



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química

**NUEVAS REACCIONES DE CICLACIÓN CATIONICA Y SU
APLICACIÓN EN SÍNTESIS BIOMIMÉTICA**

Tesis Doctoral

Raquel Fontaneda López

2018



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Nuevas reacciones de ciclación catiónica y su aplicación en síntesis biomimética	Inglés: New reactions of cationic cyclization and its applications in biomimetic synthesis
2.- Autor	
Nombre: RAQUEL FONTANEDA LÓPEZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO	

RESUMEN (en español)

En esta tesis se aborda en estudio de ciclaciones catiónicas biomiméticas y la aplicación de dichas reacciones en la síntesis de productos naturales y derivados.

En el capítulo 1 de esta memoria, se ha descrito una nueva síntesis de una decalina funcionalizada con un bromuro de alqueno a través de una nueva reacción de ciclación catiónica biomimética. Esta reacción es el paso clave en la síntesis a escala multigramo del producto natural (\pm)-9-*epi*-Ambrox en una secuencia de 5 etapas a partir de un dienino que deriva del geraniol. Los dos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox también se pueden obtener a través de una resolución cinética enzimática de un alcohol intermedio de la síntesis. Así, tras una doble resolución cinética enzimática se obtiene el (-)-9-*epi*-Ambrox con un 99% de exceso enantiomérico y su enantiómero (+)-9-*epi*-Ambrox con un 86% de exceso enantiomérico. Es preciso señalar que la síntesis del enantiómero dextrógiro supone el primer ejemplo descrito en la bibliografía hasta el momento.

En el capítulo 2 de esta memoria, se ha descrito una nueva reacción de ciclación catiónica biomimética que implica la apertura inicial de un epóxido quiral que actúa como grupo iniciador y de un alqueno terminal que actúa como grupo terminador. Dicha reacción da acceso a una nueva molécula, un derivado de decalina funcionalizado. Esta molécula puede considerarse como un *scaffold* enantioméricamente puro. Dicha molécula posee un bromuro de alqueno en uno de los anillos y un alcohol en el otro. Estas dos funcionalidades mencionadas permiten llevar a cabo diferentes transformaciones para la elaboración de otras moléculas más complejas. La parte de la molécula que contiene el alcohol se puede transformar en gran variedad de nuevos esqueletos enantioméricamente puros presentes en muchos terpenoides. Por otro lado, el bromuro de alqueno es una funcionalidad versátil para ser transformada en otras estructuras.

RESUMEN (en Inglés)

This thesis describes the investigation focused on the study of biomimetic cationic cyclizations and the application of these reactions in the synthesis of natural products and derivatives.

In chapter 1 a new decalin derivative functionalized with an alkenyl bromide has been described through a new biomimetic cationic cyclization reaction. This reaction is the key step in the gram-scale synthesis of the natural product (\pm)-9-epi-Ambrox in 5 steps from a dienine derived from geraniol. The two enantiomers of 9-epi-Ambrox can also be obtained through an enzymatic kinetic resolution of an intermediate of the synthetic route. Thus, after a double enzymatic kinetic resolution, (-)-9-epi-Ambrox is obtained with 99% enantiomeric excess and its enantiomer (+)-9-epi-Ambrox with 86% enantiomeric excess. It should be noted that the synthesis of the (+)-9-epi-Ambrox is the first example described in the literature.

In chapter 2, a new biomimetic cationic cyclization reaction of an alkyne-containing geraniol-derived epoxide has been described. This new reaction gives access to a novel functionalized decalin derivative. This molecule can be considered as an enantiomerically pure scaffold with an alkenyl bromide in one of the rings and an alcohol in the other one. This scaffold could be easily transformed to structurally diverse decalin derivatives with potential application in the synthesis of targeted natural products and into a large variety of new enantiomerically pure skeletons present in many terpenoids.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE
DOCTORADO EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA**

Abreviaturas y acrónimos

[α] _D	Rotación específica
Ac	Acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
aq	Acuoso
Ar	Arilo
Bu	Butilo
AK	Lipasa de <i>Pseudomonas fluorescens</i>
Bn	Bencilo
Boc	<i>Tert</i> -butoxicarbonilo
BPhen	Batofenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina
Bz	Benzoilo
CAL-A	Lipasa de <i>Candida antarctica</i> tipo A
CAL-B	Lipasa de <i>Candida antarctica</i> tipo B
Cat	Catalizador
CBz	Carboxibenzil
Conv.	Conversión
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
d.r	<i>Diastereomeric ratio</i>
E	Electrófilo, Enantioselectividad
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución

Abreviaturas y acrónimos

Enz.	Enzima
Equiv/Eq	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
FID	<i>Flame Ionization Detector</i>
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertzio
ⁱ Pr	Isopropilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHDMS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
L	Ligando
LBA	<i>Lewis Acid-Assisted Chiral Bronsted Acid</i>
LBBA	<i>Lewis Base-Assisted Brønsted Acid</i>
M	Metal, Molar
Me	Metilo
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Ms	Mesil (metanosufonil)
MS	<i>Molecular Sieves</i>
mw	Calentamiento mediante microondas
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i>
Nu	Nucleófilo
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i>
PCC	Clorocromato de piridinio
P _f	Punto de fusión
Ph	Fenilo

Abreviaturas y acrónimos

ppm	Partes por millón
PSL	Lipasa de <i>Pseudomonas cepacia</i>
p-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
Rdto	Rendimiento
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RT	<i>Room Temperature</i>
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	<i>Tert</i> butil metil éter
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
^t Bu	<i>Tert</i> -Butilo
TES	Trietilsilil
TFA	Ácido trifluoroacético
Tf	Triflato (Trifluorometanosulfonilo)
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografía en capa fina)
TMS	Trimetilsililo
Ts	Tosil (<i>p</i> -toluensulfonil)

Índice

Introducción General

I.1	Introducción	3
I.2	Reacciones de ciclación	4
I.3	Ciclaciones catiónicas	5
I.4	Policiclaciones o carbociclaciones catiónicas biomiméticas	6
I.4.1	Terpenos y esteroides: biosíntesis	6
I.4.2	Aspectos teóricos: Hipótesis de Stork-Eschenmoscher	9
I.5	Reacciones de ciclación catiónica biomiméticas y su aplicación en síntesis orgánica	12
I.5.1	Agentes iniciadores	13
I.5.1	Grupos iniciadores	17
I.5.3	Grupos terminadores	22

Capítulo 1. Nueva reacción de ciclación catiónica biomimética de un dienino y su aplicación en la síntesis del 9-*epi*-Ambrox

Introducción y Objetivos	33
--------------------------	----

Parte A

1.1	9-<i>epi</i>-Ambrox: Relevancia en la industria y síntesis	39
1.1.1	Síntesis del 9- <i>epi</i> -Ambrox	40
1.2	Propuesta retrosintética para acceder a (±)-9-<i>epi</i>-Ambrox	44
1.3	Síntesis del (±)-9-<i>epi</i>-Ambrox	45
1.3.1	Síntesis del (<i>E</i>)-6,10-Dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (1)	45
1.3.2	Ciclación catiónica biomimética del dienino	46
1.3.3	Síntesis del [(4a <i>S</i> *,8a <i>R</i> *)-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il]metanol (11)	52

Índice

1.3.4	Síntesis del (4aS*,8aR*)-4,4,8a-trimetil-7-[(viniloxi)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (5)	53
1.3.5	Síntesis del 2-[(1R*,4aS*,8aS*)-5,5,8a-trimetil-2-metilenedecahidronaftalen-1-il]acetaldehído (13)	55
1.3.6	Obtención del 2-[(1R*,4aS*,8aS*)-5,5,8a-Trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il]etan-1-ol (4)	57
1.3.7	Ciclación final para obtener el (±)-9- <i>epi</i> -Ambrox	58
1.4	Síntesis de análogos del 9-<i>epi</i>-Ambrox con potencial utilidad	61

Parte B

1.5	Resolución cinética enzimática: Síntesis de los enantiómeros del 9-<i>epi</i>-Ambrox	
1.5.1	Optimización del proceso de resolución cinética	67
1.5.2	Síntesis de los dos enantiómeros del 9- <i>epi</i> -Ambrox	70
	Conclusiones	75

Capítulo 2. Construcción de subunidades terpénicas a partir de un intermedio obtenido mediante una ciclación catiónica biomimética de un epoxienino

	Introducción y Objetivos	79
--	--------------------------	----

Parte A

2.1	Estudio de la ciclación catiónica biomimética de epoxieninos	85
2.1.1	Síntesis del (R,E)-2,2-dimetil-3-(3-metiloct-3-en-7-in-1-il)oxirano (18)	85
2.1.2	Optimización de la ciclación catiónica	86
2.1.3	Propuesta mecanística para la formación del (2R,4aR,8aS)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol (17)	89
2.1.4	Ciclación catiónica para la obtención de otros alcoholes	90
2.2	Obtención del (2R,4aR,8aS)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol [(–)-17] de forma enantiopura	93

Parte B

Construcción de diferentes subunidades terpénicas a partir del del (2<i>R</i>,4<i>aR</i>,8<i>aS</i>)-6-bromo-1,1,4<i>a</i>-trimetil-1,2,3,4,4<i>a</i>,7,8,8<i>a</i>-octahidronaftalen-2-ol [(-)-17]	99
2.3 Transformaciones iniciales del (2<i>R</i>,4<i>aR</i>,8<i>aS</i>)-6-bromo-1,1,4<i>a</i>-trimetil-1,2,3,4,4<i>a</i>,7,8,8<i>a</i>-octahidronaftalen-2-ol [(-)-17]	100
2.4 Obtención de estructuras dioxigenadas	100
2.4.1 Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4 <i>a</i> -dimetil-3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -hexahidronaftalen-2(1 <i>H</i>)-ona [(-)-21]	100
2.4.2 Síntesis del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4 <i>a</i> -dimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-2-ol [(-)-22] y del (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4 <i>a</i> -dimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-2-ol [(-)-23]	108
2.4.3 Oxidación del hidroxilo primario para la obtención del ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-bromo-2-hidroxi-1,4 <i>a</i> -dimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-1-carboxílico [(-)-24]	110
2.5 Desoxigenación del hidroxilo secundario en el carbono C₇	112
2.5.1 Síntesis del (4 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i>)-7-bromo-4,4,8 <i>a</i> -trimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,8 <i>a</i> -octahidronaftaleno [(-)-2]	112
2.5.2 Síntesis del [(1 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-Bromo-1,4 <i>a</i> -dimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-1-il]metanol [(-)-25] y del ácido (1 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-6-bromo-1,4 <i>a</i> -dimetil-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,7,8,8 <i>a</i> -octahidronaftalen-1-carboxílico [(-)-26]	119
2.6 Contracción del anillo para la obtención del (3<i>aS</i>,7<i>aR</i>)-6-bromo-7<i>a</i>-metil-3-(propan-2-ilideno)-2,3,3<i>a</i>,4,5,7<i>a</i>-hexahidro-1<i>H</i>-indeno [(-)-19]	120
Conclusiones	123
<u>Conclusiones Generales</u>	127
<u>Parte Experimental</u>	
Procedimientos Experimentales y Datos de caracterización	134

Introducción General

I.1 Introducción

Las moléculas orgánicas más complejas son producidas por organismos naturales. La naturaleza utiliza enzimas, que son los catalizadores más eficientes y selectivos conocidos, para llevar a cabo la biosíntesis de estas moléculas. Hoy en día, el uso de catalizadores permite a los químicos crear estructuras orgánicas cuyos niveles de complejidad se aproximan a los que se encuentran en la naturaleza. Sin embargo, a pesar de la considerable cantidad de métodos a disposición de los químicos orgánicos, sigue siendo muy difícil reproducir los niveles de complejidad y selectividad de los enzimas.

Existen gran variedad de moléculas presentes en la naturaleza que poseen en su esqueleto algún tipo de estructura cíclica o policíclica, y lo más impresionante en este aspecto quizás sea la selectividad con la que un enzima es capaz de formar múltiples enlaces de forma sincrónica para dar lugar a este tipo de estructuras. A diferencia de los sistemas sintéticos donde existen muchas reacciones de competición, los enzimas ejercen un sorprendente nivel de control para producir solo algunas de estas posibilidades; ya sea en el tamaño del anillo, número de anillos formados, estereoquímica de la fusión de anillos o grado de reordenamiento de átomos y grupos de átomos.

El desarrollo de procesos eficientes que permitan la obtención de estructuras cíclicas a través de la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo supone un área de interés, especialmente si además se puede ejercer algún tipo de estereocontrol sobre la transformación.¹ Por otro lado, la aplicación de este tipo de transformaciones en la síntesis de productos naturales y de intermedios sintéticos supone un campo de investigación muy amplio.

¹ R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *47*, 4730.

I.2 Reacciones de ciclación

Una reacción de ciclación se puede definir como una transformación donde un sustrato lineal se convierte en una estructura cíclica. Esta definición es muy general y engloba diferentes subgrupos dependiendo del tipo de especies que participen en el mecanismo de la reacción. Tal y como se puede ver en la **Figura 1**, las cuatro principales especies intermedias serían las catiónicas, aniónicas, radicalarias e intermedios con complejos metálicos.²

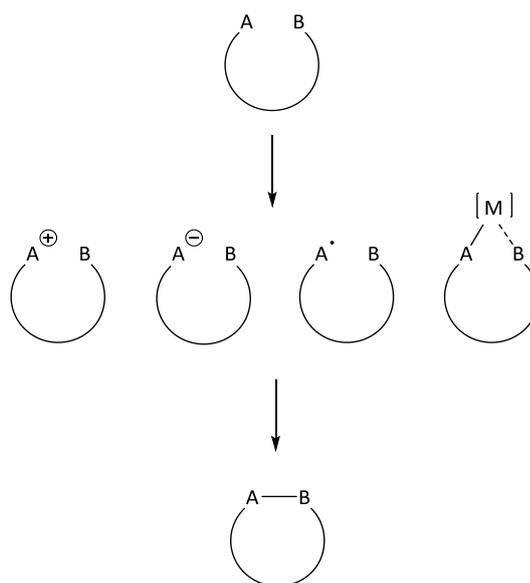


Figura 1. Tipos de reacciones de ciclación

El trabajo recogido en esta tesis se centra en el estudio y aplicación de ciclaciones catiónicas. Por lo tanto, a partir de este momento se hará una definición más detallada de estas transformaciones y se comentarán diferentes aspectos de estos procesos.

² C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Cyclization Reactions CRC Press, Boca Raton, 1994.*

I.3 Ciclaciones catiónicas

Las ciclaciones catiónicas son un tipo de ciclaciones donde una especie catiónica está implicada en el proceso. De una manera esquemática y atendiendo a la **Figura 2**, la reacción de ciclación implica como primer paso lo que se conoce como *activación del sustrato* donde una especie neutra **A** se convierte en un intermedio catiónico **B**. Este intermedio catiónico es atrapado de manera intramolecular por un nucleófilo contenido en la propia molécula para dar lugar al esqueleto del producto final en el paso de *ciclación*. Finalmente el paso de *terminación* implica la estabilización del intermedio catiónico **C** para generar la especie neutra final **D**. Este paso de *terminación* suele ser una reacción de eliminación o bien una adición de un nucleófilo externo (**Figura 2**).

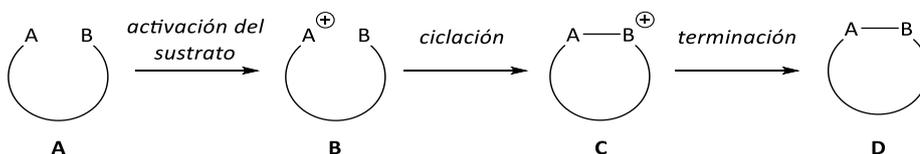


Figura 2. Representación esquemática de una ciclación

Generalmente, las ciclaciones catiónicas implican la formación de un enlace C–C en el paso de ciclación. Dada la frecuencia y relevancia de estas transformaciones, estos procesos se conocen como carbociclaciones catiónicas.

I.4 Policiclaciones o carbociclaciones biomiméticas

Una policiclación catiónica se puede definir como una transformación que se inicia con la formación de un carbocatión y donde una molécula con varios ciclos se forma en una única operación sintética (**Figura 3**). Las estructuras policíclicas presentes en gran cantidad de productos naturales se biosintetizan a través de este tipo de reacciones. Estos procesos, que son altamente eficientes, tienen mucho interés sobre todo porque son capaces de generar moléculas complejas a partir de sustratos simples.

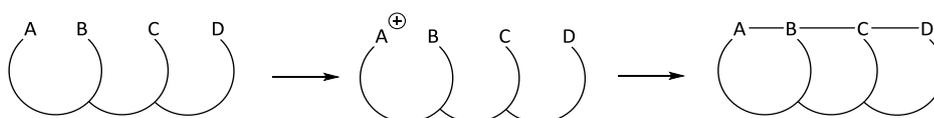


Figura 3. Representación esquemática de una policiclación catiónica

El término biomimético hace referencia al estudio de reacciones donde se utiliza la naturaleza como fuente de inspiración. Las policiclaciones biomiméticas son ese tipo de operaciones en las cuales un sustrato cicla para dar una estructura policíclica en un proceso que recuerda a la biosíntesis de productos naturales (generalmente terpenos cíclicos y esteroides).

I.4.1 Terpenos y esteroides: biosíntesis

Los terpenos constituyen una amplia familia de compuestos orgánicos que derivan del isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno). Fue en 1887 cuando Wallach propuso la regla del isopreno que define los terpenos como esqueletos carbonados formados por unidades de isopreno. Estos se originan por polimerización enzimática de varias unidades de isopreno que se ensamblan y se modifican de muchas maneras posibles dando lugar a los poliprenos acíclicos, como los monoterpenos (10 átomos de carbono), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), diterpenos (20 átomos de carbono), triterpenos (30 átomos de carbono), etc.

Cada una de estas familias son precursoras de las distintas subfamilias de terpenos cíclicos formados a través de ciclaciones promovidas por enzimas de tipo ciclasa (**Figura 4**).

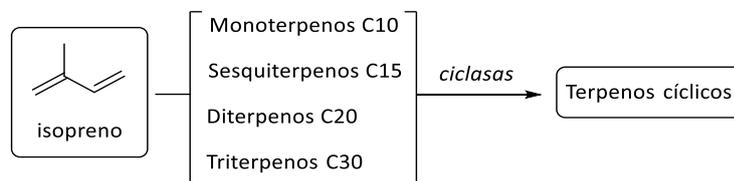


Figura 4. Representación esquemática de la biosíntesis de terpenos

Los terpenos son producidos por una gran variedad de plantas, animales y bacterias y son utilizados desde la antigüedad en perfumería, cosmética y en la actualidad también como fármacos, insecticidas, herbicidas, etc.³

Por otro lado, los esteroides pueden considerarse triterpenos cíclicos basados en el sistema de anillos ciclopentaperhidrofenantreno o esterano, formado por cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos y uno con cinco (**Figura 5**). Uno de los esteroides más importantes es el colesterol, imprescindible para la vida animal por sus numerosas funciones y a partir del cual derivan otros esteroides importantes como por ejemplo la testosterona o la progesterona con una función hormonal o la vitamina D esencial en el metabolismo del calcio.

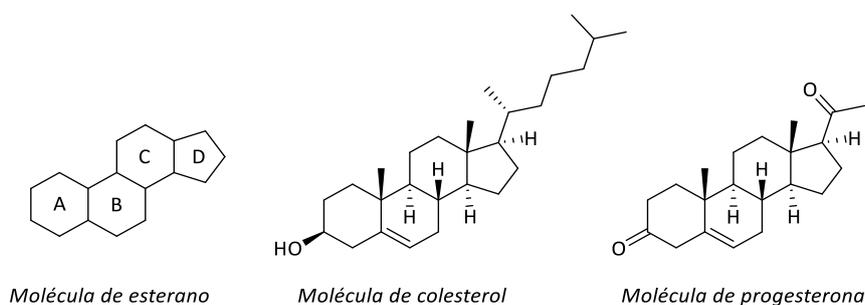
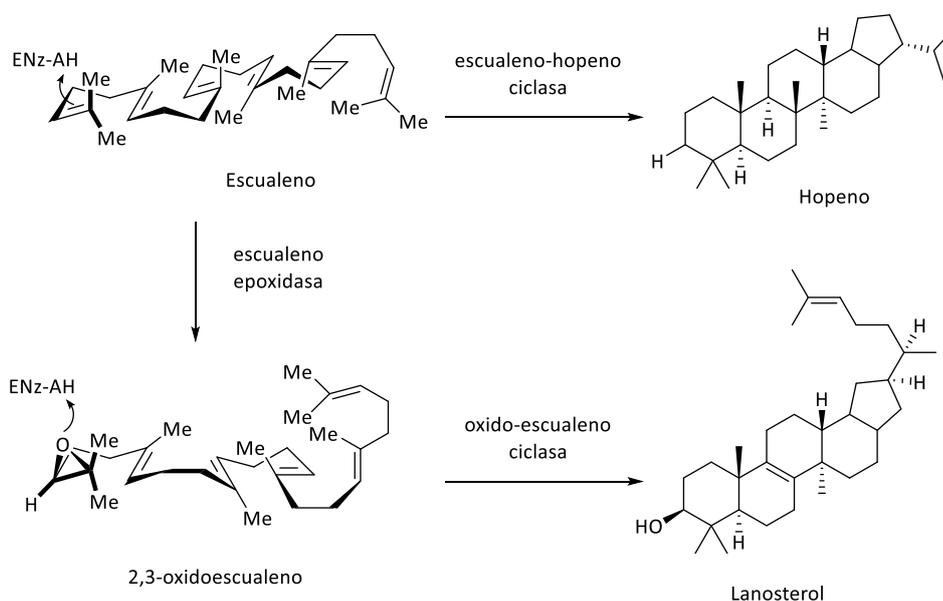


Figura 5. Representación de algunos esteroides

³ C. S. Sell *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2003.

Durante el siglo pasado, se llevaron a cabo estudios exhaustivos acerca de los mecanismos de biosíntesis de terpenos y esteroides policíclicos.⁴ Se puede considerar que la biosíntesis de esteroides a partir del escualeno y sus derivados generalmente ocurre en dos partes diferenciadas. La primera es una serie de carbociclaciones promovidas por enzimas ciclasa, seguida de una etapa de terminación como puede ser la pérdida de un protón o una serie de reagrupamientos de átomos o grupos de átomos antes de la pérdida de un protón. La modificación posterior de la cadena lateral se lleva a cabo por un conjunto de enzimas diferentes que proporcionan una gran variedad de reacciones y, por tanto, de diferentes esteroides.⁵



Esquema 1. Biosíntesis del Hopeno y Lanosterol a partir del escualeno

⁴ a) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812. b) D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412. c) D. J. Tantillo, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 103.

⁵ J.-L. Giner, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1735.

Así, a mediados del siglo pasado, estos estudios desvelaron que el terpeno hopeno se generaba biosintéticamente a partir del escualeno (triterpeno) en presencia del enzima escualeno-hopeno ciclasa. Lo mismo ocurre con el lanosterol, un precursor biosintético del colesterol,⁶ que se genera mediante una epoxidación enantioselectiva del escualeno usando oxígeno molecular y en un proceso catalizado por la escualeno epoxidasa que da lugar al (3S)-2,3-oxidoescualeno. Este evoluciona a través de una ciclación catiónica catalizada por la oxido-escualeno ciclasa (**Esquema 1**).

En ambos casos se propone que las ciclaciones tienen lugar mediante reacciones catiónicas en cascada promovidas por enzimas ciclasa que en definitiva inician la reacción a través de una protonación del doble enlace terminal en el caso del escualeno o del epóxido en el caso del 2,3-oxidoescualeno.

I.4.2 Aspectos teóricos: Hipótesis de Stork-Eschenmosher

Gran parte de los primeros trabajos sobre policiclaciones derivan de las investigaciones estructurales clásicas sobre terpenos y esto, junto con la especulación sobre su biosíntesis y estereoquímica, culminó en 1955 con la hipótesis de Stork-Eschenmosher.⁷ Estos autores postularon que los poliprenoides reaccionaban en conformaciones definidas a través de una adición antiparalela sincrónica al doble enlace lo que permitía explicar y predecir la estereoquímica relativa de los productos de ciclación.

Los grupos de G. Stork y A. Eschenmosher de manera independiente propusieron la hipótesis sobre la adición antiparalela de un carbocatión y un nucleófilo a un alqueno como mecanismo en la ciclación catiónica de 1,5-dienos (**Figura 6**).

⁶ a) R. G. Langdon, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1869. b) R. B. Woodward, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2023. c) R. G. Langdon, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **1953**, *200*, 135.

⁷ a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890.

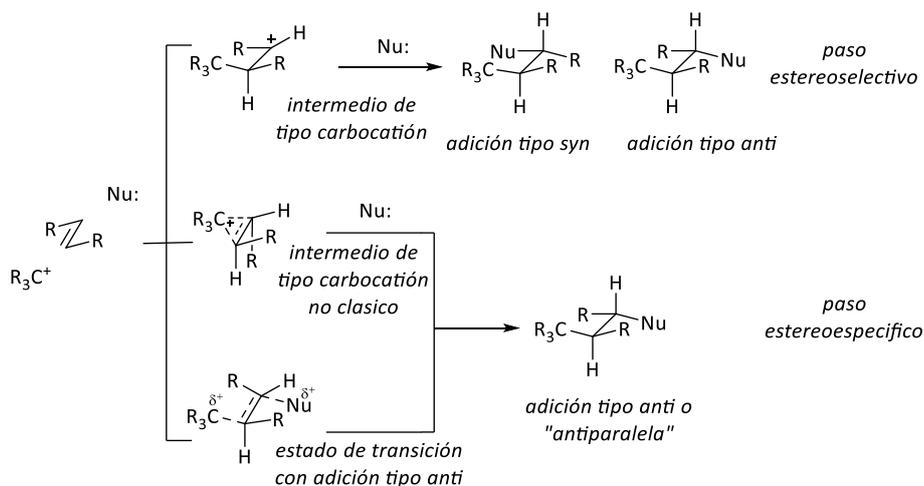
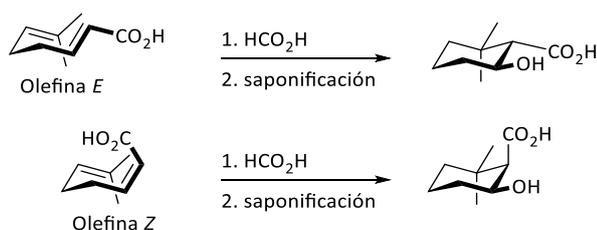


Figura 6. Posibilidades mecánicas de la adición de un carbocatión a olefinas

Se propusieron dos posibles mecanismos para esta transformación, por un lado que la ciclación de poliolefinas ocurriese de manera estereoselectiva (cuando un carbocatión está implicado en el proceso) o de manera estereoespecífica (a través de una adición antiparalela concertada) (**Figura 6**). El hecho experimental que apoyó definitivamente la ciclación de 1,5-dienos a través de un mecanismo de adición estereoespecífica antiparalela se publicó en el 1954 por H. Schinz y A. Eschenmosher (**Esquema 2**).⁸



Esquema 2. Schinz-Eschenmosher adición anti de un carbocatión a una olefina

⁸ G. Gamboni, H. Schinz, A. Eschenmosher, *Helv. Chim. Acta.* **1954**, 37, 964.

Estos autores observaron que los dos isómeros del ácido norgeránico daban lugar a un único diastereoisómero después de una reacción de ciclación en ácido fórmico y posterior saponificación del éster obtenido. Este comportamiento permitió a los autores excluir de manera inmediata los carbocationes como intermedios y proponer un intermedio de tipo silla con la disposición del ácido carboxílico en posición axial o ecuatorial dependiendo del isómero inicial (**Esquema 2**).

Aún hoy en día, las reacciones enzimáticas de formación de terpenos cíclicos continúan siendo una fuente de inspiración para los químicos orgánicos. Aunque los métodos sintéticos convencionales no pueden competir con los enzimáticos ni en eficiencia ni en selectividad, se han desarrollado una gran variedad de reacciones en el contexto de las ciclaciones biomiméticas de polienos que dan lugar a productos de cierta complejidad molecular a partir de materiales sencillos.

A continuación se hará una revisión bibliográfica atendiendo a diferentes aspectos químicos de este tipo de ciclaciones.

I.5 Reacciones de ciclación catiónica biomiméticas y su aplicación en síntesis orgánica

Algunos compuestos poliénicos que presentan olefinas en disposición 1,5 pueden ciclar de manera catiónica, estereoespecífica y no enzimática para dar lugar a productos policíclicos.

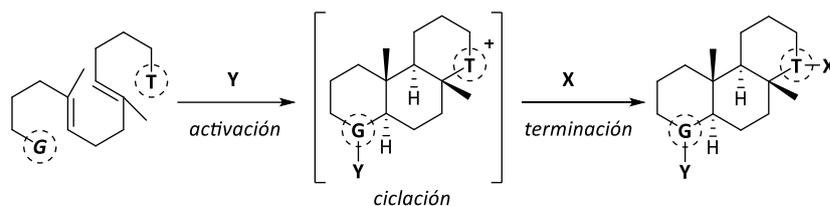


Figura 7. Carbociclación catiónica biomimética de un poliprenoide

Tal y como se ha mencionado en la sección anterior y atendiendo a la **Figura 7**, este tipo de reacciones ocurren cuando un agente iniciador (**Y**) activa un grupo iniciador (**G**) en la etapa de *activación* para formar la especie catiónica. Por otra parte, el grupo terminador (**T**) finaliza la reacción en cascada en la etapa de *ciclación*. Así, se genera un intermedio catiónico que finalmente será interceptado por un agente (**X**) o bien el proceso finalizara con una reacción de eliminación en la etapa de *terminación*. Estas reacciones se pueden clasificar atendiendo al agente iniciador, grupo iniciador o grupo terminador.

A continuación se mostrarán algunos ejemplos de ciclaciones catiónicas biomiméticas que se han clasificado según estos criterios.

I.5.1 Agentes iniciadores

Una policiclación catiónica biomimética se inicia por la formación de un catión incipiente. Históricamente, el inicio de estas policiclaciones se ha realizado mediante adición electrófila a olefinas, activación de grupos salientes o por ionización de carbonos sp^3 . Los agentes iniciadores convencionales son los ácidos próticos fuertes o ácidos de Lewis, aunque también se han encontrado algunos ejemplos donde dichos agentes son iones bromonio que inician ciclaciones en cascada para generar productos bromados,⁹ iones acilo para generar enlaces C–C¹⁰ o sales de mercurio.¹¹ En la mayoría de estos casos los productos se obtienen de manera racémica a no ser que el sustrato de partida presente quiralidad, como puede ser el caso de las ciclaciones catiónicas promovidas por ácidos que implican como paso inicial la apertura de un epóxido quiral, o bien la apertura de acetales cíclicos que derivan de dioles quirales (*ej. ver pág., 18,20*).

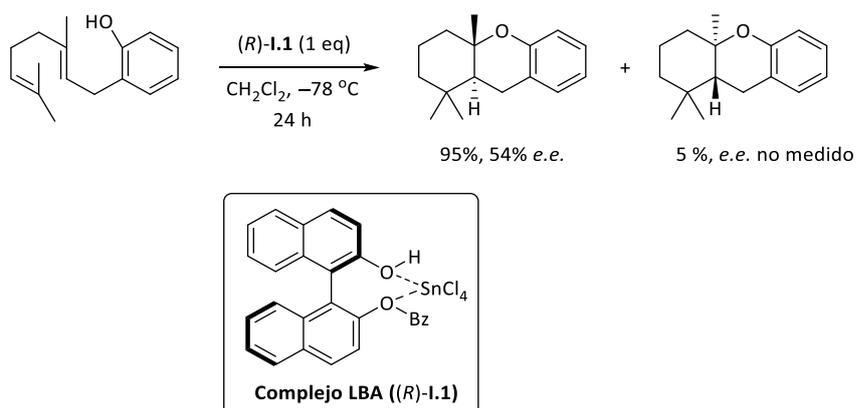
En las últimas décadas se han empleado muchos esfuerzos en desarrollar herramientas sintéticas que permitan activar sustratos aquirales de una manera enantioselectiva igual que lo hacen los enzimas en la naturaleza. Dado el pequeño tamaño que tiene un protón, es difícil utilizar ácidos de Brønsted quirales simples en la síntesis asimétrica de terpenos policíclicos. Fue en 1999 cuando H. Yamamoto y colaboradores desarrollaron la primera variante enantioselectiva de una policiclación basándose en el principio de activación de un ácido de Brønsted asistido por un ácido de Lewis mediante coordinación, lo que se conoce con las siglas LBAs.¹² Estos LBAs se comportan como ciclasas artificiales protonando enantioselectivamente el grupo isoprenilo terminal de un polieno (**Esquema 3**).

⁹ a) L. E. Wolinsky, D. J. Faulkne, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 597. b) H. M. Shieh, G. D. Prestwich, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4643. c) S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899.

¹⁰ S. Kumazawa, Y. Nakano, T. Kato, Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1757.

¹¹ a) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806. b) J. K. Sutherland, Polyene Cyclization. En *Comprehensive Organic Synthesis*. B. M. Trost. Pergamon Press: Oxford. **1991**, *3*, 341.

¹² a) K. Ishihara, S. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906. b) S. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.



Esquema 3. Primera ciclación catiónica enantioselectiva de un dieno

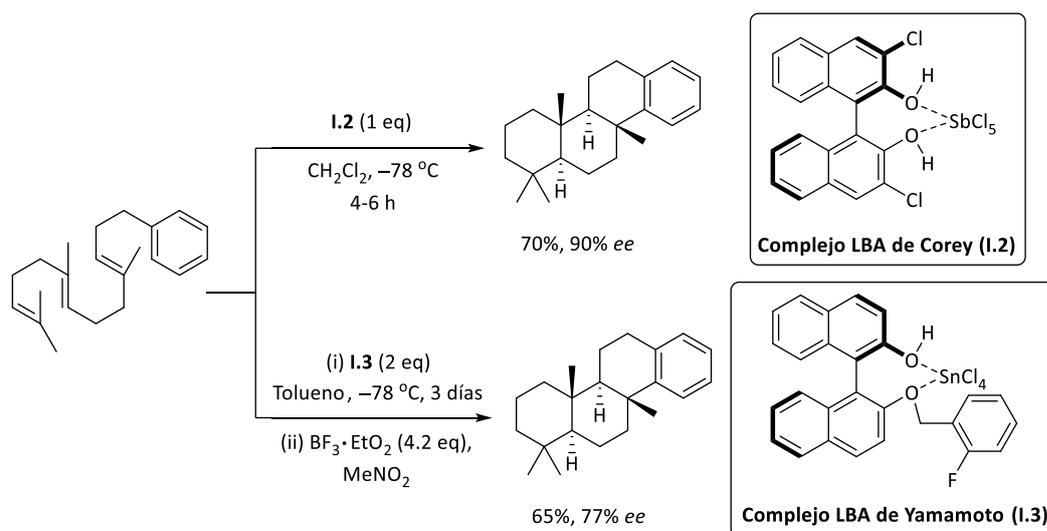
Fue en 2004 cuando K. Ishihara y H. Yamamoto desarrollaron la segunda generación de “LBAs” usando derivados del pirogalol como ácidos de Brønsted modificados, que comparados con la primera generación, ofrecían mayor quelación con el ácido de Lewis lo que restringía la flexibilidad conformacional del enlace O–H, obteniéndose buenos resultados tanto en cuanto a rendimiento como a enantioselectividad.¹³

Una estrategia similar a los “LBAs” de primera generación fue descrita por E. Corey y colaboradores,¹⁴ que descubrieron que un complejo de SbCl_5 que usa como ligando quiral un derivado del BINOL era capaz de llevar a cabo estas ciclaciones con mejores rendimientos y estereoselectividades que las descritas hasta el momento. Además, no se necesitaba una etapa adicional para completar la ciclación y forjar el anillo final como sí que ocurría con el uso de los “LBAs” descritos por H. Yamamoto y colaboradores (**Esquema 4**).¹⁵

¹³ K. Kumazawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2551.

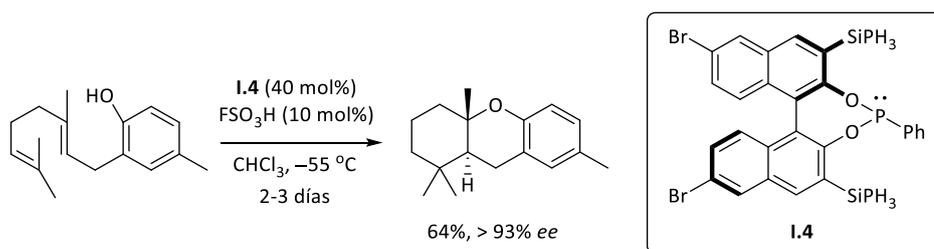
¹⁴ K. Surendra, E. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11992.

¹⁵ K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3647.



Esquema 4. Comparación de una ciclación enantioselectiva de un polieno usando el complejo LBA desarrollado por E. Corey frente al desarrollado por H. Yamamoto

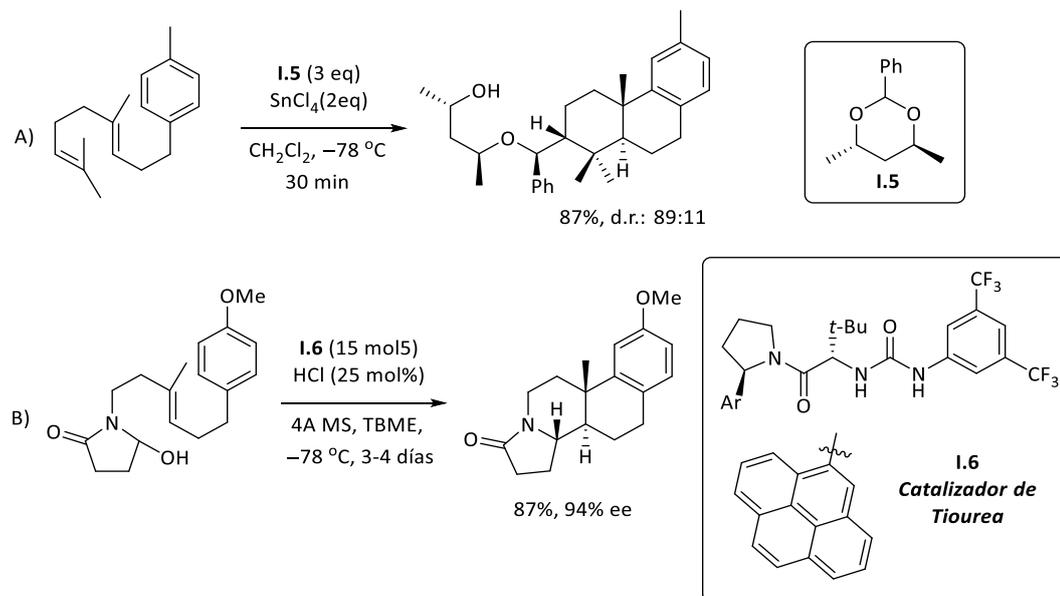
Inspirados en los “LBAs”, K. Ishihara y colaboradores desarrollaron un complejo quiral basado en el apareamiento de bases de Lewis quirales con ácidos de Brønsted aquirales para formar sales de fosonio quirales, lo que se conoce como ácidos de Brønsted asistidos por Bases de Lewis (LBBAs).¹⁶ K. Ishihara y colaboradores combinan la base de Lewis quiral **1.4** y el ácido fluorosulfónico para formar la especie activa. Esta metodología se aplicó a la ciclación de un polieno fenólico para dar lugar al producto cíclico con buen rendimiento y enantioselectividades superiores al 93% (**Esquema 5**).



Esquema 5. Ciclaciones enantioselectivas de polienos usando complejos LBBA

¹⁶ A. Sakakura, M. Sakuma, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3130.

Además de los ácidos de Brønsted que inician reacciones de polimerización catiónica de manera enantioselectiva, también se han desarrollado ciclaciones enantioselectivas con ácidos de Lewis. Así, T. P. Loh y colaboradores usaron acetales o *N*-acetales quirales para una activación intermolecular del sustrato en presencia de SnCl₄ o TiCl₄ respectivamente (**Esquema 6A**).¹⁷ También el uso de organocatalizadores de tipo tiourea ha sido empleado en este tipo de polimerizaciones catiónicas enantioselectivas (**Esquema 6B**).¹⁸



Esquema 6. Otros agentes iniciadores en la ciclaciones enantioselectivas de polienos

¹⁷ a) Y. J. Zhao, S. S. Chng, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 492. b) Y. J. Zhao, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1024.

¹⁸ R. B. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030.

I.5.2 Grupos iniciadores

Los grupos iniciadores que probablemente se emplean con mayor frecuencia en las ciclaciones catiónicas de polienos son los alcoholes, los acetales, las olefinas y los epóxidos, aunque también existen otros grupos menos convencionales como los compuestos carbonílicos¹⁹, los *N*-acetales²⁰ o las aziridinas (**Figura 8**).²¹

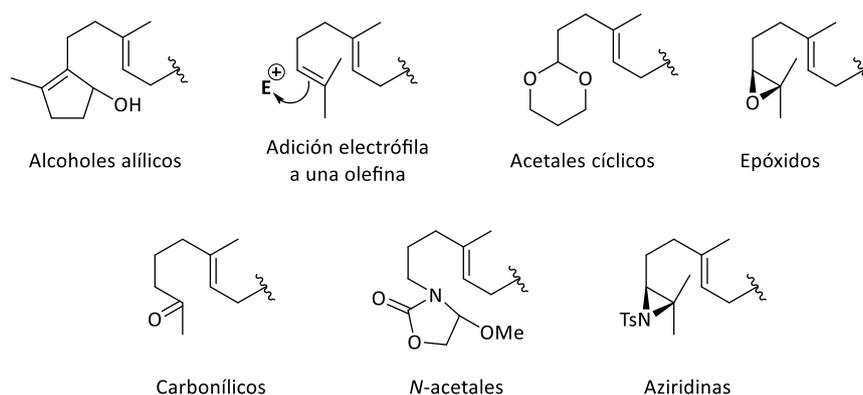


Figura 8. Tipos de grupos iniciadores en ciclaciones catiónicas biomiméticas

I.5.2.1 Alcoholes como grupos iniciadores

Cuando el grupo iniciador es un alcohol, formalmente éste se protona en medio ácido y a través de una posterior deshidratación se origina el primer carbocatión que dará lugar a la reacción en cascada. Estos grupos iniciadores han sido bien estudiados por W. S. Johnson y colaboradores generalmente en procesos que conducen a la formación de un carbocatión alílico.²²

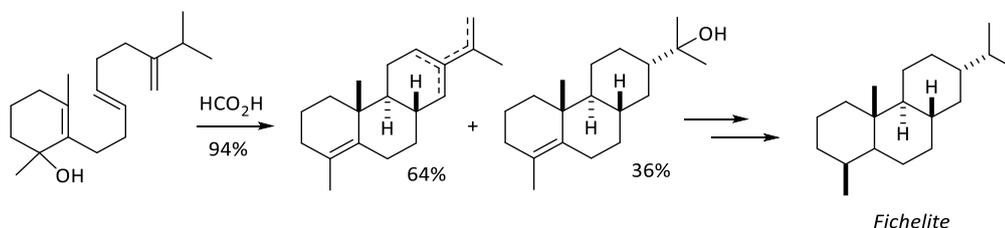
¹⁹ a) E. E. van Tamelen, T. M. Leiden, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1785. b) Y. J. Zhao, B. Li, L. J. S. Tan, Z. L. Shen, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10242.

