

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES MARINOS  
SINTESIS TOTAL DEL ISOCAESPITOL

MEMORIA presentada para  
aspirar al grado de Doc-  
tor en Ciencias Químicas

por

MIGUEL ANGEL MELIAN MARTIN

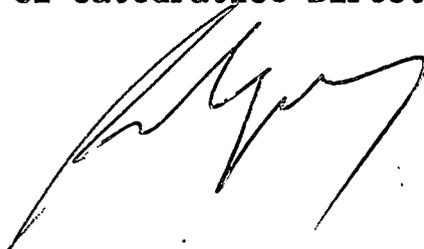
La Laguna, Agosto de 1976



Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Productos Naturales Orgánicos del C.S.I.C. (I.P.N.O.), Departamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, bajo la dirección del Catedrático Dr. D. Antonio González González y del Dr. D. Julio Delgado Martín, a quienes expreso mi más profundo agradecimiento, así como al resto de mis compañeros.

Al Ministerio de Educación y Ciencia agradezco la "Beca de Investigación" concedida para la realización de este trabajo.

Este ejemplar ha sido revisado  
por el Catedrático-Director.

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes. The signature is positioned below the printed text and is not clearly legible as a specific name.

## I N D I C E

### INTRODUCCION

### Página

- |   |    |
|---|----|
| 1. Estudio sobre el curso estérico de la bromo-<br>adición a ciclohexenos sustituidos. Influen-<br>cia del disolvente y el agente bromante. . . | 8  |
| 2. Extensión a la adición de cloruro de bromo a<br>ciclohexenos sustituidos . . . . .   | 30 |
| 3. Bibliografía . . . . .   | 43 |

### PARTE TEORICA

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Análisis retrosintético. . . . .             | 47  |
| 2. Síntesis del isocaespitol y/o caespitol. . . | 78  |
| 3. Bibliografía . . . . .                       | 103 |

### MATERIALES Y METODOS

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Técnicas instrumentales. . . . .     | 108 |
| 2. Cromatografía en capa fina . . . . . | 108 |
| 3. Cromatografía en columna . . . . .   | 108 |
| 4. Procedimientos generales . . . . .   | 109 |

### PARTE EXPERIMENTAL

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Epoxidación del (R)-(+)-limoneno . . . . .                                       | 111 |
| 2. Reducción con ALH de la mezcla (+)-cis y<br>(+)-trans-1,2-epoxilimoneno. . . . . | 112 |

	<u>Página</u>
3. Ozonólisis del trans- $\beta$ -terpineol. . . . .	114
4. Obtención de los metil-éster derivados (13) y (14) . . . . .	116
5. Reducción de los metil-éster derivados (13) y (14) con ALH . . . . .	117
6. Obtención del monoacetato derivado (17). . .	119
7. Obtención del derivado bromado (18). . . . .	121
8. Formación del cetoéster derivado (19). . . . .	122
9. Obtención del bromo cetoéster derivado (27). . .	123
10. Obtención del bromoéster derivado (28) . . .	125
11. Reacción de Grignard sobre el derivado (28). . .	126
12. Epoxidación de la bromhidrina derivada (29). . .	128
13. Apertura ácida y ciclación del epoxiderivado (30) . . . . .	130
14. Conversión del acetato de ( $\pm$ )-didehalocaespitol en ( $\pm$ )-isocaespitol. . . . .	131
15. Obtención del monoacetato derivado (57). . .	133
16. Bromación del monoacetato (57) y formación del derivado (58). . . . .	134
17. Obtención del derivado bromado (59). . . . .	136
18. Obtención del derivado (60). . . . .	137
19. Reacción de Grignard sobre el derivado (60). . .	137
20. Epoxidación de la bromhidrina derivada (61). . .	138
21. Formación del derivado (53). . . . .	141
22. Obtención del derivado bromado (54). . . . .	142

Página

23. Formación del derivado (55) . . . . .	143
24. Reacción de Grignard sobre el derivado (55)	144
25. Datos espectrales del caespitol e isocaes - pitol y sus correspondientes acetatos . . .	145
<u>CONCLUSIONES</u> . . . . .	148

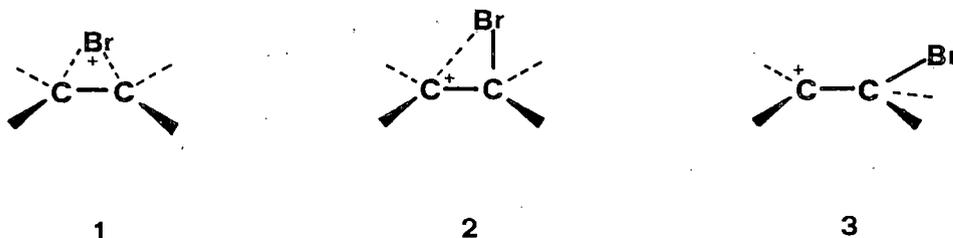
## INTRODUCCION

ESTUDIO SOBRE EL CURSO ESTERICO DE LA BROMO-ADICION A CICLO-  
HEXENOS SUSTITUIDOS. INFLUENCIA DEL DISOLVENTE Y EL AGENTE  
BROMANTE.

El mecanismo de adición de bromo a alquenos ha sido ampliamente investigado desde los puntos de vista cinético<sup>1</sup> y estereoquímico<sup>2</sup>. Es corriente emplear soluciones de bromo en tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, sulfuro de carbono, ácido acético, éter, acetato de etilo, etc., para la reacción con olefinas y formar los 1,2-dibromos derivados. También son posibles las reacciones correspondientes con iodo para formar los 1,2-diiodos derivados, termicamente inestables y con cloro para formar los 1,2-dicloros, pero estas últimas se utilizan menos en los trabajos de laboratorio. También se han utilizado otros agentes bromantes como hidrobromuro de piridina y bromo (llamado también perbromuro de piridinio bromado,  $C_5H_5NBr_3$ ), perbromuro de piridina ( $C_5H_5NBr_2$ ) y otros en la adición a una olefina. La adición de bromo a un doble enlace carbono-carbono no impedido, con frecuencia es tan rápida, que la reacción puede realizarse como una valoración, reaccionando el bromo tan rápidamente como éste se introduce en la mezcla reactiva; consecuentemente, el bromo se puede añadir a los dobles enlaces olefínicos en presencia de aldehidos, cetonas, ésteres, alcoholes, ácidos carboxílicos, o funciones amídicas, sin reacciones apre-

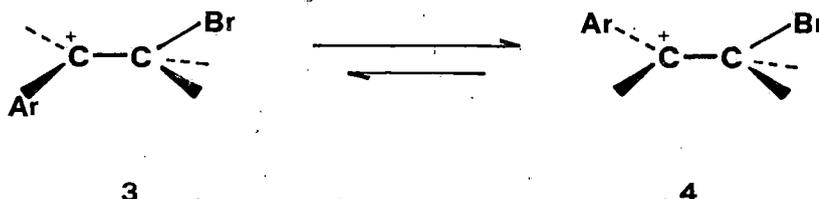
ciables en competencia con la reacción de adición.

Se acepta de forma general que la adición polar de bromo a alquenos no conjugados es un proceso antiestereoespecífico, que implica la formación del intermediario ión bromonio cíclico, postulado por vez primera por Roberts y Kimball<sup>3</sup> (1). Esta suposición se ha basado también por evidencias de tipo estereoquímico<sup>4</sup>, cinético<sup>5</sup>, espectroscópico<sup>6</sup> y termodinámico<sup>7</sup>. Se conoce ahora que la naturaleza de los intermediarios de la adición depende de la estructura del sustrato y del medio de la reacción, fluctuando desde los fuertes iones bromonio puente (1) a las especies de puente más débiles del tipo (2) o iones abiertos como (3).



Mientras los intermediarios del tipo (1) se conocen en bromaciones de olefinas no conjugadas, que solo dan antiaductos dependiendo del medio de reacción, en el caso de compuestos aril-sustituídos debe implicarse el ión- puente no simétrico (2) o especies abiertas (3) para poder razonar el curso no-estereoespecífico de la adición, que conduce tanto a sin- como a anti-aductos, dependiendo del medio de la reacción. Nosotros prestaremos mayor atención a las reacciones sobre

sistemas cíclicos (más concretamente aquellos que contengan un anillo ciclohexénico) porque así eliminaremos la complejidad que existe en los sistemas acíclicos, a saber que cualquier ión intermediario acíclico halocarbonio o estructura análoga relacionada formada en una conformación tal como la (3) puede sufrir la interconversión (3)  $\rightleftharpoons$  (4) en una extensión que depende de su tiempo de vida y de la resistencia a la barrera de energía de libre rotación en torno al nuevo enlace sencillo formado.

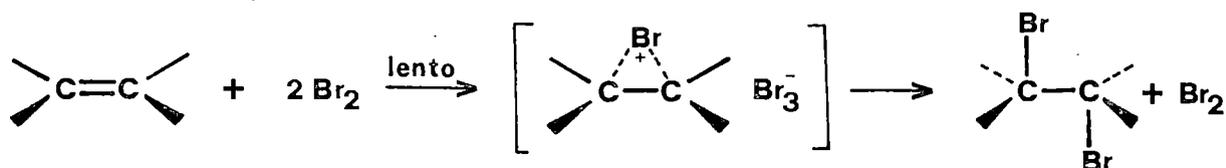


El resultado de esta interconversión puede que altere la discriminación que las dos fases del centro carbonio pueden mostrar frente al nucleófilo. Aceptaremos que tales interconversiones rotacionales son probablemente importantes en algunas adiciones a sistemas acíclicos, pero carecen de importancia en el caso de sistemas cíclicos.

---

El mecanismo de bromo-adición a olefinas no-conjugadas (donde se adopta el intermediario ión bromonio) en disolventes no polares y en ausencia de iones bromo se resumen como

sigue<sup>2</sup>:



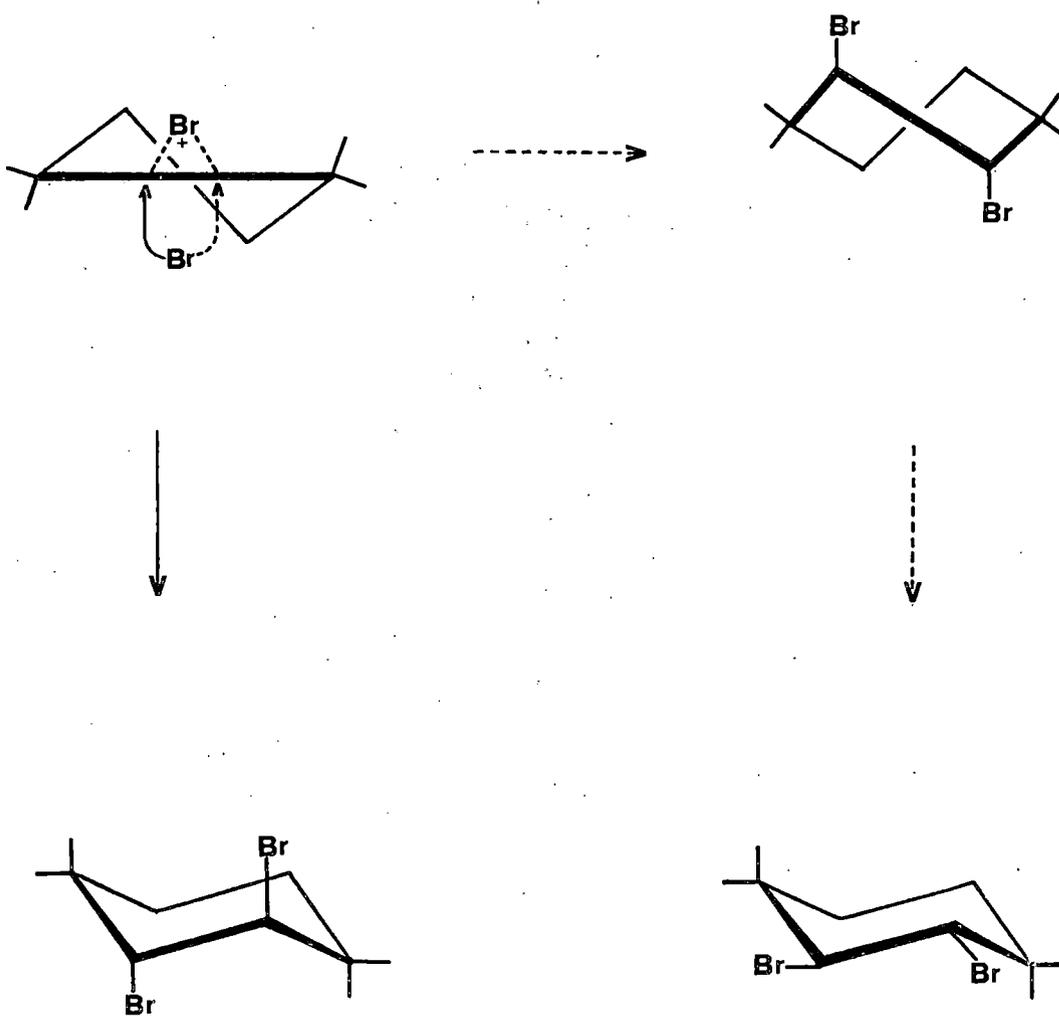
De acuerdo con Valls y Toromanoff<sup>8</sup> un ión bromonio del ciclohexeno puede sufrir dos formas de aperturas de anillo (Esquema 1).

1) Ataque nucleofílico antiparalelo al próximo enlace pseudeaxial del C-6, conduciendo al aducto trans-diaxial por un estado de transición pre-silla, como se indica en el esquema por la flecha no punteada.

2) Un ataque nucleofílico paralelo al enlace pseudoaxial del C-3, conduciendo al aducto trans-diecuatorial por un estado de transición pre-bote, como se indica por la flecha punteada.

Mientras que las configuraciones de los productos surgidos de sustratos conformacionalmente rígidos podrían reflejar el modo de la adición, poca información puede obtenerse de sistemas conformacionalmente no-rígidos, porque los productos que podrían derivarse en configuraciones inestables podrán pasar a otras más estables que no correspondan en gran medida a la forma de la adición.

De los estudios realizados con olefinas esteroidales<sup>9-11</sup>

Esquema 1

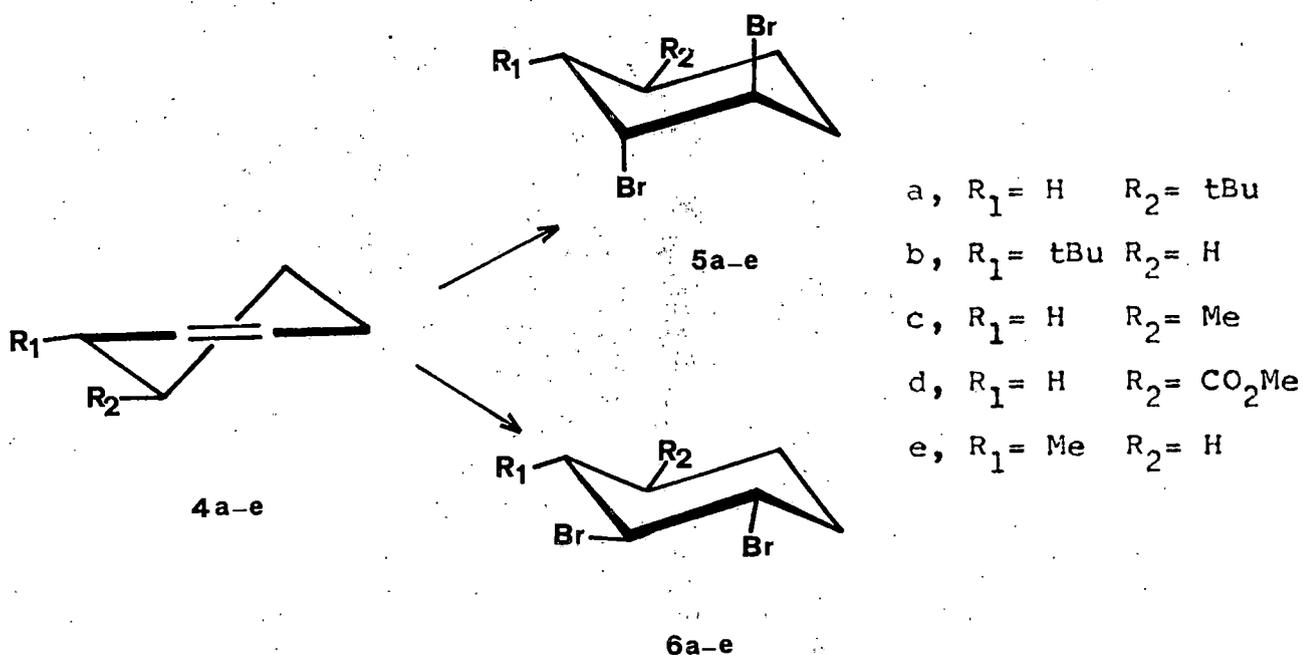
y algunos derivados del ciclohexeno<sup>12</sup> y en base a los resultados obtenidos, se considera al ataque trans-diaxial mucho más favorecido en la bromo-adición al anillo ciclohexénico. Sin embargo, Bellucci y colaboradores<sup>13-15</sup> por investigación sobre bromación asimétrica de ciclohexenos sustituidos en 3 y 4, ha señalado que se producen siempre tanto dibromos diecuatoriales como diaxiales. La relación que de ellos puede obtenerse en el transcurso de la reacción puede verse afectada por el uso de diferentes agentes bromantes tales como complejos amino-bromados (perbromo, piridina, etc.) en lugar de bromo, o bien la mera presencia de bases en el medio de la reacción. De acuerdo con esto, se emprendió una investigación sobre el curso estérico de estas adiciones electrofílicas, para obtener alguna información acerca de la influencia de factores tales, como la naturaleza y posición de los sustituyentes del anillo, la influencia del disolvente y los agentes bromantes empleados.

Para realizar estos estudios se utilizó las conformaciones rígidas 4- y 3-terbutilciclohexeno (4a y 4b) y tres sistemas no-rígidos, 4-metilciclohexeno (4c), metil-ciclohex-3-enocarboxilato (4d) y 3-metilciclohexeno (4e).

Logicamente, el curso estérico de la bromación de los compuestos rígidos (4a) y (4b) pudieron ser discutidos con mayor detalle. La relación entre los dibromos (5) y (6) que se obtuvo a partir de (4a) y (4b) en distintas condiciones se dan en la tabla I.

TABLA 1

Comp.	Disolv.	Temp. °C	Agente bromante	Base añadida	Relación de (5):(6)
1a	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$		94: 6
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	-70	$\text{Br}_2$		95: 5
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	96: 4
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	-70	$\text{Br}_2$		98: 2
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\text{HBr}_3$		98: 2
1b	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$		43:57
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	-70	$\text{Br}_2$		42:58
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$		44:56
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2 \cdot \text{HBr}$		45:55
	$\text{C}_6\text{H}_6$	7	$\text{Br}_2$		50:50
	$\text{Et}_2\text{O}$	0	$\text{Br}_2$		68:32
	$\text{Cl}_4\text{C}$	0	$\text{Br}_2$		50:50
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	63:37
	$\text{C}_6\text{H}_6$	7	$\text{Br}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	59:41
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	71:29
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	72:28
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	2-Me $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	72:28
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{Br}_2$	4-Me $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	70:30
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\text{Br}_2$		67:33
	$\text{Cl}_4\text{C}$	0	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\text{Br}_2$		71:29
	$\text{AcOH}$	20	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\text{HBr}_3$		68:32
	$\text{Cl}_3\text{CH}$	0	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\text{HBr}_3$		73:27



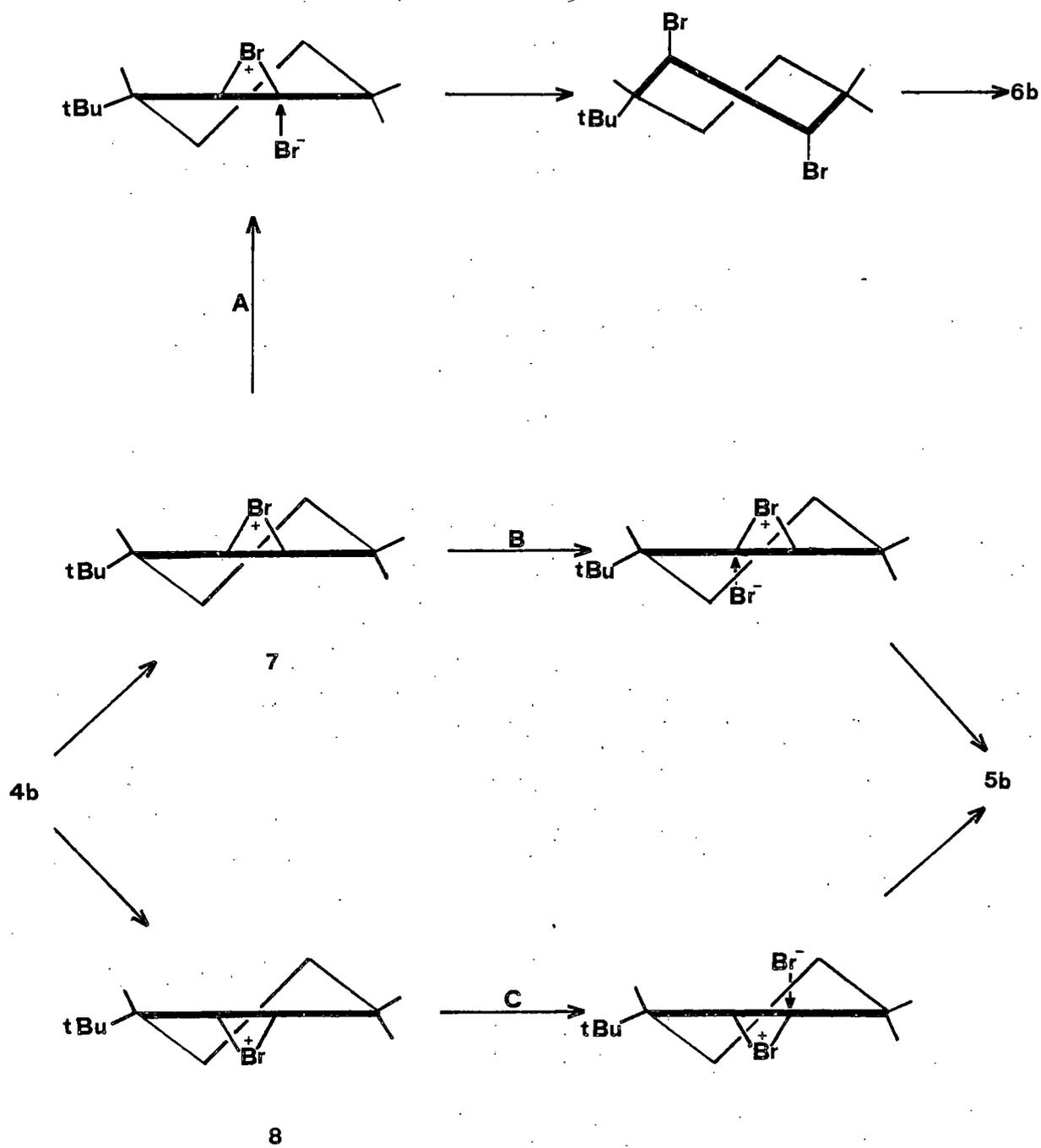
La formación del 5% de dibromo ecuatorial (6a) junto al isómero diaxial (5a) en la bromación de (4a) en cloroformo aún a  $-70^\circ$  está de acuerdo con la mayoritaria preferencia por una apertura antiparalela de los iones cis y trans experimentada por esta olefina. Por el contrario no se encontró bromo-cloro-derivados diecuatoriales en la adición de cloruro de bromo a (4a)<sup>16</sup>. Por otro lado un exceso de aducto diecuatorial (6b) se forma en la adición de bromo libre a (4b) en cloroformo y cantidades importantes de estos diastereoisómeros se obtienen bajo todas las condiciones empleadas. Como los aductos (5) y (6) son estables en las condiciones de la reacción, debe excluirse que (6) se forme por una isomerización secundaria de (5) a través de una "transposición 1,2"<sup>17,18</sup>. Esto está confirmado por el descubrimiento<sup>13-15</sup> de que los centros quirales que contienen a los átomos de bromo en los dibromos (5) y (6) ópticamente

activos obtenidos por bromación asimétrica de (4) tienen la misma configuración; si los compuestos (6) se formasen por isomerización de (5), podría haber resultado una configuración opuesta.

Para arrojar alguna luz sobre el curso estérico de la bromación de (4b), podría compararse ésta con la epoxidación de la olefina, seguido por una apertura del anillo de los dos epóxidos que resultan, que deben ser considerados como modelos para los iones bromonio. Se ha señalado<sup>19</sup> que (4b) reacciona con peroxiácidos para dar una relación de 9:1 de trans a cis-epóxido; mientras el último es abierto por bromuro de hidrógeno por una vía exclusivamente diaxial, el primero sufre preferentemente un ataque nucleofílico sobre el C-1 para dar una bromhidrina diecuatorial<sup>20</sup>. Resultados semejantes se han obtenido utilizando cloruro de hidrógeno. De la misma forma, el efecto estérico del grupo ter-butilo podría impedir un ataque cis-electrofílico del bromo y favorecer un ataque trans conduciendo al ión trans-bromonio (7), que se podría abrir preferentemente en forma paralela por un ataque nucleofílico sobre el C-1 (paso A) para dar un exceso de dibromo-diecuatorial (6b). Una apertura antiparalela del ión trans-bromonio (7) y del cis-bromonio (8) (pasos B y C) podrá conducir a los productos diaxiales (5b) (Esquema 2).

La interacción estérica directa entre el grupo ter-butilo y el nucleófilo en el estado de transición para una apertura antiparalela del ión trans-bromonio (7), supondrá la pre-

## Esquema 2



ferencia del paso A sobre el B. Por supuesto, alguno de estos pasos podría ser de mayor energía que el paso C, que implica la apertura del ión cis-bromonio (8) a través de un ataque antiparalelo sobre el C-1, lejos del voluminoso alquil-sustituyente. Sin embargo, si la formación del ión bromonio intermedio es un paso irreversible, como se supone por la bromación en disolventes no polares<sup>2</sup>, el curso estérico de la bromación podrá ser controlado primero, por la relativa velocidad del ataque del electrófilo sobre las dos fases del enlace C-C y después apertura del ión bromonio por el nucleófilo en las dos formas alternativas del ataque. Mientras este esquema explica bien los resultados de la bromación de (1b) en ausencia de bases, no explica el aumento de la relación diaxial:diecuatorial cuando una amina o un éter está presente en el sistema.

Según Bellucci y colab.<sup>21</sup> el incremento de la cantidad de aducto diaxial (5b) debe suponer el que exista una mayor preferencia de los pasos B y C sobre el A. No parece probable que se favorezca más el paso B debido al impedimento estérico que existe en el paso nucleófilico que no debe reducirse apreciablemente por la presencia de una base<sup>22</sup>. Tampoco parece suficiente la hipótesis de que el bromo electrófilo más polarizado en la amina compleja, deba ser lo suficientemente más pequeño que el bromo para desplazar la relación de los iones (7) a (8) en favor de este último. Una tercera hipótesis, que por el momento parece la más aceptable, es que el paso electrofílico debe ser reversible cuando la reacción se conduce a tra-

vés de un complejo bromo-base.

Si los iones bromonio se formasen en un paso reversible pre-determinante de la velocidad, el curso estérico de la adición se podría controlar principalmente por la diferencia de energías libres de los estados de transición de los pasos nucleofílicos, siempre que estos sean lo suficientemente más lentos que la formación de los iones bromonio y su inversión al alqueno. En el caso de (4b), puesto que tanto los pasos A como el B son menos favorables que el C, el ión trans bromonio (7) podría convertirse en parte en la olefina primitiva y de esta forma proceder más frecuentemente la reacción vía el ión cis (8), para dar un exceso del dibromo-diaxial (5b).

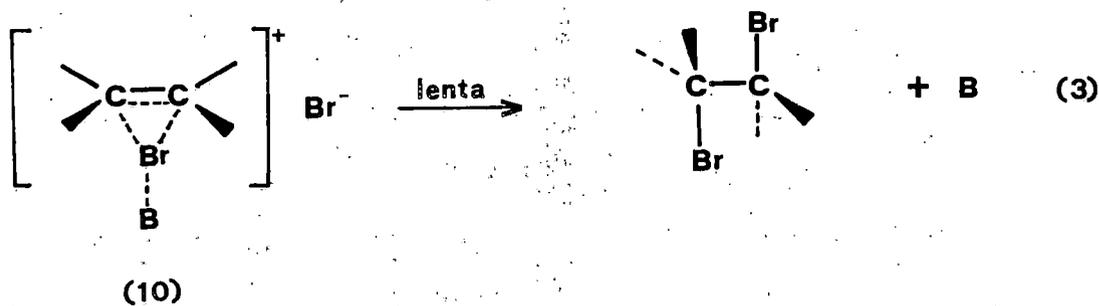
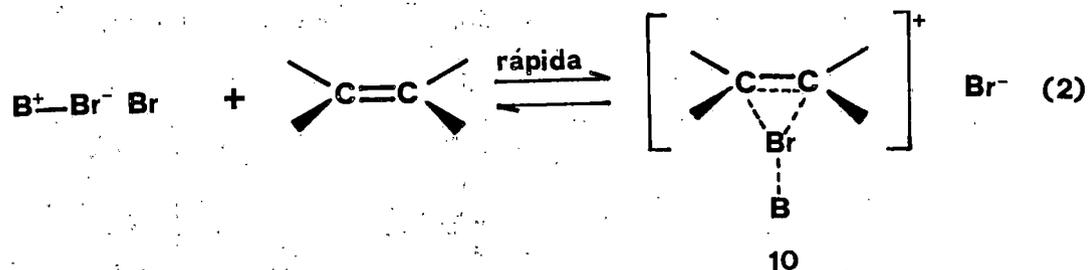
La determinación de la estructura cristalina de muchos compuestos de adición amino-halogenados por difracción de rayos X ha señalado<sup>23</sup> que un átomo de halógeno está enlazado al nitrógeno y el halógeno exterior está situado en una disposición lineal halógeno-halógeno como en (9). Los estudios sobre los complejos amino-halogenados en solución han evidenciado también su tipo de estructuras N-donador<sup>24</sup>. También los éteres forman parecidos compuestos de adición con halógenos a través de uno de los pares libres de electrones del oxígeno<sup>23</sup>.

La disociación de la ecuación (1) podría suministrar simultáneamente un agente electrófilo más efectivo que el bromo mismo y el nucleófilo; parte de la interacción del electrófilo con el doble enlace carbono-carbono podría establecer el equilibrio predeterminante de la velocidad, tal como se señala

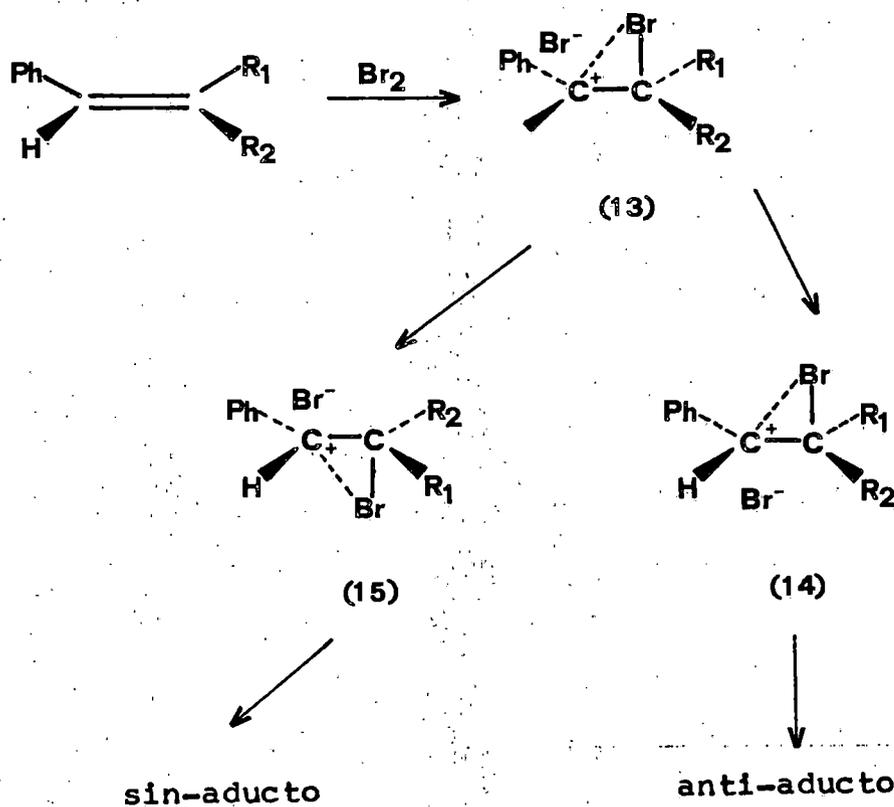
en la ecuación (2) conduciendo al ión par (10) en el cual el bromo monopositivo debe enlazarse tanto a la base como a los átomos de carbono olefínicos. La desintegración lenta de (10), como se esboza en la ecuación (3) podría dar trans-dibromos y base libre. Esto está de acuerdo con la observación de que pequeñas cantidades de aminas y éteres catalizan la halogenación de compuestos aromáticos<sup>25</sup>.

La formación reversible de iones bromonio ha sido sugerido recientemente<sup>26</sup> en la metoxi-bromación de la 1-metil-4-terbutilciclohexeno en un disolvente como metanol. Similares tendencias se han mostrado en el curso estérico de la formación de bromhidrinas y clorobromos derivados de (4b)<sup>27</sup>, donde la presencia de bases aumenta el porcentaje de ataque electrofílico cis al grupo terbutilo. Un punto que todavía no está claro es la razón del por qué en el caso de (4b), aminas alifáticas parecen ser menos efectivas que piridín derivados en promover la adición diaxial.

