,07 (1H, s ancho), 3,23 (1H, d,  $J = 10,4$  Hz), 2,36 (1H, dq,  $J = 2,4; 16,4$  Hz), 2,22 (1H, d ancho,  $J = 16,4$  Hz), 2,03 (2H, m), 1,78 (1H, d ancho,  $J = 16,2$  Hz), 1,81 (3H, s), 1,48 (1H, dq,  $J = 3,2; 12,6$  Hz), 1,36 (1H, dq,  $J = 3,2; 12,6$  Hz), 1,26-1,05 (3H, m), 0,86 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,73 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 0,70 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz), 0,07 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  140,2 (s), 122,2 (d), 80,3 (d), 52,1 (s), 46,5 (d), 43,9 (t), 41,1 (d), 36,9 (t), 30,3 (t), 25,4 (d), 22,3 (t), 21,5 (q), 16,5 (q), 15,9 (q), 15,4 (q), 1,0 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

**101**: RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  4,69 (1H, d ancho,  $J = 1,9$  Hz), 4,64 (1H, d ancho,  $J = 1,9$  Hz), 3,20 (1H, d,  $J = 10,4$  Hz), 2,37 (1H, d ancho,  $J = 16,4$  Hz), 2,25 (2H, s, m), 2,03 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,32-1,01 (4H, m), 0,85 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz), 0,82 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 0,69 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,10 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ).

**102**: aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{25}$   $-35,0^\circ$  ( $c$  1,15); EM  $m/z$  294 ( $M^+$ , 56), 161 (40), 134 (53), 121 (100), 108 (44), 81 (33), 73 (68), 69 (28), 57 (37); HRMS: 294,2376 ( $M^+$ ),  $C_{18}H_{34}OSi$  requiere 294,2379; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1249, 1114, 836  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (300 MHz)  $\delta$  5,23 (1H, s), 3,23 (1H, d,  $J = 10,6$  Hz), 2,15 (2H, t ancho,  $J = 7,4$  Hz), 2,08 (1H, dq,  $J = 2,4; 7,0$  Hz), 1,97-1,87 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,64-1,56 (2H, m), 1,43-1,25 (3H, m), 0,87 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,75 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 0,71 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 0,11 (9H, s,  $(CH_3)_3Si$ ); RMN  $^{13}C$   $\delta$  142,9 (s), 123,2 (d), 80,8 (d), 61,4 (s), 46,5 (d), 41,9 (d), 36,6 (t), 32,8 (t), 31,4 (t), 25,5 (d), 22,7 (t), 21,4 (q), 17,1 (q), 16,7 (q), 15,2 (q), 1,1 (3q,  $(CH_3)_3Si$ ).

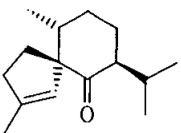
**Obtención de (5*S*, 6*S*, 7*S*, 10*R*)-(-)-7-isopropil-2,10-dimetilespiro[4.5]dec-1-en-6-ol (103).**



103

Se agitaron 34,7 mg (0,12 mmol) del alqueno **102** en 2,3 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O:AcOH:THF (3:5:10) durante 50 minutos, tras los cuales se adicionó disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH neutro y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía de columna con hexano-AcOEt (95:5) permitió obtener 23,9 mg (91%) del alcohol **103**: aceite transparente,  $[\alpha]_D^{25} -35,0^\circ$  (*c* 1,15); EM *m/z* 222 (M<sup>+</sup>, 27), 204 (32), 121 (100), 108 (38), 97 (30), 93 (37), 81 (93), 71 (39), 69 (53), 57 (68), 55 (54); HRMS: 222,1988 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O requiere 222,1984; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3561, 3474, 1464, 1374, 989 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,12 (1H, d ancho, *J* = 1,7 Hz), 3,04 (1H, t, *J* = 10,4 Hz), 2,21-2,05 (4H, m), 1,76 (3H, s ancho), 1,51 (2H, m), 1,20-0,98 (4H, m), 0,87 (3H, d, *J* = 7,1 Hz), 0,77 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,76 (3H, d, *J* = 6,6 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  147,3 (s), 121,7 (d), 78,3 (d), 61,2 (s), 47,1 (d), 40,7 (d), 36,8 (t), 33,1 (t), 31,8 (t), 26,1 (d), 23,1 (t), 21,1 (q), 17,2 (q), 16,9 (q), 15,7 (q).

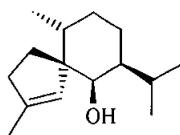
**Obtención de (5*S*, 7*S*, 10*R*)-(+)-7-isopropil-2,10-dimetilespiro[4.5]dec-1-en-6-ona (104).**



104

Sobre una disolución de 18,6 mg (0,076 mmol) del alcohol **103** en 0,6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 22 mg (0,19 mmol) de NMO y 2,7 mg (0,008 mmol) de TPAP y se agitó durante 1,5 horas. A continuación se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (8:2), obteniéndose 14,9 mg (89%) de la cetona **104**: sólido blanco, p.f. 44-46°C;  $[\alpha]_D^{25} +56,8^\circ$  (*c* 0,77); EM *m/z* 220 (M<sup>+</sup>, 28), 121 (99), 108 (62), 107 (34), 97 (29), 93 (39), 85 (39), 83 (33), 81 (41), 71 (63), 69 (56), 57 (100), 55 (71); HRMS: 220,1826 (M<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O requiere 220,1827; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  1705, 1458, 1448, 871 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,28 (1H, d ancho, *J* = 1,5 Hz), 2,77 (1H, ddd, *J* = 4,5; 8,7; 14,4 Hz), 2,19-1,97 (5H, m), 1,70 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 1,69-1,45 (4H, m), 1,33-1,23 (1H, m), 0,85 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,85 (3H, d, *J* = 5,8 Hz), 0,82, (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  212,6 (s), 144,8 (s), 123,0 (d), 69,6 (s), 53,3 (d), 43,5 (d), 36,0 (t), 31,7 (t), 28,5 (t), 28,1 (t), 26,2 (d), 21,4 (q), 18,7 (q), 17,0 (q), 16,6 (q).

**Obtención de. (5*S*, 6*R*, 7*S*, 10*R*)-(-)-7-isopropil-2,10-dimetilespiro[4.5]dec-1-en-6-ol [(-)-gleenol] (105).**



105

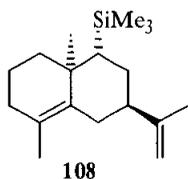
Una disolución de 14,0 mg (0,064 mmol) del compuesto **104** en 0,75 mL de THF, enfriada a 0°C, se trató bajo atmósfera de argón con 318  $\mu$ L (0,32 mmol) de L-Selectride y se dejó agitando a temperatura ambiente. Transcurridas 8 horas se adicionaron 320  $\mu$ L de L-Selectride y se continuó la agitación hasta completar un total de 23 horas. La reacción se detuvo añadiendo una disolución de 0,32 mL de H<sub>2</sub>O en 0,970 mL de EtOH, se agitó durante 20 minutos y seguidamente se añadió una mezcla de 0,32 mL de NaOH 4M en 0,65 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, prolongándose la agitación durante dos horas adicionales. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua, se extrajo con AcOEt, se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La separación de la mezcla de reacción por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano- AcOEt; 9:1) condujo a 2,1 mg (15%) del alcohol **103** y 8,0 mg (57%) de (-)-gleenol **105**: aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{25} - 22,9^\circ$  (*c* 0,40) [lit.<sup>114</sup>  $[\alpha]_D^{20} - 15,02^\circ$  (*c* 0,5, CHCl<sub>3</sub>)]; EM *m/z* 222 (*M*<sup>+</sup>, 16), 204 (28), 121 (100), 108 (38), 107 (28), 93 (30), 81 (80), 69 (31); HRMS: 222,1992 (*M*<sup>+</sup>), C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O requiere 222,1984; IR (NaCl)  $\nu_{\max}$  3502, 1463, 1376 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz)  $\delta$  5,15 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 3,51 (1H, s), 2,20 (1H, m), 1,94-1,74 (1H, m), 1,72 (3H, d, *J* = 1,3 Hz), 1,80-1,60 (1H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 1,41-1,60 (1H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,30-1,20 (1H, m), 1,20-1,10 (1H, m), 1,14-1,00 (1H, m), 0,90 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 0,73 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  142,8 (s), 125,5 (d), 76,4 (d), 58,8 (s), 45,3 (d), 36,3 (t), 34,0 (d), 34,0 (t), 31,7 (t), 29,3 (d), 24,4 (t), 21,2 (q), 20,7 (q), 17,0 (q), 16,2 (q).

Parte Experimental.

## 8. APLICACIÓN DE LAS TRANSPOSICIONES DE 9-TRIMETILSILIL-4,5-EPOXIEUDESMANOS A LA SÍNTESIS DE EREMOFILANOS.

### 8.1. SÍNTESIS DE (-)-ARISTOLOCHENO (113).

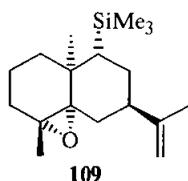
#### Obtención de (6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-9-isopropenil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]dec-1-eno (108).



Una suspensión de 906 mg (23,9 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 19 mL de éter seco se trató con una disolución de 9,6 g (71,6 mmol) de  $\text{AlCl}_3$  en 44 mL de éter seco, a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón durante.

Después de 5 minutos se añadieron 1,63 g (5,60 mmol) del compuesto **33** disueltos en 19,4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  seco y la mezcla resultante se dejó agitar durante 1,5 h a  $0^\circ\text{C}$ , tras lo cual se bloqueó la reacción por adición de hielo y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar a presión reducida, se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con pentano, dando lugar a 835 mg (54%) del compuesto **108** como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{18} -79,4^\circ$  ( $c$  1,31); EM  $m/z$  276 ( $\text{M}^+$ , 45), 262 (11), 261 (40), 187 (30), 175 (32), 147 (20), 123 (17), 73 (100); HRMS: 276,2282 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Si}$  requiere 276,5363; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3732, 2939, 2346, 1619, 1445, 1251, 845  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  4,79 (1H, s ancho), 4,75 (1H, s ancho), 2,74 (1H, td,  $J = 2,4; 14,8$  Hz), 2,39 (1H, s ancho), 2,14 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,85 (1H, dt,  $J = 5,2; 13,6$  Hz), 1,68 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,29 (1H, dt,  $J = 3,2; 12,8$  Hz), 1,10 (3H, s), 0,87 (1H, dd,  $J = 3,2; 13,6$  Hz), 0,02 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  147,8 (s), 135,0 (s), 123,1 (s), 110,8 (t), 41,5 (d), 40,2 (t), 37,9 (s), 33,2 (d), 32,6 (t), 28,7 (t), 26,5 (t), 23,2 (q), 23,0 (q), 19,9 (q), 19,0 (t), 0,7 (3q,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ).

**Obtención de (1*S*, 2*R*, 6*R*, 7*R*, 9*S*)-(-)-1,2-epoxi-9-isopropenil-2,6-dimetil-7-(trimetilsilil)biciclo[4.4.0]decano (109).**

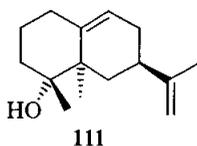


Una disolución de 1,21 g (4,37 mmol) del compuesto **108** y 985 mg (12,01 mmol) de NaOAc en 70 mL de CHCl<sub>3</sub> se trató con 829 mg (4,80 mmol) de MCPBA a 0°C. Transcurridos 55 minutos se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y tras someterla al procedimiento habitual de extracción se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 9,7:0,3) para dar 890 mg (70%) del epóxido **109** y 61,2 mg (5%) del diepóxido **110**.

**109:** aceite;  $[\alpha]_D^{27}$  -62,9° (*c* 1,69); EM *m/z* 292 (M<sup>+</sup>, 38), 219 (13), 218 (15), 187 (21), 161 (28), 160 (38), 159 (23), 145 (35), 143 (100), 133 (33), 73 (71); HRMS: 292,2214 (M<sup>+</sup>), C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si requiere 292,3308; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2945, 1454, 1374, 1248, 831 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  4,71 (1H, s), 4,69 (1H, s), 2,55 (1H, m), 1,85 (3H, m), 1,69 (3H, s), 1,56 (3H, m), 1,23 (3H, s), 1,11 (1H, dt, *J* = 5,6; 13,6 Hz), 1,06 (3H, s), 0,03 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  149,5 (s), 109,0 (t), 68,0 (s) 63,9 (s), 38,3 (t), 38,0 (d), 36,5 (s), 32,1 (t), 31,8 (t), 31,0 (d), 27,0 (t), 21,5 (q), 20,9 (q), 20,2 (q), 16,5 (t), 0,5 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

**110:** aceite;  $[\alpha]_D^{27}$  -51,2° (*c* 0,86); EM *m/z* 308 (M<sup>+</sup>, 12), 160 (16), 159 (15), 156 (18), 145 (21), 143 (53), 119 (20), 118 (20), 105 (18), 73 (100); HRMS: 308,2169 (M<sup>+</sup>), C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si requiere 308,3257; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2945, 1453, 1375, 1248, 832 cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta$  2,65 (1H, d, *J* = 4,7 Hz), 2,48 (1H, d, *J* = 4,7 Hz), 2,03 (1H, m), 1,88 (1H, td, *J* = 4,4; 14,4 Hz), 1,26 (3H, s), 1,25 (3H, s) 1,01 (3H, s), 0,02 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si); RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  67,7 (s), 63,6 (s), 59,6 (s), 52,3 (t), 39,1 (t), 36,4 (s), 35,5 (d), 32,4 (t), 31,2 (d), 30,1 (t), 23,9 (t), 20,6 (q), 19,9 (q), 19,5 (q), 16,6 (t), 0,5 (3q, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si).

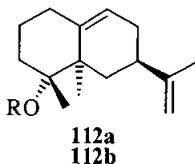
**Obtención de (1*R*, 2*R*, 9*R*)-(-)-9-isopropenil-1,2-dimetilbiciclo[4.4.0]dec-6-en-2-ol (111).**



Sobre una disolución de 360 mg (1,23 mmol) del epóxido **109** en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, enfriados a -20°C bajo atmósfera de argón, se adicionó una disolución de 221 mg (1,79 mmol) de TiF<sub>4</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN. Tras 30 minutos de agitación se bloqueó la reacción diluyéndola en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a baja temperatura. Se dejó aumentar a

temperatura ambiente la mezcla y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y tras filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, se cromatografió sobre sílica gel, empleando como eluyente mezclas de hexano-éter de polaridad creciente (10:0 a 7:3) para dar 97,4 mg (36%) de **111**, cuyas características físicas y espectroscópicas fueron las siguientes:  $[\alpha]_D^{28} -52,8^\circ$  ( $c$  1,06); EM  $m/z$  220 ( $M^+$ , 54), 202 (25), 187 (16), 177 (18), 162 (100), 160 (23), 159 (89), 147 (38), 145 (20), 135 (60), 133 (28), 119 (79), 118 (34), 105 (31), 93 (46), 85 (35), 79 (38), 71 (34); HRMS: 220,1819 ( $M^+$ ),  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$  requiere 220,3540; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  3456, 2935, 2349, 1654, 1450, 1367, 115, 878  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  5,39 (1H, m), 4,70 (2H, s ancho), 2,19 (2H, m), 1,72 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,19 (3H, s); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  150,2 (s), 141,6 (s), 121,3 (d), 108,4 (t), 75,8 (s), 44,7 (s), 37,9 (d), 37,4 (t), 35,7 (t), 31,2 (t), 30,8 (t), 24,9 (q) 23,3 (t), 21,1 (q), 20,8 (q).

**Obtención de (*E*)-3-acetiloxi-2-butenato de (1*R*, 2*R*, 9*R*)-(-)-9-isopropenil-1,2-dimetilbicyclo[4.4.0]-6-decenilo (112a) y (*Z*)-3-acetiloxi-2-butenato de (1*R*, 2*R*, 9*R*)-(-)-9-isopropenil-1,2-dimetilbicyclo[4.4.0]-6-decenilo (112b).**



A una disolución de 343 mg (1,56 mmol) del compuesto **111** en 4,0 mL de piridina se añadieron 4,0 mL de anhídrido acético y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla resultante se dejó agitar durante 8 h, añadiendo a intervalos de 1,5 h porciones de 2,0 mL de piridina y 2,0 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , hasta conseguirse la casi completa consumición del alcohol de partida.

Transcurrido el tiempo indicado se diluyó la mezcla con AcOEt, se lavó con HCl 2M hasta pH ácido, con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera hasta neutralidad. Seguidamente se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y los extractos filtrados y concentrados en el rotavapor a presión reducida se cromatografiaron sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (10:0 a 9:1) para obtener 252 mg (47%) de **112a**, 105 mg (20%) de **112b** y 52,4 mg (15%) del producto de partida **111**.

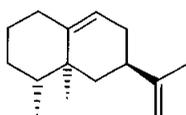
**112a:** aceite;  $[\alpha]_D^{18} -63,3^\circ$  ( $c$  1,30); EM  $m/z$  346 ( $M^+$ , 5), 202 (62), 201 (16), 161 (23), 159 (35), 147 (43), 145 (15), 119 (18), 105 (18), 85 (100); HRMS: 346,2131 ( $M^+$ ),  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  requiere 346,2144; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2937, 1766, 1717, 1667, 1439, 1372, 1343, 1206, 1117, 1022, 899  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  5,60 (1H, s), 5,45 (1H, m), 4,71, (1H, s ancho), 4,69 (1H, s ancho), 2,59 (1H, d ancho,  $J = 12,6$  Hz), 2,30 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,23 (3H, s);

## Parte Experimental.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  168,1 (s), 162,9 (s), 158,9 (s), 150,1 (s), 140,5 (s), 122,4 (d), 109,6 (d), 108,6 (t), 87,1 (s), 45,2 (s), 37,8 (d), 35,8 (t), 31,7 (t), 31,0 (t), 30,6 (t), 22,7 (t), 22,1 (q), 21,5 (q), 21,1 (q), 21,0 (q), 20,9 (q).

**112b**: aceite;  $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$   $-34,6^\circ$  (*c* 1,16); EM  $m/z$  346 ( $\text{M}^+$ , 5), 203 (34), 202 (53), 201 (15), 161 (28), 159 (33), 147 (42), 145 (15), 119 (23), 105 (29), 85 (100); HRMS: 346,2129 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$  requiere 346,2144; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2927, 1763, 1715, 1672, 1644, 1439, 1379, 1334, 1241, 1177, 1083, 1015, 885, 830  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  5,53 (1H, s), 5,44 (1H, s), 4,71 (1H, s ancho), 4,70 (1H, s ancho), 2,55 (1H, d ancho,  $J = 13,0$  Hz), 2,22 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,22 (3H, s); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  166,2 (s), 162,9 (s), 158,8 (s), 149,9 (s), 140,1 (s), 122,6 (d), 109,6 (d), 108,6 (t), 89,0 (s), 45,2 (s), 37,7 (d), 35,8 (t), 31,7 (t), 30,9 (t), 30,5 (t), 22,7 (t), 22,1 (q), 22,0 (q), 21,5 (q), 21,1 (q), 21,0 (q).

### Obtención de (4*R*, 6*S*, 7*R*)-(-)-4-isopropenil-7,8-dimetilbicyclo[4.4.0]dec-1-eno [(-)-aristolocheno] (**113**).



**113**

En un matraz de fondo redondo se disolvieron bajo atmósfera de argón 170 mg (0,49 mmol) de una mezcla de los acetilderivados **112a** y **112b** en 10 mL de *t*-BuNH<sub>2</sub>. A la disolución obtenida se le adicionaron aprox. 50 mg de K sólido y una cantidad catalítica de éter 18-corona-6 y se mantuvo la agitación hasta que la mezcla de reacción adquirió color azul (30 minutos). Se detuvo la reacción por adición de *t*-BuOH, y una vez destruido el exceso de K se trató la mezcla con H<sub>2</sub>O, se extrajo con pentano, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una vez filtrado y evaporado el disolvente a presión reducida, se purificó el aceite resultante por cromatografía de columna sobre sílica gel (pentano), obteniéndose el compuesto **113** (95,5 mg, 96%) como un aceite transparente relativamente volátil con características coincidentes con las descritas en la literatura para el producto natural:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-79,6^\circ$  (*c* 1,08) [lit.<sup>136</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}$   $-76,47^\circ$ ]; EM  $m/z$  204 ( $\text{M}^+$ , 9), 189 (56), 121 (21), 107 (25), 105 (57), 91 (36), 80 (39), 55 (100), 53 (50); HRMS: 204,1869 ( $\text{M}^+$ ),  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$  requiere 204,1878; IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  2922, 1644, 1445, 1373, 887  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)  $\delta$  5,30 (1H, m), 4,69 (2H, s), 1,72 (3H, s), 1,15 (1H, t,  $J = 12,4$  Hz), 0,95 (3H, s), 0,83 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  150,7 (s), 144,5 (s), 118,7 (d), 108,3 (t), 44,1 (d), 43,2 (t), 38,7 (s), 37,7 (d), 32,5 (t), 31,6 (t), 31,3 (t), 27,8 (t), 20,9 (q), 18,1 (q), 15,7 (q).

**RESUMEN Y  
CONCLUSIONES**



**RESUMEN Y CONCLUSIONES.**

Se han preparado los siguientes sistemas decalínicos con un grupo trialquilsililo en C<sub>9</sub> (C<sub>1</sub>) y un epóxido en C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) con el fin de estudiar su transposición en medio ácido: 1-metildecaldas **5** y **12**, *nor*-eudesmanos **21**, **27** y **32** y eudesmanos **37** y **43**.

El grupo trialquilsililo juega un papel fundamental en las transposiciones de estas trialquilsililepoxidecalinas: De las cinco posibilidades de transposición del intermedio C<sub>5</sub>-carbocatiónico inicial sólo se observan las de migración del metilo o del metileno unido a C<sub>10</sub>. Esto se debe a la estabilización del carbocación C<sub>10</sub> por efecto β del silicio y es independiente de la estereoquímica del carbono unido a éste.

Durante la transposición de trialquilsililepoxidecalinas no se observa la formación de productos de fragmentación de Grob debido a la rápida β-eliminación del grupo trialquilsililo hacia el carbocación C<sub>10</sub>.

La migración de metilo frente a metileno depende de la posición y estereoquímica del grupo trialquilsililo y del epóxido, así como de la estructura global de la molécula.

Se observa preferencia (aprox. 3:1) por la migración de metileno para dar compuestos espiránicos en aquellos casos en los que el grupo trialquilsililo y el epóxido se encuentran en el mismo anillo (compuestos **5** y **21**).

Se observa migración de metilo cuando el grupo trialquilsililo y el epóxido se encuentran en anillos diferentes.

Haciendo uso de la transposición del sistema de 1-trimetilsilil-4,5-epoxidecalina **63** análogo al de **5**, preparado a partir de santonina, se ha obtenido un compuesto con esqueleto de espirovetivano (**64**). Este compuesto ha sido transformado en anhidro-β-rotunol (**70**) y en todos los diastereoisómeros del 1(10),11-espirovetivadieno (**72**, **73**, **80** y **83**). Los datos del producto **70** coincidieron con los descritos para el producto natural. Los datos espectroscópicos de los productos **72** y **73** coincidieron con los descritos en la bibliografía para el hineseno y el premnaspirodieno, respectivamente. Los datos del producto **83**, cuya estructura había sido asignada al agarospireno, no coincidieron con los descritos para este producto natural. De hecho se comprobó que el agarospireno coincide con el hineseno.

El producto espiránico mayoritario **48** resultante de la transposición del *nor*-eudesmano **21** se ha utilizado para la preparación de compuestos con esqueleto de espiroaxano, previa introducción de un grupo metilo en C<sub>3</sub>.

## Resumen y Conclusiones.

A partir de **48** se llevó a cabo una aproximación sintética al 10-*epi*-axisonitrilo-3 (**97**), cuya síntesis no pudo completarse ante la imposibilidad de reducir la oxima **95** a la  $\beta$ -amina **96**.

A partir del compuesto **84** resultante de la hidrogenación de **48** se ha preparado el producto **103**, que es un intermedio en la síntesis del axisonitrilo-3, y el (-)-gleenol (**105**). Los datos del producto **105** coincidieron con los descritos para el producto natural.

La transposición del trimetilsililepoxieudesmano **109**, 11,12-dehidro-análogo del compuesto **37**, condujo al producto de migración de metilo **111**, a partir del cual se sintetizó el (-)-aristolocheno (**113**) cuyos datos coincidieron con los descritos en la bibliografía para el producto natural.

## **BIBLIOGRAFÍA**



**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Agosta W. C. *Chemical Communication. The Language of Pheromones*; Scientific American Library: New York, 1992.
2. J. B. Harbone, F. A. Tomas-Barberan, Eds. *Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids*; Claredon Press: Oxford, 1991.
3. P. Manitto. *Biosynthesis of Natural Products*; Ellis Horwood Limited: Chichester, 1981.
4. (a) B. M. Fraga. *Nat. Prod. Reports* **2001**, *18*, 650 y referencias citadas allí. (b) G. Blay, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro. *The Synthesis of Bioactive Sesquiterpenes from Santonin en Studies in Natural Products Chemistry*; Ed. Atta-ur-Rahman; Elsevier Science B. V.: Amsterdam, 2000; Vol. 24; pp 53-129.
5. A. E. Bradfiel, A. R. Penfold y J. L. Simonsen. *J. Chem. Soc.* **1932**, 2744.
6. (a) F. Nagashima, S. Takaoka, S. Huneck e Y. Asakawa. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1317. (b) A. Rieck, N. Bülow, S. Jung, Y. Saritas y W. A. König. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 453. (c) T. Nakanishi, E. Yamagata, K. Yoneda, I. Miura y H. Mori. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 601.
7. H. Hirota, Y. Tomono y N. Fusetani. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2359.
8. A. R. Penfold y J. L. Simonsen. *J. Chem. Soc.* **1939**, 87.
9. R. M. Coates. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1976**, *33*, 73.
10. M. D. Eggers, V. Sinnwell y E. Stahl-Biskup. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 987.
11. (a) C. H. Heathcock. *The Total Synthesis of Natural Products*; Ed. J. Apsimon; Wiley Interscience: New York, 1973; Vol. 2. (b) C. H. Heathcock, S. L. Graham, M. C. Pirrung, F. Plavac y C. T. White. *The Total Synthesis of Natural Products*; Ed. J. Apsimon; Wiley Interscience: New York. 1983; Vol. 5.
12. M. Sannigrahi. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007.
13. G. Mehta, G. L. Chetty, U. R. Nayak y S. Dev. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3775.
14. H. Hikino, T. Kohama y T. Takemoto. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1037.
15. H. Hikino, K. Aota, D. Kuwano y T. Takemoto. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4831.
16. J. W. Huffman. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2736.
17. I. Kitagawa, Y. Yamazoe, R. Takeda e I. Yosioka. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4843.
18. P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio y O. Rosati. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3809.
19. J. R. Hwu y J. M. Wetzel. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 922.

## Bibliografía.

20. M. B. Smith. *Organic Synthesis*; Mc Graw-Hill Inc: New York, 1994; pp171-174.
21. E. W. Colvin. *Silicon Reagents in Organic Chemistry*; Academic Press: London, 1994; pp 1-4.
22. Flemming ha sugerido que un átomo de silicio unido a carbono debería considerarse como un superprotón.
23. (a) W. von E. Doering, L. Birladeanu, K. Sarma y L. -S. Shao. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6660. (b) G. Revial y M. Pfau. *Organic Synthesis* **1992**, *70*, 35.
24. W. C. Still. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3063.
25. I. Fleming y T. W. Newton. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1805.
26. D. J. Ager, I. Fleming y S. K. Patel. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2520.
27. M. Carda, M. Arnó y J. A. Marco. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3655.
28. A. E. Green, J. C. Muller y G. Ourisson. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 186.
29. R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie y D. H. R. Barton. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 654.
30. N. S. Crossley y H. B. Henbest. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4413.
31. J. R. Hwu, V. Chua, J. E. Schroeder, R. E. Barrans, Jr., K. P. Khoudary, N. Wang y J. M. Wetzel. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4733.
32. H. J. Ringold y S. K. Malhotra. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 669.
33. D. S. Irvine y G. Kruger. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2418.
34. J. E. McMurry, J. H. Musser, M. S. Ahmad y L. C. Blaszcak. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829.
35. J. H. Babler, N. C. Malek y M. J. Coghlan. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1821.
36. V. N. Zhabonskii, A. J. Minnaard, J. B. P. A. Wijnberg y A. de Groot. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4022.
37. R. Krieg y B. Schönecker. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1025.
38. M. Miyashita, T. Suzuki y A. Yoshikoshi. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3728.
39. V. Bargues, G. Blay, B. García, C. L. García y J. R. Pedro. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5609.
40. M. Sevrin, D. van Ende y A. Krief. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2643.
41. B. J. M. Jansen, J. A. Kreuger y A. de Groot. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1447.
42. A. V. Baranovsky, B. J. M. Jansen, T. M. Meulemans y A. de Groot. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5623.
43. T. W. Green y P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1991; pp 178-186.
44. (a) S. H. Wu y D. Z. Biao. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2173. (b) C. Chang, K. C. Chu y S. Yue. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1217. (c) A. K. Mandal, P. Y.

- Shrotri y A. D. Ghogare. *Synthesis* **1986**, 221. (d) B. H. Lipshutz y D. F. Harvey. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 267. (e) S. E. Sen, S. L. Roach, J. K. Boggs, G. J. Ewing y J. Magrath. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.
45. P. de March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, E. García-García y S. Rodríguez. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4473.
46. (a) K. Tanemura, T. Suzuki y T. Horaguchi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 979. (b) A. Oku, M. Kinugasa y T. Kamada. *Chem. Lett.* **1993**, 165. (c) T. Nishiguchi, T. Ohosima, A. Nishida y S. Fujisaki. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1121.
47. A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J. –M. Plancher, Y. Quesnel e I. E. Markó. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799.
48. S. Majumdar y A. Bhattacharjya. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5682.
49. C. Johnstone, W. J. Kerr y J. S. Scott. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 341.
50. G. A. Olah, A. Husain, B. P. Singh y A. K. J. Mehrotra. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3667.
51. (a) A. C. Cuñat, D. Díez-Martin, S. V. Ley y F. J. Montgomery. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 611. (b) W. Fritsch, H. Kohl, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit y H. Ruschig. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 110. (c) A. M. Sanseverino y M. C. S. de Mattos. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 559.
52. (a) A. Toshimitsu, T. Aoi, H. Owada, S. Uemura y M. Okano. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 412. (b) D. Labar, A. Krief y L. Hevesi. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3967.
53. A. S. Rao. *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed. B. M. Trost; Pergamon Press: Oxford, 1993; Vol. 7; pp 364-368.
54. J. M. Fortunato y B. Ganem. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2194.
55. (a) O. Mitsunobu. *Comprehensive Organic Synthesis*; Ed. B. M. Trost; Pergamon Press: Oxford, 1993; Vol. 6; pp 21-22. (b) O. Mitsunobu. *Synthesis* **1981**, 1.
56. A. Marchand, T. Lioux, C. Mathé, J. –L. Imbach y G. Gosselin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2249.
57. P. Chamberlain, M. L. Roberts y G. H. Whitham. *J. Chem. Soc. (B)* **1970**, 1374.
58. (a) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson y J. D. Cutting. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254. (b) W. Adam y T. Wirth. *Acc. Res.* **1999**, *32*, 703.
59. R. B. Dehnel y G. H. Whitman. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 953.
60. S. Krishnamurthy y H. C. Brown. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3064.

## Bibliografía.

61. D. H. R. Barton y S. W. McCombie. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574.
62. D. H. R. Barton, R. S. H. Motherwell y W. B. Motherwell. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2363.
63. D. L. J. Clive. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1049.
64. H. J. Reich, S. Sollowitz, J. E. Trend, F. Chow y D. F. Wendelborn. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697.
65. E. E. van Tamelen, R. S. Dewey, M. F. Lease y W. H. Pirkle. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4302.
66. W. Adam y H. J. Eggelte. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3987.
67. K. Mori, M. Ohki, A. Sato y M. Matsui. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3739.
68. (a) D. J. Goldsmith e I. Sakano. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2095. (b) J. S. Dutcher, J. G. McMillan y C. H. Heathcock. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2663.
69. D. F. Taber, L. Yet y R. S. Bhamidipati. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 351.
70. R. Mozingo. *Organic Synthesis Coll.*; Wiley and sons: New York, 1955; Vol. 3, pág. 181.
71. J. B. Lambert, G. -T. Wang, R. B. Finzel, D. H. Teramura. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7838.
72. M. Vandewalle y P. de Clercq. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1767.
73. M. Daniel, R. P. Purkayastha. *Handbook of Phytoalexin Metabolism and Action*; Marcel Dekker Inc: New York, 1995.
74. J. A. Marshall, St. F. Brady y N. H. Andersen. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1974**, *31*, 283.
75. (a) M. Afzal y G. Al-Oriquat. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2943. (b) A. Murai. *Yuki Gousei Kagaku Kyokaiishi* **1981**, *39*, 893.
76. J. N. Marx y Q. -R. Bih. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 336.
77. Y. Takemoto, S. Kuraoka, T. Ohra, Y. Yonetoku y C. Iwata. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 603.
78. J. Jakupovic, M. Grenz, F. Bohlmann, D. C. Wasshausen y R. M. King. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1937.
79. (a) C. L. Wu. *Hattoi Bot. Lab.* **1984**, *56*, 221. (b) C. L. Wu y T. -J. Lee. *Proc. Natl. Sci. Counc. B. ROC* **1983**, *7*, 428.
80. S. H. Zee y S. Y. Chou. *J. Chin. Chem. Soc.* **1990**, *37*, 191.
81. A. Bagchi, Y. Oshimura y H. Hikino. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1523.
82. C. Pathirana, W. Fenical, E. Corcoran y J. Clardy. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3371.
83. L. Mayol, V. Piccialli y D. Sica. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5381.
84. M. E. Jung. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3.

85. C. J. Barrow, J. W. Blunt y M. H. G. Munro. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1755.
86. H. Hikino, K. Aota, D. Kuwano y T. Takemoto. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2741.
87. D. T. Coxon, K. R. Price, B. Howard, S. F. Osman, E. B. Kalan y R. B. Zacharius. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2921.
88. H. Nagase, T. Nagaoka, A. Watanabe, Y. Sakata y T. Yoshihara. *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **2001**, *56*, 181.
89. M. Tori, M. Aoki, K. Nakashima e Y. Asakawa. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 99.
90. (a) C. B. Rao, G. V. S. Raju y P. G. Krishna. *Indian J. Chem., Sect. B* **1982**, *21B*, 267. (b) C. B. Rao, K. Suseela y G. V. S. Raju. *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, *21B*, 177.
91. D. Caine y C. -Y. Chu. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 703.
92. E. Piers y K. F. Cheng. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 377.
93. G. Blay, I. Fernández, B. García y J. R. Pedro. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5925.
94. P.A. Zoretic, R. J. Chambers, G. D. Marbury y A. A. Riebiro. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2981.
95. G. Blay, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro y A. Serrano. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5265.
96. E. J. Corey y A. G. Hortman. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5736.
97. G. W. Salmond, M. A. Barta y J. L. Havens. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057.
98. D. Caine, C. -Y. Chu y S. L. Graham. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3790.
99. (a) R. E. Ireland, D. C. Muchmore y U. Hengartner. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5098. (b) M. KOREEDA, Y. Tanaka y A. Schwartz. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1174.
100. J. Pfenninger, C. Heuberger y W. Graf. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328.
101. D. H. R. Barton, W. Hartwig, R. S. H. Motherwell, W. B. Motherwell. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2019.
102. (a) A. M. Fowles, M. H. Beale, D. N. M. Jones, J. MacMillan y C. L. Willis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1983. (b) D. H. R. Barton y D. Crich. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774.
103. S. C. Dolan y J. MacMillan. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2741.
104. R. B. Boar, L. Joukhadar, J. F. McGhie, S. C. Misra, A. G. M. Barret, D. H. R. Barton y P. A. Prokopiou. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 68.
105. (a) A. G. M. Barret, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, R. B. Boar y J. F. McGhie. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1173. (b) A. G. M. Barret, P. A. Prokopiou y D. H. R. Barton. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175.
106. H. Deshayes y J. -P. Pete. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 567.
107. P. A. Grieco, S. Gilman y M. Nishizawa. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.

## Bibliografía.

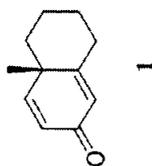
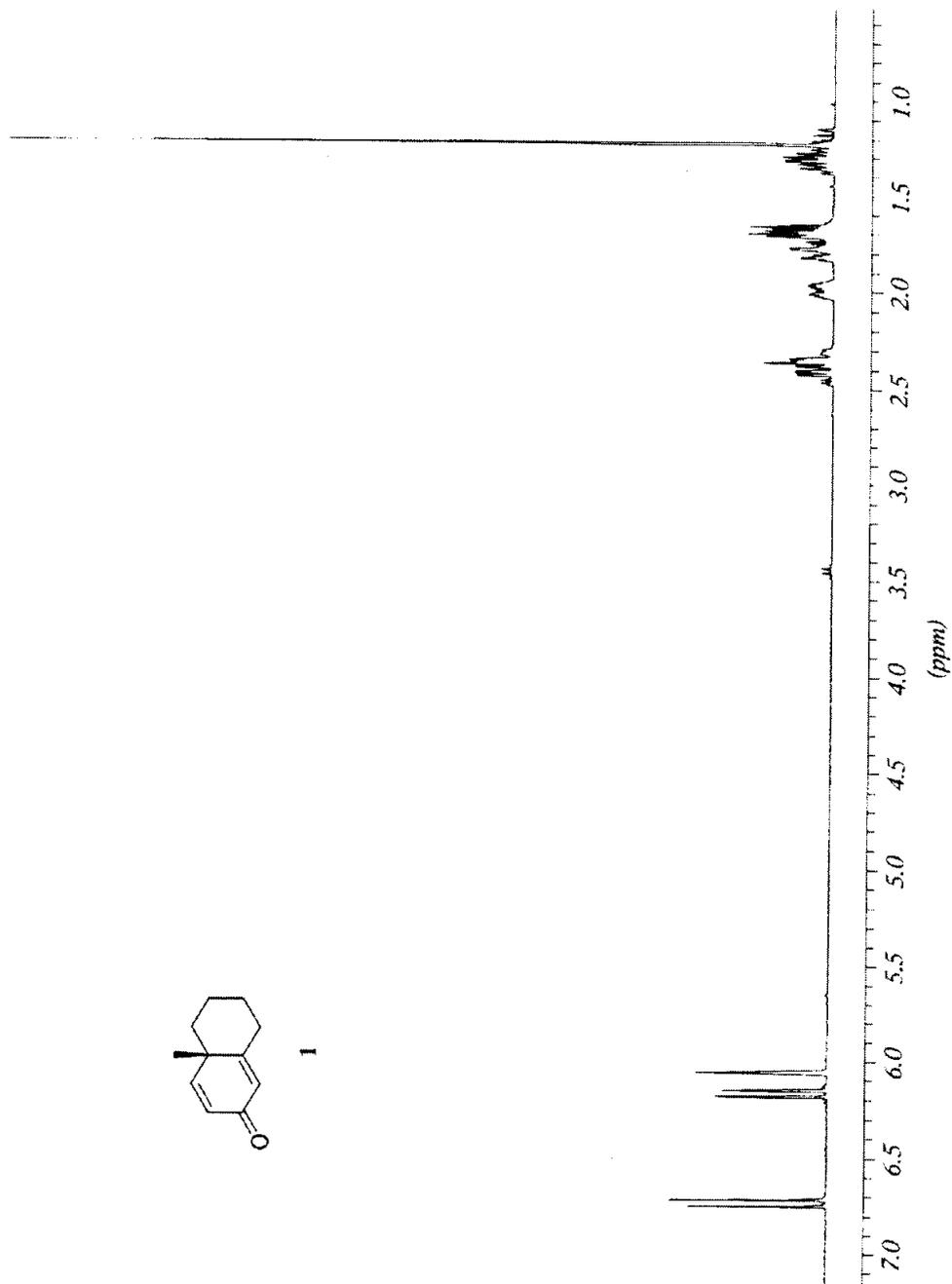
108. P. A. Grieco, J. Y. Jaw, D. A. Claremon y K. C. Nikolau. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1215.
109. (a) K. B. Sharpless y M. W. Young. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947. (b) A. Toshimitsu, H. Owada, S. Uemura y O. Okano. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5037.
110. Agradecemos al Dr. Wu de la Universidad de Tamkang (Taiwan) el envío de una copia de los espectros del agarospireno.
111. T. Okino, E. Yoshimura, H. Hirota y N. Fusetani. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9447.
112. (a) P. I. Kurvyakov, Y. V. Gatilov, V. A. Khan, Zh. V. Dubovenko y V. A. Pentegova. *Khim. Prir. Soedin*, **1979**, 164. (b) V. A. Khan, Zh. V. Dubovenko y V. A. Pentegova. *Khim. Prir. Soedin*, **1983**, 109.
113. S. Nagahama, M. Tazaki, H. Nomura, K. Nishimura, M. Tajima e Y. Iwasita. *Mokuzai Gakkaishi* **1996**, *42*, 1227.
114. A. F. Barrero, J. F. Sánchez, J. E. Oltra, J. Altarejos, N. Ferrol y A. Barragán. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1551.
115. D. Caine y H. Deutsch. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8030.
116. S. Ohira, N. Yoshihara y T. Hasegawa. *Chem. Letters* **1998**, 739.
117. G. Blay, R. Schrijvers, J. B. P. A. Wijnberg y A. de Groot. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2188
118. T. Imamoto, N. Takiyama, N. Nakamura, T. Hatajima e Y. Kamiya. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392, y referencias citadas allí.
119. W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe y A. D. White. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.
120. A. G. Schultz y R. E. Harrington. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4926.
121. (a) E. J. Corey y G. Schmidt. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399. (b) E. J. Corey y G. Schmidt. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 731. (c) D. Carr, B. Iddon y H. Suschitzky. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2374.
122. (a) H. Feuer, B. F. Vincent, Jr., y R. S. Bartlett. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2877. (b) H. Feuer, R. S. Bartlett, B. F. Vincent, Jr., y R. S. Anderson. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2880.
123. N. Hashimoto, T. Tshizuka y T. Kunieda. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6317.
124. (a) C. Hoffman, R. S. Tanke y M. J. Miller. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3750. (b) J. Ipaktschi. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856. (c) A. A. M. Lapis, O. C. Kreutz, A. R. Pohlmann y V. E. U. Costa. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 557. (d) J. Herscovici, M. -J. Egron y K. Antonakis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1219.

125. (a) D. D. Sternbach y W. C. L. Jamison. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3331. (b) R. F. Borch, M. D. Bernstein y H. D. Durst. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
126. D. Green, G. Patel, S. Elgandy, J. A. Baban, G. Claeson, V. V. Kakkar y J. Deadman. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6917.
127. (a) M. Feliz, F. López y D. Velasco. *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 517. (b) S. Negi, M. Matsukura, M. Mizuno, K. Miyake y N. Minami. *Synthesis* **1996**, 991.
128. (a) M. S. Newman y V. Lee. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 381. (b) G. K. Jnaneshwara, A. Sudalai y V. H. Deshpande. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 160. (c) T. Munegumi y K. Harada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 1425.
129. T. Mukaiyama, K. Yorozu, K. Kato y T. Yamada. *Chem. Lett.* **1992**, 181.
130. B. Baruah, M. P. Dutta, A. Boruah, D. Prajapati y J. S. Sandhu. *Synlett* **1999**, 409.
131. G. Blay, V. BARGUES, L. Cardona, A. M. Collado, B. García, M. C. Muñoz y J. R. Pedro. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2138.
132. A. R. Pinder. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1977**, 34, 81.
133. L. Novotny, V. Herout y F. Šorm. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 697.
134. R. M. Coates y J. E. Shaw. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5405.
135. J. A. Bailey, R. S. Burden y G. G. Vincent. *Phytochemistry* **1975**, 14, 597.
136. T. R. Govindachari, P. A. Mohamed y P. C. Parthasarathy. *Tetrahedron* **1970**, 26, 615.
137. B. M. Lawrence y J. W. Hogg. *Phytochemistry* **1973**, 12, 2995.
138. R. Baker, H. R. Cole, M. Edwards, D. A. Evans, P. E. Howse y S. Walmsley. *J. Chem. Ecol.* **1981**, 7, 135.
139. Y. Saritas, N. Bulow, C. Fricke, W. A. König y H. Muhle. *Phytochemistry* **1998**, 48, 1019.
140. D. E. Cane, E. J. Salaski y P. C. Prabhakaran. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1943.
141. E. Piers y M. B. Geraghty. *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 2166.
142. J. H. Brewster y H. O. Bayer. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 116.
143. J. Broome, B. R. Brown, A. Roberts y A. M. S. White. *J. Chem. Soc.* **1960**, 5098.
144. I. M. Whitehead, D. F. Ewing, D. R. Threlfall, D. E. Cane y P. C. Prabhakaran. *Phytochemistry* **1990**, 29, 479.
145. G. I. Birnbaum, A. Stoessl, S. H. Grover y J. B. Stothers. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 993.
146. D. D. Perrin y W. L. F. Armarego. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988.