²⁰ J. Dijkink, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 173.

²¹ Y. J. Zhao, L. J. S. Tan, B. Li, S. M. Li, T. P. Loh, *Chem. Commun.* **2009**, 3738.

²² W. S. Johnson, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51.

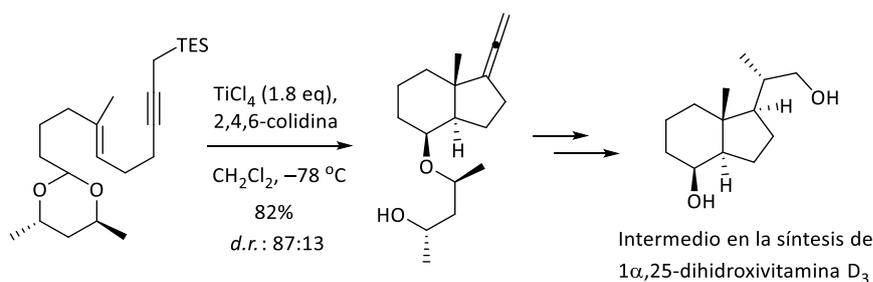
En el **Esquema 7** se refleja un ejemplo de la formación de un carbocatión alílico a partir de un trienol. La ciclación catiónica da lugar con buen rendimiento a una mezcla de productos tricíclicos. Esta ciclación es estereoespecífica con respecto a la fusión de los anillos y se aplicó en la síntesis racémica del producto natural *Fichelite*.²³



Esquema 7. Policiclación catiónica promovida por la protonación de un alcohol

1.5.2.2 Acetales como grupos iniciadores

A mediados del siglo pasado W. S. Johnson y colaboradores establecieron un método para la síntesis asimétrica de productos derivados de una ciclación catiónica de polienos que contienen un acetal quiral como grupo iniciador. Como se puede ver en el **Esquema 8**, esta metodología se aplicó a la obtención de un intermedio clave en la síntesis de un metabolito la vitamina D. Así, se hizo reaccionar el acetal con TiCl_4 para obtener el compuesto cíclico ópticamente puro con buenos rendimientos y diastereo-selectividades.²⁴



Esquema 8. Policiclaciones catiónicas usando acetales como grupos iniciadores

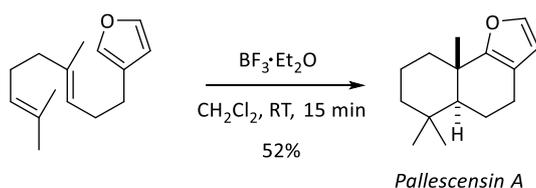
²³ a) W. S. Johnson, N. P. Jensen, J. Hoos, E. J. Leopold, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5872. b) Ref. 22

²⁴ W. S. Johnson, J. D. Elliott, G. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138.

I.5.2.3 Olefinas como grupos iniciadores

En el caso de las olefinas, éstas sufren una adición electrófila y la consiguiente formación del correspondiente carbocatión que inicia la reacción en cascada.

Un ejemplo se puede ver en el **Esquema 9** donde la olefina se trata con trifluoruro de boro para dar lugar a *Pallescensin A*, sesquiterpeno de origen marino, con un rendimiento del 52% y como único diastereoisómero con fusión *trans* de anillos.²⁵

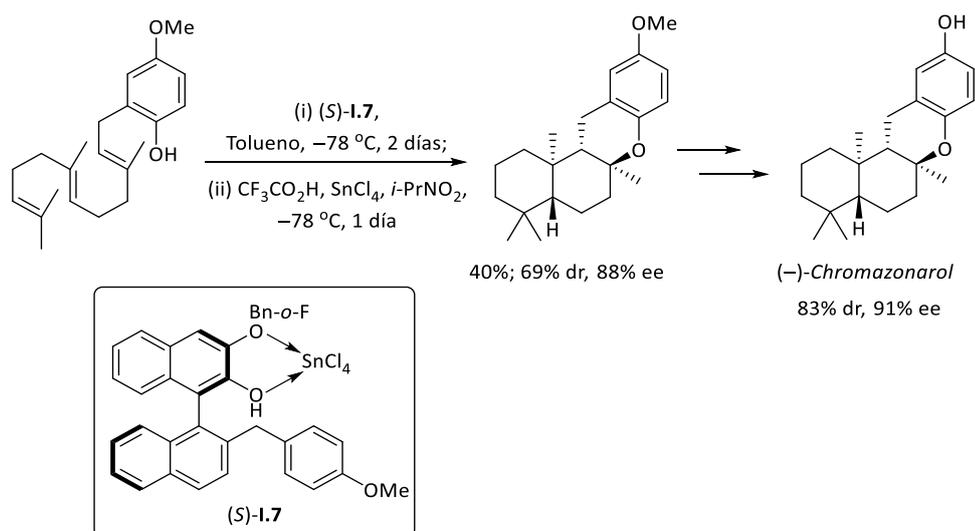


Esquema 9. Policiclación catiónica usando una olefina como grupo iniciador.

Como ya se ha mencionado, el desarrollo de nuevos agentes iniciadores permite además, llevar a cabo estas ciclaciones catiónicas de manera enantioselectiva. Un ejemplo es el desarrollado por H. Yamamoto y colaboradores en 2004 que permite activar el doble enlace terminal de manera enantioselectiva usando un LBA quiral, obteniéndose el producto deseado con un 40% de rendimiento y un 88% de exceso enantiomérico.²⁶ Esta ciclación se aplicó a la síntesis enantioselectiva de (-)-*Chromazonarol* (**Esquema 10**).

²⁵ D. Nasipuri, G. Das, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 2776.

²⁶ H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122.



Esquema 10. Policiclación catiónica enantioselectiva usando una olefina como grupo iniciador

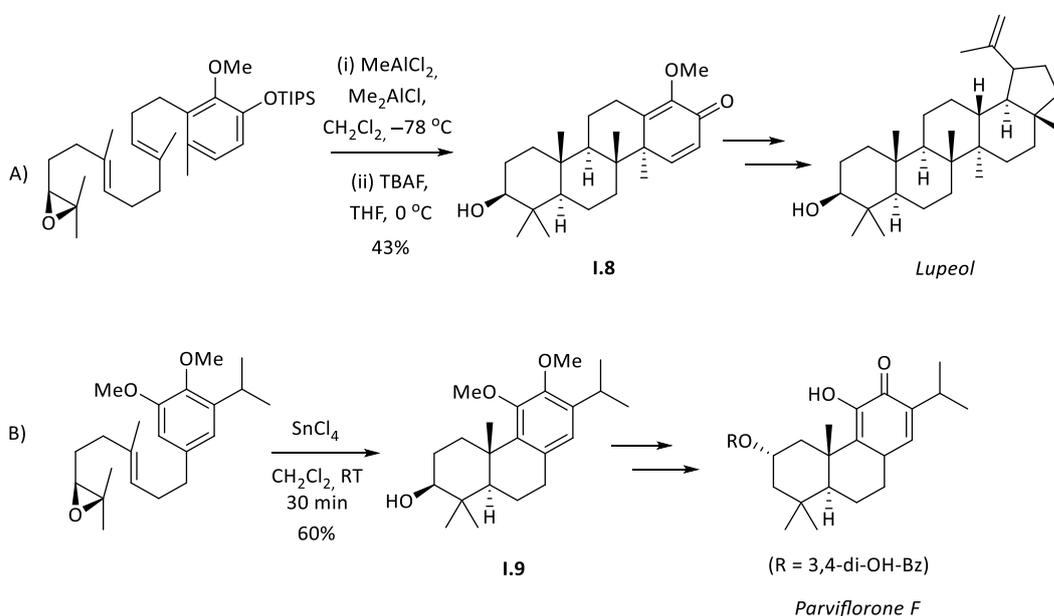
I.5.2.4 Epóxidos como grupos iniciadores

Uno de los grupos iniciadores por excelencia en el contexto de las ciclaciones catiónicas son los epóxidos. Inspirándose en el modo de actuación de la óxido-escualeno ciclasa, se han desarrollado numerosas metodologías que permiten llevar a cabo ciclaciones catiónicas biomiméticas que transcurren a través de la apertura inicial de un epóxido. Generalmente este tipo de ciclaciones se caracterizan por su alto grado de diastereoselectividad.

Fue en 1982 cuando E. E. Van Tamelen y colaboradores desarrollaron la primera ciclación catiónica en cascada usando epóxidos como grupos iniciadores racémicos.²⁷ Sin embargo, en la Naturaleza, la oxido-escualeno ciclasa actúa sobre un epóxido enantioméricamente puro procedente de la epoxidación asimétrica del escualeno. Teniendo en cuenta que hoy en día existe una amplia variedad de métodos para llevar a cabo la epoxidación asimétrica de olefinas, es posible llevar a cabo policiclaciones catiónicas biomiméticas donde el sustrato transfiere la quiralidad al producto final.

²⁷ E. E. Van Tamelen, T. M. Leiden, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2061.

En 1996 E. Corey y colaboradores aplicaron esta estrategia para generar una estructura policíclica enantioenriquecida, la cual utilizaron en la síntesis de *Dammarenediol II* (ver pág. 25).²⁸ También L. E. Overman y colaboradores utilizaron una ciclación iniciada por un epóxido en la síntesis de *Adociasulfata 1*.²⁹ Un ejemplo más reciente es la aplicación de este tipo de ciclaciones con epóxidos en la síntesis de *Lupeol* (**Esquema 11.A**).³⁰ La activación del epóxido quiral está promovida por MeAlCl_2 y el posterior tratamiento con TBAF genera el tetraciclo **I.8** con buen rendimiento (aproximadamente un 80% en la formación de cada ciclo). Otro ejemplo es el que se muestra en el **Esquema 11.B** donde la apertura del epóxido está promovida por SnCl_4 . Así, se genera el triciclo **I.9** como intermedio en la síntesis de *Parviflorone F* (**Esquema 11.B**).³¹



Esquema 11. Policiclaciones catiónicas usando epóxidos como grupos iniciadores

²⁸ E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765.

²⁹ M. Bogenstätter, A. Limberg, L. E. Overman, A. L. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206.

³⁰ K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13928.

³¹ Y. Saito, M. Goto, K. Nakagawa-Goto, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 628.

I.5.3 Grupos terminadores

El último paso en una ciclación catiónica es el paso de *terminación* donde la especie catiónica se estabiliza dando lugar a una especie neutra. En este proceso cabe diferenciar dos partes íntimamente ligadas. Una de ellas es la última etapa de *ciclación* en la que el grupo terminador se adiciona a un catión intermedio para formar el último ciclo de la especie policíclica formada. La otra es la estabilización del carbocatión que se genera en este último paso para dar lugar a la especie neutra. El proceso de estabilización puede ocurrir bien sea con una eliminación o bien por ataque de un nucleófilo.

Los grupos terminadores más comunes en el campo de las ciclaciones catiónicas biomiméticas son los nucleófilos heteroatómicos, los arenos, los alquenos y en algún caso los alquinos.

I.5.3.1 Arenos como grupos terminadores

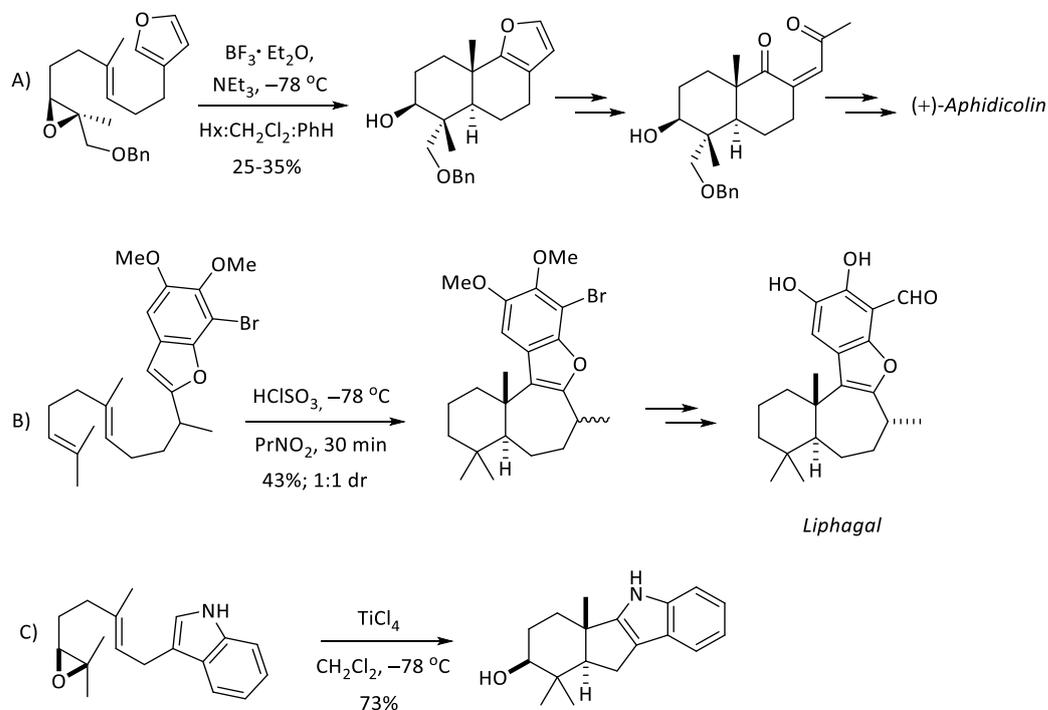
En el contexto de las ciclaciones catiónicas, se suelen usar las reacciones de Friedel-Crafts en la etapa de terminación. En este caso es un anillo aromático el que actúa como grupo terminador, perdiendo inicialmente la aromaticidad que se recupera de nuevo en la fase de estabilización por la pérdida de un protón.

Además de un anillo de benceno como grupo terminador (ver ejemplo en el **Esquema 11**), en el **Esquema 12.A** se muestra un ejemplo en el que un anillo de furano además de actuar como grupo terminador también posee una funcionalidad enmascarada que se aplica a la síntesis formal de (+)-*Aphidicolin*.³² La presencia de un benzofurano como grupo terminador se puede ver en la síntesis de *Liphagal* (**Esquema 12.B**) donde el ácido clorosulfónico promueve una ciclación en cascada donde se forma un ciclo de 6 y otro de 7 eslabones.³³ Otro areno importante debido a su presencia en numerosos productos de origen natural es el indol, presente en algunos terpenos como

³² S. P. Tanis, Y. H. Chuang, D. B. Head, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929.

³³ F. Marion, D. E. Williams, B. O. Patrick, I. Hollander, R. Mallon, S. C. Kim, D. M. Roll, L. Feldberg, R. Van Soest, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 321.

Poliveoline, Petromindole o *Emindole SA*.³⁴ Aquí, se muestra un ejemplo donde participa este heterociclo como grupo terminador en una ciclación donde un ácido de Lewis promueve la apertura de un epóxido (**Esquema 12.C**).³⁵



Esquema 12. Heteroarenos como grupos terminadores

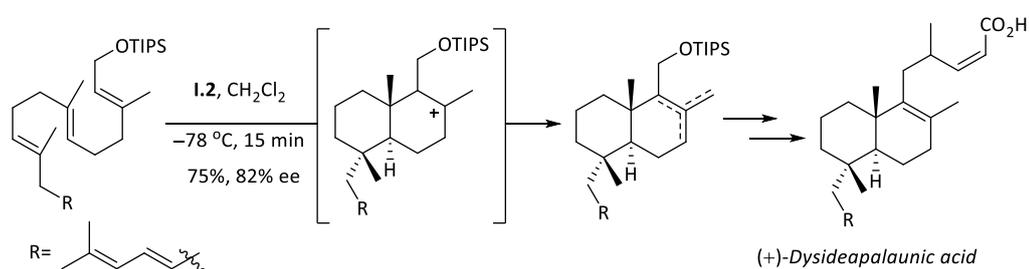
³⁴ a) Q. Xiong, X. Zhu, W. K. Wilson, A. Ganesan, S. P. T. Matsuda *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9002. b) J. D. Rainier, A. B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9419.

³⁵ T. Isaka, M. Masegawa, H. Toshima, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, *75*, 2213.

I.5.3.2 Alquenos como grupos terminadores

Las olefinas también pueden actuar como grupos terminadores. En este caso el carbocatión generado puede experimentar una reacción de eliminación o bien ser atrapado por un nucleófilo.

En la ciclación que se muestra en el **Esquema 13** desarrollada por E. Corey y colaboradores, ocurre una protonación enantioselectiva usando un LBA quiral que inicia la ciclación. Es otra olefina la que finaliza el proceso generándose un carbocatión terciario que se estabiliza por una reacción de eliminación aleatoria para generar una mezcla de olefinas isoméricas.³⁶



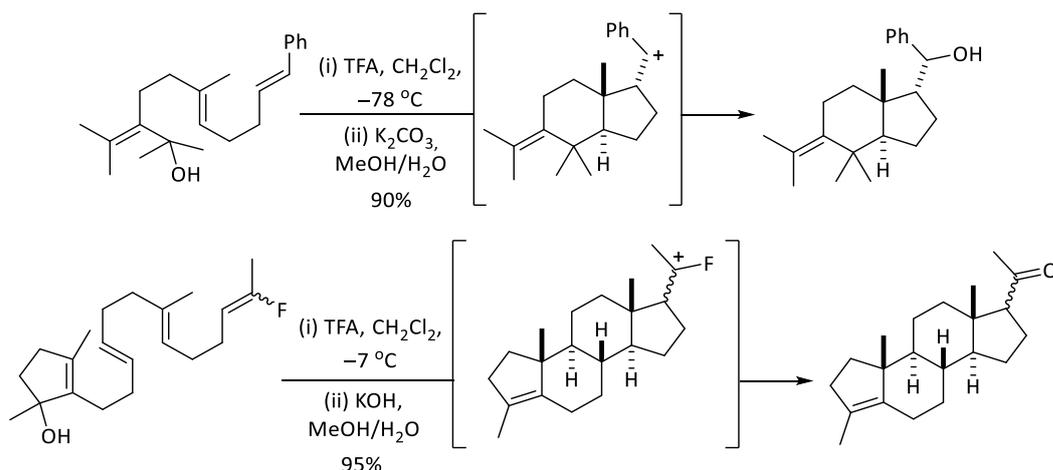
Esquema 13. Alqueno como grupo terminador

El estireno se ha usado como grupo terminador para formar un carbocatión bencílico favoreciendo la formación de un anillo de 5 eslabones (**Esquema 14**). En este caso el carbocatión formado es atrapado y estabilizado por una molécula de ácido trifluoroacético, que actúa como nucleófilo, la posterior saponificación del éster formado genera el correspondiente alcohol.³⁷ También se ha empleado el fluoruro de vinilo como grupo terminador en la formación de anillos de 5 eslabones. De la misma manera que en el caso anterior es el ácido trifluoroacético el que atrapa el carbocatión formado, el paso final de hidrólisis genera la cetona final (**Esquema 14**).³⁸

³⁶ K. Surendra, G. Rajendar, E. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642.

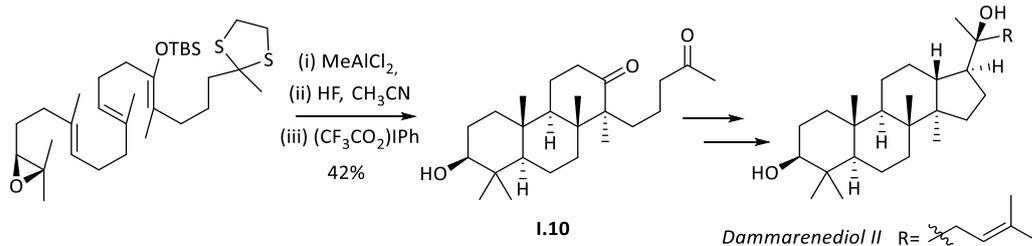
³⁷ W. S. Johnson, L. A. Bunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5597.

³⁸ W.S. Johnson, G. W. Daub, T. A. Lile, M. Niwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7800.



Esquema 14. Estirenos y fluoruros de vinilo como grupos terminadores

Los silil enol éteres también se han empleado como grupos terminadores nucleófilos en algunas polimerizaciones. Por ejemplo, en la ciclación que se muestra en el **Esquema 15** desarrollada por E. Corey y colaboradores para la síntesis del *Dammarenediol II*,²⁸ se combina la estrategia inicial de apertura de un epóxido quiral con una reacción de terminación que genera un anillo terminal de 6 eslabones. Así, se obtiene la cetona **I.10** con buen rendimiento global y como paso clave en la síntesis de *Dammarenediol II*.



Esquema 15. Sililenoéter como grupo terminador en la síntesis de *Dammarenediol II*

I.5.3.3 Alquinos como grupos terminadores

Los alquinos también se han usado en el contexto de las policiclaciones biomiméticas como grupos terminadores si bien no con tanta asiduidad como los arenos o los alquenos. Con este tipo de grupos terminadores se forma finalmente un carbocatión de tipo alquenilo que se puede estabilizar de diferentes maneras.

Dependiendo de la sustitución que presenten los alquinos, se puede favorecer la ciclación de tipo *endo* cuando el alquino es terminal o está sustituido con un grupo sililo (**Figura 9**). Por el contrario, si el sustituyente es un grupo alquilo la ciclación suele ocurrir de manera *exo*.^{11d} Aunque los alquinos no son grupos terminadores muy comunes, se han usado estratégicamente en la síntesis de esteroides para generar el anillo de 5 eslabones (anillo D).

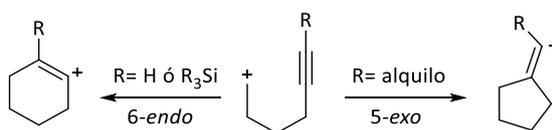
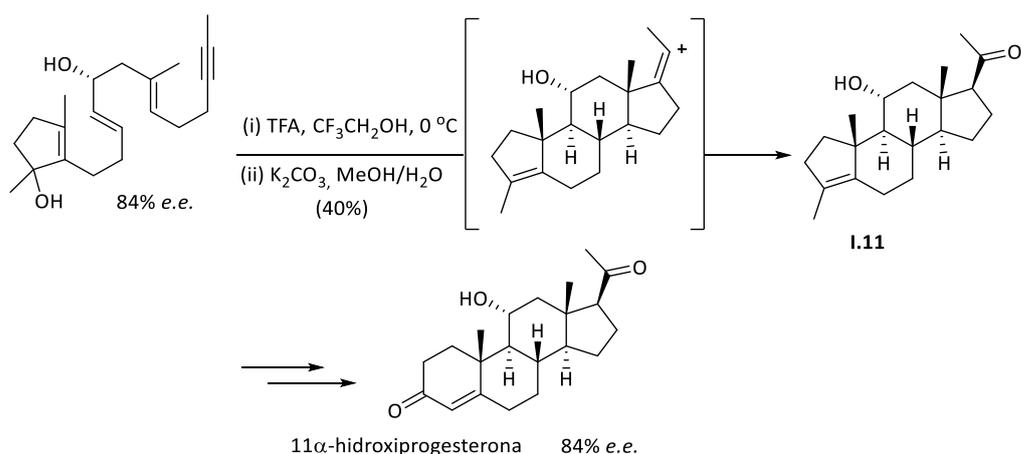


Figura 9. Posibles ciclaciones 5-*exo*/6-*endo* usando un alquino como grupo terminador

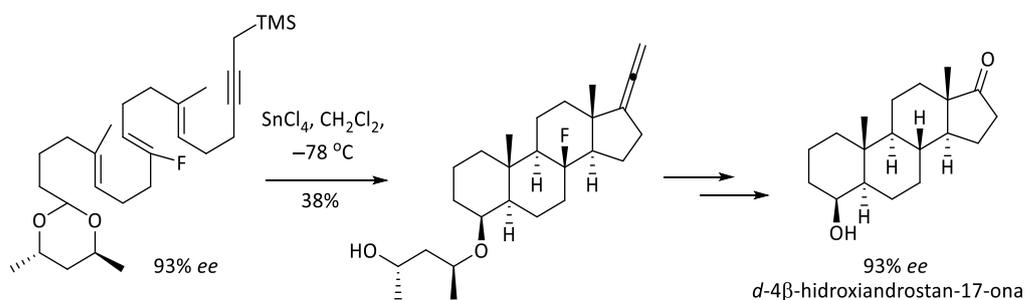
El **Esquema 16** refleja un ejemplo donde el alquino sustituido con un metilo actúa como agente terminador para formar un ciclo de 5 eslabones con fusión *trans*. El carbocatión vinílico que se genera es atrapado por una molécula de ácido trifluoroacético y tras una etapa adicional de hidrólisis se genera la cetona **I.11**. W. S. Johnson y colaboradores descubrieron además que la presencia de un centro estereogénico a lo largo del esqueleto confería diastereoselectividad al proceso de ciclación. Así, haciendo uso de esta estrategia sintética, se llevó a cabo en 1977 la primera síntesis asimétrica de un esteroide,³⁹ la 11 α -hidroxiprogesterona que es un intermedio clave en la producción comercial de acetato de hidrocortisona.

³⁹ W. S. Johnson, R. S. Brinkmeyer, V. M. Kapoor, T. M. Yarnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341.



Esquema 16. Alquino como grupo terminador en la síntesis de 11 α -hidroxiprogesterona

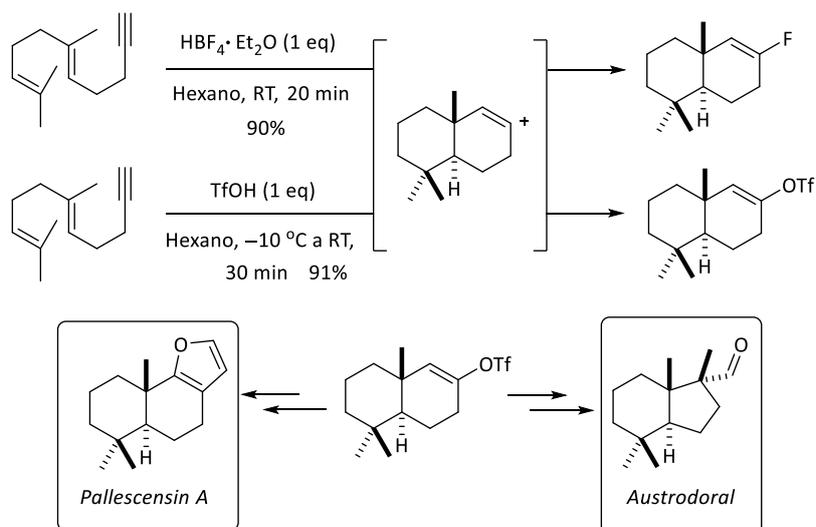
Los propargilsilanos también se han usado como grupos terminadores en este tipo de ciclaciones. En el ejemplo que se muestra en el **Esquema 17** desarrollado también por W. S. Johnson y colaboradores en 1993 para la síntesis de *d*-4 β -hidroxiandrostan-17-ona, se usa un acetal quiral como grupo iniciador. Además la presencia del grupo propargilsilano origina la formación de un ciclo de 5 eslabones con un aleno exocíclico que posteriormente se transforma en una cetona.⁴⁰



Esquema 17. Propargilsilano como grupo terminador en la síntesis de *d*-4 β -hidroxianandrostan-17-ona

⁴⁰ W. S. Johnson, V. R. Fletcher, B. Chenera, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se han descrito un conjunto de policlaciones catiónicas donde se usan alquinos terminales como grupo terminador (**Esquema 18**). Estas ciclaciones dan lugar a un carbocatión de tipo alquenilo que es atrapado por un nucleófilo externo. Cuando el nucleófilo externo es la base conjugada del ácido de Brønsted que inicia la ciclación (HBF_4 ó TfOH), se obtienen estructuras policíclicas funcionalizadas con un átomo de fluor⁴¹ o un grupo triflato.⁴² Este tipo de reacciones se han aplicado a la síntesis de dos terpenos de origen natural como *Pallescensin A* y *Austrodoral*.⁴²

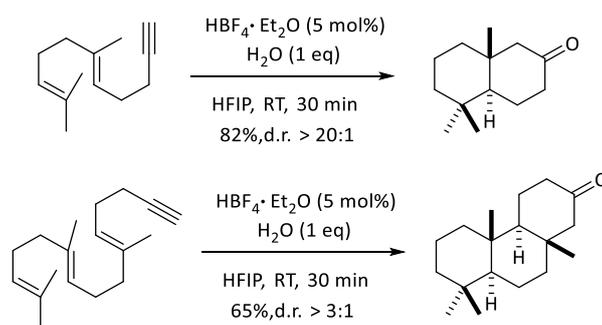


Esquema 18. Síntesis de fluoruros y triflato de alquenilo usando alquinos como grupos terminadores.

⁴¹ P. Alonso, P. Pardo, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14364.

⁴² P. Alonso, P. Pardo, A. Galván, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 127, 15726.

Utilizando de nuevo un alquino terminal como grupo terminador se ha desarrollado también, en nuestro grupo de investigación, una carbociclación catalítica biomimética para generar cetonas policíclicas (**Esquema 19**).⁴³ En este trabajo, el catión alquenilo generado en la última ciclación es atrapado por una molécula de agua que se añade al medio de reacción, y que actúa como nucleófilo.



Esquema 19. Carbociclación catalítica biomimética para la síntesis de cetonas usando un alquino como grupo terminador

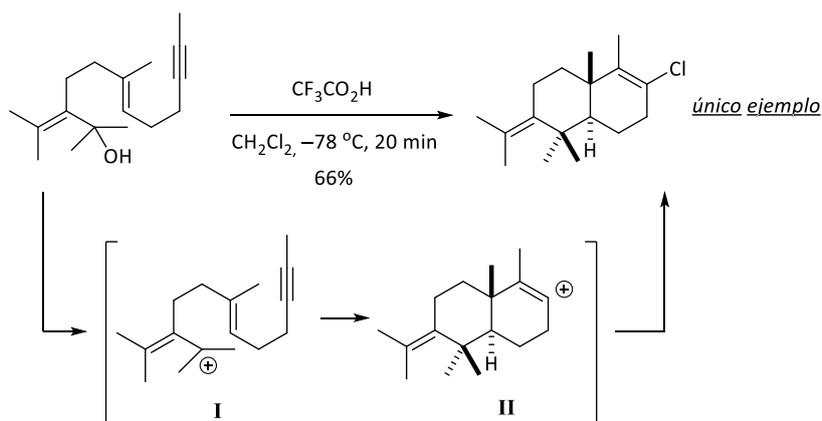
Con este apartado finaliza la Introducción General y a continuación se describen los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis doctoral.

⁴³ P. Alonso, R. Fontaneda, P. Pardo, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1659.

**Capítulo 1. Nueva reacción de ciclación
catiónica biomimética de un dienino y su
aplicación en la síntesis del 9-epi-Ambrox**

Introducción y Objetivos

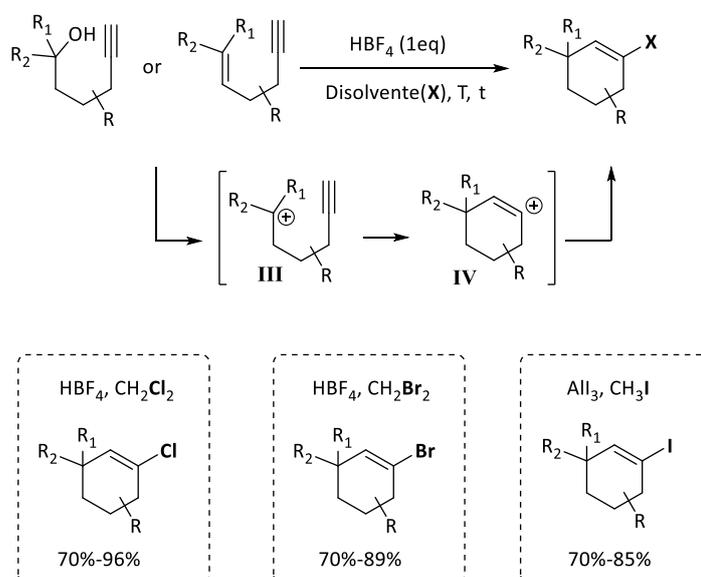
Como ya se ha comentado, en el contexto de las ciclaciones catiónicas, existen relativamente pocos ejemplos recogidos en la bibliografía acerca de procesos en los que el grupo terminal es un alquino. En este área, un trabajo que parece que ha pasado un tanto desapercibido para la comunidad científica es el que se muestra en el **Esquema 1.1**. En este trabajo, desarrollado por W. S. Johnson y colaboradores en el año 1972, se describe la reacción de ciclación de un dieninol en presencia de exceso de ácido trifluoroacético y usando diclorometano como disolvente para dar lugar a un cloruro de alquenilo. Este producto se forma tras una reacción donde inicialmente la deshidratación del dieninol genera un carbocatión (**I**) el cual experimenta una ciclación catiónica para generar un nuevo intermedio catiónico de tipo alquenilo (**II**) que es atrapado por un ión cloruro procedente del disolvente de la reacción (diclorometano).⁴⁴ Es preciso señalar que en este trabajo únicamente se describe un ejemplo (el que se muestra) de este tipo de reacciones.



Esquema 1.1. Síntesis de un cloruro de alquenilo mediante una ciclación catiónica biomimética desarrollada por W. S. Johnson y colaboradores

⁴⁴ W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry, D. A. J. Okorie, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8604.

Inspirados por este hallazgo inicial de W. S. Johnson y colaboradores, se ha desarrollado recientemente en nuestro grupo de investigación un método general para la síntesis de halogenuros de alqueno cíclicos.⁴⁵ Tal y como se puede ver en el **Esquema 1.2**, el tratamiento de un enino o de un alquino con ácido tetrafluorobórico genera un carbocatión **III** que es atrapado por el alquino terminal presente en la molécula para formar un nuevo catión alqueno **IV**. La reacción de este intermedio con un halogenuro que proviene del disolvente de la reacción genera los correspondientes halogenuros de alqueno con buenos rendimientos.

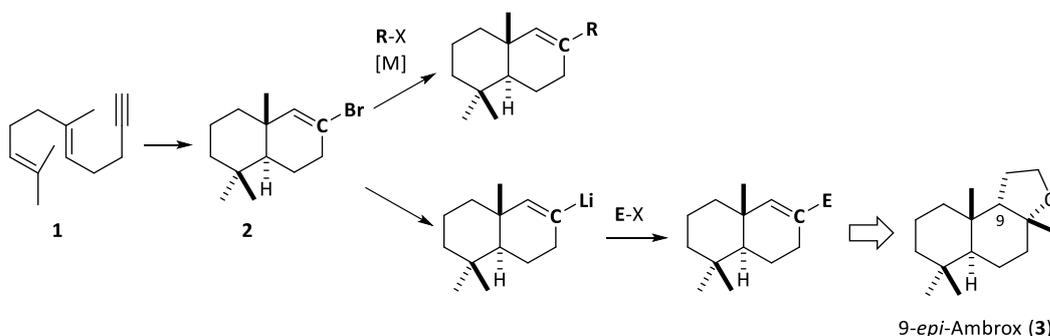


Esquema 1.2. Síntesis de halogenuros de alqueno cíclicos

Con estos antecedentes y como extensión del trabajo anterior, nos pareció particularmente interesante estudiar la reacción de ciclación catiónica del dienino **1**, que deriva del geraniol, ya que podría dar acceso a un producto con esqueleto de *trans* decalina y una funcionalidad apropiada para llevar a cabo diferentes reacciones (**Esquema 1.3**). Más concretamente, el carbono del enlace C–Br que se originaría tras la reacción de ciclación no solo se podría comportar como electrófilo en reacciones de

⁴⁵ P. Alonso, P. Pardo, R. Fontaneda, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13158.

acoplamiento cruzado convencionales,⁴⁵ sino que también podría convertirse en nucleófilo a través de un intercambio bromo-litio. Estas diferentes opciones de funcionalización abrirían la puerta a la transformación del bromuro de alquenilo **2** en diferentes productos naturales.



Esquema 1.3. Objetivo inicial para la formación del bromuro de alquenilo y su aplicación en la síntesis del 9-*epi*-Ambrox

El objetivo de este capítulo es el desarrollo de la reacción de ciclación del dienino **1** y su aplicación en la síntesis del 9-*epi*-Ambrox (**3**), una molécula muy interesante en el contexto de las fragancias y perfumería (**Esquema 1.3**).

Para una mayor comprensión, este Capítulo se divide en dos partes. Por un lado, en la *Parte A* se describe la síntesis del bromuro de alquenilo **2** a través de una reacción de ciclación catiónica biomimética y su aplicación en un nuevo método de síntesis del 9-*epi*-Ambrox (**3**) en su versión racémica.

En el *Parte B* de este capítulo se describe una estrategia para acceder a ambos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox (**3**) a través de un proceso de resolución cinética enzimática de un intermedio avanzado de la secuencia sintética.

Parte A

1.1 9-*epi*-Ambrox: Relevancia en la industria y síntesis

En el contexto de la industria de la perfumería, las fragancias de tipo ámbar gris constituyen una familia particularmente importante. El ámbar gris es una secreción producida por los cachalotes que posee propiedades oloríficas (olor amaderado) y fijadoras muy interesantes. Estas propiedades son debidas a los componentes que se generan por la descomposición de (+)-*Ambreine* (componente principal del ámbar gris) por exposición al aire y a la luz durante años (**Figura 1.1**). Sin embargo, su escasez, su alto precio y las legislaciones a las que está sometido por ser una sustancia de origen animal, hacen que sea un producto muy escaso y costoso para la industria.

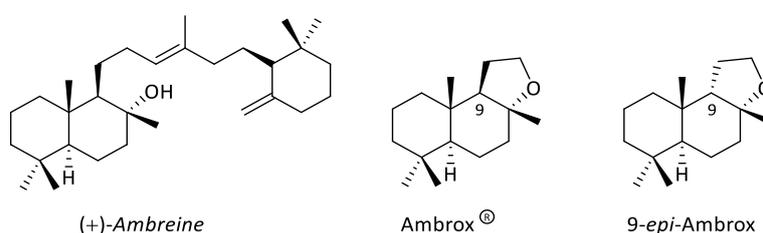


Figura 1.1. Fragancias de tipo ámbar gris

En los años 40 del siglo pasado el Ambrox^{®46} fue identificado como producto de oxidación mayoritario de (+)-*Ambreine*, y por tanto, componente esencial al que se debe el olor característico del ámbar gris. Desde entonces, se han desarrollado muchas síntesis de este compuesto que se ha utilizado en la industria de la perfumería como el sustituto principal del ámbar gris.⁴⁷ De esta forma, el Ambrox[®] se usa como nota base en la composición de muchos perfumes y está presente en gran cantidad de productos comerciales.

⁴⁶ Ambrox y Cetalox son nombres comerciales (Firmenich). Ambrox se refiere al enantiómero levógiro mientras que Cetalox se refiere a la mezcla racémica. *Primera síntesis ver:* M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta.* **1950**, *33*, 1251.

⁴⁷ Algunas síntesis recientes del Ambrox: a) J. Moulines, J. P. Bats, A. M. Lamidey, N. Da Silva, *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 2695. b) Y. P. Xie, B. G. Li, Y. G. Luo, X. Z. Chen, G. L. Zhang, *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 73. c) C. Chapuis, *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 197. d) A. Rosales, L. A. R. Foley, N. M. Padial, J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Roldán-Molina, L. Pozo-Morales, A. Irías-Álvarez, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *Synlett* **2016**, *27*, 369. *Ver también:* e) R. L. Snowden, *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 958, y referencias allí citadas.

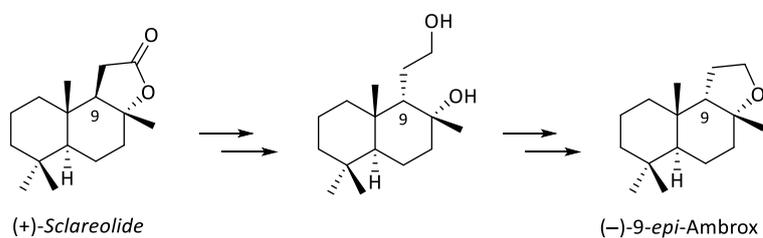
Estudios llevados a cabo por G. Ohloff y colaboradores en los años 80 del siglo pasado acerca de la relación estructura-olor de los compuestos tipo ámbar gris desvelaron que uno de los isómeros del Ambrox®, más concretamente el 9-*epi*-Ambrox, poseía el aroma más fuerte al umbral de concentración más bajo (0.15 ppb frente a 0.3 ppb del Ambrox®) de todas las moléculas estudiadas.⁴⁸

Por lo tanto, al ser el 9-*epi*-Ambrox una molécula “no natural”, el desarrollo de métodos eficientes para su síntesis parece un tema de indudable interés.

A continuación se mencionaran las síntesis de este compuesto tanto racémicas como asimétricas desarrolladas hasta este momento.

1.1.1 Síntesis del 9-*epi*-Ambrox

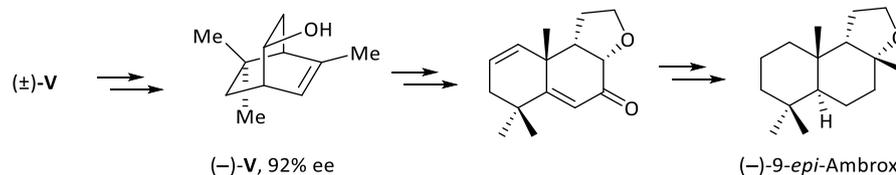
La primera síntesis de este compuesto en su forma enantiopura se llevó a cabo en el trabajo previamente mencionado de G. Ohloff y colaboradores donde se obtuvo el (-)-9-*epi*-Ambrox a partir de (+)-*Sclareolide* en una secuencia sintética que incluye un paso en el que se invierte la configuración del carbono 9.⁴⁸ La secuencia completa consta de 4 etapas pero en este trabajo no se especifica el rendimiento global (**Esquema 1.4**).



Esquema 1.4. Síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox a partir de (+)-*Sclareolide*

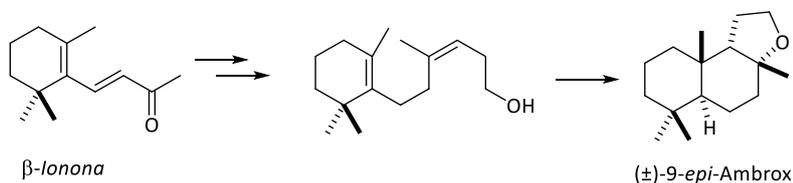
⁴⁸ G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta.* **1985**, *68*, 2022.

