

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

**“Carbociclaciones catiónicas
promovidas por ácidos próticos y
su potencial aplicación en la
síntesis de terpenoides”**

Trabajo Fin de Máster

Laura Martínez Arias

Julio 2014

Dña. Laura Martínez Arias, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

PRESENTA

El trabajo titulado “**Carbociclaciones catiónicas promovidas por ácidos próticos y su potencial aplicación en síntesis de terpenoides**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Este proyecto se ha llevado a cabo bajo la tutela del **Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra**, Catedrático de la Universidad de Oviedo y profesor de dicho máster y el **Dr. Félix Rodríguez Iglesias**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Los cuales, autorizan su presentación para que sea calificado como Proyecto Fin de Máster.

Oviedo, Julio de 2014

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Fdo. Laura Martínez Arias

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ap	aparente
Batofenantrolina	4,7-difenil-1,10-fenantrolina
d	doblete
DCM	diclorometano
dd	doble-doblete
dt	doble-triplete
Equiv/eq	equivalente
Et	etilo
G	grupo iniciador
h	hora
HFSO ₃	ácido fluorosulfónico
Me	metilo
Otf	triflato
PDC	dicromato de piridinio
R _f	factor de retención
rt	temperatura ambiente
s a	singulete ancho
SnCl ₄	tetracloruro de estaño
t	triplete
T	grupo terminador
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Y	agente iniciador

Índice

<i>Antecedentes generales</i>	1
Introducción	2
A. 1. Agente iniciador (Y)	6
A. 2. Grupo iniciador (G)	8
A. 3. Grupo terminador (T)	10
<i>Objetivos</i>	13
<i>Discusión de resultados</i>	17
D. 1. Síntesis del dienino 1	19
D. 2. Reacción biomimética de ciclación catiónica de 1	20
D. 3. Hacia la síntesis del aldehído 2	22
D. 4. Hacia la síntesis del 9-epi-Ambrox	23
<i>Parte experimental</i>	25
E. 1. Aspectos generales	26
E. 1. 1. Condiciones de trabajo	26
E. 1. 2. Disolventes	26
E. 1. 3. Cromatografía	27
E. 2. Técnicas analíticas	27

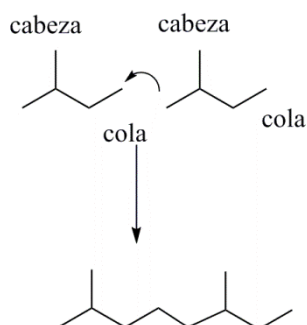
E. 2. 1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.....	27
E. 3. Preparación de materiales de partida.....	29
E. 3. 1. Síntesis del dienino 1.....	30
E. 3. 1. 1. Procedimiento para la preparación del bromuro de geranilo 8.....	30
E. 3.1. 2. Procedimiento para la preparación del dienino 1.....	31
E. 3. 2. Reacción biomimética de ciclación catiónica de 1.....	33
E. 3. 3. Hacia la síntesis del aldehído 2.....	34
E. 3. 3. 1. Preparación del alcohol 5.....	34
E. 3. 3. 2. Preparación del aldehído 2.....	36
E. 3. 4. Hacia la síntesis del 9-epi-Ambrox.....	37
<i>Espectros representativos.....</i>	39
<i>Conclusiones.....</i>	46

Antecedentes Generales

INTRODUCCIÓN

La naturaleza nos sorprende con su versatilidad en la síntesis de moléculas de gran complejidad. Concretamente los terpenos, constituidos por bloques de cinco átomos de carbono, son producidos por una gran variedad de plantas, animales y microorganismos. Los terpenos son utilizados desde la antigüedad en perfumería y cosmética y en la actualidad también se utilizan como fármacos, insecticidas, herbicidas, etc.¹

Fue en 1887 cuando Wallach propuso la regla del isopreno que define los terpenos como esqueletos carbonados formados por unidades de isopreno. A través de este principio, dos unidades de isopreno se pueden unir de distintas formas, cabeza-cabeza, cabeza-cola o cola-cola (Esquema 1). Las uniones más frecuentes son las cabeza-cola, mientras que las uniones cola-cola suceden ocasionalmente (carotenos y esteroides) y las uniones cabeza-cabeza no se encuentran en terpenos naturales.

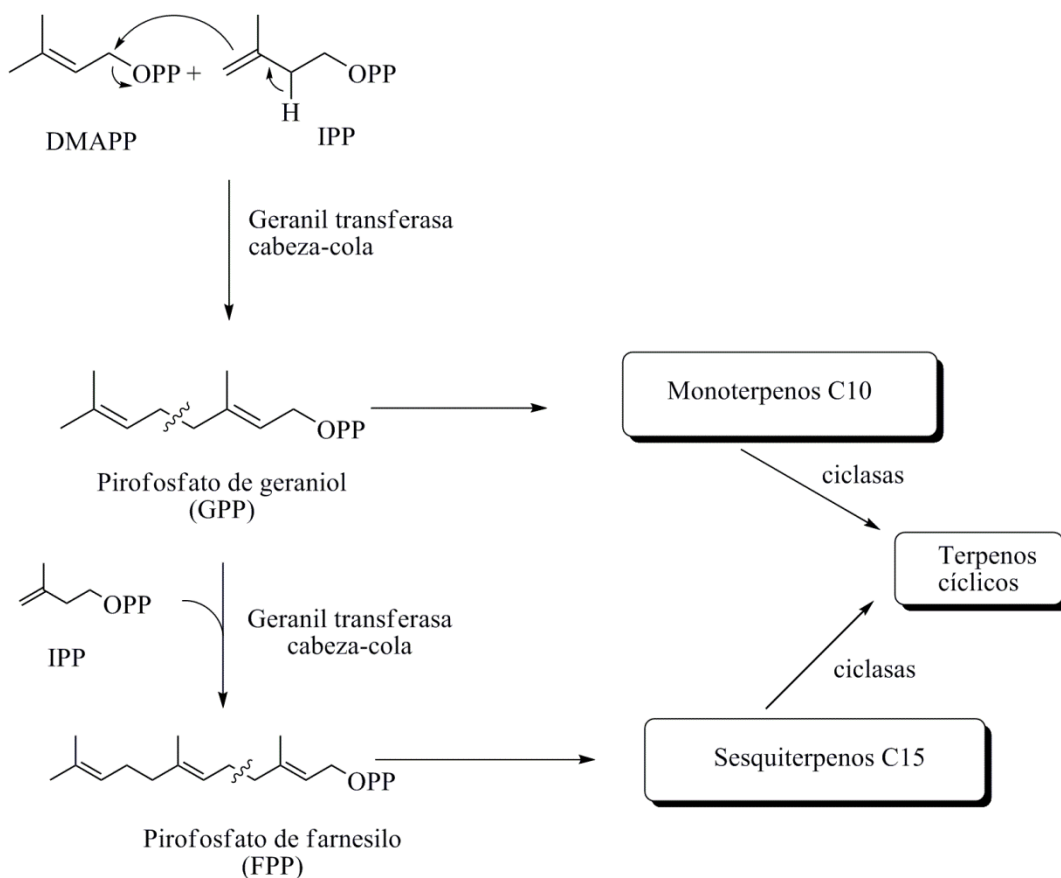


Esquema 1: Unidades de isopreno unidas cabeza-cola

¹ Sell, C. S. A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry, *The Royal Society of Chemistry*, Cambridge, 2003.

Antecedentes Generales

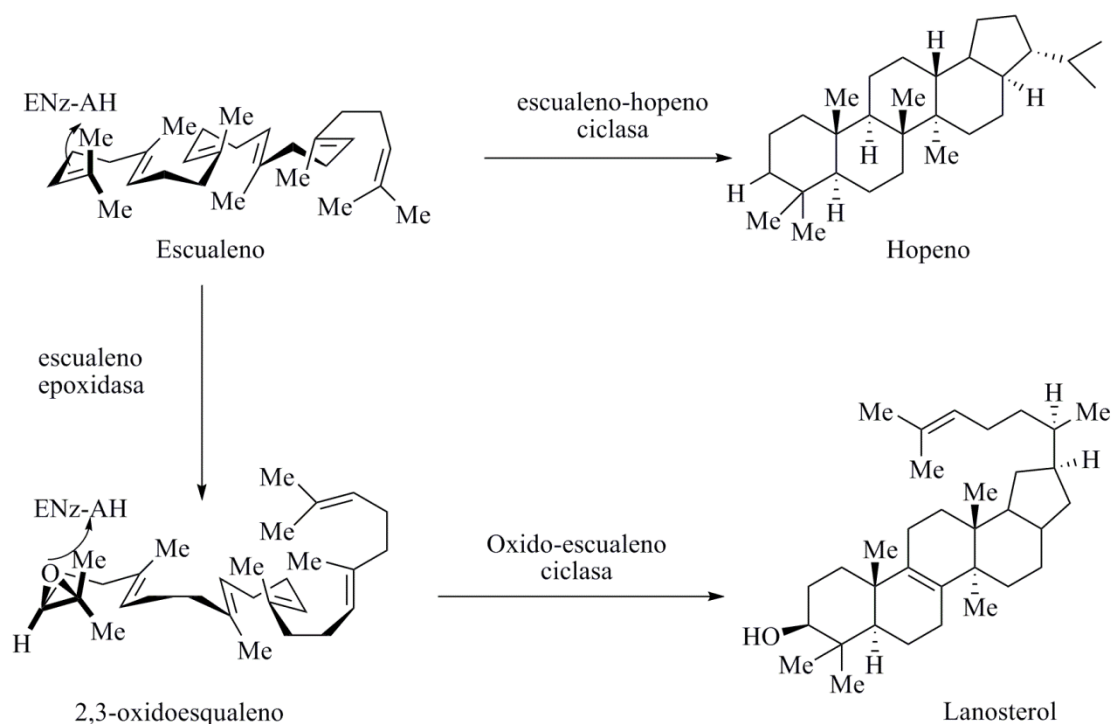
Los precursores biosintéticos de los terpenos son el difosfato de isopentenilo (IPP) y el pirodifosfato de dimetilalilo (DMAPP). Como ya se ha señalado, la biosíntesis de los distintos tipos de terpenos a partir del isopreno, tiene lugar mediante uniones cabeza-cola ó cola-cola promovidas por enzimas transferasas dando lugar a poliprenos acíclicos, como monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, etc. Cada una de estas familias son precursores de las distintas subfamilias de terpenos cíclicos formados a través de ciclaciones promovidas por enzimas ciclasas (Esquema 2).



