

VNiVERSiDAD DE SALAMANCA.  
FACULTAD DE CIENCIAS QVÍMICAS.  
DEPARTAMENTO DE QVÍMICA ORGÁNICA.



**Reacciones Radicalarias de Epoxicetonas  
Insaturadas Inducidas por Titanoceno**

**Lydia Mateos Burón.**  
Julio 2010.



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**



**VNiVERSiDAD**  
**DSALAMANCA**

**"Reacciones radicalarias de epoxicetonas insaturadas  
inducidas por titanoceno"**

**Lydia Mateos Burón**

**Julio de 2010**





**Departamento de Química Orgánica**  
**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**"Reacciones radicalarias de epoxicetonas insaturadas  
inducidas por titanoceno"**

Memoria presentada por Lydia Mateos Burón para optar al grado de Doctor en Química por la  
Universidad de Salamanca.

En Salamanca, Julio de 2010.

**Lydia Mateos Burón**





**Departamento de Química Orgánica**  
**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

D. Alfonso Fernández Mateos, Catedrático de Química Orgánica, y D<sup>a</sup>. Rosa Rubio González, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que la Licenciada en Química, Lydia Mateos Burón ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, el trabajo titulado "Reacciones radicalarias de epoxicetonas insaturadas inducidas por titanoceno", que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Salamanca, Julio 2010.

Fdo. Dr. D. Alfonso Fernández Mateos

Fdo. Dra. D<sup>a</sup>. Rosa Rubio González



## ***Agradecimientos***

Quiero aprovechar esta oportunidad para expresar mi agradecimiento a aquellas personas que de algún modo han participado en la realización de este trabajo. Han sido muchas, y no se si alguna quedara fuera de esta mención, pido disculpas si es así.

Al Profesor Dr. D. Alfonso Fernández Mateos, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad científica y experiencia, por sus sabios consejos, por el tiempo invertido en la dirección y corrección de esta tesis. Sin su ayuda nunca hubiera sido posible finalizar este trabajo.

A la Profesora Dr<sup>a</sup>. D<sup>a</sup>. Rosa Rubio González por su dirección, su apoyo constante en el laboratorio, sus palabras de aliento. Gracias por las jornadas de laboratorio, las reacciones, los largos ratos de corrección, y sobre todo por tu amistad.

A María, que fue la primera que me animó a empezar esta aventura. Por su permanente disponibilidad, por su compañía, por todo lo compartido, dentro y fuera del laboratorio, antes y ahora. Cómo de tanto vivido somos medio hermanas.

A Simón, por tu compañía, tu ayuda en el laboratorio, por los conocimientos informáticos, las charlas de camino a casa. Por tantas cosas gracias, pero sobre todo por tu humanidad.

A las demás personas con las que he convivido durante diversos momentos, Eva, Celso, Elena, Justo, Gema, Muñiz, Ana Oliva, Josito, Roberto, Pablo, Andrés, Laura, Belén, gracias por su compañerismo y los buenos momentos.

A Paco, por haber sido un excelente compañero.

A Anna, César y Paqui por todos los espectros y análisis realizados.

A mis padres, especialmente a ellos les debo todo, mi bastón en momentos de flaqueza, mi aliento, mi razón de ser. No pueden estar tan orgullosos de mí como yo lo estoy de ellos. No hubieran podido ser mejores. Por enseñarme a no tener miedo.

A mi hermana Lorena, que me ha cuidado, escuchado, hecho reír, que siempre ha creído en mí, que ha llegado incluso a aprender química, y es una de las personas imprescindibles en mi vida. Por lo compartido y lo que nos queda, gracias.

A mis amigos, Dani, Pablo, Yoli, Chuchi, Lara, Marta, Carlos, Octavio, Isa, que tanto tiempo han invertido en animarme a terminar este proyecto.

A la Universidad de Salamanca por la concesión de una beca de formación de personal investigador para la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Ministerio de Educación y Ciencia y a La Junta de Castilla y León por la financiación recibida. Proyectos PPQ2002-00290 y SA027/03.



*A mis padres y mi hermana.*







## ÍNDICE

<b>I. Introducción</b>	<b>1-16</b>
Obtención de radicales	2
Métodos prácticos de reacciones radicalarias	2
Radicales a partir de epóxidos	3
Adición de radicales a carbonilos	10
Adición de radicales a nitrilos	11
Otras aplicaciones del Cp <sub>2</sub> TiCl	12
Aplicaciones en síntesis de cloruro de titanoceno	13
<b>II. Métodos y resultados</b>	<b>17-100</b>
Reacciones radicalarias de epoxicetonas aromáticas	17
Antecedentes	17
Síntesis de epoxiarilcetonas	20
Reacción de las epoxicetonas con cloruro de titanoceno	22
Resumen y conclusiones	27
Reacciones radicalarias en la formación de macrociclos	31
Antecedentes	31
Síntesis de los epóxidos 33, 37, 40 y 43	33
Síntesis de los epóxidos 46, 50, 53, 55 y 59	35
Reacción de los epóxidos con cloruro de titanoceno	37
Resumen y conclusiones	39
Reacciones radicalarias de competencia: reloj radicalario	41
Antecedentes	41
Síntesis de los compuestos 71, 75, 78, 81, 85 y 87	43
Reacciones de competencia radicalaria	49
Función del cloruro de titanoceno	56
Resumen y conclusiones	59
Reacciones radicalarias de epoxialquenos y epoxienonas $\alpha,\beta$ -insaturadas	61
Antecedentes	61
Preparación de epoxialquenos	64
Reacción de epoxialquenos con Ti (III)	66
Preparación de epoxienonas	69
Reacción de epoxienonas con Ti (III)	70
Resumen y conclusiones	92
Reacciones radicalarias: aplicación a la síntesis de $\alpha$ -(E)-endo-bergamoten-12-oico-derivados	93

Antecedentes	93
Objetivo	96
Metodología	96
Resumen y conclusiones	100
<b>III. Parte experimental</b>	<b>101-198</b>
Instrumentación, técnicas cromatográficas, reactivos, disolventes y métodos generales	101
Reacciones radicalarias de epoxicetonas aromáticas	105
Reacciones radicalarias en la formación de macrociclos	119
Reacciones radicalarias de competencia: reloj radicalario	137
Reacciones radicalarias de epoxialquenos y epoxienonas $\alpha,\beta$ -insaturadas	157
Reacciones radicalarias: aplicación a la síntesis de $\alpha$ -(E)-endo-bergamoten-12-oico-derivados	191
<b>IV. Análisis de difracción de Rayos X</b>	<b>199-204</b>
<b>V. Espectroscopia RMN</b>	<b>205-290</b>
<b>VI. Referencias</b>	<b>291-296</b>
<b>VII. Asignaciones de <math>^{13}\text{C}</math></b>	<b>297-302</b>
<b>VIII. Relación de compuestos</b>	<b>303-310</b>

## **INTRODUCCIÓN**



**INTRODUCCIÓN**

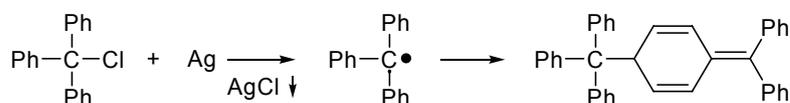
Los radicales son especies químicas, átomos, moléculas o complejos, que tienen un electrón impar. Esta característica les confiere una manera de reaccionar única.

En la actualidad, los radicales han adquirido una notable importancia industrial y teórica, ya que están implicados en reacciones iniciadas por luz, como la fotosíntesis, o en procesos de oxidación, como la respiración, y en otras reacciones vitales. También intervienen en procesos de importancia industrial como la obtención de plásticos o fibras.<sup>1</sup>

Aunque se conocen algunos radicales persistentes, es decir, estables en atmósfera de oxígeno y de otros compuestos a distintas temperaturas, la mayoría son muy reactivos. En general, la vida media de un radical no persistente es de 1 $\mu$ s, lo cual implica un alto potencial reactivo. Las reacciones más frecuentes de los radicales son abstracción de hidrógeno u otros átomos de las moléculas próximas, adición de oxígeno atmosférico o de otras moléculas insaturadas (alquenos, alquinos), dimerización y desproporcionamiento.<sup>1</sup>

Uno de los métodos más empleados para la caracterización de radicales es la resonancia de espín electrónico (ESR), que detecta la transición de un electrón entre niveles de energía asociados a las dos orientaciones posibles del espín en un campo magnético.<sup>2</sup> También se ha empleado la RMN de polarización dinámica nuclear inducida químicamente (CIDNP) para observar los procesos radicalarios, aunque no es tan general como la ESR. En los casos en los que se produce, se observa una fuerte perturbación de la intensidad de las señales de RMN de algunos productos formados en la reacción radicalaria.<sup>3</sup>

El origen del conocimiento de los radicales se remonta a 1900, cuando M. Gomberg hizo reaccionar cloruro de trifenilmetano con plata.<sup>4</sup> Esta reacción proporcionó la primera evidencia de un intermedio de reacción distinto a todos los conocidos hasta entonces que se denominó radical libre, y más recientemente sólo radical.



El progreso en el conocimiento de la reactividad de los radicales ha sido lento. Prácticamente desde 1900 hasta 1975 no se conocen apenas aplicaciones en síntesis, si exceptuamos las reacciones industriales de polimerización. Merecen destacarse los trabajos de D. H. Hey, M. S. Karash y P. J. Flory publicados hacia 1937,<sup>5</sup> que contribuyeron al conocimiento de la reactividad de estos intermedios con un electrón impar.

Desde 1980 el progreso en el conocimiento y aplicación de la química de los radicales ha llegado a ser una de las áreas de la química orgánica de crecimiento más rápido en cantidad y calidad. La importancia del tema se ha visto reflejada en el número y la variedad de publicaciones tanto libros monográficos como revistas científicas.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> W. A. Prior, *Free Radicals*. McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.

<sup>2</sup> J. K. Kochi, *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 189.

<sup>3</sup> R. Kortein, *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, *5*, 319.

<sup>4</sup> M. Gomberg, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150.

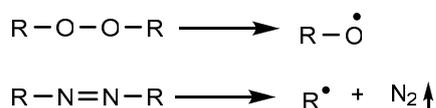
<sup>5</sup> a) D. H. Hey; W. A. Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 202. b) M. S. Kharasch, H. Engelmänn, R. F. Mayo, *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288. c) P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 241.

<sup>6</sup> a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417. c) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489. d) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. e) W. B. Motherwell, D. Crich, *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**. f) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**. g) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: New York, **1996**. h) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1-2 (Eds. Renaud, P.; Sibi, M.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. i) S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford **2003**. j) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2000**, *101*, 3415.

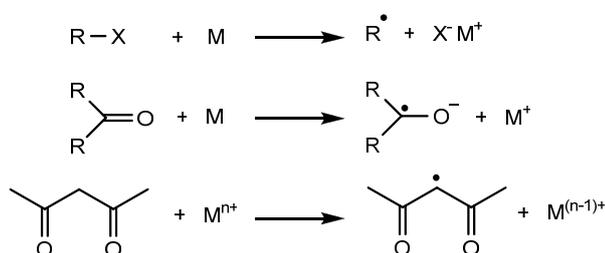
### OBTENCIÓN DE RADICALES

Los procedimientos de generación de radicales son fundamentalmente de tres tipos:

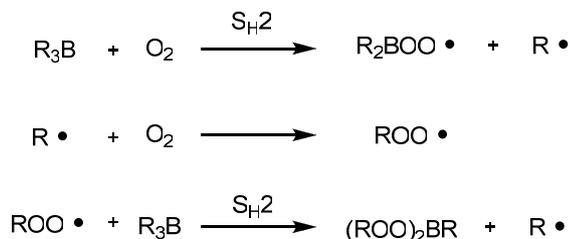
1. Ruptura térmica o fotoquímica de peróxidos (R-O-O-R) y de azocompuestos (R-N=N-R). Los radicales generados en estos procesos sirven para iniciar otros, generalmente adiciones en cadena, pero no participan en las fases de propagación y terminación.



2. Transferencia de un electrón desde un metal o complejo organometálico a un compuesto orgánico o viceversa. El proceso es estequiométrico. No hay reacciones en cadena.



3. Generación de un radical alquílico mediante la reacción de un trialquilborano con oxígeno triplete.<sup>6k</sup> Así, una sustitución homolítica S<sub>H</sub>2 entre el oxígeno triplete y un trialquilborano inicia la reacción liberando un radical alquílico, el cual reacciona con otra molécula de oxígeno generando un radical peroxilo que propaga la reacción.



### MÉTODOS PRÁCTICOS DE REACCIONES RADICALARIAS

Actualmente se conocen varios procedimientos eficaces para la generación de radicales y su posterior aplicación a la formación de enlaces C-C mediante reacciones de adición intermolecular o de ciclación.<sup>6</sup> Destacan por la relevancia que han alcanzado en síntesis orgánica los siguientes:

1. Método de hidruro de tributilestaño e hidruros análogos.
2. Método de hidruro de mercurio.
3. Método de fragmentación.
4. Método de transferencia de átomos.

En casi todos estos métodos, el radical inicial se genera con peróxidos o azoisobutironitrilo (AIBN). Los sustratos, en general, son halogenuros de alquilo, arilo, sulfuros, sulfóxidos o tiohidroxamatos. Las reacciones se producen en cadena a través de las etapas de iniciación y terminación.

Además de estos métodos en cadena, se emplean otros no encadenados denominados redox o de transferencia de electrones. Las reacciones de transferencia de electrones son estequiométricas.

Los hay de dos tipos:

✓ Métodos reductores

El reactivo transfiere electrones al sustrato que suele ser un halogenuro de alquilo o un compuesto carbonílico. El reactivo más empleado en la actualidad es el yoduro de samario (II).<sup>7a</sup> También se han utilizado agentes reductores orgánicos como el tetratiofulvaleno (TTF).<sup>7c</sup>

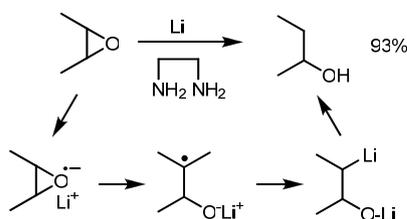
✓ Métodos oxidantes

El reactivo capta electrones del sustrato, que suele ser un compuesto 1,3-dicarbonílico. El reactivo más utilizado es el acetato de manganeso,<sup>8a</sup> el cual también se puede emplear en asociación con Cu(II).<sup>8b</sup> Otros reactivos utilizados son Fe(III),<sup>8c</sup> Ce(IV),<sup>8d</sup> Ag(I) y Pb(IV).

### RADICALES A PARTIR DE EPOXIDOS

Además de los sustratos mencionados, también se han empleado los epóxidos como productos de partida para generar radicales.<sup>9</sup> Estos heterociclos de tres átomos tienen una tensión de anillo muy elevada que los hace propensos a la apertura. Son muy asequibles a partir de alquenos y se pueden obtener de manera enantioselectiva por procedimientos descritos en los últimos años.<sup>10</sup>

Uno de los primeros ejemplos de ruptura homolítica de epóxidos por transferencia de electrones ha sido descrito por A. Birch en 1950. Por reacción con litio metálico en etilendiamina, los epóxidos producen alcoholes.<sup>11</sup>



La reacción comienza con la transferencia de un electrón para dar un radical-anión que evoluciona por apertura hacia un  $\beta$ -litio oxilito derivado, que por hidrólisis produce el alcohol. Este ejemplo tiene limitaciones sintéticas debido a que el medio prático inhibe la reacción con otros electrófilos.

E. Bartman en 1986 llevó a cabo la reacción de apertura de epóxidos bajo condiciones no prácticas empleando como reactivos de transferencia de electrones una mezcla de litio o potasio y bifenilo. Los intermedios  $\beta$ -litio oxilito resultaron inestables térmicamente por lo que las reacciones con electrófilos tenían que

<sup>7</sup> a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29. b) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556. c) N. Bashir, B. Patro, J. A. Murphy, *Advances in free radical chemistry*, vol.2 (ed. S.Z. Zard), pp.123-150, **1999**.

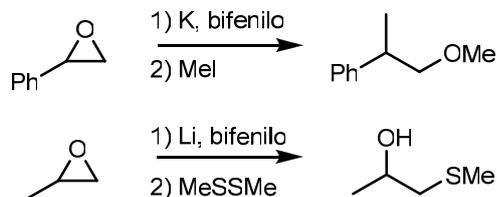
<sup>8</sup> a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339. b) B. B. Snider, B. A. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217. c) A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1289. d) A. D' Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 1829.

<sup>9</sup> J.J. Li, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1.

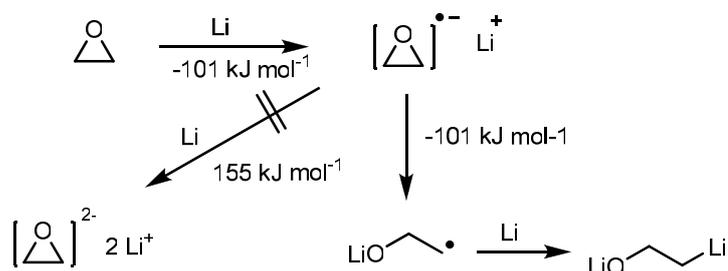
<sup>10</sup> T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, 48, 1.

<sup>11</sup> A. Birch, *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1950**, 83, 285.

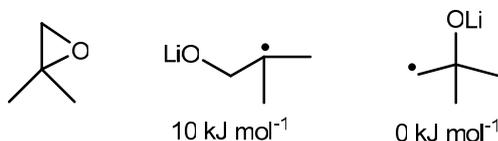
efectuarse a  $-90^{\circ}\text{C}$ . Sólo los electrófilos muy reactivos como  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ , MeI o R-S-S-R pudieron emplearse para atrapar los litio derivados.<sup>12</sup>



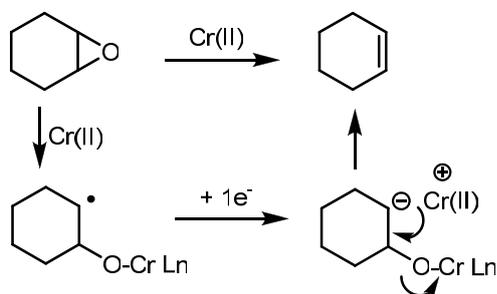
Un estudio teórico, llevado a cabo por K. N. Houk y col., de la reacción de apertura con litio indica que el radical anión es el intermedio clave.<sup>13</sup> La apertura posterior es isotérmica e irreversible.



En el caso de epóxidos asimétricos, la apertura es regioselectiva, aunque no de manera absoluta a favor del alcóxido terciario por  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  de diferencia, respecto del alcóxido primario.



Otros procedimientos de apertura homolítica de epóxidos posteriores al de A. Birch han sido descritos por J. K. Kochi<sup>14</sup> en 1968 con  $\text{CrCl}_2$ , y más recientemente por H. B. Kagan, G. A. Molander y col. con yoduro de samario<sup>7a,15</sup> desde 1986.



<sup>12</sup> E. Bartmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 855.

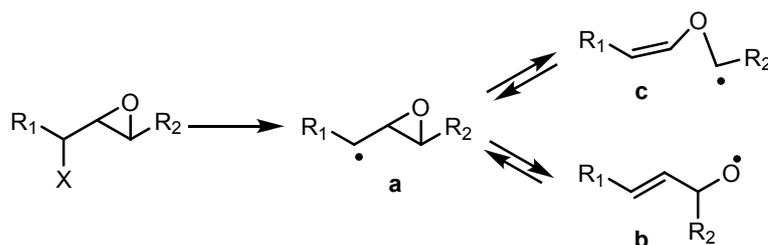
<sup>13</sup> A. E. Dorigo, K. N. Houk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8976.

<sup>14</sup> J. K. Kochi, D. M. Singleton, L. J. Andrews, *Tetrahedron.* **1968**, 24, 3503.

<sup>15</sup> a) H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron.* **1986**, 42, 6573. b) H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1990**, 14, 453. c) J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta.* **1991**, 24, 15. d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. e) T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345. f) A. Krief, A. M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745. g) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693. h) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 2101.

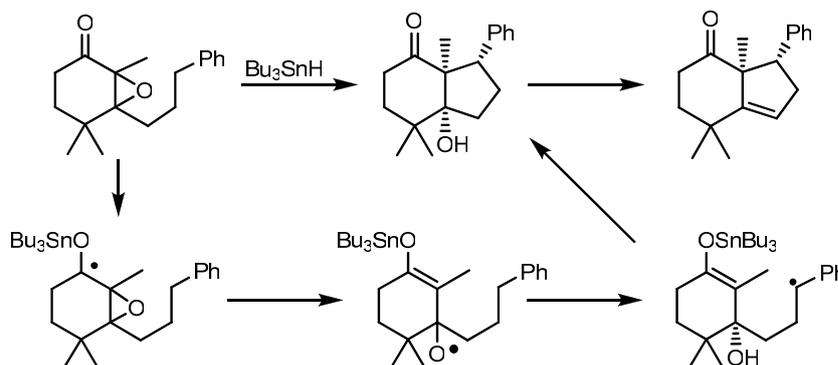
En ambos casos, el radical resultante de la apertura reacciona más rápidamente con el reductor que con otras moléculas orgánicas, por lo que el procedimiento no es útil para formar enlaces C-C por vía radicalaria.

La alta tensión del anillo de los epóxidos facilita su ruptura y uso sintético. Uno de los métodos más empleados para la apertura de epóxidos por vía radicalaria ha sido el uso de precursores como los radicales epoxicarbinilo **a** generados a partir de epóxidos  $\alpha$ -sustituídos, que generalmente evolucionan por ruptura del enlace C-O para dar radicales oxialilo **b**. También se puede formar otro tipo de radical por ruptura del enlace C-C, el oxirradical **c**. Los tres radicales están en equilibrio y aunque los cálculos *ab initio* predicen que **c** es más estable que **b**, el estado de transición que conduce a **b** es de menor energía, por lo tanto desde el punto de vista cinético **b** es el favorecido, como se observa experimentalmente. En general, **b** es el intermedio mayoritario cuando  $R_2$  es hidrógeno o alquilo. El radical **c** se puede formar cuando  $R_2$  es vinilo, arilo o acilo.<sup>7,9</sup>



Aunque el radical oxialilo **b** fue reconocido en 1960 por R. J. Gritter,<sup>16</sup> las aplicaciones sintéticas se produjeron muchos años después, a principios de 1990. Una de las aplicaciones más interesante ha sido descrita por V. H. Rawal dirigida a la obtención de un compuesto bicíclico como modelo de síntesis de cardiotónicos.<sup>17</sup> También se han descrito otras aplicaciones de radicales oxiranilcarbinilo generados a partir de  $\alpha$ -haloepóxidos y  $\alpha$ -vinilepóxidos.<sup>9</sup>

En nuestro equipo hemos aprovechado la formación de radicales oxiranilcarbinilo obtenidos a partir de  $\alpha$ -cetoepóxidos en la síntesis de fragmentos CDE de limonoides con una función oxigenada en la posición C-12.<sup>18</sup>



A pesar del enorme potencial que tienen estas reacciones en la síntesis de compuestos orgánicos, su uso está limitado debido, por una parte, a la toxicidad de los reactivos de estaño utilizados en la formación de radicales, y por otra, a las dificultades encontradas en la separación de los compuestos de estaño de los productos obtenidos. Estos motivos han estimulado la búsqueda de procedimientos alternativos para la generación de radicales a partir de epóxidos.

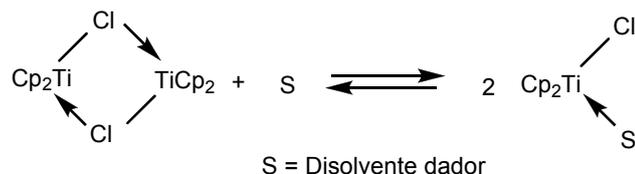
<sup>16</sup> E. C. Sabatino, R. J. Gritter, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3437.

<sup>17</sup> V. H. Rawal, R. C. Newton, V. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5181.

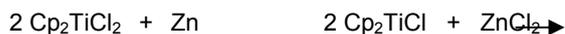
<sup>18</sup> a) A. I. Ramos Silvo. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**. b) A. Fernández-Mateos, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7809.

En 1988 W. A. Nugent y T. V. RajanBabu descubrieron un compuesto de titanio (III) que promovía la apertura reductora de epóxidos, y a diferencia de los otros reactivos descritos anteriormente, el radical  $\beta$ -metaloxi producido podía ser atrapado (por alquenos, yodo, etc.) o reducido al correspondiente anión según fueran las condiciones empleadas en la reacción.<sup>19</sup>

El reactivo empleado para inducir la homólisis de epóxidos es el cloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (III),  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , sólido amarillo verdoso descrito por M. L. H. Green.<sup>20</sup> En estado sólido el complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  existe como dímero, pero en presencia de disolventes dadores de electrones el dímero se disocia para dar monómeros, que pueden considerarse como radicales metálicos solvatados.

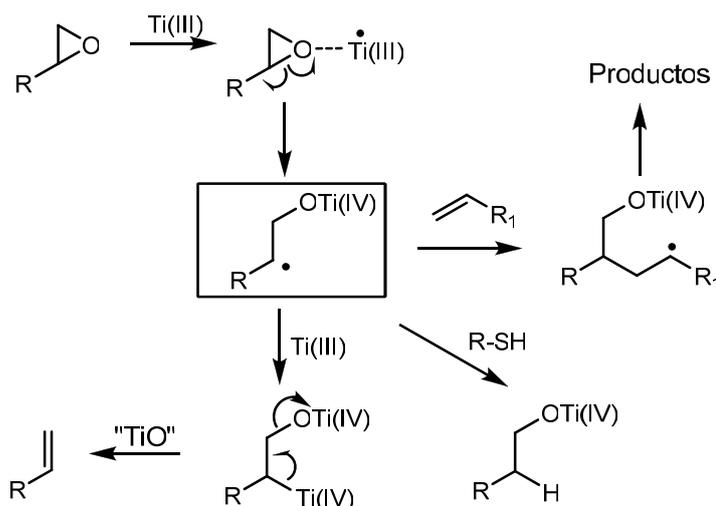


El reactivo se obtiene de forma cuantitativa por reducción con zinc del asequible dicloruro de bis(ciclopentadienil) titanio en tetrahidrofurano.



La formación del reactivo se puede seguir observando el cambio de color de la disolución inicialmente roja del reactivo de Ti(IV) y posteriormente verde del Ti(III). La preparación *in situ* presentaba el problema de que el curso de algunas reacciones podía ser alterado por la presencia del cloruro de zinc generado en la reacción, aunque en la mayor parte de los casos estudiados los productos y rendimientos son iguales cuando el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se genera "in situ" que cuando se emplea neto y purificado.

En principio, el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  se empleó para la desoxigenación de epóxidos, y posteriormente en reacciones de reducción y de adición radicalaria a olefinas. El mecanismo propuesto, para todas estas reacciones, por Nugent-RajanBabu es el representado en el siguiente esquema:



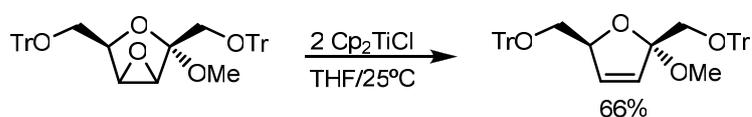
<sup>19</sup> W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561.

<sup>20</sup> M. L. H. Green, C. R. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000.

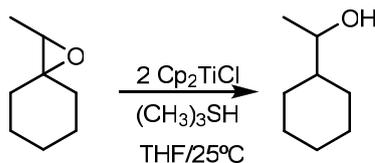
La reacción comienza con la formación de un complejo  $\sigma$  entre el epóxido y el Ti(III) paramagnético, análogo al radical ciclopropilmetilo, que libera energía al abrir el oxirano. La reacción homolítica es controlada generalmente por la estabilidad del radical formado. Es decir, la apertura del epóxido se produce regioselectivamente del lado del carbono más sustituido. El radical centrado en el carbono es el intermedio clave de la reacción. Se une a alquenos, para dar nuevos radicales, capta hidrógeno de tioles o de dienos, como el ciclohexadieno, o se reduce con Ti(III) para dar aniones que evolucionan eliminando óxidos de titanio complejos originando productos de desoxigenación (alquenos). Esta última reacción se evita manteniendo baja la concentración de Ti(III) en la mezcla de reacción, lo que se consigue mediante la adición lenta del reactivo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  sobre el epóxido, a la inversa del modo normal de adición.

El conjunto de aplicaciones sintéticas del complejo  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  que acabamos de describir está recogido en un trabajo reciente de Nugent-RajanBabu,<sup>21</sup> del que hemos extraído cuatro ejemplos:

- Desoxigenación:

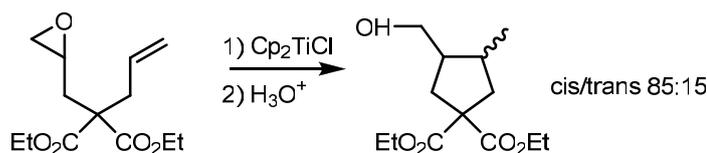


- Reducción. Obtención del alcohol menos sustituido:

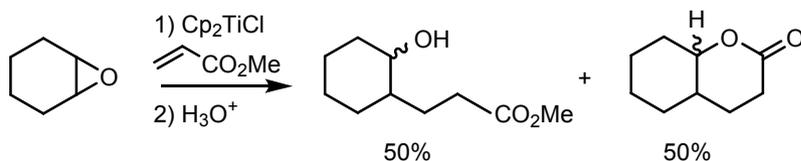


- Formación de enlaces C-C:

- Intramolecular

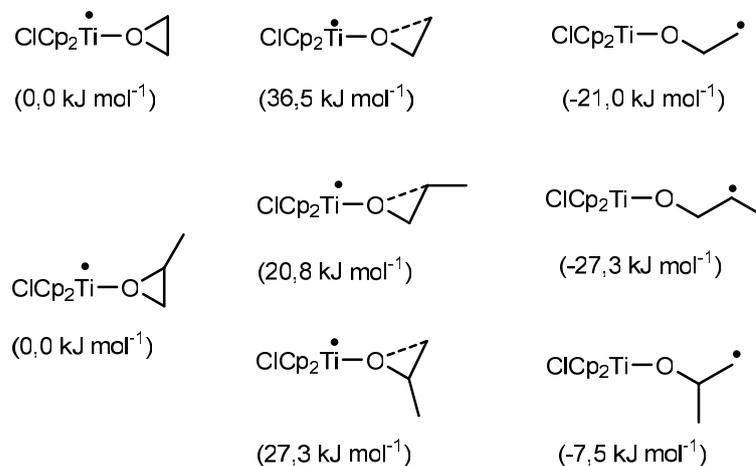


- Intermolecular



<sup>21</sup> T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

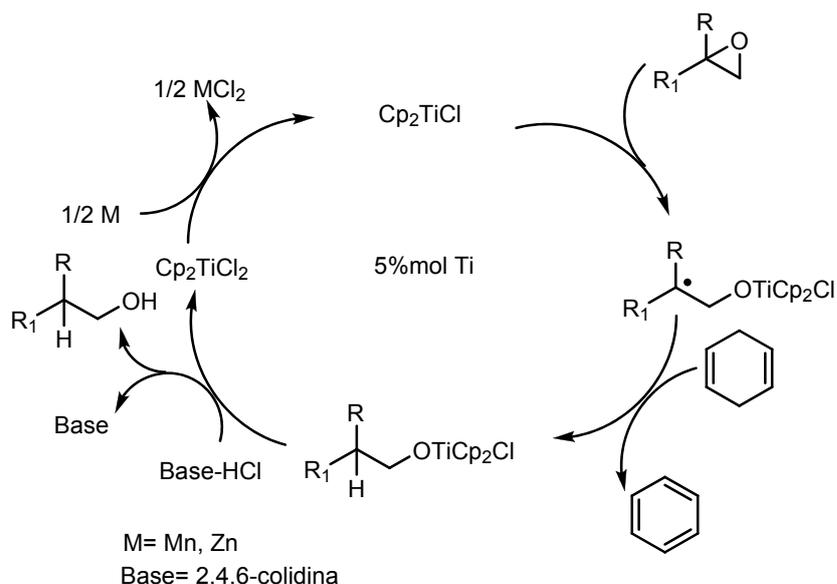
Los estados de transición y los radicales generados por reacción de cloruro de titanoceno con óxido de propeno han sido estudiados por el método DFT (Density Functional Theory).<sup>7b,22</sup> Las dos aperturas posibles por ruptura homolítica del enlace C-O son exotérmicas, y de acuerdo con los datos experimentales los radicales más sustituidos se forman de manera preferente. El estado de transición de menor energía es también el que lleva al radical mayoritario.



Según el postulado de Hammond, los estados de transición en este caso son tempranos por lo que la densidad de espín se localiza en el átomo de titanio.

Una contribución importante al tema de la apertura reductora de epóxidos con cloruro de titanoceno ha sido la aportada por A. Gansäuer,<sup>23</sup> que consiguió repetir las reacciones descritas por Nugent y RajanBabu empleando cantidades catalíticas del complejo de titanio en vez de utilizar cantidades estequiométricas o exceso de reactivo.

En el esquema siguiente se representa un ciclo catalítico de la reducción de un epóxido al alcohol correspondiente. Para cien moles de epóxido se emplean cinco moles del complejo de titanio.

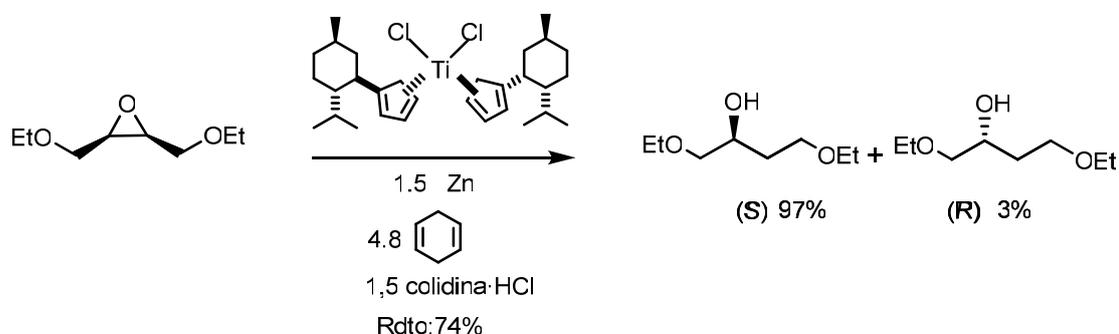


<sup>22</sup> A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337.

<sup>23</sup> A. Gansäuer, *Synlett.* **1998**, 801.

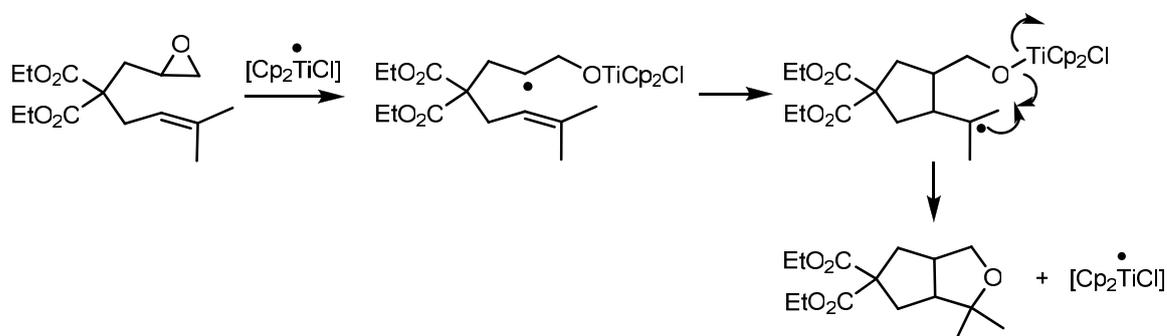
El primer átomo de hidrógeno es cedido por el ciclohexadieno y el segundo por el clorhidrato de colidina. El metal zinc o manganeso transforma el dicloruro de titanoceno en cloruro de titanoceno que repite el ciclo.

Una vez conseguido el sistema catalítico, A. Gansäuer abordó el objetivo de la enantioselectividad controlada por el reactivo de titanio. Después de estudiar la apertura de meso-époxis con algunos complejos quirales de titanio, observó buenos resultados con un derivado de neomentol.<sup>24</sup>



En principio se forman dos radicales diastereoisómeros cuya formación es controlada por la esfera de ligandos del titanio, que después de la ruptura protónica del enlace oxígeno-titanio produce enantiómeros.

En un trabajo posterior A. Gansäuer y col. describen un nuevo método de síntesis de tetrahidrofuranos sustituidos por reacción de epóxidos insaturados con cloruro de titanoceno en condiciones catalíticas.<sup>25</sup> La reacción se inicia con la apertura del epóxido con  $\text{Ti(III)}$ , seguida de la adición 5-*exo* a un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , a continuación el radical intermedio ataca al enlace  $\text{Ti}$ -oxígeno para dar lugar al éter cíclico y regenerar el reactivo de cloruro de titanoceno (III).

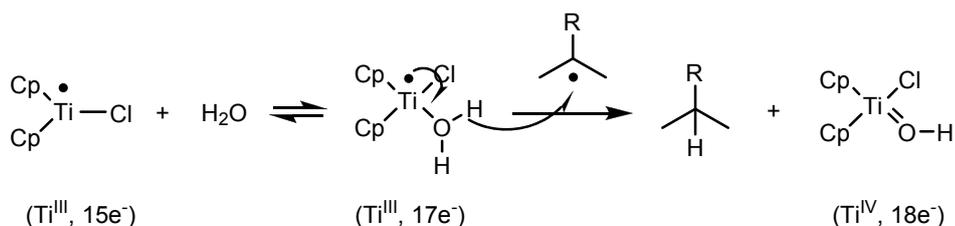


Recientemente se ha introducido el agua<sup>26</sup> como fuente de átomos de hidrógeno en las reacciones de reducción de radicales generados con cloruro de titanoceno. Los altos rendimientos encontrados en estas reacciones se han utilizado para la obtención, en dos etapas y como una alternativa a la hidroboración-oxidación, de alcoholes anti-Markovnikov a partir de alquenos

<sup>24</sup> A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771.

<sup>25</sup> A. Gansäuer, B.; Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687.

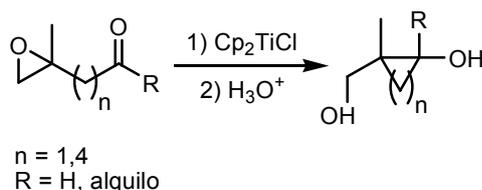
<sup>26</sup> J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522.



### ADICIÓN DE RADICALES A CARBONILOS

El alcance de las reacciones radicalarias de epóxidos con cloruro de titanoceno se ha ampliado con la aportación de nuestro grupo de trabajo, que ha conseguido la adición de radicales, generados a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno, al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas.<sup>18a,27</sup>

La ciclación radicalaria sobre el grupo carbonilo ha sido llevada a cabo con epoxialdehídos y epoxicetonas. En este estudio se ha demostrado que el cloruro de titanoceno es un reactivo eficaz para producir radicales por apertura homolítica de epóxidos, y para reducir rápidamente los radicales alcoxilo, tanto los obtenidos a partir de aldehídos, como los correspondientes de cetonas.



Esto se ha comprobado con la obtención, además de ciclopentanoles y ciclohexanoles, de ciclopropanoles y ciclobutanoles con buen rendimiento, algo que no se había conseguido hasta ahora por ningún procedimiento anterior.

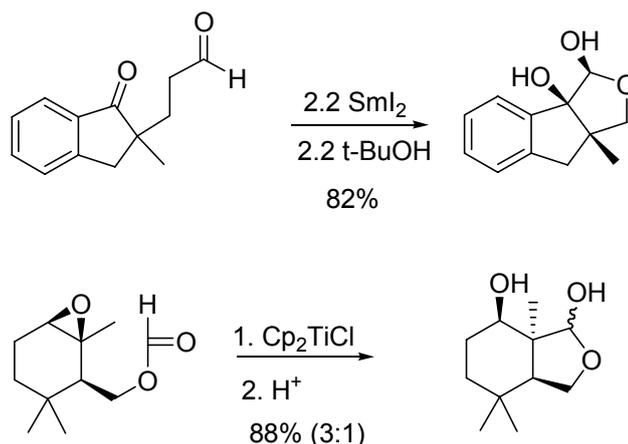
En varias revisiones de reacciones radicalarias publicadas en los últimos años se afirma que los ésteres de ácidos carboxílicos son inertes a los radicales<sup>6c,28</sup>. Sin embargo, recientemente y de forma simultánea se han publicado dos ejemplos de adición de radicales al grupo carbonilo de un formiato. En uno de ellos, descrito por E. Hasegawa, el radical precursor se genera a partir de una cetona con yoduro de samario (II),<sup>29</sup> y en el otro, descrito por nuestro grupo de investigación, a partir de un epóxido con cloruro de titanoceno (III),<sup>30</sup> en ambos casos el radical alcoxilo es atrapado eficazmente evitando la beta-fragmentación. En ambos procedimientos para que la reacción de adición tenga lugar, el oxígeno de tipo éter debe estar situado entre el radical precursor y el grupo aceptor. La reacción de adición a formiatos tanto con samario (II) como con titanio (III) esta limitada a la obtención de anillos de 5 y 6 miembros.

<sup>27</sup> A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.

<sup>28</sup> a) S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 19, y referencias citadas. b) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, F. Trach, *Organic Reactions*, Vol 48; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1996**, 311.

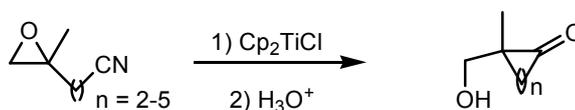
<sup>29</sup> E. Hasegawa, K. Okamoto, N. Tanikawa, M. Nakamura, K. Iwaya, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7715.

<sup>30</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7755.



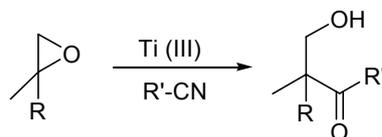
### ADICIÓN DE RADICALES A NITRILOS

En relación con este tema, nuestro grupo ha publicado recientemente un estudio de ciclación radicalaria de epoxinitrilos inducida por cloruro de titanoceno,<sup>31</sup> en el que se describe la obtención de cetonas cíclicas, desde ciclobutanonas hasta cicloheptanonas, con buen rendimiento, algo que como hemos visto no se había conseguido con anterioridad.



El éxito de la ciclación debe atribuirse, en gran parte, a la coordinación del grupo nitrilo con el Ti (III) que acelera la ciclación al disminuir la energía del LUMO en el complejo intermedio del nitrilo. Además, el reactivo de titanio actúa como finalizador de la reacción radicalaria al reducir el radical iminilo final.<sup>32</sup>

Una vez estudiado el alcance de las reacciones intramoleculares de epoxinitrilos con titanoceno, nuestro grupo estudió la adición de radicales de epóxidos con nitrilos de forma intermolecular, la reacción permitía obtener, de forma diastereoselectiva y con buenos rendimientos,  $\beta$ -hidroxicetonas.<sup>33</sup> Las reacciones se llevaron a cabo con epóxidos mono-, di- y trisustituidos, y distintos nitrilos, tanto alifáticos como aromáticos.



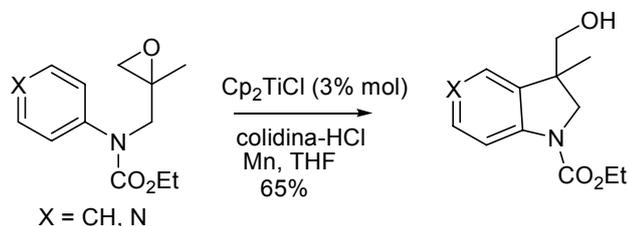
<sup>31</sup> A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Synlett* **2004**, 6, 1011.

<sup>32</sup> a) Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224. b) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.

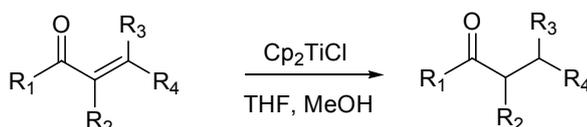
<sup>33</sup> A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913.

**OTRAS APLICACIONES DEL Cp<sub>2</sub>TiCl**

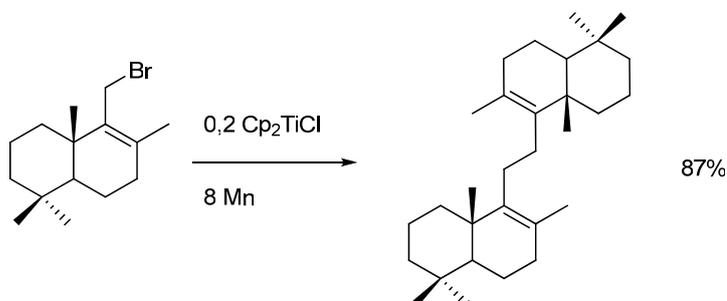
Recientemente se ha descrito la obtención de indolinas y azaindolinas mediante una ciclación radicalaria sobre un anillo aromático utilizando cantidades catalíticas de cloruro de titanoceno.<sup>34</sup>



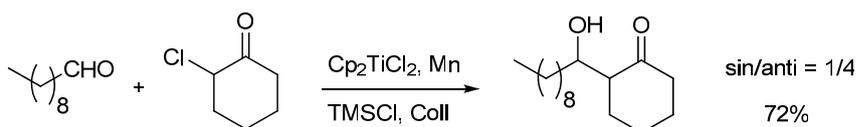
E. Doris y colaboradores emplearon el cloruro de titanoceno para la reducción selectiva de cetonas,  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>35</sup>



A. F. Barrero y col. han llevado a cabo el acoplamiento de haluros de terpenos alílicos con el reactivo de titanio.<sup>36</sup>



El grupo de J. M. Cuerva y J. E. Oltra ha conseguido realizar reacciones de tipo Reformatsky<sup>37</sup> y Barbier<sup>38</sup> empleando el Cp<sub>2</sub>TiCl en cantidades catalíticas.



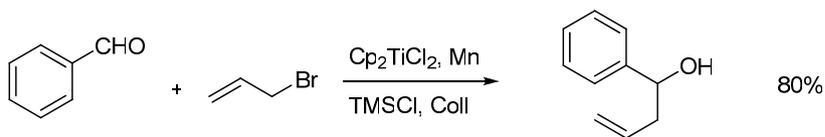
<sup>34</sup> P. Wipf, J. P. Maciejewski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4383.

<sup>35</sup> L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Letters*. **2002**, *43*, 2013.

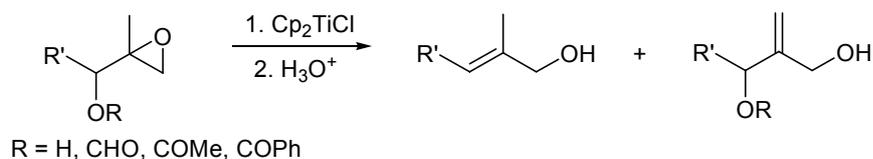
<sup>36</sup> A. F. Barrero, M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301.

<sup>37</sup> R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.

<sup>38</sup> A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628.



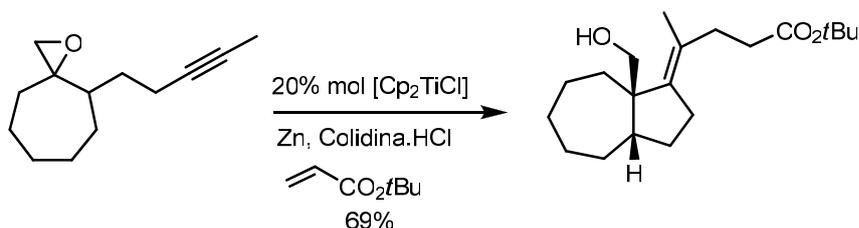
El comportamiento de 2,3-epoxialcoholes y sus correspondientes epoxiésteres frente al cloruro de titanoceno fueron estudiadas y evaluadas por nuestro grupo, encontrando que la eliminación del grupo hidroxilo y el grupo formilo son más rápidas que la eliminación de acetato y benzoato, y que este tipo de eliminaciones corresponde a reacciones radicalarias dependientes en gran medida del entorno del radical formado en la apertura del epóxido.<sup>39</sup>



#### APLICACIONES EN SÍNTESIS DEL CLORURO DE TITANOCENO

A continuación hemos recogido algunas aplicaciones relevantes de síntesis de moléculas complejas descritas recientemente en bibliografía, en las que se utilizan reacciones de epóxidos con cloruro de titanoceno, tanto en condiciones catalíticas como con cantidades estequiométricas de reactivo; en muchas de estas aplicaciones la reacción radicalaria lleva consigo la formación de uno o más anillos por adición en cascada o dominó.

Una reacción tandem interesante dirigida hacia la síntesis de alquenos sustituidos, como intermedios clave en la síntesis de esteroides modificados, es la que se muestra en el esquema siguiente; la reacción se lleva a cabo en condiciones catalíticas próticas, atrapando el radical intermedio vinílico con un éster acrílico.<sup>40</sup>

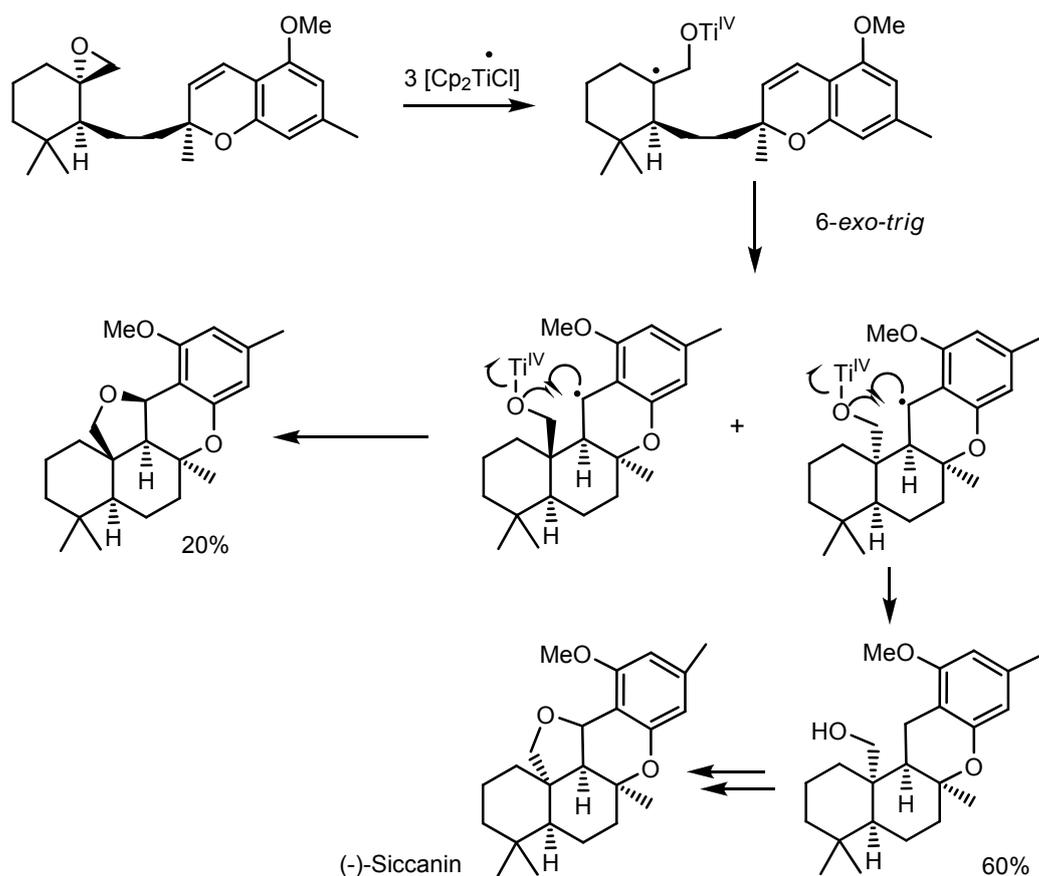


B. M. Trost y col. describen una síntesis de (-)-Siccanin por ciclación radicalaria 6-*endo* de un epóxido con exceso de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ . El radical minoritario proporciona directamente un derivado con un anillo de tetrahidrofurano, mientras que el alcohol tetracíclico mayoritario se transforma en siccanin mediante dos etapas adicionales de síntesis.<sup>41</sup>

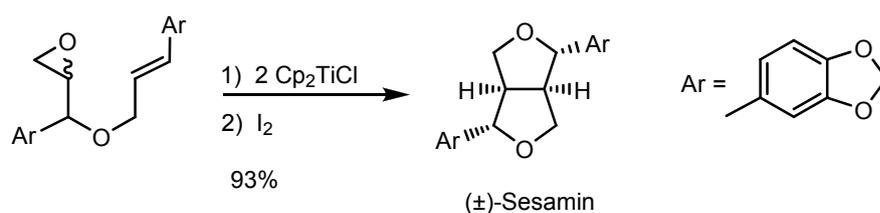
<sup>39</sup> P. Herrero Teijón. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 2010

<sup>40</sup> A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206.

<sup>41</sup> B. M. Trost, H. C. Shen, J-P Surivet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565.



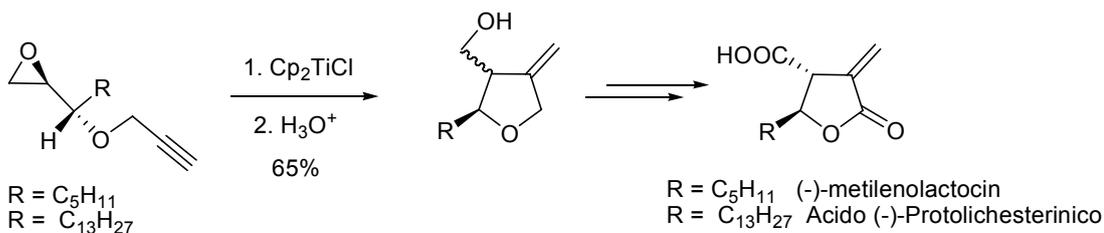
La reacción de ciclación 5-exo de epóxidos insaturados con titanoceno se ha utilizado en la síntesis de lignanos y distintos productos naturales que contienen anillos de tetrahidrofurano. En la preparación del furanolignano ( $\pm$ )-Sesamin descrita por S. C. Roy se utilizan dos equivalentes de cloruro de titanoceno y se adiciona yodo para atrapar el radical final; en el medio de reacción tiene lugar el desplazamiento  $\text{S}_{\text{N}}2$  del halógeno para formar el segundo anillo.<sup>42</sup>



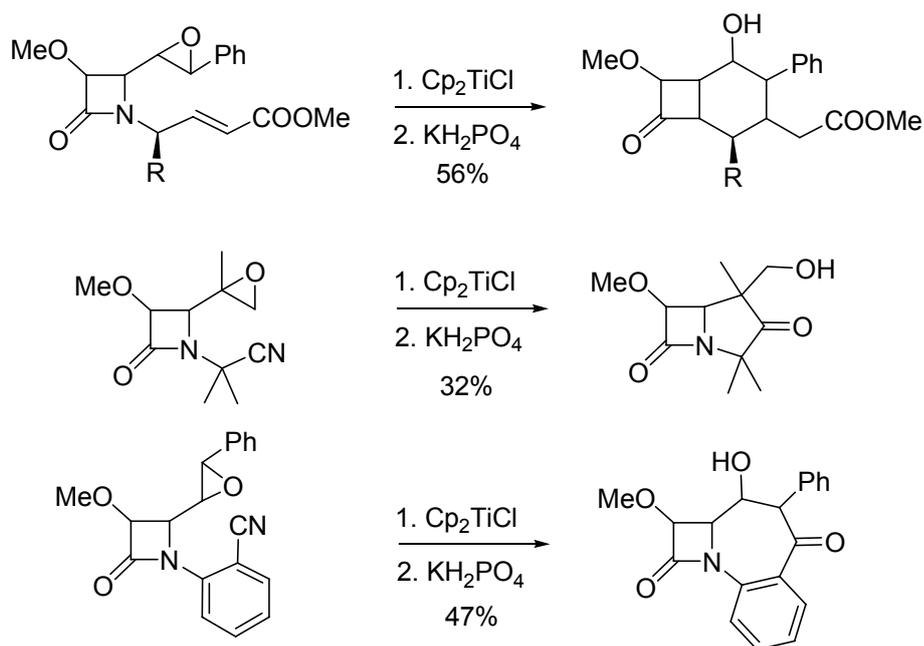
Una de las últimas síntesis descritas en bibliografía que utiliza la reacción radicalaria con titanoceno se ha utilizado como etapa clave en la síntesis enantioselectiva de dos antibióticos anti-tumorales.<sup>43</sup>

<sup>42</sup> a) K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9337. b) S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3242.

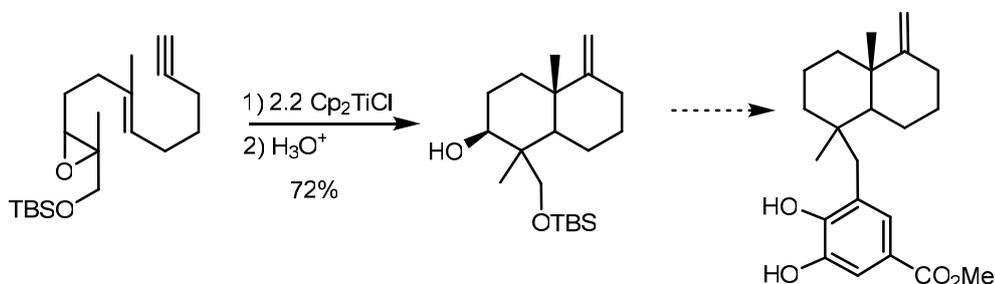
<sup>43</sup> S. Saha, S.C. Roy *Tetrahedron* **2010**, 66, 4278



También se ha utilizado la reacción de epóxidos unidos a un anillo de  $\beta$ -lactama con cloruro de titanoceno en la síntesis de nuevos antibióticos con esqueleto carbapenémico, carbacefénico o trilactama; generalmente, el anillo de  $\beta$ -lactama u otros grupos funcionales no participan en la reacción radicalaria.<sup>44</sup>



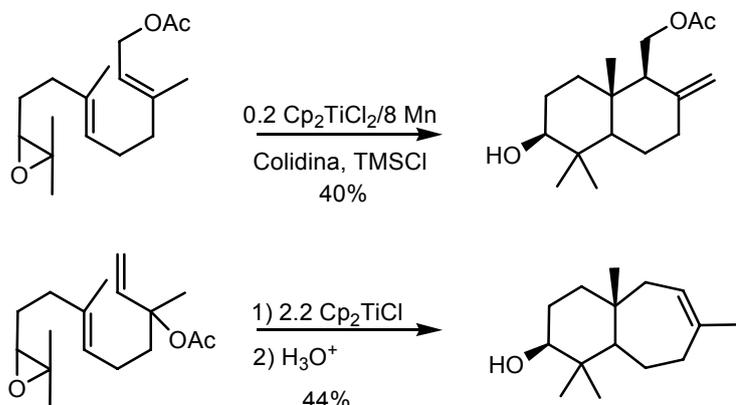
La primera publicación en la que se utiliza el cloruro de titanoceno para promover una reacción de ciclación radicalaria en cascada para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de un epóxido poliinsaturado, fue descrita por T. Takahashi y col. en la síntesis de ( $\pm$ )-Smenospondiol.<sup>45</sup> Takahashi utiliza un alquino como último aceptor de radicales para obtener una olefina terminal.



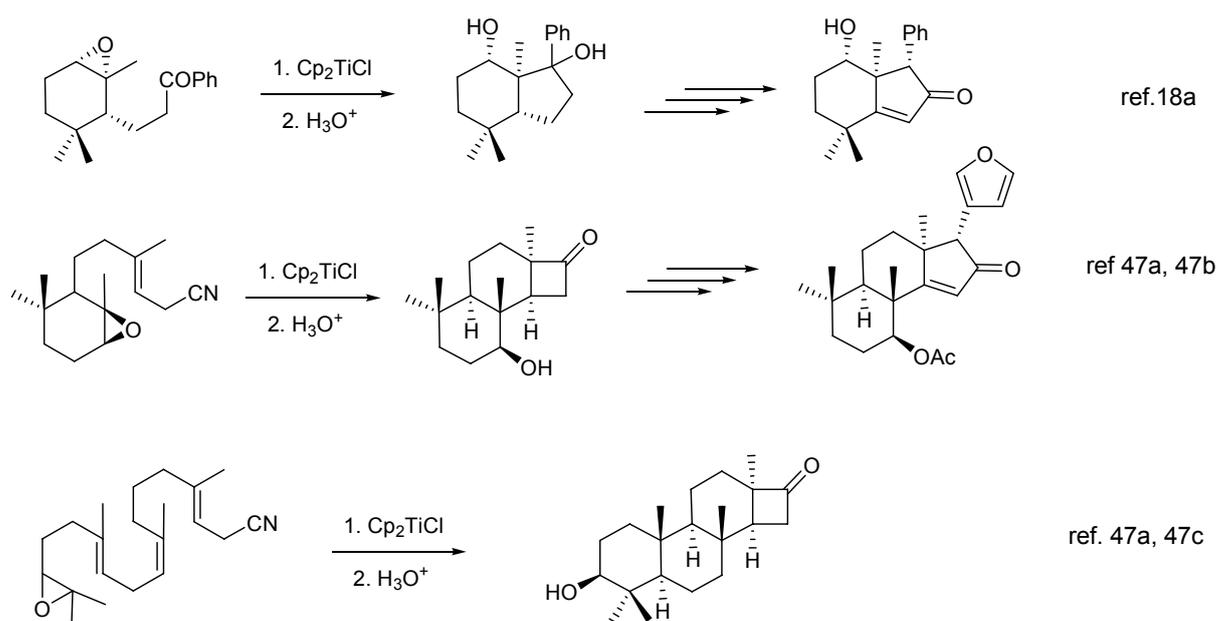
<sup>44</sup> a) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2024. b) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, R. Rubio González, *Tetrahedron.* **2003**, 59, 241. c) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2007**, 1243. d) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Tetrahedron.* **2007**, 63, 3017. e) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2007**, 1243. d) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2010**, 1227

<sup>45</sup> Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett.* **2001**, 1935.

En un trabajo paralelo publicado por A. F. Barrero y col. utilizan epóxidos derivados del farnesol para obtener terpenos bicíclicos, la reacción de adición radicalaria da lugar a compuestos con esqueleto drimano o a biciclos 6+7 dependiendo de la posición del doble enlace que actúa como último aceptor en la reacción en cascada.<sup>46</sup>



En nuestro grupo de trabajo hemos utilizado las ciclaciones radicalarias con Ti(III) de epoxi-carbonilos y epoxi-nitrilos para la síntesis de fragmentos de limonoides, la amplia variedad de precursores utilizados ha permitido obtener compuestos bi-, tri- y tetracíclicos con un alta diastereoselectividad,<sup>18a,47</sup>



En los últimos años se han publicado tres revisiones de la reactividad del cloruro de titanoceno (III) enfocadas principalmente a su aplicación en síntesis orgánica.<sup>48</sup>

<sup>46</sup> A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074.

<sup>47</sup> a) R. Rabanedo Clemente; Universidad de Salamanca. **2008**. b) S. Encinas Madrazo; Trabajo de Grado. Universidad de Salamanca. **2010**. c) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *Synlett* **2007**, 17, 2718.

<sup>48</sup> a) A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627. b) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, 3, 23. c) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piester, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25.

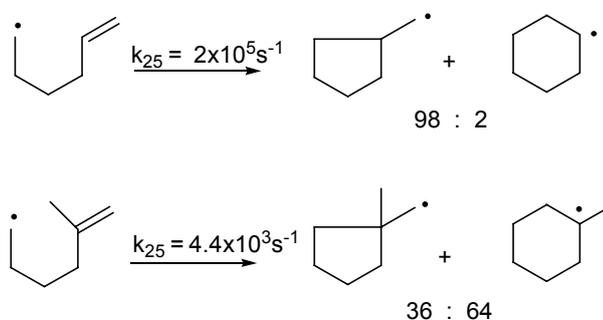
## **MÉTODOS Y RESULTADOS**



## REACCIONES RADICALARIAS DE EPOXICETONAS AROMÁTICAS

## ANTECEDENTES

La formación de enlaces C-C, por adición intramolecular de radicales a enlaces dobles C=C, es un proceso de importancia creciente en síntesis orgánica. La cinética de la ciclación radicalaria sobre enlaces dobles C=C depende de diversos factores entre los que destacan la naturaleza de los sustituyentes del radical y del doble enlace. En general, los grupos dadores en el radical (radicales nucleófilos) y los grupos atractores en el doble enlace aceleran la ciclación. A la inversa, los grupos atractores en el radical (radicales electrófilos) y los grupos dadores en el doble enlace disminuyen la velocidad de ciclación.<sup>49,50</sup> La existencia de sustituyentes en el doble enlace aceptor, modifica notablemente la velocidad de ciclación y la regioselectividad. Un ejemplo de la influencia de este factor es la diferencia en la velocidad de ciclación de los radicales hexenilo y 5-metil-hexenilo. (Figura F. 1).



La ciclación del primero es 45 veces más rápida que la del segundo. En el primer caso el producto mayoritario, es el resultante de la ciclación 5-*exo*, en el segundo, predomina el producto de la ciclación 6-*endo*. La diferencia en la velocidad de ciclación en este caso ha sido atribuida al impedimento estérico.<sup>51</sup>

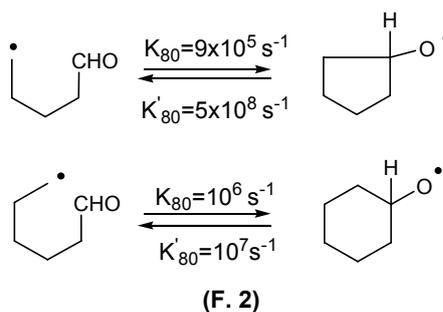
La ciclación de radicales sobre enlaces dobles C=O ha sido menos estudiada, en cierto modo por el carácter reversible de la reacción. Las constantes de velocidad de los procesos de ciclación de los radicales 5-oxopentilo y 6-oxopentilo son menores que las de ruptura de los radicales alcoxilo correspondientes<sup>52</sup> (Figura F. 2).

<sup>49</sup> D. P. Curran, In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4; B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette, Eds.; Pergamon:Oxford, **1991**, 781-6.

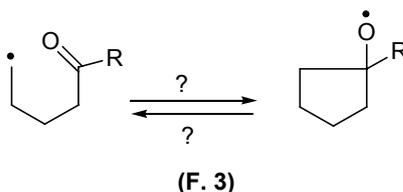
<sup>50</sup> B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, T. Frach, In *Organic Reactions*, Vol. 48; L. A. Paquette, Ed.; Wiley: New York, **1996**, 305-7.

<sup>51</sup> a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925, b) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 373

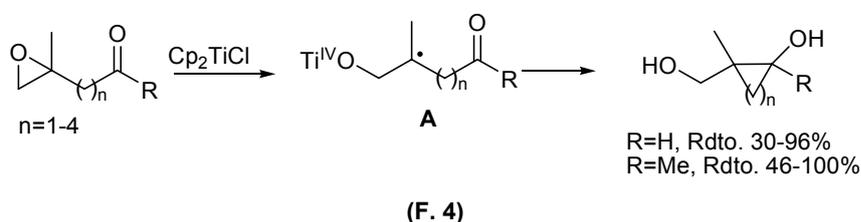
<sup>52</sup> a) A. L. Beckwith, H. A. Hay; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 230; b) A. L. Beckwith, H. A. Hay; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2674.



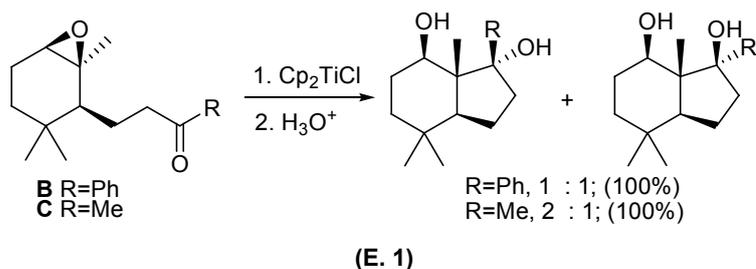
No se conocen datos cinéticos referentes a la ciclación de las correspondientes cetonas, aunque es presumible que la ciclación sobre el carbonilo de estas debe ser más lenta que la de los aldehídos, de manera similar a lo que ocurre con los radicales 5-hexenilo sustituidos en la posición 5. (Figura F. 3)



Los radicales como **A** (Figura F. 4), generados por apertura homolítica de epóxidos, son de carácter nucleófilo por lo que habría que esperar reacciones más rápidas con los carbonilos cuya carga positiva sea mas pronunciada, es decir, la ciclación con los aldehídos debería ser más rápida que con las cetonas. También hay que tener en cuenta el volumen del sustituyente que puede producir impedimento estérico, como hemos visto con el radical 5-metil-hexenilo. Nuestro grupo de investigación, ha demostrado que las reacciones de ciclación inducidas por titanoceno son mucho mas rápidas para los epoxialdehídos que para las epoximetilcetonas.<sup>53</sup>



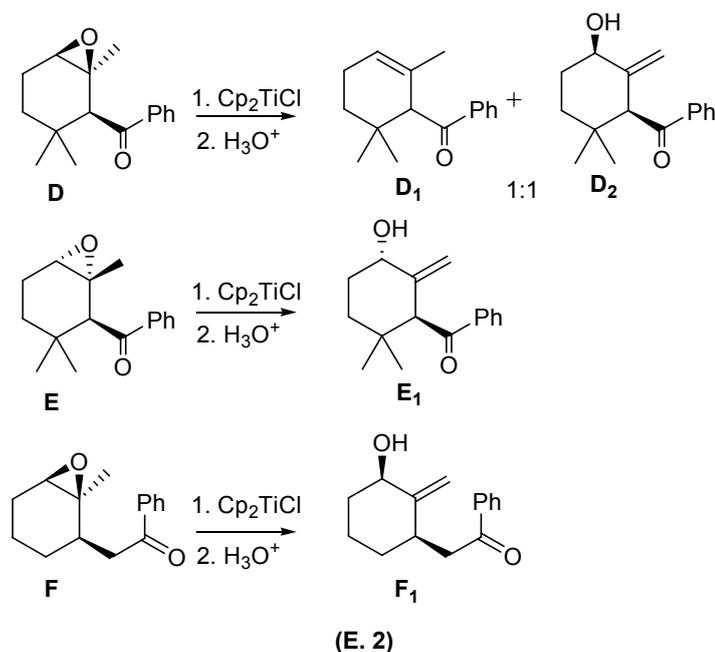
En un trabajo anterior de Tesis doctoral, incorporamos la metodología de las ciclaciones radicalarias sobre carbonilos a la síntesis de limonoides, estas reacciones se ensayaron con sustratos en los que el sustituyente R era un grupo fenilo<sup>18a</sup>. Según lo comentado anteriormente, un grupo fenilo conjugado con el carbonilo rebajaría el carácter positivo de éste y haría más lenta la ciclación radicalaria. El primer modelo estudiado con este fin fue la epoxiarilcetona **B**. (Esquema E. 1)



<sup>53</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González; *Synlett* **2008**, 3208.

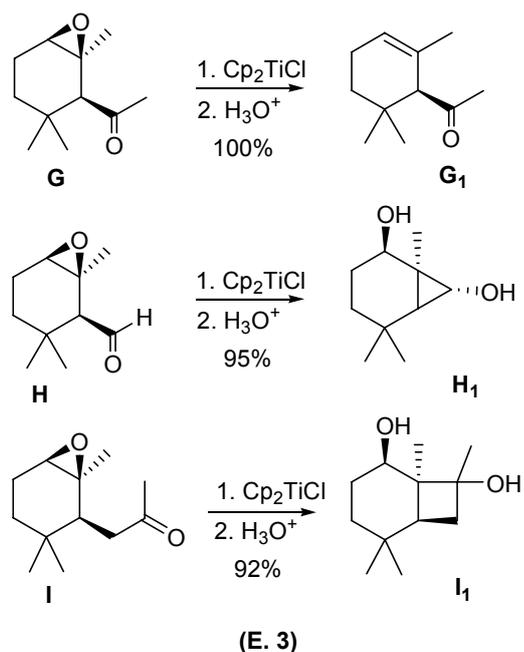
La ciclación de **B** inducida por  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  fue análoga a la de la epoximetilcetona **C**<sup>54</sup>. Para ambas reacciones el rendimiento fue cuantitativo. Los dioles bicíclicos obtenidos en ambos casos poseen la fusión *trans*, un resultado poco frecuente en ciclaciones radicalarias, en las que la fusión es *cis*. Los dioles resultantes de la ciclación de la epoxicetona **B** son diastereoisómeros, diferenciados en la configuración del carbono bencílico y se obtienen en la misma proporción. Los correspondientes a la epoximetilcetona se obtienen en la proporción 2:1.

En principio el ejemplo anterior resultó ser un caso único, ya que cuando se llevaron a cabo una serie de reacciones de epoxiarilcetonas con titanoceno, con distinta separación entre las funciones epóxido y carbonilo, no se obtuvieron compuestos cíclicos. Los resultados se muestran en el esquema **E. 2**.



La epoxiarilcetona **D** dió una mezcla en igual proporción de la cetona insaturada **D<sub>1</sub>** y de la hidroxicetona insaturada **D<sub>2</sub>**, productos de desoxigenación y deshidrogenación respectivamente. Cuando la reacción se llevó a cabo con el diastereoisómero **E**, sólo se obtuvo el producto de deshidrogenación **E<sub>1</sub>**. Lo mismo ocurrió con la epoxiarilcetona **F**. Estos resultados contrastan con los encontrados para las metilcetonas análogas<sup>54</sup> (Esquema **E. 3**). Las epoxicetonas **D** y **G** coinciden en los productos de desoxigenación, y se diferencian en los de deshidrogenación. La epoximetilcetona **I** da producto de ciclación y la epoxiarilcetona **F**, no. En el caso de **D** y **G** la incapacidad para la ciclación se puede explicar por la congestión estérica. Este hecho se corrobora con la obtención del diol bicíclico **H<sub>1</sub>** por ciclación del epoxialdehído **H**. En el caso de **F** no se puede atribuir al factor estérico la incapacidad para ciclar ya que la metilcetona análoga **I** si produce dioles bicíclicos.

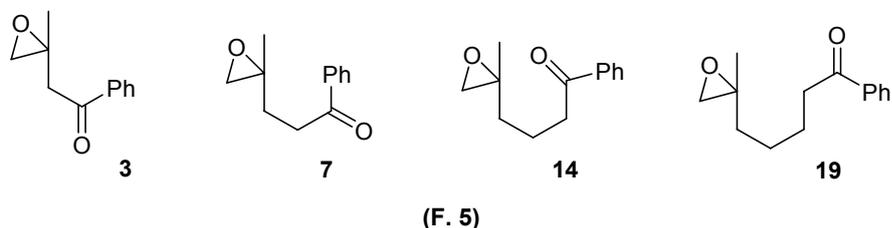
<sup>54</sup> L. Mateos Burón. *Grado de Salamanca*. Universidad de Salamanca, 2001.



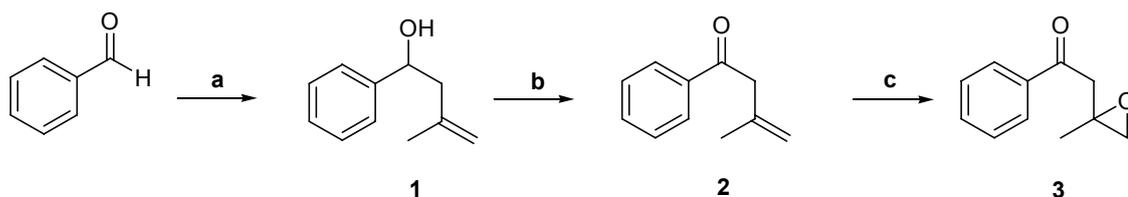
Los resultados anteriores nos indujeron a estudiar la reacción de una serie de epoxiarilcetonas acíclicas, con cloruro de titanoceno, con objeto de comprobar las posibilidades de obtención de compuestos cíclicos de distinto tamaño.

### SÍNTESIS DE EPOXIARILCETONAS

Para llevar a cabo el estudio de la ciclación con cloruro de titanoceno se eligieron cuatro sustratos, sin más grupos funcionales que un epóxido, y un carbonilo conjugado con anillo aromático, separados por uno, dos, tres o cuatro metilenos. (Figura F.5). Se eligieron epóxidos gem-disustituídos, para evitar problemas de regioselectividad o reducción del radical resultante de la apertura homolítica; de este modo aseguramos una ruptura regioselectiva hacia el radical terciario, cuya persistencia es mayor que la de un radical secundario o primario.



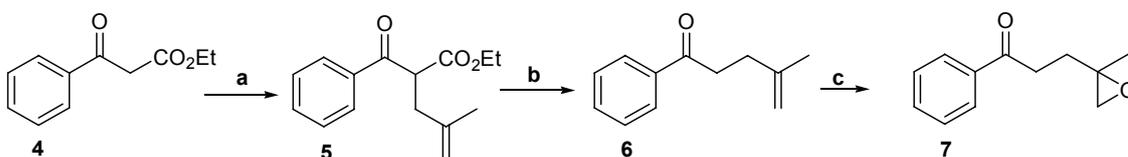
La síntesis de la primera epoxicetona de la serie se efectuó en tres etapas a partir de benzaldehído (Esquema E. 4): Reacción de Grignard con cloruro de meta-alilmagnesio, oxidación con el reactivo de Dess-Martin, y oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico. El rendimiento global de la secuencia fué del 66%.



a)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{MgCl}$ , THF, 100%; b) Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 73%

(E. 4)

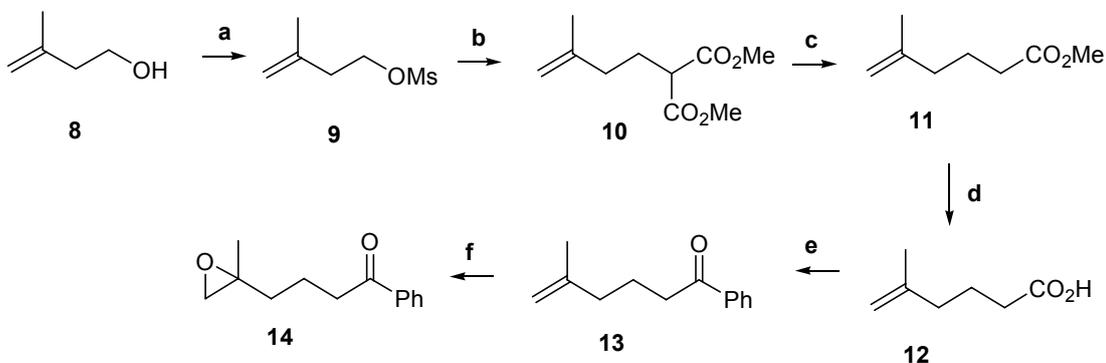
La preparación de la epoxicetona **7** se llevó a cabo en tres etapas a partir del cetoéster comercial **4** (Esquema E. 5): alquilación con bromuro de metalilo e hidruro sódico en dimetilformamida; desetoxicarbonilación con una mezcla de cloruro sódico, agua, dimetilsulfóxido a 180°C, y epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico. El rendimiento global de la secuencia fue del 47%.



a) NaH,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{Br}$ , DMF; b) DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$ , NaCl, 65%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 72%.

(E. 5)

La epoxicetona **14**, con tres grupos metileno entre las funciones epóxido y carbonilo, se obtuvo por una secuencia de seis etapas a partir de 3-metilbut-3-en-1-ol comercial **8**, con un rendimiento global del 32%. (Esquema E. 6):

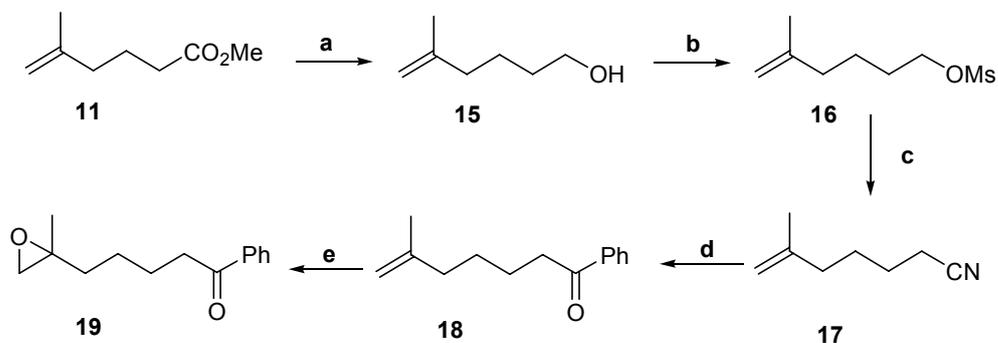


a) MsCl, pir, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%; b) NaH,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ , THF; c) DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$ , NaCl, 69%; d) (i) NaOH, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , (ii)  $\text{H}_3\text{O}^+$ , 84%; e) PhLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 67%; f) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 81%

(E. 6)

El alargamiento de la cadena en dos átomos de carbono se efectuó por la clásica vía de alquilación del mesilato **9** con el anión obtenido por reacción de malonato de dimetilo con hidruro de sodio en THF. La desetoxicarbonilación del diéster **10** se realizó a 180°C con una mezcla de cloruro sódico-agua-dimetilsulfóxido. La hidrólisis del éster **11** con disolución de hidróxido sódico en metanol/agua, seguida de acidulación proporcionó el ácido insaturado **12**, que por reacción con una disolución de fenil litio produjo la fenilcetona insaturada **13**. La reacción de **13** con ácido *m*-cloroperbenzoico dio finalmente la epoxicetona objetivo **14**.

La epoxicetona **19**, en la que los grupos oxirano y carbonilo están separados por cuatro metilenos, se obtuvo a partir de 5-metil-5-hexenoato de metilo **11**, (Esquema E. 7), producto intermedio en la síntesis de la epoxicetona **14**, por un procedimiento que consta de cinco etapas: reducción con hidruro de aluminio y litio, alargamiento de la cadena por mesilación seguida de desplazamiento con cianuro sódico en dimetilformamida, adición de fenil litio, y epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico. El rendimiento global de la secuencia fue del 60%:



a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 100%; b)  $\text{MsCl}$ , pir., DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94%; c)  $\text{NaCN}$ , DMF, 99%; d)  $\text{PhLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 63%;  
f) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%.

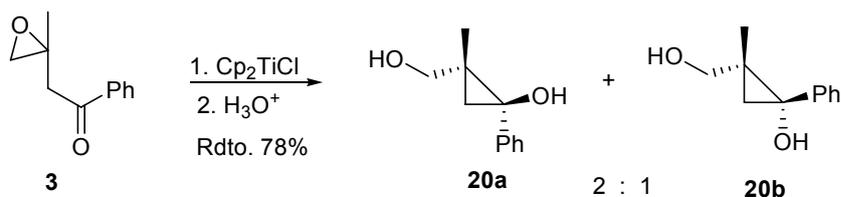
(E. 7)

### REACCIÓN DE LAS EPOXIARILCETONAS CON CLORURO DE TITANOCENO

La reacción de esta serie de epoxicetonas con cloruro de titanoceno se efectuó de manera invariable añadiendo lentamente el reactivo, preparado por reducción de cloruro de titanoceno comercial con zinc, en tetrahidrofurano y atmósfera de argón a temperatura ambiente, sobre las epoxicetonas. Se emplearon 2.2 moles de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  por 1 mol de epoxicetona. El reactivo se adiciona lentamente sobre el sustrato para evitar en todo momento una concentración alta de  $\text{Ti(III)}$ , que podría dar lugar a productos deshidrogenados.

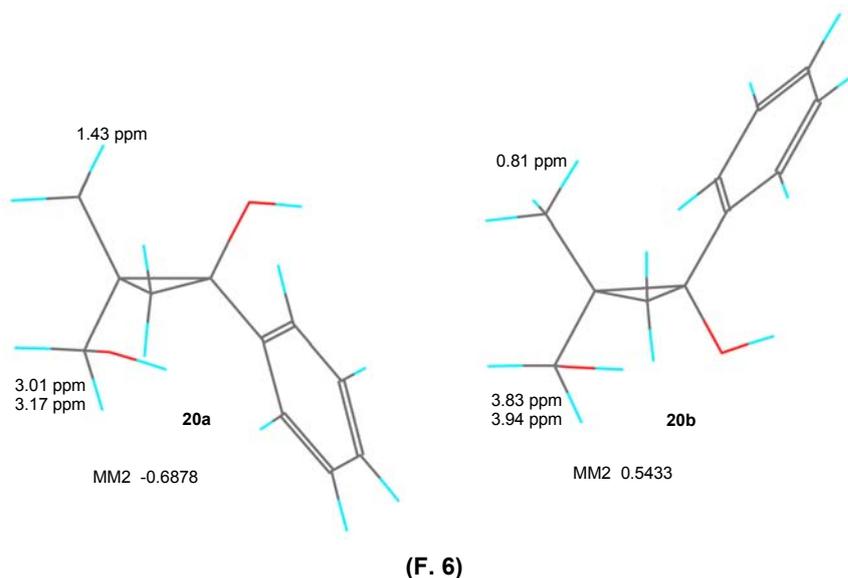
#### Epoxiarilcetona 3.

Iniciamos el estudio con la epoxicetona más sencilla de la serie, en la que las funciones oxirano y carbonilo están separadas por un metileno (Esquema E. 8). La reacción de la epoxicetona **3** con cloruro de titanoceno produjo una mezcla de dos dioles cíclicos **20a-20b**, con un anillo de ciclopropano, en la proporción 2:1 respectivamente, con un rendimiento global del 78%.



(E. 8)

La asignación estructural de los dioles **20a-20b** se basa en el efecto diamagnético producido por el grupo fenilo sobre el sustituyente *cis* en disposición 1,2 en el ciclopropano, y que se refleja claramente en los desplazamientos a campo más alto de las señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondientes a dicho grupo (Figura F. 6).

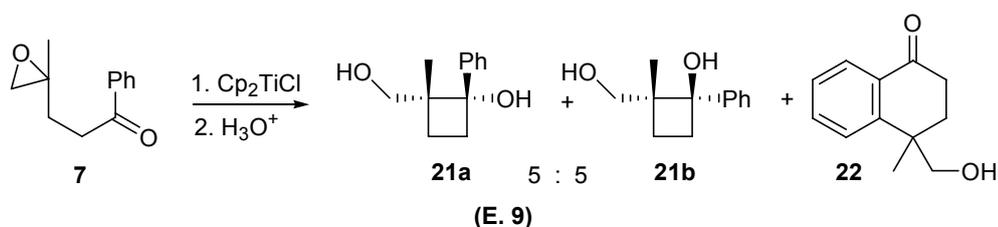


En el diol mayoritario **20a** la señal correspondiente al metilo en RMN  $^1\text{H}$  aparece a campo más bajo (1.43 ppm) que la correspondiente al diol minoritario (0.81 ppm). La señal del metileno unido al grupo hidroxilo del diol **20a** se observa a campo más alto (3.01-3.17 ppm) que la del minoritario (3.83-3.94 ppm). El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del diol mayoritario confirma la estructura propuesta.

La conformación de energía mínima del diol mayoritario **20a** es aproximadamente 1Kcal/mol menor que la del diol minoritario **20b**, según los cálculos efectuados con el programa CS Chem 3D pro. MM2.

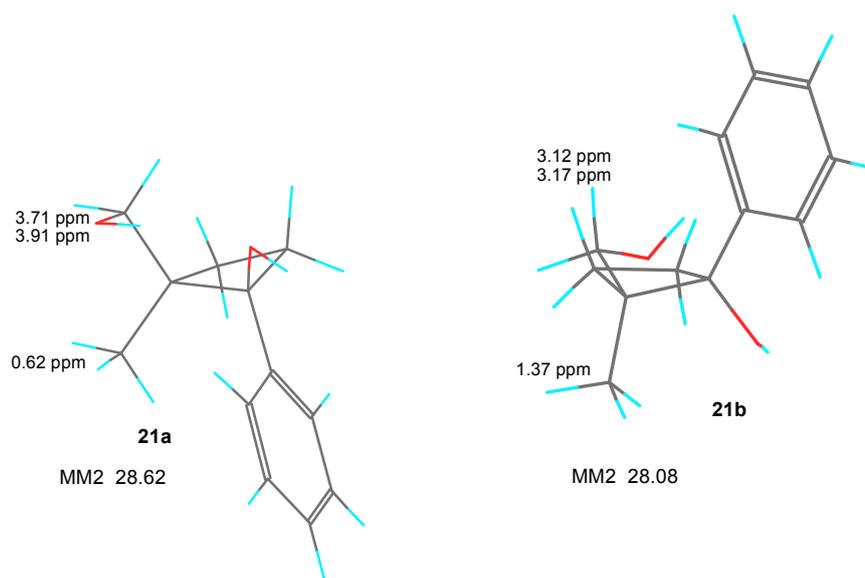
### Epoxiarilcetona 7.

En esta epoxicetona los grupos funcionales están separados por dos metilenos, lo que puede conducir, por reacción radicalaria intramolecular, a derivados de ciclobutano. La reacción de la epoxicetona **7** con el complejo de Ti(III) produjo una mezcla de dos dioles derivados del ciclobutano **21a** y **21b** en la proporción 1:1, con un rendimiento del 39%, y una cetona cíclica con un rendimiento del 13% (Esquema E. 9).



Como en el caso de los ciclopropanoles **20a-20b**, la asignación estructural de los ciclobutanoles **21a-21b** se ha basado en el efecto apantallante del grupo fenilo sobre el sustituyente *cis* vecino en los espectros de RMN

$^1\text{H}$ . En este caso el isómero menos polar es aquel en el que la disposición de los grupos metilo y fenilo es *cis* (Figura F. 7).

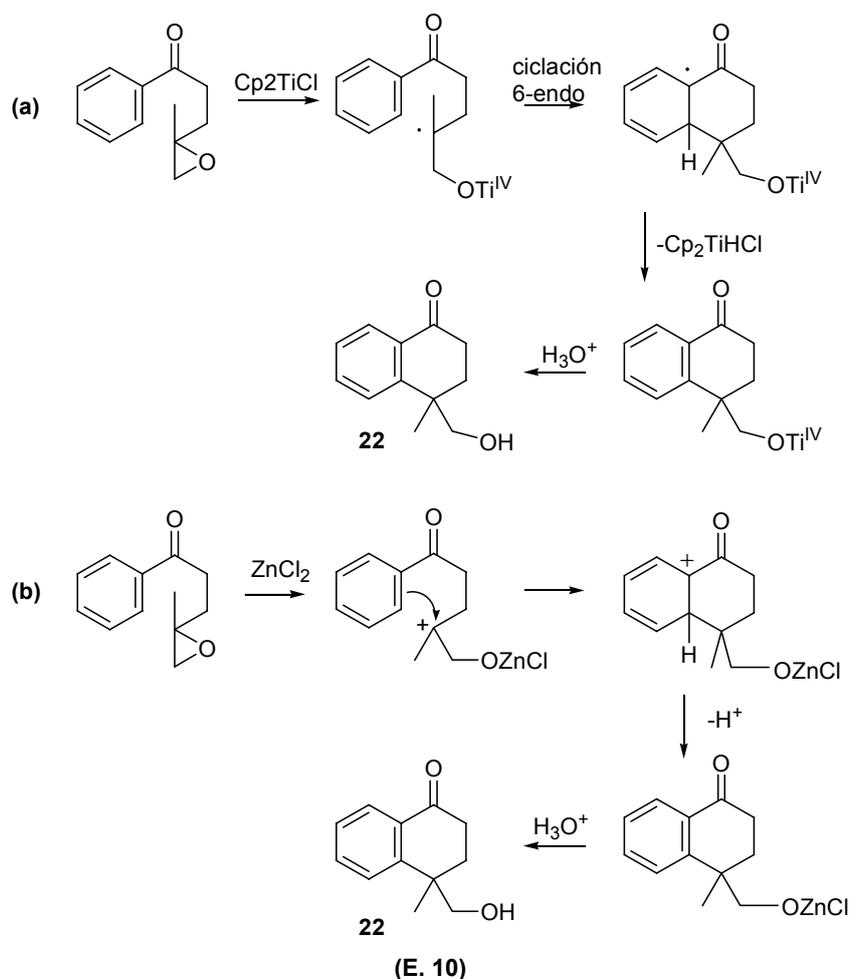


(F. 7)

Entre las conformaciones más estables de cada uno de los dioles la diferencia de energía es, en este caso, de 0.54 kcal/mol.

Para el producto minoritario de la reacción de la epoxicetona **7** con Ti(III), se ha propuesto la estructura de la ciclohexanona **22** basándonos en los datos espectroscópicos. Las señales más significativas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  son la del metilo a 1.34 ppm, la del metileno carbinólico a 3.64 y 3.85 ppm, y la de los hidrógenos aromáticos a 7.4 y 8.04 ppm. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , la señal del carbono del grupo metilo aparece a 24.5 y la del carbono unido al grupo hidroxilo a 70.2 ppm. También se observan las señales de dos metilenos (31.8 y 34.6 ppm) y las de seis carbonos  $\text{sp}^2$ : tres metinos (126.2, 126.9 y 127.6 ppm) y dos carbonos cuaternarios (132.5 y 133.8 ppm), y una señal a 198.1 ppm del carbono carbonílico.

Hemos supuesto dos mecanismos de formación de este producto minoritario, uno radicalario, **a**, y otro iónico, **b**, que se expresan gráficamente en el esquema siguiente (Esquema E. 10). En el primero, la ciclación sería un proceso de adición del tipo 6-*endo* del radical inicial, producido en la apertura del epóxido, sobre el anillo aromático. En una segunda etapa, la eliminación de hidruro de titanio restablecería el sistema aromático. En la bibliografía solo hemos encontrado un precedente de ciclación sobre anillo aromático, iniciada por cloruro de titanoceno, en la que se obtienen derivados del indol.<sup>34</sup>

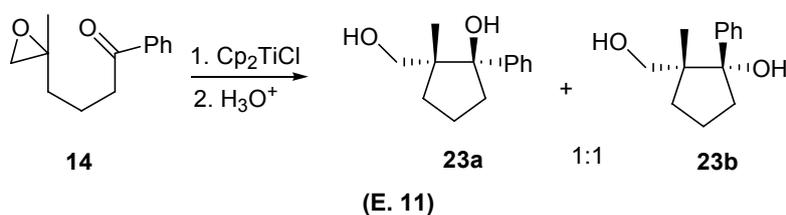


En el mecanismo iónico, la reacción se inicia por apertura del anillo de oxirano mediante el ácido de Lewis  $\text{ZnCl}_2$ , subproducto que se forma en la preparación del reactivo de  $\text{Ti(III)}$ , la acilación de Friedel-Craft daría el producto bicíclico. En la larga experiencia de nuestro grupo, en reacciones con dicloruro de titanoceno y zinc no se ha encontrado ningún caso de reacción iónica que compita con las radicalarias, por lo que el mecanismo **b** del esquema (E.10) puede ser descartado.

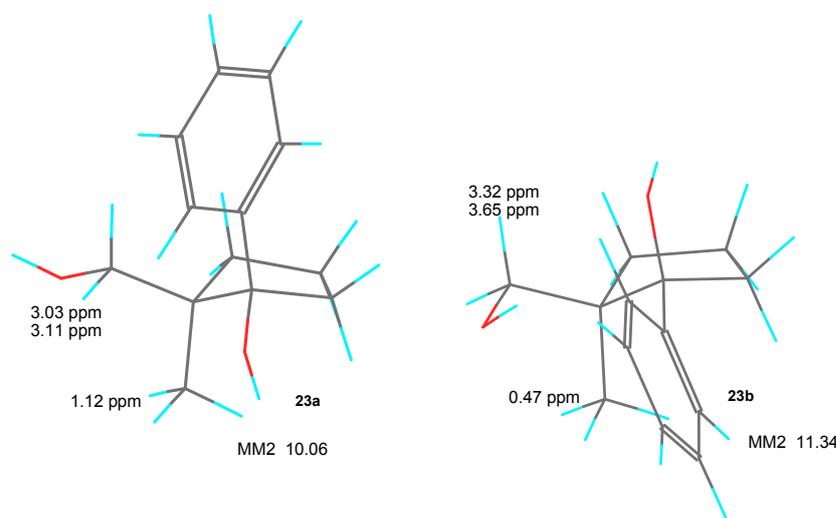
#### Epoxiarilcetona **14**.

La cadena de tres metilenos que une las funciones epóxido y carbonilo en la epoxicetona **14**, permite la formación por ciclación radicalaria, de derivados de ciclopentano.

La reacción radicalaria inducida por cloruro de titanoceno en la epoxicetona **14** produjo en este caso una mezcla de dos ciclopentanoles isómeros **23a** y **23b**, en igual proporción, con un rendimiento del 86% (Esquema **E. 11**).



El efecto diamagnético producido por el grupo fenilo sobre el sustituyente *cis* vecino en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , indica que el isómero menos polar **23a**, con la conformación de mínima energía, es en este caso aquel cuya disposición metilo/fenilo es *trans* (Figura F. 8).

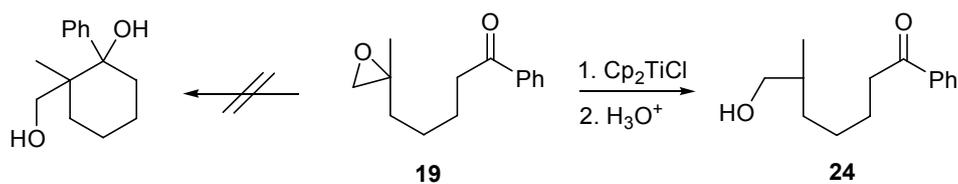


(F. 8)

La diferencia de energía entre los isómeros **23a-23b** es de 1.28 Kcal/mol.

### Epoxiarilcetona **19**.

De los compuestos estudiados en este grupo, la epoxicetona **19** es la que tiene los grupos funcionales epóxido y carbonilo más separados, y podría dar lugar a la formación de ciclohexanoles. Sin embargo, la reacción de **19** con cloruro de titanoceno produjo exclusivamente la hidroxicetona **24**, un compuesto acíclico, cuya estructura se ha asignado basándonos en los datos espectroscópicos (Esquema E. 12).



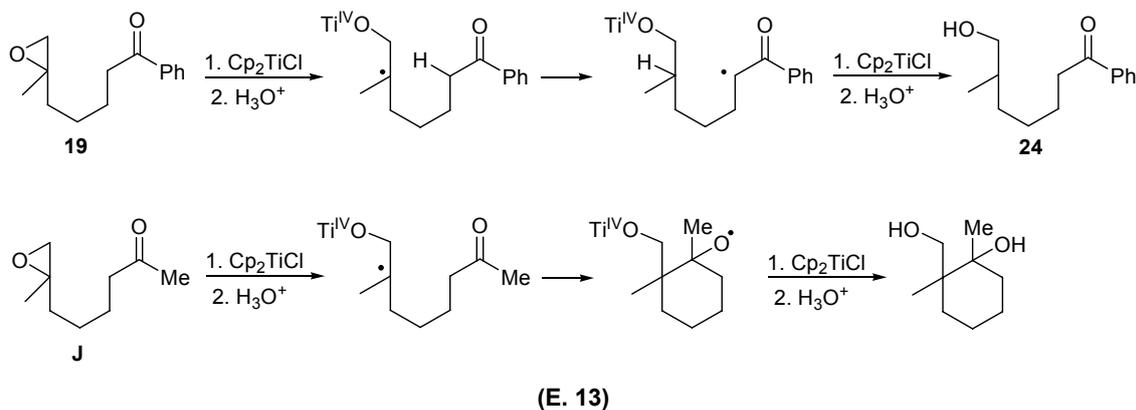
(E. 12)

La hidroxicetona **24** es el resultado de la apertura homolítica del oxirano, promovida por Ti(III), seguida de una transferencia de hidrógeno del tipo 1,5 y posterior reducción del radical resultante. En el RMN  $^1\text{H}$  de **24** las señales más características son: el doblete centrado en 0.85 ppm del grupo metilo, el multiplete centrado a 3.39 del  $\text{CH}_2\text{OH}$ , el doblete centrado a 2.91 ppm del metileno vecino al grupo carbonilo y las correspondientes a los protones aromáticos a 7.45 y 7.98 ppm. En el RMN  $^{13}\text{C}$  destacan las señales a 16.5 ppm del metilo, a 24.5, 26.5, 32.8, 38.3 y 67.7 ppm de cinco metilenos y a 200.4 ppm del carbonilo.

**RESUMEN Y CONCLUSIONES**

Como resumen del estudio de la reacción radicalaria de las epoxiarilcetonas **3**, **7**, **14** y **19** inducida por cloruro de titanoceno avanzamos las siguientes conclusiones:

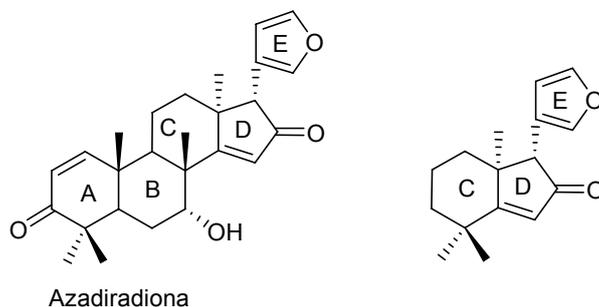
- Las epoxiarilcetonas estudiadas producen compuestos cíclicos, excepto la epoxiarilcetona **19** que da el producto de apertura del epóxido y reducción.
- No hay apenas diferencias en la reactividad con Ti(III) entre las epoxiarilcetonas **3**, **7** y **14**, y las epoximetilcetonas análogas. La diastereoselectividad disminuye a medida que aumenta el tamaño del ciclo. Los productos resultantes de la ciclación son parejas de diastereoisómeros en la proporción 2:1 (ciclopropanoles), 1:1 (ciclobutanoles) y 1:1 (ciclopentanoles).
- La diastereoselectividad no guarda relación con la estabilidad termodinámica de los productos ciclados si atendemos a los datos de las conformaciones de mínima energía.
- De lo anterior se deduce que el factor que controla la ciclación es exclusivamente cinético.
- La diferencia en la reactividad de la epoxiarilcetona **19** y la epoximetilcetona análoga **J** se puede atribuir a factores cinéticos. Aunque no disponemos de los datos de las constantes de velocidad de los procesos de adición a carbonilo, podemos suponer que la velocidad de abstracción de hidrógeno<sup>55</sup> del radical obtenido en la apertura homolítica del epóxido de **19** con titanoceno, es mayor que la de adición al carbonilo de la cetona. Lo contrario ocurre con la epoximetilcetona **J**, en la que se obtiene un 59% del diol cíclico (Esquema **E. 13**).



- De este resultado se deduce que un grupo fenilo inhibe el proceso de ciclación radicalaria 6-exo sobre carbonilo en la reacción de epoxiarilcetonas con cloruro de titanoceno.

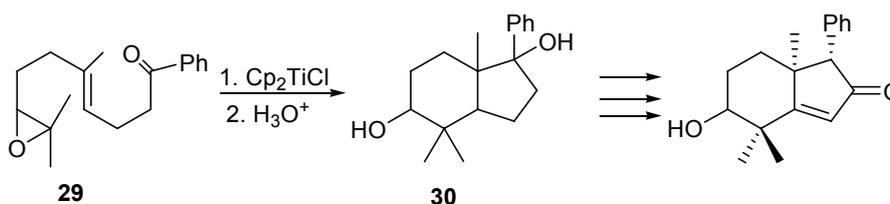
<sup>55</sup>a) D. P. Curran, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4; B. M.Trost, I. Fleming, L. A.Paquette, Eds.; Pergamon: Oxford, 1991, 786. b) S. Z. Zard, en *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press 2003, 75-80

Uno de los resultados con mejor rendimiento del estudio anterior fue el proceso de ciclación 5-exo sobre carbonilo, que conduce a la obtención de ciclopentanoles. Esta ciclación radicalaria puede utilizarse como etapa clave en la síntesis de productos naturales con anillos pentagonales, como la azadiradiona, un limonoide con actividad fagorepelente de insectos.<sup>56</sup>



(F. 9)

Aunque la obtención de fragmentos moleculares CDE de este limonoide ya ha sido abordada por nuestro equipo de investigación,<sup>57</sup> resultaba atractiva una nueva aproximación basada en una potencial ciclación radicalaria de tipo dominó, que se iniciaría con la apertura homolítica de un epóxido con Ti(III) y terminaría en la adición a un grupo carbonilo conjugado con fenilo. La idea se describe en el esquema siguiente:

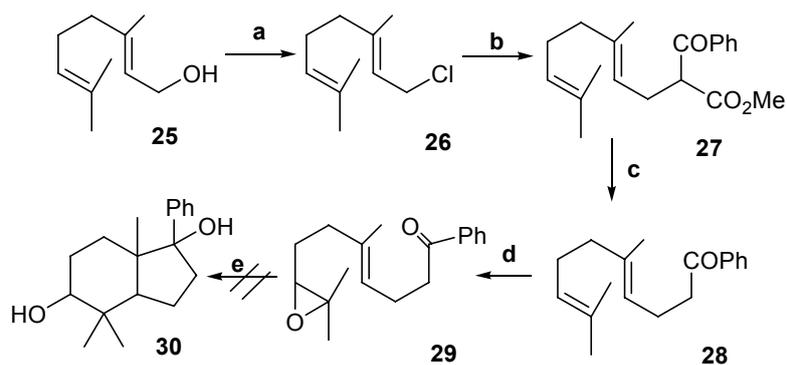


(E. 14)

La epoxicetona **29**, sustrato de la ciclación dominó, se obtuvo a partir de geraniol **25** por un procedimiento que consta de cuatro etapas (Esquema E. 15): Sustitución del grupo hidroxilo por cloro, alquilación con el anión derivado del benzoilacetato de metilo, desmetoxicarbonilación, y oxidación quimioselectiva del doble enlace  $\Delta^{8,9}$ .

<sup>56</sup> a) D. A. H. Taylor; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, *45*, 1-102; b) D. E. Champagne, O. Koul, M. B. Isman, G. G. E. Scudder, G. H. N. Towers; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377-394; c) A. Akhila, K. Rani; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1999**, *78*, 48-149

<sup>57</sup> a) A. Fernández-Mateos, J. A. de la Fuente Blanco; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1349-1354. b) A. Fernández-Mateos, J. A. de la Fuente, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7084-7092. c) A. Fernández-Mateos, A. López-Barba; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585. d) A. Fernández-Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4817-4828. e) A. Fernández-Mateos, G. Pascual Coca, J. J. Pérez Alonso, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *Synlett.* **1996**, 1134-1136. f) A. Fernández-Mateos, G. P. Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9097. g) A. Fernández-Mateos, E. M. Martín de la Nava, R. Rubio González; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7632-7638. h) A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E. M. Martín de la Nava, R. Rubio González; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3585-3592. i) A. Fernández-Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8699.



a)  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , 99%; b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{DMF}$ ; c)  $\text{DMSO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$ , 69%; d) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 61%; e) (i)  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ ,  $\text{THF}$ , (ii)  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

## (E. 15)

La reacción de **29** con cloruro de titanoceno no proporcionó productos de ciclación, en ninguno de los experimentos realizados en distintas condiciones (proporción reactivo-sustrato, orden de adición, dilución, temperatura, etc.). En algunos intentos sólo se obtuvo el producto de desoxigenación **28** y en otros se recuperó el producto de partida.

La ciclación radicalaria sobre doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , en el modo 6-*endo* es muy conocida<sup>58</sup>. Entre las ciclaciones inducidas por  $\text{Ti(III)}$  se han descrito varios ejemplos de reacciones en cascada en las que los primeros anillos se obtienen mediante procesos 6-*endo*. Un ejemplo es la ciclación inducida por  $\text{Ti(III)}$  del monoepóxido derivado de la geranilacetona, análogo a **29** que produjo un diol bicíclico<sup>46a</sup> análogo a **30**. Nuestro grupo ha descrito reacciones en cascada de epoxinitrilos poliinsaturados en las se producen varios procesos de ciclación radicalaria 6-*endo* sobre  $\text{C}=\text{C}$ , que finalizan con adiciones 5-*exo* sobre nitrilo, con buen rendimiento.<sup>47c</sup>

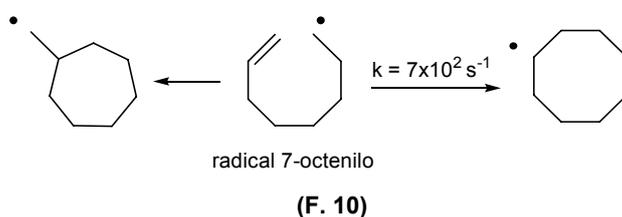
<sup>58</sup> a) A. L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *In Radicals in Organic Synthesis*; M. Renaud, M. P. Sibi, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 2, 358–366



## REACCIONES RADICALARIAS EN LA FORMACION DE MACROCICLOS

ANTECEDENTES

La formación de anillos de tamaño medio (siete, ocho o nueve átomos) por unión de los extremos de un compuesto lineal es difícil cualquiera que sea el procedimiento empleado. Desde el punto de vista radicalario este tipo de investigación comenzó hacia 1985 y aún sigue vigente.<sup>51</sup> La velocidad de los procesos de ciclación radicalaria 7-*exo* y 8-*endo* está en el límite inferior de aplicación sintética ya que las constantes de velocidad están en torno  $k_c = 7 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ . En ausencia de grupos activantes el radical 7-octenilo da la ciclación 8-*endo* antes que la 7-*exo*. No tenemos datos cinéticos de las ciclaciones radicalarias 8-*exo*, 9-*endo*, 9-*exo* y homólogos superiores, pero podemos suponer que son inferiores a la 8-*endo*.



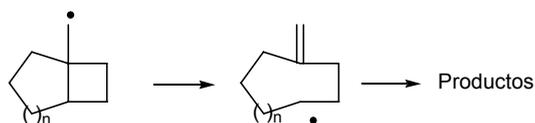
El método radicalario también se puede emplear para la construcción de macrociclos de 10 a 20 átomos. Estas ciclaciones son análogas a las intermoleculares y hay que efectuarlas en condiciones de alta dilución.<sup>59</sup>

Para la obtención de anillos medianos a través de radicales se han empleado diversas estrategias como:

- Fragmentación de radicales alcoxilo bicíclicos.

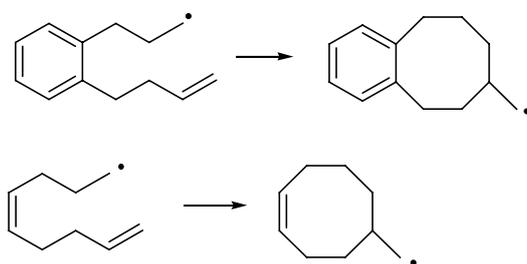


- Fragmentación de radicales ciclobutilcarbinilo.

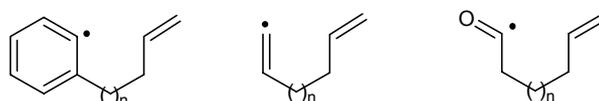


<sup>59</sup> a) N. A. Porter, V. H. T. Chang; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4976. b) N. A. Porter; V. H. T. Chang; D. R. Mayuin; B. T. Wright; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3554.

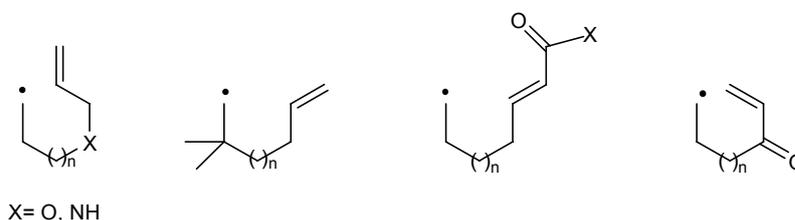
- Aproximación de los extremos reaccionantes mediante conformaciones favorables como, por ejemplo, cadenas unidas a carbonos vecinos de un anillo aromático, o un doble enlace con estereoquímica *cis*.



- La baja persistencia de radicales arilo, vinilo o acilo



- Grupos activantes como heteroátomos o sustituyentes alquilo, situados entre el radical y el aceptor, o carbonilos conjugados con el doble enlace aceptor.



- La combinación de los efectos anteriores.

En tres trabajos de revisión recientes se han descrito muchos ejemplos relacionados con estas estrategias<sup>60</sup>. En la revisión de B. Giese<sup>60a</sup> hemos encontrado solamente cinco ejemplos de obtención por vía radicalaria de anillos medianos, en los que se prescindiría de cualquier tipo de activación, lo cual constituye una prueba de la dificultad de estos procesos.

La ciclación radicalaria sobre carbonilos ha sido poco estudiada y se ha limitado hasta ahora prácticamente a los procesos 5-*exo* y 6-*exo* con aldehídos.<sup>52</sup> Nuestro grupo ha ampliado este tipo de ciclación a los procesos 3-*exo* y 4-*exo*, y también hemos conseguido ciclaciones 4-*exo*, 5-*exo* y 6-*exo* sobre carbonilos de cetonas con buen rendimiento.<sup>27</sup> Además hemos logrado la ciclación radicalaria sobre nitrilos en procesos que van desde el 4-*exo* al 7-*exo*.<sup>31</sup> En la bibliografía tan solo hay otro ejemplo de ciclación 7-*exo* sobre nitrilos publicado por D.P.Curran<sup>61</sup>.

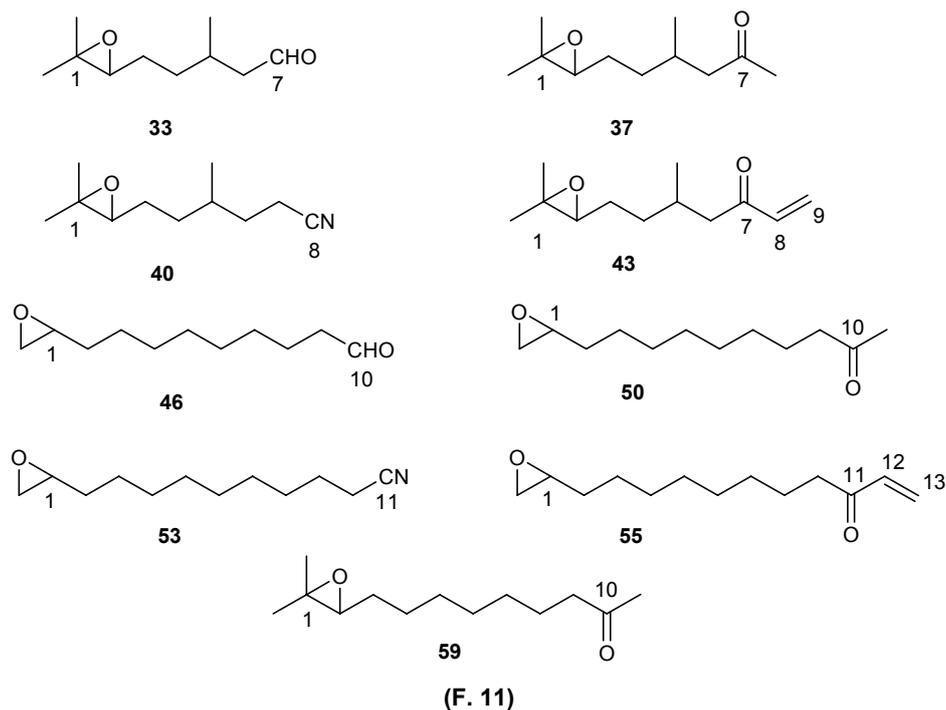
<sup>60</sup> a) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, F. Trach; *Organic Reactions*, Vol.48; Ed. L. A. Paquette, Wiley, New York **1996**, 307. b) L. Yet, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9349. c) A. Srikrishna, *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2, Eds. P. Renaud, M. P. Sibi, Wiley, **2001**, pag. 151-187.

<sup>61</sup> D. P. Curran, W. Liu, *Synlett*, **1999**,117.

Estos resultados nos indujeron a experimentar diversos tipos de reacciones radicalarias sobre carbonilos y nitrilos, con la intención de obtener anillos medianos y macrociclos. Los resultados permitirían evaluar el alcance de la ciclación de los radicales generados a partir de epóxidos con cloruro de titanoceno.

**SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS 33, 37, 40 y 43.**

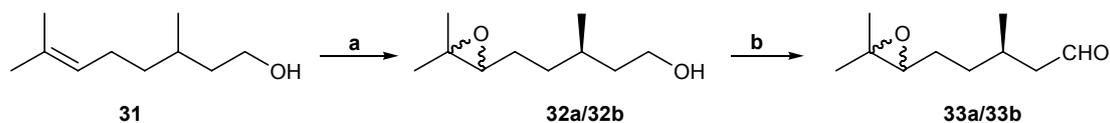
La selección de los sustratos, epoxialdehídos epoxicetonas, epoxinitrilos y epoxienonas, se hizo teniendo en cuenta su facilidad de obtención. Los compuestos elegidos para el estudio se muestran gráficamente en la siguiente figura (Figura F. 11)



Hemos trabajado siempre con epóxidos trisustituidos o monosustituidos para evitar problemas de regioselectividad en la apertura homolítica. Como aceptores radicalarios se eligieron cuatro sistemas distintos: carbonilo de aldehído, carbonilo de cetona, nitrilo y enona.

**Epoxialdehído 33.**

El aldehído **33** se obtuvo en dos etapas a partir de citronelol comercial **31**, por epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y oxidación con clorocromato de piridonio en cloruro de metileno. De este modo se obtiene una mezcla de isómeros **33a/33b** en la proporción 7/3. El rendimiento global fué del 62%.

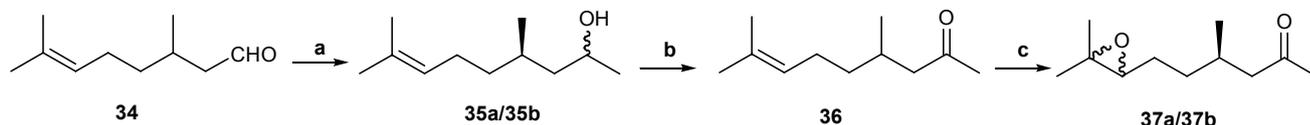


a) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 89%; b) PCC, SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70%

**(E. 16)**

**Epoxicetona 37.**

La síntesis de la epoxicetona **37** se llevo a cabo a partir de citronelal comercial **34** por una secuencia de tres etapas: adición de metil-litio, oxidación con PCC y epoxidación con *m*-CPBA. La mezcla de epóxidos **37a/37b** se obtuvo en una proporción 8/2, con un rendimiento global del 46%.

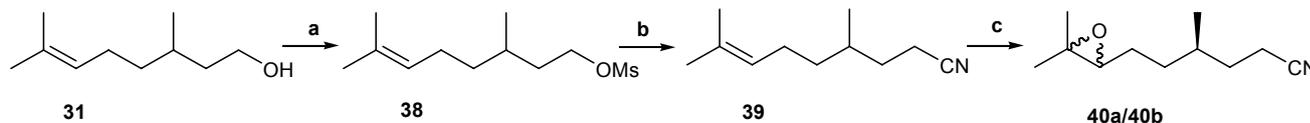


a)  $\text{CH}_3\text{Li}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 70%; b) PCC,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 82%

(E. 17)

**Epoxinitrilo 40.**

El epoxinitrilo **40** se obtuvo desde el citronelol **31** por la secuencia clásica de alargamiento de cadena con cianuro sódico, seguido de epoxidación con *m*-CPBA. El rendimiento global fue del 44%, y la proporción de la mezcla de epóxidos **40a/40b**, 75/25.

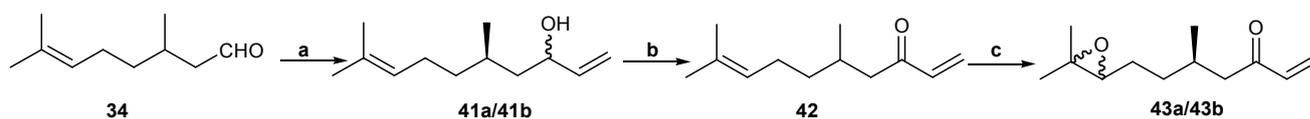


a)  $\text{MsCl}$ , piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96%; b)  $\text{NaCN}$ , DMSO, 63%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 73%.

(E. 18)

**Epoxienona 43.**

La epoxicetona insaturada **43** se obtuvo, con un rendimiento global del 28%, como una mezcla de isómeros **43a/43b** en una proporción 6/4. La secuencia sintética fue: reacción de Grignard de citronelal **34** con bromuro de vinilmagnesio, oxidación de la mezcla de alcoholes alílicos con PCC, y epoxidación selectiva con *m*-CPBA.



a)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF; 52%; b) PCC,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 71%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 77%.

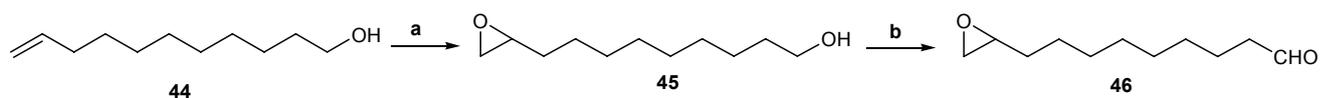
(E. 19)

**SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS 46, 50, 53, 55 y 59.**

La serie de epoxicarbonilos y epoxinitrilos homólogos, con tres átomos de carbono más, se obtuvo por procedimientos similares a los descritos anteriormente, a partir de los productos comerciales undec-10-en-1-ol **44** y ácido undec-10-enoico **47**.

**Epoxialdehído 46.**

El epoxialdehído **46** se obtuvo, con un rendimiento global del 61%, por tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzóico del alcohol comercial **44**, seguido de oxidación con PCC.

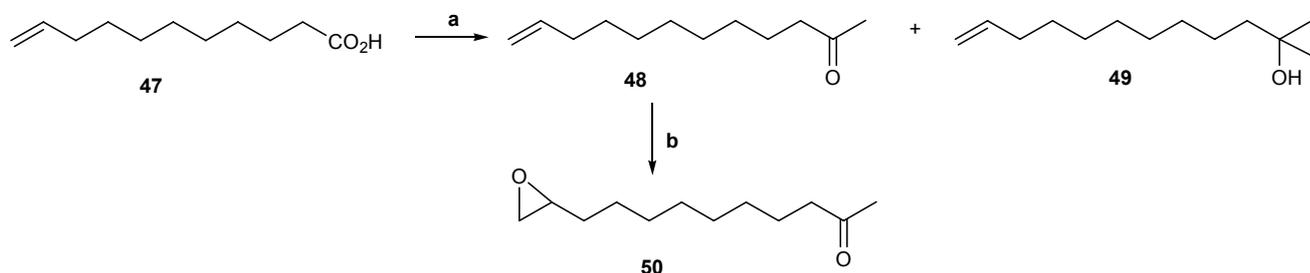


a) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; b) PCC,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 62%.

(E. 20)

**Epoxicetona 50.**

La epoxicetona **50** se obtuvo en dos etapas por reacción del ácido **47** con un equivalente de metil-litio, y epoxidación con *m*-CPBA de la metil cetona **48**, el rendimiento global fue del 52 %.

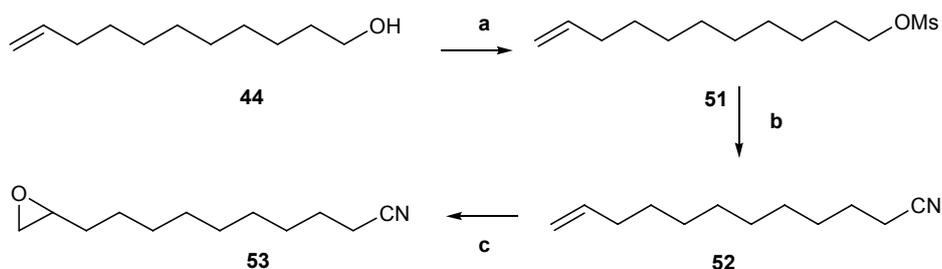


a)  $\text{CH}_3\text{Li}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 57%; b) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 91%.

(E. 21)

**Epoxinitrilo 53.**

La reacción del mesilato **51**, obtenido por tratamiento de **44** con cloruro de mesilo, con cianuro sódico proporciona el nitrilo insaturado **52**, que se oxida por el procedimiento habitual hasta el epóxido **53**, con un rendimiento global del 72 % desde **44**.

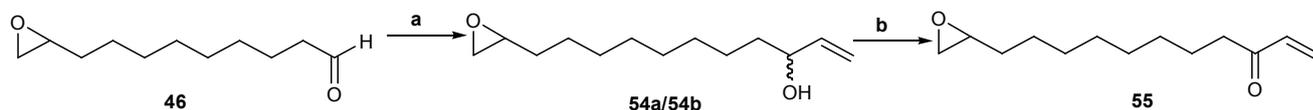


a) MsCl, piridina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; b) NaCN, DMSO, 86%; c) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 85%.

(E. 22)

### Epoxienona 55.

La epoxicetona insaturada **55** se obtuvo, con un rendimiento global del 65 %, por reacción de Grignard del epoxialdehído **46** con bromuro de vinilmagnesio y oxidación de la mezcla de alcoholes alílicos intermedios con PCC.

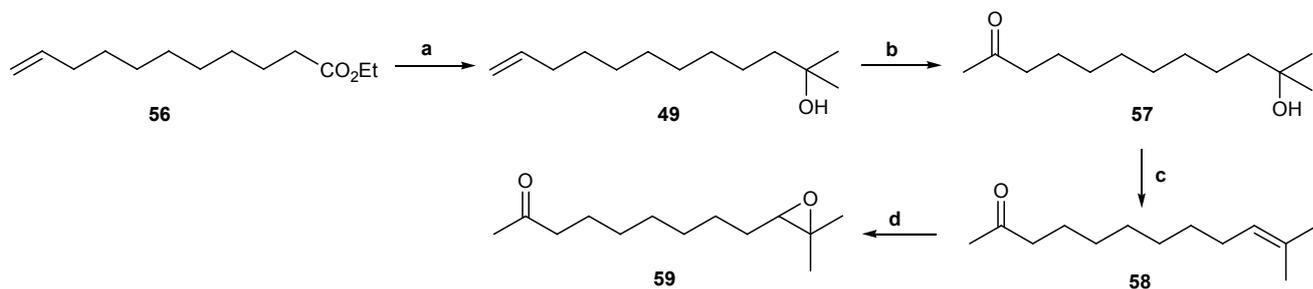


a) CH<sub>2</sub>=CHMgBr, THF, 91%; b) PCC, SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 72%.