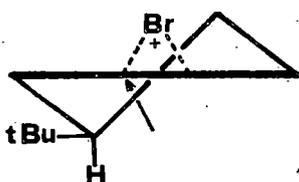
En el caso del 4-terbutil-ciclohexeno (4a), la presencia de bases y el uso de hidrobromuro de piridina y bromo afecta de un modo mucho más limitado al curso estérico de la reacción. La ausencia de una interacción estérica directa entre el sustituyente y el nucleófilo en el estado de transición, explica esta menor influencia. Sin embargo una cierta protección del H axial del C-4 (que con arreglo al cálculo de Altona y Sundaralingam<sup>28</sup> se inclina unos 15° aproximadamente hacia el centro del anillo) respecto al ataque antiparalelo del nucleófi-



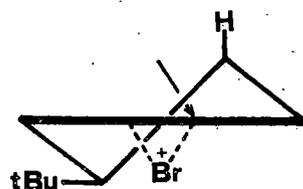
### Esquema 3



lo, sobre el intermediario cis-bromonio (11), lo que puede justificar la formación de alguno de los aductos diecuatoriales a través de un ataque paralelo. Puesto que el H axial del C-5 podría ejercer una menor protección al ataque antiparalelo en el ión trans-bromonio (12), la reversibilidad del primer paso puede explicar el incremento de la relación de (5a) á (6a) cuando la reacción tiene lugar en presencia de una base. Una formación exclusiva de (5a) en la bromación de (4a) con  $C_5H_5NHBr_3$  en piridina ha sido relatada por Pasto y Gontarz<sup>26</sup>. Ahora bien, tanto la metoxi-bromación como la hidroximercuriación de (4a) que se ha supuesto procede a través de la formación reversible de intermediarios iónicos, dan un ligero exceso de productos surgidos de una apertura diaxial de los respectivos iones trans, ya que el ataque electrofílico podría ocurrir preferentemente cis al grupo terbutilo.



11



12

Es más difícil razonar los resultados que se obtienen con los sustratos conformacionalmente no-rígidos (4c-e) por la

necesidad de tomar en cuenta también las conformaciones menos estables. Podría suponerse el mismo mecanismo propuesto para (4a-b) pero no existen de momento evidencias que lo apoyen.

La temperatura de reacción parece no tener un efecto apreciable sobre la relación entre los aductos de la bromación.

En el caso de una olefina conjugada debe suponerse un curso no estereoespecífico de la adición para poder razonar tanto los sin- como los anti-aductos que se producen dependiendo del medio en que se realice la reacción. En el caso de la bromo-adición a derivados del estireno en disolventes no polares, el paso electrofílico conduce a la formación inicial de un ión par, cuya parte positiva podría estar formando un ión puente asimétrico del tipo (2), asemejándose más a un catión bencílico que a un ión bromonio<sup>29</sup> (ver Esquema 3). El ataque nucleofílico por el ión bromo puede ocurrir de dos formas diferentes, conduciendo al anti- y al sin-aducto, según sean éstas.

Debido tanto al efecto estérico, como a la repulsión ión-dipolo entre el primer bromo enlazado y el ión bromo atacante, puede ocurrir una reorientación del ión (13) al (14) antes del ataque, dando en este caso anti-aductos. Sin embargo, debido a la debilidad del puente de bromo en el intermediario (13), es posible postular una rotación interna alrededor del enlace C -C cuya rotura por ataque del nucleófilo podría dar por resultado la sin-adición.

Berlucci y colab. estudiaron la adición de bromo al

1-fenil-ciclohexano, observando que esta rendía cinco productos conteniendo de uno a tres átomos de bromo (Esquema 4) en relaciones que dependen en gran medida de las condiciones de la reacción (Tabla 2).

El primer intermediario formado en la bromo-adición en cloroformo o benceno de (16) lo representaron como (23) (Esquema 5), una reorientación y un ataque opuesto del ión bromo puede conducir al anti-dibromo-aducto (17), que es el producto mayoritario en la primera reacción. Por otra parte, el intermediario (23), debido a las restricciones impuestas por el anillo de seis miembros hace imposible una rotación interna alrededor del enlace C-C y de acuerdo con lo apuntado en el Esquema 3, no debería conducir a sin-aductos. Sin embargo se encontraron cantidades apreciables de (18) en las mezclas de bromación de (16), demostrando que una rotación interna seguida de un ataque opuesto no es un paso necesario para que se produzca la sin-adición. Estos resultados muestran también que en un sistema ciclohexénico, las sin-adiciones para dar productos tales como (18) son posibles estéricamente.

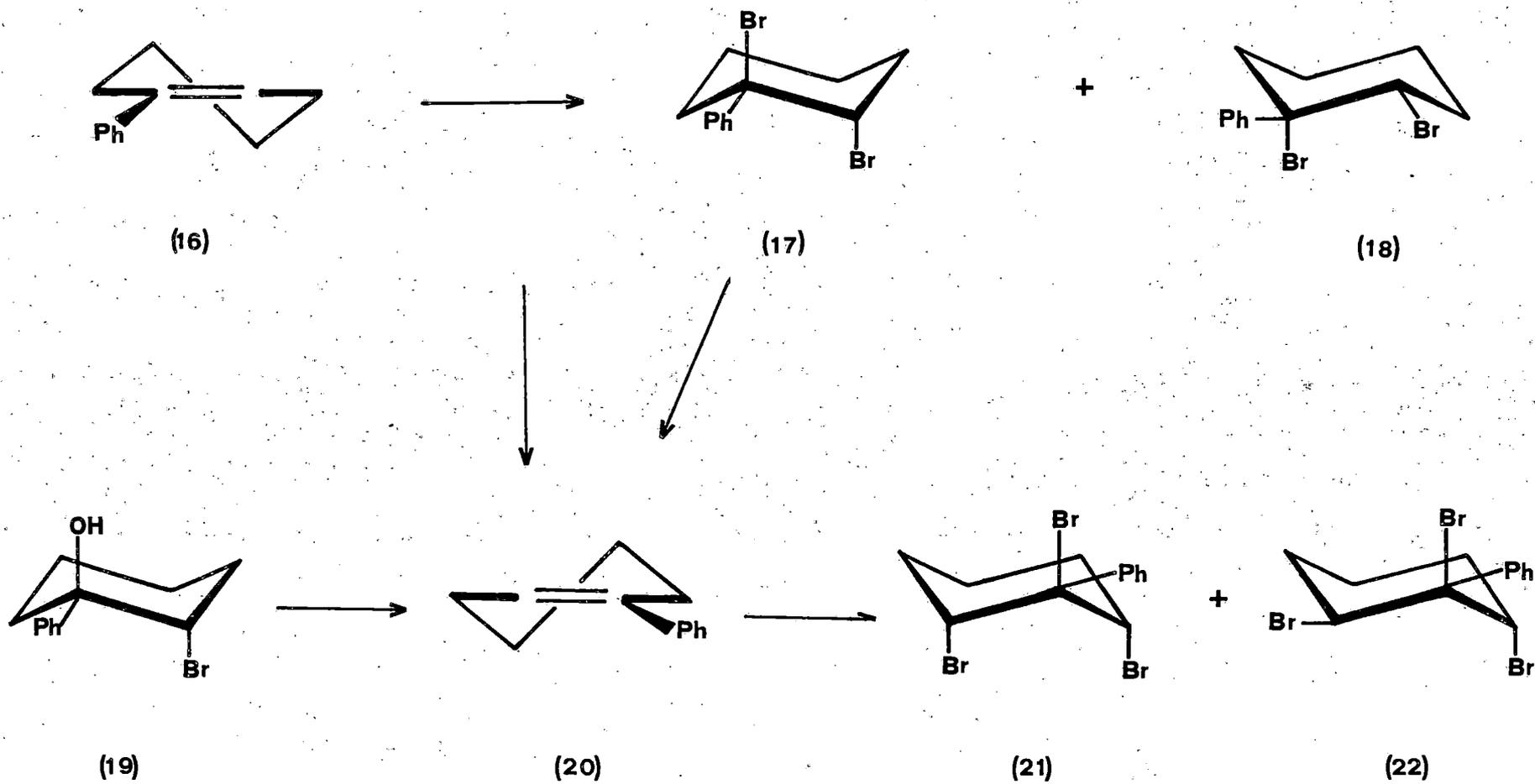
El hecho de que los sistemas ciclohexénicos no conjugados den exclusivamente trans-productos, demuestra claramente que en estos sistemas (sin la estabilización del grupo fenilo) la anti-adición se deba a la formación del fuerte ión bromonio cíclico (1) y no a impedimentos de tipo estérico del átomo de bromo puente. El carácter de catión bencílico de (23) se confirma por la formación de (20) debido a la pérdida del protón del

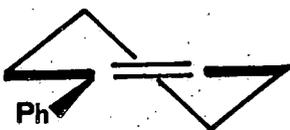
TABLA 2

Composición (%) de los productos derivados por bromación del 1-fenilciclohexeno

Disolvente	Agente bromante (% exceso)	Tiempo de reacción (minutos)	Productos derivados en % en moles				
			(5)	(6)	(8)	(9)	(10)
$\text{Cl}_3\text{CH}$	$\text{Br}_2$ (50)	15	52	11	--	12	25
$\text{Cl}_3\text{CH}$	$\text{Br}_2$ (100)	195	22	11	--	16	51
$\text{Cl}_3\text{CH} + \text{Py}$	$\text{Br}_2$ (50)	30	76	6	12	6	--
$\text{Cl}_3\text{CH} + \text{Py}$	$\text{Br}_2$ (100)	120	62	6	--	26	6
$\text{Cl}_4\text{C}$	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NBr}_2$ (50)	30	86	4	10	--	--
$\text{Cl}_4\text{C}$	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NBr}_2$ (100)	120	82	4	--	14	--
$\text{C}_6\text{H}_6$	$\text{Br}_2$ (50)	15	50	13	--	22	15
$\text{C}_6\text{H}_6$	$\text{Br}_2$ (100)	120	43	13	--	21	23
$\text{Et}_2\text{O}$	$\text{Br}_2$ (50)	30	62	8	10	16	4
$\text{Et}_2\text{O}$	$\text{Br}_2$ (100)	120	52	8	--	32	8

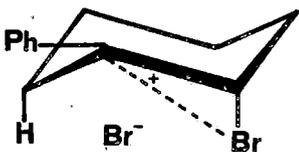
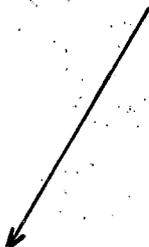
Esquema 4



Esquema 5

(16)

+

 $\text{Br}_2$ 

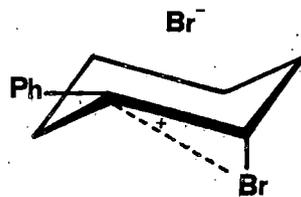
(23)

 $-\text{H}^+$ 

(20)

(18)

+



(24)

(17)

C-6, que puede sufrir posterior adición de bromo dando los tribromos (21) y (22). Este carácter de catión bencílico, más que de ión bromonio, puede explicar la causa de la formación de sin-aductos.

Resumiendo los anteriores resultados:

La adición de bromo a derivados del ciclohexeno en disolventes no próticos de baja polaridad, muestra una marcada influencia de los sustituyentes del anillo, el disolvente y el agente bromante utilizado sobre el curso estérico de la halogenación, tanto si el sustrato es conjugado como si no lo es. Si el sustrato es conjugado puede conducir tanto a sin- como a anti-dibromo-aductos en una relación que depende de las condiciones de reacción, mientras en el caso de sustratos no conjugados, estos sufren exclusiva anti-adición, proporcionando mezclas de trans-dibromos tanto diaxiales como diecuatoriales. Fue también señalado que los alquil sustituyentes en posición alílica favorece la formación de aductos diecuatoriales, siendo este efecto, sin embargo, marcadamente reducido por un disolvente básico como éter etílico o por el uso de perbromo piridina o hidrobromuro de piridina y bromo como agentes halogenantes, o incluso por la mera presencia de aminas terciarias en el medio de la reacción. La distribución de los productos de la adición fueron razonados en base a los mecanismos de bromación usual, siendo la velocidad determinante de la reacción la formación de los iones intermediarios epibromonio, seguido por un rápido ataque anti-nucleofílico de iones bromo (o tri-

bromo) para dar los dibromo-aductos. La disminución de la relación diecuatorial a diaxial observada cuando el bromo es coordinado con una base, fue atribuido al cambio en el paso determinante de la velocidad de reacción, que podría en cambio ocurrir por un rápido paso electrofílico reversible seguido por un lento ataque nucleofílico sobre los intermedios. Bajo estas condiciones la estereoselectividad de la adición podría determinarse mayormente por efecto de los sustituyentes durante el paso nucleofílico más que en el electrofílico. La posibilidad de un mecanismo de este tipo, fue recientemente postulada a partir de evidencias de tipo cinético en la bromación de alquenos acíclicos en ácido trifluoroacético<sup>31</sup>.

EXTENSION A LA ADICION DE CLORURO DE BROMO A CICLOHEXENOS SUSTITUIDOS.

El ión bromonio intermediario susceptible de formarse en estas adiciones, puede reaccionar en competición con cualquier otro nucleófilo que exista en el medio reactivo. Así por ejemplo el 1-metil-ciclohexeno reacciona con N-bromoacetamida en clorhídrico concentrado dando dibromos-, bromocloros- y bromhidrinas derivadas<sup>16</sup>. Las reacciones de este tipo tienen un gran valor preparativo cuando se utiliza una N-bromo-amida (como N-bromosuccinimida o N-bromoacetamida) como fuente de bromo electrófilo, lo que permite mantener la concentración de ión bromuro en un nivel bajo y disminuir al mínimo la formación de dibromos derivados.

Hageman y Havinga<sup>16</sup> estudiaron la adición de cloruro de bromo a algunos derivados del ciclohexeno, con la finalidad de conocer la orientación de los sustituyentes en los productos obtenidos de estas adiciones. Lo hicieron sobre los siguientes derivados del ciclohexeno: 4-terbutil-, 1-metil-, 1,4-dimetil-, 4-terbutil-1-metil-, 1,4,4-trimetil-, 1,2,2-trimetil-, 1-isopropil-ciclohexeno y 3-metil-colest-2-eno.

En orden a encontrar las condiciones óptimas de la adición probaron los siguientes métodos con el 1-metil-ciclohexeno:

Método A N-bromoacetamida/ácido clorhídrico concentrado.

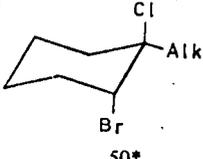
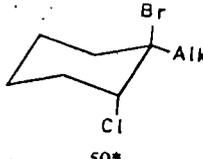
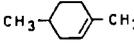
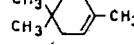
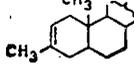
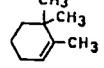
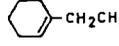
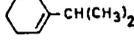
- Método B N-bromoacetamina/cloruro de hidrógeno en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
C N-bromosuccinimida/cloruro de hidrógeno en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
D N-clorosuccinimida/bromuro de hidrógeno en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
E Mezclas equimoleculares de bromo y cloro en  $\text{CCl}_4$ .

Debido a las dificultades que se encontraron para separar las bromhidrinas obtenidas por el método A de los bromocloros derivados, todas las demás reacciones de adición se llevaron en condiciones anhidras. Los métodos A y B les condujo a una cantidad considerable de dibromoderivado; debido probablemente a la descomposición de la N-bromoacetamida y lo mismo se observó con los métodos D y E. Dicloro-derivado no lo detectaron en ninguna de las mezclas de la reacción. Las mezclas de trans-bromo-cloros-derivadas que obtuvieron con los cinco métodos fueron las mismas. El método C dió los mejores resultados al dar solo mezclas de trans-bromo-cloros y utilizando éste con los diferentes derivados del ciclohexeno obtuvieron los resultados consignados en la Tabla 3.

En el caso de sistemas conformacionalmente rígidos, donde la conformación del producto final refleja el modo de la adición, Hageman y Havinga solo encontraron derivados bromocloro diaxiales como los únicos productos de la adición, por lo que sugirieron que en estos casos predomina el ataque anti paralelo. Una extensión de esta suposición la hicieron para los sistemas conformacionalmente no rígidos, donde la rápida interconversión, no permite estudiar el curso de la adición. Así por ejemplo, la mezcla cloro-bromo derivada del 1,4,4-tri-

TABLA 3

## Adición de cloruro de bromo a alquilociclohexenos

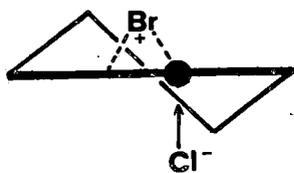
Ciclohexeno	Método	Composición de la mezcla de bromo-cloro derivados**	
		Isómero I (ter-Cl)	Isómero II (ter-Br)
	C	 50*	 50*
t.Bu- 	C	(50*)	(50*)
	A	60	40
	B	60	40
	C	60	40
	D	60	40
	E	60	40
CH <sub>3</sub> - 	C	50	50
t.Bu- 	C	50	50
CH <sub>3</sub> - 	C	34	66
	C	0	100
	C	0	100
	C	60	40
	C	55	45

\* Alk = H

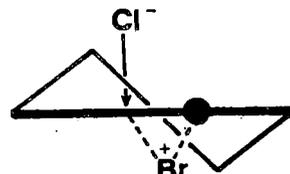
\*\* Determinada a partir de datos de RMN

metil-ciclohexeno pareció existir predominantemente en la conformación diecuatorial. Sin embargo la adición de cloruro de bromo al 3-metil-colest-2-eno, donde el grupo metilo axial del C-19 está en relación similar al doble enlace a como el metilo axial del C-4 en el 1,4,4-trimetil-ciclohexeno, dió solamente derivado bromo-cloro-diaxial. Además, como el derivado diaxial de un ciclohexeno conformacionalmente rígido se transforma por el transcurso del tiempo o por calentamiento en su derivado diecuatorial más estable, por una transposición 1,2<sup>17,18</sup> sugirieron en consecuencia, que la adición del cloruro de bromo al 1,4,4-trimetil-ciclohexeno tuvo lugar también por un ataque antiparalelo conduciendo primeramente al bromo-cloro-diaxial, seguido por una rápida conversión a la configuración más estable diecuatorial. Estos argumentos los aplicaron también a los demás casos.

Si el ciclohexeno derivado es 1-alkil-sustituido, caben dos posibilidades para el ataque antiparalelo del nucleófilo: una ruta conduciendo al isómero (25) (cloro terciario) y otra conduciendo al isómero (26) (bromo terciario).



25



26

En el 1-metil-ciclohexeno, ambos lados del doble enlace son igualmente favorables para el ataque del electrófilo  $\text{Br}^+$ ; el hecho de que haya una leve preferencia por la primera ruta puede ser atribuido a un pequeño efecto inductivo del grupo metilo del C-1. En los demás casos de ciclohexeno derivados estudiados por Hageman y Havinga el que se formen distintas proporciones de (25) y (26) lo atribuyen principalmente a efectos estéricos de los demás sustituyentes del anillo.

Berllucci y colab.<sup>27</sup> estudiaron el mecanismo de la bromocloración del 3-terbutil-ciclohexeno con varios reactivos halogenantes y en varios disolventes no próticos de baja polaridad y cuyos resultados se señalan en la tabla 4. Fue escogido este derivado del ciclohexeno, ya que previos trabajos<sup>19,33,34</sup> han señalado que un grupo alílico terbutilo ejerce un fuerte efecto direccional tanto en el paso electrofílico como en el nucleofílico de estas adiciones. El curso de la adición de cloruro de bromo a (27) se puede ilustrar como en el esquema 6. La estereoselectividad del ataque electrofílico y la regioselectividad del nucleófilo sobre los intermediarios iónicos en las diferentes adiciones también se dan en la tabla 4.

Los datos de la tabla 4 mostraron que en la adición de cloruro de bromo preformado a (27), bajo todas las condiciones examinadas, el ataque por bromo positivo es dirigido preferentemente en forma anti al sustituyente alquilo, lo que está de acuerdo con el mecanismo más generalmente aceptado de

Esquema 6

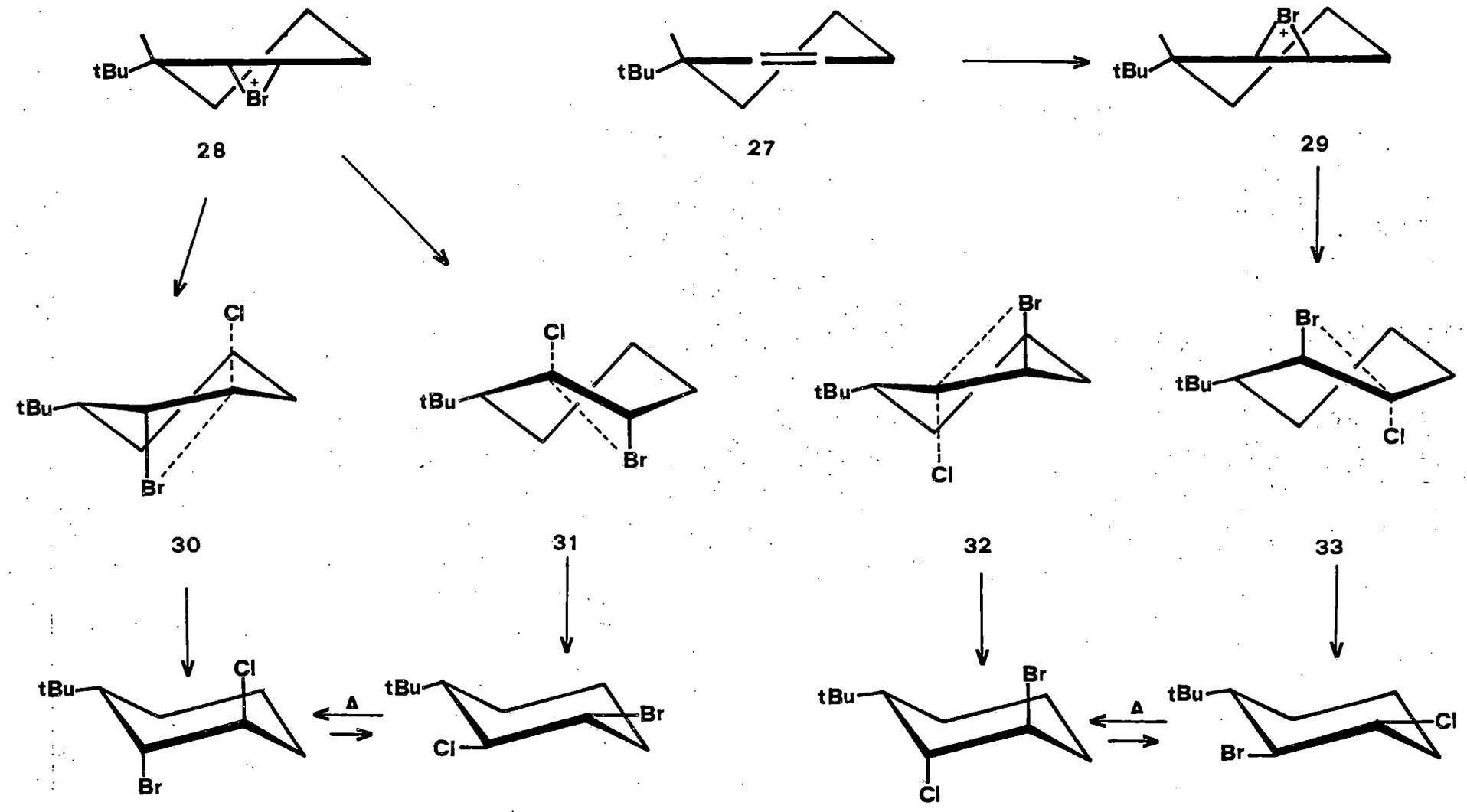


TABLA 4

Reactivo bromo-clorante	Distribución de los bro- mo-cloro derivados en %				Estereoselec- tividad del ataque elec- trofilico sin/anti	Regioselectividad del ataque nucleo- filico. Relación $C_1/C_2$	
						<u>cis</u> -interm.	<u>trans</u>
BrCl(Cl <sub>4</sub> C)	16	5	13	66	21:79	76:24	84:16
BrCl(Cl <sub>3</sub> CH)	18	15	11	56	33:67	55:45	84:16
BrCl(Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	20	16	11	53	36:64	56:44	83:17
BrCl(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	18	15	10	57	33:67	55:45	85:15
BrCl(Et <sub>2</sub> O)	21	7	12	60	28:72	75:25	83:17
BrCl + HCl(Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	22	9	12	57	31:69	71:29	83:17
NBS + HCl(Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	22	8	12	58	30:70	73:27	83:17
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> NBrCl(Cl <sub>4</sub> C)	38	2	10	50	40:60	95: 5	83:17
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> NBrCl(Cl <sub>3</sub> CH)	50	2	8	40	52:48	96: 4	83:17

adición electrofílica a alquenos, que implica un paso electrofílico irreversible determinante de la velocidad, conduciendo a intermediarios catiónicos, seguido por un rápido ataque nucleofílico para dar los productos finales. En el caso de adiciones a (27), el fuerte efecto estérico del grupo terbutilo, impidiendo un ataque sin, podría causar la formación preferente de productos procedentes de un ataque electrofílico anti por bromo. El rango de antiestereoselectividad observado en varios disolventes se debe posiblemente a la diferente polarización del interhalógeno y/o al ligero efecto del disolvente sobre la velocidad de ataque en las dos fases del doble enlace.

La regioselectividad del ataque nucleofílico sobre el trans-intermediario (29) se observa constante bajo todas las condiciones examinadas (Tabla 4) y muy similar al que se encuentra en otras adiciones electrofílicas a (27) implicando iones epibromonio intermediarios<sup>33</sup>. Una mayor preferencia por el ataque sobre C-1, lo apoya el hecho de que también ocurre en el curso de las reacciones de apertura del trans-3-terbutil-1,2-epoxi-ciclohexeno<sup>33,35</sup>, considerándolo como modelo, ya que la fuerte interacción repulsiva entre el nucleófilo atacante y el grupo terbutilo aumenta la energía de transición del estado (32) con respecto al (33) tanto como para invertir la normal preferencia de la apertura antiparalela en la paralela del ión epibromonio intermediario.

El ataque del nucleófilo sobre el cis intermediario (28)

ocurre preferentemente sobre C-1, a través del estado de transición semisilla (30). Sin embargo, en la adición de cloruro de bromo preformado esta regioselectividad es mucho más baja que la esperada en base de otras adiciones a (27) implicando bromo electrófilo, así como de las reacciones de apertura del cis-3-terbutil-1,2-epoxi-ciclohexeno<sup>33,35</sup>, donde sorprendentemente se encontraron altos porcentajes de ataque paralelo sobre el C-2 anti al grupo terbutilo, particularmente en cloroformo, diclorometano y benceno usados como disolventes. Esto indicaba que factores más sutiles que efectos estéricos directos o inductivos de los sustituyentes del anillo pueden desempeñar un papel considerable en la determinación del modo de apertura de los iones epibromonio ciclohexénicos.

El curso estérico de la adición realizada con NBS/cloruro de hidrógeno es idéntico al que se encuentra cuando cloruro de bromo libre se añade en presencia del mismo ácido, pero completamente diferente del que se observa con NBS/DMSO-agua<sup>33</sup> que da un 78% de bromhidrina diaxial 1,2 a través de (28). Esta diferencia sugirió que en la reacción con NBS/cloruro de hidrógeno el bromo no es transferido directamente del nitrógeno al alqueno, como ocurre con la adición de NBS/DMSO-agua, ya que el cloruro de bromo libre se forma antes del ataque electrofílico.

Un cambio definitivo en la distribución de productos se origina cuando cloruro de piridina y bromo se utiliza como reactivo halogenante. La observación de la tabla 4 muestra que

esta cambio se debe primero a un incremento del ataque del electrófilo sin-estereoespecíficamente y segundo a la disminución del porcentaje de apertura paralela sobre C-2 del cis intermediario formado en el paso electrofílico. Este cambio en el curso estérico lo razonó Bellucci y colab.<sup>27</sup> en base a la suposición de un cambio en el mecanismo de la adición.

Puede observarse que tanto la estereoselectividad como la regioselectividad encontradas en la bromocloración de (27) con cloruro de piridina y bromo en cloroformo tienden a aproximarse a las esperadas de un mecanismo de adición del tipo de los ya propuestos para la bromación con perbromo piridina<sup>21</sup>, mostrando una preferencia por un ataque sin-electrofílico en mucha mayor escala. De esta forma se sugirió un mecanismo que implique un paso electrofílico reversible conduciendo a intermediarios catiónicos puente, seguido por un lento ataque nucleofílico determinante de la velocidad para dar los aductos finales. Bajo estas condiciones si el ataque nucleofílico es lo suficientemente más lento que la formación de los intermediarios (28) y (29) (o especies equivalentes) y su inversión al alqueno, el curso estérico de la bromocloración de (27) podría depender mayormente de las velocidades de los cuatro pasos nucleofílicos competitivos que conducen a los aductos (34) á (37). Tanto el ataque antiparalelo sobre C-2 del trans intermedio (un estado de transición semisilla del tipo (32) se estabiliza por interacción repulsiva entre el nucleófilo atacante y el grupo terbutilo) como el ataque paralelo (implicando el estado de transición semibote energeticamente menos favo-

rable, como (31) y (33) requerirían más energía que el ataque antiparalelo del nucleófilo sobre el C-1 del cis intermediario a través de un estado de transición semisilla como (30) y en consecuencia (34) podría ser el principal aducto.

Resumen de estos resultados:

Se sugirió<sup>16</sup> que en las adiciones polares de cloruro de bromo a alquenos, el bromo es el electrófilo y el cloro el nucleófilo. Se supone generalmente un mecanismo de dos etapas similar al que ocurre en la bromación. Para derivados ciclohexénicos sin sustituyentes alílicos estéricamente importantes, Hageman y Havinga<sup>16</sup> supusieron este mecanismo de dos etapas implicando la formación del intermediario ión epibromonio (1) determinante de la velocidad, seguido por una apertura trans-diaxial del intermediario cíclico por un ataque exclusivamente antiparalelo del nucleófilo.

Berllucci y colab.<sup>27</sup> investigaron la bromocloración del 3-terbutil-ciclohexeno en varios disolventes y con diferentes reactivos halogenantes. Determinaron por análisis cuatro posibles trans-bromo-cloro derivados y su distribución esta de acuerdo con los dos pasos mecanísticos iónicos. La estereoselectividad del ataque del electrófilo varió entre el 64 y 79% anti al grupo terbutilo con cloruro de bromo preformado, pero prácticamente desapareció cuando se utilizó cloruro de piridina y bromo en cloroformo como reactivo. El ataque del nucleófilo se dirigió preferentemente al C-1 tanto sobre el cis-como sobre el trans intermediario iónico, formados en el paso

electrofílico; sin embargo mientras la regioselectividad del ataque de cloro sin al grupo terbutilo es constante bajo todas las condiciones examinadas, el ataque anti depende grandemente del disolvente y del reactivo. Los resultados obtenidos con cloruro de bromo están de acuerdo con un mecanismo de adición donde la formación del ión epibromonio intermedio es el paso determinante de la velocidad, mientras que los resultados encontrados con cloruro de piridina y bromo sugieren un cambio en el curso estérico de la adición que es controlado principalmente durante el paso nucleófilico más que en el electrofílico.

## BIBLIOGRAFIA

1. P.B.D. de la Mare y R. Bolton, "Electrophilic Additions to Unsaturated Systems"; Elsevier, New York, N.Y., 1966.
2. R.C. Fahey in "Topics in Stereochemistry", Vol. 3, E.L. Eliel y N.L. Allinger, Ed.; Interscience, New York, N.Y. 1968, p 280.
3. I. Roberts y G.E. Kimball; J. Amer. Chem. Soc., 59, 947 (1937).
4. J.H. Rolston y K. Yates; J. Amer. Chem. Soc., 91, 1469 (1969).
5. J.E. Dubois y E. Goetz; J. Chem. Phys., 63, 780 (1966).
6. J.E. Dubois y F. Garnier; Tetrahedron Lett., 3961 (1965), 3047 (1966).
7. K. Yates y R.S. Mc Donald; J. Amer. Chem. Soc., 93, 6297 (1971).
8. J. Valls y E. Toromanoff; Bull. Soc. Chim. Fr., 758 (1961).
9. D.H.R. Barton y E. Miller; J. Amer. Chem. Soc., 72, 1066 (1950).
10. D.H.R. Barton y W.J. Rosenfelder; J. Chem. Soc., 1048 (1951).
11. G.H. Alt y D.H.R. Barton; J. Chem. Soc., 4284 (1954).
12. E.L. Eliel y R.G. Haber; J. Org. Chem. 24, 143 (1959).
13. G. Bellucci, C. Giordano, A. Marsili y G. Berti; Tetrahedron, 25, 4515 (1969).

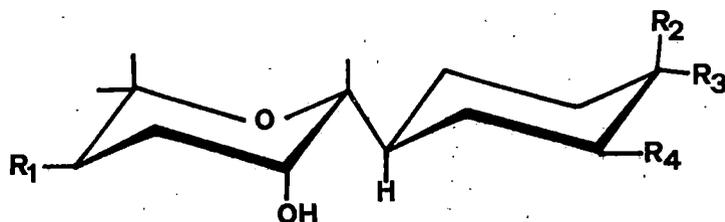
14. G. Bellucci, G. Berti, F. Marioni y A. Marsili; *Tetrahedron*, 26, 4627 (1970).
15. G. Bellucci, F. Marioni, A. Marsili y R. Cinelli; *Chim. Ind. (Milan)*, 52, 89 (1970).
16. H.J. Hageman y E. Havinga; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 85, 1141 (1966).
17. P.L. Barili, G. Bellucci, G. Berti, F. Marioni, A. Marsili y I. Morelli; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 58 (1972).
18. D.N.Kirk y M.P. Hartshorn, "Steroid Reaction Mechanisms", Elsevier, Amsterdam, 1968, p. 373.
19. J.-C. Richer y C. Freppel; *Can. J. Chem.*, 46, 3709 (1968).
20. P.L. Barili, G. Bellucci, F. Marioni, A. Marsili, I. Morelli y G. Ingrosso; *Chim. Ind. (Milan)*, 53, 789 (1971).
21. P.L. Barili, G. Bellucci, F. Marioni, I. Moreli y V. Scartoni; *J. Org. Chem.*, 37, 4353 (1972).
22. D.J. Pasto y J.A. Gontarz; *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 6909 (1971).
23. O. Hassel y C. Romming; *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 16, 1 (1962).
24. J.J. Eisch; *Advan. H'eterocycl. Chem.*, 7, 13 (1966).
25. J.J. Eisch; *Advan. H'eterocycl. Chem.*, 7, 4 (1966).
26. D.J. Pasto y J.A. Gontarz; *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 6902 (1971).