Esquema 2. Biosíntesis de terpenos

Antecedentes Generales

Durante el siglo pasado, se llevaron a cabo estudios exhaustivos acerca de los mecanismos de biosíntesis de terpenos y esteroides policíclicos.² Así, a mediados del siglo pasado,³ estos estudios desvelaron que el terpeno hopeno, se generaba biosintéticamente a partir del escualeno en presencia de la enzima escualeno-hopeno ciclasa (Esquema 3). Lo mismo ocurre con el esteroide lanosterol, un precursor biosintético del colesterol, que se genera mediante una epoxidación del escualeno para dar lugar al (3S)-2,3-oxidoesqualeno. Este evoluciona a través de una ciclación y reordenamiento catalizado por la oxido-escualeno ciclasa. En ambos casos se propone que las ciclaciones tienen lugar mediante reacciones catiónicas en cascada promovidas por los enzimas ciclasas que en definitiva inician la reacción a través de una protonación del doble enlace terminal en el caso del escualeno ó del epóxido en el caso del 2,3-oxidoesqualeno (Esquema 3).



Esquema 3. Biosíntesis del Hopeno y Lanosterol a partir del escualeno

² a) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812. b) Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730. c) Christianson, D. W. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412.

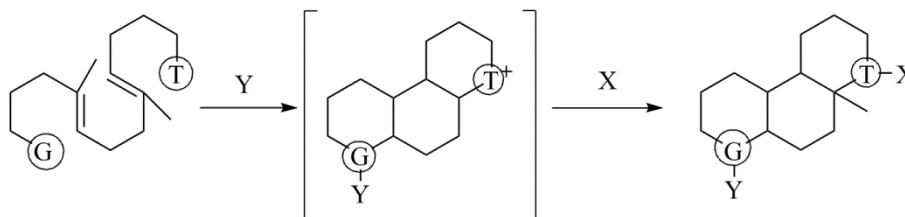
³ Tantillo, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1035

Antecedentes Generales

Toda esta investigación acerca de la biosíntesis de terpenos cíclicos culminó con la propuesta de Stork y Eschenmoser, que postula que las policiclaciones ocurren por una serie de adiciones a través de conformaciones tipo silla-silla-silla (en el caso de la ciclación del escualeno al hopeno) o tipo silla-bote-silla (en el caso de la ciclación del 2-3-oxidoescualeno al lanosterol).⁴

Aún hoy en día, las reacciones enzimáticas de formación de terpenos cíclicos continúan siendo una fuente de inspiración para los químicos orgánicos. Aunque, evidentemente, aun no hay reactivos sintéticos que puedan rivalizar con las enzimas en cuanto a eficiencia y selectividad, se han desarrollado una amplia variedad de reacciones en el contexto de las ciclaciones biomiméticas de polienos que dan lugar a productos de cierta complejidad a partir de materiales sencillos.^{2b}

Esquemáticamente estas reacciones biomiméticas de carbociclación de poliprenoides ocurren cuando un agente iniciador (Y) activa a un grupo iniciador (G), mientras que el grupo terminador (T) finaliza las reacciones catiónicas consecutivas en cascada. Así, se genera un intermedio catiónico que finalmente será interceptado por un agente (X) o bien, el proceso finalizará con una reacción de eliminación.



Esquema 4. Carbociclación catiónica biomimética de Poliprenoides

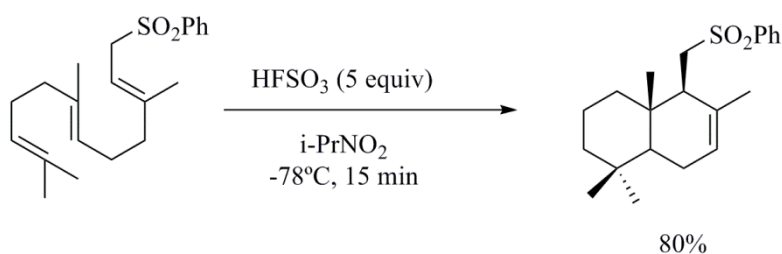
⁴ a) Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890. c) Stadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Achinz, J. H.; Stork, G. *Helv. Chim. Acta.* **1957**, *40*, 2191

Antecedentes Generales

Muchas reacciones de carbociclación biomiméticas han sido desarrolladas a lo largo de los últimos años. Estas reacciones se pueden clasificar atendiendo al grupo iniciador (G), al grupo terminador (T), al agente iniciador (Y), etc. A continuación se muestran algunos ejemplos.

A. 1. Agente iniciador (Y)

Las ciclaciones biomiméticas carbocatiónicas se pueden inducir sobre dobles enlaces carbono-carbono mediante protonación. En el ejemplo del Esquema 5, un ácido fuerte (HFSO_3) protona la olefina terminal del trieno de partida lo cual desencadena la reacción de ciclación catiónica que da lugar al producto bicíclico final con buen rendimiento⁵

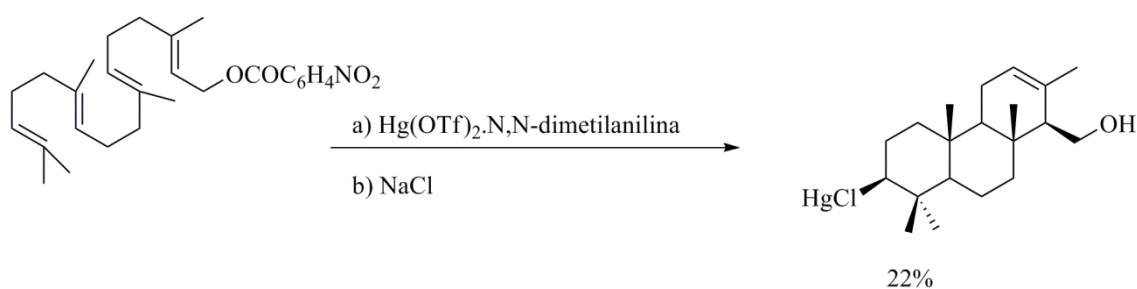


Esquema 5. Ciclación catiónica biomimética promovida por un ácido

⁵ a) Vlad, P. F.; Ungur, N. D. *Synthesis* **1983**, 3, 216. b) Vlad P. F.; Ungur, N. D. *Tetrahedron*. **1983**, 39, 3947. c) Vlad, P. F. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 11925.

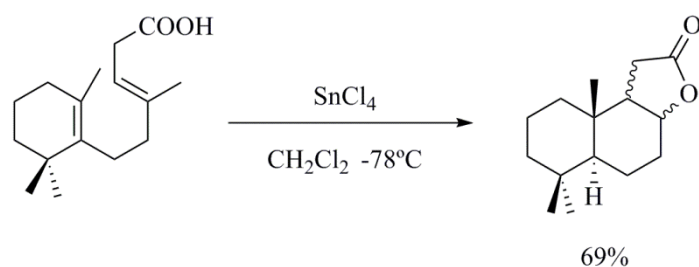
Antecedentes Generales

También se emplearon sales mercúricas como electrófilos para iniciar el proceso de ciclación.⁶ En el ejemplo concreto que se muestra en el Esquema 6, el complejo $\text{Hg}(\text{OTf})_2$.*N,N*-dimetilaniolina reacciona con el tetraeno mostrado para dar lugar a un complejo metálico tricíclico.



Esquema 6. Ciclación catiónica biomimética promovida por sales de mercurio

Otros agentes iniciadores en las ciclaciones biomiméticas son los ácidos de Lewis (Esquema 7). En este ejemplo el tetracloruro de estaño promueve la ciclación catiónica de un ácido carboxílico para generar un producto tricíclico con buen rendimiento.⁷



Esquema 7. Ciclación catiónica biomimética promovida por un ácido Lewis

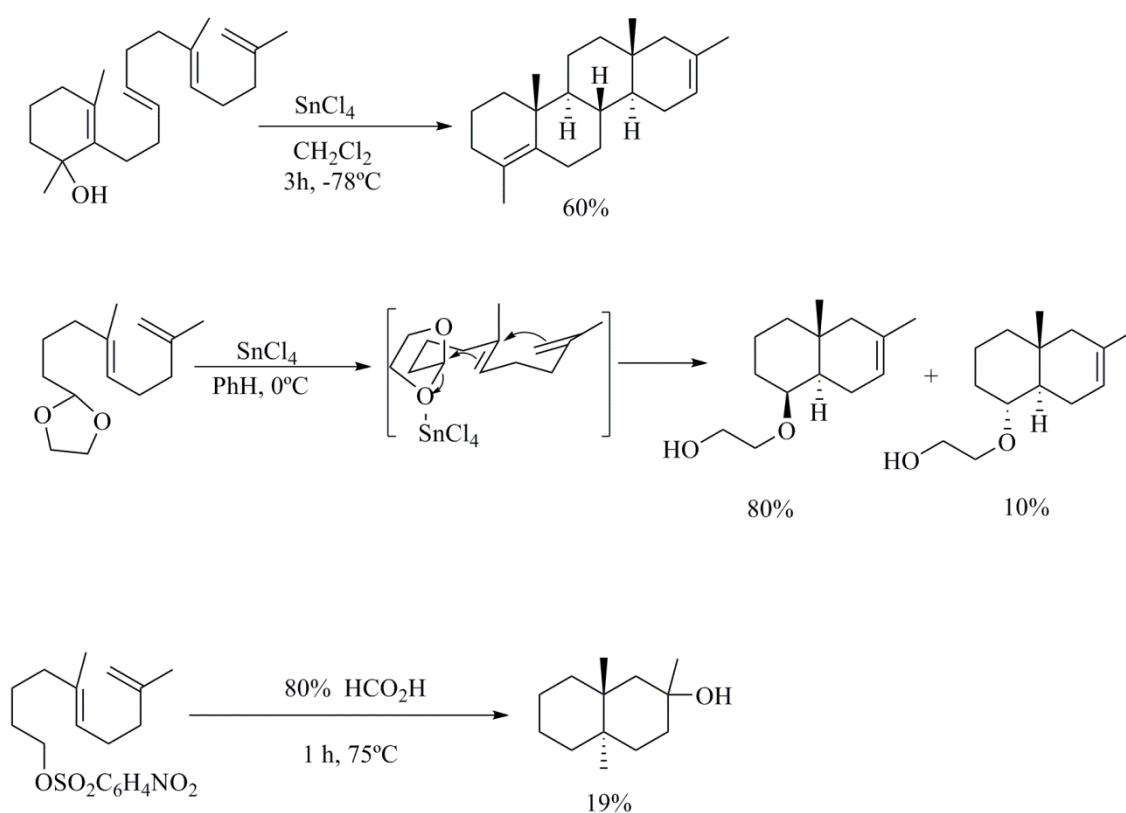
⁶ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806