(E. 23)

### Epoxicetona 59.

La reacción de 10-undecenoato de etilo comercial con dos equivalentes de metil-litio, seguido de oxidación de Wacker del doble enlace terminal, eliminación del hidroxilo terciario y epoxidación proporcionan la cetona **59** con un rendimiento global del 36%.



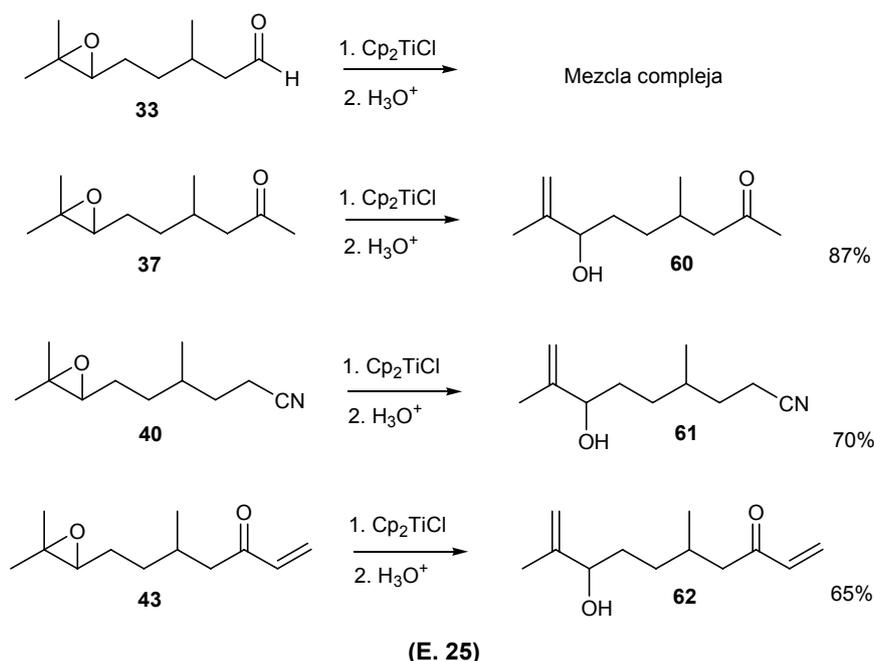
a) CH<sub>3</sub>Li (2 eq.), THF, 71%; b) PdCl<sub>2</sub>, CuCl, O<sub>2</sub>, DMF, H<sub>2</sub>O, 77%; c) I<sub>2</sub>, PhCH<sub>3</sub>, 82%; d) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 79%.

(E. 24)

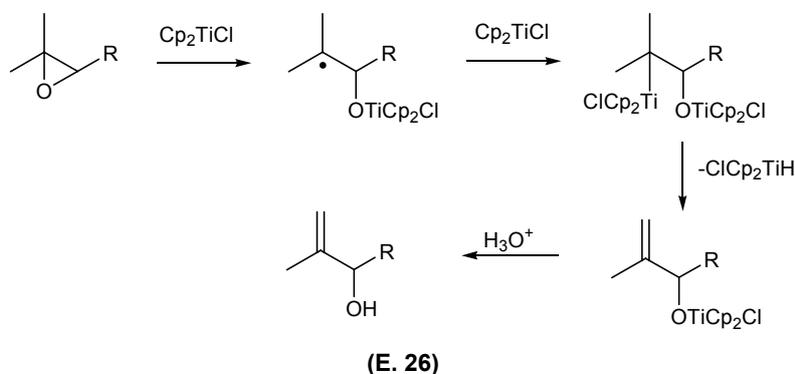
**REACCION DE LOS EPOXIDOS CON CLORURO DE TITANOCENO**

La reacción de la serie de epóxidos **33**, **37**, **40**, y **43** con cloruro de titanoceno se llevó a cabo con disoluciones 0.1M en THF, añadiendo muy lentamente el reactivo recién preparado, sobre una disolución del epóxido en THF.

En ningún caso se obtuvo el ciclo mediano esperado, sino el alcohol alílico correspondiente a la apertura regioselectiva del oxirano, seguida de eliminación de hidrógeno. La reacción del epoxialdehído **33** con Ti(III) dio una mezcla compleja de productos que no hemos podido resolver por cromatografía. Las posibilidades de reacción son en este caso muy variadas: formación y apertura de cetales en el medio ácido de la reacción, condensación de tipo pinacol intermolecular, etc (Esquema **E. 25**).

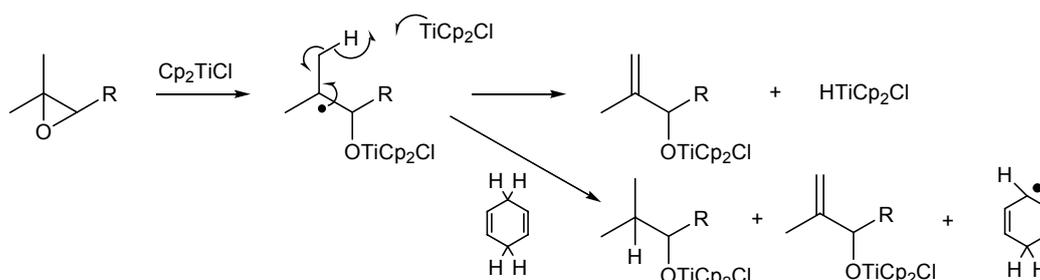


Para la transformación del oxirano en el alcohol alílico se han sugerido varios mecanismos. Uno de ellos propone la apertura homolítica, reducción con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  y eliminación de hidruro metálico complejo (Esquema **E. 26**).



La reducción del radical terciario con Ti(III) es muy improbable debido a los efectos estéricos. El comportamiento del  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  en este caso es similar al de las bases voluminosas con haluros de alquilo terciarios. En la bibliografía hay muchos ejemplos de radicales terciarios generados con Ti(III) que no se reducen con

exceso de reactivo.<sup>27,62</sup> En el caso de que se formara el titanoderivado, la deshidrogenación no debería ser viable porque los complejos  $\sigma$ -alquílicos de los metales de transición pobres en electrones (Ti, Zr), en altos estados de oxidación, no muestran tendencia a eliminar en forma de hidruros complejos, produciendo alquenos.<sup>63</sup> Se ha comprobado que la reacción de epóxidos trisustituidos con cloruro de titanoceno en presencia de 1,4-ciclohexadieno no aumenta la proporción de los productos de reducción, al compararla con los resultados encontrados sin añadir el reactivo dador de hidrogeno. Estos resultados confirman la dificultad de acceso tanto del 1,4-ciclohexadieno como del cloruro de titanoceno al radical terciario (Esquema 27).<sup>64</sup>



7 : 93

(E. 27)

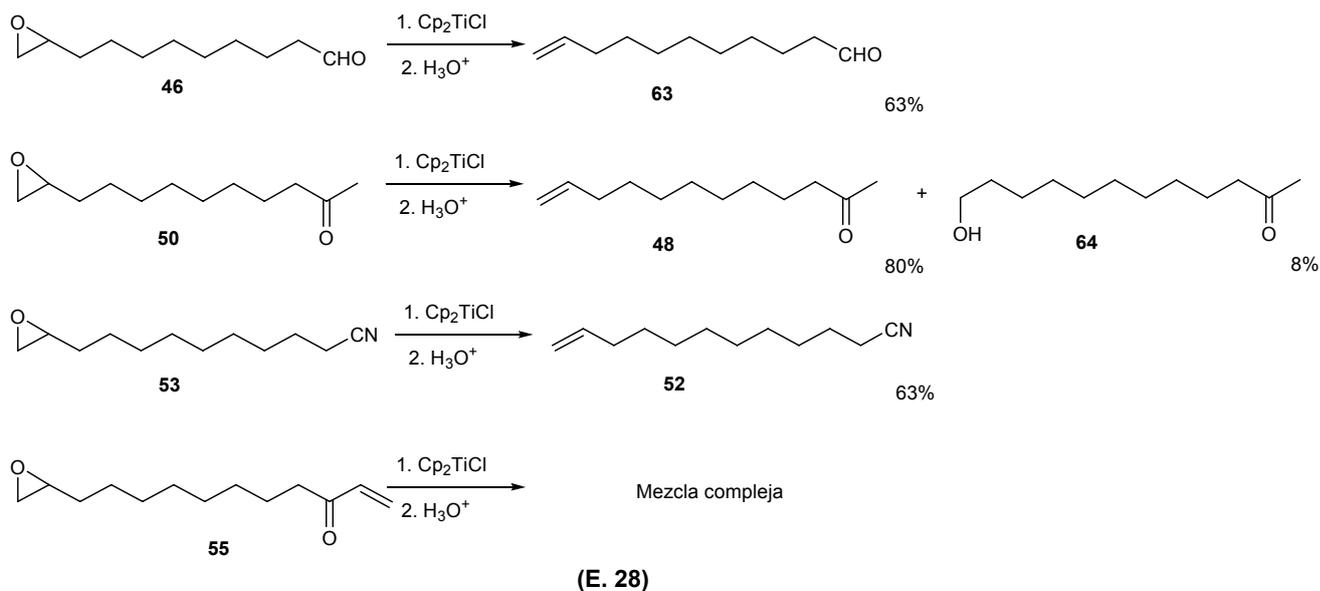
La alta regioselectividad observada en la  $\beta$ -eliminación en el caso de los epóxidos **37**, **40** y **43**, tiene origen estérico y estereoelectrónico. El fácil acceso del reactivo de Ti(III) a los hidrógenos de los dos grupos metilo comparada con el único hidrógeno geminal con el oxígeno oxiránico es evidente. También lo es la facilidad de solapamiento del orbital semioocupado del radical terciario con los orbitales del enlace C-H de los grupos metilo.

La reacción de los epóxidos **46**, **50**, **53**, y **55** con cloruro de titanoceno se efectuó esta vez con disoluciones muy diluidas (0.01M) en THF y adición muy lenta del reactivo. Con estos epóxidos tampoco se obtuvieron los macrociclos deseados sino los correspondientes productos de desoxigenación.

<sup>62</sup> a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566. b) F. Bermejo, C. Sandoval, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275. c) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. Enrique Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526. d) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.

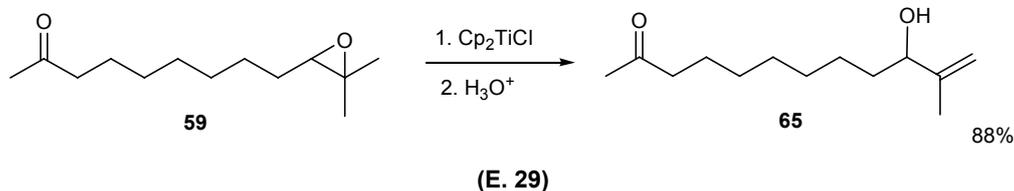
<sup>63</sup> J. P. Collman, L. S. Hegeudus, J. R. Norton, R. G. Finke, In *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, **1987**, pp. 698-700.

<sup>64</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, S. Encinas Madrazo, R. Rubio González. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 856



La evolución de los epóxidos de esta serie es distinta a la anterior. En estos ejemplos el radical resultante de la apertura homolítica con Ti(III) es secundario y fácilmente reducible por el complejo  $Cp_2TiCl$ . La ausencia de dificultades en la aproximación del complejo  $Cp_2TiCl$  permite la formación del complejo alquilitano (IV) que evoluciona por eliminación del oxígeno oxiránico unido al complejo de titanio.

Para evitar la desoxigenación ensayamos la reacción del epóxido trisustituido **59** cuya apertura homolítica debe generar el radical terciario no reducible por el Ti(III).



La reacción de la epoxicetona **59** no produjo el macrociclo deseado sino el alcohol alílico resultante de la apertura homolítica del oxirano y eliminación de uno de los hidrógenos del grupo metilo. El comportamiento frente al titanoceno fue idéntico a los derivados del citronelal, que vimos al principio de este capítulo

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

- A la vista de los resultados obtenidos en esta sección de la tesis, se puede concluir que las reacciones de reducción o  $\beta$ -eliminación de hidrógeno son más rápidas que las de macrociclación.



## REACCIONES RADICALARIAS DE COMPETENCIA:RELOJ RADICALARIO

ANTECEDENTES

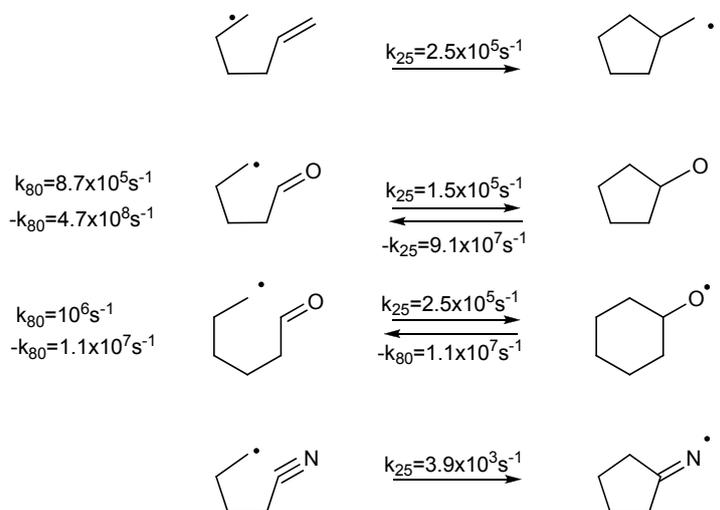
En las reacciones radicalarias el factor cinético tiene más relevancia que el factor termodinámico. Esto se pone de manifiesto en las reacciones de ciclación que, ante diferentes vías alternativas, transcurren por la más rápida, independientemente de la estabilidad termodinámica de los productos resultantes.

El término "reloj radicalario" se emplea para describir una reacción radicalaria unimolecular que ha sido calibrada cinéticamente o en otras palabras, es una reacción cuya constante de velocidad ha sido medida o calculada.<sup>65</sup>

El reloj radicalario sirve para determinar "la constante de velocidad" de una reacción mediante estudios de competencia. La información cinética que se obtiene de las reacciones de competencia es muy útil en estudios mecanísticos, y también en aplicaciones sintéticas, ya que permite diseñar estrategias sin recurrir a grupos protectores.

Puesto que la vida media de los radicales no persistentes está en el rango de los microsegundos, la medición directa de las constantes de velocidad requiere una instrumentación sofisticada. Los relojes radicalarios son una alternativa sencilla y útil para realizar estudios sintéticos, simplemente por determinación de las proporciones presentes en una mezcla de productos.

Con esta metodología se han calculado las constantes de velocidad de algunas reacciones de ciclación que pueden ser muy útiles desde el punto de vista sintético. Las más interesantes para nuestro estudio se muestran gráficamente en la siguiente tabla (Figura F. 12).<sup>52, 65</sup>

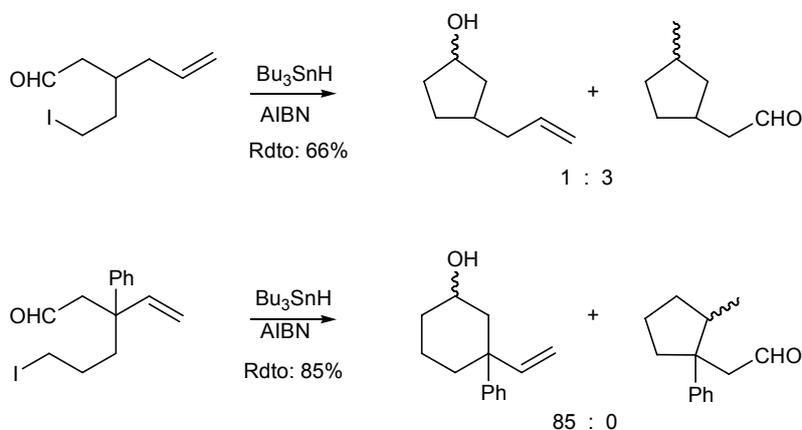


(F. 12)

Merece destacarse de esta tabla que la ciclación del radical 5-hexenilo y la del 4-cianobutilo son irreversibles, y la correspondiente a los carbonilos es reversible. La velocidad de los tres primeros es similar y entre 40 y 70 veces más rápida que la última.

<sup>65</sup> a) D. Griller, K. U. Ingold; *Acc Chem. Res.* **1980**, *13*, 317. b) M. Newcomb; *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 1151. c) M. Newcomb; *Radical in Organic Synthesis*; Renaud, M., Sibi, M. P., Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336.

Antes de que se conocieran los datos cinéticos correspondientes a la ciclación radicalaria sobre carbonilo B. Fraser-Reid realizó una serie de estudios de competencia correspondientes a las ciclaciones radical alqueno/radical carbonilo.<sup>66</sup> (Figura F. 13).

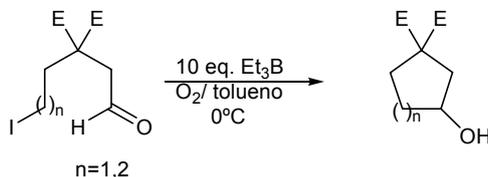


(F. 13)

Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la proporción de productos resultantes de la competencia  $C(C=O)^5 / C(C=C)^5$  fue 1:3 a favor del último, mientras que en la competencia  $C(C=O)^6 / C(C=C)^5$  sólo se obtuvo el producto correspondiente a la ciclación 6-exo sobre el carbonilo. En un trabajo posterior B. Fraser-Reid<sup>67</sup> determinó, para la constante de velocidad del proceso de ciclación 5-exo sobre carbonilo, un valor aproximado de  $k_{80}=9.6 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  basándose en el reloj radicalario de la ciclación de radicales 5-hexenilo.

Los resultados de B. Fraser-Reid no parecen estar en concordancia con los datos cinéticos recogidos en la figura F. 12, que muestran velocidades similares para las tres primeras ciclaciones. Esto puede ser debido entre otros factores a la reversibilidad de las ciclaciones sobre carbonilo que, especialmente en el caso del proceso 5-exo, es muy importante. La apertura del radical ciclopentanoxilo es aproximadamente 500 veces más rápida que la ciclación. El caso del proceso 6-exo carbonilo es distinto ya que la apertura del radical ciclohexanoxilo es sólo 10 veces más rápida que la ciclacion y no compete con la captación de hidrógeno del  $Bu_3SnH$ , cuya velocidad es muy alta ( $k_{25}=2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}M^{-1}$ ). Debe haber otros factores que expliquen el predominio de la ciclación en el carbonilo sobre la del doble enlace C=C.

M. Malacria ha conseguido realizar la ciclación radicalaria de yodoaldehídos (radical a carbonilo) con trietilboro en exceso en presencia de oxígeno, con buen rendimiento.<sup>68</sup> (Figura F. 14).



(F. 14)

Si se utiliza el procedimiento de Malacria con el yodoaldehído insaturado (Figura F.13), objeto de estudio de la competencia 5-exo doble enlace carbono-carbono frente a doble enlace carbono-oxígeno de Fraser-Reid,

<sup>66</sup> a) R. Tsang, B. Fraiser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8102. b) R. Tsang, J. K. Jr Dickson; H. Pak, R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc* **1987**, *109*, 3484.

<sup>67</sup> R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc* **1991**, *113*, 5781.

<sup>68</sup> P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.

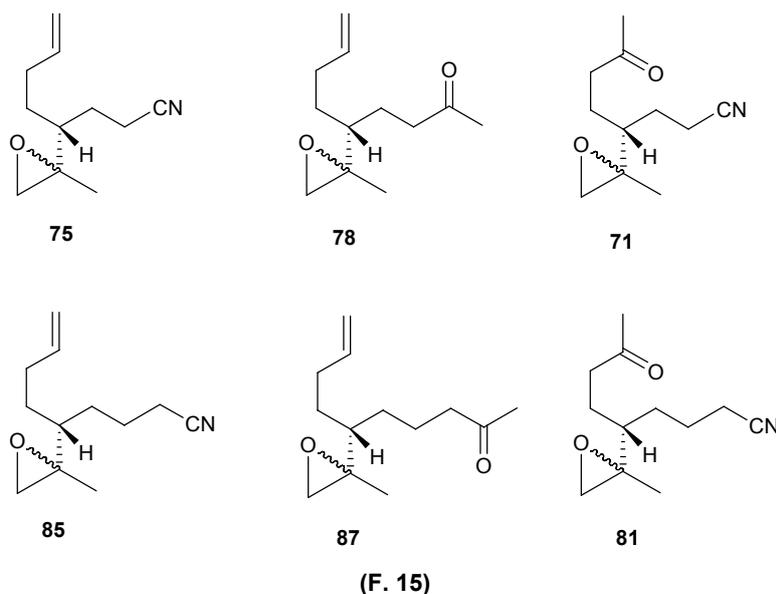
se obtiene exclusivamente el alcohol insaturado con buen rendimiento. El resultado es justamente el contrario al obtenido por Fraser-Reid con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La reacción del trietilboro con oxígeno genera el radical etilo que actúa como iniciador; al mismo tiempo el trietilboro funciona como ácido de Lewis sobre el oxígeno carbonílico rebajando la energía del LUMO del grupo  $\text{C}=\text{O}$ , acelerando la ciclación, y finalmente el trietilboro atrapa los radicales cicloalcoxilo evitando la ruptura ( $\beta$ -escisión).

Nuestra incursión en el tema de la competencia en las ciclaciones radicalarias ha surgido con el propósito de ampliar los estudios previos con otros grupos funcionales y el de introducir un nuevo modo de generar radicales.

#### **SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 71, 75, 78, 81, 85 y 87**

En nuestro estudio emplearemos epóxidos gem-disustituídos como precursores de los radicales y cloruro de titanoceno como reactivo. Los aceptores serán alquenos, carbonilos de cetonas y nitrilos. Se han elegido epóxidos gem-disustituídos para que la apertura sea regioselectiva hacia radicales terciarios. Hemos preferido el grupo carbonilo de las cetonas al de los aldehídos por dos motivos: 1) No hay estudios con cetonas 2) La síntesis experimental de epoxicetonas tiene menos problemas que la de epoxialdehídos.

Los sustratos seleccionados para el estudio se muestran gráficamente en la siguiente figura. (Figura F. 15).

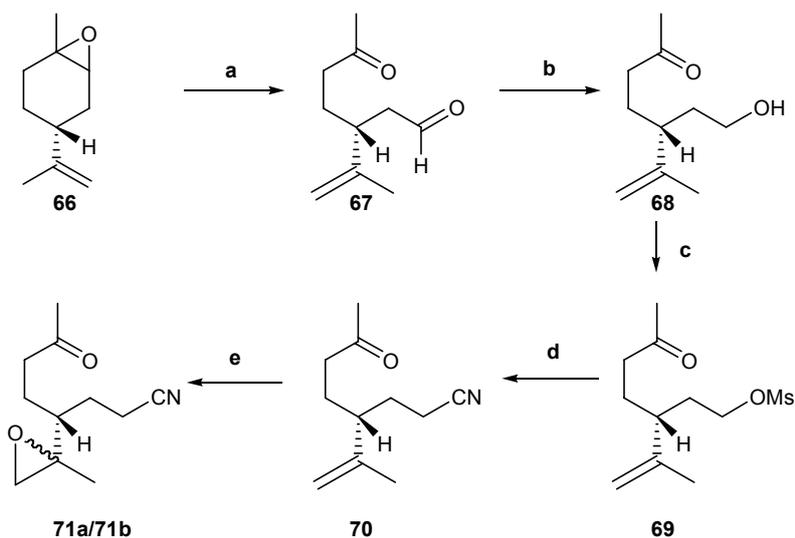


Los resultados obtenidos de la reacción de estos epóxidos difuncionalizados con cloruro de titanoceno servirán para medir la velocidad relativa de los procesos de ciclación radicalaria 5-exo sobre alqueno *versus* 5-exo sobre carbonilo o nitrilo, y 5-exo sobre alqueno *versus* 6-exo sobre carbonilo y nitrilo. También se podrán establecer las velocidades de los procesos de ciclación radicalaria 5-exo sobre carbonilo *versus* 5-exo y 6-exo sobre nitrilo.

La síntesis de los sustratos **71, 75, 78, 81, 85, 87** se ha llevado a cabo empleando como producto de partida óxido de limoneno comercial.

**Síntesis de epoxicetonitrilo 71.**

La síntesis de **71** se ha efectuado en cinco pasos a partir de óxido de limoneno: 1) Ruptura oxidante con ácido periódico;<sup>69</sup> 2) Reducción selectiva del aldehído con triacetoxiborohidruro sódico,<sup>70</sup> 3) Mesilación; 4) Desplazamiento con cianuro sódico; y 5) Epoxidación con ácido meta-cloroperbenzoico. (Esquema **E. 30**):



a)  $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 62%; b)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , THF, 80%; c)  $\text{MsCl}$ , piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99%;  
d)  $\text{NaCN}$ , DMSO, 93%; e) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 64%

**(E. 30)**

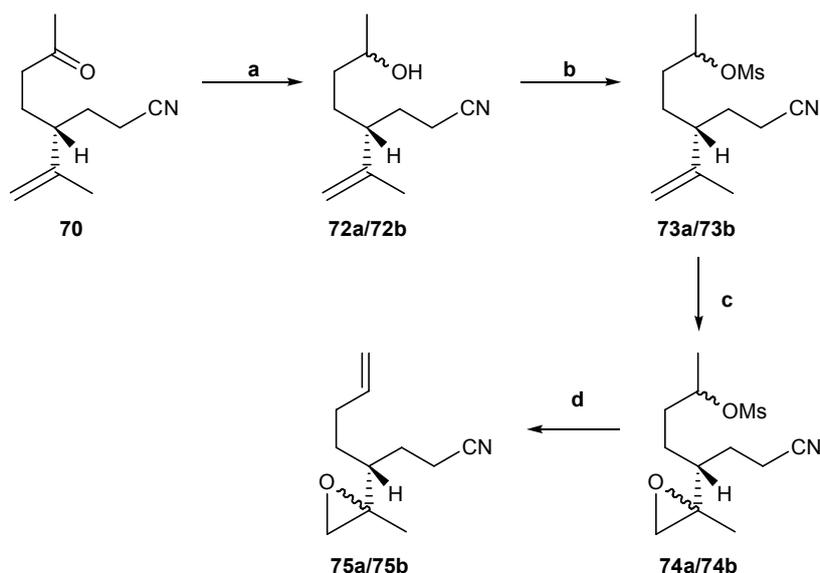
El rendimiento global de la secuencia fue del 29%. El epoxicetonitrilo **71** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros **71a/71b** en la proporción (47/53).

**Síntesis de epoxinitrilo insaturado 75.**

La síntesis de **75** se ha llevado a cabo a partir del cetonitrilo insaturado **70** por una ruta que consta de cuatro etapas: 1) Reducción selectiva del carbonilo con  $\text{NaBH}_4$ ; 2) Mesilación; 3) Epoxidación con ácido meta-cloroperbenzoico; y 4) Eliminación con *t*-BuOK. (Esquema **E. 31**):

<sup>69</sup> D. S. Dodd, A. C. Oehlschlager; *J. Org. Chem* **1992**, 57, 7226.

<sup>70</sup> M. J. Fisher, K. Chow, A. Villalobos, S. J. Danishefsky; *J. Org. Chem* **1991**, 56, 2009.



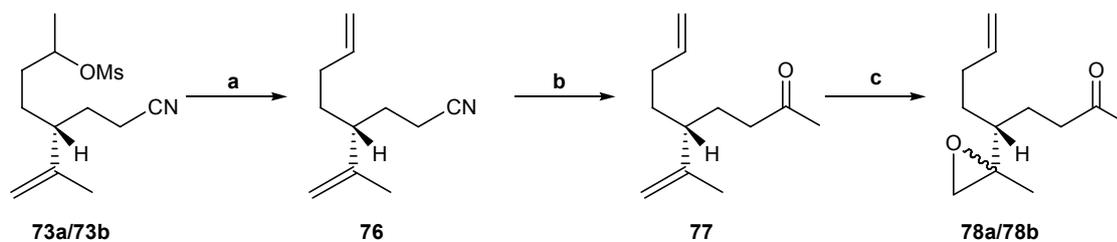
a)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 77%; b) MsCl, piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95%;  
d) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 60°C, 70%

#### (E. 31)

El epoxinitrilo insaturado **75** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros **75a/75b**, en igual proporción, con un rendimiento global del 46%.

#### Síntesis de la epoxicetona insaturada **78**.

La síntesis de **78** se ha realizado en tres pasos a partir del nitrilo insaturado **73**: 1) Eliminación con *t*-BuOK; 2) Adición de metil-litio, seguido de hidrólisis, y 3) Epoxidación selectiva con *m*-CPBA. (Esquema **E. 32**)



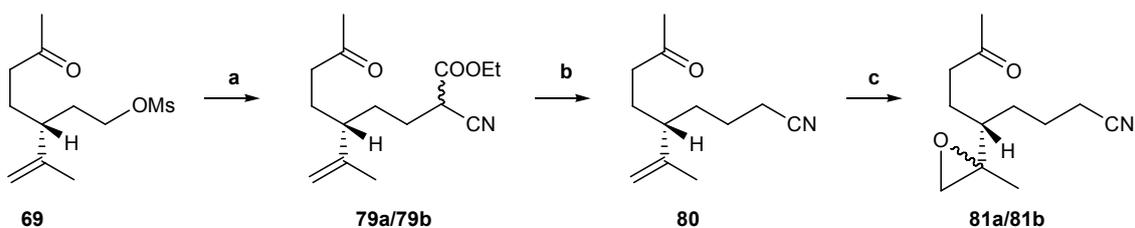
a) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 60°C, 60%; b) i) MeLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0°C; ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 71% c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20°C, 62%.

#### (E. 32)

El ceto epóxido insaturado **78** está constituido por una mezcla de diastereoisómeros **78a/78b** en la proporción 7/3. El rendimiento global de la secuencia descrita en el esquema **E. 32** fue del 26%.

#### Síntesis de la epoxicianocetona **81**.

El compuesto **81** se ha preparado mediante una secuencia, que consta de tres etapas, a partir del mesilato insaturado **69**, con un rendimiento global de 46%. (Esquema **E. 33**).



a) Na, NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Tolueno, reflujo, c) DMSO, H<sub>2</sub>O, NaCl, 49%; f) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%.

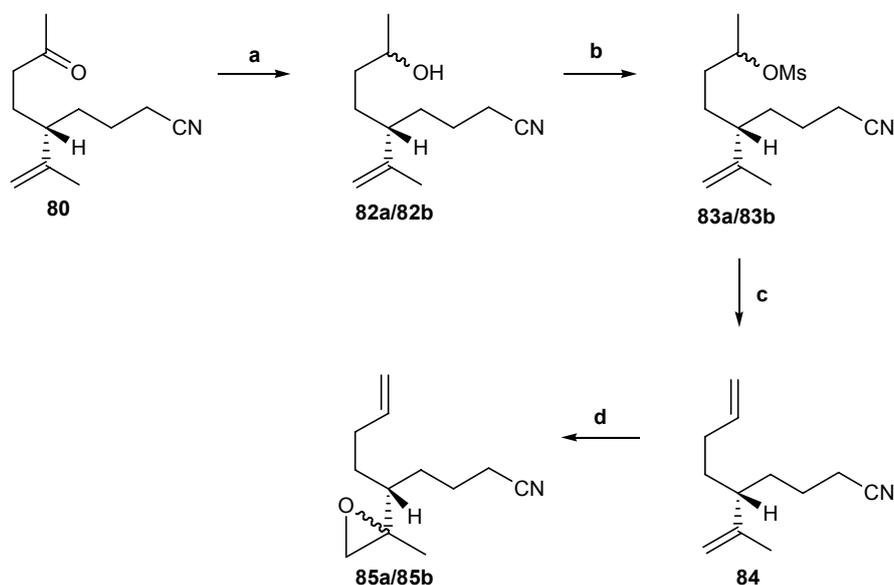
**(E. 33)**

La primera etapa es una reacción de desplazamiento con el anión obtenido por reacción del ciano acetato de etilo con sodio. La segunda consiste en una desetoxicarbonilación que se ha llevado a cabo con una mezcla de NaCl/ H<sub>2</sub>O/ DMSO a 180 °C, y finalmente la tercera etapa de epoxidación se efectuó con ácido *meta*-cloroperbenzoico.

El producto final de la síntesis consiste en una mezcla de diastereoisómeros **81a/81b** en la misma proporción.

**Síntesis del epoxinitrilo insaturado 85.**

La síntesis de **85** se ha efectuado a partir de la cianocetona insaturada **80** mediante una secuencia de cuatro etapas: 1) Reducción selectiva con borohidruro sódico; 2) Mesilación; 3) Eliminación con *t*-BuOK; y 4) Epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico a -40 °C. (Esquema **E. 34**)



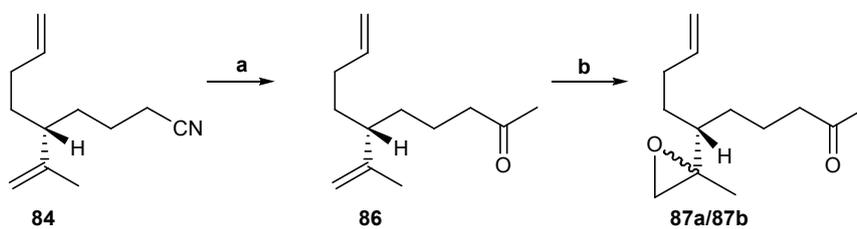
a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 100%; b) MsCl, piridina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; c) *t*-BuOK, *t*-BuOH, 60°C, 89%;  
d) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 60%

**(E. 34)**

El producto final consiste en una mezcla de diastereoisómeros en la proporción 9/1. El rendimiento global fue del 52%.

**Síntesis de la epoxicetona insaturada 87.**

La síntesis de **87** se ha efectuado en dos etapas a partir del nitrilo insaturado **84** (diez etapas desde el óxido de limoneno) (Esquema **E. 35**): 1) Adición de metil litio seguida de hidrólisis; 2) Epoxidación quimioselectiva con ácido *m*-CPBA a  $-20^{\circ}\text{C}$ .



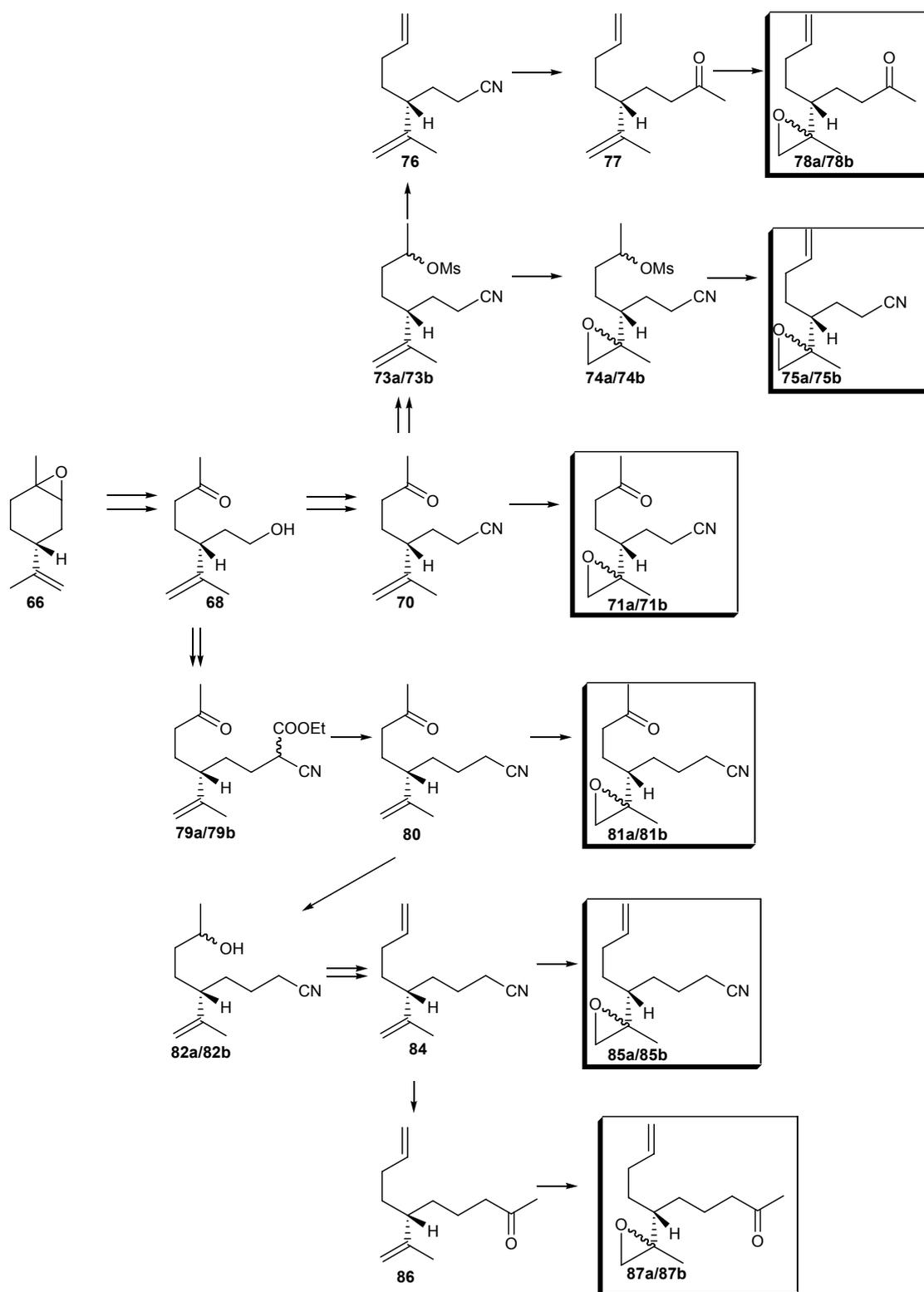
a) i) MeLi, Et<sub>2</sub>O, 0°C; ii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 75%; b) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-20^{\circ}\text{C}$ , 74%.

**(E. 35)**

El rendimiento global de la secuencia fue del 55%.

El producto final consiste en una mezcla de diastereoisómeros **87a/87b** en la proporción 8:2.

En el esquema siguiente se muestra de forma resumida la síntesis de los compuestos que hemos obtenido para llevar a cabo el estudio de las competencias radicalarias. (Esquema **E. 36**)

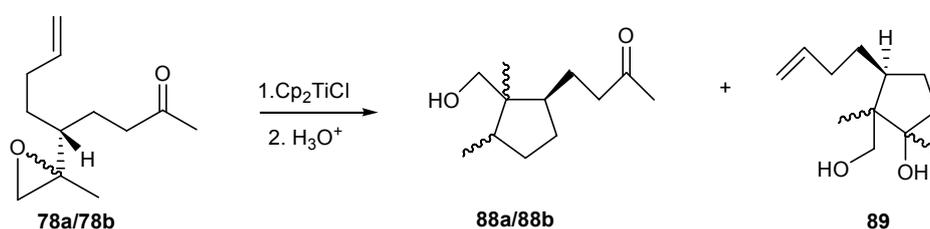


(E. 36)

**REACCIONES DE COMPETENCIA RADICALARIA****•C(C=C)<sup>5</sup> versus C(C=O)<sup>5</sup>**

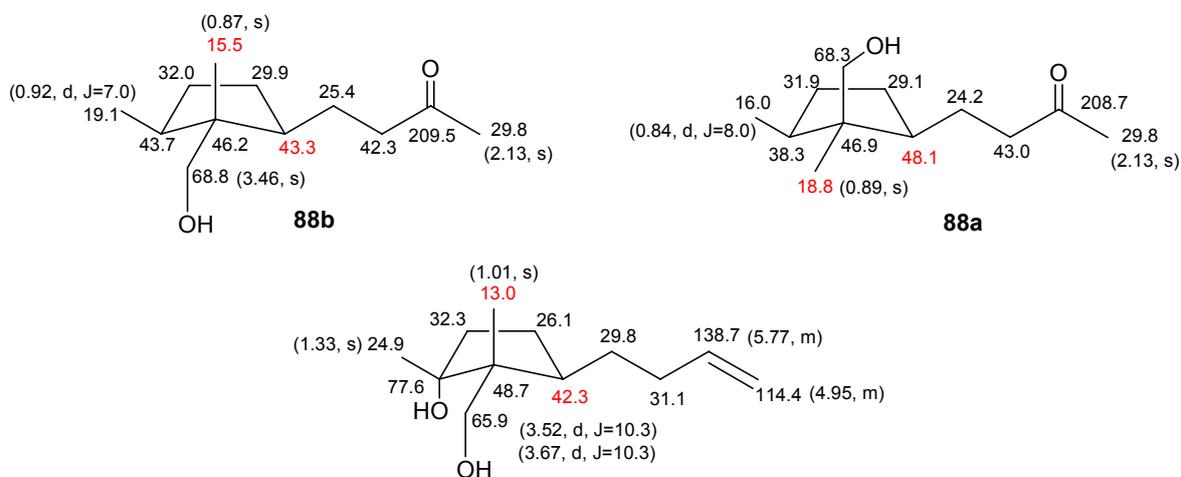
Todas las reacciones de competencia se llevaron a cabo de la misma manera, adición lenta de una disolución del reactivo Cp<sub>2</sub>TiCl en THF recién preparado, sobre la disolución del epóxido en THF, y desoxigenación previa de ambas disoluciones. Una vez que la reacción ha finalizado, se adiciona una disolución acuosa de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

La reacción de competencia radicalaria 5-exo sobre doble enlace carbono-carbono versus 5-exo sobre doble enlace C=O, se ha efectuado con la epoxicetona insaturada **78**, obteniéndose una mezcla de tres compuestos con un rendimiento del 73%.

**(E. 37)**

El producto menos polar y mayoritario, que se obtiene con un rendimiento del 54%, es en realidad una mezcla de dos hidroxicetonas, **88a** y **88b**, en la proporción 1:2, respectivamente; el compuesto más polar, identificado con la hidroxicetona **89**, se ha obtenido con un rendimiento del 19%.

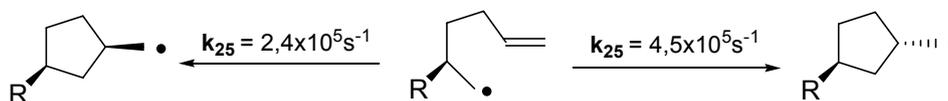
Los desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C más significativos de los tres compuestos aparecen reflejados en la siguiente figura (los datos entre paréntesis corresponden al desplazamiento y la multiplicidad de las señales de RMN de protón):

**(F. 16)**

La estereoselectividad de la reacción de ciclación puede explicarse por el modelo de estado de transición propuesto por Beckwith-Houk,<sup>69,71</sup> en el que los sustituyentes más voluminosos adoptan una conformación pseudoecuatorial. La estructura de las hidroxicetonas **88a** y **88b** representadas en la figura (F.16), se ha asignado teniendo en cuenta los estados de transición de Beckwith-Houk, y los datos espectroscópicos. En general, se observa para este tipo de compuestos, que cuando la relación de la cadena de butanona respecto del hidroximetilo es *trans*, el desplazamiento del carbono, donde se une la cadena de butanona, en RMN de <sup>13</sup>C aparece a campo mas alto que cuando la relación es *cis*. El metilo geminal con el hidroximetilo, se observa en RMN de <sup>13</sup>C a campo mas alto cuando su relación con la cadena de butanona es *cis*

En la ciclación competitiva del radical generado por apertura homolítica del oxirano del sustrato **78**, se ha determinado, que el proceso de adición 5-*exo* sobre doble enlace carbono-carbono es 54/19 = 2.8 veces más rápida que el proceso de adición 5-*exo* sobre doble enlace carbono-oxígeno de cetona.

La constante de velocidad del proceso de ciclación 5-*exo* sobre doble enlace carbono-carbono para el radical 2-alkil hexenilo oscila entre  $2.4 \times 10^5 \text{s}^{-1}$  para el proceso *cis* y  $4.5 \times 10^5 \text{s}^{-1}$  para el *trans*, según los datos publicados por Beckwith y col.<sup>51</sup>



El radical inicial generado a partir de la epoxicetona insaturada **78** es terciario y en el modelo de Beckwith es primario. Esta diferencia se debe manifestar en los valores de las constantes de velocidad aunque no tenemos datos para cuantificarla. Las determinaciones en las que usemos el modelo de Beckwith serán por tanto aproximadas. Para el calculo de nuestras constantes, hemos tomado como referencia los valores del modelo de ciclación 5-*exo* del radical 2-alkil hexenilo. Puesto que la relación molar de los productos de ciclación es proporcional a las constantes de velocidad, se deduce que la constante de velocidad del proceso de ciclación radicalaria 5-*exo* sobre carbonilo de cetona es:

$$\frac{k_{C(C=O)}}{k_{C(C=C)}} = \frac{\left[ \begin{array}{c} 89 \\ 88 \end{array} \right]}{\left[ \begin{array}{c} 89 \\ 88 \end{array} \right]} = \frac{19}{54}$$

$$k_{C(C=O)m} = \frac{19}{54} \times k_{C(C=C)} = 0.35 \times 2.4 \times 10^5 \text{s}^{-1} = 0.8 \times 10^5 \text{s}^{-1}$$

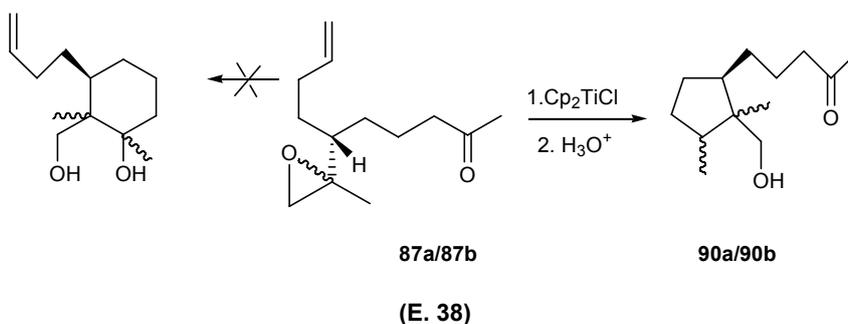
$$k_{C(C=O)M} = \frac{19}{54} \times k_{C(C=C)} = 0.35 \times 4.5 \times 10^5 \text{s}^{-1} = 1.6 \times 10^5 \text{s}^{-1}$$

$$k_{C(C=O)5\text{-exo}} = (1.2 \pm 0.4) \times 10^5 \text{s}^{-1} (25^\circ\text{C})$$

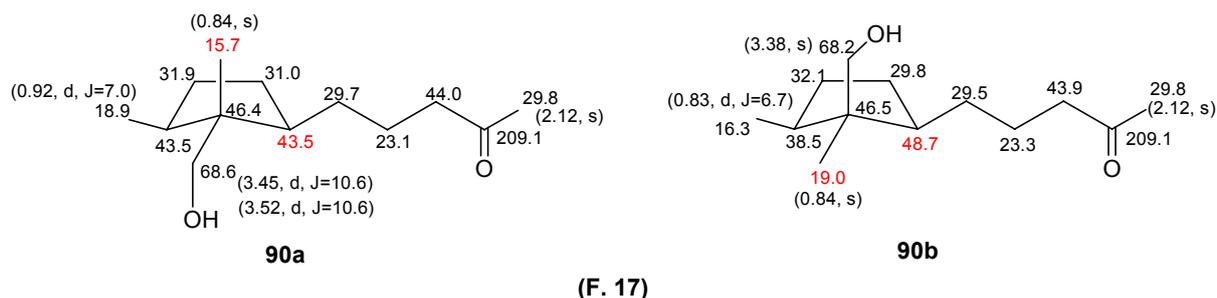
<sup>71</sup> D. C. Spellmeyer, K. N. Houk; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.

### •C(C=C)<sup>5</sup> versus C(C=O)<sup>6</sup>

La competencia de los procesos de ciclación 5-*exo* sobre doble enlace carbono-carbono *versus* 6-*exo* sobre doble enlace carbono-oxígeno se llevó a cabo con la epoxicetona insaturada **87** y cloruro de titanoceno. De la reacción se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros **90a/90b**, resultado de adición al doble enlace C=C, con un rendimiento del 70% y en una proporción 85/15, respectivamente. En esta reacción de competencia no se obtuvo nada del producto de ciclación 6-*exo* sobre el doble enlace carbono-oxígeno.



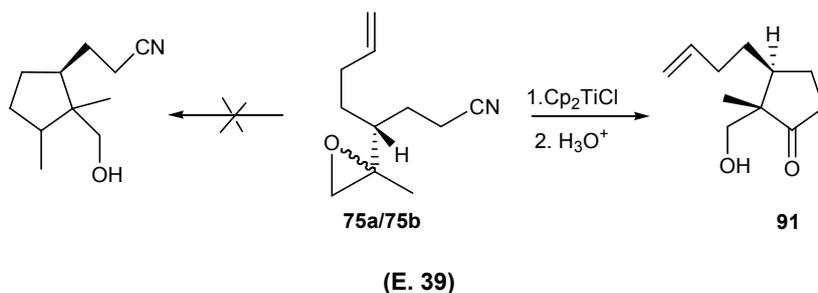
Los datos y asignaciones más significativos de ambos isómeros aparecen en la siguiente figura:



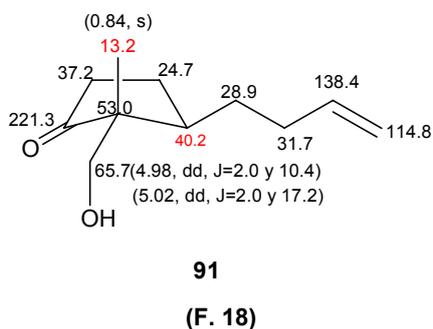
En estos compuestos se observa también el desplazamiento a campo más alto del carbono unido a la cadena de pentanona en el isómero en el que la relación entre la cadena de pentanona y el hidroximetilo es *trans*. El carbono del metilo geminal con el hidroximetilo aparece a campo más alto, cuando guarda una relación *cis* respecto de la cadena de pentanona.

### •C(C=C)<sup>5</sup> versus C(CN)<sup>5</sup>

El sustrato empleado para estudiar esta reacción de competencia fue el epoxinitrilo insaturado **75**. En este caso la reacción de ciclación es totalmente diastereoselectiva, solo se obtuvo la ciclopentenona **91**, resultado de la adición radicalaria 5-*exo* sobre nitrilo, con un rendimiento del 66%. Este experimento confirma la predominancia del proceso de ciclación 5-*exo* sobre nitrilo, cuya constante ha sido determinada por nuestro grupo,<sup>47a,53</sup> empleando otro reloj radicalario, con el valor de  $k_{\text{C(CN)}^5} = 4.1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ , muy superior al de ciclación 5-*exo* sobre C=C con un valor de  $k_{\text{C(C=C)}^5} = 4.5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ .<sup>51</sup>

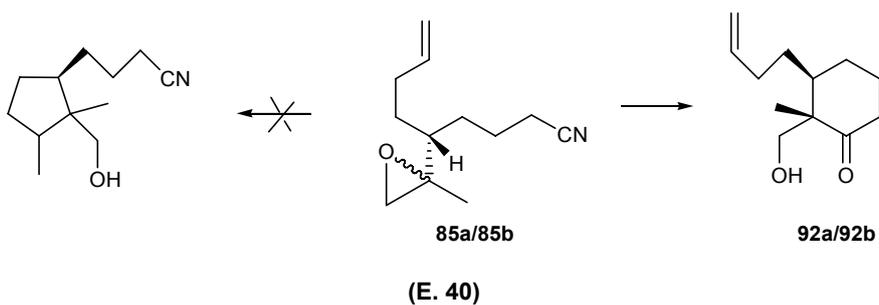


Los datos y asignaciones de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la hidroxyciclopentanona **91** confirman la estructura, y aparecen reflejados en la siguiente figura:

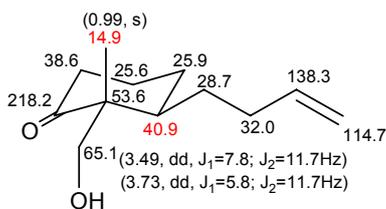


#### •C(C=C)<sup>5</sup> versus C(CN)<sup>6</sup>

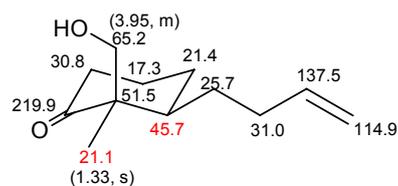
El sustrato empleado para esta reacción de competencia fue el epoxinitrilo insaturado **85**. Como en las reacciones anteriores se empleó como inductor cloruro de titanoceno. (**E. 40**). Solamente se obtuvieron productos de ciclación sobre el nitrilo, como una mezcla de diastereoisómeros **92a/92b**, en la proporción 70:30, con un rendimiento del 60%.



La estructura de los dos diastereoisómeros se ha determinado por los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . La asignación de los respectivos desplazamientos se ha deducido del estudio de los espectros de la mezcla, mostrados en la figura siguiente; la estereoquímica de las dos ciclohexanonas se ha establecido básicamente teniendo en cuenta los desplazamientos de los carbonos del metino y metilo de las hidroxicetonas.



92a



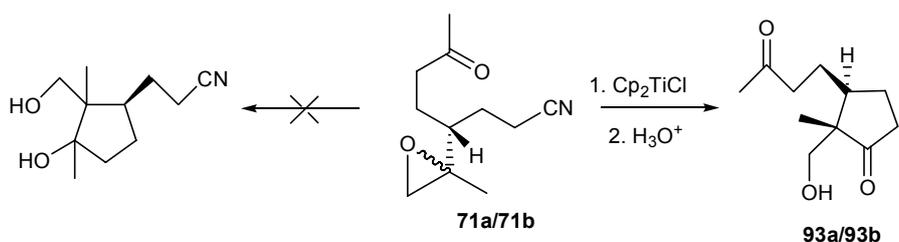
92b

(F. 19)

•C(C=O)<sup>5</sup> versus C(CN)<sup>5</sup>

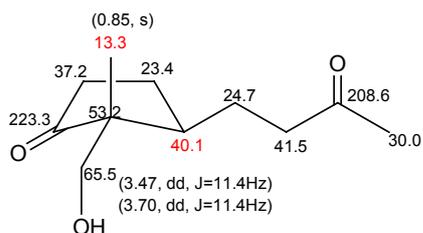
La reacción de la epoxicetona **71** con cloruro de titanoceno, en las mismas condiciones que las reacciones anteriores, permitió obtener una mezcla de diastereoisómeros **93a/93b** en la proporción 1:9, con un rendimiento del 76%.

Las dicetonas **93a/93b** son el resultado de la adición 5-*exo* del radical sobre el grupo nitrilo. No se obtuvieron productos de adición 5-*exo* sobre C=O.

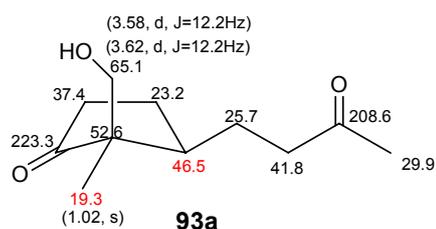


(E. 41)

Los datos y asignaciones de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de ambos diastereoisómeros aparecen reflejados en la figura siguiente, y confirman la estructura y la estereoquímica propuesta para ambas ciclopentanonas



93b

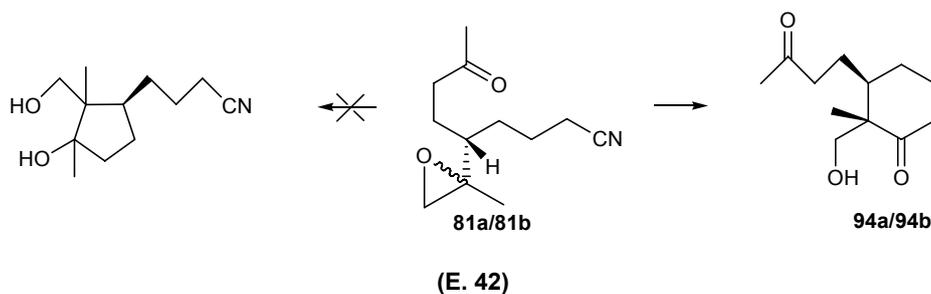


93a

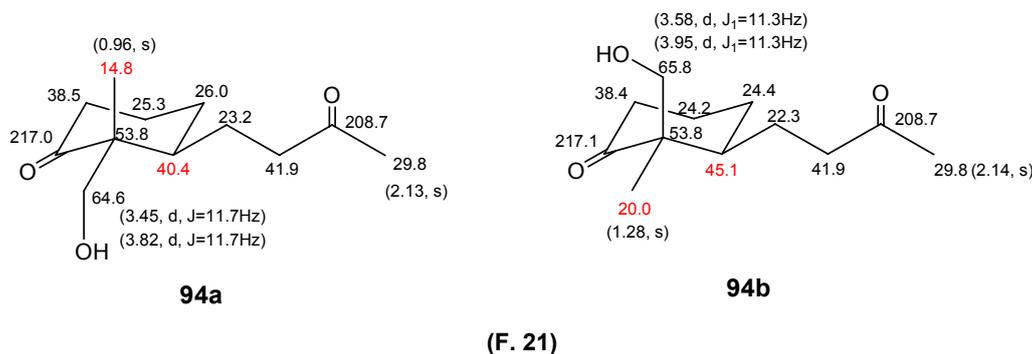
(F. 20)

•C(C=O)<sup>5</sup> versus C(CN)<sup>6</sup>.

La reacción con cloruro de titanoceno de la mezcla de cianoepoxicetonas **81** dió una mezcla de dos diastereoisómeros **94a/94b** en la proporción 83/17, con un rendimiento del 67%, resultado de la ciclación 6-*exo* sobre nitrilo. No se obtuvieron productos correspondientes a la ciclación sobre el grupo carbonilo. (Esquema E. 42).



La asignación estructural se basó en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Las asignaciones para cada diastereoisomero aparecen reflejadas en la figura siguiente:



Los estudios de ciclación radicalaria competitiva muestran un resultado claro, la ciclación sobre nitrilo es la que predomina sobre todas las demás. Por lo tanto la velocidad de los procesos de ciclación 5-*exo* y 6-*exo* sobre nitrilo es mayor que la de los correspondientes a los 5-*exo* sobre doble enlace C=C o sobre doble enlace C=O de cetona.

Estos resultados contrastan con los datos cinéticos de la bibliografía, sobre todo para el caso de los nitrilos, cuya constante de velocidad,  $k_{25} = 4 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ , es la más baja de todos los procesos estudiados<sup>52</sup>, teniendo en cuenta que nos referimos a procesos de radicales generados por métodos distintos a los inducidos por Ti(III).

En este mismo capítulo hemos determinado la constante de velocidad del proceso de ciclación radicalaria 5-*exo* sobre carbonilo de cetona  $k_{25} = (1.2 \pm 0.4) \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ . La constante del proceso análogo 6-*exo*, debe tener un valor aproximado a  $k = 4.5 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$  (diez veces menor que el proceso 5-*exo* sobre C=C). Estas constantes son menores que la de los aldehídos correspondientes,<sup>52,53</sup> debido al impedimento estérico del grupo metilo, de manera análoga a lo que ocurre en la ciclación de alquenos. Los datos calculados por Beckwith<sup>51</sup> muestran que la ciclación del radical hexenilo es 45 veces más rápida que el de 5-metilhexenilo. (Figura F. 22).

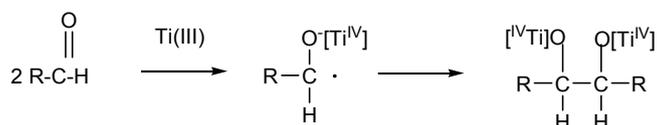


El impedimento estérico no parece influir en el caso de la ciclación 5-*exo* sobre C=O ya que la proporción  $\text{C}(\text{C}=\text{C})^5 / \text{C}(\text{C}=\text{O})^5$  es análoga a la obtenida por Fraser-Reid para la competencia alqueno-aldehído. Sin embargo, el resultado de la competencia  $\text{C}(\text{C}=\text{C})^5 / \text{C}(\text{C}=\text{O})^6$  es justamente el contrario al obtenido por Fraser-Reid (ver figura F.13). En nuestro caso sólo se obtuvo el producto de ciclación sobre el doble enlace C=C. La

diferencia en los resultados obtenidos en este trabajo de tesis, y los de Fraser-Reid y otros debe tener origen en el reactivo empleado para la generación de los radicales y también en los sustratos de ciclación.

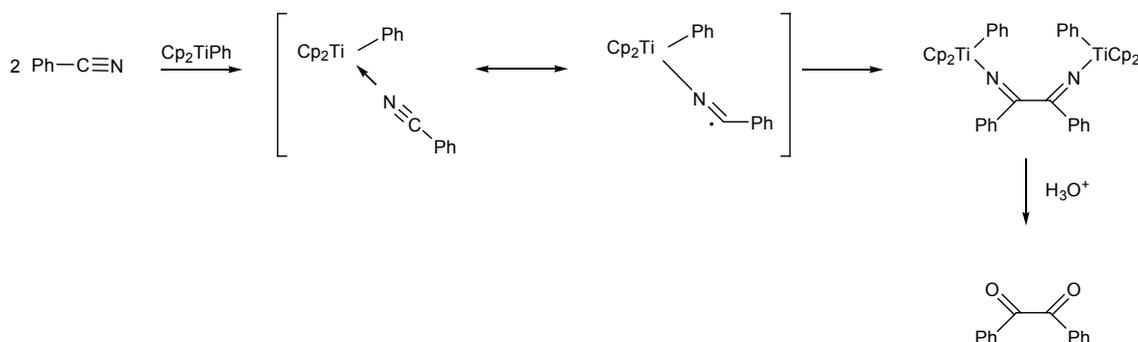
El incremento en la velocidad de ciclación sobre nitrilo, cuando el inductor de la generación del radical es el cloruro de titanoceno, está relacionado con la coordinación del reactivo de Ti(III) con el grupo nitrilo.

Los reactivos de titanoceno se han empleado en la condensación pinacolínica por su eficacia en la transferencia de un electrón al grupo carbonilo de aldehídos.<sup>72</sup> (Figura F. 23).



(F. 23)

Estos reactivos también se han empleado en la condensación análoga de nitrilos. El grupo japonés dirigido por K. Itoh propone un intermedio radicalario resultante de la coordinación Ti-NC-R para explicar esta reacción.<sup>32a</sup> (Figura F. 24).



(F. 24)

El sustituyente fenilo en el reactivo de Ti(III) es esencial para que se produzca la reacción, ya que ésta no ocurre cuando es sustituido por cloro. Los cálculos teóricos realizados por K. Itoh y col. de la densidad de espín para los compuestos de coordinación de fenil titanoceno con acetonitrilo y acetona muestran que en el cianocomplejo el electrón impar está en el titanio, mientras que en el oxocomplejo está en el carbonilo; lo cual indica que los carbonilos forman radicales por transferencia de un electrón y los nitrilos no. (Figura F. 25).



(F. 25)

Por otra parte el LUMO del Cp<sub>2</sub>TiPh (CH<sub>3</sub>CN) calculado es 0.3 eV UHF/PM3 y el de el CH<sub>3</sub>CN 1.4 eV RHF/PM3 lo que significa que los nitrilos coordinados con Ti(III) son aceptores más eficaces de radicales que los nitrilos aislados.

Mientras el cálculo teórico anterior concilia la teoría y práctica de las reacciones radicalarias de los nitrilos, no ocurre lo mismo con las reacciones de los carbonilos de cetonas de los que cabría esperar un

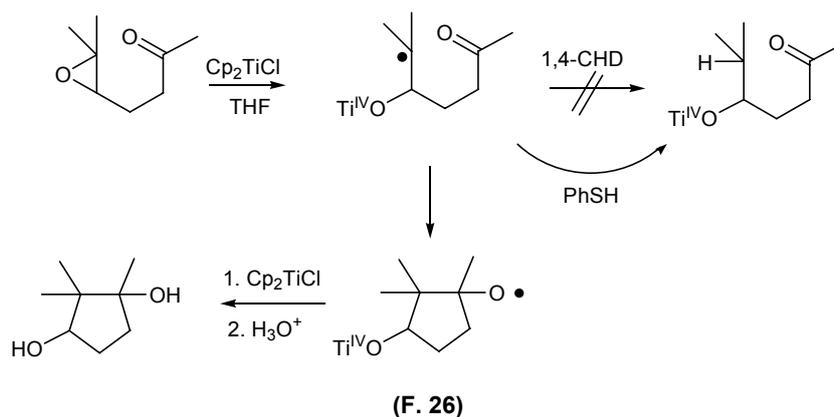
<sup>72</sup> M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.

comportamiento similar. De esta manera la ciclación radicalaria sobre carbonilo tendría que ser más rápida que sobre el doble enlace C=C, algo que no ocurre.

### FUNCION DEL CLORURO DE TITANOCENO

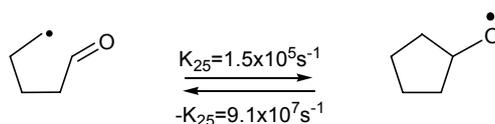
La incertidumbre que surge al comparar los cálculos teóricos con los resultados experimentales, nos llevó a investigar, el mecanismo de la ciclación de epoxicarbonilos, y de manera particular, el papel que juega el titanoceno en ésta reacción (Figura F. 26).

Sabemos por trabajos anteriores que la ciclación de la Figura F. 26 es inhibida por tiofenol y no lo es por metanol o fenol. Hemos comprobado que tampoco es inhibida por 1,4-ciclohexadieno.<sup>27</sup>



Estos resultados corroboran que la ciclación anterior es una reacción radicalaria cuya constante de velocidad se sitúa entre  $k_{20} = 9 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , correspondiente a la transferencia de hidrógeno de tiofenol,<sup>73</sup> y  $k_{50} = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , correspondiente a la transferencia de hidrógeno de 1,4-ciclohexadieno.<sup>65b</sup>

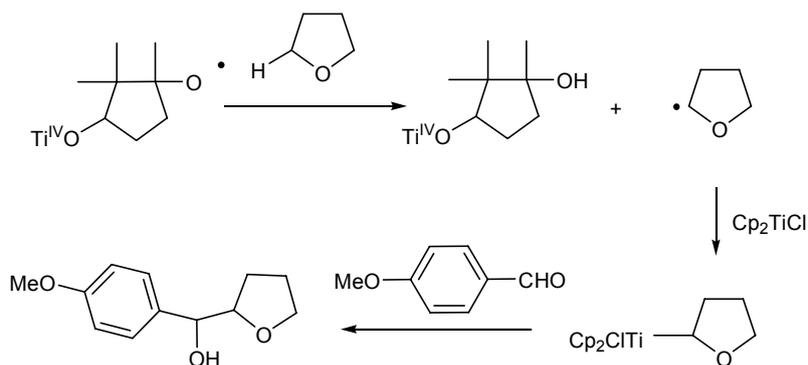
En la bibliografía se indica que la ruptura del radical alcoxilo es más rápida que la ciclación del radical oxopentilo.<sup>52</sup> En nuestro caso esto no ocurre. Se ha sugerido<sup>74</sup> que, en las reacciones en las que se usa tetrahidrofurano como disolvente, el radical alcoxilo capta hidrógeno del disolvente evitando así la ruptura del ciclo.



Para comprobar ésta hipótesis hemos diseñado un experimento dirigido a atrapar con anisaldehído el radical, que resultaría de la abstracción de hidrógeno del tetrahidrofurano que se emplea como disolvente, por parte del radical alcoxilo, o el anión que resultaría de la reducción posterior con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_4$ , según se muestra en el esquema E. 43.

<sup>73</sup> M. Newcomb, S. Y. Choi, J. H. Horner, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1225.

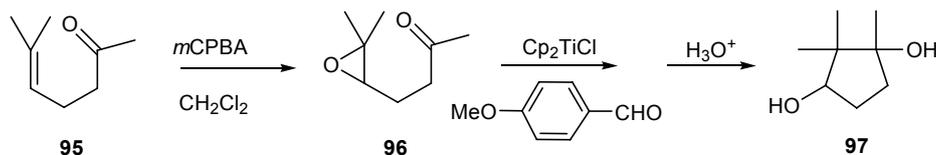
<sup>74</sup> A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel; *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4983.



(E. 43)

La abstracción de hidrógeno del THF es una reacción rápida ( $k = 8.7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ), que produce el radical tetrahidrofuranilo el cual podría adicionarse al carbonilo del aldehído. Esta reacción ha sido realizada por T. Yoshimitsu y col.<sup>75</sup>, generando el radical tetrahidrofurano con Et<sub>3</sub>B en presencia de oxígeno.

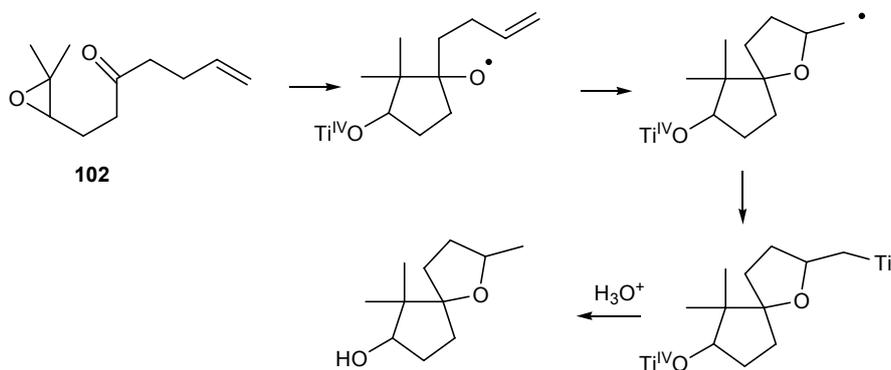
En el experimento realizado con el epóxido derivado de la 7-metil-5-hepten-2-ona **96** y cloruro de titanoceno en presencia de anisaldehído se obtuvo exclusivamente el diol cíclico **97**. El resultado de esta reacción es el mismo que el obtenido en ausencia del aldehído aromático. No se detecta el producto resultante de la adición del disolvente al aldehído (Esquema E. 44):



(E. 44)

De este resultado se puede deducir que no es el hidrógeno del disolvente el que reacciona con el radical alcoxilo. Todo apunta al Ti(III) como reductor del radical alcoxilo, aunque falta por saber la velocidad de reducción, que suponemos muy elevada.

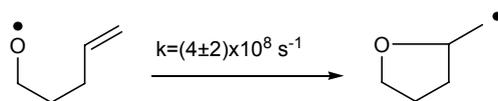
Para intentar determinar esta velocidad se diseñó un experimento, dirigido a atrapar el radical alcoxilo por vía intramolecular (Esquema E. 45).



(E. 45)

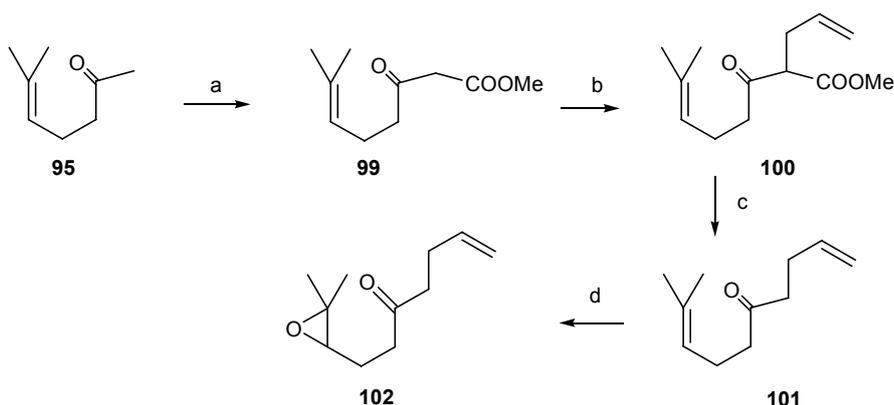
<sup>75</sup> T. Yoshimitsu, M. Tsunoda, H. Nagaoka, *Chem. Commun.* **1999**, 1745.

Tomamos como referencia la ciclación 5-exo de radicales alcoxilo sobre dobles enlaces C=C cuya constante de velocidad ha sido determinada.<sup>76</sup> (Esquema E. 46).



(E. 46)

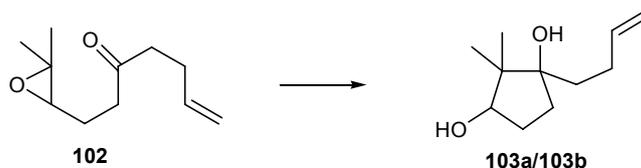
La epoxicetona insaturada **102** se obtuvo a partir de la 7-metil-5-hepten-2-ona **95** por una secuencia de cuatro etapas: Metoxicarbonilación, alquilación, eliminación del grupo metoxicarbonilo y epoxidación. (Esquema E. 47).



a) NaH, (MeO)<sub>2</sub>CO, DMF, 0°C, 96%; b) CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>Cl, NaH, DMF, 48%; c) DMSO, H<sub>2</sub>O, NaCl, 87%; d) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 73%.

(E. 47)

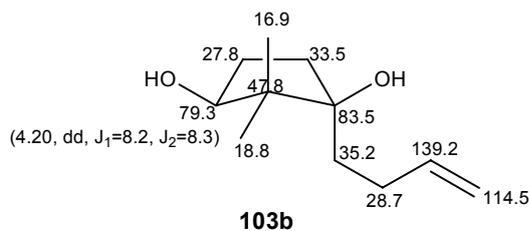
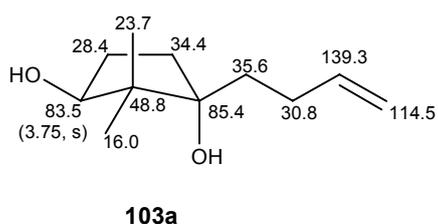
La reacción de la epoxicetona insaturada **102** con el cloruro de titanoceno produjo exclusivamente el diol insaturado **103**, como una mezcla de diastereoisómeros en la proporción 2:3, y con un rendimiento del 56%.



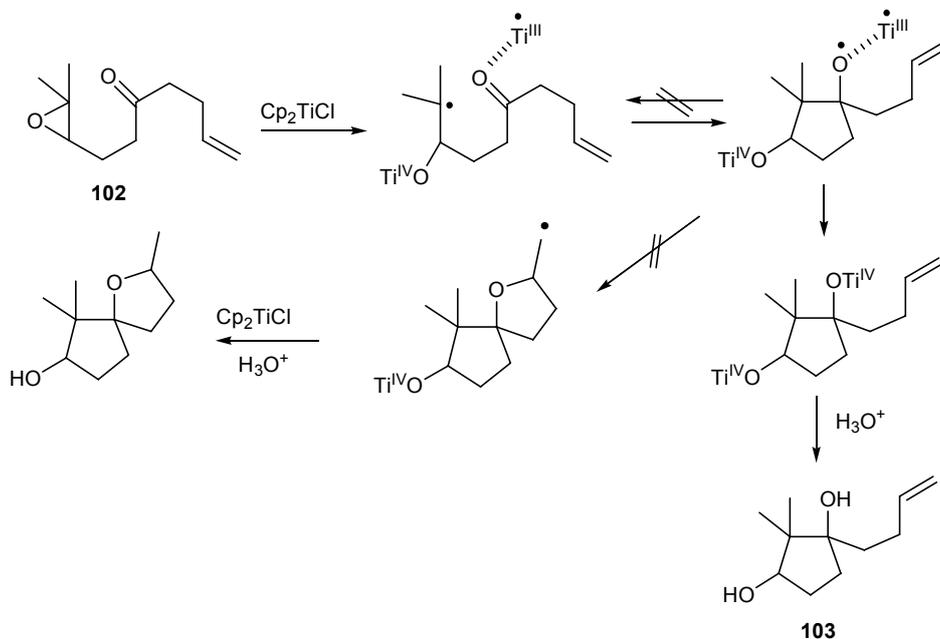
(E. 48)

Los datos de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C confirman la estructura propuesta para ambos dioles, y se muestran en la figura F.27.

<sup>76</sup> J. Hartung, F. Gallou; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6706.

**(F. 27)**

Este resultado indica que la reducción del radical alcoxilo por el Ti(III) es mucho más rápida que la ciclación sobre el doble enlace C=C. A la luz de estos experimentos y, apoyándonos en precedentes de otras reacciones radicalarias inducidas por trietilboro, hemos propuesto el mecanismo descrito en el esquema siguiente. En primer lugar el Ti(III) se coordina con los átomos de oxígeno del oxirano y carbonilo. El oxirano coordinado se abre de manera homolítica para dar el radical terciario, que cicla sobre el carbonilo activado por coordinación con el Ti(III) para dar el radical alcoxilo que es reducido inmediatamente por el Ti(III). Esta reducción es más rápida por tanto que la ciclación 5-*exo* sobre el C=C [ $k = (4 \pm 2) \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ ], que la abstracción de hidrógeno de tetrahydrofurano ( $k = 8.7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ), y que la ruptura del radical alcóxilo ( $k_{25} = 9.1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ ).

**(E. 49)****RESUMEN Y CONCLUSIONES**

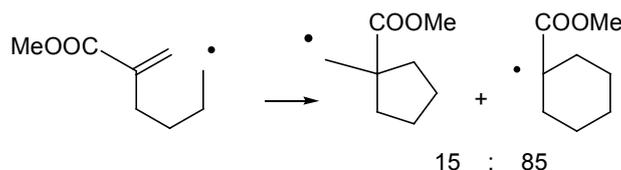
- Los radicales objeto de estudio se generaron por reacción de epóxiderivados bifuncionalizados con cloruro de titanoceno.
- La velocidad de los procesos de ciclación 5-*exo* y 6-*exo* sobre nitrilo es mayor que la de los correspondientes a los procesos 5-*exo* sobre doble enlace C=C o sobre doble enlace C=O de cetona.

- La velocidad relativa de los procesos de ciclación radicalaria 5-exo sobre carbonilo y nitrilo, y 6-exo sobre carbonilo y nitrilo, se ha efectuado tomando como referencia la ciclación 5-exo sobre doble enlace C=C, cuya constante de velocidad es  $k_{25} = 2.4 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ .<sup>47</sup>
- La constante de velocidad del proceso de ciclación radicalaria 5-exo sobre C=O de cetona es  $k_{25} = k = (1.2 \pm 0.4) \times 10^5 \text{ s}^{-1}$
- La constante de velocidad del proceso de ciclación radicalaria 6-exo sobre C=O de cetona se sitúa por debajo de  $2.4 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ . Se estima un valor aproximado correspondiente a  $k_{\text{reloj radicalario}} \times 0,1$
- Las constantes de velocidad de los procesos de ciclación radicalaria 5-exo y 6-exo sobre nitrilo se sitúan por encima de  $2.4 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ . Se estima un valor aproximado correspondiente a  $k_{\text{reloj radicalario}} \times 10$ .
- En las reacciones estudiadas, el cloruro de titanoceno tiene tres funciones:
  - **Generador de radicales**, por ruptura homolítica de oxiranos
  - **Acelerador de las reacciones**, por coordinación con el grupo carbonilo o nitrilo
  - **Finalizador de las reacciones**, por reacción con los radicales alcoxilo o iminilo.

## REACCIONES RADICALARIAS E EPOXIALQUENOS Y EPOXIENONAS

**ANTECEDENTES**

Las ciclaciones radicalarias son generalmente quimio- regio- y estereoselectivas, transcurren en condiciones suaves y, a diferencia de las reacciones iónicas, no tienen problemas de solvatación ni agregación. Los procesos de ciclación radicalaria son irreversibles si se exceptúan los procesos 3-*exo* y 4-*exo* que conducen a la formación de anillos pequeños; tampoco son reversibles las ciclaciones radicalarias conjugadas (tipo Michael). En una revisión bibliográfica reciente se ha afirmado que los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados son atacados por radicales exclusivamente en los carbonos del doble enlace C=C, sin que compita el grupo carbonilo.<sup>77</sup> Además, es bien sabido que los grupos dadores en el radical y los atractores en el doble enlace carbono-carbono aceleran la ciclación.<sup>6</sup> La teoría de los orbitales frontera (FMO) explica la ciclación radicalaria por interacción del orbital semioocupado del radical (SOMO) con el orbital vacante mas bajo (LUMO) del doble enlace carbono-carbono. La energía del LUMO es más baja cuando el doble enlace está conjugado con un grupo carbonilo que cuando no lo está, por lo que la diferencia de energía respecto del SOMO es menor y por tanto la interacción de orbitales mayor. Otro factor que acelera la ciclación es la estabilización por el grupo atractor del radical formado después de la ciclación. Esta teoría se ilustra en el ejemplo descrito gráficamente en el esquema siguiente, en el que ocurre el proceso de ciclación 6-*endo* en lugar del favorecido habitualmente 5-*exo*.<sup>78</sup>



(E. 50)

La ventaja de la ciclación radicalaria conjugada (RCA) respecto de la adición a dobles enlaces carbono-carbono no polarizados es, principalmente, el control de la regioselectividad, además de la permanencia de un grupo funcional que puede transformarse en otros. Comparada con la adición de Michael iónica tiene la ventaja de la irreversibilidad, y de la selectividad 1,4 frente a la 1,2. Por todos estos motivos la ciclación radicalaria constituye un método adecuado para la obtención de compuestos cíclicos.

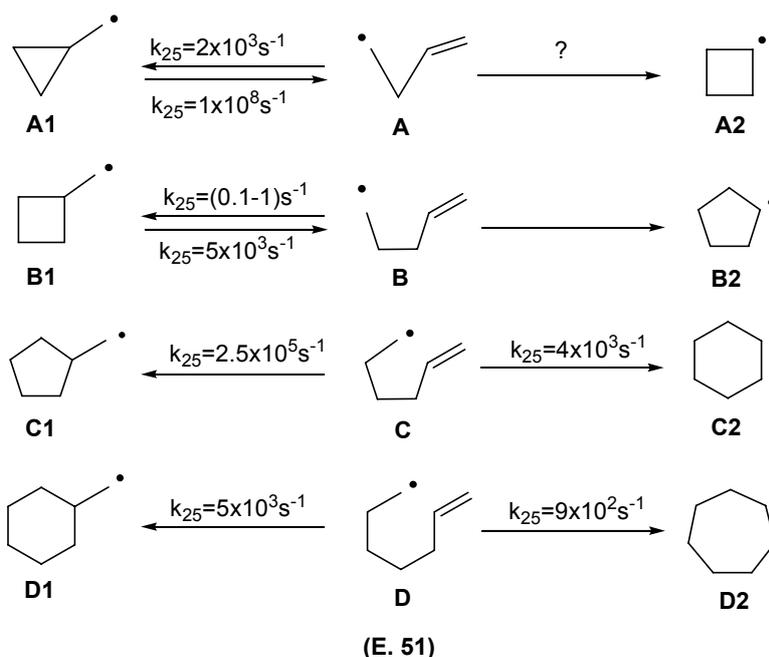
En el esquema siguiente (Esquema E. 51) se muestran los potenciales procesos de ciclación de cuatro radicales alqueno **A**, **B**, **C** y **D**.<sup>49, 50, 51, 65, 79</sup>

Experimentalmente se sabe que la ciclación 3-*exo* del radical butenilo **A** es muy lenta y no tiene utilidad en síntesis, ya que el proceso inverso, la ruptura de **A1**, es mucho más rápido.

<sup>77</sup> W. Zhang; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.

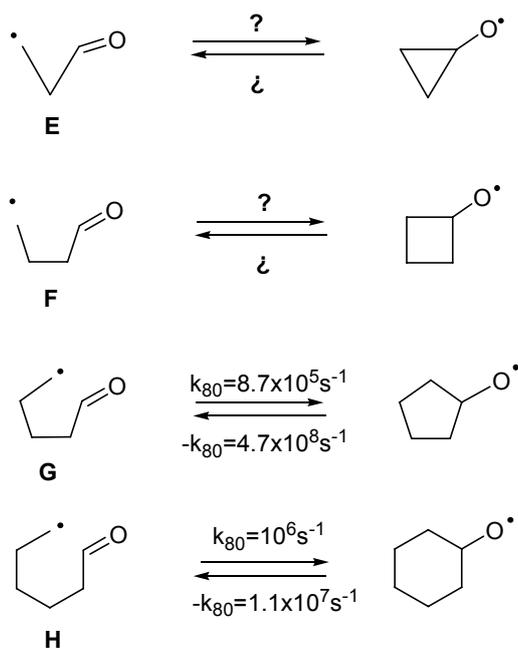
<sup>78</sup> G. S. C. Srikanth, S. L. Castle; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377-10441.

<sup>79</sup> a) A. L. J. Beckwith, K. D. Raner; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4954. b) A. L. J. Beckwith; *Tetrahedron*. **1981**, 37, 3073.



La ciclación 4-*endo* del radical butenilo **A** no es conocida. Algo similar ocurre con el radical pentenilo **B** en el que la ciclación 4-*exo* es aún más lenta que la 3-*exo* de **A**. La ruptura de **B1** también es mucho más lenta que la de **A1**. La ciclación 5-*endo* no es conocida para radicales similares a **B**, aunque se han descrito ejemplos con radicales activados por grupos funcionales, y anillos aromáticos. La ciclación 5-*exo* del radical hexenilo **C** es uno de los procesos más conocidos en la química de radicales y también uno de los más aplicados en síntesis orgánica. El proceso alternativo de ciclación 6-*endo* de **C** es más lento y desfavorable. Ambas ciclaciones son irreversibles. Las ciclaciones del radical heptenilo **D** también son irreversibles y la velocidad de ciclación es más lenta que la del radical hexenilo debido al factor entrópico. El proceso de ciclación 6-*exo* es ligeramente más rápido que el 7-*endo*. Además en el radical heptenilo **D** puede ocurrir una transferencia 1,5 de hidrógeno cuya velocidad ( $k_{25} = 7 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ ) es parecida a las de ciclación. Para su aplicación en síntesis los radicales **A**, **B** y **D**, debido a su lentitud en la ciclación, requieren efectos aceleradores (sustituyentes *gem*-dialquilo, heteroátomos, grupos atractores, etc), algo que no es necesario con el radical hexenilo **C**.

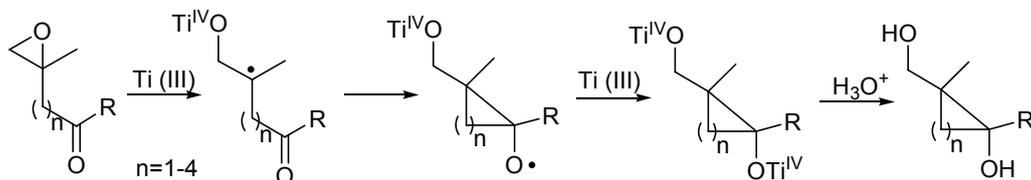
Las reacciones de ciclación radicalarias no están restringidas a la adición a dobles enlaces carbono-carbono, ya que como hemos visto en esta memoria, hay otros aceptores como el grupo carbonilo o el nitrilo. En el esquema siguiente (Esquema **E. 52**) se muestran los procesos de ciclación de los radicales oxoalquilo **E**, **F**, **G** y **H**. Actualmente se dispone de los datos cinéticos correspondientes a los procesos de ciclación de los radicales 5-oxo-pentenilo **G** y 6-oxo-hexenilo **H**.<sup>48,49</sup>



(E. 52)

La diferencia más significativa entre los procesos de ciclación de los radicales oxo-alquilo **G** y **H**, y los radicales análogos alqueno **C** y **D**, es la reversibilidad de la adición. La ruptura del radical alcoxilo cíclico en estos casos es más rápida que la ciclación.

Nuestro grupo de investigación ha conseguido con buen rendimiento la síntesis de ciclopropanoles a cicloheptanoles por reacción radicalaria con cloruro de titanoceno de una serie de epoxialdehídos y epoxicetonas.<sup>27</sup> El proceso se basa en la ruptura homolítica del oxirano seguida de adición radicalaria al grupo carbonilo y reducción del radical alcoxilo con Ti(III) (Esquema **E. 53**)



(E. 53)

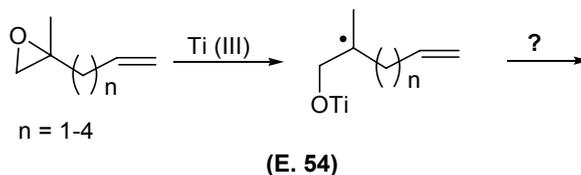
En este contexto, hemos investigado el comportamiento de dos grupos de epóxidos funcionalizados con cloruro de titanoceno. El primero que estudiaremos será una serie de epoxialquenos en los que el oxirano y el doble enlace C=C están separados por un número variable de átomos de carbono, y cuya ruptura homolítica con Ti(III) produce radicales alqueno.

Este tipo de reacción, descubierto por W. A. Nugent y T. V. RajanBabu<sup>19, 21</sup> y ampliamente revisado por A. Gansäuer<sup>7b, 24, 25</sup> proporciona ciclopentanos<sup>80</sup> o ciclohexanos<sup>81</sup> por adición radicalaria intramolecular a dobles enlaces C=C.

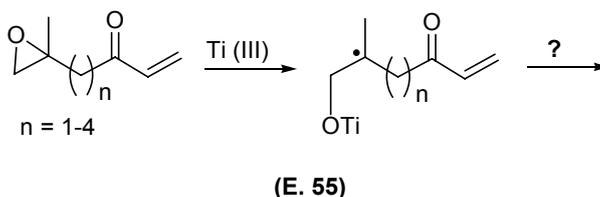
<sup>80</sup> a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849. b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm; *Synthesis* **2001**, 2500.

<sup>81</sup> a) H. Yamada, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi; *SynLett* **2001**, 1935. b) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074. c) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566. d) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243. e) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935. f) A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cardenas, J. M. Cuerva; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778. g) S. Fuse, M. Hanochi, T. Doi, T. Takahashi; *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1961.

No obstante, a pesar de haber sido una reacción muy estudiada, que permitiría la obtención de ciclopropanos o ciclobutanos, no se han descrito intentos de ciclación 3-*exo* o 4-*exo*, sin ningún tipo de activación del doble enlace.



El segundo grupo de compuestos a estudiar será una serie de epoxicetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en las que el oxirano y el sistema enona están separados por una cadena carbonada de longitud variable, y el grupo carbonilo es el más próximo al oxirano.



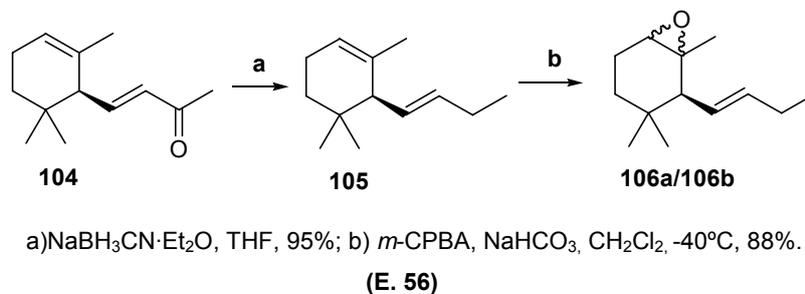
Los dos grupos de compuestos se diferencian en el grupo carbonilo, situado entre el oxirano y el doble enlace carbono-carbono. El grupo de los epoxialquenos se puede considerar, en este estudio, como un modelo con el que compararemos el comportamiento del grupo de las epoxienonas.

Nuestro interés en este tema surge del desconocimiento de la quimio- y regioselectividad de la ciclación de los radicales generados por la reacción del cloruro de titanoceno con epoxienonas, y de su potencial aplicación en síntesis orgánica.

### PREPARACIÓN DE EPOXIALQUENOS

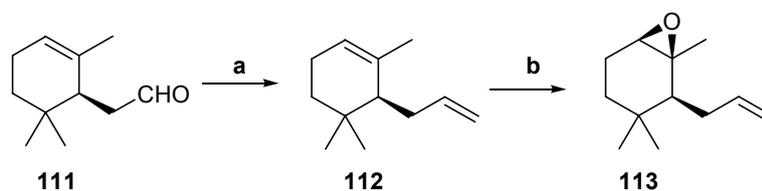
El grupo modelo de epoxialquenos se ha preparado a partir de  $\alpha$ -ionona, y aldehídos homólogos de  $\alpha$ -ciclocitral por procedimientos estándar. Estos compuestos cíclicos y asequibles, se eligieron por su relación con objetivos potenciales de síntesis, tales como los limonoides.

El primer epoxialqueno de esta serie, **106**, con un átomo de carbono entre las funciones oxirano y doble enlace C=C, se preparó a partir de  $\alpha$ -ionona comercial **104** en dos etapas: desoxigenación del grupo carbonilo y epoxidación quimioselectiva. La mezcla de los epóxidos insaturados **106a/106b**, se obtuvo en una proporción 3/2, con un rendimiento del 84%.



La configuración relativa de los epóxidos obtenidos en este capítulo, anillo oxiránico *cis* respecto de la cadena lateral, se ha confirmado por los datos espectroscópicos y por comparación con una epoxi-sulfona similar, descrita por K. Mori, cuya estructura se ha confirmado por análisis de difracción de rayos X.<sup>82</sup>

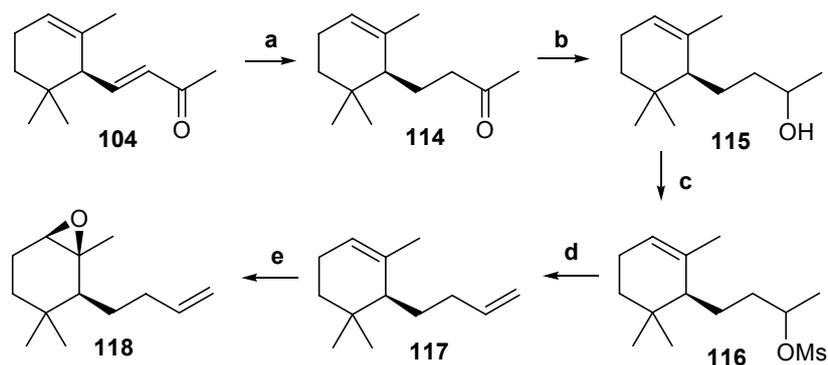
El segundo epoxialqueno, con dos átomos de carbono entre las funciones oxirano y doble enlace carbono-carbono, se sintetizó a partir del aldehído **111**,<sup>83</sup> en dos etapas: reacción de Wittig y epoxidación selectiva con *m*-CPBA. El epóxido **113** se obtuvo de manera selectiva, con un rendimiento del 82%.



a)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3$ , BuLi, THF, 87%; b) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 94%.

(E. 57)

El tercer epoxialqueno de esta serie, **118**, se obtuvo a partir de  $\alpha$ -ionona en cinco etapas: hidrogenación quimioselectiva, reducción, formación del mesilato, eliminación regioselectiva y epoxidación quimioselectiva a baja temperatura. El rendimiento global fué del 53%.



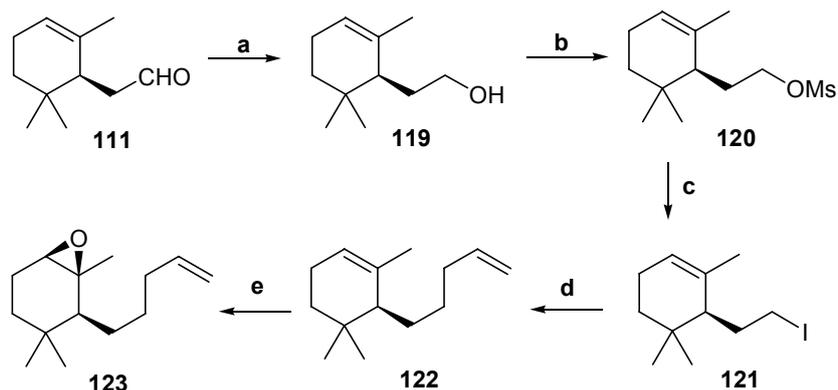
a)  $\text{H}_2$ / Pd (C),  $\text{Et}_2\text{NH}$ , AcOEt, 90%; b)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 99%; c) MsCl, piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%  
d) *t*-BuOK, *t*-BuOH,  $80^\circ\text{C}$ , 64% e) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 93%

(E. 58)

Finalmente, el cuarto epoxialqueno de la serie con una cadena de cuatro átomos de carbono entre el oxirano y el doble enlace carbono-carbono  $\text{C}=\text{C}$ , se preparó a partir del aldehído homólogo del ciclocitral **111**, por una secuencia de cinco etapas, que se muestra en el esquema E. 59. El rendimiento global de la secuencia utilizada para la preparación del epóxido **123** fué del 49%.

<sup>82</sup> K. Mori, S. Aki, M. Kido, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 83, 309.

<sup>83</sup> A. Fernández-Mateos, A. López Barba; *J. Org. Chem* **1995**, 60, 3580.



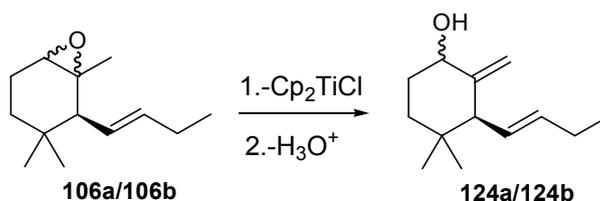
a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 99%; b)  $\text{MsCl}$ , piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; c)  $\text{NaI}$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ , 77%;  
d)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$ ,  $\text{Li}_2\text{CuBr}_4$ , THF,  $20^\circ\text{C}$ , 72% e) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 91%

(E. 59)

### REACCIÓN DE EPOXIALQUENOS CON Ti(III)

La reacción de los epoxialquenos con cloruro de titanoceno se llevó a cabo invariablemente de la misma manera: el reactivo complejo de titanio (III), verde, preparado por reducción de dicloruro de titanoceno (IV), rojo, con zinc en THF se añadió goteando sobre una disolución del epóxido insaturado en THF previamente desoxigenada. El producto de la reacción se trató con disolución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . La proporción reactivo/sustrato siempre fué 2/1.

El tratamiento de la mezcla de epoxialquenos **106a/106b** con Ti(III), en tetrahidrofurano, produjo exclusivamente la mezcla de alcoholes **124a/124b**, en la proporción 3/2, y con un rendimiento del 90%. No se obtuvieron los productos resultantes de la ciclación 3-*exo* ni 4-*endo*, sobre el doble enlace C=C. Los alcoholes alílicos **124a/124b** surgen de la eliminación radicalaria de hidrógeno producida por el complejo de cloruro de titanoceno.

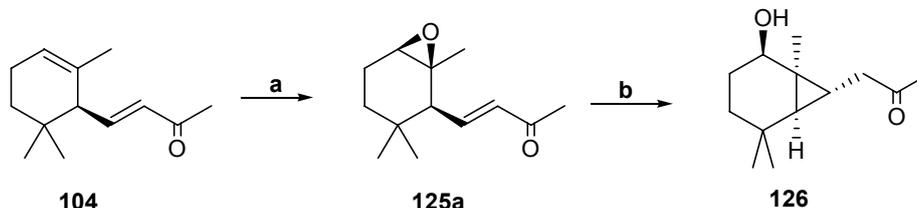


(E. 60)

La estructura de la mezcla de alcoholes epímeros **124a/124b** se ha confirmado mediante los datos espectroscópicos de IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y espectrometría de masas. Las señales más significativas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de **124** son el multiplete a 4.28, y los singletes a 4.73 y 4.96 ppm, para el isómero mayoritario y las correspondientes a 4.00, 4.73 y 4.96 ppm para el minoritario, que se asignan al hidrógeno unido al oxígeno carbinólico y a los hidrógenos del metileno  $\text{sp}^2$ . En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  las señales del sistema alílico,  $-\text{C}(\text{OH})-\text{C}=\text{CH}_2$ , se observan a 71.8, 152.2 y 109.0 ppm, para el isómero mayoritario y a 73.0, 152.2 y 104.9 ppm para el minoritario.

El fracaso en la obtención de ciclopropanos por un proceso de ciclación 3-*exo*, nos llevó a intentarlo con un sustrato análogo, en el que incorporamos un grupo carbonilo conjugado con el doble enlace aceptor de radicales. El efecto acelerador del grupo carbonilo fue comprobado con la epoxi-ionona **125a**, obtenida por

epoxidación de la  $\alpha$ -ionona **104**. La reacción con Ti(III) de **125a** dio lugar exclusivamente a la hidroxiketona bicíclica **126**, resultante del proceso de ciclación 3-*exo* sobre el doble enlace carbono-carbono, con rendimiento de 89%

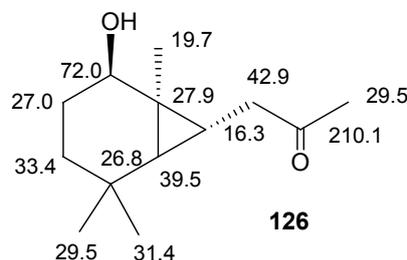


a) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 70%; b) Cp<sub>2</sub>TiCl, THF, 89%.

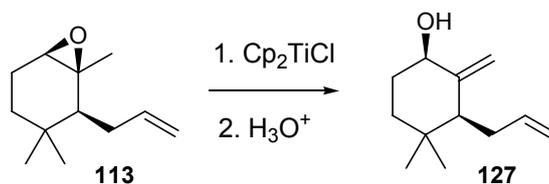
(E. 61)

Un resultado similar ha sido descrito por A. Gansauer a partir de una epoxi-amida insaturada, obtenida a partir de  $\alpha$ -ciclocitral.<sup>7b</sup>

La estructura del alcohol bicíclico **126** se confirma, como es habitual, mediante los datos espectroscópicos. La señal doblete a 0.39 ppm, muy apantallada, que se observa en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, confirma la existencia de un hidrogeno unido a un anillo de ciclopropano, también se observan cuatro señales singlete, asignables a los cuatro grupos metilo, a 0.87, 1.00, 1.01 y 2.12 ppm y un triplete con una constante de acoplamiento de 6.2 Hz asignable al hidrógeno unido al carbono unido al grupo hidroxilo. En el espectro de RMN <sup>13</sup>C el anillo de ciclopropano se determina por las señales de dos metinos a 16.3 y 39.5 ppm, y un carbono cuaternario a 26.8 ppm. Las asignaciones de RMN de <sup>13</sup>C de **126** se muestran en la figura siguiente.



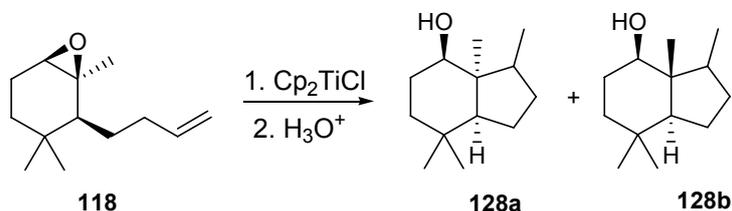
El tratamiento del epoxialqueno **113** con Ti(III), dio lugar exclusivamente al dienol **127** con un rendimiento del 74%, de manera análoga al caso anterior. Tampoco obtuvimos productos resultantes de la adición radicalaria al doble enlace C=C del tipo 4-*exo*, ni 5-*endo*. En la bibliografía se han descrito ciclaciones 4-*exo* sobre dobles enlaces C=C activados por grupos carbonilo<sup>84</sup>, de manera similar a la mostrada para la epoxi-ionona **125a**.



(E. 62)

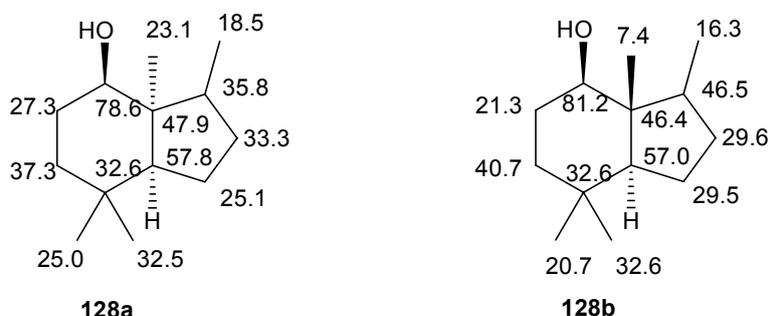
<sup>84</sup> a) M. J. Jung, I. D. Trifunovich, N. Leusen, *Tet. Letters* **1992**, 33, 6719. b) M. E. Jung, R. Marquez, *Tet. Letters* **1997**, 38, 6521; c) M. E. Jung, *Synlett* **1999**, 843.

La esperada ciclación 5-exo del correspondiente radical hexenilo, se llevó a cabo por reacción del epoxialqueno **118** con Ti(III). Se obtuvieron dos alcoholes bicíclicos con esqueleto indano: el *cis*-indanol **128a** y el *trans*-indanol **128b**, en la proporción 3:1 respectivamente, con un rendimiento del 64%.



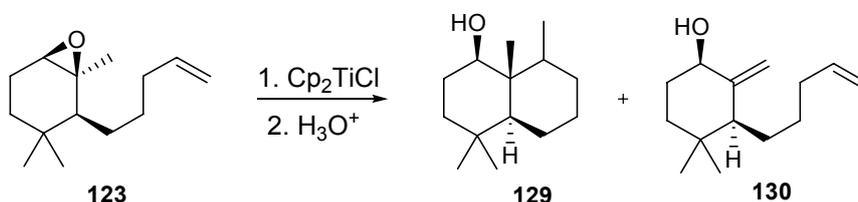
(E. 63)

Los datos espectroscópicos (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y correlaciones C-H) de las dos indanonas confirman las estructuras propuestas. La unión *cis* o *trans* del sistema bicíclico se asigna por los desplazamientos del grupo metilo angular en RMN  $^{13}\text{C}$ , que en la *cis*-indanona resuena a campo más bajo (23.1 ppm) que en el isómero con fusión de anillos *trans* (7.4 ppm).



(F. 28)

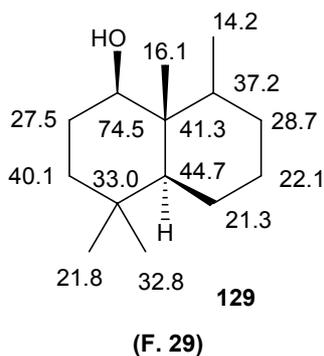
El radical heptenilo generado por reacción del epoxialqueno **123** con Ti(III) produjo, por un proceso de ciclación 6-exo, el correspondiente alcohol bicíclico **129** con esqueleto de *trans*-decalina, y el dienol **130**, resultante de la eliminación de hidrógeno del grupo metilo, en la proporción 9/1. El rendimiento de esta reacción fue del 77%. No se hallaron trazas del producto de la ciclación 7-endo.



(E. 64)

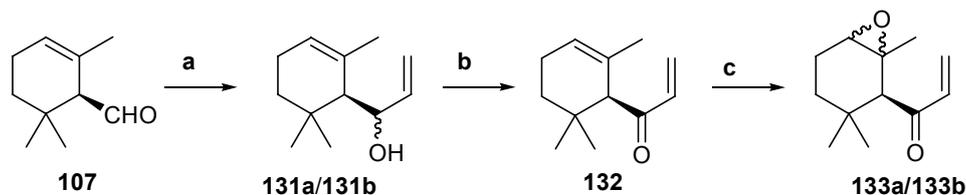
Los datos espectroscópicos (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y correlaciones C-H) de los alcoholes obtenidos en la reacción de **123** con cloruro de titanoceno confirman las estructuras propuestas.

La unión *trans* del sistema bicíclico de la decalina **129**, se ha determinado por el desplazamiento del metilo angular en RMN  $^{13}\text{C}$ , al que se le asigna el desplazamiento 16.1 ppm.



### PREPARACION DE EPOXIENONAS

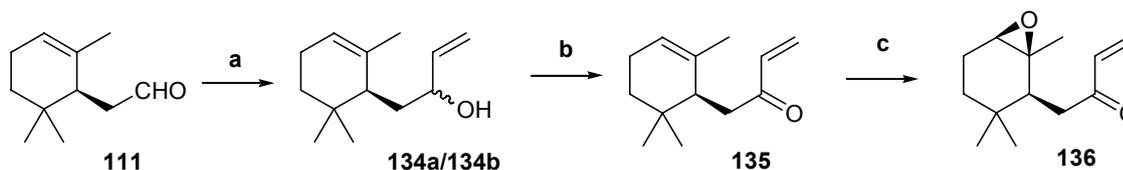
La serie de epoxienonas se ha preparado a partir de  $\alpha$ -ciclocitral y de aldehídos homólogos. El primer compuesto de la serie, **133**, solamente con un carbono entre el epóxido y el carbonilo, se ha obtenido a partir de  $\alpha$ -ciclocitral **107**, en tres etapas: reacción de Grignard, oxidación y epoxidación selectiva. El producto resultante de la secuencia fué una mezcla de dos epoxicetonas diastereoisómeras **133a/133b**, en la proporción 5/1. El rendimiento global fué 48%.



a)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF, 74%; b)  $\text{MnO}_2$ , pentano, 91%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 72%.

**(E. 65)**

El segundo compuesto de la serie, **136**, con dos carbonos entre el oxirano y el carbonilo, se obtuvo a partir del  $\alpha$ -homociclocitral **111**, en tres etapas: reacción de Grignard, oxidación y epoxidación selectiva, con un rendimiento del 55%.

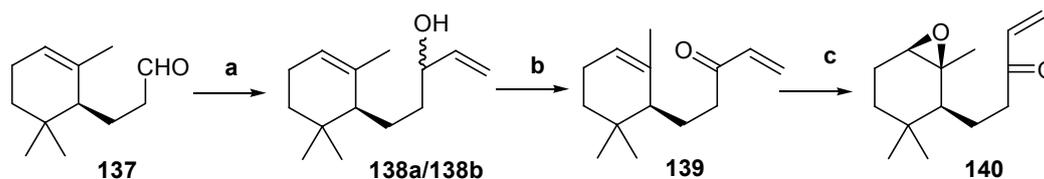


a)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF, 86%; b) Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 68%.

**(E. 66)**

La preparación de la tercera epoxienona de la serie, **140**, con tres átomos de carbono entre las funciones oxirano y carbonilo, se llevó a cabo a partir del aldehído **137**<sup>85</sup> por una secuencia análoga a las anteriores, con un rendimiento global del 58%.

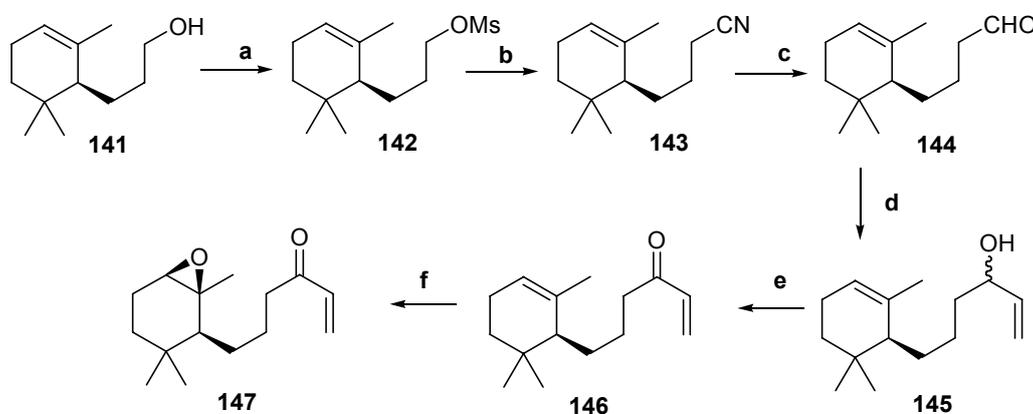
<sup>85</sup> A. Fernández Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *J. Org. Chem* **1996**, 61, 9097.



a)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF, 97%; b) Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99%; c) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 60%.

(E. 67)

Finalmente la síntesis de la cuarta epoxienona, **147**, de la serie se efectuó a partir del alcohol **141**<sup>88</sup> mediante una secuencia de seis etapas, en la que las tres primeras se emplean en la obtención del aldehído homólogo, y las últimas en la transformación de este en epoxienona. El rendimiento global de la síntesis fue del 48%.



a)  $\text{MsCl}$ , piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%; b)  $\text{NaCN}$ , DMSO,  $50^\circ\text{C}$ , 86%; c) DIBALH, hexano,  $-30^\circ\text{C}$ , 100%; d)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF, 97%; e) PCC,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83%; f) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 69%.

(E. 68)

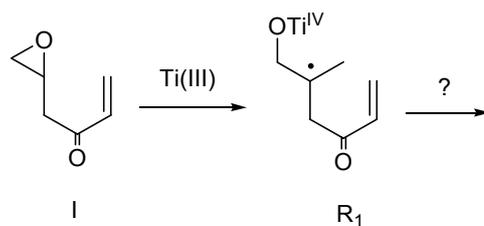
### REACCION DE EPOXIENONAS CON TI (III)

La reacción de las epoxicetonas con cloruro de titanoceno se llevó a cabo invariablemente de la misma manera que con los epoxialquenos modelo: adición del reactivo de titanio (III), sobre una disolución de la epoxicetona en THF en atmósfera de argón.

E. Doris y col. han descrito la reducción de enonas a cetonas empleando cloruro de titanoceno.<sup>35</sup> Esta reacción podría competir con las ciclaciones potenciales de las epoxienonas inducidas por titanoceno. Afortunadamente la reducción parece ser mucho mas lenta que las ciclaciones y no observamos, en ningún caso de los estudiados, esta reacción.

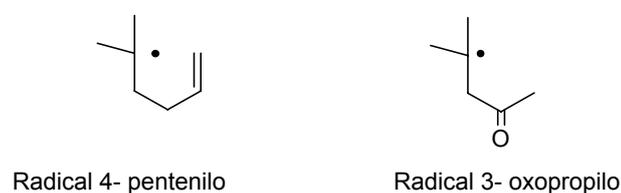
### Epoxienonas tipo I

En la bibliografía no hemos encontrado ningún trabajo que estudie la evolución de radicales  $\text{R}_1$ , similares a los generados por reacción de epoxivinilcetonas del tipo representado por I, con cloruro de titanoceno.



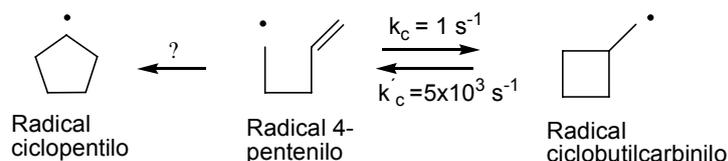
(E. 69)

Ante la carencia de precedentes de este tipo de sistema radicalario, consideraremos de manera aislada las funciones carbonilo y alqueno, y revisaremos el comportamiento de los radicales 4-pentenilo y 3-oxopropilo que resultan de esa separación formal (Figura F.30).



(F. 30)

Los radicales 4-pentenilo pueden ciclar teóricamente de dos maneras: 4-exo o 5-endo. (Esquema E. 70).



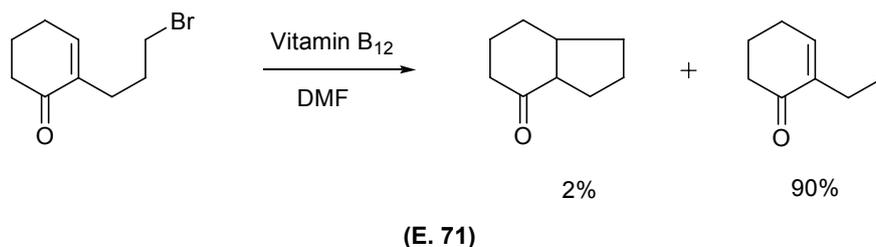
(E. 70)

La ciclación radicalaria 4-exo es improbable por la baja velocidad de reacción y la gran tensión del anillo que se forma.<sup>86</sup> Apenas hay ejemplos descritos de formación radicalaria de ciclobutanos. Además el radical ciclobutilcarbinilo formado en la ciclación evoluciona de manera reversible y mas rápida hacia el radical 4-pentenilo original. Las constantes de velocidad del esquema E. 70 indican sin lugar a dudas que el equilibrio está absolutamente desplazado hacia la izquierda.<sup>86</sup>

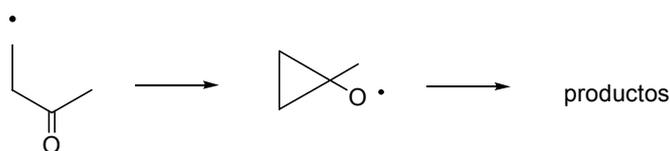
El proceso de ciclación radicalaria 5-endo es poco conocido<sup>60c,87</sup> y desfavorecido por la dificultad en el solapamiento de orbitales, como predicen las reglas de Baldwin, del que no hay constancia bibliográfica antes de 1988. La mayor parte de los casos descritos, sin heteroátomos en el anillo formado, transcurren con rendimientos muy bajos como el ejemplo mostrado en el esquema E. 71,

<sup>86</sup> B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach; *Org. React.* **1996**, 48, 304-5; y referencias citadas.

<sup>87</sup> H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda; *Synthesis* **2002**, 695-713; y referencias citadas



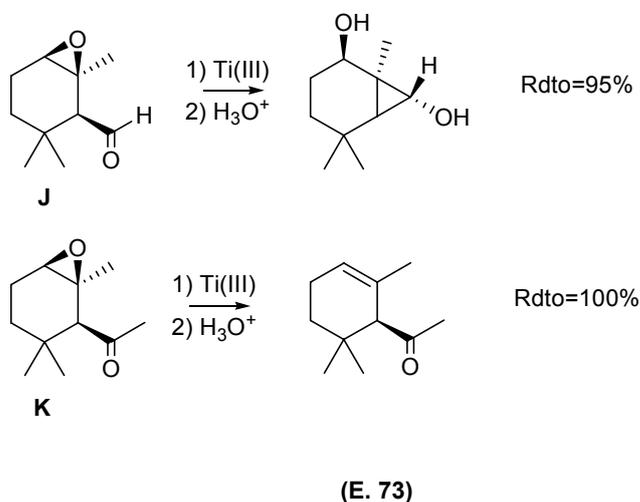
La ciclación de radicales 3-oxoalquilo para dar radicales ciclopropiloxilo es muy conocida.<sup>88</sup>



Generalmente, en este tipo de reacción, no se obtiene el derivado de ciclopropano que resultaría de atrapar el radical alcoxilo con hidrógeno, ya que esta reacción es lenta si se utiliza  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  como inductor-reductor, sino otros productos que resultan de la rápida reacción de apertura radicalaria del ciclopropano.

No ocurre lo mismo siguiendo el método introducido por nuestro grupo, que emplea cloruro de titanoceno como reactivo inductor de la formación de radicales; en este caso la reacción del esquema (E. 72) se detiene después de la ciclación al ser atrapado el radical ciclopropiloxilo por reacción con el complejo de Titanio (III). Esta reacción es más rápida en este caso que cualquier otra posible,<sup>27,89</sup> lo que permite obtener ciclopropanoles con buen rendimiento (Esquema E. 73).

Del trabajo llevado a cabo por nuestro grupo<sup>27</sup> mostramos dos ejemplos de la evolución de radicales del tipo 3-oxoalquilo generados por reacción del epoxialdehído **J** y la epoxicetona **K** con cloruro de titanoceno (E. 73)

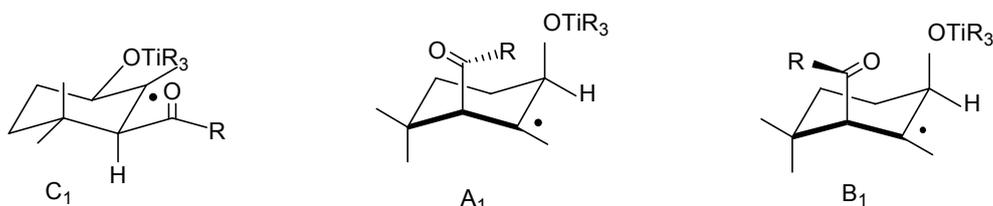


Estos resultados se pueden explicar mediante los estados de transición del radical generado por la apertura homolítica del epóxido, que pueden ser representados por las conformaciones **A**<sub>1</sub>, **B**<sub>1</sub>, **C**<sub>1</sub> (Figura F. 31). La **C**<sub>1</sub> no debe ser la más adecuada para entender la ciclación, pues es difícil que los orbitales implicados puedan interaccionar. Por tanto las conformaciones más favorables serán **A**<sub>1</sub> y **B**<sub>1</sub>.

<sup>88</sup> P. Dowd, W. Zhang; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2091-2115.

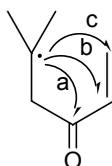
<sup>89</sup> a) R. Tsang, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8102. b) S. Y. Chang, W. T. Jiaang, K. H. Tang, C. H. Huang, Y. M. Tsai, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9089. c) D. P. Curran, U. Diederischen, M. Palovich; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 119, 4797. d) S. Kim, S. Y. Jon, *Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 1335.

En el caso de los intermedios correspondientes al aldehído **J**,  $A_1$  será más favorable que  $B_1$  al tener menos interacciones antienlazantes. El resultado experimental justifica esta interpretación. En el caso de la metilcetona **K** las interacciones antienlazantes son grandes en cualquiera de los estados de transición  $A_1$  ó  $B_1$ , y aumentan a medida que se aproximan los orbitales del radical y el carbonilo, con lo que se favorece la reducción seguida de eliminación de  $[OTiR_3]$ . Por tanto el resultado, en este último caso, está también en concordancia con la interpretación de los estados de transición.



(F. 31)

De las tres reacciones de ciclación posibles del radical enona  $R_1$  de la figura F. 32 sólo conocemos la constante de velocidad de la adición 4-*exo* sobre doble enlace C=C, ruta **b**, que es muy baja ( $k_c = 1 \text{ s}^{-1}$ ) y no tiene utilidad sintética. La ciclación 5-*endo* sobre doble enlace C=C, ruta **c**, es un proceso muy lento comparado con la transferencia de hidrógeno.

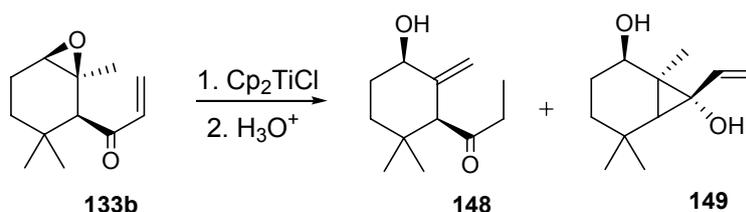


$R_1$

(F. 32)

La ciclación 3-*exo* sobre carbonilo, ruta **a**, es un proceso muy conocido y aunque no hay datos cinéticos, debe ser muy rápida, pues en el caso **J** descrito antes, **E. 73**, la ciclación es más rápida que la eliminación de hidrógeno. Con estos antecedentes podemos aventurar que la reacción más probable será la ciclación 3-*exo* (ruta **a**).

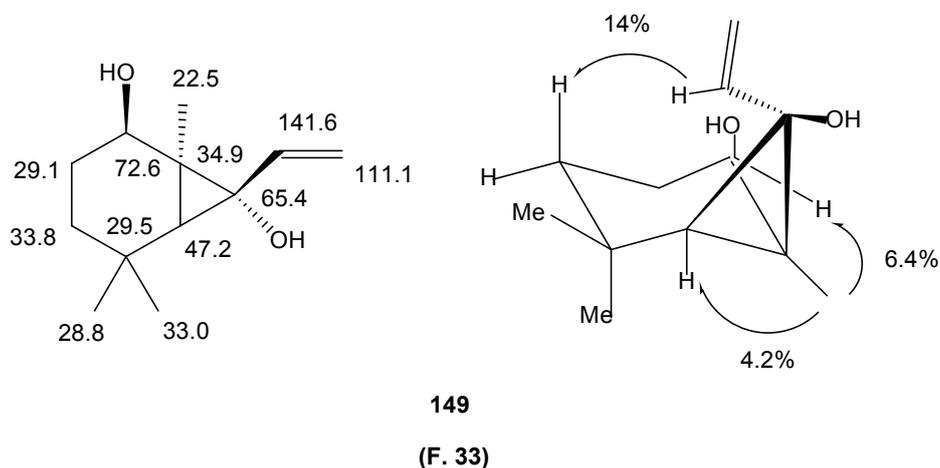
Experimentalmente la reacción de la epoxicetona **133b** con cloruro de titanoceno proporcionó una mezcla de dos compuestos en la proporción 15:85 cuyas estructuras corresponden a la hidroxicetona **148** y el diol **149**, respectivamente, con un rendimiento del 81%. La hidroxicetona **148** es el resultado de la apertura homolítica del oxirano, eliminación de  $HTiCp_2Cl$ , reducción del doble enlace conjugado e hidrólisis (Esquema E. 74).



(E. 74)

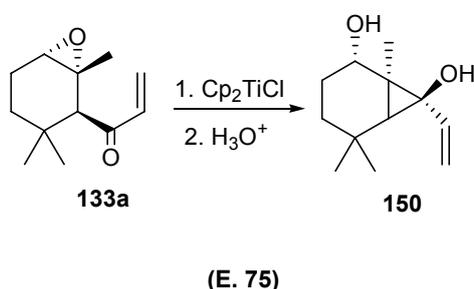
El diol **149**, producto mayoritario, resulta de la ciclación radicalaria, que se produce de manera estereoselectiva a través del estado de transición representado por la conformación **A<sub>1</sub>** (Figura **F. 31**) e hidrólisis de los correspondientes alcóxidos de titanio. El resultado de la reacción de **133b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  coincide plenamente con el análisis previo. El efecto de conjugación no fue suficiente para inducir la ciclación 5-endo.

La asignación estructural de **149** se basa en los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , las correlaciones H-C y los efectos NOE.

