

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Química Orgánica

SINTESIS DE COMPUESTOS
CON OLORES "AMBAR GRIS"

TESIS DOCTORAL

Sofía Salido Ruiz

Granada, 1994



Biblioteca Universitaria de Granada



01533856

Prov. T-15-5

T
15
72

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 6-5-94
ENTRADA NUM. 674

Departamento de Química Orgánica

**SINTESIS DE COMPUESTOS
CON OLOR "AMBAR GRIS"**

TESIS DOCTORAL


Sofía Salido Ruiz
Granada, 1994

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento 519676876
Nº Copia 21223634

D. ALEJANDRO FERNANDEZ BARRERO, Catedrático del
Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que la Licenciada en Ciencias Químicas D^a. **Sofía Salido Ruiz**
ha realizado en este Departamento bajo mi dirección y la del
Doctor D. JOAQUIN ALTAREJOS CABALLERO, Profesor
Titular Interino de la Universidad de Jaén, el trabajo Titulado:
Síntesis de compuestos con olor "ámbar gris", que presenta para
optar al Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en
Granada, Abril de mil novecientos noventa y cuatro.



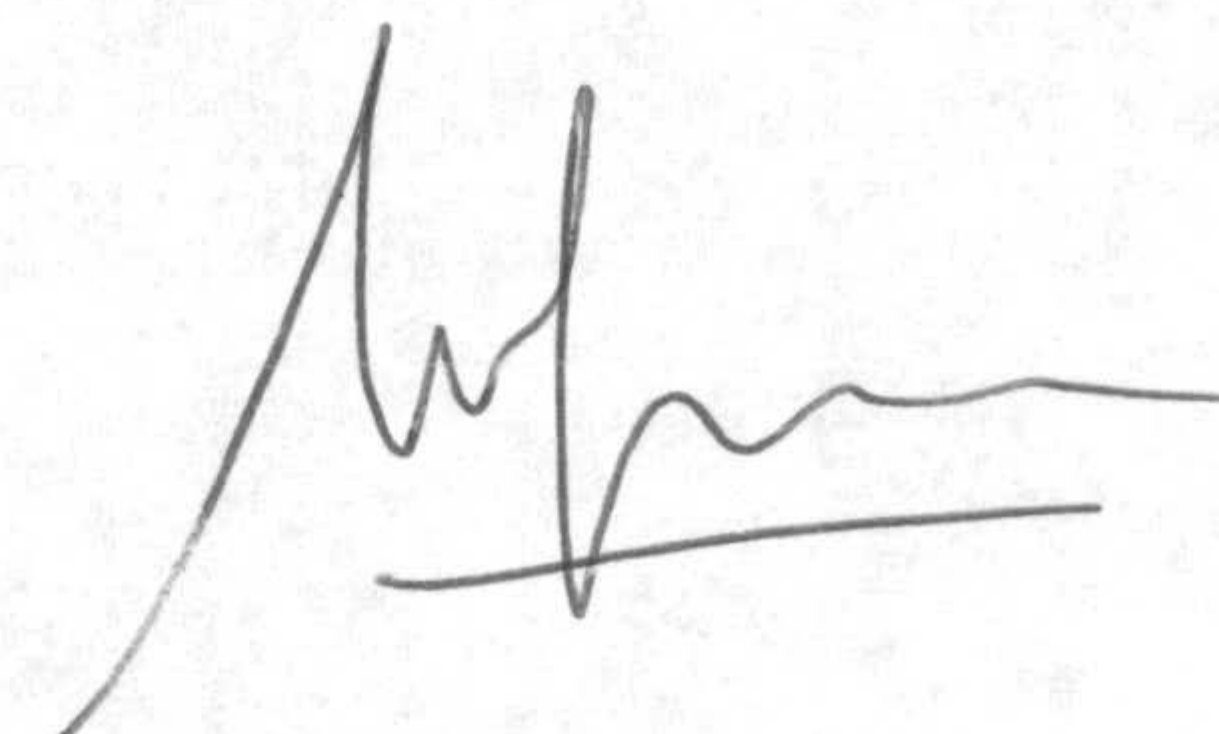
Fdo: Alejandro Fernández Barrero



Síntesis de compuestos con olor “ámbar gris”

Memoria presentada por Sofía Salido Ruiz para optar al Grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Granada, 18 de Abril de 1994.

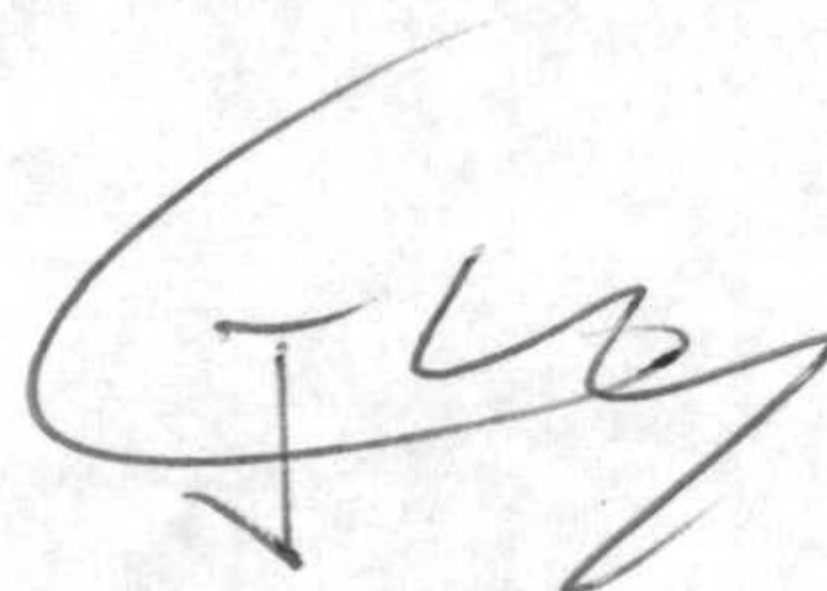


Fdo: Sofía Salido Ruiz

Los Directores de la Tesis



Fdo: Alejandro Fernández Barrero
Catedrático de Química Orgánica
de la Universidad de Granada.



Fdo: Joaquín Altarejos Caballero
Profesor Titular Interino de Química
Orgánica de la Universidad de Jaén.

INDICE GENERAL

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	7
I. METODOS DE SINTESIS DE (±)-AMBROX.....	8
I.1. Elongación de la cadena de 3,4-dihidro-β-ionona, de 3,4-dihidro-pseudoionona y de (+)-(E)-nerolidol.....	9
I.2. Ciclaciones y reducciones de C ₁₆	12
II. METODOS DE SINTESIS DE (-)-AMBROX.....	14
III. METODOS DE SINTESIS DE (+)-AMBRACETAL.....	21
RESULTADOS Y DISCUSION.....	24
VI. SINTESIS DE (±)-AMBROX A PARTIR DE β-IONONA.....	24
Planteamiento.....	24
Resultados.....	26
IV.1. Obtención de 3,4-dihidro-β-ionona (9) por reducción regioselectiva de β-ionona (3).....	26
Método A. Empleo de hidrógeno y catalizadores metálicos.....	27
Método B. Empleo de ditionito sódico y catalizador de transferencia de fase.....	29
Método C. Empleo de hidruro de tri-n-butilestaño.....	32

Indice

Ruta a. Vía 4-(2',6',6' -trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14).....	33
IV.2. Obtención de 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)- 2-metilbutanal (14) por condensación de Darzens a partir de 3,4-dihidro- β -ionona (9).....	33
IV.3. Obtención de ácido monociclohomonofarnésico (15a) a partir de 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)- 2-metilbutanal (14) por condensación de Knoevenagel.....	34
Ruta b. Vía β-monociclonerolidol (17).....	37
IV.4. Obtención de β -monociclonerolidol (17) a partir de 3,4-dihidro- β -ionona (9).....	38
IV.5. Obtención de las N,N,-dimetilamidas de los ácidos (E/Z)-monociclohomonofarnésicos (18, 19) por reordenamiento de β -monociclonerolidol (17).....	38
IV.6. Obtención de (E)-(20) y (Z)-monociclohomonofarnesol (21) a partir de las amidas 18 y 19.....	40
IV.7. Ciclaciones de (E)-(20) y (Z)-monociclohomonofarnesol (21). Obtención de (\pm)-ambrox (1) y (\pm)-9- <i>epi</i> -ambrox (22).....	42
Discusión.....	48
V. SINTESIS DE (\pm)-AMBROX A PARTIR DE (+)-(E)-NEROLIDOL.....	57
Planteamiento.....	57
Resultados.....	58
Discusión.....	60

VI.	SINTESIS DE (-)-AMBROX A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO.....	62
	Planteamiento	62
	Resultados	66
	Ruta a. Vía liso-nor-ambreinolida (38)	66
VI.1.	Degradación selectiva de la cadena lateral de <i>trans</i> - (5b) y/o <i>cis</i> -comunato de metilo (6b). Obtención de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31) y posterior oxidación a 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37).....	67
VI.2.	Ciclaciones estereoselectivas con <i>p</i> -TsOH de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37) y de 8 β ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (40).....	71
VI.3.	Reducción del éster metílico axial en C-19 de 8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (41). Obtención de (-)-ambrox (1).....	76
	Ruta b. Vía 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (46)	79
VI.4.	Obtención de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (46) por ozonolisis reductora de <i>trans</i> - (5b) y/o <i>cis</i> -comunato de metilo (6b).....	80
VI.5.	Ciclaciones de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (46). Obtención de 8a,12- (41) y 8 β ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (42).....	80

Indice

<i>Ruta c. Vía 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47)</i>	83
<i>Ruta d. Vía 13-oxo-14,15-dinorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (50)</i>	85
VI.6. Obtención de 13-oxo-14,15-dinorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (50) a partir de una mezcla de comunatos de metilo (5b, 6b, 7b).....	86
VI.7. Obtención de 12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54)y su transformación en 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43).....	89
<i>Ruta e. Vía labda-8(17),13E/Z-dieno (58)</i>	90
Discusión	92
VII. SINTESIS DE (-)-AMBROX A PARTIR DE (+)- <i>cis</i> -ABIENOL.....	97
Planteamiento	97
Resultados	98
Discusión	101
VIII. SINTESIS DE (+)-AMBRACETAL A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO.....	103
Planteamiento	103
Resultados	104

VIII.1.	Obtención de (13 <i>S</i>)-8a,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52) a partir de 13-oxo-14,15-dinorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (50).....	105
VIII.2.	Reducción del éster metílico axial en C-19 de (13 <i>S</i>)-8a,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52). Obtención de (+)-ambracetal (2).....	106
	Discusión	108
	EXPERIMENTAL	109
	GENERALIDADES	109
	Disolventes anhidros, reactivos y productos de partida.....	109
	Técnicas cromatográficas.....	112
	Técnicas analíticas y espectroscópicas.....	113
IX.	SINTESIS TOTAL DE (±)-AMBROX A PARTIR DE β-IONONA	116
IX.1.	Obtención de 3,4-dihidro-β-ionona (9) por reducción regioselectiva de β-ionona (3).....	116
	Método A. Empleo de H ₂ y catalizadores metálicos.....	116
	Método B. Empleo de Na ₂ S ₂ O ₄ y catalizador de transferencia de fase.....	120
	Método C. Empleo de Bu ₃ SnH	123
	<i>Ruta a.</i> Vía 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14).....	125
IX.2.	Obtención de 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14) por condensación de Darzens a partir de 3,4-dihidro-β-ionona (9).....	125

IX.3.	Obtención de ácido monociclohomofarnésico (15a) a partir de 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14) por condensación de Knoevenagel.....	128
	<i>Ruta b. Vía β-monociclonerolidol (17).....</i>	130
IX.4.	Obtención de β -monociclonerolidol (17) a partir de 3,4-dihidro- β -ionona (9).....	130
IX.5.	Obtención de las N,N,-dimetilamidas de los ácidos (<i>E/Z</i>)-monociclohomofarnésicos (18, 19) por reordenamiento de β -monociclonerolidol (17).....	132
IX.6.	Obtención de (<i>E</i>)-monociclohomofarnesol (20) a partir de la amida 18	136
IX.7.	Obtención de (<i>Z</i>)-monociclohomofarnesol (21) a partir de la amida 19	138
IX.8.	Ciclaciones de (<i>E</i>)- 20 y (<i>Z</i>)-monociclohomofarnesol (21). Obtención de (\pm)-ambrox (1) y (\pm)-9- <i>epi</i> -ambrox (22).....	140
	Método A. Empleo de ClSO ₃ H o H ₂ SO ₄	140
	Método B. Empleo de <i>p</i> -TsOH.....	141
	Método C. Empleo de SnCl ₄	141
X.	SINTESIS TOTAL DE (\pm)-AMBROX A PARTIR DE (+)-(<i>E</i>)-NEROLIDOL.....	148
X.1.	Obtención de las N,N,-dimetilamidas de los ácidos (<i>E/Z</i>)-homofarnésicos (28, 29) por reordenamiento de (+)-(<i>E</i>)-nerolidol (4).....	148
X.2.	Obtención de (<i>E</i>)-homofarnesol (30) a partir de la amida 28	152
X.3.	Ciclaciones de (<i>E</i>)-homofarnesol (30). Obtención de (\pm)-ambrox (1).....	154

XI.	SINTESIS PARCIAL DE (-)-AMBROX A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO.....	155
	<i>Ruta a. Vía l iso-nor-ambreinolida (38).....</i>	155
XI.1.	Obtención de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (31) por degradación selectiva de la cadena lateral de <i>trans-</i> (5b) y/o <i>cis</i> -comunato de metilo (6b).....	155
	Método A. Ozonolisis directa de <i>trans</i> -comunato de metilo (5b).....	155
	Método B. Hidrogenación y posterior degradación selectivas de <i>trans</i> -comunato de metilo (5b).....	160
XI.2.	Obtención de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (37) por oxidación de 12-oxo- 13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31)	167
XI.3.	Lactonización de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (37). Obtención de <i>iso-nor</i> - ambreinolida (38) y <i>nor</i> -ambreinolida (39).....	169
XI.4.	Obtención de 8 β ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan- 19-oato de metilo (40) por reducción de <i>iso-nor</i> -ambreinolida (38).....	173
XI.5.	Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19- oato de metilo (41) por ciclación de 8 β ,12-dihidroxi- 13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (40) con <i>p</i> -TsOH	175
XI.6.	Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19- ol (43) por reducción de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16- tetranorlabdan-19-oato de metilo (41)	178
XI.7.	Oxidación de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19- ol (43) a 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al (44). Aislamiento de 8 α ,12-epoxi-4 β -hidroperoxi-13,14,15,16- tetranorlabdano (45).....	180

Indice

XI.8.	Reducción de Huang-Minlon de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al (44). Obtención de (-)-ambrox (1).....	183
<i>Ruta b.</i>	<i>Vía 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46)</i>	<i>185</i>
XI.9.	Obtención de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46) por ozonolisis reductora de una mezcla de <i>trans</i> (5b) y <i>cis</i> -comunato de metilo (6b).....	185
XI.10.	Ciclaciones de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46). Obtención de 8 α ,12 (41) y 8 β ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (42).....	187
	Método A. Empleo de <i>p</i> -TsOH.....	187
	Método B. Empleo de Hg(OAc) ₂	188
<i>Ruta c.</i>	<i>Vía 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47)</i>	<i>191</i>
XI.11.	Obtención de 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47) por ozonolisis reductora de una mezcla de <i>trans</i> (5b) y <i>cis</i> -comunato de metilo (6b).....	191
XI.12.	Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) por ciclación de 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47) con <i>p</i> -TsOH.....	194
<i>Ruta d.</i>	<i>Vía 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50).....</i>	<i>195</i>
XI.13.	Obtención de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-oato de metilo (49) por hidrogenación 1,4 de (a) mirceocomunato de metilo (7b), y de.....	195
	(b) mezcla de comunatos de metilo (5b, 6b, 7b).....	197

XI.14.	Obtención de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50) por degradación selectiva de la cadena lateral de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-oato de metilo (49).....	198
	Método A. Ozonolisis del dieno 49.....	198
	Método B. Tratamiento del dieno 49 con OsO ₄ -NaIO ₄	200
XI.15.	Obtención de 12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54) por reacción de Baeyer-Villiger de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50).....	204
XI.16.	Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 α ,12,19-triol (55) por reducción de 12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54).....	206
XI.17.	Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) por ciclación de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 α ,12,19-triol (55) con <i>p</i> -TsOH.....	208
	<i>Ruta e. Vía labda-8(17),13E/Z-dieno (58)</i>	209
XI.18.	Obtención de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-ol (56) por reducción de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-oato de metilo (49).....	209
XI.19.	Oxidación de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-ol (56) a labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-al (57).....	212
XI.20.	Reducción de Huang-Minlon de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dien-19-al (57). Obtención de labda-8(17),13 <i>E/Z</i> -dieno (58).....	213
XII.	SINTESIS PARCIAL DE (-)-AMBROX A PARTIR DE (+)- <i>cis</i> -ABIENOL.....	215
XII.1.	Obtención de 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (59) por ozonolisis reductora de (+)- <i>cis</i> -abienol (8).....	215
XII.2.	Ciclaciones de 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (59). Obtención de (-)-ambrox (1) e <i>iso</i> -ambrox (60).....	217
	Método A. Empleo de TsCl/piridina.....	217
	Método B. Empleo de <i>p</i> -TsOH.....	217

XIII. SINTESIS PARCIAL DE (+)-AMBRACETAL A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO.....	220
XIII.1. Obtención de (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan- 19-oato de metilo (52) a partir de 13-oxo-14,15-dinorlabd- 8(17)-en-19-oato de metilo (50).....	220
XIII.2. Reducción de (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan- 19-oato de metilo (52) a (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15- dinorlabdan-19-ol (63).....	222
XIII.3. Oxidación de (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan- 19-ol (63) a (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan- 19-al (64)	224
XIII.4. Reducción de Huang-Minlon de (13 <i>S</i>)-8 α ,13:13,17-diepoxi- 14,15-dinorlabdan-19-al (64). Obtención de (+)-ambracetal (2).....	226
CONCLUSIONES	227
ESPECTROS	231
BIBLIOGRAFIA	327

INTRODUCCION

Parte importante de la labor desarrollada por nuestro Grupo de Investigación se encuentra dentro de la Química de los "Productos Naturales", donde abordamos el estudio detallada de la composición química de plantas con un triple objetivo:

- (a) clasificación quimiotaxonómica de la especie vegetal,
- (b) búsqueda de nuevos componentes biológicamente activos, y
- (c) búsqueda de sustratos quirales, abundantes y accesibles, que puedan emplearse convenientemente como material de partida en la síntesis de otras moléculas de interés en los campos de la medicina, agricultura, perfumería, etc.

Precisamente, en la línea marcada por este último objetivo se encuentran los trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral consistentes en la conversión de diversos productos de origen natural en sustancias con olor tipo "ámbar gris", de gran interés en el mundo de la perfumería.

Introducción

En todas las grandes civilizaciones antiguas, el *ámbar gris* ha ocupado un lugar privilegiado entre los perfumes animales más valiosos, como son los de civeta, musk y castoreum. Inicialmente se usó con fines religiosos, pero pronto pasó a formar parte de la calidad de vida de los nobles de cada época por su destacada fragancia y por el misterioso efecto de su olor, atribuyéndosele propiedades afrodisiacas y reconstituyentes [1].

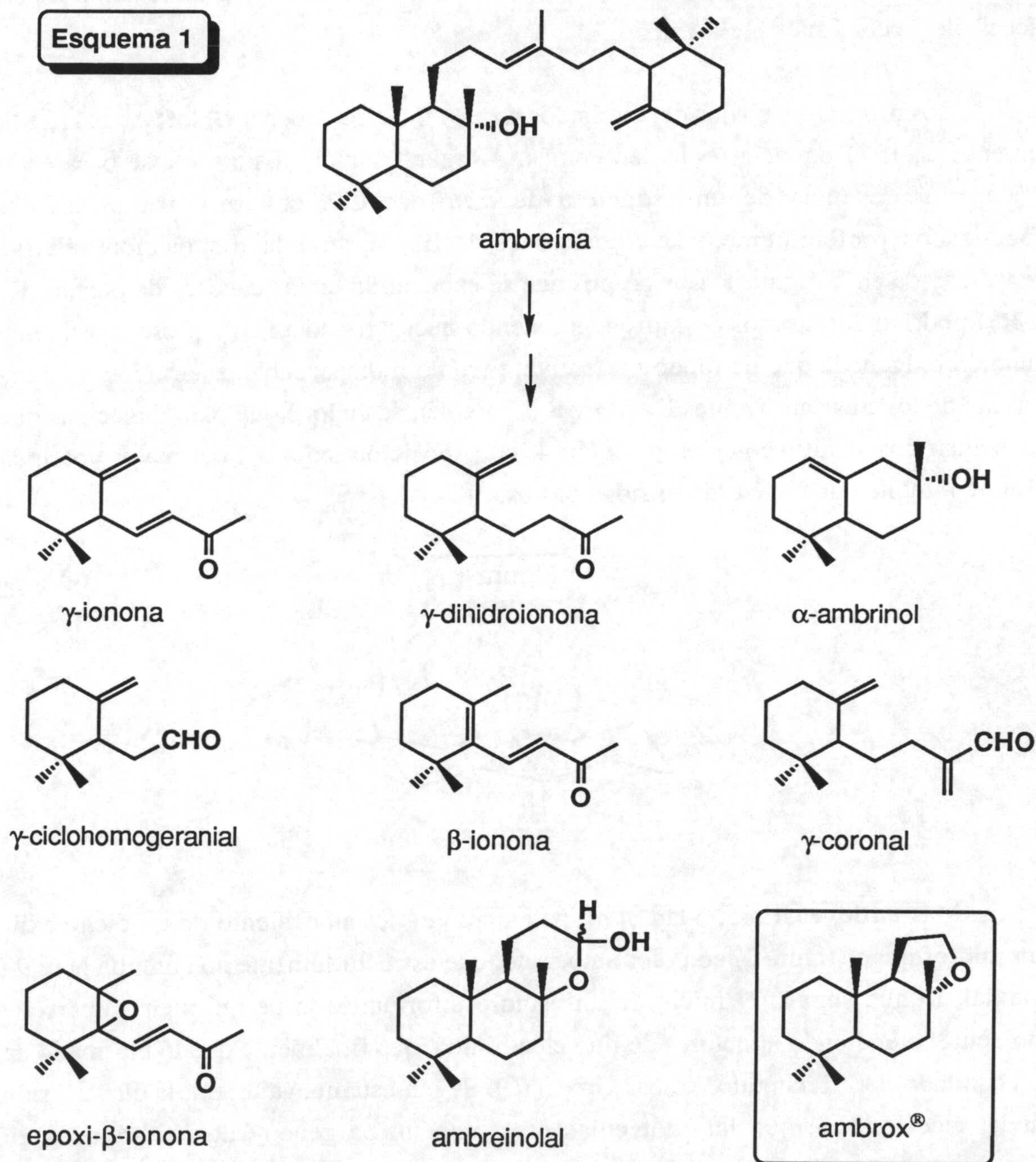
El *ámbar gris* tiene su origen en una secreción encontrada en el tracto intestinal del cachalote (*Physeter macrocephalus* L.) donde se acumula formando cálculos de hasta 20 cm de longitud, desconociéndose aún con certeza la razón de su origen [2]. Cuando inicialmente se forma es de color marrón oscuro, casi negro, con una fuerte nota fecal e indólica, y esencialmente está constituido por el alcohol triterpénico ambreína (25-45%) (esquema 1) y una mezcla de esteroides con esqueleto de colestano (30-40%). Este "ámbar negro", una vez expulsado al mar, sufre un proceso de maduración por acción del Sol, el aire y el agua, adquiriendo el color grisáceo final que caracteriza al "ámbar gris". A lo largo de este periodo tiene lugar la degradación química de la ambreína que origina una fracción minoritaria volátil (0.3-7.0%) constituida por: γ -ionona, γ -dihidroionona, α -ambrinol, γ -ciclohomoogeranial, β -ionona, γ -coronal, epoxi- β -ionona, ambreinolal, ambrox[®],¹ etc. (esquema 1) [6, 7]. Aunque algunos de estos compuesto son inodoros, la fracción en su conjunto es la responsable de una serie de notas y subnotas perfectamente combinadas que inducen a los perfumistas a ser prolíficos en la descripción del *ámbar gris*, atribuyéndole tonos marinos, violeta, de exótica madera, incienso, tabaco, musk, té, tierra, etc. [1].

De todos los componentes del *ámbar gris*, el tetranorlabdano ambrox[®] es el que reúne los mejores atributos olorosos y fijadores, convirtiéndose así en el mejor sustituto sintético de la cada vez menos accesible secreción natural. De este modo, ambrox se ha convertido en un producto de alto valor añadido, fuertemente demandado por la

¹ Nombre registrado por Firmenich S.A. correspondiente a [3aR-(3a α ,5a β ,9a α ,9b β)]dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano. Otros nombres comerciales son Ambroxan[®] (Henkel), Amberlyn[®] (Quest), Sylvamber[®] (BASF), Ambroxid[®] (Eaarmann et Reimer). Este producto también se ha identificado como producto natural en *Cupressus sempervirens* L. [3], *Salvia sclarea* L. [1], *Cistus ladaniferus* L. [1] y *Nicotiana tabacum* L. [4, 5].

industria de la perfumería,² y como consecuencia originando una considerable expectación en el campo de la síntesis orgánica.

Esquema 1



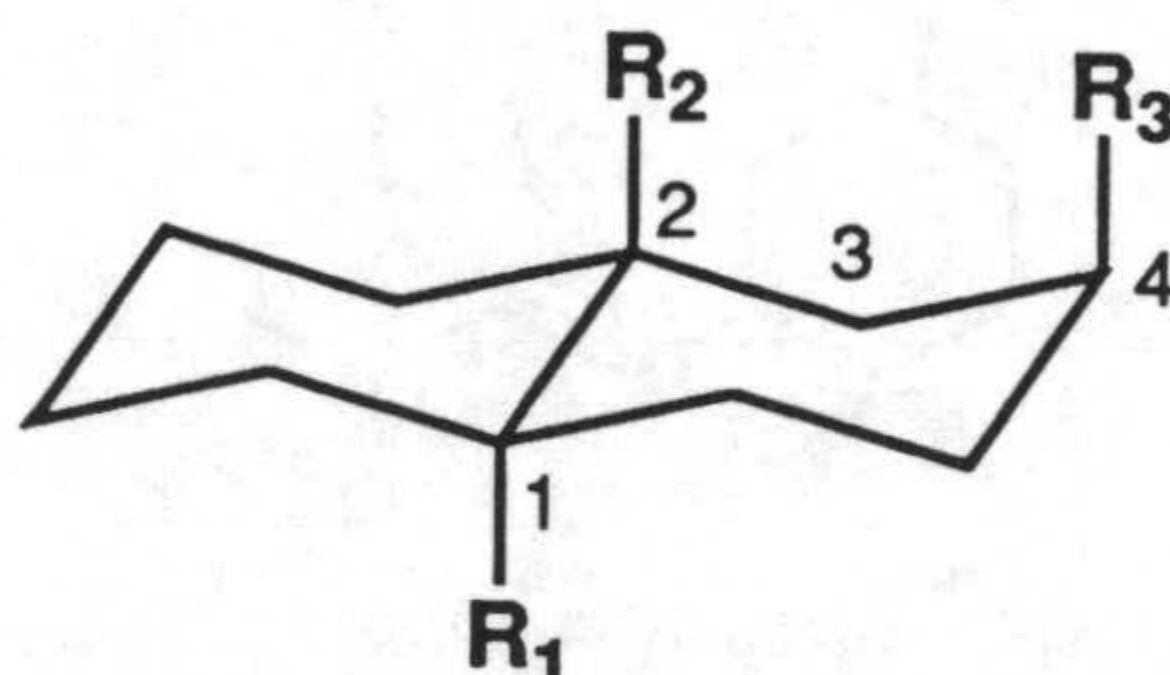
² El consumo mundial en 1992 fue aproximadamente de 6 toneladas, con un precio medio de \$ 1500/Kg [8].

Introducción

En la actualidad son numerosos los procesos de síntesis de ambrox conocidos, y no son menos los intentos de búsqueda de relaciones estructura-actividad (SAR) que permitan establecer las reglas de diseño de nuevas moléculas cuya producción sea más accesible y económica [1, 9-13].

Los primeros trabajos desarrollados en esta línea se deben a Ohloff *et al.* [1, 12], quienes en 1971 enunciaron la denominada "Regla Triaxial". Esta regla se basa en la necesaria presencia de un esqueleto de *trans*-decalina con tres grupos axiales localizados preferentemente en posiciones 1, 2 y 4, con la disposición relativa representada en la figura 1. Los grupos que se encuentran en las cabezas de puente (R_1 y R_2) podrían ser átomos de hidrógeno, siendo necesaria además la presencia de una función oxigenada que de modo preferente, pero no indispensable, estaría incorporada en uno de los tres sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 . También se conoce que para moléculas que presentan dos sustituyentes en posición 4, la disposición axial del de mayor volumen atómico implica una mayor intensidad olorosa.

Figura 1



Más tarde, en 1985, Vlad *et al.* patentaron el descubrimiento de un ciclohexil-tetrahydrofurano (figura 2) con olor ambarado, que estructuralmente no cumplía la regla triaxial, lo que supuso el inicio de un estudio informatizado de un buen número de moléculas atendiendo a factores de tipo electrónico, que finalmente quedó plasmado en el postulado del "Triangulo Ambar Gris" [10]. Según esta nueva teoría, la clave reside en la necesidad de que las moléculas presenten un oxígeno y dos hidrógenos en disposición triangular y separados a unas determinadas distancias (figura 3).

Figura 2

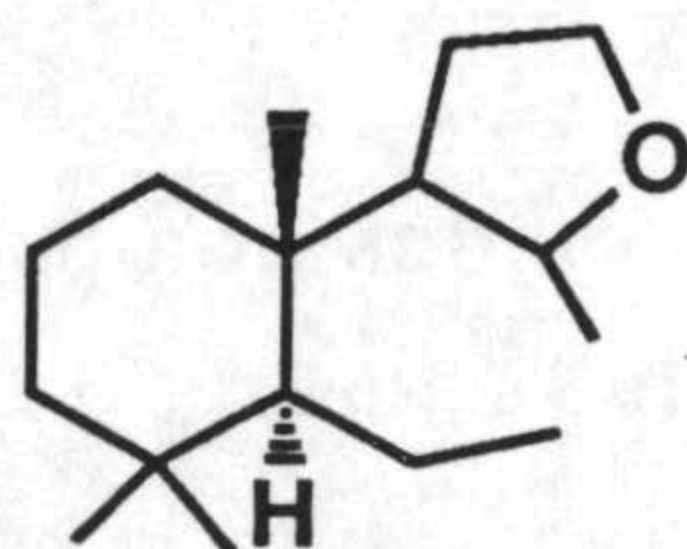
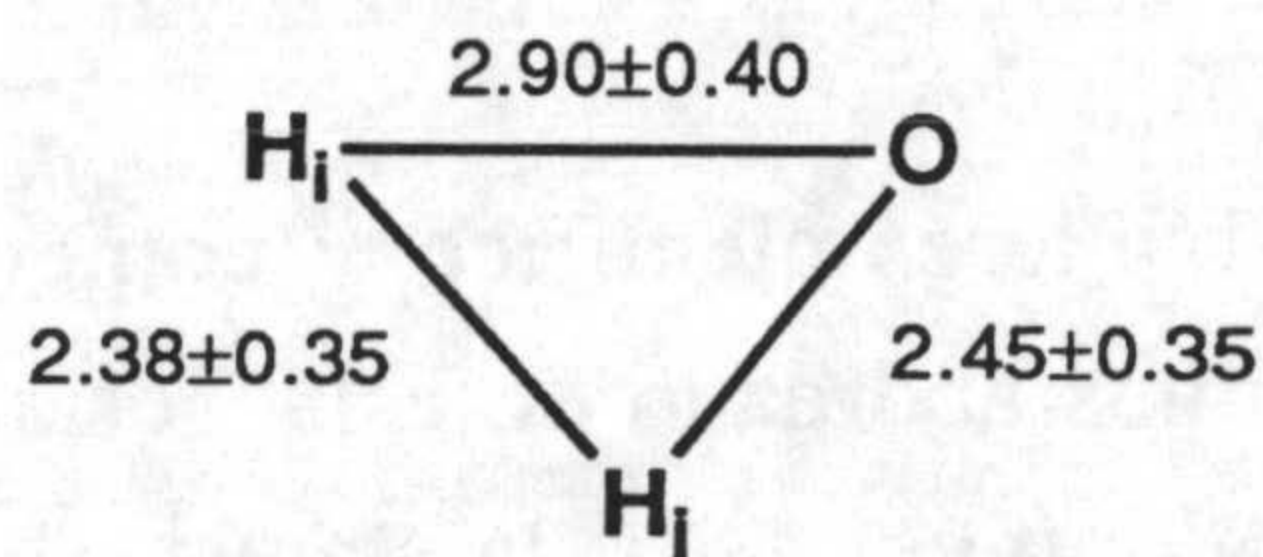


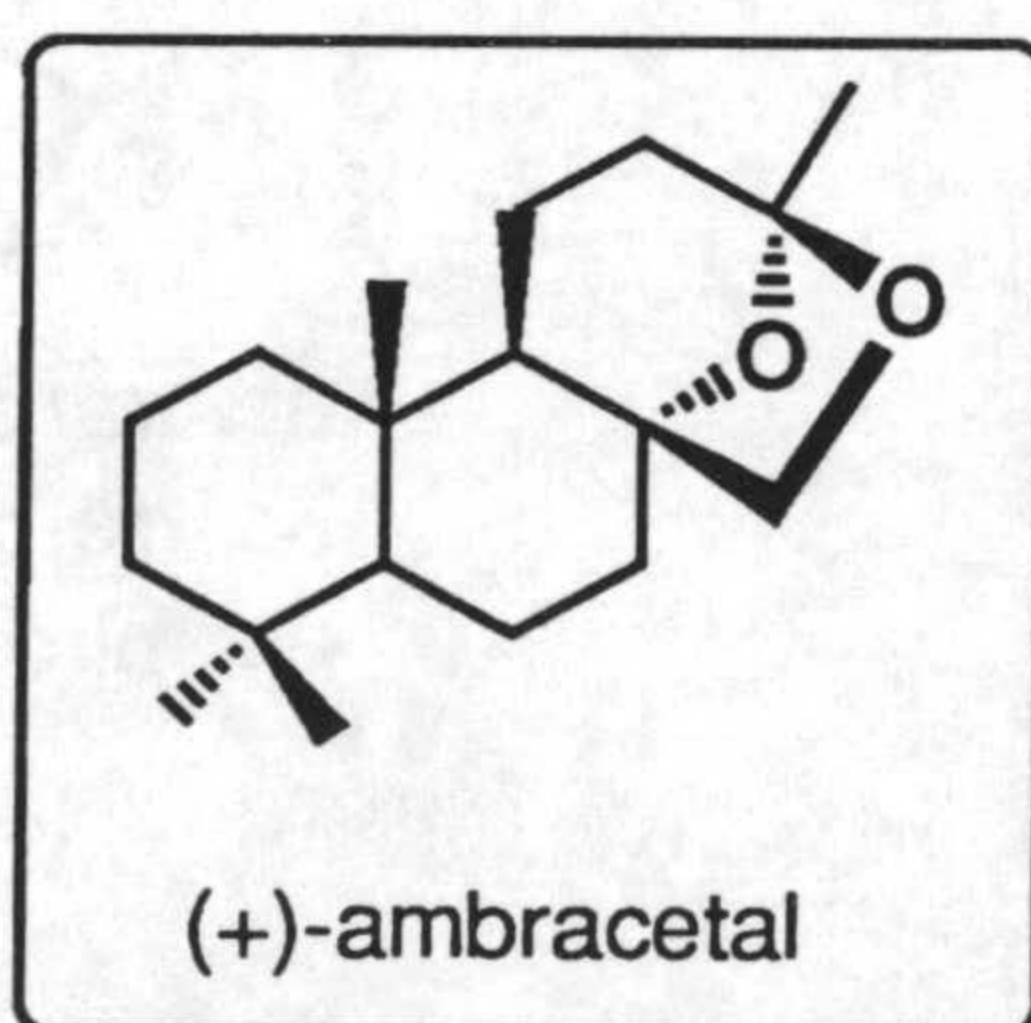
Figura 3



Recientemente, en 1990, Winter [11, 13] propone la accesibilidad estérica del átomo de oxígeno como factor determinante en la existencia de olor ambarado, justificándolo en base a la posible interacción entre la parte polar de una molécula olorosa ("aceptor" de enlaces de hidrógeno) y un hipotético grupo "dador" de enlaces de hidrógeno presente en el centro receptor (agua, proteínas, glico-proteínas, etc).

A pesar de estos avances en el conocimiento de la relación estructura-actividad, en la actualidad todavía el complejo conjunto de factores estructurales, estereoquímicos y electrónicos dificultan el poder establecer una conclusión definitiva. Por eso no existe un sustituto sintético de mayor calidad e intensidad olorosa que el propio (-)-ambrox, y por tanto se mantiene abierto el campo de la investigación de nuevos productos.

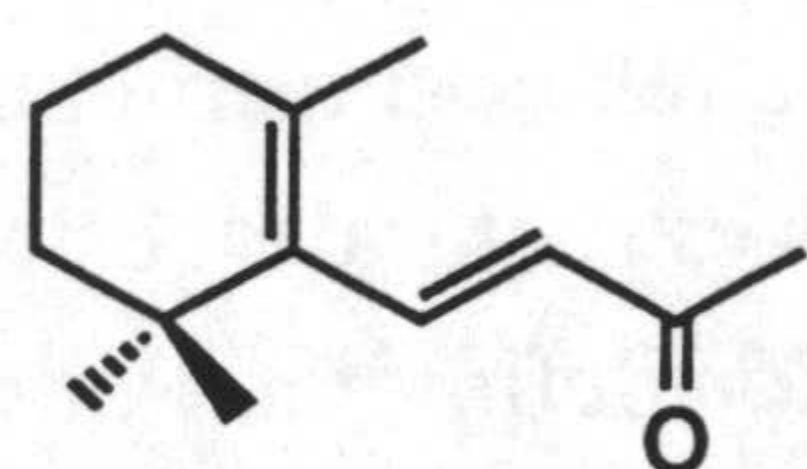
Dentro del grupo de sustancias de olor ambarado, existe otro compuesto, de origen completamente sintético, al que también se le atribuye un agradable olor tipo



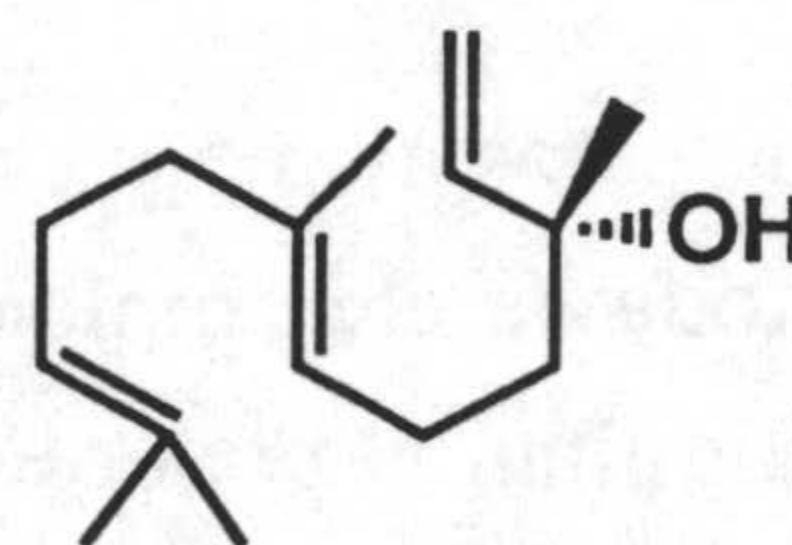
Introducción

ámbar (menos potente) y unas interesantes propiedades como fijador de perfumes. Se trata de un cetal tetracíclico, descubierto en los procesos de oxidación del alcohol natural (+)-manool, y conocido con el nombre de ambracetal³ [14].

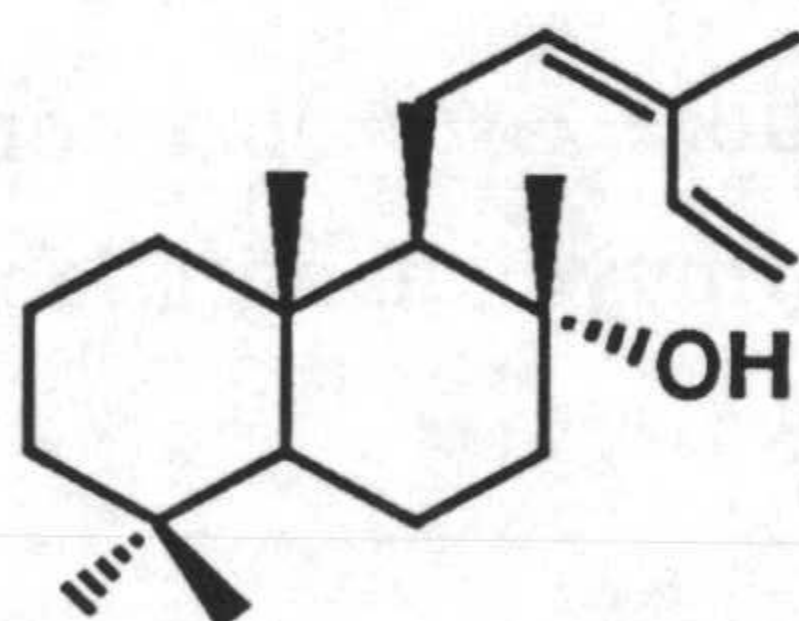
Dado el interés científico y comercial de estos dos compuestos, ambrox y ambracetal, hemos abordado en esta Tesis Doctoral la búsqueda de nuevos métodos para su síntesis química. Así, la síntesis del racémico (\pm)-ambrox se ha acometido a partir de β -ionona y (*E*)-nerolidol, productos empleados con anterioridad en otros procesos de aplicación industrial, y la síntesis enantioespecífica de ambrox natural (enantiómero levógiro) a partir de *cis*-abienol y de los "ácidos comúnicos", los cuales constituyen nuevas fuentes naturales de partida. Asimismo, estos ácidos comúnicos también se han empleado como material de partida en la síntesis parcial de (+)-ambracetal.



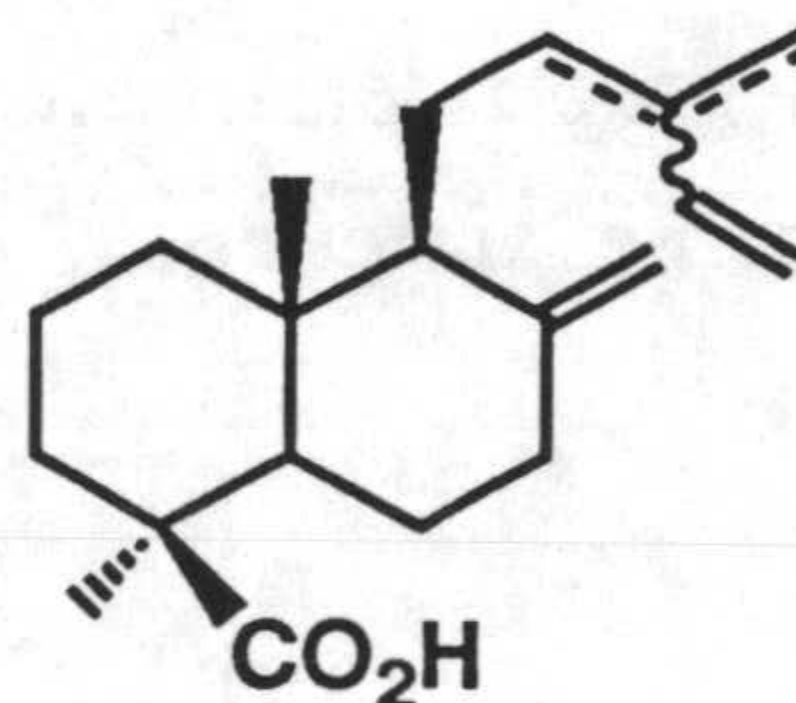
β -ionona



(*E*)-nerolidol



cis-abienol



ac. *trans*-comúnico (Δ^{12E})
ac. *cis*-comúnico (Δ^{12Z})
ac. mirceocomúnico (Δ^{13})

³ [3*S*-(3 α ,5 α ,7 α ,11 β ,11 $\beta\alpha$)]-dodecahidro-3,8,8,11 α -tetrametil-5H-3,5a-epoxinafto[2,1-*c*]oxepina

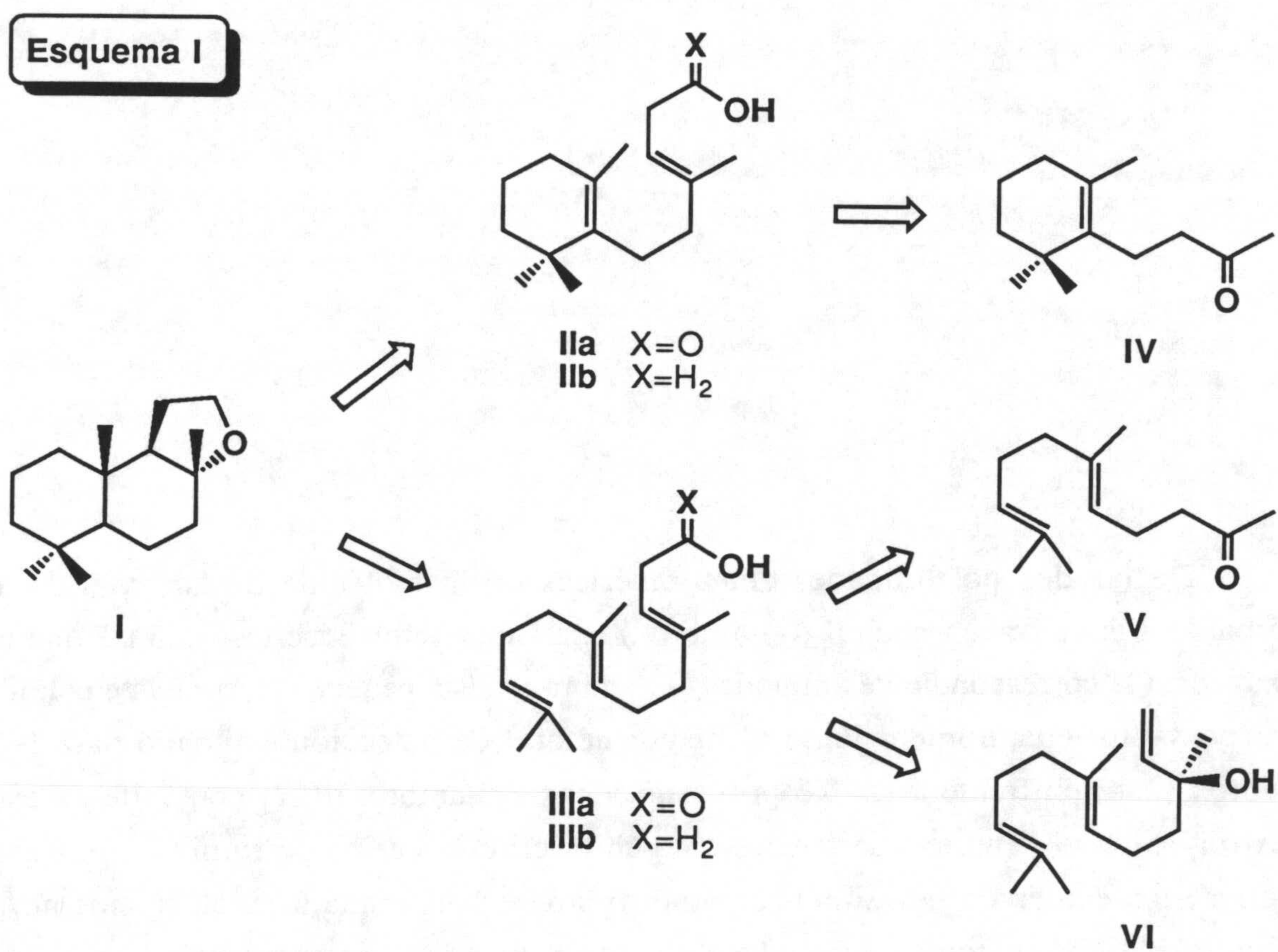
ANTECEDENTES

De las dos posibilidades enantioméricas de la molécula de ambrox, se ha atribuido a la de origen natural ((-)-ambrox) una "nota animal fuerte y cálida" que no aparece en la correspondiente antípoda ((+)-ambrox). Esta pequeña diferencia en el olor de uno y otro enantiómero junto al mayor umbral de detección estimado para (+)-ambrox (2.4 ppb frente a las 0.3 ppb asignadas a (-)-ambrox) [12] convierten a este dextrógiro en el "ambrox de pobres", según el criterio de los perfumistas. Por este motivo, los esfuerzos por sintetizar ambrox no se han limitado exclusivamente al campo de la síntesis total, que conduce a la formación de mezclas racémicas, sino que también se han desarrollado síntesis parciales del enantiómero puro (-)-ambrox, de mayor valor añadido.

A continuación se presenta una revisión de los diferentes métodos de síntesis de (\pm)-ambrox y de (-)-ambrox, y seguidamente, de los métodos de síntesis de (+)-ambracetal.

I. METODOS DE SINTESIS DE (±)-AMBROX

El mayor número de las síntesis de (±)-ambrox (**I**) descritas hasta la fecha están basadas en procesos de ciclación de tipo biogénico a partir de los ácidos *trans*-β-monociclohomofarnésico (**IIa**) y *trans*-β-homofarnésico (**IIIa**), o los correspondientes alcoholes (**IIb**, **IIIb**), obtenidos a su vez, principalmente por elongación de la cadena lateral de 3,4-dihidro-β-ionona (**IV**), de su análogo acíclico 3,4-dihidro-pseudoionona (**V**), o de (+)-(*E*)-nerolidol (**VI**) (esquema I).



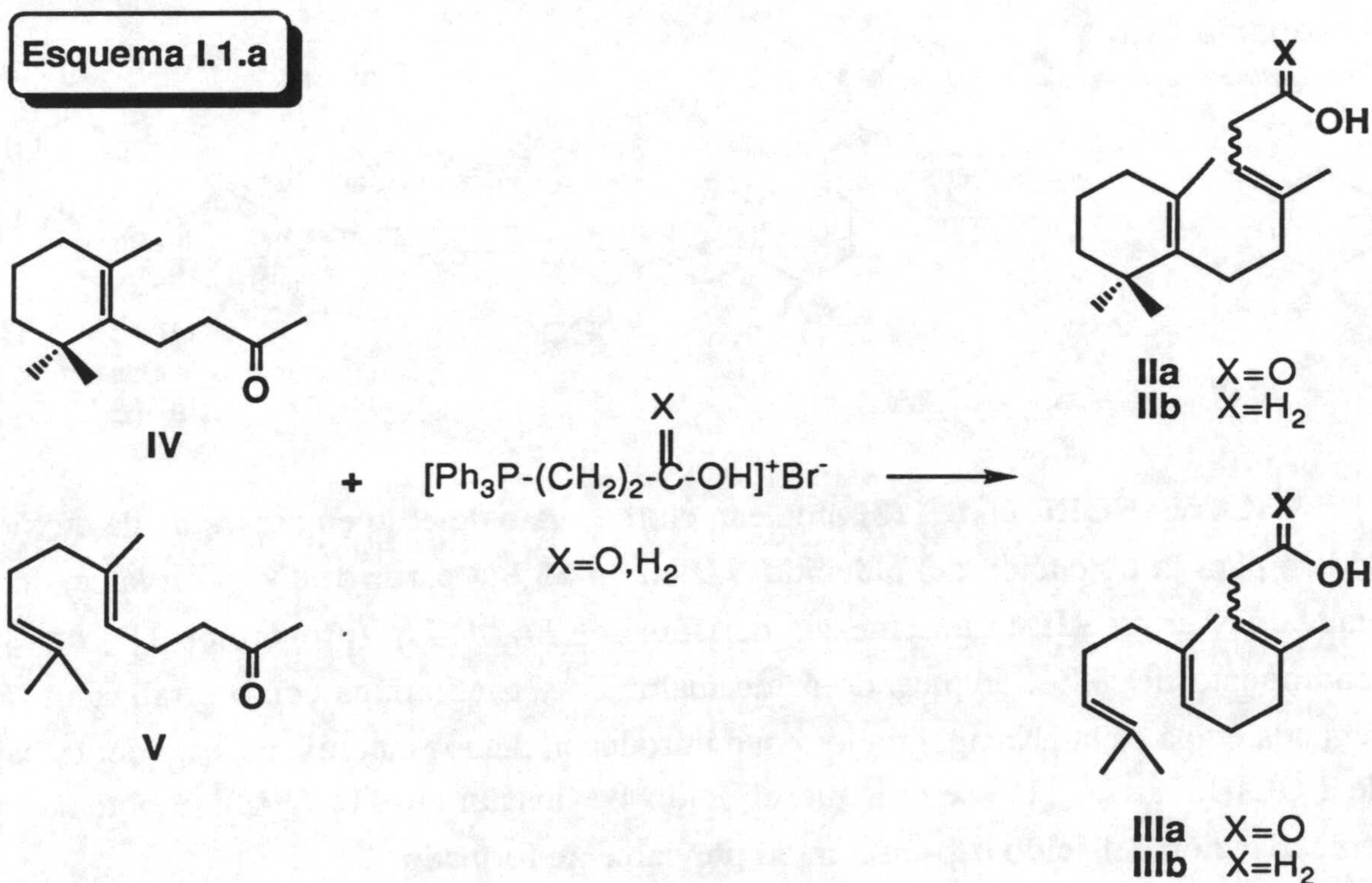
Exponemos en primer lugar, un resumen de los diferentes métodos de elongación del esqueleto carbonado, y en segundo, el resumen de los procesos de ciclación de los intermedios de 16 átomos de carbono, tanto en forma de ácidos (**IIa**, **IIIa**) como de alcoholes (**IIb**, **IIIb**).

I.1. Elongación de la cadena de 3,4-dihidro- β -ionona (IV), de 3,4-dihidro-pseudoionona (V) y de (+)-(*E*)-nerolidol (VI)

En cuanto a los procesos descritos para incrementar en tres átomos de carbono el esqueleto de las metilcetonas monocíclica (IV) y acíclica (V) hacia los correspondientes derivados homofarnésicos (II y III, respectivamente) pueden agruparse en uno de los tres tipos siguientes:

(a) C₁₃+C₃

Adición de tres átomos de carbono en una sola etapa mediante reacción de Wittig (esquema I.1.a).



Los rendimientos obtenidos en la reacción de Wittig a partir de IV y V varían sensiblemente según los autores y en función del fosforano empleado. Así, SNOWDEN *et al.* [15] describen la preparación de los alcoholes IIb o IIIb por reacción de IV o V con bromuro de (3-hidroxipropil)-trifenilfosfonio, con un rendimiento del 40-50% de la

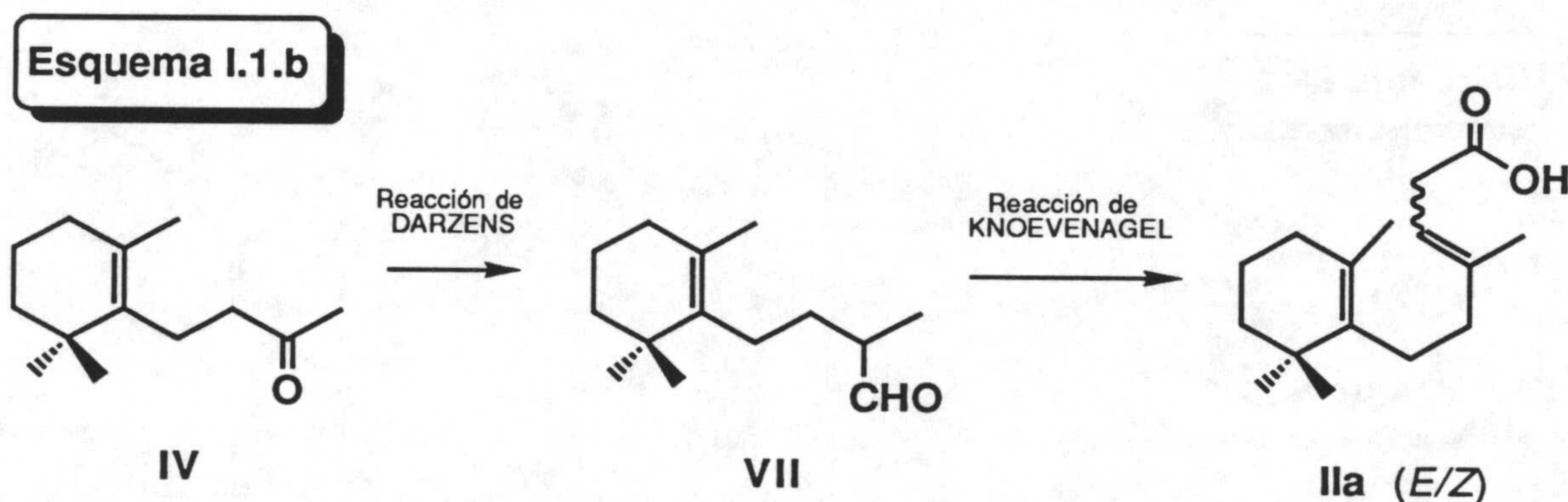
Antecedentes

mezcla de isómeros *E/Z*, en proporción 1:1. Por su parte, GARST *et al.* [16] publican un rendimiento algo superior para el mismo proceso de síntesis de **IIb** (60-65%).

En cuanto a la síntesis del ácido **IIa**, los trabajos de SAITO *et al.* [17], empleando cloruro de β -carboxietiltrifenilfosfonio, describen un rendimiento del 71% de la mezcla de isómeros *E/Z*, en proporción 8:2. Por su parte, SNOWDEN *et al.* indican una proporción de isómeros **IIa** *E/Z* de 2 a 1 para esta misma reacción [15b].

(b) C₁₃+C₁+C₂

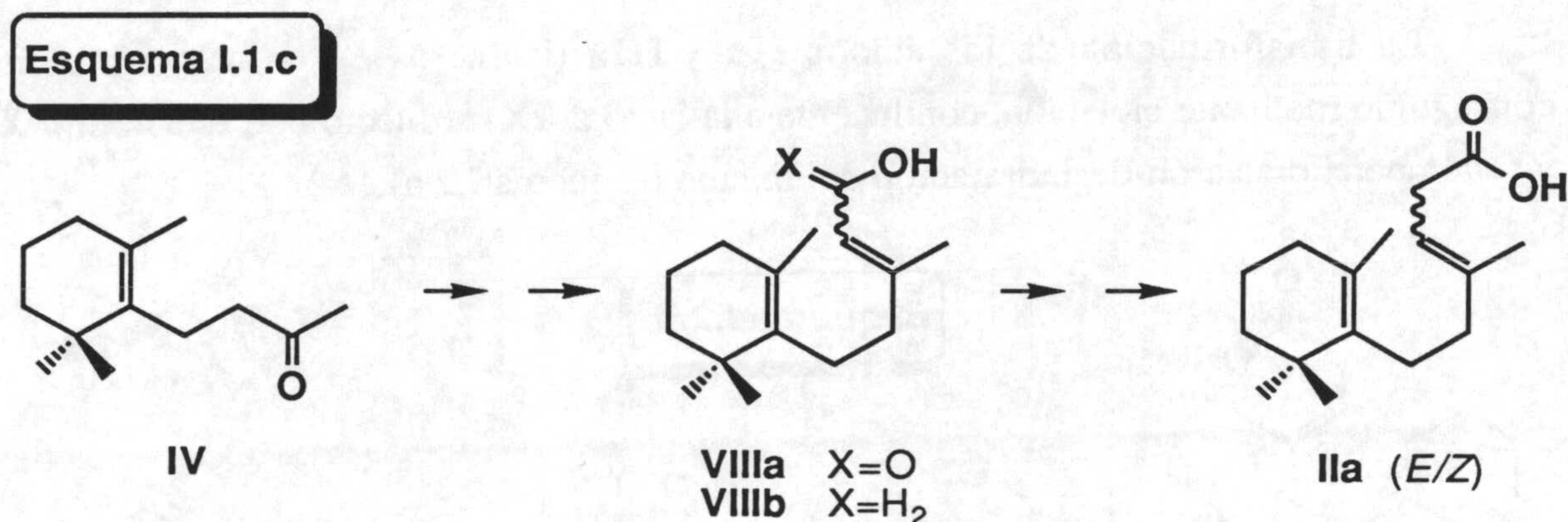
Adición de un átomo de carbono en una primera etapa y de dos en la segunda (esquema I.1.b).



KAWANOBE *et al.* [18] emplean cloroacetato de etilo en presencia de etóxido sódico para la obtención del aldehído **VII** en un 55% a partir de **IV**, y en la segunda etapa convierten **VII** en una mezcla de isómeros *E/Z* de **IIa** (proporción 1:1) con un rendimiento del 87%, empleando ácido malónico y trietilamina como catalizador. La segunda etapa es la principal mejora que introducen dichos autores respecto del trabajo de LUCIUS *et al.* [19], en el que el ácido β,γ -insaturado **IIa** (*E/Z*) se obtenía vía isomerización del ácido α,β -insaturado previamente formado.

(c) C₁₃+C₂+C₁

Adición de dos átomos de carbono en una primera etapa y de uno más en la segunda (esquema I.1.c).



Para la primera etapa, se conocen varios métodos de preparación del ácido monociclofarnésico (VIIIa) tales como la reacción de Reformatzky (Br-CH₂-COOEt) [20] o de Grignard (EtOC-C-MgBr) [21] con dihidro-β-ionona (IV) y la ciclación parcial del ácido farnésico [22]. No obstante los rendimientos no son buenos y KATO *et al.* [23] los incrementan por medio de una reacción de Wittig de IV con fosfonoacetato de trietilo e hidruro sódico en benceno.

La adición del último átomo de carbono a partir de *trans*-monociclofarnesol (VIIIb) implica un proceso de bromación con tribromuro de fósforo, seguido de sustitución del halógeno por un grupo nitrilo. La hidrólisis final conduce a la mezcla de isómeros *E/Z* de IIa (proporción 8:2), con un rendimiento global del 56% en esta segunda etapa [17].

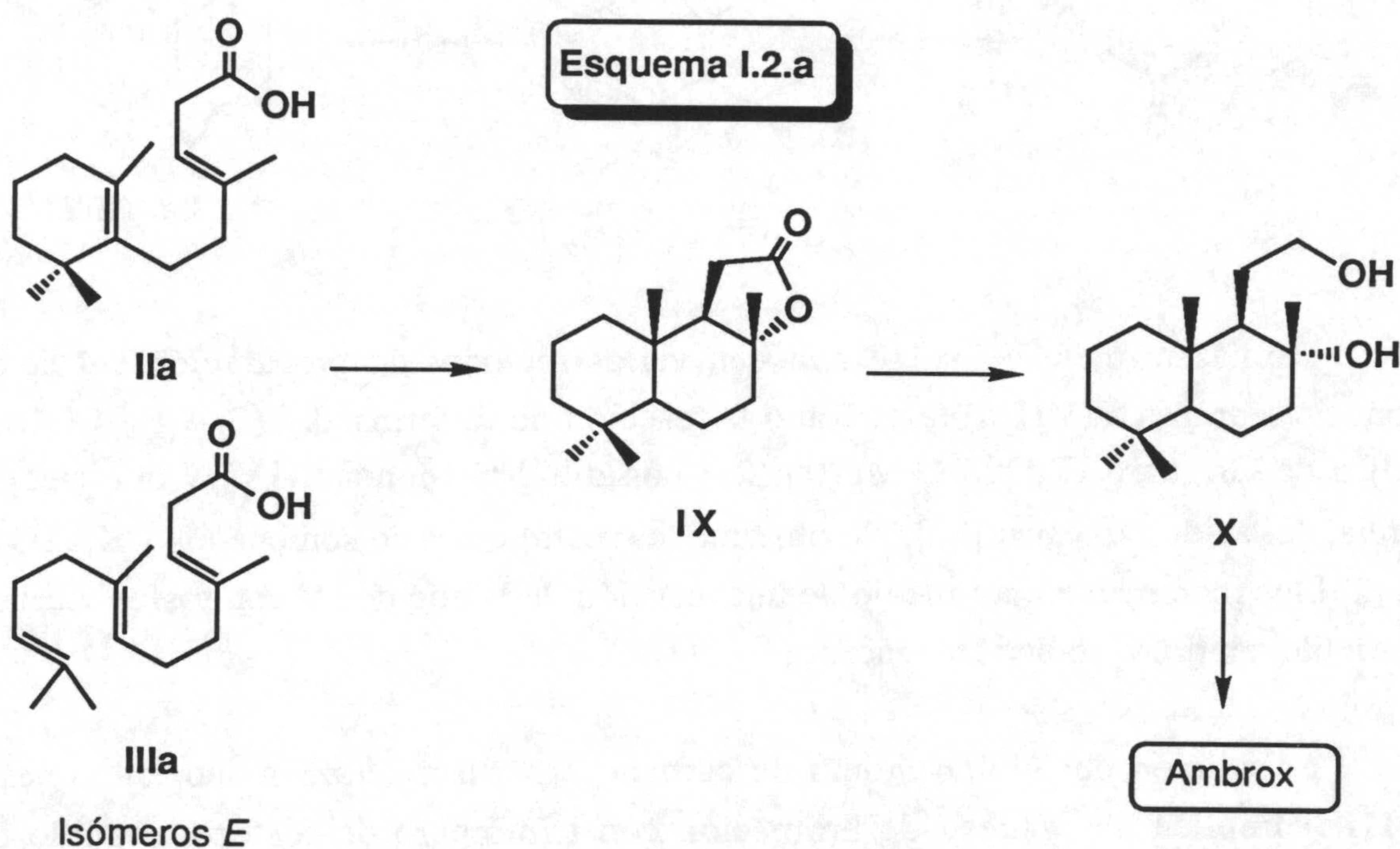
Cuando se utiliza (+)-(*E*)-nerolidol (VI) para la preparación de ácido *trans*-β-homofarnésico (IIIa), sólo es necesaria la incorporación de un átomo de carbono (esquema I). Así por ejemplo, LUCIUS *et al.* en 1960 [24] consiguieron este objetivo mediante un proceso análogo al descrito anteriormente para la conversión de VIIIb en IIa (esquema I.1.c). Más recientemente, la firma HENKEL S.A. ha patentado un procedimiento para la obtención del ácido IIIa, consistente en la carbonilación de VI

Antecedentes

con monóxido de carbono en presencia de cloruro de paladio, con un rendimiento del 60% [25].

I.2. Ciclaciones y reducciones de C₁₆

La transformación de los ácidos **IIa** y **IIIa** (isómeros *E*) en ambrox se ha conseguido mediante ciclación, conducente a la lactona **IX**, reducción de ésta al diol **X**, y finalmente, ciclación-deshidratación del mismo (esquema I.2.a).



La primera etapa de ciclación se ha llevado a cabo con diversos reactivos: ácidos de Lewis (tetracloruro de estaño [17, 26-28], triflato estannoso [29]), ácidos protónicos (ac. trifluoroacético [18], mezclas de ac. fórmico-ac. sulfúrico [30]), y más recientemente, superácidos (ac. clorosulfónico [31a]), los cuales ofrecen los mejores resultados [31b].

En la reducción de la lactona **IX** al diol **X**, el reactivo más usual ha sido el hidruro de litio y aluminio [28, 30, 32, 33], aunque también se han empleado otros

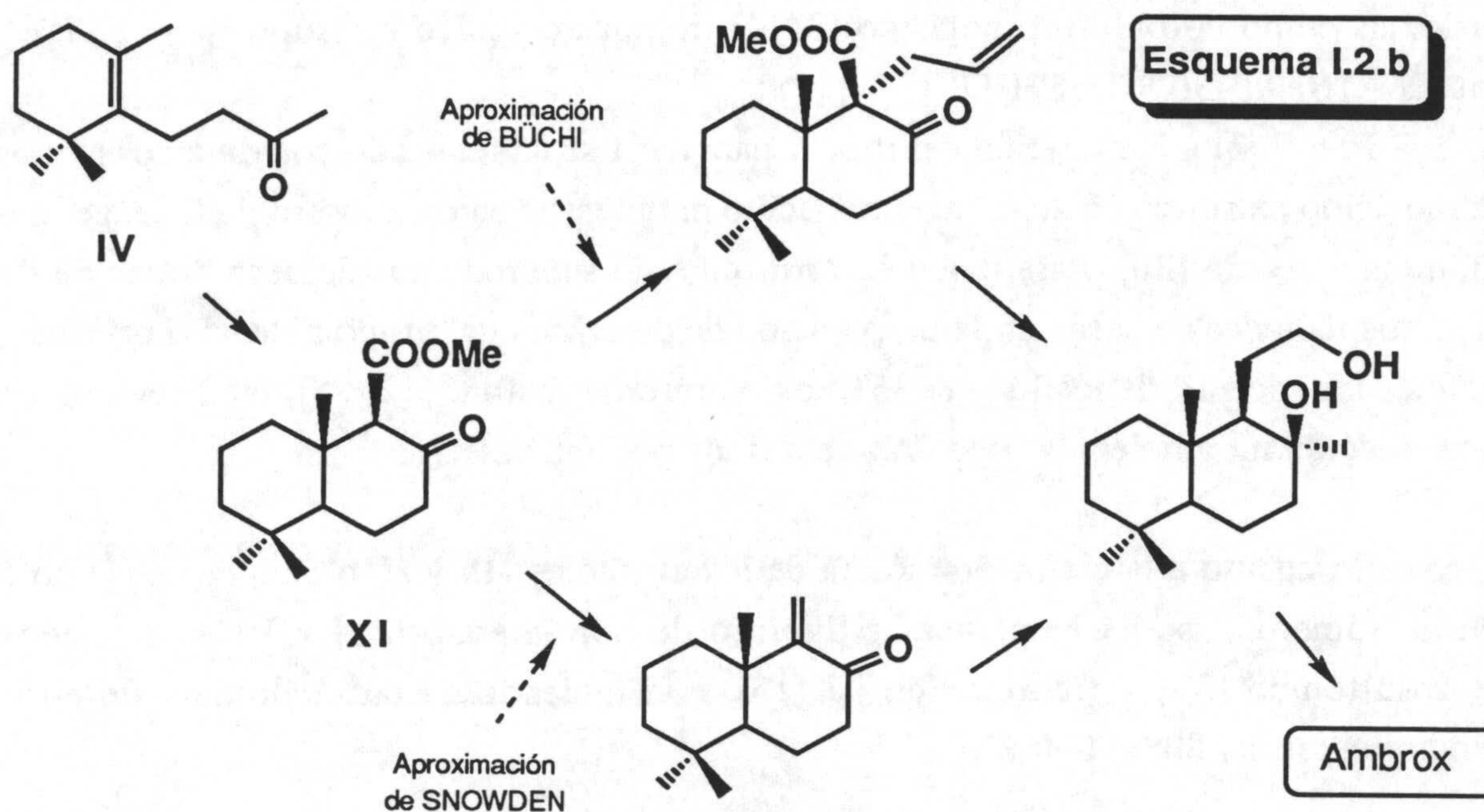
sistemas como borohidruro potásico [34], borohidruro sódico en isopropanol [35a] y vitride® [NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂] [18].

Por último, la ciclación del diol **X** para dar **I** se ha realizado con diversos ácidos como ácido sulfúrico en ácido acético, ácido naftalensulfónico, cloruro de hidrógeno y alúmina activada [36]. Para evitar la formación de subproductos de deshidratación de **X**, otros métodos se basan en la preparación de derivados del grupo hidroxilo primario, empleando cloruro de tosilo [18, 35], oxiclорuro de fósforo [12, 28], etc., seguida de una reacción intramolecular tipo *SN*₂ catalizada por una base.

En cuanto a la ciclación directa de los alcoholes **IIb** y **IIIb** para dar **I** (junto a otros isómeros), se ha empleado trifluoruro de boro-eterato [25] y los superácidos clorosulfónico [31] y fluorosulfónico [15], consiguiéndose con cualquiera de ellos rendimientos del 80% al 90%.

Además de la secuencia de elongación-ciclación, ampliamente utilizada en la síntesis de (±)-ambrox, también se conocen otras estrategias sintéticas como las de BÜCHI *et al.* [32] y SNOWDEN *et al.* [33] en las que, partiendo igualmente de Δ³-dihidro-β-ionona (**IV**), se origina en primer lugar la ciclación de los anillos A y B (intermedio **XI** de 14 átomos de carbono), a continuación se incrementa en dos el número de carbonos (aproximación de BÜCHI: C₃-C₁; aproximación de SNOWDEN: C₁+C₁), y finalmente tiene lugar la formación del anillo C en medio ácido. Se trata de síntesis en 7-12 pasos con rendimientos globales del 5-7% (esquema I.2.b).

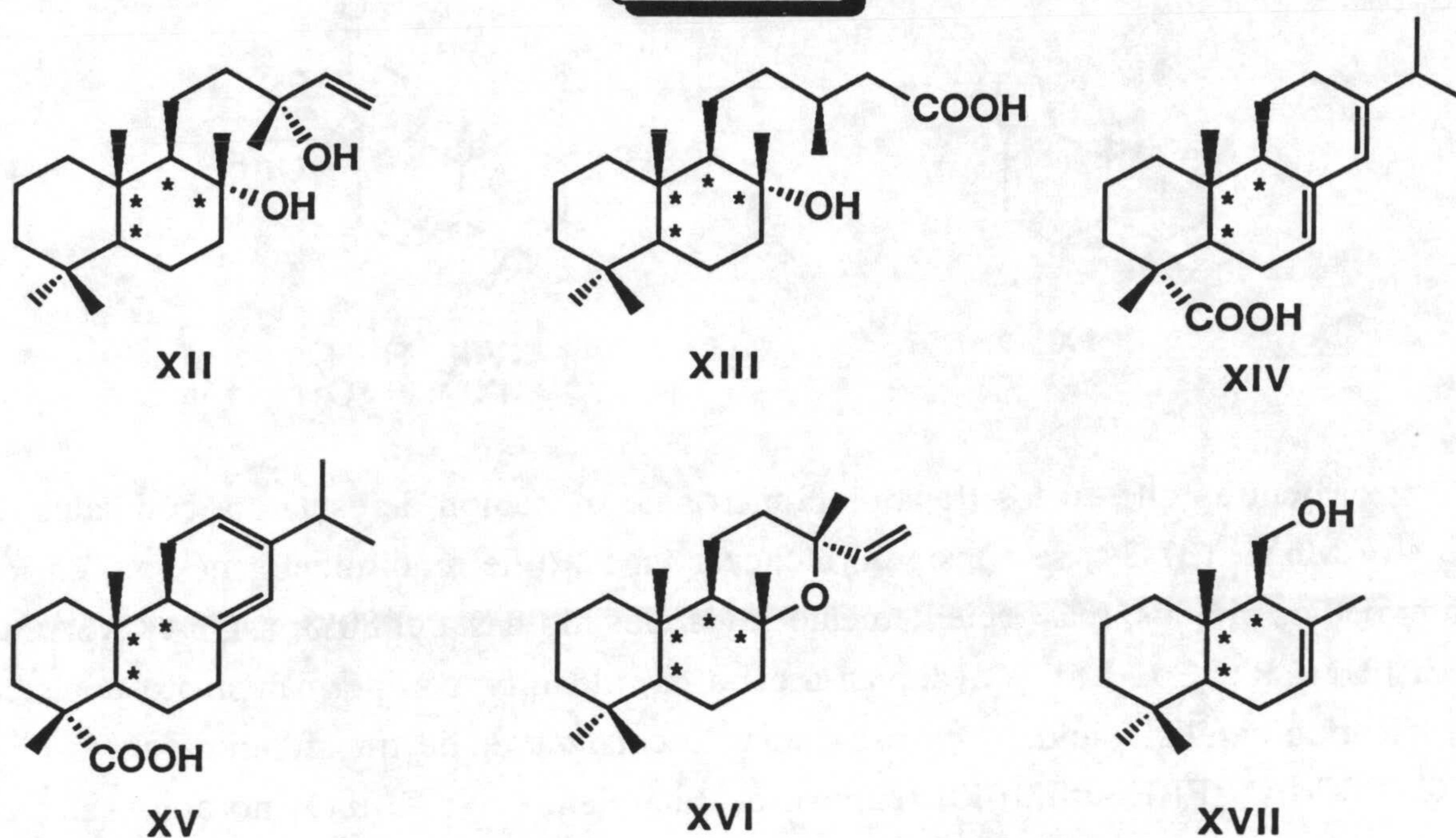
Antecedentes



II. METODOS DE SINTESIS DE (-)-AMBROX

Son diversos los materiales de partida utilizados en la síntesis de (-)-ambrox, la mayoría de los cuales son productos de naturaleza diterpénica de origen natural. Así por ejemplo, se han empleado los labdanos esclareol (XII) y ácido labdanólico (XIII), los abietanos ácidos abiético (XIV) y levopimárico (XV). También se conocen síntesis parciales a partir de óxido de manoílo (XVI) y del sesquiterpeno drimenol (XVII). Como se muestra en la figura II.a todos estos compuestos disponen ya de la estereoquímica adecuada en tres, o incluso cuatro, de los centros quirales de la molécula de ambrox.

Figura II.a

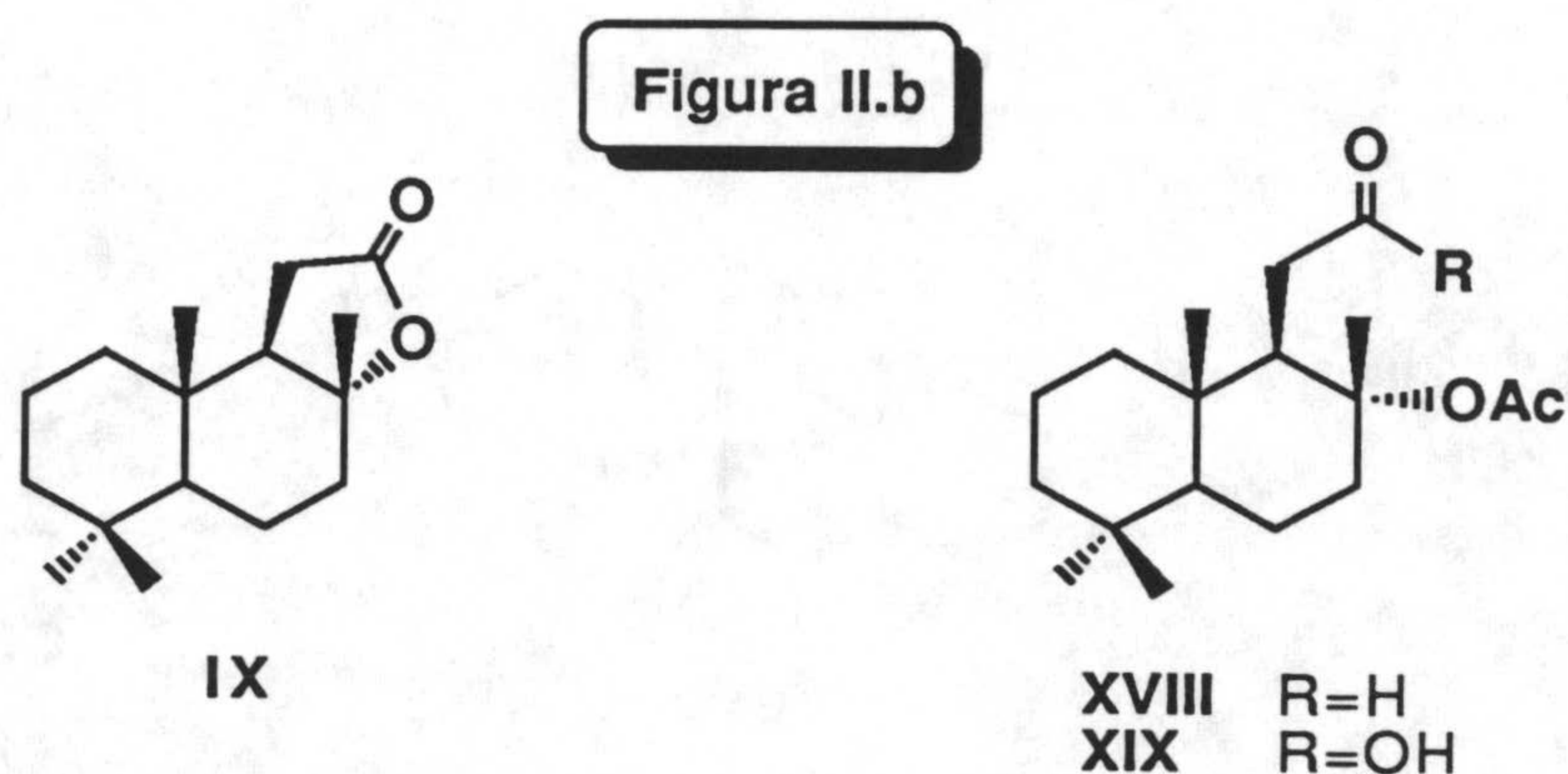


De todas estas sustancias, sin duda, la más utilizada ha sido esclareol, el cual es el componente mayoritario del extracto hexánico de *Salvia sclarea* L. Esclareol se empleó en la primera síntesis descrita de (-)-ambrox, publicada en 1950 por STOLL e HINDER [37]. El paso clave en la conversión es la degradación de la cadena lateral entre los carbonos C-12 y C-13, siendo por este motivo la etapa más estudiada.

Los métodos seguidos para conseguir dicha transformación pueden agruparse en tres tipos:

(a) Empleo de oxidantes convencionales

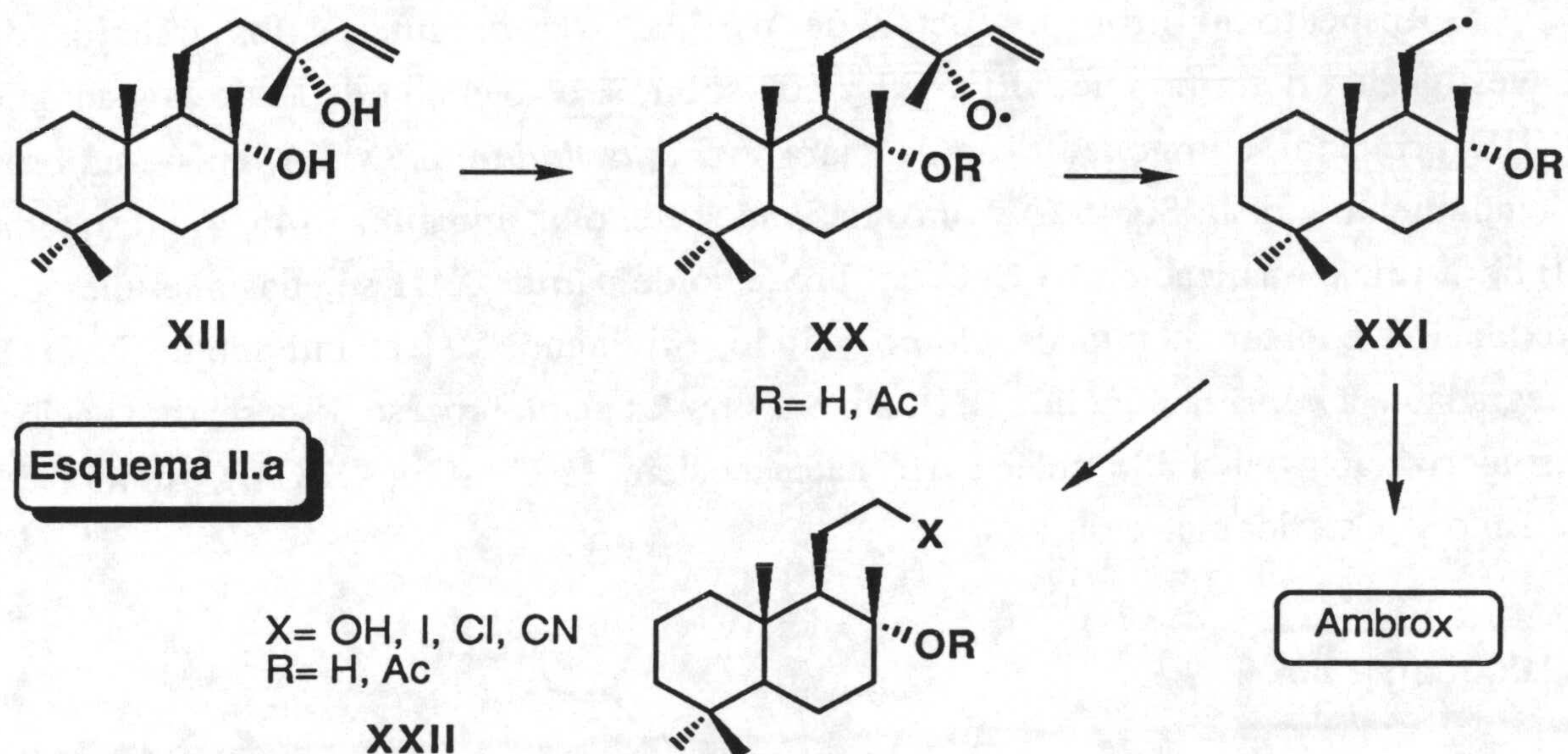
Habitualmente se han utilizado trióxido de cromo [34], permanganato potásico [37-40] y ozono [41], y más recientemente, tetróxido de rutenio [35b]. En estos tratamientos se obtienen productos sobreoxidados en C-12 (IX, XVIII y XIX), que requieren una etapa posterior de reducción, previa al proceso de ciclación, que finalmente conduciría a ambrox (figura II.b).



Mientras que en los trabajos pioneros de oxidación de esclareol con sales de Cr^{VI} y Mn^{VII} [37-39] se consiguió alcanzar un 52% de rendimiento máximo en los intermedios citados, más recientemente se ha elevado hasta el 80%; así TAKASAGO PERFUMERY Co., Ltd. [42] llevan a cabo la oxidación con permanganato potásico empleando catálisis ácida y en presencia de catalizador de transferencia de fase; y COSTE-MANIERE *et al.* [40] realizan el tratamiento con KMnO₄ no con esclareol como sustrato sino con la mezcla de dienos resultante de la monodeshidratación del alcohol en C-13. Sin duda, los mejores resultados en estas oxidaciones son los patentados por MARTRES *et al.* [35a], usando tetróxido de rutenio, ya que describen transformaciones de esclareol en una mezcla de acetoxiácido XIX y esclareolida IX (proporción 82:18, respectivamente) con un rendimiento del 88%. El paso de acetoxiácido a esclareolida es bien conocido, fácil de realizar y con rendimiento excelente.

(b) Ruptura β de alcoxi-radicales

Otros métodos de degradación de la cadena lateral de esclareol (XII) consisten en una oxidación radicalaria conducente al alcoxi-radical XX, que mediante una ruptura β origina el intermedio XXI, que posteriormente puede ciclar, para formar ambrox (I) o bien atrapar un nucleófilo, originando compuestos tipo XXII (esquema II.a).



En este planteamiento, la obtención de XX es la reacción que presenta mayor dificultad debido a la falta de regioselectividad que se observa tanto en esclareol como en derivados de éste [43].

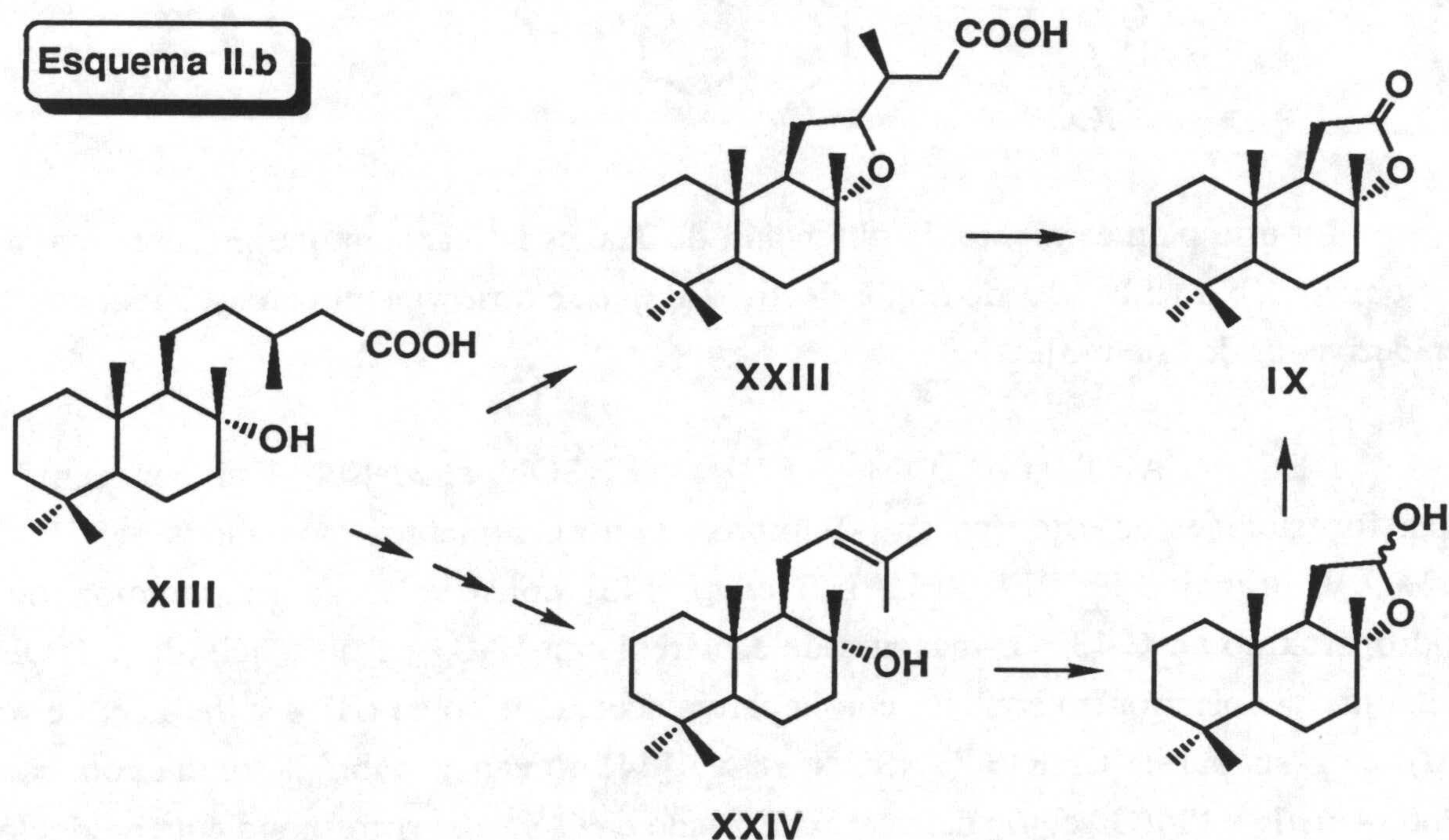
DECORZANT *et al.* [43] y CHRISTENSON *et al.* [44] han conseguido transformaciones de este tipo en (-)-ambrox, con rendimientos moderados del 15 al 20%. El trabajo de DECORZANT *et al.* [43] consiste en la preparación del hidroperóxido en C-13 por reacción de esclareol con H₂O₂ en presencia de *p*-TsOH catalítico y posterior tratamiento con la pareja acetato de cobre (II) y sulfato de hierro (II). Por su parte, CHRISTENSON *et al.* [44] llevan a cabo la oxidación con Pb(OAc)₄/I₂ o PhI(OAc)₂/I₂ del acetoxiderivado en C-8 y del correspondiente producto dihidrogenado.

(c) Oxidación con microorganismos

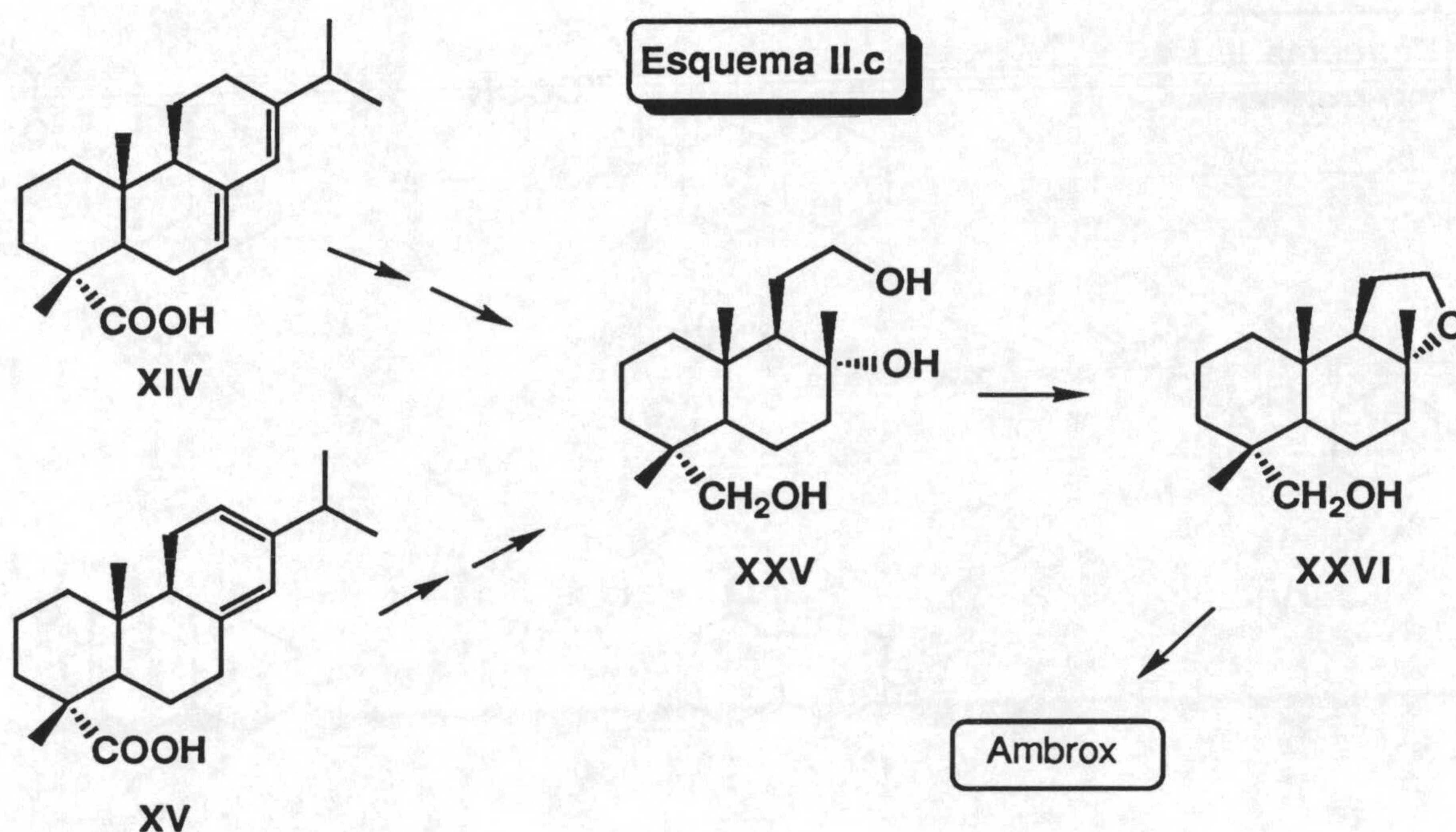
No sólo se han utilizado métodos químicos para degradar la cadena lateral del esclareol sino que además se ha recurrido al tratamiento con microorganismos, obteniéndose hasta un 40% del 8a,12-diol X (esquema I.2.a) en incubación de *Hypozyma roseoniger* con esclareol [45].

Antecedentes

Respecto a otros productos de partida, son de interés los trabajos de investigación del grupo de URONES y col. sobre la conversión de ácido labdanólico XIII, principal componente de la "jara" (*Cistus ladaniferus* L.), en (-)-ambrox (rendimiento global: 30-45%) y otros derivados con olor tipo ámbar [46, 47] (esquema II.b). La funcionalización en C-12 del producto de partida XIII se consigue, bien por oxidación con tetracetato de plomo y yodo, originando así el intermedio XXIII, degradable a *nor*-ambreinolida (IX), o bien, a través de un proceso de descarboxilación, isomerización del doble enlace Δ^{13} hacia posiciones C₁₂-C₁₃ (XXIV), ruptura del mismo y posterior ciclación.



Para otros productos de partida como son los ácidos abiético (XIV) [48] y levopimárico (XV) [49], su transformación en (-)-ambrox transcurre por una degradación oxidativa inicial del anillo C, reducción al triol XXV, formación del anillo tetrahidrofuránico XXVI y reducción a metilo del carbono oxigenado C-19 (esquema II.c). Se trata de síntesis en 8-18 pasos, con rendimientos no superiores al 12-15%.

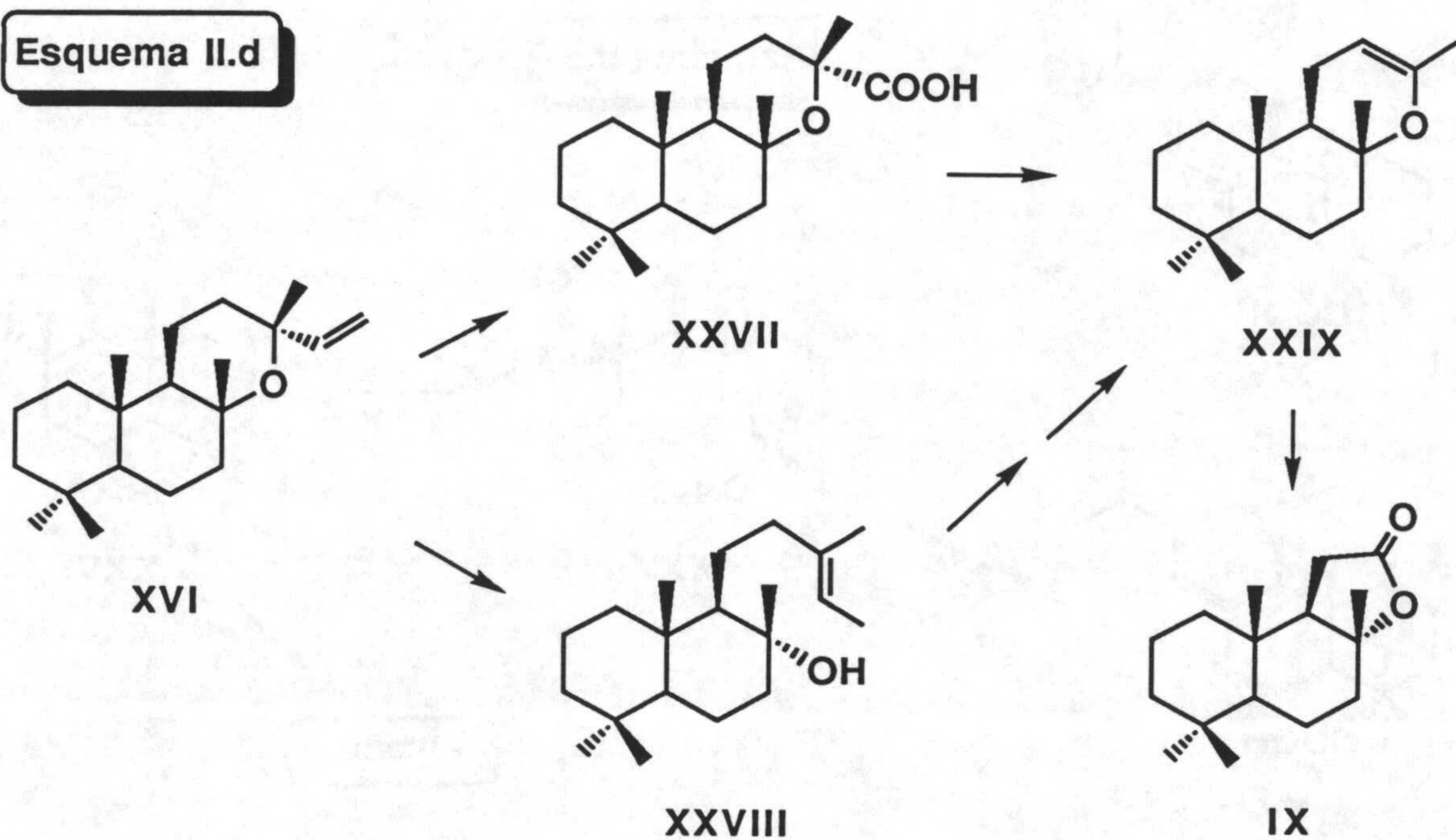


CAMBIE *et al.* [50] describen una síntesis de (-)-ambrox (I) en seis pasos a partir de óxido de manoílo con un rendimiento global del 17% (esquema II.d). El procedimiento supone la transformación de óxido de manoílo (XVI) en óxido de esclareol (XXIX), vía descarboxilación del intermedio XXVII o vía degradación con permanganato potásico del intermedio XXVIII. El óxido de esclareol XXIX así formado nuevamente se oxida a la lactona IX, clave en alguna de las síntesis ya descritas.

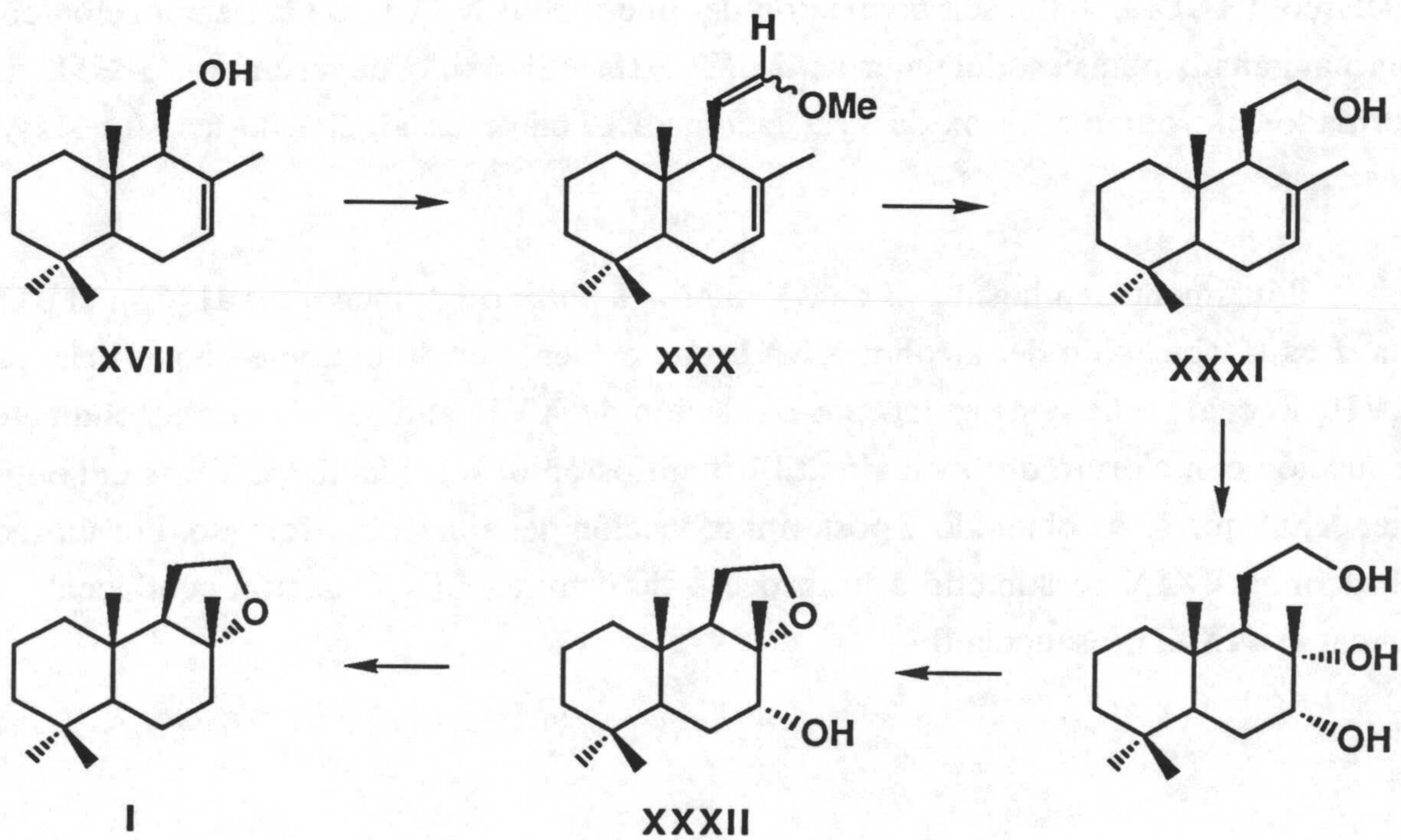
Finalmente, en la síntesis de (-)-ambrox a partir de drimenol XVII [51], el paso clave es la obtención del alcohol XXXI, que presenta un átomo de carbono más que XVII, lo cual se ha conseguido por oxidación de XVII al aldehído correspondiente, reducción con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, seguida de hidrólisis del enol-éter XXX que se ha obtenido y posterior reducción del aldehído originado. Por último, el alcohol XXIX se sometió a un proceso de osmilación y ciclación conducente al precursor XXXII (esquema II.e).

Antecedentes

Esquema II.d

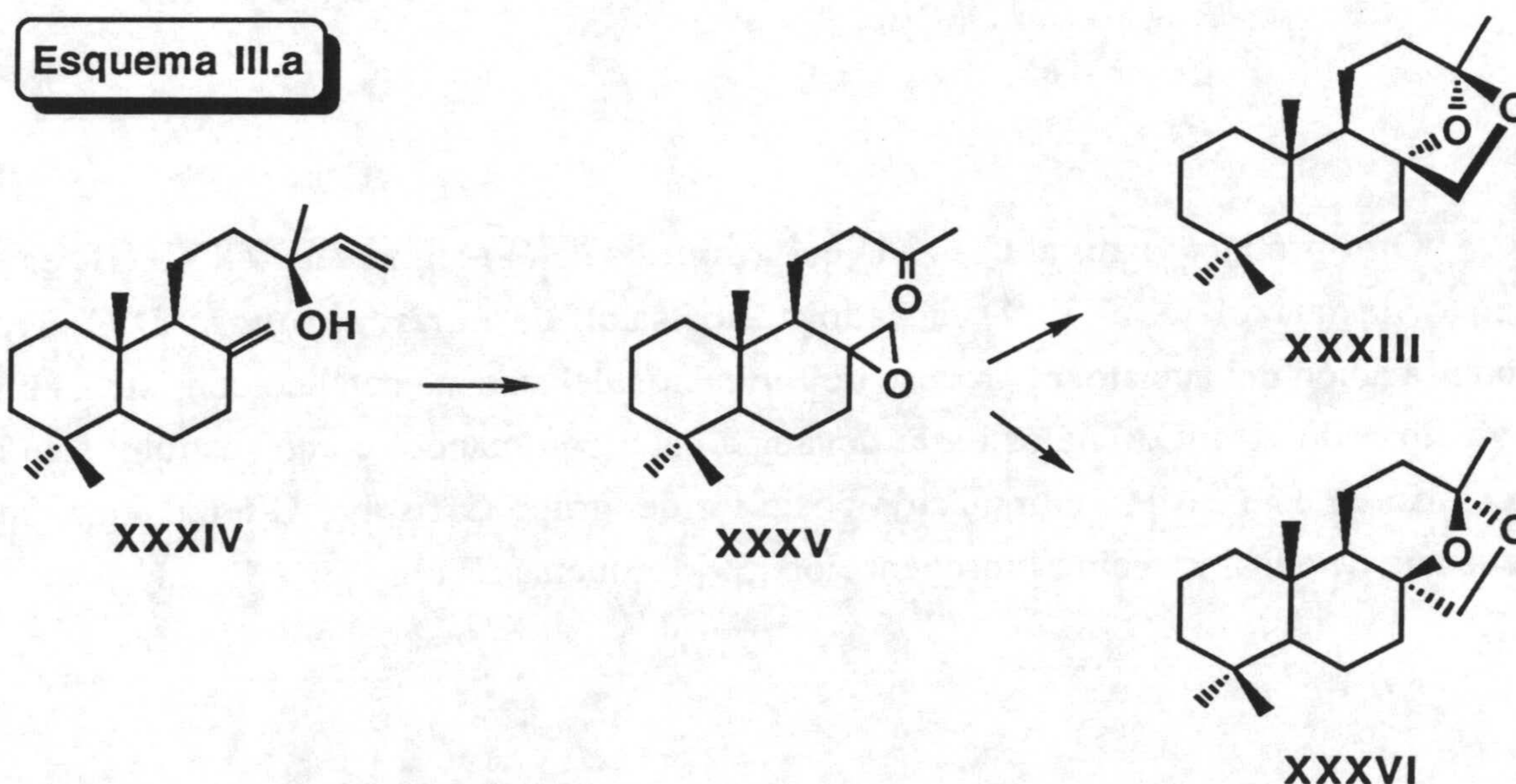


Esquema II.e

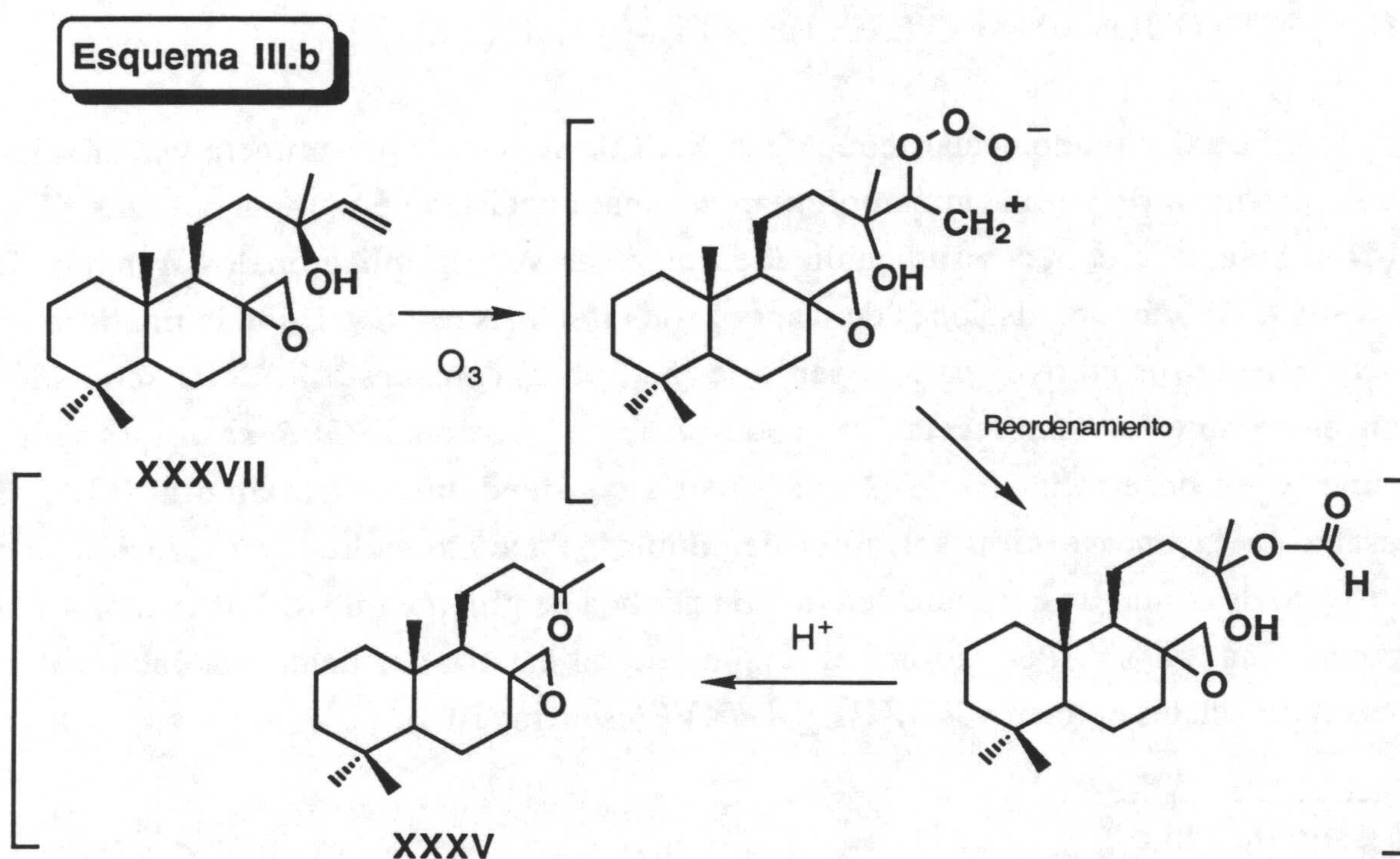


III. METODOS DE SINTESIS DE (+)-AMBRACETAL

El cetal intramolecular tetracíclico **XXXIII** se obtuvo por primera vez en 1954 como producto de la oxidación con permanganato potásico de (+)-manool (**XXXIV**) [14]. Al darse a conocer sus cualidades olorosas se multiplicaron los trabajos de investigación sobre oxidaciones de manool con diferentes reactivos, con la finalidad de encontrar nuevos aditivos para el perfume [52-58]. El compuesto **XXXIII** se conoce con el nombre de "ambracetal" o "cetal de Jeger", fueron JEGER *et al.* [14b] los primeros en desarrollar en 1962 una síntesis con rendimiento próximo al 30%, se basaba en la epoxidación selectiva del doble enlace exocíclico y oxidación con tetróxido de osmio de la cadena lateral con pérdida de grupo vinilo, originándose así la epoxicetona **XXXV**. Por último, el empleo de un catalizador ácido conduciría a la mezcla de cetales epímeros **XXXIII** y **XXXVI** (esquema III.a).

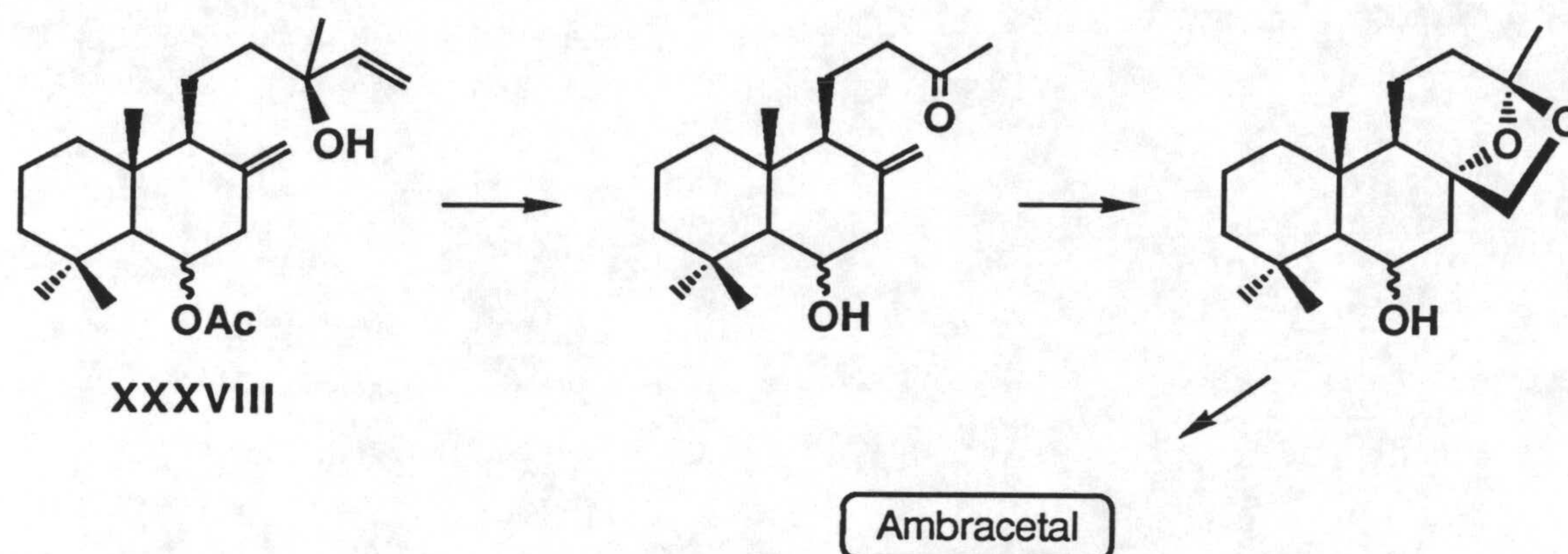


Más tarde, DEMOLE [57] sustituye la etapa de oxidación con OsO_4 por un proceso de ozonolisis, en el cual el ozónido inicialmente formado sufre un reordenamiento intramolecular hacia un hidroxiformiato geminal, el cual en medio ácido origina la epoxicetona **XXXV** (esquema III.b). Este cambio queda justificado por su mayor viabilidad industrial y con rendimientos globales análogos.



Otro producto natural utilizado en la síntesis de (+)-ambracetal (XXXIII) es el acetato de larixol (XXXVIII), aislado del bálsamo de *Larix europaea* D.C. Tras saponificación del acetato, el proceso de formación del sistema cetálico consiste en una oxidación con $KMnO_4$ análoga a la llevada a cabo con manool como sustrato, siendo necesario en este caso la eliminación posterior del grupo OH sobre C-6 mediante una secuencia de deshidratación-hidrogenación [59] (esquema III.c).

Esquema III.c



También el propio esclareol se ha empleado en la síntesis de ambracetol, con unos rendimientos globales en torno al 40% [40, 60]. No obstante, estos procedimientos no aportan nada nuevo en cuanto al proceso degradativo de la cadena lateral y sí que suponen una dificultad adicional como consecuencia de la necesidad de obtener regioselectivamente el doble enlace exocíclico 8(17) a partir de la función oxigenada en C-8 presente en esclareol.

RESULTADOS Y DISCUSION

IV. SÍNTESIS DE (±)-AMBROX (1) A PARTIR DE β-IONONA (3)

PLANTEAMIENTO

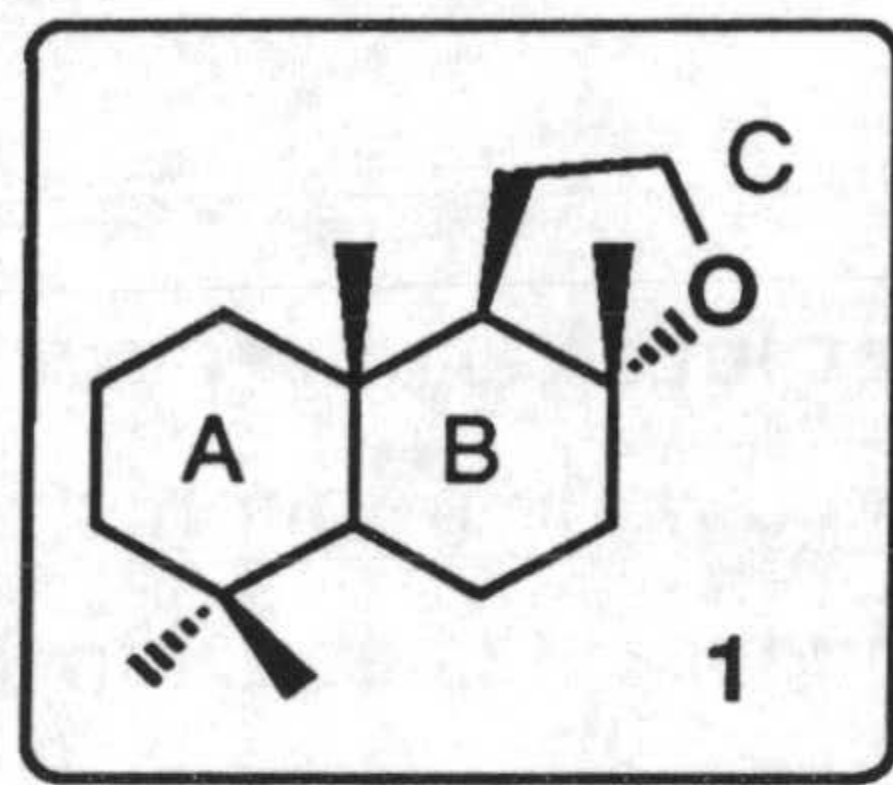
b-Ionona (3) ha sido el producto de partida más ampliamente utilizado en la síntesis de (±)-ambrox (1). Se trata de una molécula barata, que se produce comercialmente mediante síntesis, y que ya posee el anillo A y los cuatro metilos de la molécula objetivo. Además, la funcionalización en C-2 y la naturaleza olefínica de C-2' permiten la elongación de la cadena y ciclación de ésta para formar los restantes anillos, B y C.

En la propuesta de síntesis (esquema IV.a) los precursores de 1 son sus análogos monocíclicos con grupo carboxilo (15a) o hidroxilo en C-1 (20), los cuales se preparan por condensación de Knoevenagel de ácido malónico con el aldehído intermedio 14 o por reordenamiento del alcohol alílico 17, respectivamente.

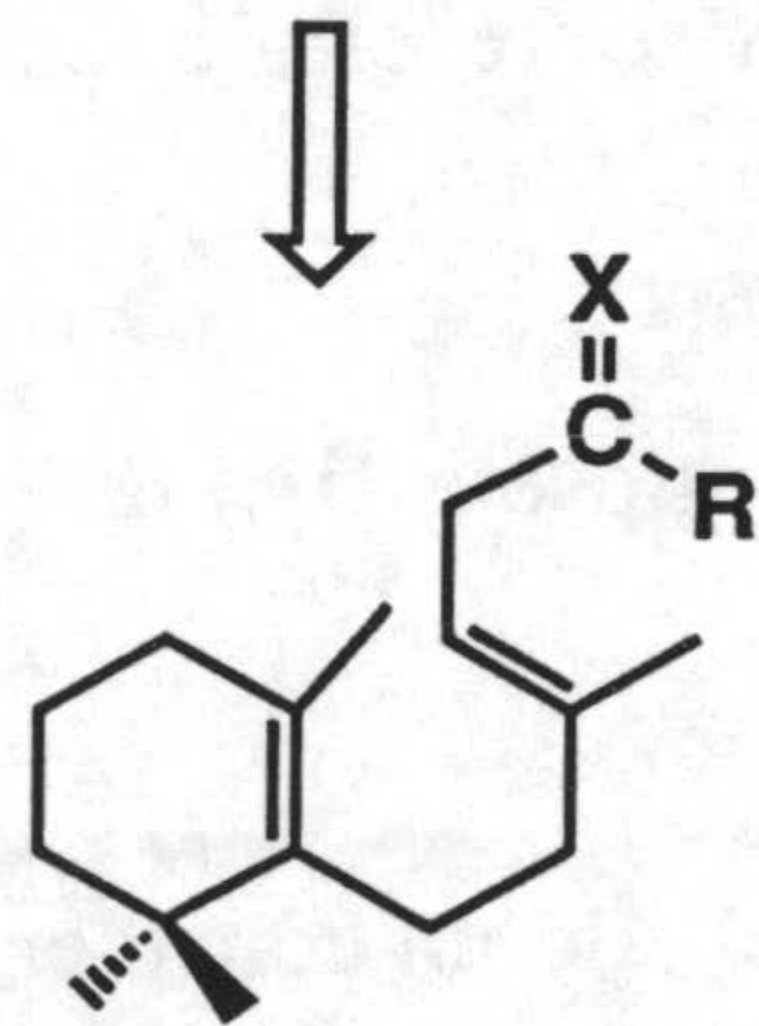
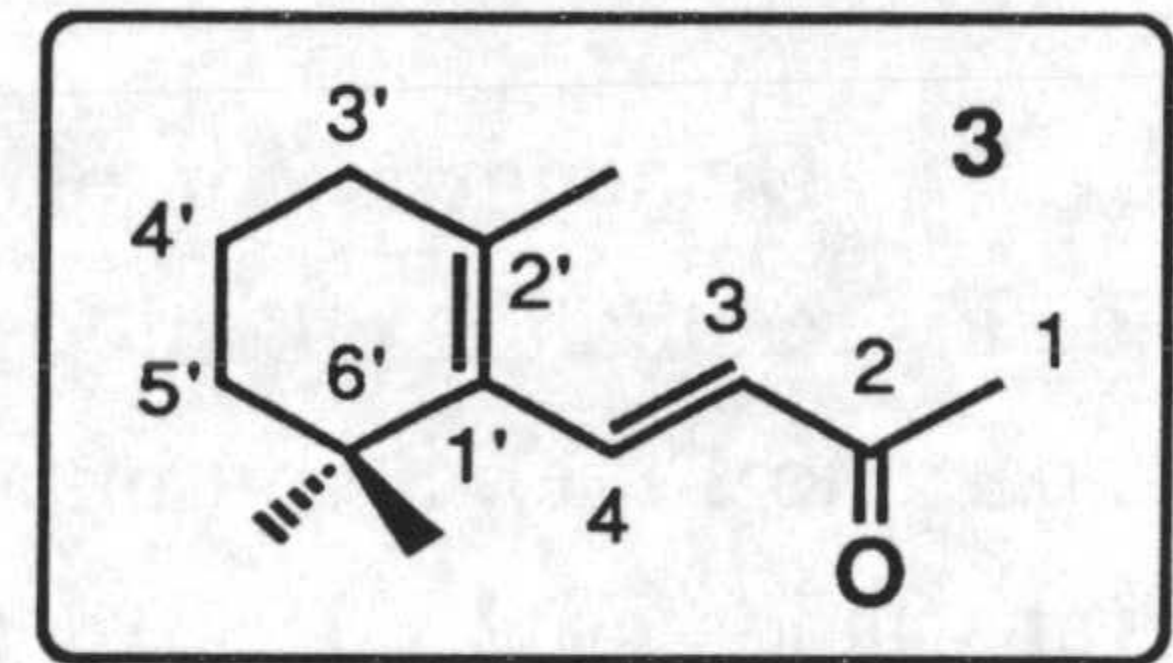
Se establecen por tanto dos rutas alternativas de obtención de (±)-ambrox (1) a partir del producto 9 resultante de la hidrogenación en Δ^3 de b-ionona (3). En la *ruta a*, el aldehído 14 se obtiene mediante condensación de Darzens con cloroacetato de etilo. En la *ruta b*, 17 es el producto de la reacción de Grignard con bromuro de vinilmagnesio.

De este modo, la *ruta a* se incluye en el tipo de elongación $C_{13}+C_1+C_2$, y la *ruta b* en el tipo $C_{13}+C_2+C_1$, según se expuso en la sección de antecedentes.

Agentes ciclantes como el "superácido" clorosulfónico se emplearán en la *ruta a*, descrita previamente por KAWANOBE *et al.* [18], sobre el ácido monociclohomofarnésico (15a) y en la *ruta b*, sobre el alcohol monociclohomofarnesol (20) resultante de la reducción directa de la amida correspondiente 18.

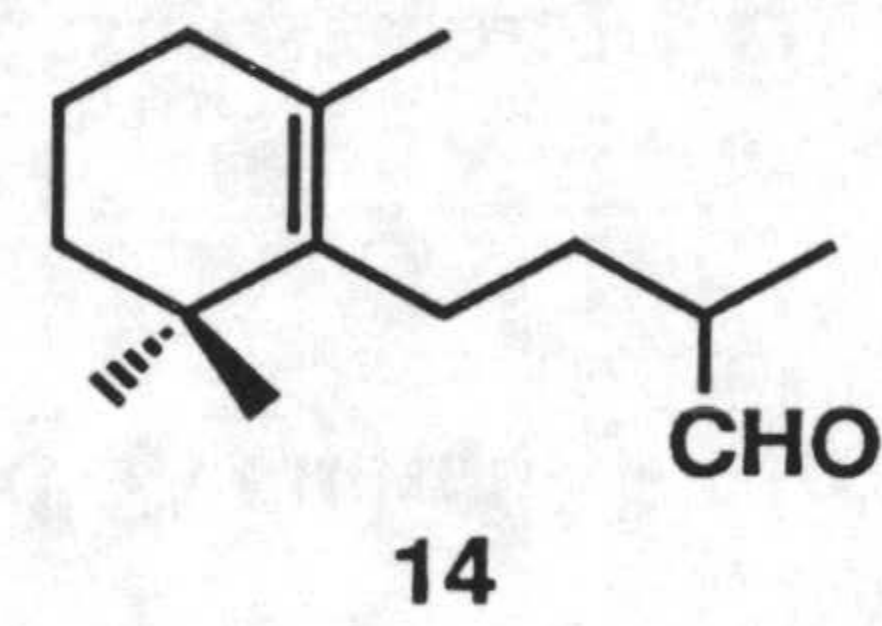
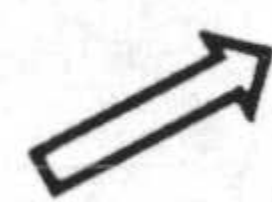


Esquema IV.a

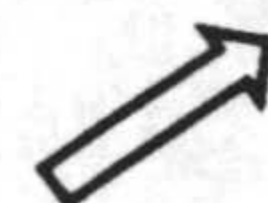
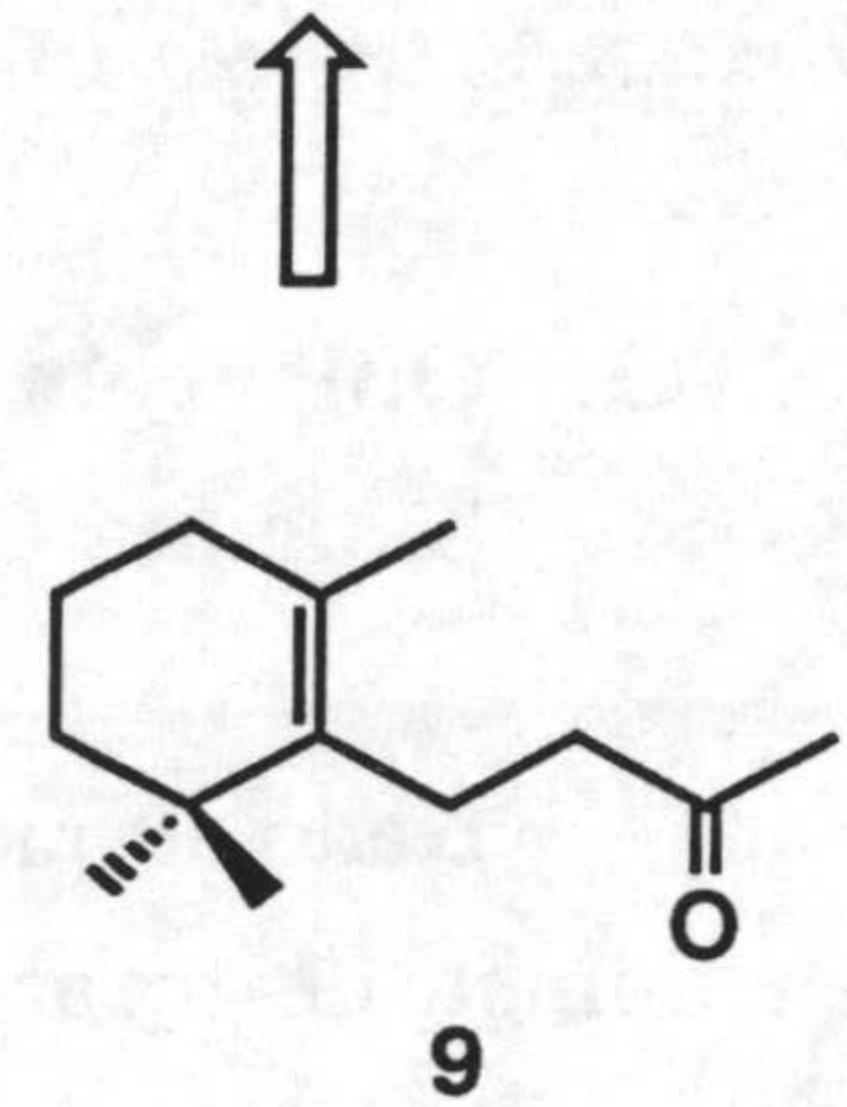
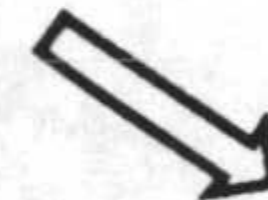
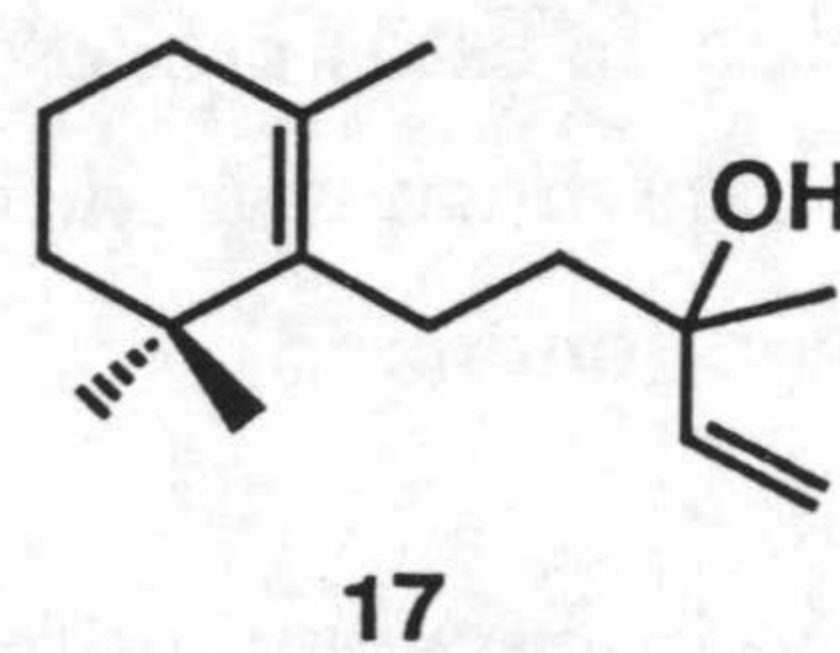
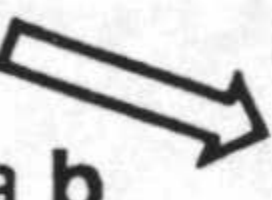


- 15a: X=O, R=OH
 18: X=O, R=N(CH₃)₂
 20: X=H₂, R=OH

Ruta a



Ruta b



RESULTADOS

De acuerdo con el esquema propuesto haremos, en primer lugar, una exposición de los resultados obtenidos en los intentos de reducción regioselectiva de b-ionona (**3**) (apartado IV.1), a continuación analizaremos las *rutas a* y *b*, conducentes al ácido **15a** (apartados IV.2 y IV.3) y al alcohol **20** (apartados IV.4, IV.5 y IV.6), respectivamente, y por último se presentarán los diferentes ensayos de ciclación sobre el alcohol **20** (apartado IV.7).

IV.1. Obtención de 3,4-dihidro - β -ionona (**9**) por reducción regioselectiva de β -ionona (**3**)

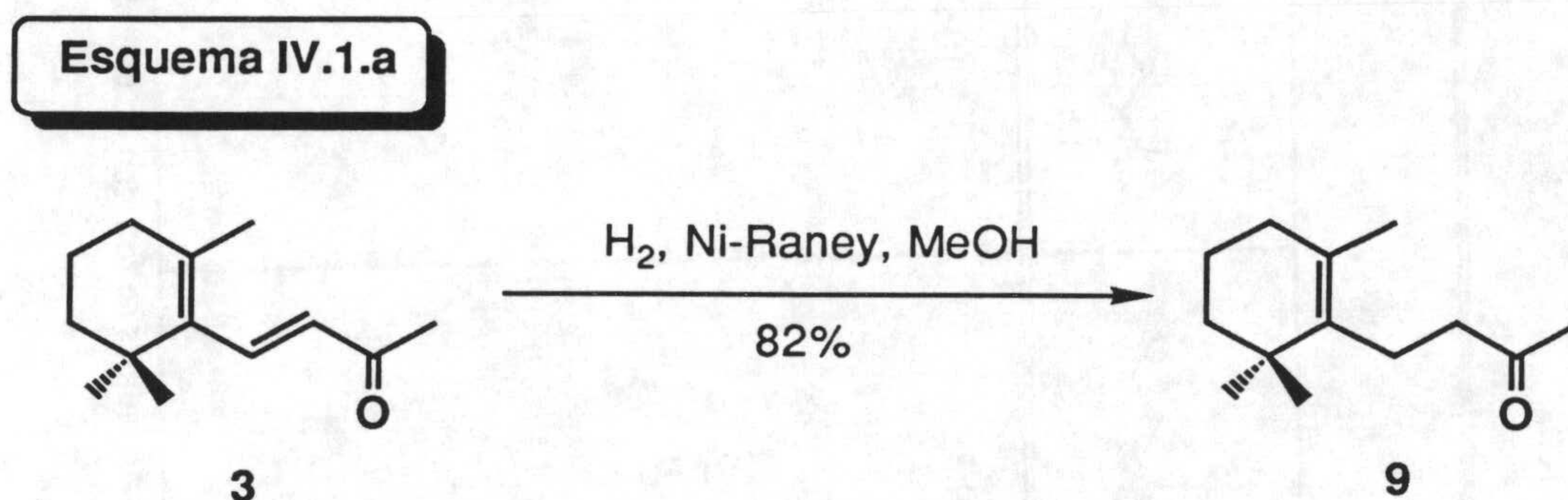
Dado el interés económico de estos procesos, se ha desarrollado un considerable volumen de trabajo en torno a la búsqueda de métodos eficaces de hidrogenación selectiva del doble enlace Δ^3 de b-ionona (**3**).

Se conocen intentos de hidrogenación utilizando como catalizadores metales del grupo VIII (Ni, Rh, Pt, Pd) sobre soportes diversos [61], tales como Pd sobre resinas intercambiadoras de iones [62], Ni-Raney [63] o el sistema formiato de trialkilamonio-Pd/C [64]. También está descrito el uso de ditionito sódico [65], de hidruros metálicos como $K_3[Co(CN)_5H]$ [66], Bu_3SnH [67, 68], ph_3SnH [68], aleaciones de tierras raras ($LaNi_5H_6$) con hidrógeno absorbido [69], y otros sistemas, como $ph_2SiH_2/Pd(0)$ con una cantidad catalítica de $ZnCl_2$ [70], o el empleo de potasio-grafito (C_8K) [71].

Tratando de encontrar el método más conveniente, hemos seleccionado aquellos reactivos que ofrecen mayor regioselectividad y rendimiento, como son:

- (a) Empleo de hidrógeno y catalizador de Ni-Raney.
- (b) Empleo de ditionito sódico y catalizador de transferencia de fase.
- (c) Empleo de hidruro de tri-n-butilestaño.

METODO A. Empleo de hidrógeno y catalizadores metálicos



Este tipo de hidrogenación presenta la ventaja de su fácil operatividad, ya que la recuperación del crudo de reacción se consigue por simple filtrado del catalizador y evaporación del disolvente. Se han realizado hasta seis tipos diferentes de hidrogenaciones y los resultados obtenidos se recogen en la tabla IV.1.a.

Como puede observarse, el empleo del catalizador Ni-Raney en metanol conduce principalmente al producto dihidrogenado deseado **9**. Cuando la presión de hidrógeno pasa de 1 atm. (reacción 1) a 3 atm. (reacción 2) se ha observado un incremento en el porcentaje de **9** y aceleración en la cinética de la hidrogenación (tabla IX.1.a en "experimental"). En ambas reacciones también se detecta por cromatografía de gases y espectrometría de masas (CG-EM) la formación del derivado dihidrogenado g,d **10** y del tetrahidrogenado **11**, en pequeñas proporciones.

Cuando trabajando en las condiciones de la segunda reacción se emplean disolventes polares apróticos como acetato de etilo, dimetilformamida y tetrahydrofurano en lugar de metanol (reacciones 3, 4 y 5, respectivamente) a pesar de que el doble enlace a,b-carbonílico es el que comienza a hidrogenarse en primer lugar, la lentitud de los procesos no mejora los resultados.

También se ha utilizado el catalizador metálico Pd/C al 5% [72] en condiciones similares a las de la reacción 1, apreciándose una regioselectividad distinta, ya que ahora es el dihidrogenado g,d-**10** el compuesto formado preferentemente, seguido en menor proporción del tetrahidrogenado **11**.

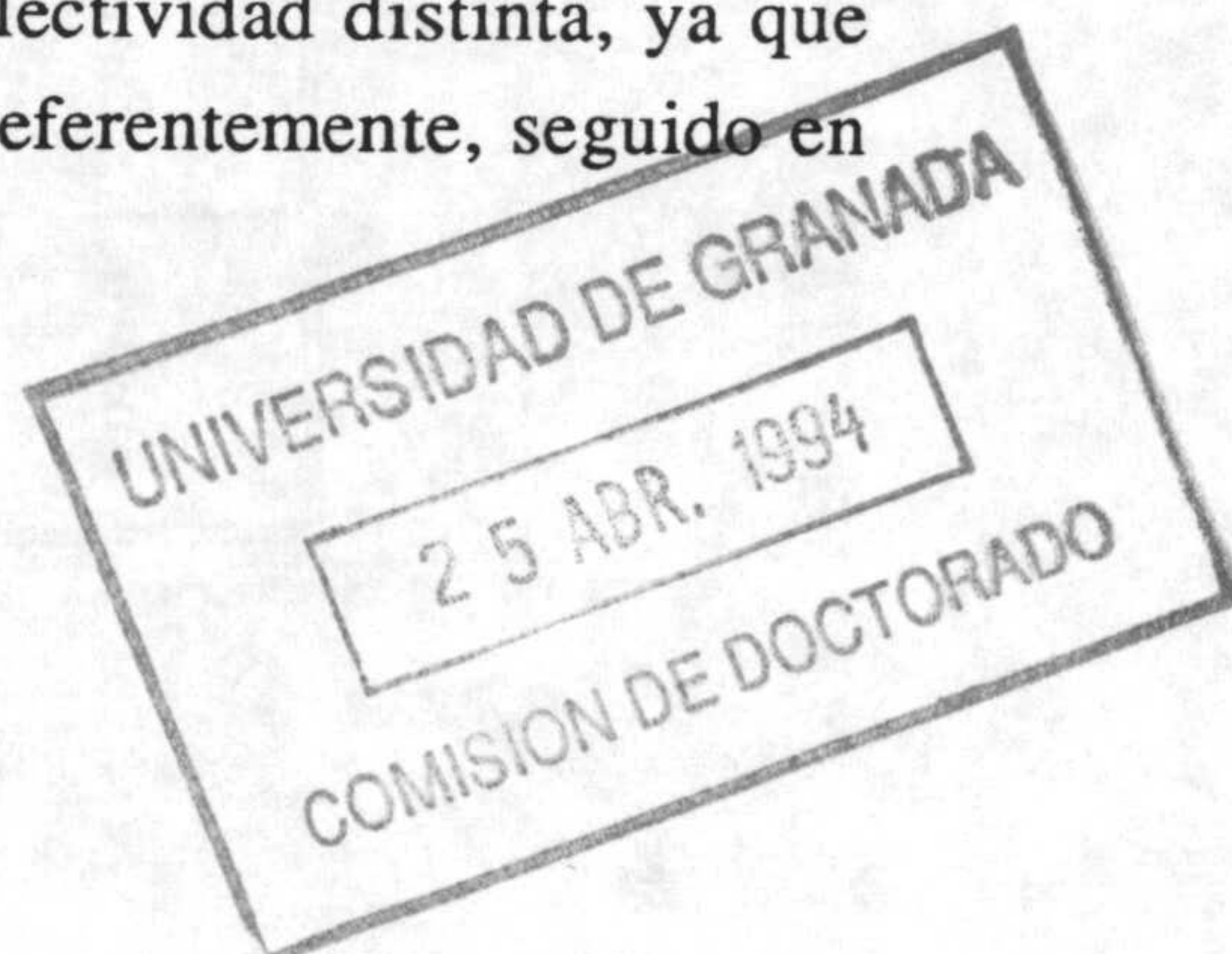
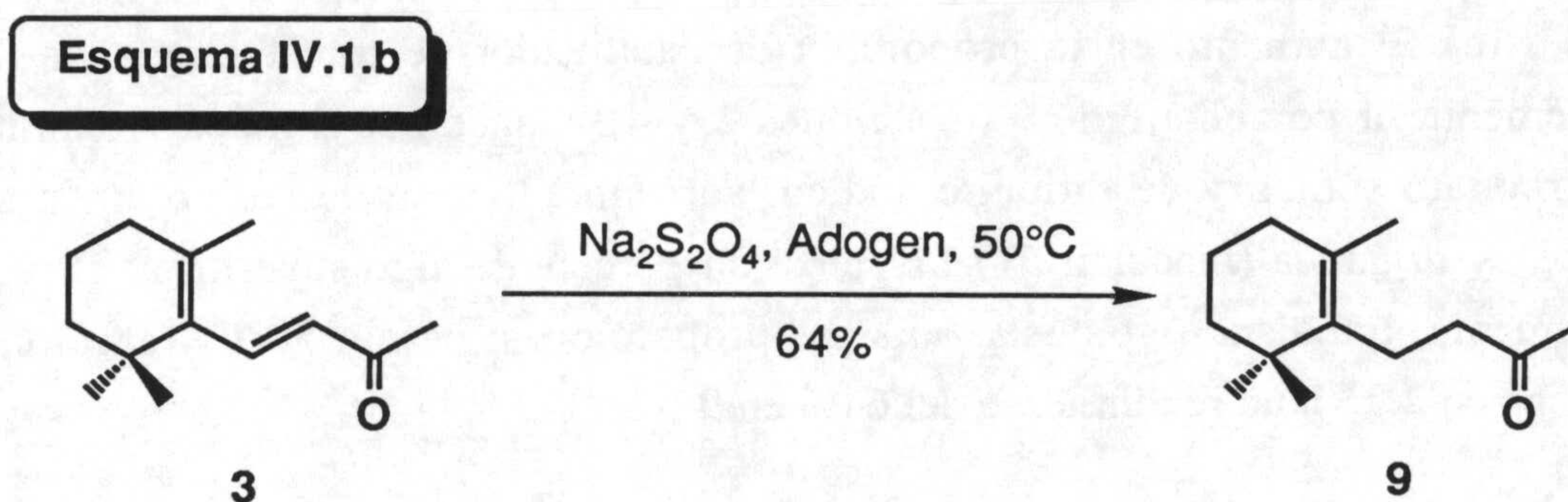


Tabla IV.1.a. Hidrogenación de β -ionona (3) con catalizadores metálicos

Ensayo	Cat., presión H ₂ , disolvente	Productos de reacción ^a (%)			
1	Ni-Raney, 1 atm., MeOH	9.6	65.7	9.5	10.2
2	Ni-Raney, 3 atm., MeOH	4.3	72.5	5.2	12.5
3	Ni-Raney, 1 atm., MeOH	83.0	2.9	1.0	0.6
4	Ni-Raney, 1 atm., MeOH	60.0	18.5	8.8	2.9
5	Ni-Raney, 1 atm., MeOH	78.1	8.2	1.5	-
6	Ni-Raney, 1 atm., MeOH	-	9.5	54.9	25.5

^a Productos identificados por EM y RMN ¹H y porcentajes estimados por CG. ^b Más detalles sobre las condiciones experimentales se recogen en la tabla IX.1.a (sección IX en Experimental")

METODO B. Empleo de ditionito sódico y catalizador de transferencia de fase



Ditionito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) es un reductor de importancia a nivel industrial. Su potencial redox (-1.12 V) es próximo al del borohidruro sódico (-1.24 V) pudiendo así, en algunos casos, ser sustituto de éste, con un costo relativamente bajo y una selectividad similar en el proceso de reducción [73].

El campo de aplicación del ditionito sódico como agente reductor en síntesis orgánica se ha visto, en los últimos años, ampliado por el uso de cosolventes, tales como DMF y dioxano, éteres corona y catalizadores de transferencia de fase que ayudan a vencer la falta de solubilidad de la sal en los disolventes orgánicos.

En esta línea, CAMPS *et al.* et al. [65] han desarrollado la reducción selectiva de dobles enlaces en compuestos carbonílicos a,b-insaturados y a,b- y g,d-insaturados, obteniendo buenos resultados con ditionito sódico en sistemas bifásicos (benceno-agua) empleando Adogen 464[®], como catalizador de transferencia de fase.

Siguiendo la experiencia de estos trabajos hemos planteado diferentes reacciones con b-ionona (3) como sustrato (tabla IV.1.b).

El método seguido consiste en la adición en dos etapas, al inicio y después de 15 minutos de reacción, de la cantidad necesaria de ditionito sódico sobre la mezcla de b-ionona (3), bicarbonato sódico, benceno, agua y Adogen 464[®]. Al finalizar la reacción se efectúa la extracción y concentración que permite obtener los productos. Del estudio por CG de los crudos de las cuatro primeras reacciones (tabla IV.1.b) se establece:

Resultados y discusión

- (a) Que la proporción relativa benceno:agua idónea es 1:1 (reacciones 2 y 3).
- (b) El empleo de atmósfera inerte no es determinante (reacciones 1 y 2).
- (c) El aumento en la proporción de catalizador de transferencia de fase no incrementa el porcentaje de **9** (reacciones 2 y 4). Cuando se duplica la cantidad de bicarbonato sódico y de ditionito sódico, aumentando a su vez el volumen de fase acuosa y orgánica (reacción 5) se alcanza un porcentaje algo superior al 50% en **9** y finalmente, trabajando con estas mismas proporciones, pero a 50°C (reacción 6), se obtiene en 2.25 h un rendimiento del 64% en **9**.

La separación cromatográfica sobre gel de sílice del crudo de esta reacción permite separar una fracción más polar que la formada por la mezcla de **3**, **9** y **10**, que representa un 6% aproximadamente del crudo y en la que se identifican por RMN ^1H los alcoholes **12** y **13** (figura IV.1.a) resultantes de la reducción del grupo metil-cetónico.

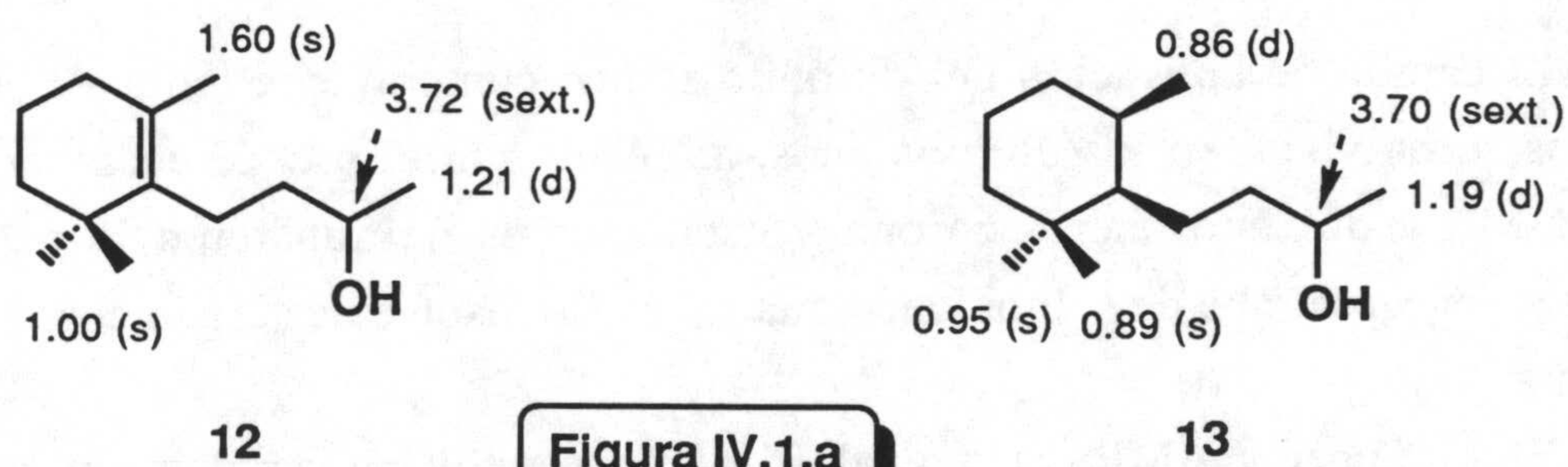
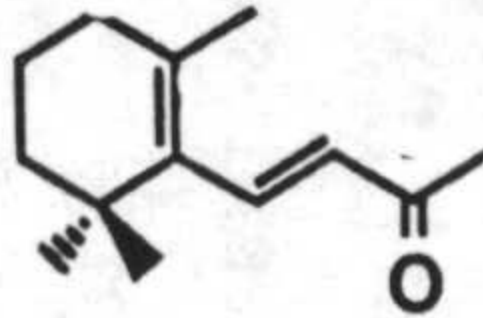
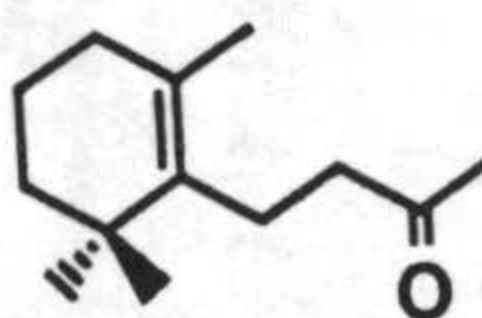
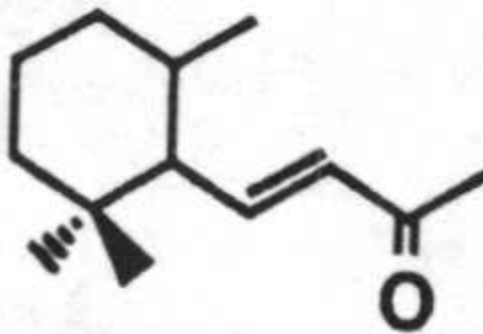
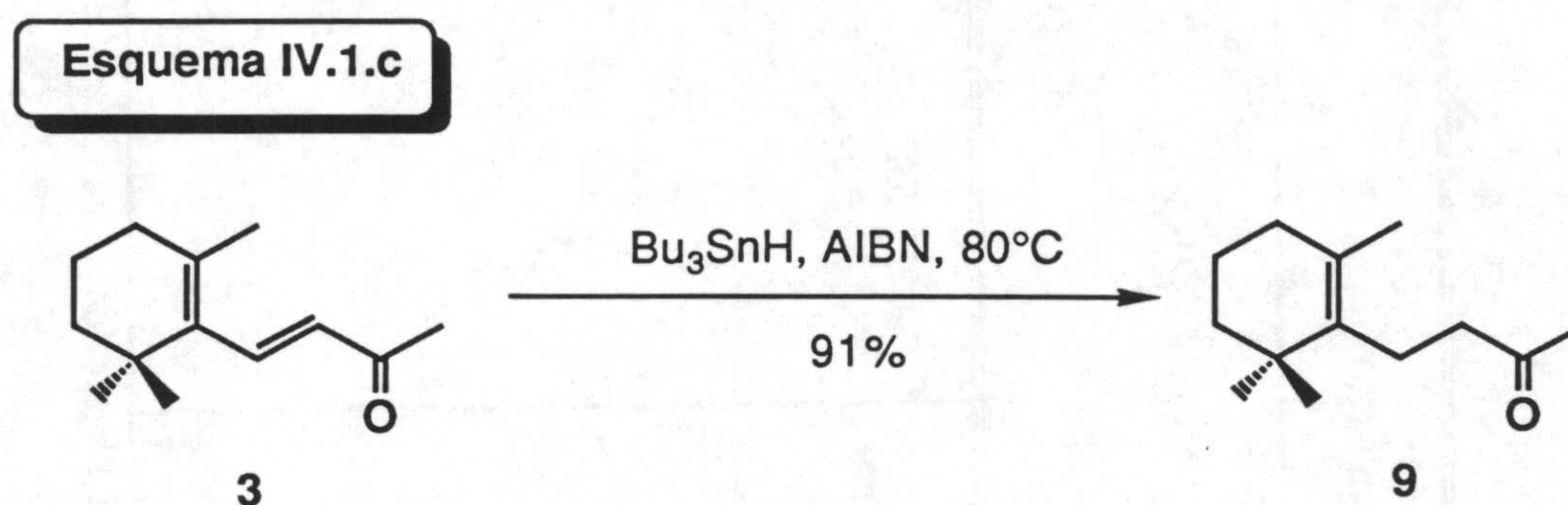


Tabla IV.1.b. Hidrogenación de β -ionona (3) con ditionito sódico

Ensayo ^b	Relación molar 3:Cat.:NaHCO ₃ :Na ₂ S ₂ O ₄	Temp. (°C)	Productos de reacción ^a (%)		
					
1 ^c	1.0:0.3:5.0:2.25	100	35.2	43.1	5.1
2	1.0:0.3:5.0:2.25	100	29.4	49.2	6.0
3 ^d	1.0:0.3:5.0:2.25	100	53.1	26.5	2.7
4	1.0:0.6:5.0:2.25	100	36.5	33.8	4.1
5	1.0:0.3:10.0:4.5	100	14.1	54.6	7.4
6	1.0:0.3:100:4.5	50	16.8	65.3	5.9

^a Porcentajes estimados por CG. ^b Más detalles sobre las condiciones experimentales se recogen en la tabla IX.1.b (sección IX en Experimental). ^c Atmósfera inerte. ^d Proporción benceno:H₂O 3:1; en el resto de ensayos la proporción es 1:1.

METODO C. Empleo de hidruro de tri-n-butilestaño

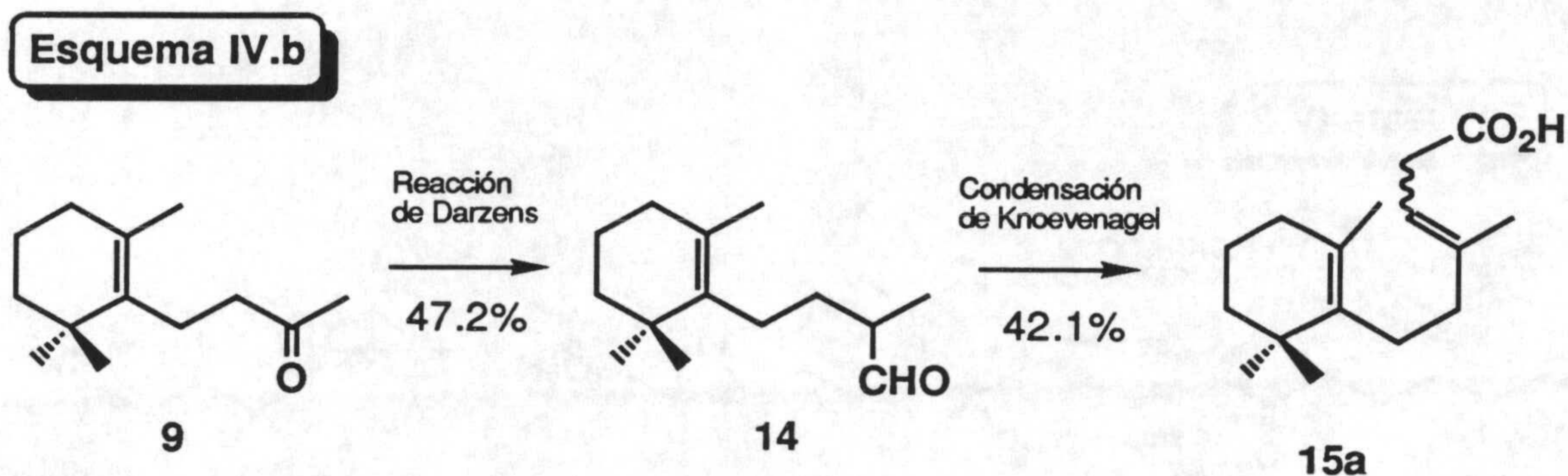


En este tercer método de reducción se hace uso del hidruro metálico de tributilestaño, consiguiéndose los mejores resultados para esta etapa, ya que se obtiene 3,4-dihidro-b-ionona (9) prácticamente puro y con un rendimiento de reacción del 91%.

El proceso consiste en calentar a 80°C en atmósfera inerte, la mezcla de b-ionona (3), Bu_3SnH y azoisobutironitrilo (AIBN), obteniéndose al cabo de 12 h un crudo formado exclusivamente por 3,4-dihidro-b-ionona (9) (98% de pureza según CG), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía [15a, 71, 74].

Ruta a. Via 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14)

Nuestro primer intento de aproximación a la molécula de (\pm)-ambrox (**1**) a partir de 3,4-dihidro-b-ionona (**9**) consistió en la obtención del ácido monociclohomofarnésico (**15a**) en dos etapas, según se indica en el esquema IV.b.

**IV.2. Obtención del aldehído 14 por condensación de Darzens a partir de 3,4-dihidro-b-ionona.**

Se ha elegido la condensación de Darzens [75,76] como método de incorporación de un átomo de carbono, frente a otros procedimientos como podrían ser la reacción de Wittig [77], modificación de Wittig-Horner [78], el empleo de reactivos de boro [79], de silil-carbaniones [80], etc., por su fácil operatividad y empleo de reactivos accesibles y económicos.

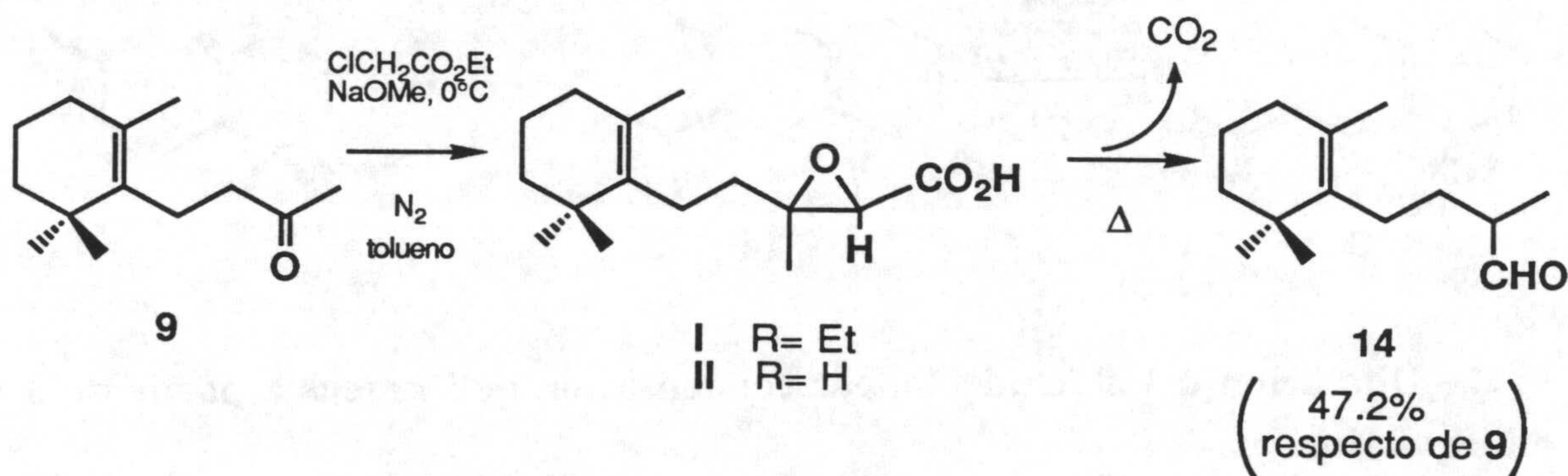
El proceso se inicia con la adición de la base (NaOMe) en atmósfera inerte sobre una disolución de sustrato **9** y cloroacetato de etilo en tolueno (esquema IV.2.). La saponificación del éster glicídico (I) formado, con KOH/MeOH, origina el correspondiente ácido glicídico (II), el cual por pirólisis conduce finalmente al aldehído **14**.

El empleo de pirólisis hizo necesario realizar un estudio comparativo por RMN ^1H de los crudos de pirólisis a diferentes intervalos de temperaturas y tiempos, observándose que, con 1 g de sustancia, las mejores conversiones se producen en reacciones de 20 minutos y calentando en el intervalo de 160°C a 190°C. La separación cromatográfica del residuo pirolizado sobre gel de sílice permite aislar **14** (pureza: 75%

según CG) con un rendimiento del 47.2% respecto de **9**, y cuyas características espectroscópicas (IR, EM y RMN ^1H) coinciden con las descritas en bibliografía [18].

En su espectro de RMN ^{13}C (14-C) se aprecia la incorporación de un átomo de carbono sobre la estructura de **9**, observándose una nueva señal de metino (d 47.00, C-2) y la correspondiente al grupo aldehído (d 204.59).

Esquema IV.2



IV.3. Obtención de ácido monociclohomofarnésico 15a a partir del aldehído 14 por condensación de Knoevenagel.

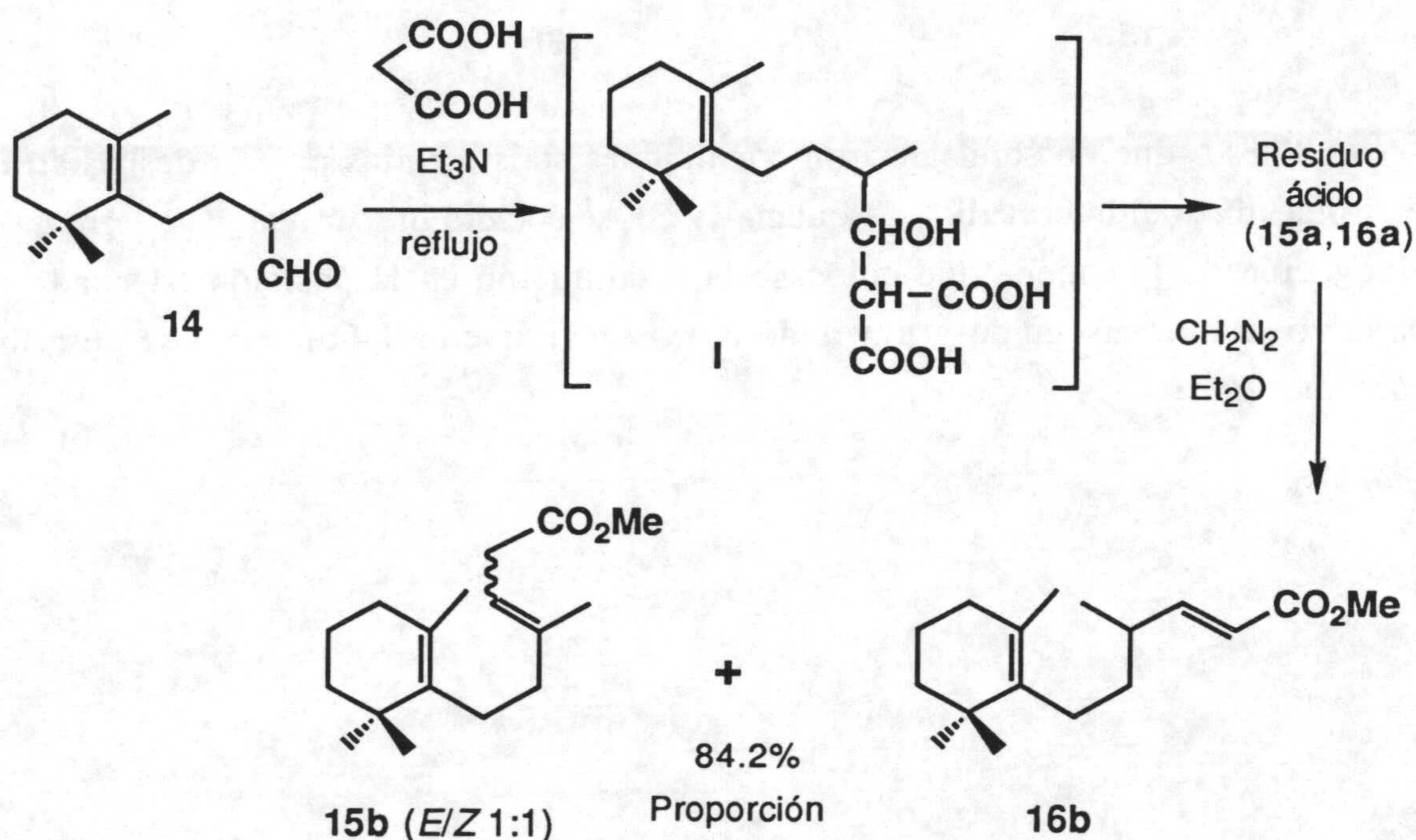
Siguiendo el procedimiento descrito por KAWANOBE *et al.* [18], la adición de dos átomos de carbono al aldehído **14** se llevó a cabo por condensación de Knoevenagel con ácido malónico en trietilamina a reflujo. En estas condiciones tiene lugar "in situ" la descarboxilación y deshidratación del intermedio I (esquema IV.3), obteniéndose un ácido que, esterificado con disolución de diazometano en éter, es identificado por RMN ^1H como una mezcla de los ésteres **15b** y **16b** en proporción 1:1 (figura IV.3).

Según los referidos autores debería formarse exclusivamente el derivado b,g-insaturado **15a** (mezcla de isómeros *cis*- y *trans*- en proporción 1:1), sin embargo, nuestros intentos por reproducir dichos resultados fueron infructuosos, obteniendo siempre mezclas equimolares de tales isómeros **15a** y **16a**.

Los antecedentes acerca de condensaciones de Knoevenagel sobre sustratos carbonílicos con hidrógenos en posición α , con posibilidad de deshidratación en doble

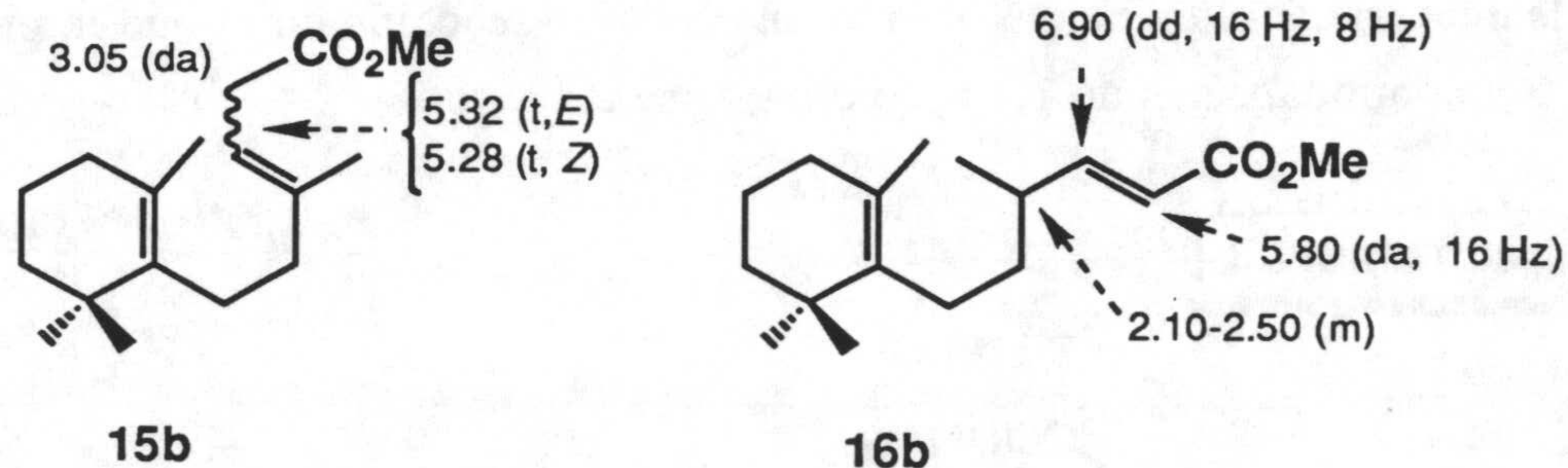
sentido, a,b y b,g, coinciden en dar un papel primordial a la base empleada [81]. Se ha descrito que el empleo de trietanolamina supone un incremento en la proporción de derivado b,g-insaturado frente al correspondiente a,b [82]. Sin embargo cuando llevamos a cabo un ensayo en idénticas condiciones a las descritas anteriormente, empleando trietanolamina, se obtuvo un crudo de reacción en el que la proporción de **15a:16a** continuaba siendo 1:1 aproximadamente.

Esquema IV.3



También se probaron otras bases, como piperidina y acetato de piperidinio, y xileno como disolvente, tal y como se lleva a cabo en la preparación de ácidos (*E*)-3-alquenoicos a partir de aldehidos alifáticos [83], sin que se observara tampoco ahora una mejora en la regioselectividad de la deshidratación.

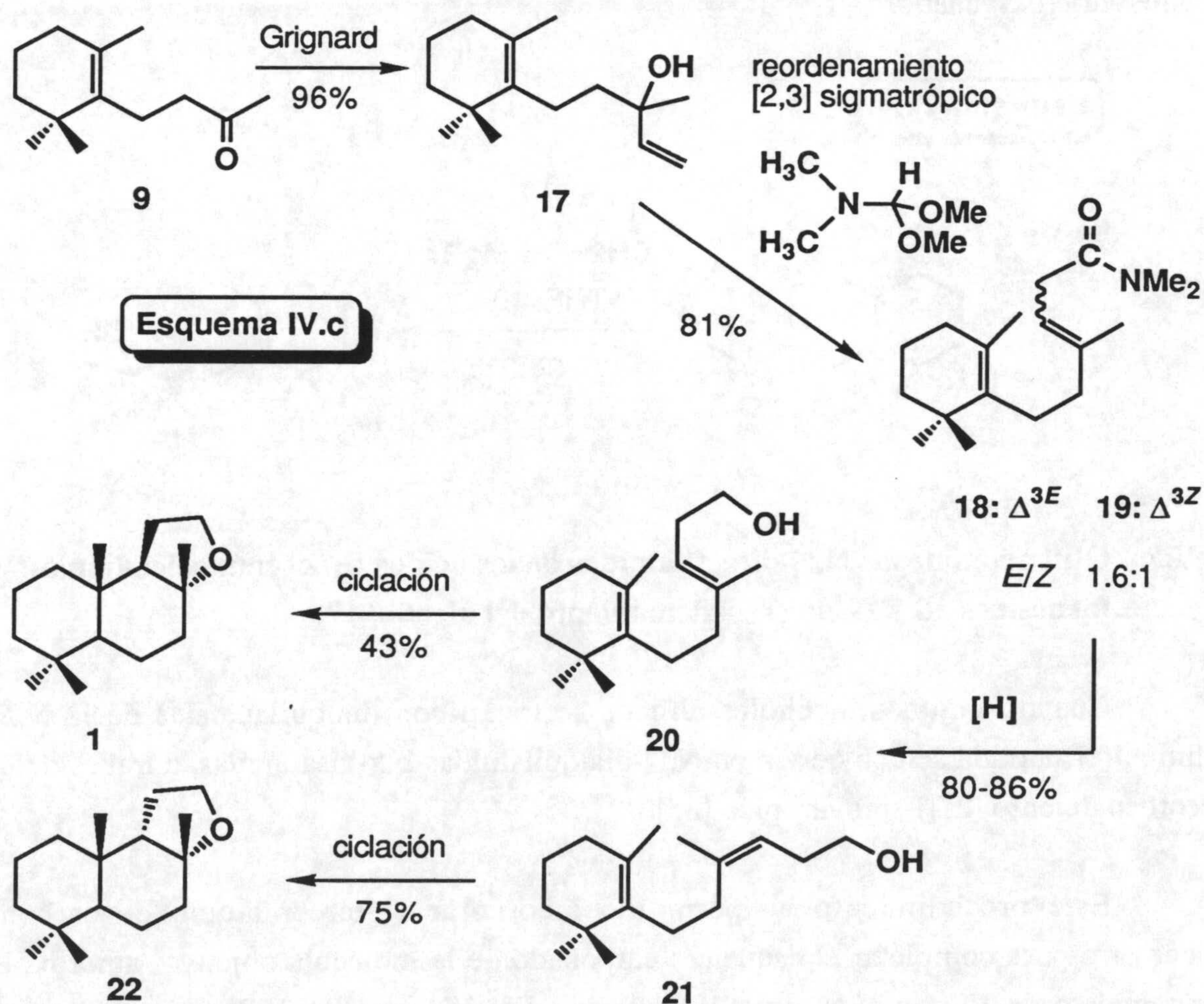
Figura IV.3



Puesto que no se alcanzaron condiciones satisfactorias para la deshidratación regioselectiva del intermedio I (esquema IV.3), se decidió buscar una vía alternativa de elongación de la cadena que colocase la insaturación en la posición adecuada. Tal objetivo se ha conseguido a través de la *ruta b* (esquema IV.c) según se describe a continuación.

Ruta b. Vía b-monociclonerolidol (17)

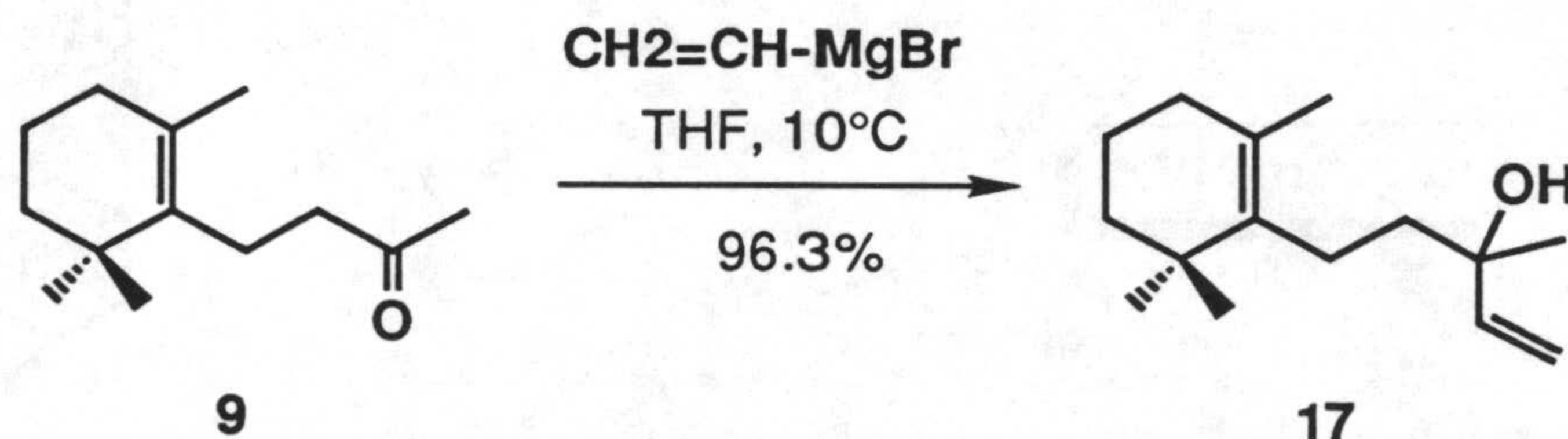
Esta ruta tiene su base en el reordenamiento del alcohol terciario b-monociclonerolidol (17) cuando se trata con dialquilacetales de N,N-dimetilformamida, conducente a las amidas 18 y 19. De esta manera, en dos etapas se consiguen incorporar tres átomos de carbono en la cadena lateral de la molécula 9 y al mismo tiempo situar el doble enlace en posición apropiada. A continuación, la separación cromatográfica de las amidas 18 y 19 y su posterior reducción permite obtener por separado los alcoholes *trans*- (20) y *cis*-monociclohomofarnesol (21), los cuales ciclan estereoespecíficamente originando ambrox (1) y 9-epi-ambrox (22), respectivamente (esquema IV.c).



IV.4. Obtención de β -monoclonerolidol (**17**) a partir de 3,4-dihidro-b-ionona (**9**)

La preparación de **17** se realizó mediante adición lenta de una disolución de **9** en tetrahidrofurano sobre una disolución comercial (1 M) de bromuro de vinilmagnesio en el mismo disolvente a 10°C. Tratándose de un alcohol terciario alílico, con clara tendencia a deshidratar, resulta aconsejable llevar a cabo la hidrólisis con disolución saturada de cloruro amónico [84]. De esta manera se obtiene finalmente el alcohol **17** con un rendimiento cuantitativo (esquema IV.4), cuyas características espectroscópicas (IR, EM, RMN ^1H) coinciden con las descritas en bibliografía [18]. En el espectro de RMN ^{13}C (espectro 17-C) se observa la incorporación de los dos átomos de carbono del vinilo (d 111.72 y 144.91) y la aparición de una señal a d 73.53 de un carbono cuaternario oxigenado.

Esquema IV.4

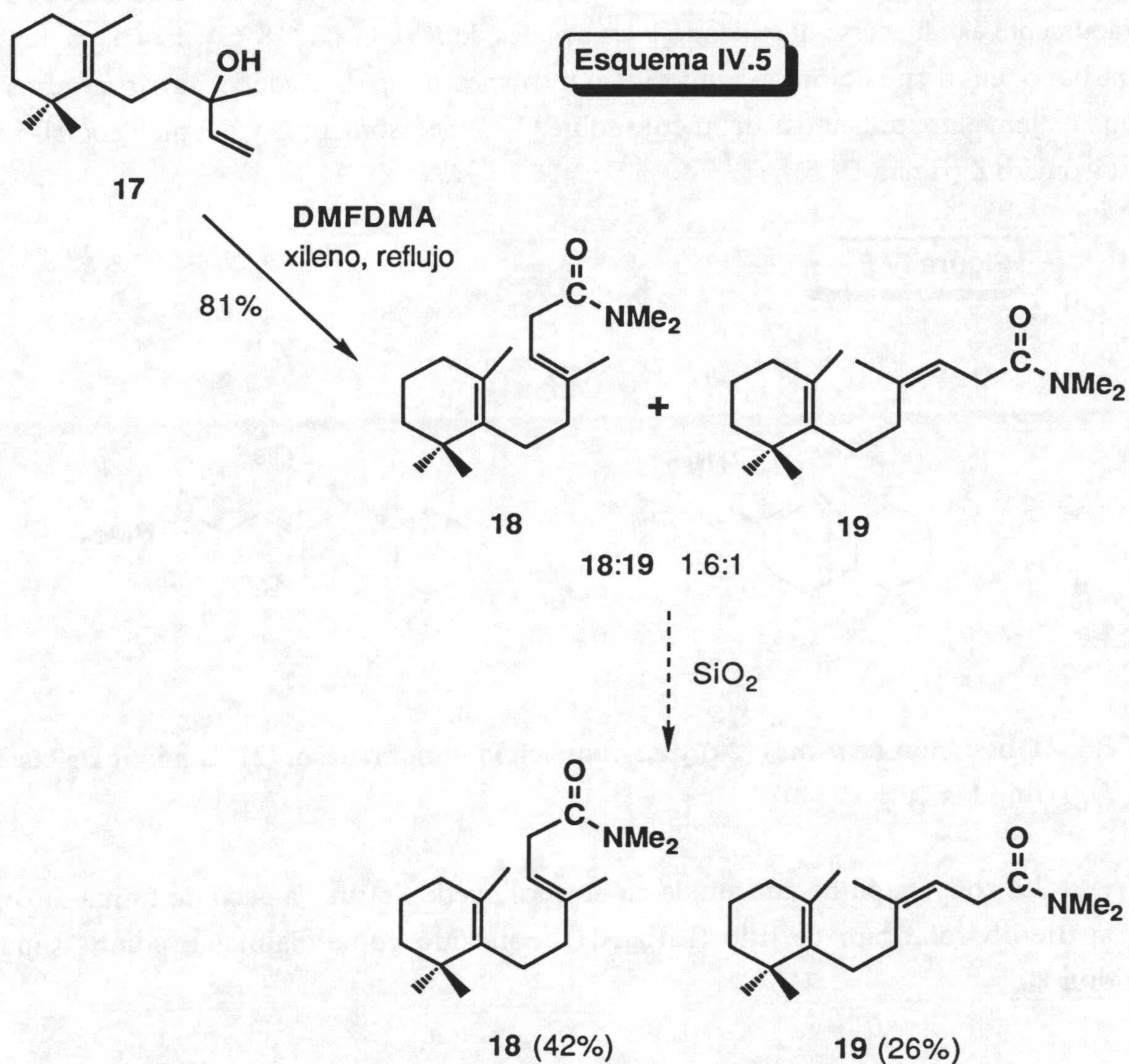


IV.5. Obtención de las N,N-dimetilamidas de los ácidos (*E/Z*)-monociclohomofarnésicos **18** y **19** por reordenamiento del alcohol **17**.

Cuando algunos alcoholes alílicos se tratan con dialquilacetales de la N,N-dimetilformamida se convierten en N,N-dialquilamidas b,g-insaturadas, a través de un reordenamiento [2,3]-sigmatrópico [85].

Este procedimiento ha permitido incorporar el tercer átomo de carbono necesario para completar el esqueleto carbonado de la molécula objetivo, ambrox. El tratamiento de **17** con N,N-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) en xileno, a reflujo durante 13 h, permite obtener una mezcla de las amidas **18** y **19** con un 81% de

rendimiento, las cuales pueden separarse de manera satisfactoria por cromatografía sobre gel de sílice (esquema IV.5).

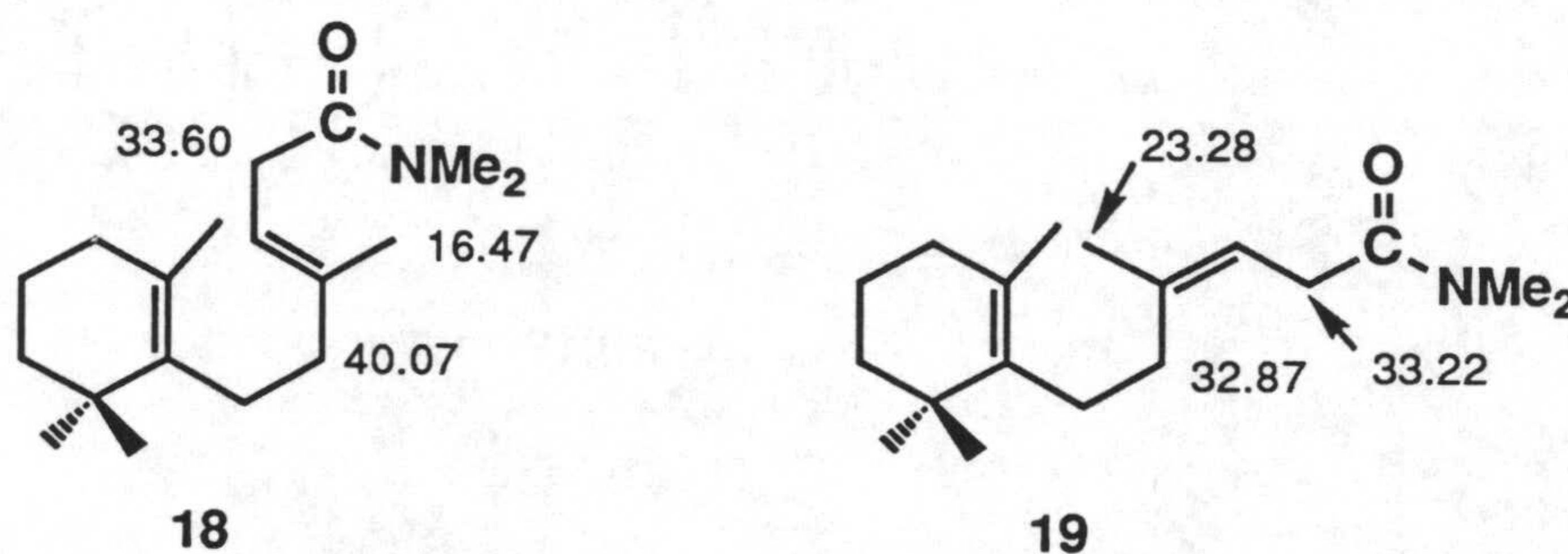


Por comparación de las señales de los metilos sobre C-2' y C-4 en RMN ^1H a δ 1.56 y 1.67 (amida *E*) y a δ 1.61 y 1.76 (amida *Z*) se aprecia que la proporción de los isómeros *E/Z* en la mezcla de reacción es aproximadamente de 1.6 a 1. Está favorecida la formación del doble enlace de estereoquímica *E*, como se desprende del propio mecanismo de reacción [86] (más adelante en "Discusión").

Resultados y discusión

La agrupación amida disustituida (CONMe₂) se aprecia en los espectros de masas (18-M y 19-M) con pico base a m/z 72 y en los de IR (18-I y 19-I) por las bandas características a 1649 y 1394 cm⁻¹. En cuanto a la estereoquímica en torno a Δ^3 puede fácilmente establecerse atendiendo a las señales de RMN ¹³C (18-C y 19-C), ya que el carbono en disposición g-synperiplanar respecto de C-2 debe sufrir un fuerte apantallamiento, tratándose del metilo sobre C-4 en el isómero *E* y del metileno H-5 en el isómero *Z* (figura IV.5)

Figura IV.5



IV.6. Obtención de *trans*- (20) y *cis*-monociclohomofarnesol (21) a partir de las amidas 18 y 19

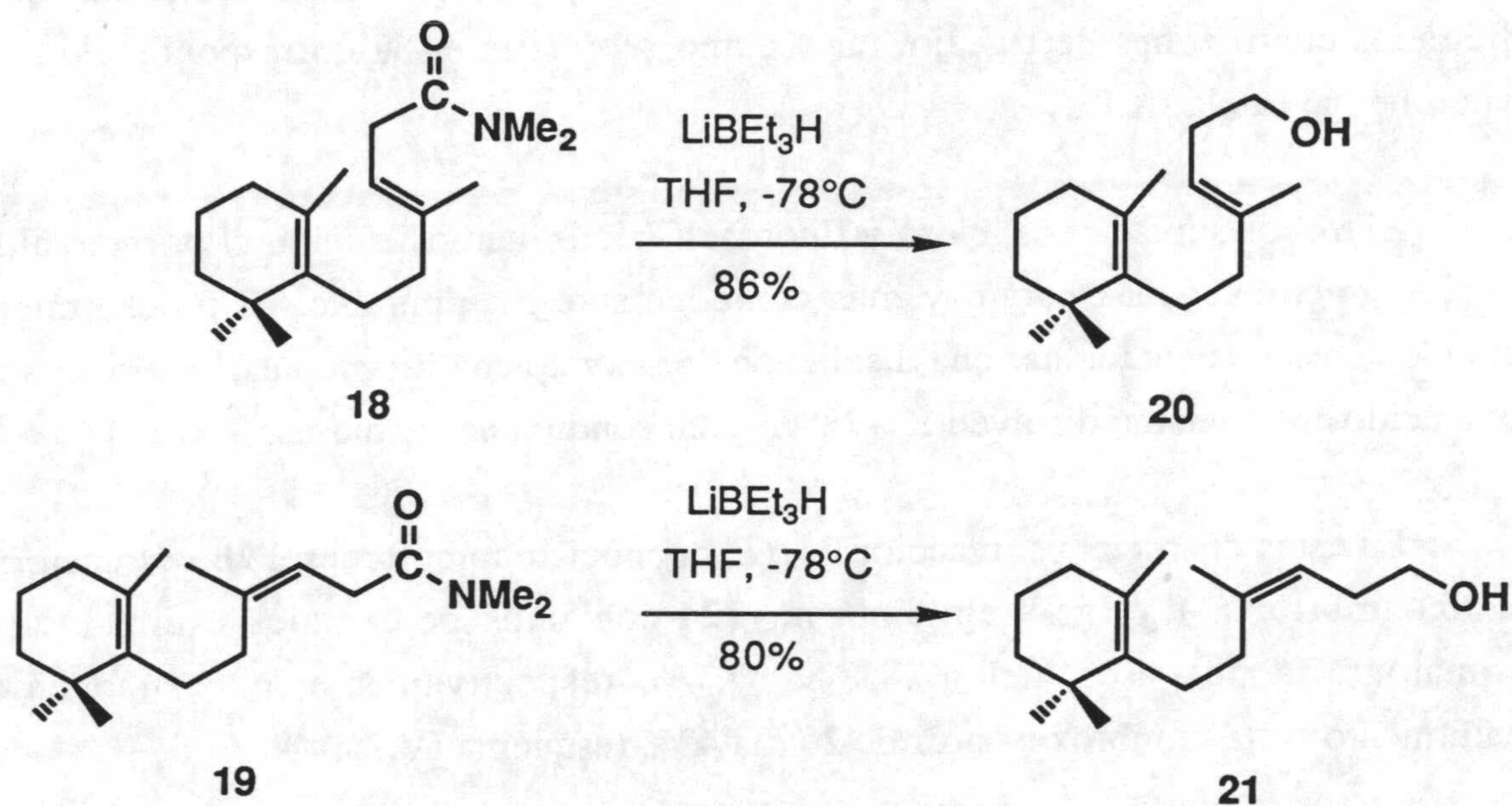
La conversión de una amida en alcohol puede llevarse a cabo de forma directa con trietilborohidruro de litio (LiEt₃BH), conocido comercialmente como "super-hidruro".