En 1991, se establece una nueva síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox partiendo del intermedio enantioméricamente enriquecido (-)-**V** que se obtiene tras una resolución cinética del correspondiente alcohol racémico (\pm)-**V**.⁴⁹ La síntesis consta de 8 etapas desde el alcohol (-)-**V** (92% *ee*) con un rendimiento global del 12% (**Esquema 1.5**).⁵⁰



Esquema 1.5. Síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox a partir del alcohol quiral (-)-**V**

En 1996, A. F. Barrero y colaboradores desarrollaron una síntesis del (\pm)-9-*epi*-Ambrox. Usando β -*Ionona* como material de partida, se pudo acceder a un alcohol intermedio cuya ciclación en medio ácido condujo a la formación del (\pm)-9-*epi*-Ambrox con un 75% de rendimiento. En este caso, la síntesis total consta de 5 etapas a partir de β -*Ionona* con un 24% de rendimiento global. En esta síntesis el producto se obtiene únicamente de manera racémica (**Esquema 1.6**).⁵¹



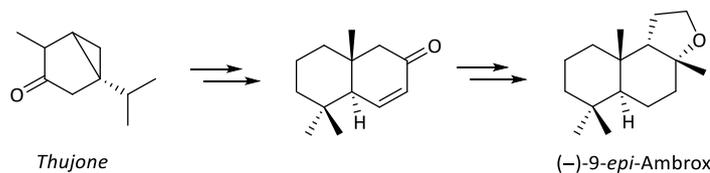
Esquema 1.6. Síntesis de (\pm)-9-*epi*-Ambrox a partir de β -*Ionona*

⁴⁹ L. A. Paquette, L. E. Maleczka, F. Qiu, *J. Org. Chem.* **1991**, 53, 2455.

⁵⁰ R. E. Maleczka, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6538.

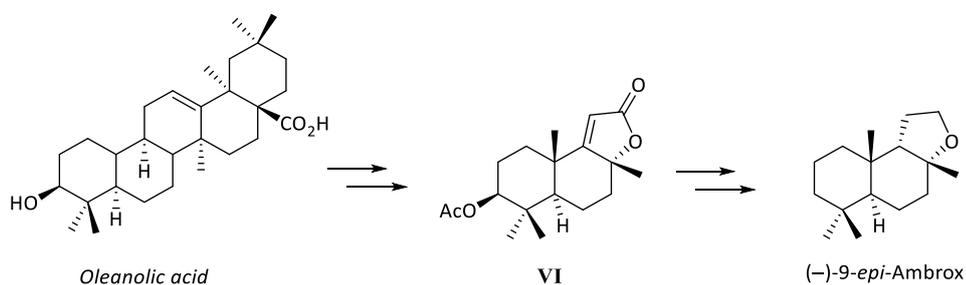
⁵¹ A. F. Barrero, J. Altarejos, E. J. Alvarez-Manzaneda, J. M. Ramos, S. Salido, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2215.

Una nueva estrategia sintética fue desarrollada por C. Cirera y colaboradores en 1997 partiendo de *Thujone* como sintón quiral (**Esquema 1.7**).⁵² En este trabajo se obtiene una enona a través de una secuencia sintética que consta de más de 10 etapas. Partiendo de esa enona, una síntesis posterior de 9 pasos condujo a la obtención del (-)-9-*epi*-Ambrox con un rendimiento global del 34% para estas últimas 9 etapas.



Esquema 1.7. Síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox a partir de *Thujone*

Finalmente, en 2006, se publicó otra síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox a partir de *Oleanolic acid* que se degrada para generar, entre otras, la *trans* decalina **VI** que se usa en la síntesis de (-)-9-*epi*-Ambrox (**Esquema 1.8**).⁵³ Esta estrategia consta de 5 etapas desde la decalina **VI** y se obtiene el producto final con un rendimiento global del 56%.



Esquema 1.8. Síntesis del (-)-9-*epi*-Ambrox a partir de *Oleanolic acid*

⁵² J. P. Kutney, C. Cirera, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1136.

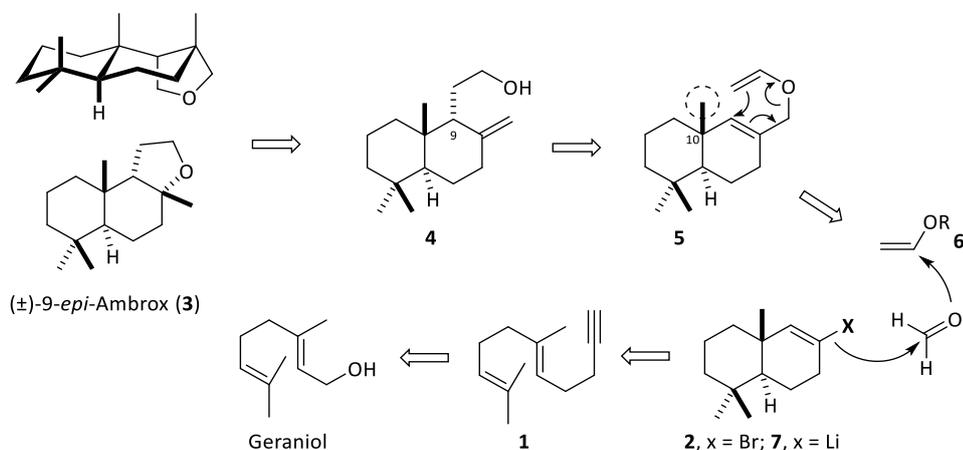
⁵³ H. J. Yang, B. G. Li, X. H. Cai, H. Y. Qi, Y. G. Luo, G. L. J. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1531.

A pesar de que el (-)-9-*epi*-Ambrox es una molécula de gran interés desde el punto de vista de la industria de las fragancias, no se ha descrito hasta el momento ningún procedimiento para su obtención a gran escala de manera eficiente y a partir de materiales de partida sencillos y fácilmente asequibles. Además, entre las síntesis anteriormente comentadas, en tres de ellas se usan como materiales de partida compuestos quirales enantiopuros obtenidos de la naturaleza (*chiral pool*). Por esta razón, en estas síntesis se obtiene el enantiómero levógiro. Sin embargo, no se han desarrollado hasta el momento síntesis del enantiómero dextrógiro. Acceder a este enantiómero podría ser interesante para un posterior estudio de las propiedades oloríficas de la molécula y su comparación con las del enantiómero levógiro y/o la mezcla racémica.

Por todo ello, el desarrollo de una secuencia sintética que permita acceder al 9-*epi*-Ambrox de forma eficiente y a escala multigramo parece un objetivo interesante. Además, sería deseable que el nuevo proceso permitiera acceder a ambos enantiómeros de la molécula con el objetivo de contrastar sus diferencias sensoriales.

1.2 Propuesta retrosintética para acceder a (\pm)-9-*epi*-Ambrox

Nuestra estrategia retrosintética para acceder a la molécula objetivo se muestra en el **Esquema 1.9**. Se considera que el (\pm)-9-*epi*-Ambrox (**3**) se podría obtener fácilmente a través de una ciclación catiónica del alquenol **4**. Probablemente, el desafío más importante en esta síntesis sea generar un estereocentro en el carbono C9 con la configuración apropiada y hacerlo de manera selectiva. En este contexto, se cree que el compuesto **4** se podría obtener a partir del enol éter **5** a través de un reagrupamiento de Claisen. La presencia de un metilo en posición axial en el carbono C10 podría forzar a que la reacción de Claisen ocurriera por la cara opuesta a la que se encuentra dicho metilo, de manera que la cadena quedase en posición axial con la configuración apropiada. El enol éter **5** se podría obtener fácilmente a través de la reacción entre el compuesto litiado **7** y el formaldehído (o un sintón equivalente) seguido de un intercambio formal de grupo alcóxido con el enol éter **6**. Finalmente, el compuesto organolítico **7** derivaría del bromuro de alquenilo **2**, cuya síntesis se podría llevar a cabo a través de una nueva ciclación catiónica biomimética a partir del dienino **1**. Por su parte el dienino **1** podría obtenerse fácilmente y a gran escala a partir del geraniol. Con este esquema retrosintético en mente, se inició la síntesis del (\pm)-9-*epi*-Ambrox (**3**) que se detalla en los siguientes apartados.



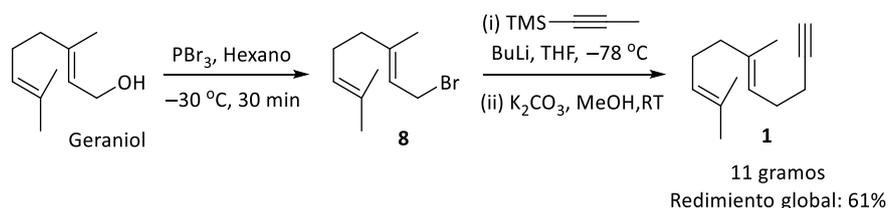
Esquema 1.9. Esquema retrosintético del (\pm)-9-*epi*-Ambrox (**3**)

1.3 Síntesis del (±)-9-*epi*-Ambrox

1.3.1 Síntesis del (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (**1**)

Tal y como se muestra en el **Esquema 1.9**, nuestra propuesta retrosintética del (±)-9-*epi*-Ambrox, comienza con la preparación a escala multigramo del dienino **1** a partir del geraniol.

Para ello, en primer lugar, se llevó a cabo la transformación del geraniol en el bromuro de geraniol usando tribromuro de fósforo en hexano como disolvente a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos (**Esquema 1.10**). Este proceso condujo a la formación de (*E*)-1-bromo-3,7-dimetilocta-2,6-dieno (**8**) que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin necesidad de llevar a cabo una purificación. De esta forma, el crudo de la reacción que contenía el bromuro de geraniol **8** se hizo reaccionar con el 3-trimetilsilil-2-propinillitio, generado a partir del 1-trimetilsililpropino y butillitio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras un tratamiento con carbonato de potasio en metanol para eliminar el grupo trimetilsililo, se obtuvo el dienino **1** con un 61% de rendimiento global. Esta secuencia sintética pudo llevarse a cabo a escala multigramo y de esta forma pudieron obtenerse 11 gramos de (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (**1**) (**Esquema 1.10**).

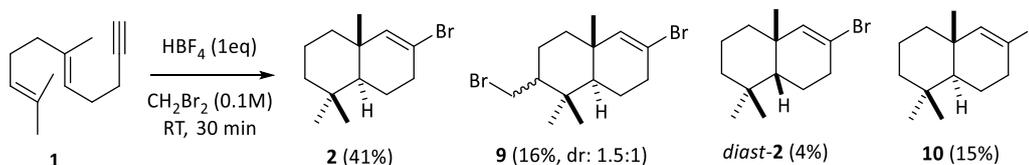


Esquema 1.10. Síntesis del dienino **1**

1.3.2 Ciclación catiónica biomimética del dienino

Una vez sintetizado el dienino **1**, se procedió a estudiar una de las reacciones clave en la secuencia propuesta, la ciclación catiónica biomimética de dicho dienino. Teniendo en cuenta los trabajos anteriores desarrollados en nuestro grupo de investigación, se tomaron como condiciones iniciales para llevar a cabo la ciclación propuesta aquellas que se muestran en el **Esquema 1.11**.

Así, se trató al dienino **1** con 1 equivalente de ácido tetrafluorobórico a temperatura ambiente durante 30 minutos en dibromometano (0.1 M) como disolvente y fuente de bromuro. Tras este tiempo de reacción, se observó la conversión total del dienino y su transformación en una mezcla de productos donde se pudieron identificar: el (4aS*,8aS*)-7-Bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**2**) con un 41% de rendimiento, el (4aS*,8aS*)-7-bromo-3-(bromometil)-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**9**) (16%), el (4aR*,8aS*)-7-bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (*diast-2*) (4%) y el (4aS*,8aS*)-7-fluoro-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**10**) (13%).

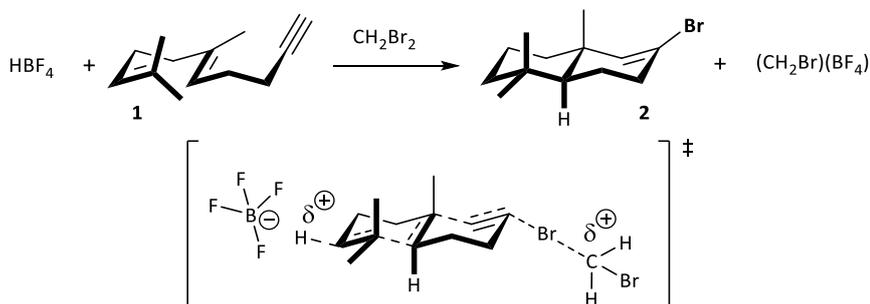


Esquema 1.11. Identificación de los productos tras la ciclación biomimética

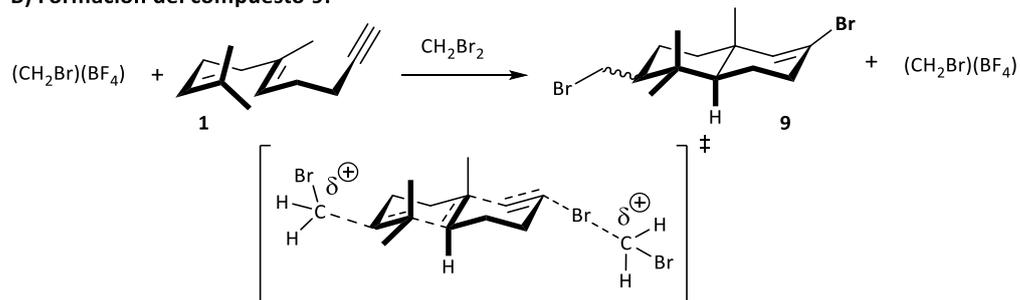
La formación del producto mayoritario **2** se puede explicar tal y como se propone en el **Esquema 1.12**. Así, en primer lugar el protón del ácido tetrafluorobórico reacciona con el doble enlace terminal del dienino **1** para formar un carbocatión incipiente. Esto desencadena el proceso de ciclación en el que finalmente un átomo de bromo procedente del disolvente (CH₂Br₂) atrapa el carbocatión alqueno incipiente dando lugar al producto mayoritario **2**. La configuración relativa de este producto se explica a través del estado de transición tipo silla-silla representado en el **Esquema 1.12.A**. Además, se propone un proceso concertado de activación-ciclación-terminación con deslocalización de la carga.

Tras esta primera ciclación se genera una especie catiónica $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ procedente del disolvente (CH_2Br_2) que es estabilizada por el anión BF_4^- dando lugar, formalmente, al subproducto $(\text{CH}_2\text{Br})(\text{BF}_4)$. La formación del compuesto **9** se supone que está relacionada con este subproducto $(\text{CH}_2\text{Br})(\text{BF}_4)$. Así, la especie catiónica $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ podría competir con el protón en la adición electrofílica al doble enlace terminal del dienino **1** e iniciar una nueva carbociclación catiónica que transcurre a través de un estado de transición similar al anterior, dando lugar al subproducto **9** como mezcla de diastereoisómeros tal y como se puede ver en el **Esquema 1.12.B**.

A) Formación del compuesto 2:



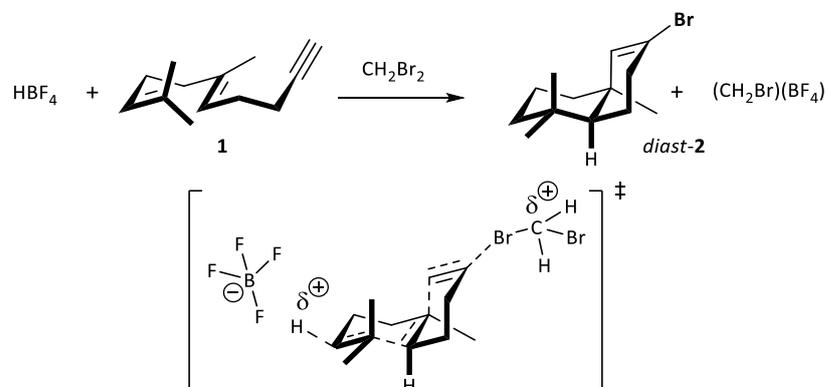
B) Formación del compuesto 9:



Esquema 1.12. Propuesta mecanística para la formación de **2** y **9**

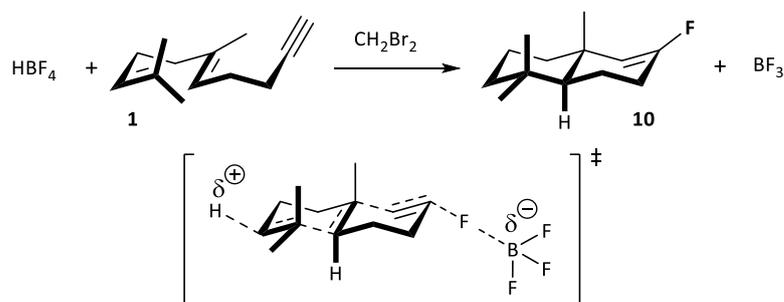
Por otro lado, la formación del diastereoisómero minoritario con fusión *cis* de anillos (*diast-2*) puede explicarse a través del estado de transición tipo silla-silla representado en el **Esquema 1.13** y que presenta una conformación alternativa al estado de transición del **Esquema 1.12.A**. En este caso, se propone que el ataque del

triple enlace a la olefina ocurre por la cara de arriba lo que daría lugar al producto con fusión *cis* de los anillos.



Esquema 1.13. Propuesta mecanística para la formación de *diast-2*

Finalmente, la formación del fluoruro **10** es el resultado de una policiclación catiónica que se inicia por protonación del doble enlace terminal debido al ácido tetrafluorobórico y que transcurre a través del estado de transición descrito en el **Esquema 1.14** que es similar al propuesto anteriormente para la formación de **2** (**Esquema 1.12.A**). El carbocatión alqueniilo incipiente que se forma es atrapado, en este caso, por un ión fluoruro procedente del tetrafluoroborato dando lugar al fluoruro **10** y trifluoruro de boro (BF_3) como subproducto del proceso.⁵⁴



Esquema 1.14. Propuesta mecanística para la formación de **10**

⁵⁴ La estructura del producto **10** se confirmó por comparación con los datos de RMN previamente descritos. Ver referencia.⁴¹

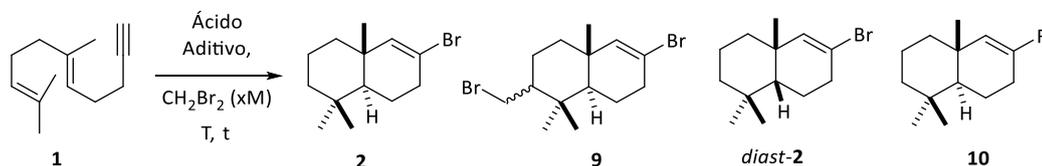
Como se describe en el **Esquema 1.11**, la reacción inicial de ciclación para obtener la decalina **2** dio lugar a una mezcla de productos. Con el objetivo de eliminar la formación de los subproductos no deseados **9**, *diast-2* y **10** se llevó a cabo un estudio del proceso en diferentes condiciones. Algunas de las pruebas llevadas a cabo pueden verse en la **Tabla 1.1**. En primer lugar, se ha de señalar que simples cambios en la temperatura y tiempos de la reacción respecto al experimento inicial no condujeron a mejores resultados (**Tabla 1.1; Entradas 1-3**). Se pensó entonces que para evitar la formación del fluoruro **10** se podría usar otro agente iniciador de la reacción. Es decir, otro ácido cuyo contraión careciese de átomos de flúor que potencialmente pudiesen atrapar el carbocatión alquenilo (ver **Esquema 1.14**). Así, en primer lugar se llevó a cabo la reacción usando otro ácido de Brønsted como el ácido tríflico (**Tabla 1.1; Entrada 4**). Sin embargo, se observó un rendimiento bajo del producto deseado **2** (35%) y la formación del correspondiente triflato de alquenilo con un 10% de rendimiento. Este producto se forma como consecuencia de que la base conjugada del ácido (el triflato) atrapa al catión alquenilo formado tras el proceso de ciclación.⁴²

Por tanto, se volvió a evaluar la reacción con ácido tetrafluorobórico (HBF₄) como promotor y se trató de optimizar la concentración de la reacción. Así, se consiguió evitar la formación del fluoruro **10** llevando a cabo la reacción a una concentración de 0.01M (**Tabla 1.1; Entrada 5**). Sin embargo, a pesar de evitar la formación del fluoruro, no se consiguió mejorar el rendimiento de la decalina **2** (50%). Además, estas condiciones suponían un aumento de los tiempos de reacción (16 horas) y un problema en cuanto al escalado de la reacción debido a la cantidad de dibromometano (CH₂Br₂) que habría que usar como disolvente a una concentración tan baja.

Para encontrar un compromiso entre concentración de la reacción, tiempos de reacción y formación del fluoruro **10**, se recurrió finalmente a la adición lenta del ácido tetrafluorobórico sobre la disolución del dienino **1** en dibromometano (adición 1mL/h a 0 °C). De esta forma, se logró que a una concentración 0.1M no se observase la formación del fluoruro **10** incrementándose el rendimiento del bromuro de alquenilo **2** hasta un 55% (**Tabla 1.1; Entrada 6**). En estas condiciones, se observó además, que la relación de diastereoisómeros **2**/*diast-2* aumentaba hasta un *dr.*: 20:1. De esta manera, se consiguió mejorar el rendimiento evitándose la formación del fluoruro y sin necesidad

de emplear una cantidad elevada de disolvente. A pesar de esta mejora, aún se seguía observando la formación del subproducto dibromado **9** en cantidades apreciables.

Tabla 1.1. Proceso de optimización de la ciclación catiónica



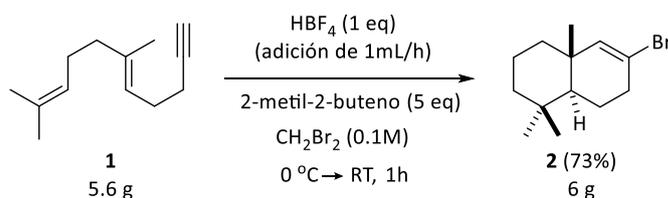
Ent.	Conc.(x)	Ácido	Aditivo	T (°C)	t(h)	Conv.(%)	2 (%) ^a	9 (%) ^a	10 (%) ^a
1	0.1	HBF ₄	-	RT	1	100	41	16	15
2	0.1	HBF ₄	-	-20	2	100	42	20	12
3	0.1	HBF ₄	-	50	2	100	38	15	10
4	0.1	TfOH	-	RT	2	100	35	17	- ^b
5	0.01	HBF ₄	-	RT	16	100	50	22	-
6 ^c	0.1	HBF ₄	-	0	1	100	55	20	-
7 ^{c,d}	0.1	HBF ₄	-	RT	1	100	26	-	-
8 ^{c,e}	0.1	HBF ₄		0	1	100	73	-	-

a) Rendimientos calculados por patrón interno usando 1,4-dinitrobenzeno. b) Formación de un 10% de triflato de alqueno correspondiente. c) Adición lenta (1 mL/h) del HBF₄. d) 1,2-dibromoetano como disolvente en vez de dibromometano. e) Adición de 5 equivalentes de 2-metil-2-buteno.

El siguiente objetivo fue evitar la formación del producto dibromado **9**. Teniendo en cuenta la propuesta para su formación descrita en el **Esquema 1.12**, se pensó que el uso de otro disolvente bromado como el 1,2-dibromoetano podría ser beneficioso puesto que este disolvente no daría lugar a la especie (CH₂Br)⁺ responsable final de la formación de **9**. Sin embargo, el uso de este otro disolvente bromado no condujo a mejoras en el rendimiento y además en el proceso se obtuvieron otros subproductos que no se pudieron identificar (**Tabla 1.1; Entrada 7**).

Se pensó entonces en el uso de algún aditivo que pudiera reaccionar con la especie $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ antes de que esta interactuase con el dienino **1** para formar el subproducto **9**. Así, si el aditivo reaccionase rápidamente con la especie $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ se evitaría la formación de dicho subproducto **9**. Parece lógico pensar que tal aditivo debería ser una olefina que reaccionase con la especie $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ de una forma similar a como se propone que reacciona con el dienino **1** (ver **Esquema 1.12**). Así, cuando se añadió al medio de reacción un exceso de 2-metil-2-buteno (5 equiv), se observó la desaparición total del subproducto **9** y un aumento del rendimiento del producto deseado **2** hasta el 73% (**Tabla 1.1; Entrada 8**). Algunos otros intentos que se realizaron con el objetivo de mejorar este rendimiento fueron infructuosos y por tanto se tomaron estas últimas condiciones como las óptimas.

A continuación, se llevó a cabo el escalado de la reacción bajo las condiciones óptimas descritas, es decir, usando dibromometano como disolvente, con una concentración 0.1 M a 0 °C, con adición lenta del HBF_4 y en presencia de 2-metil-2-buteno como aditivo (5 equiv). La reacción transcurrió de manera eficiente ya que no se observó disminución ni en el rendimiento ni en la diastereoselectividad del proceso respecto a las pruebas realizadas a pequeña escala. Así, se llegaron a obtener 6 gramos del bromuro de alqueno **2** en una única reacción. Además, el bromuro **2** se obtuvo con la suficiente pureza para su uso posterior sin necesidad de purificarlo por cromatografía de columna.

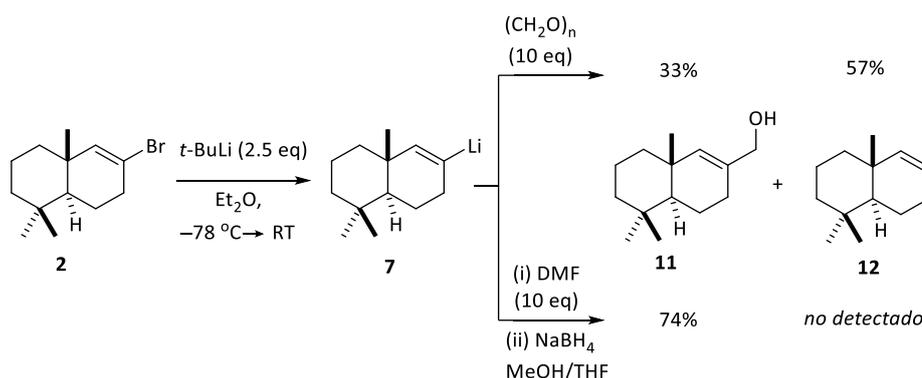


Esquema 1.15. Síntesis optimizada y escalado de **2** a partir de **1**

1.3.3 Síntesis del [(4a*S**,8a*R**)-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il]metanol (**11**)

Tal y como se muestra en la retrosíntesis (ver **Esquema 1.9**) el siguiente paso para obtener el (±)-9-*epi*-Ambrox consiste en la síntesis del alcohol alílico producto de la adición del organolítico **7** con el formaldehído. Para ello, se trató el bromuro de alquenilo **2** con *tert*-butillitio en dietil éter a -78 °C con el fin de obtener el compuesto organolítico **7** (**Esquema 1.16**). Aunque la simple adición de paraformaldehído sobre la disolución que contiene el compuesto organolítico **7** permitió obtener directamente el [(4a*S**,8a*R**)-5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il]metanol (**11**), se observó que este proceso no era reproducible y que, en general, el rendimiento del alcohol deseado era bajo (en torno al 33% en el mejor de los casos). También se observó que además del producto deseado, se formaba el alqueno **12** como producto mayoritario del proceso (57% para el caso anteriormente comentado). Este producto **12** se cree que es resultado una simple hidrólisis del compuesto organolítico **7**. Esta hidrólisis podría deberse a la presencia de agua en el paraformaldehído utilizado. Sin embargo, un proceso de secado del paraformaldehído tampoco condujo a mejores resultados.

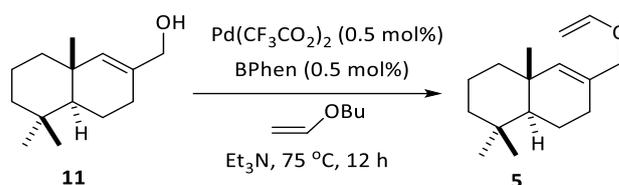
Así, se pensó en un método alternativo para obtener el alcohol **11** a partir del compuesto organolítico **7**. Más concretamente, el tratamiento del organolítico **7** con 10 equivalentes de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y la consiguiente reducción del aldehído formado con borohidruro de sodio en una mezcla de metanol/THF generó el alcohol alílico **11** con un rendimiento del 74% (**Esquema 1.16**). Este alcohol se obtuvo lo suficientemente puro para poder usarse en el siguiente paso de la síntesis sin previa purificación.



Esquema 1.16. Síntesis del alcohol alílico **11** a partir del bromuro de alqueno **2**

1.3.4 Síntesis del (4a*S**,8a*R**)-4,4,8a-trimetil-7-[(viniloxi)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**5**)

Siguiendo el esquema retrosintético (**Esquema 1.9**), el siguiente paso consiste en la transformación del alcohol **11** en el (4a*S**,8a*R**)-4,4,8a-trimetil-7-[(viniloxi)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**5**). Ésta reacción se pudo llevar a cabo siguiendo un método descrito en 2003 que consiste en la transferencia de un grupo vinilo desde un vinil éter a un alcohol en un proceso catalizado por paladio (II).⁵⁵ Así, se hizo reaccionar al alcohol alílico **11** con butil vinil éter en presencia de 0.5 mol% de trifluoroacetato de paladio (II) y 0.5 mol% de batofenantrolina (Bfen) (**Esquema 1.17**). El butil vinil éter además de ser la fuente del grupo vinilo actúa también como disolvente.

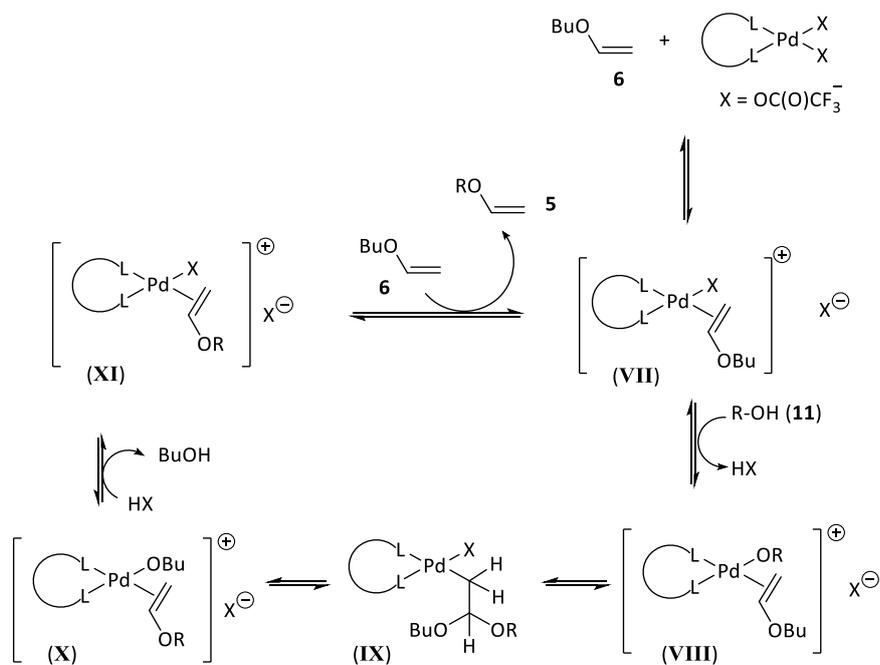


Esquema 1.17. Síntesis del alil vinil éter **5** a partir del alcohol alílico **11**

⁵⁵ M. Bosch, M. Schlaf, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225.

La reacción se llevó a cabo a 75 °C y tras 12 horas, se obtuvo el alil vinil éter (**5**) de forma cuantitativa y con pureza suficiente para llevar a cabo el reagrupamiento de Claisen posterior sin necesidad de purificación (**Esquema 1.17**).

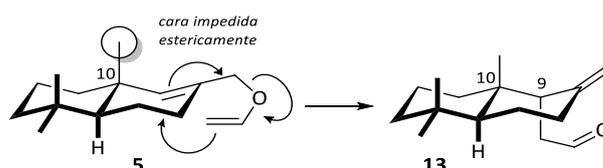
El mecanismo propuesto por los autores para esta reacción está representado en el **Esquema 1.18** y supone una coordinación inicial del butil vinil éter **6** al paladio para formar la especie (**VII**). Una segunda reacción de intercambio de ligandos da lugar a la especie (**VIII**). Esta especie experimenta una reacción de inserción migratoria para generar un complejo alquilpaladio (**IX**) como intermedio clave de la reacción. Posteriormente se produce una β -eliminación del grupo alcóxido generando la especie (**X**). La pérdida posterior de butanol genera la especie (**XI**). El alilvinil éter **5** se intercambia por otra molécula de butil vinil éter **6** para obtener de nuevo la especie (**VII**) que vuelve a entrar en el ciclo catalítico.



Esquema 1.18. Mecanismo para la síntesis del alil vinil éter **5**

1.3.5 Síntesis del 2-[(1*R**,4*aS**,8*aS**)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il]acetaldehído (**13**)

El reagrupamiento de Claisen es un método ampliamente utilizado para la formación de enlaces carbono-carbono, y tiene lugar cuando un alil vinil éter experimenta una reacción sigmatrópica [3,3] para generar un compuesto carbonílico γ,δ -insaturado. Como se comentó en el análisis retrosintético, éste es un paso clave en la ruta que se propone para obtener el producto deseado con la configuración apropiada en el carbono C9. Como ya se ha comentado, se pensó que la presencia del grupo metilo en posición axial en el carbono C10 del enol éter **5** forzaría que la reacción ocurriese por la cara opuesta a la que se encuentra dicho metilo, para dar lugar al 2-[(1*R**,4*aS**,8*aS**)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il]acetaldehído (**13**) con ambos sustituyentes (el metilo en C10 y la cadena alifática en C9) en posición axial (**Esquema 1.19**).

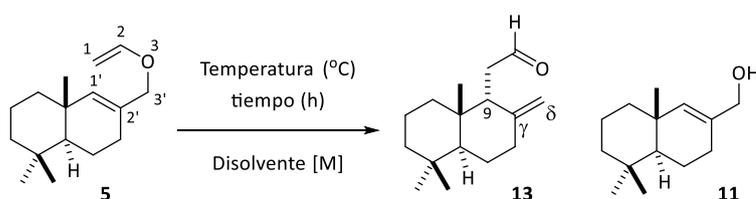


Esquema 1.19. Diastereoselectividad del reagrupamiento de Claisen y disposición axial de la cadena en el C9

Teniendo en cuenta todo lo anterior, a continuación se pasó a estudiar dicha transformación (**Tabla 1.2**). Aunque el reagrupamiento tipo Claisen de un alil vinil éter se puede llevar a cabo a través de un calentamiento convencional a altas temperaturas (> 100°C) en ausencia de disolvente, cuando se sometió al alil vinil éter **5** a estas condiciones de reacción se recuperó el material de partida o se observó su descomposición (**Tabla 1.2; Entradas 1-3**). Cuando la reacción se llevó a cabo usando *p*-xileno como disolvente, lo que permitió el calentamiento a alta temperatura (200 °C), se observó, al cabo de 48 horas, únicamente un 10% del producto de reagrupamiento (**13**) (**Tabla 1.2; Entrada 4**). En este punto se intentó mejorar y acelerar el proceso utilizando calentamiento mediante microondas. Conviene resaltar que este tipo de calentamiento

se ha convertido en una estrategia muy útil y versátil en síntesis orgánica para acelerar muchas reacciones químicas. En este punto también conviene señalar que el calentamiento mediante microondas requiere del uso de moléculas con grupos polares, ya sea del reactivo o del disolvente, que permita el calentamiento de la mezcla. Teniendo esto en cuenta, se usó en primer lugar el 1,2-dimetoxietano como disolvente, observándose que tras 2 horas de reacción se consumía el material de partida formándose un 33% del aldehído **13** y un 65% del alcohol alílico **11** procedente de la hidrólisis de **5** (Tabla 1.2; Entradas 5-6). Finalmente, el 1,4-dioxano se mostró como el mejor disolvente para llevar a cabo la reacción de Claisen deseada con calentamiento mediante microondas (Tabla 1.2; Entradas 7-9). Más concretamente, se observó una conversión completa y cuantitativa del alil vinil eter **5** en el aldehído **13**, cuando el proceso se llevó a cabo a 195 °C durante 2 horas (Tabla 1.2; Entrada 9).

Tabla 1.2. Optimización del reagrupamiento de Claisen del enol éter **5**



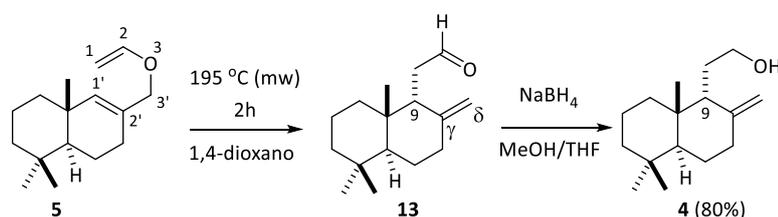
Entrada	Disolvente [M]	t (h)	T (°C)	5 (%) ^a	13 (%) ^a	11 (%) ^a
1	-	24	150	100	-	-
2	-	4	200	- ^b	-	-
3	-	0.5	200	100	-	-
4	<i>p</i> -xileno (1M)	48	200	85	10	-
5	DME (1M)	1	190 (mw)	27	31	40
6	DME (1M)	2	190 (mw)	-	32	65
7	Dioxano (1M)	0.5	195 (mw)	58	40	-
8	Dioxano (1M)	1	195 (mw)	26	72	-
9	Dioxano (1M)	2	195 (mw)	-	97	-

a) Rendimientos calculados con patrón interno usando el 1,4-dinitrobenceno. b) No se recupera material de partida si no que se observa su descomposición.

Es preciso señalar que además de que la reacción es cuantitativa, únicamente se observó la formación de un diastereoisómero. Afortunadamente, su estructura coincidió con la deseada en cuanto a la estereoquímica del carbono C9. Esta reacción no necesitó una etapa de purificación y la simple eliminación del 1,4-dioxano permitió obtener el aldehído puro **13**, que se usó directamente en el siguiente paso de la síntesis.

1.3.6 Obtención del 2-[(1*R**,4*aS**,8*aS**)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il]etanol (**4**)

Una vez optimizada la reacción del reagrupamiento de Claisen, se llevó a cabo la síntesis del 2-[(1*R**,4*aS**,8*aS**)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il]etanol (**4**) en una secuencia sintética que consta de dos pasos a partir del enol éter **5** (Esquema 1.20). Así, tras el reagrupamiento de Claisen del enol éter **5** empleando calentamiento mediante microondas a 195 °C durante 2 horas se obtuvo el correspondiente aldehído **13** que directamente se redujo con borohidruro de sodio para obtener el alquenol (**4**) con un rendimiento global del 80%.



Esquema 1.20. Síntesis del alquenol exocíclico **4**

Afortunadamente, se pudo obtener una estructura de Rayos X (Figura 1.2) del alcohol (**4**) que confirmó que el metilo del carbono C10 y la cadena del carbono C9 tenían la configuración relativa apropiada para sintetizar el (±)-9-*epi*-Ambrox. También gracias a esta estructura de Rayos X se pudo confirmar la fusión *trans* de los dos anillos. Además, aunque este producto **4** se purificó de manera puntual, se obtuvo lo suficientemente puro para poder utilizarse directamente en el último paso de la síntesis sin necesidad de purificación.

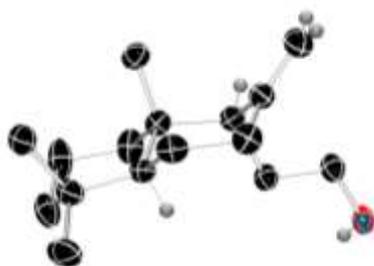
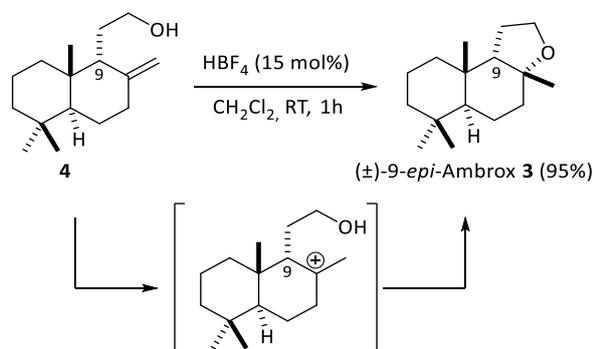


Figura 1.2. Representación ORTEP del alquenol **4**

1.3.7 Ciclación final para obtener el (\pm)-9-*epi*-Ambrox

El último paso de la síntesis consiste en la ciclación del alcohol **4** para obtener el ciclo de furano que forma parte del (\pm)-9-*epi*-Ambrox (**3**). Este proceso podría efectuarse a través de un simple tratamiento del alquenol **4** con un ácido prótico, lo cual daría lugar al catión intermedio, que sería atrapado por el alcohol presente en la molécula (Esquema 1.21).

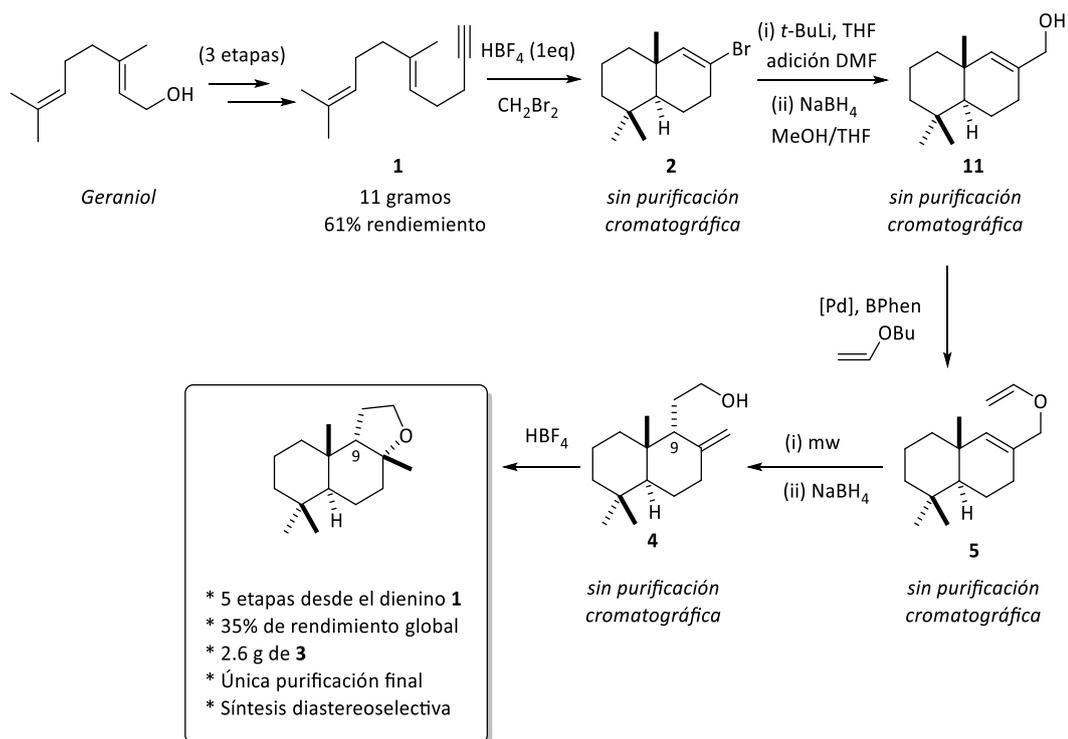


Esquema 1.21. Ciclación catiónica para obtener el (\pm)-9-*epi*-Ambrox

Se probó la ciclación con diferentes ácidos como el triflico, el *para*-toluenosulfónico, el canforsulfónico ó el ácido tetrafluorobórico, obteniéndose con todos ellos excelentes resultados excepto con el canforsulfónico donde se observó un bajo rendimiento. Finalmente, la ciclación se llevó a cabo con 15 mol% de HBF₄, obteniéndose un rendimiento del 95% para este último paso. La comparativa de los desplazamientos químicos de las de las señales tanto del ¹H-RMN como del ¹³C-RMN del producto obtenido **3** y las recogidas en la bibliografía para el (±)-9-*epi*-Ambrox confirmaron su identidad. Una simple filtración con sílica gel fue suficiente para obtener el (±)-9-*epi*-Ambrox puro, con su característico olor fuerte y agradable.