⁷ Saito, A.; Matsushita, H.; Tsujino, Y.; Kaneko, H. *Chem. Lett.* **1981**, 757

Antecedentes Generales

A. 2. Grupos Iniciadores (G)

El grupo iniciador (G en Esquema 4), sobre el cual actúa el agente iniciador generando la primera especie catiónica, puede ser de diferente naturaleza. Así se han descrito ejemplos en los que dicho iniciador es un alcohol alílico, un acetal ó un sulfonato (Esquema 8).⁸

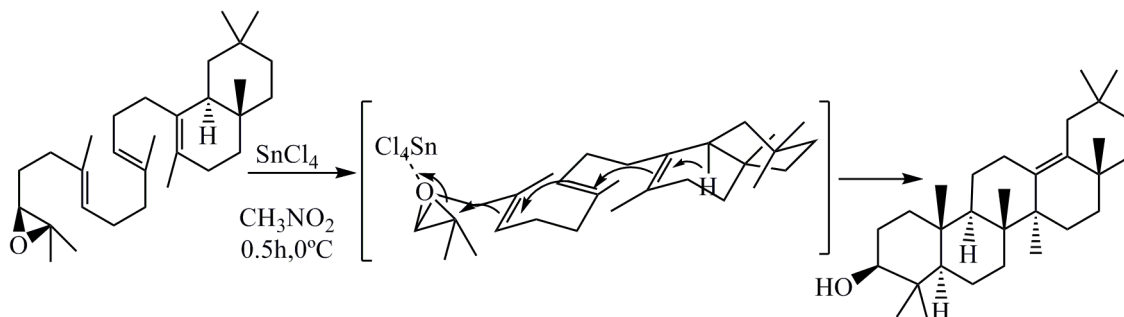


Esquema 8. Un alcohol alílico, un acetal y un sulfonato como grupos iniciadores.

⁸ a) Johnson, W. S.; Semmelhack, M. F.; Sultanbawa, M. U. S.; Dolak, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2994. b) Bartlett, W. R.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2549. c) Johnson, W. S.; Kinnel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861. d) Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F.; Olson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277. e) Johnson, W. S.; Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1785. f) Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51.

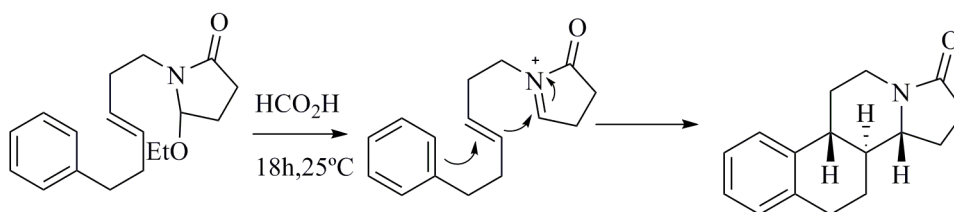
Antecedentes Generales

Otros grupos iniciadores, que han sido ampliamente estudiados en reacciones de ciclación biomiméticas son los epóxidos. En el ejemplo que se muestra en el Esquema 9, el tetracloruro de estaño (SnCl_4) se coordina al epóxido favoreciendo su apertura y desencadenando una reacción en cascada que da lugar a un alcohol.⁹



Esquema 9. Un epóxido como grupo iniciador (G)

Finalmente, también se han usado iones de iminio generados in situ como iniciadores de reacciones de pol ciclación catiónica. En el ejemplo que se muestra en el esquema 10, un derivado de un éter de hemiaminal se trata con ácido fórmico para generar el correspondiente ión iminio y finalmente un producto poliheterocíclico a través de una ciclación catiónica en cascada¹⁰



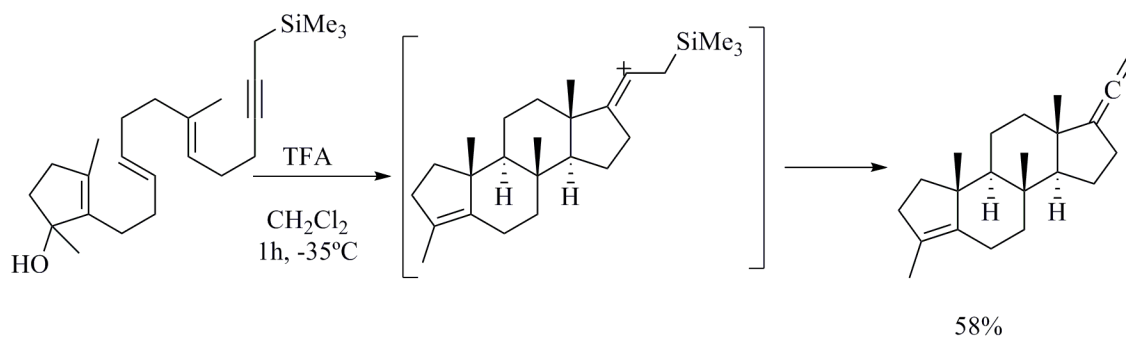
Esquema 10. Ciclación con un ion iminio como grupo iniciador

⁹ a) Van Tamelen, E. E.; Seiler, M. P.; Wierrega, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229. b) Van Tamelen, E.E.; Hwu, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2490.

¹⁰ Dijkink, J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron. Lett.* **1977**, *18*, 935

A. 3. Grupo Terminador (T)

Como ya se comentó anteriormente, el grupo terminal es la funcionalidad sobre la que ocurre la última reacción de todo el proceso de pol ciclación catiónica. Este grupo puede ser de diferente naturaleza. Así se han descrito ejemplos en los que el grupo terminal es un alilsilano o un propargilsilano. En el ejemplo que se muestra en el Esquema 11, un alcohol alílico que contiene un grupo propargilsilano se trata con TFA, en CH_2Cl_2 a baja temperatura ($-35\text{ }^\circ\text{C}$) durante una hora lo cual da lugar a un aleno exocíclico a través de un proceso de pol ciclación catiónica que finaliza con la eliminación del grupo trimetilsilano.¹¹

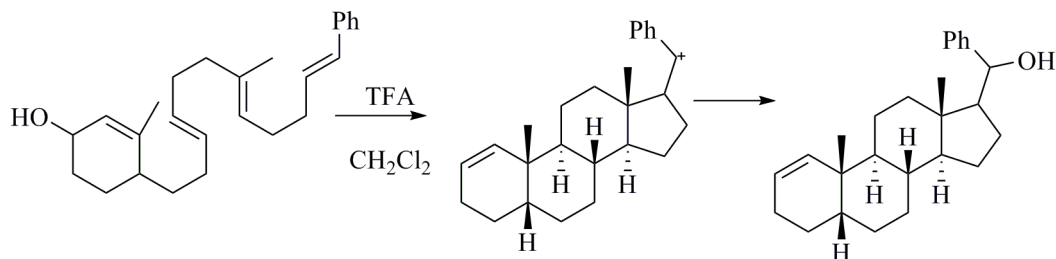


Esquema 11. Un propargilsilano como grupo terminador

¹¹ a) Fleming, I.; Pearce, A. S.; Nowden, R. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 182. b) Schmid, R.; Huesmann, P. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5122.