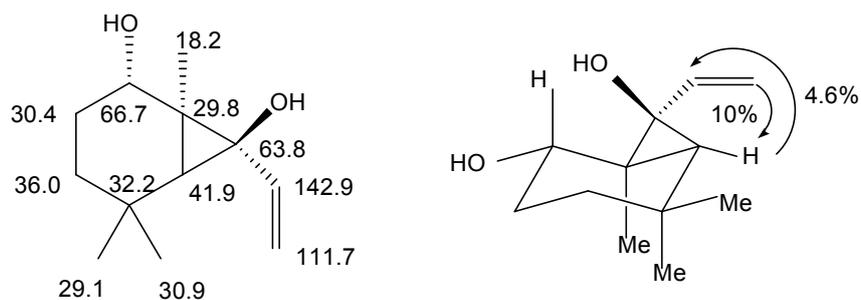


El gran efecto NOE (14%) observado entre un hidrógeno del grupo vinilo y uno del ciclohexano, confirma la orientación del vinilo. La conformación del ciclohexano queda fijada por las bajas constantes de acoplamiento  $J_1 = 5.0$  Hz y  $J_2 = 5.8$  Hz del hidrógeno geminal con el hidroxilo. El resultado de la reacción de la epoxicetona **133b** está en concordancia con el obtenido para el epoxialdehído **J**, aunque en el caso de **133b** la ciclación no es absoluta, ya que se obtiene algo del producto de eliminación. Este resultado puede ser debido a que el vinilo tiene un volumen intermedio entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y las interacciones no enlazantes desaceleran la ciclación y favorecen ligeramente la reducción-eliminación.

La reacción de la epoxicetona isómera **133a** con cloruro de titanoceno dio, con un rendimiento del 70%, solamente un producto, al que se le ha asignado la estructura correspondiente al diol **150**.



La asignación estructural de **150** se basa en los datos de RMN, correlaciones y experimentos NOE.

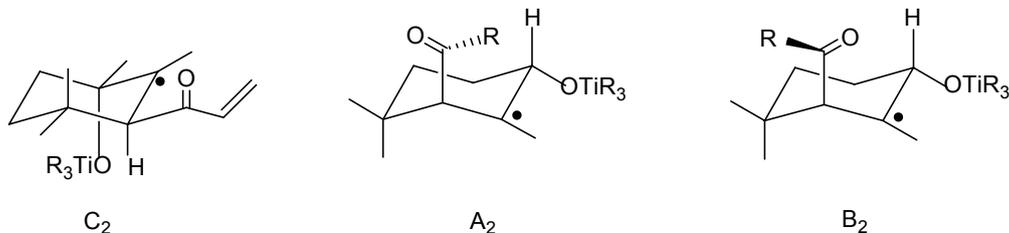


150

(F. 34)

De los experimentos NOE, que se observan en la figura F. 34, se deduce de manera inequívoca la relación *cis* entre el hidrógeno ciclopropánico y el sustituyente vinilo. La conformación del ciclohexano se asigna por la alta constante de acoplamiento,  $J = 11$  Hz, entre el hidrógeno geminal con el hidroxilo y el hidrógeno axial vecino.

Los estados de transición de la reacción radicalaria de la epoxicetona **133a** son distintos de los de su isómero. La diferencia principal es la relación *trans*, en este caso, entre la cadena y el incipiente grupo OTiCp<sub>2</sub>Cl.

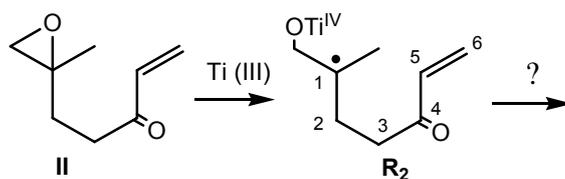


(F. 35)

Las interacciones antienlazantes de la cadena con los sustituyentes del ciclohexano son ahora menores, por lo que tanto el estado **A<sub>2</sub>** como el **B<sub>2</sub>** podrían ser los intermedios. Los resultados experimentales señalan la conformación **B<sub>2</sub>** como intermedio de la reacción.

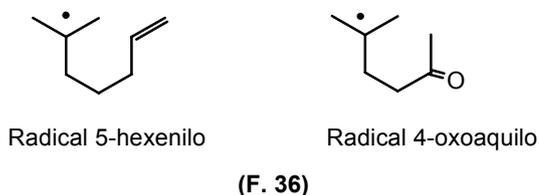
### Epoxienonas tipo II

Los radicales **R<sub>2</sub>**, generados con Cp<sub>2</sub>TiCl de las epoxivinilketonas correspondientes al segundo tipo, presentan una serie de posibilidades quimio-, regio- y estereoselectivas de ciclación, que tienen el atractivo de no haber sido exploradas previamente.

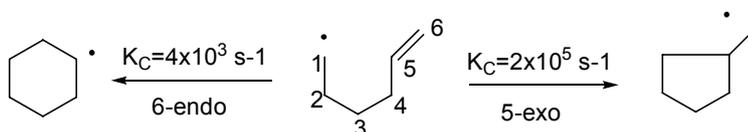


(E. 76)

La evolución de los "radicales enona" del tipo  $R_2$ , y el de radicales 4-oxoalquilo, análogos saturados de  $R_2$  ha sido poco estudiado, al contrario que los radicales 5-hexenilo, análogos desoxigenados de  $R_2$ , cuyo estudio ha sido exhaustivo. Como en el caso anterior consideraremos de manera aislada las funciones carbonilo y alqueno, y revisaremos el comportamiento de los radicales 5-hexenilo y 4-oxobutilo que resultan de esa separación formal. También consideraremos dos precedentes relacionados con el radical  $R_2$ .



Los radicales 5-hexenilo tienen dos modos de ciclación: 5-*exo* y 6-*endo*. Las constantes de velocidad indican que, el modo 5-*exo* es 50 veces más rápido que el alternativo 6-*endo*. Ambos procesos son irreversibles y exotérmicos.<sup>49, 50, 51</sup>

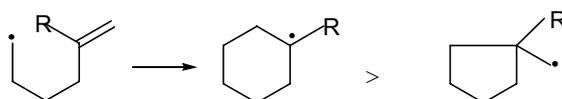


**(F. 37)**

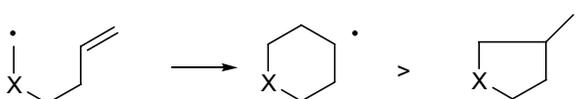
La ciclación de radicales tipo 5-hexenilo es actualmente un procedimiento empleado en síntesis de ciclopentanos. Concretamente el radical 5-hexenilo produce una mezcla 98:2 de metilciclopentano y ciclohexano, respectivamente. El control es netamente cinético.

La ciclación 5-*exo* se desacelera principalmente por tres causas.<sup>90</sup>

1.- Un sustituyente alquilo en C-5. (Efecto estérico).

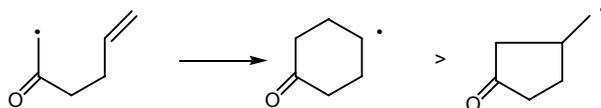


2.- Un heteroátomo vecino al radical. (Efecto estabilizador).



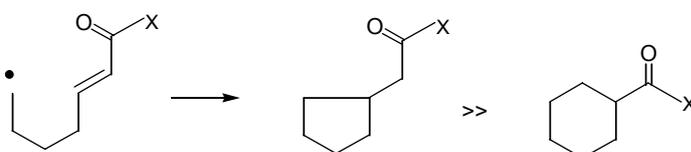
<sup>90</sup> D. P. Curran. *In Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. Eds. Vol IV, Pergamon Press, London 1991, p 783-784.

3.- Un grupo carbonilo (sólo de cetona) vecino al radical. (Efecto estabilizador). En este último caso la reacción es más lenta que en cualquiera de las dos anteriores.



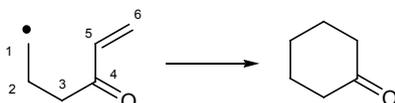
La desaceleración del proceso 5-exo es la causa del aumento en la proporción de ciclohexanos sobre ciclopentanos.

Los grupos carbonilo conjugados con dobles enlaces aceleran el modo de ciclación 5-exo sobre el doble enlace C=C. Se conocen ejemplos de ciclación con radicales del tipo carbonilo exocíclico como el que se representa en la figura F. 38.<sup>91</sup>

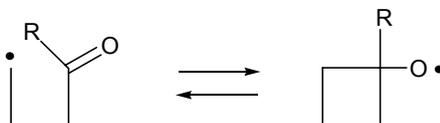


(F. 38)

La ciclación de radicales enona del tipo  $R_2$ , en los que el carbonilo está situado entre el radical y el doble enlace C=C, es poco conocida (Esquema E. 76), ya que solo hemos encontrado dos precedentes.<sup>92</sup> La regioselectividad 6-endo / 5-exo depende, entre otros factores, del grado de sustitución en los carbonos C-5 y C-6 del doble enlace C=C. Como hemos visto para el radical hexenilo los sustituyentes en C-5 inhiben el proceso 5-exo y los sustituyentes en C-6, el 6-endo. En el caso de que no haya sustituyentes el proceso favorecido es el 6-endo.<sup>95</sup>



La ciclación de radicales 4-oxoalquilo apenas es conocida. En la bibliografía solamente hay dos ejemplos descritos por nuestro grupo.<sup>27</sup> No se conoce la constante de velocidad de ciclación del radical 4-oxobutilo, ni la de apertura del radical alcoxilo.



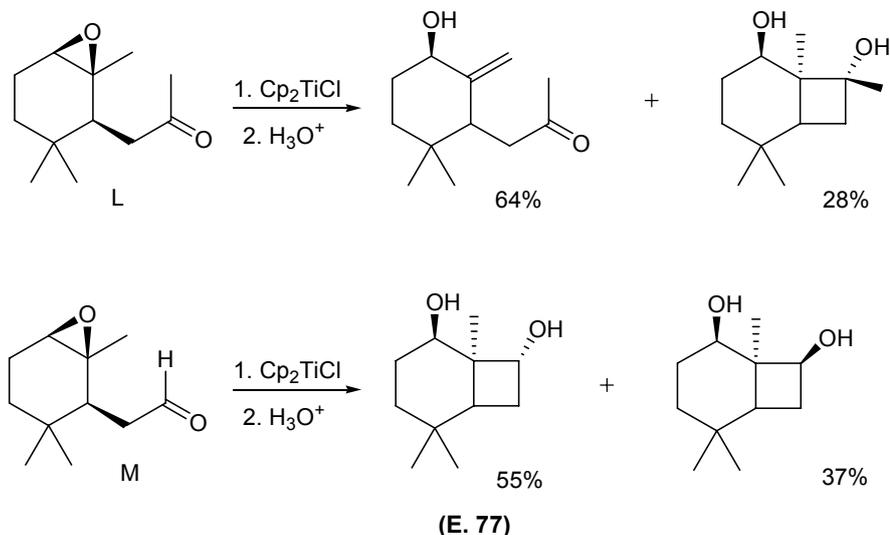
(F. 39)

Los radicales del tipo 4-oxobutilo como **L** y **M** generados en la reacción de epoxycarbonilos con cloruro de titanoceno producen ciclobutanoles, con buen rendimiento si R = H, y bajo cuando R = Me. En estos casos

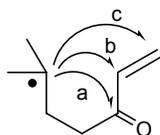
<sup>91</sup> S. Hanessian, D. S. Dhanoa, P. L. Beaulieu; *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1859.

<sup>92</sup> a) T. Satoh, M. Itoh, K. Yamakawa, *Chem. Letters* **1987**, 16, 1949. b) C. P. Chuang, J. C. Gallucci, D. J. Hart, C. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3218.

concretos la reacción es irreversible ya que el radical alcoxilo, resultante de la adición al carbono carbonílico, es reducido rápidamente por el Ti(III).



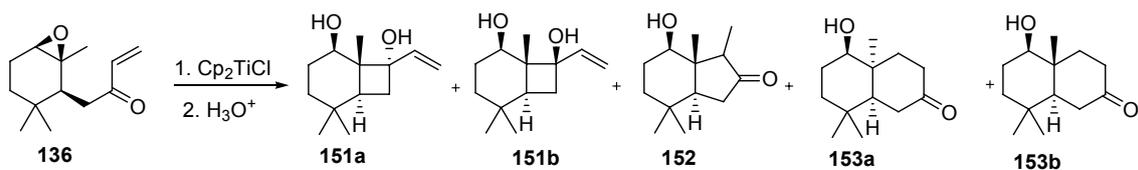
Los datos cinéticos de las potenciales reacciones de ciclación radicalaria de **R<sub>2</sub>**, indican que la reacción de ciclación más rápida es la 5-*exo* sobre doble enlace carbono-carbono ( $k_c = 2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ), ruta b, seguida de la 6-*endo* sobre doble enlace carbono-carbono ( $k_c = 4 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ ), ruta c. De la ciclación 4-*exo* sobre carbonilo, ruta a, no hay datos, no obstante la velocidad de esta ciclación debe ser muy baja. En el radical análogo 4-pentenilo, sin sustituyente alquilo en C-4, la constante de velocidad  $k_c$  es  $1 \text{ s}^{-1}$



**R<sub>2</sub>**  
**(F. 40)**

Sin datos sobre el efecto que produce la conjugación del carbonilo en las ciclaciones 5-*exo* y 6-*endo*, la vía más rápida parece ser la ruta a. (Figura F. 40)

La reacción de la epoxienona **136** con cloruro de titanoceno produjo una mezcla de dos biciclo[4.2.0]octano dioles **151a/151b** en la proporción 1:2 con un rendimiento de 40%, la *trans*-indenona **152** con un rendimiento de 17%, y las *cis* y *trans*-decalonas **153a/153b**, en la proporción 1/1, con un rendimiento de 21%.

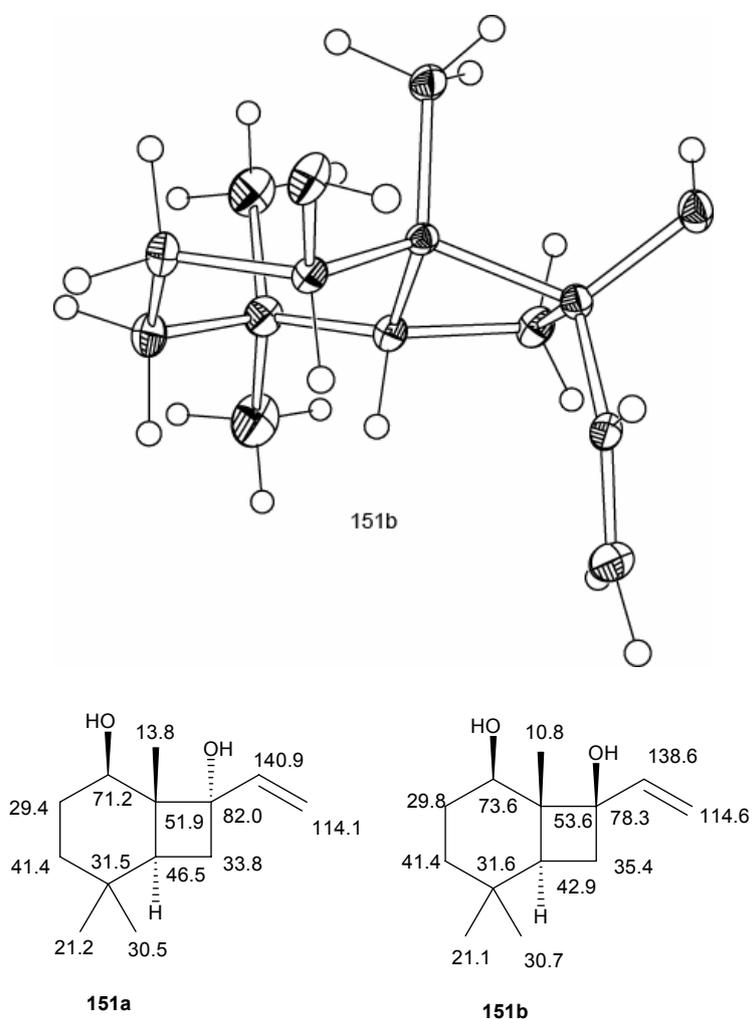


**(E. 78)**

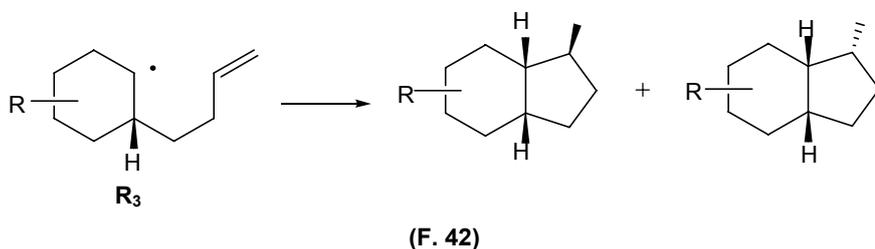
Del resultado experimental obtenido de la reacción radicalaria de la epoxivinilcetona **136** se deduce que la ciclación más rápida es la 4-*exo* sobre C=O, que predomina sobre la clásica 5-*exo* sobre doble enlace carbono-carbono, y que el efecto de la conjugación del grupo carbonilo acelera considerablemente la ciclación 6-*endo*, que no se produce en el desoxoderivado **118** visto anteriormente (Esquema E. 63). También merece destacarse la estereoselectividad del proceso de ciclación 4-*exo* sobre doble enlace C=O que sólo produce biciclo[4.2.0]octanos con la fusión de anillos *trans*. Este caso de diastereoselectividad no tiene precedentes en la bibliografía.<sup>69</sup>

La asignación estructural de los compuestos, obtenidos en el tratamiento de **136** con titanoceno, se basa en los datos espectrocópicos (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM), las correlaciones H-C, y en algún caso en el análisis de rayos X.

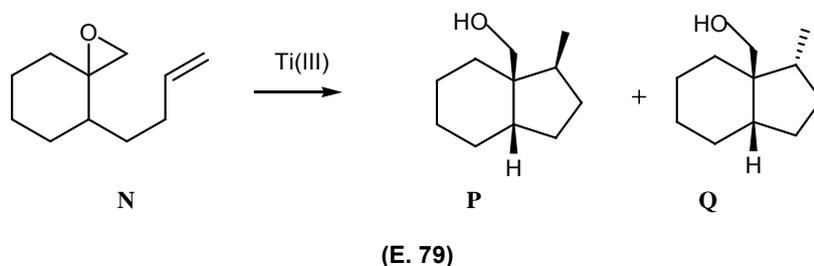
La estereoquímica relativa del biciclo [4.2.0]octano **151b** se confirma en el análisis de rayos X. La del isómero **151a** se ha deducido por correlaciones C-H, experimentos NOE, y por comparación espectroscópica con **151b**.



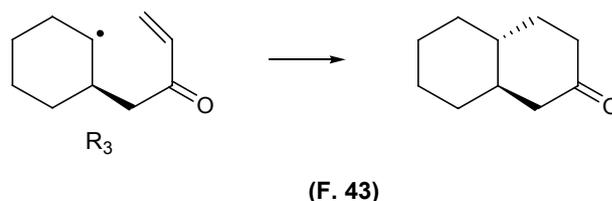
En la bibliografía se ha descrito que la ciclación de radicales 5-hexenilo del tipo  $R_3$ , con ninguno, uno o varios sustituyentes en el ciclohexano, y ninguno o algún heteroátomo en lugar de carbono, produce casi exclusivamente compuestos bicíclicos con la fusión de anillos *cis*.<sup>69,93</sup>



La obtención de indanos *trans* es poco frecuente, aunque hay descritos algunos casos en la bibliografía.<sup>94</sup> Por ejemplo, la reacción del epoxialqueno **N**, un compuesto similar al de nuestro estudio, con Ti(III) produce, según ha descrito W.A. Nugent<sup>21</sup> y posteriormente A. Gansaüer<sup>95</sup> una mezcla de dos compuestos bicíclicos, **P** y **Q**, aproximadamente en igual proporción, en los que la unión anular es *cis*. La orientación relativa de los grupos metilo e hidroximetilo es lo que marca la diferencia entre ambos alcoholes.



Los precedentes del proceso de ciclación 6-*endo* de radicales del tipo  $R_3$ , muestran que la fusión anular que presentan las decalinas obtenidas es *trans*.<sup>94b</sup>



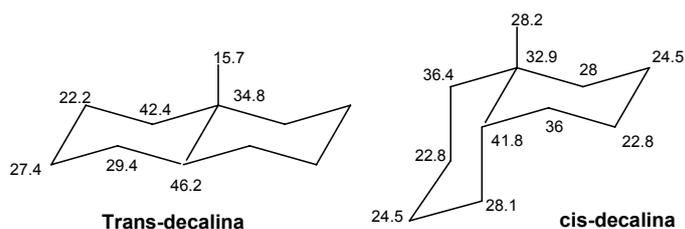
La estereoquímica de los compuestos **153a** y **153b** se ha asignado por comparación con datos de RMN <sup>13</sup>C de compuestos análogos. En la figura **F.44** se observa que las señales de los carbonos correspondientes a los metilenos de la *cis*-metildecalina están a campos más altos que los de la *trans*-metildecalina.<sup>96</sup> Lo contrario sucede con el carbono del metilo, que se observa a campo más bajo en la *cis*-decalina.

<sup>93</sup> a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237. b) A. L. J. Beckwith, G. Phillipou, A. K. Serelis, *Tetrahedron Letters*. **1981**, 29, 2811. c) T. V. RajanBabu, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 139. d) T. V. RajanBabu, T. Fukunaga, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1719.

<sup>94</sup> a) D. J. Hart, H. C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3749. b) C. P. Chuang, J. C. Galluci, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3210.

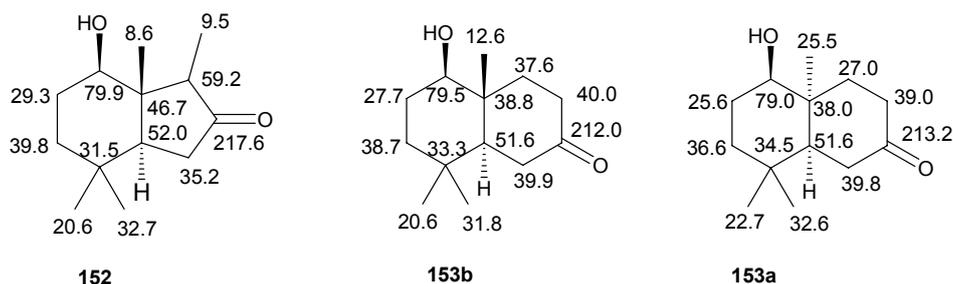
<sup>95</sup> A. Gansaüer, *Synlett* **1998**, 801-809.

<sup>96</sup> a) E. Breitmaier, W. Voelter; "Carbon-13 NMR Spectroscopy" VCH, N. Y. **1990**. p.190. b) M. L. De la Puente, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 1523.



F. 44

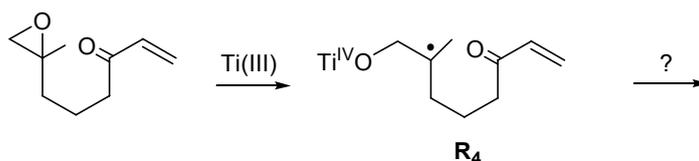
La fusión de anillos *trans* para las hidroxicetonas **152** y **153b**, y la unión *cis* para la hidroxicetona **153a** se ha propuesto en función de los desplazamientos de los metilos angulares en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de cada uno de ellos. El desplazamiento químico de estos metilos se ha confirmado por correlaciones HMQC y HMBC. En los compuestos con unión *cis* el metilo angular se observa a campos más bajos que en los compuestos con fusión de anillos *trans*. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la hidroxicetona **152** y **153b** la señal del metilo angular aparece a 8.6 y 12.6 ppm, respectivamente; mientras que en la hidroxicetona **153a** a 25.5 ppm. Además, en los desplazamientos de los metilenos de la hidroxicetona **153a** y **153b** se observa una relación similar a la que veíamos al comparar la *cis* con la *trans*-metildecalina



(F.45)

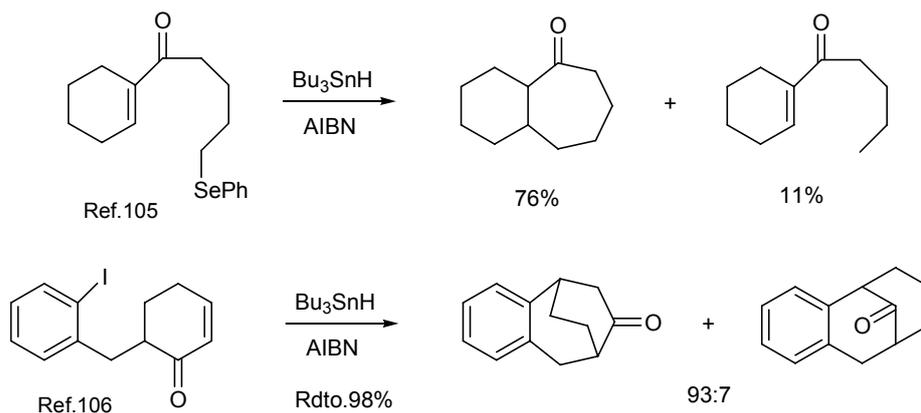
### Epoxienonas tipo III

La evolución de radicales generados a partir de epoxivinilcetonas, en los que entre el oxirano y el carbonilo hay tres átomos de carbono, no ha sido estudiada anteriormente. Los radicales enona de este tipo, en los que el carbonilo está situado entre el radical y el doble enlace carbono-carbono, ha sido poco estudiada. Como vimos en la sección anterior, hay distintas posibilidades químico, regio, y estereoselectivas en la potencial ciclación del radical enona **R<sub>4</sub>**.



(F. 46)

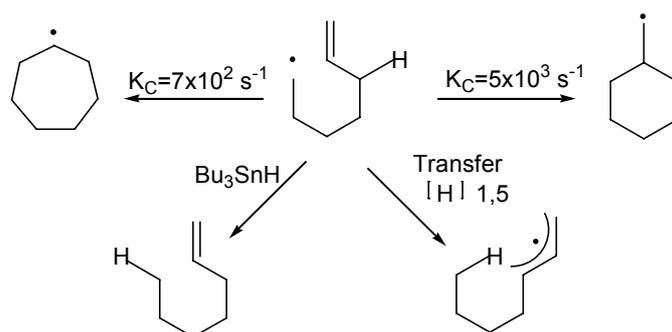
En la bibliografía solo hemos encontrado dos ejemplos,<sup>97,98</sup> relacionados con radicales del tipo **R<sub>4</sub>**; que producen compuestos resultantes de procesos radicalarios 7-endo.



Como en los casos anteriores, haremos un estudio teórico preliminar desglosando la función enona en los dos grupos funcionales aislados: doble enlace C=C y doble enlace C=O, que se tratarán por separado.

El radical 6-heptenilo puede evolucionar de diversas maneras<sup>49, 50, 51, 60b,c, 99</sup>. (Esquema **E. 80**):

- Hacia nuevos radicales que resultan de las ciclaciones según los modos 6-*exo* y 7-*endo*.
- Hacia productos de reducción, captando radicales hidrógeno de manera intermolecular.
- Hacia radicales alílicos, por transferencia 1,5 de hidrógeno intramolecular.



(E. 80)

<sup>97</sup> T. Satoh, M. Itoh, K. Yamakawa, *Chem. Letters* **1987**, 16, 1949;

<sup>98</sup> J. M. Duffault, *Synlett* **1998**, 33.

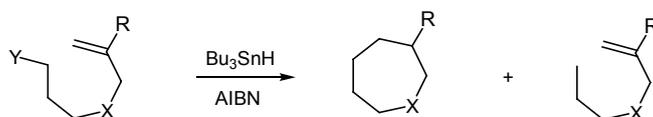
<sup>99</sup> A. L. J. Beckwith, G. J. Moad, *Chem. Commun.* **1974**, 472.

Estos procesos transcurren a una velocidad similar, por lo que la competencia es alta. El modo de ciclación 6-*exo* es sólo siete veces más rápido que el 7-*endo*, y la transferencia de hidrógeno 1,5 transcurre a una velocidad muy parecida. La reducción se puede evitar bajando al mínimo la concentración de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

Para el radical 6-heptenilo la ciclación es exotérmica e irreversible, y la proporción 6-*exo* / 7-*endo* 85:15, aproximadamente. En cualquier caso la velocidad de estos procesos es baja y está en el límite de utilidad sintética.

El modo de ciclación 7-*endo* es menos conocido que el 6-*exo*, no obstante, en los últimos años se han descrito casos en los que para acelerar el proceso 7-*endo* se han situado heteroátomos entre el radical y el doble enlace C=C, y sustituyentes en la posición C-6.<sup>6h,100</sup>

En cualquiera de estos casos los rendimientos en cicloheptanos no son altos, debido a la reducción competitiva del radical inicial.



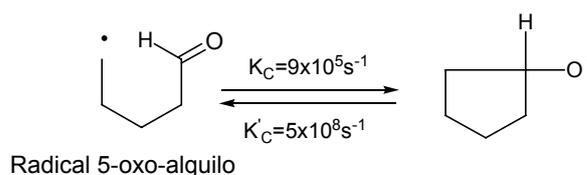
(F. 48)

En procesos de ciclación 7-*endo* se han conseguido mejores rendimientos empleando radicales muy reactivos como los arilo o acilo.<sup>60b,c</sup>



(F. 49)

La adición intramolecular de radicales a carbonilos es, como hemos visto, poco conocida. La ciclación de radicales del tipo 5-oxopentilo es rápida en el modo 5-*exo*, pero reversible, y el radical alcoxilo cíclico formado en la reacción de adición se abre para dar de nuevo el radical inicial.

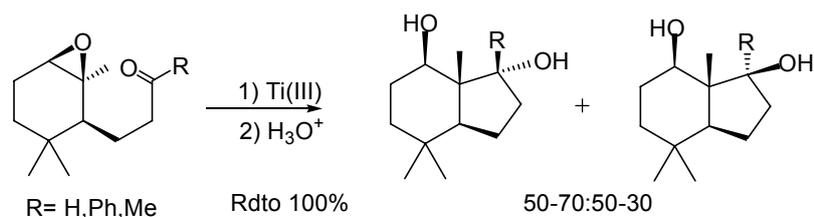


(F. 50)

De las constantes de velocidad se deduce que la reacción de apertura es mucho más rápida que la de cierre (más de 500 veces), por lo que, si no hay algún modo de atrapar el radical alcoxilo, no se obtendrán productos de ciclación.

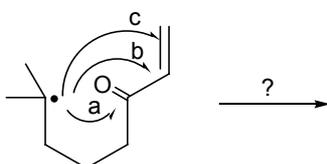
Nuestro grupo, como hemos visto anteriormente, ha desarrollado un procedimiento que evita la reversibilidad de la reacción, empleando un complejo de titanio(III) para generar radicales y atraparlos. Los logros conseguidos<sup>18a,27</sup> en este aspecto concreto de las ciclaciones radicalarias 5-*exo* sobre doble enlace C=O, se expresan gráficamente en el esquema **E. 81**.

<sup>100</sup> a) S. Hanessian, D. S. Dhanoa, P. L. Beaulieu, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1859. b) B. B. Snider, J. E. Merrit, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8663;



(E. 81)

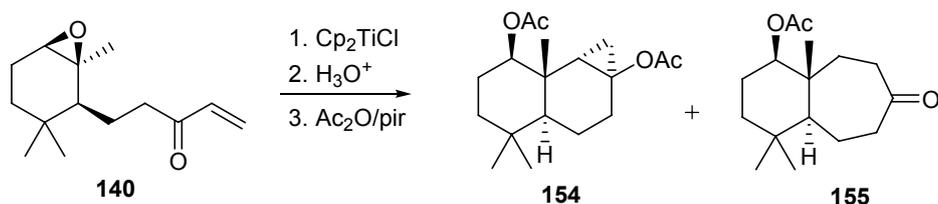
De los datos anteriores se deduce que la reacción más rápida debe ser la ciclación en el carbonilo, la ruta **a** de la figura (F. 51), aún teniendo en cuenta que la velocidad de ciclación sobre el carbonilo puede disminuir debido al aumento del impedimento estérico al tratarse de una cetona y no de un aldehído. Si suponemos un efecto ralentizador similar al que ocurre con radicales 5-hexenilo sustituidos en C-5, la constante de velocidad de la reacción de la ruta **a** pasaría de  $k_c = 9 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  a  $k_c = 2 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$ .



(F. 51)

De cualquier manera la velocidad en la ruta **a** sería cuatro veces mayor que la del proceso de ciclación 6-*exo* ( $k_c = 5 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ ), que corresponde a la ruta **b**, y casi 30 veces mayor que el 7-*endo* ( $k_c = 7 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ ), ruta **c**. Si la conjugación acelera el proceso 7-*endo*,<sup>97,98</sup> según hemos visto al principio, las rutas más rápidas parecen ser la **a** y la **c**.

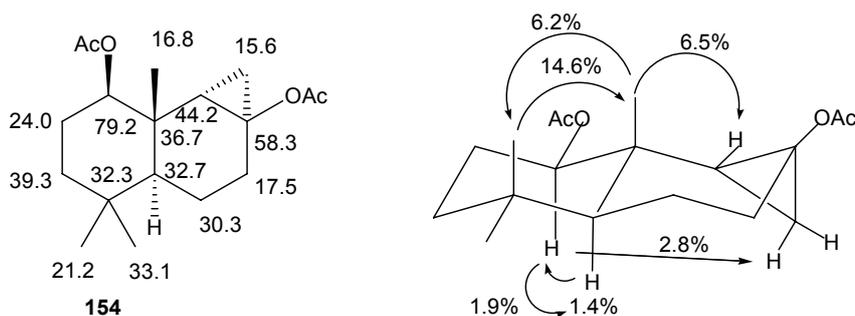
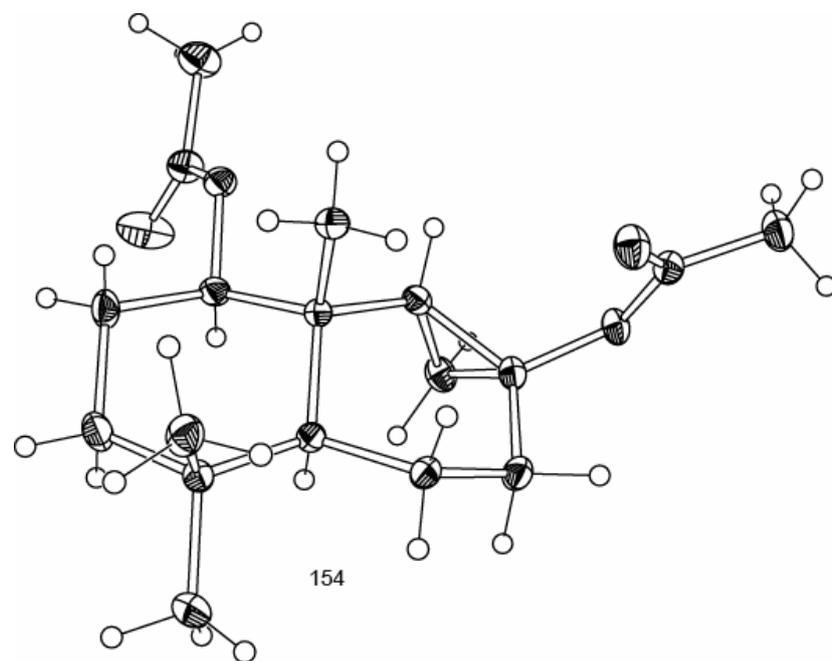
Experimentalmente la reacción de la epoxivinilcetona **140** con cloruro de titanoceno produjo, después del tratamiento habitual y acetilación posterior, una mezcla de dos compuestos **154** y **155**, en la proporción 2:1, respectivamente, y con un rendimiento del 77%.



(E. 82)

La asignación estructural de **154** y **155** se ha basado en los procedimientos de determinación habituales, y la estereoquímica en la correlación C-H y los efectos NOE. La estructura propuesta para el diéster tricíclico **154** se ha confirmado mediante análisis de difracción de rayos X.

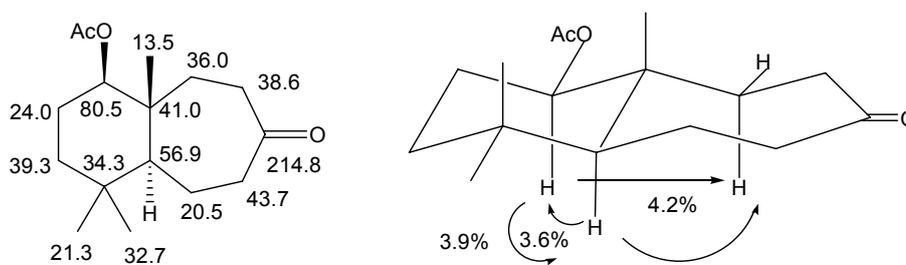
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto mayoritario **154** se observan las señales doblete a 0.5 ppm y triplete a 0.60 ppm, lo que indica la existencia de un ciclopropano. Las señales a 1.96 y 2.04 ppm (RMN  $^1\text{H}$ ) junto con las de 21.2, 21.4, 170.7 y 170.9 ppm (RMN  $^{13}\text{C}$ ) confirman dos grupos acetato, y la señal en RMN  $^{13}\text{C}$  a 16.8 ppm, correspondiente al carbono del metilo angular es inequívoca de un sistema *trans*-decalina. Una selección de los efectos NOE confirma lo observado en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .



(F. 52)

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto minoritario **155** se observan señales correspondientes a dos grupos carbonilo de acetato y cetona a 170.7 y 214.8 ppm, respectivamente. El desplazamiento a campo más bajo apunta al grupo carbonilo de una cicloheptanona. La señal a 13.5 ppm (RMN  $^{13}\text{C}$ ) del carbono correspondiente al grupo metilo angular confirma la unión anular *trans* en un sistema bicíclico [4,5,0].

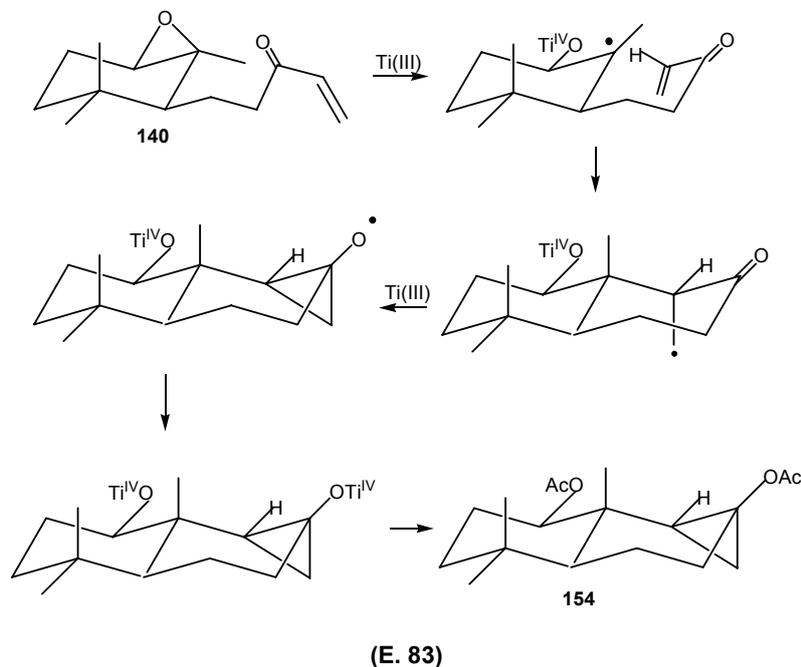
La selección de los efectos NOE mostrados en la figura F. 53 confirma lo observado en los espectros RNM  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



155

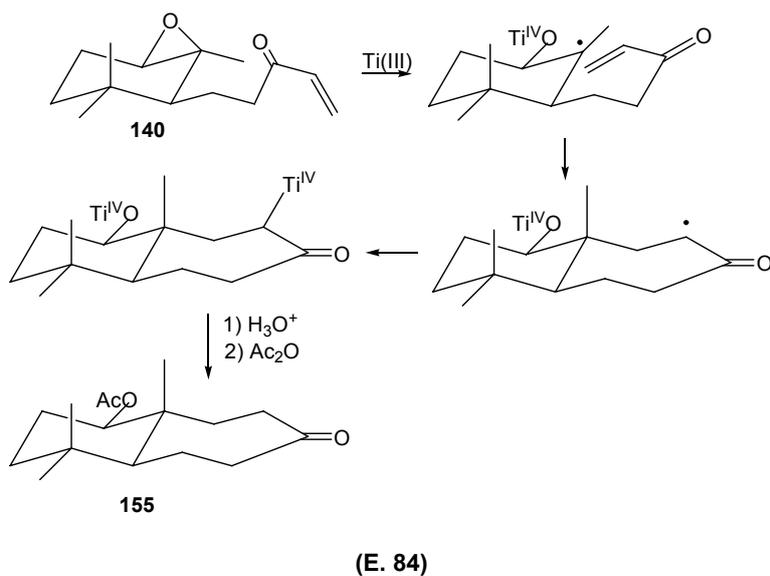
(F. 53)

La formación del producto mayoritario **154**, en la reacción radicalaria de la epoxivinilcetona, **140** se puede explicar a través de la secuencia expresada gráficamente en el esquema **E. 83**.



El radical inicialmente formado se añade al doble enlace carbono-carbono terminal de manera 6-*exo*, para dar un radical primario, que se adiciona al carbono carbonílico de manera 3-*exo*, generando un radical alcoxilo, que es reducido con el complejo de Ti(III). La hidrólisis seguida de acetilación produce el diacetato **154**.

La formación del cetoéster minoritario **155** se resume gráficamente en el esquema **E. 84**.

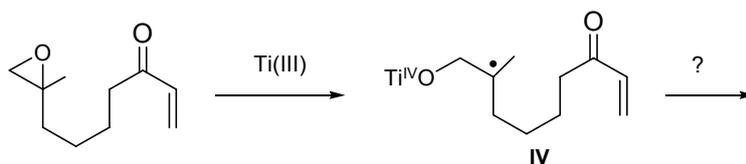


El radical inicial se adiciona al doble enlace carbono-carbono terminal según el modo 7-*endo*, y el nuevo radical cicloheptilo se reduce de la manera habitual para dar, después de la hidrólisis y la acetilación, el cetoacetato **155**.

Del resultado experimental de la reacción radicalaria de la epoxivinilcetona **140** se deduce que el modo de ciclación preferido es el 6-*exo* seguido del 7-*endo*. No se produce la ciclación esperada sobre el carbonilo 5-*exo*, lo cual se puede interpretar suponiendo que existe un efecto de conjugación desacelerante. Por otra parte, la ciclación 6-*exo* no parece estar muy afectada por el grupo carbonilo conjugado y la 7-*endo* se ve acelerada por el efecto de la conjugación.

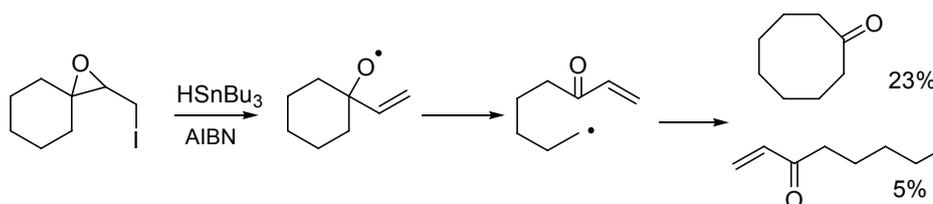
### Epoxienonas Tipo IV

La evolución de radicales generados a partir de epoxivinilketonas, en las que entre el oxirano y el carbonilo hay cuatro carbonos, no ha sido estudiada anteriormente, y presenta "a priori" distintas posibilidades químico, regio, y estereoselectivas



(F. 54)

Solo hemos encontrado un ejemplo indirecto,<sup>101</sup> relacionado con radicales del tipo IV, de ciclación radicalaria 8-*endo*, que se muestra en el esquema siguiente:



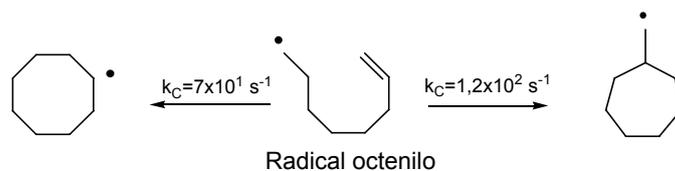
(E. 85)

Ante la carencia de datos consideraremos de manera aislada las funciones carbonilo y alqueno de este tipo de sistema radicalario,  $R_5$ , y revisaremos el comportamiento de los radicales 7-octenilo y 6-oxohexilo que resultan de esa separación formal.

Los radicales octenilo puede evolucionar:

- Hacia nuevos radicales que resultan de las ciclaciones según los modos 7-*exo* y 8-*endo*.
- Hacia productos de reducción, captando hidrógeno de manera intermolecular

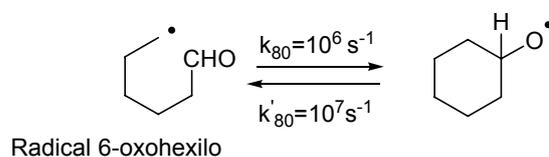
<sup>101</sup> P. Galatsis, S. D. Millan, T. Faber, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1215.



(F. 55)

Estos dos procesos son lentos y transcurren a una velocidad similar, en el límite de utilidad sintética<sup>51</sup>. Los dos modos de ciclación son poco conocidos. Los datos experimentales muestran que predomina el proceso 8-endo sobre el 7-exo, aunque los datos cinéticos calculados indiquen lo contrario<sup>60</sup>. En ambos casos los rendimientos en la obtención de compuestos cíclicos no son altos, ya que compiten con la reducción del radical inicial.

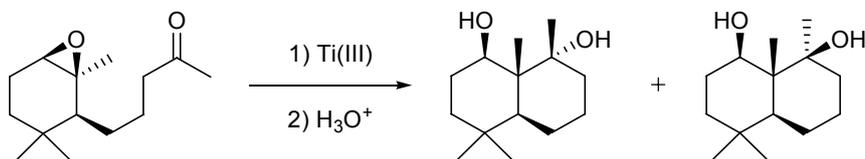
La ciclación de radicales del tipo 6-oxopentilo es rápida, en el modo 6-exo, pero reversible, y el radical alcoxilo cíclico formado en la reacción de adición se abre para dar de nuevo el radical inicial.



(F. 56)

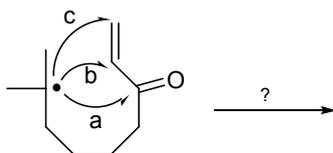
La reacción de apertura es diez veces más rápida que la de cierre, lo que significa que si no se atrapa el radical alcoxilo con rapidez se obtendrá una mezcla de productos de ciclación y de reducción

Nuestro grupo, como hemos visto en las secciones anteriores, empleando el complejo de titanio (III) para generar radicales y atraparlos,<sup>18a, 27</sup> ha conseguido las ciclaciones radicalarias que se muestran gráficamente en el esquema siguiente:



(E. 86)

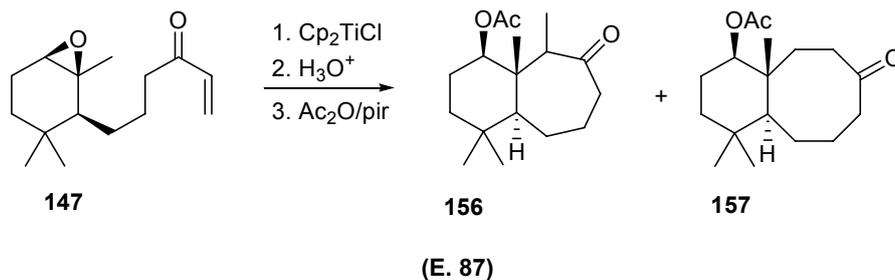
De los datos anteriores se deduce que la reacción más rápida debe ser la ciclación en el carbonilo, la ruta **a** de la figura F. 57, aún teniendo en cuenta que la velocidad de ciclación sobre el carbonilo puede disminuir debido al aumento del impedimento estérico al tratarse de una cetona y no de un aldehído. Si suponemos un efecto ralentizador similar al que ocurre con radicales 5-hexenilo sustituidos en C-5, la constante de velocidad de la reacción de la ruta **a** pasaría de  $k_c = 10^6 \text{ s}^{-1}$  a  $k_c = 10^4 \text{ s}^{-1}$ .



(F. 57)

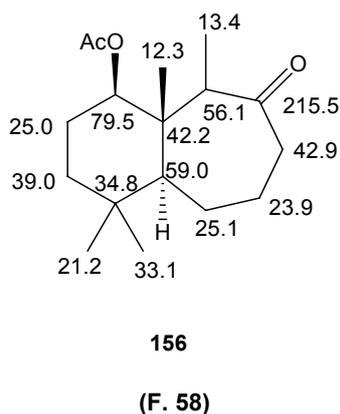
La velocidad en la ruta **a** sería, aproximadamente, 100 veces mayor que la de los procesos de ciclación 7-*exo* ( $k_c = 1.2 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ ), que corresponde a la ruta **b**, y 8-*endo* ( $k_c = 7 \times 10^1 \text{ s}^{-1}$ ), ruta **c**. Sin saber el efecto que produce la conjugación en el potencial proceso 8-*endo* ni el que produce el grupo carbonilo en el 7-*exo* la ruta más rápida parece ser la a (6-*exo*).

Experimentalmente la reacción de la epoxivinilcetona **147** con cloruro de titanoceno produjo, después del tratamiento habitual y acetilación posterior, una mezcla de dos compuestos **156** y **157** en la proporción 1:2, respectivamente, con un rendimiento del 69%.

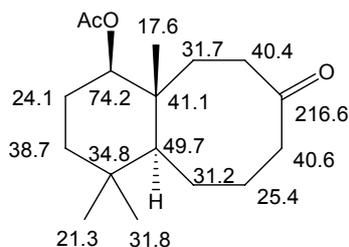


La asignación estructural de **156** y **157** se ha basado en los datos espectroscópicos de IR, RMN, y correlaciones carbono-hidrógeno.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto minoritario **156** se observan las señales de cinco grupos metilo a 12.3, 13.4, 21.2, 21.7 y 33.1 ppm, en el espectro RMN  $^1\text{H}$  hay una señal doblete a 0.94 ppm ( $J = 6.8 \text{ Hz}$ ) asignable al metilo unido al carbono alfa del anillo de cicloheptano. Mediante las correlaciones HMBC y HMQC se asigna al metilo angular un desplazamiento de 12.30 ppm, lo que confirma un sistema bicíclico con la fusión *trans*. Las constantes de acoplamiento del protón axial ( $J_1 = 10.8$  y  $J_2 = 4.4 \text{ Hz}$ ), geminal con el grupo acetato son una prueba de la orientación ecuatorial de este grupo.

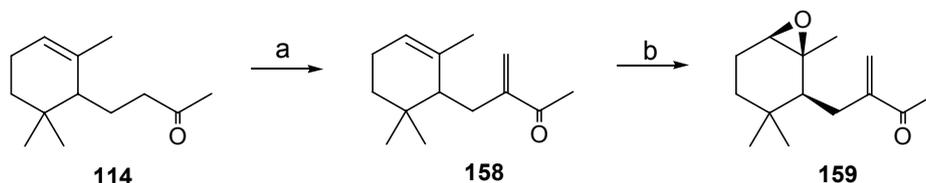


En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto mayoritario **157** se observa una señal correspondiente a grupo carbonilo de cetona a 216.6 ppm, el desplazamiento a campo más bajo apunta al grupo carbonilo de una ciclooctanona. El grupo acetoxilo debe ser ecuatorial, ya que su protón geminal tiene unas constantes de acoplamiento de  $J_1 = 5.6 \text{ Hz}$  y  $J_2 = 10.0 \text{ Hz}$ . También se observan, en este mismo espectro, las señales de cuatro grupos metilo a 31.8, 21.3, 21.1 y 17.6 ppm; mediante las correlaciones carbono-hidrógeno se asigna al grupo metilo angular un desplazamiento de 17.6 ppm, prueba de una unión anular *trans* en el sistema bicíclico [6,4,0].



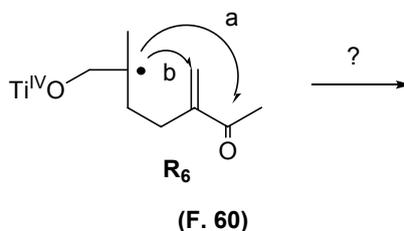
**157**  
**(F. 59)**

Finalizamos este estudio con una epoxienona diferente de las anteriores en la que el doble enlace carbono-carbono está situado entre el epóxido y el carbonilo, y la distancia del radical que se genera en la apertura del epóxido con Ti(III) es la misma para el carbono carbonílico, cinco átomos de carbono, que para el extremo del doble enlace C=C conjugado. La epoxienona **159** se obtuvo a partir de la dihidro-ionona por reacción de Mannich y epoxidación selectiva.



a) i)  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $65^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; 62%; b) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 74%  
**(E. 88)**

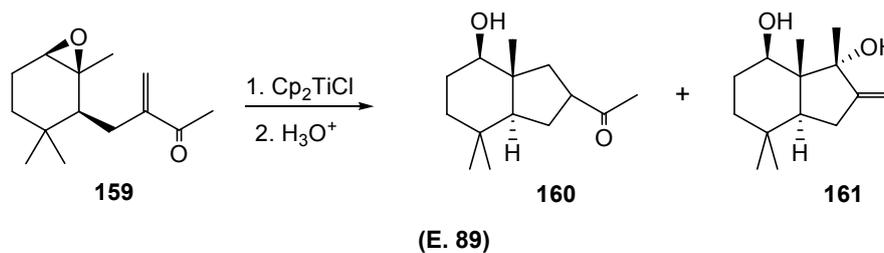
El radical enona **R<sub>6</sub>** presenta dos modos alternativos de ciclación:



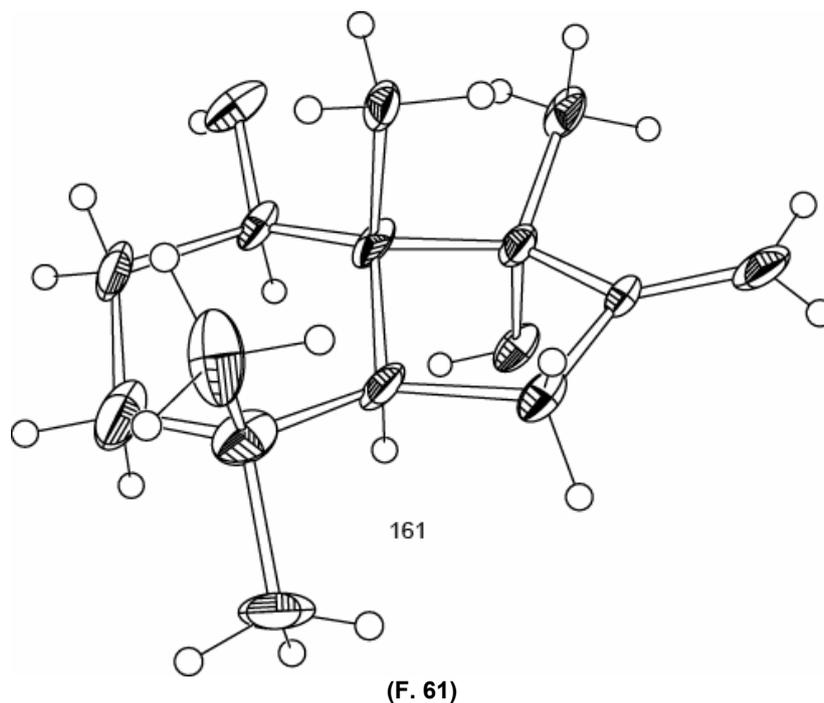
**(F. 60)**

La ciclación 5-*exo* sobre doble enlace C=O, ruta **a**, que como hemos visto es posible y transcurre con formación de ciclopentanos, competirá con la ciclación 5-*endo* sobre doble enlace C=C, favorecida por la conjugación con el carbonilo, ruta **b**.

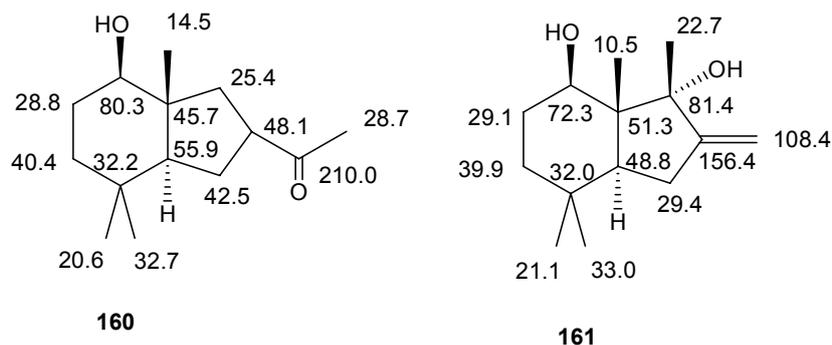
La reacción de **159** con cloruro de titanoceno seguida de hidrólisis ácida proporcionó un mezcla de dos compuestos, la hidroxicetona **160** y el diol **161**, en la proporción 2:1 respectivamente, y con un rendimiento del 72%.



La asignación estructural de **160** y **161** se ha basado en los datos espectroscópicos y en las correlaciones C-H, además, la estructura propuesta para el diol **161** se ha confirmado por análisis de difracción de rayos X.



El desplazamiento en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 14.5 ppm del metilo angular, asignado mediante las correlaciones carbono-hidrógeno, confirman la estructura de *trans*-indanol de **160**, la disposición ecuatorial del grupo hidroxilo se ha corroborado por las constantes de acoplamiento del hidrógeno axial con los hidrógenos del metileno vecino ( $J = 5.5$  y  $10.1$  Hz). Además en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observa una señal a 210.0 ppm asignable al carbono carbonílico y una señal de metino a 80.3 ppm del carbono unido al grupo hidroxilo. En el diol **161** el metilo angular presenta, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , un desplazamiento a 10.5 ppm que confirma la fusión *trans* del sistema bicíclico. En la figura **F. 62** se asignan los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de estos dos compuestos.



(F. 62)

El proceso de ciclación 5-*endo* que conduce a la hidroxicetona **160** es uno de los escasos ejemplos de este tipo de proceso radicalario.<sup>60c,90</sup>

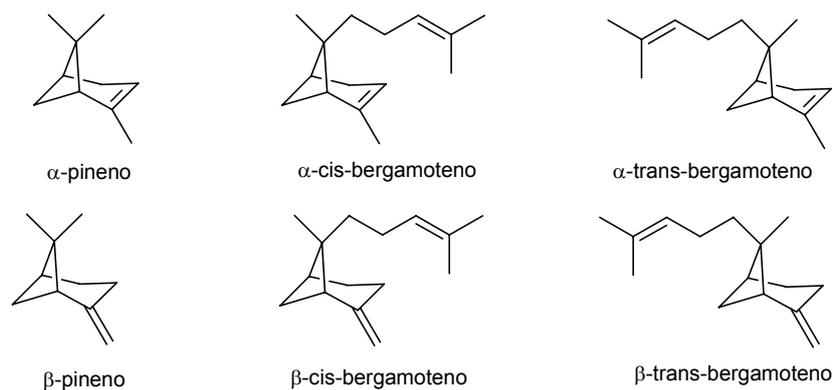
### **RESUMEN Y CONCLUSIONES**

- Los radicales alquenoilo, generados por reacción de los epoxialquenos con cloruro de titanoceno, dan productos de ciclación dependiendo de la distancia del radical inicial y el doble enlace carbono-carbono.
- En las reacciones de los epoxialquenos con cloruro de titanoceno se obtienen los productos de ciclación radicalaria correspondientes a los procesos 5-*exo* y 6-*exo*. En ninguno de estos dos procesos se encuentran productos resultantes de los modos alternativos de ciclación 6-*endo* y 7-*endo*, respectivamente.
- En las reacciones de los epoxialquenos con cloruro de titanoceno no se obtienen los productos resultantes de la ciclación 3-*exo* y 4-*exo*, sino los alcoholes alílicos resultantes de la apertura del oxirano y eliminación de hidrógeno.
- Los radicales-enona, generados por reacción de epoxienonas con Ti(III), en las que el doble enlace C=C está situado entre el radical y el grupo carbonilo, dan productos de ciclación correspondientes a los procesos 3-*exo* y 5-*endo* sobre el doble enlace C=C.
- La quimio- y regioselectividad de los radicales-enona, generados por reacción de epoxienonas con Ti(III), en los que el grupo carbonilo está situado entre el radical y el doble enlace C=C, depende de la distancia entre el radical inicial y el grupo carbonilo.
- En los sustratos en que solo hay uno o dos átomos entre el radical inicial y el grupo carbonilo, los procesos que tienen lugar preferentemente son los de ciclación 3-*exo* y 4-*exo* sobre el doble enlace C=O.
- En los sustratos en que solo hay tres o cuatro átomos entre el radical inicial y el grupo carbonilo, los procesos que tienen lugar preferentemente son los de ciclación 6-*exo*, 7-*endo*, y 8-*endo* sobre el doble enlace C=C. En estos casos no se encuentran productos resultantes de la adición de los radicales al doble enlace carbono-oxígeno.

## REACCIONES RADICALARIAS: APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE $\alpha$ -(E)-ENDO-BERGAMOTEN-12-OICO-DERIVADOS

### ANTECEDENTES

Los bergamotenos, junto con los ácidos bergamotenoicos, y otros compuestos relacionados (Ampullicinas, Massarinolinas, Pinthunamidas), constituyen una familia de productos naturales, con un amplio espectro de actividad biológica, y el mismo esqueleto bicíclico que el pineno.



(F. 63)

El  $\alpha$ -bergamoteno fue inicialmente aislado por Ruzicka y col. en 1950<sup>203</sup>, aunque su estructura no fue demostrada hasta años más tarde. Posteriormente se ha encontrado en más de veinticinco plantas diferentes.<sup>204</sup>

La estructura del  $\beta$ -bergamoteno fue propuesta, en 1963 por R. B. Bates y col.<sup>205</sup>, para un compuesto aislado de la raíz de la Valeriana Wallichii (Fam. Valerianaceae), planta endémica de la India, basándose en métodos espectroscópicos. En realidad el producto que aislaron fue el sesquifencheno, según se demostró poco tiempo después.<sup>206</sup>

El  $\beta$ -trans-bergamoteno fue descrito como producto natural por primera vez como componente del hongo *Aspergillus fumigatus*<sup>207</sup> y del micelio *Pseudorotium ovalis*.<sup>208</sup>

En estudios relacionados con estos hongos se descubrió que el trans- $\beta$ -bergamoteno era un intermedio en la biosíntesis del fumagillin y el ovalicin, ambos productos naturales de amplia bioactividad.

La primera síntesis del  $\beta$ -cis-bergamoteno fue llevada a cabo, en 1969, por T. W. Gibson y W. F. Erman a partir del pineno, y sirvió para fijar de manera inequívoca su estructura.<sup>209</sup> La etapa clave es una funcionalización remota de uno de los metilos del ciclobutano. (Esquema E. 90).

<sup>203</sup> V. Herout, V. Ruzicka, M. Vraný, F. Sorm; Coll. Czech. Chem. Comm. **1950**, 15, 373.

<sup>204</sup> J. V. Hogg, S. J. Terhune, B. M. Lawrence; *Cosm. Parfum.* **1974**, 89, 64.

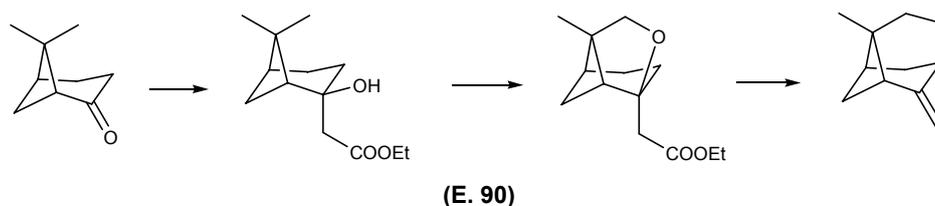
<sup>205</sup> K. S. Kulkarni, S. K. Paknikar, A. S. Vaidya, G. R. Kelkar, R. B. Bates, S. C. Bhattacharyya; *Tet. Letters* **1963**, 505

<sup>206</sup> a) Y. Bessiere-Chrétiens, C. R. Acad.; *Sc. Paris(C)* 275, 503 (1972). b) P. A. Grieco, Y. Masaka; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 150.

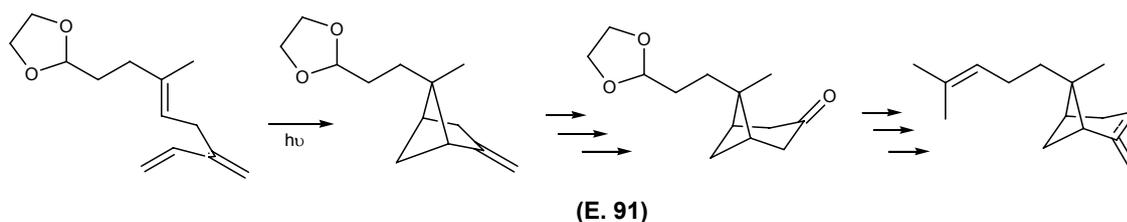
<sup>207</sup> S. Nozoe, H. Kobayashi; *Tet. Lett.* **1976**, 4625.

<sup>208</sup> D. E. Cane, G.G.S. King; *Tet. Lett.* **1976**, 4737.

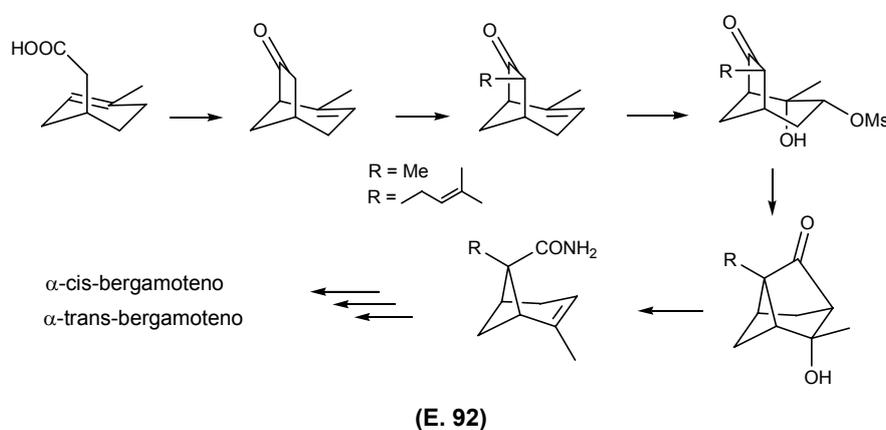
<sup>209</sup> a) T. W. Gibson; W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4771-4778. b) K. Narasaka, M. Hayashi, T. Mukaiyama, *Chemistry Letters* **1972**, 259.



En 1971, E.J.Corey y col.<sup>210</sup> publicaron una síntesis de veinte etapas, en la que la clave era una fotociclación estereoselectiva con la que se construyó el sistema bicíclico de los  $\alpha$ - y  $\beta$ -trans-bergamotenos. (Esquema E. 91).



La síntesis publicada en 1977, y llevada a cabo por Larsen y Monti, es la más versátil; comienza con una brillante ciclación de tipo Friedel-Craft como etapa estratégica para la construcción de un compuesto bicíclico, en el que posteriormente se introduce un metilo o una cadena insaturada; el desplazamiento intramolecular de un mesilato da lugar a una cetona tricíclica. La fragmentación de Grob promovida por amiduro sódico produce una amida con el esqueleto de bergamoteno. A partir de esta amida se puede obtener  $\alpha$ -cis- o  $\alpha$ -trans-bergamoteno según sea la naturaleza del sustituyente R<sup>211</sup>. (Esquema E. 92)



Algunos años después, en 1985, los equipos de E. J. Corey<sup>212</sup> y B. B. Snider<sup>213</sup> de manera independiente publicaron una breve síntesis del  $\beta$ -trans-bergamoteno basada en una ciclación [2+2] de cetenas insaturadas.

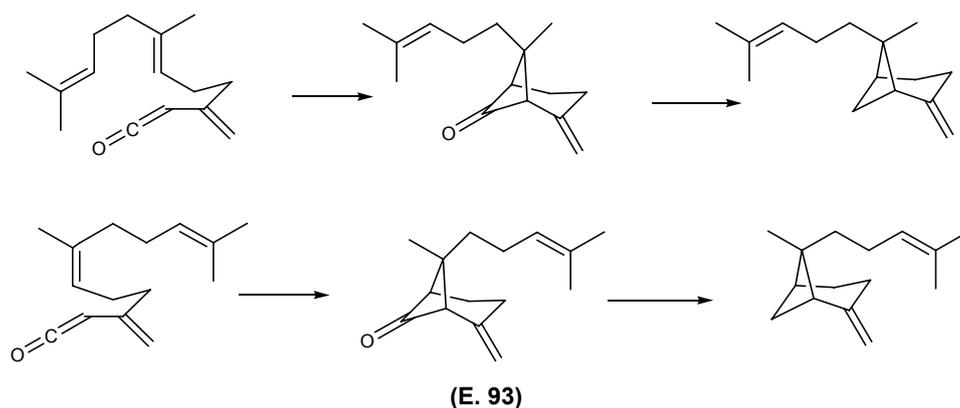
El  $\beta$ -cis-bergamoteno se obtuvo de manera análoga, empleando el isómero E de la cetena de partida. (Esquema E. 93)

<sup>210</sup> E. J. Corey, D. E. Cane, L. Libit; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 7016.

<sup>211</sup> S. D. Larsen, S. A. Monti; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8015.

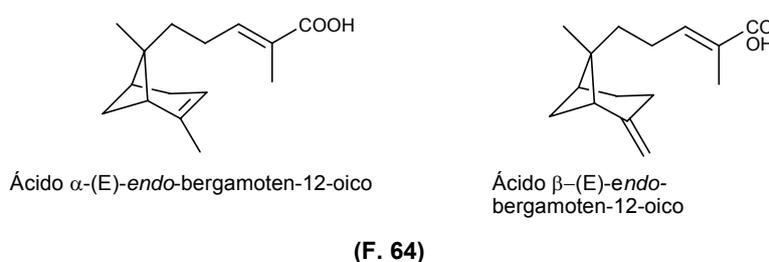
<sup>212</sup> E. J. Corey, M. C. Desai; *Tet. Lett.* **1985**, 26, 3535.

<sup>213</sup> Y. S. Kulkarni, B. B. Zinder; *J. Org. Chem* **1985**, 50, 2809.

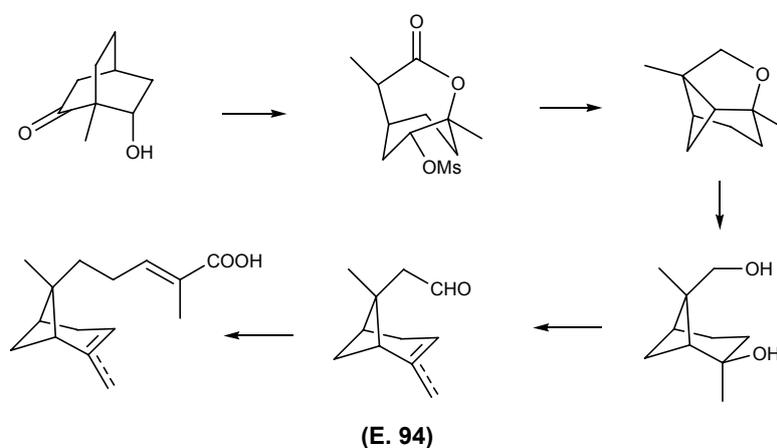


Los ácidos  $\alpha$ - y  $\beta$ -(E)-endo-bergamoten-12-oicos han sido aislados de las hojas del tomate silvestre (*Lycopersicon hirsutum*).<sup>214</sup>

La actividad más destacada de estos compuestos es la de estimular la oviposición de la polilla del tomate (*Heliothis zea*), cuyas larvas son una de las plagas más perjudiciales en las plantaciones de tomate, maíz y algodón.<sup>215</sup>



Solamente se conoce una síntesis de los ácidos bergamotenoicos, que ha sido publicada en 1994 por K. Mori y col.<sup>216</sup> La estrategia se basa en la selección del producto de partida y la original construcción del ciclobutano, que estable un nuevo enlace C-C por desplazamiento intramolecular de un mesilato. La extensión de la cadena con el grupo carboxilo, y la introducción del doble enlace en el ciclohexano fue llevada a cabo por procedimientos estándar. (Esquema E. 94)



<sup>214</sup> R. M. Coates; J. F. Denissen; J. A. Juvik; B. A. Babka, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2186-2192.

<sup>215</sup> J. Wilcox; A. F. Howland; R. E. Campbell, *Tech. Bull.-U.S. Dep. Agric.*, **1956**, 1147.

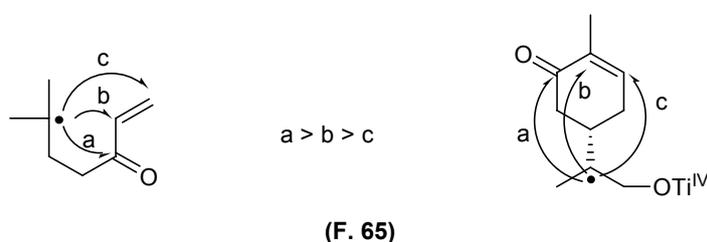
<sup>216</sup> K. Mori; Y. Matsushima, *Synthesis*, **1944**, 417-421.

## OBJETIVO

El último objetivo de este trabajo de tesis ha sido la síntesis de un derivado hidroxilado del ácido  $\alpha$ -(E)-endo-bergamoten-12-oico. Para realizar este proyecto de síntesis, emplearemos como aplicación estratégica, la metodología desarrollada en el capítulo anterior sobre la ciclación radicalaria de enonas.

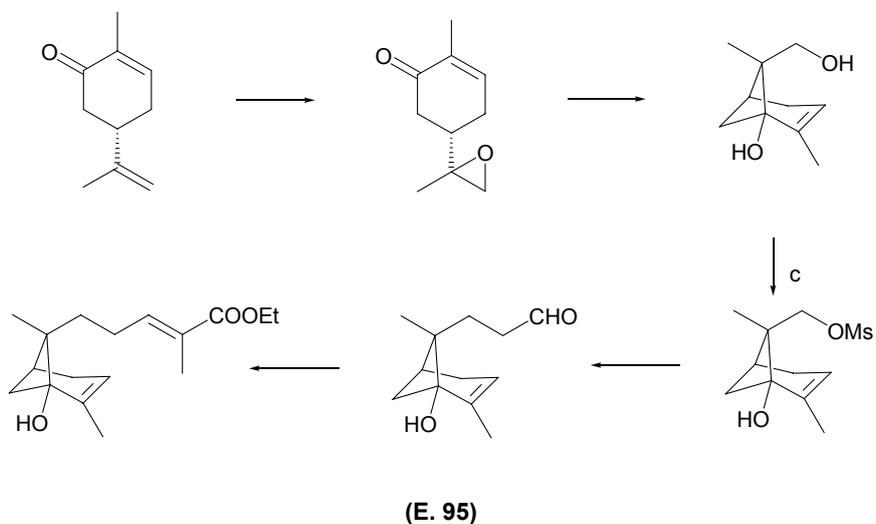
## METODOLOGÍA

Como producto de partida, hemos elegido la carvona comercial, cuyo ciclohexeno será el que constituya parte del sistema bicíclico del ácido bergamotenoico. En muchas de las síntesis descritas en bibliografía la etapa clave es la construcción del esqueleto básico. En este trabajo doctoral accederemos al esqueleto [3.1.1] mediante una ciclación radicalaria inducida por cloruro de titanoceno que, como mostramos en el capítulo anterior de esta tesis, permite obtener ciclobutanoles selectivamente. Nuestro modelo para esta síntesis es la enona **136** (esquema **E. 95**). En la carvona el carbono más sustituido del doble enlace exocíclico, una vez transformado en oxirano, será el punto de inicio de la ciclación radicalaria inducida por el cloruro de titanoceno, y la función enona del ciclohexeno será el grupo aceptor.

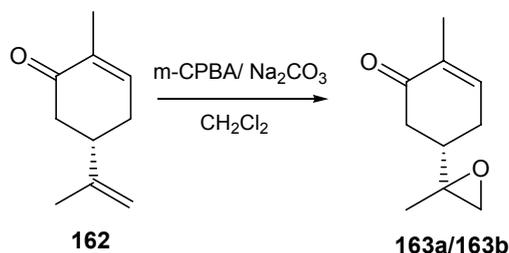


Si la ciclación ocurre acorde con el patrón del capítulo anterior, en el que predominaba el proceso de ciclación 4-exo sobre carbonilo, ruta **a**, debemos obtener un compuesto bicíclico del tipo [3.1.1], como el del pineno, pero con una función oxigenada en uno de los sustituyentes del puente. Para terminar la síntesis será necesario ampliar y funcionalizar adecuadamente la cadena con una unidad isoprénica.

En el esquema **E. 95** se expone gráficamente el plan de síntesis, que consta de cinco etapas principales: Epoxidación, ciclación radicalaria, funcionalización selectiva y elongación de la cadena.

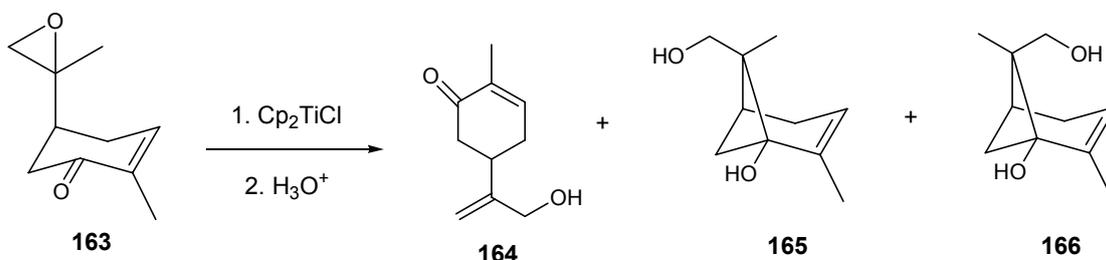


La primera etapa de la síntesis consiste en la epoxidación quimioselectiva del doble enlace exocíclico de la carvona **162**, que se lleva a cabo con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a 20°C, obteniéndose 8,9-epoxicarvona **163a/163b**, como mezcla de diastereoisómeros, con rendimiento cuantitativo.<sup>217</sup>



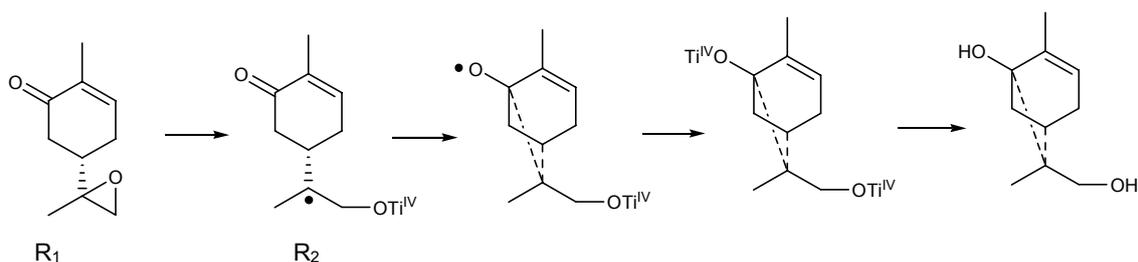
(E. 96)

La segunda etapa es la clave de ésta síntesis, y supone la ciclación radicalaria de la mezcla de 8,9-epoxicarvona **163**. La reacción se realiza con cloruro de titanoceno en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, obteniéndose dos dioles bicíclicos **165** y **166** con un rendimiento del 68%, y un diol insaturado **164** con un rendimiento del 10%.<sup>218</sup>



(E. 97)

La reacción radicalaria desde 8,9-epoxicarvona **163** hasta los dioles **165** y **166** se puede explicar por la apertura homolítica del oxirano para dar el radical inicial  $R_1$ . Éste evoluciona a través de un intermedio en conformación de barca por un proceso de ciclación 4-*exo* sobre el doble enlace carbono-oxígeno hasta el radical  $R_2$ , que se reduce con  $Ti(III)$ . La posterior hidrólisis ácida proporciona los dioles **165** y **166**.



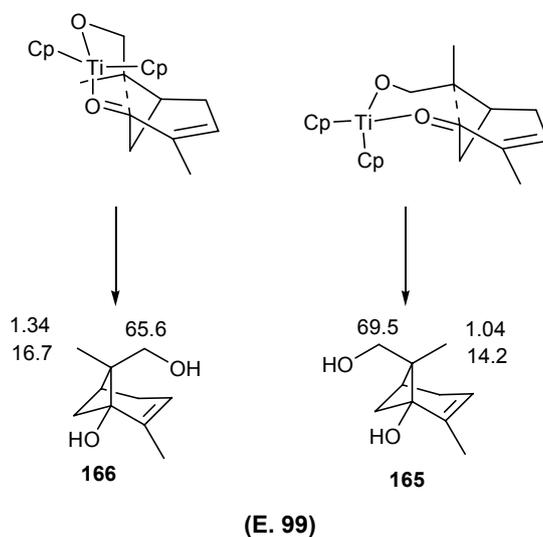
(E. 98)

El radical inicial  $R_1$  se puede aproximar al carbonilo del anillo de ciclohexeno de dos maneras diferentes, que producirán después de la adición al carbonilo dos isómeros que denominaremos *endo* y *exo*, según sea la orientación del grupo hidroximetil resultante. Para explicar la selectividad *endo/exo* la reacción debe tener lugar mediante una coordinación entre el átomo de titanio y los átomos de oxígeno de los grupos oxirano y carbonilo.

<sup>217</sup> H. Nishimura, S. Hiramoto, J. Mizutani, Y. Noma, A. Furusaki, T. Matsumoto; *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 2697.

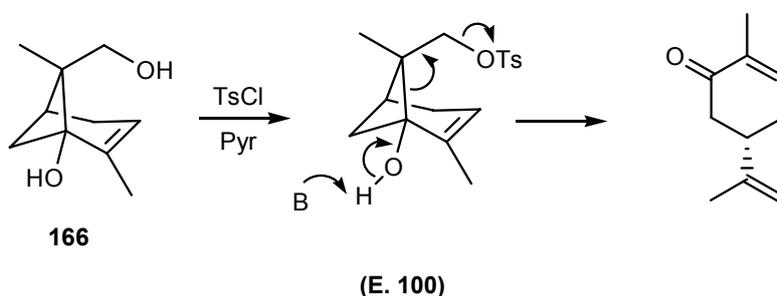
<sup>218</sup> K. Weinges, G. Schwarz Liebigs, *Ann. Chem.* **1993**, 811.

El predominio del isómero *exo*, **165**, con el CH<sub>2</sub>OH sobre el puente metileno del ciclohexeno, se justifica a través del intermedio de reacción con menores interacciones no enlazantes entre los ligandos del titanio y el sistema bicíclico.



La estructura de ambos dioles se ha determinado por los datos espectrocópicos de IR, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y EM. En los espectros de RMN <sup>1</sup>H de ambos compuestos la diferencia más significativa se observa en la señal correspondiente al grupo metilo geminal con el CH<sub>2</sub>OH, que aparece en el isómero mayoritario (*exo*) **165** a 1.04 ppm, mientras en el minoritario (*endo*) **166** se observa a 1.34 ppm. Se repite el patrón de señales observado en el  $\alpha$ -pineno.<sup>219</sup> En el espectro de RMN <sup>13</sup>C, la señal correspondiente al carbono del metilo del puente en el isómero mayoritario **165** se observa a 14.2 ppm y en el minoritario **166** a 16.7 ppm. En el primer caso el metileno ciclobutánico apantalla menos al grupo metilo. Este efecto se observa también en el desplazamiento de los metilenos unidos al grupo hidroxilo: 65.6 ppm en el compuesto minoritario **166**, y 69.5 ppm en el isómero mayoritario **165**.

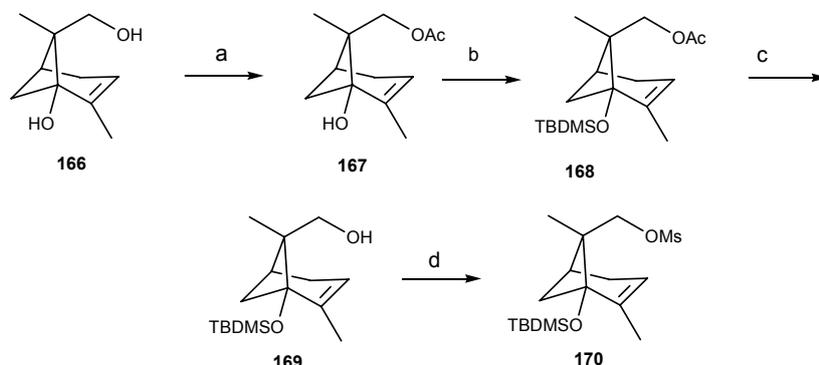
La tercera etapa del plan de síntesis consistía en la transformación del alcohol primario de **166** en grupo saliente. Los primeros intentos hacia el correspondiente tosilato se saldaron con la obtención de carvona. El proceso se explica mediante una fragmentación de Grob en el medio básico de la reacción.



Para evitar la reacción de fragmentación había que proteger primero el alcohol terciario. Como cualquier intento de protección selectiva estaba condenado al fracaso, fue necesario llevar a cabo una secuencia algo más larga. En primer lugar se procedió a acetilar de manera selectiva el alcohol primario de **166**. Afortunadamente en la reacción con anhídrido acético en piridina no tuvo lugar la reacción de fragmentación y la esterificación se

<sup>219</sup> S. G. Lee, *Magnetic Resonance in Chemistry* **2002**, *40*, 311.

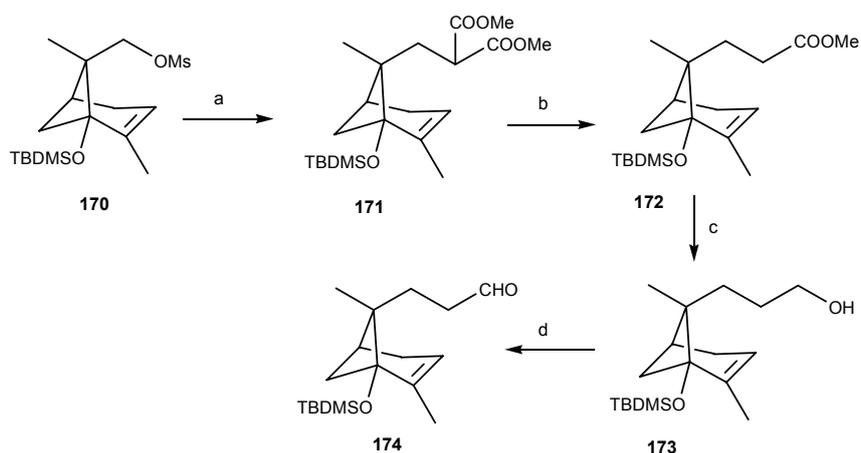
produjo con buen rendimiento. A continuación se protegió el alcohol terciario de **167** por reacción con cloruro de t-butil-dimetil-sililo e imidazol en dimetilformamida a 40°C durante cuatro días. Por último, la saponificación del acetato con hidróxido potásico, y reacción del alcohol de **169** con cloruro de mesilo, produjo el mesilato deseado **170**. El rendimiento global de la secuencia fue del 89%.



a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, 100%; b)  $^t\text{BuMe}_3\text{SiCl}$ , Imidazol, DMF, 50°C, 95%; c) KOH, EtOH, 97%; d) ClMs, piridina, 97%.

(E. 101)

La cuarta etapa del plan de síntesis consiste en la elongación de la cadena lateral en dos átomos de carbono con la función aldehído en el extremo. Para llevar a cabo esta transformación hemos utilizado una secuencia clásica. En primer lugar ha sido necesario realizar una reacción de desplazamiento del mesilato **170** con sodio malonato de dimetilo en dimetilformamida a 100°C. El único producto obtenido es el diester **171**. A continuación se ha descarboxilado el diester **171** por el procedimiento de Krapcho con cloruro sódico y agua en dimetilsulfóxido a 180°C. La reducción con hidruro de aluminio y litio del ester **172** produjo el alcohol primario **173**, y éste por oxidación de Swern proporcionó el aldehído **174** objetivo deseado de esta etapa. El rendimiento global de la secuencia fue del 58%.

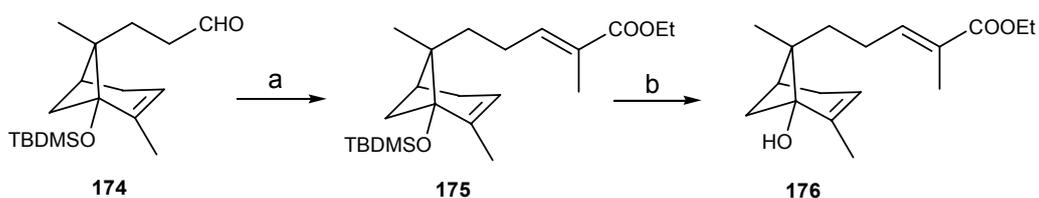


a) Na,  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ , tolueno, 85%; b) ) DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$ , NaCl, 180°C, 80%; c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 88%; d)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%.

(E. 102)

Las dos últimas etapas de la síntesis consistieron, primero, en la elongación de la cadena lateral en tres átomos de carbono, que se llevó a cabo por reacción de Wadsworth-Emmons con dietil 2-fosfonopropionato de etilo e hidruro de sodio, y segundo, en la desprotección del alcohol terciario con fluoruro de tetrabutilamonio en

THF. El análogo hidroxilado de  $\alpha$ -(E)-bergamotenoato de etilo **176** se obtuvo con un rendimiento, en estas dos etapas, del 77%.



a) NaH, (EtO)<sub>2</sub>POCH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>Et, tolueno, 86%; b) *n*Bu<sub>4</sub>NF, THF, 90%.

(E. 103)

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

• Se describe la síntesis de  $\alpha$ -(E)-endo-1-hidroxi-bergamotenoato de etilo **176**, a partir de carvona comercial, mediante una secuencia de 12 etapas con un rendimiento global del 11%.

• La etapa clave de la síntesis es la construcción del sistema bicíclico de pineno mediante una reacción radicalaria de la 8,9-epoxicarvona **163** con cloruro de titanoceno; el proceso radicalario 4-exo sobre un doble enlace carbono-oxígeno predomina de forma selectiva sobre el 5-exo y el 6-endo sobre el doble enlace carbono-carbono.

**PARTE EXPERIMENTAL**



## Instrumentación

### Técnicas Cromatográficas, Reactivos y Disolventes y Métodos Generales

#### 1. Instrumentación

##### 1.1 Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir.

##### 1.2 Espectroscopía de IR

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro BOMEM FT MB-100 en película capilar sobre cristales de NaCl.

##### 1.3 Espectroscopía de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Los espectros de RMN se realizaron:

- ✓ En un espectrómetro BRUKER ADVANCE 400MHz DRX (400MHz  $^1\text{H}$ , 100MHz  $^{13}\text{C}$ ), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ .
- ✓ En un espectrómetro BRUKER WP-200-SY (200MHz  $^1\text{H}$ , 50MHz  $^{13}\text{C}$ ).
- ✓ En un espectrómetro VARÍAN 200 (200MHz  $^1\text{H}$ , 50MHz  $^{13}\text{C}$ ).

Como disolvente se empleó  $\text{CDCl}_3$  y MeOD. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos *DEPT* (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a  $90^\circ$  y  $135^\circ$ .

*nOe* (nuclear Overhauser effect)

La irradiación de la señal de un protón causa en la intensidad de la señal de otro, una variación que está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos ( $1/r^6$ ). Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal de interés.

*HMQC* (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace se realizaron utilizando la secuencia *inv4gs*, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso gradiente es 1,5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes cada uno. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para  $^1J_{\text{H/C}} = 145$  Hz, que corresponde a un intervalo de 3,45 ms, desacoplando con una secuencia *garp* en  $^{13}\text{C}$  en el momento de adquisición. La transformada de Fourier en ambas

dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0,3 Hz en F2 ( $^1\text{H}$ ) y una función sinusoidal en F1 ( $^{13}\text{C}$ ). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4,68Hz/punto en F2 y 45,2 Hz/punto en F1.

#### HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a dos y tres enlaces se realizaron utilizando la secuencia inv4gsplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{\text{H/C}} = 145$  Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución (función  $^1J_{\text{H/C}}$  cuyos valores pueden ser 50 ms (10,0 Hz), 83 ms (6,0 Hz) y 110 ms (4,5 Hz) antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada uno. La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en HMQC y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4,68Hz/punto en F2 y 45,2Hz/punto en F1.

#### 1.4 Espectrometría de masas

Los espectros de masas se realizaron:

- ✓ En un espectrómetro VG-TS 250. IE (70eV), FAB (xenon, 10KV).
- ✓ En un espectrómetro SCHIMAZDU QP-5000 (IE, 70eV) acoplado a un cromatógrafo de gases SCHIMAZDU17A.

## 2. Técnicas cromatográficas

### 2.1 Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizó sobre placas de 0,2mm de espesor con gel de sílice Merk (60 F254) en soporte de aluminio. Como revelador se empleó alguno de los siguientes reactivos:

- Una disolución de molibdato amónico (21,00g) y sulfato de cerio (1,60g) en ácido sulfúrico (31,0mL) y agua (500,0mL).
- Una disolución de anisaldehído (5,0mL), ácido acético (1,0mL) y ácido sulfúrico (1,0mL) en etanol (90mL).
- Una disolución de vainillina (2,00 g), en etanol (100,0 mL) y ácido sulfúrico (2,0 mL).
- Una disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.

La sustancias con fluorescencia se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm), antes de revelar las placas.

### 2.2 Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice flash Merk-60 (0.063-0.040 mm) y empaquetándola con el eluyente inicial. La elución se llevó a cabo con mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente hexano/éter o hexano/AcOEt). La composición de las fracciones eluidas se determinó por CCF.

### **3. Reactivos y disolventes**

#### **3.1 Preparación de reactivos**

##### *Cp<sub>2</sub>TiCl*

Sobre una suspensión del reactivo comercial Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.20 mmol)\* a 25°C en THF (10.0 mL)\* anhidro se añade, en atmósfera de argón y con agitación magnética, Zn en granalla (3.30 mmol)\*. La suspensión rojiza resultante se agita vigorosamente haciendo pasar una corriente continua de argón hasta que adquiere un color verde intenso (aproximadamente 20 minutos).

##### *PCC*

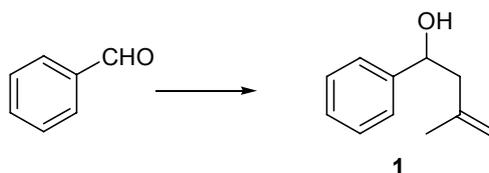
Se preparó por el procedimiento descrito en la colección Fieser & Fieser, Vol. 6, 498: Sobre una disolución de CrO<sub>3</sub> (100g, 1mol) en HCl 6M (183mL, 1,1mol), se añade piridina (75mL, 1mol). La mezcla se agita durante 1 h y a continuación el sólido formado se recoge en una placa filtrante y se seca.

#### **3.2 Purificación de reactivos y disolventes**

- ✓ Hexano, pentano y tolueno: se destilaron sobre Na, bajo atmósfera de argón y se almacenaron con Na.
- ✓ Éter y THF: se destilaron sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón y se almacenaron con Na.  
DMF, DMSO: se destilaron sobre CaH<sub>2</sub> a presión reducida. DMF y DMSO se almacenaron con tamiz molecular (4Å).
- ✓ BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O: se destilaron directamente a presión reducida.
- ✓ (COCl)<sub>2</sub>: se destiló directamente.
- ✓ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N y piridina: se destilaron sobre CaH<sub>2</sub> y se almacenaron con tamiz molecular (4Å).
- ✓ *m*-CPBA: el reactivo comercial, del 75-85%, se disolvió en benceno y se lavó con disolución tampón (pH = 7,5) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La disolución de *m*-CPBA en benceno se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida sin calentar.



Reaccion de benzaldehído con 2-metil-2-propenilmagnesio



Sobre una disolución de benzaldehído (1.32 g, 12.5 mmol) en THF (25 mL) bajo atmósfera de argón se añade una disolución 0.5 M de cloruro de 2-metil-2-propenilmagnesio en THF (25 mL, 12.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. Seguidamente se evapora el THF usando una columna Vigreux y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente. Se obtiene así un producto identificado como 1-fenil-3-metil-but-3-en-1-ol, **1** (2.02 g, 12.5 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

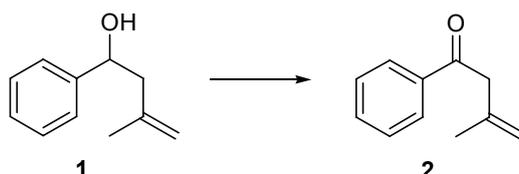
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.79 (3H, s); 2.42 (2H, m); 4.79 (1H, dd,  $J_1 = 6.0$  Hz;  $J_2 = 7.6$  Hz); 4.83 (1H, s); 4.91 (1H, s); 7.28 (2H, m); 7.36 (3H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.3 ( $\text{CH}_3$ ); 48.2 ( $\text{CH}_2$ ); 71.5 (CH); 113.9 ( $\text{CH}_2$ ); 125.7 (2CH); 127.4 (CH); 128.3 (CH); 128.4 (CH); 142.3 (C); 144.1 (C) ppm.

**IR**, v: 3383; 2936; 1452; 1055; 891 $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 107 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$ , 5); 105 (67); 78 (19); 77 (100); 51 (81)

Oxidación de 1-fenil-3-metil-but-3-en-1-ol **1** con Dess-Martin



Sobre una disolución del alcohol insaturado **1** (2.05 g, 12.5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) se adiciona reactivo Dess-Martin (6.34 g, 15.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2h. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona a la mezcla una disolución 1M de  $\text{NaHCO}_3$  (27 mL) y 0.12M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (27 mL) manteniéndose la agitación durante 1h. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran, evaporándose el disolvente usando una columna Vigreux y calentando suavemente.

Se obtiene el compuesto identificado como 1-fenil-3-metil-but-3-en-1-ona, **2** (1.80 g, 11.25 mmol, 90%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.80 (3H, s); 3.66 (2H, s); 4.83 (1H, s); 4.96 (1H, s); 7.41 (2H, m); 7.53 (1H, m); 7.94 (2H, m) ppm.

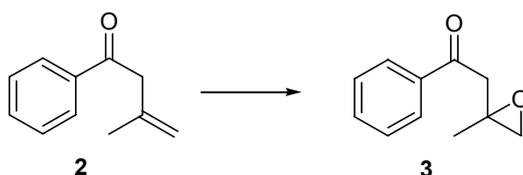
**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 22.7 (CH<sub>3</sub>); 47.6 (CH<sub>2</sub>); 114.8 (CH<sub>2</sub>); 128.3 (2CH); 128.5 (2CH); 133.0 (CH); 136.8 (C); 139.7 (C); 198.0 (C) ppm.

**IR**, ν: 3079; 2940; 1688; 1597; 1449; 1209; 1003; 895; 752 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 160 (M<sup>+</sup>, 81); 105 (100); 77 (37).

**EM alta resolución IE**: exp. 160.0879 (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>); calc. 160.0888

Epoxidación de 1-fenil-3-metil-but-3-en-1-ona **2** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la cetona insaturada **2** (850 mg, 5.31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se añade *m*-CPBA (1.37 g, 7.97 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (901 mg, 8.50 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 5h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> manteniéndose la agitación 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O=7/3 se eluye el compuesto identificado como 1-fenil-2-(2-metil-oxiranil)-etanona, **3** (682 mg, 3.87 mmol, 73%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

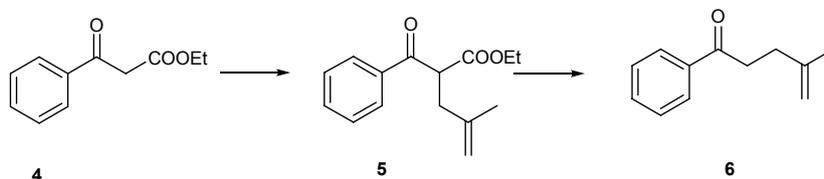
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.46 (3H, s); 2.76 (2H, m); 3.02 (1H, d, J = 16.4 Hz); 3.45 (1H, d, J = 16.4 Hz); 7.47 (2H, m); 7.57 (1H, m); 7.95 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 21.7 (CH<sub>3</sub>); 46.3 (CH<sub>2</sub>); 53.8 (CH<sub>2</sub>); 54.5 (C); 128.2 (2CH); 128.6 (2CH); 133.3 (CH); 136.8 (C); 197.2 (C) ppm.

**IR**, ν: 2928; 1686; 1597; 1449; 1213 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 176 (M<sup>+</sup>, 3); 105 (100); 77 (34).

Obtención de 1-fenil-4-metil-pent-4-en-1-ona **6**



1. Reacción de 3-fenil-3-oxo-propanoato de etilo **4** con 3-bromo-2-metilprop-1-eno

Sobre una disolución de NaH al 60% (10.41 mmol, 416 mg), previamente lavado con pentano, en DMF (10 mL) a 0°C y en atmósfera de argón se añade el cetoéster **4** (2.00 g, 10.41 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añade sobre el anión formado 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (10.4 mmol, 1.0 mL) a 0°C y la mezcla se agita durante 3h dejando que alcance la temperatura ambiente. A continuación se

añade HCl 1M, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos obtenidos se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto **5** (4.8 g), que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

2. Reacción de desetoxicarbonilación de 2-benzoil-4-metil-pent-4-enoato de etilo.

Sobre una disolución del producto bruto obtenido en la reacción anterior (4.80 g) en DMSO (24 mL), se añade H<sub>2</sub>O (4.3 mL) y NaCl (928 mg). La mezcla de reacción se calienta a 180°C durante 30h. Pasado este tiempo se enfría y diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos obtenidos se lavan con HCl 1M, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O=9/1 se eluye un compuesto identificado como 1-fenil-4-metil-pent-4-en-1-ona, **6** (1.20 g, 6.90 mmol).

El rendimiento de estas dos últimas etapas es del 65%.

Las propiedades espectroscópicas del compuesto **6** son:

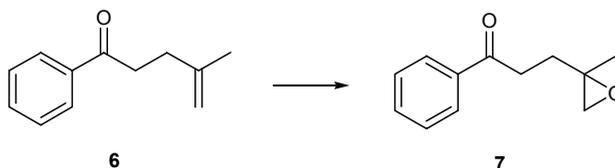
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.79 (3H, s); 2.45 (2H, t, J = 7.8 Hz); 3.11 (2H, m); 4.72 (1H, s); 4.76 (1H, s); 7.49 (3H, m); 7.96 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 22.4 (CH<sub>3</sub>); 31.8 (CH<sub>2</sub>); 36.7 (CH<sub>2</sub>); 110.1 (CH<sub>2</sub>); 127.6 (2CH); 128.4 (2CH); 132.6 (CH); 137.0 (C); 144.4 (C); 199.0 (C) ppm.

**IR**, ν: 2969; 2930; 2359; 1688; 1597; 1449; 1204; 889 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 174.1069 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O), calc. 174.1045.

Epoxidación de 1-fenil-4-metil-pent-4-en-1-ona **6** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la epoxicetona **6** (1.20 g, 6.90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 mL) a 0°C se añade *m*-CPBA (1.19 g, 6.90 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (731 mg, 6.90 mmol). La mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de argón durante 1 hora y media. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O=95/5 (y 0.25 mL de piridina) se eluye el compuesto identificado como 1-fenil-3-(2-metil-oxiranil)-propan-1-ona, **7** (944 mg, 4.97 mmol, 72%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

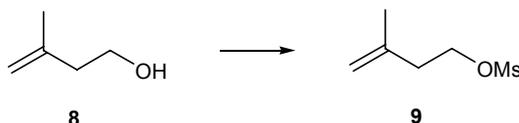
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.35 (3H, s); 2.02 (2H, m); 2.62 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 4.7 Hz, J<sub>2</sub> = 9.6 Hz); 3.02 (2H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7.6 Hz); 7.48 (3H, m); 7.93 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 21.2 (CH<sub>3</sub>); 30.2 (CH<sub>2</sub>); 33.7 (CH<sub>2</sub>); 53.7 (CH<sub>2</sub>); 56.2 (C); 127.9 (2CH); 128.5 (2CH); 133.0 (CH); 149.4 (C); 199.1(C) ppm.

IR,  $\nu$ : 3401; 2932; 1688; 1597; 1449; 1358; 1208; 1076; 692  $\text{cm}^{-1}$ .

EM IE, m/e (intensidad relativa): 190 ( $\text{M}^+$ , 16); 172 (1); 157 (1); 133 (66); 115 (16); 105 (38); 91 (7); 77 (34); 55 (100).

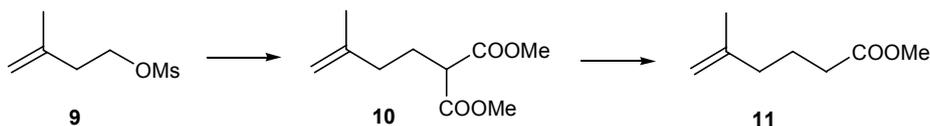
Reacción de 3-metil-but-3-en-1-ol con cloruro de mesilo



Sobre una disolución de 3-metil-but-3-en-1-ol, **8** (12.00 g, 139.53 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 mL), piridina (223.25 mmol, 18.1 mL) y una cantidad catalítica de DMAP a  $0^\circ\text{C}$  se añade CIMs (209.3 mmol, 16.12 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h más. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M,  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux, obteniéndose un compuesto identificado como mesilato de 3-metil-but-3-en-1-ol, **9** (22.88 g, 139.53 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.76 (3H, s); 2.45 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.00 (3H, s); 4.32 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.76 (1H, s); 4.84 (1H, s) ppm.

Obtención de 5-metil-5-hexenoato de metilo 11



1. Reacción de mesilato de 3-metil-but-3-en-1-ol con malonato de dimetilo.

Sobre una disolución de NaH al 60% (204.88 mmol, 8.20 g), previamente lavado con pentano, en THF (300 mL), a  $0^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, se añade malonato de dimetilo (219.51 mmol, 5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2h. Transcurrido este tiempo se añade sobre el anión formado una disolución de **9** (24 g, 146.34 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 28h. Transcurrido este tiempo se enfría y se añade HCl 1M, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos obtenidos se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto, **10**, (16.8 g) que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción

2. Desetoxicarbonilación del diéster **10**.

Sobre una disolución de **10** y malonato de dimetilo (16.8 g) en DMSO (84 mL) se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (168 mmol, 3.0 mL) y NaCl (168 mmol, 9.83 g). La mezcla se calienta a  $180^\circ\text{C}$  durante 5h. Pasado este tiempo se enfría y se diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase orgánica se lava con HCl 1M, disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter=9/1 se eluye el compuesto identificado como 5-metil-5-hexenoato de metilo, **11** (8.30 g, 58.45 mmol).

El rendimiento de las dos últimas etapas es de 69%.

Las propiedades espectroscópicas de **11** son:

**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.68 (3H, s); 1.74 (2H, m); 2.20-2.40 (4H, m); 3.64 (3H, s); 4.65 (1H, s); 4.70 (1H, s) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 142 (M<sup>+</sup>, 9); 127 (2); 111 (22); 95 (6); 74 (84); 55 (100).

**IR**, ν: 3082; 2952; 2853; 1749; 1450 cm<sup>-1</sup>.

Hidrólisis de 5-metil-5-hexenoato de metilo **11**



Sobre una disolución del éster insaturado **11** (1.00 g, 7.04 mmol) en MeOH (20 mL) se añade una disolución acuosa de NaOH 5M (12.7 mmol, 2.6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12h. A continuación se evapora el MeOH calentando a presión reducida. Sobre el residuo sólido se añaden éter y HCl 1 N. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran obteniéndose un compuesto identificado como ácido 5-metil-hex-5-enoico, **12** (760 mg, 5.94 mmol, 84%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

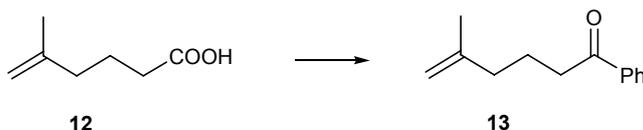
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.71 (3H, s); 1.78 (2H, m); 2.06 (2H, dd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 7.4 Hz); 2.34 (2H, dd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 7.4 Hz); 4.69 (1H, s); 4.73 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 22.1 (CH<sub>3</sub>); 22.4 (CH<sub>2</sub>); 33.4 (CH<sub>2</sub>); 36.8 (CH<sub>2</sub>); 110.7 (CH<sub>2</sub>); 144.5 (C); 180.2 (C) ppm

**IR**, ν: 2940; 1709; 1414; 1238; 891 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 162 (M<sup>+</sup>, 3); 107(100); 79(30).

Reacción de ácido 5-metil-hex-5-enoico **12** con fenil litio



Sobre una disolución del ácido insaturado **12** (710 mg, 5.55 mmol) en Et<sub>2</sub>O (6 mL) bajo atmósfera de argón, a 0°C, se añade una disolución 1.9 M de PhLi en *n*-butileter (5.8 mL, 11.1 mmol). La mezcla se agita a esa temperatura durante 40 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se mantiene la agitación 5min. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto identificado como 1-fenil-5-metil-hex-5-en-1-ona, **13** (700 mg, 3.72 mmol, 67%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.73 (3H, s); 2.90 (2H, m); 2.12 (2H, m); 2.96 (2H, dd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 7.3 Hz); 4.71 (1H, s); 4.74 (1H, s); 7.50 (3H, m); 7.95 (2H, m) ppm.

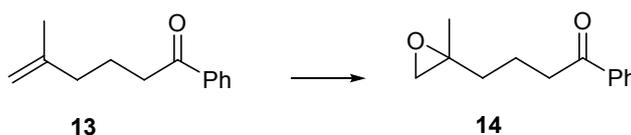
**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 21.7 (CH<sub>2</sub>); 22.0 (CH<sub>3</sub>); 37.0 (CH<sub>2</sub>); 37.6 (CH<sub>2</sub>); 110.4 (CH<sub>2</sub>); 127.8 (2CH); 128.3 (2CH); 132.6 (CH); 137.1 (C) 144.7 (C); 199.6 (C) ppm.

**IR**, ν: 3071; 2936; 1688; 1599; 1449; 1366; 1277; 889 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 188 (M<sup>+</sup>, 16); 120 (79); 105 (100); 91 (6); 77 (62).

**EM alta resolución IE**: exp. 188.1198 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O), calc. 188.1201.

Epoxidación de 1-fenil-5-metil-hex-5-en-1-ona **13** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de cetona insaturada **13**, (450 mg, 2.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) se añade *m*-CPBA (413 mg, 2.39 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (279 mg, 2.63 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 hora y media. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

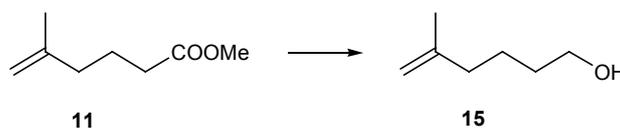
Con una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O=7/3 (y 0.25 mL de piridina) se eluye el compuesto identificado como 1-fenil-4-(2-metil-oxiranil)-butan-1-ona, **14** (395 mg, 1.94 mmol, 81%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.32 (3H, s); 1.75 (4H, m); 2.60 (2H, m); 3.00 (2H, m); 7.95 (5H, m) ppm.

**IR**, ν: 2932; 1688; 1597; 1449; 1227; 1204 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución IE**: exp. 204.1153 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>), calc. 204.1150.

Reducción de 5-metil-5-hexenoato de metilo **11** con LiAlH<sub>4</sub>



Sobre una disolución del éster insaturado **11** (1.50 g, 10.56 mmol) en éter (18.7 mL) a 0°C se añade lentamente LiAlH<sub>4</sub> (801 mg, 21.12 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 2h. A continuación se adiciona lentamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O manteniendo la agitación durante 30min. Seguidamente el sólido se filtra y el disolvente del filtrado se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un compuesto identificado como 5-metil-hex-5-en-1-ol, **15** (1.25 g, 10.96 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

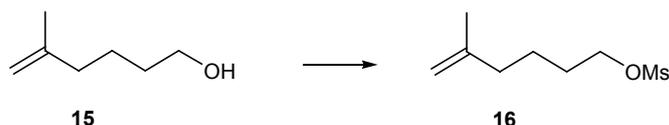
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.40-1.50 (4H, m); 1.66 (3H, s); 2.00 (2H, t, J = 7.3 Hz); 3.60 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.64 (1H, s); 4.67 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>, δ: 22.1 (CH<sub>3</sub>); 23.6 (CH<sub>2</sub>); 32.1 (CH<sub>2</sub>); 37.4 (CH<sub>2</sub>); 62.3 (CH<sub>2</sub>); 109.7 (CH<sub>2</sub>); 145.5 (C) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 114 ( $M^+$ , 2); 96 (78); 81 (100); 67 (88); 56 (97).

**IR**,  $\nu$ : 3352; 2936; 2864; 1665; 1449; 1375; 1069; 885  $\text{cm}^{-1}$ .

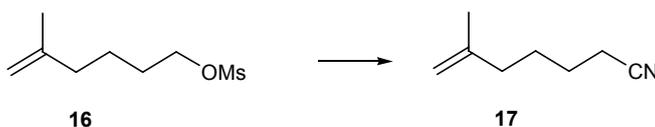
Reacción del 5-metil-hex-5-en-1-ol **15** con cloruro de mesilo



Sobre una disolución del alcohol insaturado **15** (1.25 g, 11.00 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL), piridina (6.5 mL) y una cantidad catalítica de DMAP a  $0^\circ\text{C}$  se añade CIMs (22.29 mmol, 1.73 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2 M,  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como mesilato de 5-metil-hex-5-en-1-ol, **16** (1.97 g, 10.27 mmol, 94%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.5-1.9 (4H, m); 1.70 (3H, s); 2.05 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz); 3.00 (3H, s); 4.23 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz); 4.67 (1H, s); 4.72 (1H, s) ppm.

Reacción del mesilato de 5-metil-hex-5-en-1-ol **16** con NaCN



Sobre una disolución del mesilato insaturado **16** (1.97 g, 10.27 mmol) en DMF (14 ml) se añade NaCN (1.01 g, 20.54 mmol). La mezcla se calienta bajo atmósfera de argón a  $60^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se añade agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, disolución saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como 6-metil-hept-6-enonitrilo, **17**, (1.25 g, 10.20 mmol, 99%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

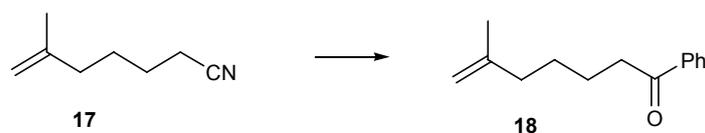
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.50-1.70 (4H, m); 1.70 (3H, s); 2.04 (2H, dd,  $J_1 = J_2 = 6.3$  Hz); 2.34 (2H, m); 4.67 (1H, s); 4.72 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 16.6 ( $\text{CH}_2$ ); 21.8 ( $\text{CH}_3$ ); 24.6 ( $\text{CH}_2$ ); 26.1 ( $\text{CH}_2$ ); 36.4 ( $\text{CH}_2$ ); 110.2 ( $\text{CH}_2$ ); 119.3 (C); 144.3 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3075; 2938; 2868; 2247; 1649; 1454; 1375; 1177; 889  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 123 ( $M^+$ , 12); 107 (20); 95 (81); 81 (88); 69 (96); 55 (100).

Adición de fenil litio sobre 6-metil-hept-6-enonitrilo **17**



Sobre una disolución del nitrilo insaturado **17** (1.38 g, 11.20 mmol) en Et<sub>2</sub>O (11.3 mL) bajo atmósfera de argón, a 0°C, se añade una disolución 1.9 M de PhLi en *n*-butiléter (10.73 mL, 20.4 mmol). La mezcla se agita durante 1h. A continuación se añade una disolución 1 M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se mantiene la agitación 1h. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto identificado como 1-fenil-6-metil-hept-6-en-1-ona, **18** (1.3 g, 6.43 mmol, 63%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

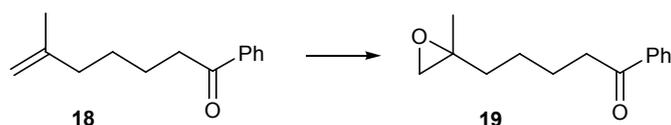
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.50 (2H, m); 1.73 (3H, s); 1.75 (2H, m); 2.07 (2H, m); 2.98(2H, m); 4.69 (1H, s); 4.71 (1H, s); 7.59 (3H, m); 7.95 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 22.3 (CH<sub>3</sub>); 23.9 (CH<sub>2</sub>); 27.2 (CH<sub>2</sub>); 37.5 (CH<sub>2</sub>); 38.4 (CH<sub>2</sub>); 110.0 (CH<sub>2</sub>); 128.0 (2CH); 128.5 (2CH); 132.8 (CH); 137.1 (C), 145.5 (C); 200.3 (C) ppm.

**IR**, ν: 3069; 2934; 1686; 1449; 1221 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 202.1335 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O), calc. 202.1358

Epoxidación de 1-fenil-6-metil-hept-6-en-1-ona **18** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de fenilcetona **18** (1.00 g, 4.95 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL) se añade *m*-CPBA (853 mg, 4.95 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577 mg, 5.44 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O=1/1 se eluye un compuesto identificado como 1-fenil-5-(2-metil-oxiranil)-pentan-1-ona, **19** (1.09 g, 4.99 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.30 (3H, s); 1.4-1.8 (6H, m); 2.57 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 4.9 Hz; J<sub>2</sub> = 9.9 Hz); 2.97 (2H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7.1 Hz); 7.47 (3H, m); 7.94 (2H, m) ppm.

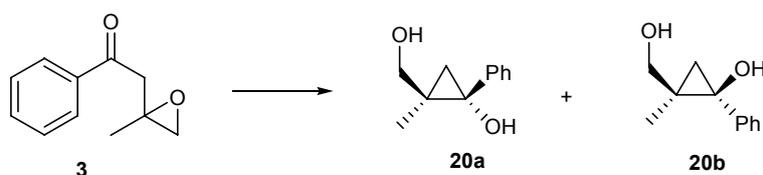
**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 20.8 (CH<sub>3</sub>); 24.0 (CH<sub>2</sub>); 24.6 (CH<sub>2</sub>); 36.3 (CH<sub>2</sub>); 38.0 (CH<sub>2</sub>); 53.3 (CH<sub>2</sub>); 56.3 (C); 127.7 (2CH); 128.3 (2CH); 132.6 (CH); 136.9 (CH); 199.5 (C) ppm.

**IR**, ν: 2940; 1688; 1597; 1449; 1371; 1221 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 218 (M<sup>+</sup>, 1); 188 (8); 161 (10); 120 (50); 105 (100); 77 (66); 67 (7).

**EM alta resolución IE**: exp. 218.1289 (M<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>), calc. 218.1307.

Reacción de 1-fenil-2-(2-metil-oxiranil)-etanona **3** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de la epoxicetona **3** (793 mg, 4.50 mmol) en THF (51 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (11.25 mmol) en THF (17 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 1h. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante una hora más. Las sales de titanio se eliminan filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Ambas fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux calentando suavemente, obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla pentano/ ${}^t\text{BuOCH}_3=6/4$  se eluye el compuesto identificado como (1SR, 2SR)-1-fenil-2-hidroxi-metil-2-metil-ciclopropanol, **20a**, (416 mg, 2.34 mmol, 52%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  ${}^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.76 (1H, d, J = 6.0 Hz); 1.20 (1H, d, J = 6.0 Hz); 1.43 (3H, s); 3.01 (1H, d, J = 11.8 Hz); 3.17 (1H, d, J = 11.8 Hz); 7.28-7.38 (5H, m) ppm.

**RMN  ${}^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.1 ( $\text{CH}_3$ ); 21.6 ( $\text{CH}_2$ ); 29.7 (C); 64.2 (C); 67.6 ( $\text{CH}_2$ ); 127.0 (CH); 127.7 (2CH); 128.5 (2CH); 140.6 (C) ppm.

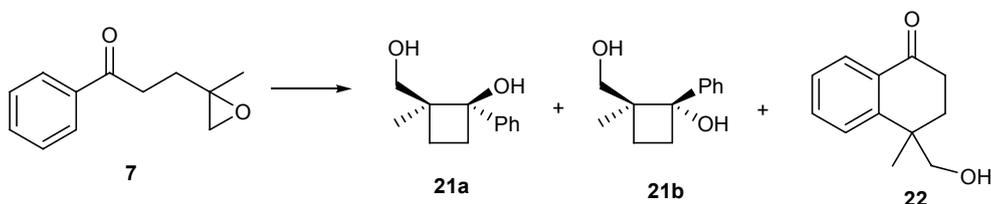
**IR**,  $\nu$ : 3403; 2930; 1717; 1451; 1273; 1026; 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 162 ( $\text{M}^+$ , 5); 147 (7); 120 (18); 105 (100); 91(6); 77 (46).

Con una mezcla pentano/ ${}^t\text{BuOCH}_3=1/1$  se eluye el compuesto identificado como (1RS, 2SR)-1-fenil-2-hidroxi-metil-2-metil-ciclopropanol, **20b** (208 mg, 1.17 mmol, 26%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  ${}^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.81 (3H, s); 1.05 (2H, s); 3.83 (1H, d, J = 11.7 Hz); 3.94 (1H, d, J = 11.7 Hz); 7.40 (5H, m) ppm.

Reacción de 1-fenil-3-(2-metil-oxiranil)-propan-1-ona **7** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución del cetoepóxido **7** (453 mg, 2.38 mmol) en THF (32 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (5.24 mmol) en THF (23 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 1h. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante 1h. Las sales

de titanio se eliminan filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/AcOEt=7/3 se eluye el compuesto identificado como (1SR, 2SR)-1-fenil-2-hidroxitil-2-metil-ciclobutanol, **21a** (87 mg, 0.45 mmol, 19%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.62 (3H, s); 1.49 (1H, m); 2.08 (1H, m); 2.25 (1H, m); 2.78 (1H, m); 3.71 (1H, d, J = 11.3 Hz); 3.91 (1H, d, J = 11.3 Hz); 7.37 (3H, m); 7.45 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 21.4 (CH<sub>3</sub>); 23.7 (CH<sub>2</sub>); 31.2 (CH<sub>2</sub>); 47.8 (C); 69.0 (CH<sub>2</sub>); 81.7 (C); 125.8 (2CH); 127.2 (CH); 128.2 (2CH); 143.6 (C) ppm.

**IR**, ν: 3401; 2934; 2881; 1678; 1449; 1217; 1044 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 192 (M<sup>+</sup>, 2); 189 (8); 175 (100); 169 (8); 161 (20).

Con una mezcla hexano/AcOEt=7/3 se eluye la mezcla del compuestos **21b** identificado como (1RS, 2SR)-1-fenil 2-hidroxitil-2-metil-ciclobutanol y la cetona **22** identificada como 4-hidroxitil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol, (152 mg, 0.78 mmol, 33%) en una proporción 6/4, respectivamente.

Las propiedades espectroscópicas para el compuesto **21b** deducidas del compuesto de la mezcla son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.37 (3H, s); 1.73 (1H, m); 1.82 (1H, m); 2.13 (1H, m); 2.77 (1H, m); 3.12 (1H, d, J = 11.0 Hz); 3.17 (1H, d, J = 11.0 Hz); 7.37 (3H, m); 7.55 (2H, m) ppm

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 18.0 (CH<sub>3</sub>); 24.6 (CH<sub>2</sub>); 30.7 (CH<sub>2</sub>); 49.0 (C); 68.3 (CH<sub>2</sub>); 78.9 (C); 125.6 (2CH); 128.0 (CH); 128.5 (2CH); 143.1 (C) ppm.

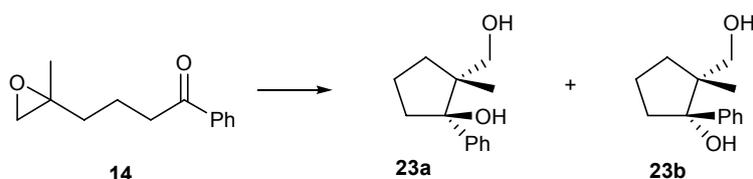
Las propiedades espectroscópicas para el compuesto, **22**, identificado como 4-hidroxitil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ona, deducidas del compuesto de la mezcla son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.34 (3H, s); 1.95 (1H, m); 2.31 (1H, m); 2.71 (1H, m); 3.64 (1H, d, J = 11.1 Hz); 3.85 (1H, d, J = 11.1 Hz); 7.3-7.5 (3H, m); 8.04 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 24.5 (CH<sub>3</sub>); 31.8 (CH<sub>2</sub>); 34.6 (CH<sub>2</sub>); 39.1 (C); 70.2 (CH<sub>2</sub>); 126.2 (CH); 126.9 (CH); 127.6 (CH); 132.5 (C); 133.8 (CH); 147.9 (C); 198.1 (C) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 174 (M<sup>+</sup>-18, 1); 160 (86); 145 (17); 131 (100); 115 (36); 103 (9); 91 (60); 77 (25); 51 (27).

Reacción de 1-fenil-4-(2-metil-oxiranil)-butan-1-ona **14** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de la epoxicetona **14** (395 mg, 1.94 mmol) en THF (22 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (4.84 mmol) en THF (7.3 mL). La adición se

realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante veinte minutos. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Ambas fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =7/3 se eluye un compuesto identificado como (1SR, 2SR)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopentanol, **23a** (163 mg, 0.79 mmol, 41%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.12 (3H, s); 1.6-2.7 (6H, m); 3.03 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz); 3.11 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz); 7.2-7.5 (5H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.0 ( $\text{CH}_3$ ); 19.9 ( $\text{CH}_2$ ); 34.1 ( $\text{CH}_2$ ); 38.7 ( $\text{CH}_2$ ); 51.0 (C); 68.8 ( $\text{CH}_2$ ); 84.6 (C); 126.0 (CH); 126.0 (CH); 127.2 (CH); 128.1 (2CH); 143.7 (C) ppm.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =7/3 se eluye un compuesto identificado como (1RS, 2SR)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopentanol, **23b** (180 mg, 0.87 mmol, 45%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.47 (3H, s); 1.4-2.6 (6H, m); 3.32 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz); 3.65 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz); 7.2-7.5 (5H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 19.4 ( $\text{CH}_2$ ); 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 32.6 ( $\text{CH}_2$ ); 38.2 ( $\text{CH}_2$ ); 48.8 (C); 66.8 ( $\text{CH}_2$ ); 88.6 (C); 126.8 (CH); 127.8 (CH); 128.0 (CH); 128.1 (CH); 128.6 (CH); 146.9 (C) ppm.

