

5. EXPERIMENTAL

5.1 Datos generales

Disolventes y reactivos:

La purificación de los reactivos y disolventes, así como la obtención de disolventes anhidros, se ha realizado según los métodos descritos en la bibliografía¹⁵³. Los extractos orgánicos, antes de ser concentrados a presión reducida, han sido secados sobre Na₂SO₄ o Mg₂SO₄ anhidro. En ocasiones ha sido necesaria la filtración a través de Celite® 535.

Cromatografía en capa fina y en columna:

La purificación y/o aislamiento de los productos se ha llevado a cabo, siempre que no se indique lo contrario, mediante cromatografía “flash” utilizando como fase estacionaria gel de sílice SDS 60 (230-400 mesh ASTM). Las cromatografías en capa fina se han realizado en placas de gel de sílice DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck), localizándose las manchas mediante luz UV o por revelado con una disolución acuosa de KMnO₄ al 1% o con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico.

Cromatografía líquida de alta resolución:

Para la determinación de las condiciones de separación de *ent*-nakamuroi A y de su epímero en C13 se utilizó un HPLC-MS; Columna Nucleosil C₁₈ 120 4,6x250 mm (Teknokroma) en los Servicios Científico-técnicos de la UB.

Para la determinación de las condiciones de elución de xilarenal A se utilizó un HPLC PDA Waters 996; Photodiode Array Detector λ 220; Columna Symmetry® C₁₈ 5 μ m 4,6x150 mm. Para su purificación se utilizó un HPLC semipreparativo Waters 2487; Detector Dual λ Absorbance; Columna Symmetry® C₈ 5 μ m 30x100 mm.

¹⁵³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press Ltd, Oxford, **1980**.

Espectros de resonancia magnética nuclear (RMN):

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se han realizado en espectrómetros Gemini 200 (200 y 50,3 MHz), Varian 300 (300 y 75,5 MHz), Mercury 400 (400 y 100,6 MHz). Los espectros de RMN de correlación protón-protón (COSY) y protón-carbono (HSQC) se han realizado en un espectrómetro Varian VXR-500 o Bruker-600. Salvo indicación expresa, los espectros de RMN se han registrado en CDCl_3 ; los desplazamientos químicos se expresan en valores de δ en partes por millón (ppm) utilizando Me_4Si como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las abreviaturas empleadas en la asignación de las señales son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; quint, quintuplete; m, multiplete; da, doblete ancho; dd, doblete ancho; dt, doblete ancho; dm, doblete ancho; ta, triplete ancho; td, triplete ancho; tt, triplete ancho; tm, triplete ancho; ca, cuadruplete ancho; cd, cuadruplete ancho; ddd, triplete ancho; ddt, triplete ancho; sa, singulete ancho; ba, banda ancha; sc, señal compleja; no, no observado.

Espectros de masas y análisis elementales:

Los espectros de masas de baja resolución, por impacto electrónico (IE) o por ionización química (IQ), se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A. Los espectros de masa de alta resolución, para determinación de la masa exacta, se han realizado en un espectrómetro de masas MS-9 AEI actualizado con VG.

Los análisis elementales se han realizado en un analizador Carlo-Erba 1106 en el Departamento de Química Orgánica Biológica del Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona (CSIC).

Poder rotatorio $[\alpha]_D$:

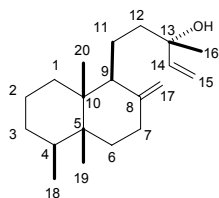
El poder rotatorio expresado como $[\alpha]_D$ se ha determinado utilizando un polarímetro Perkin-Elmer 241 y utilizando en todos los casos la lámpara de sodio de 589 nm.

Espectros de infrarrojo (IR):

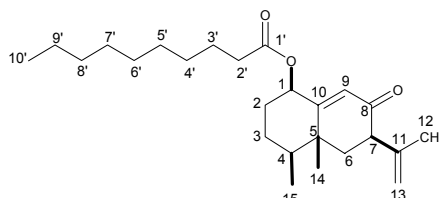
Los espectros de infrarrojo IR se han registrado en espectrofotómetros Nicolet 205 FT-IR y 320 FT-IR y sólo se indican los valores de absorción más representativos en cm^{-1} .

Nomenclatura y numeración de los compuestos:

Se ha nombrado los compuestos de acuerdo a la Nomenclatura IUPAC. En las asignaciones de resonancia magnética nuclear para los compuestos bicíclicos, exceptuando la lactona de enol **10**, se ha utilizado la numeración biogénica de los terpenos que se muestra en la siguiente figura.