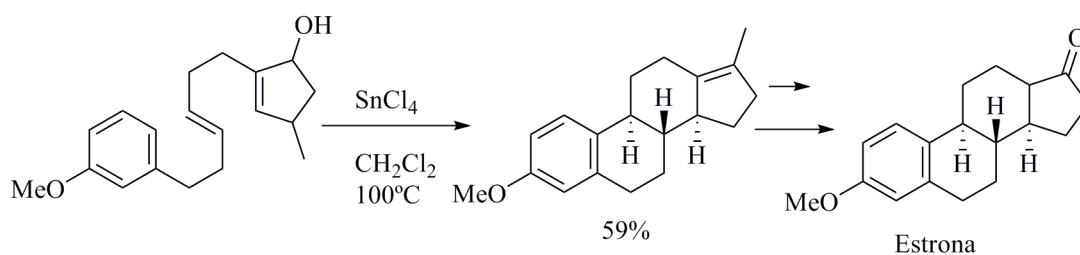
Antecedentes Generales

Una simple olefina también puede ser el grupo terminal tal y como se muestra en el Esquema 12 en el que un compuesto poliénico que contiene un estireno en posición apropiada se trata con ácido trifluoroacético (TFA) en CH_2Cl_2 durante 5 min a -25°C dando lugar a una especie catiónica intermedia que es atrapada por la molécula de agua generada en el primer paso de la reacción.¹²



Esquema 12. Una olefina como grupo terminador

Se pueden emplear grupos aromáticos como grupos terminadores como se muestra en el ejemplo del Esquema 13. En esta reacción, un alcohol alílico que contiene en posición apropiada un grupo aromático electrónicamente rico, se hace reaccionar en presencia de tetracloruro de estaño (SnCl_4) para generar un intermedio que se utiliza en la síntesis de estrona.¹³



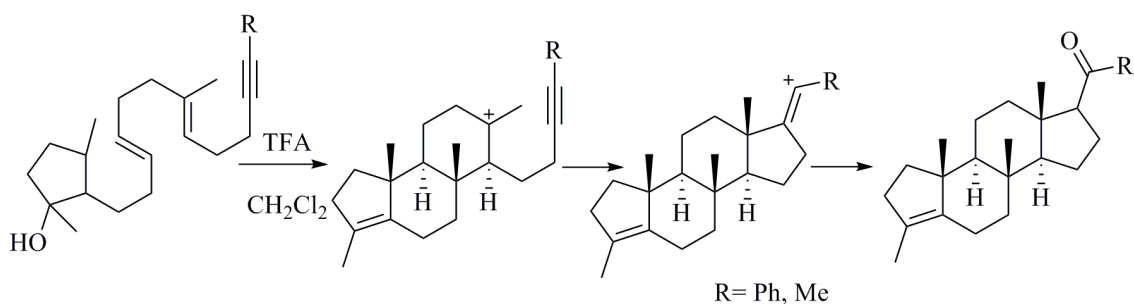
Esquema 13. Un grupo aromático como terminador

¹² a) Grast, M. E.; Cheung, Y. F.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4404. b) Johnson, W. S.; Daub, G. W.; Lyle, T. A.; Niwa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7800

¹³ Bartlett, P. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501

Antecedentes Generales

Finalmente, se ha de señalar que también se conocen algunos ejemplos en los que el grupo terminal de una reacción de políciclación cationica es un alquino. Estas reacciones dan lugar a un catión alquenilo intermedio que es atrapado por un nucleófilo externo. En el ejemplo del Esquema 14, dicho nucleófilo externo es una molécula de agua que se había generado en la reacción inicial de deshidratación. Así esta reacción da lugar a la políciclación en la que actúa como grupo terminador un alquino.¹⁴



Esquema 14. Un alquino como grupo terminador

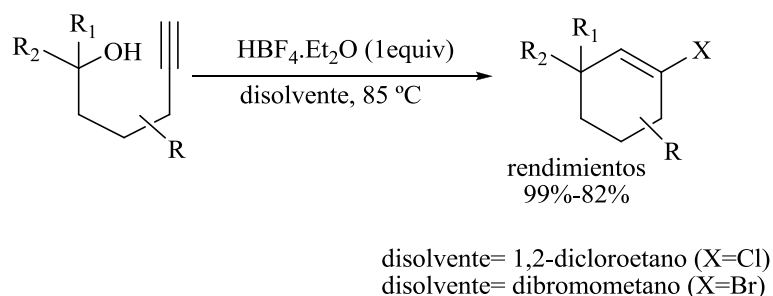
¹⁴ a) Johnson, W. S.; Hughes, L. R.; Kloek, J. A.; Niem, T.; Shenvi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1279. b) Johnson, W. S.; Hughes, L. R.; Carlson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1281

Objetivos

Objetivos

OBJETIVOS

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado recientemente una nueva reacción de carbociclación catiónica promovida por un ácido de Bronsted para la síntesis de derivados de haluros de ciclohexenilo (Esquema 15)¹⁵. En concreto cuando un derivado de 5-hexin-1-ol se trata con ácido tetrafluorobórico ($\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) en un disolvente halogenado (1,2-dicloroetano o dibromometano) a 85°C se obtiene el correspondiente cloruro o bromuro de ciclohexilo con rendimiento alto. En esta reacción, tras una pérdida inicial de una molécula de agua, se genera un catión que es atrapado por el alquino para generar un nuevo catión vinílico que abstrae un halógeno del disolvente dando lugar al producto final.

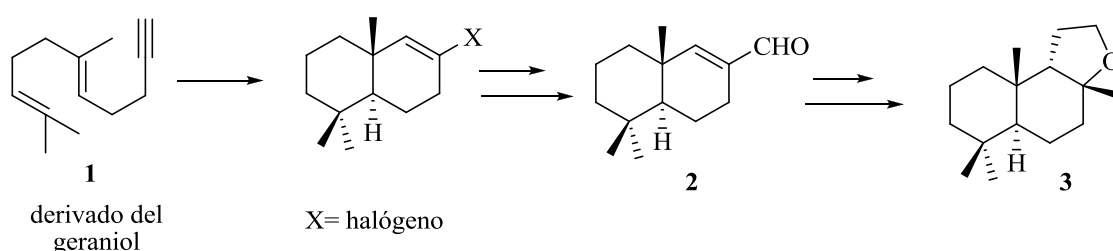


Esquema 15. Síntesis de haluros de alqueno cíclicos a partir de alquinoles

¹⁵ Alonso, P.; Pardo, P.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. Manuscrito en preparación

Objetivos

El objetivo de este trabajo es la utilización de esta nueva reacción en la síntesis de productos de interés derivados de terpenos. Mas concretamente, se pretende extender la reacción de ciclación catiónica a un derivado de geraniol **1** el cual tras la correspondiente ciclación biomimética conduciría a un derivado de decalina con la funcionalidad apropiada para poder ser transformado fácilmente en el aldehído **2** y el compuesto **3** (9-epi-ambrox).



Esquema 16. Objetivos

Se ha de señalar que los compuestos **2** y **3** son particularmente interesantes en el contexto de la química de fragancias. Así, el aldehído **2** está reconocido como un producto con un olor agradable terroso-amaderado.¹⁶

¹⁶ a) Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Schneider, R.; Subba, C. *Flavour Fragrance J.* **1995**, *10*, 179. b) Weyerstahl, P.; Schwieger, R.; Schwöpe, I.; Abul. Hashem. M.d. *Liebigs. Ann.* **1995**, 1389. c) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1.

Objetivos

Por otra parte el Ambrox es uno de los productos naturales más apreciados en perfumería.¹⁷ Los extensivos estudios llevados a cabo en torno a este compuesto han determinado que el isómero 9-epi-Ambrox muestra un olor mucho más intenso que el Ambrox incluso a concentraciones más bajas (Figura 1).¹⁸

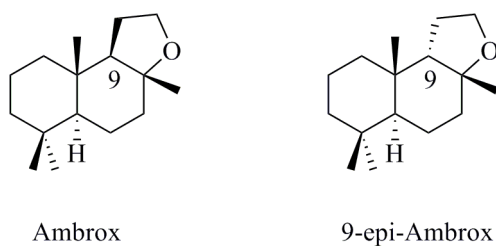


Figura 1. Ambrox y 9-epi-Ambrox

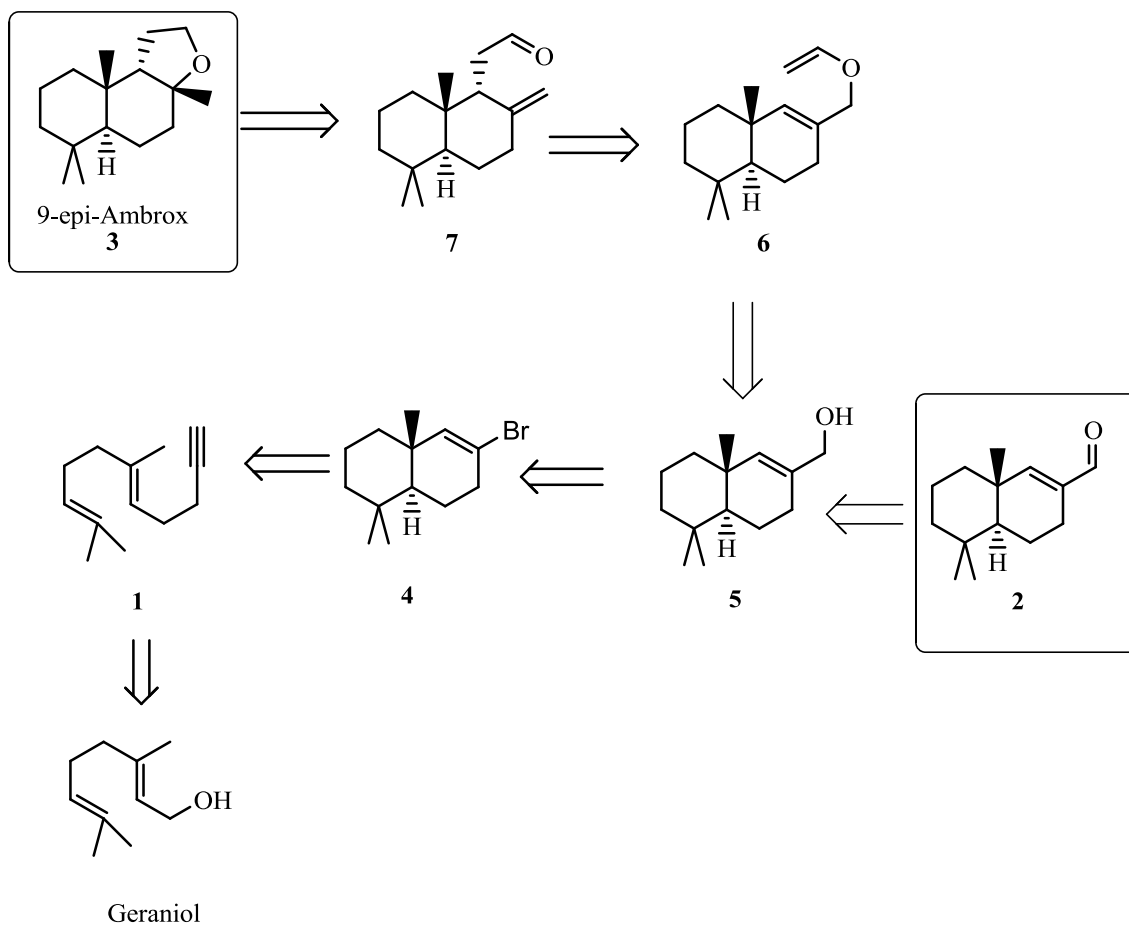
¹⁷ Chauffat, C.; Morris, A. *Perfum. Flavor.* **2004**, 29, 34

¹⁸ Vial, C.; Thommen, W.; Näf, F. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1390

Discusión de Resultados

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el siguiente esquema (Esquema 17) se muestra la desconexión retrosintética que nos permitiría de una forma unificada acceder a los dos productos deseados **2** y **3** a partir del mismo precursor **1** derivado del geraniol.