Reacción de 1-fenil-5-(2-metil-oxiranil)-pentan-1-ona **19** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de la epoxicetona **19** (500 mg, 2.29 mmol) en THF (26 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (5.72 mmol) en THF (8.6 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  manteniéndose la agitación durante cincuenta minutos más. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$ =4/6 se eluye un compuesto identificado como 1-fenil-6-hidroximetil-hept-6-en-1-ona, **24** (278 mg, 1.26 mmol, 55%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

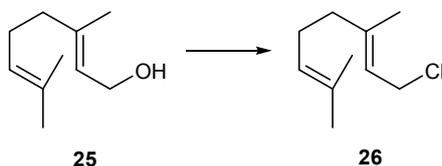
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz); 1.0-1.8 (7H, m); 2.91 (2H, dd,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz); 3.39 (2H, m); 7.45 (3H, m); 7.98 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 16.5 ( $\text{CH}_3$ ); 24.5 ( $\text{CH}_2$ ); 26.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.8 ( $\text{CH}_2$ ); 35.4 (CH); 38.3 ( $\text{CH}_2$ ); 67.7 ( $\text{CH}_2$ ); 127.8 (2CH); 128.4 (2CH); 132.7 (CH); 136.9 (C); 200.4 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 3426; 2932; 1682; 1449; 910; 733  $\text{cm}^{-1}$ .

EM alta resolución IE: exp. 220.1438 ( $M^+$ ,  $C_{14}H_{20}O_2$ ), calc. 220.1463.

Reacción de geraniol con  $\text{CCl}_4$



Sobre una disolución del alcohol **25** (3.70 g, 23.90 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (24 mL) se añade  $\text{Ph}_3\text{P}$  (8.82 g, 33.74 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 8h a 70 °C. Transcurrido este tiempo se deja alcanzar la temperatura ambiente y el disolvente se evapora. Sobre el residuo obtenido se añade pentano, y el óxido de trifenilfosfina precipita, eliminándose mediante filtración. La fase orgánica filtrada se evapora a vacío obteniéndose un producto identificado como 1-cloro-3,7-dimetil-octa-2,6-dieno **26**, (4.1 g, 23.69 mmol, 99%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

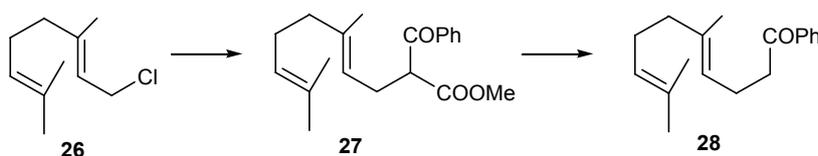
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.61 (3H, s); 1.69 (3H, s); 1.77 (3H, s); 2.14 (4H, m); 4.07 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz); 5.12 (1H, s); 5.44 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); 23.4 ( $\text{CH}_3$ ); 25.6 ( $\text{CH}_3$ ); 26.4 ( $\text{CH}_2$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2$ ); 40.9 ( $\text{CH}_2$ ); 121.1 ( $\text{CH}$ ); 123.4 ( $\text{CH}$ ); 132.3 (C); 142.7 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2971; 2930; 2861; 1663; 1449; 1377; 1252; 1119; 910; 837; 735  $\text{cm}^{-1}$ .

EM IE, m/e (intensidad relativa): 172 ( $M^+$ , 1); 136 (10); 81 (9); 69 (100).

Obtención de 5,9-dimetil-1-fenil-deca-4,8-dien-1-ona **28**



1. Reacción de 1-cloro-3,7-dimetil-octa-2,6-dieno **26** con benzoil acetato de etilo.

Sobre una disolución de NaH al 60% (5.81 mmol, 232 mg), previamente lavado con pentano, en DMF (11.7 mL) a 0°C y en atmósfera de argón se añade benzoil acetato de etilo (11.62 mmol, 2.24 g). La mezcla de reacción se agita durante 2h. Transcurrido este tiempo se añade sobre el anión formado una disolución de **26** (1.00 g, 5.81 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16h. Transcurrido este tiempo se enfría y se añade HCl 1 M, las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos obtenidos se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto, **27** (2.64 g), que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

2. Desetoxicarbonilación del éster **27**.

Sobre una disolución del producto obtenido en la reacción anterior (2.64 g) en DMSO (9 mL), se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (17.86 mmol, 0.3 mL) y NaCl (17.86 mmol, 1.00 g). La mezcla se calienta a 180°C durante 5h. Pasado este tiempo se enfría y se diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase orgánica se lava con HCl 1 M, disolución

saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano/éter=8/2 se eluye el compuesto identificado como *5,9-dimetil-1fenil-deca-4,8-dien-1-ona*, **28** (1.10 g, 4.04 mmol).

El rendimiento de las dos últimas etapas es 69%.

Las propiedades espectroscópicas de **28** son:

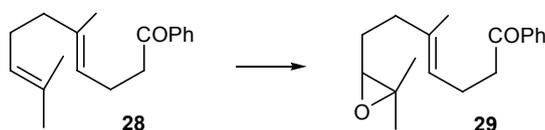
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.59 (3H, s); 1.66 (3H, s); 1.69 (3H, s); 1.98 (2H, m); 2.05 (2H, m); 2.43 (2H, m); 2.99 (2H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 5.1 Hz); 5.07 (1H, s ancho); 5.18 (1H, s ancho); 7.46 (2H, m); 7.53 (1H, m); 7.95 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (CH<sub>3</sub>); 17.6 (CH<sub>3</sub>); 22.9 (CH<sub>2</sub>); 25.6 (CH<sub>3</sub>); 26.6 (CH<sub>2</sub>); 38.7 (CH<sub>2</sub>); 39.7 (CH<sub>2</sub>); 122.7 (CH); 124.2 (CH); 128.0 (2CH); 128.5 (2CH); 131.3 (C); 132.8 (CH); 136.3 (C); 137.1 (C); 200.0 (C) ppm.

**IR**, ν: 2920; 1688; 1597; 1449; 1354; 1269; 1202 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 256.1805 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O), calc. 256.1827.

Epoxidación de *5,9-dimetil-1fenil-deca-4,8-dien-1-ona* **28** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de fenilcetona **28** (2.09 g, 7.70 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (124 mL) se añade *m*-CPBA (1.32 g, 7.70 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (648 mg, 7.70 mmol). La mezcla se agita a -40°C bajo atmósfera de argón durante 2h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O=1/1 se eluye un compuesto identificado como *7-(3,3-dimetil-oxiranil)-1-fenil-5-metil-hept-4-en-1-ona* **29** (1.33 g, 4.67 mmol, 61%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

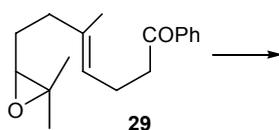
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.23 (3H, s); 1.27 (3H, s); 1.64 (3H, s); 2,11 (3H, m); 2,44 (2H, m); 2.67 (1H, m); 2.99 (2H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7.2 Hz); 5.22 (1H, t, J = 1.2 Hz); 7.43 (2H, m); 7.51 (1H, m); 7.93 (2H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (CH<sub>3</sub>); 18.7 (CH<sub>3</sub>); 22.8 (CH<sub>2</sub>); 24.8 (CH<sub>3</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>); 36.2 (CH<sub>2</sub>); 38.5 (CH<sub>2</sub>); 58.2 (C); 64.0 (CH); 123.4 (CH); 128.0 (2CH); 128.5 (2CH); 132.8 (CH); 135.4 (C); 137.0 (C); 199.8 (C) ppm.

**IR**, ν: 2965; 1686; 1597; 1449; 1379; 1217 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 272.1753 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>), calc. 272.1776.

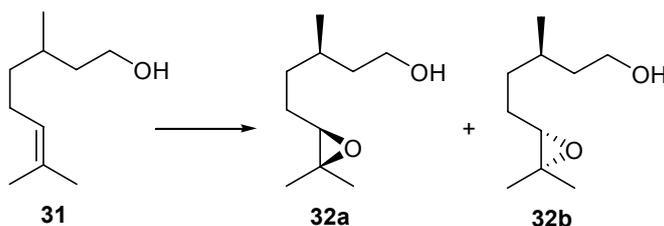
Reacción de *7-(3,3-dimetil-oxiranil)-1-fenil-5-metil-hept-4-en-1-ona*, **29** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de la epoxicetona **29** (1.33 g, 4.67 mmol) en THF (53 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (11.7 mmol) en THF (17.5 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 1 hora. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> manteniéndose la agitación durante cincuenta minutos más. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter 8/2 se eluye el compuesto identificado como *5,9-dimetil-1-fenil-deca-4,8-dien-1-ona* **28**, (0.89 g, 3.47 mmol, 71%), cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas

Epoxidación de citronelol con *m*-CPBA



Sobre una disolución del citronelol **31** (1.0 g, 6.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38 mL) se añade *m*-CPBA (1.45 g, 8.33 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (700 mg, 8.33 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4 horas y media. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se evapora el disolvente usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose la mezcla de epoxialcoholes identificada como 5-(3,3-dimetil-oxiranil)-3-metil-pentan-1-ol, **32a/32b** (982 mg, 5.71 mmol, 89%), en una proporción 7/3, cuyas propiedades espectroscópicas son:

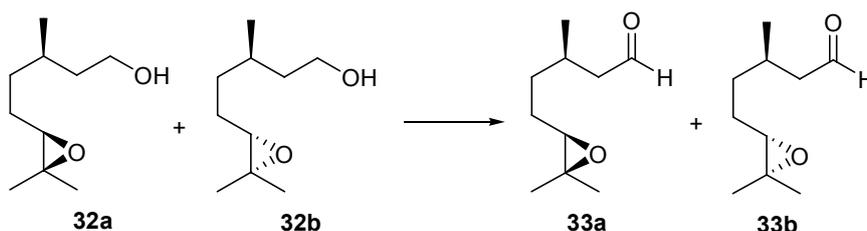
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz); 1.26 (3H, s); 1.30 (3H, s); 1.35-1.70 (7H, m); 2.70 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz); 3.68 (2H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 18.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 19.6 ( $\text{CH}_3$ ); 24.8 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.2 ( $\text{CH}_2$ ); 26.5 ( $\text{CH}_2$ ); 29.2 ( $\text{CH}$ ); 29.4 ( $\text{CH}$ ); 33.4 ( $\text{CH}_2$ ); 33.7 ( $\text{CH}_2$ ); 39.6 ( $\text{CH}_2$ ); 39.8 ( $\text{CH}_2$ ); 59.0 (C); 59.1 (C); 61.0 (2 $\text{CH}_2$ ); 64.5 (2CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3432; 2959; 2874; 1460; 1379; 1250; 1119; 1059; 870  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 172.1429 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ), calc. 172.1463.

Oxidación de la mezcla de epoxialcoholes **32a/32b** con PCC



Sobre una suspensión de PCC (868 mg, 4.03 mmol) y  $\text{SiO}_2$  (868 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37 mL) se gotea una disolución de los epoxialcoholes **32a/32b** (462 mg, 2.69 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.4 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 90 minutos y a continuación se filtra sobre celita utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose una mezcla de epoxialdehídos identificada como 5-(3,3-dimetil-oxiranil)-3-metil-pentanal, **33a/33b**, (319 mg, 1.88 mmol, 70%), en una proporción 7/3, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**IR**,  $\nu$ : 3435; 2961; 2928; 1726; 1458; 1379; 1252; 1119; 870  $\text{cm}^{-1}$ .

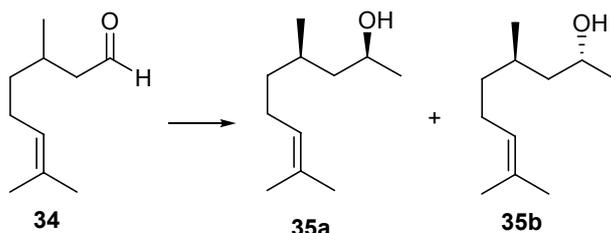
**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 155 ( $\text{M}^+ - 15$ , 1); 127 (1); 112 (1); 97 (22); 85 (17); 69 (24); 59 (100).

Los datos de RMN del compuesto mayoritario **33a**, deducidos de los espectros de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz); 1.24 (3H, s); 1.27 (3H, s); 1.3-1.6 (5H, m); 2.1-2.5 (2H, m); 2.66 (2H, dd,  $J_1=J_2= 6.0$  Hz); 9.73 (1H, s ancho) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); 22.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8 ( $\text{CH}_3$ ); 29.4 ( $\text{CH}_2$ ); 33.0 ( $\text{CH}$ ); 36.3 ( $\text{CH}_2$ ); 44.3 ( $\text{CH}_2$ ); 61.4 ( $\text{C}$ ); 67.3( $\text{CH}$ ); 205.3 ( $\text{C}$ ) ppm.

Reacción de citronelal con MeLi



Sobre una disolución de citronelal **34** (960 mg, 6.23 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (6.2 mL), bajo atmósfera de argón, a  $0^\circ\text{C}$ , se añade una disolución 1M de MeLi en cumeno (6.3 mL, 6.3 mmol). La mezcla se agita durante 7h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose una mezcla de alcoholes identificada como 4,8-dimetil-non-7-en-2-ol, **35a/35b**, (680 mg, 4.36 mmol, 70%), en una proporción 6/4.

Las propiedades espectroscópicas de la mezcla **35a/35b** son:

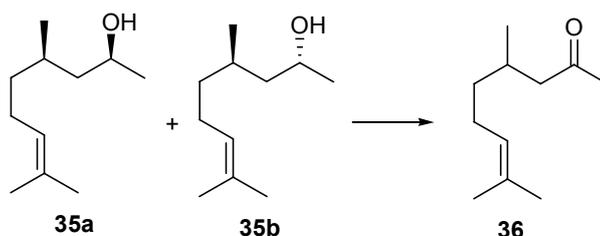
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz); 1.1-1.5 (5H, m); 1.58 (3H, s); 1.66 (3H, s); 1.97 (2H, m); 3.87 (1H, m); 5.07 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.5 (2 $\text{CH}_3$ ); 19.2 ( $\text{CH}_3$ ); 19.9 ( $\text{CH}_3$ ); 23.6 ( $\text{CH}_3$ ); 24.2 ( $\text{CH}_3$ ); 25.3 (2 $\text{CH}_2$ ); 25.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 29.4 ( $\text{CH}$ ); 29.6 ( $\text{CH}$ ); 37.0 ( $\text{CH}_2$ ); 37.6 ( $\text{CH}_2$ ); 46.7 ( $\text{CH}_2$ ); 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); 65.7 ( $\text{CH}$ ); 66.1 ( $\text{CH}$ ); 124.7 (2 $\text{CH}$ ); 131.1 (2 $\text{C}$ ) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3552; 2938; 1649; 1452; 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 170.1648 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$ ), calc. 170.1671.

Oxidación de los alcoholes **35a/35b** con PCC.



Sobre una suspensión de PCC (2.01 g, 9.34 mmol) y  $\text{SiO}_2$  (2.01 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) se gotea una disolución de los alcoholes **35a/35b** (6.80 mg, 4.36 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL). La mezcla se agita a temperatura

ambiente bajo atmósfera de argón durante 2h y a continuación se percola sobre sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un compuesto que se identifica como *4,8-dimetil-non-7-en-2-ona* **36**, (537 mg, 3.49 mmol, 80%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

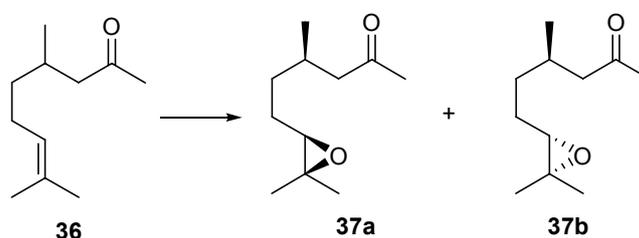
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J = 4.9$  Hz); 1.1-1.4 (3H, m); 1.59 (3H, s); 1.67 (3H, s); 1.99 (2H, m); 2.11 (3H, s); 2.22 (1H, m); 2.40 (1H, m); 5.07 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); 19.6 ( $\text{CH}_3$ ); 25.4 ( $\text{CH}_2$ ); 25.6 ( $\text{CH}_3$ ); 28.8 ( $\text{CH}$ ); 30.3 ( $\text{CH}_3$ ); 36.9 ( $\text{CH}_2$ ); 51.1 ( $\text{CH}_2$ ); 124.2 ( $\text{CH}$ ); 131.4 (C); 208.9 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3445; 2965; 1713; 1460; 1377; 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 168.1593 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ ), calc. 168.1514.

Epoxidación de la metil cetona **36** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la metil cetona **36** (537 mg, 3.49 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se añade *m*-CPBA (872 mg, 5.07 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (872 mg, 5.07 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y evaporan usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose una mezcla de epóxidos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =6/4 se eluye una mezcla de *6-(3,3-dimetil-oxiranil-4-metil-hexan-2-ona* **37a/37b** (494 mg, 1.90 mmol, 82%), en una proporción 8/2, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**IR**,  $\nu$ : 2961; 1715; 1458; 1379; 1250; 1163; 1121; 866  $\text{cm}^{-1}$ .

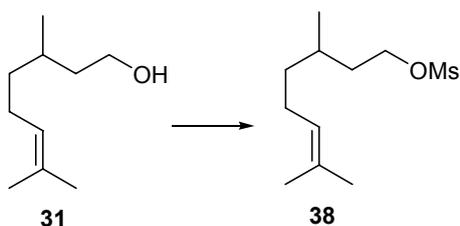
**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 184 ( $\text{M}^+$ -18,1); 141 (6); 126 (11); 113 (3); 95 (100); 86 (14); 71 (47); 55 (19).

Las propiedades espectroscópicas de RMN, del compuesto mayoritario deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz); 1.21 (3H, s); 1.25 (3H, s); 1.3-1.5 (5H, m); 2.08 (3H, s); 2.1-2.5 (2H, m); 2.65 (1H, t, 5.2 Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 16.4 ( $\text{CH}_3$ ); 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 24.5 ( $\text{CH}_3$ ); 26.1 ( $\text{CH}_2$ ); 28.7 ( $\text{CH}$ ); 30.0 ( $\text{CH}_3$ ); 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 50.7 ( $\text{CH}_2$ ); 57.8 (C); 63.9 (CH); 207.8 (C) ppm.

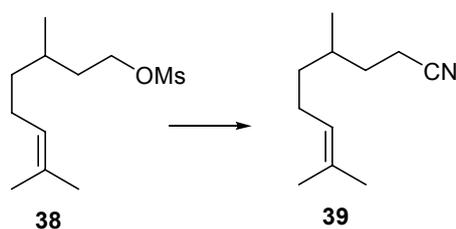
Reacción de citronelol con CIMs



Sobre una disolución de citronelol **31** (5.00 g, 32.05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18.4 mL), piridina (3.1 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a  $0^\circ\text{C}$ , se añade CIMs (38.46 mmol, 3 mL). La reacción se mantiene a  $0^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón durante 2h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M,  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux, obteniéndose un compuesto identificado como *mesilato de 3,7-dimetil-oct-6-en-1-ol* **38** (7.17 g, 30.63 mmol, 95.6%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz); 1.60 (3H, s); 1.67 (3H, s); 3.00 (3H, s); 4.29 (2H, t,  $J = 10.3$  Hz); 5.09 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz) ppm.

Obtención de 4,8-dimetil-non-7-en-nitrilo **39**



Sobre una disolución de mesilato **38** (3.50 g, 14.96 mmol) en DMSO (21.4 ml) se añade NaCN (1.46 g, 29.92 mmol). La mezcla se calienta bajo atmósfera de argón a  $60^\circ\text{C}$  durante 2h. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se añade agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =9/1 se eluye el compuesto identificado como *4,8-dimetil-non-7-en-nitrilo* **39** (1.56 g, 9.45 mmol, 63%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

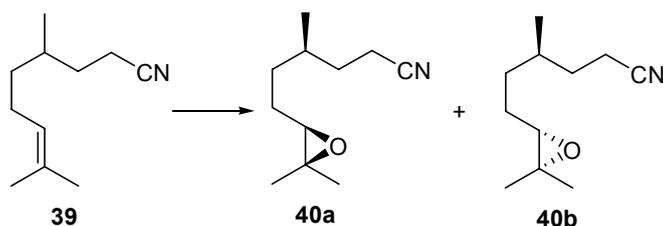
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz); 1.1-1.6 (5H, m); 1.58 (3H, s); 1.68 (3H, s); 2.00 (2H, m); 2.33 (2H, m); 5.07 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.8 ( $\text{CH}_2$ ); 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); 18.7 ( $\text{CH}_3$ ); 25.2 ( $\text{CH}_2$ ); 25.6 ( $\text{CH}_3$ ); 31.6 (CH); 32.2 ( $\text{CH}_2$ ); 36.3 ( $\text{CH}_2$ ); 119.9 (C); 124.1 (CH); 131.7 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2961; 2872; 2247; 1458; 1381  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 165 ( $\text{M}^+$ , 2); 153 (10); 138 (45); 123 (33); 109 (20); 95 (40); 81 (55); 69 (100); 55 (34)

Epoxidación del nitrilo insaturado **38** con *m*-CPBA



Sobre una disolución del nitrilo **39** (400 mg, 2.42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18.5 mL) se añade *m*-CPBA (542 mg, 3.15 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (264 mg, 3.15 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 horas y media. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =8/2 se eluye una mezcla identificada como 6-(3,3-dimetil-oxiranil)-4-metilhexanonitrilo **40a/40b** (319 mg, 1.76 mmol, 72.7%) en una proporción 75/25, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**IR**,  $\nu$ , mezcla: 2961; 2245; 1458; 1379; 1250; 1121; 870  $\text{cm}^{-1}$ .

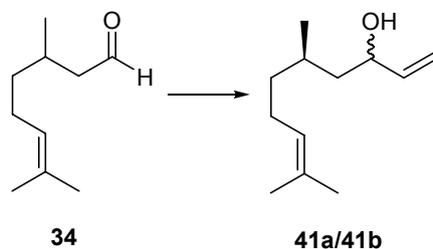
**EM IE** (mezcla), m/e (intensidad relativa): 166 ( $\text{M}^+$ -15, 3); 152 (5); 138 (1); 125 (5); 108 (3); 95 (13); 85 (44); 69 (19); 59 (100).

Las propiedades espectroscópicas de RMN del compuesto mayoritario, **40a**, deducidas de los espectros de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J = 5.8$  Hz); 1.30 (3H, s); 1.36 (3H, s); 1.4-1.8 (7H, m); 2.36 (2H, m); 2.69 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.3 ( $\text{CH}_2$ ); 18.2 ( $\text{CH}_3$ ); 24.4 ( $\text{CH}_3$ ); 25.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.4 ( $\text{CH}$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2$ ); 32.4 ( $\text{CH}_2$ ); 57.4 (C); 63.6; ( $\text{CH}$ ); 119.2 (C) ppm.

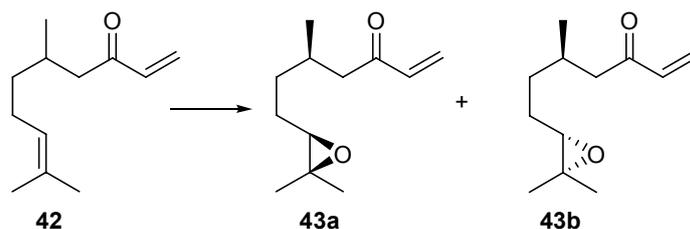
Adición de bromuro de vinil magnesio a citronelal



Sobre una disolución de citronelal **34** (1.53 g, 9.9 mmol) en THF (30 mL) bajo atmósfera de argón se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (9.9 mL, 9.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. Seguidamente se evapora el THF y sobre el residuo se añaden agua y éter. La



Epoxidación de la cetona insaturada **42** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la cetona insaturada **42** (610 mg, 3.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mL) se añade *m*-CPBA (758 mg, 4.41 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (370 mg, 4.41 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y evaporan usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose la mezcla de epóxidos **43a/43b** en una proporción 6/4.

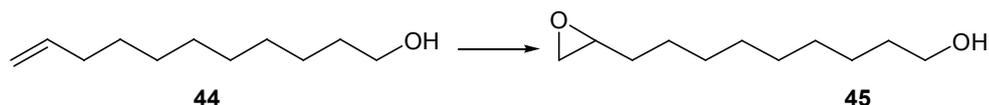
Con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O=8/2 se eluye la mezcla identificada como *7-(3,3-dimetil-oxiranil-5-metil-hept-1-en-3-ona*, (516 mg, 2.63 mmol, 77%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz); 1.21 (3H, s); 1.29 (3H, s); 1.3-1.6 (4H, m); 2.10 (1H, m); 2.3-2.6 (2H, m); 2.68 (1H, m); 5.79 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz; J<sub>2</sub> = 9.9 Hz); 6.17 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz; J<sub>2</sub> = 17.4 Hz); 6.40 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 9.9 Hz; J<sub>2</sub> = 17.4 Hz) ppm.

**IR**, ν: 2966; 1696; 1623; 1410 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 196.1409 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>), calc. 196.1463.

Epoxidación del *10*-undec-1-ol **44** con *m*-CPBA



Sobre una disolución del *10*-undecen-1-ol, **44** (1.00 g, 5.87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35.2 mL) se añade *m*-CPBA (1.01 g, 5.87 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (493 mg, 5.87 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 6h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%; disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose una mezcla que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt=7/3 se obtiene el compuesto identificado como *9-oxiranil-nonan-1-ol* **45**, (1.07 g, 5.75 mmol, 98%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

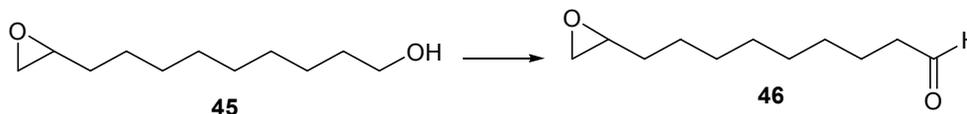
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.26 (9H, s ancho); 1.39 (2H, m); 1.48 (5H, m); 1.98 (1H, s ancho); 2.41 (1H, m); 2.69 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz; J<sub>2</sub> = 5.0 Hz); 2.85 (1H, m); 3.56 (2H; t; J = 6.6 Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); 25.8 ( $\text{CH}_2$ ); 29.3 ( $2\text{CH}_2$ ); 29.4 ( $2\text{CH}_2$ ); 32.3 ( $\text{CH}_2$ ); 32.7( $\text{CH}_2$ ); 47.0 ( $\text{CH}_2$ ); 52.3 ( $\text{CH}$ ); 62.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3401; 2928; 2855; 1466; 1057  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 186.1645 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ), calc. 186.1620.

Oxidación de 9-oxiranil-nonan-1-ol **45** con PCC



Sobre una suspensión de PCC (1.47 g, 6.85 mmol) y  $\text{SiO}_2$  (1.50 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37 mL) se gotea una disolución del epoxialcohol **45** (850 mg, 4.57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 7 horas y a continuación se filtra sobre gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como 9-oxiranil-nonanal **46**, (525 mg, 2.85 mmol, 62.4%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

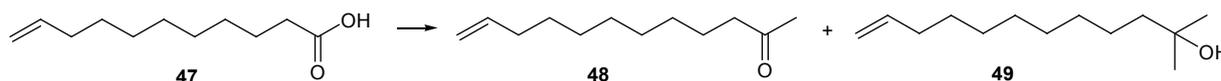
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.30 (9H, m); 1.5-1.6 (5H, m); 2.33 (2H, t,  $J = 7.54$  Hz); 2.44 (1H, m); 2.74 (1H, m); 2.90 (1H, s ancho); 9.75 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.8 ( $\text{CH}_2$ ); 24.5 ( $\text{CH}_2$ ); 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); 28.8 ( $\text{CH}_2$ ); 29.1 ( $\text{CH}_2$ ); 32.2 ( $\text{CH}_2$ ); 33.7 ( $\text{CH}_2$ ); 43.6 ( $\text{CH}_2$ ); 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); 52.1 ( $\text{CH}$ ); 202.4 ( $\text{CH}$ ) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 2857; 1724; 1466; 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 141 ( $\text{M}^+ - 43$ , 2); 123 (2); 111 (5); 93 (14); 81 (33); 71 (87); 55 (100).

Reacción del ácido 10-undecilénico **47** con MeLi



Sobre una disolución de ácido 10-undecilénico **47** (1.01 g, 5.50 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.5 mL) bajo atmósfera de argón a  $0^\circ\text{C}$  se añade una disolución 1M de MeLi en cumeno (11 mL, 11 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla de productos, que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter=8/2 se eluye el compuesto identificado como dodec-11-en-2-ona, **48** (572 mg, 3.14 mmol, 57%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.27 (8H, s); 1.36 (2H, m); 1.58 (2H, m); 2.02 (2H, m); 2.12 (3H, s); 2.40 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz); 4.92 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz); 4.97 (1H, dd,  $J_1 = 3.9$  Hz;  $J_2 = 17.1$  Hz); 5.79 (1H, m) ppm. .

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.8 ( $\text{CH}_2$ ); 28.8 ( $\text{CH}_2$ ); 29.1( $\text{CH}_2$ ); 29.2 ( $\text{CH}_2$ ); 29.3 ( $\text{CH}_2$ ); 29.7 ( $\text{CH}_3$ ); 33.7 ( $\text{CH}_2$ ); 43.7 ( $\text{CH}_2$ ); 114.1 ( $\text{CH}_2$ ); 139.1 ( $\text{CH}$ ); 209.2 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2928; 2855; 1719; 1642; 1466; 1362; 1163; 910  $\text{cm}^{-1}$ .

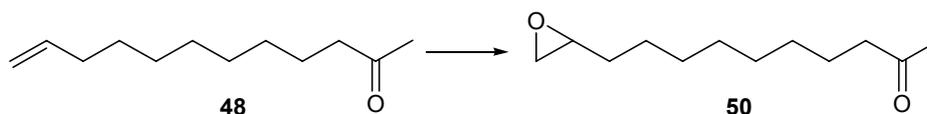
EM alta resolución IE: exp. 182.1567 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ), calc. 182.1671.

Con mezclas hexano/éter=7/3 se eluye el compuesto **49**, identificado como *2-metil-dodec-11-en-2-ol* (240 mg, 1.21 mmol, 22%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.20 (14H, s); 1.28 (6H, s); 2.05 (2H, m); 4.90-5.10 (2H, m); 5.75 (1H, m) ppm.

IR,  $\nu$ : 3376, 2969; 2924; 2855; 1642; 1466; 1377; 1152; 909  $\text{cm}^{-1}$ .

Epoxidación de *dodec-11-en-2-ona* **48** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la cetona insaturada **48** (500 mg, 2.74 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16.5 mL) se añade *m*-CPBA (474 mg, 2.75 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (231 mg, 2.75 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como *10-oxiranil-decan-2-ona* **50**, (495 mg, 2.50 mmol, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

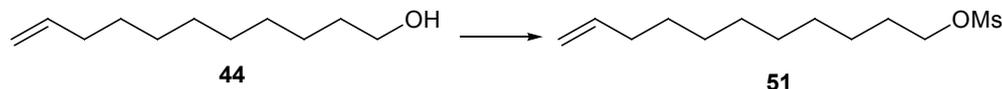
RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.27 (8H, s ancho); 1.4-1.6 (6H, m); 2.10 (3H, s); 2.39 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz); 2.42 (1H, dd,  $J_1 = 2.7$  Hz;  $J_2 = 5.0$  Hz); 2.71 (1H, t,  $J = 4.3$  Hz); 2.86 (1H, m) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.7 ( $\text{CH}_2$ ); 25.8 ( $\text{CH}_2$ ); 28.9 ( $\text{CH}_2$ ); 29.0 ( $\text{CH}_2$ ); 29.2 ( $\text{CH}_2$ ); 29.3 ( $\text{CH}_2$ ); 29.7 ( $\text{CH}_3$ ); 32.4 ( $\text{CH}_2$ ); 43.7 ( $\text{CH}_2$ ); 47.0 ( $\text{CH}_2$ ); 52.2 (CH); 209.1 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2937; 1717; 1459; 1370; 1120  $\text{cm}^{-1}$ .

EM alta resolución IE: exp. 198.1645 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ), calc. 198.1620.

Reacción del *10-undecilen-1-ol* **44** con MsCl



Sobre una disolución del alcohol insaturado **44** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.3 mL), piridina (2.9 mL) y una cantidad catalítica de DMAP a  $0^\circ\text{C}$  se añade CIMs (22.29 mmol, 1.72 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{HCl}$  2M y posteriormente con  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto

identificado como *mesilato del 10-undecilen-1-ol* **51**, (1.432 g, 5.76 mmol, 98%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.25-1.45 (12H, m); 1.72 (2H, m); 2.02 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 1.2 Hz; J<sub>2</sub> = 13.6 Hz); 2.97 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz); 4.80 (1H; d, J = 10 Hz); 4.96 (1H; d, J = 16 Hz); 5.78 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 25.3 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 28.9 (2CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (CH<sub>2</sub>); 33.7 (CH<sub>2</sub>); 37.3 (CH<sub>3</sub>); 70.1 (CH<sub>2</sub>); 114.1 (CH<sub>2</sub>); 139.0 (CH) ppm.

**IR**, ν: 2928; 2857; 1356; 1177; 951 cm<sup>-1</sup>.

Reacción del mesilato del undec-10-en-1-ol **51** con NaCN



Sobre una disolución del mesilato insaturado **51** (1.33 g, 5.36 mmol) en DMSO (7.7 ml) se añade NaCN (1.58 g, 5.37 mmol). La disolución se calienta bajo atmósfera de argón a 60°C. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría, y se añade agua y Et<sub>2</sub>O. Las fases se decantan y la acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como *dodec-11-enonitrilo* **52**, (829 mg, 4.62 mmol, 86.2%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

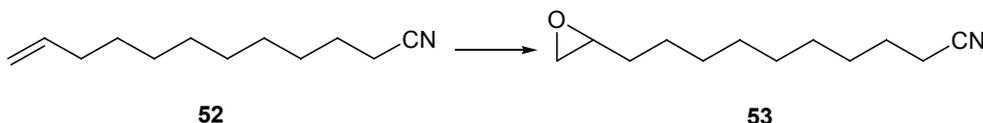
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.30 (8H, s ancho); 1.3-1.4 (6H, m); 1.64 (2H, m); 2.00 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 6.8 Hz; J<sub>2</sub> = 13.8 Hz); 2.31 (2H, t, J = 7.12 Hz); 4.90 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1 Hz; J<sub>2</sub> = 10 Hz); 4.97 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1 Hz; J<sub>2</sub> = 16.8 Hz); 5.79 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.0 (CH<sub>2</sub>); 25.3 (CH<sub>2</sub>); 28.6 (CH<sub>2</sub>); 28.7 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (CH<sub>2</sub>); 33.7 (CH<sub>2</sub>); 114.1 (CH<sub>2</sub>); 119.7 (C); 139.0 (CH) ppm.

**IR**, ν: 2928; 2857; 1642; 1458; 910 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 195 (M<sup>+</sup>, 21); 180 (2); 166 (7); 152 (7); 136 (8); 122 (12); 108 (7); 96 (12); 81 (15); 71 (100).

Epoxidación 10-oxiranil-decanonitrilo **52** con *m*-CPBA



Sobre una disolución del nitrilo insaturado **52** (715 mg, 4.00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mL) se añade *m*-CPBA (757 g, 4.4 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (370 mg, 4.40 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter=7/3 se eluye el compuesto identificado como *10-oxiranil-decanonitrilo* **53**, (675 mg, 3.46 mmol, 85%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

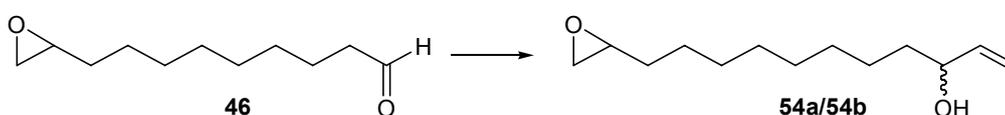
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.18 (10H, s ancho); 1.3-1.6 (6H, m); 2.21 (2H, t, J = 7.05 Hz); 2.33 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.7 Hz; J<sub>2</sub> = 5.1 Hz); 2.60 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 3.9 Hz; J<sub>2</sub> = 4.9 Hz); 2.75 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.8 (CH<sub>2</sub>); 25.1 (CH<sub>2</sub>); 25.7 (CH<sub>2</sub>); 28.4 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (2CH<sub>2</sub>); 29.1 (2CH<sub>2</sub>); 32.2 (CH<sub>2</sub>); 46.6 (CH<sub>2</sub>); 51.9 (CH); 119.5 (C) ppm.

**IR**, ν: 2928; 2857; 2245; 1464; 1427; 916; 835 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 195 (M<sup>+</sup>, 1); 180 (2); 166 (7); 152 (7); 136 (8); 122 (12); 108 (7); 96 (12); 81 (15); 71 (100).

Reacción de 9-oxiranil-nonanal **46** con bromuro de vinil magnesio



Sobre una disolución del epoxialdehído **46** (479 mg, 2.60 mmol) en THF (12.6 mL) bajo atmósfera de argón se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (7.6 mL, 7.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30min. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se mantiene la agitación 5min. Seguidamente se evapora el THF y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose una mezcla de alcoholes identificada como *11-oxiranil-undec-1-en-3-ol* **54a/54b**, (502 mg, 2.36 mmol, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

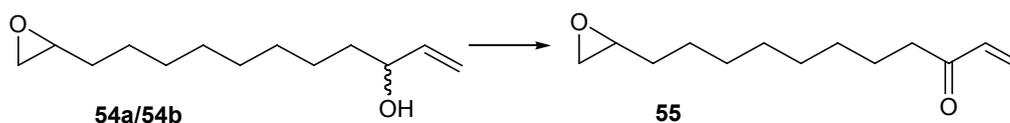
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.23 (10H, m); 1.5 (4H, m); 2.25 (1H, m); 2.43 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.8 Hz; J<sub>2</sub> = 5.0 Hz); 2.70 (1H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 4.1 Hz); 3.72 (1H, m); 5.03 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 2.1 Hz; J<sub>2</sub> = 10.3 Hz); 5.14 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 2.1 Hz; J<sub>2</sub> = 16.9 Hz); 5.80 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 24.6 (CH<sub>2</sub>); 25.3 (CH<sub>2</sub>); 28.9 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (3CH<sub>2</sub>); 34.9 (CH<sub>2</sub>); 39.9 (CH<sub>2</sub>); 46.9 (CH<sub>2</sub>); 52.3 (CH); 73.0 (CH); 114.3 (CH<sub>2</sub>); 141.1 (CH) ppm.

**IR**, ν: 3403; 2928; 2855; 1709; 1458; 1420 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 212.1724 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>), calc. 212.1776.

Oxidación de la mezcla de alcoholes **54a/54b** con PCC



Sobre una suspensión de PCC (760 mg, 3.52 mmol) y SiO<sub>2</sub> (760 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.5 mL) se gotea una disolución de la mezcla de alcoholes **54a/54b** (500 mg, 2.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). La mezcla se agita a

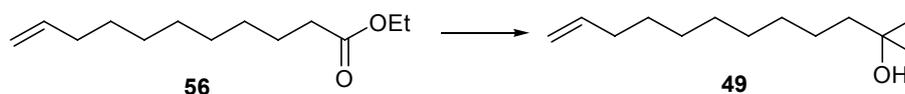
temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4h. A continuación se filtra sobre gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como *11-oxiranil-undec-1-en-3-ona* **55**, (356 mg, 1.70 mmol, 72%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.2-1.5 (14H, m); 2.63 (3H, m); 2.90 (2H, m); 6.10 (1H, dd,  $J_1 = 2.1$  Hz;  $J_2 = 8.9$  Hz); 6.20 (1H, dd,  $J_1 = 2.1$  Hz;  $J_2 = 16.9$  Hz); 6.35 (1H, dd,  $J_1 = 8.9$  Hz;  $J_2 = 16.9$  Hz) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 1680; 1620; 1459  $\text{cm}^{-1}$ .

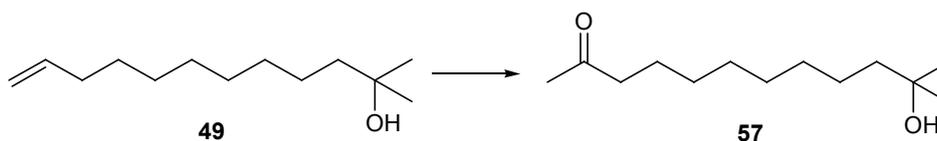
**EM alta resolución IE**: exp. 210.1599 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ), calc. 210.1620.

Adición de metil-litio a 10-undecenoato de etilo **56**



Sobre una disolución del éster insaturado **56** (1.00 g, 4.72 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.7 mL) bajo atmósfera de argón a  $0^\circ\text{C}$  se añade una disolución 1M de MeLi en cumeno (12.2 mL, 12.2 mmol). La mezcla se agita durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como *2-metil-dodec-11-en-2-ol* **49**, (667 mg, 3.36 mmol, 71.2%), cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Oxidación 2-metil-dodec-11-en-2-ol **49**



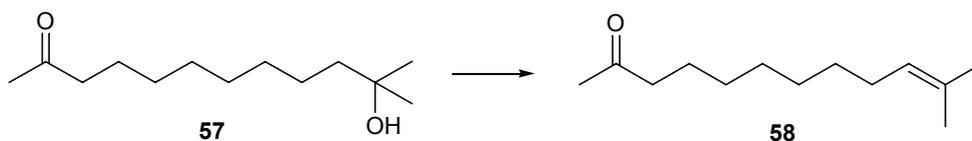
Sobre una disolución de DMF (5.5 mL) y agua (0.5 mL) se añade  $\text{PdCl}_2$  (1.74 mmol, 308 mg) y  $\text{CuCl}$  (3.48 mmol, 344 mg). La disolución se agita, bajo atmósfera de oxígeno, durante 12h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución del alcohol insaturado **49** (640 mg, 3.23 mmol) en DMF (0.7 mL). La disolución obtenida se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Pasado este tiempo se vierte sobre  $\text{HCl}$  3 N. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. Se obtiene un compuesto identificado como *11-hidroxi-11-metil-dodecan-2-ona* **57** (534 mg, 2.49 mmol, 77%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.10 (14H, m); 1.20 (6H, s); 2.05 (3H, s); 2.33 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3379; 2920; 1717; 1460; 1053  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 214.1913 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$ ), calc. 214.1933.

Deshidratación 11-hidroxi-11-metil-dodecan-2-ona **57**



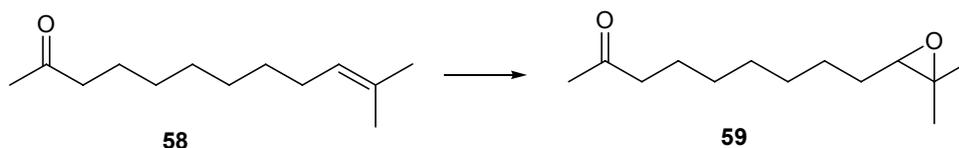
Sobre una disolución de la hidroxiketona **57** (400 mg, 1.87 mmol) en tolueno (55 mL) se añade I<sub>2</sub> (5 mg). La disolución se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón durante 7h. Pasado este tiempo la reacción se enfría, y la disolución obtenida se lava con disolución al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como 11-metil-dodec-10-en-2-ona, **58** (302 mg, 1.54 mmol, 82.4%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.24 (10H, s ancho); 1.54 (3H, s); 1.63 (3H, s); 1.91 (2H, m); 2.09 (3H, s); 2.37 (2H, t, J = 5.2 Hz); 5.10 (1H, t, J = 10.2 Hz) ppm.

**IR**, ν: 2928; 2855; 1719; 1456; 1362; 1167 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución IE**: exp. 196.1796 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O), calc. 196.1827.

Epoxidación de 11-metil-dodec-10-en-2-ona **58** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de la cetona insaturada **58** (289 mg, 1.47 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.3 mL) se añade *m*-CPBA (308 mg, 1.79 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (150 mg, 1.79 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O=7/3 se eluye un compuesto identificado como 9-(3,3-dimetil-oxiranil)-nonan-2-ona **59** (245 mg, 1.15 mmol, 79%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

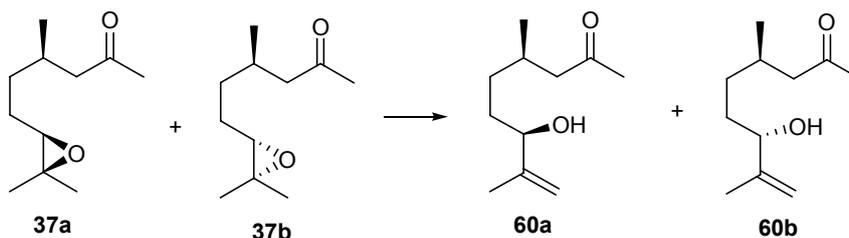
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.27 (3H, s); 1.25-1.64 (12H, s), 1.30 (3H, s), 2.12 (3H, s); 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz); 2.70 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 18.4 (CH<sub>3</sub>); 23.5 (CH<sub>2</sub>); 24.6 (CH<sub>3</sub>); 26.2 (CH<sub>2</sub>); 28.5 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (2CH<sub>2</sub>); 29.4 (CH<sub>3</sub>); 43.3 (CH<sub>2</sub>); 57.6 (C); 64.0 (CH); 208.2 (C) ppm.

**IR**, ν: 2928; 2857; 1717; 1464; 1377; 1163; 1121 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 212.1754 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>), calc. 212.1776.

Reacción de las epoxicetonas **37a/37b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de la mezcla de epoxicetonas **37a/37b** (151 mg, 0.81mmol) en THF (13 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.60 mmol) en THF (6.2 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene así la agitación durante veinte minutos. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =6/4 se eluye la mezcla de alcoholes alílicos identificada como *7-hidroxi-4,8-dimetil-non-8-en-2-ona* **60a/60b** (130 mg, 0.71 mmol, 87%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

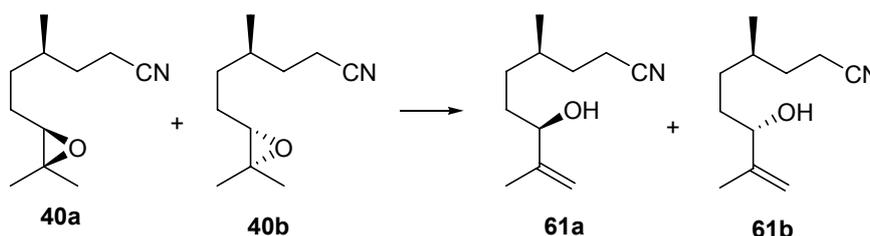
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz); 1.0-1.6 (5H, m); 1.70 (3H, s); 2.12 (3H, s); 2.1-2.2 (2H, m); 4.03 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz); 4.82 (1H, s); 4.91 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.2 ( $\text{CH}_3$ ); 18.6 ( $\text{CH}_3$ ); 19.5 (2 $\text{CH}_3$ ); 28.7 ( $\text{CH}$ ); 29.1 ( $\text{CH}$ ); 30.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 31.1 ( $\text{CH}_2$ ); 32.1 ( $\text{CH}_2$ ); 32.6 ( $\text{CH}_2$ ); 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 50.9 ( $\text{CH}_2$ ); 51.1 ( $\text{CH}_2$ ); 75.8 ( $\text{CH}$ ); 76.3 ( $\text{CH}$ ); 110.7 ( $\text{CH}_2$ ); 110.9 ( $\text{CH}_2$ ); 147.3 (C); 147.4 (C); 208.7 (2C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3447; 2940; 1713; 1366  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 184.1442 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ), calc. 184.1463.

Reacción de la mezcla de epoxinitrilos **40a/40b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de los epoxinitrilos **40a/40b** (100 mg, 0.55 mmol) en THF (6 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.21 mmol) en THF (2.9 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 40 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux, calentando suavemente, obteniéndose una mezcla que se cromatografía sobre gel de sílice.

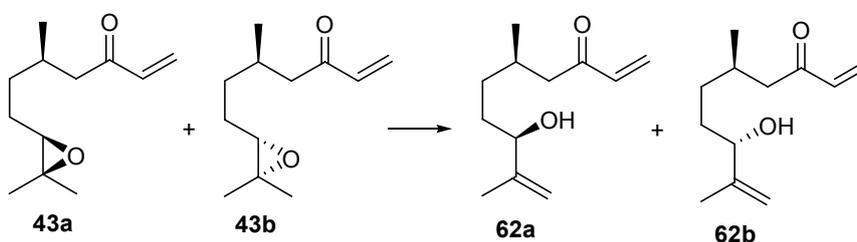
Con una mezcla pentano/Et<sub>2</sub>O=7/3 se eluye la mezcla identificada como *4,8-dimetil-7-hidroxi-non-8-eno-nitrilo 61a/61b*, (70 mg, 0.39 mmol, 70%), en una proporción 75/25, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.84 (3H, d, J = 6.0 Hz); 0.85 (3H, d, J = 6.0 Hz); 1.1-1.6 (14H, m); 1.65 (6H, s); 2.34 (4H, m); 3.88 (1H, dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>= 10.0 Hz); 3.96 (1H, dd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 10.0 Hz); 4.78 (2H, s); 4.88 (2H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 14.8 (2CH<sub>2</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>); 17.4 (CH<sub>3</sub>); 18.7 (2CH<sub>3</sub>); 31.9 (2CH<sub>2</sub>); 32.0 (2CH<sub>2</sub>); 32.2 (2CH<sub>2</sub>); 75.7 (2CH); 75.9 (2CH); 110.9 (CH<sub>2</sub>); 111.1 (CH<sub>2</sub>); 119.7 (2C); 147.3 (C); 147.5 (C) ppm.

**IR**, ν: 3457; 2936; 2874; 2051; 1633; 1458; 1381; 1030; 899 cm<sup>-1</sup>

Reacción de la mezcla de epoxicetonas **43a/43b** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de las epoxicetonas **43a/43b** (200 mg, 1.02 mmol) en THF (11.2 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (2.24 mmol) en THF (5.4 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene la agitación durante veinte minutos. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux y calentando suavemente, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

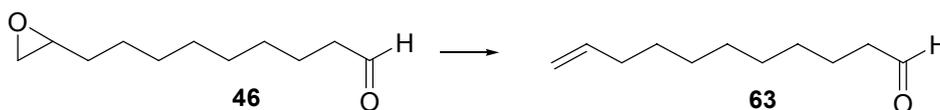
Con mezclas pentano/Et<sub>2</sub>O=8/2 se eluye la mezcla identificada como *8-hidroxi-5,9-dimetil-deca-1,9-dien-3-ona*, (130 mg, 0.66 mmol, 65%), **62a/62b**, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.90 (6H, d, J = 7.6 Hz); 0.91 (3H, d, J = 7.0 Hz); 1.1-1.8 (5H, m); 2.10 (1H, m); 2.51 (2H, m); 3.35 (1H, s ancho); 5.85 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub>= 10.0 Hz); 6.22(1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.5 Hz, J<sub>2</sub> = 17.2 Hz); 6.35 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 17.2 Hz) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.9 (CH<sub>3</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>); 18.8 (2CH<sub>3</sub>); 19.7 (CH<sub>3</sub>); 19.9 (CH<sub>3</sub>); 29.0 (CH); 29.6 (CH); 31.2 (CH<sub>2</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 32.2 (CH<sub>2</sub>); 33.1 (CH); 33.3 (CH<sub>2</sub>); 46.8 (CH<sub>2</sub>); 47.1 (CH<sub>2</sub>); 76.4 (CH); 76.6 (CH); 127.9 (2CH<sub>2</sub>); 136.9 (2CH); 200.7 (C) ppm.

**EM alta resolución IE**: exp. 196.1489 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>), calc. 196.1463.

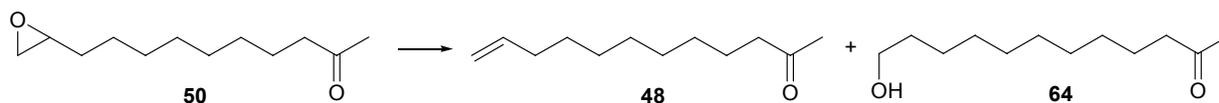
Reacción de 9-oxiranil-nonanal **46** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución del epoxialdehído **46** (46 mg, 0.25 mmol) en THF (25 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (0.55 mmol) en THF (5.5 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene así la agitación durante treinta minutos. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de compuestos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter=7/3 se eluye el compuesto identificado como *undec-10-enal* **63**, (27 mg, 0.16 mmol, 63%), cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas para el producto comercial.

Reacción de 10-oxiranil-decan-2-ona **50** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de la epoxicetona **50** (200 mg, 1.00 mmol) en THF (22 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.22 mmol) en THF (3.9 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene así la agitación durante unos cinco minutos. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter.

Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =1/1 se eluye el compuesto **48** (144 mg, 0.80 mmol, 80%) cuyas propiedades espectroscópicas han sido descritas previamente.

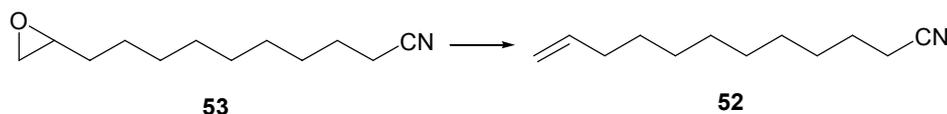
Con una mezcla hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =4/6 se eluye el compuesto identificado como *12-hidroxi-dodecan-2-ona*, **64** (16 mg, 0.08 mmol, 8%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.26 (14H, s); 1.61 (2H, m); 2.12 (3H, s); 2.43 (2H, t,  $J = 10.1$  Hz); 3.64 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 2857; 1720; 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 200.1745 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ), calc. 200.1776.

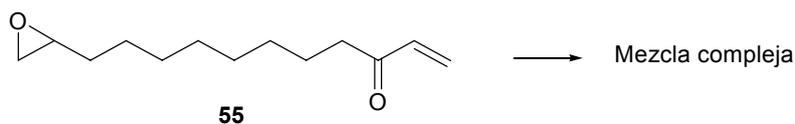
Reacción radicalaria de 10-oxiranil-decanonitrilo **53** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución del epoxinitrilo **53** (70 mg, 0.36 mmol) en THF (36 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (0.79 mmol) en THF (2.5 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene así la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de compuestos que se cromatografía sobre gel de sílice.

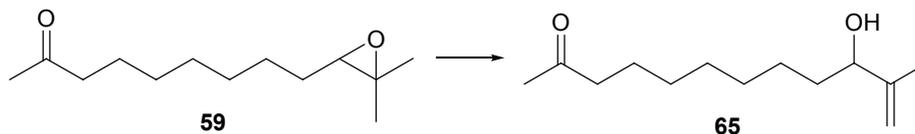
Con mezclas hexano/éter=8/2 se eluye el compuesto identificado como **52** (40 mg, 0.23 mmol, 63%) cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

Reacción de 11-oxiranil-undec-1-en-3-ona **55** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de la epoxicetona **55** (50 mg, 0.24 mmol) en THF (24 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (0.53 mmol) en THF (1.7 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 5 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene la agitación durante unos cinco minutos. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla que no se pudo resolver mediante cromatografía.

Reacción de 9-(3,3-dimetil-oxiranil)-nonan-2-ona **59** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de la epoxicetona **59** (100 mg, 0.47 mmol) en THF (5 mL) previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (0.96 mmol) en THF (2.3 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene así la agitación durante veinte minutos. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan

ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O=1/1 se eluye un compuesto identificado como *10-hidroxi-11-metil-dodec-11-en-2-ona*, **65** (88 mg, 0.41 mmol, 88%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

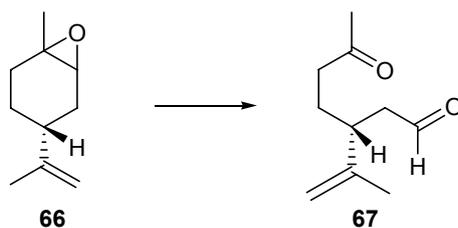
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.2-1.7 (12H, m); 1.70 (3H, s); 2.11 (3H, s); 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz); 4.03 (1H, t, J = 10.2 Hz); 4.81 (1H, s); 4.91 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.3 (CH<sub>3</sub>); 23.7 (CH<sub>2</sub>); 25.4 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 29.2 (2CH<sub>2</sub>); 29.6 (CH<sub>3</sub>); 34.9 (CH<sub>2</sub>); 43.6 (CH<sub>2</sub>); 77.7 (CH); 110.6 (CH<sub>2</sub>); 147.6 (C); 208.9 (C) ppm.

**IR**, ν: 3439; 2932; 2857; 1715; 1653; 1464; 1370; 1167; 1028; 897 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 212 (M<sup>+</sup>, 4); 171 (19); 142 (24); 123 (12); 71 (100); 58 (42).

Reacción de óxido de limoneno **66** con HIO<sub>4</sub>



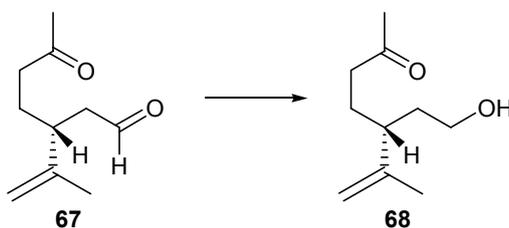
Sobre una disolución de óxido de limoneno **66** (5 g, 19.74 mmol) en Et<sub>2</sub>O (102 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se gotea una disolución de HIO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (7.70 g, 33.88 mmol) en THF (68 mL). La disolución obtenida se agita durante 45 minutos a esta temperatura. Transcurrido este tiempo se vierte sobre agua y posteriormente las fases se decantan. La fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto identificado como 3-isopropenil-6-oxo-heptana, **67**, (2.06 g, 12.23 mmol, 62%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.63 (3H, s); 1.70 (2H, m); 2.12 (3H, s); 2.41 (4H, m); 2.65 (1H, m); 4.78 (1H, s); 4.83 (1H, s); 9.65 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>, δ: 18.3 (CH<sub>3</sub>); 26.4 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>3</sub>); 40.6 (CH); 40.7 (CH<sub>2</sub>); 47.2 (CH<sub>2</sub>); 112.9 (CH<sub>2</sub>); 145.0 (C); 201.4 (CH); 207.8 (C) ppm.

**IR**, ν: 3478; 2938; 1721; 1370; 1163 cm<sup>-1</sup>.

Reducción de 3-isopropenil-6-oxo-heptanal **67** con NaBH(OAc)<sub>3</sub>



Sobre una suspensión de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.55 g, 11.90 mmol) en AcOH (5.5 mL) se adiciona lentamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, una disolución del cetoaldehído **67** (1.00 g, 5.95 mmol) en THF (72 mL). Transcurridas 2 horas y media de reacción se añade agua y éter. Las fases se separan y los restos orgánicos de la fase acuosa se extraen con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto identificado como 5-(2-hidroxi-etil)-6-metil-hept-6-en-2-ona, **68**, (809 mg, 4.76 mmol, 80%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

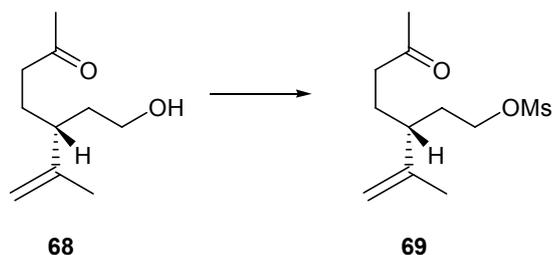
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.5-1.8 (4H, m); 1.61 (3H, s); 2.10 (3H, s); 2.20 (1H, m); 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz); 3.60 (2H, m); 4.72 (1H, s); 4.77 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.5 (CH<sub>3</sub>); 26.6 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>3</sub>); 35.9 (CH<sub>2</sub>); 41.2 (CH<sub>2</sub>); 43.3 (CH); 60.7 (CH<sub>2</sub>); 112.4 (CH<sub>2</sub>); 146.4 (C); 208.9 (C) ppm.

**IR**, ν: 3412; 2938; 2882; 1713; 1645; 1437; 1373; 1163; 1057; 893 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 170 (M<sup>+</sup>, 2); 152 (21); 109 (47); 95 (32); 83 (100); 67 (61).

Reacción de la hidroxiketona **68** con CIMs

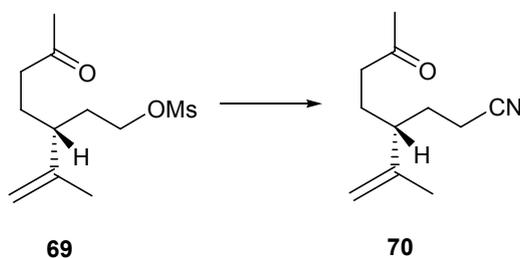


Sobre una disolución de la hidroxiketona **68** (1.85 g, 10.90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.1 mL), piridina (0.9 mL) y una cantidad catalítica de DMAP a 0°C se añade CIMs (10.90 mmol, 0.9 mL). La reacción se mantiene a 0°C bajo atmósfera de argón durante una noche. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M y posteriormente con NaHCO<sub>3</sub> al 10%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como *mesilato de 5-(2-hidroxietil)-6-metil-hept-6-en-2-ona* **69**, (2.69 g, 10.8 mmol, 99%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.59 (3H, s); 1.6-1.8 (4H, m); 2.12 (3H, s); 2.20 (1H, m); 2.37 (2H, t, J = 7.5 Hz); 3.00 (3H, s); 4.13 (2H, m), 4.73 (1H, s); 4.86 (1H, s) ppm.

**IR**, ν: 2940; 1715; 1647; 1354; 972 cm<sup>-1</sup>.

Reacción de desplazamiento del mesilato **69** con cianuro sódico



Sobre una disolución de **69** (1.95 g, 7.82 mmol) en DMSO (11.1 ml) se añade NaCN (766 mg, 15.63 mmol). La disolución se calienta bajo atmósfera de argón a 50°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se añade agua y Et<sub>2</sub>O. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como *5-metil-4-(3-oxo-butil)-hex-5-enonitrilo* **70**, (1.30g, 7.25 mmol, 93%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

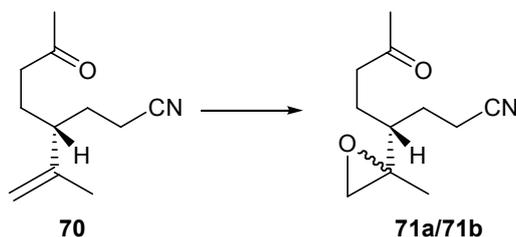
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.57 (3H, s); 1.6-1.7 (4H, m); 2.1-2.3 (3H, m); 2.12 (3H, s); 2.37(2H, t, J = 8.0 Hz); 4.79 (1H, s); 4.89 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 15.1 (CH<sub>2</sub>); 17.0 (CH<sub>3</sub>); 26.2 (CH<sub>2</sub>); 28.6 (CH<sub>2</sub>); 30.0 (CH<sub>3</sub>); 41.1 (CH<sub>2</sub>); 45.8 (CH); 114.8 (CH<sub>2</sub>); 119.5 (C); 143.9 (C); 208.1 (C) ppm.

**IR**, ν: 2967; 2872, 2390; 1721; 1458; 1379; 1263; 1069 cm<sup>-1</sup>.

EM IE, m/e (intensidad relativa):164 ( $M^+$ -15, 1); 160 (4); 136 (25); 122 (19); 106 (8); 95 (14); 79 (30); 71 (43).

Epoxidación 5-metil-4-(3-oxo-butil)-hex-5-enonitrilo **70** con *m*-CPBA



Sobre una disolución del cetonitrilo insaturado **70** (310 mg, 1.73 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (13.1 mL) se añade *m*-CPBA (376 mg, 2.18 mmol) y  $NaHCO_3$  (183 mg, 2.18 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $NaHCO_3$  al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/ $Et_2O$ =7/3 se eluye la mezcla de isómeros (proporción 47/53) identificada como 4-(2-metil-oxiranil)-7-oxo-octanonitrilo, **71** (215 mg, 1.10 mmol, 64%).

Las propiedades espectroscópicas del compuesto mayoritario, deducidas de los datos espectroscópicos de la mezcla son:

**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.20 (3H, s); 1.5-1.7 (4H, m); 1.87 (1H, m); 2.14 (3H, s); 2.48 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz); 2.59 (2H, m); 2.61 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}C$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 15.5 ( $CH_2$ ); 16.0 ( $CH_3$ ); 25.6 ( $CH_2$ ); 27.7 ( $CH_2$ ); 29.1 ( $CH_3$ ); 41.0 ( $CH_2$ ); 43.8 ( $CH$ ); 53.3 ( $CH_2$ ); 57.8 (C); 119.6 (C); 207.4 (C) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 195 ( $M^+$ , 4); 165 (6); 153 (9); 137 (6); 125 (18); 114 (18); 96 (18); 84 (100); 67 (20); 55 (24).

Las propiedades espectroscópicas del compuesto minoritario, deducidas de los datos espectroscópicos de la mezcla son:

**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.22 (3H, s); 1.5-1.7 (4H, m); 1.87 (1H, m); 2.15 (3H, s); 2.41 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz); 2.59 (4H, m) ppm.

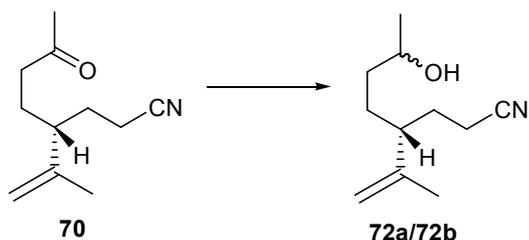
**RMN  $^{13}C$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 15.6 ( $CH_2$ ); 16.6 ( $CH_3$ ); 24.8 ( $CH_2$ ); 28.2 ( $CH_2$ ); 30.0 ( $CH_3$ ); 40.9 ( $CH_2$ ); 43.3 ( $CH$ ); 52.7 ( $CH_2$ ); 57.6 (C); 119.2 (C); 208.1 (C) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa):195 ( $M^+$ , 5); 165 (1); 153 (9); 137(6); 125 (19); 114 (16); 99 (15); 84 (100); 67 (21); 55 (26).

Las bandas de absorción más significativas en el espectro IR de la mezcla son:

**IR**,  $\nu$  (mezcla): 2938; 2247; 1715; 1425; 1362; 1165  $cm^{-1}$ .

Reducción de 5-metil-4-(3-oxo-butil)-hex-5-enonitrilo **70** con NaBH<sub>4</sub>



Sobre una disolución de **70** (1.25 g, 6.98 mmol) en MeOH (19 mL), a 0°C, se añade NaBH<sub>4</sub> (318 mg, 8.38 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación, sobre la mezcla de reacción se adiciona agua, el metanol se evapora a presión reducida y sobre el residuo se añade éter. Las fases se decantan y acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla identificada como 4-(3-hidroxi-butil)-5-metil-hex-5-enonitrilo **72a/72b**, (974 mg, 5.38 mmol, 77%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

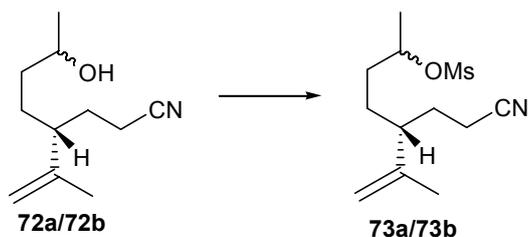
**RMN** <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.15 (3H, d, J = 6.2 Hz); 1.3-1.7 (6H, m); 1.57 (3H, s); 2.17 (2H, m); 2.25 (1H, m); 3.74 (1H, m); 4.77 (1H, s); 4.85 (1H, s) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ: 15.1 (2CH<sub>2</sub>); 17.1 (CH<sub>3</sub>); 17.2 (CH<sub>3</sub>); 23.5 (CH<sub>3</sub>); 23.7 (CH<sub>3</sub>); 28.5 (CH<sub>2</sub>); 28.6 (CH<sub>2</sub>); 28.8 (CH<sub>2</sub>); 29.0 (CH<sub>2</sub>); 36.6 (CH<sub>2</sub>); 36.9 (CH<sub>2</sub>); 46.2 (CH); 46.5 (CH); 67.6 (CH); 68.0 (CH); 114.1 (CH<sub>2</sub>); 114.2 (CH<sub>2</sub>); 119.8 (2C); 144.3 (C); 144.4 (C) ppm.

**IR**, ν: 3441; 2938; 2380; 1645; 1452; 1134; 1049; 897 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa):181 (M<sup>+</sup>, 1); 148 (19); 121 (25); 107 (21); 94 (21); 81 (47); 69 (100).

Reacción de la mezcla de alcoholes **72a/72b** con cloruro de mesilo



Sobre una disolución de **72a/72b** (974 mg, 5.38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL), piridina (2.6 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a 0°C, se añade CIMs (0.5 mL). La reacción se mantiene a esa temperatura, bajo atmósfera de argón, durante una noche. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y NaCl saturado, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla identificada como mesilato de 7-hidroxi-4-isopropenil-octanonitrilo, **73a/73b**, (1.25 g, 4.84 mmol, 90%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

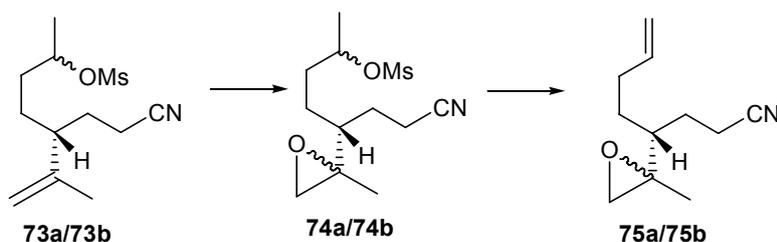
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.3-1.8 (4H, m); 1.41 (3H, d,  $J = 3.6$  Hz); 1.60 (3H, s); 2.10-2.40 (3H, m); 2.27 (2H, m); 2.99 (3H, s); 4.77 (1H, m); 4.82 (1H, s); 4.90 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.1 (2 $\text{CH}_2$ ); 17.1 ( $\text{CH}_3$ ); 17.2 ( $\text{CH}_3$ ); 21.0 ( $\text{CH}_3$ ); 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 27.9 ( $\text{CH}_2$ ); 28.2 ( $\text{CH}_2$ ); 28.5 ( $\text{CH}_2$ ); 28.6 ( $\text{CH}_2$ ); 34.3 ( $\text{CH}_2$ ); 34.4 ( $\text{CH}_2$ ); 38.7 (2 $\text{CH}_3$ ); 46.0 (CH); 46.2 (CH); 79.4 (CH); 79.7 (CH); 114.7 (2 $\text{CH}_2$ ); 119.8 (2C); 143.8 (2C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2942; 2330; 1456; 1350; 1175; 972; 916  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 163 ( $\text{M}^+ - 96$ , 32); 148 (41); 121(41); 109 (41); 93 (28); 81 (70); 67 (57).

#### Síntesis de los epoxinitrilos insaturados **75a/75b**



##### a) Epoxidación de **73a/73b**

Sobre una disolución de **73a/73b** (650 mg, 2.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.1 mL) se añade *m*-CPBA (433 mg, 2.41 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (211 mg, 2.51 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 8h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de epóxidos que se usa sin purificar en la siguiente reacción (653 mg, 2.29 mmol, 95%).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa una mezcla de tres isómeros. Las señales más significativas son: tres señales singlete a 1.18 ppm (d,  $J = 5$  Hz); a 1.37, 1.38 y 1.40 ppm una señal multiplete entre 2.3 y 2.6 ppm; tres señales singlete a 2.96, 2.97 y 2.99 ppm y una señal multiplete a 4.8 ppm.

##### b) Reaccion de eliminación de la mezcla de mesilatos **74a/74b** con *t*-BuOK

En un matraz de fondo redondo que contiene 14 mL de *t*-BuOH se añade potasio (175 mg, 4.5 at-gr). La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo, bajo atmósfera de argón, hasta que el potasio se ha disuelto. A continuación se deja que esta disolución (aproximadamente 0.33 M) alcance la temperatura ambiente, y se le adiciona gota a gota una disolución de **74a/74b** (0.96 mmol, 265 mg) en *t*-BuOH (2 mL). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 4h. Transcurrido este tiempo se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. Las fases se decantan y la acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$  saturada, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando ligeramente a presión reducida, obteniéndose la mezcla identificada como 4-(2-metil-oxirani)-oct-7-enonitril **75a/75b** en una proporción 1/1 (120 mg, 0.67 mmol, 70%).

Las propiedades espectroscópicas de la mezcla son:

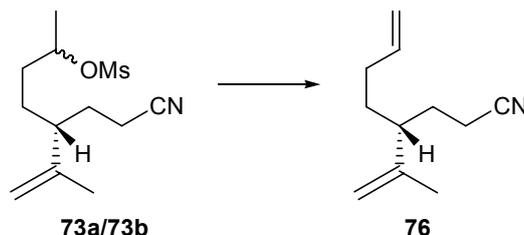
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.18 (3H, s); 1.26 (3H, s); 1.3-1.8 (10H, m); 2.14 (4H, m); 2.40 (4H, m); 2.62 (4H, m); 4.98 (2H, d,  $J = 10.0$  Hz); 5.04 (2H, d,  $J = 17.2$  Hz); 5.80 (2H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.6 ( $\text{CH}_2$ ); 15.8 ( $\text{CH}_2$ ); 16.0 ( $\text{CH}_3$ ); 17.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CH}_2$ ); 27.8 ( $\text{CH}_2$ ); 30.6 ( $\text{CH}_2$ ); 31.3 ( $2\text{CH}_2$ ); 31.6 ( $\text{CH}_2$ ); 43.2 ( $\text{CH}$ ); 43.9 ( $\text{CH}$ ); 53.4 ( $\text{CH}_2$ ); 53.6 ( $\text{CH}_2$ ); 57.7 ( $\text{C}$ ); 58.0 ( $\text{C}$ ); 115.0 ( $\text{CH}_2$ ); 115.3 ( $\text{CH}_2$ ); 119.3 ( $\text{C}$ ); 119.7 ( $\text{C}$ ); 137.6 ( $\text{CH}$ ); 137.9 ( $\text{CH}$ ) ppm

**IR**,  $\nu$ : 3368; 2934; 2267; 1663; 1456; 1379; 1090; 914  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 179 ( $\text{M}^+ - 15$ , 1); 148 (1); 134 (83); 121 (17); 107 (11); 94 (13); 81 (55); 67 (68); 55 (100).

Reacción de la mezcla de mesilatos **73a/73b** con t-BuOK



En un matraz de fondo redondo que contiene 71.5 mL de *t*-BuOH se añade potasio (885 mg, 22.89 at-gr). La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón hasta que el potasio se ha disuelto. A continuación se deja que esta disolución (aproximadamente 0.33 M) alcance la temperatura ambiente, añadiéndose gota a gota una disolución de **73a/73b** (4.14 mmol, 1.01 g) en *t*-BuOH (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 7 horas y media. Transcurrido este tiempo se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. Las fases se decantan y la acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ , los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, secándose sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y filtrando. El disolvente se evapora calentando ligeramente a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =8/2 se eluye un compuesto identificado como *4-isopropenil-oct-7-enitrilo* **76**, (403 mg, 2.47 mmol, 60%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

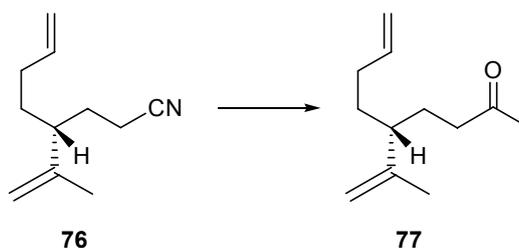
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.45 (2H, m); 1.59 (3H, s); 1.64 (1H, m); 1.98 (2H, m); 2.1-2.3 (4H, m); 4.80 (1H, s); 4.88 (1H, s); 4.95 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz;  $J_2 = 11.3$  Hz); 5.00 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz;  $J_2 = 17.2$  Hz); 5.76 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.1 ( $\text{CH}_2$ ); 17.3 ( $\text{CH}_3$ ); 28.5 ( $\text{CH}_2$ ); 31.3 ( $\text{CH}_2$ ); 32.1 ( $\text{CH}_2$ ); 45.8 ( $\text{CH}$ ); 114.1 ( $\text{CH}_2$ ); 114.8 ( $\text{CH}_2$ ); 119.7 ( $\text{C}$ ); 138.1 ( $\text{CH}$ ); 144.3 ( $\text{C}$ ) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2934; 2325; 1647; 1456; 1377; 899  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 163 ( $\text{M}^+$ , 1); 148 (5); 134 (3); 109 (9); 94 (11); 81 (32); 55 (44).

Reacción de *4-isopropenil-oct-7-enitrilo* **76** con MeLi



Sobre una disolución de **76** (300 mg, 1.84 mmol) en Et<sub>2</sub>O (8.4 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C se añade una disolución 1M de MeLi en cumeno (3.7 mL, 3.7 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura durante 1h. A continuación se añaden 1.5 mL de una disolución H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 N disueltos en THF (3.5 mL) y se mantiene la agitación durante 3 horas. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora parcialmente calentando a presión reducida. La disolución obtenida se percola sobre gel de sílice con el fin de eliminar el cumeno, usando como eluyente pentano, se obtiene un compuesto identificado como *5-isopropenil-non-8-en-2-ona* **77**, (234 mg, 1.31 mmol, 71%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

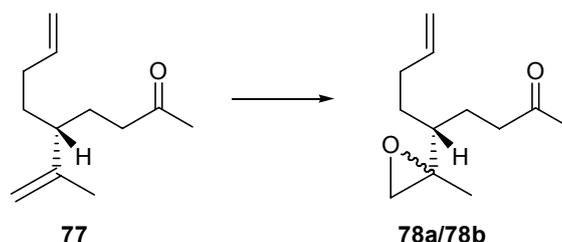
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.3-1.7 (4H, m); 1.58 (3H, s); 2.00 (2H, m); 2.11 (3H, s); 2.20 (1H, m); 2.33 (2H, t, J = 6.3 Hz); 4.67 (1H, s); 4.78 (1H, s); 4.95 (2H, m); 5.77 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.5 (CH<sub>3</sub>); 26.8 (CH<sub>2</sub>); 29.9 (CH<sub>3</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 32.5 (CH<sub>2</sub>); 41.5 (CH<sub>2</sub>); 46.2 (CH); 112.6 (CH<sub>2</sub>); 114.3 (CH<sub>2</sub>); 138.7 (CH); 146.3 (C); 208.9 (C) ppm.

**IR**, ν: 2934; 1717; 1645; 1456; 1370; 895 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 165 (M<sup>+</sup>-15, 1); 147 (5); 122 (16); 107 (25); 93 (40); 79 (67); 69 (100); 55 (92).

#### Epoxidación de *5-isopropenil-non-8-en-2-ona* **77** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **77** (210 mg, 2.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.3 mL) a -20°C se añade *m*-CPBA (285 mg, 1.65 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (139 mg, 1.65 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre gel de sílice.

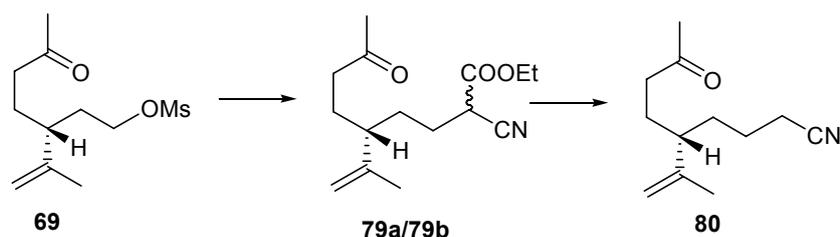
Con una mezcla hexano/AcOEt=8/2 se eluye la mezcla identificada como *5-(2-metil-oxiranil)-non-8-en-2-ona*, **78a/78b** en una proporción, calculada mediante cromatografía de gases masas, 7/3 (144 mg, 0.74 mmol, 62%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.0-1.7 (5H, m); 1.18 (3H, s); 2.10 (2H, m); 2.14 (3H, s); 2.4-2.6 (4H, m); 4.9-5.1 (2H, m); 5.75 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (2CH<sub>3</sub>); 25.4 (CH<sub>2</sub>); 25.5 (CH<sub>2</sub>); 30.0 (CH<sub>3</sub>); 30.3 (CH<sub>3</sub>); 31.3 (CH<sub>2</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 31.6 (CH<sub>2</sub>); 32.1 (CH<sub>2</sub>); 41.4 (2CH<sub>2</sub>); 43.9 (2CH); 53.6 (2CH<sub>2</sub>); 58.0 (C); 58.6 (C); 114.8 (CH<sub>2</sub>); 115.3 (CH<sub>2</sub>); 137.6 (CH); 138.2 (CH); 206.7 (C); 208.9 (C) ppm.

**IR**, ν: 2932; 1717; 1642; 1456; 1364; 1163; 909 cm<sup>-1</sup>.

Síntesis de 6-metil-5-(3-oxo-butil)-hept-6-enonitrilo **80**



a) Desplazamiento del mesilato **69** con cianomalonato de etilo

Sobre una disolución de cianomalonato de etilo (59.2 mmol, 6.24 mL) en tolueno (133 mL) se añade Na (54.4 at-gr, 1.25 g), calentándose la mezcla resultante a temperatura de reflujo y en atmosfera de argón durante 3h. Transcurrido ese tiempo se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente y se adiciona una disolución de **69** (7.37 g, 29.6 mmol) en tolueno (79 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 7h bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se deja alcanzar la temperatura ambiente y se añade agua y eter. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos obtenidos se lavan con disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto (5.75 g, 21.66 mmol), que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

b) Descarboetoxilación de 2-ciano-6-metil-5-(3-oxo-butil)-hept-6-enoato de etilo **79a/79b**

Sobre una disolución de **79a/79b** (21.66 mmol, 5.75 g) en DMSO (41.8 mL) se añade H<sub>2</sub>O (7.7 mL) y NaCl (1.62 g, 27.85 mmol). La mezcla obtenida se calienta a 180°C durante 5 horas y media. Pasado este tiempo se deja enfriar y se diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase orgánica se lava con HCl 1 M, disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O=7/3 se eluye un compuesto identificado como 6-metil-5-(3-oxo-butil)-hept-6-enonitrilo **80** (2.05 g, 10.61 mmol, 49%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

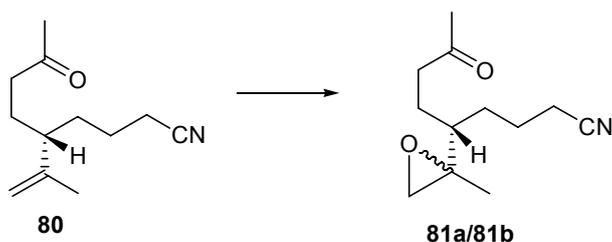
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.45-1.75 (6H, m); 1.57 (3H, s); 2.03 (1H, m); 2.11 (3H, s); 2.30 (2H, m); 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz); 4.69 (1H, s); 4.80 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.0 (CH<sub>2</sub>); 17.3 (CH<sub>3</sub>); 23.3 (CH<sub>2</sub>); 26.6 (CH<sub>2</sub>); 30.0 (CH<sub>3</sub>); 32.0 (CH<sub>2</sub>); 41.2 (CH<sub>2</sub>); 46.1 (CH); 113.3 (CH<sub>2</sub>); 119.6 (C); 145.5 (C); 208.6 (C) ppm

**IR**, ν: 2936; 1717; 1647; 1458; 1364; 1163 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 193 (M<sup>+</sup>, 6); 174 (12), 160 (58); 136 (53); 107 (34); 95 (67); 82 (54); 71 (78); 58 (100).

Epoxidación de 6-metil-5-(3-oxo-butil)-hept-6-enonitrilo **80** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **80** (139 mg, 0.72 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.2 mL) se añade *m*-CPBA (173 mg, 1 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (84 mg, 1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/AcOEt=8/2 se eluye la mezcla identificada como 5-(2-metil-oxiranil)-8-oxo-nonanonitrilo **81a/81b** (143 mg, 0.68 mmol, 95%) en una proporción 1/1, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.19 (3H, s); 1.20 (3H, s); 1.4-1.7 (14H, m); 2.13 (3H, s); 2.14 (3H, s); 2.3-2.5 (12H, m) ppm.

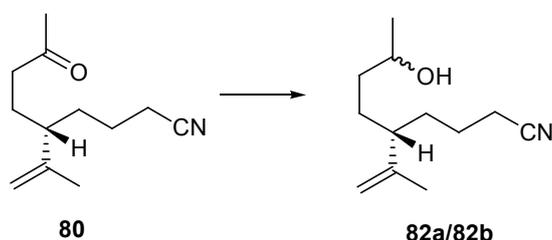
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 16.1 ( $\text{CH}_3$ ); 16.2 ( $\text{CH}_3$ ); 17.1 ( $\text{CH}_2$ ); 17.3 ( $\text{CH}_2$ ); 23.1 ( $\text{CH}_2$ ); 23.4 ( $\text{CH}_2$ ); 25.0 ( $\text{CH}_2$ ); 26.0 ( $\text{CH}_2$ ); 29.9 ( $\text{CH}_3$ ); 30.1 ( $\text{CH}_3$ ); 30.5 ( $\text{CH}_2$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2$ ); 40.9 ( $\text{CH}_2$ ); 41.3 ( $\text{CH}_2$ ); 43.7 (2CH); 53.1 ( $\text{CH}_2$ ); 53.4 ( $\text{CH}_2$ ); 58.3 (2C); 119.2 (C); 119.5 (C); 207.8 (C); 208.5 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2938; 2280; 1715; 1647; 1458; 1364; 1364; 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

Isomero menos polar, **81a**: **EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa-isómero menos polar): 209 ( $\text{M}^+$ , 3); 179 (1); 167 (33); 152 (11); 136 (36); 110 (57); 99 (71); 79 (67); 67 (73); 55 (100).

Isomero más polar, **81b**: **EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa-isómero más polar): 209 ( $\text{M}^+$ , 5); 179 (8); 167 (36); 152 (11); 138 (48); 110 (63); 99 (65); 81 (71); 67 (76); 55 (100).

Reducción 6-metil-5-(3-oxo-butil)-hept-6-enonitrilo **80** con  $\text{NaBH}_4$

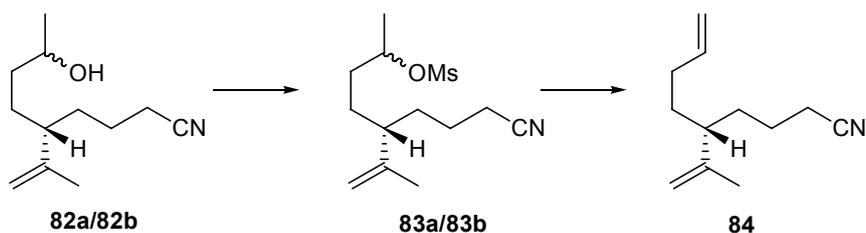


Sobre una disolución de **80** (1.61 g, 8.33 mmol) en  $\text{MeOH}$  (22.7 mL), a  $0^\circ\text{C}$ , se añade  $\text{NaBH}_4$  (378 mg, 10.00 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 3h. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añade agua, el metanol se evapora a presión reducida y el residuo se diluye con éter. Las fases se decantan, y la acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla identificada como 5-(3-hidroxi-butil)-6-metil-hept-6-enonitrilo, **82a/82b**, (1.90 g, 8.33 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz); 1.3-1.9 (8H, m); 1.54 (3H, s); 2.1-2.6 (3H, m); 3.71 (1H, m); 4.74 (1H, s); 4.87 (1H, s) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3452; 2379; 1640; 1447; 1042  $\text{cm}^{-1}$ .

Síntesis de 5-isopropenil-non-8-enonitrilo **84**



a) Reacción de la mezcla 5-(3-hidroxi-butil)-6-metil-hept-6-enonitrilo **82a/82b** con CIMs

Sobre una disolución de **82a/82b** (9.76 mmol, 1.90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.4 mL), piridina (5.7 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a 0°C, se añade CIMs (0.9 mL). La reacción se mantiene a esa temperatura, bajo atmósfera de argón, durante una noche. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1h. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M y posteriormente con NaHCO<sub>3</sub> al 10%, NaCl saturado y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose una mezcla (2.48 g, 9.62 mmol, 98%) **83a/83b** que se utiliza sin purificar en la siguiente etapa.

b) Reacción de eliminación con *t*-BuOK

En un matraz de fondo redondo que contiene 151 mL de *t*-BuOH se añade potasio (1.90 g, 48.8 at-gr). La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón hasta que el potasio se ha disuelto. A continuación se deja que esta disolución 0.33 M alcance la temperatura ambiente, añadiéndose gota a gota una disolución de **83a/83b** (9.76 mmol, 2.48 g) en *t*-BuOH (26.2 mL). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 6h. Transcurrido este tiempo se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. Las fases se decantan y la acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O, los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando ligeramente a presión reducida, obteniéndose el producto identificado como 5-isopropenil-non-8-enonitrilo, **84** (1.52 g, 8.59 mmol, 89%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

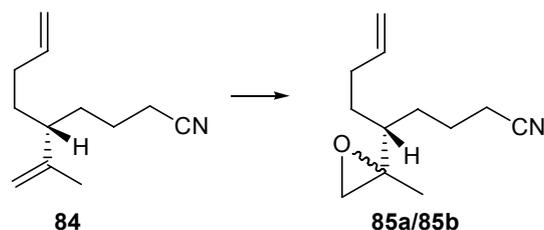
**RMN** <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.4-1.7 (6H, m); 1.59 (3H, s); 1.9-2.2 (3H, m); 2.31 (2H, t, J = 6.9 Hz); 4.70 (1H, s); 4.80 (1H, s), 4.94 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz; J<sub>2</sub> = 9.2 Hz); 4.96 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz; J<sub>2</sub> = 17.1 Hz); 5.78 (1H, m) ppm .

**RMN** <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.1 (CH<sub>2</sub>); 17.5 (CH<sub>3</sub>); 23.3 (CH<sub>2</sub>); 31.4 (CH<sub>2</sub>); 32.0 (CH<sub>2</sub>); 32.4 (CH<sub>2</sub>); 46.0 (CH); 112.7 (CH<sub>2</sub>); 114.5 (CH<sub>2</sub>); 119.7 (C); 138.5 (CH); 146.0 (C) ppm.

**IR**, ν: 3075; 2930; 2872; 2320; 1643; 1451; 1377; 893 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 177 (M<sup>+</sup>, 7); 162 (32); 148 (38); 134 (50); 109 (35); 95 (100); 81(81); 67(54).

Epoxidación de 5-isopropenil-non-8-enonitrilo **84** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **84** (300 mg, 1.69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), a -40 °C, se añade *m*-CPBA (348 mg, 2.02 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (174 mg, 2.02 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 7h, tiempo en el que se alcanza la temperatura ambiente. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con un eluyente hexano/AcOEt=7/3 se obtiene la mezcla identificada como 5-(2-metil-oxiranil)-non-8-enonitrilo, **85a/85b** (195 mg, 1.02 mmol, 60%), en una proporción 9/1.

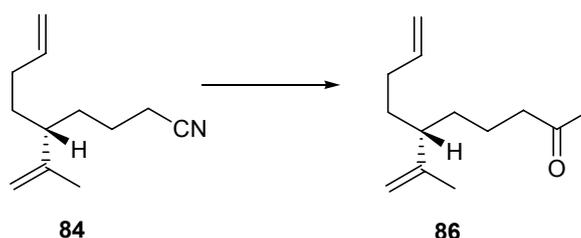
Los datos espectroscópicos del isómero mayoritario, **85a** son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.1-1.9 (7H, m); 1.21 (3H, s); 2.10 (2H, m); 2.38 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.57 (1H, d, J = 1.7 Hz); 2.58 (1H, d, J = 1.7 Hz); 4.97 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz; J<sub>2</sub> = 12.0 Hz); 5.02 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz; J<sub>2</sub> = 16.0 Hz); 5.76 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (CH<sub>3</sub>); 17.2 (CH<sub>2</sub>); 23.3 (CH<sub>2</sub>); 30.7 (CH<sub>2</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 43.9 (CH); 53.9 (CH<sub>2</sub>); 58.6 (C); 115.1 (CH<sub>2</sub>); 119.8 (C); 138.0 (CH) ppm.

**IR**, v: 2928; 2857; 2390; 1730; 1458; 1275; 1123; 1072cm<sup>-1</sup>.

Reacción de 5-isopropenil-non-8-enonitrilo **84** con MeLi



Sobre una disolución de **84** (900 mg, 5.08 mmol) en Et<sub>2</sub>O (23.2 mL) bajo atmósfera de argón a 0°C se añade una disolución 1M de MeLi en cumeno (10.2 mL, 10.2 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura durante 1h. A continuación se añaden 4.3 mL de una disolución 3 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> disueltos en THF (10.2 mL) y se mantiene la agitación durante 4h. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora parcialmente calentando a presión reducida obteniéndose una disolución de **86** en cumeno. Esta disolución se percola sobre gel de sílice usando como eluyente pentano-pentano/eter (8/2), con el fin de eliminar el cumeno, obteniéndose de este modo un compuesto identificado como 6-isopropenil-dec-9-en-2-ona, **86** (741 mg, 3.81 mmol, 75%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

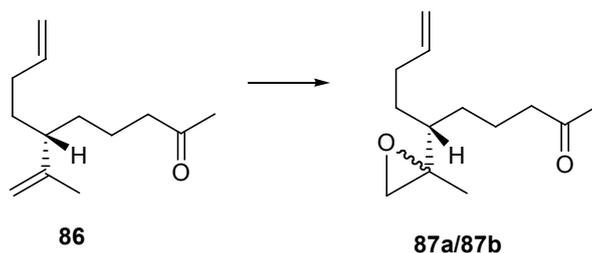
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.2-1.5 (7H, m); 1.58 (3H, s); 1.9-2.1 (2H, m); 2.12 (3H, s); 2.39 (2H, dd, J<sub>1</sub> = 6.7 Hz; J<sub>2</sub> = 14.5 Hz); 4.71 (1H, s); 4.77 (1H, s); 4.92 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz; J<sub>2</sub> = 10.1 Hz); 4.95 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz; J<sub>2</sub> = 17.1 Hz); 5.78 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.7 (CH<sub>3</sub>); 21.7 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>3</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 32.5 (CH<sub>2</sub>); 32.7 (CH<sub>2</sub>); 43.7 (CH<sub>2</sub>); 46.6 (CH); 112.0 (CH<sub>2</sub>); 114.2 (CH<sub>2</sub>); 138.9 (CH); 146.7 (C); 209.0 ( ) ppm.

**IR**, v: 2928; 1717; 1645; 1458; 1370 cm<sup>-1</sup>.

EM IE, m/e (intensidad relativa): 194 ( $M^+$ , 2); 176 (7); 162 (8); 136 (61); 109 (34); 95 (56); 82 (100); 67 (41).

Epoxidación de 6-isopropenil-dec-9-en-2-ona **86** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **86** (189 mg, 0.97 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (6.9 mL) a  $-20^\circ C$  se añade *m*-CPBA (205 mg, 1.17 mmol) y  $NaHCO_3$  (102 mg, 1.17 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 9h, tiempo en el que se alcanza la temperatura ambiente. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $NaHCO_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice.

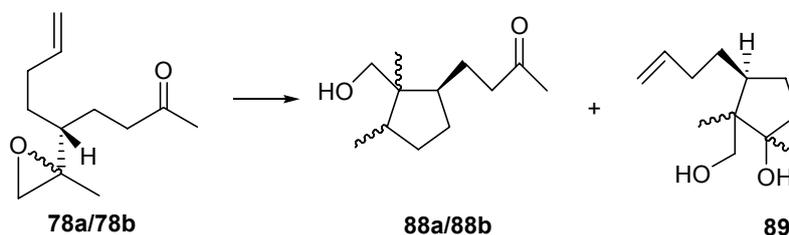
Con una mezcla hexano/ $Et_2O=8/2$  se eluye la mezcla identificada como 6-(2-metil-oxiranil)-dec-9-en-2-ona, **87a/87b** (150 mg, 0.72 mmol, 74%), en una proporción 8/2. Las propiedades espectroscópicas del compuesto mayoritario, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.0-1.7 (7H, m); 1.19 (3H, s); 2.10 (2H, m); 2.12 (3H, s); 2.41 (2H, t,  $J_1 = 7.6$  Hz); 2.56 (2H, m); 4.95 (1H, m); 5.05 (1H, m); 5.70 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}C$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 16.3 ( $CH_3$ ); 21.7 ( $CH_2$ ); 29.6 ( $CH_3$ ); 31.1 ( $CH_2$ ); 31.4 ( $CH_2$ ); 31.4 ( $CH_2$ ); 43.6 ( $CH_2$ ); 44.3 (CH); 53.9 ( $CH_2$ ); 58.6 (C); 114.6 ( $CH_2$ ); 138.2 (CH); 208.1 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2928; 1717; 1642; 1456; 1364; 809  $cm^{-1}$ .

Reacción radicalaria de la mezcla de epóxidos **78a/78b** con  $Cp_2TiCl$



Sobre una disolución de **78a/78b** (70 mg, 0.36 mmol) en THF (3.9 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $Cp_2TiCl$  (0.79 mmol) en THF (1.5 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 15 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $NaH_2PO_4$  y se mantiene así la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl y se secan sobre  $Na_2SO_4$

anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/AcOEt=8/2 se eluye el compuesto identificado como *4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona* **88a**, (12.8 mg, 0.065 mmol, 18%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.84 (3H, d, J = 8.0 Hz); 0.89 (3H, s); 1.0-2.0 (8H, m); 2.13 (3H, s); 2.37 (2H, m); 3.16 (2H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (CH<sub>3</sub>); 18.8 (CH<sub>3</sub>); 24.1 (CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH<sub>2</sub>); 29.8 (CH<sub>3</sub>); 31.8 (CH<sub>2</sub>); 38.3 (CH); 43.0 (CH<sub>2</sub>); 46.9 (C); 48.1 (CH); 68.3 (CH<sub>2</sub>); 208.7 (C) ppm.

Con una mezcla hexano/AcOEt=8/2 se eluye el compuesto identificado como *4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona* **88b**, (20.0 mg, 0.100 mmol, 28%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.87 (3H, s); 0.92 (3H, d, J = 7.0 Hz); 1.1-1.9 (7H, m); 2.13 (3H, s); 2.45 (2H, m); 3.44 (3H, s) ppm.

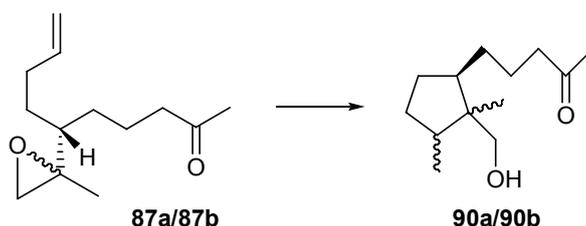
**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 15.5 (CH<sub>3</sub>); 19.1 (CH<sub>3</sub>); 25.4 (CH<sub>2</sub>); 29.8 (CH<sub>3</sub>); 29.9 (CH<sub>2</sub>); 32.0 (CH<sub>2</sub>); 42.3 (CH<sub>2</sub>); 43.3 (CH); 43.7 (CH); 46.2 (C); 68.8 (CH<sub>2</sub>); 209.5 (C) ppm.

Con una mezcla hexano/AcOEt=75/25 se eluye una mezcla (19 mg, 0.096 mmol, 27%) en una proporción 3/7 de la cetona **88b** y del compuesto identificado como *3-buten-3-enil-2-hidroximetil-1,2-dimetil-ciclopentano*, **89**. Las propiedades espectroscópicas de **89**, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.01 (3H, s); 1.33 (3H, s); 1.1-1.9 (7H, m); 2.05 (2H, m); 3.52 (1H, d, J = 10.3 Hz); 3.67 (1H, d, J = 10.3 Hz); 4.95 (2H, m); 5.77 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 13.0 (CH<sub>3</sub>); 22.3 (CH<sub>2</sub>); 24.9 (CH<sub>3</sub>); 26.1 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>2</sub>); 31.1 (CH<sub>2</sub>); 42.3 (CH); 48.7 (C); 65.9 (CH<sub>2</sub>); 77.6 (C); 114.4 (CH<sub>2</sub>); 138.7 (CH) ppm.

#### Reacción radicalaria de **87a/87b** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de **87a/87b** (75 mg, 0.36 mol) en THF (2.5 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (1.58 mmol) en THF (2.6 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante una hora y media. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene así la agitación durante unos cinco minutos. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con

NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/AcOEt=7/3 se eluye el compuesto identificado como *4-(2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona*, **90a** (41 mg, 0.20 mmol, 55%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.84 (3H, s); 0.92 (3H, d, J = 7.0 Hz); 1.0-2.0 (10H, m); 2.11 (3H, s); 2.42 (2H, m); 3.45 (1H, d, J = 10.6 Hz); 3.52 (1H, d, J = 10.6 Hz) ppm.

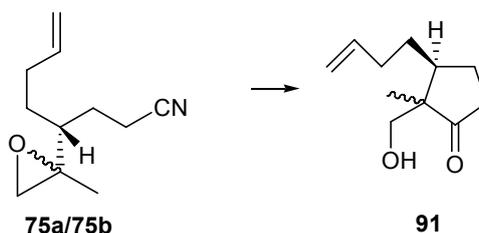
**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 15.7 (CH<sub>3</sub>); 18.9 (CH<sub>3</sub>); 23.1 (CH<sub>2</sub>); 29.7 (CH<sub>2</sub>); 29.8 (CH<sub>3</sub>); 31.0 (CH<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 43.5 (2CH); 44.0 (CH<sub>2</sub>); 46.4 (C); 68.6 (CH<sub>2</sub>); 209.1 (C) ppm.

Con una mezcla hexano/AcOEt=7/3 se eluye una mezcla (11 mg, 0.052 mmol, 15%) en una proporción 17/73 de la cetona **90a** y de la cetona más polar **90b**. Las propiedades espectroscópicas del compuesto más polar y minoritario **90b**, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.83 (3H, d, J = 6.7 Hz); 0.84 (3H, s); 1.0-2.0 (10H, m); 2.12 (3H, s); 2.43 (2H, m); 3.38 (2H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.3 (CH<sub>3</sub>); 19.0 (CH<sub>3</sub>); 23.3 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 29.8 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 32.1 (CH<sub>2</sub>); 38.5 (CH); 43.9 (CH<sub>2</sub>); 46.5 (C); 48.7 (CH); 68.2 (CH<sub>2</sub>); 209.1 (C) ppm.

Reacción de la mezcla *4-(2-metil-oxiranil)-oct-7-enonitrilo* **75a/75b** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de **75a/75b** (55 mg, 0.31 mmol) en THF (3.3 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (0.68 mmol) en THF (1.2 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene así la agitación durante unos cinco minutos. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

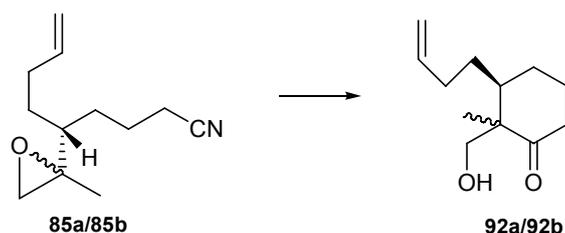
Con una mezcla hexano/AcOEt=8/2 se eluye el compuesto identificado como *3-but-3-enil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopentanona*, **91** (37 mg, 0.20 mmol, 66%).

Los datos espectroscópicos del compuesto **91** son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.84 (3H, s); 1.4-1.7 (5H, m); 2.0-2.5 (4H, m); 3.46 (1H, d, J = 11.2 Hz); 3.66 (1H, d, J = 11.2 Hz); 4.98 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.4 Hz); 5.02 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 2.0 Hz, J<sub>2</sub> = 17.2 Hz); 5.82 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 13.2 (CH<sub>3</sub>); 24.7 (CH<sub>2</sub>); 28.9 (CH<sub>2</sub>); 31.7 (CH<sub>2</sub>); 37.2 (CH<sub>2</sub>); 40.2 (CH); 53.0 (C); 65.7 (CH<sub>2</sub>); 114.8 (CH<sub>2</sub>); 138.4 (CH); 221.3 (C) ppm.

Reacción de la mezcla de epóxidos **85a/85b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **85a/85b** (65 mg, 0.33 mmol) en THF (2.4 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (0.75 mmol) en THF (1.2 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene así la agitación durante unos cinco minutos. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$  y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/ $\text{AcOEt}$ =7/3 se eluye la mezcla de compuestos identificada como *3-but-3-enil-2-hidroximetil-2-metil-ciclohexanona*, **92a/92b** (39 mg, 0.20 mmol, 60%), en una proporción 7/3.

Las propiedades del compuesto menos polar y mayoritario **92a**, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.99 (3H, s); 1.1-2.3 (9H, m); 2.52 (2H, m); 3.49 (1H, dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 11.7$  Hz); 3.73 (1H, dd,  $J_1 = 5.8$  Hz,  $J_2 = 11.7$  Hz); 4.95 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz); 5.01 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz); 5.82 (1H, m) ppm.

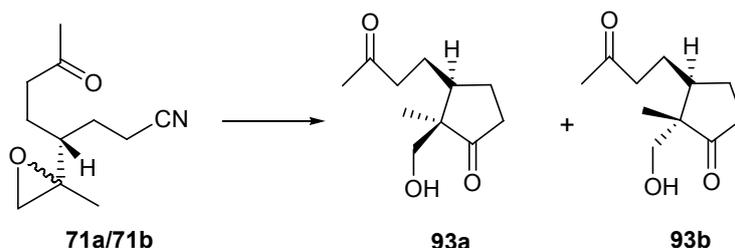
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.9 ( $\text{CH}_3$ ); 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); 25.9 ( $\text{CH}_2$ ); 28.7 ( $\text{CH}_2$ ); 32.0 ( $\text{CH}_2$ ); 38.6 ( $\text{CH}_2$ ); 40.9 (CH); 53.6 (C); 65.1 ( $\text{CH}_2$ ); 114.7 ( $\text{CH}_2$ ); 138.3 (CH); 218.2 (C) ppm.

Las propiedades del compuesto más polar y minoritario **92b**, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.33 (3H, s); 1.1-2.8 (9H, m); 2.41 (2H, m); 3.95 (2H, m); 4.95 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz); 5.01 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz); 5.85 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.3 ( $\text{CH}_2$ ); 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 21.4 ( $\text{CH}_2$ ); 25.7 ( $\text{CH}_2$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2$ ); 31.0 ( $\text{CH}_2$ ); 45.7(CH); 51.5 (C); 65.2 ( $\text{CH}_2$ ); 114.9 ( $\text{CH}_2$ ); 137.5 (CH); 219.9 (C) ppm.

Reacción radicalaria de la mezcla de epóxidos **71a/71b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **71a/71b** (102 mg, 0.52 mmol) en THF (5.6 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.15 mmol) en THF (2 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose una mezcla de compuestos que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/AcOEt=1/1 se eluye una mezcla de isómeros identificada como *2-hidroximetil-2-metil-3-(3-oxo-butil)-ciclopentanona*, **93a/93b** (78 mg, 0.395 mmol, 76%) en la proporción 1/9.

Las propiedades espectroscópicas del compuesto menos polar y minoritario **93a**, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.02 (3H, s); 1.4-2.1 (5H, m); 2.17 (3H, s); 2.3-2.6 (4H, m); 3.58 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz); 3.62 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 19.3 ( $\text{CH}_3$ ); 23.2 ( $\text{CH}_2$ ); 25.7 ( $\text{CH}_2$ ); 29.9 ( $\text{CH}_3$ ); 37.4 ( $\text{CH}_2$ ); 41.8 ( $\text{CH}_2$ ); 46.5 ( $\text{CH}$ ); 52.6 (C); 65.1 ( $\text{CH}_2$ ); 208.6 (C); 223.3 (C) ppm.

Las propiedades espectroscópicas del compuesto más polar y mayoritario **93b** son:

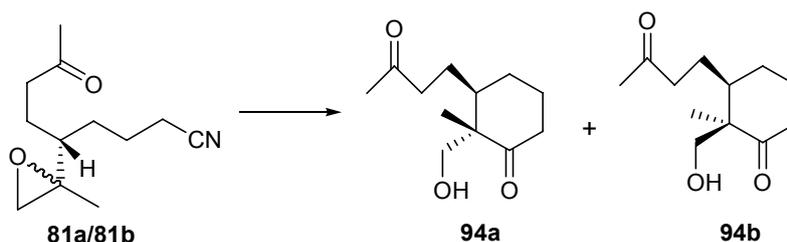
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 1.5-2.1 (5H, m); 2.17 (3H, s); 2.4-2.6 (4H, m); 3.47 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz); 3.70 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 13.3 ( $\text{CH}_3$ ); 23.4 ( $\text{CH}_2$ ); 24.7 ( $\text{CH}_2$ ); 30.0 ( $\text{CH}_3$ ); 37.2 ( $\text{CH}_2$ ); 40.1 ( $\text{CH}$ ); 41.5 ( $\text{CH}_2$ ); 53.2 (C); 65.5 ( $\text{CH}_2$ ); 208.6 (C); 223.3 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3459; 2963; 1736; 1717; 1406; 1370; 1170; 1057  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 199.1320 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ ), calc. 199.1328.

Reacción radicalaria de la mezcla de epóxidos **81a/81b** con  $\text{Cp}_2\text{TICl}$



Sobre una disolución de **81a/81b** (120 mg, 0.57 mmol) en THF (6.7 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.37 mmol) en THF (2.4 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 50 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con un eluyente hexano/AcOEt=6/4 se obtiene el compuesto menos polar y mayoritario **94a** (47 mg, 0.22 mmol, 38%), cuyas propiedades espectroscopicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.96 (3H, s); 1.1-2.0 (7H, m); 2.13 (3H, s); 2.2-2.5 (4H, m); 3.45 (1H, d, J = 11.7 Hz); 3.82 (1H, d, J = 11.7 Hz) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 14.8 (CH<sub>3</sub>); 23.2 (CH<sub>2</sub>); 25.3 (CH<sub>2</sub>); 26.0 (CH<sub>2</sub>); 29.9 (CH<sub>3</sub>); 38.5 (CH<sub>2</sub>); 40.4 (CH); 41.9 (CH<sub>2</sub>); 53.8 (C); 64.6 (CH<sub>2</sub>); 208.7 (C); 217.0 (C) ppm.

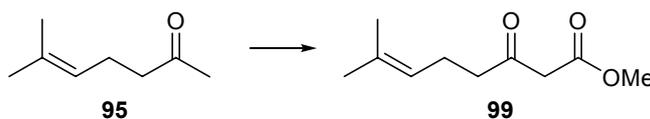
**EM alta resolución** IE: exp. 212.1412 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>), calc. 212.1406.

Con un eluyente hexano/AcOEt=1/1 se obtiene una mezcla de isómeros **94a/94b** (34 mg, 0.16 mmol, 29%), en una proporción 6/4. Las propiedades espectroscopicas del compuesto más polar y minoritario, deducidas del espectro de la mezcla son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.2-2.1 (7H, m); 1.28 (3H, s); 2.14 (3H, s); 2.2-2.6 (4H, m); 3.58 (1H, d, J = 11.3 Hz); 3.95 (1H, d, J = 11.3 Hz) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 20.0 (CH<sub>3</sub>); 22.3 (CH<sub>2</sub>); 24.2 (CH<sub>2</sub>); 24.4 (CH<sub>2</sub>); 29.8 (CH<sub>3</sub>); 38.4 (CH<sub>2</sub>); 41.9 (CH<sub>2</sub>); 45.1 (CH); 53.8 (C); 65.8 (CH<sub>2</sub>); 208.7 (C); 217.1 (C) ppm.

Reacción de 6-metil-hept-5-en-2-ona **95** con carbonato de dimetilo



Sobre una disolución de NaH del 60% (158.7 mmol, 6.35 g), previamente lavado con pentano, en DMF (80 mL), a 0°C y en atmósfera de argón, se añade la cetona **95** (79.4 mmol, 10 g). A continuación se añade carbonato de dimetilo (79.4 mmol, 7.15 g). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2h. Transcurrido este tiempo se deja atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente, manteniéndose en estas condiciones durante 4h. A continuación se añade AcOH (10 mL) disuelto en H<sub>2</sub>O (20 mL). Sobre la fase acuosa se añade éter, dejándose decantar la fase acuosa y la fase orgánica. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice. Con una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O=9/1 se obtiene el compuesto identificado como *éster 7-metil-3-oxo-oct-6-enoato de metilo* **99** (14.0 g, 76.0 mmol, 96%), cuyas propiedades espectroscopicas son:

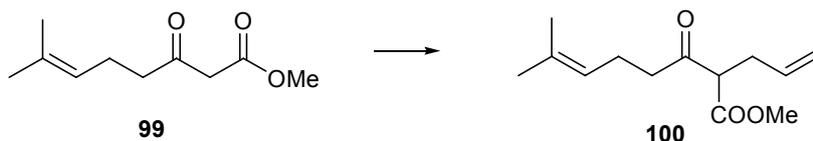
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.53 (3H, s); 1.60 (3H, s); 2.19 (2H, m); 2.49 (2H, m); 3.38 (2H, s); 3.66 (3H, s); 4.99 (1H, s ancho) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.5 (CH<sub>3</sub>); 22.0 (CH<sub>2</sub>); 25.5 (CH<sub>3</sub>); 42.9 (CH<sub>2</sub>); 48.9 (CH<sub>2</sub>); 52.1 (CH<sub>3</sub>); 122.1 (CH); 132.9 (C); 167.5 (C); 202.3 (C) ppm.

**IR**, ν: 1740; 1710; 1650; 1620 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución** IE: exp. 207.0987 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na), calc. 207.0991.

Reacción de 7-metil-3-oxo-oct-6-enoato de metilo **99** con cloruro de alilo



Sobre una disolución de NaH al 60% (21.74 mmol, 0.87 g), previamente lavado con pentano, en DMF (15.6 mL), a 0°C y en atmósfera de argón, se añade una disolución del cetoéster **99** (10.87 mmol, 2 g) en DMF (6.6 mL). A continuación se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente, manteniéndose la agitación en estas condiciones durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla a 0°C y se adiciona sobre ella cloruro de alilo (21.74 mmol, 1.8 mL). La mezcla de reacción se agita a 20°C durante 24h. A continuación se gotea sobre el medio de reacción H<sub>2</sub>O, y se mantiene la agitación durante 10min y se añade éter, dejándose decantar la fase acuosa y la fase orgánica. La fase orgánica obtenida se lava con agua, disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice. Con una mezcla hexano/Et<sub>2</sub>O=95/5 se obtiene el compuesto identificado como 2-*alil*-7-metil-3-oxo-oct-6-enoato de metilo **100**, (1.2 g, 5.35 mmol, 48%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.46 (3H, s); 1.51 (3H, s); 2.12 (2H, m); 2.43 (4H, m); 3.42 (1H, t, J = 7.2 Hz); 3.56 (3H, s); 4.91 (3H, m); 5.53 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.2 (CH<sub>3</sub>); 21.9 (CH<sub>2</sub>); 25.2 (CH<sub>3</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>); 41.8 (CH<sub>2</sub>); 51.8 (CH<sub>3</sub>); 56.1 (CH); 116.9 (CH<sub>2</sub>); 122.2 (CH); 132.3 (C); 134.1 (CH); 169.2 (C); 203.5 (C) ppm.

**IR**, v: 1748; 1718 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp. 247.1287 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na), calc. 247.1304.

Obtención de 9-metil-deca-1,8-dien-5-ona **101**



Sobre una disolución de **100** (5.27 mmol, 1.18 g) en DMSO (5.3 mL) se añade H<sub>2</sub>O (0.18 mL, 10.5 mmol) y NaCl (0.61 g, 10.5 mmol). La mezcla obtenida se calienta, bajo atmósfera de argón, a 180°C durante 4 horas y media. Pasado este tiempo se deja enfriar y se diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase orgánica se lava con HCl 1 M, disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto identificado como 9-metil-deca-1,8-dien-5-ona **101**, (0.76 g, 4.57 mmol, 87%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

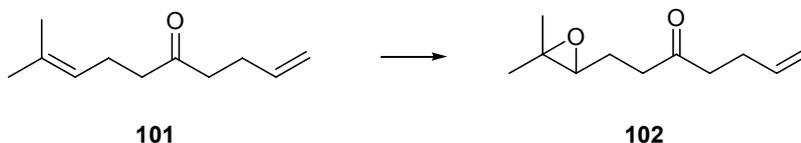
**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 1.55 (3H, s); 1.61 (3H, s); 2.20 (2H, m); 2.27 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.44 (2H, m); 4.93 (1H, m); 4.96 (2H, m); 5.74 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 17.5 (CH<sub>3</sub>); 22.3 (CH<sub>2</sub>); 25.5 (CH<sub>3</sub>); 27.6 (CH<sub>2</sub>); 41.7 (CH<sub>2</sub>); 42.7 (CH<sub>2</sub>); 115.0 (CH<sub>2</sub>); 122.7 (CH); 132.5 (C); 137.0 (CH); 209.8 (C) ppm.

**IR**, v: 1718; 1641; 998 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE:** exp. 189.1251 ( $M^+Na$ ,  $C_{11}H_{18}ONa$ ), calc. 189.1249.

Epoxidación de 9-metil-deca-1,8-dien-5-ona **101** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **101** (400 mg, 2.4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (40.0 mL), a 0 °C, se añade *m*-CPBA (457 mg, 2.65 mmol) y  $NaHCO_3$  (223 mg, 2.65 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 2h, tiempo en el que se alcanza la temperatura ambiente. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $NaHCO_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con una mezcla hexano/ $Et_2O$ =8/2 se eluye el compuesto identificado como 1-(3,3-dimetil-oxiranil)-hept-6-en-3-ona **102** (320 mg, 1.75 mmol, 73%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

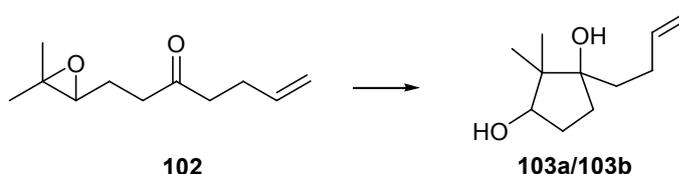
**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.24 (3H, s); 1.27 (3H, s); 1.63 (1H, m); 1.91 (1H, m); 2.32 (2H, m); 2.55 (4H, m); 2.71 (1H, dd,  $J_1 = 5.1$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz); 4.99 (2H, m); 5.79 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}C$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 18.5 ( $CH_3$ ); 22.8 ( $CH_2$ ); 24.6 ( $CH_3$ ); 27.6 ( $CH_2$ ); 39.2 ( $CH_2$ ); 41.7 ( $CH_2$ ); 58.5 (C); 63.2 (CH); 115.1 ( $CH_2$ ); 136.8 (CH); 208.7 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 1721; 1381; 1129  $cm^{-1}$ .

**EM alta resolución IE:** exp. 205.1197 ( $M^+Na$ ,  $C_{11}H_{18}O_2Na$ ), calc. 205.1199.

Reacción de la epoxicetona **102** con  $Cp_2TiCl$



Sobre una disolución de **102** (150 mg, 0.82 mmol) en THF (8.0 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $Cp_2TiCl$  (1.80 mmol) en THF (7.0 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $NaH_2PO_4$  y se mantiene la agitación durante 1h. Se eliminan las sales de titanio filtrando a vacío, y se lavan con abundante cantidad de éter. Se decantan ambas fases y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con un eluyente hexano/ $AcOEt$ =7/3 se obtiene el compuesto menos polar y minoritario **103a** (20 mg, 0.11 mmol, 13%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.79 (3H, s); 1.07 (3H, s); 1.48 (1H, m); 1.61 (1H, s); 1.81 (2H, m); 1.97 (1H, m); 2.12 (2H, m); 2.31 (1H, m); 3.75 (1H, s ancho); 4.96 (1H, d, J = 10.1 Hz); 5.05 (1H, d, J = 16.2 Hz); 5.87 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.0 (CH<sub>3</sub>); 23.7 (CH<sub>3</sub>); 28.4 (CH<sub>2</sub>); 30.8 (CH<sub>2</sub>); 34.4 (CH<sub>2</sub>); 35.6 (CH<sub>2</sub>); 48.8 (C); 83.5 (CH); 85.4 (C); 114.4 (CH<sub>2</sub>); 139.3 (C) ppm.

**EM alta resolución IE:** exp. 207.1345 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na), calc. 207.1355.

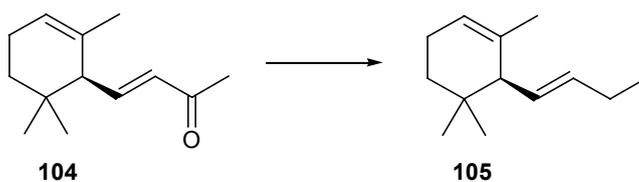
Con un eluyente hexano/AcOEt=7/3 se obtiene el compuesto mas polar y mayoritario **103b** (64 mg, 0.35 mmol, 42%), como un sólido de punto de fusión 88-89°C, y cuyas propiedades espectroscopicas son:

**RMN <sup>1</sup>H**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 0.78 (3H, s); 0.97 (3H, s); 1.2-1.7 (4H, m); 1.84 (1H, m); 2.12 (2H, m); 2.21 (1H, m); 4.20 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.3 Hz), 4.96(1H, d, J = 10.1 Hz); 5.04(1H, d, J = 17.2 Hz); 5.86 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>, δ: 16.9 (CH<sub>3</sub>); 18.8 (CH<sub>3</sub>); 27.8 (CH<sub>2</sub>); 28.7 (CH<sub>2</sub>); 33.5 (CH<sub>2</sub>); 35.2 (CH<sub>2</sub>); 47.8 (C); 79.3 (CH); 83.5 (C); 114.5 (CH<sub>2</sub>); 139.2 (C) ppm.

**EM alta resolución IE:** exp. 207.1318 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na), calc. 207.1355.

Reducción de  $\alpha$ -ionona **104** con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$



Sobre una disolución de  $\alpha$ -ionona (500 mg, 2.60 mmol) en THF (8.5 mL) se añade  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (10.4 mmol, 1.3 mL) y a continuación  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (537 mg, 7.8 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se añade disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 95/5 se eluye el compuesto identificado como 6-but-1-enil-1,5,5-trimetilciclohexeno, **105**, (440 mg, 2.45 mmol, 95%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.80 (3H, s); 0.87 (3H, s); 0.98 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz); 1.15 (1H, m); 1.41 (1H, m); 1.58 (3H, s); 2.02 (5H, m); 5.18 (1H, ddt,  $J_1 = 1.4$  Hz,  $J_2 = 9.3$  Hz;  $J_3 = 15.0$  Hz); 5.36 (1H, s); 5.42 (1H, dt,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 15.0$  Hz) ppm.

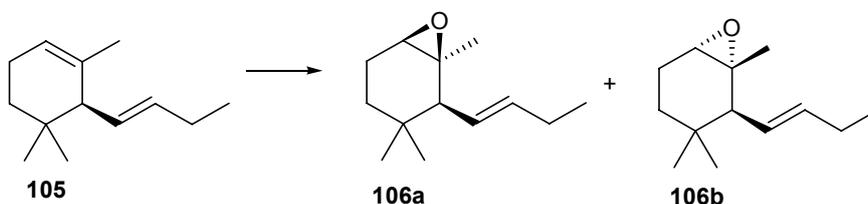
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 ( $\text{CH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.8 (C); 54.3 (CH); 120.2 (CH); 129.7 (CH); 133.5 (CH); 134.9 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3480; 2940; 1726; 1452, 1383; 1171, 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 178 ( $\text{M}^+$ , 2); 163 (2); 135 (2); 122 (4); 107 (17); 93 (100); 91 (25); 77 (22); 55 (16).

**EM alta resolución IE**: exp 179.1764 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}$ ); calc. 179.1794.

Epoxidación de **105** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **105** (297 mg, 1.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), a  $-40$  °C se añade *m*-CPBA (345 mg, 2.00 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (170 mg, 2.00 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 1 hora. A continuación se añade una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 5% manteniéndose la agitación durante 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas

hexano/Et<sub>2</sub>O=95/5 se eluye la mezcla de isómeros identificada como *2-but-1-enil-1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano*, (284 mg, 1.48 mmol, 88%), **106a/106b**, en la proporción 3/2. Las propiedades espectroscópicas de la mezcla son:

**IR**,  $\nu$ : 2961; 1454; 1364; 968; 824 cm<sup>-1</sup>.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 (M<sup>+</sup>, 5); 179 (8); 165 (14); 123 (14); 109 (25); 95 (70); 81 (59); 67 (46); 55 (100).

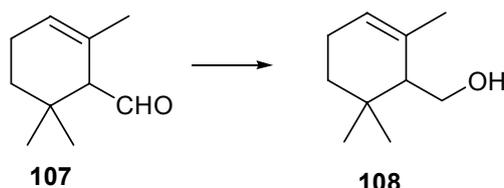
**EM alta resolución IE**: exp 194.1619 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O); calc. 194.1617.

Los datos espectroscópicos deducidos del espectro de la mezcla son:

**Isómero mayoritario, 106a**: **RMN**<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.71 (3H, s); 0.84 (3H, s); 0.98 (3H, t, J = 6.0 Hz); 1.1-1.6 (4H, m); 1.22 (3H, s); 1.8-2.1 (3H, m); 3.06 (1H, s ancho); 5.1-5.6 (2H, m) ppm.

**Isómero minoritario, 106b**: **RMN**<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.76 (3H, s); 0.78 (3H, s); 0.99 (3H, t, J = 6.0 Hz); 1.18 (3H, s); 1.1-1.6 (4H, m); 1.8-2.1 (3H, m); 2.99 (1H, s ancho); 5.1-5.6 (2H, m) ppm.