De esta manera el tratamiento por separado de 18 y 19, con doble cantidad molar de disolución comercial (1 M) de LiEt₃BH en THF a -78°C y durante 4-5 h, permite obtener con buenos rendimientos los alcoholes 20 y 21, respectivamente (esquema IV.6).

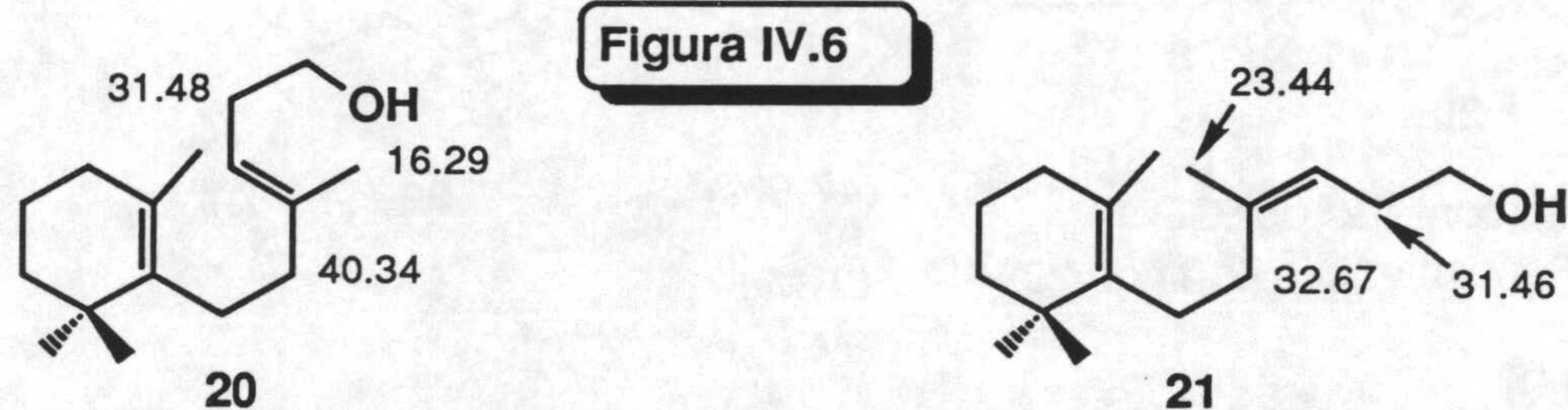
En sus respectivos espectros de masas (20-M y 21-M) se observa ión molecular a m/z 236 y en los de infrarrojo (20-IR y 21-IR) las bandas propias de alcoholes primarios (isómero *E*: n 3337 y 1047 cm⁻¹; isómero *Z*: n 3325 y 1048 cm⁻¹). En RMN

^1H (20-H y 21-H) las señales singlete de los metilos sobre carbono sp^2 están ligeramente desapantalladas en el isómero *cis*- (Me-2': d 1.63; Me-4 d 1.77) respecto del isómero *trans*- (Me-2': d 1.59; Me-4: d 1.68) También se observa cierta diferencia en cuanto al tipo de multiplicidad de las señales de H-5 y H-6; multiplete a d 1.98-2.12 en 21 y singlete a d 2.05 en 20.

Esquema IV.6



Por último, la diferente estereoquímica del doble enlace Δ^3 se manifiesta en los espectros de RMN ^{13}C (20-C y 21-C), a nivel de los carbonos C-5 y metilo sobre C-4 en el mismo sentido en que se ha comentado para las amidas 18 y 19 (figura IV.6).



IV.7. Ciclaciones de (*E*)- **20** y (*Z*)-monociclohomofarnesol **21**. Obtención de (\pm)-ambrox (**1**) y (\pm)-9-epi-ambrox (**22**)

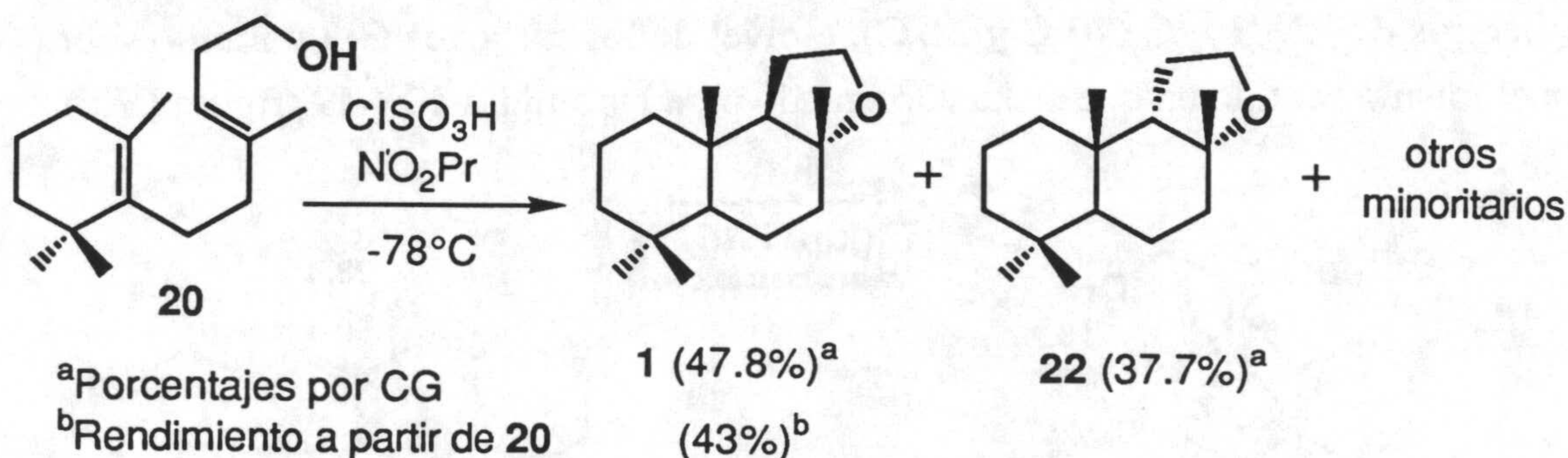
Para las ciclaciones sobre los alocholes **20** y **21** se han empleado "superácidos" como clorosulfónico, además de otros ácidos protónicos inorgánicos (H₂SO₄) y orgánicos (p-TsOH), así como ácidos de Lewis (SnCl₄).

En la tabla IV.7 se reúnen los resultados obtenidos en las diferentes reacciones de ciclación llevadas a cabo sobre el alcohol **20**, empleando estos agentes ciclantes en diferentes condiciones de trabajo, tal y como se detalla en la correspondiente parte experimental (tabla IX.8.a)

Entre los superácidos, cloro y fluorosulfónicos, hemos elegido el primero al ser considerablemente más barato y más cómodamente manipulable. El procedimiento seguido consiste en adicionar una disolución de sustrato en nitropropano¹ sobre otra del superácido en el mismo disolvente, -78°C² y en condiciones anhidras.

En estas condiciones (reacción 1), (*E*)-monociclohomofarnesol **20** se transforma en (\pm)-ambrox (**1**) y (\pm)-9-epi-ambrox (**22**) con unos porcentajes estimados por cromatografía de gases, del 47.8% y 37.7%, respectivamente, que suponen un rendimiento en (\pm)-ambrox a partir de **20** del 43% (esquema IV.7.a).

Esquema IV.7.a

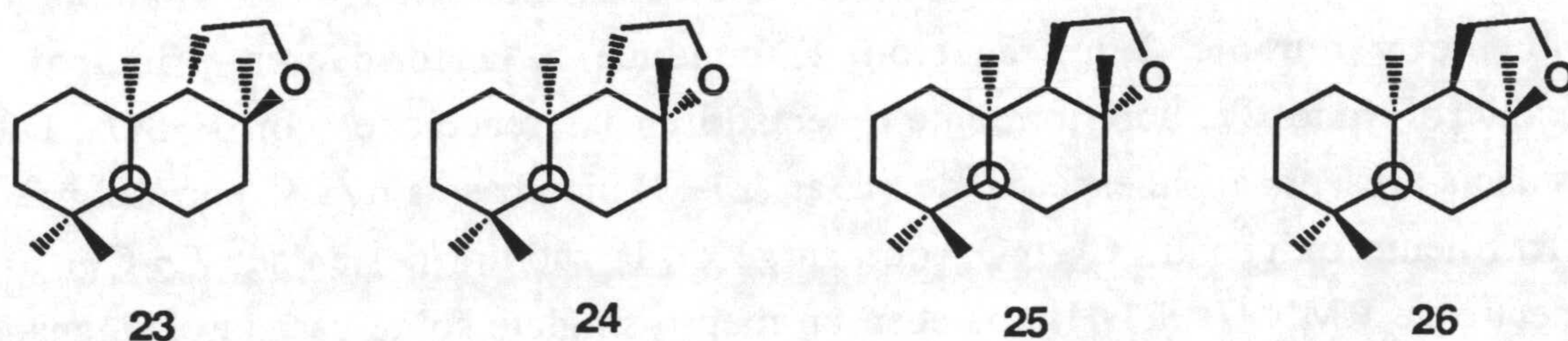


¹ También se ha utilizado en bibliografía 2-nitropropano [15a,31].

² Otros autores trabajan a una temperatura de -90°C [15a].

El estudio pormenorizado del crudo de reacción por CG-EM ha permitido detectar, en menores proporciones, las *cis*-decalinas **23**, **24** y **25** (figura IV.7.a), la estructura de estas moléculas así como las de ambrox y 9-epi-ambrox fue establecida por comparación de sus espectros de masas con los de muestras auténticas.³

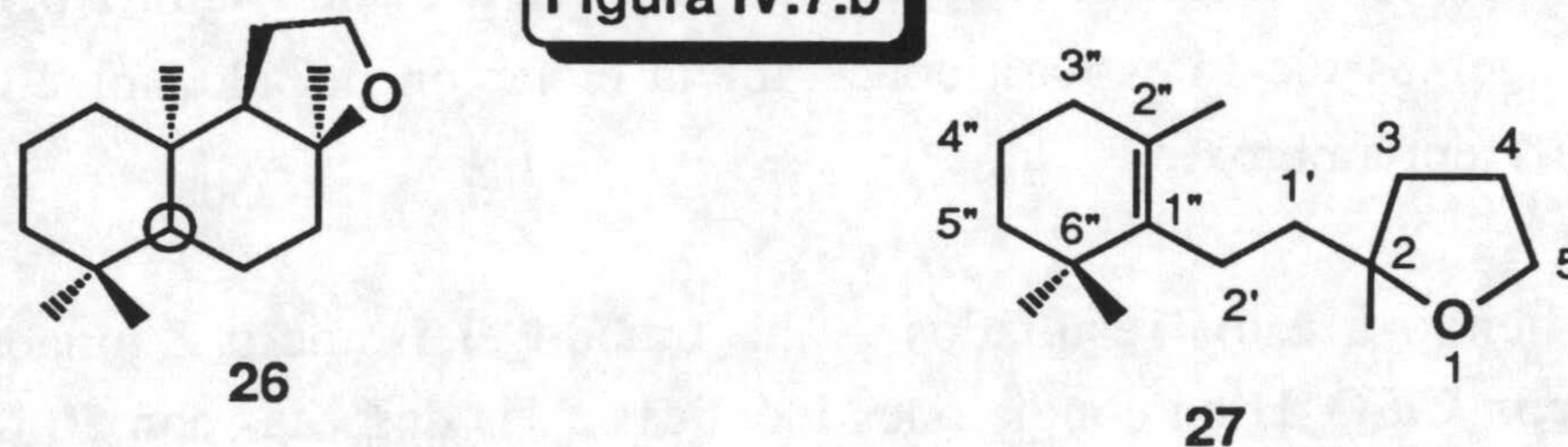
Figura IV.7.a



Estos resultados con ClSO_3H son similares a los obtenidos por SNOWDEN *et al.* (publicados durante la realización de esta memoria) [15a] con este mismo sustrato pero empleando FSO_3H . Ello indica que ambos superácidos, transforman el alcohol **20** a través de un mismo esquema de reacción (más adelante en "Discusión").

Cuando se sustituye ac. clorosulfónico por H_2SO_4 comercial, del 98% de pureza, (*E*)-monociclohomofarnesol (**20**) condujo a un crudo de reacción (reacción 2) de composición muy similar al obtenido con el superácido. De nuevo, ambrox (**1**) preodmina frente a su epímero **22**, detectándose además las *cis*-decalinas **23**, **24**, **25** y **26** y el tetrahidrofurano derivado **27** (figura IV.7.b).

Figura IV.7.b



³ Cartas espectrales suministradas por R. L. Snowden de Firmenich S.A. (Ginebra, Suiza).

Resultados y discusión

Cuando se realiza la ciclación con H_2SO_4 sustituyendo el nitropropano por cloruro de metileno (reacción 3) se produce una disminución apreciable en la velocidad de reacción y una baja selectividad hacia un sólo producto.

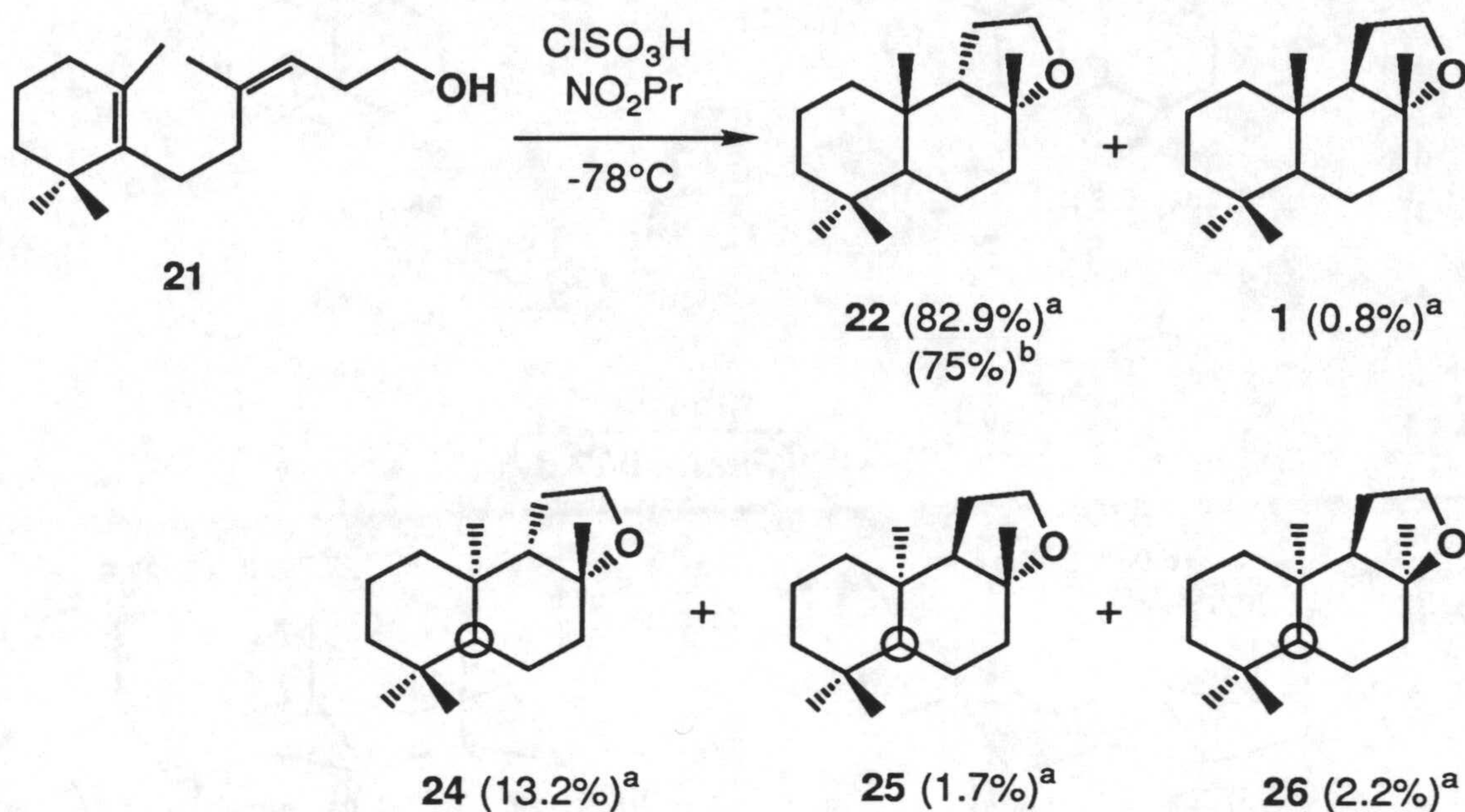
Como ácido orgánico protónico hemos empleado el ácido p-toluensulfónico por tratarse de un agente ciclante de uso frecuente, de muy cómodo manejo y que ha dado buenos resultados en la ciclación de hidroxialquenos decalínicos (más adelante en apartado VI.5). Cuando se emplea con el alcohol monocíclico **20** a temperatura ambiente y durante 2 h (reacción 4) conduce a la formación principal del tetrahidrofurano **27**, anteriormente detectado en las reacciones con H_2SO_4 . Dicha sustancia presenta en su espectro de masas (27-M) pico base a m/z 85 correspondiente al fragmento oxigenado $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$ que surge de la ruptura del enlace $\text{C}_2\text{-C}_1$. En el espectro de RMN ^1H (27-H) aparecen un metilo singlete sobre carbono oxigenado a δ 1.20 y otro sobre doble enlace a δ 1.57 y una señal multiplete a δ 3.75-3.86 correspondiente al metileno oxigenado. Los datos de RMN ^{13}C (27-C) confirman la estructura propuesta.

Además se ha considerado interesante conocer el comportamiento del sustrato **20** con ácidos de Lewis comparativamente frente a los ácidos protónicos. Se seleccionó tetracloruro de estaño al dar buenos resultados sobre carboxipolienos [17, 26-28]. Sin embargo, su empleo con nuestro alcohol (reacción 5) ha conducido a una mezcla de los mismos productos detectados en ensayos anteriores, sin que se obtuvieran buenos porcentajes de (\pm)-ambrox (**1**) o de su epímero en C-9 (**22**).

Como resumen de los resultados recogidos en la tabla IV.7 se deduce que el ácido clorosulfónico en nitropropano, seguido de cerca del ácido sulfúrico, constituyen los mejores agentes ciclantes para conseguir la ciclación del alcohol **20** hacia (\pm)-ambrox y (+)-9-epi-ambrox.

Atendiendo a estos resultados se ha tratado el isómero Z-monociclohomofarnesol **21** con ClSO_3H en condiciones idénticas a las descritas con **20** (reacción 1, tabla IX.8.b, parte experimental) obteniéndose casi exclusivamente (\pm)-9-epi-ambrox (**22**) (82.9% según CG) con un rendimiento de reacción del 75%, acompañado de cantidades inferiores de **1**, **24**, **25** y **26** (esquema IV.7.b).

Esquema IV.7.b

^aPorcentajes por CG^bRendimiento a partir de **21**

De nuevo, este resultado es análogo al obtenido por SNOWDEN *et al.* [15a] empleando FSO_3H y nos permite aislar este interesante epímero de ambrox, cuyo umbral de detección es ligeramente más pequeño al del propio ambrox, aunque carece de la compleja armonía odorífera de este último [87, 88].

En el espectro de RMN ^1H de (\pm)-9-epi-ambrox (**22**) (22-H) se observan dos señales singlete (δ 1.07 y 1.34) desapantalladas respecto a los desplazamientos de metilos en el espectro de RMN ^1H de (\pm)-ambrox (1-H) (figura IV.7.c), y son asignables a los metilos sobre C-8 y C-10, respectivamente. Asimismo, la comparación de los espectros de RMN ^{13}C de **22** y **1** (22-C y 1-C), ratifican la diferente configuración en C-9. Para (\pm)-9-epi-ambrox, los carbonos C-11, C-17 y C-20 están relativamente desapantallados al encontrarse en disposición *anti*-periplanar, mientras que los carbonos C-5 y C-7 resuenan apantallados por su disposición *g*-gauche respecto de C-11 (figura IV.7.d).

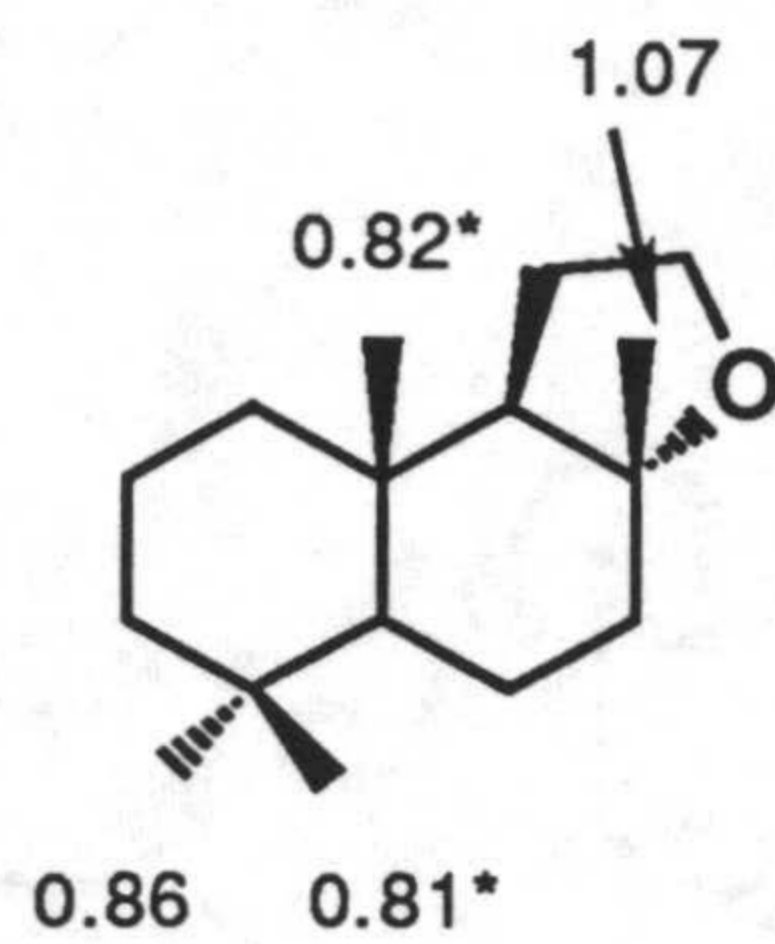


Figura IV.7.c

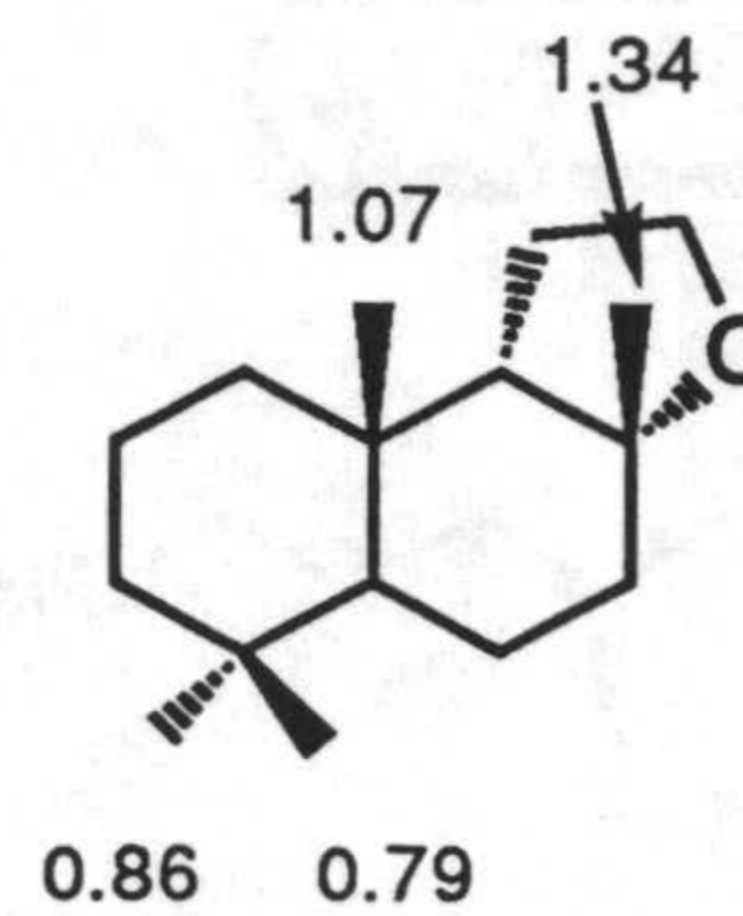


Figura IV.7.d

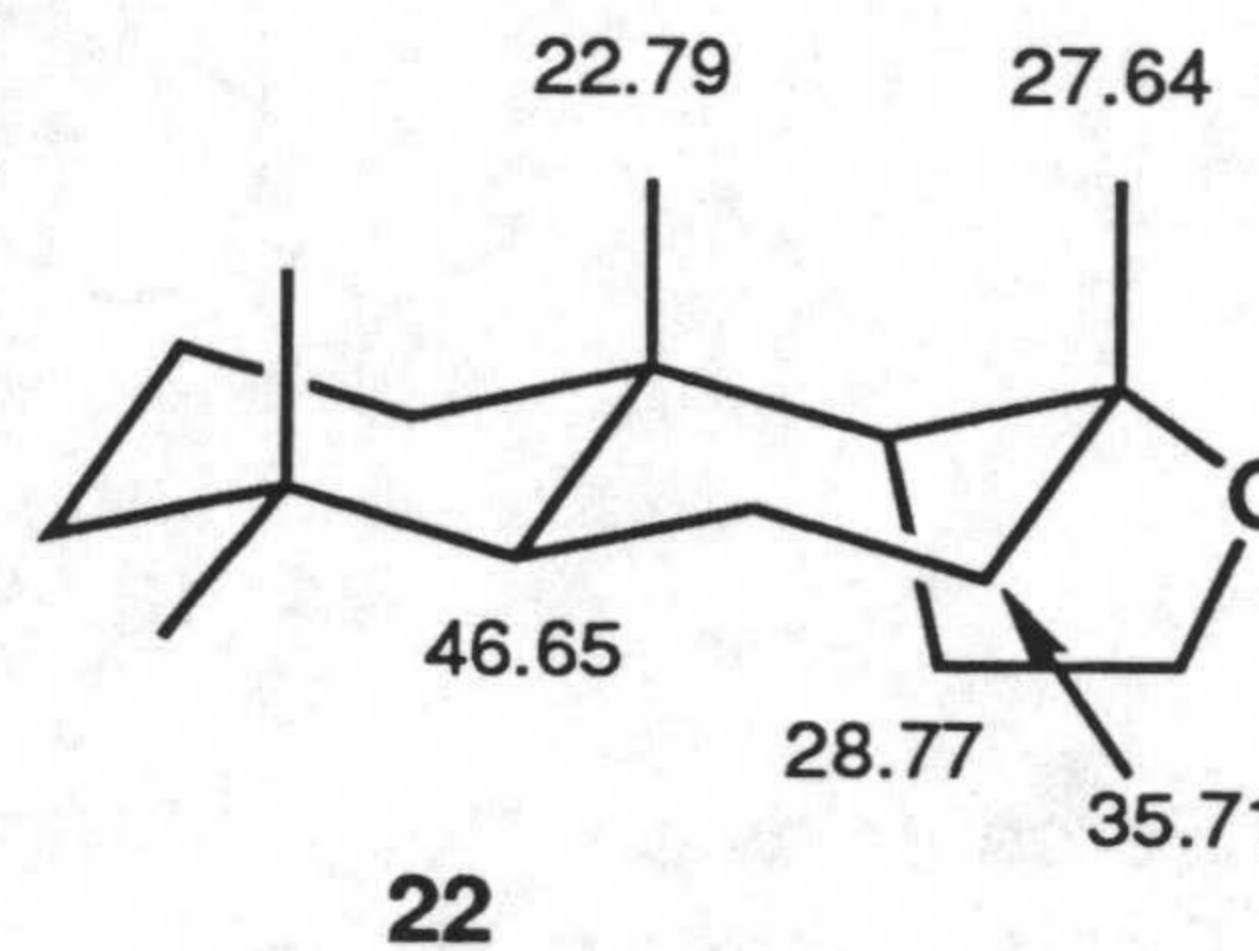
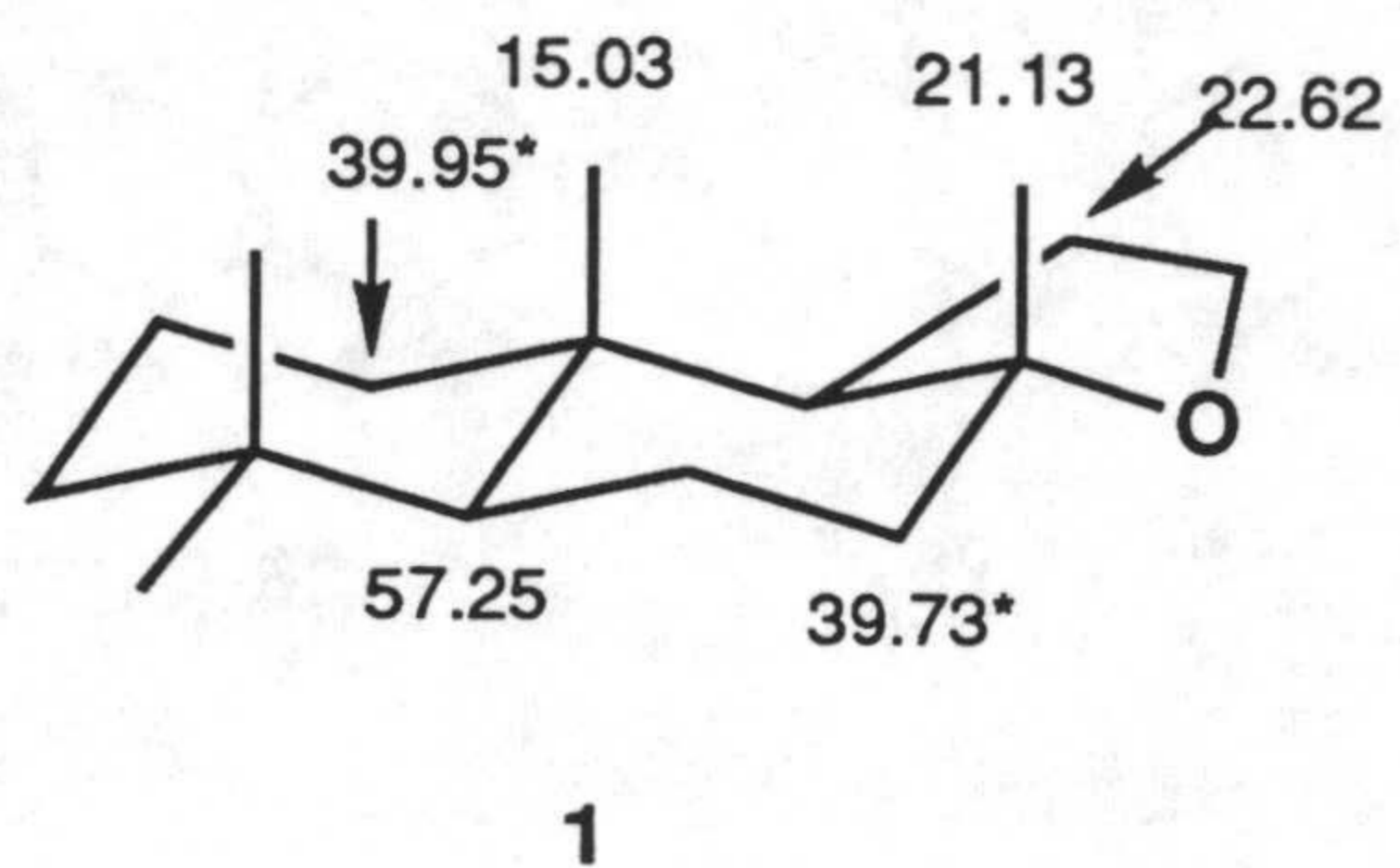
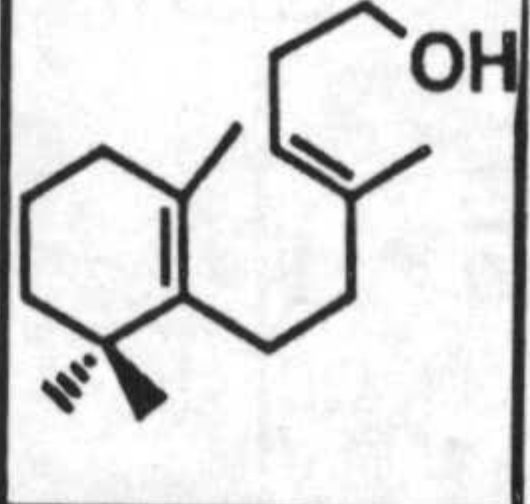
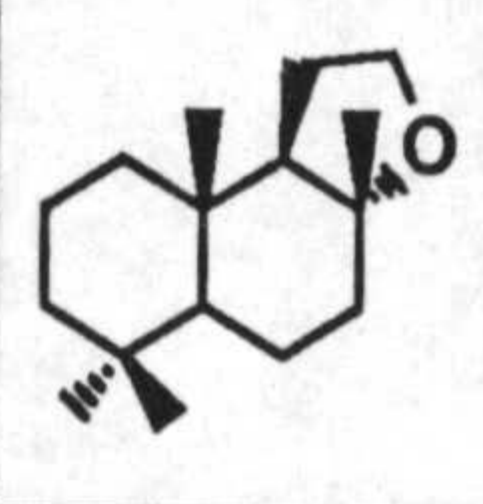
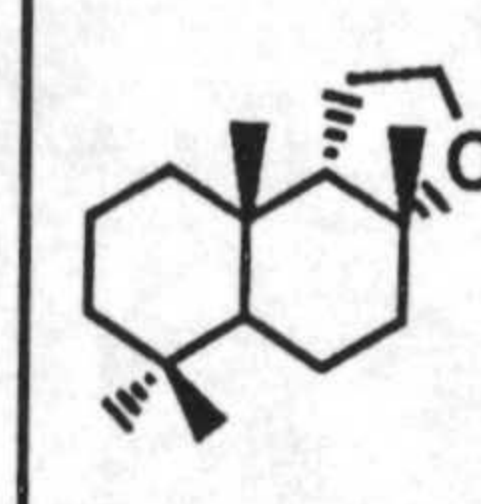
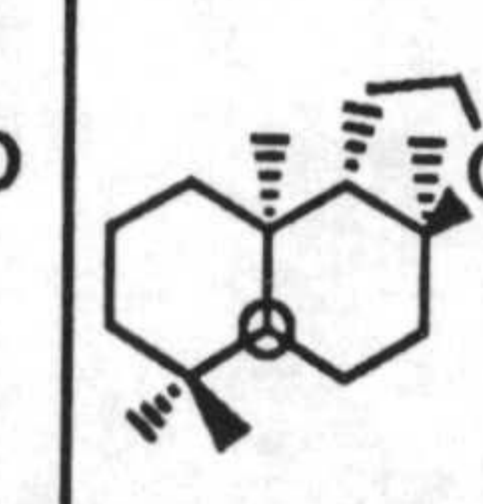
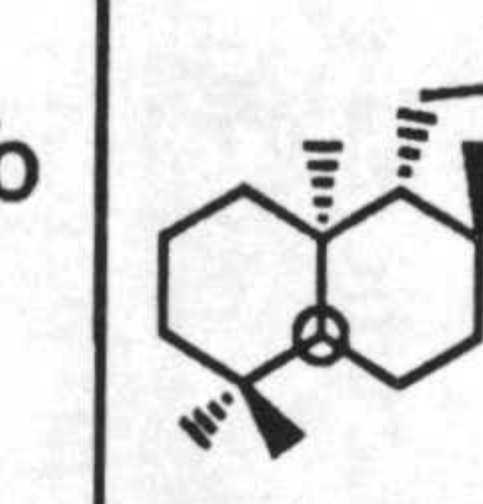
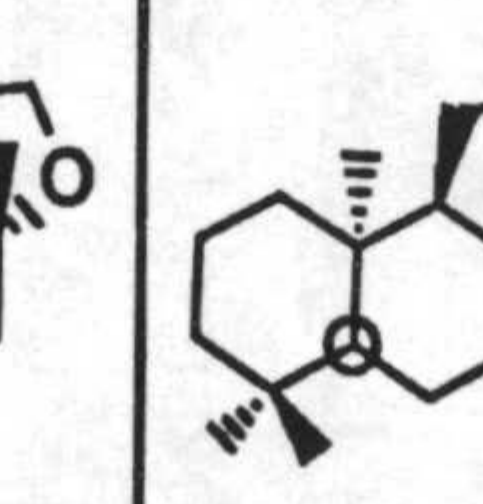
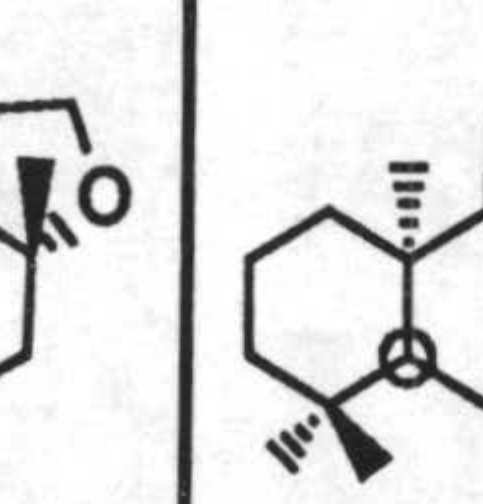
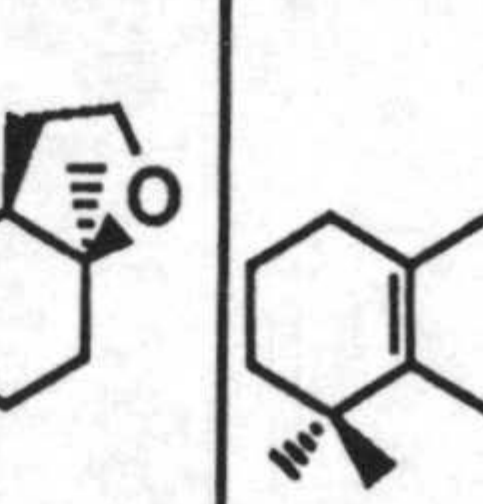


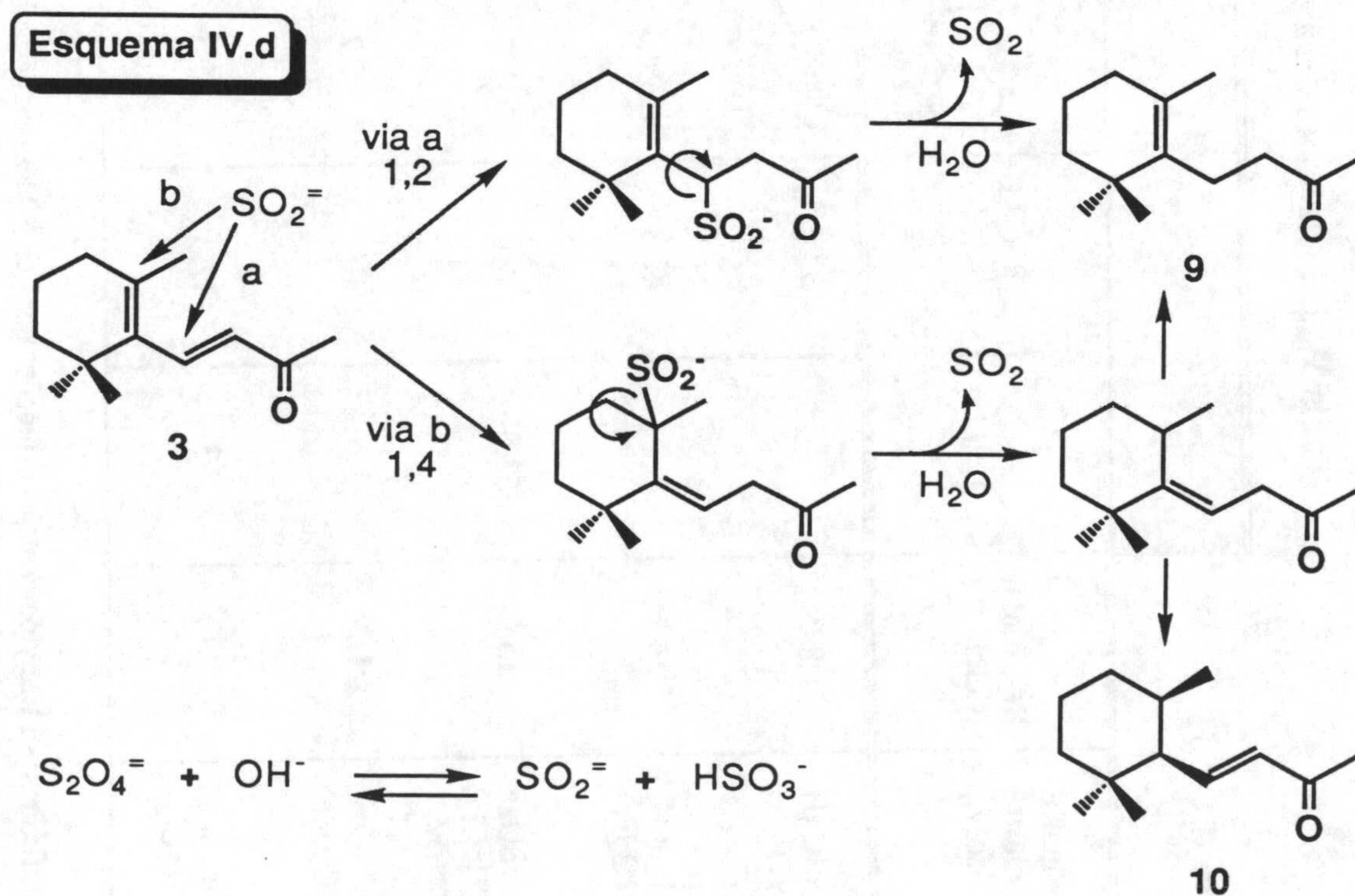
Tabla IV.7. Ciclaciones del alcohol 20 con diferentes agentes

Ensayo ^b	Agente ciclante (disolv.)	Rel. molar 3:ciclante	Productos de reacción ^a (%)							
										
1	ClSO ₃ H (NO ₂ Pr)	1:8.7	-	47.8	37.7	2.6	0.8	7.0	-	-
2	H ₂ SO ₄ (NO ₂ Pr)	1:14.4	-	42.3	26.5	-	2.7	5.0	2.4	13.0
3	H ₂ SO ₄ (CH ₂ Cl ₂)	1:15.6	52.0	4.1	2.3	0.5	0.5	0.6	1.6	1.1
4 ^c	<i>p</i> -TsOH (NO ₂ Me)	1:1.2	1.6	0.9	<0.2	-	-	-	-	81.2
5	SnCl ₄ (CH ₂ Cl ₂)	1:9.4	7.3	12.3	11.6	-	4.7	4.5	1.7	17.3

^a Productos identificados por EM y porcentajes estimados por CG. ^b Más detalles sobre las condiciones experimentales se recogen en la tabla IX.1.b (sección IX en Experimental"). ^c Temperatura de reacción: 25°C; en el resto de ensayos a -78°C.

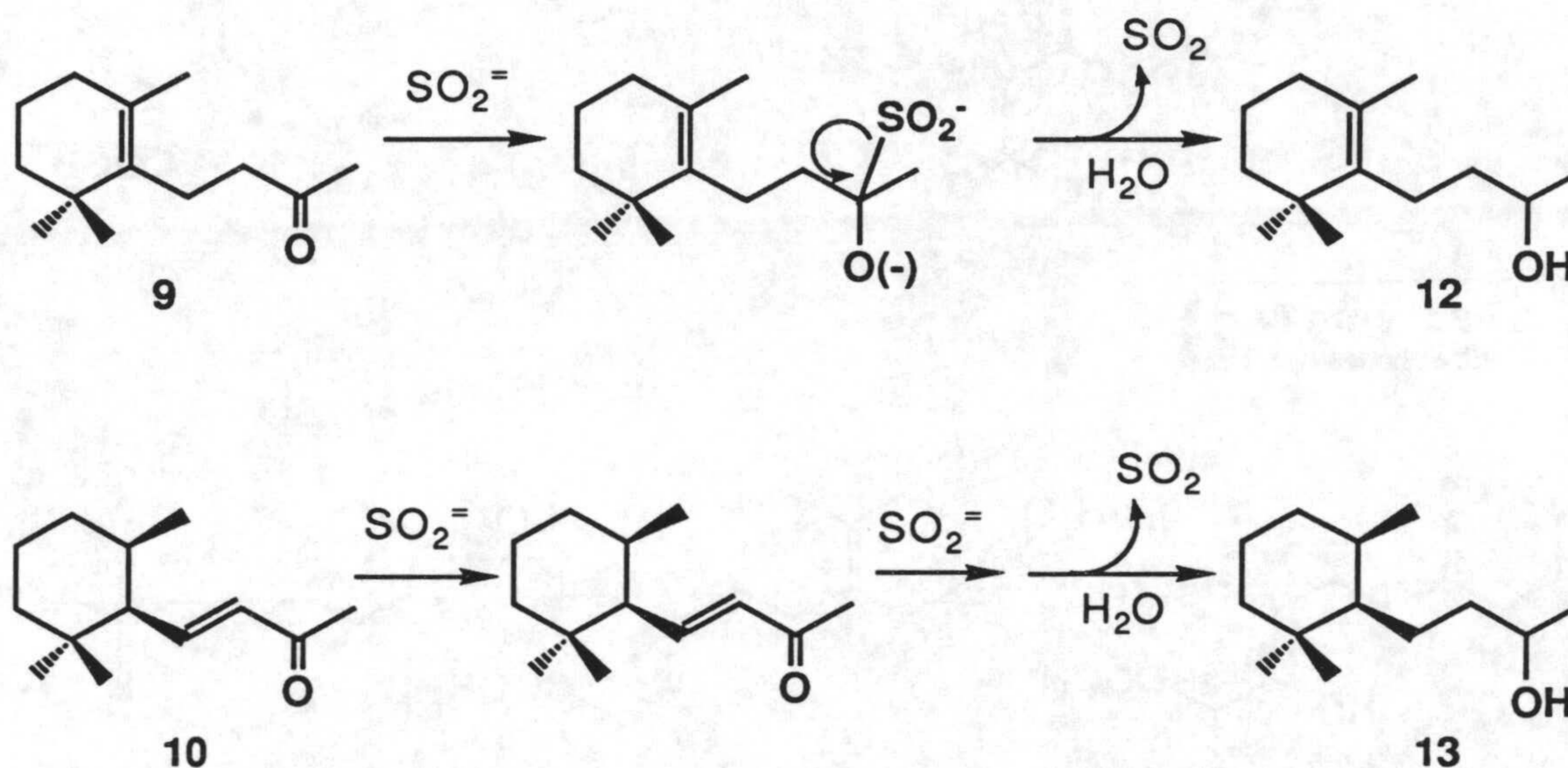
DISCUSION

En lo que se refiere a los resultados expuestos sobre la conversión de b-ionona en (\pm)-ambrox (esquema IV.a), el primer paso consiste en la hidrogenación selectiva de b-ionona (3) (apartado IV.1, esquema IV.1), y siguiendo el método B, que requiere el empleo de ditionito sódico, la formación mayoritaria de 3,4-dihidro-b-ionona (9) se puede justificar como consecuencia del ataque producido por el anión hiposulfito (SO_2^-), sobre los carbonos b y g del sistema insaturado. La presencia de hiposulfito se explica por dismutación del anión ditionito en el medio básico de reacción [65]. De este modo, el ataque 1,2 (via a) seguido de eliminación de dióxido de azufre conduciría a la hidrogenación de Δ^3 (9), mientras que el ataque 1,4 iniciado en el carbono d, menos favorecido que el anterior por impedimentos estéricos del doble enlace tetrasustituido, conduciría a un doble enlace exocíclico, que tras la pérdida de SO_2 , acabaría isomerizando hacia la posición endocíclica más estable, o bien hacia posiciones a,b, justificándose de esta manera además la detección en los crudos de reacción del hidrogenado 10 (esquema IV.d).



De otro lado, la formación de los alcoholes **12** y **13** podría explicarse por ataques adicionales de aniones hiposulfito sobre los productos hidrogenados anteriores **9** y **10**, respectivamente, siendo necesario para el alcohol **13** la previa hidrogenación del doble enlace de **10**, ya que la reducción del grupo carbonilo de aldehidos y cetonas α,β -insaturados con ditionito sódico no se conoce [89] (esquema IV.e).

Esquema IV.e



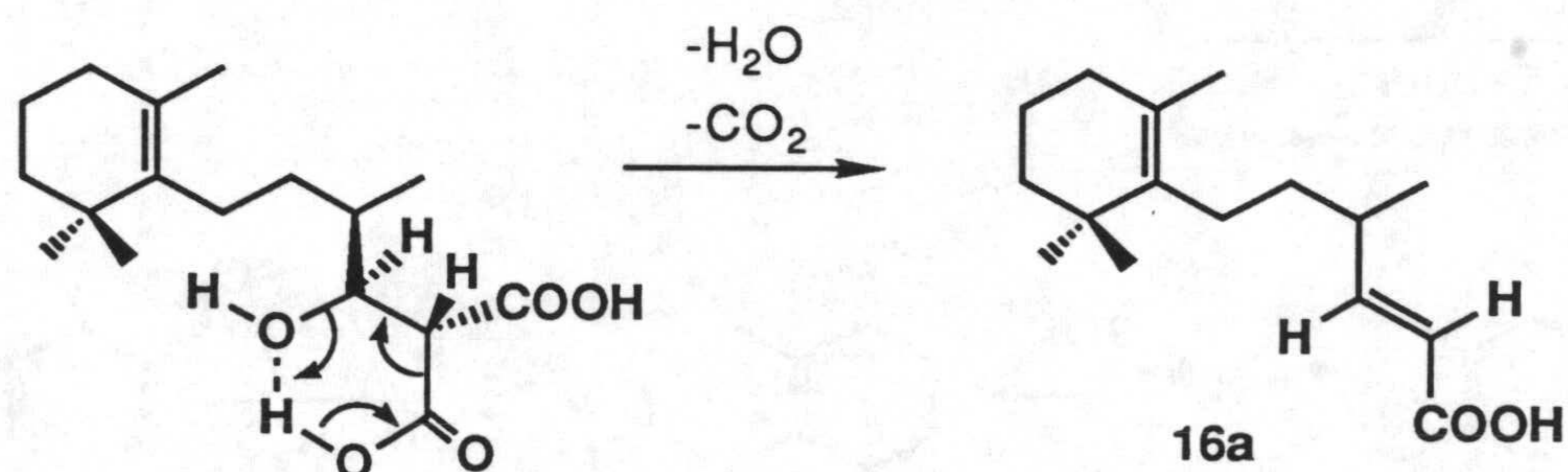
En la tercera etapa de la síntesis se empleó una condensación malónica cuyos resultados son discrepantes con los descritos por KAWANOBE et al. [18]. Estos autores únicamente obtienen productos de b,g-eliminación, los isómeros *E* y *Z* de **15a**, mientras que en este trabajo se obtuvo una mezcla equimolecular de **15a** (*E/Z* 1:1) y del ácido α,β -insaturado **16a**.

16a es el resultado habitual en las condensaciones de aldehidos con ácido malónico (incluso se observa a temperatura ambiente empleando piridina como base [82]) y corresponde al proceso simultáneo deshidratación-descarboxilación. En la reacción se produce la eliminación, posiblemente coordinada, de una molécula de CO_2 y de H_2O , de modo que el doble enlace originado presenta la configuración *E* más favorecida (esquema IV.f). Por el contrario, la formación del compuesto **15a**, se justifica a través de una secuencia iniciada con la deshidratación en posiciones b,g

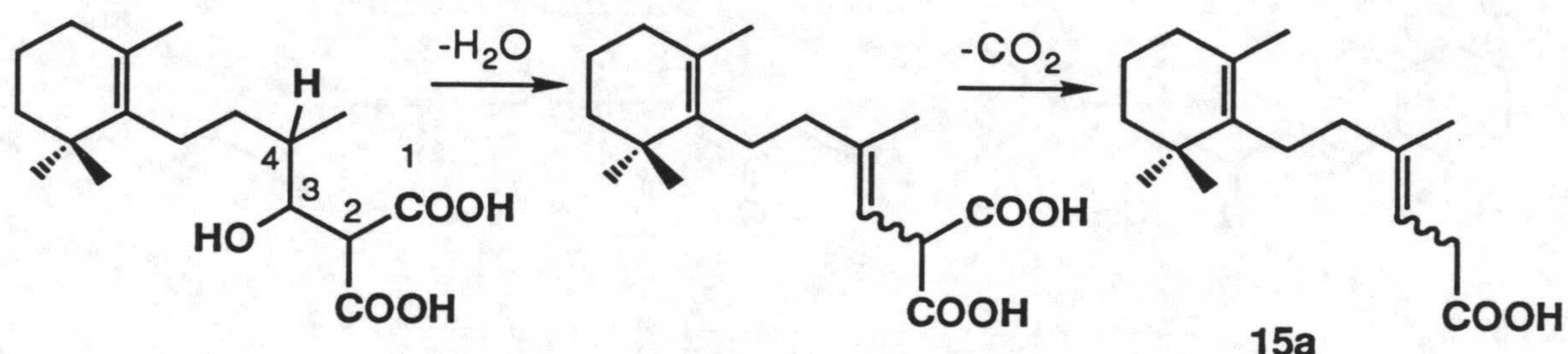
Resultados y discusión

seguida de descarboxilación, pudiéndose obtener ambos isómeros geométricos en similares proporciones (esquema IV.g).

Esquema IV.f



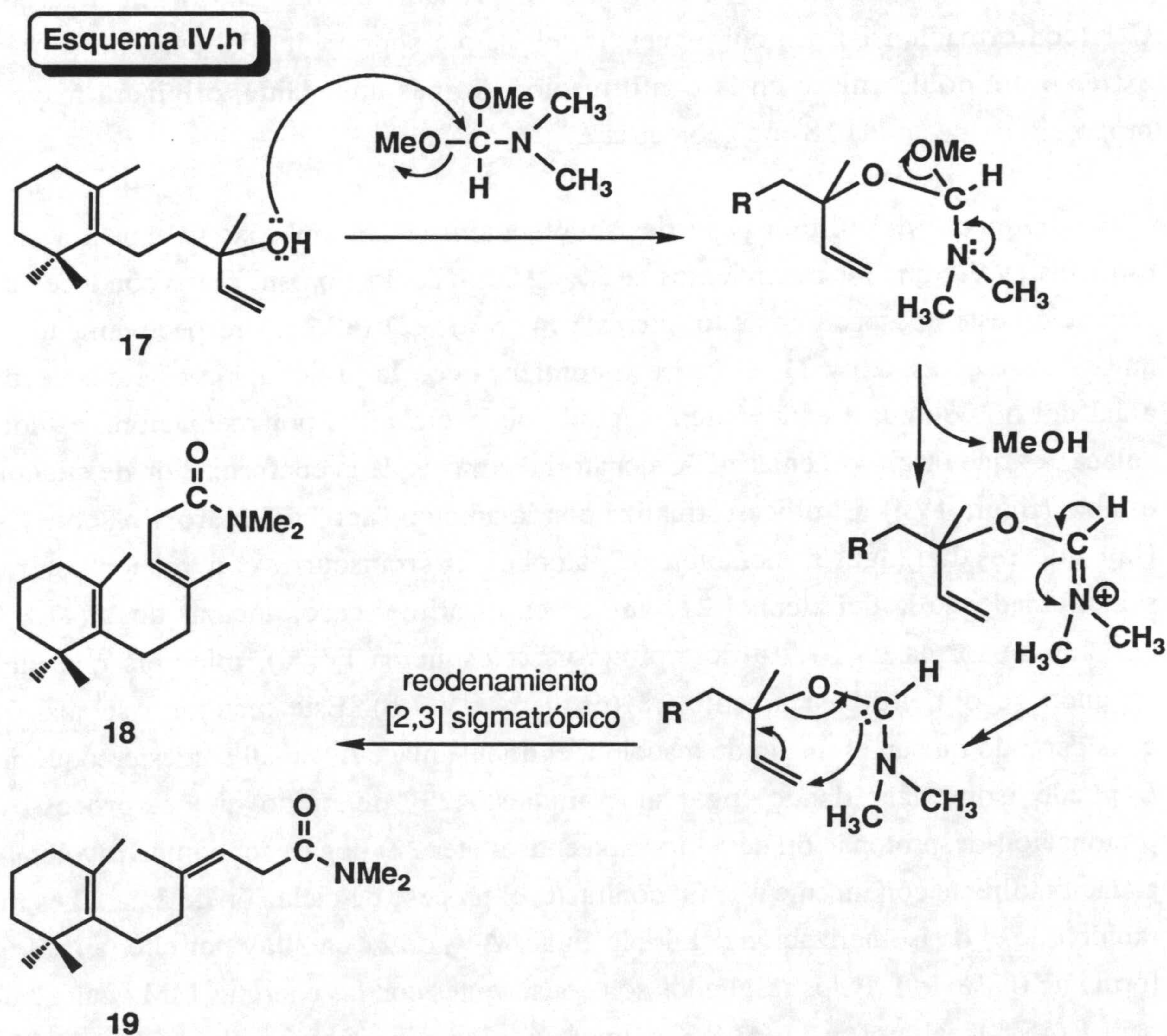
Esquema IV.g



Obviamente en nuestro caso, los procesos de deshidratación b,g conducentes a **15a** y los de deshidratación-decarboxilación coordinados, conducentes a **16a**, se producen con idéntica velocidad. Por eso, se trató de buscar las condiciones experimentales que favoreciesen la deshidratación b,g frente a la descarboxilación, para incrementar el porcentaje en **15a**. Para lo cual se reemplazó trietilamina por trietanolamina, cuya mayor constante dieléctrica parece favorecer deshidrataciones frente a descarboxilaciones [90] y se probaron otras bases (piperidina y acetato de piperidinio) descritas como ideales para preparación de ácidos (*E*)-3-alkenoicos [83]. También se variaron las temperaturas del baño (40°, 70°, 90° y 150°C) y el uso o no de disolvente (tolueno, xileno).

A pesar de todos estos intentos no varió la proporción de **15a** frente a **16a**, por eso, los resultados publicados por KAWANOBE et al. [18], quienes emplean precisamente una base (triethylamina) sobre la que no existen precedentes sobre su capacidad para deshidratar en b,g deben considerarse muy dudosos.

Para soslayar este inconveniente se diseñó una nueva ruta (*ruta b*, sección IV) que transcurre a través de un reordenamiento de alcoholes alílicos en amidas b,g-insaturadas (esquema IV.h). En este proceso se obtiene una mezcla de los isómeros *E* y *Z* (**18** y **19**) en proporción 1.6 a 1.



Resultados y discusión

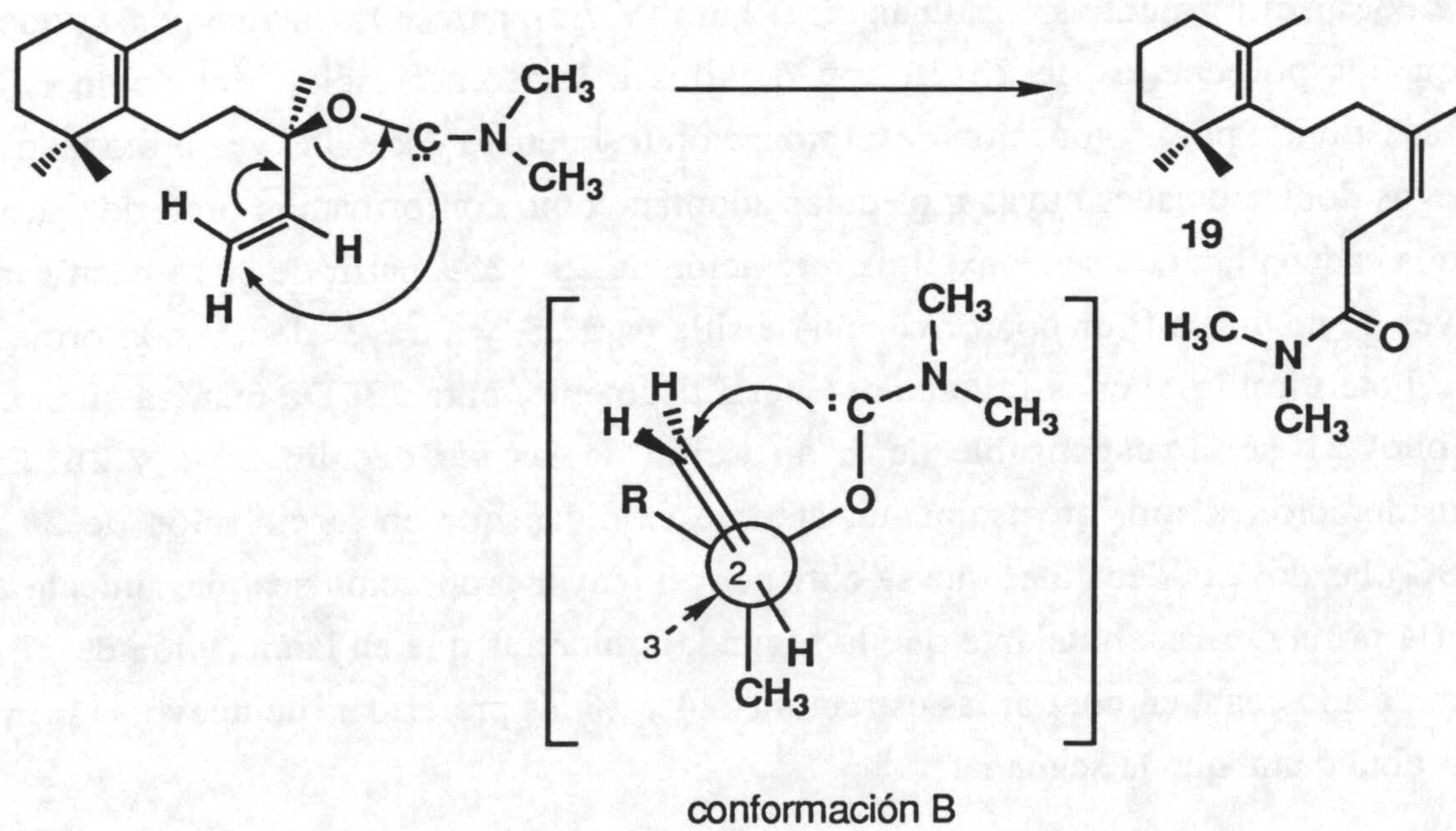
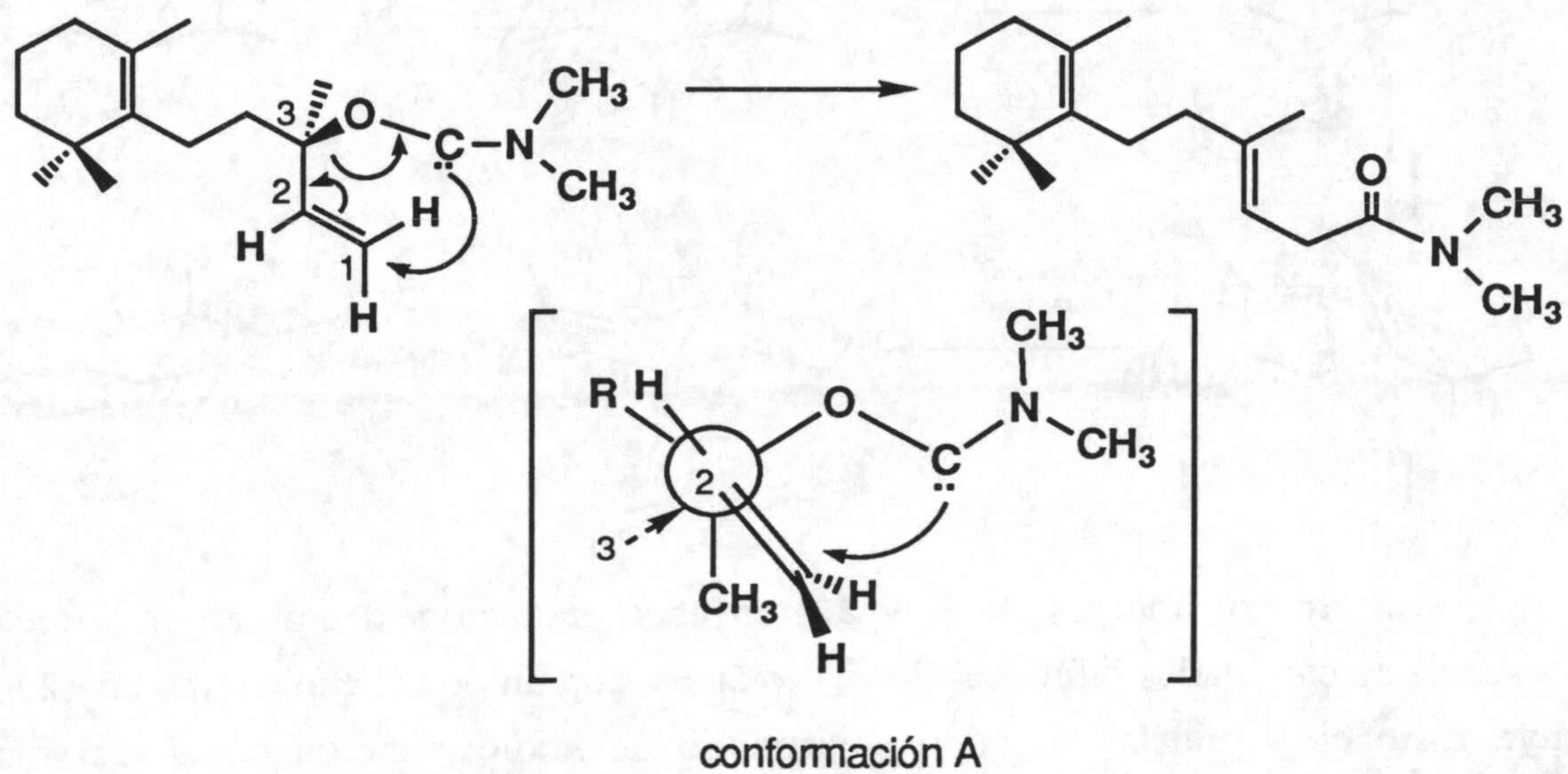
Según BUCHI [85], la reacción debe iniciarse con el ataque del grupo hidroxilo sobre el carbono cetálico del dimetil acetal N,N-dimetil-formamida, seguido de la eliminación de una molécula de metanol (favorecida por la alta temperatura de reacción, reflujo de xileno) que conduce a la formación de un carbeno. Dicho intermedio se estabiliza mediante reordenamiento [2,3]-sigmatrópico, que finalmente origina las amidas **18** y **19**.

La formación predominante del isómero *E* podría justificarse teniendo en cuenta el estado de transición ciclico de cinco eslabones que da lugar al reordenamiento. En él, la conformación que deja al hidrógeno H-2 próximo al grupo voluminoso sobre C-3 (conformación A, esquema IV.i) debe ser más probable que la que orienta el carbono C-1 (conformación B). En consecuencia, el ataque suprafacial del carbeno sobre el extremo del doble enlace en la conformación A, más abundante, originará mayores proporciones de amida **18** con geometría *E*.

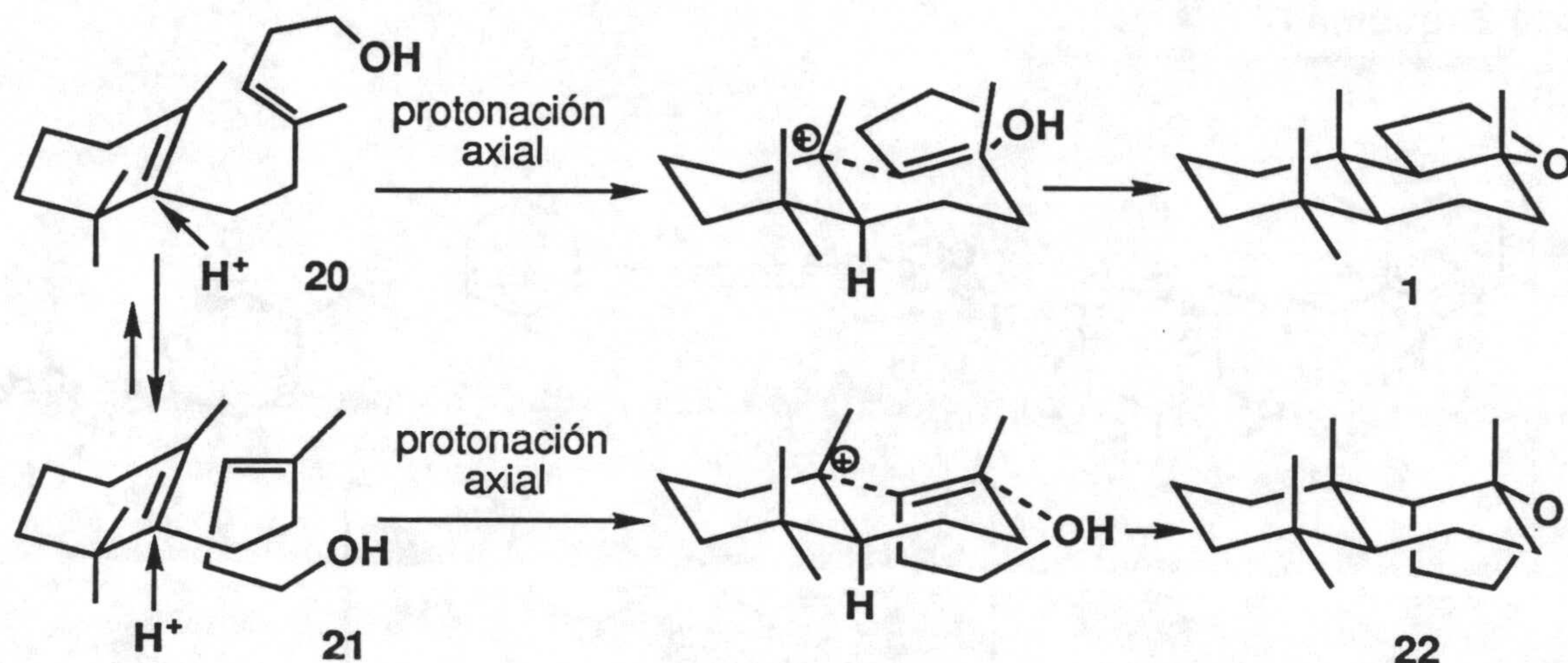
Respecto del último paso de la obtención de (±)-ambrox, se muestra en el esquema IV.7.b que los tratamientos de **20** y **21** con ácido clorosulfónico conducen a la formación estereoespecífica de los éteres **1** (47.8%) y **22** (82.9%), respectivamente. En ambas sustancias, **20** y **21**, el proceso comienza con la protonación estereoselectiva axial del doble enlace endocíclico, seguida de la ciclación por mediación del doble enlace 3,4 que origina el enlace C-C ecuatorial a través de la conformación de silla más estable (figura IV.j). El proceso finaliza con la adición "anti" del hidroxilo sobre C-8. Hay que resaltar que la ciclación del alcohol **20** transcurre con menor estereoselectividad que la del alcohol **21**, ya que en el primer caso, además de **1** (47.8%), también se forma un 37.7% del epímero **22** (esquema IV.7a), mientras que en el segundo se obtiene básicamente **22** (esquema IV.7.b). Este resultado se justifica considerando que en el medio de reacción, el doble enlace Δ^3 en **20** con estereoquímica *E* puede isomerizar dando lugar al compuesto **21**, de modo que el proceso de protonación-desprotonación de Δ^3 (conducente al éter **22**) llega a ser competitivo con la ciclación directa conducente a **1**. En contraste, el proceso de ciclación de **21** a **22** es más rápido que el de isomerización del doble enlace Δ^{3Z} , de **21** en **20**, y por ello tan sólo se forma un 0.8% de **1**. Estos resultados son consistentes con las energías MM2 calculadas para **1** (45.5 Kcal/mol) y **22** (41.8 Kcal/mol) [15a] que justificaría una menor velocidad

de ciclación de 20 en 1 que de 21 en 22, ya que los estados de transición deben ser parecidos a los productos finales.

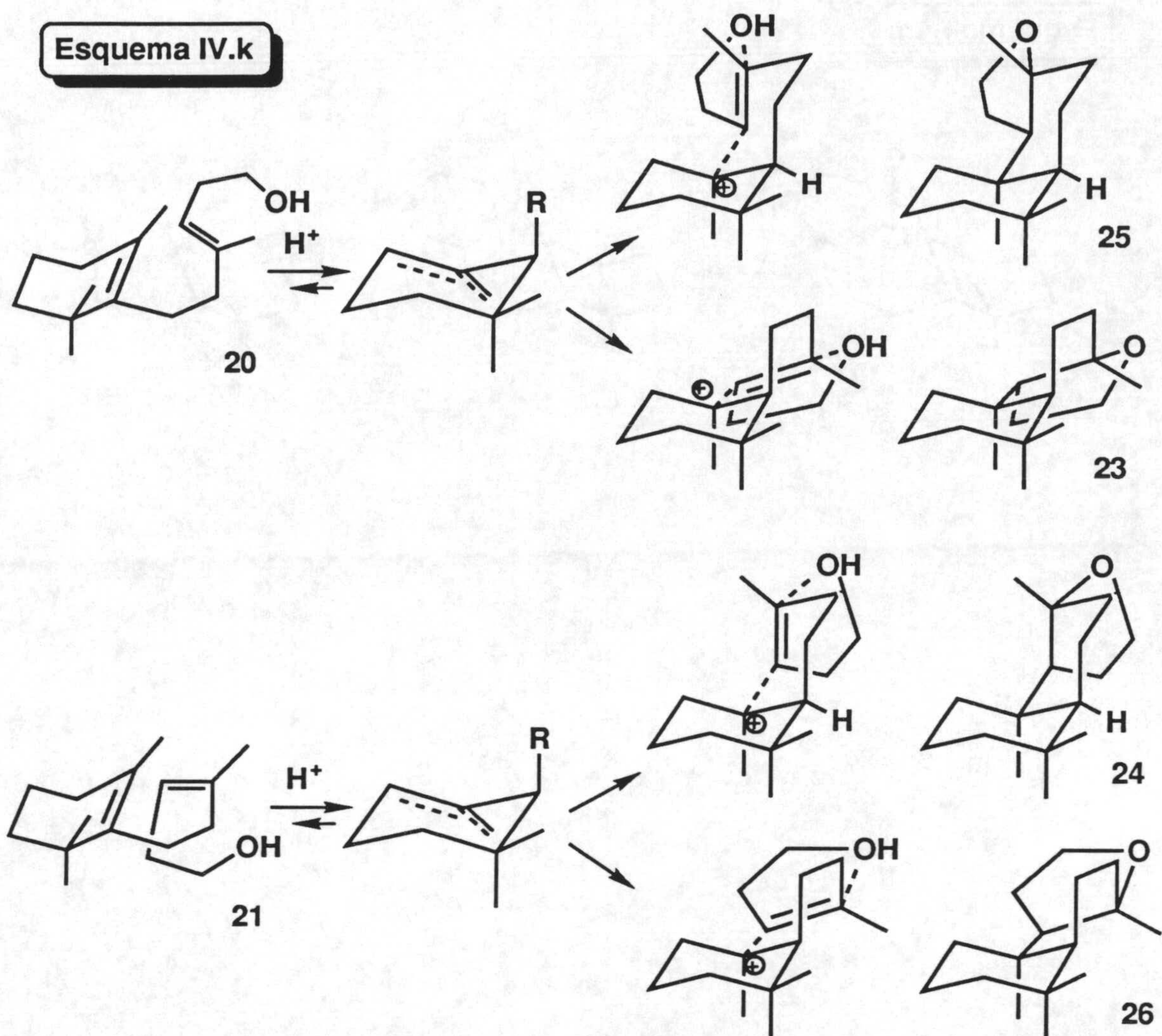
Esquema IV.I



Esquema IV.J

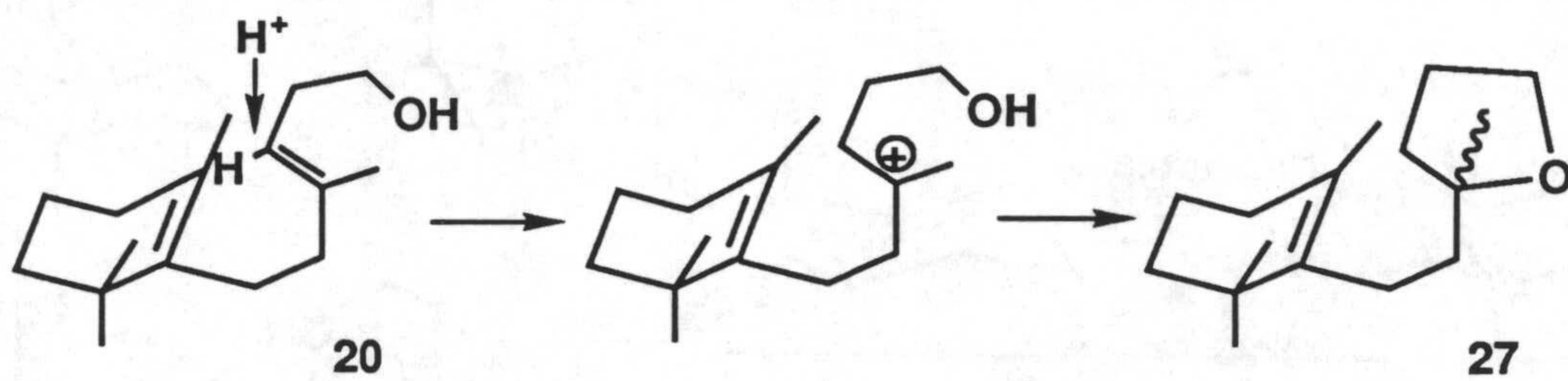


Por último, además de **1** y **22**, en estas ciclaciones también se detecta la presencia de cantidades inferiores de cuatro éteres con unión decalínica tipo *cis* (**23-26**), cuya formación podría entenderse partiendo de la protonación ecuatorial menos favorecida del doble enlace endocíclico. Sin embargo, tomando en consideración que los isómeros de **20** y **21** con dobles enlaces trisustituido o disustituido terminal, ciclan estereoespecíficamente a decalinas *cis* (figura IV.7.a), parece razonable pensar que los pequeños porcentajes de **23-26** son debidos a la isomerización del doble enlace tetrasustituido por protonación-desprotonación (esquema IV.k). Una vez protonados los nuevos dobles enlaces cuyas moléculas adoptan como conformación preferida aquella con la cadena lateral pseudoaxial, la formación de **25** y **23** a partir de **20** se justificaría a través de un anillo B en conformación de silla para **25**, y a través de una conformación tipo bote torcido, menos favorecida energéticamente, para **23**. De manera similar, el alcohol **21** sería responsable de la aparición de las *cis* decalinas **24** y **26**. Estas consideraciones son, precisamente, las que explican que en la ciclación de **20** con ClSO₃ las dos *cis*-decalinas que se obtienen en mayor proporción sean justamente **25** y **23** (la primera más abundante que la segunda), mientras que en la ciclación de **21** con dicho ácido sean, en contra, las estructuras **24** y **26** las preferidas, de nuevo, la primera más abundante que la segunda.



En la tabla IV.7 se recogen los resultados de las distintas ciclaciones llevadas a cabo con el alcohol **20**. Como ya se ha comentado, el empleo de ácido sulfúrico concentrado (tabla IV.7, reacción 2) ofrece unos resultados muy próximos a los del ácido clorosulfónico (reacción 1), encontrándose la única diferencia ahora en la formación adicional de un 13% del éter bicíclico **27**, el cual se formaría a través de la protonación inicial de Δ^3 , seguida de ciclación (esquema IV.m). Este proceso alcanza su máxima extensión cuando el agente ciclante es el ácido *p*-toluensulfónico (tabla IV.7, reacción 4), un ácido de menor fortaleza, ya que en esta ocasión el biciclo **27** se obtiene casi de forma exclusiva.

Esquema IV.m



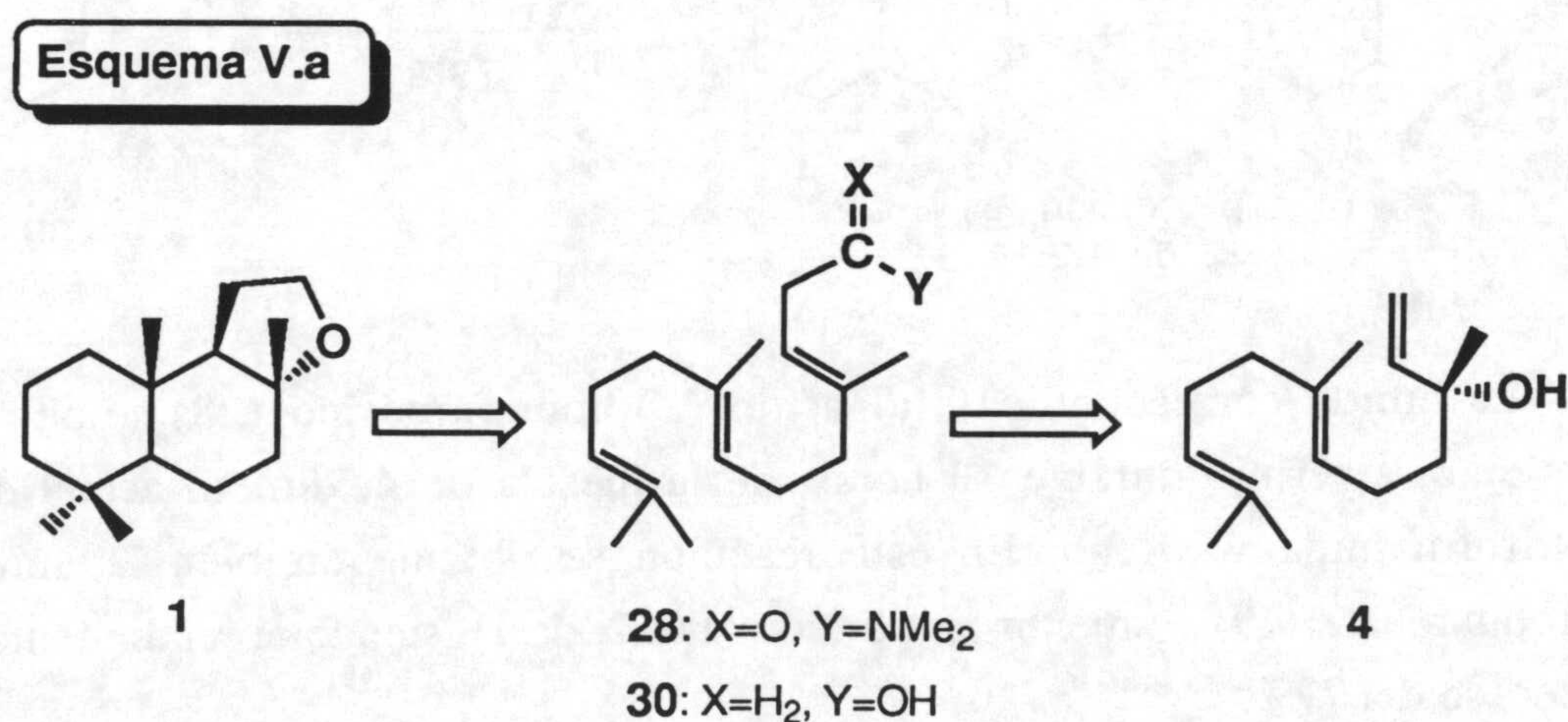
V. SINTESIS DE (\pm)-AMBROX (1) A PARTIR DE (+)-(*E*)-NEROLIDOL (4)

PLANTEAMIENTO

Después de haber desarrollado la transformación de β -ionona (3) en (\pm)-ambrox (1) via β -monoclonerolidol (17), en base a un reordenamiento propio de alcoholes alílicos [85], se ha aplicado este tipo de reordenamiento a (+)-(*E*)-nerolidol (4), sustrato ya usado con anterioridad en la síntesis de (\pm)-ambrox (1) según se hace referencia en la sección de antecedentes [24, 25].

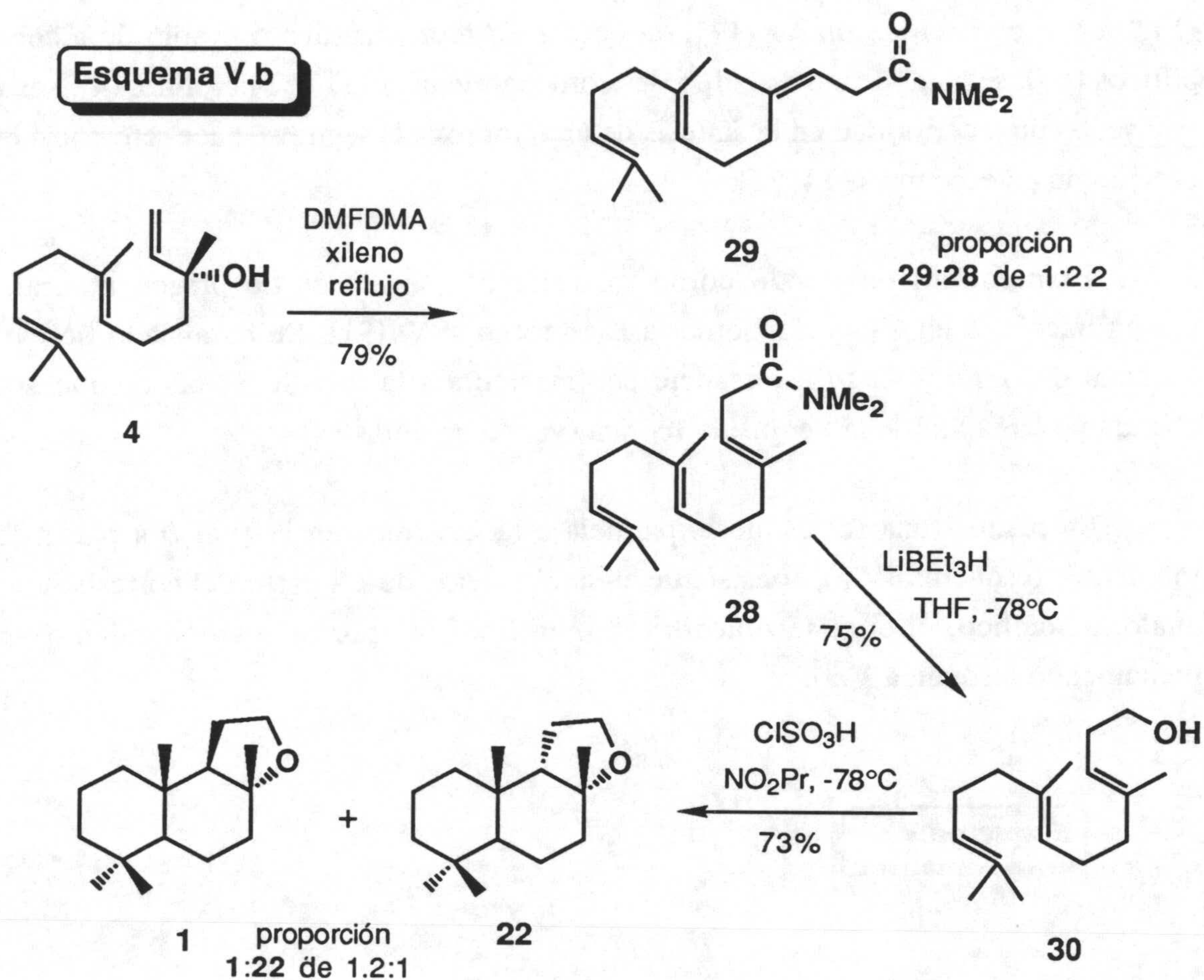
El nerolidol empleado como material de partida es de origen natural, de configuración *S* en C-3 y de isomería *E* en torno a Δ^6 [91]. Se ha aislado del aceite esencial de *Inula viscosa* L., especie perteneciente a la familia de las compuestas y abundante en el Sur de la Península Ibérica (ver Generalidades).

Se plantea una retrosíntesis paralela a la mostrada en la *ruta b* a partir de β -ionona (3) (esquema IV.a), consistente en la obtención de 1 a partir del correspondiente análogo acíclico, el cual se obtendrá de nerolidol (4) por el reordenamiento antes mencionado (esquema V.a).



RESULTADOS

En el esquema V.b se resume la secuencia seguida en la transformación de (+)-(*E*)-nerolidol (**4**) en (±)-ambrox (**1**) y su isómero (±)-9-epi-ambrox (**22**).



La amida correspondiente al ácido (*E*)-homofarnésico (**28**) se obtiene por tratamiento, a reflujo durante 13 horas, de la mezcla de **4**, dimetil acetal de N,N-dimetilformamida y xileno. En esta reacción se obtiene también la amida con estereoquímica *Z* (**29**) en menor proporción (*E/Z* 2.2 a 1), siendo el rendimiento global del proceso del 79%.

La mezcla de amidas se separa cómodamente sobre gel de sílice, lo que permite caracterizar cada una de ellas por separado. La existencia del grupo amida disustituida

queda confirmada en sus espectros de IR (28-I y 29-I) por la presencia de bandas a 1648 y 1393 cm^{-1} y en los correspondientes espectros de masas (28-M y 29-M), por el pico base de m/z 72 ($\text{CON}(\text{CH}_3)_2$). En cuanto, a la estereoquímica de Δ^3 en ambos isómeros, se establece de igual forma a como se hizo para las amidas análogas monocíclicas **18** y **19**, es decir, en base a los desplazamientos del metilo sobre C-4 y del metileno H-5, ya que en el isómero *E* (**28**) es el metilo sobre C-4 el que sufre apantallamiento (d 16.41 frente a d 23.30 en el isómero *Z*), y en el isómero *Z* (**29**) es el metileno H-5 (d 32.13 frente a d 39.65 en el isómero *E*).

La reducción de la amida **28** con LiEt_3H en THF a -78°C permite obtener después de 7 horas de reducción el alcohol **30** con un 75% de rendimiento, y cuyas características espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía [92].

Por último, la ciclación de **30** se lleva a cabo en las condiciones que proporcionaron los mejores rendimientos con el sustrato análogo **20** (apartado IV.7), consistentes en adicionar una disolución de **30** en nitropropano sobre otra de ácido clorosulfónico en el mismo disolvente, a -78°C .

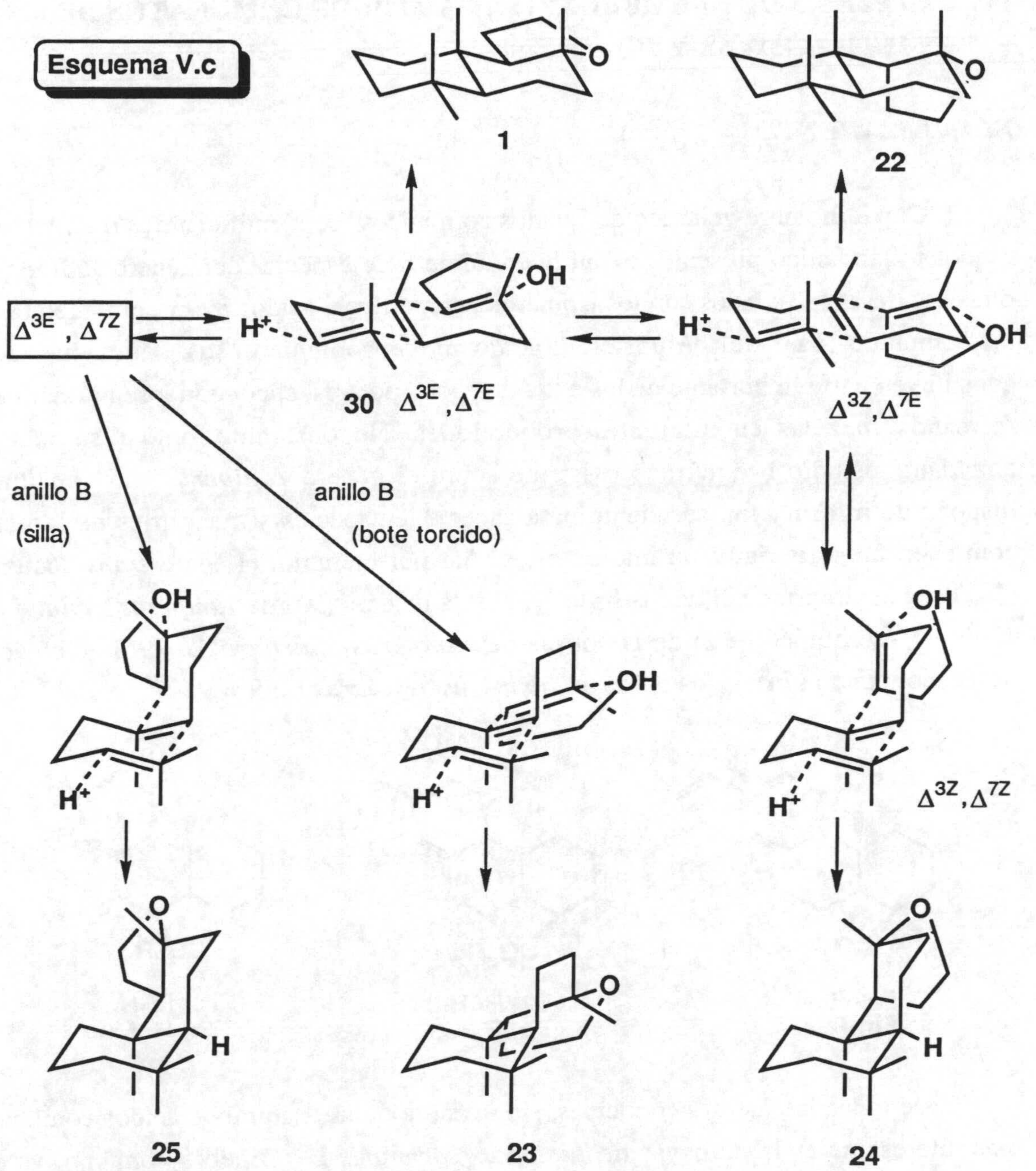
De esta forma, se consigue la transformación completa del alcohol **30** en (\pm)-ambrox (**1**) y (\pm)-9-epi-ambrox (**22**) con unos porcentajes estimados por cromatografía de gases del 45.1 y 36.5%, respectivamente, lo que supone un rendimiento en **1** a partir de **30** del 40.6%. Además de estos dos productos mayoritarios, también se detecta la presencia en el crudo de reacción de porcentajes inferiores de las *cis*-decalinas **24**, **25** y **26**.

DISCUSION

La proporción 2.2 a 1 de las amidas *E* (**28**) y *Z* (**29**) procedentes de (+)-(*E*)-nerolidol (**4**), es semejante a la obtenida a partir de b-monociclonerolidol (**17**) (apartado IV.5), lo que significa que las valoraciones conformacionales hechas en torno al enlace C₂-C₃ en **17** (esquema IV.i) pueden igualmente aplicarse a la molécula de nerolidol (**4**).

Los resultados de (*E*)-homofarnesol (**30**) con ácido clorosulfónico son muy semejantes a los observados a partir de (*E*)-monociclohomofarnesol (**20**) (tabla IV.7, reacción 1), sugiriendo que la formación de los éteres **1** y **22-25** podrían transcurrir a través de un mecanismo semejante. Se trataría de un mecanismo no sincronizado en el que en primer lugar se produciría la ciclación de lo que será el anillo A, seguida de ciclaciones sobre este catión ciclohexilo. Esta vía, en la que habría que suponer que la inversión conformacional del anillo de ciclohexilo es más lenta que las subsecuentes ciclaciones [15a], se ve apoyada por la similitud de los resultados con el alcohol **30** y su análogo monocíclico **20**.

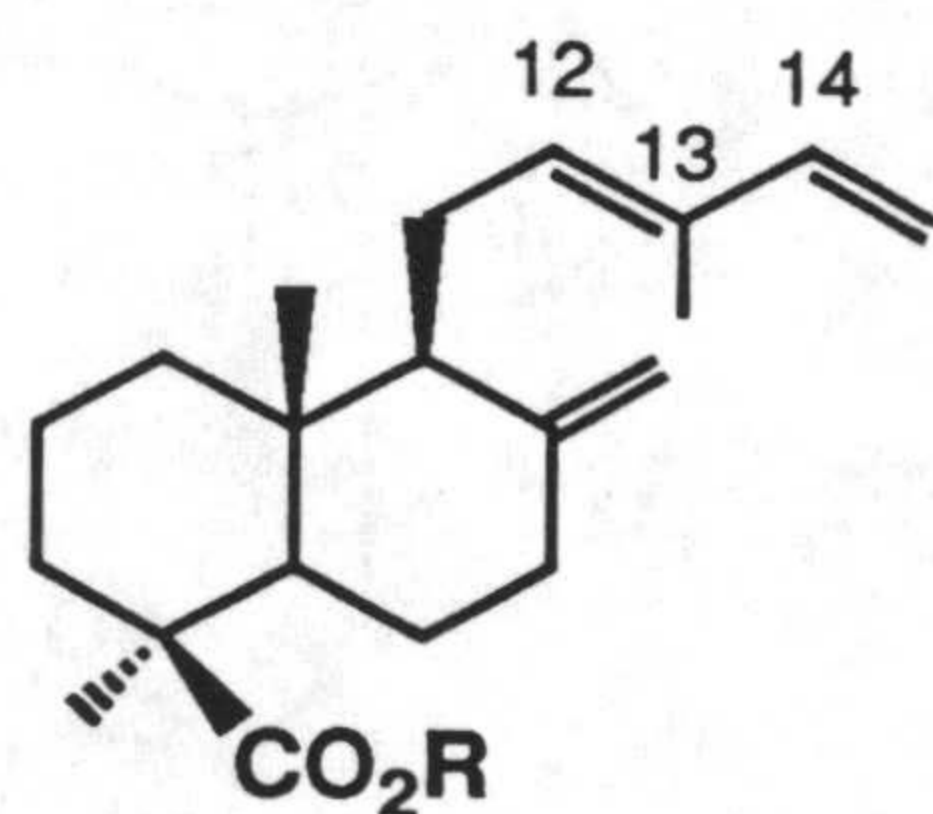
Es interesante indicar que estos resultados también pueden justificarse suponiendo un mecanismo sincronizado. En esta ocasión, la protonación se inicia en el doble enlace terminal Δ^{11} produciéndose una serie de adiciones internas sincronizadas tipo *anti* (esquema V.c). La ciclación directa de **30** origina ambrox (45.1%) mientras que el segundo producto mayoritario, 9-epi-ambrox (**22**) (36.5%), se obtiene previa isomerización del doble enlace Δ^3 . En cuanto a la formación de los subproductos **23** y **25**, son el resultado de la isomerización, anterior a la ciclación, del doble enlace interno Δ^7 . El Δ^7Z evoluciona a través de un estado de transición en el que los carbonos implicados en la formación del futuro anillo B podrían disponerse en forma de silla (obtención de **25**) o en forma de bote torcido (obtención de **23**). Por último, la aparición de **24** queda justificada por la existencia de procesos rápidos de protonación-desprotonación que isomerizan completamente ambos dobles enlaces de geometría *E* del sustrato original **30**.



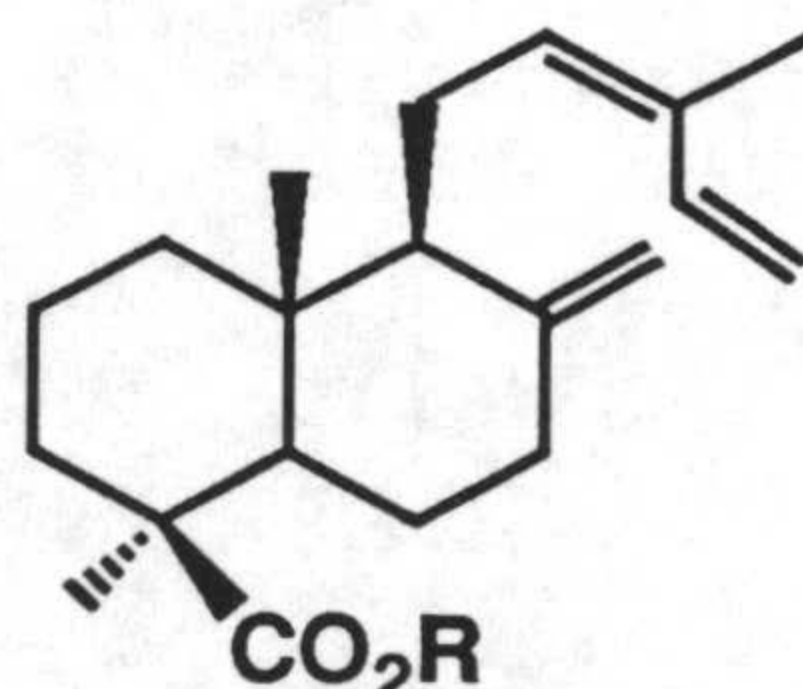
IV. SINTESIS DE (-)-AMBROX (1) A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO (5B, 6B Y 7B)

PLANTEAMIENTO

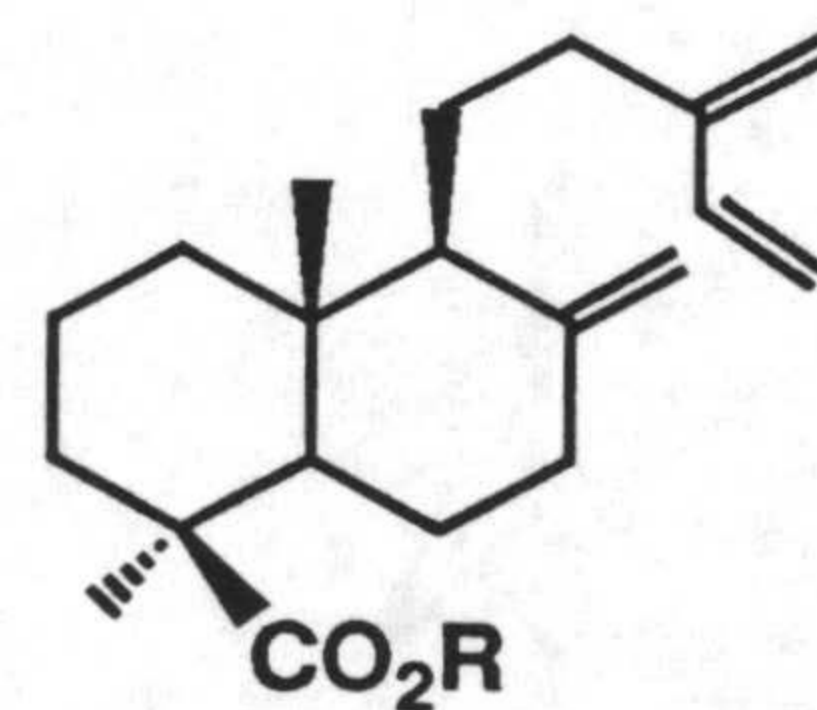
Con el nombre genérico de "ácidos comúnicos" se identifican tres diterpenos de esqueleto labdánico presentes en un buen número de especies del género *Juniperus* y otras coníferas [93]; estos son los isómeros geométricos, ácidos *trans*-comúnico (5a) y *cis*-comúnico (6a) y el de posición, ácido mirceocomúnico (7a). Tales sustancias constituyen parte importante de los extractos poco polares, encontrándose normalmente formando mezclas en diferentes proporciones. No obstante, como resultado del abundante estudio fitoquímico existente sobre el género *Juniperus*, hoy en día se dispone de información suficiente para saber qué especies y qué partes de la planta contienen mayoritariamente uno de ellos. Así por ejemplo, el ácido *trans*-comúnico (5a) es el ácido principal de los frutos [93] y la madera [94] de *Juniperus sabina* L., el ácido *cis*-comúnico (6a) de las bayas de *Juniperus thurífera* L. [95] y el ácido mirceocomúnico (7a) de las bayas de *Juniperus oxycedrus* L. [96].



5a: R=H
5b: R=Me



6a: R=H
6b: R=Me



7a: R=H
7b: R=Me

De todas las fuentes conocidas, sin duda, la fuente natural de ácidos comúnicos más interesante es la de bayas de *Juniperus communis* L. ("Enebro común"), ya que éstas se emplean en la preparación de la "esencia de ginebra" y por lo tanto se encuentran comercializadas. El contenido de los ácidos **5a:6a:7a** en la fracción ácida del extracto hexánico de estas bayas es del 15:35:50 [97].

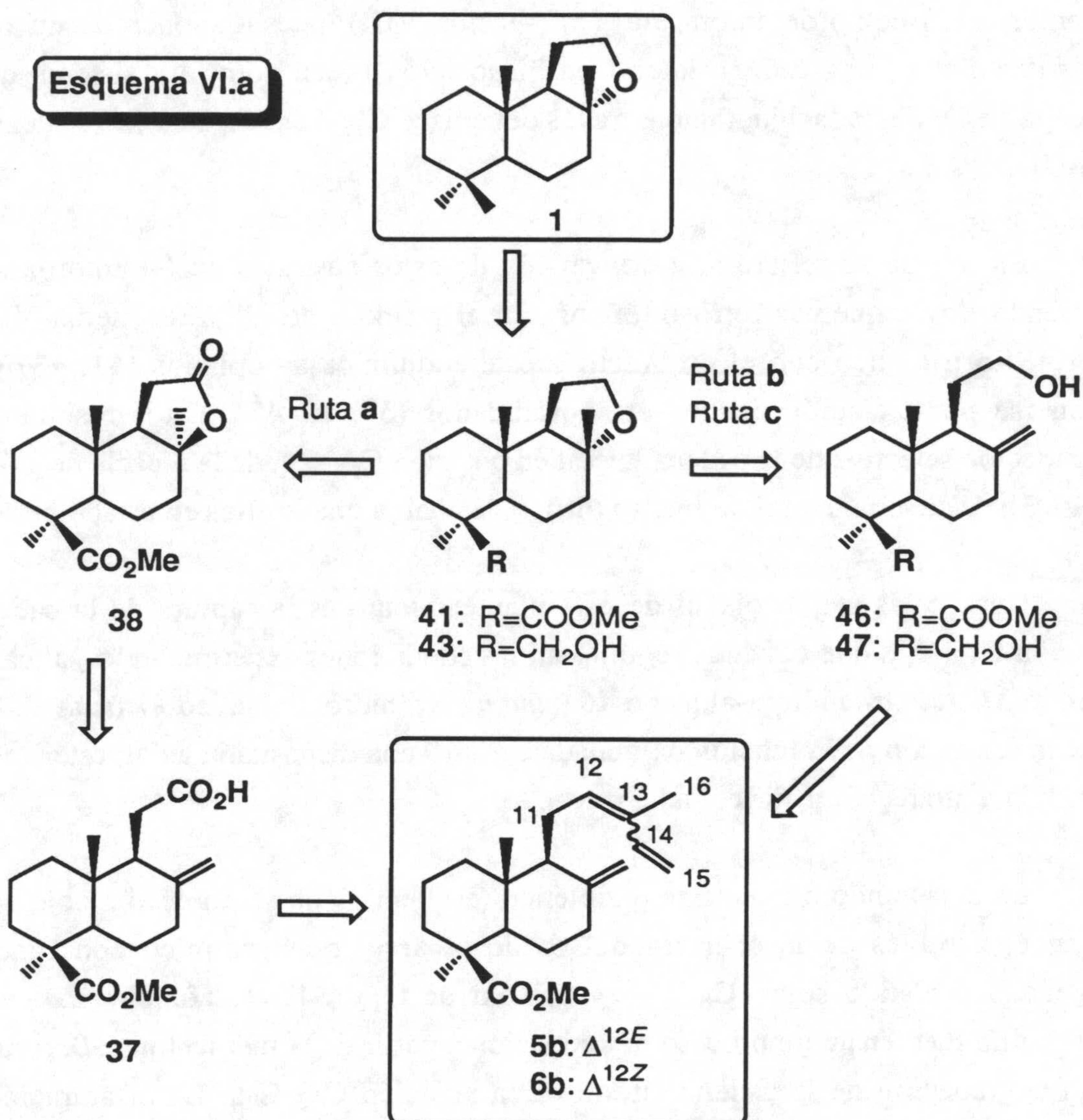
Atendiendo a las características estructurales de los "ácidos comúnicos", pensamos que constituyen un material de partida apropiado para la síntesis tanto de

(-)-ambrox (**1**) como de ambracetal (**2**) (sección VIII), pues disponen de un sistema *trans*-decalínico, una cadena lateral en disposición *b*, así como un sistema diénico susceptible de degradación, tanto a través del enlace C₁₂-C₁₃, como a través del enlace C₁₃-C₁₄.

En lo que se refiere a la conversión de estos sustratos en (-)-ambrox se han planteado dos esquemas retrosintéticos. En el primero de ellos (esquema VI.a), el intermedio tricíclico con el esqueleto y estereoquímica apropiados (**41**, **43**) podría obtenerse por ciclación de los tetranorlabdanos (**37**, **46**, **47**). Estos resultan de la degradación selectiva de la cadena lateral en posición C₁₂-C₁₃ de la mezcla de isómeros *trans*-(**5b**) y *cis*-comunatos de metilo (**6b**), o de cualquiera de ellos en estado puro.

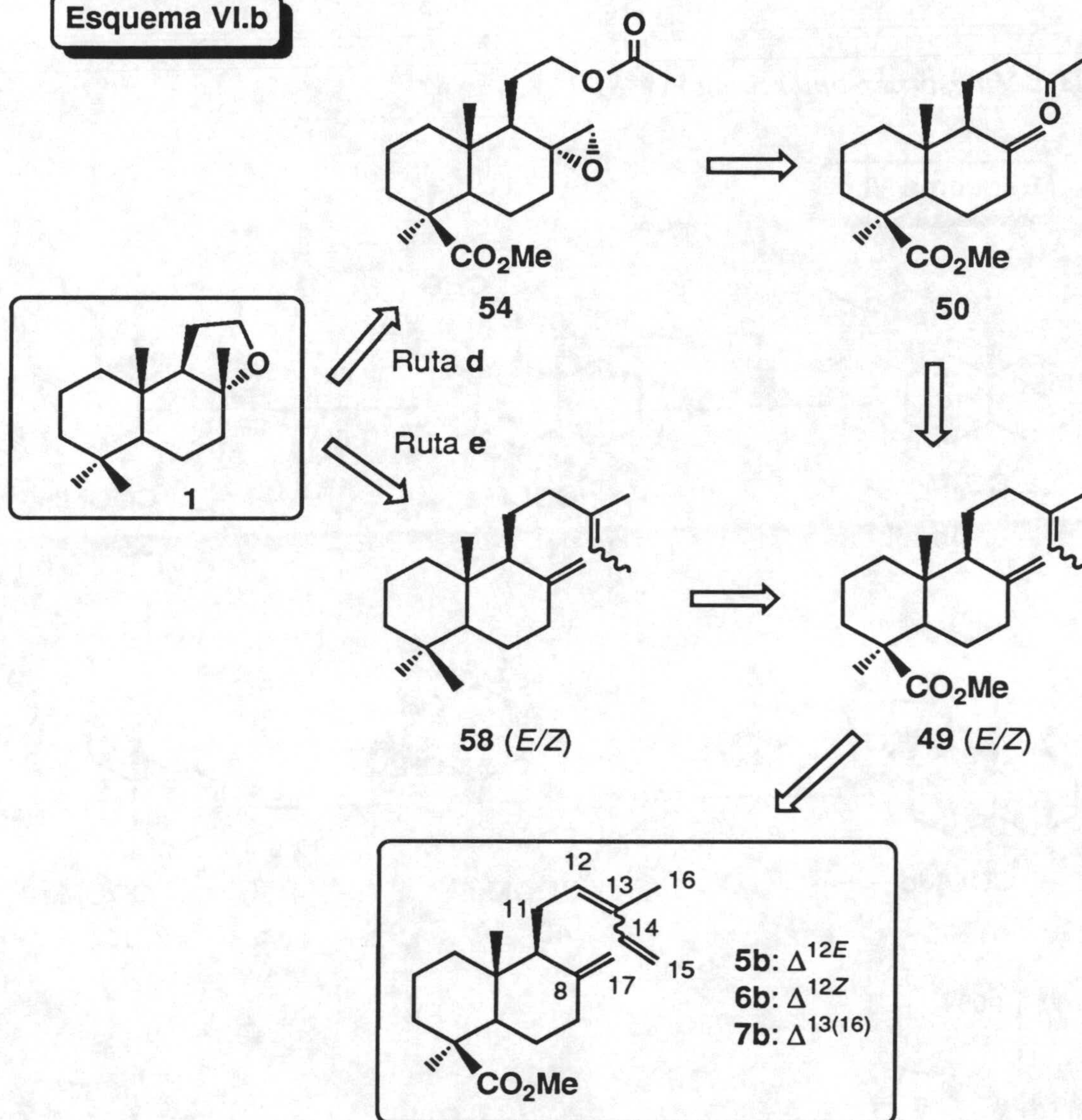
Una de las etapas claves de este planteamiento es la ruptura de la cadena en posición C₁₂-C₁₃, que conduce según sean las condiciones experimentales, al carboxi-alqueno **37** (*ruta a*), hidroxialqueno **46** (*ruta b*), o dihidroxialqueno **47** (*ruta c*). Por su parte la reducción de la función oxigenada en C-19 con disposición axial, estéricamente impedida, entraña cierta dificultad a priori.

En el segundo esquema retrosintético (esquema VI.b) la molécula objetivo nos conduce, a través de la apertura del óxido al derivado decalínico con funciones oxigenadas epóxido sobre C₈, C₁₇ y acetoxi en C₁₂ (**54**). Tal funcionalización se conseguiría mediante un proceso de oxidación a partir de la metilcetona **50**, resultante de la degradación de la cadena lateral en la posición C₁₃-C₁₄. La insaturación Δ^{13} necesaria, resultaría de la hidrogenación 1,4 bien del dieno conjugado $\Delta^{13(16),14}$ de mirceocomunato de metilo (**7b**), o incluso de la "mezcla comercial" de los tres comunatos de metilo (**5b**, **6b** y **7b**).



Este planteamiento constituye la *ruta d* del esquema retrosintético de (-)-ambrox (1), además con la finalidad de comprobar resultados, también se ha abordado la conversión del éster metílico en grupo metilo antes de llevar a cabo la degradación de la cadena del dieno $\Delta^{8(17),13}$ -éster (49), para continuar un proceso sintético análogo a partir del correspondiente hidrocarburo $\Delta^{8(17),13}$ 58 (*ruta e*).

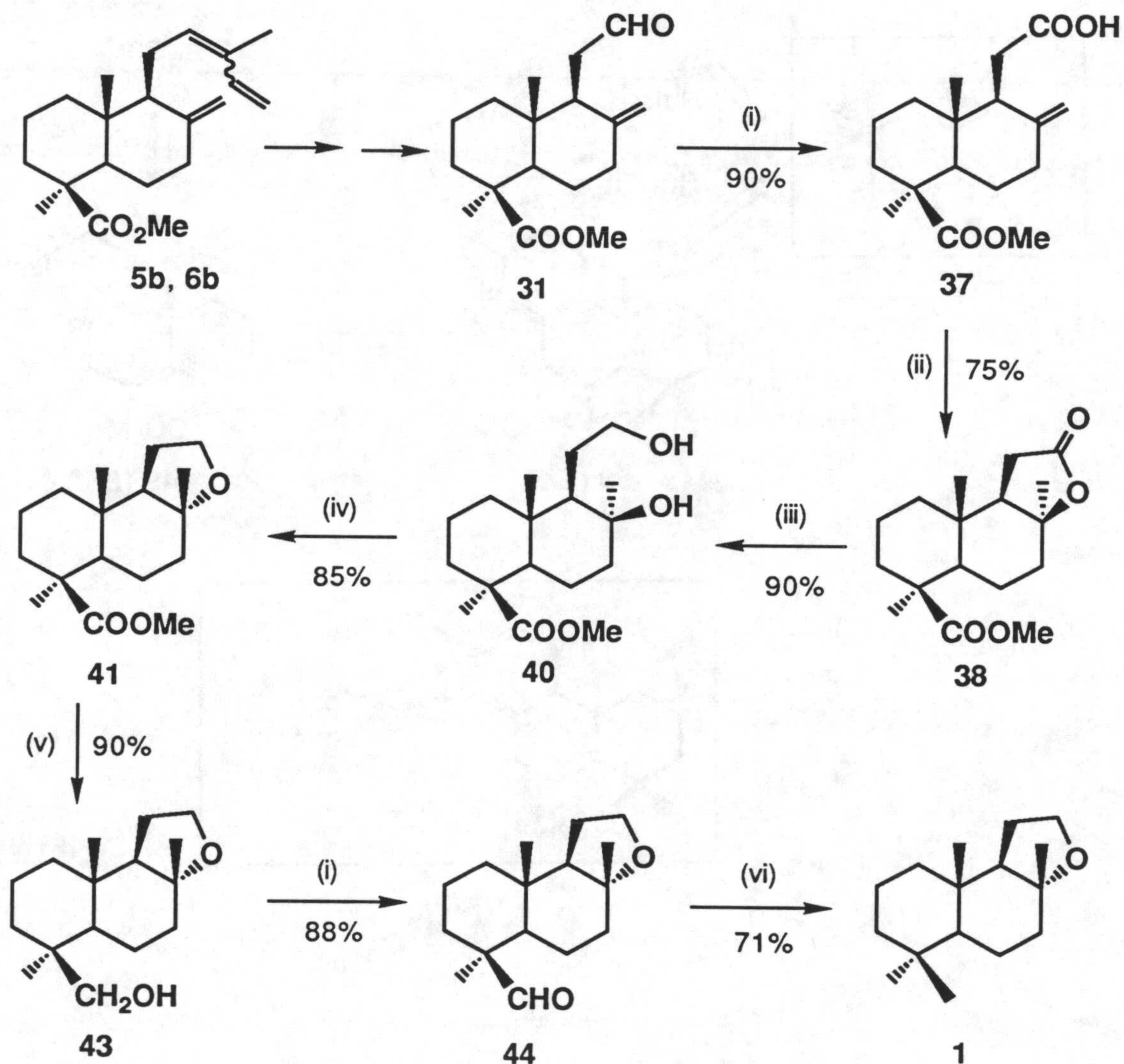
Esquema VI.b



RESULTADOS

Ruta a. Via iso-nor-ambreinolida (38)

Esquema VI.c



(i) Reactivo de Jones, acetona, 0°C. (ii) *p*-TsOH, tolueno, reflujo, 1h. (iii) LiAlH₄, THF, t.a., 1h. (iv) *p*-TsOH, CH₃NO₂, t.a., 3h. (v) LiAlH₄, THF, reflujo, 1.5h. (vi) N₂H₄·H₂O, KOH, trietilenglicol, reflujo, 1h.

En el esquema VI.c se recoge esta primera ruta de conversión de *trans*- y/o *cis*-comunato de metilo (**5b**, **6b**) en (-)-ambrox (**1**), se basa en la degradación selectiva de la cadena lateral de **5b** y **6b** conducente al ácido en C-12 (**37**) (sección VI.1), el cual cicla originando la lactona **38** que se transforma en el óxido **41**, a través de un proceso de reducción y posterior ciclación del diol **40** resultante (sección VI.2). Por último, la conversión del compuesto tetrahidrofuránico con éster metílico en C-19 **41** en (-)-ambrox (**1**) se aborda en tres etapas (sección VI.3): (a) reducción del éster a alcohol **43**, (b) oxidación de éste a aldehído **44** y (c) transformación del aldehído en metilo.

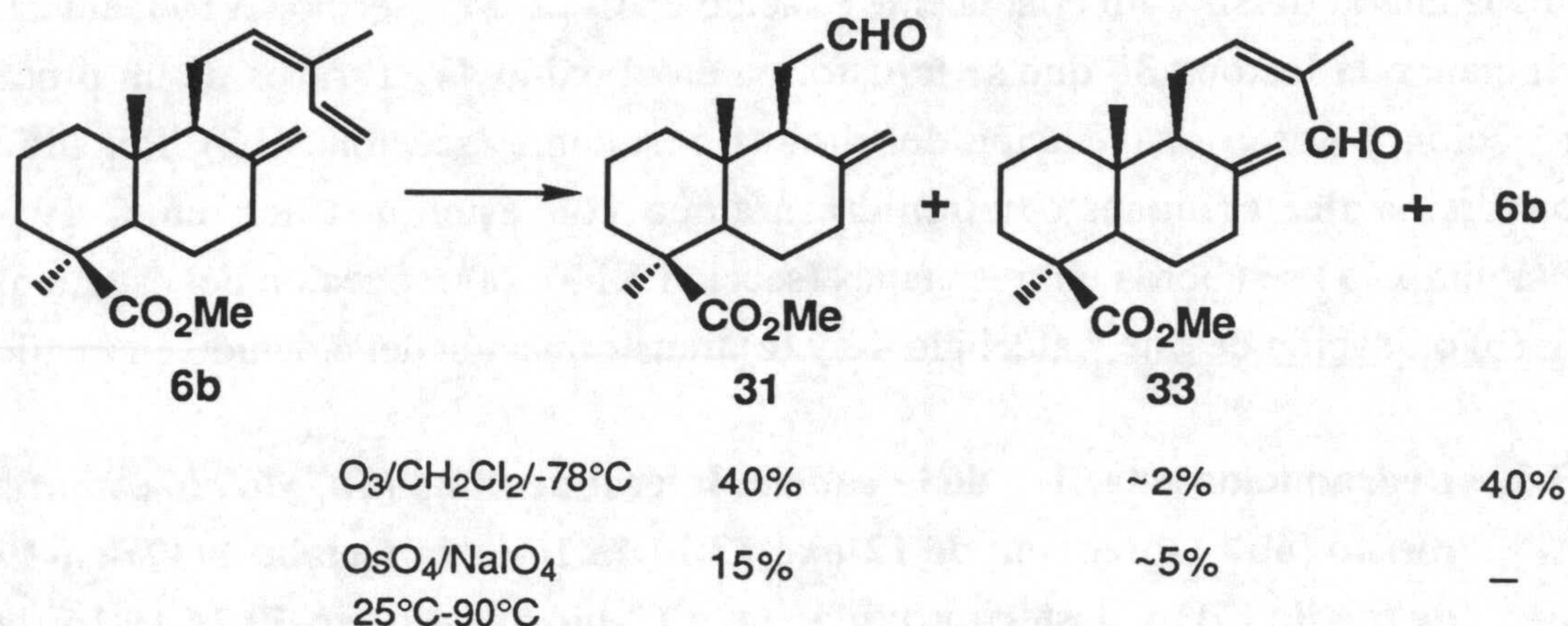
VI.1. Degradación selectiva de la cadena lateral de *trans*-(5b) y/o *cis*-comunato de metilo (6b). Obtención de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31) y posterior oxidación a 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37).

La búsqueda de condiciones selectivas de degradación de la cadena de *trans*-(**5b**) y/o *cis*-comunato de metilo (**6b**) a través del enlace C₁₂-C₁₃ la hemos basado en trabajos previos desarrollados por BARRERO y *col.*, en relación a la respuesta de estos sustratos al ozono [98-101] y al sistema OsO₄-NaIO₄ [99, 101].

Según estos trabajos la ozonólisis en cloruro de metileno a -78°C (condiciones óptimas) de *trans*-comunato de metilo (**5b**) [98, 100] o de *cis*-comunato de metilo (**6b**) [99, 101] conduce hasta un 40% del aldehído **31**, mientras que la reacción con OsO₄/NaIO₄ [99, 101], en el mejor de los casos, origina el aldehído **31** con un 15% de rendimiento (esquema VI.1.a).

Con estos antecedentes y tratando de buscar mejores condiciones de degradación decidimos reducir a dos el número de dobles enlaces de estos sustratos y de esta forma estudiar el comportamiento de los dihidrogenados en Δ^{14} frente a estos mismos agentes degradantes.

Esquema VI.1.a



La obtención del 14,15-dihidroderivado de *trans*-comunato de metilo (**34**) con buenos rendimientos supuso un estudio sobre la reactividad de *trans*-comunato de metilo (**5b**) frente a diversos sistemas de hidrogenación en fase heterogénea (Pd(BaSO₄)) y homogénea (catalizadores tipo Wilkinson) [100, 102] que finalizó con la observación de que el empleo de diimida generada "in situ" es el método más adecuado [102] para conseguir dicho propósito.

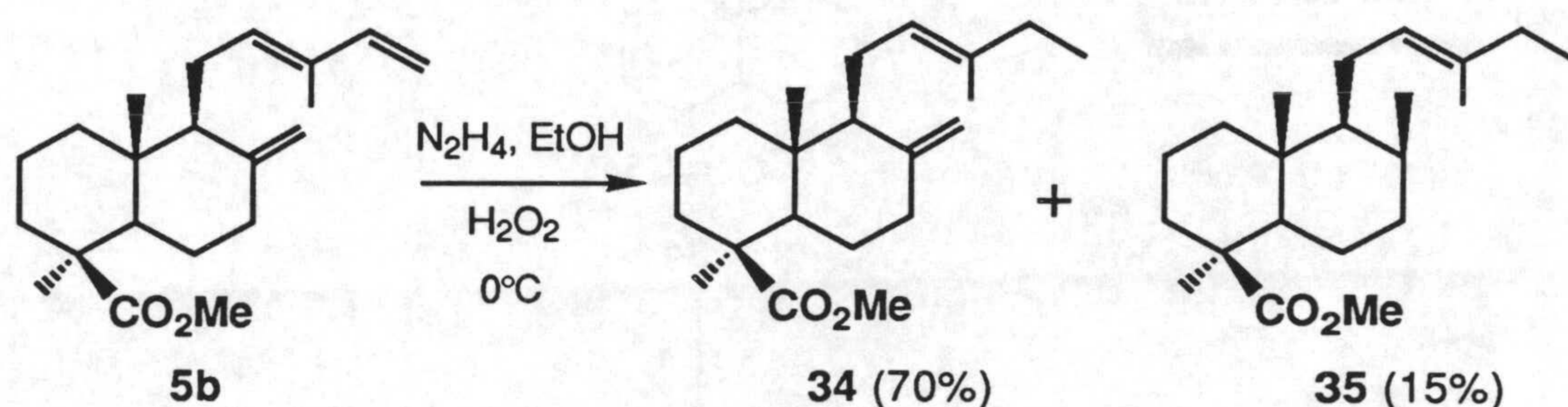
La reacción se lleva a cabo adicionando agua oxigenada sobre una disolución de **5b** e hidrato de hidrazina en etanol a 0°C. Los mejores resultados se han obtenido trabajando con un exceso molar de hidrazina frente a **5b**, de manera que cuando este exceso es de 7 a 1 se consigue un 40% de **34** junto con un 42% de producto de partida sin reaccionar. Incrementando la razón de hidrazina a sustrato hasta 25 a 1 se acelera la desaparición del producto de partida, obteniéndose en tan sólo 30 minutos un crudo formado por el producto dihidrogenado **34** y el tetrahidrogenado **35** en una relación de 83 a 17 (estimación por RMN ¹H), lo que permite aislar por cromatografía sobre SiO₂-AgNO₃ un 70% de **34** y un 15% de **35** (esquema VI.1.b).

En el espectro de RMN ¹H de **34** (34-H) han desaparecido las señales del grupo vinilo y en cambio se observa un triplete correspondiente al metilo H-15.

Por su parte, en el espectro de RMN ¹H de **35** no se observan señales de grupo

vinilo ni de metileno exocíclico, y la disposición b del metilo sobre C-8 se asigna sobre la base del valor apantallado en RMN ^{13}C (35-C) de C-17 a δ 15.2 [103], típico de metilo axial sobre ciclohexano con un grupo alquilo ecuatorial en posición vecinal [104].

Esquema VI.1.b



El compuesto **34** se sometió a ozonólisis en las condiciones descritas para **5b**, rindiendo en torno a un 35% del aldehído deseado **31**, junto a un 4% de derivado dicarbonílico **32**, y recuperándose un 52% de material de partida (esquema VI.1.c).

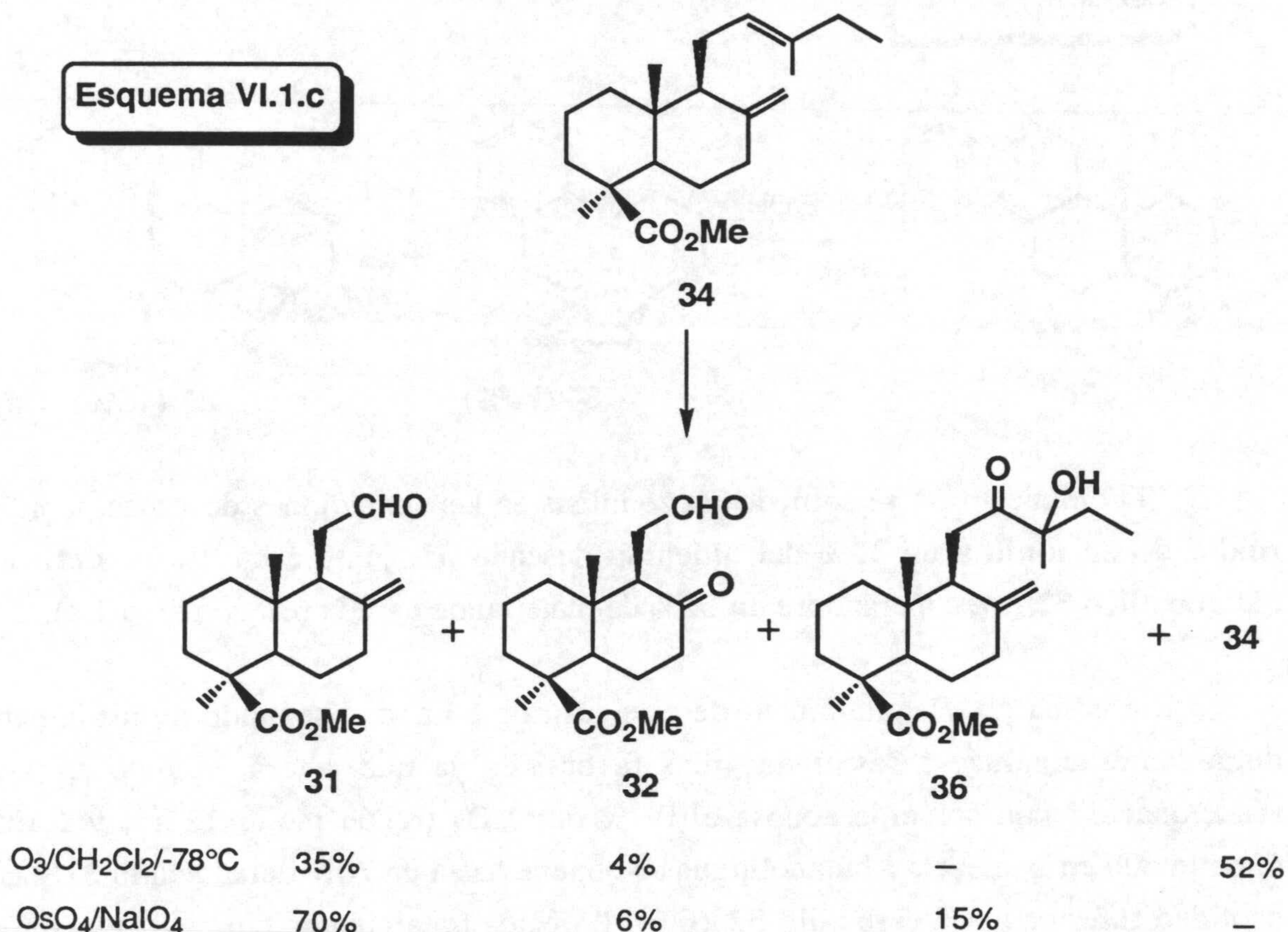
Sin embargo, el tratamiento de este sustrato **34** con el segundo de los agentes degradantes conduce a resultados más favorables ya que, ahora, cuando se hace reaccionar **34** con solución acuosa al 0.2% de OsO_4 (razón molar 115:1) y NaIO_4 durante 60h en la mezcla *t*-butanol-agua se obtiene hasta un 70% del aldehído **31** y una cantidad inferior del dicarbonilo **32** (6%). En estos tratamientos también se aísla un 15% de la hidroxí-cetona **36**, que puede ser degradado con posterioridad, incrementando así el rendimiento global en el producto **31** (esquema VI.1.c).

En el espectro de RMN ^1H de **31** (31-H) el protón aldehídico resuena a δ 9.61 como doble doblete ($J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz), desapareciendo las señales de vinilo y de H-12.

El compuesto dicarbonílico **32** presenta en su espectro de RMN ^{13}C (32-C) tres señales de grupo carbonilo, a δ 176.88 (C-19), 200.99 (C-12) y 209.68 (C-8), no observándose señales de carbonos olefínicos.

En la determinación estructural de la hidroxí-cetona **36**, el pico base a m/z 73 del espectro de masas (36-M) se atribuye al fragmento de cadena $C_4H_9O^+$, las bandas en IR (36-I) a 3496 y 1155 cm^{-1} a un alcohol terciario y en RMN 1H (36-H) se observa una señal singlete a δ 1.40 de metilo sobre carbono oxigenado.

Esquema VI.1.c



Según se desprende de los últimos resultados, la eliminación del doble enlace terminal de la cadena de **5b**, aunque no supone un aumento en el rendimiento de **31** en la reacción de **34** con ozono, respecto al obtenido cuando se partía directamente de **5b**, sí que supone una mejora apreciable de la selectividad del proceso con OsO_4-NaIO_4 , lo cual significa que pueden establecerse dos procedimientos de degradación selectiva de la cadena de *trans*- y/o *cis*-comunato de metilo (**5b**, **6b**):

(a) Ozonólisis directa de **5b** y/o **6b**, con la posibilidad de detener el proceso antes de que el doble enlace exocíclico $\Delta^{8(17)}$ empiece a degradarse, y de esa forma reciclar además hasta un 40% de material de partida sin reaccionar.

(b) Hidrogenación selectiva de **5b** y/o **6b** con diimida y posterior tratamiento del dihidrogenado **34** con OsO₄-NaIO₄.

A través de cualquiera de estos dos procedimientos se consiguen transformar de manera conveniente los comunatos de metilo **5b** y/o **6b** en el aldehído **31**, siendo el punto de partida para la puesta a punto de un método de obtención de ambrox y relacionados a partir de "ácidos comúnicos".

Una vez preparado el aldehído **31** se llevó a cabo su transformación casi cuantitativa en el ácido **37** mediante adición, gota a gota a 0°C, del reactivo de Jones (ver Generalidades) sobre una disolución de **31** en acetona.

En el espectro de IR de **37** (37-I) se puede observar una banda ancha a 2500-3400 cm⁻¹ propia de ácido carboxílico.

VI.2. Ciclaciones estereoselectivas con *p*-TSOH de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**37**) y de 8b,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-19-oato de metilo (**40**)

En esta sección exponemos la formación en el ácido **37** del anillo tetrahydrofuránico con la misma estereoquímica que ambrox. Se lleva a cabo en tres etapas, la primera conduce a *iso*-nor-ambreinolida (**38**), a continuación esta se convierte en el 8b,12-diol **40** por reducción con LiAlH₄ en THF, y por último se obtiene el derivado tetrahydrofuránico **41** (esquema VI.c).

Las ciclaciones se realizan con ácido *p*-toluensulfónico en condiciones similares a las descritas por SNOWDEN *et al.* [33] y BUCHI *et al* [32] en compuestos relacionados.

La lactonización de **37** hacia **38** se consigue calentando a reflujo durante 1h la mezcla de sustrato, *p*-TSOH (relación molar 1:0.8) y tolueno, obteniéndose *iso*-nor-ambreinolida **38** como único producto de reacción con un 76% de rendimiento.

La formación del anillo g-lactónico se aprecia en el espectro de IR (38-I) en las bandas a 1765, 1176 y 927 cm^{-1} , y en el espectro de RMN ^1H por la aparición de una señal singlete de metilo sobre carbono oxigenado a δ 1.30. La configuración *S* del nuevo centro quiral generado en C-8, se establece en base al desplazamiento químico en RMN ^{13}C (38-C) del metilo sobre dicho centro (δ 29.33), concordante con una disposición ecuatorial sobre la decalina con función oxigenada en C-8 [103].

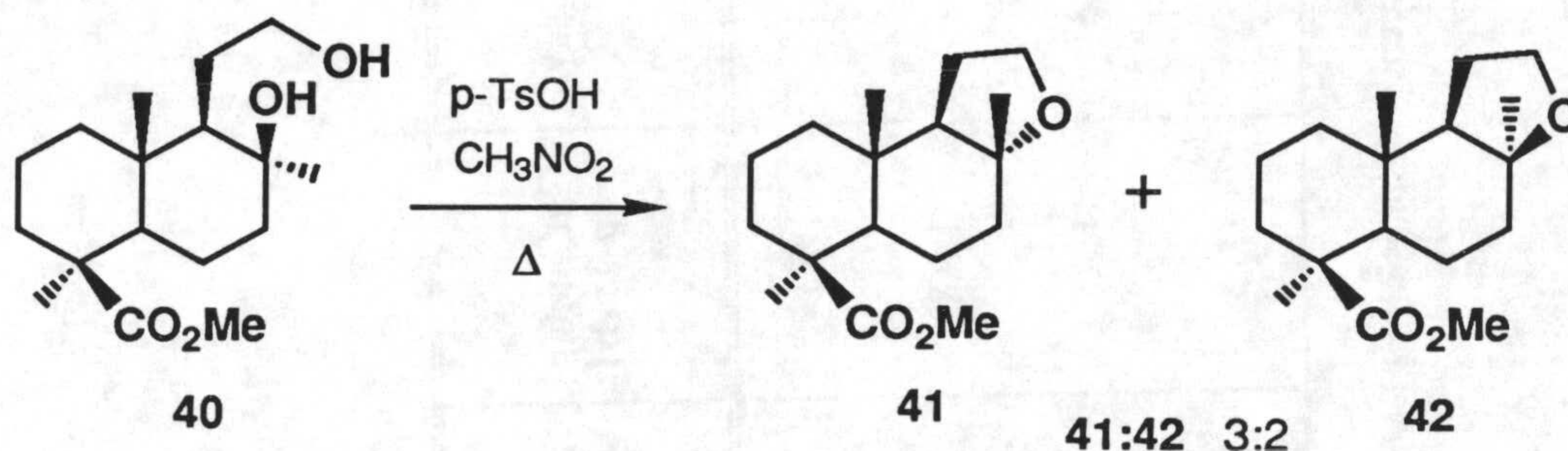
Referente a la formación del anillo tetrahydrofuránico, BUCHI *et al* [32] atribuyen una importancia primordial al empleo de nitrometano como disolvente en la ciclación estereoselectiva de 8b,12-dioles en 8a,12-epoxiderivados. Otros disolventes se comportan de manera diferente, así por ejemplo el tolueno conduce básicamente al epímero 8b,12-epoxiderivado.

En nuestro caso, cuando pusimos a reaccionar el 8b,12-diol **40** en las condiciones descritas por BUCHI *et al.* [32] (nitrometano como disolvente y 80°C) obtuvimos un crudo de reacción formado por la mezcla de los epóxidos epímeros en C-8, **41** y **42** (esquema VI.2), en proporción 3:2, según estimación por RMN ^1H ¹. Cuando se realiza la reacción a temperatura ambiente, se observó que la reacción es completamente estereoselectiva, formándose sólo el óxido **41**, cuyo espectro de RMN ^1H (41-H) coincide con el descrito en bibliografía [105a].

Estos resultados obtenidos variando la temperatura, con nitrometano en ambos casos, parecen indicar una mayor influencia de la temperatura que del disolvente en la estereoselectividad de la ciclación. Por eso se repitieron las dos reacciones anteriores empleando cloruro de metileno como disolvente (tabla VI.2.a). Después de 1 hora a reflujo el crudo de reacción estaba formado por una mezcla 75:15 de **41** y **42** (estimación por RMN ^1H), mientras que a temperatura ambiente (reacción 4) se obtenía exclusivamente el 8a, 12-epoxiderivado **41** (80%).

¹ En la sección VI.5 se comentan los datos espectroscópicos que distinguen a un óxido de otro.

Esquema VI.2



Los resultados de la ciclación del diol **40** llevaron a plantear si el comportamiento del carboxi-alqueno **37** con la temperatura sería análogo, ya que de hecho habíamos obtenido *iso*-nor-ambreinolida **38** trabajando con tolueno a reflujo. En este sentido, completamos el estudio con otras tres reacciones más (tabla VI.2.b), observando que con nitrometano a reflujo (reacción 3) se obtiene el mismo resultado (rendimiento algo inferior) que cuando se trabaja a esa temperatura en tolueno (reacción 1). Por otro lado en las dos reacciones a temperatura ambiente (reacciones 2 y 4) el producto principal es la nor-ambreinolida **39**. Se concluye que para el carboxi-alqueno también es la temperatura y no el disolvente el factor que marca el curso de la ciclación.

El espectro de RMN ^1H del producto de la reacción 4, constituido prácticamente por **39**, permite establecer la diferencia más apreciable respecto del epímero **38**, caracterizado anteriormente (figura VI.2), consistente en la separación de los singletes de los metilos sobre C-4 y C-8, ya que en **38** es menor ($\Delta d \text{H}_{17}\text{-H}_{18} = 0.11 \text{ ppm}$) que en **39** (0.14 ppm).

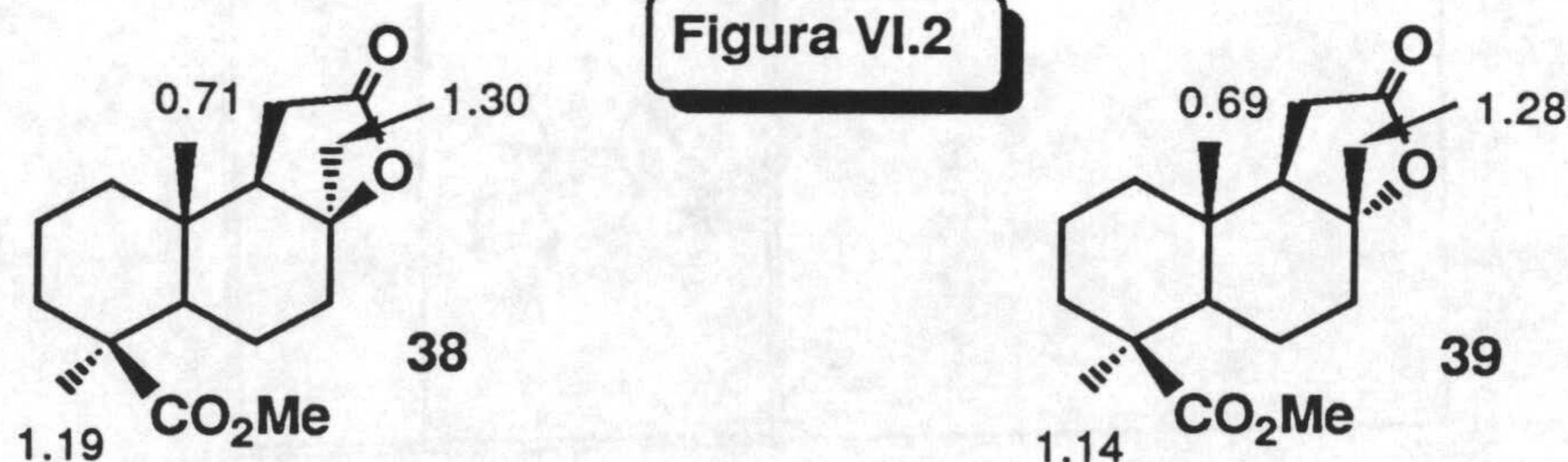
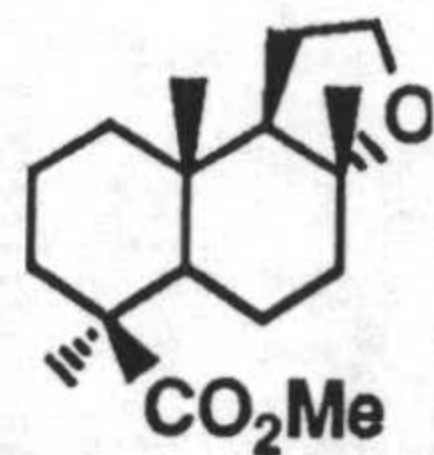
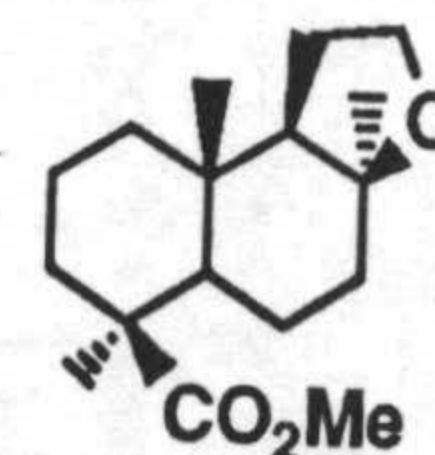
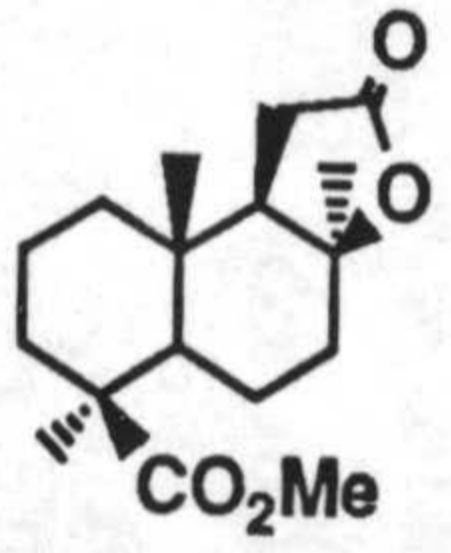
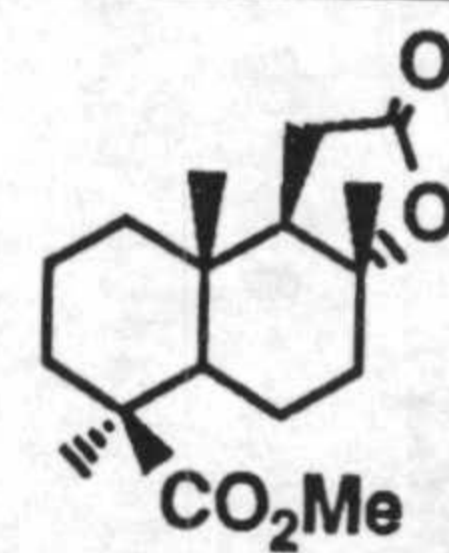
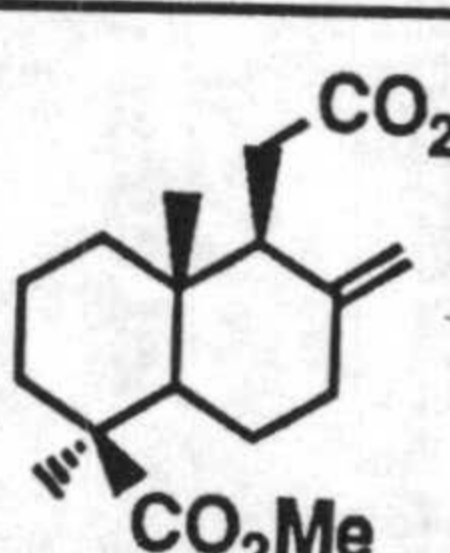


Tabla VI.2.a. Ciclaciones del 8b,12-diol **40** con *p*-TsOH

Ensayo	Rel. molar 40: <i>p</i> -TsOH	Disolvente	Temp.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)	
						
1	1:0.33	NO ₂ Me	reflujo	1 h	60	40
2	1:0.8	NO ₂ Me	ambiente	3 h	~100% (85 ^b)	-
3	1:0.8	CH ₂ Cl ₂	reflujo	1 h	75	15
4	1:0.8	CH ₂ Cl ₂	ambiente	3 h	80	-

^a Porcentajes estimados por RMN 1H. ^b Rendimiento de producto aislado.

Tabla VI.2.b. Ciclaciones del ácido 37 con *p*-TsOH

Ensayo	Rel. molar 40: <i>p</i> -TsOH	Disolvente	Temp.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)		
							
1	1:0.8	tolueno	reflujo	1 h	~100 (76 ^b)	-	-
2	1:0.8	CH ₂ Cl ₂	ambiente	4 días	-	80	20
3	1:1.14	NO ₂ Me	reflujo	1 h 20 m	90	-	-
4	1:1.3	NO ₂ Me	ambiente	1 h 30 m	-	~100 (80 ^b)	-

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H. ^b Rendimiento de producto aislado.

VI.3. Reducción del éster metílico axial en C-19 de 8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranor-labdan-19-oato de metilo (41). Obtención de (-)-ambrox (1).

Para la selección del método de reducción del éster metílico a metilo en C-19 se han tenido en cuenta algunos antecedentes en compuestos similares.

Así por ejemplo, en compuestos relacionados con el ácido podocárpico, los intentos de reducir el éster metílico con disposición axial, vía el tratamiento con LiAlH_4 del correspondiente tosilato o mesilato conducen no al hidrocarburo, sino al alcohol de partida [106]. Un comportamiento análogo se describe para los ésteres ecuatoriales de derivados del ácido abiético [107] y en dodecahidronaftofurano derivados [49].

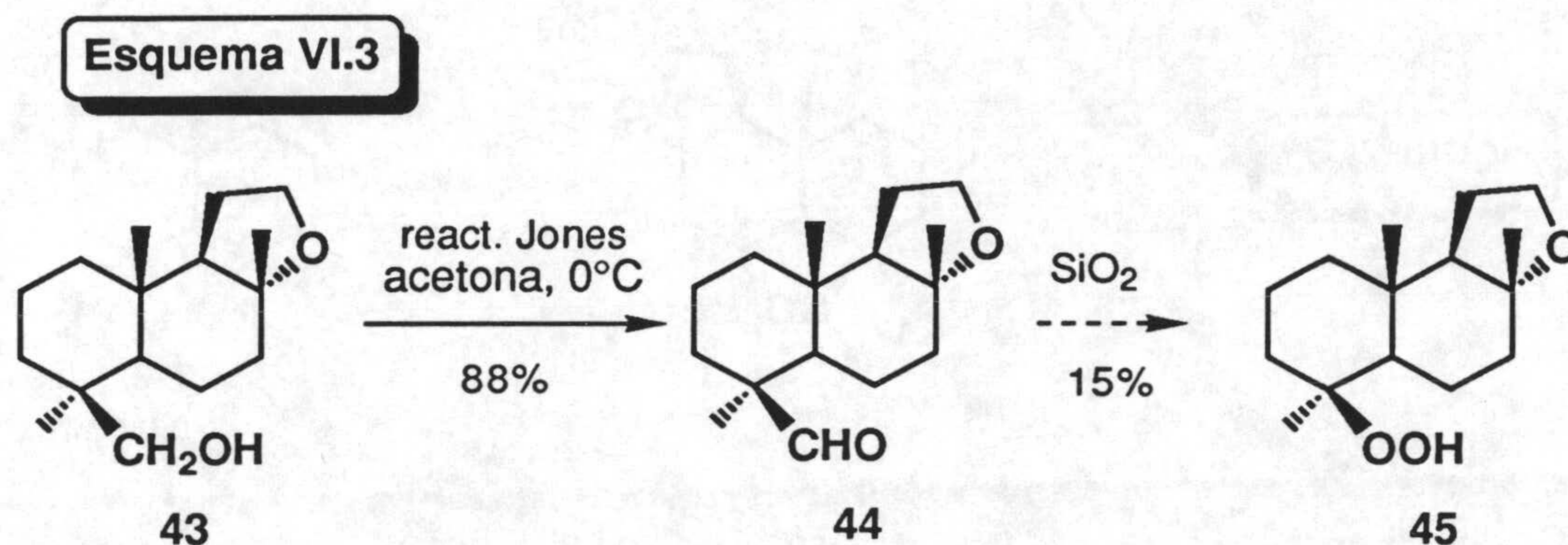
No obstante, el empleo del sistema de yoduro sódico, zinc metálico y N,N-dimetilformamida como reductor [108] sobre los citados derivados hidroxílicos, sí permite obtener el hidrocarburo deseado, aunque con rendimientos no superiores al 50% [49].

Mejores resultados son los obtenidos con el método Ireland-Liu [109], consistente en la formación de fosfatos de dietilo o tetrametilfosforodiamidas y posterior reducción con litio en etilamina de los mismos [48, 109], o mediante la reducción de Huang-Minlon a través del aldehído intermedio [111, 112] donde se alcanzaron rendimientos hasta del 80%.

Los buenos resultados publicados en la reacción de Huang-Minlon, junto a la fácil operatividad del proceso lo hacen el procedimiento más atractivo. Por eso se llevó a cabo la preparación de (-)-ambrox (1) mediante las reacciones: (a) reducción del éster 41 a alcohol 43 con LiAlH_4 a reflujo de THF, (b) oxidación a aldehído con reactivo de Jones a 0°C y (c) tratamiento del aldehído con hidrato de hidrazina, trietilenglicol y KOH, a 200-220°C.

Tanto la obtención de alcohol C-19 (43) como su oxidación a aldehído (44) dan buenos rendimientos (esquema VI.c), 90% y 88% respectivamente. Se ha observado que el derivado hidroxílico puede purificarse con gel de sílice, pero en el caso del aldehído la cromatografía origina su descomposición, aislándose como producto principal el

hidroperóxido **45** (esquema VI.3). Por eso en el proceso sintético es el crudo de oxidación del alcohol **43** el que se somete al proceso de reducción de Huang-Minlon, consiguiendo rendimientos próximos al 70% en **1**, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía [32, 49].



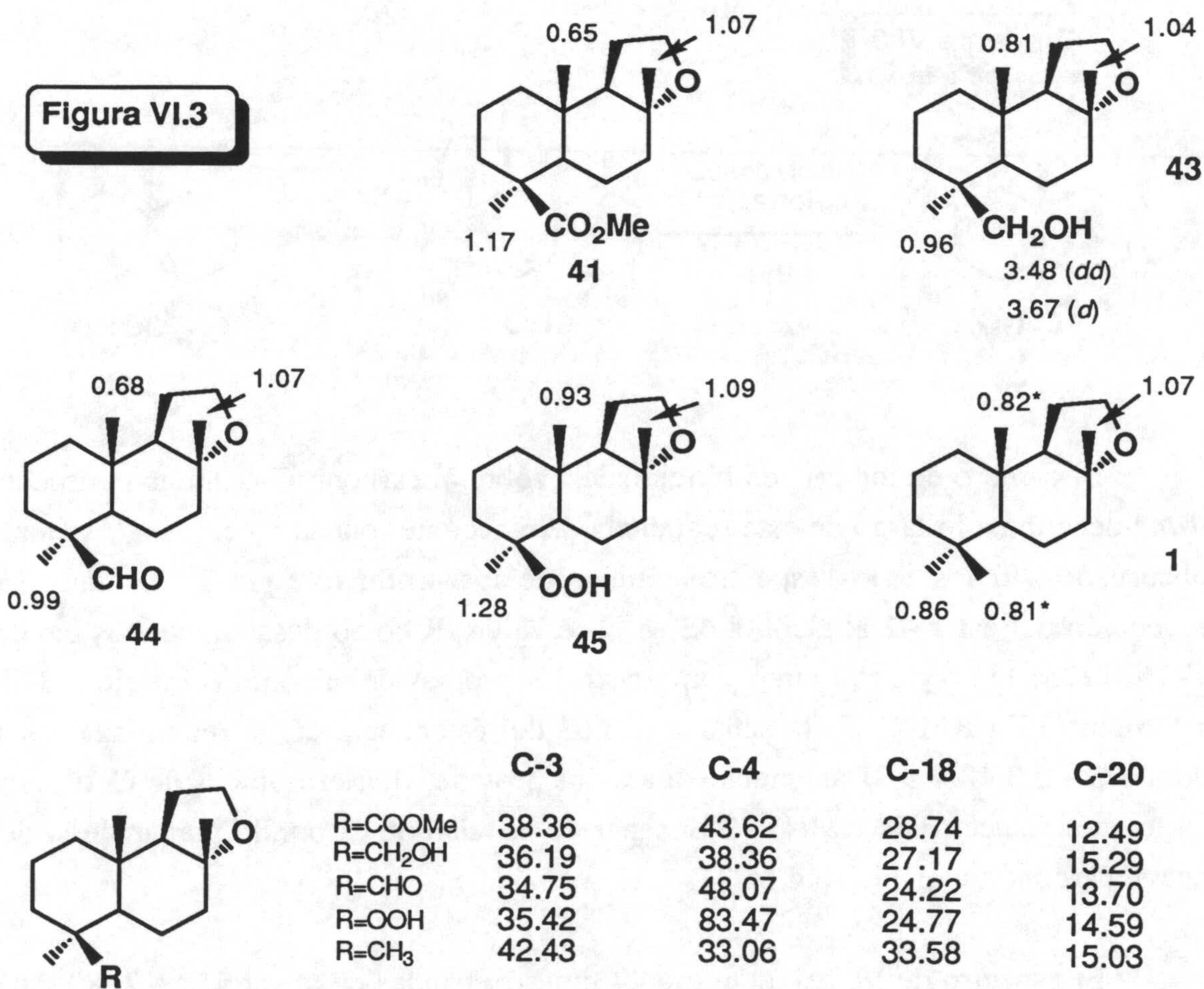
El cambio de los grupos funcionales sobre el carbono C-4 que experimenta la *trans*-decalina a lo largo de esta secuencia de reacciones queda patente en los cambios observados en los datos espectroscópicos de los productos que se forman. En la reducción del éster **41** al alcohol **43** se observa en IR como desaparecen las bandas a 1716, 1235, 1187 y 1150 cm^{-1} y aparecen las propias del alcohol primario a 3461 y 1036 cm^{-1} . En RMN ^1H , la señal a δ 3.63 del éster metílico se reemplaza por dos dobletes a δ 3.48 y 3.71 asignables a los dos protones diasterotópicos de C-19; por su parte en el espectro de RMN ^{13}C desaparece la señal de carbonilo y aparece la de un nuevo carbono metilénico a δ 65.27.

El espectro de IR del aldehído **44** muestra bandas de absorción a 2680 y 1716 cm^{-1} características de aldehído axial, ya que la vibración de tensión del grupo carbonilo es más baja de lo habitual por interacción con el grupo metilo en C-20. En su espectro de RMN ^1H aparece un singlete a δ 9.75 del protón aldehídico, y en RMN ^{13}C la señal del carbonilo se presenta a δ 205.23.

En cuanto al subproducto **45**, se aprecia en su espectro de masas (45-M) un fragmento a m/z 221 (82%) correspondiente a la pérdida del grupo hidroperóxido ($\text{M}^+ - \text{OOH}$). En RMN ^1H (45-H) la señal singlete de Me-10 a δ 0.93, permite determinar configuración axial para la función oxigenada, por comparación con hidroperóxidos

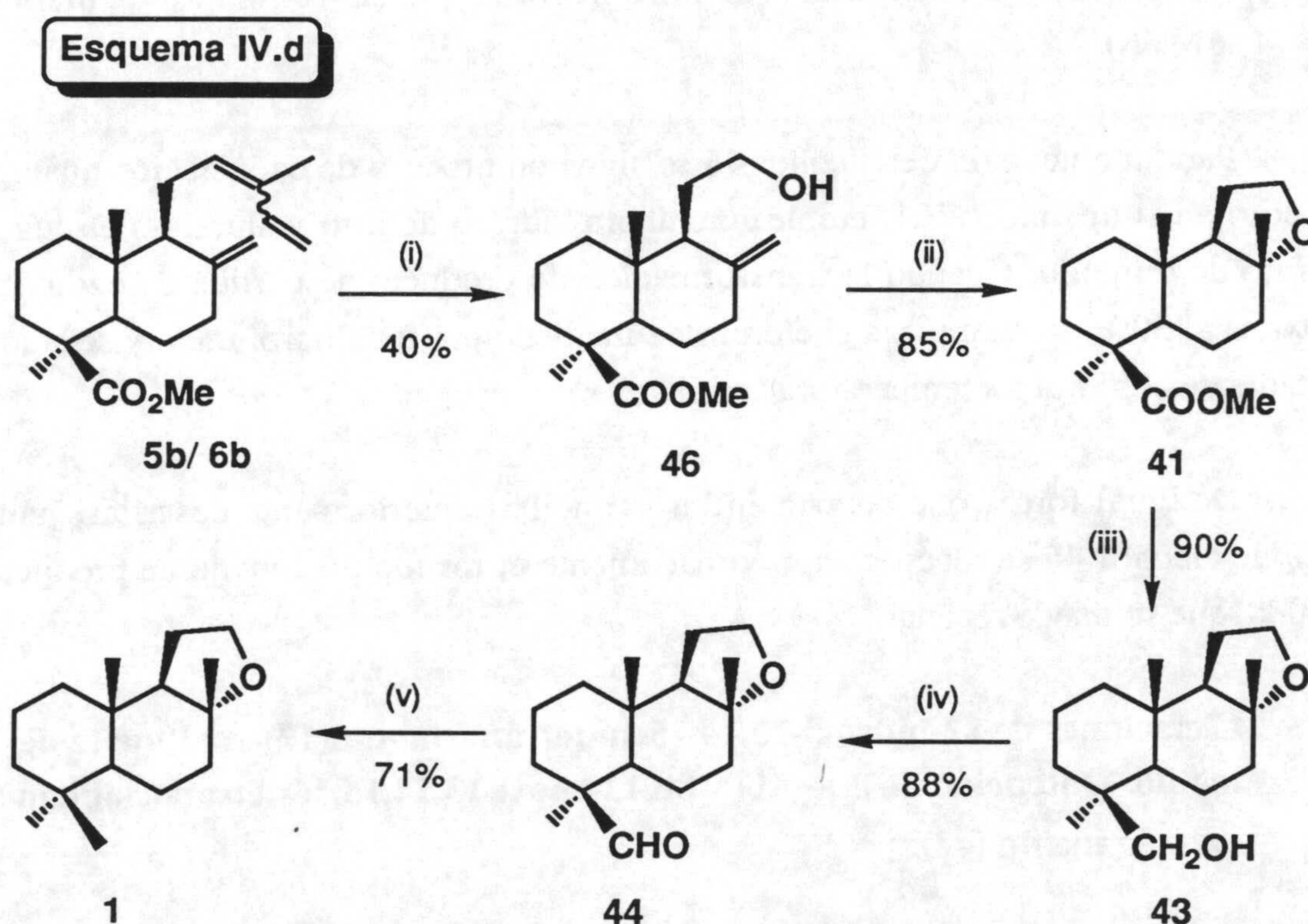
análogos [113].

En la figura VI.3 se resumen los cambios más significativos observados en RMN ^1H y RMN ^{13}C para 41, 43, 44, 45 y 1.



Ruta b. Via 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46)

A la vista de los resultados encontrados en los procesos de ciclación del ácido **37** y del 8b,12-diol **40**, en los que participa directamente el doble enlace $\Delta^{8(17)}$ (en el primer caso) o existe cierta participación de insaturaciones sobre Δ^8 (en el segundo caso) como se verá en "Discusión", se planteó la preparación directa del anillo tetrahidrofuránico de **41** a partir del 12-hidroxi-8(17)-alqueno **46**. Esto supondría un menor número de pasos en el proceso sintético, aumentando a su vez el rendimiento global en **1**.



(i) a) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, b) $LiAlH_4$, THF, t.a. (ii) *p*-TsOH, CH_3NO_2 , t.a., 1-1.2 h.
 (iii) $LiAlH_4$, THF, reflujo, 1.5h. (iv) Reactivo de Jones, acetona, $0^\circ C$. (v) $N_2H_4 \cdot H_2O$, KOH, trietilenglicol, reflujo, 1h.

Por ello, la nueva *ruta b* (esquema VI.d) conllevaría a la obtención de **46** por ozonolisis reductora de **5b** y **6b**, usando $LiAlH_4$ como agente reductor de la mezcla de ozónidos (apartado VI.4), seguida de los intentos de ciclación directa sobre el hidroxi-

alqueno **46** (apartado VI.5). Por último, la secuencia de conversión del éster metílico en grupo metilo, según se ha visto en la *ruta a*, nos conduciría a la molécula de ambrox.

La ciclación de **46** en las mismas condiciones empleadas para el diol **40** (esquema VI.c) permitió obtener el tetrahydrofurano **41** con buen rendimiento. De esta manera se puede sintetizar ambrox en sólo cinco pasos a partir de *trans*- y/o *cis*-comunato de metilo (**5b**, **6b**)

VI.4. Obtención de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**46**) por ozonolisis reductora de *trans*- y/o *cis*-comunato de metilo (**5b**, **6b**)

Para la obtención del alcohol **46** se sigue un proceso de ozonización análogo al descrito en el apartado VI.1, empleando ahora hidruro de litio y aluminio en lugar de sulfuro de dimetilo. Cuando la transformación de producto de partida en ozónidos es próxima al 50%, se reemplaza el cloruro de metileno por tetrahydrofurano y se adiciona lentamente el hidruro a temperatura ambiente.

De igual forma que ocurría en las ozonolisis anteriormente descritas, junto al 40% de alcohol **46** se recupera aproximadamente el mismo porcentaje de producto de partida, que se puede reciclar.

VI.5. Ciclaciones de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo. Obtención de 8 α -(**41**) y 8b,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (**42**).

El tratamiento de **46** con *p*-TsOH en nitrometano a temperatura ambiente origina, en una hora, de forma estereoselectiva el compuesto ciclado **41** (reacción 1, tabla VI.5). Además dado que el hidroxi-alqueno **46** debe presentar un comportamiento semejante al observado para el carboxi-alqueno **37** y para el 8b,12-diol **40** en las ciclaciones con ácido *p*-toluensulfónico, se ha estudiado la influencia del disolvente y la temperatura en la reacción. Cuando se realiza a temperatura ambiente, nuevamente se forma el isómero 8a,12-epóxido **41** como único producto, independientemente del disolvente (reacciones 1 y 3). Por el contrario si se realiza a reflujo, es el 8b,12-

epoxiderivado **42** el producto principalmente formado (reacciones 2 y 4). También se observa mayor lentitud de los procesos en cloruro de metileno frente a los realizados en nitrometano, y un rendimiento inferior en 8b,12-epóxido **42**, si el disolvente es nitrometano a reflujo (reacción 2).

Frente a otros agentes ciclantes como el acetato mercúrico, **40** cicla siempre estereoselectivamente hacia el 8b,12-epóxido **42** independientemente de la temperatura empleada (tabla VI.5, reacciones 5 y 6). El método seguido consiste en adicionar la disolución de **46** en THF sobre la suspensión de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ en THF y dejar agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente (reacción 5) o a reflujo (reacción 6) hasta desaparición del producto de partida. A continuación la etapa de desmercuriación se lleva a cabo con borohidruro sódico en medio básico.

Los crudos de reacción de las reacciones 1 y 5 se purifican por cromatografía sobre gel de sílice, aislándose los óxidos **41** y **42** puros. En los espectros de RMN ^1H (41-H y 42-H) los desplazamientos de los metilos (Me-10, Me-8 y Me-4) son muy similares para una y otra molécula (figura VI.5) y es en base al desplazamiento del metilo sobre carbono oxigenado en RMN ^{13}C (41-C y 42-C) como se asigna la configuración en C-8; en el óxido **41** dicho metilo está más apantallado (d 20.71) que en el correspondiente a **42** (d 27.90), debido a su disposición axial.

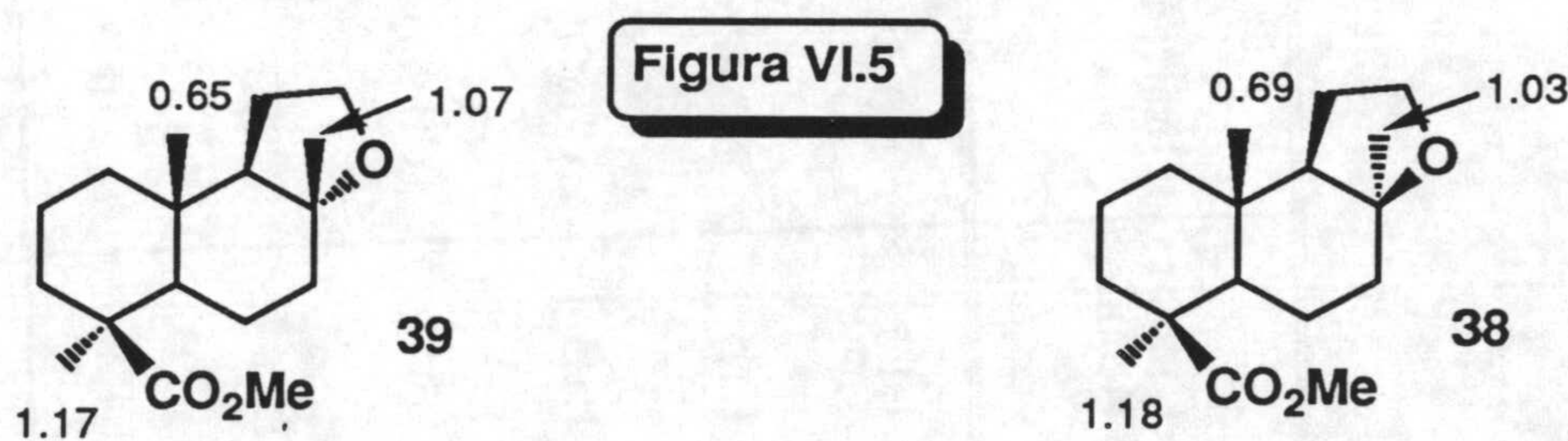
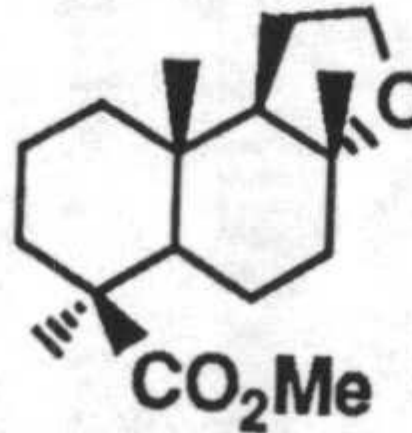
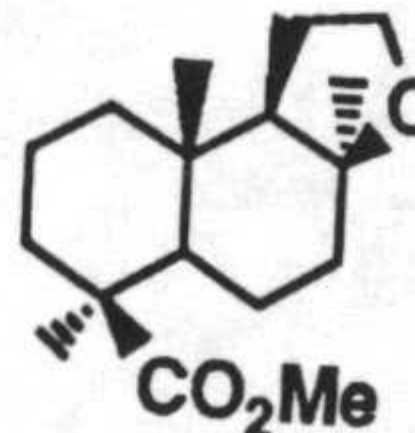


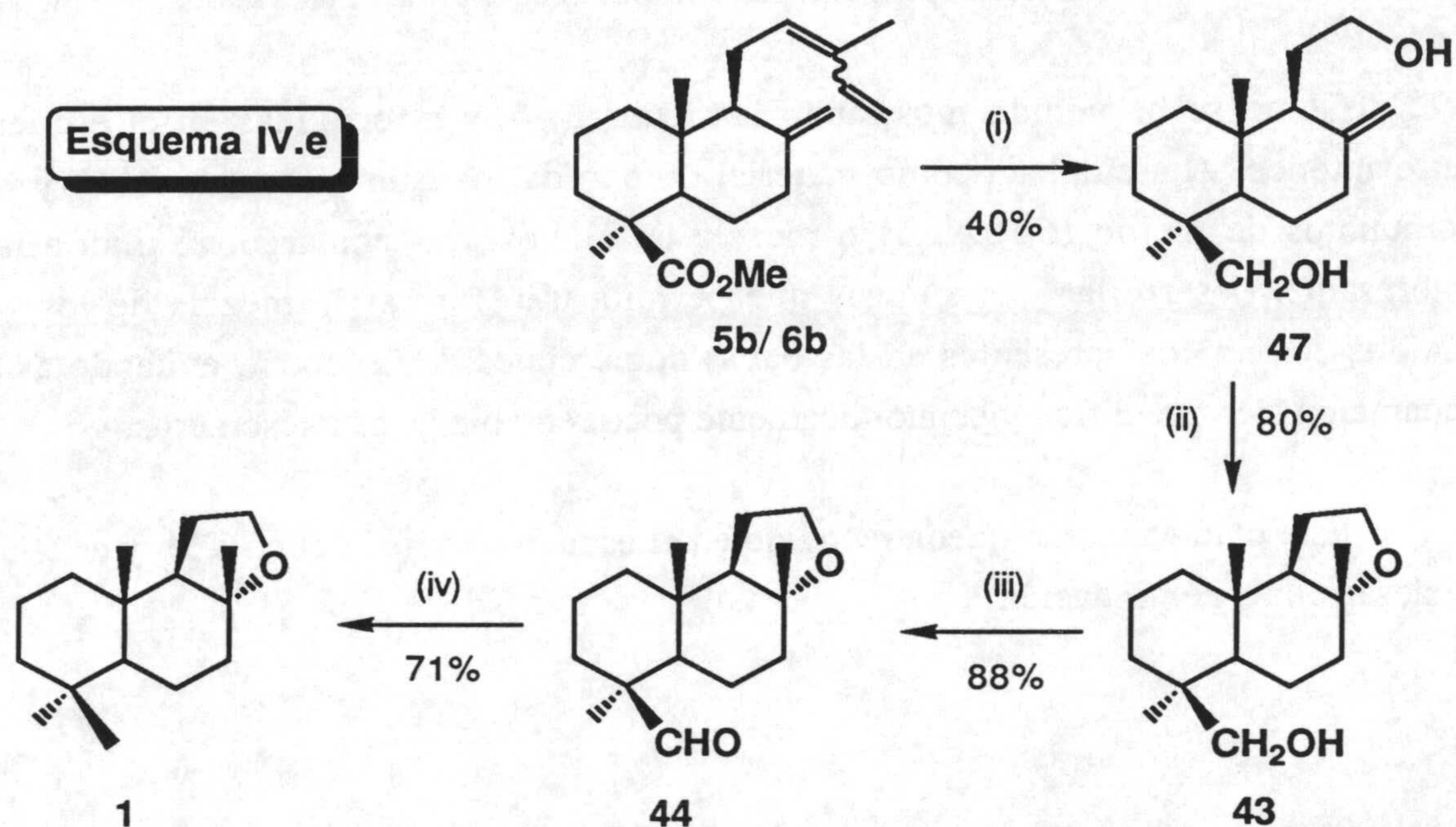
Tabla VI.5. Ciclaciones del hidroxialqueno 46 con *p*-TsOH y Hg(OAc)₂

Ensayo	Agente ciclante	Rel. molar 46:ciclante	Disolvente	Temp.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)	
							
1	<i>p</i> -TsOH	1:1.5	NO ₂ Me	ambiente	1 h	~95 (85 ^b)	-
2	<i>p</i> -TsOH	1:1.5	NO ₂ Me	reflujo	1 h	-	50
3	<i>p</i> -TsOH	1:1.5	CH ₂ Cl ₂	ambiente	7 h	90	-
4	<i>p</i> -TsOH	1:1.5	CH ₂ Cl ₂	reflujo	1 h	-	9
5	Hg(OAc) ₂	1:1.5	THF	ambiente	2 h	5	90 (70 ^b)
6	Hg(OAc) ₂	1:1.2	THF	reflujo	0.8 h	5	85 (70 ^b)

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H. ^b Rendimiento de producto aislado.

Ruta c. Via 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47)

Intentando simplificar la aproximación anterior (*ruta b*) se ha llevado a cabo la reducción del éster metílico en la misma etapa de reducción de ozónidos, formados en la reacción inicial de degradación de la cadena lateral de *trans*-(5b) y/o *cis*-comunatos de metilo (6b) (*ruta c*, esquema VI.e).



(i) a) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, b) LiAlH₄, THF, reflujo. (ii) *p*-TsOH, CH₃NO₂, t.a., 1 h.
 (iii) Reactivo de Jones, acetona, 0°C. (iv) N₂H₄·H₂O, KOH, trietilenglicol, reflujo, 1h.

Por ello, aunque la ozonización se realiza de forma análoga a la descrita en el apartado VI.4, la reducción se efectúa con LiAlH₄ pero trabajando ahora a temperatura de reflujo de THF.

Se consiguen rendimientos en el diol **47** similares a los ya observados en la obtención del análogo **46** (apartado VI.4). El espectro de IR de **47** (47-I) presenta bandas de hidroxilo a 3300, 1054 y 1028 cm⁻¹ y el espectro de RMN ¹H (47-H) muestra el sistema AB típico de los hidrógenos H-19 a d 3.37 y 3.73 con una constante de acoplamiento de 10.9 Hz.

Resultados y discusión

47 se cicla a continuación empleando las mejores condiciones encontradas para la síntesis del derivado tetrahidrofuránico **41** (apartado VI.5) (sistema *p*-TsOH/NO₂Me a temperatura ambiente), obteniéndose el óxido **43** (ya descrito en el apartado VI.3) con un 80% de rendimiento (esquema VI.f)

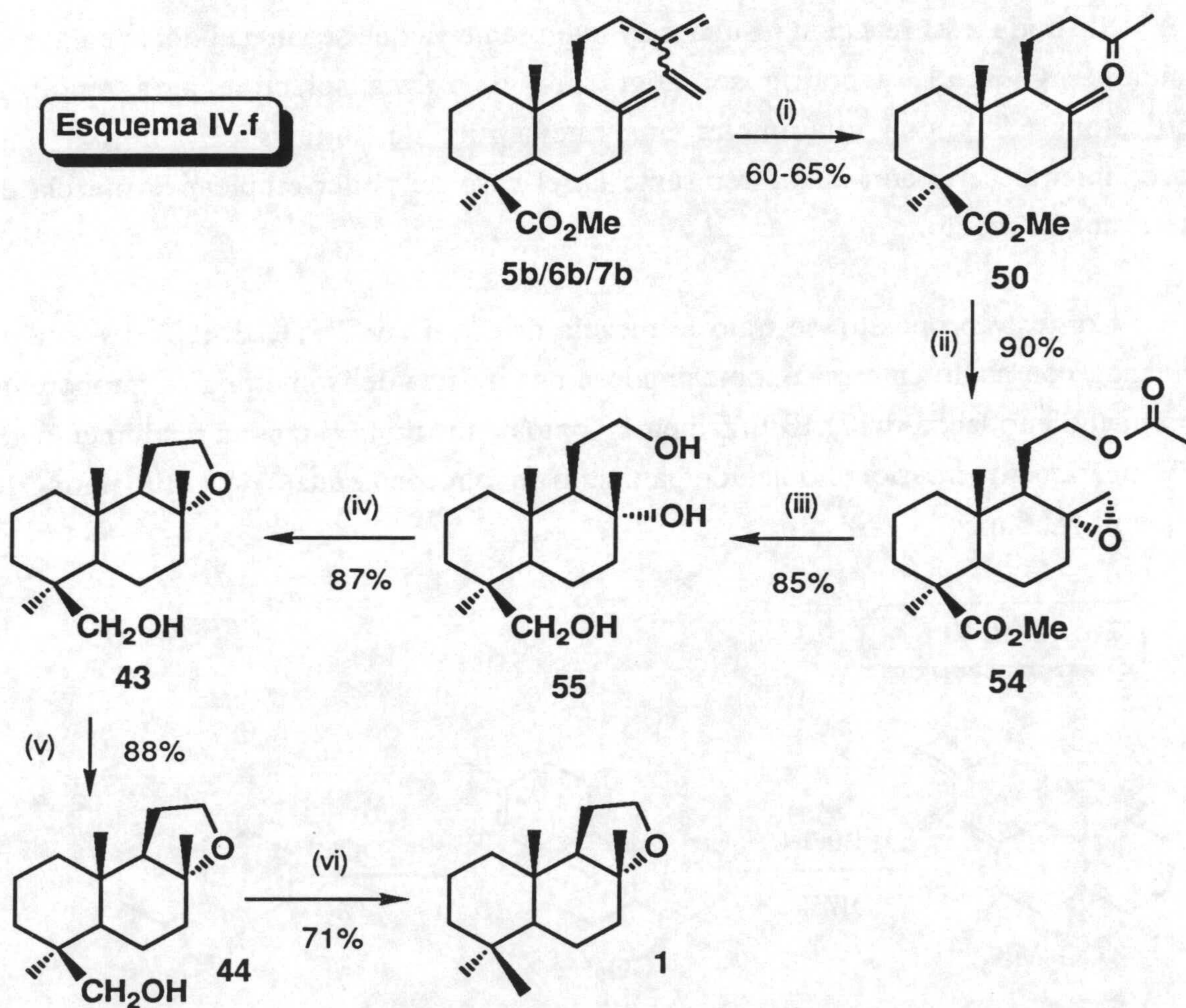
De este modo, la síntesis de (-)-ambrox (**1**) a partir de **5 b** y **6 b** puede desarrollarse en sólo cuatro etapas, con rendimientos aceptables..

Como se ha venido mostrando las *rutas a, b y c* recogidas en el esquema retrosintético VI.a emplean como material de partida los isómeros *trans*- (**5b**) y *cis*-comunatos de metilo (**6b**) puros o mezcla de ambos. Sin embargo, resultaría más interesante, desarrollar una síntesis que permita transformar la mezcla de los tres "ácidos comúnicos" presentes en las bayas comerciales de "enebro", evitando así la separación siempre difícil y económicamente poco rentable de estos isómeros.

Este planteamiento queda recogido en el esquema retrosintético VI.b y es el que se desarrolla a continuación.

Ruta d. Via 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)

El primer objetivo de esta ruta (esquema VI.f) consiste en preparar la metilcetona **50** (apartado VI.6), clave en otros procesos descritos de síntesis de ambrox (**1**) [105a] y derivados [105b]. En segundo lugar, se busca la funcionalización en los carbonos C-8 y C-12, que posteriormente permita la formación del anillo tetrahidrofuránico (apartado VI.7). Por último se convierte el éster metílico en metilo según ya se ha descrito en el apartado VI.3.



(i) a) t-BuOH, Na, t.a., 12 h., b) NaIO₄, disolución acuosa de OsO₄ al 0.2%, t-BuOH, H₂O, t.a., 90 h. (ii) ácido m-cloroperbenzoico, CH₂Cl₂, t.a., 5 días. (iii) LiAlH₄, THF, reflujo, 1 h. (iv) *p*-TsOH, CH₃NO₂, t.a., 1 h. (v) reactivo de Jones, acetona, 0°C. (vi) N₂H₄·H₂O, KOH, trietilenglicol, reflujo, 1h.

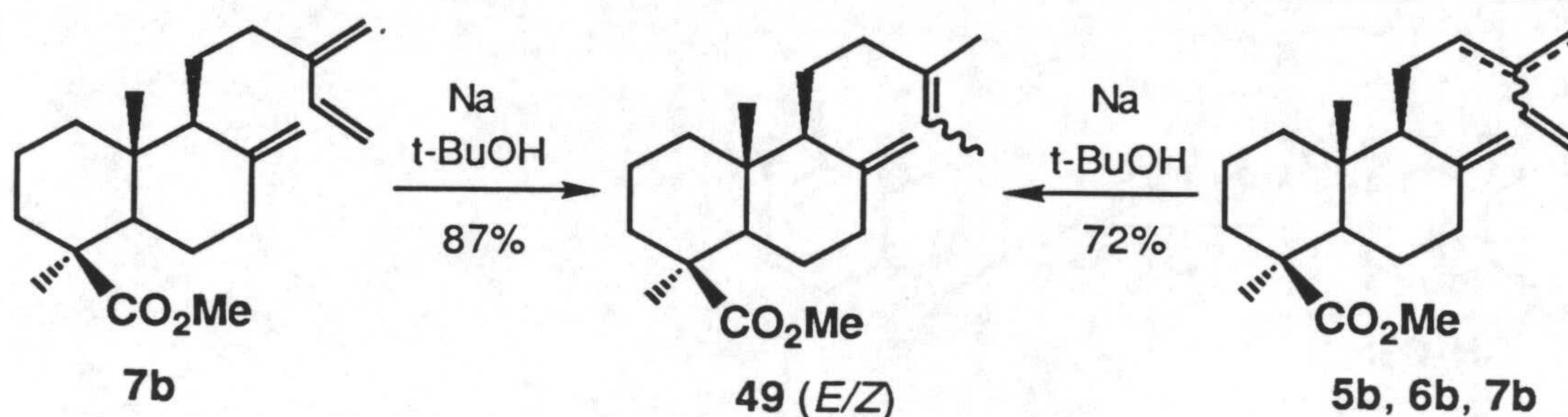
VI.6. Obtención de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50) a partir de la mezcla de comunatos de metilo (5b, 6b y 7b)

Tomando como base los trabajos de ARYA et al. [114], referentes a la reacción de dienos conjugados con sodio en alcoholes, PASCUAL TERESA y col. [115] han estudiado la reacción de mirceocomunato de metilo (7b) con Na en *t*-butanol, consiguiendo rendimientos en producto dihidrogenado 1,4 (49) del orden de 80-85% (esquema VI.6.a).

Sin duda, esta reacción resulta muy interesante ya que se sitúa el doble enlace en posiciones C₁₃-C₁₄, y podría ser degradado de forma selectiva para rendir la metilcetona 50 y con ella iniciar una nueva ruta de síntesis de ambrox. Este procedimiento sería aún más interesante en el caso de poder emplear la mezcla de comunatos de metilo.

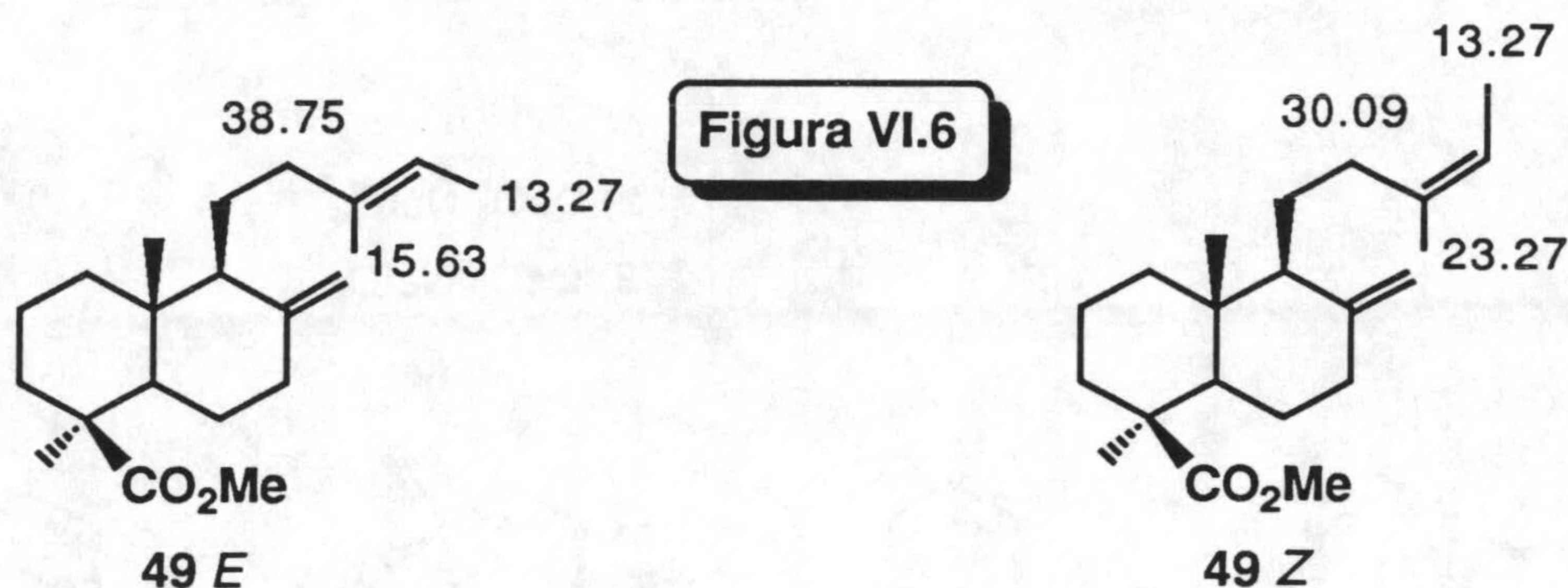
Con este propósito, se trató la mezcla de 5b, 6b y 7b (15:35:50) disuelta en *t*-butanol, con sodio en exceso, obteniéndose una mezcla de isómeros *E/Z* (proporción 1.5:1) del dieno labda-8(17),13-*E/Z*-dien-19-oato de metilo (49) con un rendimiento del 72%, ligeramente inferior al obtenido partiendo de mirceocomunato de metilo puro (7b) (esquema VI.6.a).

Esquema VI.6.a



En el espectro de RMN ¹H del dieno 49 (49-H) se observa en la zona de protones olefínicos, además de dos singletes anchos de H-17 y H'-17 para cada isómero, un triplete cuadruplete a δ 5.15 (isómero *E*) y un cuadruplete ancho a δ 5.19 (isómero *Z*)

que integran por un protón y que se asigna a H-14 en base a la diferente intensidad de sus señales. Con ayuda del espectro de RMN ^{13}C (49-C) se ratifica la presencia de un nuevo metilo, cuatro en total, y se puede establecer la esteoquímica del doble enlace Δ^{13} del componente mayoritario en base a los desplazamientos de C-12 y C-16 frente a los correspondientes observados para el isómero minoritario. Así, el carbono que queda en disposición *cis* respecto a C-15 se apantalla, siendo C-16 para el isómero *E* y C-12 para el isómero *Z* (figura VI.6).