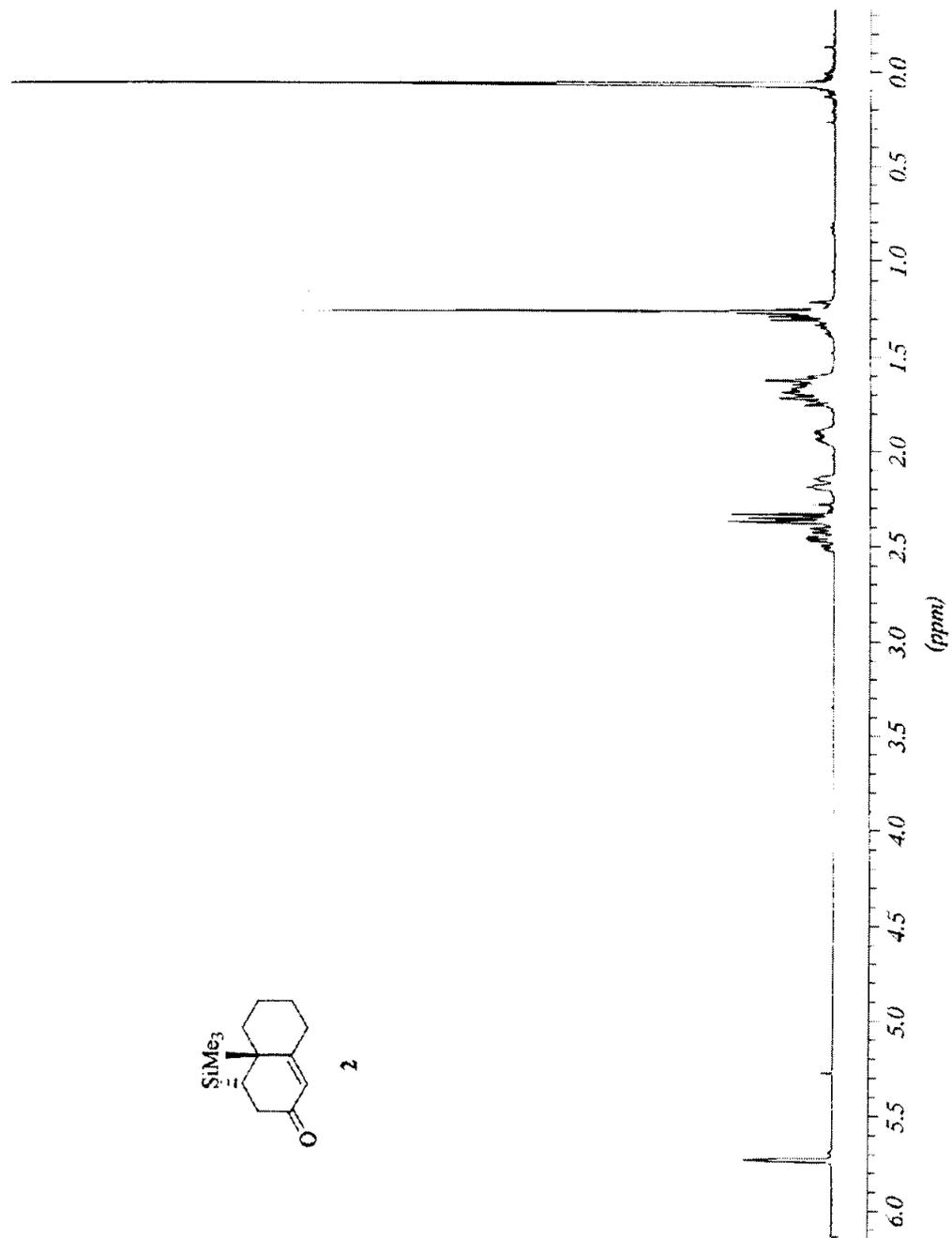
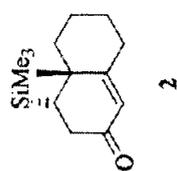
## Bibliografía.

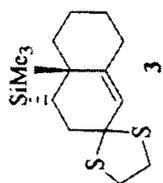
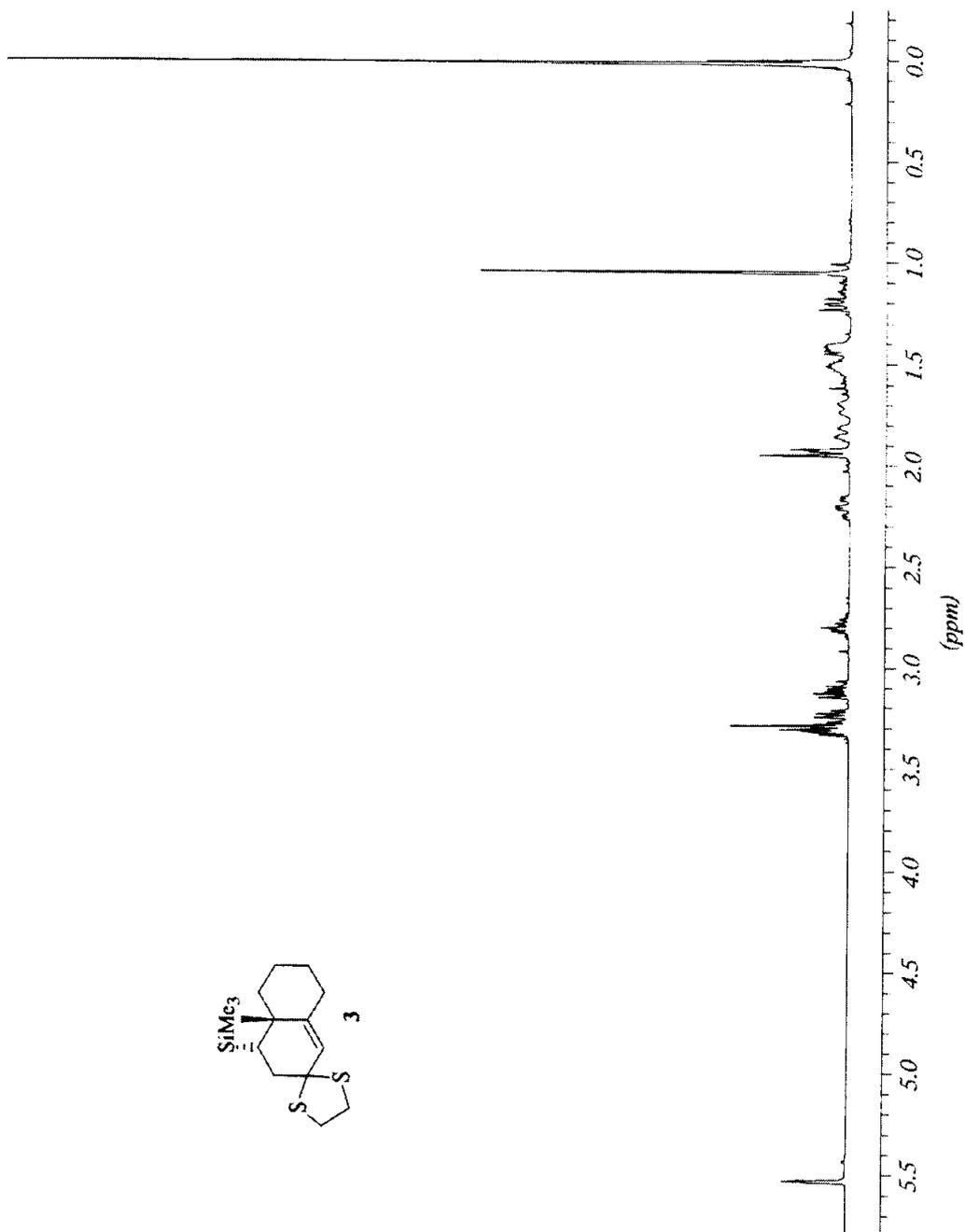
**ANEXO**  
**ESPECTROS  $^1\text{H}$  RMN**



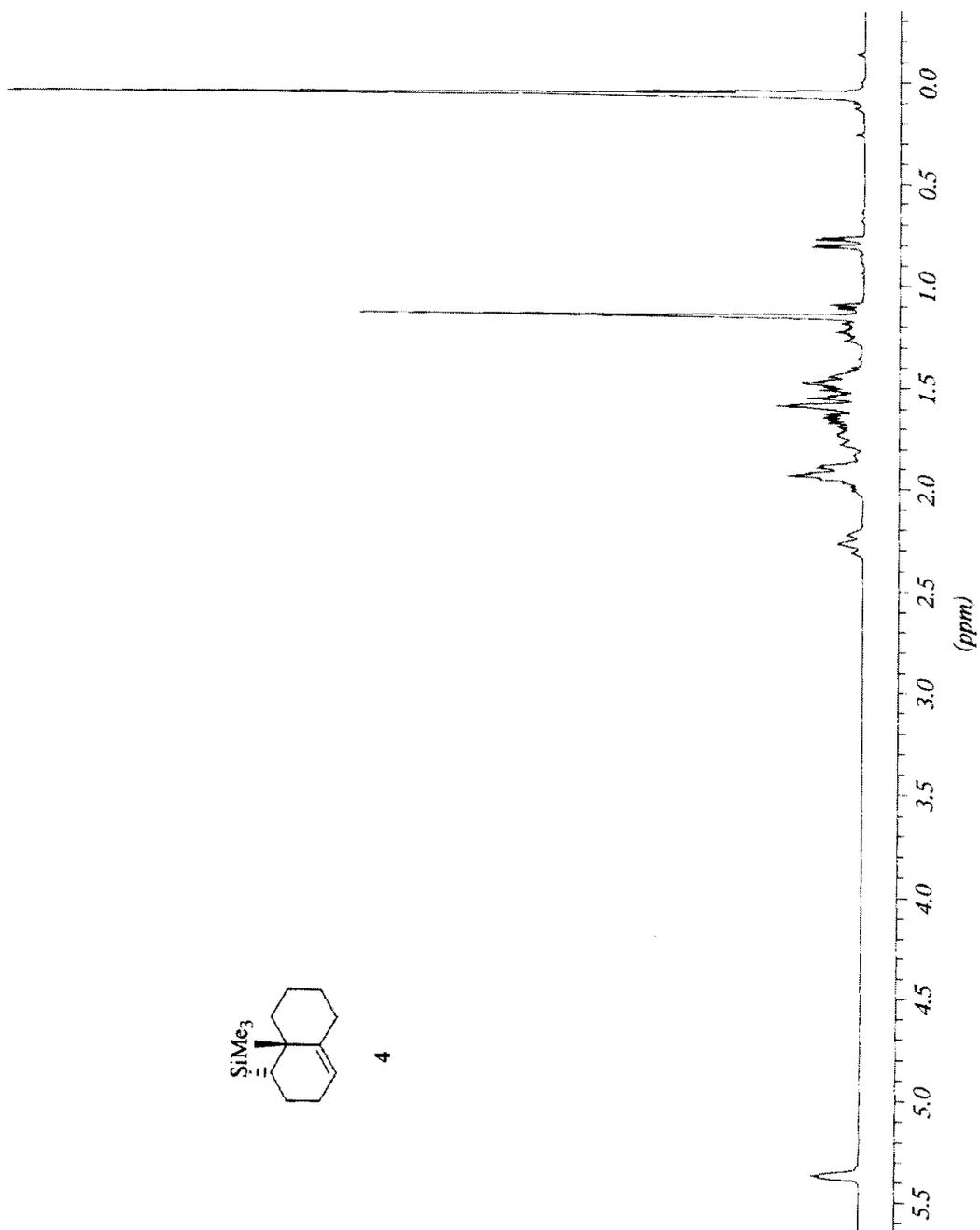
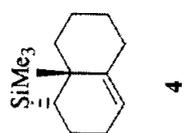


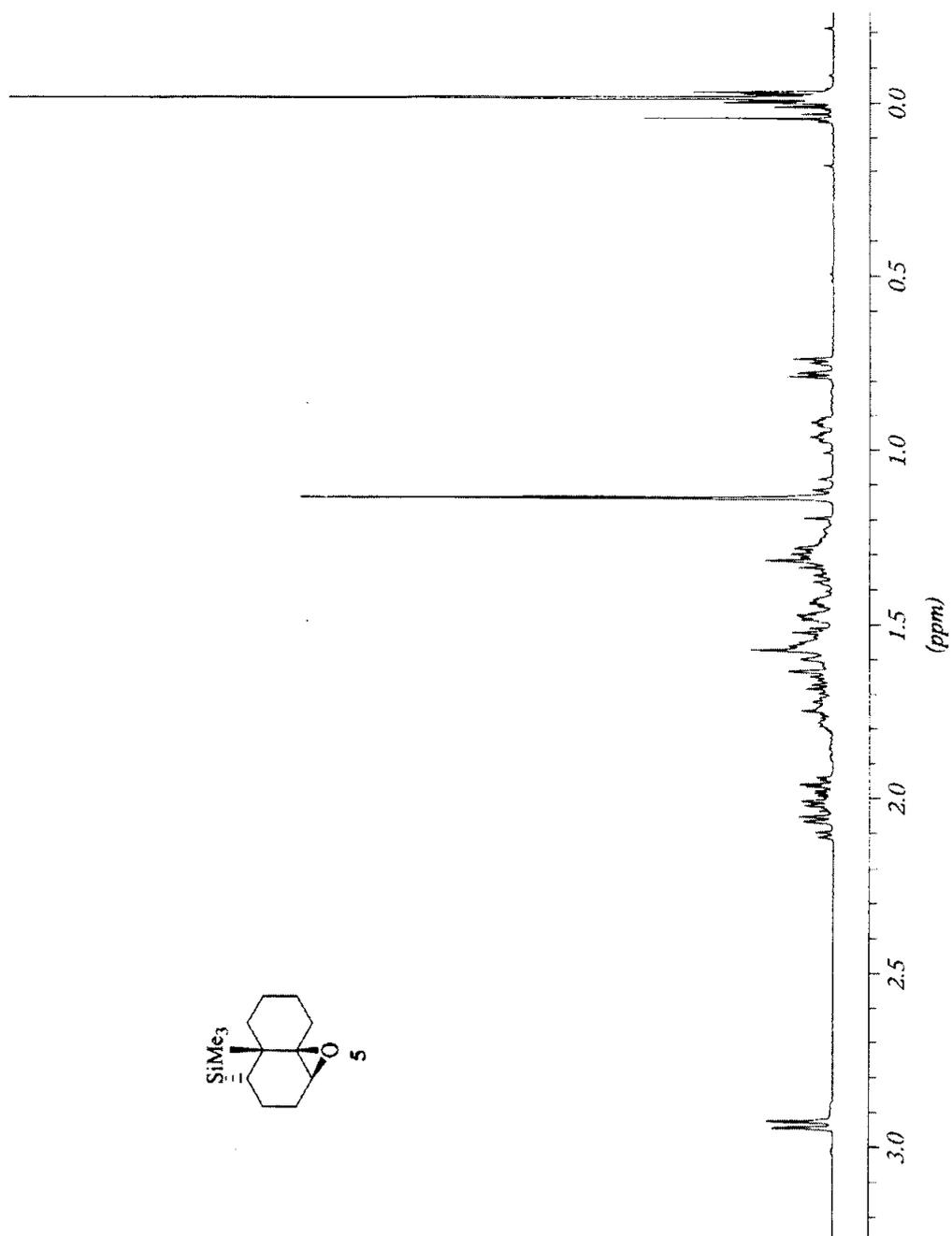
Anexo.



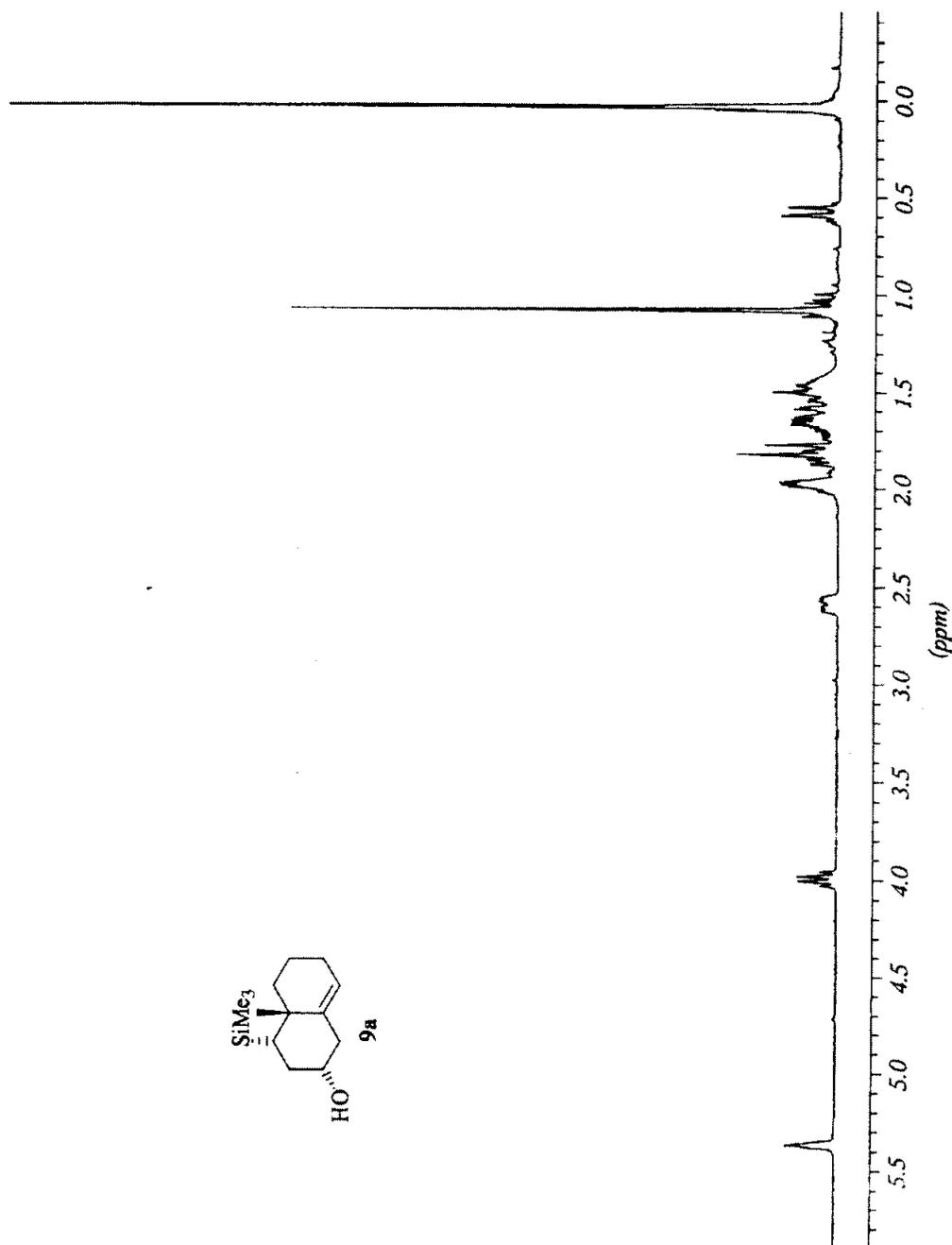
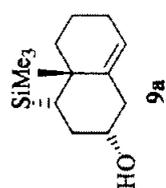


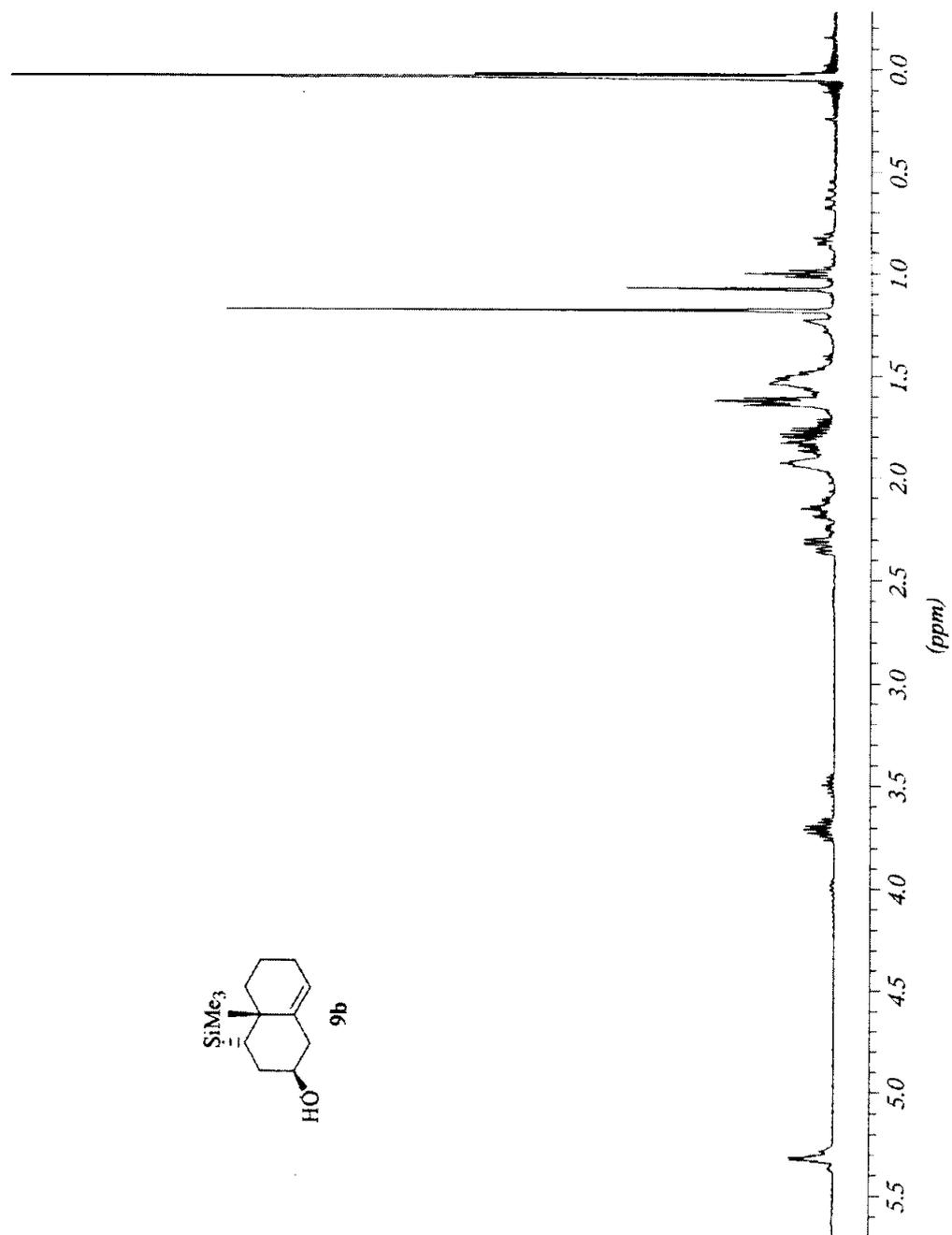
Anexo.

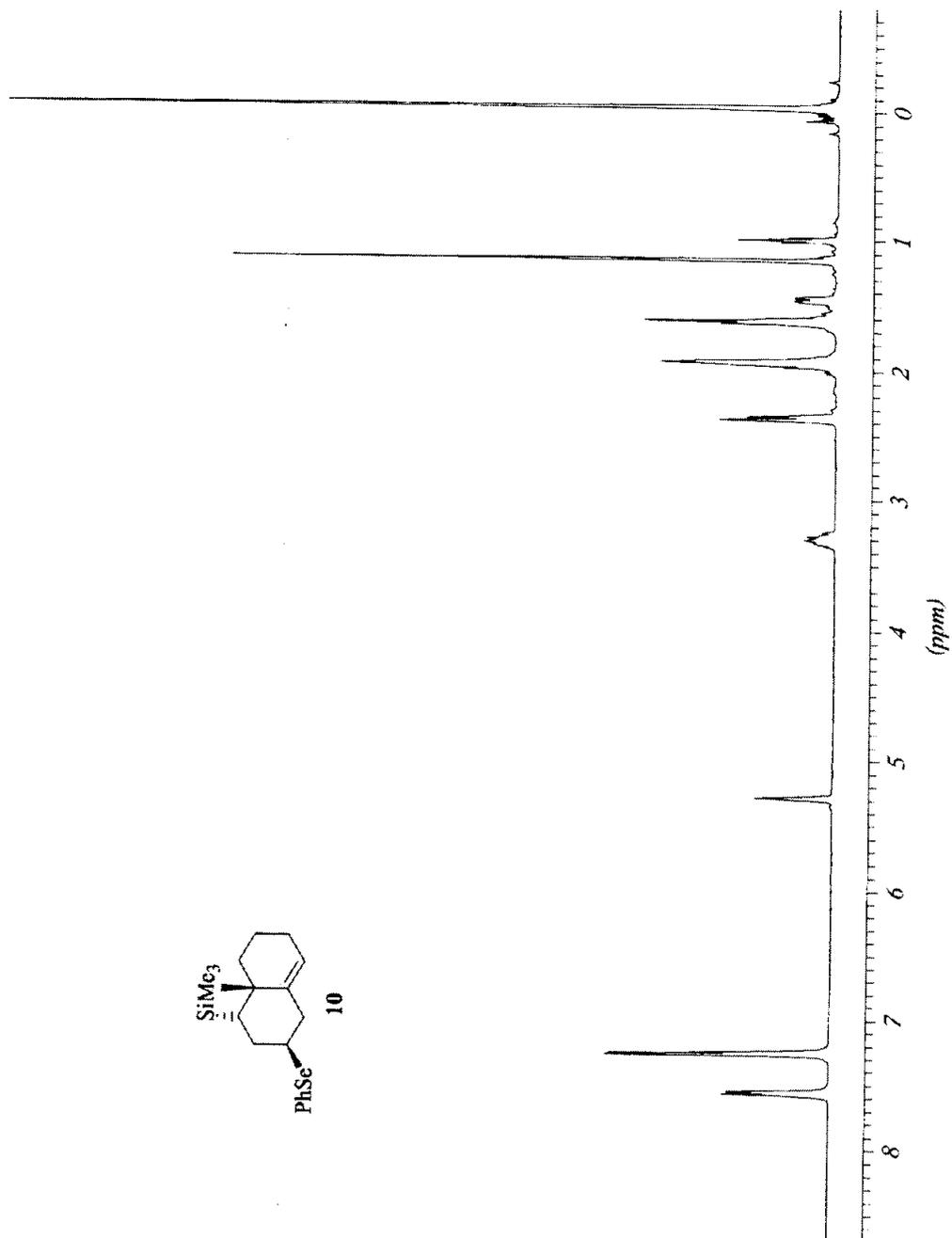
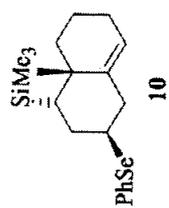


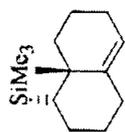
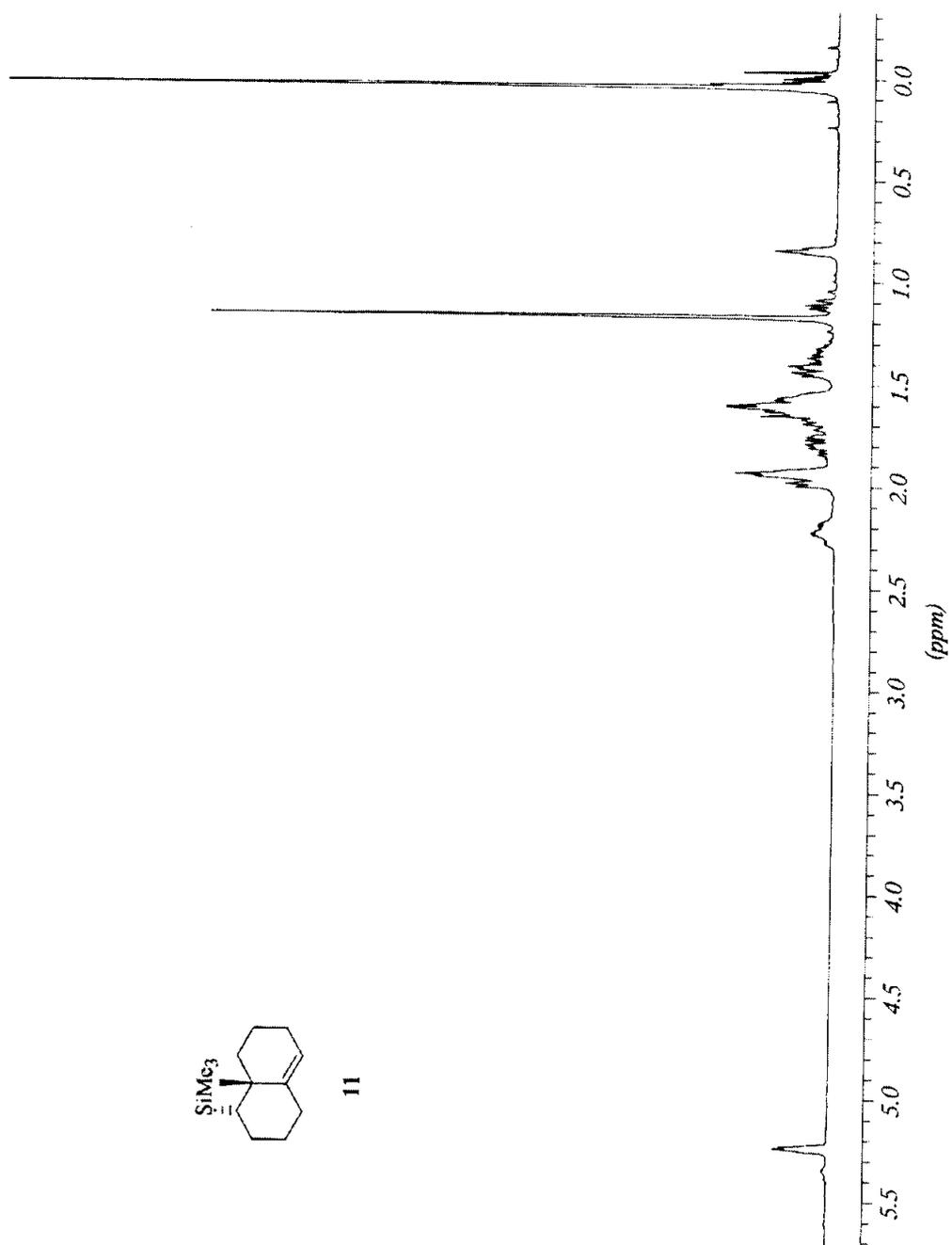


Anexo.



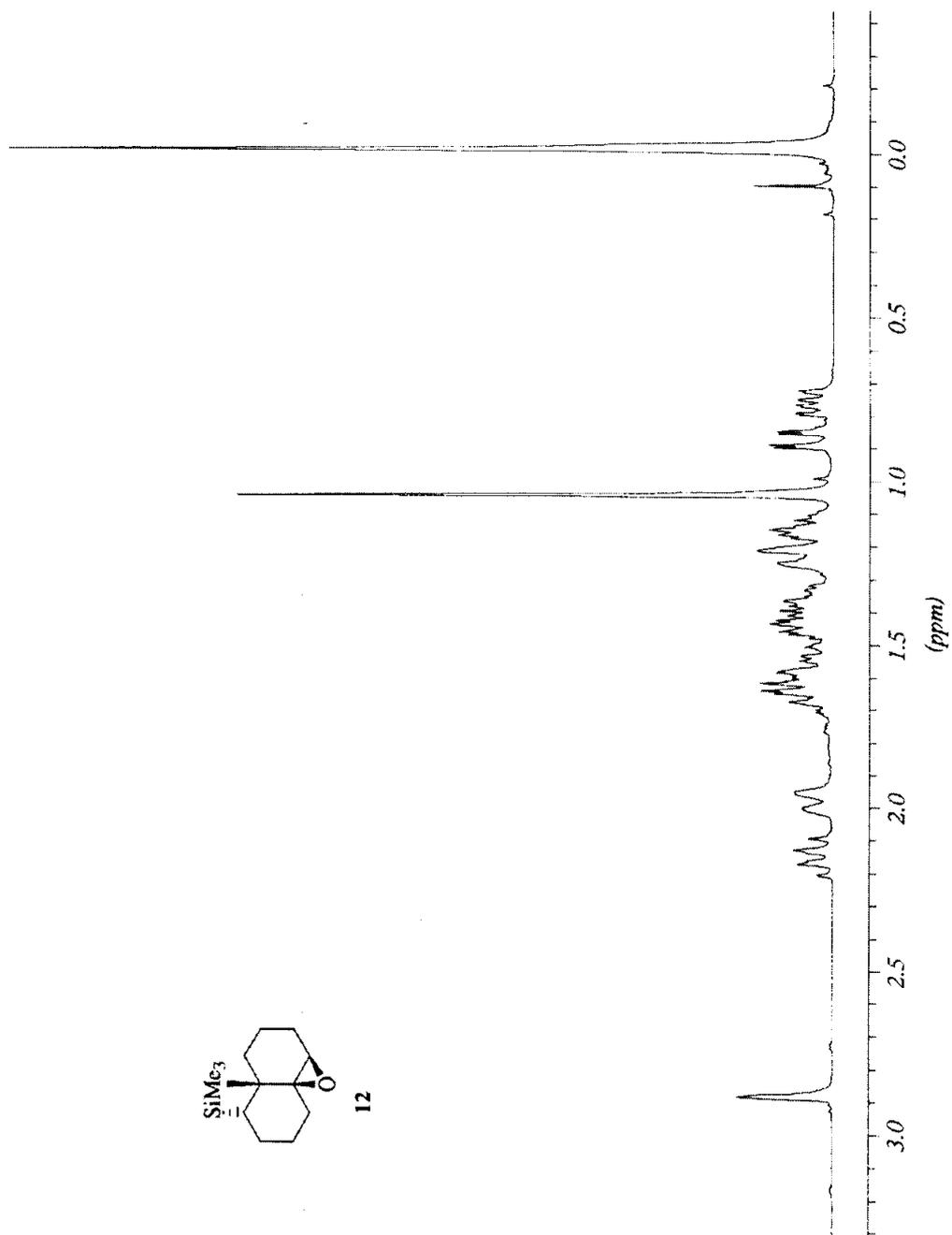
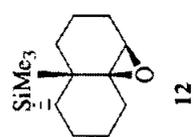


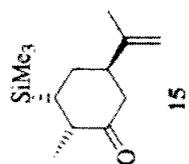
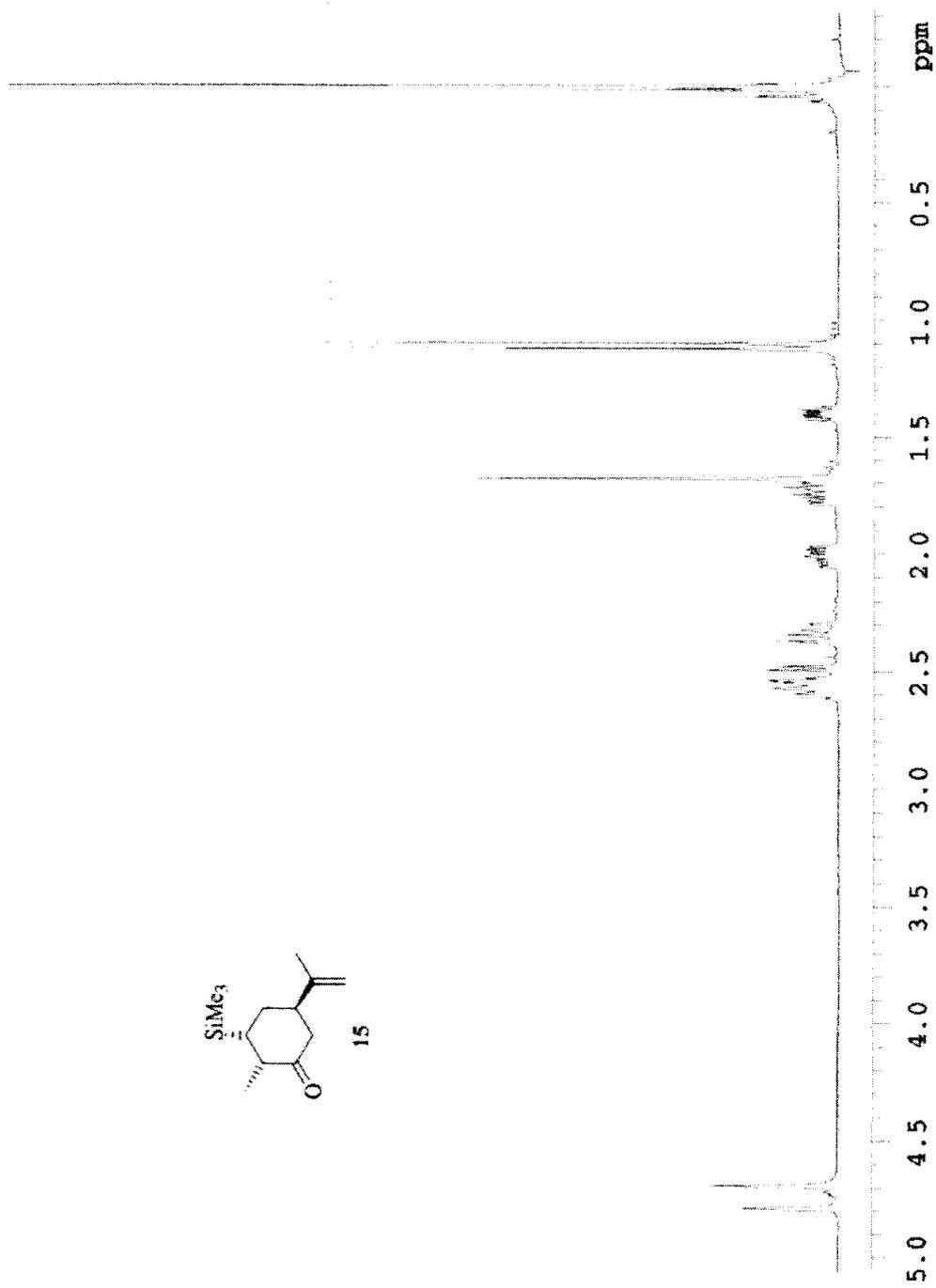


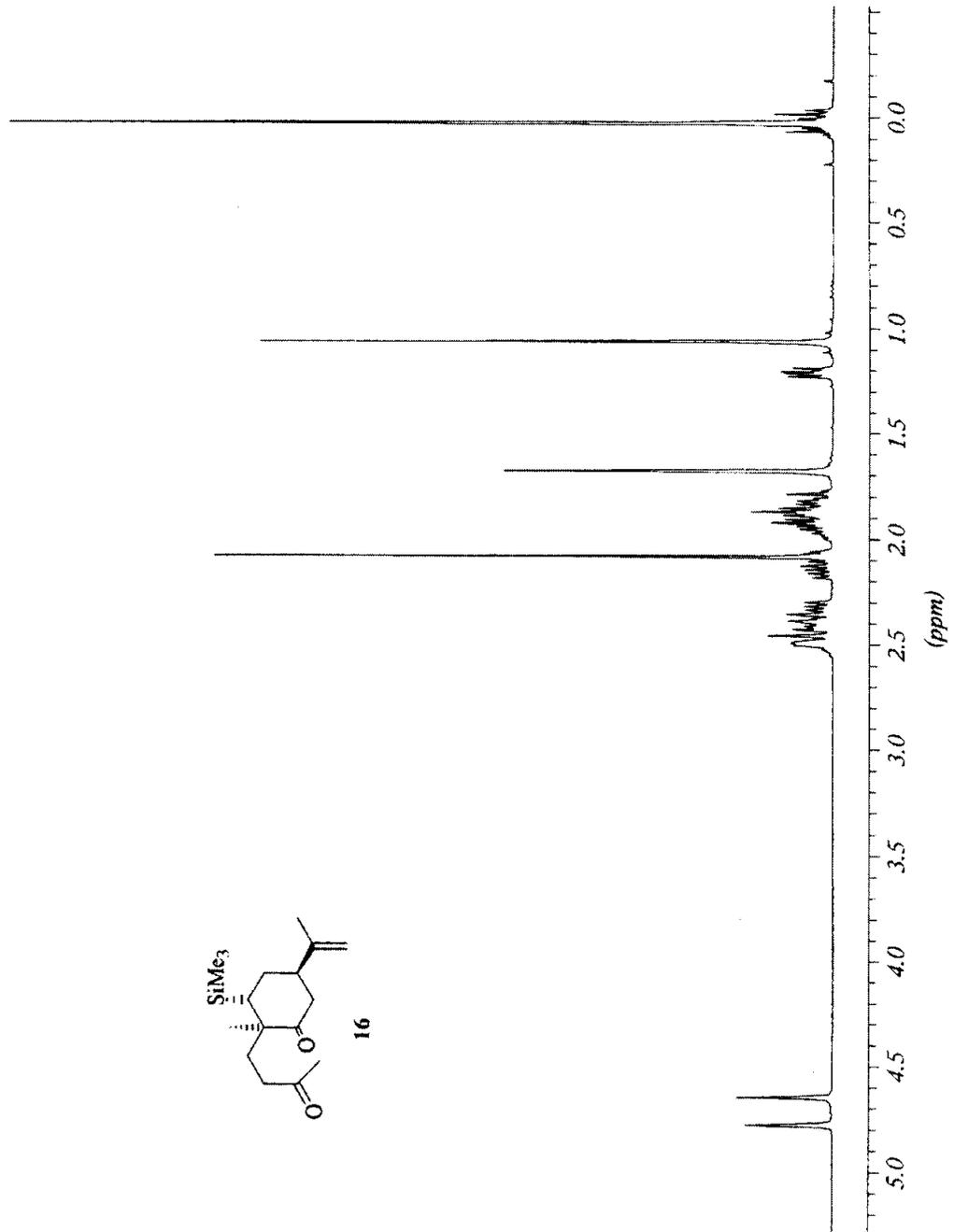


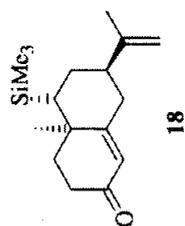
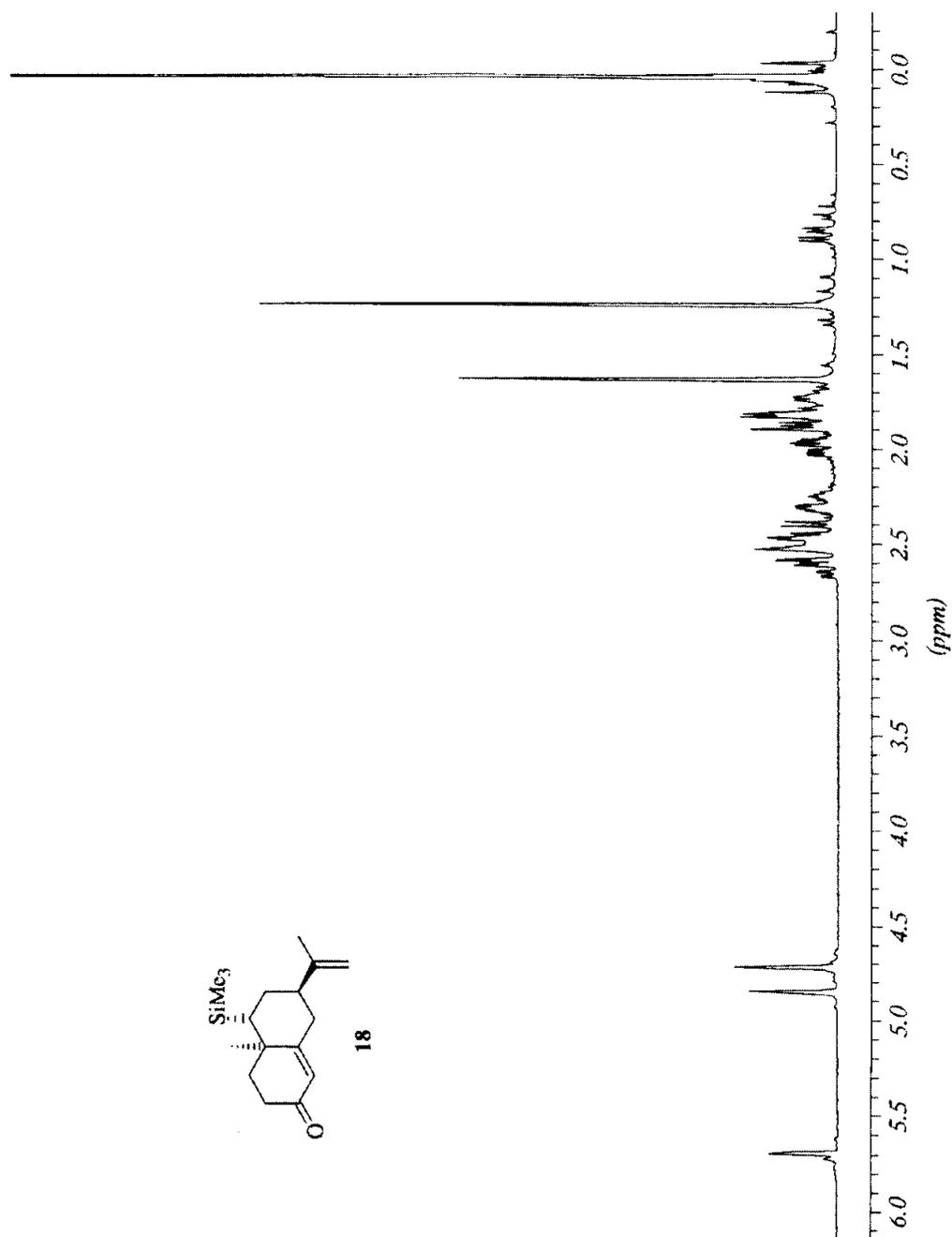
11

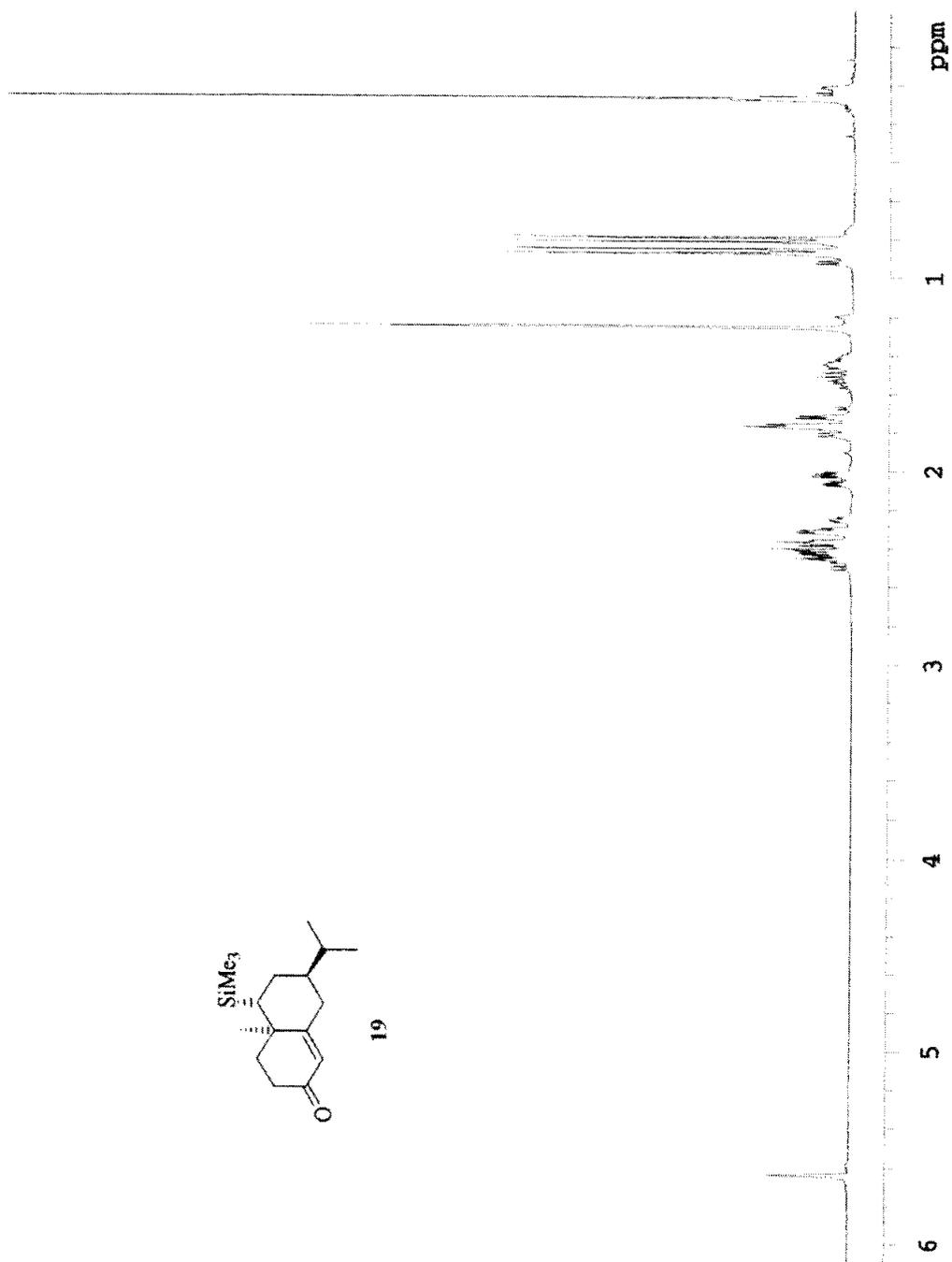
Anexo.