27. G. Bellucci, G. Ingrosso, F. Marioni, E. Mastrorilli y I. Morelli; *J. Org. Chem.*, 39, 2562 (1974).
28. C. Altona y M. Sundaralingan; *Tetrahedron*, 26, 925 (1970).
- 29.-J.H. Rolston y K. Yates; *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 1477 (1969).
30. P.L. Barili, G. Bellucci, F. Marioni, I. Morelli y V. Scartoni; *J. Org. Chem.*, 38, 3472 (1973).
31. M. Pau, P. Alcais y J.E. Dubois; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3336 (1972).
32. G. Bellucci, G. Ingrosso, F. Marioni, E. Mastrorilli y I. Morelli; *J. Org. Chem.*, 39, 2562 (1974).
33. G. Bellucci, M. Morreti, G. Ingrosso, F. Marioni, A. Marsili y I. Morelli; *Tetrahedron Letters*, 3527 (1972).
- 34.-D.J. Pasto y F.M. Klein; *J. Org. Chem.*, 33, 1468 (1968).
35. J.C. Richer y C. Freppel; *Tetrahedron Letters*, 441 (1969).

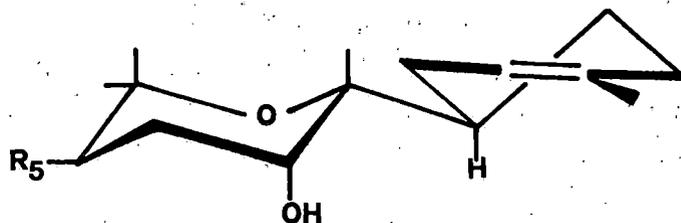
## PARTE TEORICA

## ANALISIS RETROSINTETICO

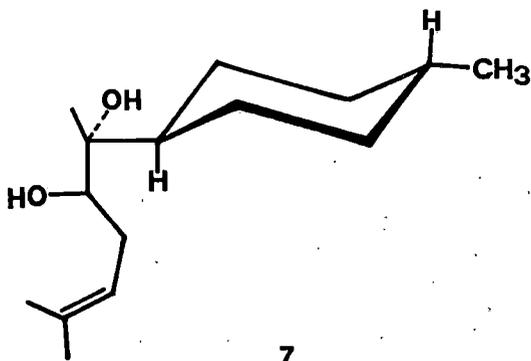
El tratamiento del caespitol con hidruro de aluminio y litio en cantidades equimoleculares condujo al aislamiento de una serie de productos (2)-(8) que fueron estudiados e identificados en nuestros laboratorios<sup>1</sup>.



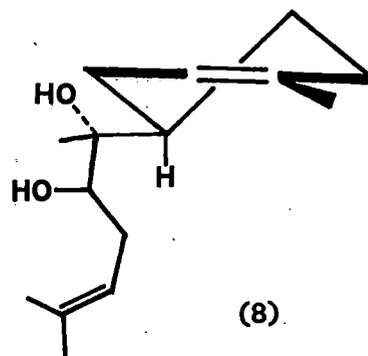
- (2) R<sub>1</sub> = Br    R<sub>2</sub> = H    R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>    R<sub>4</sub> = H  
 (3) R<sub>1</sub> = H    R<sub>2</sub> = H    R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>    R<sub>4</sub> = H  
 (4) R<sub>1</sub> = H    R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>    R<sub>3</sub> = Cl    R<sub>4</sub> = Br



- (5) R<sub>5</sub> = Br  
 (6) R<sub>5</sub> = H



7

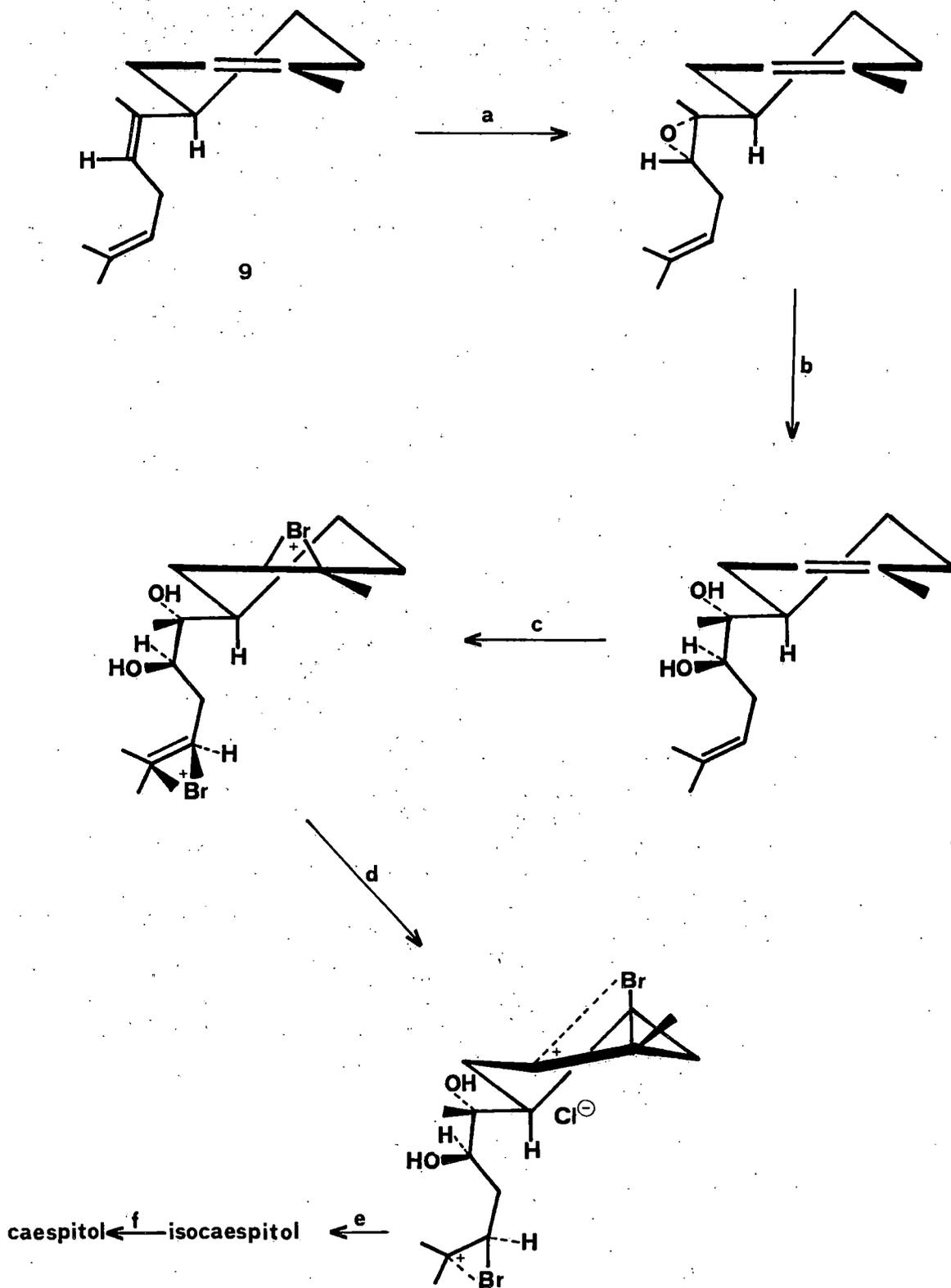


(8)

El aislamiento de los derivados monocíclicos (7) y (8) indujo a pensar que el posible mecanismo de biogénesis del coespitol e isocaespitol podría ocurrir mediante ciclación ácida vía epóxido de un  $\alpha$ -bisaboleno (9) a través de un proceso semejante al que indicamos en el esquema 1, que puede resumirse como sigue: a) Epoxidación estereoselectiva del doble enlace en C-7. b) hidrólisis ácida del epóxido para conducir al dialcohol. c) Ataque electrofílico estereoselectivo por bromo a las insaturaciones del C-1 y C-10, formando un ión bromonio doble. d) Ataque nucleofílico antiparalelo del ión cloruro. e) Ciclación ácida que conduce al isocaespitol. f) Reagrupamiento 1,2 de los halógenos del anillo ciclohexánico para dar el caespitol. Los pasos c, d y e ocurren simultáneamente aunque aparecen en el esquema separados para mayor claridad.

Para confirmar esta hipótesis emprendimos el estudio de la posible síntesis del caespitol e isocaespitol. Partir de un  $\alpha$ -bisaboleno como (9) ofrece ciertas dificultades. Por un lado el  $\alpha$ -bisaboleno no es un producto comercial y por otro, a pesar de que en la literatura se encuentran relatadas diversas síntesis sobre bisabolenos y derivados<sup>2-14</sup>, no hemos visto descrita una síntesis limpia de un cis- $\alpha$ -bisaboleno, debido probablemente a la dificultad de incorporación del doble enlace en C-7. Por otra parte, la introducción selectiva de una función en una de las tres insaturaciones de un  $\alpha$ -bisaboleno es muy difícil de conseguir por vía química

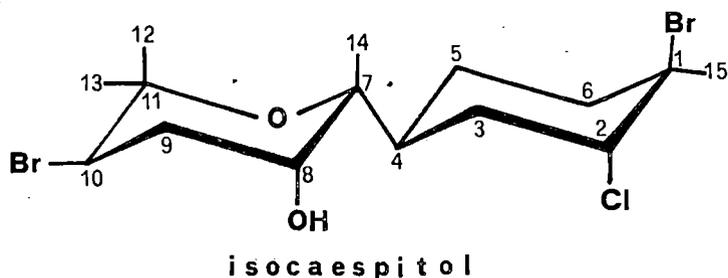
## Esquema 1



sin la protección adecuada de las otras dos (por ejemplo, la epoxidación del doble enlace en C-7 podría ocurrir con mayor facilidad en la insaturación C-1 del ciclo). Ahora bien, mientras las reacciones químicas ordinarias en una molécula de este tipo no son en absoluto selectivas, las reacciones bioquímicas catalizadas por enzimas transcurren con notable selectividad.

Dentro de un primer planteamiento general interesaría conocer también cual de los isómeros del  $\alpha$ -bisaboleno está más directamente relacionado con la estructura del caespitol y/o isocaespitol. La estructura del isocaespitol natural (1) fué confirmada por estudios de rayos X<sup>1</sup> de donde se dedujo la localización de los átomos correspondientes al hidroxilo y al oxígeno, sin embargo a pesar de que se estudiaron las dispersiones anómalas de los átomos de bromo y cloro del anillo ciclohexánico, no fue posible llegar a la configuración absoluta del producto. A la vista de estos resultados escogimos el (R)-(+)-cis- $\alpha$ -bisaboleno (9) como posible precursor biogénico del isocaespitol y/o caespitol. El hecho de escoger una modificación racémica lo justificamos por no poseer datos suficientes sobre la configuración absoluta del isocaespitol. El análisis mediante modelos adecuados nos sugirió que debería ser el isómero cis del  $\alpha$ -bisaboleno el correcto precursor, lo que fue más tarde confirmado en la práctica. Además el centro quiral en el C-4 del isocaespitol coincide con el del (R)-(+)-cis- $\alpha$ -bisaboleno. En adelante al hacer referen-

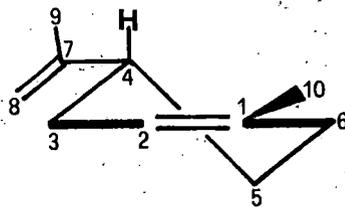
cia a este isómero del  $\alpha$ -bisaboleno lo designaremos como (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno, dando por sentado que se trata de una mezcla racémica.



1

Resumiendo podemos decir que son dos los problemas que se nos plantean en la síntesis química tipo biogénico del caespitol e isocaespitol. Primero, lograr obtener un derivado con el esqueleto del (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno adecuadamente funcionalizado. Segundo, que la reacción de ciclación ácida conduzca a un anillo tipo tetrahidropiránico tal como se encuentra en el caespitol e isocaespitol. Este segundo punto lo abordaremos más adelante.

De los compuestos utilizados como productos de partida en síntesis de bisabolenos y derivados escogimos el monoterpeno (R)-(+)-limoneno (10), por ser comercial, resulta barato y el centro quiral del C-4 es idéntico al que existe en el sesquiterpeno (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno (9) a cuyo esqueleto nos interesa llegar, siendo además parte de la estructura de este último semejante a la de aquél.

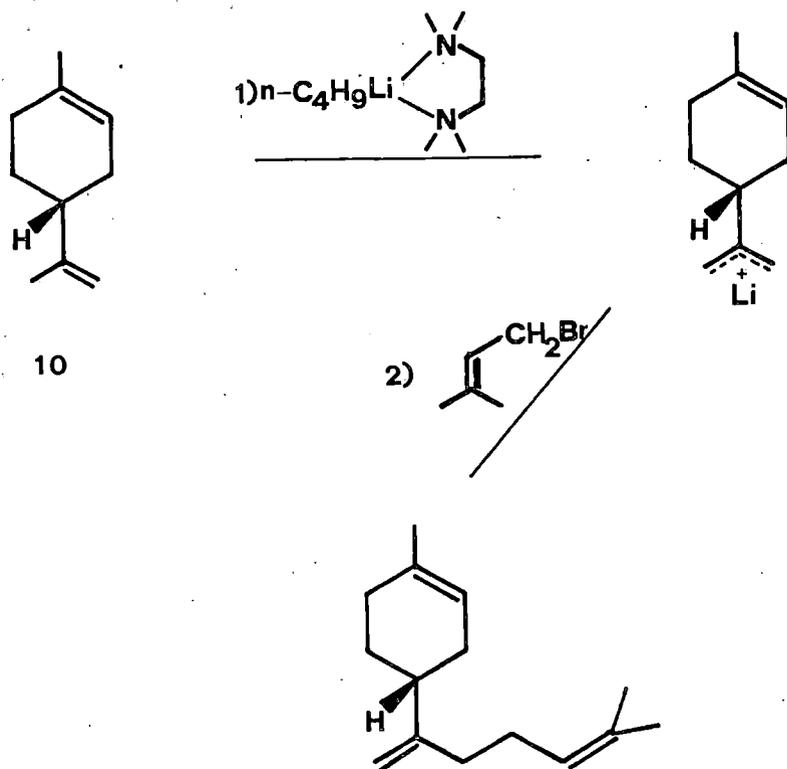


10

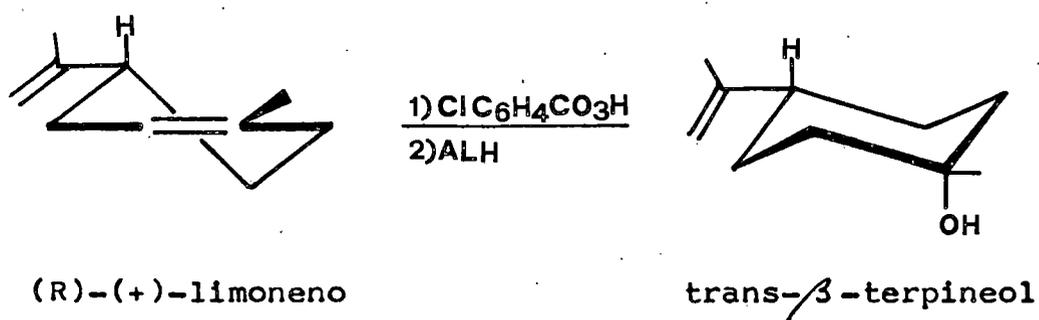
Crawford y colab.<sup>10</sup> obtuvieron el  $\beta$ -bisaboleno (11) en un solo paso por metalación del limoneno con n-butil-litio y TMEDA y posterior reacción con 1-bromo-3-metil-2-buteno en cloruro de metileno (Esquema 2).

Esta síntesis ofrece la ventaja de su sencillez y de poder controlarla estereoquímicamente, así del (+)- y (-)-limoneno se obtienen respectivamente (+)- y (-)- $\beta$ -bisaboleno, pero no hemos visto descrita ninguna reacción de este tipo para la obtención del (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno como indicamos anteriormente, debido a la incorporación del doble enlace en C-7 y consiguiente separación de los isómeros que pudieran formarse. Por otro lado es necesario antes de pensar en cualquier tipo de condensación sobre el (R)-(+)-limoneno, proteger el doble enlace del ciclo evitando de esta forma que pueda ser por ejemplo epoxidado al intentarlo sobre cualquier otra insaturación como la indicada en la etapa a del esquema 1. La protección de esta insaturación puede llevarse a cabo por cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura. Nosotros sugerimos realizarla transformando el (R)-(+)-limoneno (10) en el trans- $\beta$ -terpineol (11) (Esquema 3). E.E. Royals y J.C. Lef-

## Esquema 2



## Esquema 3



10

11

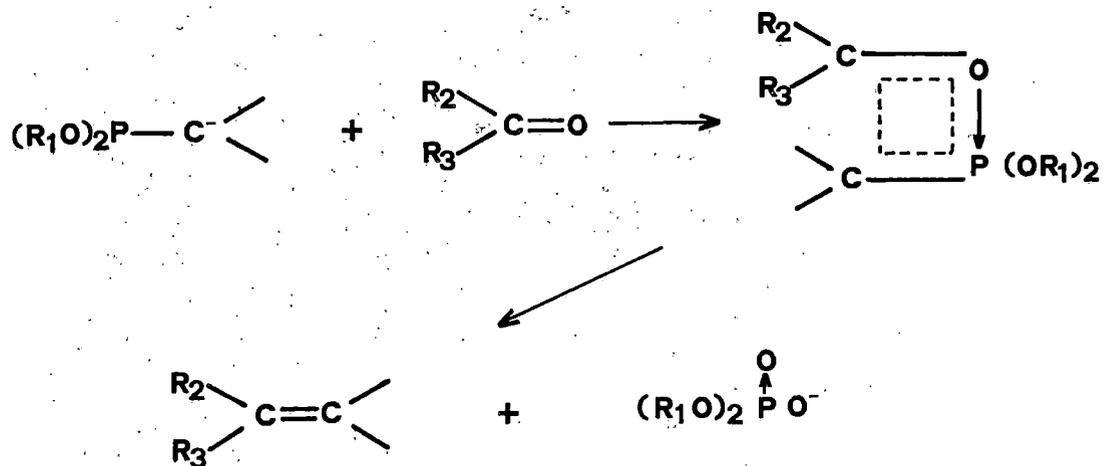
fingwell<sup>16,36</sup> dan una buena descripción de como debe realizarse esta transformación y a la que volveremos a prestar mejor atención más adelante.

Protegido el doble enlace del ciclo tuvimos que pensar en un alargamiento de la cadena lateral que nos aproximará al esqueleto del (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno. Wadsworth<sup>37</sup> describe un método de síntesis de olefinas a partir de aldehidos y cetonas utilizando como reactivos carbaniones fosfanato en disolventes apróticos y constituye una modificación del descrito por Wittig<sup>15</sup> (Esquema 4).

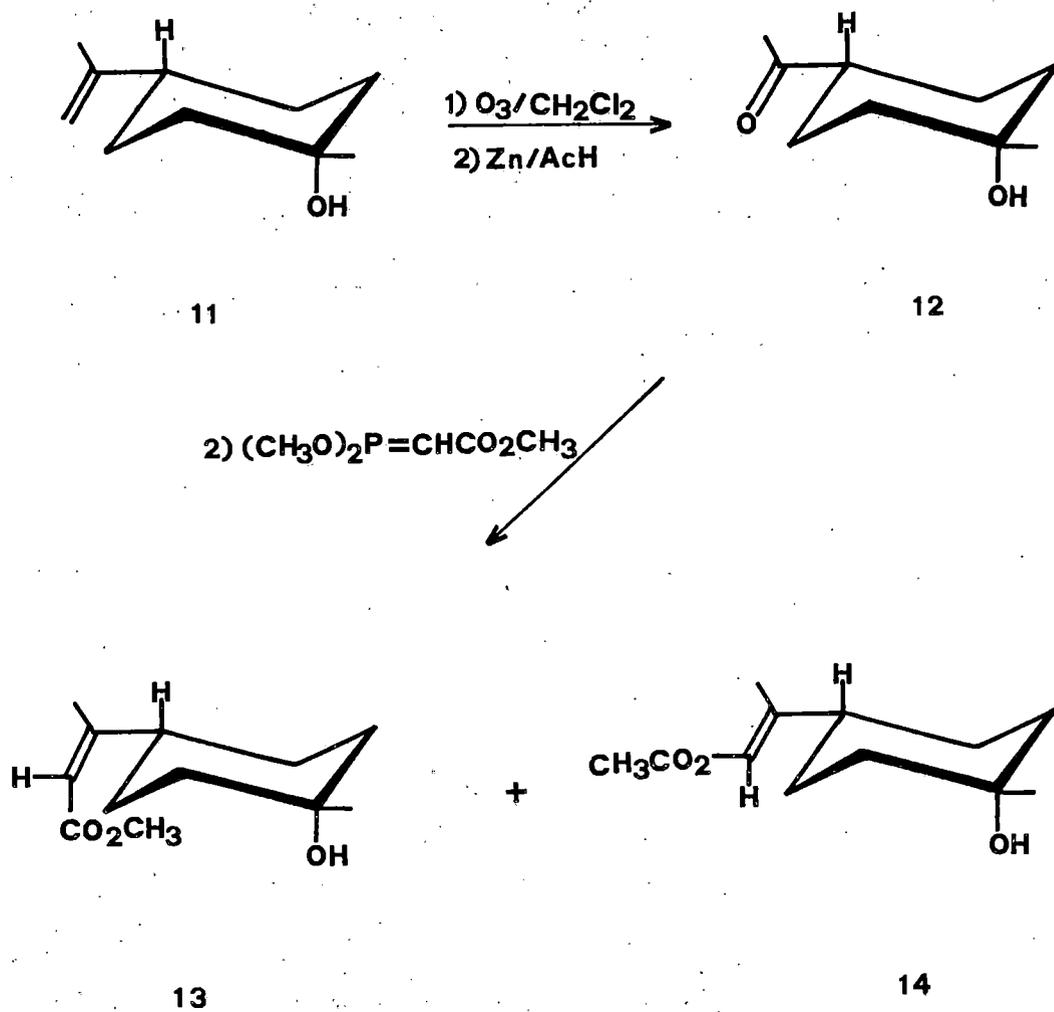
Los aniones fosfonato tienen en muchas ocasiones ventaja sobre los triarilfosforanos o reactivos de Wittig ya que son más baratos y reaccionan con mayor variedad de aldehidos y cetonas en condiciones mucho más suaves. Un método conveniente para la preparación del anión consiste en la adición del fosfonato a una disolución de hidruro sódico en dimetilformamida. Este método nos podría ser de gran utilidad si ozonolizamos el trans- $\beta$ -terpineol (11), convirtiendo la cetona derivada (12) en la mezcla de isómeros geométricos (13) y (14) del éster  $\alpha, \beta$ -no saturado por reacción con dimetil-carbometoxi-metil-fosfonato (Esquema 5).

Por este procedimiento se consigue aumentar la cadena lateral de (11) con un resto, el éster  $\alpha, \beta$ -no saturado, que permite distinguir espectroscópicamente a los dos isómeros geométricos. En tales sistemas se observan señales de RMN que

## Esquema 4



## Esquema 5



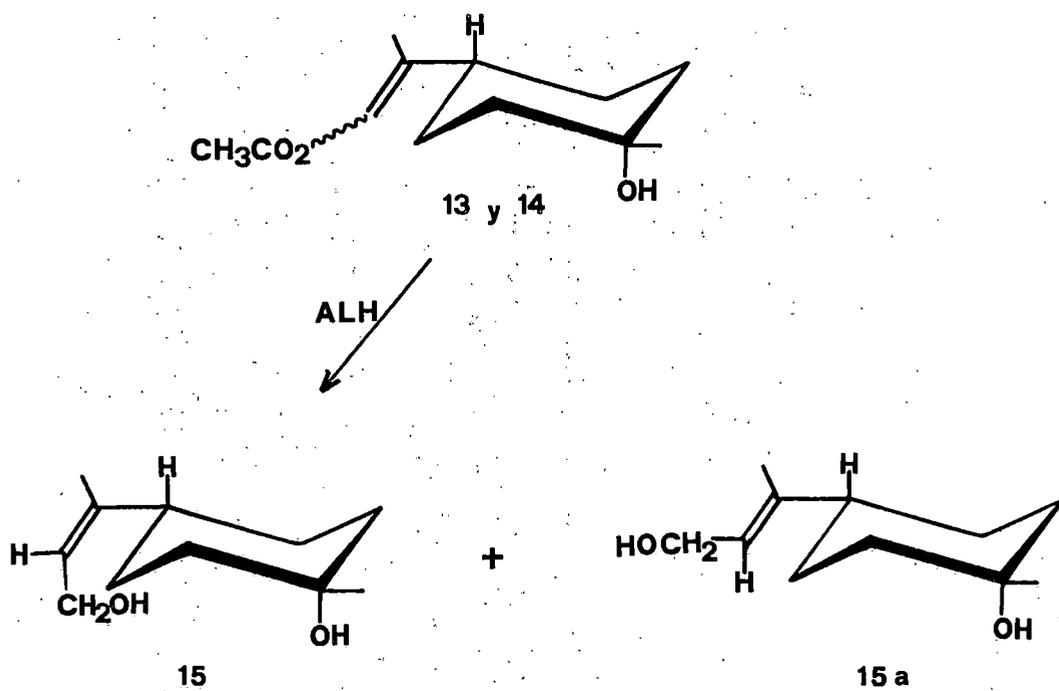
dependen de la geometría de los dobles enlaces<sup>17</sup>. El metilo sobre el doble enlace en  $\alpha$  al grupo éster aparece a 7.87 en uno de los isómeros mientras que para el otro aparece a 8.11 aproximadamente. De acuerdo con los datos de la literatura<sup>18</sup> se asigna a este último isómero la geometría cis, siendo el que aparece normalmente en menor proporción.

Una reducción del grupo éster de la mezcla de derivados (13) y (14) con hidruro de aluminio y litio daría origen a la mezcla de isómeros (15) y (15a) (Esquema 6) que han mostrado en la práctica ser fácilmente separables por cromatografía en gel de sílice.

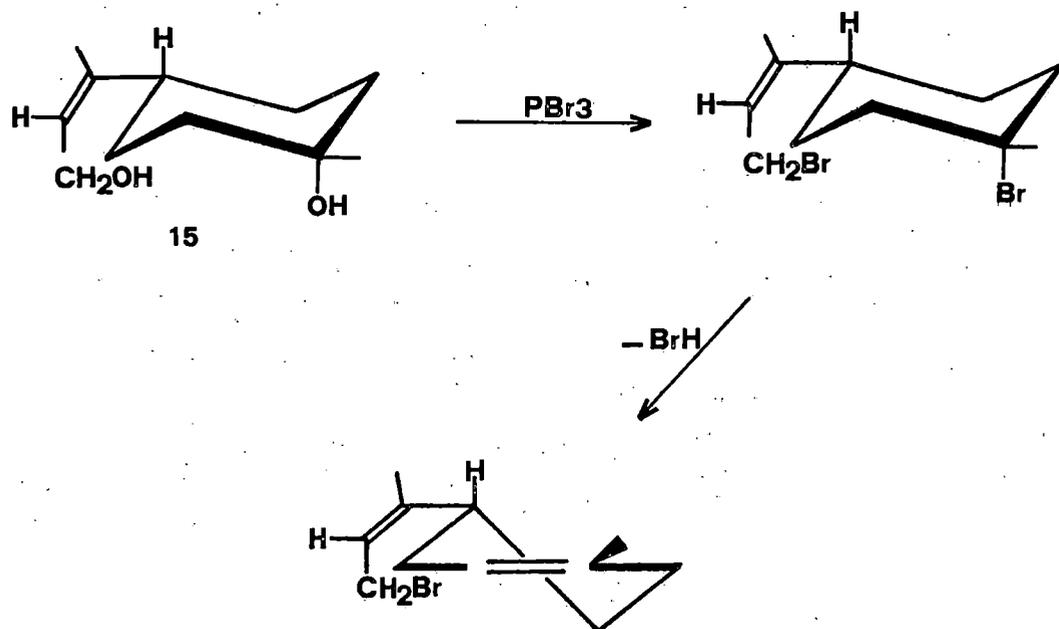
Superado el problema de la separación de la mezcla de isómeros geométricos a que da lugar el doble enlace del C-7, puede conseguirse un posterior aumento de cadena lateral por bromación del derivado (15) y posterior condensación con acetoacetato de etilo, lo que se lleva a cabo por desplazamiento del átomo de bromo del derivado bromado por el anión éster acetoacético, procedimiento que fue desarrollado por Ruzicka<sup>38</sup>.

El bromuro alílico derivado que se obtendría por tratamiento de (15) con tribromuro de fósforo en n-hexano presenta la ventaja de producir menor isomerización (1%) del doble enlace alílico que el alternativo procedimiento de utilizar bromhídrico en n-hexano<sup>18</sup>, pero presenta el inconveniente, debido a su gran reactividad, de poder producir la insaturación del C-1 del ciclo a través de la bromación del alcohol terciario y posterior pérdida de bromhídrico (Esquema 7). Pa-

## Esquema 6



## Esquema 7

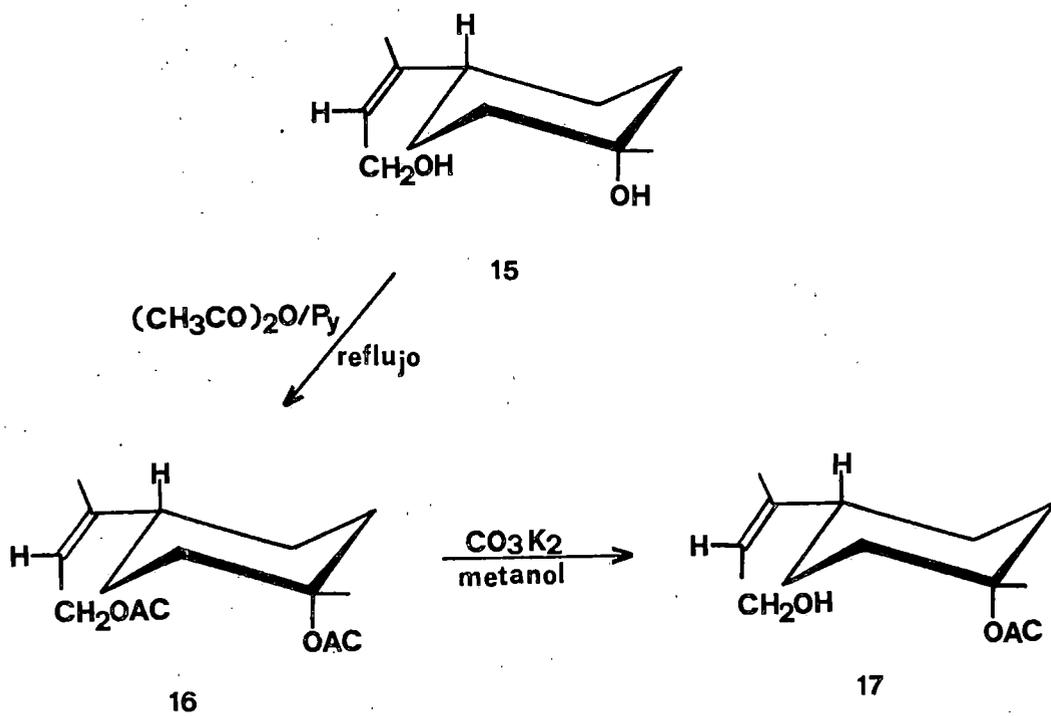


ra superar este inconveniente habría que pensar en una mejor protección de la insaturación del ciclo que no fuese atacable por este reactivo.

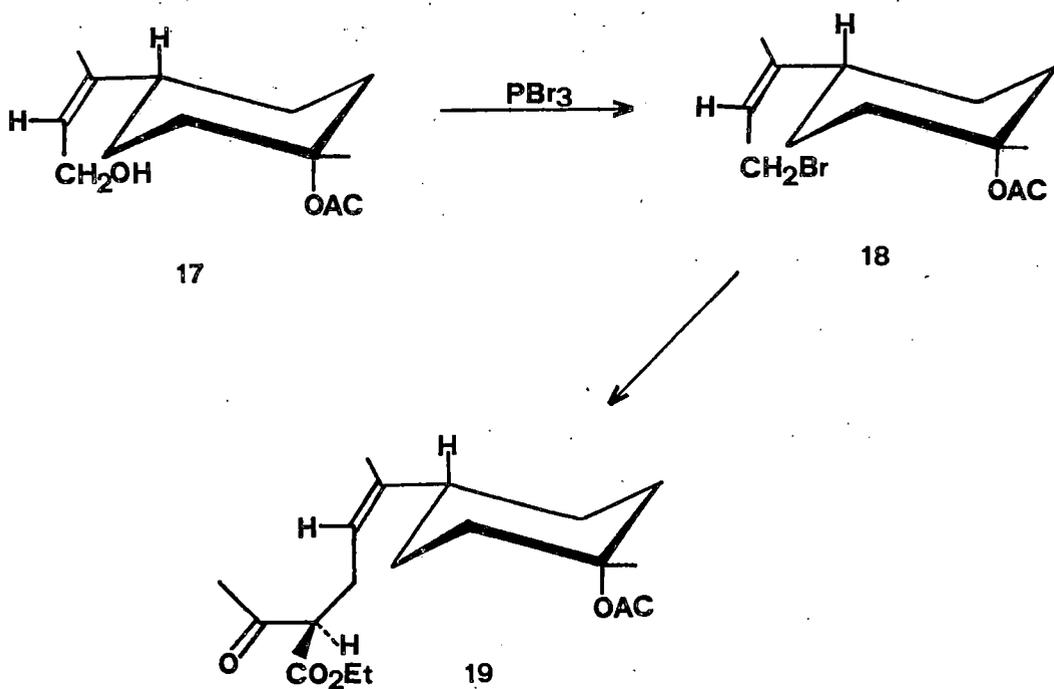
La forma más simple de conseguir una mejor protección de la insaturación del ciclo podría consistir en la acetilación del alcohol terciario<sup>19</sup> del derivado (15) (Esquema 8). La bromación del derivado (17) y posterior condensación con acetoacetato de etilo nos conduciría fácilmente al derivado (19) lo que significa un alargamiento de la cadena lateral sin que se produzca ninguna otra perturbación (Esquema 9).