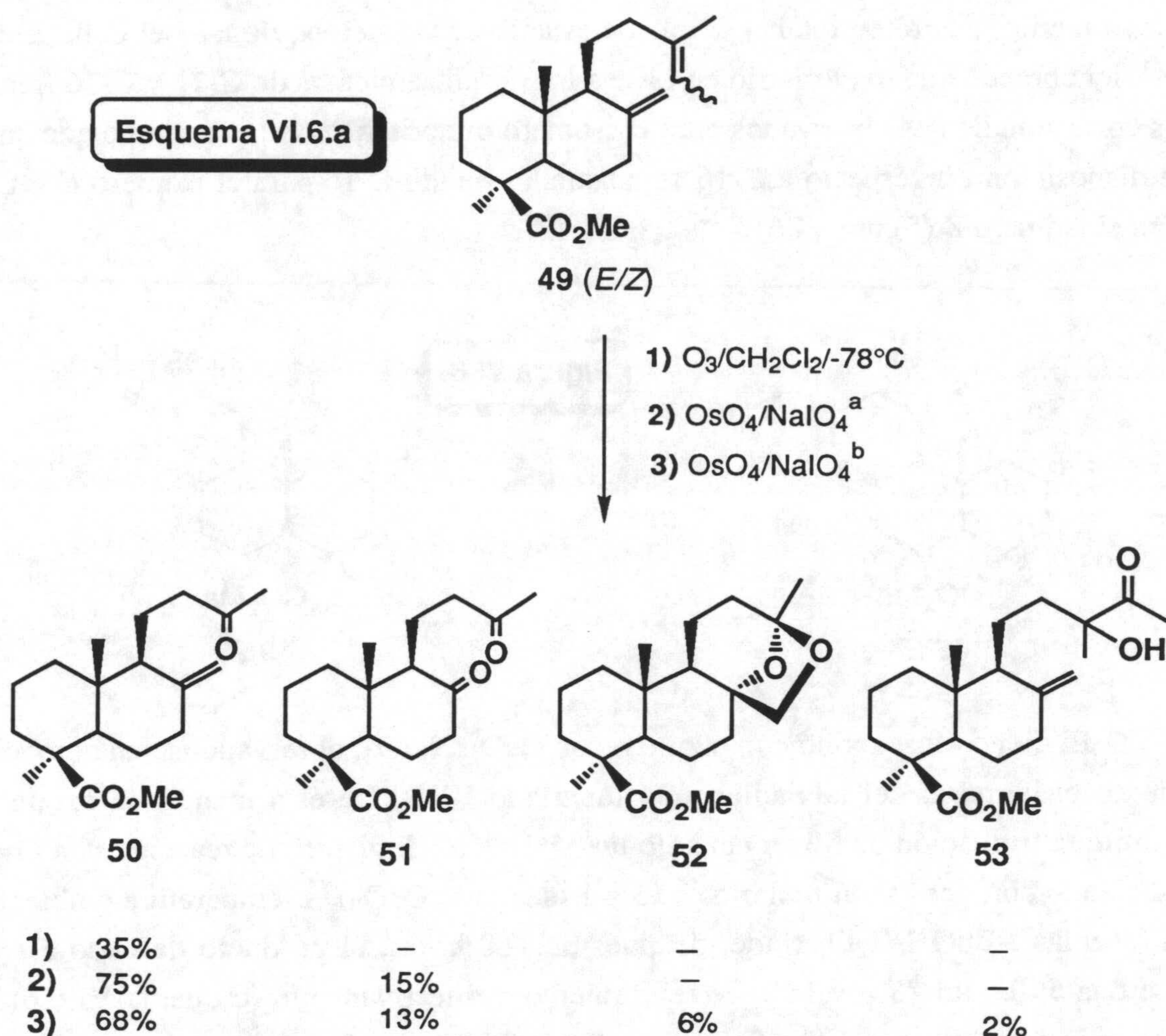


El dieno **49** se oxidó con ozono o con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$, observándose un comportamiento próximo al del labdadieno **34** (apartado VI.1). De esta manera la ozonolisis permite la formación de **50** en tan sólo un 35% de rendimiento. La reacción con OsO_4 , trabajando con una razón molar de 115 a 1 (sustrato: OsO_4), a temperatura ambiente y en mezclas *t*-BuOH/ H_2O , rinde, después de 160 horas, el producto deseado **50** y la dicetona **51** en un 75% y 15% de rendimiento, respectivamente (esquema VI.6.b). La presencia de metilcetona en **50** se pone de manifiesto por la señal singlete a δ 2.06 en RMN ^1H (50-H) de metilo sobre carbonilo y por la observada a δ 208.92 en RMN ^{13}C (50-C) de carbonilo. Por su parte el compuesto dicetónico **51** no presenta señales de protones olefínicos en su espectro de RMN ^1H (51-H) y en el de RMN ^{13}C son dos las señales de cetona (δ 208.99 y 211.64).

Si la oxidación con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ se efectúa adicionando nuevas porciones de $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ cada 24 horas, se llega a completar el proceso en 90 horas. Sin embargo, ahora se obtiene la metilcetona **50** con un rendimiento algo inferior (68%) junto con otros subproductos, como son la dicetona **51** (13%), el cetal **52** (6%)¹, y el producto

¹ Este cetal intramolecular se obtendrá más adelante en el proceso de obtención de (+)-ambracetal (**2**) a partir de comunatos de metilo via el mismo intermedio cetónico **50** (sección VIII).

intermedio de degradación de C₁₃-C₁₄ **53** (1.6%) (esquema VI.6.b).



^aLa razón molar de **49**:OsO₄ es de 115:1

^bSe hacen adiciones sucesivas de OsO₄-NaIO₄

El espectro de RMN ¹H de **53** presenta además de las dos señales singlete de los metilos sobre la decalina (Me-4 y Me-10), otras dos señales también singlete, con desplazamientos de metilo sobre carbono oxigenado (δ 1.35), una de ellas, y la otra de metilo sobre carbonilo (δ 2.22), que corresponden a Me-13 y Me-14, respectivamente.

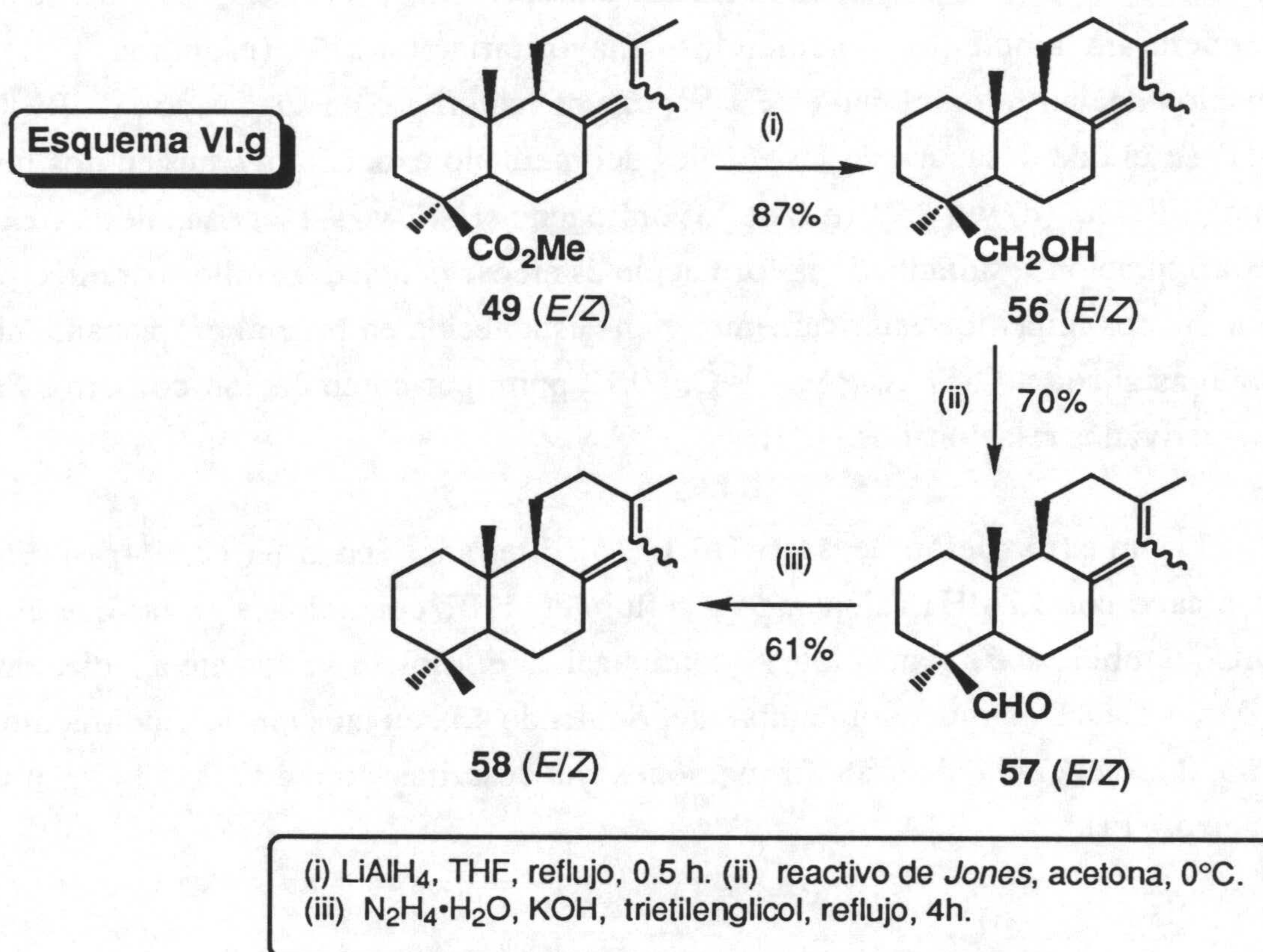
VI.7. Obtención de 12-acetoxi-8a,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54) y su transformación en 8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43).

La preparación del derivado tetrahidrofuránico **43** partiendo de la metilcetona **50** requiere la degradación del enlace C₁₂-C₁₃ y la entrada de oxígeno por la cara a en C-8. Este doble objetivo se consigue en una sólo etapa mediante la reacción de oxidación de Baeyer-Villager, con ácido *m*-cloroperbenzoico en CH₂Cl₂ durante 5 días a temperatura ambiente, obteniéndose mayoritariamente **54** (esquema VI.f). La formación del anillo oxiránico en **54** se pone de manifiesto en su espectro de RMN ¹H (54-H) en el que desaparecen las señales del metileno exocíclico y surgen dos nuevas señales a δ 2.52 (*d*) y δ 2.71 (*dd*) de los hidrógenos H-17 y H'-17 geminales a oxígeno. La configuración resultante de la formación estereoselectiva del anillo oxiránico por la cara a, menos impedida estéricamente, viene establecida en base al desplazamiento de la señal asignada a C-17 en RMN ¹³C, 50.12 ppm, por comparación con otros 8a,17-epoxi-derivados relacionados [103].

La transformación de **54** en 13,14,15,16-tetranorlabdan-8a,12,19-triol (**55**), se lleva a cabo con LiAlH₄ calentando a reflujo en THF, condiciones en las que el éster metílico también sufre reducción. A continuación, el triol **55** se somete a ciclación con NO₂Me/*p*-TsOH a temperatura ambiente, rindiendo **43** con un 87% de rendimiento. Por último, la secuencia de transformaciones ya descritas convertiría **43** en ambrox (esquema VI.f).

Ruta e. Via labda-8(17),13 E/Z-dieno (58)

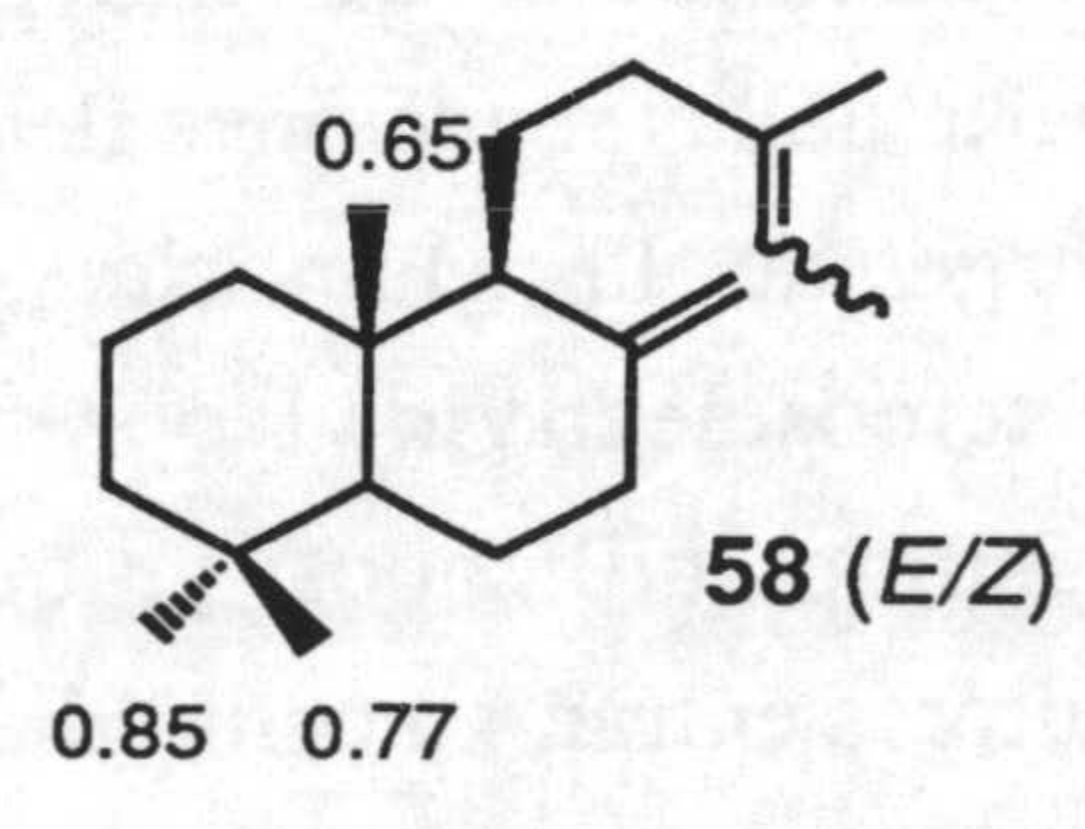
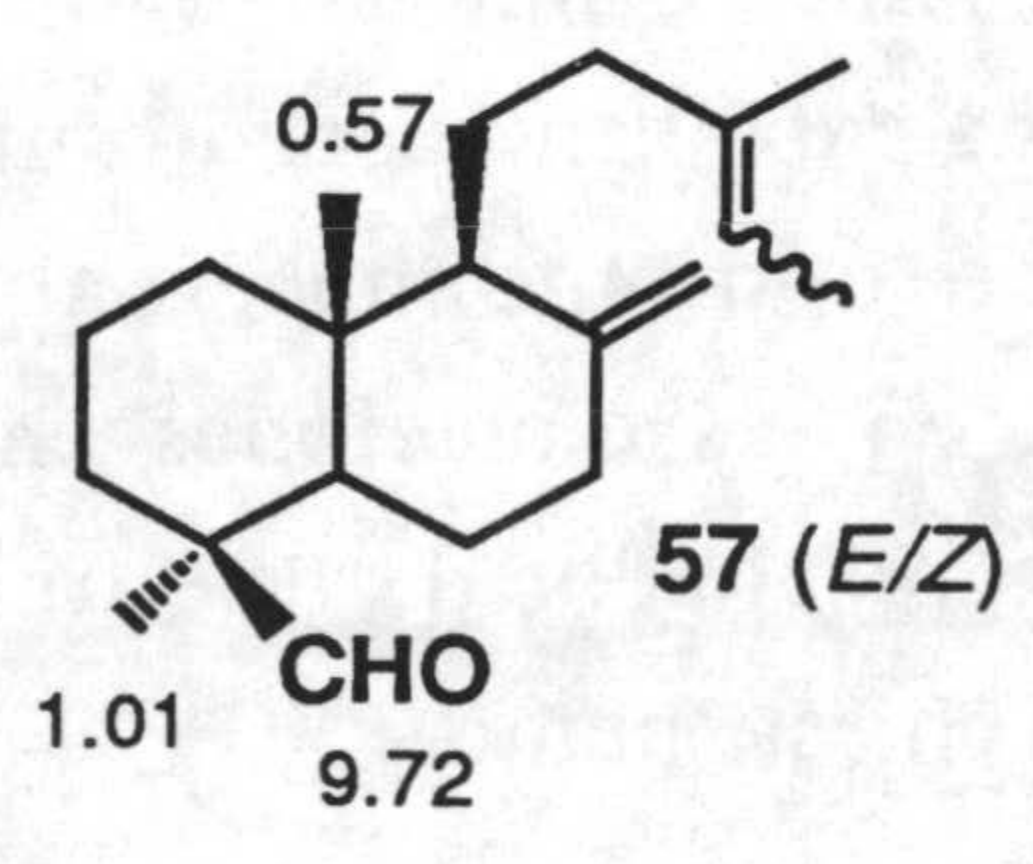
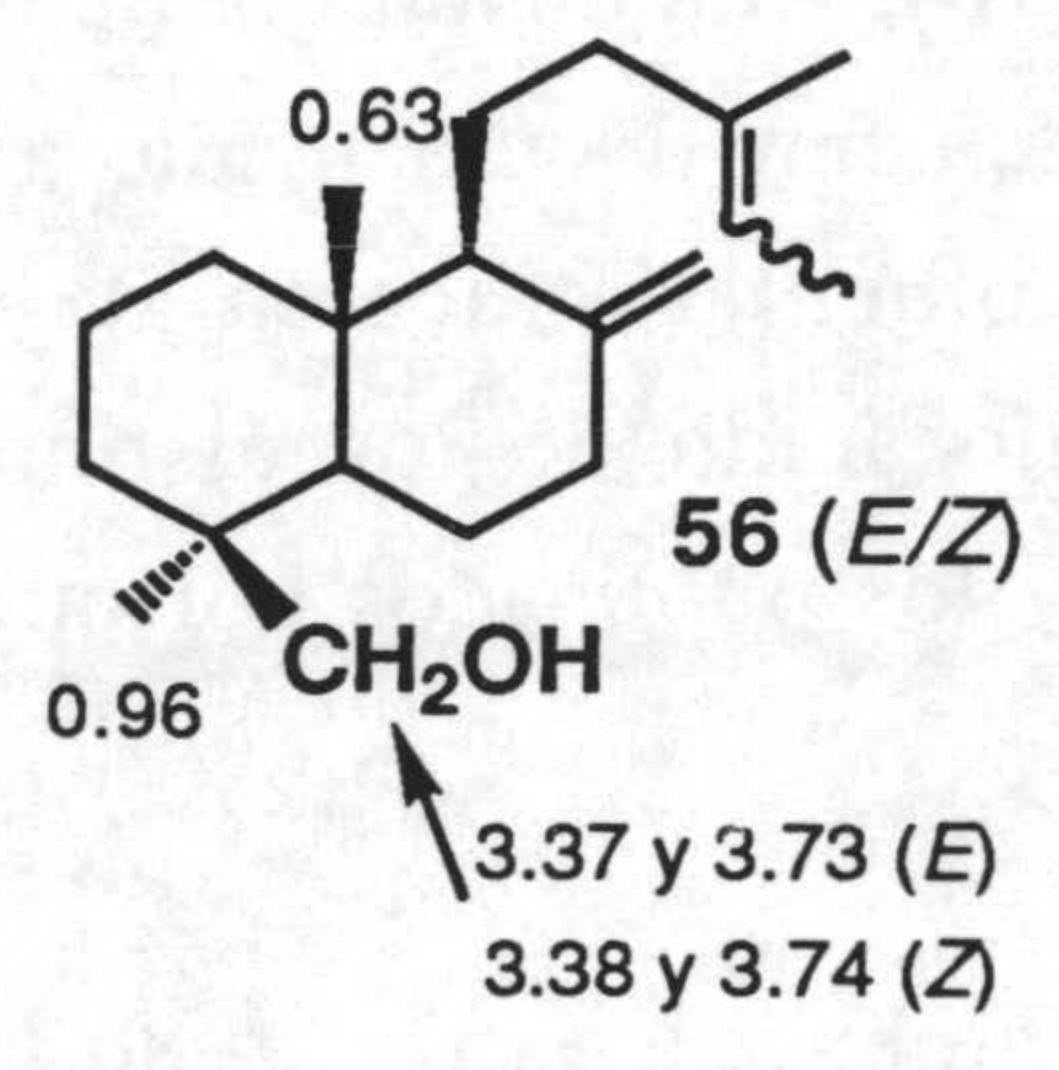
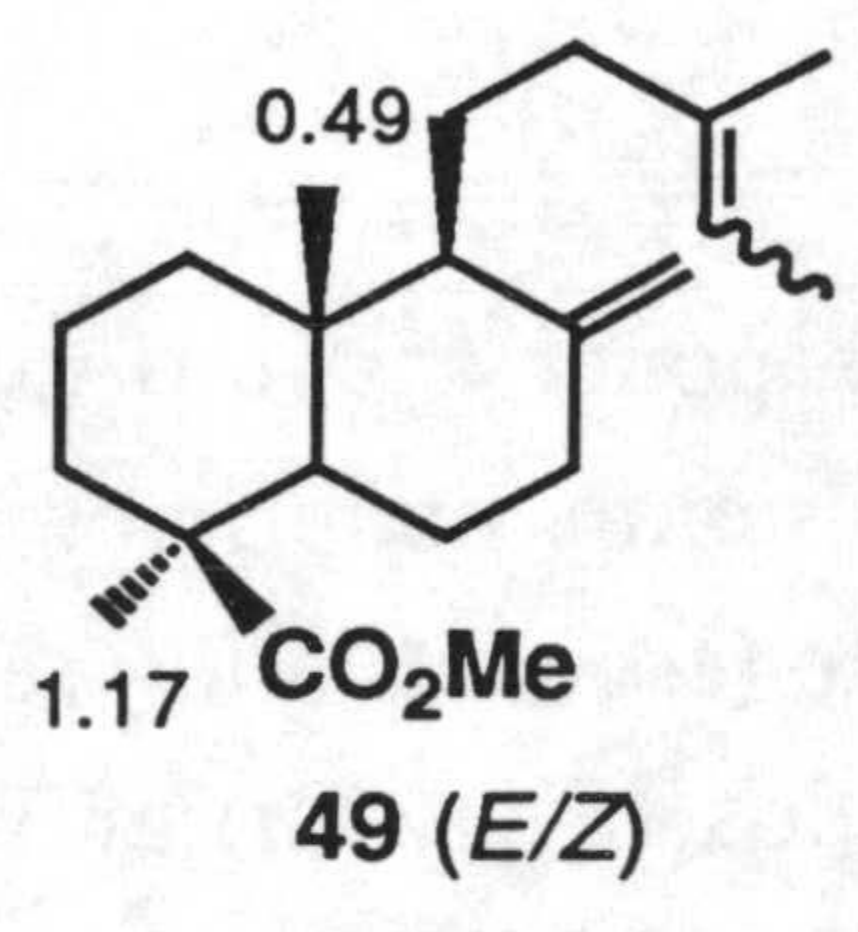
Tal y como expusimos en el planteamiento de síntesis de (-)-ambrox (**1**) a partir de ácidos comúnicos (**5a**, **6a** y **7a**), la última ruta acomete la transformación del éster metílico en grupo metilo en los pasos iniciales de la síntesis, a partir del dieno $\Delta^{8(17),13}$ -éster (**49**) (esquema VI.g) y siguiendo la misma secuencia de reacciones ya introducida en anteriores rutas (apartado VI.3).



El cambio funcional sobre el carbono C-4 que experimenta la *trans*-decalina a lo largo de esta secuencia de reacciones queda patente en los cambios observados en los espectros de RMN ¹H (49-H, 56-H, 57-H y 58-H) (figura VI.h).

Como se desprende de la comparación de los rendimientos obtenidos al convertir **49** en **58** (esquema VI.g) con los obtenidos al convertir **41** en **1** (esquema VI.c) resulta más ventajoso hacer la transformación carboxilato a metilo, cuando ya la cadena lateral se ha transformado en el anillo C.

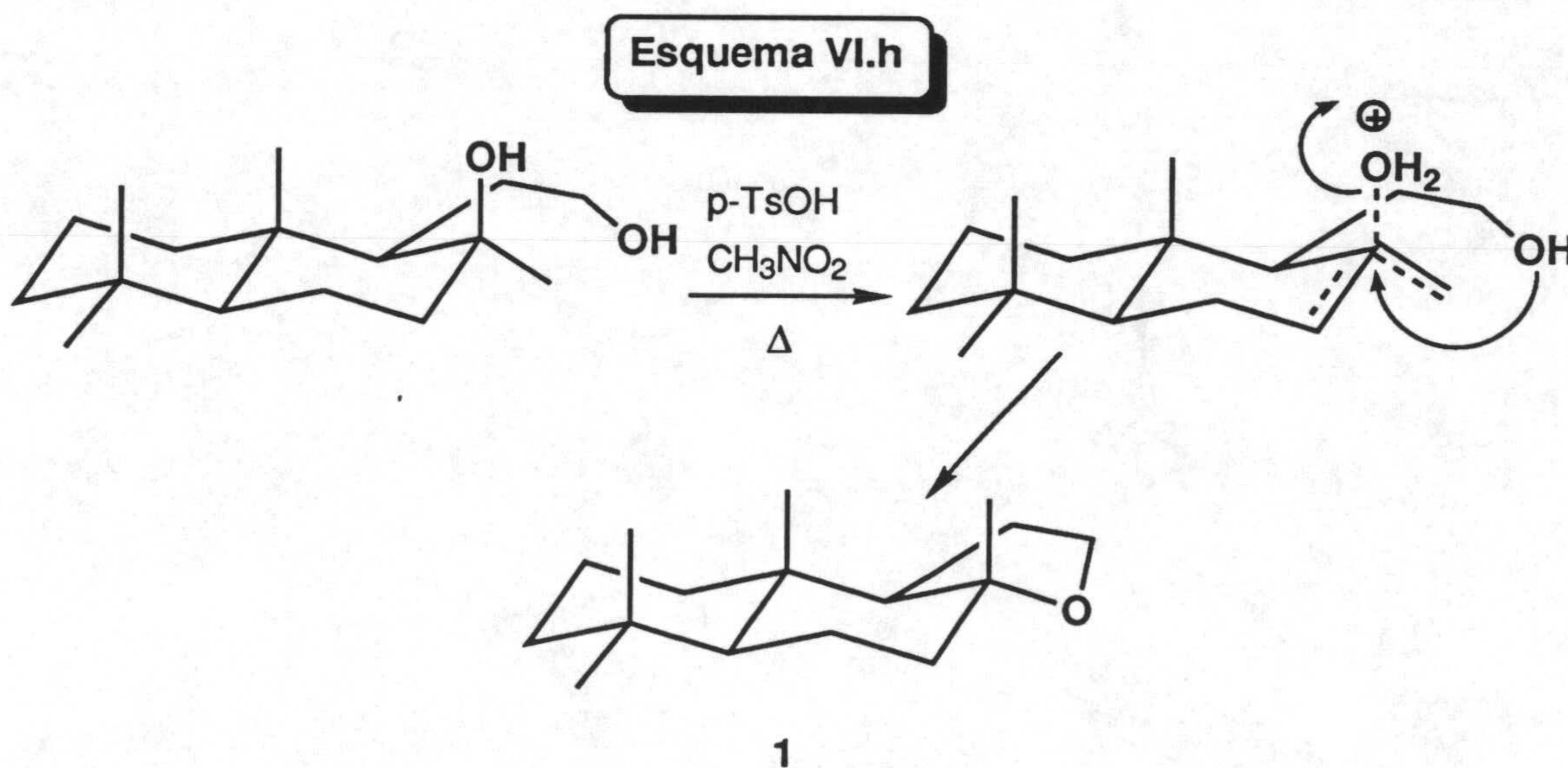
Figura VI.h



DISCUSION

Con el propósito de poner a punto nuevos métodos de preparación de (-)-ambrox, se han utilizado como materiales de partida homoquirales los ácidos comúnicos. Las *rutas a, b y c* (esquema VI.a) se basan en la degradación selectiva de la cadena lateral de dos de ellos (**5b** y **6b**) en posiciones C₁₂-C₁₃, y las *rutas d y e* (esquema VI.b), en la degradación de las cadenas, ahora en posiciones C₁₃-C₁₄, de una "mezcla comercial" de los tres ácidos comúnicos (**5b**, **6b** y **7b**). Aún cuando la mayor parte de las reacciones llevadas a cabo han quedado suficientemente documentadas a lo largo de la Memoria, parece oportuno hacer algún comentario acerca de la estereoselectividad observada en las ciclaciones en medio ácido de los distintos sustratos utilizados, ya que los resultados de este trabajo y los publicados por otros autores entran en contradicción en este punto.

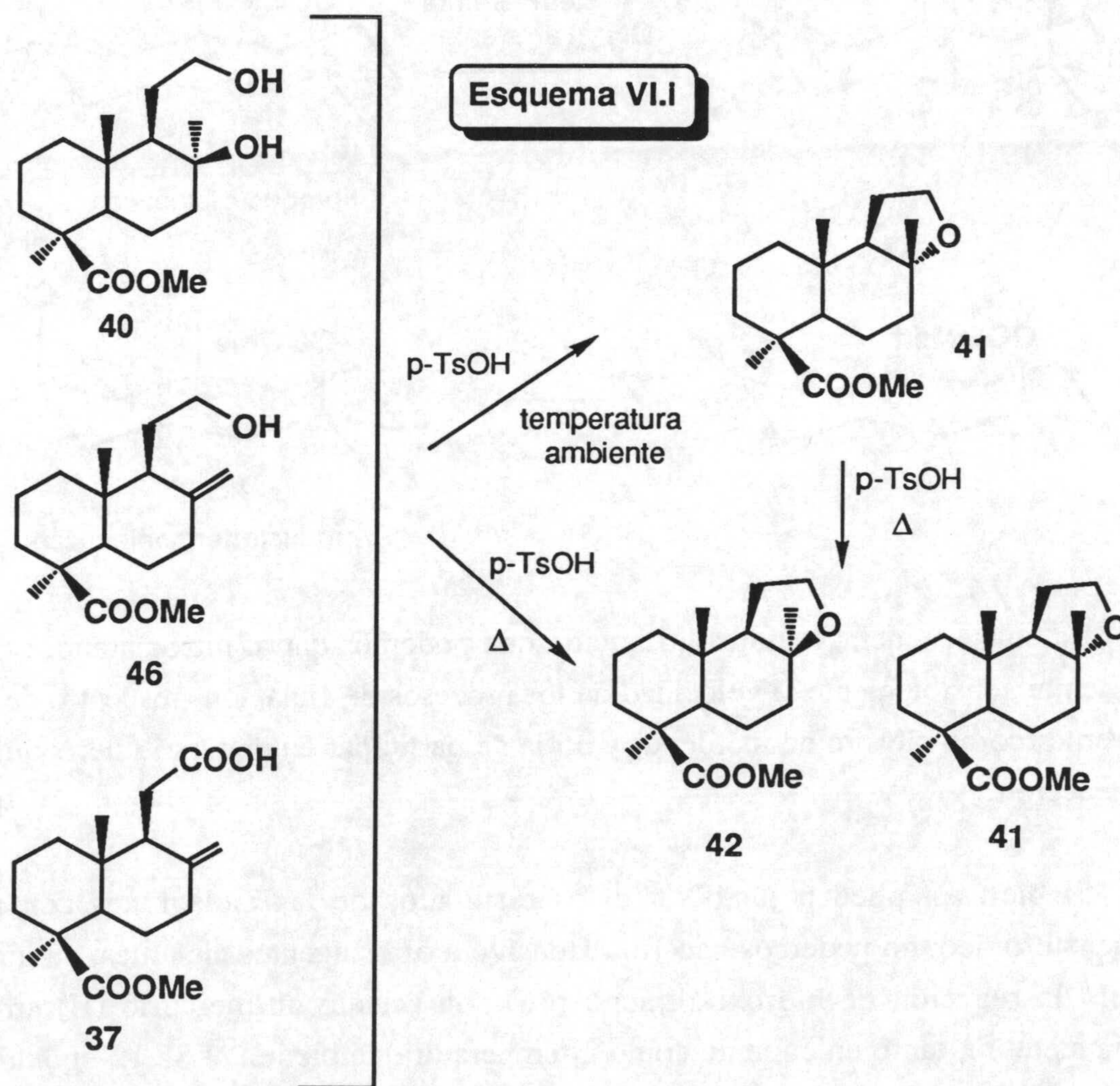
Según BUCHI [32], la formación estereoselectiva de ambrox a partir del 8b,12-diol **a** con ácido *p*-toluensulfónico en nitrometano caliente, puede justificarse atribuyendo al disolvente el papel de relentizar la salida de agua por la cara *b*. De esa forma, el hidroxilo en C-12 únicamente podría acercarse por la cara *a*, produciéndose la ciclación con completa inversión de configuración en C-8 (esquema VI.h)



Al intentar reproducir la reacción de BUCHI con su análogo **40**, hemos obtenido

una mezcla de los ésteres **41** y **42** (esquema VI.2). Por otra parte la repetición del proceso a temperatura ambiente únicamente origina el derivado de ambrox **41**. Con otros disolventes se obtuvieron mezclas de **41** y **42** en las reacciones en caliente, y de sólo **41** en las reacciones a temperatura ambiente.

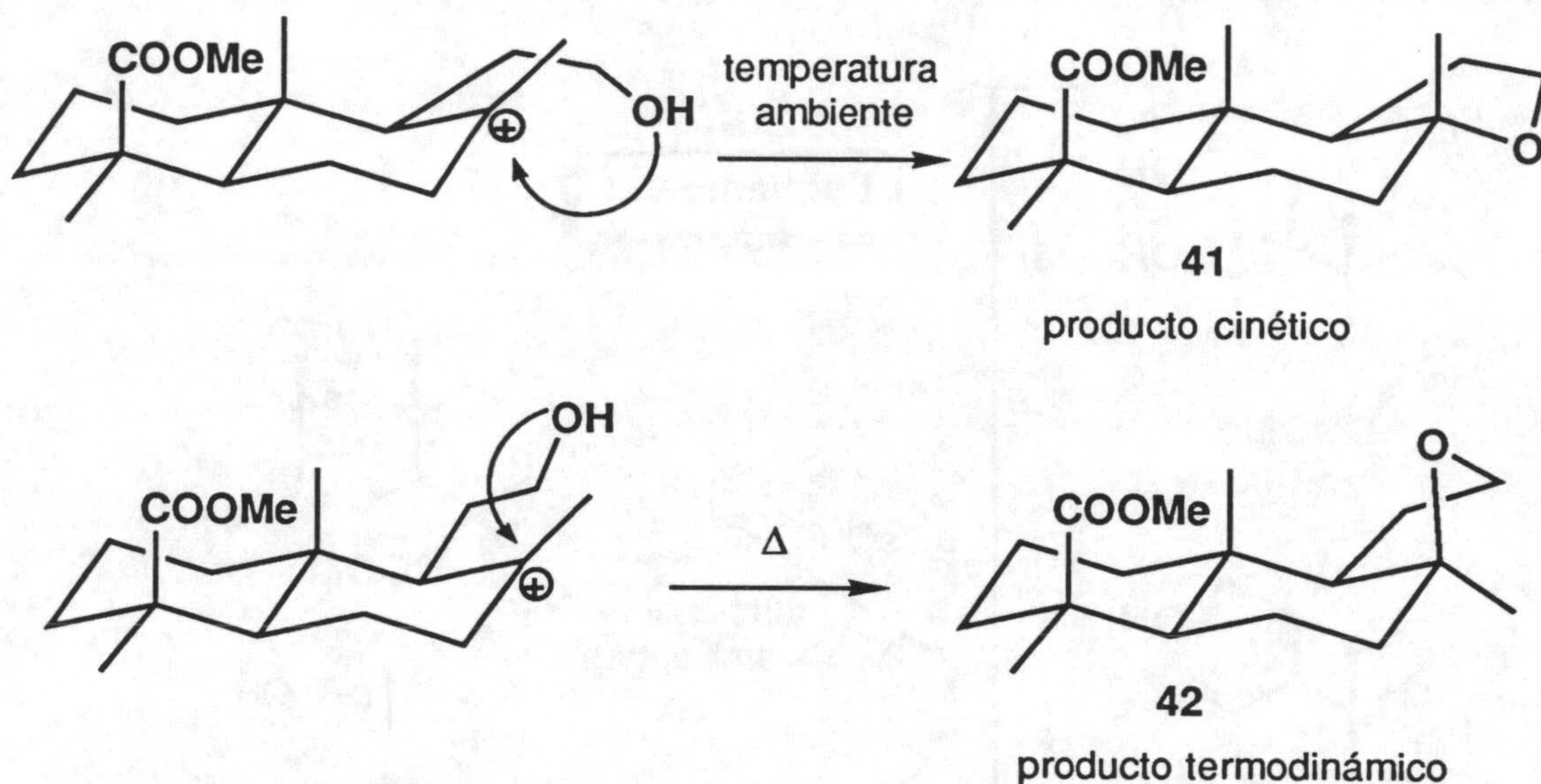
Reacciones similares con el hidroxi-alqueno **46** (apartado VI.5) y el propio carboxi-alqueno **37** (apartado VI.2) ponen de manifiesto nuevamente que la temperatura determina la estereoquímica sobre C-8 de los productos (esquema VI.i).



Por estas razones se ha comprobado que **41** se convierte en **42**, cuando la reacción se desarrolla con calentamiento tanto en nitrometano como en cloruro de metileno (esquema VI.i). Esto demuestra finalmente que se trata de una competencia

entre un producto cinético (41) y otro termodinámico (42), de forma que a temperaturas inferiores está favorecida la formación de 41 (anillos B y C con unión *trans*) mientras que a temperaturas superiores lo esta la de 42 (anillos B y C con unión *cis*), según se indica en el esquema VI.j.

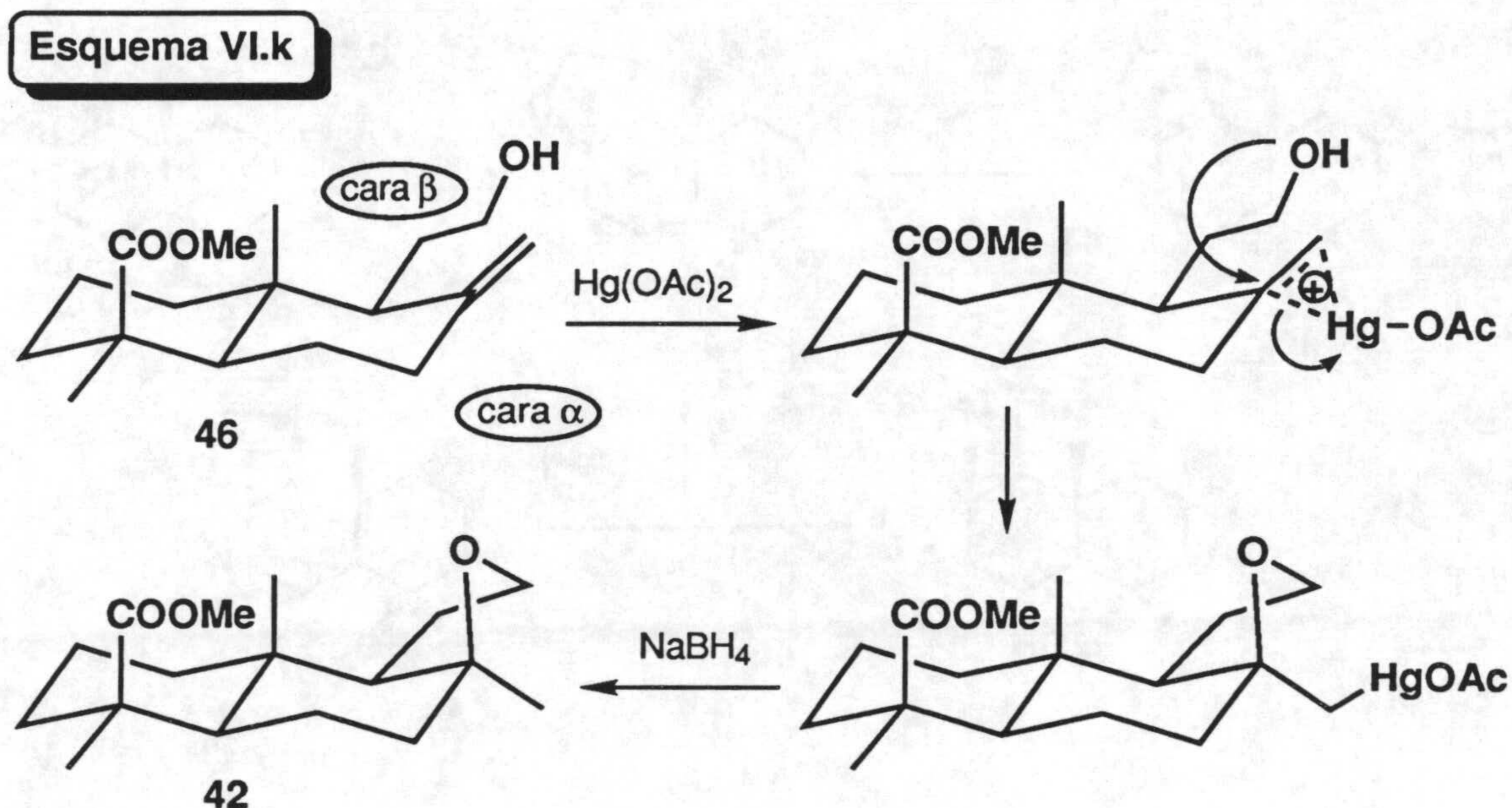
Esquema VI.j



En consecuencia, la única atribución que podemos dar al nitrometano, es la de incrementar sensiblemente la velocidad de los procesos de ciclación (respecto de otros disolventes como cloruro de metileno) y no la de participar en el curso estereoquímico de la reacción.

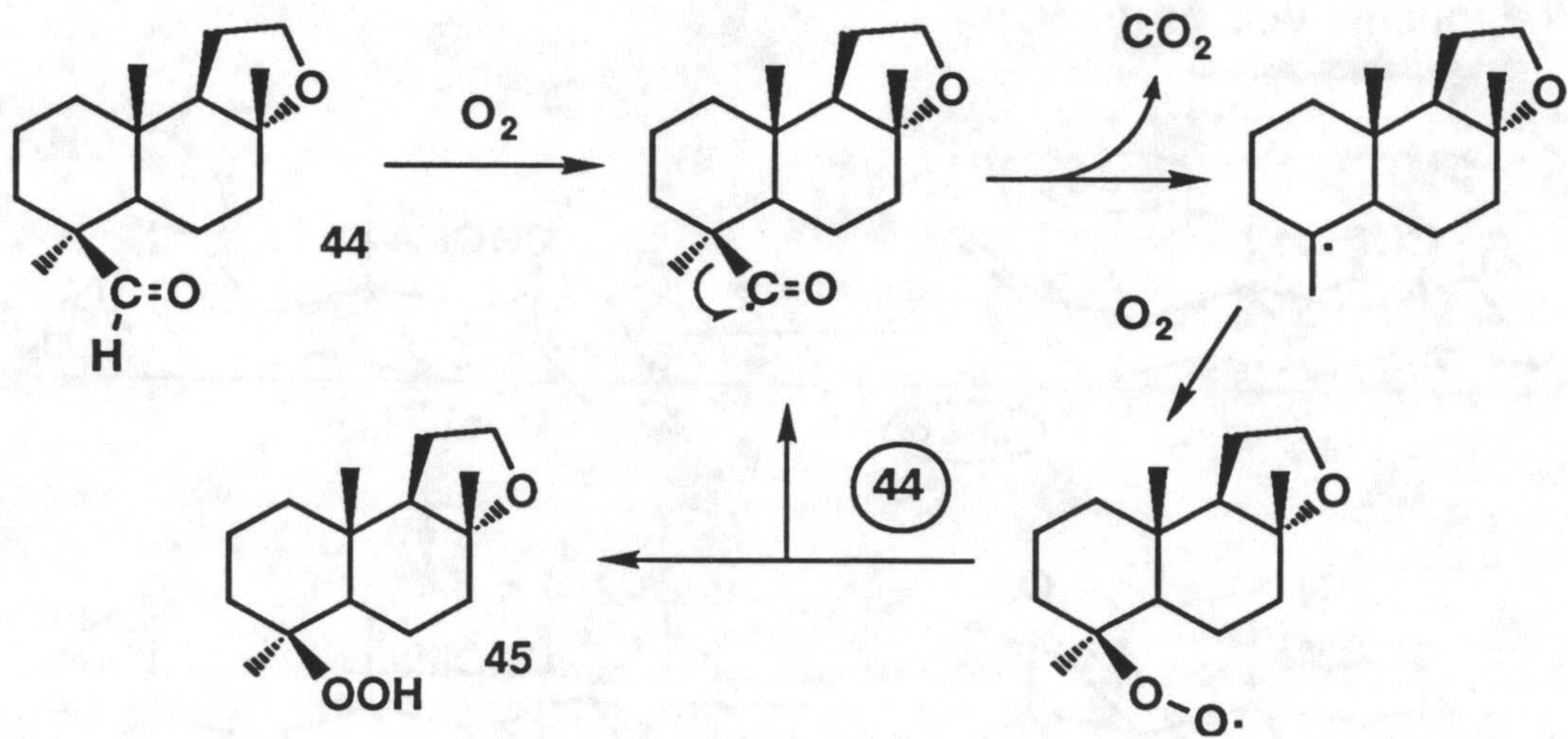
Si bien así pueden justificarse los resultados de las ciclaciones con ácido *p*-toluensulfónico, no podemos hacerlo extensivo a otros agentes ciclantes, ya que por ejemplo la reacción de hidroxi-alqueno (46) con acetato de mercurio (II) en THF origina siempre, tanto en caliente como a temperatura ambiente, el 8b,12-epóxido 42. En este proceso, y atendiendo al mecanismo general establecido en las oximercuriaciones [116], se supone que la sal mercúrica se asocia al doble enlace por la cara a, menos impedida, no quedándole más opción al hidroxilo en C-12 que provocar la apertura del ión mercurinio por la cara opuesta (esquema VI.k) con la consiguiente

formación del derivado 42.



En el paso de oxidación del alcohol sobre C-19 a aldehído se había observado la formación del hidropéroxido 45 en el intento de purificación sobre gel de sílice del aldehído 44 (apartado VI.3). La inestabilidad general de los aldehídos es conocida, pero sólo en alguna ocasión se ha descrito este tipo de evolución en diterpenos con grupo aldehído axial, de especial labilidad [117]. En estas ocasiones se ha propuesto un mecanismo radicalario [113] iniciado por oxígeno, en el que se pierde monóxido de carbono y donde la captura de una molécula de oxígeno por parte del radical generado en C-4, conduce al hidropéroxido aislado 45 (esquema VI.m).

Esquema VI.m

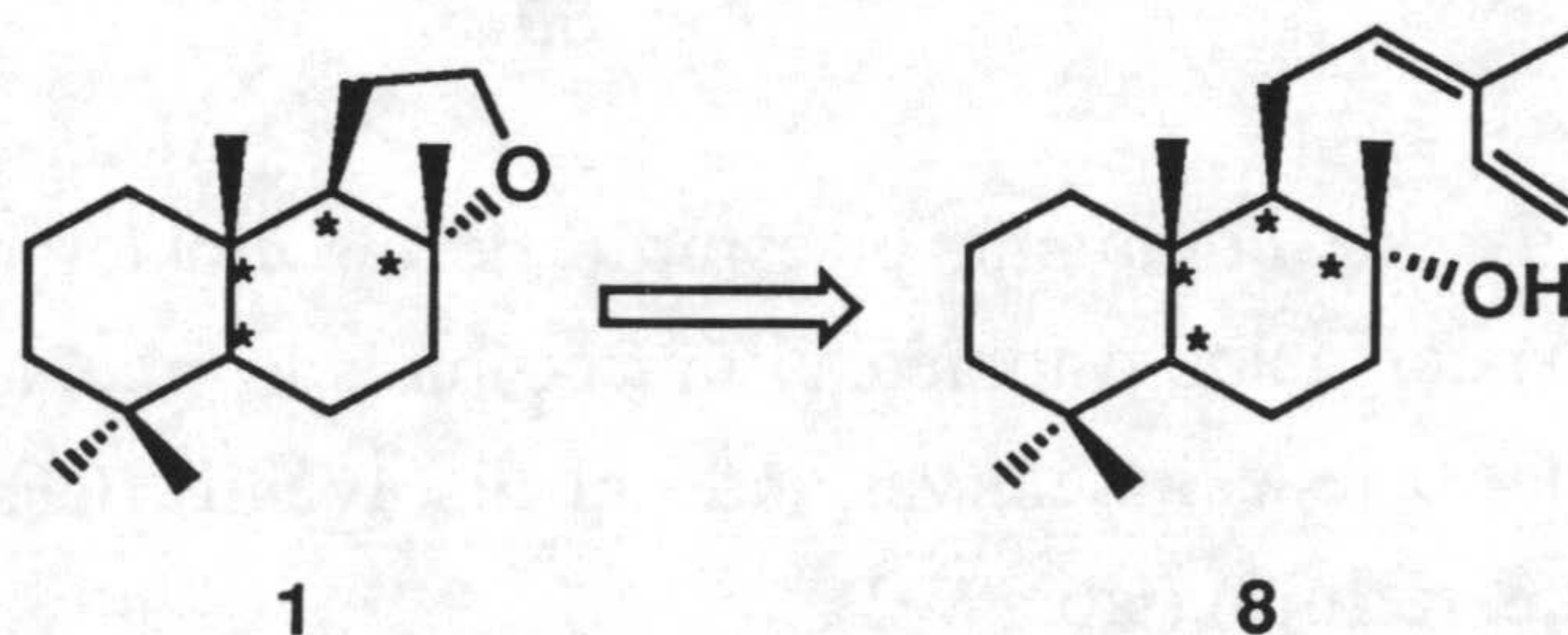


VII. SINTESIS DE (-)-AMBROX (1) A PARTIR DE (+)-CIS-ABIENOL (8)

PLANTEAMIENTO

En la última síntesis de (-)-ambrox (1) que presentamos, el producto de partida utilizado es (+)-*cis*-abienol (8), diterpeno presente en las resinas de diversos abetos [117] y que se ha aislado de la fracción neutra de una muestra comercial de "bálsamo de Canadá" (*Abies balsamea*), en dicha fracción se encuentra en un 33% (ver Generalidades).

(+)-*cis*-abienol (8) dispone, al igual que los ácidos comúnicos (5a, 6a y 7a), de un sistema *trans*-decalínico y de una cadena lateral sobre C-9 con disposición *b*, además posee mayores ventajas estructurales, ya que carece de éster metílico en C-19 y en C-8 ya existe función oxigenada con la misma quiralidad de la molécula objetivo. Así, la preparación de (-)-ambrox (1) a partir de 8 se puede realizar en dos etapas: (a) degradación de la cadena lateral en posiciones C₁₂-C₁₃, (b) ciclación de 8a,12-diol 59 resultante a (-)-ambrox (1).

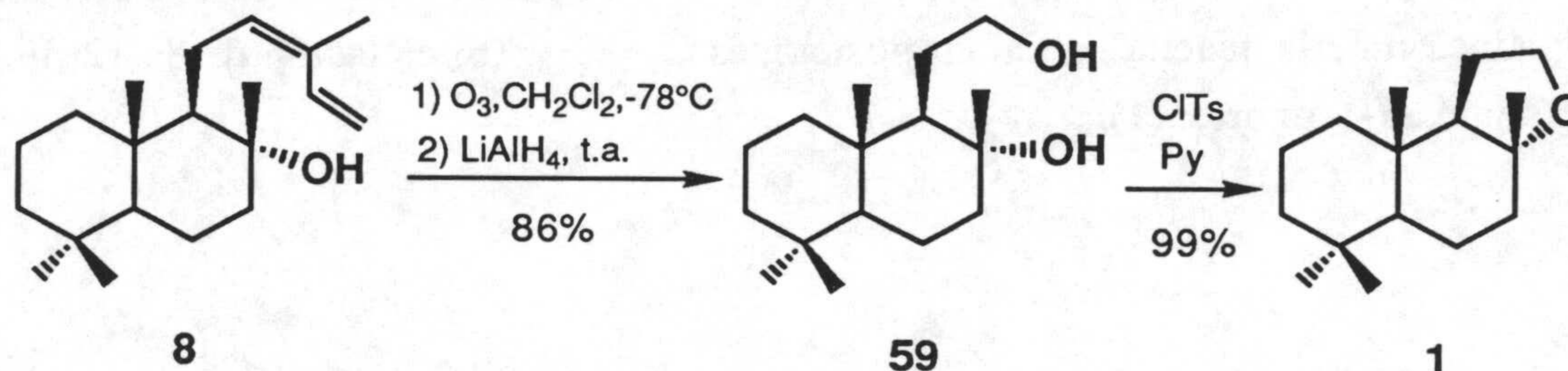


RESULTADOS

La obtención de 8a,12-diol **59**, se ha conseguido con buenos rendimientos (86%) por ozonización completa de (+)-*cis*-abienol (**8**), seguida de tratamiento reductor de los ozónidos con hidruro de litio y aluminio. El diol **59** así preparado, cuyas características espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía [44,47], se utiliza directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (esquema VII.a).

En segundo lugar, la ciclación de **59** se lleva a cabo de forma cuantitativa en 1 hora por agitación a temperatura ambiente de una disolución de sustrato y cloruro de tosilo en piridina.

Esquema VII.a



Con la finalidad de completar el estudio de las ciclaciones sobre diferentes sustratos (**37**, **40** y **46**) con ácido p-toluensulfónico, iniciado en el apartado XI.5, hemos realizado con **59** cuatro reacciones, variando el disolvente (CH_2Cl_2 , NO_2Me) y la temperatura (ambiente, reflujo) (tabla VII).

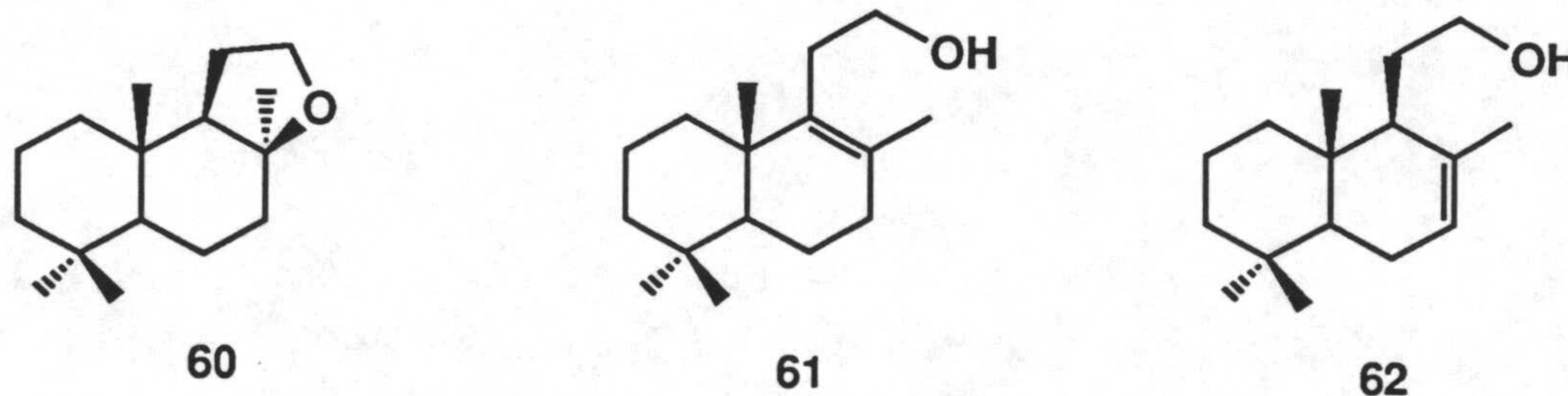
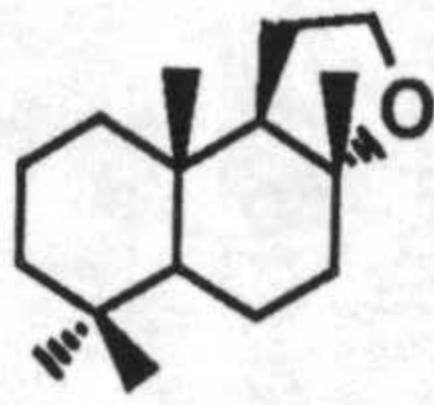
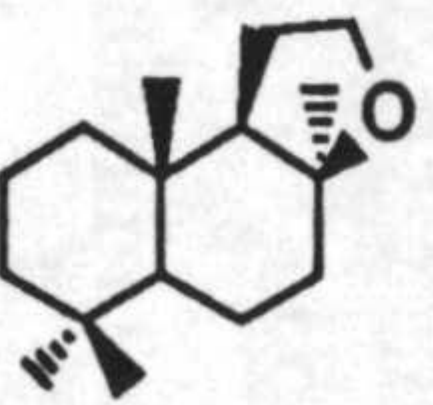
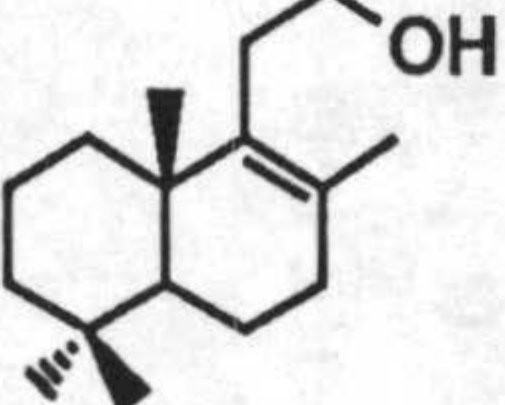
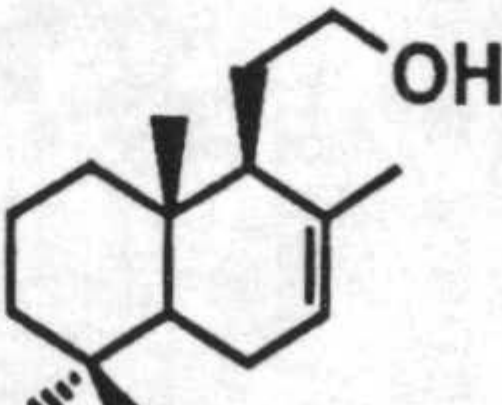
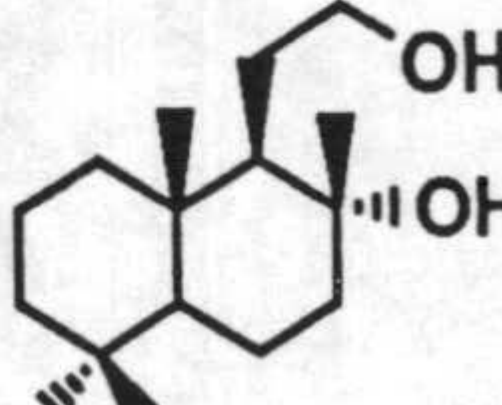


Tabla VII. Ciclaciones del 8a,12-diol **59** con *p*-TsOH

Ensayo	Rel. molar 46:ciclante	Disolvente	Temp.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)				
									
1	1:0.6	NO ₂ Me	ambiente	3 h 10 m	93.0	-	2.6	1.0	2.5
2	1:0.6	CH ₂ Cl ₂	ambiente	3 h 10 m	77.5	0.3	12.4	4.5	2.8
3	1:0.6	NO ₂ Me	reflujo	1 h	27.8	19.4	23.3	3.6	2.2
4	1:0.6	CH ₂ Cl ₂	reflujo	1 h	87.8	6.8	3.3	-	2.0

^a Productos identificados por EM y porcentajes estimados por CG.

Como se desprende del análisis por CG-EM de los crudos de reacción, la realizada a temperatura ambiente en nitrometano (reacción 1) parece ofrecer el mejor porcentaje en (-)-ambrox (**1**). Además, junto a una pequeña cantidad de material de partida sin reaccionar, también se detecta la presencia minoritaria de los alcoholes **61** y **62**, cuya identificación se ha realizado mediante análisis de sus espectros de masas, en los que se observa ión molecular a m/z 236 y pérdidas de H_2O y de fragmentos oxigenados. Para la localización del doble enlace Δ^7 en **62** nos apoyamos en la existencia de fragmentos a m/z 124, 112 y 109 que pueden atribuirse a iones $C_9H_{16}^+$, $M^+-C_9H_{16}^+$ y $C_9H_{16}^+-CH_3$, en base a una retro-Diels-Alder propia de labdanos con insaturación en estas posiciones [118].

En el alcohol **61** la presencia de doble enlace en Δ^8 favorecería, por un lado, la pérdida de metilo alílico (fragmento a m/z 221), y por otro, la pérdida de agua conducente a un sistema conjugado, de ahí que también se observe pico a m/z 203, correspondiente a la pérdida conjunta de metilo y agua. Esta isomerización del doble enlace también se apoya en la ausencia del fragmento a m/z 137 ($C_{10}H_{17}^+$), que normalmente constituye el pico base de labdanos (o nor-labdanos) con doble enlace 8(17) [118].

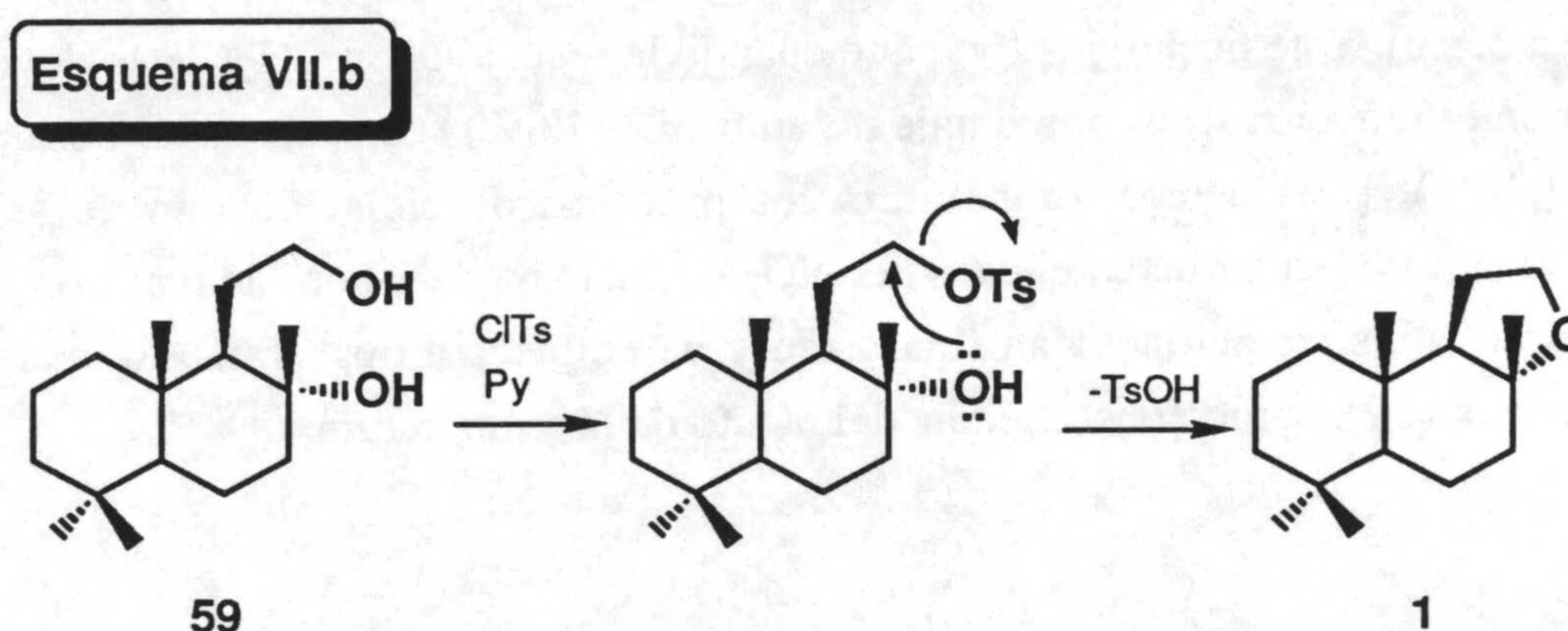
Un resultado parecido al anterior (reacción 1) es el obtenido a temperatura ambiente empleando cloruro de metileno (reacción 2). Sin embargo ahora, transcurrido el mismo tiempo de reacción, el porcentaje de ambrox es algo inferior (77.5%) mientras que los de alcoholes son sensiblemente mayores. Cuando la reacción se realiza en este mismo disolvente en caliente (reacción 4), después de 1 hora se observa como los alcoholes **61** y **62** bajan apreciablemente sus porcentajes de aparición, ambrox alcanza un 88% y además, se forma su epímero en C-8, iso-ambrox (**60**), en un 6.8%. La identificación de **60** se ha hecho por comparación de su espectro de masas con el de una muestra auténtica.

Si bien el aumento de temperatura cuando se emplea cloruro de metileno supone un incremento en el porcentaje de **1**, sin que aparezca una proporción importante de iso-ambrox (**60**), no ocurre así cuando este calentamiento se efectúa con nitrometano como disolvente, durante el mismo tiempo de reacción (reacción 3), ya que en este caso el porcentaje de **1** disminuye considerablemente en favor de iso-ambrox (**60**) y de la

hidroxi-olefina tetrasustituida **61**.

DISCUSION

El mejor método de ciclación de 8a,12-diol **59** a ambrox consiste en el empleo de cloruro de tosilo y piridina (esquema VII.a), ya que transcurre con completa retención de configuración en el carbono C-8. Esto se debe al propio mecanismo de reacción, ya que el proceso de ciclación debe iniciarse con la formación del tosil-derivado del alcohol primario (favorecida estéricamente) seguida del ataque nucleofílico interno del hidroxilo libre sobre el carbono C-12 (esquema VII.b).



Con ácido p-toluensulfónico (tabla VII) la formación del anillo C se produce vía el ataque nucleofílico del hidroxilo en C-12 sobre el carbono C-8, el cual, en base a los resultados experimentales, debe poseer un notable carácter sp^2 , de manera que siempre cabe la posibilidad de que dicho ataque se produzca por la cara a o b, con el consiguiente riesgo de epimerización en C-8.

Como se puso de manifiesto en la "discusión" de la sección VI, ambrox (**1**) es el producto cinético e iso-ambrox (**60**) el termodinámico. Precisamente esto es lo que se observa con **59**, ya que si se comparan las reacciones 1 y 3 (tabla VII) realizadas en nitrometano, a temperatura ambiente únicamente se forma **1**, mientras que a reflujo se observa una proporción aproximada de **1** a **60** de 3:2. Algo semejante ocurre cuando se emplea cloruro de metileno como disolvente (reacciones 2 y 4).

En estas reacciones también se originan los hidroxi-alquenos **61** y **62**,

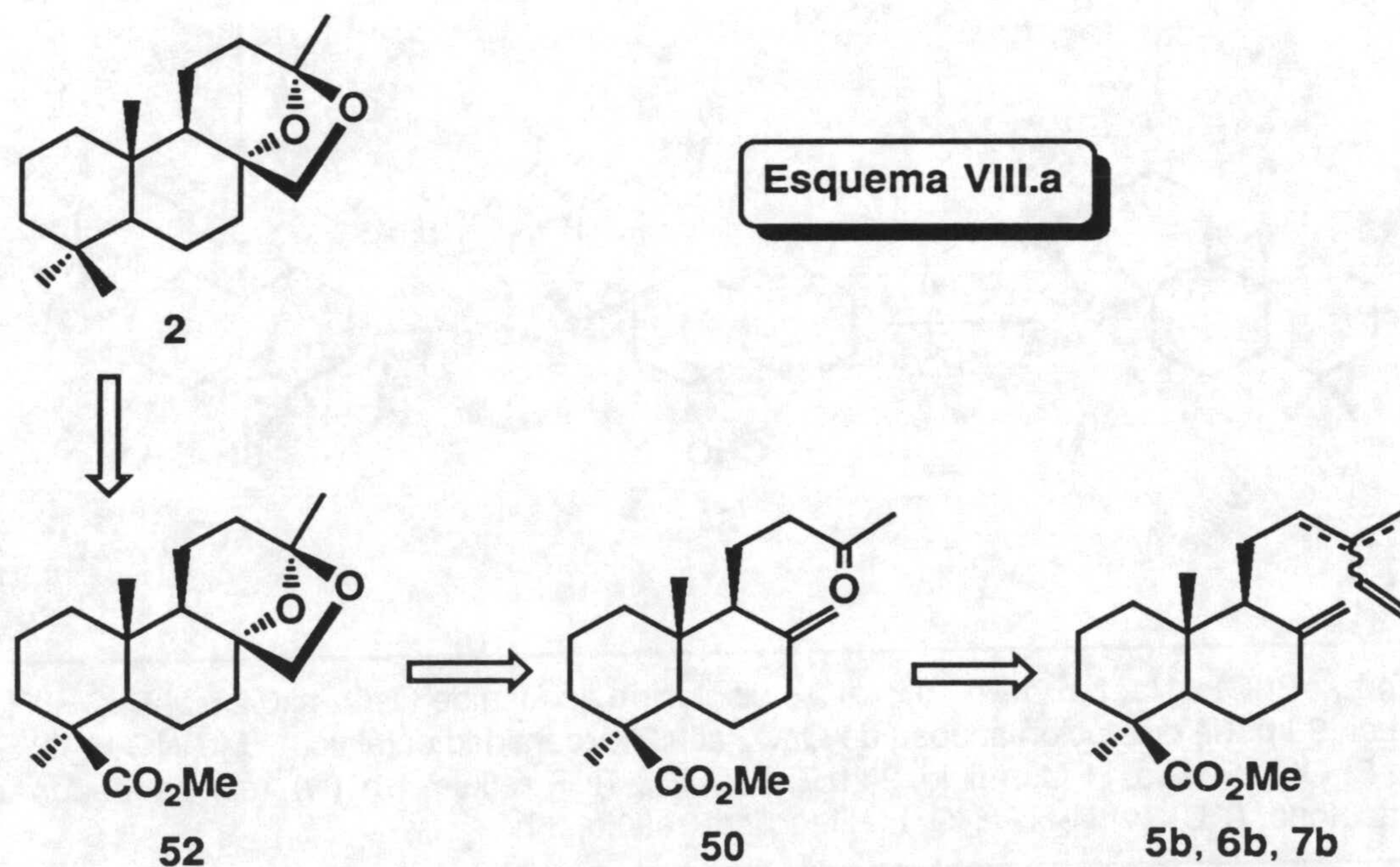
resultantes de la deshidratación del hidroxilo en C-8. Teniendo en cuenta la capacidad del nitrometano para agilizar los procesos de ciclación con p-toluensulfónico ("discusión" de sección VI) y considerando los porcentajes de alcoholes y de ambrox, tanto en el crudo con nitrometano a temperatura ambiente (reacción 1), como en el de cloruro de metileno a la misma temperatura (reacción 2), parece evidente que tales productos de deshidratación también puedan acabar ciclando. Esto fácilmente se comprueba, ya que en la reacción con NO_2Me a temperatura ambiente (reacción 1) el tiempo de reacción de 3 horas y 10 minutos fue prácticamente suficiente para completar la formación de ambrox (93.0%), mientras que en la reacción con CH_2Cl_2 (reacción 2) ese tiempo no bastó para que se completara la ciclación (77.5%), de ahí que los porcentajes de **61** y **62** ahora sean superiores a los observados en la reacción 1 (16.9% frente a 3.6%). Este hecho, justifica que cuando la reacción con CH_2Cl_2 se lleva a cabo en caliente (reacción 4) el porcentaje de ambrox (87.8%) sea superior al observado en frío (77.5%), pues a baja temperatura los procesos de ciclación aún no se habían completado. Por su parte, en el caso del NO_2Me , al cabo de 1 hora de reacción a reflujo (reacción 3) las ciclaciones han finalizado y ya empieza a observarse la aparición de iso-ambrox (**60**), como consecuencia del efecto de la temperatura.

VIII. SINTESIS DE (+)-AMBRACETAL (2) A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO (5b, 6b y 7b)

PLANTEAMIENTO

La puesta a punto de un proceso de obtención de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50) a partir de una mezcla de comunatos de metilo (5b, 6b y 7b) con buenos rendimientos (apartado VI.6) no sólo ha permitido preparar (-)-ambrox (1), sino también abordar una síntesis de (+)-ambracetal (2) a partir de la misma nueva fuente natural.

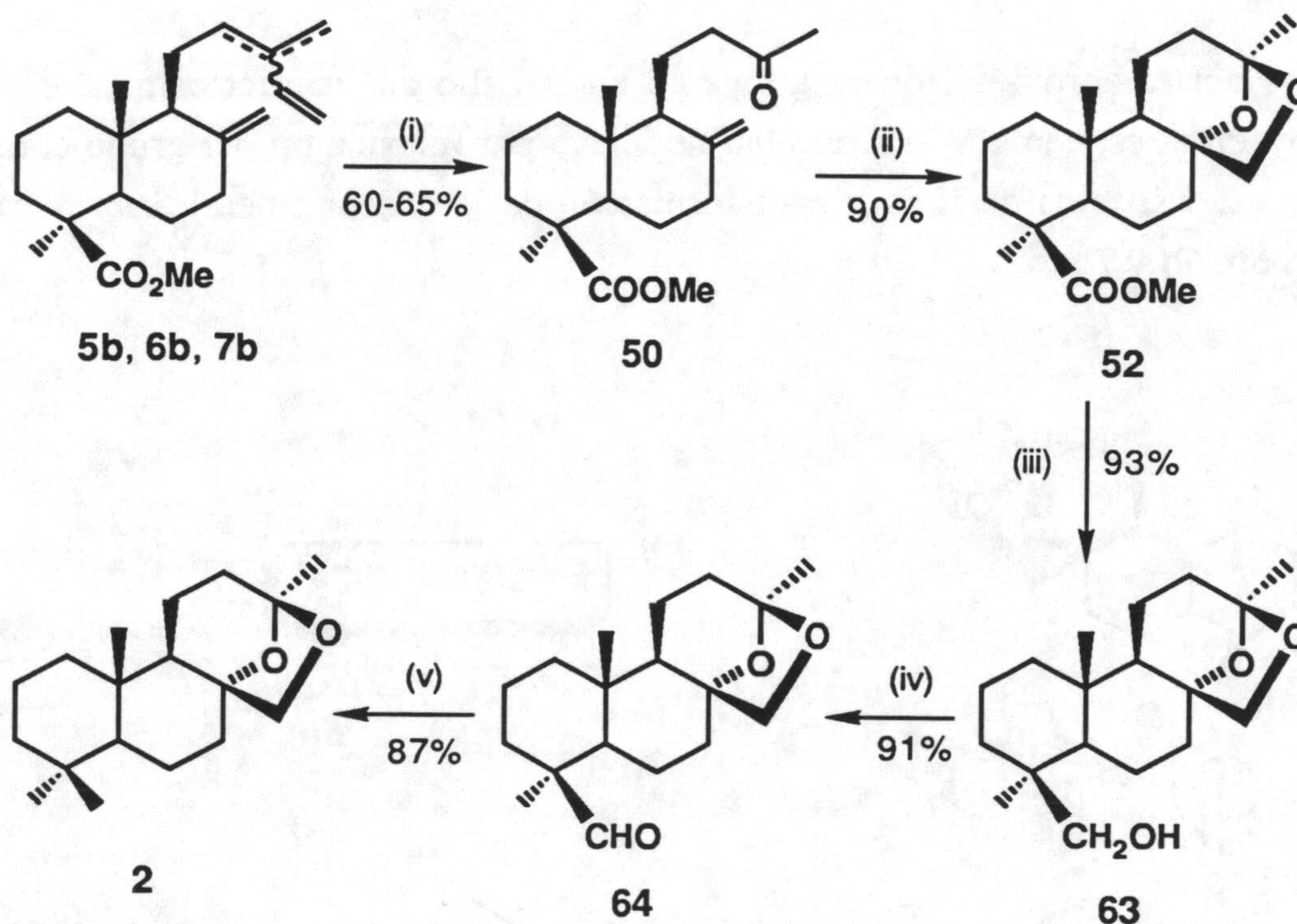
Nuestra aproximación se apoya en un sencillo análisis retrosintético, que se muestra en el esquema VIII.a, el cual nos lleva por reconexión del grupo carboxilo, apertura del sistema cetálico y transformación de la cadena lateral, a la mezcla de partida 5b, 6b y 7b.



RESULTADOS

Las transformaciones químicas usadas para la conversión de comunatos en ambracetal, las condiciones empleadas y los rendimientos obtenidos se recogen en el esquema VIII.b

Esquema VIII.b



(i) a) *t*-BuOH, Na, t.a., 12 h., b) NaIO_4 , disolución acuosa de OsO_4 al 0.2%, *t*-BuOH, H_2O , t.a., 90 h. (ii) disolución acuosa de OsO_4 al 0.2% (cantidad catalítica), $\text{Me}_3\text{NO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, *t*-BuOH, piridina, H_2O , reflujo, 24 h. (iii) LiAlH_4 , THF, reflujo, 1 h. (iv) reactivo de Jones, acetona, 0°C . (v) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, trietilenglicol, reflujo, 3 h.

VIII.1. Obtención de (13*S*)-8a,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52) a partir de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)

La transformación de la metilcetona **50** en el cetal **52** se efectúa mediante dihidroxilación del doble enlace exocíclico y posterior ciclación, que puede tener lugar bien en el mismo medio [60] o en una etapa posterior de catálisis ácida [119].

El método más apropiado de formación de *cis*-glicoles es sin lugar a duda la reacción de una olefina con una cantidad estequiométrica de tetróxido de osmio en piridina, seguida de una apropiada hidrólisis reductora [120]. No obstante, el alto costo de este reactivo y su notable toxicidad hacen prohibitiva la glicolización a gran escala en estas condiciones, lo que ha motivado la búsqueda de procedimientos donde su empleo es catalítico. Los dos procesos de osmilación catalítica clásicos emplean cloratos metálicos (método de Hofmann) [121] o peróxido de hidrógeno (método de Milas) [122] como co-oxidantes estequiométricos, sin embargo, para algunas olefinas se han observado productos de sobreoxidación (cetoles y compuestos resultantes de la ruptura del enlace carbono-carbono), lo que supone una pérdida de rendimiento y una dificultad adicional de separación. Este tipo de subproductos también han sido identificados con el uso en medio básico de hidroperóxido de ter-butilo [123] o permanganato potásico [124].

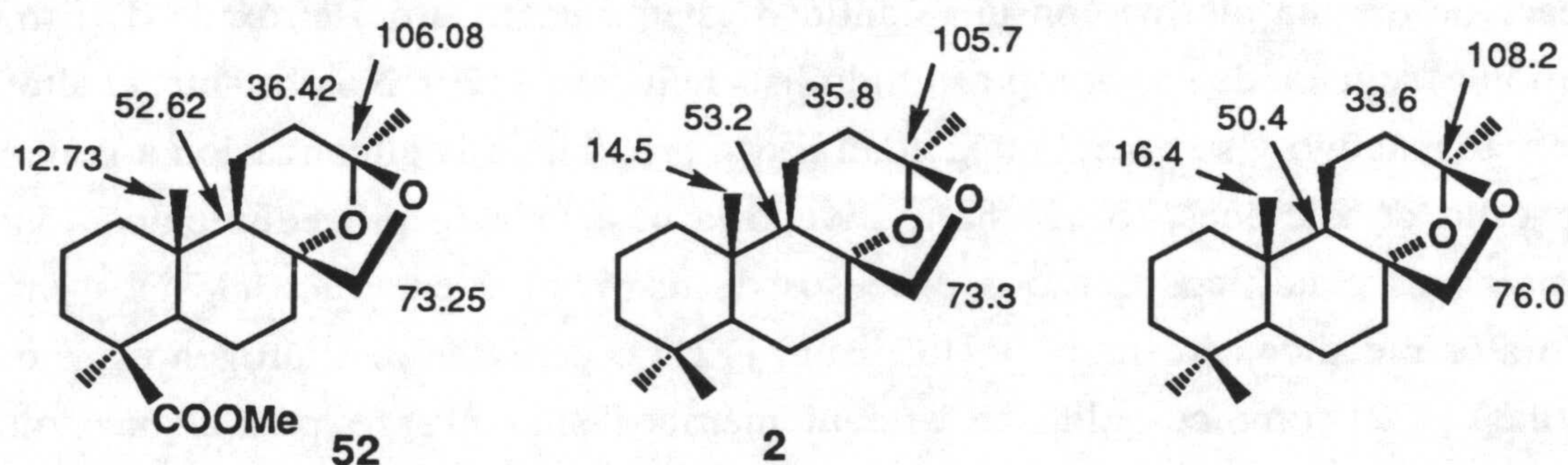
Mejores resultados se obtienen con N-óxidos de trialkilamina, tales como N-óxido de N-metilmorfolina (para olefinas impedidas) [125] y N-óxido de trimetilamina [126].

En nuestro caso, la preparación de **52** la hemos efectuado empleando éste último co-oxidante, y en las condiciones experimentales descritas por RAY y MATTESON [126], consistentes en calentar a reflujo bajo atmósfera inerte y durante 12 h. la mezcla de metilcetona **50**, N-óxido de trimetilamina, piridina, agua, ter-butanol y cantidad catalítica de tetróxido de osmio. La reacción es prácticamente cuantitativa, obteniéndose un 90% de (13*S*)-8a,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (**52**).

La función cetálica presente en **52** se pone de manifiesto en el espectro de IR

(52-I) por las bandas a 1031, 978, 860 y 815 cm^{-1} , y en RMN- ^1H (52-H) por las señales observadas en la zona de hidrógenos geminales a carbonos oxigenados: un singlete a δ 1.38 (asignable a Me-13), un doble doblete a δ 3.37 y un doblete a δ 4.23 (asignables a H-17 y H'-17). La configuración *R* en C-8 se establece por comparación de los desplazamientos de los carbonos C-9, C-12, C-13, C-17 y C-20 con los observados en cada uno de los epímeros de ambracetal (figura VIII.1) [127].

Figura VIII.1



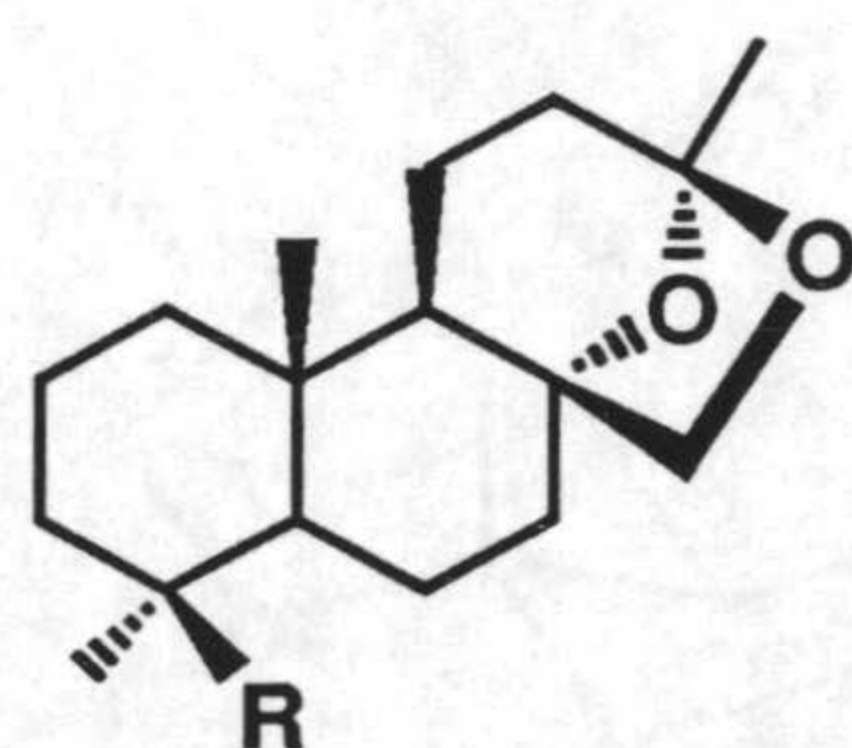
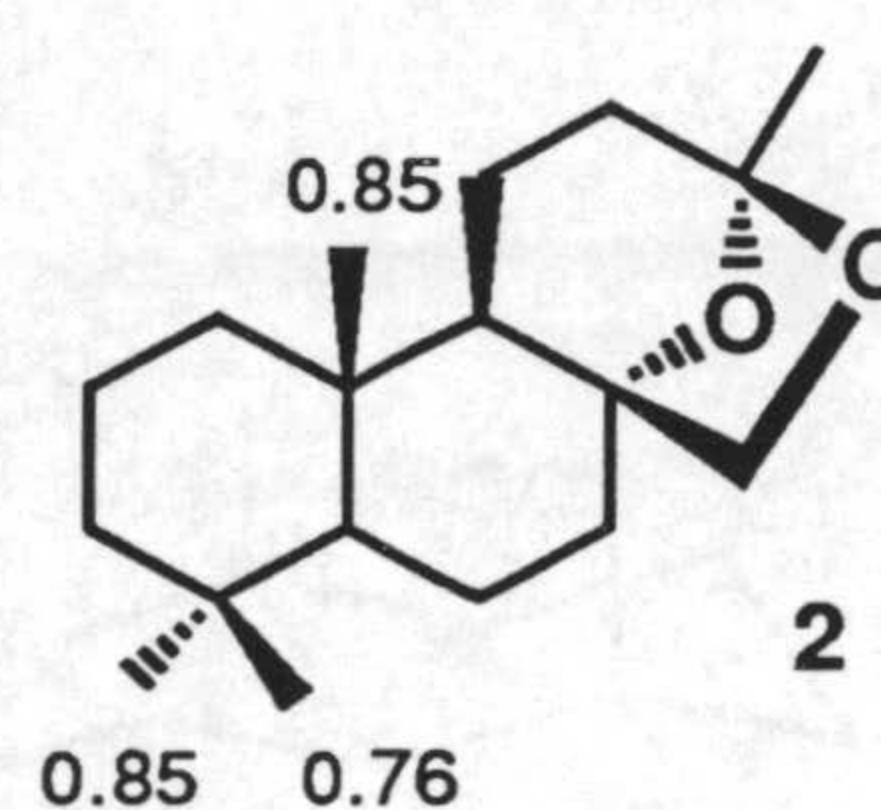
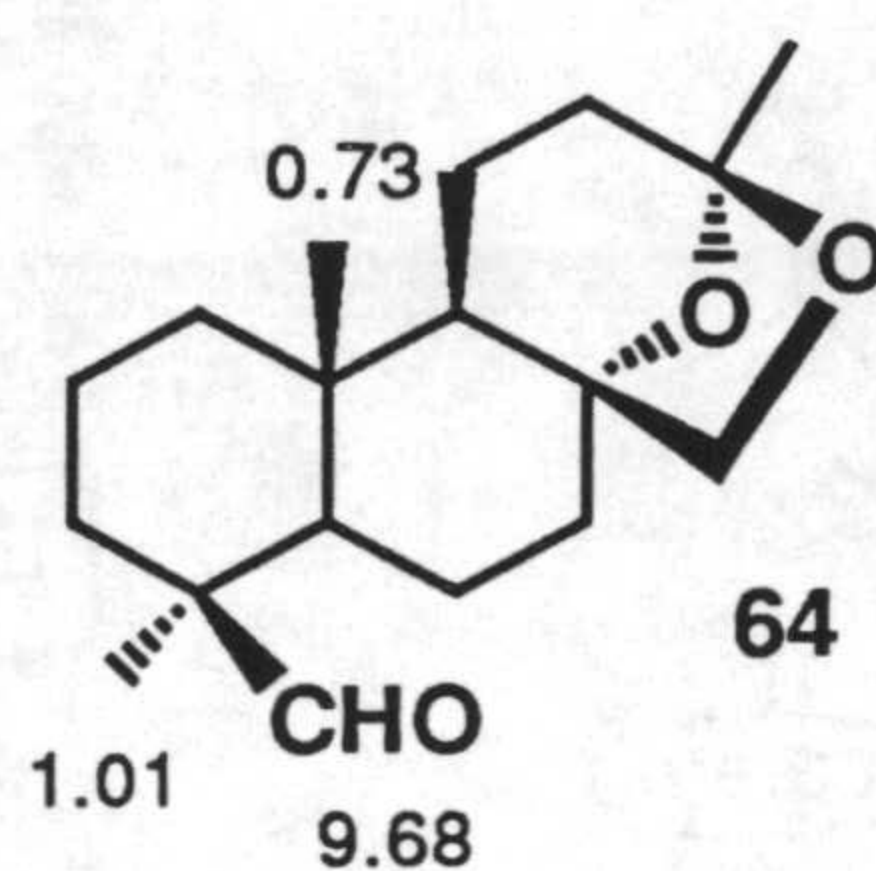
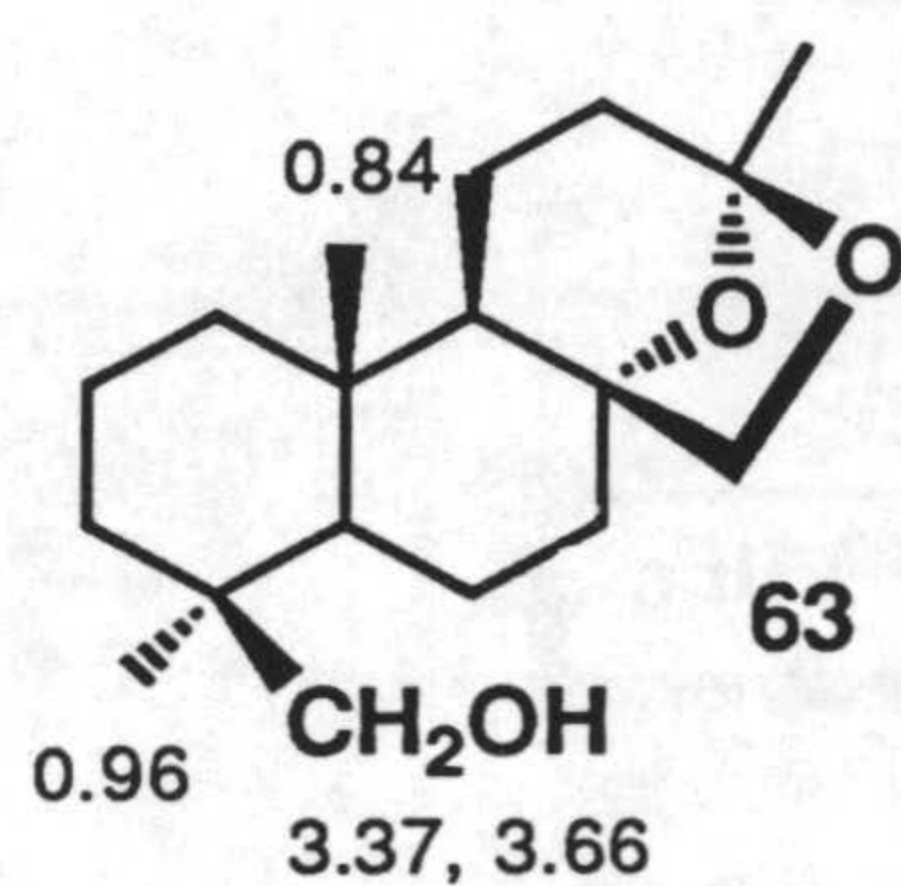
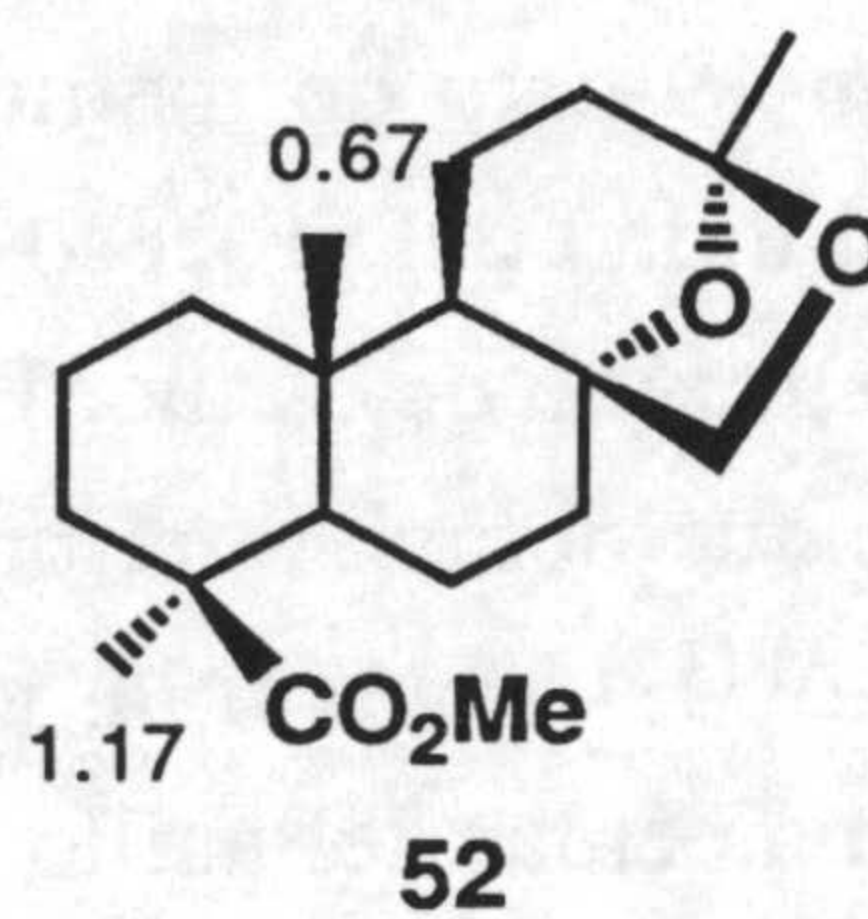
VIII.2. Reducción del éster metílico axial en C-19 del derivado cetálico 52.

Obtención de (+)-ambracetal (2)

Tal y como ocurría en la síntesis de (-)-ambrox a partir de comunatos de metilo, una vez transformada adecuadamente la cadena lateral, sólo resta la reducción del éster metílico en C-19, que se ha llevado a cabo siguiendo una secuencia análoga a la empleada entonces (esquema VIII.b). Esta supone la obtención del derivado hidroxilado en C-19 (63), su oxidación a aldehído (64) y posterior reducción de Huang-Minlon a (+)-ambracetal (2), cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía [14b, 127].

Las modificaciones funcionales sobre el carbono C-19 quedan reflejadas en los espectros de RMN ^1H y de RMN ^{13}C como se muestra en la figura VIII.2

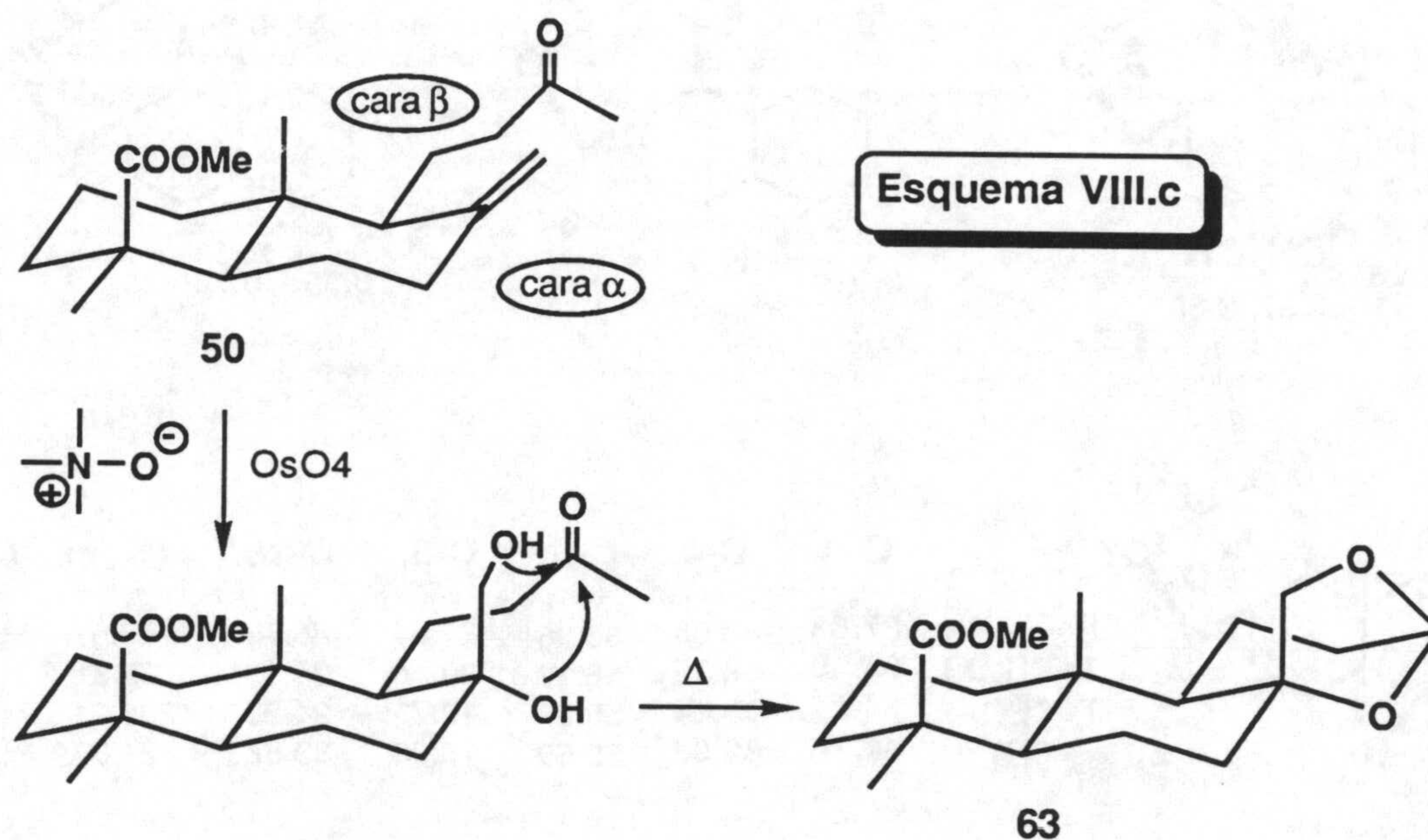
Figura VIII.2



	C-3	C-4	C-5	C-6	C-18	C-19	C-20
R=COOMe	37.83	43.68	56.26	21.64	28.73	177.57	12.73
R=CH ₂ OH	35.45	38.35	56.18	20.18	27.13	65.31	15.02
R=CHO	34.21	48.14	55.87	19.70	24.33	205.21	13.70
R=CH ₃	41.76	33.03	55.59	19.98	33.58	21.69	14.54

DISCUSION

La formación del cetal **52** como subproducto en la reacción de labda-8(17),13E/Z-dien-19-oato de metilo (**49**) con OsO₄/NaIO₄ (sección VI.6) era ya un indicio de la viabilidad del proceso de conversión de la metilcetona **50** en ambracetal (**2**) empleando tetróxido de osmio. Bastaría ahora con sustituir el peryodato sódico por otro co-oxidante que detuviera el proceso de oxidación en la etapa de dihidroxilación del doble enlace $\Delta^{8(17)}$ y buscar las condiciones más adecuadas para que se produjera la formación intramolecular del anillo cetálico en el propio medio de reacción (esquema VIII.c)



De la misma forma que en la reacción de **50** con ácido *m*-cloroperbenzoico (sección VI.7) únicamente se formaba el anillo oxiránico por la cara a, ahora también el tetróxido de osmio ataca por esta misma cara, menos impedida estéricamente que la cara b. En consecuencia, la estereoselectividad del proceso conlleva la formación exclusiva del sistema cetálico propio de la molécula objetivo, (+)-ambracetal (**2**).

EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Disolventes anhidros, reactivos y productos de partida

Disolventes anhidros

Los siguientes disolventes se purificaron de acuerdo con los procedimientos que a continuación se indican [128, 129]

Diclorometano

Se destila sobre CaH_2 (5% en peso/volumen) y se mantiene sobre tamices moleculares de 4 Å bajo atmósfera de argón.

Metanol

5 g de limaduras de Mg y 50 ml de MeOH anhidro,¹ se calientan hasta consumirse el metal. A continuación se adiciona 1 litro de MeOH comercial, se refluxe la mezcla durante 3 h y finalmente el destilado se almacena sobre tamices moleculares de 3 Å (10% en peso/volumen) bajo atmósfera de argón.

Tetrahidrofurano

Se predestila sobre CaCl_2 y destila sobre Na (1% en peso/volumen) y benzofenona (0.2% en peso/volumen), manteniéndose sobre tamices moleculares de 4 Å y bajo atmósfera de argón.

¹ En ocasiones resulta necesario adicionar unos cristales de I_2 para que la reacción comience.

Experimental

Reactivos

Disolución de diazometano en éter dietílico [130]

Sobre una suspensión de N-metil-N-nitroso-4-toluén-sulfonamida (10 g) en Et₂O (50 ml) se adiciona gota a gota una disolución al 10% de KOH/MeOH (40 ml). El diazometano generado en el proceso codestila con Et₂O y se recoge sobre un matraz conteniendo 30-50 ml de Et₂O.

Reactivo de Jones [131]

Se disuelve CrO₃ (26.72 g) en H₂SO₄ concentrado (23 ml) y se adiciona agua lentamente hasta 100 ml.

Productos de partida

β-Ionona (3)

3 es de origen comercial, de 86% y 99% de pureza, conteniendo como principal impureza α-ionona.

(+)-(E)-Nerolidol (4)

4 se ha aislado del aceite esencial de *Inula viscosa*,² obtenido en un 0.2% por arrastre de vapor de agua de la planta seca y triturada. El contenido de nerolidol en el aceite, según cromatografía de gases (CG), es del 37%. La cromatografía de 3 g de este aceite sobre gel de sílice permite el aislamiento de **4** (1.30 g, H:E 9:1)³ con un 65% de pureza, según CG, y cuyo espectro de RMN ¹H coincide con el descrito en bibliografía [132].

² La planta se recogió en el mes de Septiembre de 1991 en el término municipal de la Zubia (Granada).

³ H= Hexano, E= Eter etílico.

Trans-, cis- y mirceocomunato de metilo (5b, 6b, 7b)

La obtención de **5b**, **6b** y **7b** se lleva a cabo a partir de las arcéstidas de *Juniperus communis* L. (origen comercial) y se sigue un procedimiento ordinario de extracción y fraccionamiento [100]:

a) Extracción de 2.23 Kg de arcéstidas secas y trituradas con hexano en Soxhlet, obteniéndose 312.70 g (14% del peso de material vegetal) de extracto.

b) Descerado (insolubilización en MeOH y formación de clatratos de urea).

c) Fraccionamiento con NaOH 1N, conducente a 162.14 g de fracción ácida (51.85% del extracto, 7.26% de las bayas).

d) Esterificación con diazometano de la fracción ácida.

e) Separación de los ésteres metílicos de los ácidos comúnicos del resto de fracción ácida esterificada por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano y hexano:Et₂O 95:5. La mezcla de ésteres representa un 53% en peso de la fracción ácida esterificada.

f) Finalmente, 12.60 g de ésteres comúnicos⁴ se cromatografían sobre gel de sílice/AgNO₃ al 20%, aislándose **5b** (0.65 g, H:E 8:2), **6b** (3.27 g, H:E 9:1) y **7b** (3.14 g, hexano y H:E 96:4). Los espectros de RMN ¹H de estos compuestos coinciden con los descritos en bibliografía [94, 133].

(+)-cis-Abienol (8)

Una muestra de "bálsamo de Canadá"⁵ (48.00 g) disuelta en Et₂O (500 ml) se fracciona con disolución acuosa al 2% de NaOH (4x200 ml). Las fases etéreas se lavan con salmuera y se dejan secar sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente se obtiene un residuo de 18.38 g (38.3% respecto del bálsamo) de fracción neutra. La

⁴ La proporción relativa de **5b**, **6b** y **7b** estimada por RMN ¹H es de 15:35:50.

⁵ Con este nombre se comercializa la oleorresina de *Abies balsamea* L. [134].

Experimental

eliminación de volátiles mediante destilación a vacío (23-36°C/0.4-0.1 mm Hg) de una porción de fracción neutra (16.30 g) proporciona un residuo de 7.80 g, formado principalmente por (+)-*cis*-abienol (pureza: 70% según CG).

También se han conseguido muestras de (+)-*cis*-abienol de mayor pureza por cromatografía de la fracción neutra sobre gel de sílice y eluyendo con H:E 98:2. Así por ejemplo, de 2.10 g de fracción neutra se obtienen 610 mg de **8** (pureza: 90-98% según CG), cuyo espectro de RMN ¹H coincide con el descrito en bibliografía [117].

Técnicas cromatográficas

Cromatografía en capa fina (CCF)

Se han utilizado, tanto placas de 0.25 mm de espesor de gel de sílice Merck 60G, preparadas con una papilla bien homogénea de gel de sílice/agua (1 g/ 2 ml) y activadas durante 2 h a 120°C, como cromatofolios de gel de sílice Merck 60 F₂₄₅ con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Como eluyentes se han utilizado mezclas de hexano/éter etílico (o *t*-butilmetiléter), normalmente en proporciones 7:3 o 1:1. La visualización de manchas se consigue por pulverización con disolución alcohólica de ácido fosfomolibdico al 7% y calentamiento durante unos minutos.

Cromatografía preparativa (CP)

Se ha realizado en columna a presión empleando gel de sílice Merck 60 con tamaños de partícula de 0.063-0.200 mm (70-230 mallas ASTM) y de 0.040-0.063 mm (230-400 mallas ASTM). El empaquetado de la columna se consigue con ayuda del vacío proporcionado por una trompa de agua y un aparato de barra vibradora, no sobrepasándose en ningún caso los 15 cm de altura de gel de sílice. A continuación se humedece el soporte con hexano y se introduce la muestra, en disolución de hexano, o bien, adsorbida en gel de sílice Merck 60 (70-230 mallas ASTM), empleando proporción doble de ésta que de sustancia. La elución se realiza normalmente en gradiente de polaridad con mezclas de hexano/éter etílico (o *t*-butilmetiléter) y el curso de la cromatografía se sigue por cromatografía en capa fina y pesada de fracciones.

La cromatografía sobre gel de sílice impregnada con AgNO_3 se ejecuta de igual manera, haciendo un seguimiento de la misma basado en el peso de fracciones y espectroscopía de RMN ^1H . La proporción máxima empleada de AgNO_3 a sílice es del 20% en peso. La preparación del soporte cromatográfico consiste en eliminar casi por completo (en rotavapor) el agua de una suspensión de gel de sílice en una disolución de AgNO_3 en agua destilada, y a continuación activar la papilla resultante a 120°C durante al menos 12 h. Los disolventes utilizados en este tipo de cromatografía se trataron adecuadamente para eliminar restos de humedad.

Técnicas analíticas y espectroscópicas

Puntos de fusión (p.f.)

Determinados en un microscopio de platina caliente Reichert tipo Kofler. Están sin corregir.

Poderes rotatorios ($[\alpha]_D$)

Determinados en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141, en tubos de 1 dm de longitud y utilizando cloroformo como disolvente. La concentración de la disolución se expresa en centigramos/ml.

Cromatografía de gases (CG)

Los cromatogramas se obtuvieron en un cromatógrafo Hewlett-Packard 5890 A, equipado con un detector de ionización de llama y columna capilar de metilsilicona (25 m x 0.2 mm x 0.2 mm). El gas portador es N_2 y su flujo es de $25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$. El programa de temperaturas fue de dos rampas de $50\text{-}220^\circ\text{C}$ y $220\text{-}280^\circ\text{C}$, con gradientes de temperatura de $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ y $3^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente, siendo la temperatura del inyector de 260°C y la del detector de 290°C . Los porcentajes de los componentes se expresan por integración del área del pico correspondiente con la ayuda de un integrador Hewlett-Packard 3390 A.

Experimental

Espectrometría de masas (EM)

Los espectros se obtuvieron por inyección directa de la muestra usando la técnica de impacto electrónico con una energía de ionización de 70 eV en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5988 A.

Cromatografía de gases-Espectrometría de masas (CG-EM)

Los registros se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890 A conectado a un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5988 A.

Espectroscopía de infrarrojos (IR)

Los espectros se realizaron en un espectrómetro Perkin-Elmer 983 G, en película líquida y en pastillas de KBr. La posición de las bandas de absorción se expresa en unidades de número de ondas (cm^{-1}), indicando únicamente las más significativas.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H)

Los espectros se registraron en espectrómetros Bruker WP 80 SY (80 MHz), Bruker AM 300 (300 MHz), Bruker AMX 300 (300 MHz) y Bruker AMX 400 (400 MHz) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 (99.0% de grado de deuteración) como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las abreviaturas correspondientes (s : singlete, d : doblete, t : triplete, q : cuadruplete, dd : doble doblete, etc), empleando la letra a para indicar que la señal es ancha.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (RMN ¹³C)

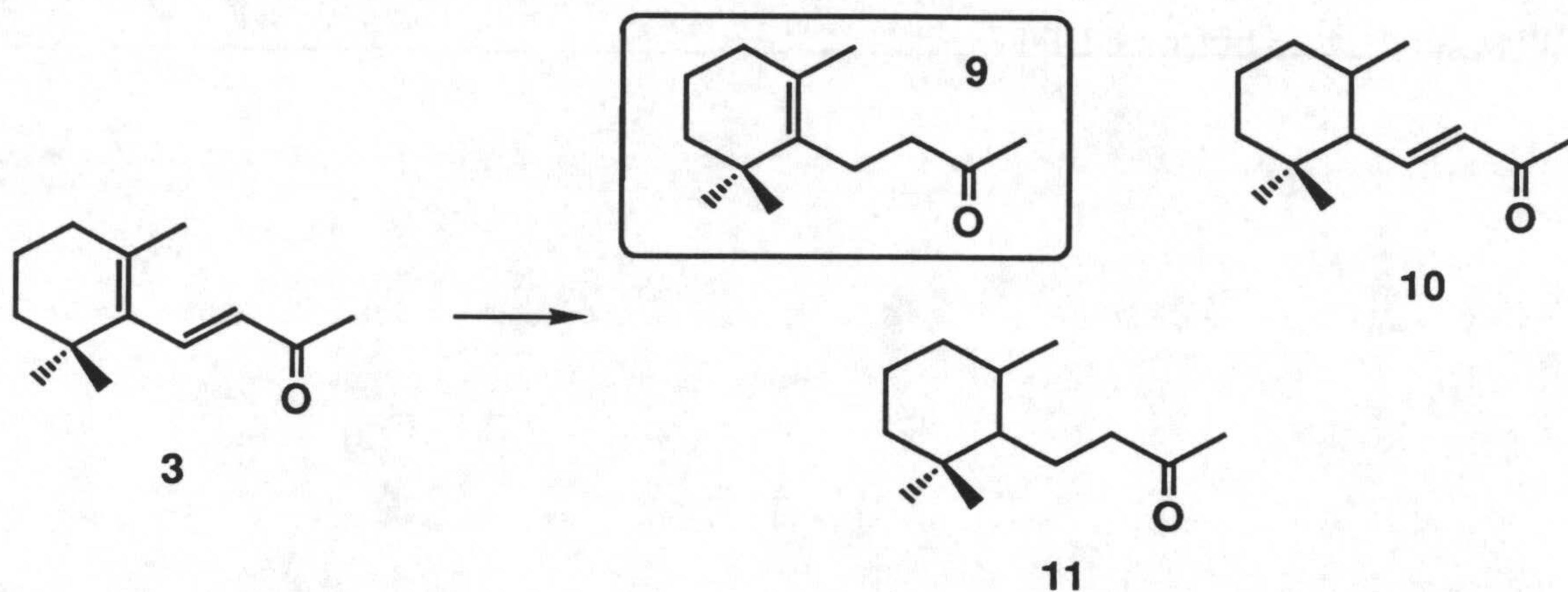
Los espectros se registraron en espectrómetros Bruker WP 80 SY (20 MHz), Bruker AM 300 (75 MHz), Bruker AMX 300 (75 MHz) y Bruker AMX 400 (100 MHz) empleando TMS como referencia interna y CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos se ajustaron respecto del pico central del cloroformo deuterado a 77.00 ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Experimental

IX. SINTESIS DE (\pm)-AMBROX A PARTIR DE β -IONONA

IX.1. Obtención de 3,4-dihidro- β -ionona (9) por reducción regioselectiva de β -ionona (3)

Metodo A. Empleo de H_2 y catalizadores metálicos



Procedimiento general

La mezcla de β -ionona¹ (3), catalizador metálico y disolvente se agita bajo presión² de hidrógeno durante el tiempo necesario (control por CG). A continuación se filtra el catalizador y evapora el disolvente obteniéndose un crudo de reacción que se analiza por RMN ¹H y CG.

Según este procedimiento general se presentan en la tabla siguiente (tabla IX.1.a) los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados con 3 como sustrato.

¹ Se ha empleado β -ionona comercial del 86%, conteniendo como principal impureza un 11% de α -ionona.

² Cuando la presión es de 1 atm., se trabaja con un globo lleno de hidrógeno, mientras que para presiones superiores se hace uso de un hidrogenador tipo Parr Shaker.

Tabla IX.1.a

Ensayo	3 (mg)	Catalizador (mg)	Disolvente (ml)	Presión H ₂ (atm)	Temp.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)			
							3	9	10	11
1	1200	Ni-Raney ^c (60)	MeOH (2)	1 ^b	amb.	9 h, 45 m	9.6	65.7	9.5	10.2
2	1200	Ni-Raney (60)	MeOH (2)	3 ^d	amb.	45 m	4.3	72.5	5.2	12.5
3	1200	Ni-Raney (60)	AcOEt (2)	3 ^d	amb.	45 m 60 m	83.6 83.0	2.4 2.9	0.8 1.0	0.5 0.6
4	1200	Ni-Raney (60)	DMF (2)	3 ^d	amb.	30 m 60 m	67.5 60.0	13.2 18.5	6.6 8.8	2.4 2.9
5	1200	Ni-Raney (60)	THF (2)	3 ^d	amb.	30 m 60 m	82.0 78.1	4.5 8.2	0.9 1.5	- -
6	500	Pd/C 5% (80)	EtOH (10)	1 ^b	amb.	4 h, 30 m	-	9.5	54.9	25.5

^a Pcentajes estimados por CG. ^b Suministrada por un globo lleno de hidrógeno. ^c El catalizador de Ni-Raney (Fluka) consiste en una suspensión acuosa al 50%. Su carácter pirofosfórico dificulta la pesada en seco, razón por la que se pesan 120 mg de suspensión, se colocan en una placa de vidrio y a continuación se desplaza el agua lavando varias veces con MeOH. ^d Haciendo uso de un hidrogenador tipo Parr Shaker.

Experimental

Según se recoge en la tabla, en el ensayo 2 se obtiene un residuo (1.18 g) formado principalmente por Δ^3 -dihidro- β -ionona (**9**)³ (72.5% según CG; rendimiento de reacción: 82.1%) junto a cantidades inferiores de **3**, **10** y **11**.

4-(2',6',6'-trimetilciclohexil)-3-buten-2-ona (**10**)

Tiempo de retención: 21.93

ESPECTRO DE MASAS (espectro 10-M)

m/z (intensidad relativa):

194 (M^+ , 3%), 179 ($M^+ - CH_3$, 4), 176 ($M^+ - H_2O$, 13), 161 ($M^+ - CH_3 - H_2O$, 6), 151 ($M^+ - C_2H_5O$, 14), 136 ($M^+ - C_2H_5O - CH_3$, 39), 123 (13), 121 ($136^+ - CH_3$, 42), 111 (26), 109 (39), 95 ($C_7H_{11}^+$, 75), 93 (29), 81 (31), 79 (20), 77(14), 69 ($C_4H_9O^+$, 18), 67 (21), 65 (9), 55 (26), 53 (15), 43 ($C_2H_5O^+$, 100), 41 (53).

ESPECTRO DE RMN 1H (80 MHz) (espectro 10-H)

Con señales asignables a **10** a δ (ppm):

0.77 (3H, *s*, Meb-6')
0.81 (3H, *d*, $J = 7$, Me-2')
1.02 (3H, *s*, Mea-6')
2.25 (3H, *s*, Me-2)
6.02 (1H, *d*, $J_{3,4} = 16$, H-3)
6.86 (1H, *dd*, $J_{4,3} = 16$, $J_{4,1'} = 10$, H-4)

³ La caracterización de **9** se incluye en el apartado IX.1 (método C).

4-(2',6',6'-trimetilciclohexil)-2-butanona (11)

Tiempo de retención: 22.12

ESPECTRO DE MASAS (espectro 11-M)

m/z (intensidad relativa):

196 (M⁺, 5%), 181 (M⁺-CH₃, 4), 163 (M⁺-CH₃-H₂O, 10), 153 (M⁺-C₂H₃O, 2), 138 (M⁺-C₂H₃O-CH₃, 13), 123 (138⁺-CH₃, 41), 111 (5), 109 (12), 96 (15), 95 (C₇H₁₁⁺, 37), 83 (23), 82 (47), 81 (32), 69 (C₄H₅O⁺, 52), 67 (29), 57 (18), 55 (42), 43 (C₂H₃O⁺, 100), 41 (59).

ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro 11-H)

Con señales asignables a **11** a δ (ppm):

0.84 (3H, *d*, J= 7, Me-2')

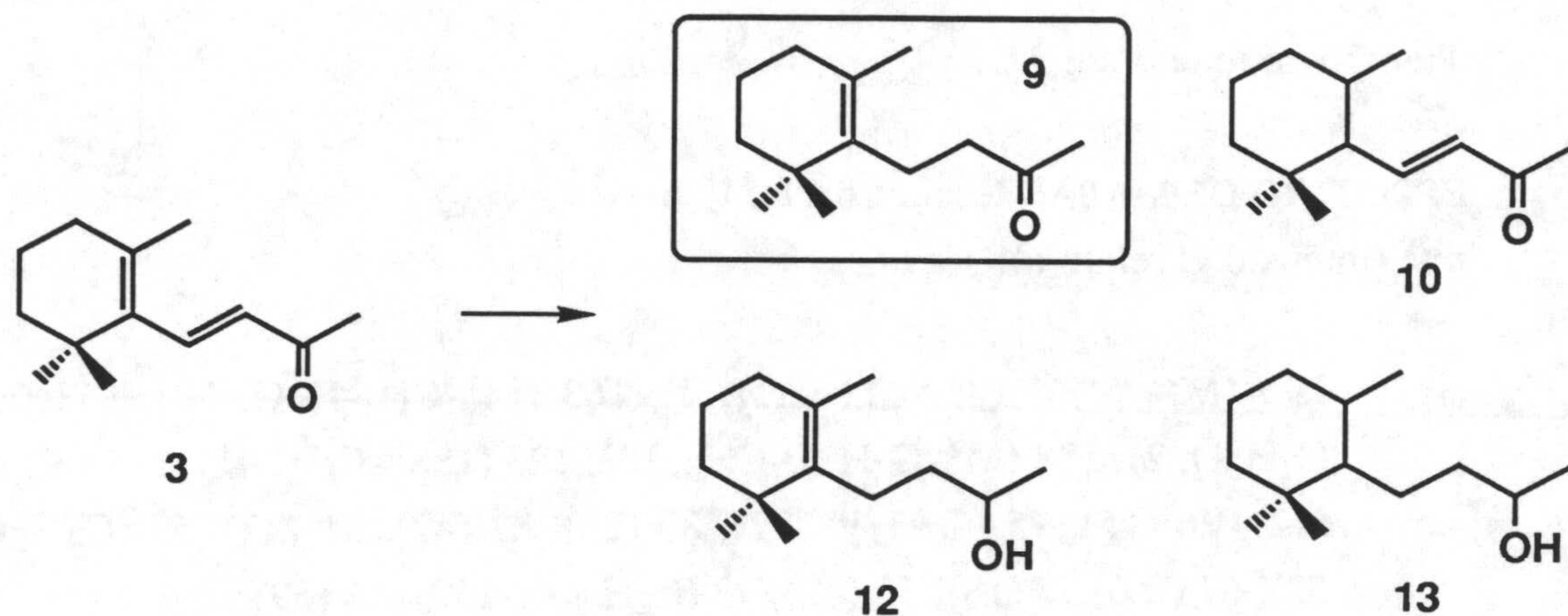
0.85 (3H, *s*, Meβ-6')

0.92 (3H, *s*, Meα-6')

2.10 (3H, *s*, Me-2)

Experimental

Método B. Empleo de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y catalizador de transferencia de fase



Procedimiento general

Una mezcla de β -ionona (3),¹ Adogen 464[®],⁴ NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (mitad del total a adicionar), benceno y agua, se agita vigorosamente a una temperatura determinada durante 15 minutos. A continuación se añade la otra mitad de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante el tiempo necesario (control por CG). La masa de reacción se deja enfriar y decantar, guardando la fase orgánica y extrayendo con Et_2O (3x50 ml) la fase acuosa. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan a sequedad.

Según este procedimiento general se presentan en la tabla siguiente (tabla IX.1.b) los porcentajes estimados por CG de los compuestos 9 y 10 en los diferentes ensayos realizados con 3 como sustrato.

⁴ Nombre comercial del catalizador de transferencia de fase cloruro de metiltrialquil(C₆-C₁₀)amonio.

Tabla IX.1.b

Ensayo	3 (mg)	Adogen [®] (mg)	NaHCO ₃ (mg)	Na ₂ S ₂ O ₄ (mg)	Disolv. (ml)	Temp. (°C)	Atmósf.	Tiempo	Productos de reacción ^a (%)		
									3	9	10
1	446	267	840	783	Benceno: agua (4:4)	100	N ₂	1 h	35.2	43.1	5.1
2	446	267	840	783	Benceno: agua (4:4)	100	-	1 h	29.4	49.2	6.0
3	446	267	840	783	Benceno: agua (12:4)	100	-	1 h, 30 m	53.1	26.5	2.7
4	446	534	840	783	Benceno: agua (4:4)	100	-	1 h	36.5	33.8	4.1
5	223	113	840	783	Benceno: agua (10:10)	100	-	2 h, 15 m	14.1	54.6	7.4
6	4.46 g	2.67 g	16.80 g	15.66 g	Benceno: agua (100:100)	50	-	2 h, 15 m	16.8	67.0	5.9

^a Porcentajes estimados por CG.

Experimental

El crudo de reacción (5.63 g)⁵ del ensayo 6 (tabla IX.1.b) se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con H:E 98:2 una fracción (3.70 g) formada principalmente por **9** (67.0% según CG; rendimiento de reacción: 63.9%) y con H:E 7:3 otra fracción más polar (353 mg) formada por los alcoholes **12** (29.9% según CG; rendimiento de reacción: 2.7%) y **13** (46.2% según CG; rendimiento de reacción: 4.1%)

4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-butanol (**12**)

Tiempo de retención: 22.39

ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro 12-H)

Con señales asignables a **12** a δ (ppm):

- 1.00 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')
- 1.21 (3H, *d*, J_{1,2}= 6, Me-2)
- 1.60 (3H, *s*, Me-2')
- 3.72 (1H, *sext.*, J_{2,1}= J_{2,3}= 6, H-2),

4-(2',6',6'-trimetilciclohexil)-2-butanol (**13**)

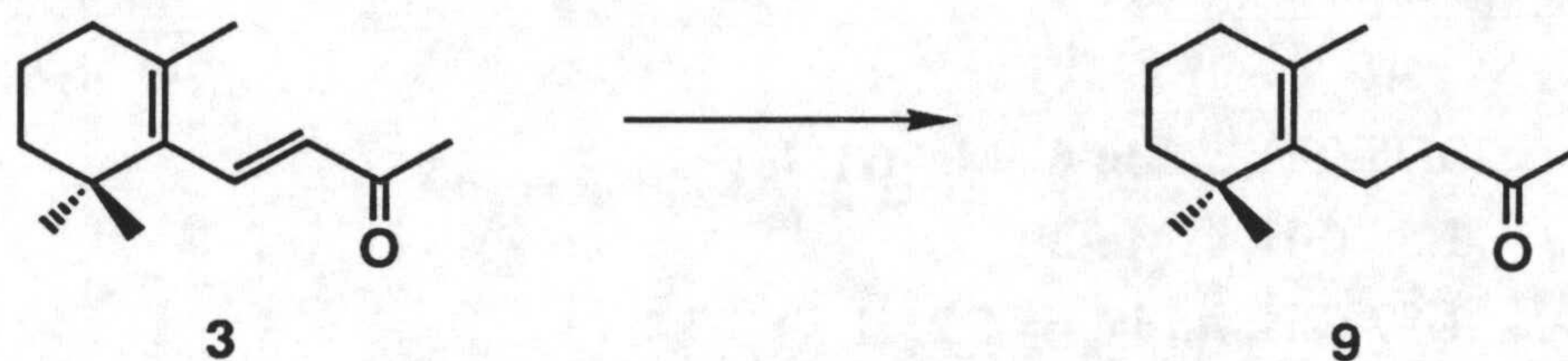
Tiempo de retención: 22.56

ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro 13-H)

Con señales asignables a **13** a δ (ppm):

- 0.86 (3H, *d*, J= 7, Me-2')
- 0.89 (3H, *s*, Me β -6')
- 0.95 (3H, *s*, Me α -6')
- 1.19 (3H, *d*, J_{1,2}= 6, Me-2)
- 3.70 (1H, *sext.*, J_{2,1}= J_{2,3}= 6, H-2)

⁵ Parte del catalizador de transferencia queda en la fase orgánica, siendo difícil de retirar por lavados con agua.

Metodo C. Empleo de Bu₃SnH

Una mezcla formada por β -ionona (**3**) (2.00 g, 99% de pureza, 10.31 mmoles), Bu₃SnH (3.74 g, 12.85 mmoles), azoisobutironitrilo (AIBN) (40 mg), se agita bajo atmósfera de árgon durante 12 h a 80°C. El crudo de reacción se enfría y cromatografía sobre gel de sílice rindiendo Δ^3 -dihidro- β -ionona (**9**) (1.85 g, 92.5%, H:E 98:2).

4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-butanona (9)

Aceite

Tiempo de retención: 22.36

ESPECTRO DE MASAS (espectro 9-H)

m/z (intensidad relativa):

194 (M⁺, 11%), 179 (M⁺-CH₃, 17), 176 (M⁺-H₂O, 28), 161 (M⁺-CH₃-H₂O, 56), 136 (M⁺-C₂H₃O-CH₃, 31), 123 (32), 121 (136⁺-CH₃, 100), 119 (31), 109 (16), 107 (19), 105 (25), 95 (C₇H₁₁⁺, 26), 93 (46), 91 (29), 81 (25), 79 (31), 77 (22), 69 (C₄H₅O⁺, 12), 67 (15), 65 (9), 55 (15), 53 (10), 43 (C₂H₃O⁺, 60), 41 (22).

ESPECTRO DE IR (espectro 9-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1714 (C=O)

Experimental

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 9-H)

Con señales a δ (ppm):

0.95 (6H, s, Me-6', Me'-6')

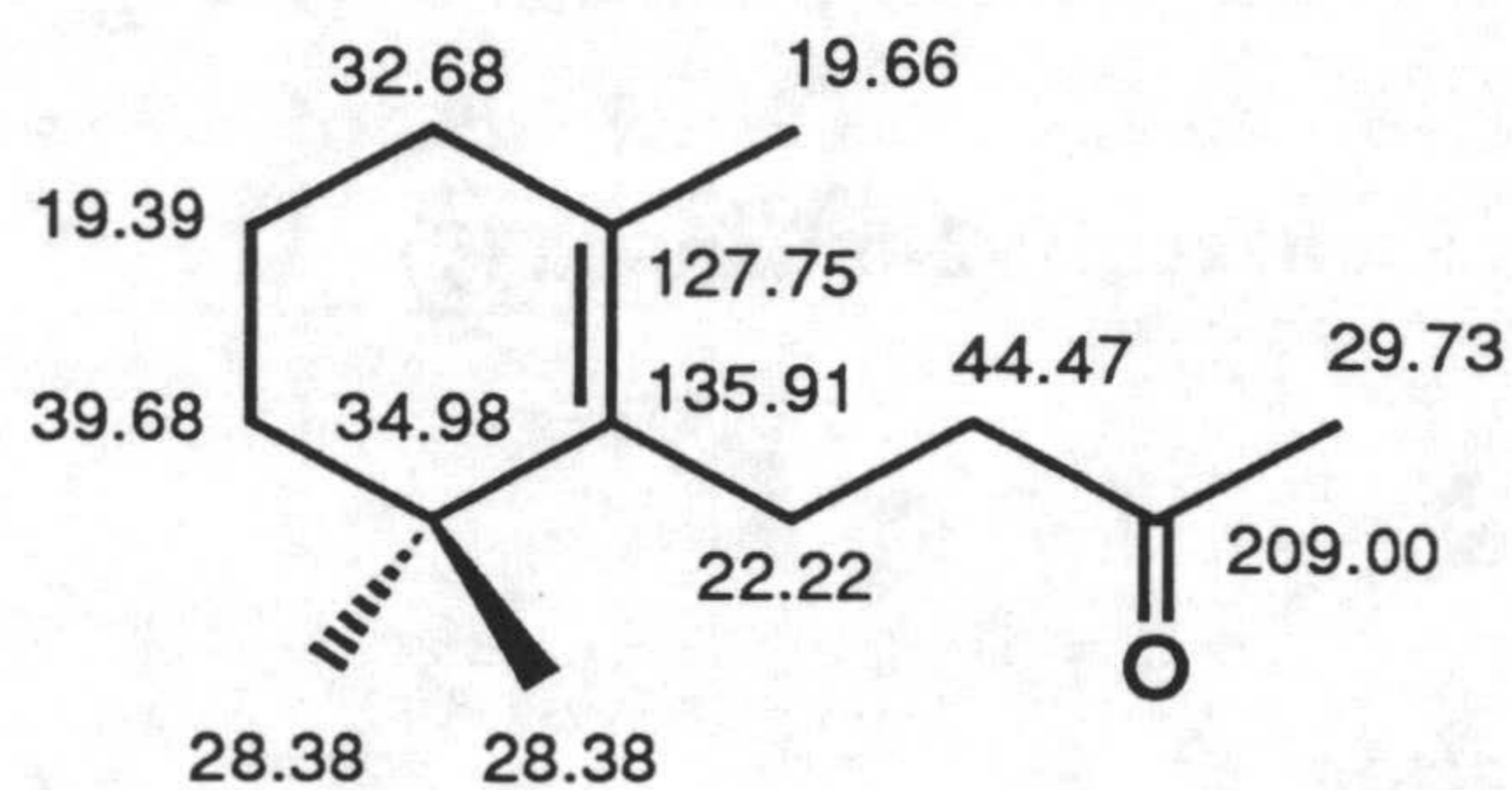
1.53 (3H, s, Me-2')

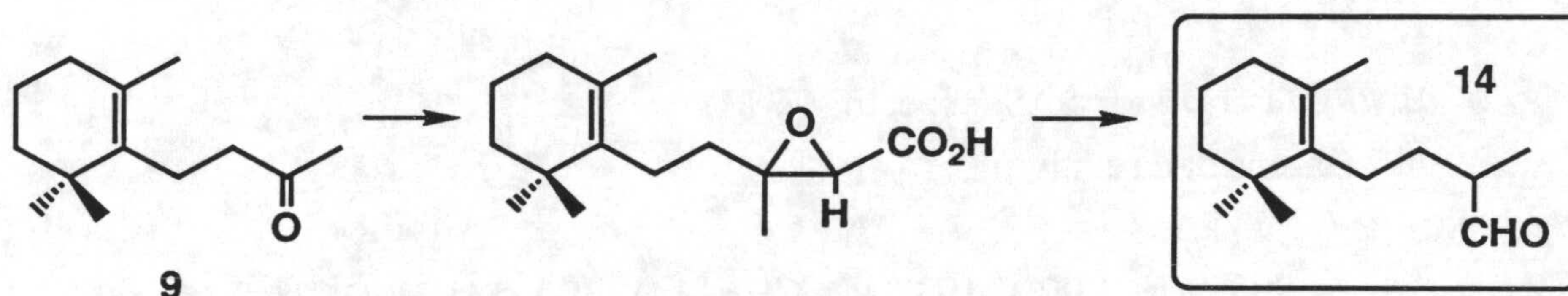
1.87 (2H, *ta*, $J_{3',4'} = 6.2$, H-3')

2.11 (3H, s, Me-2)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 9-C)

Con señales a δ (ppm):



Ruta a. Vía 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14)**IX.2. Obtención del aldehido 14 por condensación de Darzens a partir de 3,4-dihidro- β -ionona (9)**

Sobre una disolución de Δ^3 -dihidro- β -ionona (9) (5.62 g, 72.5% de pureza, 21.22 mmoles de 9) y cloroacetato de etilo recién destilado (7.10 g, 57.94 mmoles) en 10 ml de tolueno seco, se adiciona metóxido sódico (3.13 g, 57.96 mmoles) durante 1 h a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente se adiciona una disolución de KOH (3.36 g, 60 mmoles) en 25 ml de MeOH, manteniendo la agitación durante 1 h más.

La mezcla de reacción se vierte sobre 50 ml de agua y se acidifica con disolución acuosa de HCl al 10% y disolución acuosa de AcOH al 15%. La mezcla se extrae con Et₂O (3x25 ml) y las fases orgánicas resultantes, lavadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporan a sequedad quedando 6.18 g del ácido glicídico intermedio.

Un ampolla sellada conteniendo 1.00 g del residuo ácido obtenido se calienta a 160°C, bajo atmósfera de argón, y se mantiene 20 minutos mientras la temperatura se hace subir hasta 190°C. El crudo de pirólisis se purifica sobre gel de sílice, eluyendo con H:E 95:5 el aldehido 14 (450 mg, 75% de pureza según CG, rendimiento de reacción: 47.2% respecto de 9).

Experimental

4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14)

Aceite

Tiempo de retención:

ESPECTRO DE MASAS (espectro 14-M)

m/z (intensidad relativa):

208 (M⁺, 20%), 193 (M⁺-CH₃, 14), 190 (M⁺-H₂O, 3), 175 (M⁺-CH₃-H₂O, 22), 152 (13), 150 (M⁺-C₃H₅O, 31), 137 (M⁺-C₄H₇O, 14), 135 (M⁺-C₃H₅O-CH₃, 51), 125 (23), 123 (100), 119 (19), 109 (53), 107 (43), 105 (23), 95 (87), 93 (33), 91 (36), 81 (78), 79 (42), 77 (27), 69 (68), 67 (43), 55 (58), 53 (19), 43 (24), 41 (54).

ESPECTRO DE IR (espectro 14-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

2704, 1725 (CHO)

ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro 14-H)

Con señales a δ (ppm):

0.95 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')

1.12 (3H, *d*, J= 7, Me-2)

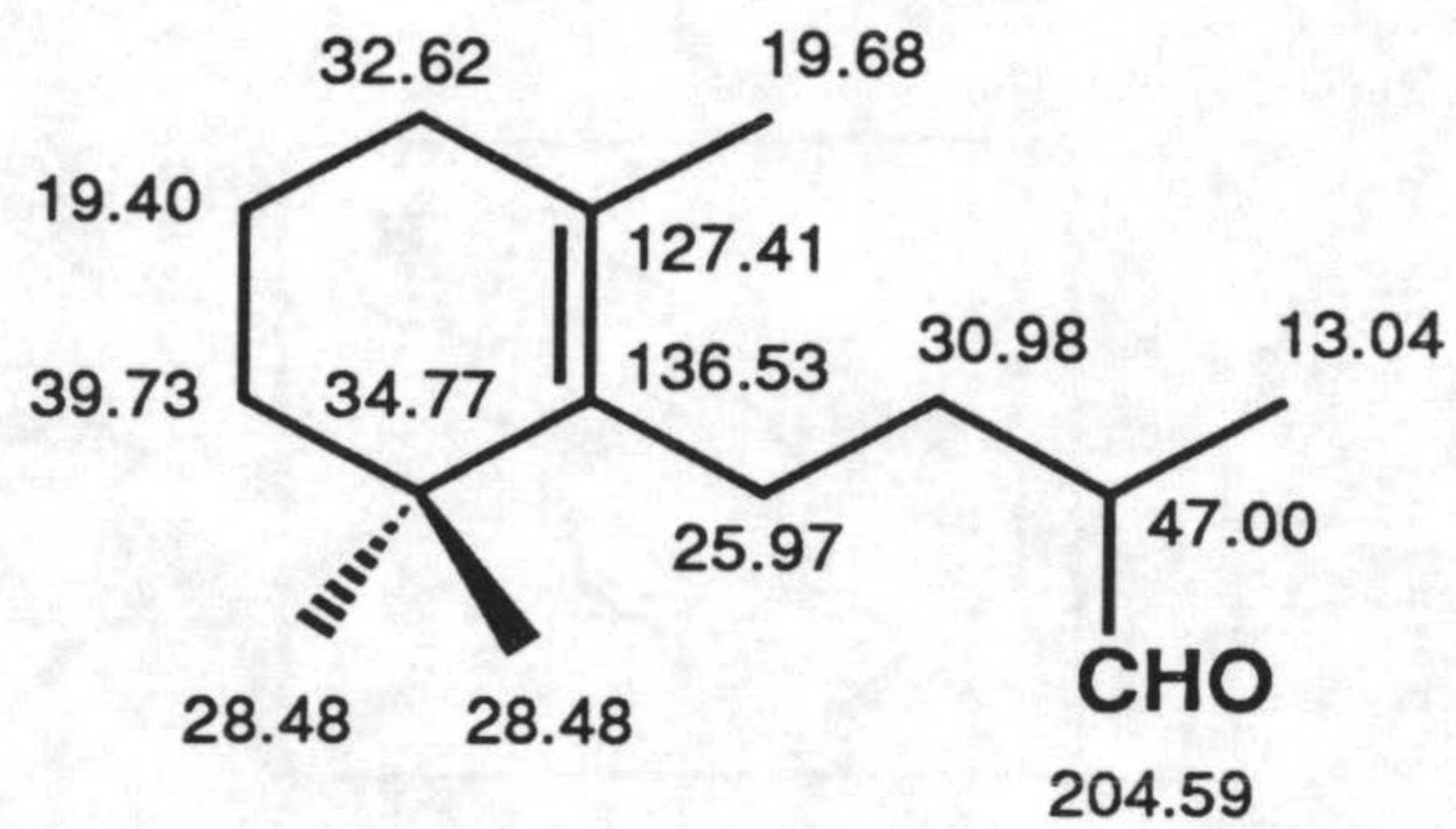
1.57 (3H, *s*, Me-2'),

2.10-2.50 (1H, *m*, H-2)

9.64 (1H, *d*, J_{1,2}= 2, CHO)

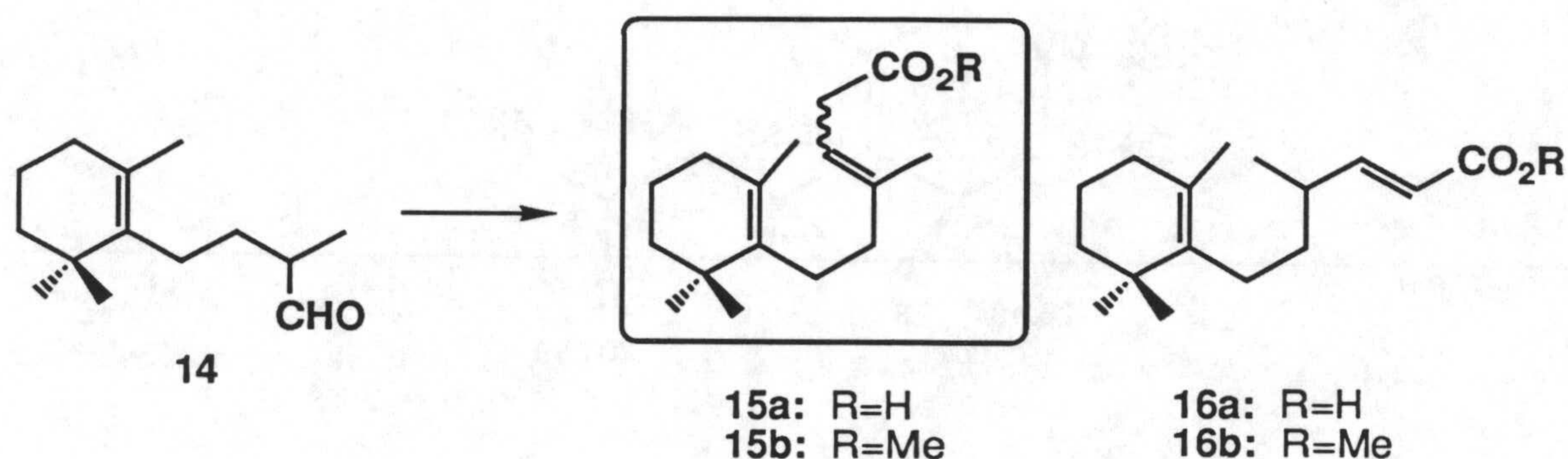
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (20 MHz) (espectro 14-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

IX.3. Obtención de ácido monociclohomofarnésico (15a) a partir de 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (14) por condensación de Knoevenagel



Una mezcla formada por **14** (400 mg, 75% de pureza, 1.44 mmoles de **14**), ácido malónico (1.20 g, 11.52 mmoles) y Et₃N (1.16 g, 11.52 mmoles) se calienta a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra, se acidula en frío con disolución acuosa de HCl al 10% y se extrae con Et₂O (3x20 ml). El extracto se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a sequedad, quedando 442 mg de residuo.

Este crudo de reacción disuelto en Et₂O (25 ml) se esterifica a 0°C con diazometano.⁶ Tras evaporar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice rindiendo 320 mg (H:E 98:2) de una mezcla de **15b** y **16b** en proporción aproximada de 1:1, según estimación por RMN ¹H. El rendimiento de reacción en **15b** es del 42.1% respecto de **14**.

(*E/Z*)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-3-hexenoato de metilo (**15b**)

ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro **15b**-H)

Con señales asignables a **15b** a δ (ppm):

3.05 (2H, *da*, J_{2,3}= 8, H-2)

5.28 (*t*, J= 7, H-3, isómero *Z*)

5.32 (*t*, J= 7, H-3, isómero *E*)

⁶ Procedimiento descrito en generalidades.

(E)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-hexenoato de metilo (16b)

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 16b-H)

Con señales asignables a **16b** a δ (ppm):

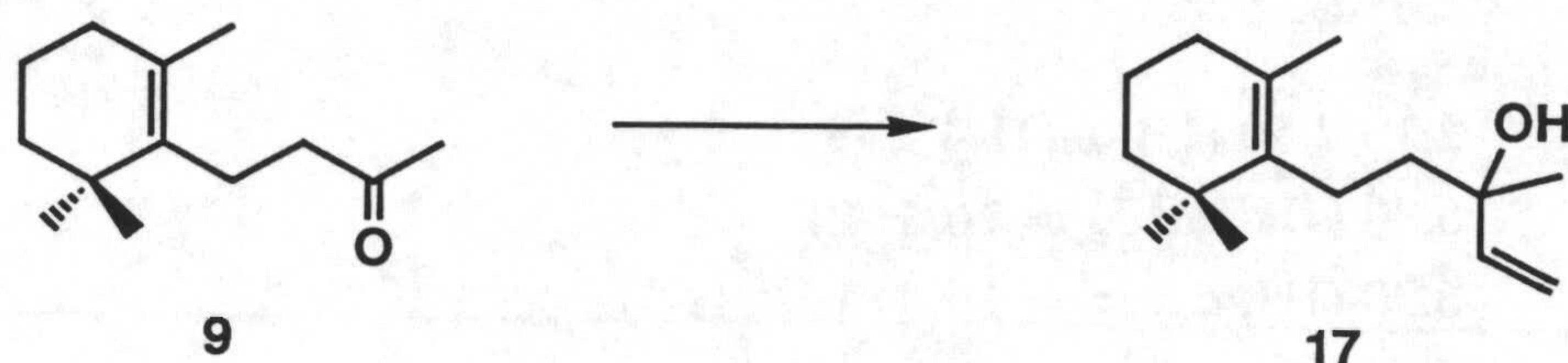
2.10-2.50 (1H, *m*, H-4)

5.80 (1H, *da*, $J_{2,3} = 16$, H-2)

6.90 (1H, *dd*, $J_{3,2} = 16$, $J_{3,4} = 8$, H-3)

Ruta b. Vía β -monoclonerolidol (17)

IX.4. Obtención de β -monoclonerolidol (17) a partir de 3,4-dihidro- β -ionona (9)



Una disolución de **9** (895 mg, 4.61 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se adiciona gota a gota durante 20 minutos sobre una disolución 1M de bromuro de vinilmagnesio en THF (6.3 ml) bajo atmósfera de árgon y a 10°C. Después de mantenerse en agitación 20 minutos a 10°C y otros 30 minutos a temperatura ambiente se adicionan 30 ml de disolución saturada de NH₄Cl a 0°C, y se extrae con Bu^tOMe (3x20 ml). Las fases orgánicas se lavan con disolución al 10% de NaHCO₃ y con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan a sequedad, obteniéndose **17** (985 mg, 96.3%).

3-Hidroxi-3-metil-5-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-1-penteno (17)

Aceite

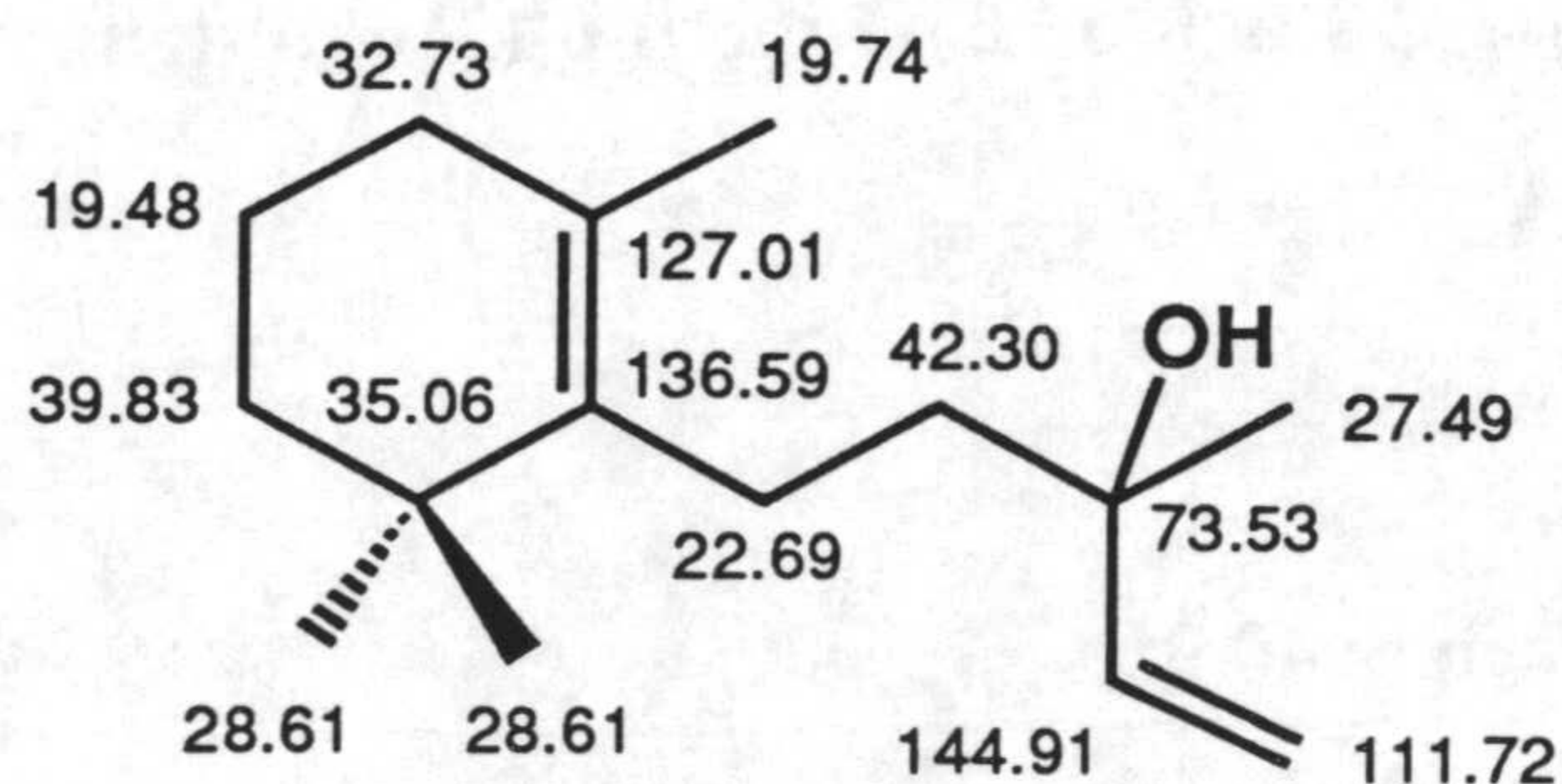
Tiempo de retención: 25.02

ESPECTRO DE MASAS (espectro 17-M)

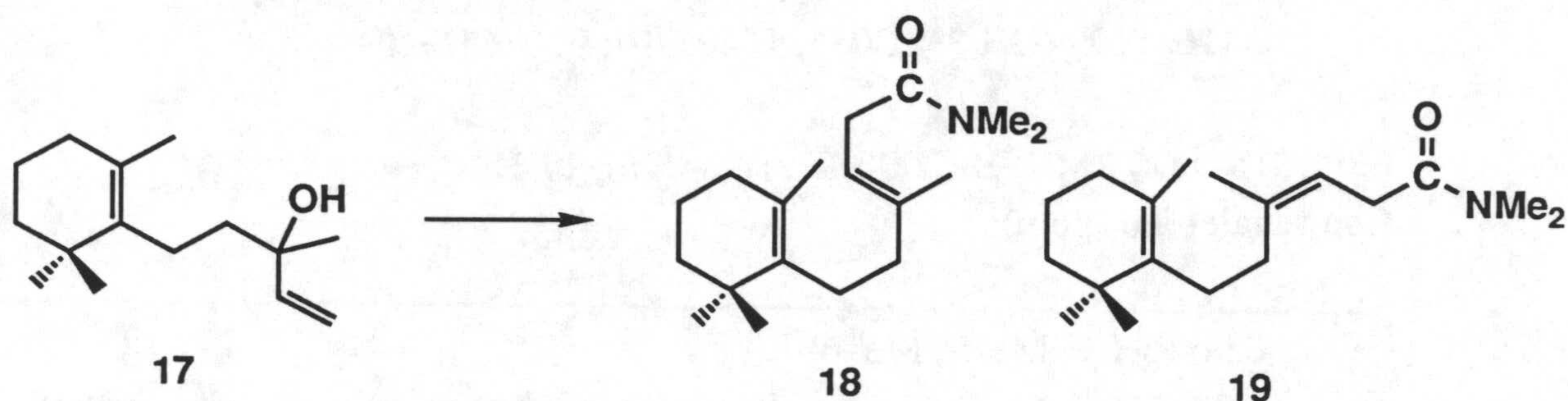
m/z (intensidad relativa):

222 (M⁺, 2%), 207 (M⁺-CH₃, 1), 205 (M⁺-OH, 1), 204 (M⁺-H₂O, 8), 190 (M⁺-CH₃-OH, 3), 189 (M⁺-CH₃-H₂O, 18), 175 (190⁺-CH₃, 2), 161 (5), 151 (M⁺-C₄H₇O, 3), 147 (10), 137 (M⁺-C₅H₉O, 8), 136 (12), 133 (25), 123 (C₉H₁₅⁺, 40), 121 (41), 119 (27), 109 (26), 107 (31), 105 (25), 95 (C₇H₁₁⁺, 100), 93 (53), 91 (32), 81 (C₆H₉⁺, 61), 79 (46), 77 (27), 71 (44), 69 (35), 67 (C₅H₇⁺, 35), 55 (60), 53 (28), 43 (92), 41 (94).

ESPECTRO DE IR (espectro 17-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):3416, 1109 ($\text{OH } 3^\circ$), 3085, 1640, 997, 920 ($\text{CH}=\text{CH}_2$)ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 17-H)Con señales a δ (ppm):0.96 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')1.28 (3H, *s*, Me-3)1.56 (3H, *s*, Me-2')1.87 (2H, *ta*, $J_{3',4'} = 6.2$, H-3')5.06 (1H, *dd*, $J_{1,2} = 10.7$, $J_{1,1'} = 1.3$, H-1)5.21 (1H, *dd*, $J_{1',2} = 17.4$, $J_{1',1} = 1.3$, H-1')5.93 (1H, *dd*, $J_{2,1} = 17.4$, $J_{2,1} = 10.7$, H-2)ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 17-C)Con señales a δ (ppm):

IX.5. Obtención de las N,N-dimetilamidas de los ácidos *E/Z*-monociclohomofarnésicos (18, 19) por reordenamiento de β -monocilonerolidol (17)



Una mezcla formada por **17** (950 mg, 4.28 mmoles), N,N-dimetilformamida dimetilacetal (3.06 g, 25.71 mmoles) y xileno (10 ml) se calienta a reflujo durante 13 h en un sistema provisto de Dean-stark. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y el exceso de reactivo, obteniendo un residuo (1.13 g) que cromatografiado sobre gel de sílice rinde amida *trans*- (**18**) (502 mg, 42.3%, H:E 1:1 y 4:6), amida *cis*- (**19**) (308 mg, 26.0%, H:E 1:1) y una fracción mezcla de ambas amidas **18** y **19** (150 mg, 12.6%), recuperándose además producto de partida **17** (38 mg, 3.9%, H:E 8:2).

N,N-dimetilformamida del ácido (*E*)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-3-hexenoico (18**)**

Aceite

Tiempo de retención: 40.95

ESPECTRO DE MASAS (espectro 18-M)

m/z (intensidad relativa):

277 (M^+ , 2%), 262 ($M^+ - CH_3$, 1), 154 (1), 142 (26), 141 (19), 140 ($C_8H_{14}NO^+$, 7), 126 ($C_7H_{12}NO^+$, 5), 121 (9), 107 (5), 95 (17), 93 (8), 91 (6), 87 (7), 81 (13), 79 (8), 72 ($CONMe_2^+$, 100), 67 (11), 55 (11), 41 (20).

ESPECTRO DE IR (espectro 18-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1649, 1394 (CONMe_2)

ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz) (espectro 18-H)

Con señales a δ (ppm):

0.95 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')

1.56 (3H, *s*, Me-2')

1.67 (3H, *s*, Me-4)

1.87 (2H, *t*, $J_{3',4'} = 6.3$, H-3')

2.04 (4H, *s*, H-5, H-6)

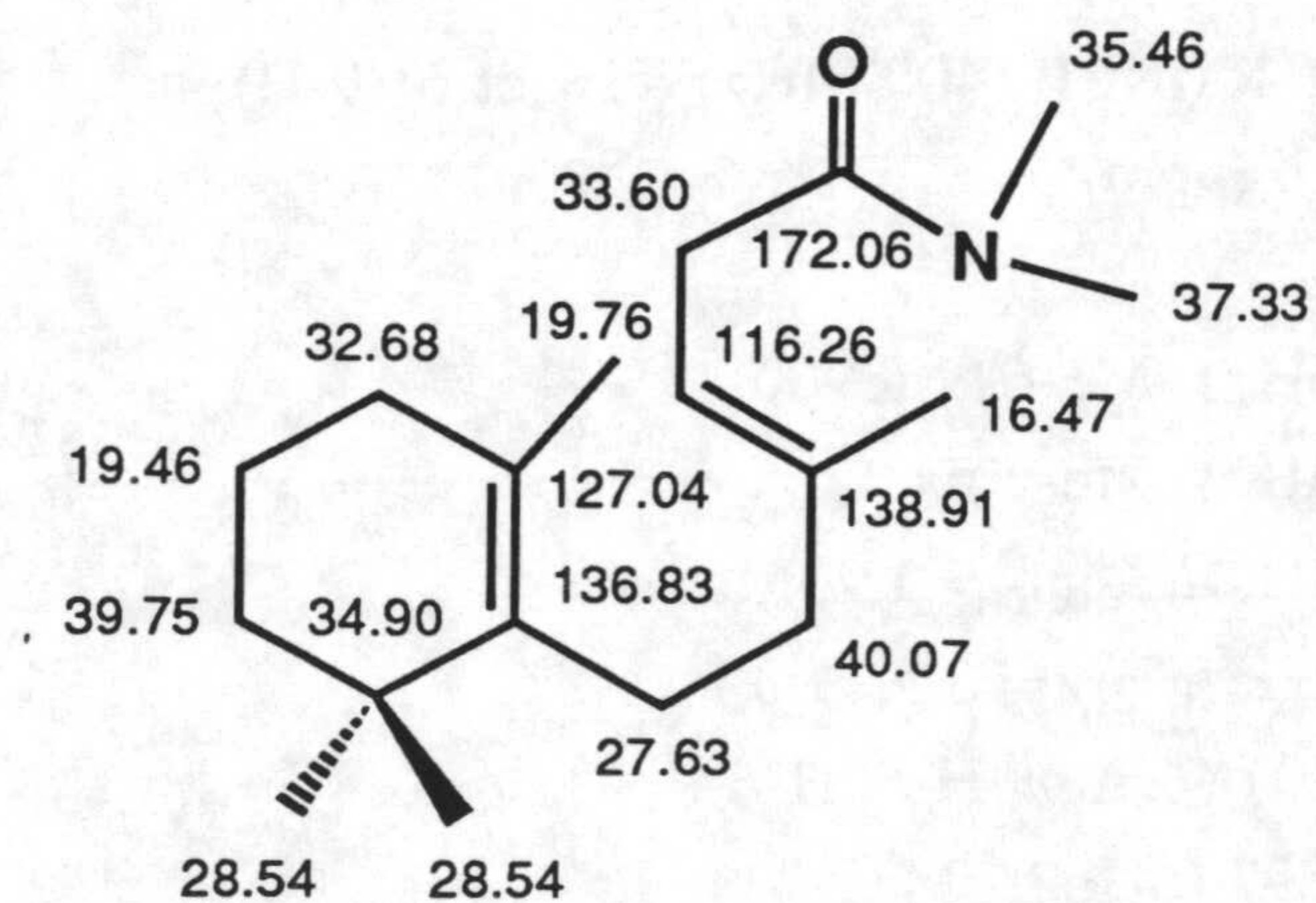
2.92, 2.99 (6H, 2*s*, Me_2N -1)

3.06 (2H, *d*, $J_{2,3} = 6.7$, H-2)

5.33 (1H, *t*, $J_{3,2} = 6.7$, H-3)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 18-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

N,N-dimetilformamida del ácido (Z)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-3-hexenoico (19)

Aceite

Tiempo de retención: 39.86

ESPECTRO DE MASAS (espectro 19-M)

m/z (intensidad relativa):

277 (M⁺, 2%), 262 (M⁺-CH₃, 3), 154 (1), 142 (16), 141 (18), 140 (C₈H₁₄NO⁺, 29), 126 (C₇H₁₂NO⁺, 5), 121 (6), 107 (6), 95 (16), 93 (8), 91 (6), 87 (16), 81 (12), 79 (8), 72 (CONMe₂⁺, 100), 67 (10), 55 (11), 41 (22).

ESPECTRO DE IR (espectro 19-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1649, 1393 (CONMe₂)

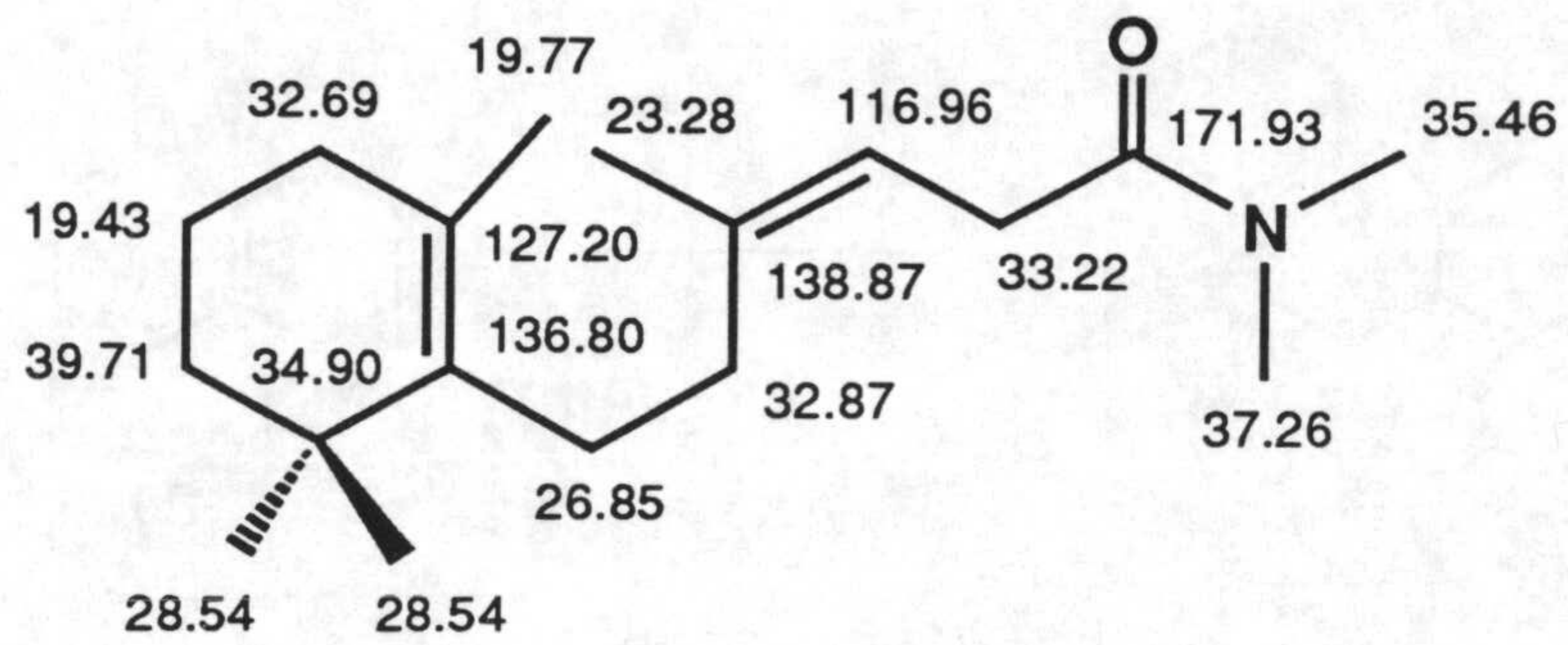
ESPECTRO DE RMN ¹H (400 MHz) (espectro 19-H)

Con señales a δ (ppm):

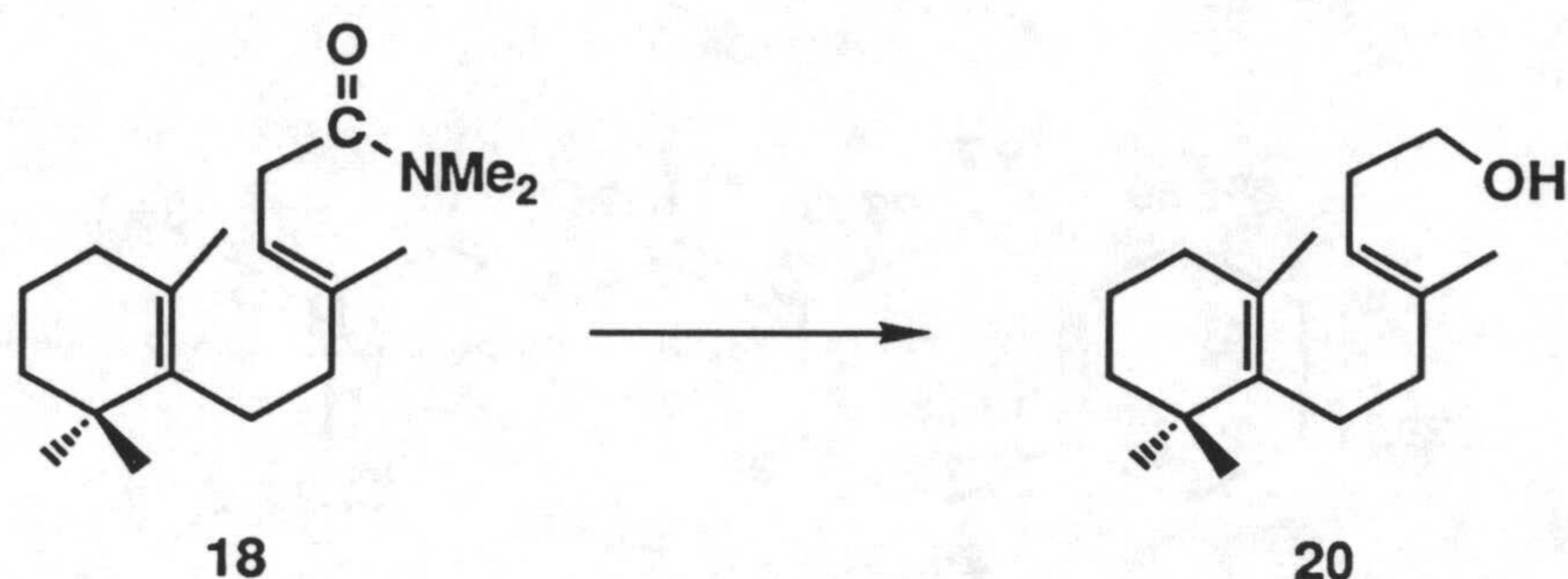
0.98 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')
1.61 (3H, *s*, Me-2')
1.76 (3H, *d*, J_{alílica}= 1.2, Me-4)
1.88 (2H, *t*, J_{3',4'}= 6.3, H-3')
1.97-2.07 (4H, *m*, H-5, H-6),
2.91, 2.97 (6H, 2*s*, Me₂N-1)
3.07 (2H, *d*, J_{2,3}= 6.8, H-2)
5.28 (1H, *td*, J_{3,2}= 6.8, J_{alílica}= 1.2, H-3)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 19-C)

Con señales a δ (ppm):



IX.6. Obtención de *E*-monociclohomofarnesol (20) a partir de la amida 18



Una disolución 1M de LiEt₃H (superhidruro[®]) en THF (3.5 ml) se adiciona gota a gota durante 15 minutos, bajo atmósfera de argón y a -78°C, a una disolución de amida **18** (476 mg, 1.72 mmoles) en THF anhidro (3 ml). Después de 4,5 h de agitación a -78°C se retira el baño y alcanzada la temperatura ambiente, se añaden 5 ml de agua, y se extrae con Bu^tOMe (3x20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan a sequedad, obteniéndose 398 mg de un residuo que, purificado sobre gel de sílice, rinde **20** (348 mg, 85.7%, H:Bu^tOMe 75:25).

(*E*)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-3-hexenol (20)

Aceite

Tiempo de retención: 31.21

ESPECTRO DE MASAS (espectro 20-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 2%), 191 (M⁺-C₂H₅O, 2), 175 (2), 149 (1), 137 (M⁺-C₆H₁₁O, 65), 136 (14), 121 (12), 109 (10), 107 (14), 95 (C₇H₁₁⁺, 100), 93 (19), 91 (14), 81 (C₆H₉⁺, 72), 79 (21), 77 (14), 69 (27), 67 (C₅H₇⁺, 28), 57 (19), 55 (27), 53 (18), 43 (20), 41 (64).

ESPECTRO DE IR (espectro 20-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3337, 1047 ($\text{OH } 1^\circ$)

ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz) (espectro 20-H)

Con señales a δ (ppm):

0.98 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')

1.59 (3H, *s*, Me-2')

1.68 (3H, *s*, Me-4)

1.89 (2H, *t*, $J_{3',4'} = 6.3$, H-3')

2.05 (4H, *s*, H-5, H-6)

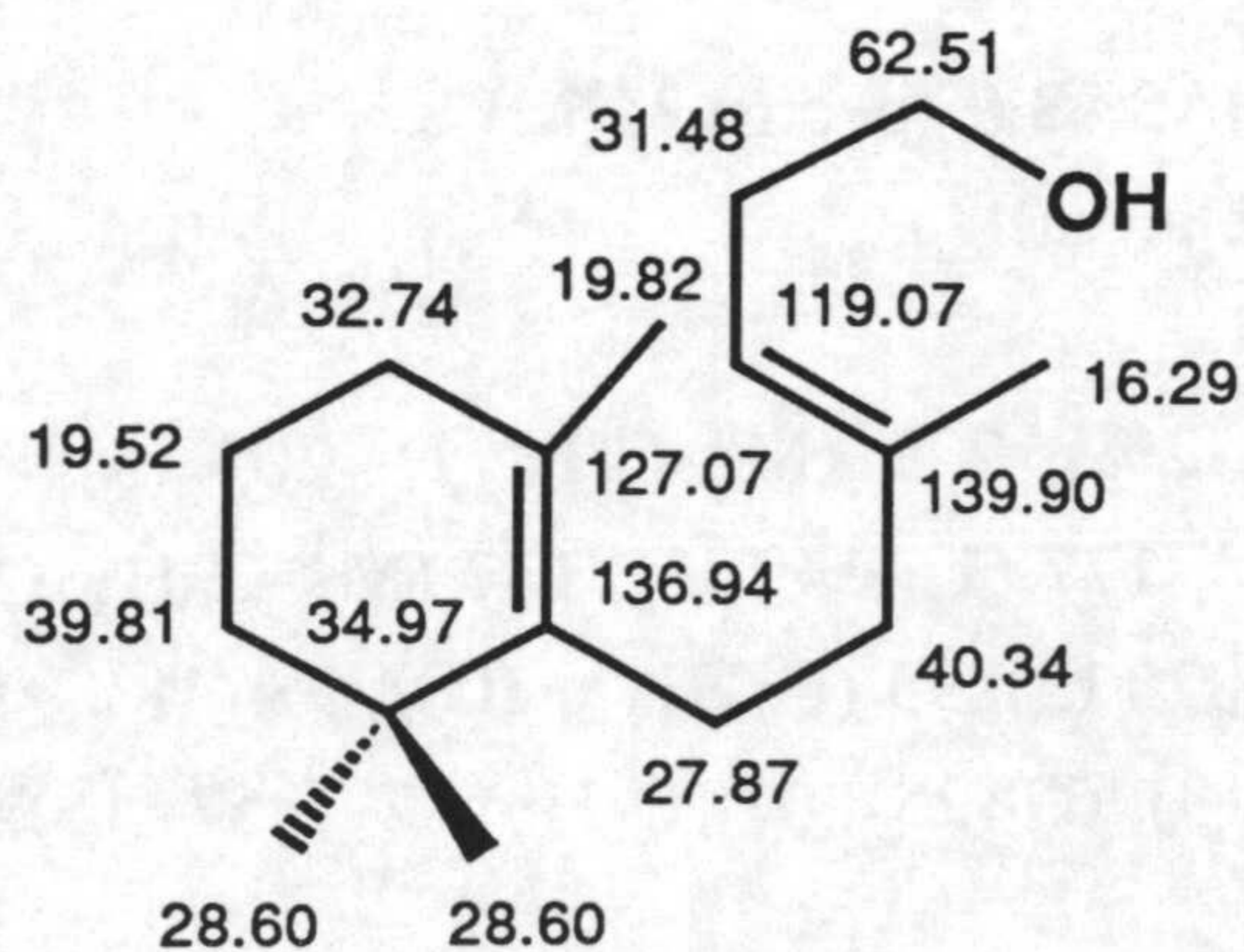
2.29 (2H, *qa*, $J_{2,3} = 7.3$, $J_{2,1} = 6.6$, H-2)

3.63 (2H, *q*, $J = 6.2$, H-1)

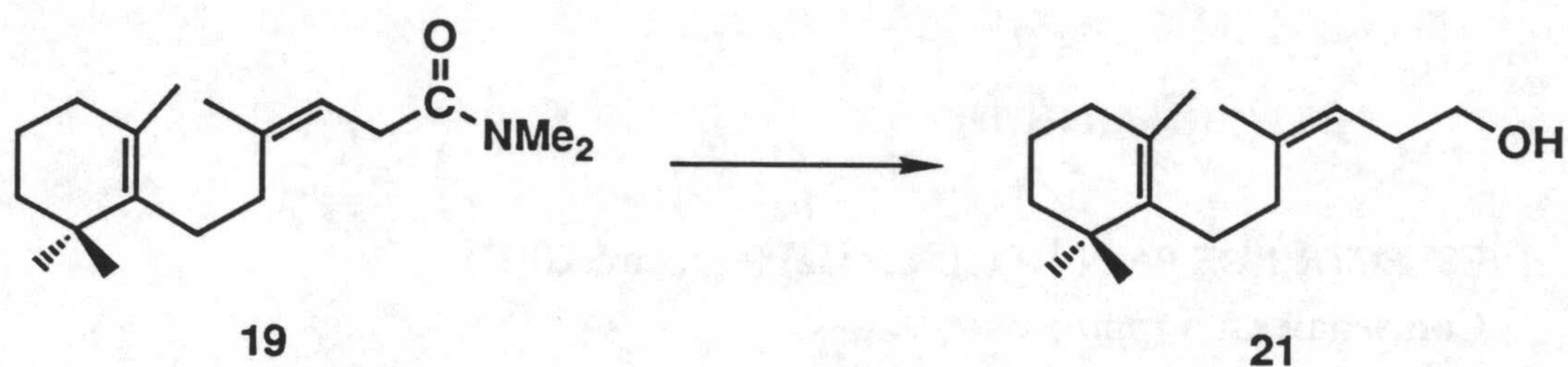
5.15 (1H, *ta*, $J_{3,2} = 7.3$, H-3)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 20-C)

Con señales a δ (ppm):



IX.7. Obtención de Z-monociclohomofarnesol (21) a partir de la amida 19



Una disolución 1M de LiBEt₃H (superhidruro[®]) en THF (1.5 ml) se adiciona gota a gota durante 10 minutos, bajo atmósfera de argón y a -78°C, a una disolución de amida **19** (200 mg, 0.72 mmoles) en THF anhidro (1.5 ml). Después de 5 h de agitación a -78°C la mezcla de reacción se procesa según se ha descrito en el apartado anterior, obteniéndose **21** (135 mg, 80%, H:Bu^tOMe 8:2).

(Z)-4-metil-6-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-3-hexenol (21)

Aceite

Tiempo de retención: 30.80

ESPECTRO DE MASAS (espectro 21-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 2%), 221 (M⁺-CH₃, 1), 203 (M⁺-CH₃-H₂O, 1), 191 (M⁺-C₂H₅O, 1), 177 (1), 149 (1), 137 (M⁺-C₆H₁₁O, 75), 136 (13), 121 (10), 109 (9), 107 (13), 95 (C₇H₁₁⁺, 100), 93 (18), 91 (16), 81 (C₆H₉⁺, 76), 79 (21), 77 (13), 69 (25), 67 (C₅H₇⁺, 29), 57 (16), 55 (33), 53 (18), 43 (22), 41 (69).

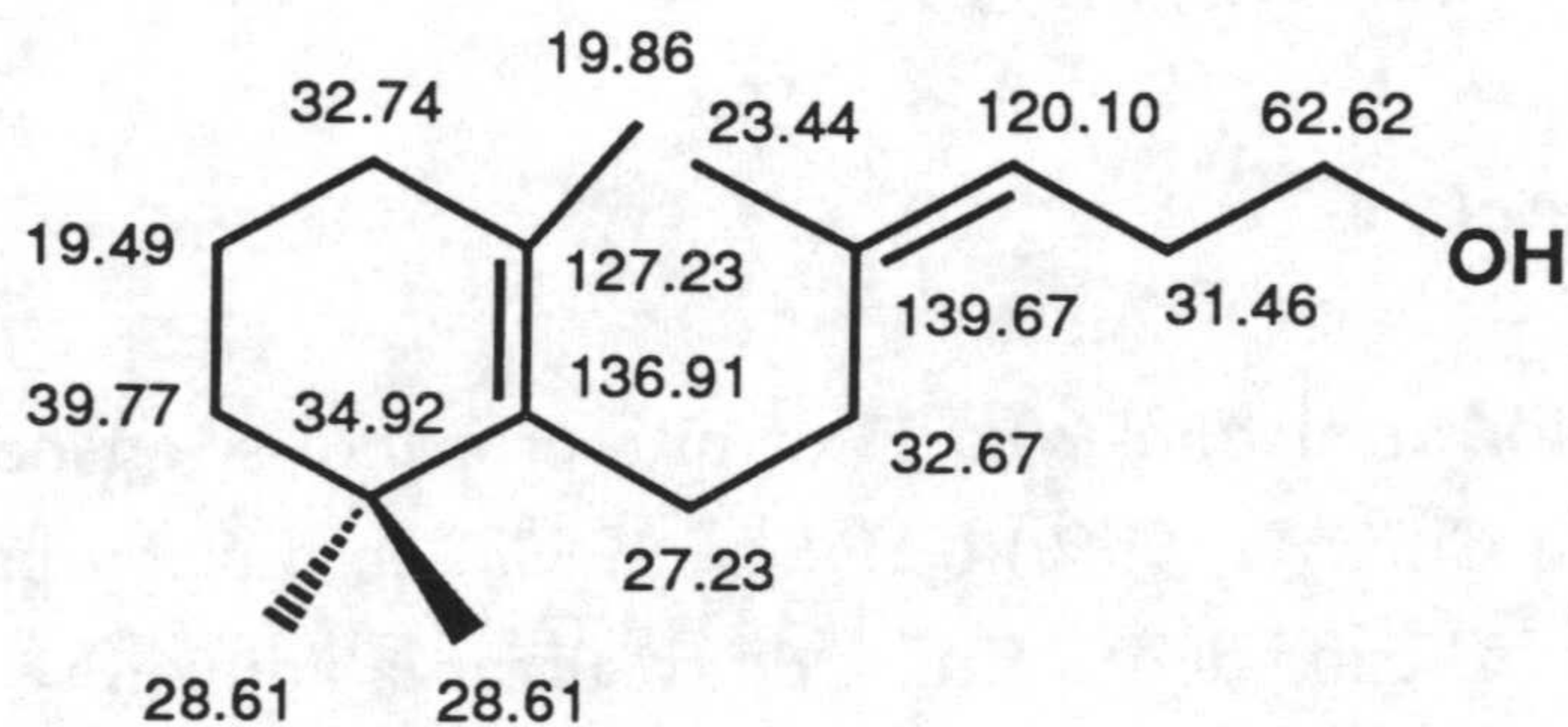
ESPECTRO DE IR (espectro 21-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

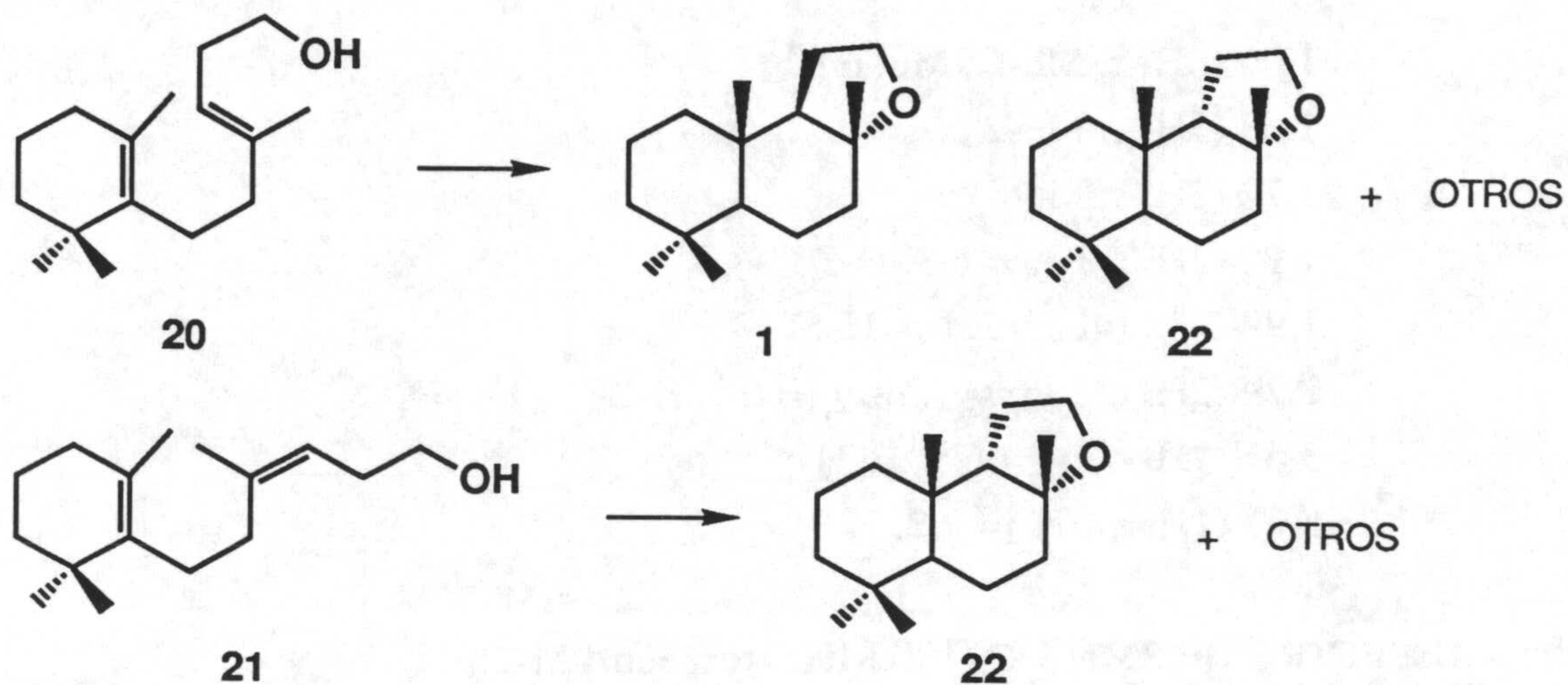
3325, 1048 (OH 1°)

ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz) (espectro 21-H)Con señales a δ (ppm):

- 1.00 (6H, *s*, Me-6', Me'-6')
- 1.63 (3H, *s*, Me-2')
- 1.77 (3H, *s*, Me-4)
- 1.90 (2H, *t*, $J_{3',4'} = 6.3$, H-3')
- 1.98-2.12 (4H, *m*, H-5, H-6)
- 2.29 (2H, *qa*, $J_{2,3} = 7.3$, $J_{2,1} = 6.5$, H-2)
- 3.61 (2H, *t*, $J_{1,2} = 6.5$, H-1)
- 5.09 (1H, *ta*, $J_{3,2} = 7.3$, H-3)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 21-C)Con señales a δ (ppm):

IX.8. Ciclaciones de (*E*)-(20) y (*Z*)-monociclohomofarnesol (21). Obtención de (±)-ambrox (1) y (±)-9-*epi*-ambrox (22)



Método A. Empleo de ClSO_3H o H_2SO_4

Procedimiento general

Una disolución de alcohol **20** o **21** en nitropropano¹ se añade durante 0.5-7 min. a otra disolución de ClSO_3H (99%) o H_2SO_4 (98%) en nitropropano¹ a -78°C ² bajo atmósfera de argón. Al cabo de 9-25 min. de finalizar la adición se inyectan 1-2 ml de disolución saturada de NaHCO_3 y, seguidamente, se completa la neutralización del medio añadiendo porciones adicionales de NaHCO_3 sólido. Por último, la mezcla de reacción se extrae con Bu^tOMe (3x5 ml), las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anh. y se llevan a sequedad, rindiendo el crudo de reacción correspondiente, que se estudia por RMN ^1H y CG-EM.

¹ En el ensayo 3 se ha empleado Cl_2CH_2 (ver tabla IX.8.a).

² En el ensayo 4 se trabajó a temperatura ambiente (ver tabla IX.8.a).

Método B. Empleo de p-TsOH

*Procedimiento general*³

Una mezcla de sustrato, *p*-TsOH y disolvente se mantiene en agitación a temperatura ambiente o a reflujo durante el tiempo necesario (control por CCF). A continuación, la mezcla de reacción se diluye con Et₂O y se lava con disolución acuosa al 15% de NaOH (si el producto de partida es el ácido **56**) o disolución acuosa al 15% de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporan a sequedad obteniéndose el crudo de reacción, que se estudia por RMN ¹H y CG-EM.⁴

Método C. Empleo de SnCl₄

Procedimiento general

A una disolución de alcohol **20** en CH₂Cl₂ anhidro se adiciona gota a gota SnCl₄ a -78°C y bajo atmósfera de argón. El producto de reacción se recupera adicionando hielo, extrayendo con Bu^tOMe (3x5 ml) y lavando con disolución acuosa al 15% de Na₂CO₃. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro las fases orgánicas, y de evaporar el disolvente, el crudo de reacción se estudia por RMN ¹H y CG-EM.

En la siguiente tabla se reúnen los datos experimentales y resultados de las ciclaciones de **20** y **21** con los distintos agentes ciclantes ensayados.

³ Este procedimiento se ha empleado también con los siguientes sustratos: ácido **37** (apartado XI.3), 8 β ,12-diol **40** (apartado XI.5), alcohol **46** (apartado XI.10), 12,19-diol **47** (apartado XI.12), triol **55** (apartado XI.17) y 8 α ,12-diol **59** (apartado XII.2).

⁴ El estudio por CG-EM se ha realizado con el alcohol **20** y diol **59**.

Experimental

Tabla IX.8.a

Ensayo	Alcohol (mg)	Disolv. (ml)	Ciclante (ml) Disolv. (ml)	Temp. (°C)	Tiempo adición (min.)	Tiempo reacción (min.)	Crudo de reacción (mg)
1	20 (162)	PrNO ₂ (5)	ClSO ₃ H (0.4) PrNO ₂ (2)	-78	7	9	146
2	20 (31)	PrNO ₂ (0.7)	H ₂ SO ₄ (0.1) PrNO ₂ (0.7)	-78	1	25	25
3	20 (14)	CH ₂ Cl ₂ (0.5)	H ₂ SO ₄ (0.05) CH ₂ Cl ₂ (0.5)	-78	0.5	10	11
4	20 (40)	MeNO ₂ (4)	<i>p</i> -TsOH (40 mg)	amb.	-	120	32
5	20 (22)	CH ₂ Cl ₂ (1)	SnCl ₄ (0.1)	-78	1	30	18
6	21 (80)	PrNO ₂ (2)	ClSO ₃ H (0.2) PrNO ₂ (1)	-78	5	10	72

Tabla IX.8.a (continuación)

Ensayo	Producto sin reac.	1	22	23	24	25	26	27
1	-	47.8	37.7	2.6	0.8	7.0	-	-
2	-	42.3	26.5	-	2.7	5.0	2.4	13.0
3	52.0	4.1	2.3	0.5	0.5	0.6	1.6	1.1
4	1.6	0.9	<0.2	-	-	-	-	81.2
5	7.3	12.3	11.6	-	4.7	4.5	1.7	17.3
6	-	0.8	82.9	-	13.2	1.7	2.2	-

^a Porcentajes estimados por CG.

El ensayo 6 conduce a un crudo formado principalmente por (\pm)-9-*epi*-ambrox (22) (72 mg, 82.9% según CG, 75% de rendimiento).

(\pm)-(3aa,5ab,9aa,9ba)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano (22)

Aceite

Tiempo de retención: 29.79

ESPECTRO DE MASAS (espectro 22-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M^+ , 15%), 221 ($M^+ - CH_3$, 65), 203 ($M^+ - CH_3 - H_2O$, 4), 177 (7), 165 (2), 151 (4), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 100), 124 (12), 121 ($C_9H_{13}^+$, 8), 109 (25), 107 (11), 97 ($C_6H_9O^+$, 32), 95 (30), 81 (37), 69 (35), 67 (28), 55 (30), 43 (47), 41 (33).

ESPECTRO DE IR (espectro 22-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1060, 1048 (éter)

Experimental

ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz) (espectro 22-H)

Con señales a δ (ppm):

0.79 (3H, *s*, Me β -4)

0.86 (3H, *s*, Me α -4)

1.07 (3H, *s*, Me-10)

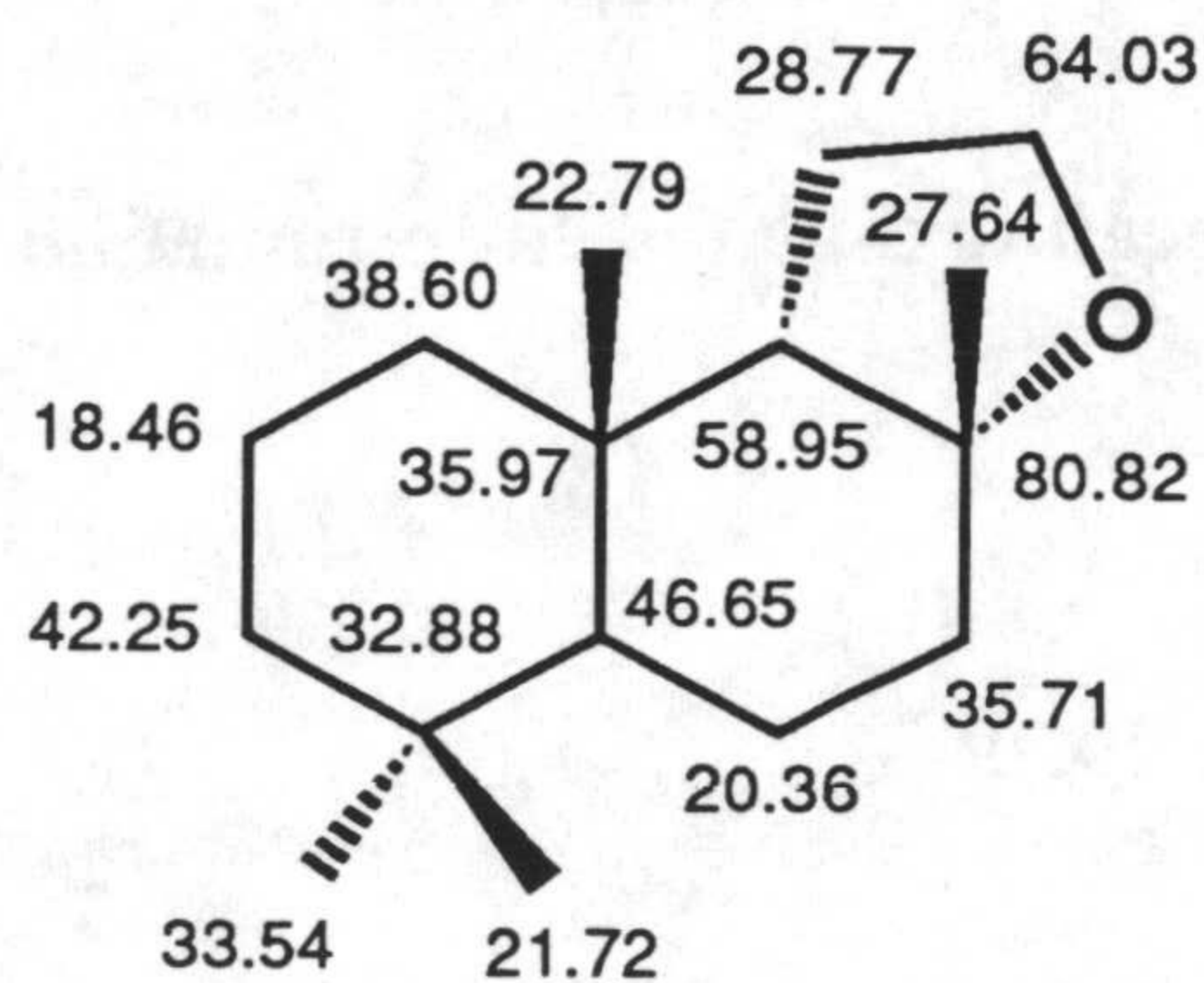
1.34 (3H, *s*, Me-8)

3.74 (1H, *q*, $J_{12,12'}=J_{12,11}=J_{12,11'}= 8.7$, H-12)

3.82 (1H, *td*, $J_{12',12}=J_{12',11'}= 8.7$, $J_{12',11}= 3.2$, H'-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 22-C)

Con señales a δ (ppm):



El ensayo 4 conduce a un crudo formado principalmente por el tetrahydrofurano derivado **27** (32 mg, 81.2% según CG, 65.0% de rendimiento)

2-metil-2-[2'-(2'',6'',6''-trimetilciclohex-enil)etil]tetrahydrofurano (27)

Aceite

Tiempo de retención: 27.80

ESPECTRO DE MASAS (espectro 27-M)

 m/z (intensidad relativa):

236 (M^+ , 1%), 221 ($M^+ - CH_3$, 2), 203 ($M^+ - CH_3 - H_2O$, 1), 177 (4), 161 (2), 147 (2), 136 (16), 123 (15), 121 ($C_9H_{13}^+$, 24), 109 (6), 107 (13), 95 (17), 93 (16), 91 (9), 85 ($C_5H_9O^+$, 100), 81 (13), 69 (10), 67 (9), 55 (15), 53 (7), 43 (71), 41 (32).