Reducción de  $\alpha$ -ciclocitral **107** con LiAlH<sub>4</sub>

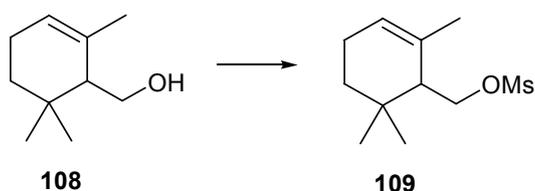


Sobre una disolución de  $\alpha$ -ciclocitral **107** (4.35 g, 28.6 mmol) en éter (22.6 mL) se añade lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1.08 g, 28.6 mmol). La mezcla se agita a 0°C, bajo atmósfera de argón, durante 2 horas. A continuación se adiciona lentamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O manteniendo la agitación durante 1 hora. Seguidamente el sólido se filtra y el disolvente se evapora calentando a presión reducida, se obtiene el producto identificado como 2, 6, 6-trimetilciclohex-2-enil)-metanol **108**, (4.40 g, 28.6 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN**<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 1.01 (3H, s); 1.74 (3H, s); 3.71 (2H, d, J = 6 Hz); 5.58 (1H, s) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3000; 2975 cm<sup>-1</sup>

Reacción del compuesto **108** con cloruro de mesilo



Sobre una disolución de **108** (4.73 g, 28.60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), piridina (18 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a 0°C, se añade CIMs (2.4 mL, 30.73 mmol). La reacción se agita a 0°C, durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1 hora. La mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M, con NaHCO<sub>3</sub> al

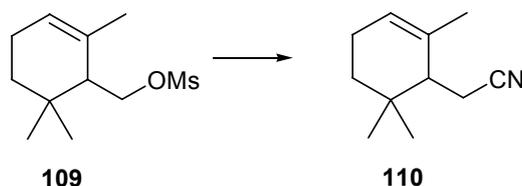
10%, y NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como éster metanosulfónico del ácido 2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilmetílico **109**, (6.06 g, 26.12 mmol, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.92 (3H, s); 0.99 (3H, s); 1.74 (3H, s); 2.97 (3H, s); 4.30 (2H, m); 5.50 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.7 ( $\text{CH}_3$ ); 22.8 ( $\text{CH}_2$ ); 27.6 (2 $\text{CH}_3$ ); 31.6 (C); 32.4 ( $\text{CH}_2$ ); 52.1 (CH); 61.4 ( $\text{CH}_2$ ); 124.0 (CH); 132.1 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2940; 1452; 1356; 1175; 943; 880; 824  $\text{cm}^{-1}$

Reacción del compuesto **109** con NaCN



Sobre una disolución de **109** (5.64 g, 24.32 mmol) en DMF (33.7 mL) se añade NaCN (2.19 g, 48.64 mmol). La disolución se calienta, bajo atmósfera de argón, a 60 °C durante 29 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se añade agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua y disolución saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como (2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-acetonitrilo **110**, (3.92 g, 24.07 mmol, 99.7%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

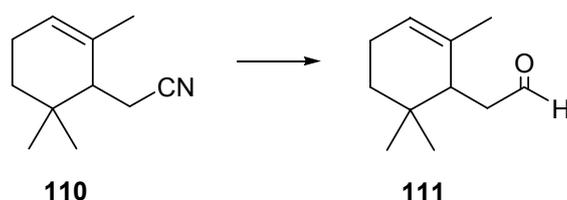
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.92 (3H, s); 1.00 (3H, s); 1.74 (3H, s); 2.40 (2H, m); 5.51 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.3 ( $\text{CH}_2$ ); 22.4 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.5 ( $\text{CH}_3$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2$ ); 32.0 (C); 46.0 (CH); 119.8 (C); 123.5 (CH); 132.1 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2980; 2220  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 163 ( $\text{M}^+$ , 8); 148 (10); 136 (46); 121 (100); 107 (38); 93 (68); 81 (62); 69 (60); 55 (53).

Reducción del nitrilo **110** con DIBAH



Sobre una disolución de **110** (2.37 g, 14.52 mmol) en hexano (95 mL), a -30 °C y en atmósfera inerte, se añade DIBAH 1.5 M en tolueno (15.97 mmol, 10.7 mL). La mezcla de reacción se agita durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1M (50 mL) manteniéndose agitación durante 2 horas.

Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora usando una columna Vigreux, obteniéndose el compuesto identificado como 2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-enil)acetaldehído, **111** (1.93 g, 11.62 mmol, 80%). Los datos espectroscópicos son:

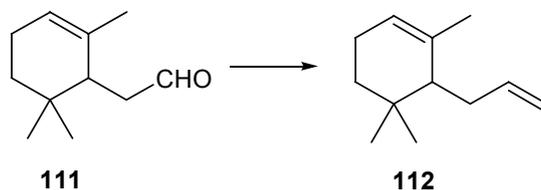
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.81 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.64 (3H, s); 5.40 (1H, m); 9.80 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.5 ( $\text{CH}_2$ ); 26.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_2$ ); 38.1 (C); 43.5 (CH); 45.1 ( $\text{CH}_2$ ); 121.6 (CH); 134.3 (C); 202.8 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2980; 1710  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 166 ( $\text{M}^+$ , 2); 153 (4); 137 (10); 122 (55); 107 (60); 91 (28); 81 (100); 67 (23), 55 (32).

Reaccion de Wittig del aldehído 111



Sobre una mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (2.19 g, 6.13 mmol) en THF (14 mL), en atmósfera de argón y a  $0^\circ\text{C}$ , se añade una disolución de  $\text{BuLi}$  2M en ciclohexano (9.15 mmol, 4.6 mL), manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Sobre la disolución homogénea se añade, a esta temperatura, una disolución de **111** (1.02 g, 6.13 mmol) en THF (5.6 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo se añade agua y se decanta, la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene un compuesto identificado como 6-*alil*-1,5,5-trimetil-ciclohexeno **112** (0.87 g, 5.30 mmol, 87%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

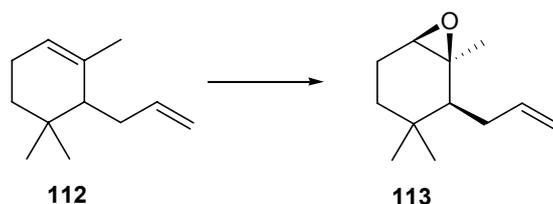
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.11 (1H, m); 1.47 (1H, m); 1.60 (1H, m); 1.68 (3H, s ancho); 1.97 (2H, m); 2.13 (1H, m); 2.30 (1H, m); 4.91 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz); 5.00 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz); 5.34 (1H, s ancho); 5.86 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_2$ ); 32.6 (C); 34.9 ( $\text{CH}_2$ ); 49.3 (CH); 114.1 ( $\text{CH}_2$ ); 120.6 (CH); 135.8 (C); 139.7 (CH) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 164 ( $\text{M}^+$ , 12); 139 (8); 123 (100); 109 (16); 95 (22); 81 (40); 69 (23).

**EM alta resolución IE**: exp 165.1659, ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}$ ); calc. 165.1638.

Epoxidación del dieno **112** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **112** (492 mg, 3.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37 mL), a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , se añade *m*-CPBA (619 mg, 3.6 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (302 mg, 3.6 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 95/5 se eluye el compuesto identificado como 2-*alil*-1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, **113** (507 mg, 2.82 mmol, 94%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.82 (3H, s); 0.88 (3H, s); 1.2-1.5 (3H, m); 1.30 (3H, s); 1.7-2.0 (2H, m); 2.15 (2H, m); 2.92 (1H, s ancho); 4.98 (1H, d,  $J = 10.4\text{ Hz}$ ); 5.01 (1H, d,  $J = 17.2\text{ Hz}$ ); 5.99 (1H, m) ppm.

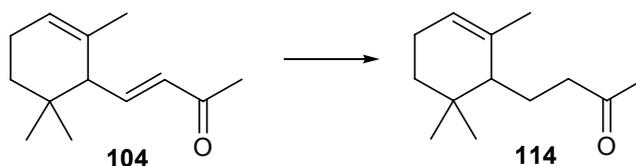
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.0 ( $\text{CH}_2$ ); 26.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.0 ( $\text{CH}_2$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.3 (C); 32.0 ( $\text{CH}_2$ ); 47.8 (CH); 59.6 (C); 59.8 (CH); 115.3 (CH); 139.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3090, 2981; 1653; 1458; 1096; 897  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 180 ( $\text{M}^+$ , 2); 165 (20); 139 (83); 109 (35); 95 (53); 81 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 180.1510 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ ); calc.180.1514.

Reacción de  $\alpha$ -ionona **104** con  $\text{H}_2$



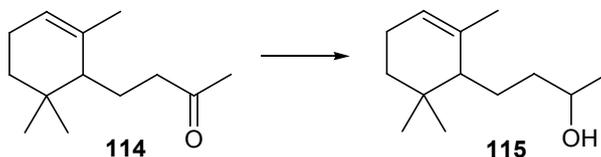
Una suspensión de Pd/C al 10% (1.94 g) en  $\text{AcOEt}$  (47 mL) y  $\text{Et}_2\text{NH}$  (8.41 mL) se agita en atmósfera de hidrógeno durante 30 min, seguidamente se añade una disolución de  $\alpha$ -ionona **104** (7.0 g, 36.46 mL) en  $\text{AcOEt}$  (37 mL) manteniendo la agitación durante 1 h y 30 min. A continuación el catalizador se filtra y el disolvente del filtrado se evapora a presión reducida, obteniéndose un compuesto identificado como 4-(2,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-butan-2-ona, **114** (6.36 g, 32.81 mmol, 90%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 0.90 (3H, s); 0.9-1.8 (5H, m); 1.65 (3H, s); 1.90 (2H, m); 2.11 (3H, s); 2.45 (2H, m); 5.32 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); 23.4 ( $\text{CH}_3$ ); 24.3 ( $\text{CH}_2$ ); 27.5 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 29.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 43.7 ( $\text{CH}_2$ ); 48.4 (CH); 121.0 (CH); 135.5 (C); 209.1 (C) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 ( $M^+$ , 1); 176 (19); 161 (8); 136 (68); 121 (95); 107 (25); 95 (100); 81 (71); 77 (46); 55 (49).

Reducción de la cetona **114** con  $LiAlH_4$



Sobre una disolución de **114** (1.25 g, 6.44 mmol) en éter (57 mL), a 0°C, se añade lentamente  $LiAlH_4$  (245 mg, 6.44 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 3 h. A continuación se adiciona lentamente  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  manteniendo la agitación durante 1 h. Seguidamente el sólido se filtra y el disolvente del filtrado se evapora calentando a presión reducida, se obtiene un compuesto identificado como 4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-butan-2-ol, **115**, (1.25 g, 6.37 mmol, 99%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.19 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz); 1.1-1.7 (7H, m); 1.68 (3H, s ancho); 1.96 (2H, m); 3.73 (1H, m); 5.30 (1H, s ancho) ppm.

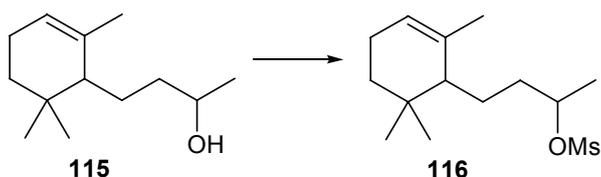
**RMN  $^{13}C$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $CH_2$ ); 23.3 ( $CH_3$ ); 23.4 ( $CH_3$ ); 26.9 ( $CH_2$ ); 27.4 ( $CH_3$ ); 27.6 ( $CH_3$ ); 31.5 ( $CH_2$ ); 32.5 (C); 40.0 ( $CH_2$ ); 49.2 (CH); 68.6 (CH); 120.2 (CH); 136.3 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3352; 2944; 2868; 1456; 1375; 1128; 1078; 982; 814  $cm^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 196 ( $M^+$ , 5); 181 (1); 163 (11); 136 (14); 123 (27); 107 (40); 93 (100); 81 (60); 67 (41); 55 (44).

**EM alta resolución IE**: exp 197.1886 ( $M^+H$ ,  $C_{13}H_{25}O$ ); calc. 197.1900.

Reacción del alcohol **115** con cloruro de mesilo



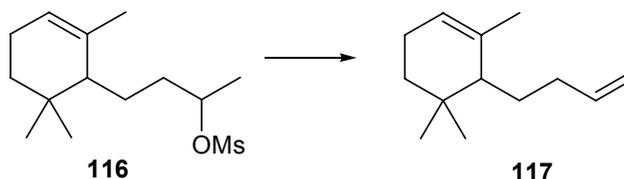
Sobre una disolución de **115** (500 mg, 2.55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.4 mL), piridina (0.2 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a 0°C, se añade CIMs (2.55 mmol, 0.2 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1 h. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M, con  $NaHCO_3$  al 10% y NaCl saturado, se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como éster propílico de ácido 1-metil-3-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil) sulfónico **116**, (698 mg, 2.55 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1H$** ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 0.96 (3H, s); 1.0-1.8 (7H, m); 1.04 (3H, s); 1.60 (3H, d,  $J = 10.4$  Hz); 1.69 (3H, s ancho); 1.98 (2H, m); 2.99 (3H, s); 4.75 (1H, dd,  $J_1 = 6.2$  Hz;  $J_2 = 10.7$  Hz); 5.32 (1H, s ancho) ppm.

IR,  $\nu$ : 2955; 1458; 1354; 1177; 970; 905  $\text{cm}^{-1}$ .

EM IE, m/e (intensidad relativa): 274 ( $M^+$ , 14); 259 (7); 179 (14); 163 (21); 122 (100); 93 (100); 77 (17).

Reacción del compuesto **116** con t-BuOK

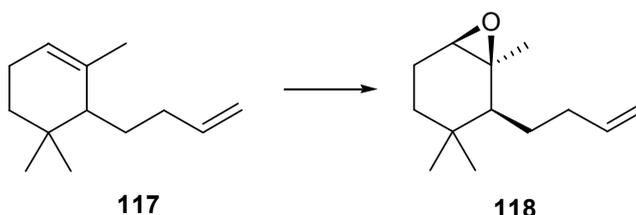


Sobre una disolución t-BuOK/t-BuOH 0.33M, preparada por adición cuidadosa de potasio (497 mg, 12.75 at-gr) sobre t-BuOH (39.8 mL), se adiciona, a temperatura ambiente, una disolución de **116** (698 mg, 2.55 mmol) en t-BuOH (7 mL). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un compuesto que se identifica como 6-but-3-enil-1,5,5-trimetilciclohexeno **117**, (290 mg, 1.63 mmol, 64%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN**  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.1-1.6 (5H, m); 1.67 (3H, s ancho); 1.96 (2H, m); 2.11 (2H, m); 4.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz); 5.01 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz); 5.31 (1H, s ancho); 5.70 (1H, m) ppm.

IR,  $\nu$ : 2962; 2806; 1438; 910  $\text{cm}^{-1}$

Epoxidación del dieno **117** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **117** (290 mg, 1.63 mmol,) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL), a  $-20^\circ\text{C}$ , se añade *m*-CPBA (336 mg, 1.95 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (164 mg, 1.95 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante otros 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O} = 8/2$  se eluye el compuesto identificado como 2-but-3-enil-1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano, **118**, (294 mg, 1.53 mmol, 93%). Las propiedades espectroscópicas del compuesto **118** son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.80 (3H, s), 0.88 (3H, s); 1.3-1.9 (7H, m); 1.33 (3H, s); 2.10 (1H, m); 2.32 (1H, m); 2.93 (1H, s ancho); 4.95 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz); 5.03 (1H, dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 16.8$  Hz); 5.85 (1H, m) ppm.

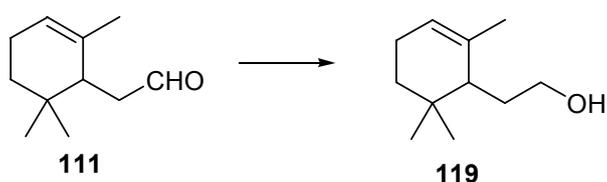
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.1 ( $\text{CH}_2$ ); 26.7 ( $\text{CH}_3$ ); 26.8 ( $2\text{CH}_2$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 (C); 33.4 ( $\text{CH}_2$ ); 46.4 (CH); 59.5 (C); 60.1 (CH); 114.2 ( $\text{CH}_2$ ); 139.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2986; 1087; 985  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 ( $\text{M}^+$ , 2); 179 (5); 153 (41); 135 (11); 125 (24); 111 (35); 95 (31); 81 (35), 67 (52); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 194.1613 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ ); calc.194.1617.

Reducción del aldehído **111** con  $\text{LiAlH}_4$



Sobre una disolución de **111** (815 mg, 4.91 mmol) en éter (5 mL), a  $0^\circ\text{C}$ , se añade lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (186 mg, 4.91 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 2 h. A continuación se adiciona lentamente  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  manteniendo la agitación durante 30 min. Seguidamente el sólido se filtra y el disolvente del filtrado se evapora calentando a presión reducida, se obtiene un compuesto identificado como 2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-etanol, **119**, (816 mg, 4.89 mmol, 99%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

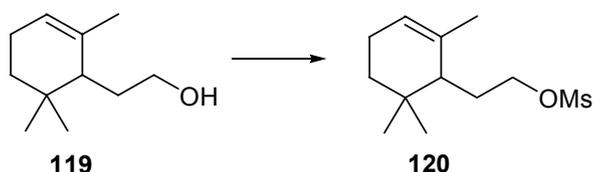
**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.88 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.0-1.8 (5H, m); 1.69 (3H, s); 1.96 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz); 5.30 (1H, s ancho) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.2 ( $\text{CH}_3$ ); 31.3 ( $\text{CH}_2$ ); 32.3 (C); 34.4 ( $\text{CH}_2$ ); 45.9 (CH); 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 120.3 (CH); 136.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3343; 2953; 2932; 2868; 1456; 1364; 1053  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 168 ( $\text{M}^+$ , 4); 153 (13); 137 (100); 112 (27); 95 (32); 91 (98); 69 (28).

Reacción del alcohol **119** con cloruro de mesilo



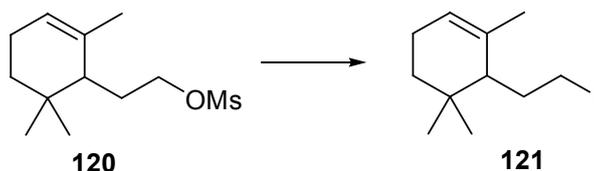
Sobre una disolución de **119** (451 mg, 2.68 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL), piridina (1.6 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a  $0^\circ\text{C}$ , se añade CIMs (5.24 mmol, 0.4 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, y se agita durante 1h. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{HCl}$  2M, con  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y  $\text{NaCl}$  saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora

calentando a presión reducida, obteniéndose un compuesto identificado como *éster etílico del ácido 2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil) metasulfónico*, **120**, (647 mg, 2.62 mmol, 98%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.88 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.67 (3H, s); 3.00 (3H, s); 4.24 (1H, t; J = 7.8 Hz); 5.34 (1H, s) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2959; 1358; 1175; 959  $\text{cm}^{-1}$ .

Reacción del mesilato **120** con NaI

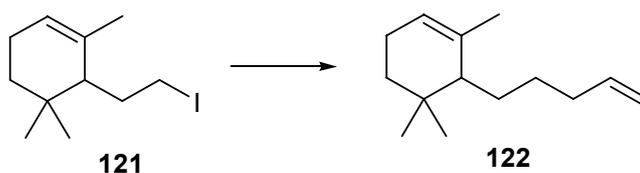


Sobre una disolución de **120** (553 mg, 2.25 mmol) en DMF (4.5 mL) se añade NaI (1.01 g, 6.74 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 7h. Transcurrido este tiempo se deja que alcance la temperatura ambiente y se vierte sobre hielo, las fases se decantan y la fase orgánica se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaHSO}_3$  al 5%, y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora utilizando una columna Vigreux, obteniéndose un compuesto identificado como *6-(2-iodo-etil)-1,5,5-trimetil-ciclohexeno* **121**, (481 mg, 1.74 mmol, 77%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.1-1.9 (7H, m); 1.67 (3H, s); 1.96 (2H, m); 3.17 (2H, m); 5.30 (1H, s ancho) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 7.6 ( $\text{CH}_2$ ); 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); 23.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.6 (C); 34.0 ( $\text{CH}_2$ ); 48.7 (CH); 120.4 (CH); 136.0 (C) ppm.

Reacción del compuesto **121** con cloruro de alil magnesio



Sobre una disolución de cloruro de alil magnesio 2M en THF (7.0 mmol, 1.4 mL), a 0°C y en atmósfera de argón, se añade una disolución del yoduro insaturado **121** (470 mg, 1.69 mmol) en THF (3 mL) y a continuación una disolución de  $\text{Li}_2\text{CuBr}_4$  en THF 0.1M (0.3 mL 0.034 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Trascurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora con una columna Vigreux obteniéndose un compuesto identificado como *1,5,5-trimetil-6-pent-4-enil-ciclohexeno*, **122**, (233 mg, 1.21 mmol, 72%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.90 (3H, s); 1.1-1.5 (7H, m); 1.67 (3H, s); 1.95 (2H, m); 2.03 (2H, m); 4.94 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz); 5.00 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz); 5.27 (1H, s ancho); 5.81 (1H, m) ppm.

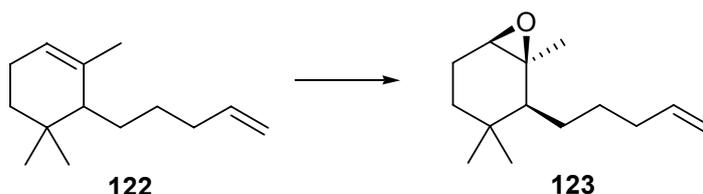
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5 ( $\text{CH}_3$ ); 29.7 ( $\text{CH}_2$ ); 30.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.5 (C); 34.5 ( $\text{CH}_2$ ); 49.4 (CH); 114.2 ( $\text{CH}_2$ ); 119.7 (CH); 136.8 (C); 139.0 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3070; 2932; 2866; 1458; 910  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 192 ( $\text{M}^+$ , 18); 177 (10); 121 (76); 107 (45); 95 (69); 81 (100); 67 (48).

**EM alta resolución IE**: exp 193.1971 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}$ ); calc. 193.1951.

Epoxidación del compuesto **122** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **122** (233 mg, 1.21 mmol,) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL), a  $-40^\circ\text{C}$ , se añade *m*-CPBA (250 mg, 1.45 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (122 mg, 1.45 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante otros 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$ =95/5 se eluye el compuesto identificado como *2-pent-4-enil-1, 3, 3-trimetil-7-oxa-biciclo [4.1.0] heptan*, **123**, (229 mg, 1.50 mmol, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.80 (3H, s); 0.87 (3H, s); 1.2-2.0 (9H, m); 1.33 (3H, s); 2.09 (2H, m); 2.93 (1H, s ancho); 4.94 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz); 5.01 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz); 5.84 (1H, m) ppm.

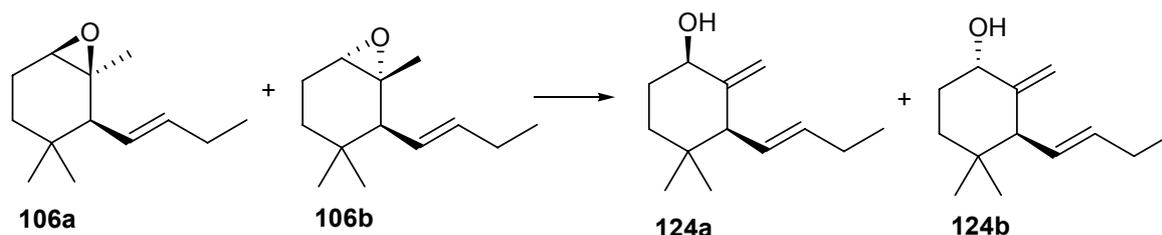
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.1 ( $\text{CH}_2$ ); 26.9 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 ( $\text{CH}_2$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 (2 $\text{CH}_3$ ); 28.8 ( $\text{CH}_2$ ); 31.4 (C); 34.5 ( $\text{CH}_2$ ); 47.0 (CH); 59.7 (C); 60.1 (CH); 114.2 ( $\text{CH}_2$ ); 139.0 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3092; 2962; 1653; 1458; 1375; 1096; 897  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 208 ( $\text{M}^+$ , 2); 193 (35); 153 (28); 125 (44); 109 (29); 95 (26); 81 (39), 67 (62); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 208.1822 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ ); calc. 208.1828.

Reacción de **106a/106b** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **106a/106b** (160 mg, 0.82 mmol) en THF (8.9 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.80 mmol) en THF (3 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan por filtración, lavándolas con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 6/4 se eluye la mezcla identificada como *4,4-dimetil-2-metilen-3-propenil-ciclohexano*, **124a/124b**, (144 mg, 0.74 mmol, 90%), en una proporción 3/2. Las propiedades espectroscópicas de la mezcla son:

**IR**,  $\nu$ : 3381; 3070; 2938; 1655; 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 ( $\text{M}^+$ , 1); 181 (17); 163 (60); 137 (5); 122 (14); 109 (30); 95 (65); 81 (48); 67 (55); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 195.1763 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}$ ); calc. 195.1744.

Los datos espectroscópicos de ambos epímeros, deducidos de los espectros de la mezcla son:

Compuesto mayoritario **124a**:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.77 (3H, s); 0.90 (3H, s); 0.98 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz); 1.4-1.8 (4H, m); 1.9-2.1 (3H, m); 4.28 (1H, m); 4.73 (1H, s); 4.96 (1H, s); 5.48 (2H, m) ppm.

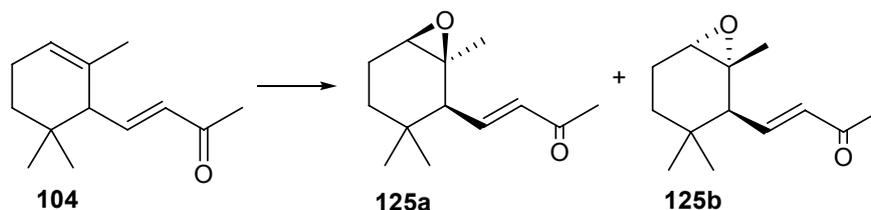
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.0 ( $\text{CH}_3$ ); 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 25.7 ( $\text{CH}_2$ ); 29.1 ( $\text{CH}_3$ ); 30.7 ( $\text{CH}_2$ ); 34.5 ( $\text{CH}_2$ ); 34.9 (C); 55.5 (CH); 71.8 (CH); 109.0 ( $\text{CH}_2$ ); 127.1 (CH); 134.7 (CH); 152.2 (C) ppm.

Compuesto minoritario **124b**:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.75 (3H, s); 0.86 (3H, s); 0.98 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz); 1.4-1.8 (4H, m); 1.9-2.1 (3H, m); 4.00 (1H, ancho); 4.73 (1H, s); 4.96 (1H, s); 5.47 (2H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); 23.1 ( $\text{CH}_3$ ); 25.7 ( $\text{CH}_2$ ); 30.0 ( $\text{CH}_3$ ); 32.5 ( $\text{CH}_2$ ); 35.2 ( $\text{CH}_2$ ); 38.7 (C); 54.3 (CH); 73.0 (CH); 104.9 ( $\text{CH}_2$ ); 126.5 (CH); 135.0 (CH); 152.2 (C) ppm.

Epoxidación de  $\alpha$ -ionona **104** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de  $\alpha$ -ionona **104**, (600 mg, 3.12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL), a temperatura ambiente se añade *m*-CPBA (546 mg, 3.12 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (262 mg, 3.12 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 2 horas y media. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante otra media hora. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1 se eluye el compuesto mayoritario (*E*)-4-((1*S*,2*S*,6*R*)-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-but-3-en-2-ona, **125a**, (457 mg, 2.19 mmol, 70%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.68 (3H, s); 0.86 (3H, s); 0.9-2.0 (4H, m); 1.18 (3H, s); 2.02 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz); 2.23 (3H, s); 3.04 (1H, s); 6.03 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz); 6.65 (1H, dd,  $J_1$  = 10.4 Hz,  $J_2$  = 16.0 Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.6 ( $\text{CH}_2$ ); 23.9 ( $\text{CH}_3$ ); 26.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_3$ ); 28.4 ( $\text{CH}_2$ ); 31.1 (C); 52.3 (CH); 58.7 (C); 59.3 (CH), 133.8 (CH); 146.3 (CH); 198.6 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2961; 1674; 1622; 1437; 1366; 1254; 990  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 208 ( $\text{M}^+$ , 14); 193 (15); 179 (32); 165 (17); 151 (25); 137 (14); 109 (100); 95 (61); 81 (21); 69 (13).

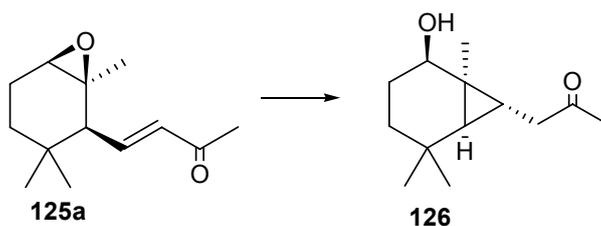
**EM alta resolución IE**: exp 208.1469 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ); calc. 208.1463.

Con el mismo eluyente se obtiene el compuesto menos polar (*E*)-4-((1*R*,2*S*,6*S*)-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-but-3-en-2-ona, **125b**, (137 mg, 0.66 mmol, 21%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.73 (3H, s); 0.79 (3H, s); 1.13 (3H, s); 0.9-2.0 (4H, m); 2.08 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz); 2.94 (1H, s ancho); 6.08 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz); 6.62 (1H, dd,  $J_1$  = 10.0 Hz,  $J_2$  = 16.0 Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.4 ( $\text{CH}_2$ ); 21.4 ( $\text{CH}_3$ ); 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 29.4 ( $\text{CH}_3$ ); 31.1 (C); 32.4 ( $\text{CH}_2$ ); 54.0 (CH); 57.7 (C); 59.6 (CH); 134.0 (CH); 145.1 (CH); 197.1 (C) ppm.

Reacción del epóxido **125a** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **125a** (175 mg, 0.84 mmol) en THF (8.4 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.84 mmol) en THF (2.9 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1/1 se eluye el compuesto identificado como 1-((1S,2R,6S,7R)-(2-hidroxi-1,5,5-trimetil-biciclo[4.1.0]-heptan-7-il)-propan-2-on, **126**, (157 mg, 0.75 mmol, 89%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.39 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz); 0.87 (3H, s); 1.00 (3H, s); 1.01 (3H, s); 0.9-1.3 (4H, m); 1.55 (1H, m); 2.12 (3H, s); 2.13 (1H, m); 2.79 (1H, dd,  $J_1$  = 4.2 Hz,  $J_2$  = 18.8 Hz); 3.81 (1H, t,  $J$  = 6.2 Hz) ppm.

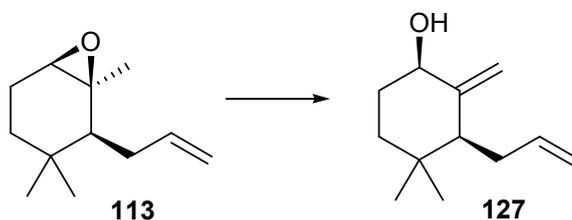
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 16.3 (CH); 19.7 ( $\text{CH}_3$ ); 26.8 (C); 27.0 ( $\text{CH}_2$ ); 27.9 (C); 28.4 ( $\text{CH}_3$ ); 29.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_3$ ); 33.4 ( $\text{CH}_2$ ); 39.5 (CH); 42.9 ( $\text{CH}_2$ ); 72.0 (CH); 210.1 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3430; 2902; 1715; 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 210 ( $\text{M}^+$ , 19); 177 (9); 153 (53); 97 (100); 71 (95).

**EM alta resolución IE**: 210.1641 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ); calc. 210.1620

Reacción del compuesto **113** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **113** (184 mg, 1.02 mmol) en THF (7.2 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.25 mmol) en THF (3.6 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 30 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O = 8/2 se eluye el compuesto identificado como *3-allyl-4,4-dimetil-2-metilen-ciclohexanol 127*, (136 mg, 0.75 mmol, 74%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.71 (3H, s); 0.96 (3H, s); 1.3-1.9 (5H, m); 2.27 (2H, m); 3.96 (1H, m); 4.73 (1H, s); 4.95 (2H, m); 5.16 (1H, s); 5.78 (1H, m) ppm.

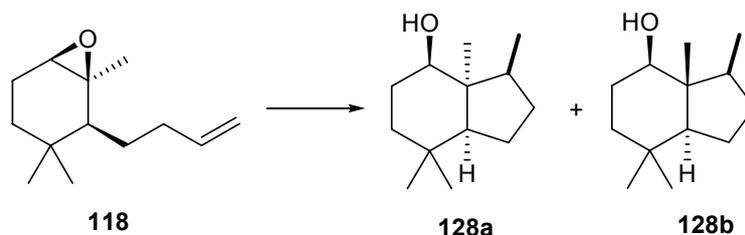
**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 20.8 (CH<sub>3</sub>); 29.3 (CH<sub>3</sub>); 30.3 (CH<sub>2</sub>); 32.7 (CH<sub>2</sub>); 36.1 (C); 38.0 (CH<sub>2</sub>); 51.5 (CH); 73.4 (CH); 106.0 (CH<sub>2</sub>); 114.7 (CH<sub>2</sub>); 138.8 (CH); 150.2 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3381; 2936; 2869; 1647; 1456; 1366; 1036; 905 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 180 (M<sup>+</sup>, 7); 163 (43); 139 (56); 124 (67); 107 (45); 95 (76); 81 (73); 69 (59); 55 (100).

**EM alta resolución** IE: exp 181.1512 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O); calc. 181.1587.

Reacción del compuesto 118 con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de **118** (150 mg, 0.77 mmol) en THF (5.6 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (1.69 mmol) en THF (2.8 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 5 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O = 8/2 se eluye el compuesto identificado como (*3aS,4R,7aS*)-*3,3a,7,7-tetrametil-octahidro-1H-inden-4-ol 128a*, (72 mg, 0.37 mmol, 48%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 0.87 (3H, s); 0.98 (3H, m); 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz); 1.0-1.5 (6H, m); 1.34 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 3.2 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz); 1.64 (2H, m); 2.22 (1H, m); 3.61 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 6.4 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C**, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 18.5 (CH<sub>3</sub>); 23.1 (CH<sub>3</sub>); 25.0 (CH<sub>3</sub>); 25.1 (CH<sub>2</sub>); 27.3 (CH<sub>2</sub>); 32.5 (CH<sub>3</sub>); 32.6 (C); 33.3 (CH<sub>2</sub>); 35.8 (CH); 37.3 (CH<sub>2</sub>); 47.9 (C); 57.8 (CH); 78.6 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3403; 2907; 1184; 1053 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 196 (M<sup>+</sup>, 8); 178 (18); 163 (85); 139 (45); 125 (36); 109 (61); 95 (100); 83 (52); 69 (43).

**EM alta resolución** IE: exp 196.1811 (M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O); calc. 196.1827.

Con el mismo eluyente se obtiene el compuesto (*3aR,4R,7aS*)-3,3a,7,7-tetrametil-octahidro-1H-inden-4-ol **128b**, (24 mg, 0.12 mmol, 16%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

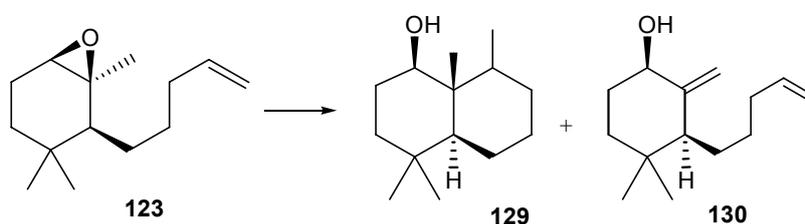
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.72 (3H, s); 0.83 (3H, s); 0.86 (3H, s); 1.00 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz); 1.05 (3H, m); 1.2-1.5 (7H, m); 3.35 (1H, dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 10.8$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 7.4 ( $\text{CH}_3$ ); 16.3 ( $\text{CH}_3$ ); 20.7 ( $\text{CH}_3$ ); 21.3 ( $\text{CH}_2$ ); 29.5 ( $\text{CH}_2$ ); 29.6 ( $\text{CH}_2$ ); 32.6 ( $\text{CH}_3$ , C); 40.7 ( $\text{CH}_2$ ); 46.4 (C); 46.5 (CH); 57.0 (CH); 81.2 (CH) ppm.

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 196 ( $\text{M}^+$ , 29); 181 (41); 163 (53); 139 (85); 125 (52); 109 (46); 95 (100); 83 (80); 69 (74).

**EM alta resolución IE**: exp 196.1833 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ ); calc. 196.1827.

Reacción del compuesto **123** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **123** (175 mg, 0.84 mmol) en THF (8.4 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.84 mmol) en THF (2.9 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O} = 8/2$  se eluye el compuesto identificado como *4,4,8,8a-tetrametil-decahidronaftalen-1-ol*, **129**, (122 mg, 0.58 mmol, 69%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.79 (3H, s); 0.83 (3H, s); 0.99 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz); 1.02 (3H, s); 1.12 (1H, dd,  $J_1 = 2.9$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz); 1.1-1.8 (11H, m); 3.53 (1H, dd,  $J_1 = 4.4$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz) ppm

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); 16.1 ( $\text{CH}_3$ ); 21.3 ( $\text{CH}_2$ ); 21.8 ( $\text{CH}_3$ ); 22.1 ( $\text{CH}_2$ ); 27.5 ( $\text{CH}_2$ ); 28.7 ( $\text{CH}_2$ ); 32.8 ( $\text{CH}_3$ ); 33.0 (C); 37.2 (CH); 40.1 ( $\text{CH}_2$ ); 41.3 (C); 44.7 (CH); 74.5 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3418; 2917; 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 210 ( $\text{M}^+$ , 20); 192 (12); 139 (53); 95 (55); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 210.1963 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ ); calc. 210.1983.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O} = 8/2$  se eluye el compuesto identificado como *4,4-dimetil-2-metilen-3-pentenil-ciclohexanol* **130**, (14 mg, 0.067 mmol, 8%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.69 (3H, s); 0.96 (3H, s); 1.0-1.7 (8H, m); 1.92 (1H, m); 2.05 (2H, m); 3.95 (1H, s ancho); 4.72 (1H, s ancho); 4.96 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz); 4.99 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz); 5.17 (1H, s ancho); 5.79 (1H, m) ppm.

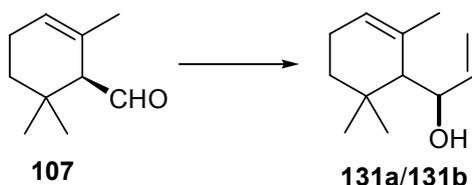
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5 ( $\text{CH}_2$ ); 29.4 ( $\text{CH}_3$ ); 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 34.0 (2  $\text{CH}_2$ ); 35.7 (C); 40.0 ( $\text{CH}_2$ ); 51.5 (CH); 73.8 (CH); 104.6 ( $\text{CH}_2$ ); 114.3 ( $\text{CH}_2$ ); 138.9 (CH); 150.8 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 909; 1462; 1642; 2866; 2934; 3061; 3368  $\text{cm}^{-1}$

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 208 ( $\text{M}^+$ , 8); 175 (23); 139 (89); 81 (88); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 208.1830 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ ); calc. 208.1827.

Adición de bromuro de vinil magnesio sobre  $\alpha$ -ciclocitral



Sobre una disolución de  $\alpha$ -ciclocitral (500 mg, 3.29 mmol) en THF (9.4 mL), en atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (3.6 mL, 3.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. Seguidamente el disolvente se evapora y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene una mezcla de alcoholes epímeros identificados como 1-(2-6-6-trimetil-ciclohex-2-enil)-prop-2-en-1-ol, **131a/131b**, que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 98/2 se eluye el isómero menos polar y mayoritario **131a** (355 mg, 1.96 moles, 60%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 1.0-1.9 (3H, m); 1.01 (3H, s); 1.66 (3H, s ancho); 2.00 (2H, m); 4.40 (1H, m); 5.01 (1H, dd,  $J_1 = 2.3$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz); 5.22 (1H, dd,  $J_1 = 2.3$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz); 5.64 (1H, s ancho); 5.95 (1H, ddd,  $J_1 = 3.8$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz,  $J_3 = 17.0$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.1 ( $\text{CH}_2$ ); 25.5 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 28.3 ( $\text{CH}_3$ ); 30.9 ( $\text{CH}_2$ ); 32.4 (C); 55.8 (CH); 69.8 (CH); 111.9 ( $\text{CH}_2$ ); 126.0 (CH); 131.0 (C); 143.8 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3842; 2953; 2862; 1456; 1385; 1107; 991; 918; 835  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 180 ( $\text{M}^+$ , 2); 162 (2); 147 (2); 123 (74); 109 (50); 81 (100); 67 (39); 55 (41).

**EM alta resolución IE**: exp. 181.1591 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ ); calc. 181.1587.

Con mezclas hexano/éter = 96/4 se eluye el alcohol más polar y minoritario **131b** (85 mg, 0.47 moles, 14%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, s); 1.0-1.9 (3H, m); 1.02 (3H, s); 1.78 (3H, s); 1.96 (2H, m); 4.42 (1H, m); 5.11 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz); 5.22 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz); 5.48 (1H, s); 5.96 (1H, ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz,  $J_3 = 17.0$  Hz) ppm

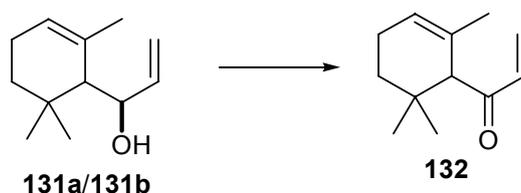
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); 25.2 ( $\text{CH}_3$ ); 28.2 ( $\text{CH}_3$ ); 28.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.1 ( $\text{CH}_2$ ); 32.2 (C); 55.40 (CH); 74.0 (CH); 114.7 ( $\text{CH}_2$ ); 123.0 (CH); 132.8 (C); 140.8 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3376; 2955; 2918; 2870; 1456; 1385; 1113; 991; 920; 828  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 180 ( $\text{M}^+$ , 1); 165 (1); 162 (1); 123 (76); 109 (36); 81 (100); 67 (29); 57 (40)

**EM alta resolución IE**: exp 181.1575 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ ); calc. 181.1587.

Oxidación de la mezcla de alcoholes **131** con  $\text{MnO}_2$



Sobre una disolución de la mezcla de alcoholes **131** (370 mg, 2.06 mmol) en pentano (6.5 mL) se añade  $\text{MnO}_2$  (2.8 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 h y a continuación se filtra sobre placa. El disolvente del filtrado se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas hexano/éter = 98/2 se aísla el compuesto identificado como *1-(2,6,6-trimetil-ciclohexen-2-enil)-propenona* **132**, (335 mg, 1.88 mmol, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.80 (3H, s); 0.90 (3H, s); 1.15 (2H, m); 1.50 (1H, s ancho); 1.63 (1H, m); 2.04 (2H, m); 2.92 (1H, s ancho); 5.56 (1H, m); 5.65 (1H, dd,  $J_1 = 1.3$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz); 6.19 (1H, dd,  $J_1 = 1.3$  Hz,  $J_2 = 17.1$  Hz); 6.50 (1H, dd,  $J_1 = 10.2$  Hz,  $J_2 = 17.1$  Hz) ppm.

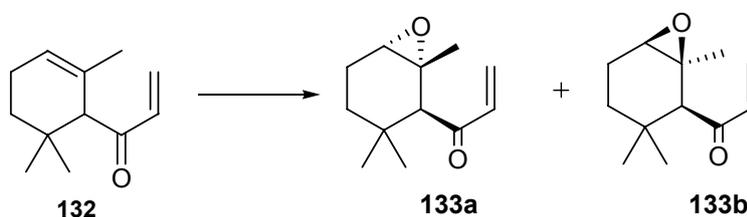
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.5 ( $\text{CH}_2$ ); 23.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.1 ( $\text{CH}_2$ ); 32.3 (C); 60.6 (CH); 123.6 (CH); 127.4 ( $\text{CH}_2$ ); 130.1 (C); 136.7 (CH); 202.3 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2936; 2926; 2872; 1690; 1674; 1611; 1398; 1088; 991  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 178 ( $\text{M}^+$ , 16); 163 (6); 123 (81); 81 (100); 55 (93)

**EM alta resolución IE**: exp 179.1437 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$ ); calc. 179.1431.

Epoxidación de **132** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **132** (320 mg, 1.80 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) se añade *m*-CPBA (341 mg, 1.98 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (166 mg, 1.98 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 hora. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases

orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose una mezcla de epóxidos identificada como 1-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)propenona **133a/133b** que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 97/3 se eluye el compuesto menos polar y minoritario **133a** (44 mg, 0.22 mmol, 12%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.17 (3H, s); 1.25 (1H, m); 1.99 (3H, m); 2.98 (1H, m); 3.19 (1H, s); 5.82 (1H, dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz); 6.22 (1H, dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz); 6.43 (1H, dd,  $J_1 = 10.1$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.3 ( $\text{CH}_2$ ); 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 24.2 ( $\text{CH}_3$ ); 29.3 ( $\text{CH}_3$ ); 32.4 ( $\text{CH}_2$ , C); 57.3 (CH); 58.2 (C); 59.4 (CH); 128.2 ( $\text{CH}_2$ ); 139.3 (CH); 202.0 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2965; 2932; 2872; 1696; 1674; 1609; 1456; 1398  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 ( $\text{M}^+$ , 1); 179 (2); 177 (12); 149 (59); 95 (22); 81 (15); 65 (15); 55 (100)

**EM alta resolución IE**: exp 195.1388 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ); calc. 195.1380.

Con mezclas hexano/éter = 97/3 se eluye el compuesto más polar y mayoritario **133b** (212 mg, 1.08 mmol, 60%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.13 (1H, m); 1.31 (3H, s); 1.4-2.1 (3H, m); 2.65 (1H, s); 2.99 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz); 5.68 (1H, dd,  $J_1 = 3.2$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz); 6.26 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz); 6.78 (1H, dd,  $J_1 = 10.1$  Hz,  $J_2 = 17.1$  Hz) ppm.

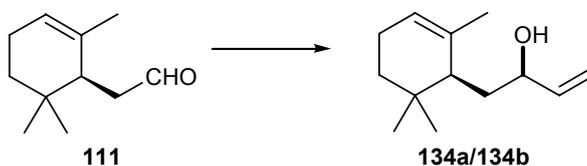
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.3 ( $\text{CH}_2$ ); 24.0 ( $\text{CH}_3$ ); 24.9 ( $\text{CH}_3$ ); 29.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.3 (C,  $\text{CH}_2$ ); 56.4 (C); 58.1 (CH); 59.6 (CH); 126.8 ( $\text{CH}_2$ ); 136.5 (CH); 199.0 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2961; 2928; 2872; 1684; 1609; 1456; 1398; 1163; 963  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 194 ( $\text{M}^+$ , 1); 179 (1); 177 (18); 149 (100); 107 (28); 95 (19); 81 (20); 65 (22); 55 (92).

**EM alta resolución IE**: exp 195.1382 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ); calc. 195.1380.

#### Reacción del aldehído insaturado **111** con bromuro de vinil magnesio



Sobre una disolución de **111** (240 mg, 14.52 mmol), en atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (14.5 mL, 14.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 15min. Seguidamente el disolvente se evapora y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene una mezcla de alcoholes epimeros identificados como 1-(2-6-6-trimetil-ciclohex-2-enil)-but-3-en-2-ol, **134a/134b**, (2.41 g, 12.35 mmol, 86%), en una proporción 3:2. Por cromatografía sobre gel de sílice sólo se pudo aislar una pequeña cantidad del isómero

mayoritario, que permitió su caracterización, los datos del isómero minoritario se dedujeron del espectro de la mezcla.

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario **134a**:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.88 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.1-1.8 (5H, m); 1.70 (3H, s); 1.97 (2H, m); 4.16 (1H, m); 5.09 (1H, dt,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz); 5.22 (1H, dt,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz); 5.29 (1H, m); 5.86 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 31.2 ( $\text{CH}_2$ ); 32.4 (C); 38.8 ( $\text{CH}_2$ ); 45.2 (CH); 73.6 (CH); 115.0 ( $\text{CH}_2$ ); 120.5 (CH); 136.9 (C); 141.4 (CH) ppm;

**IR**,  $\nu$ : 3391; 2928; 1647; 1452; 1383; 1057; 993  $\text{cm}^{-1}$

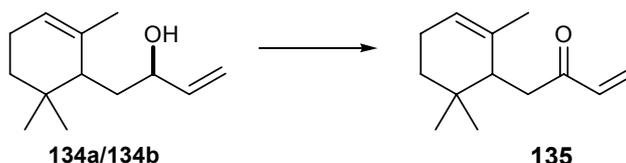
**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 176 ( $\text{M}^+ - 18$ , 3); 161 (5); 137 (3); 122 (62); 107 (76); 82 (97); 67 (90); 57 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 195.1753 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ ), calc. 195.1749.

Datos espectroscópicos del isómero minoritario **134b**:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.89 (3H, s); 0.90 (3H, s); 1.1-1.8 (5H, m); 1.70 (3H, s); 1.97 (2H, m); 4.20 (1H, m); 5.12 (1H, dt,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 10.4$  Hz); 5.23 (1H, dt,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz); 5.86 (1H, m) ppm

Oxidación con Dess-Martin de la mezcla de alcoholes **134**



Sobre una disolución de **134** (2.41 g, 12.42 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (58 mL) se adiciona el reactivo Dess-Martin (6.75 g, 15.97 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  1M (32 mL) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  0.125M, (32 mL) manteniéndose la agitación durante 1h. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 9/1 se eluye el compuesto identificado como 1-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-but-3-en-2-ona, **135**, (2.24 g, 11.66 mmol, 94%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.76 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.1-1.4 (2H, m); 1.59 (3H, s), 1.99 (2H, m); 2.38 (1H, dd,  $J_1 = 4.8$  Hz;  $J_2 = 16.8$  Hz); 2.44 (1H, m); 2.68 (1H, dd,  $J_1 = 6.0$  Hz;  $J_2 = 16.8$  Hz); 5.34 (1H, s); 5.80 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 10.4$  Hz); 6.23 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.40 (1H, dd,  $J_1 = 10.4$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

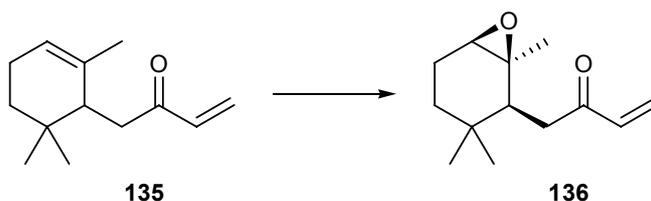
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.8 ( $\text{CH}_3$ ); 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); 26.7 ( $\text{CH}_3$ ); 26.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_2$ ); 32.1 (C); 41.4 ( $\text{CH}_2$ ); 43.6 (CH); 121.0 (CH); 127.5 ( $\text{CH}_2$ ); 135.88 (C); 136.6 (CH); 200.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2959; 2915; 1684; 1616; 1449; 1398; 1364; 1094; 986  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 192 ( $\text{M}^+$ , 2); 122 (79); 107 (95); 93 (27); 81 (52); 77 (21); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp 193.1577 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}$ ); calc. 193.1587.

Epoxidación de **135** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **135** (430 mg, 2.24 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (464 mg, 2.69 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (263 mg, 3.14 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante 5 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 97/3 se eluye el compuesto identificado como 1-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-il)-but-3-en-2-ona, **136** (318 mg, 1.53 mmol, 68%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.69 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.1-1.4 (2H, m); 1.27 (3H, s); 1.8-2.0 (2H, m); 2.29 (1H, m); 2.66 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz); 3.01 (1H, s); 5.82 (1H, dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 10.4$  Hz); 6.30 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.42 (1H, dd,  $J_1 = 10.4$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

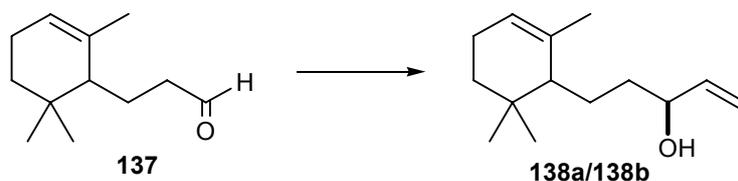
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.8 ( $\text{CH}_2$ ); 24.8 ( $\text{CH}_3$ ); 27.0 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_2$ ); 31.0 (C); 37.7 ( $\text{CH}_2$ ); 41.7 (CH); 60.3 (C); 60.8 (CH); 128.0 ( $\text{CH}_2$ ); 136.8 (CH); 200.8 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2961, 1105, 991  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 153 ( $\text{M}^+ - 55$ , 3); 109 (100); 95 (10); 81 (32); 67 (12); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp. 208.1466 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ); calc. 208.1463.

Reacción del aldehído **137** con bromuro de vinil magnesio



Sobre una disolución del aldehído **137** (800 mg, 4.44 mmol), en atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (4.44 mL, 4.44 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 15 min. Seguidamente el disolvente se evapora, y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene una mezcla de alcoholes epímeros identificados como 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-pent-1-en-3-ol, **138a/138b**, (897 mg, 4.31 mmol, 97%), en la proporción 9/1.

Las propiedades espectroscópicas del isómero mayoritario deducidas de los espectros de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.84 (3H, s); 0.90 (3H, s); 1.1-1.7 (7H, m); 1.65 (3H, s); 1.98 (2H, m); 4.02 (1H, dd,  $J_1 = 6.2$  Hz;  $J_2 = 12.1$  Hz); 5.09 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz); 5.20 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz); 5.28 (1H, s ancho); 5.84 (1H, m) ppm.

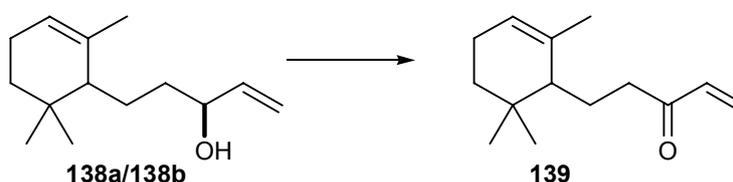
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.9 ( $\text{CH}_2$ ); 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); 26.3 ( $\text{CH}_2$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.5 (C); 37.3 ( $\text{CH}_2$ ); 49.1 (CH); 73.6 (CH); 114.6 ( $\text{CH}_2$ ); 120.2 (CH); 136.2 (C); 141.1 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3374; 2922; 2868; 1451; 990; 920  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 208 ( $\text{M}^+$ , 2); 190 (6); 175 (15); 136 (70); 121 (77); 119 (46); 93 (100); 81 (100); 67 (79); 55 (86).

**EM alta resolución IE**: exp. 209.1911 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}$ ); calc. 209.1900.

Oxidación de la mezcla de alcoholes **138a/138b** con Dess-Martin



Sobre una disolución de la mezcla de alcoholes **138a/138b** (880 mg, 4.24 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) se adiciona el reactivo Dess-Martin (2.50 g, 5.92 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez transcurrido este tiempo se vierte sobre una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  1M y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  0.125M, manteniéndose la agitación durante 1 h. A continuación, a mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran, el disolvente se evapora a presión reducida calentando suavemente, obteniéndose un compuesto identificado como 5-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-pent-1-en-3-ona, **139**, (868 mg, 4.21 mmol, 99%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.66 (3H, s); 2.61 (2H, m); 5.33 (1H, s ancho); 5.79 (1H, dd,  $J_1 = 1.9$  Hz;  $J_2 = 9.9$  Hz); 6.20 (1H, dd,  $J_1 = 2.0$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.35 (1H, dd,  $J_1 = 9.8$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

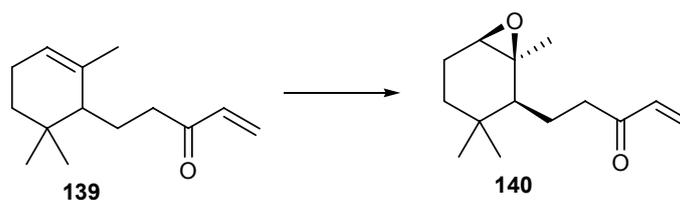
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.8 ( $\text{CH}_2$ ); 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); 24.6 ( $\text{CH}_2$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_2$ ); 32.5 (C); 39.7 ( $\text{CH}_2$ ); 48.6 (CH); 120.9 (CH); 127.3 ( $\text{CH}_2$ ); 135.5 (C); 136.5 (CH); 200.6 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 1682; 1620; 1452; 1109  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 206 ( $\text{M}^+$ , 4); 136 (87); 121 (100); 107 (39); 93 (68), 81 (57); 67 (39); 55 (87).

**EM alta resolución IE**: exp. 207.1749 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$ ); calc. 207.1744.

Epoxidación del compuesto **139** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **139** (850 mg, 4.13 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL), a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (1.06 g, 6.20 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (546 mg, 6.5 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 2 horas. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , manteniéndose la agitación durante otros 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1 se eluye el compuesto identificado como 5-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-il)-pent-1-en-3-ona, **140**, (550 mg, 2.48 mmol, 60%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.83 (3H, s); 0.88 (3H, s); 1.2-2.0 (7H, m); 1.31 (3H, s); 2.61 (1H, m); 2.92 (1H, m); 2.95 (1H, s ancho); 5.83 (1H, dd,  $J_1 = 1.8$  Hz,  $J_2 = 9.9$  Hz); 6.25 (1H, dd,  $J_1 = 1.8$  Hz,  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.32 (1H, dd,  $J_1 = 9.9$  Hz,  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

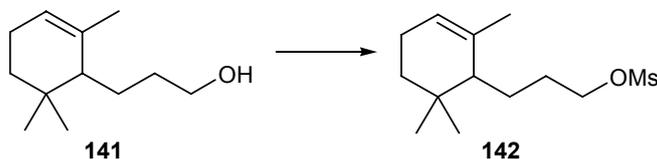
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 21.8 ( $\text{CH}_2$ ); 21.9 ( $\text{CH}_2$ ); 26.5 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 (C); 38.8 ( $\text{CH}_2$ ); 46.0 (CH); 59.1 (C); 60.0 (CH); 128.1 ( $\text{CH}_2$ ); 136.5 (CH); 201.2 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2964; 1682; 1616; 914  $\text{cm}^{-1}$

**EM IE**, *m/e* (intensidad relativa): 222 ( $\text{M}^+$ , 7); 207 (20), 153 (19); 137 (16); 123 (100); 107 (11); 95 (19); 83 (23); 69 (21).

**EM alta resolución IE**: exp. 222.1689 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ); calc. 222.1693.

Reacción del alcohol **141** con cloruro de mesilo

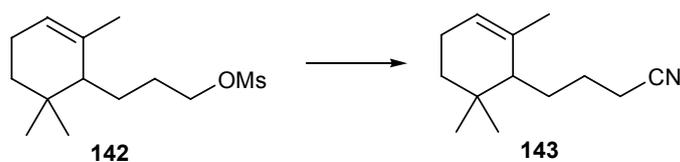


Sobre una disolución de **141** (1.53 g, 8.41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), piridina (4 mL) y una cantidad catalítica de DMAP, a  $0^\circ\text{C}$ , se añade CIMs (31.93 mmol, 2.5 mL). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 1 h. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{HCl}$  2M, con  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, y  $\text{NaCl}$  saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como éster propílico del ácido (2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil) metasulfónico, **142**, (2.19 g, 8.41 mmol, 100%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.99 (3H, s); 1.1-2.0 (9H, m); 1.66 (3H, s); 2.99 (3H, s); 4.18 (2H, t,  $J = 4.2$  Hz); 5.32 (1H, s ancho) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3447; 2957; 2928; 2870; 1653; 1474; 1458; 1356; 1175; 974  $\text{cm}^{-1}$ .

Desplazamiento del mesilato **142** con cianuro sódico



Sobre una disolución de **142** (2.18 g, 8.41 mmol) en DMSO (12 mL) se añade NaCN (2.47 g, 8.41 mmol). La disolución se calienta en atmósfera de argón a 50°C durante 2 h y 20 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se añade agua y Et<sub>2</sub>O. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose el compuesto identificado como 4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)butironitrilo, **143** (1.62 g, 8.41 mmol, 86%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

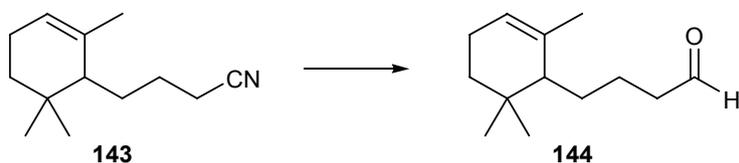
**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.1-1.6 (7H, m); 1.68 (3H, s ancho); 1.97 (2H, s ancho); 2.32 (2H, t, J = 6.7 Hz); 5.33 (1H, s) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 17.7 (CH<sub>2</sub>); 23.0 (CH<sub>2</sub>); 23.4 (CH<sub>3</sub>); 25.8 (CH<sub>2</sub>); 27.4 (CH<sub>3</sub>); 27.5 (CH<sub>3</sub>); 30.2 (CH<sub>2</sub>); 31.5 (CH<sub>2</sub>); 32.5 (C); 48.9 (CH); 119.5 (C); 120.9 (CH); 135.5 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2295; 2830; 2245; 1456; 1385; 1364 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 191 (M<sup>+</sup>, 28); 176 (14); 163 (40); 135 (87); 120 (82); 107 (60); 95 (63); 81 (100); 69 (58); 55 (59).

Reducción del nitrilo **143** con DIBAH



Sobre una disolución de **143** (1.60 g, 8.41 mmol) en hexano (55 mL), a -30°C y en atmósfera inerte, se añade DIBAH 1M en ciclohexano (9.25 mmol, 6.2 mL) manteniéndose la agitación durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M hasta alcanzar pH = 2, y la mezcla se agita durante 2 horas. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose el compuesto identificado como 4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-butiraldehido, **144**, (1.63 g, 8.41 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

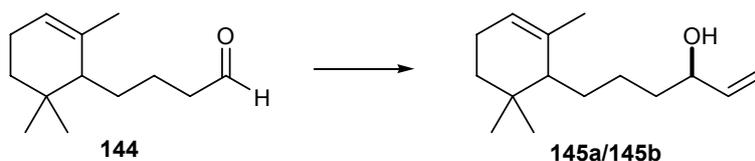
**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.1-1.9 (9H, m); 1.67 (3H, s ancho); 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz); 5.27 (1H, s ancho); 9.76 (1H, s) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 23.0 (2CH<sub>2</sub>); 23.4 (CH<sub>3</sub>); 27.3 (CH<sub>3</sub>); 27.5 (CH<sub>3</sub>); 31.6 (CH<sub>2</sub>); 32.5 (CH<sub>2</sub>, C); 44.5 (CH<sub>2</sub>); 49.4 (CH); 120.0 (CH); 136.7 (C); 202.0 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2953; 1728; 1456 cm<sup>-1</sup>.

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 194 (M<sup>+</sup>, 10); 176 (11); 150 (12); 123 (40); 109 (53); 94 (86); 79 (100); 69 (60); 55 (82).

Reacción de **144** con bromuro de vinil magnesio



Sobre una disolución de **144** (1.55 g, 8.0 mmol) en THF (24.4 mL), en atmósfera de argón, se añade una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (8.0 mL, 8.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se mantiene la agitación 5min. Seguidamente el disolvente se evapora y sobre el residuo se añaden agua y éter. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 9/1 se eluye la mezcla de alcoholes epímeros identificada como 6-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-hex-1-en-3-ol, **145a/145b**, (1.72 g, 7.74 mmol, 97%).

Las propiedades espectroscópicas del compuesto mayoritario deducidas de los espectros de la mezcla son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.90 (3H, s); 1.1-1.6 (9H, m); 1.67 (3H, s); 1.95 (2H, m); 4.10 (1H, s ancho); 5.10 (1H, dt,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 10.4$  Hz); 5.22 (1H, dd,  $J_1 = 1.6$  Hz;  $J_2 = 17.2$  Hz); 5.27 (1H, s ancho); 5.86 (1H, ddd,  $J_1 = 6.0$  Hz;  $J_2 = 10.4$  Hz;  $J_3 = 17.2$  Hz) ppm.

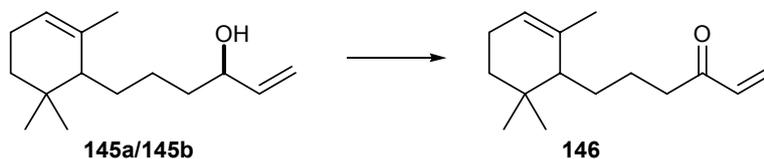
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 23.5 ( $\text{CH}_3$ ); 26.2 ( $\text{CH}_2$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 31.2 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.5 (C); 37.7 ( $\text{CH}_2$ ); 49.3 (CH); 73.1 (CH); 114.6 ( $\text{CH}_2$ ); 119.8 (CH); 136.8 (C); 141.2 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3378; 2930; 2866; 1449; 1377; 1072; 991  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 204 ( $\text{M}^+ - 18$ , 2); 189 (4); 163 (1); 150 (5); 135 (8); 123 (27); 109 (16); 94 (47); 79 (100); 67 (38); 55 (58).

**EM alta resolución IE**: exp 223.2086 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}$ ); calc. 223.2057.

Oxidación de la mezcla **145a/145b** con PCC



Sobre una suspensión de PCC (699 g, 3.24 mmol) y  $\text{SiO}_2$  (699 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) se gotea una disolución de la mezcla de alcoholes **145a/145b** (480 mg, 2.16 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas y a continuación se filtra sobre gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto identificado como 6-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enil)-hex-1-en-3-ona, **146**, (408 mg, 1.80 mmol, 83%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

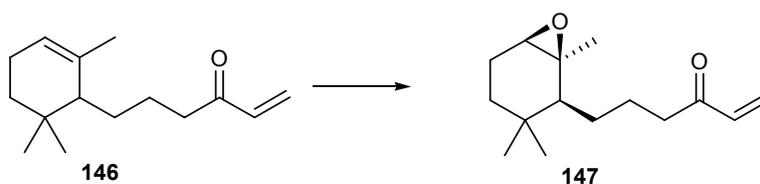
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.86 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.1-1.8 (7H, m); 1.67 (3H, s); 1.96 (2H, m); 2.57 (2H, dd,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 7.3$  Hz); 5.28 (1H, s ancho); 5.79 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 10.4$  Hz); 6.20 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.35 (1H, dd,  $J_1 = 10.4$  Hz;  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 23.4 ( $\text{CH}_3$ ); 24.7 ( $\text{CH}_2$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 ( $\text{CH}_3$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 32.5 (C); 40.3 ( $\text{CH}_2$ ); 49.3 (CH); 120.0 (CH); 127.7 ( $\text{CH}_2$ ); 136.4 (CH); 136.5 (C); 260.8 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 2870; 1688; 1616; 1449; 1400; 1364; 1099  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp 221.1896 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}$ ); calc. 221.1900.

Epoxidación de 146 con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **146** (298 mg, 1.35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.2 mL), a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (233 mg, 1.35 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (113 mg, 1.35 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 90 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante otros 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1 se eluye un compuesto identificado como 1-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-il)-hex-1-en-3-on, **147**, (220 mg, 0.93 mmol, 69%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

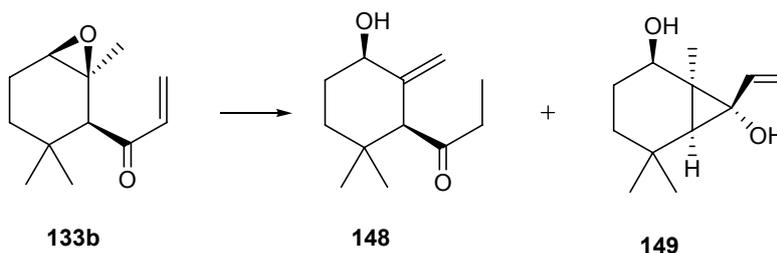
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.80 (3H, s); 0.88 (3H, s); 1.2-2.0 (9H, m); 1.34 (3H, s); 2.65 (2H, m); 2.94 (1H, s ancho); 5.80 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 10.4$  Hz); 6.22 (1H, dd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 17.6$  Hz); 6.37 (1H, dd,  $J_1 = 10.4$  Hz,  $J_2 = 17.6$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.0 ( $\text{CH}_2$ ); 24.0 ( $\text{CH}_2$ ); 26.8 ( $\text{CH}_3$ ); 26.8 ( $\text{CH}_2$ ); 27.2 ( $\text{CH}_2$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 31.3 (C); 40.4 ( $\text{CH}_2$ ); 47.2 (CH); 59.6 (C); 60.1 (CH); 127.8 ( $\text{CH}_2$ ); 136.6 (CH); 200.8 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2963; 2872; 1682; 1103  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 237.1781 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ); calc. 237.1776.

Reacción de 133b con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **133b** (130 mg, 0.66 mmol) en THF (13 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (1.32 mmol) en THF (5.3 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 45 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante unos diez minutos. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta, y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ , se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$  = 8/2 se eluye el compuesto identificado como *1-((1S,5R)-(5-hidroxi-2,2-dimetil-6-metilen-ciclohexenil)-prop-2-en-1-ona*, **148**, (16.8 mg, 0.085 mmol, 13%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.92 (3H, s); 0.98 (3H, s); 1.03 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz); 1.1-1.9 (4H, m); 2.56 (2H, c,  $J$  = 7.3 Hz); 3.17 (1H, s); 4.10 (1H, s ancho); 4.84 (1H, s ancho); 5.14 (1H, s ancho) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 7.4 ( $\text{CH}_3$ ); 26.0 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.0 ( $\text{CH}_2$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2$ ); 34.8 (C); 39.1 ( $\text{CH}_2$ ); 64.3 (CH); 71.0 (CH); 114.3 ( $\text{CH}_2$ ); 143.9 (C); 214.7 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3418; 2938; 2870; 1717; 1458; 1364; 1086; 905  $\text{cm}^{-1}$

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 196 ( $\text{M}^+$ , 7); 178 (3); 163 (10); 139 (15); 121 (22); 107 (50); 93 (34); 79 (37); 57 (100)

**EM alta resolución IE**: exp 196.1454 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ); calc. 196.1463.

Con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$  = 7/3 se aísla un sólido blanco, punto de fusión 153-155°C, identificado como *(1S\*,2R\*,6S\*,7R\*)-1,5,5-trimetil-7-vinilbicyclo[4.1.0]heptano-2,7-diol* **149**, (88 mg, 0.45 mmol, 68%), p.f. 153-155 °C, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.78 (1H, s); 1.01 (3H, s); 1.02 (3H, s); 1.31 (3H, s); 1.1-1.9 (4H, m); 4.13 (1H, dd,  $J_1$  = 5.0 Hz,  $J_2$  = 5.8 Hz); 5.02 (1H, dd,  $J_1$  = 2.3 Hz,  $J_2$  = 11.0 Hz); 5.23 (1H, dd,  $J_1$  = 2.3 Hz,  $J_2$  = 17.0 Hz); 6.50 (1H, dd,  $J_1$  = 11.0 Hz,  $J_2$  = 17.0 Hz) ppm.

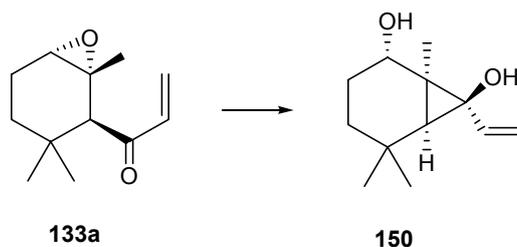
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.5 ( $\text{CH}_3$ ); 28.8 ( $\text{CH}_3$ ); 29.1 ( $\text{CH}_2$ ); 29.5 (C); 33.0 ( $\text{CH}_3$ ); 33.8 ( $\text{CH}_2$ ); 34.9 (C); 47.2 (CH); 65.4 (C); 72.6 (CH); 111.1 ( $\text{CH}_2$ ); 141.6 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3275; 2924; 2868  $\text{cm}^{-1}$

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 178 ( $\text{M}^+$ -18, 8); 163 (13); 123 (62); 81 (62); 55 (100)

**EM alta resolución IE**: exp 196.1478 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ); calc. 196.1463.

Reacción de **133a** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **133a** (25 mg, 0.13 mmol) en THF (1.3 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (0.38 mmol) en THF (1 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 15 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante unos cinco minutos. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta, y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt = 8/2 se aísla el sólido blanco, punto de fusión 113-115°C, identificado como (*1S\*,2S\*,6S\*,7S\**) 1,5,5-trimetil-7-vinil-biciclo[4.1.0]heptano-2,7-diol, **150**, (18 mg, 0.09 mmol, 70%), p.f. 113-115 °C, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ : 0.47 (1H, s); 1.00 (3H, s); 1.07 (6H, s); 1.15 (1H, m); 1.2-1.7 (4H, m); 3.94 (1H, dd,  $J_1 = 5.3$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz); 5.03 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 11.0$  .2Hz); 5.22 (1H, dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz), 5.80 (1H, dd,  $J_1 = 11.0$  Hz,  $J_2 = 17.0$  Hz) ppm.

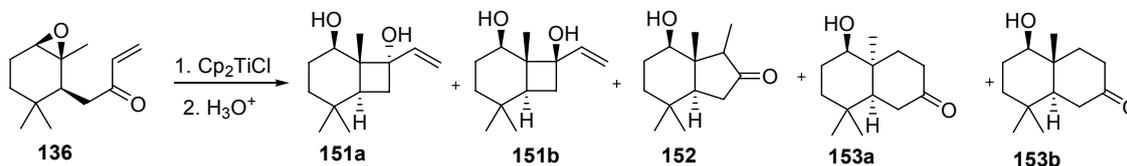
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ : 18.2 ( $\text{CH}_3$ ); 29.1 ( $\text{CH}_3$ ); 29.8 (C); 30.4 ( $\text{CH}_2$ ); 30.9 ( $\text{CH}_3$ ); 32.2 (C); 36.0 ( $\text{CH}_2$ ); 41.9 (CH); 63.8 (C); 66.7 (CH); 111.7 ( $\text{CH}_2$ ); 142.9 (CH) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3352; 3227; 2930; 2863; 1701; 1454; 1047  $\text{cm}^{-1}$

**EM** IE, m/e (intensidad relativa): 196 ( $\text{M}^+$ , 22); 181 (25); 149 (58); 97 (100); 55 (50)

**EM alta resolución** IE: exp 196.1489 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ); calc. 197.1463.

Reacción el compuesto **136** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **136** (285 mg, 1.37 mmol) en THF (15 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (3.01 mmol) en THF (5.3 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante diez minutos. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta, y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt = 6/4 se eluye el compuesto identificado como (*1R\*,2R\*,6S\*,8S\**)-1,5,5-trimetil-8-vinil-biciclo[4.2.0]octano-2,8-diol, **151a**, (37 mg, 0.18 mmol, 13%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.85 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.07 (3H, s); 1.2-1.8 (4H, m); 1.9-2.2 (3H, m); 4.07 (1H, m); 5.13 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz); 5.19 (1H, d,  $J = 17.3$  Hz); 6.01 (1H, dd,  $J_1 = 10.6$  Hz,  $J_2 = 17.3$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 13.8 ( $\text{CH}_3$ ); 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 29.4 ( $\text{CH}_2$ ); 30.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.5 (C); 33.8 ( $\text{CH}_2$ ); 41.4 ( $\text{CH}_2$ ); 46.5 (CH); 51.9 (C); 71.2 (CH); 82.0 (C); 114.4 ( $\text{CH}_2$ ); 140.9 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3424; 2953; 1711; 1468; 1001  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 210 ( $M^+$ , 28); 177 (14); 105 (100); 84 (97); 69 (53); 55 (97).

**EM alta resolución IE**: exp. 210.1598 ( $M^+$ ,  $C_{13}H_{22}O_2$ ), calc. 210.1619.

Con mezclas hexano/AcOEt = 1/1 se aísla el sólido, punto de fusión 122-141°C, identificado como (1*R*\*,2*R*\*,6*S*\*,8*R*\*)-1,5,5-trimetil-8-vinil-biciclo[4.2.0]octano-2,8-diol, **151b**, (75 mg, 0,37 mmol, 27%), p.f. 122-124 °C, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.81 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.1-1.7 (5H, m); 1.20 (1H, m); 1.24 (3H, s); 2.07 (2H, m); 3.66 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz); 5.25 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz); 5.38 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz); 6.20 (1H, dd,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 10.8 ( $\text{CH}_3$ ); 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 29.8 ( $\text{CH}_2$ ); 30.7 ( $\text{CH}_3$ ); 31.6 (C); 35.4 ( $\text{CH}_2$ ); 41.4 ( $\text{CH}_2$ ); 42.9 (CH); 53.6 (C); 73.6 (CH); 78.3 (C); 114.6 ( $\text{CH}_2$ ); 138.6 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3364; 2951; 1711; 1462; 1042  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 210 ( $M^+$ , 6); 179 (25); 123 (73); 95 (97); 81 (53); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp. 210.1624 ( $M^+$ ,  $C_{13}H_{22}O_2$ ); calc. 210.1619.

Con mezclas hexano/AcOEt = 4/6 se aísla el compuesto identificado como (3*aS*\*,7*R*\*,7*aR*\*)-7-hidroxi-1,4,4,7*a*-tetrametil-octahidro-inden-2-ona, **152**, (49 mg, 0.23 mmol, 17%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.81 (3H, s); 0.90 (3H, s); 0.94 (3H, s); 1.09 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz); 1.2-1.7 (4H, m); 1.52 (1H, m); 2.05 (2H, m); 2.18 (1H, dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 18.1$  Hz); 3.60 (1H, dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 10.3$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 8.6 ( $\text{CH}_3$ ); 9.5 ( $\text{CH}_3$ ); 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 29.3 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 (C); 32.7 ( $\text{CH}_3$ ); 35.2 ( $\text{CH}_2$ ); 39.8 ( $\text{CH}_2$ ); 46.7 (C); 52.0 (CH); 59.2 (CH); 79.9 (CH); 217.6 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3453; 2955; 1732; 1051  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 210 ( $M^+$ , 41); 177 (10); 139 (67); 110 (54); 95 (100); 69 (48); 55 (51).

**EM alta resolución IE**: exp. 210.1623 ( $M^+$ ,  $C_{13}H_{22}O_2$ ); calc. 210.1620.

Con el mismo eluyente se aísla una mezcla de 5-hidroxi-4*a*,8,8-trimetil-octahidro-naftalen-2(1*H*)-ona, **153b/153a** (61 mg, 0.29 mmol, 21%), en la proporción 1:1. Las propiedades espectroscópicas de la mezcla son:

**IR**,  $\nu$ : 3441; 2961; 1713; 1368; 1003  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp. 210.1623 ( $M^+$ ,  $C_{13}H_{22}O_2$ ); calc. 210.1620.

Los datos espectroscópicos del isómero **153a**, deducidos de los espectros de la mezcla, son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.83 (3H, s); 0.91 (3H, s); 1.2-2.1 (7H, m); 1.33 (3H, s); 2.3-2.6 (4H, m); 3.45 (1H, m) ppm.

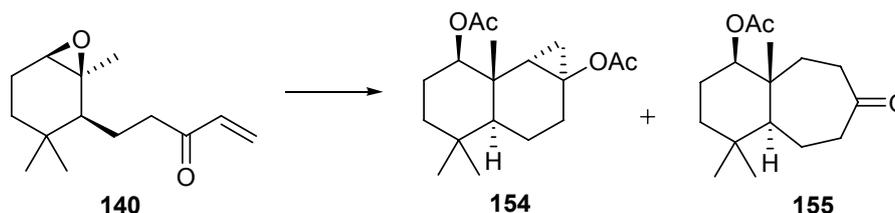
**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.7 ( $\text{CH}_3$ ); 25.5 ( $\text{CH}_3$ ); 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 ( $\text{CH}_2$ ); 32.6 ( $\text{CH}_3$ ); 34.5 (C); 36.6 ( $\text{CH}_2$ ); 38.0 (C); 39.0 ( $\text{CH}_2$ ); 39.8 ( $\text{CH}_2$ ); 51.6 (CH); 79.0 (CH); 213.2 (C) ppm.

Los datos espectroscópicos del isómero **153b**, deducidos de los espectros de la mezcla, son:

**RMN  $^1\text{H}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.83 (3H, s); 0.86 (3H, s); 1.1-2.1 (7H, m); 1.13 (3H, s); 2.3-2.6 (4H, m); 3.27 (1H, m) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 12.6 ( $\text{CH}_3$ ); 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.8 ( $\text{CH}_3$ ); 33.3 (C); 37.6 ( $\text{CH}_2$ ); 38.7 ( $\text{CH}_2$ ); 38.8 (C); 39.9 ( $\text{CH}_2$ ); 40.0 ( $\text{CH}_2$ ); 51.6 (CH); 79.5 (CH); 212.0 (C) ppm.

Reacción del compuesto **140** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **140** (295 mg, 1.33 mmol) en THF (15 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.66 mmol) en THF (8 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 20 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan las sales de titanio mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida.

Sobre el producto obtenido se añade 1 ml de piridina, 1 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  y una cantidad catalítica de DMAP, y la mezcla se agita durante 1 h., a continuación se diluye con éter y se vierte sobre hielo manteniendo la agitación durante 15 min. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%, y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 8/2 se aísla un sólido, intervalo de fusión 131-132°C, identificado como acetato de (*1aR\*,3aS\*,7R\*,7aS\*.7bS\**) 1a-acetoxi-4,4,7a-trimetil-decahidro-1H-ciclopropa[*a*]naftalen-7-ilo, **154**, (209 mg, 0,67 mmol, 51%), p.f. 131-132 °C, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.52 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz); 0.60 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz); 0.80 (1H, m); 0.81 (3H, s), 0.84 (3H, s); 1.05 (1H, m); 1.2-1.7 (6H, m); 1.31 (3H, s); 1.96 (3H, s); 2.04 (3H, s); 2.1-2.2 (2H, m); 4.49 (1H, dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 9.0$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.6 ( $\text{CH}_2$ ); 16.8 ( $\text{CH}_3$ ); 17.5 ( $\text{CH}_2$ ); 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 21.3 ( $\text{CH}_3$ ); 21.4 ( $\text{CH}_3$ ); 24.0 ( $\text{CH}_2$ ); 30.3 ( $\text{CH}_2$ ); 32.3 (C); 32.7 (CH); 33.1 ( $\text{CH}_3$ ); 36.7 (C); 39.3 ( $\text{CH}_2$ ); 44.2 (CH); 58.3 (C); 79.2 (CH); 170.7 (C); 170.9 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3021; 2959; 1738; 1370; 1236; 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 266 ( $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$ , 7); 248 (16); 206 (52); 188 (32); 136 (100); 109 (54); 95 (39); 81 (43); 69 (35).

**EM alta resolución IE**: exp 308.1958 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ); calc. 308.1987.

Con mezclas hexano/éter = 6/4 se aísla el compuesto identificado como acetato de (*1R\*,4aS\*,9aR\**)-4,4,9a-trimetil-7-oxo-decahidro-1H-benzociclohepten-1-ilo, **155** (106 mg, 0.39 mmol, 26%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.83 (3H, s); 0.91 (3H, s); 0.99 (3H, s); 1.09 (1H, m); 1.3-1.8 (8H, m); 2.2-2.6 (4H, m); 2.04 (3H, s); 4.48 (1H, dd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 13.5 ( $\text{CH}_3$ ); 20.5 ( $\text{CH}_2$ ); 21.3 (2  $\text{CH}_3$ ); 24.0 ( $\text{CH}_2$ ); 32.7 ( $\text{CH}_3$ ); 34.3 (C); 36.0 ( $\text{CH}_2$ ); 38.6 ( $\text{CH}_2$ );

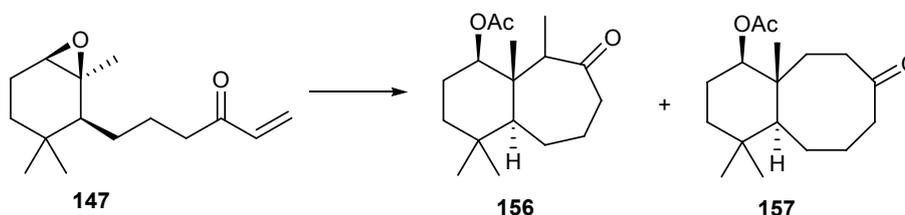
39.3 (CH<sub>2</sub>); 41.0 (C); 43.7 (CH<sub>2</sub>); 56.9 (CH); 80.5 (CH); 170.7 (C); 214.8 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2957; 2855; 1724; 1705; 1370; 1252; 1217 cm<sup>-1</sup>.

EM IE, m/e (intensidad relativa): 266 (M<sup>+</sup>, 14); 206 (29); 136 (21); 109 (100); 95 (28); 81 (35).

EM alta resolución IE: exp 280.4012 (M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>); calc. 280.4024.

Reacción de **147** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Sobre una disolución de **147** (220 mg, 0.93 mmol) en THF (10.2 mL), previamente desoxigenada se adiciona gota a gota una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (2.05 mmol) en THF (3.6 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 10 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se mantiene la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida.

Sobre el producto obtenido se añade 1 ml de piridina, 1 ml de Ac<sub>2</sub>O y una cantidad catalítica de DMAP, manteniéndose la agitación durante 1 h. A continuación se diluye con éter y se vierte sobre hielo. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, y con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 8/2 se eluye el compuesto identificado como *acetato de (1R\*,4aS\*,9aR\*)-4,4,9,9a-tetrametil-8-oxo-decahidro-1H-benzociclohepten-1-ilo*, **156**, (57 mg, 0.20 mmol, 22%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.82 (3H, s); 0.91 (3H, s); 0.93 (3H, s); 0.94 (3H, d, J = 6.8 Hz); 1.2-1.6 (9H, m); 2.01 (3H, s); 2.42 (2H, m); 2.81 (1H, c, J = 6.8 Hz); 4.65 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 4.4 Hz, J<sub>2</sub> = 10.8 Hz) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 12.3 (CH<sub>3</sub>); 13.4 (CH<sub>3</sub>); 21.2 (CH<sub>3</sub>); 21.7 (CH<sub>3</sub>); 23.9 (CH<sub>2</sub>); 25.0 (CH<sub>2</sub>); 25.1 (CH<sub>2</sub>); 33.1 (CH<sub>3</sub>); 34.8 (C); 39.0 (CH<sub>2</sub>); 42.2 (C); 42.9 (CH<sub>2</sub>); 56.1 (CH); 59.0 (CH); 79.5 (CH); 170.4 (C); 215.5 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2987; 1730; 1687; 1246 cm<sup>-1</sup>.

EM IE, m/e (intensidad relativa): 280 (M<sup>+</sup>, 2); 220 (11); 205 (12); 177 (9); 139 (17); 121 (47); 107 (28); 93 (36); 81 (39); 67 (100).

EM alta resolución IE: exp. 280.2041 (M<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>); calc. 280.2038.

Con mezclas hexano/éter = 7/3 se eluye el sólido identificado como *acetato de (1R\*,4aS\*,10aR\*)-4,4,10a-trimetil-8-oxo-dodecahidro-benzocicloocten-1-ilo*, **157**, (123 mg, 0.44 mmol, 47%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.80 (3H, s); 0.83 (3H, s); 0.92 (3H, s); 1.2-1.7 (11H, m); 2.04 (3H, s); 2.25 (2H, m); 2.66 (2H,

m); 4.78 (1H, dd,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz) ppm.

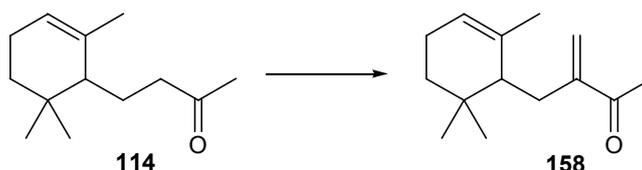
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 21.3 ( $\text{CH}_3$ ); 24.1 ( $\text{CH}_2$ ); 25.4 ( $\text{CH}_2$ ); 31.2 ( $\text{CH}_2$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2$ ); 31.8 ( $\text{CH}_3$ ); 34.8 (C); 38.7 ( $\text{CH}_2$ ); 40.4 ( $\text{CH}_2$ ); 40.6 ( $\text{CH}_2$ ); 41.1 (C); 49.7 (CH); 74.2 (CH); 170.3 (C); 216.6 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2953; 1734; 1697; 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 280 ( $\text{M}^+$ , 17); 220 (82); 205 (53); 150 (61); 105 (65); 81 (74); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp. 280.2026 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{HO}_3$ ); calc. 280.2038.

Reacción de condensación de Mannich de la cetona **114**



En un matraz de fondo redondo que contiene bis(dimetilamino)metano (15.45 mmol, 2.1 mL), a  $-20$  °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota ácido trifluoroacético (7.8 mL). La mezcla de reacción se deja que alcance lentamente  $-10$  °C, adicionándose a continuación la cetona insaturada **114** (3.0 g, 15.45 mmol), y la disolución resultante se calienta a  $65$  °C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría hasta temperatura ambiente y se añade lentamente una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El sólido se filtra y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida.

El producto obtenido se disuelve en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (32.6 mL) y la mezcla se calienta a  $100$  °C durante 90 minutos, posteriormente se enfría hasta temperatura ambiente y se añade agua y éter. La mezcla se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  4%, y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se destila a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 9/1 se eluye el compuesto identificado como 3-(2,6,6-trimetil-ciclohex-2-enilmetil)-but-3-en-2-ona, **158**, (1.97 g, 6.52 mmol, 62%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.87 (3H, s); 0.89 (3H, s); 1.2-1.8 (3H, m); 1.62 (3H, s); 1.97 (2H, m); 2.11 (1H, dd,  $J_1 = 5.6$  Hz;  $J_2 = 14.8$  Hz); 2.34 (3H, s); 2.57 (1H, dd,  $J_1 = 5.6$  Hz;  $J_2 = 14.8$  Hz); 5.29 (3H, s ancho); 5.82 (1H, s ancho); 6.00 (1H, s ancho) ppm.

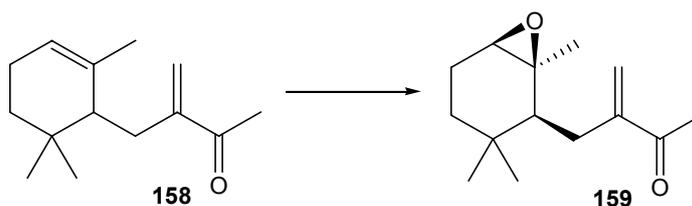
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); 24.1 ( $\text{CH}_3$ ); 26.2 ( $\text{CH}_3$ ); 27.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.6 ( $\text{CH}_3$ ); 30.7 ( $\text{CH}_2$ ); 32.4 ( $\text{CH}_2$ ); 32.7 (C); 48.1 (CH); 120.6 (CH); 125.1 ( $\text{CH}_2$ ); 136.5 (C); 150.4 (C); 199.9 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3100; 2930; 1680; 1624; 1449; 1364; 1121; 934  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 206 ( $\text{M}^+$ , 13); 191 (13); 163 (14); 149 (3); 135 (6); 123 (90); 107 (19); 95 (19); 81 (100); 67 (27); 57 (27).

**EM alta resolución IE**: exp. 207.1801 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}$ ); calc. 207.1749.

Epoxidación de **158** con *m*-CPBA



Sobre una disolución de **158** (509 mg, 2.47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL), a temperatura ambiente, se añade *m*-CPBA (516 mg, 2.72 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (286 mg, 2.72 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura, en atmósfera de argón, durante 90 minutos. A continuación se añade una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  manteniéndose la agitación durante 30 minutos. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ ; se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1 se eluye el compuesto identificado como *3-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-enilmetil)-but-3-en-2-ona*, **159** (406 mg, 1.83 mmol, 74%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.84 (3H, s); 0.85 (3H, s); 1.10 (3H, s); 1.2-1.9 (5H, m); 2.09 (1H, dd,  $J_1 = 11.8$  Hz,  $J_2 = 12.3$  Hz); 2.35 (3H, s); 2.54 (1H, dd,  $J_1 = 3.8$  Hz,  $J_2 = 13.5$  Hz); 2.86 (1H, s), 6.05 (1H, s); 6.09 (1H, s) ppm.

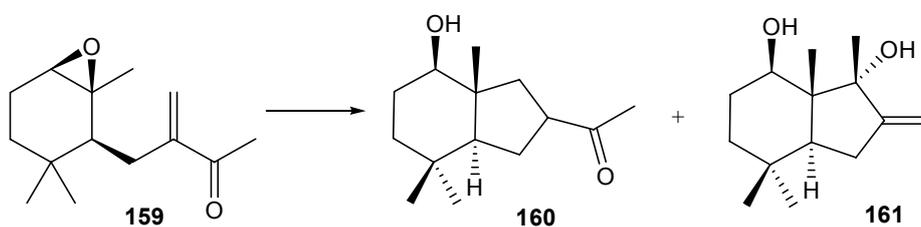
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 22.0 ( $\text{CH}_2$ ); 26.1 ( $\text{CH}_3$ ); 26.7 ( $\text{CH}_3$ ); 26.7 ( $\text{CH}_2$ ); 27.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7 ( $\text{CH}_3$ ); 29.3 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 (C); 45.5 (CH); 59.4 (CH); 59.7 (C); 128.3 ( $\text{CH}_2$ ); 148.8 (C); 200.0 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2963; 1676; 1437; 1364  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**,  $m/e$  (intensidad relativa): 222 ( $\text{M}^+$ , 7); 207 (14); 179 (6); 123 (100); 95 (13); 81 (12).

**EM alta resolución IE**: exp. 223.1615 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ ); calc. 223.1620.

Reacción de **159** con  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$



Sobre una disolución de **159** (228 mg, 1.21 mmol) en THF (13.3 mL), previamente desoxigenada, se adiciona gota a gota una disolución de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (2.66 mmol) en THF (4.7 mL). La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 15 minutos. Posteriormente se añade una disolución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se mantiene así la agitación durante dos horas. Las sales de titanio se eliminan mediante filtrado a través de placa, y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$ ,

se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/éter = 7/3 se eluye el compuesto identificado como 1-((3aR\*,4R\*,7aS\*)-4-hidroxí-3a,7,7-trimetil-octahidro-1H-inden-2-il)-etanona, **160**, (130 mg, 0.58 mmol, 48%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.76 (3H, s); 0.83 (3H, s); 0.88 (3H, s); 1.1-1.8 (9H, m); 2.16 (3H, s); 2.91 (1H, m); 3.32 (1H, dd,  $J_1 = 5.5$  Hz,  $J_2 = 10.1$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.5 ( $\text{CH}_3$ ); 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 25.4 ( $\text{CH}_2$ ); 28.7 ( $\text{CH}_3$ ); 28.8 ( $\text{CH}_2$ ); 32.2 (C); 32.7 ( $\text{CH}_3$ ); 40.4 ( $\text{CH}_2$ ); 42.5 ( $\text{CH}_2$ ); 45.7 (C); 48.1 (CH); 55.9 (CH); 80.3 (CH); 210.0 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3437; 2951; 1709; 1362; 1177; 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 206 ( $\text{M}^+$ -18, 32); 191 (52); 163 (49); 148 (62); 147 (28); 121 (49); 105 (71); 81 (84); 69 (55); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp. 224.1775 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ); calc. 224.1776.

Con mezclas hexano/éter = 7:3 se eluye el sólido, intervalo de fusión 113-114°C, identificado como (1R\*,3aS\*,7R\*,7aR\*)-1,4,4,7a-tetrametil-2-metilenooctahidro-indeno-1,7-diol, **161**, (65 mg, 0.29 mmol, 24%), p.f. 113-114 °C, cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.82 (3H, s); 0.89 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.2-1.7 (4H, m); 1.44 (3H, s); 1.81 (1H, m); 2.1-2.4 (2H, m); 4.03 (1H, dd,  $J_1 = 5.8$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz); 5.03 (1H, s); 5.21 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 10.5 ( $\text{CH}_3$ ); 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 22.7 ( $\text{CH}_3$ ); 29.1 ( $\text{CH}_2$ ); 29.4 ( $\text{CH}_2$ ); 32.0 (C); 33.0 ( $\text{CH}_3$ ); 39.9 ( $\text{CH}_2$ ); 48.8 (CH); 51.3 (C); 72.3 (CH); 81.4 (C); 108.4 ( $\text{CH}_2$ ); 156.4 (C) ppm.

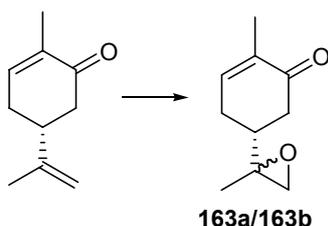
**IR**,  $\nu$ : 3360; 2947; 1215; 895  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 224 ( $\text{M}^+$ , 11); 206 (24); 191 (28); 173 (36); 147 (41); 125 (65); 107 (73); 91 (89); 69 (68); 55 (100).

**EM alta resolución IE**: exp. 224.1777 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ ); calc. 224.1776.



Epoxidación de carvona **162** con *m*-cpba



Sobre una disolución de carvona **162** (3.39 g, 22.63 mmol,) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (129 mL) a temperatura ambiente se añade *m*-CPBA (4.29 g, 24.89 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.64 g, 24.89 mmol). La mezcla se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 5 horas. A continuación se añade una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% manteniéndose la agitación durante otra media hora. La mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt = 8/2 se eluye la mezcla identificada como *2-metil-5-(2-metil-oxiranil)-ciclohex-2-enona*, **163a/163b**, (4.28 g, 22.69 mmol, 99%) en la proporción 1/1. Las propiedades espectroscópicas de esta mezcla son:

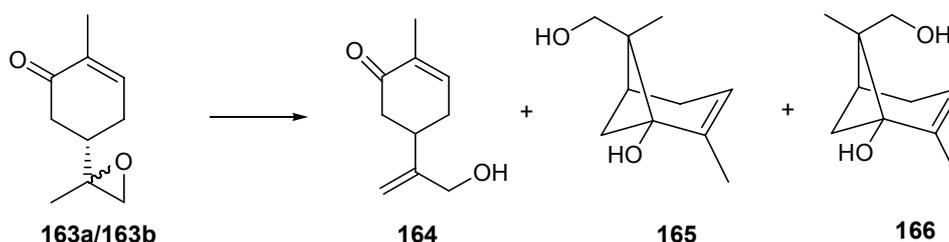
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 1.02 (3H, s); 1.45 (3H, s); 1.8-2.4 (7H, m); 6.47 (2H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 15.4 (CH<sub>3</sub>); 18.8 (CH<sub>3</sub>); 27.6 (CH<sub>2</sub>); 39.8 (CH<sub>2</sub>); 41.1 (CH); 52.2 (CH<sub>2</sub>); 57.60(C); 135.4 (C); 143.6 (CH); 198.4 (C) ppm

**IR**,  $\nu$ : 2977; 2923; 1751; 1674; 1436; 1367; 1162; 1107; 1051; 906; 732 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución**: exp 189.0890 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na), calc. 189.0886.

Reacción de la mezcla de epóxidos **163a/163b** con Cp<sub>2</sub>TiCl



Una disolución de Cp<sub>2</sub>TiCl (44.97 mmol) en THF (179 mL) se adiciona gota a gota sobre una disolución de la mezcla de epóxidos **163a/163b** (3.72 g, 22.41 mmol) en THF (224 mL) previamente desoxigenada. La adición se realiza a temperatura ambiente y en estricta ausencia de oxígeno, manteniéndose la agitación durante 2h y media. Posteriormente se añade una disolución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y agitando durante dos horas más. Las sales de titanio se eliminan filtrando a vacío y se lavan con abundante cantidad de éter. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt = 7/3 se eluye 5-(hidroxiprop-2-en-2-il)-2-metilciclohex-2-enona **164** (372 mg, 2,24 mmol, 10%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.78 (3H, s); 2.2-3.0 (5H, m); 4.15 (1H, s); 4.95 (1H, s); 5.15 (1H, s); 6.73 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 15.3 ( $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{CH}_2$ ); 38.1 ( $\text{CH}_3$ ); 43.0 ( $\text{CH}_2$ ); 64.3 ( $\text{CH}_2$ ); 110.0 ( $\text{CH}_2$ ); 135.2 (C); 144.6 (CH); 150.2 (C); 199.5 (C) ppm

**IR**,  $\nu$ : 3424; 2924; 2888; 1667; 1433; 1370; 1248; 1111; 1044; 905  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 166 ( $\text{M}^+$ , 26); 148 (30); 133 (8); 106 (69); 82 (100); 65 (11).

Con una mezcla hexano/AcOEt=6/4 se eluye el diol mayoritario identificado como (1*R*, 5*S*, 6*S*)-2,6-dimetil-6-hidroximetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-1-ol, **165**, (1.53 g, 9.14 mmol, 41%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.04 (3H, s); 1.6-2.4 (5H, m); 1.73 (3H, s); 3.67 (1H, d, J = 10.7 Hz); 4.26 (1H, d, J = 10.7 Hz); 5.21 (1H, s ancho) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); 17.0 ( $\text{CH}_3$ ); 30.5 ( $\text{CH}_2$ ); 31.2 (CH); 39.8 ( $\text{CH}_2$ ); 46.7 (C); 69.5 ( $\text{CH}_2$ ); 79.0 (C); 117.3 (CH); 146.1 (C) ppm

**IR**,  $\nu$ : 3385; 2930; 1653; 1456; 1375; 1339; 1240; 1152; 1107; 995; 781  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 168 ( $\text{M}^+$ , 6); 150 (13); 135 (11); 108 (52); 93 (24); 82 (100); 67 (17).

**EM alta resolución IE**: exp 169.1233 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ); calc. 169.1228.

Con una mezcla hexano/AcOEt=1/1 se eluye el diol minoritario identificado como (1*R*, 5*S*, 6*R*)-2,6-dimetil-6-hidroximetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-1-ol **166**, (1.01 g, 6.0 mmol, 27%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.34 (3H, s); 1.79 (3H, s); 1.6-2.3 (5H, m); 3.36 (1H, d, J = 10.3 Hz); 3.75 (1H, d, J = 10.3 Hz); 5.27 (1H, s ancho) ppm.

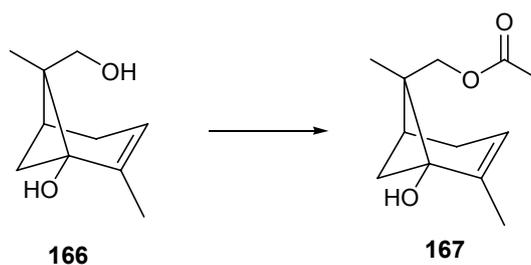
**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 16.7 ( $\text{CH}_3$ ); 17.0 ( $\text{CH}_3$ ); 30.9 ( $\text{CH}_2$ ); 34.2 (CH); 39.4 ( $\text{CH}_2$ ); 46.3 (C); 65.6 ( $\text{CH}_2$ ); 77.6 (C); 117.5 (CH); 145.2 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3338; 2925; 1654; 1597; 1421; 1263; 1164; 1022  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM IE**, m/e (intensidad relativa): 168 ( $\text{M}^+$ , 2.5); 150 (12); 135 (8); 108 (38); 93 (19); 82 (100); 67 (11).

**EM alta resolución IE**: exp 169.1235 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ); calc. 169.1228.

Acetilación del diol **166** con anhídrido acético



Sobre una disolución del diol **166** (595 mg, 3.54 mmol) en piridina (0.3 mL, 3.89 mmol), a 0°C, se añade Ac<sub>2</sub>O (0.33 mL, 3.54 mmol), y la mezcla se agita durante 9 h, la mezcla de reacción se diluye con éter y se vierte sobre hielo. A continuación la mezcla se decanta y las fases se separan. Los restos orgánicos que quedan en la fase acuosa se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%, con disolución acuosa saturada de NaCl; se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora calentando a presión reducida, obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/AcOEt = 8/2 se eluye el compuesto identificado como (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*) -(1-hidroxi-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-ilo)-metil acetato, **167** (742 mg, 3.54 mmol, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

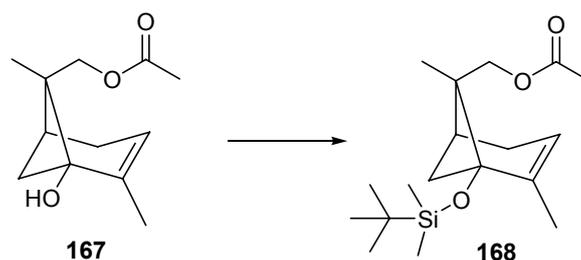
**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 1.15 (3H, s); 1.51 (1H, d, J = 8.1 Hz); 1.67 (3H, s); 1.94 (3H, s); 2.0-2.2 (3H, m); 3.80 (1H, d, J = 11.0 Hz); 4.02 (1H, d, J = 11.0 Hz); 5.16 (1H, m) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 16.3 (CH<sub>3</sub>); 16.6 (CH<sub>3</sub>); 20.6 (CH<sub>3</sub>); 30.6 (CH<sub>2</sub>); 34.3 (CH); 38.9 (CH<sub>2</sub>); 44.3 (C); 67.3 (CH<sub>2</sub>); 76.9 (C); 117.3 (CH); 145.4 (C); 171.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3480; 2940; 1726; 1452; 1383; 1171; 1032 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp 233.1136 (M<sup>+</sup>+Na, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na); calc. 233.1148.

Reacción de **167** con <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>SiCl



Una mezcla de acetato **167** (581 mg, 2.77 mmol), imidazol (573 mg, 8.42 mmol), <sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>SiCl (1.04 g, 6.91 mmol) en DMF (14 mL) se agita a 50 °C durante cinco días. Una vez finalizada la reacción se añade agua y se extrae con hexano. Los extractos orgánicos se lavan con agua y disolución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*) -[(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-ilo)-metil acetato, **168** (0.85 g, 2.63 mmol, 95%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

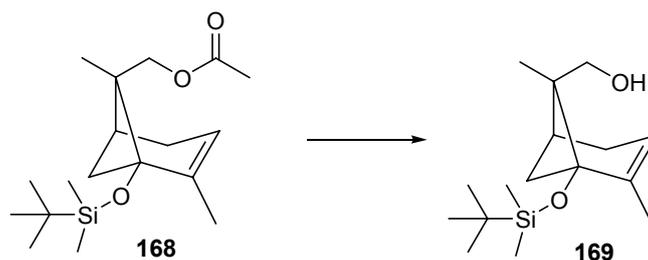
**RMN** <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.10 (3H, s); 0.15 (3H, s); 0.90 (9H, s); 1.22 (3H, s); 1.64 (1H, d, J = 8.1 Hz); 1.70 (3H, s); 2.0-2.2 (3H, m); 2.01 (3H, s); 2.48 (1H, t, J = 7.2 Hz); 3.96 (1H, d, J = 10.8 Hz); 4.02 (1H, d, J = 10.8 Hz); 5.24 (1H, s ancho) ppm.

**RMN** <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : -2.9 (CH<sub>3</sub>); -1.9 (CH<sub>3</sub>); 17.7 (CH<sub>3</sub>); 18.3 (C); 18.8 (CH<sub>3</sub>); 20.8 (CH<sub>3</sub>); 25.9 (3CH<sub>3</sub>); 30.8 (CH<sub>2</sub>); 34.6 (CH); 39.1 (CH<sub>2</sub>); 45.2 (C); 67.1 (CH<sub>2</sub>); 78.5 (C); 117.3 (CH); 147.2 (C); 171.4 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2955; 2859; 1744; 1470; 1252; 1063; 837 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución IE**: exp 325.2196 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si), calc. 325.2193.

Reacción de hidrólisis de **168**



Sobre una disolución del acetato **168** (545 mg, 1.68 mmol) en etanol (5.3 mL) se añade una disolución acuosa de KOH 5M (0.8 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 80 minutos. A continuación el etanol se evapora a presión reducida. Sobre el residuo obtenido se añade agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra, obteniéndose el producto identificado como (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-[1-(*tert*butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metanol **169**, (460 mg, 1.63 mmol, 97%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

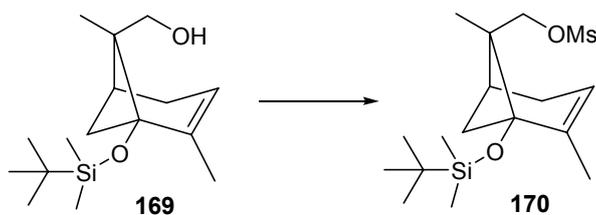
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.04 (3H, s); 0.15 (3H, s); 0.87 (9H, s); 1.25 (3H, s); 1.60 (1H, d, J = 8.2 Hz); 1.73 (3H, s); 2.0-2.2 (3H, m); 2.48 (1H, t, J = 5.2 Hz); 3.37 (1H, d, J = 10.3 Hz); 3.58 (1H, d, J = 10.3 Hz); 5.25 (1H, m) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : -3.0 (CH<sub>3</sub>); -2.0 (CH<sub>3</sub>); 17.6 (CH<sub>3</sub>); 18.8 (CH<sub>3</sub>); 25.9 (3CH<sub>3</sub>); 30.6 (CH<sub>2</sub>); 34.7 (CH); 39.1 (CH<sub>2</sub>); 47.0 (C); 60.2 (C); 65.7 (CH<sub>2</sub>); 79.1 (C); 117.6 (CH); 146.7 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3403; 2955; 2859; 1462; 1238; 1169; 1015 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución IE**: exp 283.2088 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si), calc. 283.2080.

Reaccion de **169** con cloruro de mesilo

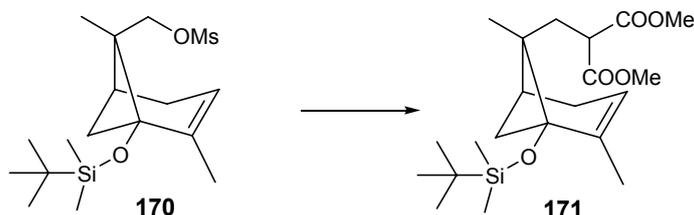


Sobre una disolución del alcohol **169** (300 mg, 1.06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL), y piridina (0.17 mL), a 0 °C, se añade CIMs (0.12 mL, 1.6 mmol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 25 h. Transcurrido este tiempo la reacción se vierte sobre hielo, manteniéndose la agitación durante 2 horas más. Las fases se decantan y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 10%, NaCl saturado, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida para dar el compuesto identificado como como (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-[1-(*tert*butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metil metanosulfonato, **170** (370 mg, 1.02 mmol, 97%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.04 (3H, s); 0.14 (3H, s); 0.87 (9H, s); 1.26 (3H, s); 1.64 (1H, d, J = 8.1 Hz); 1.70 (1H, c, J = 1.5 Hz); 2.1-2.2 (3H, m); 2.48 (1H, d, J = 6.1 Hz); 2.94 (3H, s); 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz); 4.20 (1H, d, J = 9.4 Hz); 5.29 (1H, s) ppm.

IR , v: 2474; 1464; 1358; 1250; 1175;  $\text{cm}^{-1}$

Reacción del mesilato **170** con malonato de dimetilo



Sobre una disolución de malonato de dimetilo (201 mg, 1.52 mmol) en tolueno (2 mL) se añade Na (25 mg 1.11 at-gr.), la mezcla resultante se calienta a 110 °C, en atmosfera de argón durante 3h. Transcurrido ese tiempo se deja que la disolución alcance la temperatura ambiente y se adiciona una disolución de mesilato **170** (366 mg, 1.01 mmol) en tolueno (3.5 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 días. Trascurrido este tiempo se deja alcanzar la temperatura ambiente, se añade agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9/1 se eluye un compuesto identificado como (1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-dimetil-2-[1-(*tert*butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metil-malonato, **171** (340 mg, 0.85 mmol, 85%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

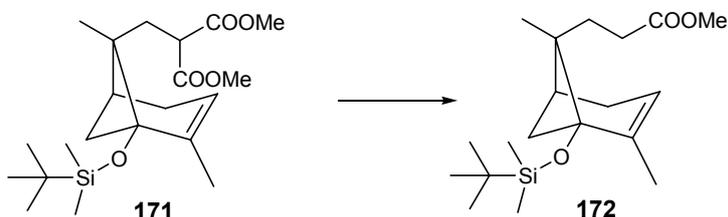
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.04 (3H, s); 0.12 (3H, s); 0.90 (9H, s); 0.92 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz); 1.04 (3H, s); 1.8-2.2 (5H, m); 1.70 (1H, c,  $J$  = 1.5 Hz); 2.42 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz); 3.39 (1H, dd,  $J_1$  = 3.0 Hz,  $J_2$  = 5.9 Hz); 3.68 (3H, s); 3.70 (3H, s); 5.25 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : -3.0 ( $\text{CH}_3$ ); -2.0 ( $\text{CH}_3$ ); 18.2 (C); 18.8 (2 $\text{CH}_3$ ); 25.8 (3 $\text{CH}_3$ ); 30.6 ( $\text{CH}_2$ ); 31.8 ( $\text{CH}_2$ ); 36.0 (CH); 39.0 ( $\text{CH}_2$ ); 45.3 (C); 48.3 (CH); 52.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 79.8 (C); 117.6 (CH); 147.0 (C); 170.4 (C); 170.7 (C) ppm.

IR , v: 2953; 2859; 1740; 1435, 1236; 1165; 1015  $\text{cm}^{-1}$

**EM alta resolución IE:** exp 397.2397 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$ ), calc. 397.2404.

Reaccion de descarboxilacion de **171**



Sobre una disolución del diester **171** (206 mg 0.52 mmol,) en DMSO (0.57 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.02 mL) se añade NaCl (61 mg, 1.04 mmol). La mezcla obtenida se calienta a 180 °C durante 7 horas en atmósfera de argon. Pasado este tiempo se enfría y se diluye con AcOEt, las fases se decantan y la fase orgánica se lava con agua, y disolución saturada de NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

Con mezclas hexano/Et<sub>2</sub>O = 9/1 se eluye el compuesto identificado como *metil-(1RS, 5SR, 6RS)-dimetil-2-[1-(tertbutildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-propanoato*, **172** (140 mg, 0.41 mmol, 80%) cuyas propiedades espectroscópicas son:

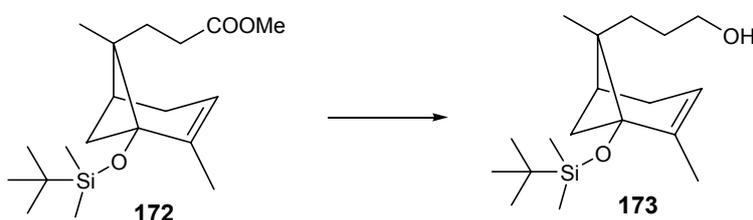
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.03 (3H, s); 0.13 (3H, s); 0.90 (9H, s); 1.14 (3H, s); 1.60 (1H, d, J = 8.0 Hz); 1.72 (3H, s); 1.8-2.3 (7H, m), 2.24 (1H, t, J = 6.1 Hz); 3.62 (3H, s); 5.23 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : -3.0 (CH<sub>3</sub>); -2.0 (CH<sub>3</sub>); 18.2 (C); 19.0 (CH<sub>3</sub>); 19.1 (CH<sub>3</sub>); 25.9 (3CH<sub>3</sub>); 28.5 (CH<sub>2</sub>); 29.5 (CH<sub>2</sub>); 30.6 (CH<sub>2</sub>); 35.8 (CH); 39.1 (CH<sub>2</sub>); 45.3 (C); 51.1 (CH<sub>3</sub>); 79.5 (C); 117.5 (CH); 147.0 (C); 174.7 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2930; 2857; 1742; 1462; 1236; 1167; 1015 cm<sup>-1</sup>

**EM alta resolución IE**: exp 339.2338 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si); calc. 339.2350.

#### Reducción del éster **172** con LiAlH<sub>4</sub>



Sobre una disolución del éster metílico **172** (133 mg, 0.39 mmol) en éter (0.7 mL), a 0°C, se añade LiAlH<sub>4</sub> (29 mg, 0.78 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de argón a 25°C durante 2 h. A continuación se adiciona Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O manteniendo la agitación durante 30 min. La mezcla resultante se filtra y el disolvente del filtrado se evapora calentando a presión reducida. Se obtiene un compuesto identificado como *3-[1-(tert-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-7-il]-propan-1-ol*, **173** (106 mg, 0.34 mmol 88%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

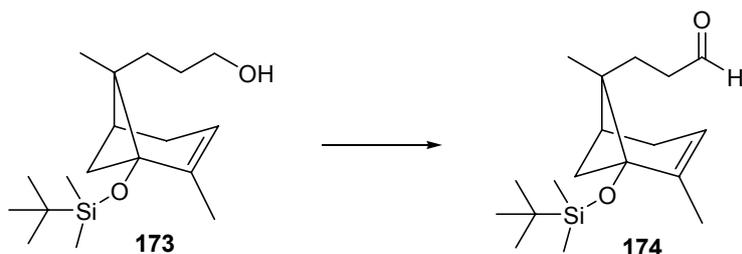
**RMN <sup>1</sup>H** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : 0.04 (3H, s); 0.12 (3H, s); 0.89 (9H, s); 1.18 (3H, s); 1.1-2.1 (7H, m); 1.58 (1H, d, J = 8.1 Hz); 1.72 (3H, s); 2.43 (1H, t, J = 6.2 Hz); 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz); 5.19 (1H, s) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ : -2.9 (CH<sub>3</sub>); -2.0 (CH<sub>3</sub>); 18.2 (C); 19.0 (CH<sub>3</sub>); 19.4 (CH<sub>3</sub>); 25.9 (3CH<sub>3</sub>); 28.1 (CH<sub>2</sub>); 29.3 (CH<sub>2</sub>); 30.6 (CH<sub>2</sub>); 35.9 (CH); 39.0 (CH<sub>2</sub>); 45.6 (C); 63.8 (CH<sub>2</sub>); 79.9 (C); 117.3 (CH); 147.3 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 3356; 2951; 2857; 1462; 1236; 1167; 1063; 1015 cm<sup>-1</sup>.

**EM alta resolución IE**: exp 311.2401 (M<sup>+</sup>+H, C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>Si), calc. 311.2400.

#### Oxidación de Swern del alcohol **173**



Sobre una disolución de  $(\text{COCl})_2$  (0.03 mL, 0.35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) a  $-60^\circ\text{C}$  se añade una disolución de DMSO (0.04 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.18 mL), manteniendo la agitación durante cinco minutos. A continuación se añade gota a gota una disolución del alcohol **173** (100 mg, 0.32 mmol) en una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -DMSO (3:1, 2 mL). La mezcla se agita durante veinte minutos, y se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.22 mL, 1.6 mmol), manteniendo la agitación durante diez minutos más. La mezcla se deja que alcance la temperatura ambiente y la agitación se mantiene 4 horas más. Después, sobre la reacción se añade, las fases se decantan, y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lava con agua,  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un compuesto identificado como *3-[1-(tert-butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-7-il]-propanal* **174** (96 mg, 0.31 mmol, 98%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

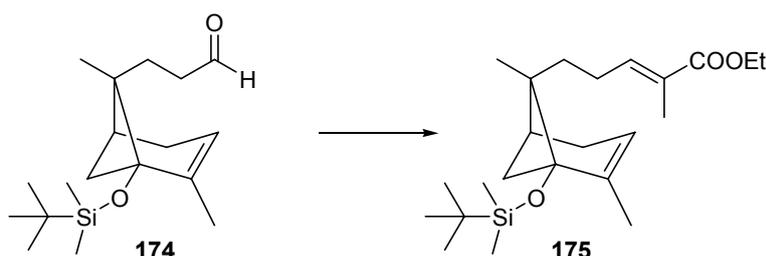
**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.05 (3H, s); 0.14 (3H, s); 0.90 (9H, s); 1.17 (3H, s); 1.1-2.3 (7H, m); 1.59 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz); 1.72 (3H, s); 2.44 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz); 5.22 (1H, s); 9.71 (1H, s) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : -2.9 ( $\text{CH}_3$ ); -1.9 ( $\text{CH}_3$ ); 18.3 (C); 19.1 ( $\text{CH}_3$ ); 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 25.4 ( $\text{CH}_2$ ); 25.9 (3 $\text{CH}_3$ ); 30.6 ( $\text{CH}_2$ ); 35.9 (CH); 39.1 ( $\text{CH}_2$ ); 39.8 ( $\text{CH}_2$ ); 45.1 (C); 79.5 (C); 117.7 (CH); 147.0 (C); 203.1 (C) ppm.

**IR**,  $\nu$ : 2961; 2857; 1726; 1462; 1258; 1236; 1165; 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

**EM alta resolución IE**: exp 309.2240 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$ ), calc. 309.2245.

Condensación de **174** con dietil 2-fosfonopropionato de etilo



Sobre una suspensión de  $\text{NaH}$  del 60% (10 mg, 0.27 mmol) en tolueno (0.6 mL), a  $0^\circ\text{C}$ , se añade lentamente dietil 2-fosfonopropionato de etilo (76 mg, 0.32 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Sobre la disolución obtenida se añade una disolución del aldehído **174** (90 mg, 0.29 mmol) en tolueno (0.6 mL), y la reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación sobre la mezcla de reacción se añade agua, se decanta y la fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. El disolvente se evapora calentando a presión reducida obteniéndose un producto que se cromatografía sobre gel de sílice.

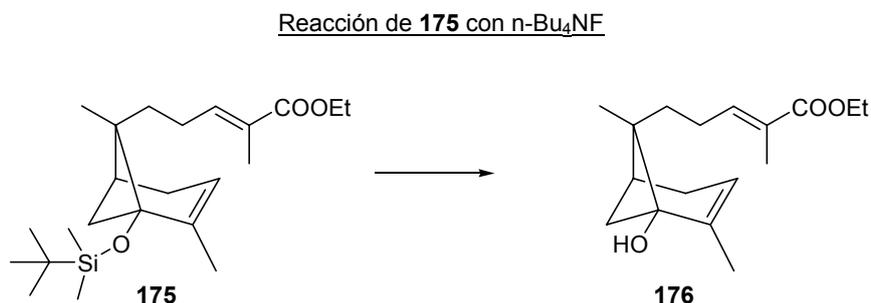
Con mezclas hexano/ $t\text{BuOH}$  = 9/1 se eluye el compuesto identificado como *(Z)-5-[1-(tert-butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-2-metil-pent-2-enoato de etilo* **175** (98 mg, 0.25 mmol, 86%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.04 (3H, s); 0.15 (3H, s); 0.89 (9H, s); 1.19 (3H, s); 0.8-2.15 (7H, m); 1.27 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz); 1.60 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz); 1.74 (3H, s); 1.79 (3H, s); 2.42 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz); 4.15 (2H, c,  $J_1 = 7.0$  Hz); 5.20 (1H, s); 6.69 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : -2.9 ( $\text{CH}_3$ ); -1.9 ( $\text{CH}_3$ ); 11.9 ( $\text{CH}_3$ ); 14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 18.2 (C); 19.0 ( $\text{CH}_3$ ); 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 24.2 ( $\text{CH}_2$ ); 25.9 (3 $\text{CH}_3$ ); 30.6 ( $\text{CH}_2$ ); 32.1 ( $\text{CH}_2$ ); 36.0 (CH); 39.1 ( $\text{CH}_2$ ); 45.7 (C); 60.1 ( $\text{CH}_2$ ); 79.7 (C); 117.4 (CH); 127.0 (C); 143.0 (CH); 147.2 (C); 168.1 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 2930; 2857; 1718; 1620; 1452; 1252; 1167; 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

EM alta resolución IE: exp 393.2804 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$ ), calc. 393.2819.



Una disolución del ester **175** (66 mg, 0.16 mmol) y  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  (159 mg, 0.5 mmol) en THF (1.1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 19 h. A continuación se le añade una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla resultante se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$  saturada, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto identificado como (Z)-5-[1-(hidroxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-i]-2-metil-pent-2-enoato de etilo **176** (40 mg, 0.14 mmol, 90%), cuyas propiedades espectroscópicas son:

**RMN  $^1\text{H}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.8-2.15 (7H, m); 1.26 (3H, s); 1.31 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz); 1.62 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz); 1.81 (3H, s); 1.83 (3H, s); 2.25 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz); 4.20 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz); 5.25 (1H, s); 6.71 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**   $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 12.1 ( $\text{CH}_3$ ); 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); 17.3 ( $\text{CH}_3$ ); 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); 24.3 ( $\text{CH}_2$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2$ ); 31.5 ( $\text{CH}_2$ ); 34.9 ( $\text{CH}$ ); 39.9 ( $\text{CH}_2$ ); 45.3 (C); 60.4 ( $\text{CH}_2$ ); 78.3 (C); 117.9 (CH); 127.3 (C); 142.7 (C); 144.7 (C); 168.3 (C) ppm.

IR,  $\nu$ : 3489; 2932; 1693; 1647; 1449; 1370; 1279; 1235; 1161; 1091  $\text{cm}^{-1}$ .

EM alta resolución IE: exp 279.1947 ( $\text{M}^+\text{H}$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ), calc. 279.1954.

**RAYOS X**



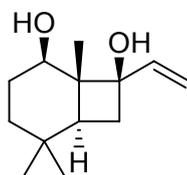
## Análisis de difracción de Rayos X

### Instrumentación

Las tomas de datos de los compuestos 151b, 154 y 161, se llevaron a cabo con un difractómetro automático de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, con geometría euleriana y detector puntual. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

### Difracción de RX en monocristal

- Compuesto 151b.