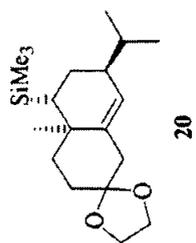
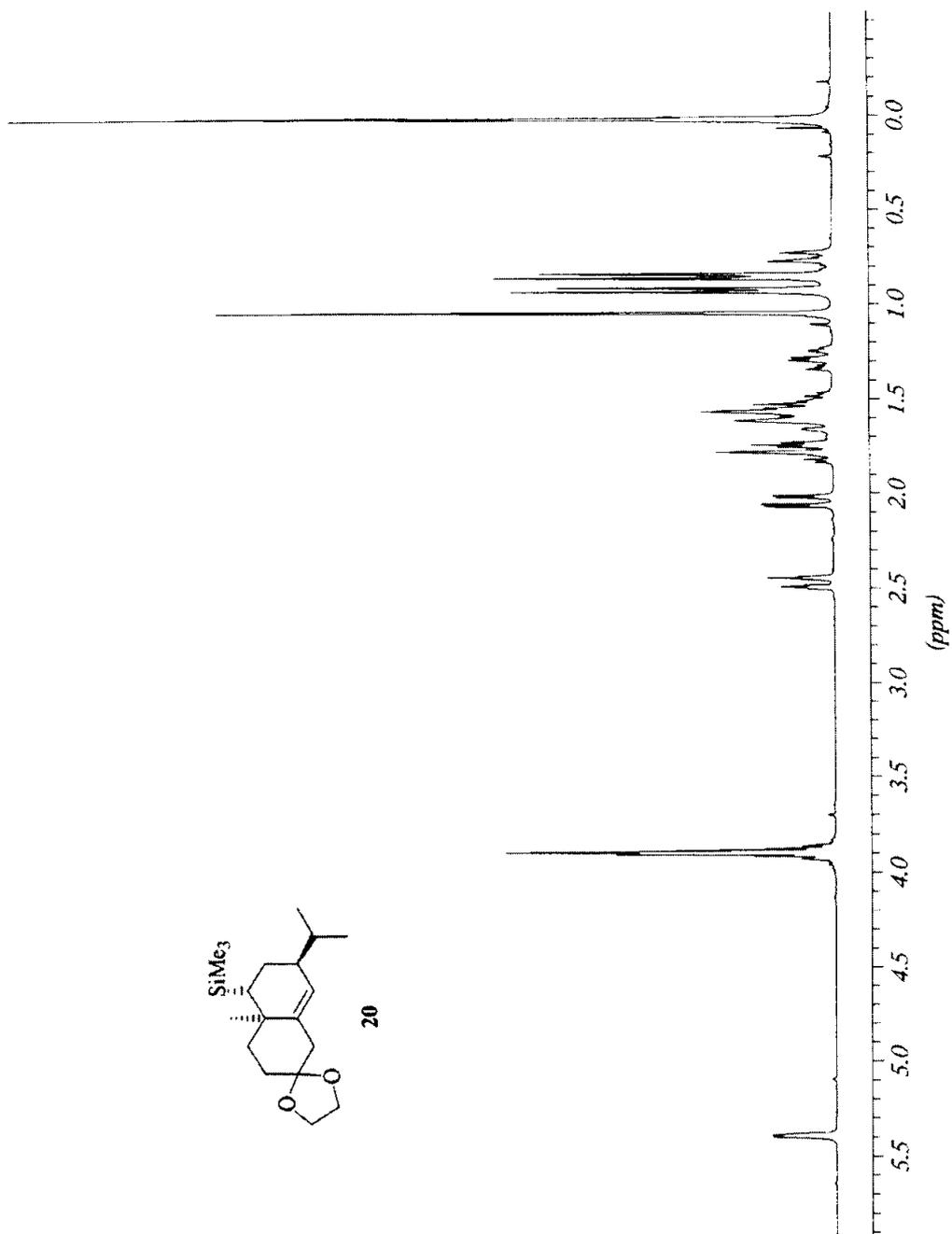


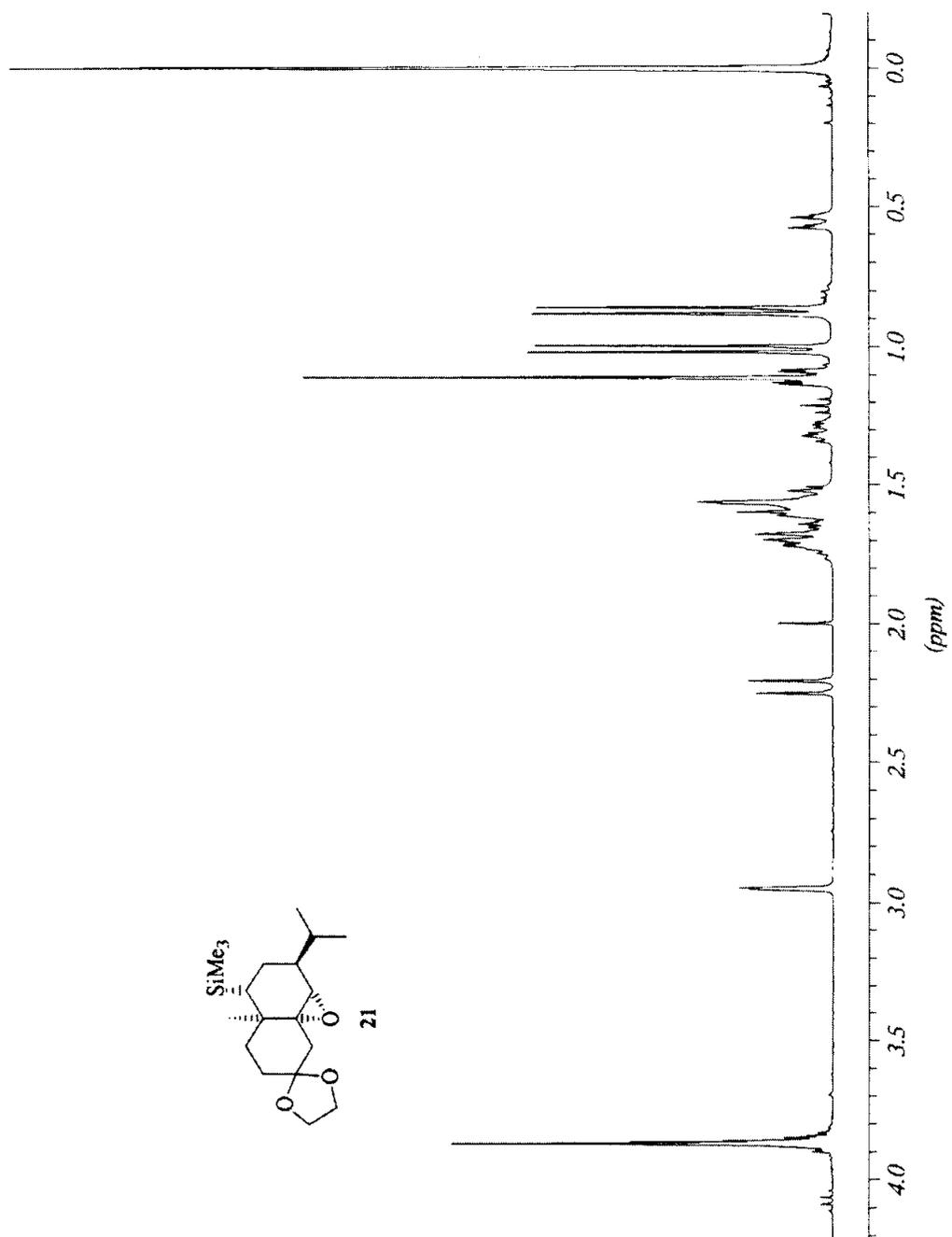


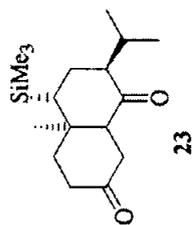
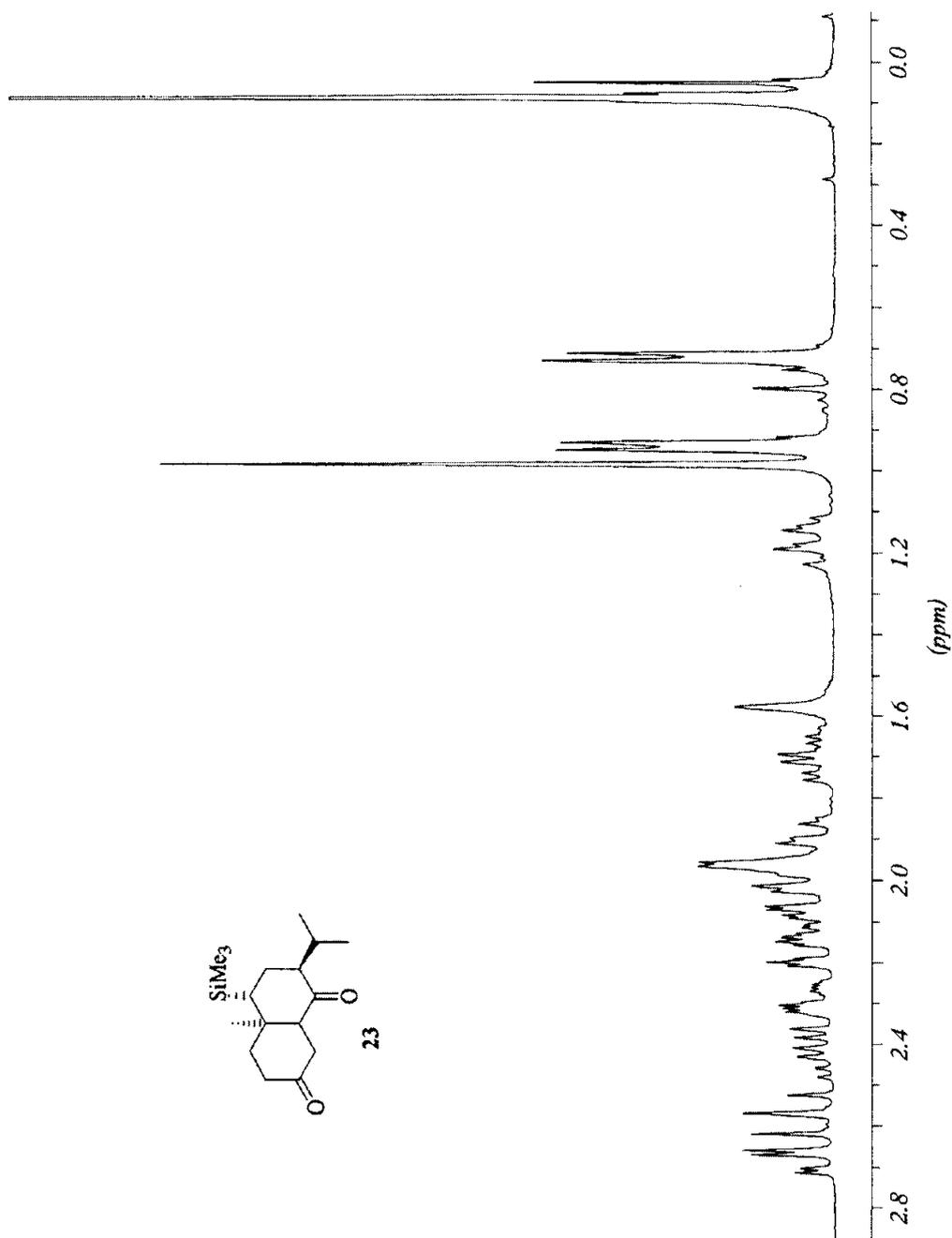




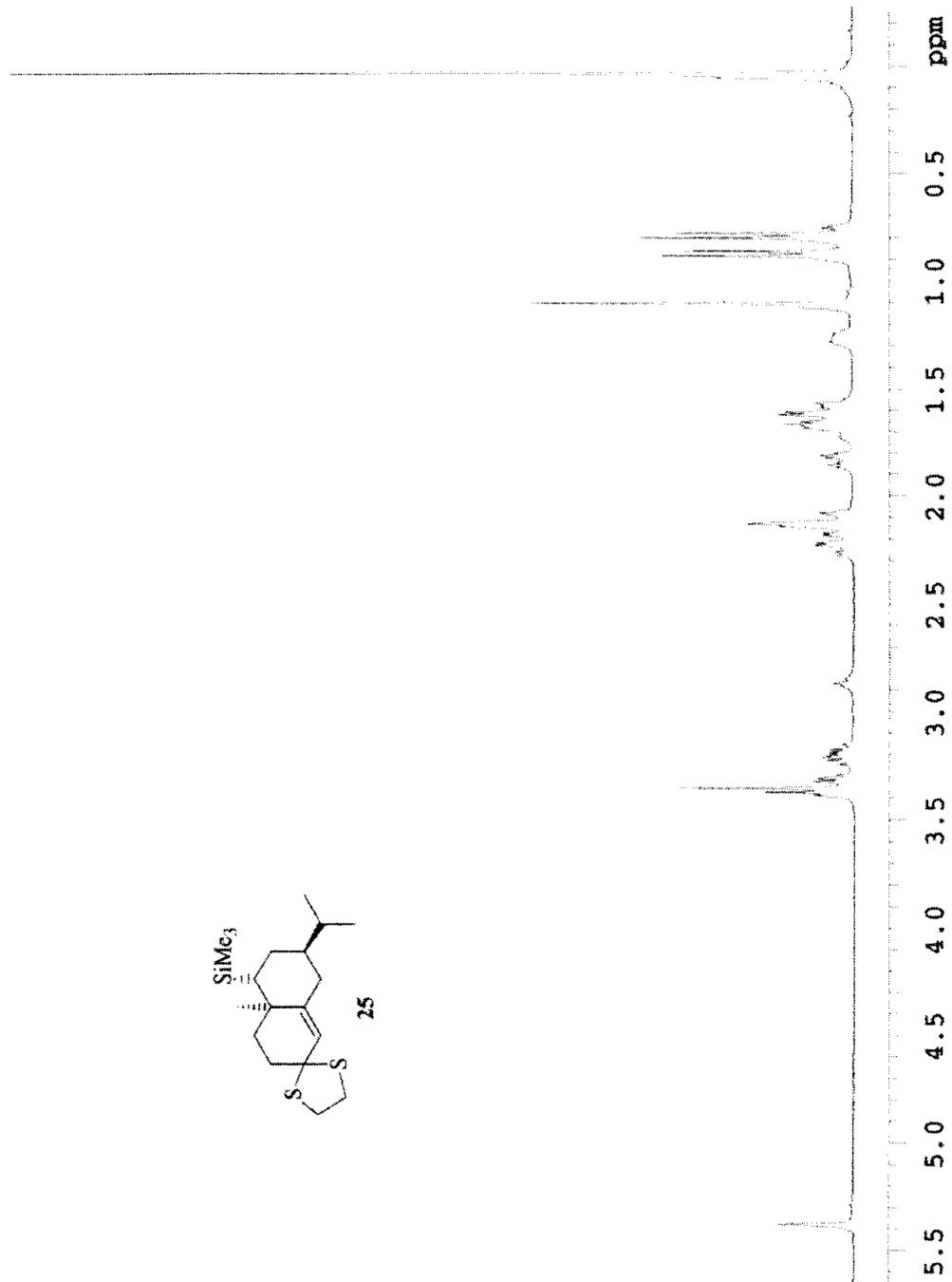


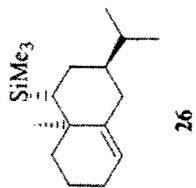
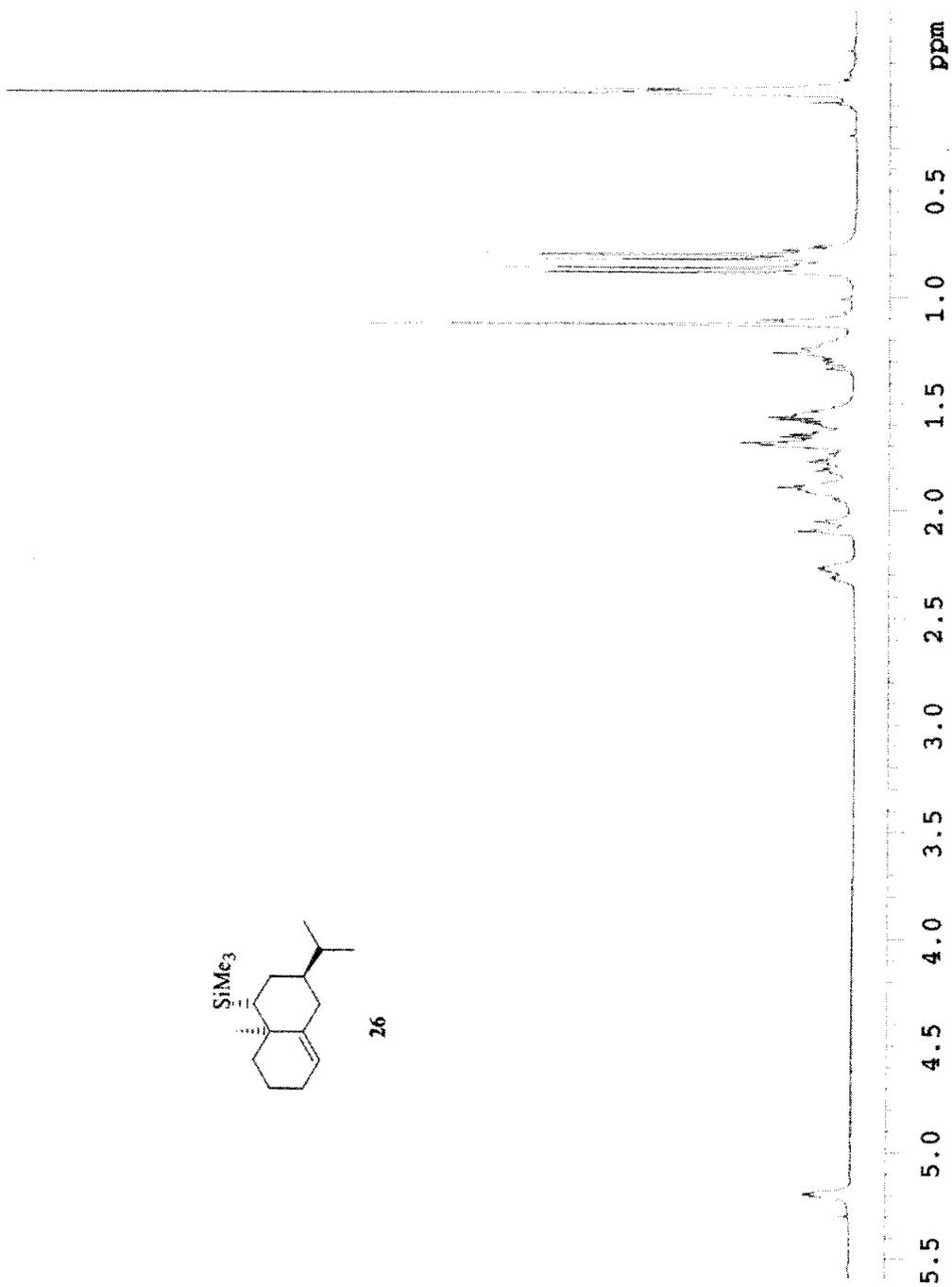




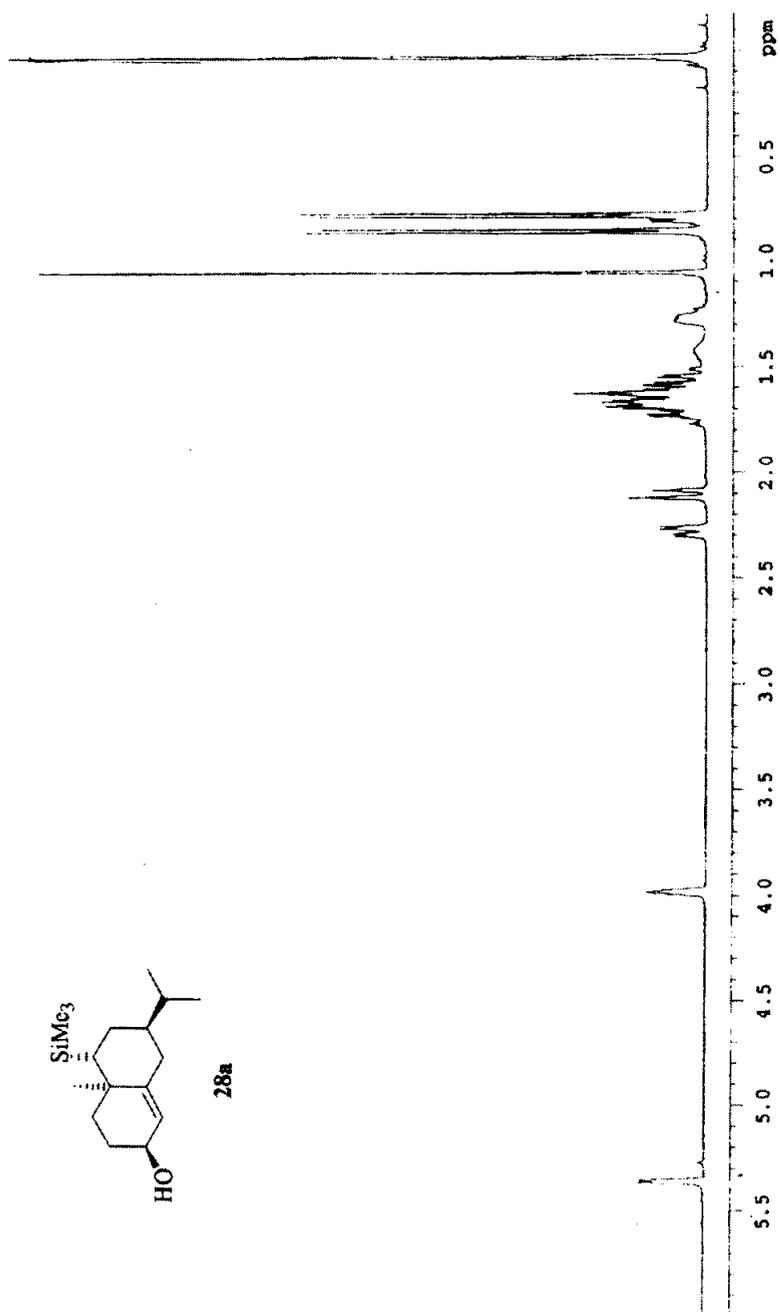


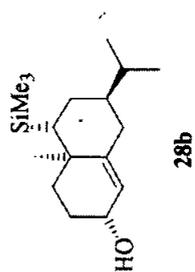
Anexo.



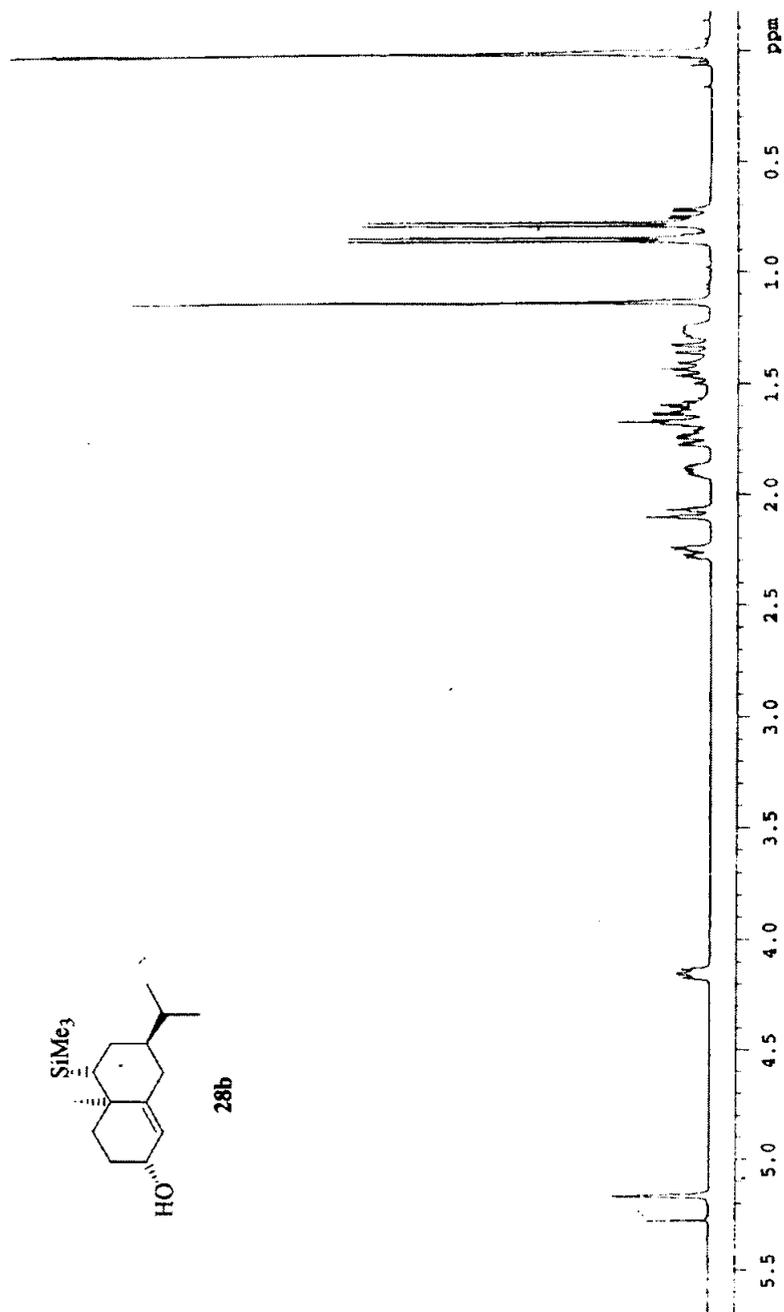


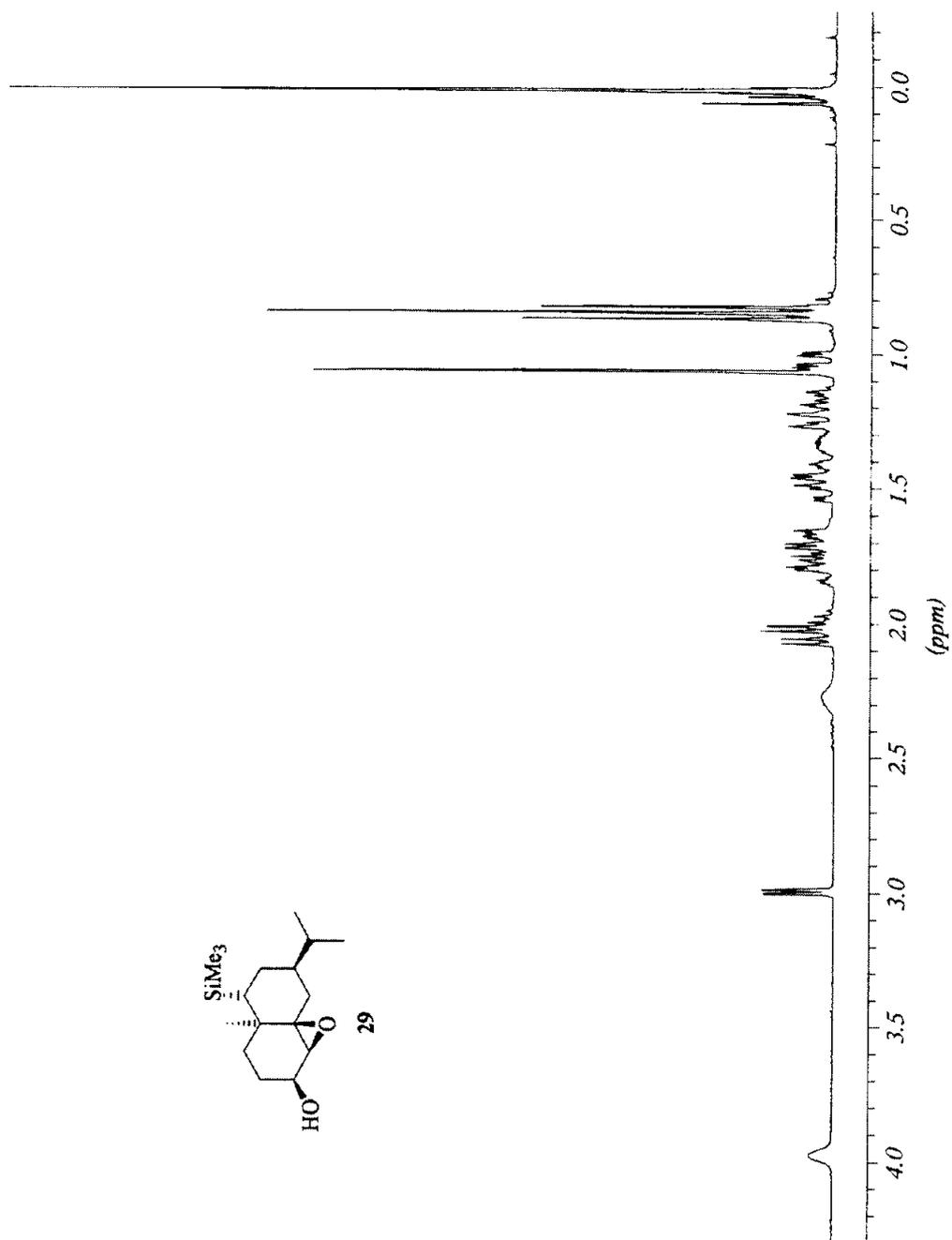






28b

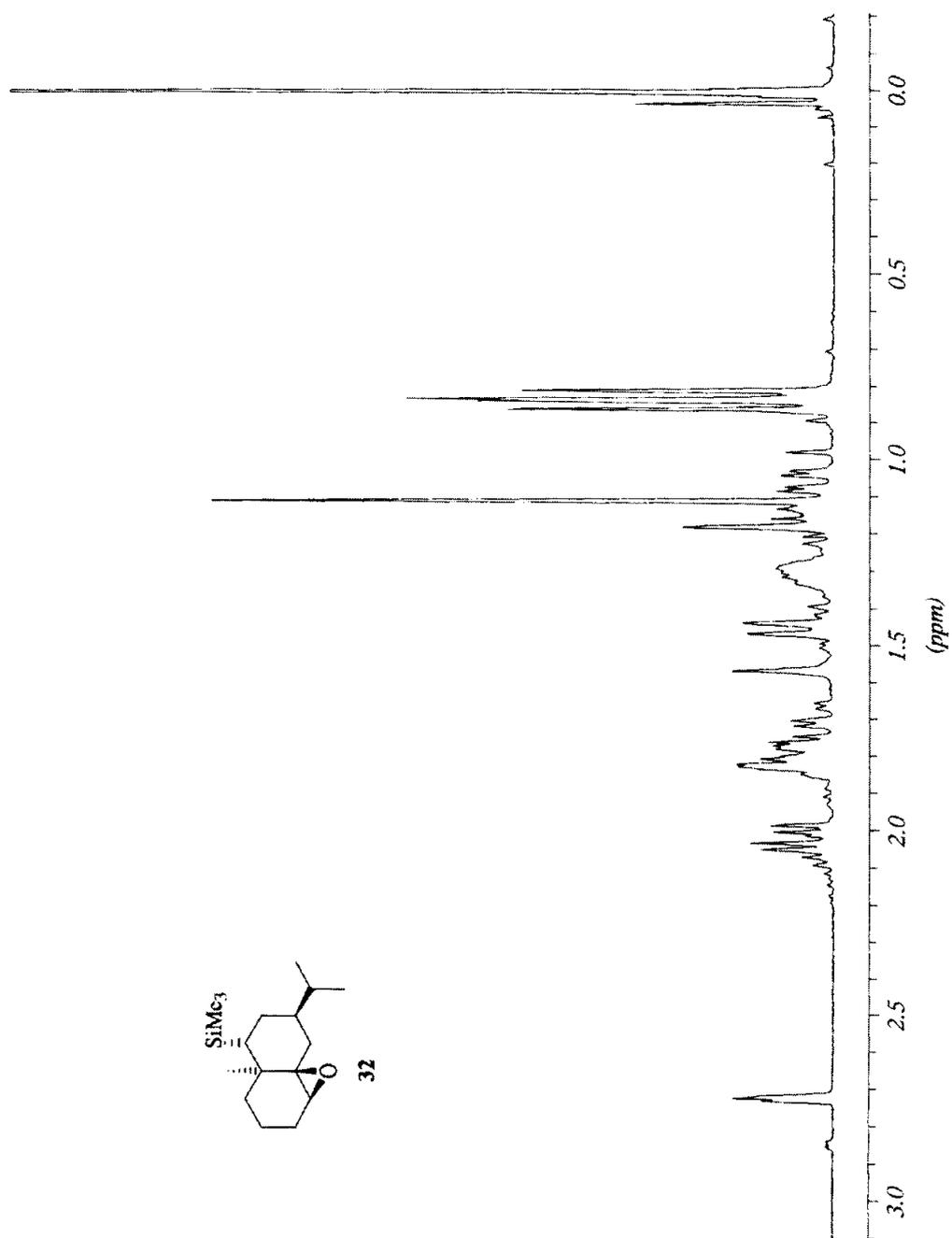
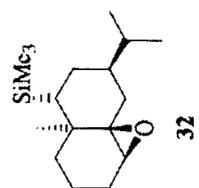




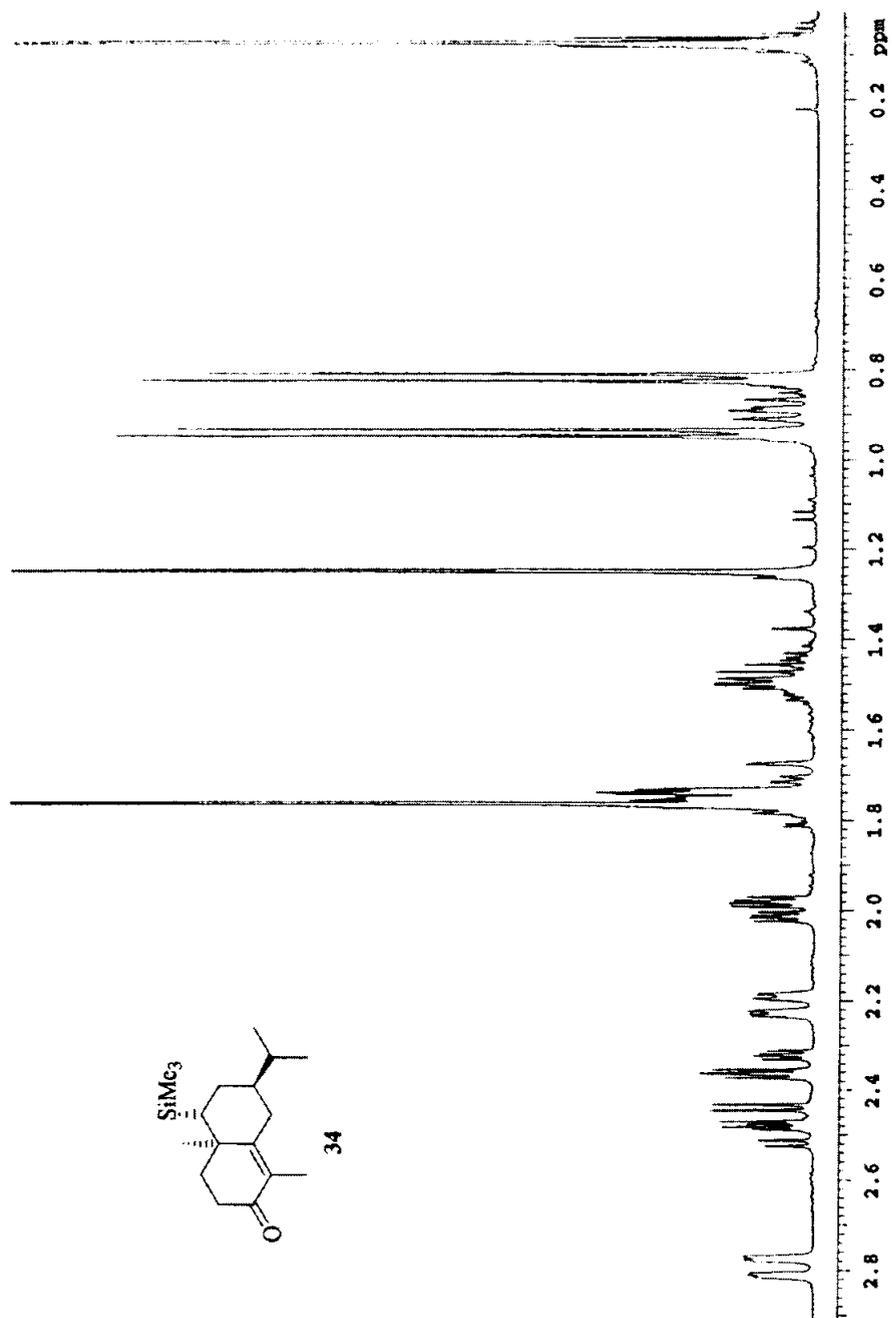


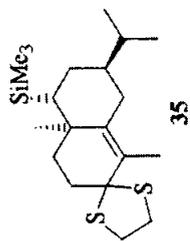
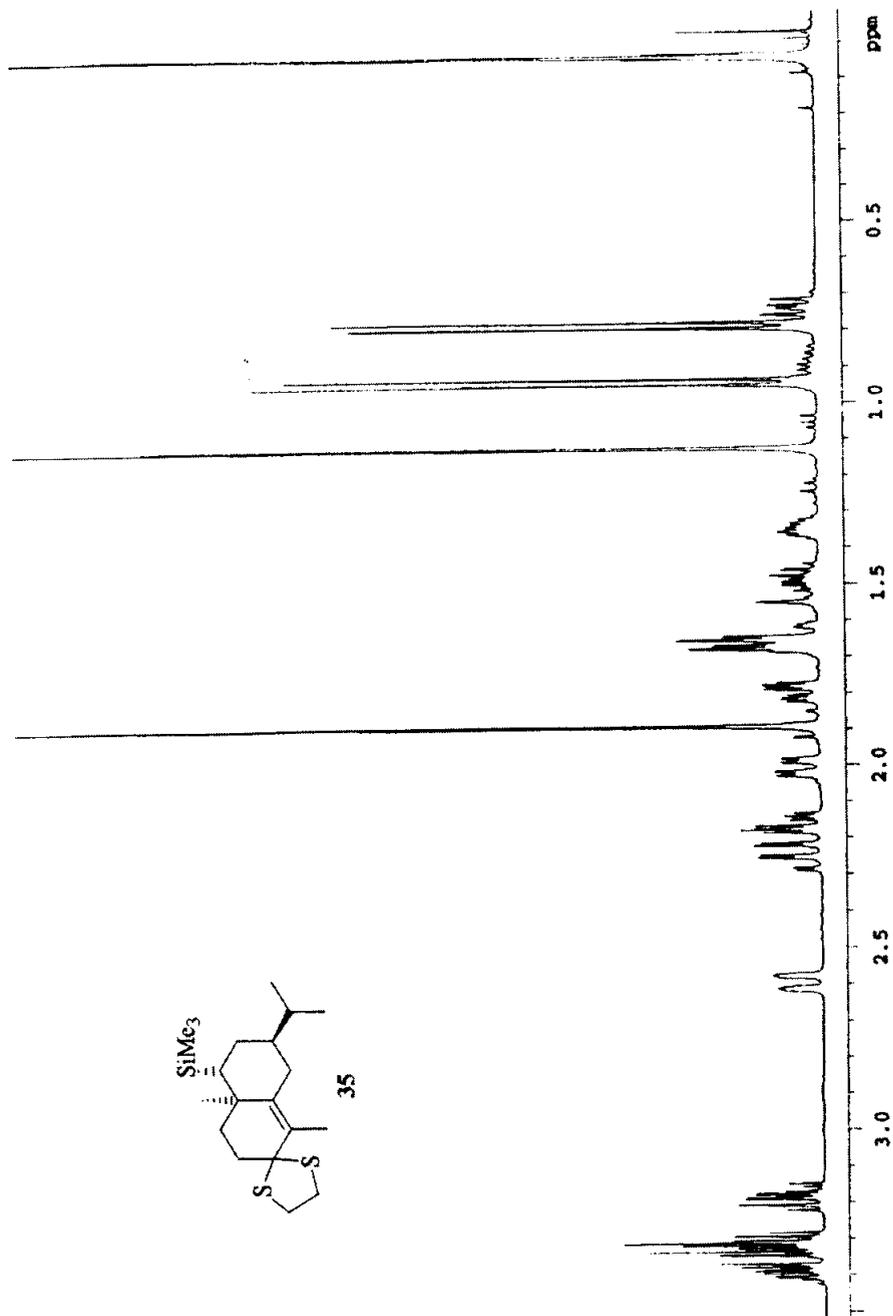


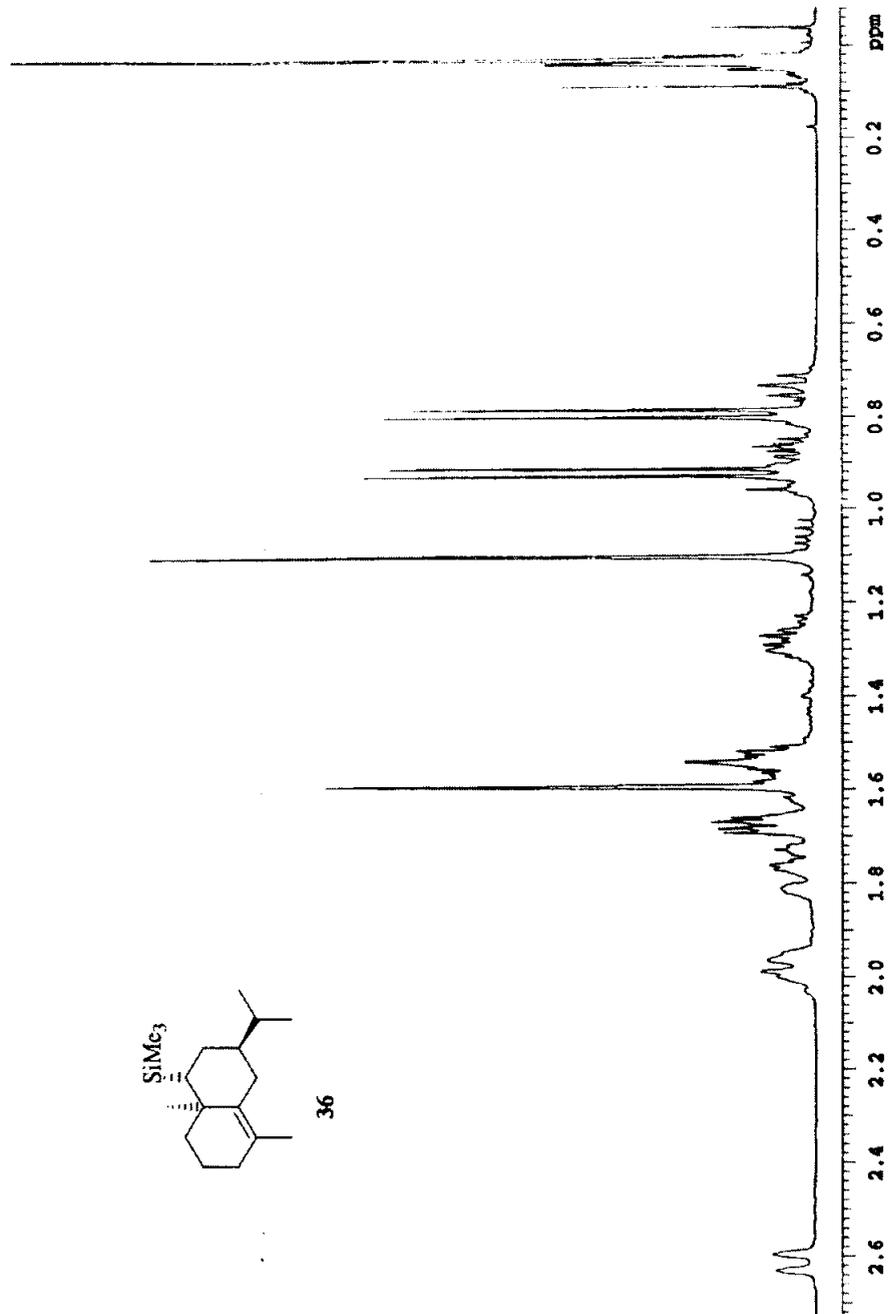
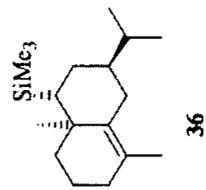
Anexo.