Diferentes rutas sintéticas pueden elegirse para que partiendo del derivado (19) podamos llegar a un derivado cuyo esqueleto sea el del (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno adecuadamente funcionalizado que permita más tarde una correcta ciclación. Nosotros sugerimos dos. La primera de ellas que designamos como ruta A consiste en la siguiente secuencia de reacciones que describimos en el esquema 10: a) Hidrólisis básica con hidróxido de bario<sup>18</sup> en etanol para conducir al derivado (20). b) Introducción del grupo epóxido en C-7 por reacción del derivado (20) con m-cloroperbenzoico<sup>35</sup> en cloruro de metileno. Esta reacción conduciría a la mezcla de epóxidos (21) cuya identificación por métodos espectroscópicos es difícil. c) Adición de metil-litio<sup>20</sup> en tetrahidrofurano daría lugar al dialcohol derivado (22). d) Formación del derivado (23) por reacción del dialcohol derivado (22) con cloruro de mesilo<sup>21,22</sup> (cloruro de metanosulfonil trietilamina) en tetrahidrofurano.

## Esquema 8



## Esquema 9



e) La acción del bromuro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano nos conduciría al derivado (24); Corey y colab.<sup>22</sup> dan una buena descripción de como debe realizarse esta reacción.

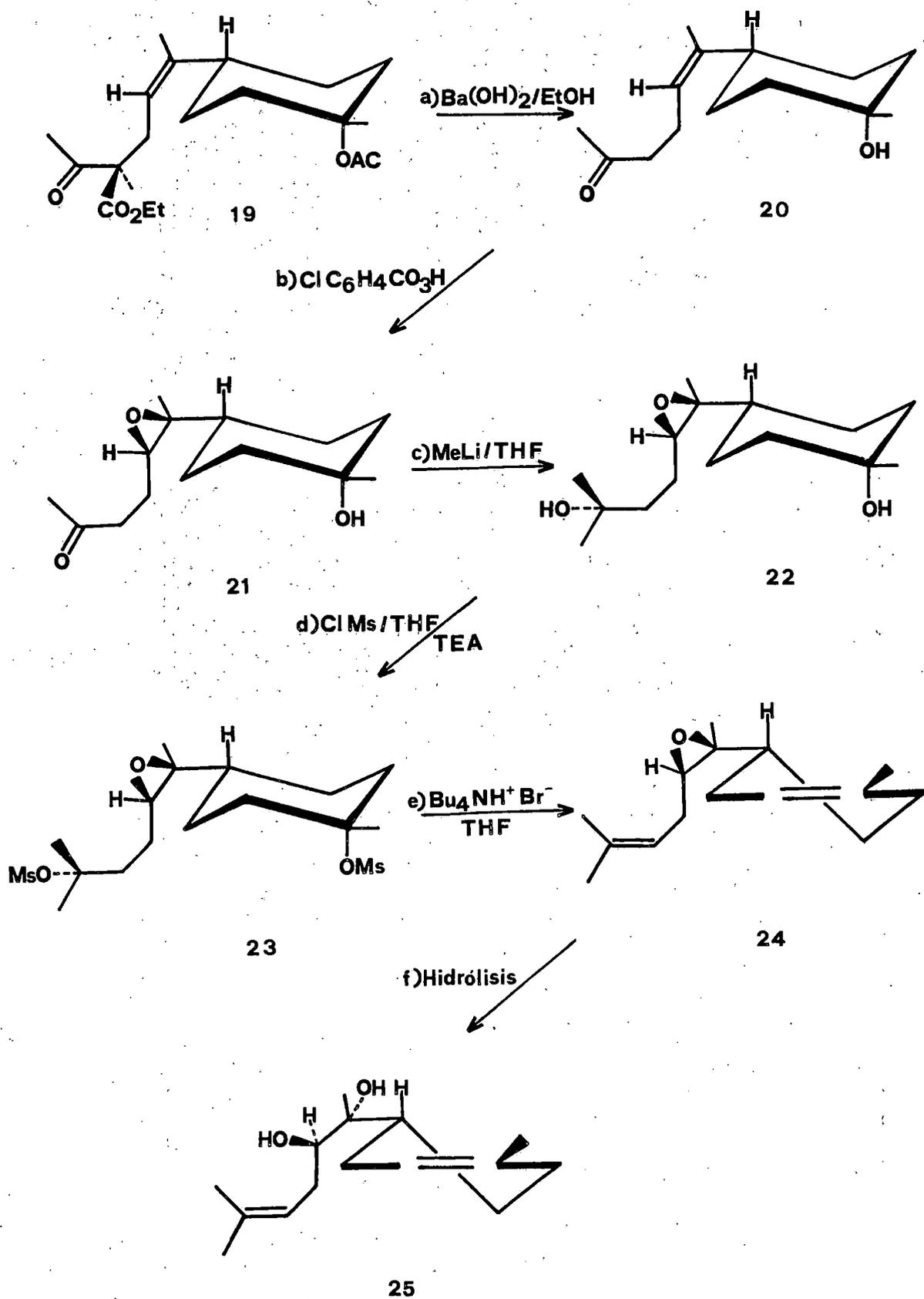
f) Hidrólisis ácida del grupo epóxido del derivado (24) que daría el dialcohol derivado (25).

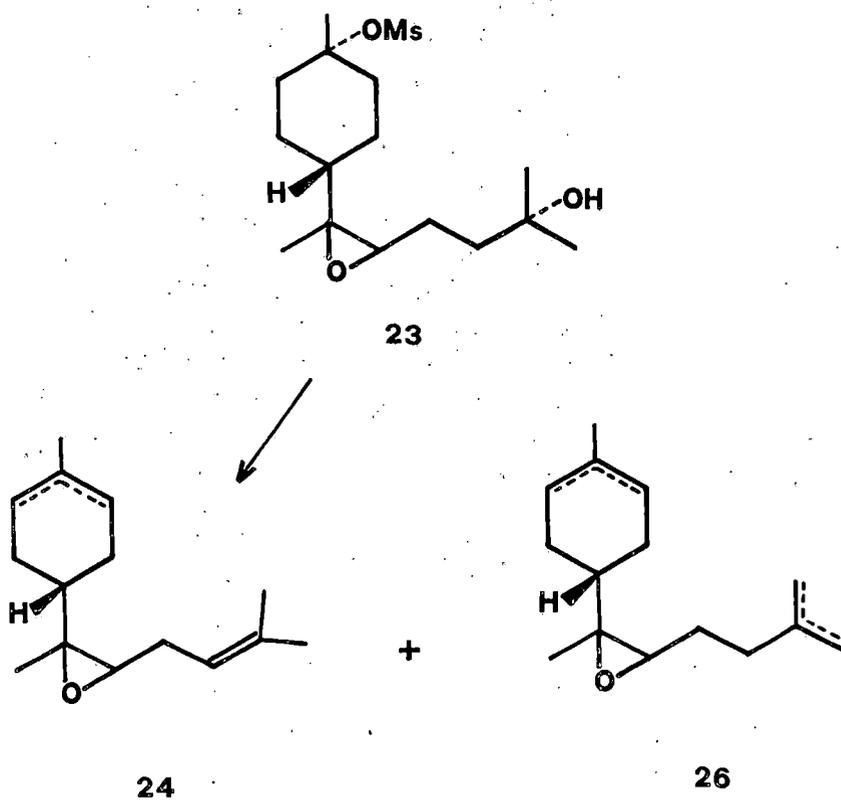
El paso e) ofrece la dificultad de tener que separar la mezcla isomérica que se produciría en esta reacción (Esquema 11) y que según Corey<sup>22</sup> para un caso similar cita la proporción 3:1, siendo mayoritario el equivalente a (24).

Otra vía a seguir que designaremos con ruta B y que describimos en el esquema 12 se podría resumir como sigue: a') Bromación del derivado (19) con bromuro de cobre (II), lo que constituye una modificación del método descrito por Kosower y colab.<sup>39</sup>. b') Tratamiento del derivado bromado (27) con hidróxido de bario en etanol y en condiciones muy suaves, que produciría la eliminación del grupo metil-cetona conduciendo al derivado (28). c') Formación del derivado de Grignard (29) por reacción con ioduro de metil-magnesio<sup>40</sup>. d') Introducción del grupo epóxido en C-7 por reacción del derivado (29) con m-cloroperbenzoico<sup>35</sup> en cloruro de metileno, lo que daría lugar al derivado (30) (mezcla de dos isómeros).

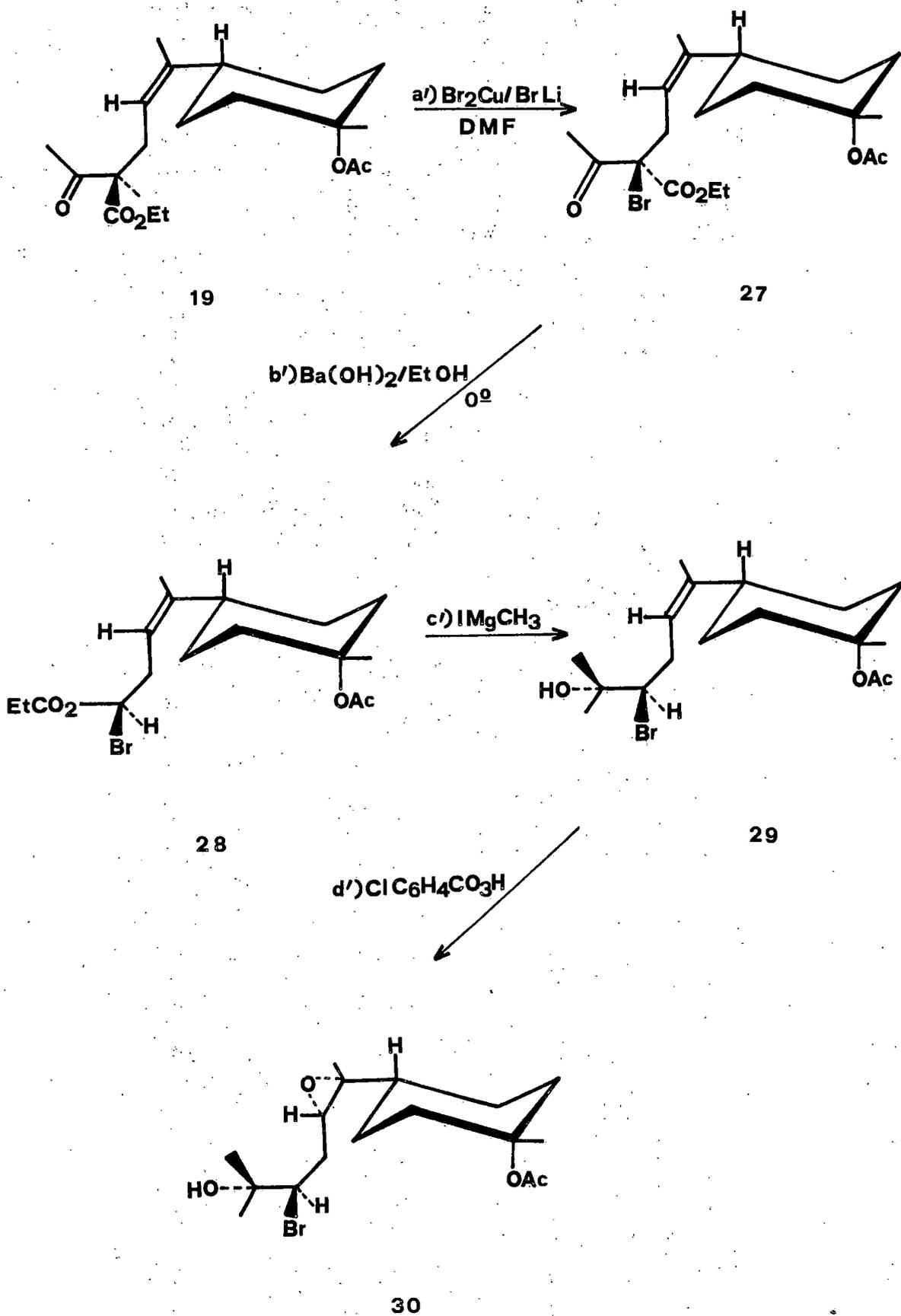
Tanto siguiendo la ruta A como la B se puede obtener un derivado, (25) y (29) respectivamente, con el mismo esqueleto que el (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno y que en principio, por ciclación, podrían dar lugar al esqueleto del caespitol. El derivado (25) es un (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno con el doble enlace del C-7 fun-

## Esquema 10



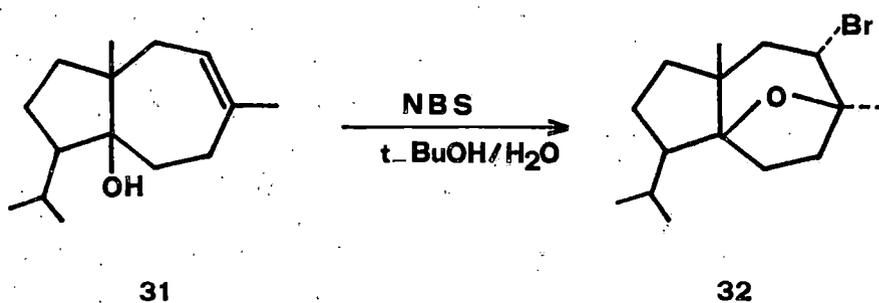
Esquema 11

## Esquema 12



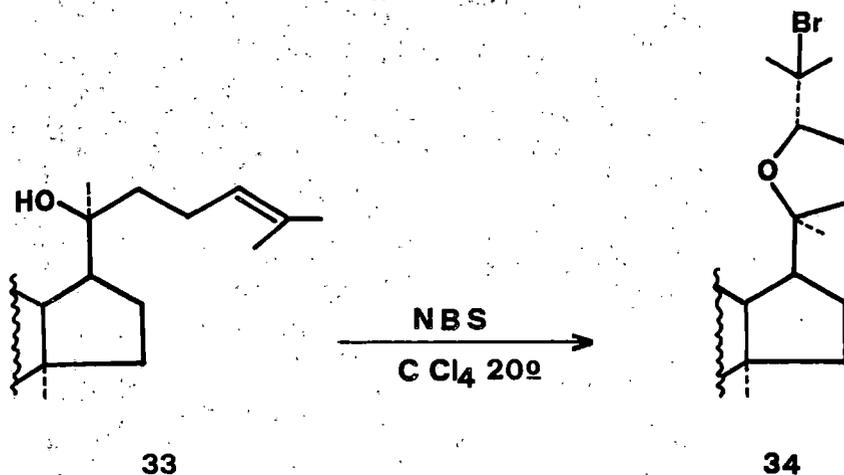
cionalizado en forma de dialcohol, mientras que en el derivado (29) este mismo esqueleto se encuentra funcionalizado en el C-10 en forma de bromhidrina y con el doble enlace C-1 del ciclo protegido en forma de acetato terciario en C-1. Nuestro siguiente objetivo fue estudiar en uno y otro derivado las posibilidades de poder realizar sobre ellos una correcta ciclación al mismo tiempo que introducir las funciones que restan.

Diversos estudios han sido realizados sobre la acción de la N-bromosuccinimida sobre alcoholes terciarios  $\gamma$ -etilénicos. Así Levisalles y Rudler<sup>23</sup> estudiaron la transformación del carotol (31) a la acción de este reactivo y obtuvieron el derivado (32).

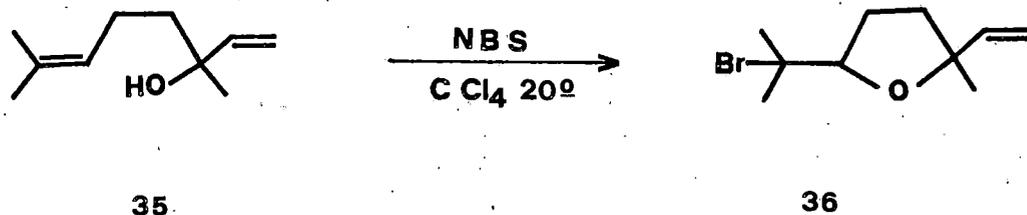


Se podría tratar esta de una reacción iónica selectiva por la proximidad relativa de los dos centros participantes en la ciclación.

También Tanaka y colab.<sup>24,25</sup> observaron la reacción "anormal" sufrida por la cadena lateral de triterpenos del tipo dammarano (33) en presencia de N-bromosuccinimida:



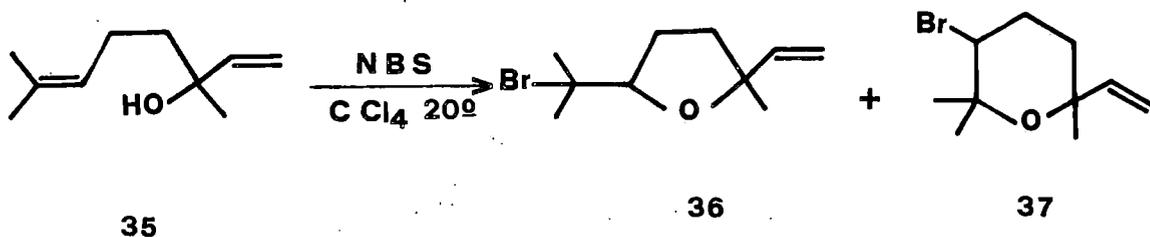
La estereoselectividad de estas heterociclaciones, probablemente iónicas, parece casi total. Citaremos por último una reacción análoga a la anterior llevada a cabo por E. Demole y P. Enggist<sup>26</sup> sobre el linalol (35).



Estos tres ejemplos significativos que poseen alcoholes terciarios -etilénicos transformados por la acción de la N-bromosuccinimida en éteres cíclicos -bromados con cinco eslabones, demuestra que la heterociclación de cualquiera de ellos no representa más que un caso particular de una reac -

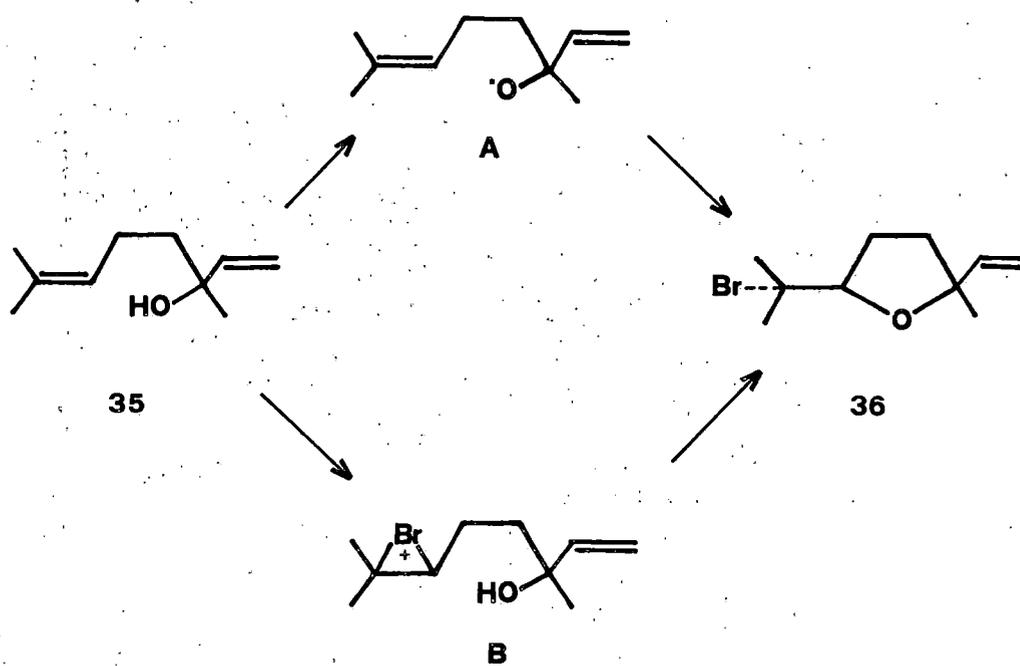
ción mucho más general.

Para estudiar su mecanismo y posibles aplicaciones sintéticas E. Demole y P. Enggist<sup>26</sup> lo hicieron sobre el linalol (35), observando que la reacción de éste con N-bromosuccinimida rendía un 85% de (36), pero no fue posible aislar el derivado (37), que caso de existir no pudo ser separado de la mezcla de reacción.



Si esta reacción fuera radicalaria implicaría un radical alcoxilo  $\delta$ -etilénico A, ciclable a través de un estado de transición preferible con cinco eslabones; si por el contrario fuese iónica, se debería preveer la intervención del ión bromonio B que evolucionaría en función de las interacciones estéricas presentes. Tanto un mecanismo como otro es compatible con la formación preferencial de un derivado tetrahydrofuránico (Esquema 13).

Sin embargo se encontró que ni los iniciadores radicalarios ( $\alpha, \alpha'$ -azodi-isobutiro-nitrilo) ni los inhibidores (ácido pícrico) influyen de una manera sensible en la velocidad

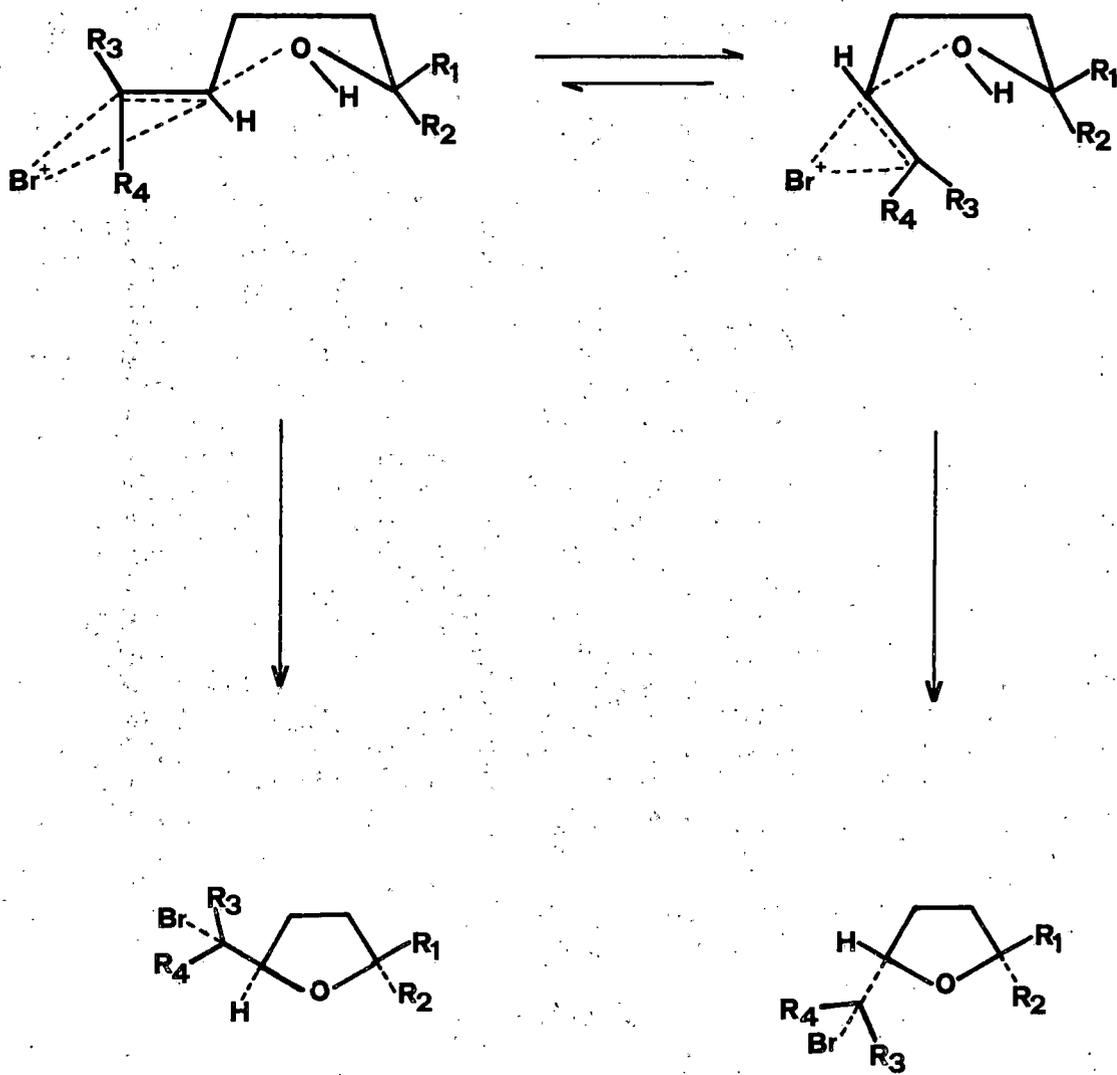
Esquema 13

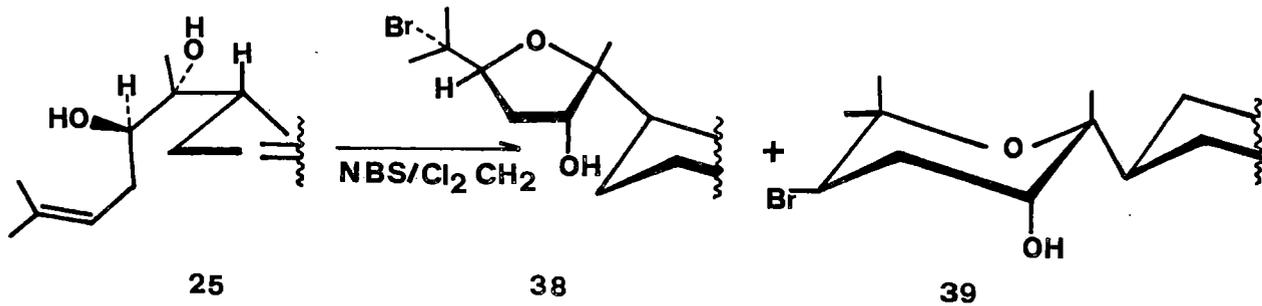
de la reacción, por lo que el proceso iónico debe ser el único real. Este debe ocurrir a través del intermediario ión bromonio ya señalado B, por una adición trans de bromo y de alcóxido concertada sobre el doble enlace. Dalton y colab.<sup>27</sup>

han propuesto un mecanismo análogo para la formación de bromhidrinas a partir de olefinas y N-bromosuccinimida en medio acuoso. Esta interpretación de los hechos es enteramente compatible con los resultados de las reacciones análogas citadas anteriormente.

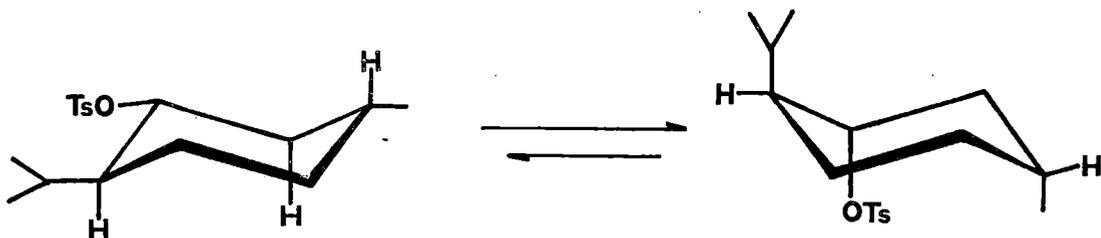
La estereoselectividad debe variar en función de los impedimentos estéricos ejercidos por los sustituyentes presentes. Así para  $R_1 \gg R_2$  (Esquema 14) se puede suponer una cierta estereoselectividad favoreciendo el tetrahidrofurano trans (O. Tanaka y colab.<sup>24,25</sup> donde  $R_1$  representa un sistema policíclico encumbrante). Si  $R_1 \cong R_2$  la estereoselectividad debería por el contrario disminuir, que es el caso del linalol (E. Demole y P. Enggist<sup>26</sup>).

Nuestro caso estaría incluido también dentro del estudio general que hemos descrito. En efecto, el derivado (25) posee también un alcohol terciario  $\gamma$ -etilénico y su reacción con N-bromosuccinimida en cloruro de metileno conduciría muy probablemente al derivado (38) a través del intermediario ión bromonio en proporción mayoritaria, siendo la probabilidad de que se forme el derivado (39) muy pequeña (Esquema 15). Por tanto descartamos este procedimiento de heterociclación donde se encuentra favorecida la formación de un anillo tetra

Esquema 14



Esquema 16

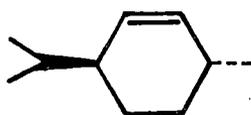


43

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(W-200-N-D)

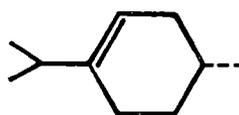
25° 24h

44



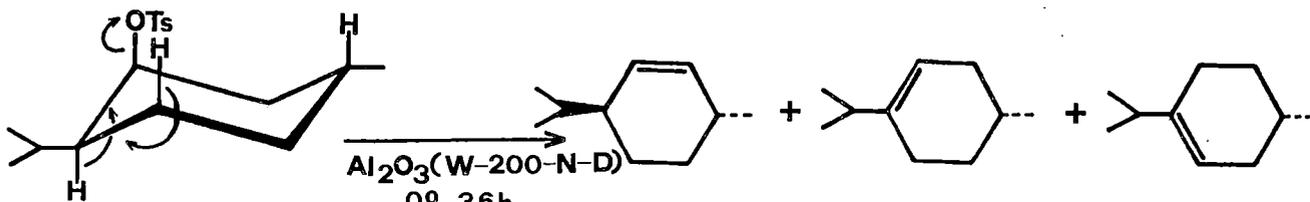
52%

+



37%

45



10%

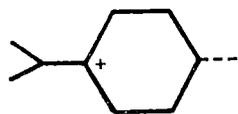
70%

11%

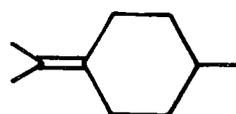
46

45

47



48



49

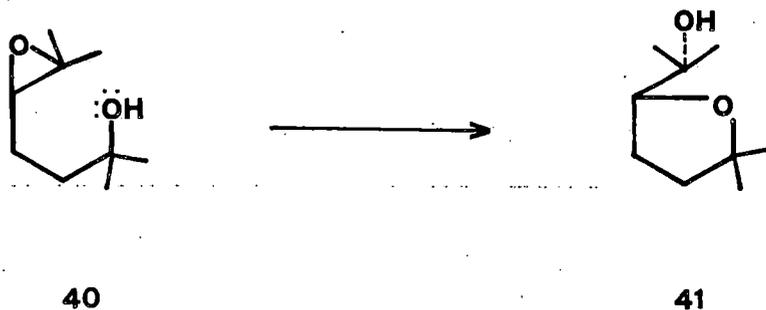
hidrofuránico y no el tetrahidropiránico que es como se encuentra en el caespitol e isocaespitol.

En consecuencia tampoco la ruta A es útil para nuestro propósito de síntesis, pasando a continuación a estudiar las posibilidades de heterociclación del derivado (29) que se obtiene a través de la ruta B.

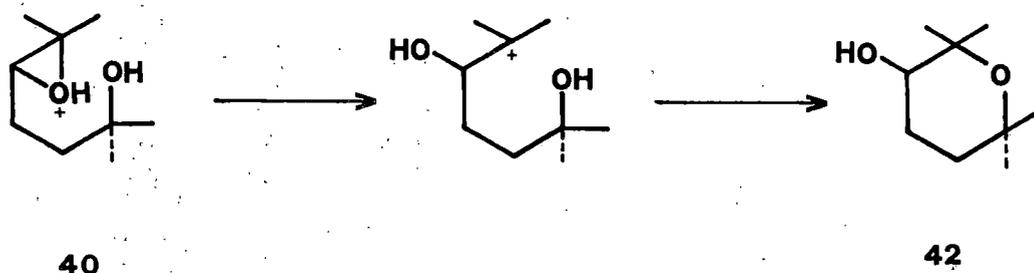
M. Mousseron-Canet y colab.<sup>28</sup> estudiaron los reagrupamientos por catálisis ácida de epóxidos derivados de alcoholes semejantes al linalol (35) y escogieron el dimetil-heptanol-1 (40) a causa de su simetría. Ensayos de epoxidación en medio ácido condujo a una mezcla de heterociclos más rica en alcohol tetrahidropiránico debido probablemente a la apertura ácido-catalítica del epóxido puro.

Dos procesos de reagrupamiento podían en efecto ser previstos:

a) Un reagrupamiento intramolecular de tipo electrónico conduciendo al alcohol tetrahidrofuránico (41), favorecido en medio neutro.



b) Un reagrupamiento ácido-catalítico que implica la formación de un ión carbonio, conduciendo al alcohol tetrahidropiránico (42).



Se suponía que este último mecanismo estaba favorecido en medio ácido superando al proceso intramolecular. Las experiencias se realizaron utilizando ácido monoperftálico como agente epoxidante y ácido p-toluensulfónico o sulfúrico como catalizadores ácidos. J.A. Marshall y M.T. Pike<sup>29</sup> aplicaron con éxito estos resultados a la síntesis estereoselectiva del  $\alpha$ - y  $\beta$ -agarofuran.

Por otra parte G.H. Posner y colab.<sup>30</sup> estudiaron recientemente un tipo de reacciones de eliminación efectuadas sobre superficies de alúmina deshidratada con ésteres secundarios p-toluensulfónicos de derivados cíclicos, lo que produce olefinas con gran rendimiento. La simplicidad y suavidad de este método contrasta favorablemente con otros procedimientos de deshidratación general de alcoholes y ha sido aplicado como método de preparación de cicloalquenos.