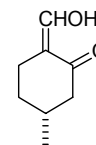
J. Nat. Prod. **1996**, *59*, 448-450.



J. Org. Chem. **2002**, *67*, 5001-5004.

5.2 Síntesis de la naftalenona (-)-3 vía la lactona de enol de Piers

(5*R*)-2-(Hidroximetilen)-5-metilciclohexanona (5)

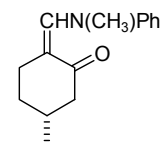


A una dispersión de metóxido sódico, preparada a partir de sodio (10 g, 0,44 mol) y metanol (22 mL, 0,5 mol), en tolueno (250 mL), se añadió gota a gota durante 30 min una mezcla de 3-metilciclohexanona (25 g, 0,22 mol) y formiato de etilo (35,8 mL, 0,44 mol). La dispersión formada se agitó durante 24 h, se añadió agua-hielo, se acidificó con HCl (conc.) y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un aceite que se utilizó en la siguiente reacción sin otra purificación adicional.

¹H-RMN (200 MHz): 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 1,12-1,34 (m, 1H); 1,74-1,88 (m, 2H); 1,99 (dd, $J = 18,6, 10,0$ Hz, 1H); 2,31-2,49 (m, 3H); 8,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 21,2 (CH₃-C5); 22,4 (CH₂); 27,6 (C-5); 30,6 (CH₂); 39,2 (CH₂); 108,1 (C-2); 184,1 (=CH); 187,5 (C-1).

(5*R*)-5-Metil-2-(*N*-metilanilinometilen)ciclohexanona (6)



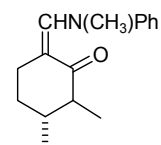
Una mezcla de 5-metil-2-hidroximetilenciclohexanona (28,8 g, 0,21 mol), *N*-metilanilina (24,5 mL, 0,22 mol) y benceno (500 mL) se calentó a la temperatura de reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 4 h o hasta recoger unos 4 mL de agua. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se destiló fraccionadamente para separar la *N*-metilanilina

restante. De esta manera se obtuvieron 39,5 g de la ciclohexanona **6** (78% desde (*R*)-3-metilciclohexanona) (0,3 mmHg, 158-160 °C).

¹H-RMN (200 MHz): 0,96 (d, *J* = 6,2, CH₃); 1,05-1,15 (m, 1H); 1,6–2,15 (m, 5H); 2,45 (dm, *J* = 15 Hz, 1H); 3,42 (s, NMe); 7,0–7,1 (m, 3H); 7,3 (m, 2H); 7,57 (s, =CH).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 21,7 (CH₃); 26,3 (C-4); 29,3 (C-5); 31,6 (C-3); 42,2 (NCH₃); 47,1 (C-6); 110,8 (C-2); 121,1, 123,7, 128,6, 145,7 (Ar), 144,8 (=CH); 198,9 (C-1).

(2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*R*)-2,3-Dimetil-6-(*N*-metilanilinometilen)ciclohexanona (7**)**



A una disolución de LDA (30,8 mL, 1,6 M en ciclohexano, 49,3 mmol) en THF (60 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de la cetona **6** (10,76 g, 47 mmol) en tetrahidrofurano. La disolución se agitó durante 30 min y posteriormente se trató con una disolución de yoduro de metilo (10,3 mL, 164 mmol) en THF (20 mL), se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃-hielo-éter. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se destiló en el horno de bolas (0,1 mmHg, 175 °C) para obtener el producto **7** (10,4 g, 91%) como mezcla de diastereómeros 2,5:1 según su espectro de ¹H-RMN.

Las señales del isómero mayoritario (2*S*, 3*R*) son:

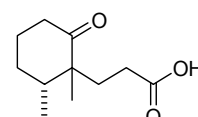
¹H-RMN (200 MHz): 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); 1,20 (d, *J* = 7 Hz, 3H); 3,40 (s, NCH₃), 7,0–7,1 (m, 3H); 7,25–7,35 (m, 2H); 7,54 (t, *J* = 1,4 Hz, =CH).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 15,5 (CH₃); 20,8 (CH₃); 26,1 (C-4); 30,9 (C-5); 36,0 (C-3); 42,0 (NCH₃); 49,6 (C-2); 111,3 (C-6); 120,9, 123,7, 128,8 (Ar); 144,7 (=CH); 201,7 (C-1).