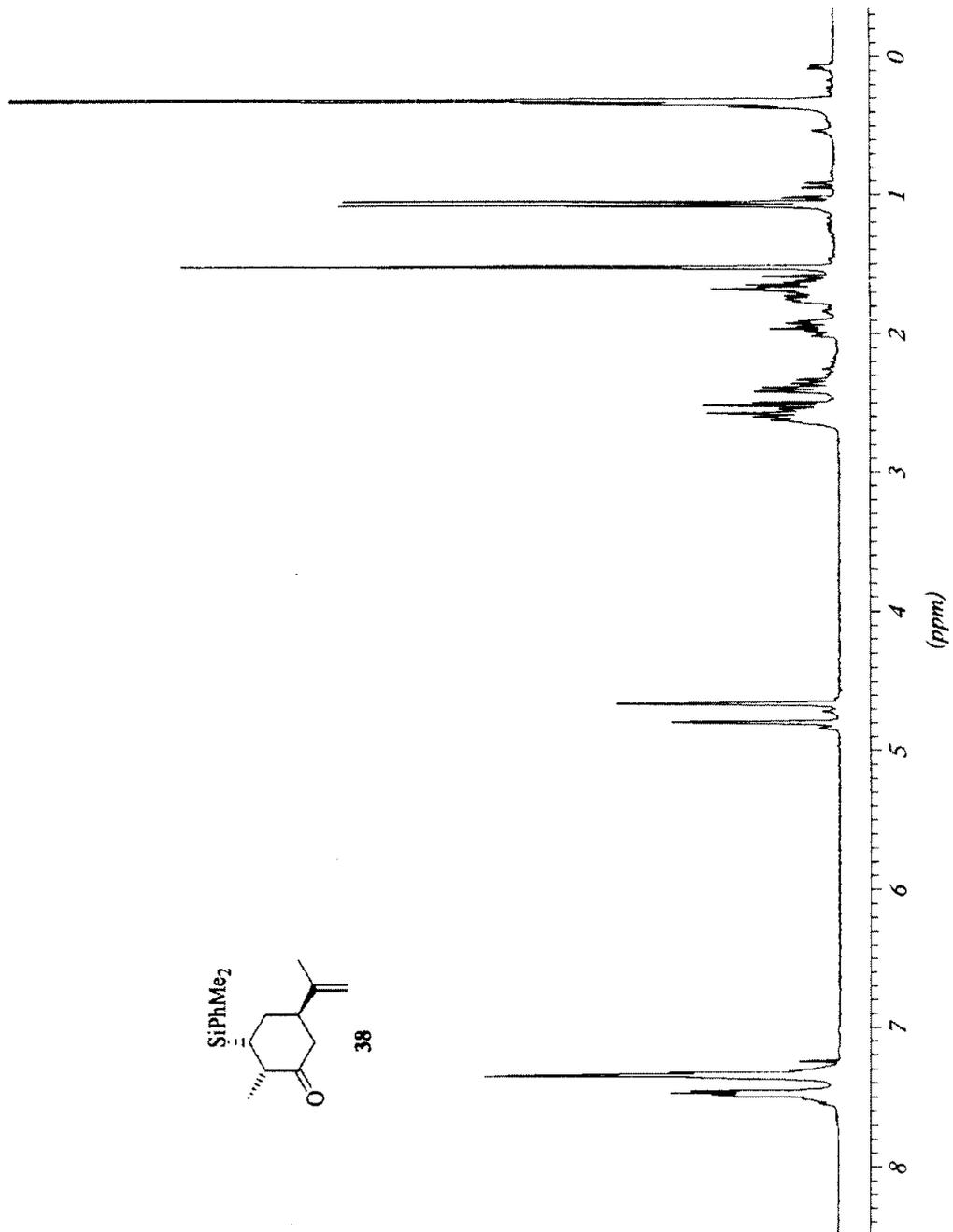
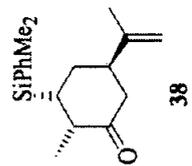


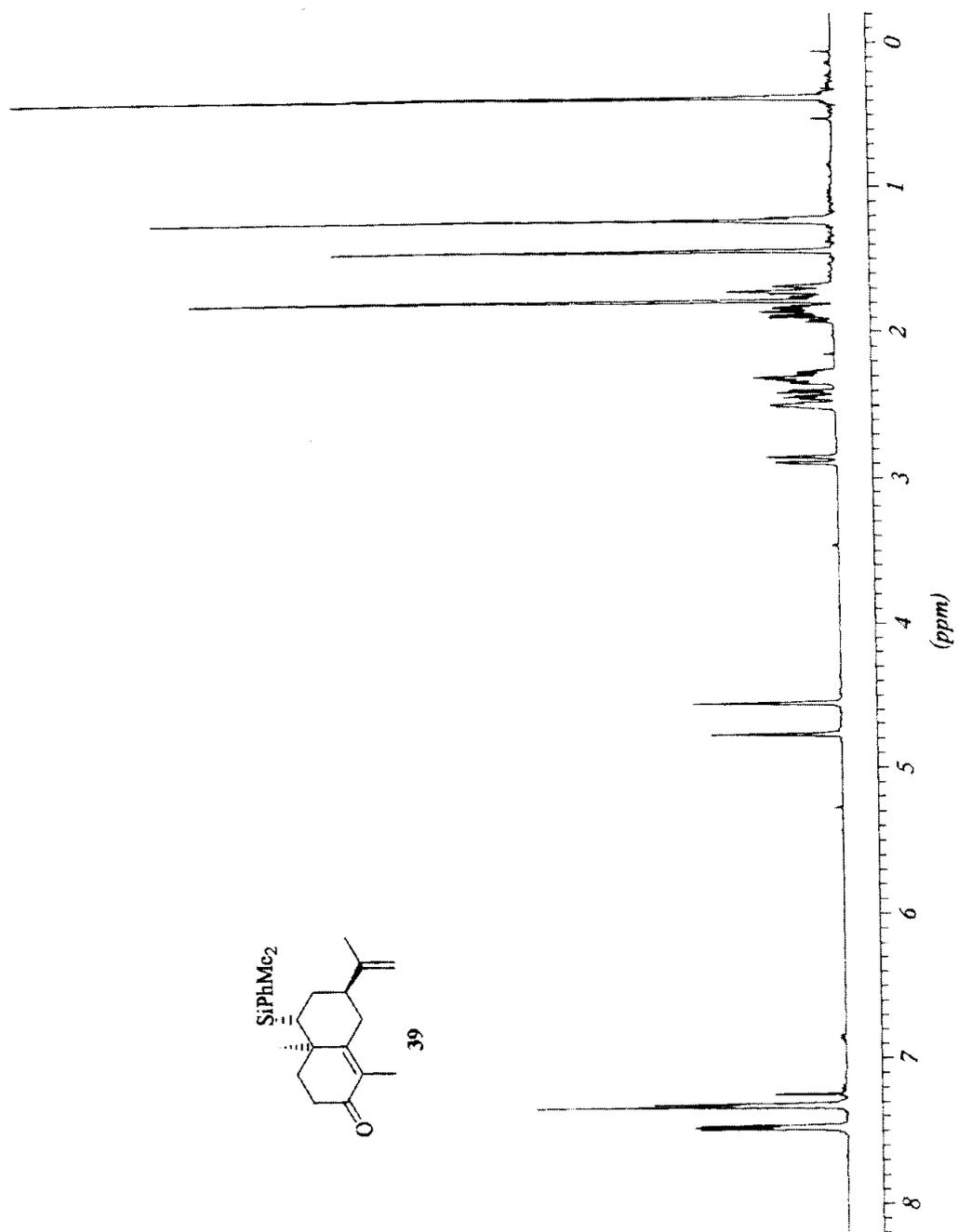


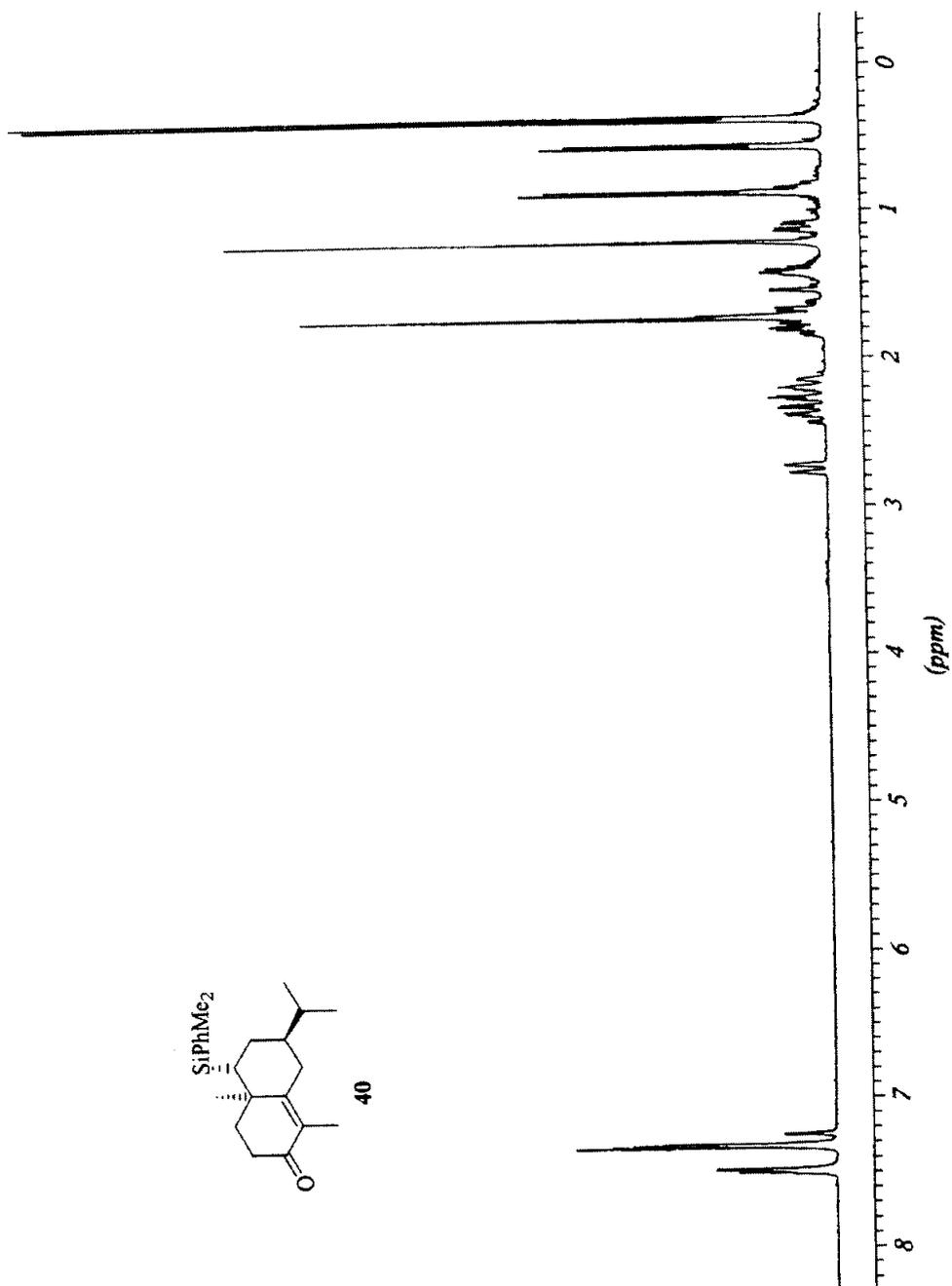
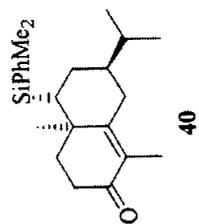


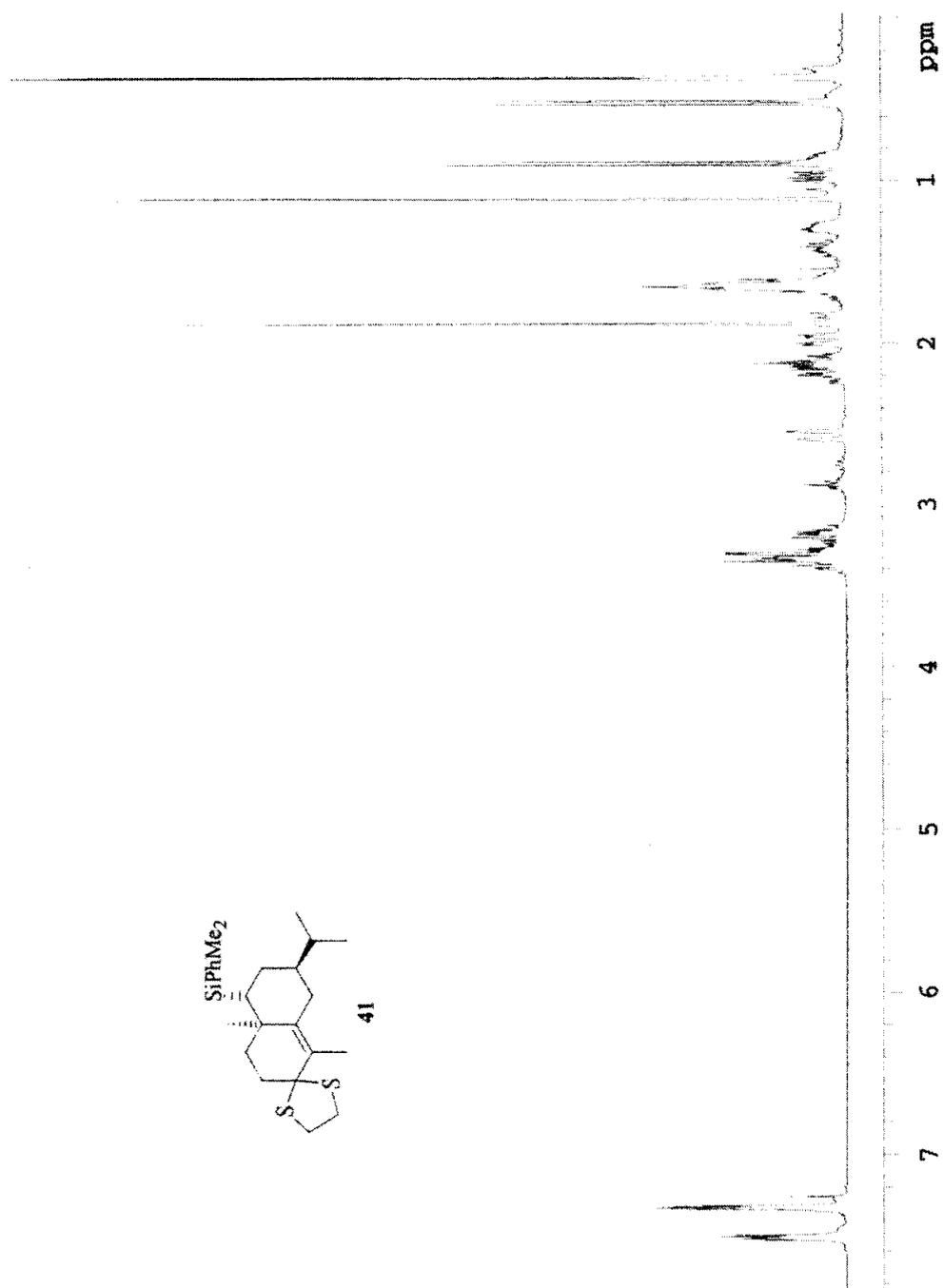


Anexo.

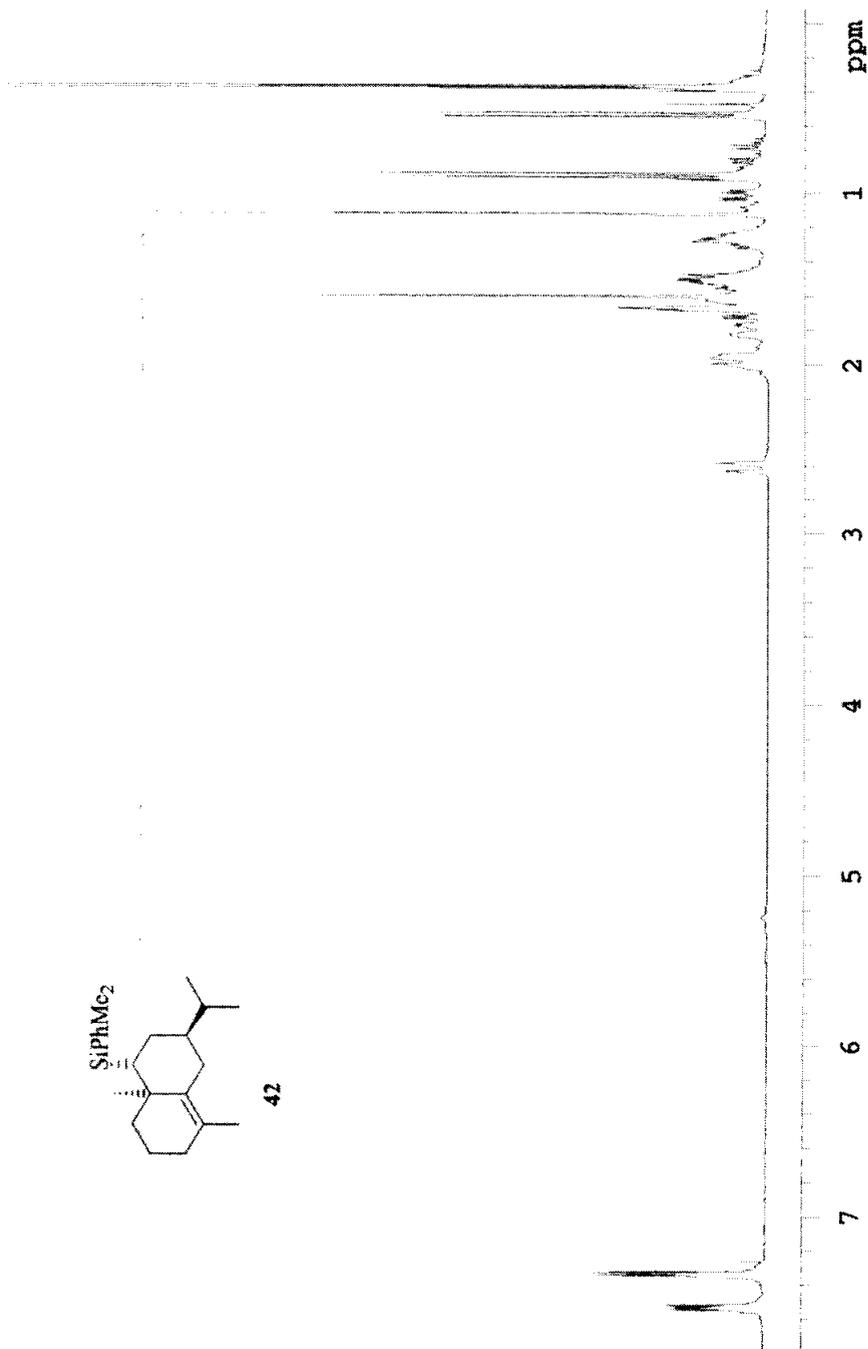
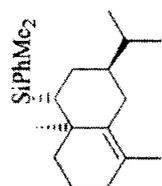


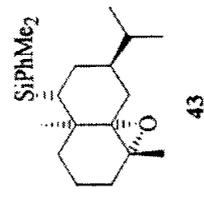
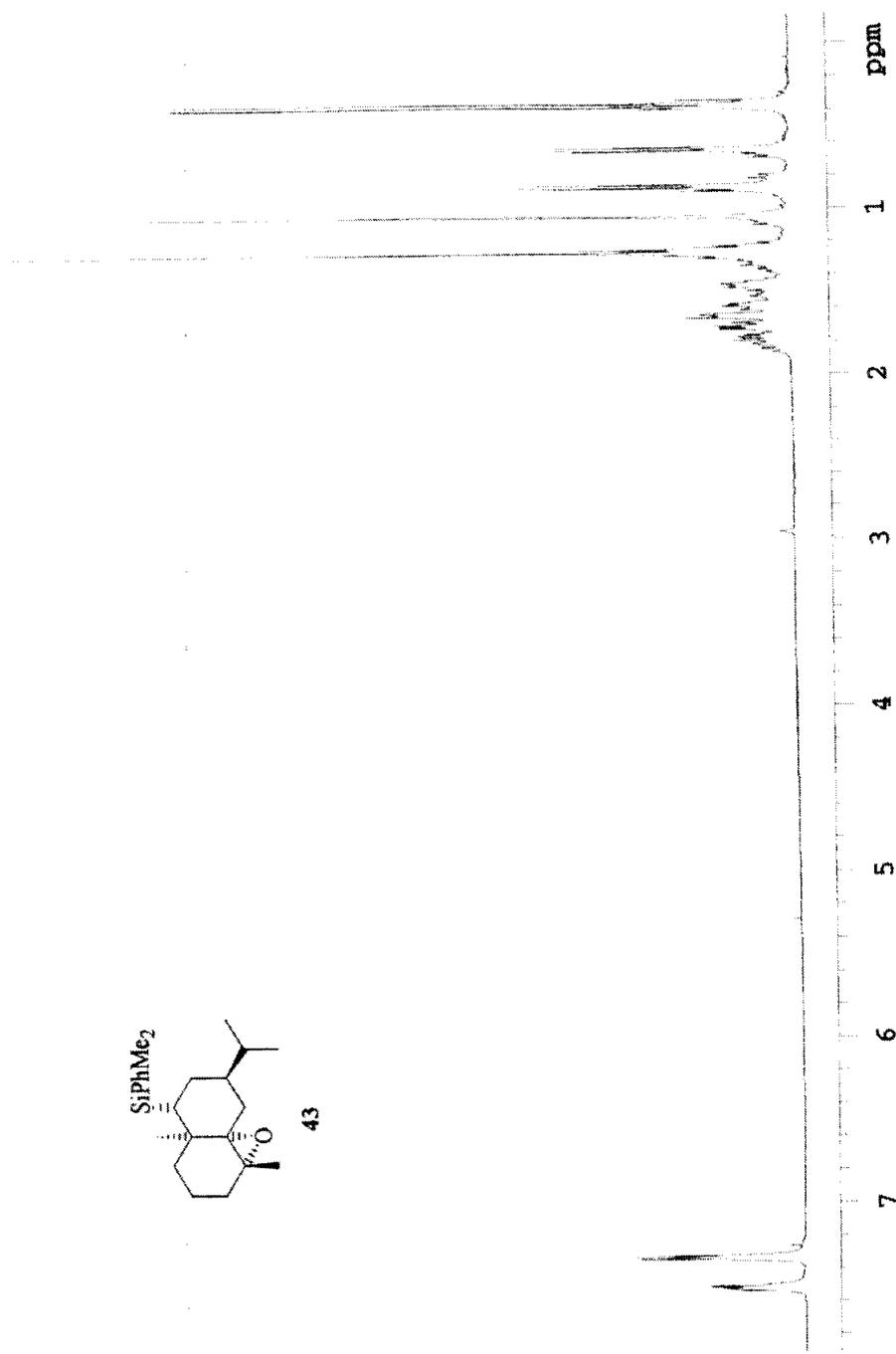


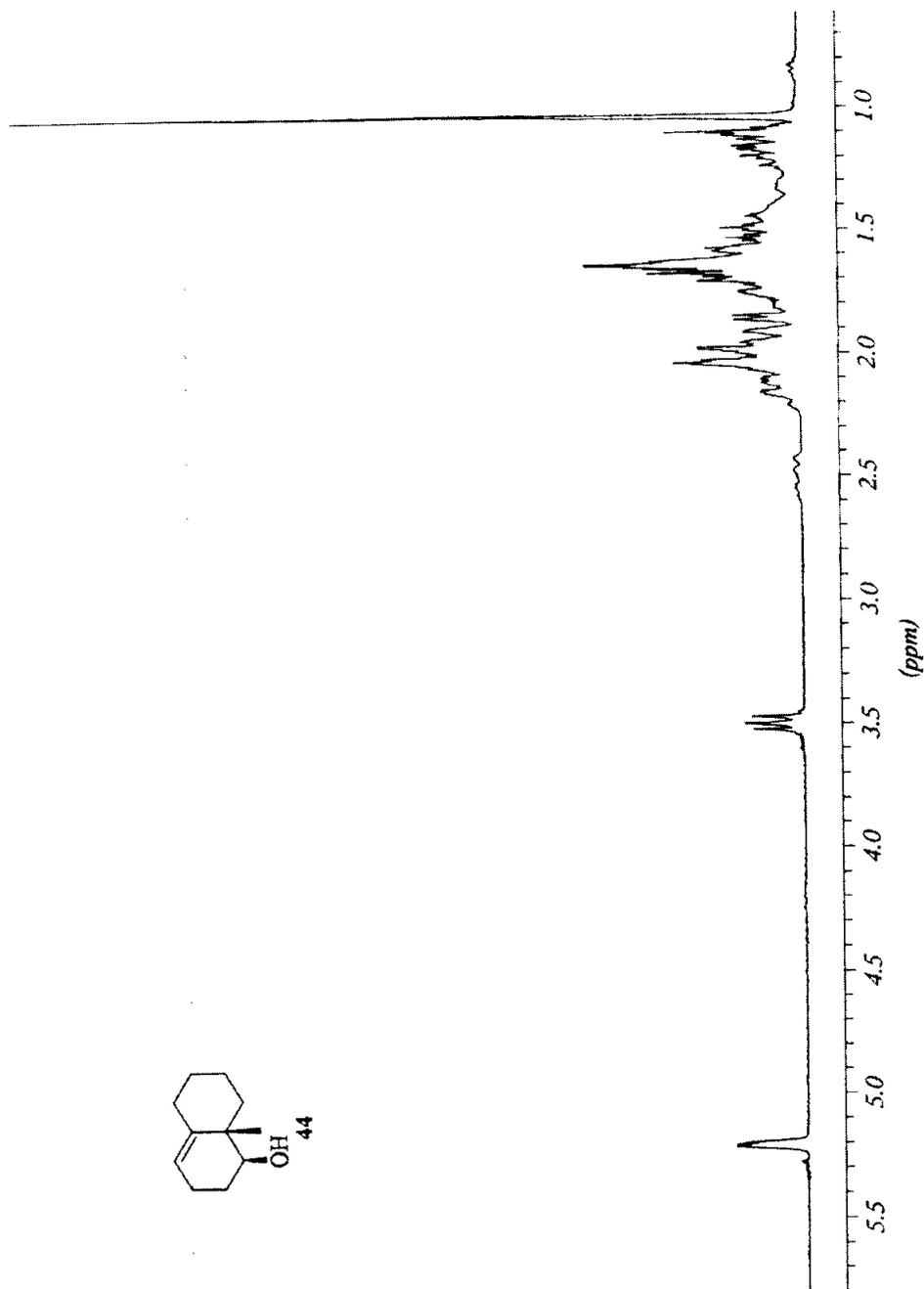
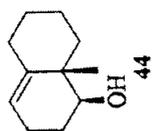


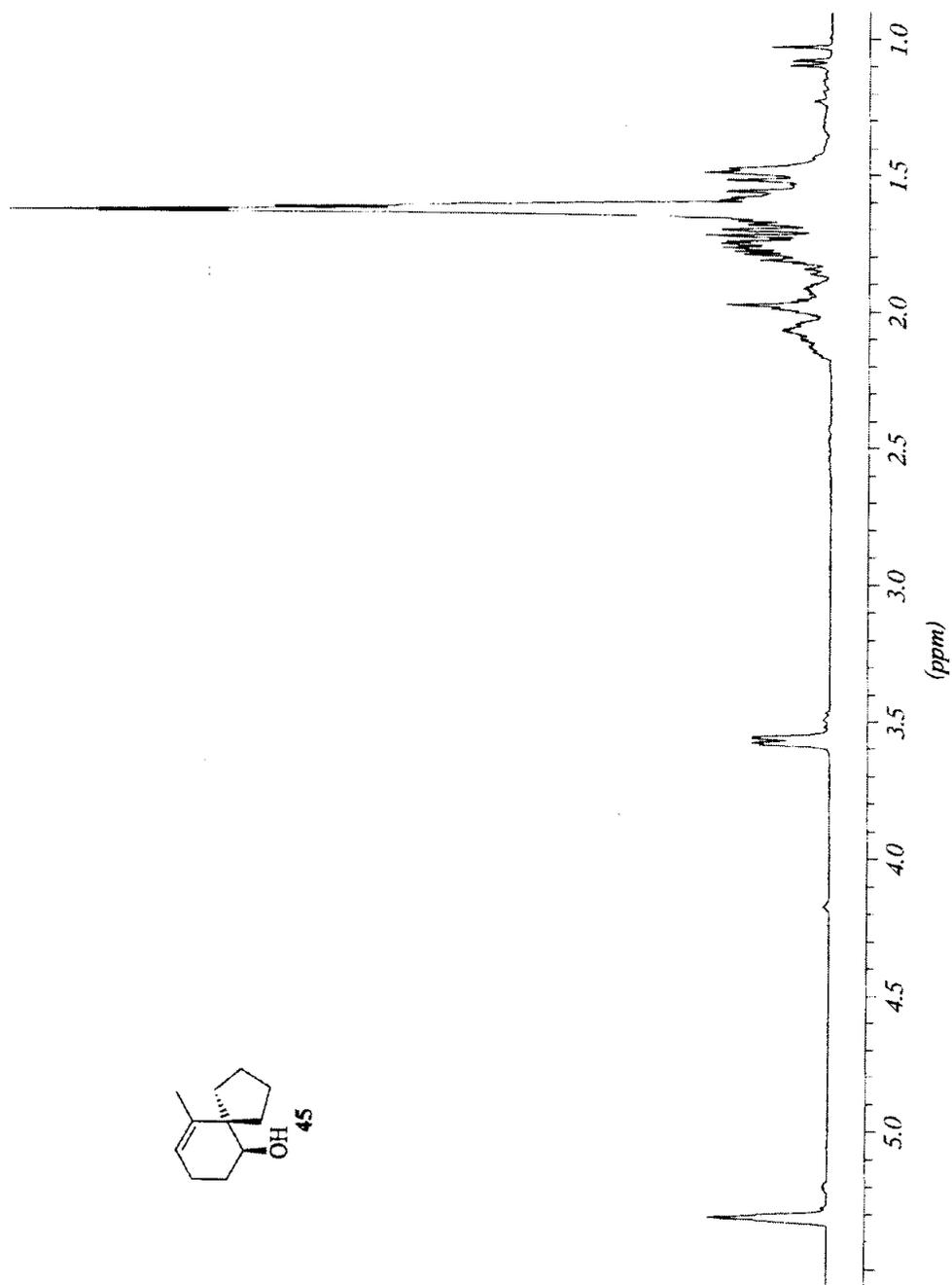


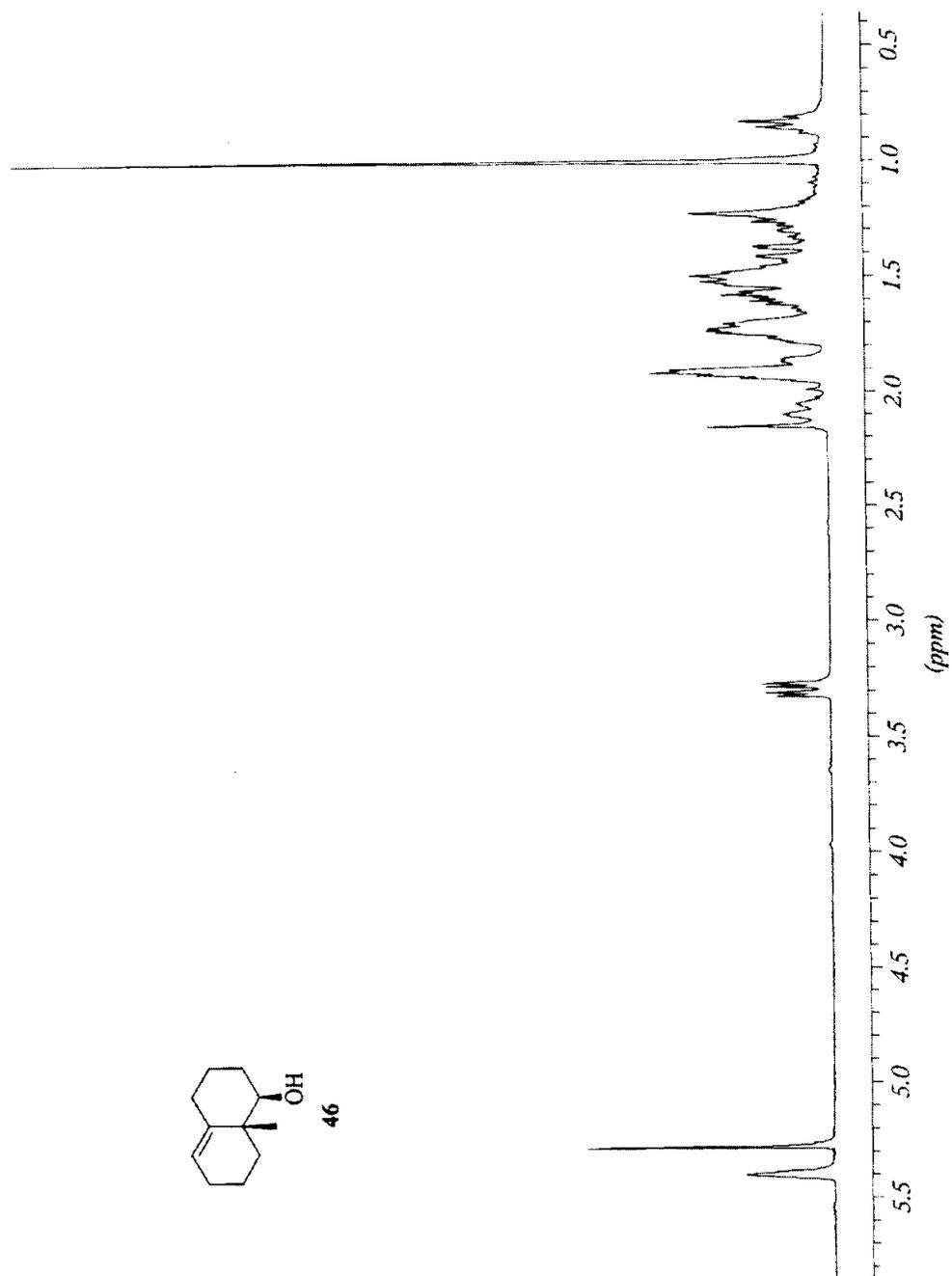
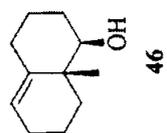
Anexo.

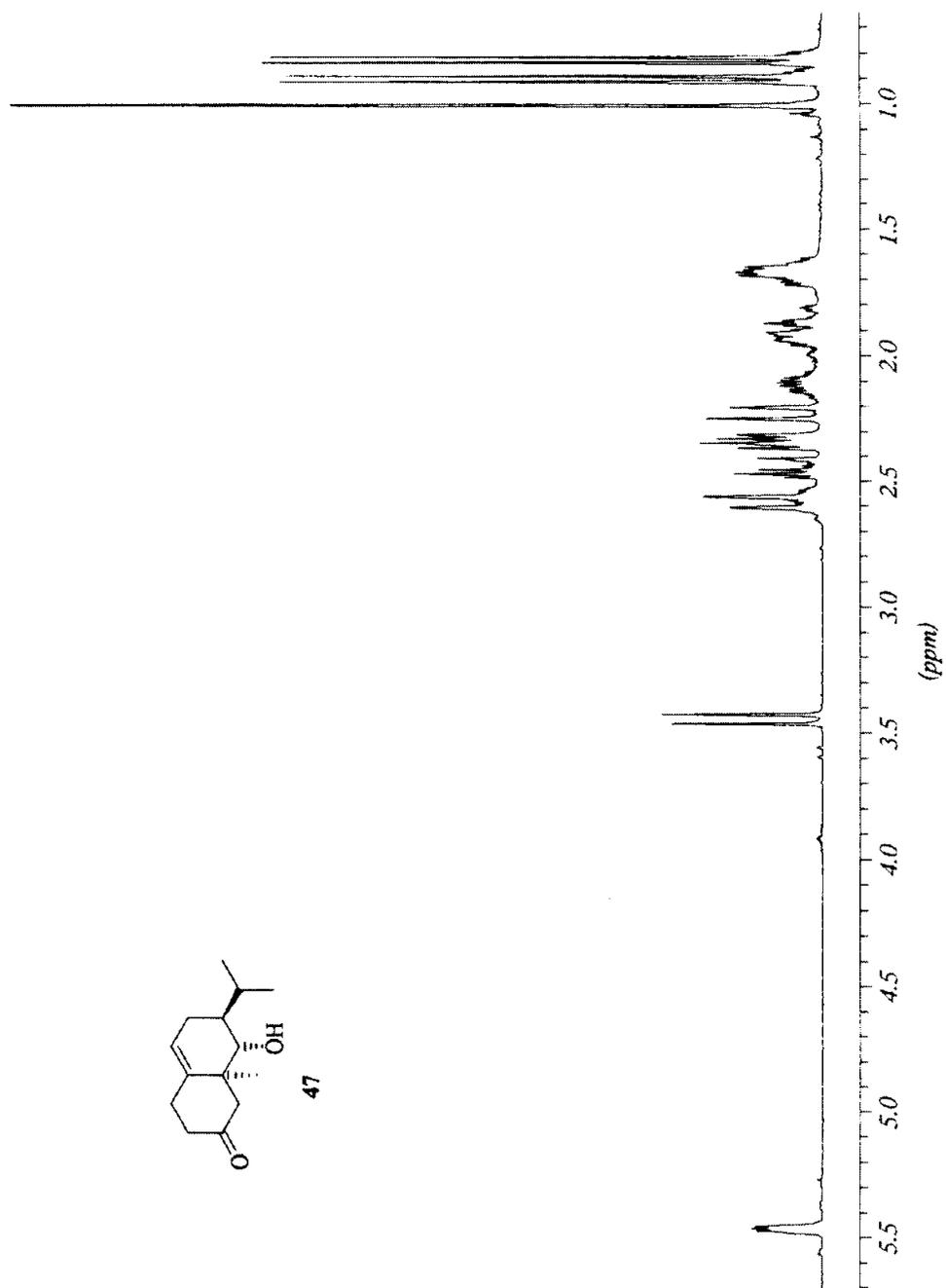




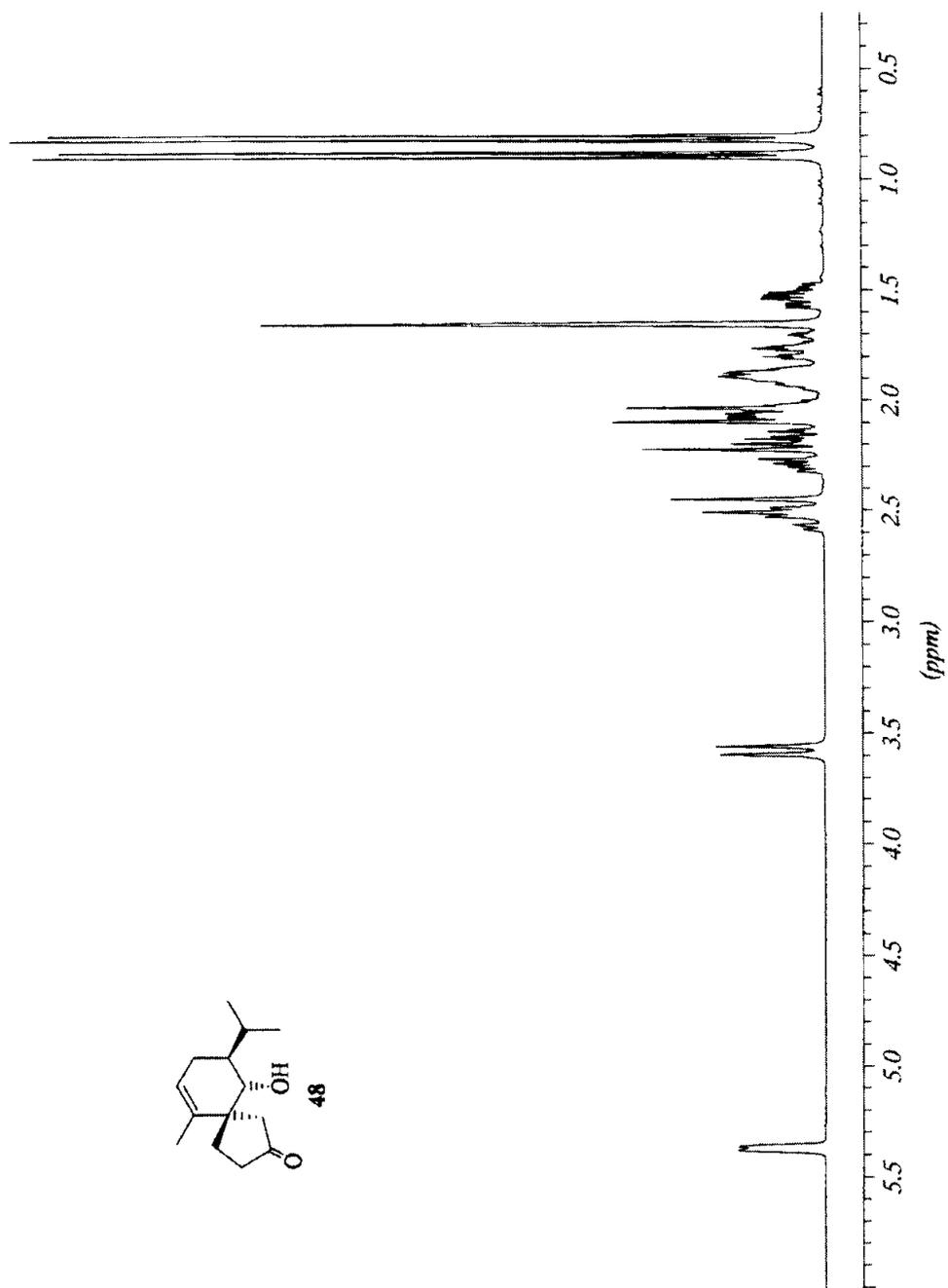


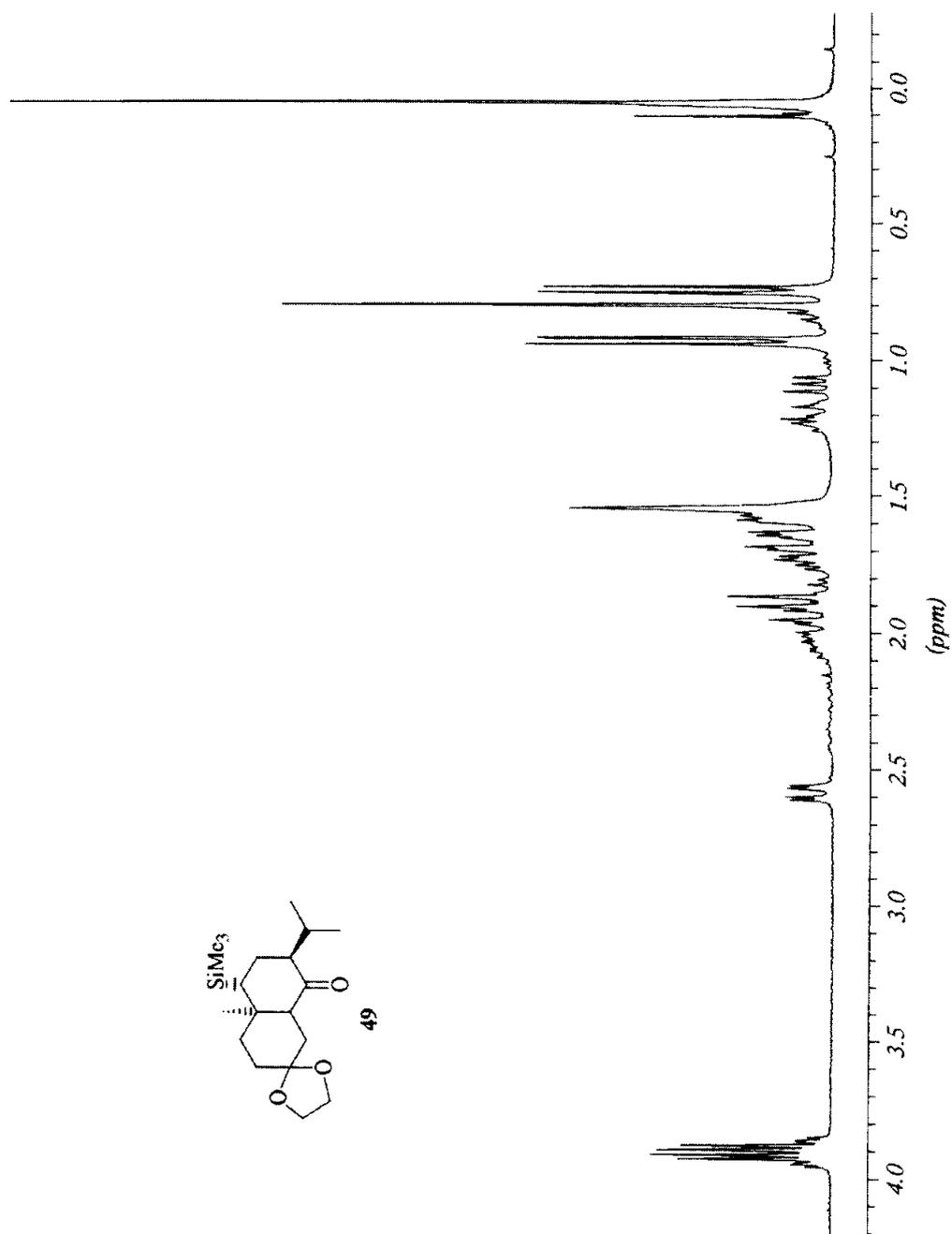




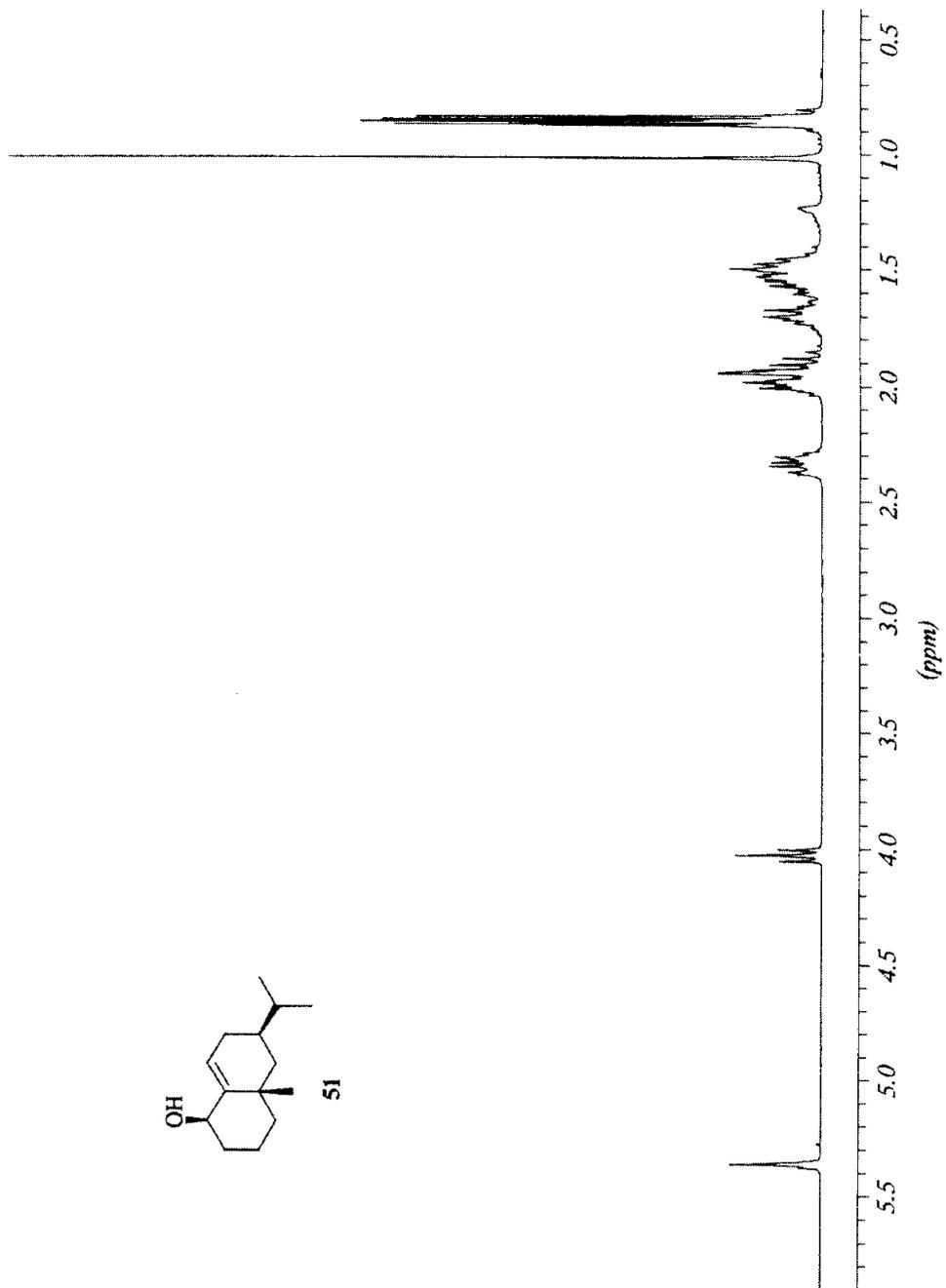
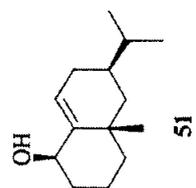