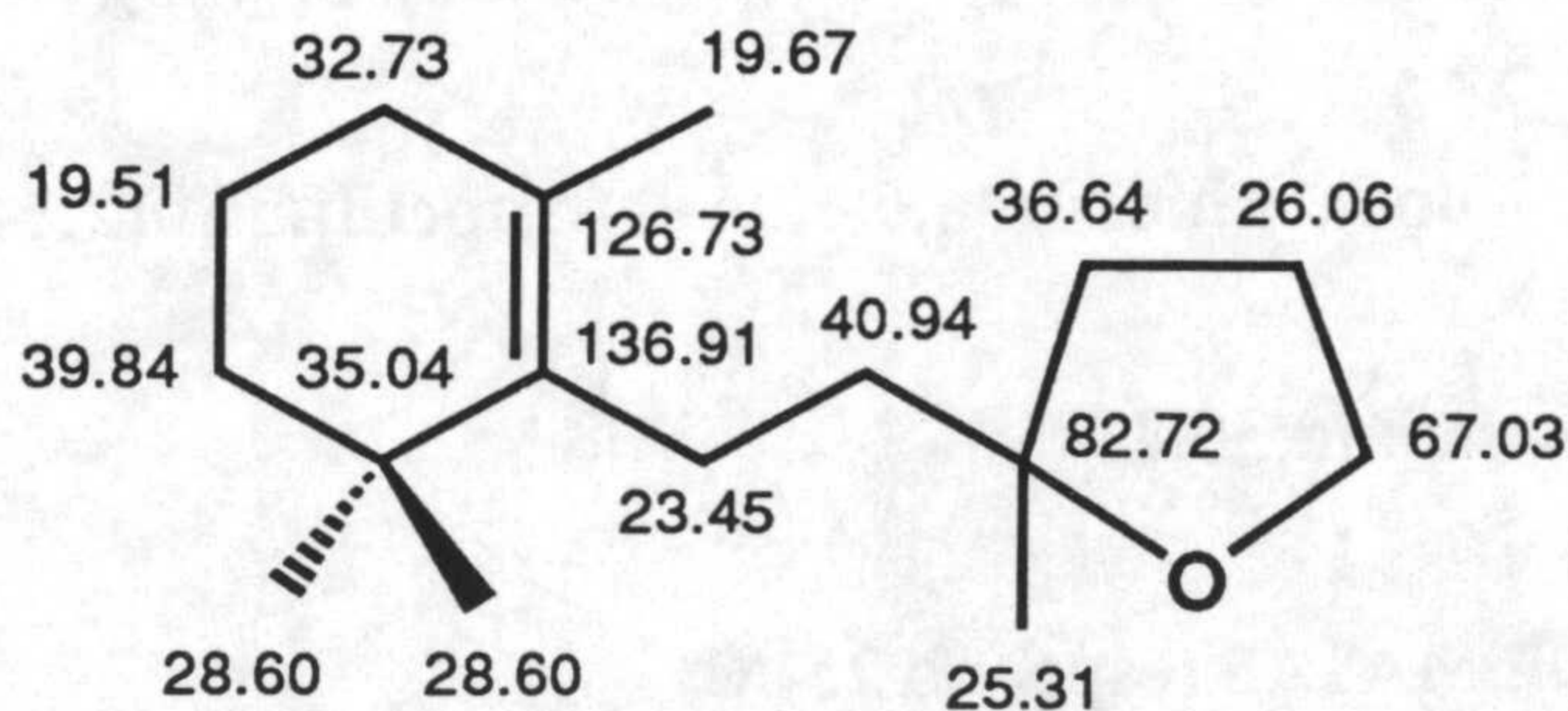
ESPECTRO DE IR (espectro 27-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1051 (éter)

ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz) (espectro 27-H)Con señales a δ (ppm):

0.97 (6H, *s*, Me-6'', Me'-6'')
 1.20 (3H, *s*, Me-2)
 1.57 (3H, *s*, Me-2'')
 1.87 (2H, *ta*, $J_{3'',4''} = 6.1$, H-3'')
 3.75-3.86 (2H, *m*, H-5)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 27-C)Con señales a δ (ppm):

Experimental

La caracterización espectroscópica de ambrox (1) se incluye en el apartado XI.8 y los restantes productos detectados (23-26) se han identificado por comparación de sus espectros de masas con los de muestras auténticas.

(±)-3ab,5ab,9ab,9ba)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano (23)

Tiempo de retención: 29.89

ESPECTRO DE MASAS (espectro 23-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 16%), 221 (M⁺-CH₃, 68), 137 (C₁₀H₁₇⁺, 41), 121 (C₉H₁₃⁺, 13), 109 (25), 107 (16), 97 (C₆H₉O⁺, 100), 95 (35), 81 (31), 69 (43), 67 (34), 55 (30), 43 (35), 41 (42).

(±)-3aa,5ab,9ab,9ba)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano (24)

Tiempo de retención: 30.02

ESPECTRO DE MASAS (espectro 24-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 0%), 221 (M⁺-CH₃, 95), 203 (M⁺-CH₃-H₂O, 6), 177 (10), 137 (C₁₀H₁₇⁺, 27), 121 (C₉H₁₃⁺, 20), 109 (30), 107 (18), 97 (C₆H₉O⁺, 100), 95 (38), 85 (22), 81 (37), 69 (32), 67 (28), 55 (33), 43 (47), 41 (31).

(±)-3aa,5ab,9ab,9bb)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano (25)

Tiempo de retención: 30.78

ESPECTRO DE MASAS (espectro 25-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M^+ , 0%), 221 ($M^+ - CH_3$, 100), 177 (8), 151 (7), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 26), 121 ($C_9H_{13}^+$, 12), 109 (16), 107 (17), 97 ($C_6H_9O^+$, 99), 95 (32), 91 (15), 83 ($C_5H_7O^+$, 17), 81 (40), 79 (21), 69 (40), 67 (36), 55 (40), 53 (22), 43 (50), 41 (55).

(±)-3ab,5ab,9ab,9bb)-dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano (26)

Tiempo de retención: 29.54

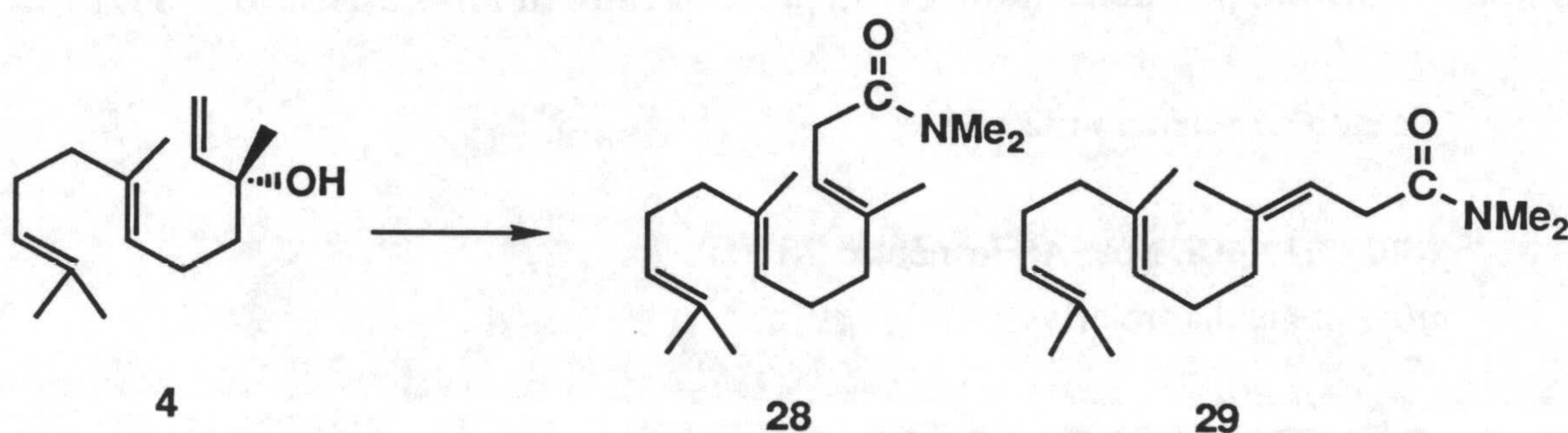
ESPECTRO DE MASAS (espectro 26-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M^+ , 0%), 221 ($M^+ - CH_3$, 100), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 40), 121 ($C_9H_{13}^+$, 12), 102 (13), 97 ($C_6H_9O^+$, 83), 95 (30), 91 (20), 85 (21), 81 (44), 77 (17), 69 (34), 67 (31), 55 (45), 43 (55), 41 (41).

X. SINTESIS TOTAL DE (\pm)-AMBROX A PARTIR DE
(+)-(*E*)-NEROLIDOL

X.1. Obtención de las N,N-dimetilamidas de los ácidos *E/Z*-homofarnésicos (28,
29) por reordenamiento de (+)-(*E*)-nerolidol (4)



Una mezcla formada por 4 (1.30 g, 65% de pureza, 3.80 mmoles), N,N-dimetilformamida dimetilacetal (3.80 g, 31.93 mmoles) y xileno (10 ml) se calienta a reflujo durante 13 h en un sistema provisto de Dean-stark. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y el exceso de reactivo, obteniendo un residuo líquido (1.47 g) que cromatografiado sobre gel de sílice rinde amida *trans*- (28) (424 mg, 40.3%, H:E 1:1 y 4:6), amida *cis*- (29) (190 mg, 18.0%, H:E 1:1) y una fracción mezcla de ambas amidas 28 y 29 (219 mg, 20.8%), recuperándose además producto de partida 4 (120 mg, 14.2%, H:E 9:1).

N,N-dimetilamida del ácido (*E,E*)-4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienoico (28)

Aceite

Tiempo de retención: 39.75

ESPECTRO DE MASAS (espectro 28-M)

m/z (intensidad relativa):

277 (M^+ , 1%), 234 (1), 209 (2), 208 ($M^+ - C_5H_9$, 8), 194 ($M^+ - C_6H_{11}$, 1),

154 ($M^+ - C_9H_{15}$, 2), 142 (4), 141 (5), 140 ($C_8H_{14}NO^+$, 7), 121 (12), 107 (2), 95 (3), 93 (6), 87 (21), 81 (6), 79 (8), 72 ($CONMe_2^+$, 100), 69 (26), 67 (10), 46 (14), 44 (10), 41 (36).

ESPECTRO DE IR (espectro 28-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1648, 1393 ($CONMe_2$)

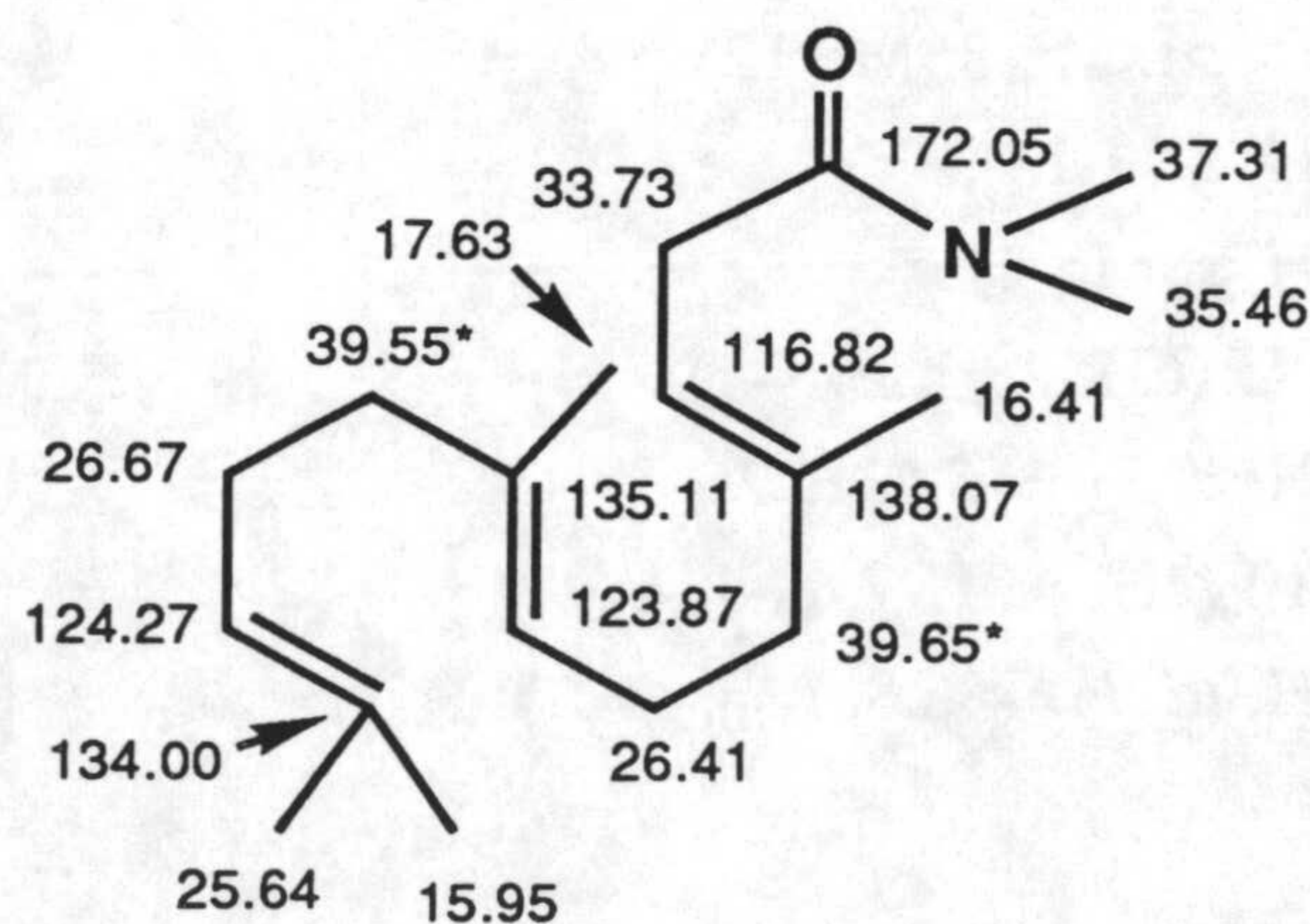
ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz) (espectro 28-H)

Con señales a δ (ppm):

1.57 (6H, *sa*, Me-8, Me-12),
 1.63 (3H, *s*, H-13),
 2.91, 2.97 (6H, *2s*, Me_2N-1)
 3.05 (2H, *d*, $J_{2,3} = 6.7$, H-2),
 5.04-5.10 (2H, *m*, H-7, H-11),
 5.30 (1H, *td*, $J_{3,2} = 6.8$, $J_{alílico} = 1.1$, H-3)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 28-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

N,N-dimetilamida del ácido (*E,Z*)-4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienoico (29)

Aceite

Tiempo de retención: 38.95

ESPECTRO DE MASAS (espectro 29-M)

m/z (intensidad relativa):

277 (M⁺, 1%), 234 (1), 209 (2), 208 (M⁺-C₅H₉, 12), 195 (1), 154 (M⁺-C₉H₁₅, 2), 142 (2), 141 (5), 140 (C₈H₁₄NO⁺, 35), 121 (15), 107 (3), 95 (5), 93 (7), 87 (19), 81 (6), 72 (CONMe₂⁺, 100), 69 (29), 67 (13), 46 (20), 44 (10), 41 (47).

ESPECTRO DE IR (espectro 29-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1648, 1393 (CONMe₂)

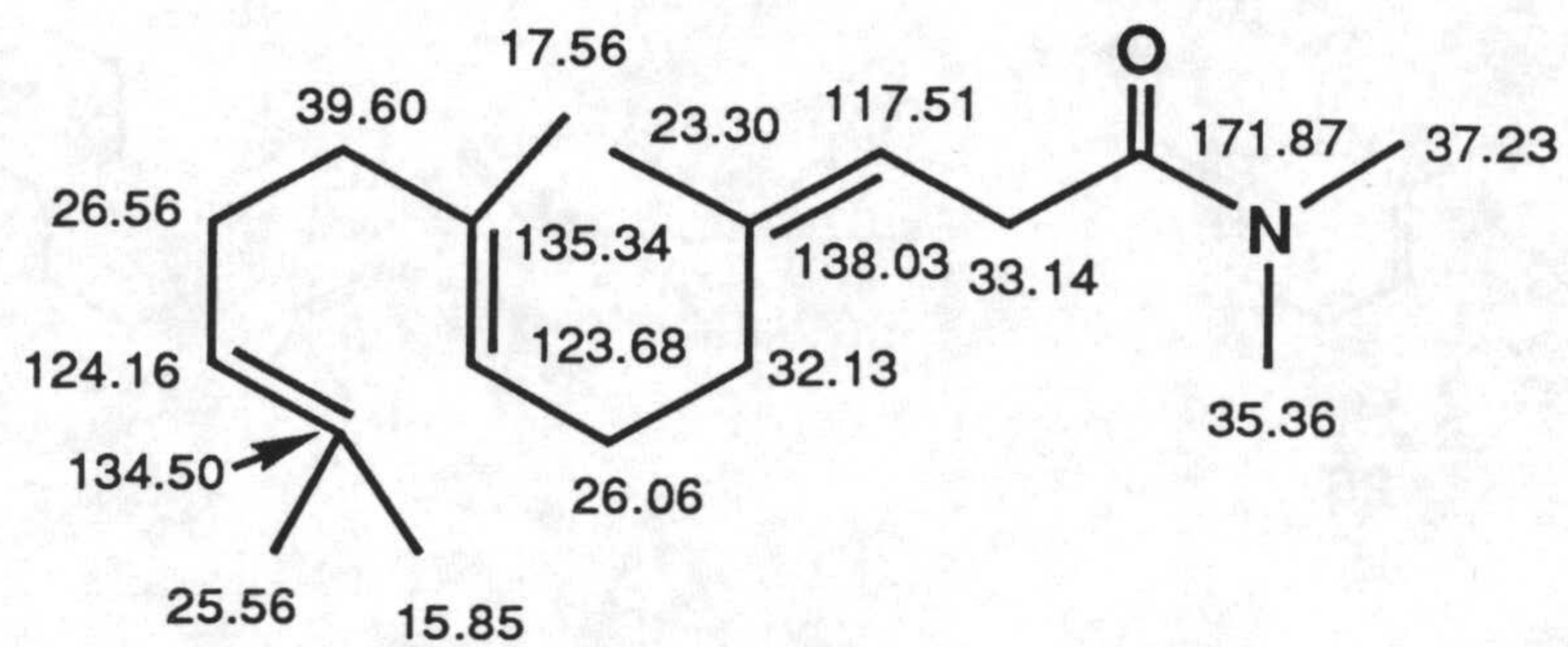
ESPECTRO DE RMN ¹H (400 MHz) (espectro 29-H)

Con señales a δ (ppm):

1.55 (6H, *sa*, Me-8, Me-12),
1.63 (3H, *s*, H-13),
1.70 (3H, *s*, Me-4),
2.88, 2.95 (6H, *2s*, Me₂N-1)
3.03 (2H, *d*, J_{2,3}= 5.6, H-2),
5.01-5.10 (2H, *m*, H-7, H-11),
5.29 (1H, *td*, J_{3,2}= 6.8, J_{alílico}=1.3, H-3)

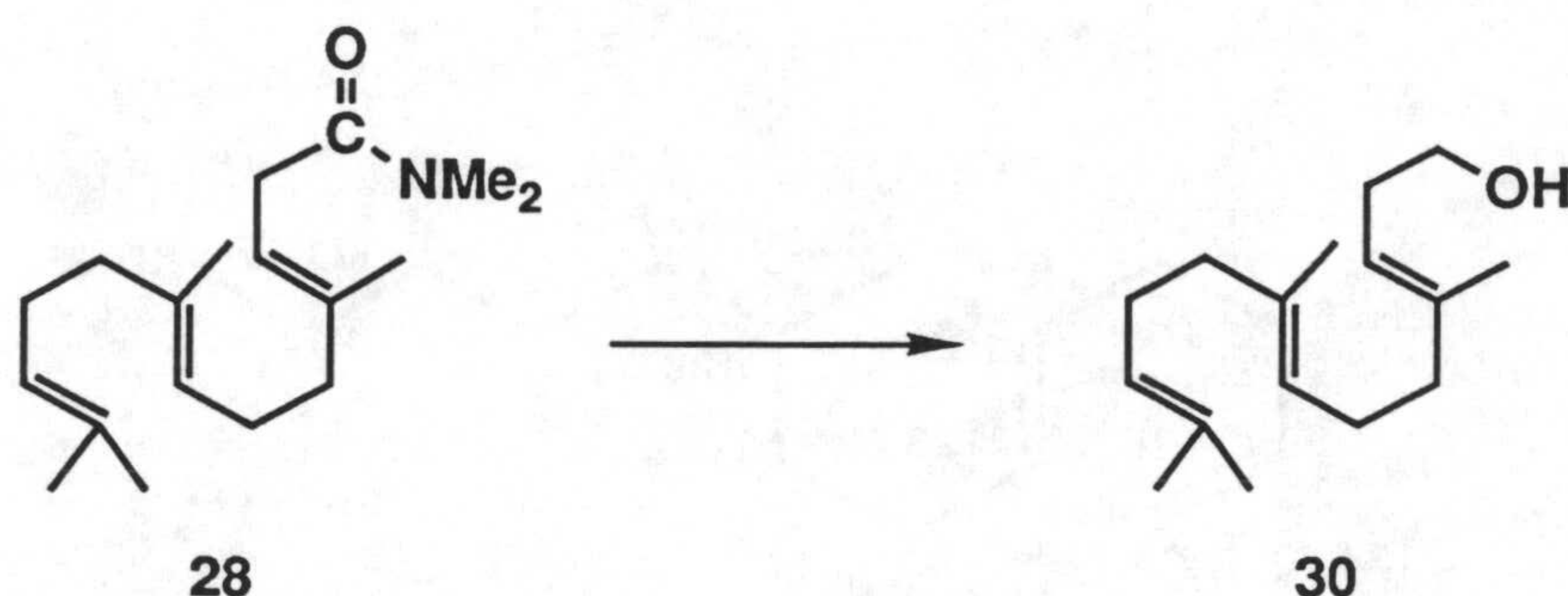
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz) (espectro 29-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

X.2 Obtención de *trans*-homofarnesol (30) a partir de la amida 28



Una disolución 1M de LiBEt₃H (superhidruro[®]) en THF (3.6 ml) se adiciona gota a gota durante 15 minutos, bajo atmósfera de argón y a -78°C, a una disolución de amida **28** (280 mg, 1.01 mmoles) en THF anhidro (2 ml). Después de 7 h de agitación a -78°C la mezcla de reacción se procesa según se ha descrito en el apartado IX.6, obteniéndose **30** (178 mg, 74.7 %, H:Bu^tOMe 85:15).

4,8,12-trimetil-3*E*,7*E*,11-tridecatrien-1-ol (30)

Aceite

Tiempo de retención: 30.98

ESPECTRO DE MASAS (espectro 30-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 0.4%), 193 (1), 177 (0.4), 167 (M⁺-C₅H₉, 1), 152 (M⁺-C₅H₉-CH₃, 1), 149 (M⁺-C₅H₉-H₂O, 1), 136 (6), 123 (C₉H₁₅⁺, 9), 121 (5), 107 (6), 95 (C₇H₁₁⁺, 9), 93 (9), 81 (C₆H₉⁺, 33), 69 (C₅H₉⁺, 100), 67 (C₅H₇⁺, 15), 55 (12), 53 (10), 43 (12), 41 (60).

ESPECTRO DE IR (espectro 30-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

3343, 1047 (OH 1°)

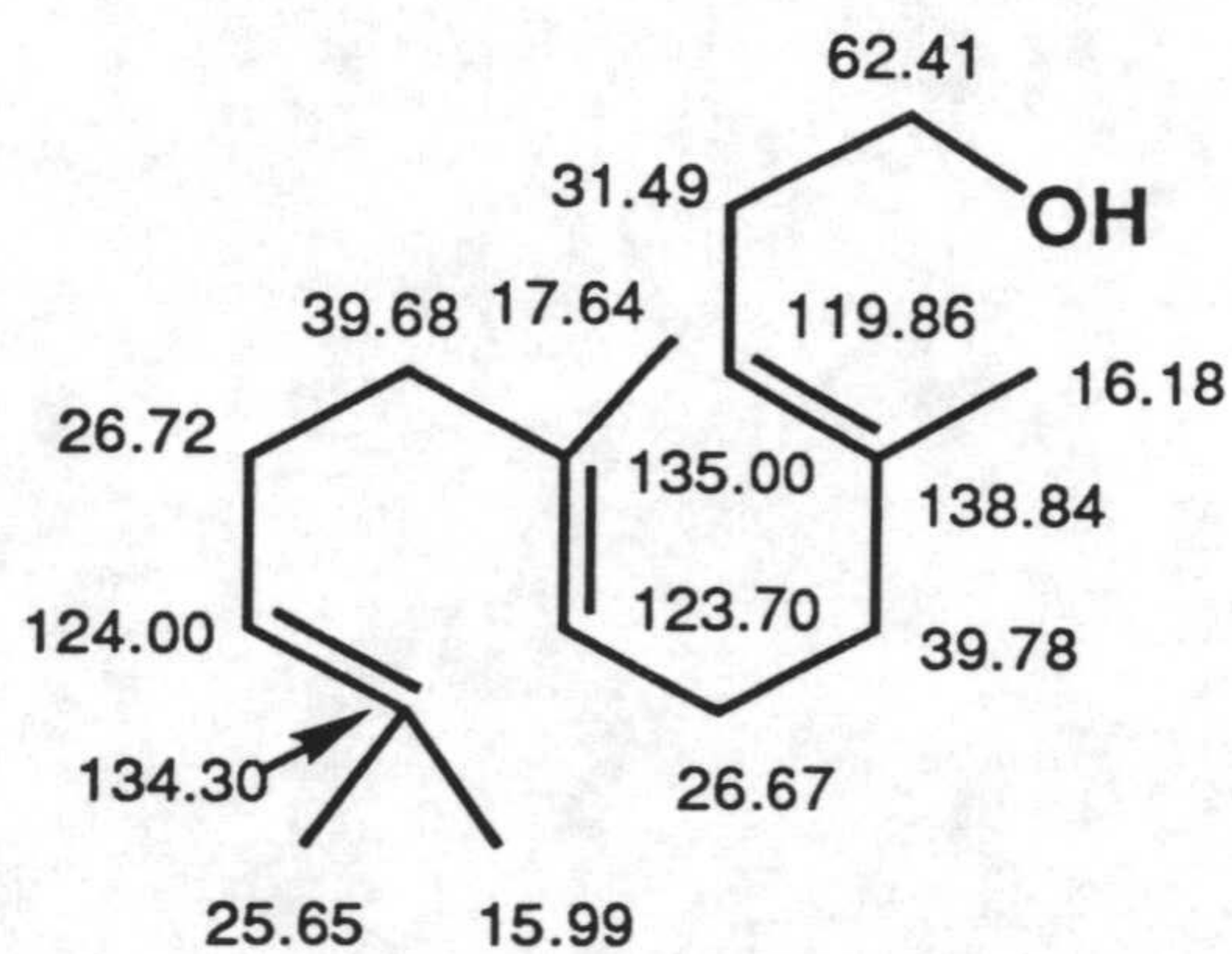
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 30-H)

Con señales a δ (ppm):

- 1.60 (6H, *s*, Me-7, Me-11),
- 1.65 (3H, *s*, H-12),
- 1.68 (3H, *s*, Me-4)
- 2.29 (2H, *qa*, $J_{2,1}=J_{2,3}= 7.3$, H-2),
- 3.61 (2H, *t*, $J_{1,2}= 7.3$, H-1),
- 5.06-5.14 (3H, *m*, H-3, H-7, H-11)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 20-C)

Con señales a δ (ppm):



X.3. Ciclaciones de (*E*)-homofarnesol (30). Obtención de (±)-ambrox (1)

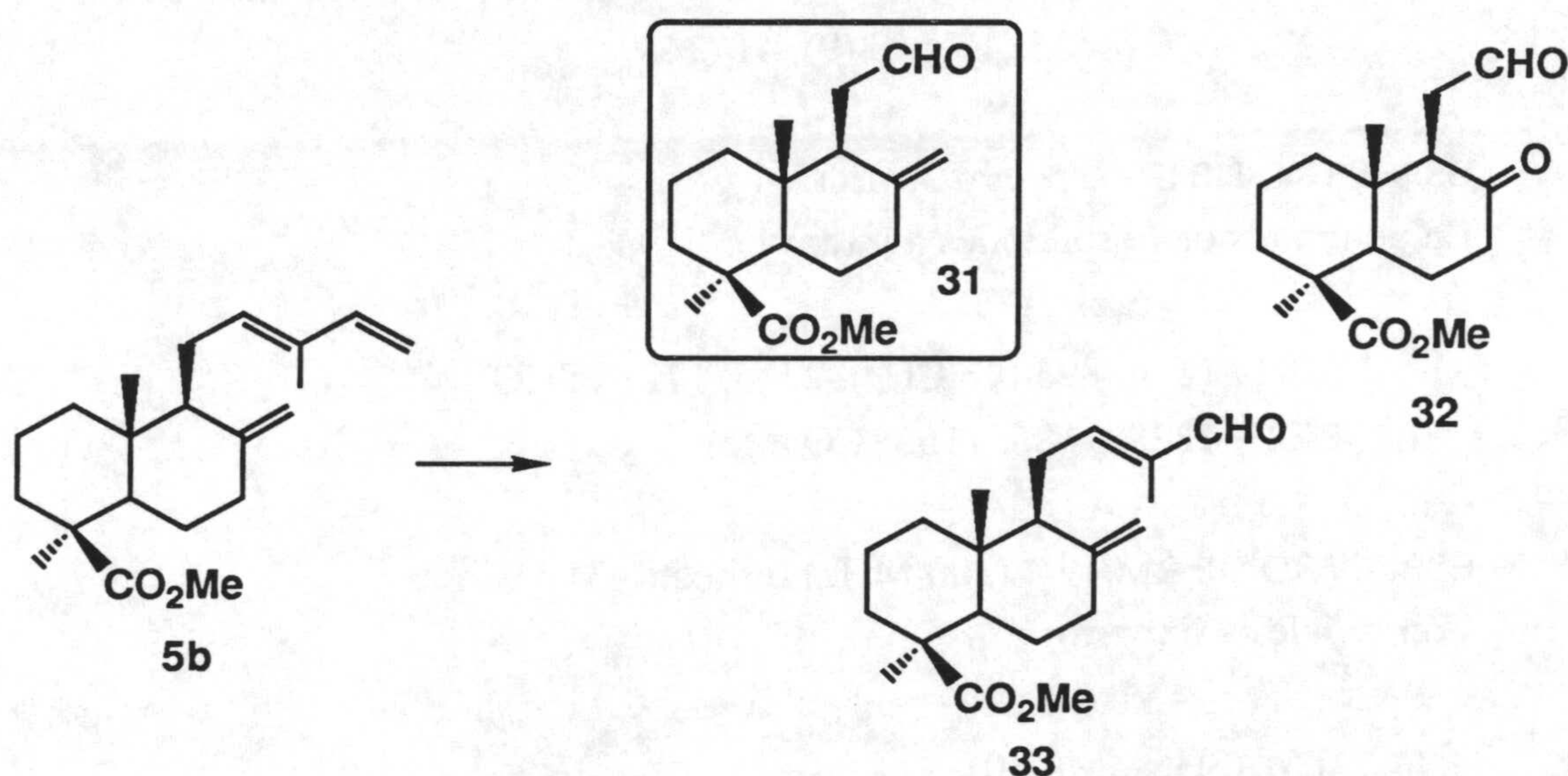
Una disolución de alcohol **30** (51 mg, 0.22 mmoles) en nitropropano (3 ml) se añade durante 6 min. a otra disolución de ClSO₃H (0.2 ml) en nitropropano (1 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón. Después de 6 min. de finalizar la adición se procede según el procedimiento general (apartado IX.8). El crudo de reacción (44 mg) se estudia por CG-EM y se identifican los siguientes productos: **1** (45.1%), **22** (36.5%), **23** (1.0%), **24** (0.6%) y **25** (2.9%).

XI. SINTESIS DE (-)-AMBROX A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO

Ruta a. Vía iso-nor-ambreinolida (38)

XI.1. Obtención de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31) por degradación selectiva de la cadena lateral *de*trans-comunato de metilo (5b)

Método A. Ozonolisis directa de trans-comunato de metilo (5b)



A través de una disolución en agitación de **5b** (2.00 g, 6.33 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml), a -78°C, se burbujea una corriente de O₃/O₂ durante 3.5 h.¹ A continuación se adiciona Me₂S (20 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Tras evaporar a sequedad la mezcla se obtiene un crudo (2.10 g) que cromatografiado sobre gel de sílice rinde **31** (704 mg, 40%, H:E 95:5), **32** (124 mg, 7%, H:E 8:2) y **33** (46 mg, 2.3%, H:E 93:7), recuperándose material de partida **5b** (640 mg, 32%, H:E 99:1).

¹ La reacción se sigue por CCF, burbujeando la mezcla de reacción con árgon antes de cada control.

Experimental

12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +18.5^\circ$ (*c* 1.15)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 31-M)

m/z (intensidad relativa):

278 (M^+ , 3%), 260 ($M^+ - H_2O$, 2), 235 (4), 234 (9), 219 ($M^+ - CO_2Me$, 5),
218 ($M^+ - HCO_2Me$, 9), 181 (7), 175 (9), 121 (100), 109 (28), 91 (23), 81
(22), 69 (15), 55 (13), 43 (9), 41 (16).

ESPECTRO DE IR (espectro 31-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3080, 1644, 893 ($C=CH_2$), 2716, 1721 (CHO),
1721, 1228, 1186, 1155 (CO_2Me)

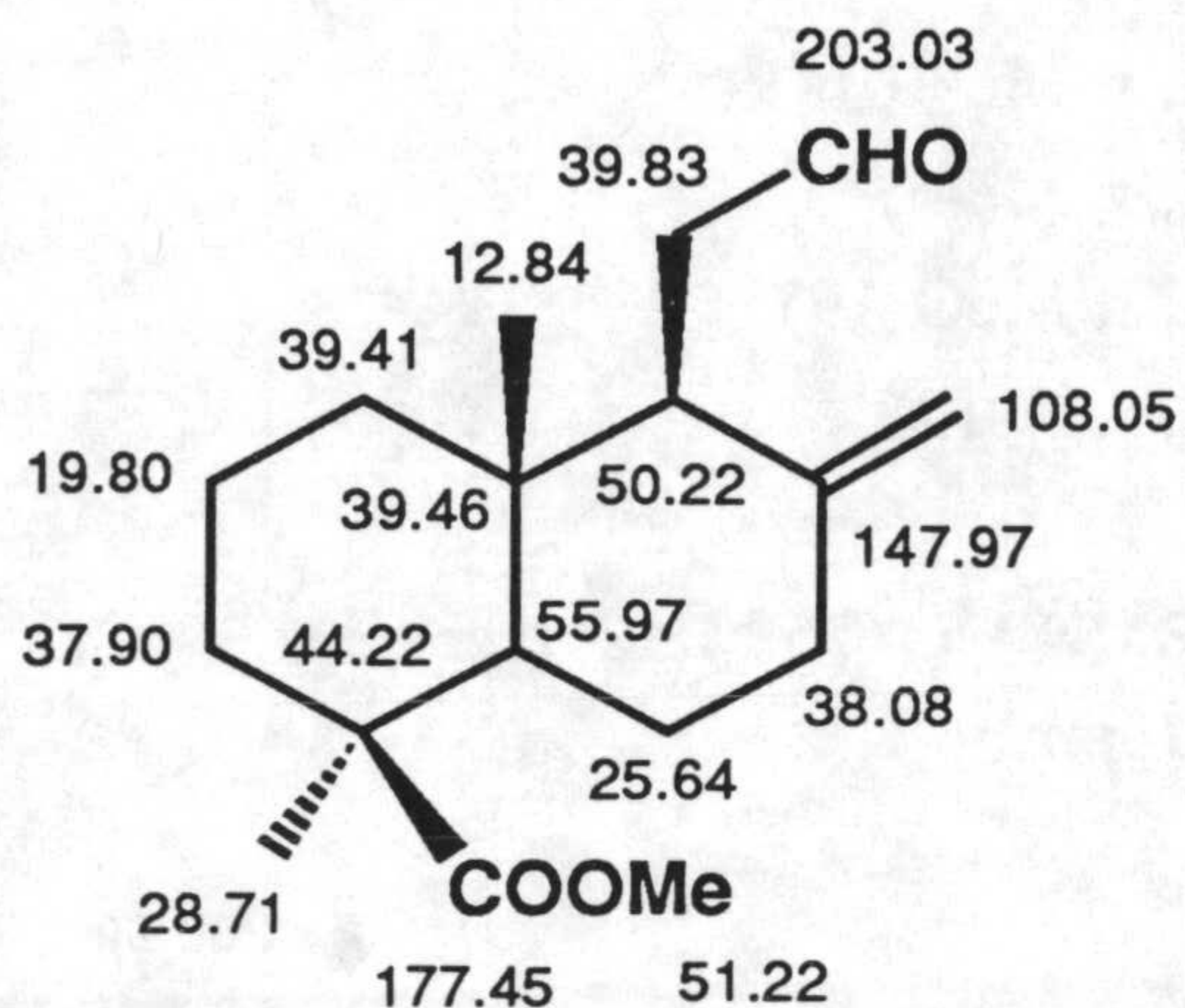
ESPECTRO DE RMN 1H (300 MHz) (espectro 31-H)

Con señales a δ (ppm):

0.51 (3H, *s*, Me-10)
1.18 (3H, *s*, Me-4)
3.60 (3H, *s*, MeO-19)
4.37 (1H, *sa*, H-17)
4.81 (1H, *s*, H'-17)
9.61 (1H, *dd*, 2.8, 1.4, H-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 31-C)

Con señales a δ (ppm):



8,12-dioxo-13,14,15,16,17-pentano-labdan-19-oato de metilo (32)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_{\text{D}} -9.7^{\circ}$ (*c* 1.10)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 32-M)

m/z (intensidad relativa):

280 (M^+ , 0.3%), 265 (0.7), 252 (66), 237 (15), 223 (14), 221 (19), 209 (3), 192 (16), 183 (17), 181 (3), 175 (12), 151 (11), 123 (100), 121 (79), 109 (38), 93 (23), 81 (26), 67 (22), 53 (33), 41 (15).

ESPECTRO DE IR (espectro 32-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

2725, 1721 (CHO), 1721 (CO), 1721, 1221, 1183, 1155 (CO_2Me)

Experimental

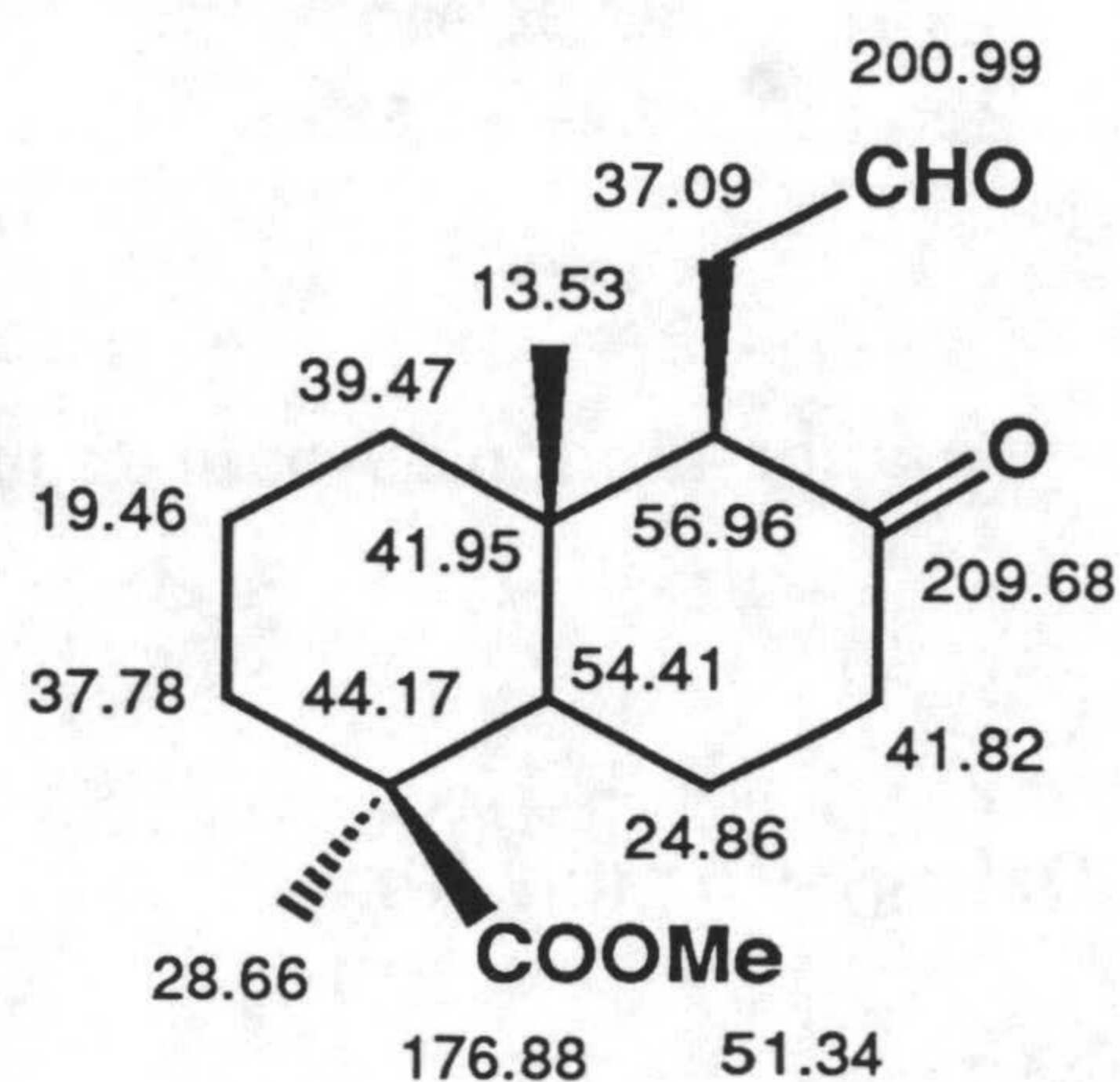
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 32-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.52 (3H, s, Me-10)
- 1.24 (3H, s, Me-4)
- 3.59 (3H, s, MeO-19)
- 9.77 (1H, s, H-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 32-C)

Con señales a δ (ppm):



14-oxo-15-norlabd-8(17),12E-dien-19-oato de metilo (33)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_{\text{D}} +35.8^\circ$ (*c* 1.02)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 33-M)

m/z (intensidad relativa):

- 318 (M^+ , 3%), 300 (1), 260 (13), 248 (4), 216 (4), 189 (13), 188 (13),
- 181 (6), 149 (16), 121 (100), 109 (33), 91 (35), 79 (31), 55 (31), 43 (47).

ESPECTRO DE IR (espectro 33-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3085, 1641, 889 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 2710, 1686 (CHO α,β -insaturado),
1721, 1229, 1195, 1155 (CO_2Me)

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 33-H)

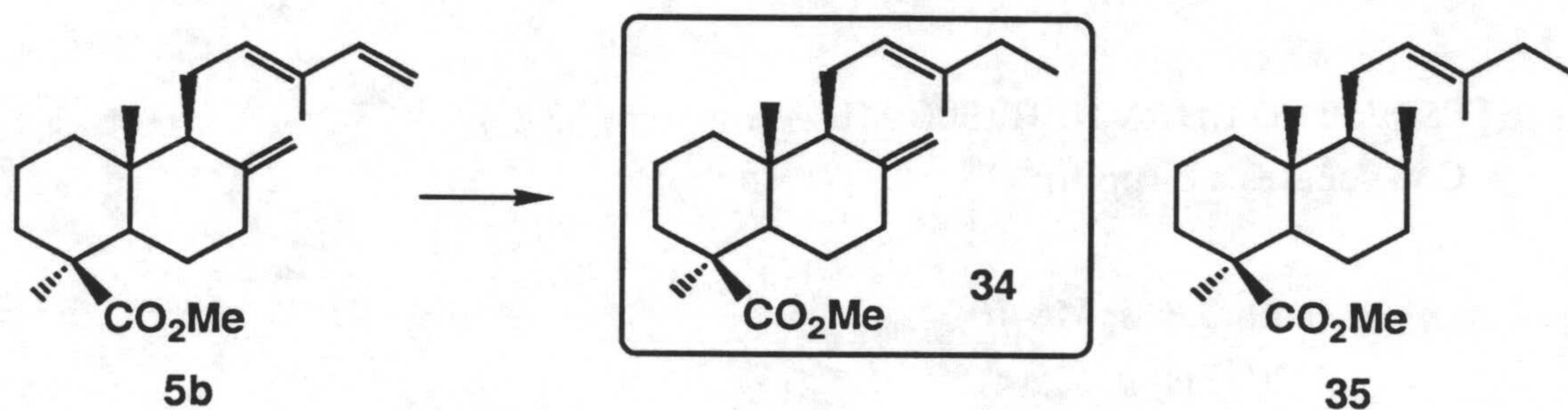
Con señales a δ (ppm):

0.60 (3H, *s*, Me-10)
1.20 (3H, *s*, Me-4)
1.76 (3H, *d*, $J_{\text{alílica}} = 1.0$, Me-13)
3.62 (3H, *s*, MeO-19)
4.40 (1H, *sa*, H-17)
4.86 (1H, *sa*, H'-17)
6.42 (1H, *ta*, $J_{12,11} = 7.0$, H-12)
9.32 (1H, *s*, H-14)

Experimental

Método B. Hidrogenación y posterior degradación selectivas de *trans*-comunato de metilo (5b)

Tratamiento de *trans*-comunato de metilo (5b) con diimida



Sobre una disolución de **5b** (0.54 g, 1.71 mmoles) y N₂H₄•H₂O (2.1 ml, 43.00 mmoles) en EtOH (30 ml) se añade H₂O₂ al 30% (3.1 ml, 27.40 mmoles) durante 15 min. a 0°C. La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente 30 min. adicionales, y a continuación se fracciona en H₂O-Et₂O y se extrae con Et₂O (3x20 ml). Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de FeSO₄ (4x10 ml) y salmuera (10 ml) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro obteniéndose, tras eliminación del disolvente, un crudo (500 mg) que cromatografiado sobre SiO₂-AgNO₃ al 20% rinde **34** (380 mg, 70%, H:E 98:2) y **35** (82 mg, 15%, H:E 94:6)

Labda-8(17),12*E*-dien-19-oato de metilo (34)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +42.5^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 34-M)

m/z (intensidad relativa):

318 (M⁺, 29%), 303 (M⁺-CH₃, 49), 261 (62), 259 (M⁺-CO₂Me, 76), 258 (M⁺-HCO₂Me, 30), 243 (51), 229 (25), 201 (64), 175 (M⁺-HCO₂Me-C₆H₁₁, 100), 161 (29), 121 (79), 107 (41), 105 (35), 91 (40), 79 (38), 55 (57).

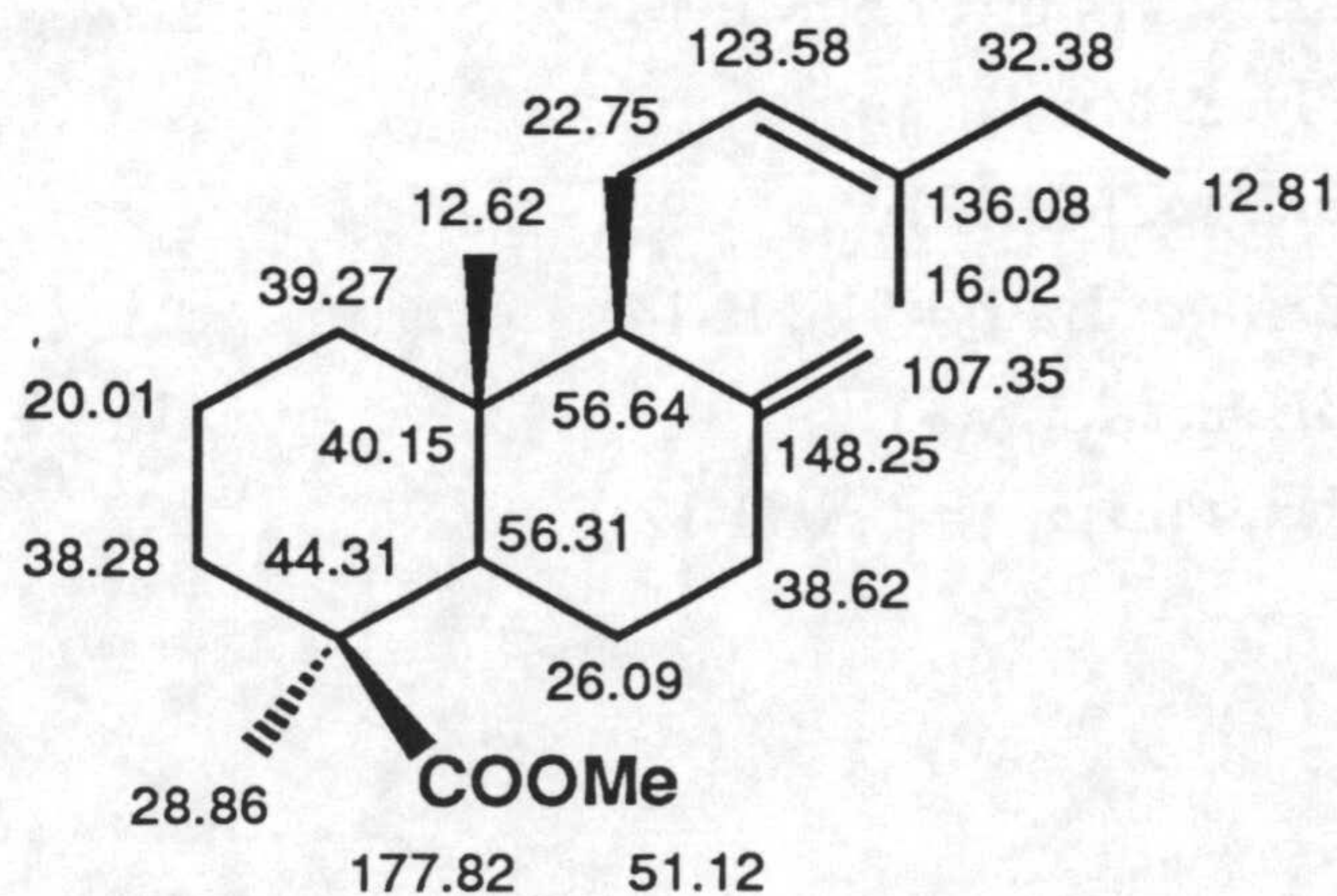
ESPECTRO DE IR (espectro 34-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3081, 1644, 888 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1680, 819 ($\text{C}=\text{CH}$),
1725, 1228, 1153 (CO_2Me)

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 34-H)Con señales a δ (ppm):

0.52 (3H, *s*, Me-10),
0.93 (3H, *t*, $J_{15,14}=7.5$, Me-14)
1.17 (3H, *s*, Me-4)
1.59 (3H, *sa*, Me-13)
1.94 (2H, *qa*, $J_{14,15}=7.5$, H-14)
3.61 (3H, *s*, MeO-19)
4.47 (1H, *sa*, H-17)
4.82 (1H, *d*, $J_{\text{alílica}}=1.5$, H'-17)
5.02 (1H, *qt*, $J_{12,11}=6.4$, $J_{\text{alílica}}=1.2$, H-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 34-C)Con señales a δ (ppm):

Experimental

(8S)-labd-12E-en-19-oato de metilo (35)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +39.8^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 35-M)

m/z (intensidad relativa):

320 (M^+ , 16%), 305 (M^+-CH_3 , 3), 263 (12), 261 (M^+-CO_2Me , 10), 260 (M^+-HCO_2Me , 8), 237 ($M^+-C_6H_{11}$, 24), 235 (34), 177 ($M^+-C_6H_{11}-HCO_2Me$, 100), 121 (17), 95 (15), 83 (12), 81 (12), 67 (9), 55 (22).

ESPECTRO DE IR (espectro 35-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1685, 818 (C=CH), 1725, 1229, 1193, 1149 (CO_2Me)

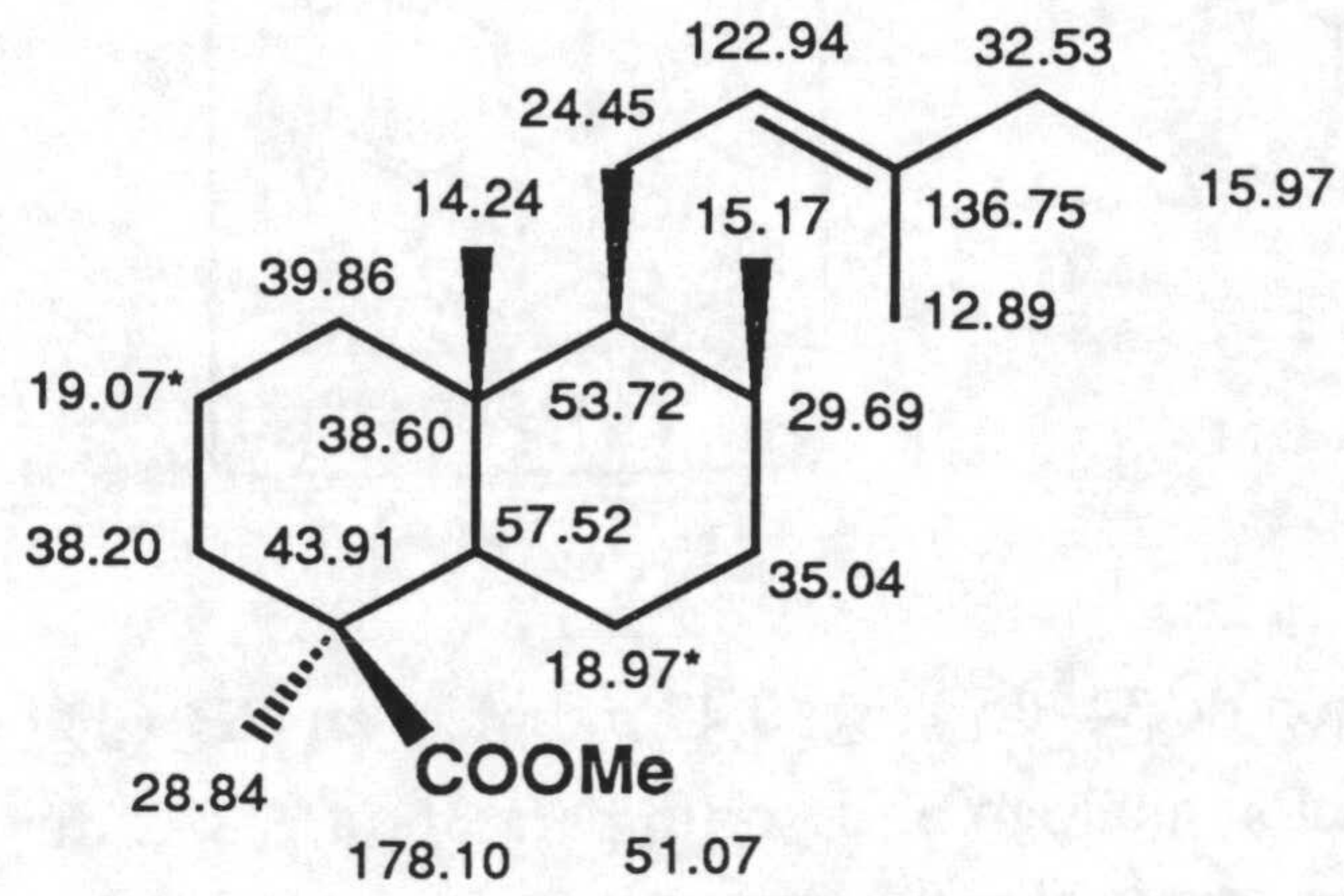
ESPECTRO DE RMN 1H (300 MHz) (espectro 35-H)

Con señales a δ (ppm):

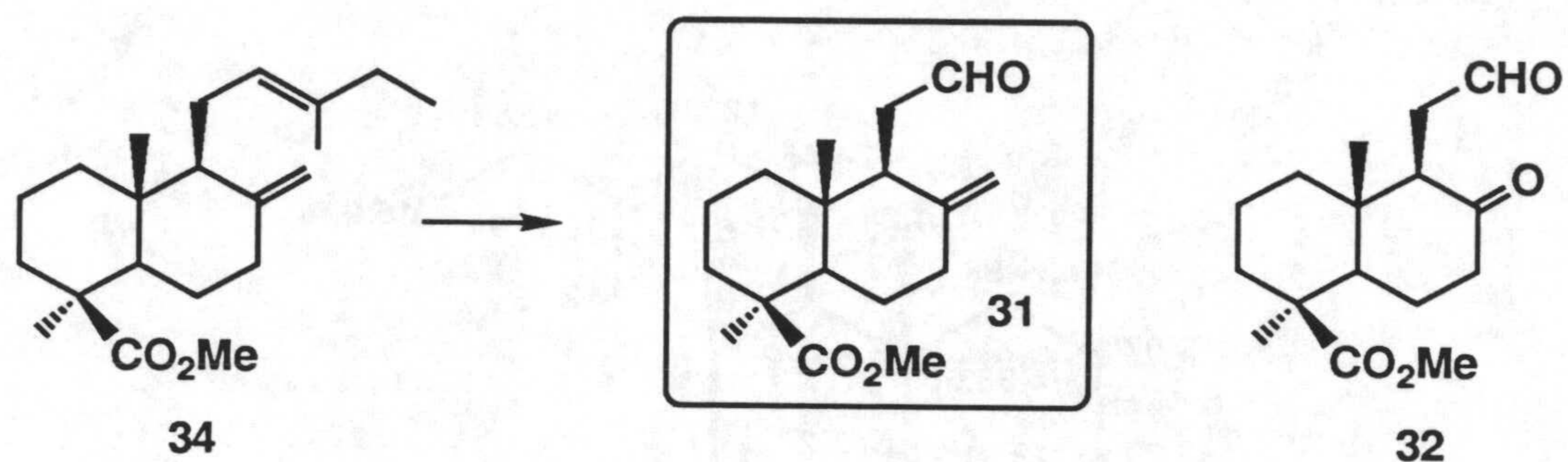
0.68 (3H, *s*, Me-10)
0.88 (3H, *d*, $J_{17,18} = 7.5$, Me-8)
0.95 (3H, *t*, $J_{15,14} = 7.5$, Me-14)
1.16 (3H, *s*, Me-4)
1.60 (3H, *sa*, Me-13)
1.96 (2H, *qa*, $J_{14,15} = 7.5$, H-14)
3.62 (3H, *s*, MeO-19)
5.04 (1H, *ta*, $J_{12,11} = 6.5$, H-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 35-C)

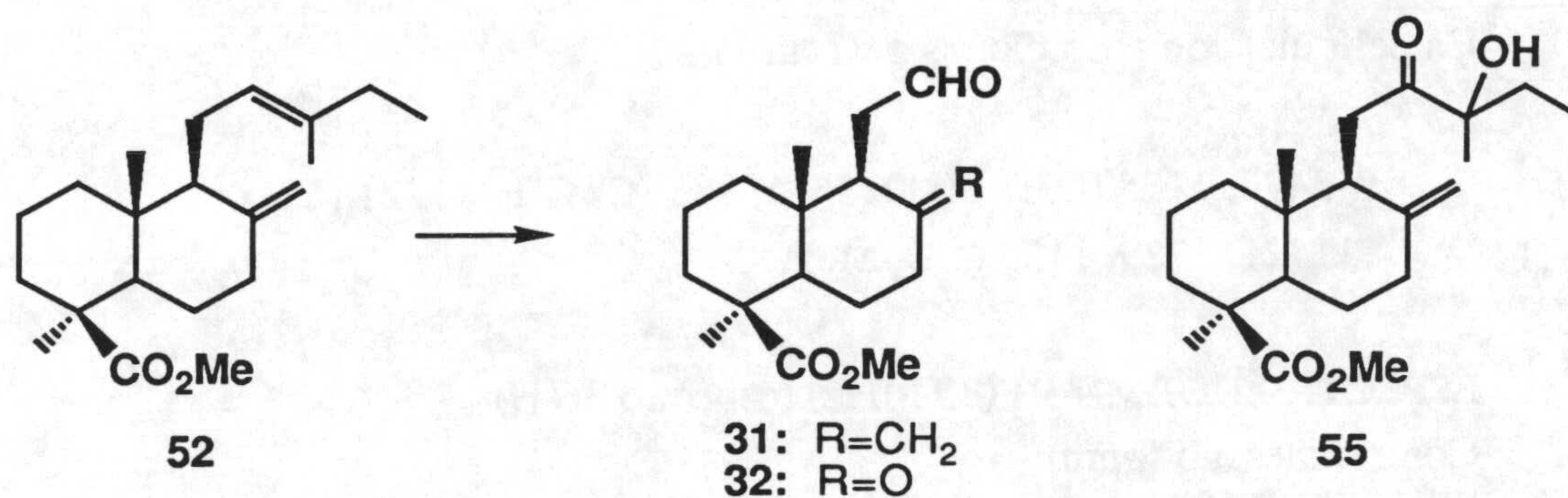
Con señales a δ (ppm):



Ozonolisis de 14,15-dihidro-*trans*-comunato de metilo (34)



Una disolución de **34** (150 mg, 0.47 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se somete a un proceso de ozonización análogo al descrito para **5b**, a -78°C durante 2 h. La masa de reacción se trata con Me₂S (4 ml) a temperatura ambiente durante 2.5 h y el crudo se cromatografía sobre gel de sílice obteniéndose **31** (46 mg, 35%, H:E 97:3), **32** (5 mg, 4%, H:E 9:1) y producto de partida inalterado **34** (78 mg, 52%, H:E 99:1).

Reacción del 14,15-dihidro-*trans*-comunato de metilo (34) con OsO₄-NaIO₄

Una mezcla formada por **34** (160 mg, 0.50 mmoles), Bu^tOH (6 ml), H₂O (2 ml), NaIO₄ (252 mg, 1.18 mmoles) y una disolución acuosa al 0.2% de OsO₄ (0.55 ml, 0.0043 mmoles) se agita a temperatura ambiente durante 60 h bajo atmósfera de argón. La masa de reacción se fracciona en mezcla H₂O-Et₂O y se extrae con Et₂O (3x10 ml). Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de K₂CO₃ (2x10 ml) y H₂O (10 ml) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente y cromatografiar la mezcla (180 mg) sobre gel de sílice se obtiene **31** (98 mg, 70%, H:E 98:2), **32** (9 mg, 6%, H:E 9:1) y **36** (26 mg, 15%, H:E 96:4).

13-Hidroxi-12-oxo-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (36)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D^{+20}$ (c)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 36-M)

m/z (intensidad relativa):

350 (M⁺, 0.5%), 335 (M⁺-CH₃, 0.2), 332 (M⁺-H₂O, 0.2), 278 (M⁺-C₄H₈O, 4), 250 (M⁺-C₅H₈O₂, 18), 236 (M⁺-C₆H₁₀O₂, 15), 218 (6), 176 (236⁺-HCO₂Me, 9), 121 (58), 109 (20), 73 (C₄H₉O⁺, 100), 55 (35).

Experimental

ESPECTRO DE IR (espectro 36-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

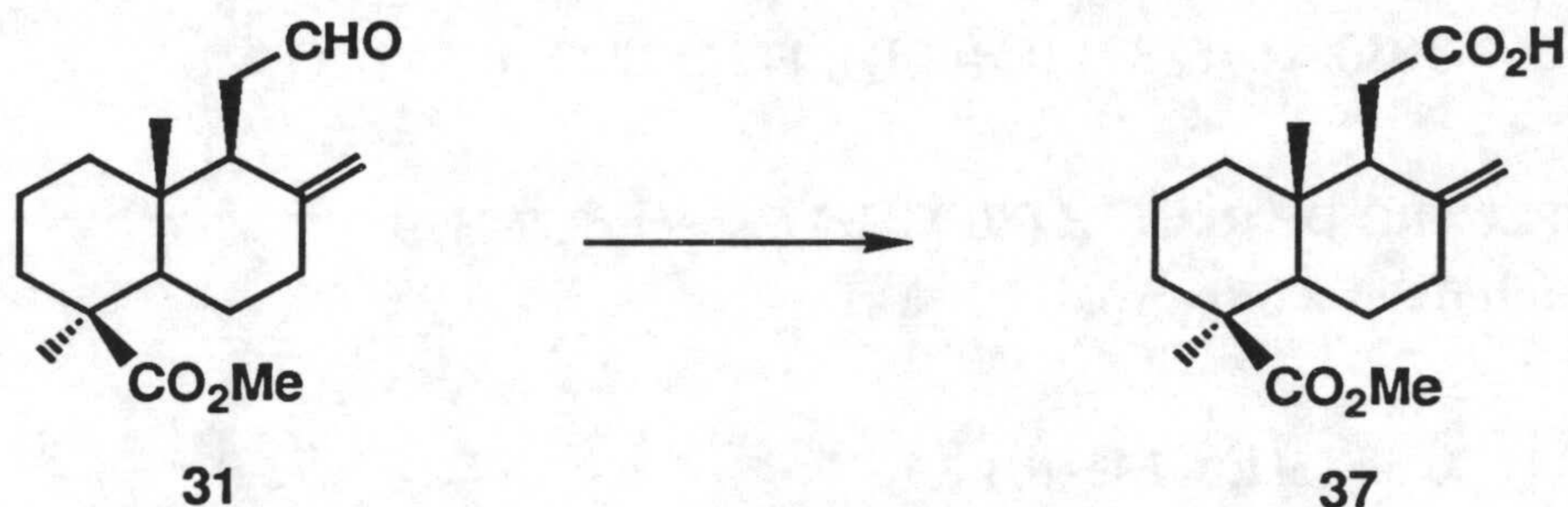
3496, 1155 (OH), 3080, 1645, 883 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1721 (CO),
1721, 1229, 1155 (CO_2Me)

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 36-H)

Con señales a δ (ppm):

0.54 (3H, *s*, Me-10)
0.81 (3H, *t*, $J_{15,14} = 7$, Me-14)
1.20 (3H, *s*, Me-4)
1.40 (3H, *s*, Me-13)
3.61 (3H, *s*, MeO-19)
4.27 (1H, *sa*, H-17)
4.75 (1H, *sa*, H'-17)

XI.2. Obtención de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37) por oxidación de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (31)



A una disolución de **31** (1.85 g, 6.65 mmoles) en acetona (20 ml) se adiciona gota a gota *reactivo de Jones* 2.67M a 0°C hasta desaparición del material de partida (control por CCF). Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se fracciona en mezcla H₂O-Et₂O y se extrae con Et₂O (3x20 ml). Las fases orgánicas se fraccionan con disolución acuosa al 5% de NaOH (3x20 ml) y los extractos acuosos alcalinos resultantes se acidifican con disolución acuosa al 10% de HCl y finalmente se extraen con Et₂O (3x20 ml). Las fases orgánicas lavadas con salmuera y llevadas a sequedad rinden **37** (1.76 g, 90%).

12-Hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 127-8°C (MeOH)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +11.8^\circ$ (c 1.13)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 37-M)

m/z (intensidad relativa):

294 (M⁺, 2%), 277 (M⁺-OH, 0.2), 249 (M⁺-CO₂H, 0.7),
 235 (M⁺-CH₂CO₂H, 5), 234 (M⁺-HCO₂Me, 9), 175 (6), 181 (8),
 149 (77), 121 (100), 109 (29), 105 (18), 93 (20), 91 (21), 83 (25),
 55 (24), 43 (19), 41 (21).

Experimental

ESPECTRO DE IR (espectro 37-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

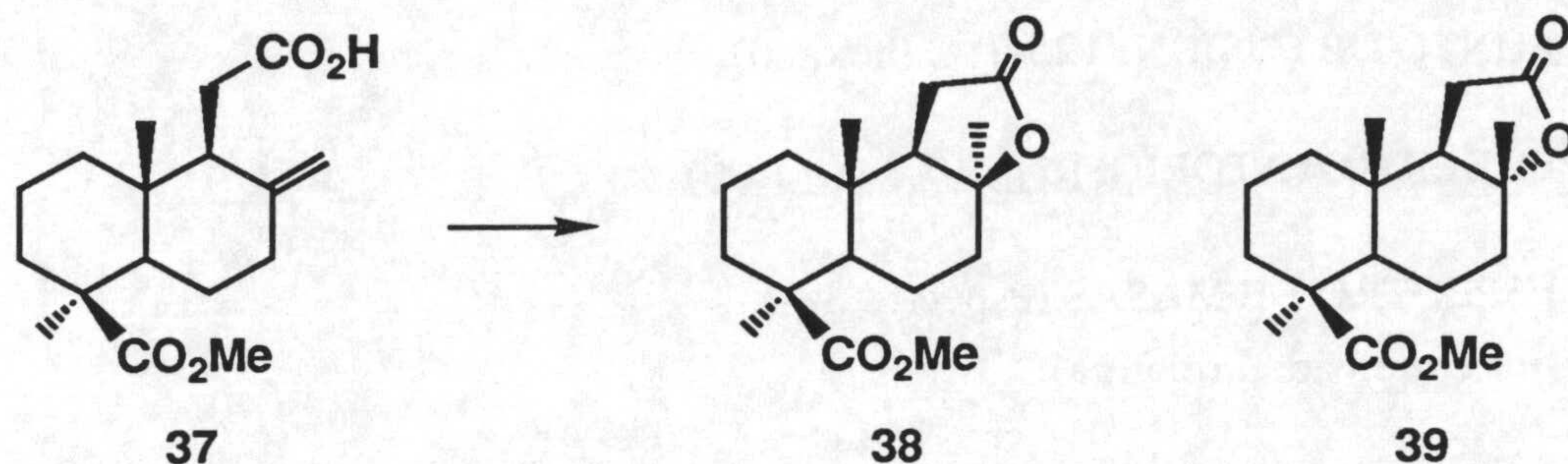
3400-2500, 1710 (hombro), 1300, 1265 (CO_2H),
3080, 1646, 891 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1721, 1229, 1154 (CO_2Me)

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 37-H)

Con señales a δ (ppm):

0.54 (3H, *s*, Me-10)
1.20 (3H, *s*, Me-4)
3.61 (3H, *s*, MeO-19)
4.55 (1H, *sa*, H-17)
4.81 (1H, *sa*, H'-17)

XI.3. Lactonización de 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (37). Obtención de *iso-nor-ambreinolida* (38) y *nor-ambreinolida* (39)



De acuerdo con el procedimiento general de ciclación con *p*-TsOH descrito en el apartado IX.8, en la tabla siguiente se presentan los resultados obtenidos en los diferentes ensayos con el sustrato 37.

Tabla XI.3

Ensayo	37 (mg)	<i>p</i> -TsOH (mg)	Disolv. (ml)	Temp.	Tiempo de reacción	crudo de reacción (mg)	Productos de reacción ^a (%)
1	116	60	Tolueno (10)	reflujo	1 h	106	38 (~100) (76) ^b
2	15	7	CH ₂ Cl ₂ (1.6)	amb.	4 días	14	37 (20) 39 (20)
3	28	25	MeNO ₂ (2.5)	reflujo	1 h, 20'	22	38 (90)
4	60	50	MeNO ₂ (6)	amb.	10 h, 30'	50	39 (~100) (80) ^b

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H. ^b Rendimiento de producto aislado.

En el primer ensayo se obtiene un crudo de reacción que cristalizado en hexano rinde 38 (88 mg, 76%).

Experimental

8 β ,12-Epoxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (38)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 125-7°C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +7.3^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 38-M)

m/z (intensidad relativa):

294 (M⁺, 1%), 279 (M⁺-CH₃, 4), 250 (M⁺-CO₂, 1), 235 (M⁺-CH₃-CO₂, 3), 234 (M⁺-HCO₂Me, 2), 219 (M⁺-CH₃-HCO₂Me, 4), 180 (6), 179 (5), 121 (18), 119 (6), 109 (6), 85 (66), 83 (C₄H₃O₂⁺, 100), 47 (10).

ESPECTRO DE IR (espectro 38-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1719, 1229, 1144 (CO₂Me), 1765, 1176 (γ -lactona)

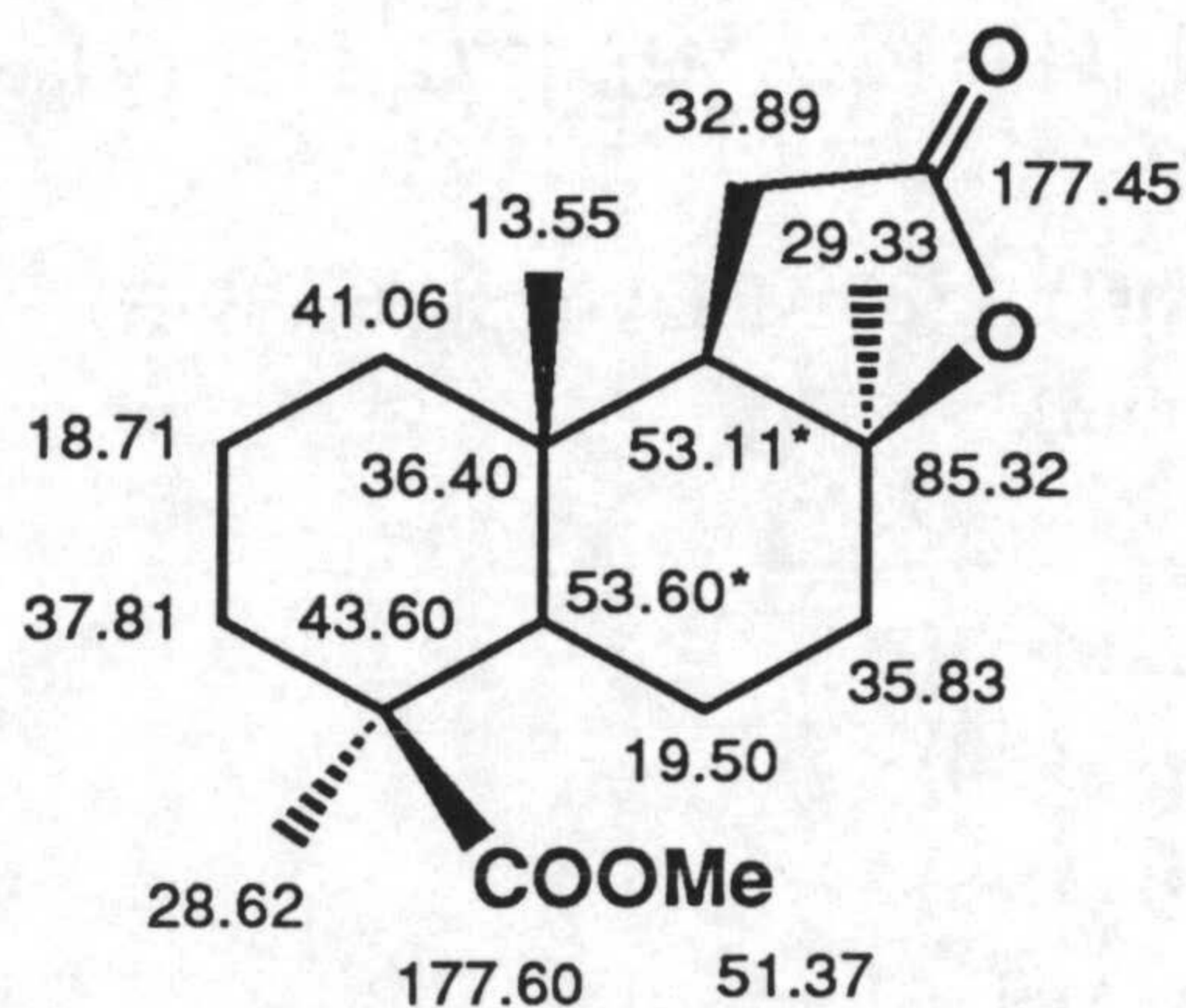
ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz) (espectro 38-H)

Con señales a δ (ppm):

0.71 (3H, *s*, Me-10)
1.19 (3H, *s*, Me-4)
1.30 (3H, *s*, Me-8)
1.76 (1H, *d*, J_{9,11'} = 7.5, H-9)
2.36 (1H, *d*, J_{11,11'} = 17.7, H-11)
2.75 (1H, *dd*, J_{11',11} = 17.7, J_{11',9} = 7.5, H'-11)
3.61 (3H, *s*, MeO-19)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 38-C)

Con señales a δ (ppm):



En el cuarto ensayo (entrada 4) se obtiene un crudo de reacción, que cristalizado en hexano, rinde **39** (48 mg, 80%).

8 α ,12-Epoxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (39)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: °C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +^{\circ}$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 39-M)

m/z (intensidad relativa):

294 (M^+ , 4%), 279 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 15), 250 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$, 1), 235 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}_2$, 11), 234 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Me}$, 2), 219 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HCO}_2\text{Me}$, 10), 191 (16), 181 (10), 180 (21), 167 (9), 149 (9), 135 (13), 121 (58), 109 (29), 91 (28), 84 (24), 79 (34), 67 (48), 55 (47), 43 (100).

Experimental

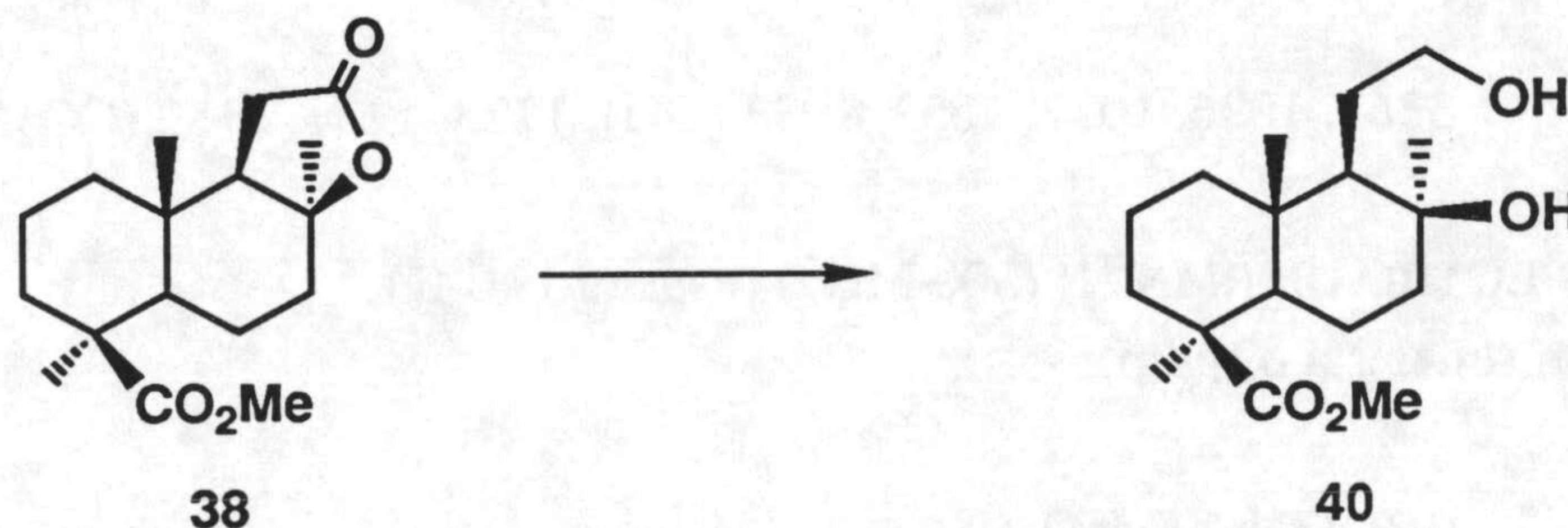
ESPECTRO DE IR (espectro 39-IR)
En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1723, 1231, 1146 (CO_2Me), 1771, 1184 (γ -lactona)

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 39-H)
Con señales a δ (ppm):

0.69 (3H, s, Me-10)
1.14 (3H, s, Me-4)
1.28 (3H, s, Me-8)
3.65 (3H, s, MeO-19)

XI.4. Obtención de 8 β ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (40) por reducción de *iso-nor-ambreinolida* (38)



Una mezcla de **38** (1.00 g, 3.40 mmoles) en THF (25 ml) y LiAlH₄ (0.18 g, 4.74 mmoles) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye con Et₂O (20 ml), se acidifica con disolución acuosa al 10% de HCl y se extrae con Et₂O (3x30 ml). Las fases orgánicas lavadas con disolución acuosa al 10% de NaHCO₃ y secadas sobre Na₂SO₄ anhidro se evaporan a sequedad, proporcionando un crudo (0.97 g) que cromatografiado sobre gel de sílice rinde **40** (0.91 g, 90%, H:E 1:9).

8 β ,12-Dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (40)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 130-2°C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +15.9^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 40-M)

m/z (intensidad relativa):

298 (M⁺, 4%), 283 (M⁺-CH₃, 2), 280 (M⁺-H₂O, 2), 239 (M⁺-CO₂Me, 10), 235 (M⁺-H₂O-C₂H₄OH, 11), 228 (16), 210 (19), 179 (13), 169 (24), 121 (48), 109 (C₈H₁₃⁺, 76), 95 (45), 84 (C₅H₈O⁺, 84), 67 (C₅H₇⁺, 44), 55 (58), 49 (77), 43 (100).

Experimental

ESPECTRO DE IR (espectro 40-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3361, 1096, 1077, 1052, 1033 (OH), 1723, 1231, 1153 (CO_2Me).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 40-H)

Con señales a δ (ppm):

0.78 (3H, *s*, Me-10)

1.13 (3H, *s*, Me-8)

1.16 (3H, *s*, Me-4)

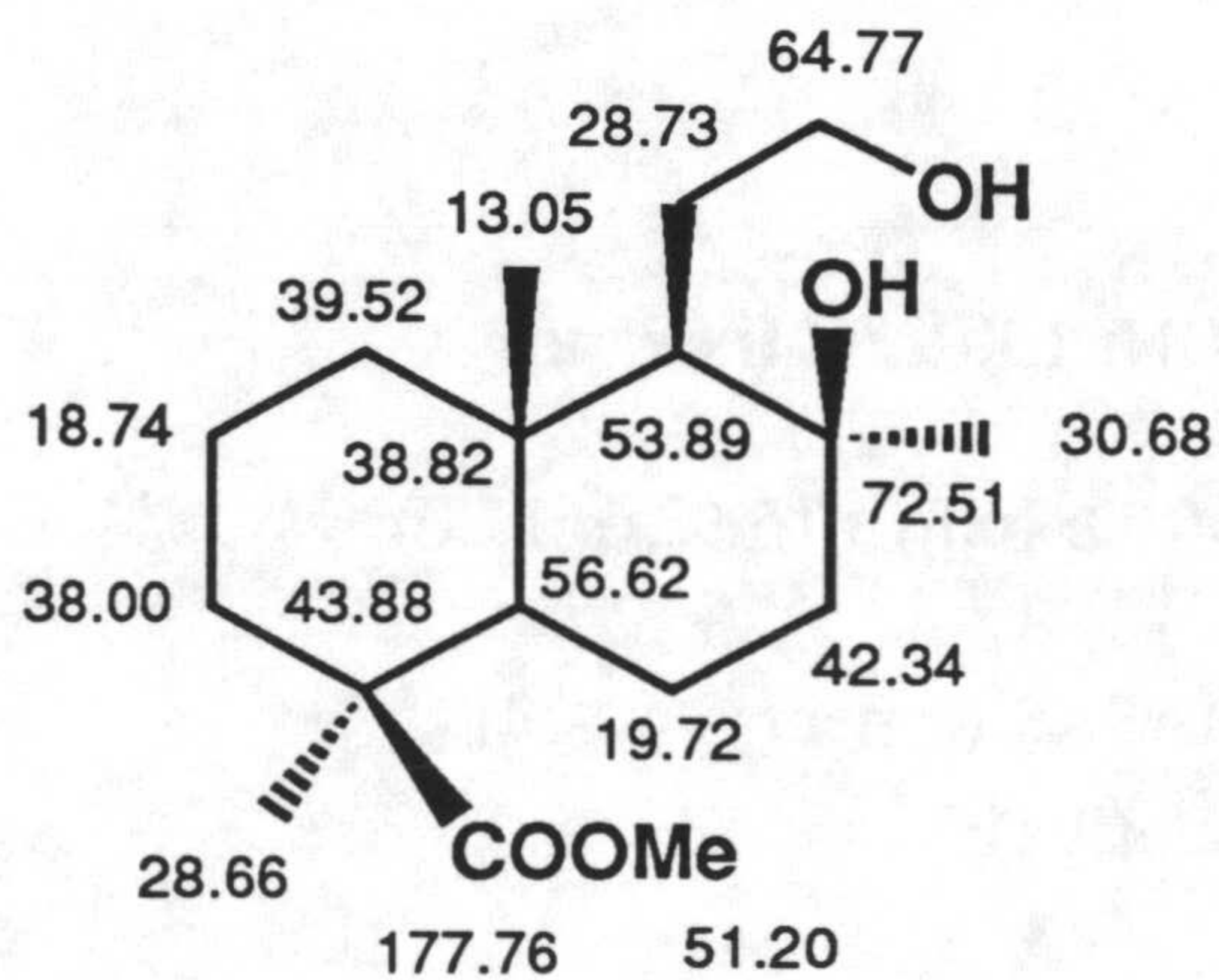
3.55 (1H, *td*, $J_{12,12'}=J_{12,11}=9.9$, $J_{12,11'}=6.9$, H-12)

3.62 (1H, *td*, $J_{12',12}=J_{12',11'}=9.9$, $J_{12',11}=6.0$, H'-12)

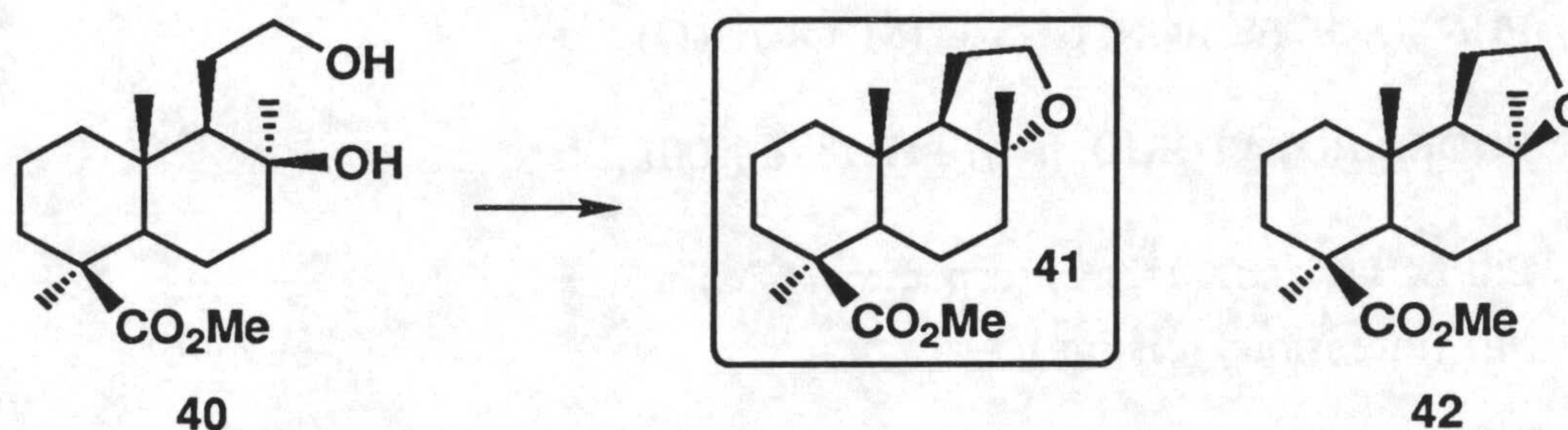
3.62 (3H, *s*, MeO-19)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 40-C)

Con señales a δ (ppm):



XI.5. Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (41) por ciclación de 8 β ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (40) con *p*-TsOH



Según el procedimiento general de ciclación con *p*-TsOH (apartado IX.8), en la tabla XI.5 se presentan los resultados obtenidos en los diferentes ensayos con el sustrato 40.

En el segundo ensayo se obtiene un crudo de reacción que cristalizado en mezcla de MeOH/H₂O rinde 41 (0.64 g, 85%)

Tabla XI.5

Ensayo	58 (mg)	<i>p</i> -TsOH (mg)	Disolv. (ml)	Temp.	Tiempo de reacción (h)	Crudo de reacción (mg)	Productos de reacción ^a (%)
1	30	15	MeNO ₂ (2.5)	reflujo	1	23	41 (60) 42 ^b (40)
2	800	170	MeNO ₂ (50)	amb.	3	750	41 (~100) (85) ^c
3	30	15	CH ₂ Cl ₂ (2.5)	reflujo	1	22	41 (75) 42 (15)
4	30	15	CH ₂ Cl ₂ (2.5)	amb.	3	26	41 (80)

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H ^b La caracterización de 42 se incluye en el apartado XI.10.

^c Rendimiento de producto aislado.

Experimental

8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (41)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 61-3°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +11.1^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 41-M)

m/z (intensidad relativa):

280 (M⁺, 0%), 265 (M⁺-CH₃, 100), 221 (M⁺-CO₂Me, 5), 205 (M⁺-CH₃-HCO₂Me, 16), 187 (6), 175 (M⁺-HCO₂Me-C₂H₄O, 8), 161 (4), 135 (9), 121 (32), 97 (51), 91 (22), 83 (7), 79 (25), 67 (28), 59 (36), 55 (29), 43 (47).

ESPECTRO DE IR (espectro 41-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1716, 1235, 1187, 1150 (CO₂Me), 1025, 1005, 975 (éter).

ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz) (espectro 41-H)

Con señales a δ (ppm):

0.65 (3H, *s*, Me-10)

1.07 (3H, *s*, Me-8)

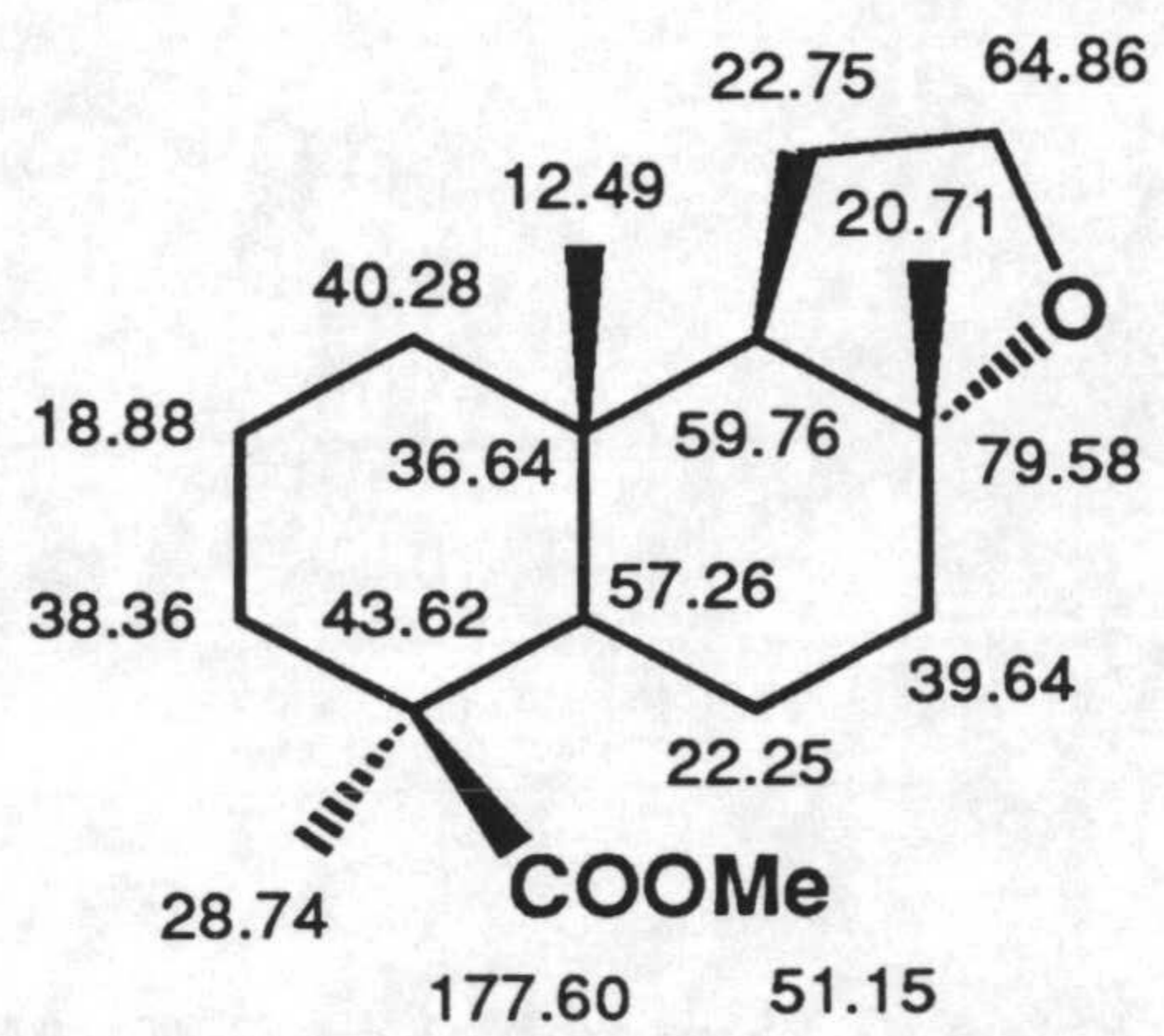
1.17 (3H, *s*, Me-4)

3.63 (3H, *s*, MeO-19)

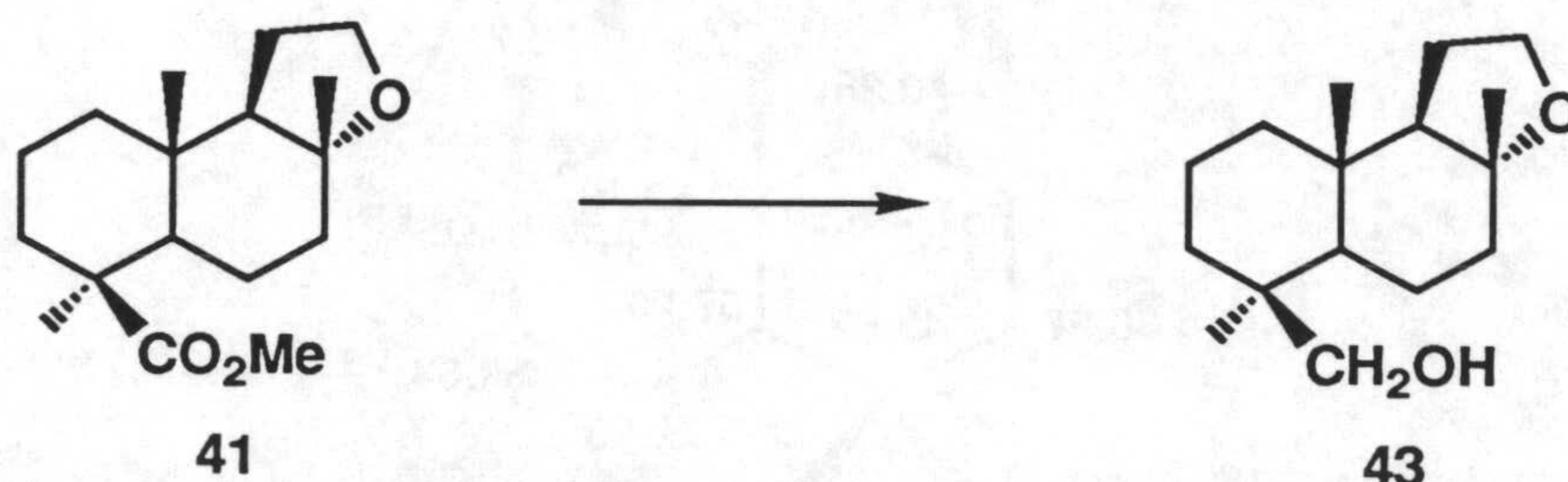
3.81 (1H, *q*, J_{12,12'}=J_{12,11}=J_{12,11'}= 8.4, H-12)

3.89 (1H, *td*, J_{12',12}=J_{12',11}= 8.4, J_{12',11'}= 3.9, H'-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 41-C)
 Con señales a δ (ppm):



XI.6. Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) por reducción de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (41)



Una mezcla de **41** (0.60 g, 2.15 mmoles) en THF (20 ml) y LiAlH₄ (0.24 g, 6.27 mmoles) se calienta a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción se trata según se ha descrito en el apartado X1.4, obteniéndose finalmente **43** (0.49 g, 90%)

8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 120-2°C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D -27.7^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 43-M)

m/z (intensidad relativa):

252 (M⁺, 1.3%), 237 (M⁺-CH₃, 81), 221 (M⁺-CH₂OH, 5), 219 (M⁺-CH₃-H₂O, 9), 209 (6), 207 (8), 191 (4), 163 (4), 153 (C₁₀H₁₇O⁺, 2), 147 (5), 135 (153⁺-H₂O, 12), 123 (14), 111 (24), 97 (C₆H₉O⁺, 97), 85 (C₅H₉O⁺, 28), 81 (34), 67 (39), 55 (48), 43 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 43-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

3461, 1036 (OH 1°), 1085, 991, 937 (éter).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 43-H)

Con señales a δ (ppm):

0.81 (3H, *s*, Me-10)

0.96 (3H, *s*, Me-4)

1.04 (3H, *s*, Me-8)

3.48 (1H, *dd*, $J_{19,19'} = 10.9$, $J = 0.8$, H-19)

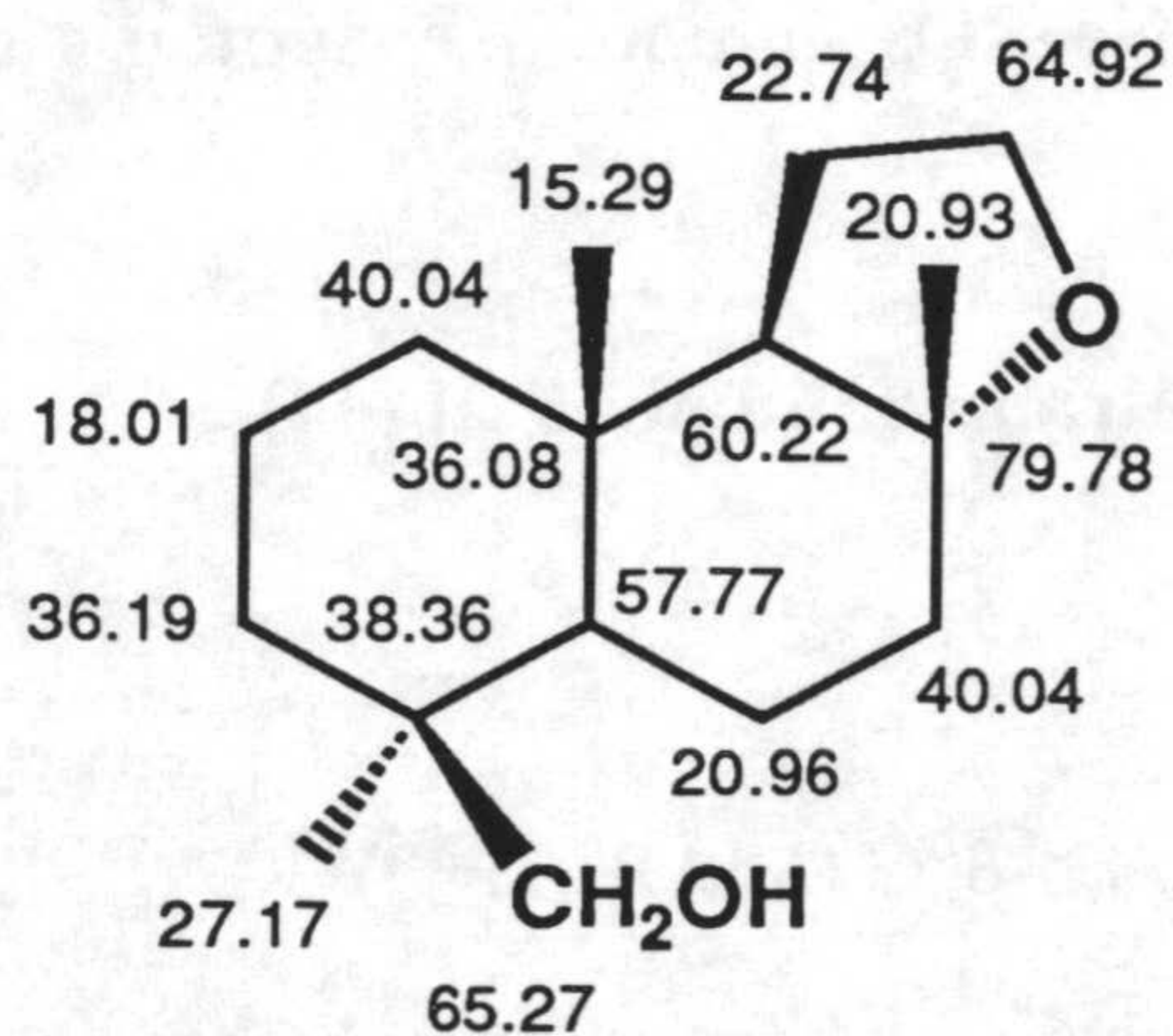
3.67 (1H, *d*, $J_{19',19} = 10.9$, H'-19)

3.79 (1H, *q*, $J_{12,12'} = J_{12,11} = J_{12,11'} = 8.4$, H-12)

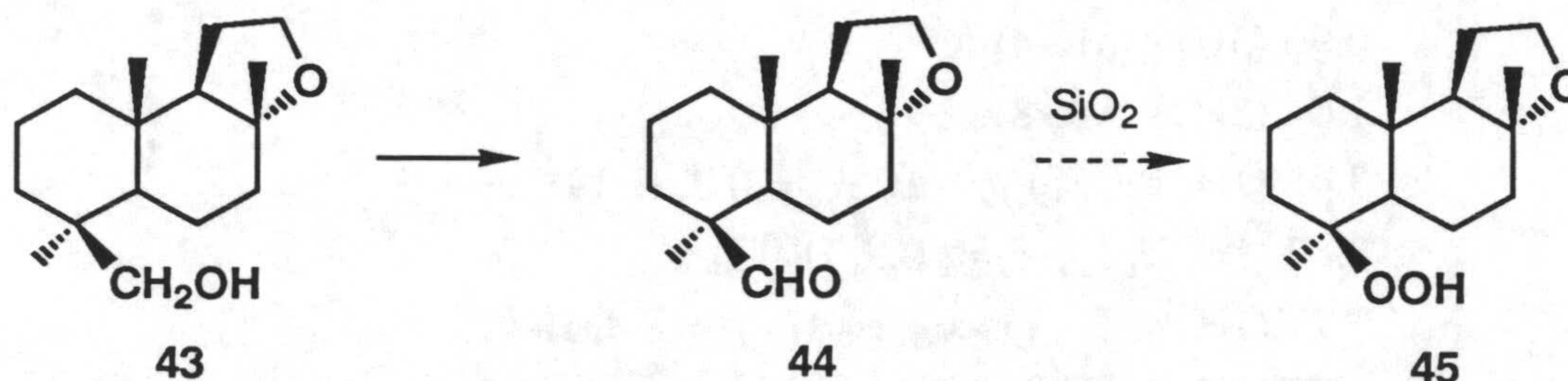
3.89 (1H, *td*, $J_{12',12} = J_{12',11} = 8.4$, $J_{12',11'} = 3.9$, H'-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 43-C)

Con señales a δ (ppm):



XI.7. Oxidación de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) a 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al (44). Aislamiento de 8 α ,12-epoxi-4b-hidroperoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (45)



Una disolución de **43** (0.45 g, 1.79 mmoles) en acetona (6 ml) se trata con *reactivo de Jones* 2.67 M según el procedimiento descrito en la oxidación de **31** (apartado XI.2). Las fases orgánicas se lavan con disolución acuosa al 15% de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporan a sequedad, obteniéndose **44** (0.39 g, 88%).

8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al (44)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 85-8°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D -23.0^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 44-M)

m/z (intensidad relativa):

235 (M⁺-CH₃, 100%), 222 (M⁺-CO, 1), 217 (M⁺-CH₃-H₂O, 10), 207 (M⁺-CH₃-CO, 4), 189 (M⁺-CH₃-CO-H₂O, 4), 177 (3), 163 (7), 137 (7), 123 (29), 107 (20), 97 (C₆H₉O⁺, 45), 84 (C₅H₈O⁺, 31), 81 (30), 67 (32), 55 (44), 49 (33), 43 (76), 41 (45).

ESPECTRO DE IR (espectro 44-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

2680, 1716 (CHO), 1076, 996, 976, 918 (éter).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 44-H)

Con señales a δ (ppm):

0.68 (3H, *s*, Me-10)

0.99 (3H, *s*, Me-4)

1.07 (3H, *s*, Me-8)

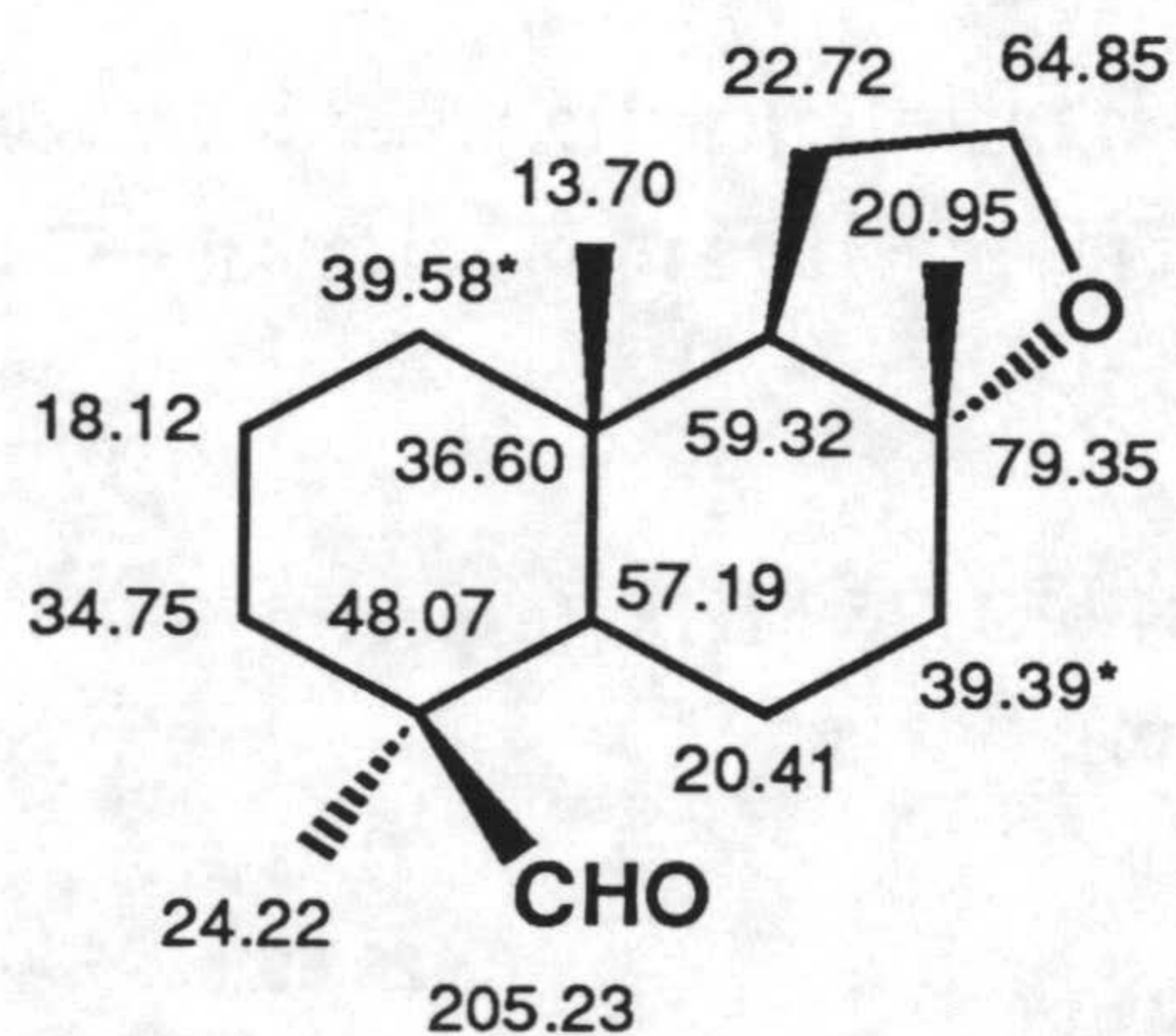
3.80 (1H, *q*, $J_{12,12'}=J_{12,11}=J_{12,11'}= 8.6$, H-12)

3.88 (1H, *td*, $J_{12',12}=J_{12',11}= 8.6$, $J_{12',11'}= 3.5$, H'-12)

9.75 (1H, *s*, H-19)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 44-C)

Con señales a δ (ppm):



Un crudo de esta reacción (350 mg), conteniendo principalmente **44**, se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose el hidropéroxido **45** (52 mg, H:E 95:5).

8 α ,12-epoxi-4 β -hidropéroxido-13,14,15,16-tetranorlabdano (45)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 45-M)

m/z (intensidad relativa):

Experimental

254 (M^+ , 0%), 239 ($M^+ - CH_3$, 68%), 223 ($M^+ - CH_3 - O$, 100), 221 ($M^+ - OOH$, 82), 205 (18), 193 (27), 151 (12), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 21), 121 (31), 109 ($C_8H_{13}^+$, 28), 97 (76), 84 ($C_5H_8O^+$, 25), 81 (38), 69 ($C_4H_5O^+$, 14), 67 (39), 55 (27), 43 (79).

ESPECTRO DE IR (espectro 45-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3250, 1192 (OOH), 1039, 986, 919 (éter).

ESPECTRO DE RMN 1H (300 MHz) (espectro 45-H)

Con señales a δ (ppm):

0.93 (3H, *s*, Me-10)

1.09 (3H, *s*, Me-8)

1.28 (3H, *s*, Me-4)

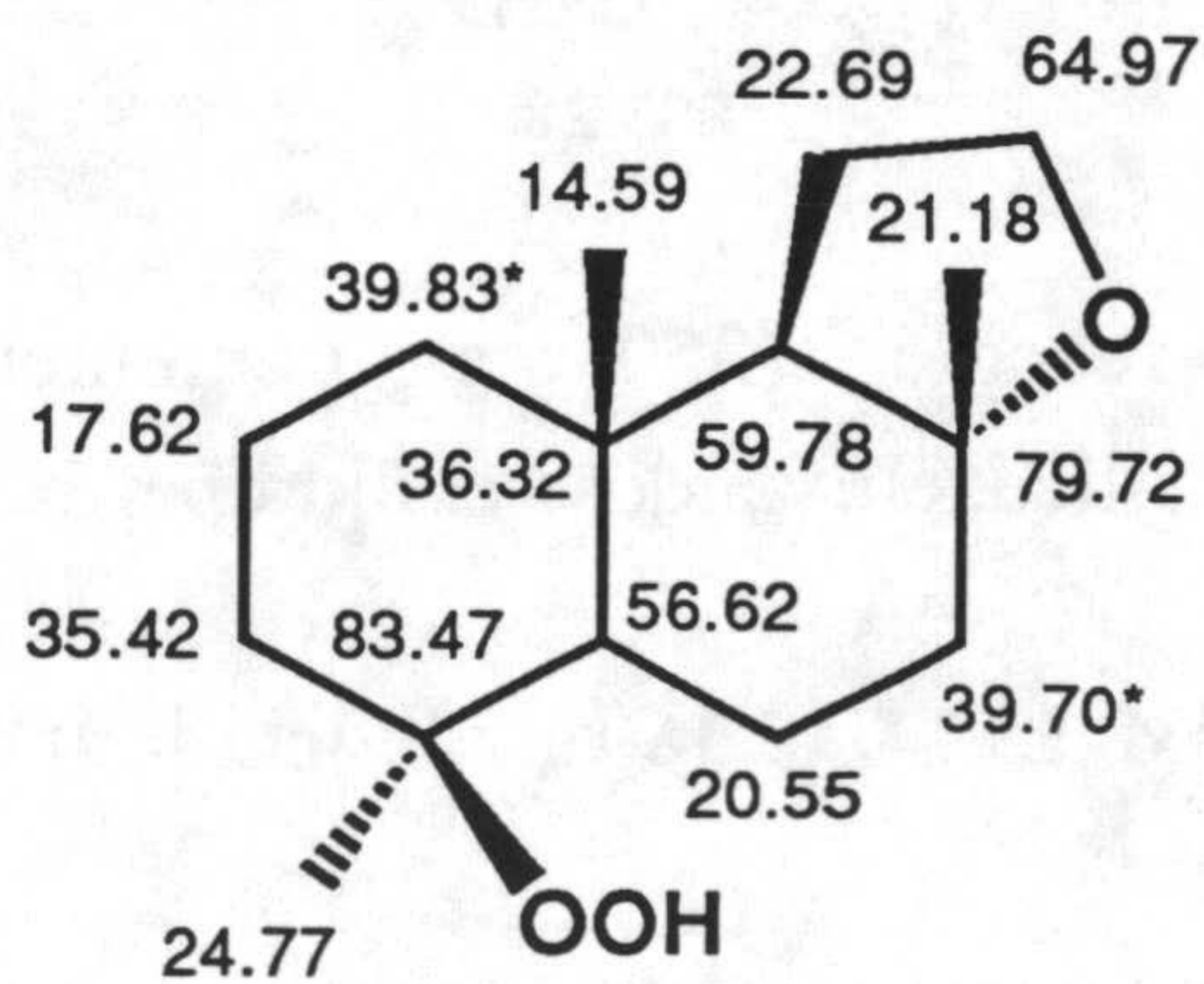
3.80 (1H, *q*, $J_{12,12'} = J_{12,11} = J_{12,11'} = 8.3$, H-12)

3.90 (1H, *td*, $J_{12',12} = J_{12',11} = 8.3$, $J_{12',11'} = 4.5$, H'-12)

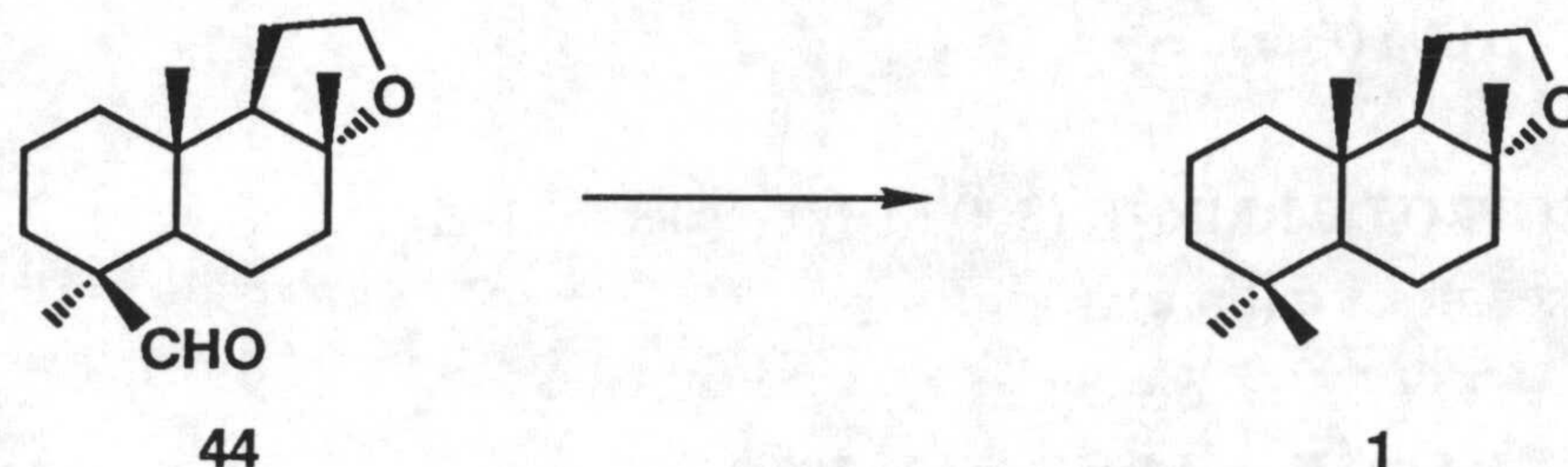
7.22 (1H, *sa*, -OOH)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 45-C)

Con señales a δ (ppm):



XI.8. Reducción de Huang-Minlon de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-al (44). Obtención de (-)-ambrox (1)



Una mezcla formada por el crudo **44** anterior (432 mg, 88% de pureza, 1.52 mmoles de **44**), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (480 mg, 9.59 mmoles), KOH (1.91 g, 34 mmoles) y trietilenglicol (12 ml) se calienta a 165°C bajo atmósfera de argón. Transcurrida 1 h. se acidifica el crudo de reacción con disolución acuosa al 10% de HCl, se extrae con Et_2O (3x20 ml) y las fases orgánicas se lavan con salmuera, dejándose secar sobre Na_2SO_4 anhidro. Evaporado el disolvente se obtiene un residuo (321 mg) que por cristalización en mezcla MeOH/ H_2O rinde **1** (255 mg, 71%).

8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (ambrox®) (1)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 74-6°C (MeOH/ H_2O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D -22.1^\circ$ (c 0.68)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 1-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M^+ , 2%), 221 ($M^+ - CH_3$, 100), 203 ($M^+ - CH_3 - H_2O$, 3), 177 (5), 165 (4), 151 (4), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 40), 124 (8), 121 ($C_9H_{13}^+$, 9), 109 (15), 107 (10), 97 ($C_6H_9O^+$, 62), 95 (28), 81 (31), 69 (36), 67 (31), 55 (41), 43 (30), 41 (32).

Experimental

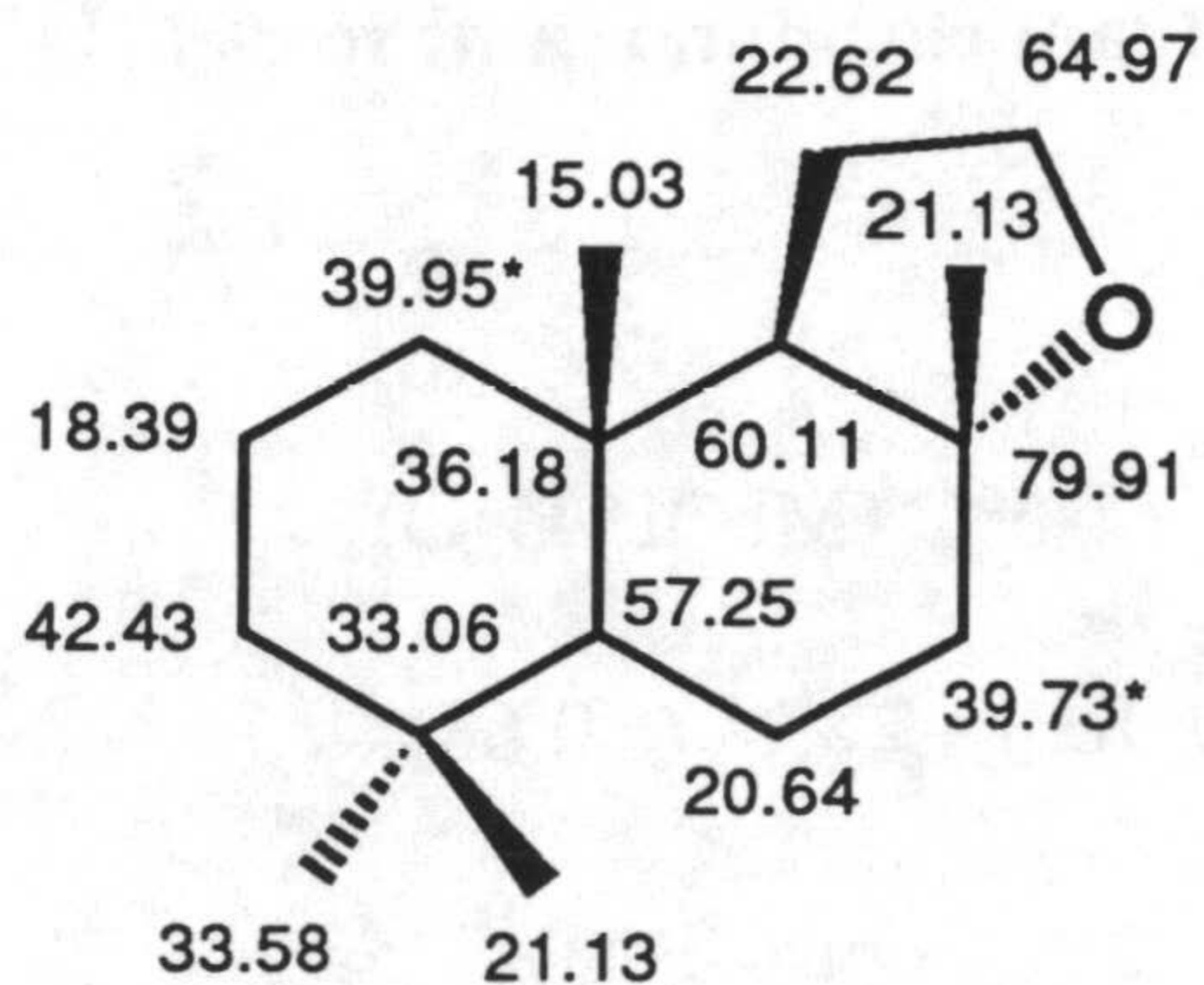
ESPECTRO DE IR (espectro 1-IR)
En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1006 (éter).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 1-H)
Con señales a δ (ppm):

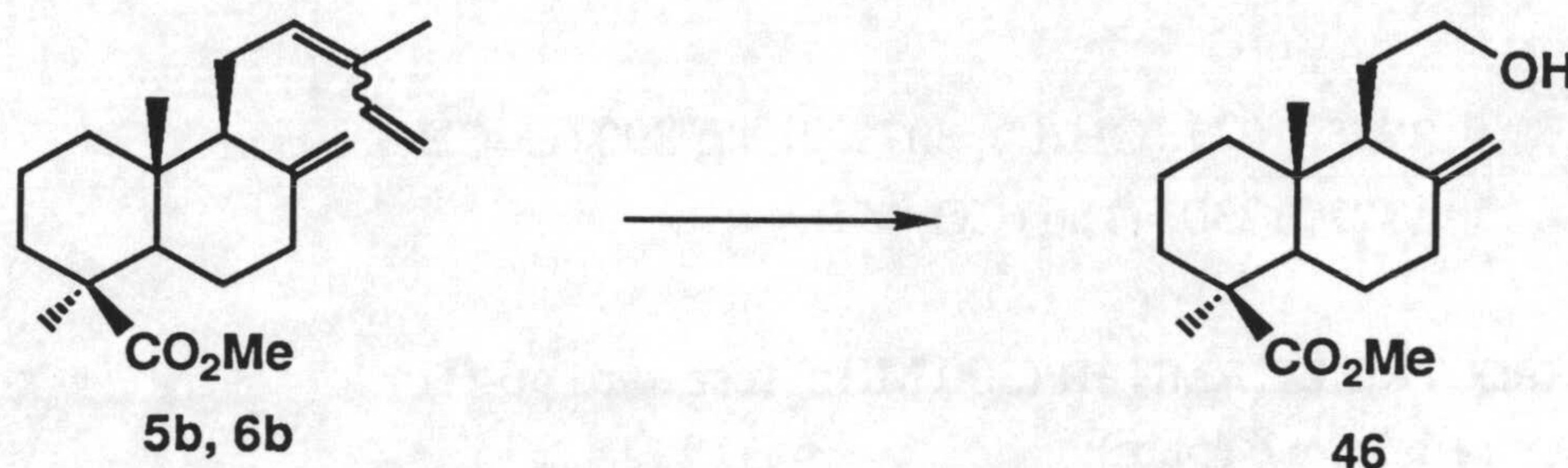
- 0.81 (3H, *s*, Me β -4 o Me-10)
- 0.82 (3H, *s*, Me-10 o Me β -4)
- 0.86 (3H, *s*, Me α -4)
- 1.07 (3H, *s*, Me-8)
- 3.81 (1H, *q*, $J_{12\alpha,12\beta}=J_{12a,11a}=J_{12a,11b}= 8.3$, Ha-12)
- 3.90 (1H, *td*, $J_{12b,12a}=J_{12b,11b}= 8.3$, $J_{12b,11a}= 4.3$, H β -12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 1-C)
Con señales a δ (ppm):



Ruta b. Vía 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46)

XI.9. Obtención de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46) por ozonolisis reductora de una mezcla de *trans*- y *cis*-comunato de metilo (5b, 6b).



Sobre una disolución de mezcla de *trans*- y *cis*-comunato de metilo (**5b**, **6b**) (2.00 g, 6.33 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) a -78°C se hace pasar lentamente una corriente de O₃/O₂ durante 3.5 h. Tras eliminar a presión reducida la mayor parte del disolvente se adiciona THF (30 ml) y lentamente LiAlH₄ (0.31 g, 8.23 mmoles) durante 0.4 h, dejándose en agitación a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se trata según se ha descrito en el apartado XI.4, originando 1.86 g de residuo, que cromatografiado sobre gel de sílice rinde **46** (0.71 g, 39.5%, H:E 8:2), recuperándose la mezcla **5b/6b** (0.80 g, 40%, H:E 99:1).

12-Hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 91-3°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: [α]_D +37.1° (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 46-M)

m/z (intensidad relativa):

Experimental

280 (M^+ , 2%), 265 ($M^+ - CH_3$, 1), 249 ($M^+ - CH_2OH$, 1), 221 ($M^+ - CO_2Me$, 7), 220 ($M^+ - HCO_2Me$, 12), 181 ($C_{11}H_{17}O_2^+$, 5), 180 ($C_{11}H_{16}O_2^+$, 6), 161 (7), 149 (8), 133 (8), 121 ($C_9H_{13}^+$, 100), 107 (23), 93 (25), 91 (34), 81 (23), 79 (32), 67 (21), 55 (19), 41 (18).

ESPECTRO DE IR (espectro 46-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3355, 1047 (OH 1°), 3079, 1641, 890 (C=CH₂),
1722, 1230, 1156 (CO₂Me).

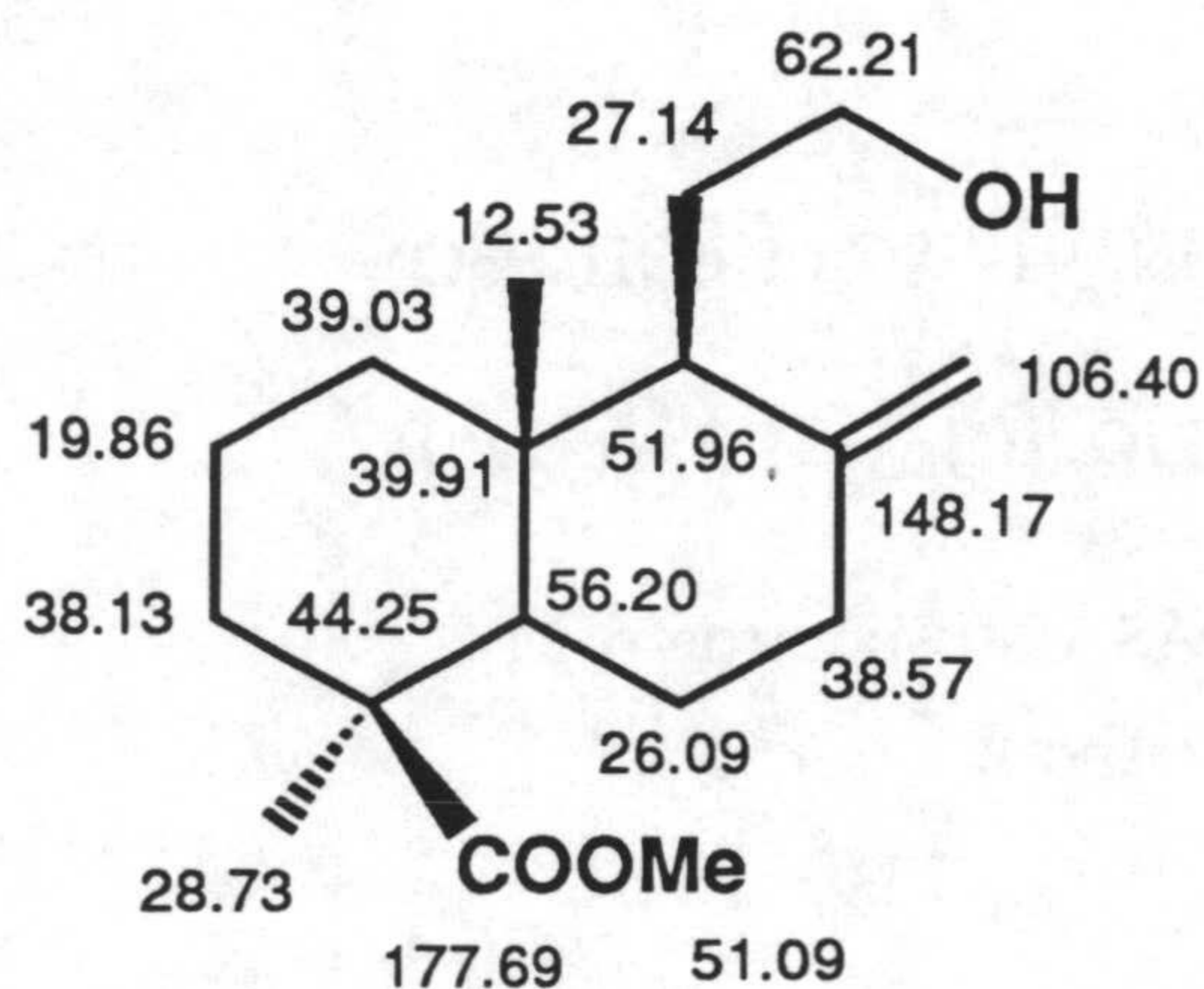
ESPECTRO DE RMN 1H (300 MHz) (espectro 46-H)

Con señales a δ (ppm):

0.48 (3H, *s*, Me-10)
1.15 (3H, *s*, Me-4)
3.46 (1H, *dt*, $J_{12,12'} = 10.1$, $J_{12,11} = J_{12,11'} = 7.1$, H-12)
3.58 (3H, *s*, MeO-19)
3.68 (1H, *ddd*, $J_{12',12} = 10.1$, $J_{12',11} = 7.7$, $J_{12',11'} = 4.5$, H'-12)
4.51 (1H, *sa*, H-17)
4.81 (1H, *d*, $J_{alilico} = 1.3$, H'-17)

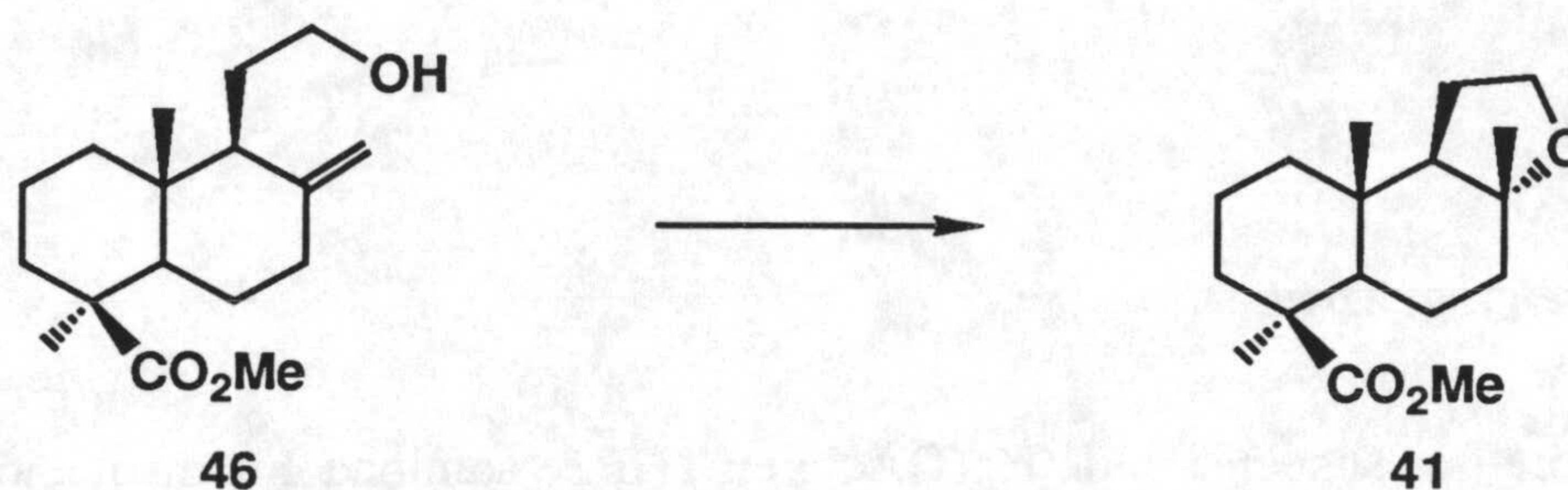
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 46-C)

Con señales a δ (ppm):



XI.10. Ciclaciones de 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (46). Obtención de 8 α ,12-(41) y 8 β ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (42)

Método A. Empleo de *p*-TsOH



Según el procedimiento general de ciclación con *p*-TsOH (apartado IX.8), en la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados con el sustrato 46.

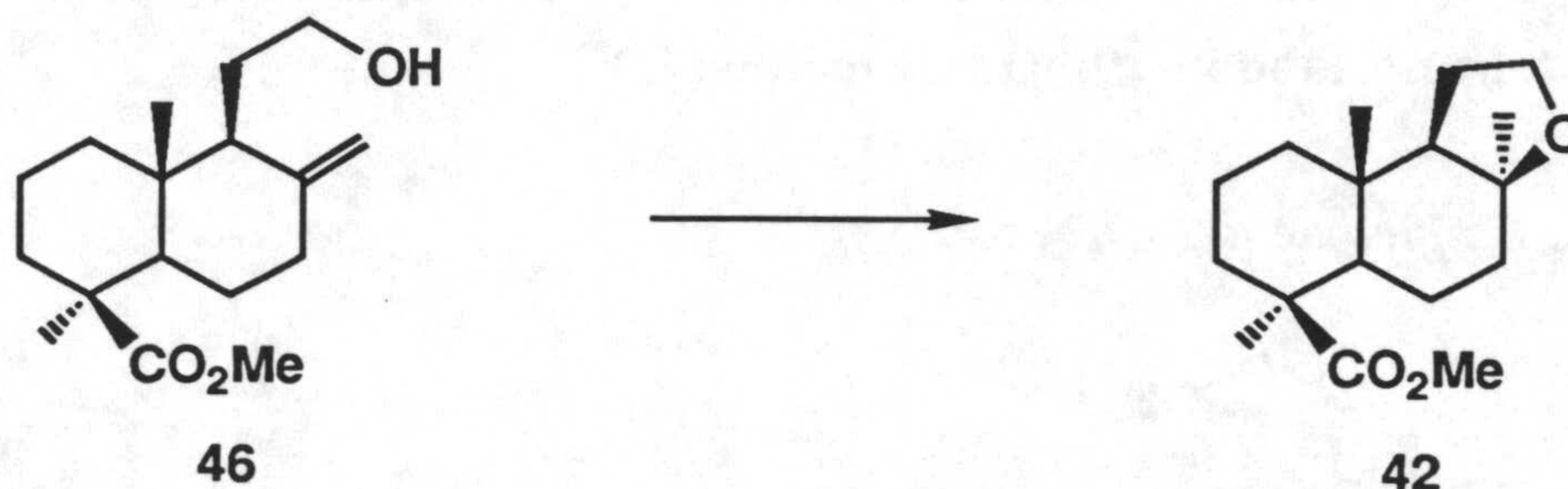
Tabla XI.10.a

Ensayo	46 (mg)	<i>p</i> -TsOH (mg)	Disolv. (ml)	Temp.	Tiempo de reacción (h)	Crudo de reacción (mg)	Productos de reacción ^a (%)
1	650	650	MeNO ₂ (60)	amb.	1	750	41 (95) (85) ^b
2	36	36	MeNO ₂ (3)	reflujo	1	23	42 (50)
3	34	34	CH ₂ Cl ₂ (2)	amb.	7	25	41 (90)
4	34	34	CH ₂ Cl ₂ (2)	reflujo	1	24	42 (90)

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H. ^b Rendimiento de producto aislado.



Método B. Empleo de Hg(OAc)₂



Procedimiento general

Sobre una suspensión de Hg(OAc)₂ en THF se adiciona una disolución de **46** en THF. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente o a reflujo hasta desaparición del producto de partida (según CCF). A continuación se adiciona una disolución de NaBH₄ en NaOH 3M y se agita durante 1 h. a temperatura ambiente. Finalmente se añade agua, se extrae con Et₂O y las fases etéreas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a sequedad se obtiene el crudo de reacción.

De acuerdo con este procedimiento general, en la tabla siguiente se presentan los resultados obtenidos en los diferentes ensayos con el sustrato **46**.

Tabla XI.10.b

Ensayo	46 (mg)	Hg(OAc) ₂ (mg)	Disolv. (ml)	Temp.	Tiempo de reacción (h)	Crudo de reacción (mg)	Productos de reacción ^a (%)
1	42	70	THF (2)	amb.	2	37	41 (70) 42 (90)
2	200	273	THF (5)	reflujo	0.8	170	41 (5) 42 (85) (70) ^b

^a Porcentajes estimados por RMN ¹H. ^b Rendimiento de producto aislado.

En el segundo ensayo se obtiene un crudo de reacción (170 mg) que por cromatografía sobre gel de sílice rinde **42** (140 mg, 70%, H:E 95:5).

8 β ,12-Epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (42)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 56-60°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +42.6^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 42-M)

m/z (intensidad relativa):

280 (M⁺, 0.4%), 265 (M⁺-CH₃, 100), 233 (M⁺-CH₃-CH₃OH, 7), 221 (M⁺-CO₂Me, 5), 205 (M⁺-CH₃-HCO₂Me, 19), 187 (7), 175 (M⁺-HCO₂Me-C₂H₄O, 2), 161 (5), 135 (4), 121 (40), 97 (50), 91 (15), 83 (51), 79 (16), 67 (13), 59 (8), 55 (11), 43 (11).

ESPECTRO DE IR (espectro 42-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

1715, 1229, 1194, 1154 (CO₂Me), 1090, 1029, 993 (éter).

ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz) (espectro 42-H)

Con señales a δ (ppm):

0.69 (3H, *s*, Me-10)

1.03 (3H, *s*, Me-8)

1.18 (3H, *s*, Me-4)

3.60 (3H, *s*, MeO-19)

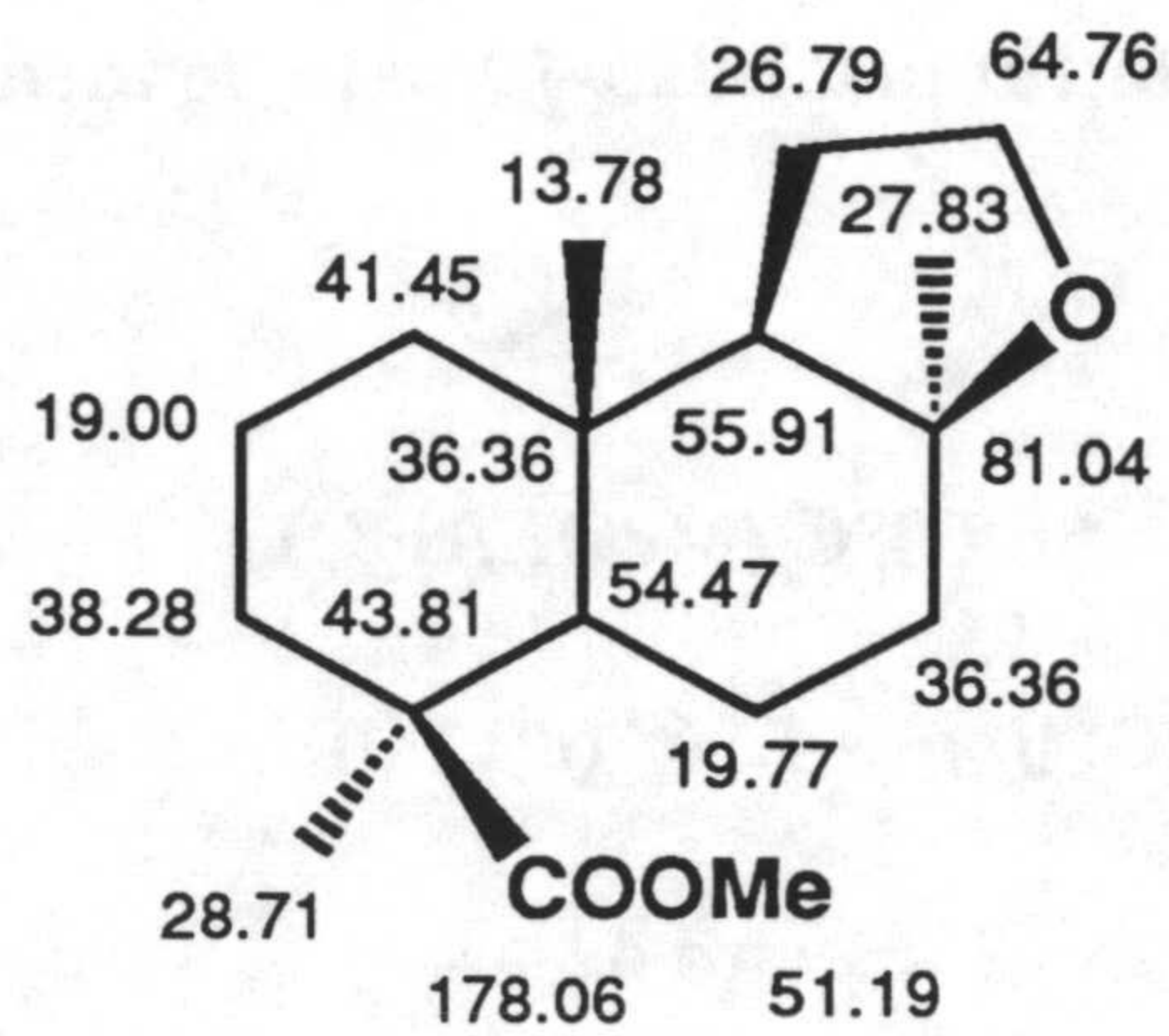
3.69 (1H, *q*, J_{12,12'}=J_{12,11}=J_{12,11'}= 8.4, H-12)

3.80 (1H, *td*, J_{12',12}=J_{12',11}= 8.4, J_{12',11'}= 3.7, H'-12)

Experimental

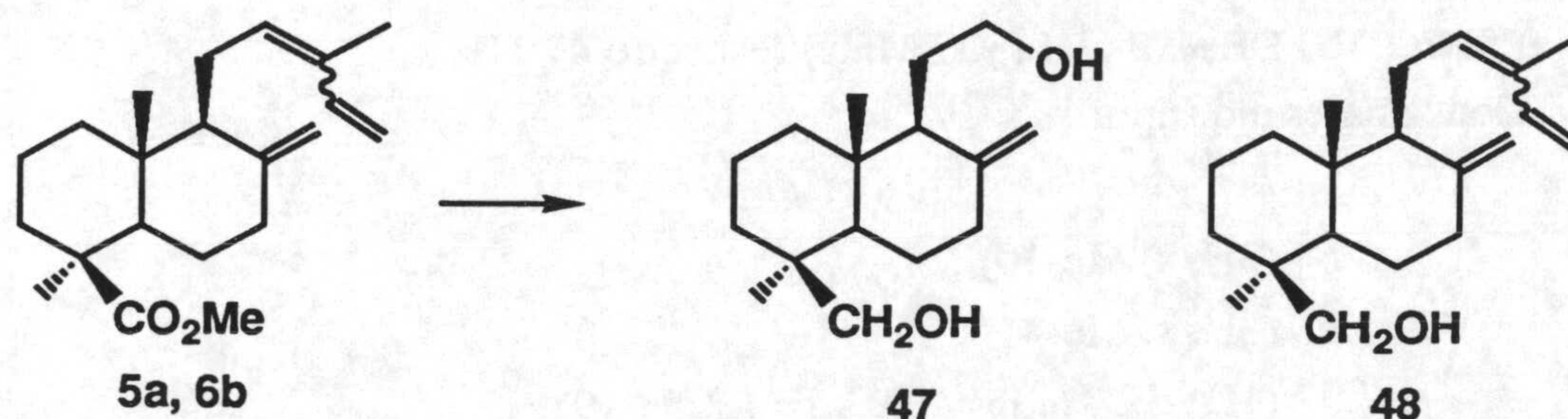
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 42-C)

Con señales a δ (ppm):



Ruta c. Vía 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47)

XI.11. Obtención de 12,19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47) por ozonolisis reductora de una mezcla *de*trans- y *cis*-comunato de metilo (5b, 6b)



Una disolución de la mezcla de **5b** y **6b** (2.00 g, 6.33 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml) se ozoniza durante 3.5 h según se describe en el apartado XI.9. Al crudo de reacción concentrado se adiciona THF (30 ml) y lentamente LiAlH₄ (0.72 g, 18.99 mmoles) durante 0.5 h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h adicional y se procesa como en el apartado XI.4, obteniéndose 1.86 g de crudo que cromatografiado sobre gel de sílice permite aislar **47** (735 mg, 40%, H:E 1:1) y **48** (744 mg, 40%, H:E 6:4).

12,19-Dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 73-5°C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +16.3^\circ$ (c 0.50)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 47-M)

m/z (intensidad relativa):

252 (M⁺, 0.5%), 237 (M⁺-CH₃, 0.4), 234 (M⁺-H₂O, 0.7), 221 (M⁺-CH₂OH, 6), 203 (M⁺-CH₂OH-H₂O, 3), 177 (M⁺-C₂H₄OH-CH₂O, 6), 149 (43), 121 (13), 107 (14), 95 (22), 86 (65), 84 (100), 51 (30), 49 (80).

Experimental

ESPECTRO DE IR (espectro 47-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3300, 1054, 1028 (OH), 3082, 1641, 891 ($\text{C}=\text{CH}_2$).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 47-H)

Con señales a δ (ppm):

0.64 (3H, *s*, Me-10)

0.96 (3H, *s*, Me-4)

3.37 (1H, *dd*, $J_{19,19'} = 10.9$, $J = 1.1$, H-19)

3.49 (1H, *dt*, $J_{12,12'} = 10.2$, $J_{12,11} = J_{12,11'} = 7.1$, H-12)

3.70 (1H, *ddd*, $J_{12',12} = 10.2$, $J_{12',11} = 7.5$, $J_{12',11'} = 4.7$, H'-12)

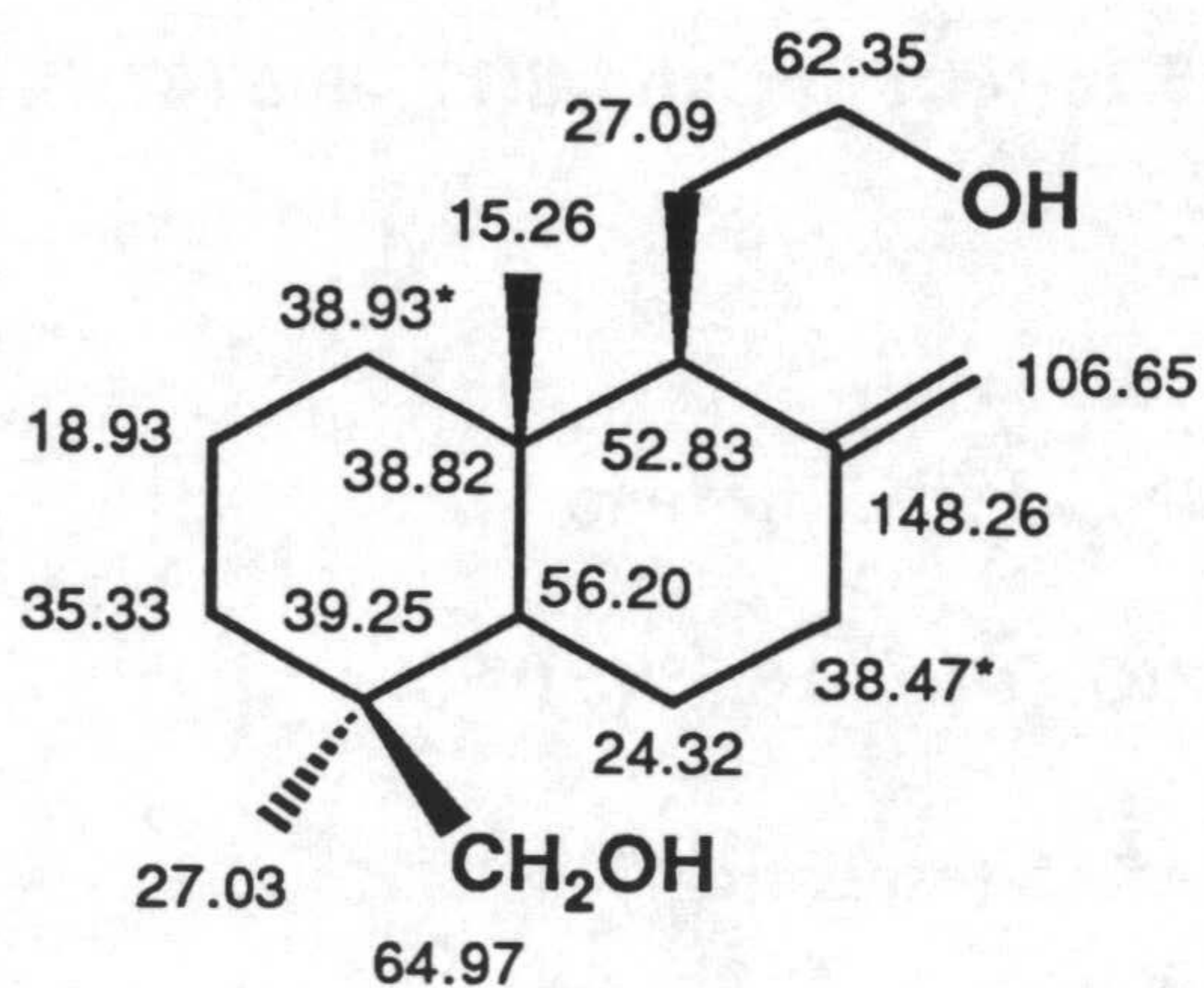
3.73 (1H, *d*, $J_{19',19} = 10.9$, H'-19)

4.52 (1H, *d*, $J_{\text{alílica}} = 1.3$, H-17)

4.80 (1H, *d*, $J_{\text{alílica}} = 1.3$, H'-17)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 47-C)

Con señales a δ (ppm):

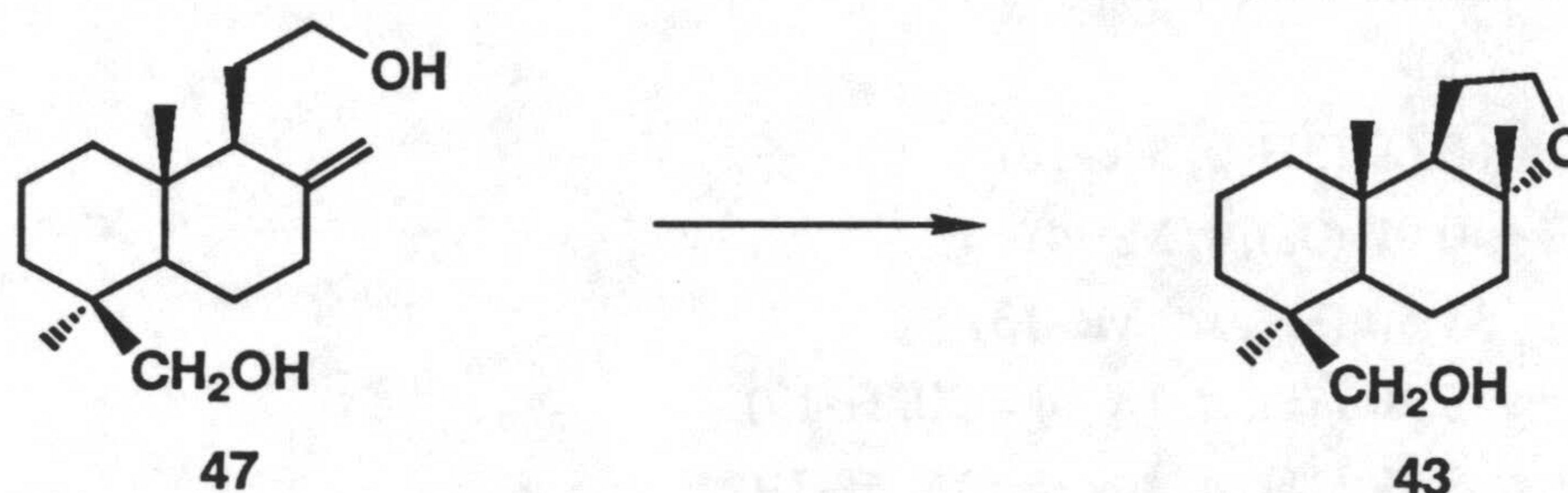


Labda-8(17),12*E/Z*,14-trien-19-ol (48)ESPECTRO DE RMN ¹H (80 MHz) (espectro 48-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.69 (3H, *s*, Me-10)
- 0.97 (3H, *s*, Me-4)
- 1.80 (3H, *sa*, Me-13)
- 3.40 (1H, *d*, J_{19,19'}= 10, H-19)
- 3.77 (1H, *d*, J_{19',19}= 10, H'-19)
- 4.46 (1H, *sa*, H-17)
- 4.80 (1H, *sa*, H'-17)
- 4.87 (1H, *da*, J_{15,14}= 10, H-15, isómero *E*)
- 5.03 (1H, *da*, J_{15',14}= 17, H'-15, isómero *E*)
- 5.27 (1H, *ta*, J_{12,11}= 7, H-12, isómero *Z*)
- 5.40 (1H, *ta*, J_{12,11}= 7, H-12, isómero *E*)
- 6.32 (1H, *dd*, J_{14,15}= 17, J_{14,15'}= 10, H-14, isómero *E*)
- 6.80 (1H, *dd*, J_{14,15}= 17, J_{14,15'}= 10, H-14, isómero *Z*)

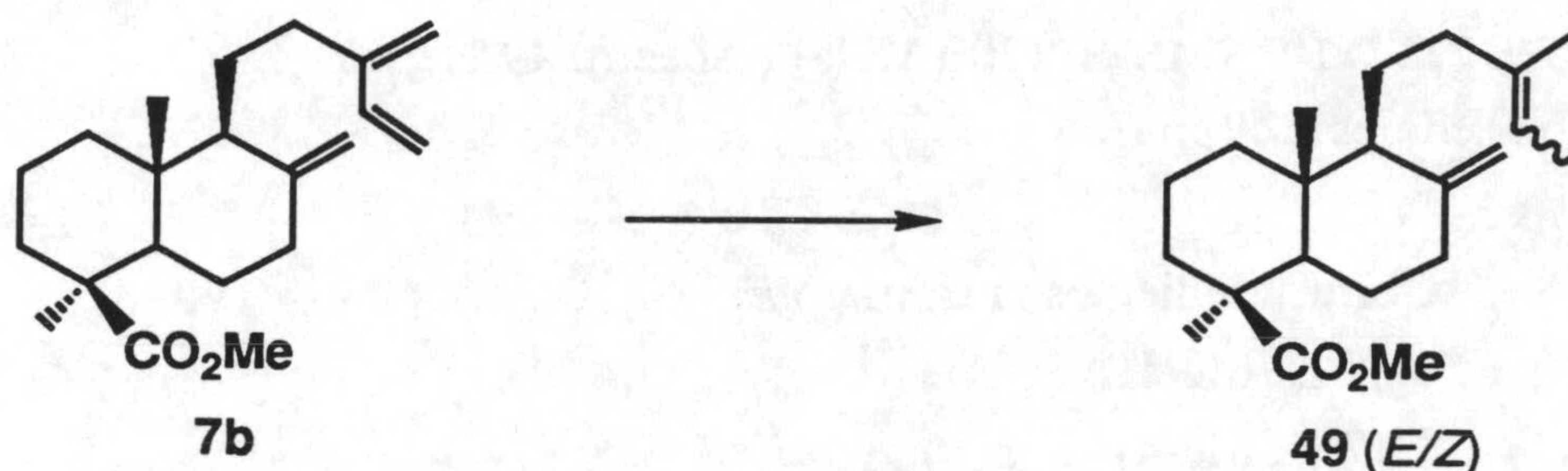
XI.12. Obtención de 8a,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) por ciclación de 12-19-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-eno (47) con *p*-TsOH



Una disolución de **47** (30 mg, 0.12 mmoles), *p*-TsOH (30 mg, 0.18 mmoles) y MeNO₂ (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trata según se describe en el procedimiento general (apartado IX.8), obteniéndose **43** (24 mg, 80%).

Ruta d. Vía 13-oxo-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)

**XI.13. Obtención de labda-8(17),13*E/Z*-dien-19-oato de metilo (49) por:
(a) Hidrogenación 1,4 de mirceocomunato de metilo (7b)**



A una disolución de **7b** (1.28 g, 4.05 mmoles) en Bu^tOH (60 ml) se adiciona a temperatura ambiente durante 2 h un exceso de Na (4.13 g, 179.8 mmoles) manteniéndose la mezcla en agitación durante 11-13 h. La mezcla de reacción (separada de los restos sólidos de sodio) se fracciona con hexano-H₂O y se extrae con hexano (3x50 ml). Las fases orgánicas secadas con Na₂SO₄ anhidro y evaporadas a sequedad originan el dieno **49** (1.12 g, 87%), constituido por una mezcla de isómeros *E/Z* en proporción 6:4.

Labda-8(17),13*E/Z*-dien-19-oato de metilo (49)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +43.5^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 49-M)

m/z (intensidad relativa):

318 (M⁺, 2%), 303 (M⁺-CH₃, 8), 259 (M⁺-CO₂Me, 5), 258 (M⁺-HCO₂Me, 5), 243 (M⁺-HCO₂Me-CH₃, 7), 189 (M⁺-CO₂Me-CH₃-C₄H₇, 14), 161 (M⁺-CO₂Me-CH₃-C₆H₁₁, 6), 147 (5), 133 (9), 121 (57), 107 (21), 91 (28), 79 (30), 67 (30), 55 (C₄H₇⁺, 36), 41(100).

Experimental

ESPECTRO DE IR (espectro 49-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3080, 1642, 888 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1724, 1227, 1153 (CO_2Me)

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 49-H)

Con señales a δ (ppm):

Correspondientes al isómero *E* :

0.49 (*s*, Me-10)

1.17 (*s*, Me-4)

1.55 (*d*, $J_{15,14} = 6.7$, Me-14)

1.57 (*sa*, Me-13)

3.59 (*s*, MeO-19)

4.51 (*sa*, H-17)

4.83 (*sa*, H'-17)

5.15 (*tq*, $J_{14,15} = 6.7$, $J_{\text{alílica}} = 1.1$, H-14)

Correspondientes al isómero *Z* :

0.49 (*s*, Me-10)

1.17 (*s*, Me-4)

1.50 (*d*, $J_{15,14} = 6.7$, Me-14)

1.53 (*sa*, Me-13)

3.59 (*s*, MeO-19)

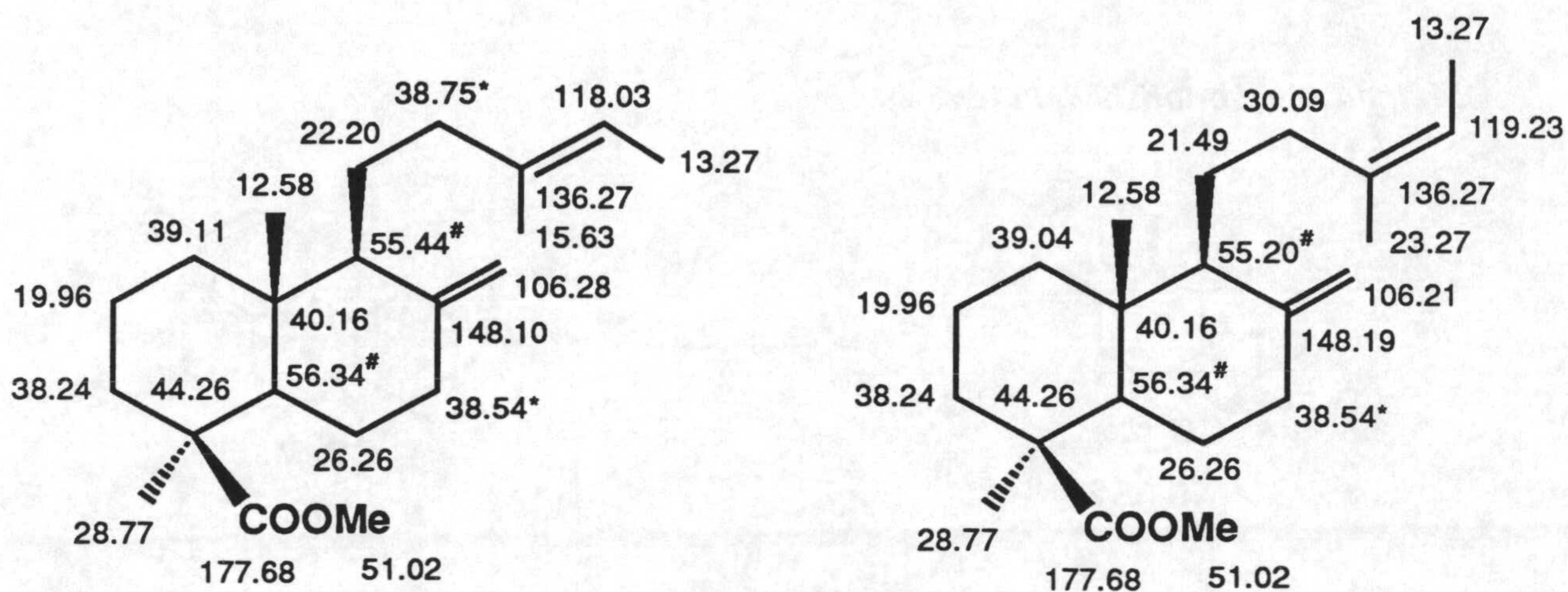
4.59 (*sa*, H-17)

4.86 (*sa*, H'-17)

5.19 (*qa*, $J_{14,15} = 6.7$, H-14)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 49-C)

Con señales a δ (ppm):

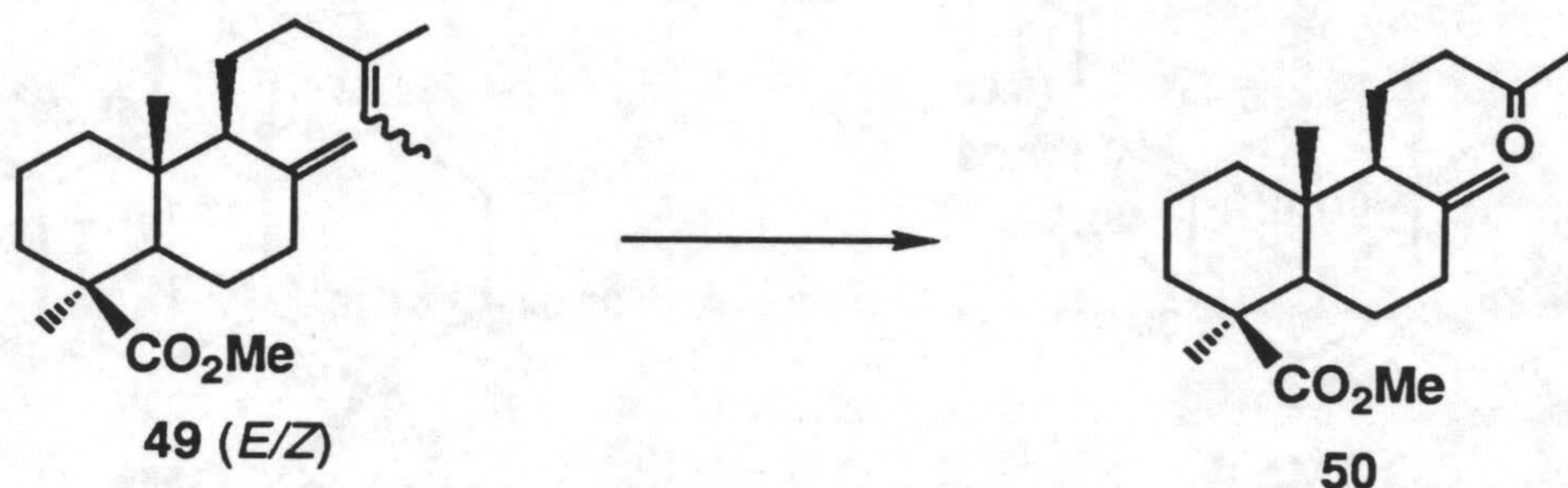


b) Hidrogenación 1,4 de una mezcla de comunatos de metilo (5b, 6b y 7b)

La mezcla **5b**, **6b** y **7b** se somete al tratamiento descrito anteriormente para **7b** (**5b**, **6b**, **7b**: 650 mg, 2.06 mmoles; Bu^tOH: 30 ml; Na: 2.10 g, 91.18 mmoles; 11-13 h.), obteniéndose un crudo (590 mg) formado por **49** (relación *E/Z* 1.5:1) (80% según estimación por RMN ^1H ; rendimiento de reacción: 72%).

XI.14. Obtención de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50) por degradación selectiva de la cadena lateral de labda-8(17),13E/Z-dien-19-oato de metilo (49)

Método A. Ozonolisis del dieno 49



El dieno **49** (mezcla *E* y *Z*) se somete a ozonolisis siguiendo el procedimiento descrito en el apartado XI.1 (**49**: 175 mg, 0.55 moles; CH₂Cl₂: 15 ml; -78°C; 2.7 h; Me₂S: 4 ml; temperatura ambiente; 4 h), obteniéndose un crudo (180 mg) que, cromatografiado sobre gel de sílice, rinde **50** (59 mg, 35%, H:E 95:5) y producto de partida inalterado **49** (14 mg, 8%, H:E 99:1)

13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 60-2°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: [α]_D +38.8° (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 50-M)

m/z (intensidad relativa):

306 (M⁺, 2%), 288 (5), 246 (M⁺-HCO₂Me, 9), 235 (M⁺-C₄H₇O, 2), 229 (6), 213 (8), 188 (15), 173 (8), 161 (10), 121 (100), 107 (27), 91 (25), 84 (75), 49 (66), 43 (65).

ESPECTRO DE IR (espectro 50-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3078, 1643, 891 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1718, 1229, 1155 (CO_2Me)

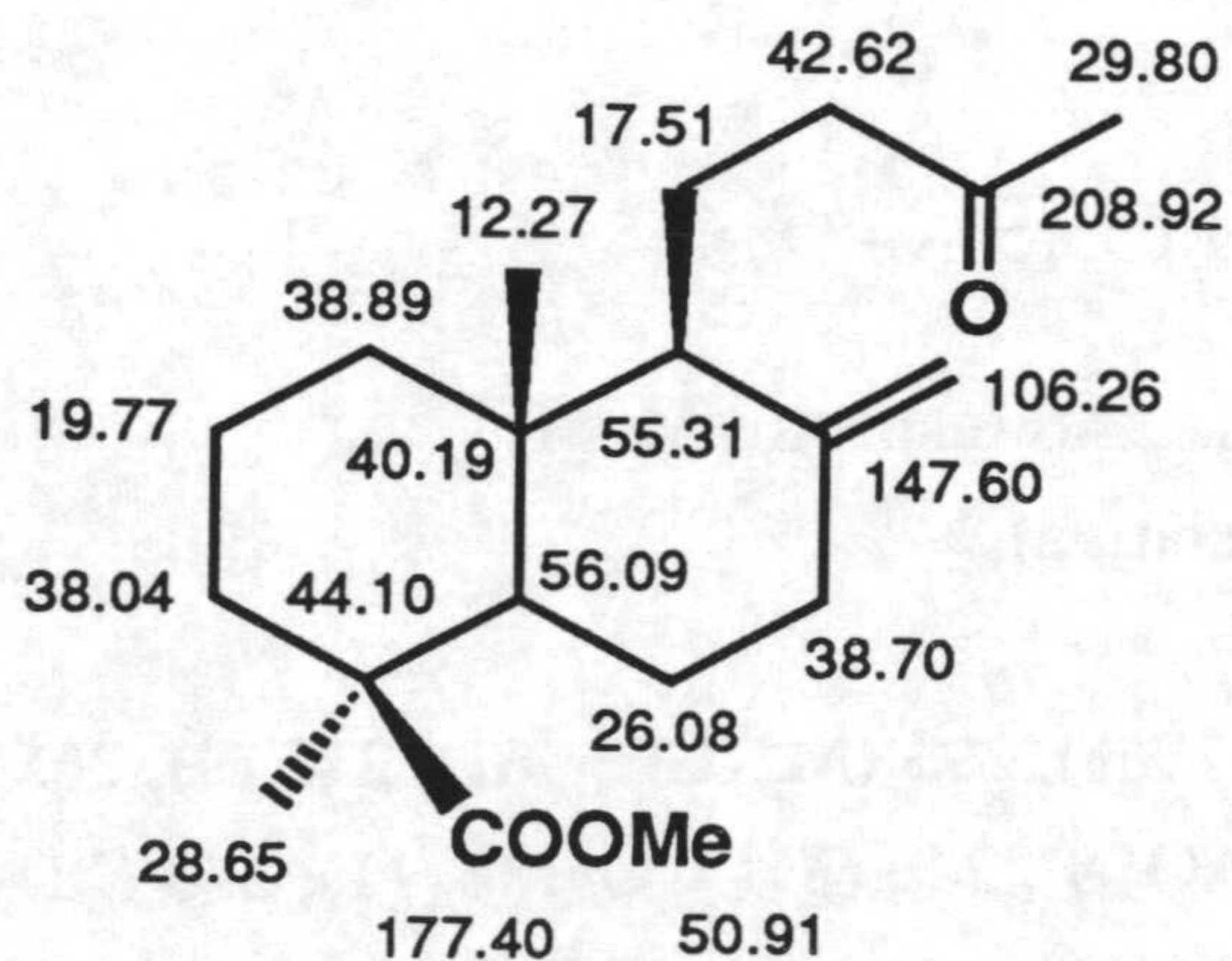
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 50-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.48 (3H, *s*, Me-10)
- 1.14 (3H, *s*, Me-4)
- 2.06 (3H, *s*, Me-13)
- 3.57 (3H, *s*, MeO-19)
- 4.40 (1H, *sa*, H-17)
- 4.81 (1H, *d*, $J_{\text{alílica}} = 0.8$, H'-17)

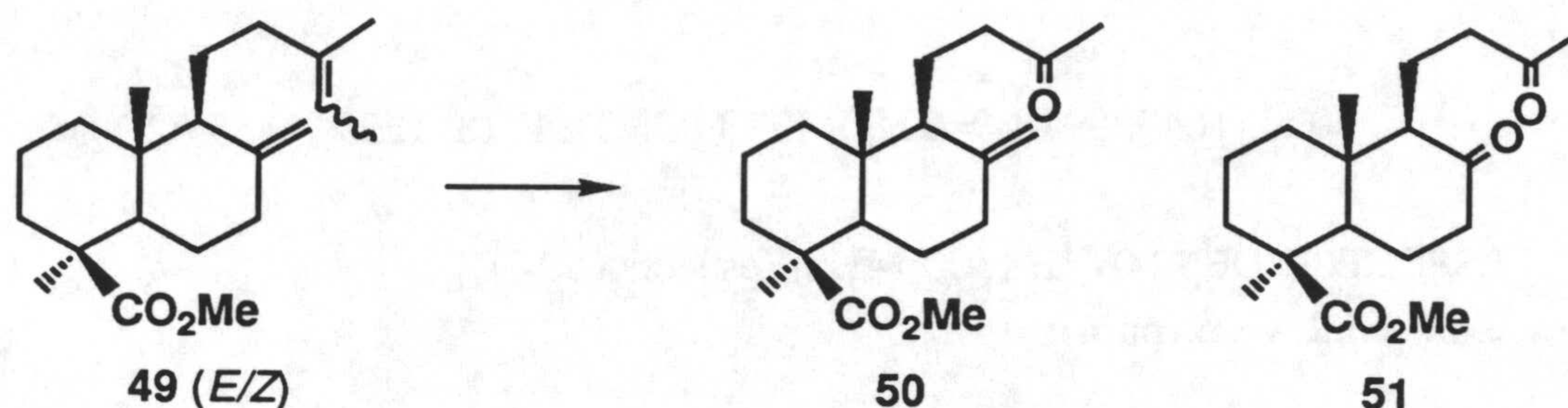
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 50-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

Método B. Tratamiento del dieno 49 con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$



Siguiendo el procedimiento descrito para la degradación de **34** (apartado XI.1, método B), el dieno **49** (mezcla *E/Z*) se trata con $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ (**49**: 540 mg, 1.70 mmoles; Bu^tOH : 17 ml; H_2O : 6 ml; NaIO_4 : 866 mg, 4.05 mmoles; disolución acuosa al 0.2% de OsO_4 : 1.8 ml, 0.015 mmoles; temperatura ambiente bajo argón, 150 h), obteniéndose un crudo (576 mg) que cromatografiado sobre gel de sílice origina **50** (346 mg, 75%, H:E 96:4) y **51** (70 mg, 15%, H:E 92:8).

8,13-dioxo-14,15,17-trinorlabdan-19-oato de metilo (**51**)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D^{+20}$ (c)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 51-M)

m/z (intensidad relativa):

308 (M^+ , 19%), 293 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 61), 275 (9), 265 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 3), 251 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$, 8), 249 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 11), 233 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Me} - \text{CH}_3$, 18), 223 (8), 215 (23), 191 (8), 175 (16), 163 (13), 121 (90), 109 (28), 93 (32), 84 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+$, 100), 49 (68), 43 (93).

ESPECTRO DE IR (espectro 51-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1718 (C=O), 1718, 1222, 1154 (CO_2Me)

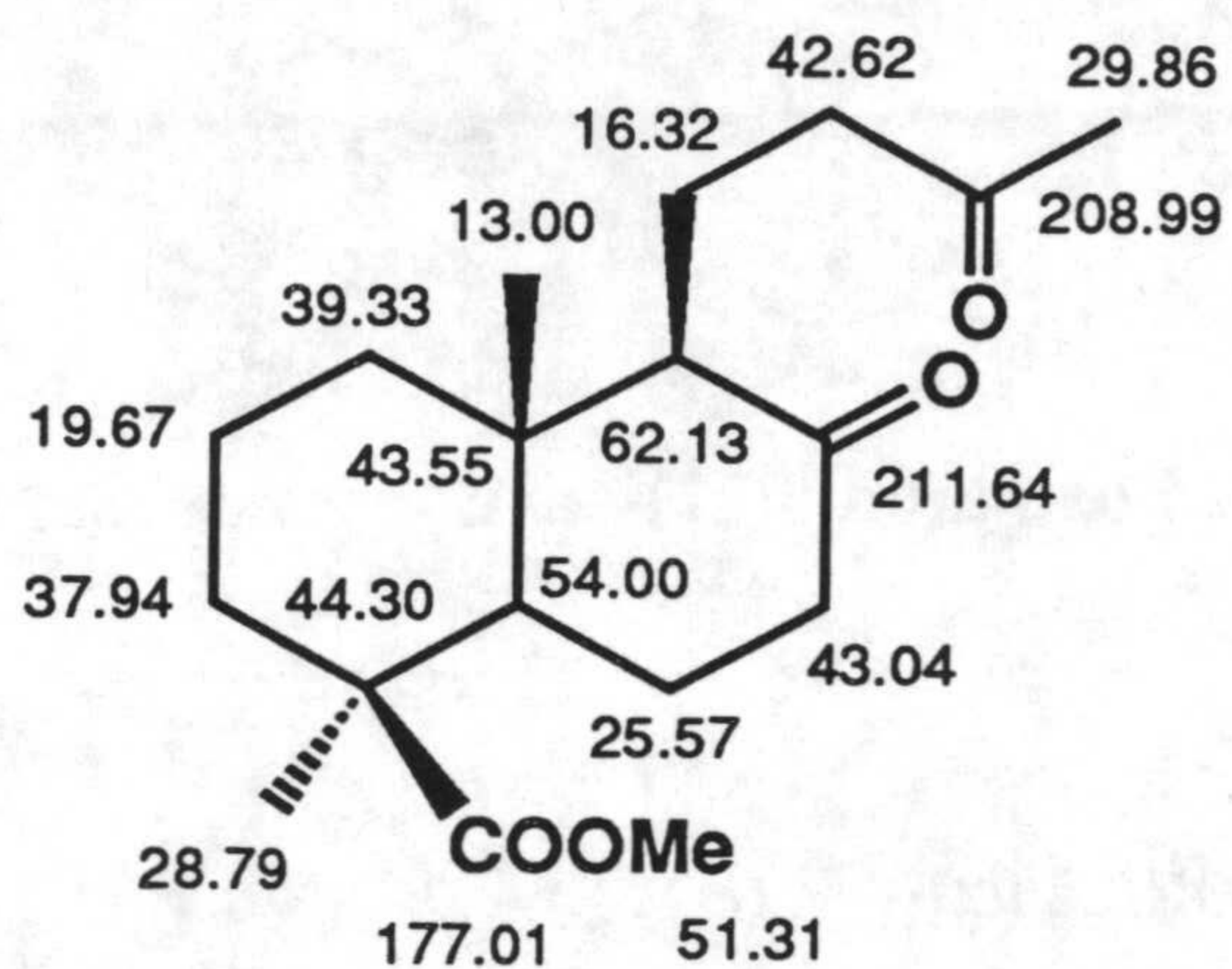
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 51-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.58 (3H, s, Me-10)
- 1.23 (3H, s, Me-4)
- 2.06 (3H, s, Me-13)
- 3.60 (3H, s, MeO-19)

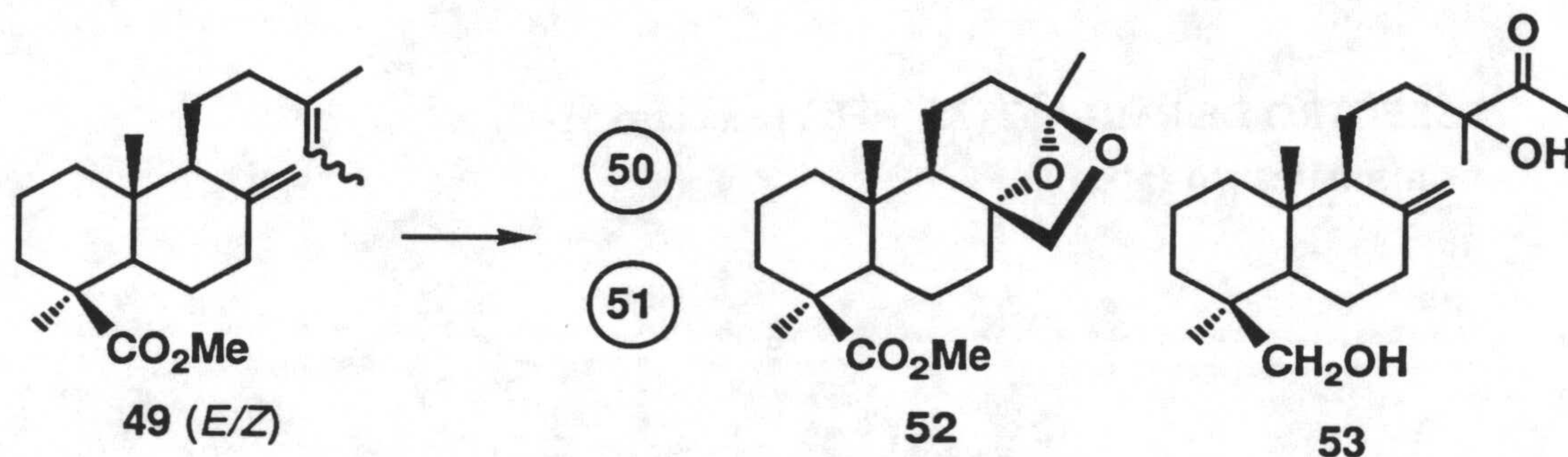
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 51-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

El tratamiento del dieno **49** con una mayor proporción de NaIO₄ y de disolución acuosa al 0.2% de OsO₄ (**49**: 1.38 g, 4.34 mmoles; Bu^tOH: 50 ml; H₂O: 15 ml; NaIO₄: 6.84 g, 31.95 mmoles; disolución acuosa al 0.2% de OsO₄: 14.4 ml, 0.113 mmoles; 90 h) y efectuando la adición en tres porciones (al inicio, a las 24 h y a las 48 h) origina finalmente un crudo que, cromatografiado sobre gel de sílice, rinde **50** (900 mg, 68%), **51** (173 mg, 13%), **52**¹ (84 mg, 6%, H:E 95:5) y **53** (24 mg, 1.6%, H:E 94:6).



(13*R*/13*S*)-13-hidroxi-14-oxo-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (**53**)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D^{+20}$ (c)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 53-M)

m/z (intensidad relativa):

350 (M⁺, 1%), 332 (M⁺-H₂O, 0.7), 307 (M⁺-CH₃CO, 3), 289 (M⁺-CH₃CO-H₂O, 8), 275 (4), 263 (M⁺-C₄H₇O₂, 17), 247 (9), 229 (289+HCO₂Me, 21), 203 (11), 189 (10), 181 (8), 159 (12), 121 (100), 107 (31), 88 (44), 43 (69).

ESPECTRO DE IR (espectro 53-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

3487, 1154 (OH), 1723 (CO), 1723, 1154, 1229 (CO₂Me),
3080, 1644, 894 (C=CH₂)

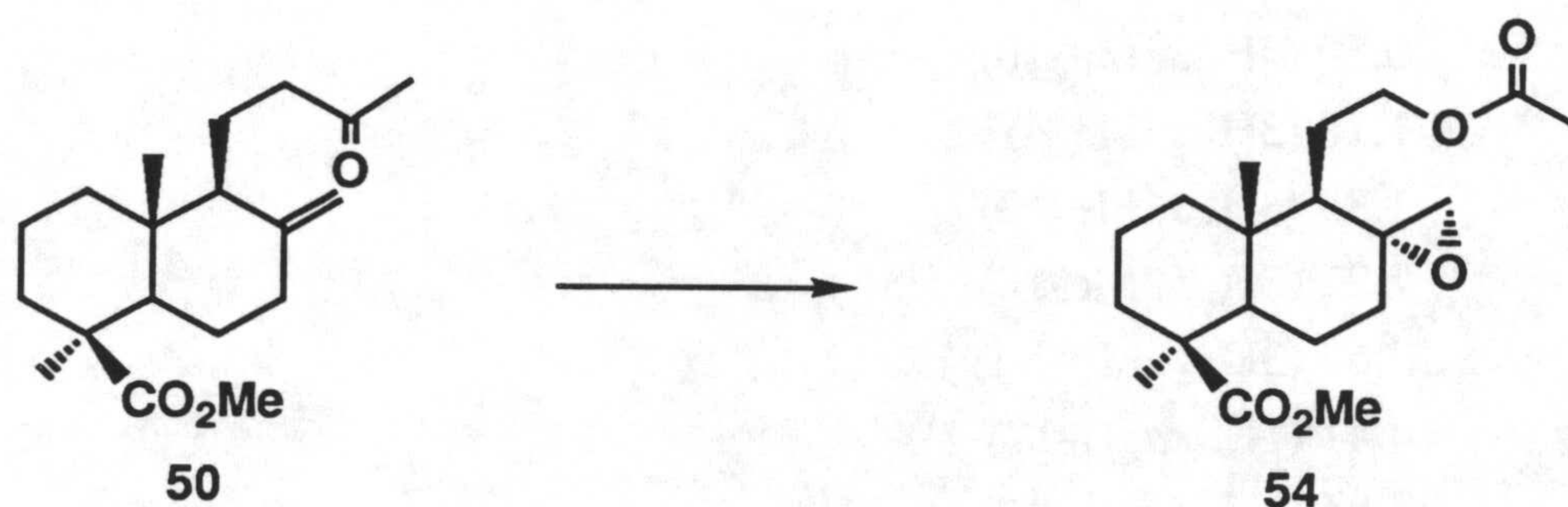
¹ La caracterización de **52** se incluye en el apartado XIII.1.

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 53-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.50 (3H, *s*, Me-10)
- 1.18 (3H, *s*, Me-4)
- 1.35 (3H, *s*, Me-13)
- 2.22 (3H, *s*, Me-14)
- 3.60 (3H, *s*, MeO-19)
- 4.41 (1H, *sa*, H-17)
- 4.84 (1H, *sa*, H'-17)

XI.15. Obtención de 12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54) por reacción de *Baeyer-Villiger* de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)



Una disolución de la metilcetona **50** (570 mg, 1.86 mmoles), CH₂Cl₂ (25 ml) y ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPB) (70%, 570 mg, 2.30 mmoles) se mantiene en reposo a temperatura ambiente y en la obscuridad un total de 5 días. Durante este tiempo, y cada 24 h., se van adicionando nuevas porciones de ac. *m*-CPB (225 mg, 0.91 mmoles). La mezcla de reacción se lava con disoluciones saturadas de Na₂CO₃ y de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a sequedad. El residuo cromatografiado sobre gel de sílice rinde **54** (566 mg, 90%, H:E 85:15).

12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 85-8°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +32.0^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 54-M)

m/z (intensidad relativa):

338 (M⁺, 0.1%), 323 (M⁺-CH₃, 0.3), 278 (M⁺-AcOH, 6), 263 (M⁺-AcOH-CH₃, 4), 218 (M⁺-AcOH-HCO₂Me, 2), 203 (218⁺-CH₃, 2), 121 (26), 109 (19), 107 (11), 105 (11), 93 (13), 91 (15), 81 (14), 79 (17), 67 (15), 59 (10), 55 (21), 43 (100), 41 (23).