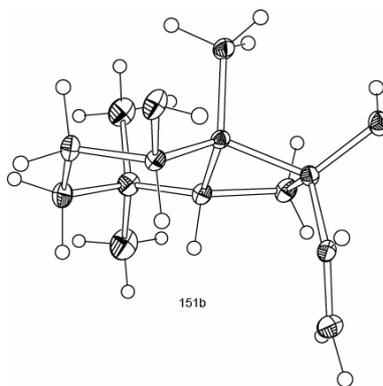
**151b**

Los parámetros de red de un cristal con caras bien definidas se determinaron mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 25 reflexiones centradas en el rango angular  $2^\circ < \theta < 20^\circ$ . De 4024 reflexiones medidas, 1851 se consideraron como observadas según el criterio  $[I > 2\sigma(I)]$ . Las intensidades se midieron mediante barridos  $\omega/2\theta$  y se les aplicó las correcciones de Lorentz y polarización. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de C y O se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía (1).

El estudio de las extinciones sistemáticas permitió deducir que la molécula cristaliza en el grupo espacial  $C2/c$  ( $N^\circ = 15$ ). Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno e isotrópico para los átomos de hidrógeno, condujo a los factores de acuerdo  $R_1 = 0,0660$  y  $\omega R_2 = 0,1131$ .

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRY SOM (2) para la toma de datos, XRAY80 (3) para la reducción de datos y SHELXTL™ (4) para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

Del estudio de la configuración relativa de la molécula se deduce que la configuración de los estereocentros es  $(1R,2R,6S,8R)$ -1,5,5-trimetil-8-vinil-biciclo[4.2.0]octano-2,8-diol, **151b**

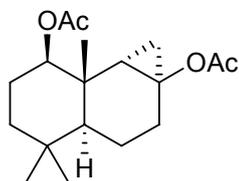


**Datos rayos X:**

**Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura 151b**

Punto de fusión:	122-141°C	
Fórmula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	210.31	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones celda unidad	a= 24.625 (5) Å	α= 90°
	b= 10.864 (2) Å	β= 103.22°
	c= 9.697 (2) Å	γ= 90°
Volumen	2525.5 (9) Å <sup>3</sup>	
Z, densidad calculada	8, Dx 1.106 mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.567 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal:	0.25 x 0.30 x 0.45 mm	
Rango de θ	3.69° a 59.94°	
Indices h, k, l	-24 ≤ h ≤ 27, 0 ≤ k ≤ 11, -10 ≤ l ≤ 0	
Indices R	R <sub>1</sub> =0.0060, R <sub>w</sub> =0.1131	

• **Compuesto 154.**



**154**

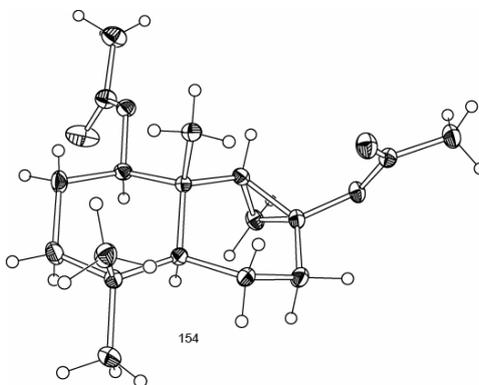
Para la determinación estructural del compuesto 8a se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0,30 x 0,25 x 0,15 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular  $2^\circ < \theta < 20^\circ$ . Una vez determinada la celda elemental y la simetría del cristal se midieron las intensidades difractadas mediante barridos  $\omega/2\theta$  hasta un ángulo máximo de Bragg de  $120^\circ$ , recogiéndose 2872 reflexiones. Cuando se realizaron las correcciones de

Lorentz y polarización quedaron 2579 reflexiones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ] para la resolución y refinamiento de la estructura.

La estructura se resolvió en el grupo espacial monoclinico P2/n ( $N^{\circ} = 13$ ) usando métodos directos. Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno condujeron a los factores de acuerdo  $R_1 = 0,0923$  y  $wR_2 = 0,1469$ . Las posiciones de los átomos de hidrógeno se obtuvieron por síntesis de Fourier diferencia.

Los programas CRYSTMOS (2), XRAY80 (3) SHELXTL™ (4), se utilizaron para realizar los cálculos cristalográficos.

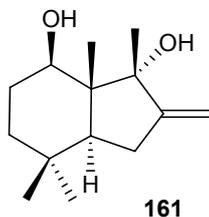
Del estudio de la configuración relativa de la molécula se deduce que la configuración de los estereocentros es (1*a*R,3*a*S,7*R*,7*a*S.7*b*S) 1*a*-acetoxi-4,4,7*a*-trimetil-decahidro-1*H*-ciclopropano[*a*]naftalen-7-il-acetato, **154**



Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura 154

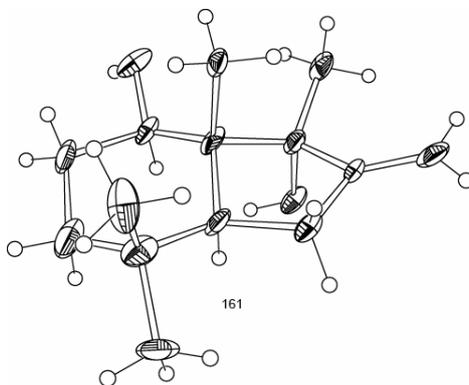
Punto de fusión:	131-132°C	
Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	
Peso molecular	308.40	
Sistema cristalino	Monoclinico	
Grupo espacial	P2/n	
Dimensiones celda unidad	a = 12.528 (3) Å	α = 90
	b = 8.309 (2) Å	β = 96.31°
	c = 16.939 (3) Å	γ = 90°
Volumen	1752.6 (6) Å <sup>3</sup>	
Z, densidad calculada	4, Dx 1.169 mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.651 mm <sup>-1</sup>	
Tamaño de cristal:	0.25 x 0.30 x 0.45 mm	
Rango de θ	4.18 a 60.00°	
Indices h, k, l	-13 ≤ h ≤ 13, 0 ≤ k ≤ 9, 0 ≤ l ≤ 17	
Indices R	R <sub>1</sub> =0.0923, R <sub>w</sub> =0.1469	

• **Compuesto 161.**



Los parámetros de celdilla se refinaron a partir de 25 reflexiones ( $2^\circ < \theta < 30^\circ$ ). El estudio de las extinciones sistemáticas permitió deducir que la molécula cristaliza en el grupo espacial monoclinico  $P2_1$  ( $N^\circ = 4$ ). Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de C y O se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía (1). Se recogieron 1093 reflexiones, de las cuales 1088 fueron establecidas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y polarización. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo  $R_1 = 0,1389$ ,  $\omega R_2 = 0,3497$ . Las posiciones de los átomos de hidrógeno se obtuvieron por síntesis de Fourier diferencia.

Del estudio de la configuración relativa de la molécula se deduce que la configuración de los estereocentros es *(1R,3aS,7R,7aR)*-1,4,4,7a-tetrametil-2-metilenoctahidro-indeno-1,7-diol, **161**.



Datos cristalográficos y de refinamiento de la estructura 135b

Punto de fusión:	113-114°C	
Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	224.33	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P-2 (1)	
Dimensiones celda unidad	a = 7.3400 (15) Å	$\alpha = 90.00^\circ$
	b = 6.4590 (13) Å	$\beta = 104.95^\circ$
	c = 14.118 (3) Å	$\gamma = 90.00^\circ$
Volumen	646.7 (6) Å <sup>3</sup>	

Z, densidad calculada	2, Dx 1.152 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.582 mm <sup>-1</sup>
Rango de $\theta$	3.24 a 59.97°
Indices h, k, l	0 ≤ h ≤ 8, -7 ≤ k ≤ 7, -15 ≤ l ≤ 13
Indices R	R= 0.1796; Rw= 0.4241.

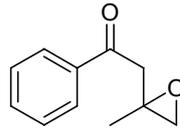
Referencias 119, 120, 121 y 122.



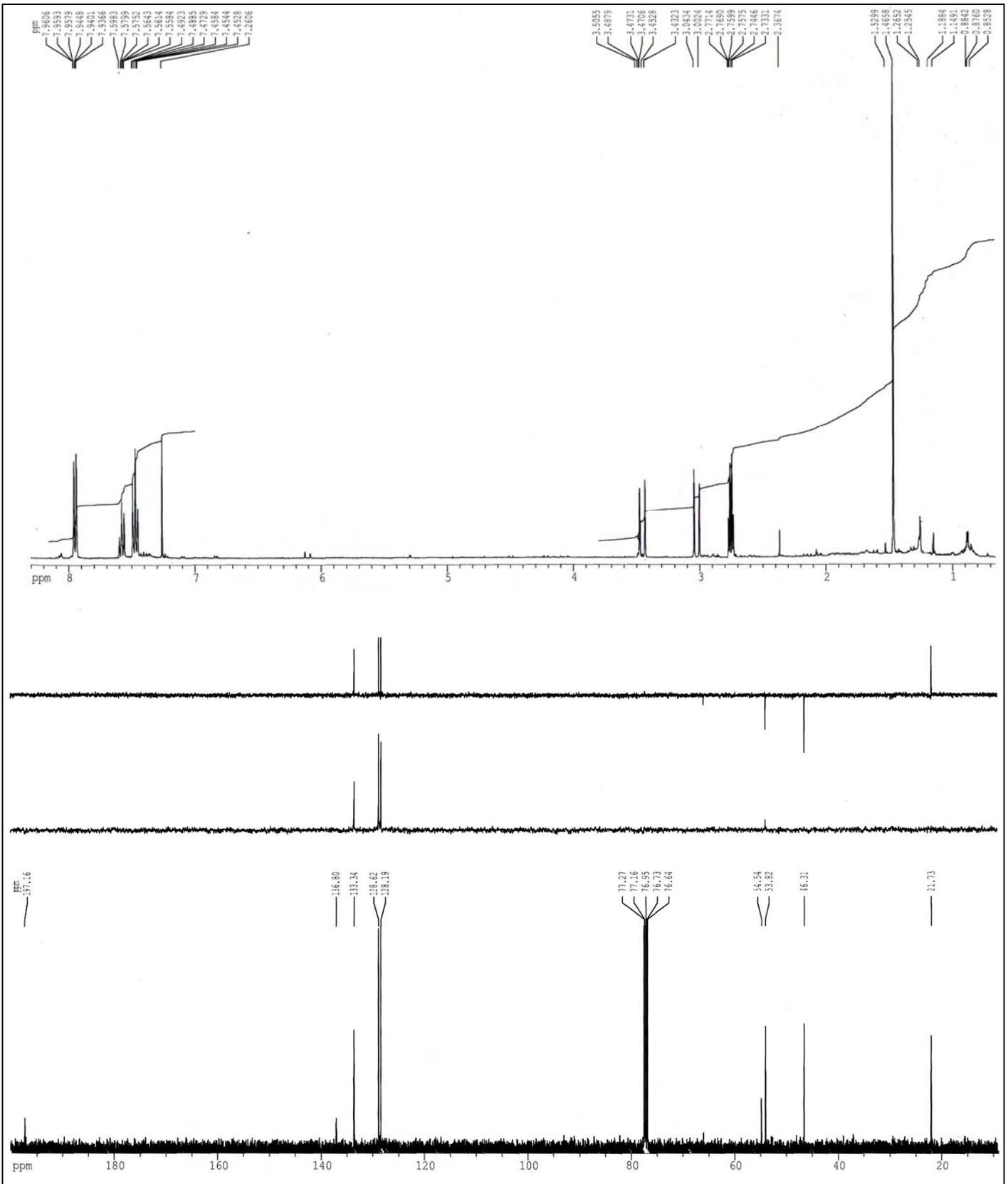
**ESPECTROSCOPIA RMN**



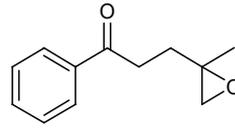
1-fenil-2-(2-metil-oxirani)-etanona, **3**



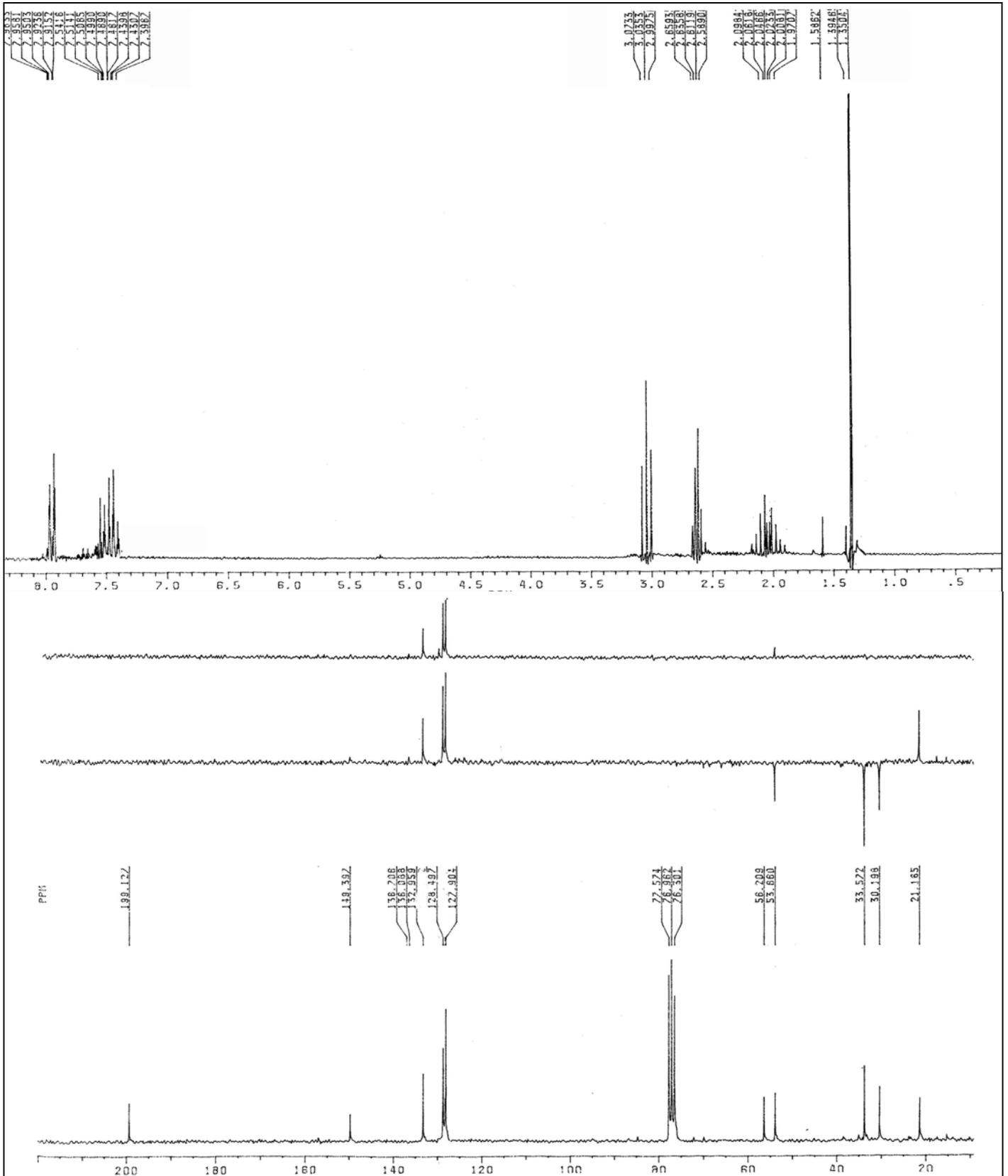
**3**



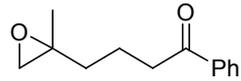
1-fenil-3-(2-metil-oxirani)-propan-1-ona, 7



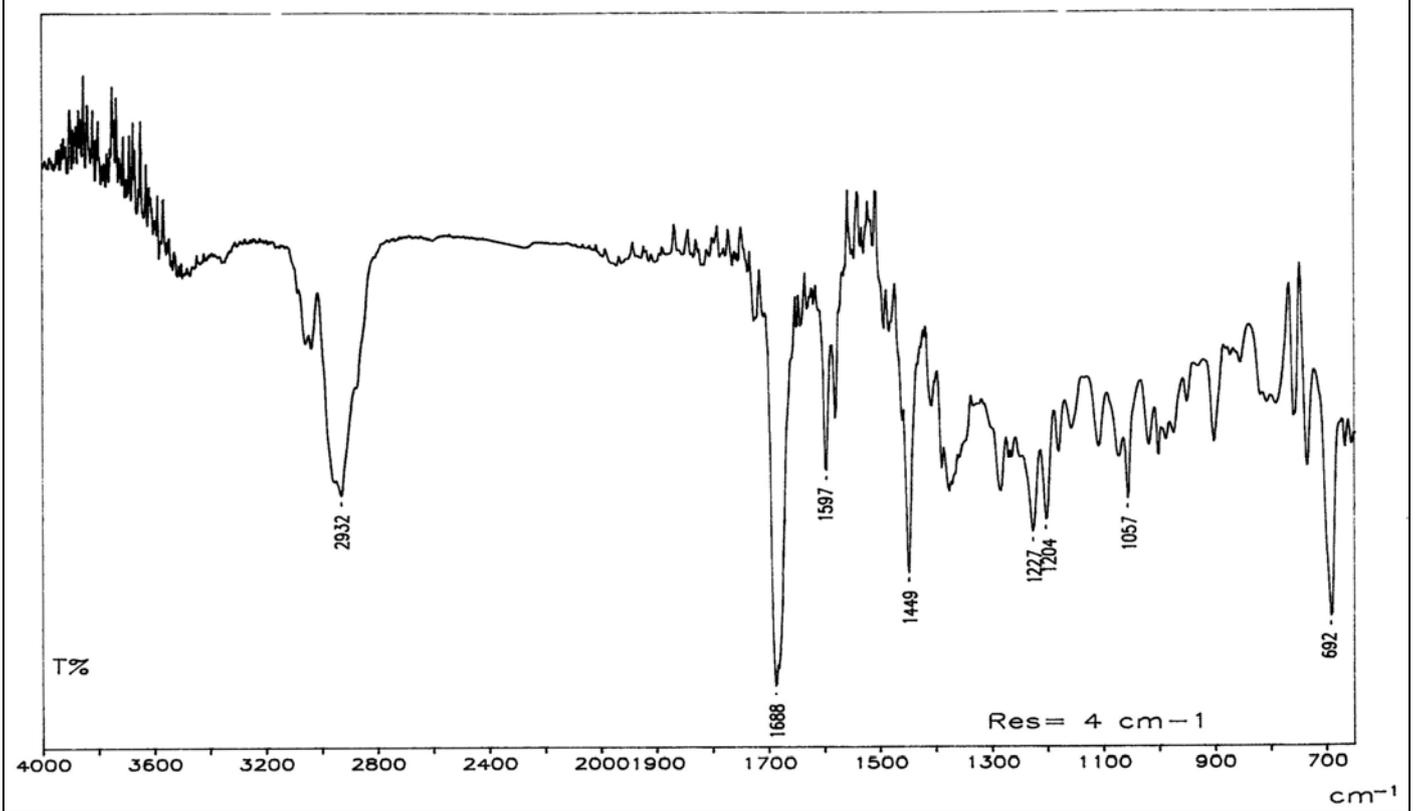
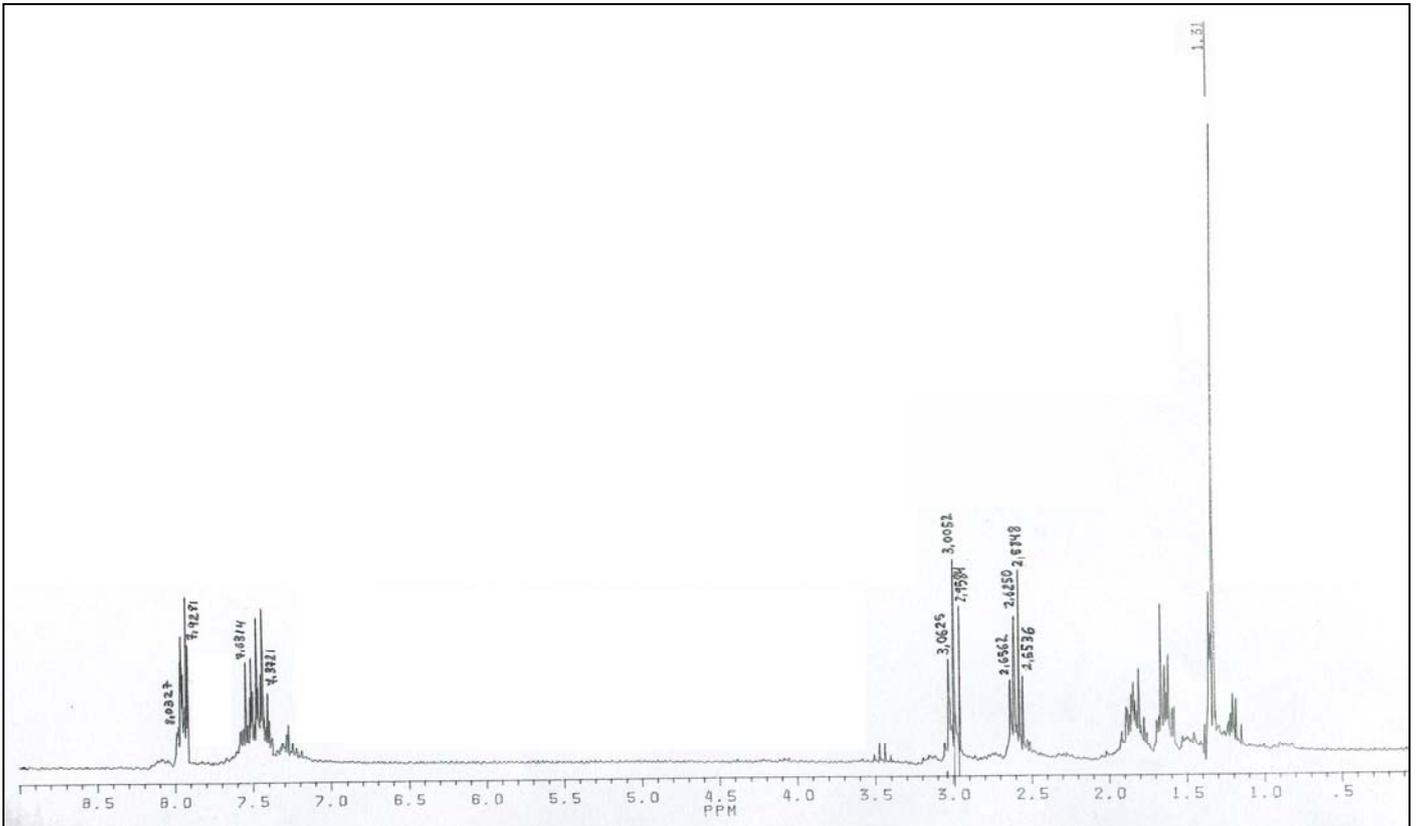
7



1-fenil-4-(2-metil-oxiraniil)-butan-1-ona **14**

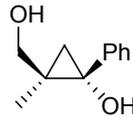


**14**

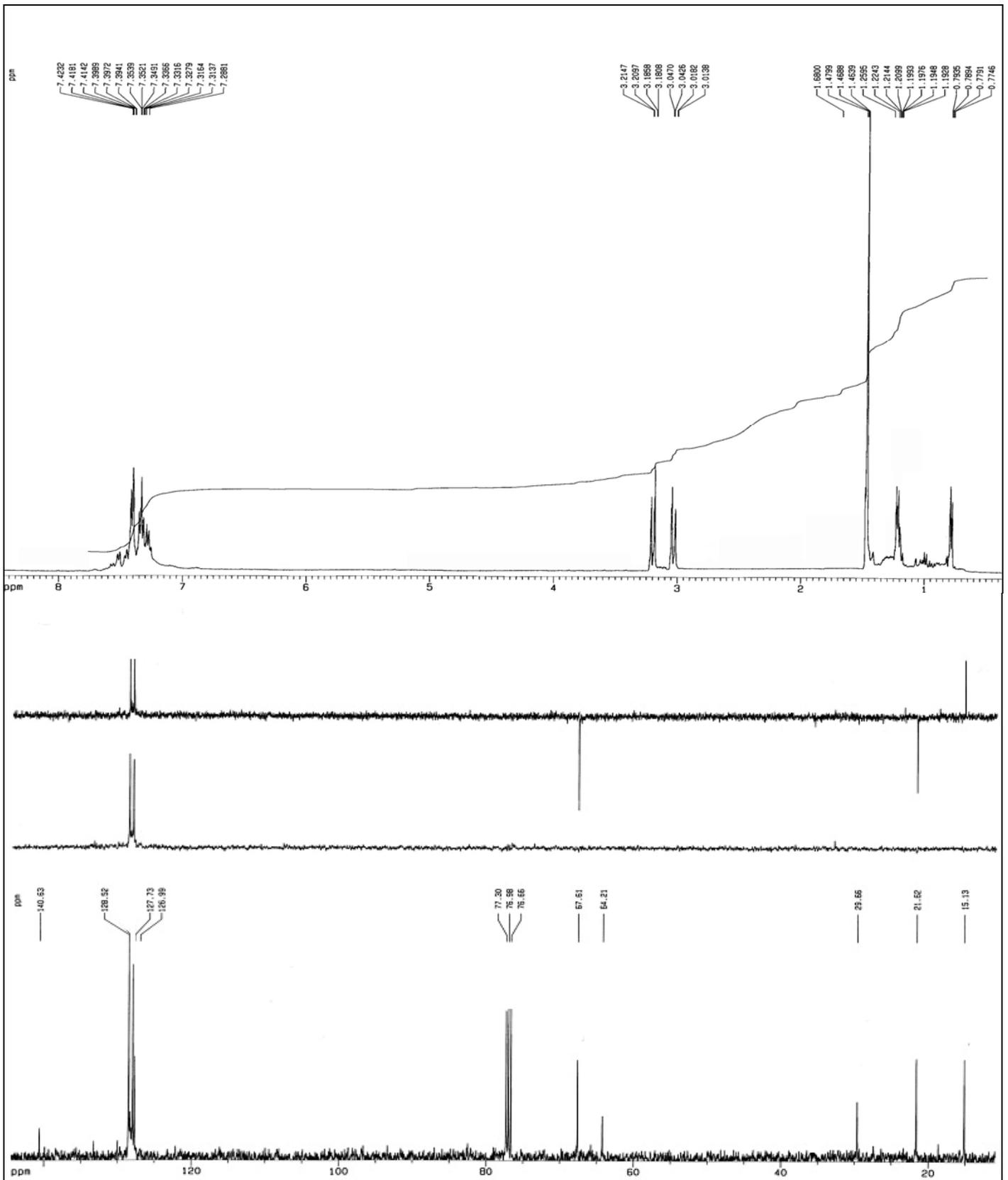




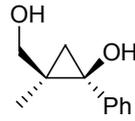
(1*S*, 2*S*)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopropano **20a**



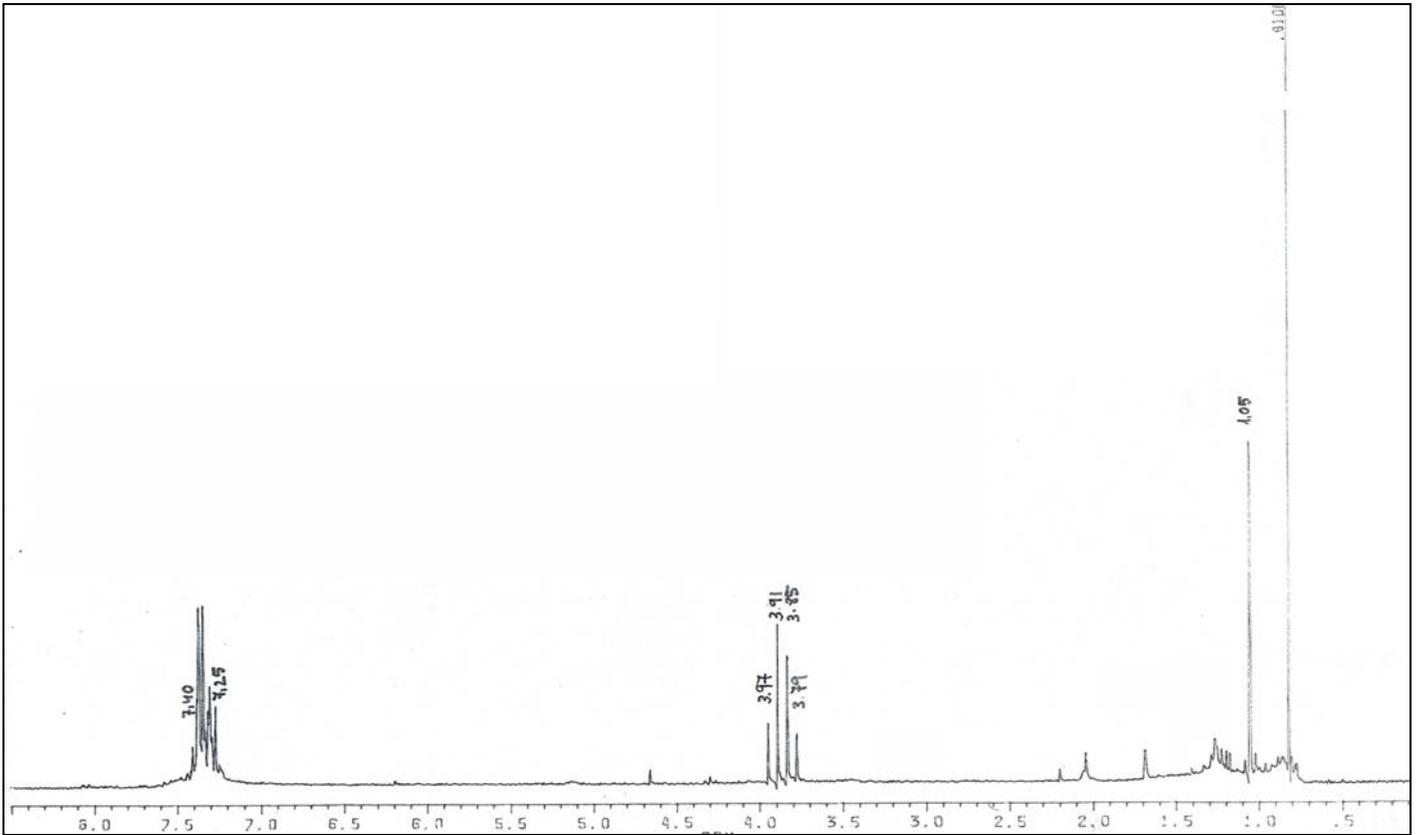
**20a**



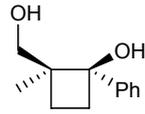
(1*RS*, 2*SR*)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopropanol **20b**



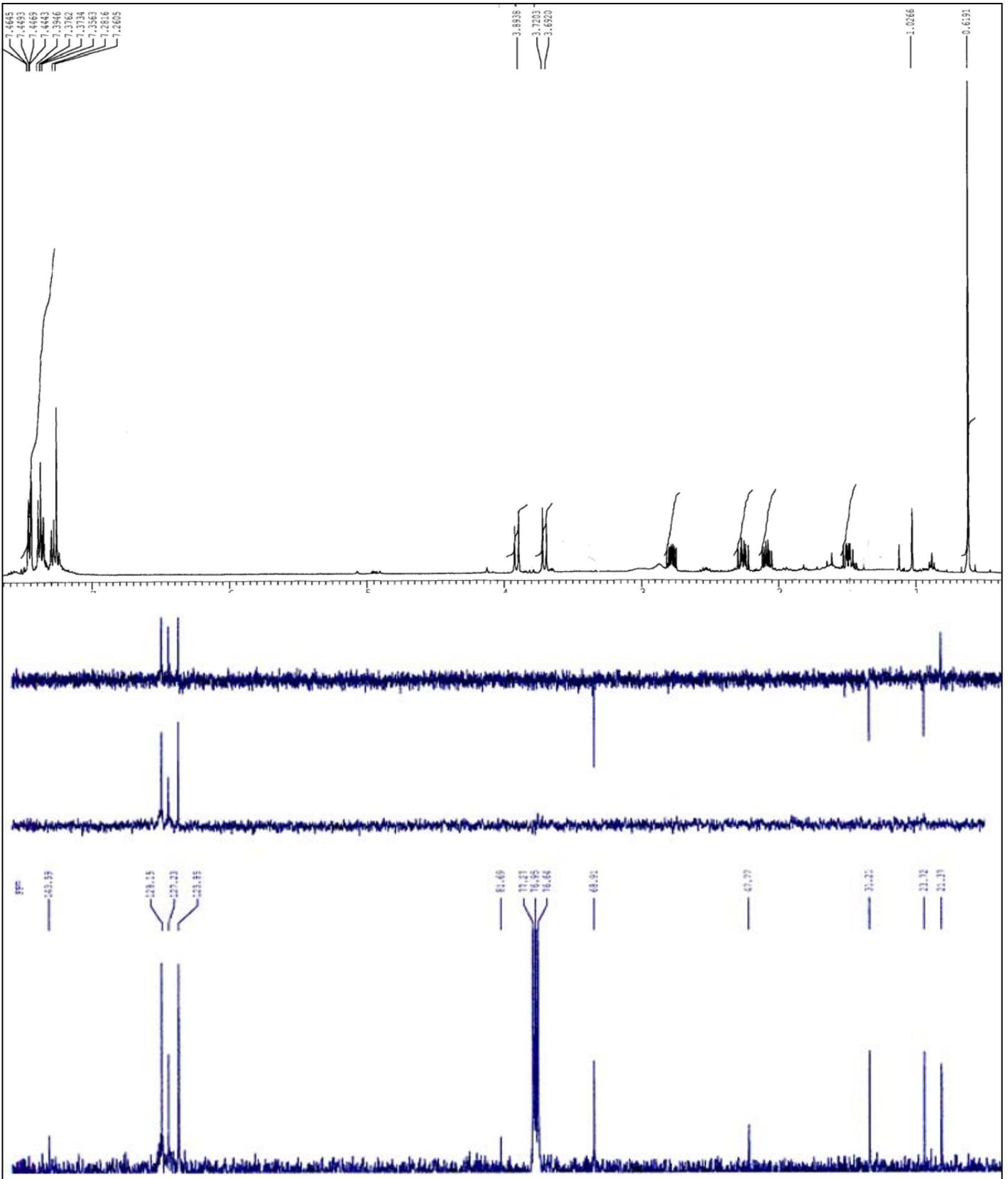
**20b**



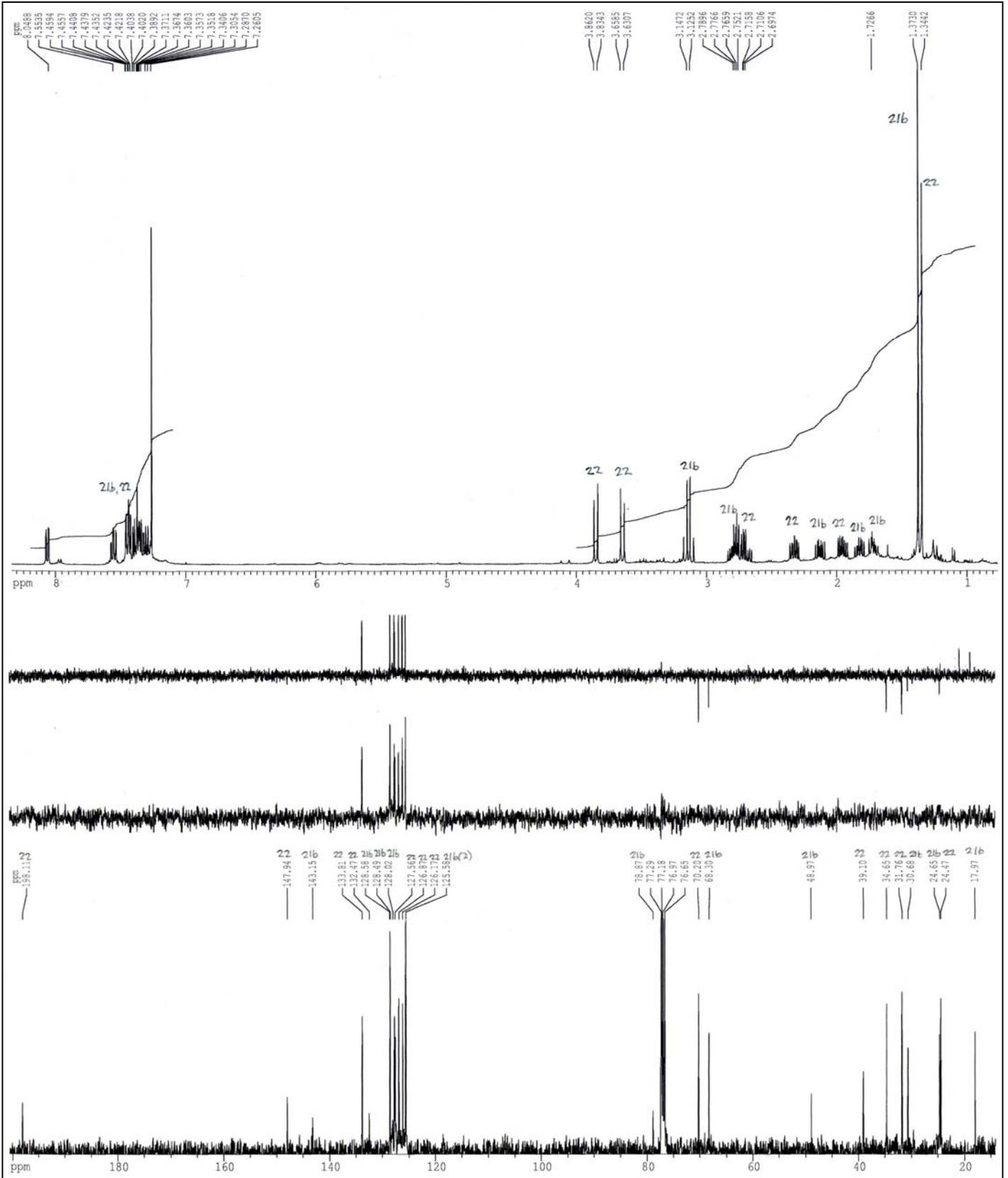
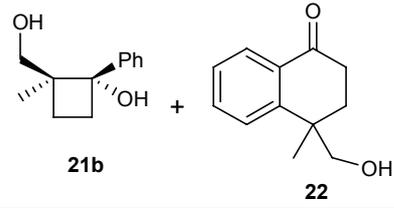
(1*SR*, 2*SR*)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclobutanol, **21a**



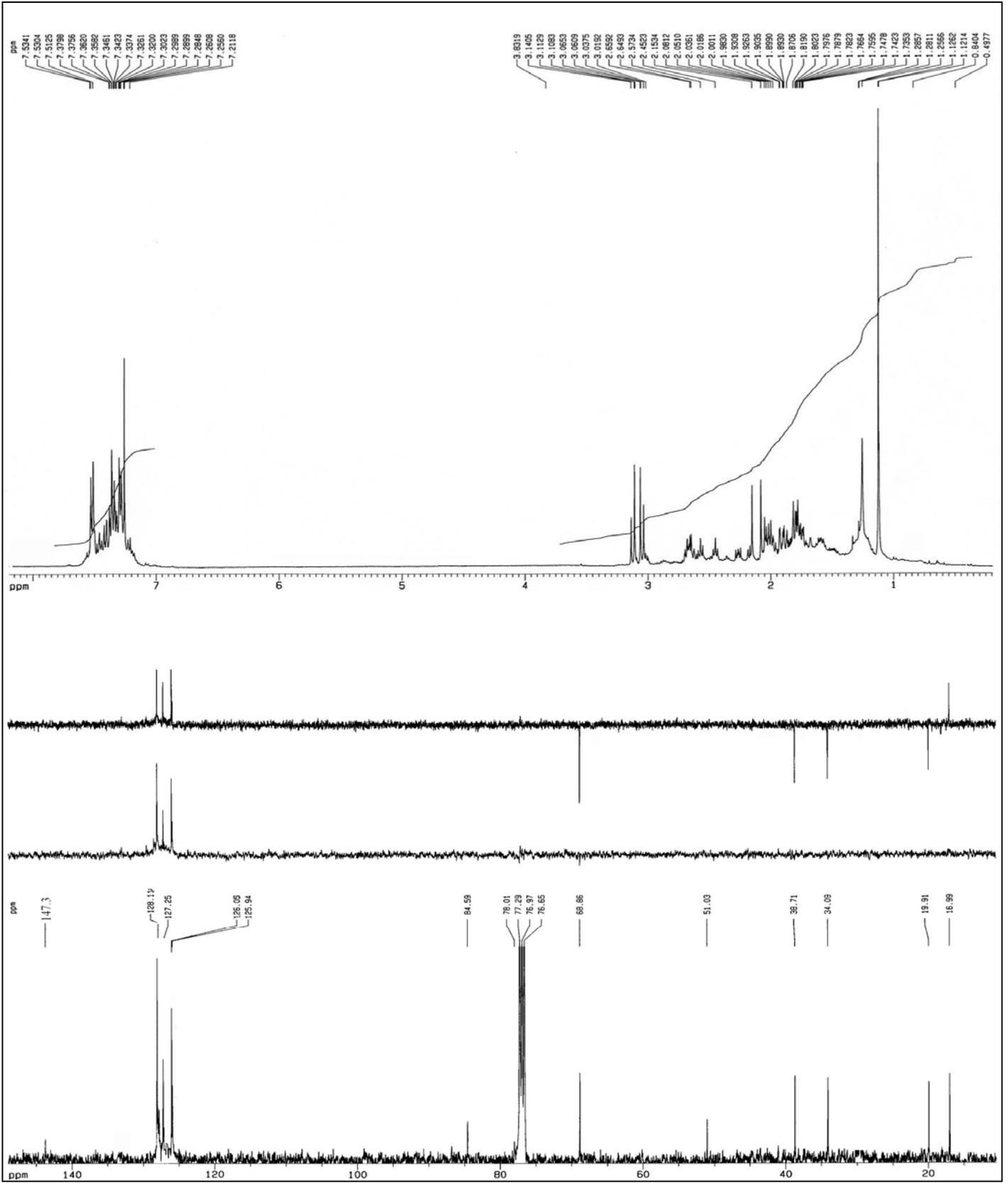
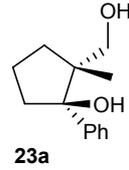
**21a**



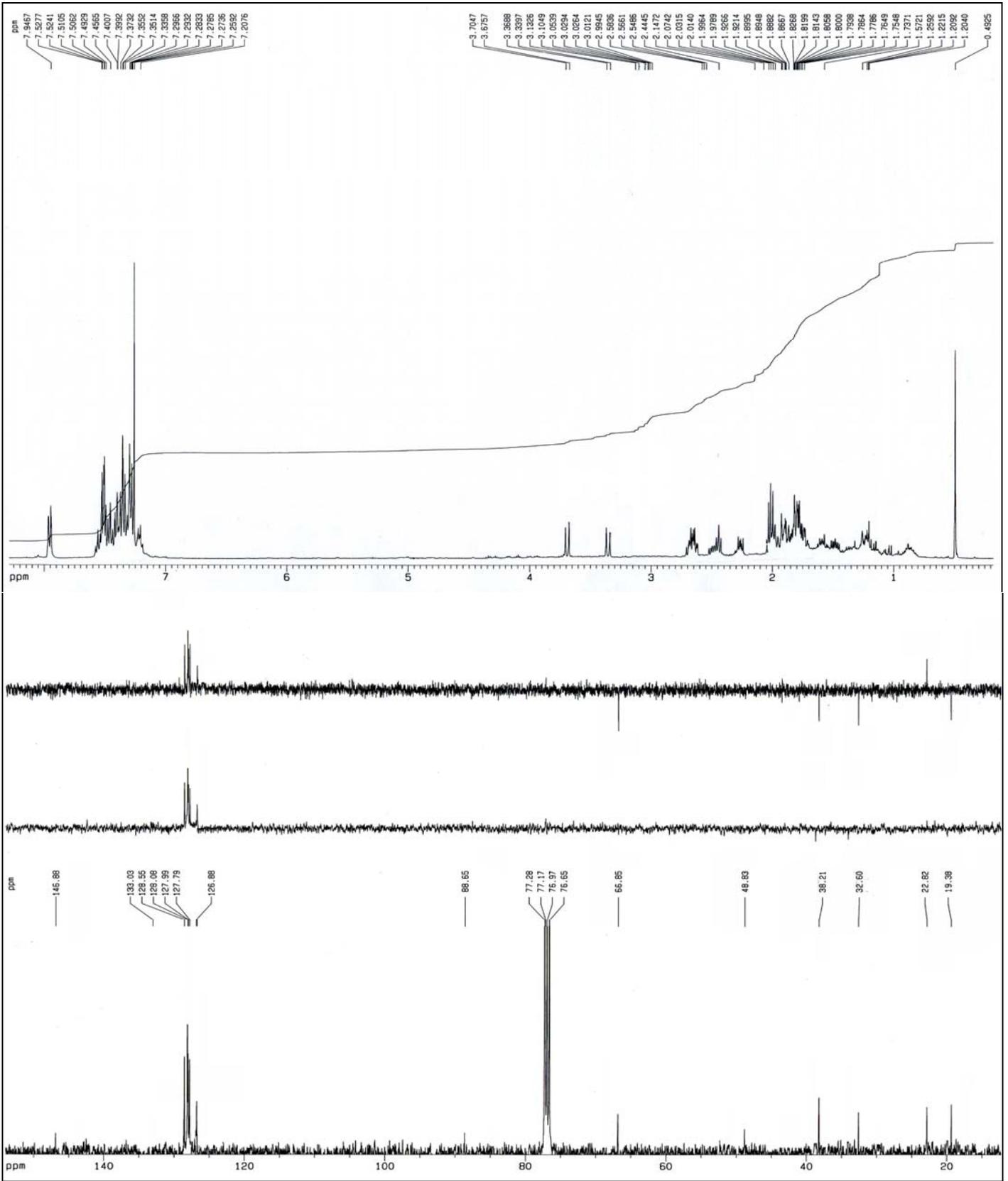
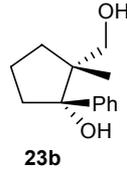
(1*RS*, 2*SR*)-1-fenil 2-hidroximetil-2-metil- -ciclobutanol **21b**  
 4-hidroximetil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol **22**



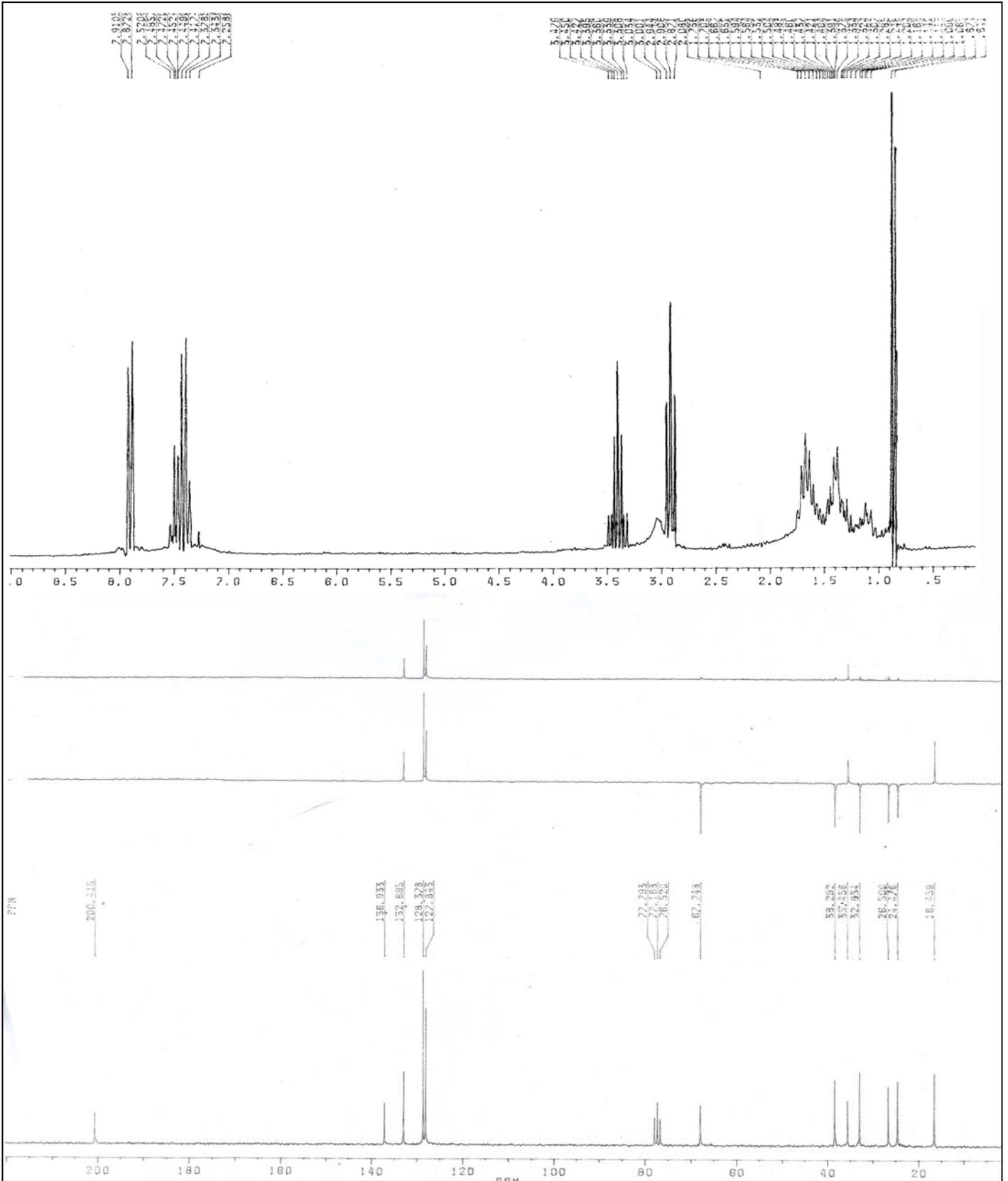
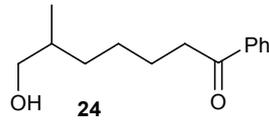
(1*SR*, 2*SR*)-1-fenil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopentanol **23a**



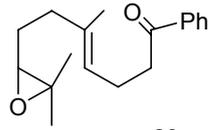
(1*RS*, 2*SR*)-1-fenil-2-hidroxi-2-metil-ciclopentanol **23b**



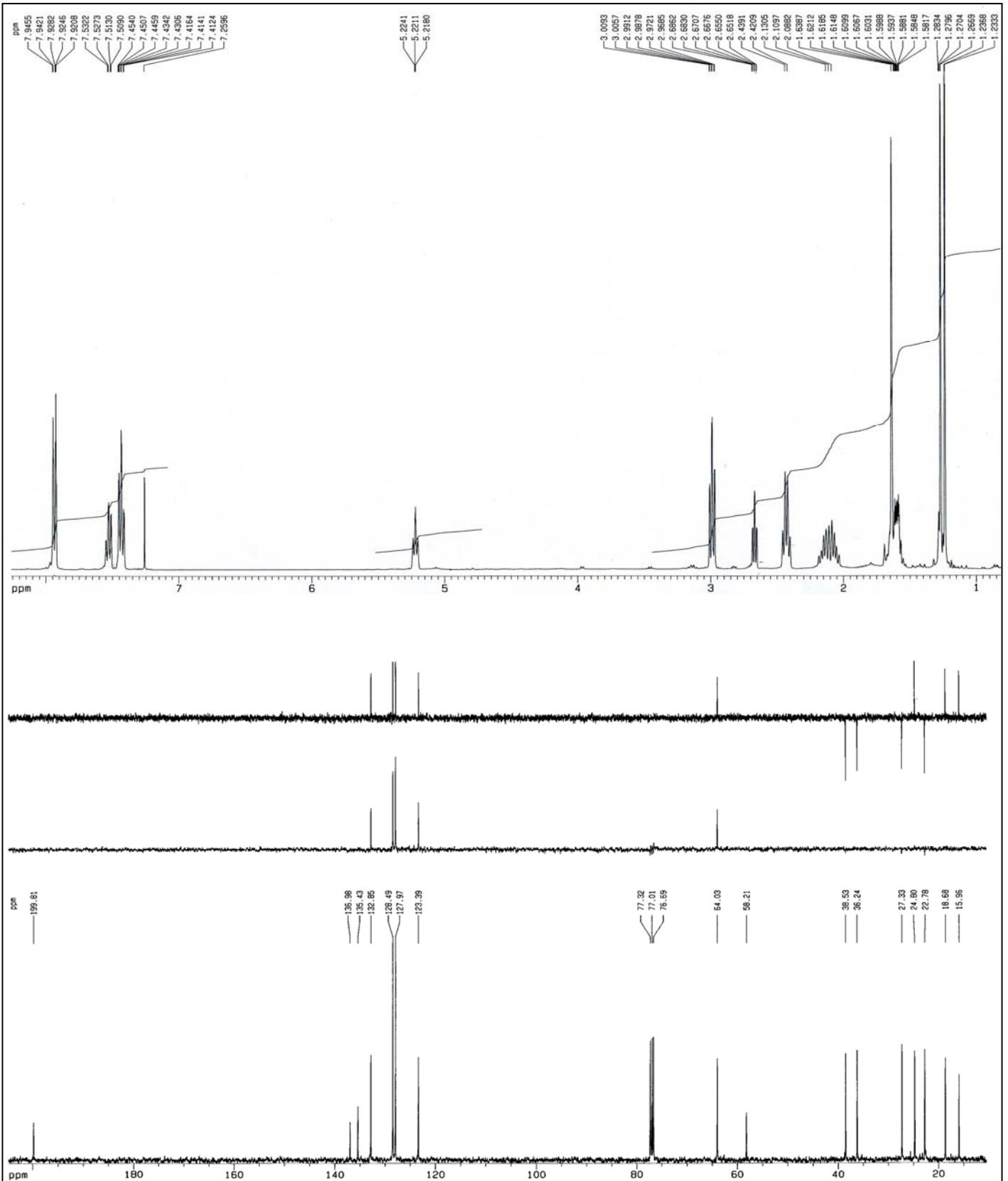
1-fenil -6-hidroximetil-hept-6-en-1-ona **24**



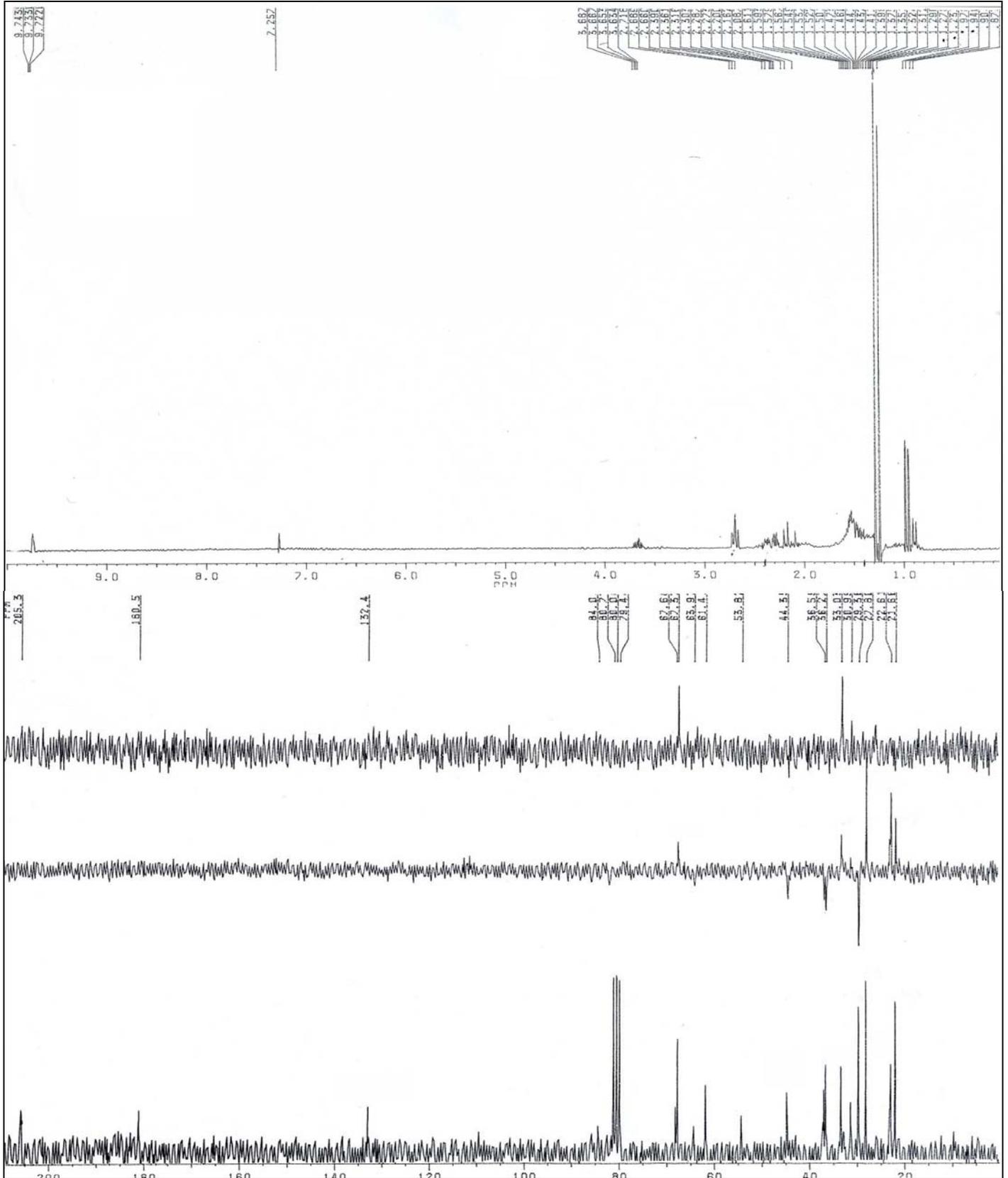
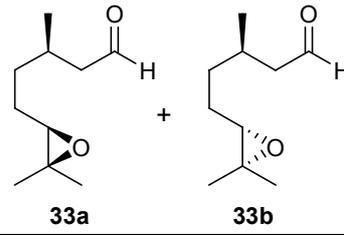
7-(3,3-dimetil-oxiranil)- 1-fenil-5-metil-hept-4-en-1-ona **29**



**29**

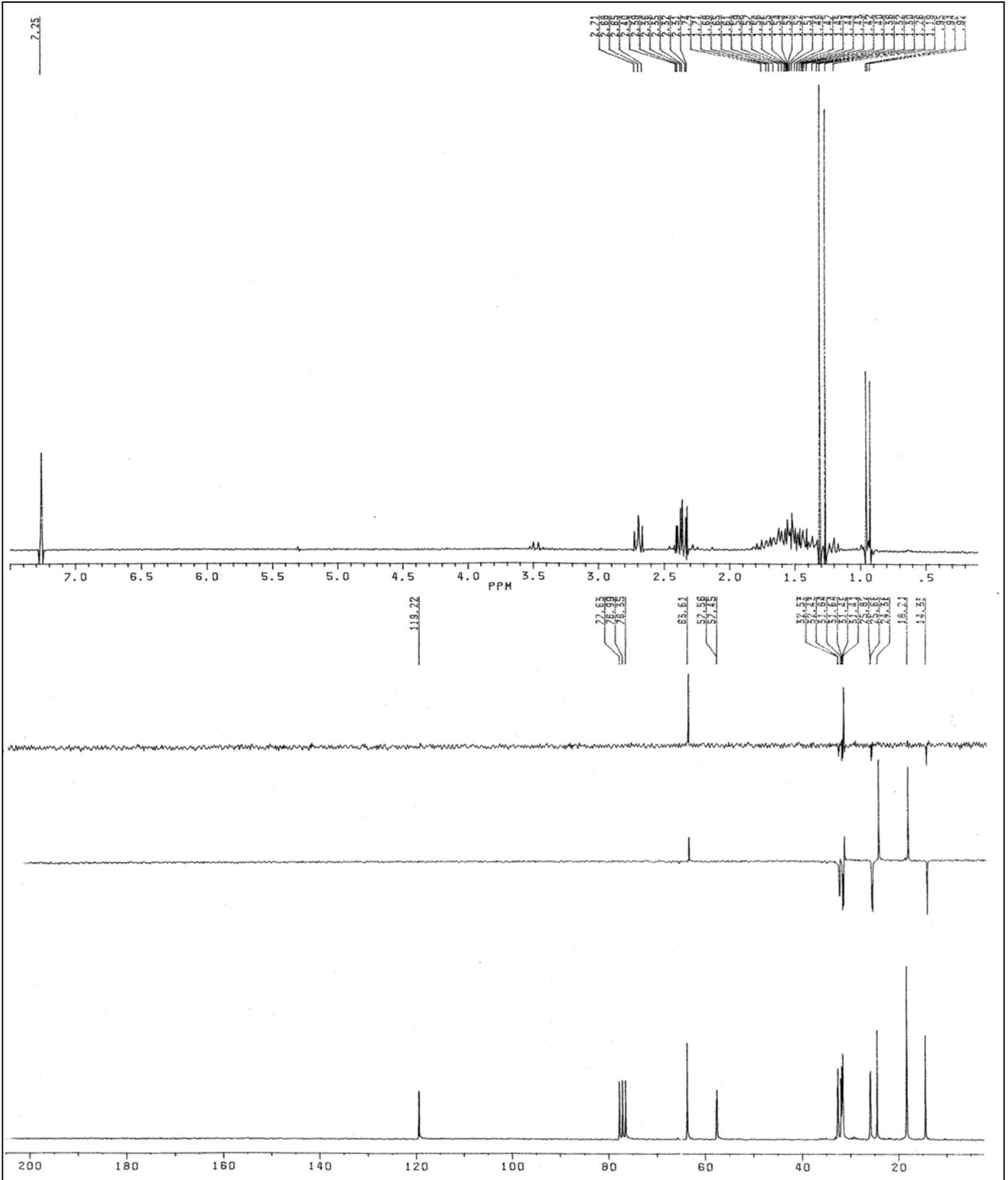
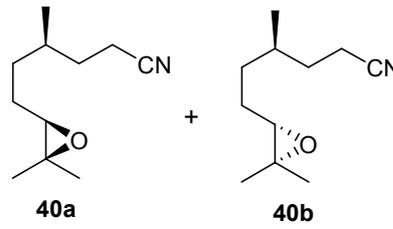


5-(3,3-dimetil-oxiranil)-3-metil-pentanal **33a/33b**

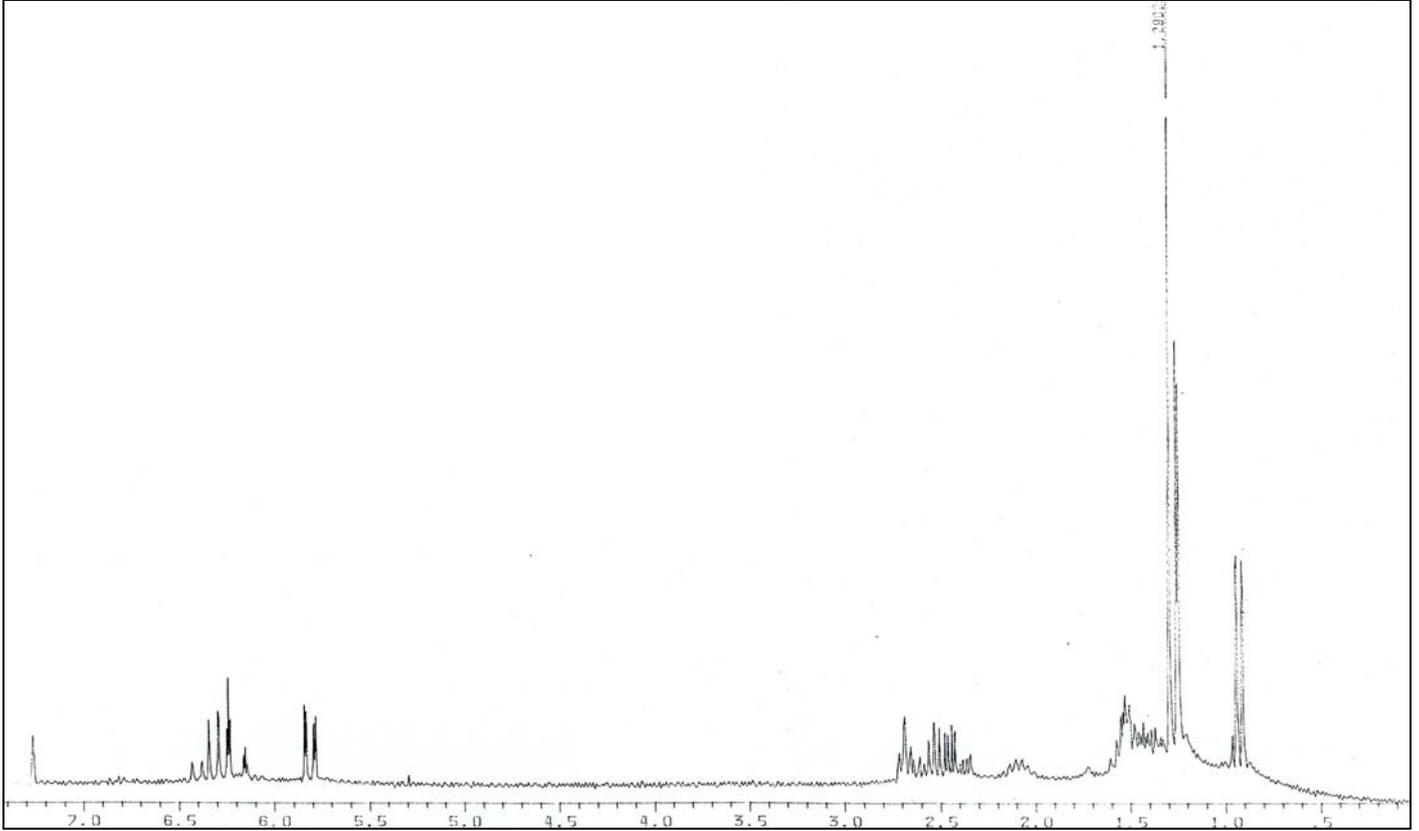
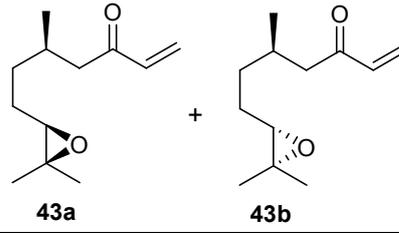




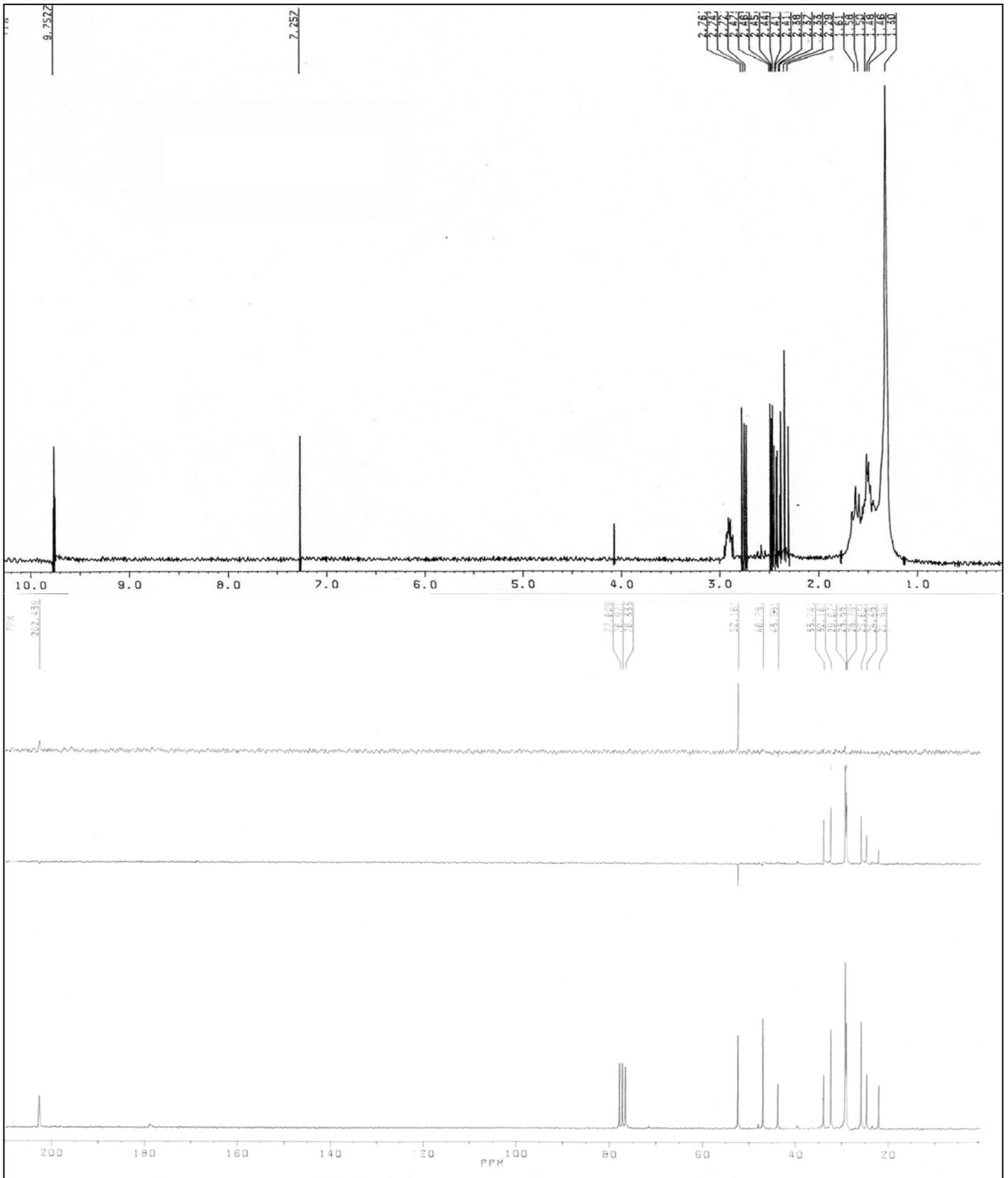
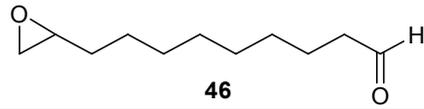
6-(3,3-dimetil-oxiranil)-4-metil-hexanonitrilo **40a/40b**



7-(3,3-dimetil-oxiranil-5-metil-hept-1-en-3-ona, **43a/43b**

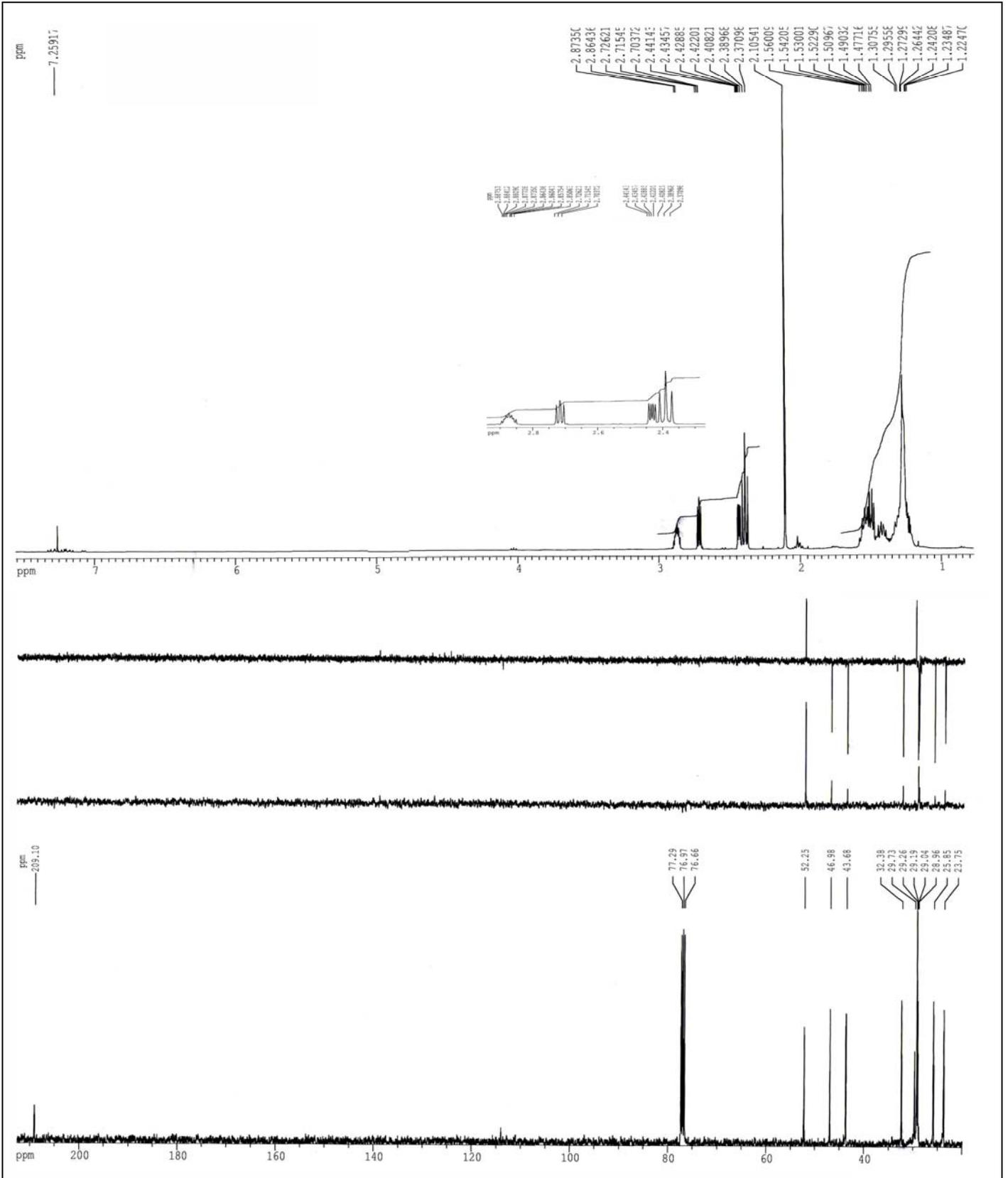
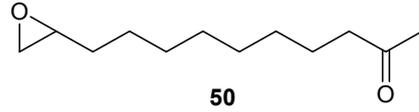


9-oxiranil-nonanal **46**

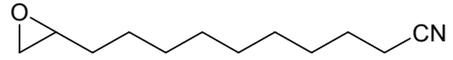


Espectroscopía RMN

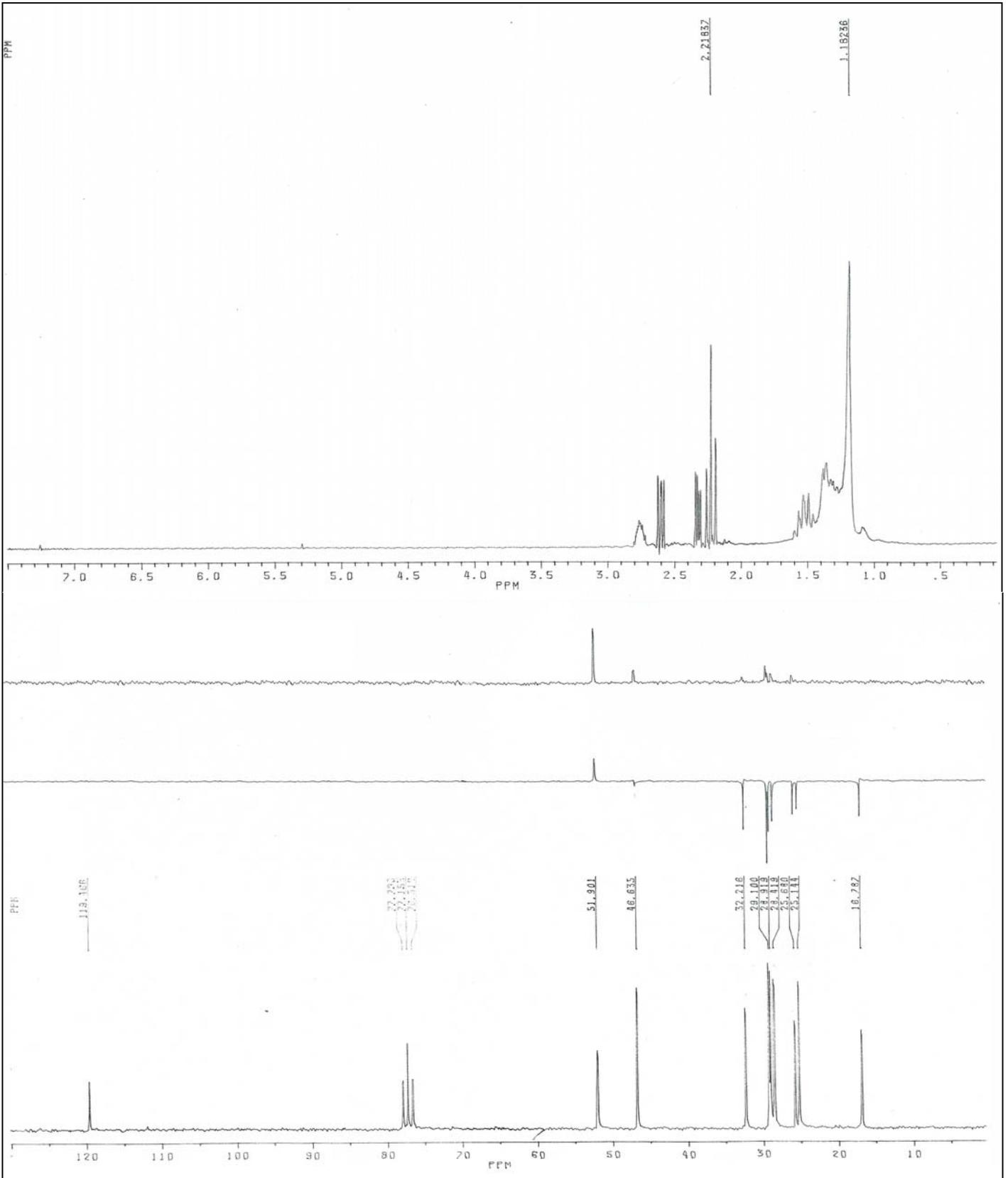
10-oxiranil-decan-2-ona **50**



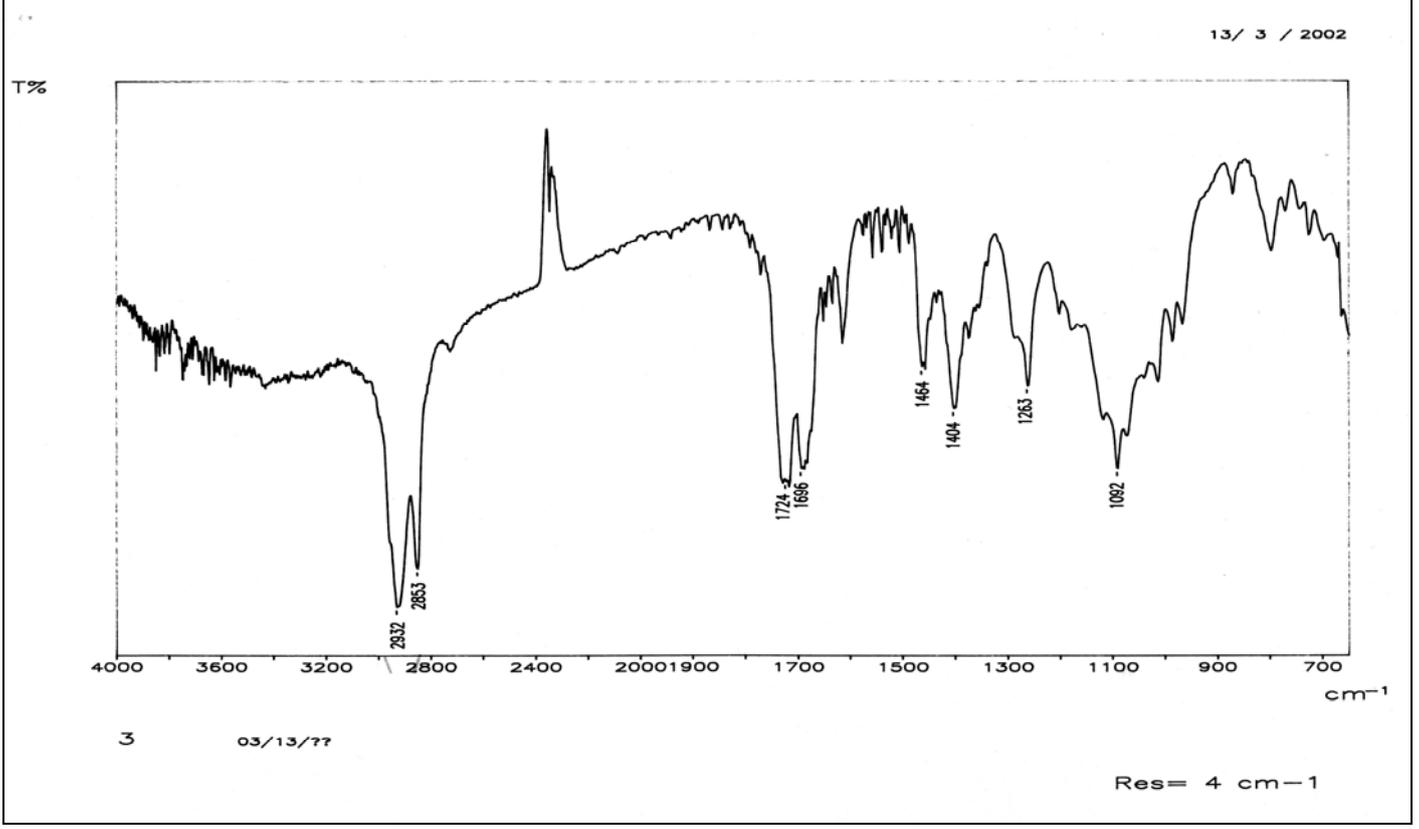
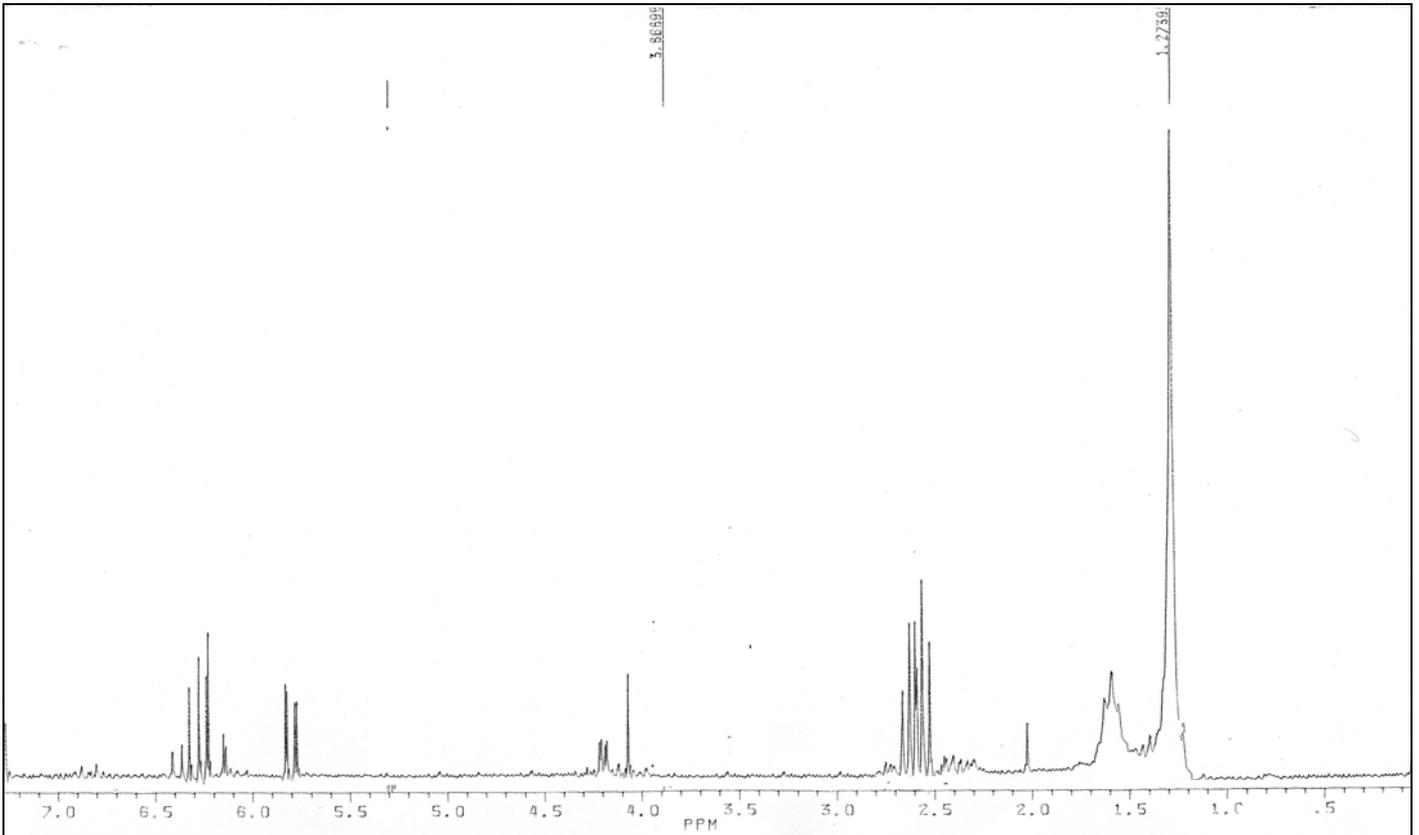
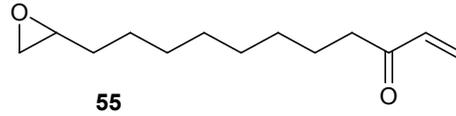
10-oxiranil-decanonitrilo **53**



**53**

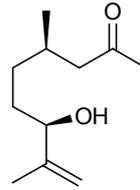


11-oxiranil-undec-1-en-3-ona **55**

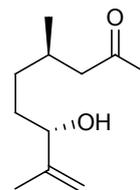




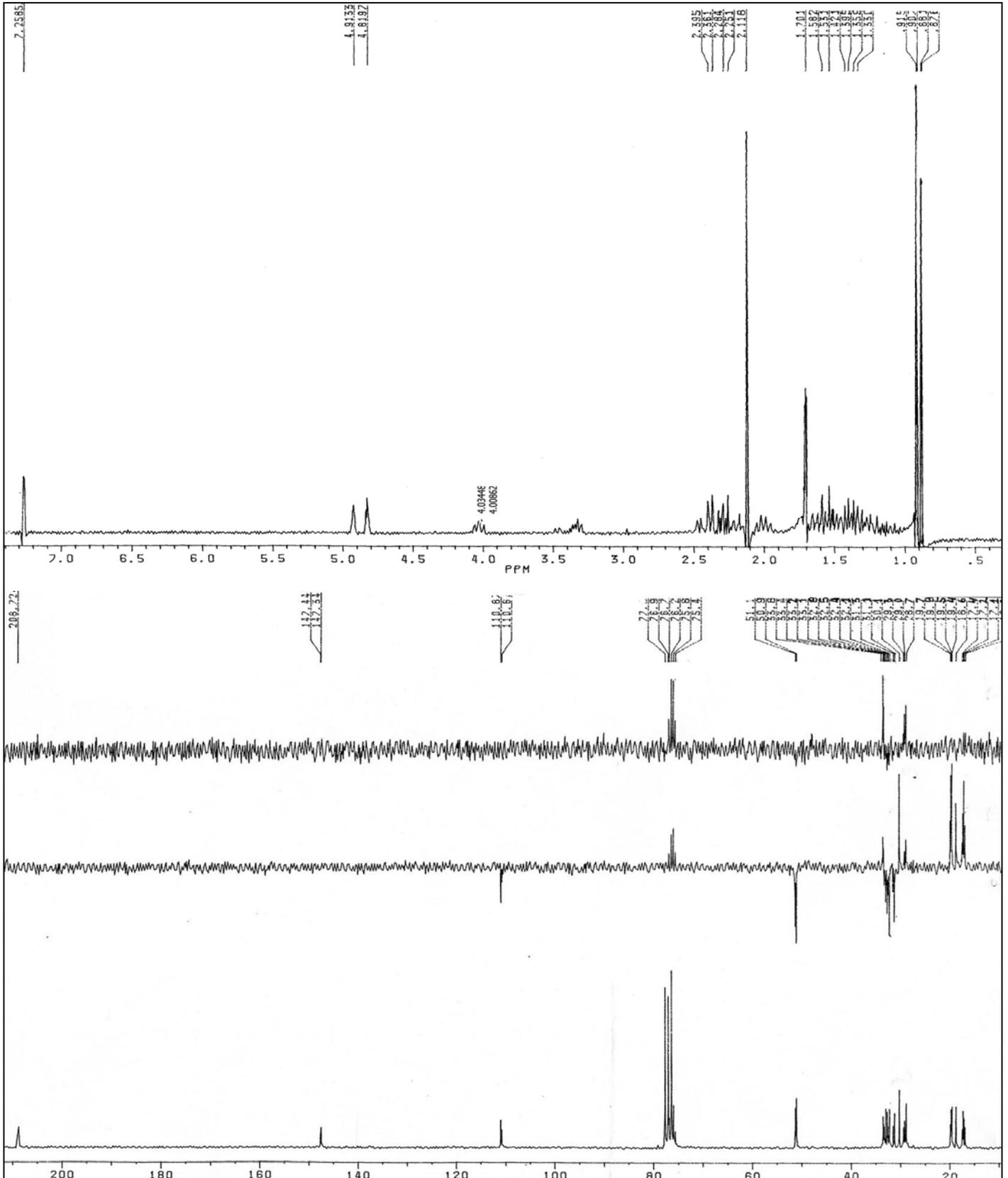
7-hidroxi-4,8-dimetil-non-8-en-2-ona **60a/60b**



**60a**

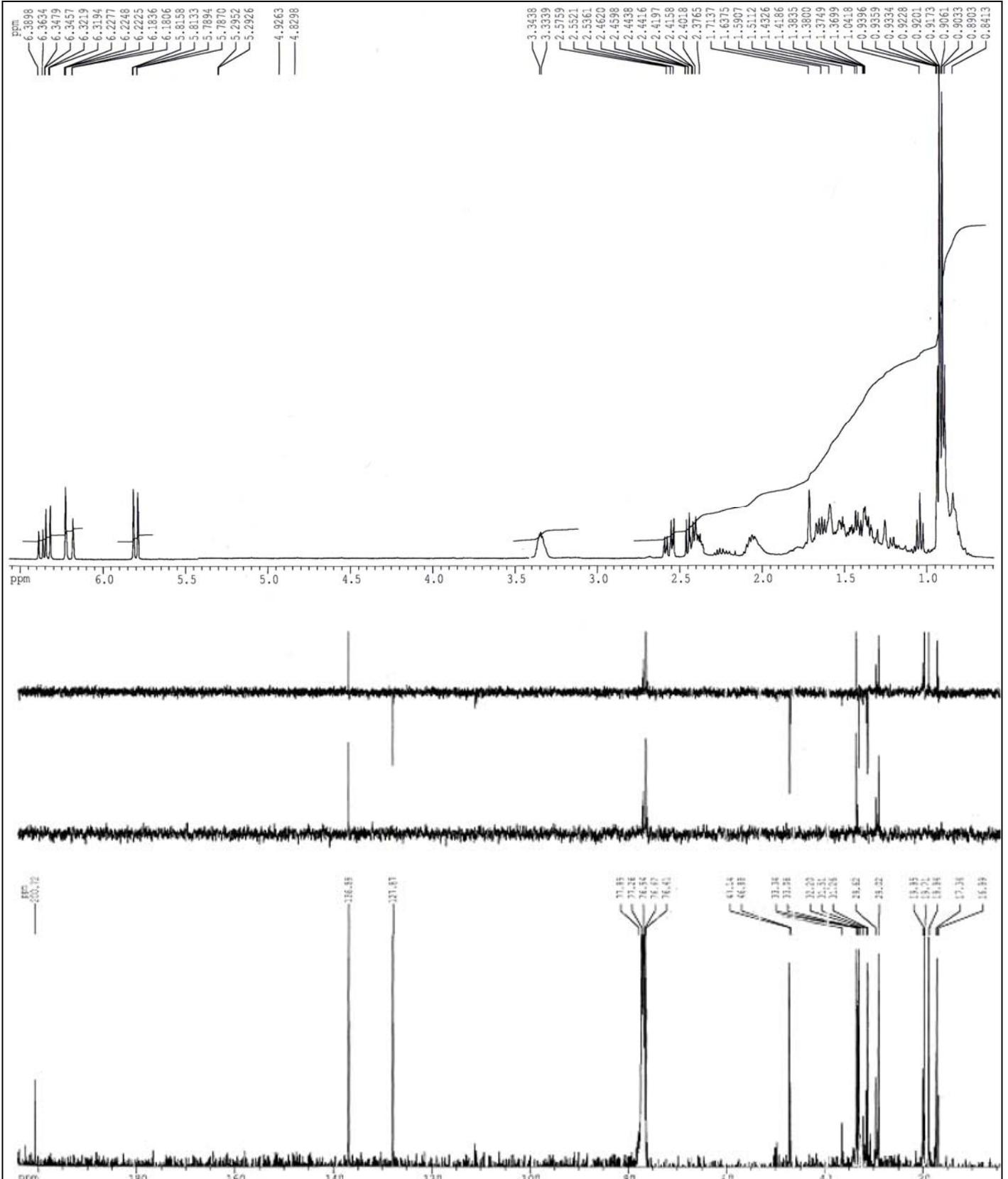
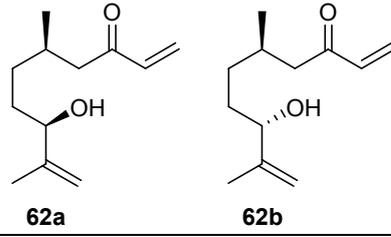


**60b**

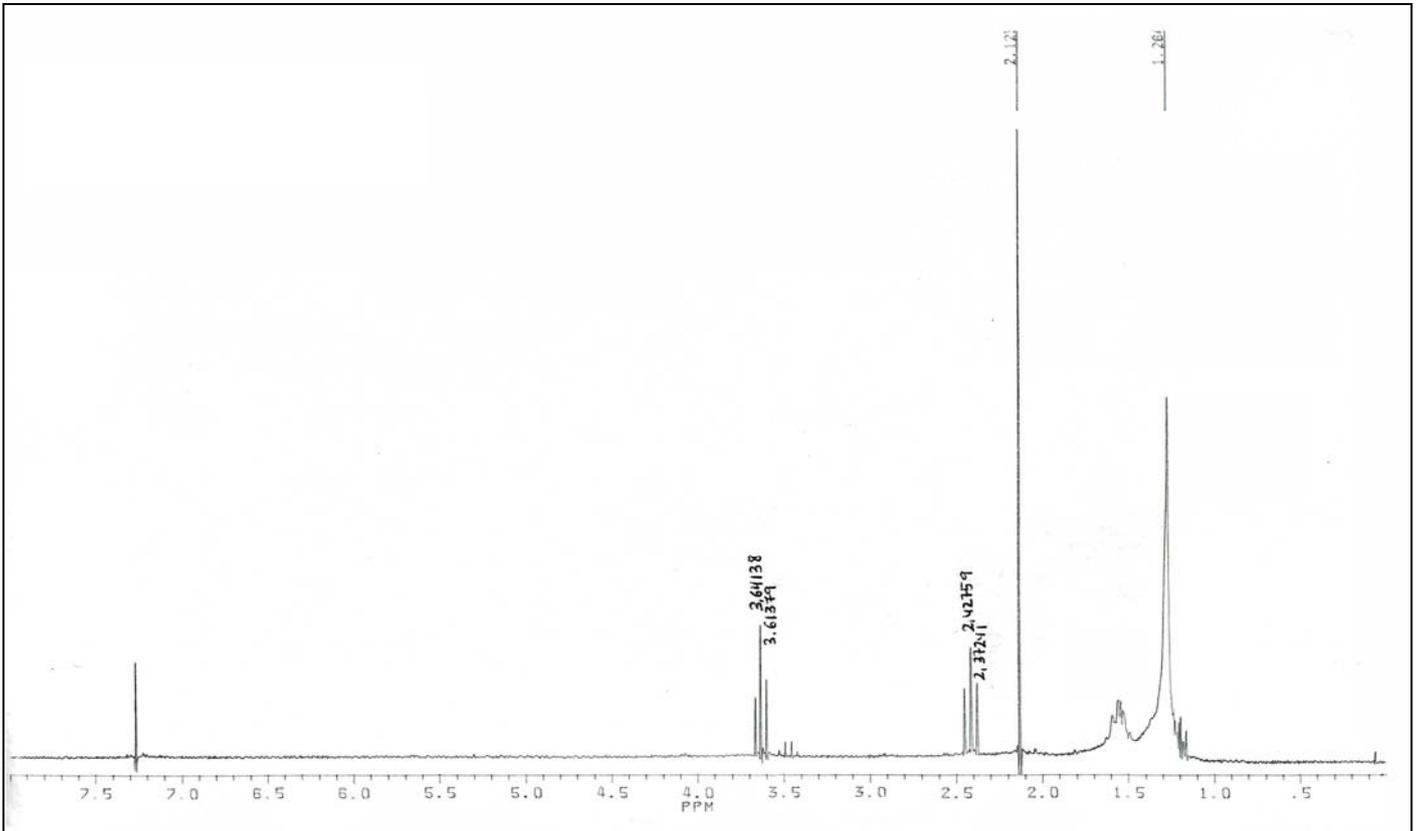
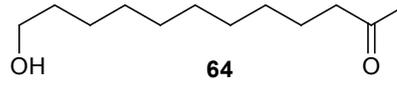




8-hidroxi-5,9-dimetil-deca-1,9-dien-3-ona, **62a/62b**

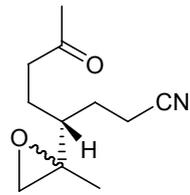


12-hidroxi-dodecan-2-ona **64**

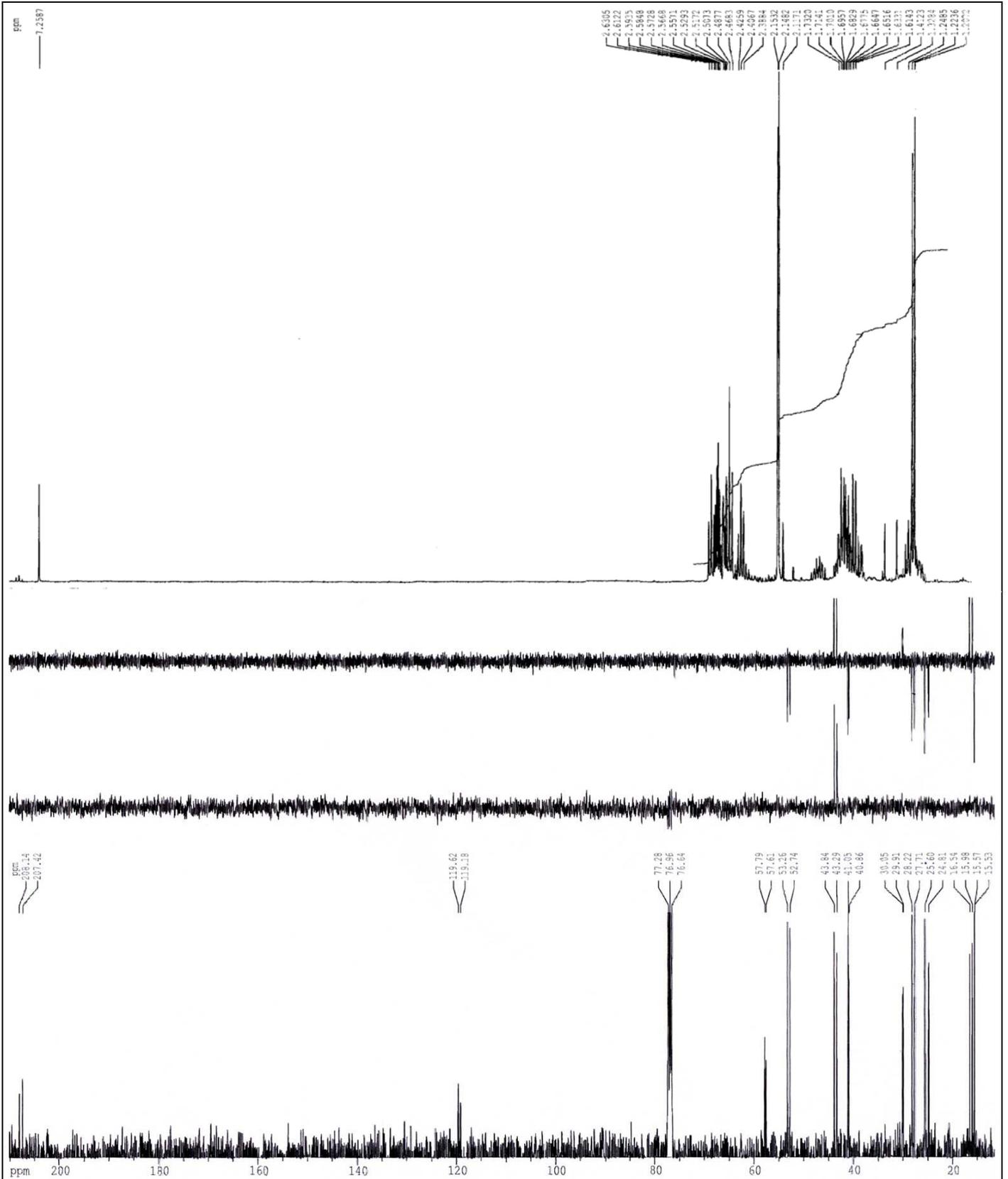




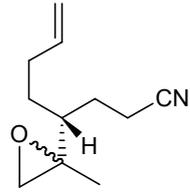
4-(2-metil-oxirani)-7-oxo-octanonitrilo **71a/71b**



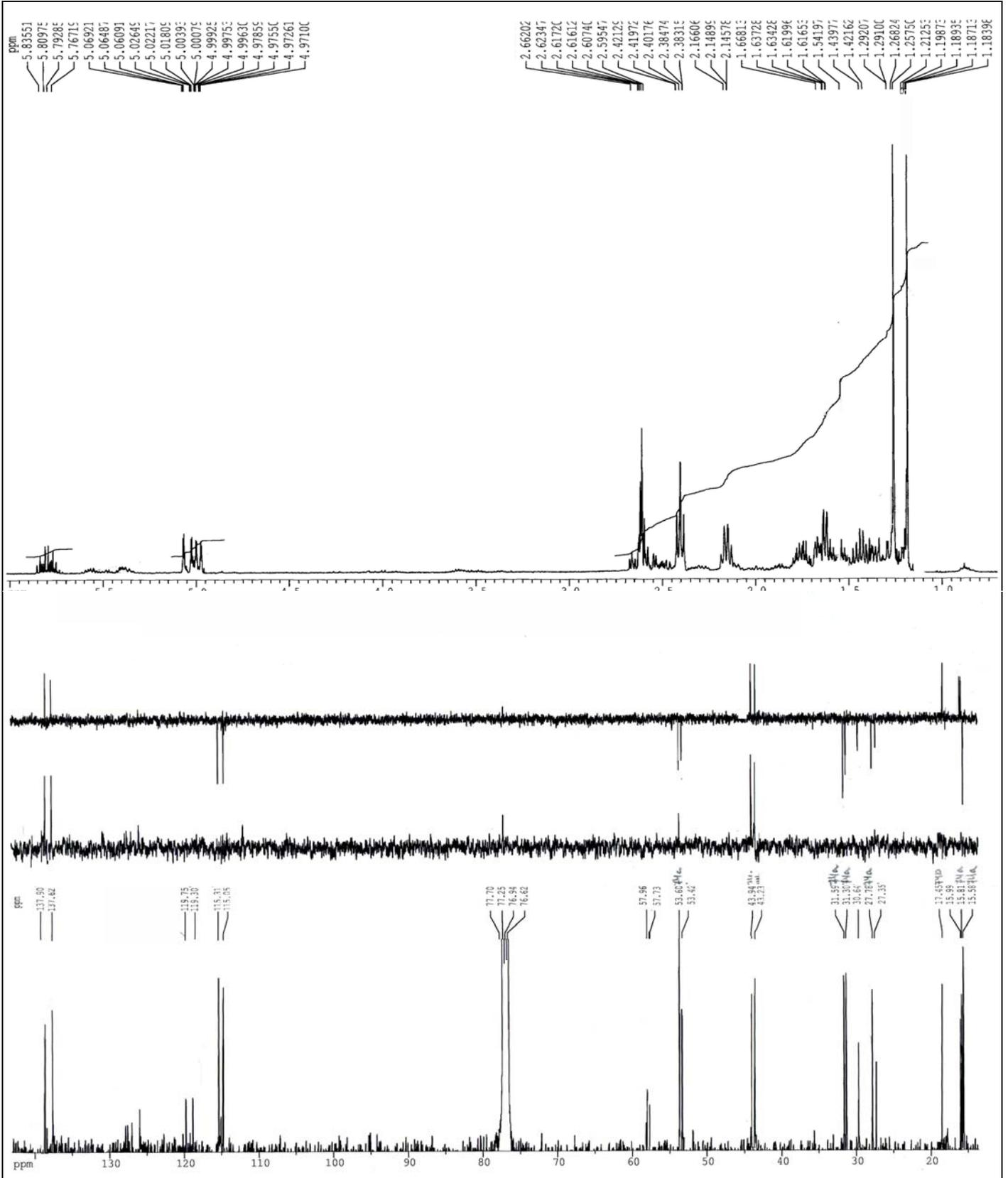
**71a/71b**



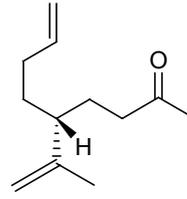
4-(2-metil-oxiranil)-oct-7-enonitrilo **75a/75b**



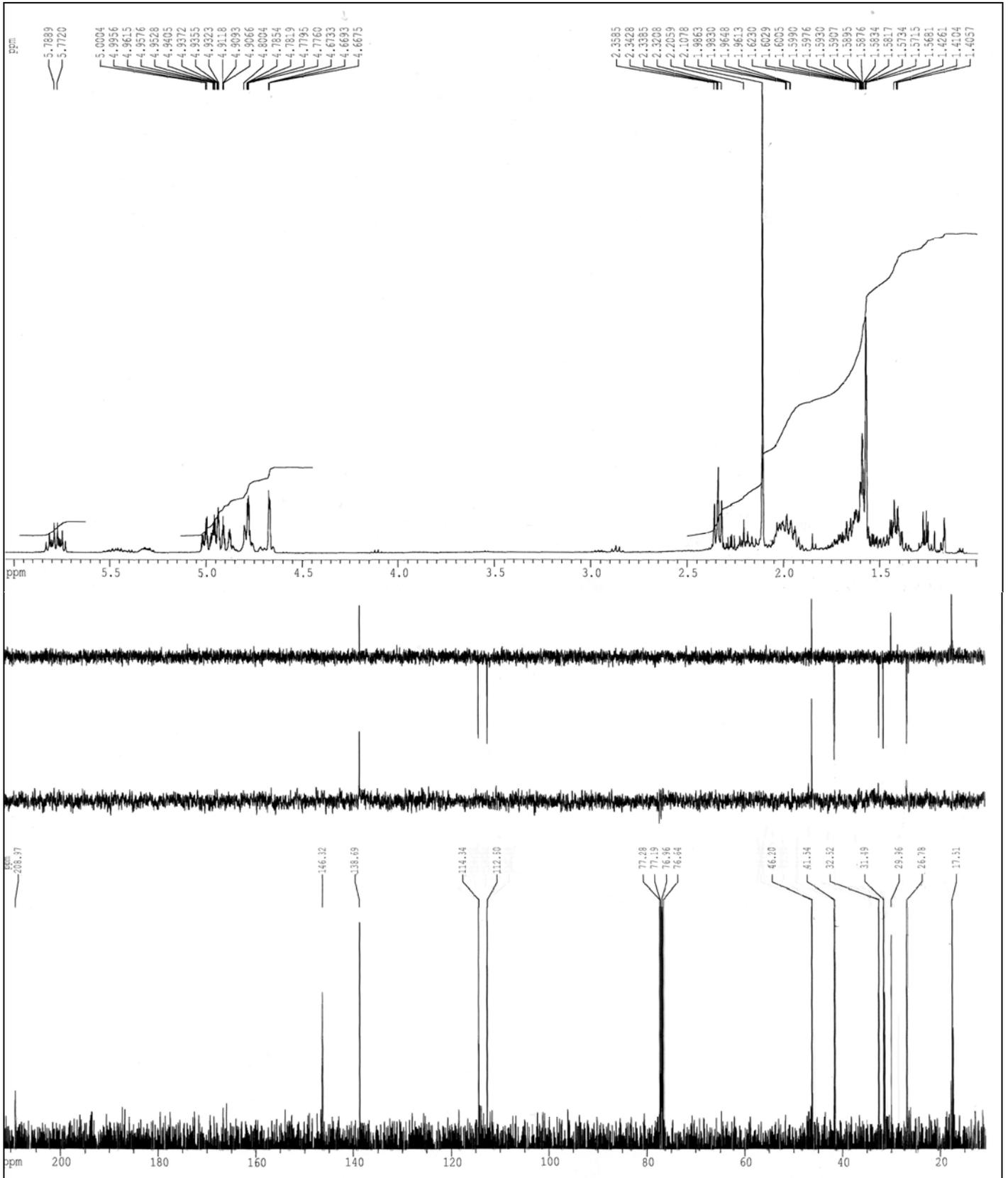
**75a/75b**



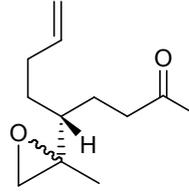
5-isopropenil-non-8-en-2-ona **77**



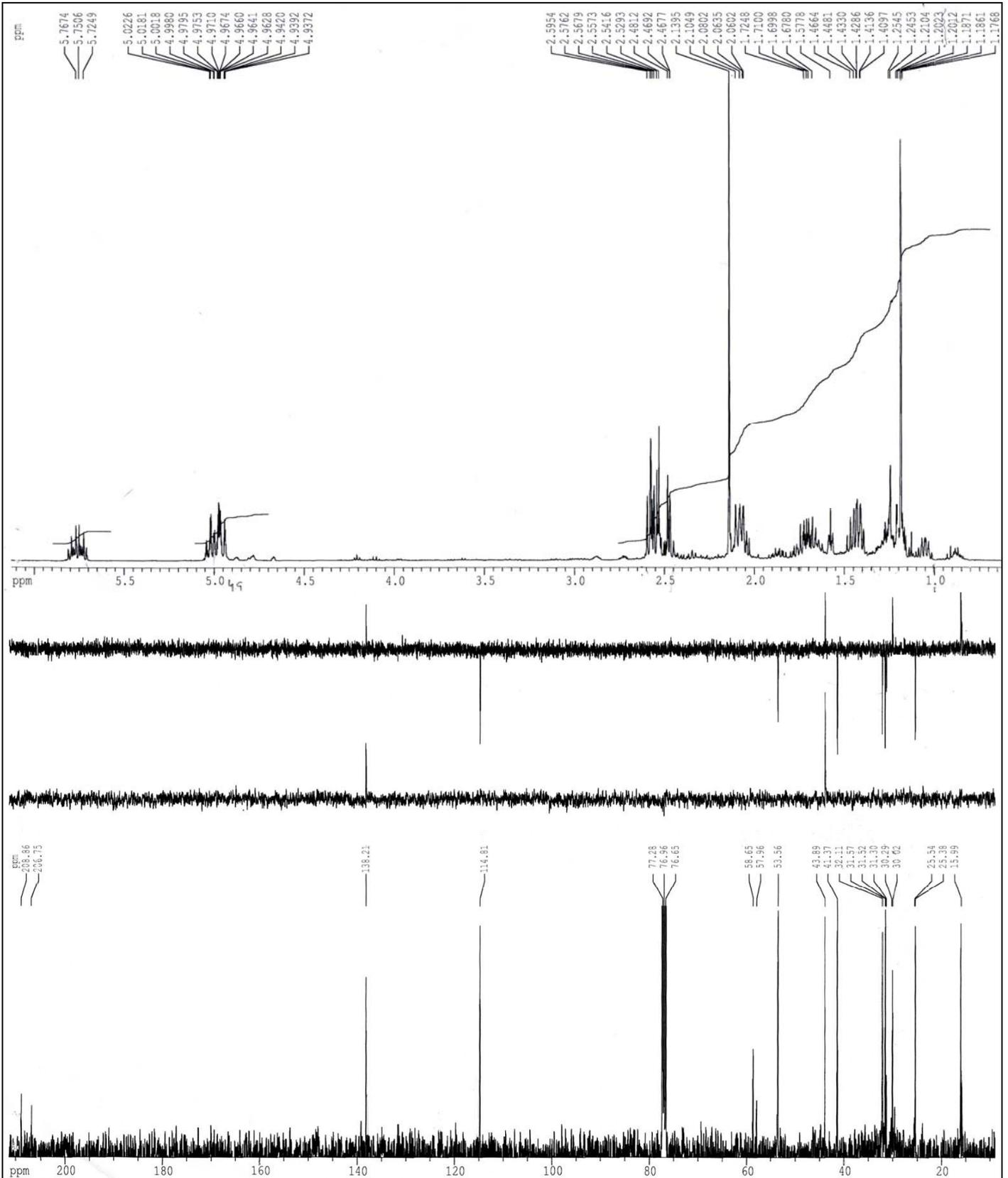
**77**



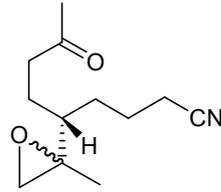
5-(2-metil-oxirani)-non-8-en-2-ona **78a/78b**



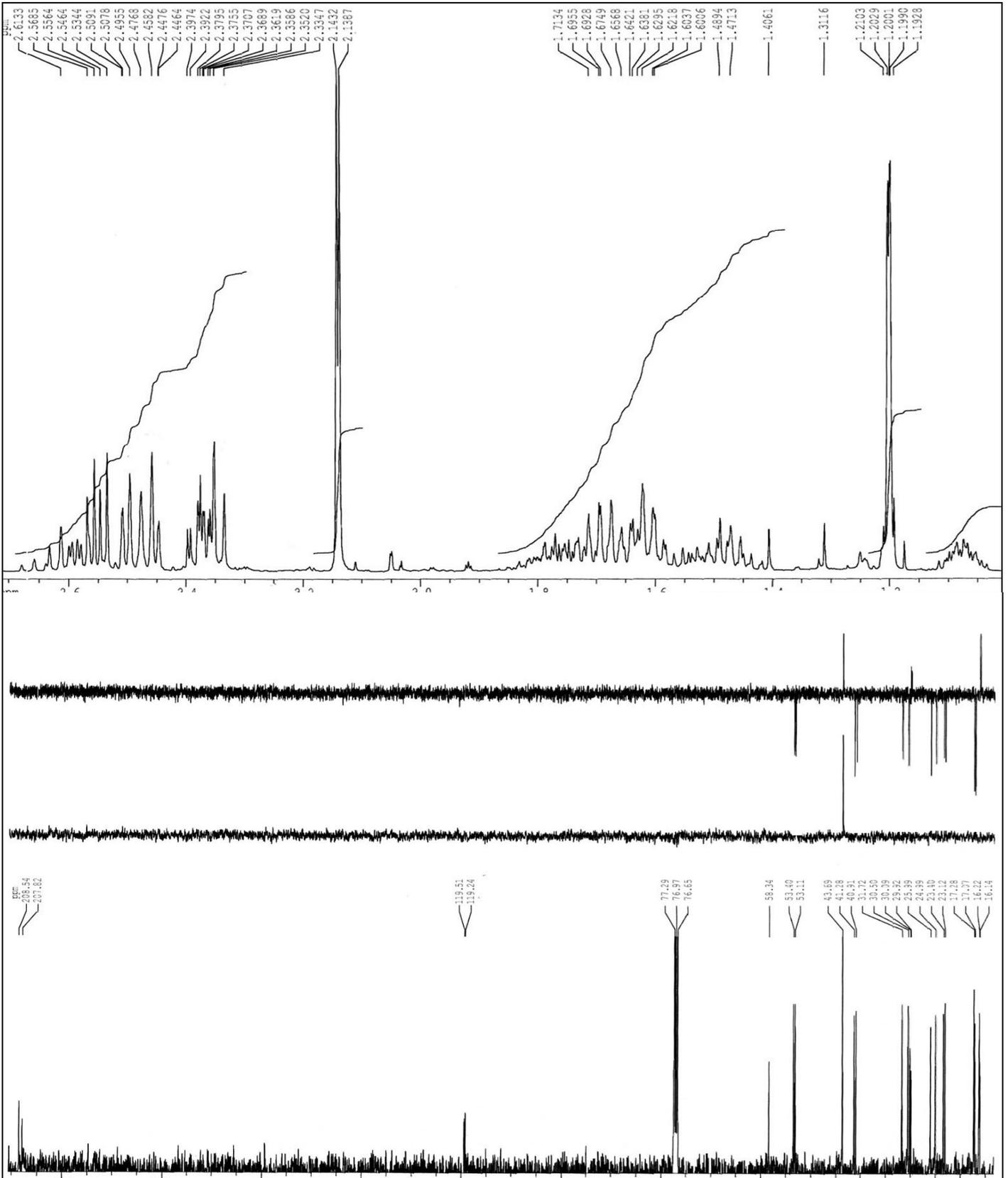
**78a/78b**



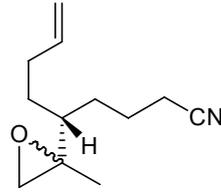
5-(2-metil-oxirani)-8-oxo-nonanonitrilo **81a**/**81b**



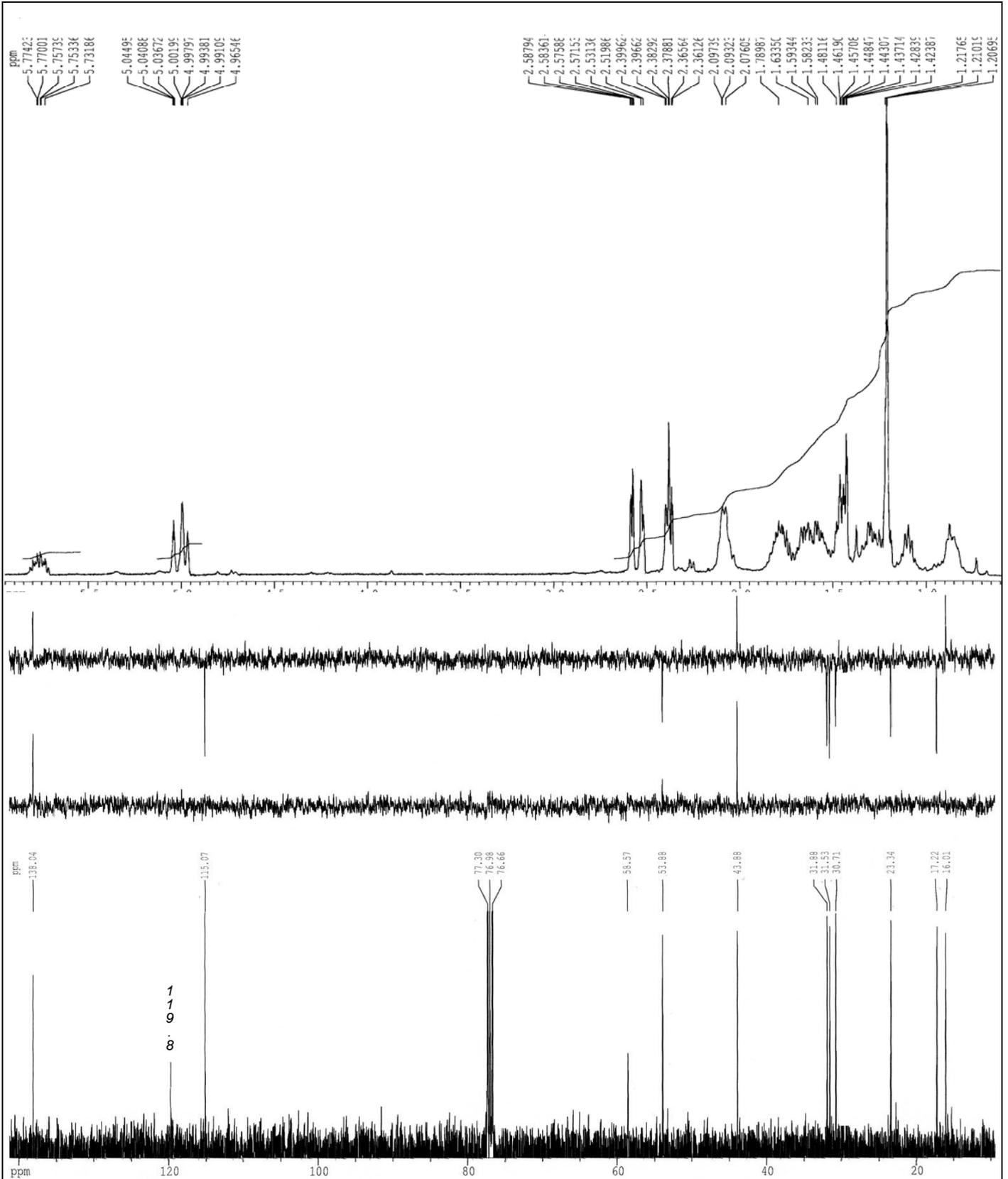
**81a/81b**



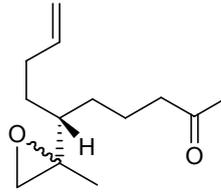
5-(2-metil-oxiranil)-non-8-enonitrilo **85a/85b**



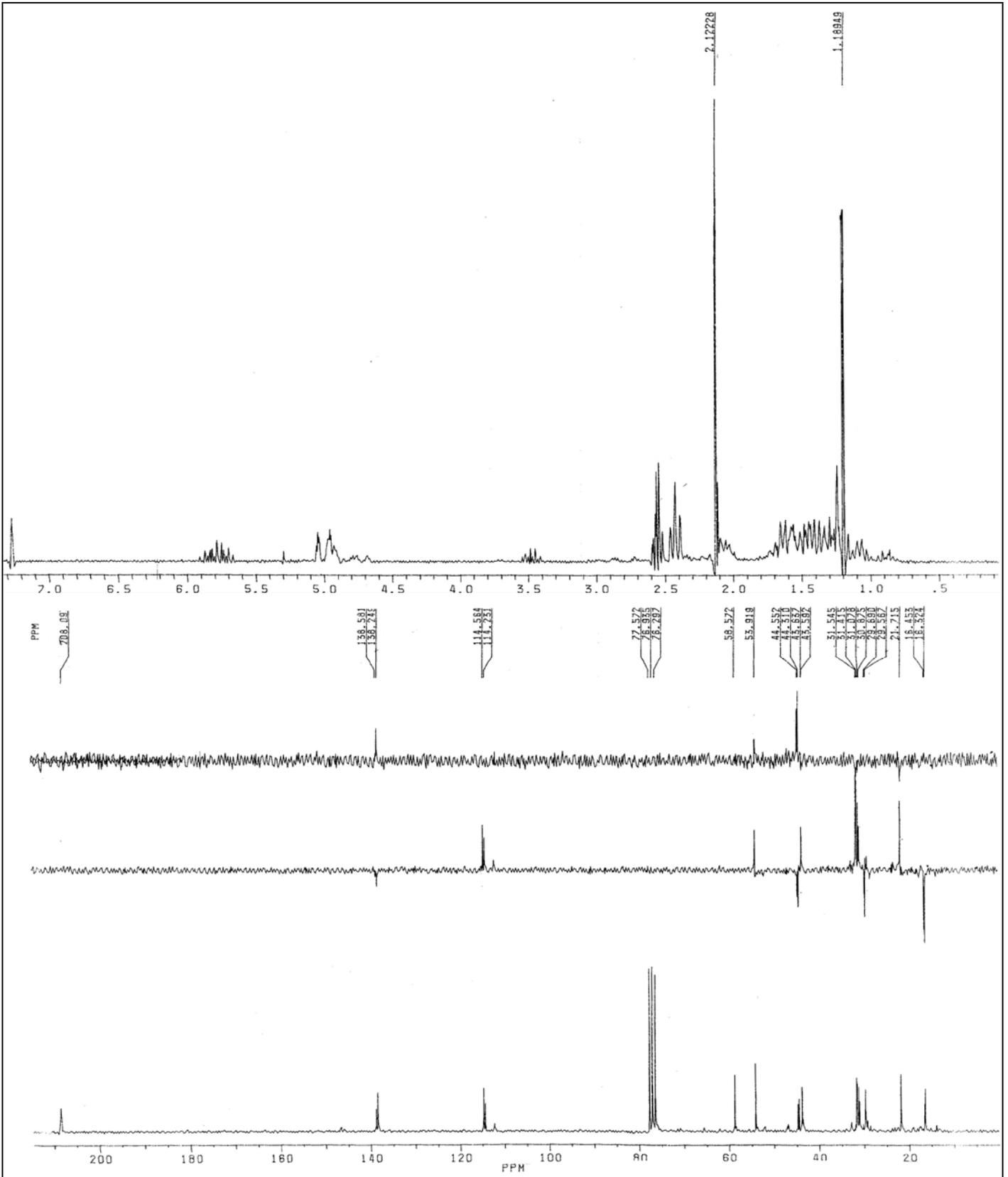
**85a/85b**



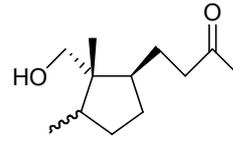
6-(2-metil-oxiranil)-dec-9-en-2-ona, **87a/87b**