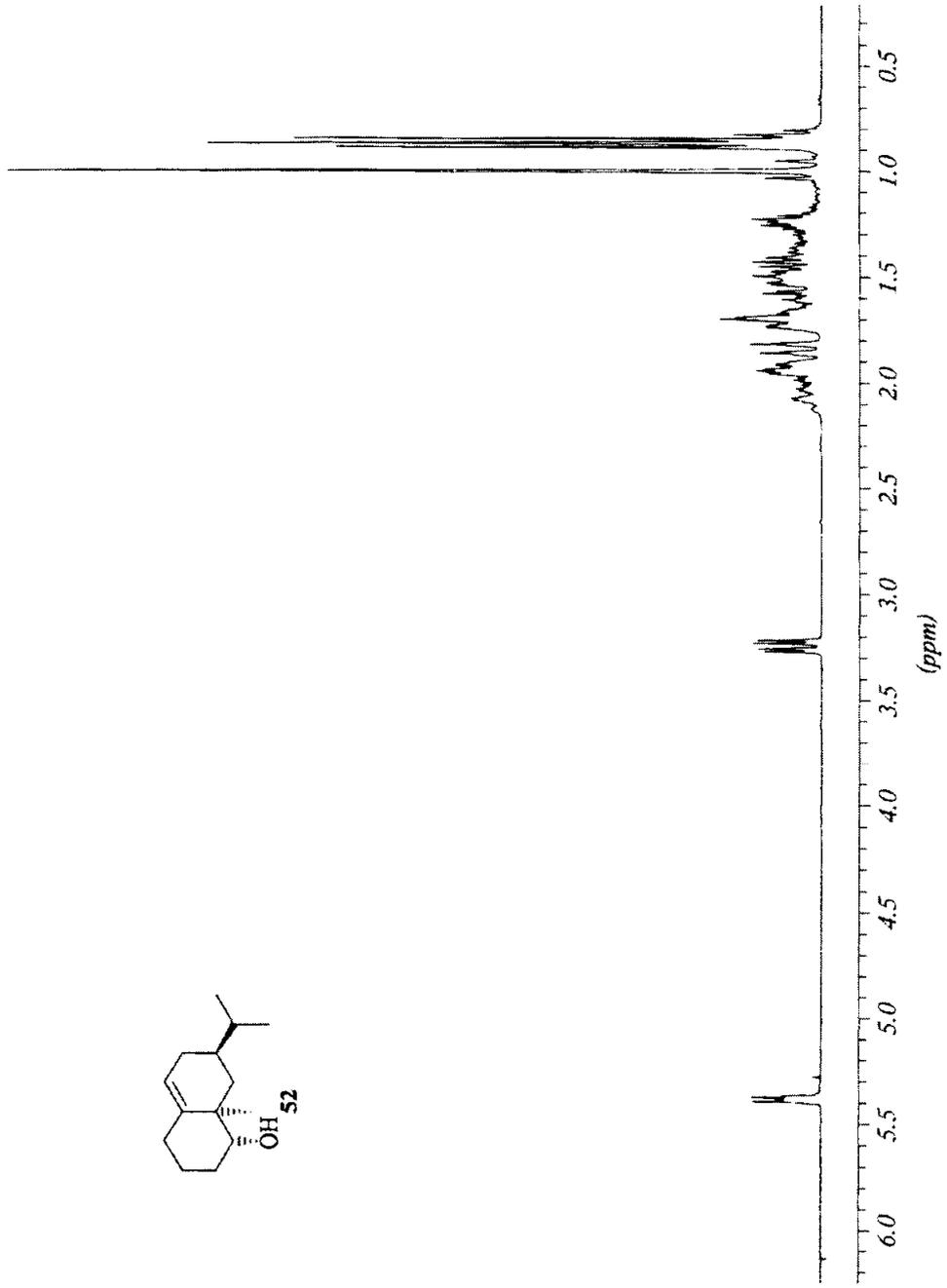
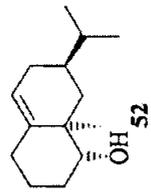
Anexo.

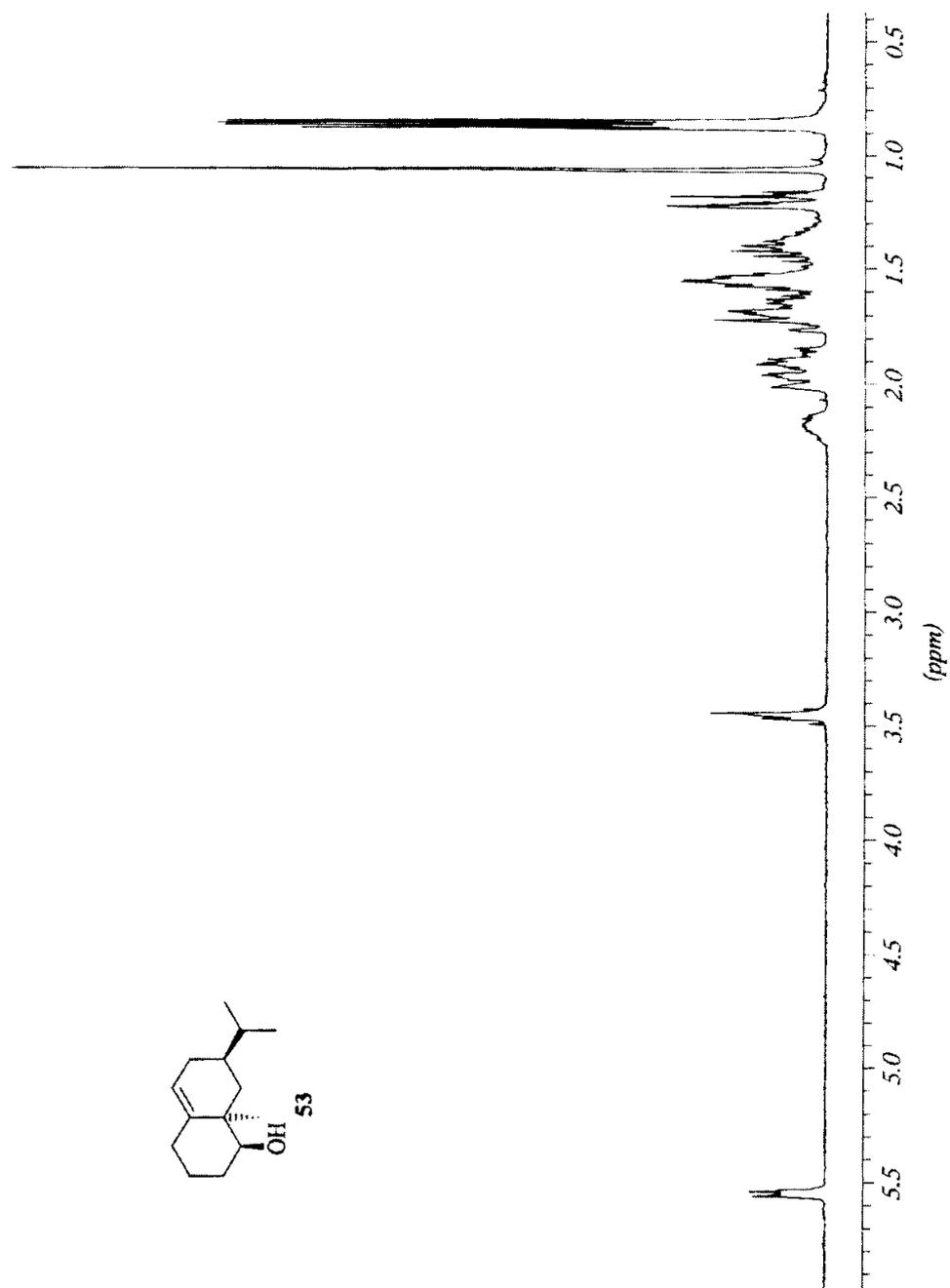


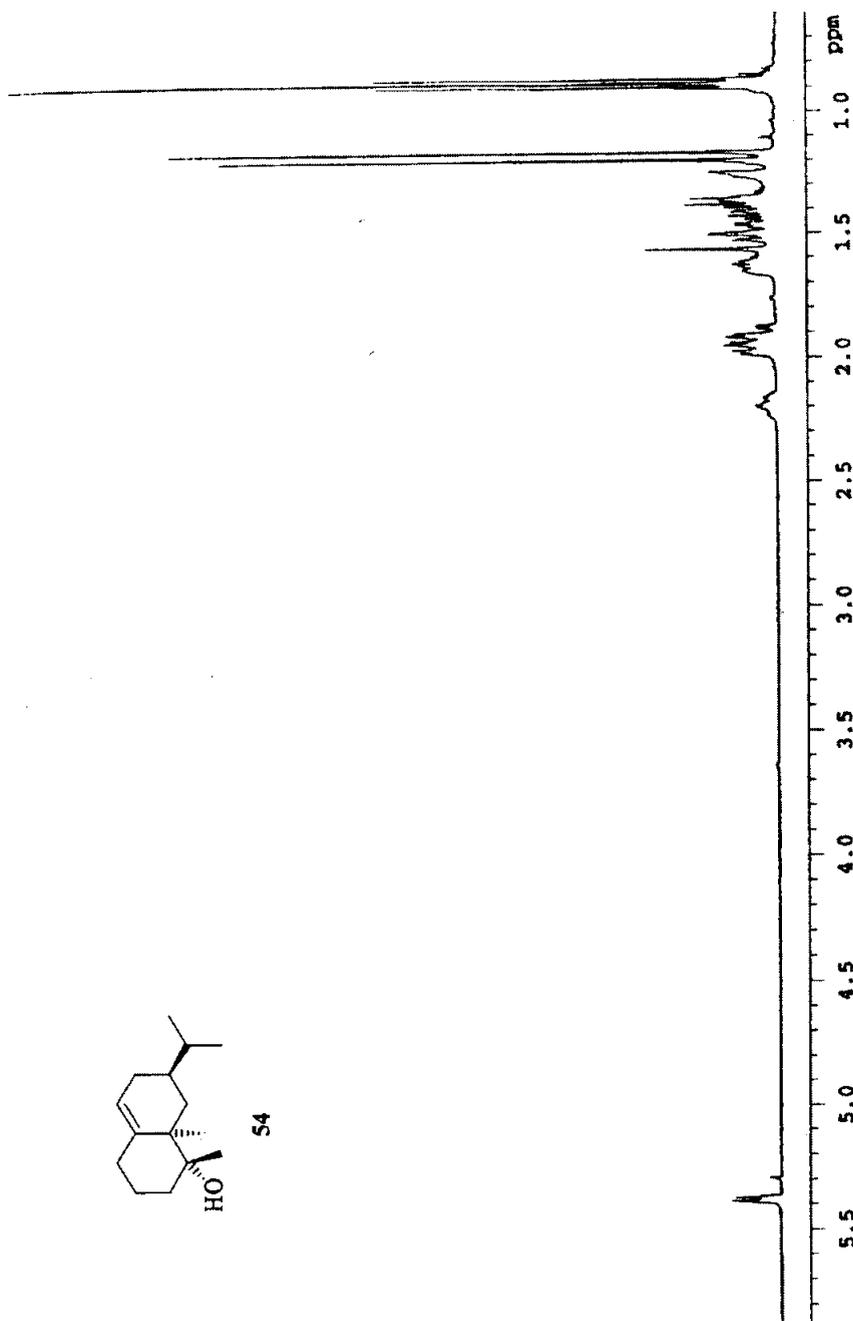
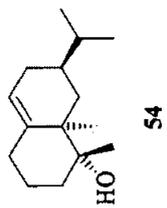


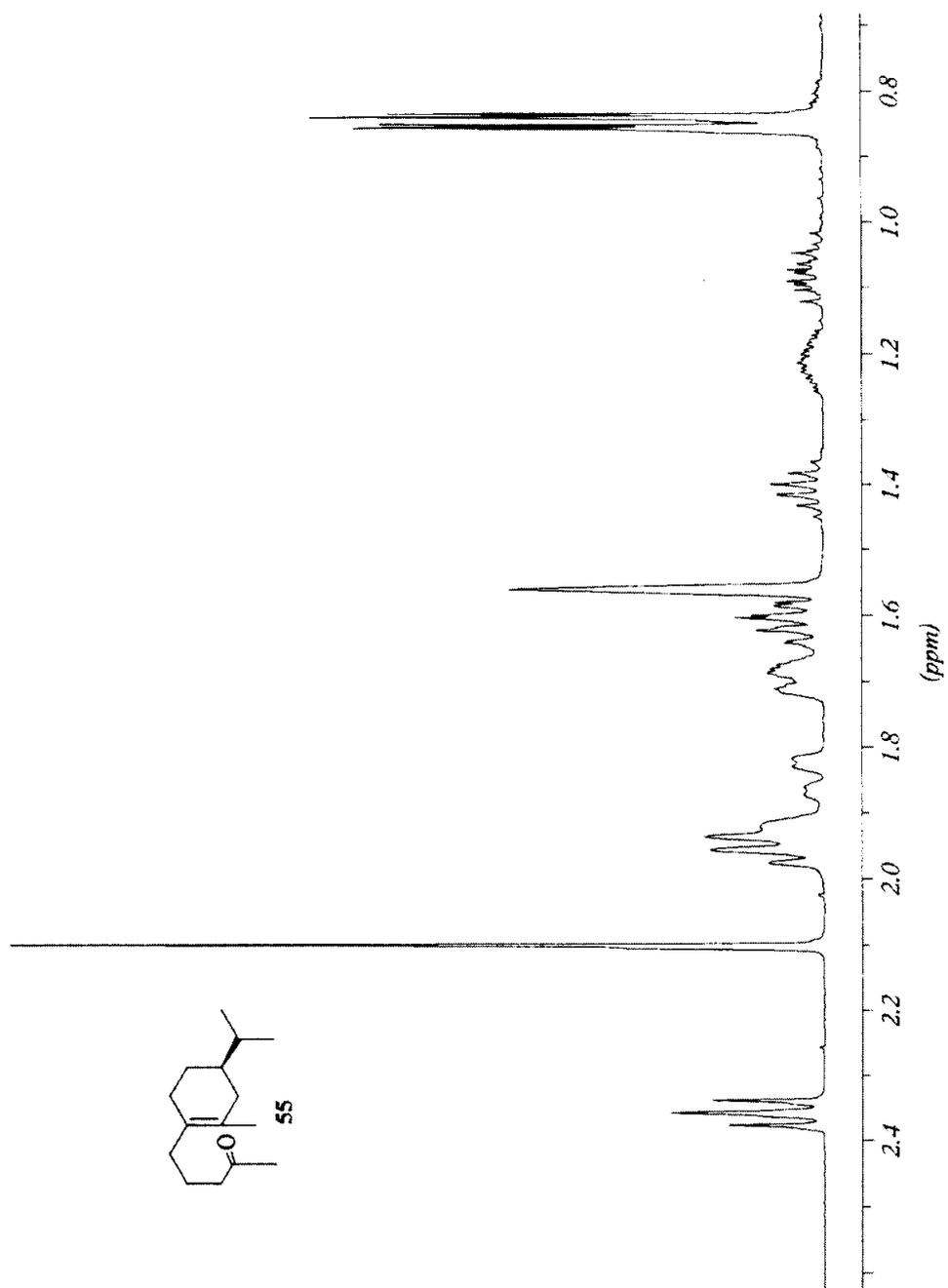


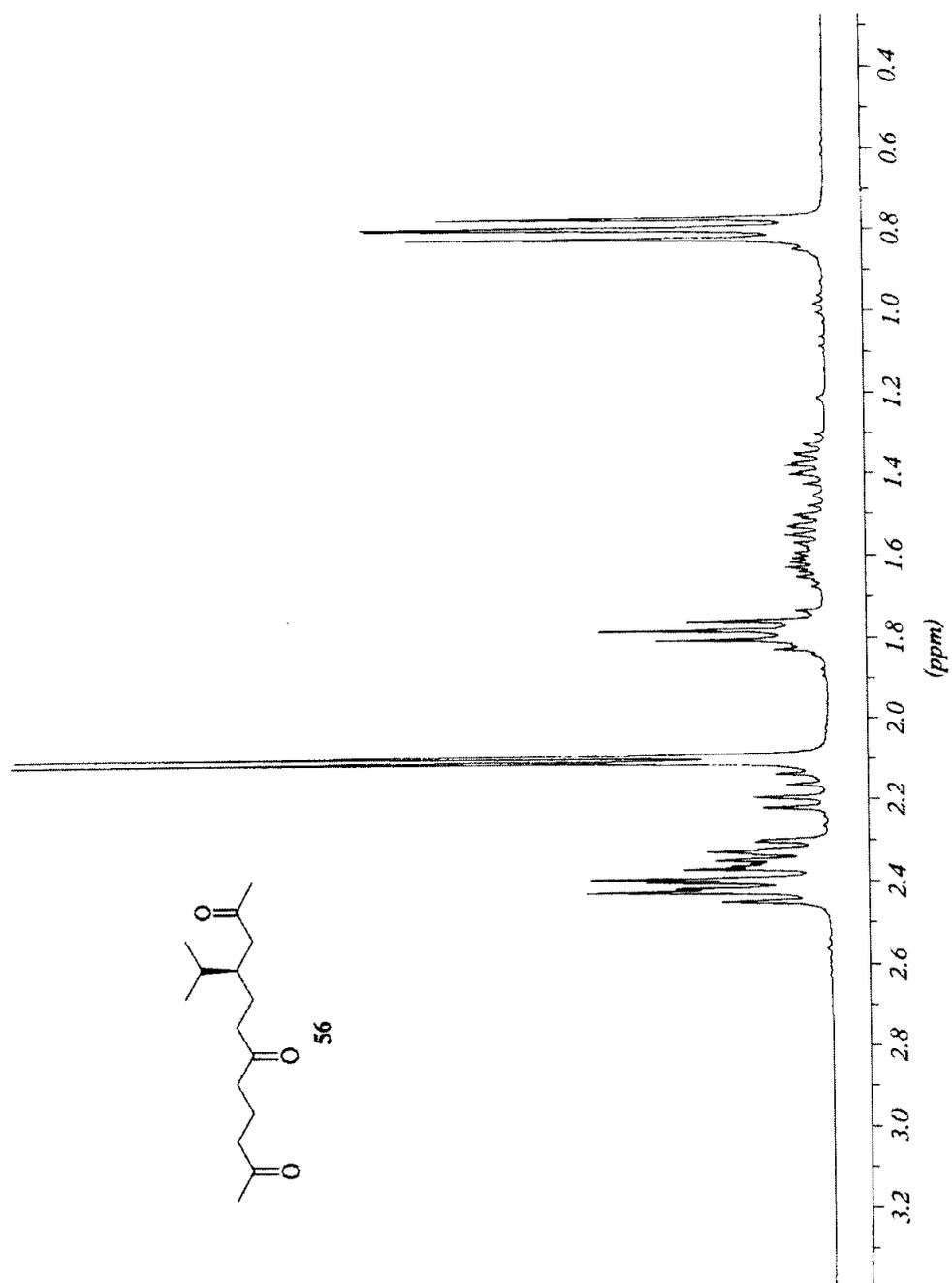


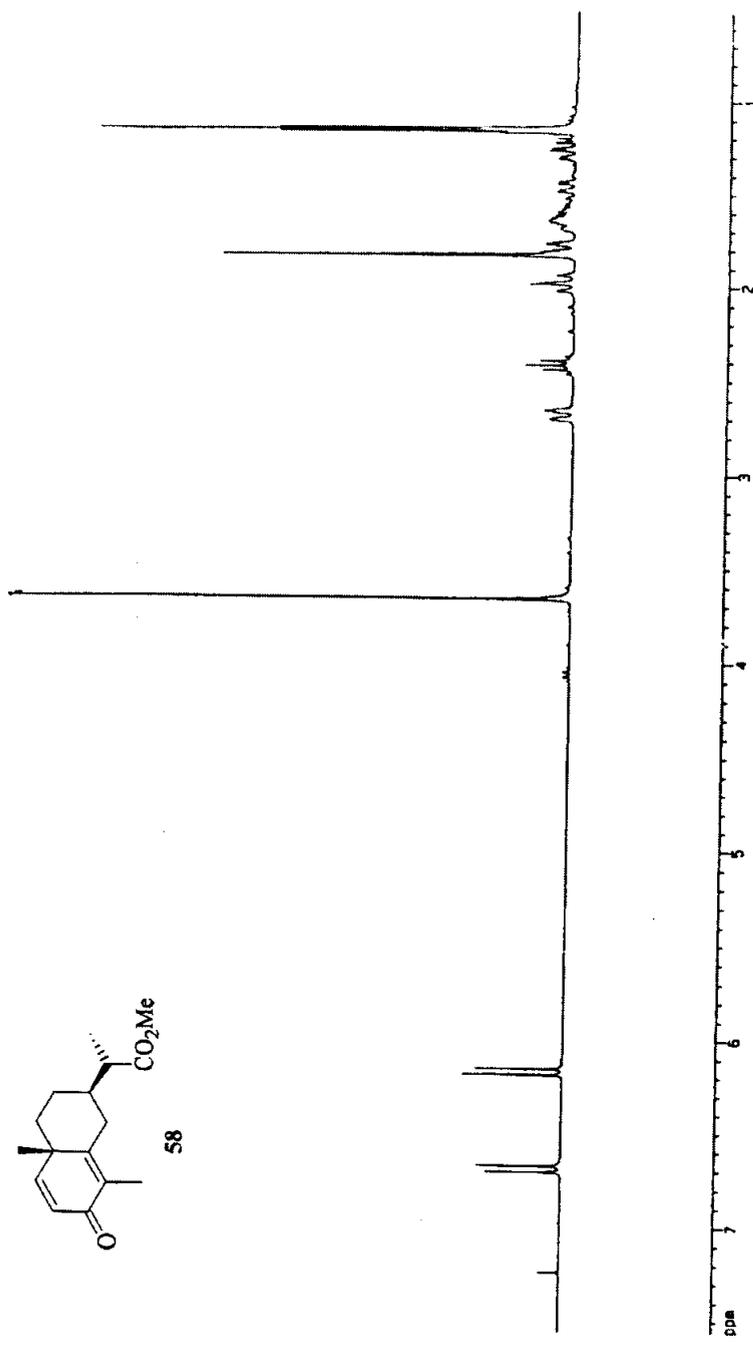




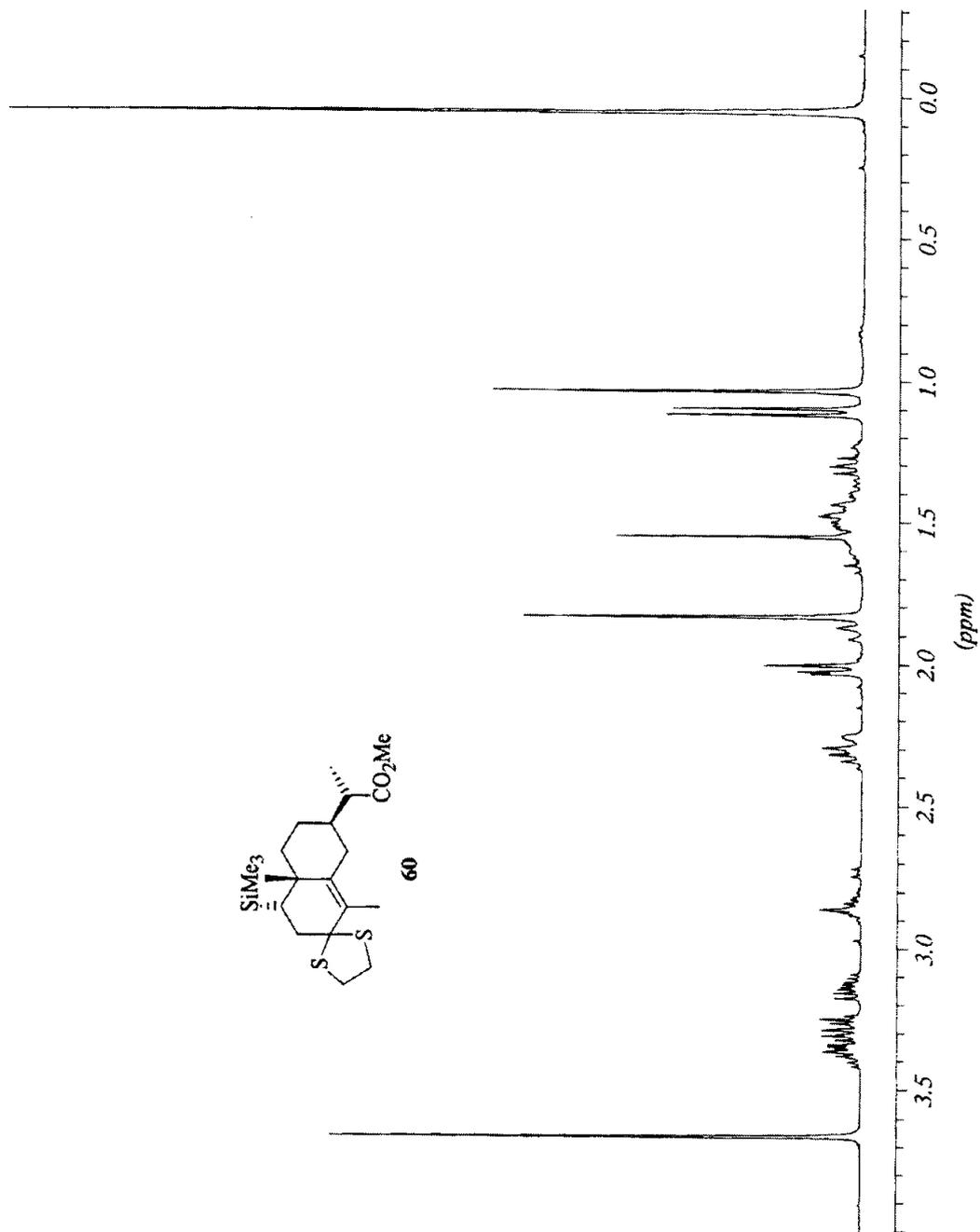


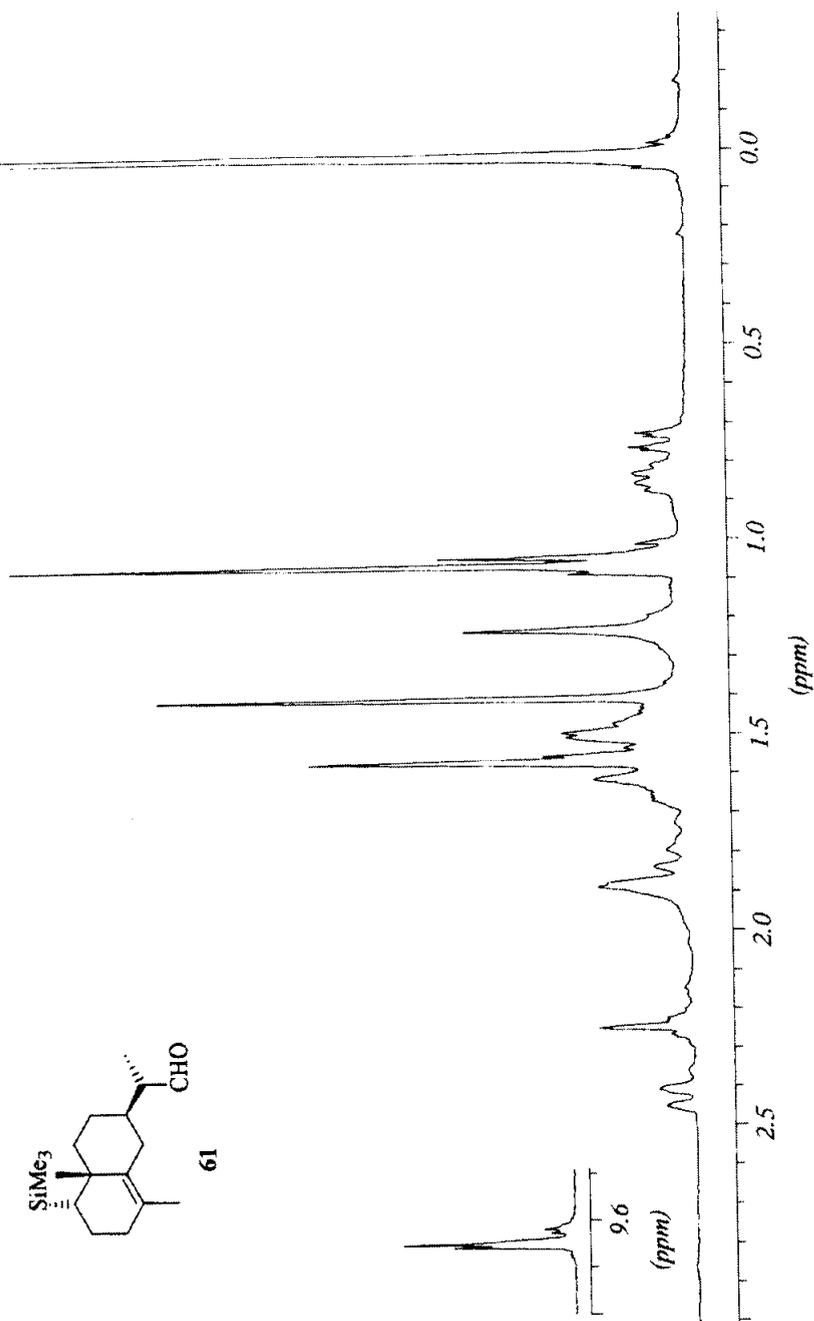


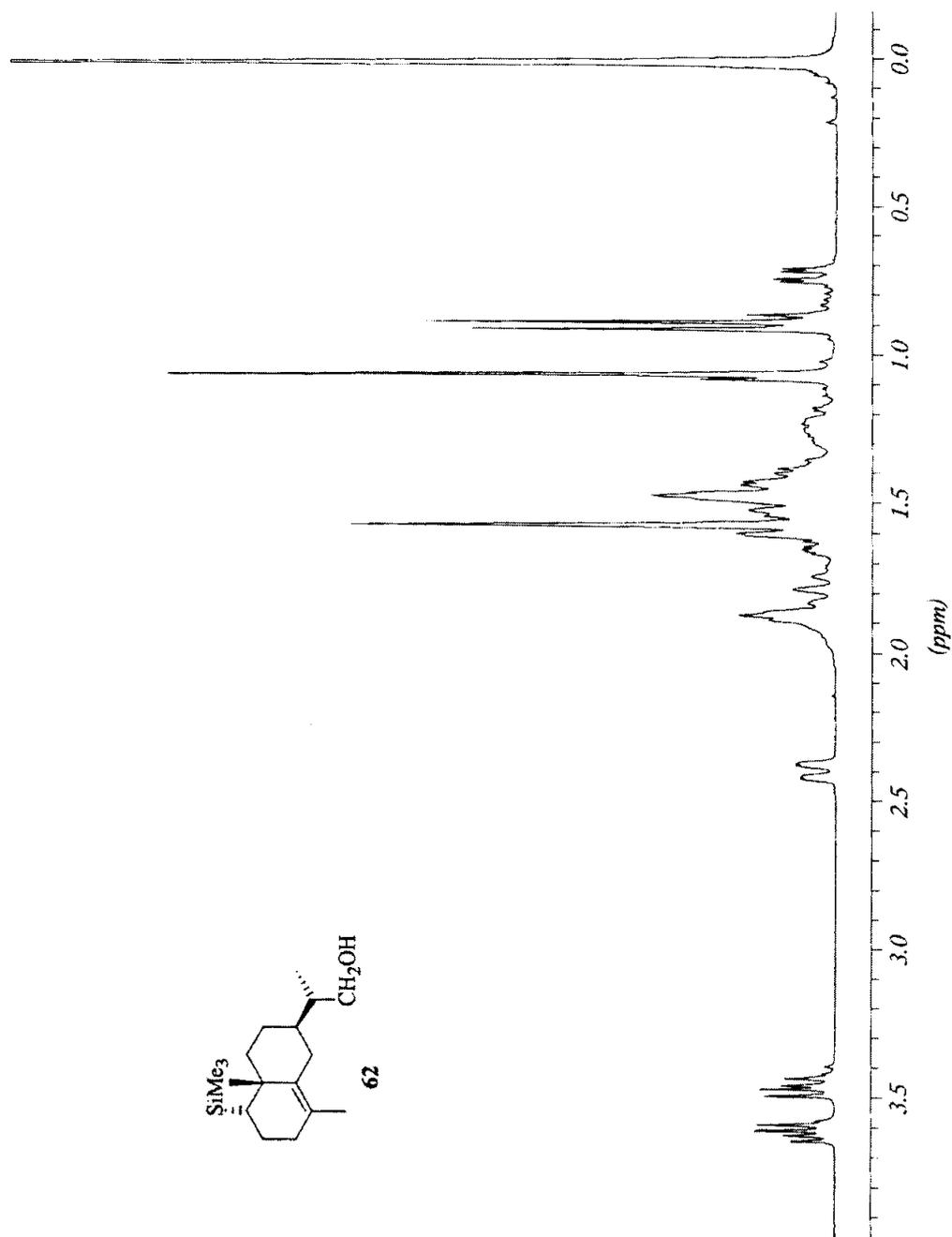




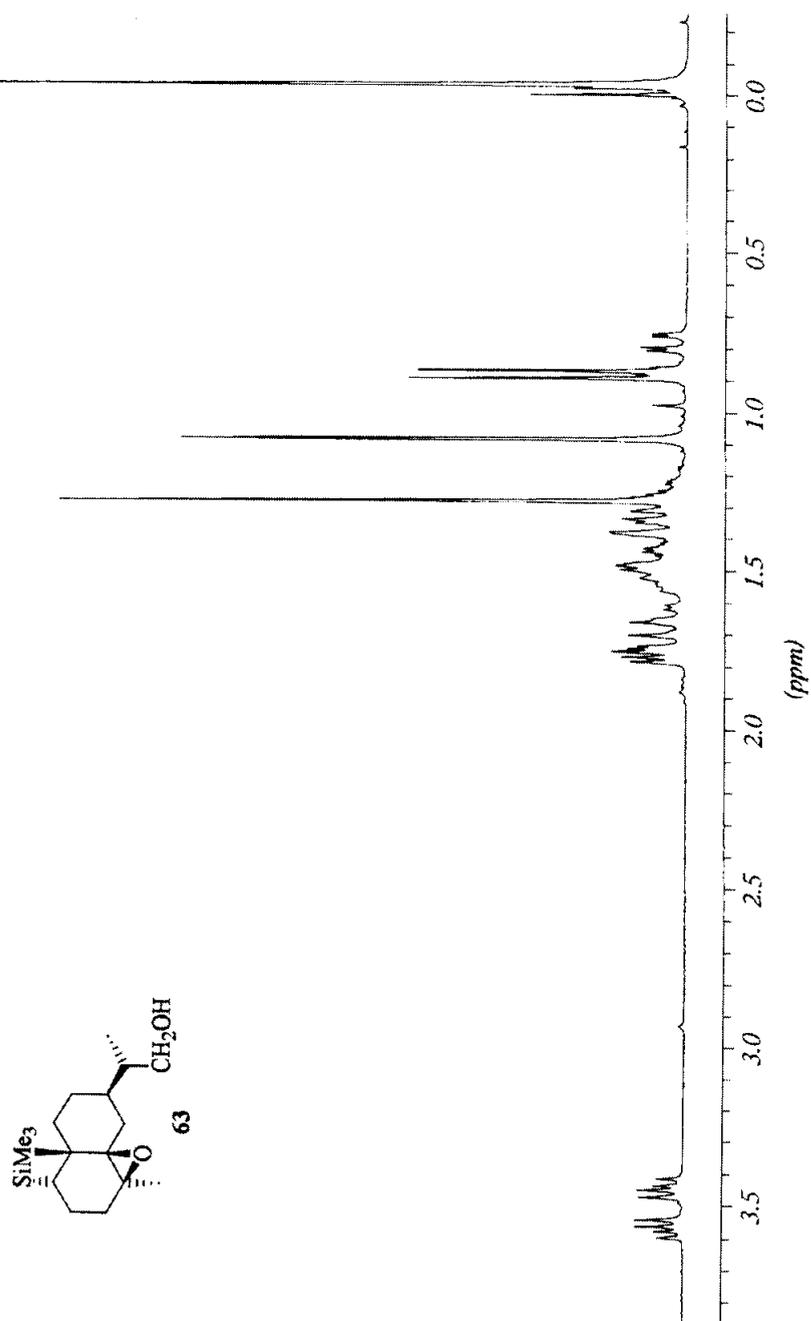


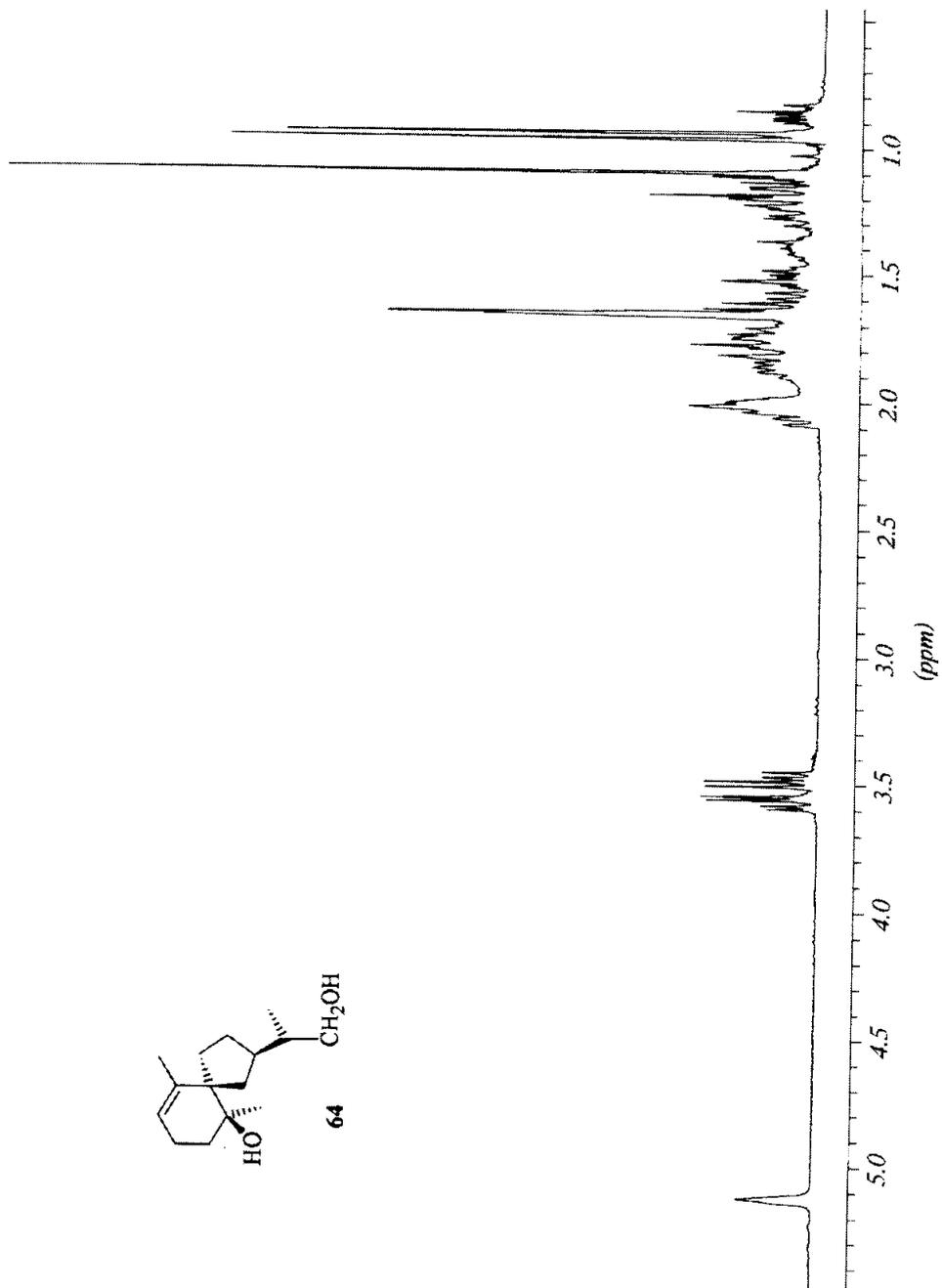
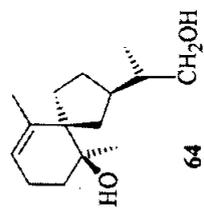