Es importante destacar que el rendimiento global del proceso es alto (35% desde el dienino **1**), que la secuencia sintética es relativamente corta (5 etapas) y que no son necesarios procesos de purificación intermedios. Además, todas las reacciones se pueden realizar a escala de multigramo manteniéndose los buenos rendimientos. Así, fue posible obtener 2.6 gramos del (±)-9-*epi*-Ambrox tras una única etapa de purificación final.

En el **Esquema 1.22** se muestra un resumen de la síntesis de este compuesto a partir del geraniol.

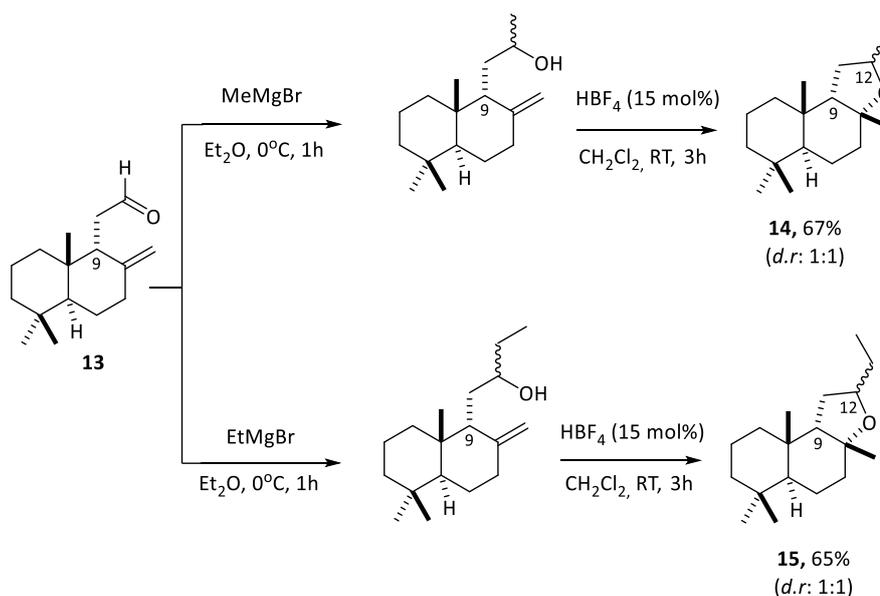


Esquema 1.22. Síntesis a escala del (\pm)-9-epi-Ambrox

1.4 Síntesis de análogos del 9-*epi*-Ambrox con potencial utilidad

La secuencia sintética desarrollada anteriormente se puede adaptar fácilmente a la síntesis de análogos del (\pm)-9-*epi*-Ambrox con potencial aplicación en el campo de las fragancias de tipo ámbar gris. Como ejemplos, se sintetizaron los análogos **14** y **15** como una mezcla de diastereoisómeros con buen rendimiento global en ambos casos. Estos productos se obtuvieron fácilmente tratando el aldehído **13** obtenido tras el reagrupamiento de Claisen con MeMgBr ó EtMgBr en dietil éter a 0 °C durante 1 hora, lo que condujo a la formación de los respectivos alcoholes secundarios; el posterior tratamiento en condiciones ácidas catalíticas, usando un 15 mol% de ácido tetrafluorobórico en diclorometano a temperatura ambiente generó los productos deseados con buenos rendimientos globales (**Esquema 1.23**).

La ruta sintética anterior permite por tanto obtener análogos del (\pm)-9-*epi*-Ambrox funcionalizados en la posición 12 con buenos rendimientos. Además, esta secuencia sintética también permitiría obtenerlos a escala de multi-gramo.



Esquema 1.23. Síntesis de los análogos del (\pm)-9-*epi*-Ambrox **14** y **15**

Parte B

1.5 Resolución cinética enzimática: Síntesis de los enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox

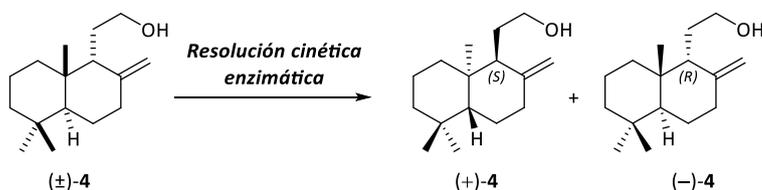
Es bien sabido que dos compuestos que difieren en la configuración absoluta de sus centros estereogénicos (enantiómeros) presentan las mismas propiedades físicas, pero sin embargo, pueden presentar diferente comportamiento cuando interaccionan con organismos vivos. Por ejemplo, algunos medicamentos quirales presentan diferente actividad farmacológica dependiendo del enantiómero que se suministre. También los odorantes quirales pueden diferir en la calidad del olor, pudiendo tener diferentes intensidades o incluso provocar diferentes olores.

De los estudios que se han desarrollado sobre la relación estructura-olor de los compuestos de tipo ámbar gris, se sabe que la mezcla racémica (\pm)-Ambrox[®] (Cetalox[®]) presenta un olor diferente y más débil que el enantiómero levógiro (Ambrox[®]), y a su vez, el enantiómero dextrógiro presenta un olor amaderado característico pero sin embargo, no posee la fuerza de su enantiómero, siendo 10 veces menos intenso.⁴⁸ Hasta donde nosotros sabemos, no se ha realizado un estudio similar con el 9-*epi*-Ambrox y sus enantiómeros. Incluso, no consta que el enantiómero dextrógiro haya sido sintetizado hasta el momento. En este punto, conviene recordar que en la mayor parte de las síntesis del 9-*epi*-Ambrox en la que éste compuesto se obtiene de forma enantiopura y que se mencionan en la *Parte A (Ver pág. 40)* de este capítulo, se hace uso de materiales de partida enantiopuros obtenidos de fuentes naturales (*chiral pool*). Estos materiales de partida poseen la configuración apropiada para conducir al isómero levógiro (-)-9-*epi*-Ambrox y por tanto el acceso al isómero dextrógiro (+)-9-*epi*-Ambrox no es posible en estos casos.

En este contexto, se consideró la idea de adaptar nuestra ruta sintética anteriormente comentada para obtener ambos enantiómeros de la molécula. Teniendo en cuenta que dicha ruta nos permite acceder fácilmente a cantidades relativamente elevadas de la mezcla racémica del 9-*epi*-Ambrox, pensamos que la mejor opción y la más corta para obtener ambos enantiómeros por separado sería mediante una resolución cinética de un intermedio racémico de la síntesis. En particular, la resolución del alcohol **4**, que es un precursor directo del 9-*epi*-Ambrox parece la más apropiada

puesto al tratarse de un intermedio muy avanzado de la síntesis, nos permitiría elaborar la secuencia sintética de forma racémica y acceder a ambos enantiómeros casi al final de la ruta.

Una vez decidido que fuese el alcohol **4** el que se sometiese a una resolución cinética, pensamos en llevarla a cabo mediante un proceso de acetilación selectiva de uno de los dos enantiómeros, empleando un enzima como biocatalizador de la reacción. Es conveniente señalar que los procesos enzimáticos presentan una alta actividad y especificidad, generan un reducido volumen de desechos y operan en condiciones suaves o poco agresivas. Además, pueden reutilizarse cuando están inmovilizadas. Por todos estos motivos, el uso de enzimas es muy atractivo desde un punto de vista medioambiental y económico⁵⁶ y su uso en química orgánica ha experimentado un crecimiento acentuado en las últimas décadas.⁵⁷



Esquema 1.24. Esquema de la resolución cinética enzimática del alcohol **4**

En la resolución cinética enzimática del alcohol **4** se pretende que uno de los dos enantiómeros reaccione con el agente acilante y en presencia del enzima mientras que el otro enantiómero no debería reaccionar. De esta manera, ambos compuestos, el producto acetilado y el alcohol remanente, se podrían separar fácilmente. Tras la hidrólisis del enantiómero acetilado se obtendrían por separados ambos enantiómeros del alcohol **4** (**Esquema 1.24**). Aunque se trata de una idea atractiva, el desarrollo de esta resolución es un reto importante.

⁵⁶ R. Sheldon. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; P. J. Dunn, A. Wells, M. T. Williams. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, pp. 1–18.

⁵⁷ S. Wenda, S. Illner, A. Mell, U. Kragl, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3007.

Así, se conoce que las enantioselectividades (*E*) en resoluciones de alcoholes primarios catalizadas por lipasas son considerablemente más bajas que las que se obtienen con alcoholes secundarios.⁵⁸ Este problema se acentúa aún más cuando el centro estereogénico está alejado del sitio activo (alcohol) tal y como ocurre en nuestro caso.⁵⁹ A pesar de que, a priori, la resolución propuesta parecía difícil, se decidió investigar su viabilidad puesto que, como ya se ha mencionado, en caso de éxito tendríamos la posibilidad de sintetizar ambos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox de una forma eficaz.

1.5.1 Optimización del proceso de resolución cinética

El proceso de optimización de la resolución cinética enzimática comenzó con el estudio de la actividad de cuatro lipasas diferentes sobre el sustrato **4**. La lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*, la lipasa PSL de *Pseudomonas cepacia*,⁶⁰ la CAL-B de *Candida antarctica* B y la CAL-A de *Candida antarctica* A fueron las elegidas (**Tabla 1.3**).

El estudio enzimático se llevó a cabo inicialmente empleando una relación de enzima/sustrato 1:1 en peso, 2 equivalentes de acetato de vinilo como agente acilante y *tert*-butil metil éter como disolvente de la reacción a 30 °C. Tras 4 horas de reacción se observó que la CAL-B promovía la acetilación completa del sustrato de partida. Es decir, se producía la acetilación de ambos enantiómeros del material de partida. Con una reducción del tiempo de reacción a 1 hora se observó el 61% de conversión con excesos enantioméricos muy bajos tanto en el producto acetilado como en el alcohol remanente (**Tabla 1.3; Entradas 1-2**). Con la PSL se alcanzó tras 24 horas de reacción el 52% de conversión. Sin embargo, ni el producto acetilado ni el sustrato remanente presentaron excesos enantioméricos reseñables (**Tabla 1.3; Entrada 3**). Con la AK, tras 96 horas de reacción, se alcanzó únicamente el 19% de conversión y el exceso enantiomérico del

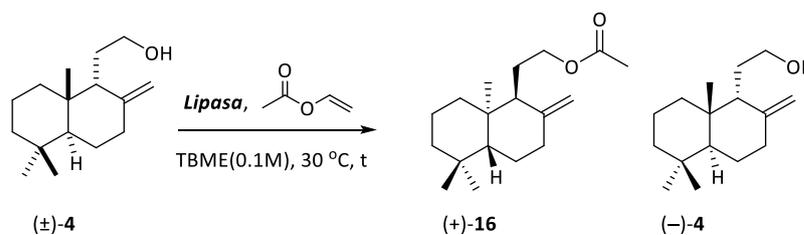
⁵⁸ A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3331.

⁵⁹ a) L. Schönstein, E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 202. b) M. Angoli, A. Barilli, G. Lesma, D. Passarella, S. Riva, A. Silvani, B. Danieli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9525. c) M. Kawasaki, M. Goto, S. Kawabata, T. Kometanib, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 585.

⁶⁰ Nota: el nombre correcto sería *Burkholderia cepacia*, pero se sigue utilizando con mayor frecuencia su nombre comercial

producto acetilado fue solamente del 32% (Tabla 1.3; Entrada 4). Sin embargo, se observaron enantioselectividades moderadas ($E = 6.5$) con el uso de la CAL-A como lipasa cuando se paró la reacción al 58% de conversión, llegándose así a recuperar el sustrato remanente (-)-4 con un 74% exceso enantiomérico (Tabla 1.3; Entrada 5).

Tabla 1.3. Estudio de la acetilación enzimática con diferentes lipasas



Entrada ^a	Lipasa	t (h)	Conversión (c) (%) ^b	ee _p % ^c	ee _s % ^d	E ^e
1	CAL-B	4	100	-	-	-
2	CAL-B	1	61	20	32	1.9
3	PSL	24	52	7	8	1.2
4	AK	94	19	32	7	2.1
5	CAL-A	4.5	58	51	74	6.5

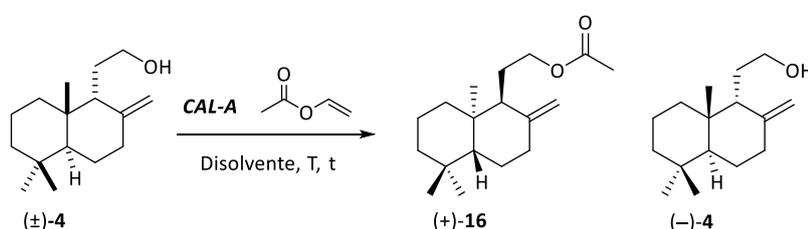
a) La escala de la reacción es 0.2 mmol; La relación enzima:sustrato en peso es de 1:1. b) Conversiones medidas por cromatografía de gases FID con respecto al sustrato de partida. c) Los excesos enantioméricos están calculados por cromatografía de gases FID sobre el compuesto **3** que deriva de **16** tras una hidrólisis básica con KOH (6 eq) y una posterior ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄. d) Los excesos enantioméricos están calculados por cromatografía de gases FID sobre el compuesto **3** que deriva del alcohol **4** tras una ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄. e) $E = \ln [1 - c (1 + ee_p)] / \ln [1 - c (1 - ee_p)]$ ⁶¹

Tras estos primeros resultados, se decidió llevar a cabo un estudio más exhaustivo del proceso de acetilación utilizando la CAL-A como lipasa puesto que fue el enzima que mejores resultados iniciales había dado. Para intentar mejorar la enantioselectividad del proceso, se intentó disminuir la velocidad de la reacción enzimática ya que al ralentizar el proceso se supone que el enzima podría discriminar mejor entre los dos enantiómeros del material de partida. Una manera de conseguir

⁶¹ C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1294.

esta disminución en la velocidad de la reacción es mediante una disminución de la temperatura de la misma. Para ello, se llevó a cabo un nuevo estudio a diferentes temperaturas. Así, se observó una disminución en la velocidad de la reacción a medida que descendía la temperatura desde 30 °C hasta 10 °C. Sin embargo, se obtuvieron valores de enantioselectividad similares, alcanzándose el mejor valor a 10 °C ($E = 7.2$) (Tabla 1.4; Entradas 1-3). Cuando se redujo la relación enzima/sustrato desde 1:1 en peso hasta 1:2 (Tabla 1.4; Entrada 5), tampoco se observó una mejora en la enantioselectividad. Finalmente, se estudió el comportamiento de la reacción a 10 °C usando otros disolventes como THF, hexano o diclorometano, observándose en estos casos un descenso en el valor de la enantioselectividad (Tabla 1.4; Entradas 6-8).

Tabla 1.4. Optimización de la acetilación usando la CAL-A



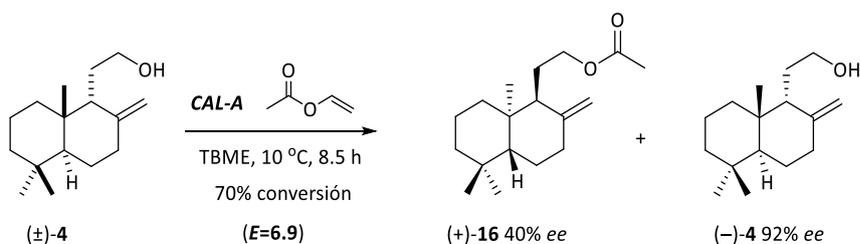
Entrada ^a	T (°C)	t (h)	Disolvente	Conversión (%) ^b	ee_p % ^c	ee_s % ^d	E^e
1	30	4.50	TBME	58	51	74	6.5
2	20	4.50	TBME	64	45	82	6.2
3	10	3.50	TBME	33	68	34	7.2
4	10	8.50	TBME	70	40	92	6.9
5 ^f	10	7	TBME	27	68	26	6.7
6	10	73	THF	21	61	16	4.9
7	10	65	Hexano	45	30	25	2.3
8	10	26	CH ₂ Cl ₂	20	29	7	1.9

a) La escala de la reacción es 0.2 mmol; la relación enzima:sustrato en peso es de 1:1. b) Conversiones medidas por cromatografía de gases FID con respecto al sustrato de partida. c) Los excesos enantioméricos están calculados por cromatografía de gases FID sobre el compuesto **3** que deriva de **16** tras una hidrólisis básica con KOH (6 eq) y una posterior ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄. d) Los excesos enantioméricos están calculados por cromatografía de gases FID sobre el compuesto **3** que deriva del alcohol **4** tras una ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄. e) $E = \ln [1 - c(1 + ee_p)] / \ln [1 - c(1 - ee_p)]$. f) Relación enzima:sustrato en peso es de 1:2.

1.5.2 Síntesis de los dos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox

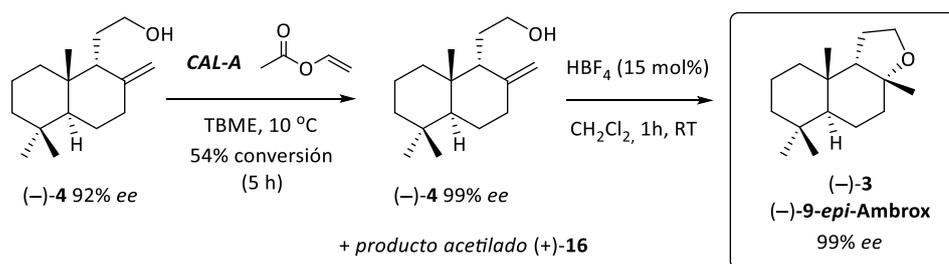
Teniendo en cuenta los resultados anteriores y con el objetivo de mejorar los excesos enantioméricos, se decidió llevar a cabo una doble resolución cinética enzimática.

La primera resolución se llevó a cabo en las condiciones óptimas anteriormente comentadas, es decir, empleando la CAL-A como lipasa, en presencia de 2 equivalentes acetato de vinilo en *tert*-butil metil éter como disolvente a 10 °C. La reacción se paró al 70% de conversión (8.50 horas) obteniéndose el producto acilado (+)-**16** con un 40% de exceso enantiomérico. Por otro, lado el alcohol remanente se recuperó con un 92% de exceso enantiomérico. El valor de la Enantioselectividad para este proceso fue de 6.9 (**Esquema 1.25**). Ambos productos se separaron por cromatografía de columna y se sometieron de nuevo a una segunda resolución cinética enzimática.



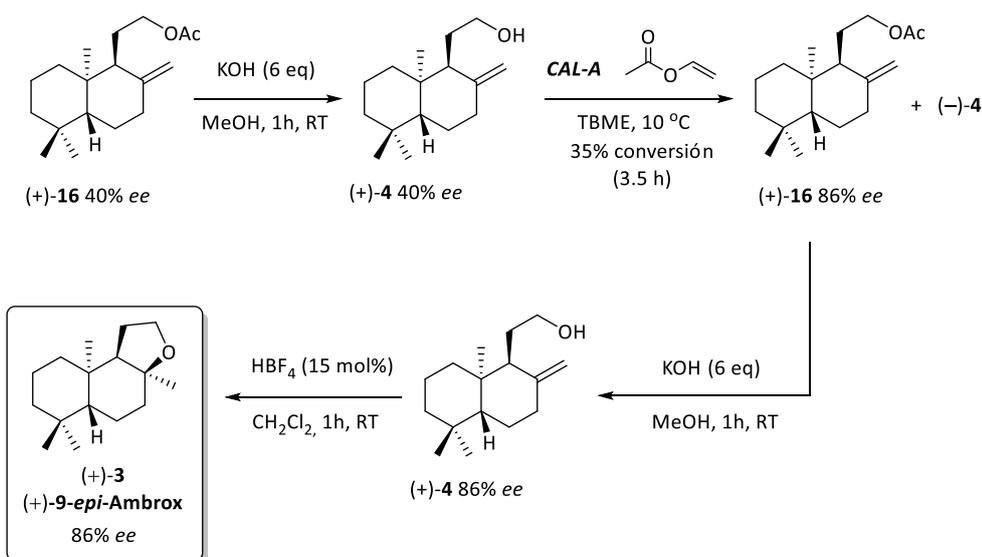
Esquema 1.25. Primera resolución cinética enzimática del alcohol racémico

El alcohol (–)-**4** con un 92% de exceso enantiomérico se aciló en las condiciones previamente descritas durante 5 horas (54% de conversión). Así, se recuperó el alcohol remanente (–)-**4** con un 99% de exceso enantiomérico. Este alcohol se transformó fácilmente en el (–)-9-*epi*-Ambrox (99% ee) por tratamiento con 15 mol% de HBF₄ en diclorometano a temperatura ambiente (**Esquema 1.26**).



Esquema 1.26. Segunda resolución enzimática para la obtención del (-)-9-epi-Ambrox

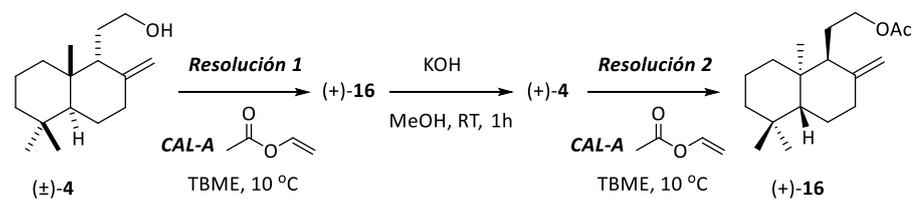
Como se puede ver en el **Esquema 1.27**, para la obtención del enantiómero dextrógiro, se hidrolizó el acetato **(+)-16** (40% *ee*) obtenido tras la primera resolución cinética (ver **Esquema 1.25**) en presencia de KOH y metanol durante 1 hora a temperatura ambiente. El alcohol **(+)-4** (40% *ee*) que se obtuvo se sometió a un nuevo proceso de resolución en condiciones idénticas a las descritas anteriormente. En este caso, teniendo en cuenta que a conversiones bajas se obtienen mejores excesos enantioméricos del producto acetilado, la resolución se paró al 35% de conversión (3.30 horas), obteniéndose así, el producto acetilado **(+)-16** con un 86% de exceso enantiomérico. La hidrólisis del acetato **(+)-16** con KOH en metanol generó el alcohol **(+)-4** (86% *ee*) y finalmente, una ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄ en diclorometano a temperatura ambiente dio lugar al enantiómero **(+)-9-epi-Ambrox** con un 86% de exceso enantiomérico.



Esquema 1.27. Segunda resoluci3n enzimática para la obtenci3n del (+)-9-epi-Ambrox

Con el fin de incrementar el exceso enantiomérico del (+)-9-epi-Ambrox se llevó a cabo un estudio partiendo de alcoholes **4** que tuvieran diferente enriquecimiento en el enanti3mero dextr3giro y sometidos a un proceso de resoluci3n. En la **Tabla 1.5** se recogen los datos obtenidos de este estudio; la parte izquierda de la tabla hace referencia a la primera resoluci3n cinética donde el alcohol que se usa como sustrato de partida es racémico. En la parte derecha, se recogen los datos correspondientes al segundo proceso de resoluci3n donde los alcoholes **4** que se usan como sustrato están enriquecidos en el enanti3mero dextr3giro y presentan el exceso enantiomérico obtenido tras la primera resoluci3n.

La obtenci3n de los alcoholes enriquecidos se llevó a cabo a trav3s de una resoluci3n cinética enzimática del alcohol racémico (\pm)-**4** similar a la descrita anteriormente (**Esquema 1.25**) usando la CAL-A como lipasa y acetato de vinilo en *tert*-butil metil éter como disolvente a 10 °C. Los alcoholes con diferentes excesos se obtuvieron parando las resoluciones a distintas conversiones como se puede observar en la parte izquierda de la **Tabla 1.5**.

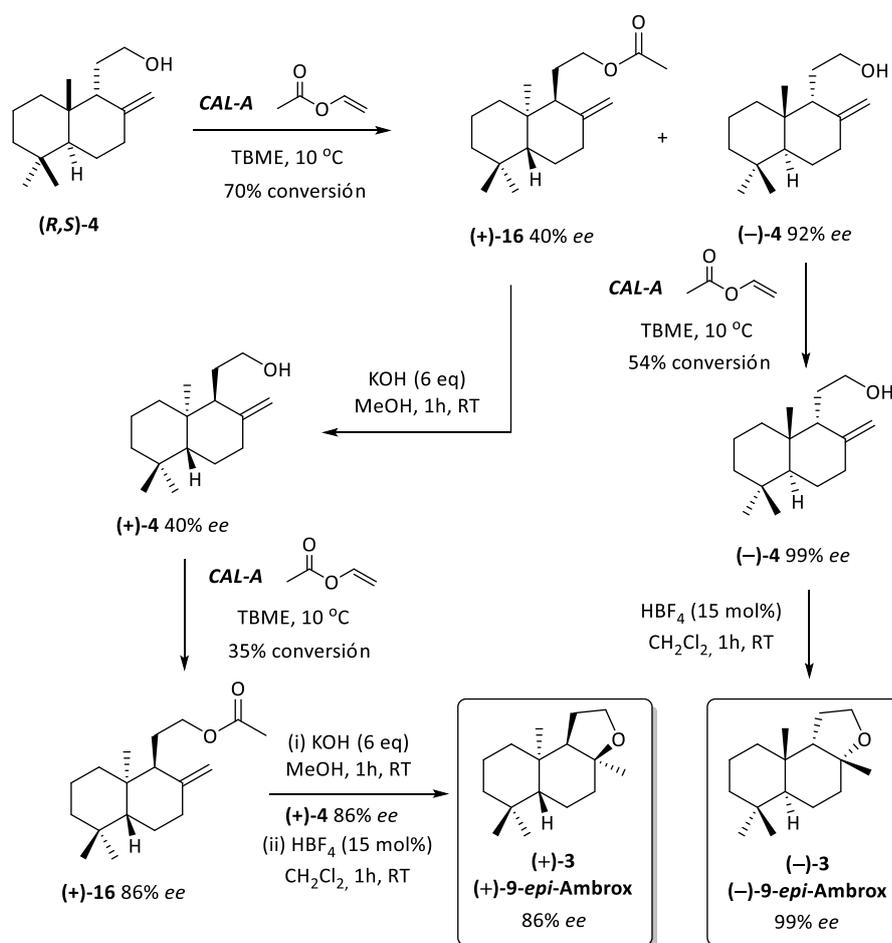
Tabla 1.5. Estudio de la resolución partiendo del alcohol enriquecido

Entrada ^a	Resolución	Conv. (%) ^b	ee _p % ^c	Resolución	Conv. (%)	ee _p %
1	1	80	25	2	30	71
2	1	69	41	2	28	86
3	1	31	61	2	25	85

a) La escala de la reacción es 0.2 mmol; la relación enzima:sustrato en peso es de 1:1. b) Conversiones medidas por cromatografía de gases FID con respecto al sustrato de partida. c) Los excesos enantioméricos están calculados por cromatografía de gases FID sobre el compuesto **3** que deriva de **16** tras una hidrólisis básica con KOH (6 eq) y una posterior ciclación catalizada por 15 mol% de HBF₄.

Los productos obtenidos tras el primer proceso de resolución se hidrolizaron con KOH en metanol para generar los alcoholes enriquecidos en el enantiómero dextrógiro y se sometieron a un segundo proceso de resolución. Se observó que si el alcohol (+)-**4** presentaba un 25% de exceso enantiomérico entonces el producto acetilado tras la segunda resolución se obtenía con un exceso enantiomérico del 71% (**Tabla 1.5; Entrada 1**). Cuando el alcohol (+)-**4** presentaba un 41% de exceso enantiomérico se obtuvo el producto acetilado con un 86% de exceso enantiomérico tras la segunda resolución (**Tabla 1.5; Entrada 2**). Sin embargo, al usarse un alcohol (+)-**4** con un 61% de exceso enantiomérico no se observó un aumento del exceso enantiomérico respecto al ejemplo anterior donde se partía de un alcohol con únicamente un 41% de exceso enantiomérico (**Tabla 1.5; Entrada 3**). Como queda reflejado en este estudio, no se consiguió obtener un exceso enantiomérico del (+)-9-*epi*-Ambrox superior al 86% independientemente de que el alcohol (+)-**4** que se somete a la segunda resolución esté más o menos enriquecido en el enantiómero dextrógiro. Por ello, tampoco se continuó con un tercer ciclo de resolución.

En el **Esquema 1.28** se puede ver un resumen del doble proceso de resolución cinética enzimática llevado a cabo. El (-)-9-*epi*-Ambox se obtuvo con un 99% de exceso enantiomérico. Por otro lado, el enantiómero (+)-9-*epi*-Ambox, que se obtiene con un 86% de exceso enantiomérico posee, cualitativamente, un olor similar a su enantiómero y a la mezcla racémica, aunque sería necesario un estudio más detallado para conocer y comparar todas sus propiedades. También conviene señalar que, hasta donde se sabe, esta es la primera síntesis del (+)-9-*epi*-Ambox.



Esquema 1.28. Esquema de la doble resolución cinética enzimática para la obtención de los dos enantiómeros del 9-*epi*-Ambox

Conclusiones

En el Capítulo 1 de esta memoria se describe una nueva síntesis a escala multigramo del (\pm)-9-*epi*-Ambrox, que es un producto de gran interés en el contexto de la industria de las fragancias. El paso clave de esta síntesis es una nueva reacción de ciclación catiónica biomimética que da lugar a un derivado de *trans* decalina funcionalizado con un bromuro de alqueno. Esta reacción estratégica permitió acceder a 2.6 gramos del (\pm)-9-*epi*-Ambrox a partir de un dienino fácilmente accesible desde el geraniol. Así, en una secuencia de 5 etapas, se pudo obtener el compuesto deseado con un único proceso de purificación y un 35% de rendimiento global. Además, esta secuencia sintética permite también obtener análogos del (\pm)-9-*epi*-Ambrox con potencial aplicación en el campo de las fragancias.

También se describe una resolución cinética enzimática de un intermedio avanzado de la síntesis para obtener los dos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox. Dicha resolución se lleva a cabo sobre un alcohol primario con el primer centro estereogénico en posición remota. Con el objetivo de mejorar los excesos enantioméricos se llevó a cabo una doble resolución cinética de manera secuencial obteniéndose así el (-)-9-*epi*-Ambrox con un 99% de exceso enantiomérico y su enantiómero (+)-9-*epi*-Ambrox con un 86% de exceso enantiomérico. La síntesis del enantiómero dextrógiro supone el primer ejemplo descrito en la bibliografía y podría ser utilizado para el estudio de sus propiedades para compararlas con las del enantiómero levógiro y/o la mezcla racémica.

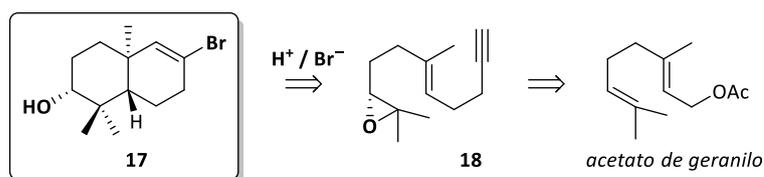
**Capítulo 2. Construcción de subunidades
terpénicas a partir de un intermedio
obtenido mediante una ciclación catiónica
biomimética de un epoxienino**

Introducción y Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto en la Introducción General, los epóxidos son grupos iniciadores adecuados en reacciones de pol ciclación catiónicas. Además, la ciclación de epóxidos quirales es una herramienta sintética muy poderosa en la síntesis asimétrica de gran variedad de terpenos cíclicos y esteroides. En el contexto de las reacciones de ciclación catiónica biomiméticas, el uso de epóxidos como grupos iniciadores en combinación con diferentes grupos terminadores está bien documentado y algunos ejemplos se pueden ver en la Introducción General (*Ej.ver pág. 20, Epóxidos como grupos iniciadores*). También se ha descrito el uso de diferentes grupos iniciadores en combinación con alquinos como grupos terminadores. Sin embargo, aquellas ciclaciones biomiméticas donde se combina un epóxido como grupo iniciador y un alquino como grupo terminador no están muy estudiadas y los ejemplos que se han desarrollado se centran en el uso de alquinos internos que funcionan, en la mayor parte de los casos, como cetonas enmascaradas (*Ej.ver pág. 26, Alquinos como grupos terminadores*).

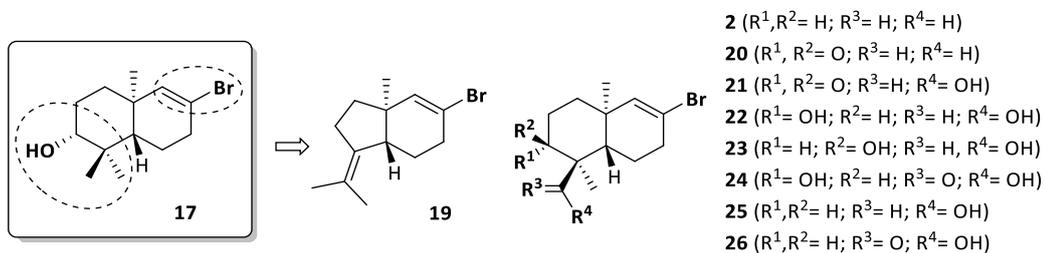
Teniendo en cuenta estos antecedentes y la nueva reacción de ciclación catiónica biomimética que se ha descrito en el Capítulo 1, nos planteamos sintetizar el derivado de decalina funcionalizado **17** a través de una nueva reacción de ciclación catiónica del epoxienino **18** en presencia de un ión bromuro. Este producto podría obtenerse de forma enantiopura partiendo del correspondiente epóxido **18** enantiopuro. Dicho epóxido podría obtenerse a partir de un material de partida fácilmente asequible como es el acetato de geranilo. Además, en principio, esta estrategia nos permitiría acceder a ambos enantiómeros de **17** a escala multigramo (**Esquema 2.1**).

Es importante señalar que una de las principales ventajas que ofrece la ciclación del epoxienino **18** respecto a la ciclación del dienino **1** (*ver Capítulo 1*) es que a partir del epoxienino **18** se podría acceder a productos enantioméricamente puros sin necesidad de usar promotores quirales.



Esquema 2.1. Esquema retrosintético para la obtención de **17**

En nuestra molécula objetivo **17** se pueden diferenciar dos partes susceptibles de ser transformadas para dar acceso a gran variedad de terpenos cíclicos y derivados que contengan un esqueleto de decalina (**Esquema 2.2**). El anillo derecho presentaría un bromuro de alqueno que es una funcionalidad muy versátil ya que puede utilizarse para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado o, para reacciones con electrófilos a través de intercambio Br–Li. Por otro lado, el anillo izquierdo de la molécula, presentaría también la funcionalidad apropiada para poder ser transformado en diferentes estructuras. En particular, nos pareció muy interesante evaluar la posibilidad de transformar el compuesto **17** en los productos representados en el **Esquema 2.2** puesto que estos esqueletos están presentes en multitud de terpenos.



Esquema 2.2. Posibles transformaciones de **17**

Por todos estos motivos, pensamos que la molécula **17** podría considerarse como un ejemplo perfecto de “*scaffold* enantioméricamente puro”. El concepto de “*enantiomeric scaffolding*” ha sido introducido recientemente por L. S. Liebeskind y colaboradores para describir una estrategia alternativa para la construcción enantiocontrolada de moléculas complejas a partir de una molécula sencilla y con alta enantioselectividad.⁶² Dicha molécula (*scaffold* enantioméricamente puro) ha de contener funcionalidades versátiles que se puedan transformar fácilmente dando acceso a nuevas moléculas pertenecientes a familias de compuestos importantes. Por lo tanto, una molécula definida como “*scaffold* enantioméricamente puro” debe cumplir algunos requisitos.

- Fácil accesibilidad a partir de materiales de partida sencillos, en el menor número de pasos posible y obtención a gran escala.
- Presentar un esqueleto quiral que se repita en diferentes productos naturales u otras moléculas de interés.
- Debe ser estable y mantener la estereoquímica íntegra.
- Debe contener alguna funcionalidad adicional que permita elaboraciones subsiguientes.

En los últimos años se han desarrollado diferentes ejemplos de *scaffolds* enantioméricamente puros, algunos de los cuales se muestran en el **Figura 2.1**. Por ejemplo, el propio S. L. Liebeskind y colaboradores han desarrollado unos complejos de molibdeno η^3 -oxopiridinil y η^3 -oxopiranyl que han aplicado a la síntesis de tetrahidrocromenos⁶³ y alcaloides de tipo indolizidinas.⁶⁴ Otro ejemplo, son las lactamas de tipo oxazolopiperidonas que ha desarrollado el grupo de J. Bosch y M. Amat que permiten la síntesis asimétrica de piperidinas y piperidonas.⁶⁵

⁶² T. C. Coombs, M. D. Lee, H. Wong, M. Armstrong, B. Cheng, W. Chen, A. F. Moretto, L. S. Liebeskind *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 882.

⁶³ R. G. Arrayás, J. Yin, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1816.

⁶⁴ H. Wong, E. C. Garnier-Amblard, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7517.

⁶⁵ a) C. Escolano, M. Amat, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198. b) M. Amat, M. Perez, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7724.

También es interesante el ejemplo desarrollado por A. J. Lampkins y colaboradores donde usan compuestos de tipo N,O-acetonidos para la síntesis de γ aminoácidos.⁶⁶ Es importante señalar que la mayor parte de los *scaffolds* enantioméricamente puros desarrollados hasta el momento se han usado, sobre todo, para la síntesis de alcaloides. Sin embargo, son muy escasos los ejemplos en el contexto de los terpenos. Si acaso, cabría incluir aquí la “*borono-esclareolide*” desarrollada por P. S. Baran y colaboradores (**Figura 2.1**).⁶⁷ Por esta razón también nos pareció muy interesante el desarrollo de la síntesis de la molécula **17** anteriormente comentada ya que, como se ha dicho, se relaciona fácilmente con la estructura de diversos terpenos.

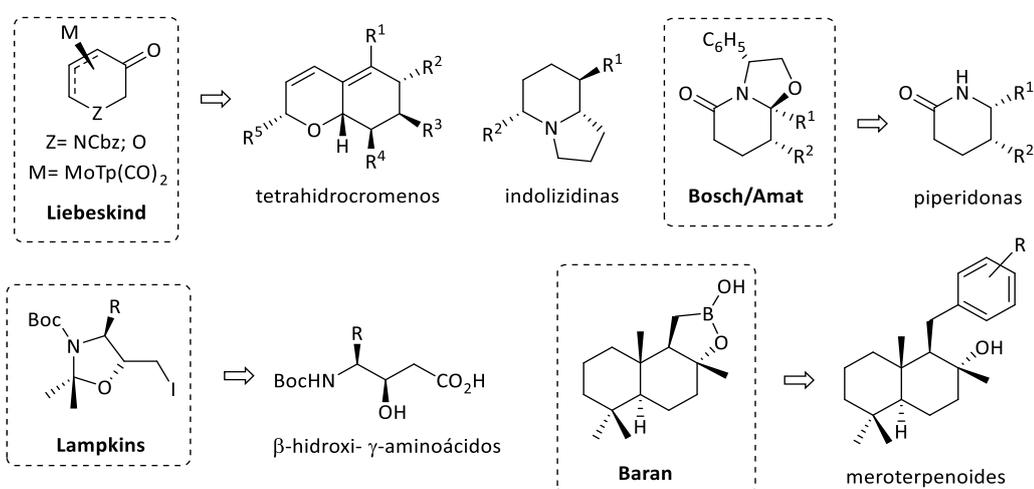


Figura 2.1. Algunos ejemplos de scaffold enantioméricamente puros

Así, y de acuerdo con los antecedentes descritos, se planteó como objetivo el estudio de una nueva ciclación catiónica biomimética que involucre un epóxido como grupo iniciador y un alquino como grupo terminador para la obtención de la molécula **17** y su posterior transformación en los compuestos **2** y **19-26** con el fin de obtener diferentes moléculas con potencial utilidad en la síntesis de terpenos o de otras moléculas de interés (ver **Esquema 2.2**).

⁶⁶ J. P. Souder, Z. M. Evans, J. A. Driver, E. J. Pozzo, A. J. Lampkins, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6908.

⁶⁷ D. D. Dixon, J. W. Lockner, Q. Zhou, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8432.

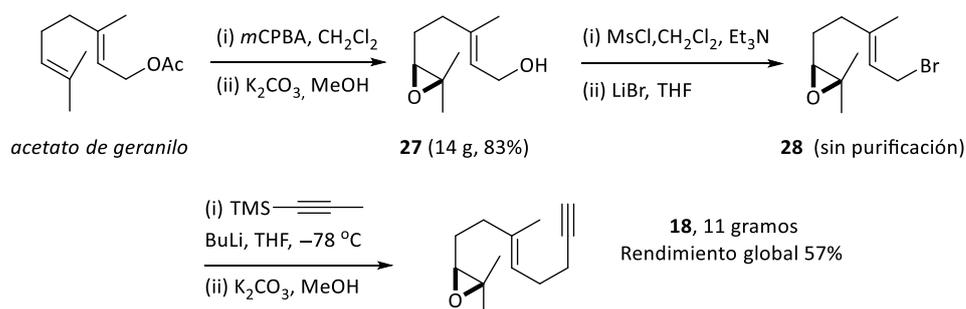
Parte A

2.1 Estudio de la ciclación catiónica biomimética de epoxieninos

Tal y como se ha puesto de manifiesto en el apartado anterior, nuestro primer objetivo fue el desarrollo de la ciclación catiónica del epoxienino **18**, para acceder a la molécula **17**. Es preciso resaltar que todos estos estudios iniciales se hicieron sobre sustratos racémicos mientras que la versión asimétrica se abordó posteriormente y se comentará en apartados sucesivos en esta memoria.