Las señales del isómero minoritario (2*R*, 3*R*) son:

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 12,8 (CH₃); 16,0 (CH₃); 32,6 y 46,7 (CH); y 202,8 (CO).

Ácido 3-[(1*R*,2*R*)- y (1*S*,2*R*)-1,2-Dimetil-6-oxociclohexil]propanoico (9)



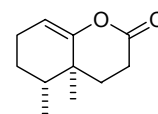
Se agitó a temperatura ambiente una disolución de la cetona **7** (20 g, 0,087 mol) y *t*-butóxido potásico (29,4 g, 0,26 mol) en *t*-butanol (200 mL) durante 20 min. Se añadió bromopropionato de etilo (38,8 mL, 0,30 mol) gota a gota durante 15 min y se agitó durante 24 h. Se evaporó a sequedad, el crudo se repartió entre agua-hielo y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se dispersó en una mezcla de tetrahidrofurano (400 mL) y HCl 1 N (150 mL) que se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El crudo se repartió entre hielo-éter, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron. El aceite resultante se trató con NaOH 1 M a 90 °C durante 2 h. Se acidificó con HCl (6N) y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró. El ácido carboxílico **9** se purificó mediante destilación (0,1 mmHg, 144–146 °C) rindiendo 8,2 g (71%).

¹H-RMN (200 MHz): 0,94 (d, *J* = 6,6, 3H, Me-C2); 1,04 (s, 3H, Me-C1); 1,6-1,9 (m, 5H); 1,9–2,1 (m, 2H); 2,2–2,45 (m, 4H); 11,0 (sa, 1H, COOH).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 15,3 (CH₃); 18,4 (CH₃); 24,5; 28,9; 29,1; 30,0 y 38,0 (CH₂); 38,4 (C-2); 51,2 (C-1); 179,6 (COOH); 215,4 (C-6).

IR (NaCl): 2700–3500, 1735, 1705 cm⁻¹.

(4a*S*,5*R*)-4a,5-Dimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2*H*-cromen-2-ona
(10)



Una mezcla del ácido carboxílico **9**, (14,1 g, 0,071 mol), acetato sódico anhidro (3,0 g, 0,036 mol) y anhídrido acético (320 mL) se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se evaporó el anhídrido acético a presión reducida, el crudo se repartió entre agua-éter y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada), se secaron y se concentraron. El aceite resultante se destiló (0,1 mmHg, 90–95 °C) rindiendo una mezcla 7/1 de las lactonas de enol diastereómeras (12,1 g, 94%). El destilado se cristalizó de hexano y se obtuvo lactona de enol **10**.

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, Me-C5); 1,04 (s, 3H, Me-C4a); 1,48 (m, 2H, H-6); 1,6 (m, 2H, H-5, H-4_{ax}); 1,85 (dt, *J* = 13, 5,2 Hz, H-4_{ec}); 2,06 (m, 2H, H-7); 2,60 (dd, *J* = 9,2, 5 Hz, 2H, H-3); 5,26 (t, *J* = 4 Hz, 1H, H-8).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,0 (CH₃-C5); 17,1 (CH₃-C4a); 22,8 (C-7); 26,2 (C-6); 27,6 (C-3); 30,6 (C-4); 34,7 (C-4a); 39,0 (C-5); 106,0 (C-8); 154,3 (C-8a); 168,2 (C-2).

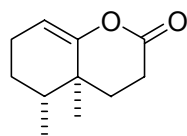
IR (NaCl): 1756, 1683 cm⁻¹.

[α]_D = +153,6 (*c* = 1, CHCl₃).