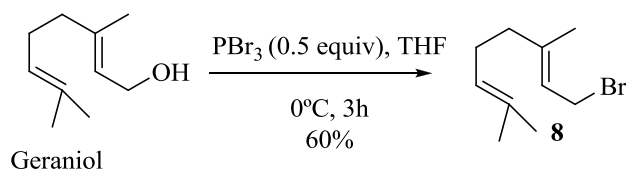
Esquema 17. Retrosíntesis

Discusión de resultados

Así, se creyó que el bromuro de alqueno **4** sería fácilmente asequible a partir del precursor **1** a través de una ciclación catiónica biomimética. A partir de este bromuro se podría acceder al alcohol alílico **5** cuya simple oxidación daría lugar al primero de nuestros compuestos objetivo, el aldehído **2**. Además, a partir del alcohol **5** se podría sintetizar el enol éter **6** el cual a través de una reacción de Claisen nos generaría el aldehído **7** que es un precursor directo del 9-epi-Ambrox **3**.

D.1. Síntesis del dienino **1**

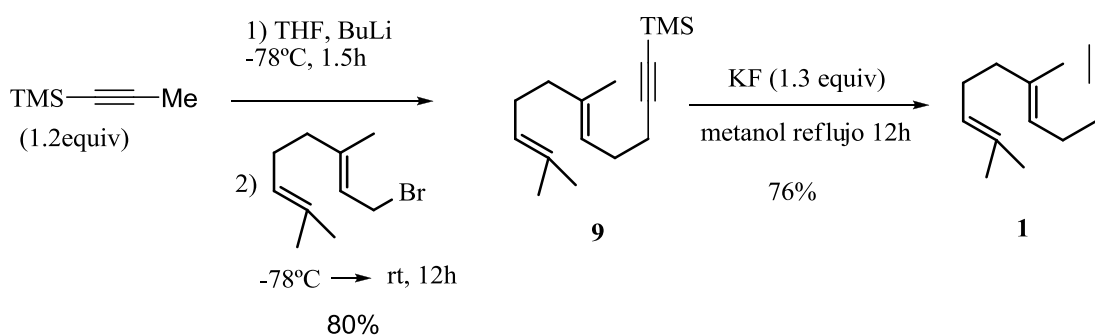
Como ya se ha señalado, el paso clave de la síntesis propuesta es la ciclación biomimética del enino **1** para generar un halogenuro de alqueno bicíclico derivado de la decalina **4**. Así, según se indica en el análisis retrosintético del Esquema 17, el dienino **1** se puede preparar a partir de geraniol. En primer lugar, el geraniol se hace reaccionar con PBr_3 (0.5 equiv) en tetrahidrofurano a 0°C durante 3 horas obteniéndose el bromuro de geraniol **8** con un 60% de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del bromuro **8**

Discusión de resultados

La síntesis del dienino **1** se llevó a cabo por acoplamiento del resto propargilo al bromuro de geranilo **8**. Para ello, el trimetil(prop-2-in-1-il)silano, comercialmente asequible, se trata con butillitio en THF a -78°C durante 1,5 horas. A continuación, se añade el bromuro de geranilo a -78°C y se agita hasta que la mezcla de reacción adquiere la temperatura ambiente, obteniéndose el intermedio **9** con un 80% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **9** se trata con fluoruro de potasio (1.3 equiv) a reflujo de metanol para eliminar el grupo trimetilsililo y así se obtuvo el dienino **1** con un rendimiento del 76% (Esquema 19).



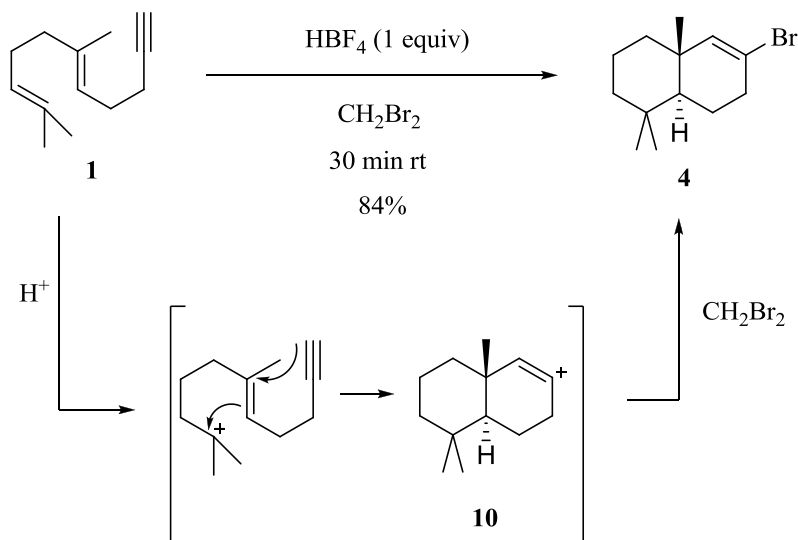
Esquema 19. Síntesis del dienino **1**

D. 2. Reacción biomimética de ciclación catiónica de **1**

La reacción de ciclación catiónica del dienino **1** se llevó a cabo por tratamiento de este compuesto con $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1equiv) en dibromometano a temperatura ambiente. Así tras únicamente 30 minutos de reacción se pudo obtener el intermedio clave **4** con un 84% de rendimiento (Esquema 20). En esta reacción de ciclación biomimética el alqueno terminal de **1** actuará como grupo iniciador y el alquino será el grupo

Discusión de resultados

terminador generando el catión **10** que abstraerá un halógeno del disolvente, en este caso el dibromometano, dando lugar al producto **4**.



Esquema 20. Síntesis de **4**

Suponemos que la reacción de ciclación transcurre a través de un estado de transición de tipo silla-silla como el que se muestra en la Figura 2. Esta orientación nos permite predecir la estereoquímica del producto **4**.

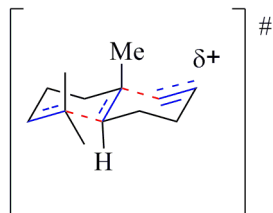
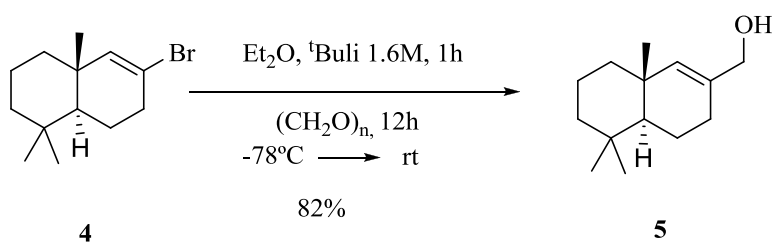


Figura 2. Estado de transición de la carbociclación catiónica

Discusión de resultados

D.3. Hacia la síntesis del aldehído 2

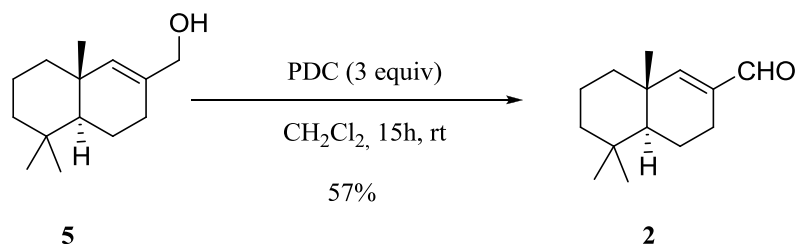
Para sintetizar la primera de nuestras moléculas objetivo, el aldehído **2** se transformó en primer lugar al bromuro **4** en el alcohol alílico **5**. Se comenzó la síntesis del alcohol **5** a partir del bromuro **4** por tratamiento en atmósfera inerte con *tert*-butillitio (2.1 equiv) en dietileter a -78°C durante 1 hora. A continuación, se añadió el paraformaldehído (2 equiv) dejando que la reacción alcanzase la temperatura ambiente durante toda la noche (Esquema 21). Se obtuvo así el alcohol **5** con un rendimiento del 82%.



Esquema 21. Síntesis del alcohol **5**

Una vez sintetizado el alcohol **5**, se oxidó con PDC (dicromato de piridinio) en CH_2Cl_2 , añadiendo 6 porciones iguales de PDC (3 equiv) durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución obtenida se dejó agitando durante toda la noche y así se pudo obtener el aldehído deseado **2** con un 57% de rendimiento (Esquema 22).