2.1.1 Síntesis del (*R,E*)-2,2-dimetil-3-(3-metiloct-3-en-7-in-1-il)oxirano (**18**)

Este estudio comenzó con la síntesis de (*R,E*)-2,2-dimetil-3-(3-metiloct-3-en-7-in-1-il)oxirano (**18**) a partir de un material de partida comercialmente asequible como es el acetato de geranilo. La secuencia sintética se puede ver en el **Esquema 2.3**.



Esquema 2.3. Síntesis del epoxienino **18**

En primer lugar, se llevó a cabo la epoxidación del acetato de geranilo por reacción con 1 equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*CPBA) en diclorometano a 0 °C durante 1 hora. El posterior tratamiento de la mezcla con carbonato de potasio en metanol con el objetivo de hidrolizar el éster, condujo a la formación de (*S,E*)-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ol (**27**) con un 83% de rendimiento. Esta secuencia

puede llevarse a cabo a escala multigramo, y así, se pudieron sintetizar 14 gramos de **27**. Para transformar el alcohol en un buen grupo saliente, se trató al epoxialcohol **27** con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano a 0 °C durante 30 minutos y posteriormente se adicionó una disolución de bromuro de litio en THF. La mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura lo que condujo finalmente a la formación del (*S,E*)-3-(5-bromo-3-metilpent-3-en-1-il)-2,2-dimetiloxirano (**28**) el cual se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación. A continuación, se llevó a cabo una reacción de sustitución entre el bromuro **28** y el 3-trimetilsili-2-propinillitio, generado a partir de 1-trimetilsilipropino y butillitio en THF a -60 °C. La adición de la disolución del 3-trimetilsili-2-propinillitio a -40 °C sobre la disolución del bromuro **28** en THF a 0 °C dio lugar al correspondiente alquino sustituido en la posición terminal con el grupo trimetilsililo. Este grupo se pudo eliminar tras un tratamiento final con carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente. Esta secuencia condujo al epóxienino **18** con un 57% de rendimiento global desde el acetato de geranilo. De esta forma se pudieron obtener 11 gramos de epoxienino racémico **18**.

2.1.2 Optimización de la ciclación catiónica

Una vez sintetizado el epoxienino **18**, se llevó a cabo el estudio de la ciclación catiónica. Esta ciclación requiere de un agente iniciador que favorezca la apertura del epóxido. Este agente iniciador podría ser un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis. Como condiciones iniciales se eligieron aquellas que suponen la utilización de un equivalente de HBF₄ en dibromometano como disolvente. Tras una hora de reacción a temperatura ambiente se observó la conversión total del material de partida y se obtuvo el (*2R**,*4aR**,*8aS**)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol (**17**) con un 52% de rendimiento (**Tabla 2.1; Entrada 1**).

Los correspondientes estudios de Resonancia Magnética Nuclear pusieron de manifiesto la formación del esqueleto de decalina y la incorporación a la molécula de un átomo de bromo que ha de provenir del disolvente de la reacción. Además, la reacción fue totalmente diastereoselectiva tanto con respecto a la fusión *trans* de los dos anillos como con respecto a la posición relativa del grupo hidroxilo, que según el estudio de

Resonancia Magnética Nuclear se encuentra en posición ecuatorial, y en la misma cara en la que se encuentra el metilo del puente. Así, en el espectro de ^1H -RMN se observa un doblete centrado a 3.24 ppm que corresponde a H_a y que presenta unas constantes de acoplamiento con un valor de 11.2 Hz y 4.8 Hz. El valor de la constante de acoplamiento entre los protones H_a y H_c (ver **Figura 2.2**) que tiene un valor de 11.2 Hz nos indica que ambos hidrógenos están en disposición axial. La otra constante de acoplamiento de menor valor corresponde al acoplamiento entre los protones H_a y H_b en disposición axial-ecuatorial respectivamente ($J = 4.8$ Hz).

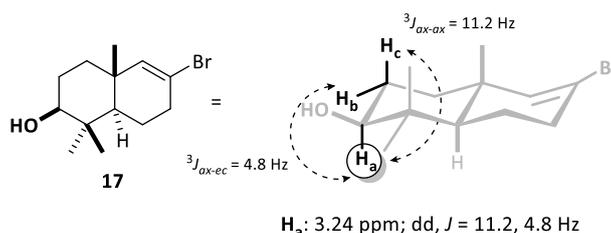


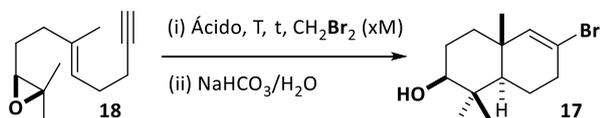
Figura 2.2. Determinación de la configuración relativa del compuesto **17**

A diferencia de lo observado en la ciclación del dienino **1** en estas mismas condiciones (*Capítulo 1* de esta memoria), cabe destacar que no se observó la formación del correspondiente fluoruro de alqueno. Además, no se identificó ningún subproducto en cantidad apreciable. Aun así, el rendimiento de la reacción fue relativamente bajo (52%) y ello podría deberse a la descomposición parcial del material de partida en las condiciones de reacción. Con el objetivo de incrementar este rendimiento, se probó la reacción en condiciones más diluidas y también a menor temperatura, observándose en todos los casos una conversión completa pero solo se consiguió mejorar ligeramente el rendimiento del proceso respecto al experimento inicial (**Tabla 2.1; Entradas 2-3**).

A continuación, se ensayó la reacción con otro promotor diferente del ácido tetrafluorobórico. Más concretamente, se eligió un ácido de Lewis como el tribromuro de aluminio (AlBr_3). La reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de este ácido de Lewis en dibromometano (0.1 M) a temperatura ambiente, y en estas condiciones se observó una mejora en el rendimiento, pudiéndose aislar el producto **17** en un 67% (**Tabla 2.1; Entrada 4**). Variaciones en la concentración de la reacción no

supusieron beneficios apreciables (**Tabla 2.1; Entrada 5**). Sin embargo, el descenso de la temperatura condujo a mejores resultados y así, en tan solo 1 hora de reacción a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se logró una conversión completa y un rendimiento del 76% (**Tabla 2.1; Entradas 6-7**).

Tabla 2.1. Optimización de la ciclación catiónica



Entrada	Ácido (eq)	(x)	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Rendimiento (%)
1	HBF_4 (1)	(0.1)	RT	1	52
2	HBF_4 (1)	(0.02)	RT	2	59
3	HBF_4 (1)	(0.02)	-20	4	58
4	AlBr_3 (1)	(0.1)	RT	1	67
5	AlBr_3 (1)	(0.02)	RT	2	66
6	AlBr_3 (1)	(0.1)	-20	1	72
7	AlBr_3 (1)	(0.1)	-40	1	76
8	AlBr_3 (1.5)	(0.1)	-40	1	70
9	AlBr_3 (0.5)	(0.1)	-40	1	76
10	AlBr_3 (0.33)	(0.1)	-40	1	82
11	AlBr_3 (0.2)	(0.1)	-40	7	50 ^a

a) Se recupera un 45% de material de partida.

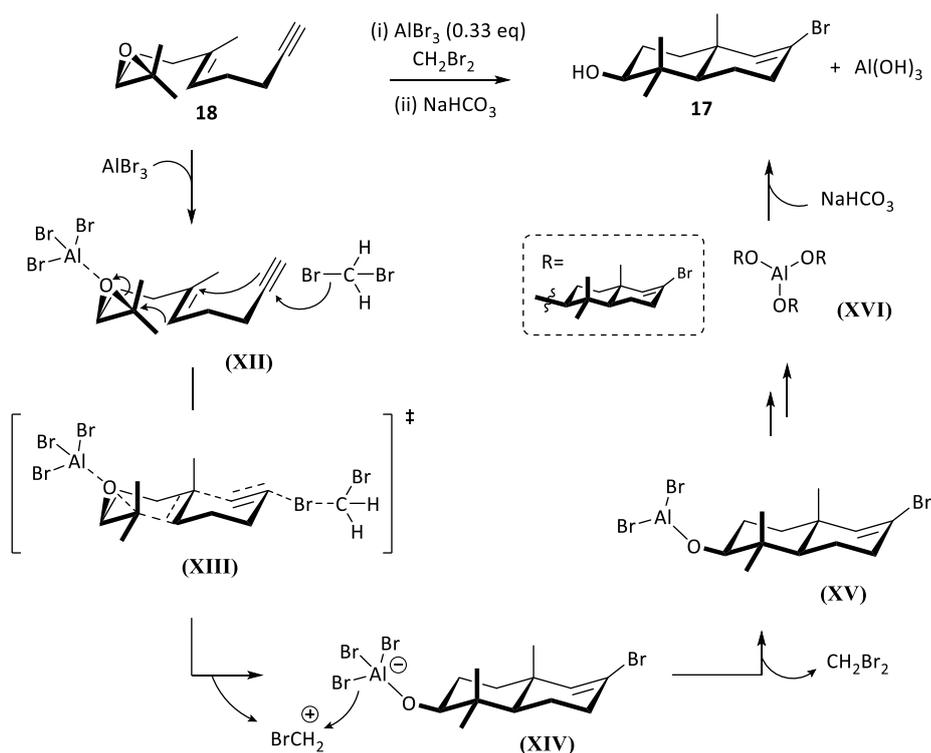
Finalmente, se llevó a cabo una optimización con respecto a los equivalentes de AlBr_3 necesarios para conseguir la ciclación. El incremento hasta 1.5 equivalentes de AlBr_3 no sólo no supuso una mejora en el rendimiento de la reacción, sino que se observó un crudo de reacción con más impurezas y un rendimiento global para el producto **17** más bajo (**Tabla 2.1; Entrada 8**). En este contexto, se observó que únicamente eran necesarios 0.33 equivalentes de AlBr_3 para alcanzar una conversión completa en tan solo una hora de reacción. El rendimiento en estas condiciones se elevó

hasta el 82% (**Tabla 2.1; Entradas 9-10**). Sin embargo, con el uso de 0.2 equivalentes de AlBr_3 se observó, tras una hora de reacción, una conversión del 55%. Este resultado no se consiguió mejorar ni siquiera alargando los tiempos de reacción hasta 7 horas, lo que nos indica que el AlBr_3 no actúa como catalizador de la reacción pero solo se necesitan cantidades subestequiométricas para que ésta se complete (**Tabla 2.1; Entrada 11**).

2.1.3 Propuesta mecanística para la formación del (2*R**,4*aR**,8*aS**)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*- octahidronaftalen-2-ol (**17**)

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se propone el siguiente mecanismo para explicar la formación de **17** (**Esquema 2.4**). En primer lugar, se considera que una molécula de AlBr_3 se coordina al átomo de oxígeno del oxirano **18** para dar lugar al aducto **XII**. Esta coordinación favorece la ciclación catiónica biomimética a través del estado de transición **XIII**. Se propone, un estado de transición tipo silla-silla y un proceso concertado donde la ruptura del enlace C–O del epóxido ocurre de manera sincrónica con la ruptura y formación de los enlaces C–C y C–Br respectivamente. El carbocatión alqueno incipiente es atrapado por un ión bromuro que proviene del disolvente dando lugar al aluminato **XIV** que se estabiliza cediendo un bromuro a la especie $(\text{CH}_2\text{Br})^+$ surgida en el paso anterior. A su vez, la especie **XV** generada se comporta como un ácido de Lewis y se podría coordinar a través del aluminio a otra molécula de epoxienino **18** iniciando una nueva ciclación. Así, tras dos procesos de ciclación similares, donde el átomo de aluminio cede sus otros dos átomos de bromo, se genera finalmente la especie **XVI**, la cual no es capaz de iniciar una nueva ciclación. La hidrólisis final de este tricalcoxialuminio **XVI** da lugar al alcohol **17**.

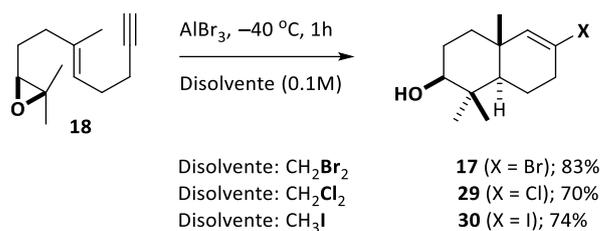
A través de esta propuesta mecanística pueden explicarse los resultados experimentales observados, ya que por cada equivalente de AlBr_3 , se logra la ciclación de 3 equivalentes del epoxienino **18**.



Esquema 2.4. Propuesta de mecanística para la formación de **17** usando AlBr_3 como agente iniciador

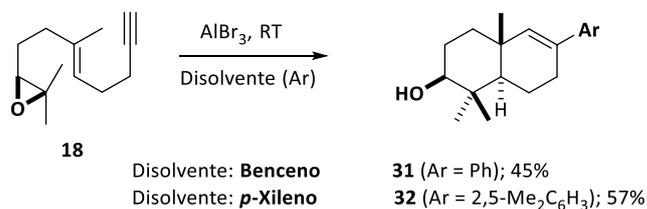
2.1.4 Ciclación catiónica para la obtención de otros alcoholes

Con el fin de corroborar que el átomo de bromo del compuesto **17** realmente provenía del disolvente de la reacción y no del AlBr_3 empleado como agente iniciador, se llevó a cabo la reacción en otros disolventes halogenados como diclorometano y yodometano. Este cambio de disolvente condujo a los correspondientes productos halogenados que incorporan en su estructura el mismo halógeno que el portado por el disolvente (**Esquema 2.5**). Así, se obtuvieron los productos **29** (70%) y **30** (74%), no observándose en estos casos la formación del bromuro **17** que se habría obtenido en el caso de que el halógeno proviniese del tribromuro de aluminio.



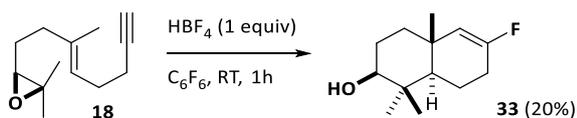
Esquema 2.5. Síntesis de halogenuros de alquenilo **17**, **29** y **30**

Con el objetivo de evaluar la posibilidad de llevar a cabo el proceso con otros disolventes que a su vez tuviesen carácter nucleófilo y pudiesen potencialmente atrapar el catión alquenilo incipiente, se llevaron a cabo una serie de experimentos usando arenos como disolventes (**Esquema 2.6**). Así, cuando se utilizó el benceno como disolvente se observó tras 3 horas de reacción a temperatura ambiente, la formación del compuesto **31** con un 45% de rendimiento. Por otro lado el uso de *p*-xileno como disolvente condujo a la formación del compuesto **32** con un 57% de rendimiento. En ambos casos se incorporó el anillo aromático al producto final.



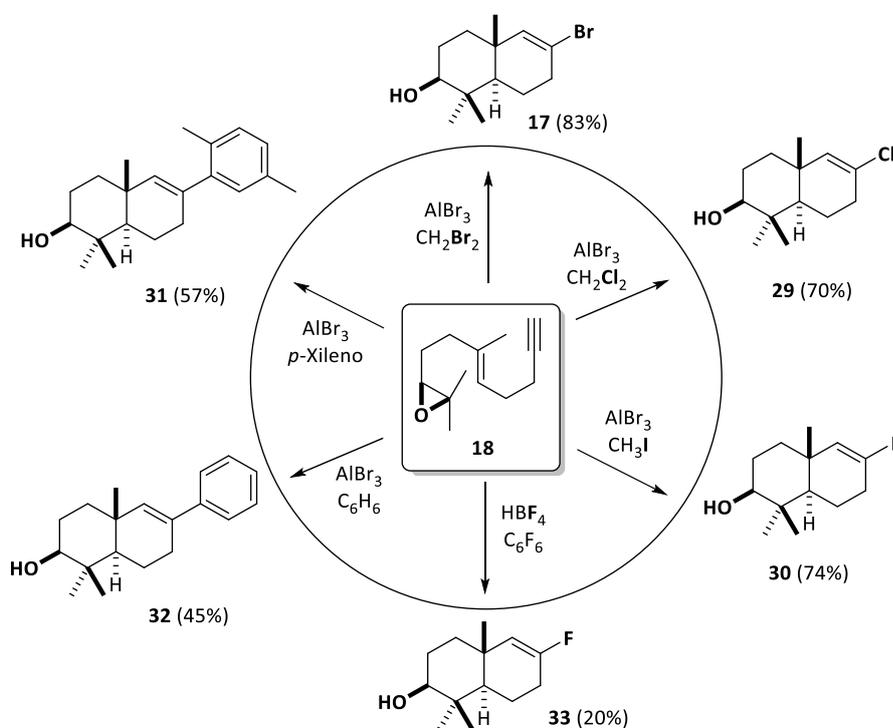
Esquema 2.6. Síntesis de los compuestos **31** y **32**

De igual manera, se intentó obtener el correspondiente fluoruro **33** llevando a cabo la ciclación en presencia de un disolvente poco nucleófilo y de ácido tetrafluorobórico como agente iniciador y fuente de fluoruro (**Esquema 2.7**). Así, cuando se llevó a cabo la ciclación en presencia de hexafluorobenceno como disolvente a temperatura ambiente se observó la formación de apenas un 20% del fluoruro **33**. Este fue el mejor resultado que se pudo obtener tras un proceso de optimización de dicha ciclación.



Esquema 2.7. Síntesis del fluoruro 33

En el **Esquema 2.8** se muestra un resumen de los diferentes productos de ciclación obtenidos a partir del epoxienino **18**. Como se puede ver, es posible acceder de manera sencilla a estos productos cambiando únicamente el disolvente de la reacción y variando ligeramente las condiciones de reacción.



Esquema 2.8. Esquema resumen para la formación de alcoholes 17 y 29-33

Finalmente, conviene señalar que todos estos procesos suponen los primeros ejemplos de reacciones de ciclación catiónica biomiméticas en la que se emplea como material de partida un sustrato que contiene un epóxido como grupo iniciador y un alquino como grupo terminador. Una pequeña muestra del potencial de esta nueva reacción se describe en los siguientes apartados de esta memoria.

2.2 Obtención del (2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-**17**] de forma enantiopura

Como se indicó en la Introducción de este capítulo, nuestro objetivo era la síntesis del derivado de decalina **17** en su versión enantiopura. Como ya se ha señalado, pensamos que esta molécula era muy atractiva y podría considerarse como un “*scaffold* enantioméricamente puro” con utilidad en el contexto de la síntesis de terpenos y derivados.

Para sintetizar la molécula **17** en su forma enantiopura, únicamente sería necesario partir del epoxienino **18** enantiomericamente puro y para ello lo más evidente es hacer uso de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless.⁶⁸

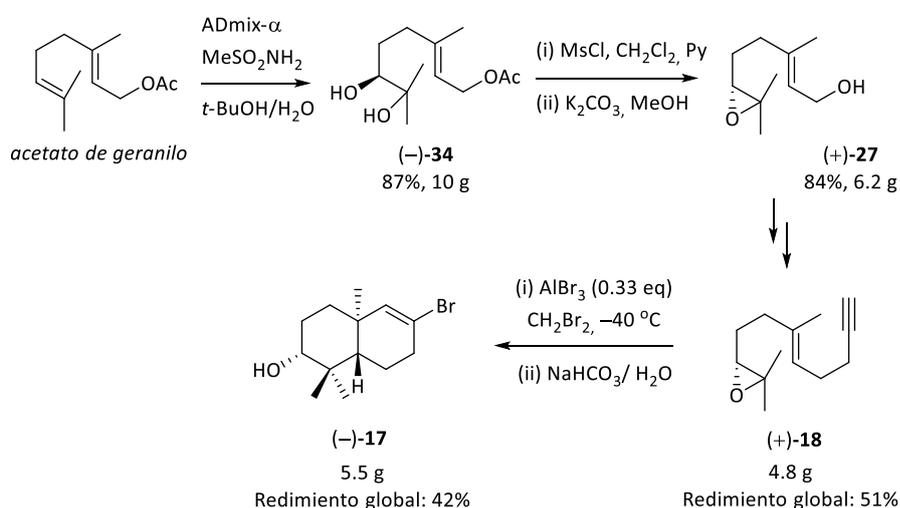
Para ello, en primer lugar se hizo reaccionar el acetato de geranilo con el reactivo comercialmente conocido como ADmix- α .⁶⁹ Esta reacción nos permitió obtener 10 gramos del acetato de (*S,E*)-6,7-dihidroxi-3,7-dimetiloct-2-en-1-ilo [(–)-**34**] con un 87% de rendimiento (**Esquema 2.9**). La mesilación selectiva del alcohol secundario seguida de un tratamiento con K₂CO₃ en metanol generó 6.2 gramos del epoxialcohol (+)-**27** con un rendimiento del 84%. El resto de la secuencia sintética para la obtención del epoxienino (+)-**18** fue la misma que la descrita previamente en el **Esquema 2.3** para

⁶⁸ a) E. N. Jacobsen, I. Markd, W. S. Mungall, G. Schrcider, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

⁶⁹ ADmix es una mezcla de reactivos comercialmente disponible que actúa como catalizador asimétrico en la dihidroxilación de alquenos, contiene: osmato de potasio, ferricianuro de potasio, carbonato de potasio y un ligando quiral (α =(DHQ)₂PHAL; β =(DHQD)₂PHAL).

la síntesis racémica. De esta forma se pudieron obtener 4.8 gramos de (+)-**18** con un rendimiento global desde el acetato de geranilo del 51%.

Una vez sintetizado el epoxienino (+)-**18**, éste se sometió a las condiciones óptimas previamente descritas para llevar a cabo la ciclación catiónica biomimética en su versión racémica. Así, su tratamiento con 0.33 equivalentes de tribromuro de aluminio en dibromometano (0.1M) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora condujo a la formación de 5.5 gramos del producto deseado (-)-**17** con un 82% de rendimiento y un 42 % de rendimiento global desde el acetato de geranilo tal y como está representado en el **Esquema 2.9**. El producto (-)-**17** se obtuvo con un exceso enantiomérico elevado (97% *ee*)⁷⁰ un sólido blanco estable.



Esquema 2.9. Síntesis del alcohol quiral (-)-**17**

⁷⁰ El exceso enantiomérico del compuesto (-)-**17** y (+)-**17** se determinó por análisis del ^1H -RMN mediante derivatización, empleando el (*R*)-MTPA-Cl y en comparación con la señales del éster racémico derivado del alcohol racémico (\pm)-**17**.

El éxito de esta secuencia sintética permite demostrar que la molécula (–)-**17** cumple alguno de los requisitos fundamentales que ha de cumplir para poder considerarla como un “*scaffold* enantioméricamente puro”. En concreto se demostró que se podía sintetizar de forma eficiente en pocos pasos de reacción a partir de un material de partida abundante y sencillo. Además, también se demostró que se podía sintetizar con elevado exceso enantiomérico en sus dos formas enantioméricas. De hecho, cuando la secuencia anterior se llevó a cabo usando ADmix- β ⁶⁹ para la dihidroxilación inicial, se pudo obtener el enantiómero (+)-**17** con un rendimiento y exceso enantiomérico similar al mostrado para (–)-**17**.⁷⁰ Una vez conseguido el objetivo de sintetizar de forma eficiente y asimétrica el derivado de decalina (–)-**17**, pasamos a abordar el estudio de su transformación en otras moléculas de interés. Estos resultados se comentan en la parte B de este capítulo.

Parte B

Construcción de diferentes subunidades terpénicas a partir del (2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-17]

Tal y como se ha mencionado en la introducción de este Capítulo, el grupo hidroxilo presente en el anillo izquierdo del producto (–)-17 parece adecuado para la transformación de esta molécula en diferentes compuestos con distintos patrones de sustitución presentes en muchos terpenos. Sin ir más lejos, la propia molécula (–)-17 posee una estructura que está presente en el esqueleto de productos naturales como por ejemplo (–)-*Myrrhanol A*,⁷¹ *Darutigenol*⁷² o *Vigiepinol*.⁷³ Como también se ha señalado anteriormente, la funcionalidad bromuro de alqueno presente en el anillo derecho de esta molécula parece muy adecuada para llevar a cabo reacciones que permitan acceder a algunos de estos productos naturales.

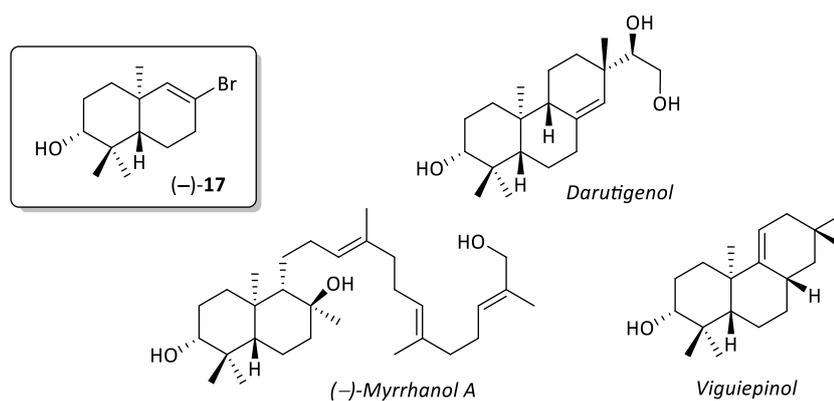


Figura 2.3. Estructura (–)-17 presente en productos naturales

A continuación, se describirán con detalle algunas transformaciones del anillo izquierdo de la molécula clave (–)-17 que permiten acceder a otros compuestos de interés.

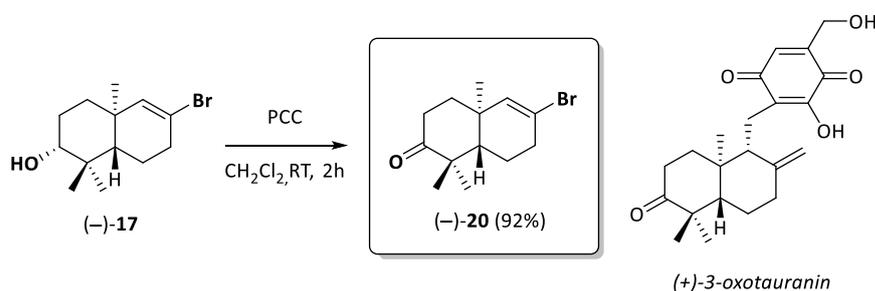
⁷¹ H. Matsuda, T. Morikawa, S. Ando, H. Oominami, T. Murakami, I. Kimura, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3037.

⁷² R. N. Barua, R. P. Sharma, G. Thyagarajan, W. Herz, S. V. Govindan, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 323.

⁷³ Y. Bi, Z. Yu, *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 8525.

2.3 Transformaciones iniciales del (2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-17]

Una transformación sencilla es la representada en el **Esquema 2.10**, donde se muestra la oxidación del alcohol (–)-17 con clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano a temperatura ambiente para generar en 2 horas la (4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-one (–)-20 con un rendimiento del 92%. Esta subestructura está presente, por ejemplo, en el esqueleto de (+)-3-oxotauranin.⁷⁴



Esquema 2.10. Síntesis de (–)-20

2.4 Obtención de estructuras dioxigenadas

2.4.1 Síntesis de (1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona [(–)-21]

Una subestructura habitual en terpenos es aquella que contiene una cetona en el C₇ y un hidroxilo en uno de los metilos adyacentes [(–)-21 en la **Figura 2.4**]. Por ejemplo el producto natural (–)-rostratone presenta dicha agrupación.⁷⁵ En este contexto, nos planteamos como objetivo acceder a este tipo de estructura dioxigenada.

⁷⁴ E. M. K. Wijeratne, P. A. Paranagama, M. T. Marron, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218.

⁷⁵ J. A. Garbarino, M. C. Chamy, V. Gambaro, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2833.

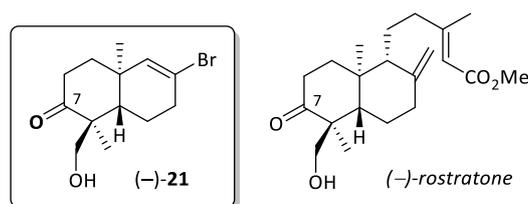
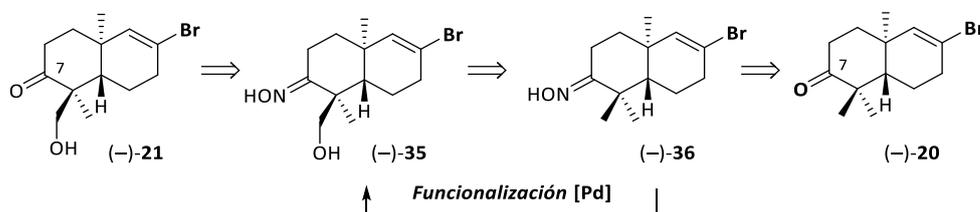


Figura 2.4. Estructura (-)-21 presente en el esqueleto del producto (-)-rostratone

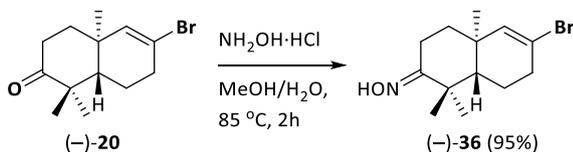
Así, se pensó que se podría acceder a la (1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona [(-)-21] a partir de la cetona (-)-20 anteriormente sintetizada, a través de la funcionalización selectiva del enlace C–H de uno de los metilos adyacentes a la cetona. En este contexto, conviene señalar que se han desarrollado diferentes metodologías para llevar a cabo este tipo de oxidaciones de enlaces C–H.⁷⁶ De entre las diferentes opciones, se decidió evaluar la estrategia desarrollada por M. Sanford y colaboradores en la que una oxima se usa como grupo director para llevar a cabo la funcionalización selectiva de un enlace C–H en un proceso catalizado por paladio. En el **Esquema 2.11** se muestra la secuencia retrosintética propuesta para acceder a la β-hidroxicetona (-)-21 a partir de la cetona (-)-20.



Esquema 2.11. Aproximación retrosintética para la obtención de (-)-21

⁷⁶ a) A. Saito, M. Higgins, S. Sheng, W. Li, I. Ojima, A. T. Dinkova-Kostova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5540. b) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. A. m. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9542.

Teniendo en cuenta todo esto, en primer lugar se llevó a cabo la síntesis de (4a*R*,8a*S*)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona oxima (–)-**36**. Para ello, se hizo reaccionar la cetona (–)-**20** con NH₂OH·HCl en una mezcla de MeOH/H₂O a 85 °C durante 2 horas lo que condujo a la formación de la oxima (–)-**36** con un 95% de rendimiento.



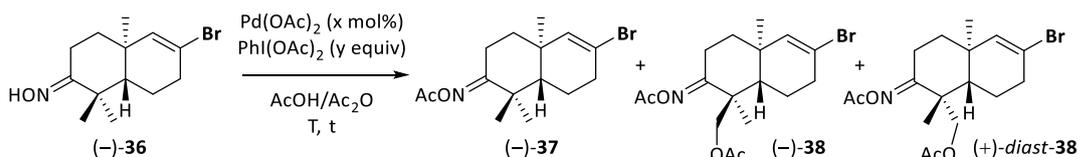
Esquema 2.12. Síntesis de la oxima (–)-**36** a partir de la cetona (–)-**20**

La funcionalización posterior se llevó a cabo inicialmente usando las condiciones descritas por M. Sanford (**Tabla 2.2; Entrada 1**).^{76b} Así, la oxima (–)-**36** y una mezcla de ácido acético y anhídrido acético se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se adicionó un 5 mol% de Pd(OAc)₂ y 1.1 equivalentes de PhI(OAc)₂ y se calentó la mezcla a 80 °C. Tras 16 horas de reacción se obtuvo un 30% de la oxima acetilada (–)-**37**, y una mezcla de diastereoisómeros; el acetato de [(1*R*,4a*R*,8a*S*)-2-(acetoxiimino)-6-bromo-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]metilo [(–)-**38**] con un 39% de rendimiento y el acetato de [(1*S*,4a*R*,8a*S*)-2-(acetoxiimino)-6-bromo-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]metilo [(+)-*diast*-**38**] con un 10% de rendimiento (4:1) (**Tabla 2.2; Entrada 1**). Ambos diastereoisómeros se pudieron separar por cromatografía de columna y caracterizar por Resonancia Magnética Nuclear.

Tras estos resultados iniciales, se llevó a cabo un proceso de optimización en cuanto a temperaturas, tiempos de reacción, carga de catalizador y equivalentes de oxidante. En la **Tabla 2.2** se recogen algunos de los resultados obtenidos. Un aumento de la temperatura desde 80 °C a 100 °C no condujo a mejores resultados (**Tabla 2.2; Entrada 2**). Se decidió por tanto, disminuir la temperatura y aumentar los equivalentes de oxidante, observándose de esta manera una ligera mejora en el rendimiento (**Tabla 2.2; Entrada 3**). El aumento hasta 3 equivalentes de oxidante supuso la desaparición de la oxima acetilada (–)-**37** tras 16 horas de reacción. Sin embargo, el rendimiento del producto deseado (–)-**38** no mejoró y además, se observó la formación de otros

productos no identificados (**Tabla 2.2; Entrada 4**). Finalmente, se observó que el aumento de la carga de catalizador hasta un 15 mol% suponía una mejora notable, permitiendo aislar el diastereoisómero (–)-**38** con un 69% de rendimiento (**Tabla 2.2; Entrada 5**).

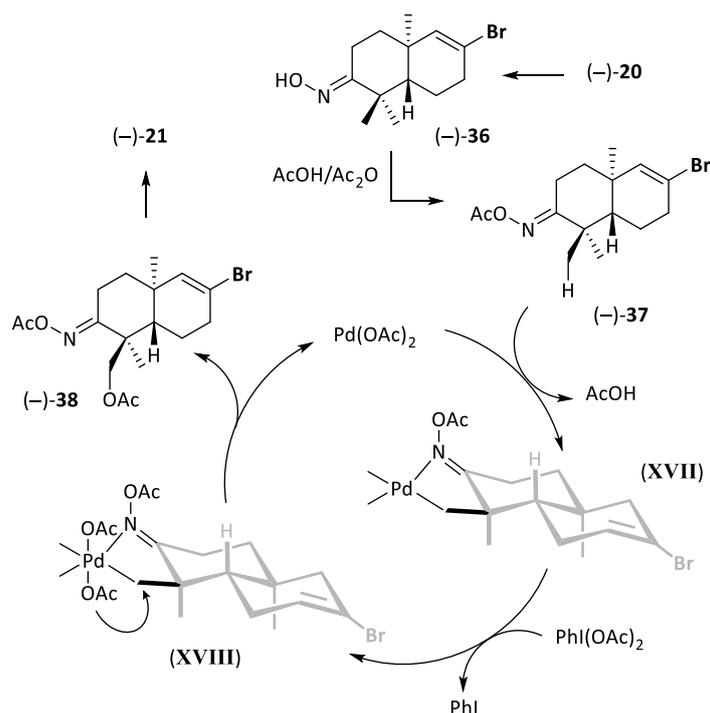
Tabla 2.2. Optimización del proceso de funcionalización catalizado por Pd



Entrada	x (mol%)	y (eq)	T (°C)	t (h)	(–)- 37 (%)	(–)- 38 (%)	(+)- <i>diast</i> - 38 (%)
1	5	1.1	80	16	30	39	10
2	5	1.1	100	16	17	32	9
3	5	2	65	16	20	45	12
4	5	3	65	16	0	50	12
5 ^a	15	3	65	5	0	69	17

a) La acetilación de la oxima se lleva a cabo a RT durante 16 horas.

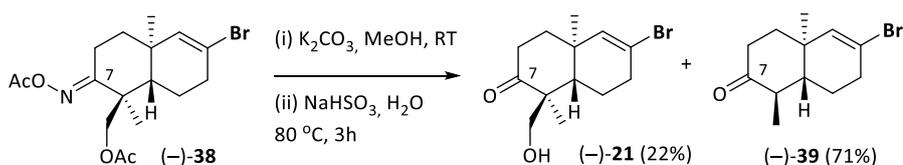
Según lo propuesto por M. Sanford y colaboradores, tras una acetilación inicial de la oxima (–)-**36** derivada de la cetona (–)-**20**, se generaría la oxima acetilada (–)-**37** (**Esquema 2.13**). La funcionalización de (–)-**37** transcurriría a través de un mecanismo donde tras una coordinación inicial del paladio al nitrógeno de la oxima se produce la activación directa del enlace C–H de uno de los metilos para formar el paladaciclo **XVII** (**Esquema 2.13**). En nuestro caso, se cree que por proximidad geométrica, el metilo en posición ecuatorial será el que se funcionalizará. La posterior oxidación del paladio en presencia de un oxidante externo (PhI(OAc)₂) generaría la especie de paladio (IV) **XVIII**. El paso final implica la eliminación reductora con formación del enlace carbono-oxígeno para generar el producto deseado (–)-**38** y recuperar la sal de paladio (II) que vuelve a entrar en el ciclo catalítico (**Esquema 2.13**).



Esquema 2.13. Ciclo catalítico propuesto para la activación C–H

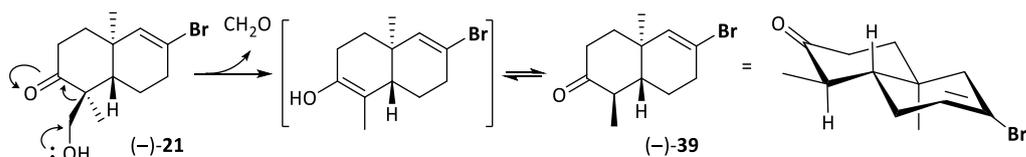
Una vez aislado el diastereoisómero mayoritario (–)-**38** se llevó a cabo la desprotección tanto de los grupos acetilo como de la oxima presentes en el compuesto (–)-**38** con el fin de obtener de nuevo la funcionalidad cetona en el carbono C₇ y conseguir así la β-hidroxicetona deseada (–)-**21**. Siguiendo la metodología descrita por M. Sanford y colaboradores,⁷⁷ en primer lugar se trató el producto (–)-**38** con carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente y seguidamente, sin ningún tipo de aislamiento o purificación, se añadió bisulfito de sodio y agua al medio de reacción. Tras el calentamiento de la reacción a 80 °C y una vez transcurridas 3 horas, se obtuvo la cetona deseada (–)-**21** aunque con bajo rendimiento (22%) puesto que el producto mayoritario del proceso resultó ser la (1*S*,4*aR*,8*aR*)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona [(–)-**39**] (71%) tal y como se puede ver en el **Esquema 2.14**.

⁷⁷ S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532.



Esquema 2.14. Hidrólisis del producto (-)-38

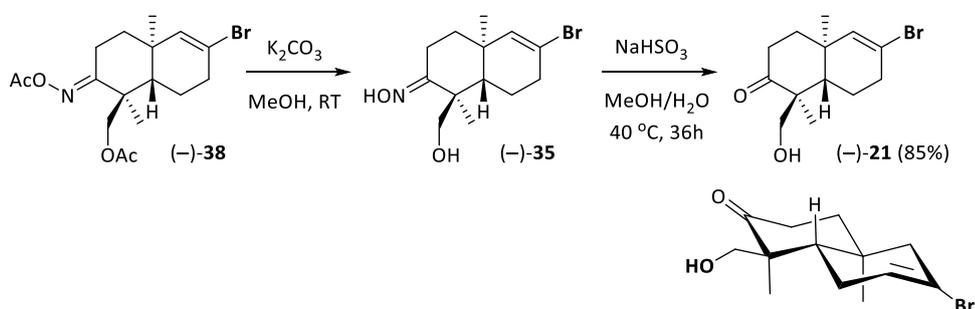
La formación de la cetona (-)-39 se puede explicar teniendo en cuenta que bajo las condiciones de desprotección previamente descritas en el **Esquema 2.14**, se obtiene inicialmente la cetona esperada (-)-21, pero al tratarse de una β -hidroxicetona experimenta en las condiciones del proceso una reacción de tipo retroaldólica. Dicha reacción supone la ruptura de un enlace C-C con la consiguiente pérdida de formaldehído dando lugar al aducto de tipo enol que tras una tautomería genera la cetona (-)-39 con la disposición del grupo metilo en posición ecuatorial (**Esquema 2.15**).



Esquema 2.15. Propuesta de formación de la cetona (-)-39.

La formación de la cetona (-)-39 pudo evitarse de forma sencilla aislando previamente el intermedio (-)-35 antes de la hidrólisis con bisulfito de sodio, y disminuyendo la temperatura de la reacción (**Esquema 2.16**). Así, tras el tratamiento de la oxima acetilada (-)-38 con carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente se lleva a cabo una extracción con diclorometano. Tras el aislamiento del crudo de reacción, que contiene el producto intermedio (-)-35, éste se trata con bisulfito de sodio en una mezcla 1:1 de metanol y agua a 40 °C durante 36 horas para obtener la β -hidroxicetona deseada (-)-21.

Esta modificación experimental nos permitió obtener la cetona (-)-**21** con un rendimiento del 85% y sin observarse la presencia del subproducto (-)-**39** anteriormente formado.



Esquema 2.16. Formación de la β -hidroxicetona (-)-**21**

Experimentos de Resonancia Magnética Nuclear nos permitieron conocer la estructura de (-)-**21** y confirmar nuestra suposición inicial respecto a que la funcionalización iba a ocurrir selectivamente sobre el metilo ecuatorial. A continuación se detallan los desplazamientos químicos de los protones más representativos, las constantes de acoplamiento y los picos de cruce en el NOESY que permitieron confirmar la estructura de (-)-**21** (**Figura 2.6**).

El doblete centrado a 3.40 ppm ($J = 11.2$ Hz) en el espectro $^1\text{H-RMN}$ se asignó al protón H_a . El doblete centrado a 2.08 ppm ($J = 12.2, 2.7$ Hz) se asignó a H_b . El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra que H_a presenta efecto NOE con H_b lo que indica que ambos hidrógenos están orientados hacia el mismo lado del plano. Este cruce fue determinante para confirmar la esteoquímica del producto (-)-**21**.