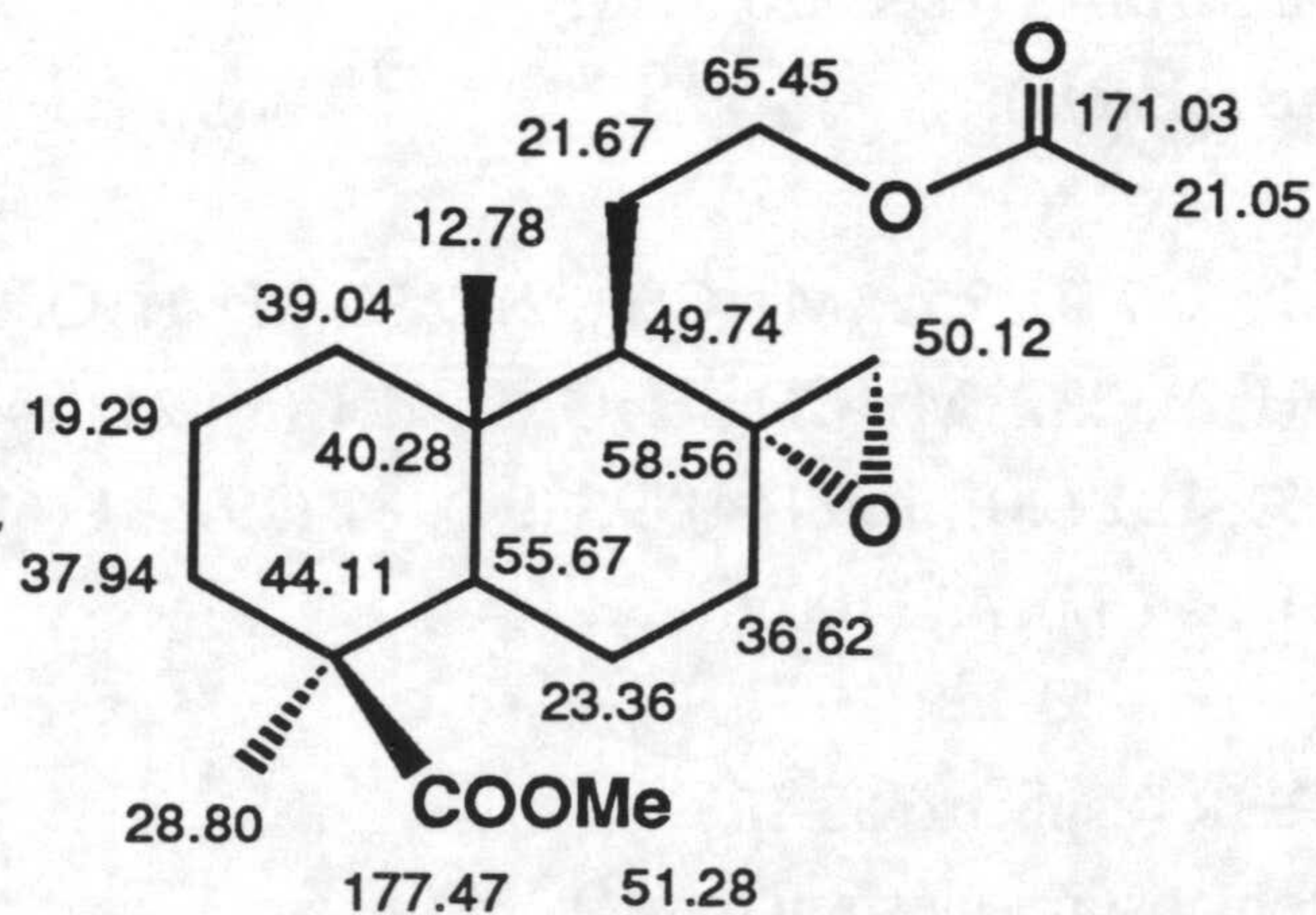
ESPECTRO DE IR (espectro 54-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

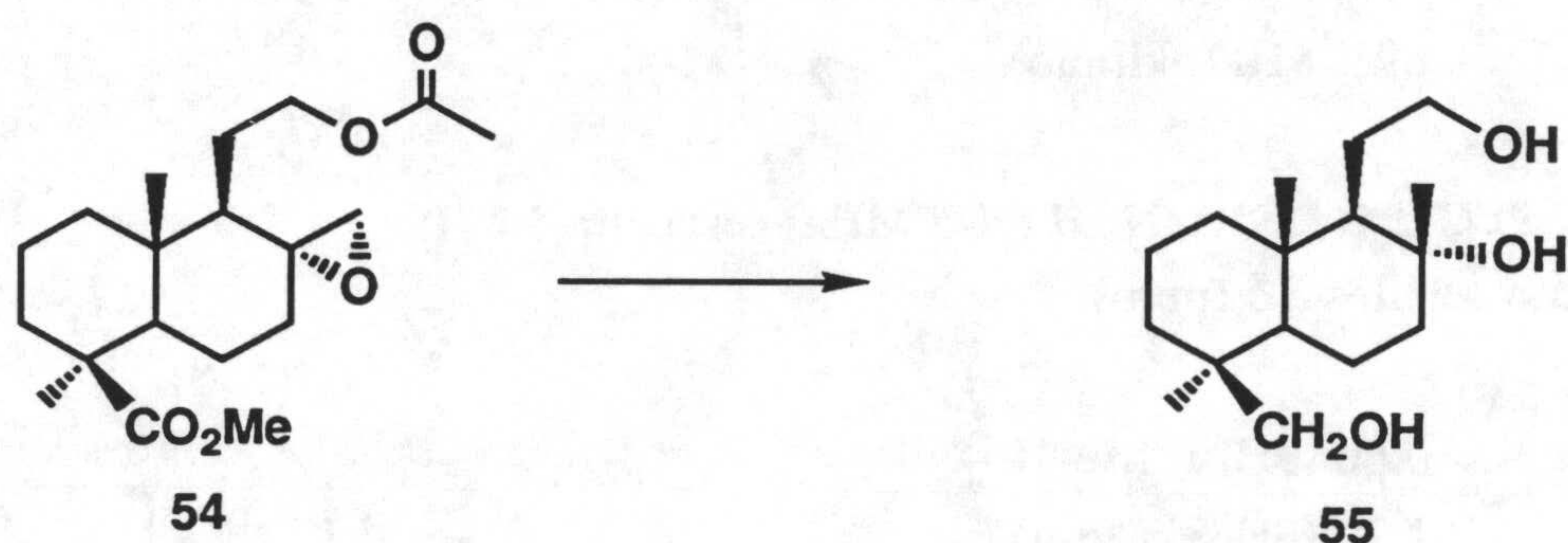
1725, 1236, 1158 (CO_2Me), 1725, 1236, 1034 (AcO),
896, 810 (oxirano).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 54-H)Con señales a δ (ppm):

0.60 (3H, *s*, Me-10)
1.20 (3H, *s*, Me-4)
2.01 (3H, *s*, AcO)
2.52 (1H, *d*, $J_{17,17'} = 4.2$, H-17)
2.71 (1H, *dd*, $J_{17',17} = 4.2$, $J = 2.0$, H'-17)
3.63 (3H, *s*, MeO-19)
3.97 (1H, *td*, $J_{12,12'} = J_{12,11} = 11.1$, $J_{12,11'} = 7.6$, H-12)
4.03 (1H, *td*, $J_{12',12} = J_{12',11'} = 11.1$, $J_{12',11} = 8.2$, H'-12)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 54-C)Con señales a δ (ppm):

XI.16. Obtención de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8a,12,19-triol (55) por reducción de 12-acetoxi-8 α ,17-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (54)



Una mezcla de **54** (300 mg, 0.88 mmoles) en THF (12 ml) y LiAlH₄ (135 mg, 3.56 mmoles) se calienta a reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se trata según el procedimiento descrito en el apartado XI.4, resultando un crudo formado por **55** (202 mg, 85%).

13,14,15,16-tetranorlabdan-8a,12,19-triol (55)

Aceite

ESPECTRO DE MASAS (espectro 55-M)

m/z (intensidad relativa):

270 (M⁺, 0.7%), 255 (M⁺-CH₃, 2), 252 (M⁺-H₂O, 0.7), 239 (M⁺-CH₂OH, 2), 237 (M⁺-CH₃-H₂O, 1), 221 (3), 211 (4), 182 (12), 177 (4), 123 (63), 121 (20), 109 (44), 95 (94), 81 (79), 71 (69), 69 (43), 67 (58), 57 (23), 55 (67), 43 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 55-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

3325, 1157, 1126, 1027 (OH).

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 55-H)

Con señales a δ (ppm):

0.80 (3H, *s*, Me-10)

0.98 (3H, *s*, Me-4)

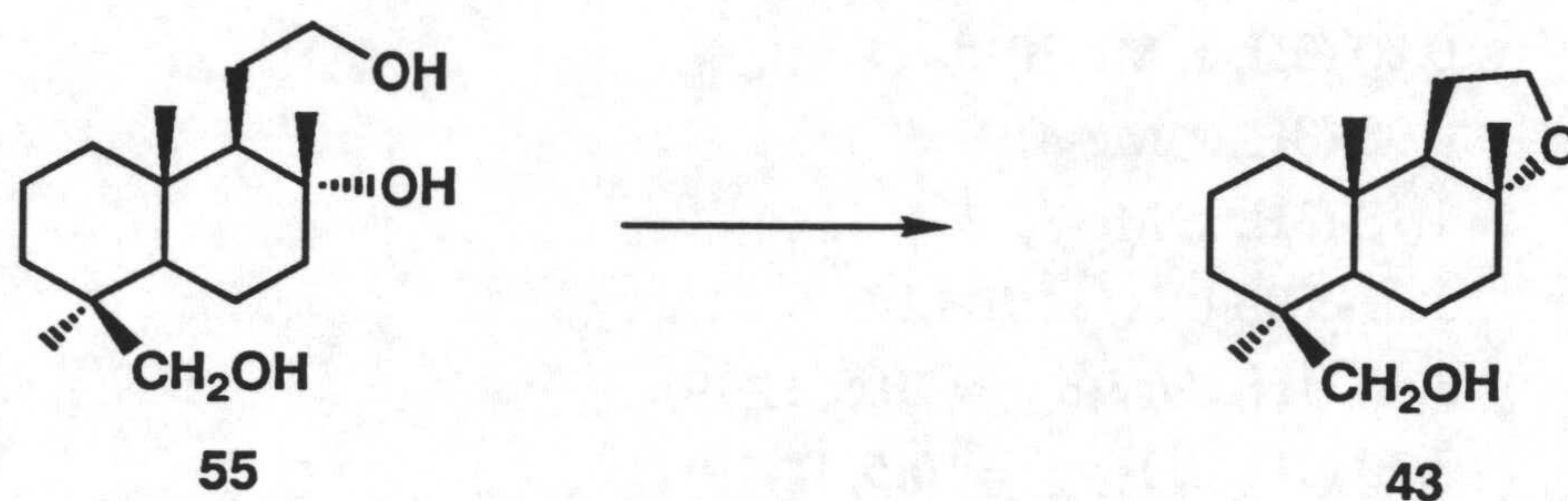
1.18 (3H, *s*, Me-8)

3.27-3.95 (2H, *m*, H-12)

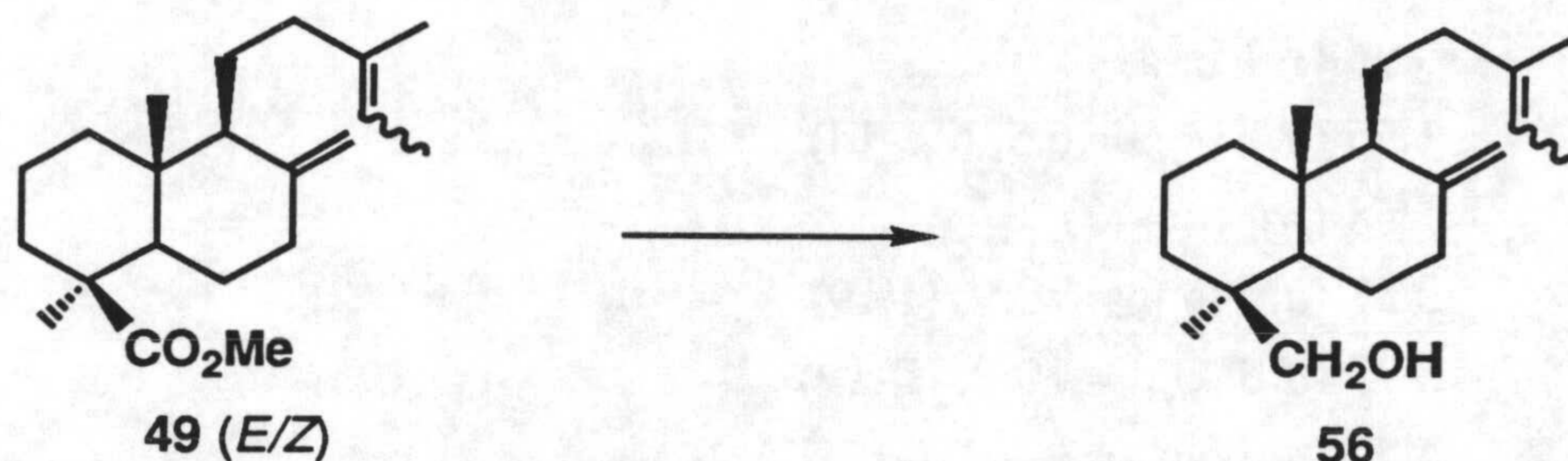
3.46 (1H, *da*, $J_{19,19'} = 10.5$, H-19)

3.70 (1H, *d*, $J_{19',19} = 10.5$, H'-19)

- XI.17. Obtención de 8 α ,12-epoxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-ol (43) por ciclación de 13,14,15,16-tetranorlabdan-8 α ,12,19-triol (55) con *p*-TsOH



El tratamiento del triol **55** con *p*-TsOH, siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IX.8 (**55**: 120 mg, 0.44 mmoles; *p*-TsOH: 120 mg, 0.70 mmoles; CH₃NO₂: 6 ml; temperatura ambiente; 1 h) origina un residuo que, por cristalización en hexano, rinde **43** (96 mg, 87%).

Ruta e. Vía labda-8(17),13E/Z-dieno (58)**XI.18. Obtención de labda-8(17),13E/Z-dien-19-ol (56) por reducción de labda-8(17),13E/Z-dien-19-oato de metilo (49)**

Una disolución de **49** (mezcla *E/Z*) (2.98 g, 9.36 mmoles) en THF (35 ml) y LiAlH_4 (530 mg, 13.98 mmoles) se calienta a reflujo durante 0.5 h. Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado XI.4, se obtiene un crudo que, cromatografiado sobre gel de sílice, rinde **56** (2.36 g, 87%, H:E 95:5)

Labda-8(17),13E/Z-dien-19-ol (56)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +26.0^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 56-M)

m/z (intensidad relativa):

290 (M^+ , 0.8%), 275 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 4), 259 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 10), 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{C}_4\text{H}_{17}$, 1), 189 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{C}_5\text{H}_{10}$, 4), 177 (6), 163 (5), 135 (10), 121 (12), 107 (20), 95 (28), 91 (24), 81 (27), 79 (27), 69 (25), 67 (28), 55 (C_4H_7^+ , 46), 41(100).

ESPECTRO DE IR (espectro 56-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):3078, 1641, 888 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 3346, 1024 ($\text{OH } 1^\circ$).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 56-H)

Con señales a δ (ppm):

Correspondientes al isómero *E*:

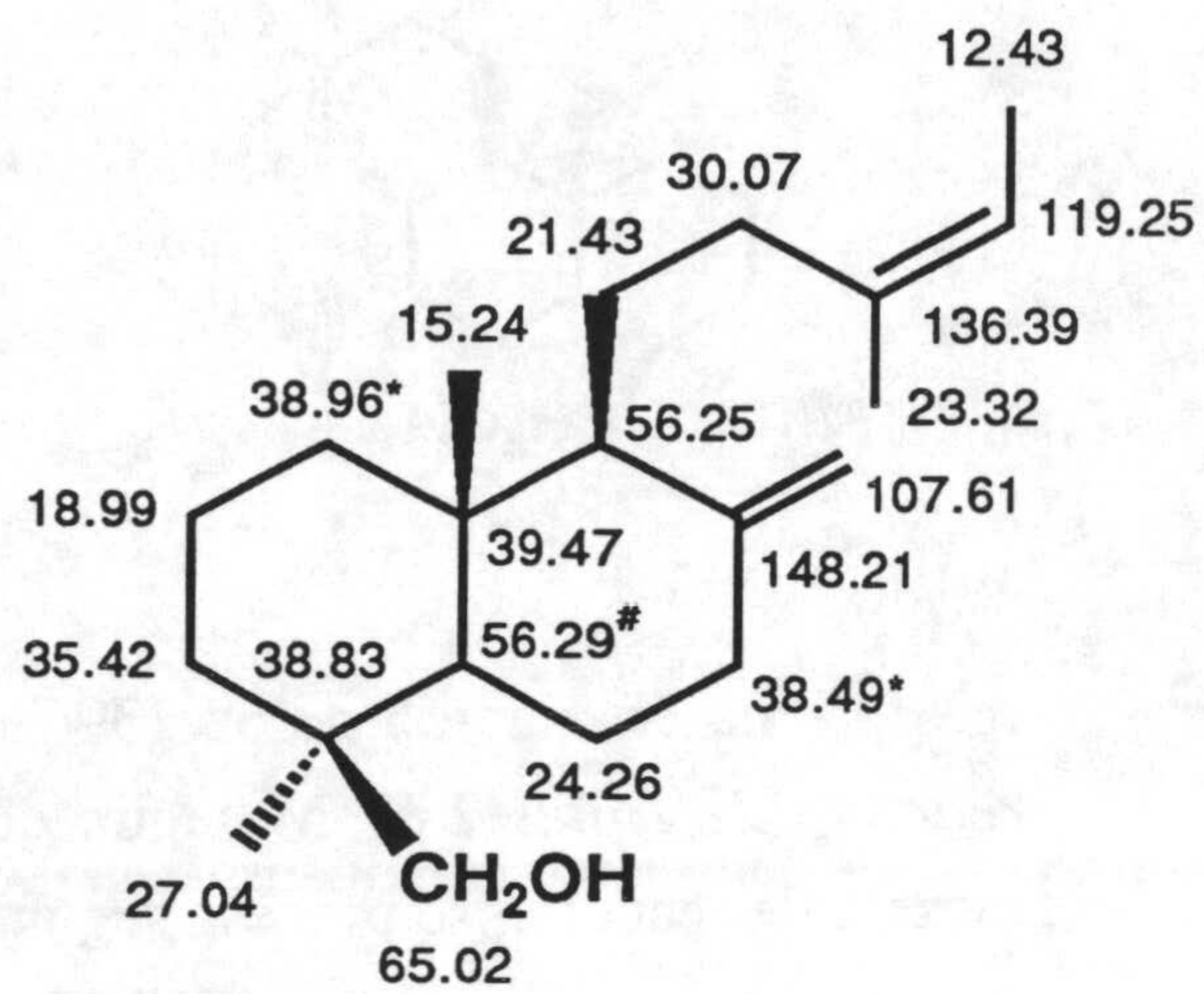
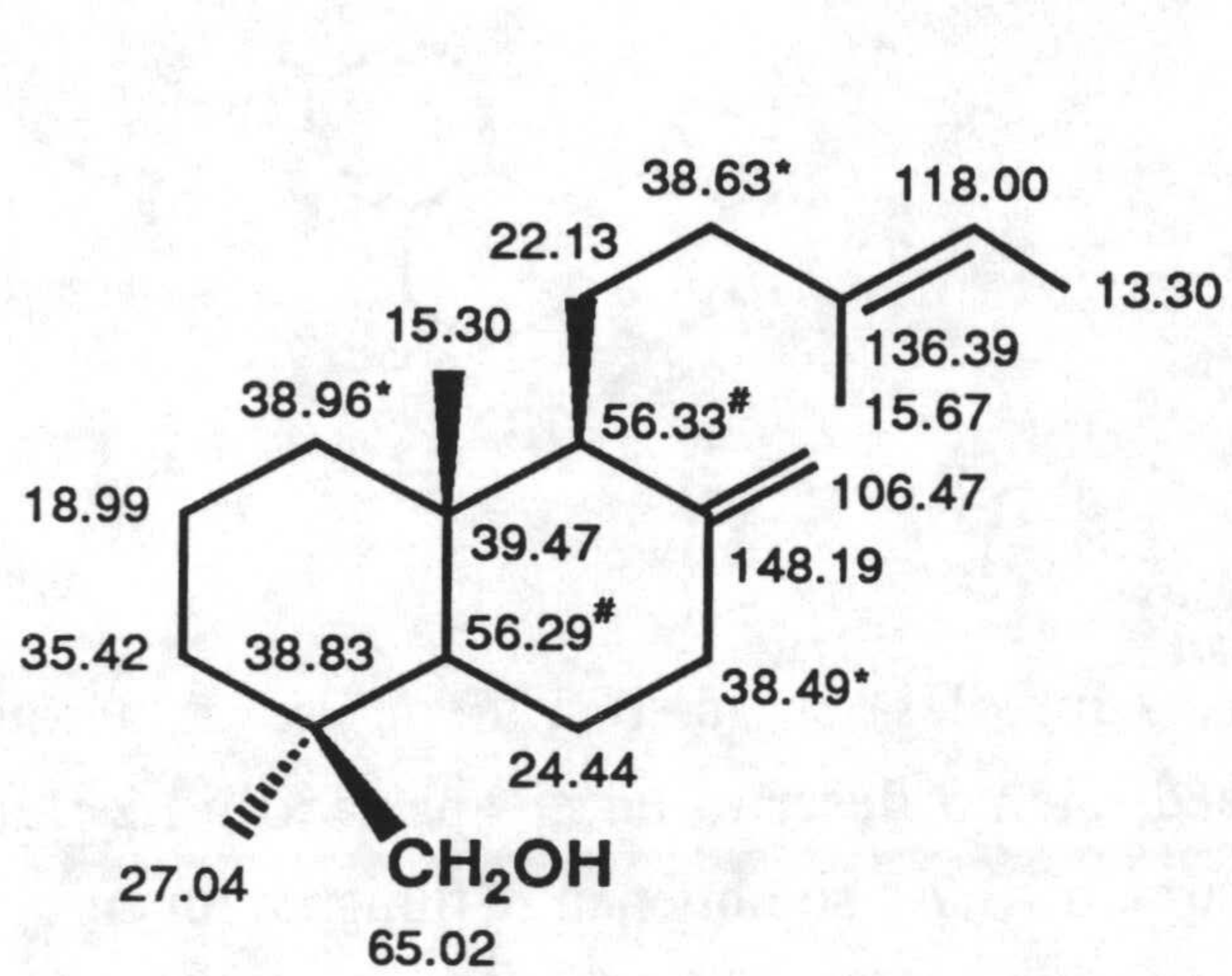
- 0.63 (*s*, Me-10)
- 0.96 (*s*, Me-4)
- 1.55 (*d*, $J_{15,14} = 6.5$, Me-14)
- 1.58 (*sa*, Me-13)
- 3.37 (*d*, $J_{19,19'} = 10.9$, H-19)
- 3.73 (*d*, $J_{19',19} = 10.9$, H'-19)
- 4.52 (*d*, $J_{\text{alílica}} = 0.9$, H-17)
- 4.80 (*d*, $J_{\text{alílica}} = 1.5$, H'-17)
- 5.15 (*qa*, $J_{14,15} = 6.5$, H-14)

Correspondientes al isómero *Z*:

- 0.63 (*s*, Me-10)
- 0.96 (*s*, Me-4)
- 1.55 (*d*, $J_{15,14} = 6.5$, Me-14)
- 1.58 (*sa*, Me-13)
- 3.38 (*d*, $J_{19,19'} = 10.8$, H-19)
- 3.74 (*d*, $J_{19',19} = 10.8$, H'-19)
- 4.58 (*sa*, H-17)
- 4.83 (*d*, $J_{\text{alílica}} = 1.5$, H'-17)
- 5.16 (*qa*, $J_{14,15} = 6.5$, H-14)

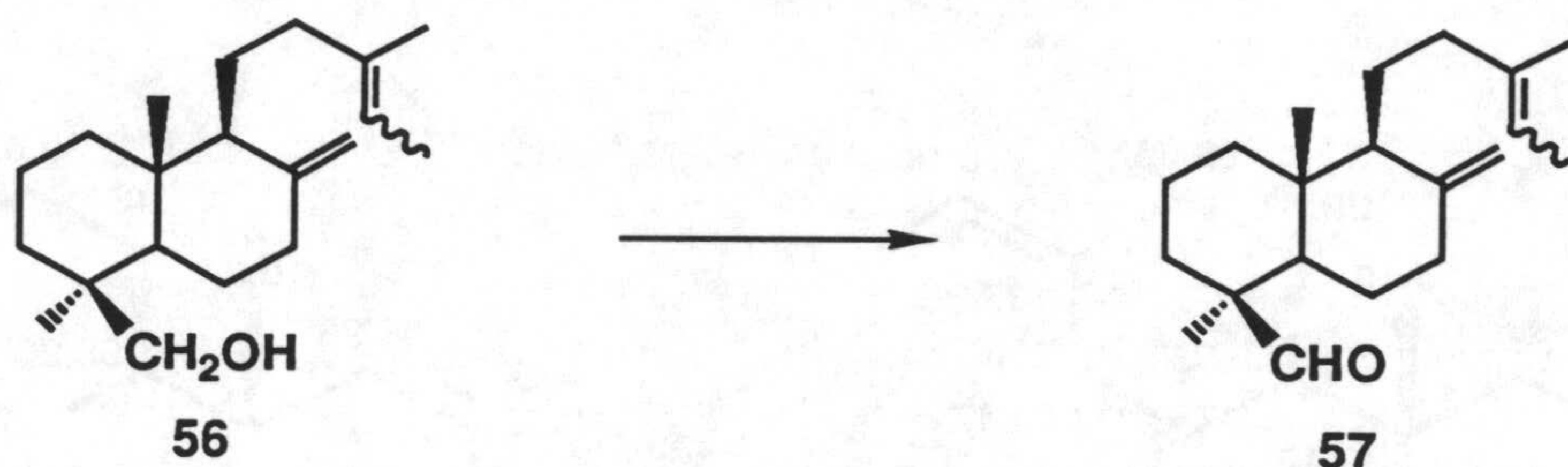
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 56-C)

Con señales a δ (ppm):



Experimental

XI.19. Oxidación de labda-8(17),13E/Z-dien-19-ol (56) a labda-8(17),13E/Z-dien-19-al (57)



Una disolución de **56** (396 mg, 1.37 mmoles) en acetona (5 ml) se trata con *reactivo de Jones* 2.67 M según el procedimiento descrito en el apartado XI.2. La mezcla de reacción se procesa según el apartado XI.7 y se obtienen 370 mg de un crudo formado principalmente por **57** (75% según estimación por RMN ^1H ; rendimiento de reacción: 70%).

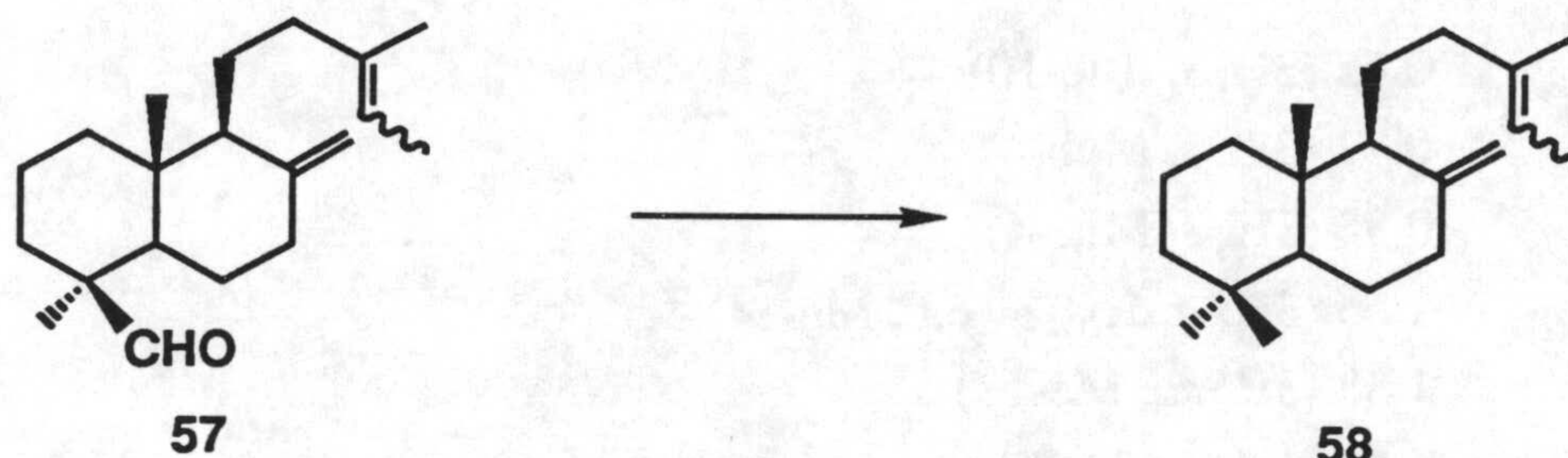
Labda-8(17),13E/Z-dien-19-al (57)

ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 57-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.57 (3H, *s*, Me-10)
- 1.01 (3H, *s*, Me-4)
- 1.55 (3H, *d*, $J_{15,14} = 6.0$, Me-14)
- 1.58 (3H, *sa*, Me-13)
- 4.56 (1H, *sa*, H-17)
- 4.87 (1H, *sa*, H'-17)
- 5.15 (1H, *qa*, $J_{14,15} = 6.0$, H-14)
- 9.72 (1H, *sa*, H-19)

**XI.20. Reducción de Huang-Minlon de labda-8(17),13E/Z-dien-19-al (57)
Obtención de labda-8(17),13E/Z-dieno (58)**



Una mezcla del crudo **57** anterior (290 mg, 0.76 mmoles de **57**) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (440 mg, 8.80 mmoles), KOH (580 mg, 10.36 mmoles) y trietilenglicol (15 ml) se calienta a 165°C (temperatura del baño) bajo atmósfera de argón durante 4h. La mezcla de reacción se trata según el procedimiento seguido en el apartado XI.8 obteniéndose un crudo que, tras cromatografía sobre gel de sílice, rinde **58** (127 mg, 61%, hexano).

Labda-8(17),13E/Z-dieno (58)

Aceite

ESPECTRO DE MASAS (espectro 58-M)

m/z (intensidad relativa):

274 (M^+ , 3%), 259 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 11), 204 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$, 1), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10} - \text{CH}_3$, 3), 177 (5), 163 (5), 149 (5), 137 (12), 121 (10), 109 (14), 95 (30), 81 (33), 69 (36), 55 (C_4H_7^+ , 42), 41 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 58-IR)

En película, con absorciones a ν (cm^{-1}):

3079, 1640, 888 ($\text{C}=\text{CH}_2$).

Experimental

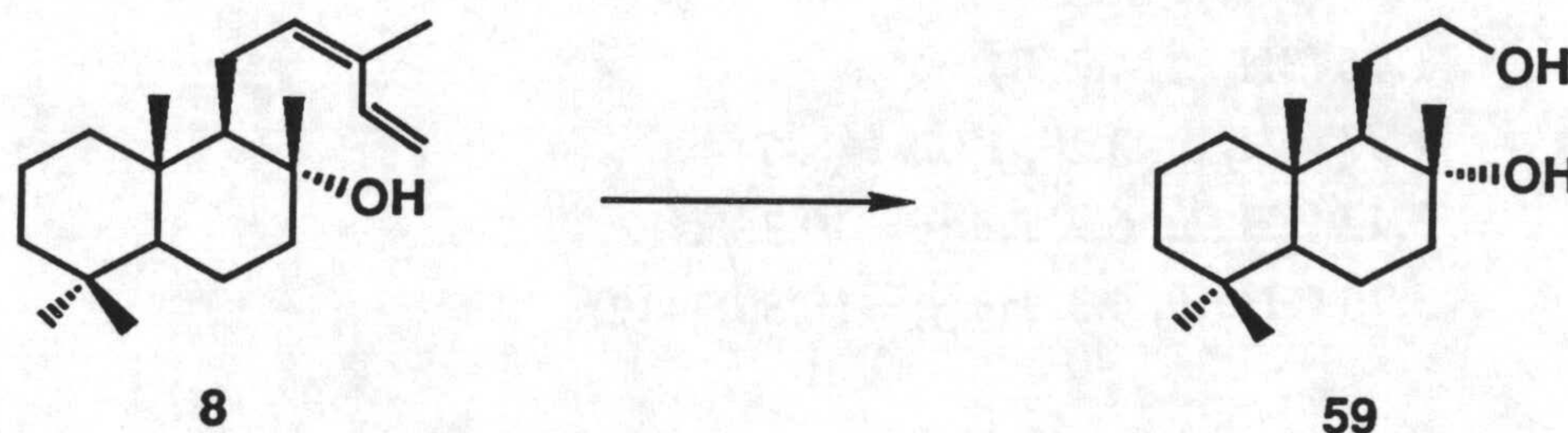
ESPECTRO DE RMN ^1H (80 MHz) (espectro 58-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.65 (3H, *s*, Me-10)
- 0.77 (3H, *s*, Meb-4)
- 0.85 (3H, *s*, Mea-4)
- 1.55 (3H, *d*, $J_{15,14} = 6.0$, Me-14)
- 1.58 (3H, *sa*, Me-13)
- 4.52 (1H, *sa*, H-17)
- 4.81 (1H, *sa*, H'-17)
- 5.12 (1H, *qa*, $J_{14,15} = 6.0$, H-14)

XII. SINTESIS DE (-)-AMBROX A PARTIR DE (+)-CIS-ABIENOL

XII.1. Obtención de 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (59) por ozonolisis reductora de (+)-*cis*-abienol (8)



Una disolución de *cis*-abienol (8) (302 mg, 98% de pureza, 1.02 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se ozoniza durante 1.5 h según se describe en el apartado XI.9. Al concentrado de CH₂Cl₂ se adiciona THF (25 ml) y lentamente LiAlH₄ (260 mg, 0.15 mmoles), dejándose en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. El procesado de esta mezcla (apartado XI.4) rinde 252 mg de 59 (224 mg, 86%, H:E 2:8).

13,14,15,16-tetranor-8 α ,12-labdano diol (59)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: °C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D -15.0^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 59-M)

m/z (intensidad relativa):

254 (M⁺, 0.41%), 236 (M⁺-H₂O, 25), 177 (26), 151 (18), 95 (48), 43 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 59-IR)

En nujol, con absorciones a ν (cm⁻¹):

3244, 1052 (OH)

Experimental

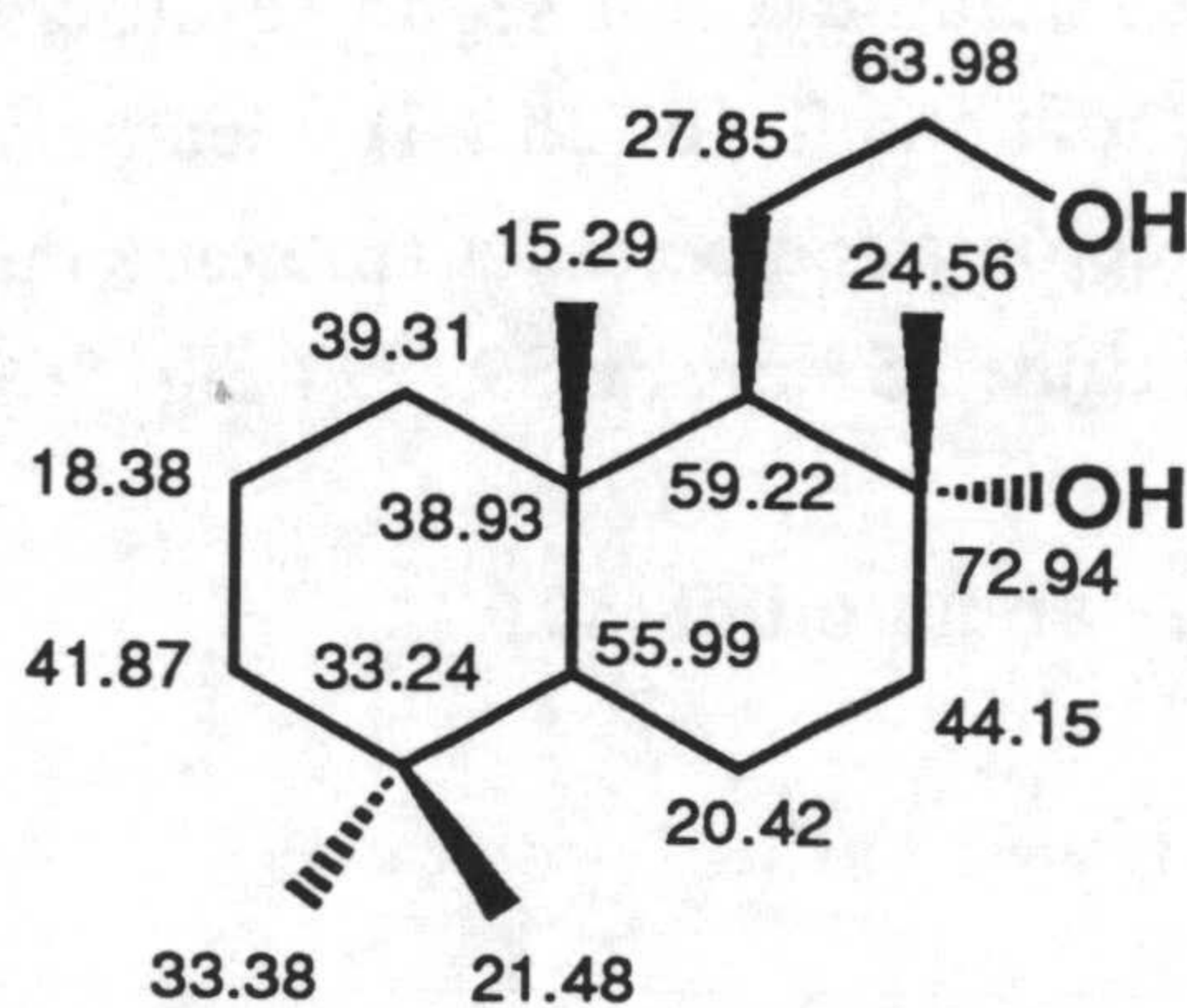
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 59-H)

Con señales a δ (ppm):

- 0.77 (6H, *s*, Me-10, Meb-4)
- 0.85 (3H, *s*, Mea-4)
- 1.16 (3H, *s*, Meb-8)
- 1.87 (1H, *dt*, 3.20, 12.2, $\text{H}_{\text{eq}}-7$)
- 3.42 (1H, *dt*, 6.9, $J_{12,12'} = 10.3$, H-12)
- 3.75 (1H, *dt*, 4.3, $J_{12',12} = 10.3$, H'-12)

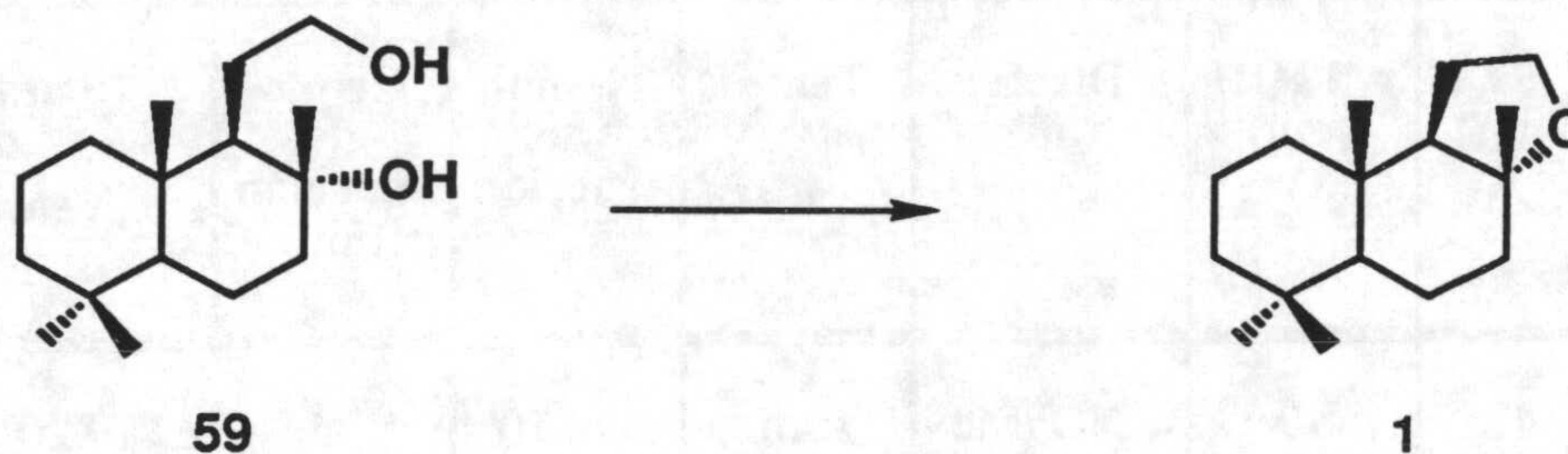
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 59-C)

Con señales a δ (ppm):



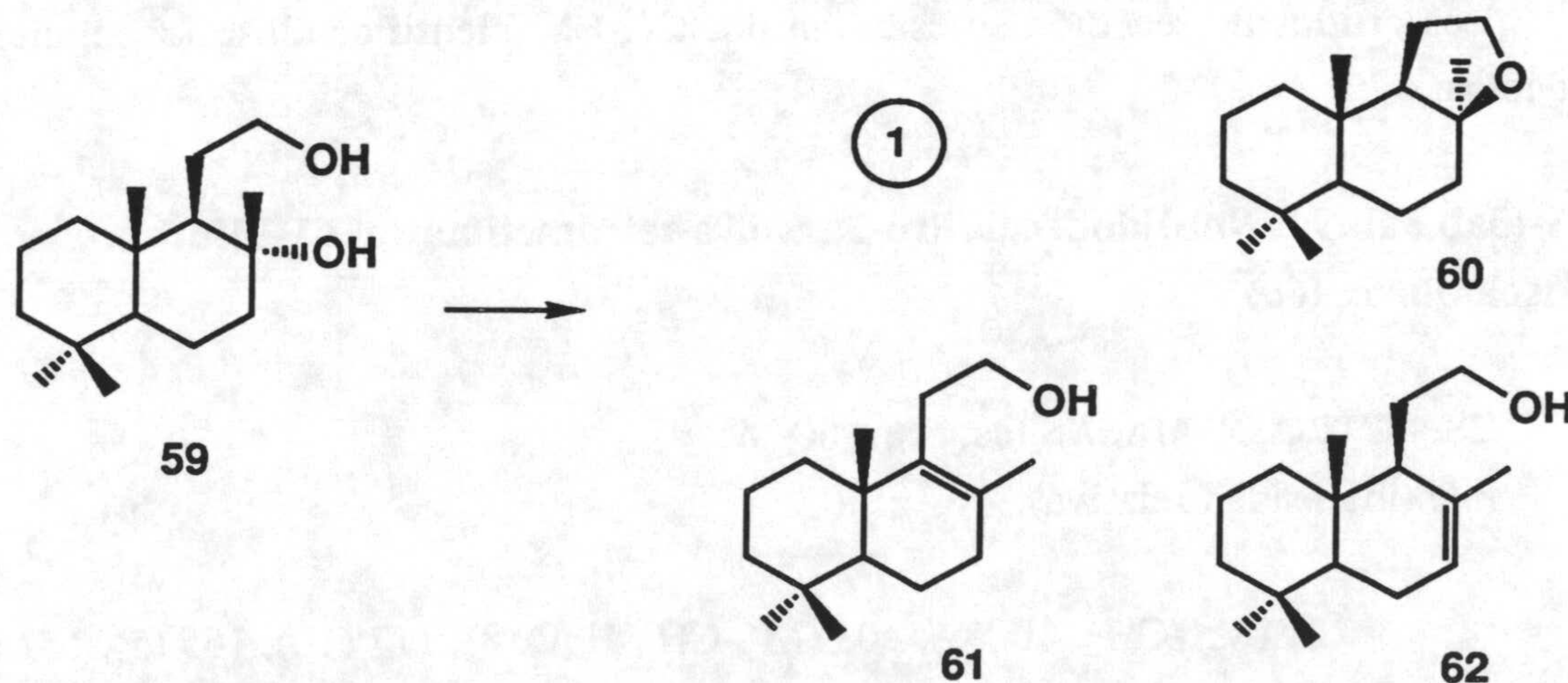
XII.2. Ciclaciones de 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (59). Obtención de (-)-ambrox (1) e *iso*-ambrox (60)

Método A. Empleo de TsCl/piridina



Una disolución de diol **59** (1.90 g, 7.48 mmoles) y TsCl (1.50 g, 7.89 mmoles) en piridina (9.5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se diluye la mezcla de reacción con Et₂O (50 ml), se lava con disolución acuosa al 10% de HCl (3x50 ml), con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x50 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anh. y se lleva a sequedad, obteniéndose (-)-ambrox (**1**) (1.75 g, 99% según CG, rendimiento de reacción: 98%).

Método B. Empleo de *p*-TsOH



Experimental

Según el procedimiento general de ciclación con *p*-TsOH (apartado IX.8) en la tabla XII.2 se recogen los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados con el sustrato **59**.

Tabla XII.2

Ensayo	59 (mg)	<i>p</i> -TsOH (mg)	Disolv. (ml)	Temp.	Tiempo de reacción	Crudo de reacción (mg)	Productos de reacción ^a (%)
1	43	19	NO ₂ Me (3)	amb.	3 h, 10'	35	1 (93.0) 59 (2.5) 61 (2.6) 62 (1.0)
2	40	22	CH ₂ Cl ₂ (3)	amb.	3 h, 10'	32	1 (77.5) 59 (2.8) 60 (0.3) 61 (12.4) 62 (4.5)
3	40	20	NO ₂ Me (3)	reflujo	1 h	26	1 (27.8) 59 (2.2) 60 (19.4) 61 (23.3) 62 (3.6)
4	40	20	CH ₂ Cl ₂ (3)	reflujo	1 h	30	1 (87.8) 59 (2.0) 60 (6.8) 61 (3.3)

^a Porcentajes estimados por CG-EM.

Los crudos de reacción se estudian por CG-EM identificándose los siguientes productos:

[3aS-(3ab,5ab,9aa,9bb)]dodecahidro-3a,6,6,9a-tetrametilnafto[2,1-b]furano:
(+)-Isoambrox (60)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 60-M)

m/z (intensidad relativa):

221 (M⁺-CH₃, 100%), 203 (M⁺-CH₃-H₂O, 8), 177 (10), 165 (5), 151 (5),
137 (C₁₀H₁₇⁺, 30), 121 (C₉H₁₃⁺, 14), 109 (19), 107 (12), 97 (C₆H₉O⁺,
84), 95 (31), 81 (36), 69 (46), 67 (32), 55 (30), 43 (25), 41 (28).

12-hidroxi-13,14,15,16-tetanorlabd-8-eno (61)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 61-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 7%), 221 (M⁺-CH₃, 9), 203 (M⁺-CH₃-H₂O, 4), 191 (M⁺-C₂H₅O, 22), 177 (12), 163 (9), 151 (12), 149 (12), 135 (13), 125 (31), 121 (C₉H₁₃⁺, 31), 109 (30), 107 (39), 95 (55), 91 (39), 81 (38), 69 (51), 55 (48), 41 (50).

12-hidroxi-13,14,15,16-tetanorlabd-7-eno (62)

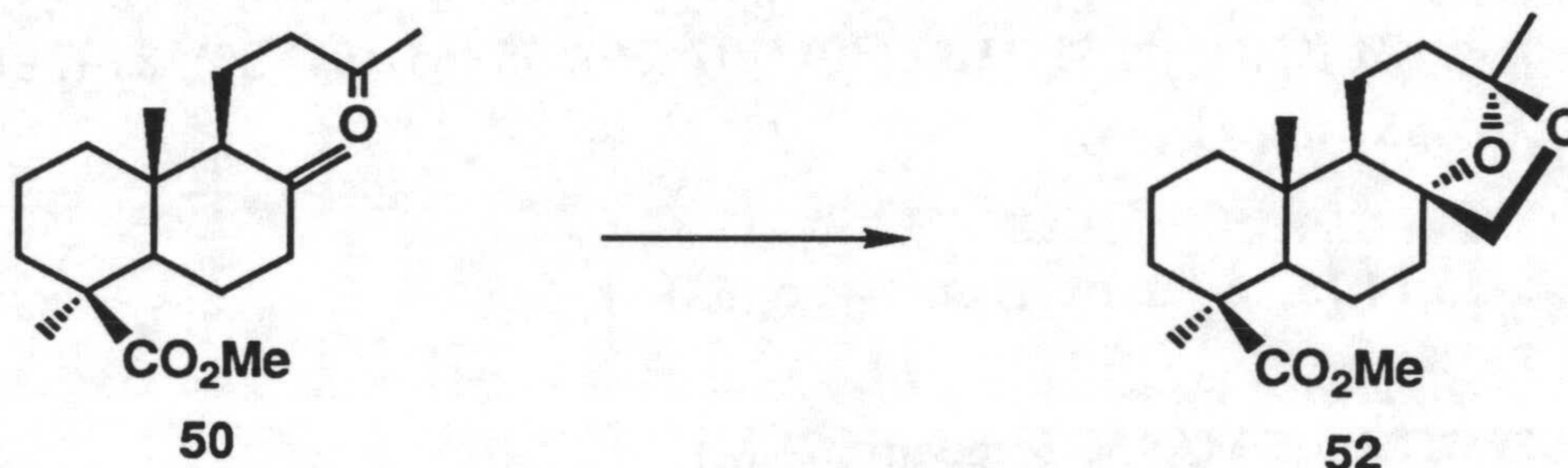
ESPECTRO DE MASAS (espectro 62-M)

m/z (intensidad relativa):

236 (M⁺, 5%), 221 (M⁺-CH₃, 4), 191 (M⁺-C₂H₅O, 23), 177 (4), 149 (3), 136 (4), 124 (C₉H₁₆⁺, 24), 112 (M⁺-124, 38), 109 (124⁺-CH₃, 100), 97 (C₆H₉O⁺, 12), 91 (23), 81 (112⁺-CH₃O, 40), 69 (33), 67 (24), 55 (43), 43 (29), 41 (35).

XIII. SINTESIS DE (+)-AMBRACETAL A PARTIR DE COMUNATOS DE METILO

XIII.1. Obtención de (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52) a partir de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (50)



Sobre una mezcla de **50** (1.47 g, 4.82 mmoles), Me₃NO (1.75 g, 23.26 mmoles), piridina (7 ml), H₂O (35 ml) y Bu^tOH (75 ml) se adiciona una disolución acuosa al 0.2% de OsO₄ (2.9 ml) en 25 ml de Bu^tOH, manteniéndose a reflujo bajo atmósfera de árgon durante 12 h. Seguidamente se añade una porción adicional de Me₃NO (2.00 g, 26.66 mmoles) y disolución acuosa al 0.2% de OsO₄ (2 ml) y se calienta a reflujo durante 12 h. Una vez enfriada la mezcla de reacción se lava con disolución acuosa al 20% de NaHSO₃ (3x20 ml), se evapora el Bu^tOH y se fracciona con mezcla salmuera-Et₂O, extrayéndose finalmente con Et₂O (3x50 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a sequedad rindiendo **52** (1.40 g, 90%).

(13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 89-92°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +47.8^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 52-M)

m/z (intensidad relativa):

322 (M^+ , 2%), 307 (M^+-CH_3 , 1), 292 (M^+-CH_2O , 3), 263 (M^+-CO_2Me , 8), 262 (M^+-HCO_2Me , 16), 247 ($M^+-HCO_2Me-CH_3$, 4), 234 ($M^+-HOAc-C_2H_4$, 9), 203 ($M^+-CO_2Me-HOAc$, 13), 202 ($M^+-HCO_2Me-HOAc$, 21), 174 ($M^+-HCO_2Me-HOAc-C_2H_4$, 25), 159 (174^+-CH_3 , 16), 149 (14), 121 ($C_9H_{13}^+$, 52), 105 (21), 86 (66), 84 (100), 49 (51), 43 (34).

ESPECTRO DE IR (espectro 52-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1721, 1234, 1161 (CO_2Me), 1031, 978, 860, 815 (cetal).

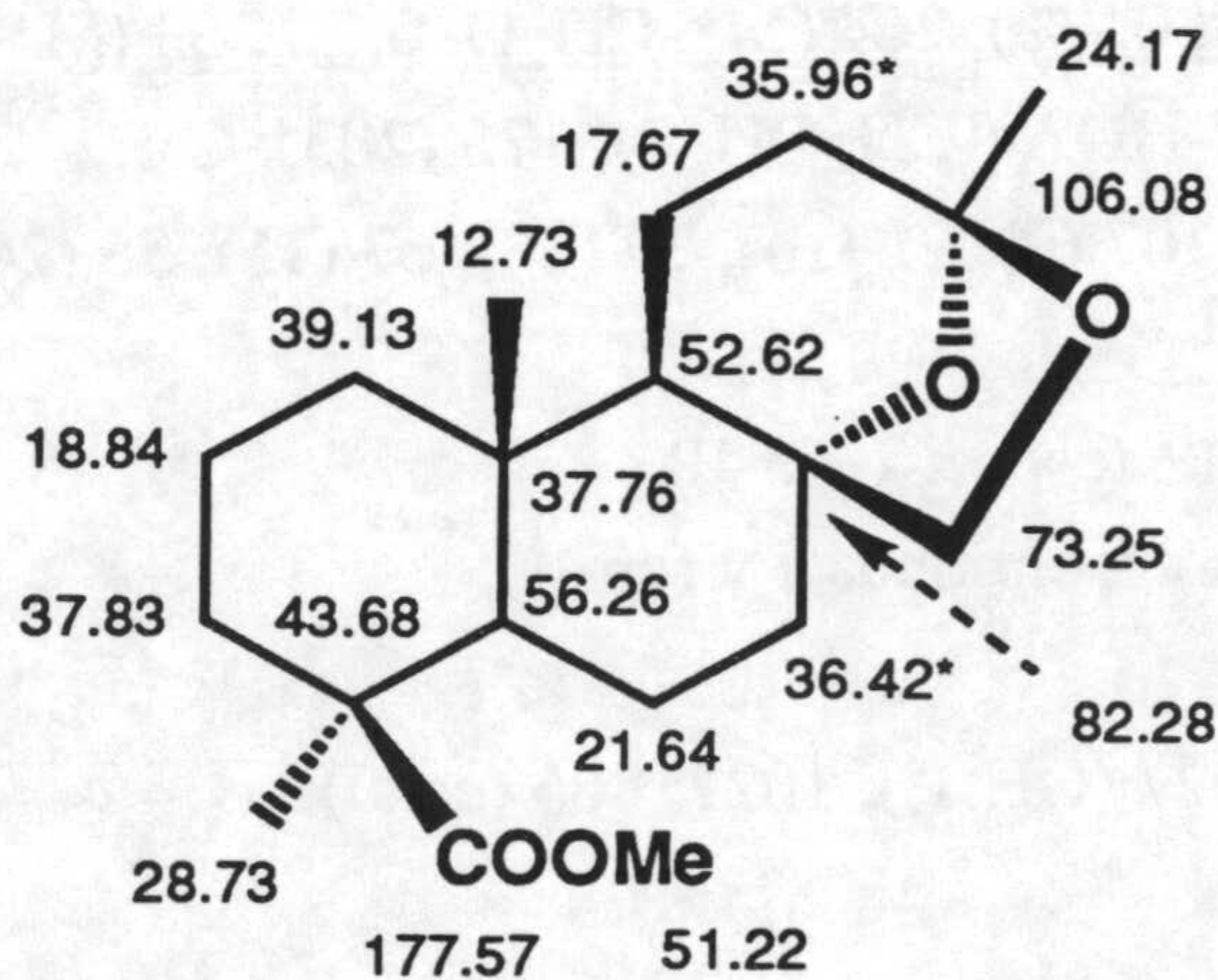
ESPECTRO DE RMN 1H (300 MHz) (espectro 52-H)

Con señales a δ (ppm):

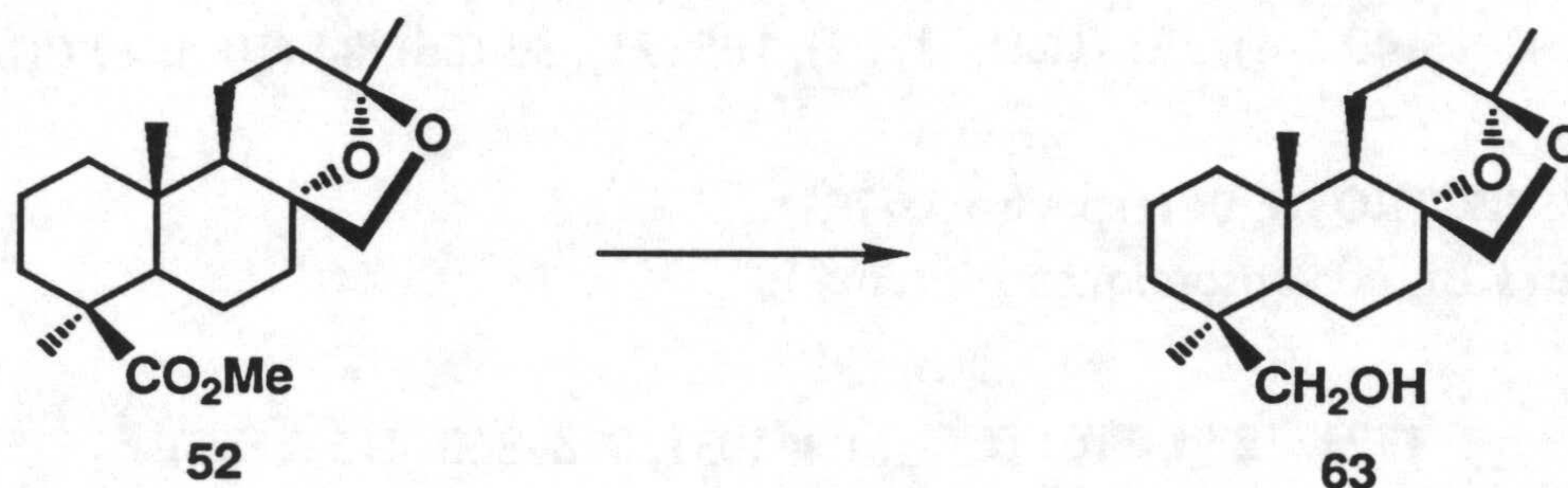
0.67 (3H, *s*, Me-10)
 1.17 (3H, *s*, Me-4)
 1.38 (3H, *s*, Me-13)
 3.37 (1H, *dd*, $J_{17,17'} = 7.1$, $J = 1.1$, H-17)
 3.60 (3H, *s*, MeO-19)
 4.23 (1H, *d*, $J_{17',17} = 7.1$, H'-17)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 52-C)

Con señales a δ (ppm):



XIII.2. Obtención de (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-ol (63) por reducción de (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-oato de metilo (52)



Una mezcla de **52** (1.20 g, 3.73 mmoles) en THF (10 ml) y LiAlH₄ (0.42 g, 11.07 mmoles) se calienta a reflujo durante 1 h. Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado XI.4 se obtiene un crudo formado por **63** (1.02 g, 93%).

(13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinor-labdan-19-ol (63)

Aceite

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +16.7^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 63-M)

m/z (intensidad relativa):

294 (M⁺, 0.7%), 264 (M⁺-CH₂O, 0.7), 263 (M⁺-CH₂OH, 0.9), 234 (2), 203 (M⁺-HOAc-CH₂OH, 7), 175 (203⁺-C₂H₄, 11), 163 (11), 121 (8), 109 (9), 107 (9), 91 (14), 79 (18), 67 (15), 55 (24), 43 (100).

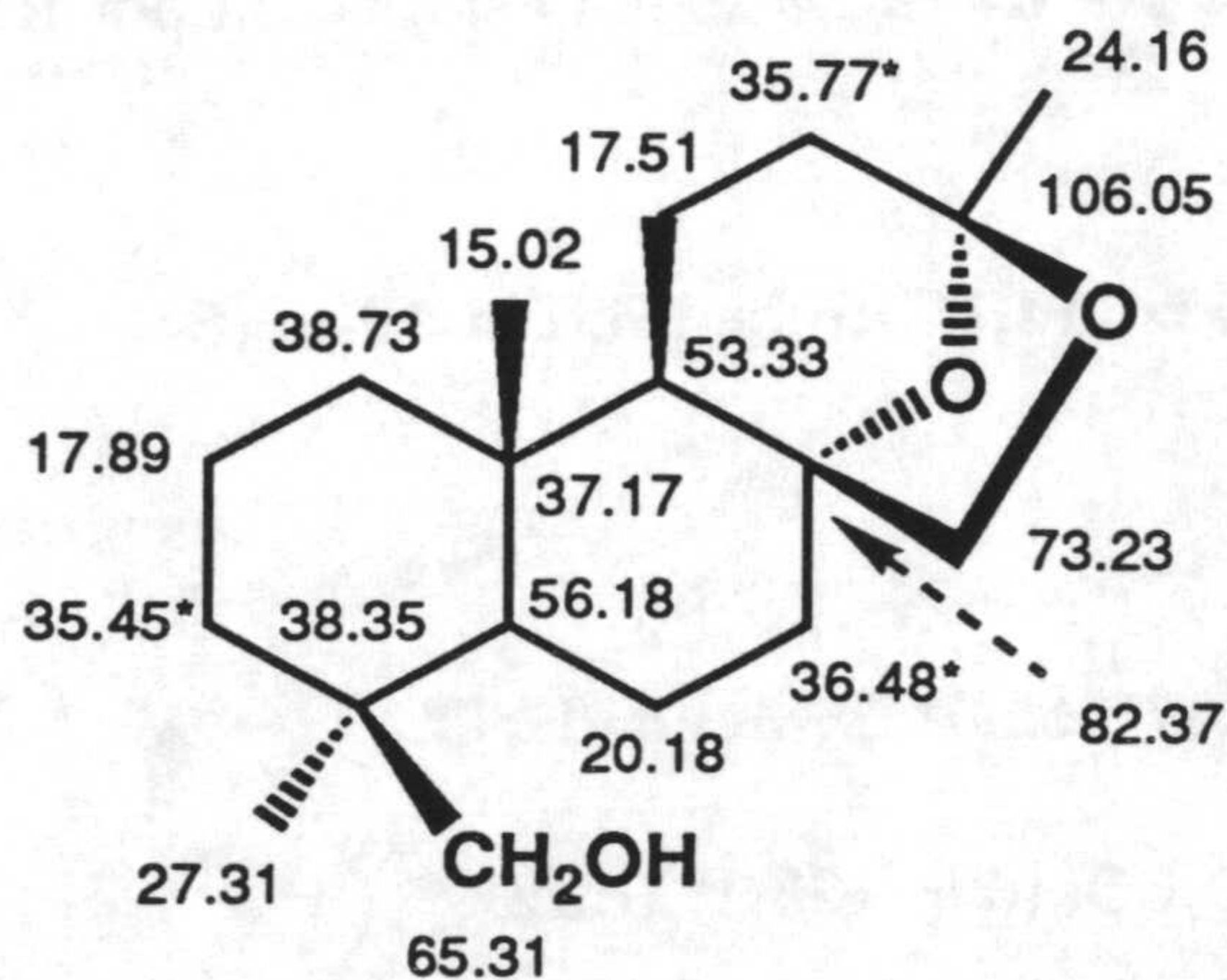
ESPECTRO DE IR (espectro 63-IR)

En película, con absorciones a ν (cm⁻¹):

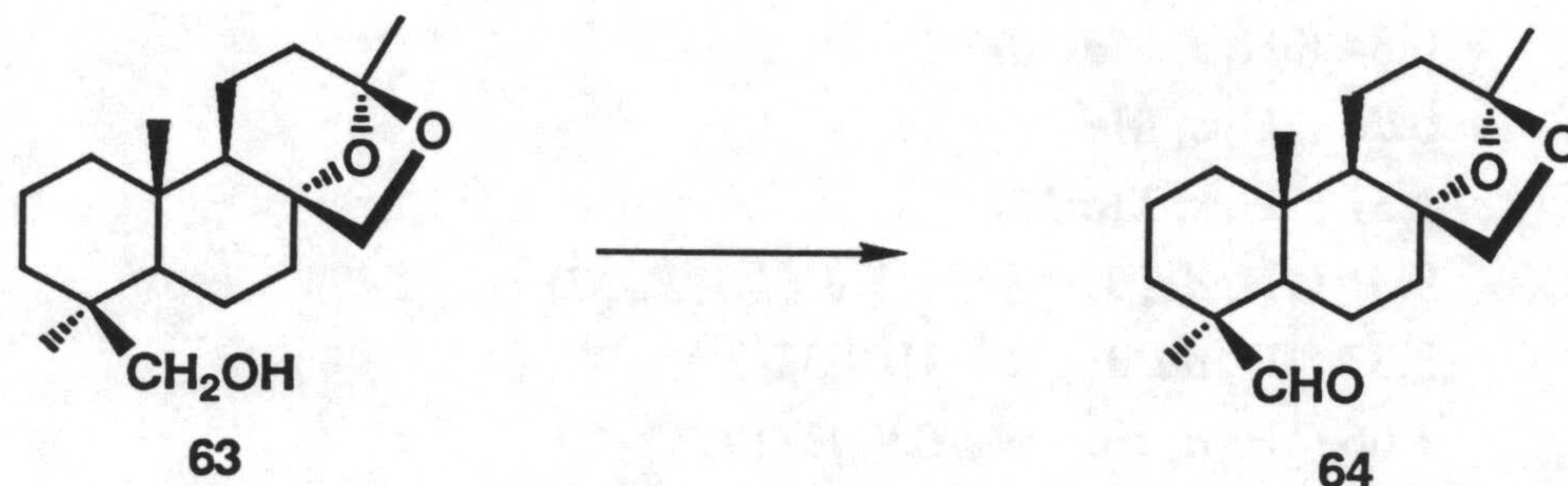
3440, 1027 (OH 1°), 1027, 865 (cetal).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 63-H)Con señales a δ (ppm):

- 0.84 (3H, *s*, Me-10)
- 0.96 (3H, *s*, Me-4)
- 1.37 (3H, *s*, Me-13)
- 3.31 (1H, *dd*, $J_{17,17'} = 7.1$, $J = 1.1$, H-17)
- 3.37 (1H, *da*, $J_{19,19'} = 10.9$, H-19)
- 3.66 (1H, *d*, $J_{19',19} = 10.9$, H'-19)
- 4.23 (1H, *d*, $J_{17',17} = 7.1$, H'-17)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 63-C)Con señales a δ (ppm):

XIII.3. Oxidación de (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-ol (63) a (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinorlabdan-19-al (64)



Una disolución de **63** (900 mg, 3.06 mmoles) en acetona (10 ml) se trata con *reactivo de Jones* 2.67 M, según el procedimiento descrito en el apartado XI.2. La mezcla de reacción se procesa según el apartado XI.7 y se obtienen 903 mg de un crudo formado principalmente por **64** (90% según estimación por RMN ¹H; rendimiento de rendimiento: 91%).

(13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinor-labdan-19-al (64)

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 65-7°C (MeOH/H₂O)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +23.1^\circ$ (c 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 64-M)

m/z (intensidad relativa):

292 (M⁺, 3%), 264 (M⁺-CO, 3), 263 (M⁺-CHO, 2), 232 (M⁺-HOAc, 28), 217 (232⁺-CH₃, 23), 204 (232⁺-CO, 33), 203 (232⁺-CHO, 34), 189 (217⁺-CO, 24), 175 (44), 161 (189⁺-C₂H₄, 60), 147 (32), 133 (45), 121 (43), 119 (47), 105 (57), 93 (45), 91 (53), 79 (61), 67 (42), 55 (45), 43 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 64-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm⁻¹):

2705, 1714 (CHO), 1020, 866 (cetal).

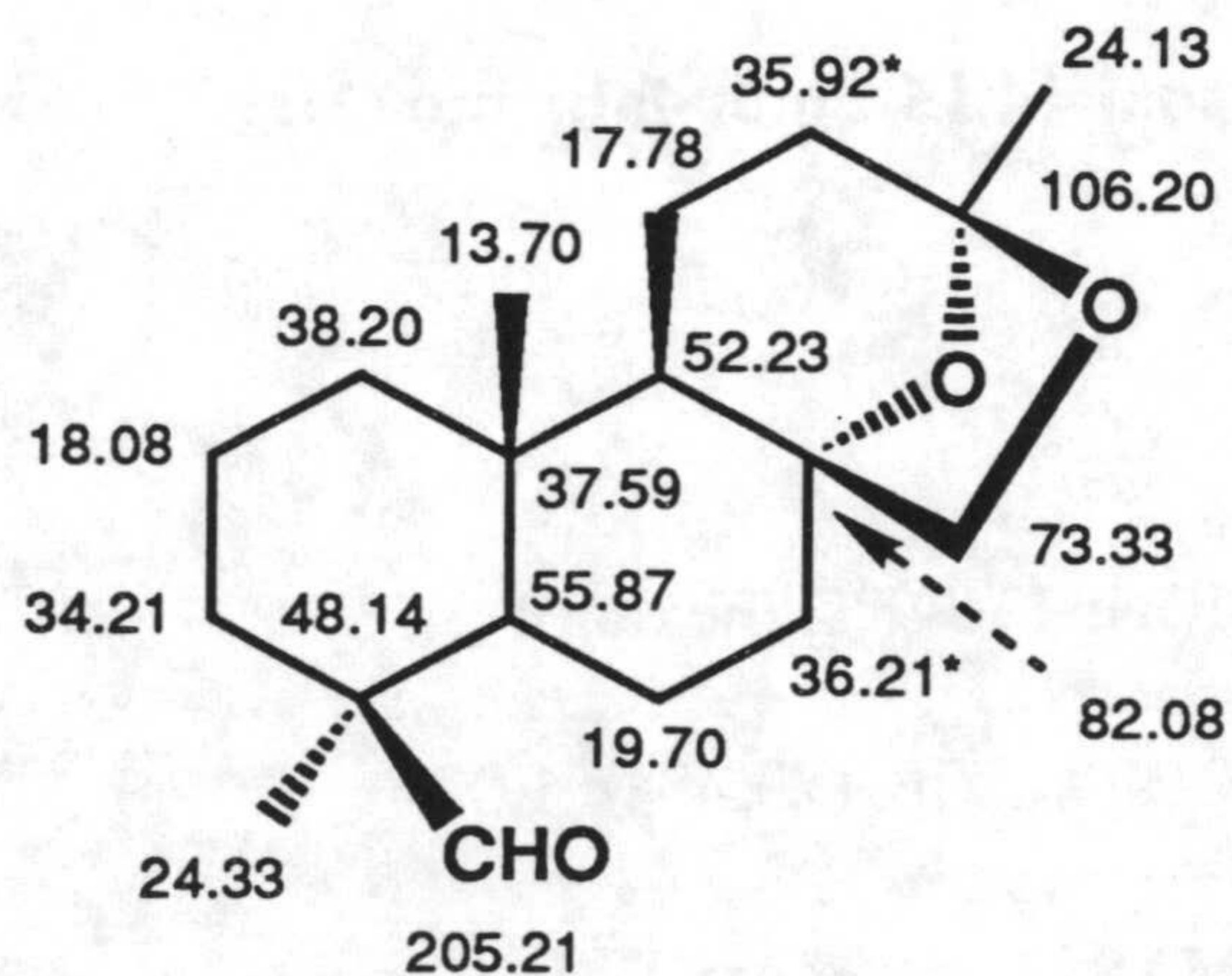
ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 64-H)

Con señales a δ (ppm):

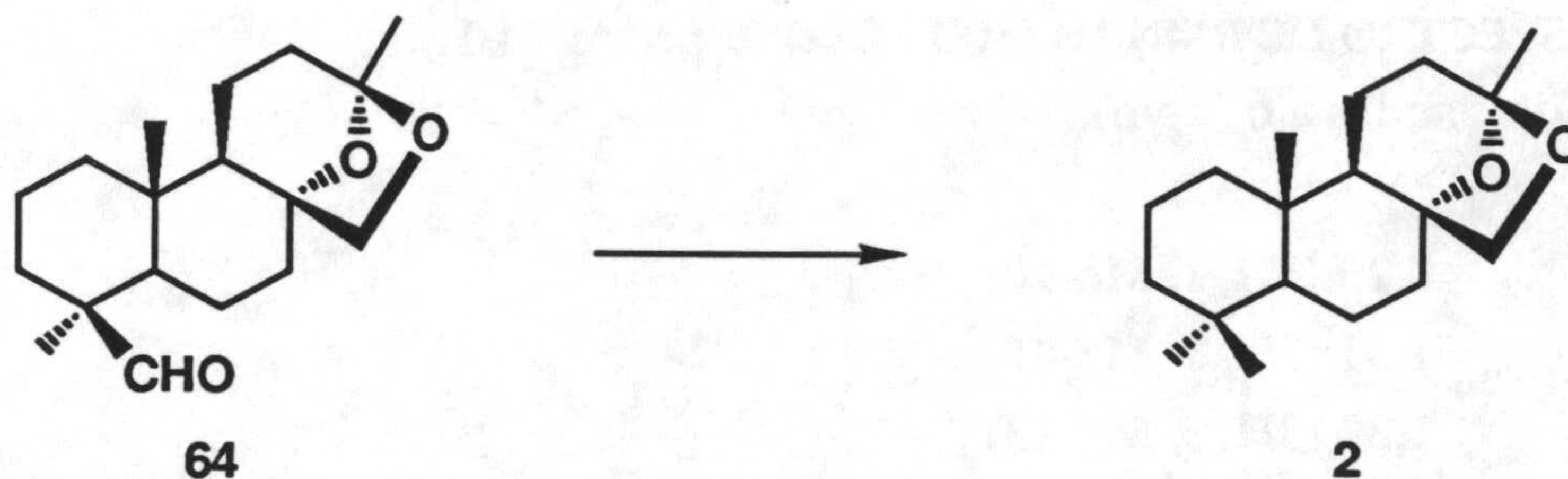
- 0.73 (3H, *s*, Me-10)
- 1.01 (3H, *s*, Me-4)
- 1.39 (3H, *s*, Me-13)
- 3.38 (1H, *dd*, $J_{17,17'} = 7.1$, $J = 1.2$, H-17)
- 4.25 (1H, *d*, $J_{17',17} = 7.1$, H'-17)
- 9.68 (1H, *d*, $J = 1.4$, H-19)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 64-C)

Con señales a δ (ppm):



XIII.4. Reducción de Huang-Minlon de (13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinor-labdan-19-al (64). Obtención de (+)-ambracetal (2)



Una mezcla del crudo **64** anterior (0.70 g, 2.16 mmoles de **64**), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.53 g, 30.60 mmoles), KOH (2.33 g, 41.61 mmoles) y trietilenglicol (40 ml) se calienta a 165°C (temperatura del baño) bajo atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se trata según el procedimiento descrito en el apartado XI.8 obteniéndose un crudo (667 mg) que, por cristalización en hexano, rinde **2** (522 mg, 87%).

(13S)-8 α ,13:13,17-diepoxi-14,15-dinor-labdano (2):

(+)-ambracetal

Sólido blanco

PUNTO DE FUSION: 116-9°C (hexano)

PODER ROTATORIO: $[\alpha]_D +23.4^\circ$ (*c* 1.00)

ESPECTRO DE MASAS (espectro 2-M)

m/z (intensidad relativa):

278 (M^+ , 1%), 263 ($M^+ - CH_3$, 1), 248 ($M^+ - CH_2O$, 1), 236 (2), 233 ($M^+ - CH_2O - CH_3$, 2), 218 ($M^+ - HOAc$, 14), 203 ($218^+ - CH_3$, 8), 190 ($218^+ - C_2H_4$, 21), 175 ($190^+ - CH_3$, 18), 147 (10), 137 ($C_{10}H_{17}^+$, 12), 121 (18), 109 (23), 91 (22), 79 (31), 69 (29), 55 (37), 43 (100).

ESPECTRO DE IR (espectro 2-IR)

En KBr, con absorciones a ν (cm^{-1}):

1020, 866 (cetal).

ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz) (espectro 2-H)

Con señales a δ (ppm):

0.76 (3H, *s*, Meb-4)

0.85 (6H, *s*, Me-10, Mea-4)

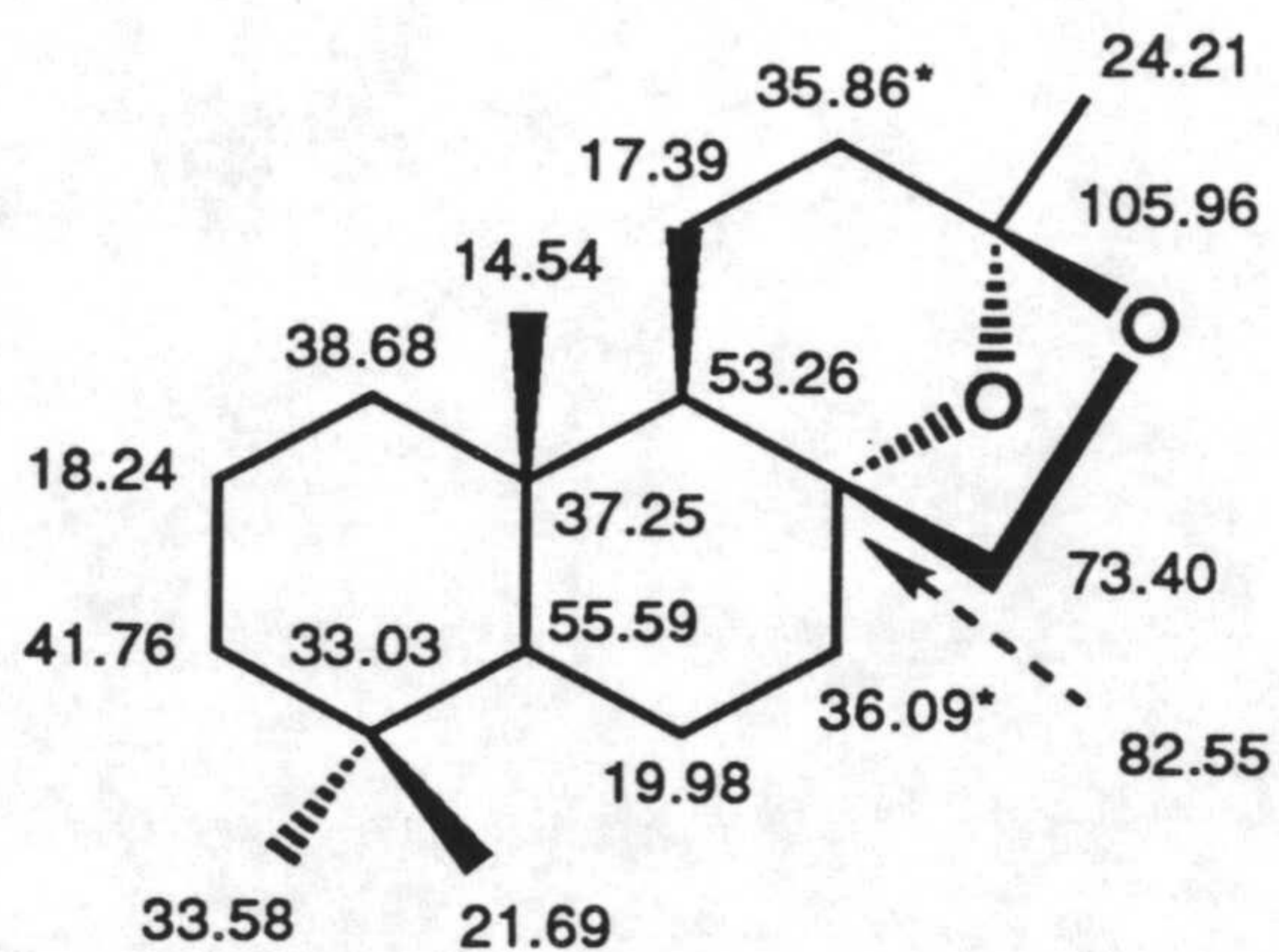
1.37 (3H, *s*, Me-13)

3.32 (1H, *dd*, $J_{17,17'} = 7.0$, $J = 0.8$, H-17)

4.27 (1H, *d*, $J_{17',17} = 7.0$, H'-17)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz) (espectro 2-C)

Con señales a δ (ppm):



CONCLUSIONES

PRIMERA

En la síntesis de (\pm)-ambrox (**1**) a partir de β -ionona (**3**), el empleo de la condensación de Darzens con 3,4-dihidro- β -ionona (**9**) y posterior condensación de Knoevenagel con el aldehído obtenido 4-(2',6',6'-trimetil-1'-ciclohexenil)-2-metilbutanal (**14**) condujo a ácido monociclohomonofarnésico (**15a**) con bajos rendimientos y formando mezcla equimolecular con el ácido isómero α,β -insaturado (**16a**).

SEGUNDA

La conversión de β -ionona (**3**) en (\pm)-ambrox (**1**) mediante reacción de Grignard de 3,4-dihidro- β -ionona (**9**) con bromuro de vinilmagnesio (96% de rendimiento), reordenamiento [2,3]-sigmatrópico del alcohol alílico resultante (**17**) (81%), posterior reducción con LiBEt₃H a *E*-monociclohomonofarnesol (**20**) (86%) y ciclación de éste (43%), resultó un método apropiado de síntesis de (\pm)-ambrox (**1**).

TERCERA

El empleo del "superácido" clorosulfónico como agente ciclante de *E*-monociclohomonofarnesol (**20**) y trabajando a -78°C, con nitropropano como disolvente, resultó ser el proceso de mayor estereoselectividad. De los demás reactivos empleados en esta última etapa de síntesis de (\pm)-ambrox (**1**) a partir de β -ionona (**3**), sulfúrico concentrado también presenta buenos resultados, aunque algo inferiores.

CUARTA

El empleo de (+)-(*E*)-nerolidol (**4**) como material de partida en la síntesis de (\pm)-ambrox (**1**) resultó apropiado. La transformación se hizo en base a un reordenamiento [2,3] sigmatrópico (79% de rendimiento) análogo al efectuado sobre β -monociclonerolidol (**17**) y mediante reducción con LiBEt₃H (75%) y ciclación con clorosulfónico (39.8%).

QUINTA

La obtención del enantiómero levógiro de ambrox (**1**) se ha llevado a cabo a partir de sustratos homoquirales tales como los ácidos comúnicos (**5a**, **6a**, **7a**). En cuatro etapas vía la degradación selectiva de la cadena lateral de los isómeros *cis*- y *trans*-comunato de metilo en posiciones C₁₂-C₁₃, o en seis etapas, cuando se emplea una mezcla de los tres isómeros, *cis*- *trans*- y mirceocomunato de metilo, presentes en las bayas comerciales de *Juniperus oxycedrus* L., y teniendo lugar la degradación inicial de la cadena en posiciones C₁₃-C₁₄.

SEXTA

La degradación selectiva de *trans*- y *cis*- comunato de metilo (**5b**, **6b**) en posiciones C₁₂-C₁₃ se consigue bien a través de la ozonólisis directa de **5b** y **6b**, obteniendo un 40% de 12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**31**) y recuperándose producto de partida (40%) nuevamente reciclable, o bien mediante hidrogenación selectiva de **5b** o **6b** con diimida (70% en labda-8(17),12*E*-dien-19-oato de metilo) y posterior tratamiento con tetróxido de osmio y periodato sódico que transforma dicho dieno en el aldehído **31**, en un 70% de rendimiento.

SEPTIMA

En cuanto a la degradación selectiva de la "mezcla comercial" de comunatos de metilo (**5b**, **6b**, **7b**) en posiciones C₁₃-C₁₄ se consigue en dos etapas: (a) en primer lugar, el tratamiento del material de partida con Na en Bu^tOH a temperatura ambiente permite obtener una mezcla de isómeros *E/Z* (proporción 1.5:2.1) de labda-8(17),13*E/Z*-dien-19-oato de metilo (**49**) con un 72 % de rendimiento, (b) en segundo lugar, la oxidación de **49** con OsO₄/NaIO₄ conduce a un 75% de 13-oxo-14,15-dinorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**50**).

OCTAVA

Se han realizado diferentes reacciones de ciclación con ácido *p*-toluensulfónico sobre distintos intermedios de las síntesis de ambrox a partir de ácidos comúnicos y *cis*-abienol, tales como los dioles 8 β ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-19-oato de metilo (**40**) y 8 α ,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranorlabdano (**59**), hidroxialquenos como 12-hidroxi-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**46**) y carboxialquenos como 12-hidroxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranorlabd-8(17)-en-19-oato de metilo (**37**). El estudio de los resultados obtenidos nos lleva a proponer como factor determinante de la estereoquímica observada en C-8 a la temperatura con independencia del disolvente en el que tenga lugar la reacción. Se trata de una competencia entre un producto cinético (función oxigenada en C-8 por la cara α) y otro termodinámico (función oxigenada en C-8 por la cara β), de forma que a temperaturas bajas está favorecida la formación de **39** y **41** (anillos B y C con unión *trans*), mientras que a temperaturas superiores lo está **38** y **42** (anillos B y C con unión *cis*).

NOVENA

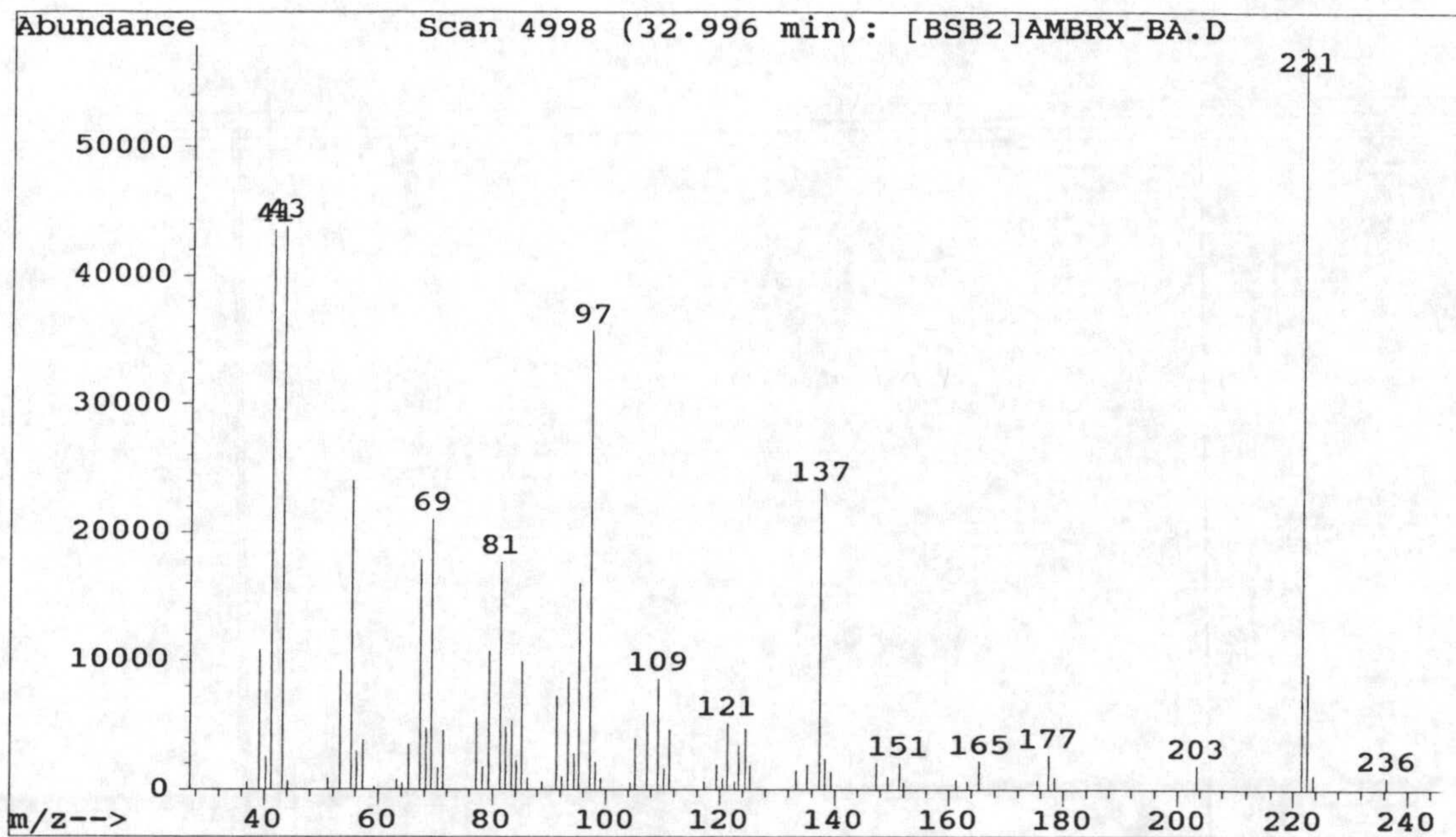
(+)-*cis*-Abienol también ha resultado ser un material de partida idóneo para la síntesis de (-)-ambrox en dos etapas, en base a la degradación total de la cadena lateral con ozono (86%) y ciclación cuantitativa del diol resultante **59** con estereoquímica apropiada en C-8, empleando cloruro de tosilo y piridina.

DECIMA

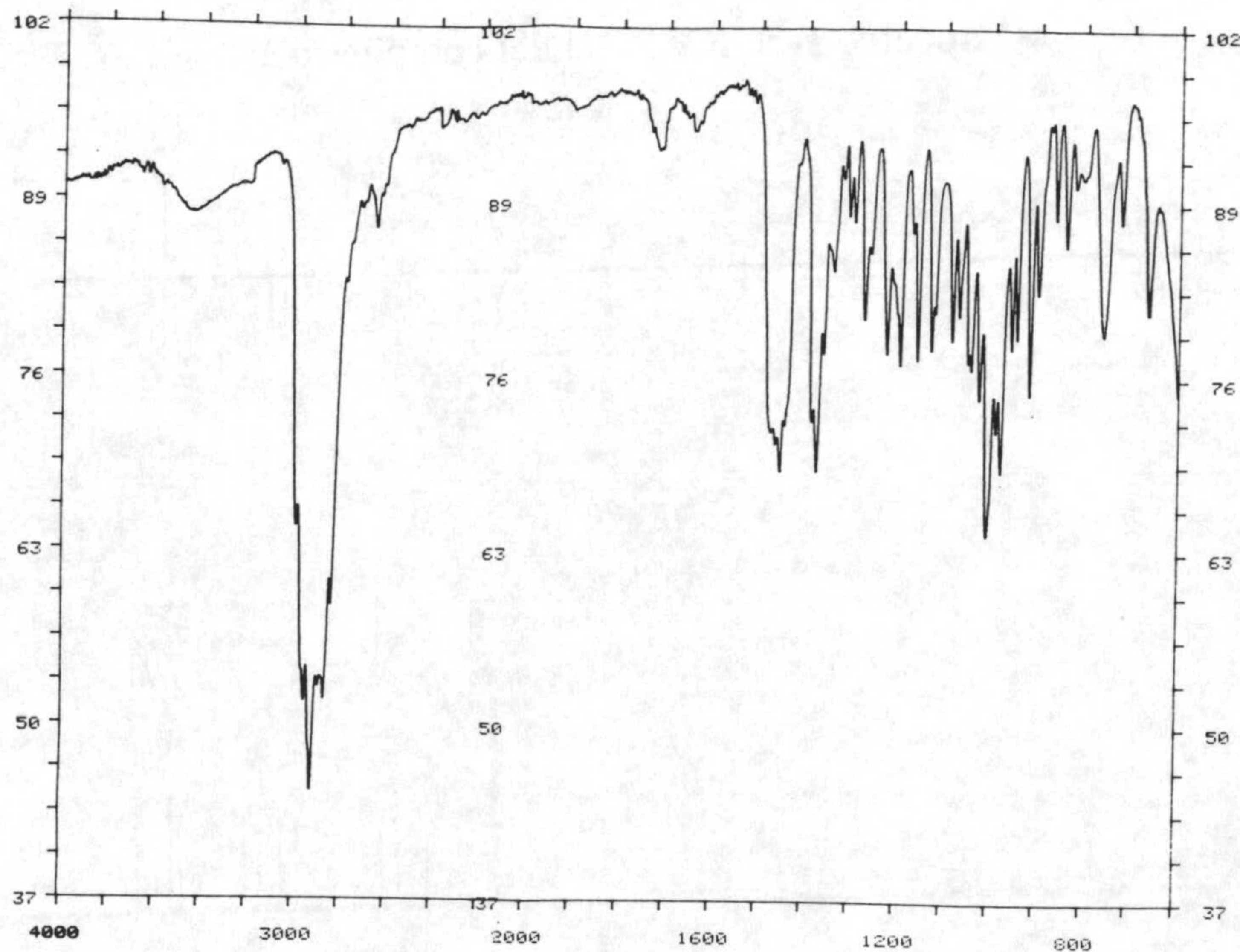
Los ácidos comúnicos no sólo han servido como material de partida de (-)-ambrox sino también en la obtención de (+)-ambracetal (**2**) en cinco etapas y con rendimientos cuantitativos. Tiene lugar a través de la metilcetona **50** resultante de la degradación en posiciones C₁₃-C₁₄ de la mezcla de los tres ácidos comúnicos, y posterior dihidroxilación en C-8 y C-17, seguida de la formación del cetal intramolecular **52**.

ESPECTROS

Espectros

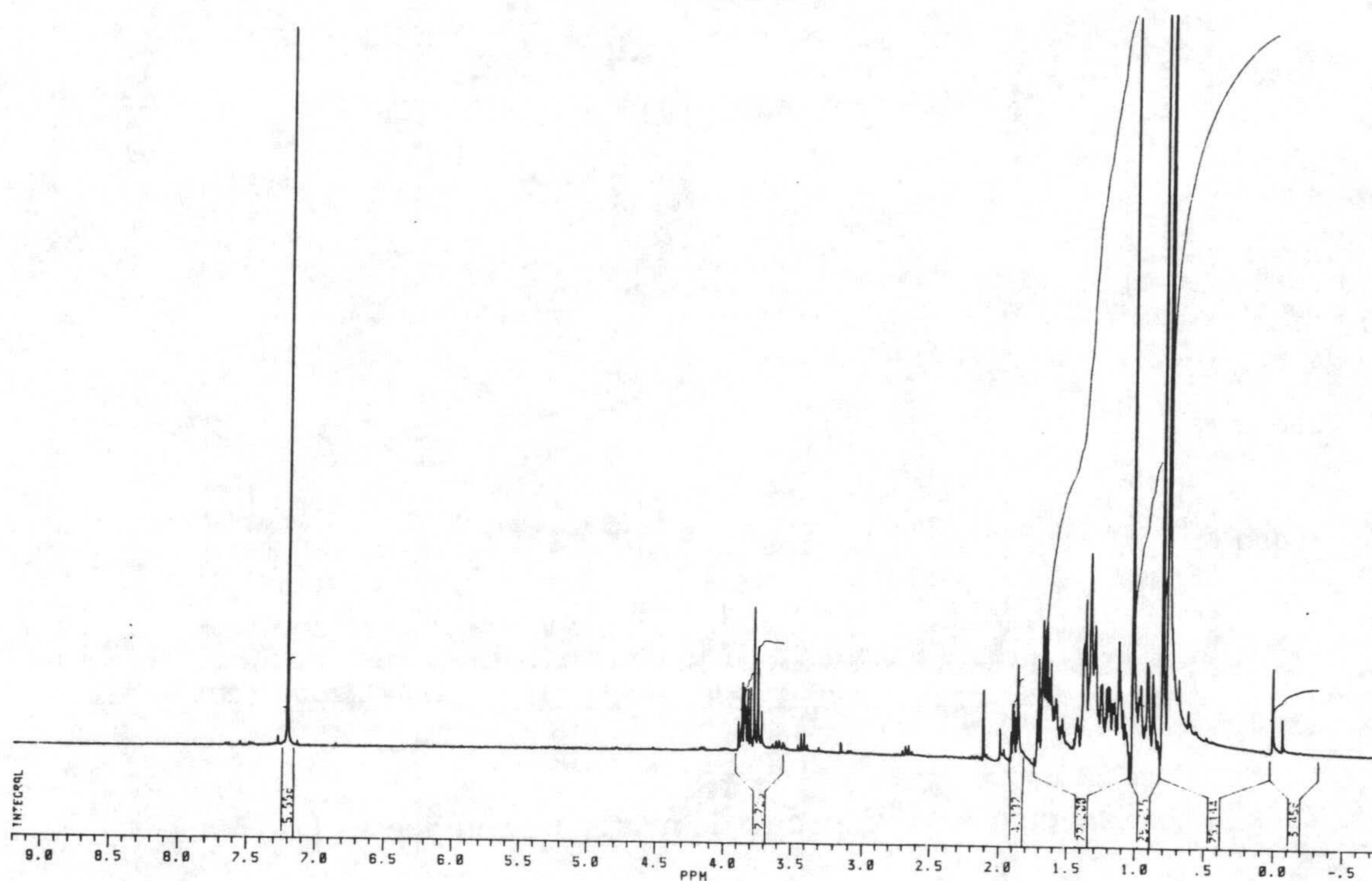


Espectro 1-M. Espectro de masas del compuesto 1

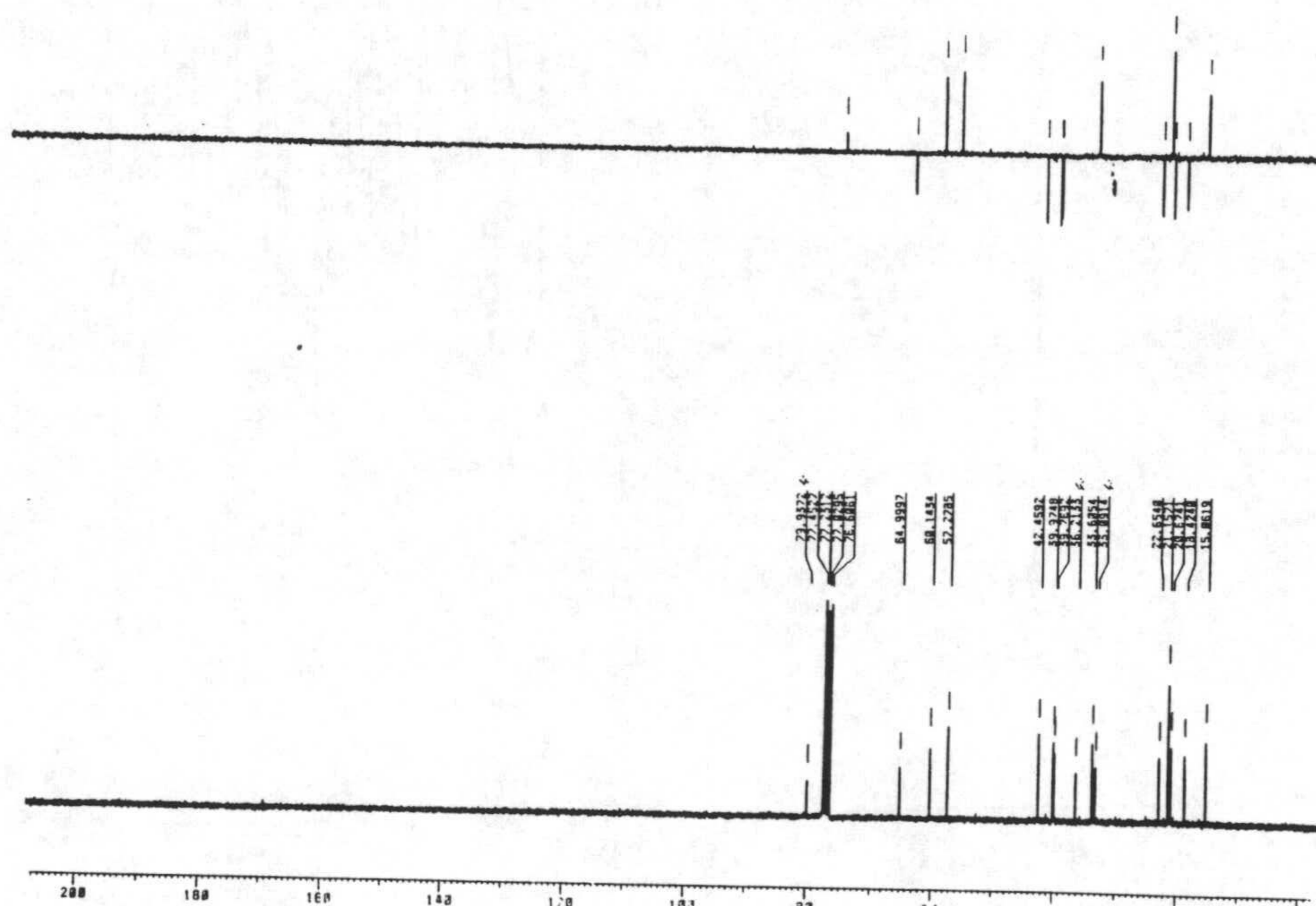


Espectro 1-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 1

M-29-32 1H

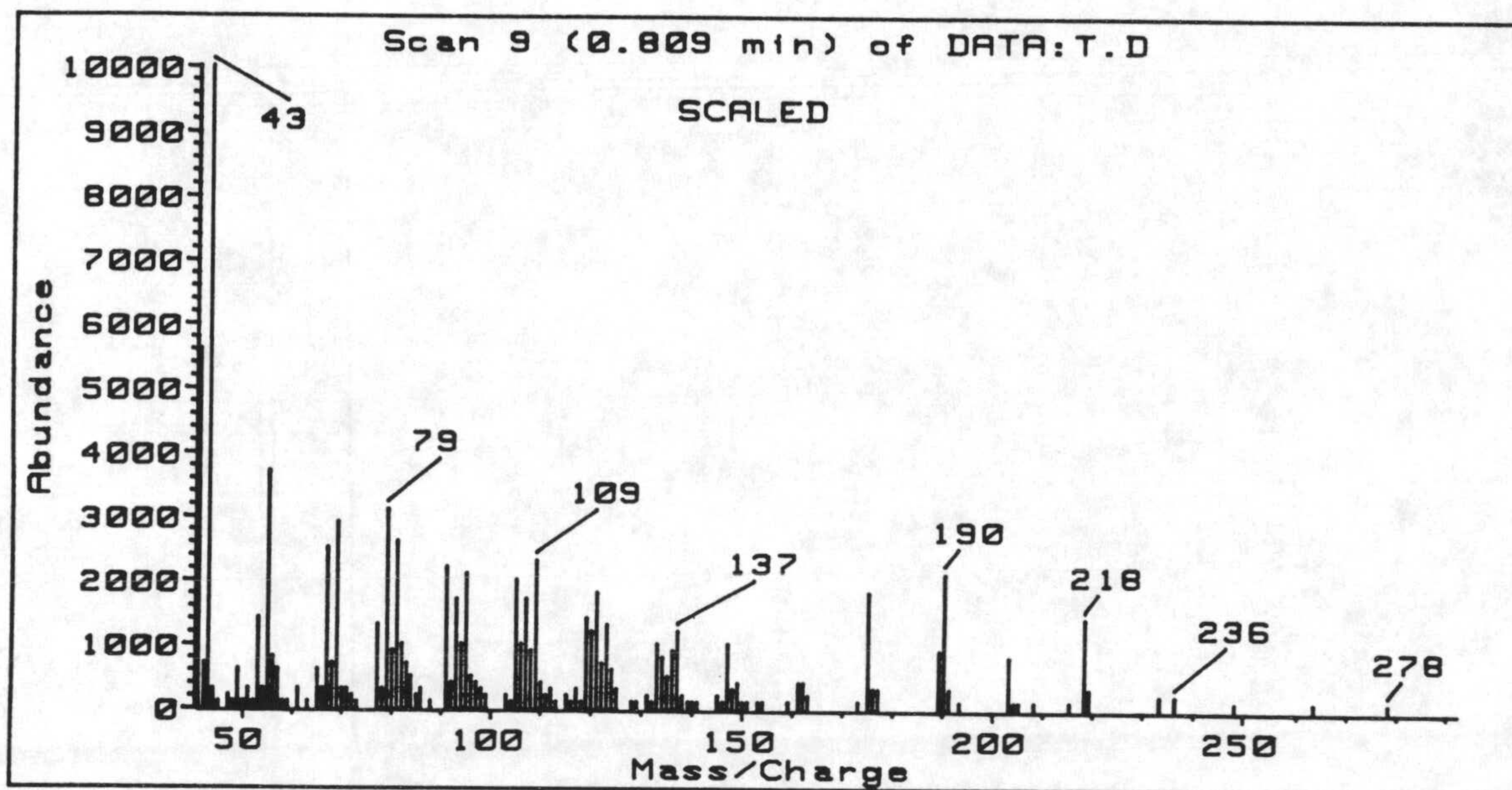


Espectro 1-H. RMN ^1H del compuesto 1

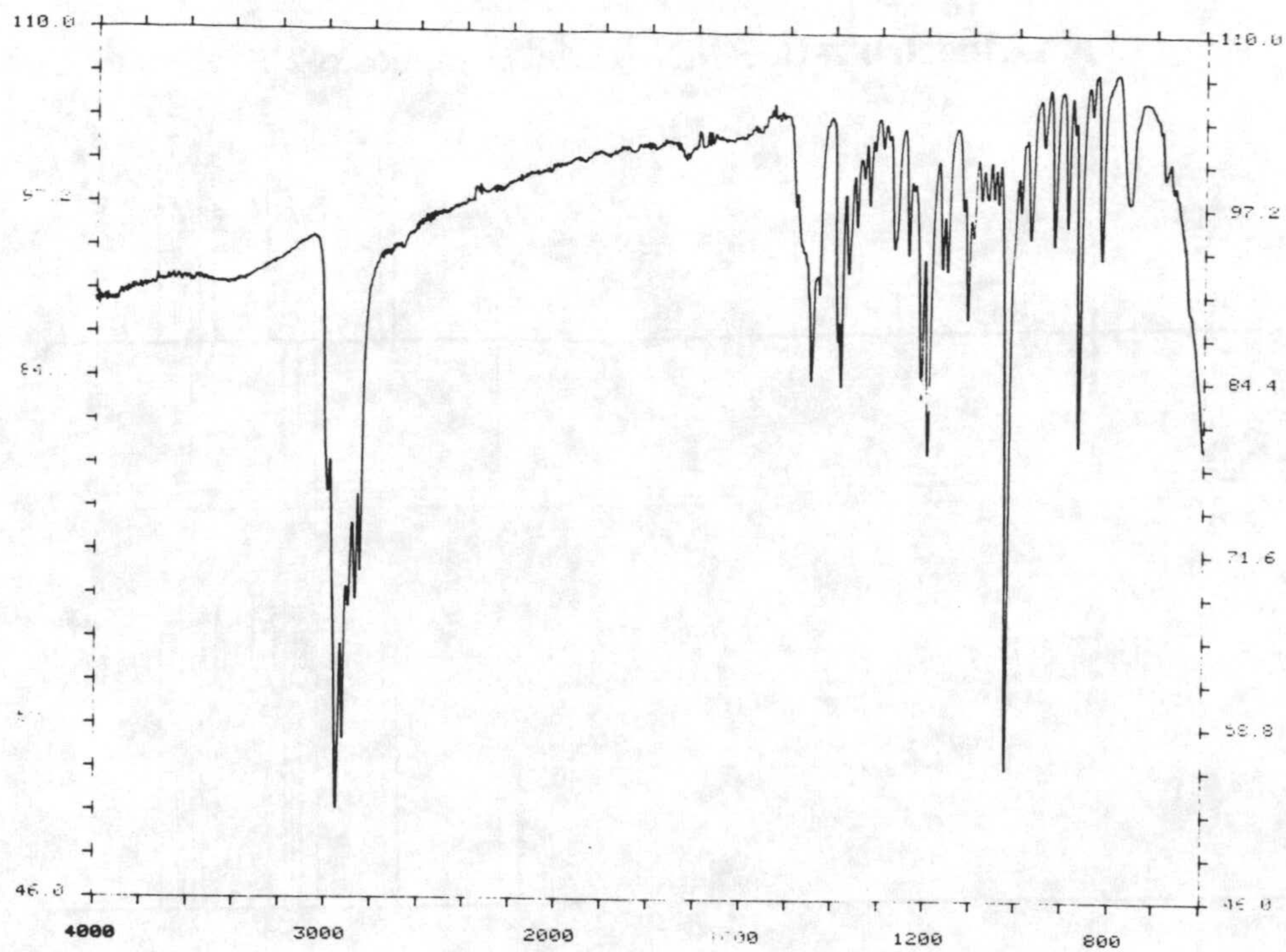


Espectro 1-C. RMN ^{13}C del compuesto 1

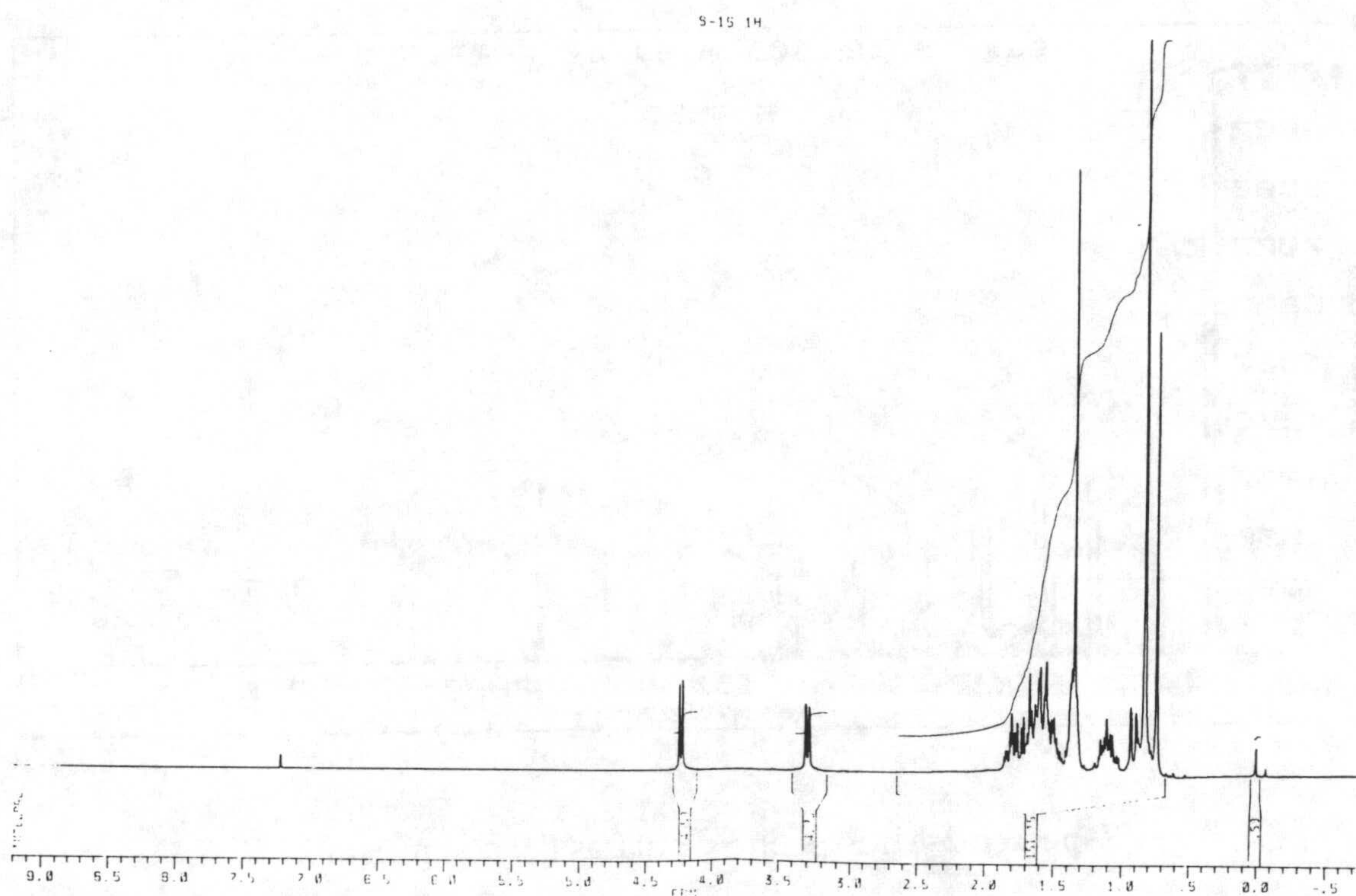
Espectros



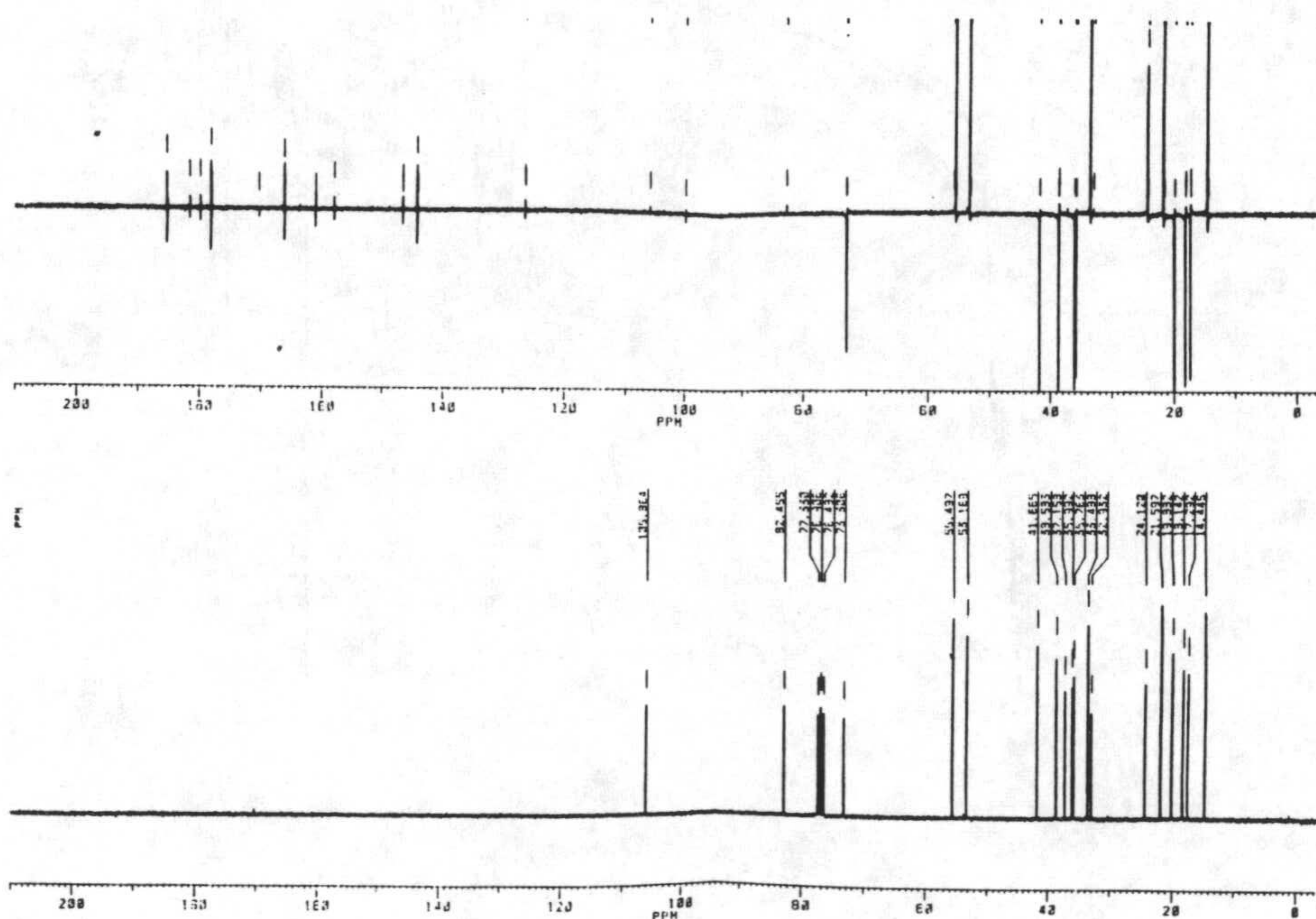
Espectro 2-M. Espectro de masas del compuesto 2



Espectro 2-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 2

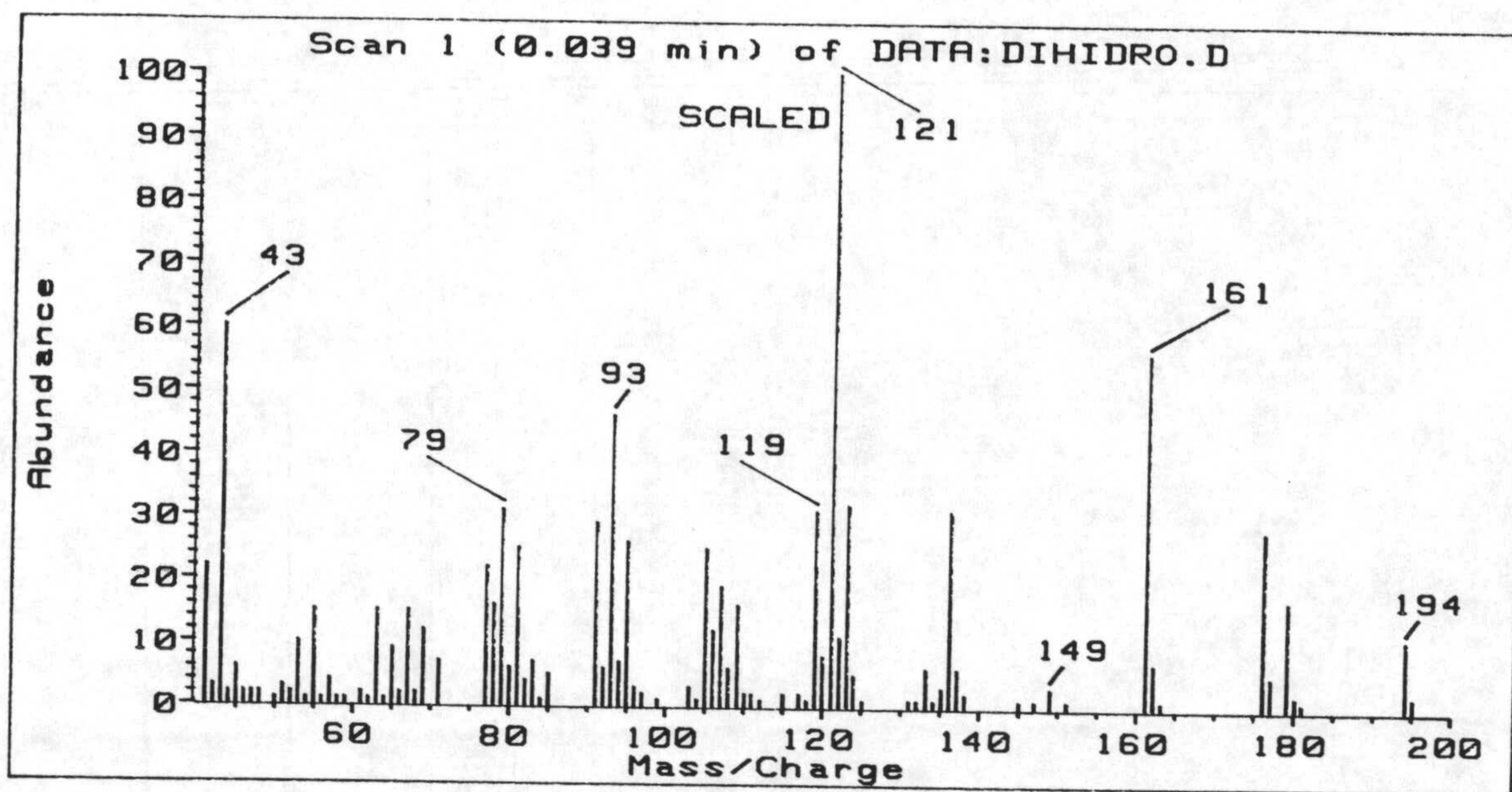


Espectro 2-H. RMN ¹H del compuesto 2

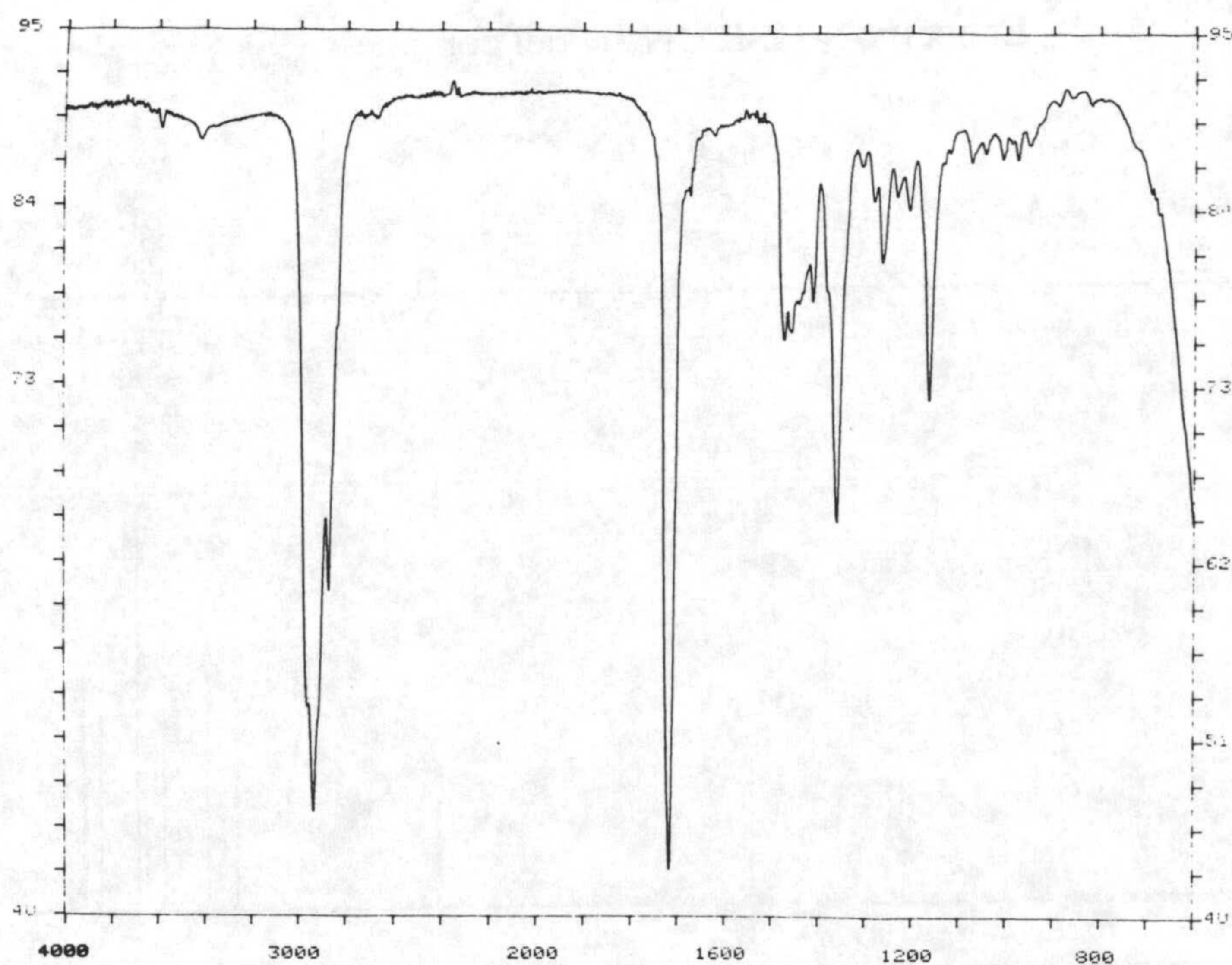


Espectro 2-C. RMN ¹³C del compuesto 2

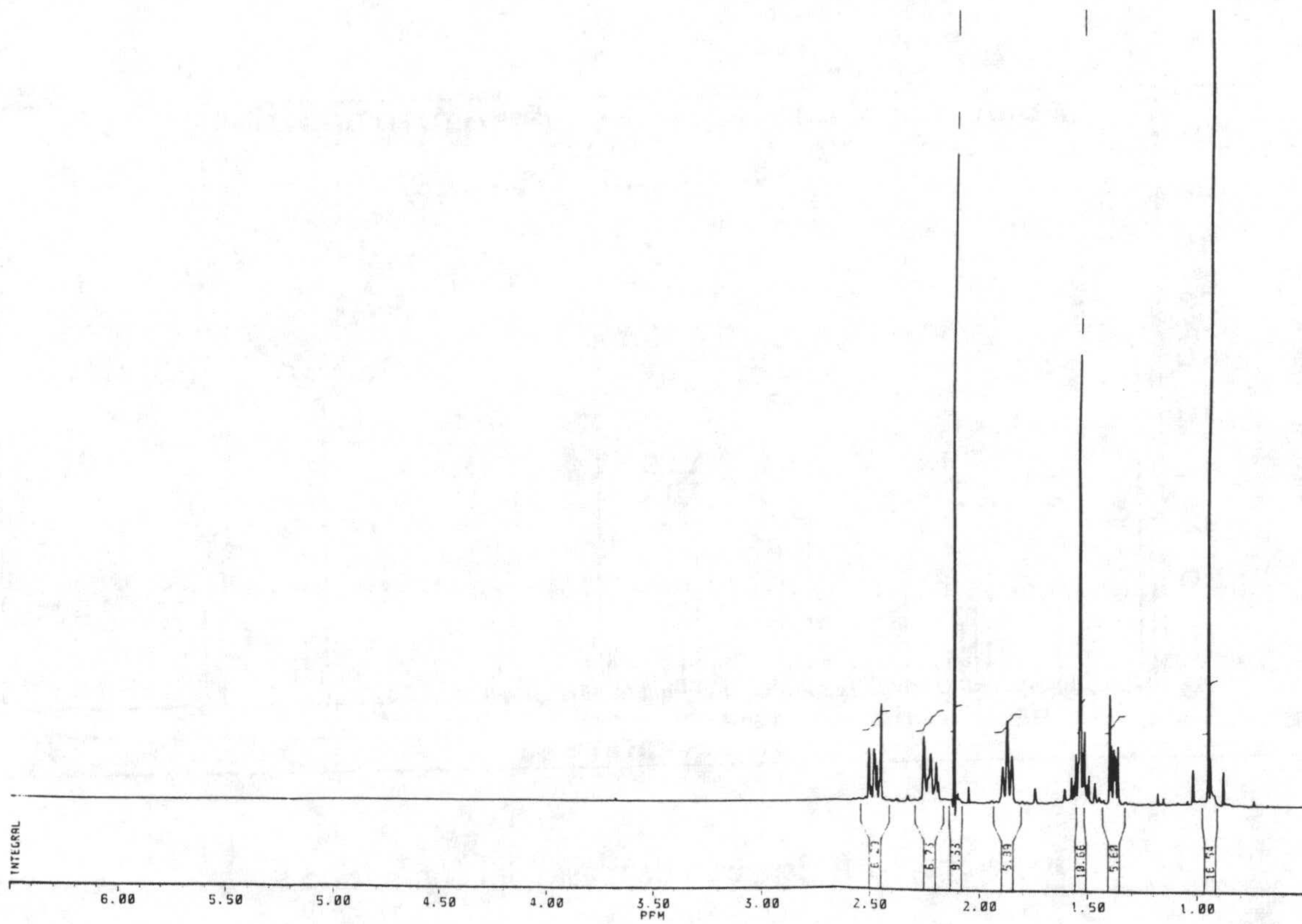
Espectros



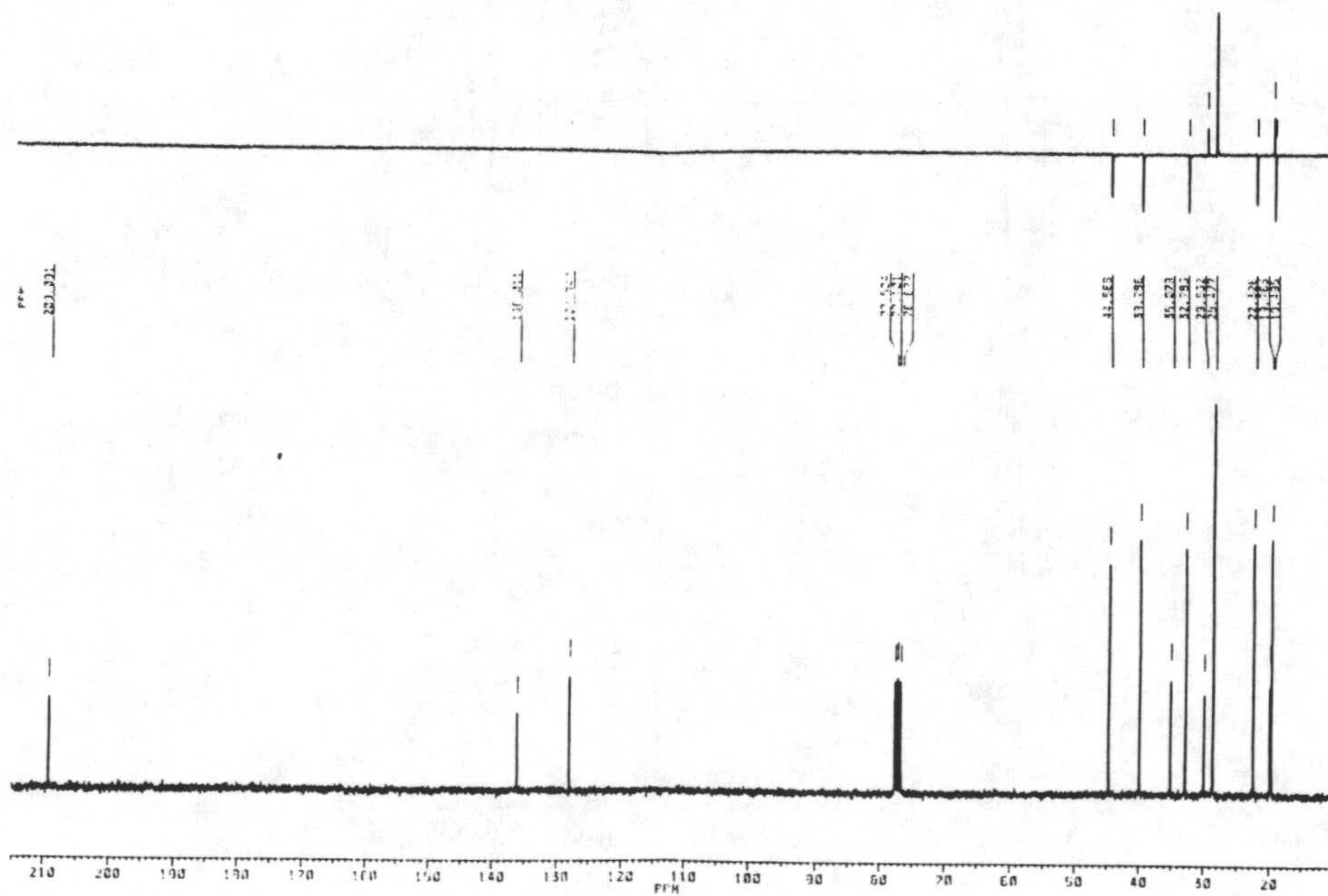
Espectro 9-M. Espectro de masas del compuesto 9



Espectro 9-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 9

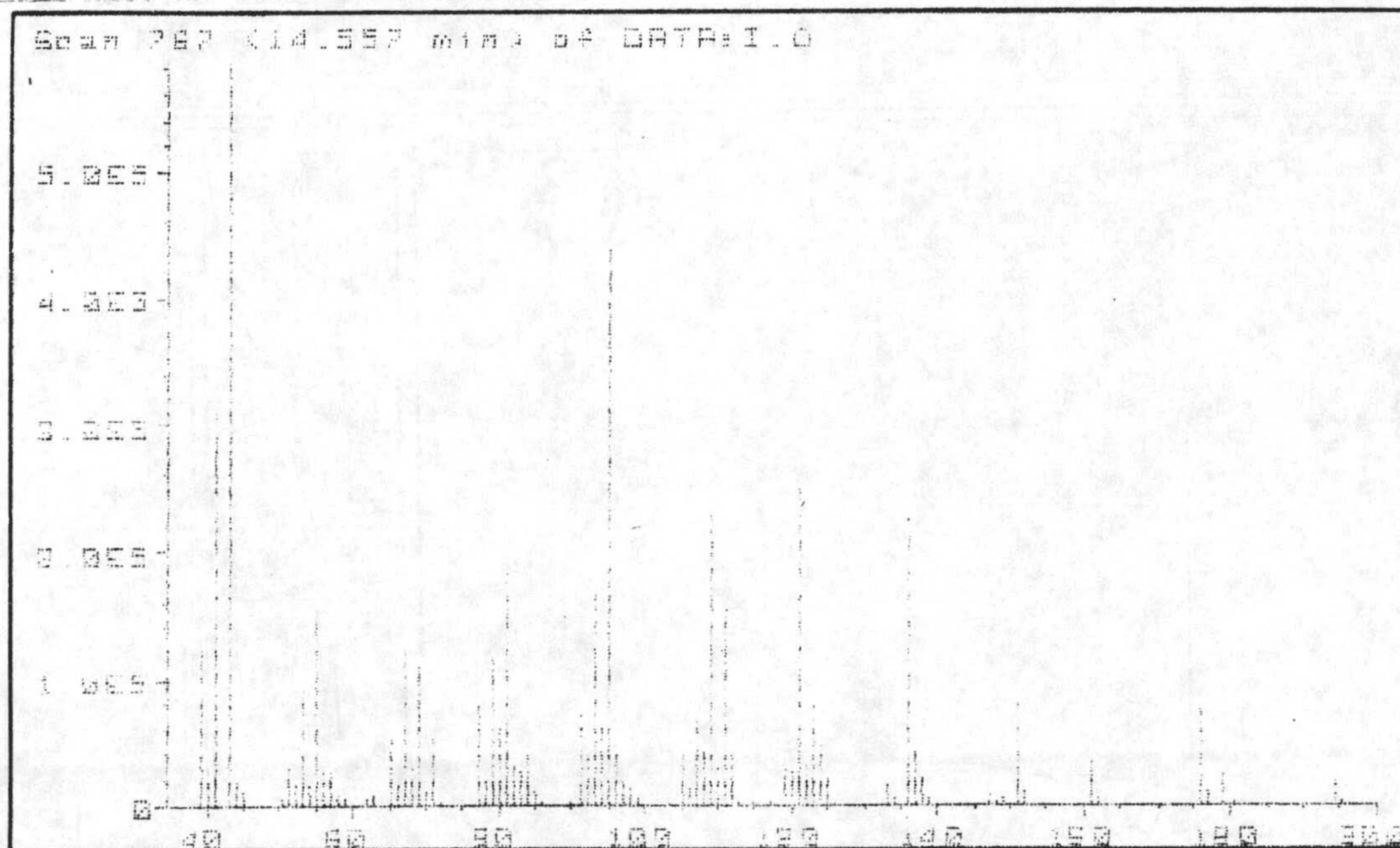


Espectro 9-H. RMN ^1H del compuesto 9

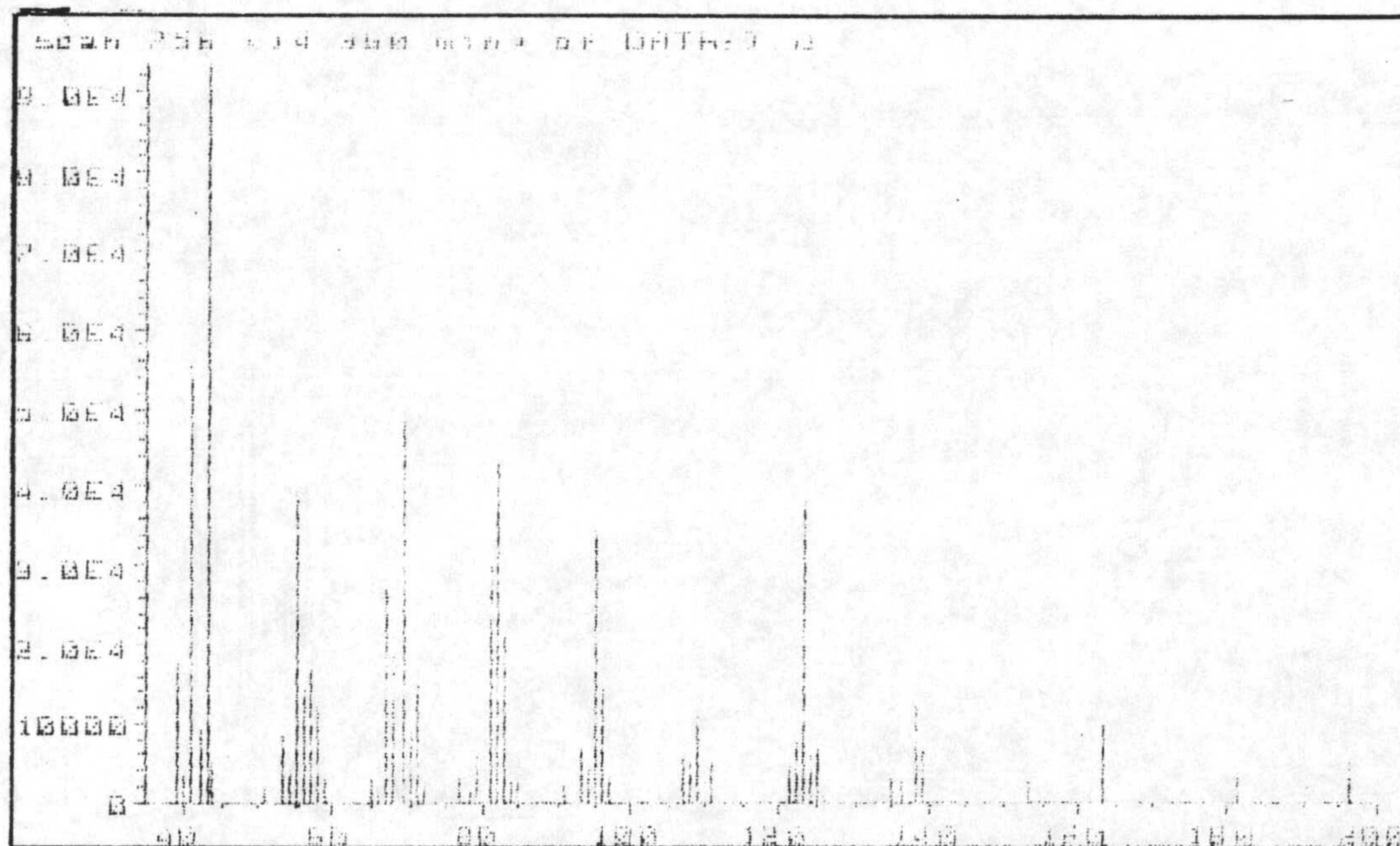


Espectro 9-C. RMN ^{13}C del compuesto 9

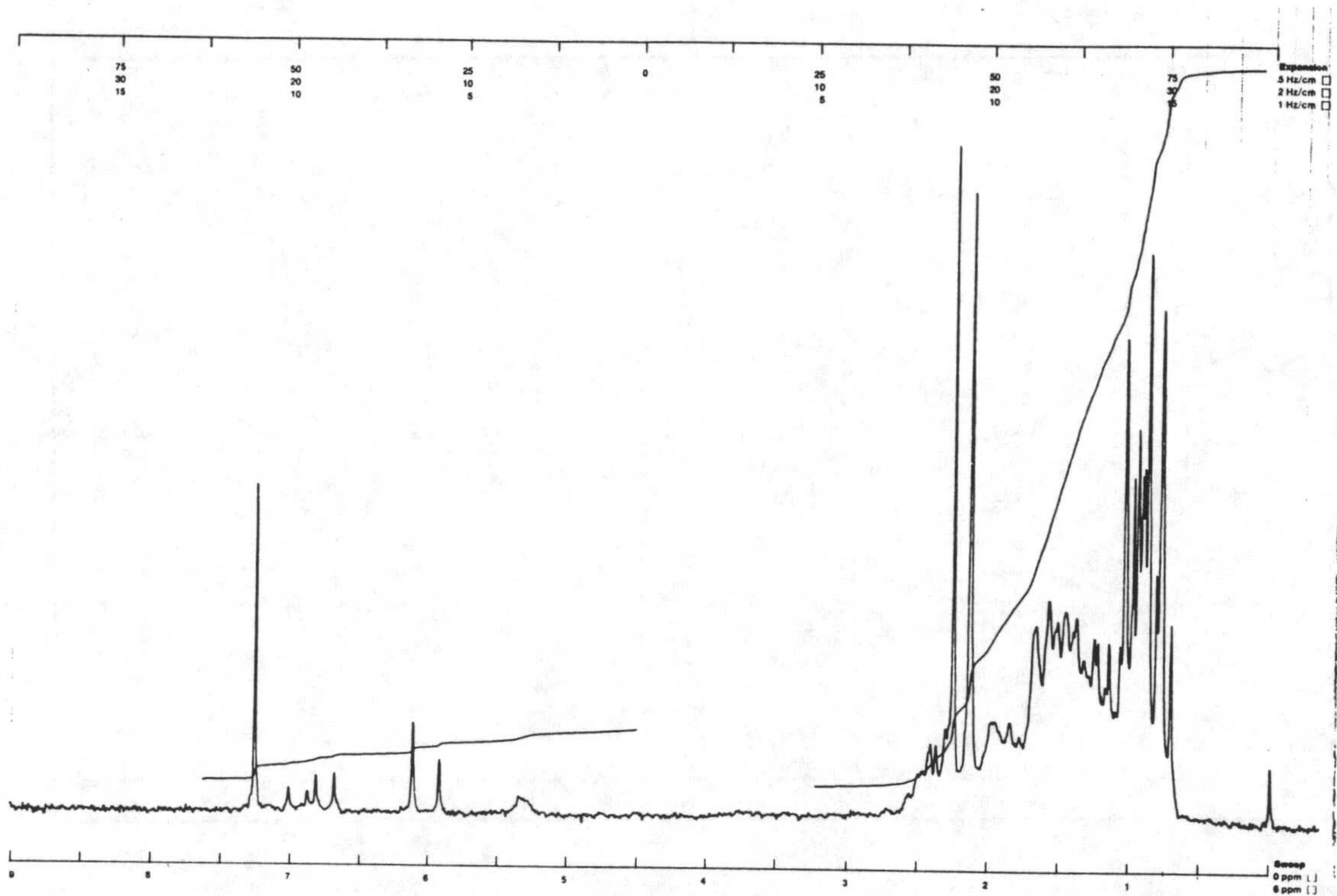
Espectros



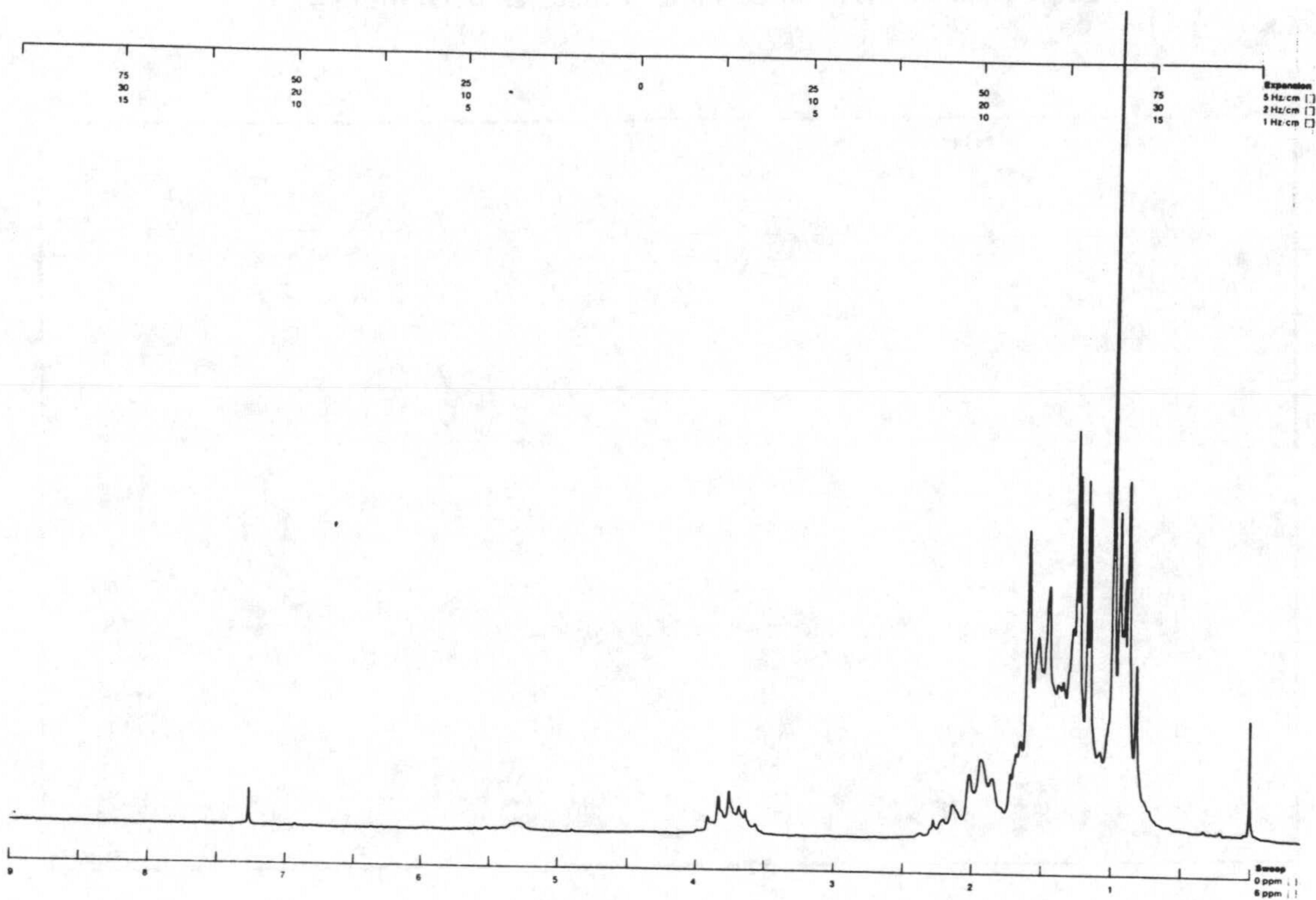
Espectro 10-M. Espectro de masas del compuesto 10



Espectro 11-M. Espectro de masas del compuesto 11

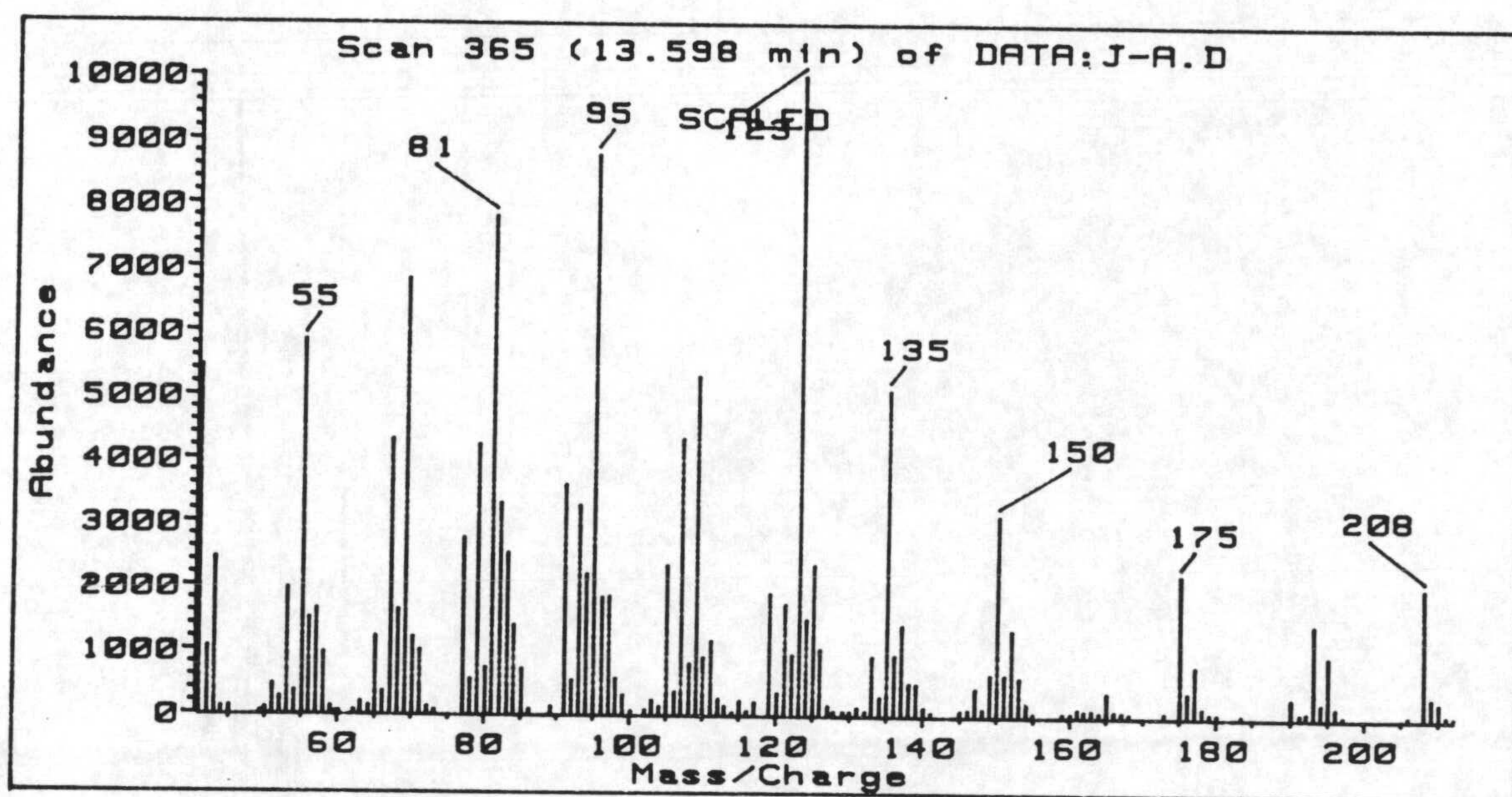


Espectro 10,11-H. RMN ¹H de la mezcla de compuestos 10 y 11

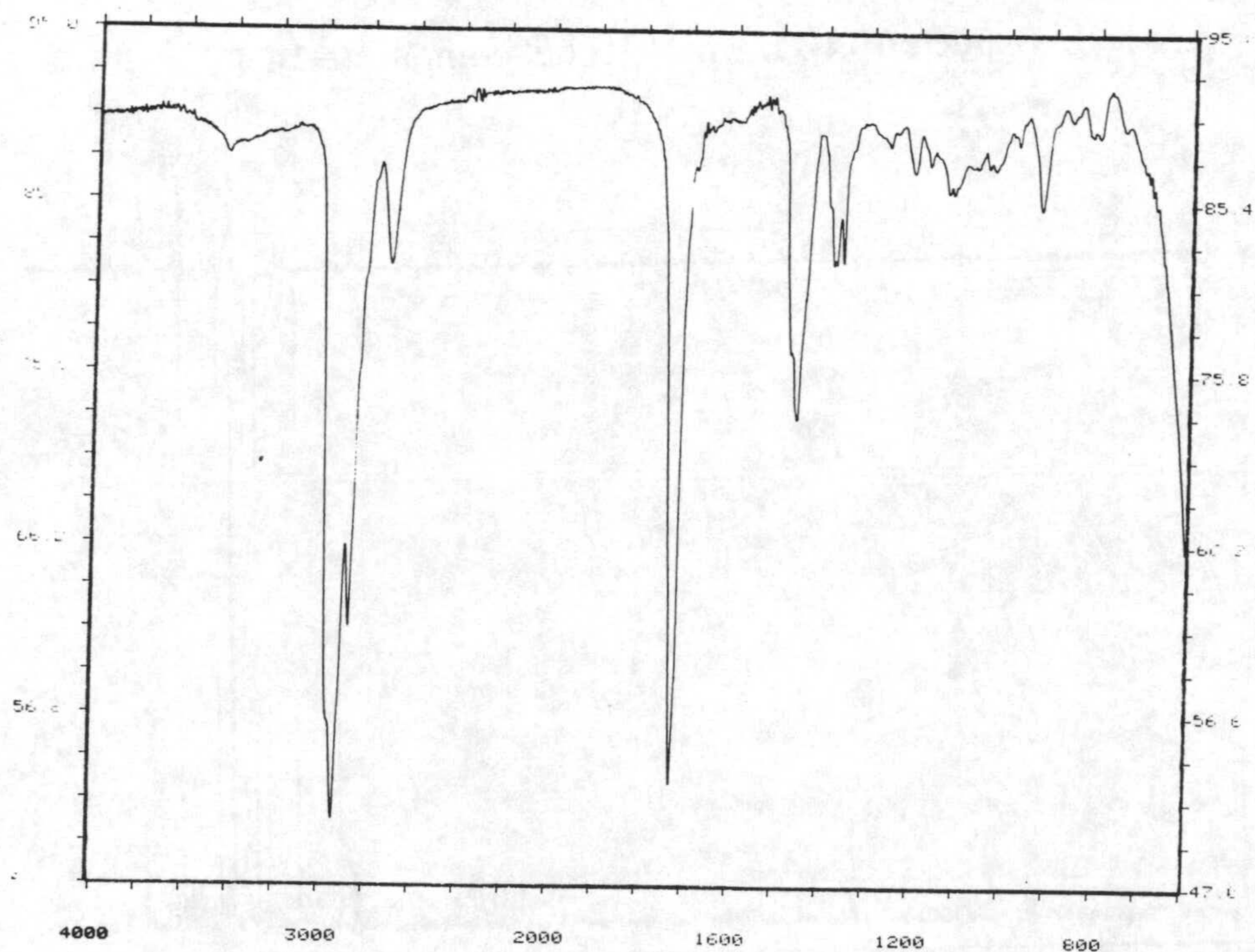


Espectro 12,13-H. RMN ¹H de la mezcla de compuestos 12 y 13

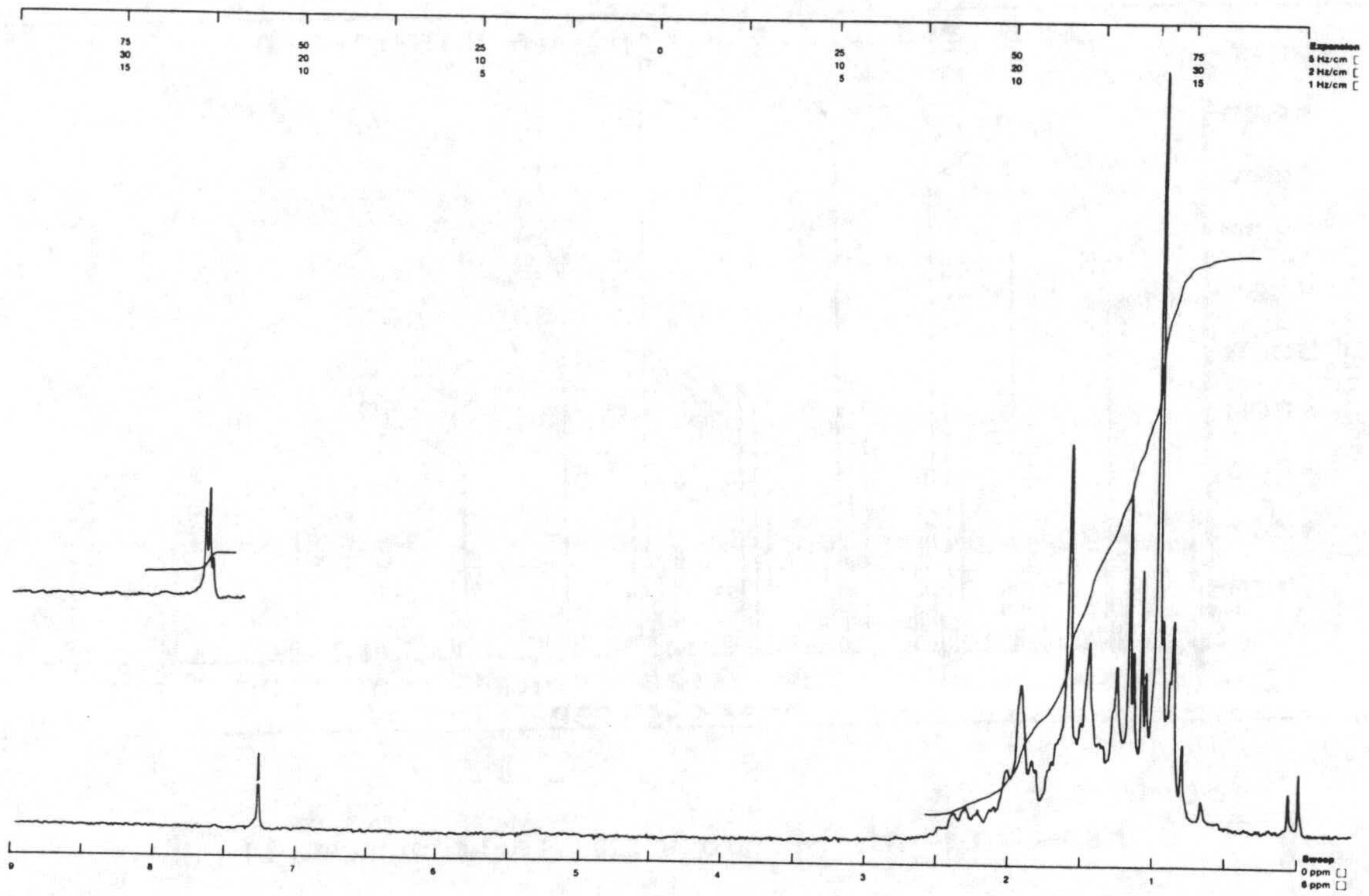
Espectros



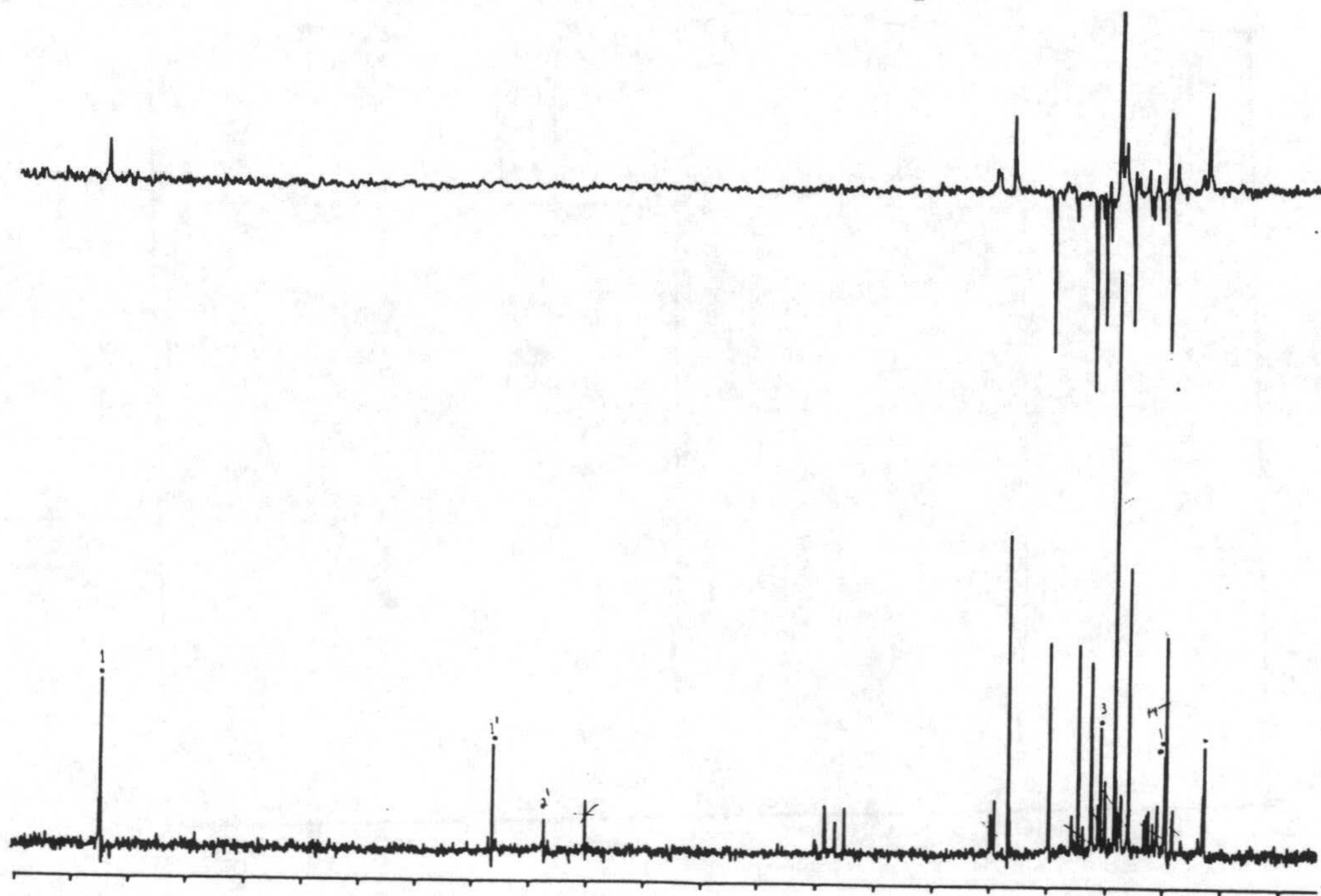
Espectro 14-M. Espectro de masas del compuesto 14



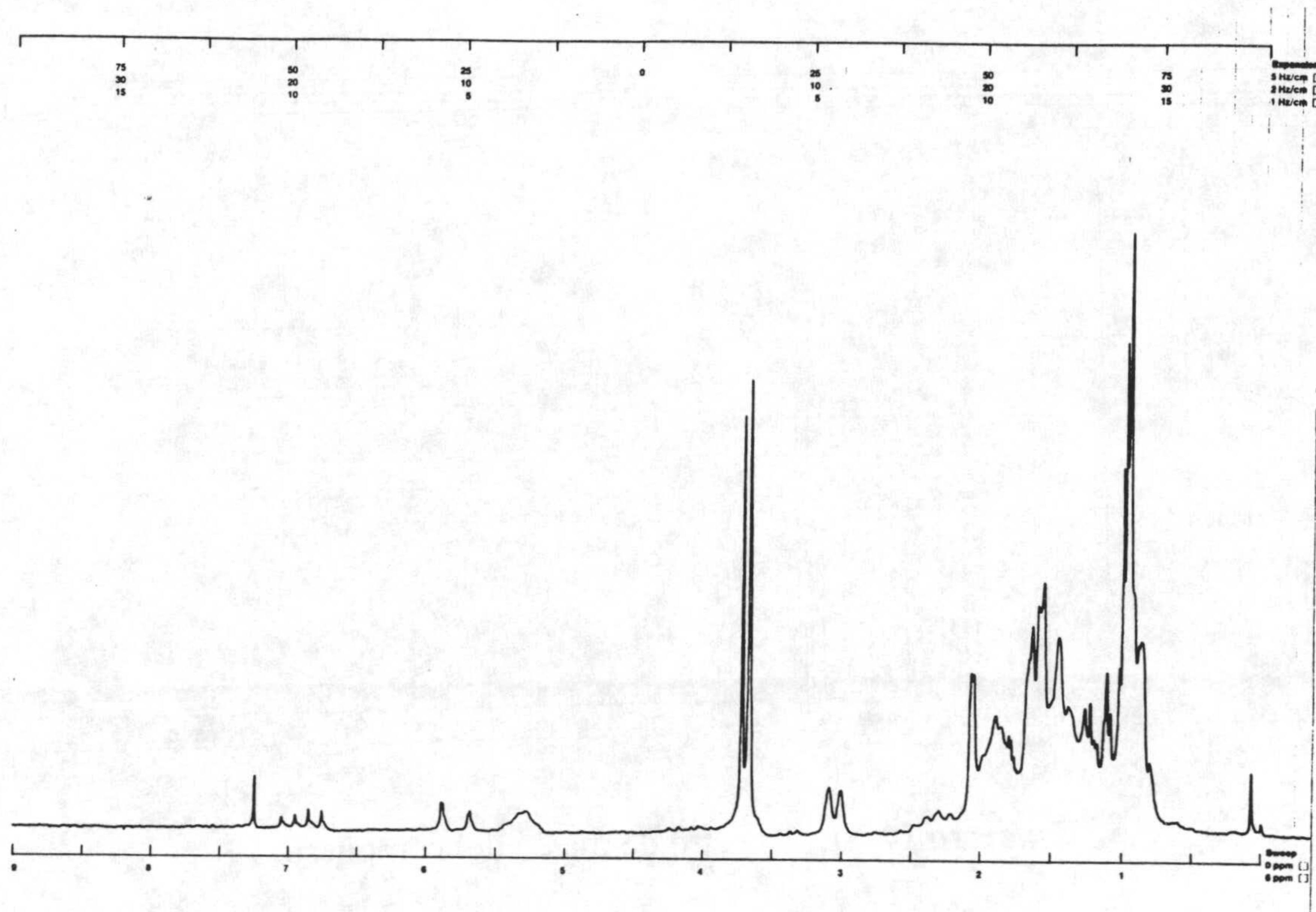
Espectro 14-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 14



Espectro 14-H. RMN ^1H del compuesto 14

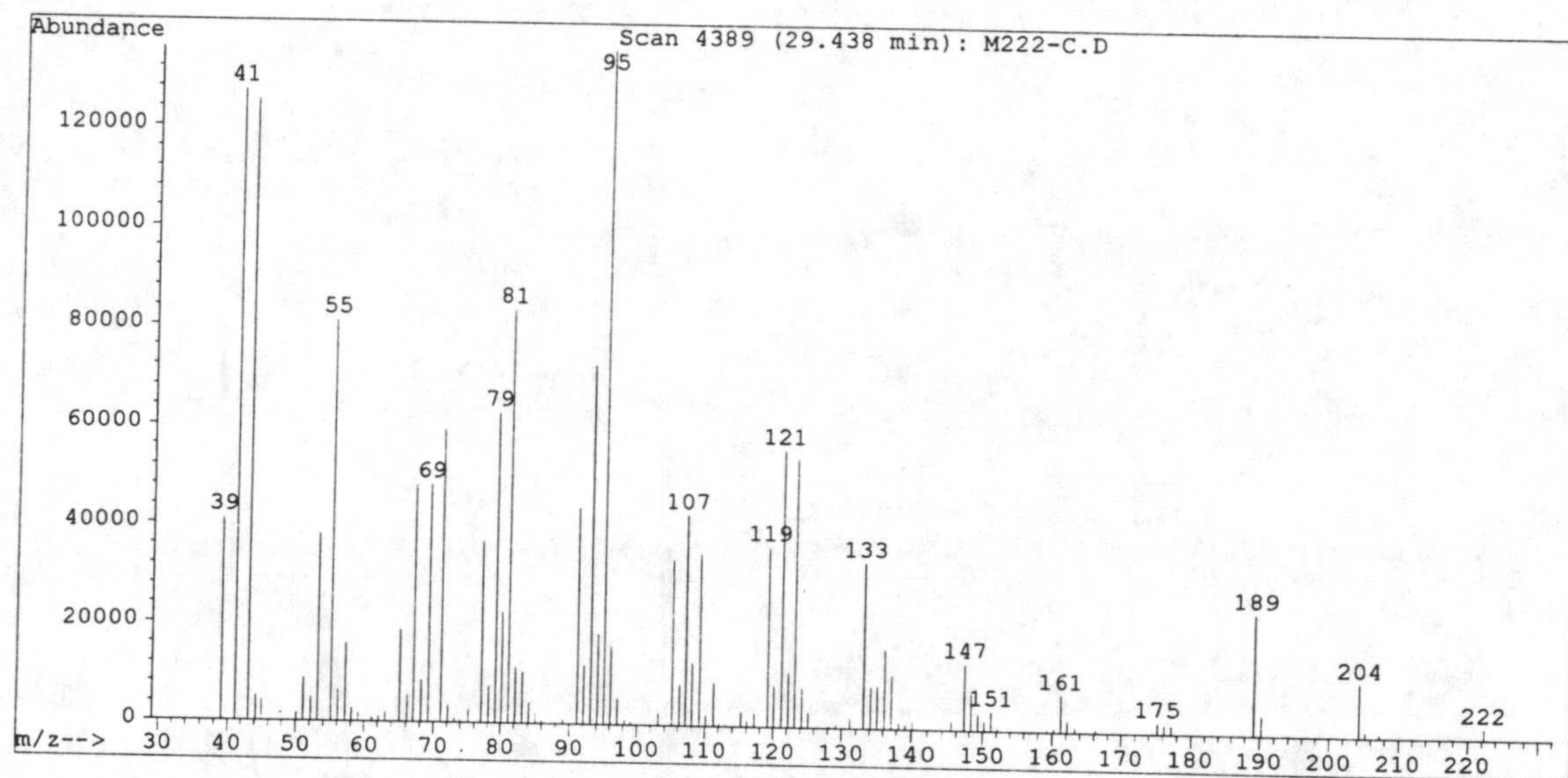


Espectro 14-C. RMN ^{13}C del compuesto 14

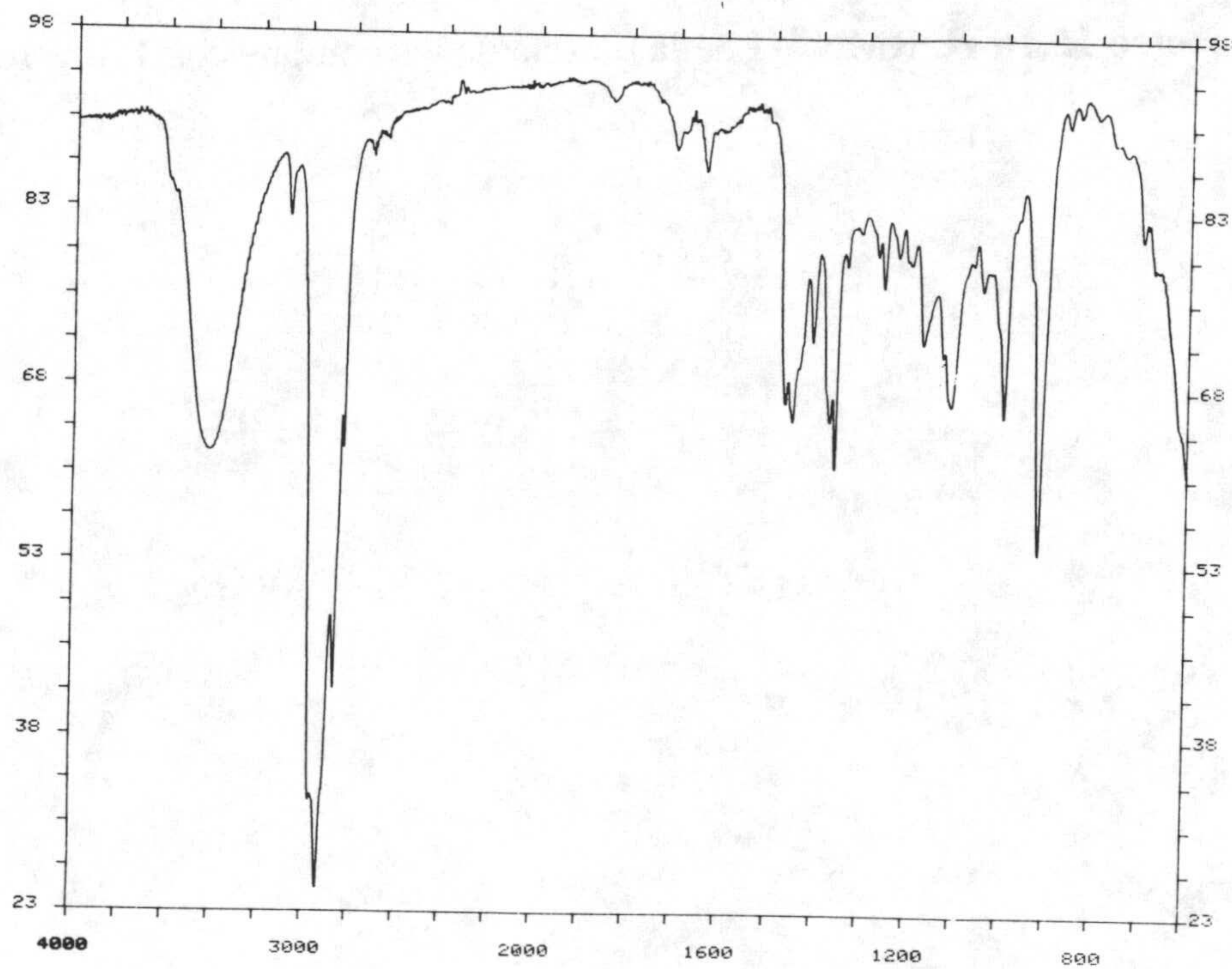


Espectro 15,16-H. RMN ^1H de la mezcla de los compuestos 15b y 16b

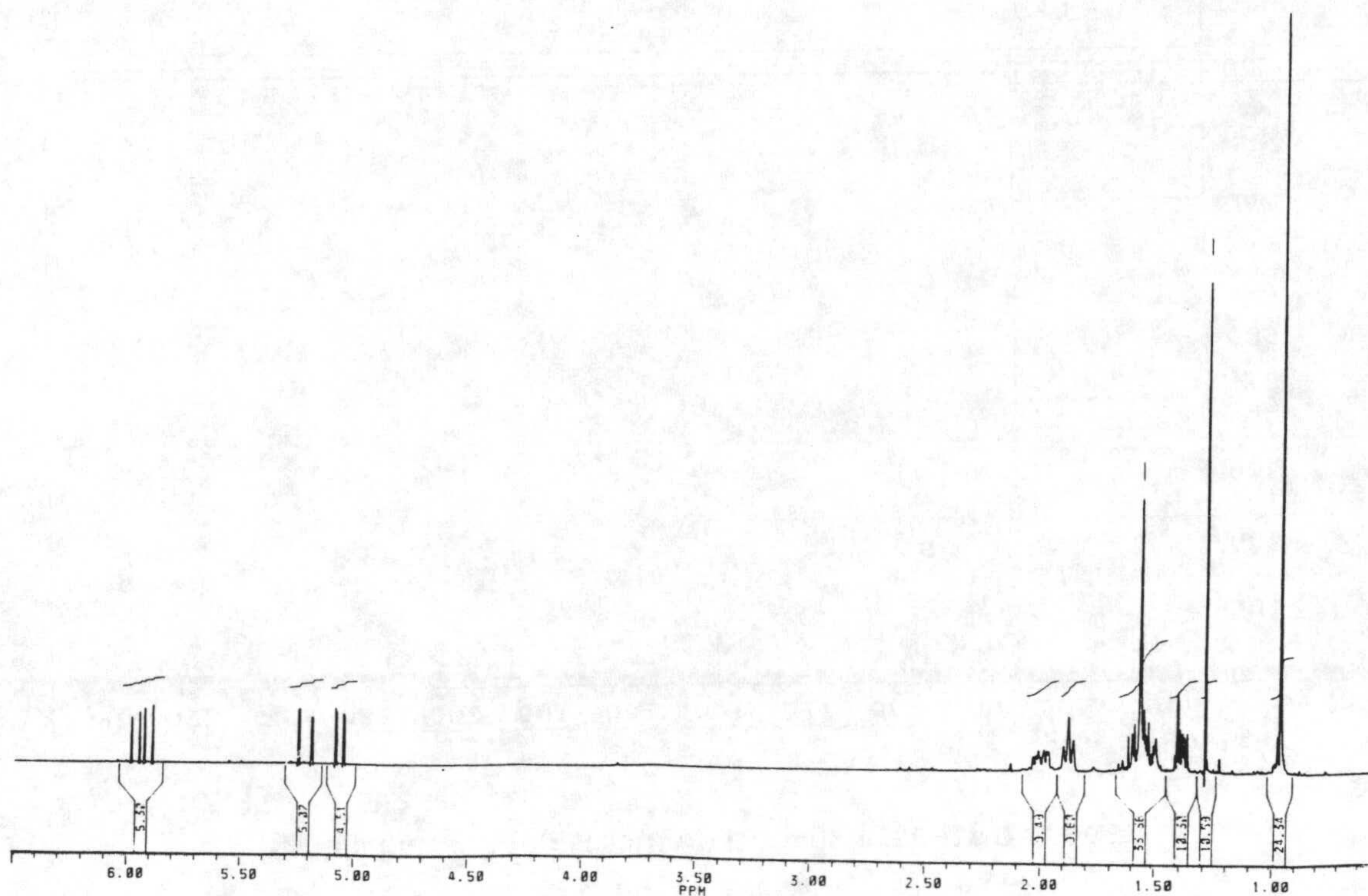
Espectros



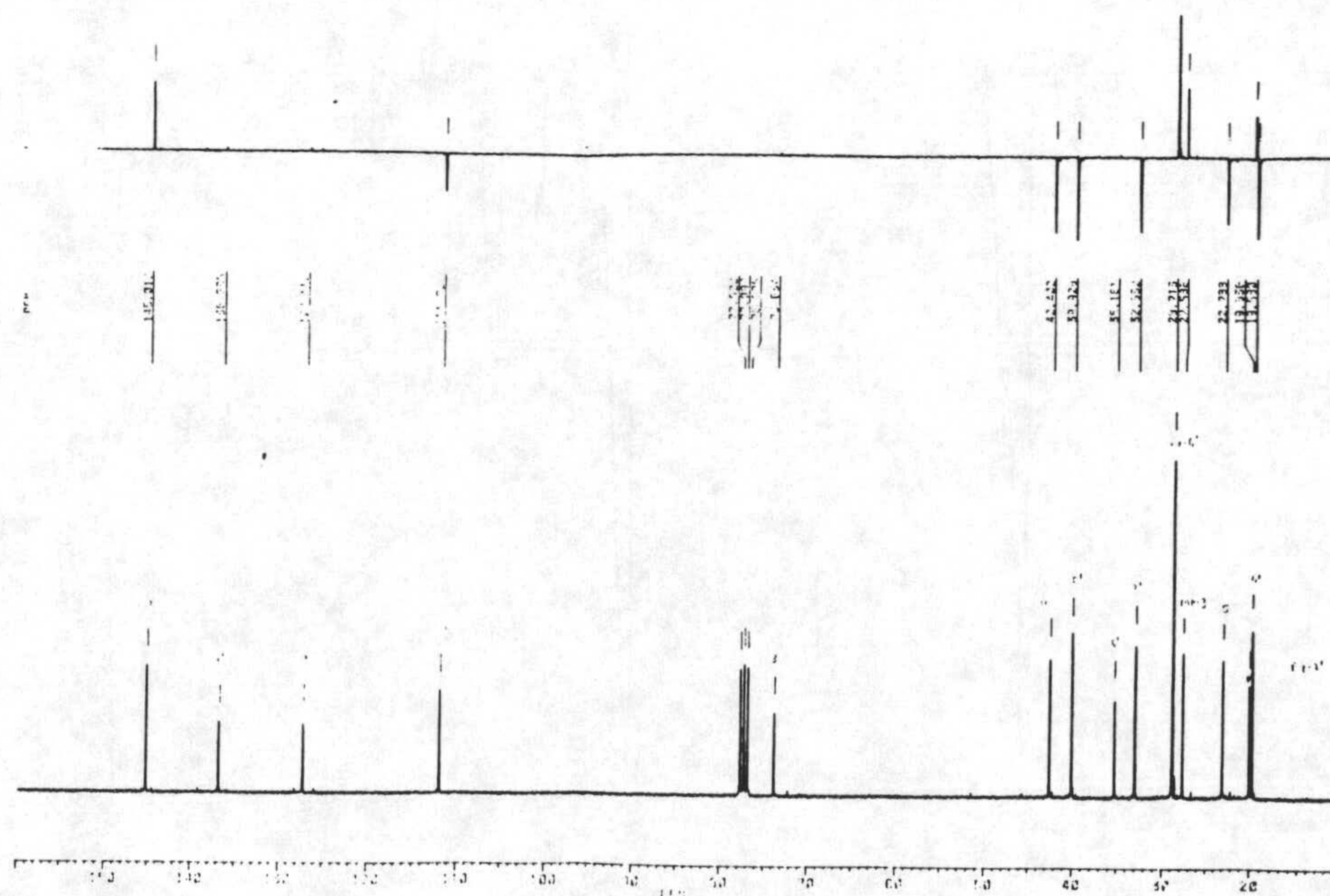
Espectro 17-M. Espectro de masas del compuesto 17



Espectro 17-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 17

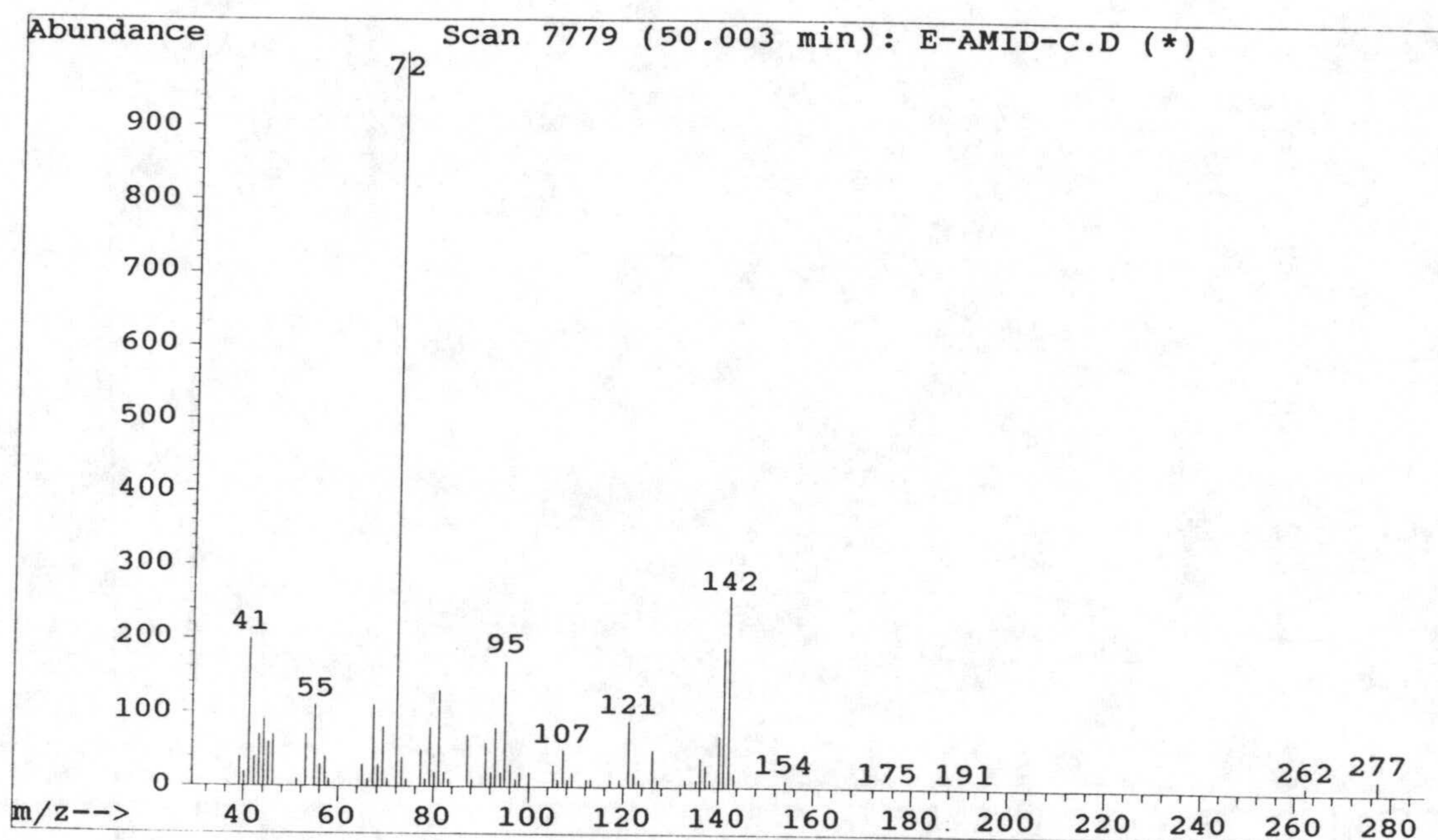


Espectro 17-H. RMN ¹H del compuesto 17

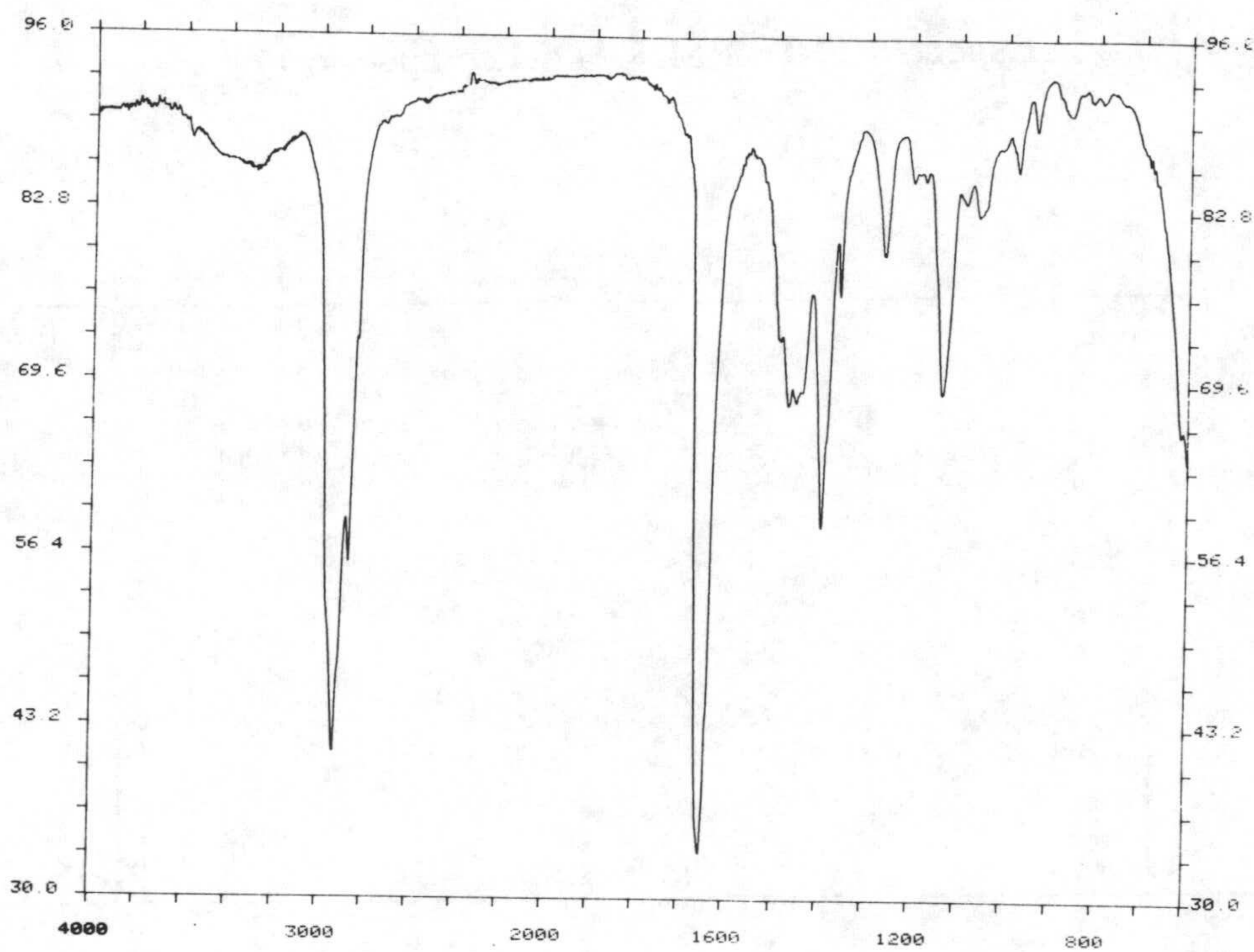


Espectro 17-C. RMN ¹³C del compuesto 17

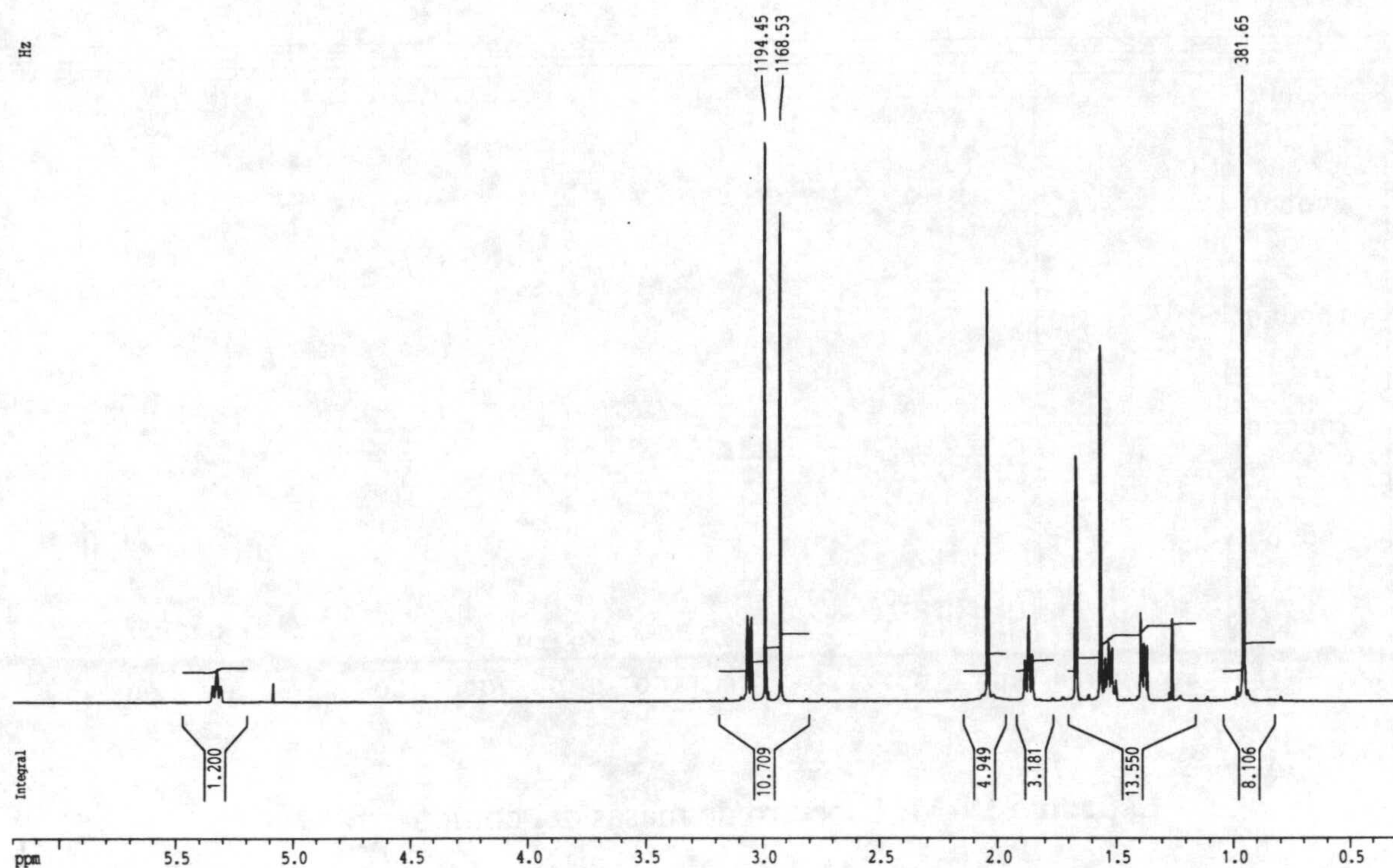
Espectros



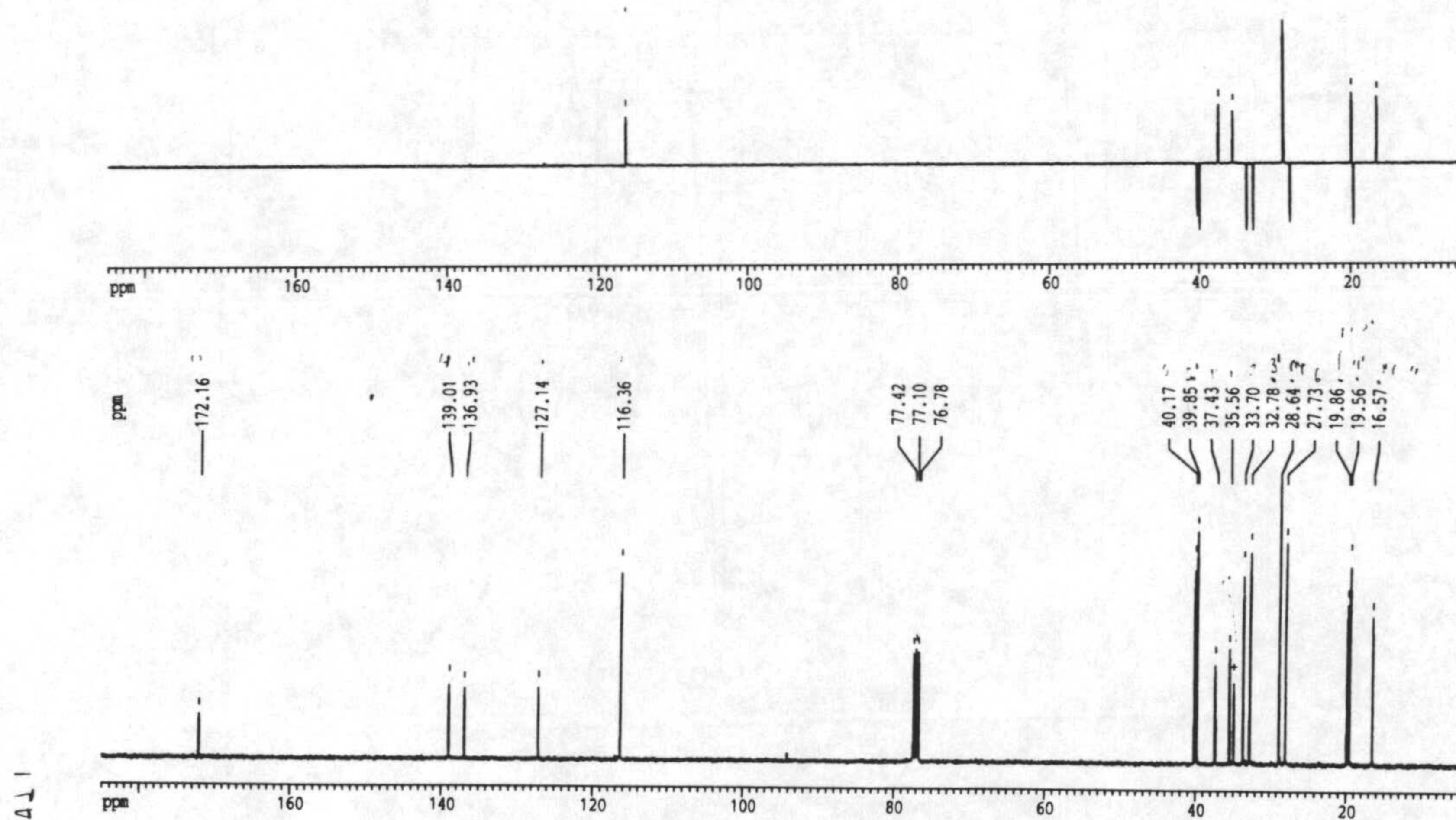
Espectro 18-M. Espectro de masas del compuesto 18