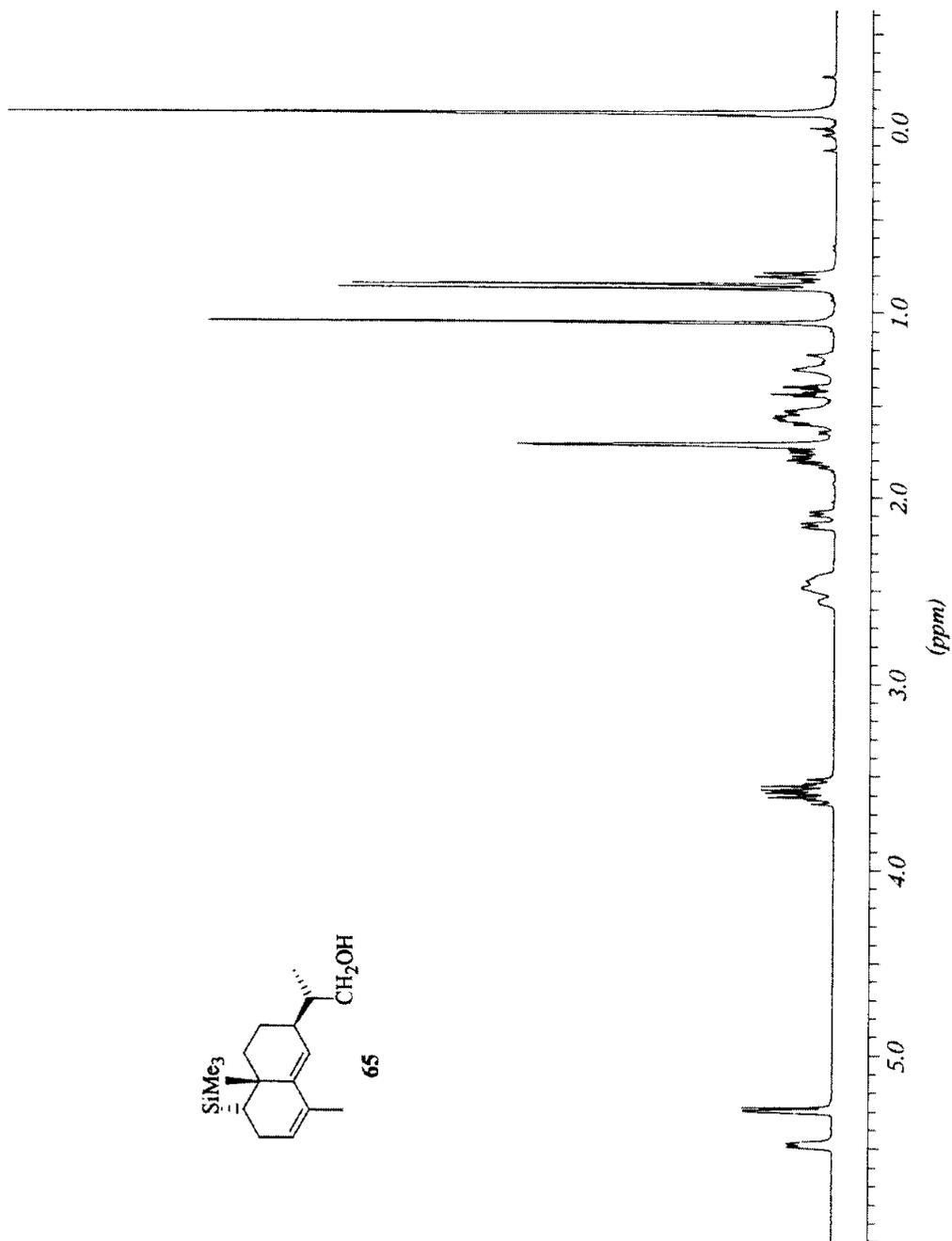
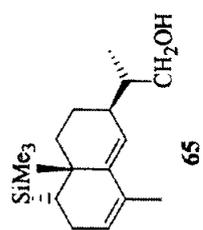


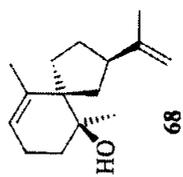
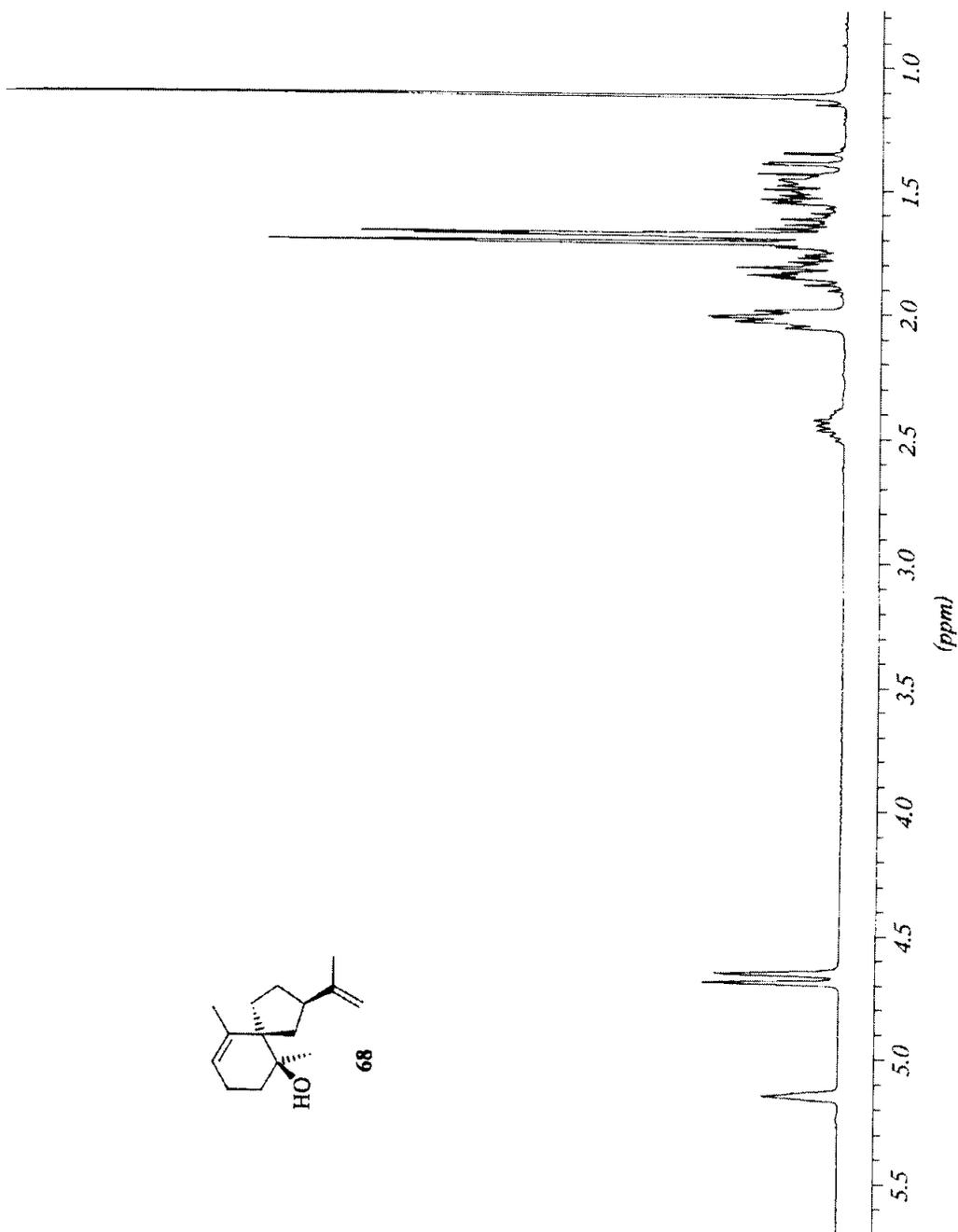


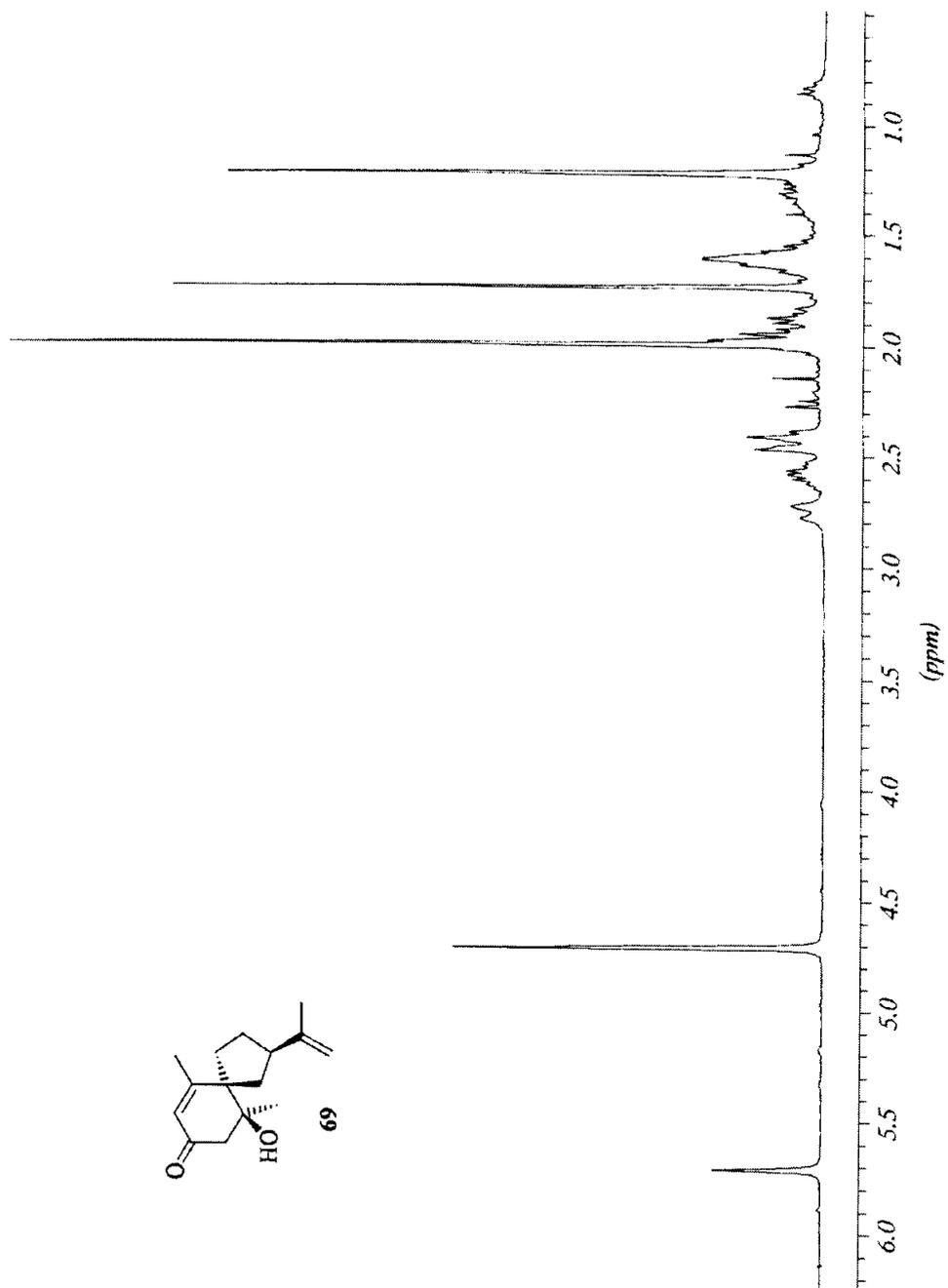
Anexo.

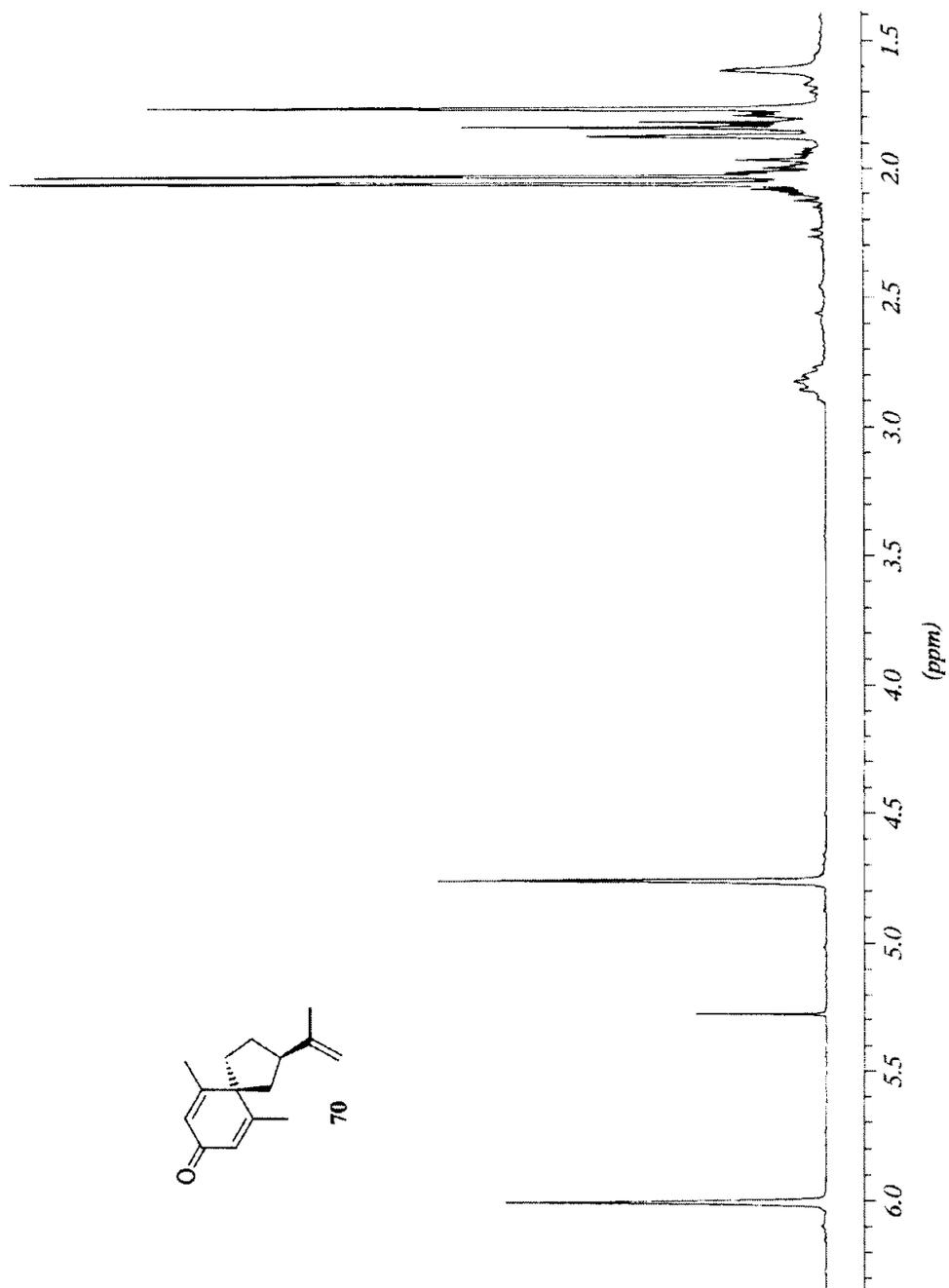


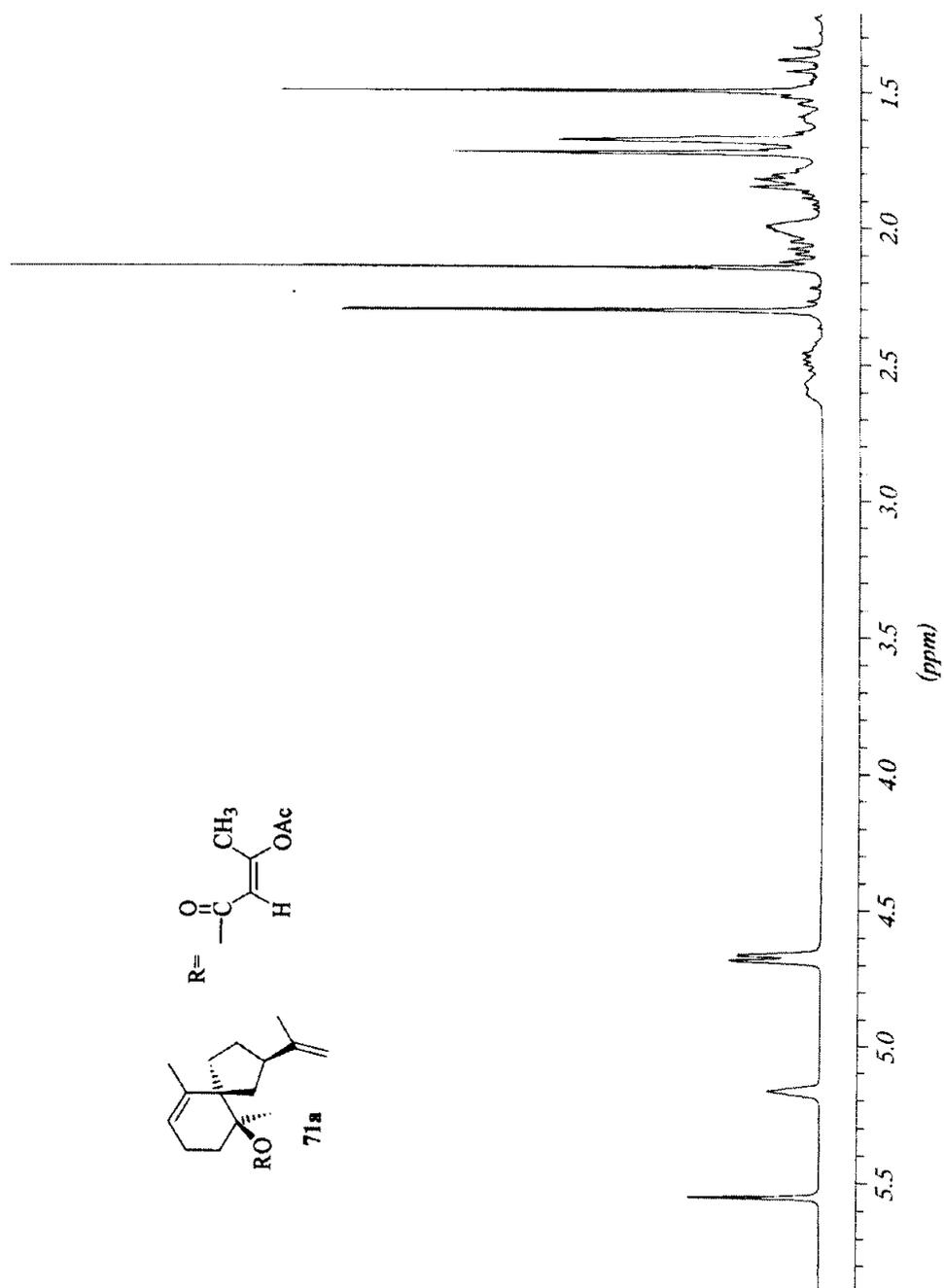


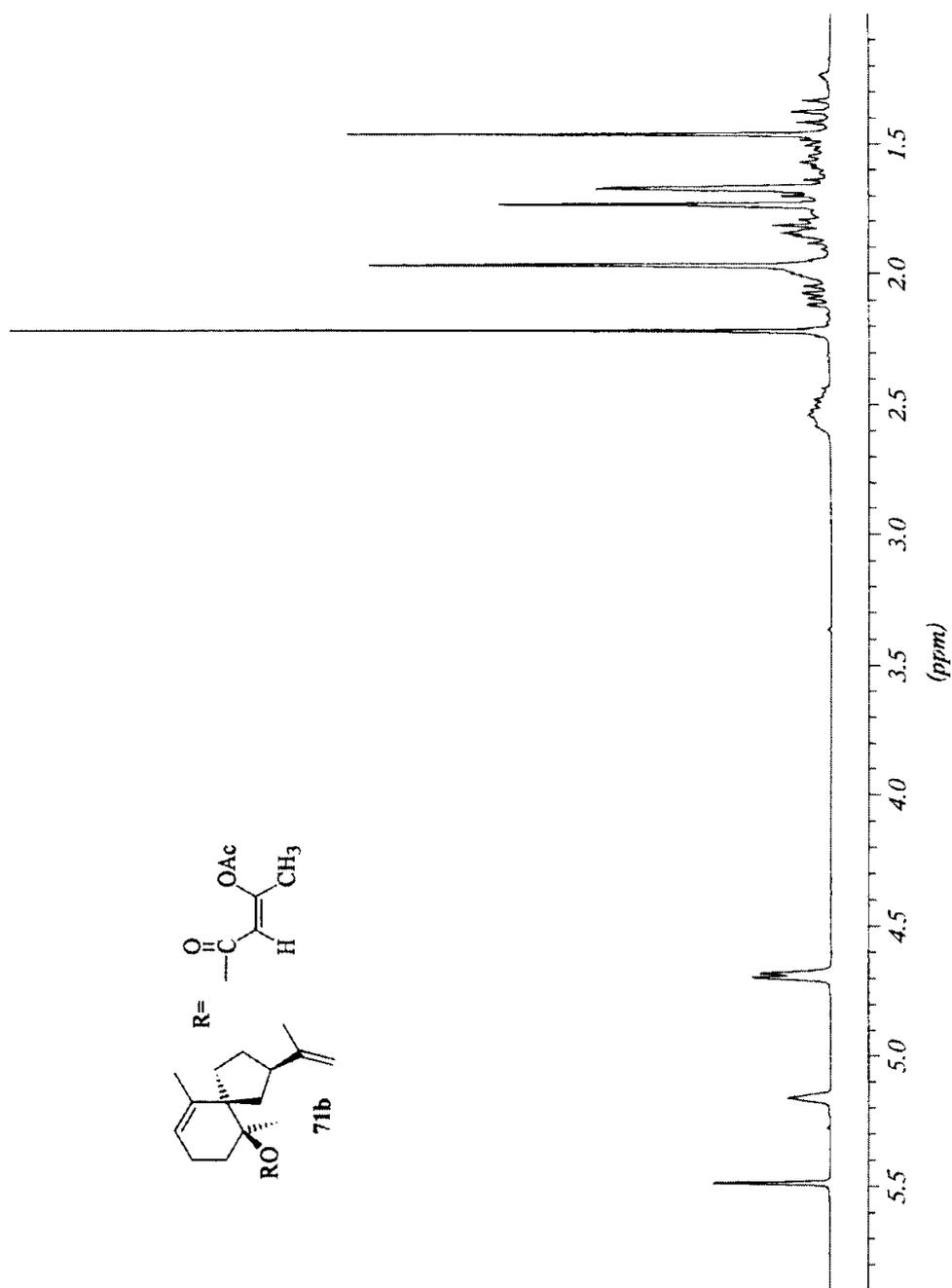


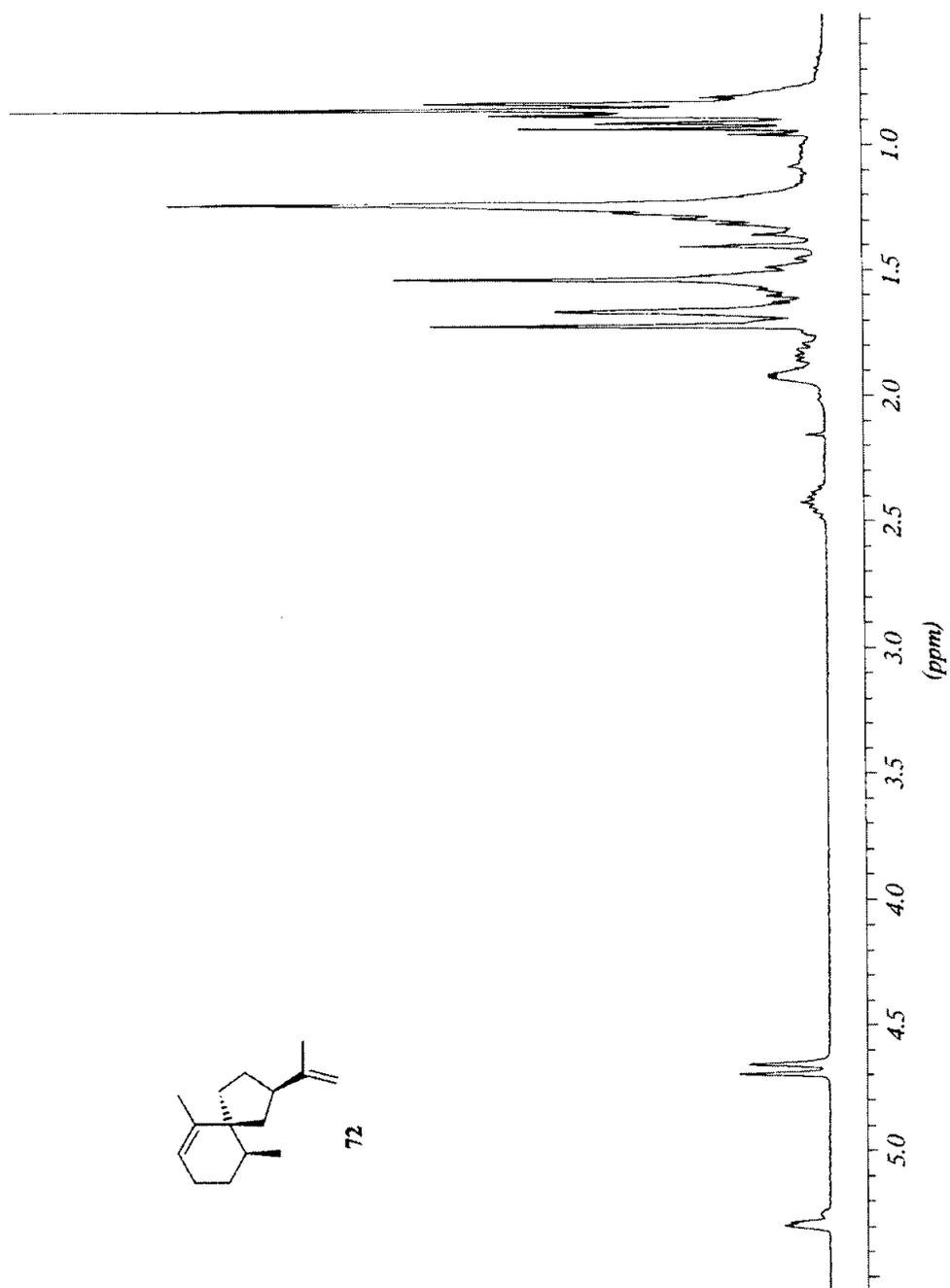


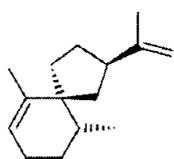
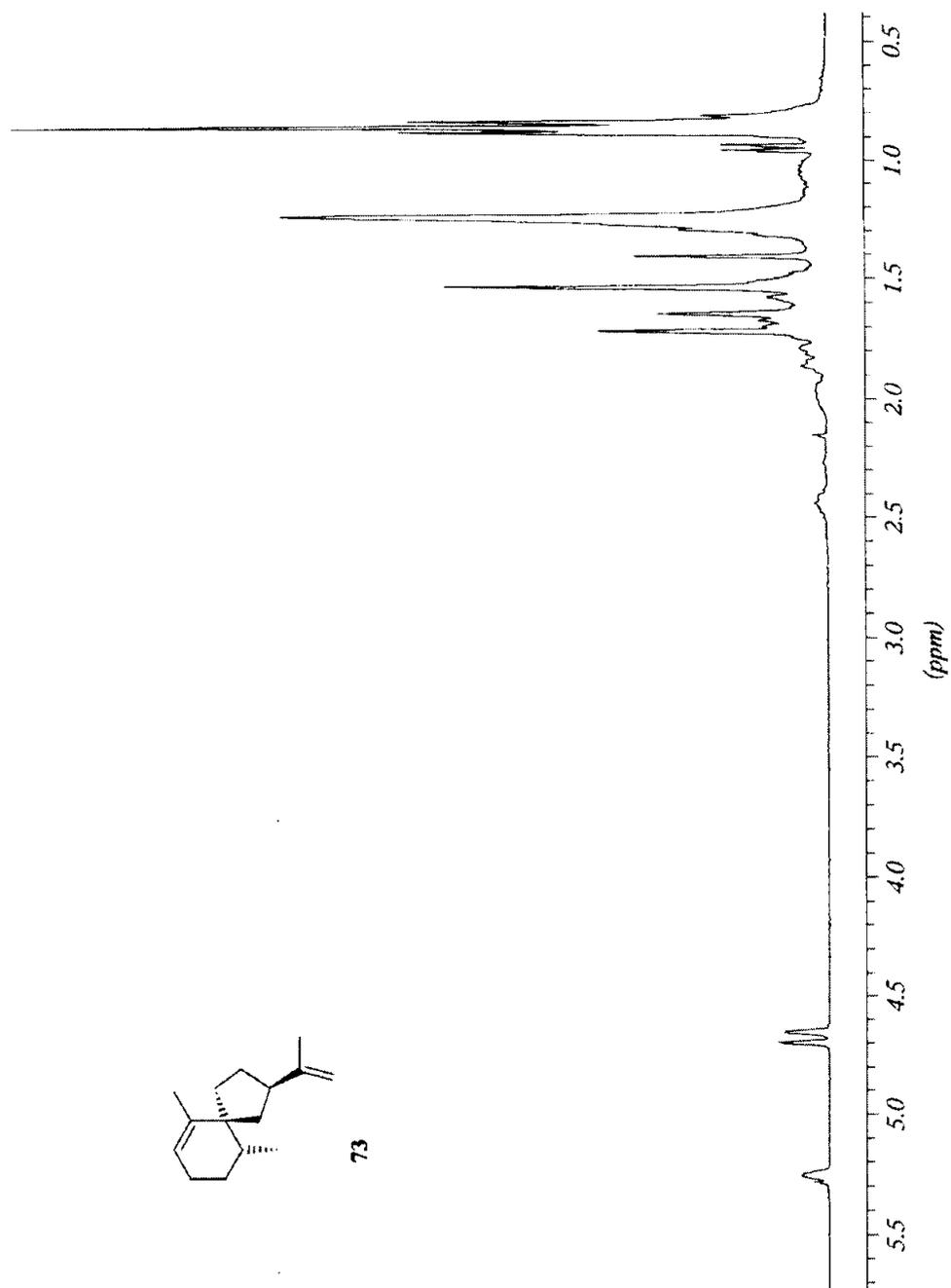




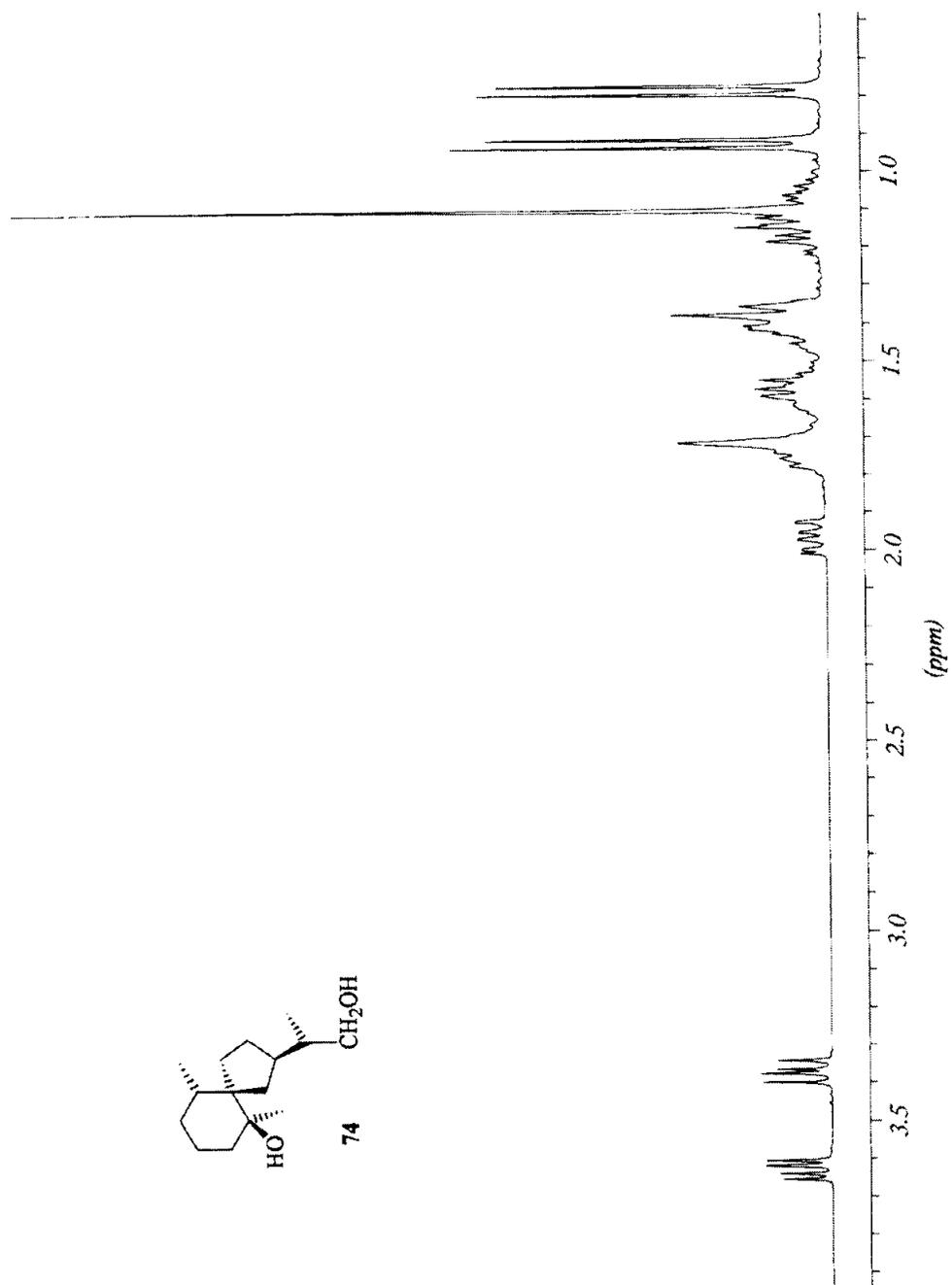
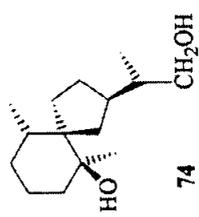


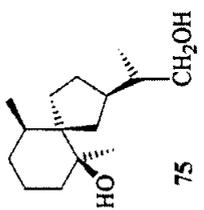
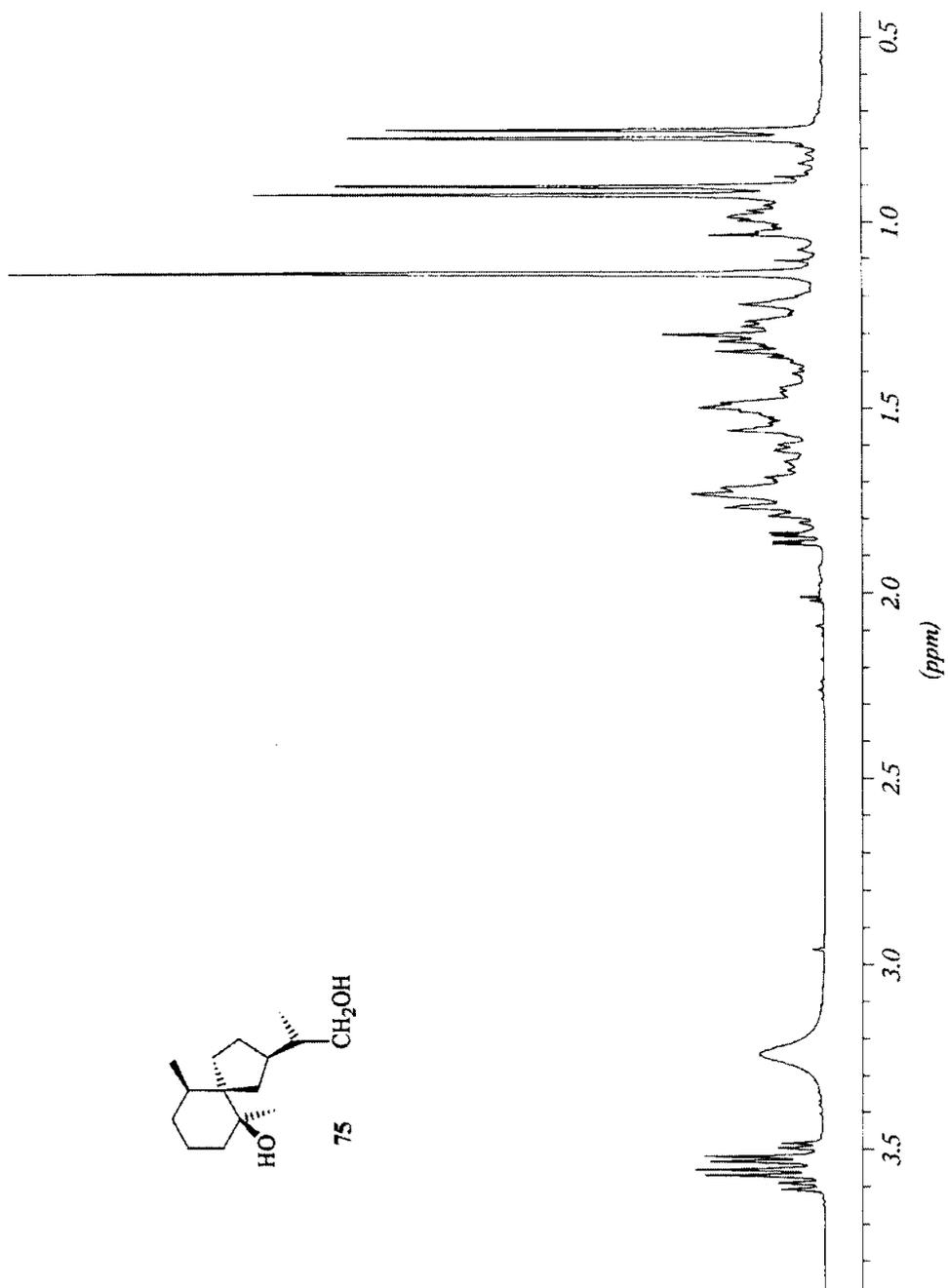


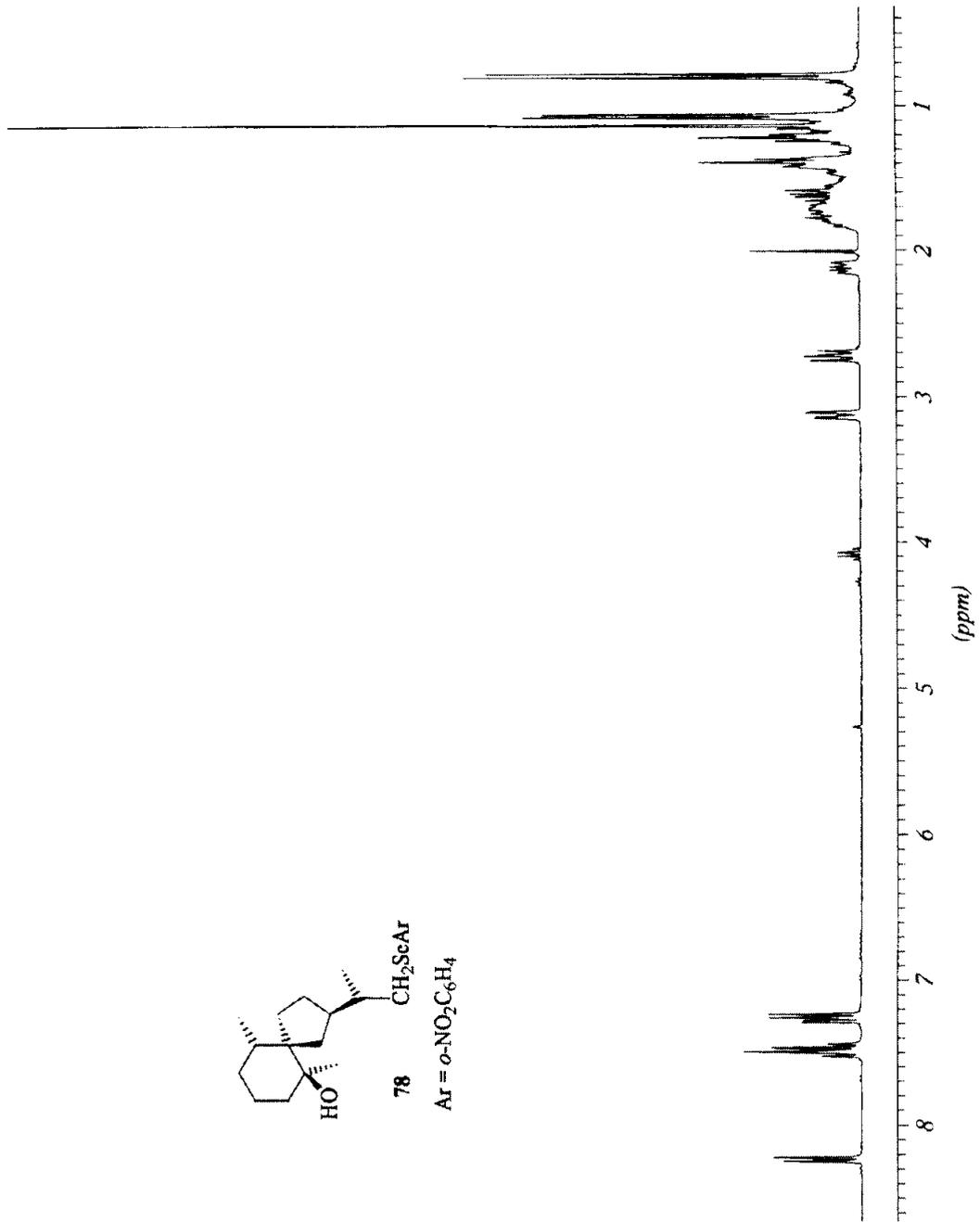
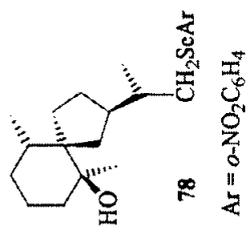