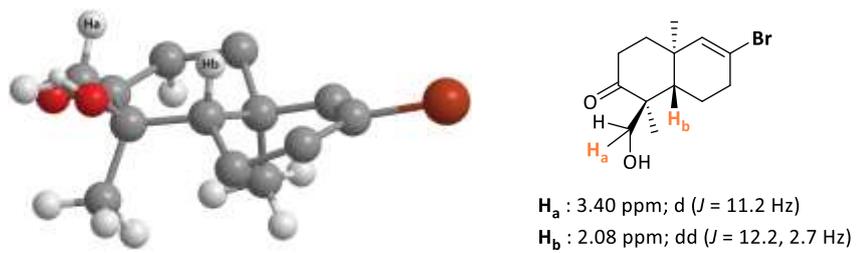


Figura 2.5. Representación de tridimensional de la cetona (–)-21

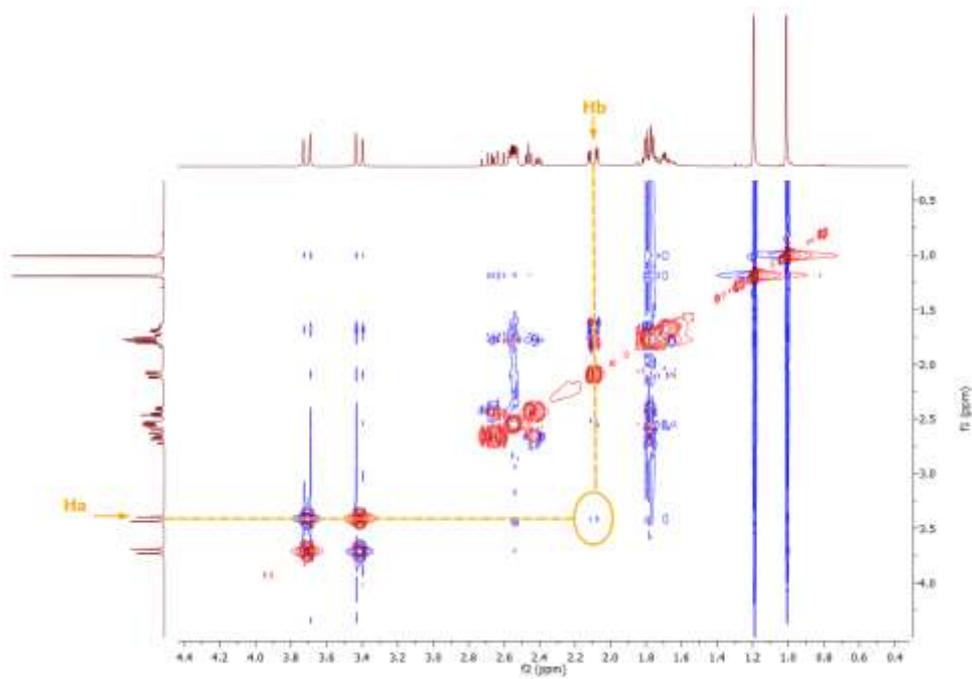


Figura 2.6. Experimento NOESY para la confirmar la configuración relativa de (–)-21

2.4.2 Síntesis del (1*S*,2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-**22**] y del (1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-**23**]

Otra agrupación característica de muchos terpenos cíclicos es aquella que contiene dos grupos hidroxilo: uno en el C₇ y otro en forma CH₂OH en el C₁₂ (**Figura 2.7**). Además, existen productos naturales donde la posición relativa del hidroxilo en el carbono C₇ es diferente. Algunos productos naturales que contienen dicha agrupación como son *ent*-Lagochiline o (–)-Aphidicolin se pueden ver en la **Figura 2.7**. Aquí se puede ver que mientras que en el producto (–)-Aphidicolin el hidroxilo en el carbono C₇ se encuentra hacia el mismo lado que el CH₂OH, en el compuesto *ent*-Lagochiline la disposición de estos dos grupos es la opuesta.

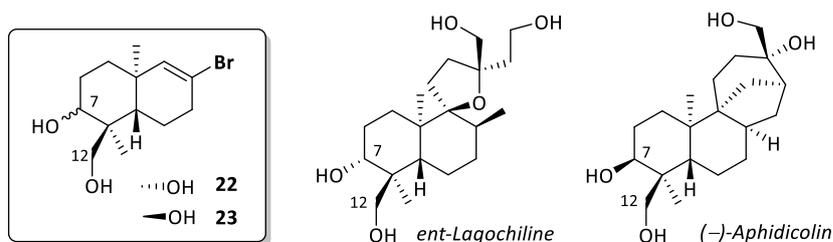
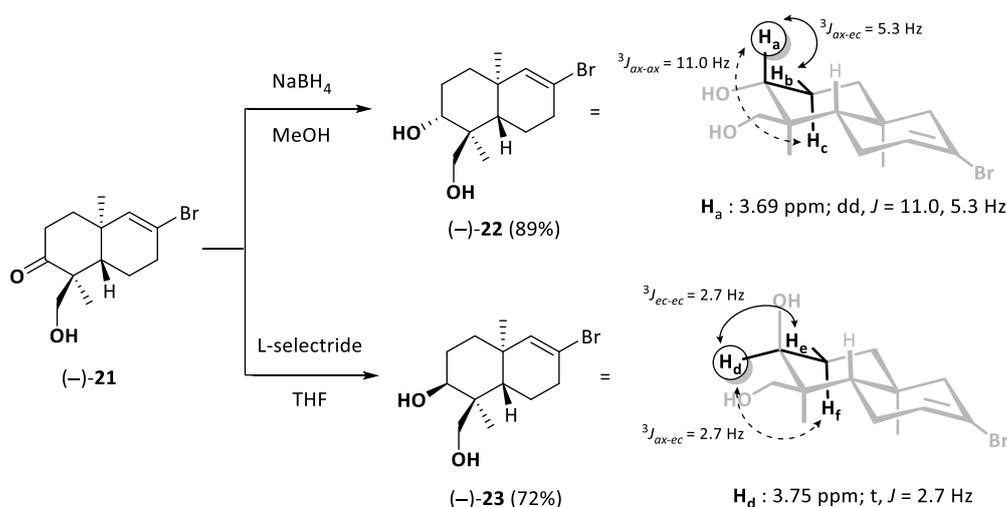


Figura 2.7. Estructura (–)-**22** y (–)-**23** presente en productos naturales

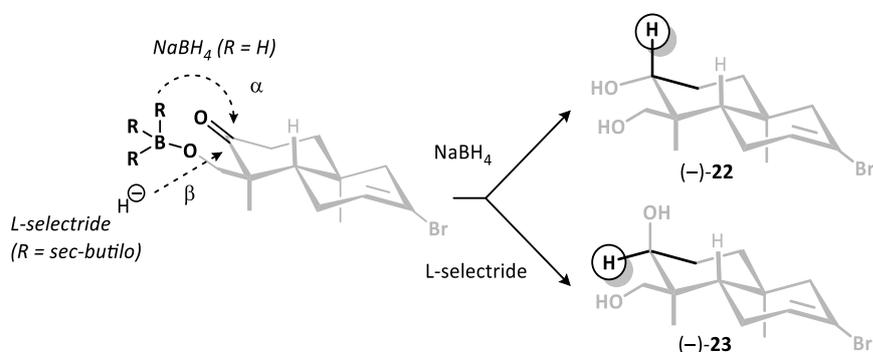
Así, con el objetivo de preparar moléculas relacionadas con estas agrupaciones, se pensó en reducir la cetona (–)-**21** previamente obtenida. Dicha cetona, se pudo reducir de manera selectiva con borohidruro de sodio en metanol para obtener con excelente rendimiento (89%) el (1*S*,2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-**22**]. Por otra parte, la reducción con un reductor más voluminoso como es el L-selectride en THF nos dio acceso (1*S*,2*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol [(–)-**23**] de manera totalmente diastereoselectiva y con un rendimiento del 72%.



Esquema 2.17. Determinación de la configuración relativa de los dioles (-)-22 y (-)-23

El estudio de Resonancia Magnética Nuclear nos permitió establecer que en el caso de (-)-22 el OH secundario y el grupo CH₂OH están en disposición *trans*, ambos en posición ecuatorial. Así, en el espectro de ¹H-RMN se observa un doble doblete centrado a 3.69 ppm que corresponde a H_a y que presenta unas constantes de acoplamiento con un valor de 11.0 Hz y 5.3 Hz. El valor de la constante de acoplamiento entre los protones H_a y H_c (ver **Esquema 2.17**) que tiene un valor de 11.0 Hz nos indica que ambos hidrógenos están en disposición axial; la otra constante de acoplamiento de menor valor se corresponde al acoplamiento entre los protones H_a y H_b en disposición axial-ecuatorial respectivamente ($J = 5.3 \text{ Hz}$). En el caso del diol (-)-23, el OH secundario y el grupo CH₂OH están en disposición *cis*. En el espectro de ¹H-RMN se observa un triplete aparente centrado a 3.75 ppm que se corresponde con H_d y que presenta un valor de la constante de acoplamiento de 2.7 Hz. La presencia de una única señal con un valor tan pequeño de la constante de acoplamiento sugiere que H_d está en disposición ecuatorial y que las constantes de acoplamiento entre H_d y H_e (disposición ecuatorial-ecuatorial) tienen el mismo valor que la correspondiente a H_d y H_f (disposición ecuatorial-axial).

La obtención de estos dos diastereoisómeros de manera exclusiva variando el reductor empleado puede explicarse teniendo en cuenta una primera reacción entre el agente reductor y el alcohol del compuesto (-)-**21**, de manera que el boro quede unido al oxígeno (**Esquema 2.18**). En el caso del borohidruro de sodio, donde R = H, la reducción puede ocurrir de forma intramolecular de manera que el hidruro se transfiere al carbonilo por la misma cara por la que se encuentra el sustituyente CH₂-O-BR₃ (cara α). Por el contrario, en el caso de la reducción con L-selectride (R = sec-butilo) no es posible la reducción intramolecular y el nuevo hidruro accede al carbonilo por la cara menos impedida estéricamente (cara β) (**Esquema 2.18**).



Esquema 2.18. Propuesta de formación de los dioles (-)-**22** y (-)-**23**

2.4.3 Oxidación del hidroxilo primario para la obtención del ácido (1R,2R,4aR,8aS)-6-bromo-2-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-carboxílico [(-)-**24**]

Otro grupo funcional presente en gran cantidad de terpenoides es el ácido carboxílico. Tal y como se puede ver en la **Figura 2.8** dicho grupo funcional en combinación con el hidroxilo secundario en el carbono C₇ se encuentra por ejemplo en el esqueleto del producto natural (-)-*Xiamicyn A*.

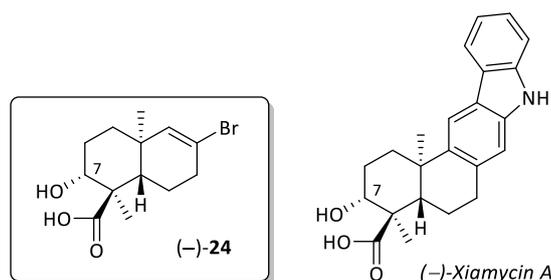
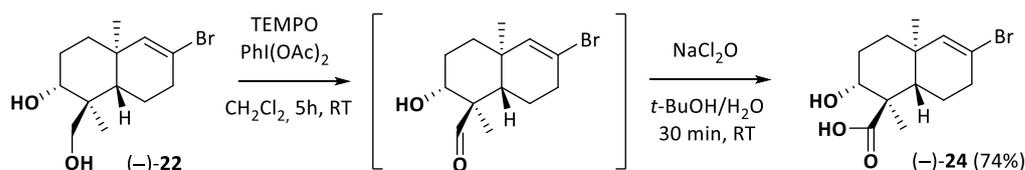


Figura 2.8. Estructura (-)-24 presente en la (-)-Xiamycin A

Teniendo en cuenta esta estructura nos planteamos como objetivo acceder a ella de manera sencilla a partir del diol (-)-22. Así, tal y como se puede ver en el **Esquema 2.19**, se llevó a cabo la oxidación selectiva del alcohol primario para obtener el correspondiente aldehído usando cantidades catalíticas de TEMPO y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante estequiométrico. Este aldehído se sometió inmediatamente a un proceso de oxidación usando como oxidante NaCl_2O en *tert*-butanol/ H_2O . En apenas 30 minutos a temperatura ambiente, se observó la oxidación de aldehído intermedio y la formación del ácido (1*R*,2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-2-hidroxi-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-carboxílico [(-)-24] con un rendimiento global del 74%. Sin embargo, fue necesario controlar el tiempo de reacción ya que se llegó a observar la formación de algunos subproductos no identificados a tiempos largos (>2h) de reacción. De esta manera, se pudo acceder a la molécula (-)-24 de manera sencilla y sin necesidad de proteger selectivamente el grupo hidroxilo secundario.



Esquema 2.19. Oxidación del hidroxilo primario frente al secundario para obtener (-)-24

2.5 Desoxigenación del hidroxilo secundario en el carbono C₇

Existen muchos terpenos cuyo esqueleto se asemeja a los compuestos (–)-**2**, (–)-**25** y (–)-**26** y que carecen de una funcionalidad oxigenada sobre el carbono C₇ (**Figura 2.9**). Algunos ejemplos son (–)-*syn-Copalol*⁷⁸ y *Pallescensin A* que se asemejan a (–)-**2** (R = CH₃). Por otro lado, existen terpenos como (+)-*Abietinol* o (–)-*trans-Ozoic acid* similares a (–)-**25** y (–)-**26** respectivamente que contienen una funcionalidad alcohol o ácido carboxílico (R = CH₂OH ó R = CO₂H).

Así, nos planteamos el objetivo de acceder a este tipo de estructuras a partir de alguno de los productos anteriormente sintetizados.

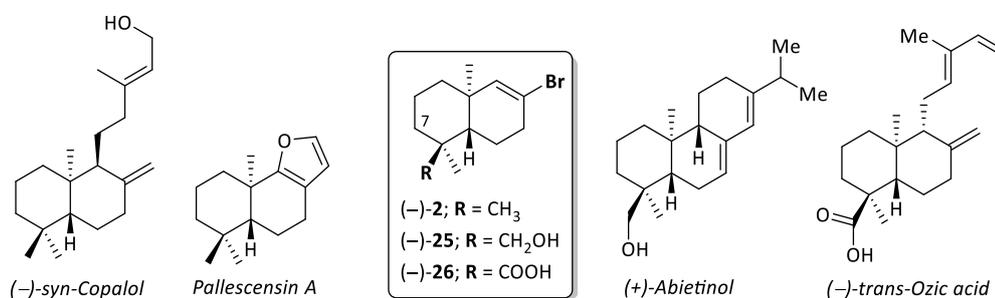
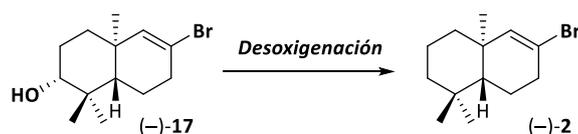


Figura 2.9. Estructuras (–)-**2**, (–)-**25** y (–)-**26** presente en productos naturales

2.5.1 Síntesis del (4a*S*,8a*S*)-7-bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno [(–)-**2**]

La decalina (–)-**2** podría sintetizarse, a priori, de una forma muy sencilla a partir del alcohol (–)-**17** a través de un proceso de desoxigenación (**Esquema 2.20**). Aunque existen diferentes estrategias descritas en la bibliografía para llevar a cabo esta transformación, como se mostrará a continuación, este proceso resultó más complicado de lo esperado.

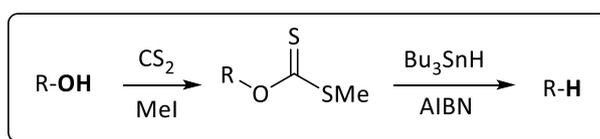
⁷⁸ N. K. N. Yee, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4598.



Esquema 2.20. Desoxygenación del alcohol (-)-17 para la obtención de la decalina (-)-2

2.5.1.1 Desoxygenación radicalaria

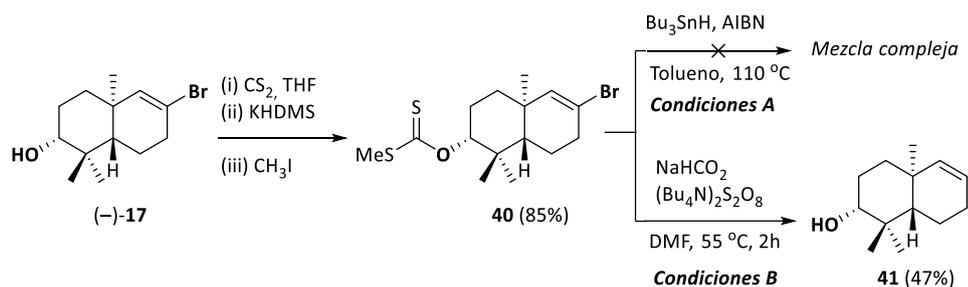
En la mayor parte de los ejemplos descritos en la bibliografía, este tipo de transformaciones se llevan a cabo de forma eficiente mediante una simple desoxygenación radicalaria bajo las condiciones convencionales de Barton-McCombie.⁷⁹ El proceso implica la formación inicial de un xantato y su posterior tratamiento hidruro de tributil estaño y AIBN como catalizador (**Esquema 2.21**).



Esquema 2.21. Representación esquemática de la reacción de Barton-McCombie

Así, el tratamiento de (-)-17 con bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (KHDMS) en THF y sulfuro de carbono, seguido de la adición de yoduro de metilo dio lugar al carbonoditioato de O-((2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronalftalen-2-ilo) S-metilo (**40**) con un 85% de rendimiento (**Esquema 2.22**). Este xantato de metilo **40** se hizo reaccionar inmediatamente bajo las condiciones de Barton-McCombie, es decir, con hidruro de tributilestaño y cantidades catalíticas de AIBN a reflujo de tolueno. Esto condujo, tras 4 horas de reacción, a la desaparición total del xantato de metilo **40** y a la formación de una mezcla compleja de productos difíciles de separar e identificar (**Esquema 2.22; Condiciones A**).

⁷⁹ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 16, 1574.



Esquema 2.22. Reacciones radicalarias para la desoxigenación de (-)-17

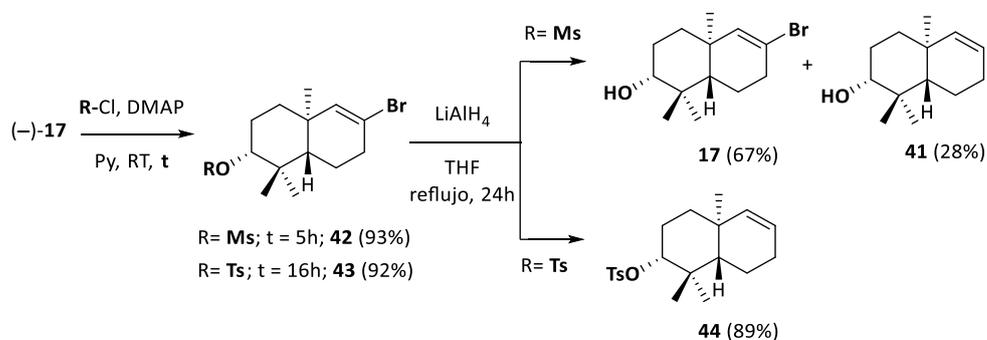
En 2005, se desarrolló una variante de la reacción de Barton-McCombie, en la que se usa peroxodisulfato de tetrabutilamonio y formiato de sodio en lugar de Bu_3SnH y AIBN.⁸⁰ Estas condiciones son más suaves que las descritas anteriormente, permiten llevar a cabo la reacción a una menor temperatura y además se evita el uso de reactivos de estaño (**Esquema 2.22; Condiciones B**). Cuando se usaron estas condiciones en nuestro caso concreto, se observó tras 2 horas de reacción el consumo del xantato de metilo **40** y la formación de una mezcla de productos donde solo se pudo aislar e identificar el (2*R*,4*aS*,8*aS*)-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol (**41**) con un 47% de rendimiento. Como se puede observar, este producto carece del átomo de bromo inicialmente presente en el alcohol (-)-17. Algún otro intento para llevar a cabo la desoxigenación deseada tampoco dio resultado y por ello se pasó a evaluar otras posibilidades.

2.5.1.2 Eliminación reductora de sulfonatos

Una estrategia alternativa para llevar a cabo procesos de desoxigenación de alcoholes es la eliminación reductora de los correspondientes sulfonatos con hidruro de litio y aluminio. Para probar esta alternativa, se sintetizaron dos sulfonatos. Así, la reacción del alcohol (-)-17 con cloruro de metanosulfonilo en piridina como disolvente a temperatura ambiente durante 5 horas dio lugar al mesilato **42** con un 93% de rendimiento (**Esquema 2.23**). De forma análoga el tratamiento del alcohol (-)-17 con

⁸⁰ H. S. Park, H. Y. Lee, Y. H. Kim, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3187.

cloruro de *para*-toluenosulfonilo en piridina a temperatura ambiente durante 16 horas generó el tosilato **43** con un rendimiento del 92% (**Esquema 2.23**).

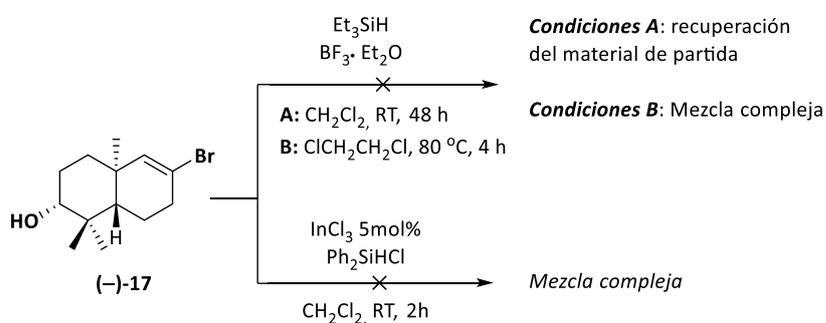


Esquema 2.23. Síntesis y reducción de sulfonatos derivados de $(-)-17$

A continuación, se procedió a la reducción de los sulfonatos. En primer lugar, en la reacción del mesilato **42** con LiAlH_4 en THF a reflujo se observó tras 24 horas la desaparición del material de partida y a la formación de dos productos. Por un lado se recuperó el alcohol $(-)-17$ con un 67% de rendimiento, y por otro lado se obtuvo el producto **41** (también observado anteriormente; ver **Esquema 2.22**) en el que ha desaparecido el átomo de Br (28%). El uso del tosilato **43** en vez del mesilato **42** tampoco nos condujo a los resultados esperados, ya que tras 24 horas de reacción con hidruro de litio y aluminio a reflujo de THF se observó la formación exclusiva del 4-Metilbencenosulfonato de $(2R,4aS,8aS)-1,1,4a$ -trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidro naftalen-2-ilo (**44**) con un 89% de rendimiento (**Esquema 2.23**). Como se puede ver en ningún caso se obtuvo el producto de desoxigenación deseado.

2.5.1.3 Reducción de alcoholes mediante el empleo de silanos

Otro método común de reducción directa de alcoholes al correspondiente alcano es aquel en el que se usan silanos en presencia de un ácido de Lewis. Como se puede ver en el **Esquema 2.24**, en nuestro caso se intentó llevar a cabo la desoxigenación del alcohol (-)-**17** usando el trietilsilano como agente reductor en presencia de trifluoruro de boro. Tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente, se recuperó el material de partida intacto (**Esquema 2.24; Condiciones A**). El cambio de disolvente a 1,2-dicloroetano y el calentamiento a 80 °C no supuso mejora, observándose la formación de una mezcla de productos no identificados (**Esquema 2.24; Condiciones B**).



Esquema 2.24. Reducción del alcohol (-)-**17** mediante el empleo de silanos

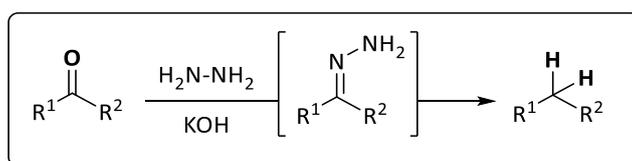
En 2001, se describió una metodología alternativa para la reducción de alcoholes en condiciones suaves y usando clorodifenilsilano en presencia de cantidades catalíticas de InCl_3 .⁸¹ El tratamiento de nuestro alcohol (-)-**17** con Ph_2SiHCl y un 5 mol% de InCl_3 a temperatura ambiente nos condujo en 2 horas a la desaparición total del material de partida, pero desafortunadamente, no se observó la formación del producto deseado (**Esquema 2.24**). En su lugar se observó una mezcla compleja de diferentes productos que se no se pudieron aislar ni identificar pero que en ningún caso se correspondían con el producto de desoxigenación deseado (-)-**2**.

⁸¹ M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741.

2.5.1.4 Reducción de Wolf-Kishner: Modificación de Caglioti

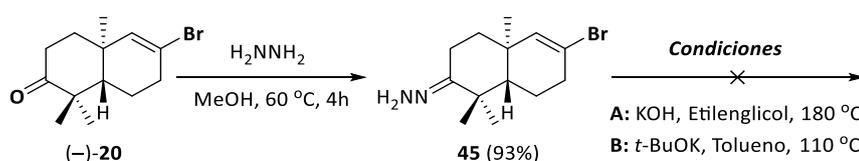
Una vez llevados a cabo diferentes intentos fallidos de desoxigenación directa del alcohol (–)-**17**, se optó por evaluar la desoxigenación a partir de la cetona (–)-**20** previamente sintetizada (ver **Esquema 2.10**).

Uno de los métodos más usados para convertir los grupos carbonilo en el grupo metileno es la reacción de Wolf-Kishner (**Esquema 2.25**). La reacción transcurre a través de la formación *in situ* de una hidrazona que evoluciona en presencia de una base para generar el producto de desoxigenación deseado.



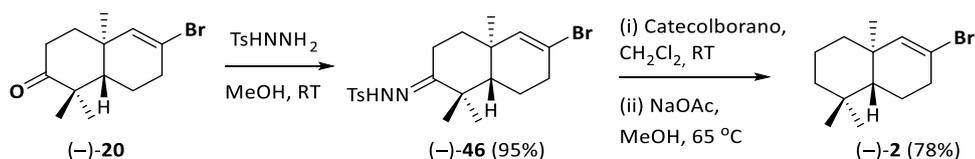
Esquema 2.25. Representación esquemática de la reacción de Wolf-Kishner

Los diferentes intentos realizados con nuestro sustrato (–)-**20** con la intención de llevar a cabo la reacción de Wolf-Kishner resultaron fallidos (**Esquema 2.26**). Así, se intentó la reacción calentado en presencia de bases fuertes como carbonato de potasio o *tert*-butóxido de potasio en etilenglicol o tolueno, recuperándose la [(4a*R*,8a*S*)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ilideno]hidrazina (**45**) de partida en todos los casos.



Esquema 2.26. Reacción de Wolf-Kishner para la reducción del carbonilo

Sin embargo, el empleo de una variación de la modificación de Caglioti nos condujo a buenos resultados. La reacción de Caglioti, que es a su vez una variante de la reacción de Wolf-Kishner, consiste en la reducción de la correspondiente tosilhidrazona con hidruro de litio y aluminio. En nuestro caso, se decidió llevar a cabo una variación de la reacción de Caglioti desarrollada inicialmente en 1976 en la que usa como reductor el catecolborano en lugar de hidruro de litio y aluminio.⁸²

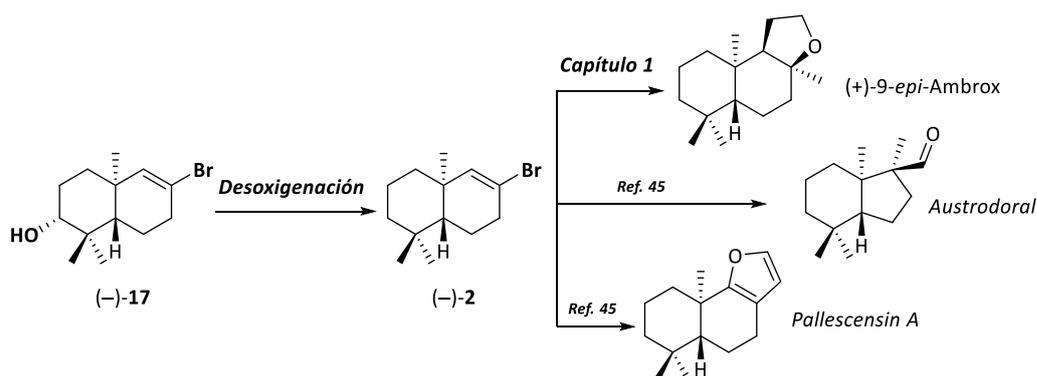


Esquema 2.27. Reducción la cetona (-)-20 a través de la reacción de Caglioti

Tal y como se ve en el **Esquema 2.27**, el tratamiento de la cetona (-)-20 con tosilhidrazina en metanol a temperatura ambiente condujo tras 16 horas de reacción a la formación de un 95% de la *N'*-[(4a*R*,8a*S*,*E*)-6-bromo-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidro naftalen-2(1*H*)-ilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida [(-)-46]. Una vez formada la tosilhidrazona (-)-46, ésta se trató con catecolborano en diclorometano durante 2 horas a 0 °C. Posteriormente, se adicionó metanol y acetato de sodio a la mezcla, y se agitó a 65 °C, lo que condujo a la formación del producto deseado (-)-2 con un 78% de rendimiento sin observarse la formación de ningún otro subproducto de reacción. Cabe destacar que en este caso, la obtención del compuesto (-)-2 nos permitió confirmar la fusión *trans* de los anillos en la molécula (-)-17 y por tanto, en todas las demás estructuras derivadas de ella.

Es preciso señalar también que, la síntesis de (-)-2 supone una síntesis formal asimétrica del (+)-9-*epi*-Ambrox (ver en el Capítulo 1 de esta memoria). También se puede considerar como una síntesis formal de los productos naturales *Austrodoral* y *Pallescensin A* representados en el **Esquema 2.28**.⁴⁵

⁸² G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, J. D. Baker, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 574.

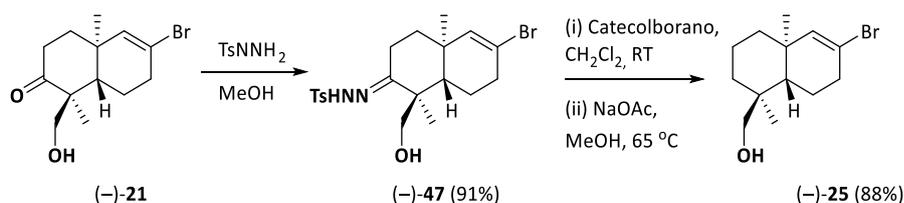


Esquema 2.28. Síntesis formal de productos naturales tras la desoxigenación del compuesto (-)-17

2.5.2 Síntesis del [(1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]metanol [(-)-25] y del ácido (1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-carboxílico [(-)-26]

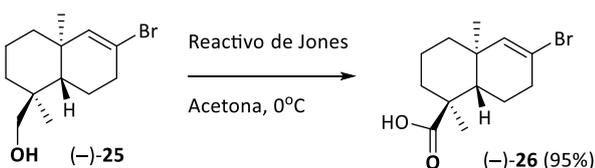
Una vez que se consiguió obtener el producto (-)-2 desoxigenado en el carbono C₇ con buenos resultados, se decidió aplicar esta metodología para la desoxigenación del compuesto (-)-21 y la consiguiente formación del [(1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]metanol [(-)-25] (ver **Figura 2.9**).

Como se puede ver en el **Esquema 2.29**, la reacción de la cetona (-)-21 con tosilhidrazina en metanol a temperatura ambiente dio lugar a la *N'*-[(1*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida [(-)-47]. La reducción de (-)-47 con catecolborano condujo a la formación del compuesto (-)-25 con un 88% de rendimiento. De esta manera, se obtuvo (-)-25 sin necesidad de una etapa de protección del alcohol primario y sin verse afectado el bromuro de alqueno presente en la molécula. Como ya se ha señalado, esta subestructura (-)-25 está presente en numerosos productos naturales como por ejemplo el (+)-*Abietinol* (ver **Figura 2.9**).



Esquema 2.29. Reducción selectiva de la cetona para la formación del producto $(-)-25$

La oxidación del alcohol $(-)-25$ con el reactivo de Jones en acetona a 0°C condujo a la formación del ácido $(1S,4aR,8aS)-6$ -bromo- $1,4a$ -dimetil- $1,2,3,4,4a,7,8,8a$ -octahidronaftalen- 1 -carboxílico [$(-)-26$] con un 95% de rendimiento (**Esquema 2.30**). Dicha subestructura $(-)-26$ está relacionada con la estructura del *trans-Ozoic acid*; ver **Figura 2.9**)



Esquema 2.30. Síntesis del ácido carboxílico $(-)-26$

2.6 Contracción del anillo para la obtención del $(3aS,7aR)-6$ -bromo- $7a$ -metil- 3 -(propan- 2 -ilideno)- $2,3,3a,4,5,7a$ -hexahidro- $1H$ -indeno [$(-)-19$]

El $(+)$ -*Retigeranic acid* A^{83} representado en la **Figura 2.10**, junto con algún otro producto natural, se caracteriza por presentar un ciclo de 5 eslabones sustituido con un grupo isopropilo y fusionado a un ciclo de 6 eslabones (anillo de la parte izquierda de la molécula).

⁸³ M. Kaneda, R. Takahashi, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1972**,4609.

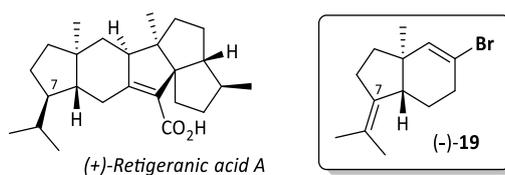
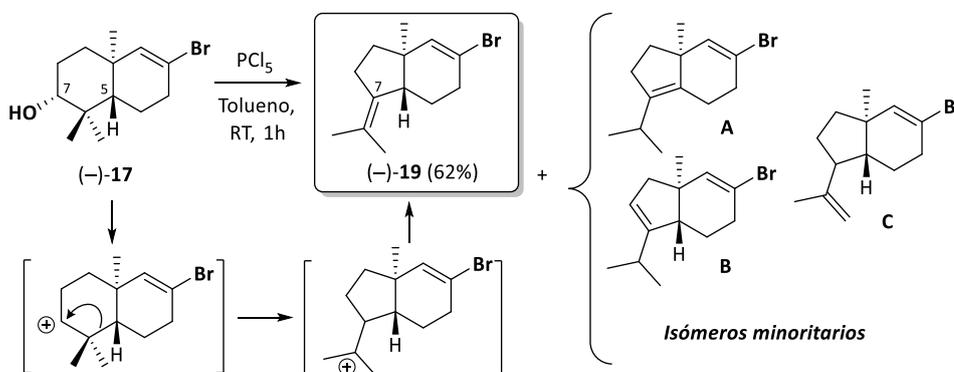


Figura 2.10. Estructura (-)-19 presente en el (+)-Retigeranic acid A

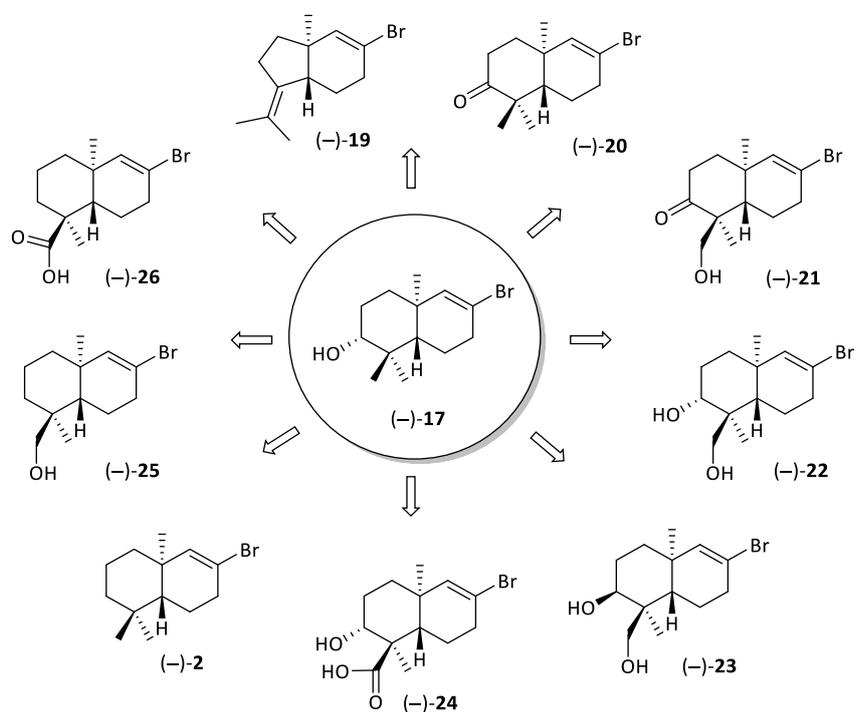
Este tipo de estructura se pudo obtener a partir de (-)-17 por tratamiento con pentacloruro de fósforo (PCl_5). En tan solo una hora de reacción, a temperatura ambiente y usando tolueno como disolvente se observó la conversión total del material de partida y la formación del (3a*S*,7a*R*)-6-bromo-7a-metil-3-(propan-2-ilideno)-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1*H*-indeno [(-)-19] con un 62% de rendimiento.⁸⁴ La estructura de este producto se confirmó por experimentos de Resonancia Magnética Nuclear mono- y bidimensional. Es preciso señalar que junto al producto mayoritario (-)-19 se observó la formación, en pequeña proporción, de algún subproducto cuya estructura podría corresponderse con alguno (o varios) de los isómeros representados en el **Esquema 2.31**. La formación del producto (-)-19 podría explicarse a través de un proceso de contracción del anillo A inducido por el PCl_5 . Esta reacción transcurre a través de un mecanismo típico de reagrupamiento de carbocationes.



Esquema 2.31. Síntesis de (-)-19 a través de un proceso de contracción del anillo

⁸⁴ Rendimiento calculado con patrón interno usando 1,4-dinitrobenceno.

Como resumen final de la parte B de este Capítulo, se puede decir que se ha conseguido la transformación selectiva de la molécula (-)-17 en una serie de nuevos compuestos enantioméricamente puros cuya estructura está relacionada con la de muchos terpenos. Como se ha podido ver, todas las transformaciones ocurren con buenos rendimientos y son fácilmente escalables. Además el bromuro de vinilo se mantiene intacto a lo largo de todas las transformaciones lo que permitiría funcionalizar esta posición y así acceder a diferentes terpenos de una forma aparentemente sencilla.



Esquema 2.32. Esquema resumen de los productos obtenidos a partir del alcohol (-)-17

Conclusiones

Como conclusión al trabajo recogido en este Capítulo se ha de señalar que, en la Parte A se describió una nueva reacción de ciclación catiónica de un sustrato que contiene un epóxido como grupo iniciador y un alquino como grupo terminador. Esta reacción supone el primer ejemplo acerca de una reacción de ciclación biomimética que combina este grupo iniciador y terminador.

En la Parte B de este Capítulo se describe además, una aplicación de esta nueva reacción para la síntesis enantioselectiva de un derivado de decalina funcionalizado. Esta molécula puede considerarse un *“scaffold”* enantioméricamente puro. Más concretamente, esta molécula enantiopura derivada de un esqueleto de decalina contiene un grupo hidroxilo en uno de los anillos y un bromuro de alqueno en el otro. Estas dos funcionalidades pueden experimentar diferentes transformaciones para la elaboración de otras moléculas más complejas. La parte de la molécula que contiene el grupo hidroxilo se puede transformar en gran variedad de nuevos esqueletos enantioméricamente puros que están presentes en numerosos terpenoides. Por otro lado, el bromuro de alqueno es una funcionalidad versátil para ser transformada en otras estructuras que formen parte del esqueleto de muchos productos naturales.

Conclusiones Generales

Las reacciones de ciclación catiónica y más en concreto las reacciones de ciclación catiónica biomimética son una herramienta sintética muy útil para construcción de moléculas cíclicas complejas donde se forman varios centros estereogénicos en una única operación sintética. Este tipo de reacciones se aplican en síntesis orgánica para la construcción de gran variedad de productos naturales y derivados, como es el caso de los terpenos cuya biosíntesis ocurre a través de policiclaciones iniciadas por enzimas.

En el capítulo 1 de esta memoria, se ha descrito una nueva síntesis de una decalina funcionalizada con un bromuro de alqueno a través de una nueva reacción de ciclación catiónica biomimética. Esta reacción es el paso clave en la síntesis a escala multigramo del producto natural (\pm)-9-*epi*-Ambrox en una secuencia de 5 etapas a partir de un dienino que deriva del geraniol. Los dos enantiómeros del 9-*epi*-Ambrox también se pueden obtener a través de una resolución cinética enzimática de un alcohol intermedio de la síntesis. Así, tras una doble resolución cinética enzimática se obtiene el (-)-9-*epi*-Ambrox con un 99% de exceso enantiomérico y su enantiómero (+)-9-*epi*-Ambrox con un 86% de exceso enantiomérico. Es preciso señalar que la síntesis del enantiómero dextrógiro supone el primer ejemplo descrito en la bibliografía hasta el momento.

En el capítulo 2 de esta memoria, se ha descrito una nueva reacción de ciclación catiónica biomimética que implica la apertura inicial de un epóxido quiral que actúa como grupo iniciador y de un alqueno terminal que actúa como grupo terminador. Dicha reacción da acceso a una nueva molécula, un derivado de decalina funcionalizado. Esta molécula puede considerarse como un *scaffold* enantioméricamente puro. Dicha molécula posee un bromuro de alqueno en uno de los anillos y un grupo hidroxilo en el otro. Estas dos funcionalidades mencionadas permiten llevar a cabo diferentes transformaciones para la elaboración de otras moléculas más complejas. La parte de la molécula que contiene el grupo hidroxilo se puede transformar en gran variedad de nuevos esqueletos enantioméricamente puros presentes en muchos terpenoides. Por otro lado, el bromuro de alqueno es una funcionalidad versátil para ser transformada en otras estructuras.

Parte Experimental

Aspectos Generales

Todos los compuestos organometálicos o sensibles al aire y a la humedad se manipularon bajo atmósfera inerte de argón (99.999%) aplicando técnicas de Schlenk, en un RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies; equipado con tubos con tapones herméticos provistos de válvula. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para llevar a cabo las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando mezclas de agua y hielo, agua e isopropanol o acetona y nitrógeno líquido en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo® F70 con controlador de temperatura.

Para aquellas reacciones que se llevaron a cabo a alta temperatura, se calentaron baños de silicona con un controlador de temperatura y se agitaron con un barra magnética.

Disolventes

Todos los disolventes empleados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. A continuación se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo experimental descrito en esta memoria.

El dietil éter, tolueno, hexano, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo fueron secados utilizando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizados.

Tetrahidrofurano, 1,4-dioxano *tert*-butilmetil éter y metanol fueron secados haciéndolos refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno sobre de sodio. Posteriormente se destilaron y se almacenaron bajo atmósfera inerte.

Diclorometano fue secado haciéndolo refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destiló y almacenó bajo atmósfera inerte.

Reactivos

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria. La mezcla de eluyentes fue hexano/dietil éter o hexano/acetato de etilo ó dietil éter/diclorometano en proporciones variables en función del R_f del material a purificar.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda=254$ nm) y empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de K₂CO₃ y KMnO₄, una disolución de vainillina en etanol con unas gotas de H₂SO₄ o una disolución de Ce/Mo y posterior calefacción.