El mecanismo predominante de estas reacciones parece ser una anti-eliminación sin descartar la sin-eliminación que puede ocurrir en la misma extensión. Para probar esto Posner y colab.<sup>30</sup> trataron los tosilatos del mentil (43) y el neomentil (46) con alúmina deshidratada produciendo los 2- y 3-mentenos, como se describe en el esquema 16.

La formación de 3-mentenos de mentil-tosilatos implica para estos autores bien una sin- $\beta$ -eliminación o un proceso  $E_1$  (a través de un ión carbonio). Se descartaron los procesos  $E_1$  porque al tratar el (-)-mentiltosilato, ópticamente activo sólo se forma el (+)-3-menteno (45); si hubiese sido el ión carbonio (48) un intermediario, entonces podrían haberse formado ambos enantiómeros (45) y (47) del 3-menteno en igual proporción (3-menteno racémico).

Por otro lado, la formación del 2-menteno del mentil-tosilato podría ser o una anti-eliminación del conformero (44) o bien una sin-eliminación de los conformeros (43) o (44). Así el mentil-tosilato reacciona al menos en un 37% vía una sin-eliminación.

La formación mayoritaria del (+)-3-menteno (45) a partir del (+)-neomentil-tosilato (46) implica predominantemente una anti-1,2-eliminación y produce en pequeña cantidad (-)-3-menteno (47) debido probablemente a una sin-1,3-eliminación o bien un proceso  $E_1$ ; aunque este proceso  $E_1$  no pudo ser descartado por los datos que poseían estos autores, parece improbable ya que no pudieron ser detectadas olefinas tetrasustitui-

das como (49). Por tanto el neomentil-tosilato reacciona sobre alúmina deshidratada predominantemente, pero no exclusivamente, vía una anti-1,2-eliminación.

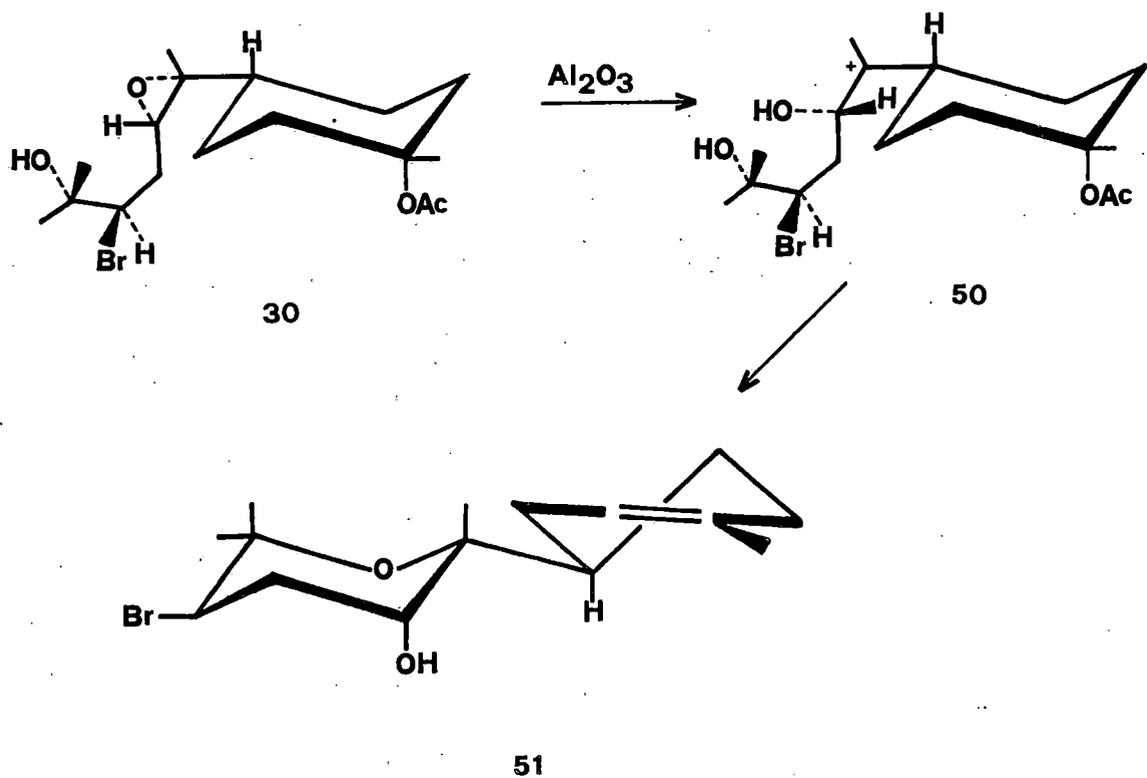
Este método que es utilizado con éxito en alcoholes y tosilatatos comprobamos que se aplica por igual en el caso de acetatos-derivados.

En consecuencia pensamos que la alúmina ácida deshidratada podría actuar como catalizador ácido en la apertura del grupo epóxido del derivado (30) a través de un intermediario ión carbonio (50) y al mismo tiempo favorecer la ciclación del anillo en la forma tetrahidropiránica, lo que constituiría una modificación del método descrito por Mousseron-Canet y colab.<sup>28</sup> que utilizan ácido p-toluensulfónico o sulfúrico como catalizador ácido. Al mismo tiempo la alúmina podría actuar sobre el acetato terciario del ciclo produciendo la eliminación de éste, por el mecanismo antes descrito y regenerando la insaturación protegida en un principio (Esquema 17).

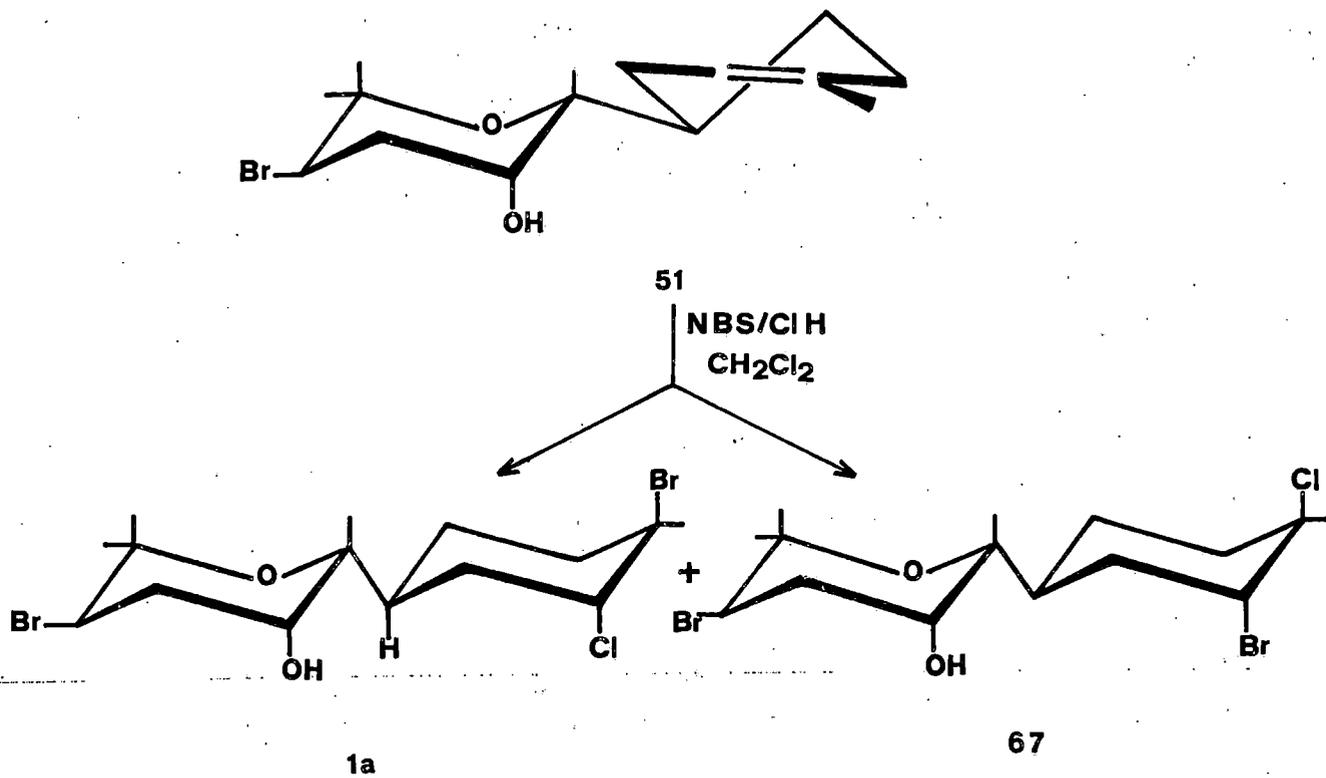
En consecuencia proponemos, en la síntesis en la que estamos empeñados, la ruta B (Esquema 12), que además resultó en la práctica ser la más adecuada.

Podemos resumir diciendo que el objeto de esta síntesis es obtener el ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51), puesto que éste podría ser fácilmente convertido al ( $\pm$ )-isocaespitol por tratamiento de (51), procedente de la degradación del isocaespitol, con cloruro de bromo (Esquema 18). Hageman y Havinga<sup>41</sup> describen el procedimiento de esta reacción cuyo mecanismo ha sido

## Esquema 17

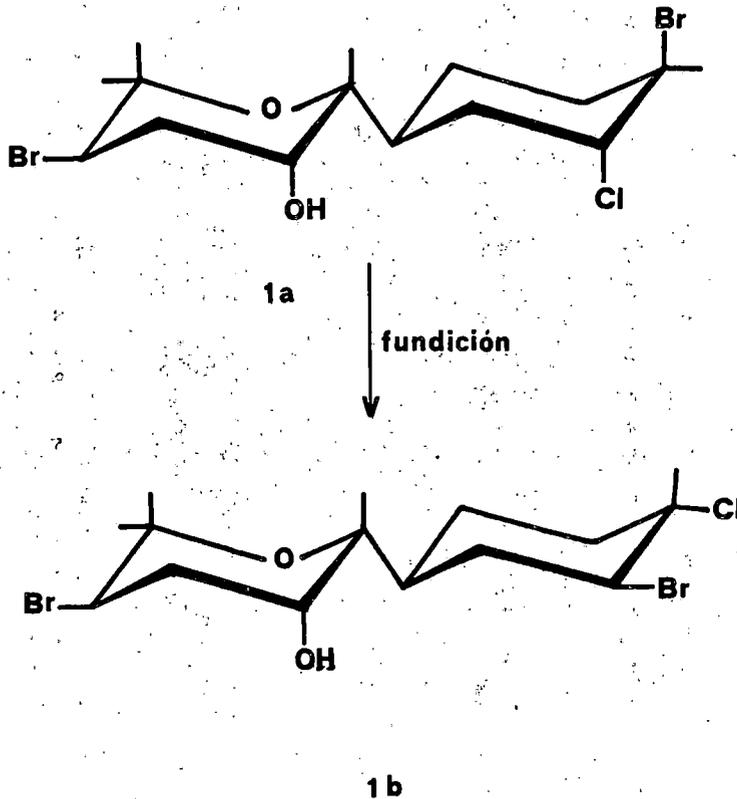


## Esquema 18

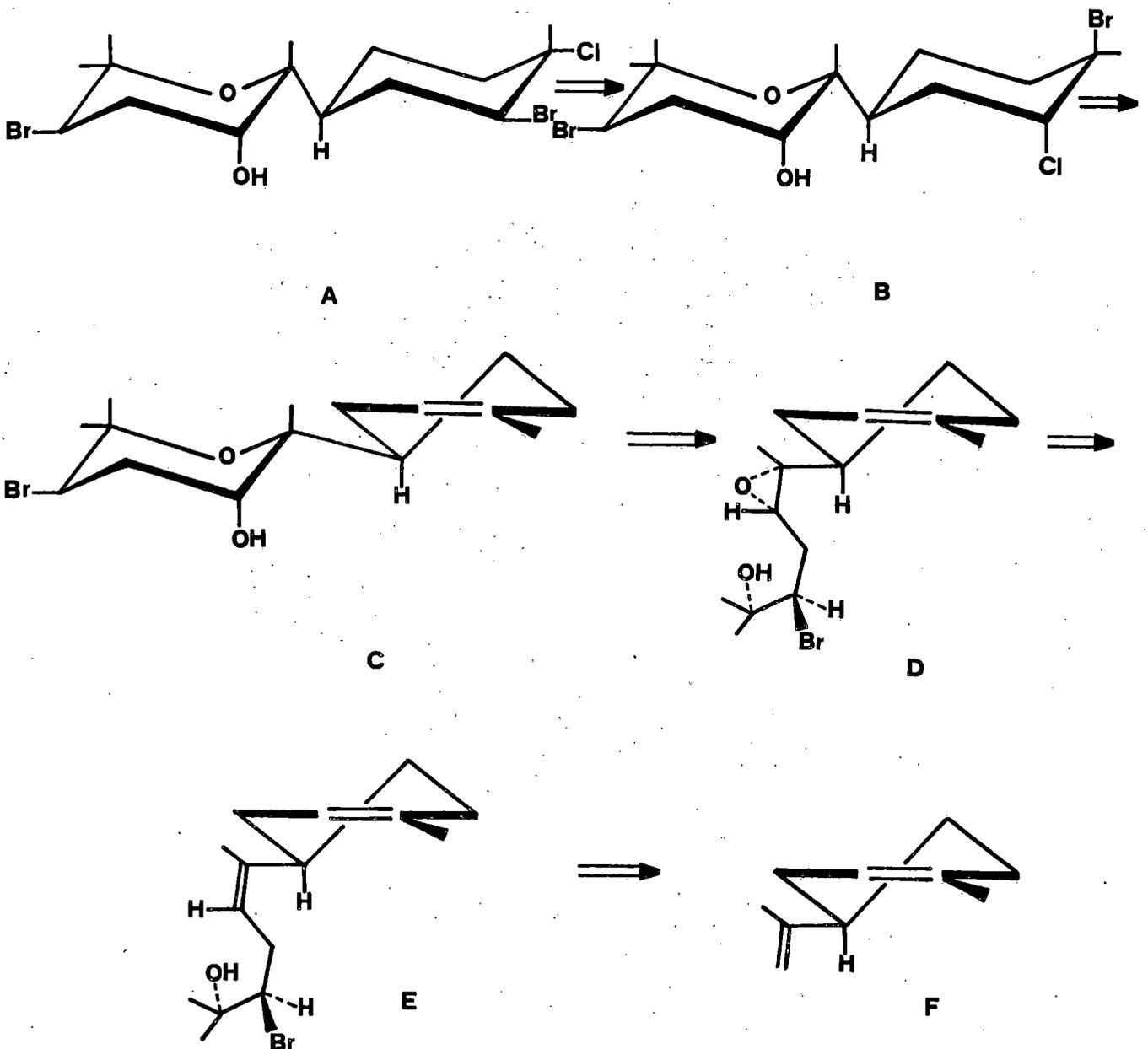


suficientemente ilustrado en la introducción de esta memoria.

El caespitol (1b) se obtiene fácilmente del isocaespitol (1a) por reagrupamiento 1,2 de este último, proceso que se puede conseguir por fundición del mismo.

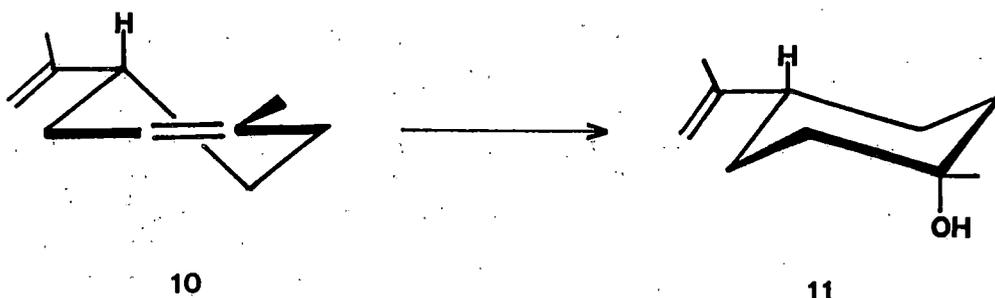


La síntesis del isocaespitol y/o caespitol, ilustra gráficamente la aplicación del análisis antitético (retrosíntesis) en el desarrollo de rutas sintéticas a moléculas complejas. La desconexión sistemática de enlaces sugiere estructuras de A-F (o sus equivalentes) como intermediarios "llave" y también proporciona el plan general de síntesis.



## SINTESIS DEL ISOCAESPITOL Y/O CAESPITOL

Tal como habíamos indicado anteriormente la protección del C-1 del (R)-(+)-limoneno la conseguimos por transformación de éste en el trans- $\beta$ -terpineol (11).



Royals y Leffingwell<sup>16,36</sup> estudiaron las reacciones estereoespecíficas del (+)-cis- y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno. Según estos autores, varios son los efectos competitivos que determinan la estereoquímica de la apertura del enlace oxirano en epoxi-ciclohexenos sustituidos, entre los que cabe destacar: a) Efectos conformacionales<sup>42</sup>, b) Efecto estérico primario<sup>16,43</sup> (impedimento estérico) y c) Preferencia conformacional de los productos resultantes.

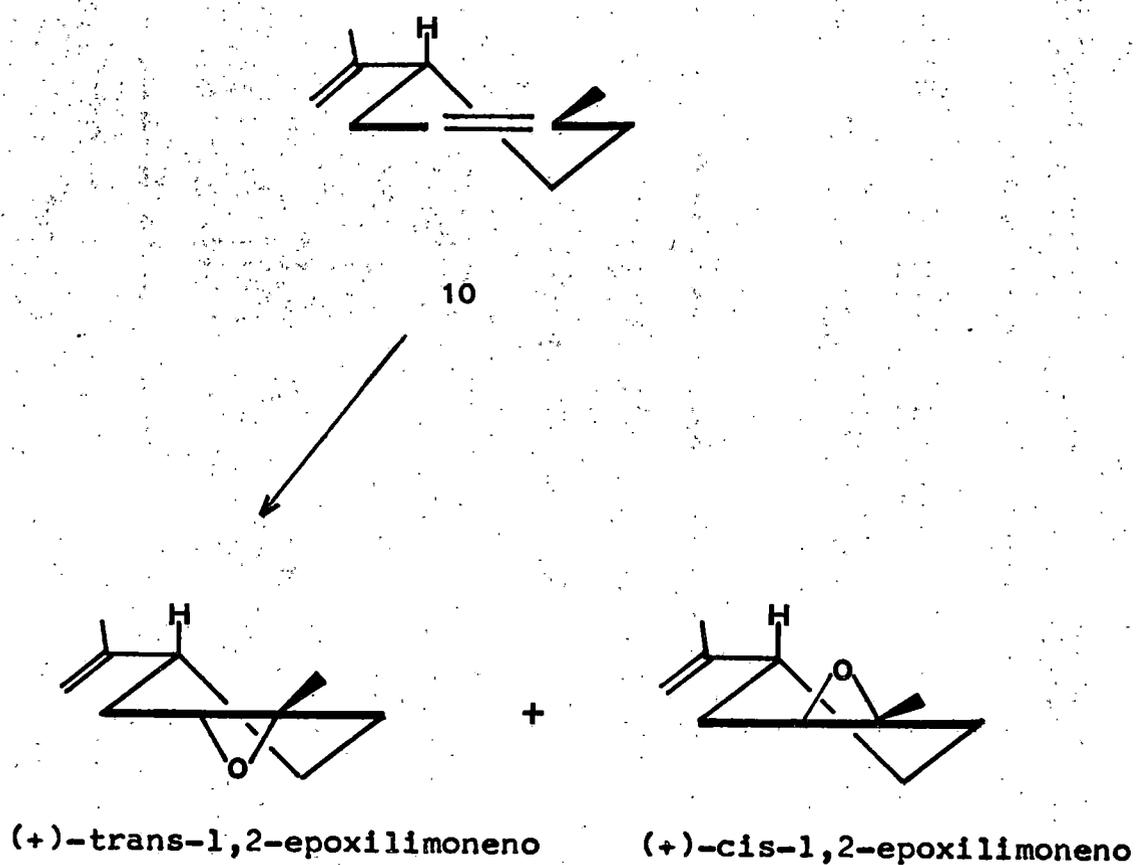
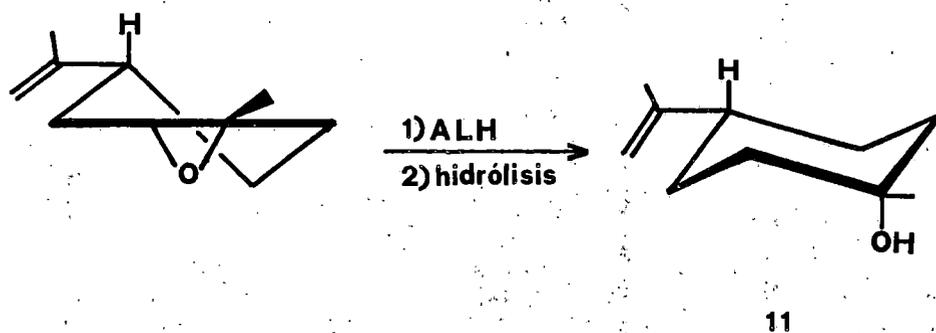
Se supone que la epoxidación de ciclohexenos alquil-sustituidos da generalmente epóxidos en trans a los alquil-sustituyentes<sup>44,45</sup>. Sin embargo de un examen de modelos de 4-alkil-ciclohexenos no parece que un lado esté más impedido que el otro y así, intuitivamente, una mezcla aproximadamente igual

de los dos posibles epóxidos se puede esperar<sup>46</sup>. En el caso del limoneno (10), la epoxidación con perácidos orgánicos rinde una mezcla aproximadamente 1:1 de los dos epóxidos<sup>16</sup> (Esquema 19). Esta mezcla puede ser separada con dificultad por destilación y mejor en GLPC.

La reacción de una mezcla aproximadamente equimolecular de (+)-cis y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno con hidruro de aluminio y litio<sup>36</sup> en éter ha indicado, no inesperadamente, que el isómero trans reacciona a mayor velocidad que el cis. Después de reflujo durante 36 horas, los análisis de los productos de reacción indicaron que todavía un 18% del cis-epóxido original no había sufrido reacción, mientras que todo el isómero trans se había reducido.

Por otro lado, el tratamiento del (+)-trans-1,2-epoxilimoneno puro con hidruro de aluminio y litio da exclusivamente el trans- $\beta$ -terpineol (11) (Esquema 20), como podía esperarse por la extensión de la regla de Fürst-Plattner<sup>47</sup> a sistemas monocíclicos, suponiendo que el sustituyente en C-4 "fija" la conformación del anillo formando un sistema rígido. El mecanismo de esta reacción viene dado por el ataque anti-paralelo del nucleófilo en C-2 a través de un estado de transición semisilla en un proceso S<sub>N</sub>2 que conduce a un complejo derivado vía una apertura "trans-diaxial".

En condiciones más drásticas, la reducción del (+)-cis-1,2-epoxilimoneno con hidruro de aluminio y litio produce un 85% de (+)-neodihidrocarveol y un 15% de cis- $\beta$ -terpineol

Esquema 19Esquema 20

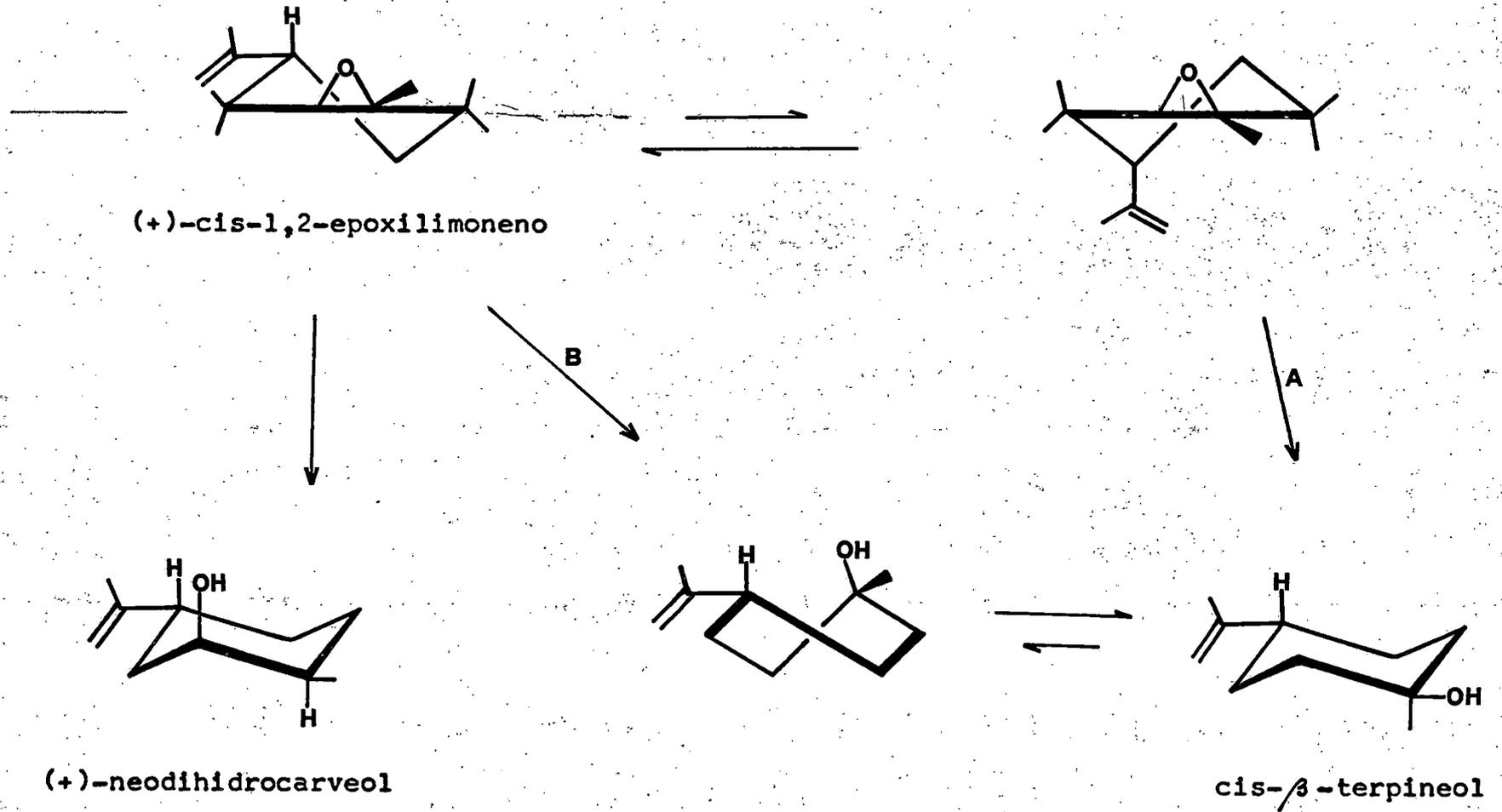
(Esquema 21).

El (+)-neodihidrocarveol se produciría por ataque anti-paralelo del nucleófilo sobre el C-1 a través de un estado de transición semisilla y constituiría una apertura "diaxial" normal. El cis- $\beta$ -terpineol podría surgir por dos tipos de apertura: a) ataque paralelo del nucleófilo en C-2 a través de un estado de transición semibote y significaría una apertura "diecuatorial" (proceso B) y b) ataque antiparalelo del nucleófilo en C-2, previa inversión del conformero cis, a través de un estado de transición semisilla (proceso A), lo que significa una apertura "diaxial" (Esquema 21). Sin embargo el proceso A debe ser muy poco probable por el considerable efecto estérico exhibido por el grupo axial 4-alquil del conformero invertido, que impide la entrada del nucleófilo. Además, un sistema de este tipo con un sustituyente isopropilideno en 4 es bastante rígido frente a la inversión. Esta reacción se incluye dentro del tipo  $S_N2$ .

El efecto estérico primario ha resultado ser un factor dominante en la reducción de estos sistemas con hidruro de aluminio y litio<sup>16,43,44,48</sup>, es decir, el nucleófilo entrante en el ataque de un epóxido normalmente lo hace por el carbono menos sustituido del enlace oxirano, a menos que haya una marcada polaridad o un efecto conjugado. Este efecto podría explicar la mayor reactividad del (+)-trans frente al (+)-cis-1,2-epoxilimoneno.

En condiciones normales la reacción de una mezcla de

Esquema 21



(+)-trans y (+)-cis-1,2-epoxilimoneno conduce a la obtención mayoritaria del trans- $\beta$ -terpineol y en menor proporción (+)-neodihidrocarveol junto a (+)-cis-1,2-epoxilimoneno que no llega a reaccionar<sup>36</sup>.

La epoxidación del limoneno fué realizada por tratamiento de éste con ácido m-cloroperbenzoico en cantidades equimoleculares y en solución de cloruro de metileno. Fieser y Fieser<sup>35</sup> describen el método de esta reacción. De esta forma se aisló un producto aceitoso, que de acuerdo con la discusión anterior debería corresponder a la mezcla (+)-cis y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno, lo que quedó confirmado a la vista del examen de sus datos espectroscópicos (ver parte experimental). La reacción transcurre de forma total hacia la formación de los epóxidos.

La reducción de esta mezcla de epóxidos con hidruro de aluminio y litio<sup>36</sup> en éter sulfúrico seco condujo a los resultados esperados. Del residuo aceitoso de esta reacción cromatografiado en gel de sílice pudo aislarse un producto (aparece más adelantado en capa fina) que se identifica con el (+)-cis-1,2-epoxilimoneno que no ha reaccionado y la mezcla de otros dos, que de acuerdo con los estudios previos deben ser los alcoholes (+)-neodihidrocarveol y trans- $\beta$ -terpineol. La separación de estos alcoholes se consiguió por acetilación de la mezcla con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente y cromatografía en gel de sílice del residuo, del que pudo aislarse el acetato de (+)-neodihidrocarveol y el

trans- $\beta$ -terpineol que no reacciona, al ser el alcohol terciario de este derivado más estable frente a la acetilación con este reactivo. El rendimiento de trans- $\beta$ -terpineol en esta reacción fué de un 42% y sus datos espectroscópicos coinciden con los señalados en la literatura<sup>53</sup> (ver parte experimental).

El trans- $\beta$ -terpineol fué sometido a ozonólisis en cloruro de metileno a  $-70^{\circ}$  conduciendo a la cetona derivada (12) en un 65% de rendimiento, rompiendo el ozónido correspondiente por reducción con cinc/ácido acético. El espectro I.R. de este derivado muestra una señal a  $1710\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo cetónico y a  $3620$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al alcohol terciario. El RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) muestra señales a 7.88 (s, 3H) correspondiente al metilo sobre el grupo carbonilo y a 8.80 (s, 3H) correspondiente a un grupo metilo terciario. Los demás datos espectroscópicos y el microanálisis confirman la estructura de este derivado (ver parte experimental).

El cetoalcohol derivado (12) se convirtió en el metil-ester derivado (mezcla de los isómeros geométricos (13) y (14) que indicamos en el esquema 5) por reacción con dimetil-carbometoxi-metilfosfonato en dimetilformamida/hidruro sódico, siguiendo el método general de la modificación introducida por Wadsworth y Emmons<sup>37</sup> a la reacción de Wittig<sup>15</sup> y que ya discutimos anteriormente. El rendimiento de esta reacción fué de un 78% de un producto aceitoso que purificado por cromatografía en gel de sílice presenta en el I.R. como absorciones

más notables, 3620 y 1150 (alcohol terciario), 1730 (grupo carbonilo del éster  $\alpha,\beta$  no saturado) y a 3070, 1650 y 870  $\text{cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{CH}-$ ). El RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{CCl}_4$ ) muestra señales a 7.88 (d,  $J= 1.2$  Hz, 3H) y 8.17 (d,  $J= 1.2$  Hz, 3H) correspondientes a los protones del grupo metil-éster de los isómeros geométricos trans y cis respectivamente de acuerdo con los datos descritos en la literatura<sup>18</sup>; asimismo, la señal correspondiente al protón olefínico aparece a 4.38 (m, 1H) en el isómero trans y a 4.47 (m, 1H) en el cis. Estos datos junto al E.M. ( $m/e$ : 194 ( $\text{M}^+-18$ )) y el microanálisis están de acuerdo con la estructura asignada (ver parte experimental). La separación física de los isómeros geométricos no fue posible por cromatografía en gel de sílice.

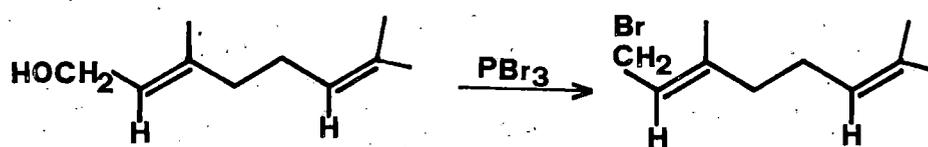
La reducción con hidruro de aluminio y litio de la mezcla de los metil éster derivados (13) y (14) en éter sulfúrico seco dá como resultado el aislamiento de los correspondientes dialcoholes derivados (15) y (16), donde el grupo éster se redujo a alcohol primario. Esta mezcla de isómeros geométricos fue fácilmente separable por cromatografía en gel de sílice, lográndose separar en primer lugar el isómero correspondiente a la geometría cis y luego el trans en proporción 3:5 respectivamente. Ambos isómeros purificados por destilación son sólidos cristalinos de color blanco. El espectro IR presenta como señales más características las correspondientes a los grupos alcohólicos. El RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) del isómero cis presenta señales a 4.62 (t,  $J= 8$  Hz, 1H) debida al protón olefínico y a 8.32 (d,  $J= 1.2$  Hz, 3H) corres-

pondiente a los protones del metilo sobre doble enlace, mientras que en el isómero trans las señales correspondientes a estos protones se ven desplazadas a 4.55 (t,  $J= 8$  Hz, 1H) y a 8.35 (d,  $J= 1.2$  Hz, 3H) respectivamente. El espectro de masas junto a los demás datos espectroscópicos están de acuerdo con las estructuras señaladas (ver parte experimental).