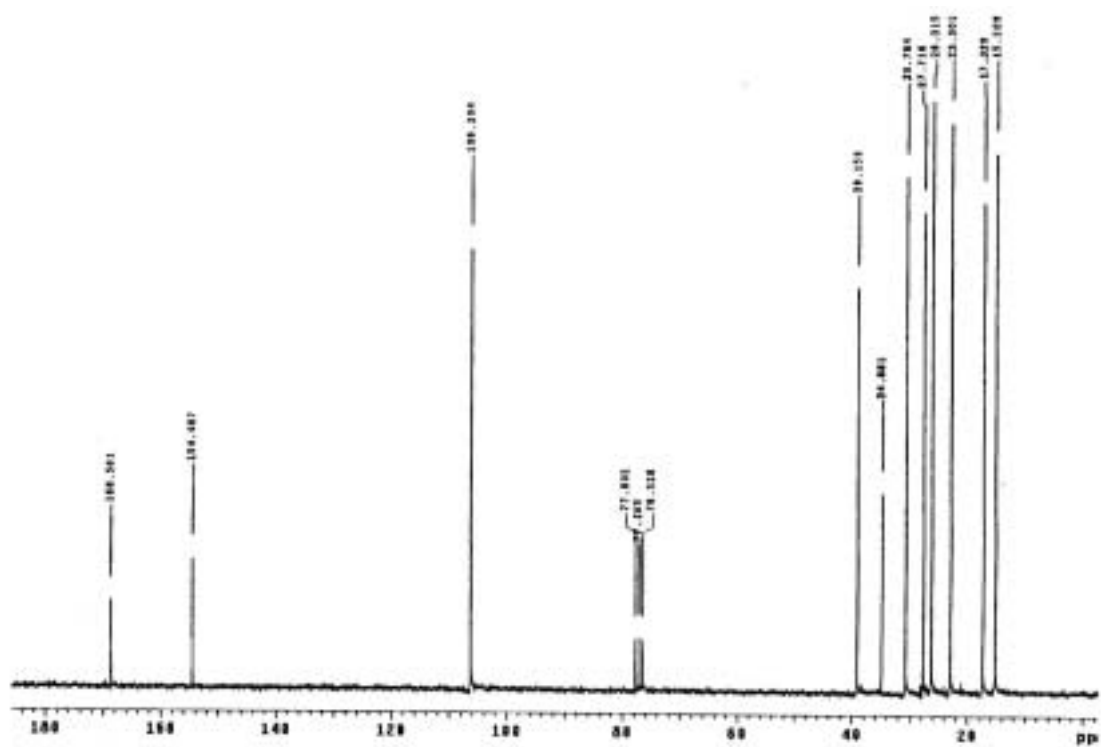
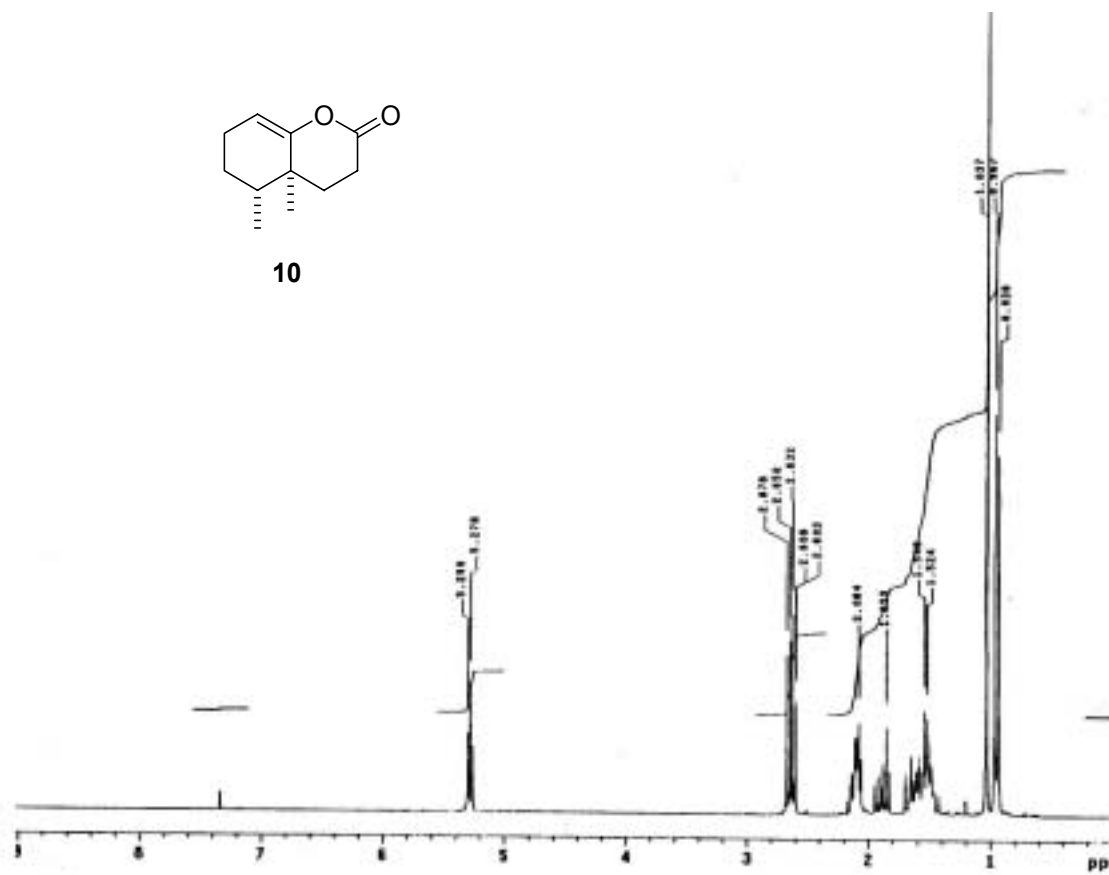
Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₆O₂: C: 73,30%; H: 8,95%. Hallado: C: 73,05%; H: 9,03%.