Espectro 18-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 18

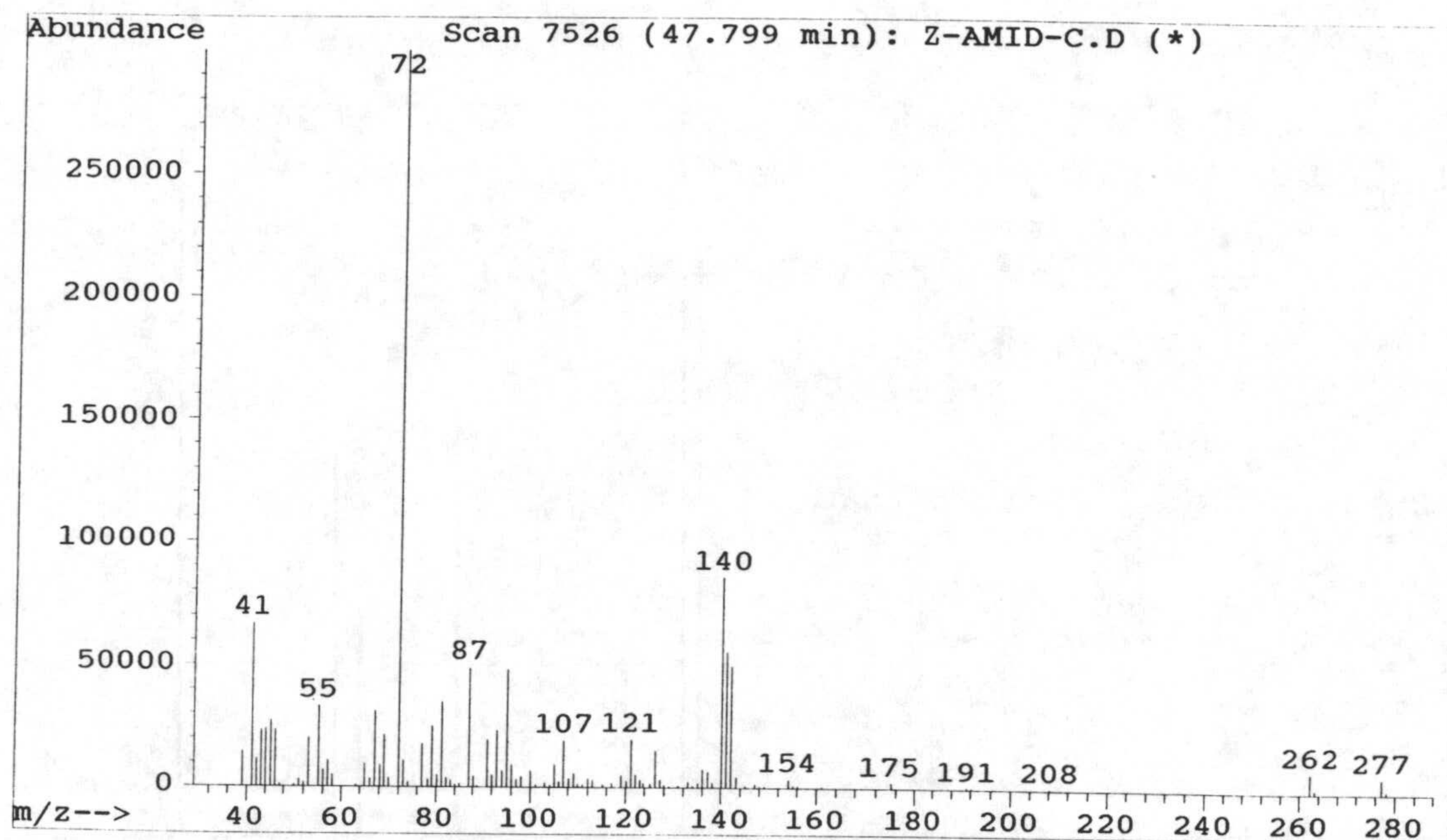


Espectro 18-H. RMN ^1H del compuesto 18

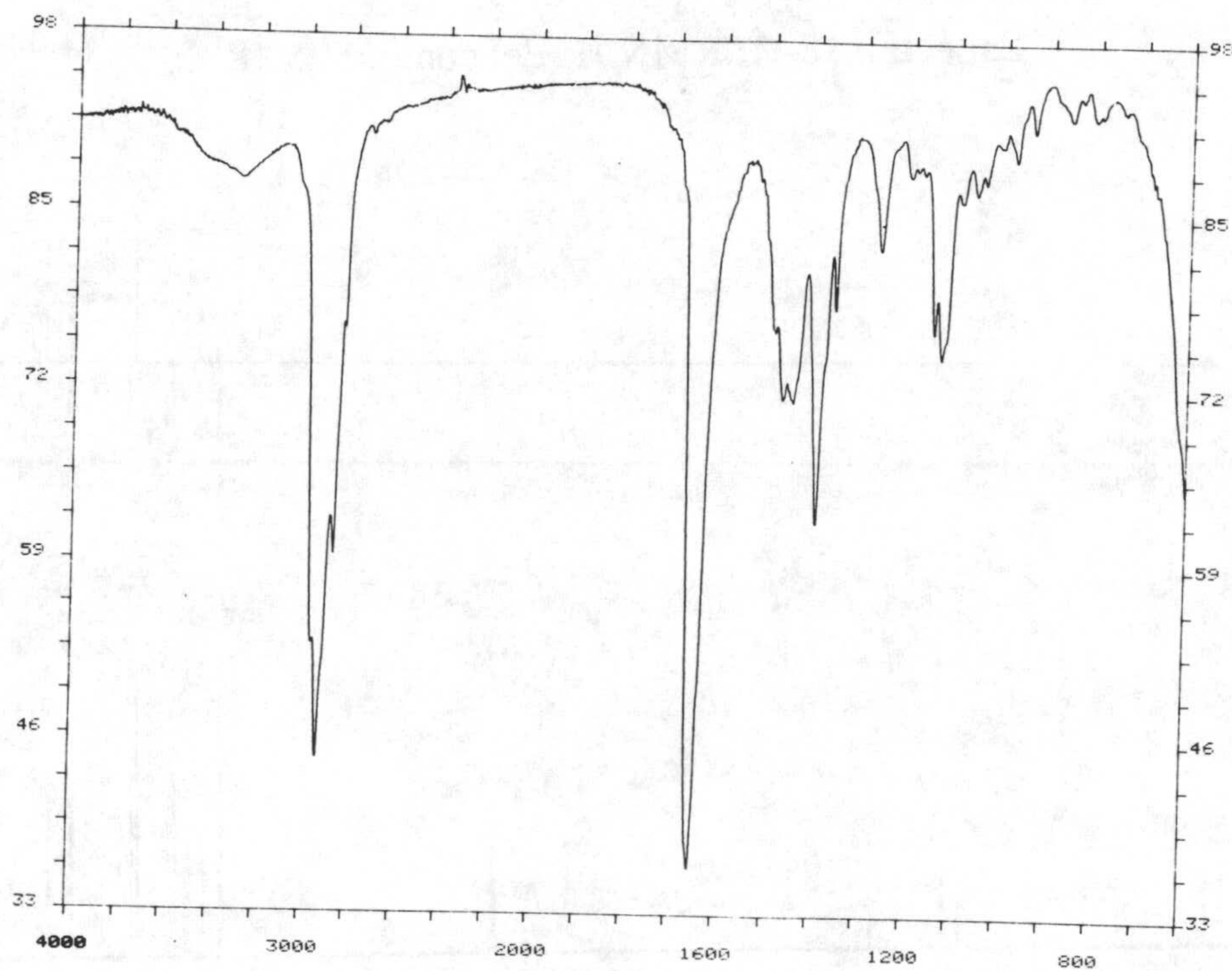


Espectro 18-C. RMN ^{13}C del compuesto 18

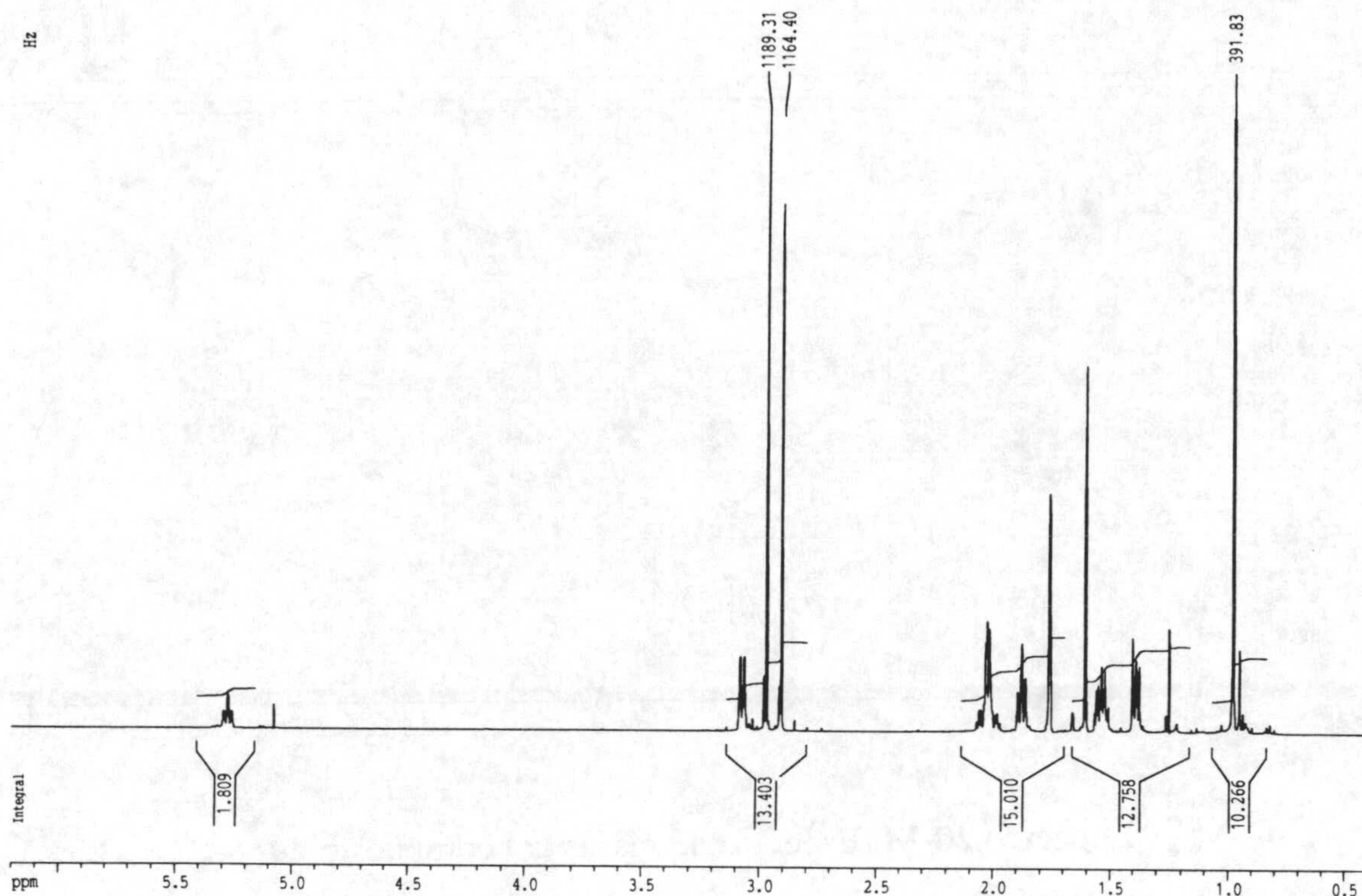
Espectros



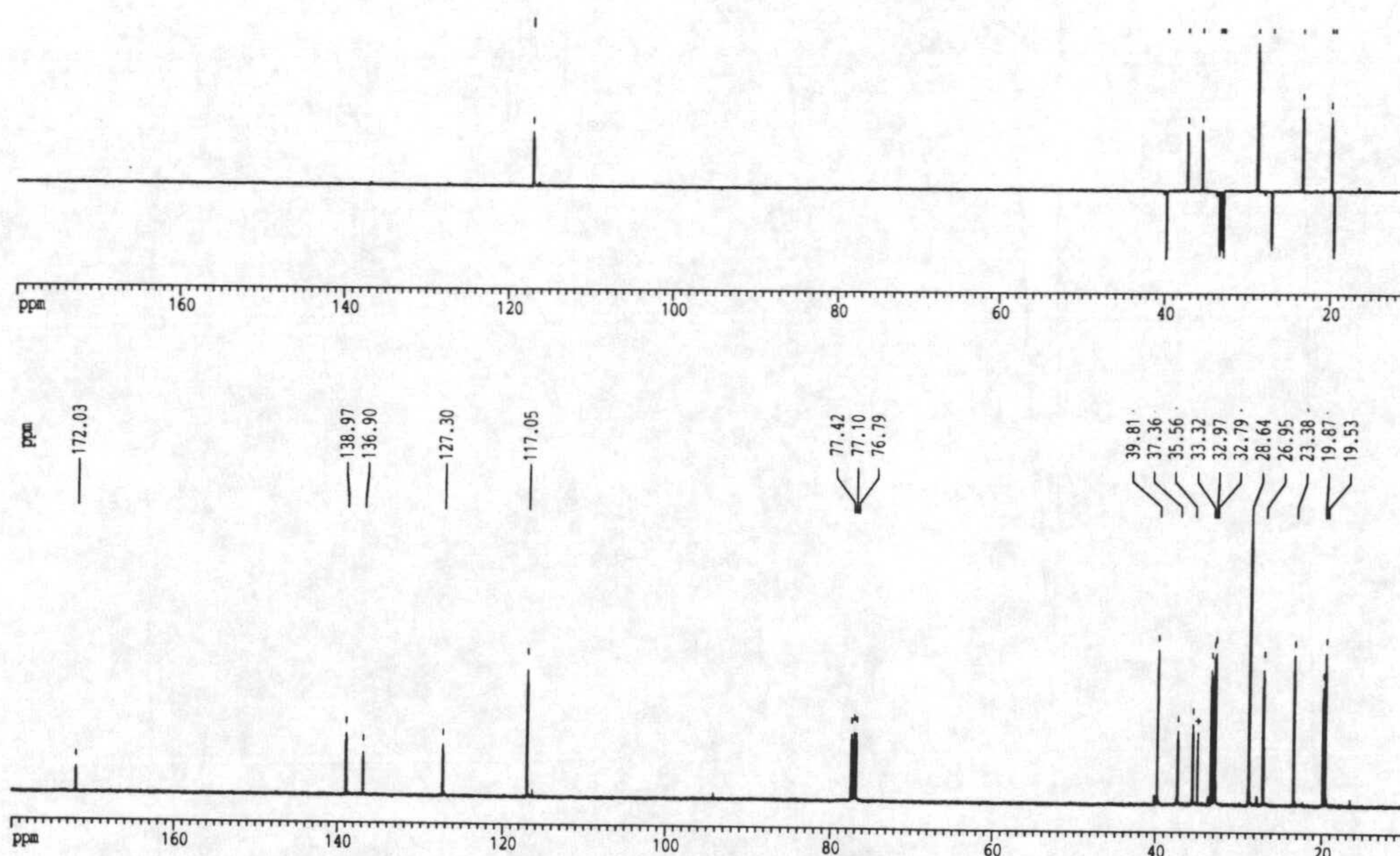
Espectro 19-M. Espectro de masas del compuesto 19



Espectro 19-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 19

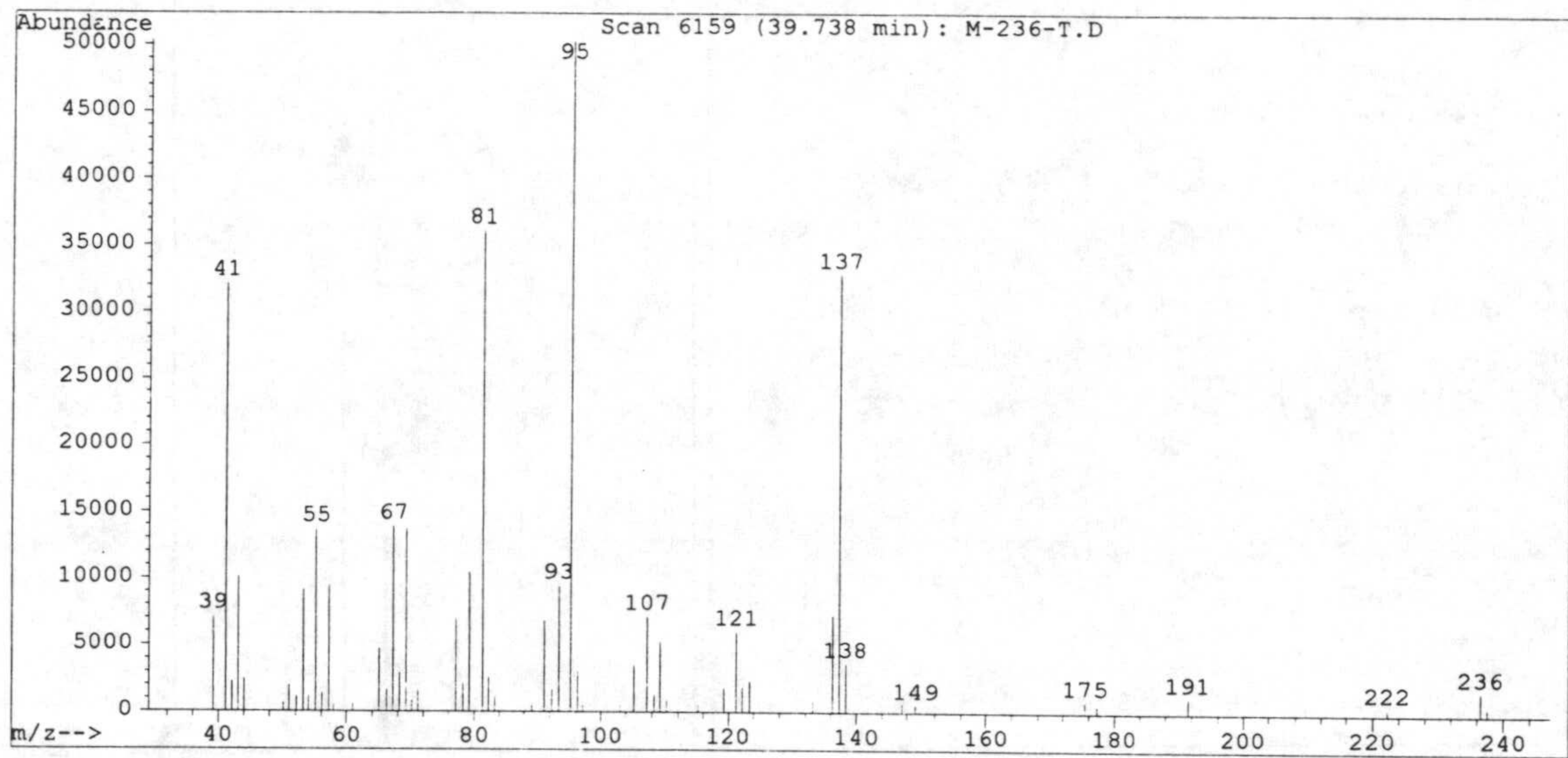


Espectro 19-H. RMN ¹H del compuesto 19

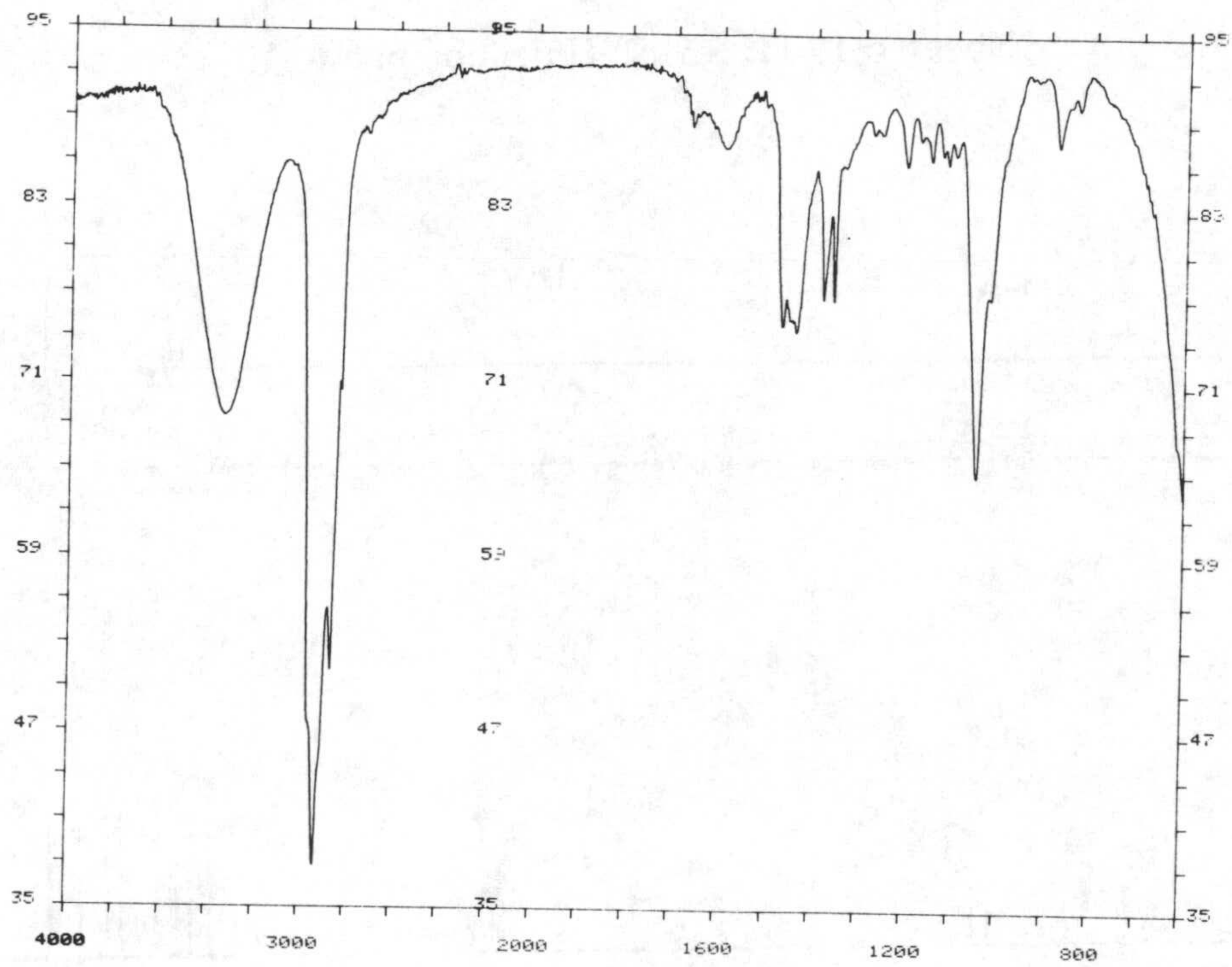


Espectro 19-C. RMN ¹³C del compuesto 19

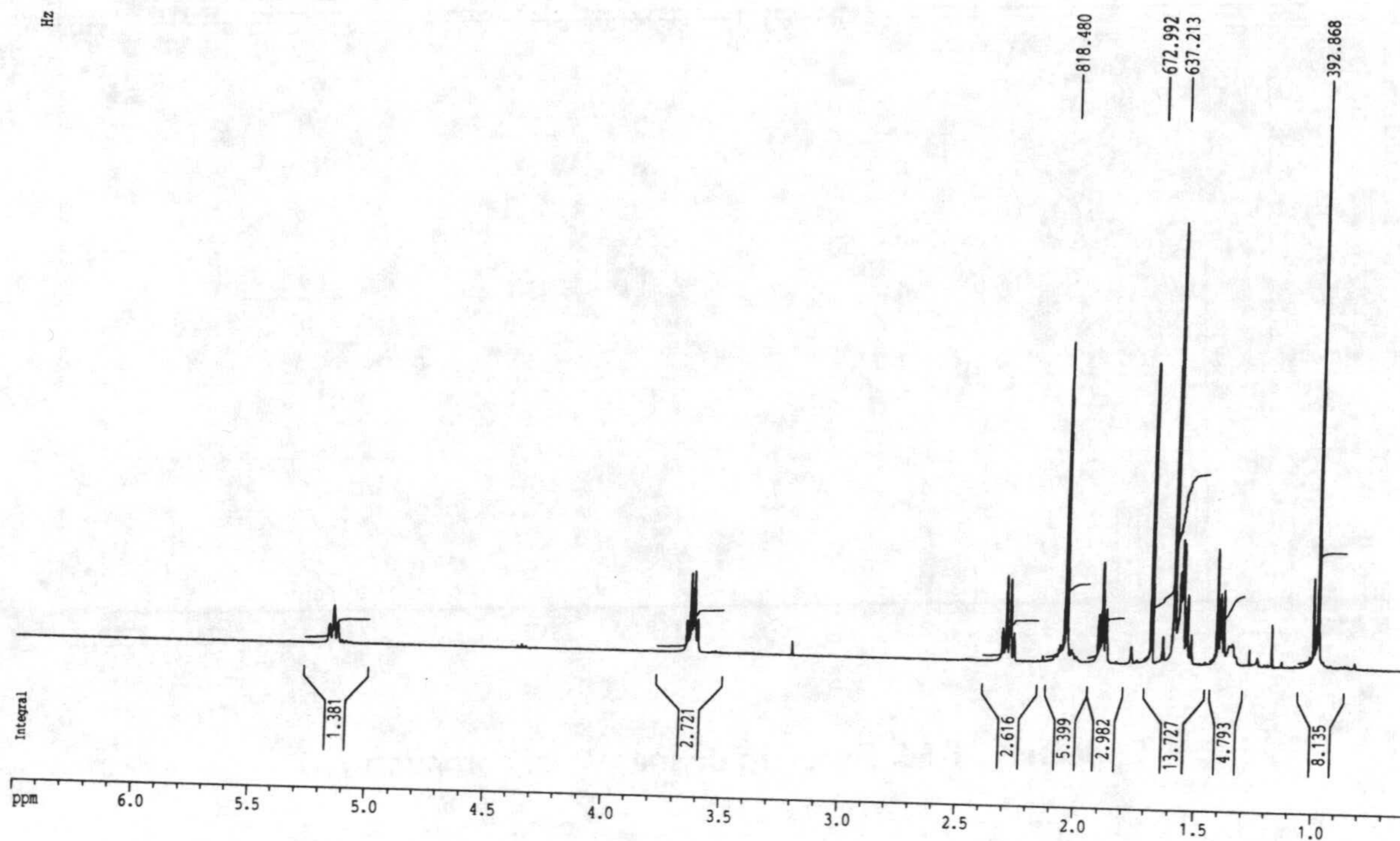
Espectros



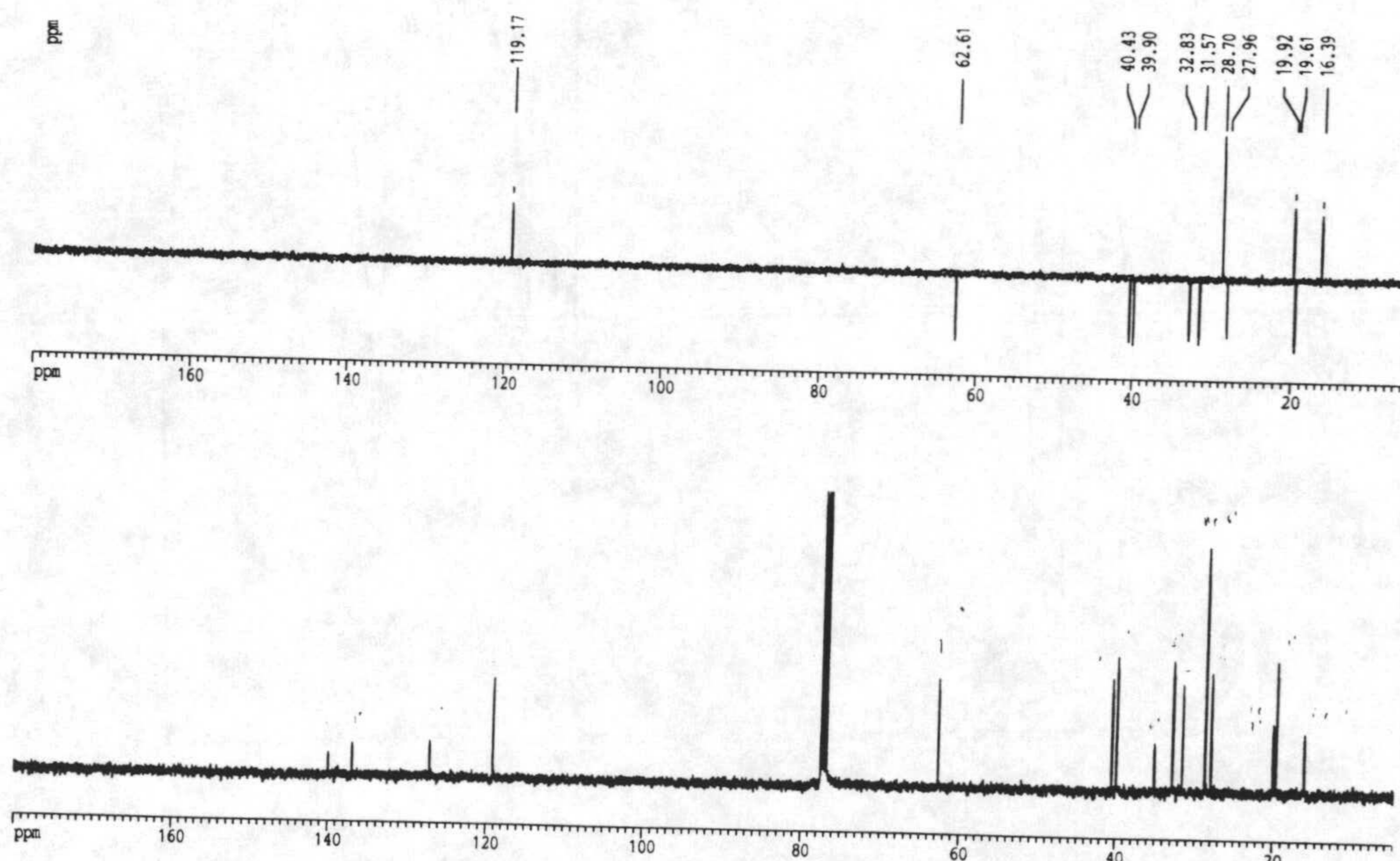
Espectro 20-M. Espectro de masas del compuesto 20



Espectro 20-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 20

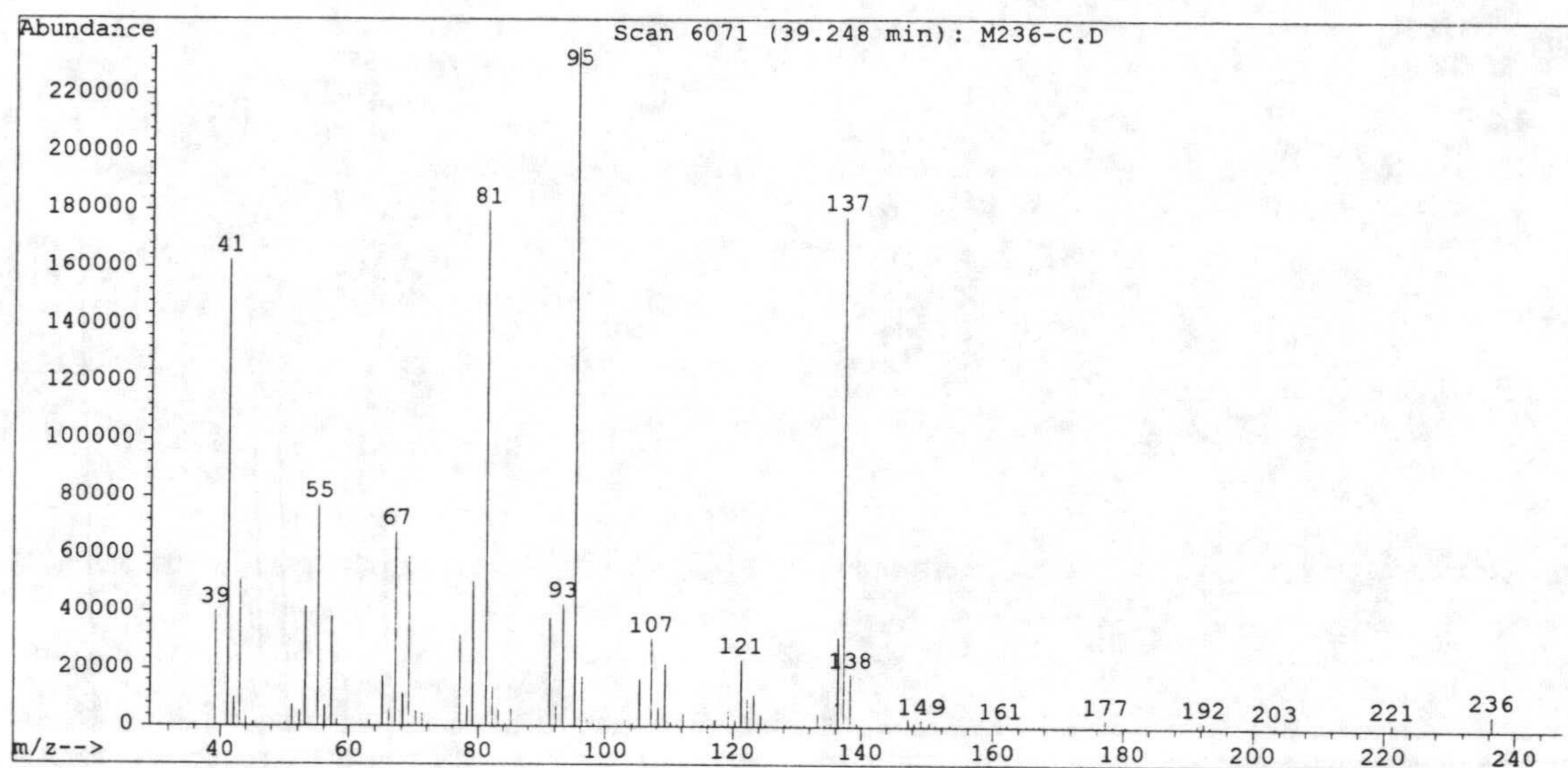


Espectro 20-H. RMN ¹H del compuesto 20

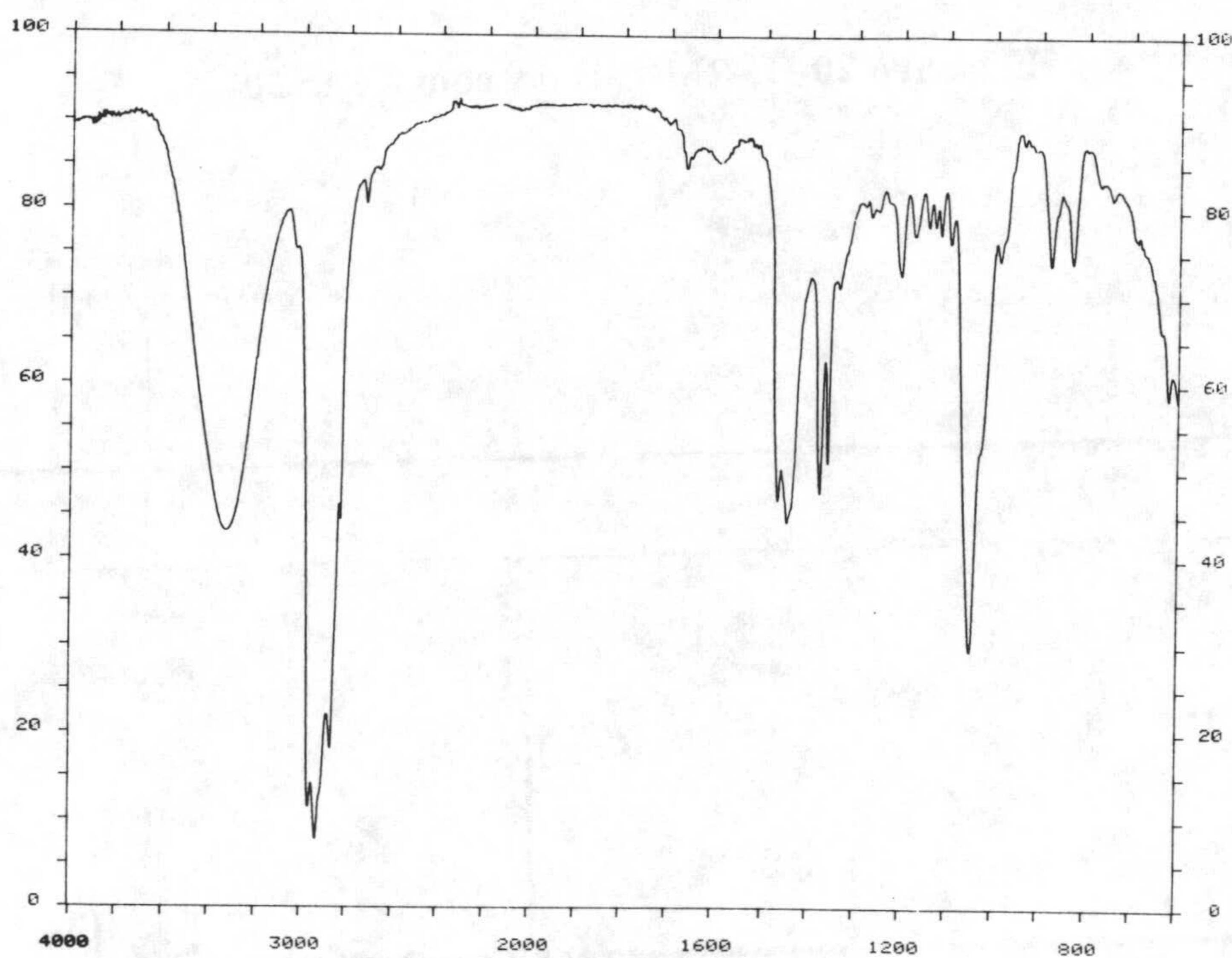


Espectro 20-C. RMN ¹³C del compuesto 20

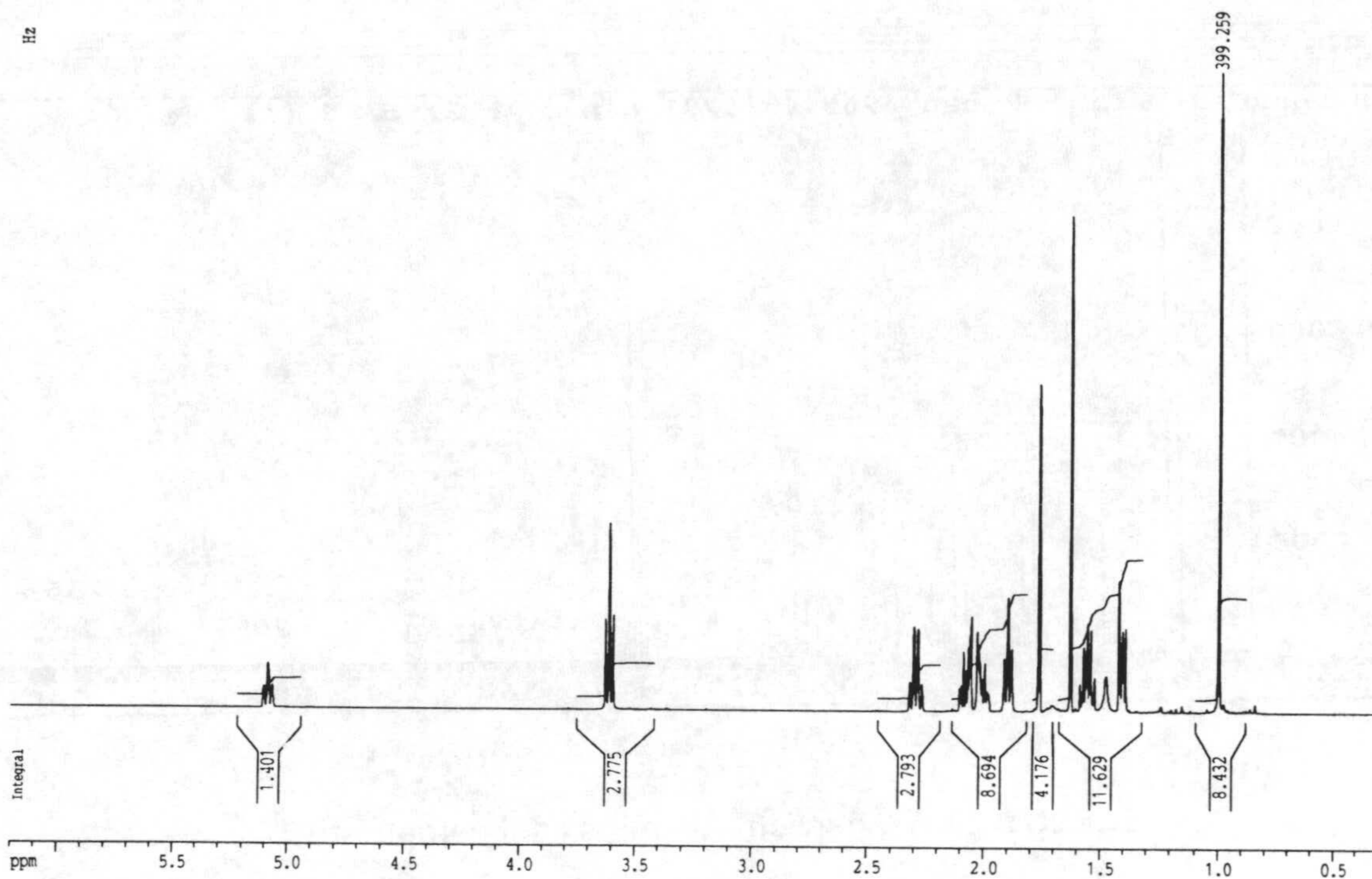
Espectros



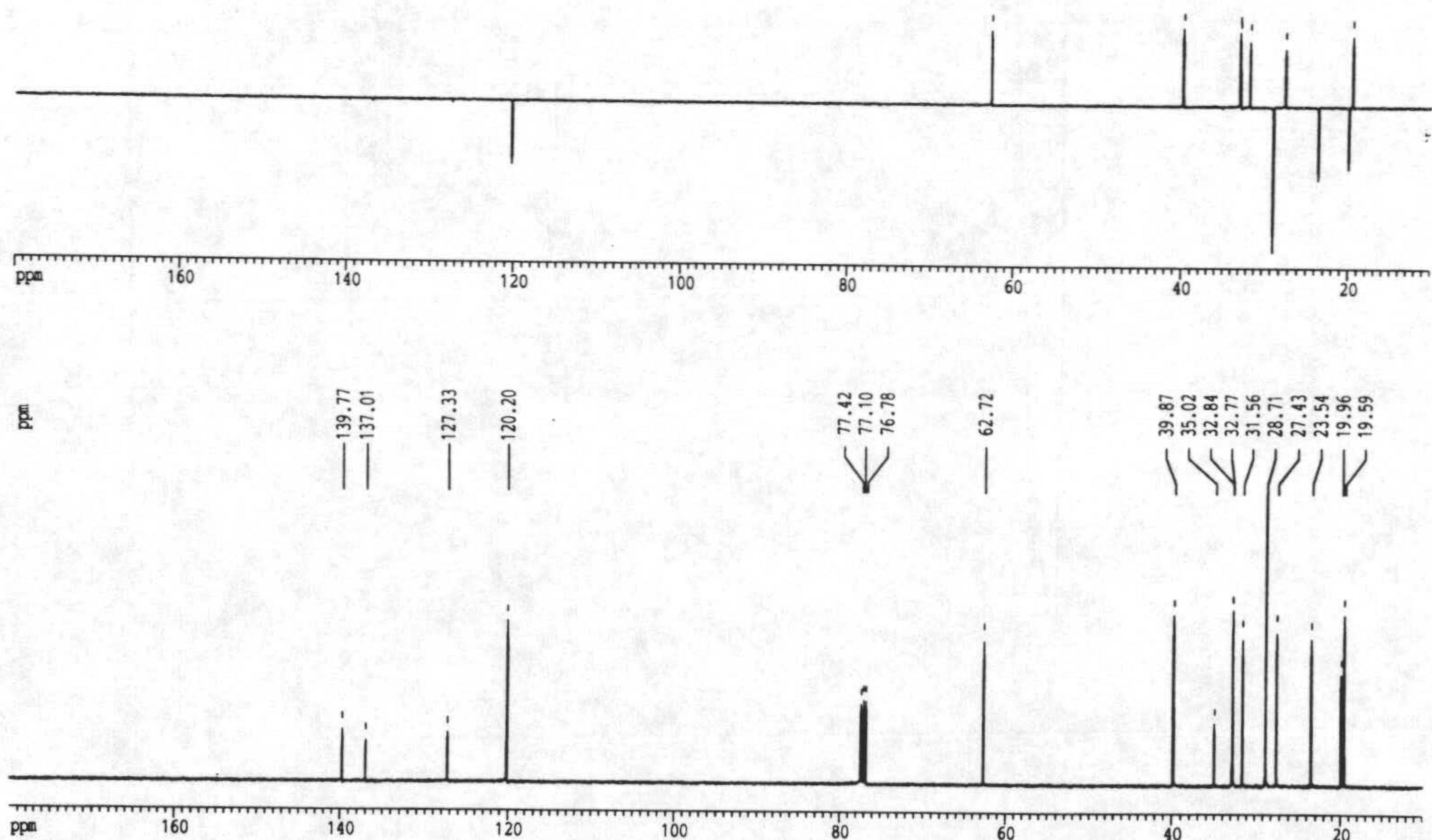
Espectro 21-M. Espectro de masas del compuesto 21



Espectro 21-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 21

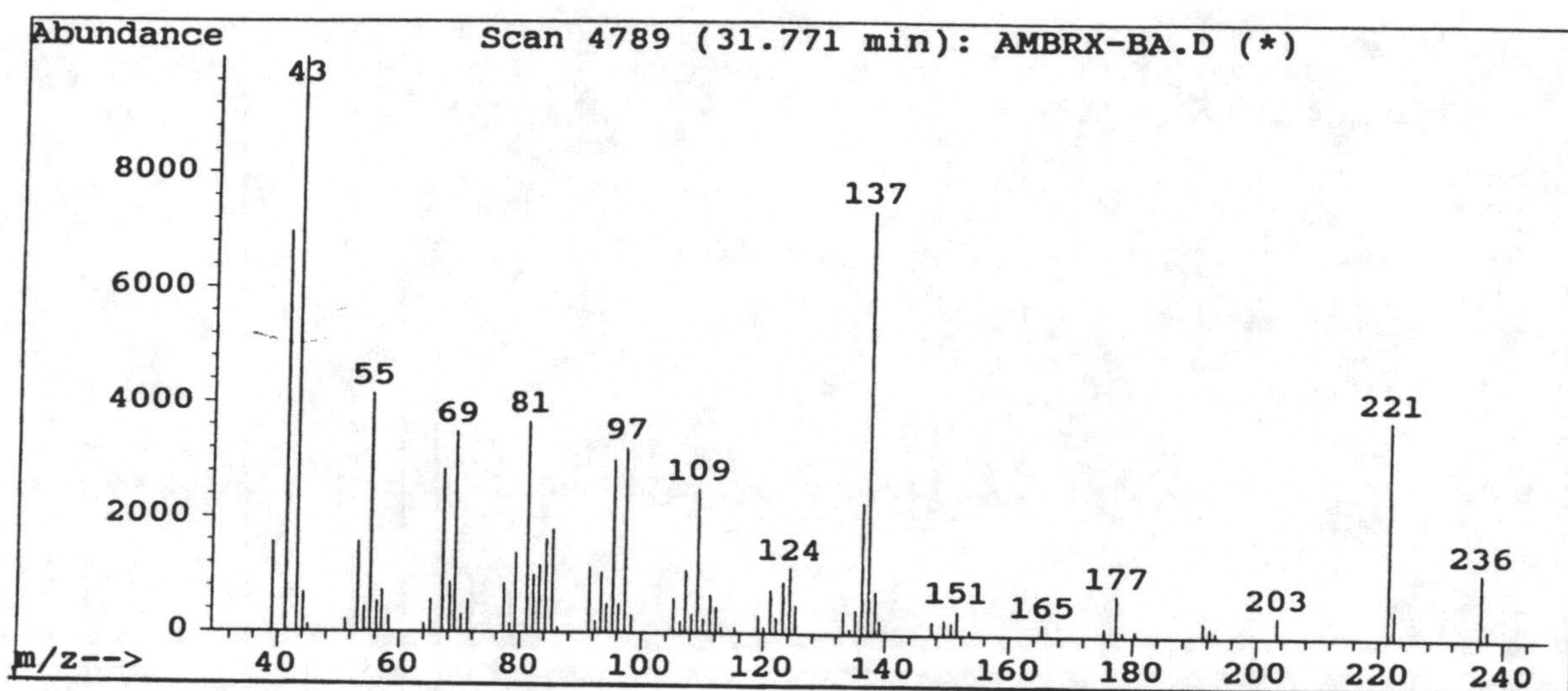


Espectro 21-H. RMN ¹H del compuesto 21

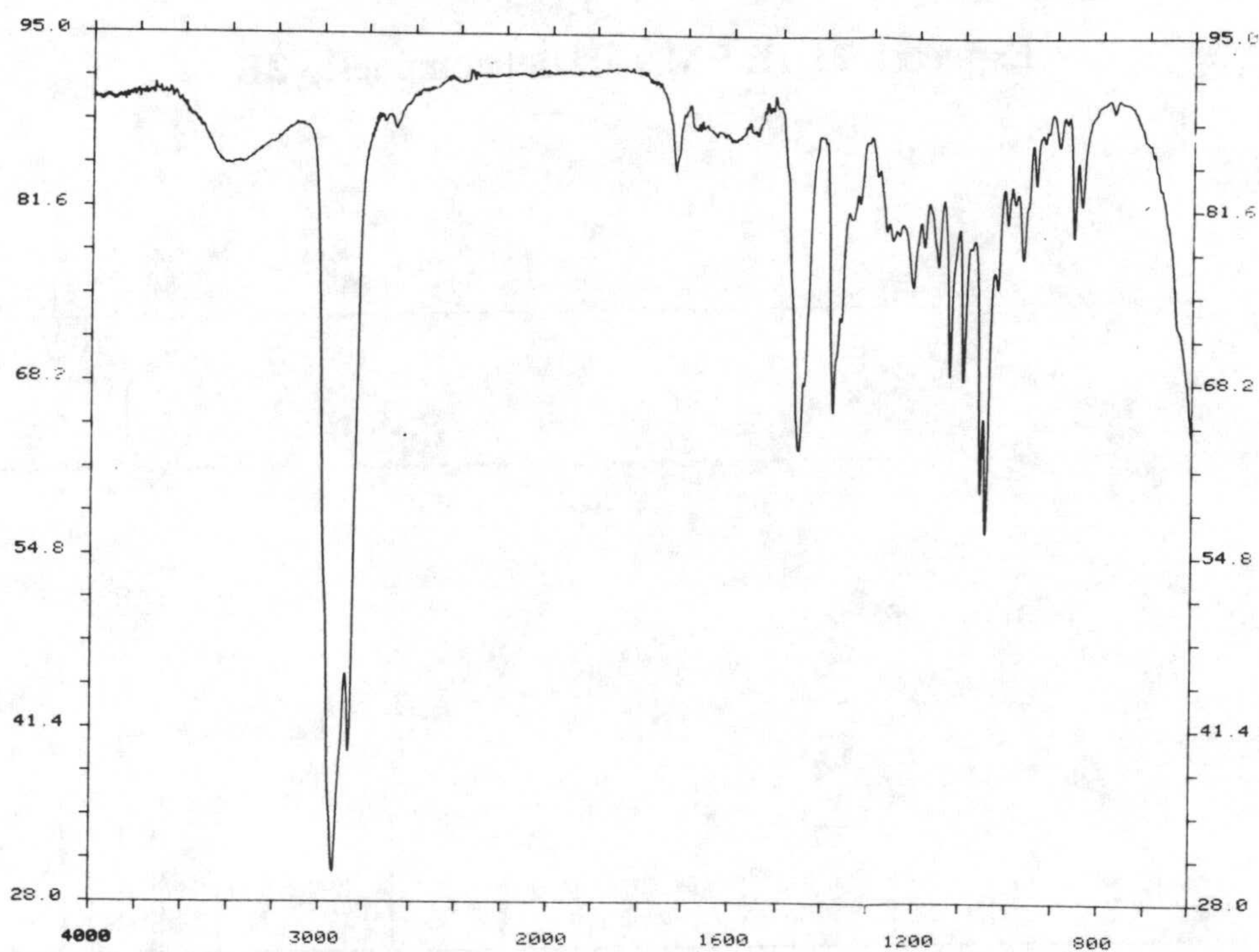


Espectro 21-C. RMN ¹³C del compuesto 21

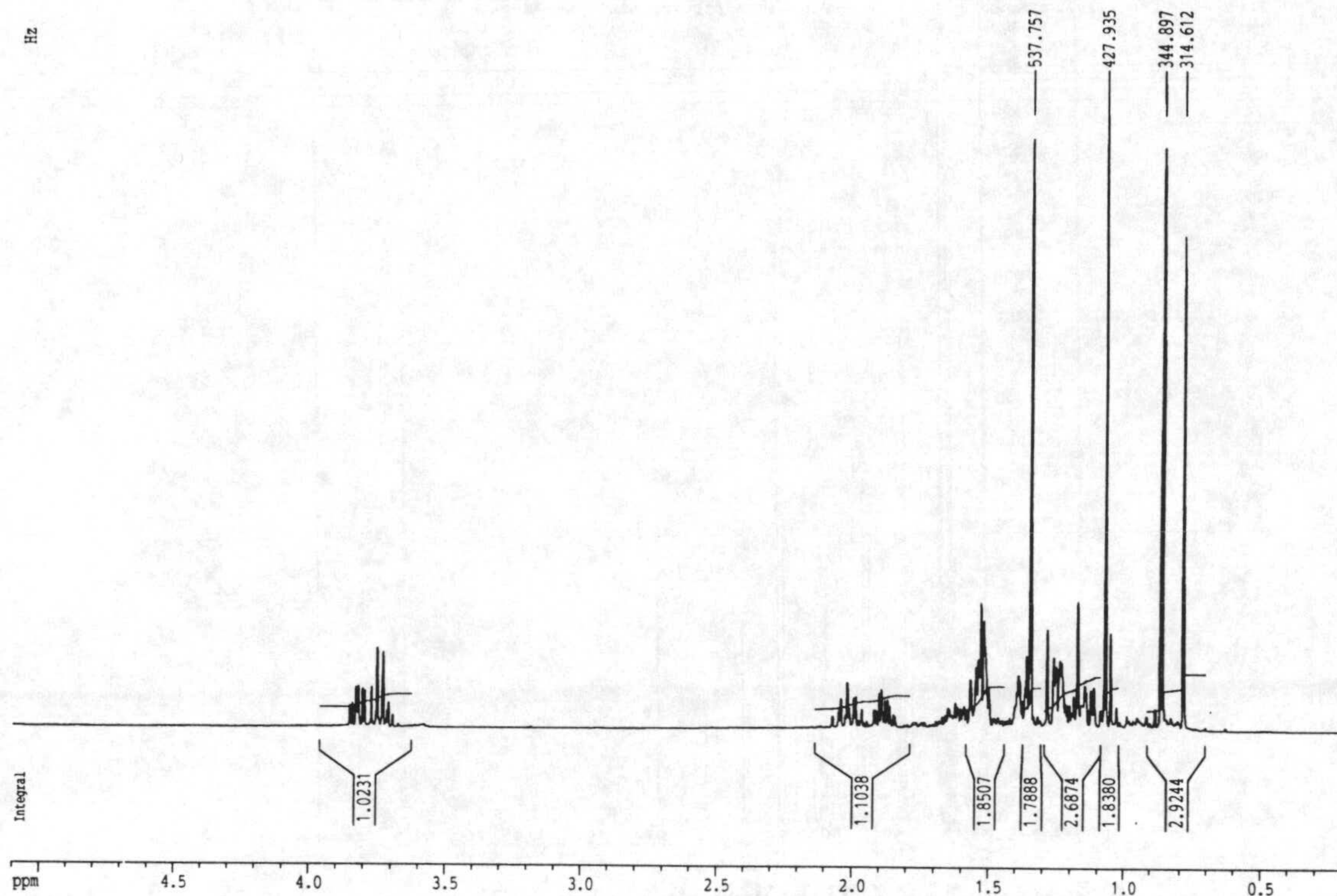
Espectros



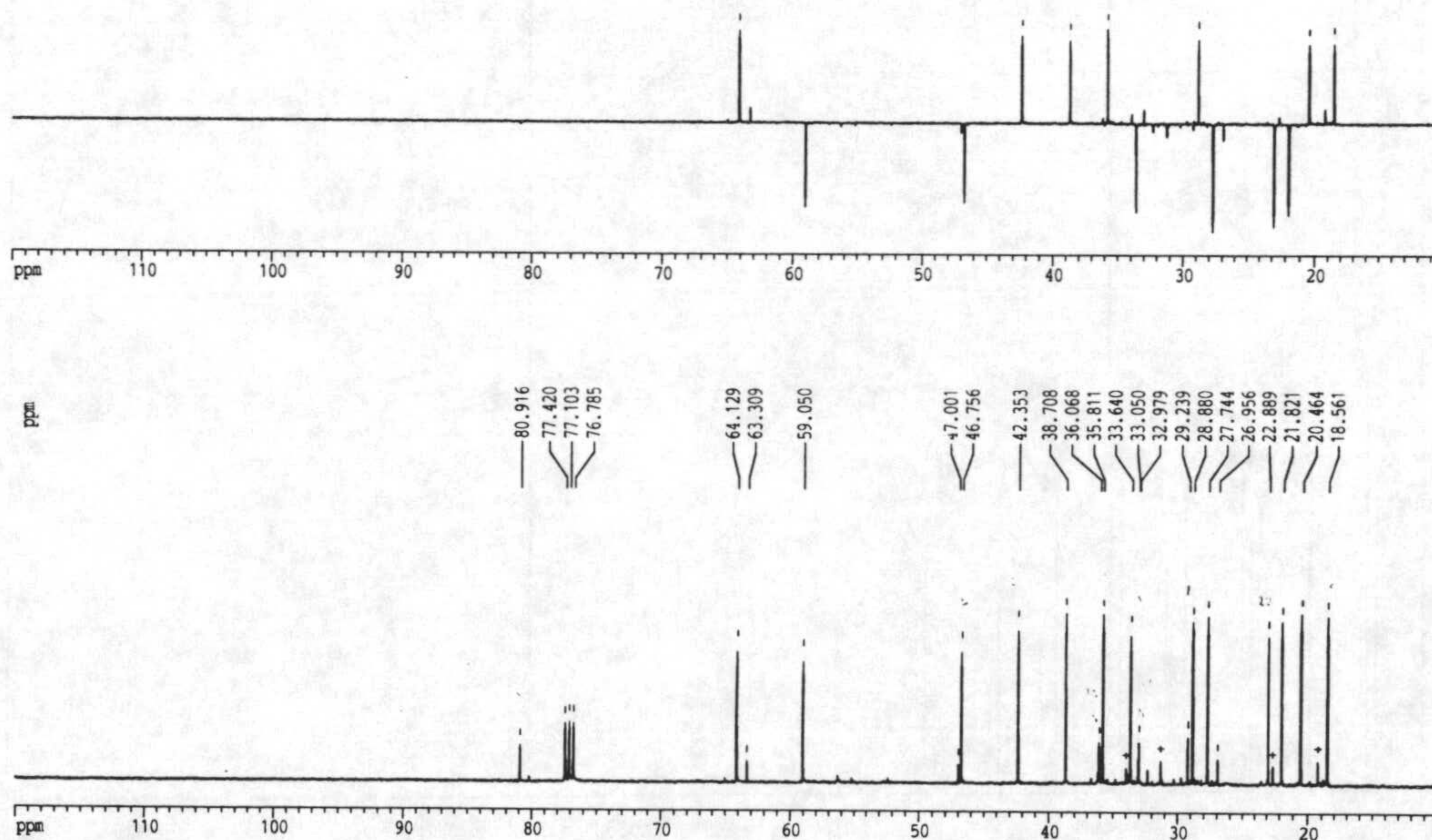
Espectro 22-M. Espectro de masas del compuesto 22



Espectro 22-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 22

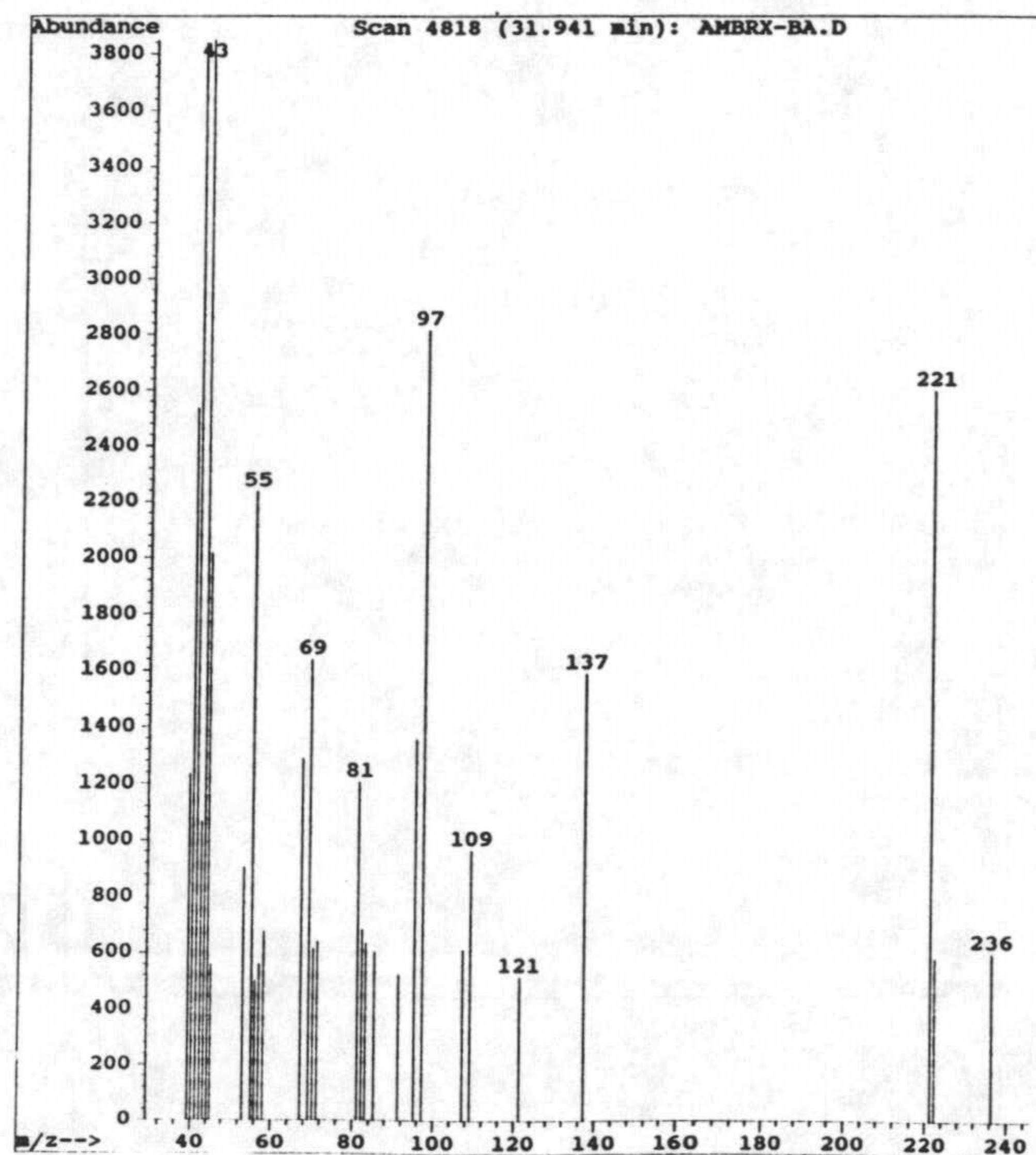


Espectro 22-H. RMN ¹H del compuesto 22

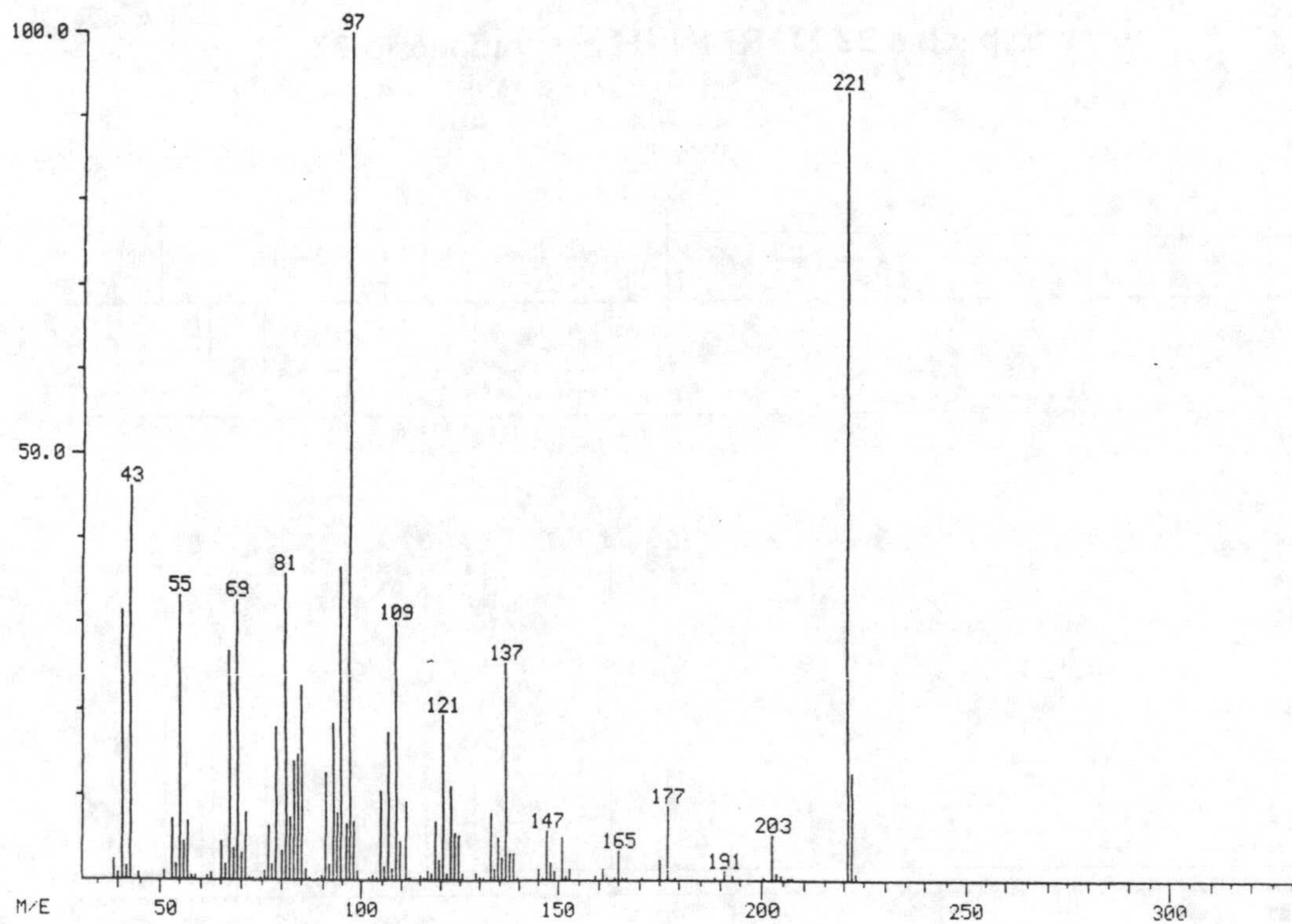


Espectro 22-C. RMN ¹³C del compuesto 22

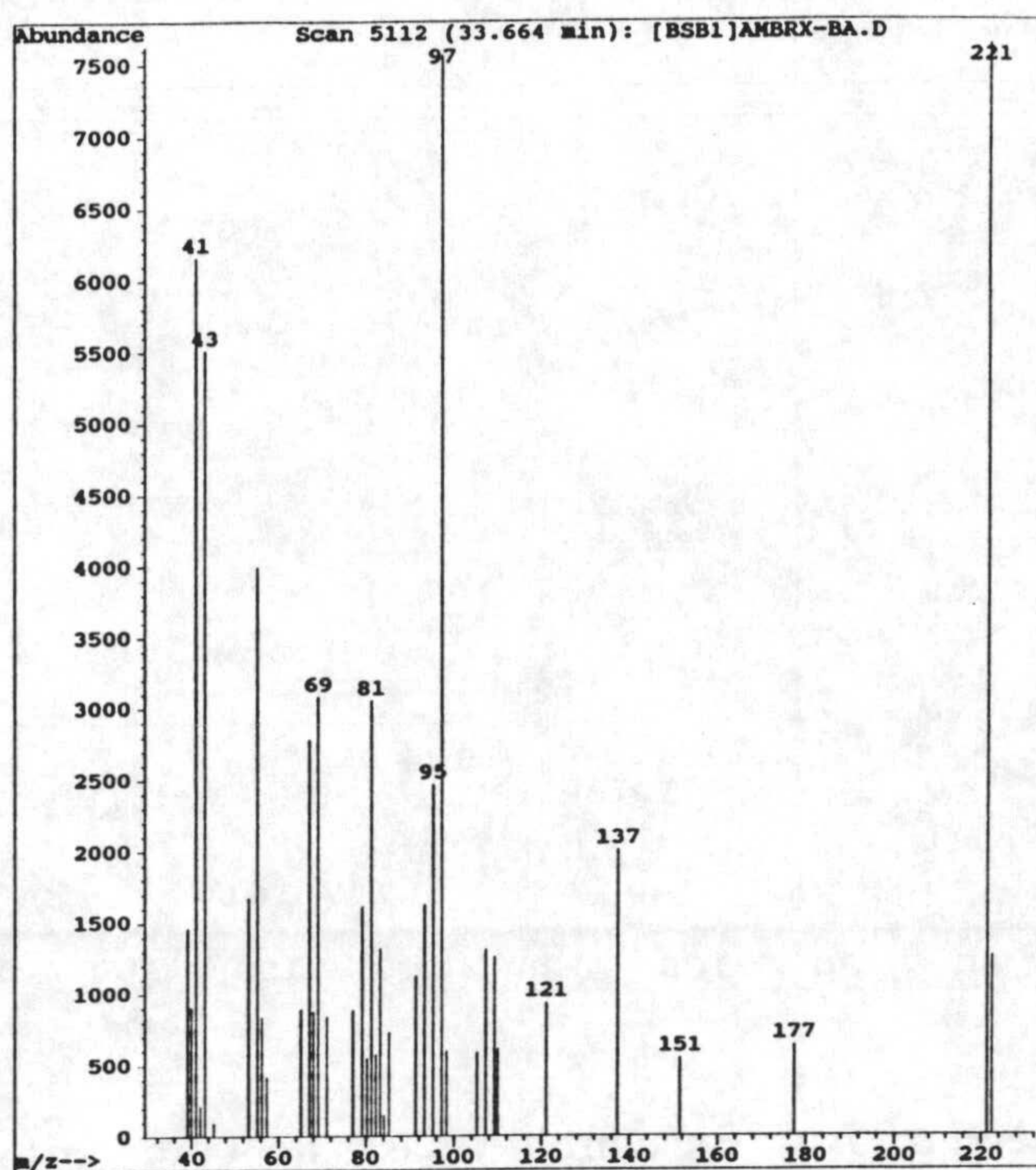
Espectros



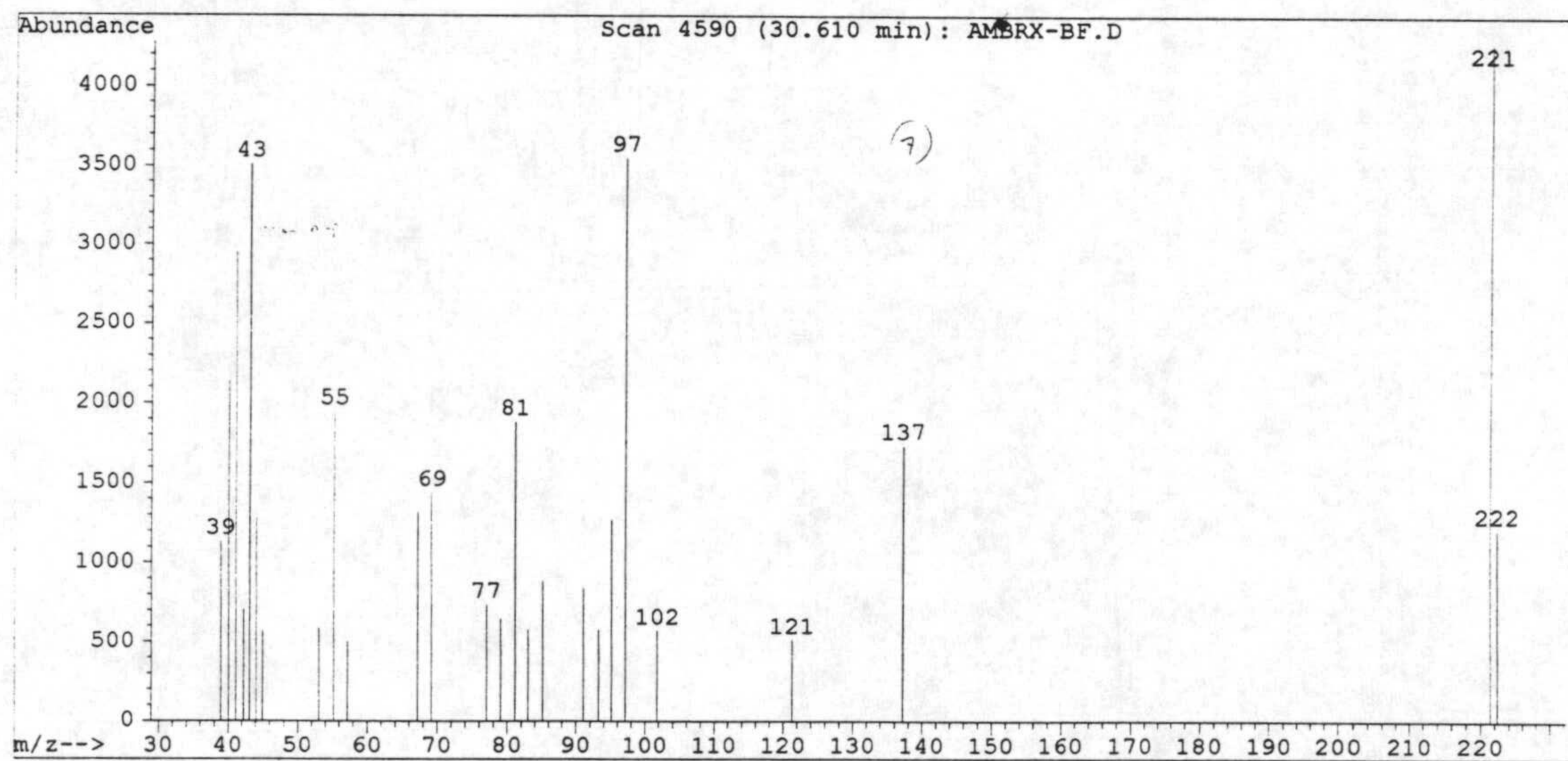
Espectro 23-M. Espectro de masas del compuesto 23



Espectro 24-M. Espectro de masas del compuesto 24

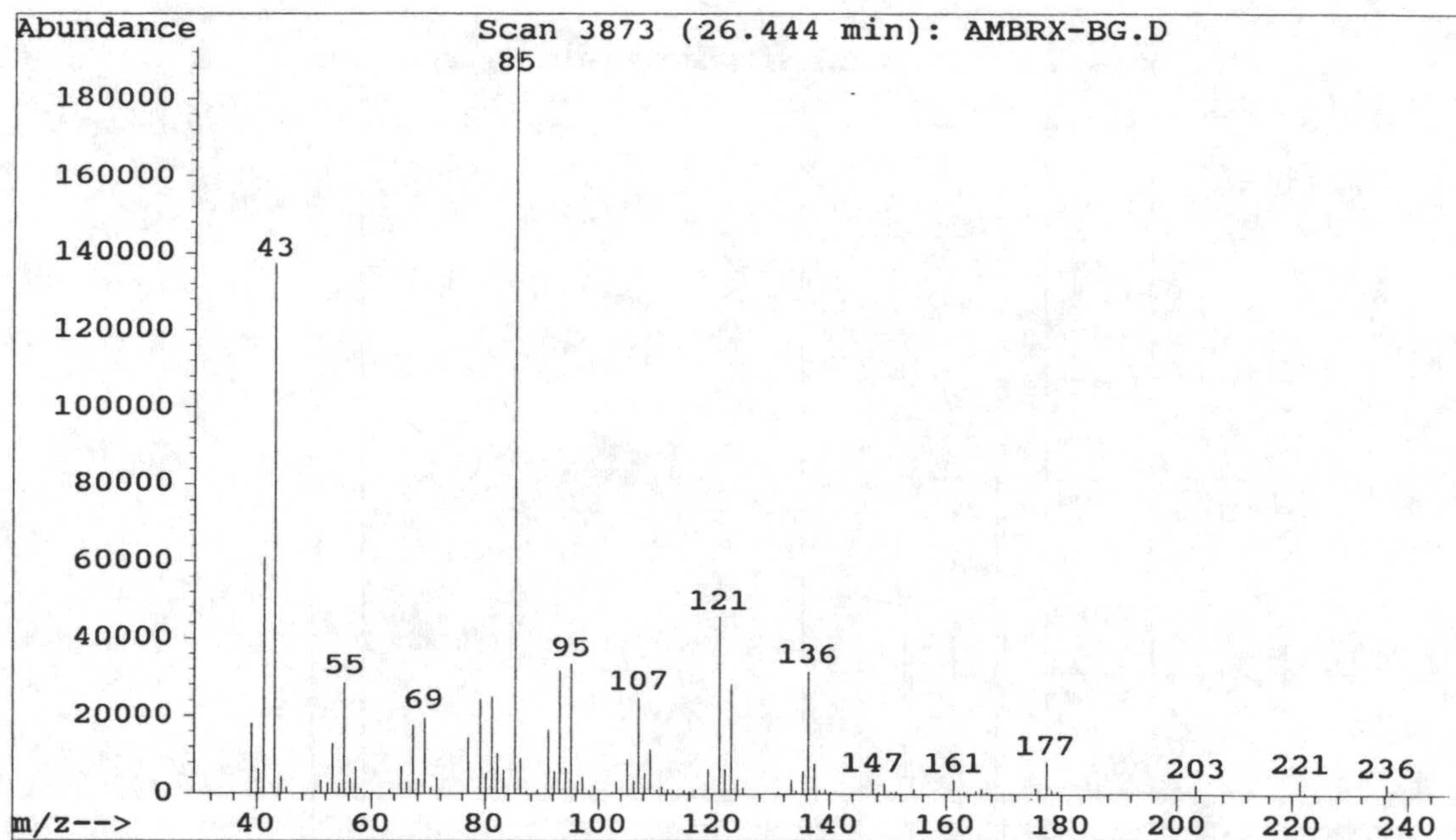


Espectro 25-M. Espectro de masas del compuesto 25

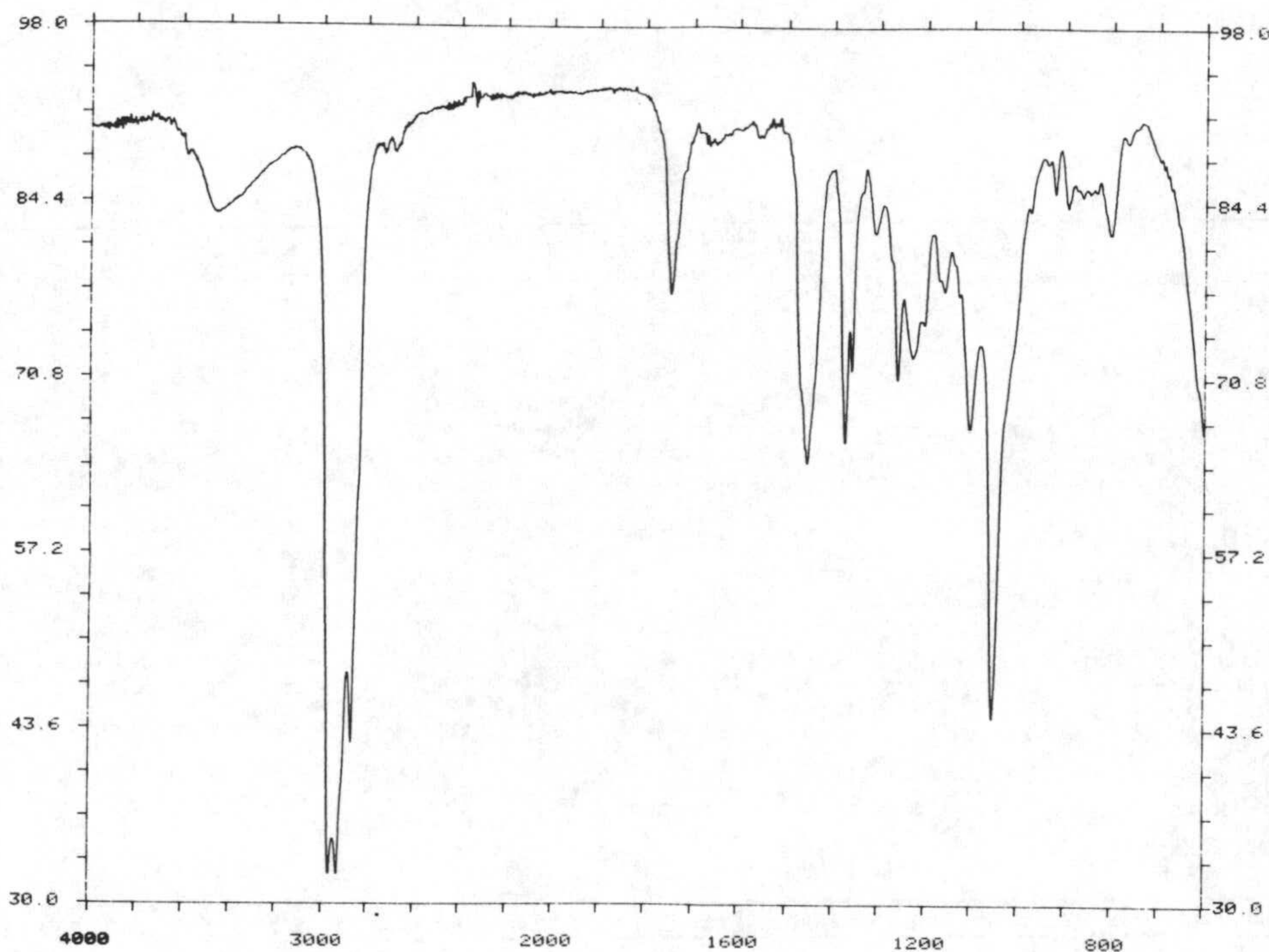


Espectro 26-M. Espectro de masas del compuesto 26

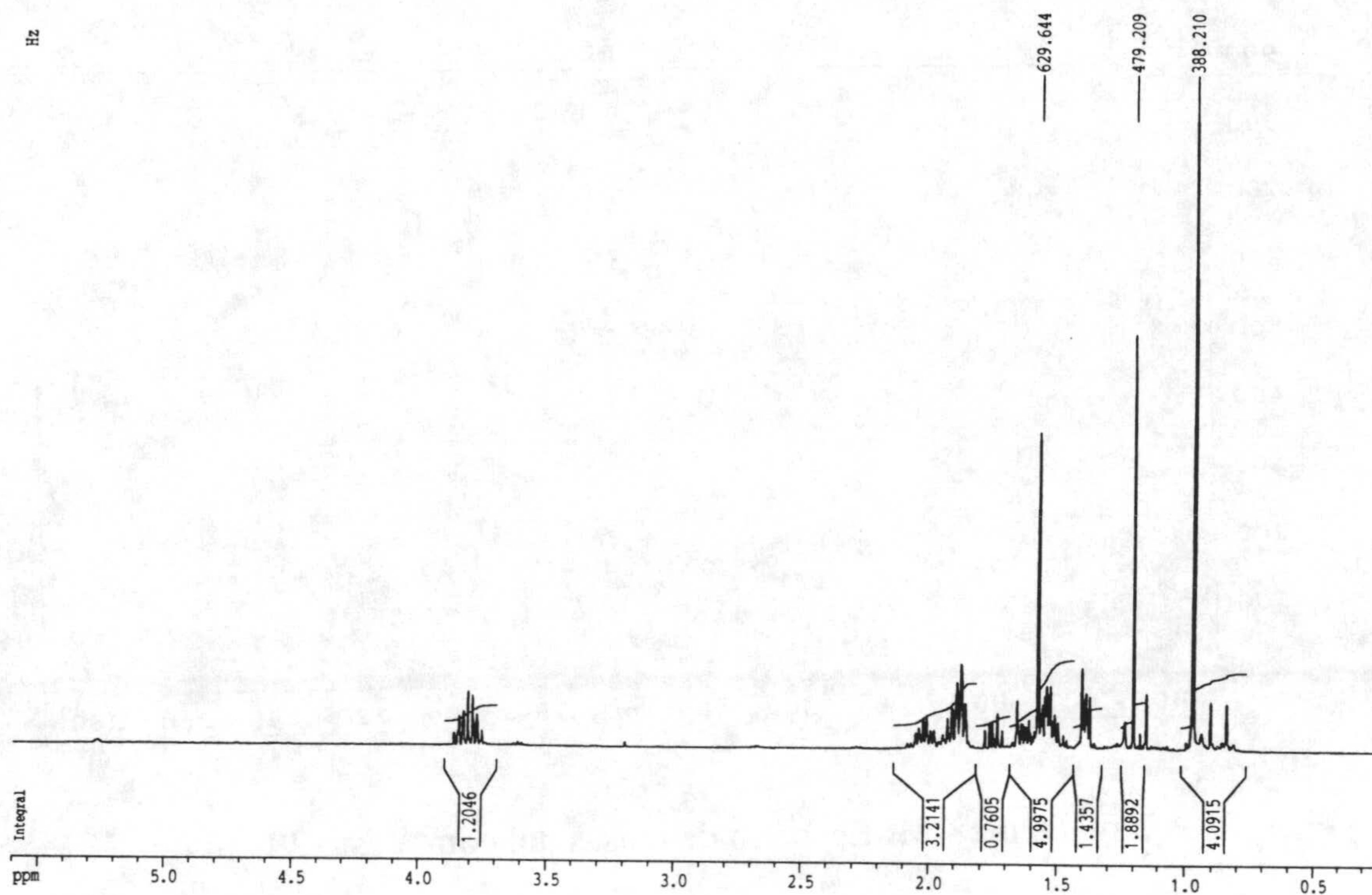
Espectros



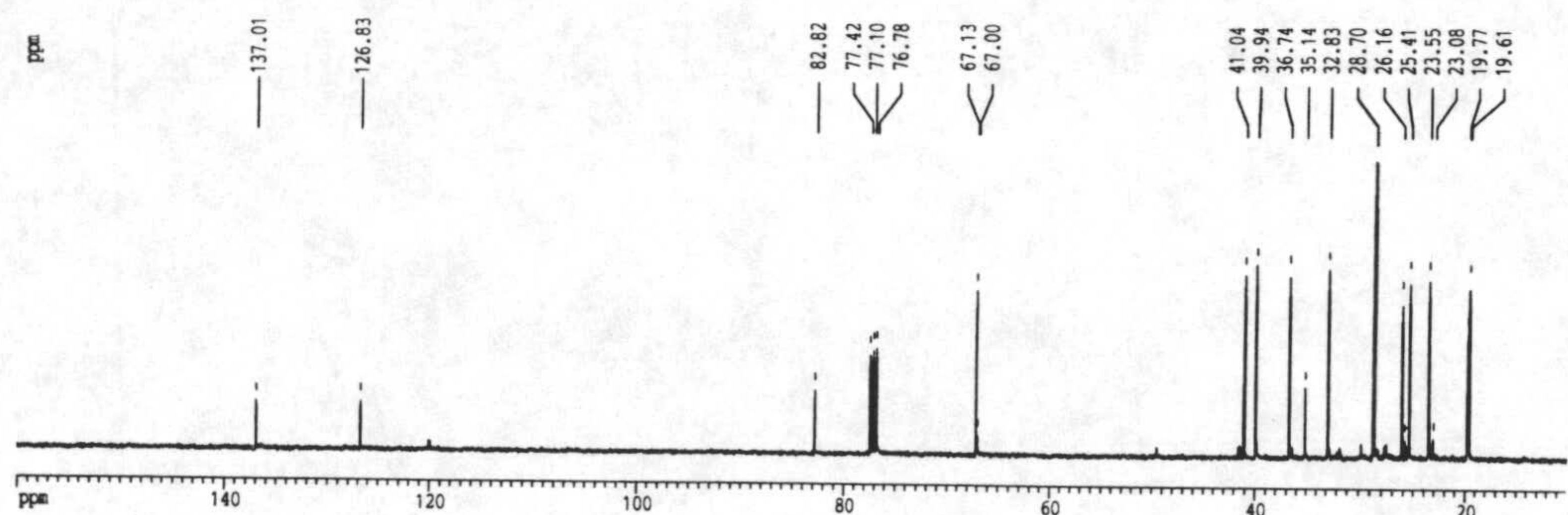
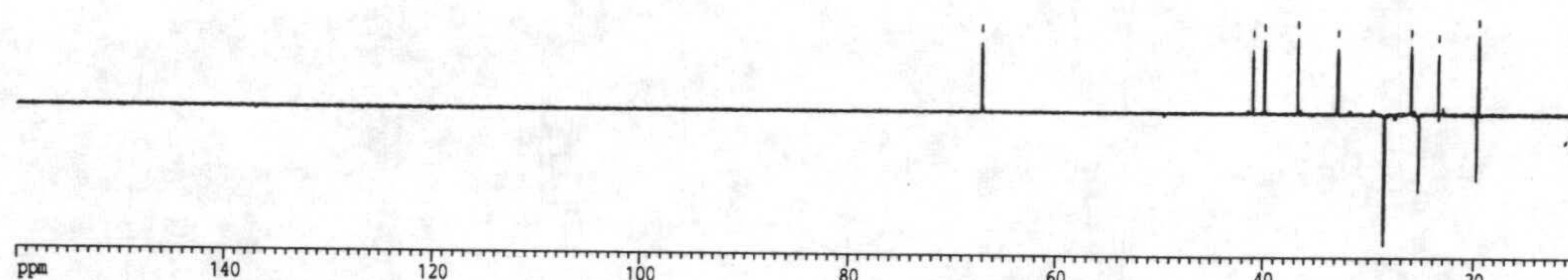
Espectro 27-M. Espectro de masas del compuesto 27



Espectro 27-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 27

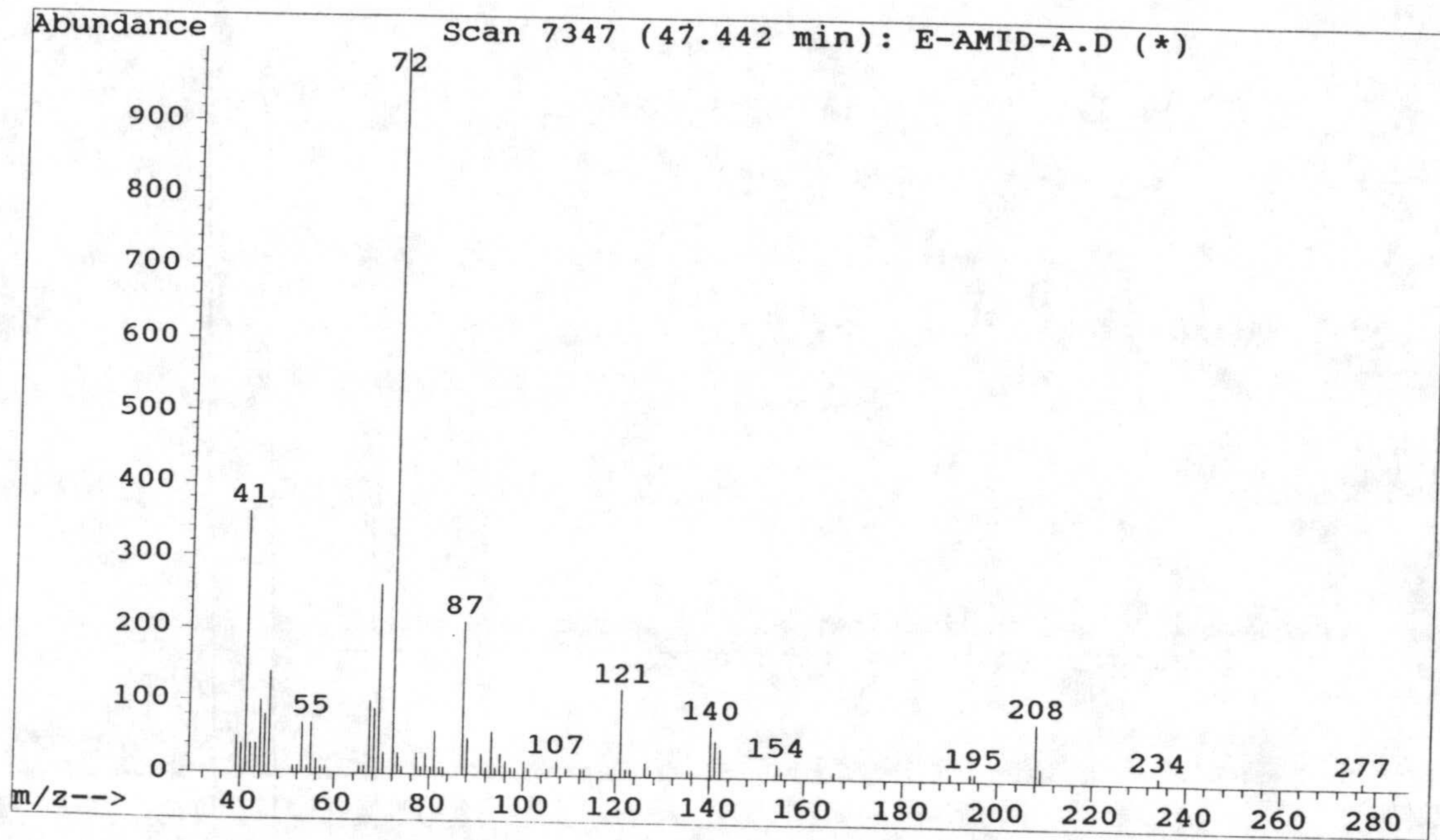


Espectro 27-H. RMN ¹H del compuesto 27

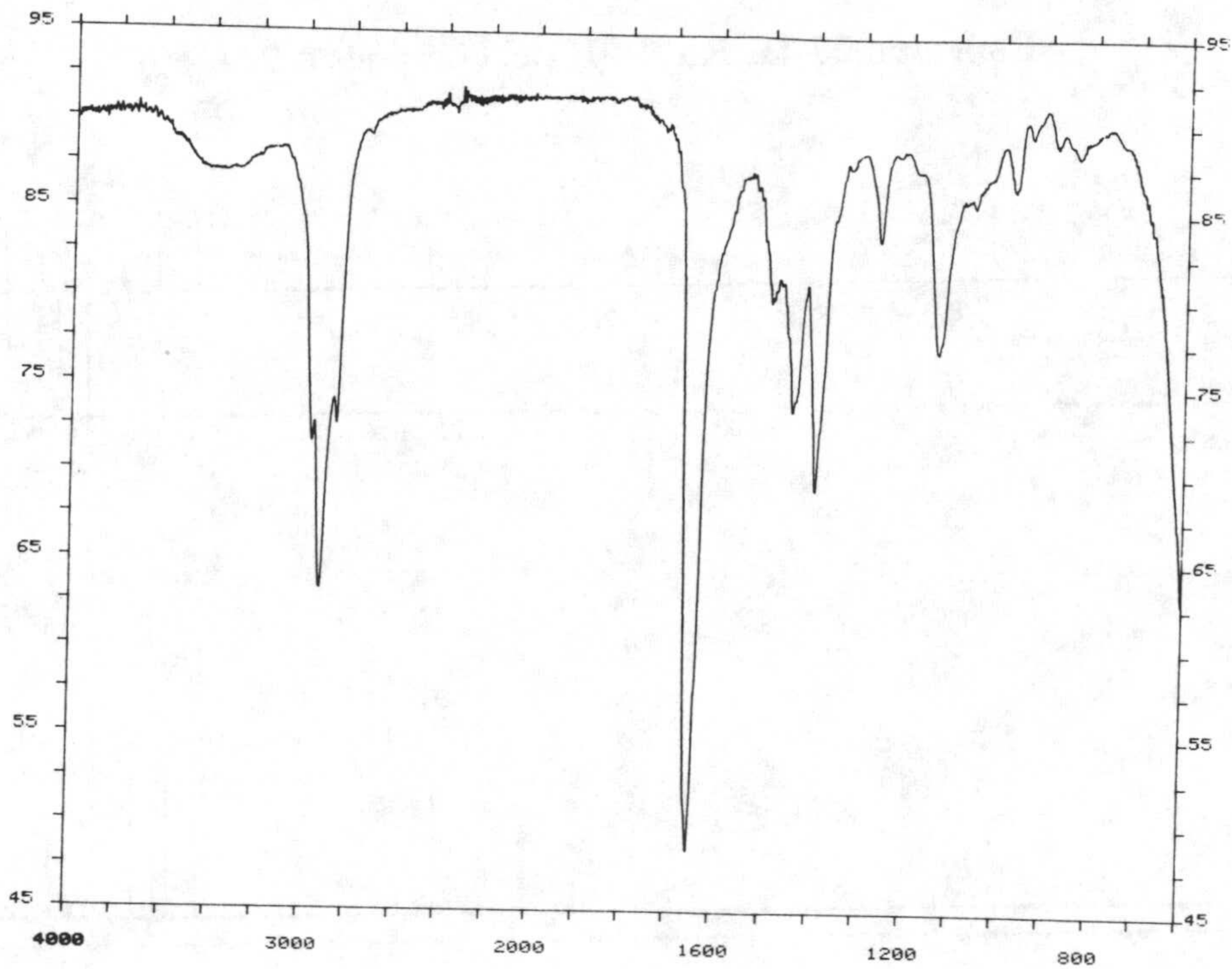


Espectro 27-C. RMN ¹³C del compuesto 27

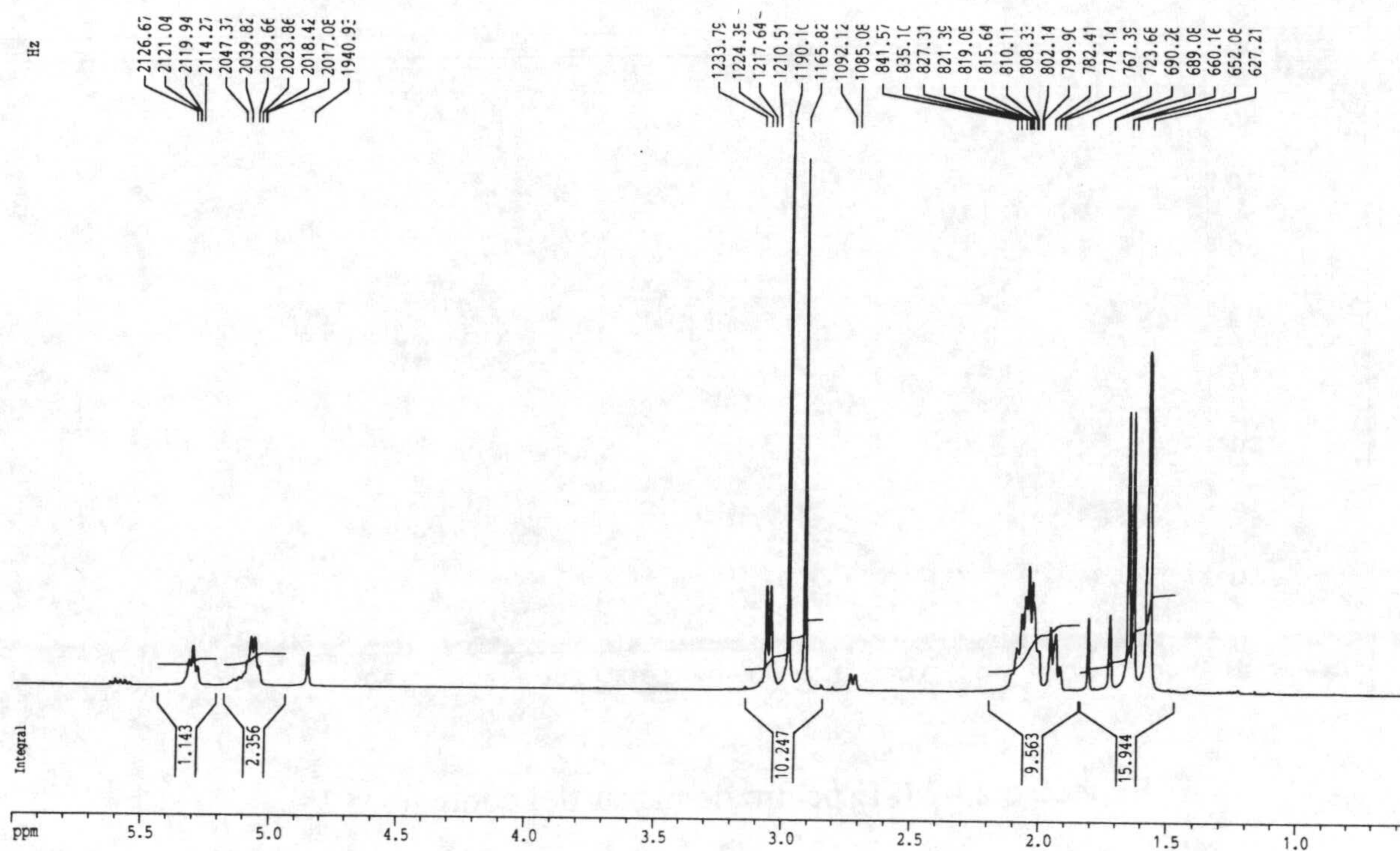
Espectros



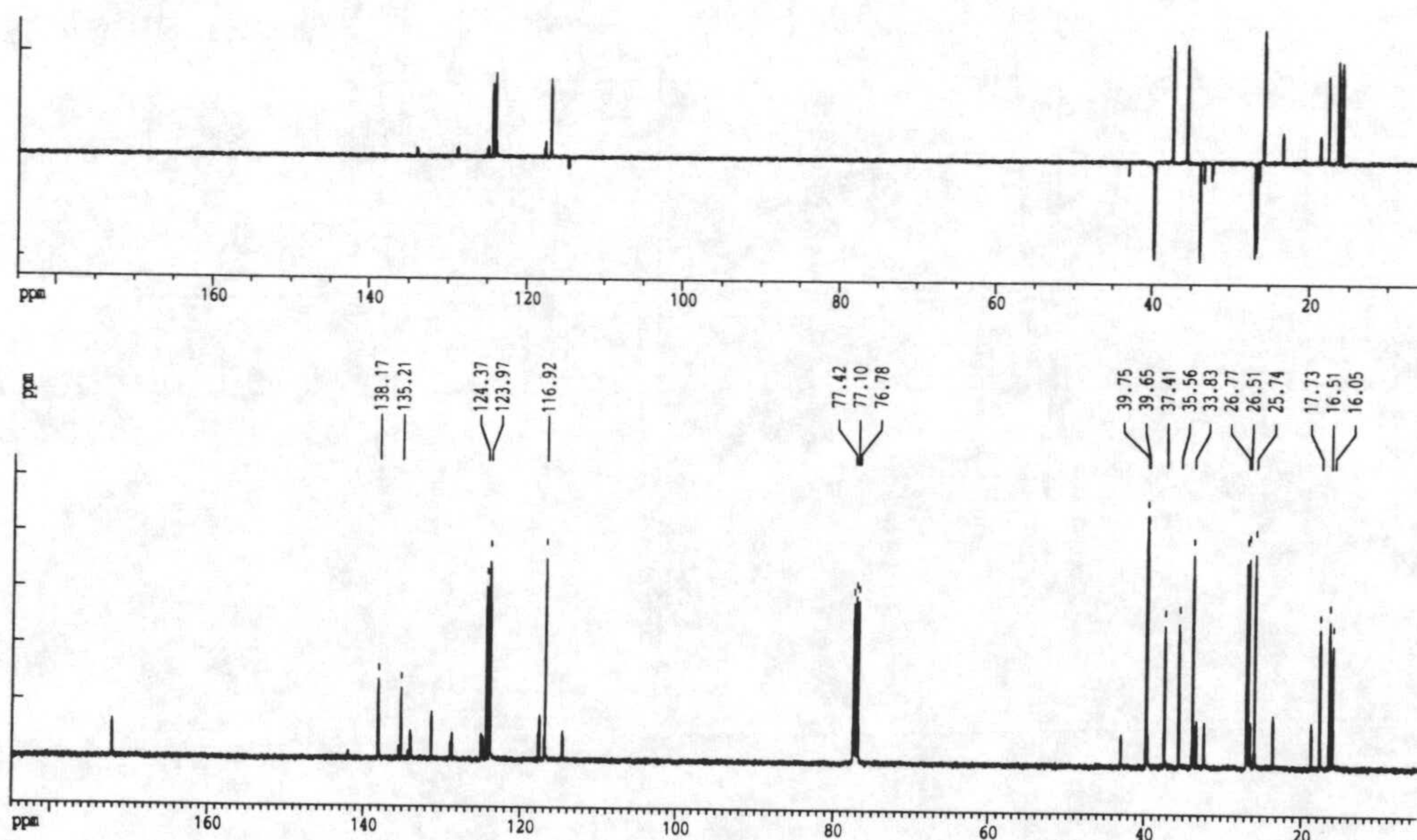
Espectro 28-M. Espectro de masas del compuesto 28



Espectro 28-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 28

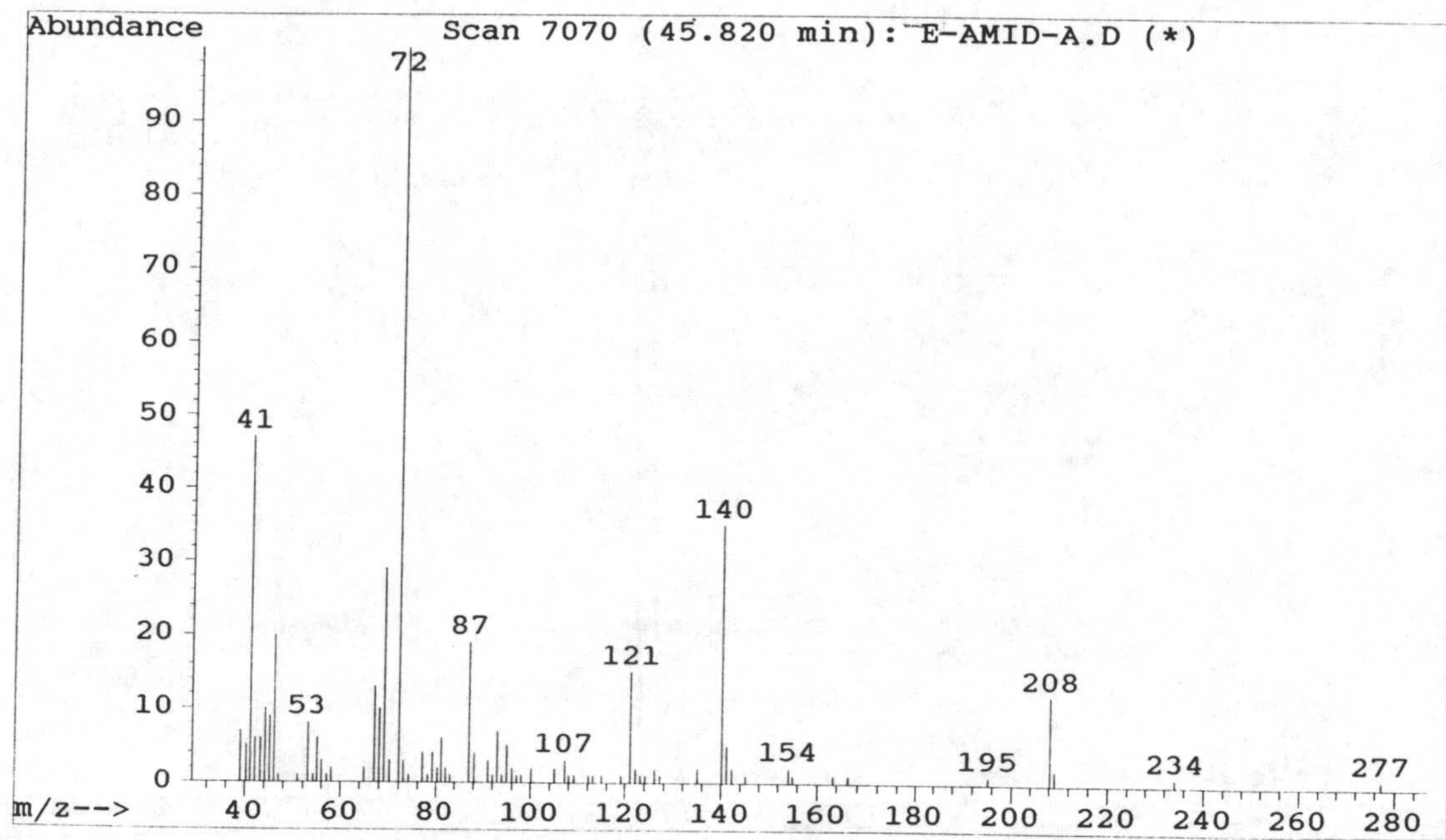


Espectro 28-H. RMN ^1H del compuesto 28

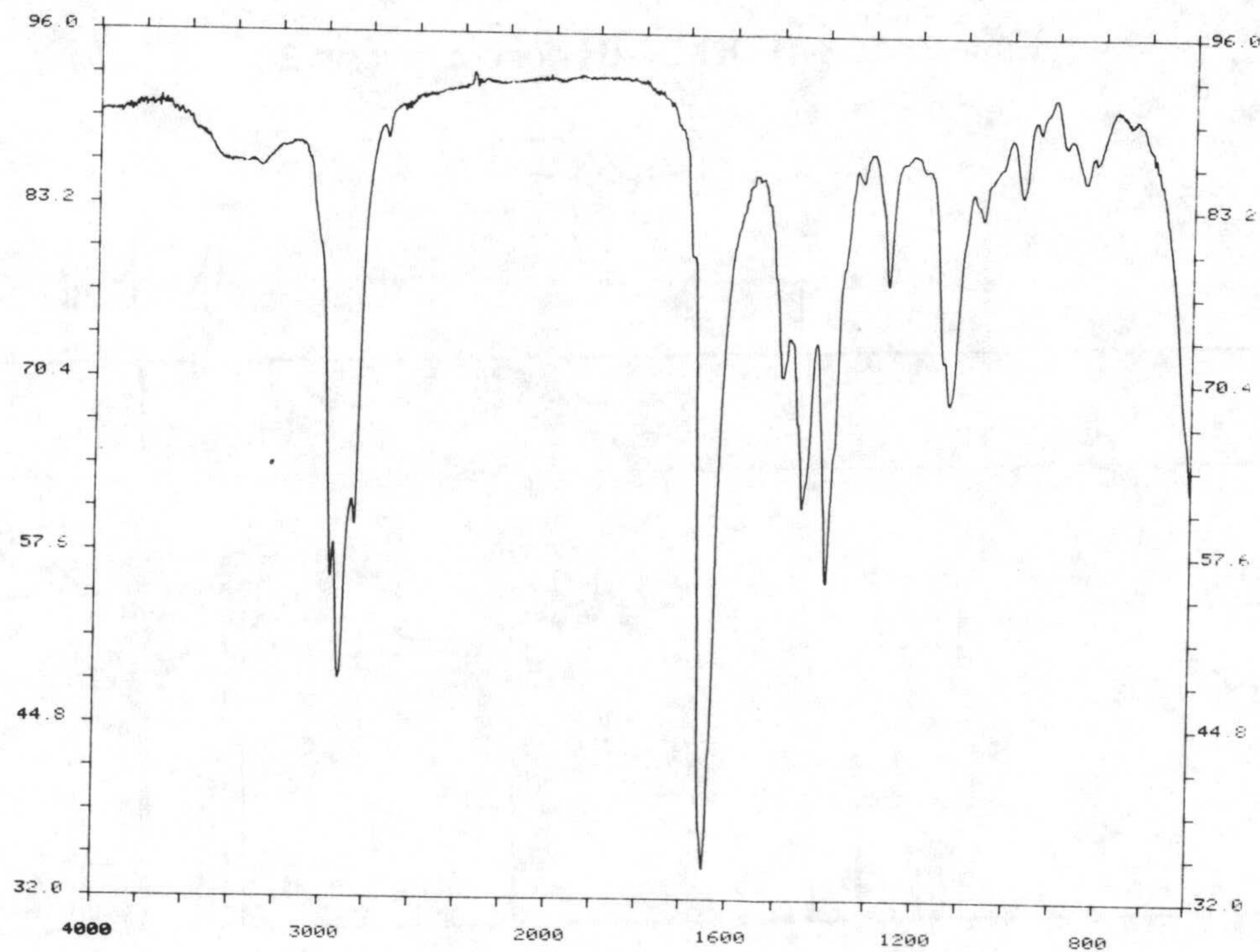


Espectro 28-C. RMN ^{13}C del compuesto 28

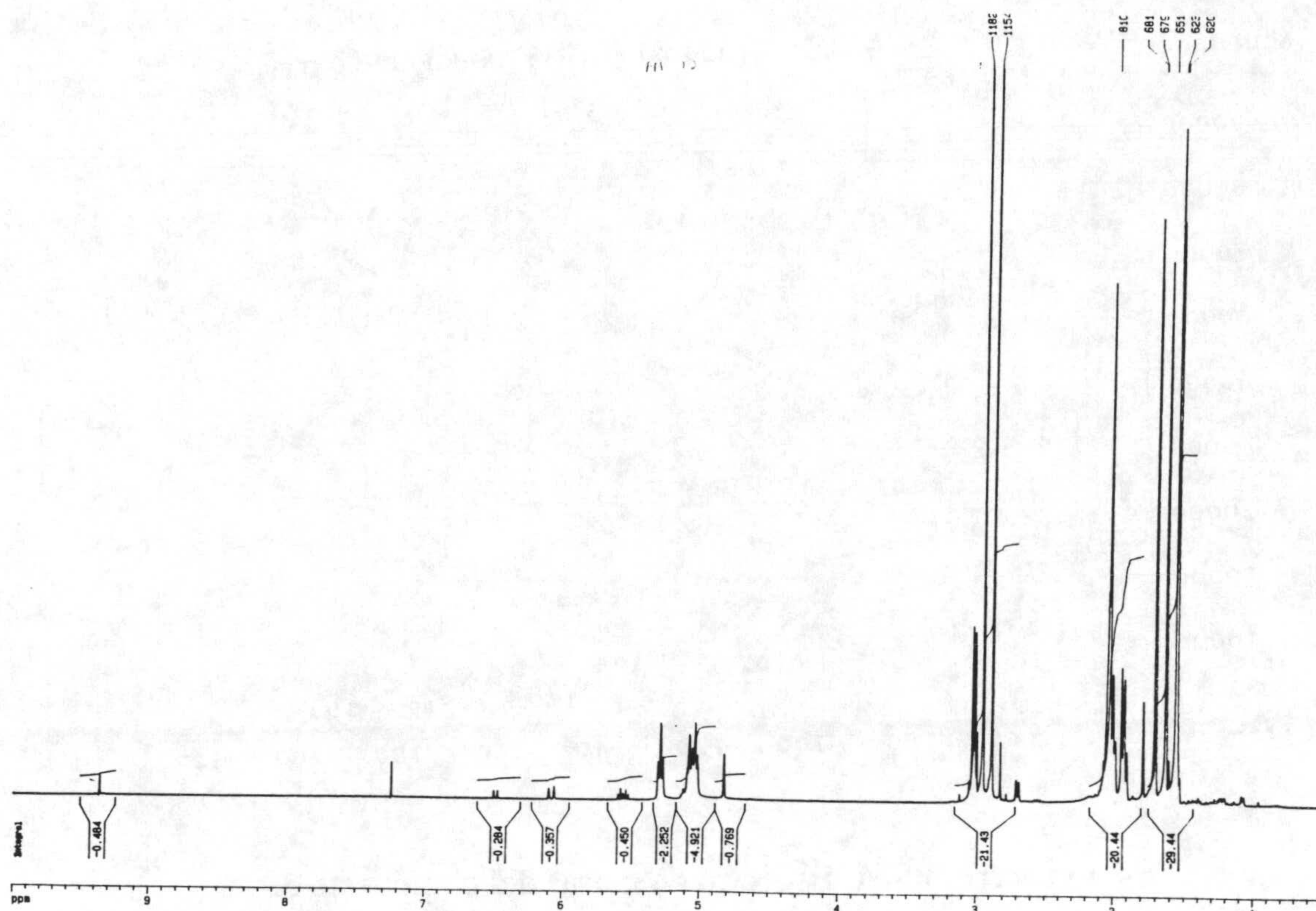
Espectros



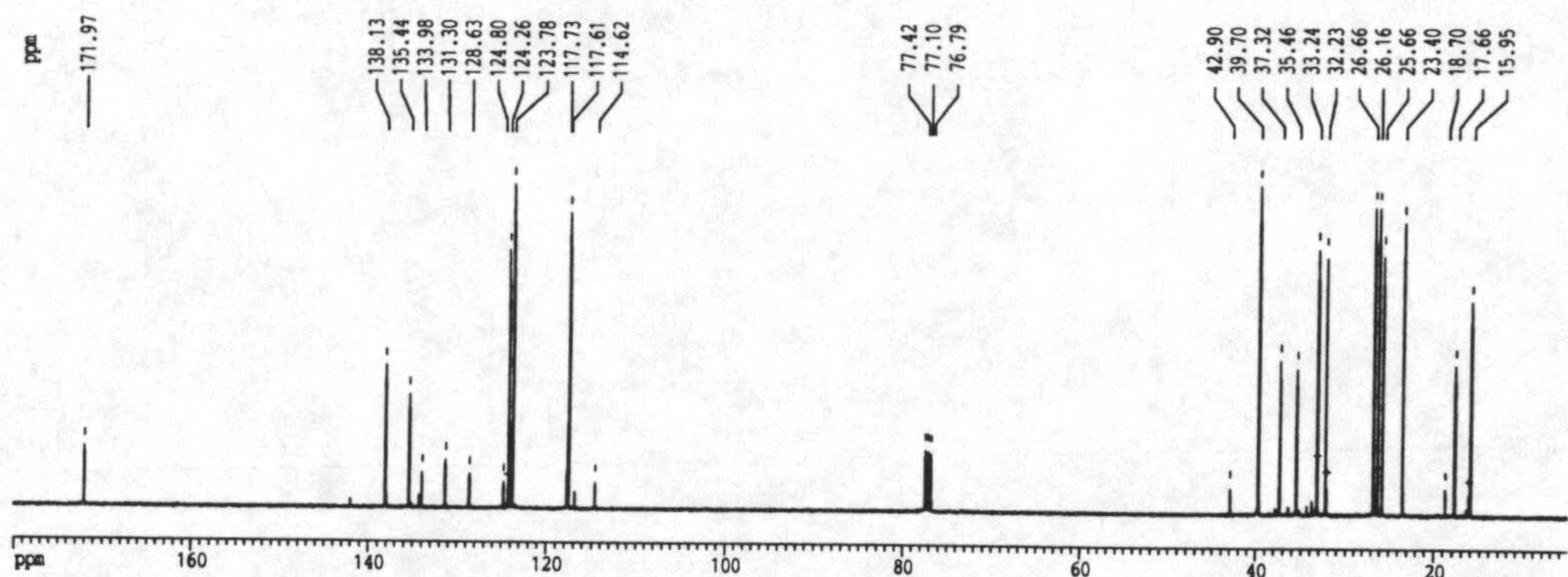
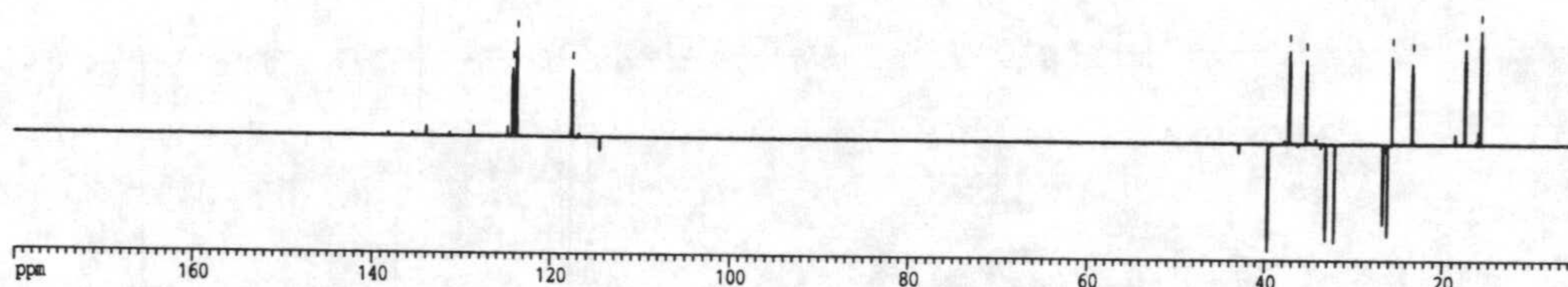
Espectro 29-M. Espectro de masas del compuesto 29



Espectro 29-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 29

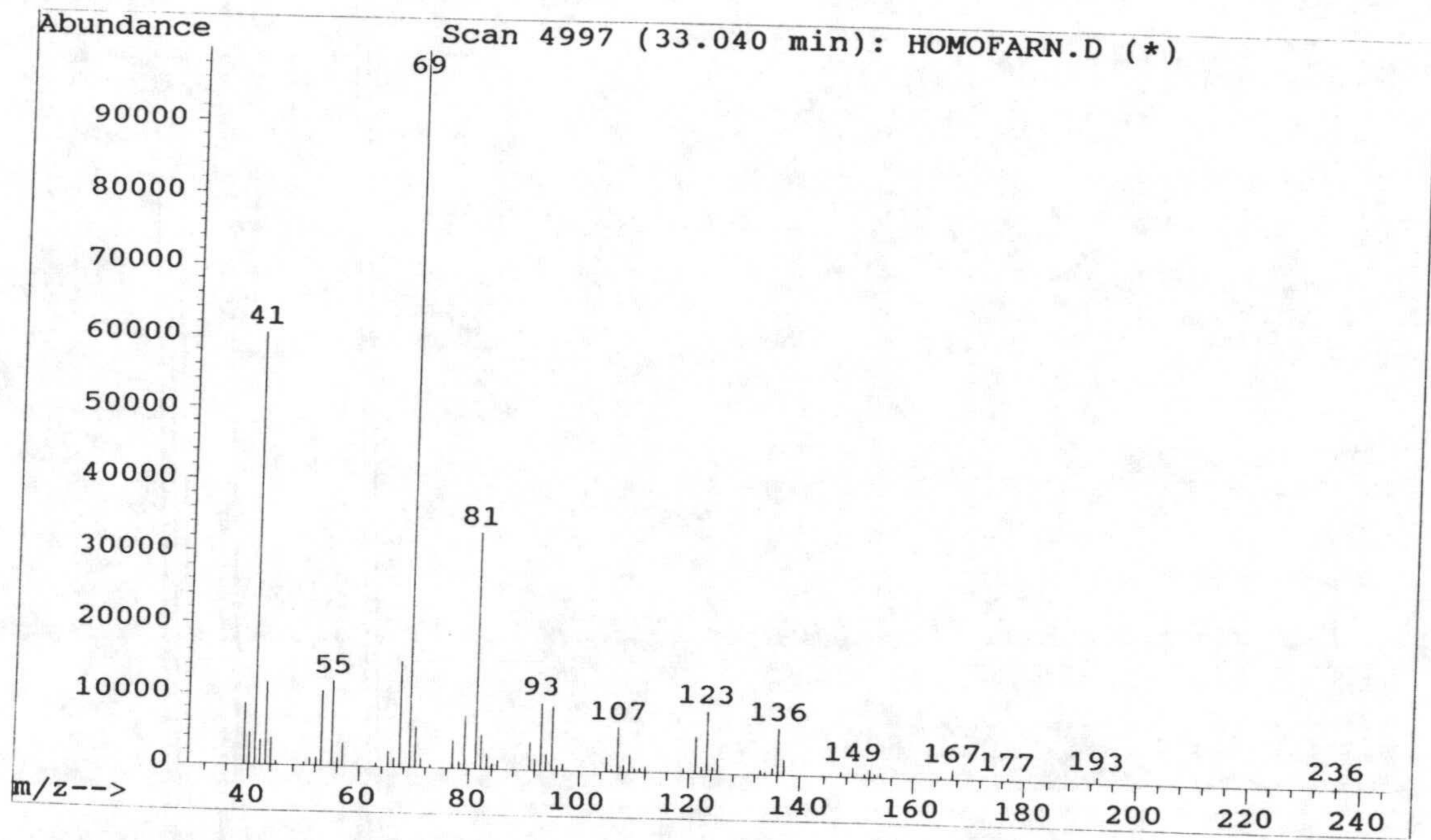


Espectro 29-H. RMN ¹H del compuesto 29

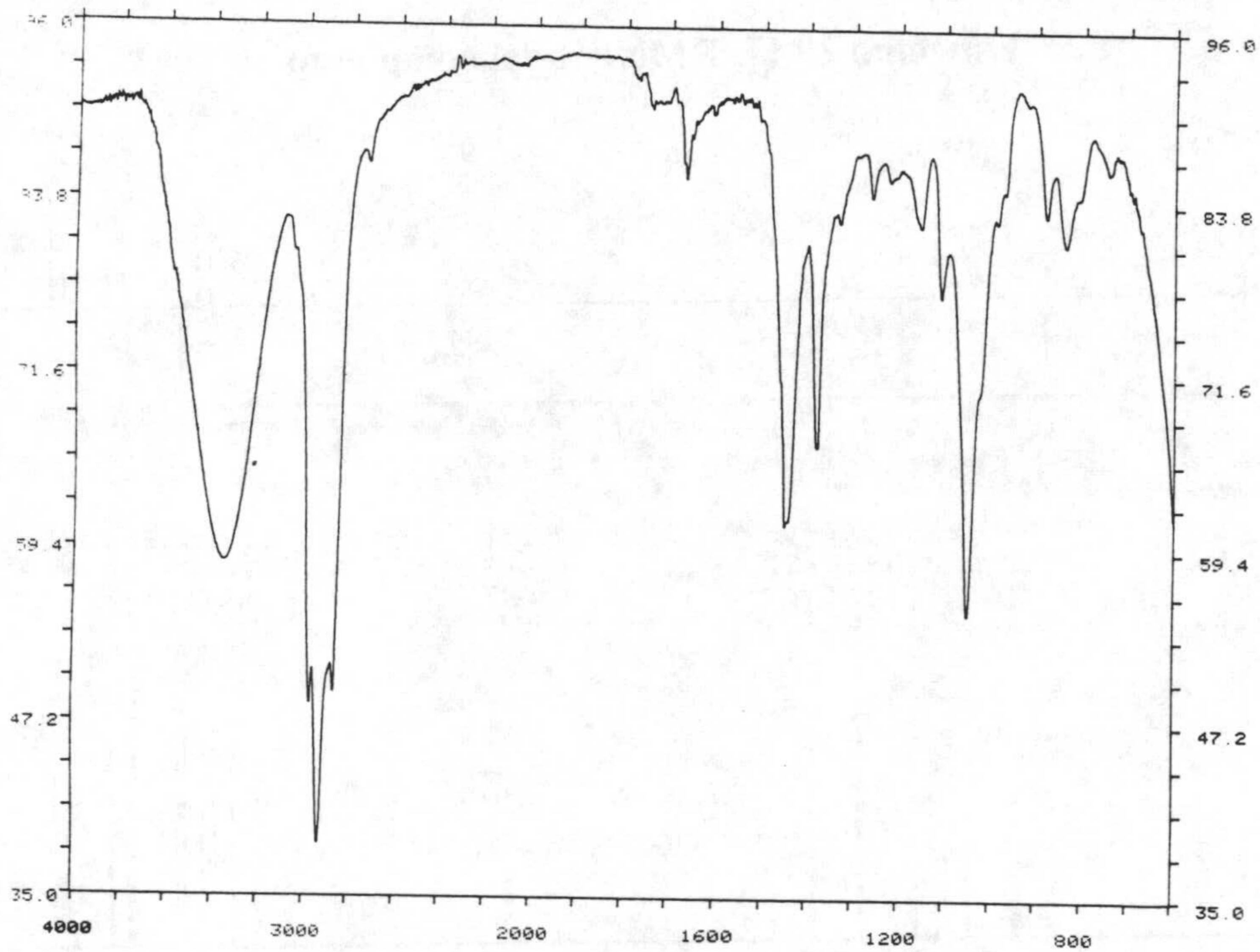


Espectro 29-C. RMN ¹³C del compuesto 29

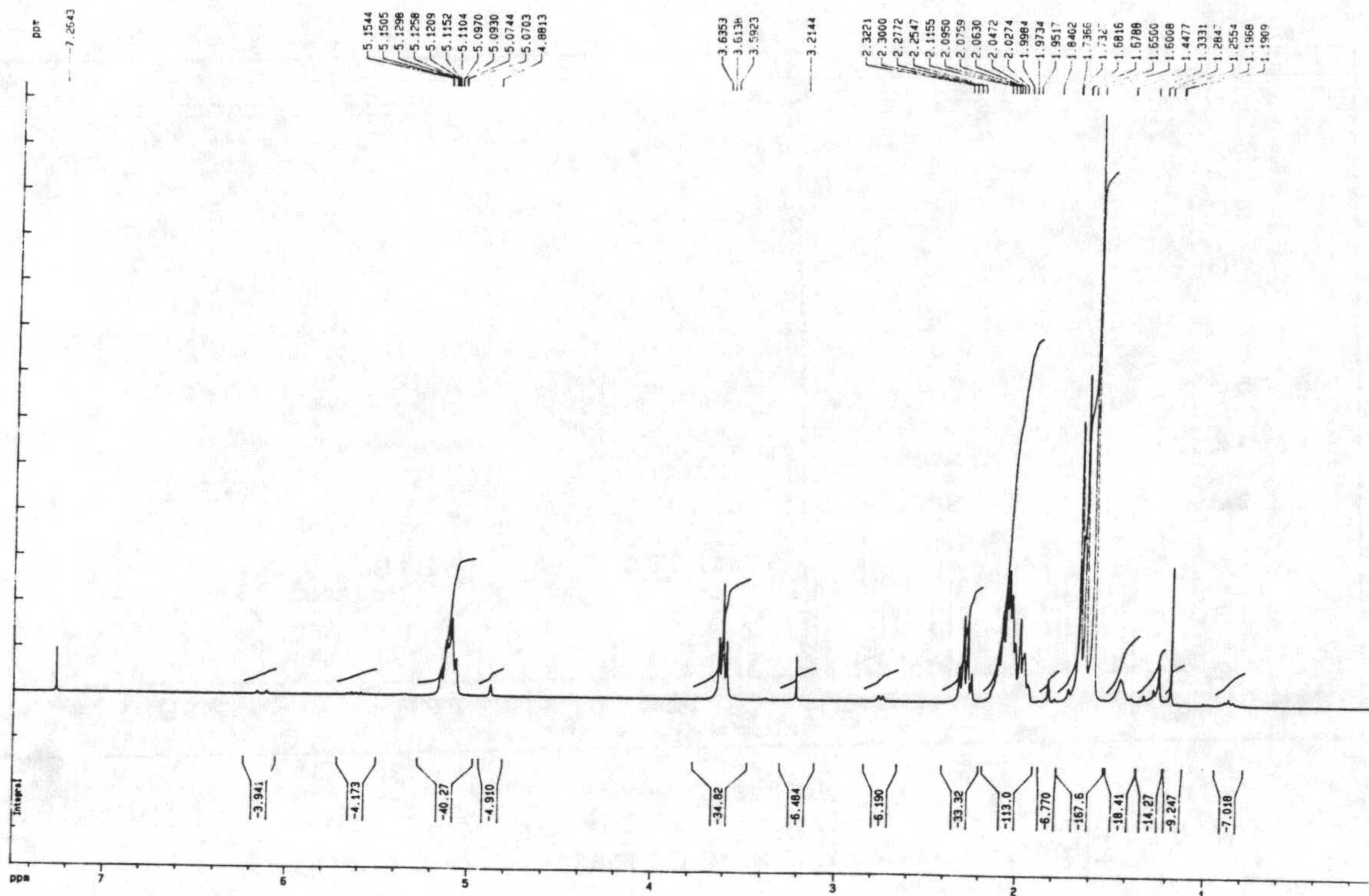
Espectros



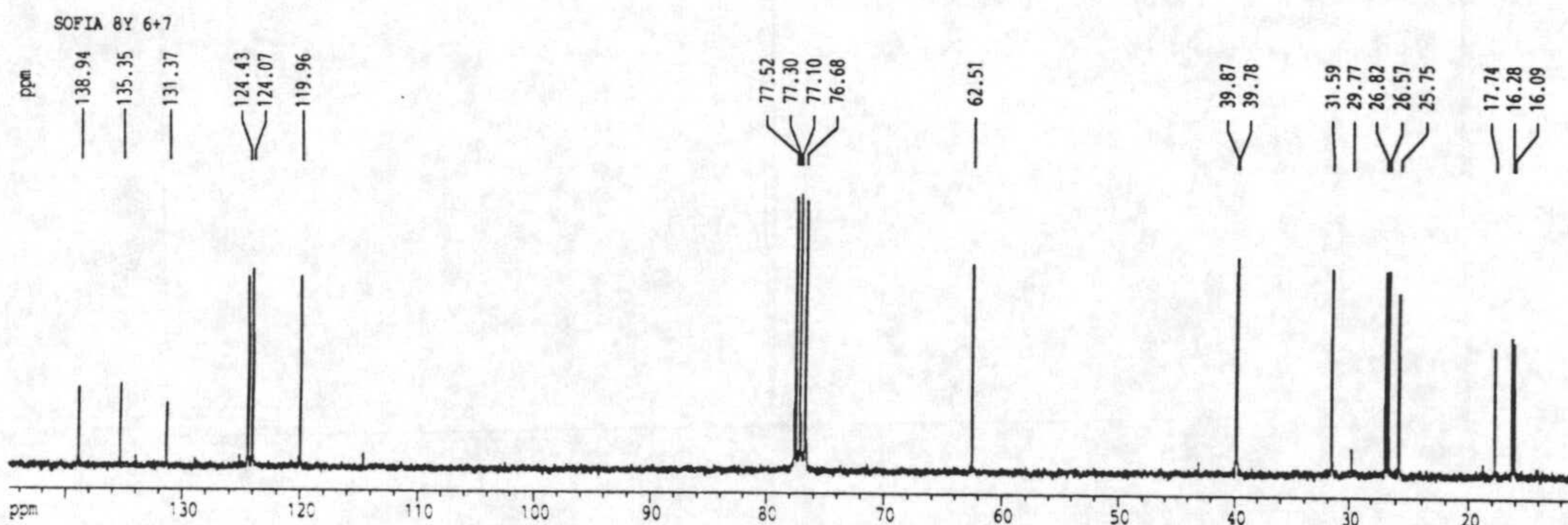
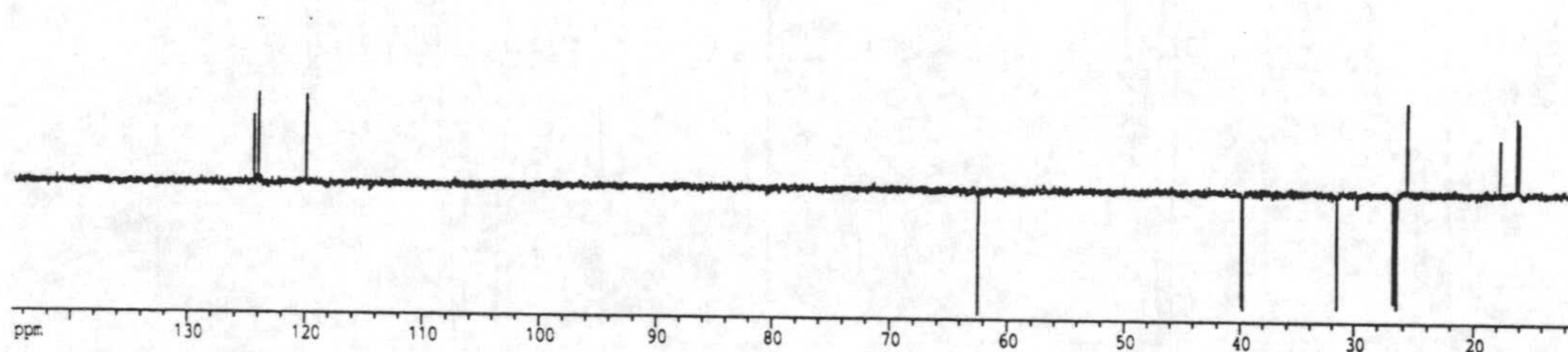
Espectro 30-M. Espectro de masas del compuesto 30



Espectro 30-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 30

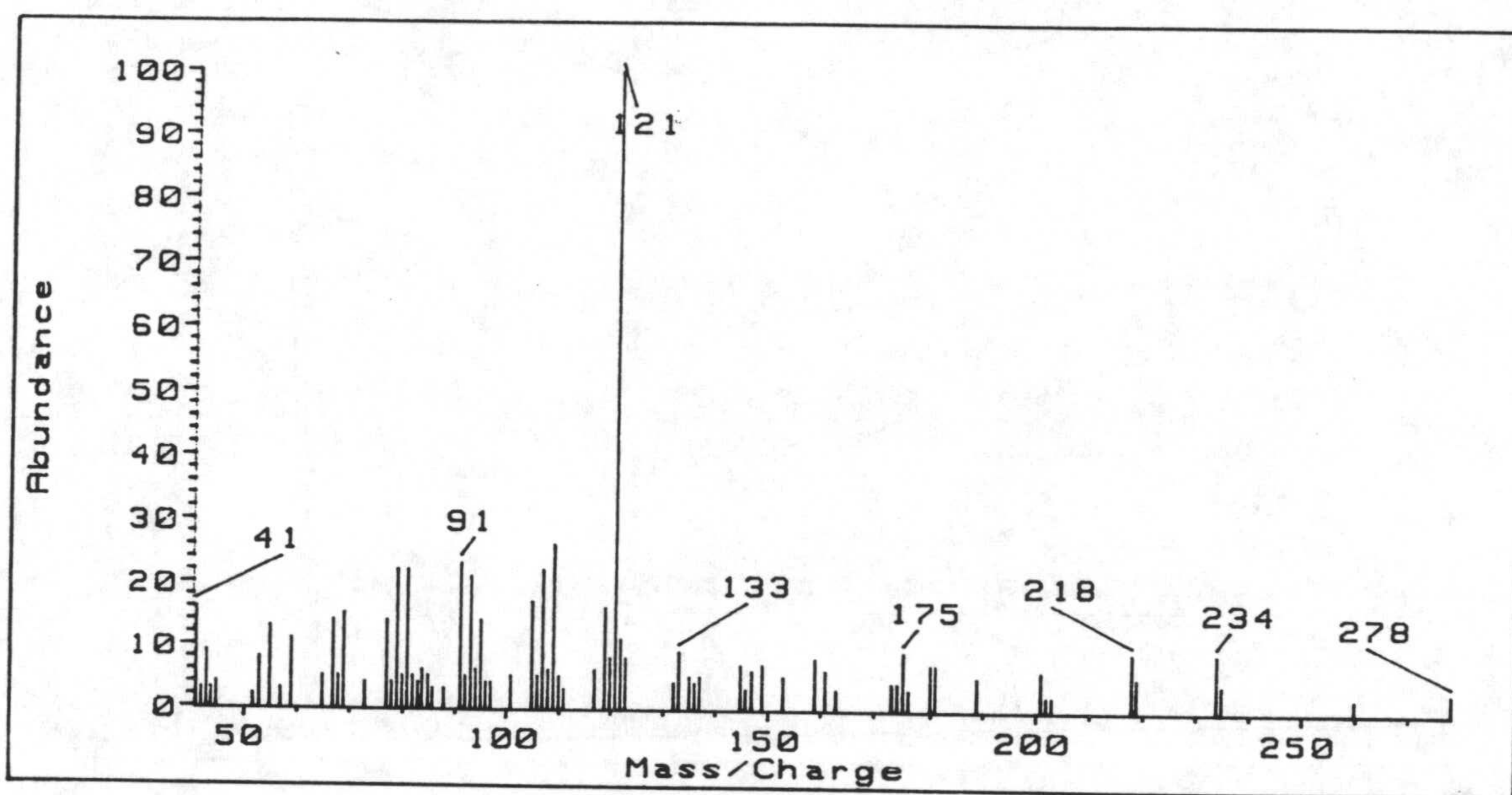


Espectro 30-H. RMN ¹H del compuesto 30

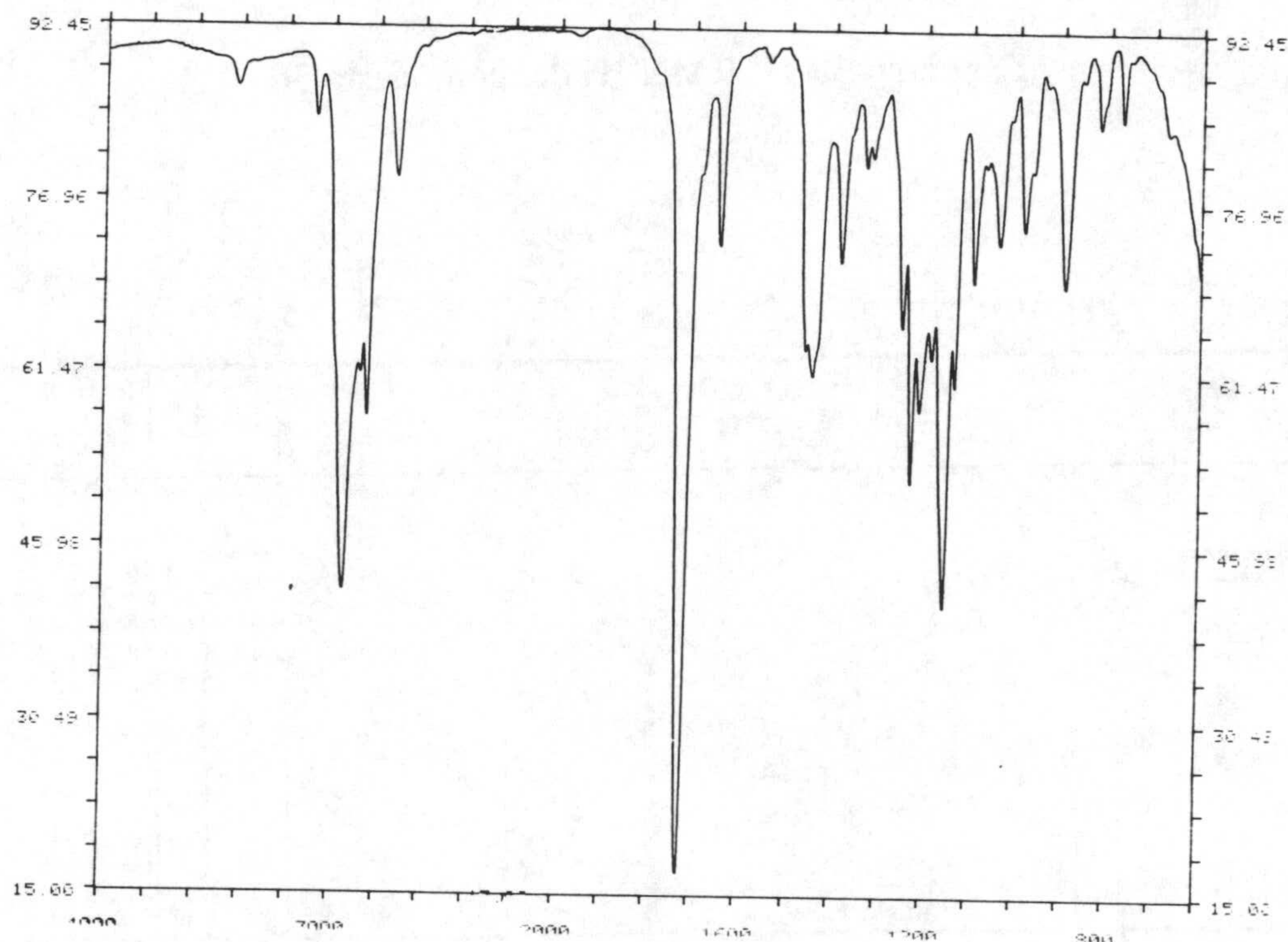


Espectro 30-C. RMN ¹³C del compuesto 30

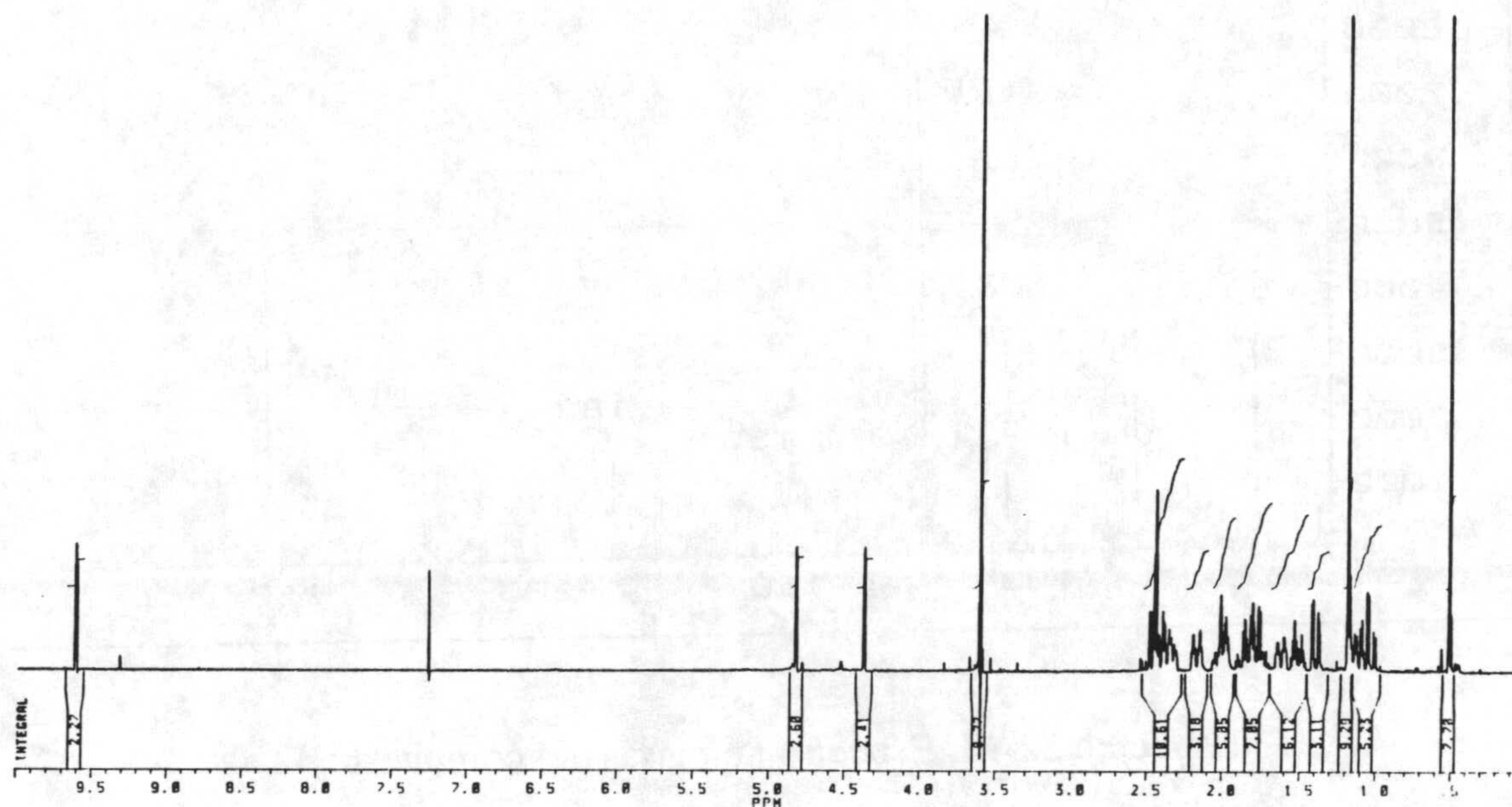
Espectros



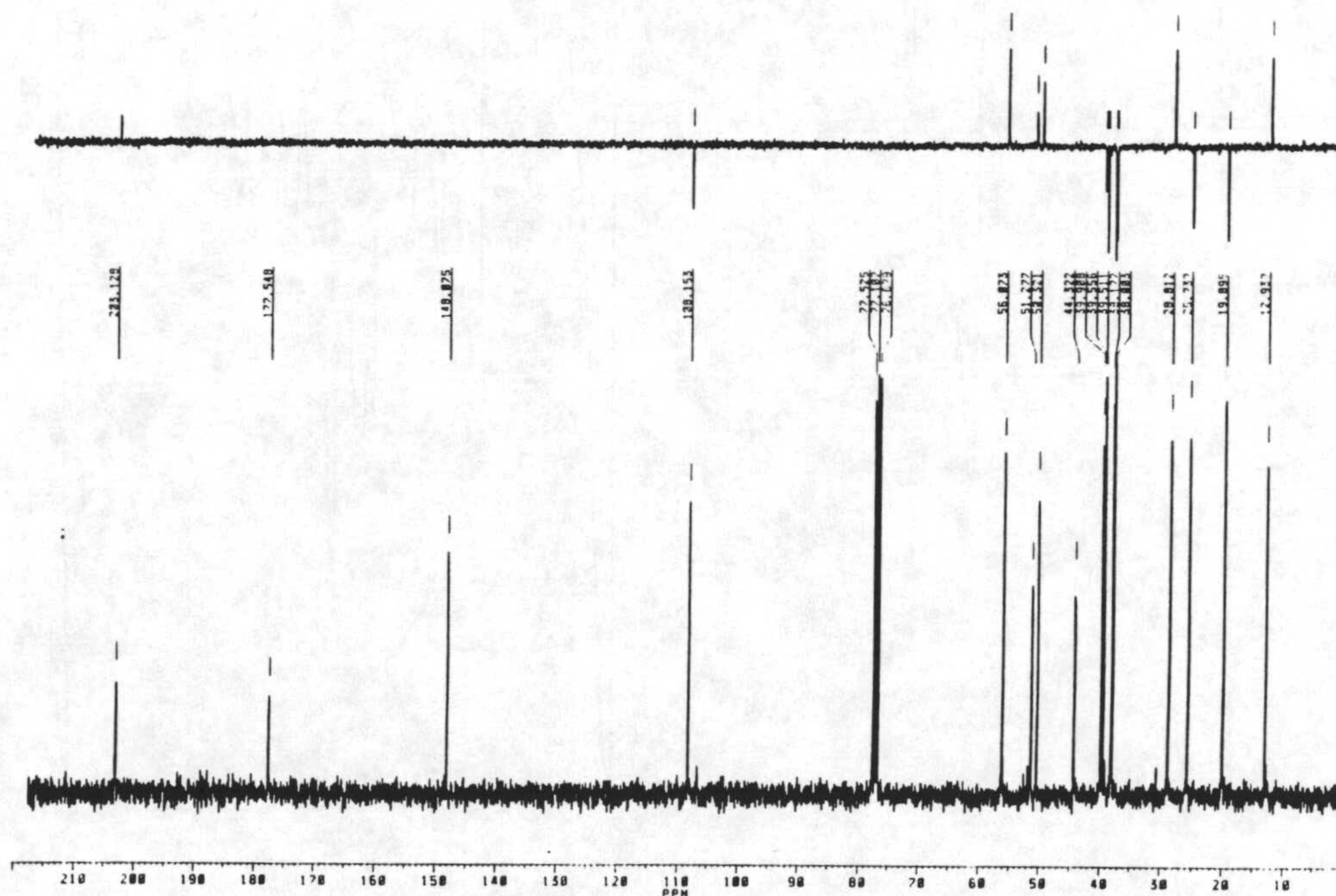
Espectro 31-M. Espectro de masas del compuesto 31



Espectro 31-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 31

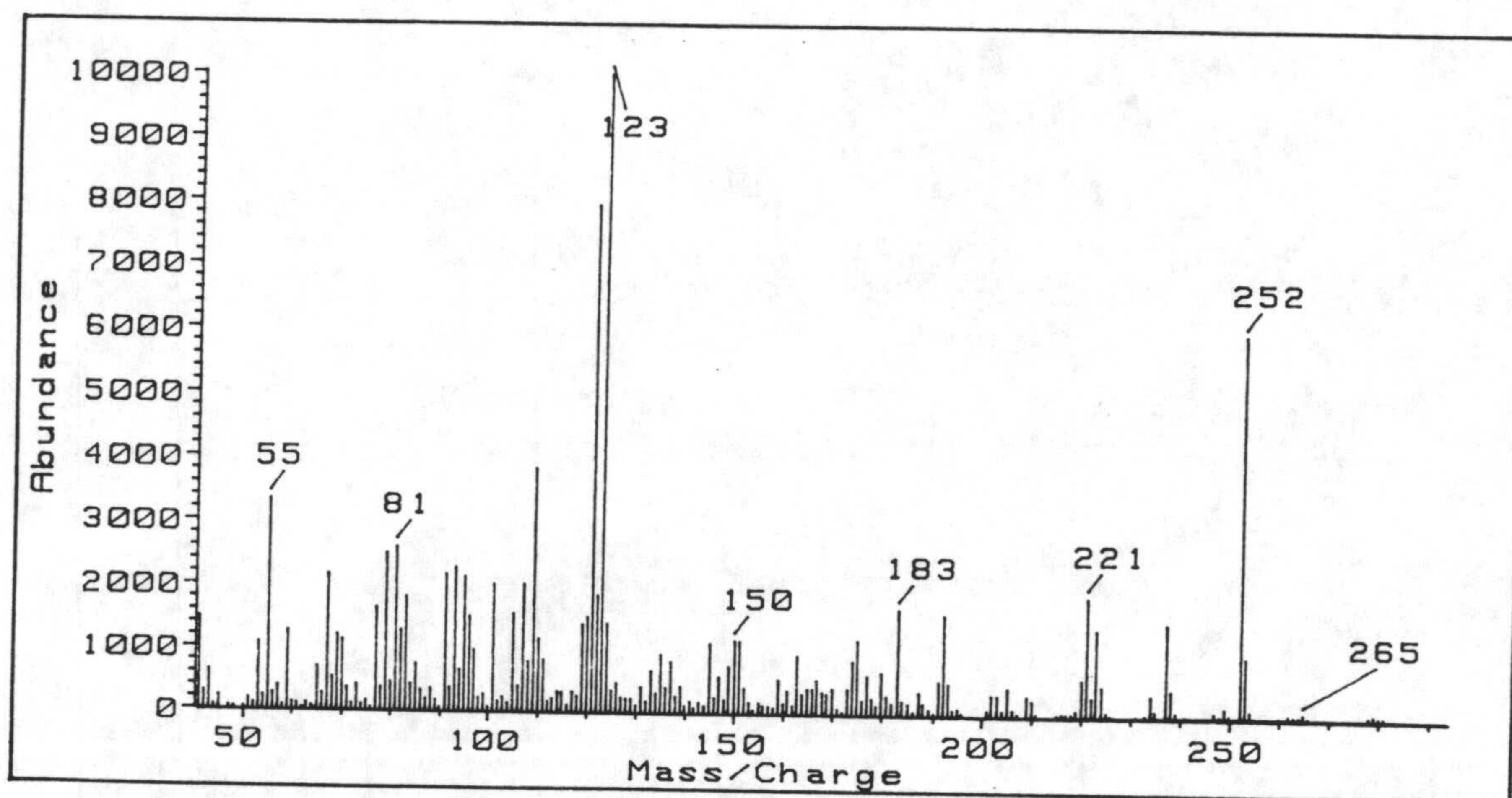


Espectro 31-H. RMN ^1H del compuesto 31

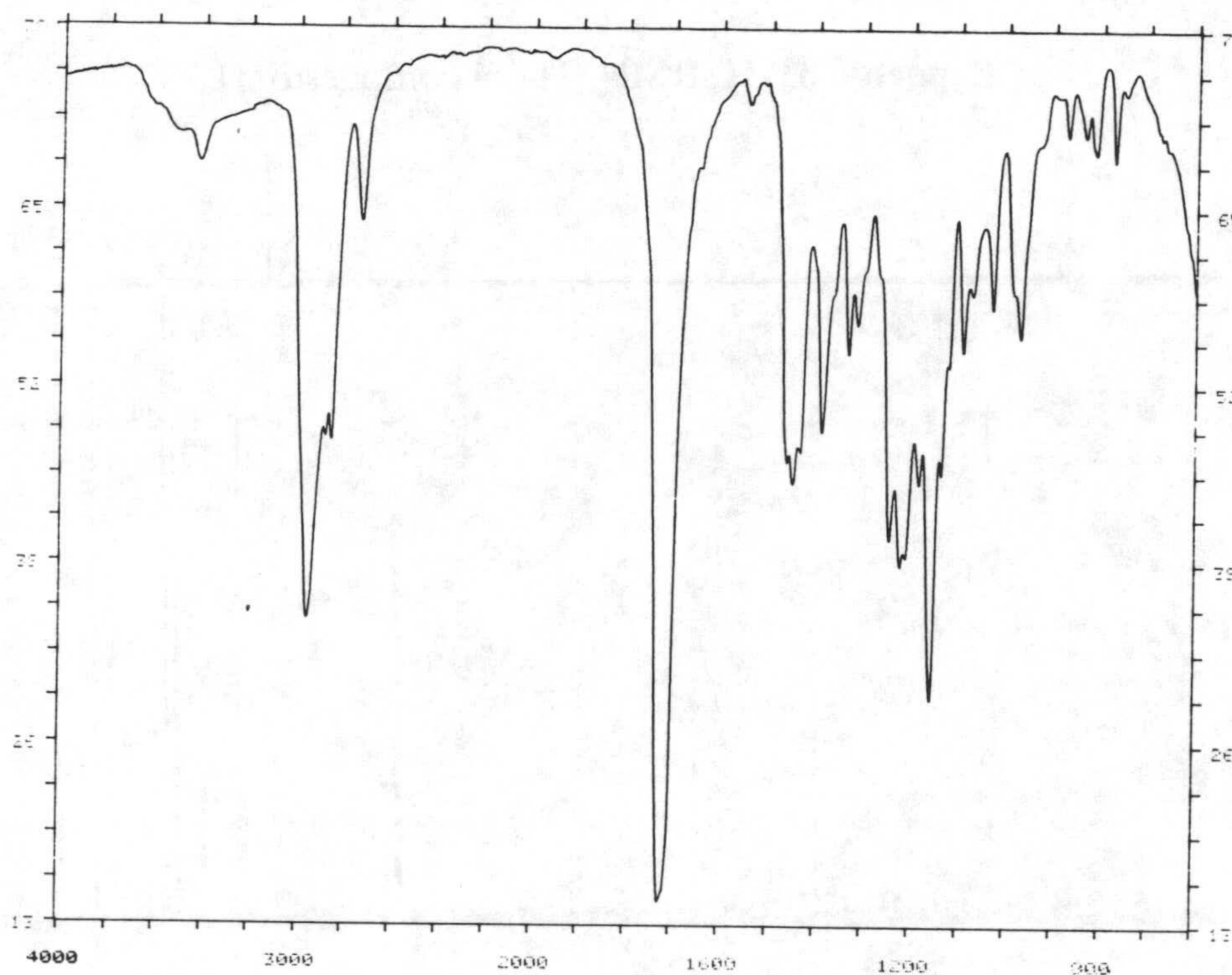


Espectro 31-C. RMN ^{13}C del compuesto 31

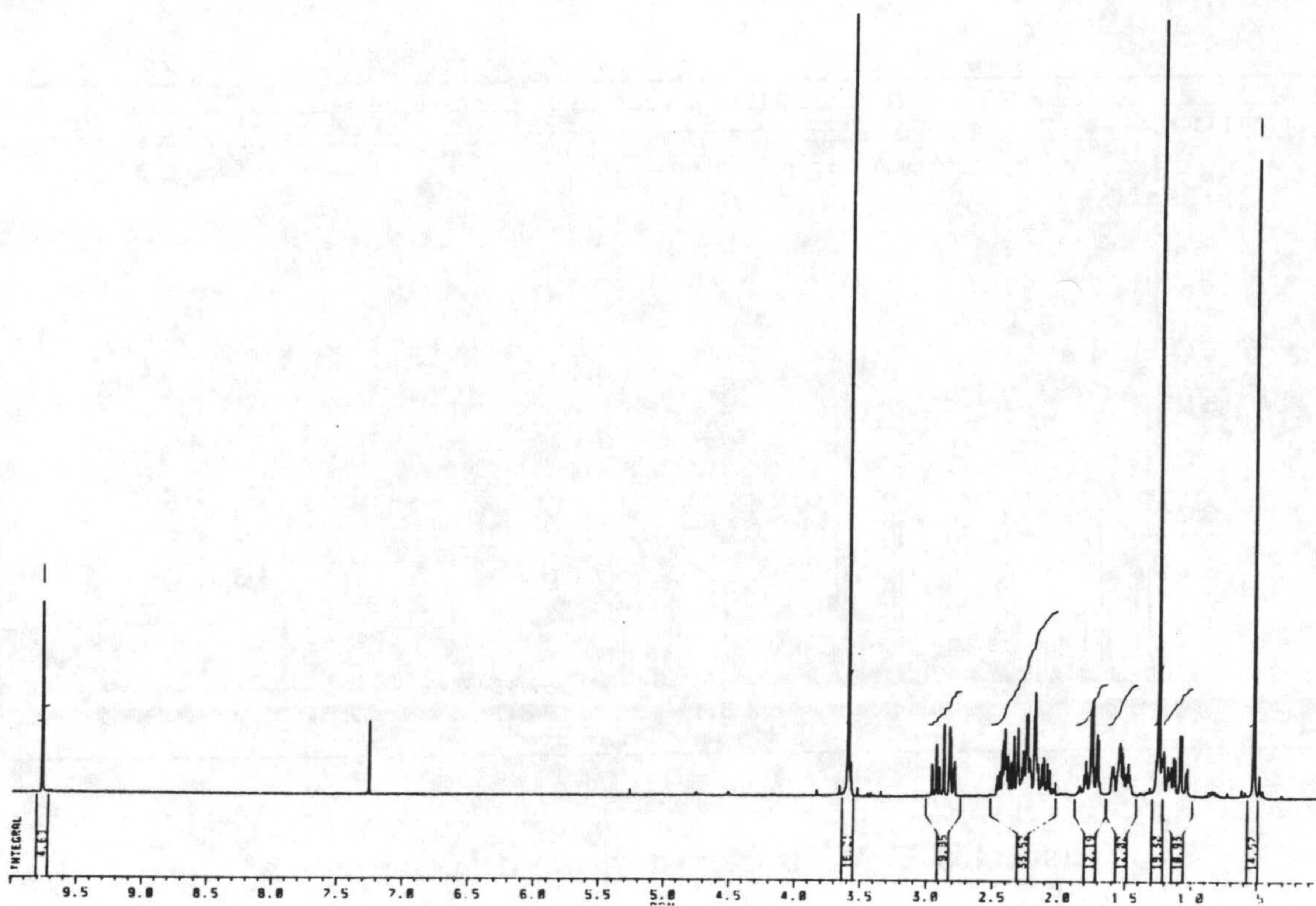
Espectros



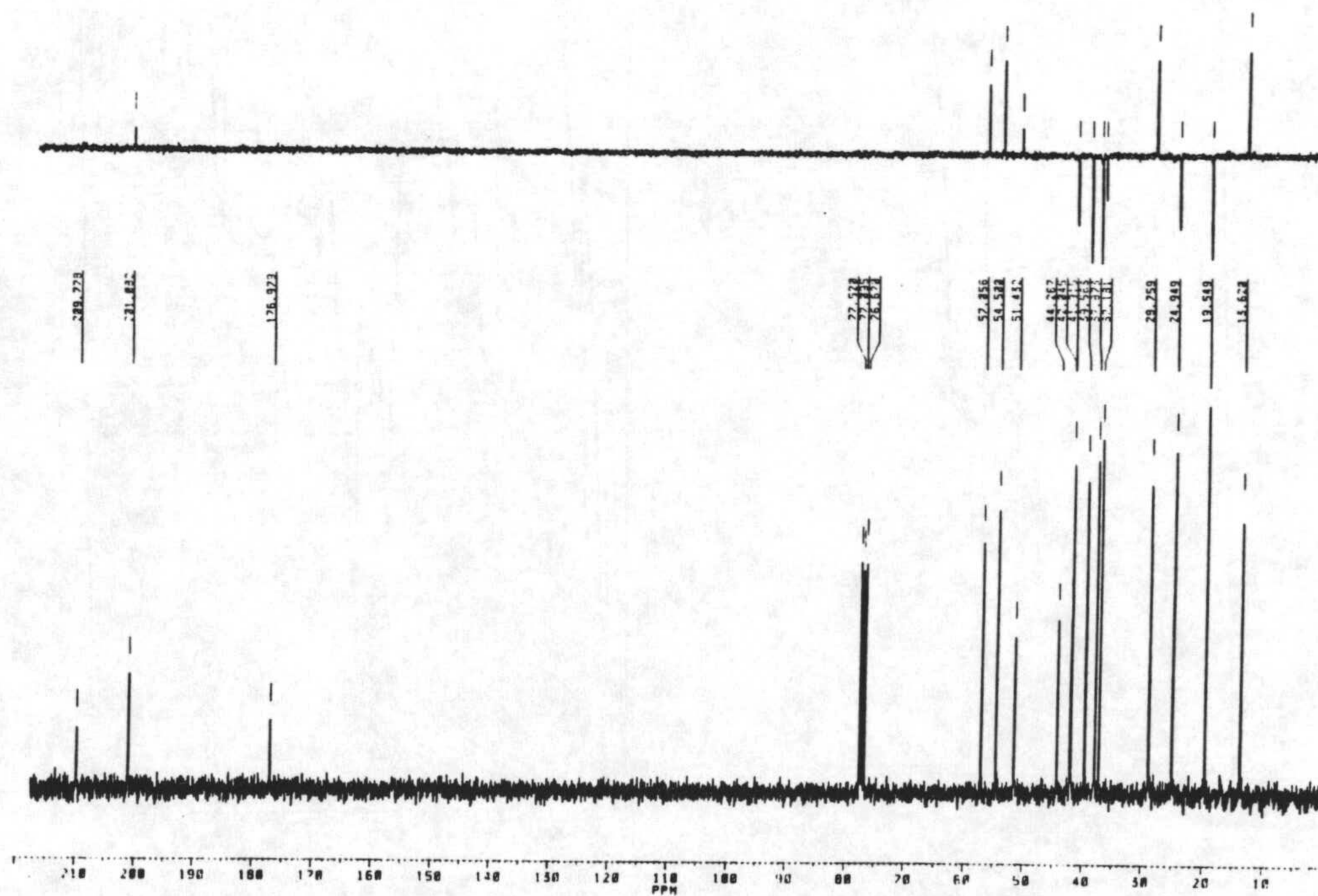
Espectro 32-M. Espectro de masas del compuesto 32



Espectro 32-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 32

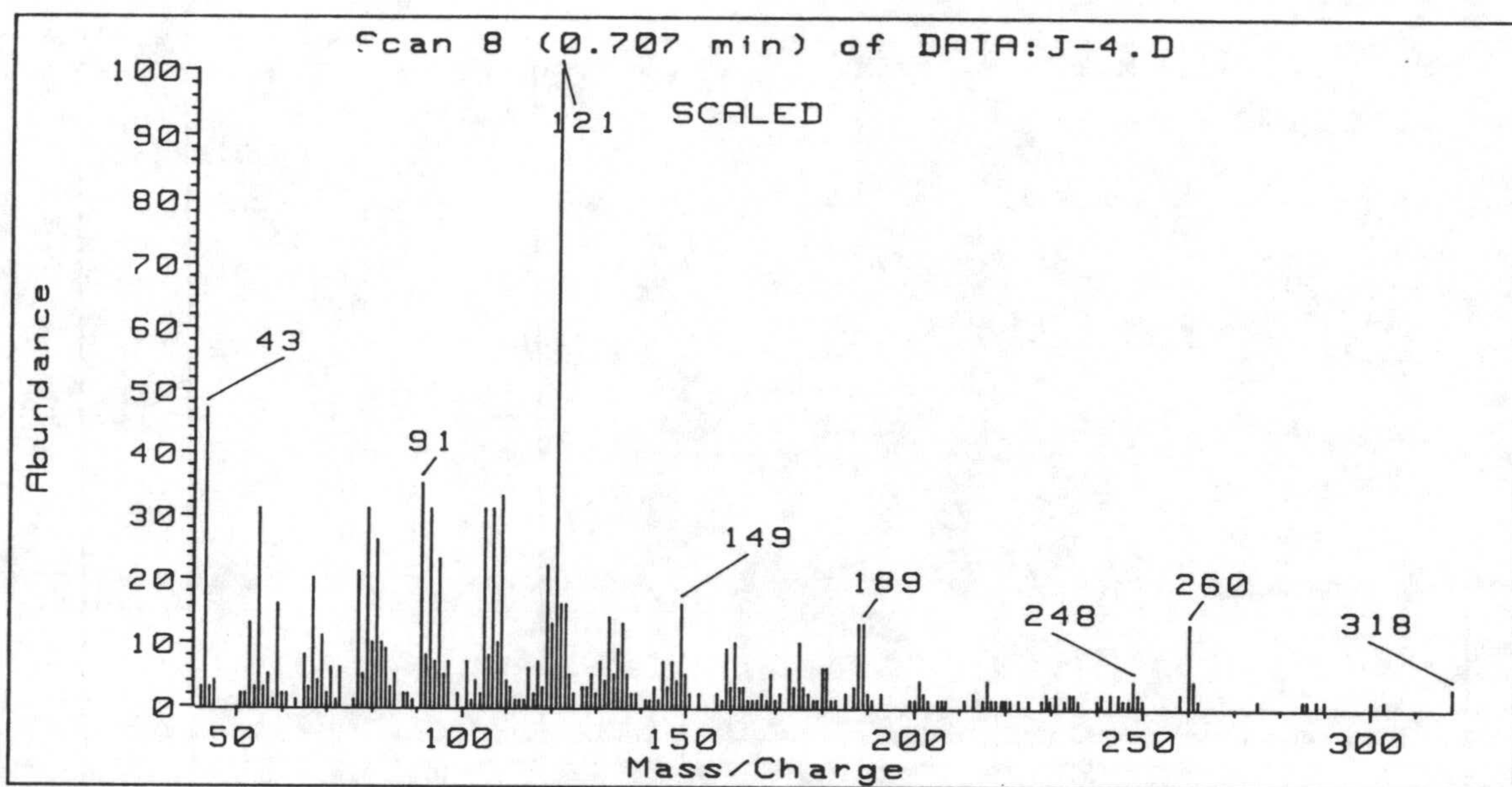


Espectro 32-H. RMN ¹H del compuesto 32

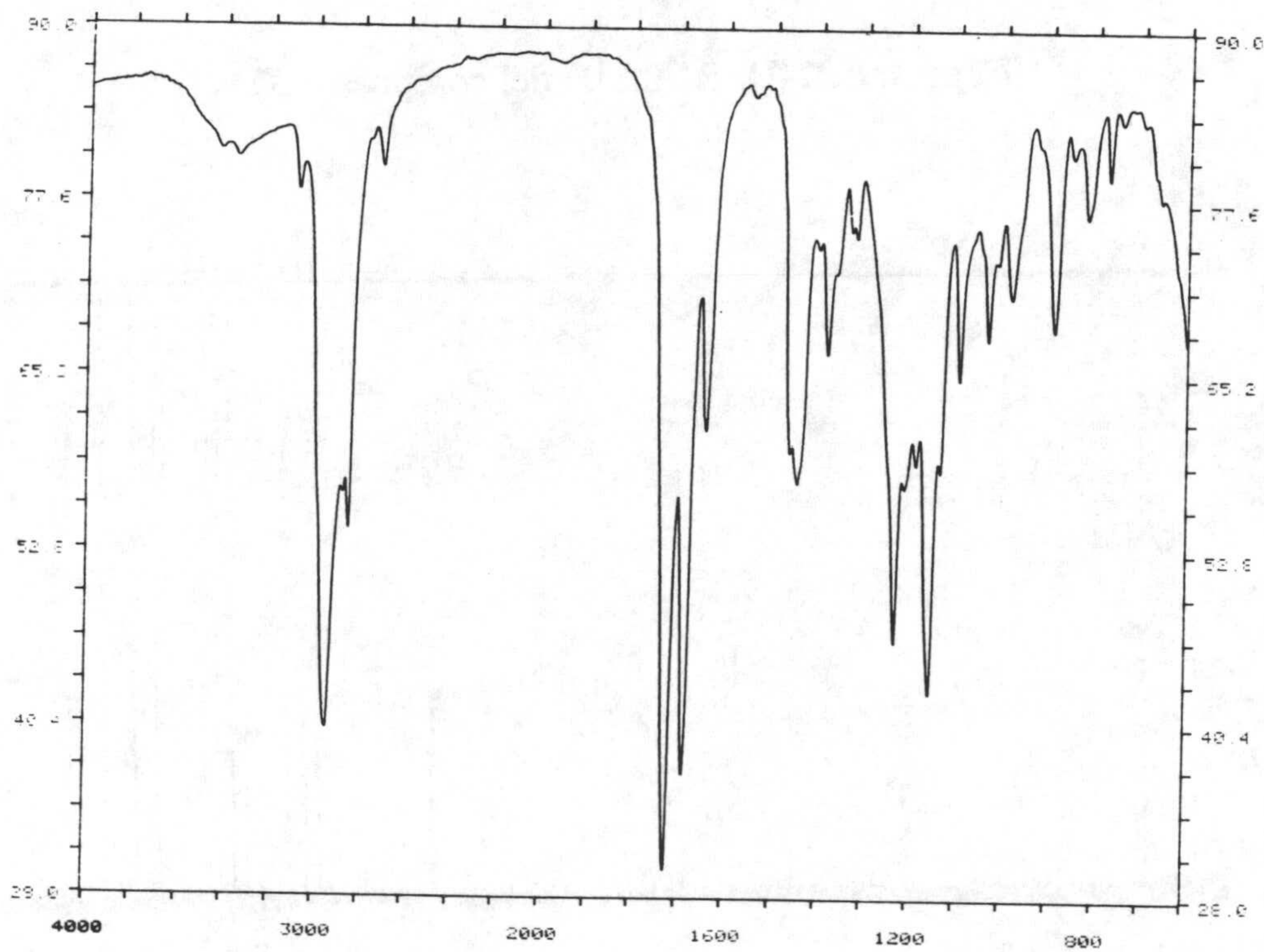


Espectro 32-C. RMN ¹³C del compuesto 32

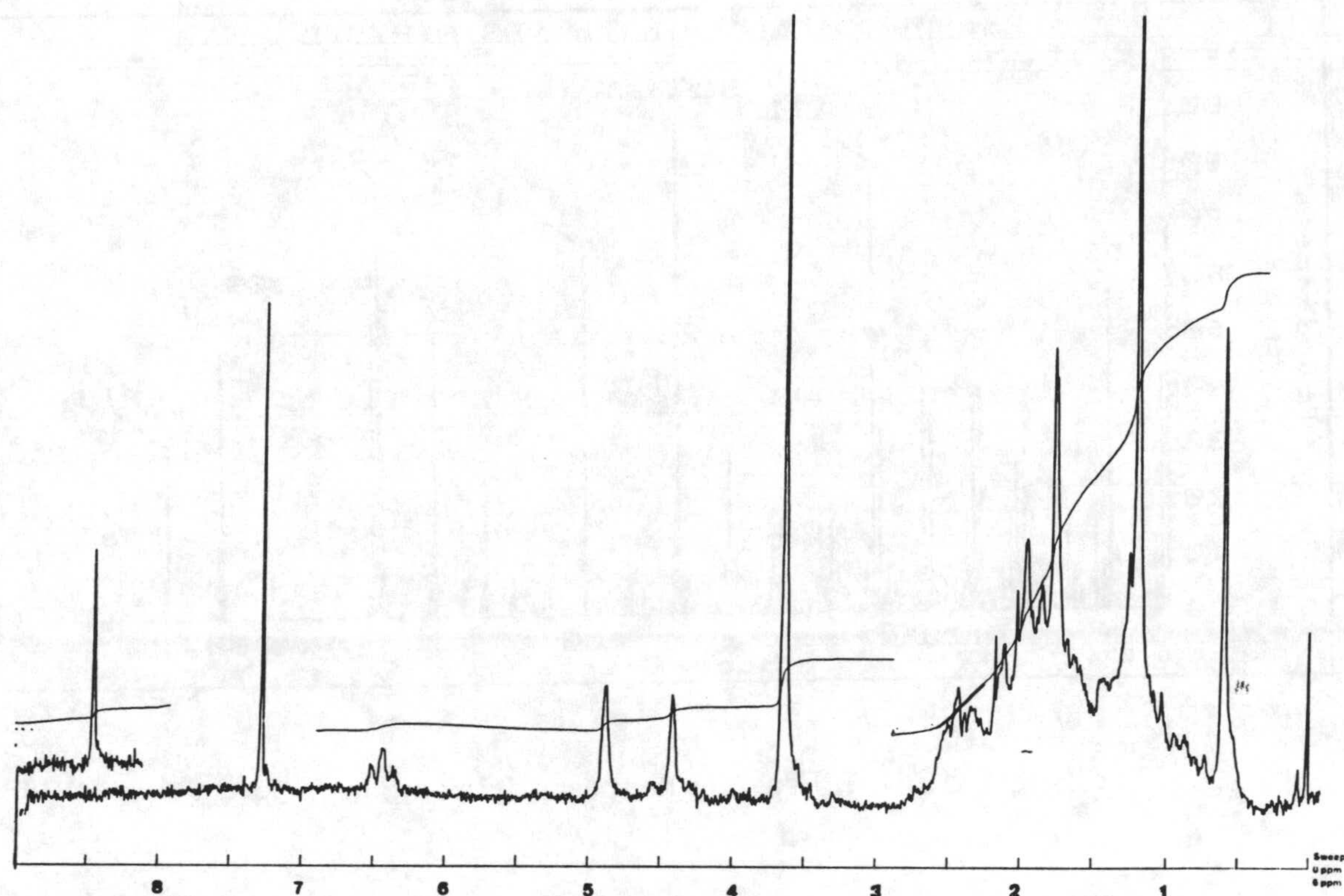
Espectros



Espectro 33-M. Espectro de masas del compuesto 33

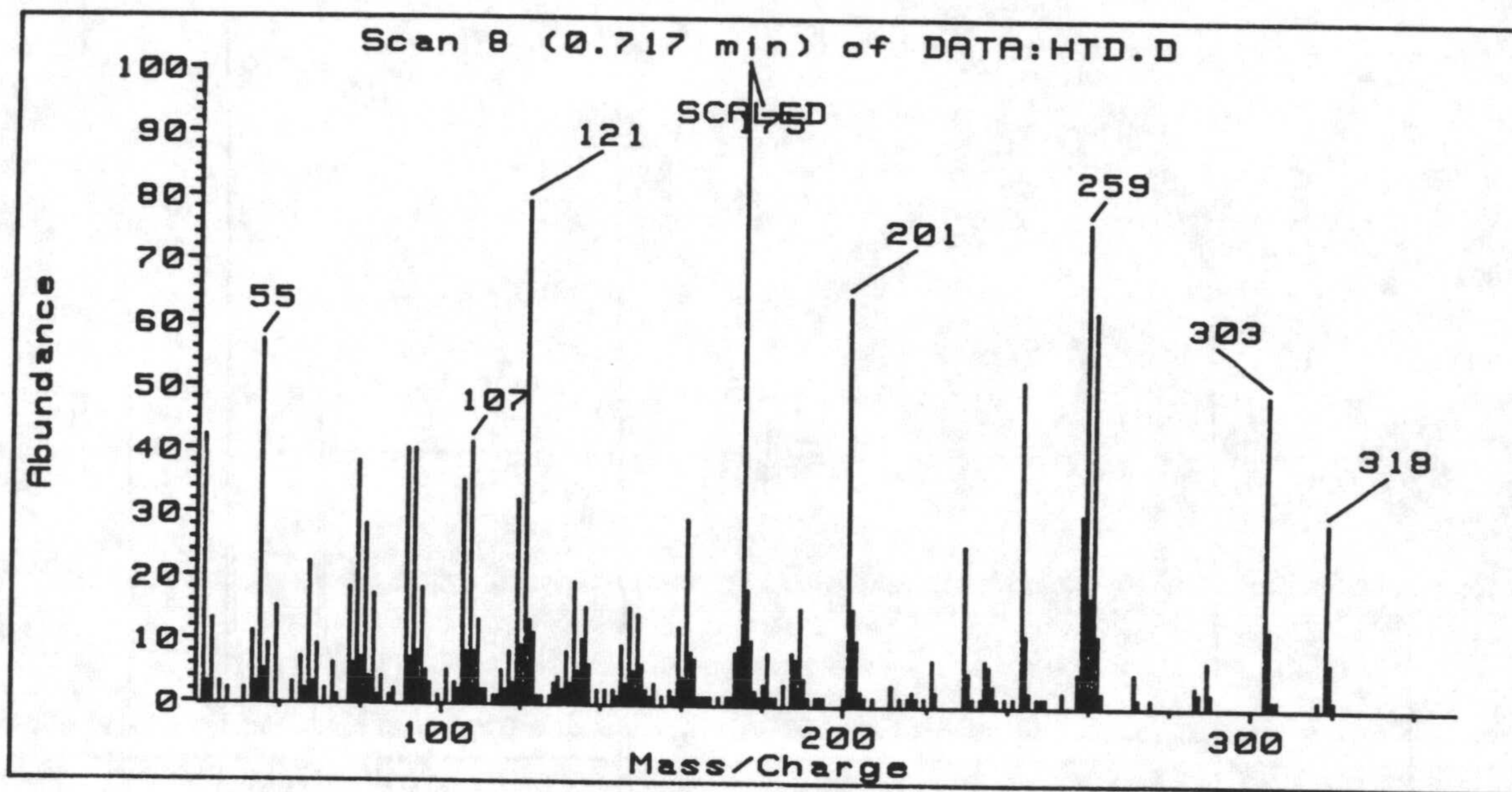


Espectro 33-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 33

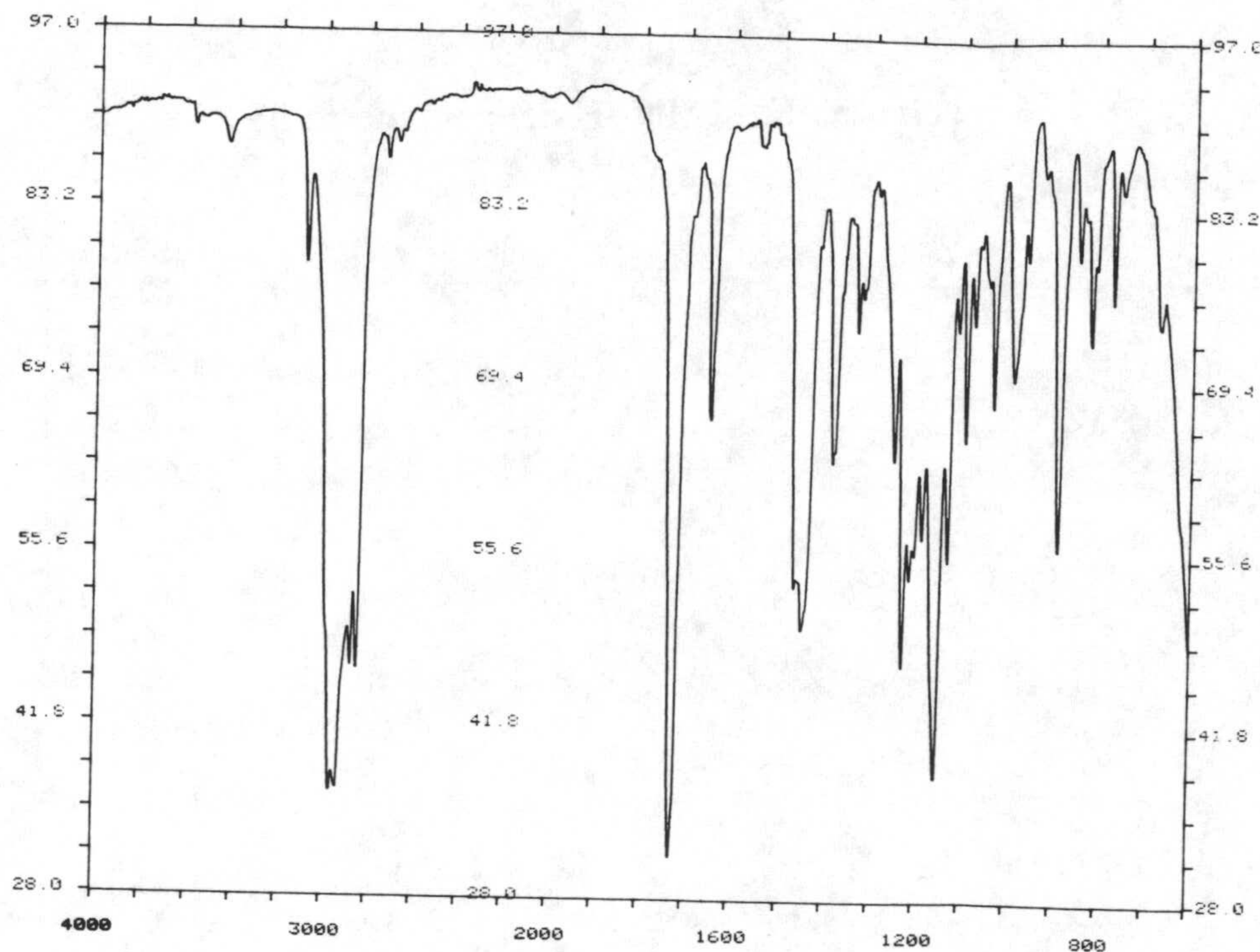


Espectro 33-H. RMN ^1H del compuesto 33

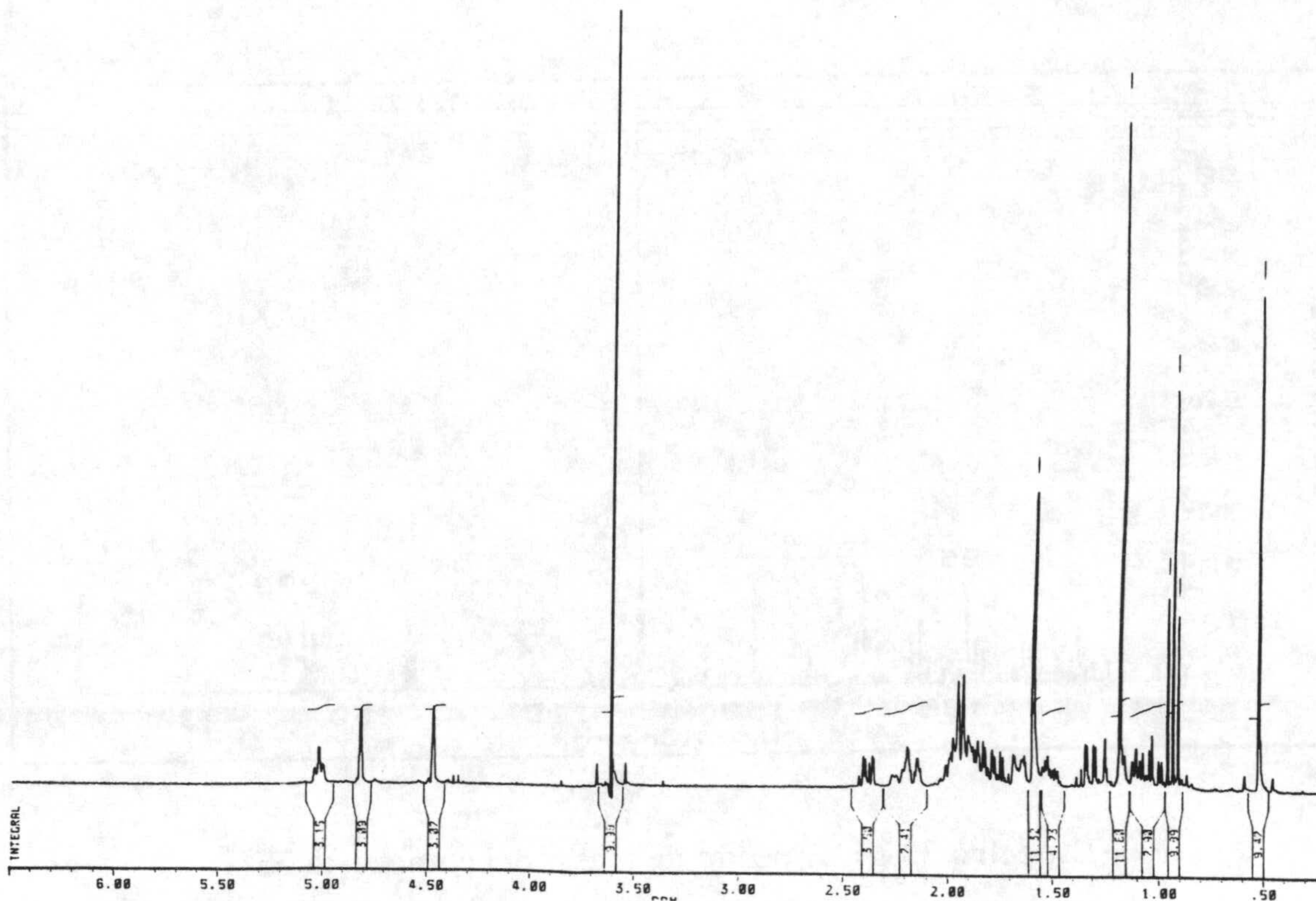
Espectros



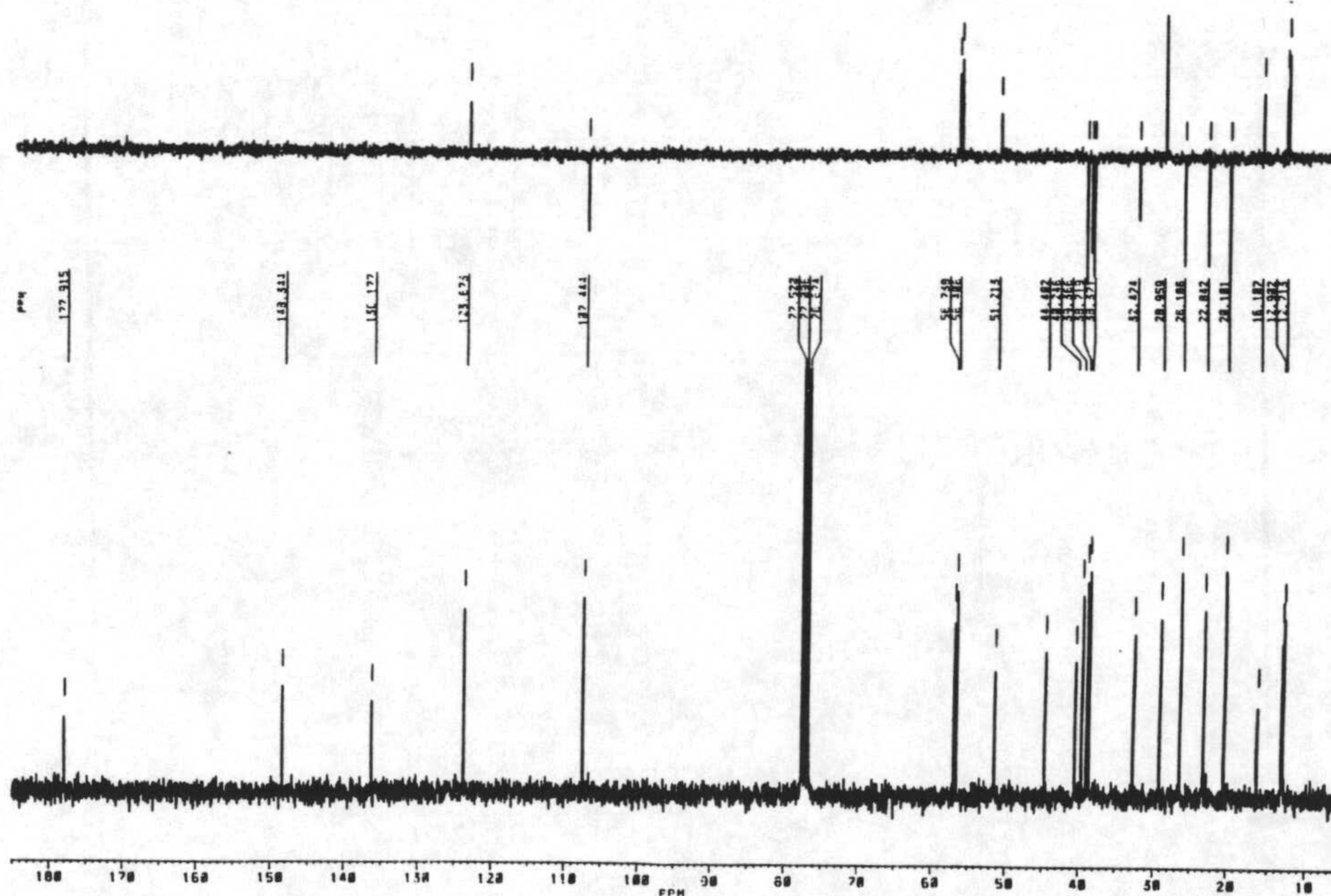
Espectro 34-M. Espectro de masas del compuesto 34