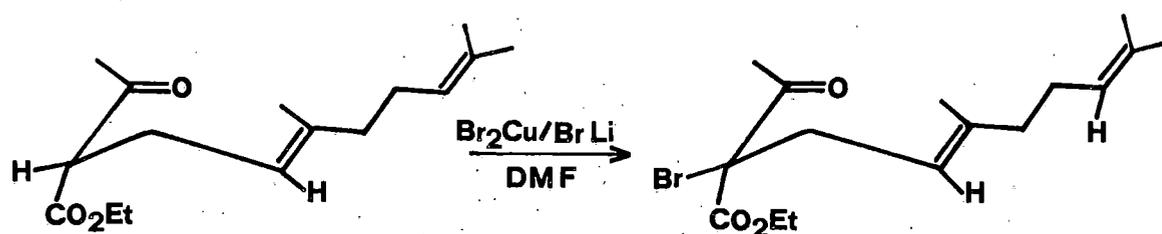
La acetilación del derivado (15) con anhídrido acético y piridina a reflujo durante 24 horas rinde el diacetato (16) con un rendimiento del 94% que por posterior hidrólisis con carbonato potásico en metanol conduce al acetoxialcohol derivado (17). El I.R. de este último derivado presenta señales debidas al grupo alcohólico primario ( $3440$  y  $1090$   $\text{cm}^{-1}$ ) y al grupo carbonilo ( $1740$   $\text{cm}^{-1}$ ). El RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) muestra señales a 7.98 (s, 3H) correspondiente a los protones del grupo acetato terciario y a 8.53 (s, 3H) correspondiente a los protones del grupo metilo terciario geminal al acetato.

El bromuro alílico (18) se obtuvo por tratamiento del derivado (17) con tribromuro de fósforo en n-hexano a  $0^\circ$ , que es esencialmente el mismo procedimiento utilizado por Ruzicka<sup>38</sup> y que ya hemos analizado. La siguiente etapa que supone un aumento de la cadena lateral se consigue por desplazamiento del átomo de bromo del derivado (18) por el anión del éster acetoacético, generado con metóxido de sodio en metanol, procedimiento desarrollado también por Ruzicka<sup>38</sup> y que nos conduce al carboxietilacetona derivada (19). El espectro de RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) presenta señales a 5.82 (c,  $J= 7$  Hz,

## Esquema 22

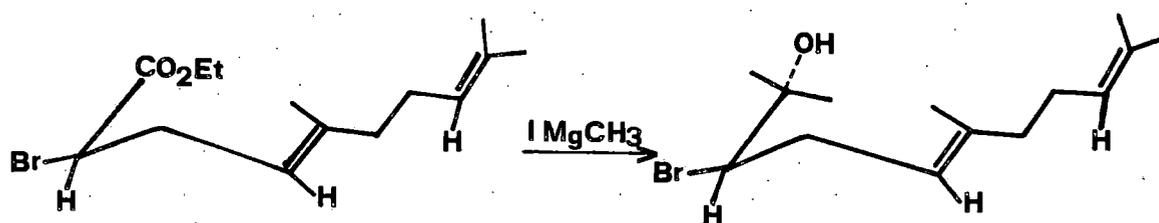
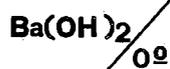


52



53

54



55

56

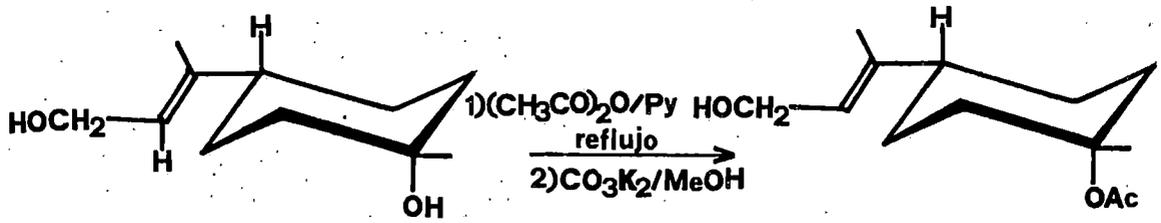
2H) y 8.73 (t, J= 7 Hz, 3H) correspondientes a los protones del grupo carboxietilo ( $-\text{CO}_2\text{Et}$ ), a 6.57 (t, J= 7 Hz, 1H) correspondiente al protón geminal al grupo carboxietilo y a 7.77 (s, 3H) correspondiente a los protones del metilo sobre grupo carbonilo. La estructura asignada está de acuerdo con los demás datos espectroscópicos (ver parte experimental).

Antes de proceder a la secuencia de reacciones que describimos anteriormente como ruta B, con el objeto de aproximarnos al esqueleto del (R)-cis- $\alpha$ -bisaboleno adecuadamente funcionalizado, ensayamos la efectividad y condiciones de las mismas sobre un modelo derivado del geraniol (52) (Esquema 22). Al obtener el derivado (56) con relativa facilidad (los datos espectroscópicos de los derivados (53) á (56) se describen en la parte experimental), pudo comprobarse que una ruta de este tipo era también aplicable a partir del derivado (19).

Esta misma secuencia de reacciones la llevamos a cabo a partir del trans isómero derivado (15a) (Esquema 23), con objeto de ensayar sobre el derivado (61) las condiciones óptimas de ciclación que discutiremos más adelante y al mismo tiempo se confirmaban los resultados de los ensayos hechos con el modelo derivado del trans-geraniol (52). Los datos espectroscópicos y microanálisis de los derivados (57) al (61) se describen en la parte experimental.

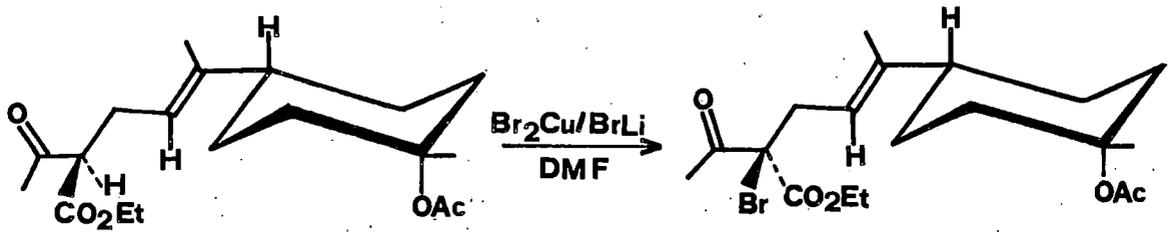
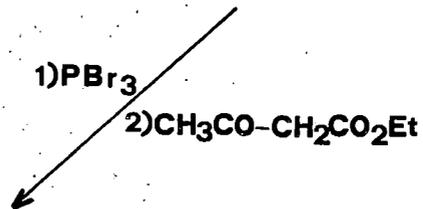
La reacción de bromación de los cetoésteres derivados (53), (58) y (19) fué realizada mediante un método modifica-

## Esquema 23



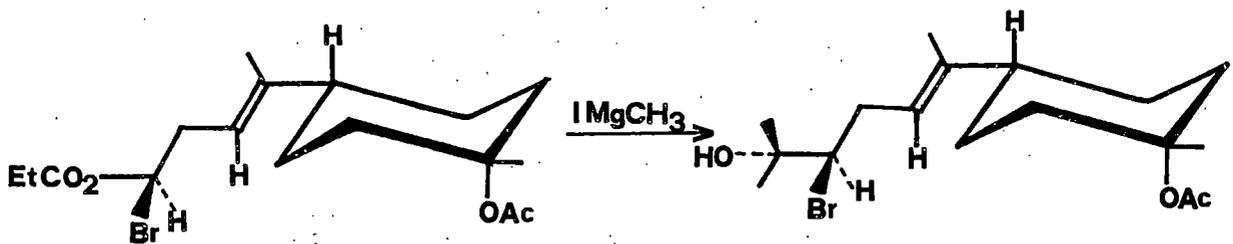
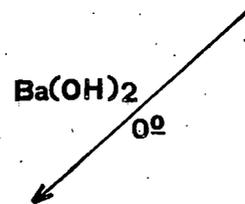
15a

57



58

59



60

61

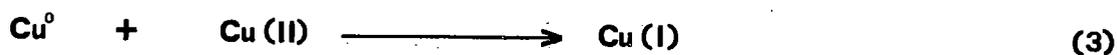
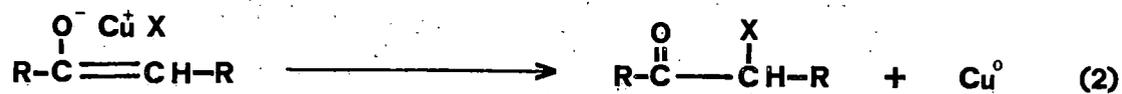
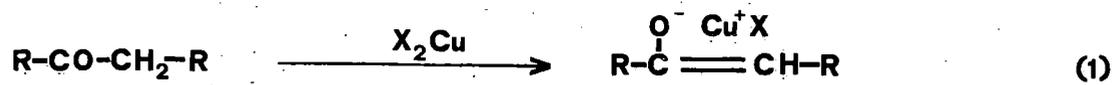
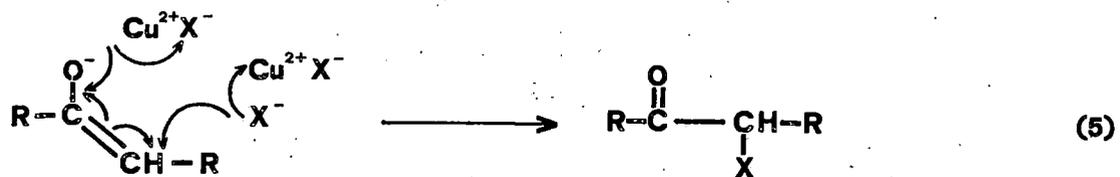
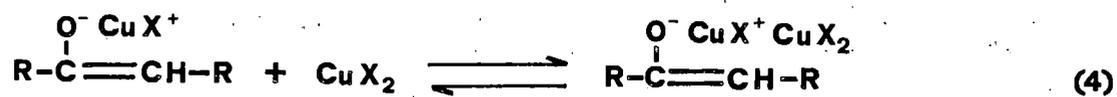
do de Kosower<sup>39</sup>. Este autor y colaboradores describieron un procedimiento de halogenación de compuestos enolizables utilizando cloruro o bromuro de cobre (II) en dimetilformamida. Dos aspectos destacan en la halogenación con haluros de cobre (II), uno es que la relativa velocidad de reacción de las cetonas implica que la enolización es un paso intermedio<sup>49</sup> y otro, que la naturaleza y distribución de los productos de la halogenación implican un estado de transición complejo.

La rápida halogenación de fenoles<sup>49</sup> también sugiere que los enoles son usuales intermediarios en la halogenación con haluro de cobre (II).

Para estos autores hay al menos tres posibilidades simples para explicar un mecanismo general en la halogenación con haluros de cobre (II). La primera sería una reacción en cadena implicando un intermediario radical libre, que puede ser excluida en base al descubrimiento de Kochi<sup>50</sup> de que la p-benzoquinona no afecta a la reacción.

Una segunda posibilidad podría implicar una reducción de dos electrones del cobre (II) dentro de un cloruro de enolato de cobre (II) complejo (Ecuaciones (1), (2) y (3), Esquema 24). Kochi<sup>50</sup> ha propuesto esencialmente este mecanismo. Sin embargo podría parecer difícil considerando las sustituciones observadas en fenoles.

Para estos autores<sup>39</sup> parece más satisfactorio el tercer mecanismo que consiste en una reducción de dos electrones lograda a través de una reducción "simultánea" de un electrón

Esquema 24Esquema 25

de dos especies de cobre (II) (Ecuaciones (4) y (5), Esquema 25). La conexión entre los iones de cobre (II) se logra por medio de puentes de haluro.

La velocidad relativa de reacción con bromuro de cobre (II) desaparece en presencia de exceso de cetona<sup>39</sup>. El equilibrio puede ser desplazado hacia la forma de enolato por la adición de una base como hidruro sódico, favoreciendo así la formación del complejo de cobre (II).

La reacción de bromación del cetoéster (19) con bromuro de litio, bromuro de cobre (II) e hidruro sódico en dimetilformamida conduce con éxito el bromo-cetoéster derivado (27) con un 92% de rendimiento. Efectivamente, el espectro RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) del derivado (27) muestra la desaparición de la señal del protón geminal del grupo carboxietilo que en el derivado (19) se encontraba a 6.57 (t,  $J=7$  Hz, 1H). Sufren desplazamiento a campos más bajos los protones vecinales al grupo carboxietilo cuya señal pasa de 7.43 (t,  $J=8$  Hz, 2H) a 7.03 (d,  $J=8$  Hz, 2H) y los protones del metilo sobre grupo carbonilo cuya señal pasa de 7.77 a 7.62 (s, 3H). Los demás datos espectroscópicos confirman la estructura del derivado (27).

El tratamiento del derivado (27) a 0° durante 20 minutos con hidróxido de bario en etanol produce la deacilación para dar el bromo-éster derivado (28) con un 87% de rendimiento, cuya estructura se confirmó por sus datos espectroscópicos. El espectro RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) muestra la desapa-

rición de la señal correspondiente a los protones del metilo sobre grupo carbonilo y aparece la señal del protón geminal al bromo a 5.84 (m, 1H).

La conversión del bromo-éster derivado (28) a la bromhidrina (29) se consiguió por tratamiento con ioduro de metilmagnesio en éter a  $-20^{\circ}$  en un 54% de rendimiento. Por cromatografía en gel de sílice se obtiene puro el derivado (29), como un producto cristalino cuyo punto de fusión se estabiliza en  $51-53^{\circ}\text{C}$ . El espectro RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) presenta señales a: 4.29 (t,  $J=8$  Hz, 1H) del protón sobre doble enlace, 6.01 (dd,  $J=11$  y 4.5 Hz, 1H) del protón geminal al bromo, 7.97 (s, 3H) de los protones del grupo acetato, 8.34 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H) de los protones del metilo sobre doble enlace, 8.52 (s, 3H) de los protones del metilo terciario geminal al grupo acetato y a 8.62 y 8.63 (s, 3H cada uno) de los protones del gem-dimetilo.

El espectro I.R. muestra claramente la señal correspondiente al grupo alcohólico terciario ( $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$ : 3500 y 1140  $\text{cm}^{-1}$ ) y el E.M. ( $m/e$ : 302 y 300 ( $M^+ - 60$ )) está también de acuerdo con la fórmula dada para el derivado (29).

La epoxidación de la bromhidrina (61) derivada del isómero trans, se consiguió a temperatura constante de  $0^{\circ}\text{C}$ . con un equivalente de ácido *m*-cloroperbenzoico en solución "muy diluida" de cloruro de metileno. En estas condiciones se logró aislar un producto aceitoso (un solo punto en capa fina, cuyo espectro RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) revela la desapa-

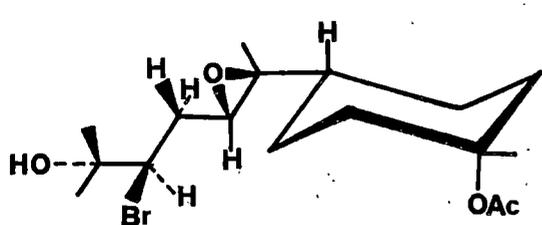
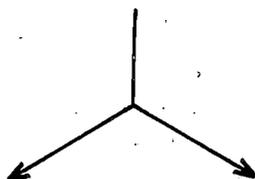
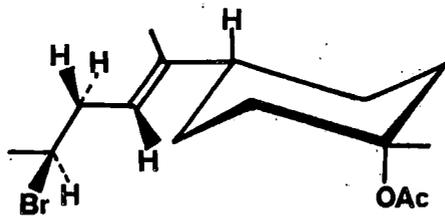
rición de la señal correspondiente al protón olefínico, que en la bromhidrina (61) aparecía a 4.73 (t,  $J = 7$  Hz, 1H) y aparece una señal a 7.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H) que corresponde al protón del oxirano; asimismo, la señal de los protones del metilo sobre el doble enlace en la bromhidrina se ve desplazada de 8.40 á 8.64 (s, 3H) al transformarse éste en el epóxido derivado.

Con el transcurso del tiempo, por el aumento de la temperatura o la mayor concentración del perácido, el epóxido en solución se transforma rápidamente en una mezcla aproximadamente equimolecular de dos isómeros que contienen el anillo tetrahydrofuránico (Esquema 26) mediante un mecanismo que supone un reagrupamiento intramolecular de tipo electrónico que se favorece en medio neutro y descrito por M. Mousseron-Canet y colab.<sup>28</sup>.

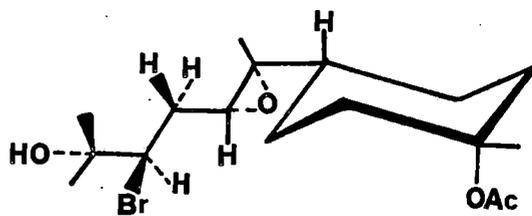
El hecho de que se obtenga una mezcla aproximadamente equimolecular de los isómeros (64) y (65), modificaciones racionales que contienen el anillo tetrahydrofuránico, hace suponer que la epoxidación sobre la bromhidrina (61) no es estereoselectiva y que en este proceso el ataque del reactivo ocurre con igual facilidad por ambas caras del plano que contiene el doble enlace, dando lugar a la mezcla de isómeros (62) y (63) en relación 1:1 aproximadamente. Estos isómeros no son separables por cromatografía en gel de sílice y dan un solo punto en capa fina.

La separación de los isómeros (64) y (65) se logró fácil

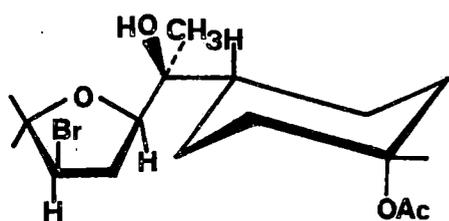
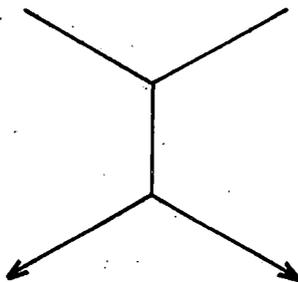
## Esquema 26



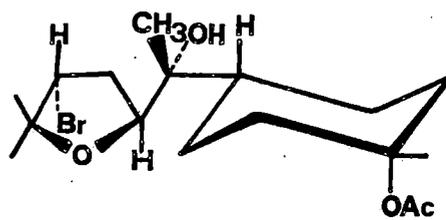
62



63



64



65

mente por cromatografía en gel de sílice, aislándose en primer lugar el isómero (64) que es el que aparece más adelantado en capa fina. Las moléculas de este tipo, con tres centros quirales en su estructura que no son equivalentes, pueden dar lugar a  $2^3=8$  estereoisómeros, es decir  $2^2=4$  pares de enantiómeros, los cuales a su vez guardan una relación diastereoisomérica entre sí.

Análisis realizados sobre modelos revelan que dos de estos pares de enantiómeros son los derivados (64) y (65), donde ambos, de acuerdo con el sistema de nomenclatura de Cahn, Ingold y Prelog<sup>54</sup>, presentan configuración invertida en los centros quirales correspondientes a los carbonos C-7 y C-8. La diferencia fundamental que distingue un enantiómero de otro reside en la configuración del centro quiral del carbono C-10, que puede coincidir con la del carbono C-8 y por consiguiente invertida a la del C-7 dando lugar al enantiómero (64), o bien coincidir con la del carbono C-7 y en consecuencia invertida respecto a la del C-8 originando el enantiómero (65).

El espectro de RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) del enantiómero (64) presenta una señal a 5.90 (t,  $J=10$  Hz, 1H) correspondiente al protón geminal al átomo de bromo y otra a 6.13 (t,  $J=9$  Hz, 1H) correspondiente al protón terciario del C-8. En el enantiómero (65) las señales para estos mismos protones se encuentran desplazadas y superpuestas en 5.87 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H) y 5.93 (dd,  $J=6.5$  y  $7.5$  Hz, 1H); este despla-

miento a campos más bajos de la última señal se debe al efecto ejercido por el átomo de bromo al encontrarse mucho más próximo al protón terciario del C-8. Los demás datos espectroscópicos se describen en la parte experimental.

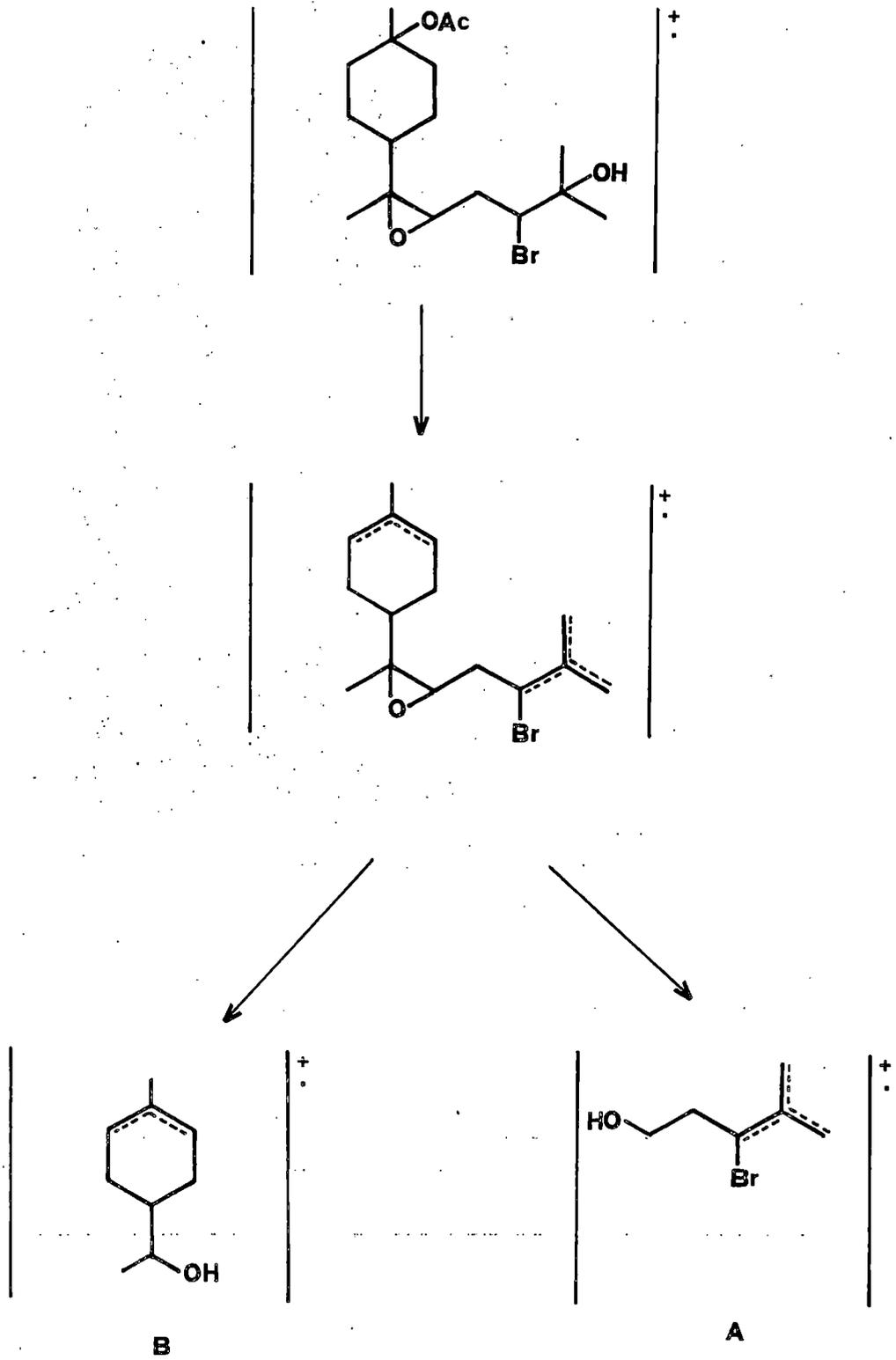
La epoxidación<sup>35</sup> de la bromhidrina (29) con un equivalente de ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a 0°C forma, con un rendimiento del 94%. La mezcla de epóxidos derivados (30) y (30a) en relación 8:1 aproximadamente, tal como se determina por las señales de RMN debidas al metilo del grupo oxirano a 8.73 y 8.70 respectivamente, siendo el isómero deseado el que se encuentra en mayor proporción. Para evitar el reagrupamiento intramolecular de tipo electrónico<sup>28</sup> que nos conduciría a derivados con el anillo tetrahidrofuránico, es preciso mantener el medio de reacción en condiciones muy suaves, manteniendo la temperatura constante y en solución "muy diluída".

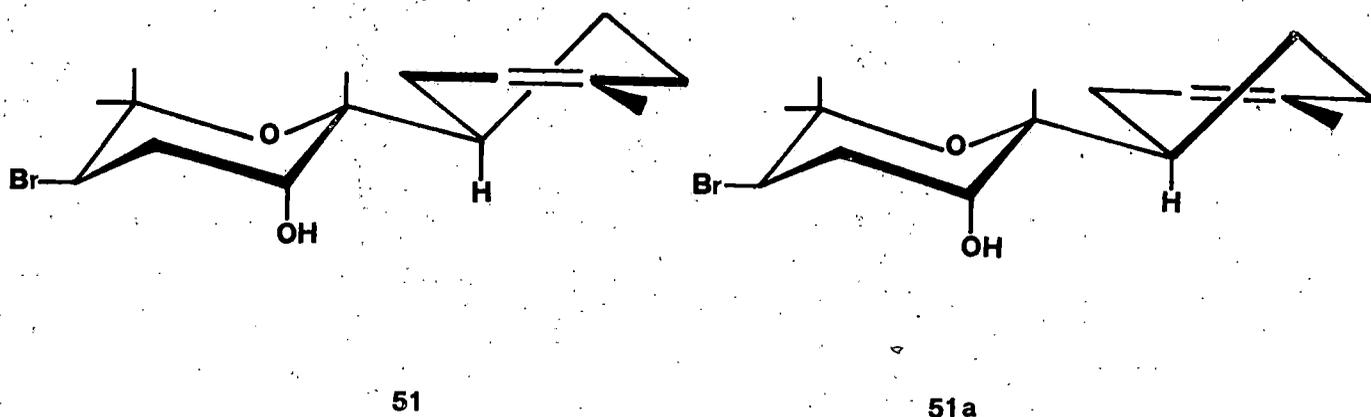
Aislado el epóxido puro (30), por cromatografía en gel de sílice desactivada, resultó ser un producto cristalino de color blanco cuyo punto de fusión se estabilizó en 78-81°C. El espectro de RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) presenta señales a 5.83 (dd,  $J=6$  y  $10$  Hz, 1H) del protón geminal al átomo de bromo, a 6.97 (dd,  $J=5$  y  $7$  Hz, 1H) del protón terciario junto al grupo oxirano, a 7.97 (s, 3H) de los protones del grupo acetato, a 8.52 (s, 3H) del metilo terciario junto al grupo acetato, a 8.62 (s,  $2 \times 3\text{H}$ ) del gem-dimetilo y a 8.76 (s, 3H) del metilo junto al grupo oxirano. El espectro de masas pre-

senta señales a m/e: 179 y 177 correspondientes al ión A y a 139 correspondiente al ión B, ambas producidas por fragmentación del ión molecular en el grupo oxirano (Esquema 27). El espectro I.R. está de acuerdo también con la estructura de (30) (ver parte experimental).

El espectro RMN de los compuestos (29) y (30) indica claramente la conformación rígida de estos derivados debido a la voluminosidad de los sustituyentes, así la estereoselectividad del proceso de epoxidación se predice por suposición del ataque del reactivo por la parte del plano menos impedida que contiene el doble enlace, hecho que no se observó en el isómero trans, donde una mezcla aproximadamente equimolecular de (62) y (63) se obtuvo por epoxidación de la bromhidrina (61).

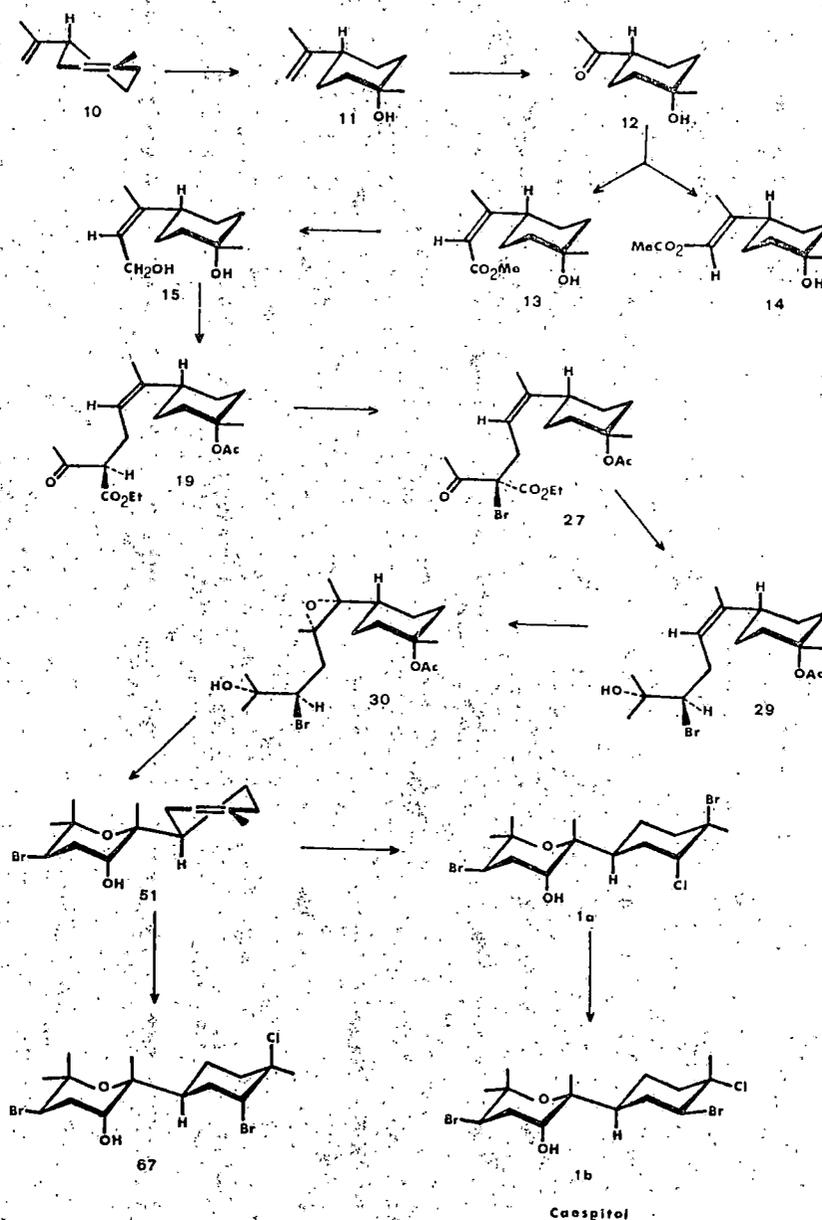
La formación estereoselectiva del esqueleto del caespitol y/o isocaespitol se produjo por apertura ácida del anillo oxirano en el derivado (30) por tratamiento con alúmina ácida deshidratada en hexano y a reflujo durante 3 horas dando una mezcla de los racematos del ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51) y su correspondiente diastereoisómero (51a) con un 63% de rendimiento. Por cristalización fraccionada en n-hexano se aisló, como el componente menos soluble, el ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51) cuyo punto de fusión se estabilizó en 115-116°C, siendo por comparación de sus espectros RMN, I.R., E.M. y tlc. idéntico con el producto natural (5). Estos datos espectroscópicos se describen en la parte experimental.

Esquema 27



El tratamiento del  $(-)$ -didehalocaespitol (51) con cloruro de bromo<sup>41</sup> a  $-70^{\circ}$  produce una mezcla de  $(+)$ -isocaespitol (1a) y su isómero (67) en proporción 1:3 aproximadamente que son separables por cristalización fraccionada en n-hexano (Esquema 18). Tanto los espectros de RMN, I.R. como E.M. del  $(+)$ -isocaespitol en esta reacción son idénticos por comparación a los correspondientes del producto natural y se describen en la parte experimental. El mecanismo de esta reacción se discutió detalladamente en la introducción de esta misma memoria.

A partir del (R)-(+)-limoneno (10) se sintetizó el ( $\pm$ ) didehalocaespitol (51), siendo pasos "clave", la separación de los isómeros geométricos (13) y (14) y la formación del epóxido derivado (30). El ( $\pm$ )-isocaespitol (1a) se obtuvo por tratamiento del ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51) con cloruro de bromo. El caespitol (1b) se obtiene fácilmente por transposición 1,2 del isocaespitol (1a) fundiendo este último, resultados que resumimos en el esquema siguiente:



## BIBLIOGRAFIA

1. A.G. González, J. Darias, J.D. Martín y C. Pérez; Tetrahedron Letters, 1249 (1964). A.G. González, J. Darias, J. D. Martín, C. Pérez, J.J. Sims, G.H.Y. Lin y R.M. Wing; Tetrahedron, 31, 2449 (1975).
2. B.A. Pawson, H.-C. Cheung, S. Gurbaxani y G. Saucy; J. Amer. Chem. Soc., 92, 336 (1970).
3. G. Büchi y H. Wüest; J. Org. Chem., 34, 1122 (1969).
4. A.J. Birch, P.L. Mac-Donald y V.H. Powell; J. Chem. Soc., C, 1469 (1970).
5. K. Mori y M. Matsui; Tetrahedron, 24, 3127 (1968).
6. C.D. Gutsche, J.R. Maycock y C.T. Chang; Tetrahedron, 24, 859 (1968).
7. A. Manjarrez y A. Guzmán; J. Org. Chem., 31, 348 (1966).
8. O.P. Vig, B. Ram, C.P. Khera y J. Chander; Indian J. Chem., 8, 955 (1970).
9. V.K. Honwad y A.S. Rao; Tetrahedron, 21, 2593 (1965).
10. R.J. Crawford, W.F. Erman y C.D. Broaddus; J. Amer. Chem. Soc., 94, 4298 (1972).
11. D.J. Faulkner y L.E. Wolinsky; J. Org. Chem., 40, 389 (1975).
12. L.E. Wolinsky y D.J. Faulkner; J. Org. Chem., 41, 697 (1976).
13. J.H. Babler, D.O. Olsen y W.H. Arnold; J. Org. Chem., 39, 1656 (1974).
14. Un sumario a la literatura anterior a 1965 puede verse en:

- J.M. Mellor y S. Munavalli; *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 18, 270 (1964).
15. V. Schollkopf; *Angew Chem.*, 71, 260 (1959).
  16. J.C. Leffingwell y E.E. Royals; *Tetrahedron Letters*, 3829 (1965).
  17. L.M. Jackman "Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry"; Pergamon Press, N.Y. (1959).
  18. R.G. Nadeau; Tesis Doctoral, Univ. Stanford (1968).
  19. R.E. Corbett y S.D. Cumming; *J. Chem. Soc.*, C, 955 (1971).
  20. J.A. Marshall y P.C. Johnson; *J. Org. Chem.*, 35, 192 (1970).
  21. R.K. Crossland y K.L. Servis; *J. Org. Chem.*, 35, 3195 (1970).
  22. E.J. Corey y B.B. Snider; *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 2549 (1972).
  23. J. Levisalles y H. Rudler; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2059 (1967).
  24. O. Tanaka, N. Tanaka, T. Ohsawa, Y. Iitaka y S. Shibata; *Tetrahedron Letters*, 4235 (1968).
  25. M. Nagai, N. Tanaka, S. Ichikawa y O. Tanaka; *Tetrahedron Letters*, 4239 (1968).
  26. E. Demole y P. Enggist; *Helv. Chim. Acta*, 54, 456 (1971).
  27. D.R. Dalton, V.P. Dutton y D.C. Jones; *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5498 (1968).
  28. M. Mousseron-Canet, C. Levallois y H. Huerre; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 658 (1966).