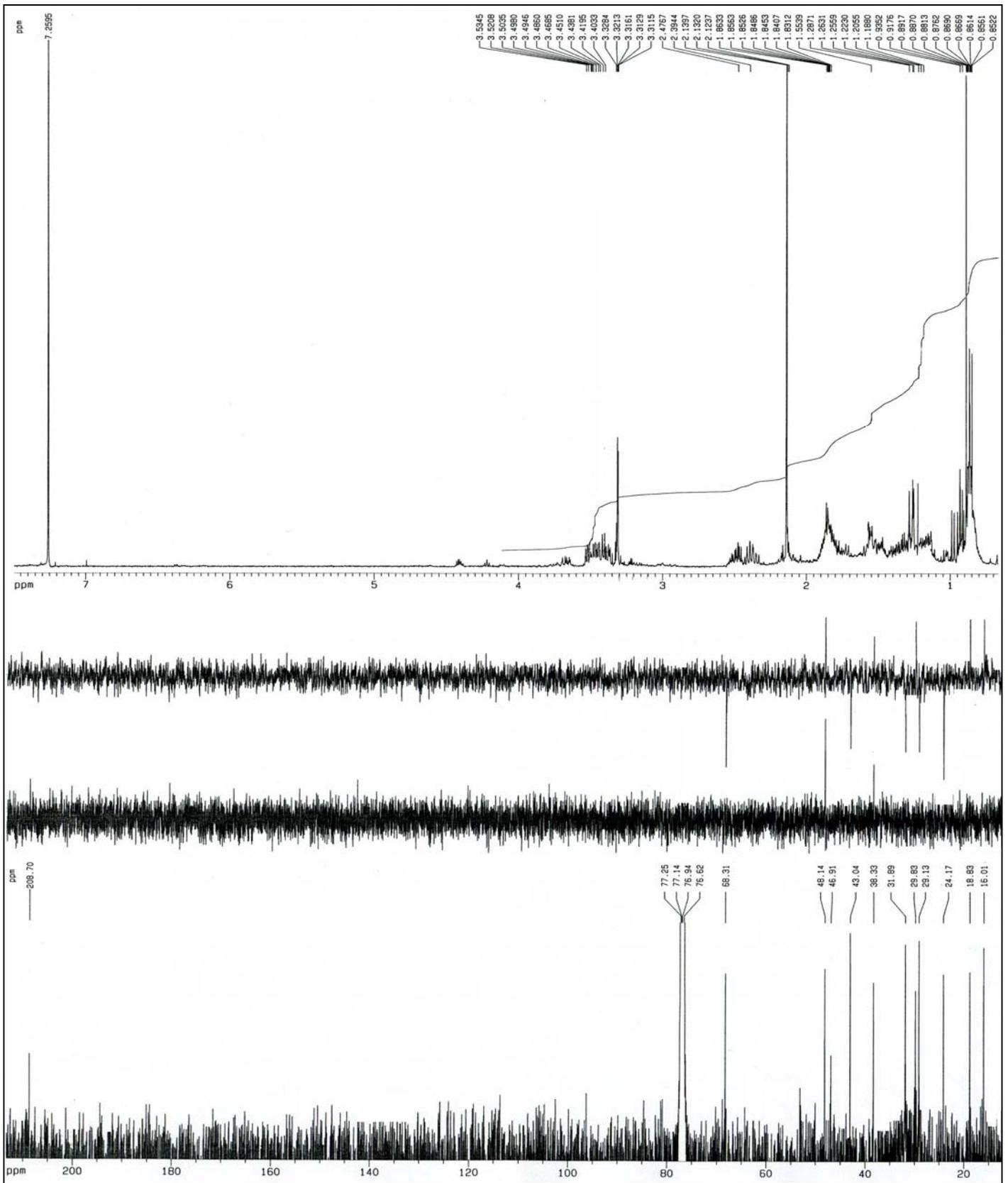
**87a/87b**



4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona, **88a**

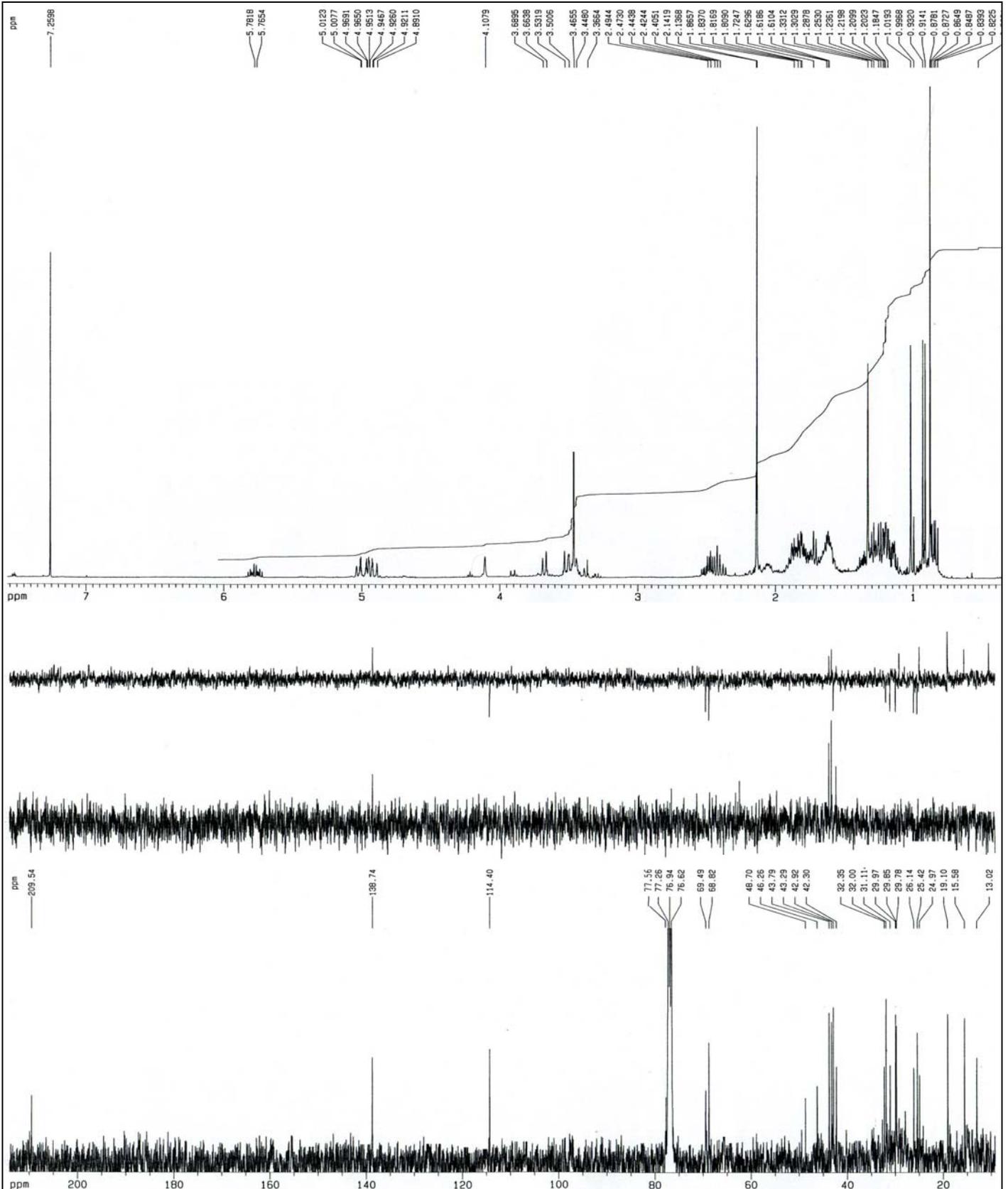
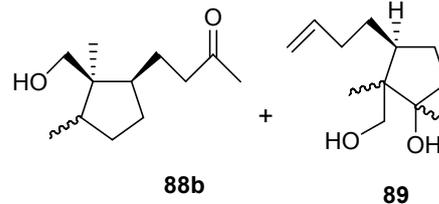


**88a**

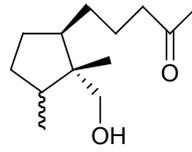


4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona, **88b**

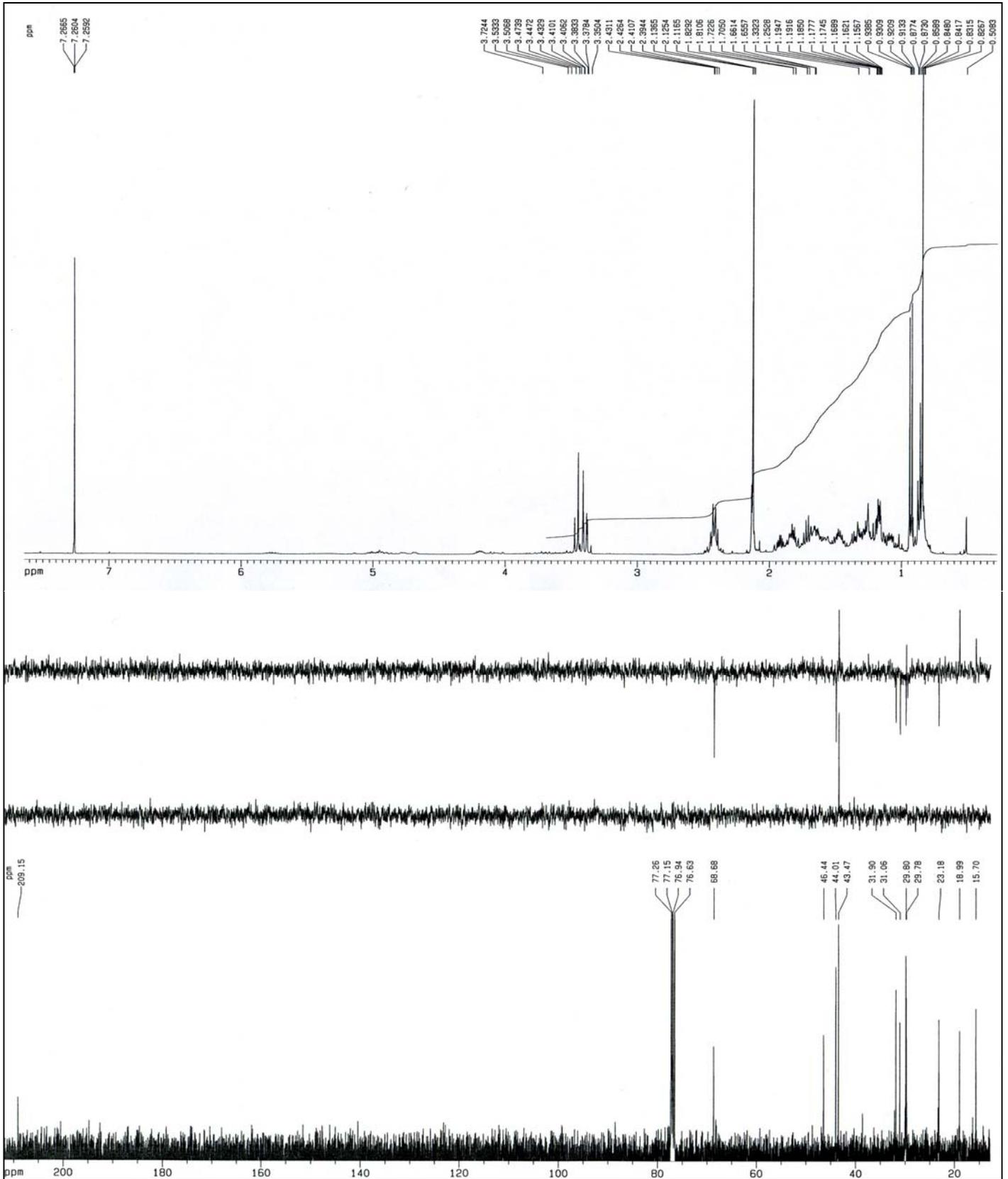
3-buten-3-enil-2-hidroximetil-1,2-dimetil-ciclopentano, **89**



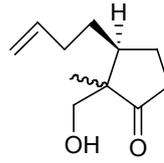
4-(2-hidroximetil-2,3-dimetil-ciclopentil)-butan-2-ona, **90a**



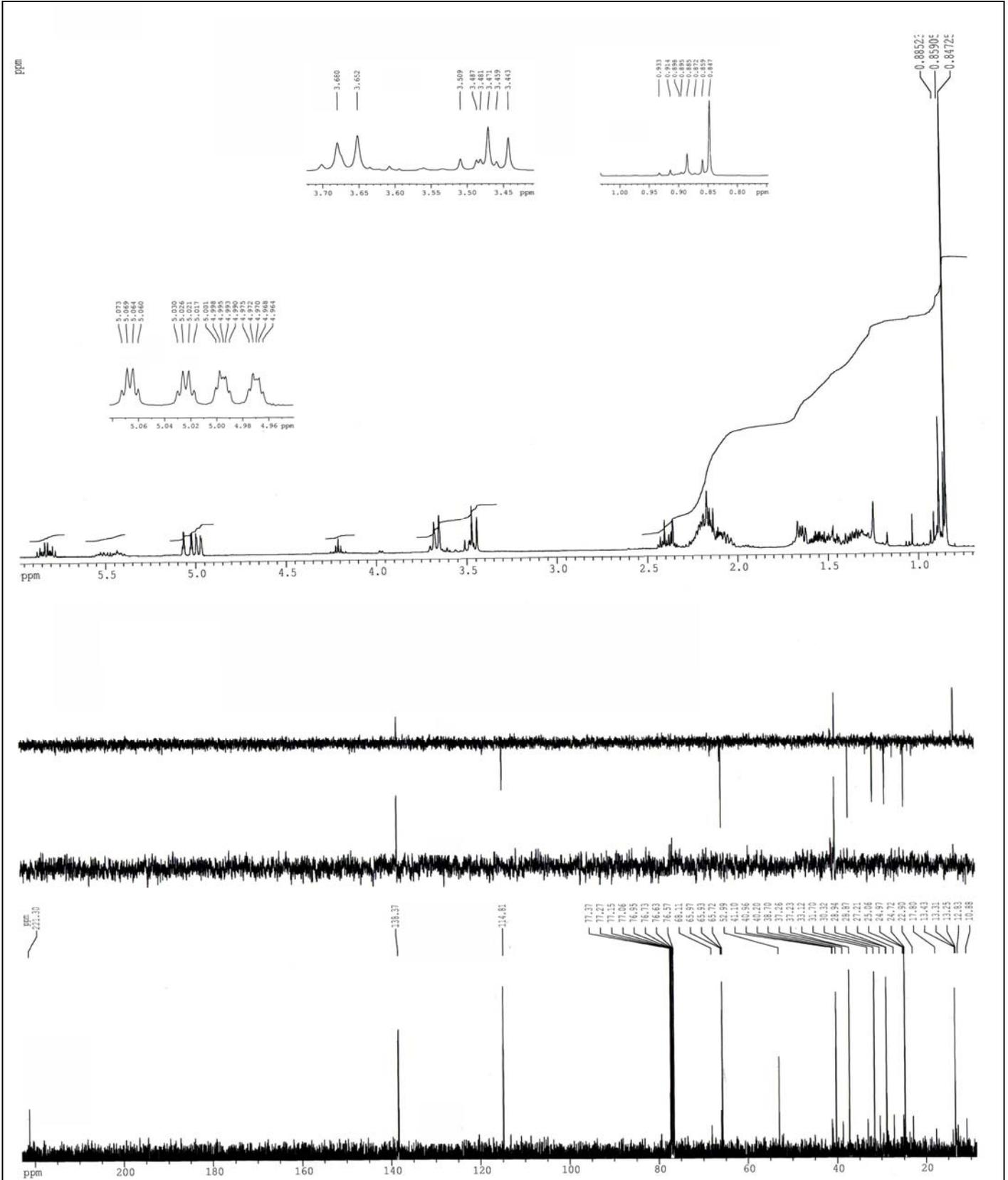
**90a**



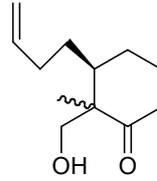
3-but-3-enil-2-hidroximetil-2-metil-ciclopentanona, 91



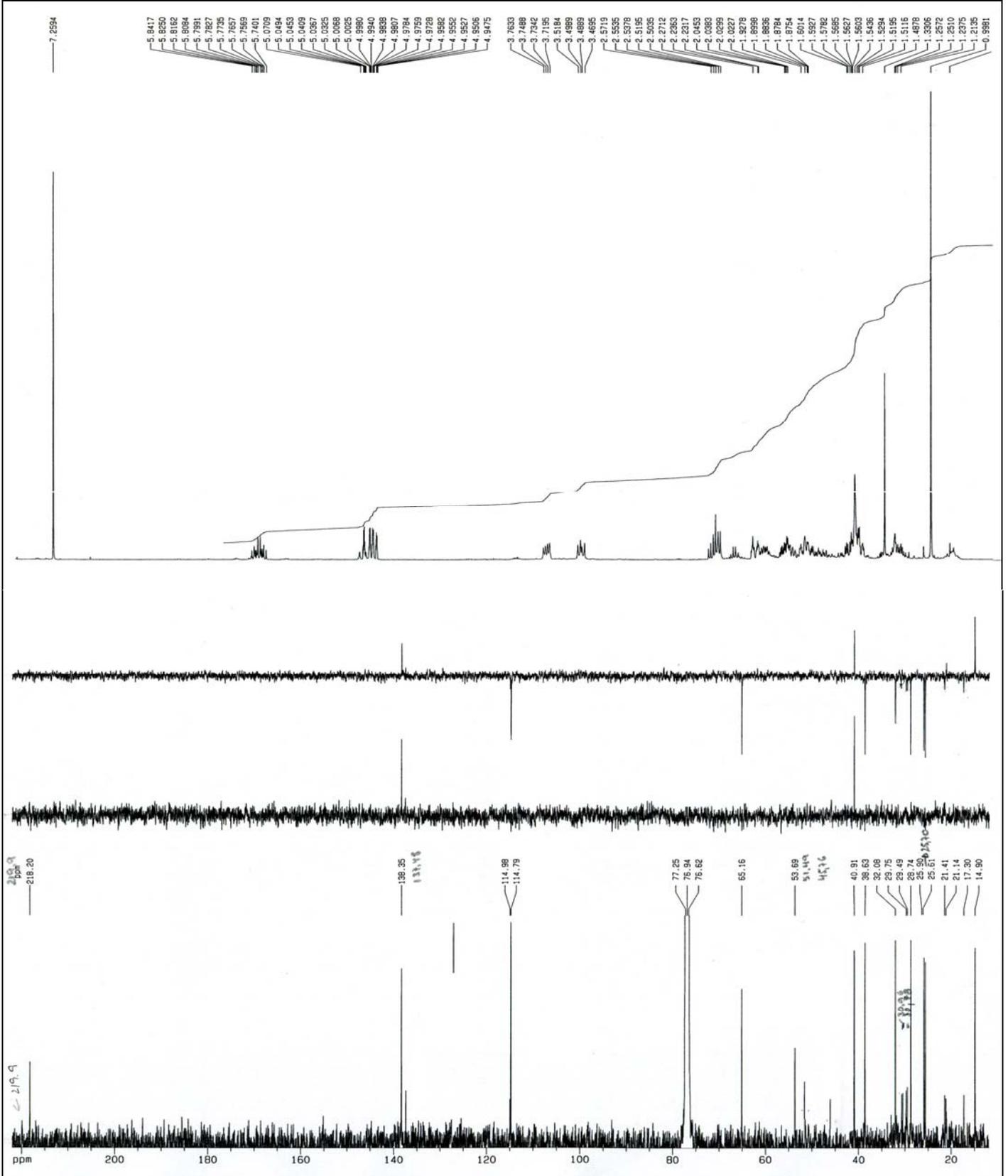
91



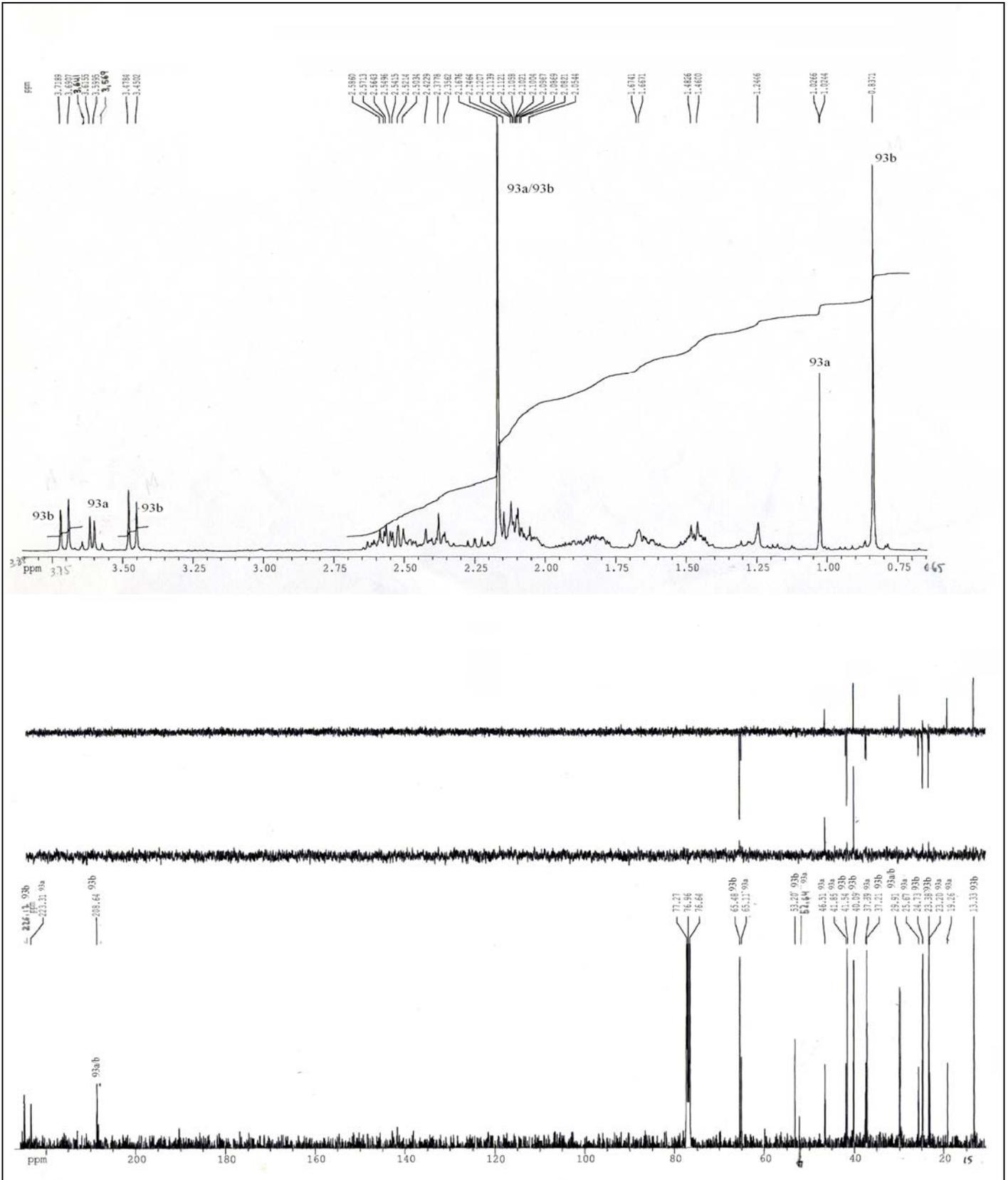
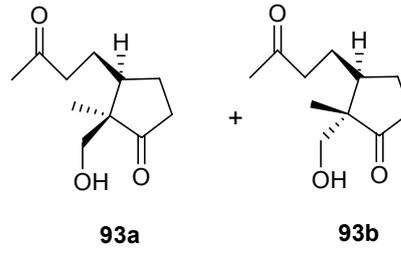
3-but-3-enil-2-hidroximetil-2-metil-ciclohexanona, **92a/92b**



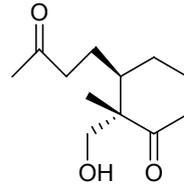
**92a/92b**



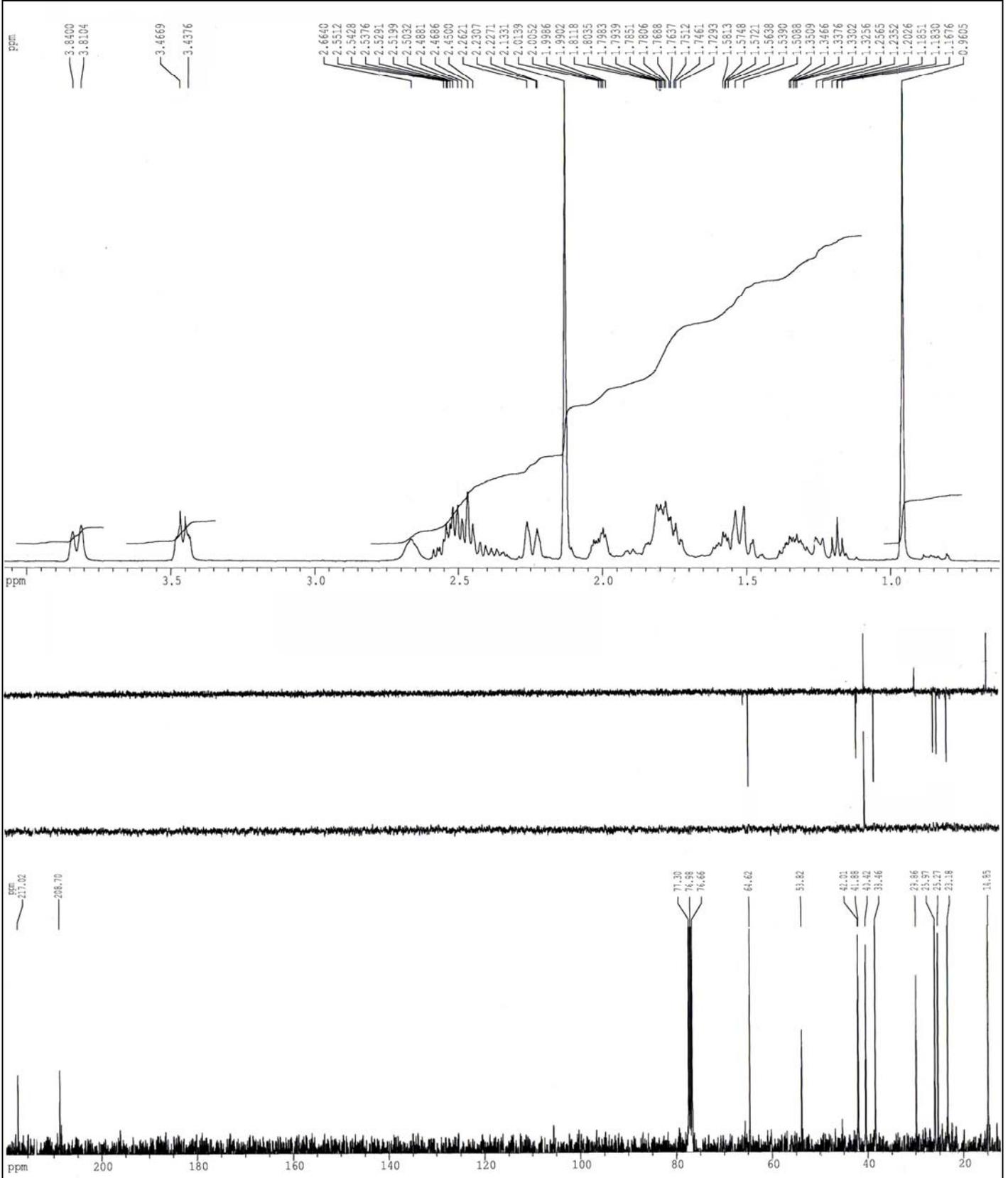
2-hidroximetil-2-metil-3-(3-oxo-butil)-ciclopentanona, **93a/93b**



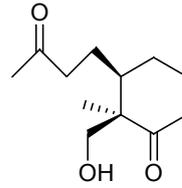
(2S, 3R)-2-(hidroximetil)-2-metil-3-(3-oxobutil)ciclohexanona, **94a**



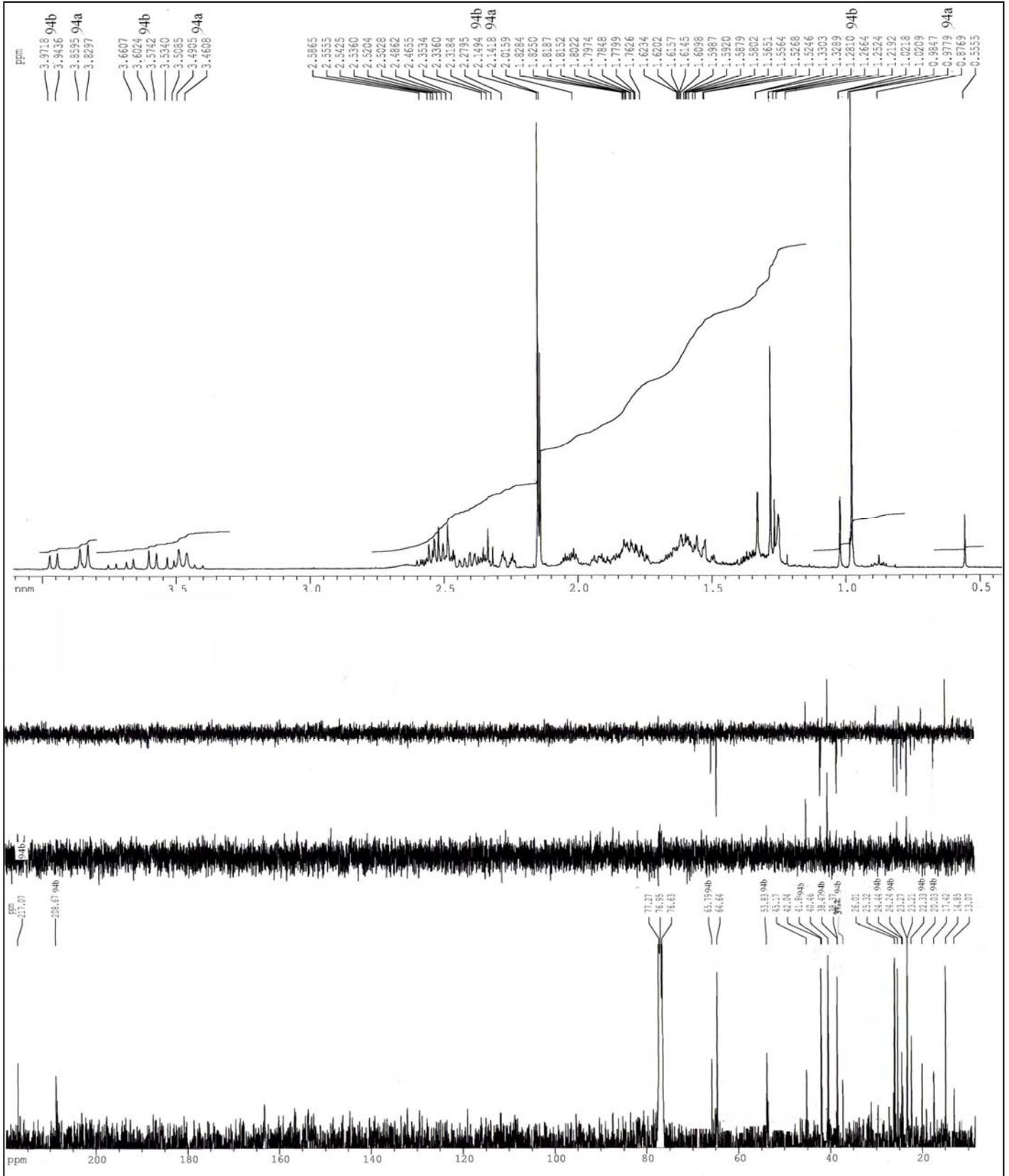
**94a**



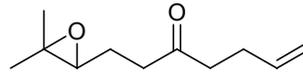
(2R, 3R)-2-(hidroximetil)-2-metil-3-(3-oxobutil)ciclohexanona, **94b**



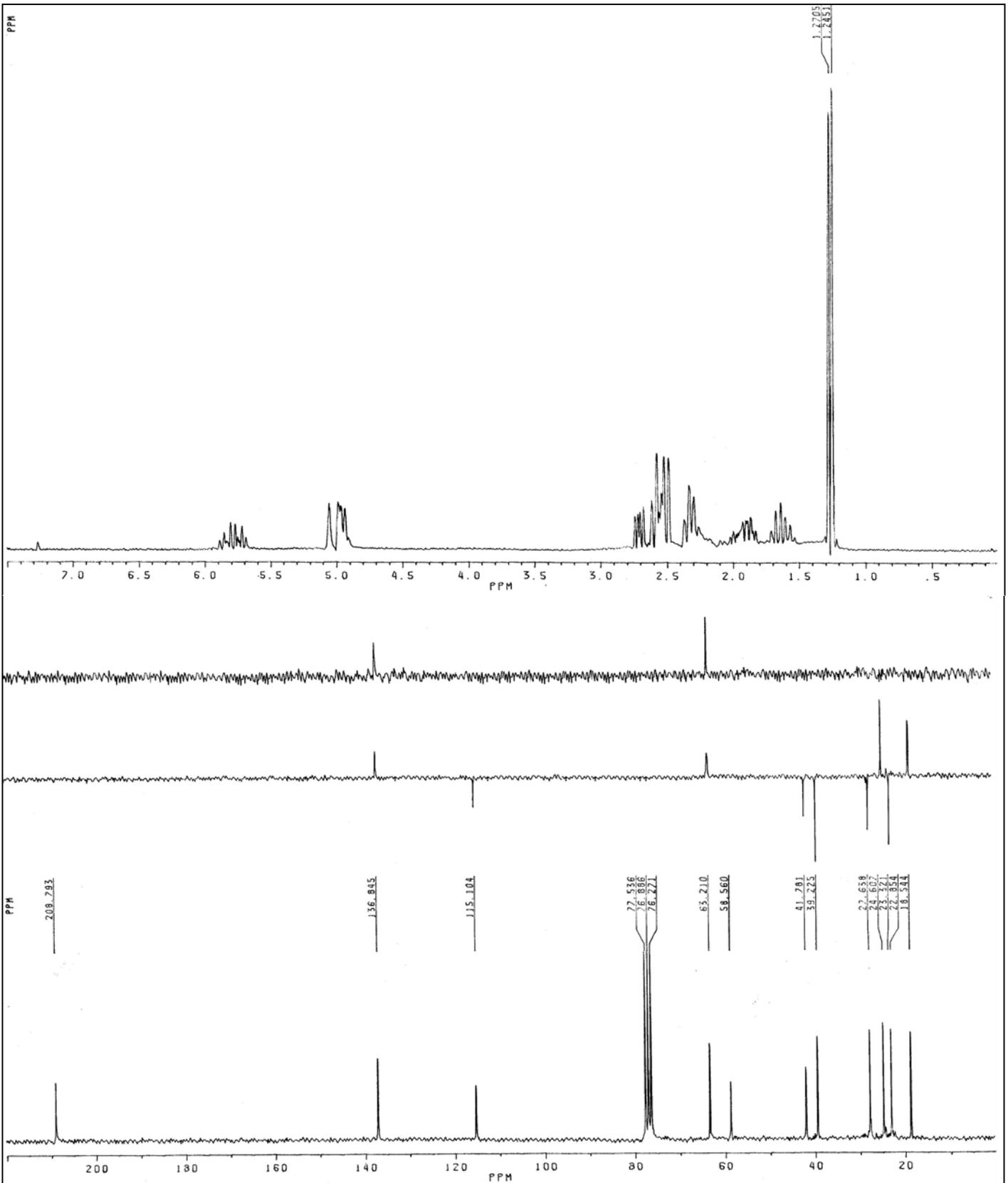
**94b**



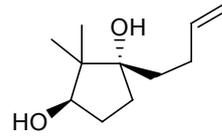
1-(3,3-dimetil-oxiranil)-hept-6-en-3-ona **102**



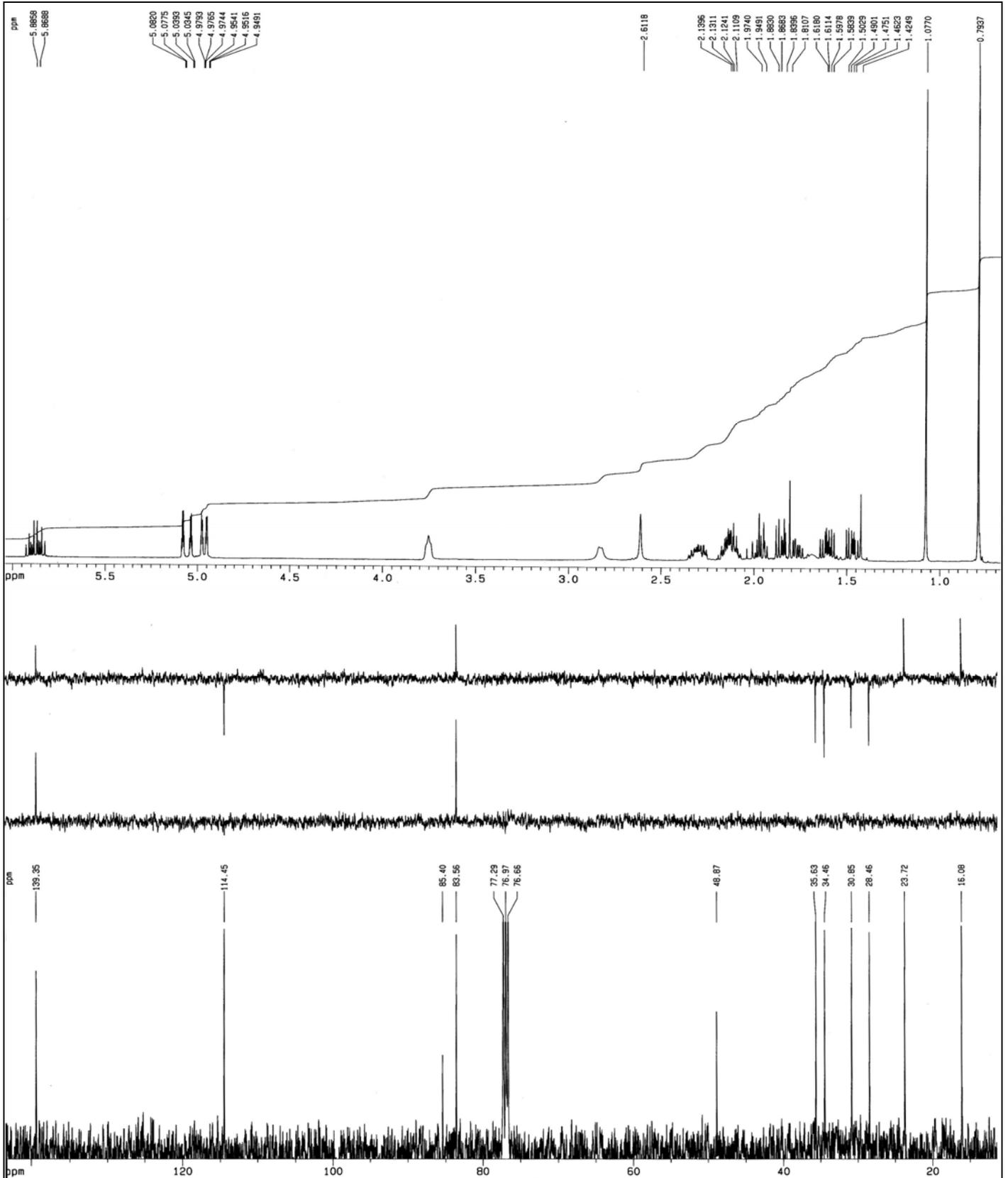
**102**



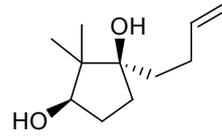
(1R, 3R)-1-(but-3-enil)-2,2-dimetilciclopentano-1,3-diol, **103a**



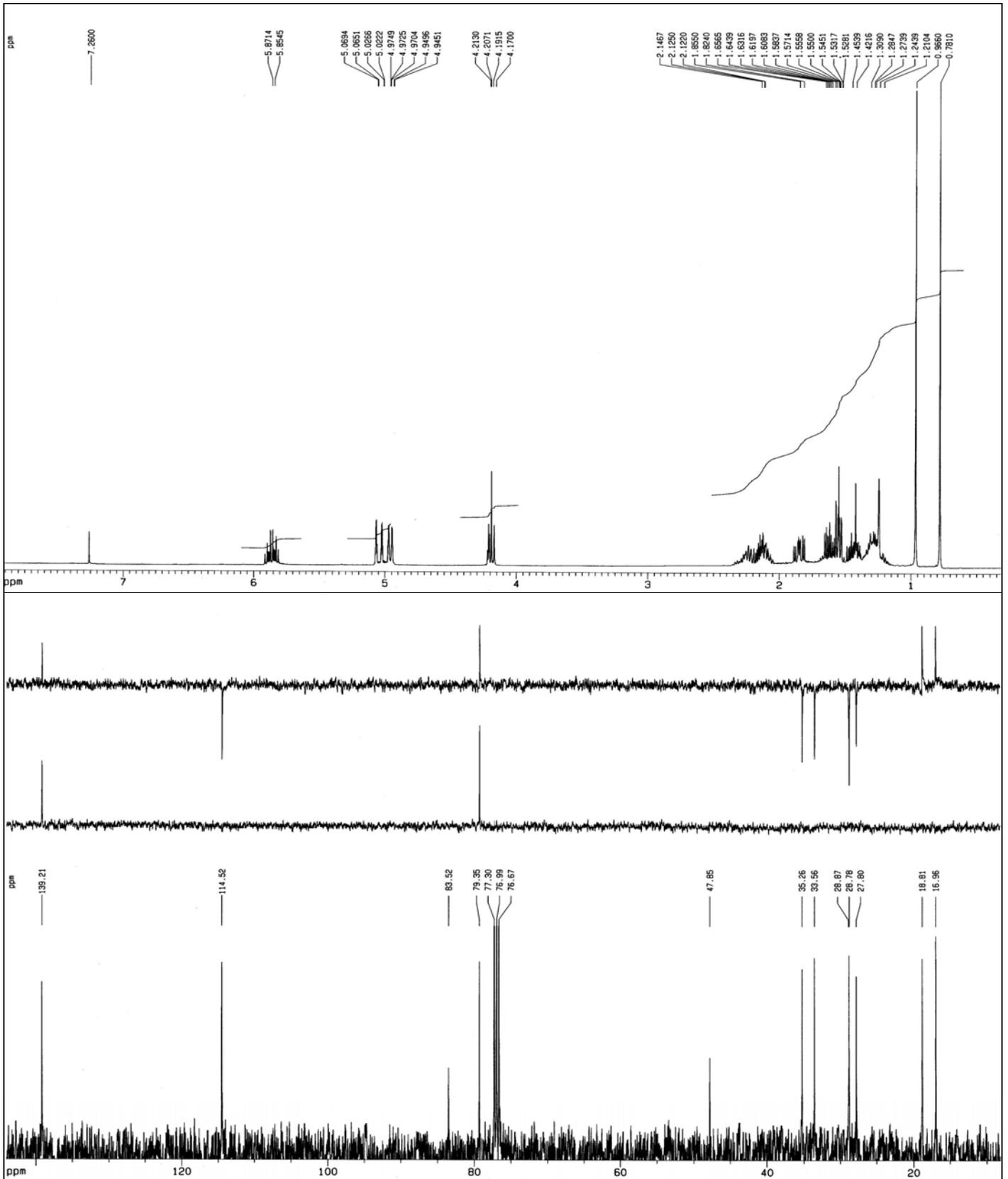
**103a**



(1S, 3R)-1-(but-3-enil)-2,2-dimetilciclopentano-1,3-diol, **103b**

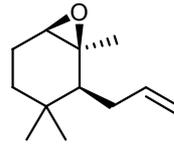


**103b**

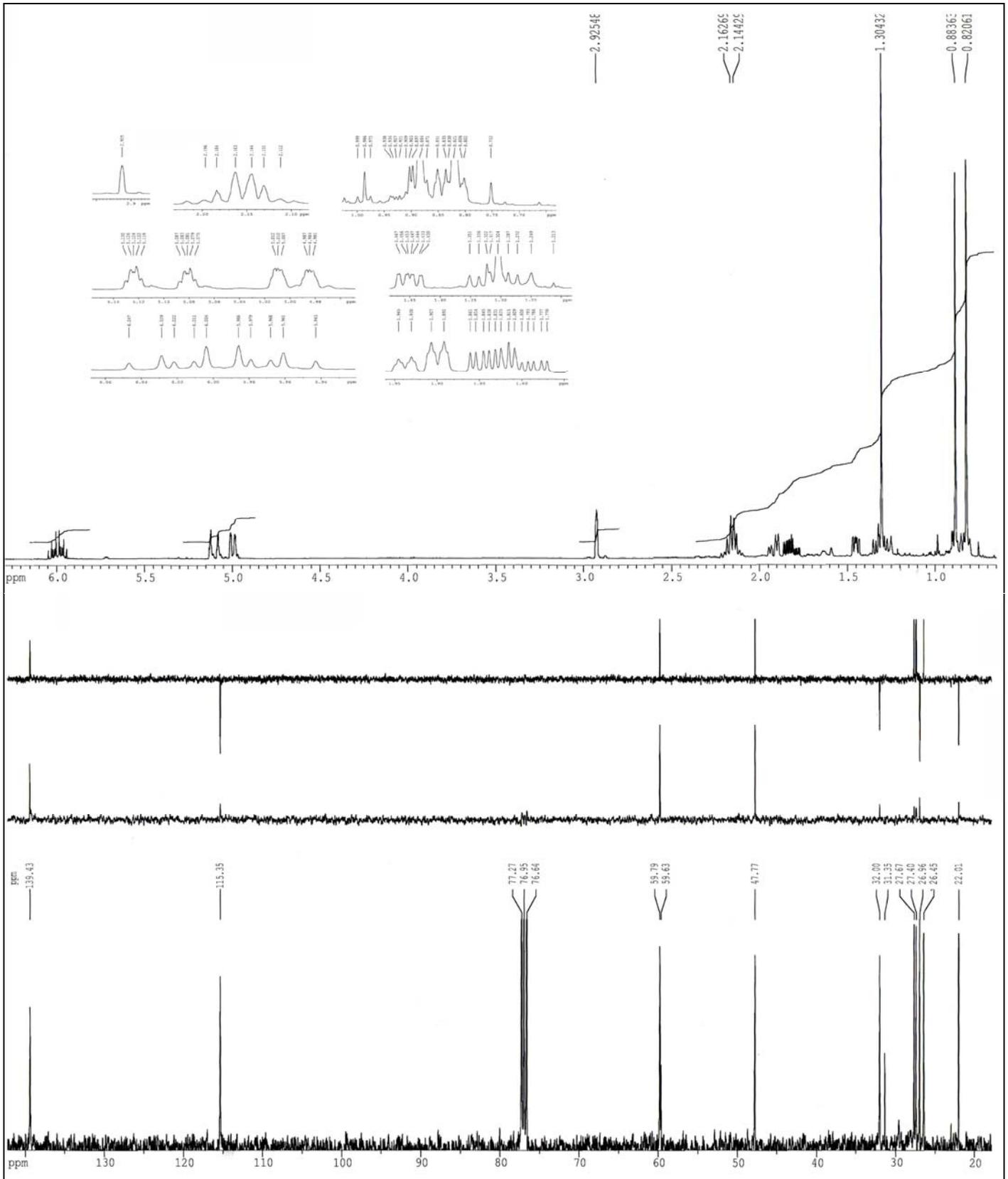




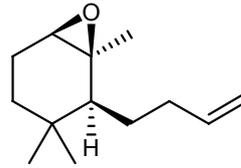
2-*alil*-1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano, **113**



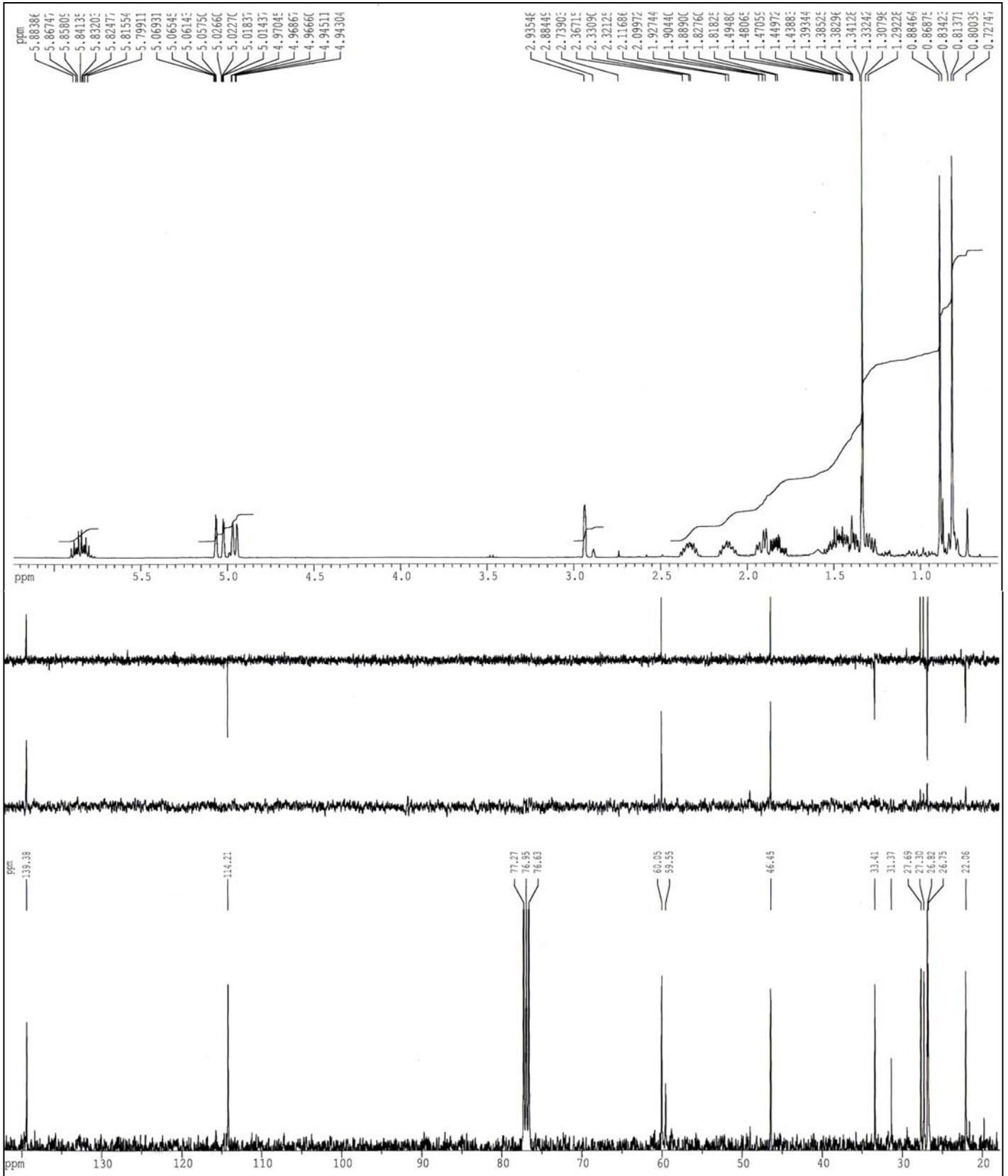
**113**



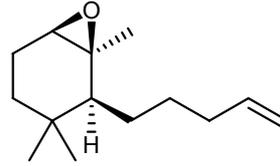
2-but-3-enil-1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano, **118**



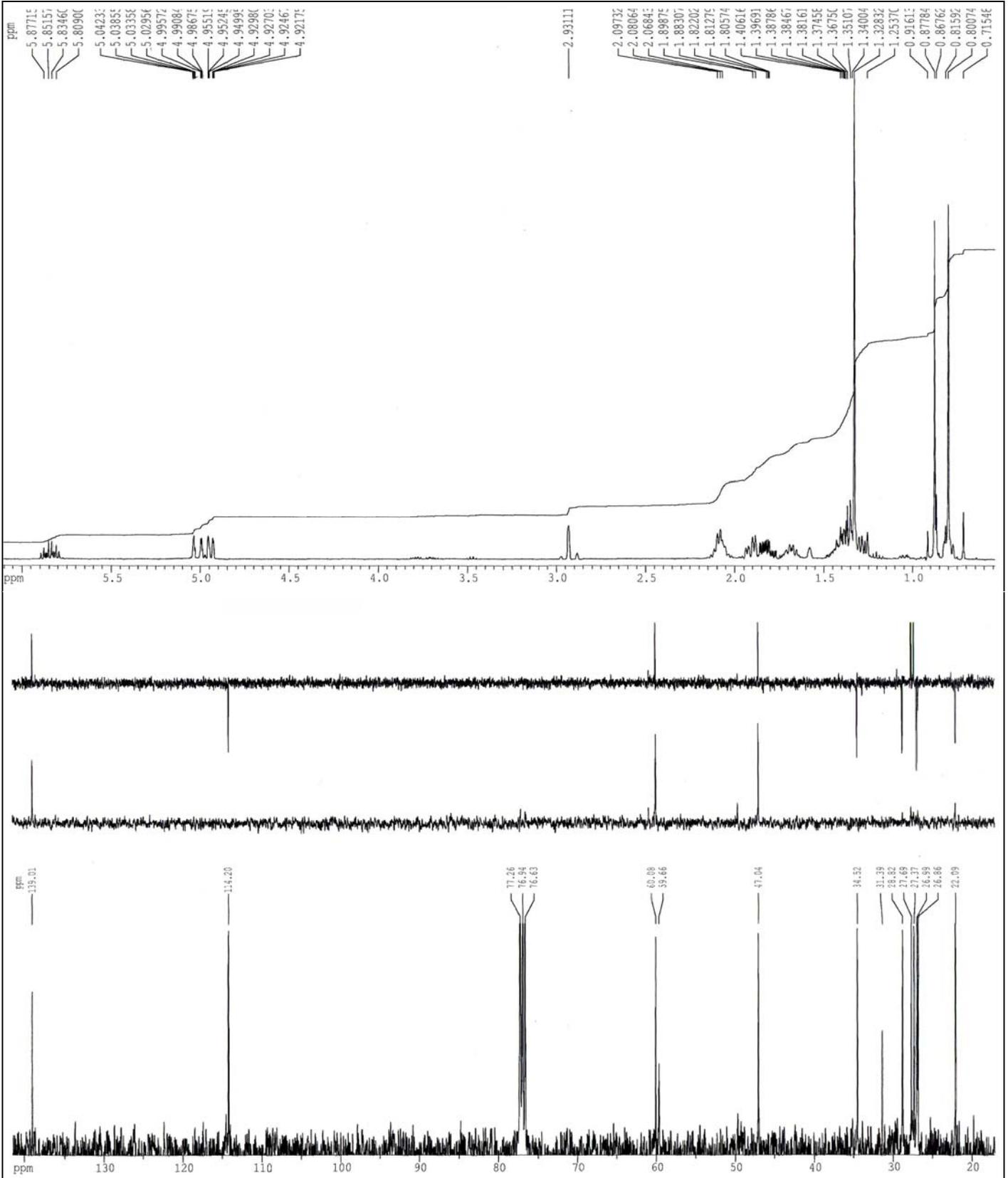
**118**



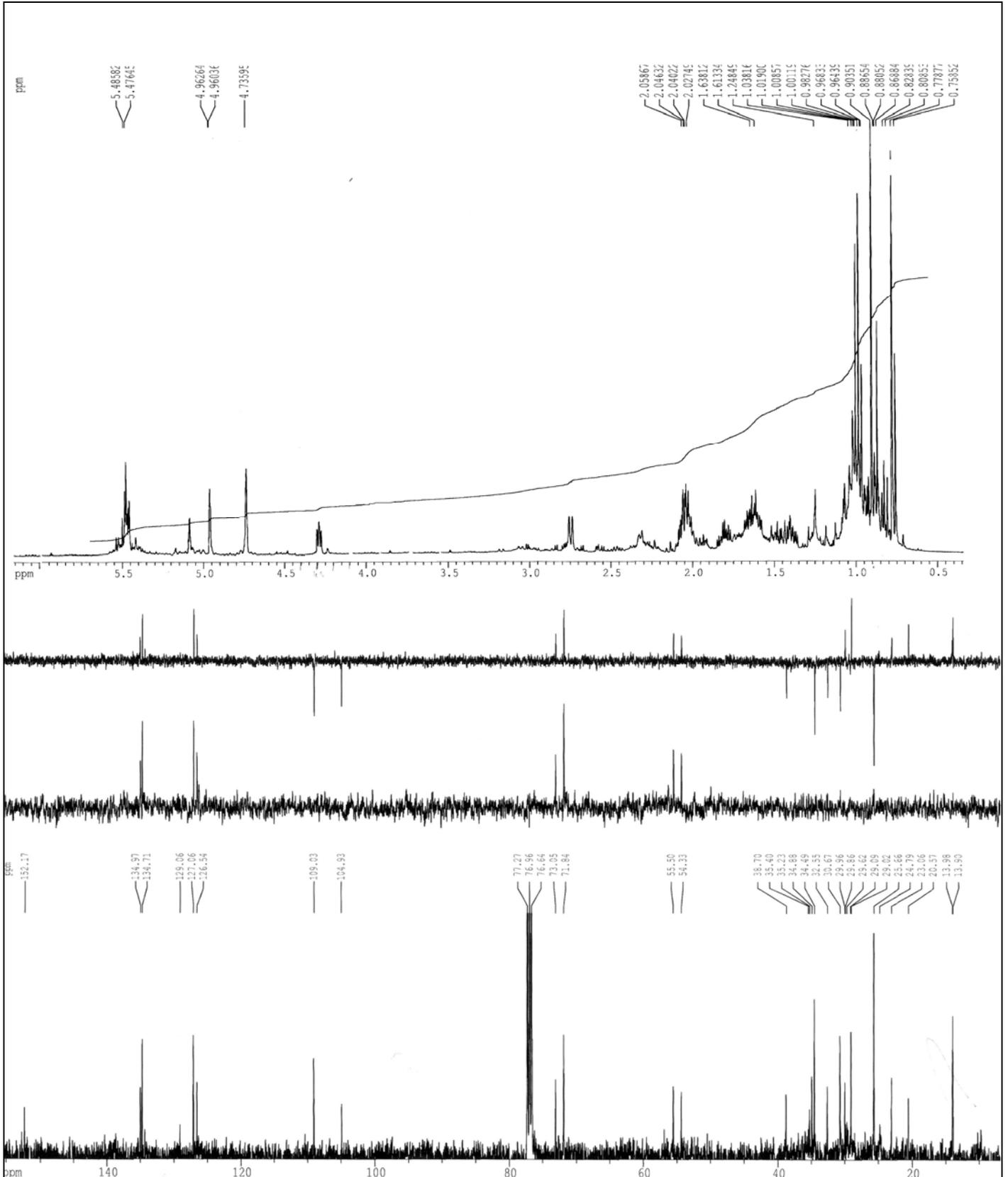
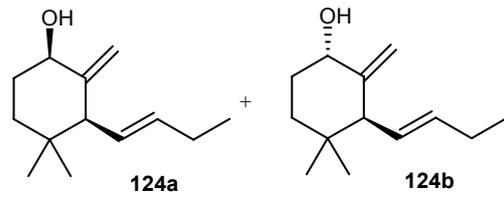
2-pent-4-enil-1, 3, 3-trimetil-7-oxa-biciclo [4.1.0] heptan, **123**



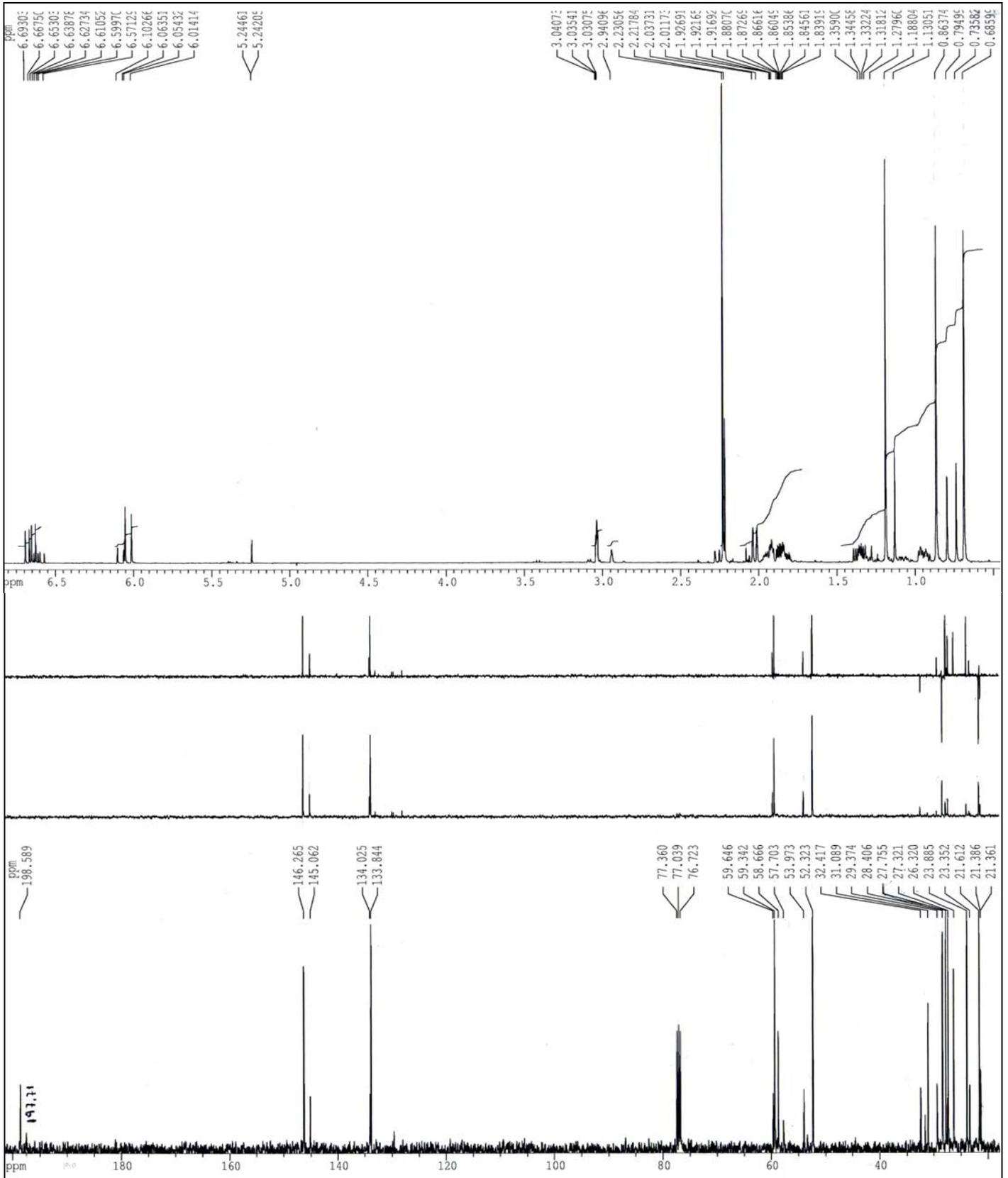
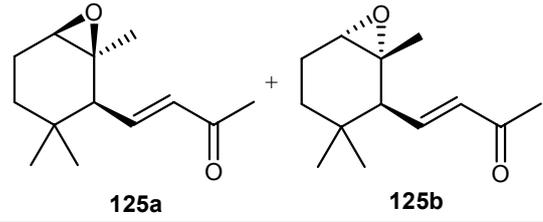
**123**



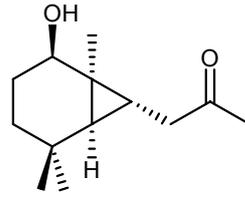
4,4-dimetil-2-metilen-3-propenil-ciclohexano, 124a/124b



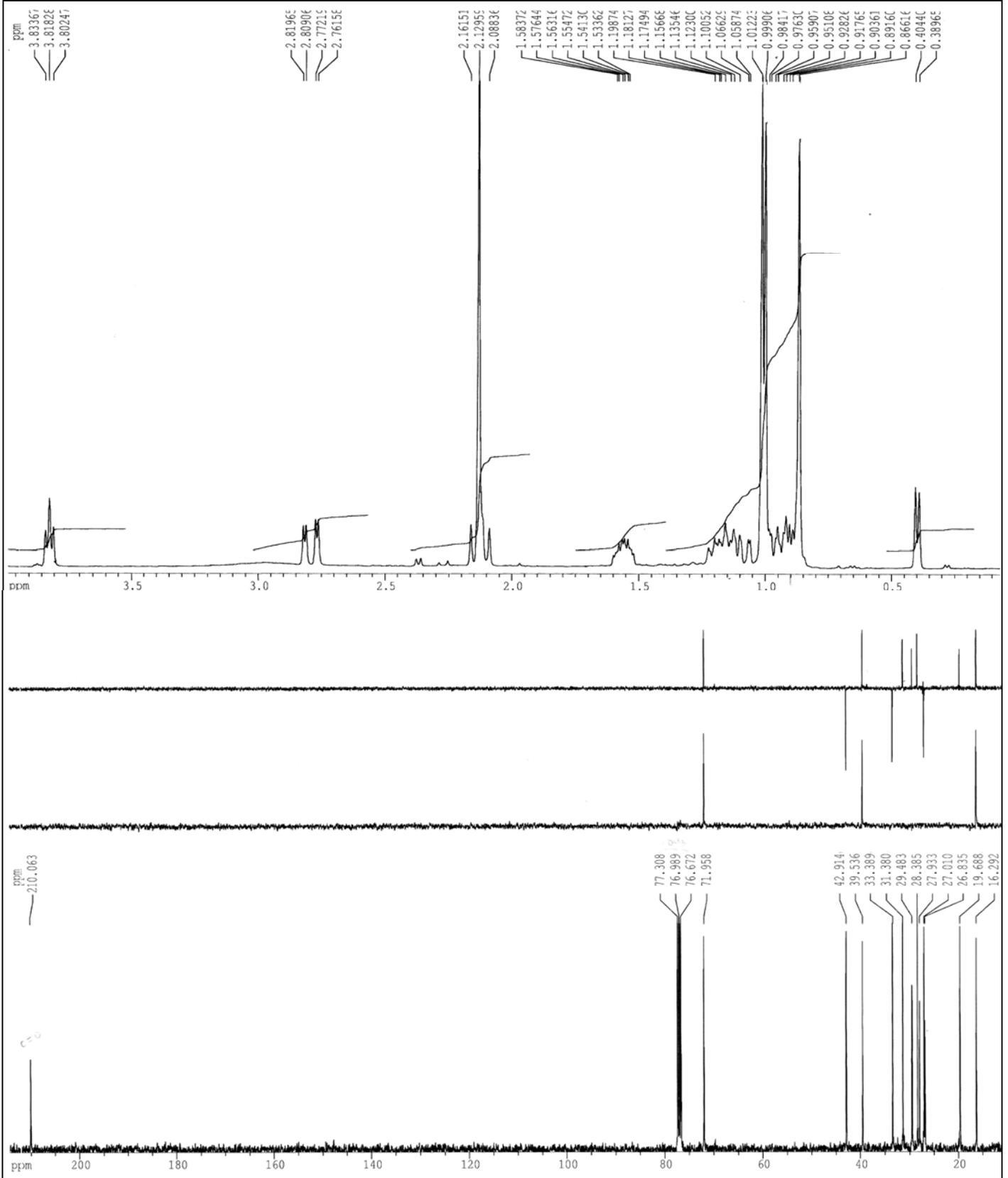
1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-but-3-en-2-ona **125a/125b**



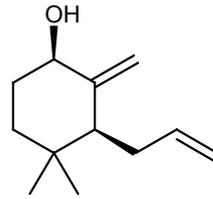
1-((1S,2R,6S,7R)-(2-hidroxi-1,5,5-trimetil-biciclo[4.1.0]-heptan-7-il)-propan-2-on, **126**



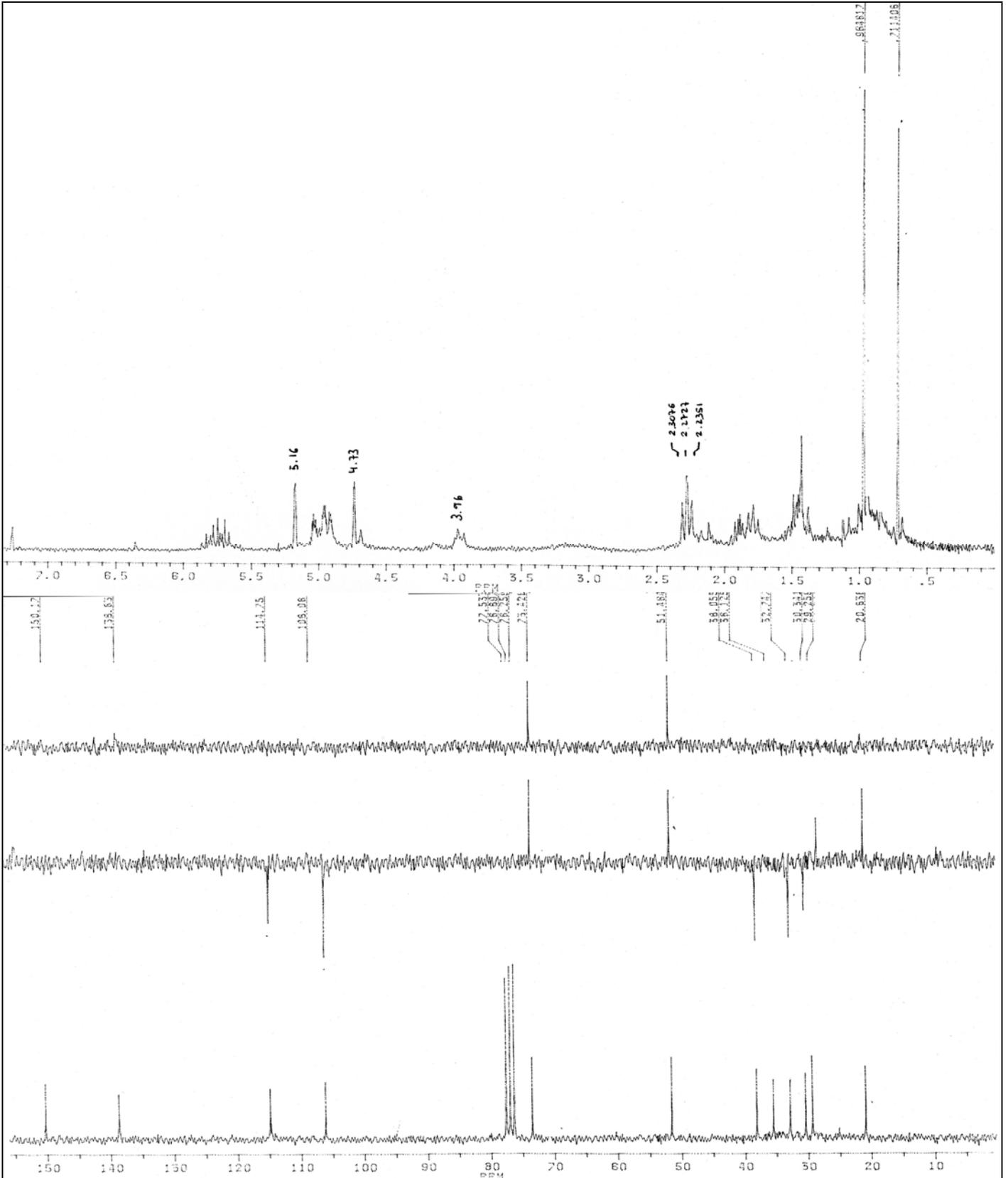
**126**



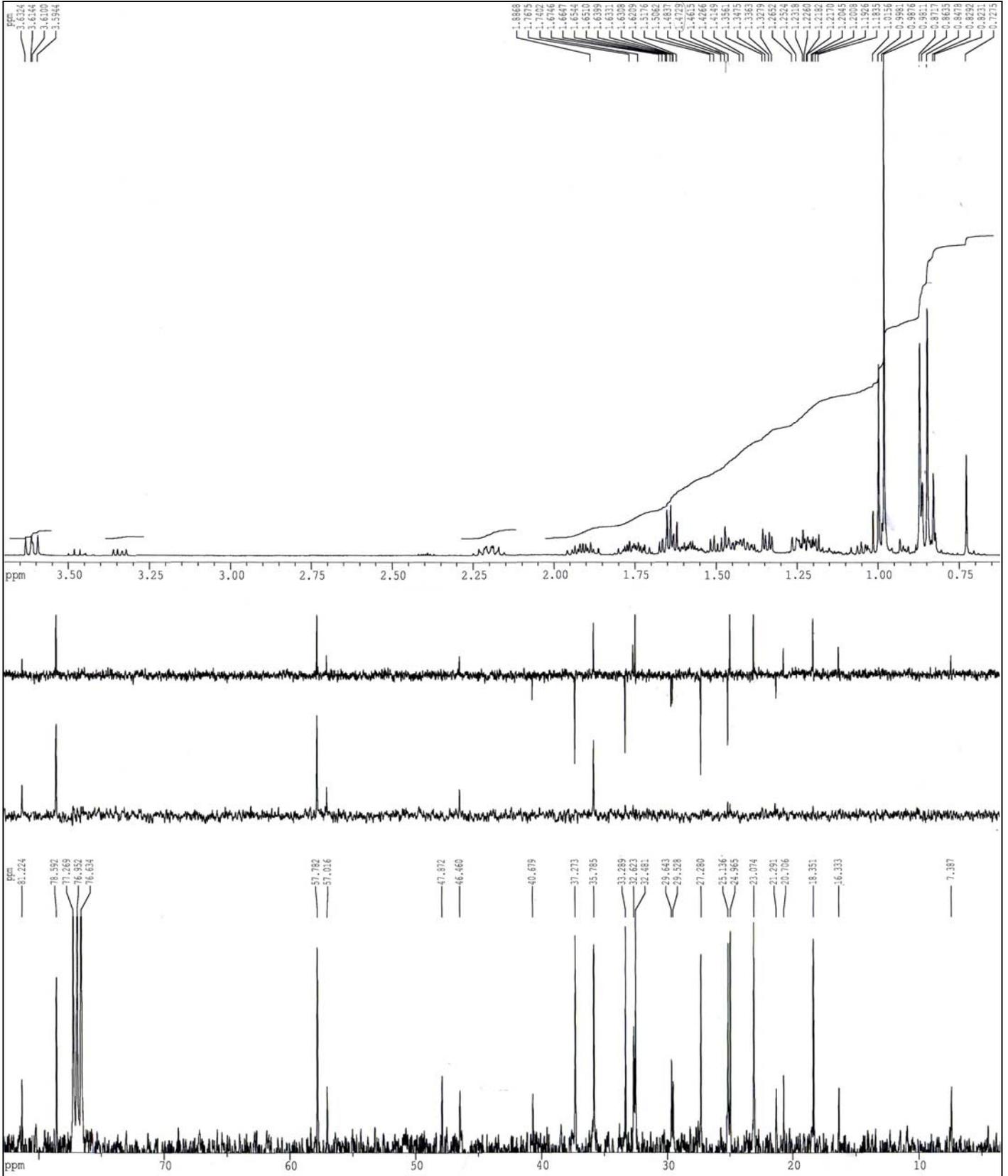
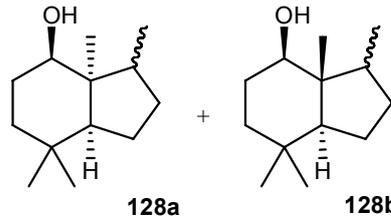
3-allyl-4,4-dimetil-2-metilen-ciclohexanol **127**



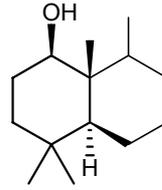
**127**



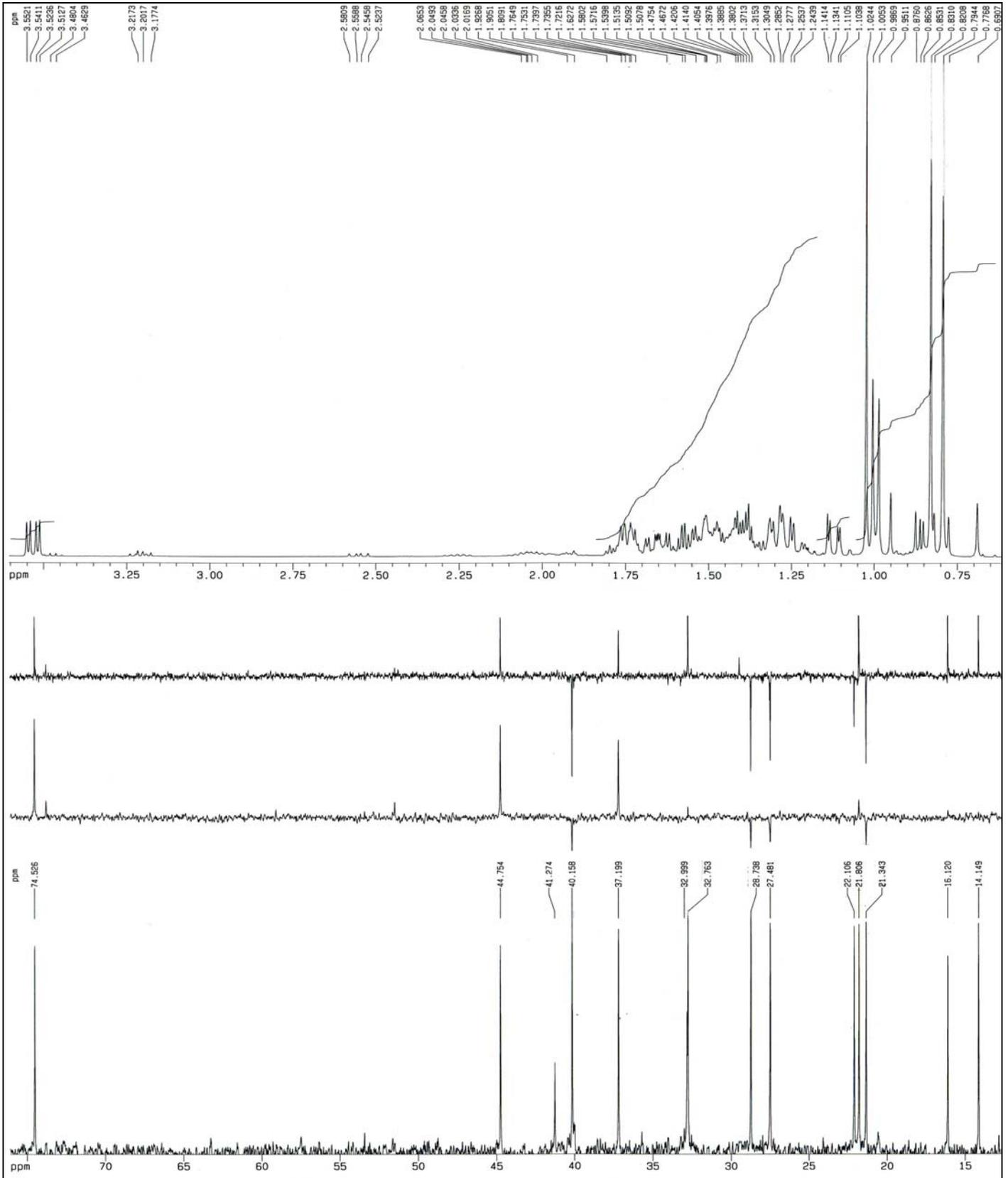
3,3a,7,7-tetrametil-octahidro-1H-inden-4-ol **128a/128b**



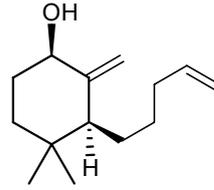
4,4,8a-tetrametil-decahidronaftalen-1-ol, **129**



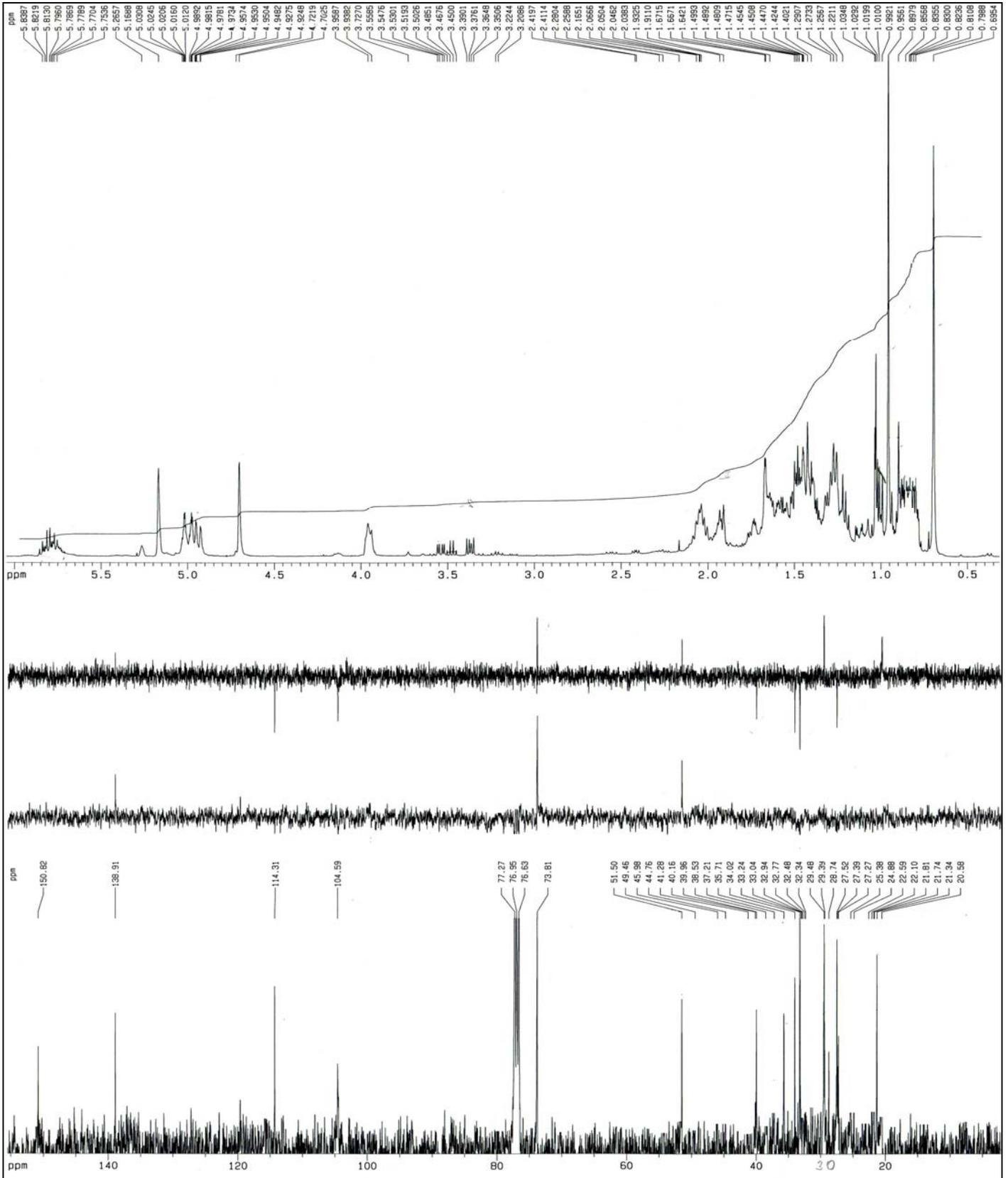
**129**



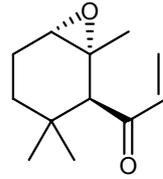
4,4-dimetil-2-metilen-3-pentenil-ciclohexanol **130**



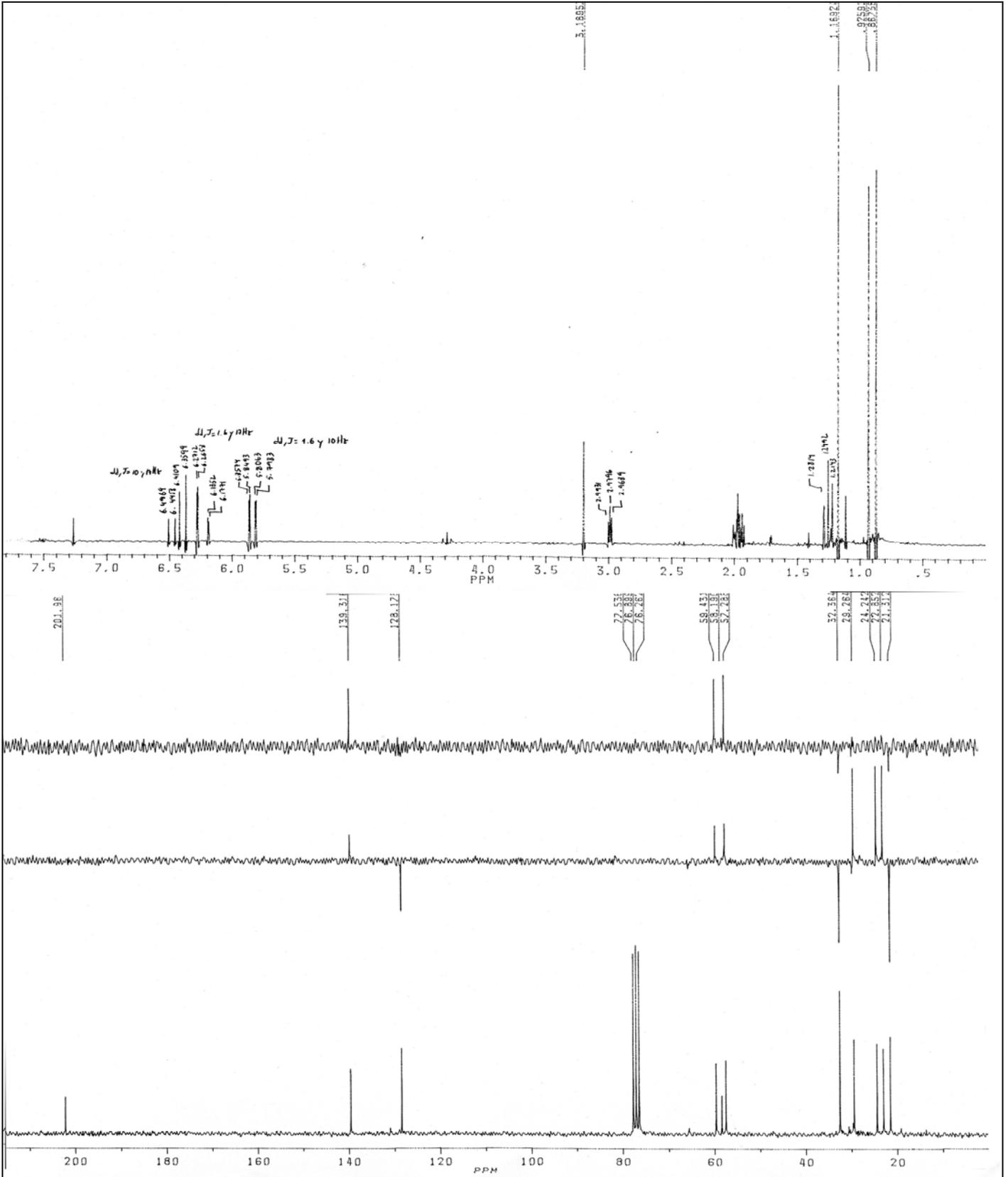
**130**



1-((1*R*,2*S*,6*S*)-1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)prop-2-en-1-ona, **133a**

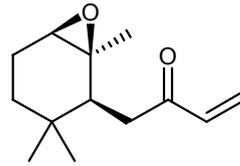


**133a**

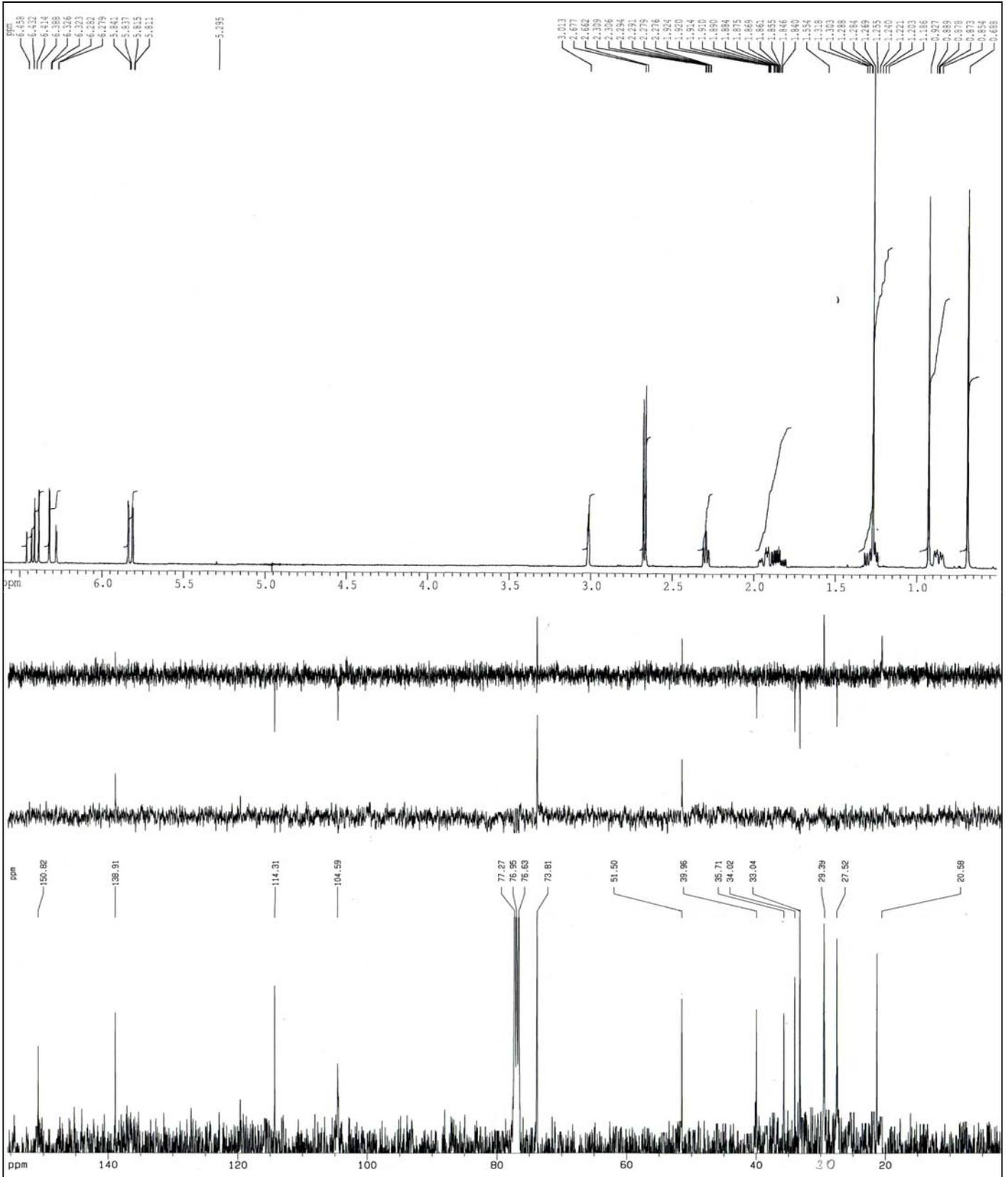




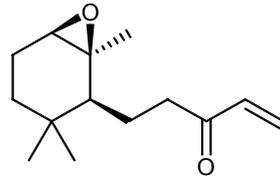
1-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-but-3-en-2-ona, **136**



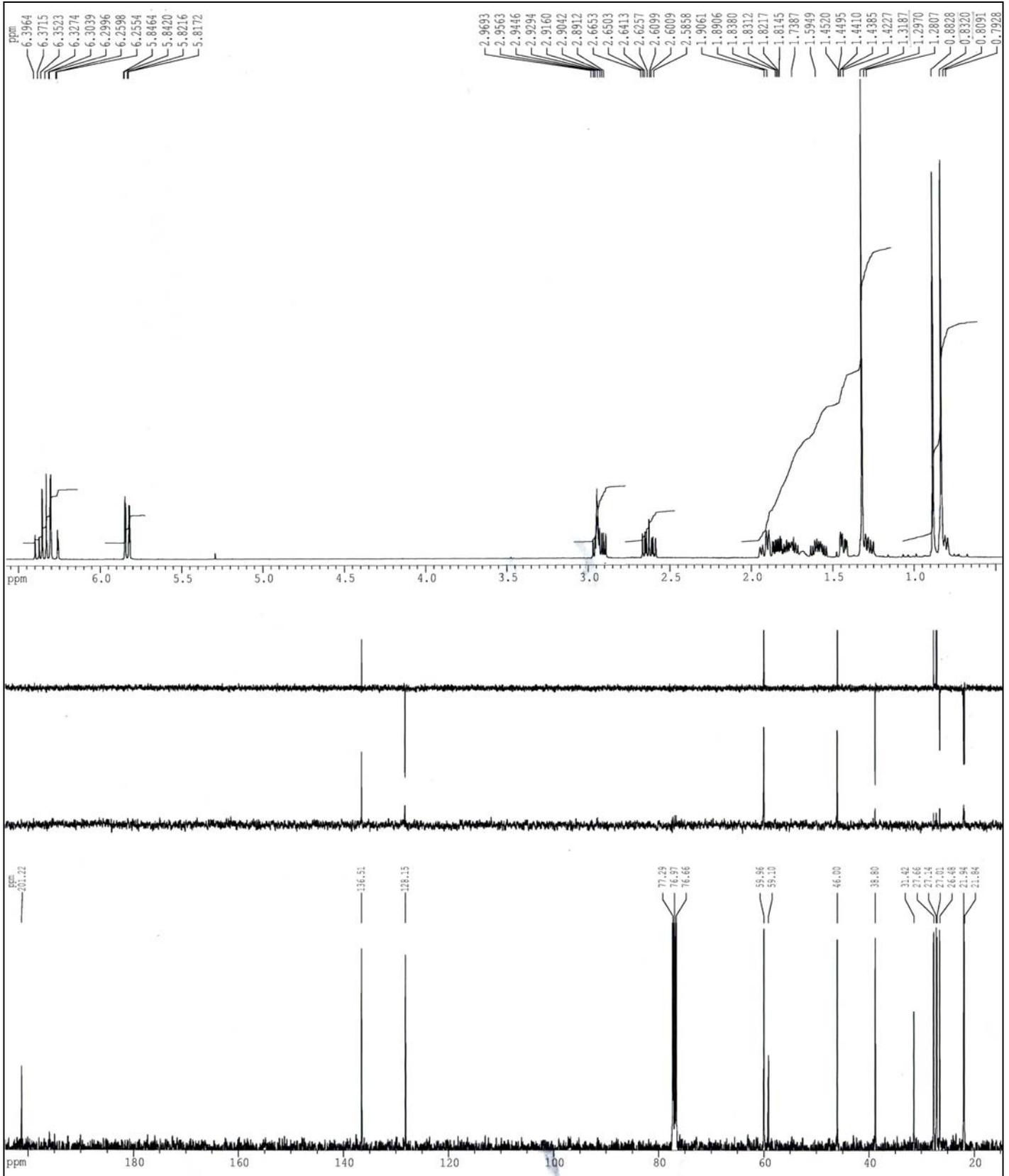
**136**



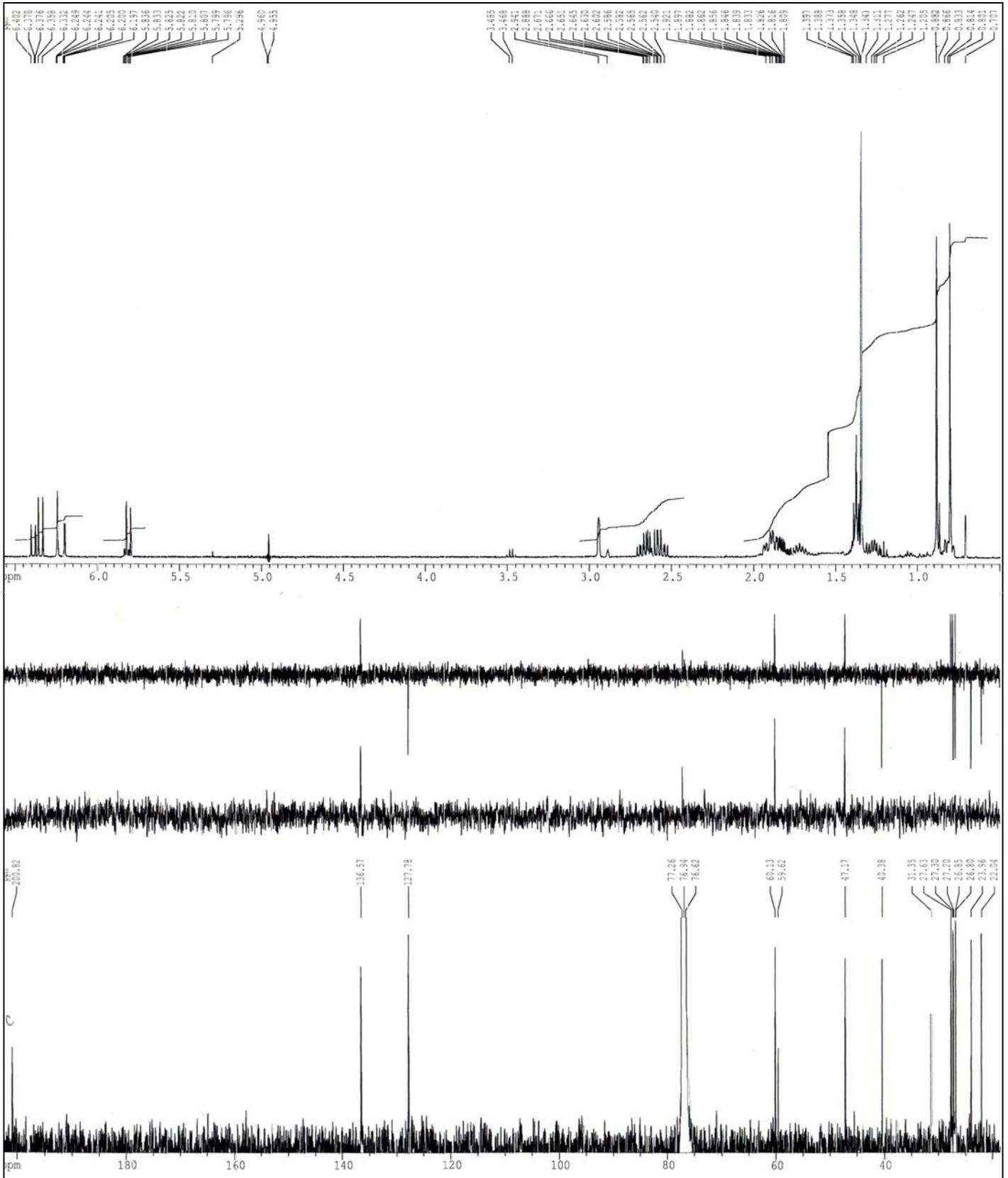
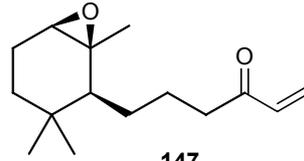
5-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-pent-1-en-3-ona, **140**



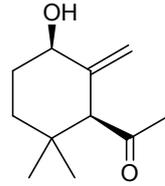
**140**



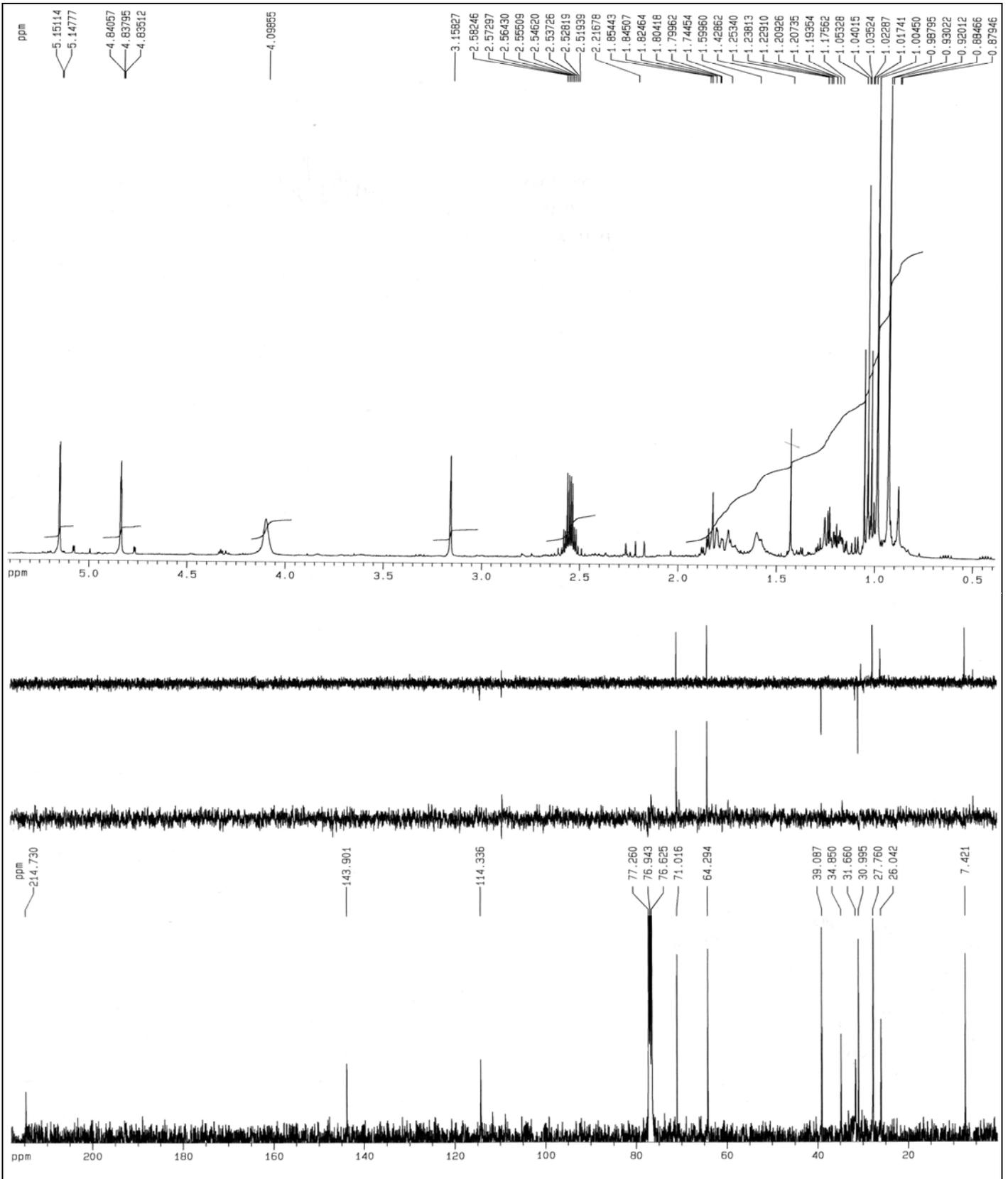
1-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-il)-hex-1-en-3-on,  
147



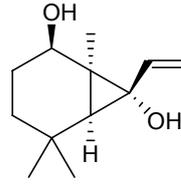
1-((1S,5R)-(5-hidroxi-2,2-dimetil-6-metilen-ciclohexenil)-prop-2-en-1-ona, **148**



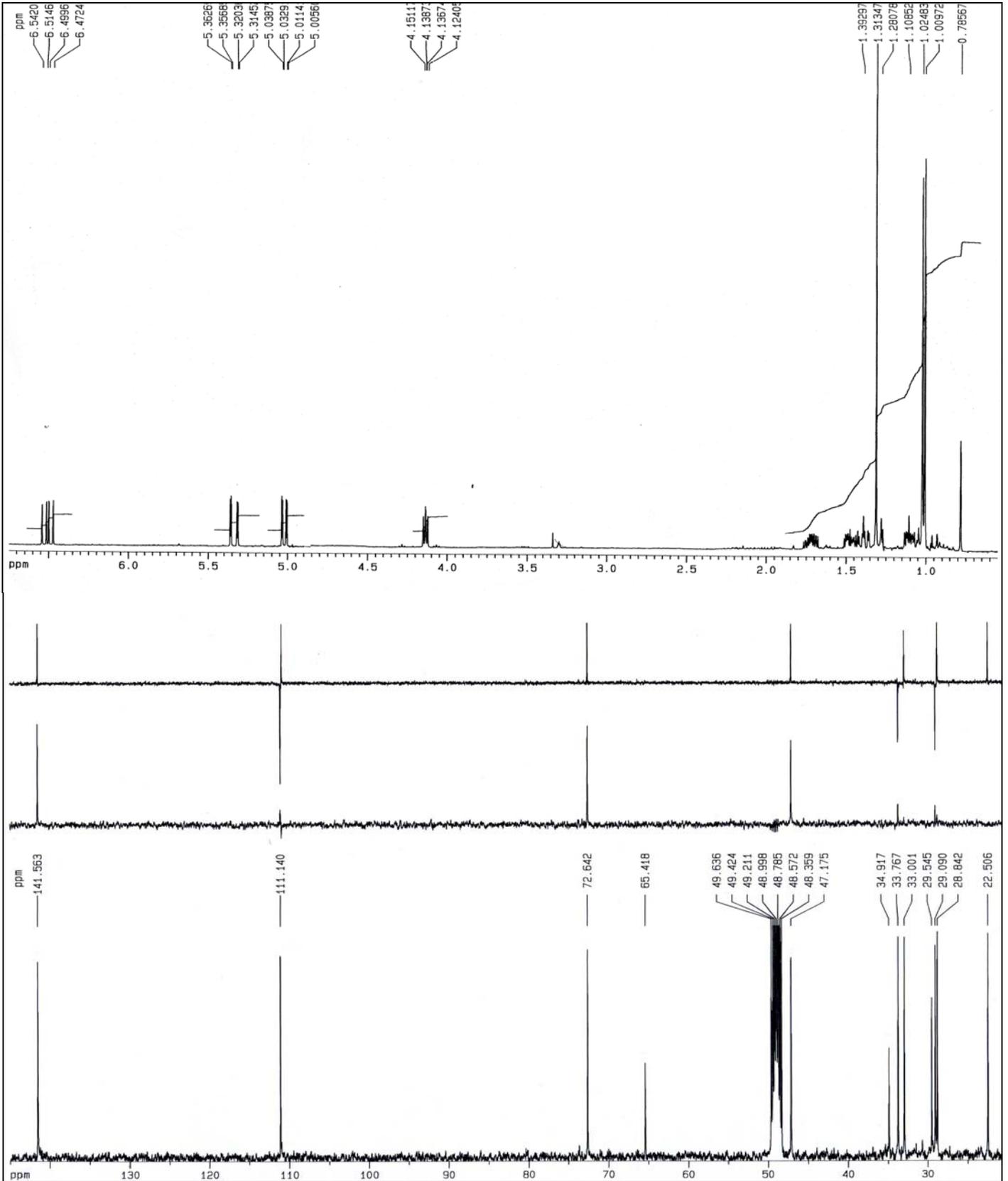
**148**



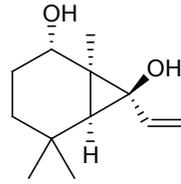
(1*S*\*,2*R*\*,6*S*\*,7*R*\*)-1,5,5-trimetil-7-vinilbicyclo[4.1.0]heptano-2,7-diol **149**



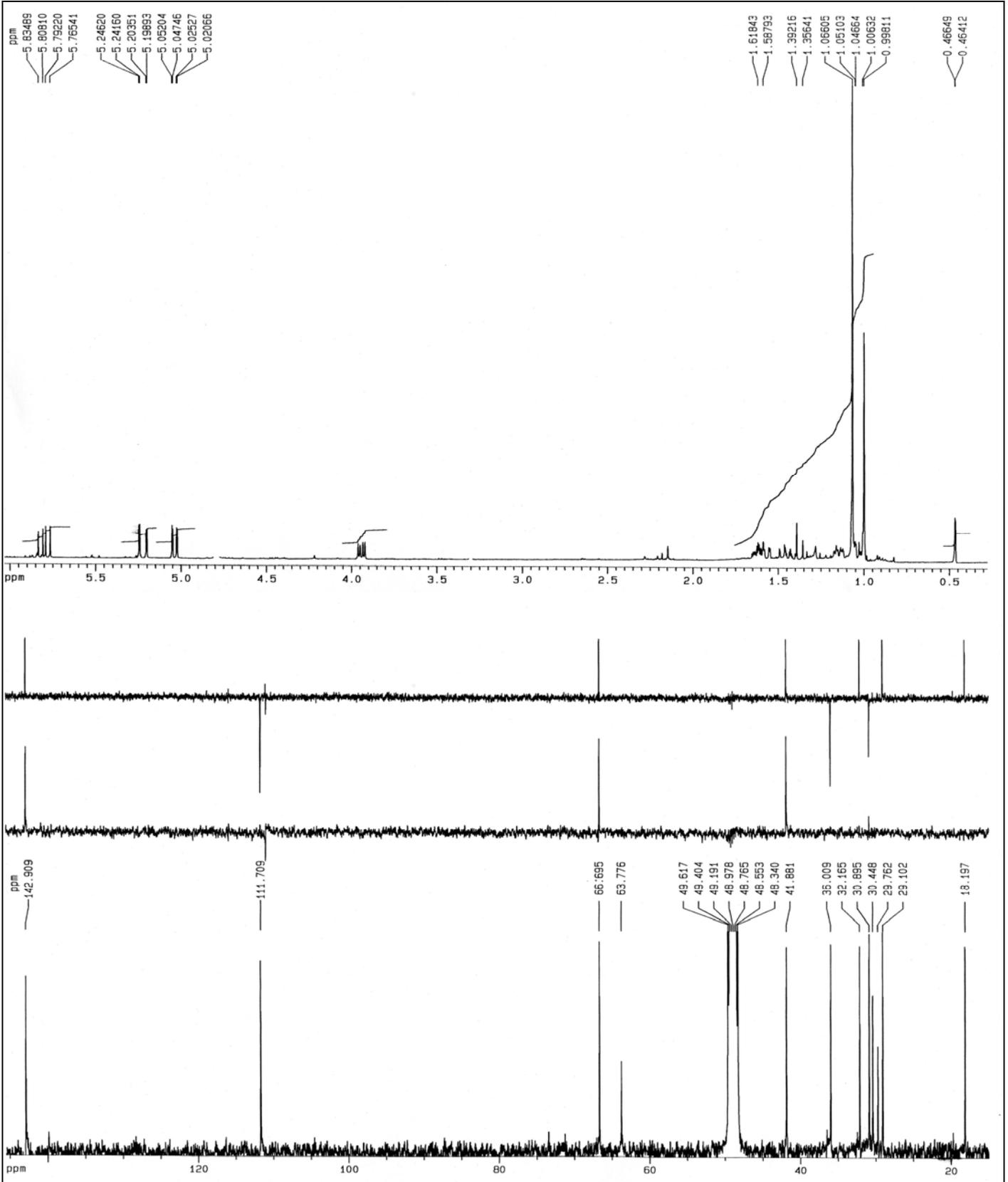
**149**



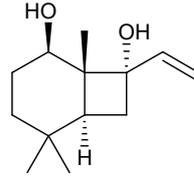
(1*S*\*,2*S*\*,6*S*\*,7*S*\*) 1,5,5-trimetil-7-vinil-  
biciclo[4.1.0]heptano-2,7-diol, **150**



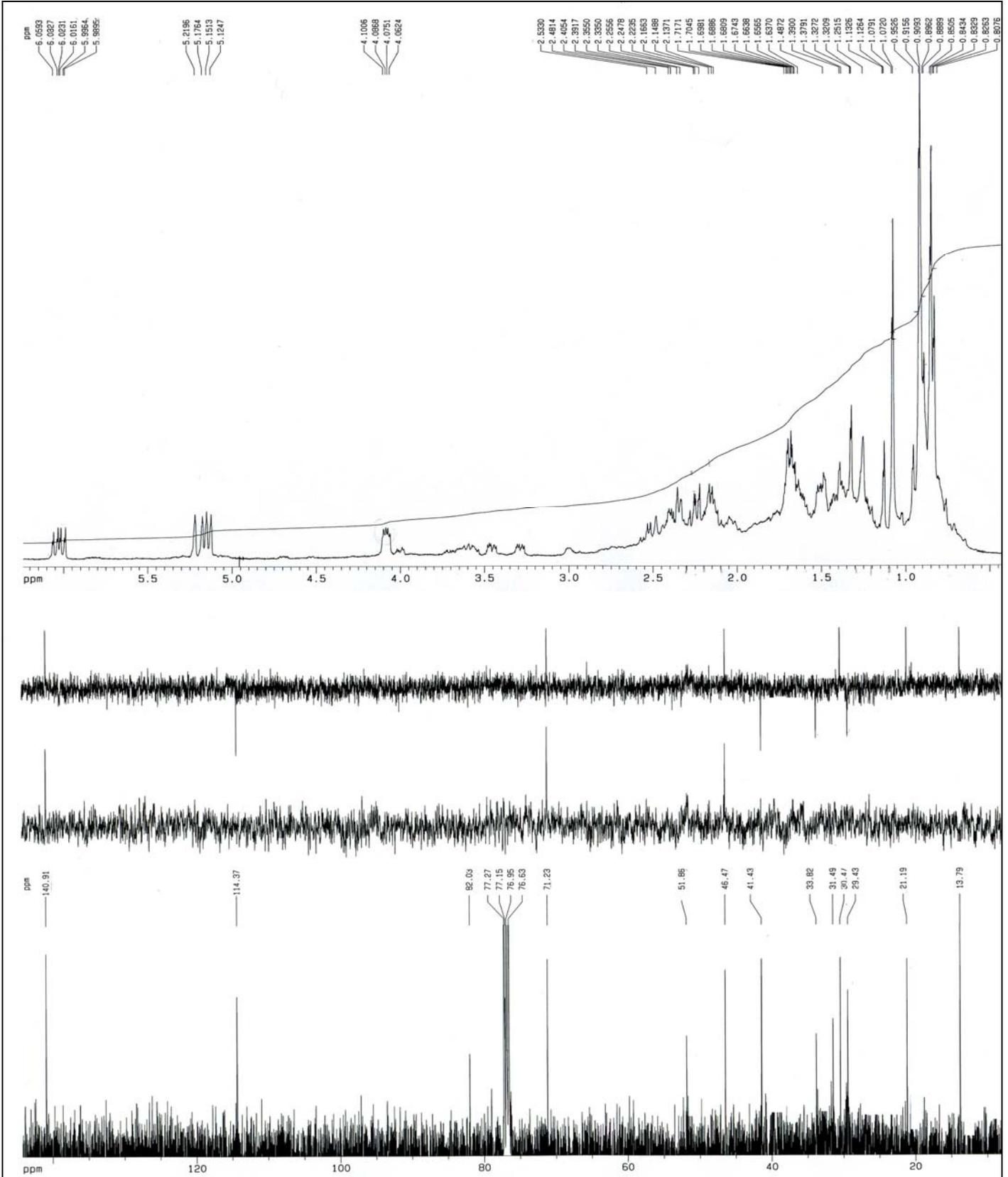
**150**



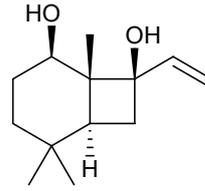
(1*R*\*,2*R*\*,6*S*\*,8*S*\*)-1,5,5-trimetil-8-vinil-biciclo[4.2.0]octano-2,8-diol, **151a**



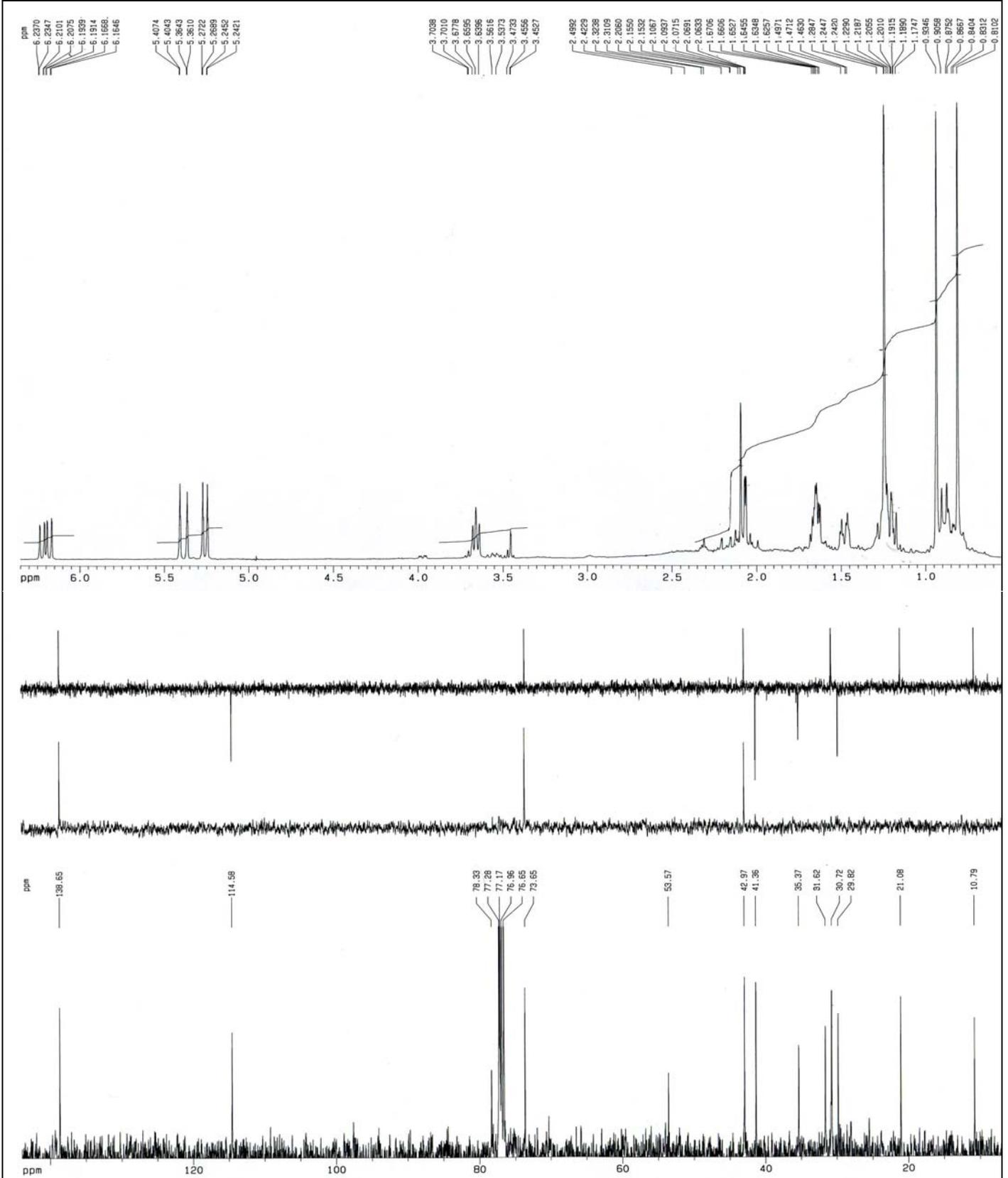
**151a**



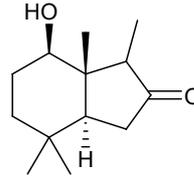
(1*R*\*,2*R*\*,6*S*\*,8*R*\*)-1,5,5-trimetil-8-vinil-biciclo[4.2.0]octano-2,8-diol, **151b**



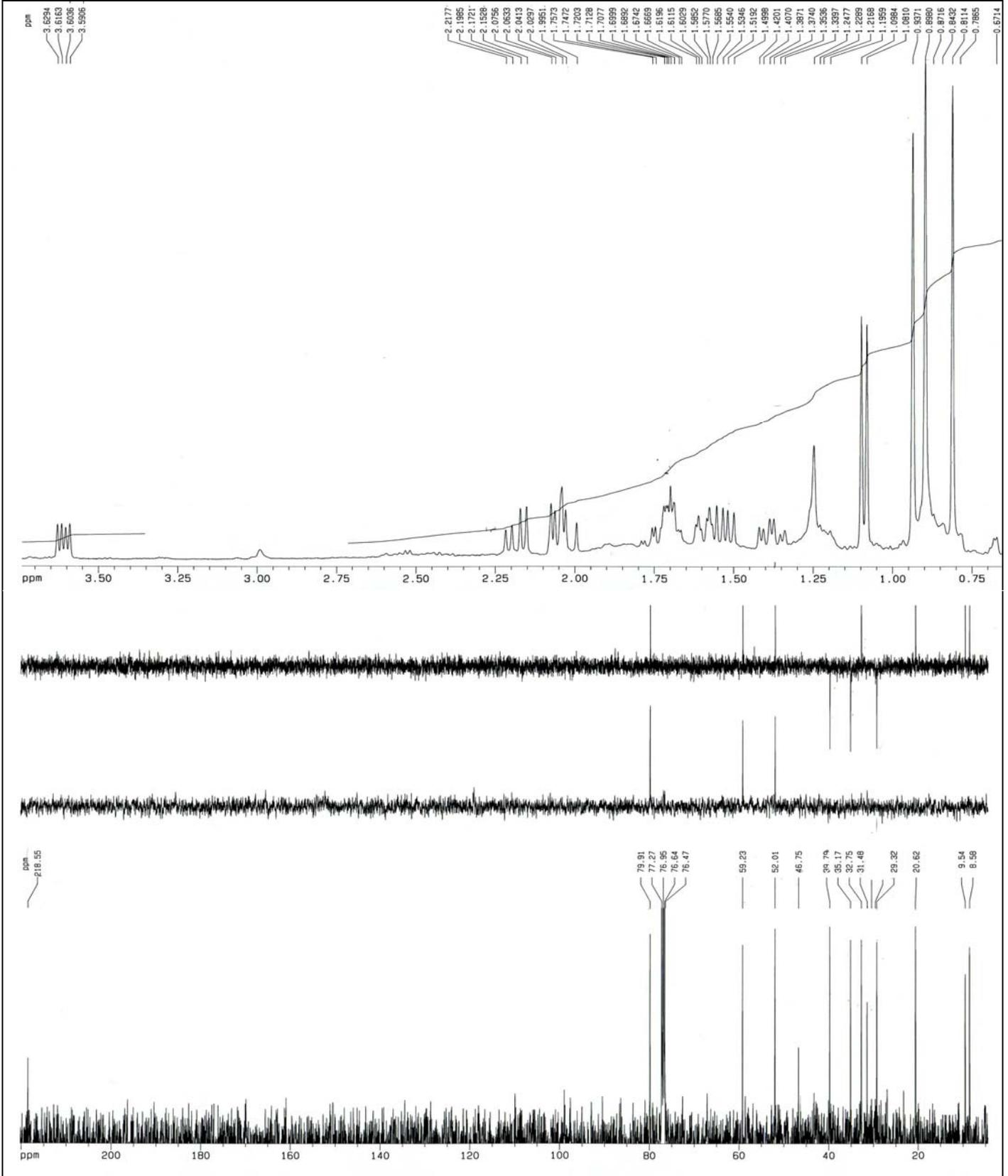
**151b**



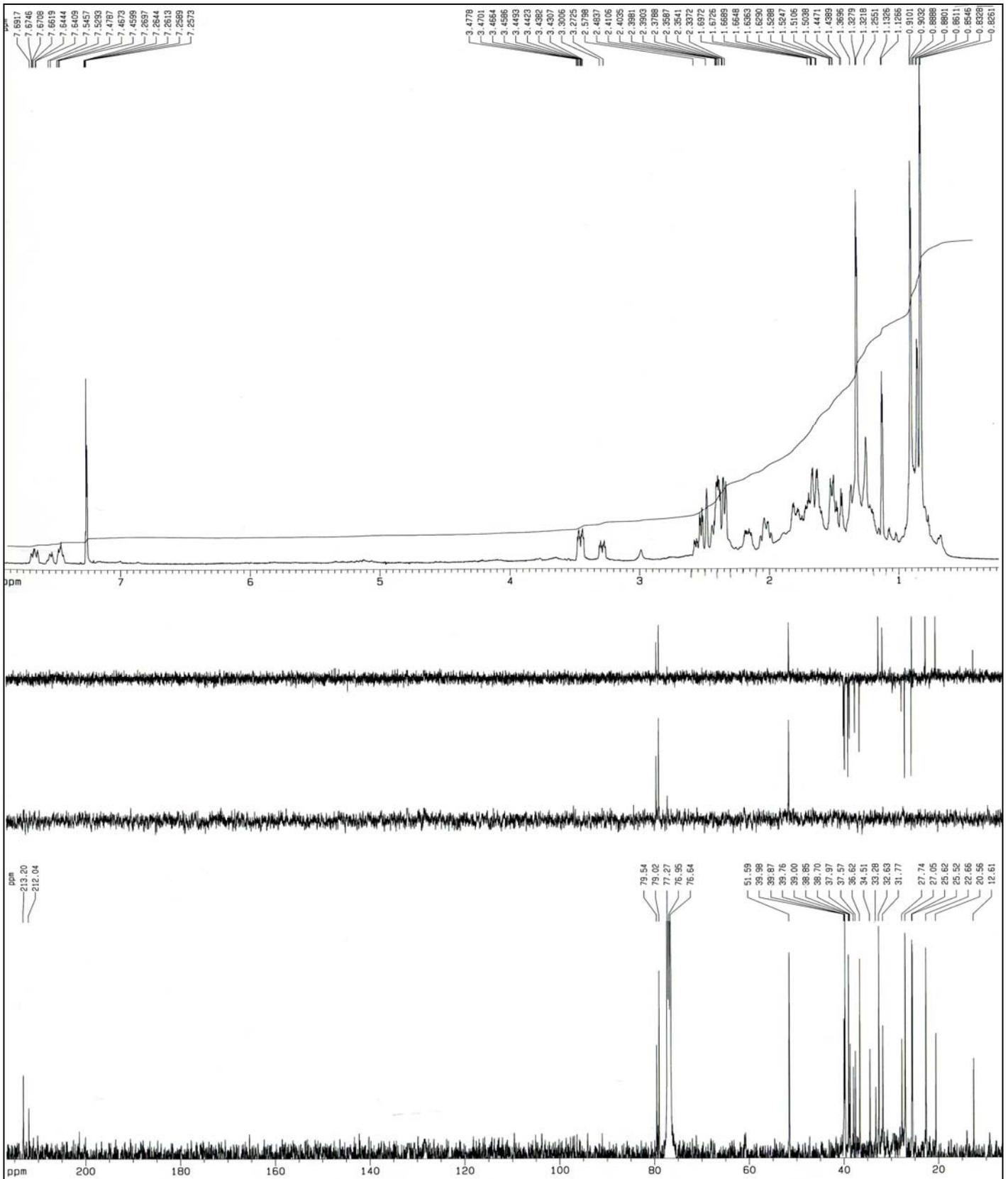
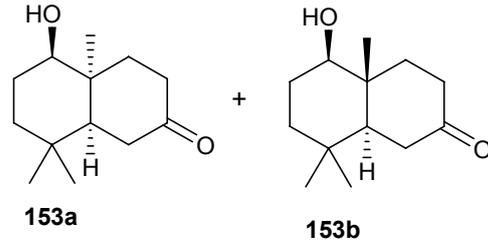
(3aS\*,7R\*,7aR\*)-7-hidroxi-1,4,4,7a-tetrametil-octahidro-inden-2-ona, **152**