Espectro 34-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 34

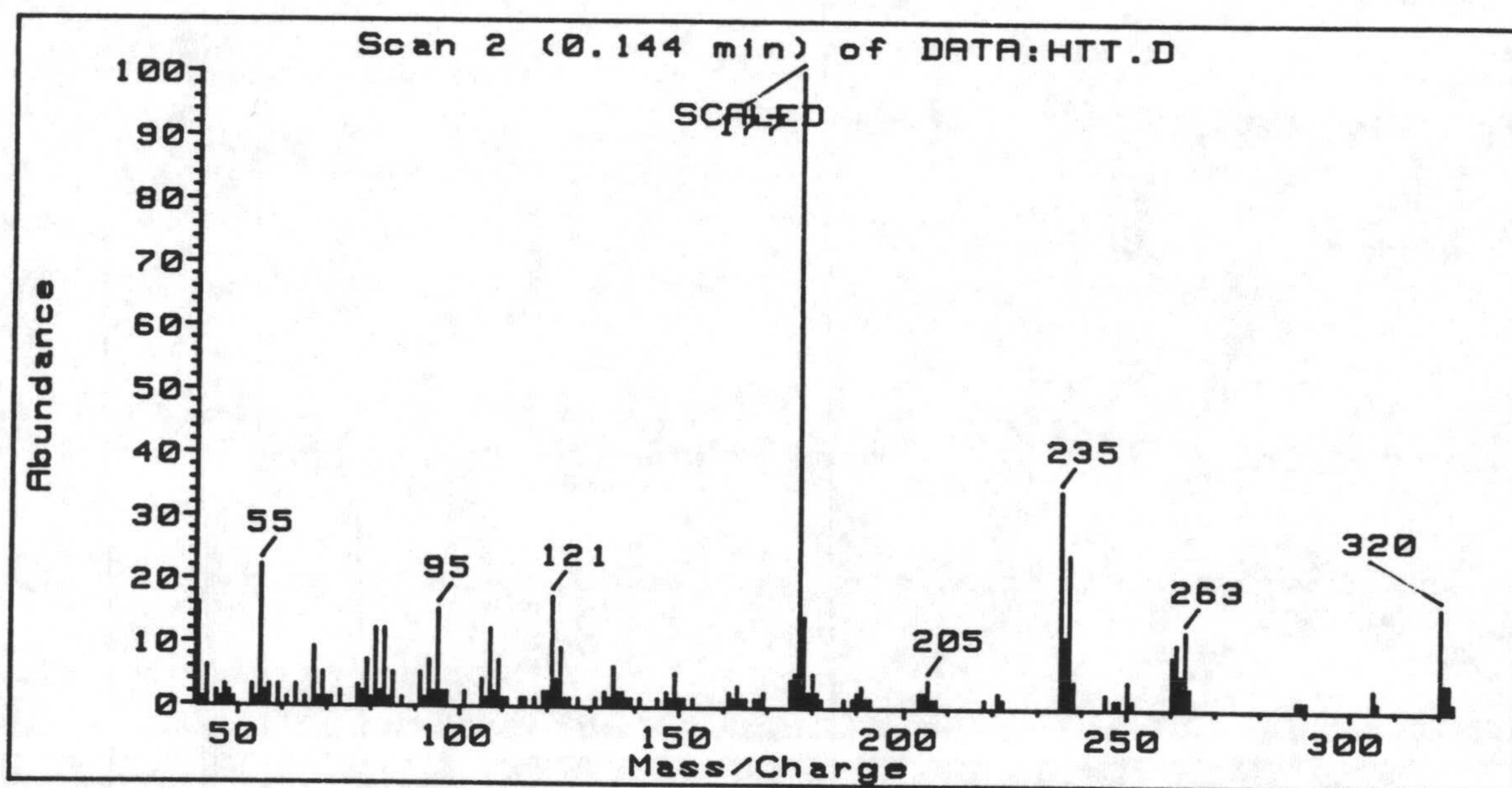


Espectro 34-H. RMN ¹H del compuesto 34

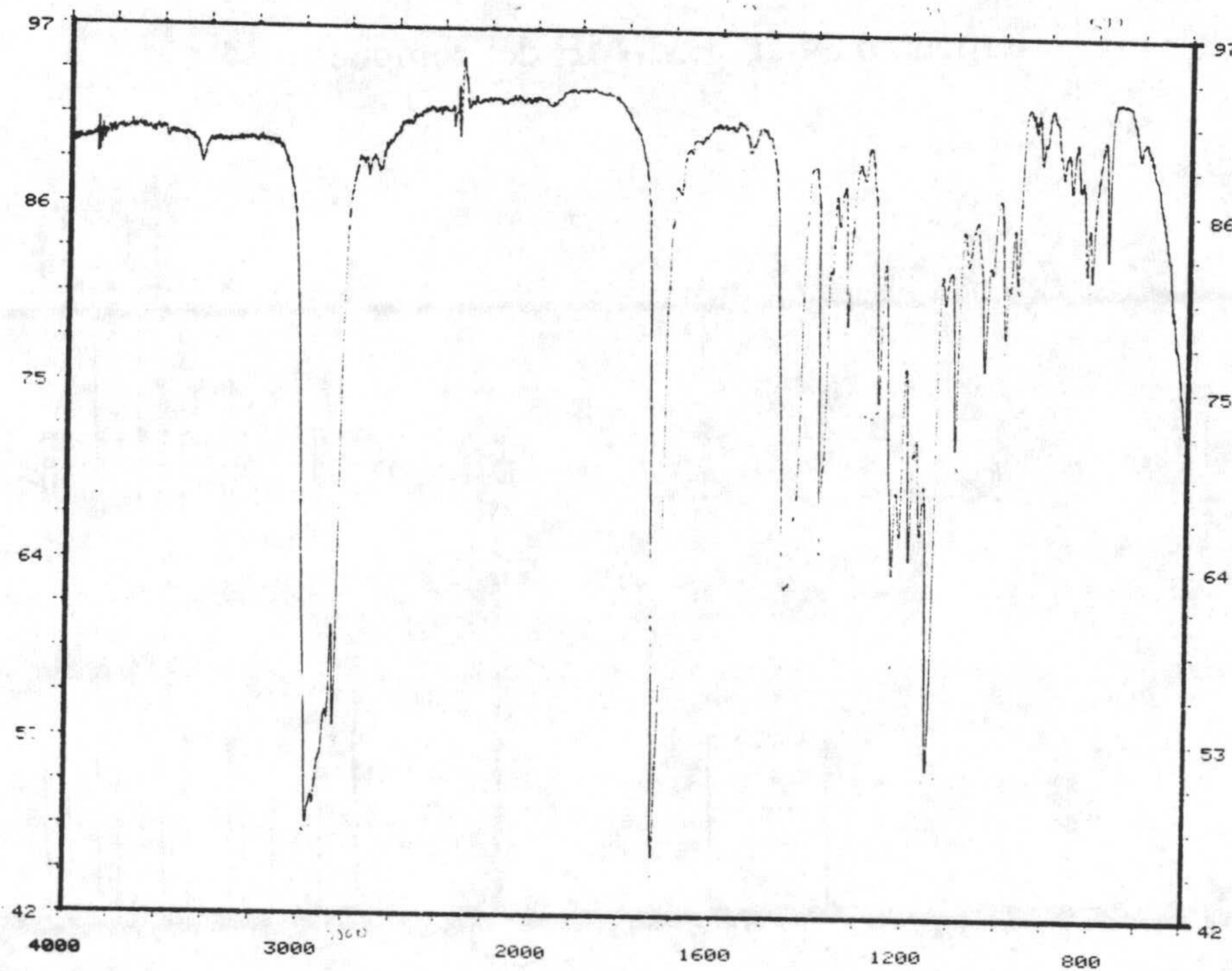


Espectro 34-C. RMN ¹³C del compuesto 34

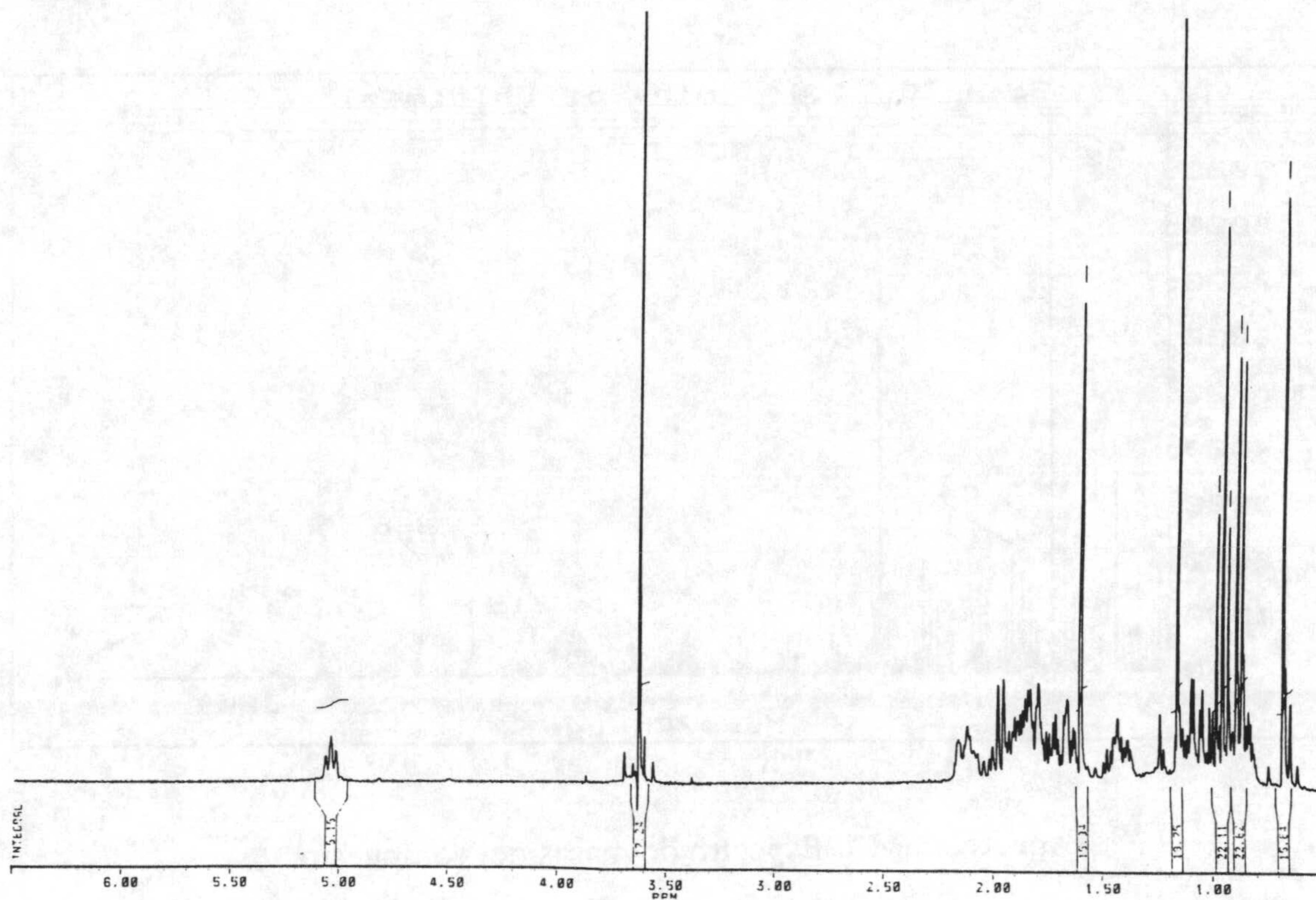
Espectros



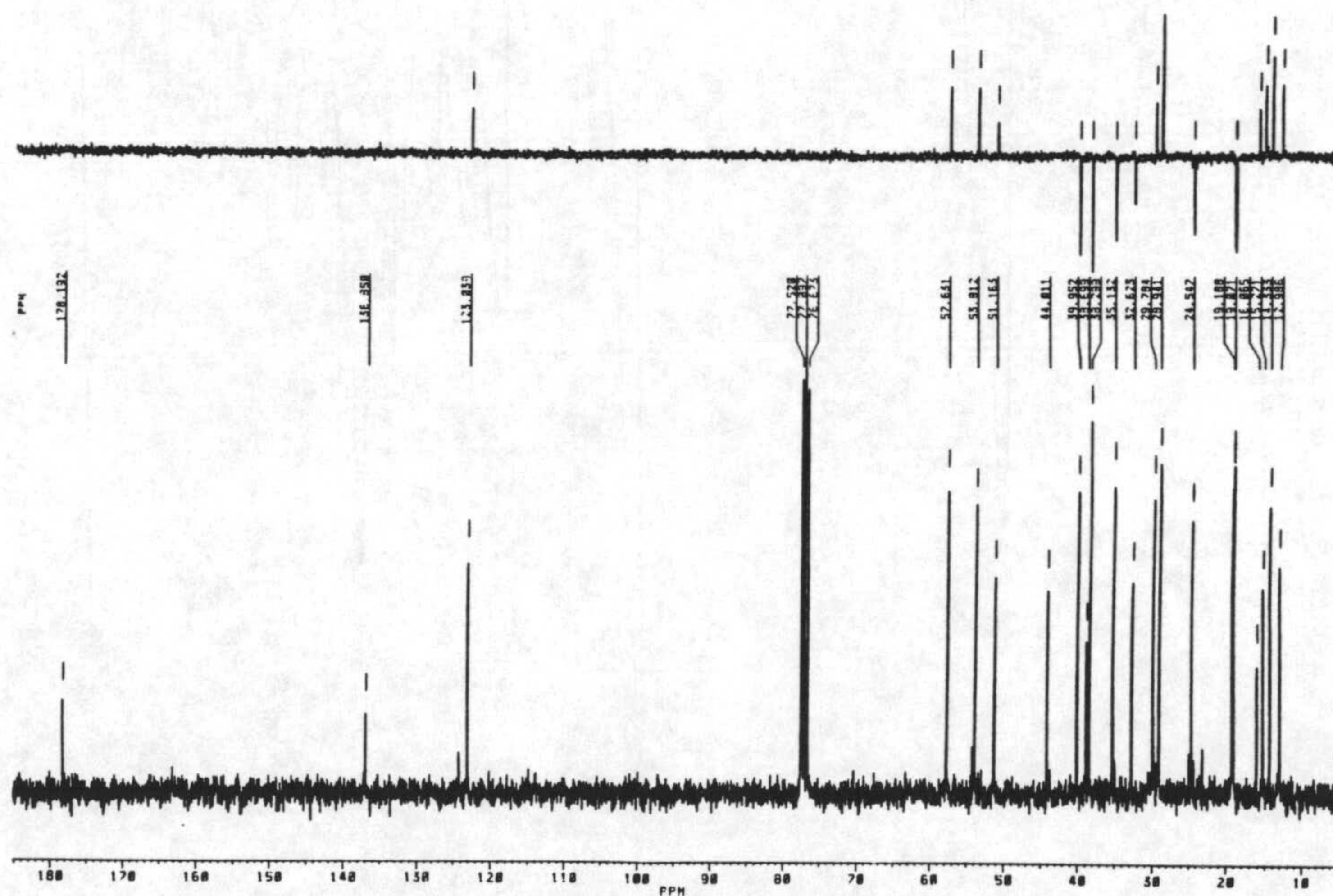
Espectro 35-M. Espectro de masas del compuesto 35



Espectro 35-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 35

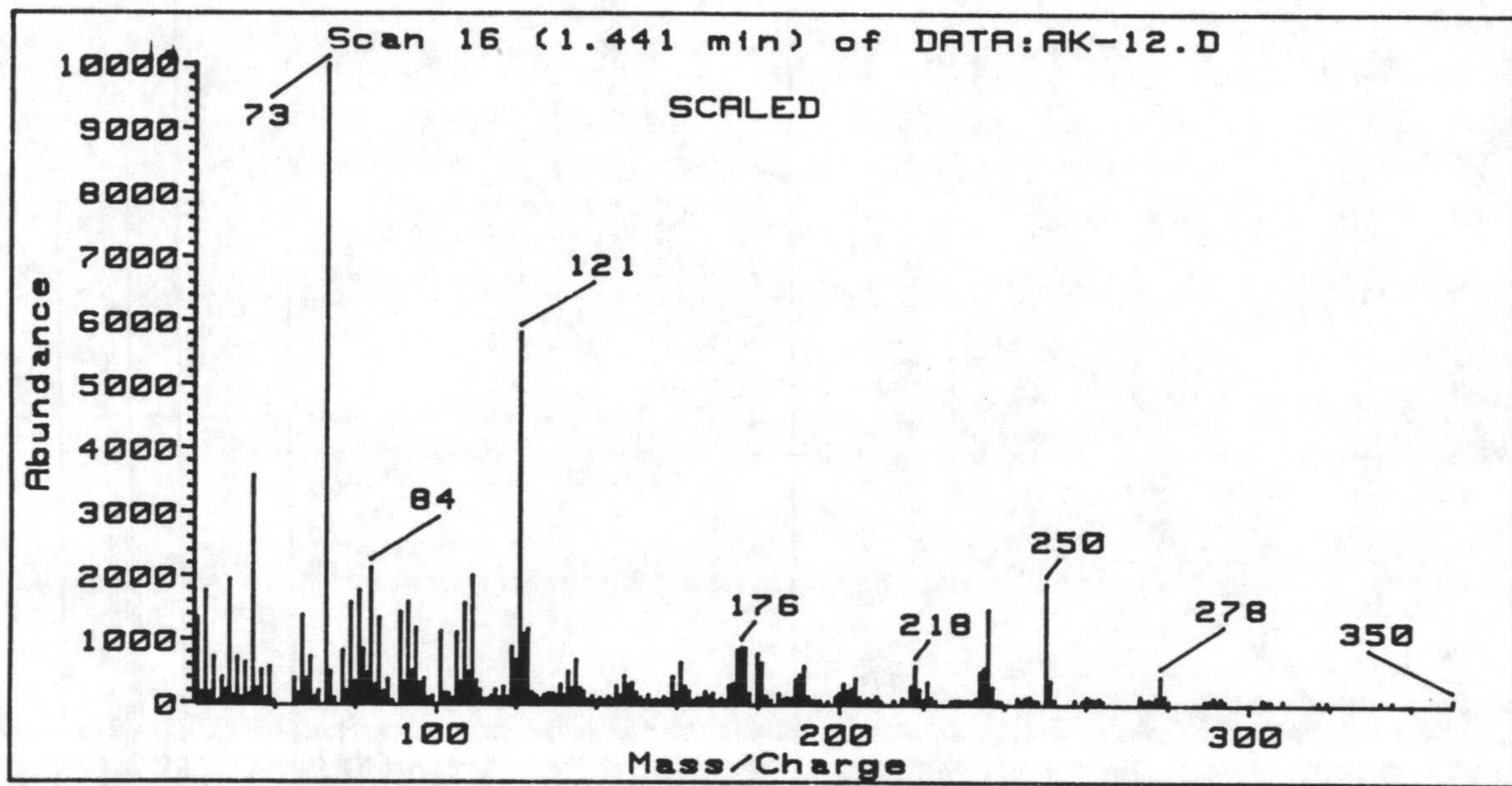


Espectro 35-H. RMN ¹H del compuesto 35

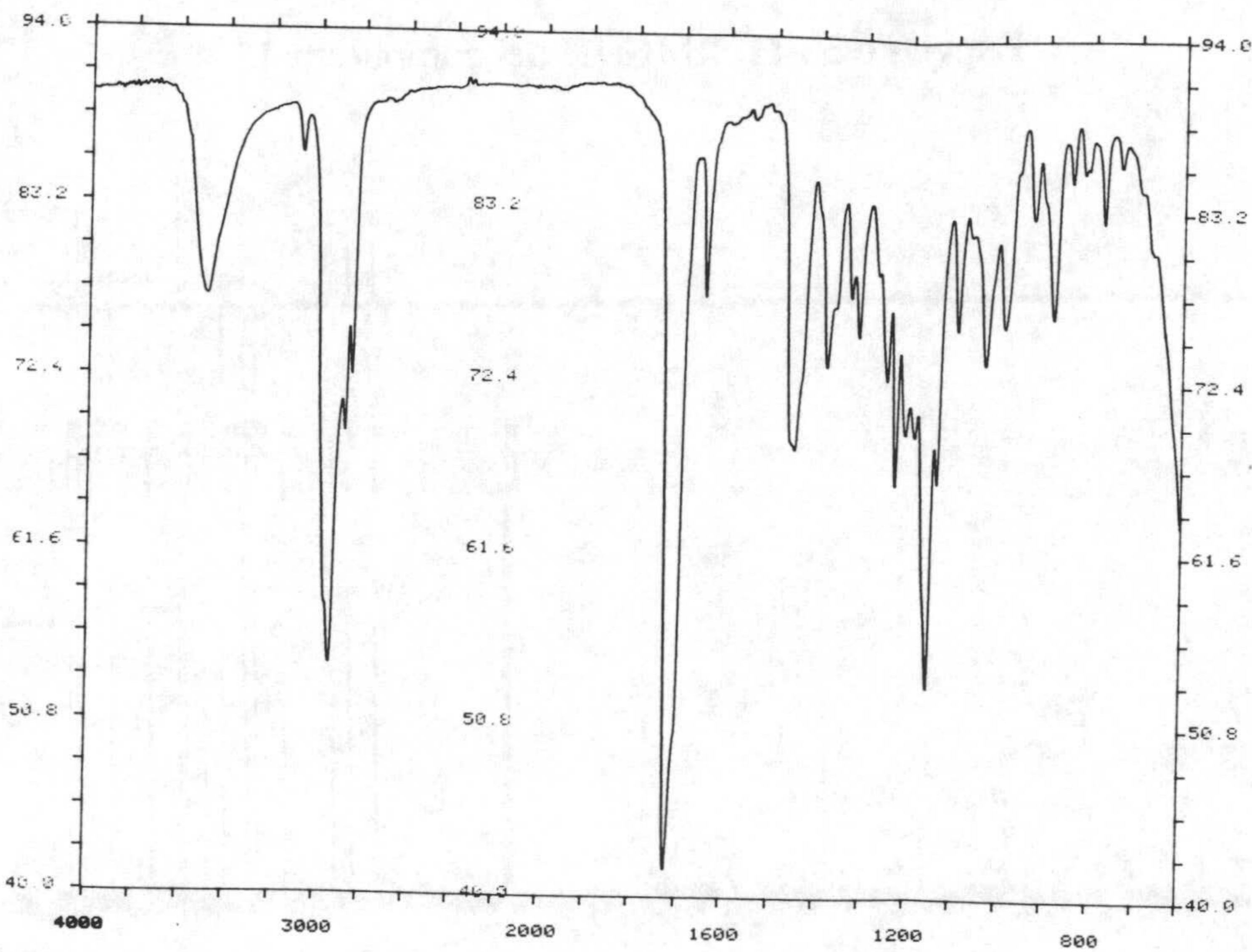


Espectro 35-C. RMN ¹³C del compuesto 35

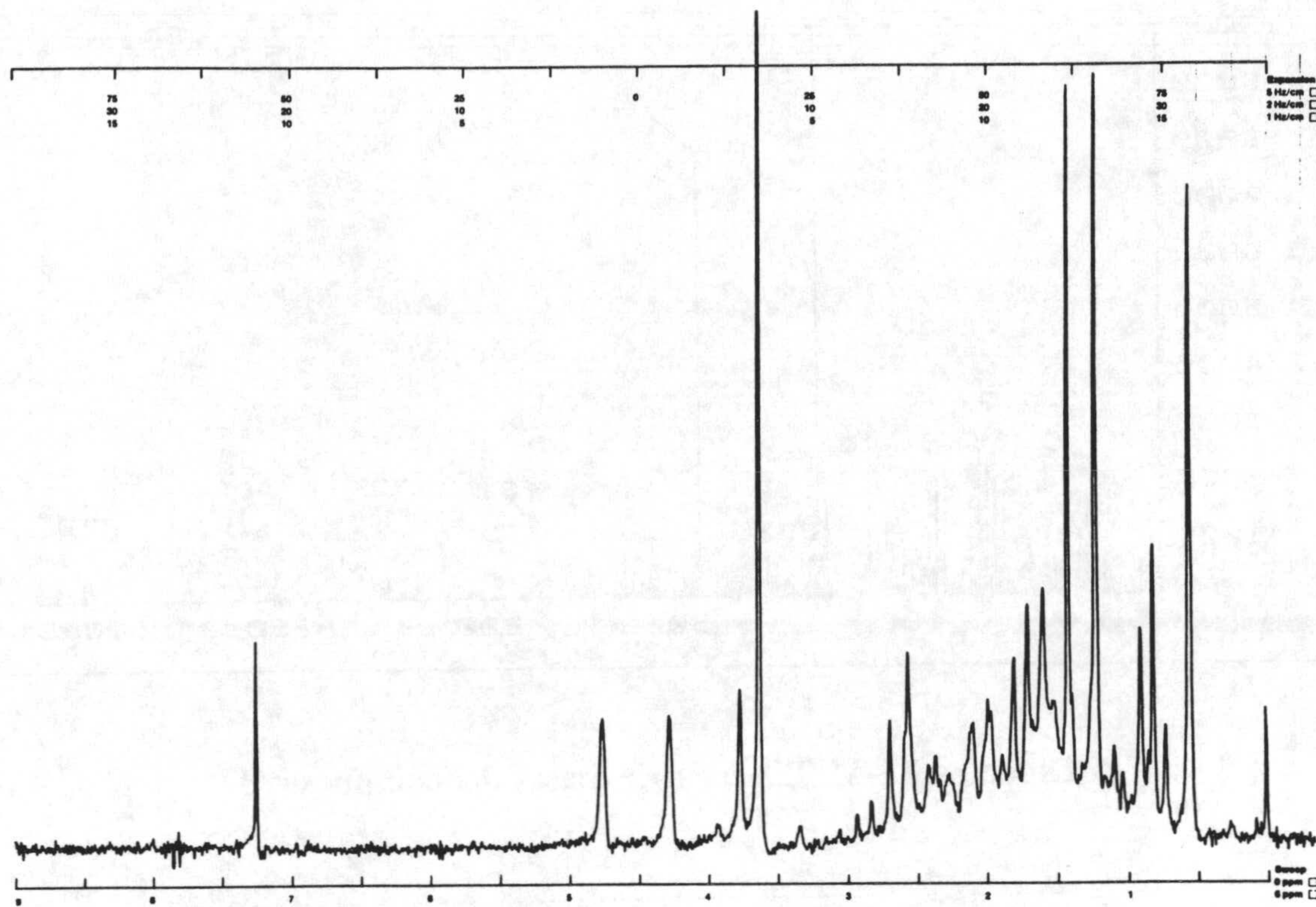
Espectros



Espectro 36-M. Espectro de masas del compuesto 36

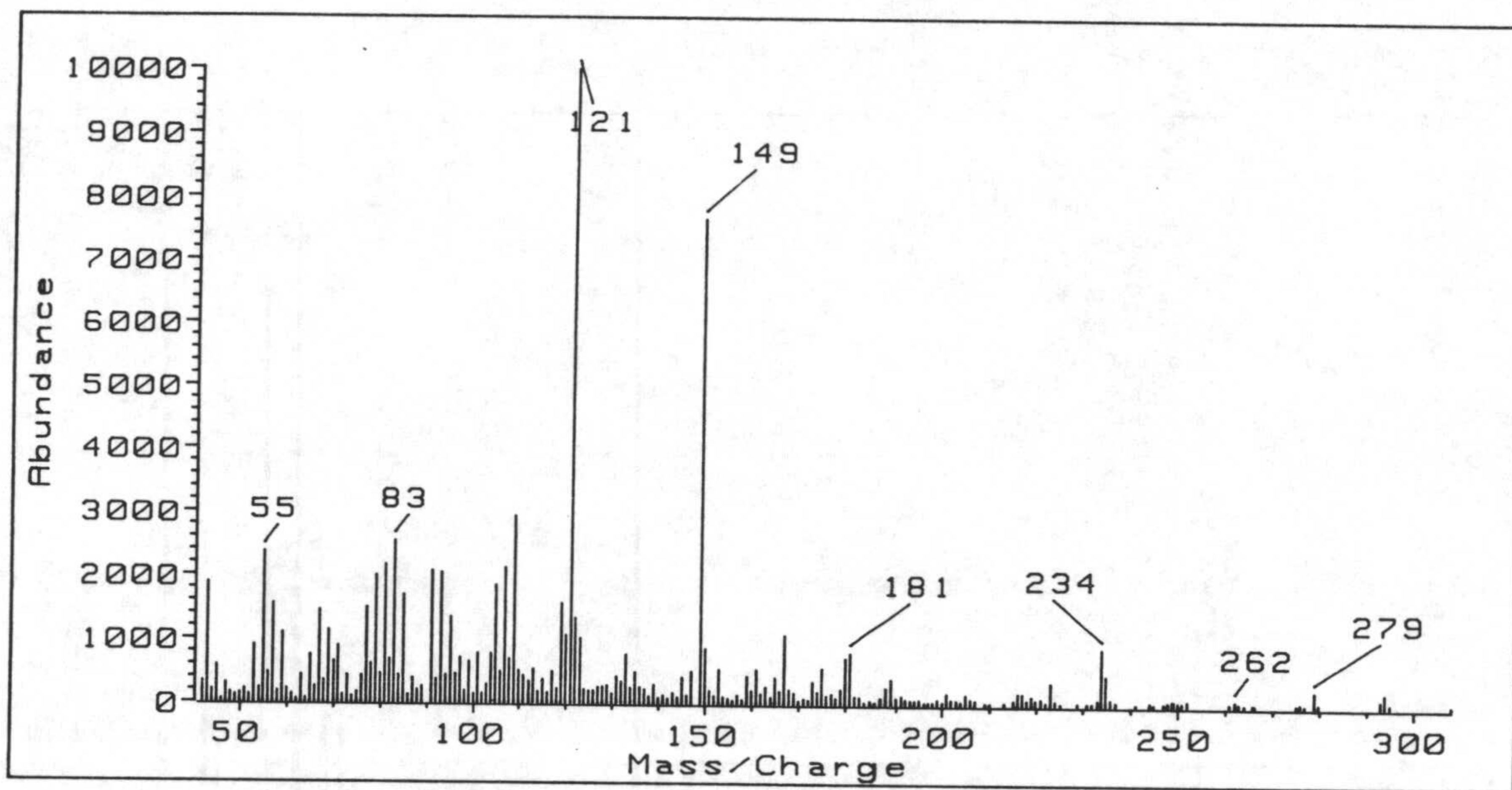


Espectro 36-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 36

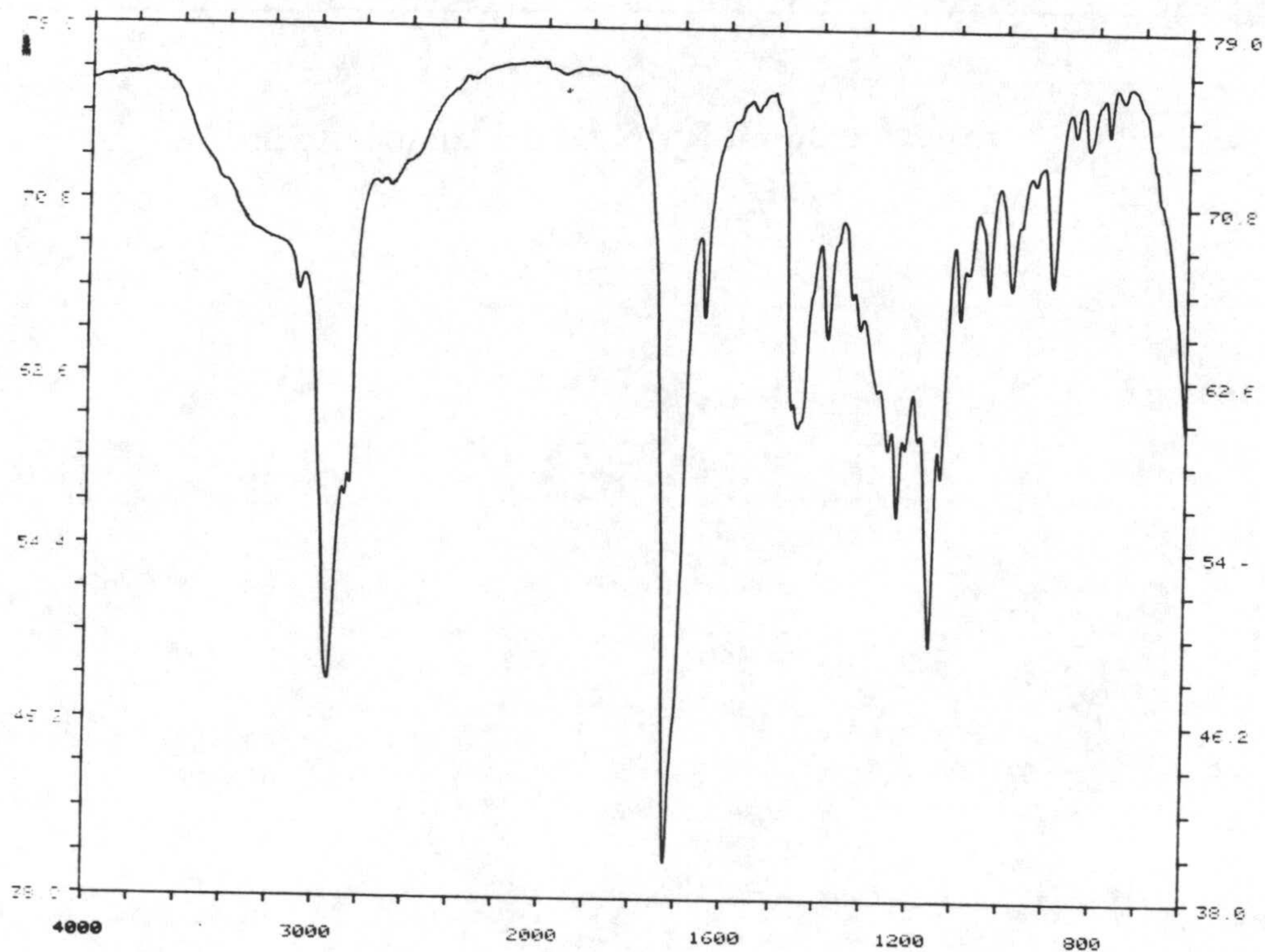


Espectro 36-H. RMN ¹H del compuesto 36

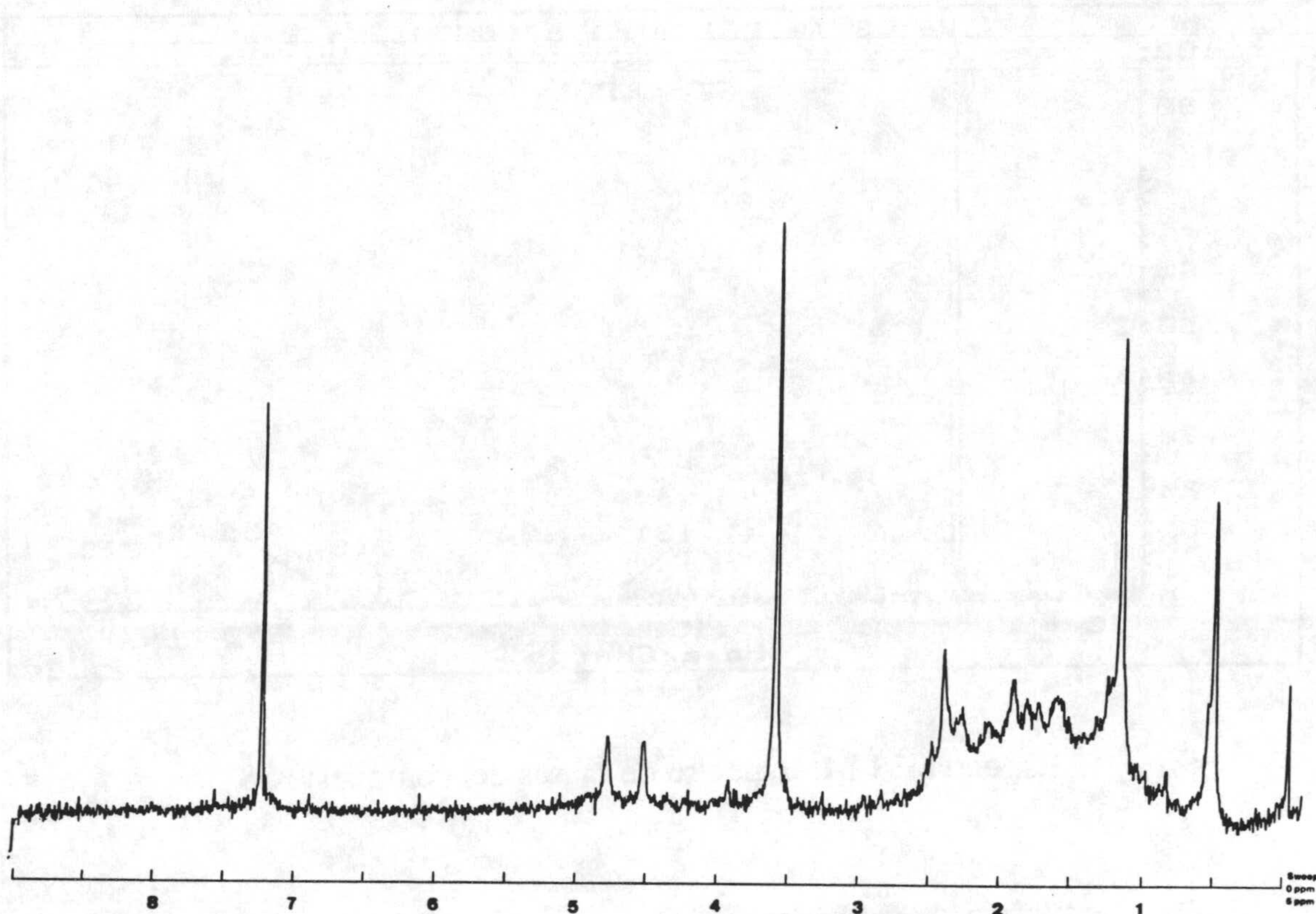
Espectros



Espectro 37-M. Espectro de masas del compuesto 37

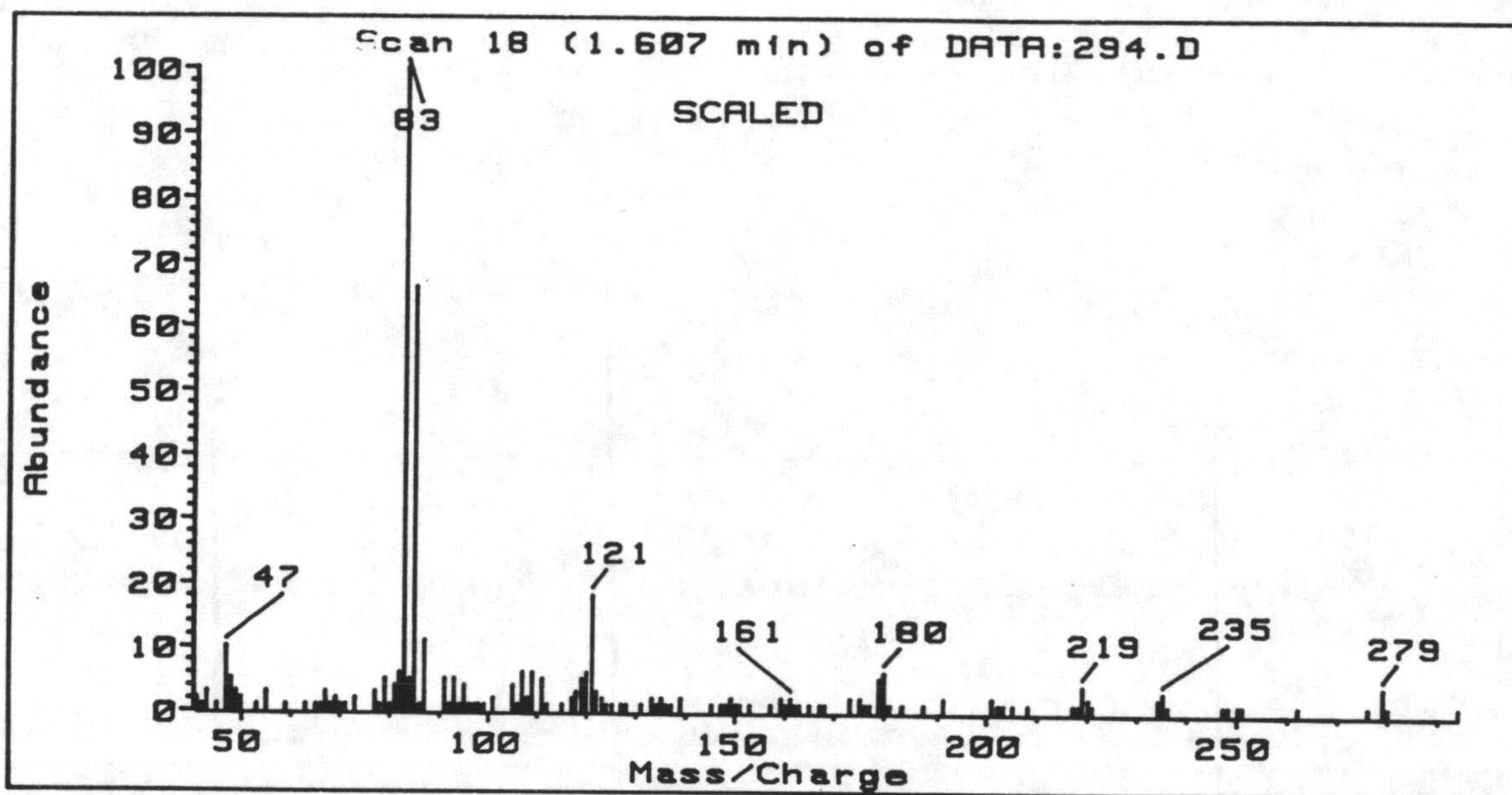


Espectro 37-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 37

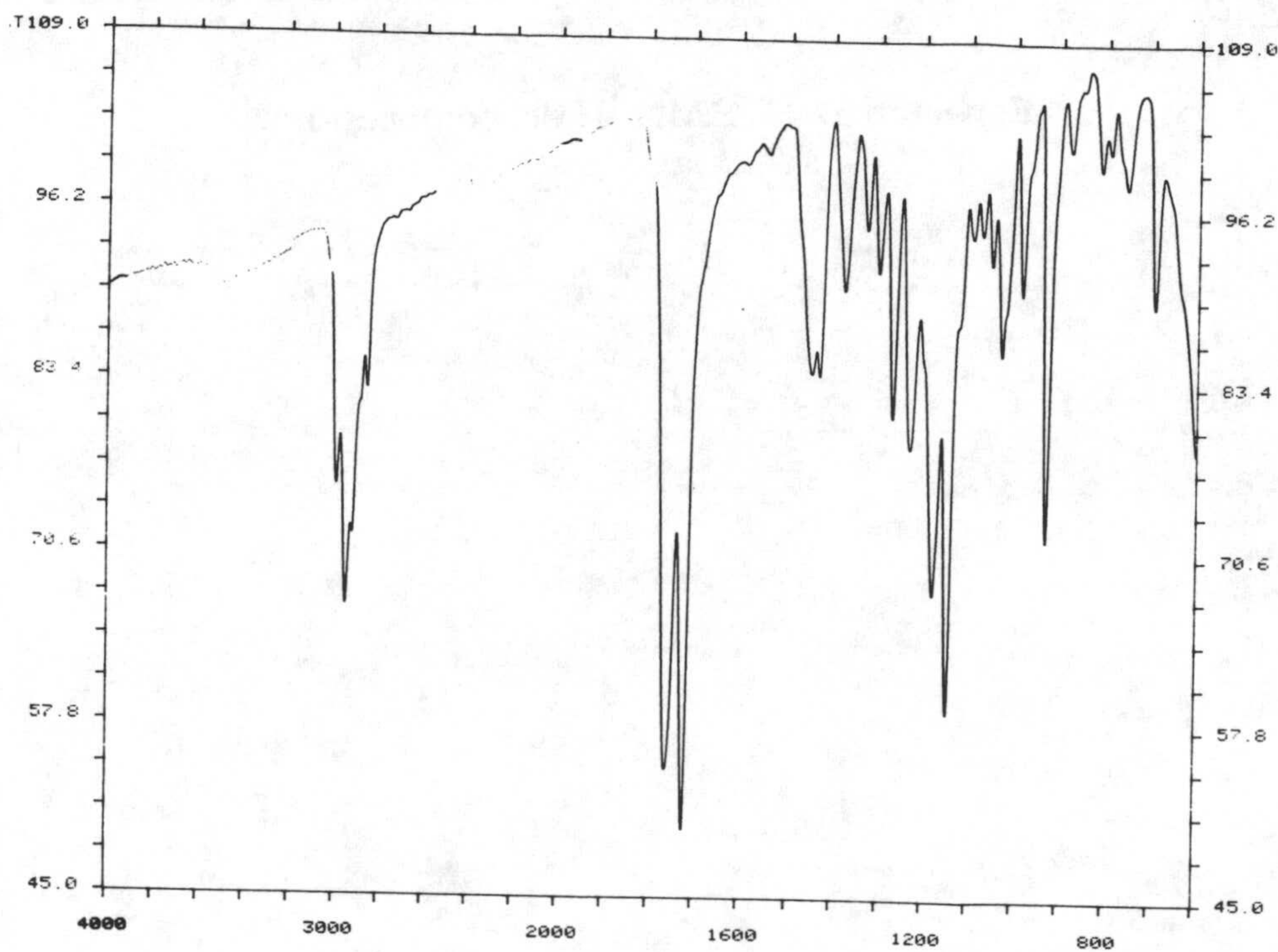


Espectro 37-H. RMN ¹H del compuesto 37

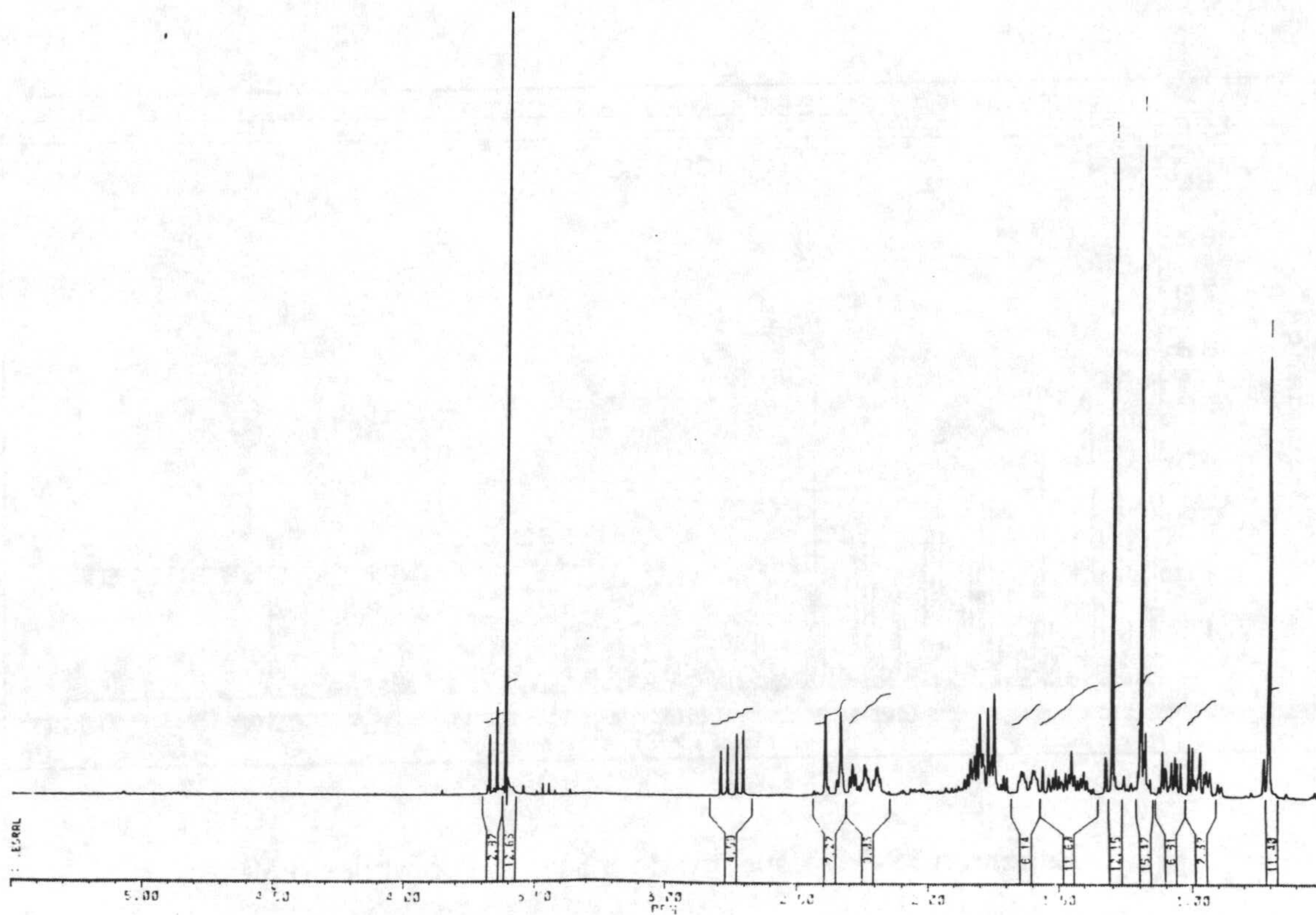
Espectros



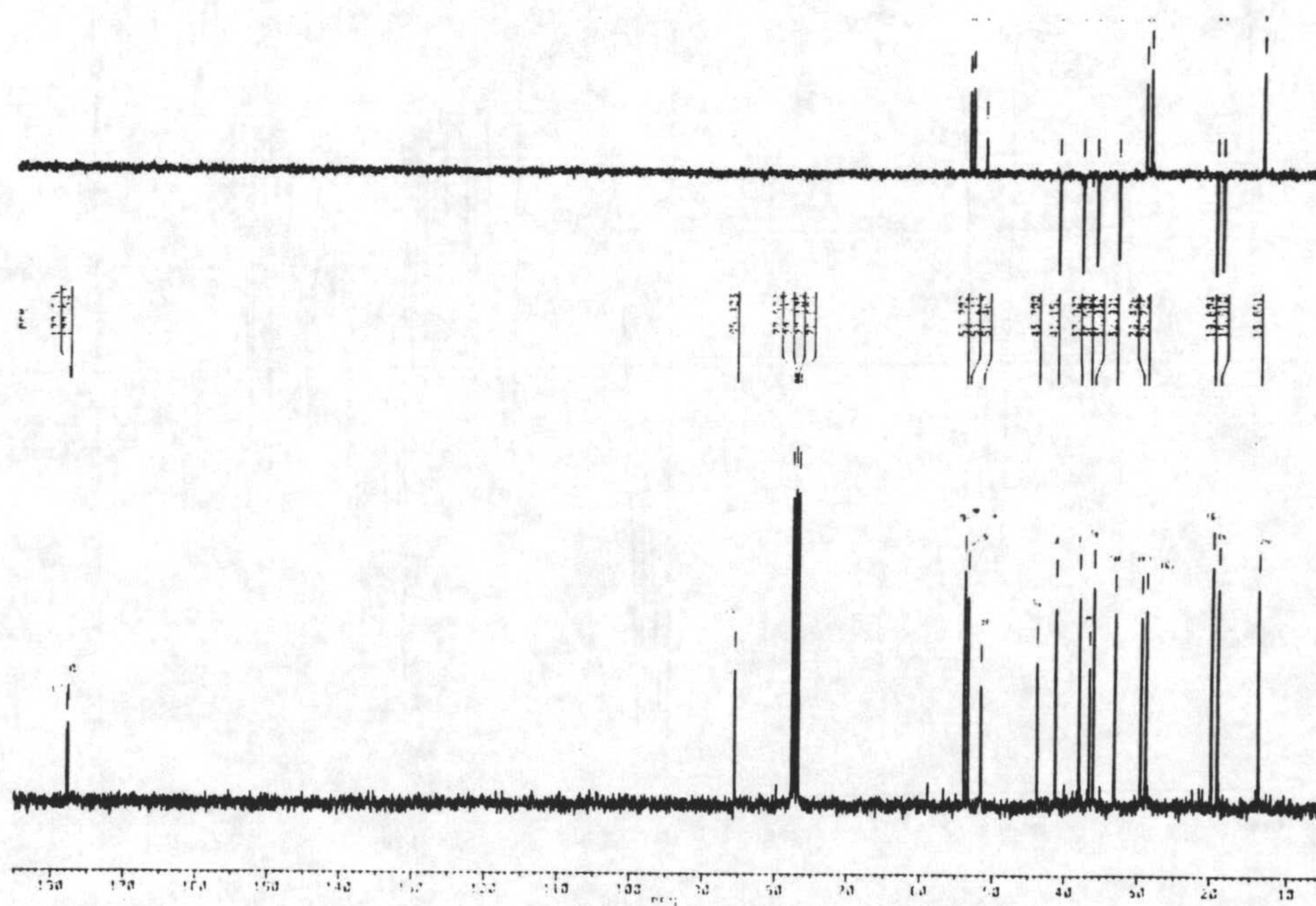
Espectro 38-M. Espectro de masas del compuesto 38



Espectro 38-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 38

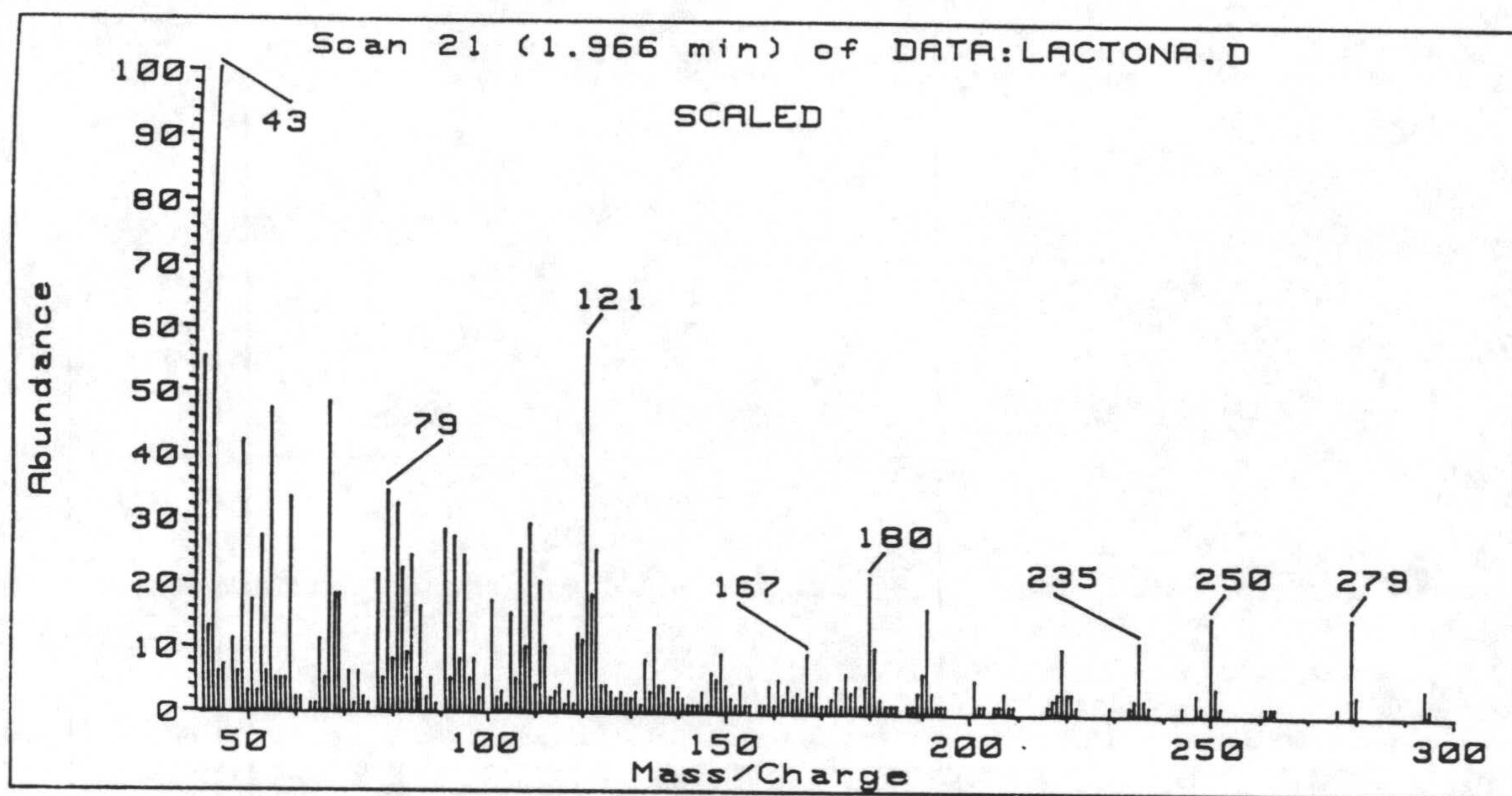


Espectro 38-H. RMN ¹H del compuesto 38

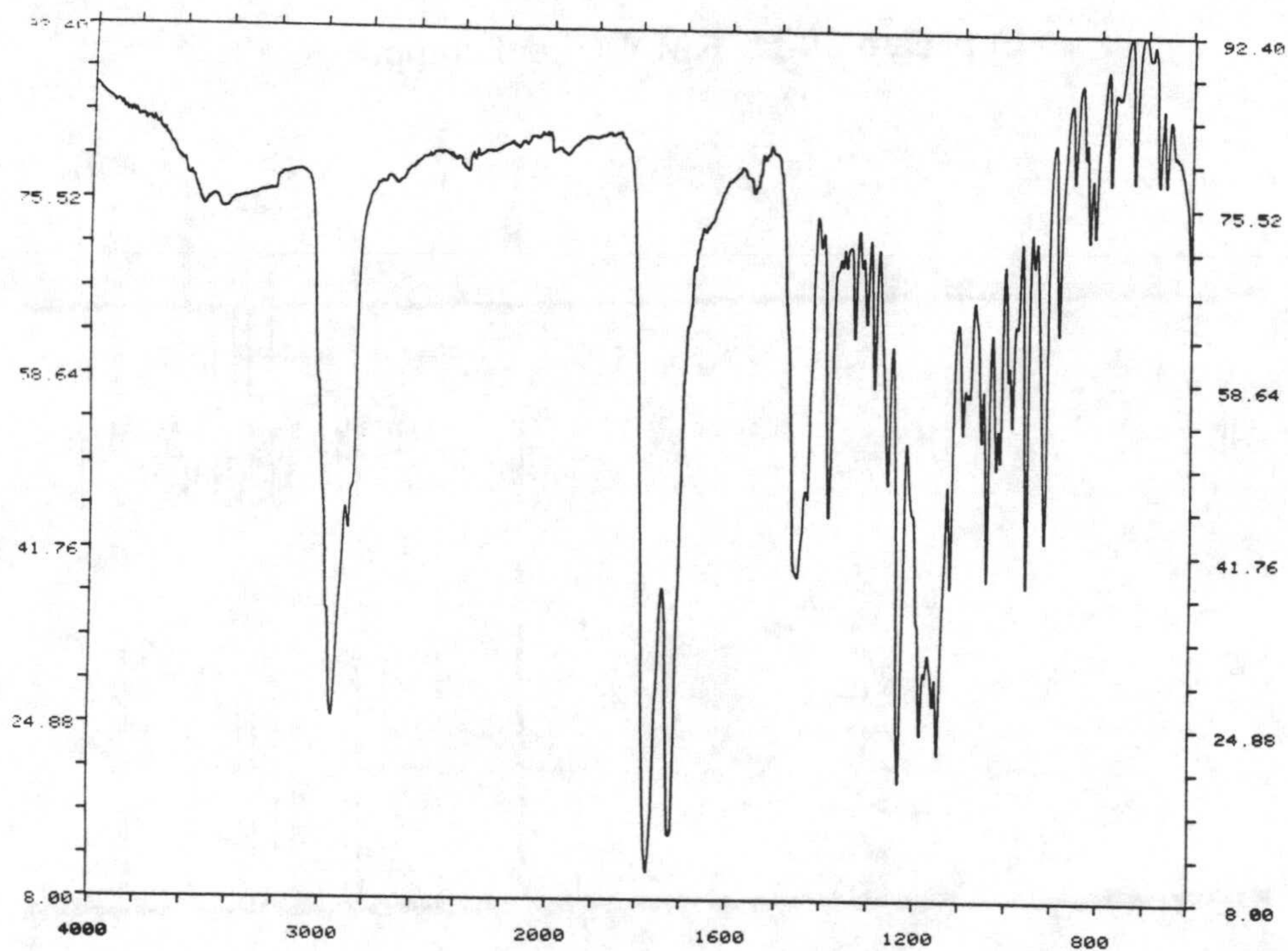


Espectro 38-C. RMN ¹³C del compuesto 38

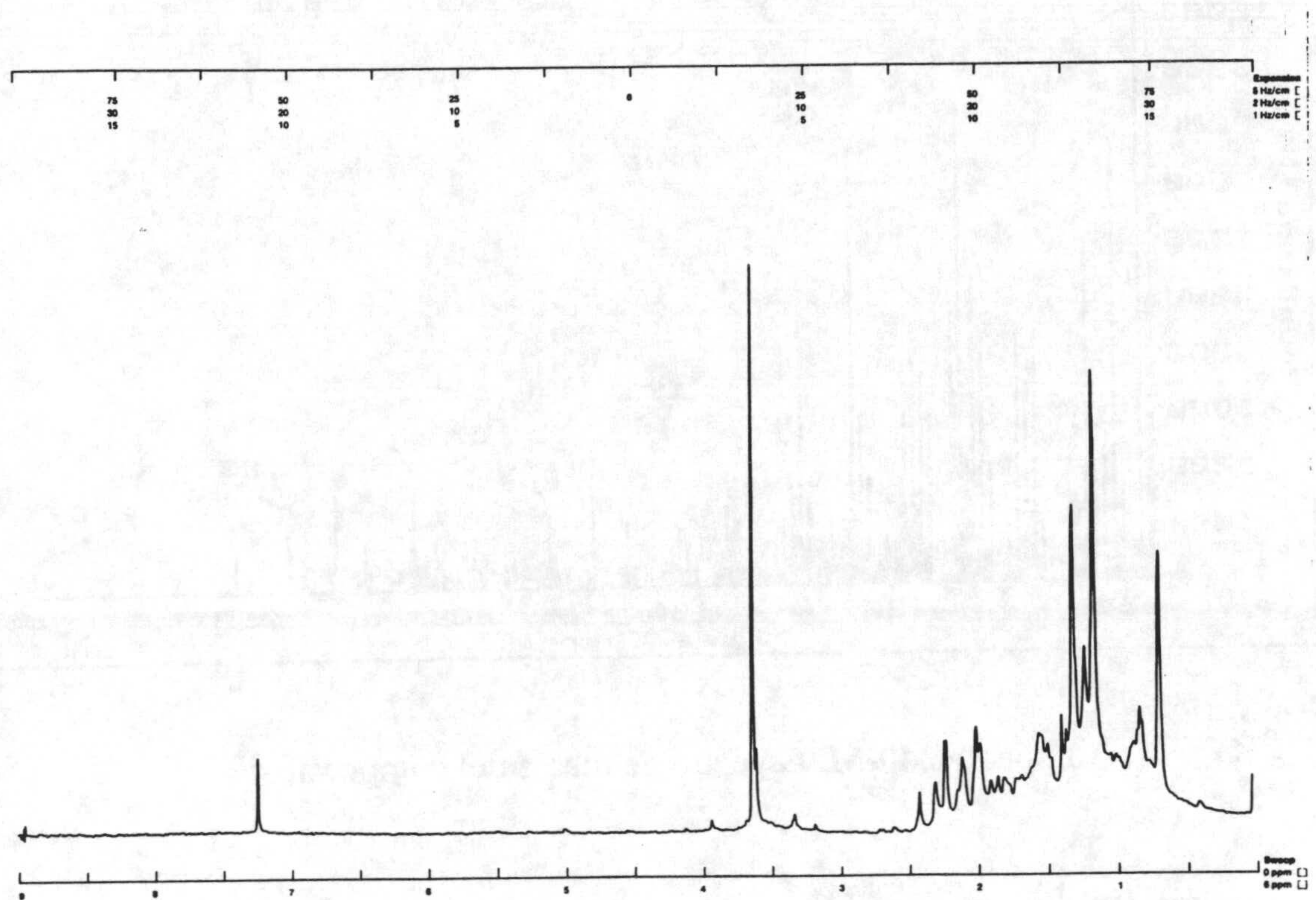
Espectros



Espectro 39-M. Espectro de masas del compuesto 39

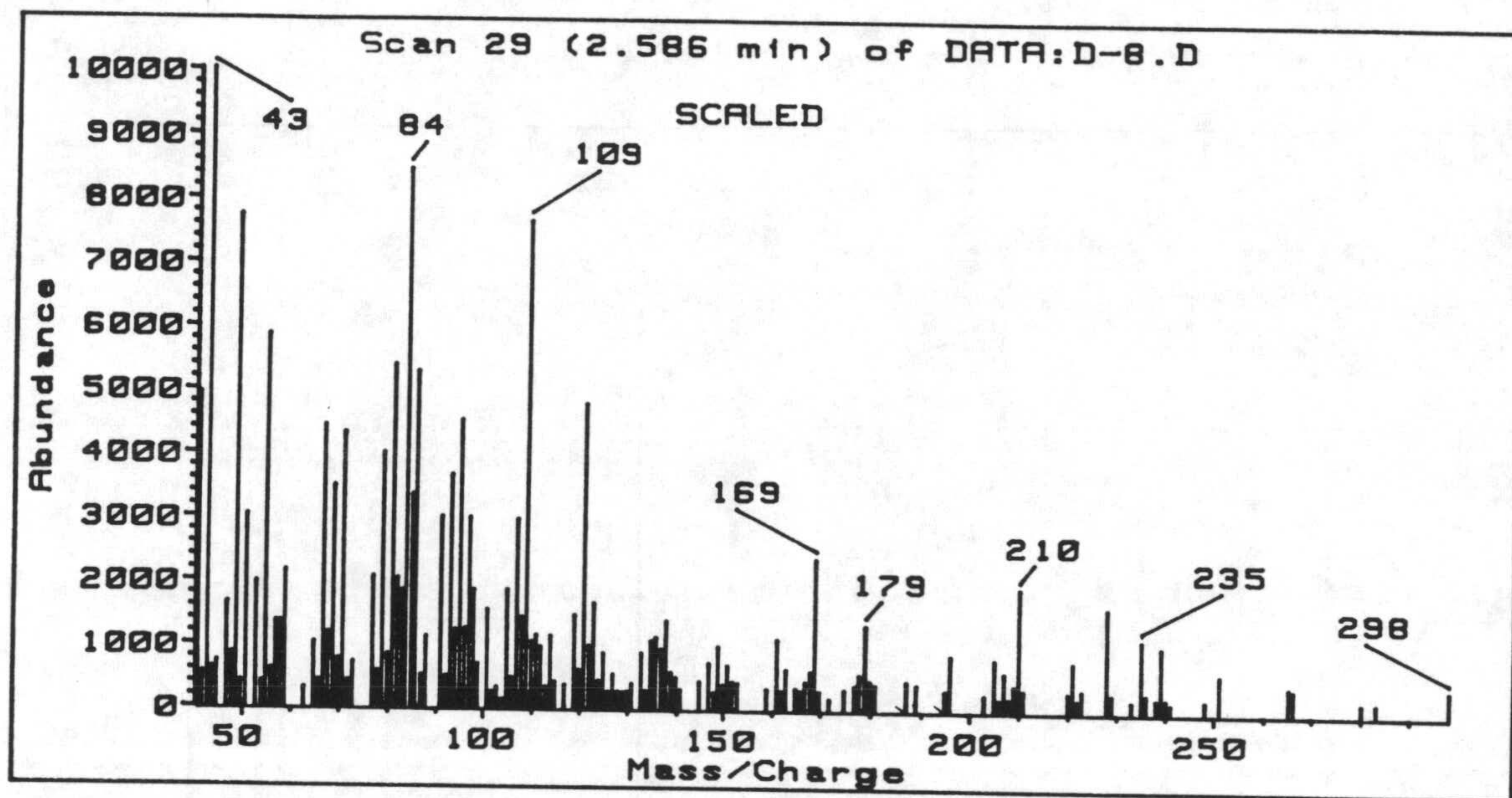


Espectro 39-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 39

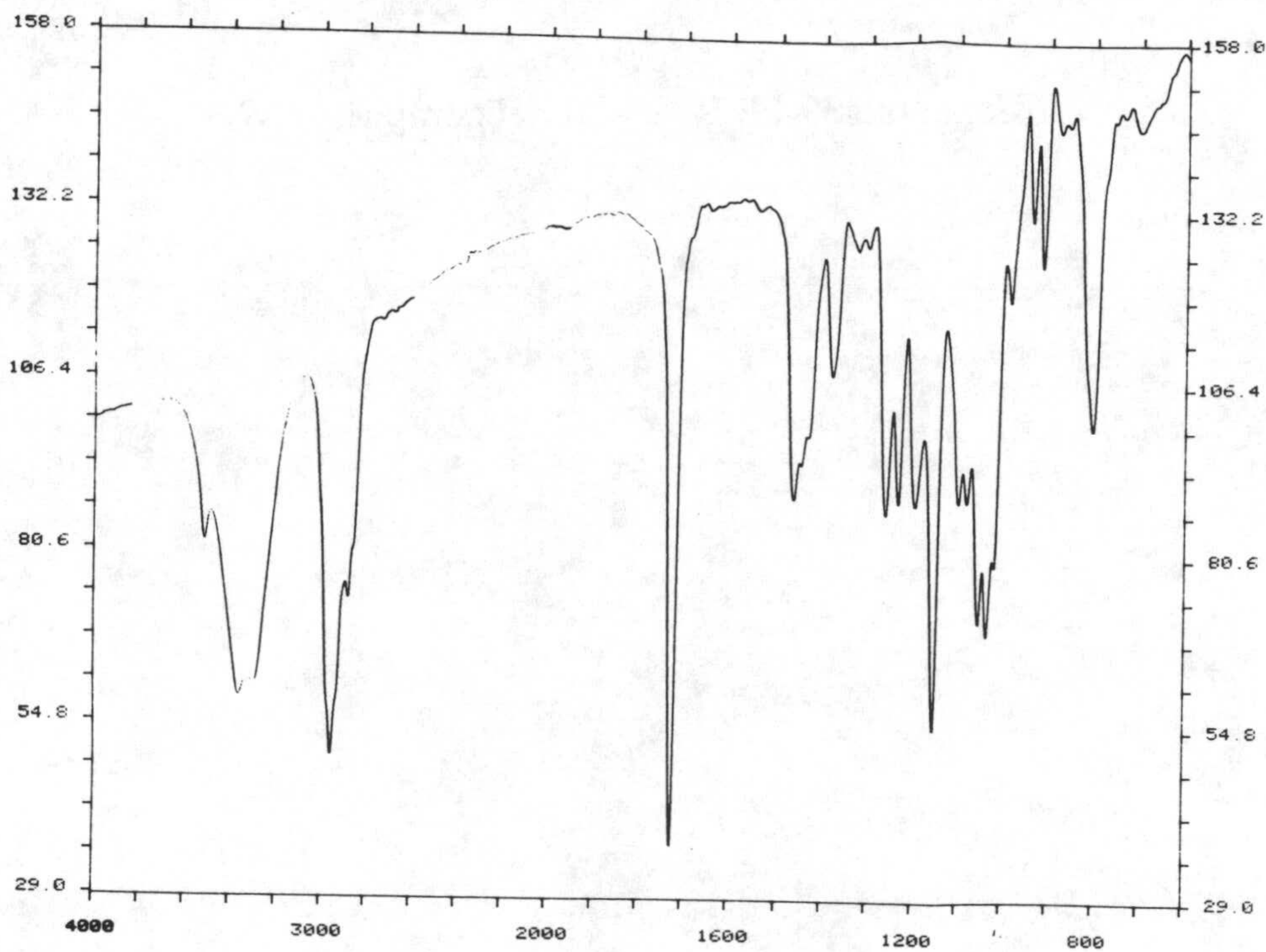


Espectro 39-H. RMN ^1H del compuesto 39

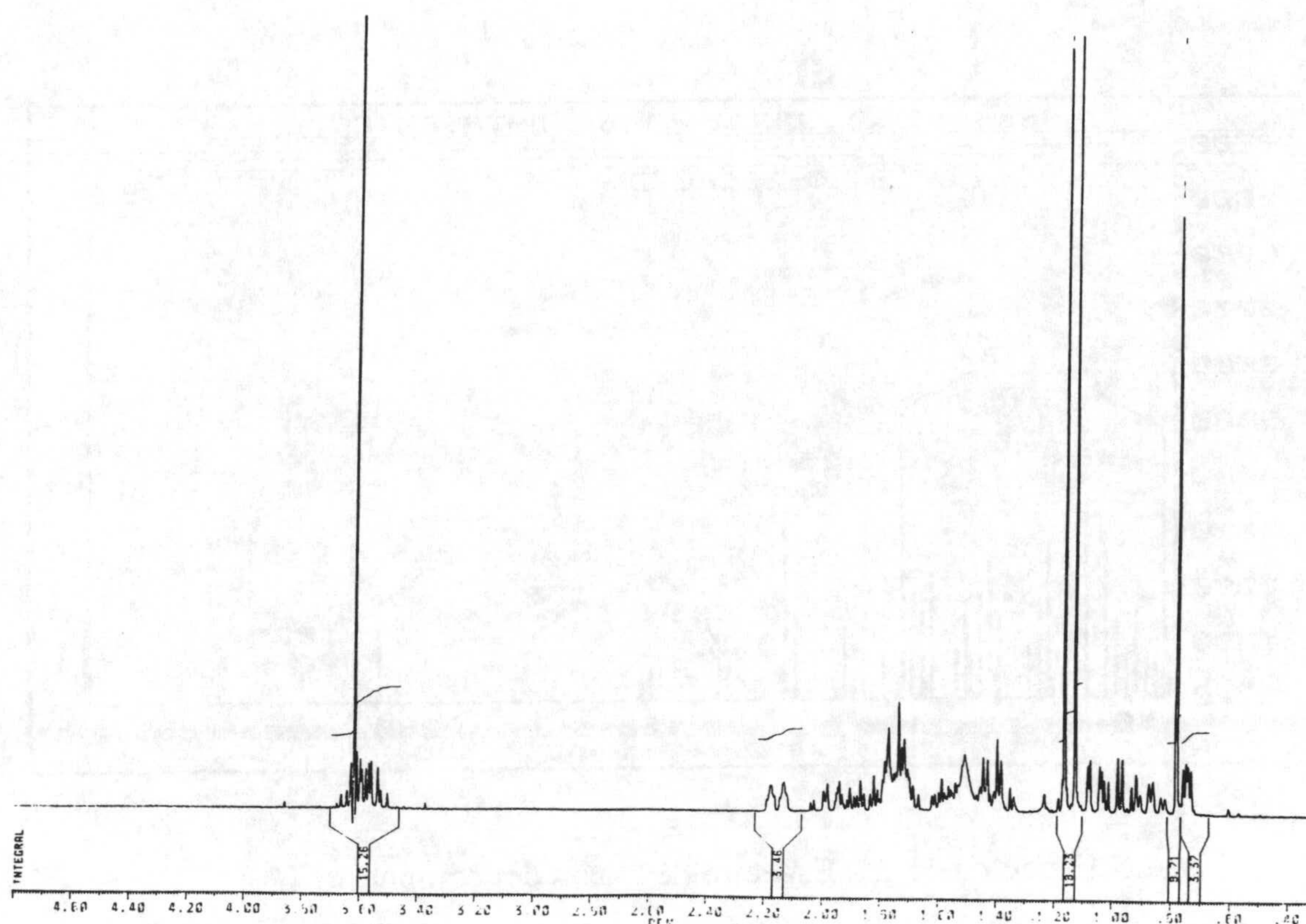
Espectros



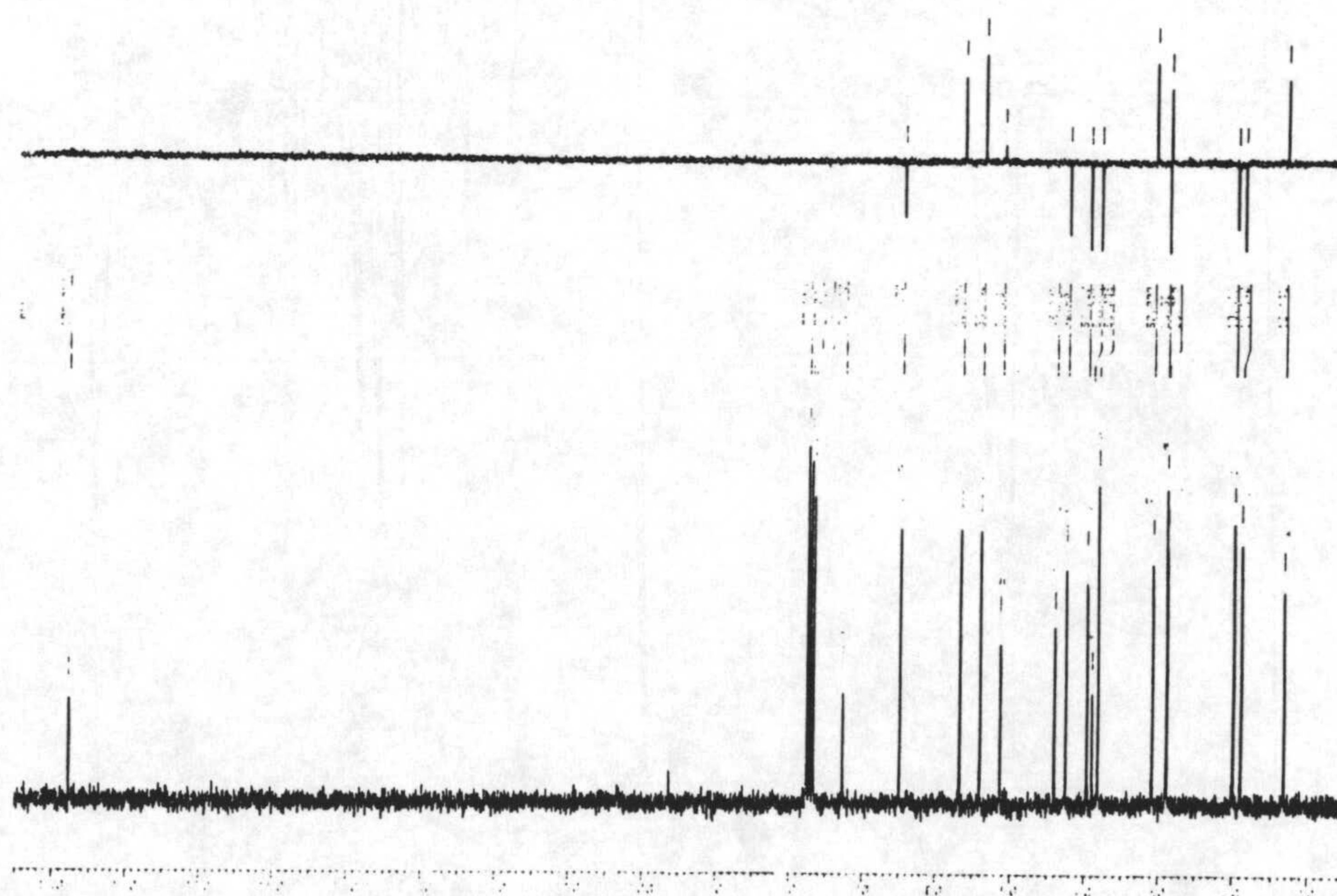
Espectro 40-M. Espectro de masas del compuesto 40



Espectro 40-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 40

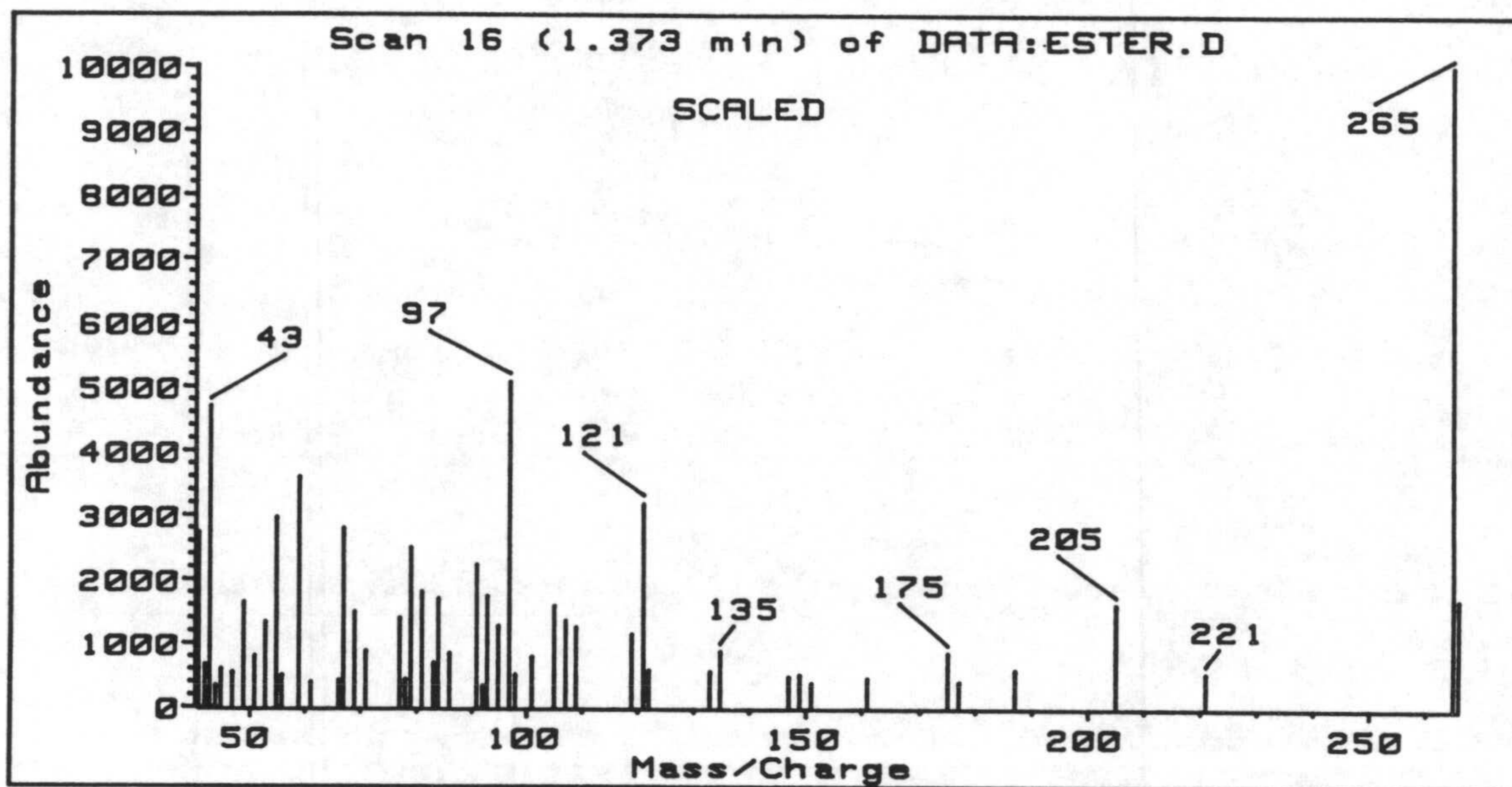


Espectro 40-H. RMN ¹H del compuesto 40

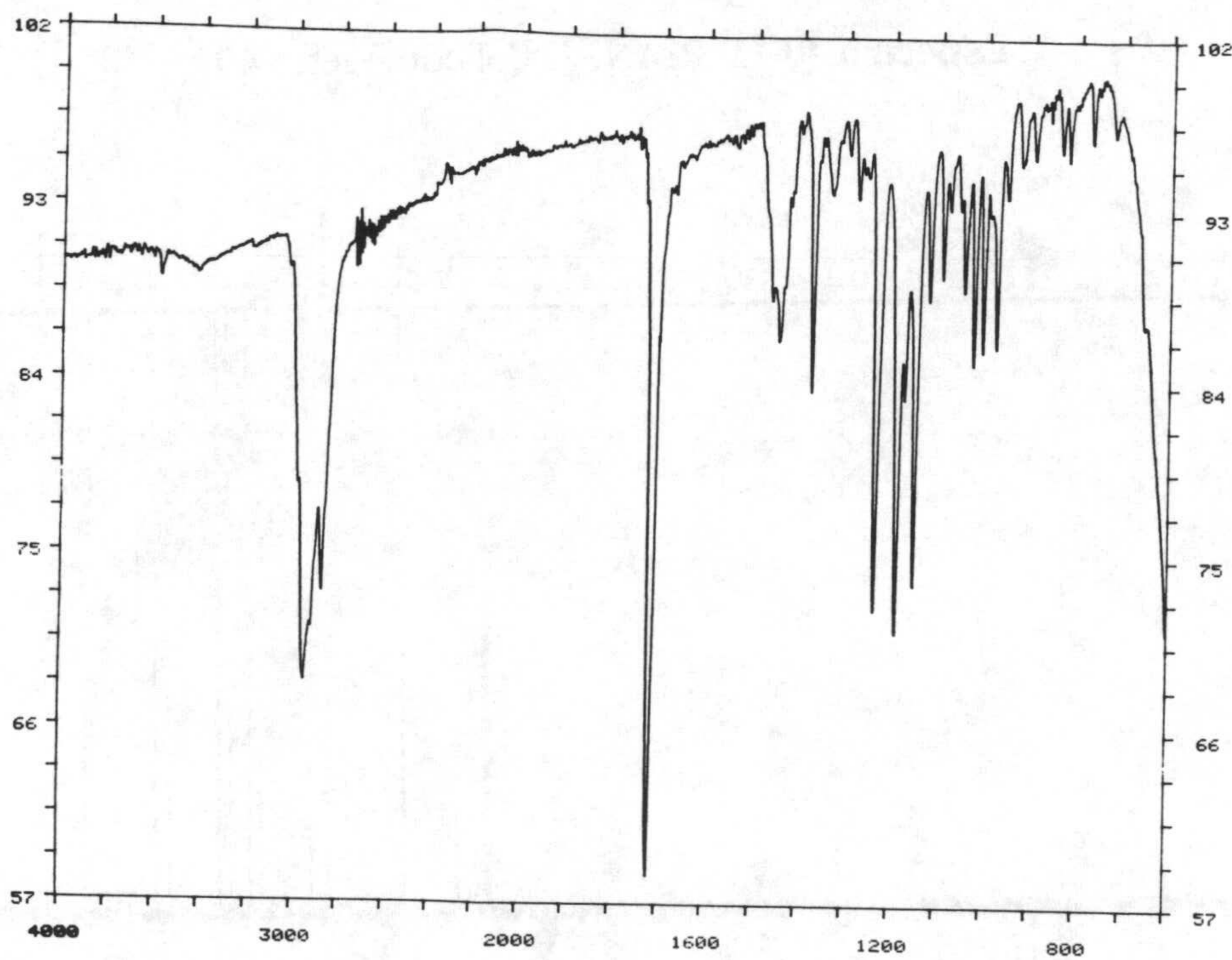


Espectro 40-C. RMN ¹³C del compuesto 40

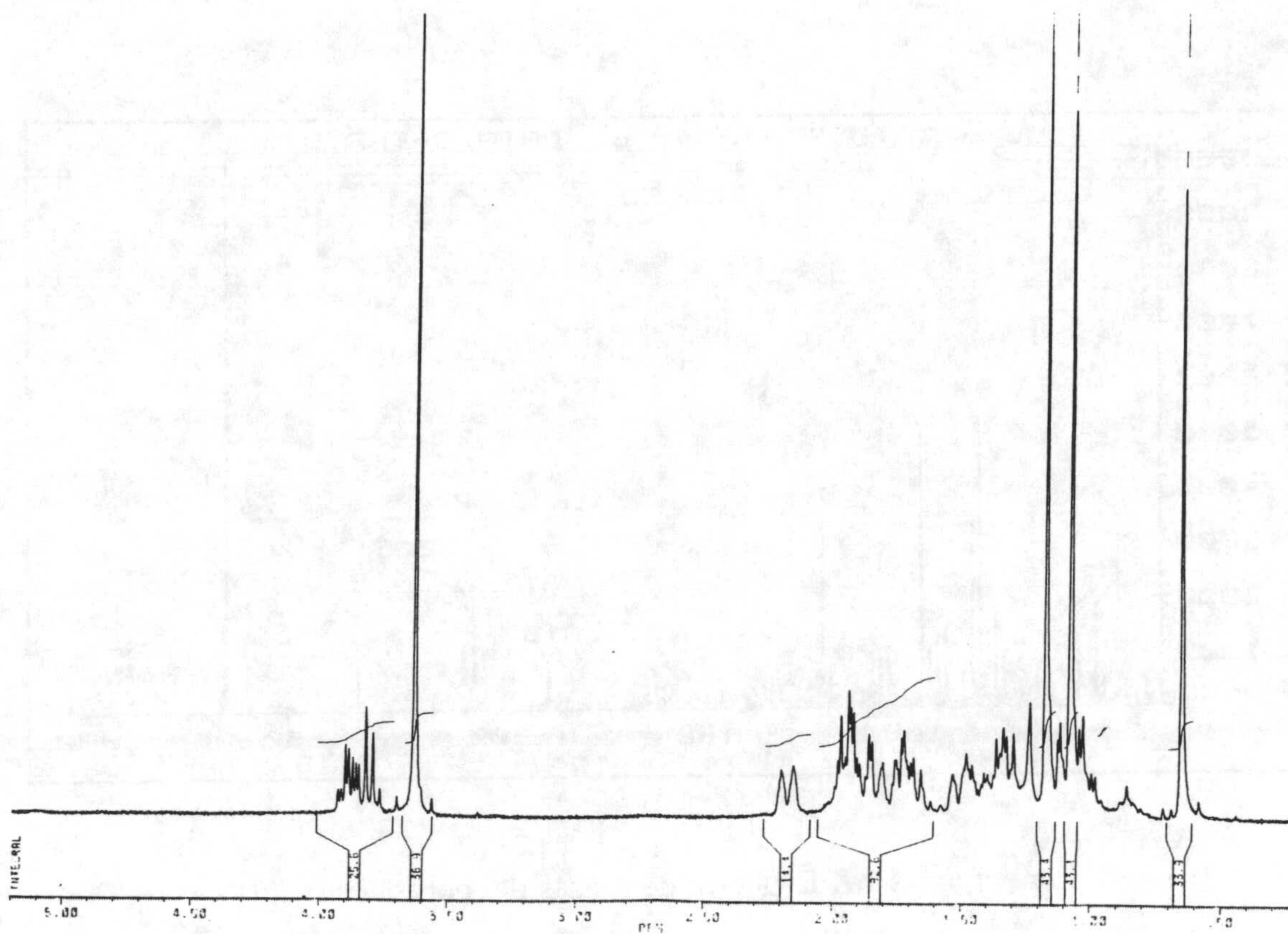
Espectros



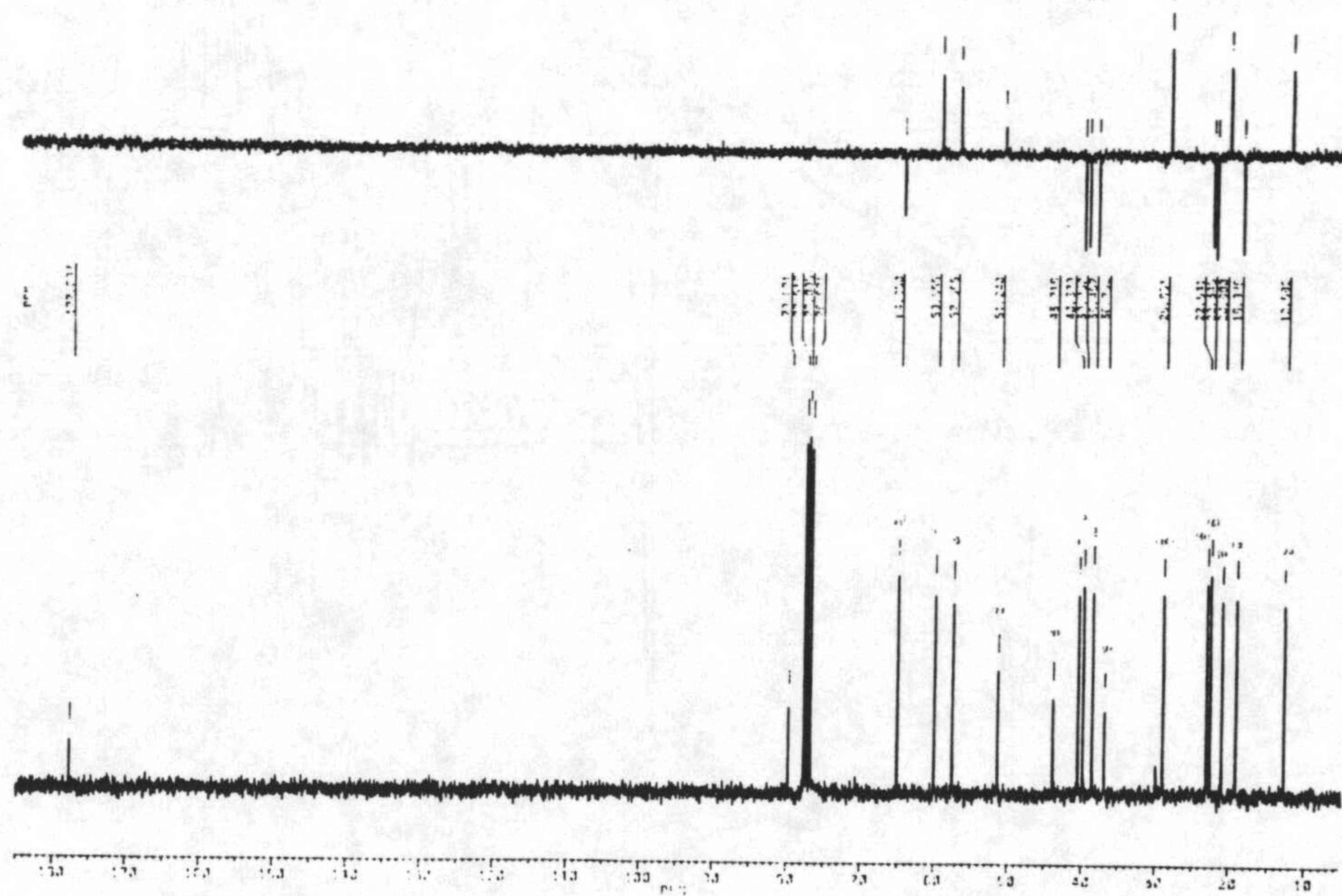
Espectro 41-M. Espectro de masas del compuesto 41



Espectro 41-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 41

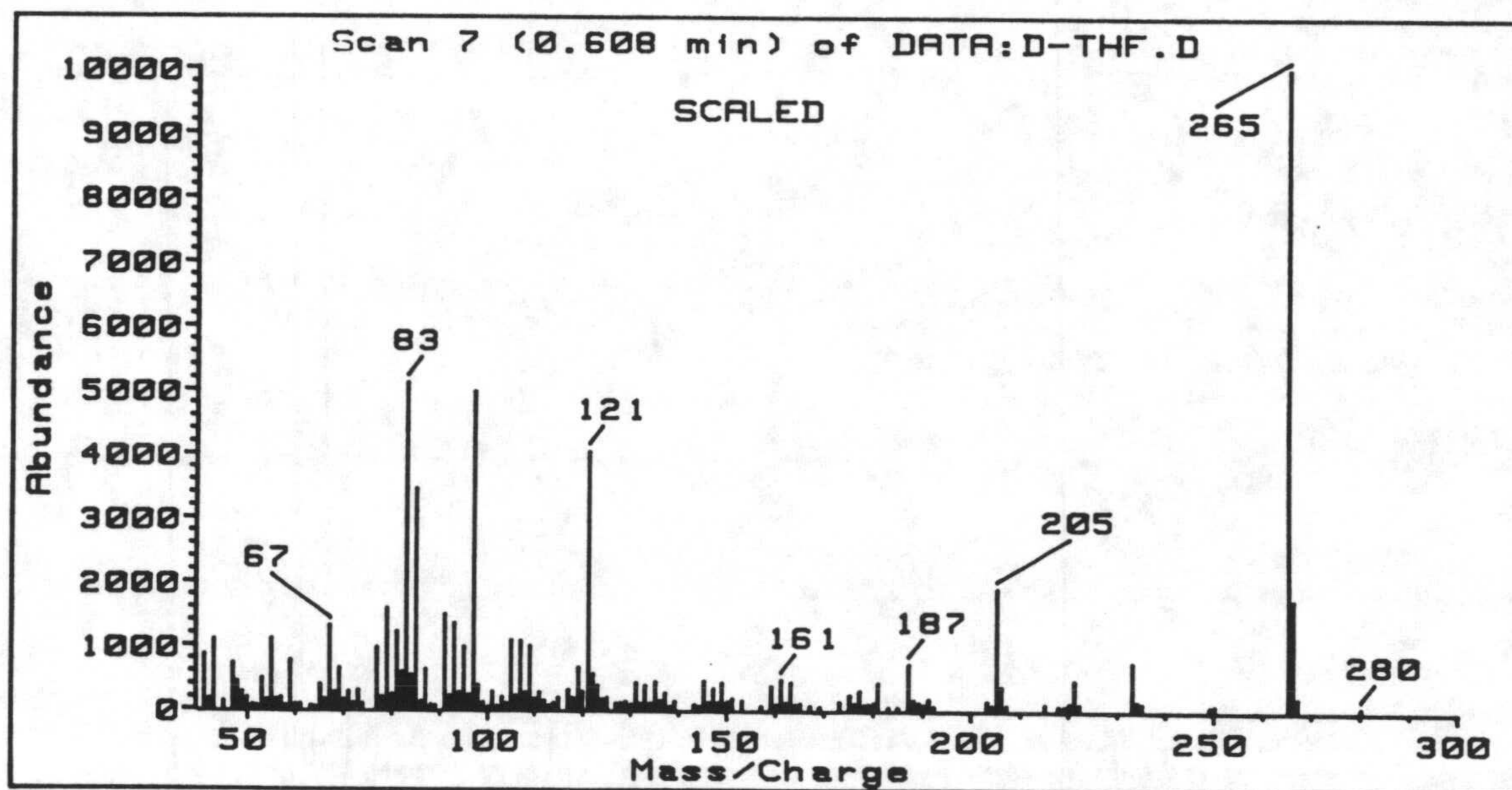


Espectro 41-H. RMN ¹H del compuesto 41

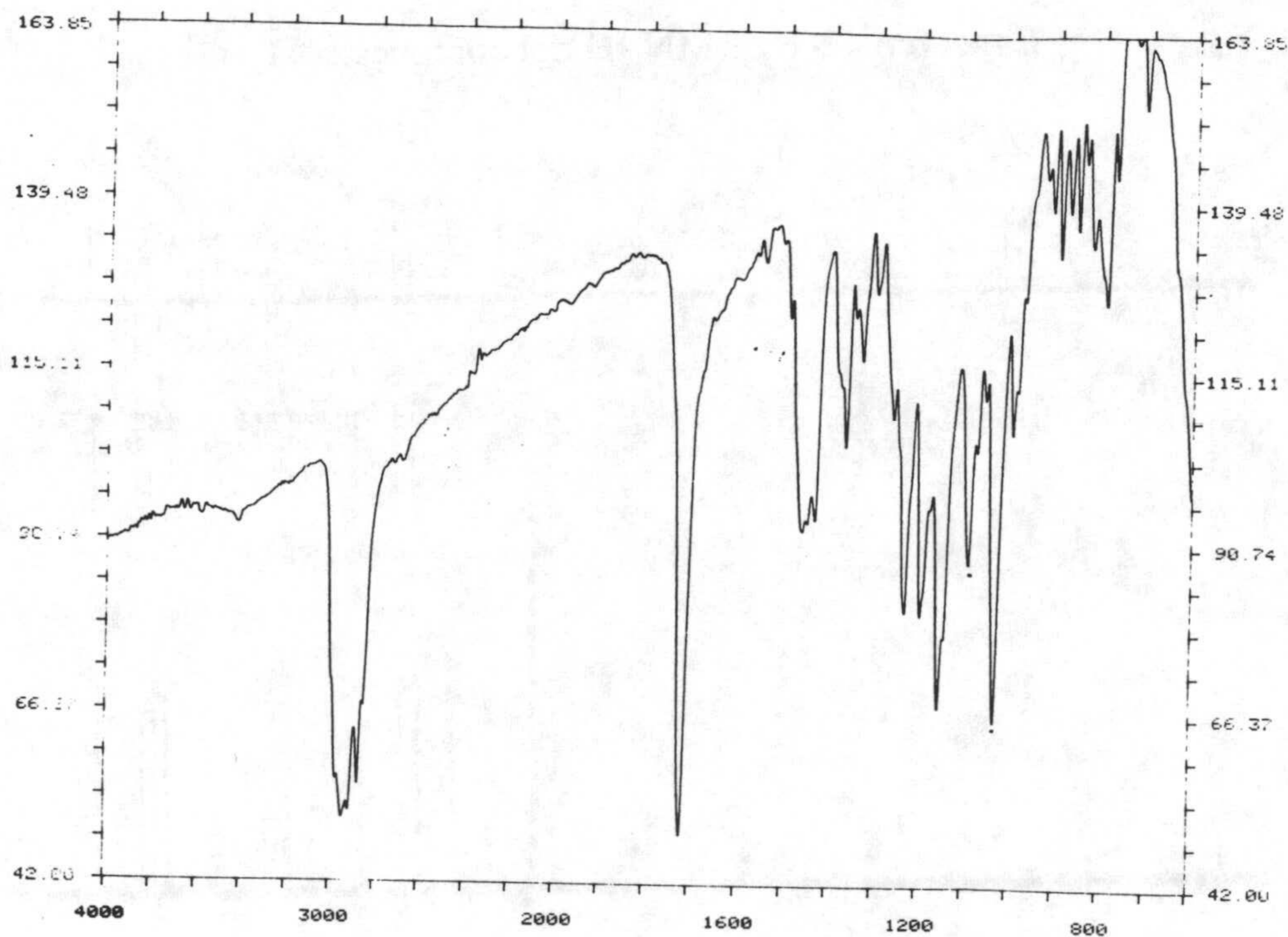


Espectro 41-C. RMN ¹³C del compuesto 41

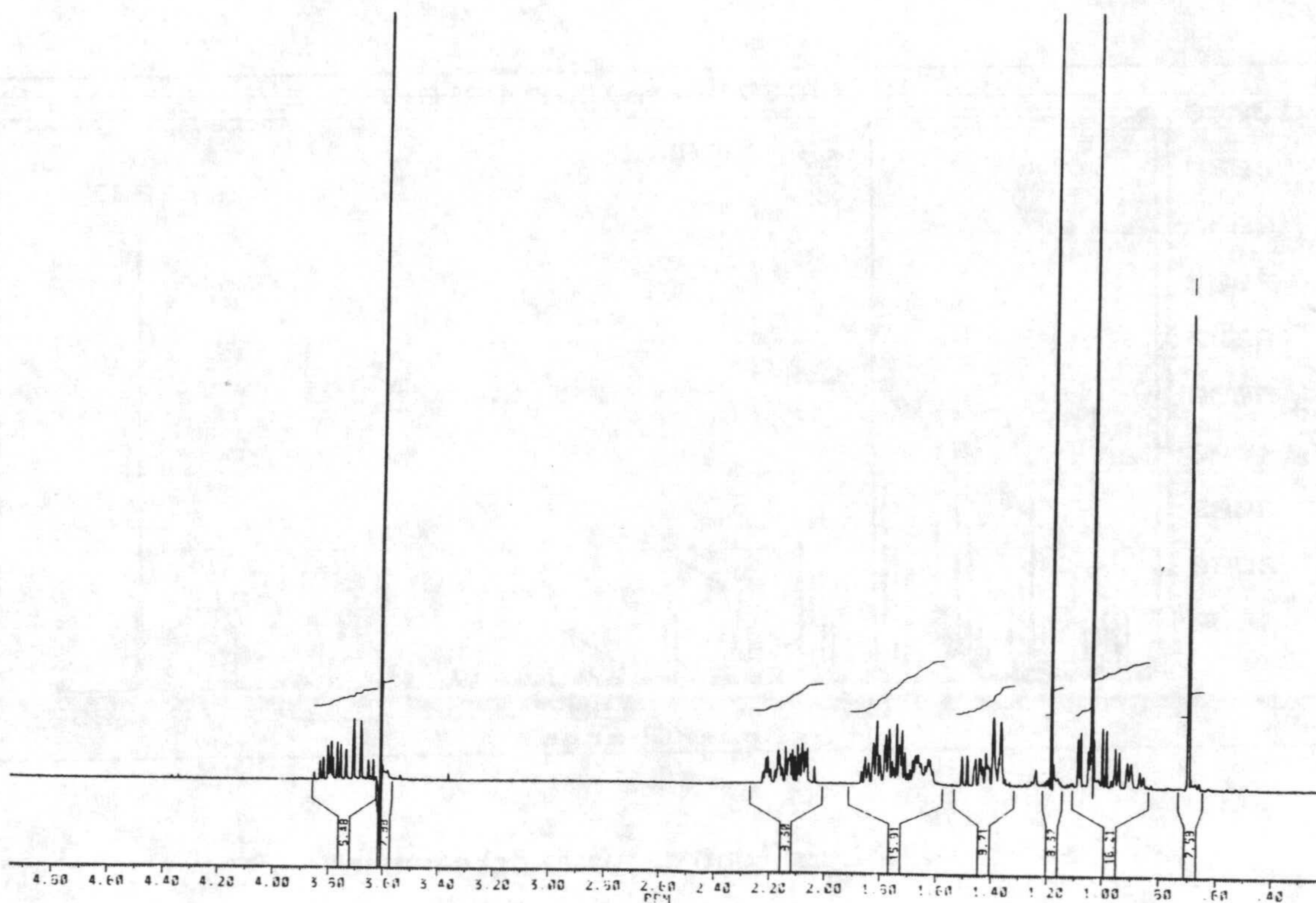
Espectros



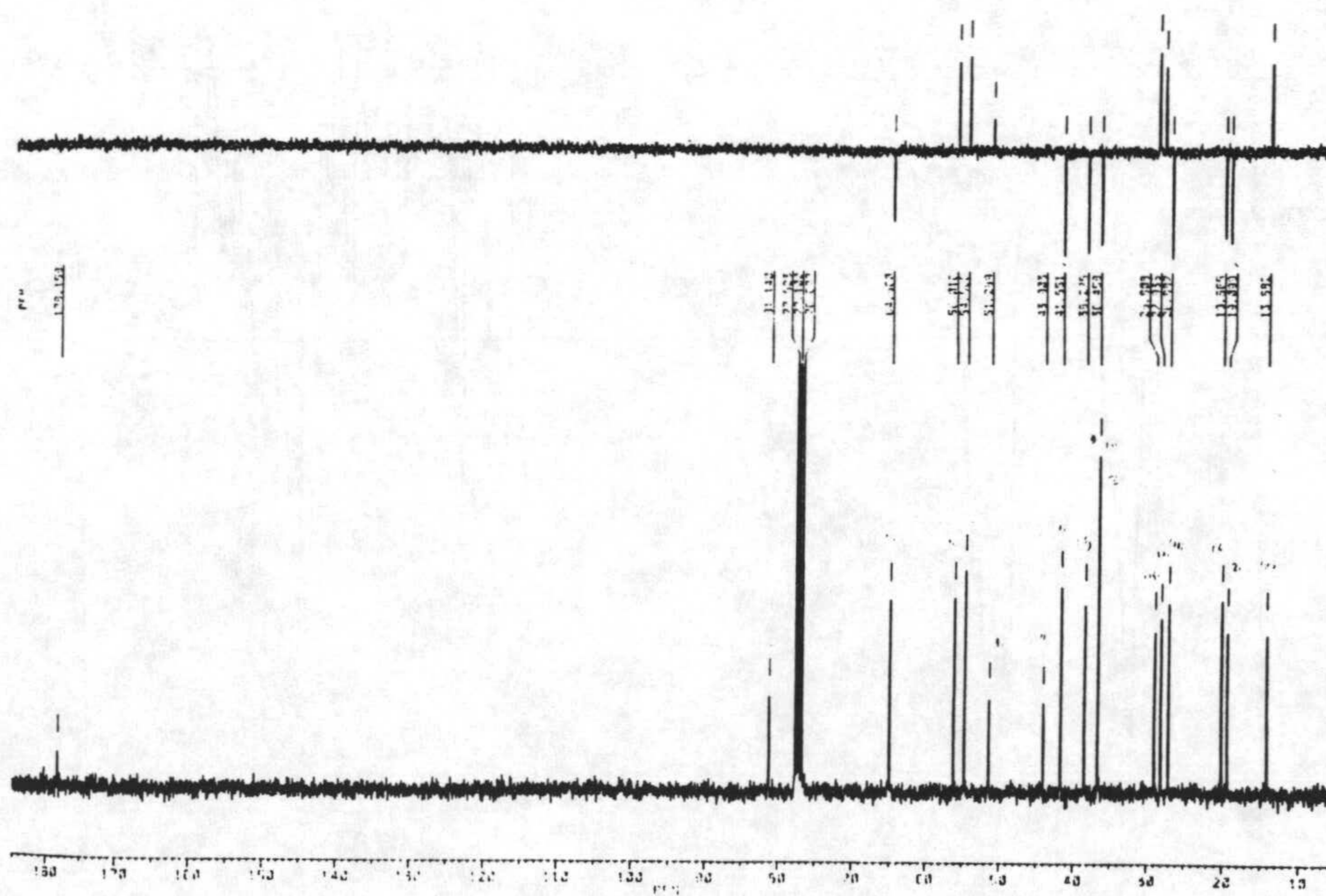
Espectro 42-M. Espectro de masas del compuesto 42



Espectro 42-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 42

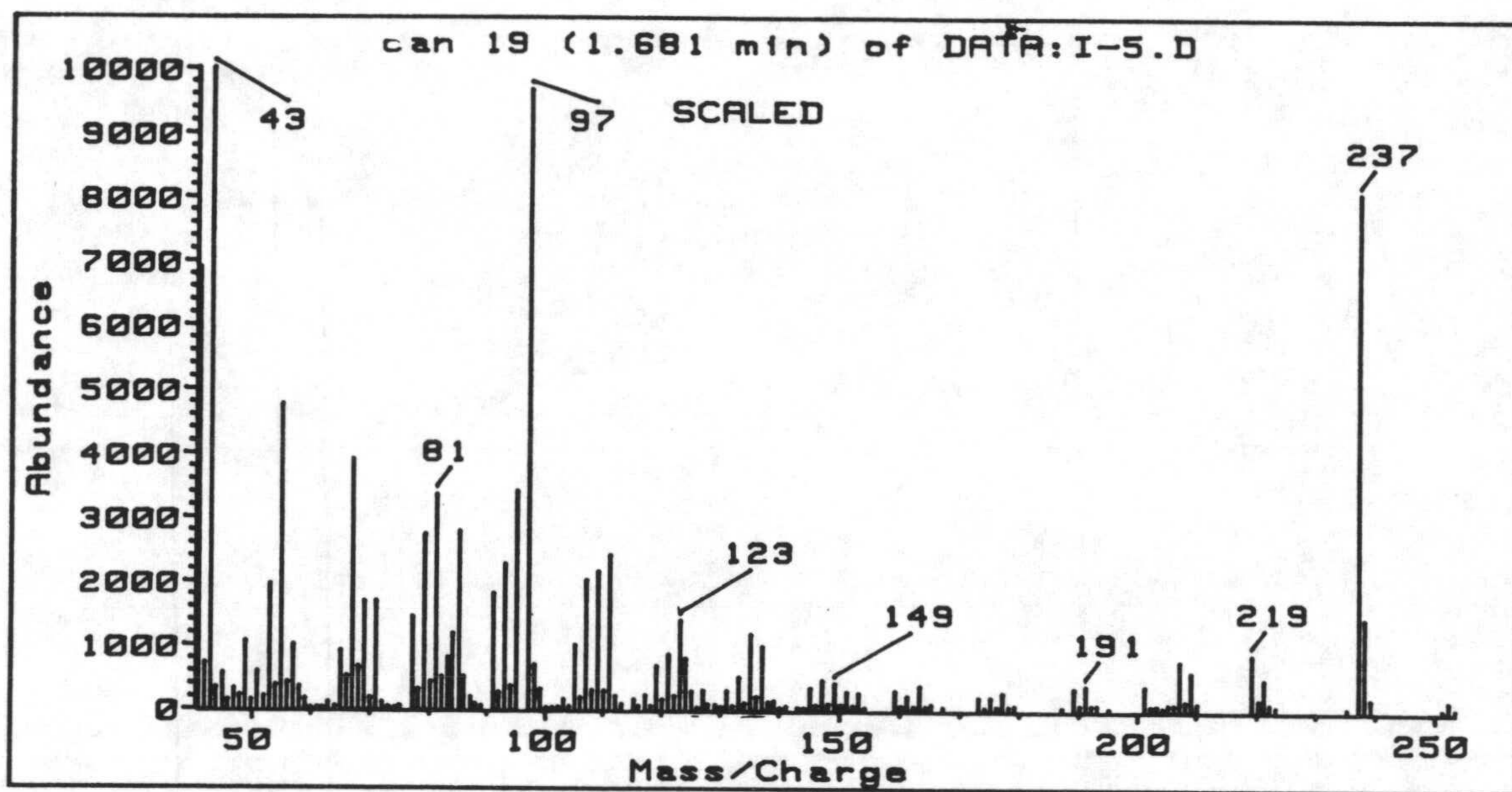


Espectro 42-H. RMN ¹H del compuesto 42

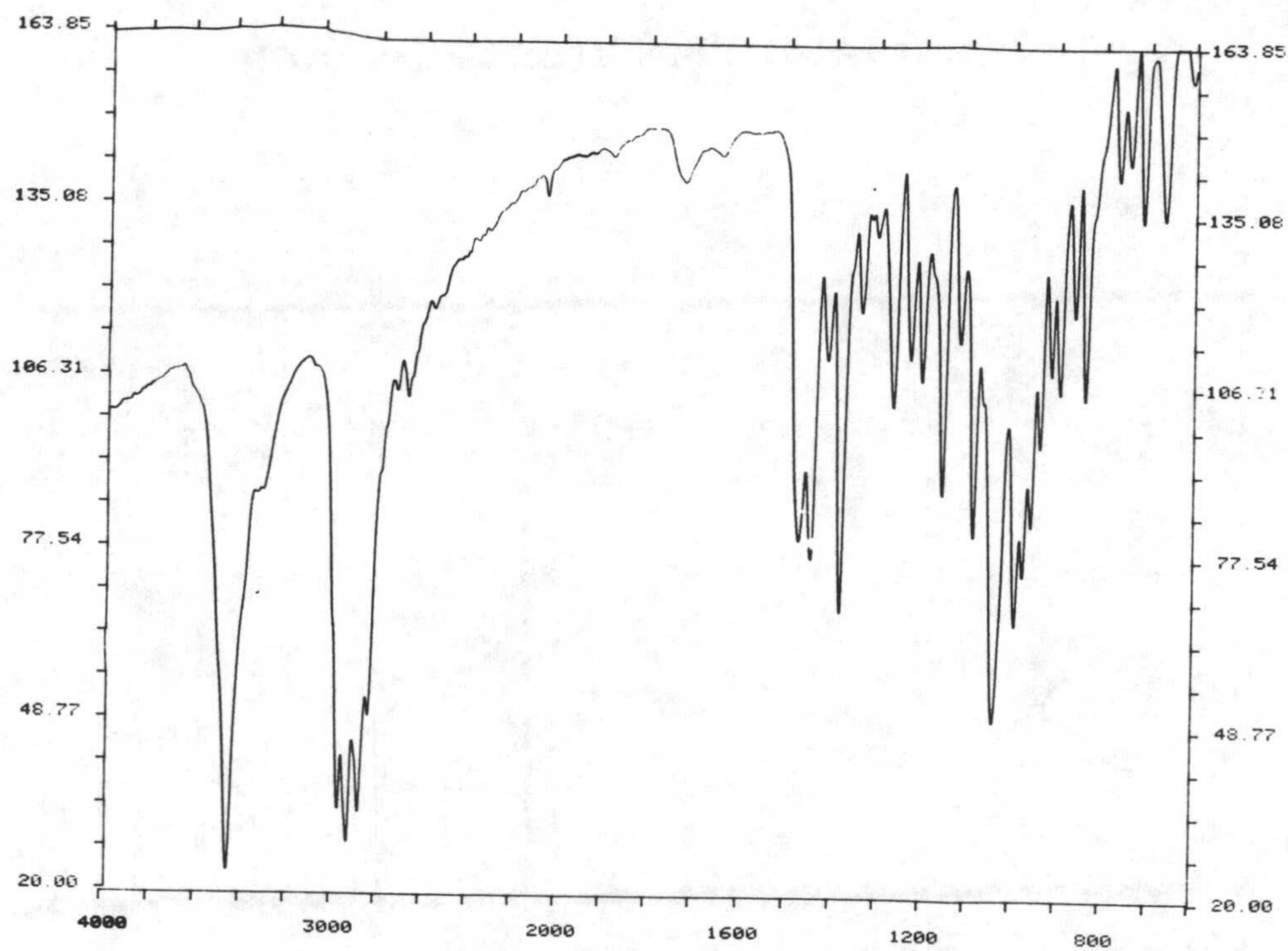


Espectro 42-C. RMN ¹³C del compuesto 42

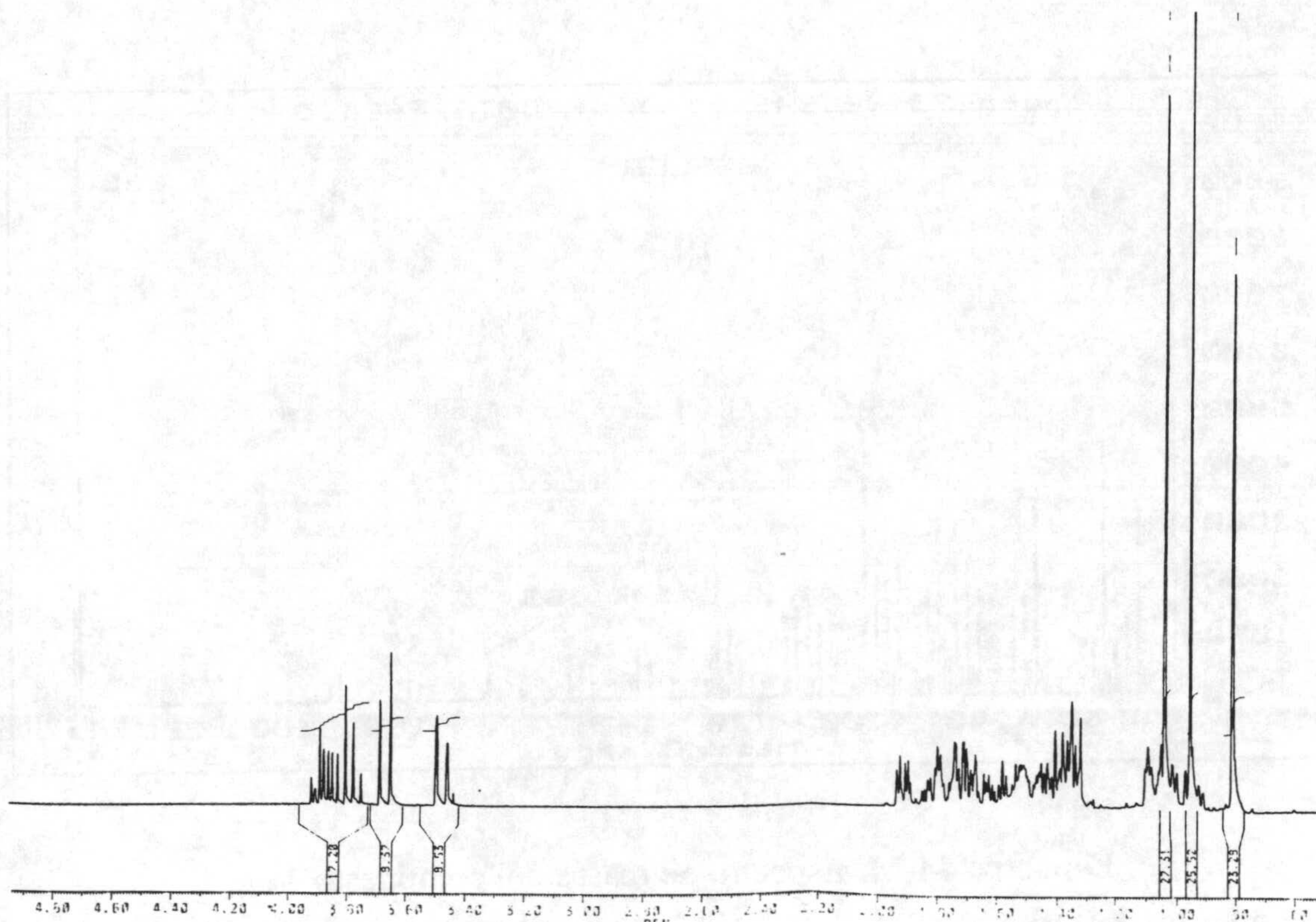
Espectros



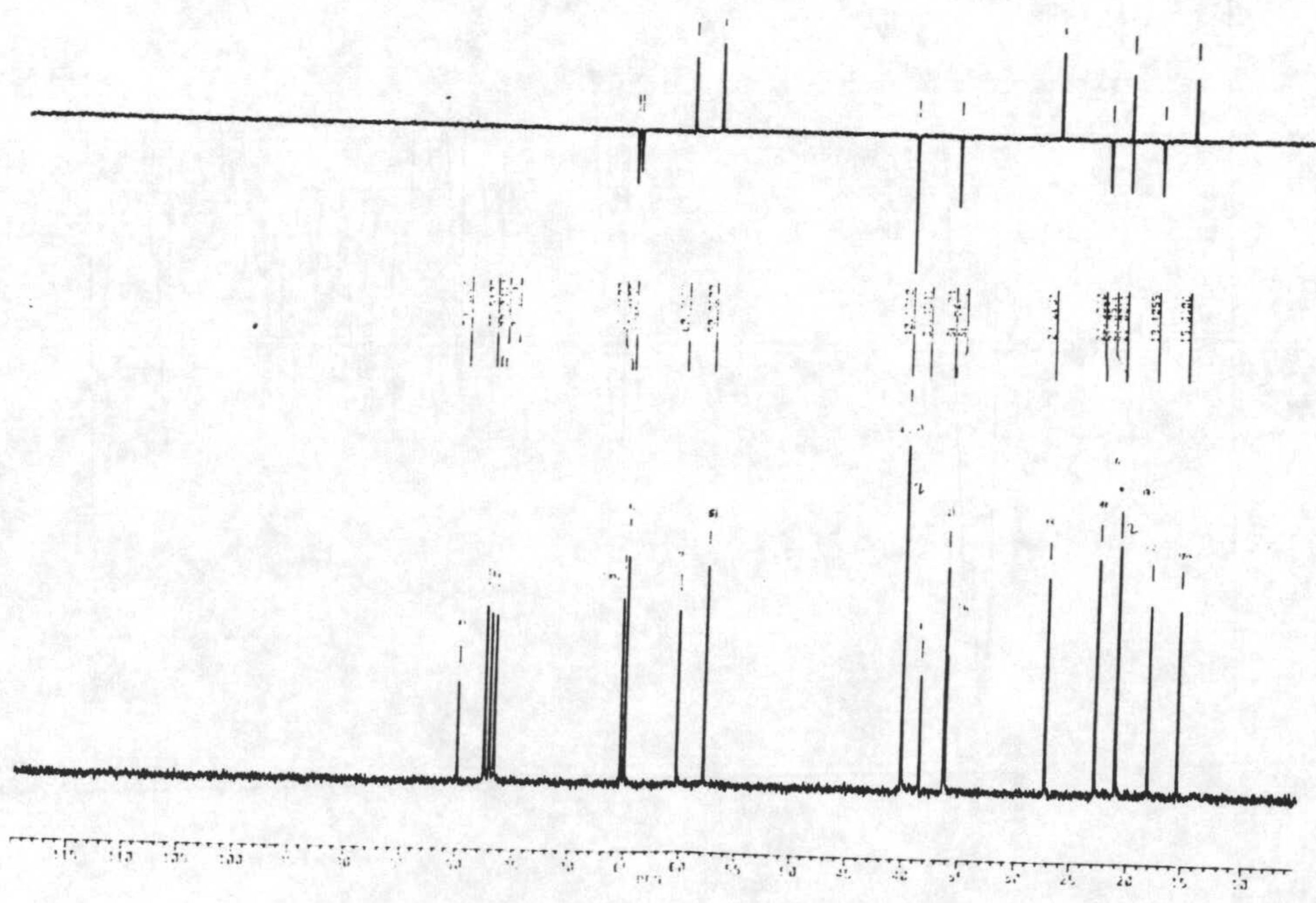
Espectro 43-M. Espectro de masas del compuesto 43



Espectro 43-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 43

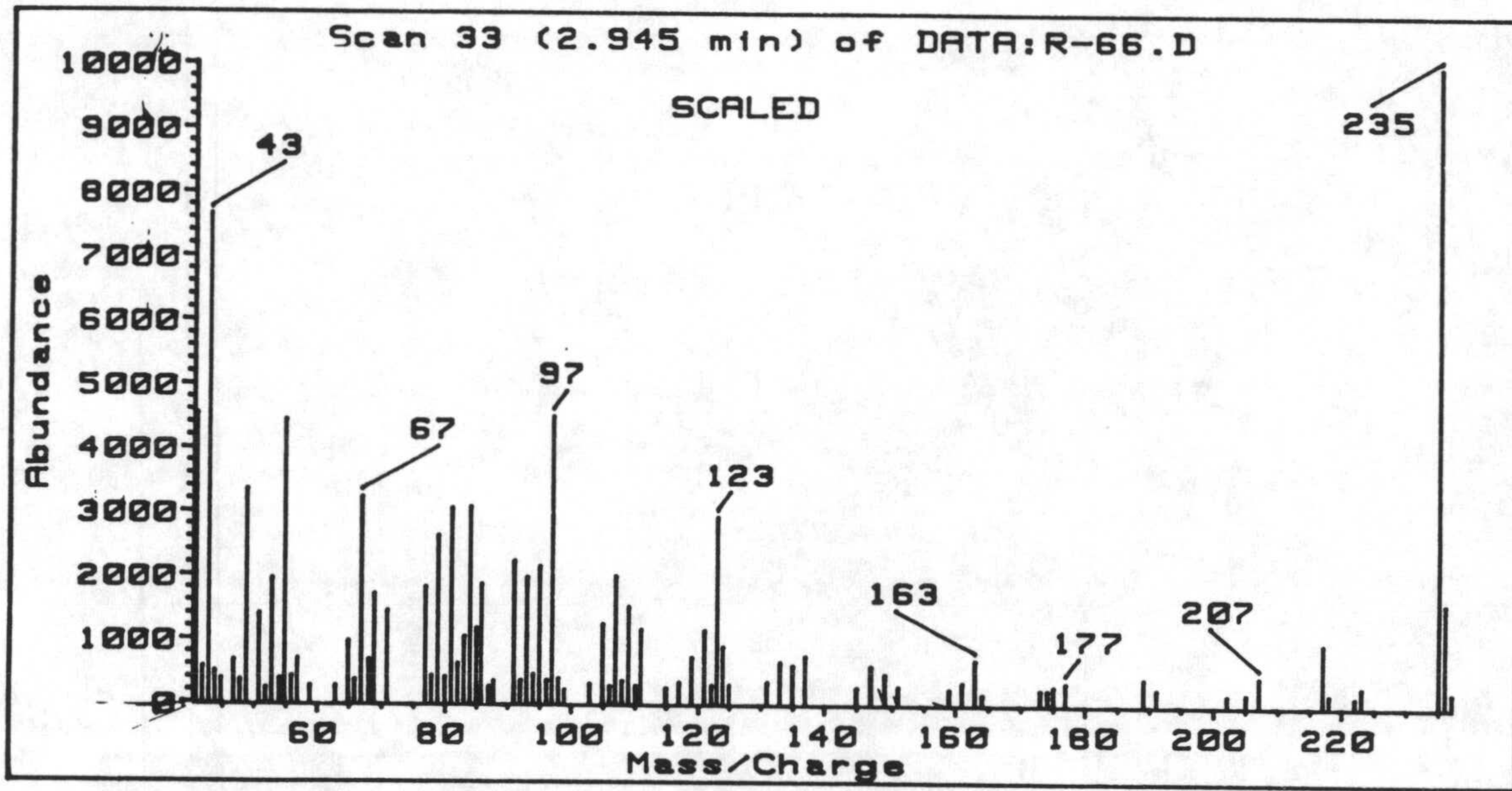


Espectro 43-H. RMN ¹H del compuesto 43

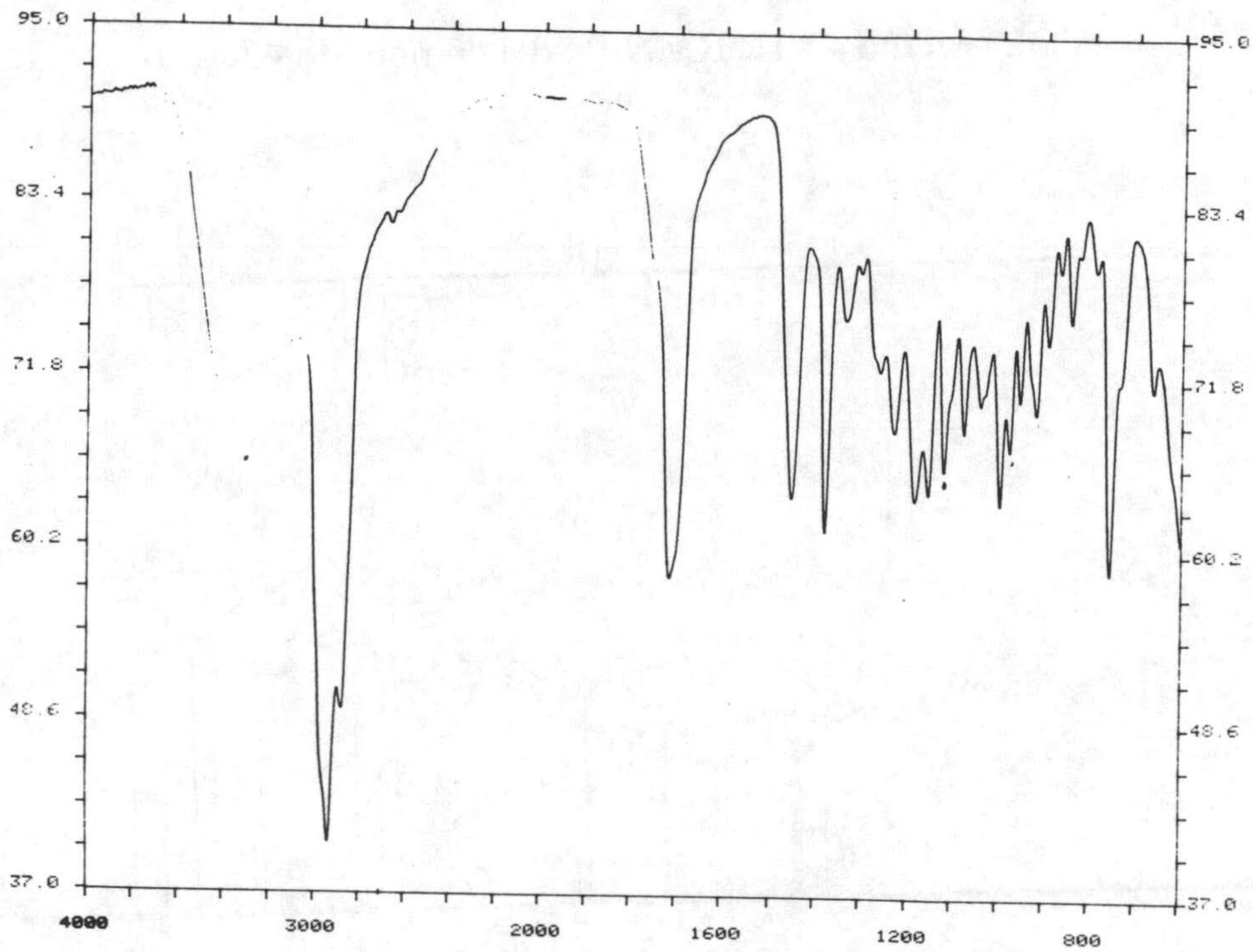


Espectro 43-C. RMN ¹³C del compuesto 43

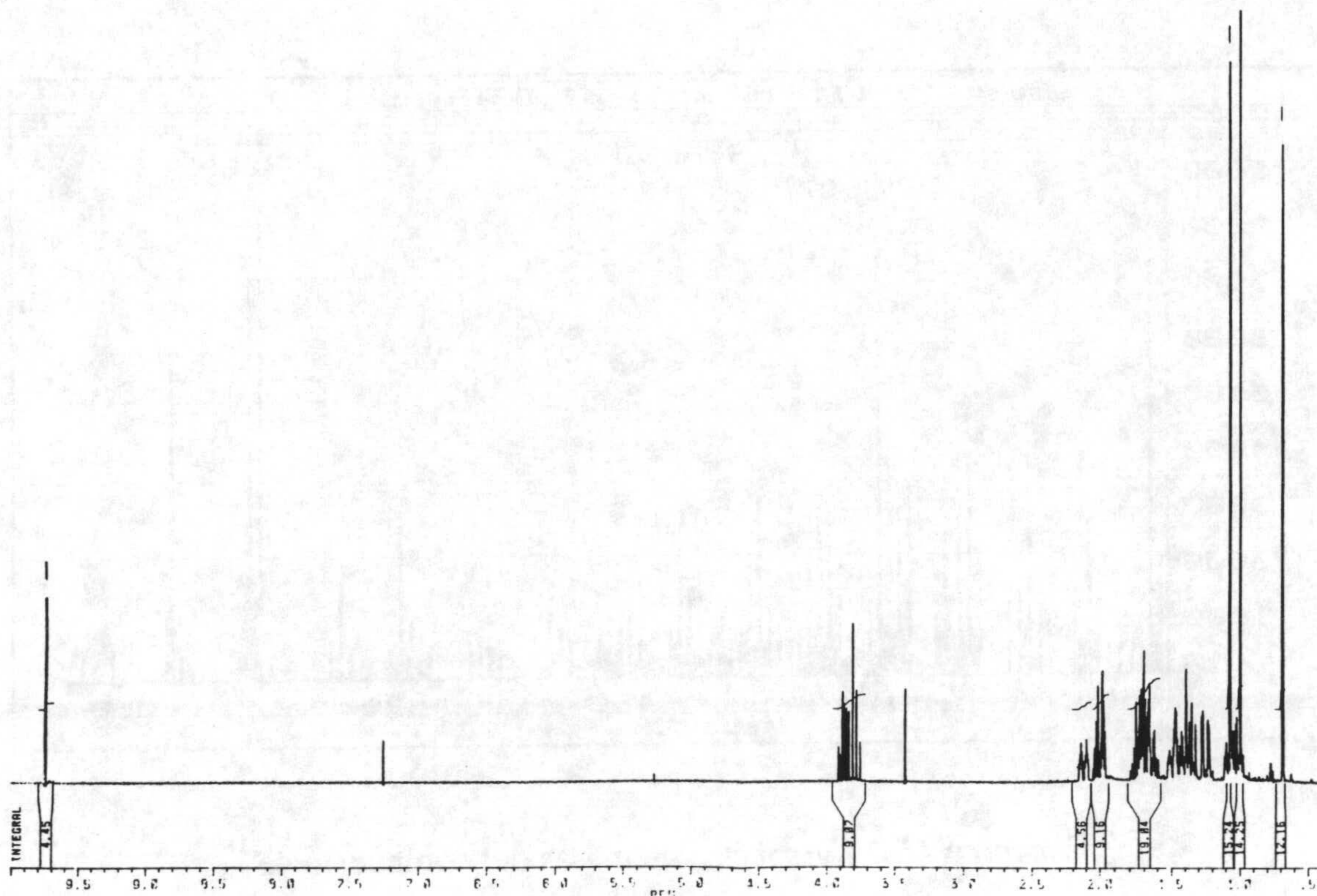
Espectros



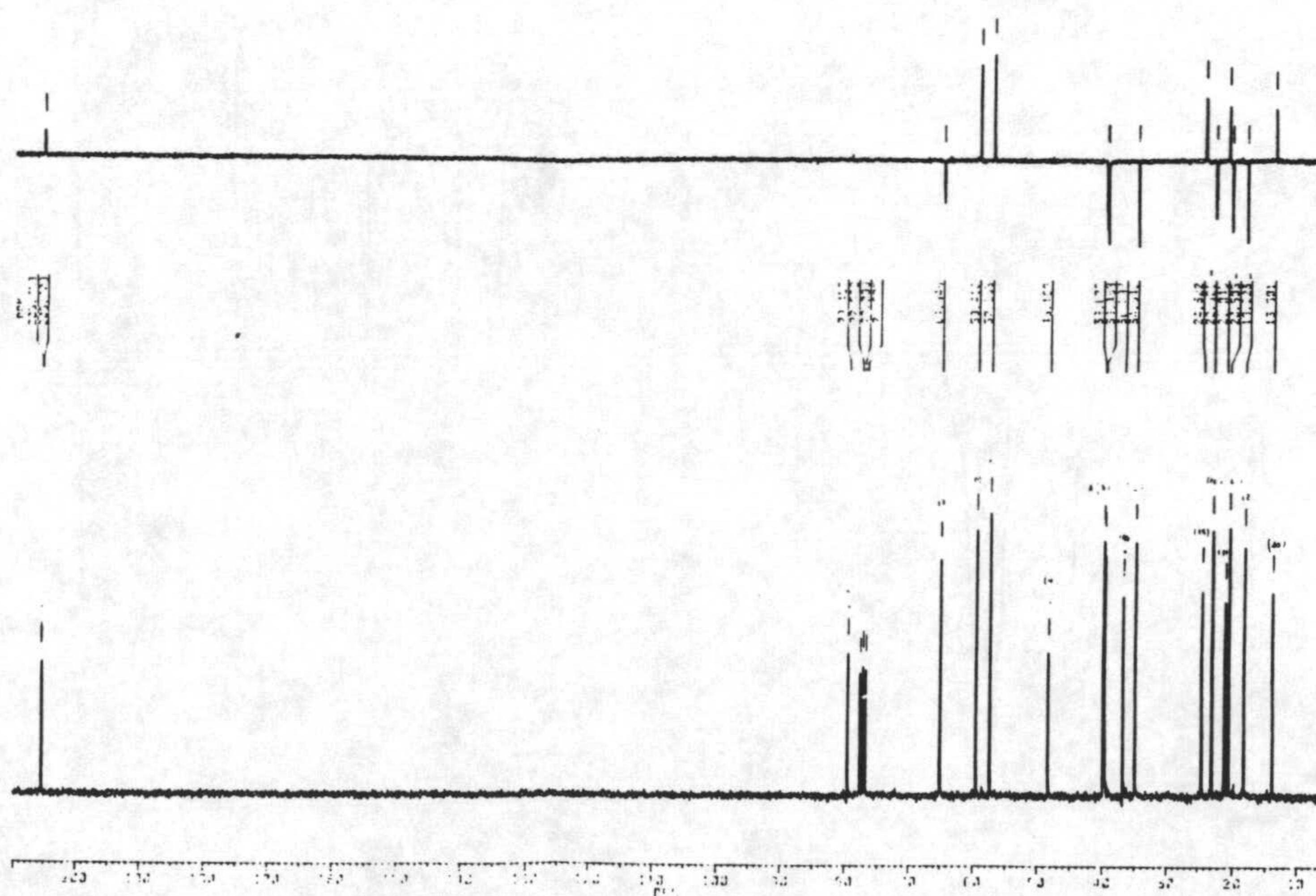
Espectro 44-M. Espectro de masas del compuesto 44



Espectro 44-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 44

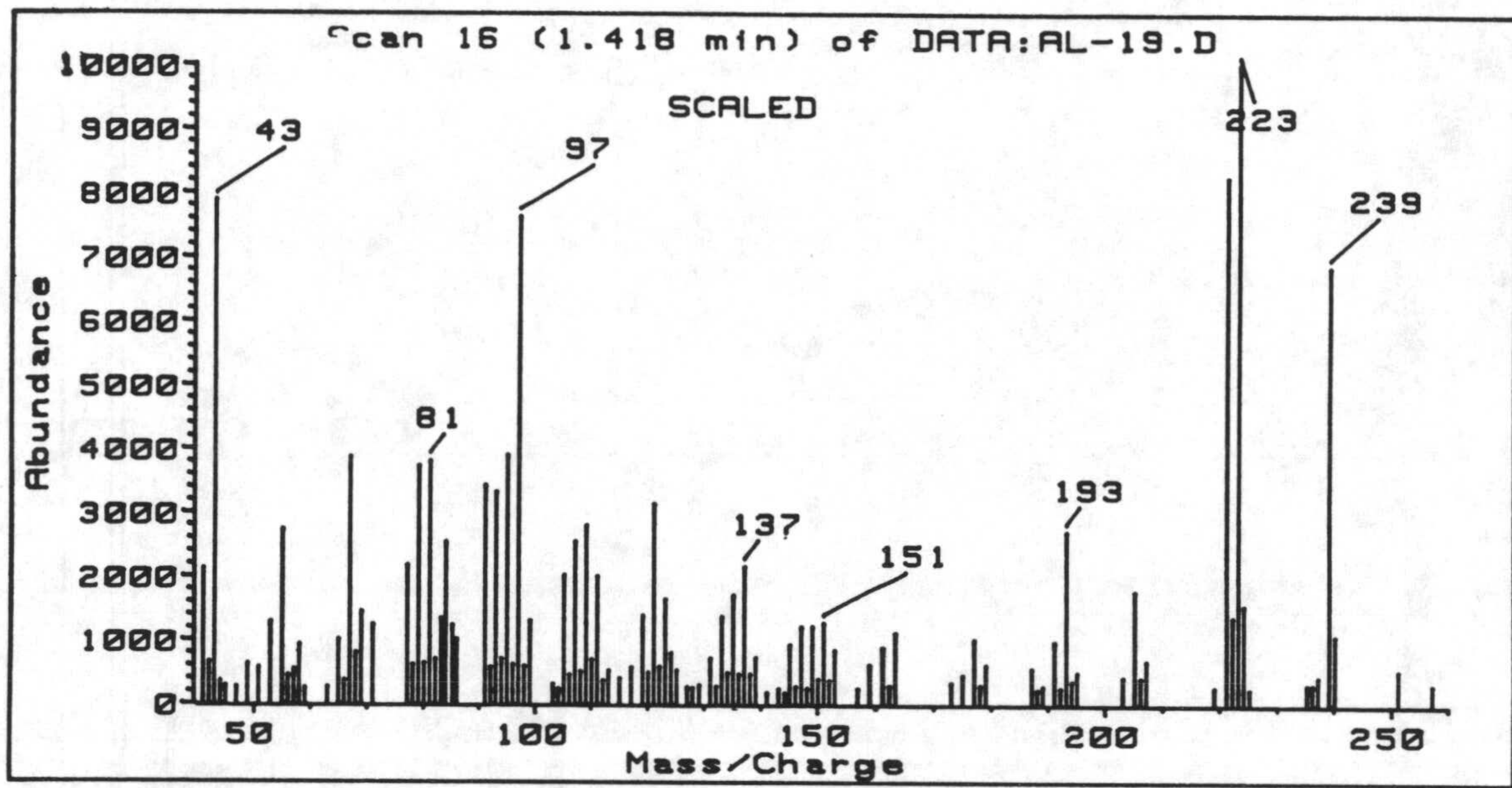


Espectro 44-H. RMN ¹H del compuesto 44

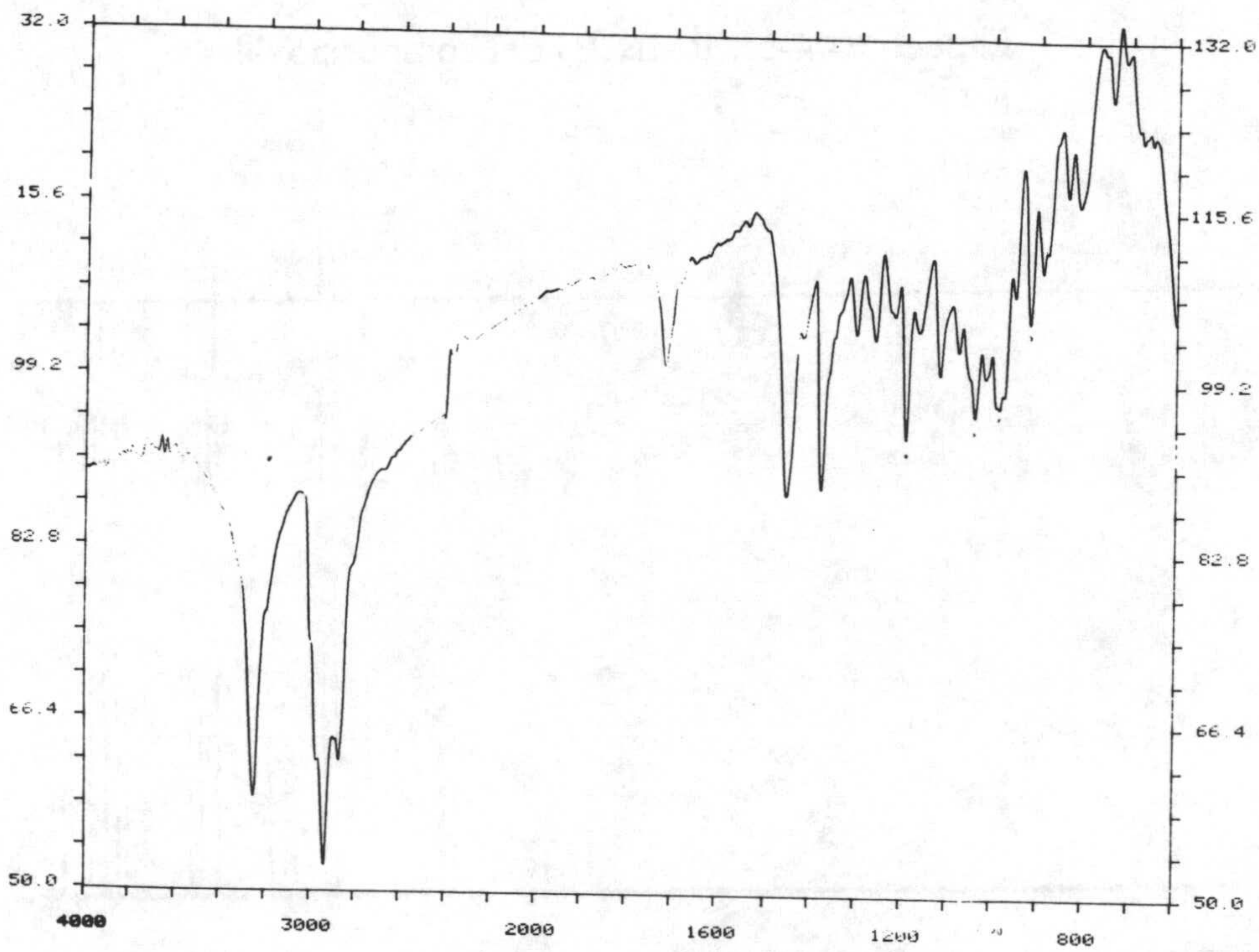


Espectro 44-C. RMN ¹³C del compuesto 44

Espectros

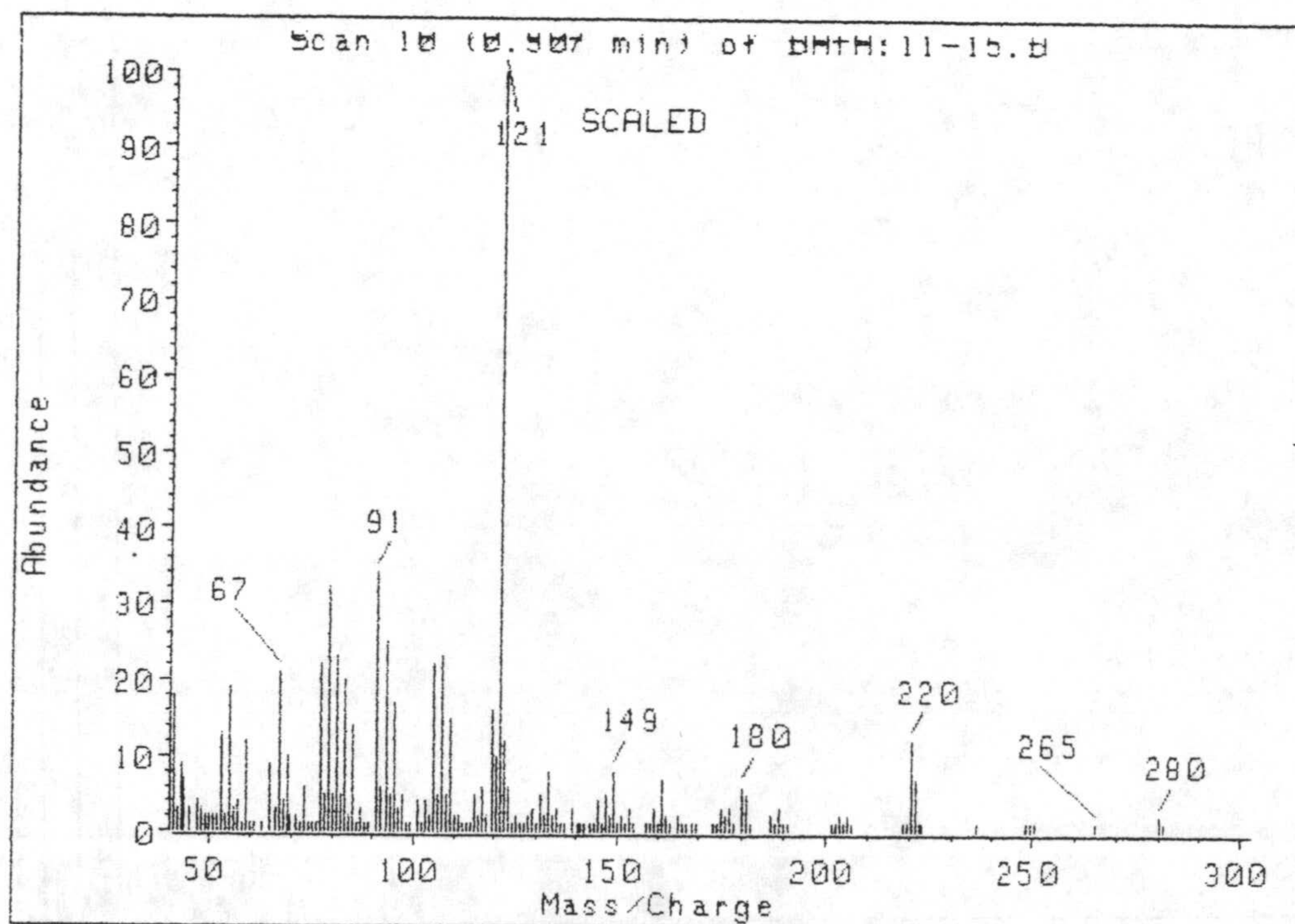


Espectro 45-M. Espectro de masas del compuesto 45

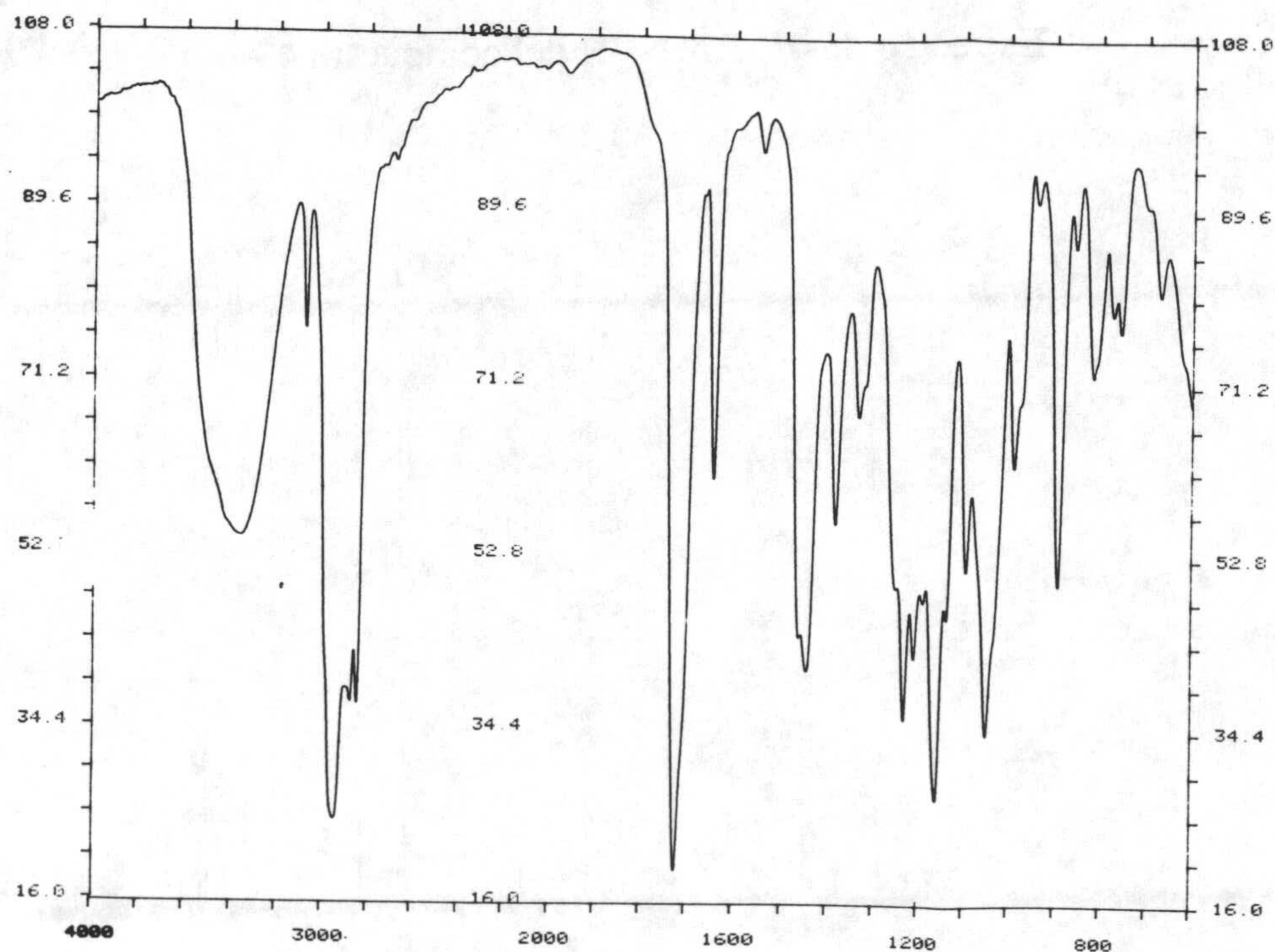


Espectro 45-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 45

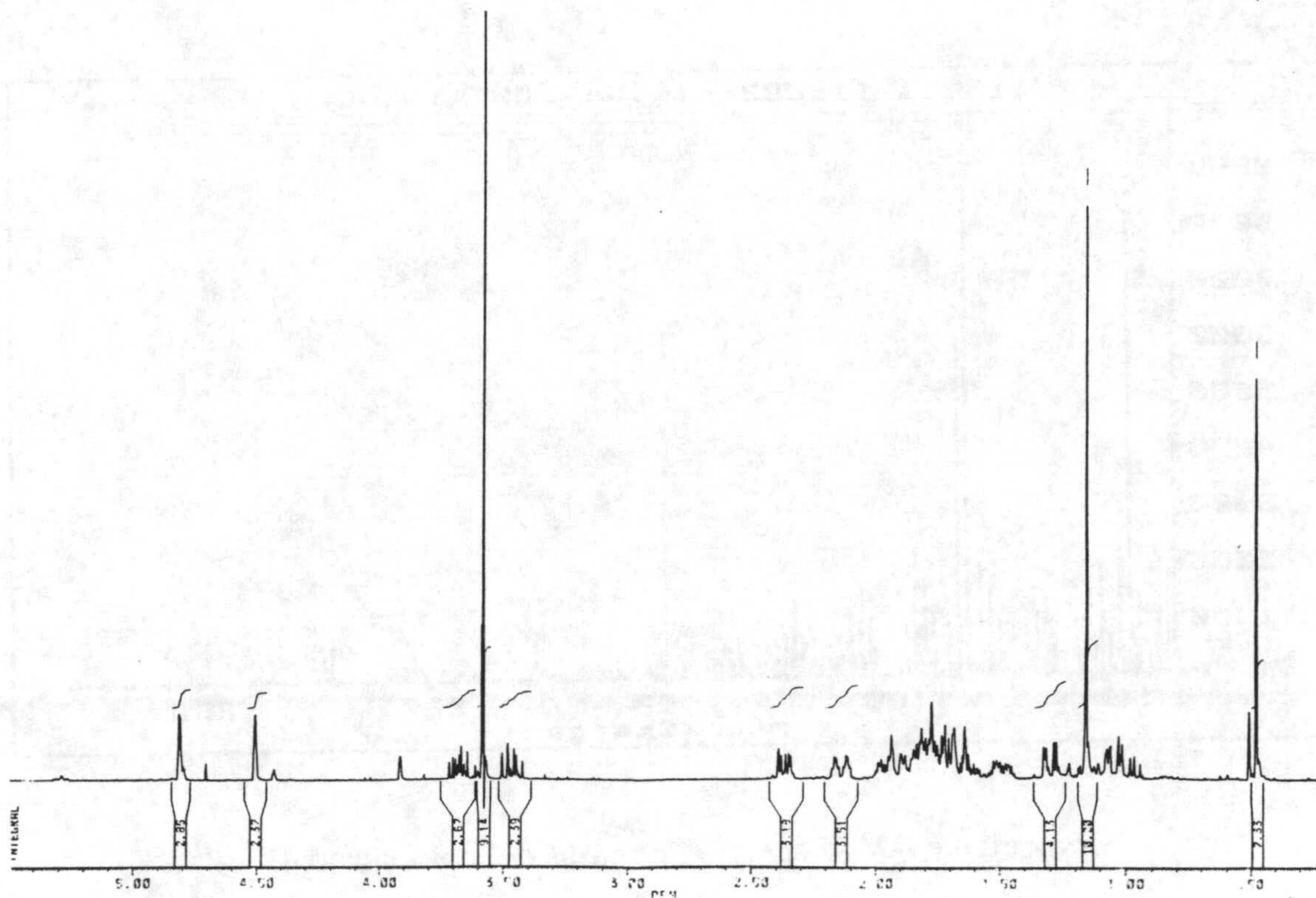
Espectros



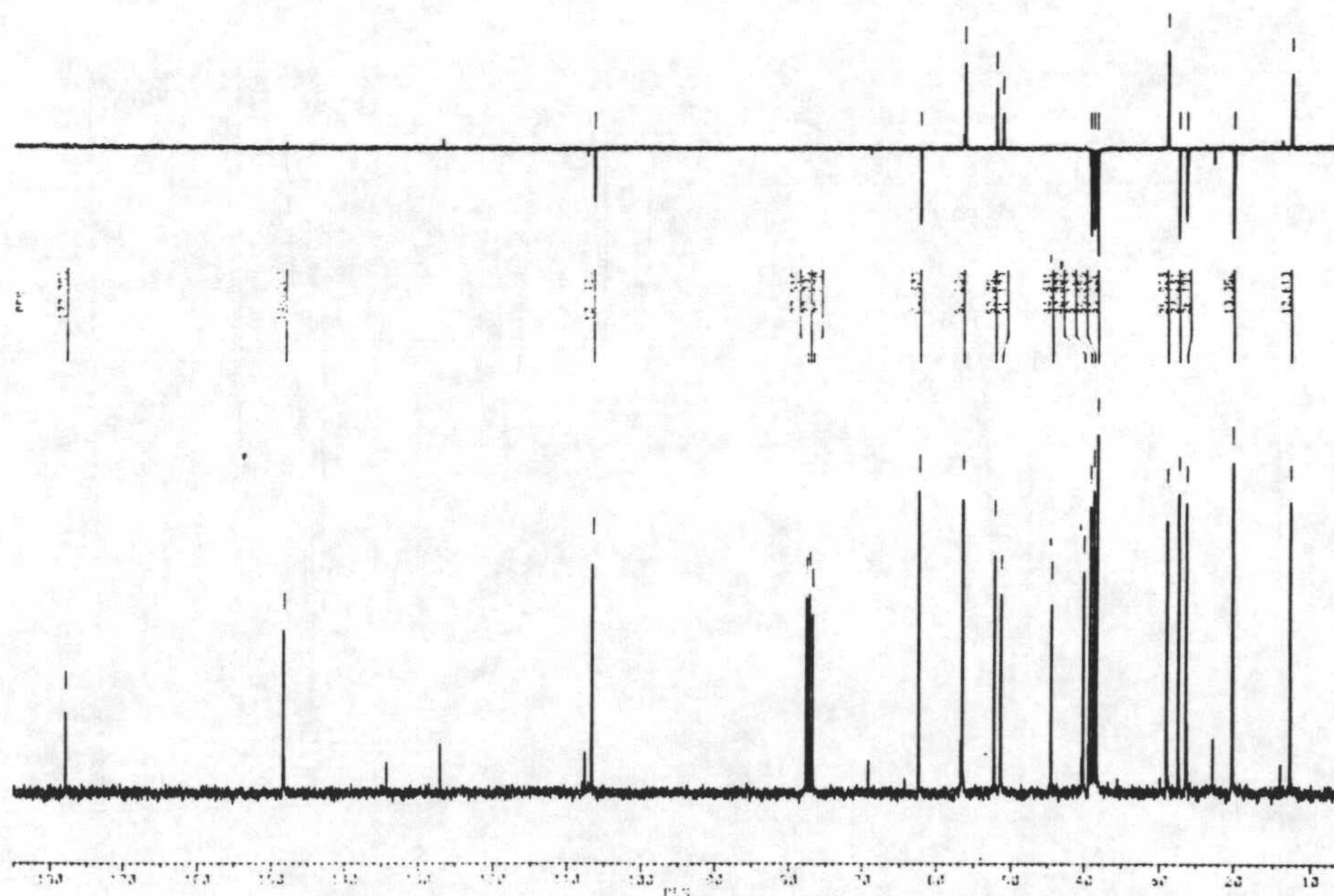
Espectro 46-M. Espectro de masas del compuesto 46



Espectro 46-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 46

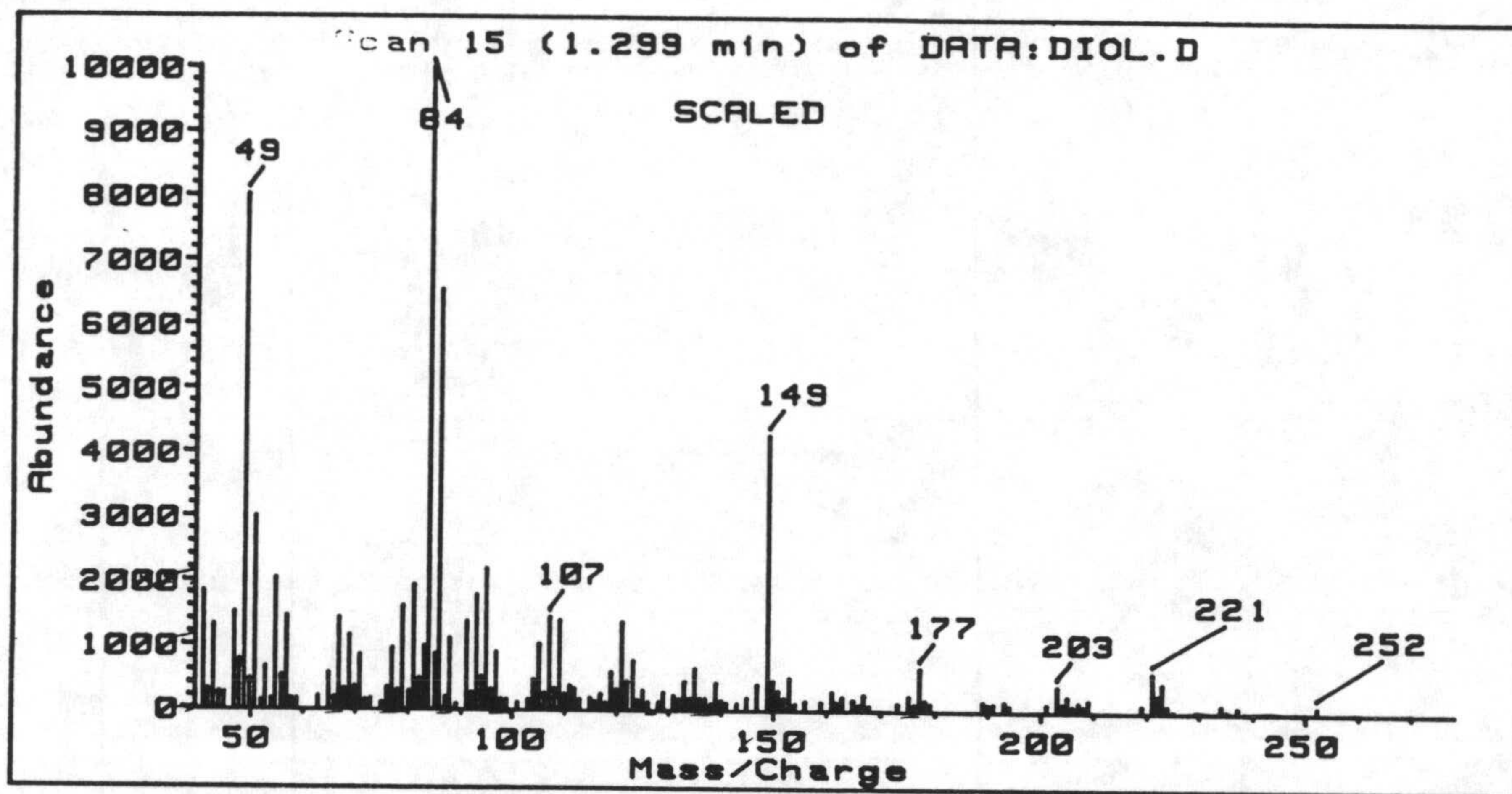


Espectro 46-H. RMN ^1H del compuesto 46

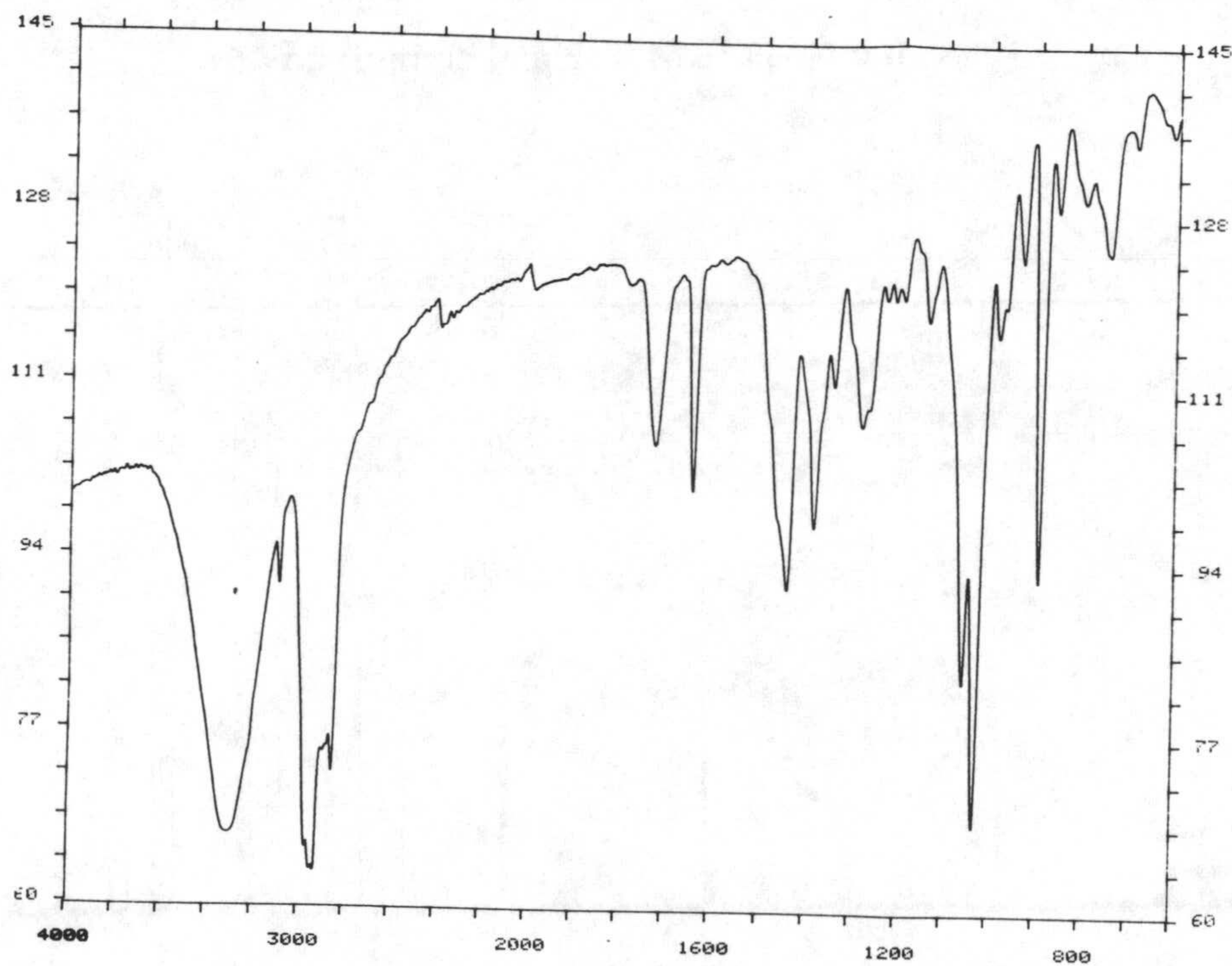


Espectro 46-C. RMN ^{13}C del compuesto 46

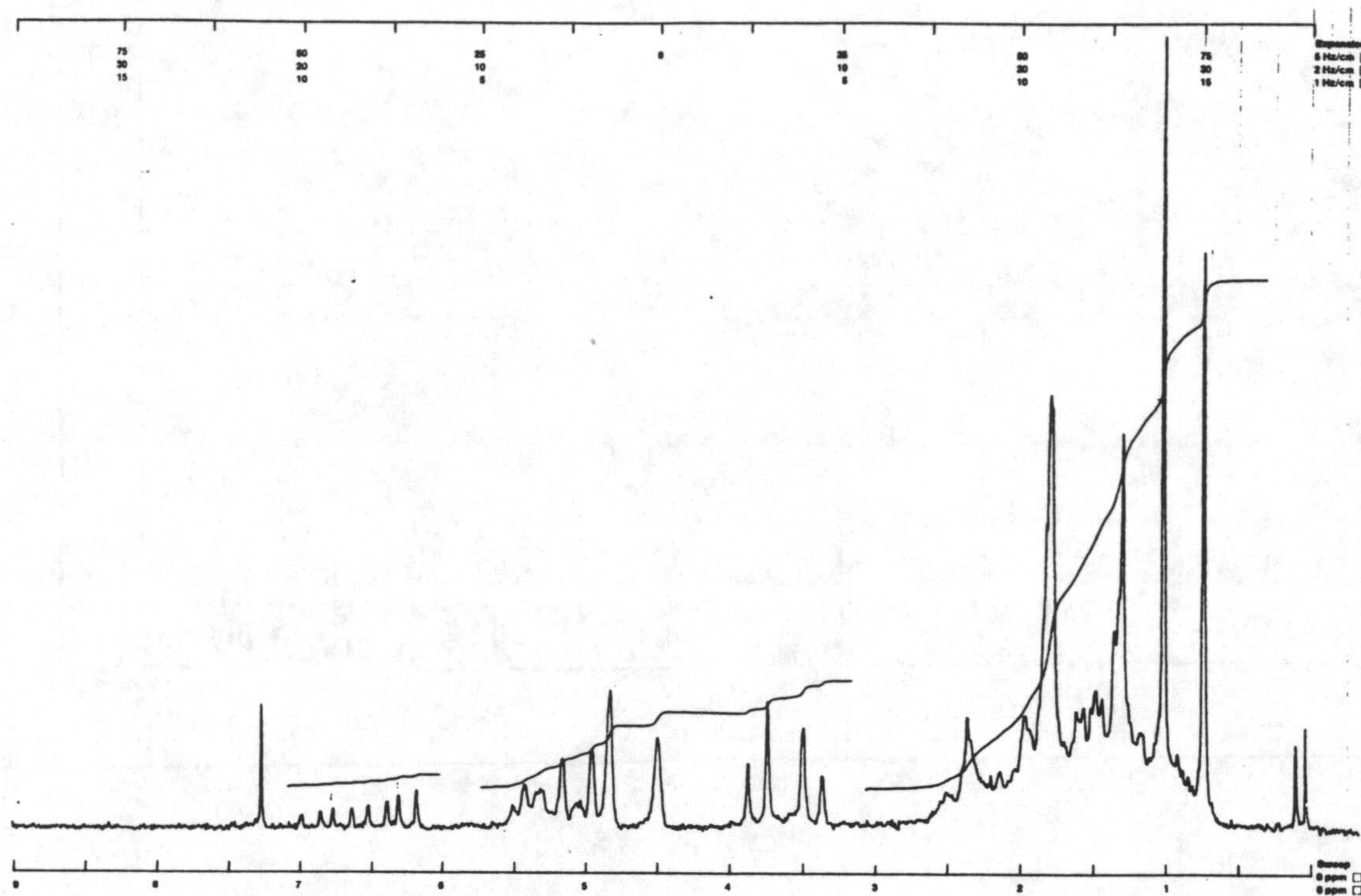
Espectros



Espectro 47-M. Espectro de masas del compuesto 47

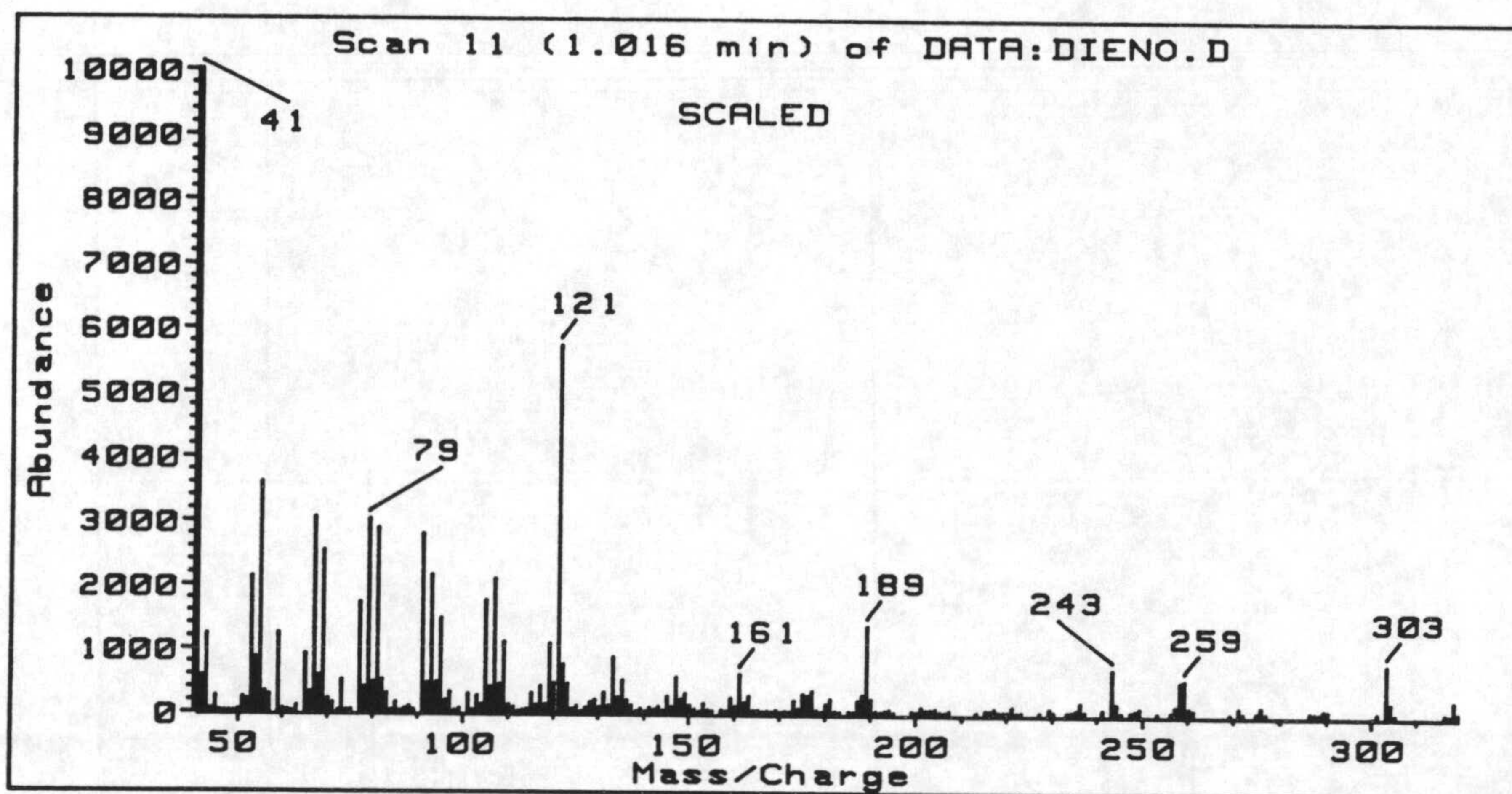


Espectro 47-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 47

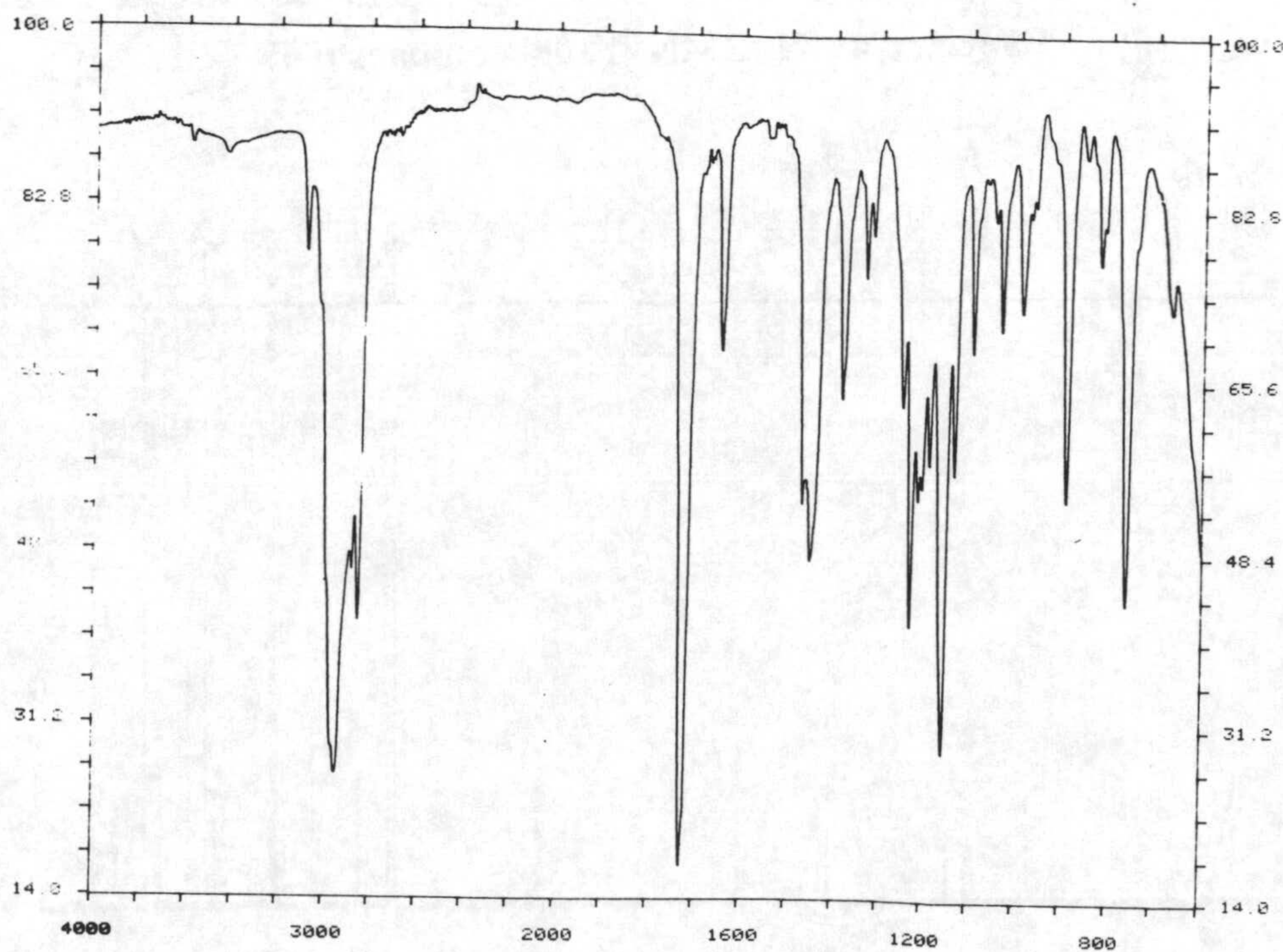


Espectro 48-H. RMN ¹H del compuesto 48

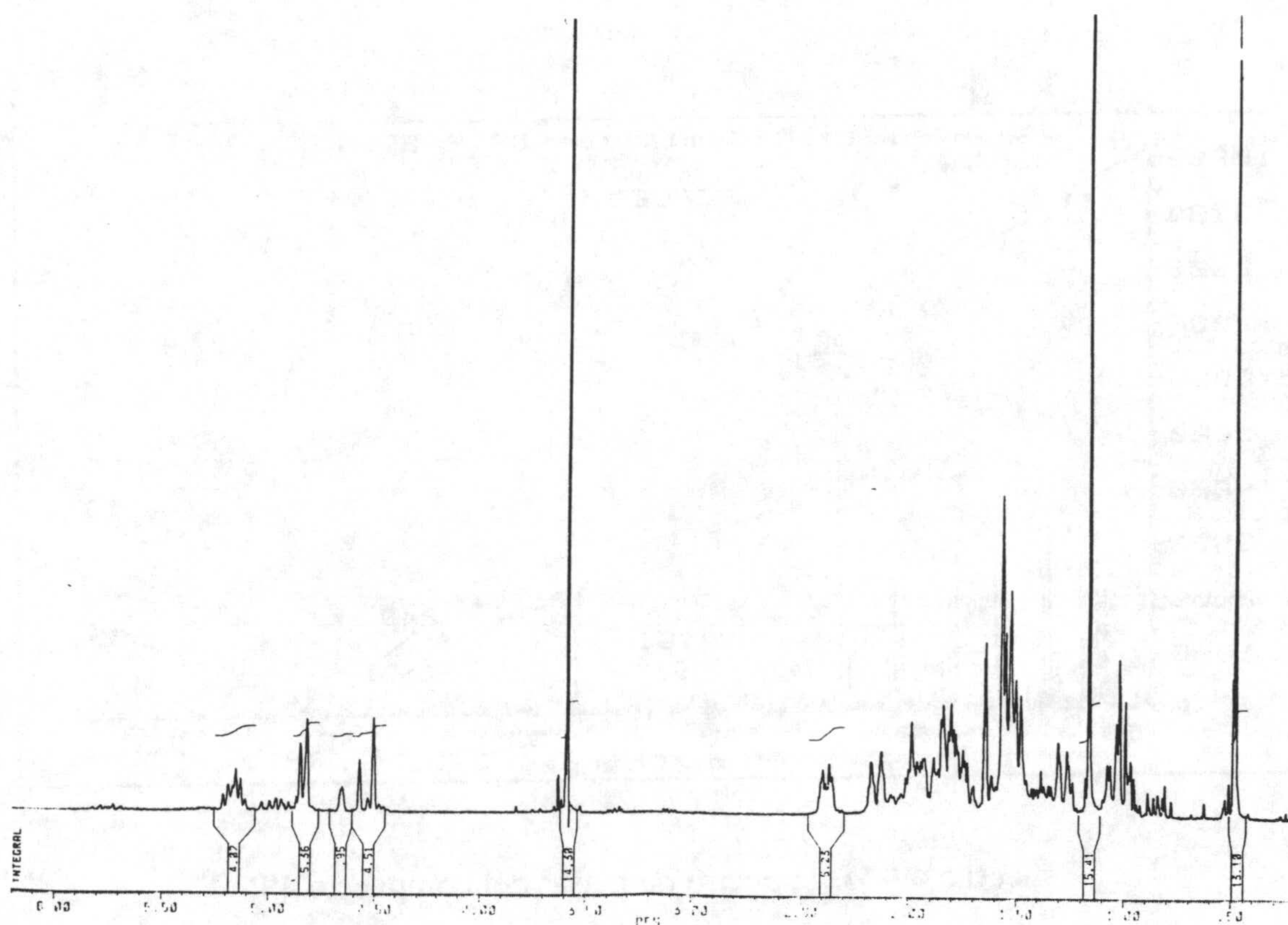
Espectros



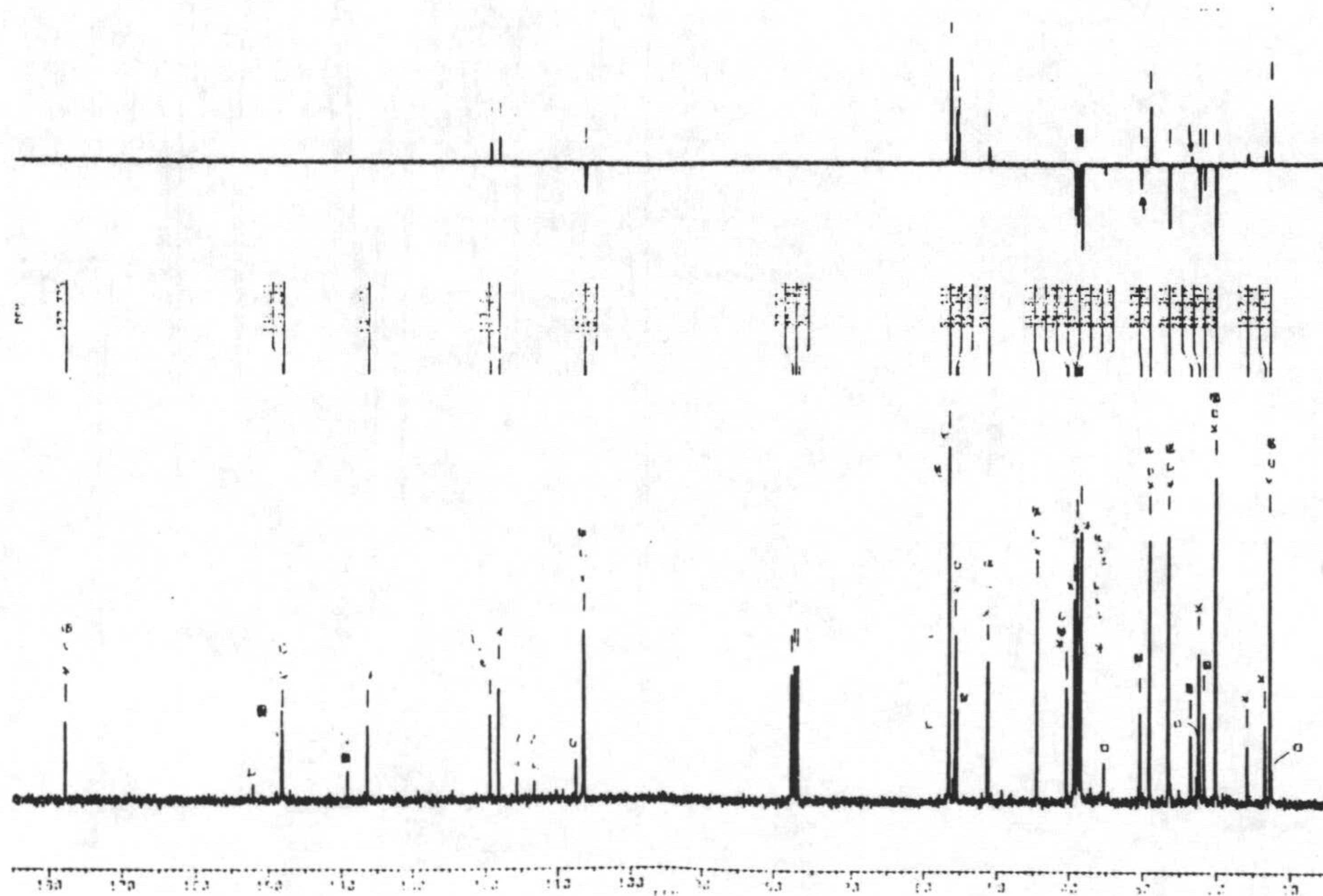
Espectro 49-M. Espectro de masas del compuesto 49