Técnicas analíticas

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de ¹H-RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz) y Bruker AV-400 (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, s.a: singulete ancho, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doblete de tripletes, ddd: doble doblete de dobletes, ddt: doble doblete de tripletes, t: triplete, td: triplete de dobletes, tdd: triplete de doblete, ttd: triplete de dobletes, tdt: triplete de tripletes q: cuatriplete, qd: cuatriplete de dobletes, qintuplete, m: multiplete, ap: aparente), constantes de acoplamiento (*J* en Hz), integración y asignación.

Los espectros de ^{13}C se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AC-300 (75 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz), y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente. Para cada producto los datos se expresan con el desplazamiento químico.

Los espectros de ^{19}F se registraron en los espectrómetros Bruker AC-300 (282 MHz), Bruker AV-300 (282 MHz), y Bruker DPX-300 (282 MHz) con desacoplamiento total de protón y carbono.

Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 y Bruker DPX-300.

Espectrometría de masas de alta resolución

Los experimentos de espectroscopia de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron con espectrómetros Finnigan-Mat 95, empleándose métodos de ionización por impacto electrónico (IE) y por electrospray (ESI).

Cromatografía de gases/FID

Los excesos enantioméricos fueron determinados por análisis GC/FIC (Agilent 6890N Network GC System; columna quiral: RT BDEXM; 30 m, 0.25 mmID, 0.25 μm df) en comparación con el producto racémico.

Rotación específica

La rotación específica se midió usando un polarímetro automático (Autopol[®] IV Rudolph Research Analytical) con una lámpara de sodio y usando CH_2Cl_2 como disolvente (c, g/100 mL)

Puntos de fusión

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallenkamp, usando un tubo capilar abierto y no han sido corregidos.

Procedimientos experimentales y Datos de caracterización

CAPÍTULO 1: Parte A

(E)-6,10-Dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (1):

A una disolución de geraniol (17.6 mL, 100 mmol) en hexano (100 mL) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona gota a gota PBr_3 (4.8 mL, 50 mmol, 0.5 equiv) y la disolución se agita a esta misma temperatura durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo la reacción se para adicionando lentamente una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y la mezcla se diluye con hexano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con hexano (2x100 mL), las fases orgánicas se combinan y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2x300 mL) y brine (300 mL). La mezcla se seca con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan en el rotavapor. De esta manera se obtiene un crudo de reacción que contiene el bromuro de geranilo **8** (21 g).

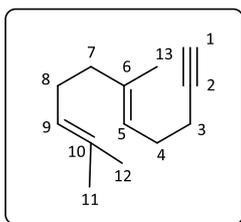
A continuación sobre una disolución del 1-trimetilsilil-1-propino (18 mL, 120 mmol) en THF (170 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona gota a gota *n*-BuLi (2.5M en hexano, 56 mL, 140 mmol) y la disolución resultante se agita a esta misma temperatura durante 2 horas, una vez transcurrido este tiempo se gotea sobre ella el bromuro de geranilo **8** recién preparado. Tras finalizar la adición se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 18 horas más. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x150 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (200 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes bajo presión reducida. El crudo de esta reacción se disuelve en metanol (200 mL) y se adiciona sobre esta disolución carbonato de potasio (14 g, 104 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y tras este tiempo se elimina el metanol del medio de reacción, el residuo se diluye con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x100mL).

Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (200mL), se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración se eliminan los disolventes en el rotavapor para generar un aceite marrón el cual se purifica por destilación bajo presión reducida.

De esta manera se obtiene el dienino **1** puro como un aceite incoloro y con un rendimiento global del 61%.

Rendimiento aislado: 61%

Aceite incoloro



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.18 (t, *J*= 6.4 Hz, 1H; H₉), 5.10 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H; H₅), 2.7-2.17 (m, 4H; H₃, H₄), 2.12-1.96 (m, 4H; H₇, H₈), 1.94 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H; H₁), 1.68 (s, 3H; H₁₃), 1.62 (s, 3H; H₁₁), 1.60 (s, 3H; H₁₂)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 136.9, 131.5, 124.3, 122.6, 84.7, 68.2, 39.8, 27.3, 26.8, 25.8, 19.1, 17.84, 16.3.

EMAR calculada para C₁₃H₂₁ [M+H]⁺: 177.1637, encontrada: 177.1636.

(4aS*,8aS*)-7-Bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (2):

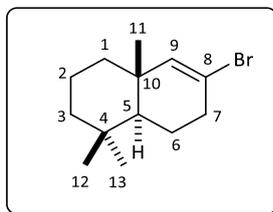
Haciendo uso de una bomba de adición lenta se añade ácido tetrafluorobórico (4.32 mL, 31.76 mmol, 1 equiv) (1 ml/h) sobre una disolución del dienino **1** (5.6 g, 31.76 mmol) y 2-metil-2-buteno (16.8 mL, 158.8 mmol, 5 equiv) en dibromometano a 0 °C. Tras finalizar la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo se añade carbonato de potasio sólido (1.84 g) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más. La mezcla se filtra y los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener el bromuro de alquenilo **2**. El crudo de esta reacción se puede usar en el siguiente paso de la síntesis sin previa purificación.

La filtración de este crudo en silica gel con hexano como eluyente nos permitió obtener el bromuro de alqueno **2** puro como un aceite incoloro con un rendimiento aislado del 73%.

Rendimiento aislado: 73%

Aceite incoloro

$R_f = 0.68$ (hexano)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.71 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H; H_9), 2.51–2.42 (m, 2H; H_7), 1.80–1.65 (m, 1H; H_{6A}), 1.64–1.52 (m, 1H; H_{2A}), 1.51–1.39 (m, 3H; H_{1A} , H_{2B} , H_{3A}), 1.30–1.10 (m, 4H; H_{1B} , H_{3B} , H_5 , H_{6B}), 1.00 (s, 3H; H_{11}), 0.89, 0.82 (2s, 6H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 142.0, 120.7, 50.3, 42.1, 39.4, 39.0, 37.1, 33.1, 33.0, 21.4, 21.2, 21.2, 19.0.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.0899, encontrada: 257.0886.

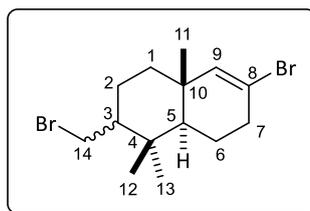
(4aS*,8aS*)-7-Bromo-3-(bromometil)-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (9):

Cuando la reacción de ciclación anteriormente descrita para la obtención del bromuro de alqueno **2** se lleva a cabo en ausencia de 5 equivalentes de 2-metil-2-buteno como aditivo se obtiene además, el producto **9** con un 16% de rendimiento aislado y como una mezcla de diastereoisómeros (1.5:1).

Rendimiento aislado: 16%

Aceite amarillo

$R_f = 0.4$ (hexano)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{A-dia}}\text{-minor}$), 5.69 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{A-dia}}\text{-mayor}$), 3.75 – 3.68 (m, 2H; $\text{H}_{14\text{A}}$), 3.47 (dd, $J = 11.8, 10.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{B-dia}}\text{-minor}$), 3.05 (app.t, $J = 10.41$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{B-dia}}\text{-mayor}$), 2.51 – 2.41 (m, 4H; H_7), 2.14 – 2.04 (m, 2H; $\text{H}_{1-dia}\text{-minor}$), 1.94 – 1.87 (m, 2H; $\text{H}_{1-dia}\text{-mayor}$), 1.80 – 1.48 (m, 6H; H_3, H_6), 1.34 – 1.24 (m, 5H; $\text{H}_2, \text{H}_{5-dia}\text{-minor}$), 1.18 (dd, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H; $\text{H}_{5-dia}\text{-mayor}$), 1.04 (s, 3H; $\text{H}_{11-dia}\text{-minor}$), 1.01 (s, 3H; $\text{H}_{12-dia}\text{-mayor}$), 0.98 (s, 3H; $\text{H}_{11-dia}\text{-mayor}$), 0.96 (s, 3H; $\text{H}_{12-dia}\text{-minor}$), 0.92 (s, 3H; $\text{H}_{13-dia}\text{-minor}$), 0.68 (s, 3H; $\text{H}_{13-dia}\text{-mayor}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.5, 141.3, 120.6, 120.4, 51.2, 47.5, 45.4, 39.1, 38.9, 38.5, 37.4, 37.1, 37.1, 36.9, 35.1, 32.9, 28.9, 28.8, 24.6, 23.4, 22.00, 21.00, 20.9, 20.9, 20.4, 16.7.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349,0161, encontrada: 349.0158.

[(4a*S,8a*R**)-5,5,8a-Trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il]metanol (11):**

Una disolución de *tert*-butillitio (41.7 mL, 79.4 mmol, 1.9 M en pentano) se adiciona gota a gota bajo atmósfera de argón sobre otra disolución del bromuro de alqueno **2** (7.8 g) en dietil éter (160 mL) a -78 °C. La mezcla se agita mientras se deja alcanzar temperatura ambiente y a continuación se vuelve a enfriar a -78 °C. A continuación, se adiciona la *N,N*-dimetilformamida (23.5 ml, 317 mmol), se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 12 horas más. A la mezcla de reacción se le adiciona agua (160 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x160 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan sucesivamente con agua (2x100 mL) y brine (3x100 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida para generar el

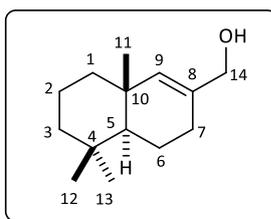
aldehído que se reduce inmediatamente al correspondiente alcohol. Para ello, se disuelve el residuo en una mezcla de MeOH/THF 1:1 (160 mL) seguido de la adición de borohidruro de sodio (2.4 g, 63.5 mmol) a 0 °C. Tras dos horas de agitación a esta misma temperatura, se adiciona una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (160 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x160 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (160 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener el alcohol alílico **11**. Este alcohol se puede usar en el siguiente paso de la síntesis sin necesidad de una etapa de purificación.

La purificación de este producto por cromatografía en silica gel usando una mezcla de hexano y dietil éter (2:1) como eluyente nos permitió obtener el alcohol alílico **11** puro como un aceite incoloro con un rendimiento aislado del 74% para estos dos pasos de reacción.

Rendimiento aislado: 74%

Aceite incoloro

$R_f = 0.23$ (hexano : dietil éter, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.33 (s, 1H; H_9), 3.90 (s, 2H; H_{14}), 2.17–1.94 (m, 2H; H_7), 1.78–1.54 (m, 2H; H_{6A} , H_{2A}), 1.49–1.33 (m, 4H; H_{1A} , H_{2B} , H_{3A} , H_{6B}), 1.23–0.97 (m, 3H; H_{1B} , H_{3B} , H_5), 0.93 (s, 3H; H_{11}), 0.88, 0.83 (2s, 6H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 136.9, 133.6, 67.2, 51.5, 42.3, 39.8, 35.0, 33.1, 33.1, 27.6, 21.5, 21.4, 19.1, 18.7.

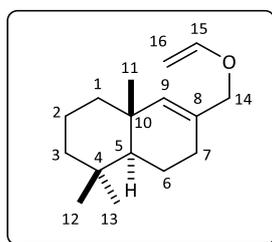
EMAR calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1719, encontrada: 231.1729.

(4a*S,8a*R**)-4,4,8a-Trimetil-7-[(viniloxi)metil]-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (5):**

El alcohol alílico **11** (5.5 g) previamente obtenido se disuelve en butil vinil éter (86 mL) y se añade sucesivamente sobre dicha disolución el trifluoroacetato de paladio (52.8 mg, 0.159 mmol), difenil-fenantrolina (52.8 mg, 0.159 mmol) y trietil amina (3.18 mL). El tubo se sella y la mezcla se agita a 75 °C durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se enfría y se filtra sobre celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida el alil vinil éter **5** el cual se puede usar en el siguiente paso de la síntesis sin previa purificación.

Rendimiento: 97%

Aceite amarillo



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.43 (dd, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 1H; H₁₅), 5.38 (s, 1H; H₉), 4.18 (dd, *J* = 14.4, 1.4 Hz, 1H; H_{16A}), 4.01 (s, 2H; H₁₄), 3.96 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H; H_{16B}), 2.19–1.45 (m, 2H; H₇), 1.83–1.34 (m, 6H; H_{1A}, H₂, H_{3A}, H₆), 1.30–1.02 (m, 3H; H_{1B}, H_{3B}, H₅), 0.97 (s, 3H; H₁₁), 0.90, 0.85 (2s, 6H; H₁₂, H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 151.7, 139.6, 129.8, 86.8, 72.9, 51.2, 42.2, 39.6, 35.2, 33.1, 33.0, 27.8, 21.4, 21.4, 19.0, 18.6.

EMAR calculada para C₁₆H₂₇O [M+H]⁺: 235.2043, encontrada: 235.2058.

2-[(1R*,4aS*,8aS*)-5,5,8a-Trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]etan-1-ol(4):

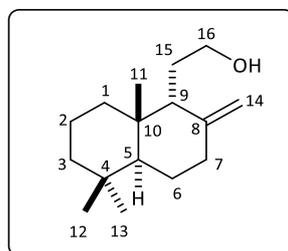
En un vial de microondas se disuelve el alil vinil éter **5** (5.3 g) en 1,4-dioxano seco (16 mL). El vial se sella con un septum y se somete a calentamiento mediante microondas a 190 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfría y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener el aldehído **13** que se reduce inmediatamente al alcohol correspondiente. Para ello el residuo obtenido se disuelve en una mezcla de MeOH/THF 1:1 (40 mL) y se adiciona a la disolución borohidruro de sodio (1.2 g, 31.8 mmol) a 0 °C. Tras 2 horas de reacción a esta temperatura, se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL). Tras eliminar el metanol y el THF se añade acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con acetato de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas obtenidas se juntan y se lavan con brine (50 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida para generar el alcohol **4** que se usa en el siguiente paso de la síntesis sin necesidad de una etapa de purificación.

La purificación de este producto por cromatografía en silica gel usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) como eluyente nos permitió obtener el alquenol exocíclico **4** como un aceite incoloro con un rendimiento global aislado del 80%.

Rendimiento aislado: 80%

Aceite incoloro

$R_f = 0.53$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.70 (app t, $J = 2.1$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{A}}$), 4.60 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{B}}$), 3.63–3.47 (m, 2H; H_{16}), 2.25–2.07 (m, 2H; H_7), 1.87–1.52 (m, 5H; $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{H}_{6\text{A}}$, H_9 , H_{15}), 1.52–1.00 (m, 7H; H_1 , $\text{H}_{2\text{B}}$, H_3 , H_5 , $\text{H}_{6\text{B}}$), 0.92 (s, 3H; H_{11}), 0.87, 0.80 (2s, 6H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 150.4, 109.5, 62.5, 55.2, 45.9, 42.8, 38.0, 36.9, 33.7, 33.4, 31.9, 29.6, 23.8, 22.3, 19.3.

EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.2213, encontrada: 237.2212.

(3aR*,5aS*,9aS*,9bS*)-3a,6,6,9a-Tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furano [(±)-3]:

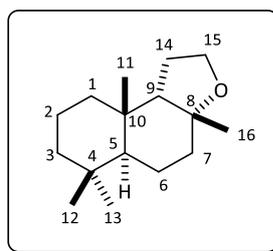
El alcohol exocíclico **4** (4.6 g) obtenido previamente se disuelve en diclorometano (160 mL) y la mezcla se enfría a 0 °C. Una vez disuelto se adiciona ácido tetrafluorobórico (648 µL, 4.76 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez transcurrido este tiempo la disolución se filtra sobre alúmina básica usando diclorometano como eluyente. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por cromatografía de columna usando silica gel y una mezcla de hexano y dietil éter (2:1) como eluyente para obtener el (±)-9-epi-Ambrox **3** como un aceite incoloro (2.6 g, 11.1 mmol) y un 35% de rendimiento global desde el dienino **1**.

Rendimiento aislado: 95%

Rendimiento global: 35% (5 etapas)

Aceite incoloro

$R_f = 0.48$ (hexano : dietil éter, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.83 (app td, $J = 8.4, 3.4$ Hz, 1H; $\text{H}_{15\text{A}}$), 3.75 (app q, $J = 8.4$ Hz, 1H; $\text{H}_{15\text{B}}$), 2.13 – 1.97 (m, 1H; $\text{H}_{14\text{A}}$), 1.97 – 1.85 (m, 1H; $\text{H}_{14\text{B}}$), 1.70–1.50 (m, 5H; $\text{H}_{2\text{B}}, \text{H}_{6\text{A}}, \text{H}_7, \text{H}_9$), 1.45–1.37 (m, 2H; $\text{H}_{2\text{A}}, \text{H}_{3\text{A}}$), 1.31–1.09 (m, 5H; $\text{H}_1, \text{H}_{3\text{B}}, \text{H}_5, \text{H}_{6\text{B}}$), 1.38 (s, 3H; H_{16}), 1.10 (s, 3H; H_1), 0.89, 0.82 (2s, 6H; $\text{H}_{12}, \text{H}_{13}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 80.9, 64.1, 59.1, 46.8, 42.4, 38.8, 36.1, 35.9, 33.7, 33.0, 28.9, 27.8, 22.9, 21.8, 20.5, 18.6.

EMAR calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.2213, encontrada: 237.2219.

Procedimiento experimental general para la síntesis de los análogos 14-15:

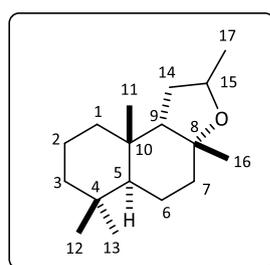
En un vial de microondas se disuelve el alil vinil éter **5** (70.3 mg, 0.3 mmol) en 1,4-dioxano seco (1 mL). El vial se sella con un septum y se somete a calentamiento mediante microondas a 190 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfría y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo que se obtiene se disuelve en dietil éter seco (3 mL) y se añade bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio (3M en Et₂O, 150 µL, 0.45 mmol) sobre esta disolución bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se agita a esta temperatura y tras 1 de reacción se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan sucesivamente con agua (10 mL) y brine (10 mL), la mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve a continuación el diclorometano (1.8 mL) y se añade sobre dicha disolución a 0 °C ácido tetrafluorobórico (6.1 µL, 0.06 mmol). Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante una hora más. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se filtra sobre alúmina básica. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de columna para obtener los análogos **14** y **15** como una mezcla equimolecular de dos diastereoisómeros.

(3aR*,5aS*,9aS*,9bS*)-2,3a,6,6,9a-Pentametildodecahidronafto[2,1-b]furano
(14):

Rendimiento aislado: 67%

Aceite incoloro

R_f = 0.53 (hexano : dietil éter,3:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.17–4.07 (m, 1H; H_{15}), 4.06–3.96 (m, 1H, $\text{H}_{15\text{-diast.}}$), 2.20 (td, $J = 11.5, 8.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\text{A}}$), 2.01–1.86 (m, 1H; $\text{H}_{14\text{A-diast.}}$), 1.80–1.44 (m, 12H, $\text{H}_{2\text{B}}$, $\text{H}_{6\text{A}}$, H_7 , H_9 , $\text{H}_{14\text{B}}$), 1.44–1.30 (m, 4H; $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{H}_{3\text{A}}$), 1.29–1.11 (m, 10H; H_1 , $\text{H}_{3\text{B}}$, H_5 , $\text{H}_{6\text{B}}$), 1.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H; $\text{H}_{17\text{-diast.}}$), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H; H_{17}), 1.36 (s, 6H; H_{14}), 1.08 (s, 6H; H_{11}). 0.88, 0.80 (2s, 12H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 81.9, 81.2, 73.1, 70.2, 60.7, 57.9, 47.4, 46.7, 42.5, 40.0, 39.0, 38.6, 37.5, 36.1, 35.8, 35.7, 33.7, 33.2, 33.0, 28.9, 28.3, 24.0, 23.2, 23.0, 23.0, 22.0, 21.9, 20.9, 20.4, 18.7, 18.6.

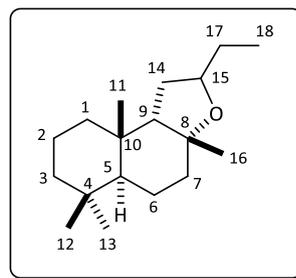
EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.2189, encontrada: 273.2192.

(3aR*,5aS*,9aS*,9bS*)-2-Etil-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furano (15):

Rendimiento aislado: 65%

Aceite incoloro

$R_f = 0.40$ (hexano : dietil éter, 5:1)

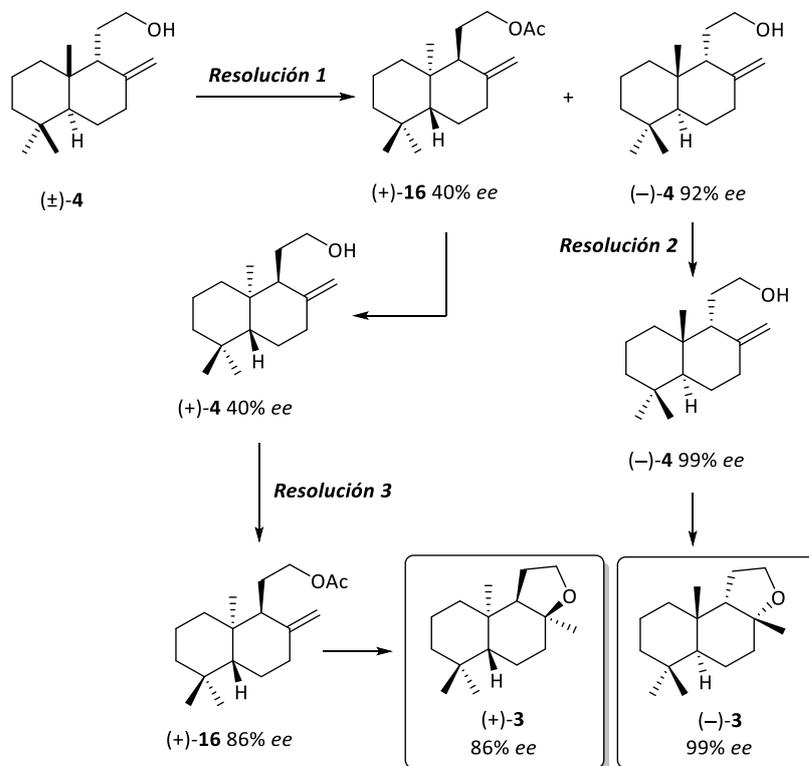


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.91 (qd, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 1H; H_{15}), 3.86–3.75 (m, 1H, $\text{H}_{15\text{-diast.}}$), 2.14 (m, 1H; $\text{H}_{14\text{A}}$), 2.01–1.87 (m, 1H; $\text{H}_{14\text{A-diast.}}$), 1.80–1.48 (m, 12H, $\text{H}_{2\text{B}}$, $\text{H}_{6\text{A}}$, H_7 , H_9 , $\text{H}_{14\text{B}}$), 1.47–1.33 (m, 4H; $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{H}_{3\text{A}}$), 1.32–1.12 (m, 14H; H_1 , $\text{H}_{3\text{B}}$, H_5 , $\text{H}_{6\text{B}}$, H_{17}), 0.95–0.86 (2t, $J = 7.3$ Hz, 6H; H_{18}), 1.38, 1.37 (2s, 6H; H_{16}), 1.10, 1.09 (2s, 6H; H_{11}), 0.90, 0.82 (2s, 12H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 81.5, 80.9, 78.7, 75.6, 60.2, 58.1, 47.4, 46.6, 42.5, 42.4, 39.6, 39.0, 38.6, 36.2, 36.1, 35.7, 35.1, 33.7, 33.6, 33.2, 33.0, 30.7, 30.5, 28.8, 28.1, 23.1, 23.0, 22.0, 21.9, 20.9, 20.4, 18.7, 18.6, 10.5, 10.1.

EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.2345, encontrada: 287.2341.

CAPÍTULO 1: Parte B

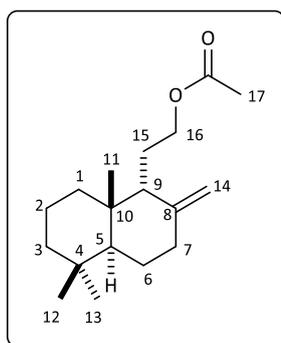


Resolución 1: Resolución cinética enzimática del compuesto racémico [(±)-3]:

Sobre una disolución del alcohol (±)-**3** (526 mg, 2.23 mmol) en *tert*-butil metil éter (22 mL) se adiciona la CAL-A (526 mg) y acetato de vinilo (411 µL, 4.46mmol, 2 equiv), la suspensión se introduce en un agitador orbital a 10 °C. El enzima se filtra una vez alcanzado el 70% de conversión y el disolvente elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel usado una mezcla de hexano y dietil éter (2:1) como eluyente para obtener el acetato (+)-**16** (391 mg, 1.40 mmol, 63% de rendimiento, *e.e.* = 40%) y el alcohol (–)-**4** (134 mg, 0.57 mmol, 25% de rendimiento, *e.e.* = 92%).

Acetato de 2-[(1*R,4*aS**,8*aS**)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilenedecahidronaftalen-1-il]etilo (16):**

Aceite incoloro

 $R_f = 0.65$ (hexano : dietil éter, 2:1)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.69 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{A}}$), 4.53 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{14\text{B}}$), 4.06–3.82 (m, 2H; H_{16}), 2.25–1.99 (m, 2H; H_7), 2.02 (s, 3H; H_{17}), 1.94–1.78 (m, 1H; $\text{H}_{15\text{A}}$), 1.75–1.55 (m, 4H; $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{H}_{6\text{A}}$, H_9 , $\text{H}_{15\text{B}}$), 1.55–1.02 (m, 7H; H_1 , $\text{H}_{2\text{B}}$, H_3 , H_5 , $\text{H}_{6\text{B}}$), 0.92 (s, 3H; H_{11}), 0.87, 0.81 (2s, 6H; H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171.4, 148.3, 110.1, 64.1, 54.5, 45.8, 42.7, 37.9, 36.8, 33.7, 33.3, 31.6, 25.3, 23.6, 22.2, 21.2, 19.2.

EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.2319, encontrada: 279.2318.

Síntesis of (-)-9-*epi*-Ambrox [(-)-3].

Resolución 2:

Sobre una disolución del alcohol previamente obtenido (-)-4 (*e.e.*= 92%; 134 mg, 0.57 mmol) en *tert*-butil metil éter (5.7 mL) se adiciona la CAL-A (57 mg) y acetato de vinilo (105 µL, 1.14mmol, 2 equiv), la suspensión se introduce en un agitador orbital a 10 °C. El enzima se filtra una vez alcanzado el 54% de conversión y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel y usando una mezcla de hexano y dietil éter (2:1) como eluyente para obtener el alcohol (-)-4 (67 mg, 0.285 mmol, 12% de rendimiento global, *e.e.* = 99%).

(-)-9-*epi*-Ambrox (-)-3 (*e.e.*= 99%) {[α]_D^{17.2°C} = -10.367 (c= 0.463, CH₂Cl₂)} se obtuvo a partir del alcohol (-)-3 previamente sintetizado usando la ciclación catalizada por ácido previamente descrita para la síntesis del 9-*epi*-Ambrox racémica (±)-3.

Síntesis of (+)-9-*epi*-Ambrox [(+)-3].

Hidrólisis del derivado acetilado (+)-16:

Sobre una disolución de hidróxido de potasio (471 mg, 8.4 mmol, 6 equiv) en metanol (11 mL), se añade el acetato (+)-16 obtenido tras la *resolución 1* (*e.e.*= 40%; 390 mg, 1.4 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo el metanol se elimina a presión reducida y al residuo obtenido se adiciona agua (10 mL) y dietil éter (10 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua (10 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) como eluyente para obtener el alcohol (+)-4 (*e.e.*= 40%; 0.321 mg, 95% rendimiento).

Resolución 3:

Sobre una disolución del alcohol previamente obtenido (+)-**4** (*e.e.*= 40%; 248 mg, 1.05 mmol) en *tert*-butil metil éter (10.5 mL) se adiciona la CAL-A (248 mg) y acetato de vinilo (193 μ L, 2.1 mmol, 2 equiv), la suspensión se introduce en un agitador orbital a 10 °C. El enzima se filtra una vez alcanzado el 35% de conversión y el disolvente se evapora ea presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel usando una mezcla de hexano y dietil éter (2:1) para obtener el acetato (+)-**16** (670 mg, 0.25 mmol, rendimiento del 24%, *e.e.*= 86%).

(+)-9-*epi*-Ambrox (+)-**3** (*e.r.*= 93:7) $\{[\alpha]_D^{18.5^\circ C} = +12.587$ ($c= 0.143$, CH_2Cl_2) $\}$ se obtuvo tras la hidrólisis del acetato (+)-**16** (*e.e.*= 86%) y la posterior ciclación del alcohol (+)-**4** (*e.e.*= 86%) obtenido siguiendo los procedimientos anteriormente mencionados.

CAPÍTULO 2: Parte A

Procedimiento experimental para la síntesis del bromuro racémico (±)-28:

Sobre una disolución de acetato de geranilo (21.42 mL, 100 mmol) en diclorometano (250 mL, 0.4M) se adiciona a 0 °C ácido *meta*-cloroperbenzoico (23.6 g, 100 mmol, 1 equiv) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se adiciona una disolución de NaOH 2N (200 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas y se lavan con brine (300 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en metanol (200 mL, 0.5M), se añade carbonato de potasio (400 mmol, 5.3 g, 4 equiv) y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evapora el metanol y el residuo obtenido se diluye con agua (200 mL) y acetato de etilo (200 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x200 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (400 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica con silica gel y usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener el compuesto **27** con un 83% de rendimiento aislado.

Una vez obtenido el alcohol **27** (14 g, 83 mmol), este se disuelve en diclorometano (270 mL, 0.3M) a 0°C y se añade sobre dicha disolución trietil amina (14 mL, 100 mmol, 1.2 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (7.7 mL, 100 mmol, 1.2 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución de LiBr (8.7 g, 100 mmol, 1.2 equiv) en THF (167 mL) y la mezcla se agita a 0°C durante 3 horas. A continuación se añade agua (200 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x200 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (200 mL) para obtener el bromuro **28** que se usa en el siguiente paso de la síntesis sin necesidad de purificación.

Procedimiento experimental para la síntesis del bromuro enantiopuro (+)-28:

El reactivo conocido como ADmix- α ⁸⁵ (70 g, 1.4 g/mmol de acetato de geranilo) y metanosulfonamida (4.8 g, 50 mmol, 1 equiv) se disuelven en una mezcla de *t*-BuOH y H₂O 1:1 (500 ml) y la mezcla se agita vigorosamente durante 15 min; cuando la mezcla esté homogénea se enfría a 0 °C durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se añade sobre la mezcla el acetato de geranilo (10.7 g, 50 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (100 mL) y otra de Na₂S₂O₂ (100 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añade acetato de etilo (100 mL) y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 mL) las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de NaOH 2N (200 mL) y con brine (200 mL). Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica con sílica gel y usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:2) para obtener el diol (–)-**34** con un 87% de rendimiento aislado.

El diol (–)-**34** (10 g, 43.5 mmol) se disuelve en diclorometano (170 mL, 0.25M) y la mezcla se enfría a 0 °C. Sobre esta disolución se añade primero trietil amina (9.7 mL, 70 mmol, 1.6 equiv) y posteriormente cloruro de metanosulfonilo (5.4 mL, 70 mmol, 1.6 equiv), la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo se añade al medio de reacción metanol (400 mL, 0.1M) y carbonato de potasio (174 mmol, 24 g, 4 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas más. Transcurrido este tiempo se eliminan los disolventes a presión reducida y el residuo se diluye con diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con brine (300 mL) y se secan sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se eliminan a presión reducida y se obtienen 6.2 gramos un aceite incoloro que se

⁸⁵ El uso de ADmix- β bajo las mismas condiciones de reacción general en enantiómero (+)-**34**

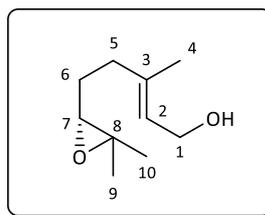
corresponde con el alcohol (+)-**27** con un 84% de rendimiento. Para la síntesis bromuro (+)-**28** a partir del alcohol (+)-**27** (6.2 g, 36.5 mmol) se sigue el mismo procedimiento descrito anteriormente y se obtienen 7.5 gramos de bromuro con un rendimiento global desde el acetato de geranilo del 65%.

(R,E)-5-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ol [(+)-27]:

Aceite incoloro

$R_f = 0.3$ (hexano : acetato de etilo, 1:1)

$[\alpha]_D^{21} = +8.4$ (c = 1.4, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.47 – 5.28 (m, 1H; H_2), 4.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H; H_1), 2.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H; H_7), 2.23 – 2.01 (m, 2H; H_5), 1.63 (s, 3H; H_4), 1.67 – 1.54 (m, 2H; H_6), 1.25 (s, 3H; H_9), 1.21 (s, 2H; H_{10}).

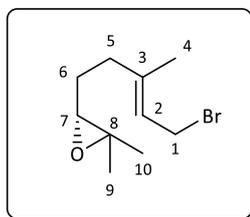
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 138.0, 124.2, 64.1, 59.1, 58.6, 36.3, 27.1, 24.8, 18.7, 16.2.

EMAR calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 193.1199, encontrada: 193.1199.

(R,E)-3-(5-Bromo-3-metilpent-3-en-1-il)-2,2-dimetiloxirano [(+)-28]:

Aceite incoloro

$[\alpha]_D^{21} = +1.2$ (c = 0.8, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H; H_2), 4.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H; H_1), 2.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H; H_7), 2.28 – 2.07 (m, 2H; H_5), 1.73 (s, 3H; H_4), 1.78 – 1.59 (m, 2H; H_6), 1.29 (s, 3H; H_9), 1.24 (s, 3H; H_{10}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.9, 121.0, 63.9, 58.5, 41.0, 36.2, 27.1, 24.9, 18.8, 16.2.

EMAR calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0536, encontrada: 233.0538.

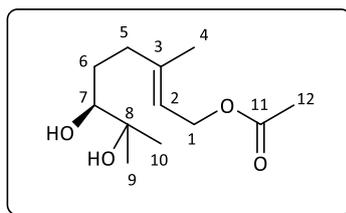
Acetato de (S,E)-6,7-dihidroxi-3,7-dimetiloct-2-en-1-ilo [(-)-34]:

Rendimiento aislado: 87%

Aceite incoloro

$R_f = 0.28$ (hexano : acetato de etilo, 1:2)

$[\alpha]_D^{21} = -24.1$ ($c = 1.5$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.34 – 5.26 (m, 1H; H_2), 4.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H; H_1), 3.23 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H; H_7), 2.97 (s.a, 2H; 2 x OH), 2.31 – 2.17 (m, 1H; H_{6A}), 2.07 – 1.95 (m, 1H; H_{6B}), 1.97 (s, 3H; H_{12}), 1.63 (s, 3H; H_4), 1.57 – 1.45 (m, 1H; H_{5A}), 1.42 – 1.28 (m, 1H; H_{5B}), 1.11 (s, 3H; H_9), 1.07 (s, 3H; H_{10}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171.3, 142.1, 118.5, 77.9, 73.0, 61.4, 36.6, 29.5, 26.4, 23.2, 21.0, 16.4.

EMAR calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.1410, encontrada: 253.1407.

(*R,E*)-2,2-Dimetil-3-(3-metiloct-3-en-7-in-1-il)oxirano [(+)-18]:

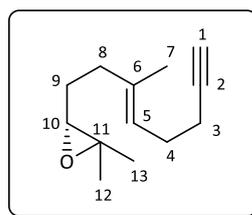
Una disolución de 1-trimetilsilil-1-propino (5.72 mL, 38.6 mmol, 1.2 equiv) en THF (32 mL, 1.2M) se enfría a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añade *n*-BuLi (18 mL de una disolución 2.5M en hexano, 45.1 mmol, 1.4 equiv) gota a gota, y la disolución se agita durante 1 hora a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se prepara una disolución de compuesto (+)-**27** (7.5 g, 32.3 mmol) en THF (100 mL, 0.3M) y sobre esta disolución se añade gota a gota a través de una cánula la disolución del organolítico previamente preparada. Una vez que ha finalizado la adición, la mezcla se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2.5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas y se lavan con brine (150 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración se eliminan los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en metanol (76 mL) y se añade sobre esta disolución carbonato de potasio sólido (5.75 g, 41.6 mmol, 1.3 equiv), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo se elimina el metanol a presión reducida y se añade agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), la fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 mL). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con brine (200 mL) y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por columna cromatográfica con silica gel y usando como eluyente una mezcla de hexano y dietil éter (5:1) para obtener el compuesto (+)-**18** con un 78% de rendimiento.⁸⁶

Rendimiento: 78%

Aceite incoloro

$R_f = 0.4$ (hexano : dietil éter, 5:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +1.6$ ($c = 1.93$, CH_2Cl_2)



⁸⁶ El enantiómero (–)-**18** se obtiene siguiendo este mismo procedimiento pero usando como material de partida el bromuro (–)-**28** obtenido a partir del diol (+)-**34**.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.21 – 5.13 (m, 1H; H_5), 2.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H; H_{10}), 2.23 – 1.99 (m, 6H; H_4 , H_8 , H_9), 1.88 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H; H_1), 1.65 – 1.51 (m, 2H; H_3), 1.59 (s, 3H; H_7), 1.24 (s, 3H; H_{12}), 1.20 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 135.8, 123.1, 84.3, 68.3, 64.0, 58.3, 36.3, 27.3, 27.1, 24.9, 18.9, 18.8, 16.1.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.1587, encontrada: 193.1586.

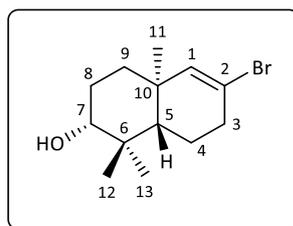
(2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-Bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol
[(-)-17]:

Sobre una disolución del epóxido (+)-**18** (4.8 g, 24.5 mmol) en dibromometano (215 mL, 0.1 M) a -40 °C se añade AlBr_3 (2.2 g, 8.2 mmol, 0.33 equiv) y la mezcla se agita a esta temperatura durante 1 hora. Transcurrido este tiempo la reacción se hidroliza a -40 °C con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. A continuación la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con brine (100 mL) y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el alcohol (-)-**17** con un 82% de rendimiento.⁸⁷

Rendimiento aislado: 82%

Sólido blanco

$P_f = 107\text{--}109$ °C



⁸⁷ La obtención del enantiómero (+)-**17** se lleva a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental pero usando como material de partida el epoxienino (-)-**18**. El valor de α para el compuesto (+)-**17** es $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +57.1$ ($c = 2.5$, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.44$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)

$[\alpha]_D^{22} = -58.2$ ($c = 2.74$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.69 (t, $J = 1.7$, 1H; H_1), 3.24 (dd, $J = 11.2$, 4.8 Hz, 1H; H_7), 2.55 – 2.34 (m, 2H; H_3), 1.80 – 1.56 (m, 4H; H_4 , H_8), 1.49 (ddd, $J = 13.0$, 8.0, 3.6 Hz, 1H; H_{9A}), 1.34 (td, $J = 13.0$, 4.5 Hz, 1H; H_{9B}), 1.12 (dd, $J = 12.3$, 2.6 Hz, 1H; H_5), 0.98 (s, 3H; H_{11}), 0.97 (s, 3H; H_{12}) 0.76 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.0, 120.9, 78.9, 49.1, 38.7, 37.2, 36.8, 28.0, 27.7, 21.2, 20.9, 15.4.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrO}$ $[\text{M-H}]^+$: 271.0703, encontrada: 271.0703.

Procedimiento experimental general para la síntesis de los alcoholes 29-33:

Sobre una disolución del epóxido **18** (192.3 mg, 1 mmol) en el disolvente correspondiente (10 mL, 0.1 M) se añade el AlBr_3 (88 mg, 0.33 mmol, 0.33 equiv) ó $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (136 μL , 1 mmol, 1 equiv) en el caso del fluoruro **33**. La mezcla se agita a la temperatura y tiempo indicados en la memoria. Una vez transcurridos dichos tiempos la reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. A continuación la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con brine (50 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica de sílica gel.

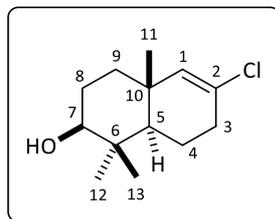
(2R*,4aR*,8aS*)-6-Cloro-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol (29):

Rendimiento aislado: 70%

Sólido blanco

P_f= 100–102 °C

R_f= 0.44 (hexano : acetato de etilo, 2:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.49 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H; H₁), 3.27 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H; H₇), 2.38 – 2.30 (m, 2H; H₃), 1.85 – 1.73 (m, 1H; H_{4A}), 1.72 – 1.59 (m, 2H; H_{4B}, H_{8A}), 1.58 – 1.46 (m, 2H; H_{8B}, H_{9A}), 1.36 (td, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 1H; H_{9B}), 1.12 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H; H₅), 1.01 (s, 3H; H₁₁), 0.99 (s, 3H; H₁₂), 0.79 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 136.9, 130.4, 79.0, 49.3, 38.6, 37.3, 37.2, 34.4, 28.0, 27.8, 21.4, 19.9, 15.4.

EMAR calculada para C₁₃H₂₀ClO [M-H]⁺: 227.1208, encontrada: 227.1205.

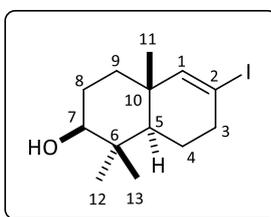
(2R*,4aR*,8aS*)-1,1,4a-trimetil-6-yodo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol (30):

Rendimiento: 74%

Sólido blanco

P_f= 129–131 °C

R_f= 0.42 (hexano : acetato de etilo, 2:1)



Parte Experimental

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.99 – 5.96 (m, 1H; H_1), 3.25 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H; H_7), 2.66 – 2.56 (m, 1H; $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.56 – 2.42 (m, 1H; $\text{H}_{3\text{B}}$), 1.75 – 1.56 (m, 4H; H_4, H_8), 1.55 – 1.43 (m, 1H; $\text{H}_{9\text{A}}$), 1.35 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{B}}$), 1.21 – 1.15 (m, 1H; H_5), 0.99 (s, 3H; H_{11}), 0.98 (s, 3H; H_{12}), 0.77 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 149.5, 95.4, 78.9, 48.8, 41.3, 40.4, 38.8, 37.1, 27.9, 27.7, 21.9, 21.1, 15.4.

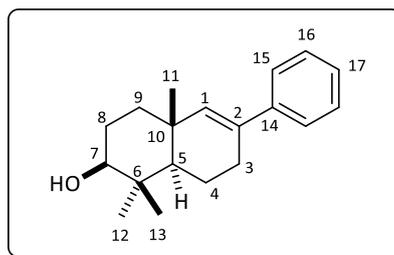
EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M-H}]^+$: 319.0564, encontrada: 319.0563.