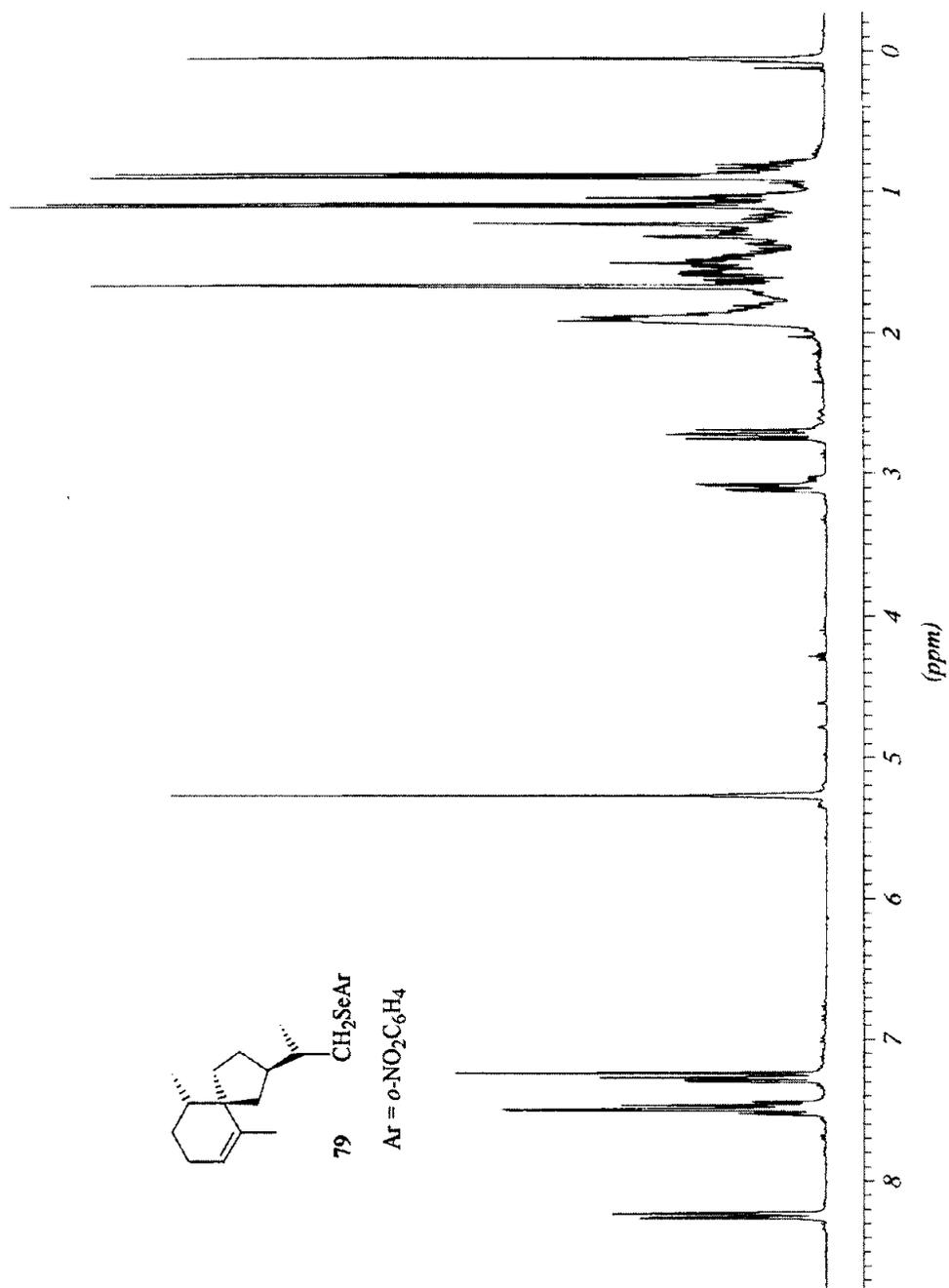


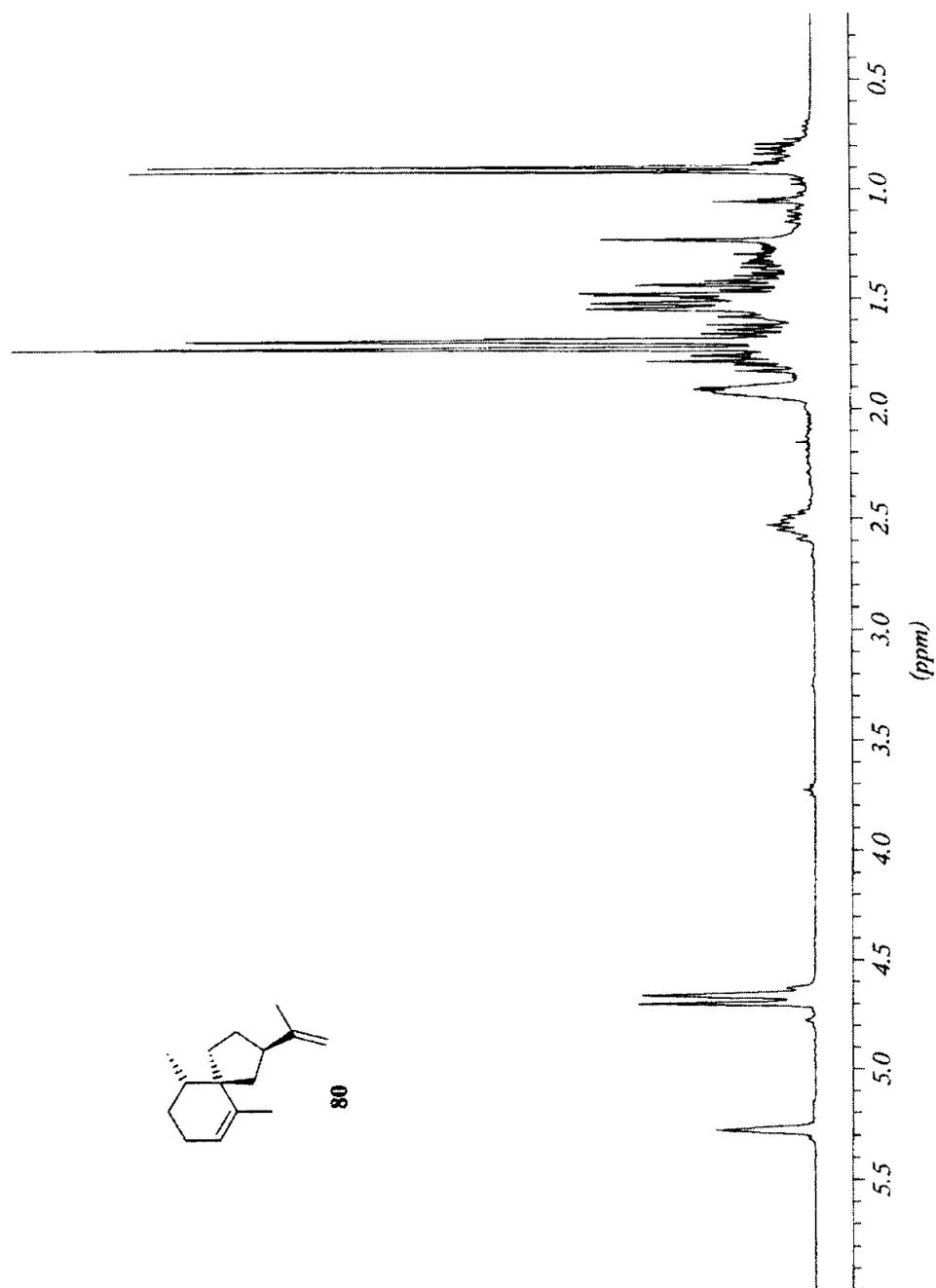
73

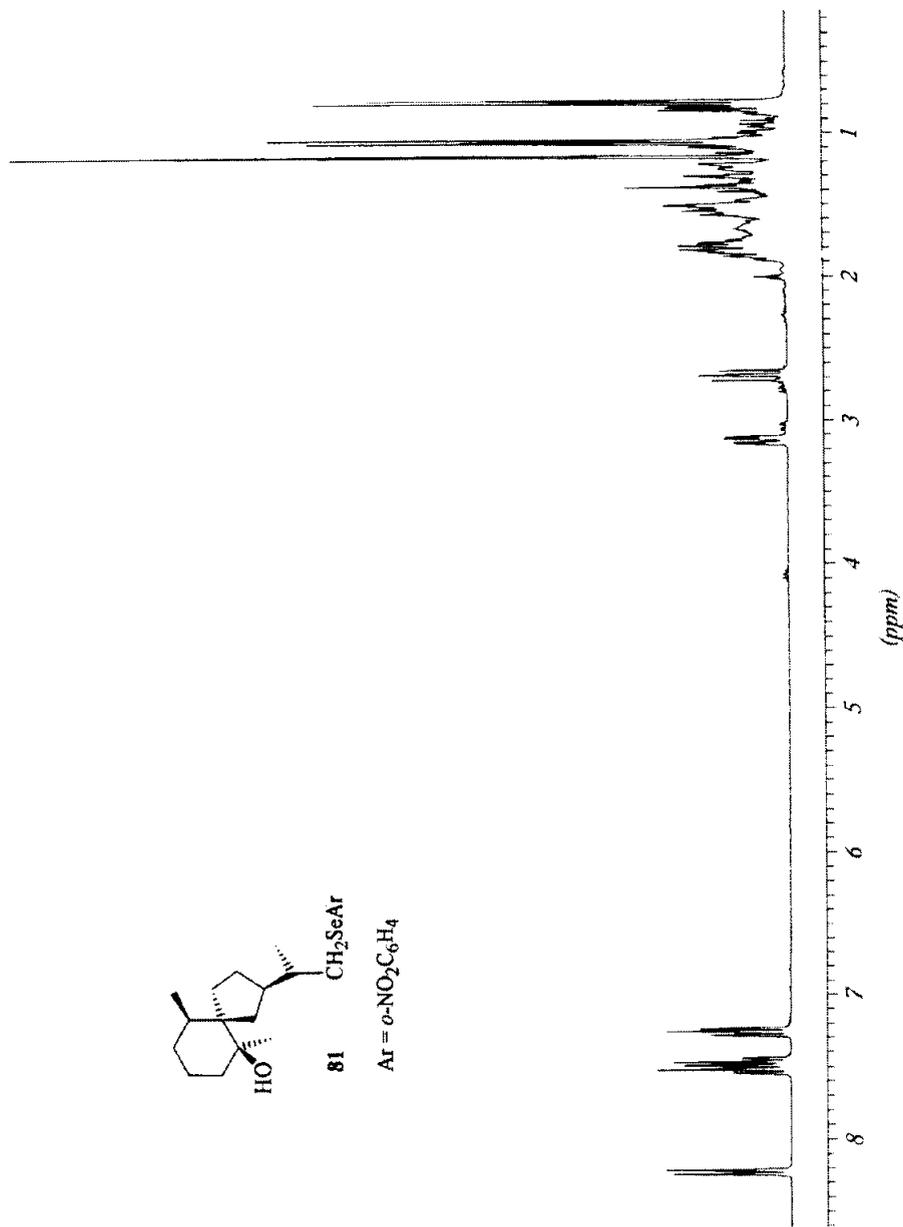


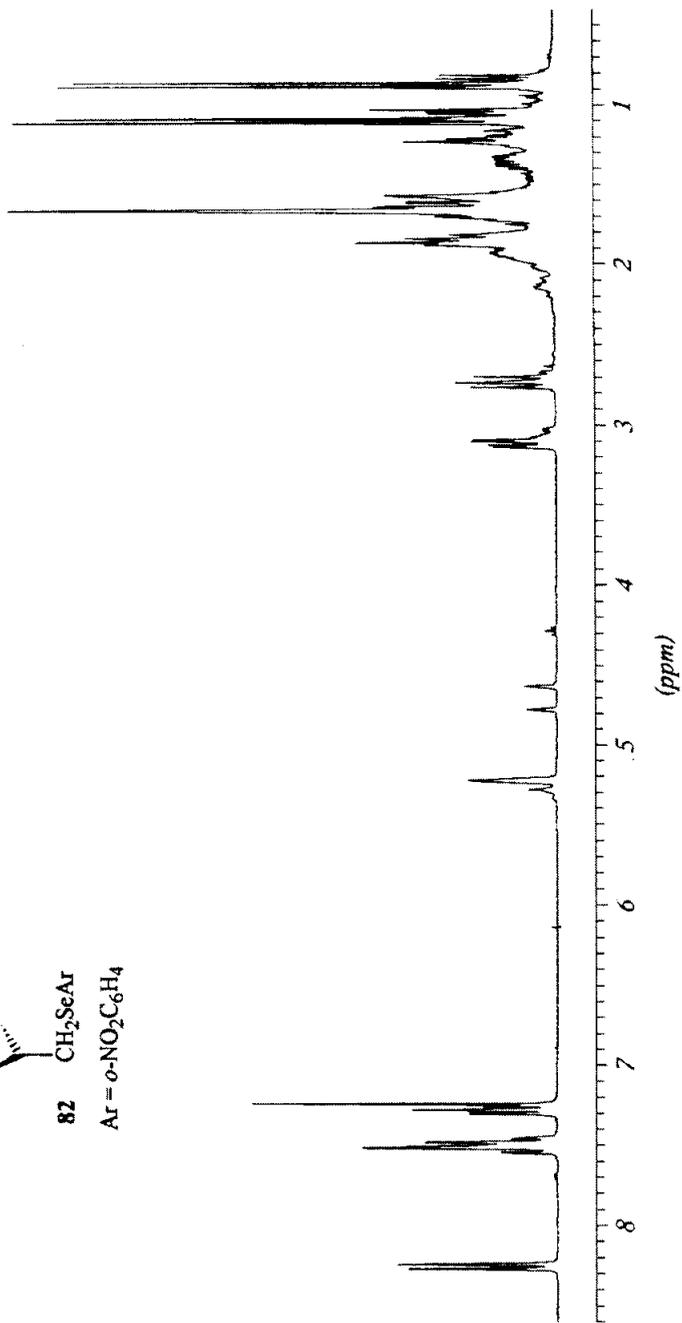
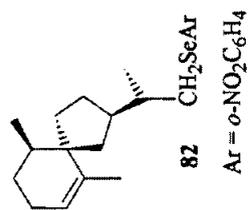


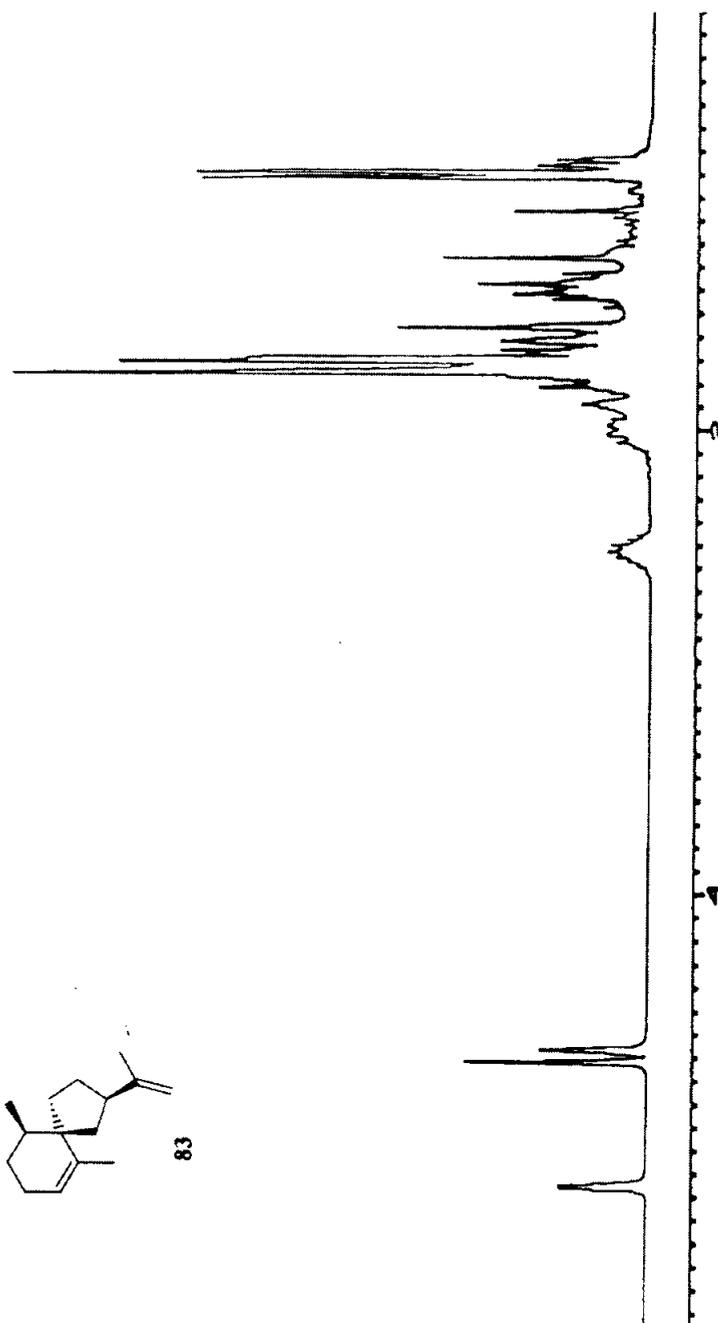


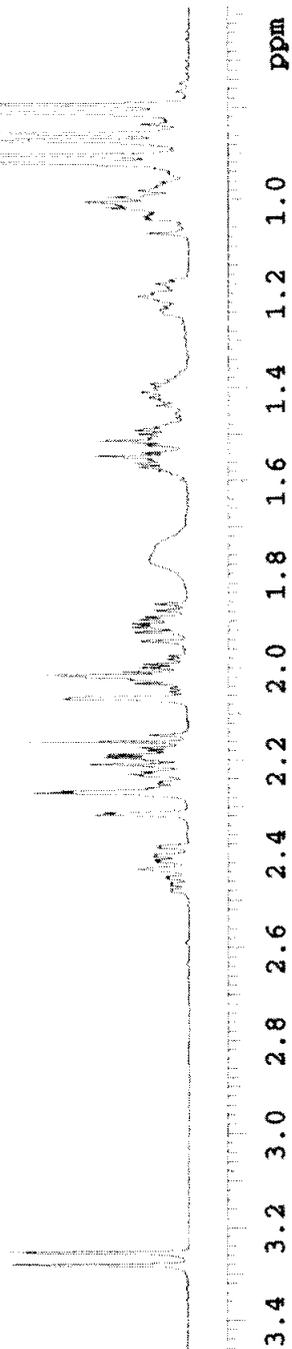
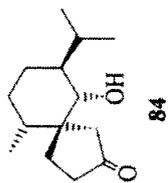


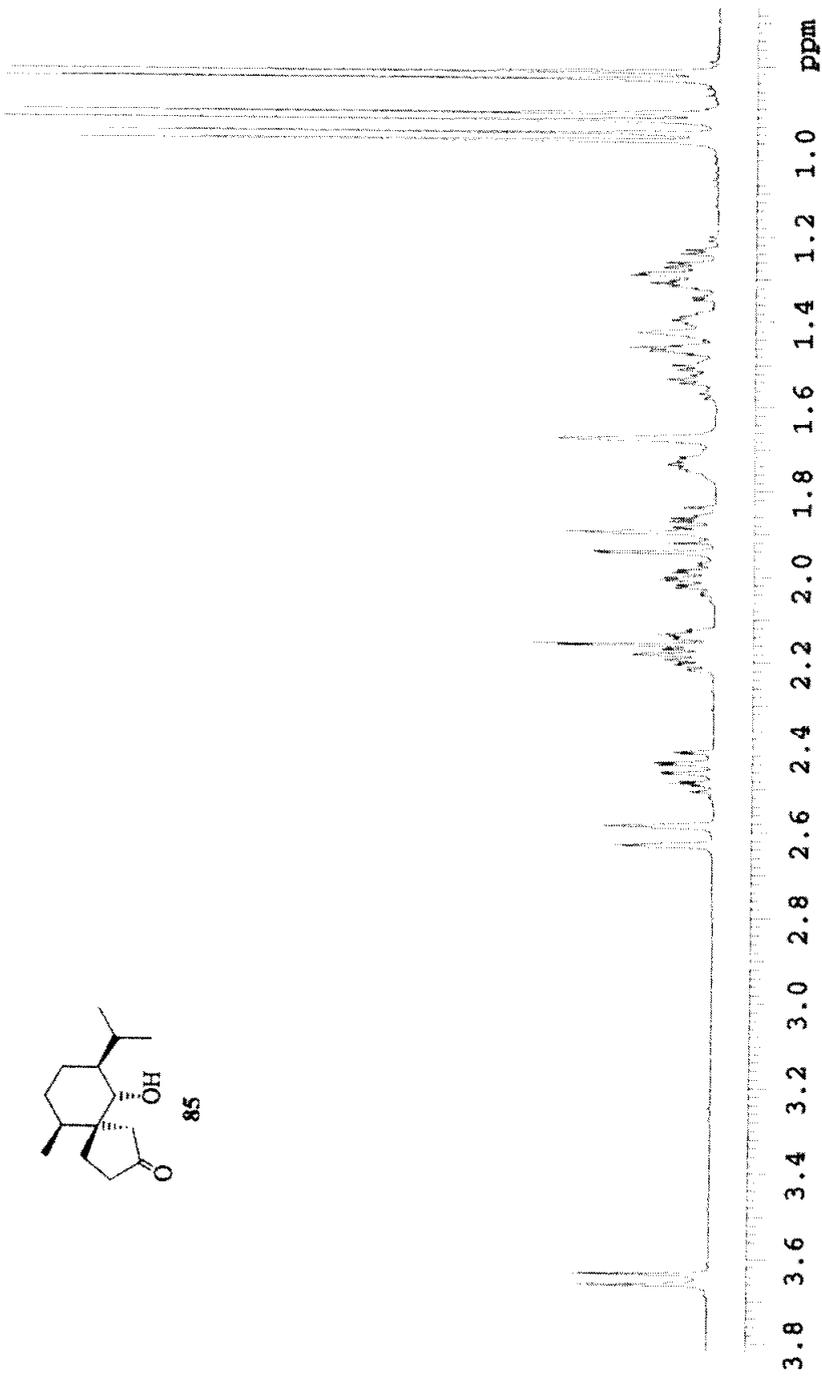
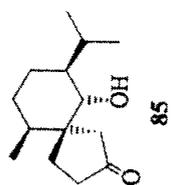


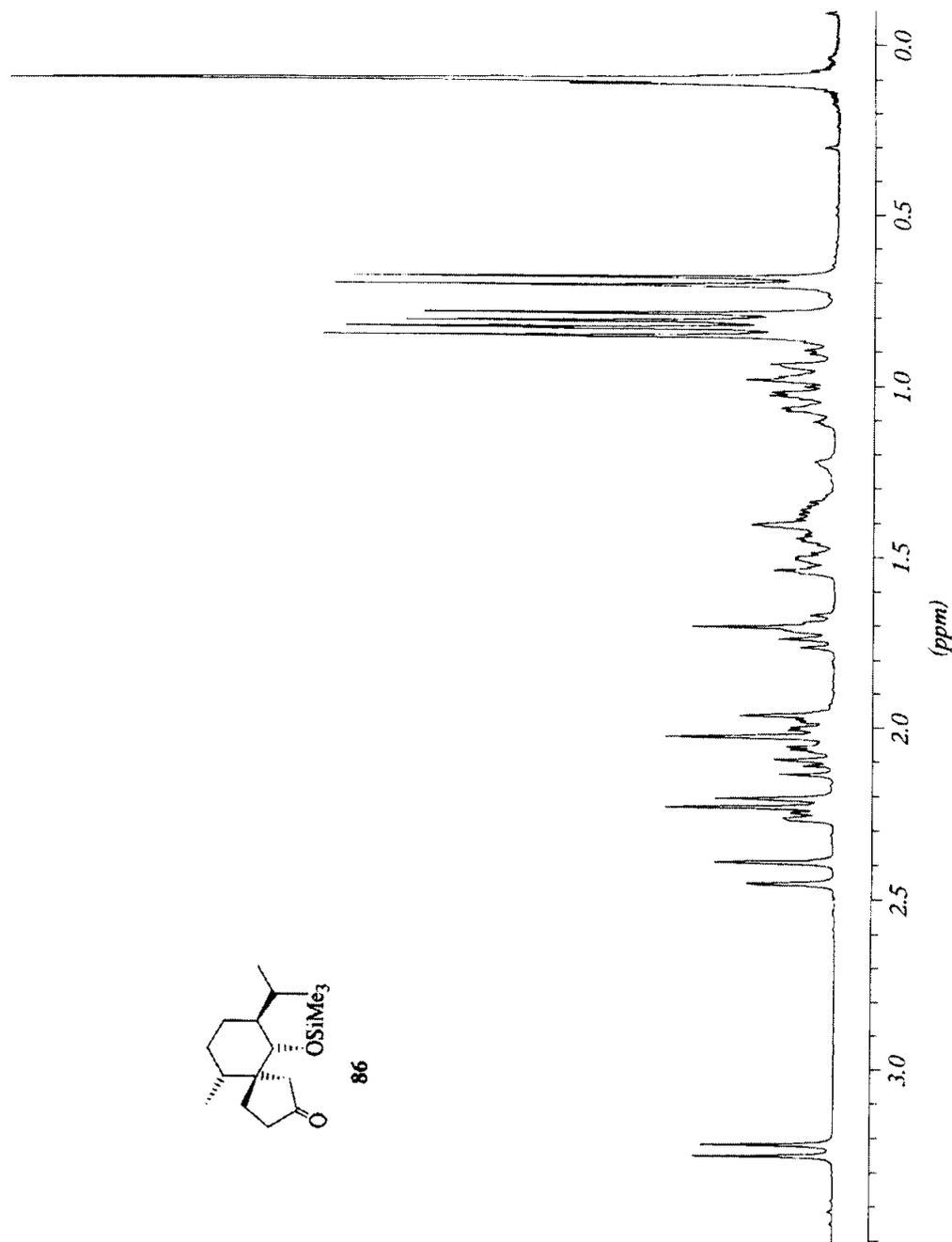
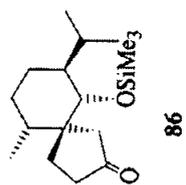


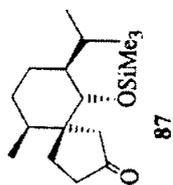
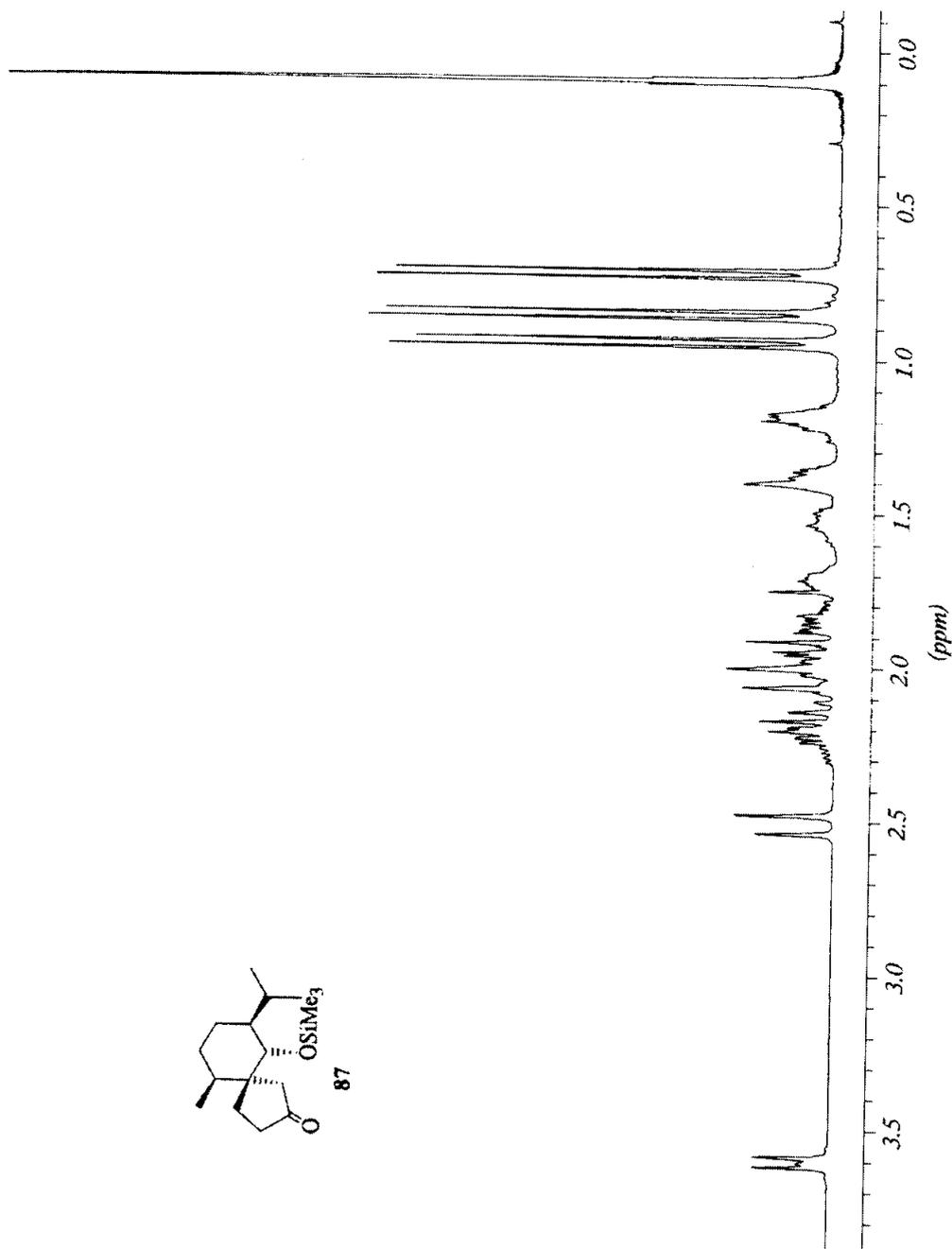


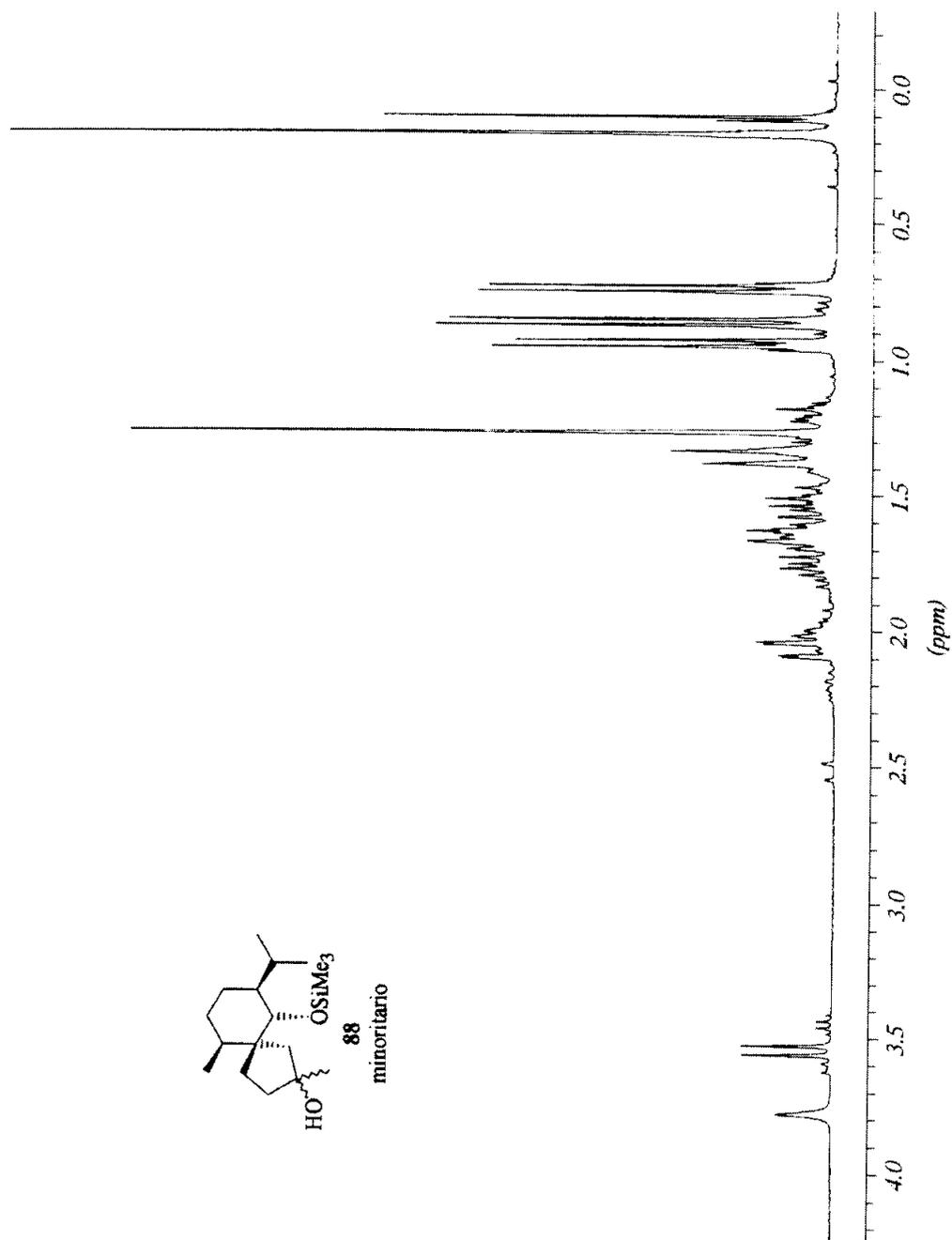


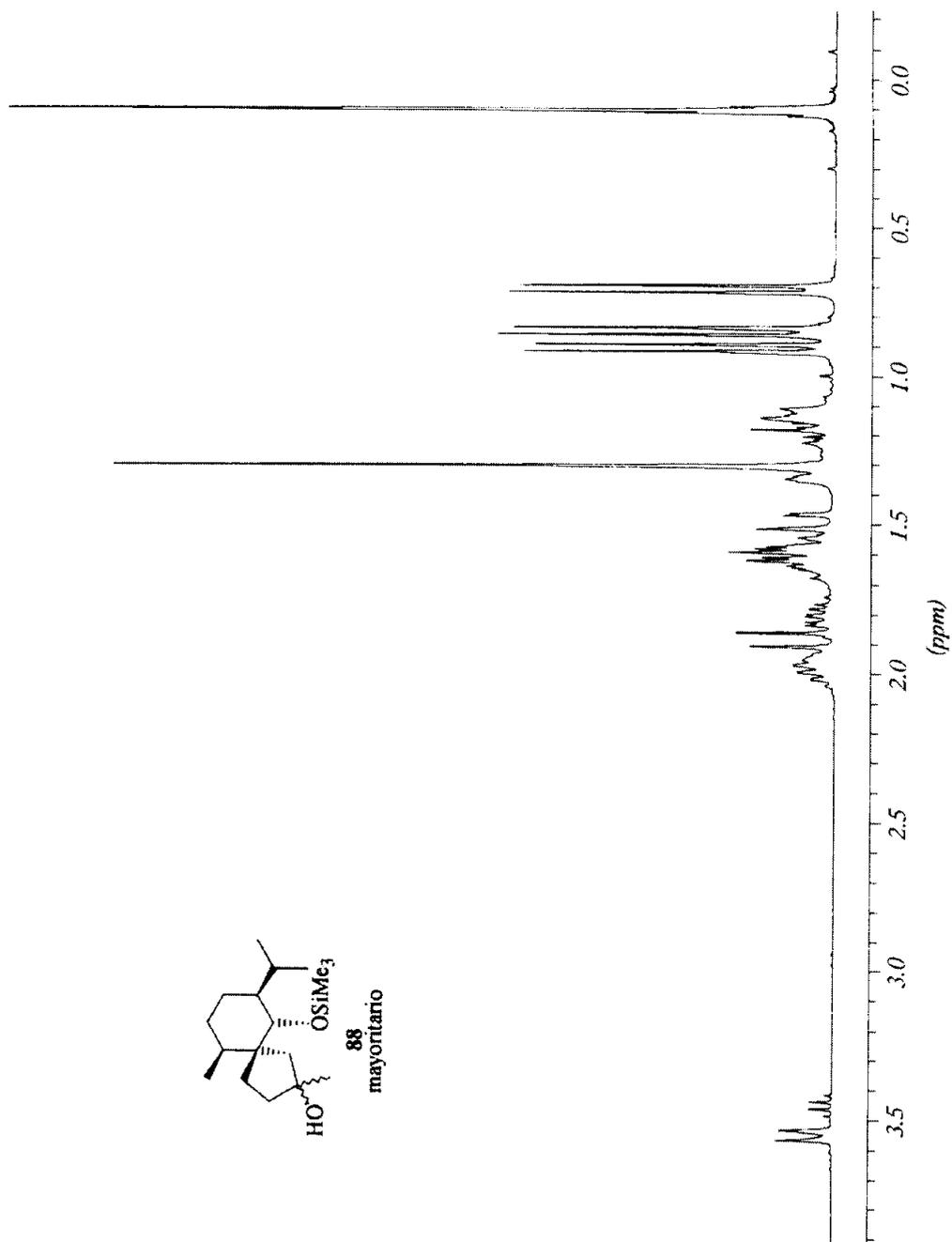




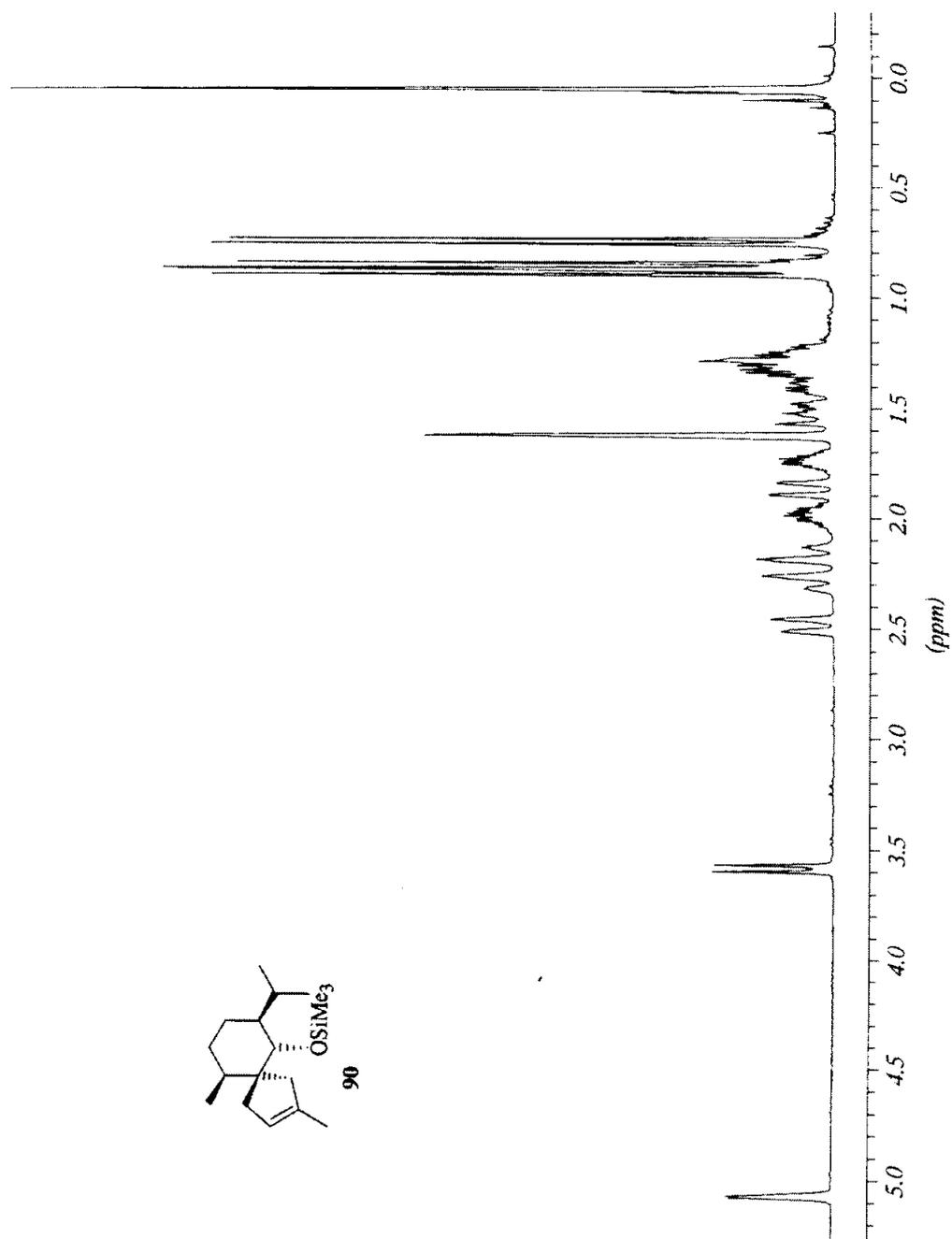


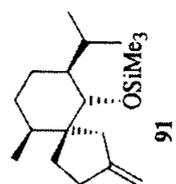
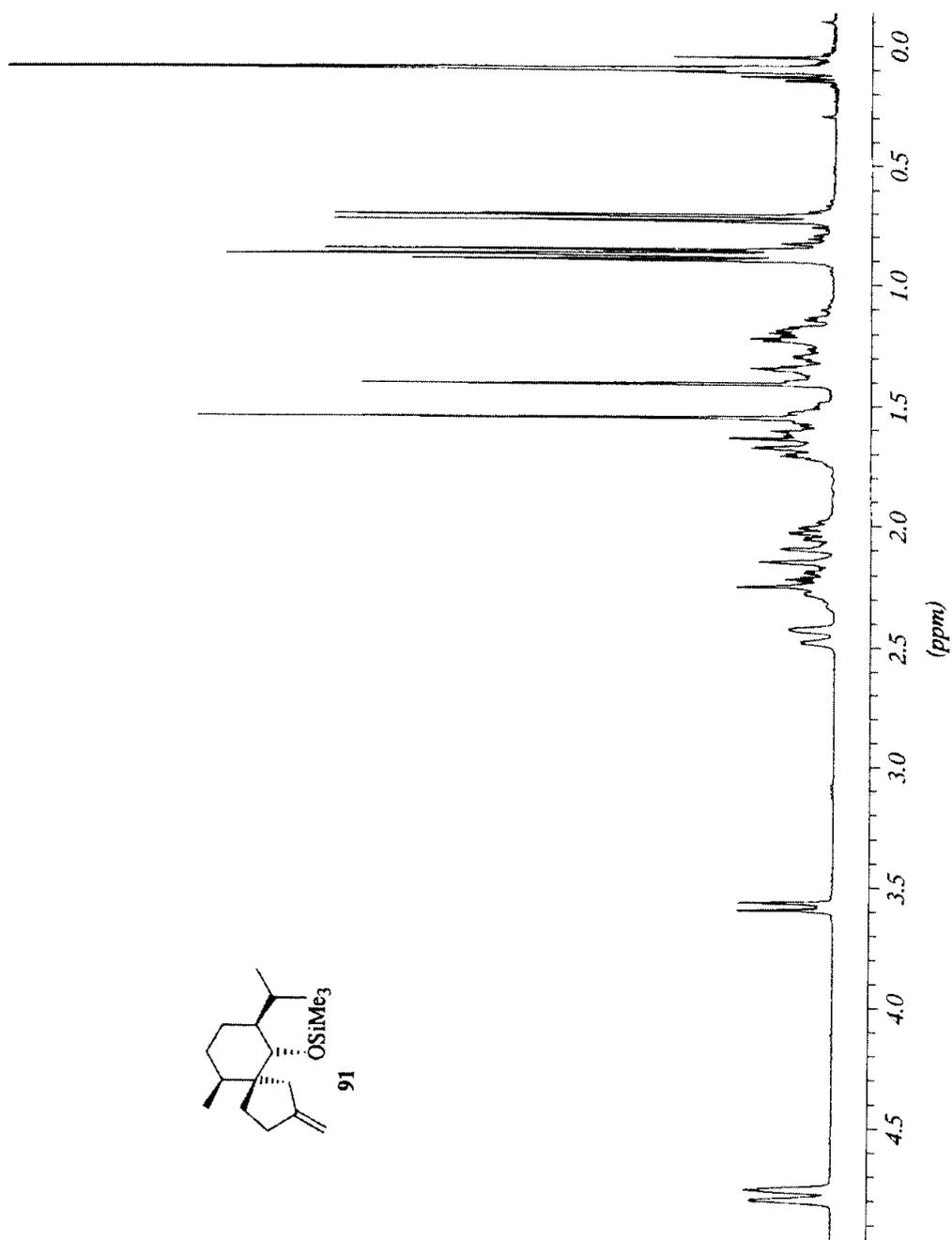




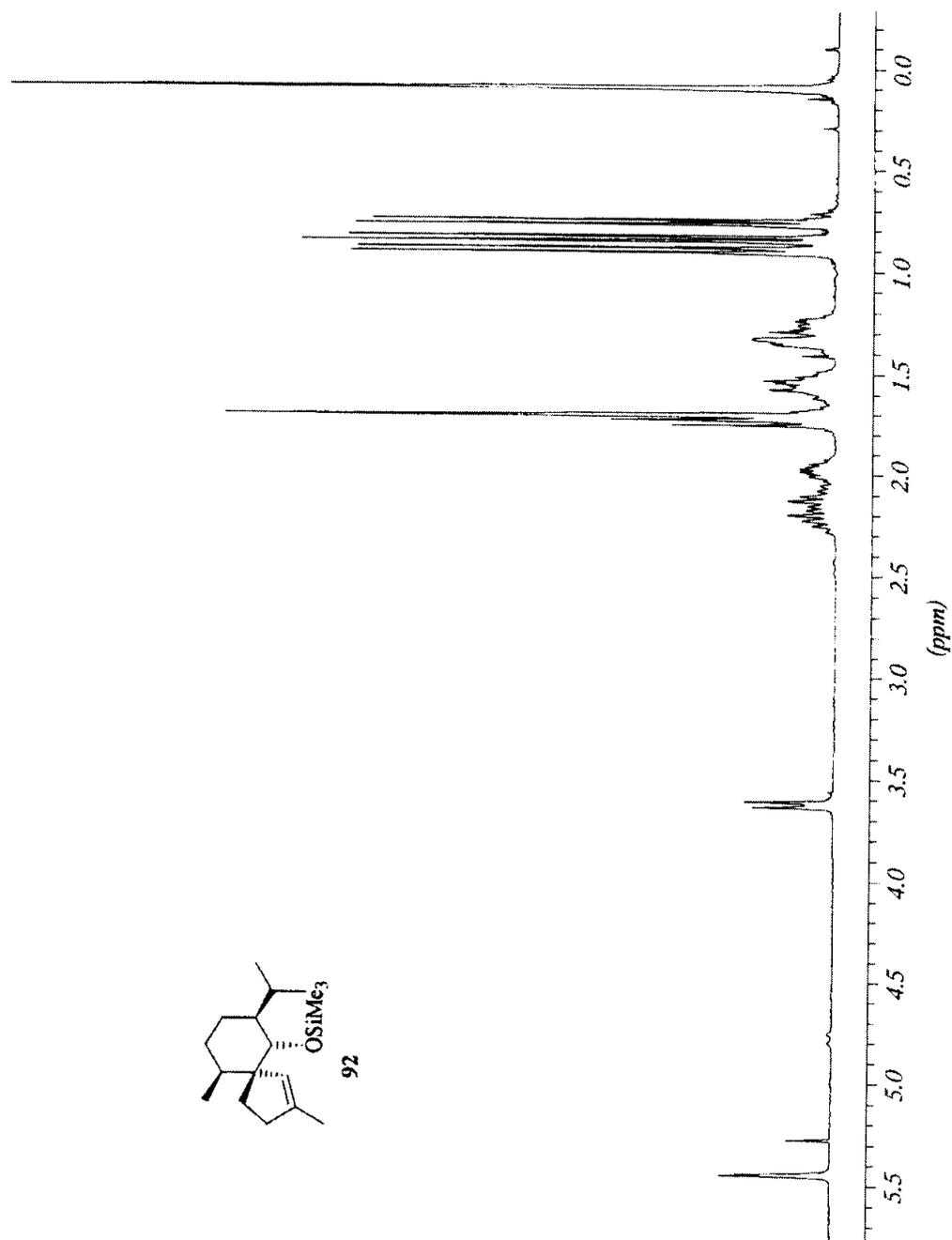


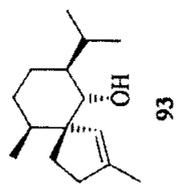
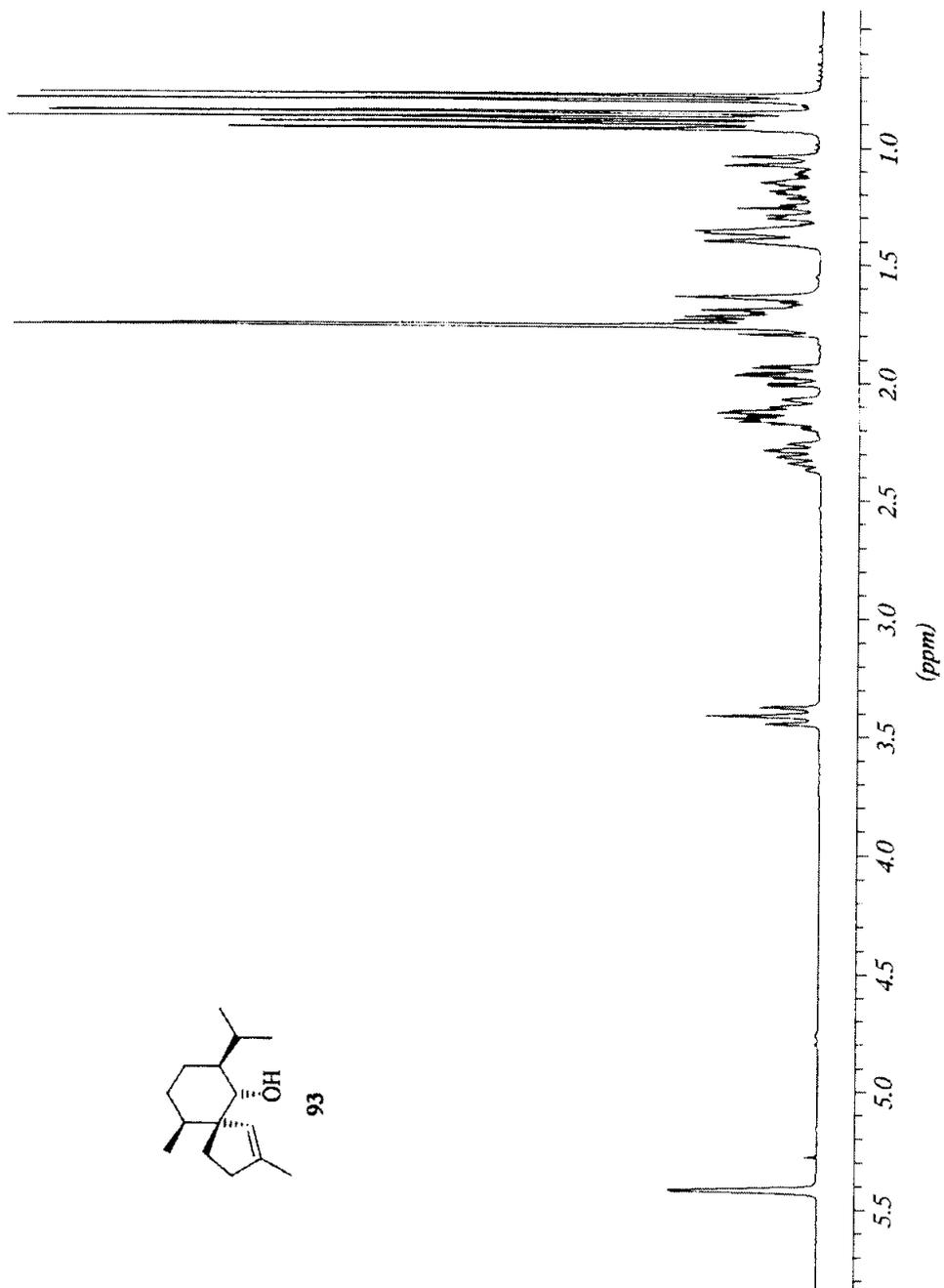
Anexo.