Espectro 49-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 49

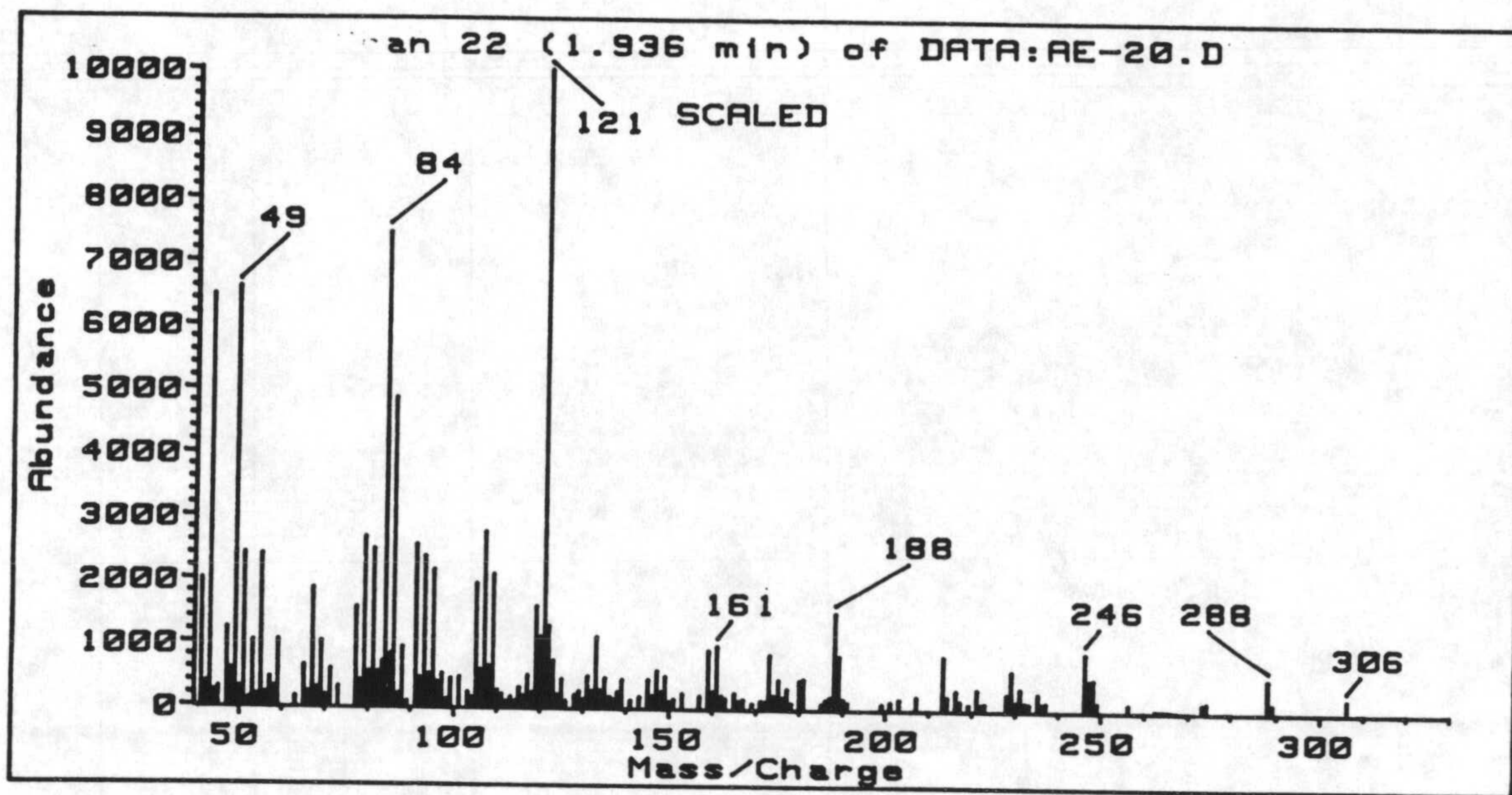


Espectro 49-H. RMN ¹H del compuesto 49

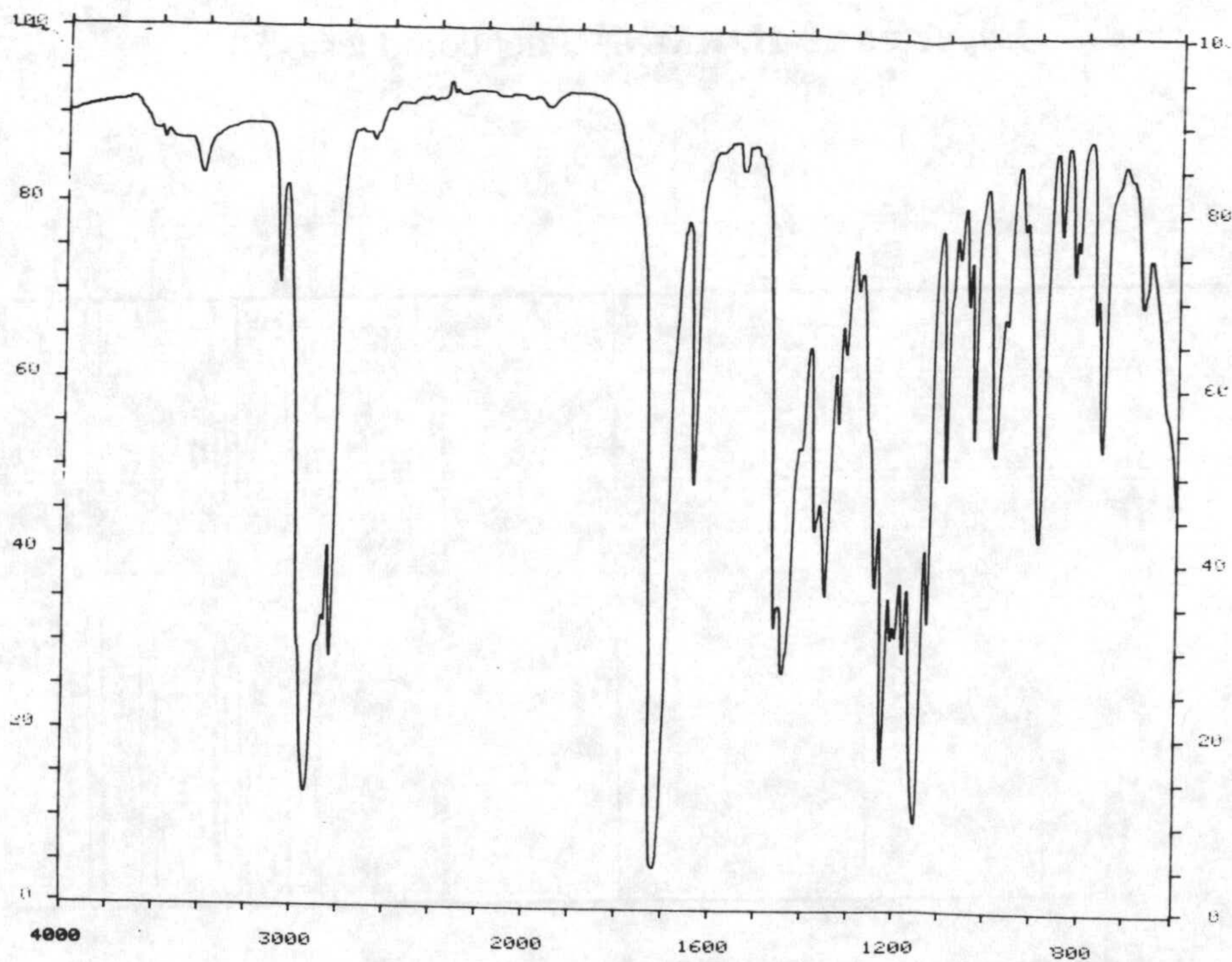


Espectro 49-C. RMN ¹³C del compuesto 49

Espectros

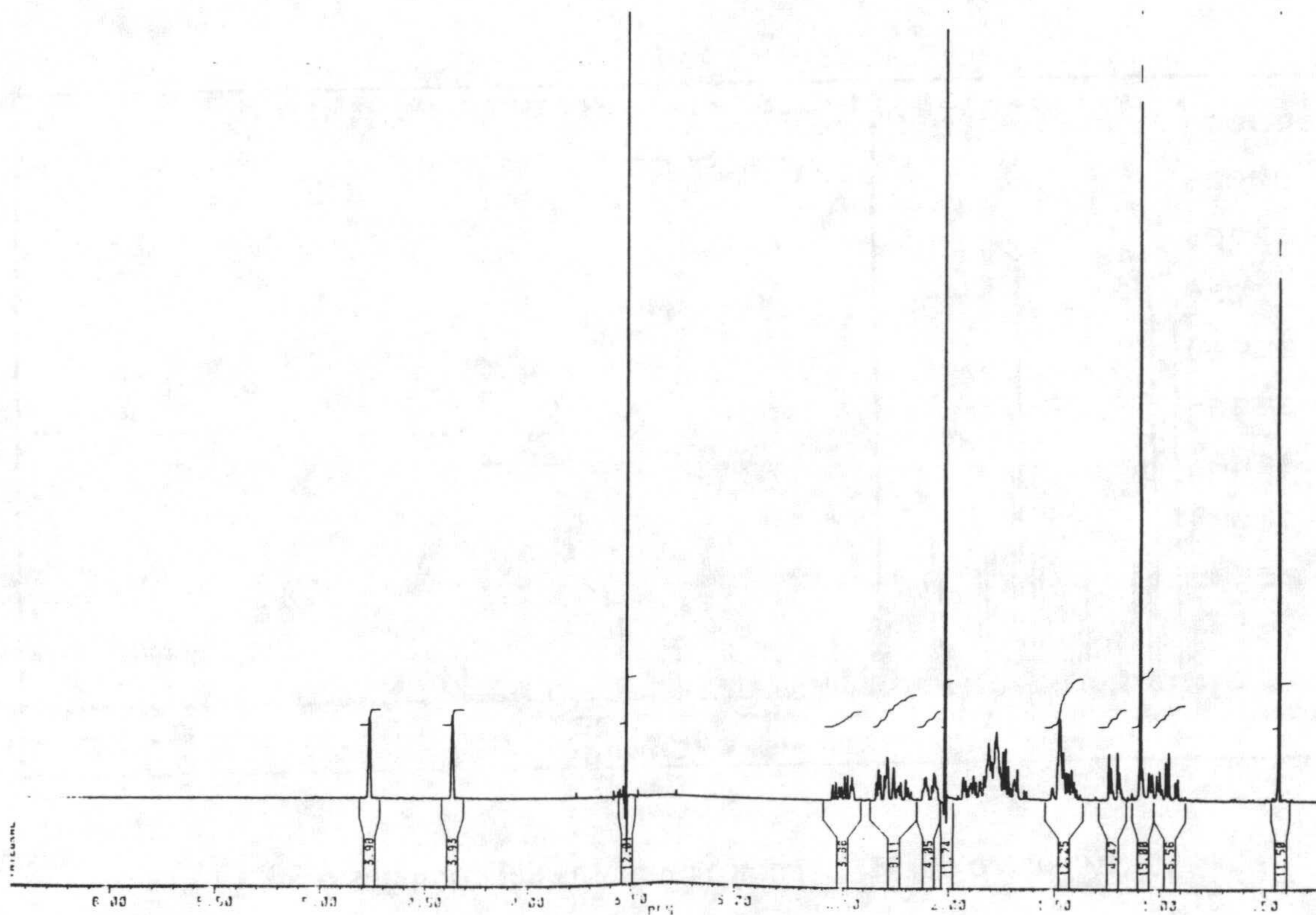


Espectro 50-M. Espectro de masas del compuesto 50

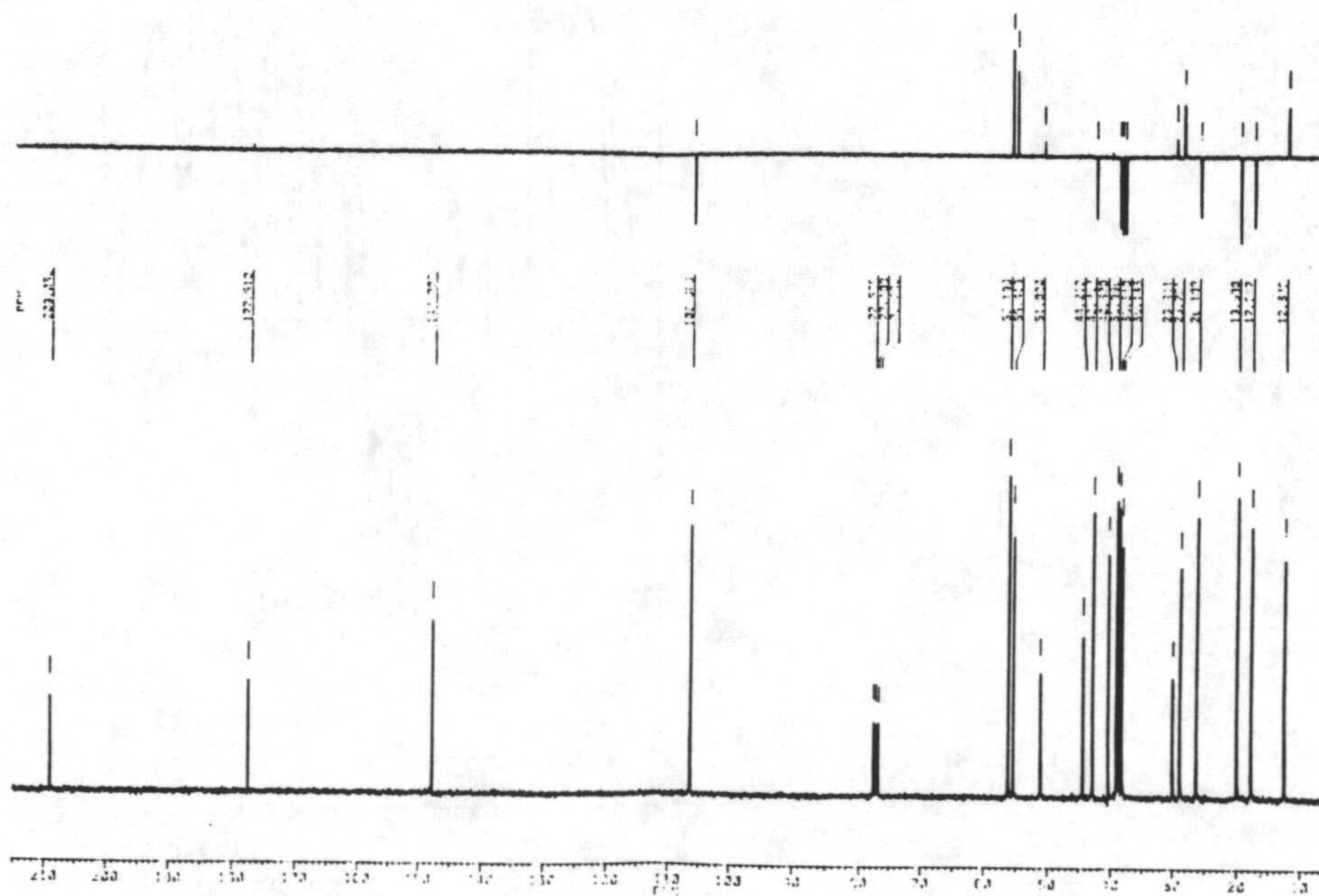


Espectro 50-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 50



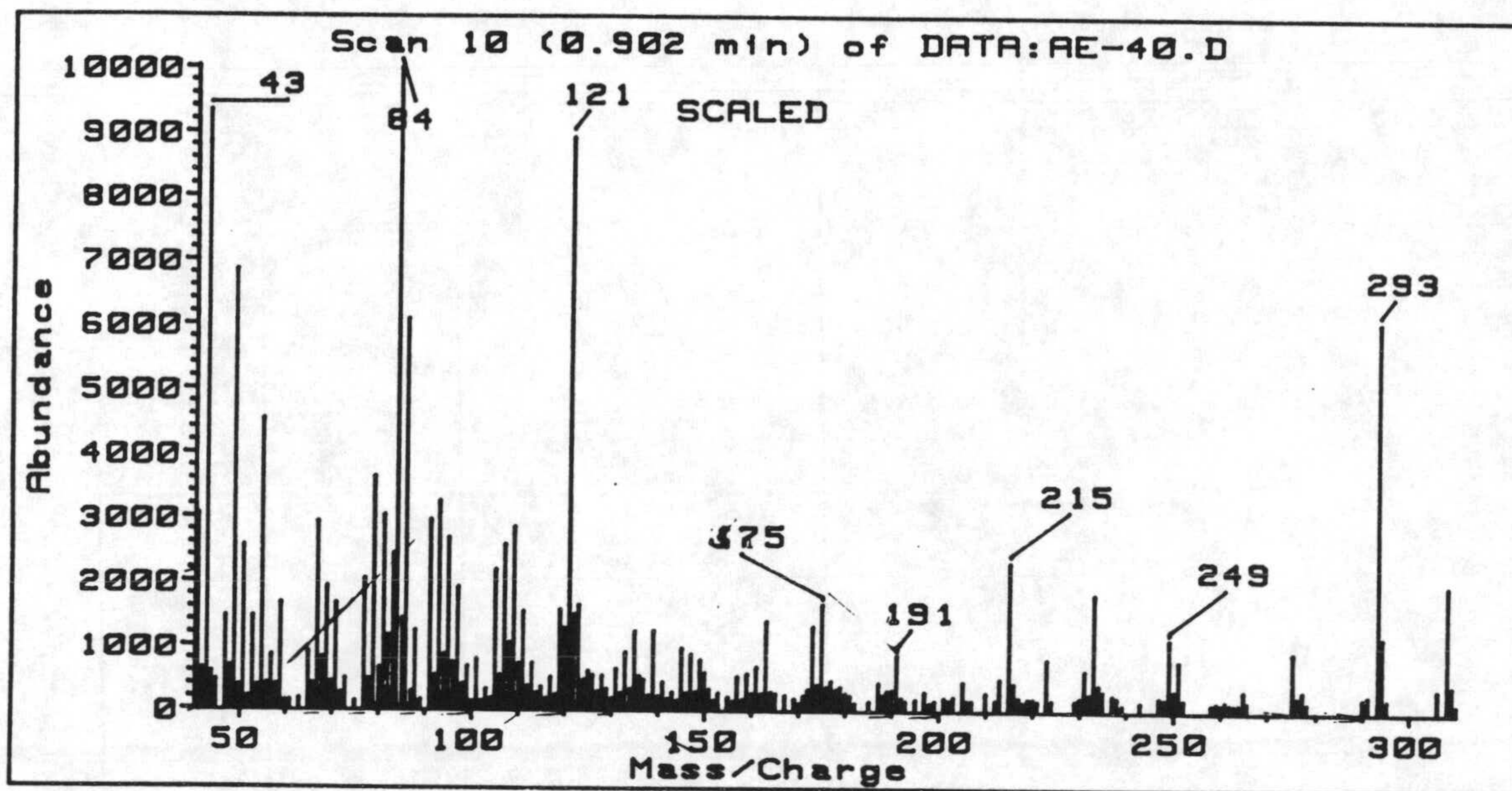


Espectro 50-H. RMN ¹H del compuesto 50

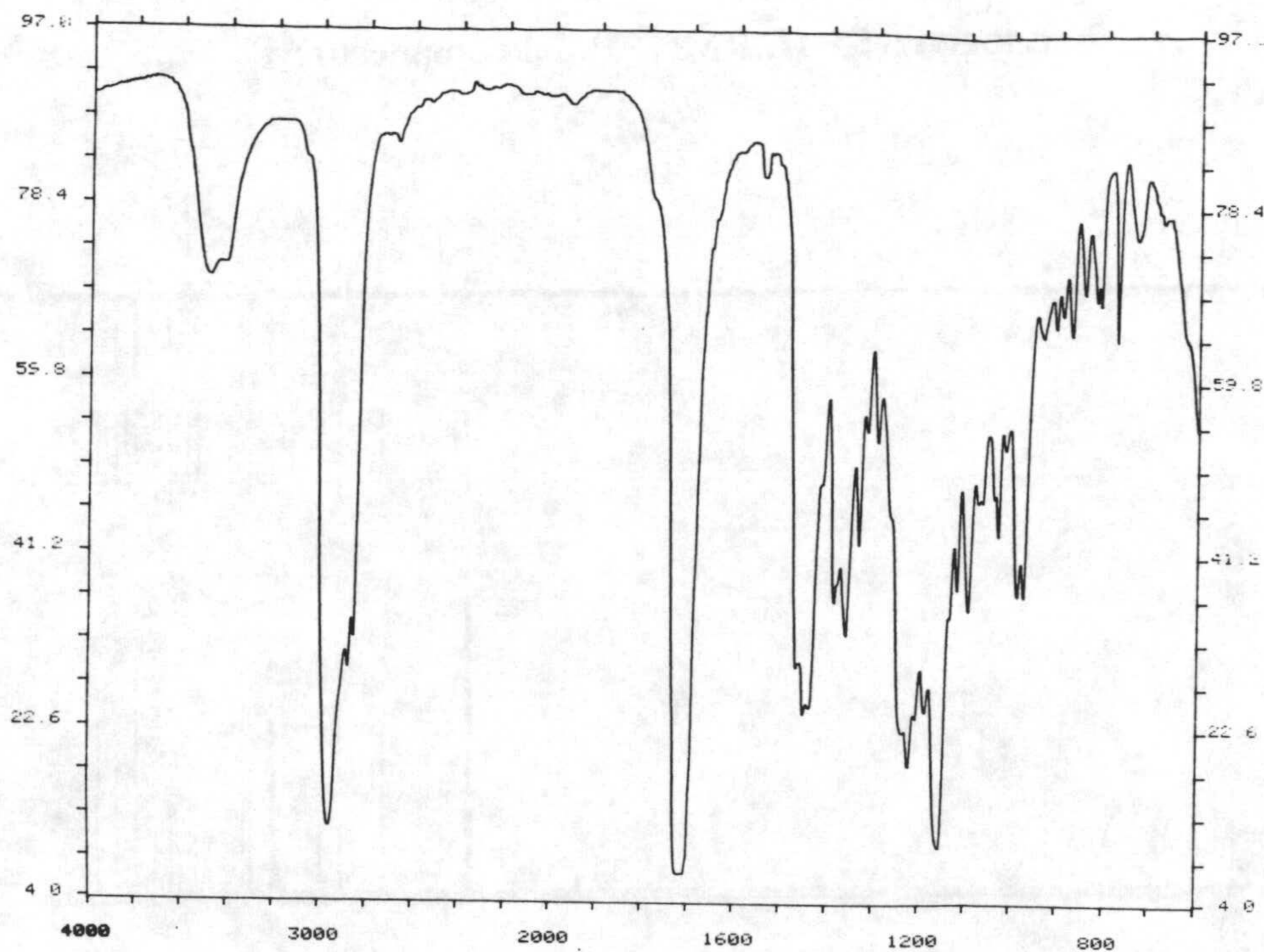


Espectro 50-C. RMN ¹³C del compuesto 50

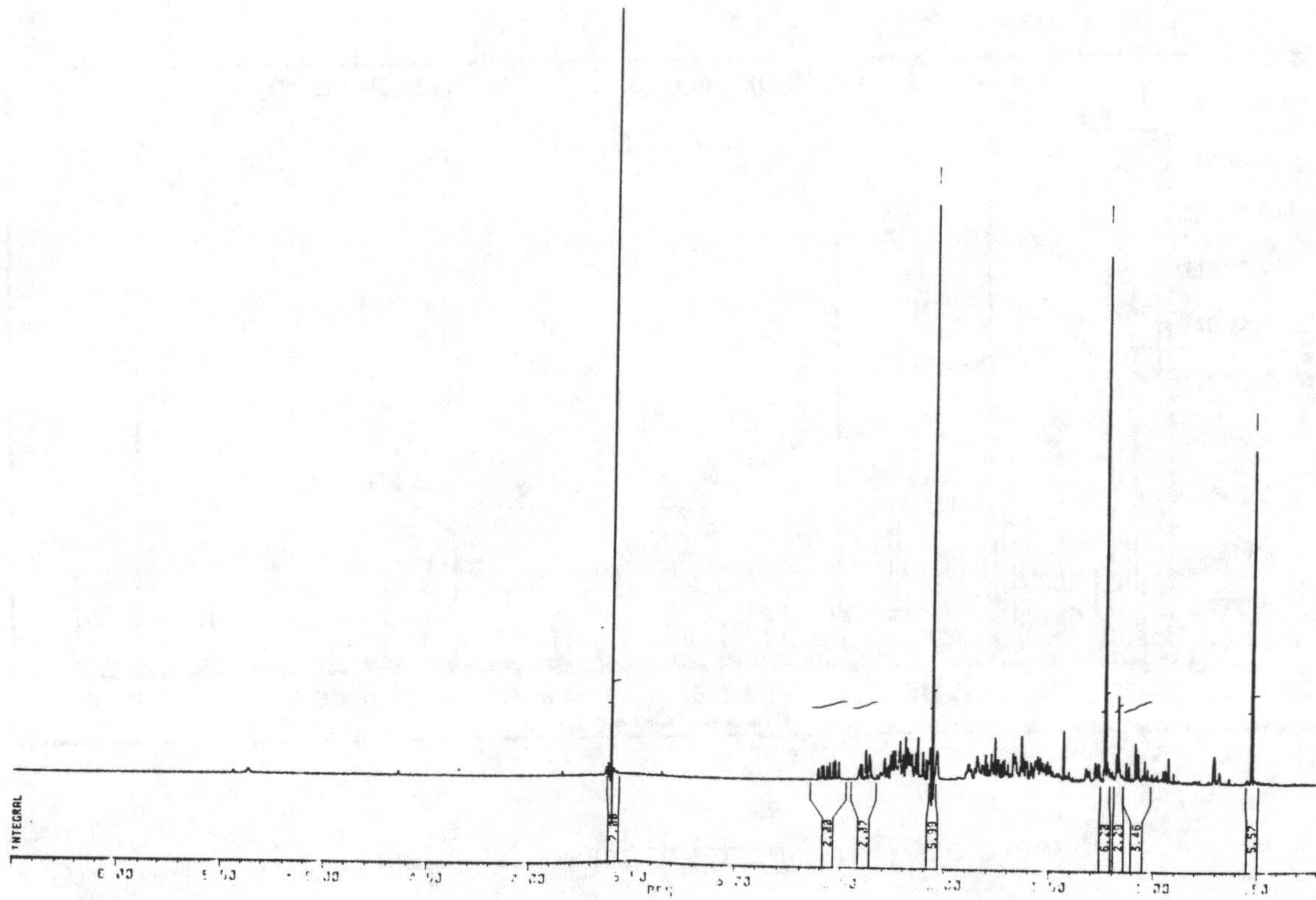
Espectros



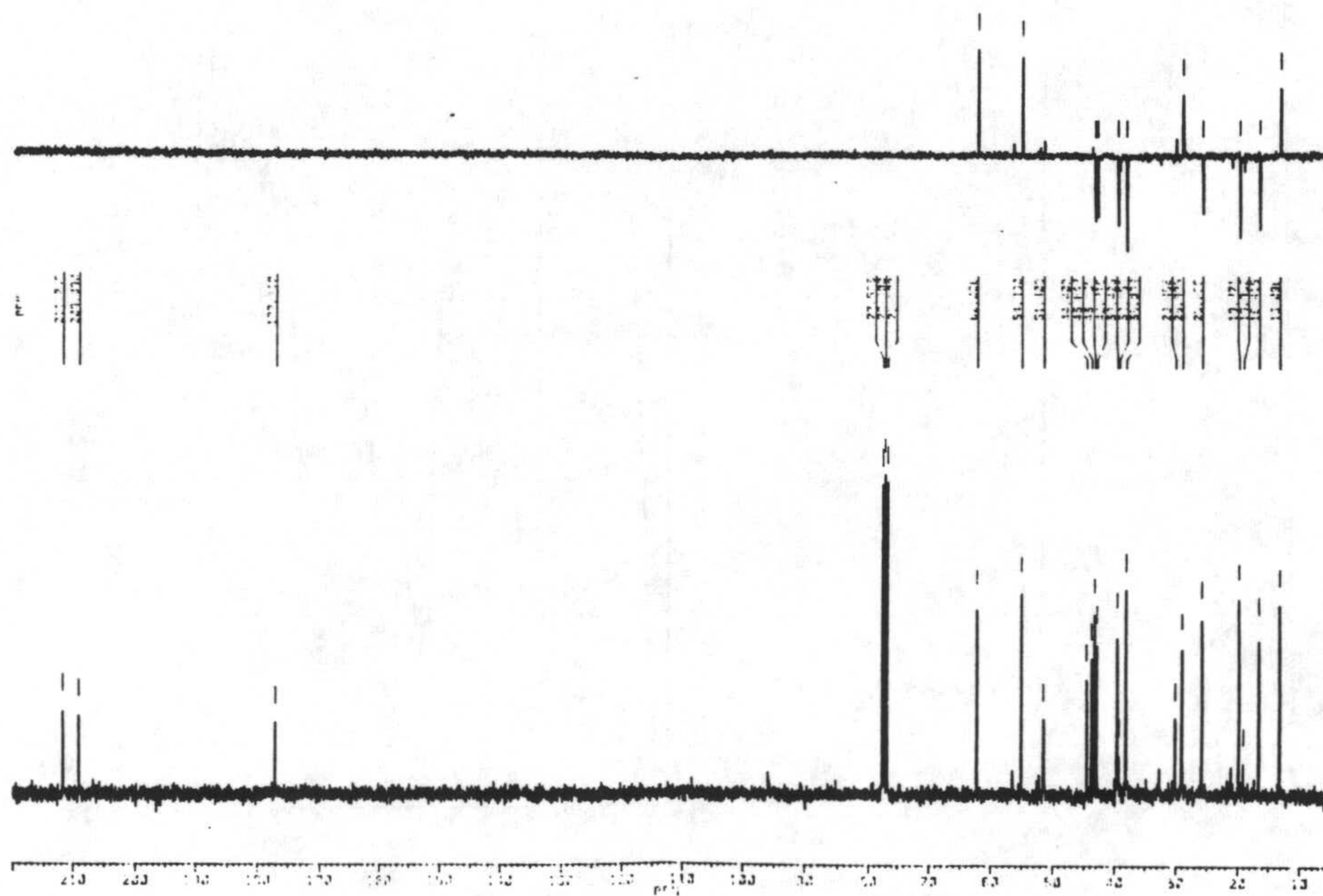
Espectro 51-M. Espectro de masas del compuesto 51



Espectro 51-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 51

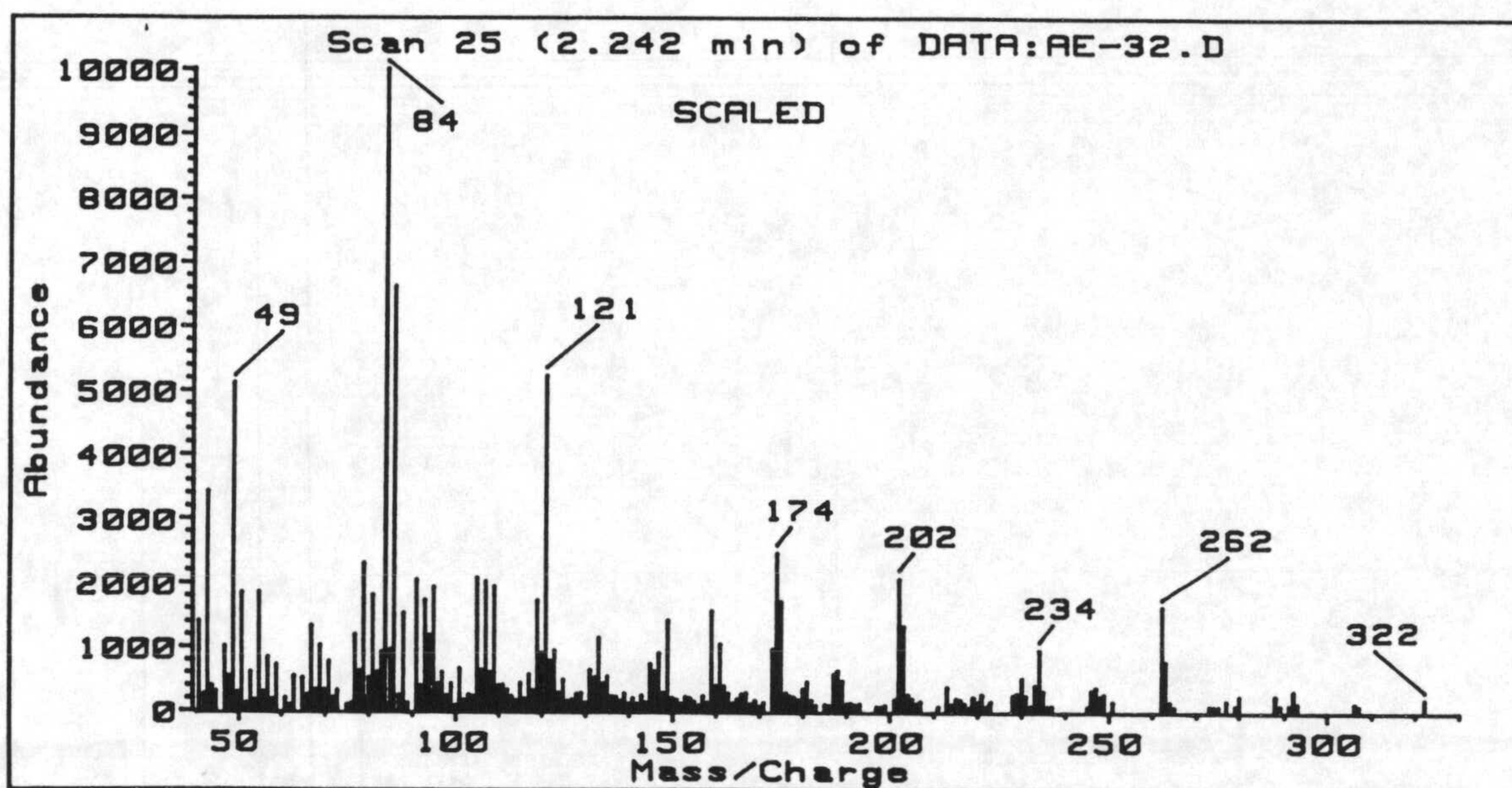


Espectro 51-H. RMN ¹H del compuesto 51

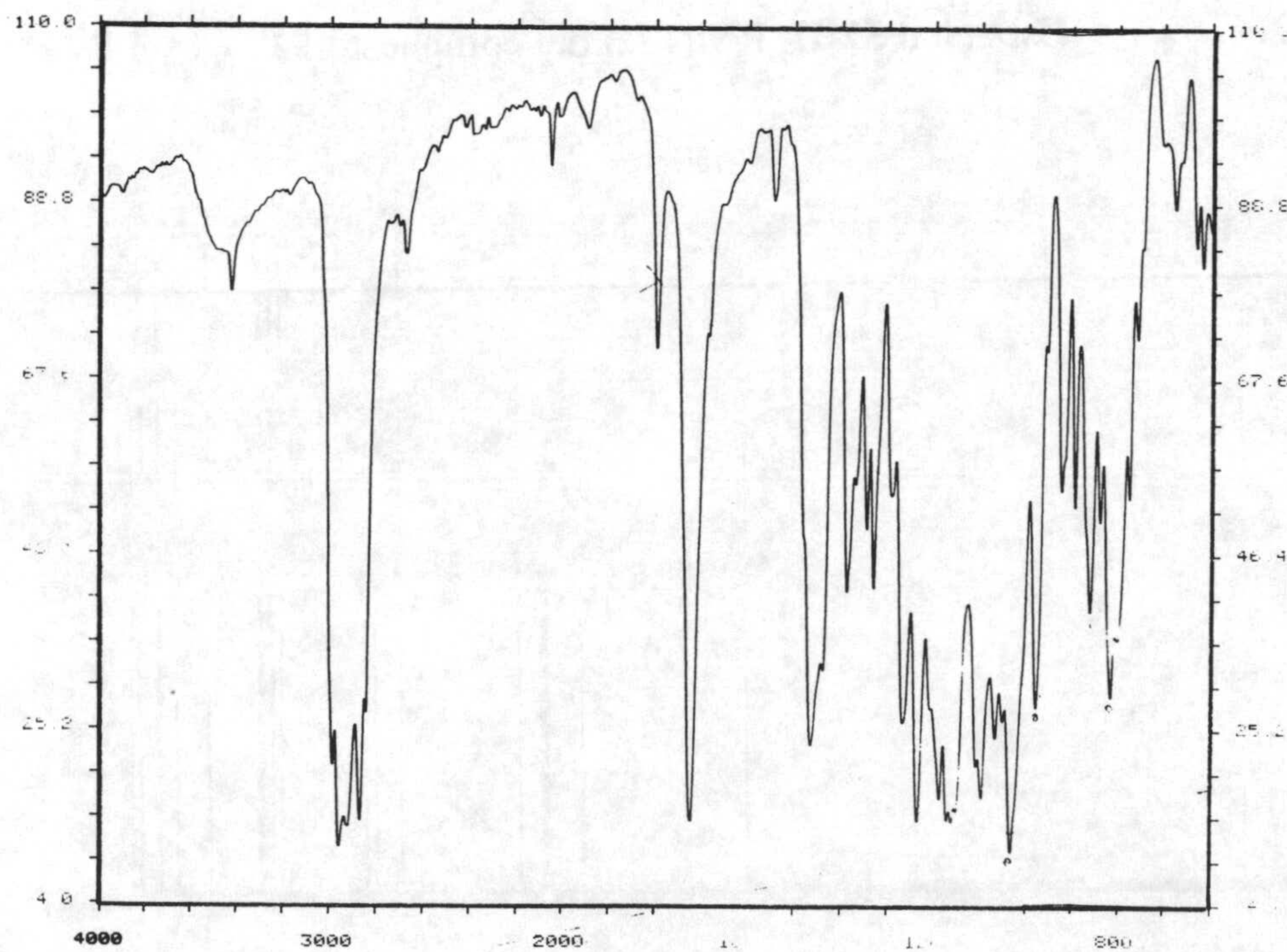


Espectro 51-C. RMN ¹³C del compuesto 51

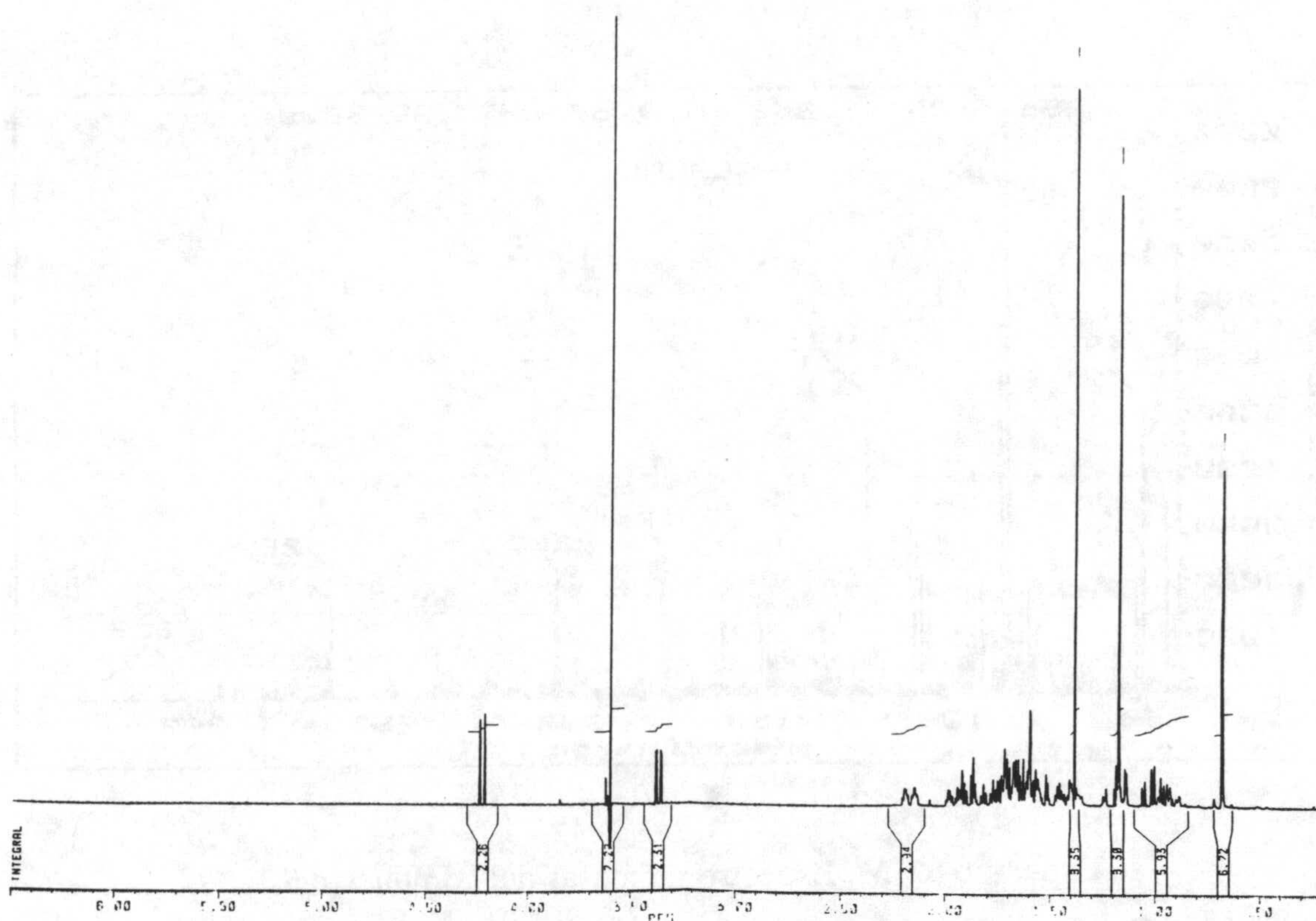
Espectros



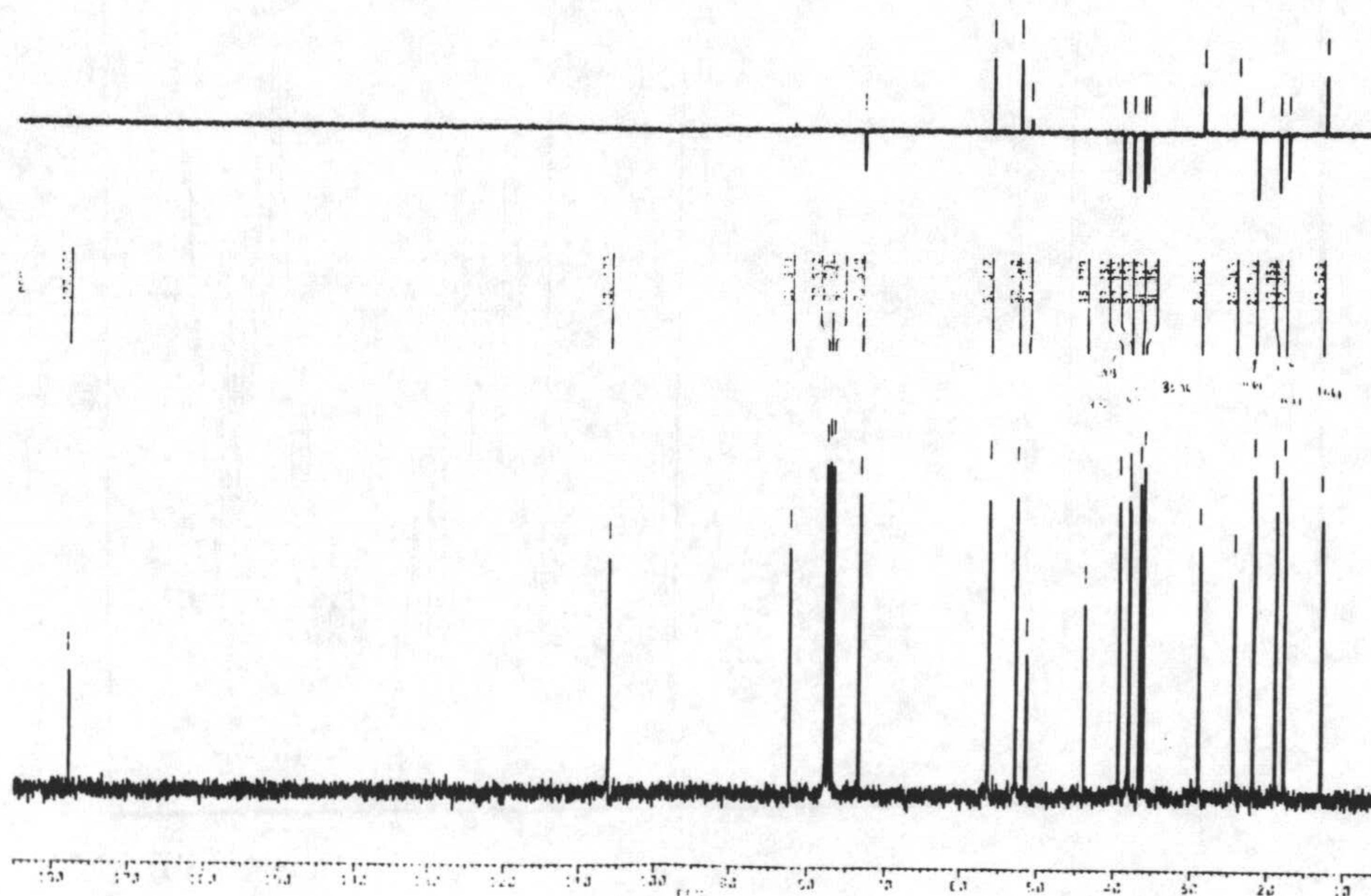
Espectro 52-M. Espectro de masas del compuesto 52



Espectro 52-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 52

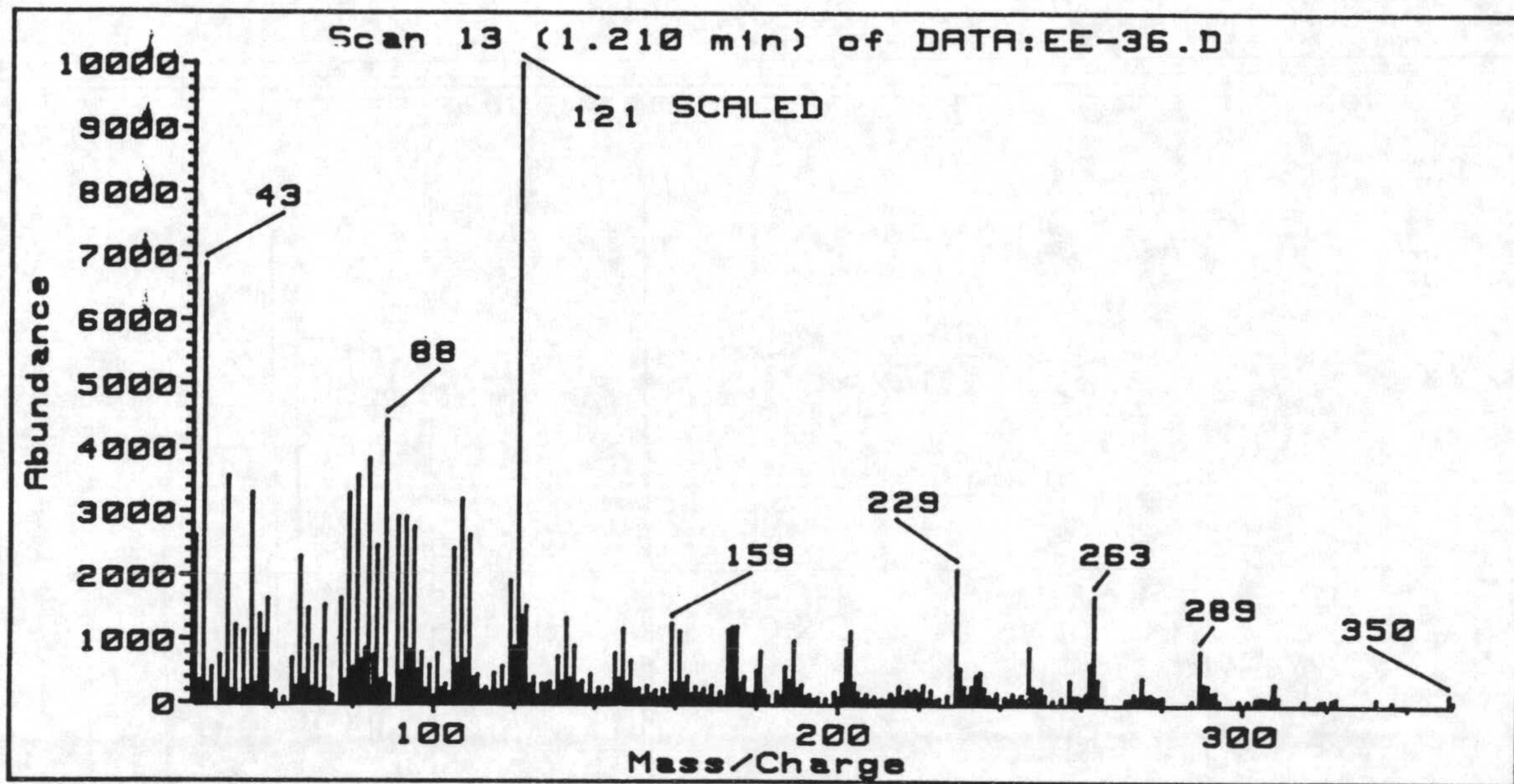


Espectro 52-H. RMN ¹H del compuesto 52

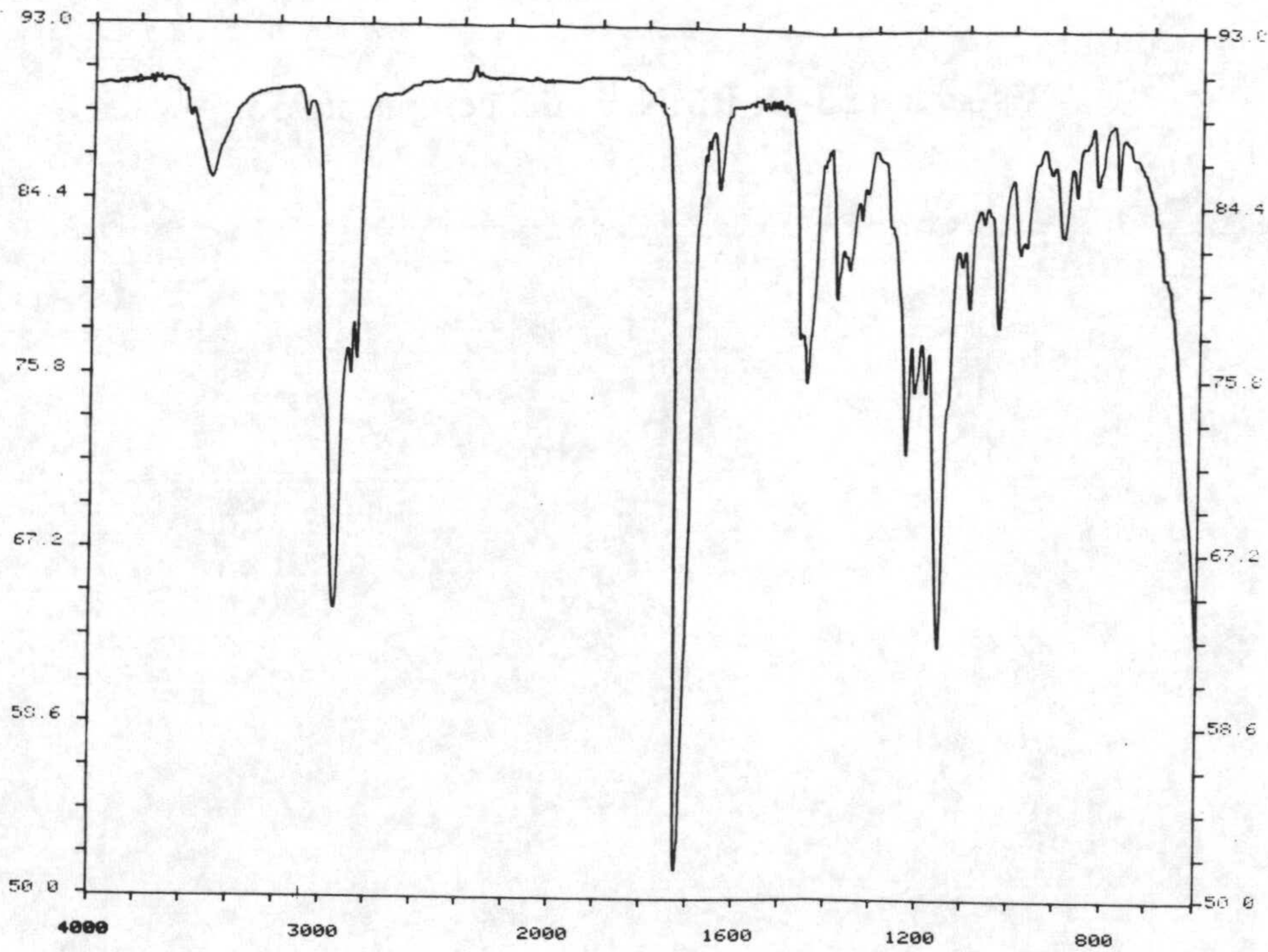


Espectro 52-C. RMN ¹³C del compuesto 52

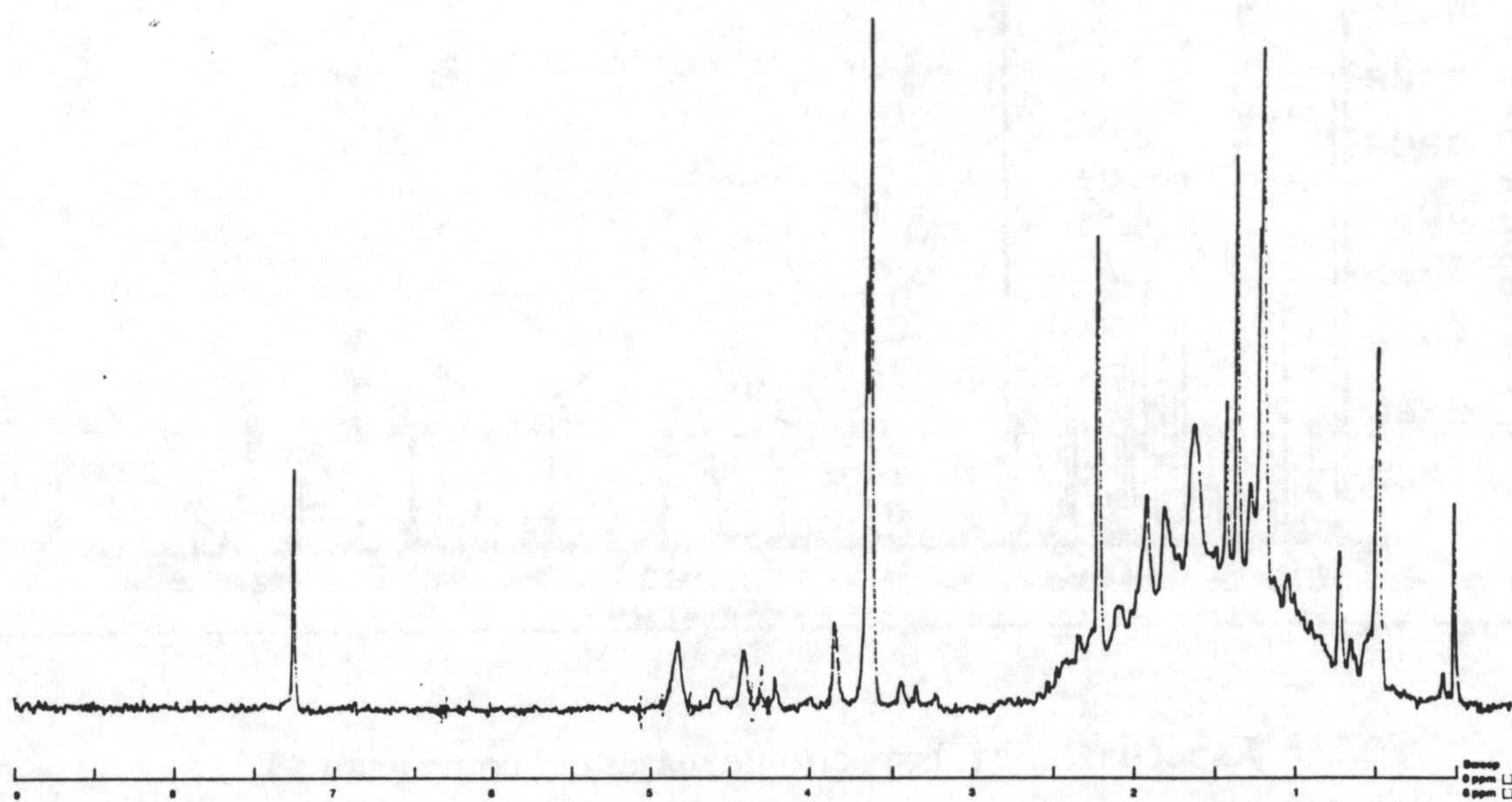
Espectros



Espectro 53-M. Espectro de masas del compuesto 53

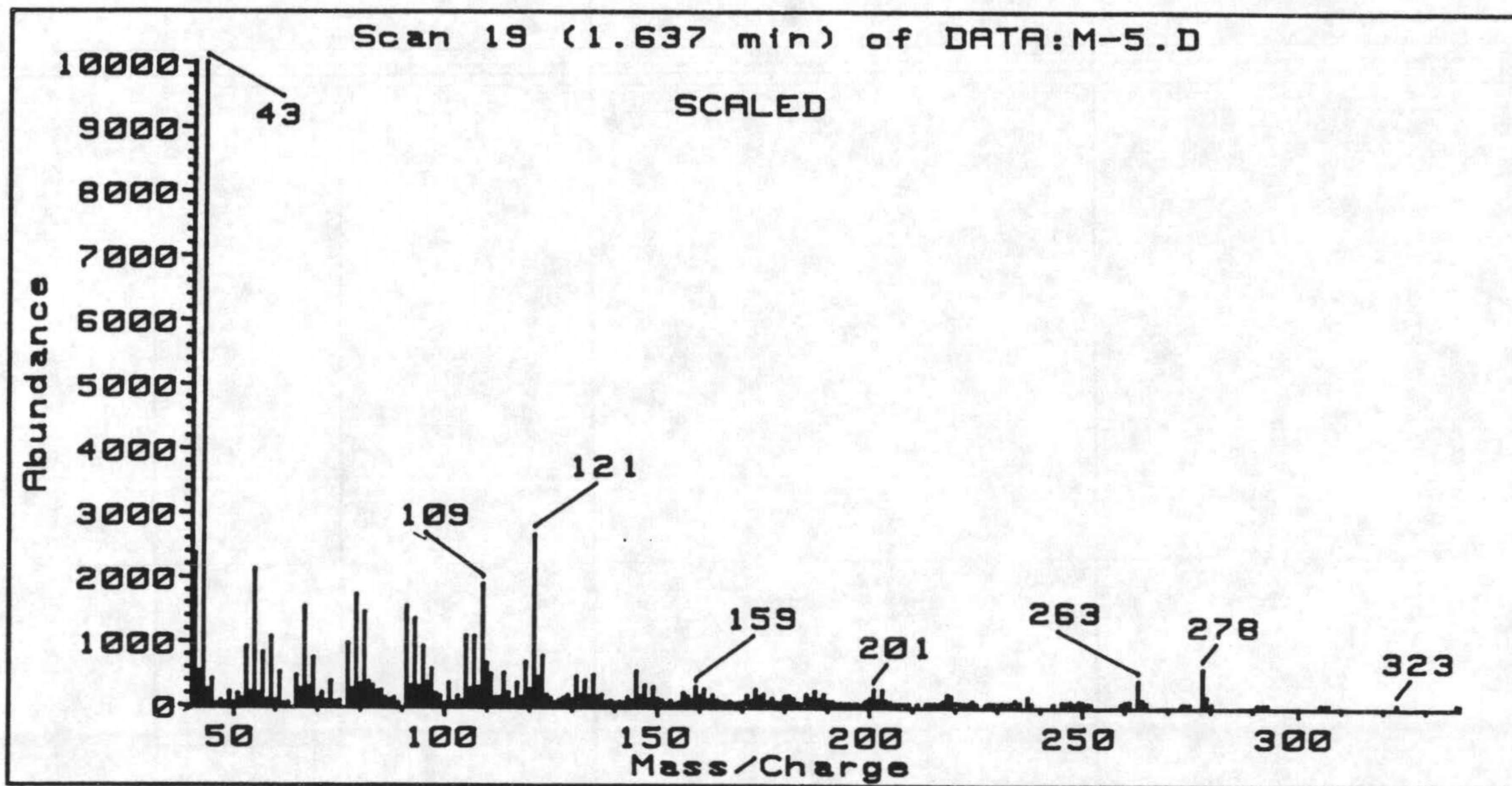


Espectro 53-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 53

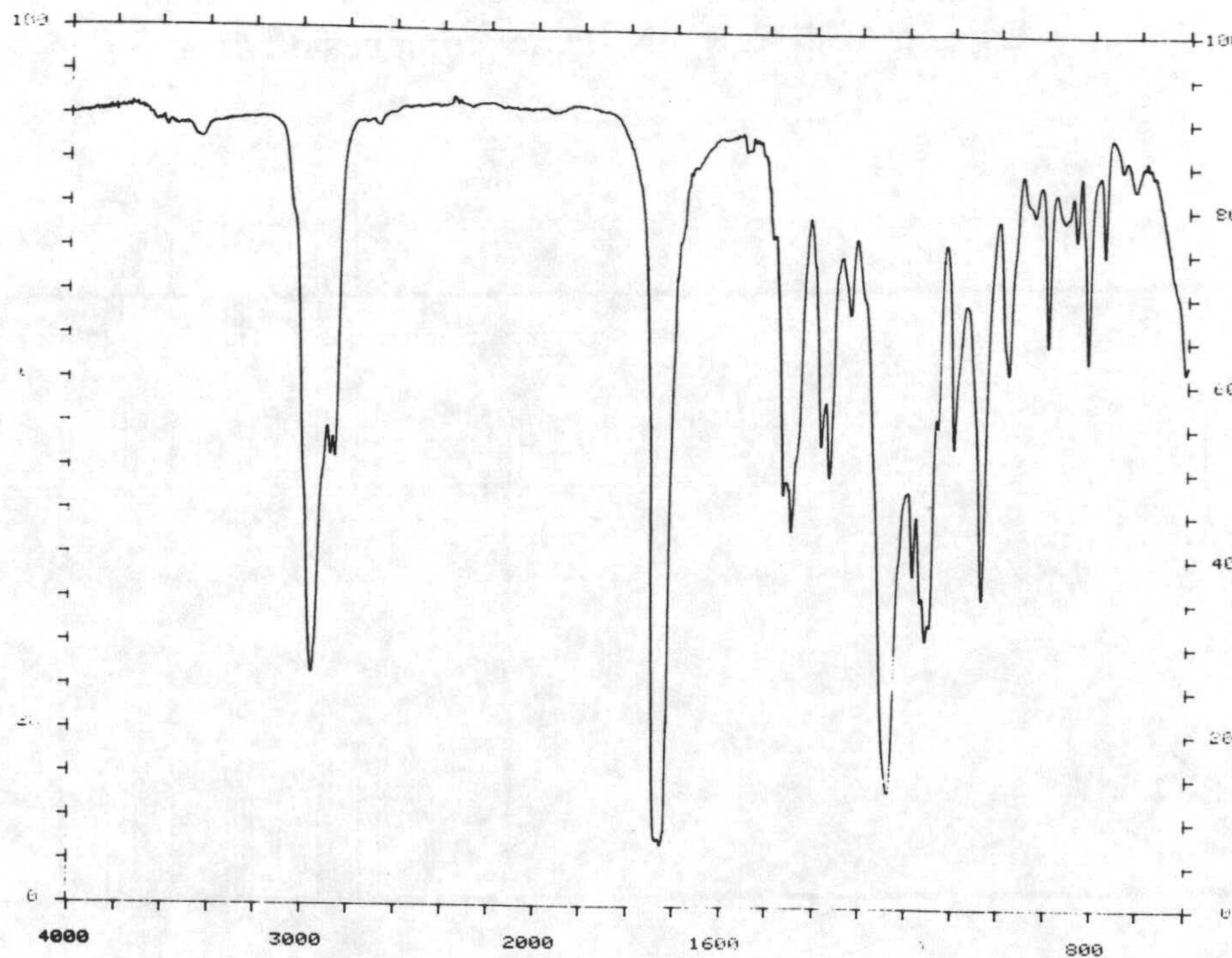


Espectro 53-H. RMN ^1H del compuesto 53

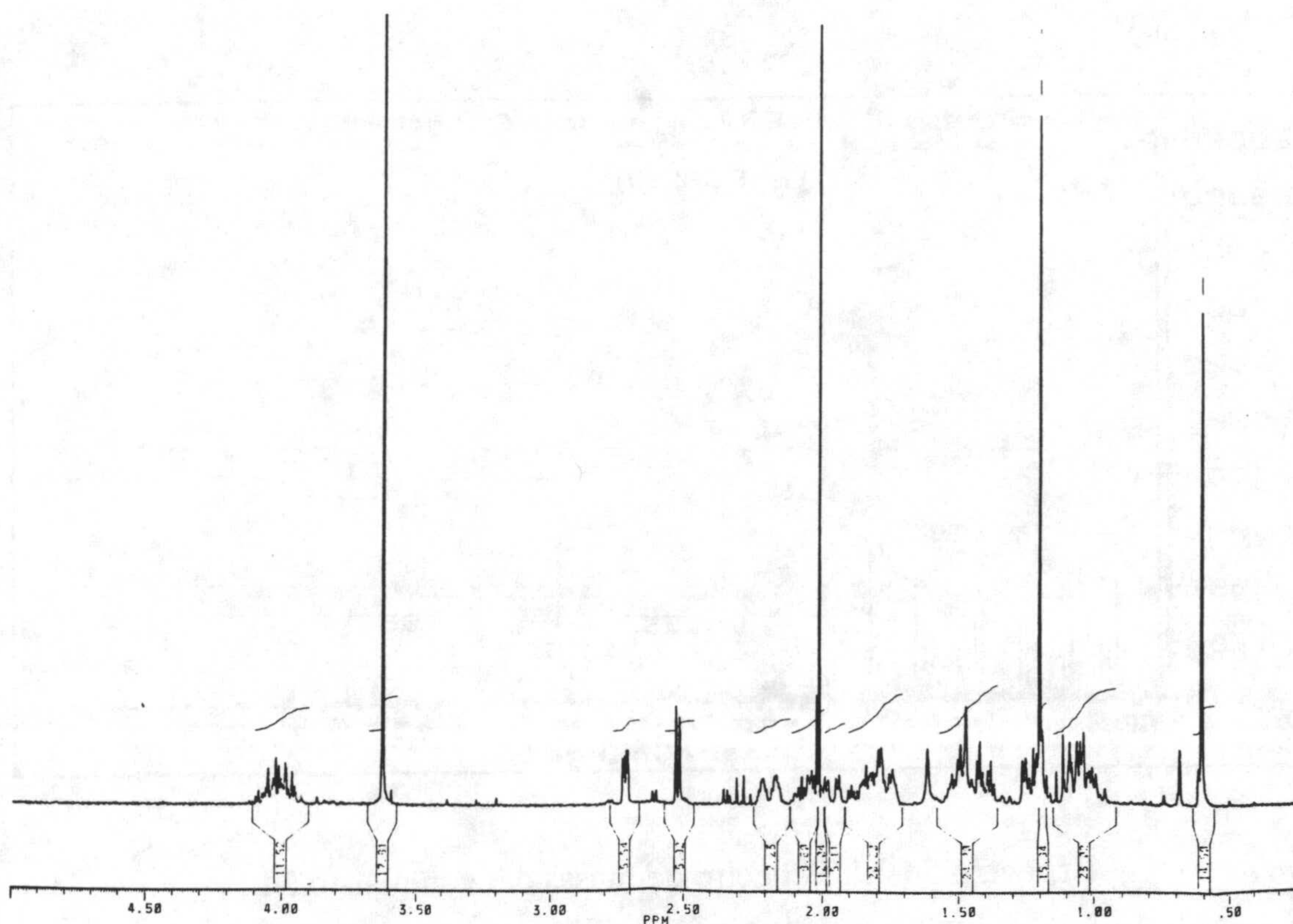
Espectros



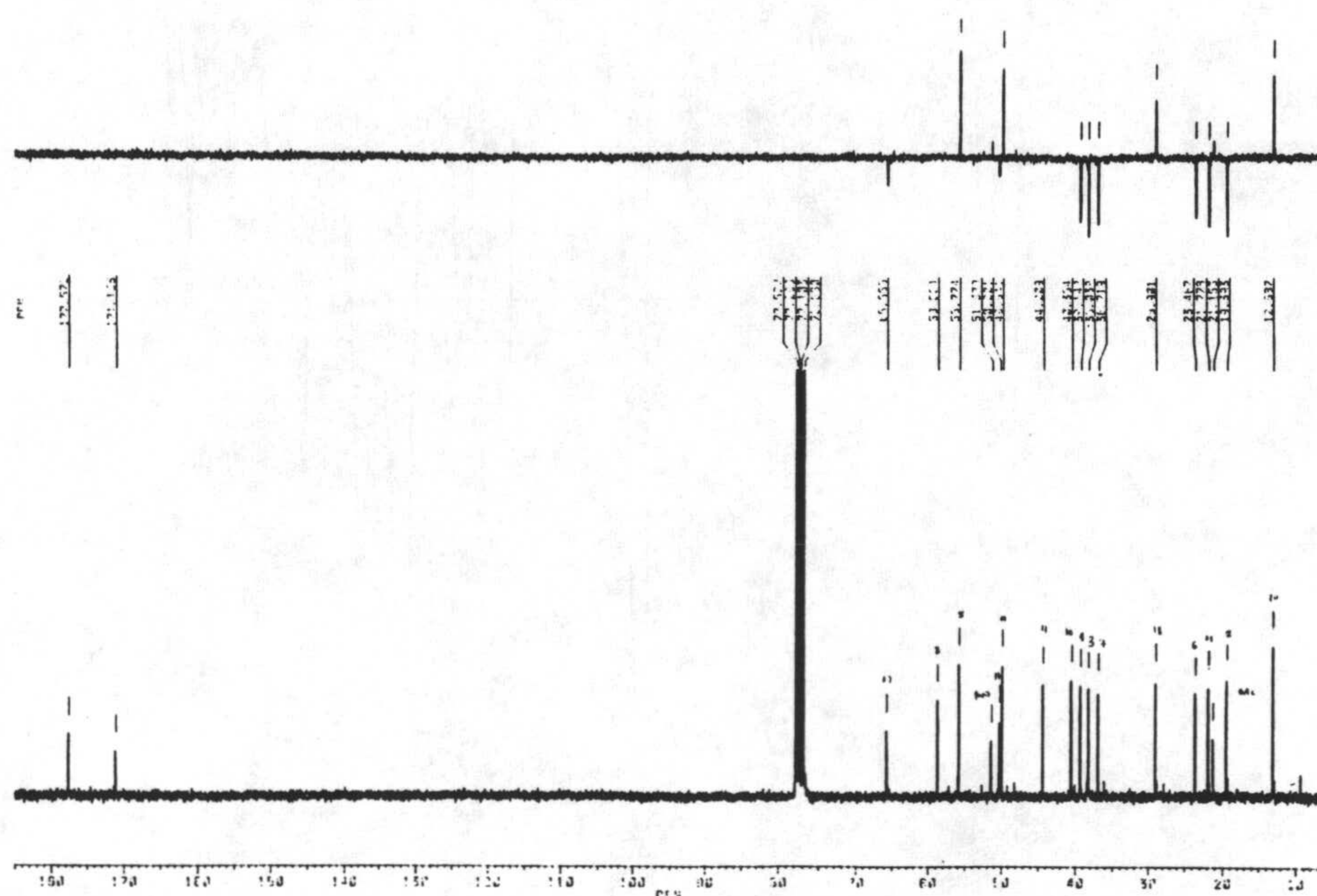
Espectro 54-M. Espectro de masas del compuesto 54



Espectro 54-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 54

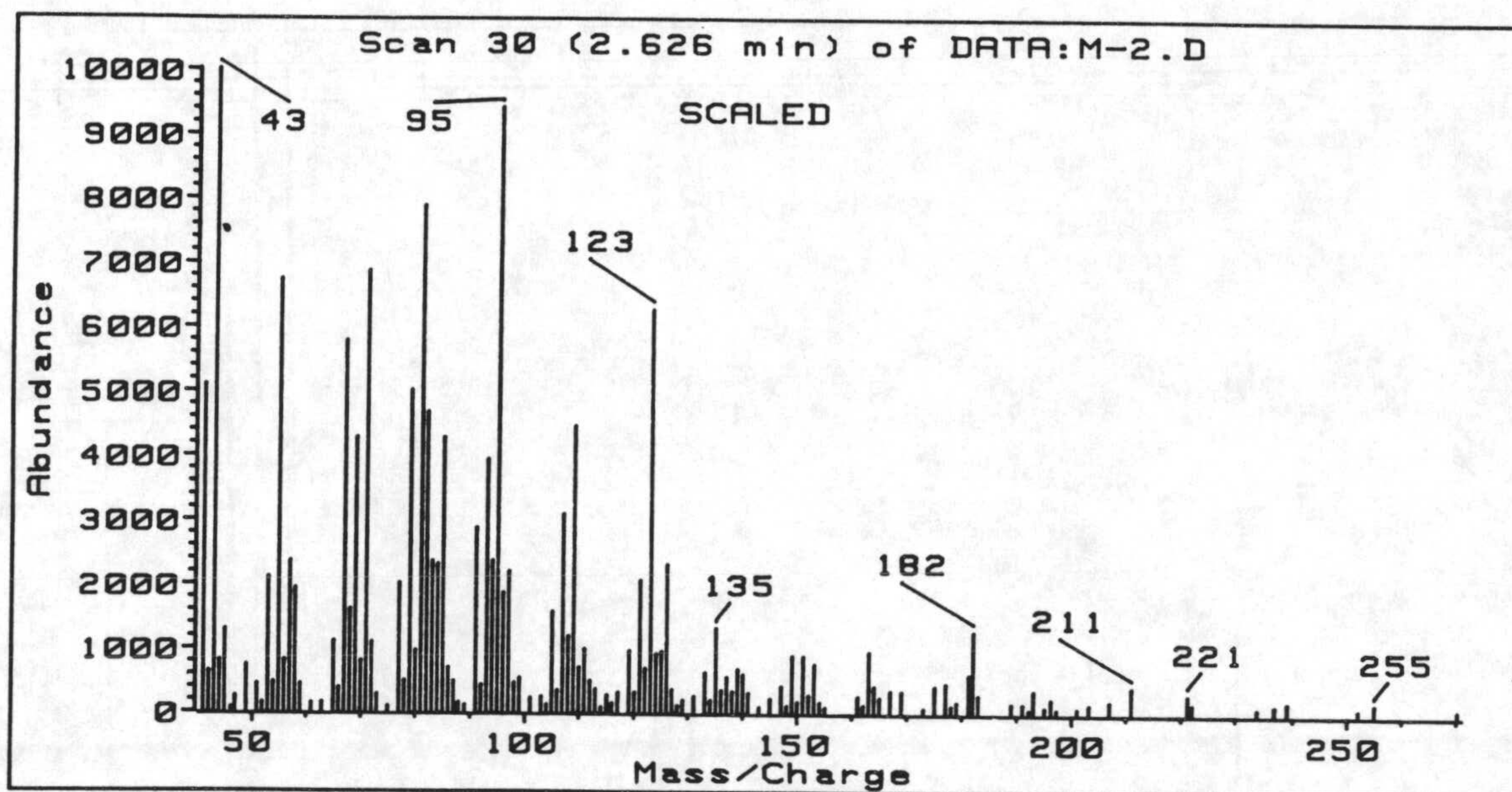


Espectro 54-H. RMN ¹H del compuesto 54

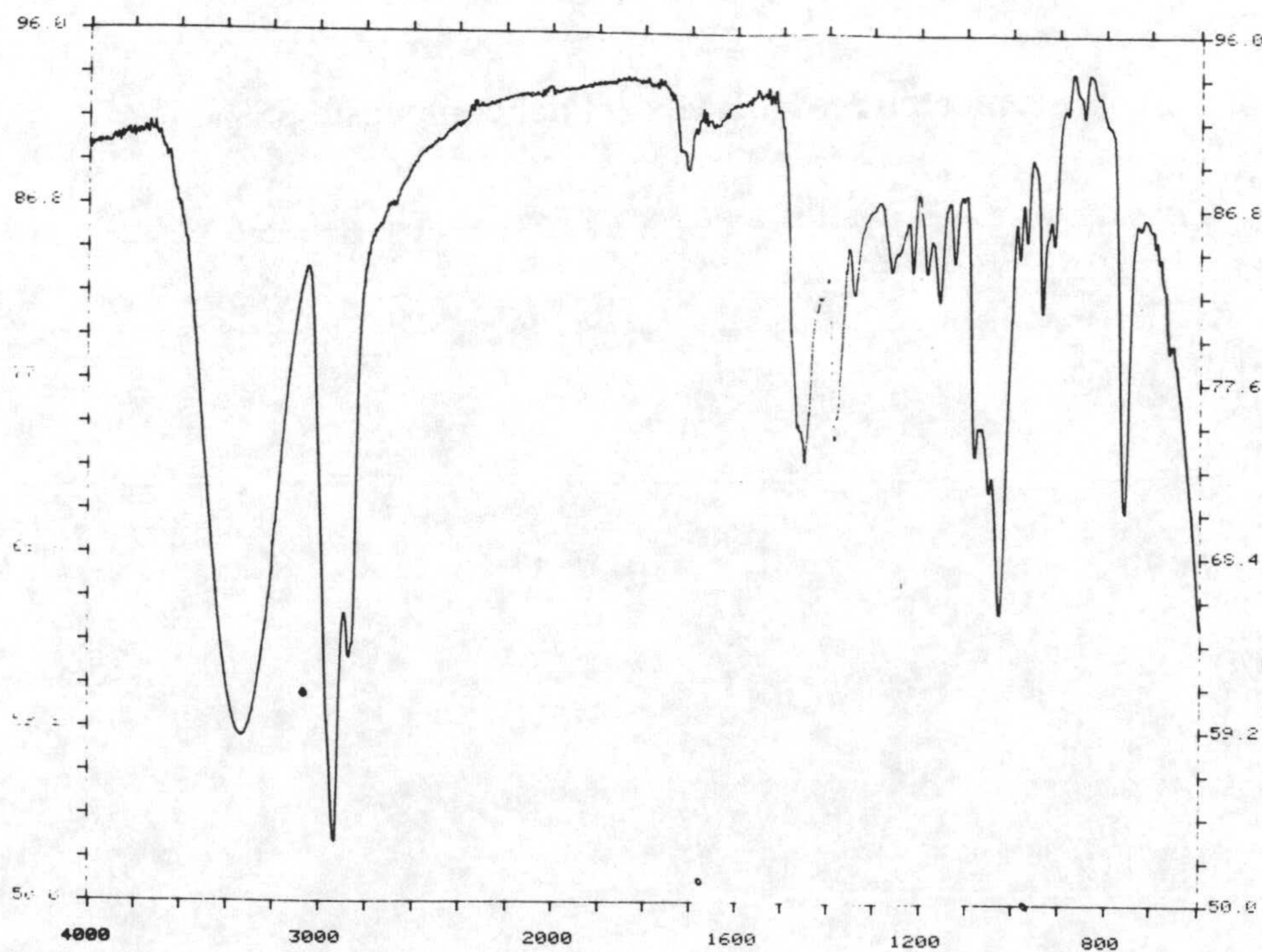


Espectro 54-C. RMN ¹³C del compuesto 54

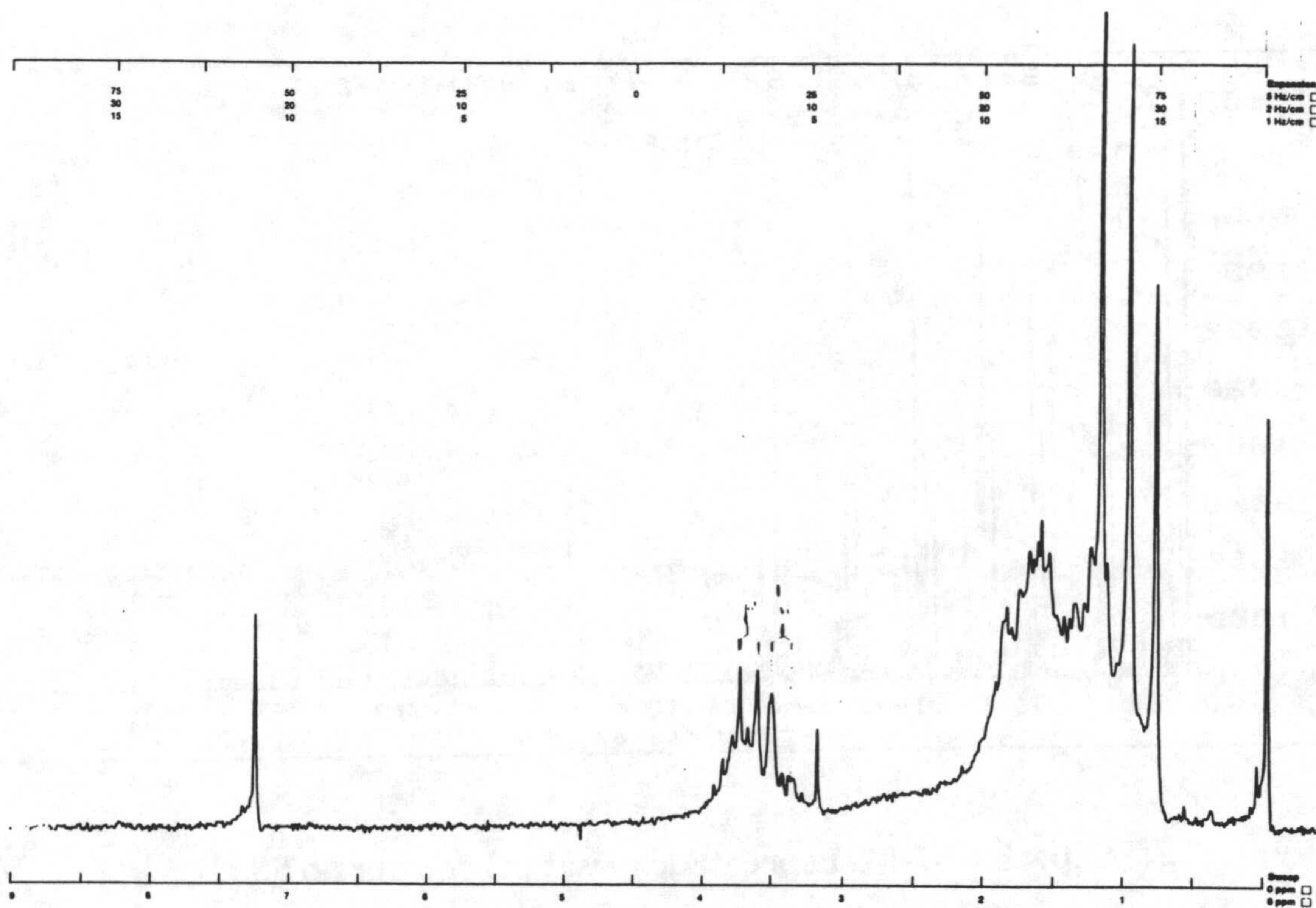
Espectros



Espectro 55-M. Espectro de masas del compuesto 55

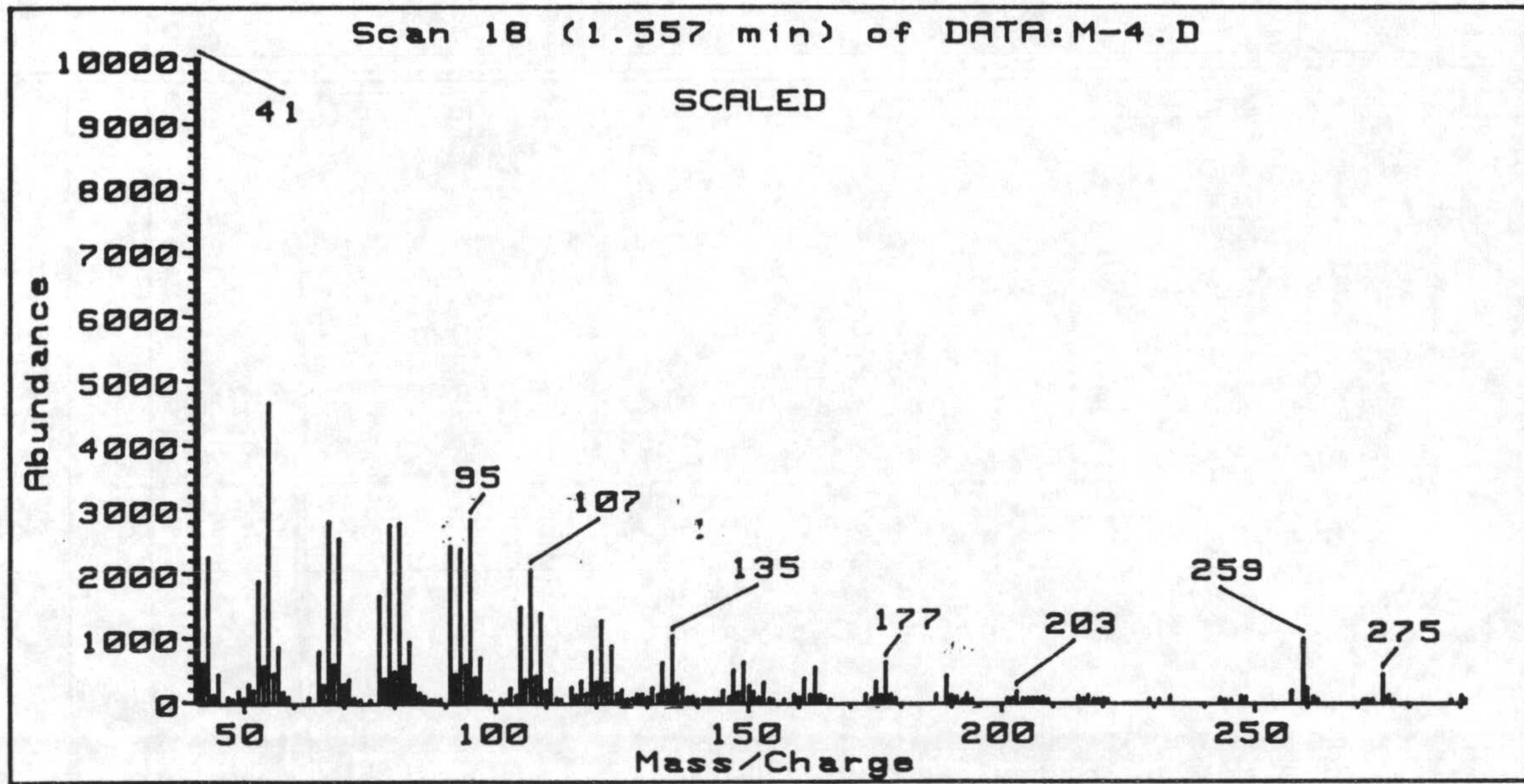


Espectro 55-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 55

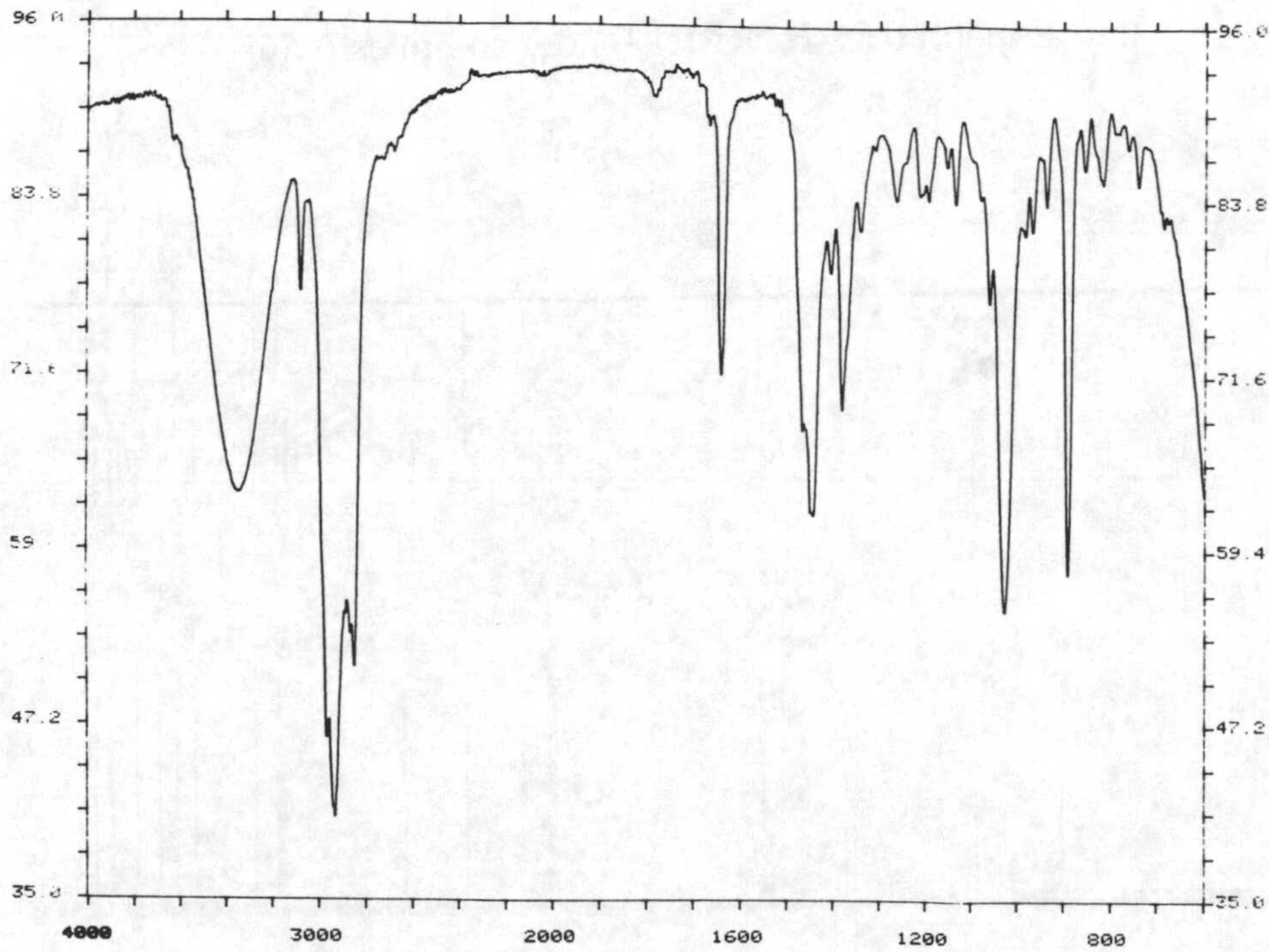


Espectro 55-H. RMN ^1H del compuesto 55

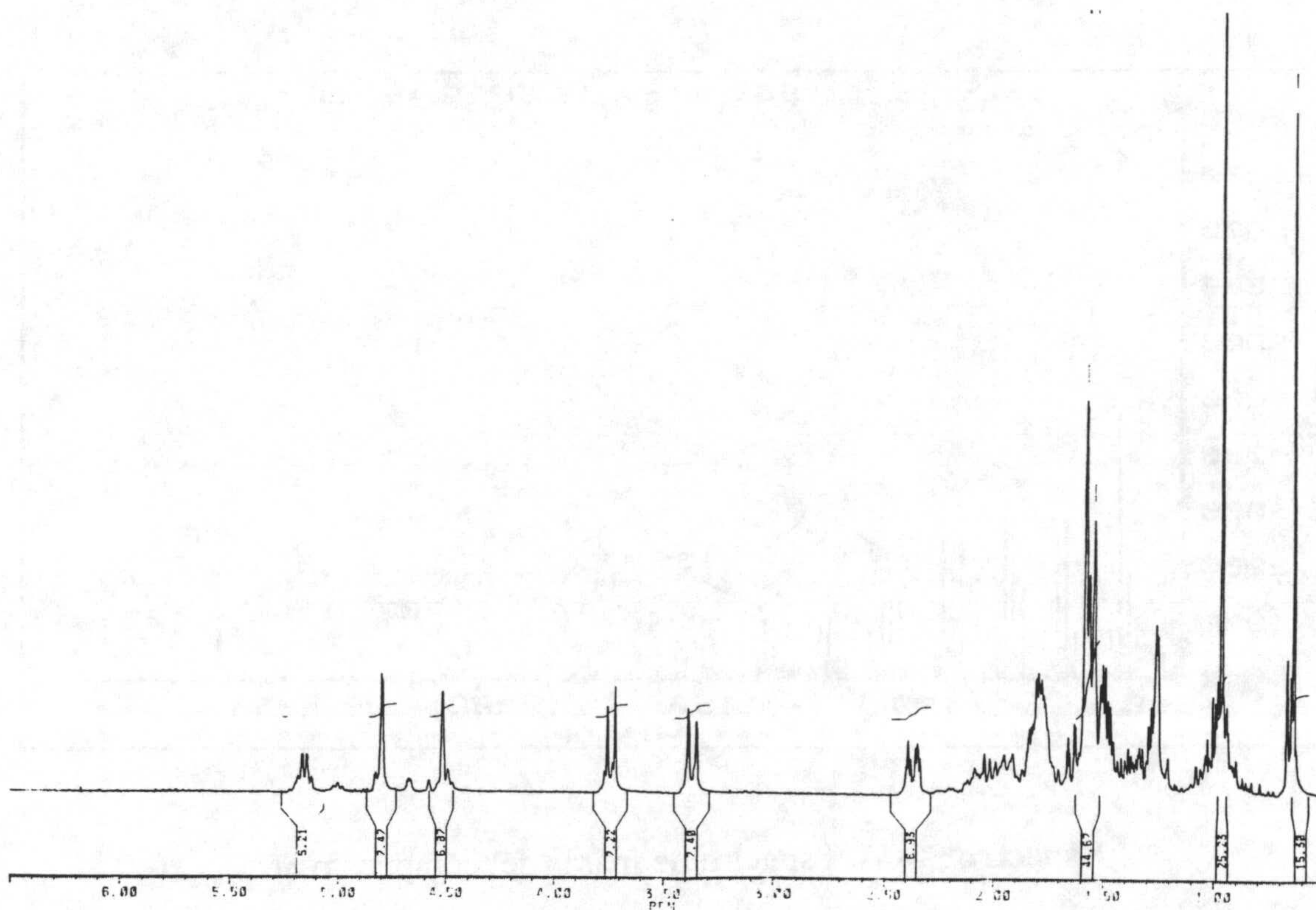
Espectros



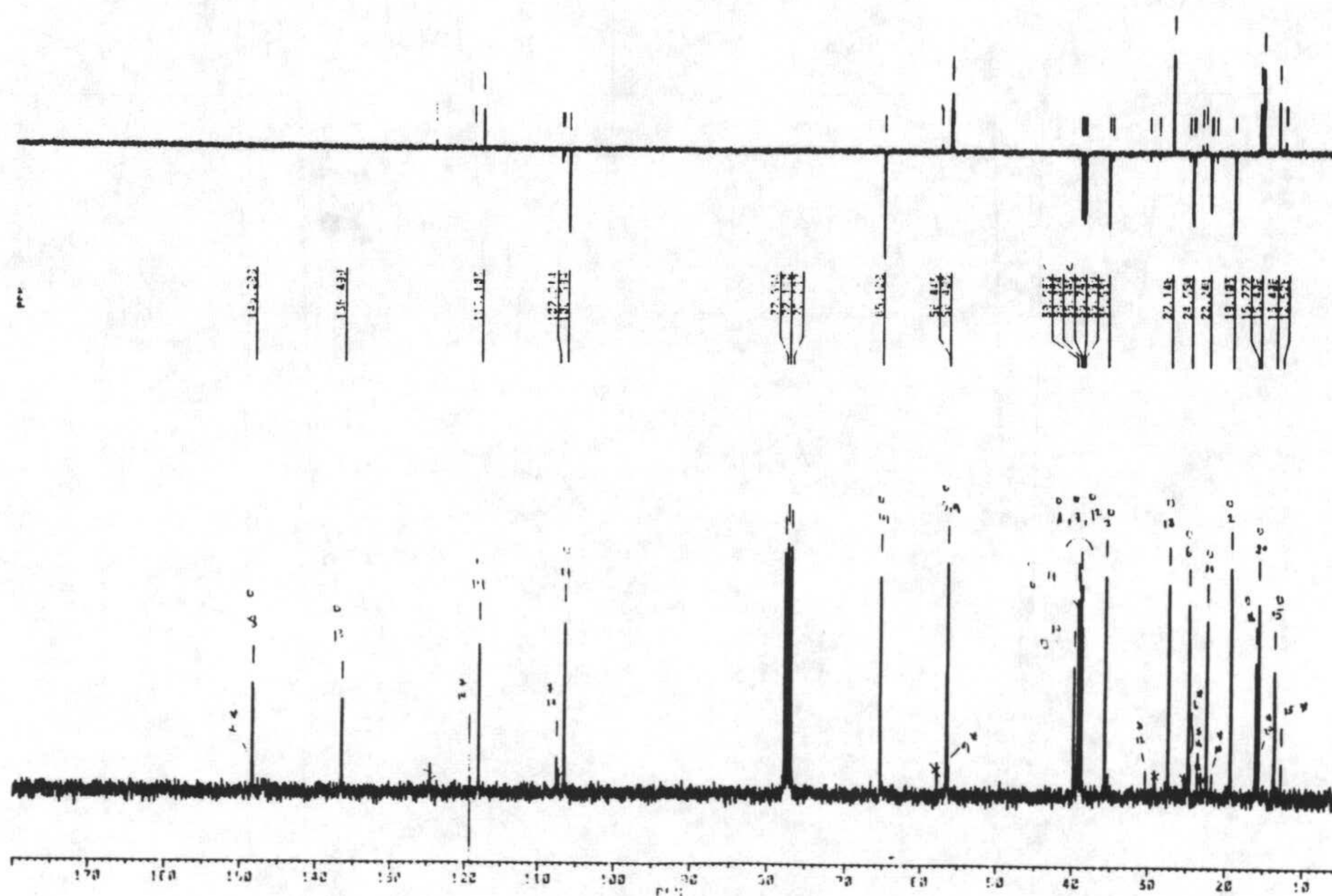
Espectro 56-M. Espectro de masas del compuesto 56



Espectro 56-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 56

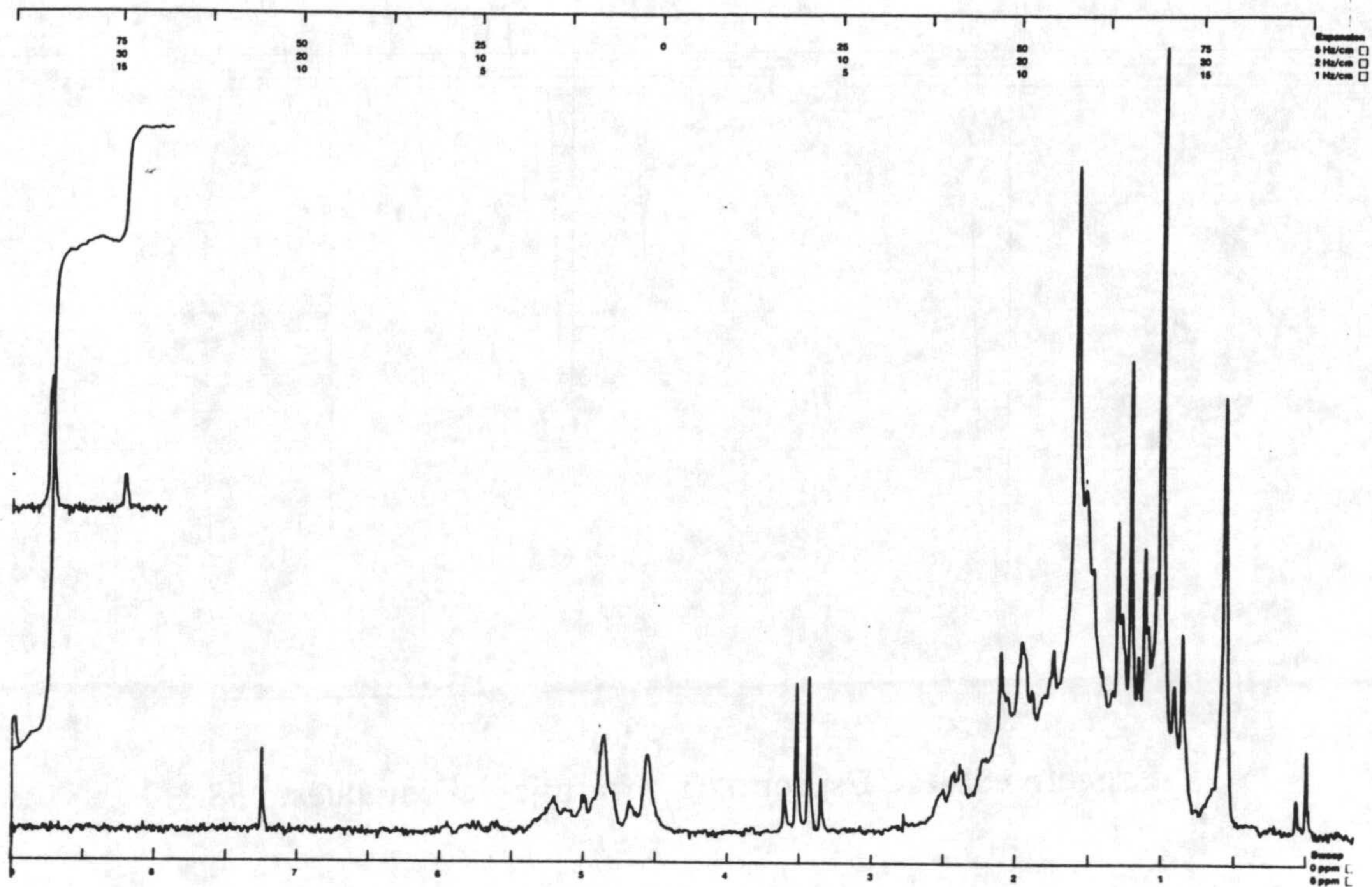


Espectro 56-H. RMN ¹H del compuesto 56

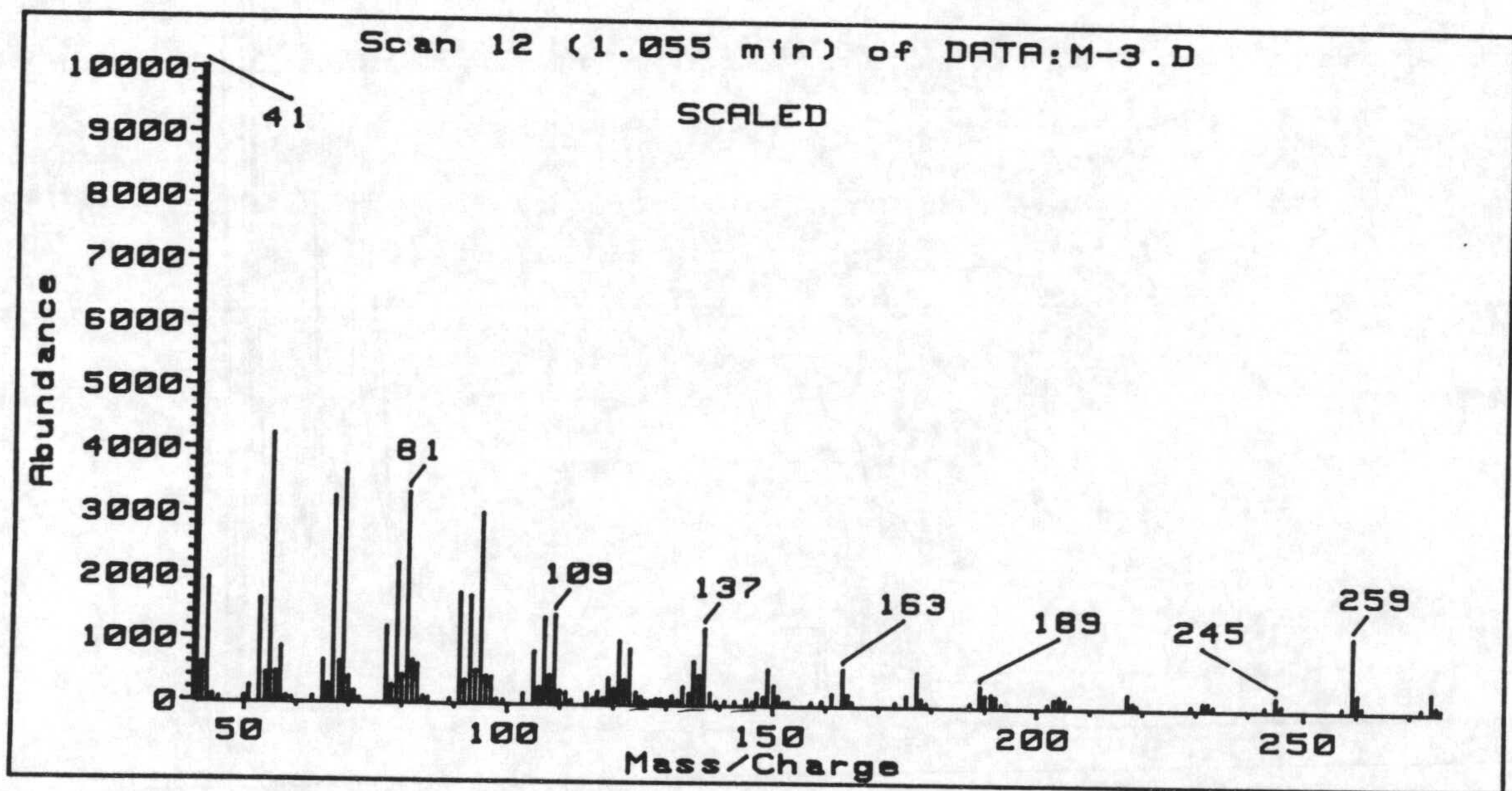


Espectro 56-C. RMN ¹³C del compuesto 56

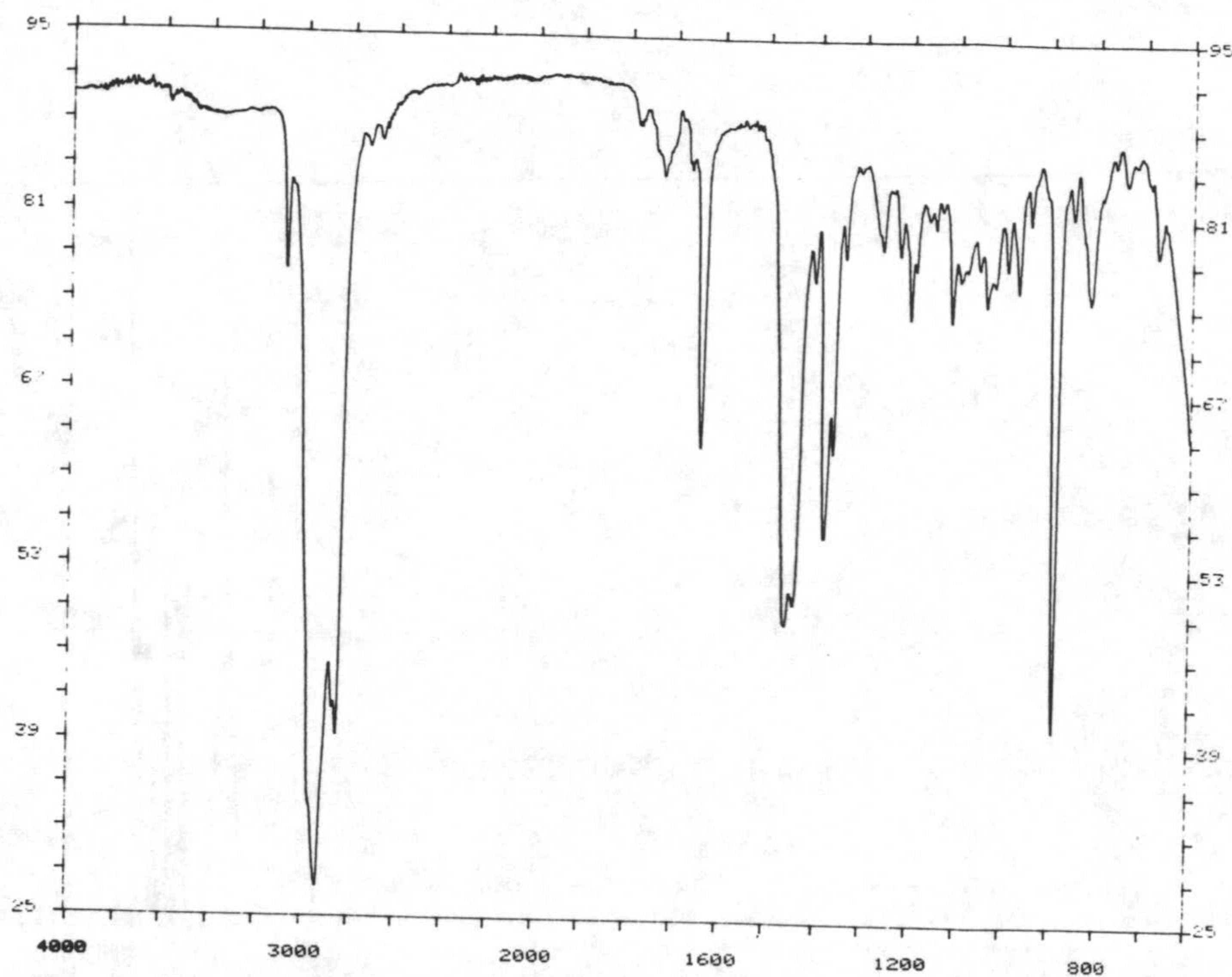
Espectros



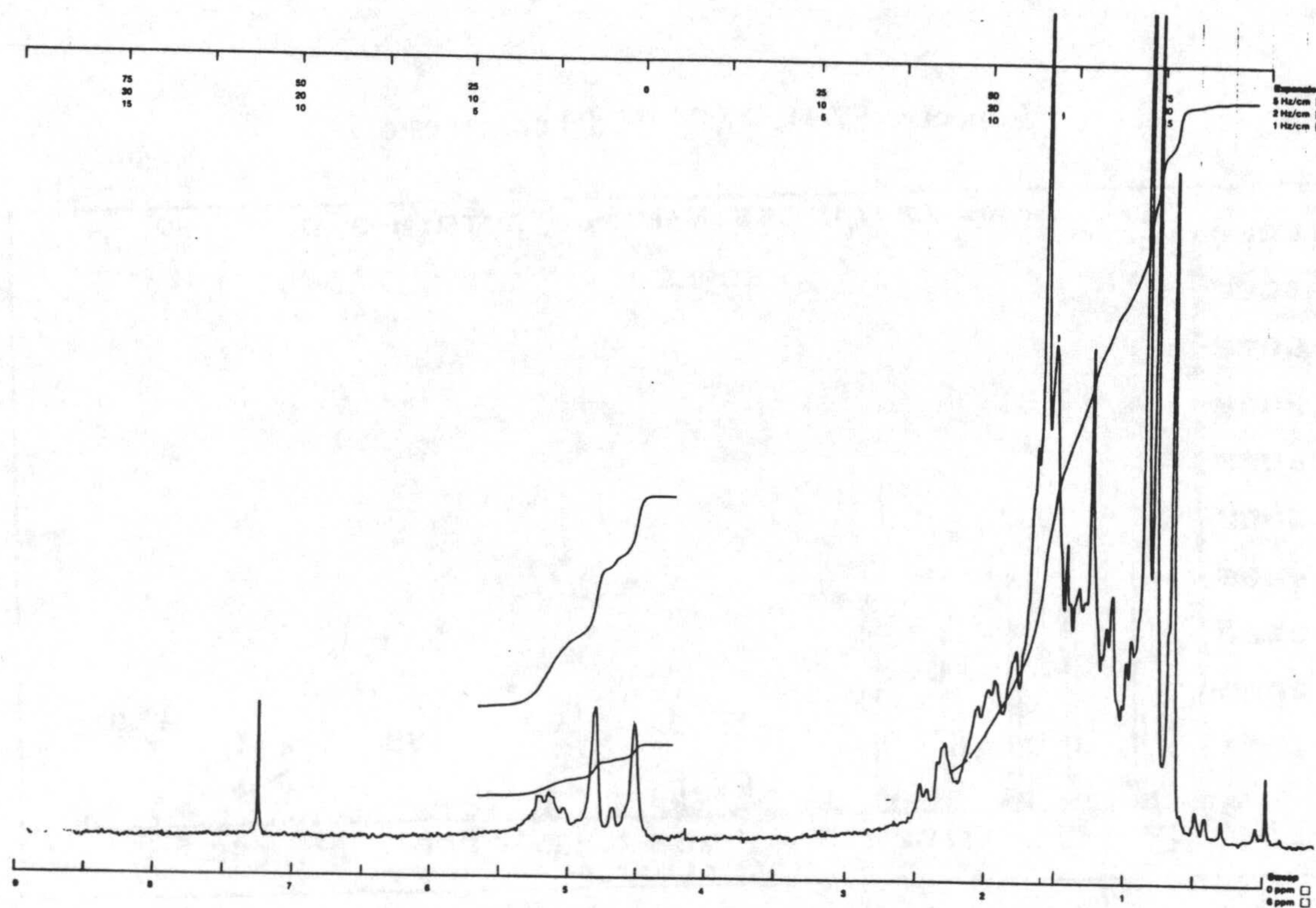
Espectro 57-H. RMN ¹H del compuesto 57



Espectro 58-M. Espectro de masas del compuesto 58

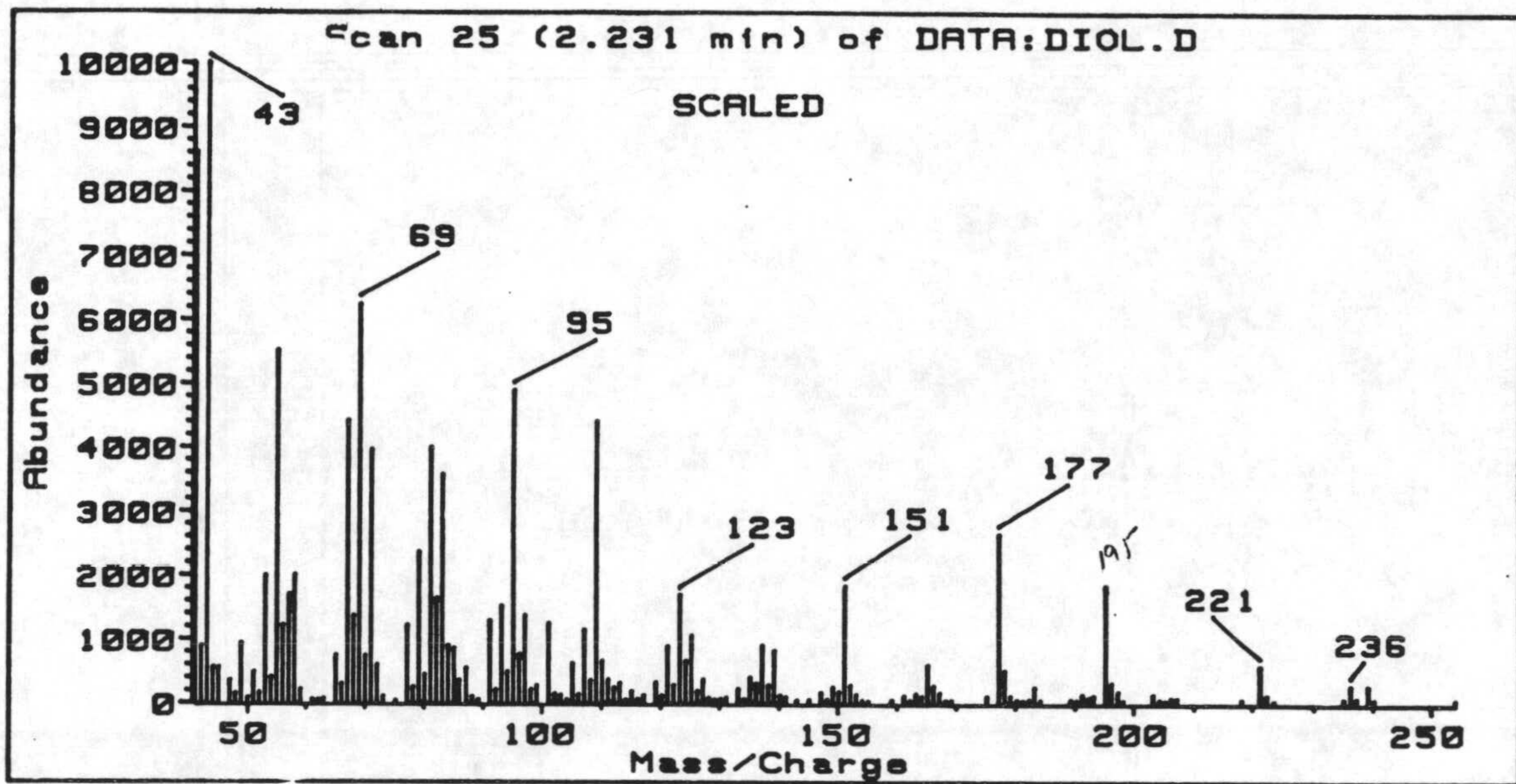


Espectro 58-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 58

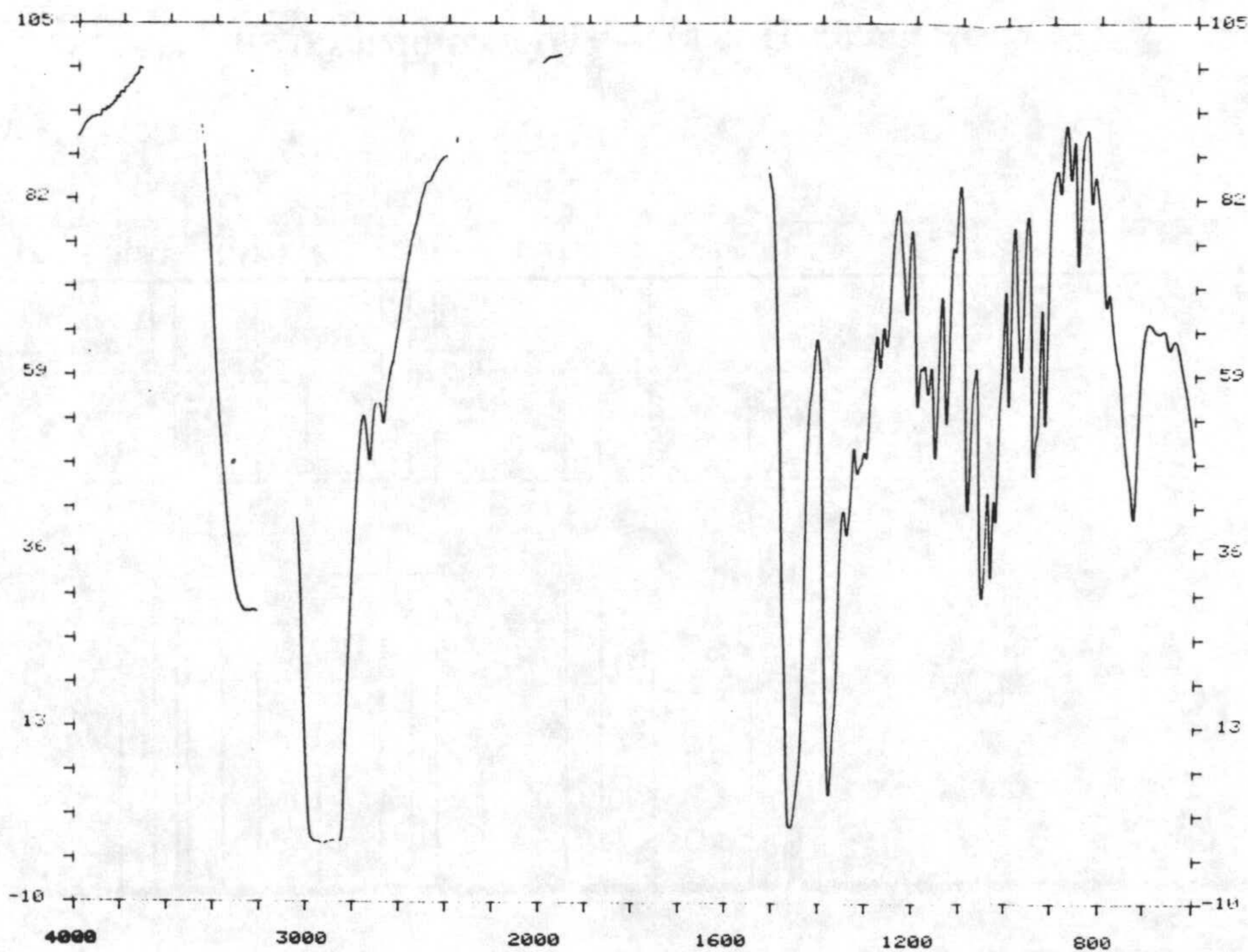


Espectro 58-H. RMN ¹H del compuesto 58

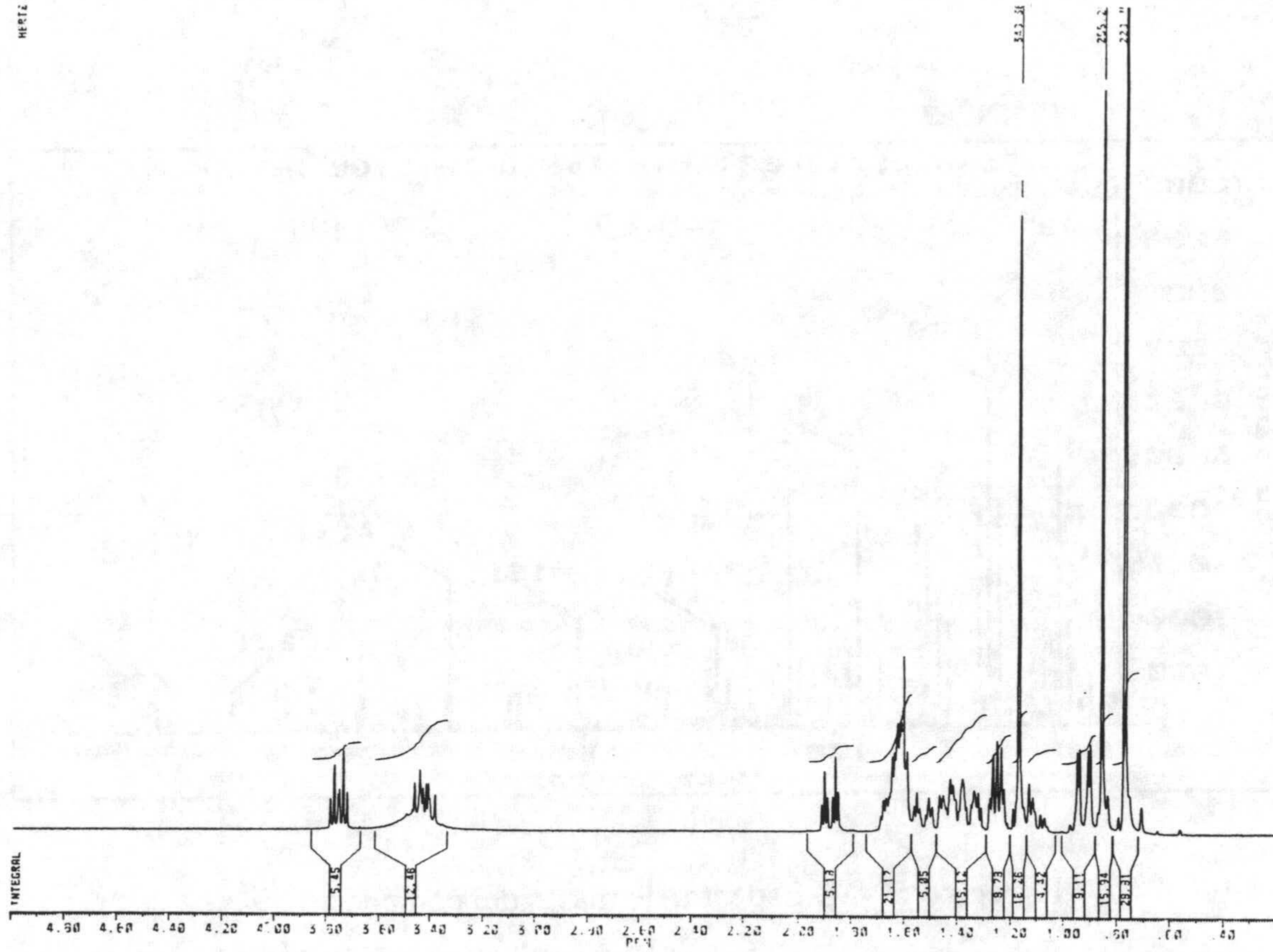
Espectros



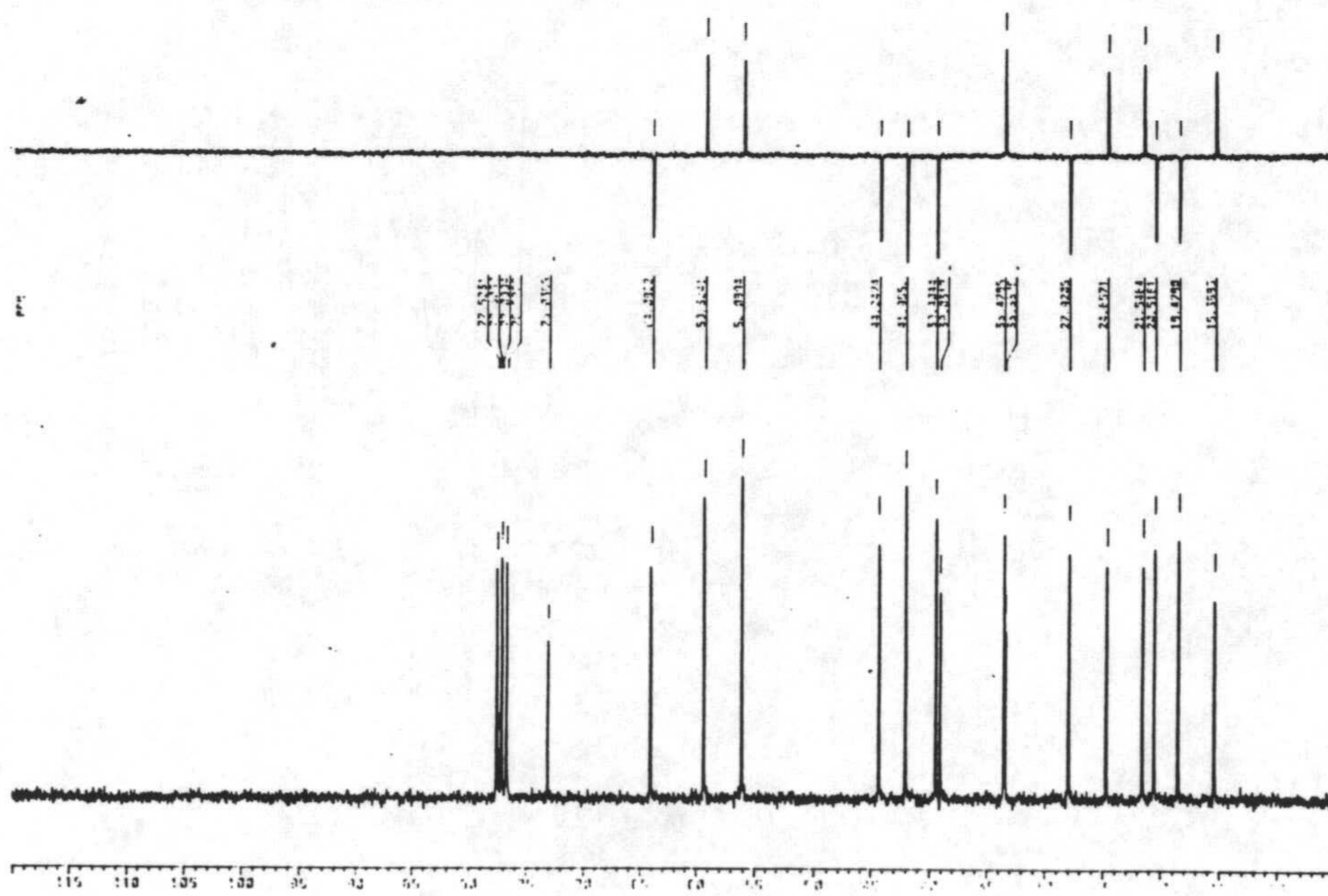
Espectro 59-M. Espectro de masas del compuesto 59



Espectro 59-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 59

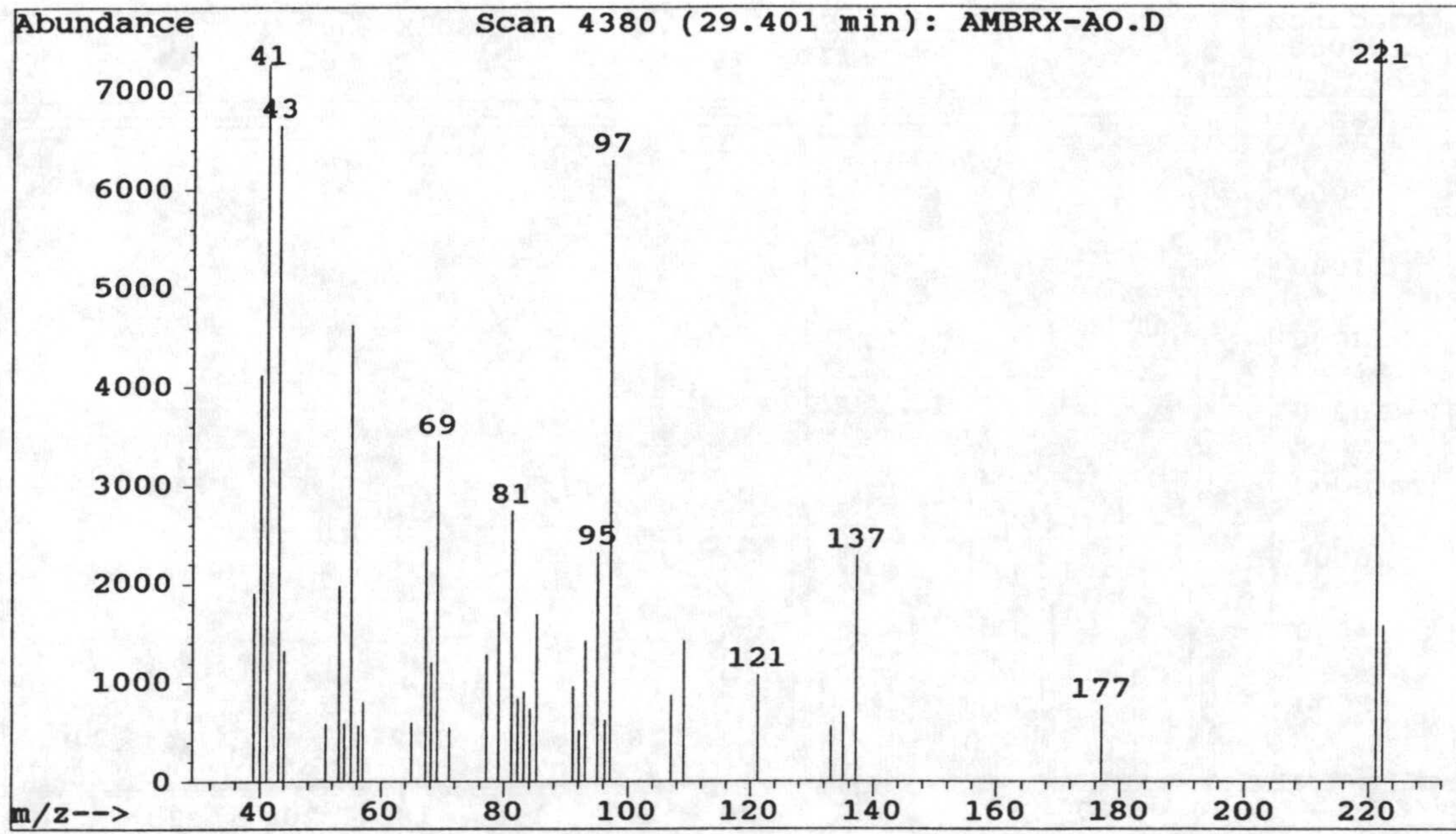


Espectro 59-H. RMN ¹H del compuesto 59

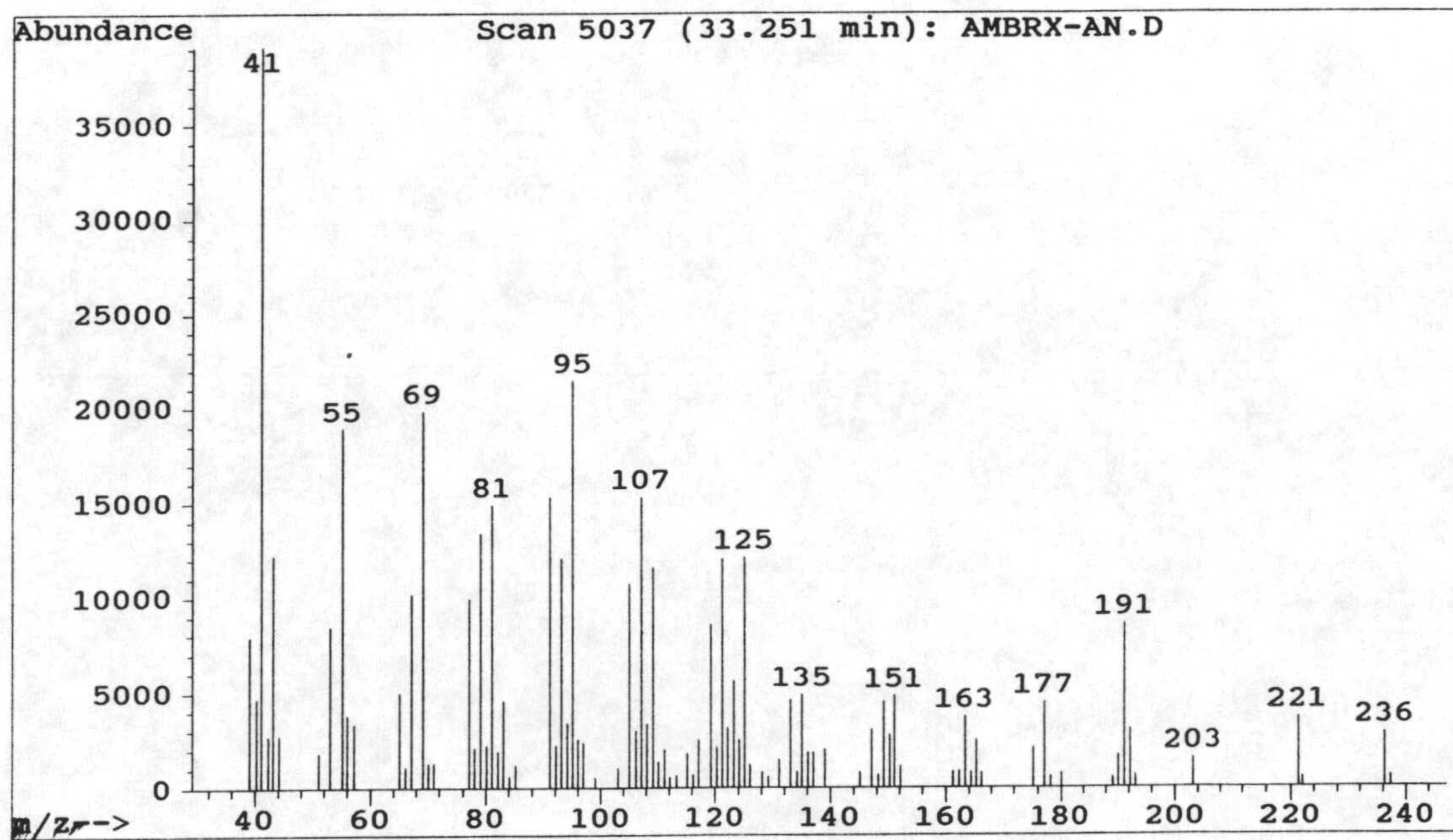


Espectro 59-C. RMN ¹³C del compuesto 59

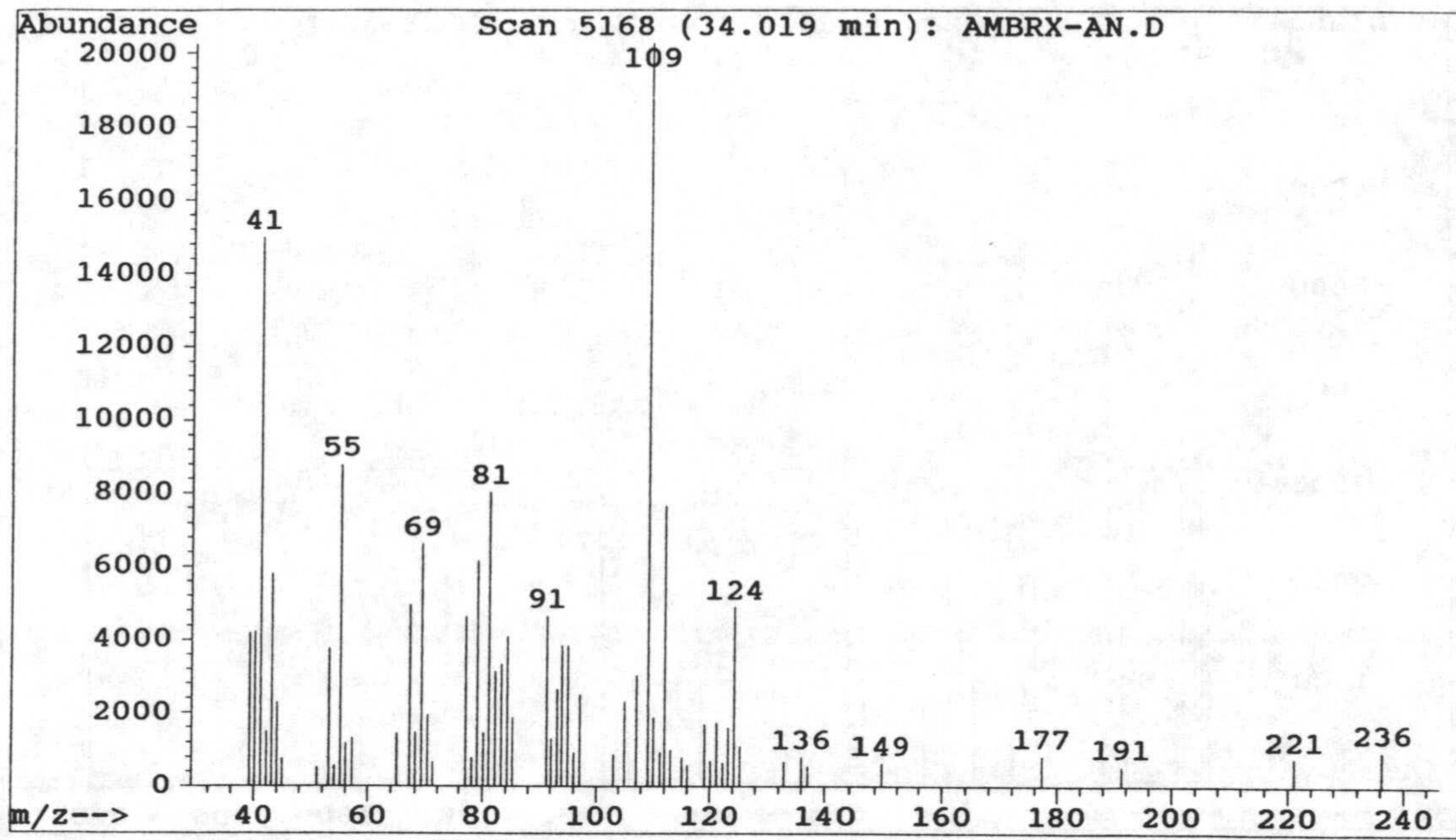
Espectros



Espectro 60-M. Espectro de masas del compuesto 60

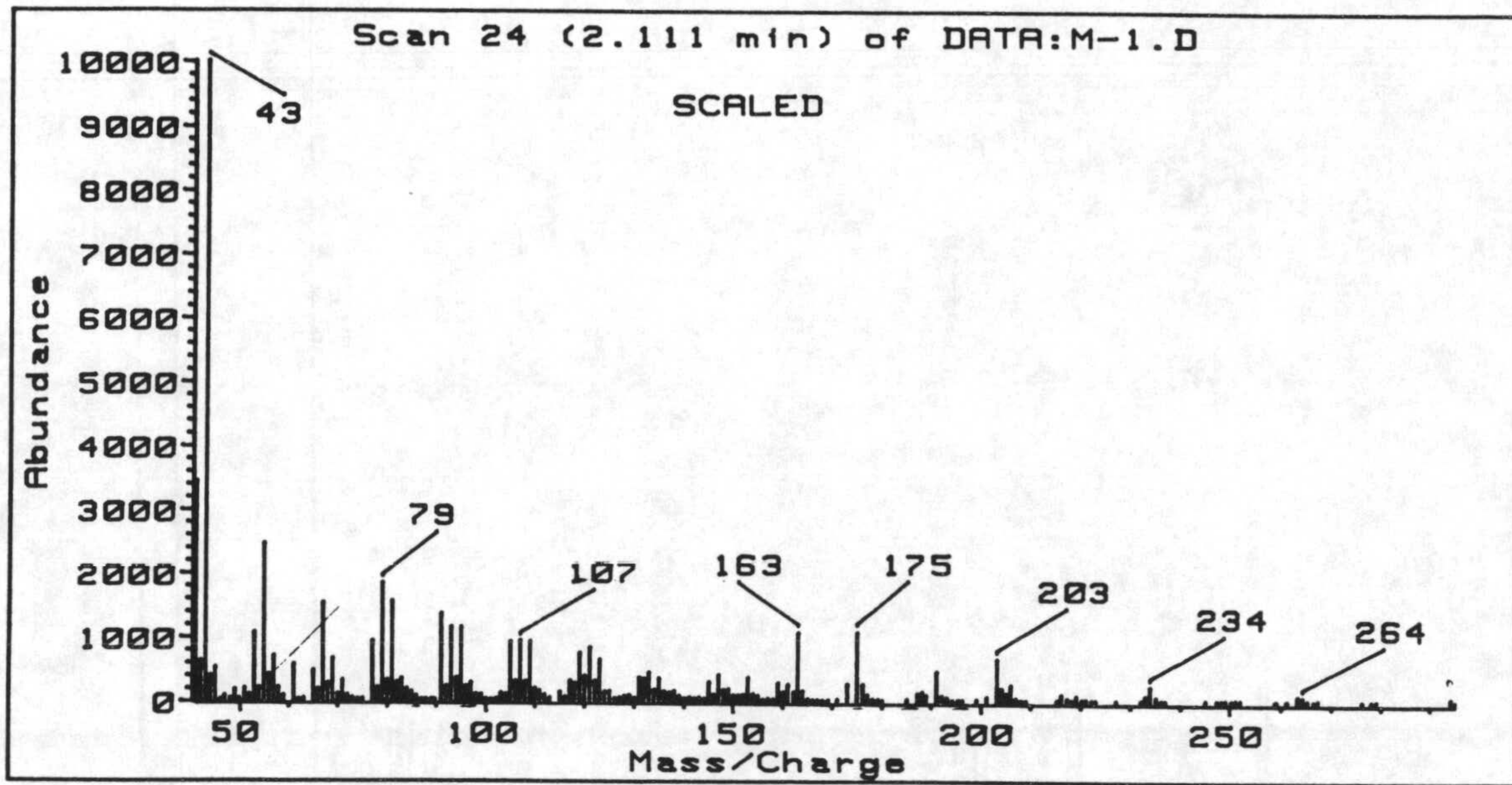


Espectro 61-M. Espectro de masas del compuesto 61

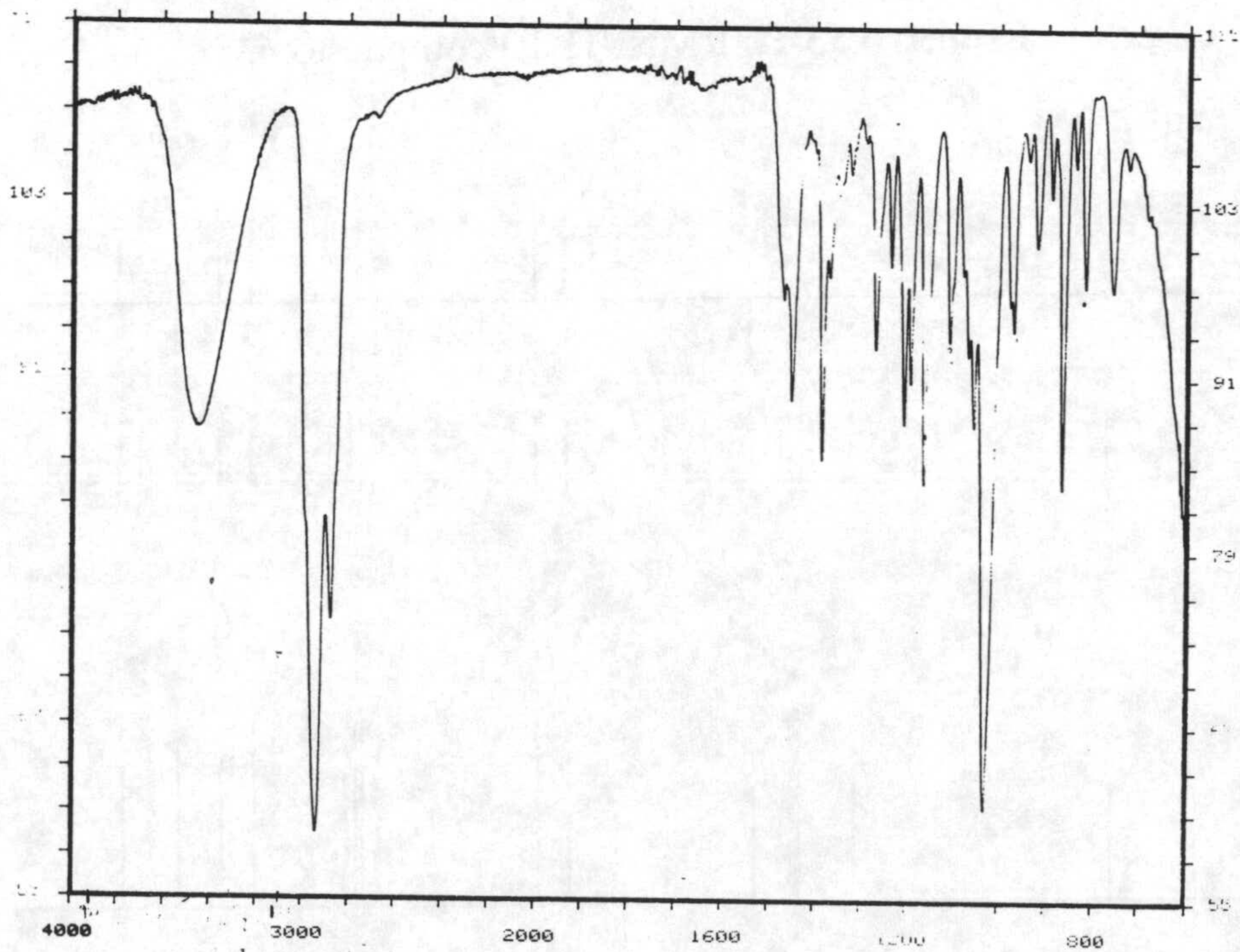


Espectro 62-M. Espectro de masas del compuesto 62

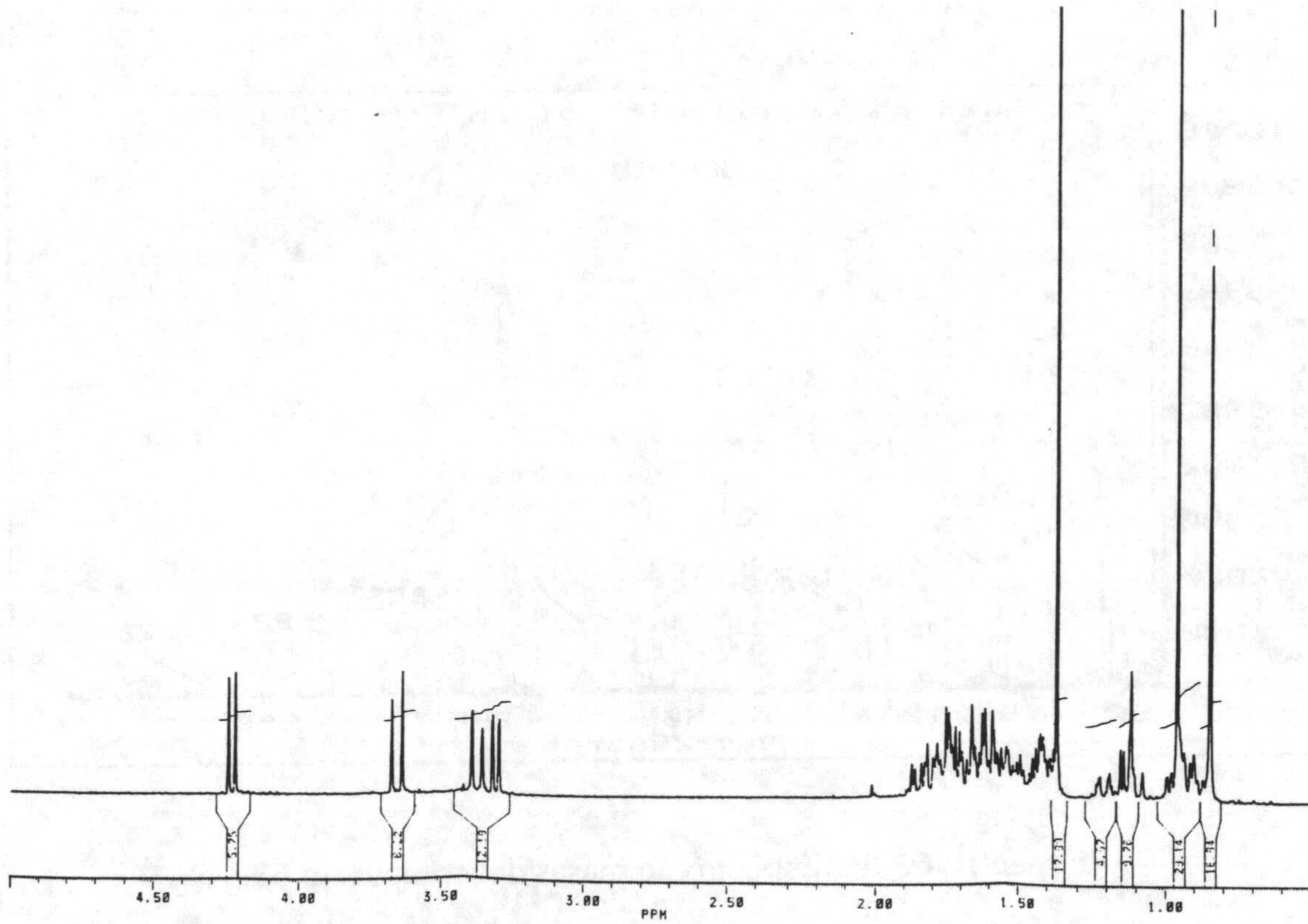
Espectros



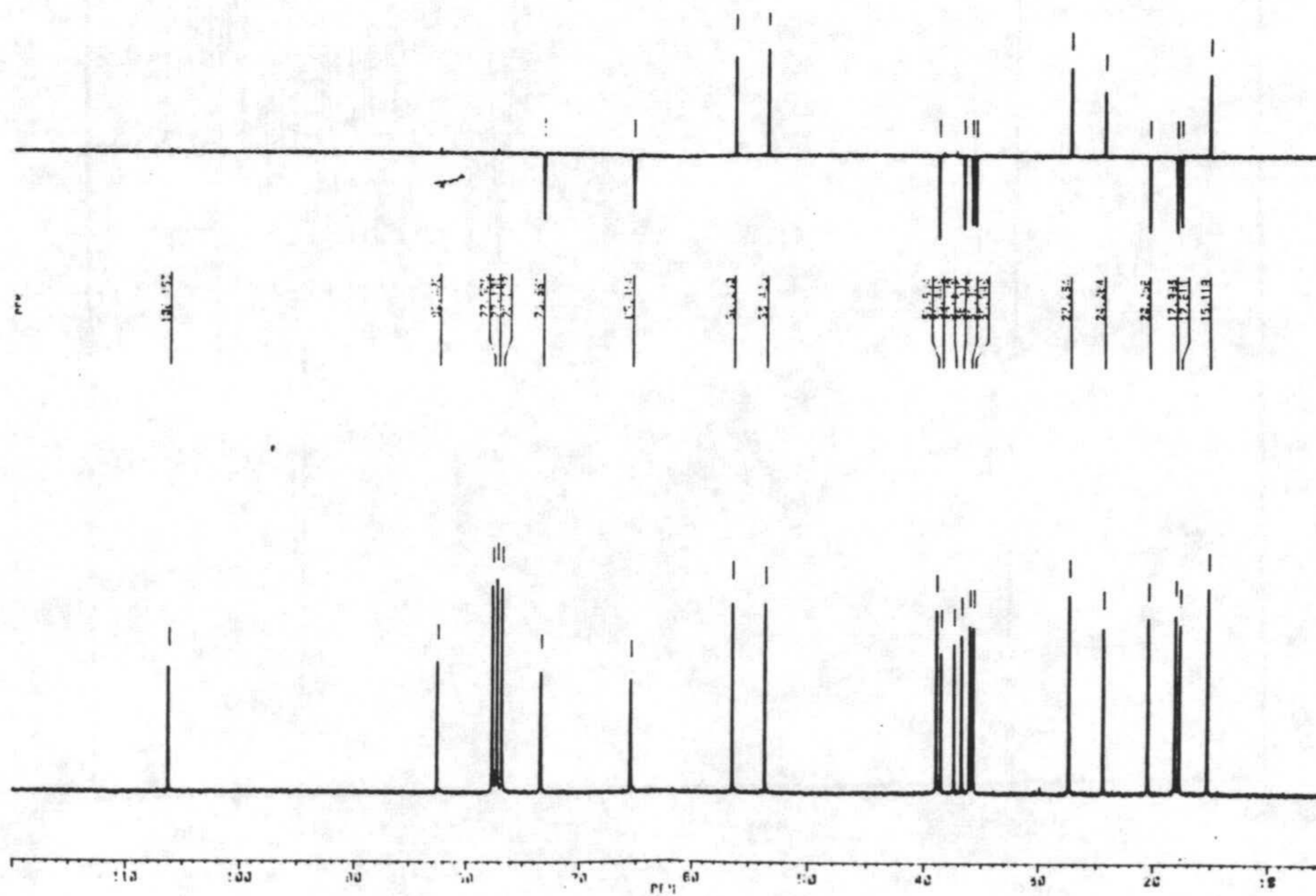
Espectro 63-M. Espectro de masas del compuesto 63



Espectro 63-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 63

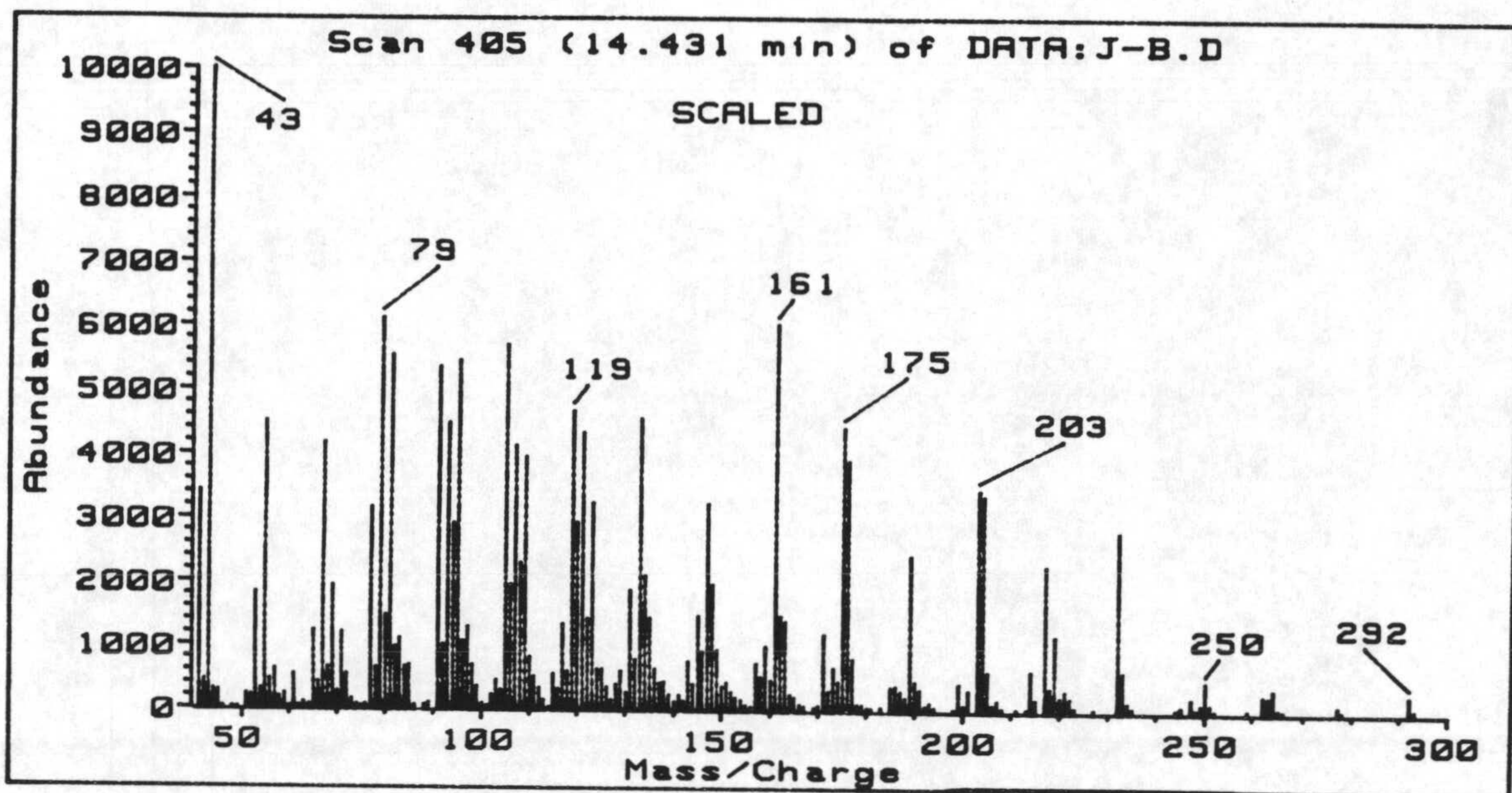


Espectro 63-H. RMN ¹H del compuesto 63

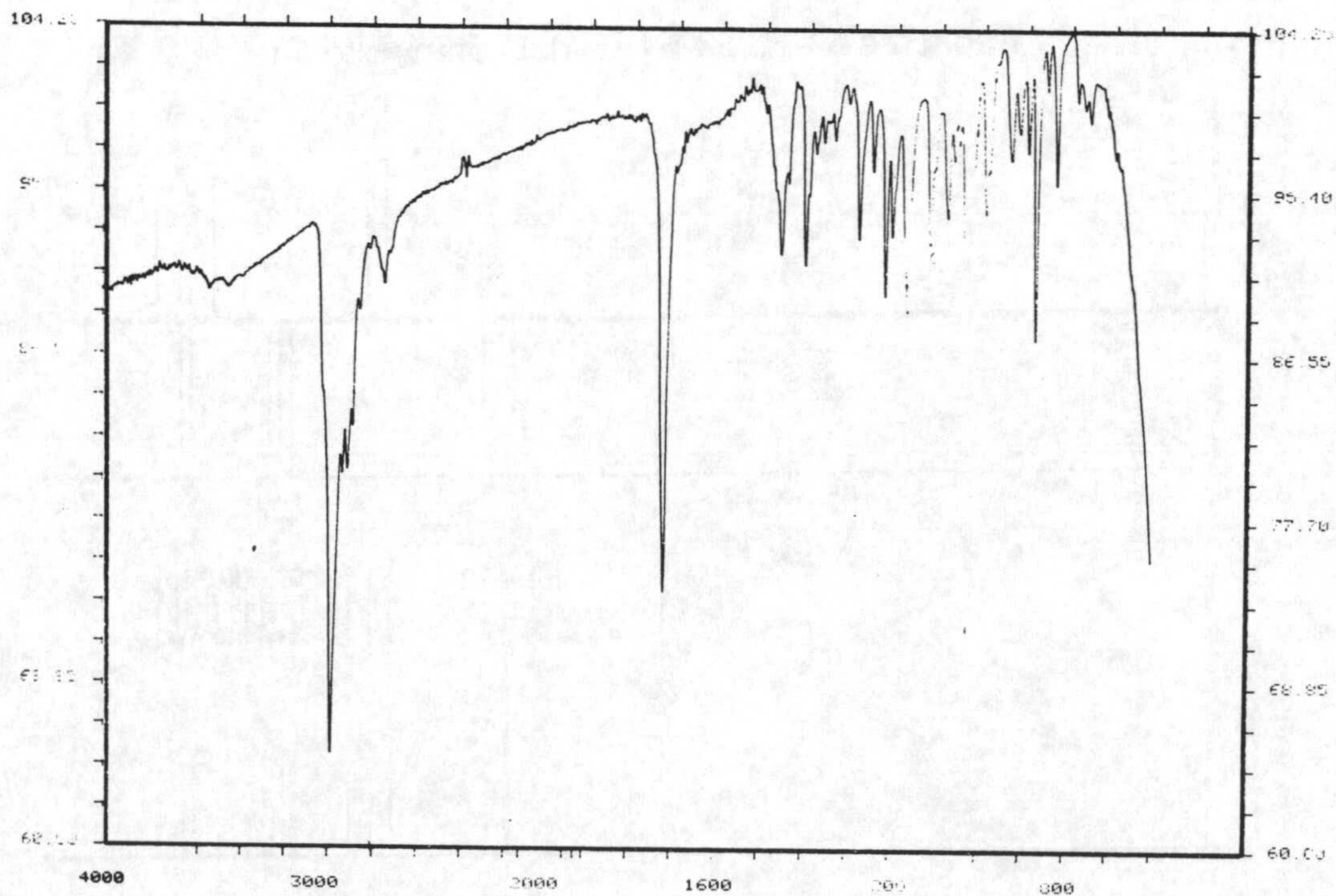


Espectro 63-C. RMN ¹³C del compuesto 63

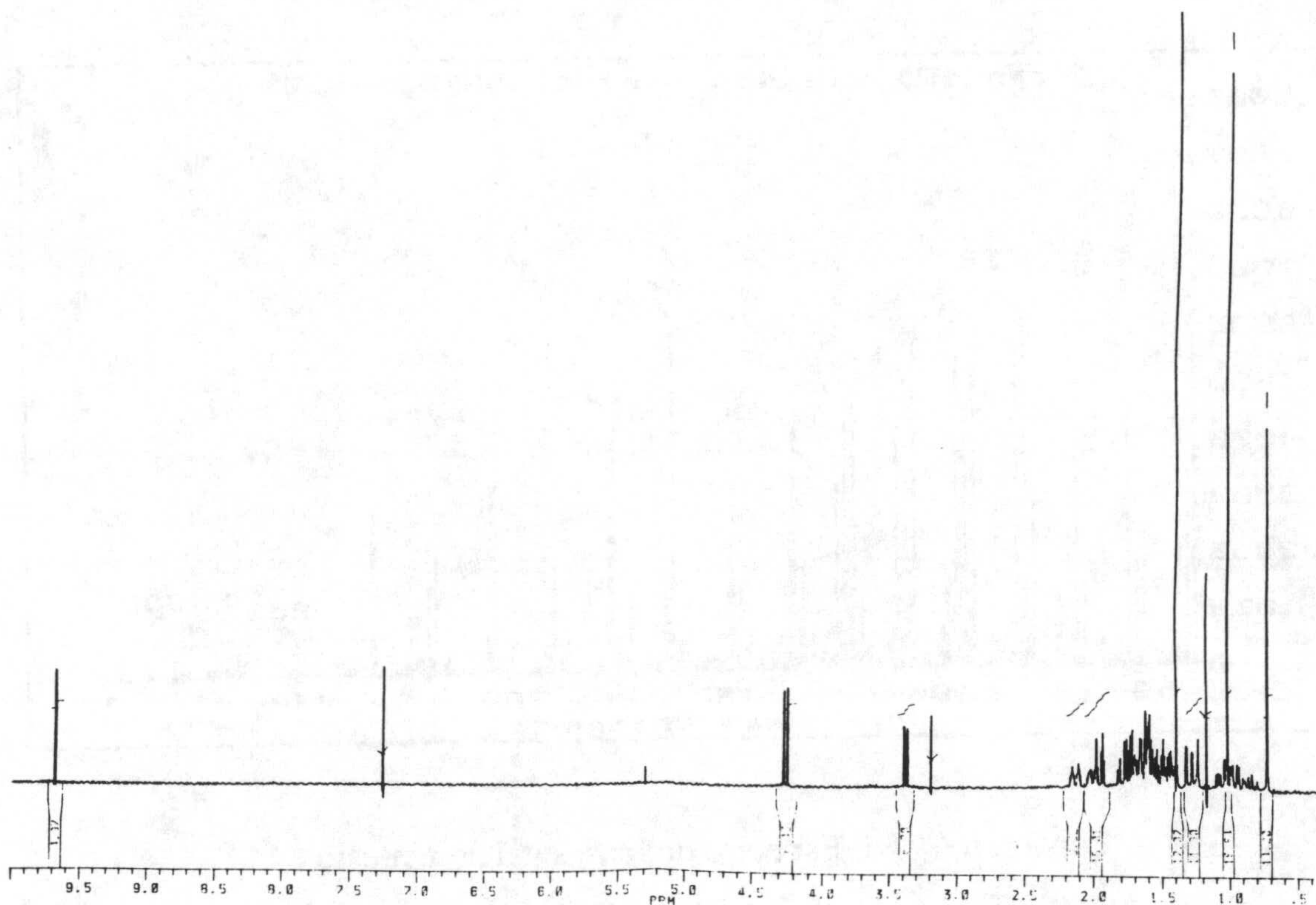
Espectros



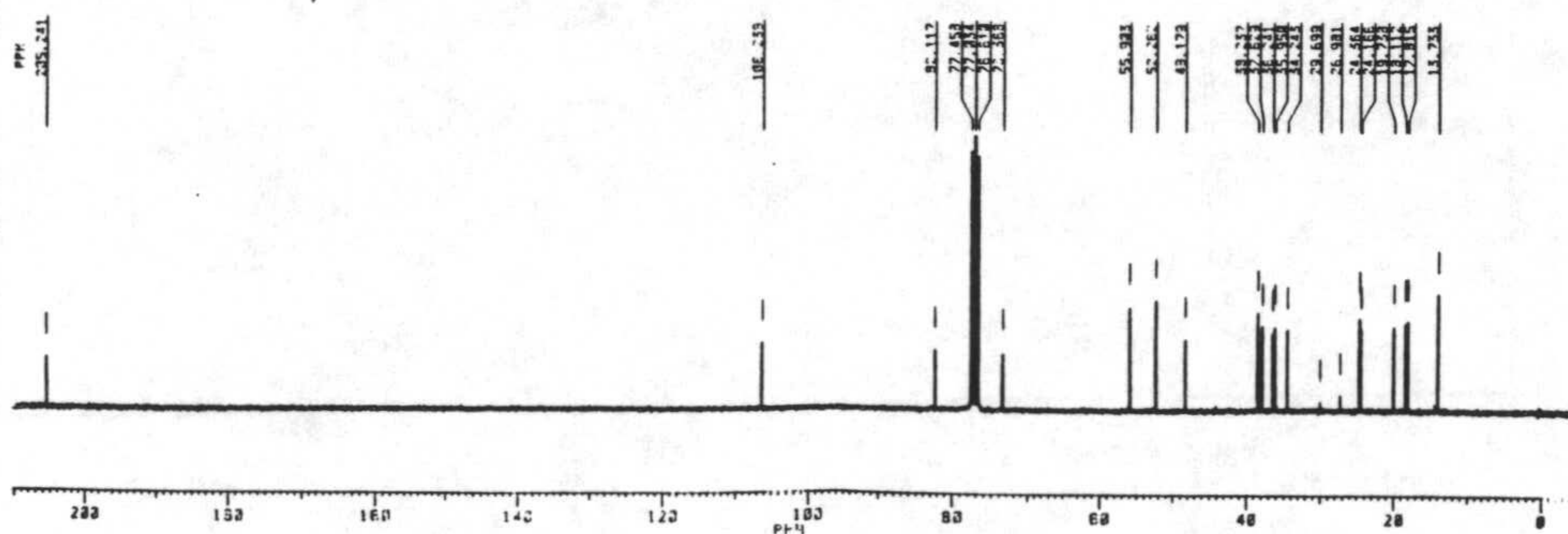
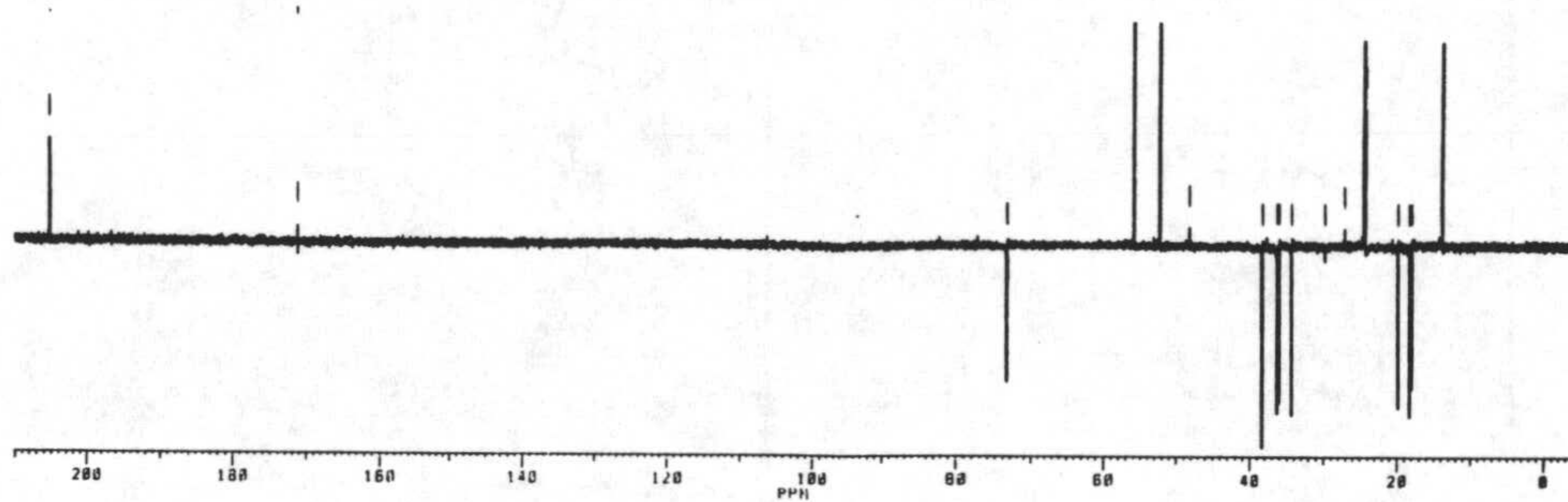
Espectro 64-M. Espectro de masas del compuesto 64



Espectro 64-IR. Espectro de infrarrojo del compuesto 64



Espectro 64-H. RMN ¹H del compuesto 64



Espectro 64-C. RMN ¹³C del compuesto 64

BIBLIOGRAFIA

1. Ohloff, G., "The Fragrance of Ambergris", en *Fragrance Chemistry*, Theimer, E.T. Ed; Academic Press: New York, 1982, págs. 535-573.
2. Dubois, P.A., *Parfums. Cosmet. Arômes* **1978**, *19*, 35-45.
3. Garnero, J.; Buil, P.; Joulian, D.; Tabacchi, R., *7th Int. Congr. Essent. Oils* **1977**, 279-283.
4. Corbier, B.; Ehret, C.; Giraudi, E. y Peterin, G., *10th Int. Congr. Essent. Oils* **1986**, 28.
5. Mookerjee, B.D. y Wilson, R.A., *Perf. Flav.* **1990**, *15*, 27-49.
6. Mookerjee, B.D y Patel, R.R., *7th Int. Congr. Essent. Oils* **1977**, 479-482.
7. Lawrence, B.M., *Perf. Flav.* **1983**, *8*, 61.
8. Mookerjee, B.D; Trenkle, R.W.; Wilson, R.A., *12th Int. Congr. Essent. Oils* **1992**, 234-262.
9. Sell, C., *Chem. Ind.* **1990**, *16*, 516-520.
10. Bersuker, I.B.; Dimoglo, A.S.; Gorbachov, M.Yu.; Koltsa, M.N. y Vlad, P.F., *Nouv. J. Chim.* **1985**, *9*, 211-218.
11. Winter, B., *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1377-1380.
12. Ohloff, G.; Giersch, W.; Pickenhagen, W.; Furrer, A.; Frei, B., *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2022-2029.
13. Winter, B., *Helv. Cim. Acta* **1989**, *72*, 1278-1283.
14. (a) Schenk , H.R., Gutmann, H., Jeger, O. y Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 543.
(b) Scheidegger, U.; Schaffner, K. y Jeger, O., *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 400.
15. (a) Snowden, R.L.; Eichenberger, J.C.; Linder, S.M.; Sonnay, P.; Vial, C. y Schulte-Elte, K.H., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 955-960.
(b) Snowden, R.L.; Eichenberger, J.C.; Giersch, W.; Thommen, W. y Schulte-Elte, K.H., *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1608-1618.
16. Garst, M.E.; Tallman, E.A.; Bonfiglio, J.N.; Harcourt, D.; Ljunqwe, E.B. y Tran, A., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4533-4536.
17. Saito, A.; Matsushita, H.; Tsujino, Y. y Kaneko, *Chem. Lett.* **1981**, 757-760.
18. Kawanobe, T.; Kogami, K. y Matsui, M., *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1475-1480.
19. Lucius, G., *Arch. Pharm.* **1958**, *291*, 57-66.
20. Caliezi, A. y Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1129.

21. Lederer, M.E.; Collin-Asselineau, C. y Polonsky, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 715.
22. Stork, G. y Burgstahler, A. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068-5077.
23. Kato, T.; Kanno, S. y Kitahara, Y., *Tetrahedron* **1970**, 26, 4287-4292.
24. Lucius, G., *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2663.
25. Cassel, J.M.; Hoagland, S.M. y Renga, J.M., *PCT Int. Appl. WO 92 06, 063*.
[*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 26848s]
26. Saito, A., Matsushita, H., Tsujino, Y., Kisaki, T., Kato, K. y Noguchi, M., *Chem. Lett.* **1978**, 1065-1068.
27. Saito, A., Matsushita, H. y Kaneko, H., *Chem. Lett.* **1983**, 729-732.
28. Staiger, G. y Macri, A., *Ger. Offen. DE 3, 240, 054*.
[*Chem. Abstr.* **1984**, 101, 130928y]
29. Gnonlonfoun, N. y Zamarlik, H., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4053-4056.
30. Lucius, G., *Angew. Chem.* **1956**, 68, 247.
31. (a) Oritani, T. y Yamashita, K, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02, 258, 773*.
[*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 143747g]
(b) Vlad, P. F., *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 1329-1336.
32. (a) Büchi, G. y Wüest, H., *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 996-1000.
(b) Büchi, G. y Wüest, H., *Eur. Pat. Appl. EP 170, 955*.
[*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 209237p]
33. Snowden, R.L. y Linder, S.M., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4119-4120.
34. Sibiertseva, V.E.; Kustova, S.D. y Tokareva, U. Ya., *Maslo-Zhir. Prom-st* **1979**, 12, 25-26.
[*Chem. Abstr.* **1980**, 93, 114751w]
35. (a) Waegell, B.; Zahra, J.P.; Martres, P.; Giraudi, E. y Petrzilka, M., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02, 258, 773*.
[*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 143747g]
(b) Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P. y Waegell, B., Giraudi, E. y Petrzilka, M., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 629-632.
36. Torii, S.; Uneyama, K.; Ichimura, H., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4680-4682.
37. (a) Stoll, M. y Hinder, M., *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 1251-1260.
(b) Hinder, M. y Stoll, M., *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 1308-1312.
38. Ruzicka, L.; Seidel, C.F. y Engel, L.L., *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 621.

39. Schenk, H.R., Gutmann, H.; Jeger, O. y Ruzicka, L.; *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 817.
40. Coste-Manière, I.C.; Zahra, J.P. y Waegell, B., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1017-1020.
41. Vlad, P.F.; Koltsa, M.N. y Dragalina, G.A., *U.S.S.R.* 529, 166.
[*Chem. Abstr.* **1977**, *86*, 34155v]
42. Ogura, T.; Matsuoka, H. y Yamanaka, T., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 61 33, 184.
[*Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 134193k]
43. (a) Decorzant, R.; Vial, C. y Näf, F. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1871-1879.
(b) Whitesides, G.M., Decorzant, R. y Naef, F., *Ger. Offen. DE* 3, 610, 063.
[*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 18162w]
44. Christenson, P.A., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1925-1932.
45. Farbood, M.I.; Willis, B.J. y Christenson, P.A., *S. African ZA* 85 04, 306.
[*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 18162w]
46. Pascual Teresa, J.; Urones, J.G.; Montaña, P. y Basabe, P., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5717-5720.
47. Urones, J.G.; Basabe, P.; Marcos, I.S.; González, J.L.; Jiménez, V.; Sexmero, M.J. y Lithgow, A.M., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9991-9998.
48. (a) Koyama, H.; Kaku, Y. y Ohno, M., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2863-2866.
(b) Ono, M. y Kine, M., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 63, 162, 683.
[*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 18162w]
49. (a) Nishi, Y. y Ishihara, H., *J. Jpn. Oil Chem. Soc.* **1989**, *38*, 276-279.
(b) Harima Chemicals, Inc., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 63, 162, 683.
[*Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 160731n]
50. Cambie, R.C.; Joblin, K.N. y Preston, A.F., *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 583-591.
51. González-Sierra, M.; Rúveda, E.A.; López, J.T. y Cortés, M.J., *Heterocycles* **1987**, *26*, 2801-2804.
52. Grant, P.K.; Hodges, J.R., *J. Chem. Soc.* **1960**, 5274.
53. Baltrop, J.A.; Giles, D.; Hanson, J.R. y Rogers, N.A., *J. Chem. Soc.* **1962**, 2534.
54. Jeger, O.; Dürst, O. y Büchi, G., *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1853.
55. Wenkert, E.; Mahajan, J.R.; Nussium, M. y Schemker, F., *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2575.
56. Cambie, R.C.; Joblin, K.N. y Preston, A.F., *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 2365.

57. Demole, E., *Experientia* **1964**, *20*, 609.
58. Mousseron-Canet, M. y Mann, J.C., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 481.
59. Givaudan, L. & Cie. S.A., *Neth. Appl.* **6**, 511, 161.
[*Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 7226d]
60. Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.P. y Waegell, B., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 765-766.
61. Sokolskii, D. U.; Omarkulov, T. O.; Shosherkova, V. A.; Abishev, M. A. y Suyunbaev, U., *Zh. Fiz. Khim.* **1982**, *56*, 1290-1292.
[*Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 127101s]
62. Allandrieu, C.; Descotes, G.; Praly, J.P. y Sabadie, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 519-520.
63. Ohloff, G. y Schade, G., *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 944.
64. Cortese, N.A. y Heck, R.F., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985-3987.
65. Camps, F.; Coll, J. y Guitart, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4603-4609.
66. Reger, D.L.; Habib, M.M. y Fauth, D.J., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3860-3865.
67. Herlem, D.; Kervagoret, J.; Yu, D.; Khuong-Huu, F.; Kende, A.S., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 607-618.
68. Wolf, H. R. y Zink, M. P., *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1062-1066.
69. Imamoto, T.; Mita, T. y Yokoyama, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 163-164.
70. Keinan, E. y Greenspoon, N., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1353-1356.
71. Contento, M.; Savoia, D.; Claudio, T. y Umani-Ronchi, A., *Synthesis* **1979**, *1*, 30-32.
72. Filer, C. N.; Pugliese, J. C.; Morrison, J. C. y Ahern, D. G., *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, *13*, 140-144.
[*Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 42431h]
73. Louis-Andre, O. y Gelbard, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 831-832.
74. Jegou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.; Schulte-Elte, K.H.; Egger, B. y Ohloff, G., *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 529.
75. Newman, M. S. y Magerlein, B. J., "The Darzens Glycidic ester condensation", en *Organic Reactions*, (Ed. Adams, R.), Vol. V, págs 413-440, John Wiley & Sons, New York, 1952.

76. Rosen, T., "Darzens Glicidic ester condensation", en *Comprehensive Organic Synthesis*, (Ed. Trost, B. M.), Vol 2, págs 409-439, Pergamon Press, Oxford, 1991.
77. Johnson, C.R. y Bade, T.R., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1205-1212.
78. Earnshaw, C.; Wallis, C.J. y Warren, S., *Chem. Commun.* **1977**, 314.
79. Mattison, D.S.; Moody, R.J. y Jesthe, R.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608.
80. Berford, C.; Cooke, F.; Ehlinger, E. y Magnus, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4536.
81. Tietze, L.F. y Beifuss, U., "The Knoevenagel Reaction" en *Comprehensive Organic Synthesis*, (Ed. Trost, B. M.), Vol 2, págs 341-394, Pergamon Press, Oxford, 1991.
82. Jones, G., "The Knoevenagel Condensation" en *Organic Reactions*, (Ed. Adams, R.), Vol. 15, págs 204-599, John Wiley & Sons, New York, 1965.
83. Ragoussis, N., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 93-96.
84. Tietze, L. F. y Eicher, Th. "Reactions and Synthesis" (Ed. Afshar, M. y Sherman, D.), University Science Books California, 1989.
85. Büchi, G.; Cushman, M.; Wüest, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5563.
86. Chan, K. K. y Saucy, G., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3828-3832.
87. Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelle, G. y Ohloff, G., *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1935-1947.
88. Paquette, L.A. y Maleczka, R.E., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 912-913.
89. Gassman, P. G.; Rasmy, O. M.; Murdock, T. O. y Saito, K. , *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5457-5458.
90. Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905.
91. *Dictionary of Terpenoids*, (Ed. Connolly, J. D. y Hill, R. A), pág. 162, Chapman & Hall, Londres, 1991.
92. Julia, M.; Julia, S. y Guégan, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, *27*, 1072.
93. Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, J.M. y Barrero, A.F., *Phytochemistry* **1983**, *22*, 300-301.
94. Barrero, A.F.; Sánchez, J.F. y Altarejos, J., *Ars Pharmaceutica* **1987**, *28*, 449-457.
95. Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A. y Egido. T., *An. Quím.* **1976** *72*, 865-866.
96. Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A. y Miguel del Corral, M.J., *An. Quím.* **1972** *68*, 1061-1062.

97. Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A. y Barrero, A.F., *An. Quím.* **1973** 69, 1065-1067.
98. Barrero, A.F.; Sánchez, J.F. y Altarejos J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30, 5515-5518.
99. Ramos, J.M., Tesina de Licenciatura, Universidad de Granada, 1990.
100. Altarejos, J., Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1989.
101. Barrero, A.F.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Altarejos J.; Salido, S. Ramos, J.M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993** 30, 5515-5518.
102. Barrero, A.F.; Oltra, E.; Ramírez, A.; Altarejos J.; Vega, F. y Salido, S., *An. Quím.* **1994**, en imprenta.
103. Barrero, A.F. y Altarejos, J., *Magn. Reson. Chem.* **1993** 31, 299-308.
104. Pretsch, E., Clerc, T., Seil, J. y Simon, W., Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds (Eds. Fresenius, W., Huber, J. F. K., Purgor, E., Rechnitz, G. A., Simon, W. y West, Th. S), Springer-Verlag. Berlin Heidelberg (1989).
105. (a) Sempeku, K., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 60, 13, 778.
[*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 160730m]
(b) Fernández Mateos, A.; Maroto Almena, C. y Pascual Teresa, J. de, *An. Quím.* **1991** 87, 267-269.
106. Traverso, G.; Fringuelli, F.; Taticchi, A.; Mancini, V. y De Giuli, G., *Gazz. Chim. Ital.* **1969** 99, 411-421.
107. (a) Cambie, R.C.; Franich, R.A.; Larsen, D.; Rutledge, P.S.; Ryan, G.R. y Woodgate, P.D., *Aust. J. Chem.* **1990** 43, 21-46.
(b) *Ibid.* **1990** 43, 867-881.
108. Fujimoto, Y. y Tatsuno, T., *Tetrahedron Lett.* **1976** ?, 3325.
109. (a) Ireland, R.E.; Muchmore, D.C. y Hengartner, U., *J. Am. Chem. Soc.* **1972** 94, 5098.
(b) Liu, H.J.; Lee, S.P. y Chan, W.H., *Can. J. Chem.* **1977** 55, 3797.
110. (a) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1946** 68, 2487.
(b) *Ibid.* **1948** 70, 2802.
(c) *Ibid.* **1949** 71, 3301.
111. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A.C. y Zaragoza, R.J., *J. Org. Chem.* **1989** 54, 5123-5125.
112. Cambie, R.C. y Palmer, B.D., *Aust. J. Chem.* **1982** 35, 601-612.

113. Grande, M.; Mancheño, B. Y Sánchez, M.J., *Phytochemistry* **1991** *30*, 1977-1982.
114. Arya, V.P.; Erdtman, H. y Kubota, T., *Tetrahedron* **1961** *16*, 255-263.
115. Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A. y Miguel del Corral, M.J., *An. Quím.* **1974** *70*, 1015-1019.
116. Larock en "Solvation/Demercuration Reactions in Organic Synthesis", Springer. New York, 1986.
117. Haïdour, A., Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1990.
118. Enzell, C. R. y Ryhage, R., *Arkiv. Kemi.* **1965**, *23*, 367.
119. Martres, P.; Perfetti, P.; Zahara, J. P.; Waegell, B., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3127-3128.
120. Gundstone, F. D. "Advances in Organic Chemistry", (Ed. Raphael, R. A., Taylor, E. C. y Wynberg, H.), Vol. 1, Interscience Publishers, New York, 1960.
121. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.
122. Milas, N. A., Sussman, S. y Mason, H. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1844.
123. (a) Sharpless, K. B.; Akashi, K., *J. Am. Chem. Soc.* 1976, *98*, 1986-1987.
(b) Akashi, K.; Palermo, R. E. y Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2063-2066.
124. Wiberg, K.B. y Saegborth, K.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1957** *79*, 2822-2824.
125. VanRheenen, V.; Kelly, R.C. y Cha, D.Y., *Tetrahedron* **1976** *23*, 1973-1976.
126. Ray, R.; Matteson, D. S., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449-450.
127. Duc, D. K. M.; Fetizon, M. y Lazare, S., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2371-2374.
128. "Advanced Practical Organic Chemistry" (Eds. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B. y Procter, G.) Chapman & Hall. New York, 1990.
129. Becker, H.; Berger, W. "Organicum Practical Handbook of Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1973.
130. Black, T. H., *Aldrichimica Acta* **1983**, *16*, 3-10.
131. Reagents for Organic Synthesis (Eds. Fieser, L. F. y Fieser, M.) John Wiley & Sons, Inc. New York, 1967.
132. The Aldrich Library of NMR Spectra , (Ed. Pouchert, C. J.) Vol I, 1983.
133. Barrero, A. F.; Ramirez, A. y Salido, S., *Ars Pharmaceutica* **1988**, *29*, 263-272.
134. Gray, P. S.; Mills, J. S., *J. Chem. Soc.* **1964**, 5822-5825.