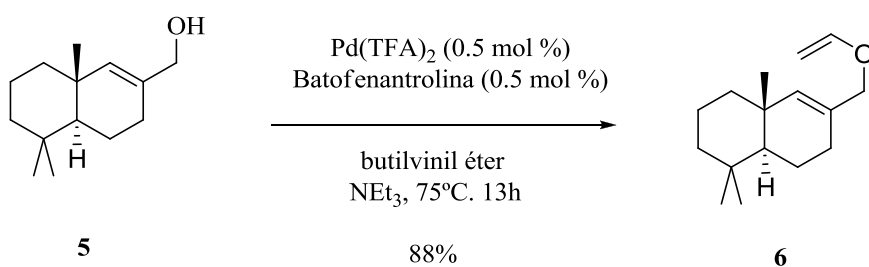
Discusión de resultados



Esquema 22. Síntesis del aldehído **2**

D.4. Hacia la síntesis del 9-epi-Ambrox **3**

Una vez concluida la síntesis de la primera de las moléculas objetivo, continuamos nuestra investigación hacia la síntesis de 9-epi-Ambrox **3**. Según la desconexión retrosintética del 9-epi-Ambrox (Esquema 17), el alcohol alílico **5** ha de ser transformado en el vinil éter **6**. Para ello se trató dicho alcohol **5** con butilvinil éter en presencia de un 0.5 mol % de trifluoroacetato de paladio y un 0.5 mol % de batofenantrolina. Tras 13 horas de reacción a 75°C se pudo aislar el vinil éter **6** con un 88% de rendimiento (Esquema 23).¹⁹



Esquema 23. Síntesis de **6**

¹⁹ Bosch, M.; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225

Discusión de resultados

Desafortunadamente, debido a falta de tiempo, los últimos pasos de la síntesis del 9-epi-Ambrox **3** a partir del vinil éter **6** no se pudieron llevar a cabo. En todo caso, lo que se plantea para la conclusión de la síntesis de **3** es el calentamiento de **6** para que ocurra la transposición de tipo Claisen que conduciría al aldehído **7**. La simple reducción de este aldehído y el tratamiento con un ácido debería de dar lugar al producto deseado 9-epi-Ambrox **3**.

Parte Experimental

1. Aspectos generales

E. 1. 1. Condiciones de trabajo

Las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de Argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk, en un RR98030 Carousel Reaction StationTM 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 o acetona y nitrógeno líquido en función de la temperatura de trabajo requerida.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral o silicona utilizando una placa calefactora con termómetro de contacto.

E. 1. 2. 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 tetrahidrofurano, dietil éter y diclorometano fueron secados utilizando un sistema de purificación de disolventes PureSolv[®] inmediatamente antes de ser utilizados.

Parte experimental

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

El dibromometano y el butil vinil éter se usan directamente sin tratamiento previo.

E. 1. 3. Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlab) como fase estacionaria. La mezcla de eluyentes fue hexano o hexano/acetato de etilo 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 KMnO_4 y posterior calefacción.

E. 2. Técnicas analíticas

E. 2. 1. 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 (CHCl_3 : δ 7.26) correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, s a: singulete ancho, d: doblete, dd:

Parte experimental

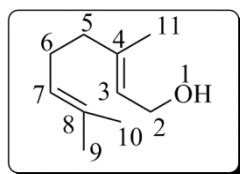
doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, td: triplete de dobletes, t: triplete, q: cuatriplete, m: multiplete, ap: aparente), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación.

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 (CHCl_3 ; δ 76.9).

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

E. 3. Preparación de materiales de partida

El geraniol fue adquirido comercialmente y se empleó sin necesidad de purificación. Se realizaron las técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear para verificar pureza.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.37$ (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H; H_3), 5.07 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H; H_7), 4.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H; H_2), 2.53 (s a, 1H; H_1), 2.12 - 1.96 (m, 4H; $\text{H}_{5,6}$) 1.65 , 1.63 , 1.57 (3 x s, 9H, $\text{H}_{9,10,11}$)

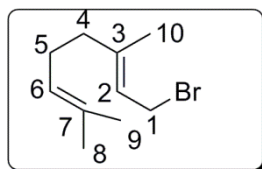
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.07$, 131.57 , 123.90 , 123.44 , 59.06 , 39.52 , 26.362 , 25.60 , 17.59 , 16.16 .

Parte experimental

E. 3. 1. Síntesis de (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (1).

E. 3. 1. 1. Procedimiento para la preparación del bromuro de geranilo (8)

A una disolución de geraniol (3.6 mL, 20 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió PBr_3 (940 μL , 10 mmol, 0.5 equiv) a 0°C y se agitó durante 3h a la misma temperatura. A continuación, se añadió hielo, se eliminó el THF a presión reducida obteniéndose una mezcla de color amarillo. Se extrajo con dietil éter (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniéndose el bromuro de geranilo (8) que se uso en el siguiente paso de reacción sin posterior purificación.



Aceite amarillento con olor a geranio

No fue purificado por cromatografía.

Rendimiento: 60%

Parte experimental

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H; H_2), 5.12-5.05 (m, 1H; H_6), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H; H_1), 2.16-2.04 (m, 4H; $\text{H}_{4,5}$), 1.74, 1.69, 1.61 (3 x s, 9H, $\text{H}_{8,9,10}$)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 143.50, 131.90, 123.50, 120.50, 39.50, 29.60, 26.20, 25.6, 17.9, 15.90.

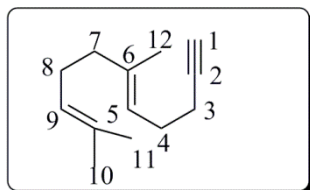
E. 3. 1. 2. Procedimiento para la preparación de (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (1)

A una disolución de trimetil(prop-2-in-1-il)silano (3,5 mL, 24 mmol, 1,2 equiv) en de THF seco (40 mL), previamente enfriada a -78°C , se adiciona gota a gota butillitio (13.5 mL, disolución 2.5 M en hexano) durante 1.5 horas y bajo atmósfera de argón. A continuación, se añade gota a gota bromuro de geranilo (**8**) (3.96 mL, 20 mmol, 1 equiv) y se agita durante 12 horas mientras la mezcla de reacción adquiere temperatura ambiente. La reacción se hidroliza con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL). Se elimina el THF a presión reducida, obteniendo una mezcla de color amarillo. Se extrae con dietil éter (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida, generando [(*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-in-1-il]trimetilsilano (**9**) (3.97 g, 80%), que se utilizó sin posterior purificación

A continuación, se llevó a cabo la desprotección del grupo trimetilsililo.

Parte experimental

A una disolución [(*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino]trimetilsilano (**9**) (4,96 g, 20 mmol) en metanol (20 mL) se adiciona fluoruro de potasio (1,51 g, 26 mmol, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. La disolución amarilla se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (20 mL). Se elimina el metanol a presión reducida. Se extrae con hexano (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash utilizando hexano como eluyente, dando lugar a (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (**1**).



Aceite amarillo

Purificado por cromatografía.

R_f= 0.2 (hexano)

Rendimiento: 76%

Parte experimental

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.23-5.17 (m, 1H; H_5), 5.15-5.09 (m, 1H; H_9), 2.23 (m, 4H, $\text{H}_{7,8}$), 2.06 (m, 4H; $\text{H}_{3,4}$), 1.96 (t, J = 2.5 Hz 1H, H_1), 1.70, 1.64, 1.62 (3 x s, 9H, $\text{H}_{10,11,12}$)

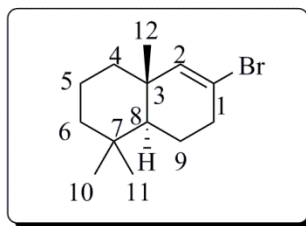
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 136.38, 131.38, 124.196, 122.43, 84.537, 68.081, 39.638, 27.170, 26.61, 25.691, 18.91, 17.69, 16.11.

E. 3. 2. Reacción biomimética de ciclación catiónica de 1

Procedimiento para la preparación de 7-bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (4)

A una disolución de (*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-1-ino (**1**) (2,86 gr, 16,1 mmol) en dibromometano (20 mL) se adiciona ácido tetrafluorobórico complejo de dietileter (2.2 mL, 16.1 mmol) a temperatura ambiente. La disolución inicialmente incolora cambia a color marrón oscuro y se agita a esta misma temperatura durante 45 minutos. Se extrae con diclorometano (3x20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash utilizando hexano como eluyente, dando lugar a 7-bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a-,5,6,8a-octahidronaftaleno (**4**).

Parte experimental



Aceite amarillo

Purificado por cromatografía.

$R_f = 0.61$ (Hexano)

Rendimiento: 84%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.74$ (t, $J = 1,7$ Hz, 1H; H_2), 2,52-2,46 (m, 2H, H_1), 1.81-0.94 (m, 9H; $\text{H}_{4,5,6,8,9}$), 1.02, 0.91, 0.84 (3xs, 9H; $\text{H}_{10,11,12}$)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.83, 120.52, 51.07, 50.12, 41.94, 39.29, 38.8, 37.01, 32.99, 32.88, 21.22, 21.05, 18.84$

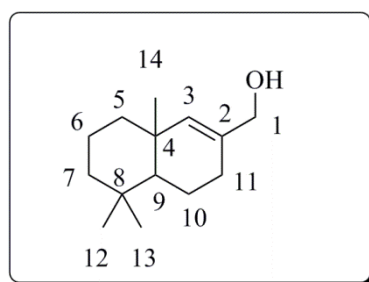
E. 3 3. Hacia la síntesis del 5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-2-carbaldehído (11-nordin-8-en-12-al) (2)

E. 3. 3. 1. Procedimiento para la preparación de (5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metanol (5)

A una disolución de 7-bromo-4,4,8a-trimetil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (4) (77,07 mg, 0,3 mmol) en dietil éter (1,5 mL) se adiciona gota a gota *tert*-butillitio (370 μL , 2.1 equiv, disolución 1.7M en pentano) a -78°C durante una

Parte experimental

hora y en atmósfera de argón. A continuación se adiciona en porciones paraformaldehído (18,012 mg, 0,3mmol, 2 equiv), previamente secado por destilación azeotrópica con tolueno, a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas mientras la temperatura alcanza temperatura ambiente. Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y se extrae con dietil éter (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y con agua (10 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash utilizando hexano/acetato de etilo (20:1) como eluyente, dando lugar a (5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metanol (5)



Aceite amarillo pardo

Purificado por cromatografía.