29. J.A. Marshall y M.T. Pike; J. Org. Chem., 33, 435 (1968).
30. G.H. Posner y G.M. Gurria; J. Org. Chem., 41, 578 (1976).
31. E.M. Burgess, H.R. Penton Jr. y E.A. Taylor; J. Amer. Chem. Soc., 92, 5224 (1970).
32. P. Crabbé y C. León; J. Org. Chem., 35, 2594 (1970).
33. R.S. Monson; Tetrahedron Letters, 567 (1971).
34. J.C. Martin y R.J. Arhart; J. Amer. Chem. Soc., 93, 4327 (1971).
35. Fieser y Fieser, "Reagents for Organic Synthesis"; Wiley Interscience, Vol. 1, p. 136.
36. E.E. Royals y J.C. Leffingwell; J. Org. Chem., 31, 1937 (1966).
37. W.S. Wadsworth y W.D. Emmons; J. Amer. Chem. Soc., 83, 1733 (1961).
38. L. Ruzicka y G. Firmenich; Helv. Chim. Acta, 22, 392 (1939).
39. E.M. Kosower y G.-S. Wu; J. Org. Chem., 28, 633 (1963).
40. J. Colonge y R. Marey; Org. Syn., Vol. 38, pp. 41-43.
41. H.J. Hageman y E. Havinga; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 85, 1141 (1966).
42. B. Ottar; Acta Chem. Scand., 1, 283 (1947).
43. A.S. Hallsworth y H.B. Henbest; J. Chem. Soc., 4604 (1957).
44. E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds"; Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, N.Y., 1962, pp. 293-294.

45. H.B. Henbest, *Proc. Chem. Soc.*, 159 (1963).
46. B. Rickborn y S.-Y. Lwo; *J. Org. Chem.*, 30, 2212 (1965).
47. A. Fürst y P.A. Plattner; *Abstracts of Papers, 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry; New York, 1951*, p. 409.
48. R.E. Parker y N.S. Isaacs; *Chem. Rev.*, 59, 737 (1959).
49. E.M. Kosower, G.-S. Wu, W.J. Cole, D.E. Cardy y G. Meisters; *J. Org. Chem.*, 28, 630 (1963).
50. J.K. Kochi; *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 5274 (1955).
51. J.J. Ritter y T.J. Kaniecki; *J. Org. Chem.*, 27, 622 (1962).
52. D.R. Dalton, V.P. Dutton y D.C. Jones; *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5498 (1968).
53. P.J. Kropp; *J. Org. Chem.*, 35, 2435 (1970).
54. Cahn, Ingold y Prelog; *Agnew. Chem. Int. Ed.*, 5, 385 (1966).

## MATERIALES Y METODOS

## TECNICAS INSTRUMENTALES

Los puntos de fusión fueron determinados en un Kofler y están sin corregir. Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 257 y en un PYE UNICAM SP 1100 en film y en tetracloruro de carbono como disolvente, con células de 0.1 y 0.5 mm. Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en espectrografos Perkin-Elmer R-12 60 Mc. y en un Perkin-Elmer R-32 90 Mc., en soluciones de deuterocloroformo y tetracloruro de carbono, utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masa fueron realizados en un Perkin-Elmer mod. RMU-7 y en un Hewlett Packard 5930-A.

Los análisis cuantitativos fueron realizados en el laboratorio de microanálisis del C.S.I.C.

## CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Las cromatografías en capa fina fueron realizadas sobre gel de sílice G de la casa Merck. Para su revelado, las placas fueron pulverizadas con solución de ácido sulfúrico (4%) y agua (16%) en ácido acético glacial y calentadas a 120°C durante unos minutos. Los eluyentes corrientemente empleados fueron mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo en diferentes proporciones.

## CROMATOGRAFIA EN COLUMNA

Las columnas secas se montaron de la siguiente forma: ha-

ciendo succión por el extremo inferior se introducía lentamente gel de sílice (Merck, 0.05-0.2 mm.) por el extremo superior. Las columnas secas con gel de sílice desactivada se montaron de la misma forma; la gel de sílice desactivada se preparó mezclando gel de sílice Merck, 0.05-0.2 mm., con agua (10%), agitando la mezcla resultante durante 24 horas en un agitador mecánico. La elución de las columnas fue llevada a cabo con n-hexano, éter de petróleo o mezclas de éstos con acetato de etilo en las proporciones adecuadas.

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES

En el texto de la memoria "extracción de la manera usual" significa: extracción con éter sulfúrico (o n-hexano), lavados de la capa orgánica con clorhídrico diluido, con agua destilada, con solución saturada de bicarbonato sódico y agua destilada nuevamente.

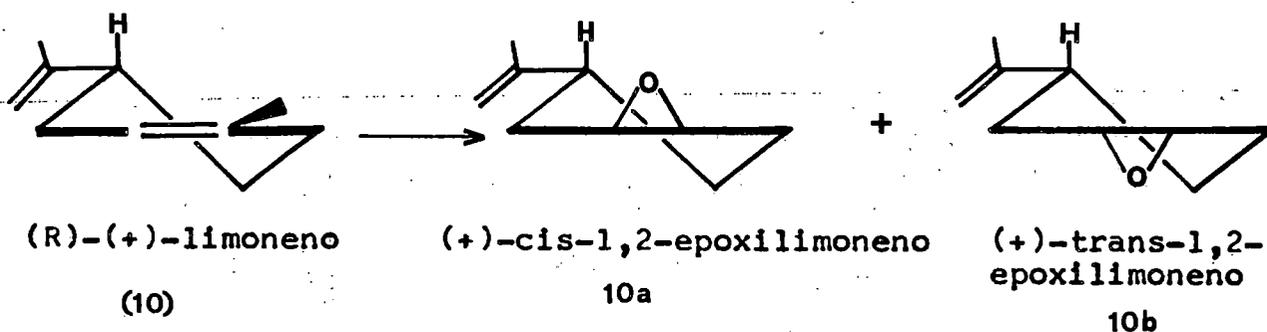
## PARTE EXPERIMENTAL

Epoxidación del (+)-(R)-limoneno.

Se realizó por el procedimiento descrito por Fieser y Fieser<sup>35</sup>.

Sobre (+)-(R)-limoneno (94 ml., 580 mM) disuelto en cloroformo (200 ml) fue añadido gota a gota una solución de ácido m-cloroperbenzoico (100 gr., 580 mM) en cloroformo. La adición del perácido se hizo en baño de hielo y bajo corriente de nitrógeno. Durante la adición el ácido clorobenzoico precipitó formando una solución lechosa; se dejó en agitación una hora más a temperatura ambiente, al final de la cual, se vertió sobre hielo machacado. Se extrajo la parte orgánica con cloroformo (2 x 50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) dejándola secar finalmente sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez seca se llevó la solución a sequedad.

La reacción transcurrió de forma total hacia la formación de la mezcla (+)-cis y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno, cuya mezcla no fue posible separar por cromatografía en gel de sílice.



Datos espectrales de la mezcla (10a) y (10b).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$ : 3070, 1770, 1640, 1215, 887, 840, 755.

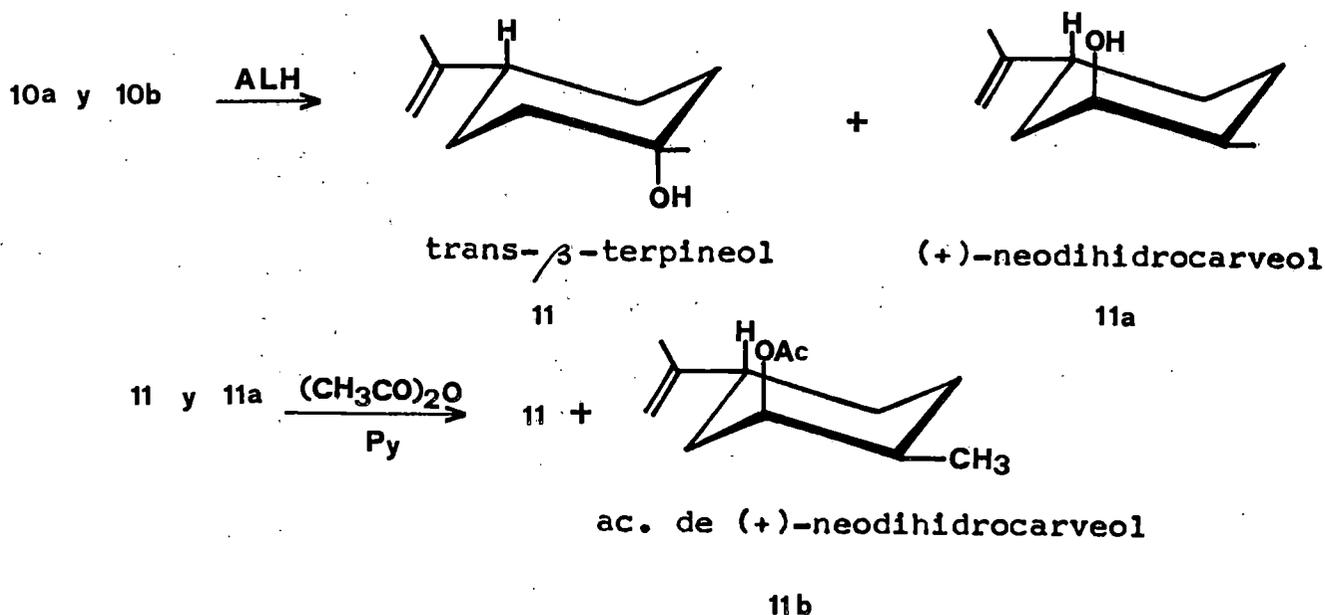
RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.38 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 4.5$  Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 8.30 (s, 1.5 H), 8.32 (s, 1.5H), 8.78 (s, 3H).

Reducción con hidruro de aluminio y litio de la mezcla (+)-cis y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno.

Utilizamos el procedimiento descrito por Royals y Leffingwell<sup>36</sup>.

A una mezcla de (+)-cis y (+)-trans-1,2-epoxilimoneno (85 gr., 559 mM) disuelto en éter sulfúrico seco (200 ml) se añadió en porciones hidruro de aluminio y litio en polvo (6 gr., 158 mM), una vez enfriada la solución. Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente y bajo corriente de nitrógeno durante 24 horas. Se añadió gota a gota una solución saturada de sulfato de sodio y se filtró. Se lavó la solución resultante con agua y la parte orgánica se dejó secando sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez seca se llevó la solución a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice de la mezcla resultante dió lugar a la separación de un producto puro, identificado con el (+)-cis-1,2-epoxilimoneno (10a) y la mezcla de dos alcoholes derivados. La acetilación de esta mezcla de alcoholes y posterior cromatografía en gel de sílice condujo a la separación de dos productos, identificado el primero como acetato de (+)-neodihidrocarveol (11b) y el segundo como

trans- $\beta$ -terpineol (11). El rendimiento de estos productos en la reacción fue: 47% de (11), 29% de (11b) y 10% de (10a).



Datos espectrales de (10a).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3070, 1770, 1640, 1215, 887, 840, 755.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.38 (s-ancho,  $W_{\frac{1}{2}} = 4.5$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.78 (s, 3H).

E.M. m/e: 152 ( $\text{M}^+$ ), 134, 95, 67.

Datos espectrales de (11).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3360, 3060, 1770, 1635, 1150, 885.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.38 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 4.5$  Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.86 (s, 3H).

E.M. m/e: 136 ( $\text{M}^+ - 18$ ), 121, 107, 93, 71.

Análisis.- Calculado para  $C_{10}H_{18}O$ : C, 77.87; H, 11.76%.

Obtenido: C, 77.54; H, 11.76%.

Datos espectrales de (11b).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3070, 1730, 1640, 1450, 1370, 1240, 885.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $Cl_3CD$ ): 4.94 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 7$  Hz, 1H), 5.32 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 4.5$  Hz, 2H), 7.96 (s, 3H), 8.32 (s, 3H), 9.13 (m, 3H).

E.M. m/e: 198 ( $M^+$ ), 136, 121, 107, 93, 79.

Análisis.- Calculado para  $C_{12}H_{20}O_2$ : C, 73.43; H, 10.27%.

Obtenido: C, 72.78; H, 10.35%.

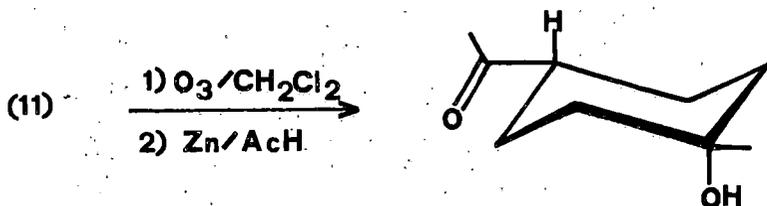
Ozonólisis del trans- $\beta$ -terpineol.

Una disolución de trans- $\beta$ -terpineol (7 gr., 45.5 mM) en cloruro de metileno (50 ml) se enfrió a  $-70^{\circ}C$  y se hizo pasar por ella una corriente de ozono con un flujo de 10 l. de  $O_3$ /hora. El curso de la reacción se siguió por capa fina y ésta transcurrió por completo al cabo de tres horas. La mezcla de la reacción se acidificó con ácido acético y se le añadió cinc en polvo en pequeñas porciones y bajo agitación, hasta que cesó el burbujeo de la reacción. Se filtró. La solución resultante se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y luego con agua. La porción orgánica se dejó secando sobre sulfato de sodio anhidro.

A las aguas procedentes de los lavados se las destiló y del agua destilada se tomó una muestra y sobre ella se ensayó

el reactivo de Brady. La reacción dió positiva, apareciendo un producto cristalino amarillo que fijó su punto de fusión en 128°C, al igual que una muestra auténtica de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la acetona.

La solución de cloruro de metileno fue llevada a sequedad. La cromatografía del residuo en gel de sílice condujo a la separación de un producto puro, identificado con el cetoalcohol derivado (12). Esta reacción se repitió tres veces más partiendo de la misma cantidad de trans- $\beta$ -terpineol (11). El rendimiento medio de la reacción fue del 65%.



12

Datos espectrales de (12).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3400, 1690, 1440, 1370, 1140, 910.

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{C}14\text{C}}$  : 3620, 3500, 2850, 1710, 1455, 1380, 1150, 910.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 7.88 (s, 3H), 8.80 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), esta última señal varía su posición según sea la concentración.

E.M. m/e: 138 ( $M^+ - 18$ ), 123, 95, 79, 67.

Análisis.— Calculado para  $C_9H_{16}O_2$ : C, 69.19; H, 10.32%.

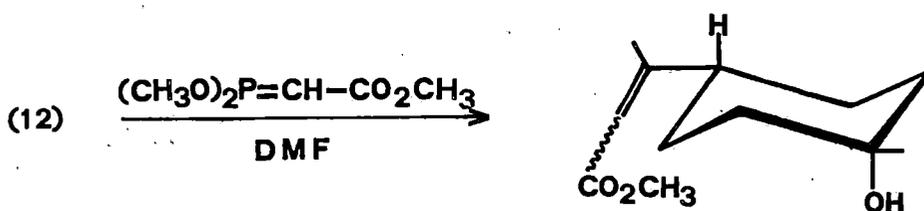
Obtenido: C, 68.87; H, 10.27%.

Obtención de los metil-éster derivados (13) y (14).

La reacción se realizó por un procedimiento general de una modificación de la reacción de Wittig<sup>15</sup> descrita por Wadsworth y Emmons<sup>37</sup>.

A una disolución de hidruro de sodio (3.84 gr., 160 mM) en dimetilformamida (200 ml) y bajo corriente de nitrógeno se añadió lentamente dimetil-carbometoxi-metilfosfonato (29.1 gr, 160 mM) manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Se agitó la mezcla hasta que cesó la evolución gaseosa y a continuación se añadió en las mismas condiciones el cetoalcohol derivado (12) (12.5 gr., 80 mM). El resultado de la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante unas 10 horas a 60°C. Una vez enfriada la mezcla se añadió agua (1200 ml) y se extrajo con n-hexano (5 x 50 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

Llevada la solución a sequedad, dejó un residuo que cromatografiado en gel de sílice dió lugar a la separación de un producto, que fue identificado como la mezcla cis y trans del metil-éster derivado (13) y (14) que no fue posible separar por este procedimiento físico. El rendimiento de esta mezcla de isómeros geométricos en la reacción fué del 78%.



13 y 14

Datos espectrales de la mezcla de isómeros (13) y (14).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Cl}_4\text{C}}$ : 3620, 3530, 3030, 2850, 1730, 1650, 1440, 1375, 1150, 870.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 4.38 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 6.41 (s, 2 x 3H), 7.88 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 8.17 (d,  $J=12$  Hz, 3H), 8.33 (s, 2 x 3H).

E.M.  $m/e$ : 194 ( $\text{M}^+ - 18$ ), 162, 147, 135, 125, 101, 94, 79.

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : C, 67.89; H, 9.50%.

Obtenido: C, 67.65; H, 9.25%.

Reducción de los metil-éster derivados (13) y (14) con hidruro de aluminio y litio.

A una disolución de los metil-éster derivados (13) y (14) (14 gr., 66 mM) en éter sulfúrico seco a  $0^\circ$  y en corriente de nitrógeno, se añadió lentamente hidruro de aluminio y litio



5.85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.45 (m, 1H), 8.32 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 8.80 (s, 3H).

E.M.  $m/e$ : 184 ( $M^+$ ), 166, 151, 135, 133, 95, 93, 81, 71.

Datos espectrales de (15a).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$ : 3320, 1650, 1150, 1085, 990, 910.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.55 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.45 (m, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 8.80 (s, 3H).

E.M.  $m/e$ : 184 ( $M^+$ ), 166, 151, 135, 133, 95, 93, 81, 71.

Análisis.- Cálculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 71.70; H, 10.94%.

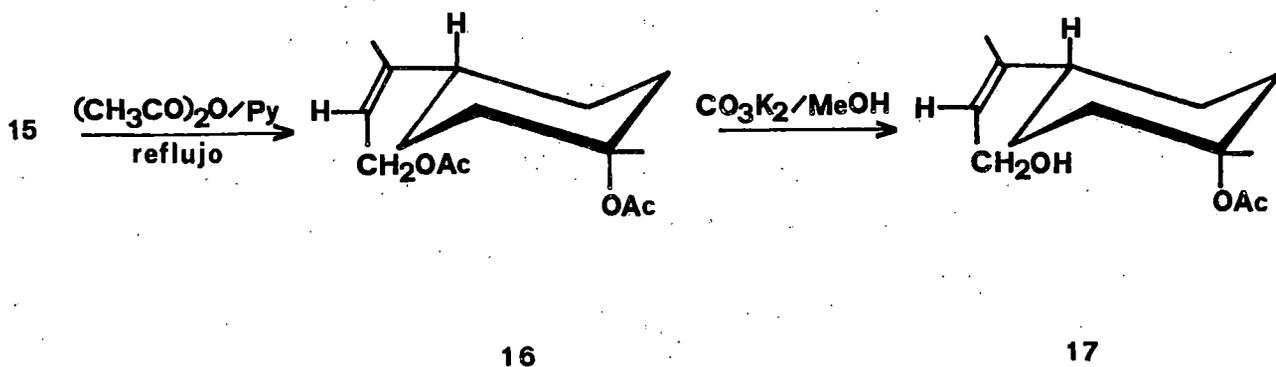
Obtenido: C, 71.44; H, 10.91%.

Obtención del monoacetato derivado (17).

Se divolvió el dialcohol derivado (15) 3.9 grs., 21.2 mM) en piridina y se la añadió la cantidad suficiente de anhídrido acético. Se calentó la solución a reflujo en atmósfera de argón durante 24 horas aproximadamente. La total transformación del dialcohol se confirmó por capa fina. Se extrajo de la forma usual. La cromatografía en gel de sílice del residuo de la extracción, una vez llevada a sequedad, dió un producto mayoritario identificado con el diacetato derivado (16). El rendimiento de la reacción fué del 94%.

El diacetato derivado (16) (5.4 grs., 20.1 mM) se disol-

vió en metanol y se le añadió una solución de carbonato potásico (3.46 grs., 25 mM) en metanol. La reacción transcurrió sobre unos 30 minutos, confirmándose por capa fina. Se extrajo de la forma usual. Llevada la solución a sequedad y cromatografiado el residuo sobre gel de sílice pudo purificarse el único producto de la reacción identificándose con el monoacetato derivado (17). Rendimiento de esta reacción, 98%.



Datos espectrales de (16)

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Film}}$  : 1740, 1450, 1370, 1250, 1030.

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.67 (t, J= 8 Hz, 1H), 5.40 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.96 (s, 3H), 7.98 (s, 3H), 8.31 (d,

$J = 1.2 \text{ Hz}$ , 3H), 8.52 (s, 3H).

E.M. m/e: 208 ( $M^+ - 60$ ), 148, 133, 119, 105, 93, 91, 79, 60.

Datos espectrales de (17).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3440, 1740, 1450, 1370, 1270, 1230, 1090, 1030.

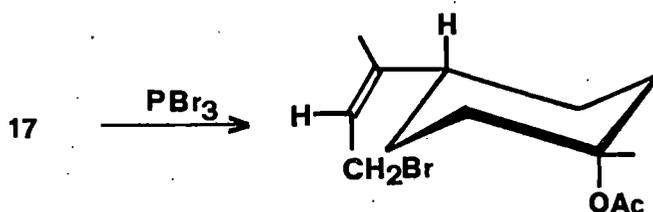
RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.59 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.83 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.98 (s, 3H), 8.31 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 3H), 8.53 (s, 3H).

E.M. m/e: 166 ( $M^+ - 60$ ), 148, 133, 119, 105, 91, 79, 60.

Obtención del derivado bromado (18).

La reacción descrita aquí es una adaptación de una descrita por Ruzicka<sup>38</sup>.

A una disolución de monoacetato derivado (17) (4 grs., 17.7 mM) en n-hexano (25 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y en corriente de argón se añadió lentamente con constante agitación tribromuro de fósforo (0.7 ml., 7.5 mM). Una vez completada la adición se controló la reacción por capa fina. Transformado el producto original se añadió metanol (4 ml) seguido por la extracción con agua (2 x 25 ml), solución de bicarbonato sódico al 10% (25 ml) y agua (25 ml). La solución en hexano se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporó el disolvente a baja temperatura. Para evitar la descomposición del derivado bromado (18) se realizó inmediatamente la siguiente reacción:

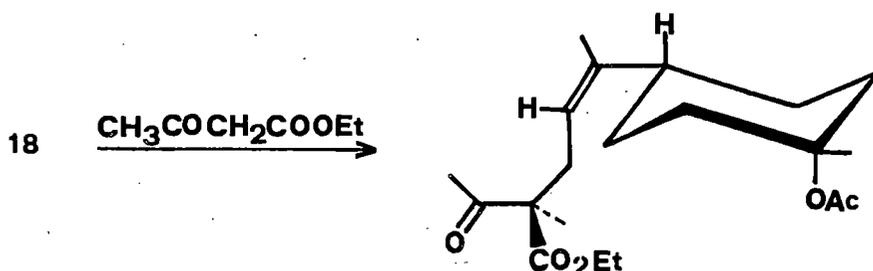


18

### Formación del cetoéster derivado (19).

También esta reacción es una modificación de un método utilizado por Ruzicka<sup>38</sup>.

Sobre metanol absoluto (50 ml) fue añadido metóxido de sodio en polvo (2.4 grs., 44.25 mM). La solución bajo corriente de argón se enfrió a 0°C y se añadió acetoacetato de etilo (6.47 ml., 53.1 mM) recién destilado y a continuación el derivado bromado (18) (17.7 mM). La mezcla se agitó a 0° durante 3 horas y una hora más a temperatura ambiente. El aislamiento fue acompañado por la adición de ácido clorhídrico diluido suficiente para neutralizar la base y la extracción con n-hexano (3 x 25 ml). La solución de hexano se lavó con agua para separar el acetoacetato de etilo que no reaccionó y con solución saturada de sulfato de sodio. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se llevó a sequedad y cromatografió el residuo en gel de sílice. De esta forma pudo aislarse un producto mayoritario identificado con el derivado (19). Rendimiento total de estas dos últimas reacciones: 81%.



19

Datos espectrales de (19).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3010, 1740, 1720, 1450, 1370, 1230, 760.

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 5.02 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.82 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 6.57 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 7.77 (s, 3H), 7.98 (s, 3H), 8.40 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.73 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

E.M.  $m/e$ : 278 ( $M^+ - 60$ ), 260, 236, 214, 187, 162, 148, 121, 105, 93.

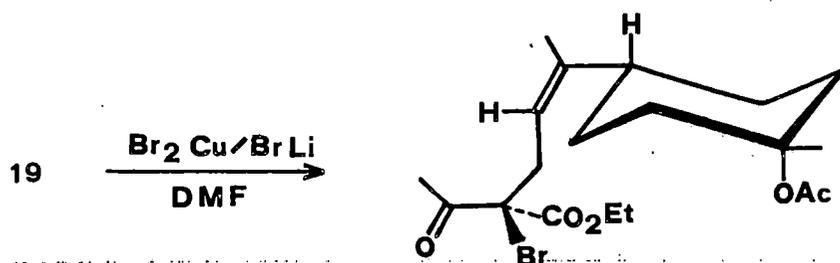
Análisis. - Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$ : C, 67.43; H, 8.93%

Obtenido: C, 67.30; H, 8.93%.

Obtención del bromo cetoéster derivado (27).

Este método es una modificación del descrito por Kosower y Wu<sup>39</sup>.

A una solución de hidruro de sodio (212 mg., 8.85 mM) en dimetilformamida (50 ml) y en corriente de argón, añadimos gota a gota y a temperatura ambiente el bromo cetoéster derivado (19) (2 gr., 5.9 mM) con constante agitación. Pasados unos minutos se hizo gotear una solución de bromuro de cobre (II) (1.977 gr., 8.85 mM) y bromuro de litio (76.9 mg., 0,885 mM) en dimetilformamida (255 ml). El curso de la reacción se siguió por capa fina. Transcurridas unas tres horas se añadió hielo machacado con agua y ácido clorhídrico diluido hasta neutralizar la solución. Se extrajo ésta con n-hexano (3 x 50 ml) y se lavó con agua. La solución orgánica se dejó secando sobre sulfato de magnesio anhidro. Llevada la solución a sequedad, se cromatografió el residuo en gel de sílice pudiéndose aislar dos productos mayoritarios, el primero identificado con el derivado (27) y el segundo con el derivado (19) que no reaccionó. Rendimiento de bromo cetoéster en la reacción: 92%.



Datos espectrales del derivado (27).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3010, 1740, 1720, 1450, 1370, 1230, 1030, 760.

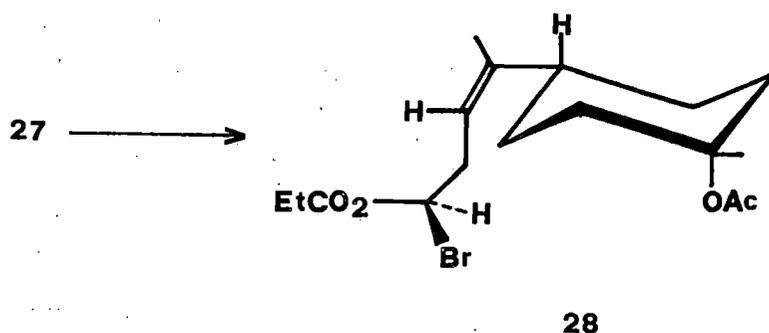
RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.94 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.75 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.62 (s, 3H), 7.99 (s, 3H), 8.37 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.73 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

E.M. m/e: 337 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ), 277, 231, 180, 148, 133, 106, 93, 85.

Obtención del bromoéster derivado (28).

A una solución del derivado (27) (1.598 grs., 3.84 mM) en etanol (25 ml) se le añadió a temperatura ambiente, en corriente de argon y con agitación otra solución de hidróxido de bario ( $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ ) (1.211 grs., 3.84 mM) en etanol. La reacción transcurrió totalmente en unos 20 minutos e inmediatamente se colocó sobre un baño de hielo. Se añadió a la solución hielo machacado y se neutralizó con el suficiente ácido clorhídrico diluido. La extracción se realizó con n-hexano (3 x 25 ml) y se lavó la parte orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua. Se dejó secando unos cinco minutos sobre sulfato de magnesio anhidro e inmediatamente se llevó la solución a sequedad a temperatura ambiente. El residuo fue llevado a completa sequedad en campana de vacío con pentóxido de fósforo y a muy baja temperatura en un congelador. Esta reacción rindió prácticamente un solo producto, iden

tificado con el derivado (28). Rendimiento de la reacción: 87%.



Datos espectrales de (28).

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.96 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.76 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 5.84 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.97 (s, 3H), 8.37 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 8.51 (s, 3H), 8.71 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

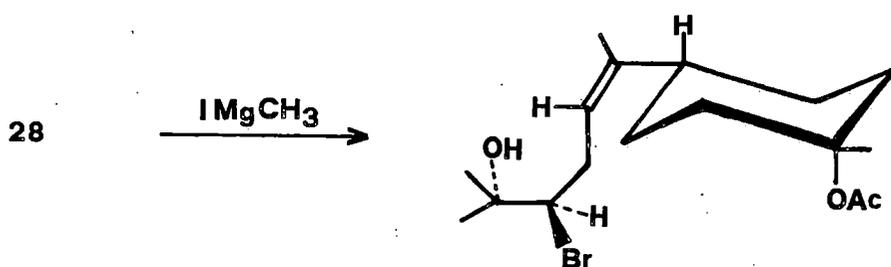
Reacción de Grignard sobre el derivado (28).

Es una modificación del método dado por J. Colonge y R. Marey<sup>40</sup>.

En un balón de tres bocas de 100 ml. equipado con agitador magnético y en corriente de argón se colocaron virutas de magnesio limpias (190.6 mg., 7.84 mM) y un pequeño cristal de yodo en éter seco (20 ml). Una solución fría de yoduro de metilo (1.164 gr. = 0.515 ml., 8.2 mM) en éter seco se añadió

poco a poco y con constante agitación. La reacción comenzó espontáneamente y al final todo el magnesio quedó disuelto.

Después que la solución agitada de ioduro de metil magnesio estuvo bien fría, utilizando un baño de hielo, una solución del derivado (28) (0.734 gr., 1.96 mM) en éter seco (10 ml) se añadió muy lentamente. Cuando la adición hubo sido completada se siguió el curso de la reacción por capa fina, hasta que se observó que no había variación. Se añadió gota a gota unos mililitros de agua y después se extrajo con éter en la forma usual. El extracto etéreo se dejó secando sobre sulfato de magnesio anhidro y a los diez minutos llevado a sequedad. Del residuo, por cromatografía en gel de sílice desactivada (10% de agua) pudieron aislarse dos productos mayoritarios, el primero identificado con el derivado (28) que no reaccionó y el segundo con el derivado (29). Rendimiento de esta reacción: 54%.



Datos espectrales de (29).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3500, 1740, 1450, 1370, 1270, 1230, 1140.

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.29 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J=4$  y 11 Hz, 1H), 7.97 (s, 3H), 8.34 (d,  $J=1.2$  Hz, 3H), 8.52 (s, 3H), 8.62 (s, 3H), 8.63 (s, 3H).

E.M. m/e: 302 y 300 ( $M^+ - 60$ ), 221, 203, 147, 135, 121, 119, 109, 95, 93, 81.

Epoxidación de la bromhidrina derivada (29).

Se aplicó una modificación del procedimiento descrito por Fieser y Fieser<sup>35</sup>.

Sobre la bromhidrina derivada (29) (60 mg., 0.17 mM) disuelta en cloruro de metileno (50 ml) a 0° y en corriente de argon fue añadido gota a gota una solución de ácido m-cloroperbenzoico (29.3 mg., 0.17 mM) en cloruro de metileno. El curso de la reacción (unos 15 minutos) fue seguido por capa fina, al final de lo cual se vertió la solución sobre hielo machacado. Se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml) y se lavó el extracto orgánico con solución saturada de bicarbonato sódico, dejándolo secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Se llevó la solución a sequedad y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice desactivada (10% de agua) lo que condujo a la separación de un producto mayoritario identificado con (30). Rendimiento de la mezcla de epóxidos en la reacción: 94%.



Apertura ácida y ciclación del epoxi-derivado (30).

La reacción es una modificación de la propuesta por Mousseron-Canet y colab<sup>28</sup>.