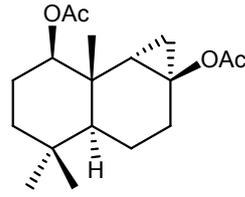
**152**



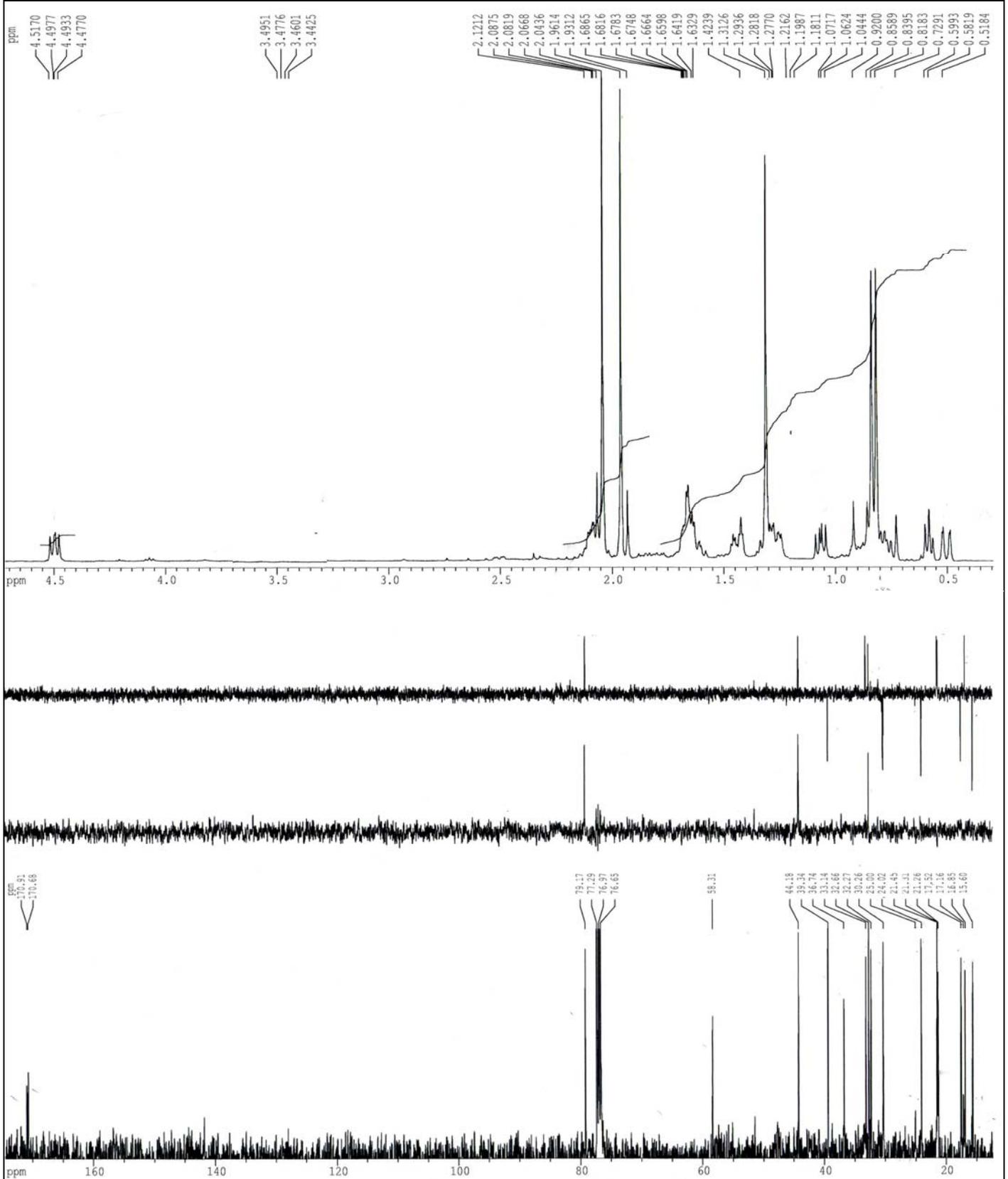
5-hidroxi-4a,8,8-trimetil-octahidro-naftalen-2(1H)-ona,  
**153a/153b**



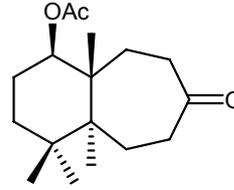
(1aR\*,3aS\*,7R\*,7aS\*.7bS\*) 1a-acetoxi-4,4,7a-trimetil-decahidro-1H-ciclopropa[*a*]naftalen-7-ilo, **154**



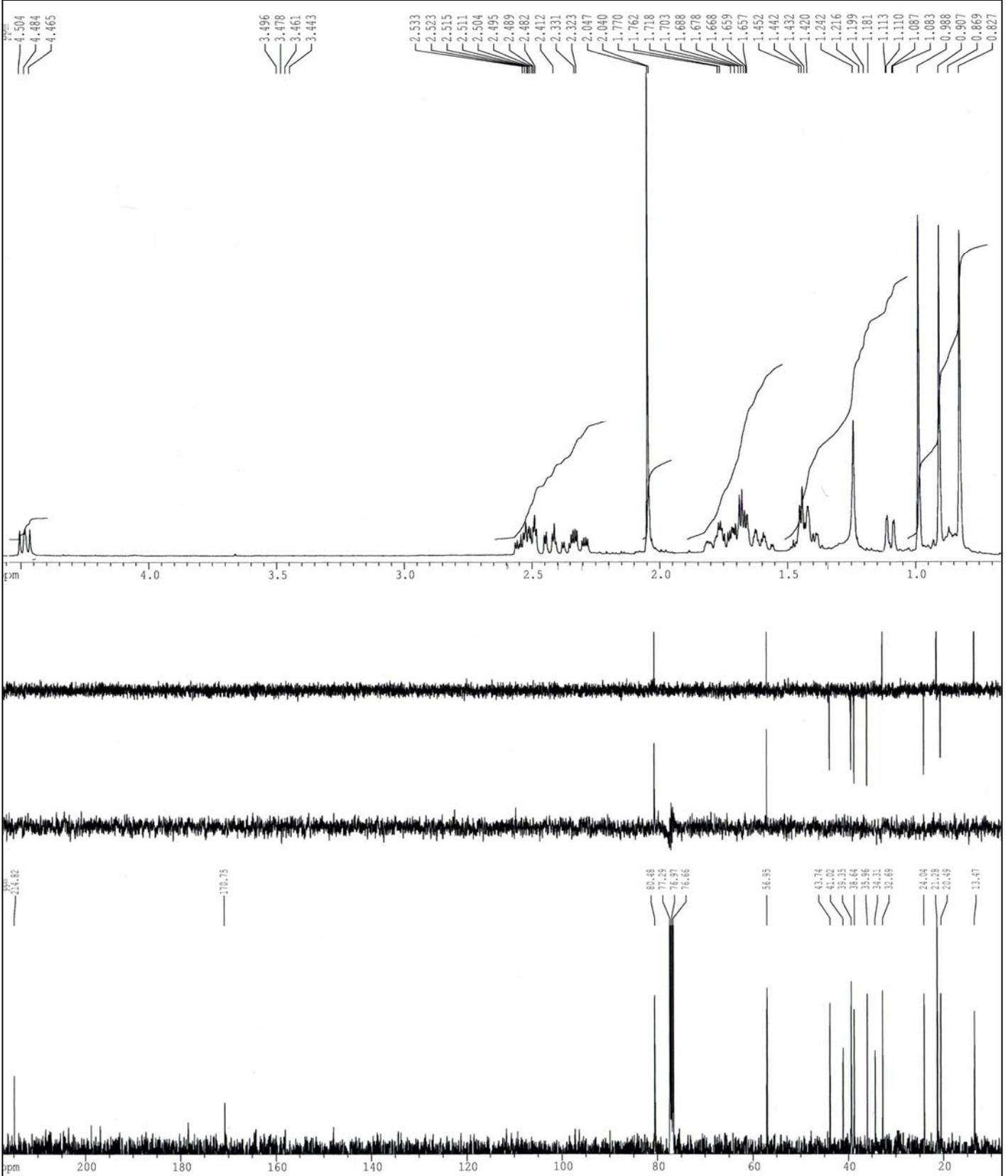
**154**



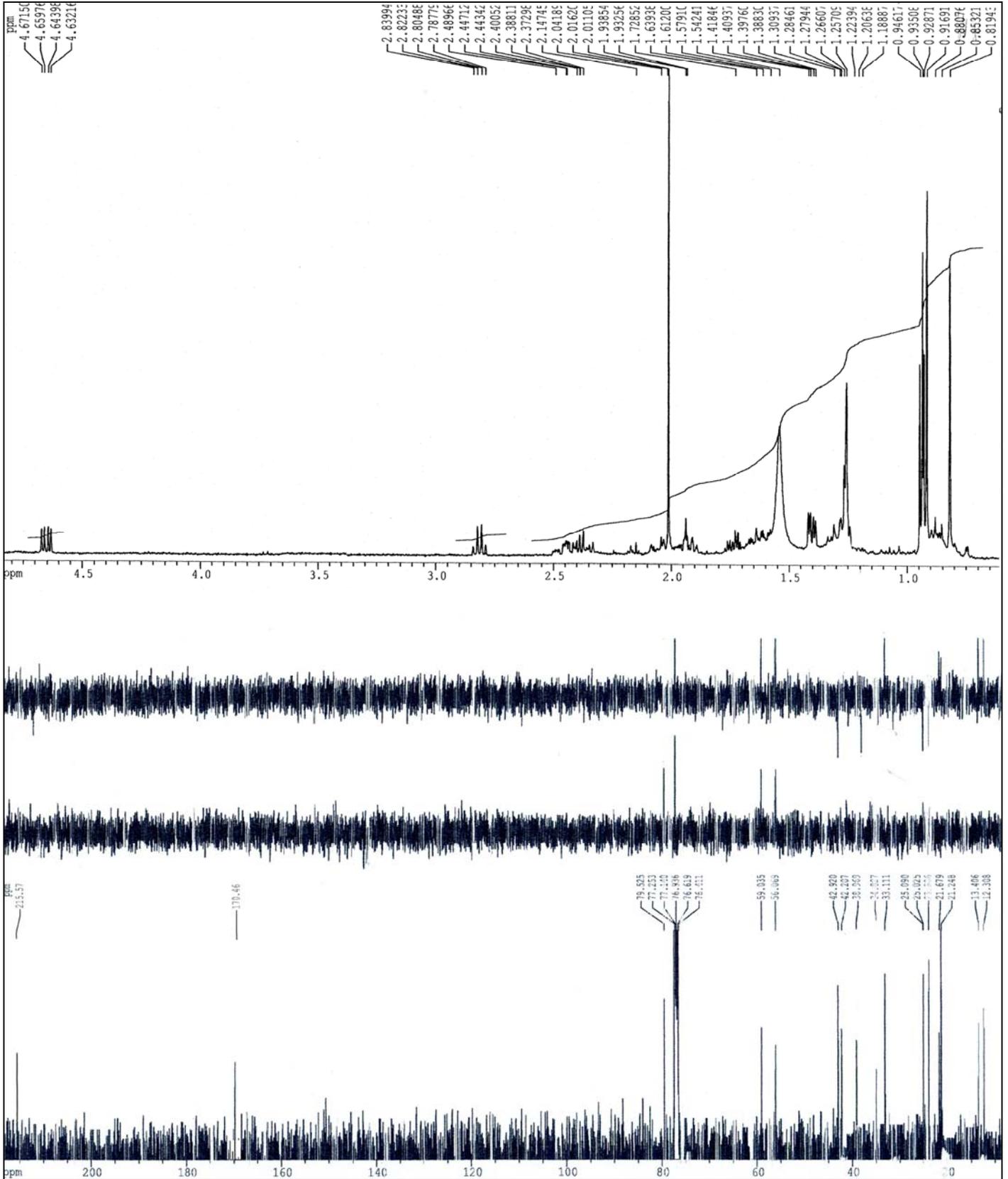
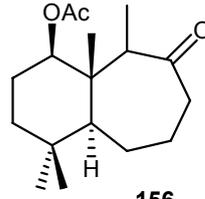
acetato de (1*R*\*,4*aS*\*,9*aR*\*)-4,4,9*a*-trimetil-7-oxo-decahidro-1*H*-benzociclohepten-1-ilo, **155**



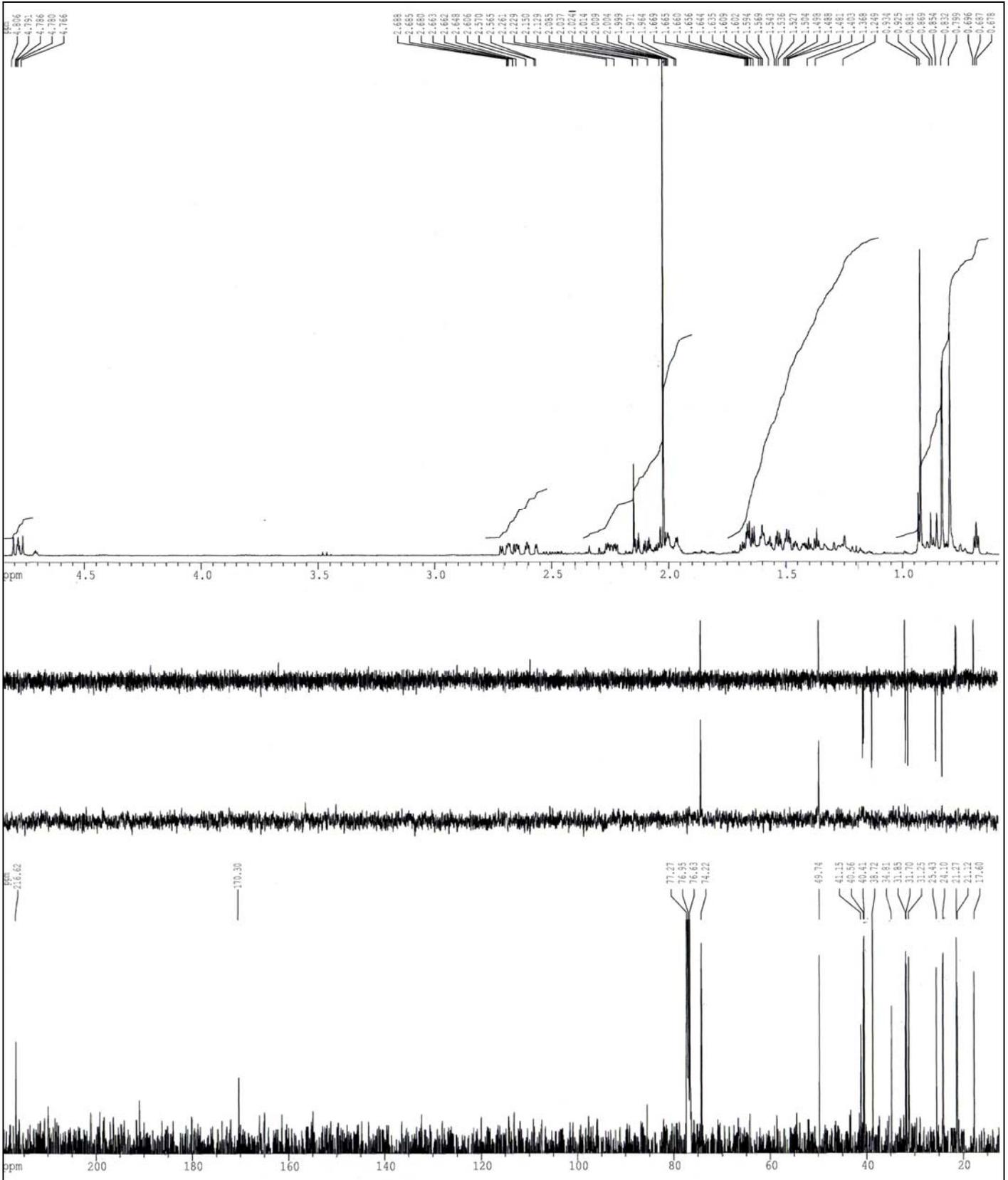
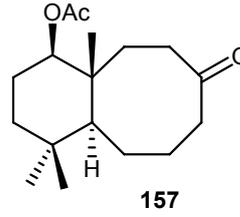
**155**



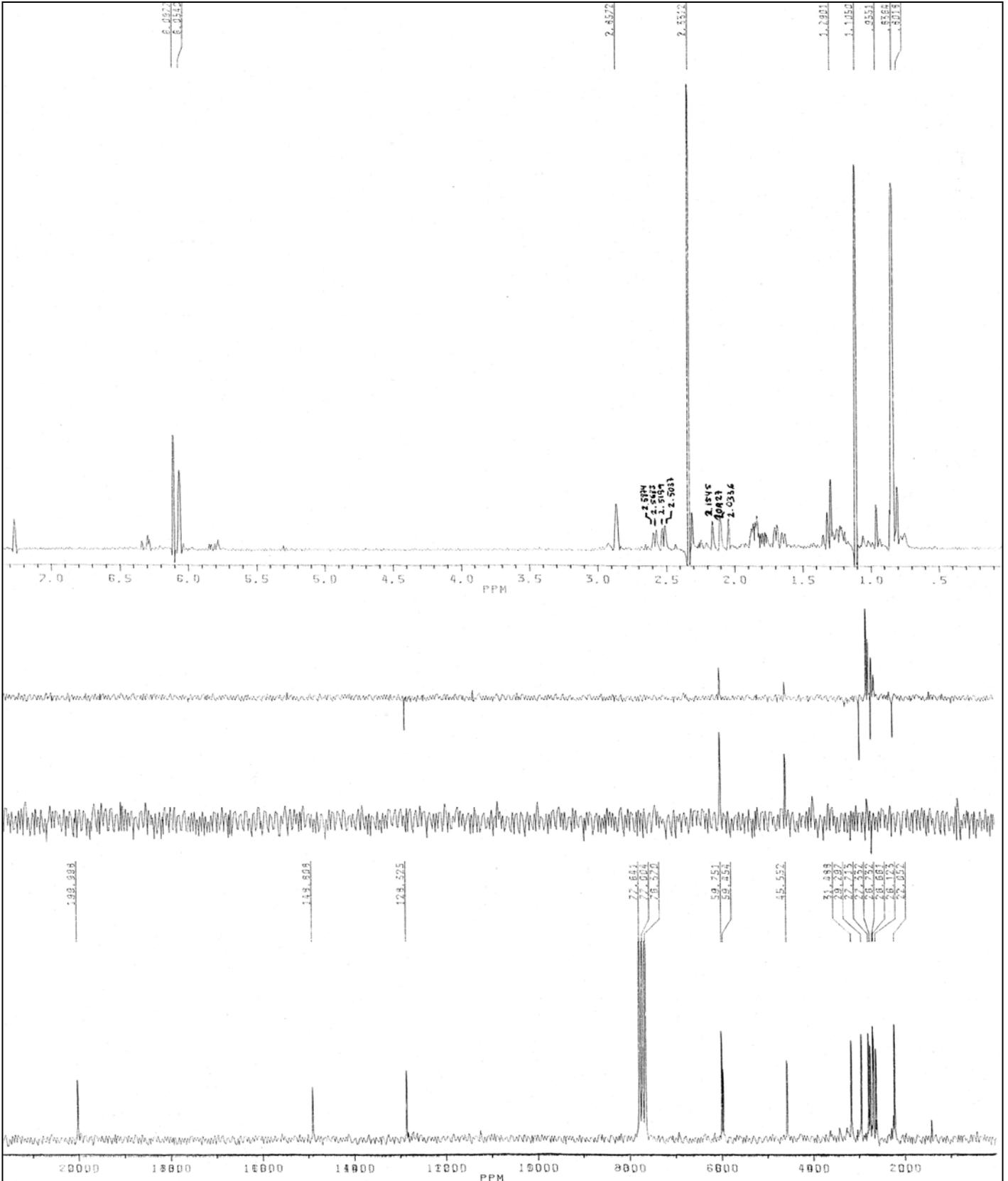
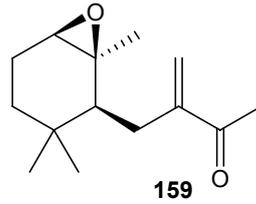
acetato de (1*R*\*,4*aS*\*,9*aR*\*)-4,4,9*a*-tetrametil-8-oxo-decahidro-1*H*-benzociclohepten-1-ilo, **156**



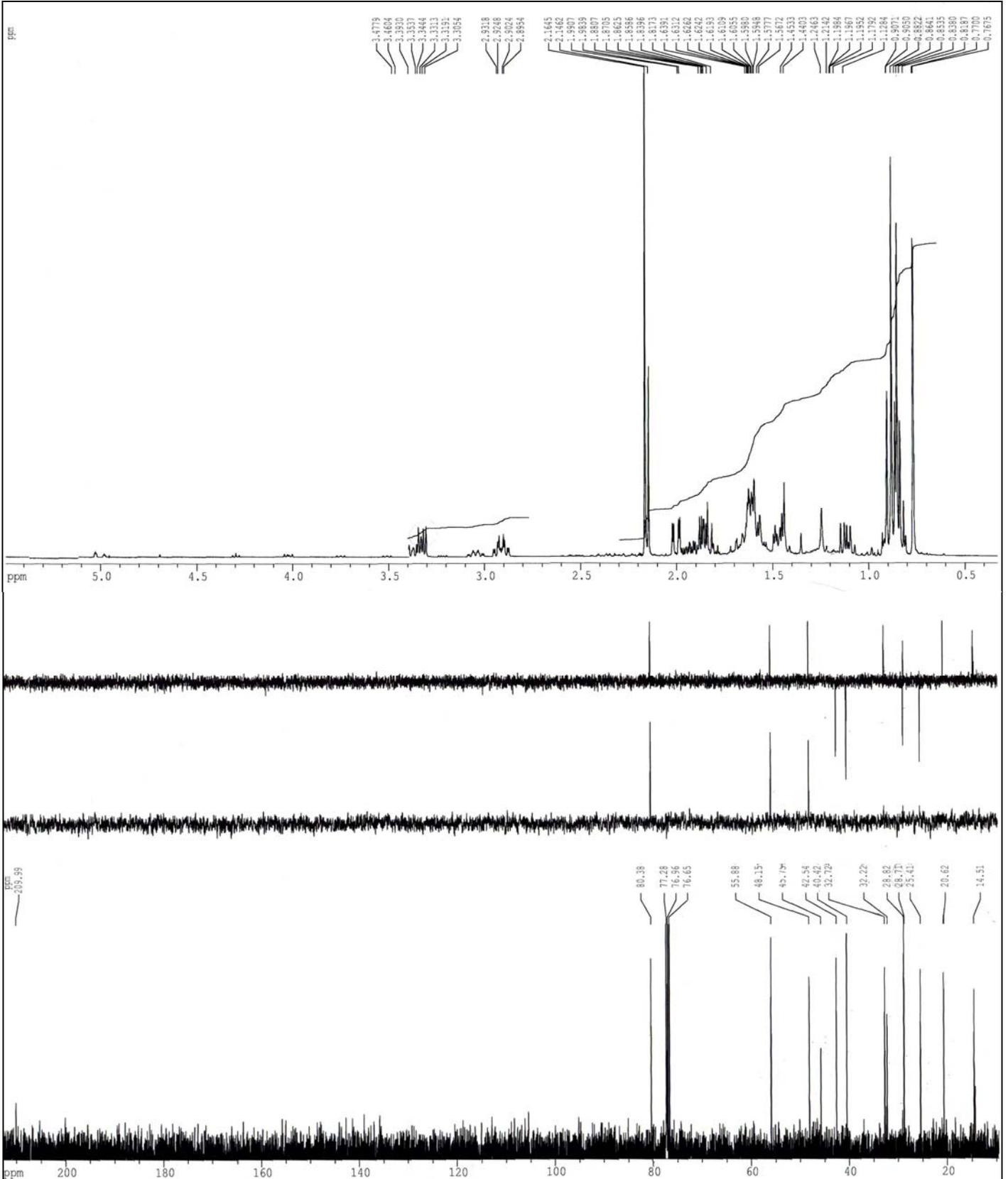
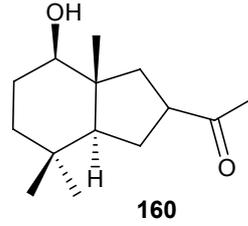
acetato de (1*R*\*,4*aS*\*,10*aR*\*)-4,4,10*a*-trimetil-8-oxo-dodecahidro-benzocicloocten-1-ilo, **157**



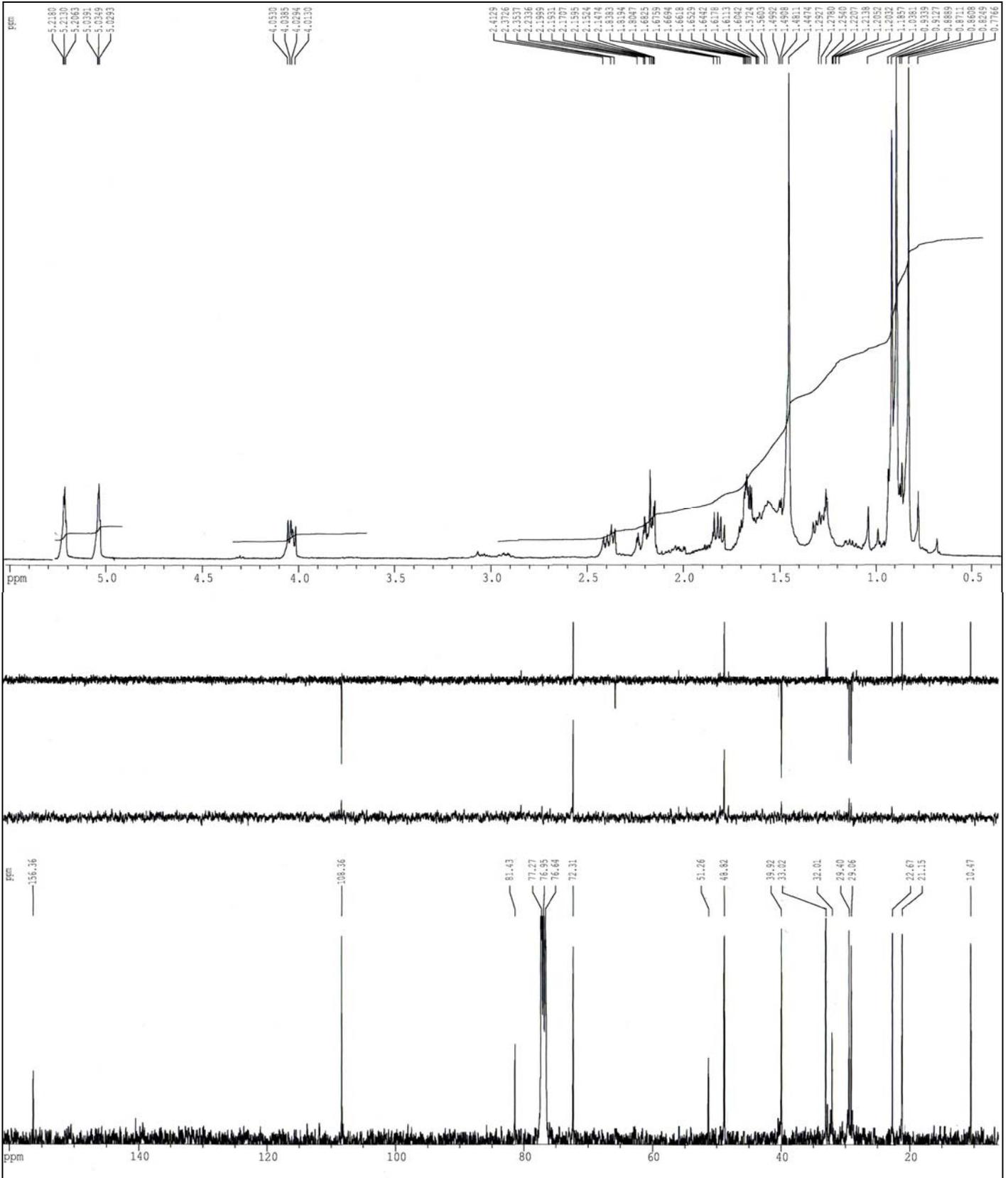
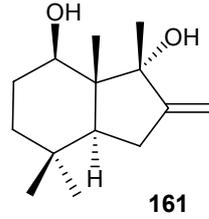
3-(1,3,3-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]hept-2-enilmetil)-but-3-en-2-ona, **159**



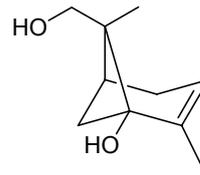
1-((3aR\*,4R\*,7aS\*)-4-hidroxi-3a,7,7-trimetil-octahidro-1H-inden-2-il)-etanona, **160**



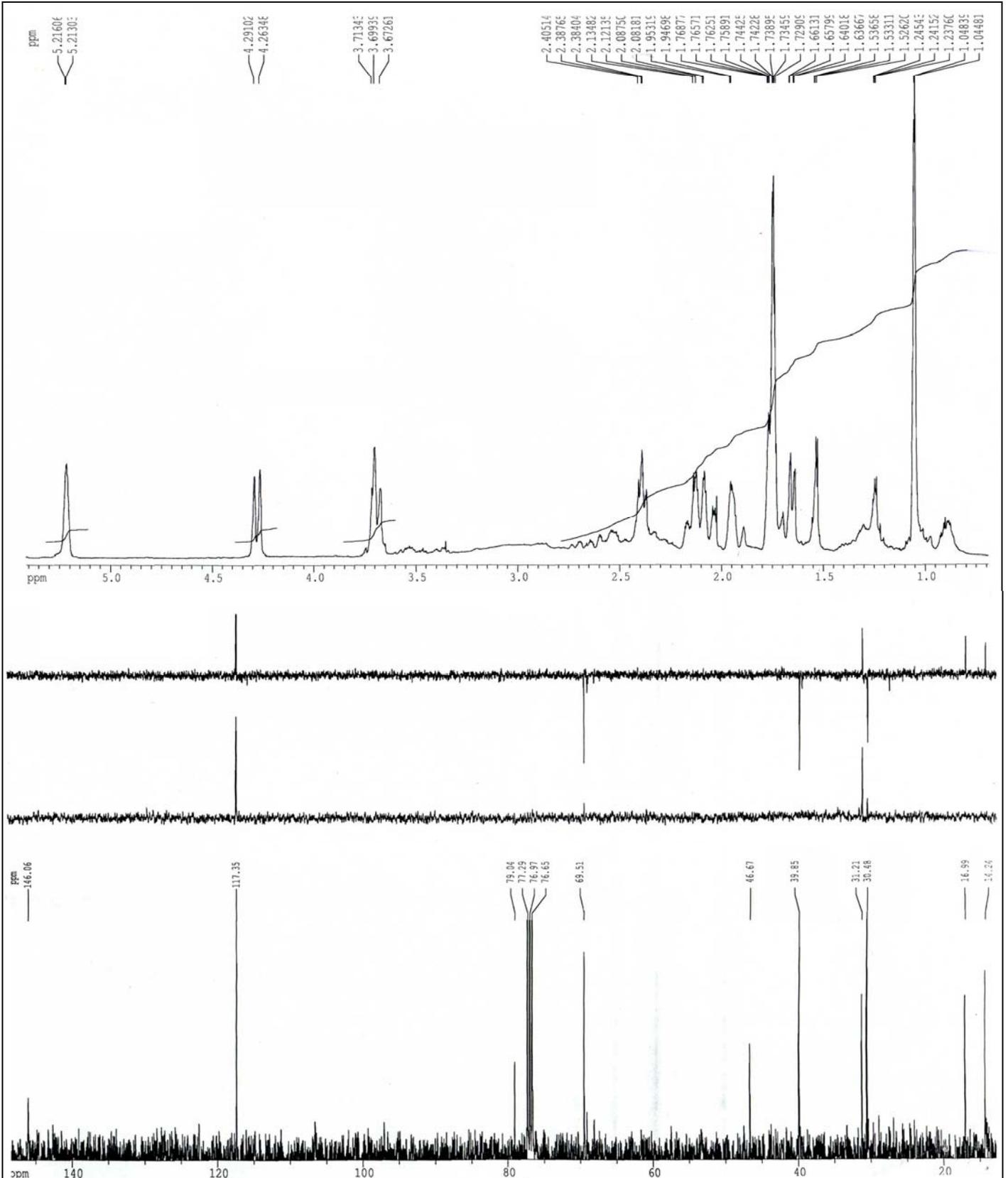
(1*R*\*,3*aS*\*,7*R*\*,7*aR*\*)-1,4,4,7*a*-tetrametil-2-metilenoctahidro-indeno-1,7-diol, **161**



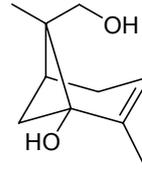
7-hidroximetil-2,7-dimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-1-ol, **165**



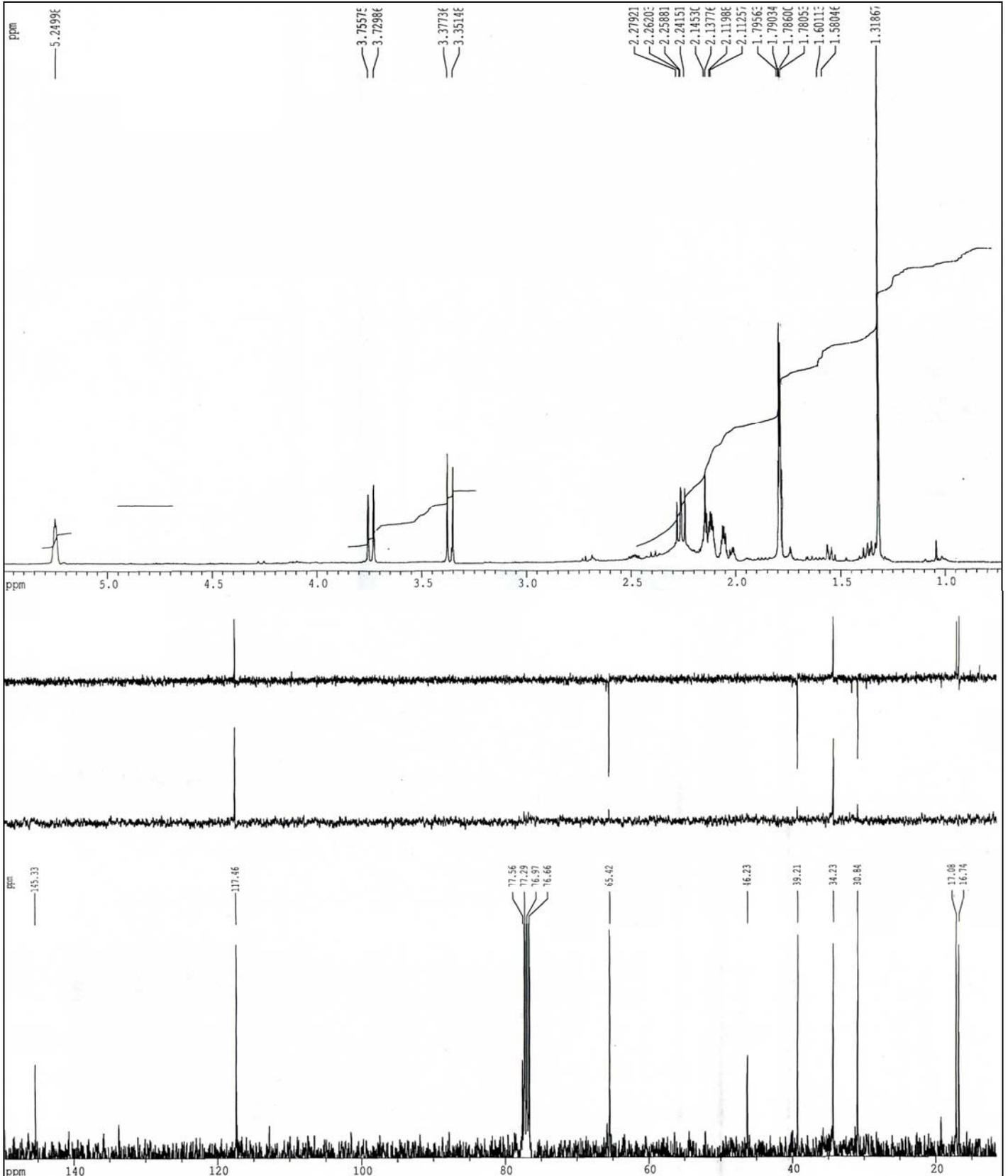
**165**



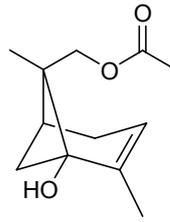
7-hidroximetil-2,7-dimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-en-1-ol, **166**



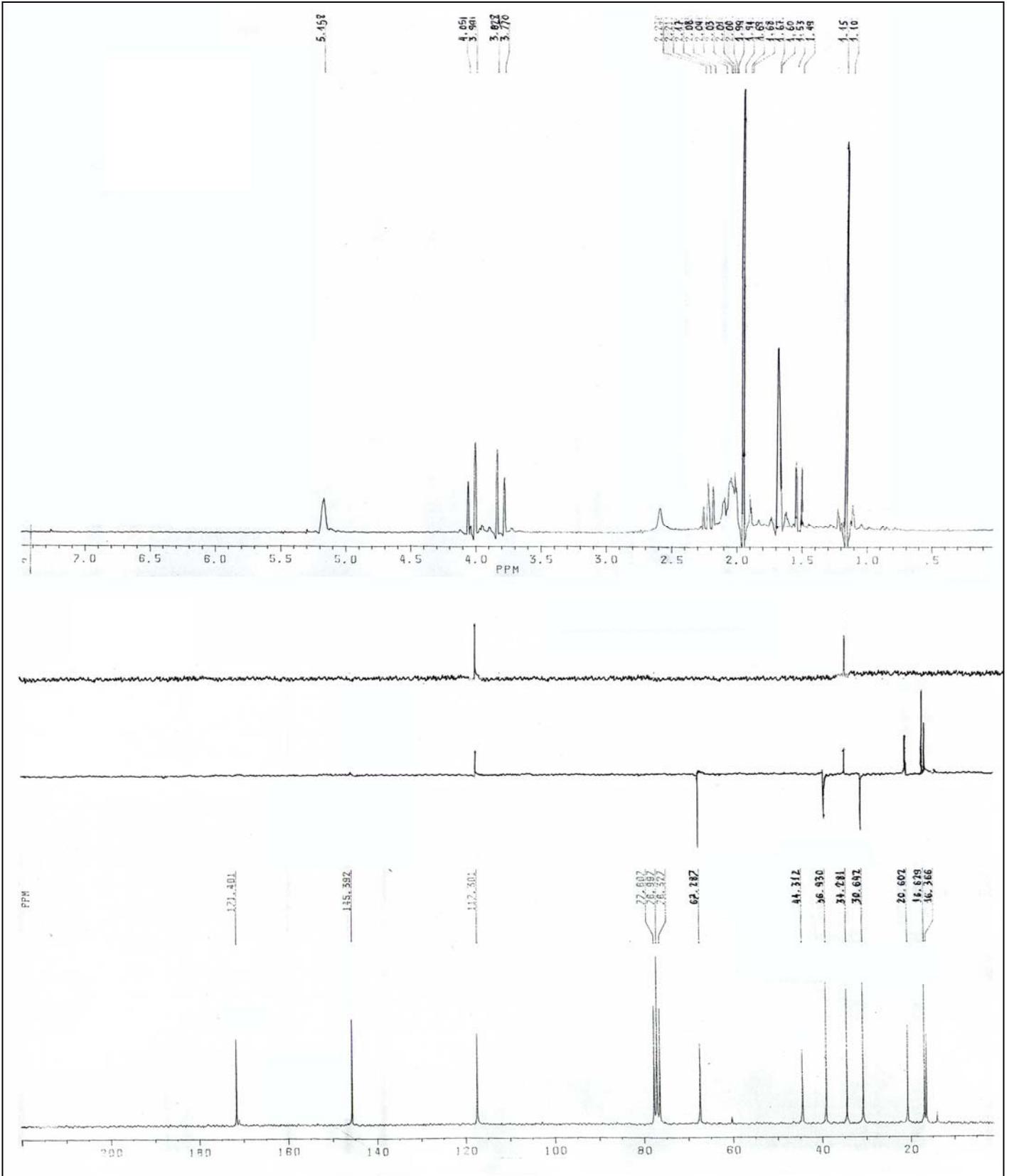
**166**



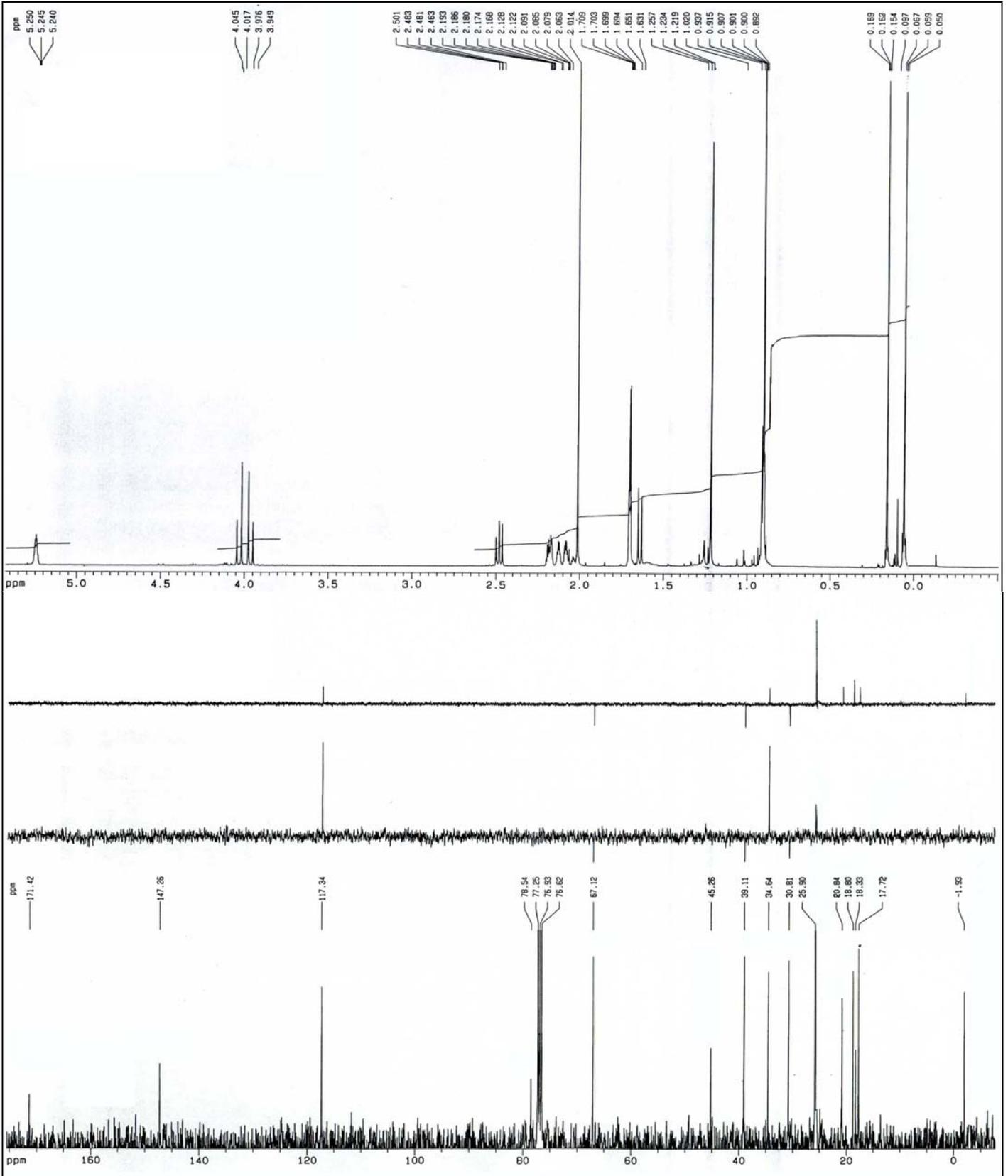
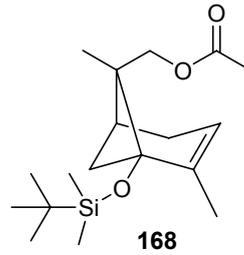
acetato de (1-hidroxi-2,7-dimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-7-ilo, **167**



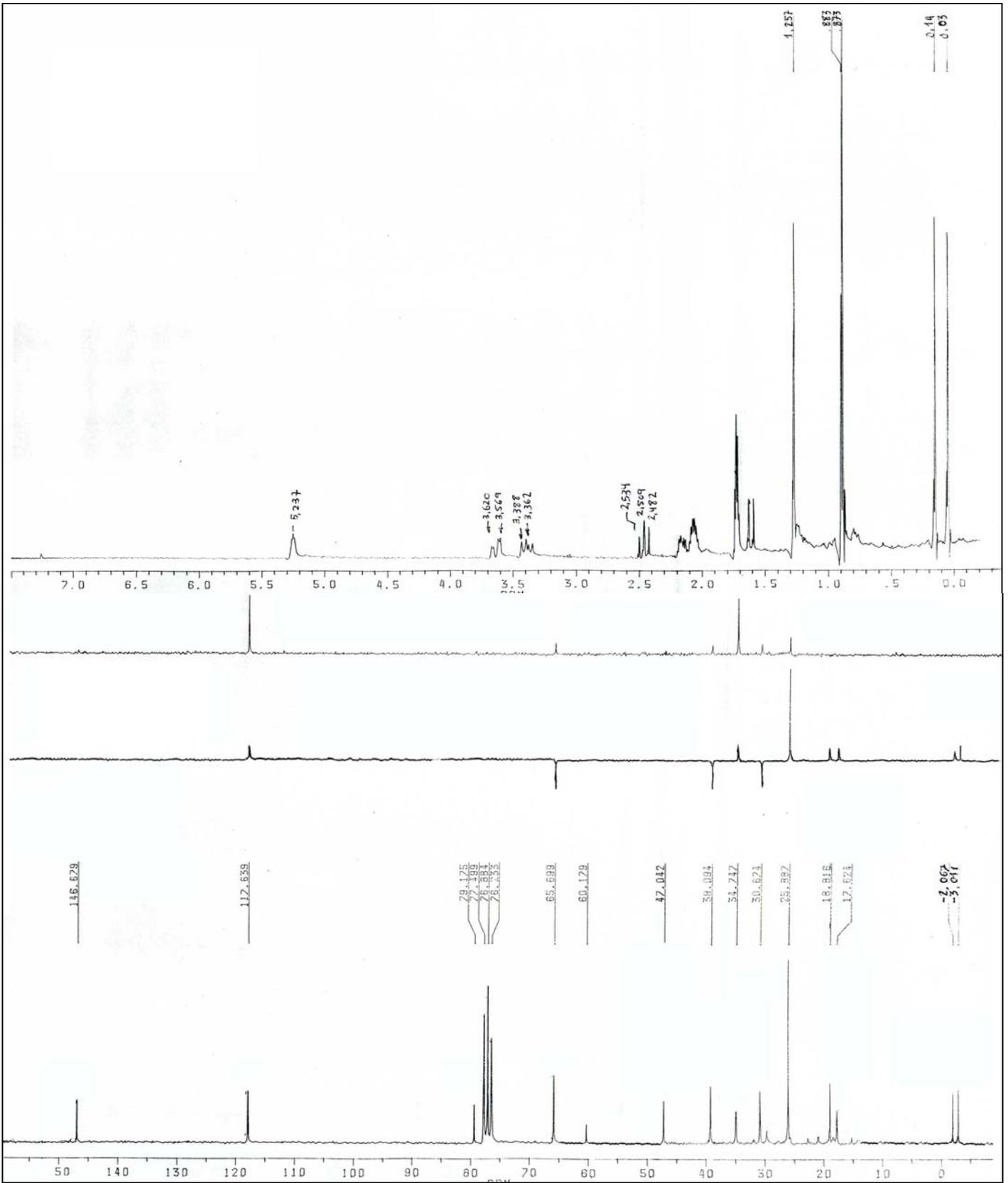
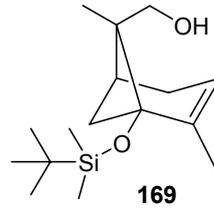
**167**



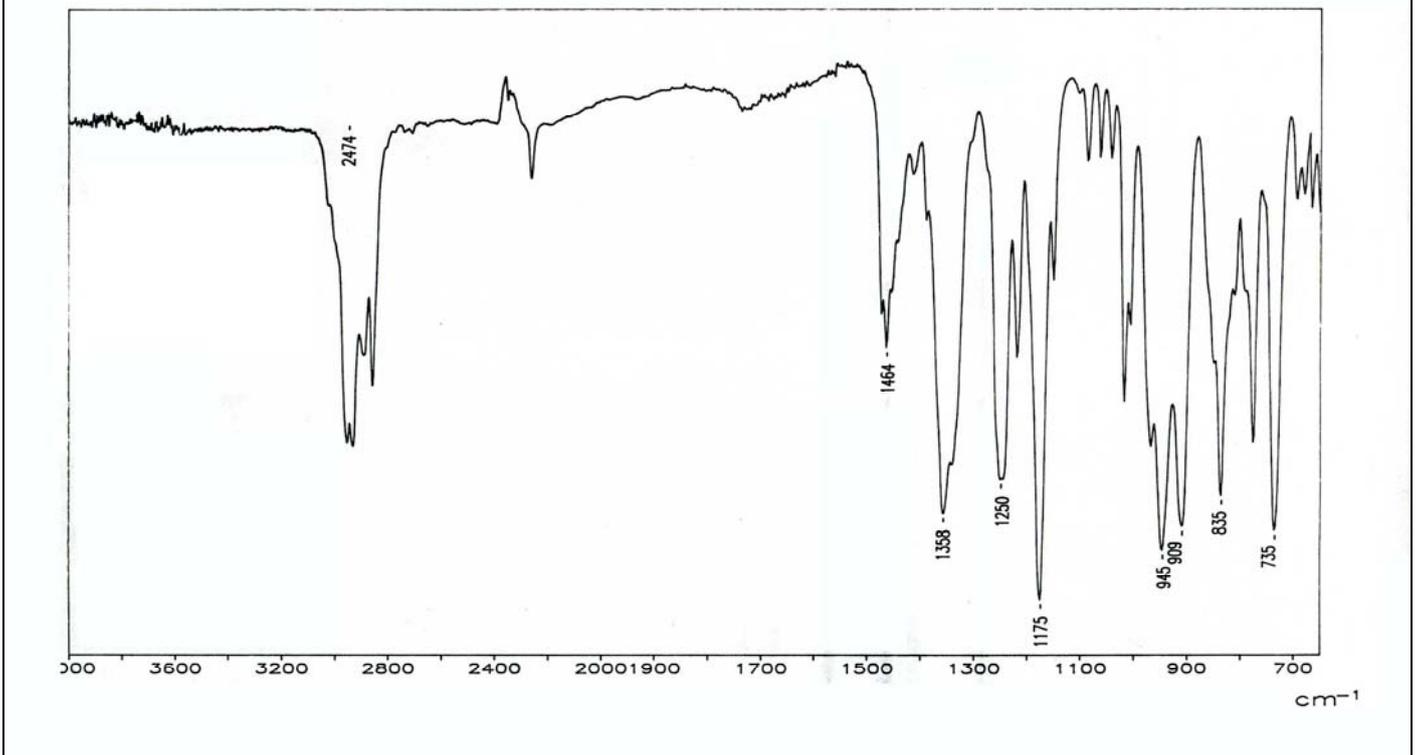
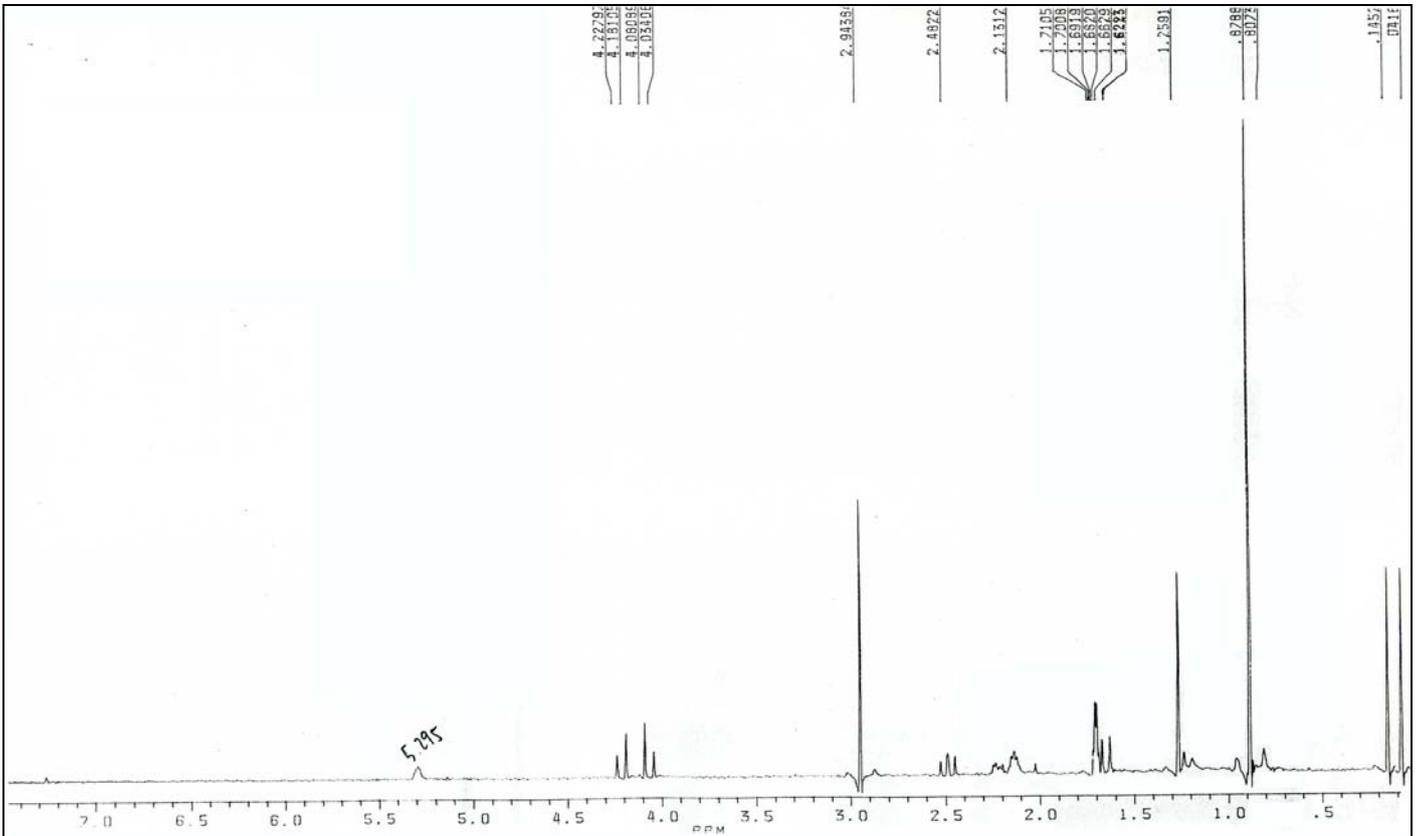
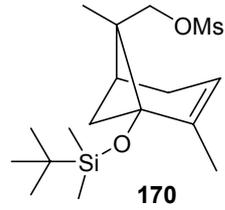
(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*) -[*tert*-butildimetilsililoxi]-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il-metil acetato **168**



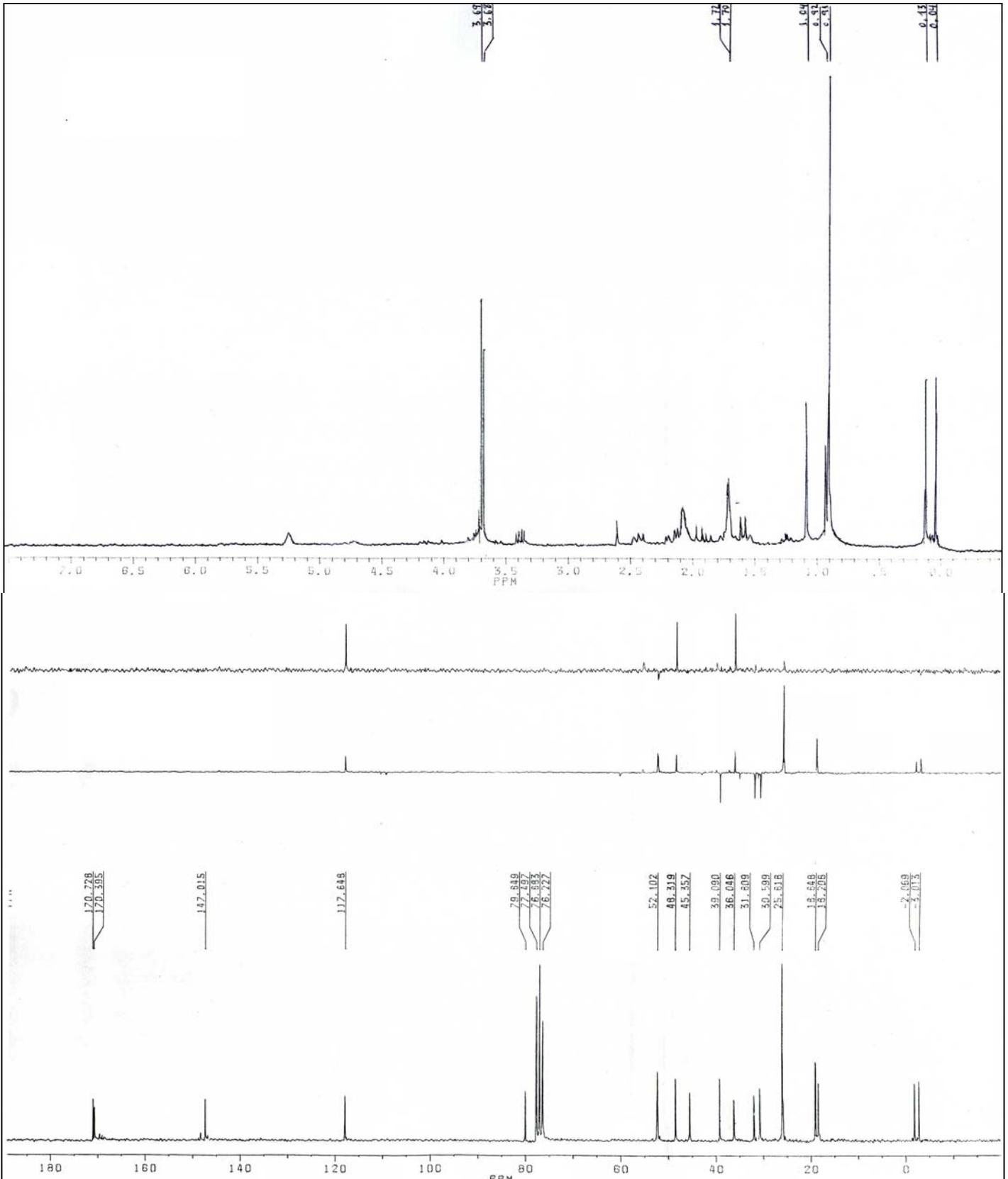
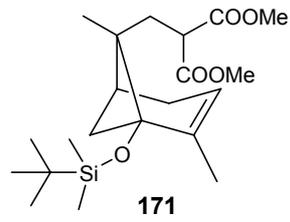
(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-[1-(*tert*butildimetilsiloxi)-2,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metanol **169**



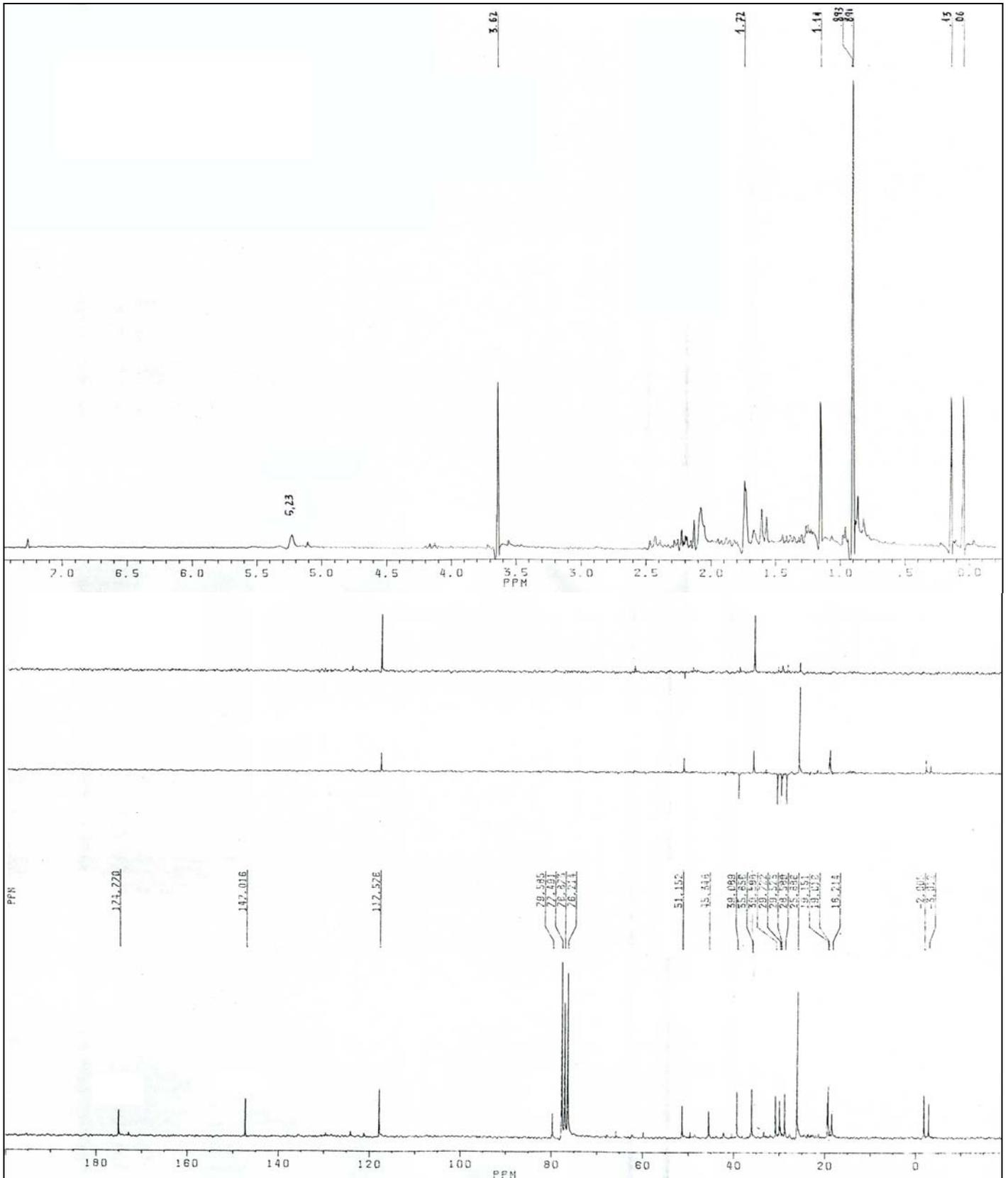
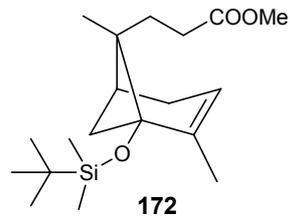
(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-[1-(*tert*butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metil metanosulfonato, **170**



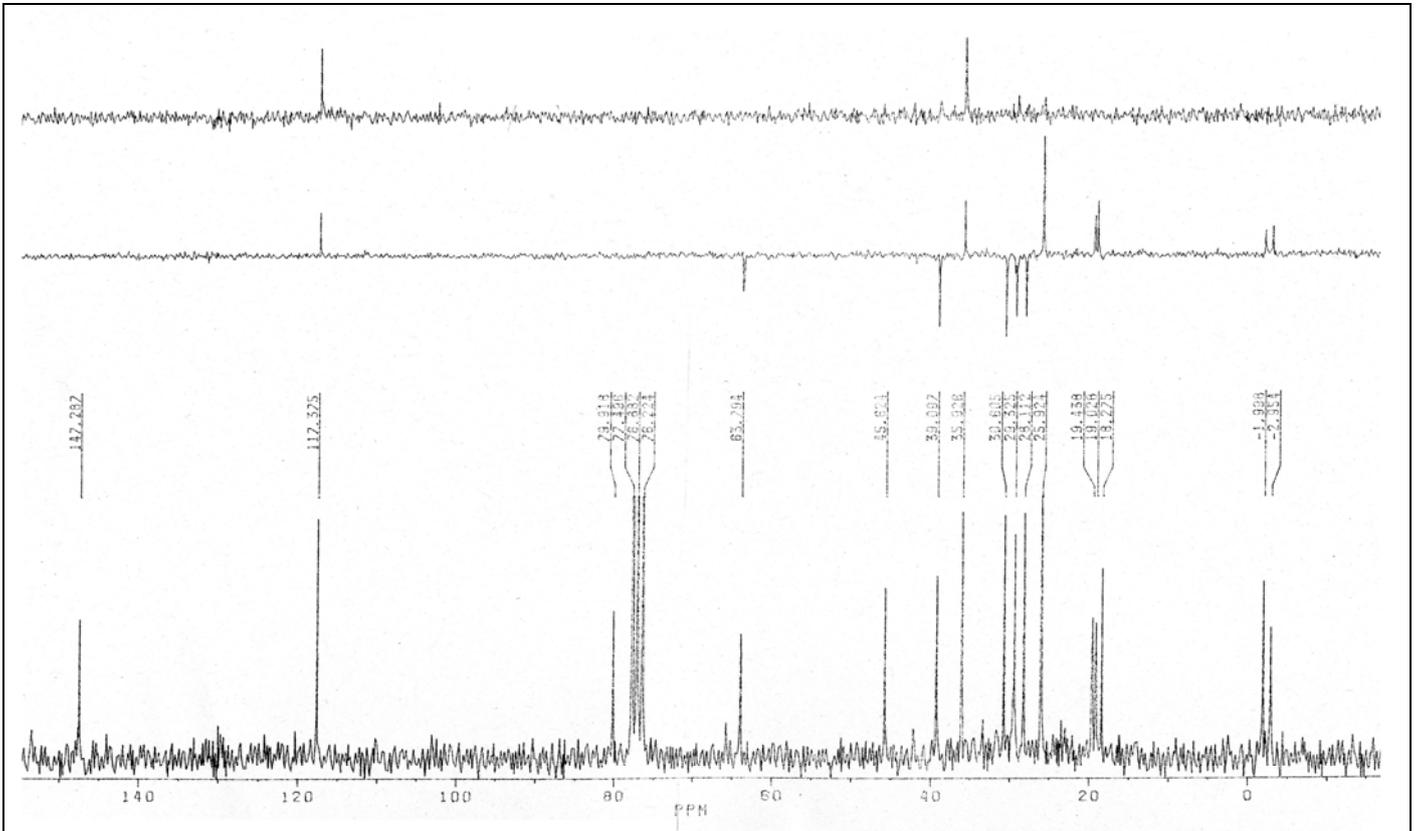
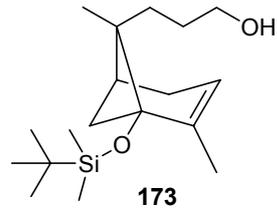
(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-dimetil-2-[1-(*tert*butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-metil-malonato, **171**



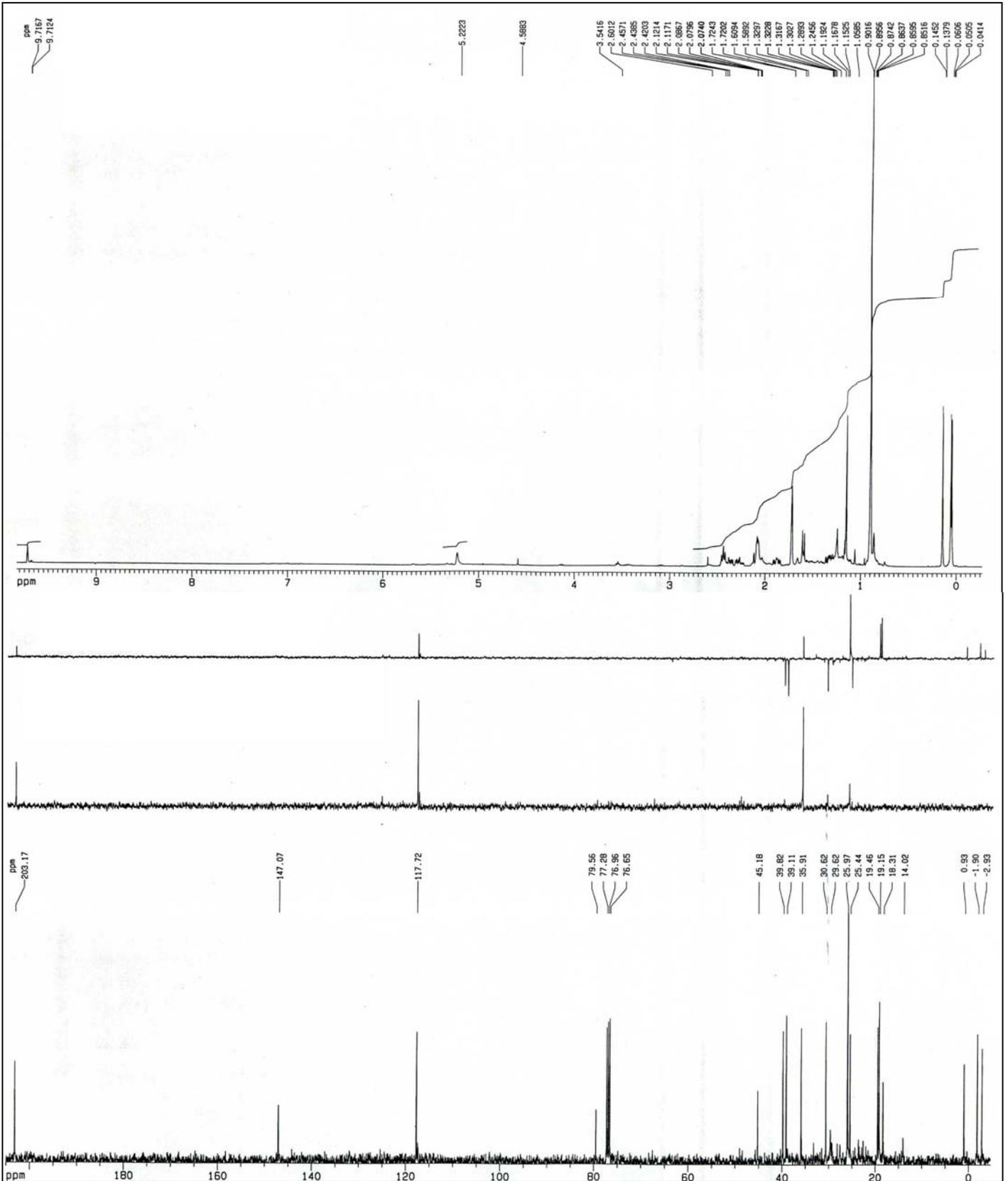
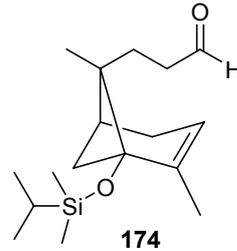
metil-(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-dimetil-2-[1-(*tert*butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-il]-propanoato, **172**



3-[1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-7-il]-propan-1-ol, **173**

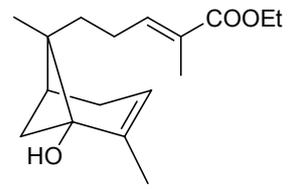


3-[1-(*tert*-butildimetil-sililoxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-7-il]-propanal, **174**

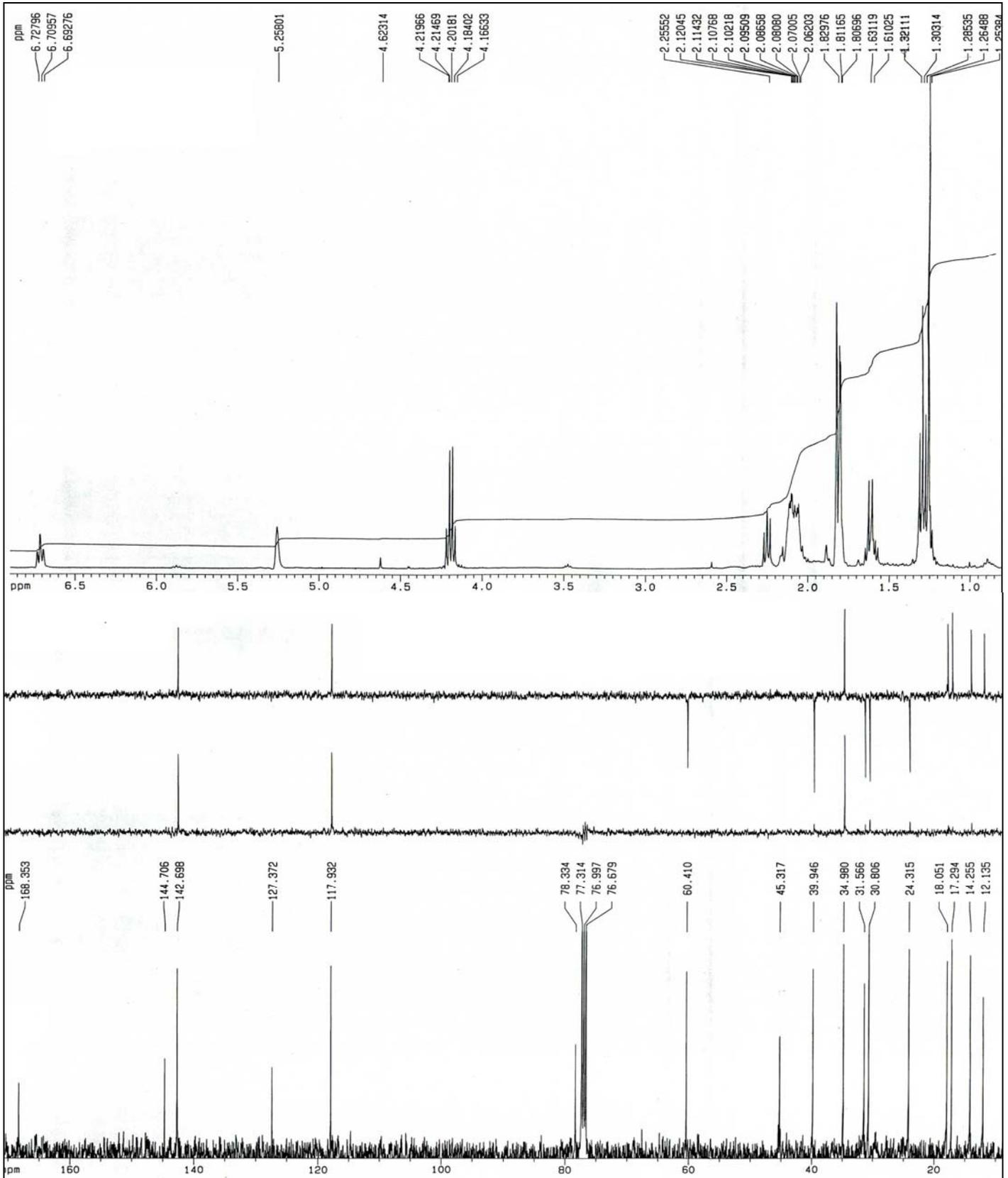




(Z)-5-[1-(hidroxi)-2,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-6-*i*]-2-metil-pent-2-enoato de etilo **176**



**176**



## REFERENCIAS



## I. Introducción

- W. A. Prior, *Free Radicals*. McGraw-Hill Book Company, New York, **1966**.
- <sup>2</sup> J. K. Kochi, *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, 5, 189.
- <sup>3</sup> R. Kartein, *Adv. Free Radical Chem.* **1979**, 5, 319.
- <sup>4</sup> M. Gomberg, *Chem. Ber.* **1900**, 33, 3150.
- <sup>5</sup> a) D. H. Hey; W. A. Waters, *Chem. Rev.* **1937**, 21, 202. b) M. S. Kharasch, H. Engelmann, R. F. Mayo, *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 288. c) P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 241.
- <sup>6</sup> a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417. c) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489. d) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237. e) W. B. Motherwell, D. Crich, *Best Synthetic Methods, Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1991**. f) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**. g) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: New York, **1996**. h) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1-2 (Eds. Renaud, P.; Sibi, M.), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. i) S. Z. Zard, *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford **2003**. j) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2000**, 101, 3415.
- <sup>7</sup> a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29. b) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5556. c) N. Bashir, B. Patro, J. A. Murphy, *Advances in free radical chemistry*, vol.2 (ed. S.Z. Zard), pp.123-150, **1999**.
- <sup>8</sup> a) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339. b) B. B. Snider, B. A. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217. c) A. Citterio, A. Cerati, R. Sebastiano, C. Finzi, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1289. d) A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 1829.
- <sup>9</sup> J.J. Li, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1.
- <sup>10</sup> T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, 48, 1.
- <sup>11</sup> A. Birch, *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1950**, 83, 285.
- <sup>12</sup> E. Bartmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 855.
- <sup>13</sup> A. E. Dorigo, K. N. Houk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8976.
- <sup>14</sup> J. K. Kochi, D. M. Singleton, L. J. Andrews, *Tetrahedron.* **1968**, 24, 3503.
- <sup>15</sup> a) H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron.* **1986**, 42, 6573. b) H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1990**, 14, 453. c) J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta.* **1991**, 24, 15. d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. e) T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345. f) A. Krief, A. M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745. g) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693. h) M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 2101.
- <sup>16</sup> E. C. Sabatino, R. J. Gritter, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3437.
- <sup>17</sup> V. H. Rawal, R. C. Newton, V. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5181.
- <sup>18</sup> a) A. I. Ramos Silvo. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. Diciembre **1999**. b) A. Fernández-Mateos, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron.* **2006**, 62, 7809.
- <sup>19</sup> W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8561.
- <sup>20</sup> M. L. H. Green, C. R. Lucas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000.
- <sup>21</sup> T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 986.
- <sup>22</sup> A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337.
- <sup>23</sup> A. Gansäuer, *Synlett.* **1998**, 801.
- <sup>24</sup> A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771.
- <sup>25</sup> A. Gansäuer, B.; Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3687.
- <sup>26</sup> J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5522.

- <sup>27</sup> A. Fernández-Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607.
- <sup>28</sup> a) S. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 19, y referencias citadas. b) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, F. Trach, *Organic Reactions*, Vol 48; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1996**, 311.
- <sup>29</sup> E. Hasegawa, K. Okamoto, N. Tanikawa, M. Nakamura, K. Iwaya, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7715.
- <sup>30</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7755.
- <sup>31</sup> A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Synlett* **2004**, *6*, 1011.
- <sup>32</sup> a) Y. Yamamoto, D. Matsumi, R. Hattori, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224. b) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.
- <sup>33</sup> A. Fernández-Mateos, S. Encinas Madrazo, P. Herrero Teijón, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913.
- <sup>34</sup> P. Wipf, J. P. Maciejewski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4383.
- <sup>35</sup> L. Moisan, C. Hardouin, B. Rousseau, E. Doris, *Tetrahedron Letters.* **2002**, *43*, 2013.
- <sup>36</sup> A. F. Barrero, M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301.
- <sup>37</sup> R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.
- <sup>38</sup> A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, 2628.
- <sup>39</sup> P. Herrero Teijón. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 2010
- <sup>40</sup> A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206.
- <sup>41</sup> B. M. Trost, H. C. Shen, J-P Surivet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565.
- <sup>42</sup> a) K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337. b) S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242.
- <sup>43</sup> S. Saha, S.C. Roy *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4278
- <sup>44</sup> a) G. Ruano, J. Martiáñez, M. Grande, J. Anaya, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024. b) J. Anaya, A. Fernández-Mateos, M. Grande, J. Martiáñez, G. Ruano, R. Rubio González, *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 241. c) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2007**, 1243. d) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 3017. e) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2007**, 1243. d) L. M. Monleón, M. Grande, J. Anaya, *Synlett* **2010**, 1227
- <sup>45</sup> Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett.* **2001**, 1935.
- <sup>46</sup> A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074.
- <sup>47</sup> a) R. Rabanedo Clemente; Universidad de Salamanca. **2008**. b) S. Encinas Madrazo; Trabajo de Grado. Universidad de Salamanca. **2010**. c) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González *Synlett* **2007**, *17*, 2718.
- <sup>48</sup> a) A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627. b) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 23. c) A. Gansäuer, J. Justicia, C.-A. Fan, D. Worgull, F. Piestert, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25.

## II. Métodos y resultados

### Reacciones radicalarias de epoxicetonas aromáticas.

- <sup>49</sup> D. P. Curran, In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4; B. M Trost, I. Fleming, L. A. Paquette, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 781-6.
- <sup>50</sup> B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, T. Frach, In *Organic Reactions*, Vol. 48; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1996**, 305-7.

- <sup>51</sup> a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser; *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925, b) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 373
- <sup>52</sup> a) A. L. Beckwith, H. A. Hay; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *11*, 230; b) A. L. Beckwith, H. A. Hay; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2674.
- <sup>53</sup> A. Fernández Mateos, P. Herrero Teijón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González; *Synlett* **2008**, 3208.
- <sup>54</sup> L. Mateos Burón. *Grado de Salamanca*. Universidad de Salamanca, **2001**.
- <sup>55</sup> a) D. P. Curran, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol.4; B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 786. b) S. Z. Zard, en *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press **2003**, 75-80
- <sup>56</sup> a) D. A. H. Taylor; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, *45*, 1-102; b) D. E. Champagne, O. Koul, M. B. Isman, G. G. E. Scudder, G. H. N. Towers; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377-394; c) A. Akhila, K. Rani; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1999**, *78*, 48-149
- <sup>57</sup> a) A. Fernández Mateos, J. A. de la Fuente Blanco; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1349-1354. b) A. Fernández-Mateos, J. A. de la Fuente, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7084-7092. c) A. Fernández Mateos, A. López-Barba; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3580-3585. d) A. Fernández-Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4817-4828. e) A. Fernández-Mateos, G. Pascual Coca, J. J. Pérez Alonso, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *Synlett*. **1996**, 1134-1136. f) A. Fernández-Mateos, G. P. Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9097. g) A. Fernández Mateos, E. M. Martín de la Nava, R. Rubio González; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7632-7638. h) A. Fernández-Mateos, L. Mateos Burón, E. M. Martín de la Nava, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3585-3592. i) A. Fernández Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8699.
- <sup>58</sup> a) A. L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *In Radicals in Organic Synthesis*; M. Renaud, M. P. Sibi, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 2, 358-366

#### Reacciones radicalarias en la formación de macrociclos.

- <sup>59</sup> a) N. A. Porter, V. H. T. Chang; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4976. b) N. A. Porter; V. H. T. Chang; D. R. Mayuin; B. T. Wright; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3554.
- <sup>60</sup> a) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, G. Thoma, J. Dickhaut, K. J. Kulicke, F. Trach; *Organic Reactions*, Vol.48; Ed. L. A. Paquette, Wiley, New York **1996**, 307. b) L. Yet, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9349. c) A. Srikrishna, *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2, Eds. P. Renaud, M. P. Sibi, Wiley, **2001**, pag. 151-187.
- <sup>61</sup> D. P. Curran, W. Liu, *Synlett*, **1999**, 117.
- <sup>62</sup> A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566. b) F. Bermejo, C. Andoal, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275. c) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. Enrique Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522-5526. d) A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, L. Mateos Burón, R. Rabanedo Clemente, R. Rubio González, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973.
- <sup>63</sup> J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton; R. G. Finke, in *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California, **1987**, pp. 698-700.
- <sup>64</sup> A. Fernández-Mateos, P. Herrero Teijón, S. Encinas Madrazo, R. Rubio González. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 856

#### Reacciones radicalarias de competencia: reloj radicalario

- <sup>65</sup> a) D. Griller, K. U. Ingold; *Acc Chem. Res.* **1980**, *13*, 317, b) M. Newcomb; *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 1151, c) M. Newcomb; *Radical in Organic Synthesis*; Renaud, M., Sibi, M. P., Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336.
- <sup>66</sup> a) R. Tsang, B. Fraiser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8102. b) R. Tsang, J. K. Jr Dickson; H. Pak, R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3484.
- <sup>67</sup> R. Walton, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5781.
- <sup>68</sup> P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511.
- <sup>69</sup> D. S. Dodd, A. C. Oehlschlager; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7226.

- <sup>70</sup> M. J. Fisher, K. Chow, A. Villalobos, S. J. Danishefsky; *J. Org. Chem* **1991**, 56, 2009.
- <sup>71</sup> D. C. Spellmeyer, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- <sup>72</sup> M. C. Barden, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5484.
- <sup>73</sup> M. Newcomb, S. Y. Choi, J. H. Horner, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1225.
- <sup>74</sup> A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4983.
- <sup>75</sup> T. Yoshimitsu, M. Tsunoda, H. Nagaoka, *Chem. Comun.* **1999**, 1745.
- <sup>76</sup> J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6706.

### Reacciones radicalarias de epoxialquenos y epoxienonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

- <sup>77</sup> W. Zhang; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237-7262.
- <sup>78</sup> G. S. C. Srikanth, S. L. Castle; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377-10441.
- <sup>79</sup> a) A. L. J. Beckwith, K. D. Raner; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4954. b) A. L. J. Beckwith; *Tetrahedron.* **1981**, 37, 3073.
- <sup>80</sup> a) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12849. b) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm; *Synthesis* **2001**, p. 2500.
- <sup>81</sup> a) H. Yamada, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi; *Synlett* **2001**, 1935. b) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074. c) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566. d) G. Ruano, M. Grande, J. Anaya; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8243. e) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra; *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935. f) A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cardenas, J. M. Cuerva; *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1778. g) S. Fuse, M. Hanochi, T. Doi, T. Takahashi; *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 1961.
- <sup>82</sup> K. Mori, S. Aki, M. Kido, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 83, 309.
- <sup>83</sup> A. Fernández-Mateos, A. López Barba; *J. Org. Chem* **1995**, 60, 3580.
- <sup>84</sup> a) M. J. Jung, I. D. Trifunovich, N. Leusen; *Tet. Letters* **1992**, 33, 6719. b) M. E. Jung, R. Marquez; *Tet. Letters* **1997**, 38, 6521. c) M. E. Jung; *Synlett* **1999**, 843.
- <sup>85</sup> A. Fernández Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernández; *J. Org. Chem* **1996**, 61, 9097.
- <sup>86</sup> B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach; *Org. React.* **1996**, 48, 304-5, y referencias citadas.
- <sup>87</sup> H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda; *Synthesis* **2002**, 695-713, y referencias citadas.
- <sup>88</sup> P. Dowd, W. Zhang; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2091-2115.
- <sup>89</sup> a) R. Tsang, B. Fraser-Reid; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8102. b) S. Y. Chang, W. T. Jiaang, K. H. Tang, C. H. Huang, Y. M. Tsai; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9089. c) D. P. Curran, U. Diederischen, M. Palovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 119, 4797. d) S. Kim, S. Y. Jon; *Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 1335.
- <sup>90</sup> D. P. Curran. *In Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. Eds. Vol IV, Pergamon Press, London **1991**, p 783-784.
- <sup>91</sup> S. Hanessian, D. S. Dhanoa, P. L. Beaulieu, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1859.
- <sup>92</sup> a) T. Satoh, M. Itoh, K. Yamakawa; *Chem. Letters* **1987**, 16, 1949. b) C. P. Chuang, J. C. Gallucci, D. J. Hart, C. Hoffman, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3218.
- <sup>93</sup> a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig; *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237. b) A. L. J. Beckwith, G. Phillipou, A. K. Serelis; *Tetrahedron Letters.* **1981**, 29, 2811. c) T. V. RajanBabu; *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 139. d) T. V. RajanBabu, T. Fukunaga, G. S. Reddy; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1719.
- <sup>94</sup> a) D. J. Hart, H. C. Huang; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3749. b) C. P. Chuang, J. C. Galluci, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3210.
- <sup>95</sup> A. Gansäuer, *Synlett* **1998**, 801-809.
- <sup>96</sup> a) E. Breitmaier, W. Voelter; "Carbon-13 NMR Spectroscopy" VCH, N. Y. **1990**. p.190. b) M. L. De la Puente, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1996**, 1523.
- <sup>97</sup> T. Satoh, M. Itoh, K. Yamakawa, *Chem. Letters* **1987**, 16, 1949;
- <sup>98</sup> J. M. Duffault; *Synlett* **1998**, 33.

- <sup>99</sup> A. L. J. Beckwith, G. J. Moad, *Chem. Commun.* **1974**, 472.
- <sup>100</sup> a) S. Hanessian, D. S. Dhanoa, P. L. Beaulieu; *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1859. b) B. B. Snider, J. E. Merrit, *Tetrahedron* **1991**, 47, 8663;
- <sup>101</sup> P. Galatsis, S. D. Millan, T. Faber; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1215.
- Reacciones radicalarias: aplicación a la síntesis de  $\alpha$ -(E)-endo-bergamoten-12-oico-derivados**
- <sup>102</sup> V. Herout, V. Ruzicka, M. Vransky, F. Sorm; *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1950**, 15, 373.
- <sup>103</sup> J. V. Hogg, S. J. Terhune, B. M. Lawrence; *Cosm. Parfum.* **1974**, 89, 64.
- <sup>104</sup> K. S. Kulkarni, S. K. Paknikar, A. S. Vaidya, G. R. Kelkar, R. B. Bates, S. C. Bhattacharyya; *Tet. Letters* **1963**, 505
- <sup>105</sup> a) Y. Bessiere-Chrétien, C. R. Acad.; *Sc. Paris(C)* 275, 503 (**1972**). b) P. A. Grieco, Y. Masaka; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 150.
- <sup>106</sup> S. Nozoe, H. Kobayashi; *Tet. Lett.* **1976**, 4625.
- <sup>107</sup> D. E. Cane, G.G.S. King; *Tet. Lett.* **1976**, 4737.
- <sup>108</sup> a) T. W. Gibson; W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4771-4778. b) K. Narasaka, M. Hayashi, T. Mukaiyama. *Chemistry Letters* **1972**, 259.
- <sup>109</sup> E. J. Corey, D. E. Cane, L. Libit; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 7016.
- <sup>110</sup> S. D. Larsen, S. A. Monti; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8015.
- <sup>111</sup> E. J. Corey, M. C. Desai; *Tet. Lett.* **1985**, 26, 3535.
- <sup>112</sup> Y. S. Kulkarni, B. B. Zinder; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2809.
- <sup>113</sup> R. M. Coates; J. F. Denissen; J. A. Juvik; B. A. Babka, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2186-2192.
- <sup>114</sup> J. Wilcox; A. F. Howland; R. E. Campbell, *Tech. Bull.-U.S. Dep. Agric.*, **1956**, 1147.
- <sup>115</sup> K. Mori; Y. Matsushima, *Synthesis*, **1944**, 417-421.
- <sup>116</sup> H. Nishimura, S. Hiramoto, J. Mizutani, Y. Noma, A. Furusaki, T. Matsumoto; *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 2697.
- <sup>117</sup> K. Weinges, G. Schwarz Liebigs; *Ann. Chem.* **1993**, 811.

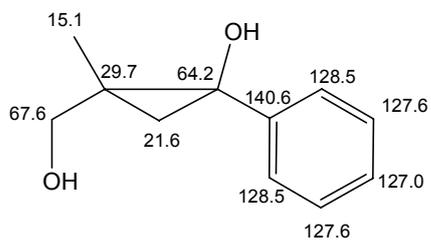
### Análisis de Difracción de Rayos X

- <sup>118</sup> S.G. Lee; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2002**, 40, 311.
- <sup>119</sup> Internacional Tables for Crystallography, Vol. C. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, **1995**.
- <sup>120</sup> M. Martínez-Ripoll, F. H. Cano, An Interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers. Institute of Physical Chemistry, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid **1996**.
- <sup>121</sup> M. Steward, F. A. Kundell, J. C. Baldwin. The X-RAY80 System. Computer Science Center, University of Maryland. College Park, Maryland, USA, **1990**.
- <sup>122</sup> Siemens SHELXTL™ Version 5.0., Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, WI 53719, **1995**.

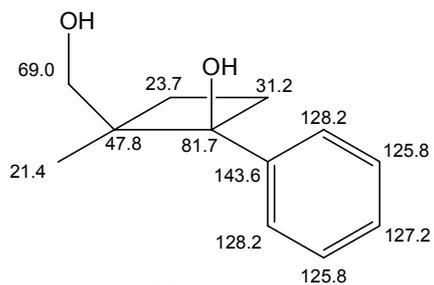


**ASIGNACIONES DE <sup>13</sup>C**

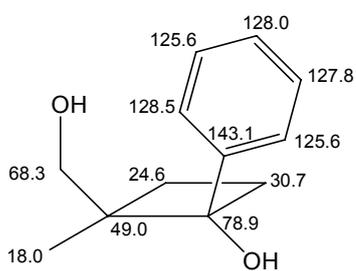




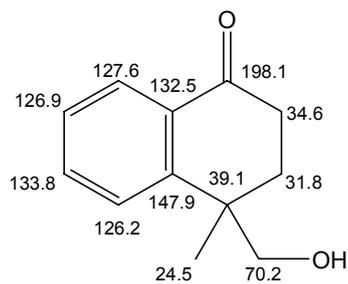
20a



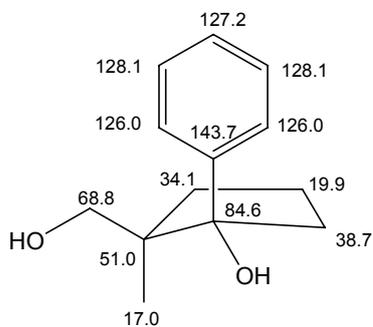
21a



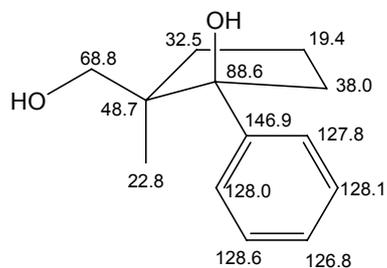
21b



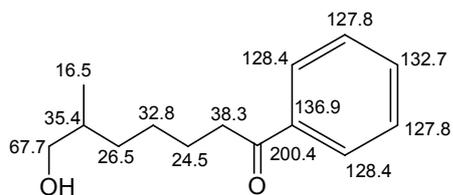
22



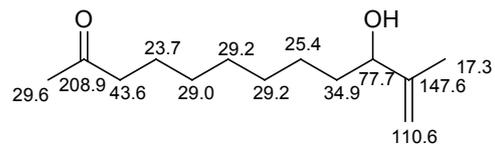
23a



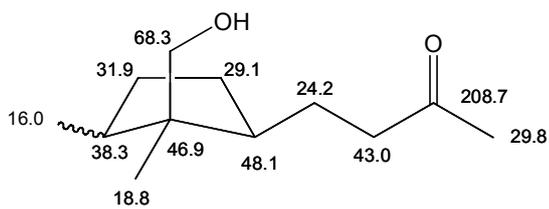
23b



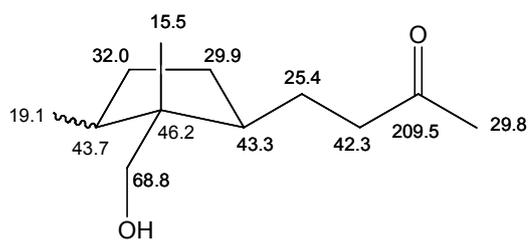
24



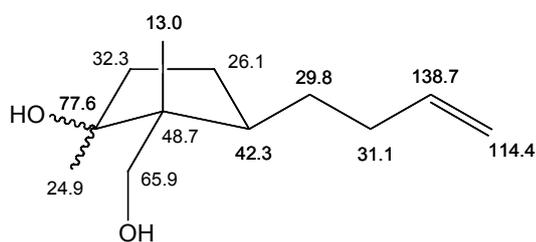
65



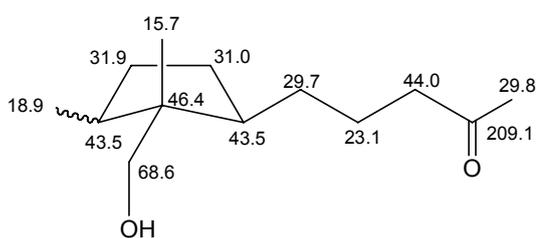
88a



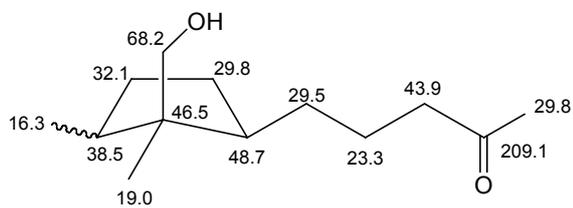
88b



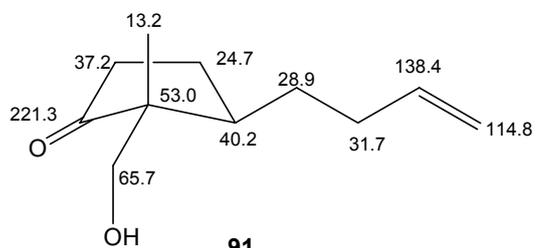
89



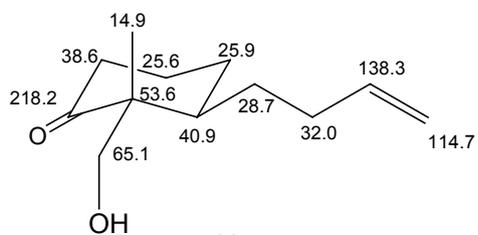
90a



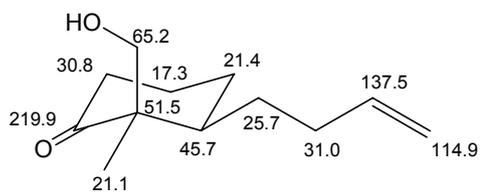
90b



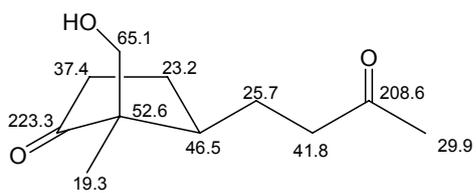
91



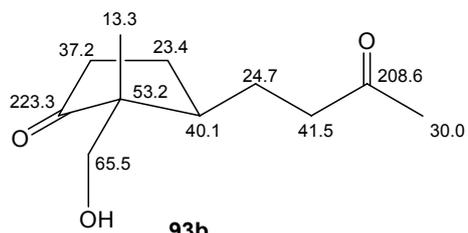
92a



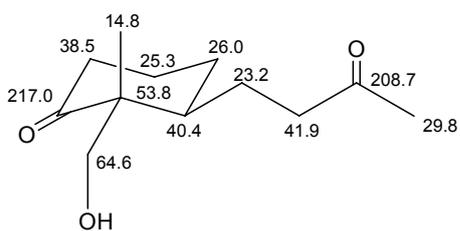
92b



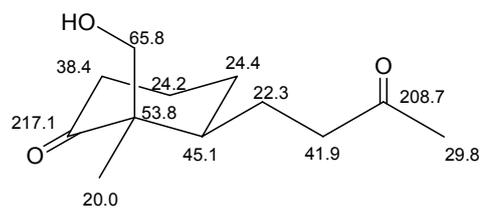
**93a**



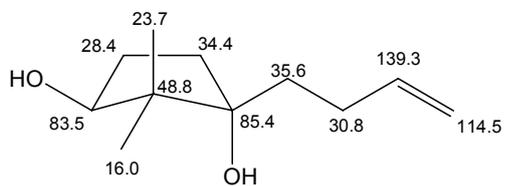
**93b**



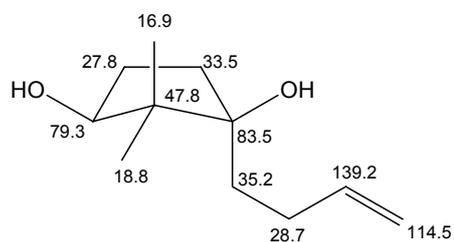
**94a**



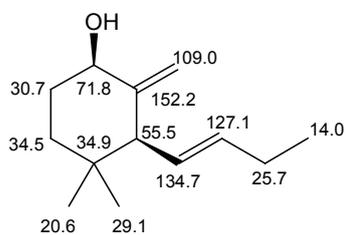
**94b**



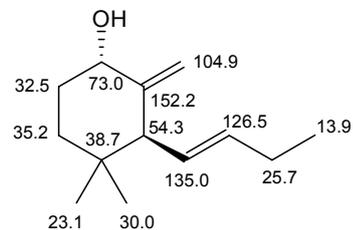
**103a**



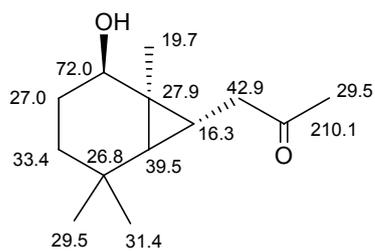
**103b**



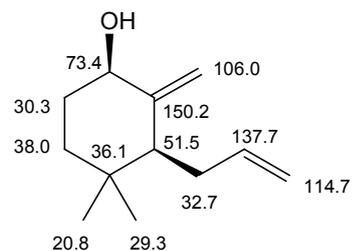
**124a**



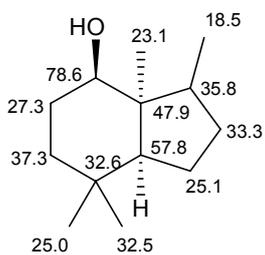
**124b**



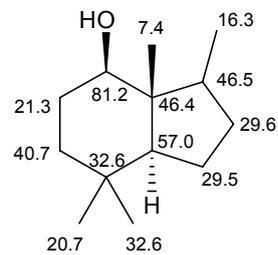
**126**



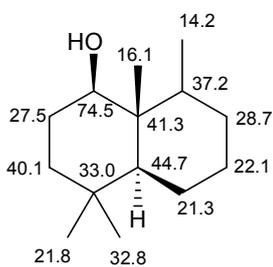
**127**



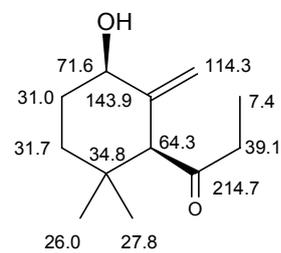
**128a**



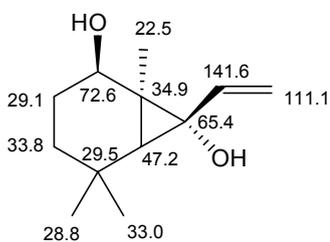
**128b**



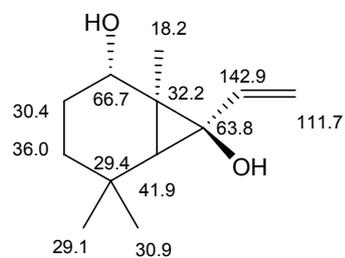
**129**



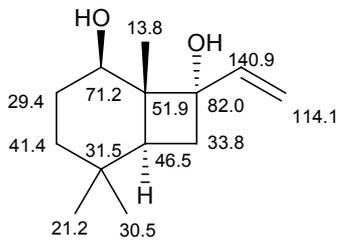
**148**



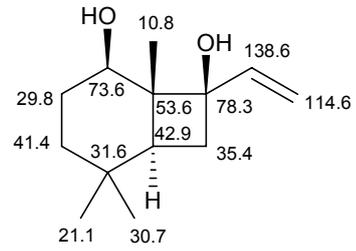
**149**



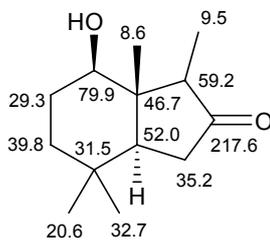
**150**



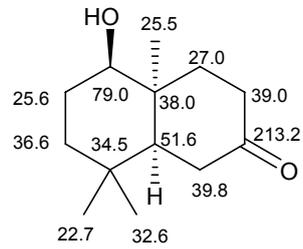
**151a**



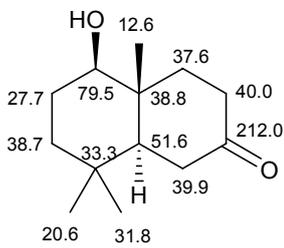
**151b**



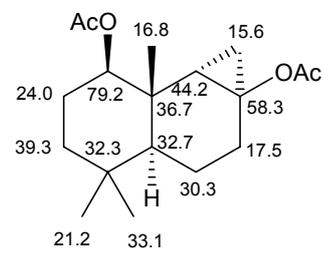
**152**



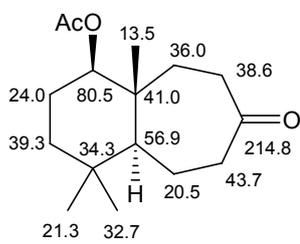
**153a**



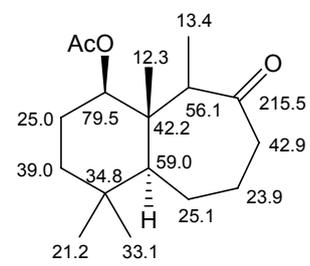
**153b**



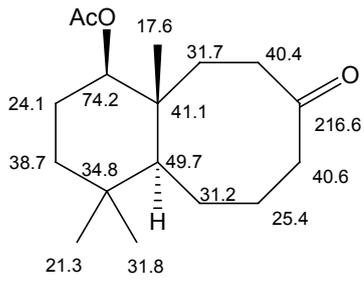
**154**



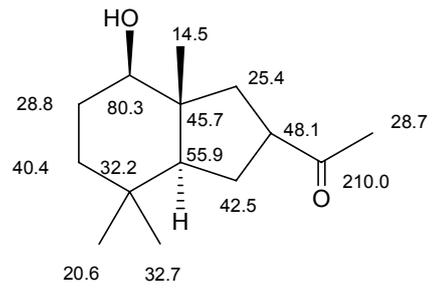
**155**



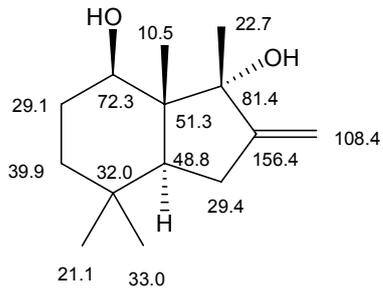
**156**



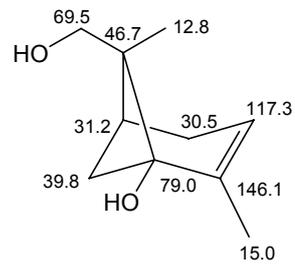
**157**



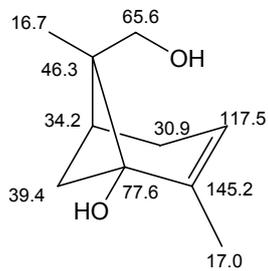
**160**



**161**



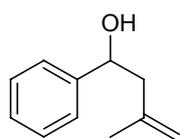
**165**



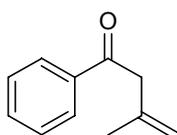
**166**

## **RELACIÓN DE COMPUESTOS**

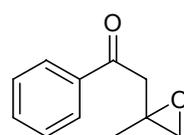




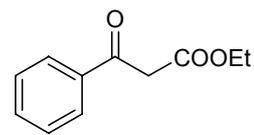
1



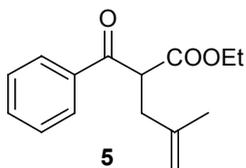
2



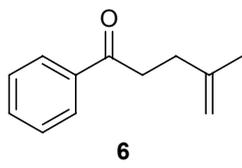
3



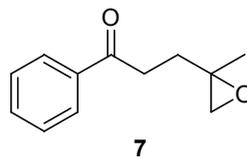
4



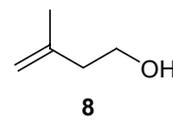
5



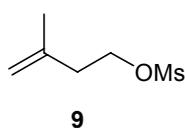
6



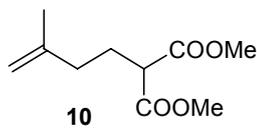
7



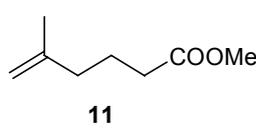
8



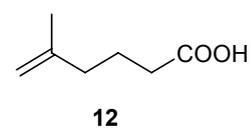
9



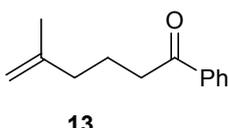
10



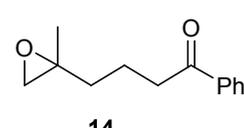
11



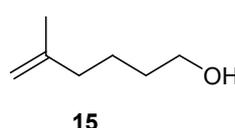
12



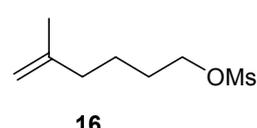
13



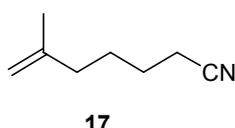
14



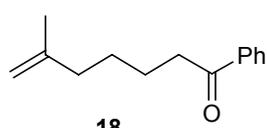
15



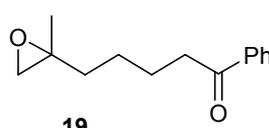
16



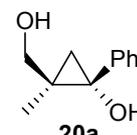
17



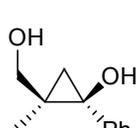
18



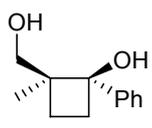
19



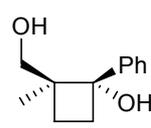
20a



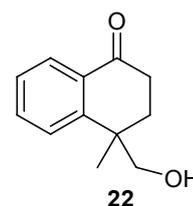
20b



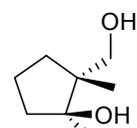
21a



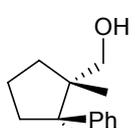
21b



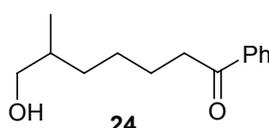
22



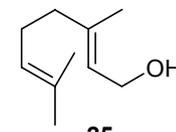
23a



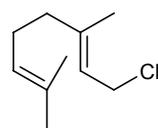
23b



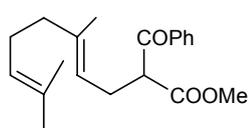
24



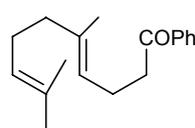
25



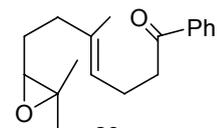
26



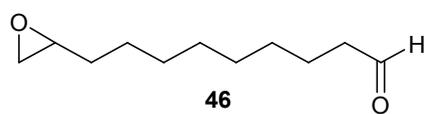
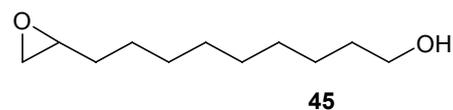
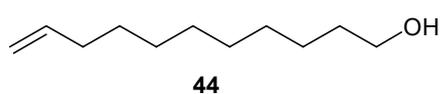
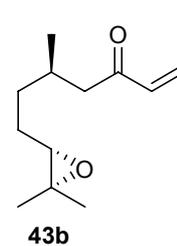
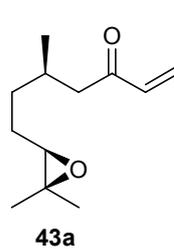
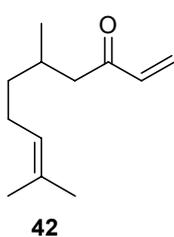
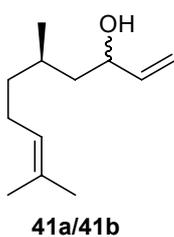
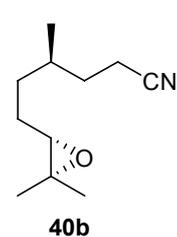
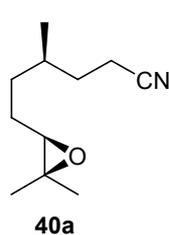
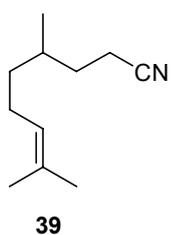
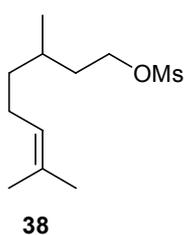
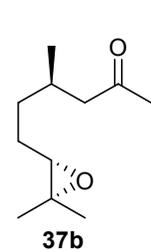
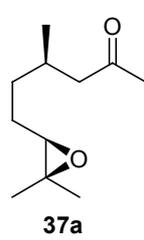
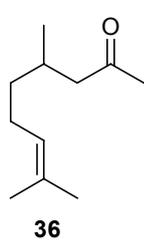
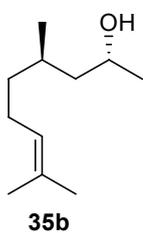
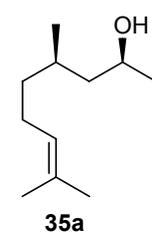
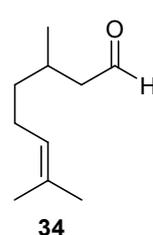
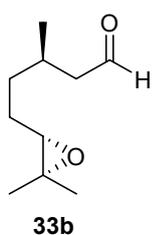
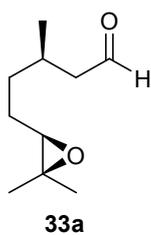
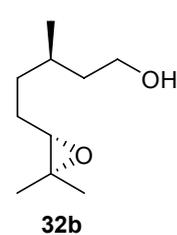
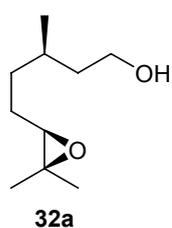
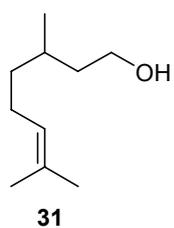
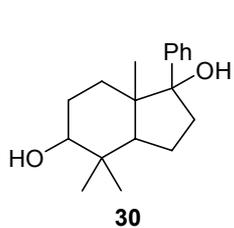
27

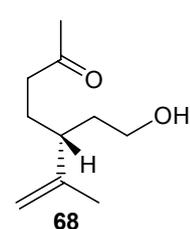
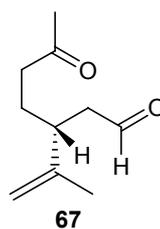
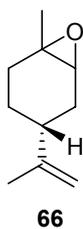
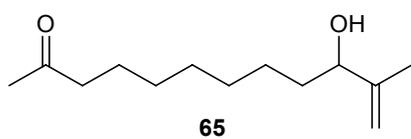
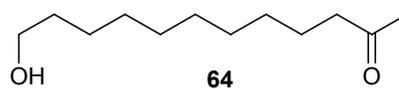
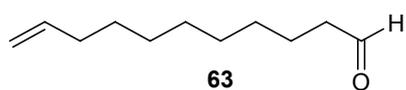
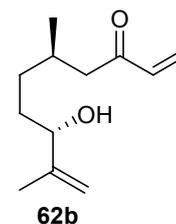
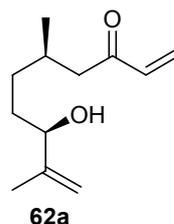
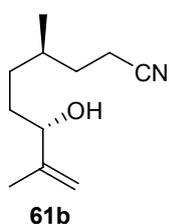
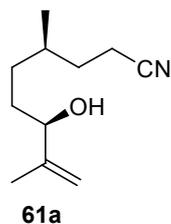
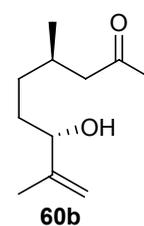
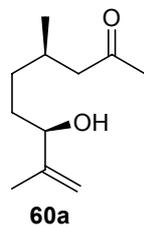
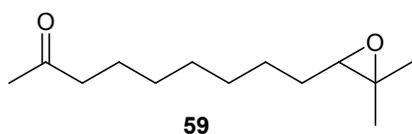
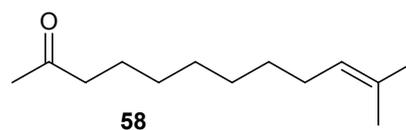
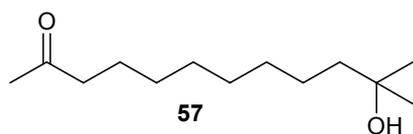
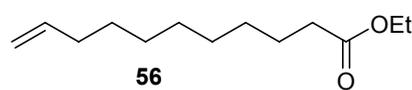
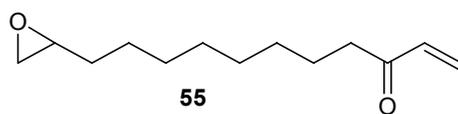
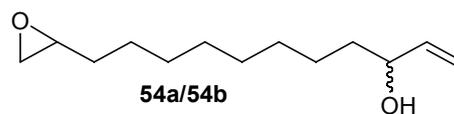
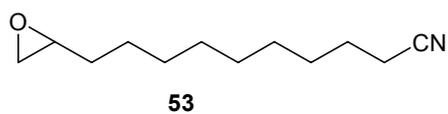
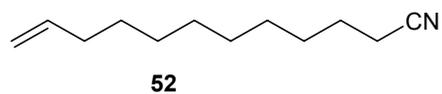
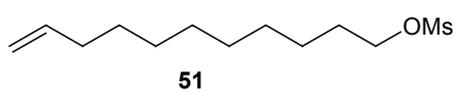
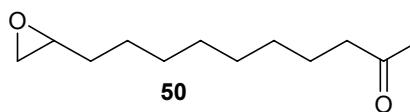
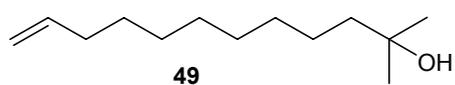
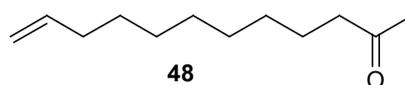
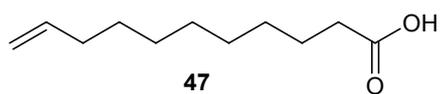


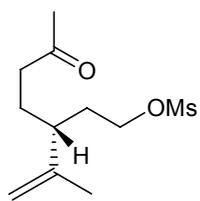
28



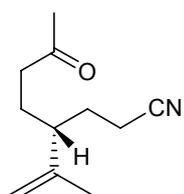
29



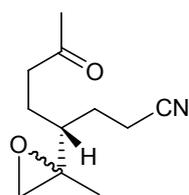




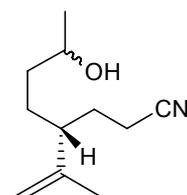
69



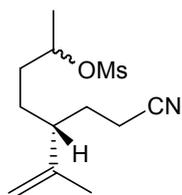
70



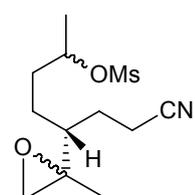
71a/71b



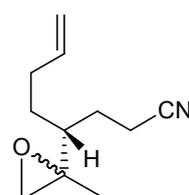
72a/72b



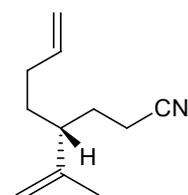
73a/73b



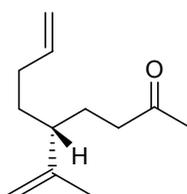
74a/74b



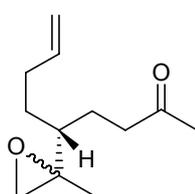
75a/75b



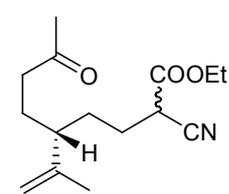
76



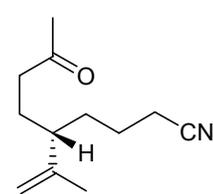
77



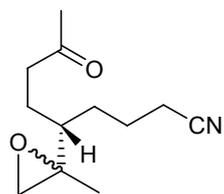
78a/78b



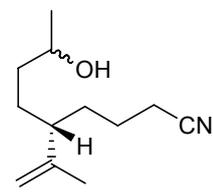
79a/79b



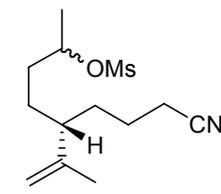
80



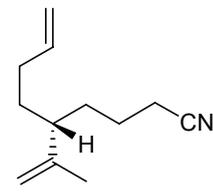
81a/81b



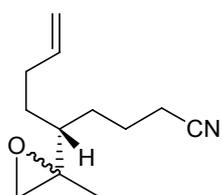
82a/82b



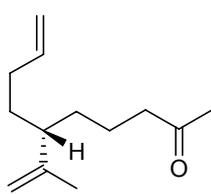
83a/83b



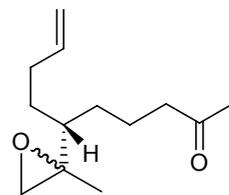
84



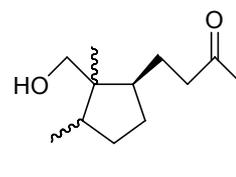
85a/85b



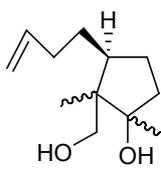
86



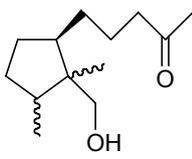
87a/87b



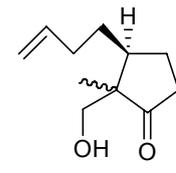
88a/88b



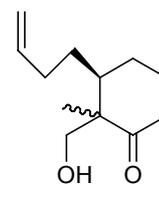
89



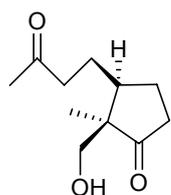
90a/90b



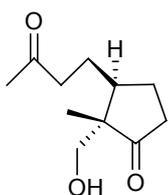
91



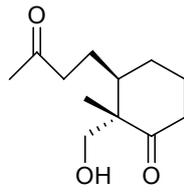
92a/92b



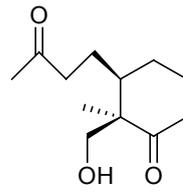
93a



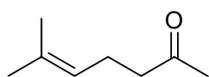
93b



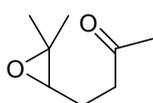
94a



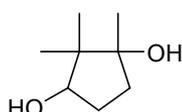
94b



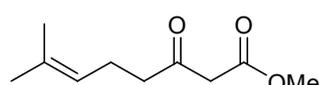
95



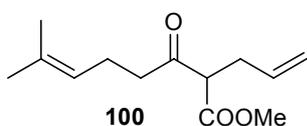
96



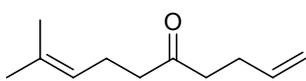
97



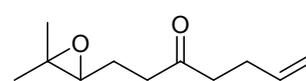
99



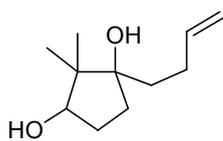
100



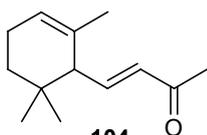
101



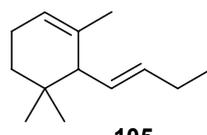
102



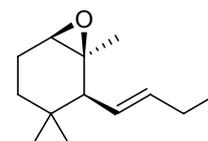
103a/103b



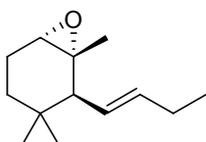
104



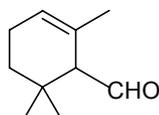
105



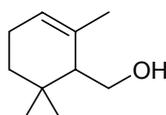
106a



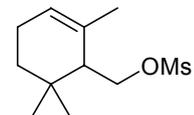
106b



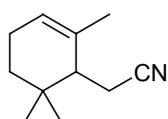
107



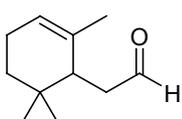
108



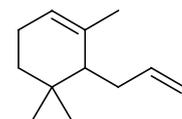
109



110



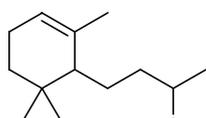
111



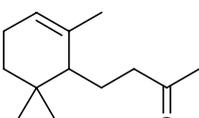
112



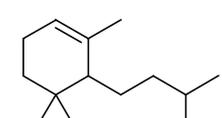
113



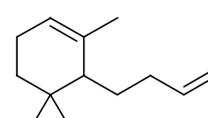
114



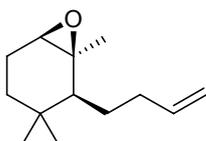
115



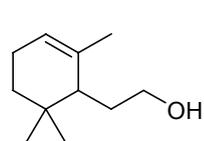
116



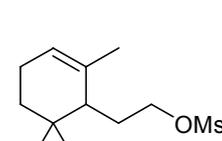
117



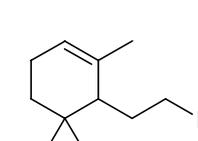
118



119



120



121