$R_f = 0.66$ (20:1 hexano/Acetato)

Rendimiento: 82%

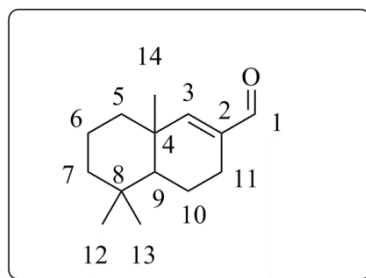
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.37\text{-}5.34$ (m, 1H; H_3), 3.99 (s a, 1H; OH), 3.96 (s a, 2H; H_1), 2.19-1.92 (m, 2H; H_{11}), 1.81-0.87 (m, 9H; $\text{H}_{5,6,7,9,10}$), 0.96, 0.91, 0.86 (3xs, 9H; $\text{H}_{12,13,14}$)

Parte experimental

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ = 136.94, 133.52, 67.30, 51.42, 42.20, 39.67, 34.98, 33.66, 32.98, 27.54, 21.40, 21.32, 18.99, 18.62.

E. 3. 3. 2. Procedimiento para la preparación del 5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-2-carbaldehido (11-nordin-8-en-12-al) (2)

A una disolución de (5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metanol (5) (71,6 mg, 0,34 mmol, 1 equiv) en diclorometano seco (4,5 mL) y moléculas sieves (10 mg) se adiciona dicromato de piridinio (PDC) (355 mg, 0,34 mmol, 3 equiv) en seis porciones iguales durante 3 h a temperatura ambiente y se la disolución marrón resultante se agita durante 12 horas a la misma temperatura. Se filtra sobre Florisil y se eliminan los disolventes a presión reducida con un baño frío El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash en una columna corta utilizando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente, dando lugar a 5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-2-carbaldehido (11-nordin-8-en-12-al) (2)



Parte experimental

Aceite amarillo pálido con olor a madera

Purificado por cromatografía rápida

$R_f = 0.72$ (3:1 hexano/Acetato)

Rendimiento: 57%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.37$ (s, 1H; CHO), 6.34 (t ap, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H; H_3), 2.40 (ddt, $J = 18.2, 6.3, 1.5\text{Hz}$, 1H; H_{11a}), 2.07 (dddd, $J = 18.2, 11.4, 7.3, 2.0\text{Hz}$, 1H; H_{11b}), 1.86-0.83 (m, 9H; $\text{H}_{5,6,7,9,10}$), 1.04, 0.91, 0.87 (3 x s, 9H, $\text{H}_{12,13,14}$)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 194.9, 126.2, 137.6, 50.9, 41.82, 38.38, 36.71, 33.27, 32.86, 23.14, 21.37, 20.33, 18.65, 17.67$.

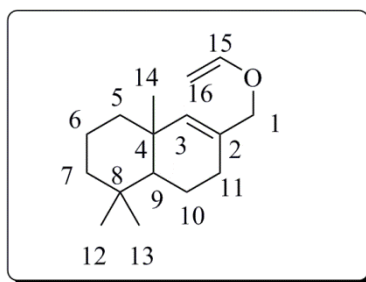
E. 3. 4. Hacia la síntesis del 9-epi-Ambrox

Procedimiento para la preparación de 4,4,8a-trimetil-7-(viniloximetil)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (6)

A una disolución de trifluoroacetato de paladio (II) (1,675 mg, 0,005 mmol, 0.5 mol %) y 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (batofenantrolina) (1.675 mg, 0.005 mmol) en butilviniléter (3 mL) se adiciona (5,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-il)metanol (5) (208 mg, 1 mmol) y trietilamina (mg, 0,07 mmol) y la disolución amarilla se agita a 75°C durante 13h. A continuación, se filtra en una placa con sílica gel y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por

Parte experimental

cromatografía de columna flash en una columna corta utilizando hexano como eluyente, dando lugar a 4,4,8a-trimetil-7-(viniloximetil)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**6**)



Aceite amarillo

Purificado por cromatografía rápida

$R_f = 0.28$ (hexano)

Rendimiento: 88%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.48$ (dd, $J = 16.3, 6.8$ Hz 1H; H_{15}), 5.43-5.40 (m, 1H, H_3), 4.22 (dd, $J = 14.3, 1.9$ Hz, 1H; $\text{H}_{16\text{trans}}$), 4.05 (s, 2H, H_1), 4.01 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz

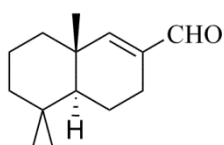
Parte experimental

^1H ; $\text{H}_{16\text{cis}}$, 2,15 (ddt, $J = 17.6, 6.8, 1.5$ Hz, 1H; $\text{H}_{11\text{a}}$), 2.10-0.89 (m, 10H; $\text{H}_{5,6,7,9,10,11\text{b}}$),
0.98, 0.91, 0.86 (3 x s, 9H, $\text{H}_{12,13,14}$)

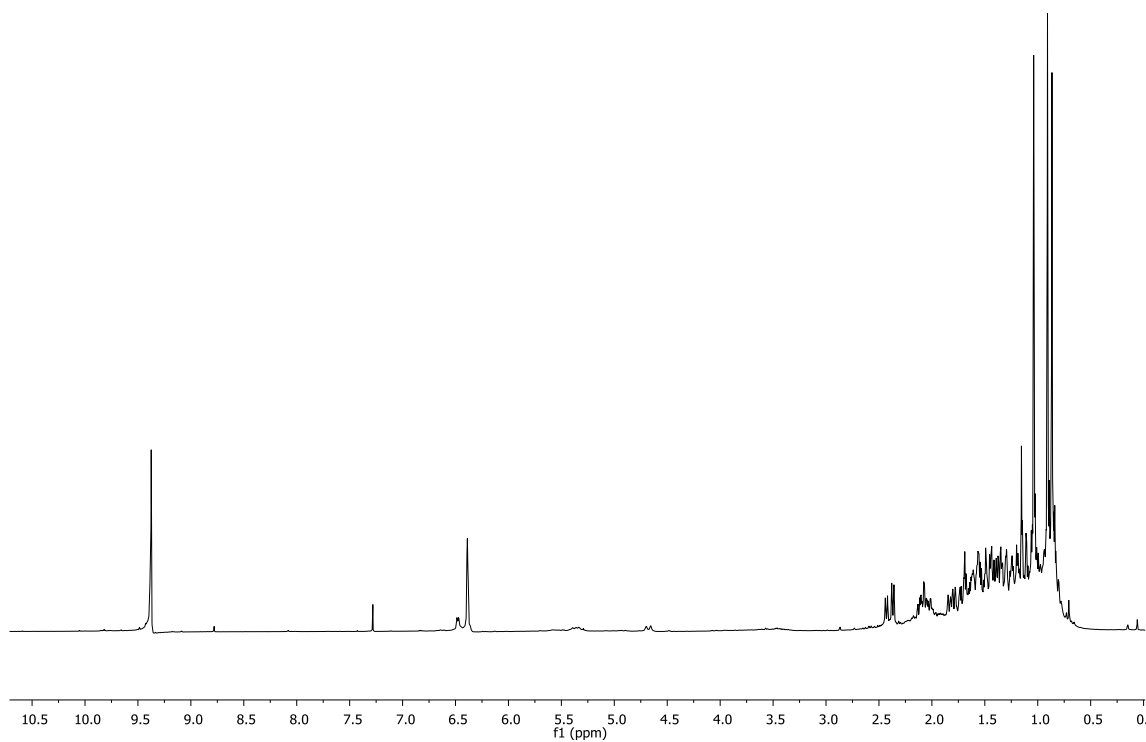
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 151.6, 139.6, 129.7, 86.7, 72.8, 51.1, 42.1, 39.5, 35.1,$
33.1, 32.9, 27.7, 21.3, 21.2, 18.9, 18.5

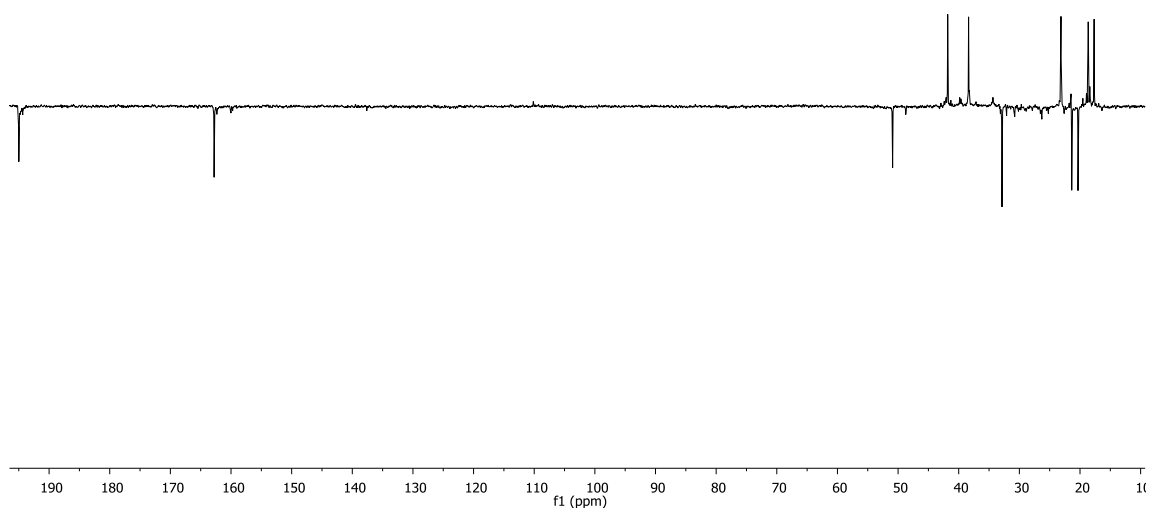
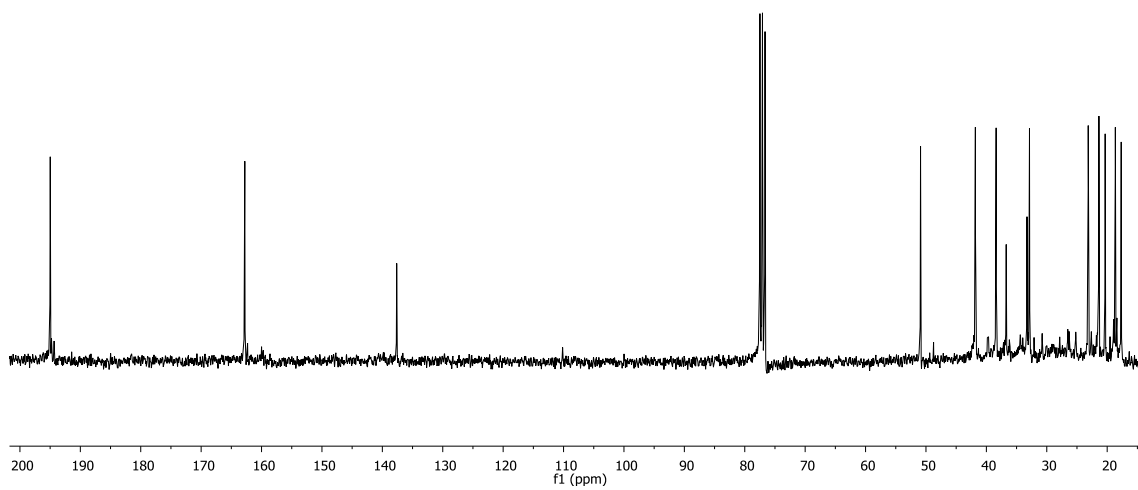
Espectros Representativos