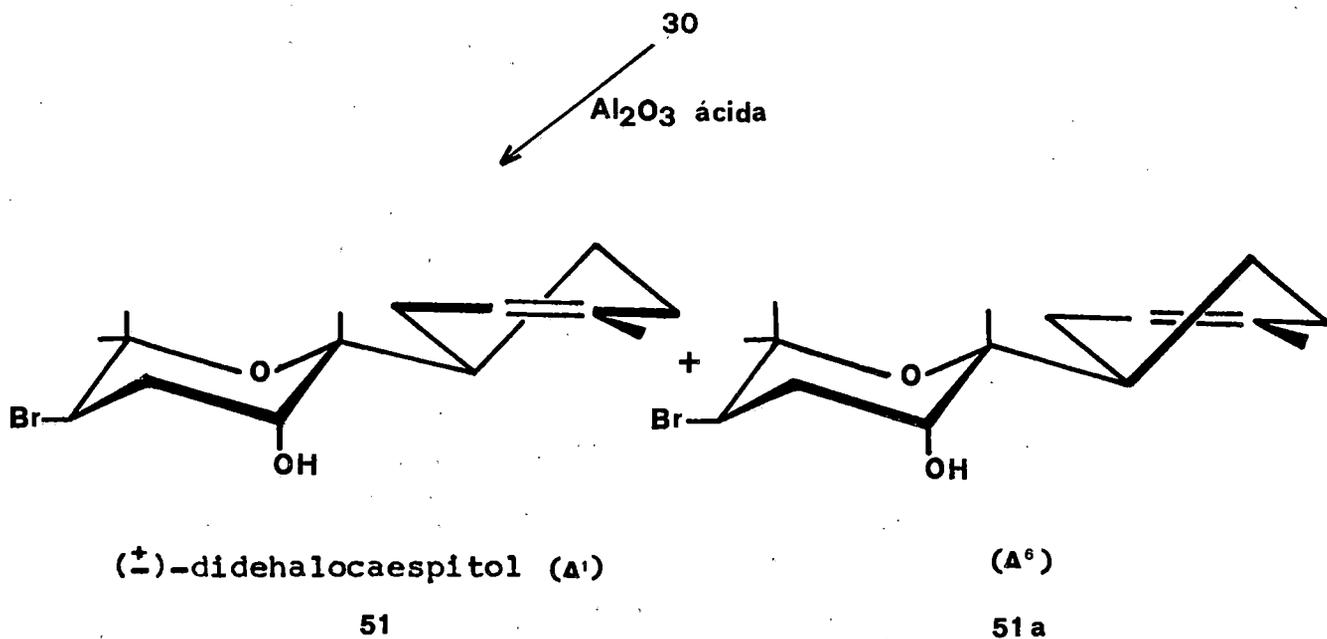
Sobre una solución conteniendo al derivado (30) (49 mg. 0.13 mM) en n-hexano (15 ml), con agitación y en atmósfera de argón, fue añadido a temperatura ambiente suficiente cantidad de alúmina ácida deshidratada. Se reflujo la solución durante unas tres horas aproximadamente, siguiendo el curso de la reacción por la variación experimentada en capa fina. Al cabo de este tiempo se dejó enfriar la solución, se filtró y se lavó el residuo de alúmina con cloroformo. Se llevó a sequedad la solución orgánica y se cromatografió el residuo en gel de sílice, dando lugar a la separación de dos productos mayoritarios. El primero se identificó con la mezcla del racemato ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51) y su correspondiente diastereoisómero (51a); el segundo se identificó con el epoxiderivado (30) que no reaccionó. El ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51) fue aislado, como el componente menos soluble, por cristalización fraccionada en n-hexano. El rendimiento de esta reacción fue del 63%.

Datos espectrales del ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3250, 1680, 1375, 1060, 800, 760, 720, 665.

RMN. ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.67 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 10$  Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J = 6$  y 12 Hz, 1H), 6.47 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 12$  Hz, 1H), 8.37 (s, 3H), 8.59 (s, 3H), 8.67 (s, 3H), 8.96 (s, 3H).

E.M. m/e: 316 y 318 ( $M^+$ ), 298, 300, 236, 221, 223, 141, 123, 95.

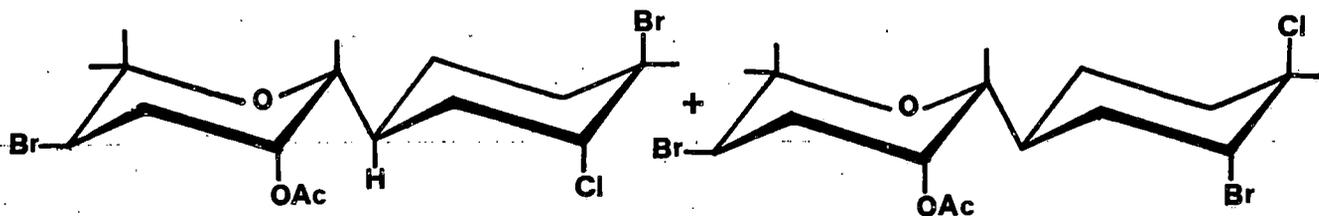
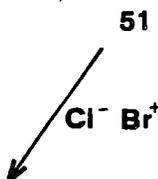
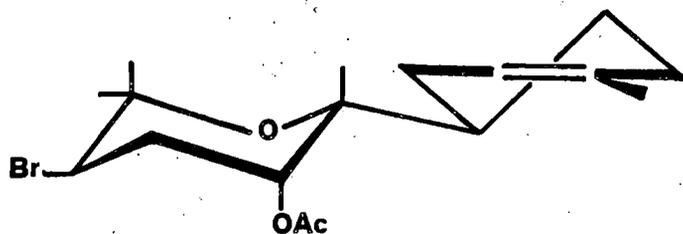


Conversión del acetato de (<sup>+</sup>)-didehalocaespitol en (<sup>+</sup>)-isocaespitol.

La reacción se realizó según el procedimiento descrito por Hageman y Havinga<sup>41</sup>.

Sobre una solución de acetato de (<sup>+</sup>)-didehalocaespitol (214 mg., 0.60 mM), procedentes de la dehalogenación del isocaespitol natural, en cloruro de metileno (25 ml) a -70°C y en constante agitación, se pasó una corriente de cloruro de hidrógeno seco hasta que quedó saturada. A continuación se añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida recristalizada (122.8 mg., 0.69 mM) en cloruro de metileno (15 ml). Después que la adición fue completada, siguiendo la reacción

por capa fina, se continuó agitando la solución durante unos 30 minutos. Seguidamente se vertió la solución sobre hielo machacado y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Se lavó el extracto orgánico con agua, con solución de bicarbonato de sodio al 10% y de nuevo con agua. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y fue llevada a sequedad a baja temperatura. La cromatografía del residuo en gel de sílice desactivada dió lugar al aislamiento de un producto identificado con la mezcla del acetato de (+)-isocaespitol (1a) y su isómero (67). El rendimiento de esta mezcla en la reacción fue de un 87%. El (+)-isocaespitol se logró separar por cristalización fraccionada.



1a

67

Datos espectrales del acetato de ( $\pm$ )-didehalocaespitol.

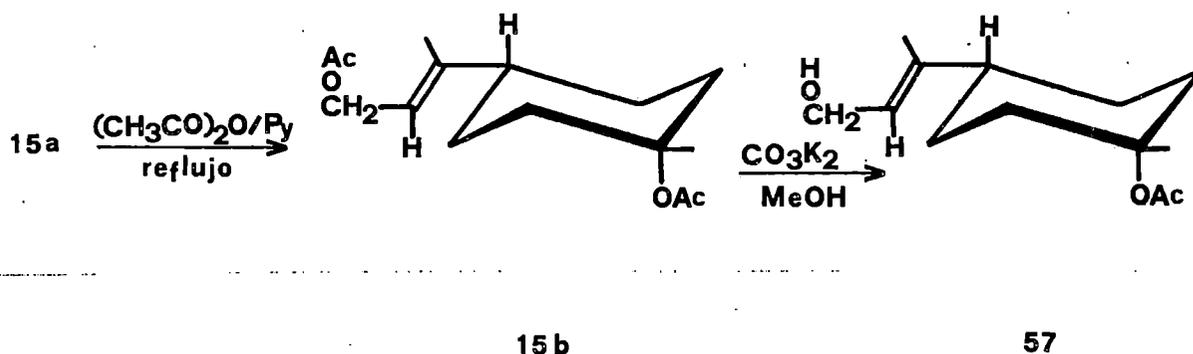
RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.72 (s-ancho,  $W_{\frac{1}{2}} = 9$  Hz, 1H), 5.36 (t,  $J = 3$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 5$  y 12 Hz, 1H), 7.91 (s, 3H), 8.38 (s, 3H), 8.58 (s, 3H), 8.65 (s, 3H) y 8.82 (s, 3H).

Datos espectrales de la mezcla de isómeros (1b) y (67a).

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 5.32 (t,  $J = 3$  Hz, 1H), 5.55 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 5$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 5$  y 12 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.58 (s, 3H), 8.65 (s, 3H), 8.73 (s, 1H), 8.77 (s, 2H).

Obtención del monoacetato derivado (57).

La reacción se llevó a cabo a partir del derivado (15a) (6.38 gr., 34.7 mM) con el mismo procedimiento a como se obtuvo el derivado (15).



Rendimiento de reacción: de (15b), 93.7%; de (57), 98%; total, 92%.

Datos espectrales de (15b).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$  : 3010, 1750, 1450, 1370, 1250, 1010.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.63 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.99 (s, 3H), 8.32 (s, 3H), 8.53 (s, 3H).

E.M. m/e: 208 ( $M^+ - 60$ ), 148, 133, 119, 105, 93, 91, 79, 60.

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 67.14; H, 9.01%.

Obtenido: C, 66.98; H, 9.07%.

Datos espectrales de (57).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$  : 3640, 3510, 3010, 1740, 1445, 1370, 1270, 1230, 1050.

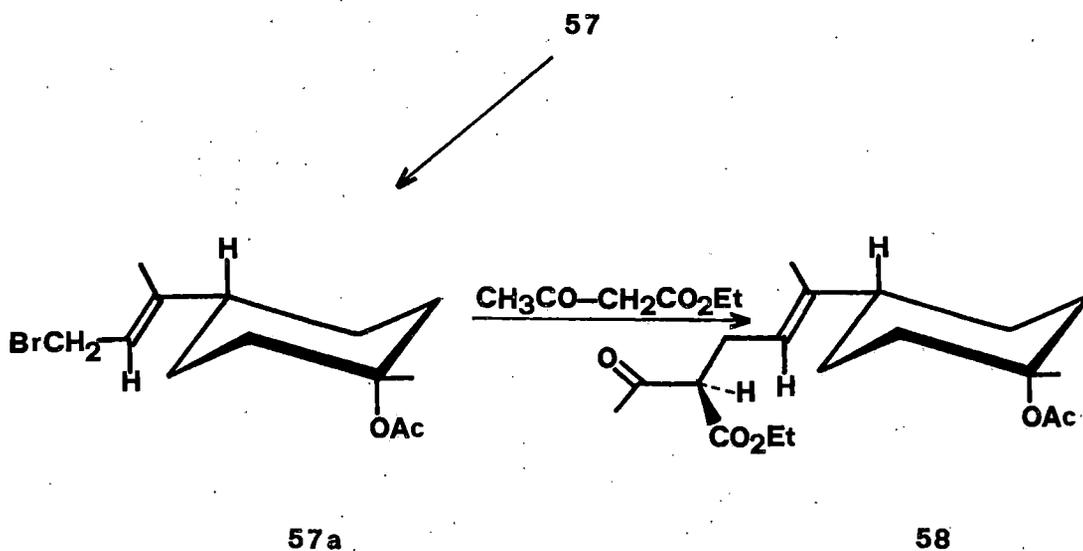
RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.55 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.99 (s, 3H), 8.32 (s, 3H), 8.52 (s, 3H).

E.M. m/e: 166 ( $M^+ - 60$ ), 148, 133, 119, 105, 93, 91, 79, 60.

Bromación del monoacetato (57) y formación del derivado (58).

El procedimiento utilizado fue análogo a la obtención del

derivado (19) que es una modificación del descrito por Ruzicka<sup>38</sup>, pero partiendo del monoacetato derivado (57) (3 gr., 13.3 mM).



Rendimiento total de las dos reacciones: 76%.

Datos espectrales de (58).

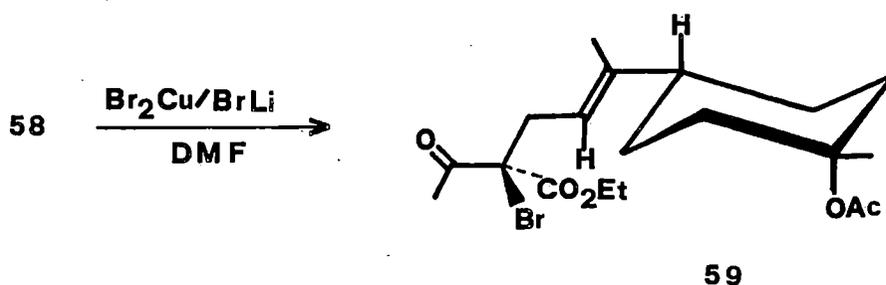
I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$ : 1740, 1720, 1450, 1370, 1270, 1230, 1010.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.92 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.81 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 6.54 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 7.79 (s, 3H), 8.01 (s, 3H), 8.39 (s, 3H), 8.55 (s, 3H), 8.75 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

E.M.  $m/e$ : 278 ( $M^+ - 60$ ), 260, 187, 162, 148, 133, 121, 119, 105, 93, 91.

Obtención del derivado bromado (59).

A partir del derivado (58) (3 gr., 8.9 mM) y por el mismo método con que se obtuvo el derivado (27), se llegó a aislar el derivado (59). Rendimiento de esta reacción: 82%.



Datos espectrales de (59).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$ : 1740, 1720, 1450, 1370, 1270, 1230, 1030.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.81 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.75 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.63 (s, 3H), 8.01 (s, 3H), 8.40 (s, 3H), 8.56 (s, 3H), 8.73 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

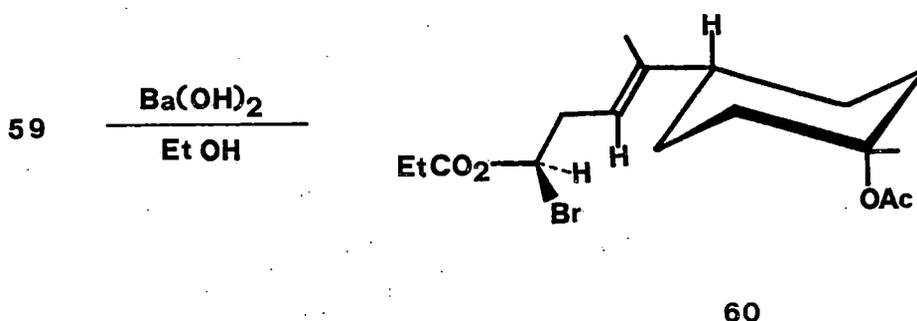
E.M. m/e: 337 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ), 277, 231, 181, 149, 148, 133, 123, 121, 93.

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Br}$ : C, 54.68; H, 7.00; Br, 19.15%.

Obtenido: C, 54.80; H, 6.79; Br, 19.46%.

Obtención del derivado (60).

A partir del derivado bromado (59) (2.5 gr., 6 mM), utilizando un método análogo a como se obtuvo el derivado (28) y con un tiempo de reacción de 5 minutos, pudo aislarse el derivado (60). Rendimiento de esta reacción: 82.5%.



Datos espectrales de (60).

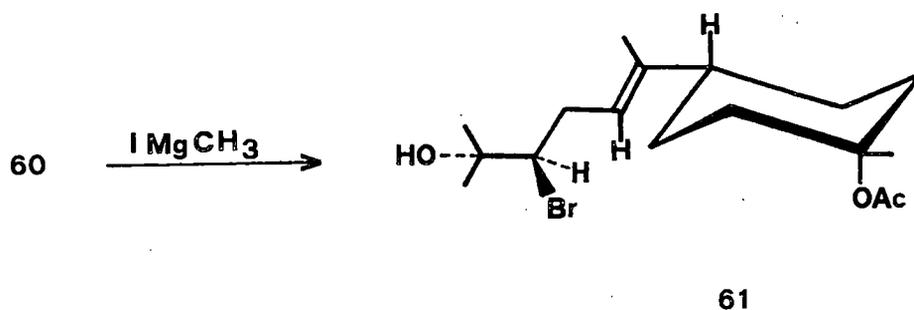
I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 1740, 1450, 1370, 1270, 1230, 1030.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.86 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.77 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 5.83 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 8.00 (s, 3H), 8.37 (s, 3H), 8.54 (s, 3H), 8.72 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

Reacción de Grignard sobre el derivado (60).

Siguiendo un procedimiento similar al dado para la obten-

ción del derivado (29), que es una modificación del descrito por Colonge y Marey<sup>40</sup>. Partimos del derivado (60) (1.854 gr., 4.94 mM) y pudimos aislar el derivado (61). Rendimiento de la reacción: 53.4%.



Datos espectrales de (61).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$ : 3500, 3010, 1740, 1460, 1370, 1270, 1230, 1140, 1030, 750.

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.73 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 5.96 (dd,  $J=4$  y 11 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.99 (s, 3H), 8.40 (s, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.63 (s, 3H), 8.64 (s, 3H).

E.M.  $m/e$ : 221 ( $M^+ - \text{Br}$ ), 181, 166, 148, 147, 133, 121, 119, 109, 107, 105, 95, 93, 91, 85.

Epoxidación de la bromhidrina derivada (61).

Se aplicó la modificación del método descrito por Fieser y Fieser<sup>35</sup>.



Esta misma reacción se repitió a partir del derivado (61) (800 mg., 2.22 mM) en cloruro de metileno (50 ml) añadiendo una solución de ácido 3-cloro-perbenzoico (382 mg., 2.22 mM) en cloruro de metileno (30 ml). La reacción se siguió por capa fina y pudo observarse el punto correspondiente a la mezcla (62) y (63) iba disminuyendo en concentración a medida que aumentaba la concentración de los dos puntos más adelantados que ya se observaron en la reacción anterior. Se añadió nuevamente ácido m-cloro-perbenzoico (382 mg., 2.22 mM) en cloruro de metileno (30 ml) observándose que desaparecía por completo el punto en capa fina correspondiente a la mezcla (62) y (63). La reacción transcurrió por completo en unos 45 minutos y la temperatura se elevó en unos cinco grados centígrados. La extracción se realizó como en la reacción anterior. Del residuo obtenido pudo aislarse por cromatografía en gel de sílice dos productos mayoritarios, uno más adelantado en capa fina (64) y otro más retrasado (65). Rendimiento en esta reacción: de (64), 23.8%; de (65), 30.6%.

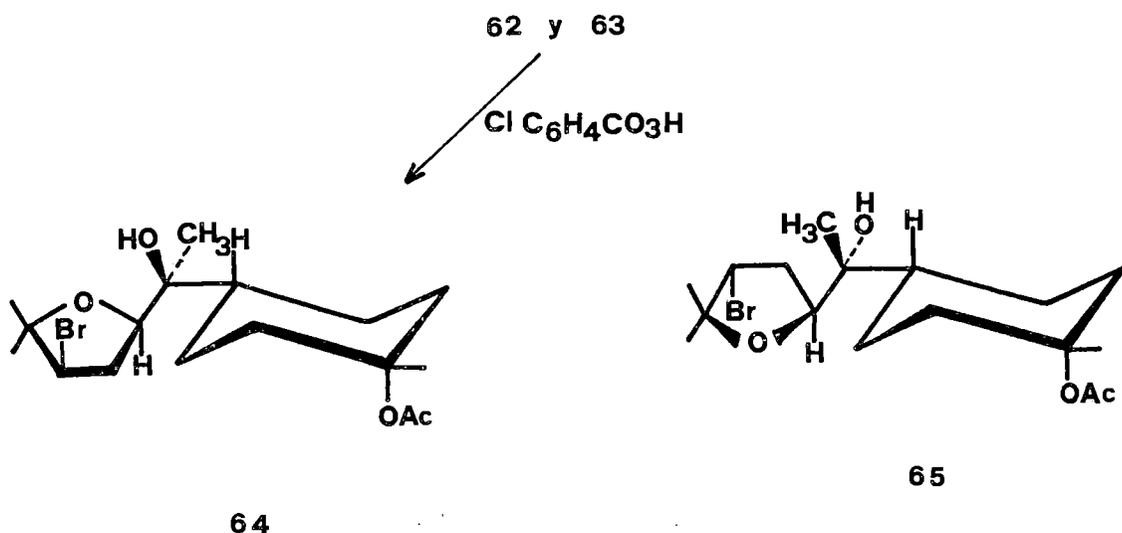
Datos espectrales de la mezcla (62) y (63).

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 5.83 (dd,  $J= 11$  Hz y  $J= 5$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J= 7$  Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.99 (s, 3H), 8.55 (s, 3H), 8.64 (s, 2 x 3 H), 8.79 (s, 3H).

Datos espectrales de (64).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{film}}$  : 3500, 1730, 1450, 1370, 1270, 1230, 1150, 1025, 875, 800.

RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 5.90 (t,  $J=10$  Hz, 1H), 6.13 (t,  $J=9$  Hz, 1H), 7.98 (s, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.64 (s, 2 x 3 H), 8.84 (s, 3H).



Datos espectrales de (65).

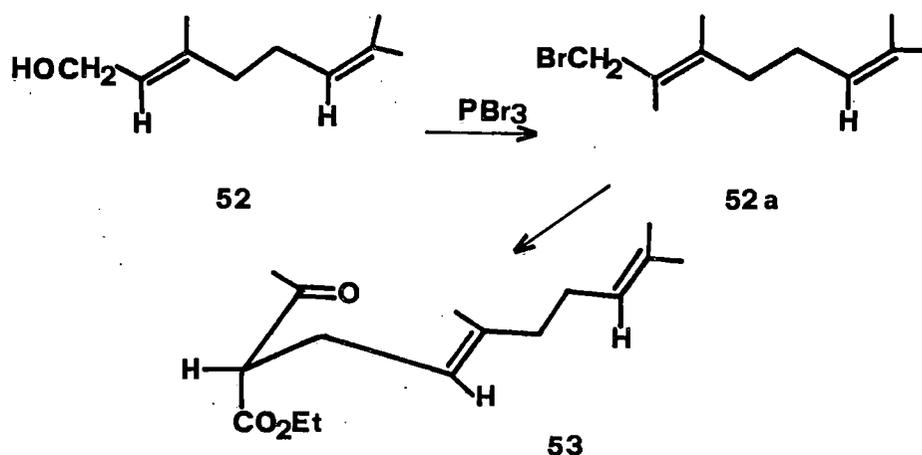
RMN ( $\tau$ -escala, 90 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 5.87 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J=6.5$  Hz, y  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.98 (s, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.61 (s, 3H), 8.66 (s, 3H), 8.84 (s, 3H).

E.M.  $m/e$ : 317-319 ( $M^+ - 59$ ), 301, 223, 221, 199, 179, 177, 161, 159, 149, 139, 123, 121, 95, 81, 79.

Formación del derivado (53).

Se utilizó igual método que en la obtención del derivado (19) y es una modificación del descrito por Ružicka<sup>38</sup>. Lo iniciamos a partir de geraniol (trans) (52) (10 gr., 64.9 mM)

de donde pudo aislarse el derivado (53). Rendimiento de (53) teniendo en cuenta las dos reacciones: 53.8%.



Datos espectrales de (53).

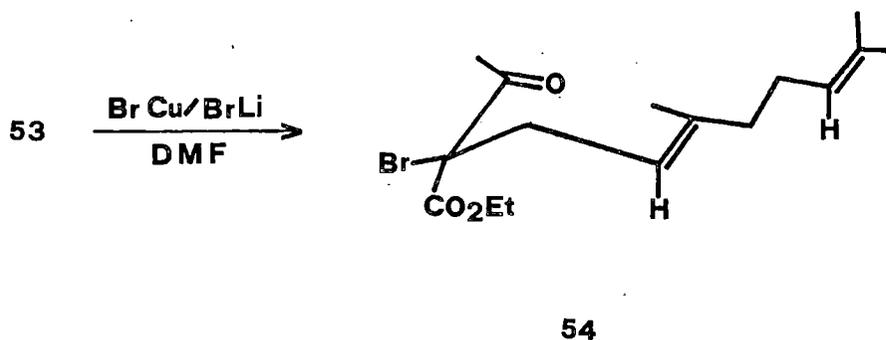
RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.93 (m, 2H), 5.80 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.80 (s, 3H), 8.38 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 7.5$  Hz, 3 x 3 H), 8.75 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

Obtención del derivado bromado (54).

Se realizó la reacción a partir de (53) (2 gr., 8.8 mM) siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado en la obtención de (27), lográndose aislar el derivado (54). Rendimiento de (54) en esta reacción: 71.5%.

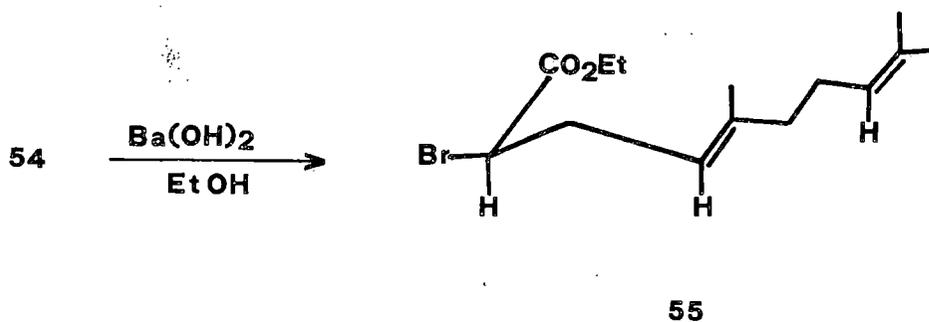
Datos espectrales de (54).

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.85 (m, 2H), 5.73 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=7$  Hz, 2H), 7.63 (s, 3H), 8.40 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 7.5$  Hz, 3 x 3 H), 8.72 (t,  $J=7$  Hz, 3H).



Formación del derivado (55).

Se aisló a partir del derivado (54) (1 gr., 2.9 mM) con el mismo método al utilizado en la obtención del derivado (28). Rendimiento de (55) en esta reacción: 84%.

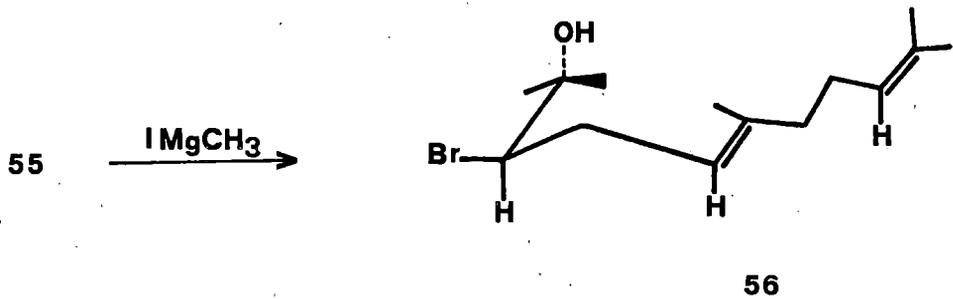


Datos espectrales de (55).

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.91 (m, 2H), 5.77 (c,  $J=7$  Hz, 2H), 5.84 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 8.36 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 7.5$  Hz, 3 x 3 H), 8.73 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

Reacción de Grignard sobre el derivado (55).

Siguiendo el mismo método aplicado en la obtención del derivado (29). Partimos del derivado (55) (500 mg., 1.6 mM) y logramos aislar el derivado (56) aunque con un rendimiento de reacción pequeño (21%).



Datos espectrales de (56).

I.R.  $\nu_{\text{máx.}}^{\text{CCl}_4}$ : 3500, 1460, 1325, 1170, 1115.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 4.77 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.97 (dd,  $J=4.5$  Hz, y  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.36 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 7.5$  Hz, 3 x 3 H), 8.65 (s, 2 x 3 H).

E.M.  $m/e$ : 191 ( $M^+ - 79 - 18$  y  $M^+ - 81 - 18$ ), 135, 123, 121, 109, 107, 95, 93, 81, 79.

Citamos a continuación los datos físicos del caespitol e iso-caespitol y sus correspondientes acetatos, sesquiterpenoides polihalogenados aislados del alga *Laurencia caespitosa* Lamx y cuya síntesis total hemos descrito.

Datos espectrales del caespitol.

I.R.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{BrK}}$  : 3610, 1395, 1130, 1055, 905, 695, 660.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.61 (dd,  $J=4$  y 12 Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J=5$  y 12 Hz, 1H), 6.43 (t,  $J=3$  Hz, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.63 (s, 3H), 8.69 (s, 3H), 8.83 (s, 3H).

E.M.  $m/e$ : 434, 432 y 430 ( $M^+$ ), 355, 353, 351, 268, 266, 257, 255, 253, 223, 221.

Datos espectrales del acetato del caespitol.

I.R.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{BrK}}$  : 1740, 1395, 1040, 705, 700, 660.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.40 (t,  $J=3$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J=4$  y 12 Hz, 1H), 5.85 (dd,  $J=6$  y 12 Hz, 1H), 7.85 (s, 3H), 8.33 (s, 3H), 8.60 (s, 3H), 8.67 (s, 3H), 8.81 (s, 3H).

Datos espectrales del isocaespitol.

I.R.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{BrK}}$  : 3500, 1380, 1060, 840, 720.

I.R.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{Cl}_4\text{C}}$  : 3610, 1380, 1075, 685, 660.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 5.54 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz,

1H), 5.70 (dd, J= 6 y 12 Hz, 1H), 6.53 (t, J= 3 Hz, 1H), 8.08 (s, 3H), 8.62 (s, 3H), 8.69 (s, 3H), 8.84 (s, 3H).

E.M. m/e: 434, 432 y 430 ( $M^+$ ), 355, 353, 351, 268, 266, 257, 255, 253, 223, 221.

Datos espectrales del acetato de isocaespitol.

I.R.  $\nu_{\text{BrK máx}}$  : 1735, 1380, 1050, 820, 790, 720.

RMN ( $\tau$ -escala, 60 Hz,  $Cl_4C$ ): 536 (t, J= 3 Hz, 1H), 554 (s-ancha,  $W_{\frac{1}{2}} = 6$  Hz, 1H), 5.89 (dd, J= 6 y 12 Hz, 1H), 7.90 (s, 3H), 8.08 (s, 3H), 8.60 (s, 3H), 8.66 (s, 3H), 8.77 (s, 3H).

Los datos espectrales del ( $\pm$ )-isocaespitol (acetato) coinciden con los del producto natural.

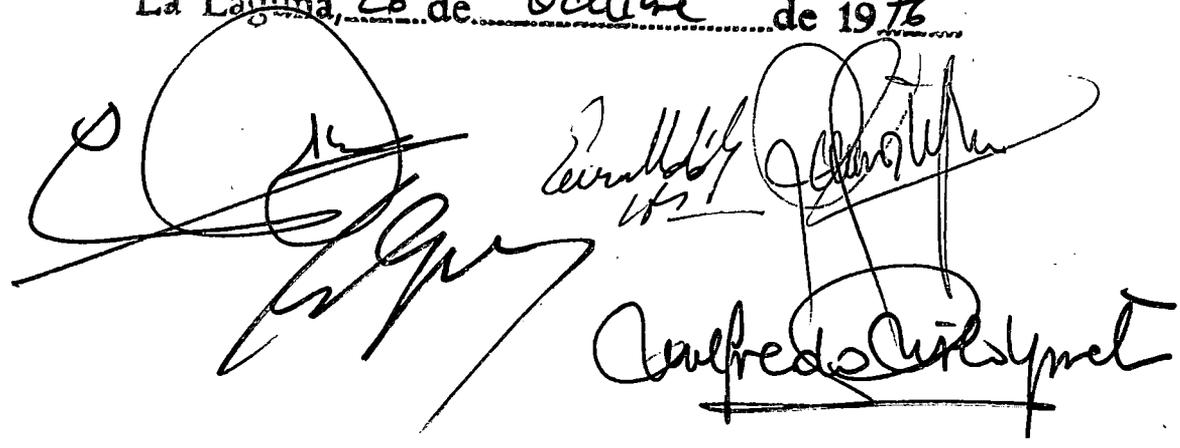
## **CONCLUSIONES**

1. Se hizo un estudio retrosintético de las estructuras del caespitol e isocaespitol, sesquiterpenos marinos polihalogenados con seis centros de asimetría.
2. Sobre modelos se estudiaron y mejoraron los rendimientos de varias de las reacciones descritas en la bibliografía y que se utilizaron en la síntesis propuesta.
3. Se estudió la reacción de transformación del ( $\pm$ )-didehalocaespitol a ( $\pm$ )-isocaespitol por tratamiento con cloruro de bromo a  $-70^{\circ}\text{C}$ .
4. Se realizó la síntesis total del ( $\pm$ )-didehalocaespitol (51). El paso "llave" radica en la epoxidación asimétrica de la bromhidrina derivada (29) para dar el derivado (30).
5. La producción estereoselectiva del esqueleto del caespitol y/o isocaespitol se consiguió con un rendimiento del 63% por ciclación ácida del epóxido derivado (30).
6. El ( $\pm$ )-caespitol se origina, como producto más estable, por reagrupamiento 1,2 del ( $\pm$ )-isocaespitol, lo que se consiguió por fundición de este último.

La presente Tesis fué leída en La Laguna ante el Tribunal formado por los Doct. D. Antonio González y González, Dr. Manuel Yufra, Dr. Ramón Martínez Peláez, Dr. Alfredo Quiñones de la Torre, Dr. Enrique Hernández Mesa.

mereciendo la calificación de SOBRESALIENTE <sup>1</sup> cum laude

La Laguna, 26 de Octubre de 1976

The block contains several handwritten signatures in black ink. On the left, there is a large, stylized signature that appears to be 'Antonio González y González'. In the center, there is a smaller signature that looks like 'Ramón Martínez Peláez'. On the right, there is a signature that appears to be 'Alfredo Quiñones de la Torre'. Below these, there is a signature that clearly reads 'Alfredo Quiñones de la Torre'.