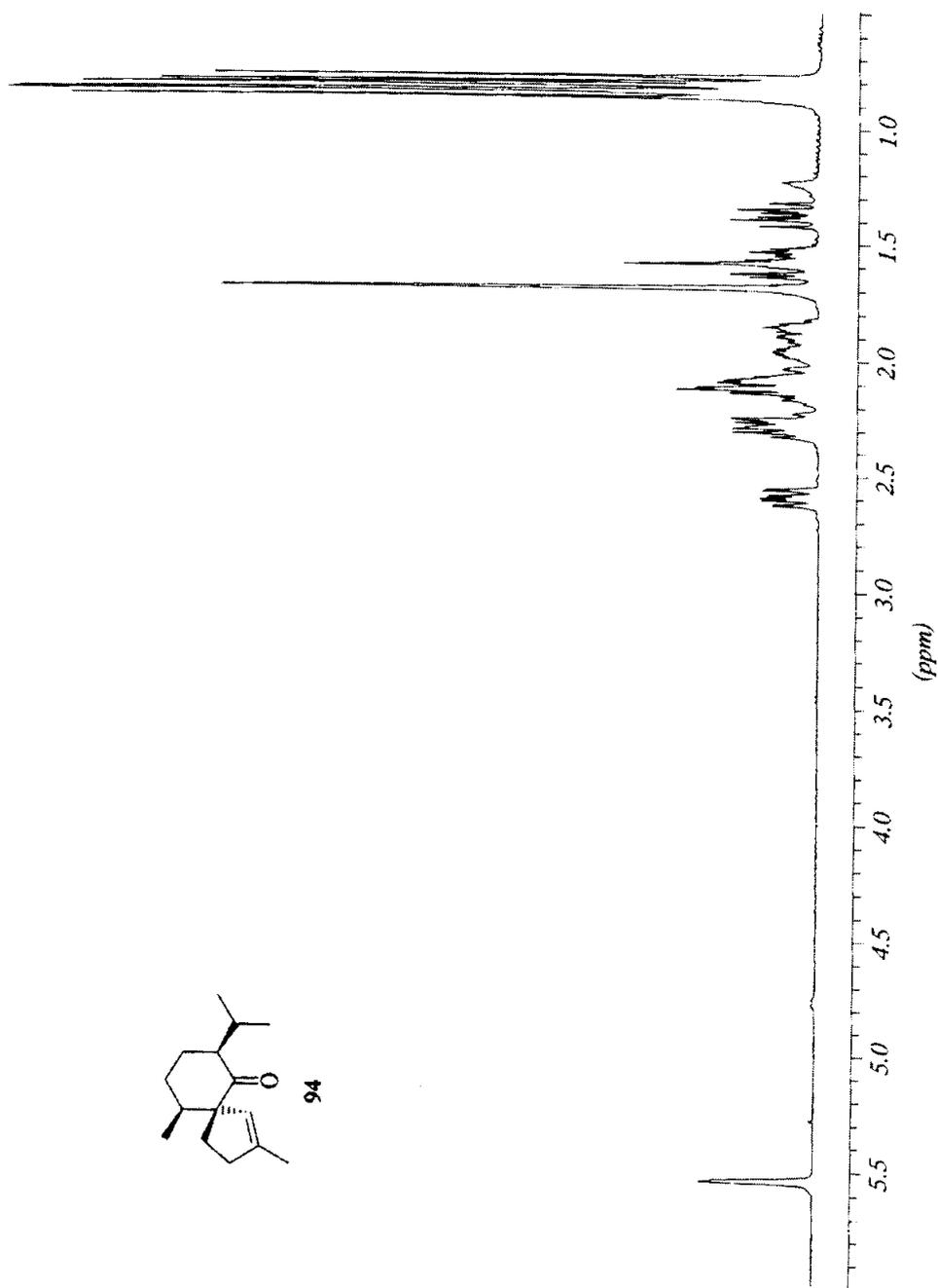
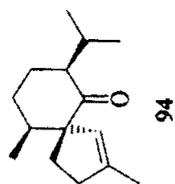


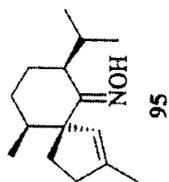
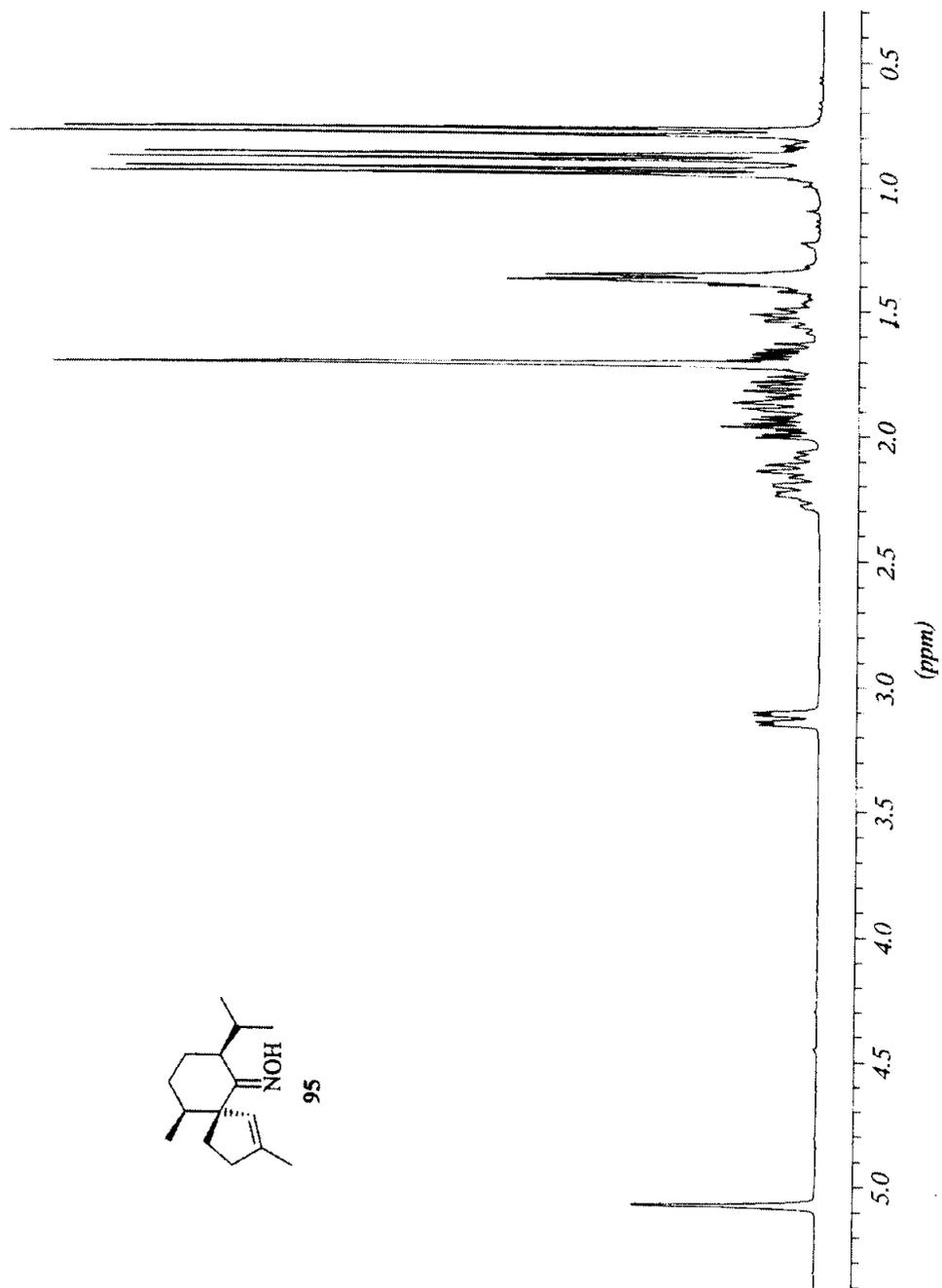
Anexo.



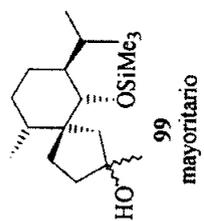
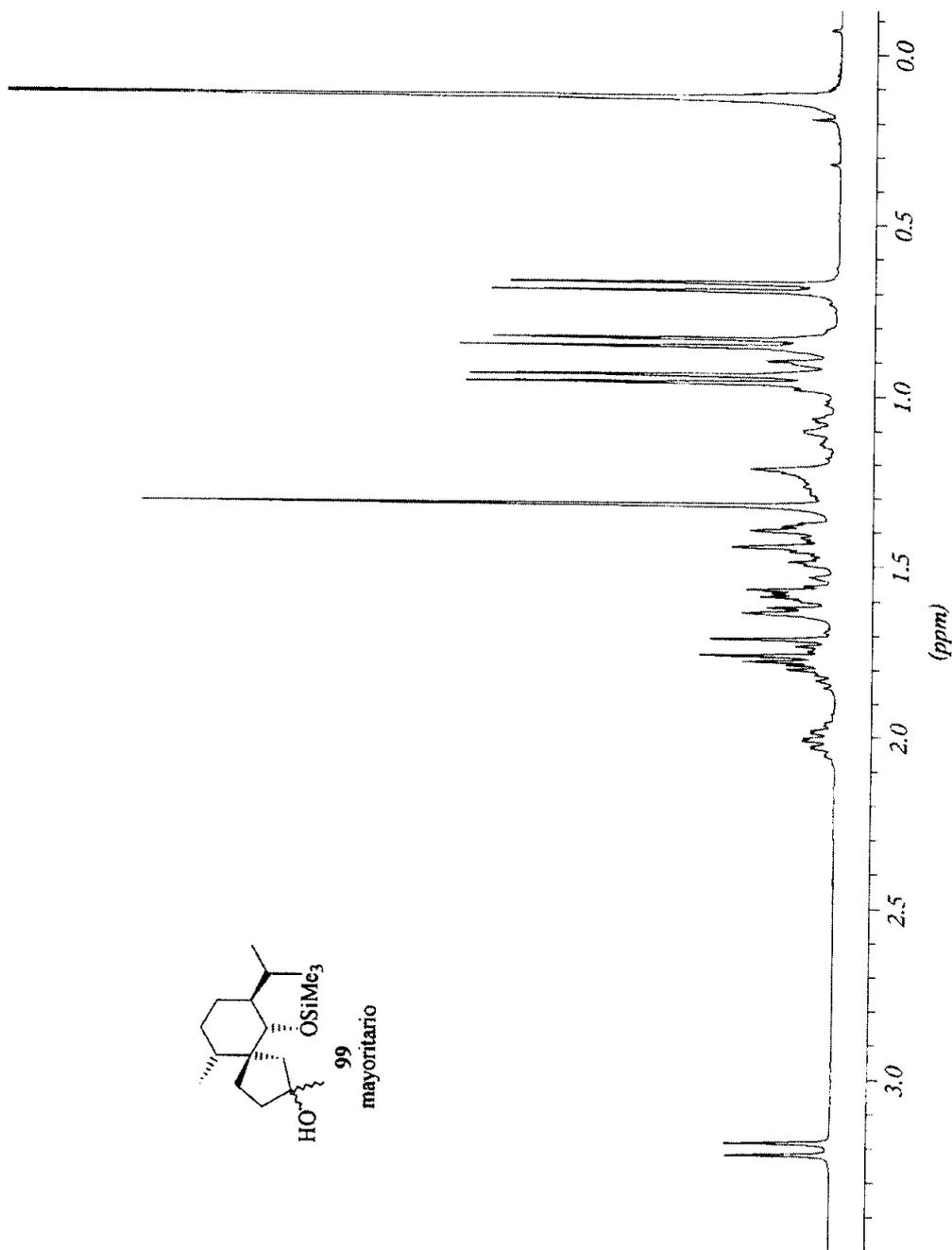


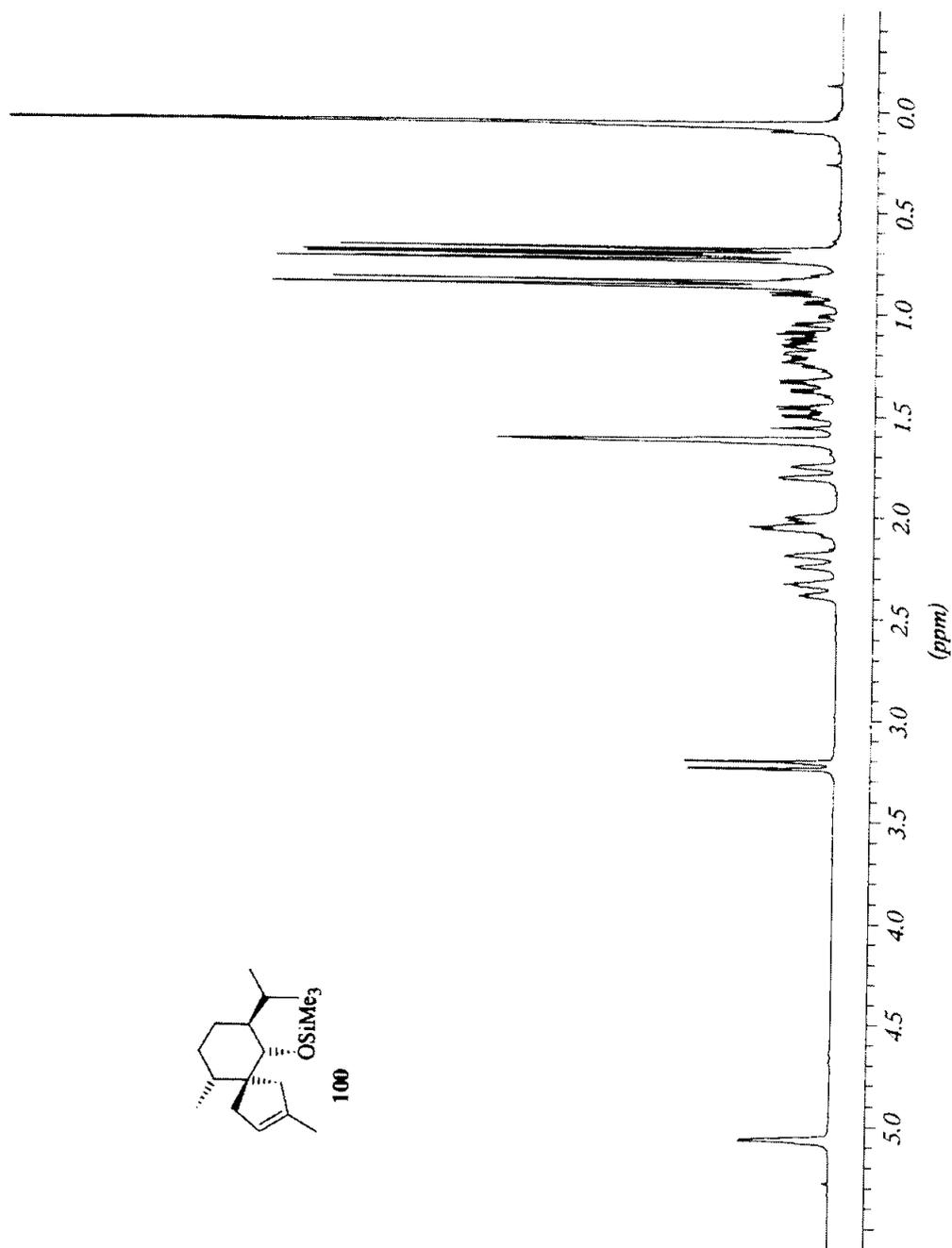
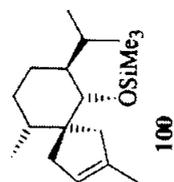
Anexo.

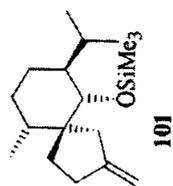
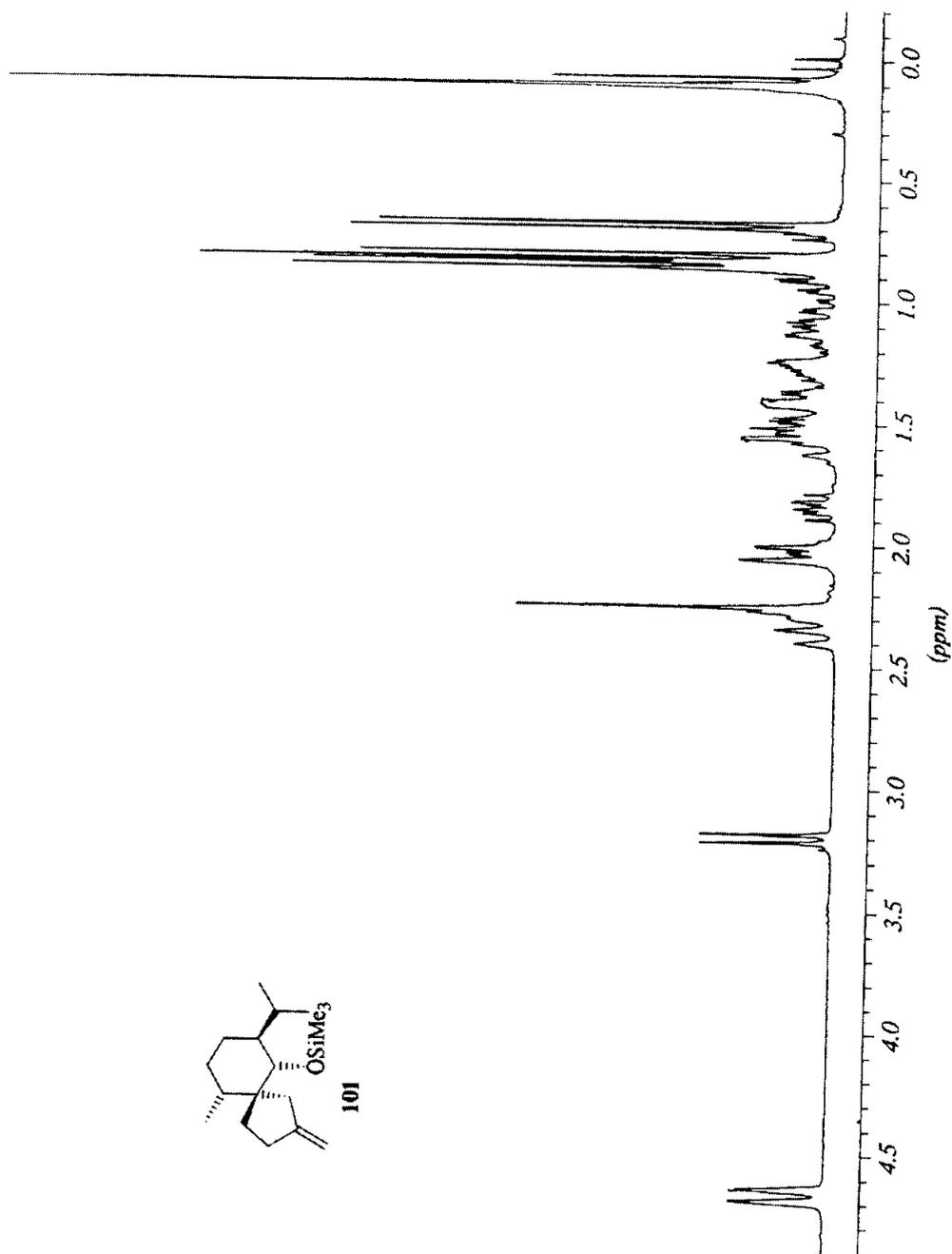




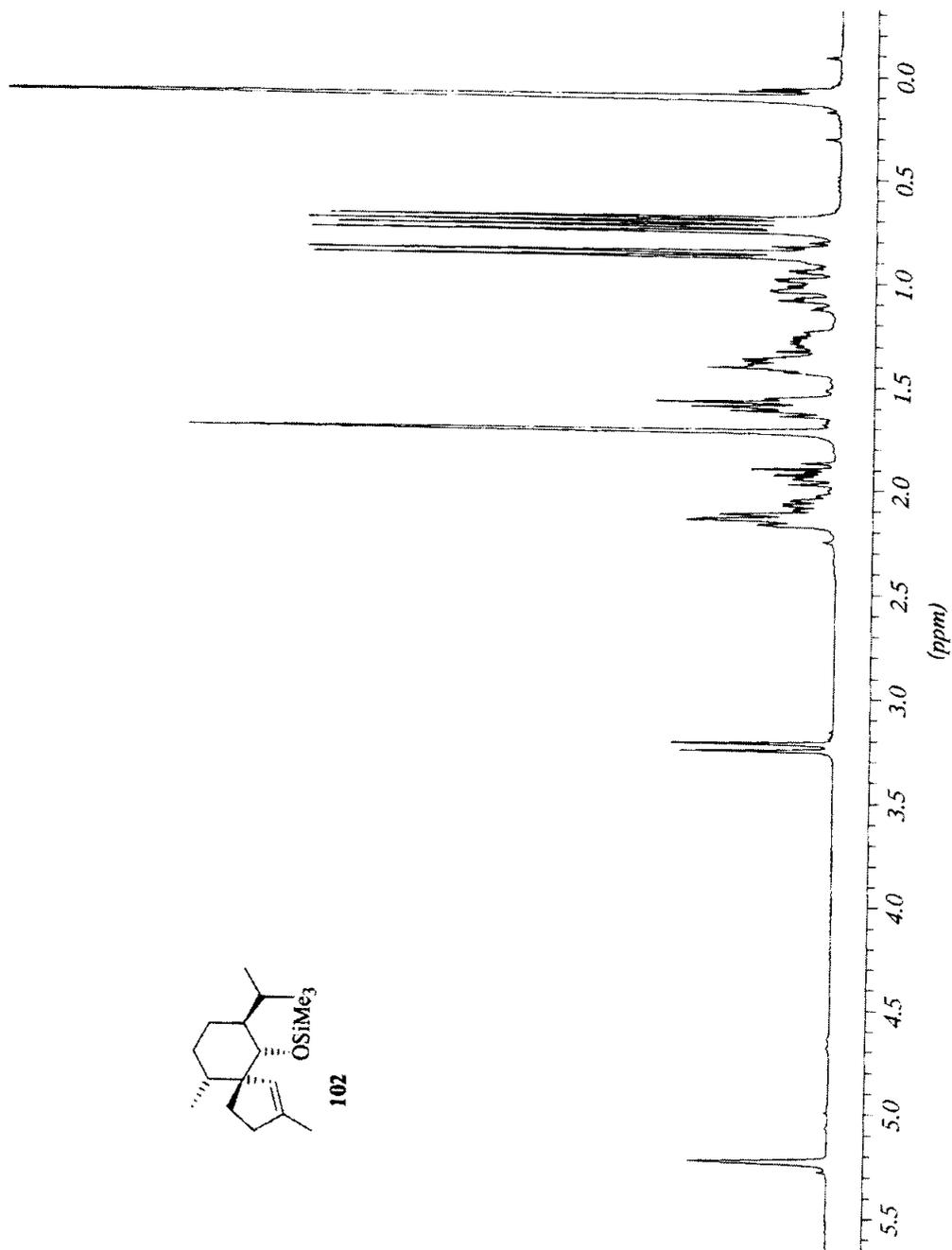
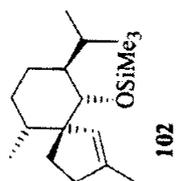


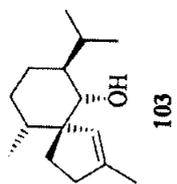
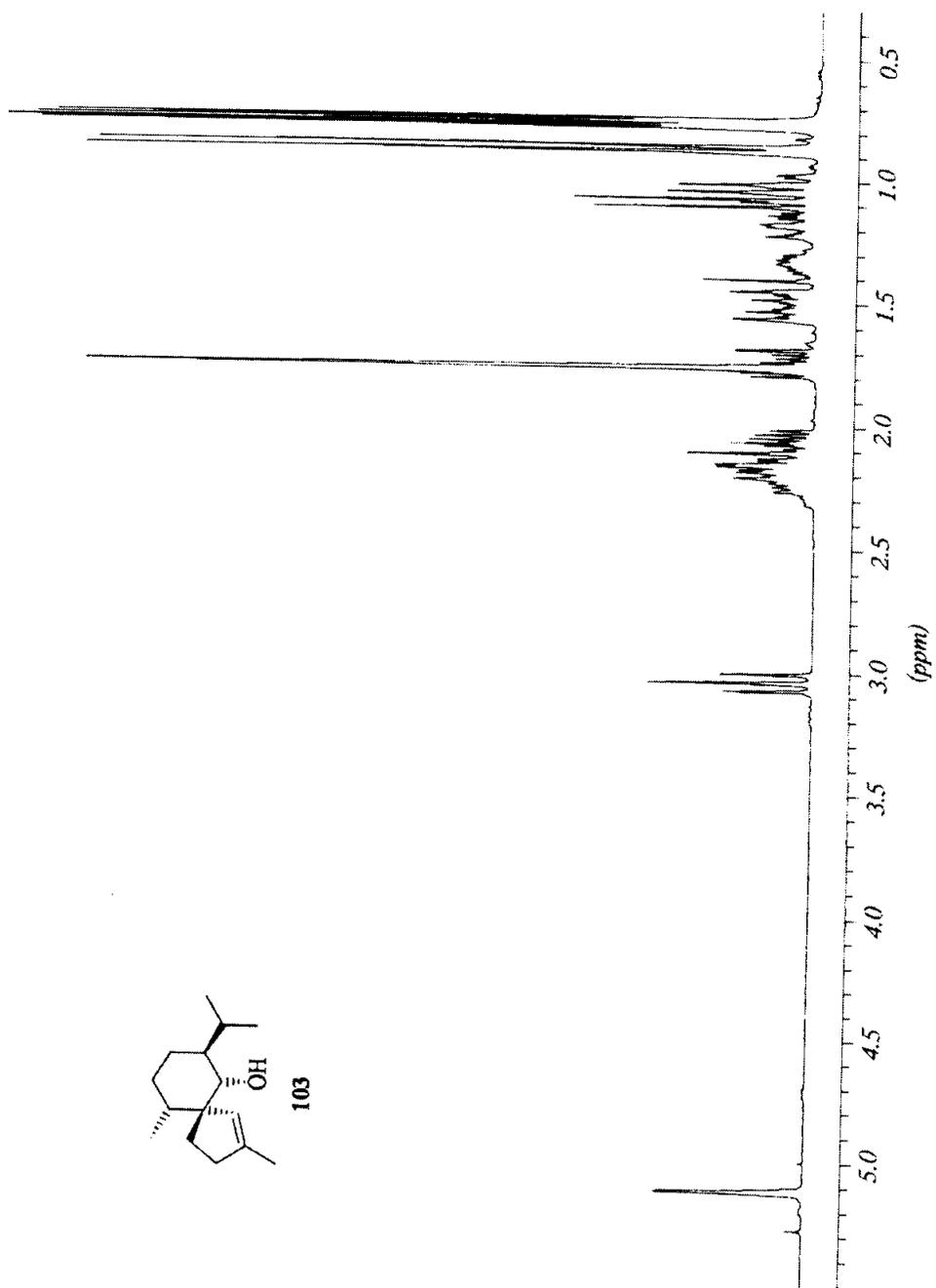




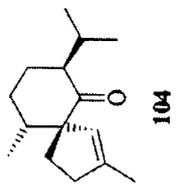
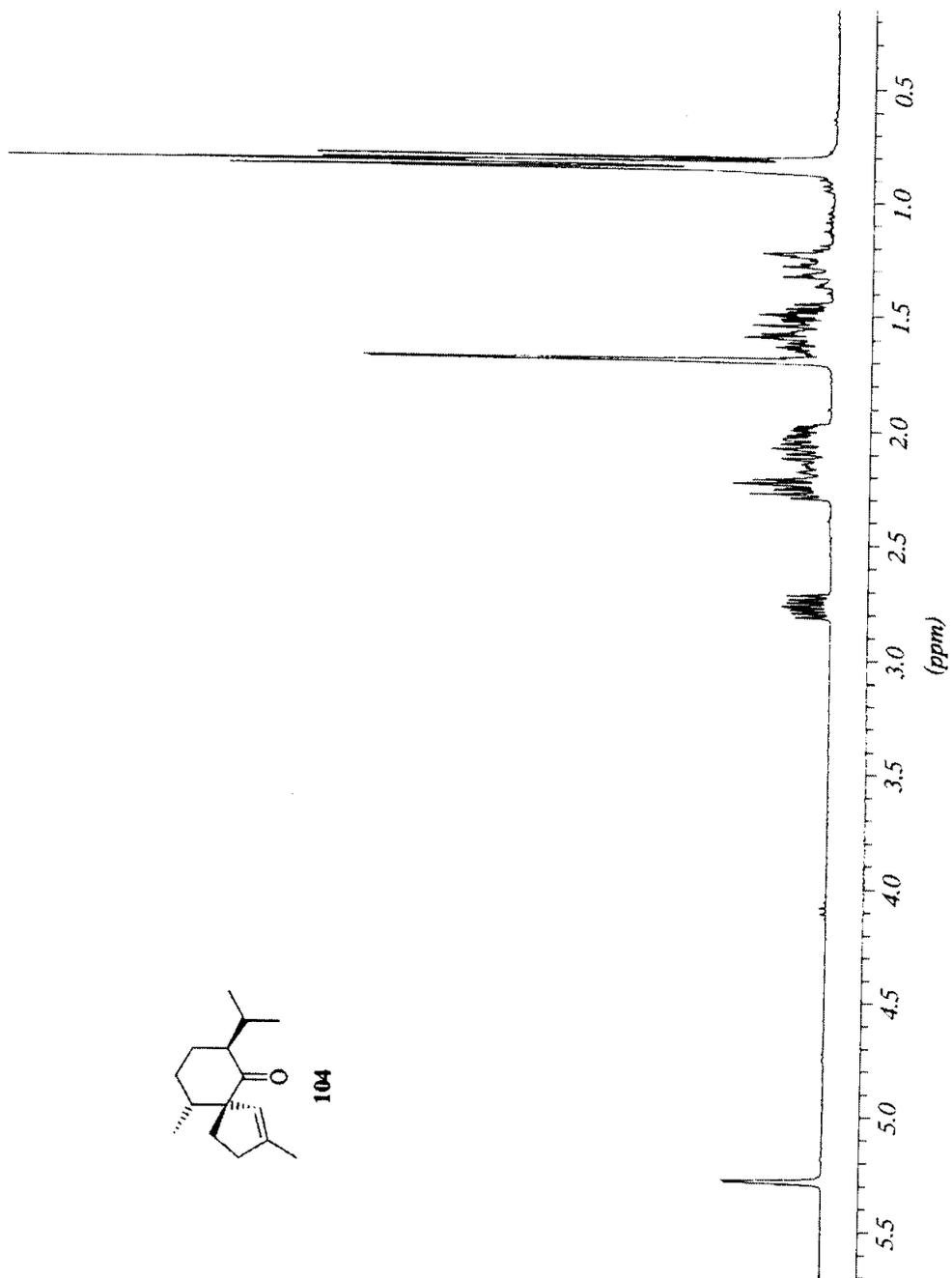


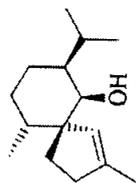
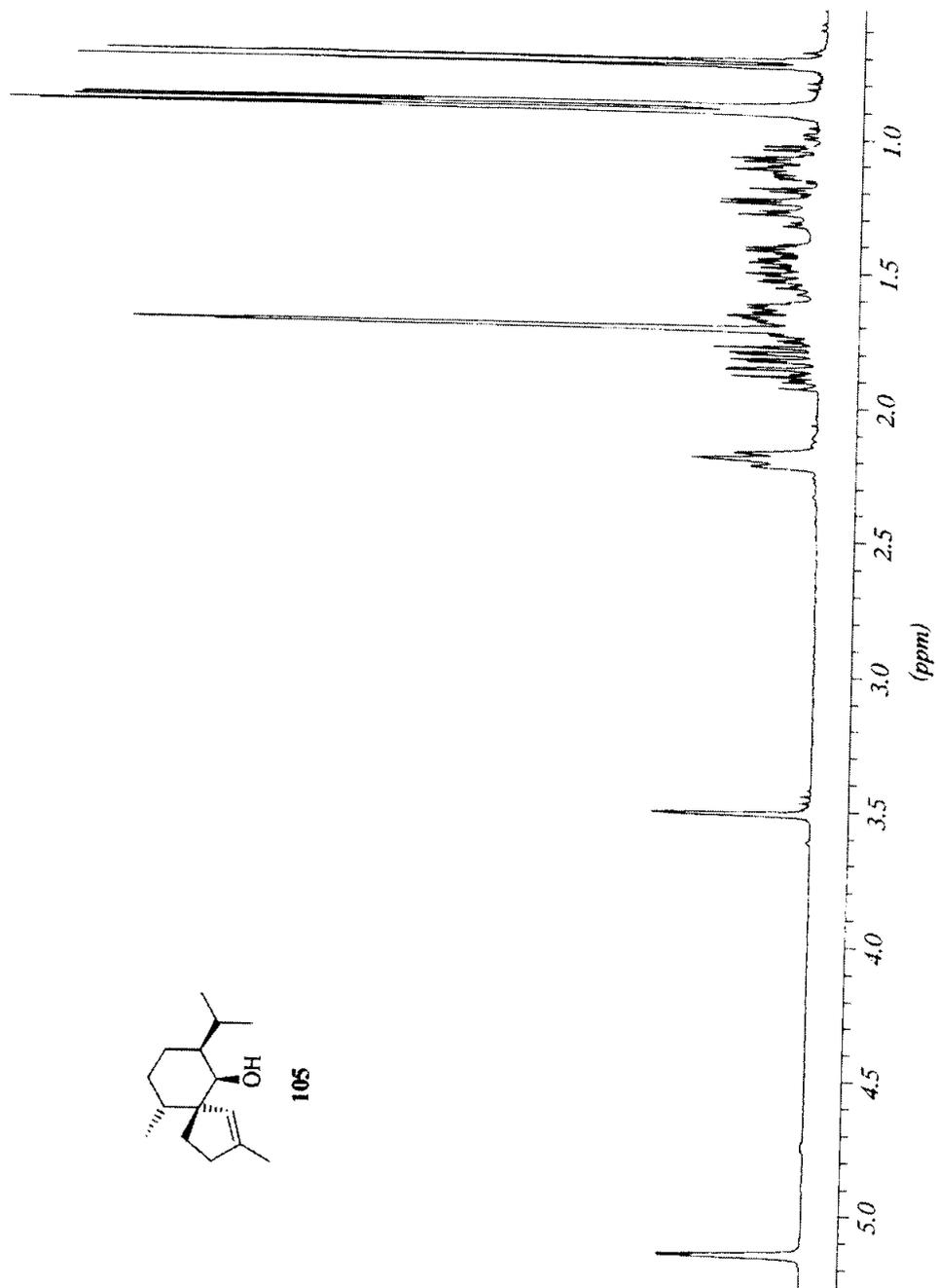
Anexo.



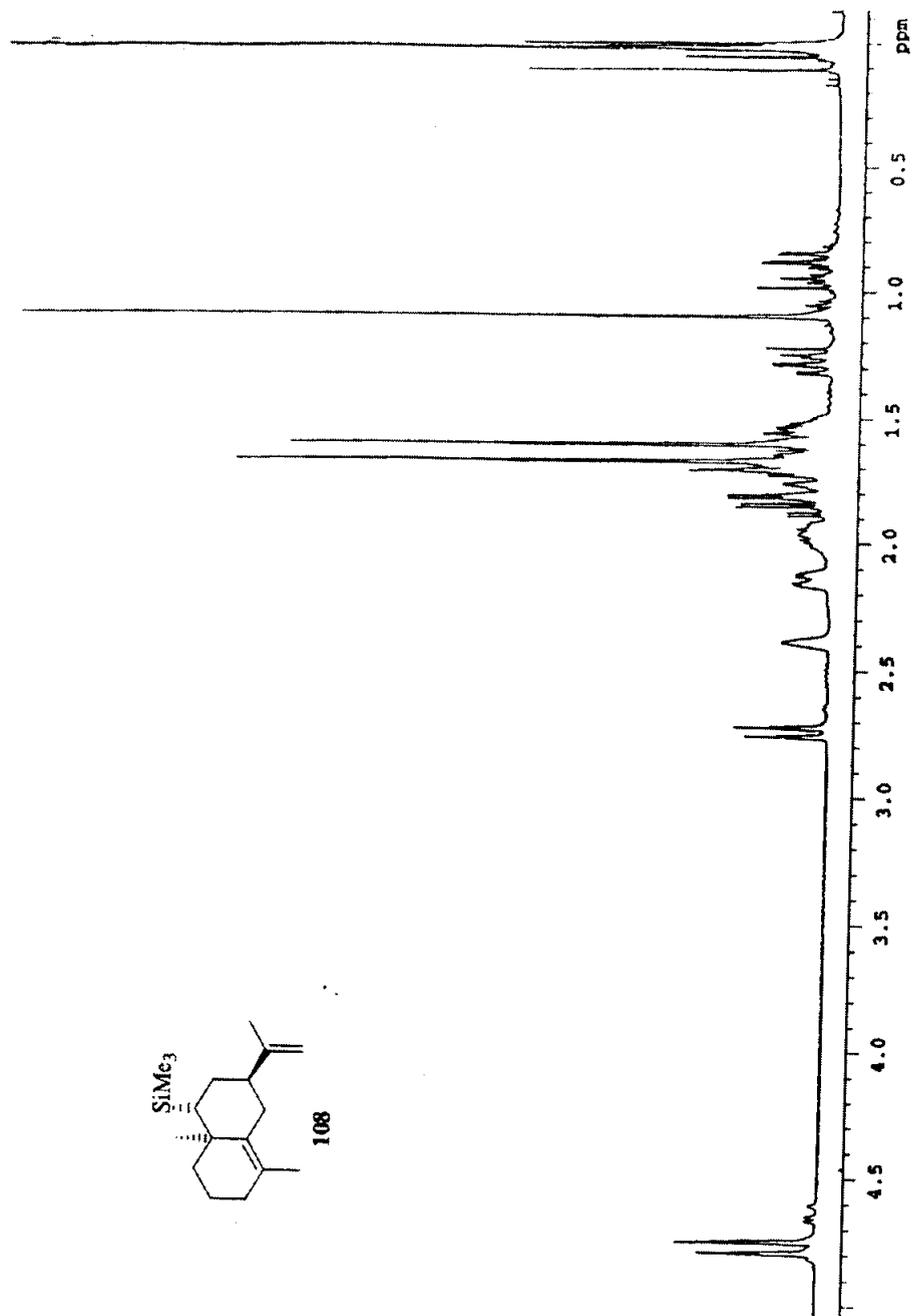
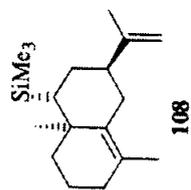


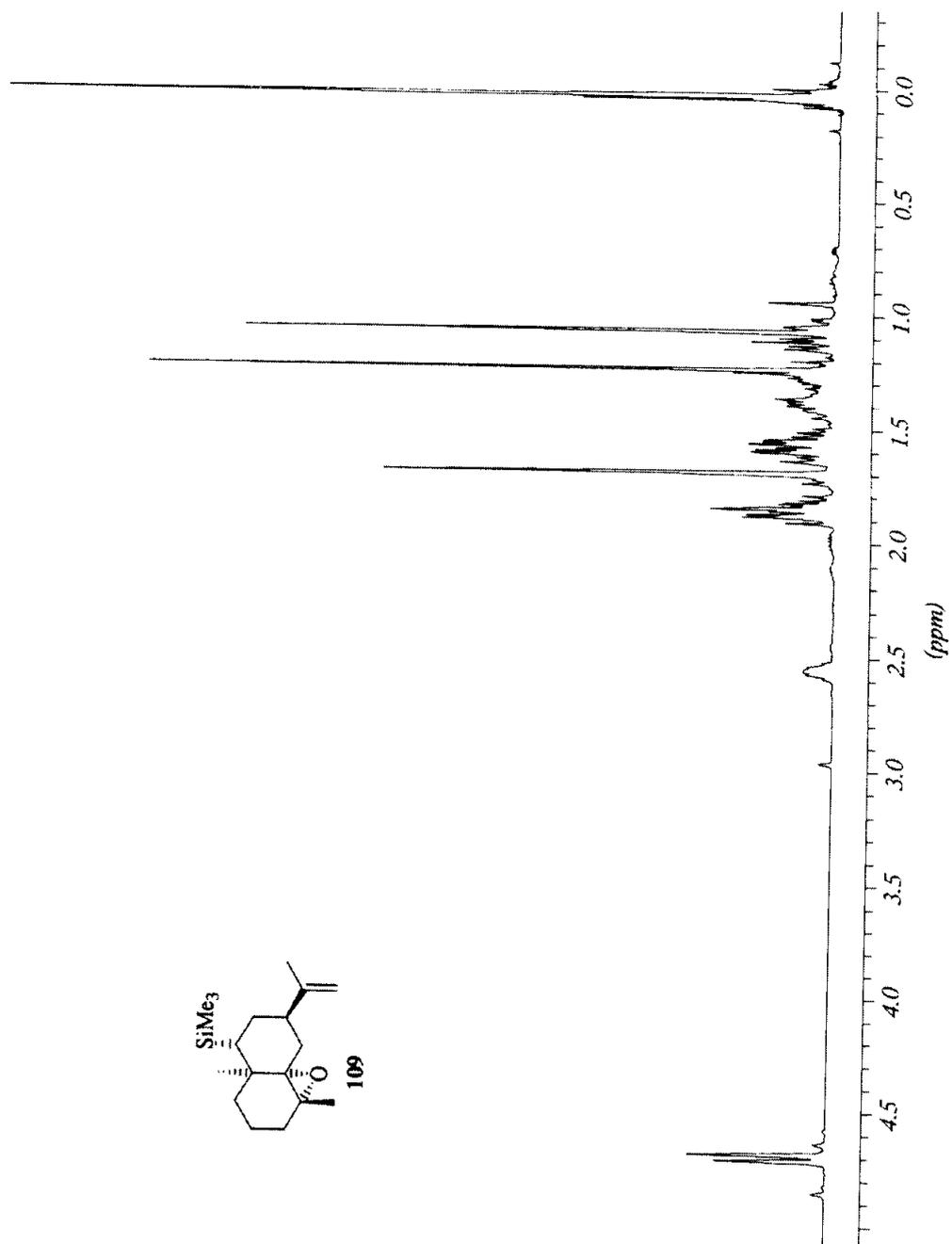
Anexo.





105





Anexo.