**5,5,8a-Trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-2-carbaldehido
(11-nordin-8-en-12-al) (2)**

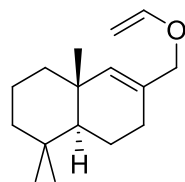


2

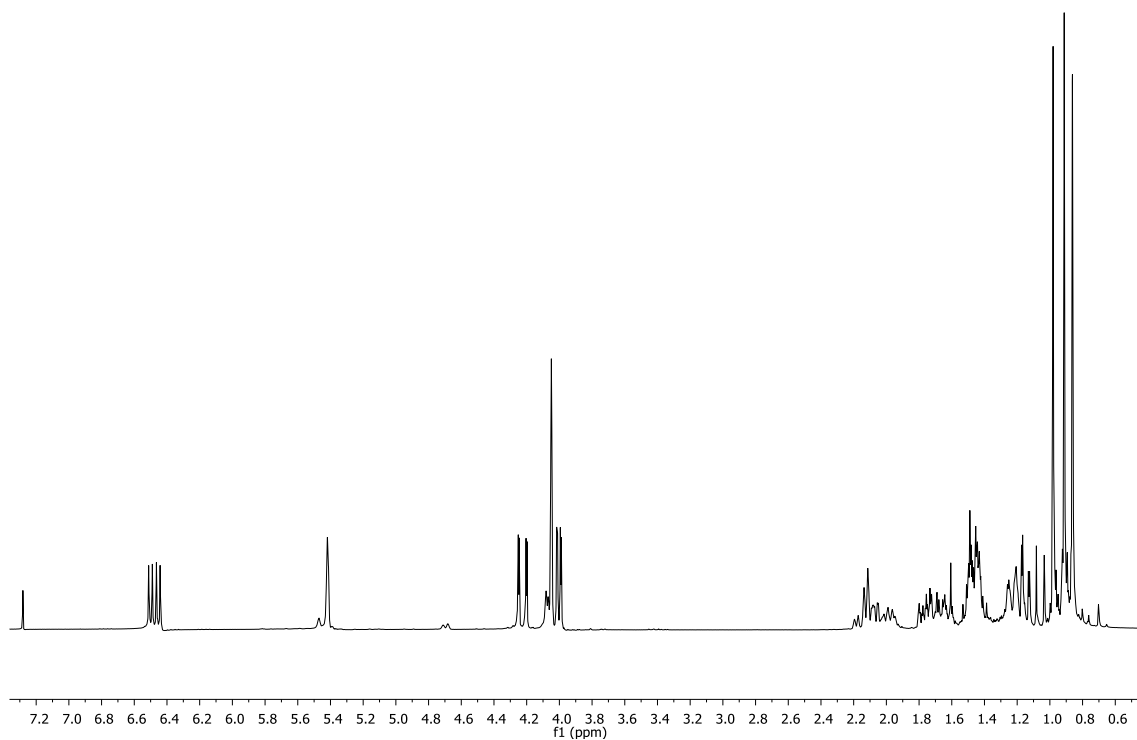


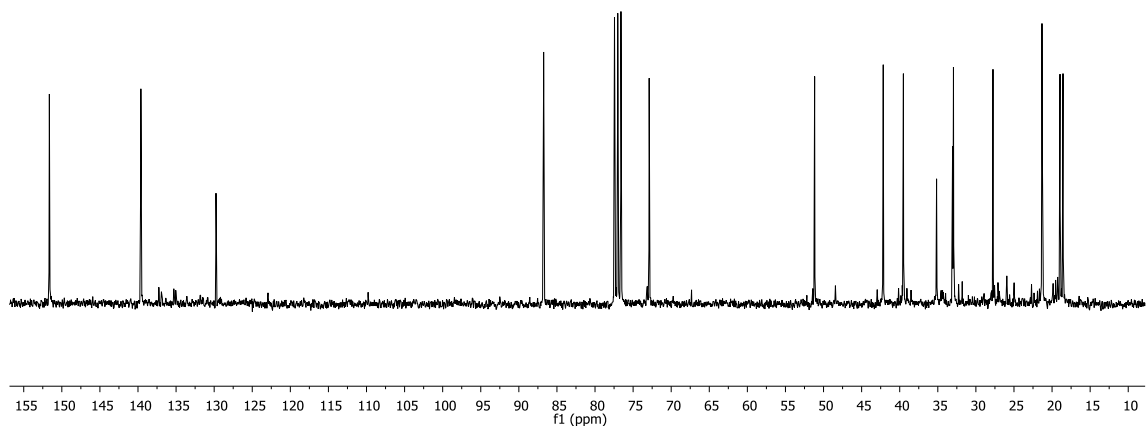


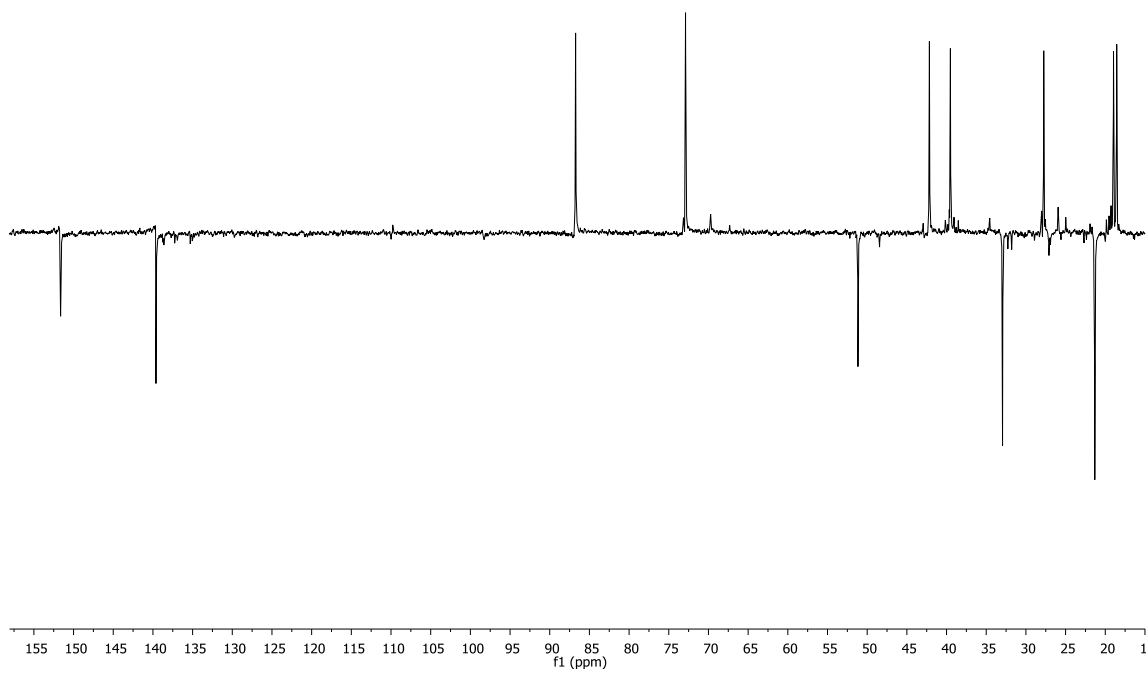
**4,4,8a-Trimetil-7-(viniloximetil)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno
(6)**



6







Conclusiones

Conclusiones

Se ha aplicado el concepto de carbociclación catiónica promovida por ácidos próticos para la síntesis biomimética de bicíclicos funcionalizados.

Esta reacción permite, a partir de un derivado del geraniol obtener un bromuro de alqueno bicíclico que se ha utilizado como intermedio clave en la síntesis del producto natural 11-nordin-8-en-12-al. Asimismo, se ha diseñado una síntesis de 9-epi-Ambrox y se han llevado a cabo los primeros pasos.

Con el trabajo experimental realizado se ha cumplido el objetivo de aplicar la reacción de carbociclación catiónica biomimética en la síntesis de moléculas de interés, mas concretamente del aldehído anteriormente señalado y un derivado de vinil éter que es un intermedio clave para la síntesis del 9-epi-Ambrox.