(2R*,4aS*,8aS*)-6-fenil-1,1,4a-Trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol
(31):

Rendimiento: 45%

Espuma blanca

$R_f = 0.5$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.41 – 7.36 (m, 2H; H_{15}), 7.34 – 7.27 (m, 2H; H_{16}), 7.25 – 7.18 (m, 1H; H_{17}), 5.77 (dd, $J = 2.1, 1.3$ Hz, 1H; H_1), 3.31 (dd, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H; H_7), 2.56 (ddt, $J = 17.4, 6.3, 1.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.43 (dddd, $J = 17.4, 11.0, 6.8, 2.1$ Hz, 1H; $\text{H}_{3\text{B}}$), 1.95 – 1.85 (m, 1H; $\text{H}_{4\text{A}}$), 1.79 – 1.54 (m, 5H; $\text{H}_{4\text{B}}, \text{H}_8, \text{H}_{9\text{A}}$), 1.40 (td, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{B}}$), 1.19 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H; H_5), 1.07 (s, 3H; H_{12}), 1.05 (s, 3H; H_{11}), 0.86 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 142.0, 137.5, 133.0, 128.3, 126.8, 125.2, 79.3, 49.9, 38.7, 37.8, 35.5, 29.2, 28.0, 28.0, 21.5, 19.0, 15.5.

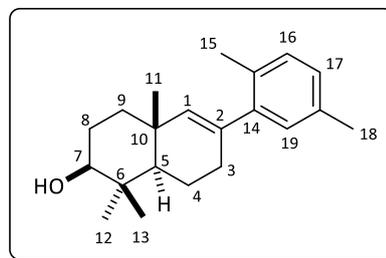
EMAR calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$ $[\text{M+H}]^+$: 271.2056, encontrada: 271.2060.

(2*R,4*aS**,8*aS**)-6-(2,5-Dimetilfenil)-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol (32):**

Rendimiento: 57%

Espuma blanca

R_f= 0.43 (hexano : acetato de etilo, 3:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H; H₁₆), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H; H₁₇), 6.88 (s, 1H; H₁₉), 5.22 – 5.18 (m, 1H; H₁), 3.34 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H; H₇), 2.29 (s, 3H; H₁₈), 2.32 – 2.20 (m, 2H; H₃), 2.22 (s, 3H; H₁₅), 1.88 – 1.47 (m, 5H; H₄, H₈, H_{9A}), 1.39 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H; H_{9B}), 1.23 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 1H; H₅), 1.07 (s, 3H; H₁₁), 1.06 (s, 3H; H₁₂), 0.86 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 143.5, 138.7, 135.0, 134.9, 132.0, 130.0, 129.1, 127.3, 79.4, 50.1, 38.8, 37.8, 35.3, 32.1, 28.0, 28.0, 21.7, 21.0, 19.3, 19.1, 15.5.

EMAR calculada para C₂₁H₂₉O [M-H]⁺: 297.2223, encontrada: 297.2224.

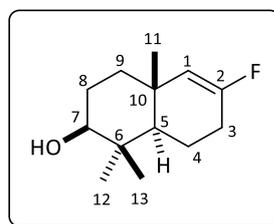
(2*R,4*aR**,8*aS**)-6-Fluoro-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ol (33):**

Rendimiento: 20%.

Sólido amarillo

P_f: 97–99 °C

R_f= 0.57 (hexano : acetato de etilo, 2:1).



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.93 (dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H; H₁), 3.27 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H; H₇), 2.25 – 2.19 (m, 2H; H₃), 1.89 – 1.78 (m, 1H; H_{4A}), 1.75 – 1.55 (m, 3H; H_{4B}, H₈), 1.54 – 1.46 (m, 1H; H_{9A}), 1.35 (td, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H; H_{9B}), 1.08 (dd, *J* = 12.6, 2.0 Hz, 1H; H₅), 1.02 (s, 3H; H₁₁), 1.00 (s, 3H; H₁₂), 0.80 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 158.7 (d, *J* = 254.6 Hz), 115.2 (d, *J* = 11.6 Hz), 79.1, 50.0, 38.6, 37.8, 34.4 (d, *J* = 8.1 Hz), 28.0 (d, *J* = 22.9 Hz), 26.9 (d, *J* = 23.5 Hz), 22.3, 22.3, 18.6 (d, *J* = 10.4 Hz), 15.3.

¹⁹F -RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -109.76.

EMAR calculada para C₂₁H₂₀FO [M-H]⁺: 211.1503, encontrada: 211.1510.

CAPÍTULO 2: Parte B

(4aR,8aS)-6-Bromo-1,1,4a-trimetil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidronaftalen-2(1H)-ona [(-)-20]:

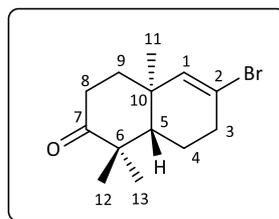
Sobre una disolución del alcohol (-)-**17** (1.8 g, 6.6 mmol) en diclorometano (33 mL, 0.2 M) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (2.85 g, 13.2 mmol, 2 equiv) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a esta misma temperatura durante 2 horas. Una vez transcurrido este tiempo se elimina el diclorometano a presión reducida y se añade dietil éter (50 mL). La suspensión que se forma se filtra sobre celita y se eluye con dietil éter, los disolventes se eliminan a presión reducida y el crudo obtenido se purifica por columna cromatográfica de silica gel usando como eluyente hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener la cetona pura (-)-**20** con un 92% de rendimiento.

Rendimiento aislado: 92%

Aceite incoloro

$R_f = 0.72$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)

$[\alpha]_D^{21} = -97.80$ ($c = 2.73$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H; H_1), 2.62 – 2.40 (m, 4H; H_3, H_9), 1.78 – 1.72 (m, 2H; H_8), 1.72 – 1.67 (m, 3H; H_4, H_5), 1.09 (s, 3H; H_{12}), 1.06 (s, 3H; H_{11}), 1.02 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 216.4, 139.1, 121.3, 48.9, 47.0, 38.3, 36.7, 36.3, 34.4, 26.7, 22.0, 20.9, 20.7.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.0692, encontrada: 271.0686.

Procedimiento experimental para funcionalización C-H: Síntesis de (-)-38 y (+)-diast-38:

Sobre una disolución de la cetona (-)-20 (1.38 g, 5.09 mmol) en una mezcla de metanol y agua 1:1 (85 mL, 0.06 M) se añade $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.77 g, 25.45 mmol, 5 equiv) y NaOAc (1.25 g, 15.27 mmol, 3 equiv). La disolución resultante se agita a 85 °C durante 2h. Una vez transcurrido este tiempo, se elimina el metanol a presión reducida y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con brine (100 mL) y se secan con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida y se obtiene un sólido blanco, que se corresponde con la oxima (-)-36. Este sólido se re disuelve en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético 1:1 (45 mL) y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se añade sobre dicha disolución el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (156.2 mg, 0.7 mmol, 15 mol%) y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.64 g, 14.4 mmol, 3 equiv) y la reacción se agita a 65 °C durante 6 horas. Pasado este tiempo los disolventes se eliminan bajo presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo (50 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae

con acetato de etilo (2x50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con bicarbonato de sodio (3x50 mL) y brine (50 mL). Finalmente se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida y el crudo de la reacción se purifica por cromatografía de columna con silica gel usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener los productos (-)-**38** y (+)-*diast*-**38**.

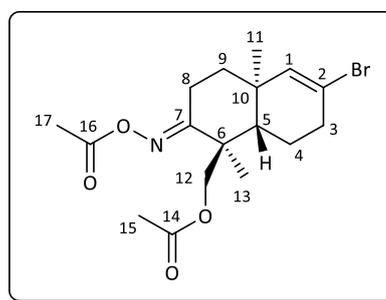
Acetato de [(1*R*,4*aR*,8*aS*)-2-(acetoxiimino)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]metilo [(-)-38**]:**

Rendimiento aislado: 69%

Aceite amarillo

$R_f = 0.41$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)

$[\alpha]_D^{21} = -71.87$ ($c = 3.48$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.79 – 5.71 (m, 1H; H_1), 4.19 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{A}}$), 4.14 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{B}}$), 2.83 (ddd, $J = 17.9, 7.7, 3.6$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{A}}$), 2.65 (ddd, $J = 17.9, 10.3, 8.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{B}}$), 2.56 – 2.37 (m, 2H; H_3), 2.18 (s, 3H; H_{15}), 2.04 (s, 3H; H_{17}), 1.84 – 1.73 (m, 1H; H_5), 1.74 – 1.66 (m, 2H; H_4), 1.66 – 1.48 (m, 2H; H_9), 1.17 (s, 3H; H_{13}), 1.04 (s, 3H, H_{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 170.9, 169.7, 169.5, 139.1, 121.3, 68.8, 43.7, 42.6, 38.1, 36.3, 35.1, 21.6, 21.1, 21.0, 20.7, 20.1, 19.3.

EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.0961, encontrada: 386.0956.

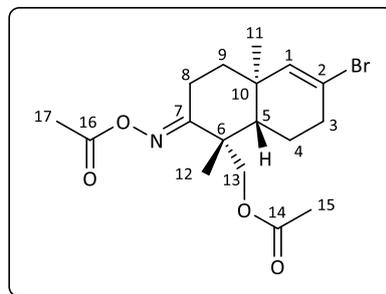
Acetato de [(1*S*,4*aR*,8*aS*)-2-(acetoxiimino)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-1-il]metilo [(+)-*diast*-38]:

Rendimiento aislado: 17%

Aceite amarillo

$R_f = 0.47$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)

$[\alpha]_D^{20.1} = -18.50$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.74 (t, $J = 1.4$, 1H; H_1), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{13\text{A}}$), 3.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H; $\text{H}_{13\text{B}}$), 3.20 (ddd, $J = 15.9, 4.7, 2.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{A}}$), 2.60 – 2.44 (m, 2H; H_3), 2.33 (ddd, $J = 15.9, 13.8, 5.6$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{B}}$), 2.18 (m, 3H; H_{17}), 2.05 (m, 3H; H_{15}), 1.82 – 1.38 (m, 4H; H_4, H_9), 1.62 (dd, $J = 12.7, 1.7$ Hz, 1H; H_5), 1.36 (s, 3H; H_{12}), 1.18 (s, 3H; H_{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171.3, 169.3, 169.2, 139.5, 121.1, 65.4, 50.7, 45.6, 38.3, 36.9, 36.8, 21.7, 21.5, 21.3, 21.0, 20.3, 20.1.

EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.0961, encontrada: 386.0958.

(1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-Bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona [(-)-21]:

Sobre una disolución de (-)-**38** (453 mg, 1.17 mmol) en metanol (20 mL, 0.05 M) se añade carbonato de potasio (324 mg, 2.35 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez transcurrido este tiempo, el metanol se elimina a presión reducida y al residuo obtenido se le añade agua (50 mL) y diclorometano (50 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (50 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x50 mL). Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan

Parte Experimental

sucesivamente con agua (50 mL) y brine (50 mL), se secan con sulfato de sodio anhidro y después de una filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo obtenido se re disuelve en una mezcla de metanol y agua 1:1 (40 mL) a la que se añade NaHSO_3 (970 mg, 7.02 mmol). La reacción se calienta a 40 °C durante 36 horas. Una vez transcurrido este tiempo los disolventes se eliminan a presión reducida y la fase acuosa remanente se extrae con diclorometano (2x50 mL). Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y brine (100 mL), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía de columna de silica gel usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener la β -hidroxicetona (–)-**21** con un 85% de rendimiento.

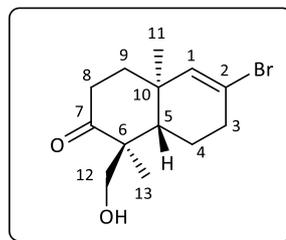
Rendimiento aislado: 85%

Sólido blanco

$P_f = 85\text{--}87\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.55$ (hexano : acetato de etilo, 1:1)

$[\alpha]_D^{19} = -74.15$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H; H_1), 3.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{A}}$), 3.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{B}}$), 2.64 (app. dt, $J = 16.8, 9.9$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{A}}$), 2.56 – 2.50 (m, 2H; H_3), 2.48 (app. dt, $J = 16.8, 4.4$ Hz, 1H; $\text{H}_{8\text{B}}$), 2.08 (dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, 1H; H_5), 1.81 – 1.60 (m, 4H; H_4, H_9), 1.17 (s, 3H; H_{11}), 0.99 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 217.5, 139.3, 121.7, 67.0, 52.3, 42.6, 38.1, 36.8, 36.1, 35.8, 21.5, 20.9, 16.5.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.0641, encontrada: 286.0649.

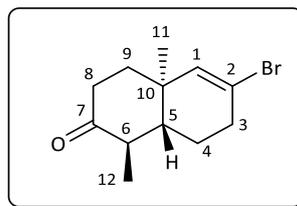
(1*S*,4*aR*,8*aR*)-6-Bromo-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona
[(-)-39]:

Sobre una disolución de (-)-**38** (453 mg, 1.17 mmol) en metanol (20 mL, 0.05 M) se añade carbonato de potasio (324 mg, 2.35 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez transcurrido este tiempo se añade la misma cantidad de agua que de metanol (20 mL) y a continuación se añade NaHSO₃ (970 mg, 7.02 mmol). La reacción se calienta a 80 °C durante 3 horas. Una vez transcurrido este tiempo los disolventes se eliminan a presión reducida y la fase acuosa remanente se extrae con diclorometano (2x50 mL). Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y brine (100 mL), la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía de columna de silica gel usando como eluyente hexano y acetato de etilo (3:1) para obtener la cetona (-)-**39** con un 71% de rendimiento y la cetona (-)-**21** con un 22% de rendimiento.

Rendimiento aislado: 71%

Aceite incoloro

R_f = 0.36 (hexano : acetato de etilo, 3:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H; H₁), 2.56 – 2.35 (m, 4H; H₃, H₈), 2.25 (dq, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 1H; H₆), 1.88 – 1.53 (m, 4H; H₄, H₉), 1.42 (td, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 1H; H₅), 1.17 (s, 4H; H₁₁), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H; H₁₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 211.7, 138.1, 122.1, 47.2, 44.8, 38.2, 38.1, 37.8, 35.4, 24.3, 19.0, 11.5.

EMAR calculada para C₁₃H₁₈BrO [M+H]⁺: 257.0535, encontrada: 257.0543.

(1S,2R,4aR,8aS)-6-Bromo-1-(hidroximetil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol [(-)-22]:

Sobre una disolución de la cetona (-)-**21** (57 mg, 0.198 mmol) en metanol (2 mL, 0.1 M) a 0 °C se añade lentamente borohidruro de sodio (15 mg, 0.396 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a esta temperatura durante 2 horas y una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (20 mL), se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:4) para obtener el diol (-)-**22** puro con un 89% de rendimiento.

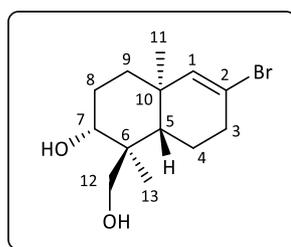
Rendimiento aislado: 89%

Sólido blanco

$P_f = 163\text{--}165\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.42$ (hexano : dietil éter, 1:4)

$[\alpha]_D^{19} = -38.13$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.72 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H; H_1), 3.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{A}}$), 3.69 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 1H; H_7), 3.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{B}}$), 2.54 – 2.36 (m, 2H; H_3), 1.76 – 1.58 (m, 4H; H_4, H_8), 1.51 (dt, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{A}}$), 1.40 (app. td, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1H; $\text{H}_{9\text{B}}$), 1.30 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H; H_5), 1.04 (s, 3H; H_{11}), 0.88 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.0, 120.6, 76.6, 71.6, 43.8, 41.7, 38.6, 36.9, 36.5, 27.2, 21.6, 20.9, 11.3.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.0617, encontrada: 311.0610.

(1S,2S,4aR,8aS)-6-Bromo-1-(hidroximetil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol [(-)-23]:

Sobre una disolución de la cetona (-)-**21** (286 mg, 1 mmol) en THF (50 mL, 0.02 M) a -30 °C se adiciona gota a gota una disolución de L-Selectride (5 mL de una disolución 1M en THF, 4.98 mmol, 5 equiv). La mezcla resultante se agita a esta misma temperatura durante 22 horas y transcurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa de NaOH 4M (20 mL) y H₂O₂ 30% w/w (20 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora más. A continuación, el THF se elimina a presión reducida y sobre la fase acuosa remanente se añade acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con brine (100 mL) y se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida.

El residuo se purifica por columna cromatográfica de sílica gel usando como eluyente hexano y acetato de etilo (1:3) para obtener el diol (-)-**23** puro con un 72% de rendimiento.

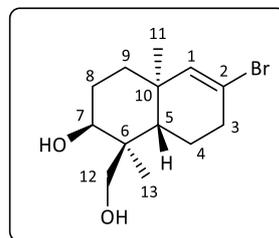
Rendimiento aislado: 72%

Sólido blanco

P_f = 91–93 °C

R_f = 0.53 (hexano : dietil éter, 1:3)

[α]_D²⁰ = -31.43 (c = 0.14, CH₂Cl₂)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.78 (t, J = 1.67 Hz, 1H; H₁), 3.75 (t, J = 2.7 Hz, 1H; H₇), 3.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H; H_{12A}), 3.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H; H_{12B}), 2.65 – 2.42 (m, 2H; H₃), 2.12 (dd, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H; H₅), 1.97 (app tt, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H; H_{8A}), 1.76 (td, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H; H_{9A}), 1.68 – 1.61 (m, 2H; H₄), 1.54 (app dq, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H; H_{8B}), 1.27 (dt, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H; H_{9B}), 1.03 (s, 3H; H₁₁), 0.69 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 141.3, 121.1, 76.9, 71.0, 40.3, 38.6, 37.3, 36.6, 32.1, 26.9, 21.3, 20.5, 17.5.

EMAR calculada para C₁₃H₂₁BrNaO₂ [M+Na]⁺: 311.0617, encontrada: 311.0612.

Ácido (1R,2R,4aR,8aS)-6-bromo-2-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-carboxílico [(–)-24]:

Sobre una disolución del diol (–)-**22** en diclorometano (5.7 mL, 0.1M) a temperatura ambiente se añade sucesivamente TEMPO (13.4 mg, 0.086 mmol, 15 mol%) y PhI(OAc)₂ (550 g, 1.71 mmol, 3 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se observa la conversión completa del diol (–)-**22** (5 h; seguimiento de la reacción por TLC). A continuación se añade una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo obtenido se filtra sobre sílica de manera y eluyendo con diclorometano y tras la eliminación del diclorometano a presión reducida se obtiene un crudo que contiene el aldehído correspondiente el cual se oxida inmediatamente. Dicho aldehído se disuelve en una mezcla de *t*-BuOH (4.8 mL) y H₂O (3 mL) y se añade a la disolución 2-metil-2-buteno (0.5 mL, 4.8 mmol). A continuación, se añade sobre dicha disolución NaClO₂ (260 mg, 2.88 mmol) y NaH₂PO₄ (575 mg, 4.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL). A continuación se añade acetato de etilo (10 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se añade sobre ellas una disolución acuosa de NaOH (3M). La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se acidifica añadiendo una disolución acuosa de HCl (2M) hasta observar un pH = 1-2. A continuación se añade acetato de etilo (10 mL) sobre la disolución acuosa ácida previamente obtenida y se lleva a cabo una nueva extracción, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato de sodio anhidro, los disolventes se eliminan a presión

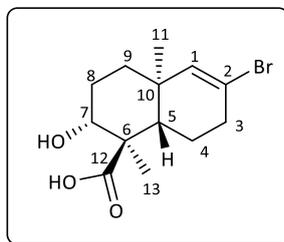
reducida y de esta manera se obtiene el ácido carboxílico (–)-**24** puro con un 74% de rendimiento.

Rendimiento aislado: 74%

Sólido blanco

P_f= 180–183 °C

[α]_D²¹= –66.25 (c= 0.16, CH₂Cl₂)



¹H–RMN (300 MHz, CDCl₃+ 5% ácido trifluoroacético) δ ppm: 5.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H; H₁), 4.20 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H; H₇), 2.56 – 2.46 (m, 2H; H₃), 1.95 – 1.82 (m, 3H; H_{8A}, H₅, H_{4A}), 1.80 – 1.69 (m, 1H; H_{8B}), 1.68 – 1.58 (m, 1H; H_{9A}), 1.56 – 1.40 (m, 2H; H_{4B}, H_{9B}), 1.17 (s, 3H; H₁₃), 1.05 (s, 3H; H₁₁).

¹³C–RMN (75 MHz, CDCl₃+ 5% ácido trifluoroacético) δ ppm: 183.6, 139.8, 120.8, 76.4, 53.1, 44.9, 37.8, 36.5, 36.0, 26.2, 22.9, 21.5, 10.3.

EMAR calculada para C₁₃H₂₂BrNaO [M+Na]⁺: 325.0410, encontrada: 325.0425.

Carbonoditioato de O-[(2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-il] S-metilo (40):

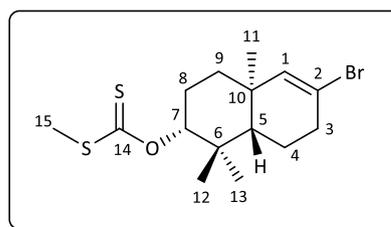
Sobre una disolución del alcohol (–)-**17** (136.5 mg, 0.5 mmol) en THF (30 mL, 0.05M) a –78 °C se adiciona sulfuro de carbono (CS₂) (145 μL, 2.5 mmol, 5 equiv) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación se añade KHDMS (1.5 mL de una disolución 0.5M en THF, 0.75 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla se agita otros 30 minutos más a la misma temperatura. A continuación se añade sobre dicha disolución CH₃I (37.3 μL, 0.6 mmol, 1.2 equiv) y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Una vez que la mezcla alcanza temperatura ambiente se adiciona una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). La mezcla se extrae con acetato de etilo (50

mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (100 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo que se obtiene se purifica por cromatografía de columna con silica gel usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el producto **40** puro.

Rendimiento aislado: 85 %

Espuma amarilla

$R_f = 0.71$ (hexano : acetato de etilo, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.74 – 5.72 (m, 1H; H_1), 5.36 (dd, $J = 11.7, 4.7$ Hz, 1H; H_7), 2.55 (s, 3H; H_{15}), 2.51 – 2.42 (m, 2H; H_3), 2.06 – 1.94 (m, 1H; H_{4A}), 1.83 – 1.36 (m, 5H; $\text{H}_{4B}, \text{H}_8, \text{H}_9$), 1.31 (dd, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H; H_5), 1.04 (s, 3H; H_{11}), 0.97 (s, 3H; H_{12}), 0.94 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 215.8, 140.5, 120.9, 90.4, 49.2, 38.5, 38.5, 36.6, 27.9, 23.0, 21.3, 20.6, 18.8, 17.1.

EMAR calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.0446, encontrada: 363.0450.

(2R,4aS,8aS)-1,1,4a-Trimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-2-ol (41):

Procedimiento A: Partiendo del xantato 40

Sobre una mezcla del xantato **40** (60 mg, 0.165 mmol) en DMF (3.3 mL, 0.05M) se añade formiato de sodio (1 mmol, 68 mg, 6 equiv) y peroxodisulfato de tetrabutilamonio (0.5mmol, 335 mg, 3 equiv) y la mezcla se calienta a 55 °C. Tras 2 horas de reacción la mezcla se enfría y se vierte sobre agua (10 mL), se añade diclorometano (20 mL) y la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2x20 mL). Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato

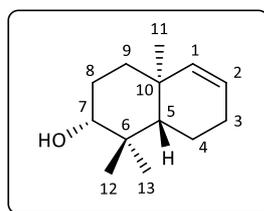
de sodio (30 mL) y brine (2x20 mL), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el compuesto **41** con un 47% de rendimiento.

Procedimiento B: Partiendo del mesilato 42

Sobre una disolución del mesilato **42** (45.9 mg, 0.13 mmol) en THF (3 mL, 0.04M) se añade hidruro de litio y aluminio (19.7 mg, 0.52, 4 equiv) y la mezcla se calienta a reflujo de THF durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se enfría hasta alcanzar temperatura ambiente y y sobre la mezcla se adiciona lentamente una disolución acuosa de HCL 1N (10 mL). La mezcla se extrae con dietil éter (3x10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el compuesto **41** con un 28% de rendimiento y el alcohol (-)-**17** procedente de la hidrólisis del mesilato **42** con un 67% de rendimiento.

Espuma blanca

$R_f = 0.53$ (Hexano : acetato de etilo, 2:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.45 – 5.38 (m, 1H; H_1), 5.36 – 5.30 (m, 1H; H_2), 3.27 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H; H_7), 2.20 – 1.93 (m, 2H; H_3), 1.75 – 1.59 (m, 3H; $\text{H}_{4A}, \text{H}_8$), 1.55 – 1.36 (m, 2H; $\text{H}_{4B}, \text{H}_{9A}$), 1.35 – 1.23 (m, 1H; H_{9B}), 1.10 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H; H_5), 1.01 (s, 3H; H_{12}), 0.96 (s, 3H; H_{11}), 0.80 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 140.4, 123.3, 79.4, 50.2, 38.8, 37.6, 35.3, 28.0, 27.3, 21.7, 18.6, 15.4.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.1743, encontrada: 195.1747.

Procedimiento experimental general para la síntesis de los sulfonatos 42 y 43:

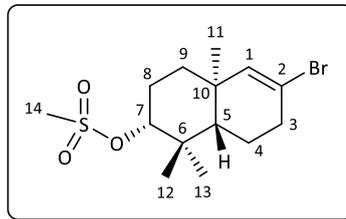
Sobre una disolución del alcohol (–)-**17** (55.2 mg, 0.2 mmol) en piridina (1 mL, 0.2M) se añade DMAP (2.42 mg, 0.0198 mmol, 0.1 equiv) y la mezcla se la disolución se enfría a 0 °C. A continuación se añade el MsCl ó TsCl (0.4 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas para la obtención del mesilato **42** y 24 horas para la obtención del tosilato **43**. Una vez transcurridos estos tiempos de reacción se elimina la piridina a presión reducida y al residuo obtenido se le añade H₂O (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x5mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1N (15 mL), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mL) y con brine (15 mL). Tras a filtración los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo que se obtiene se purifica por columna cromatográfica de silica gel para obtener los sulfonatos **42** y **43**.

Metanosulfonato de (2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ilo (42**):**

Rendimiento aislado: 93%.

Espuma blanca

R_f = 0.54 (hexano : acetato de etilo, 2:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.72 – 5.69 (m, 1H; H₁), 4.35 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H; H₇), 3.02 (s, 3H; H₁₄), 2.55 – 2.37 (m, 2H; H₃), 2.09 – 1.56 (m, 5H; H₄, H₈, H_{9A}), 1.41 (td, *J* = 13.3, 4.0 Hz, 1H; H_{9B}), 1.23 (dd, *J* = 12.1, 2.6 Hz, 1H; H₅), 1.04 (s, 3H; H₁₁), 1.02 (s, 3H; H₁₂), 0.86 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 140.1, 121.0, 89.5, 49.2, 39.0, 38.5, 38.3, 36.7, 36.5, 28.1, 25.6, 21.2, 20.8, 16.2.

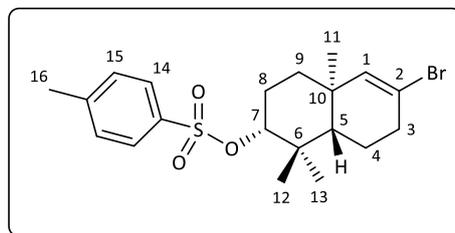
EMAR calculada para C₁₄H₂₃BrNaO₃S [M+Na]⁺: 373.0443, encontrada: 373.0441.

4-Metilbencenosulfonato de (2*R*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ilo (43):

Rendimiento aislado: 92%

Espuma blanca

$R_f = 0.58$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.81 – 7.76 (m, 2H; H₁₄), 7.35 – 7.30 (m, 2H; H₁₅), 5.68 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H; H₁), 4.22 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H; H₇), 2.44 (s, 3H; H₁₆), 2.48 – 2.40 (m, 2H; H₃), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 2H), 1.49 (dt, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H; H_{9A}), 1.40 – 1.28 (m, 1H; H_{9B}), 1.15 (dd, $J = 12.1, 2.6$ Hz, 1H; H₅), 0.98 (s, 3H; H₁₂), 0.81 (s, 6H; H₁₁, H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 147.1, 142.6, 141.2, 127.7, 128.2, 112.1, 86.5, 54.1, 38.0, 36.5, 35.0, 33.2, 26.5, 21.1, 23.6, 18.2, 15.8.

EMAR calculada para C₂₀H₂₇BrO₃S [M+H]⁺: 427.0937, encontrada: 427.0934.

4-Metilbencenosulfonato de (2*R*,4*aS*,8*aS*)-1,1,4*a*-trimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-ilo (44):

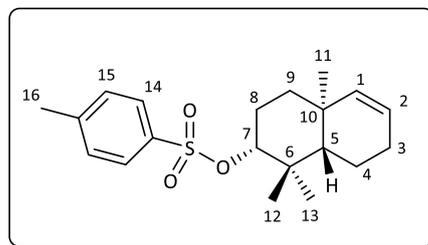
Sobre una disolución del tosilato **43** (0.135 mmol, 57.8 mg) en THF (3 mL, 0.04M) se añade hidruro de litio y aluminio (0.54, 20.4 mg, 4 equiv) y la mezcla se calienta a reflujo de THF durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se enfría hasta alcanzar temperatura ambiente y sobre la mezcla se adiciona lentamente una disolución acuosa de HCL 1N (10 mL). La mezcla se extrae con dietil éter (3x10 mL), las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1) para obtener el compuesto **44** con un 89% de rendimiento.

Rendimiento aislado: 89%

Espuma blanca

$R_f = 0.64$ (hexano : acetato de etilo, 5:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 5.44 – 5.36 (m, 1H; H_1), 5.33 – 5.27 (m, 1H; H_2), 4.25 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 1H; H_7), 2.44 (s, 3H; H_{16}), 2.18 – 1.90 (m, 2H; H_3), 1.89 – 1.21 (m, 6H; $\text{H}_4, \text{H}_8, \text{H}_9$), 1.13 – 1.07 (m, 1H; H_5), 0.94 (s, 3H; H_{12}), 0.82 (s, 3H; H_{11}), 0.81 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 145.2, 141.6, 136.2, 129.4, 128.6, 124.1, 87.5, 53.2, 38.0, 37.5, 35.3, 27.7, 26.5, 21.1, 23.6, 18.2, 15.8.

EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.1832, encontrada: 349.1835.

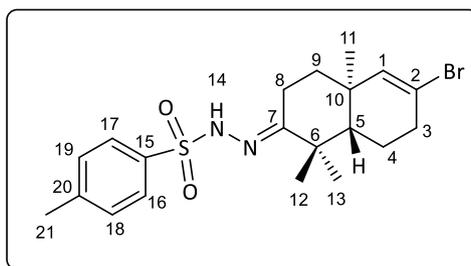
***N'*-[(4*aR*,8*aS*,*E*)-6-bromo-1,1,4*a*-trimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida ((-)-**46**):**

Sobre una suspensión de tosilhidrazida (257 mg, 1.38 mmol, 1.16 equiv) en metanol (0.77 mL, 1.6 M) a temperatura ambiente se añade la cetona (-)-**20** (335 mg, 1.24 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas para generar la correspondiente tosilhidrazona (-)-**46**. Tras este periodo de tiempo el metanol se elimina a presión reducida y el sólido obtenido se purifica por cromatografía de columna con silica gel usando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1) para obtener el compuesto (-)-**46**.

Rendimiento aislado: 95%

Espuma blanca

$R_f = 0.7$ (Hexano : acetato de etilo, 1:1)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: (d, $J = 8.1$ Hz, 2H; H_{18} , H_{19}), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H; H_{16} , H_{17}), 5.66 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H; H_1), 2.59 – 2.36 (m, 2H; H_3), 2.43 (s, 3H, H_{21}), 2.22 (ddd, $J = 16.7$, 11.1, 6.9 Hz, 1H; H_{8A}), 1.78 – 1.63 (m, 2H; H_{8B} , H_{9A}), 1.62 – 1.51 (m, 2H; H_{4A} , H_{9B}), 1.48 – 1.30 (m, 1H; H_{4B}), 1.38 (dd, $J = 12.1$, 2.8 Hz, 1H; H_5), 1.08 (s, 3H; H_{11}), 0.91 (s, 3H; H_{12}), 0.90 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.8, 144.0, 139.4, 135.4, 129.4, 128.3, 121.2, 48.9, 41.3, 38.2, 36.6, 36.0, 28.6, 23.4, 21.9, 21.7, 20.4, 20.3

EMAR calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 461.0868, encontrada: 461.0867.

(4aS,8aS)-7-Bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno [(–)-2]:

La tosilhidrazona (–)-**46** se disuelve en diclorometano (11.6 mL, 0.1M) y la disolución se enfría a 0 °C. A continuación se añade catecolborano (373 μL , 3.49 mmol, 2.8 equiv) sobre dicha disolución y se agita primero a 0 °C durante 30 minutos y posteriormente durante 2.5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añade a la mezcla metanol (11.6 mL) y acetato de sodio anhidro (571 mg, 6.96 mmol, 5.6 equiv), la mezcla resultante se agita a 60 °C durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se deja enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se diluye con dietil éter (10 mL). Posteriormente se añade agua (20 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dietil éter (10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con brine (20 mL), se secan con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración los disolventes se eliminan en a presión reducida.

Parte Experimental

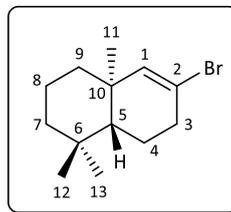
El crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna con silica gel y usando como eluyente hexano para obtener el producto (-)-2.

Rendimiento aislado: 78%

Aceite incoloro

R_f = 0.68 (hexano)

[α]_D²¹ = -62.56 (c = 1.6, CH₂Cl₂)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.71 (t, J = 1.4 Hz, 1H; H₁), 2.51 – 2.42 (m, 2H; H₃), 1.80 – 1.65 (m, 1H; H_{4A}), 1.64 – 1.52 (m, 1H; H_{8A}), 1.51 – 1.39 (m, 3H; H_{7A}, H_{8B}, H_{9A}), 1.30 – 1.10 (m, 4H; H_B, H₅, H_{7B}, H_{9B}), 1.00 (s, 3H; H₁₁), 0.89 (s, 3H; H₁₂), 0.82 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 142.0, 120.7, 50.3, 42.1, 39.4, 39.0, 37.1, 33.1, 33.0, 21.4, 21.2, 21.2, 19.0.

EMAR calculada para C₁₃H₂₂Br [M+H]⁺: 257.0899, encontrada: 257.0886.

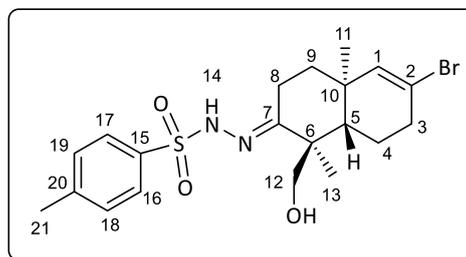
***N'*-[(1*R*,4*aR*,8*aS*,*E*)-6-bromo-1-(hidroximetil)-1,4*a*-dimetil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida [(-)-47]:**

Sobre una suspensión de tosilhidrazida (345 mg, 1.856 mmol, 1.16 equiv) en metanol (0.973 mL, 1.6 M) a temperatura ambiente se añade la cetona (-)-21 (430 mg, 1.5 mmol) y la reacción se agita a la misma temperatura durante 18 horas. A continuación se eliminan los disolventes a presión reducida para obtener una espuma blanca que se corresponde con la tosilhidrazona (-)-47.

Rendimiento: 91%

Espuma blanca

R_f = 0.51 (hexano : acetato de etilo, 1:1)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H; H₁₈, H₁₉), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H; H₁₆, H₁₇), 5.69 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H; H₁), 3.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H; H_{12A}), 3.33 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H; H_{12B}), 2.61 – 2.43 (m, 2H; H₃), 2.42 (s, 3H; H₂₁), 2.17 (ddd, *J* = 16.4, 13.1, 6.4 Hz, 1H; H_{8A}), 1.74 – 1.53 (m, 5H; H₄, H₅, H_{8B}, H_{9A}), 1.39 (td, *J* = 13.1, 5.5 Hz, 1H; H_{9B}), 1.01 (s, 3H; H₁₁), 0.86 (s, 3H; H₁₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.6, 144.5, 139.2, 134.9, 129.8, 128.0, 121.5, 67.3, 46.1, 43.0, 37.9, 36.1, 36.1, 21.7, 21.3, 21.2, 20.6, 18.6.

EMAR calculada para C₂₀H₂₈BrN₂O₃S [M+H]⁺: 455.0998, encontrada: 455.0993.

[(1S,4aR,8aS)-6-Bromo-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il]metanol [(–)-25]:

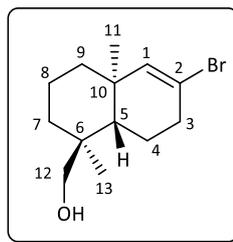
La tosilhidrazona (–)-**47** previamente obtenida se disuelve en diclorometano (14 mL) y la disolución se enfría a 0 °C. Sobre esta disolución se adiciona catecolborano (373 μL, 3.49 mmol, 2,3 equiv) y la mezcla se agita primero a 0 °C durante 30 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se añade metanol (14 mL) y acetato de sodio anhidro (686.5 mg, 8.37 mmol) y la mezcla se agita a 60 °C durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y posteriormente se diluye con dietil éter (25 mL) y agua (50 mL), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se seca con sulfato de sodio anhidro y tras la filtración, los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener un residuo que se purifica por cromatografía de columna con silica gel usando como eluyente hexano y acetato de etilo (2:1) para obtener el alcohol (–)-**25** con un 88% de rendimiento.

Rendimiento aislado: 88%

Aceite incoloro

$R_f = 0.38$ (hexano : dietil éter, 2:1).

$[\alpha]_D^{21} = -97.37$ (c= 0.38, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.74 (m, 1H; H_1), 3.41 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{A}}$), 3.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H; $\text{H}_{12\text{B}}$), 2.54 – 2.41 (m, 2H; H_3), 1.76 – 1.20 (m, 9H; $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_9$), 1.03 (s, 3H; H_{11}), 0.78 (s, 3H; H_{13}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.9, 120.6, 71.9, 43.7, 39.0, 38.8, 37.5, 36.7, 35.4, 21.6, 20.9, 18.3, 17.2.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0849, encontrada: 273.0849.

Ácido (1*S*,4*aR*,8*aS*)-6-bromo-1,4*a*-dimetil-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahidronaftaleno-1-carboxílico [(–)-26]:

Sobre una disolución del alcohol (–)-**25** (82 mg, 0.3 mmol) en acetona (3 mL, 0.1M) a 0 °C se adiciona el reactivo de Jones (1.25 mL disolución 1.2M en agua, 1.5 mmol, 5 equiv) y la mezcla obtenida se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se adiciona sobre la disolución 2-propanol hasta observar un cambio de color de naranja a verde oscuro. A continuación los disolventes se eliminan a presión reducida y sobre el residuo resultante se añade acetato de etilo (20 mL) y una disolución acuosa de NaOH 3M (30 mL). La fase orgánica se separa y se desecha y la fase acuosa se acidifica con una disolución acuosa de HCl 2M hasta pH=1-2. Sobre la fase acuosa ácido resultante se añade acetato de etilo (10 mL) y tras la extracción la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x10 mL). Las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato de sodio anhidro, tras la filtración los disolventes se

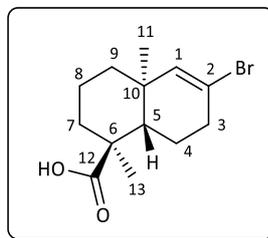
eliminan a presión reducida y el residuo que se obtiene se corresponde con el ácido carboxílico (–)-**25** puro.

Rendimiento aislado: 95%

Sólido Blanco

P_f= 117–120 °C

[α]_D²¹= –125.83 (c= 0.12, CH₂Cl₂)



¹H–RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.74 (t, *J* = 1.85 Hz, 1H; H₁), 2.63 – 2.40 (m, 2H; H₃), 2.05 (dd, *J* = 12.5, 2.1 Hz, 1H, H₅), 1.84 – 1.55 (m, 5H; H_{4A}, H₇, H₈), 1.56 – 1.30 (m, 3H; H_{4B}, H₉), 1.18 (s, 3H; H₁₁), 1.04 (s, 3H; H₁₃).

¹³C–RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 184.8, 141.2, 120.6, 46.8, 44.6, 38.4, 38.2, 37.0, 36.6, 23.5, 21.4, 17.9, 15.9.

EMAR calculada para C₁₃H₂₂BrNaO [M+Na]⁺: 310.1862, encontrada: 310.1871.

(3a*S*,7a*R*)-6-Bromo-7a-metil-3-(propan-2-ilideno)-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1*H*-indeno [(–)-19**]:**

Sobre una disolución del alcohol (–)-**17** (81.9 mg, 0.3 mmol) en tolueno (3 mL, 0.1M) a temperatura ambiente se añade pentacloruro de fósforo en porciones (124.9 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla se agita a esta misma temperatura durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona una disolución acuosa de carbonato de potasio 1 M (10 mL). A continuación la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x20 mL). Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan sucesivamente con bicarbonato de sodio (50 mL) y brine (50mL), se secan con sulfato de

Parte Experimental

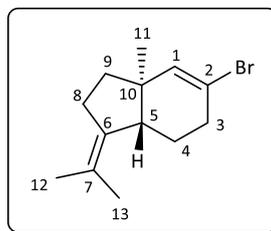
sodio anhidro y los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo que se obtiene se purifica por columna cromatográfica de silica gel usando hexano como eluyente, de esta manera se obtiene el producto (-)-**19**.

Rendimiento: 62%

Aceite incoloro

$R_f = 0.66$ (hexano).

$[\alpha]_D^{21} = -79.6$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.23 – 6.21 (app. t, $J = 1.76$ Hz, 1H; H_1), 2.60 – 2.51 (m, 2H; H_3), 2.48 – 2.39 (m, 1H; H_{4A}), 2.34 – 2.22 (m, 3H; H_5 , H_8), 1.97 – 1.82 (m, 1H; H_{4B}), 1.74 (app. q, $J = 2.2$ Hz, 3H; H_{12}), 1.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H; H_{13}), 1.61 – 1.37 (m, 2H; H_9), 0.82 (s, 3H; H_{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 138.4, 133.0, 122.6, 121.6, 49.9, 45.6, 36.2, 35.2, 29.2, 24.5, 22.9, 21.0, 19.7.

EMAR calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.0742, encontrada: 255.0739.