Señales del epímero en C-5 minoritario, observables antes de la cristalización.

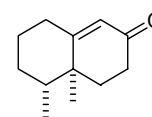
¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 14,6; 20,7; 23,7; 25,8; 26,5; 27,8; 35,0; 37,8; 152,9; 168,9.



10



(4a*S*,5*R*)-4a,5-Dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona
(-)-3



A una disolución de dimetoximetilfosforano (1,25 mL, 14 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butil-litio (7,5 mL, 1,6 M en hexano, 12,3 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió entonces la lactona de enol **10** (740 mg, 4,11 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla de reacción se llevó a -20 °C y se agitó a dicha temperatura durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-éter y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) obteniéndose la naftalenona (-)-**3** (437 mg, 60%).

La fase acuosa se acidificó con HCl (6 N) y se extrajo con éter permitiendo la recuperación de 160 mg del precursor de la lactona de enol, el ácido carboxílico **9**.

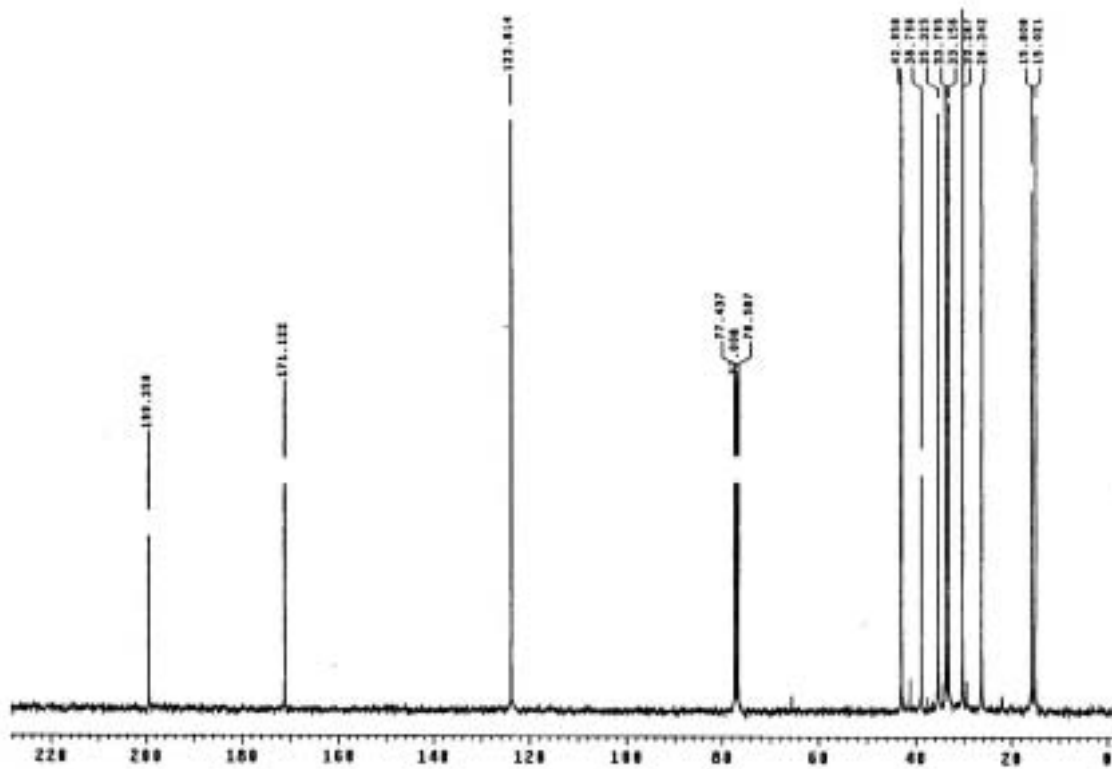
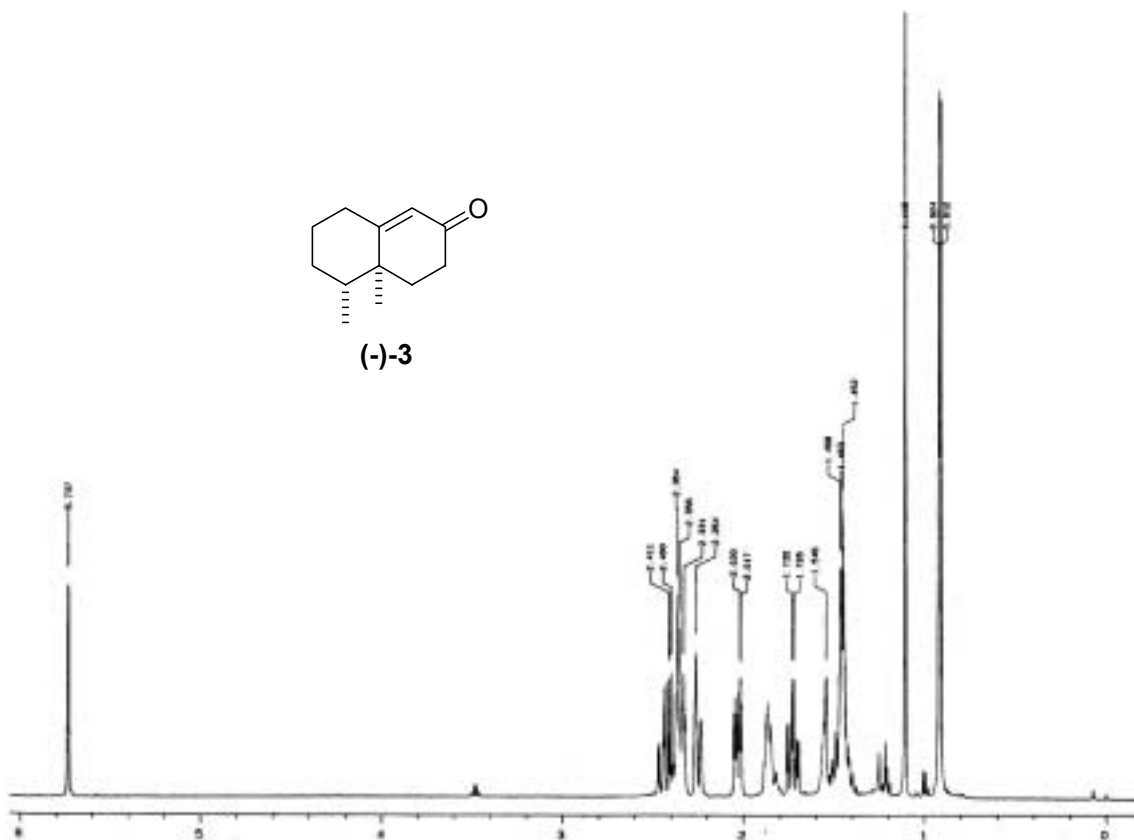
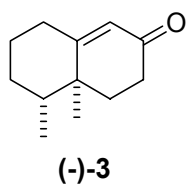
¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,92 (d, *J* = 6 Hz, 3H, Me-18); 1,11 (s, 3H, Me-19); 1,45 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 1,55 (m, H-3); 1,73 (td, *J* = 14,5, 5 Hz, H-6_{ax}); 1,87 (m, 1H, H-2); 2,03 (ddd, *J* = 14, 5, 3,5 Hz, H-6_{ec}); 2,25 (da, *J* = 14,5 Hz, H-1_{ec}); 2,33 (m, H-1_{ax}, H-7_{ec}); 2,43 (ddd, *J* = 16,5, 14, 5 Hz, H-7_{ax}); 5,74 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,1 (C-18); 15,9 (C-19); 26,3 (C-2); 30,3 (C-3); 33,2 (C-1); 33,9 (C-7); 35,4 (C-6); 38,9 (C-5); 43,0 (C-4); 123,8 (C-9); 171,2 (C-10); 199,4 (C-8).

IR (NaCl): 1675, 1615 cm⁻¹.

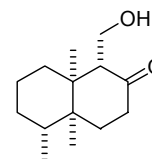
[α]_D = -183 (*c* = 1,63, CHCl₃) (Lit. (+)-**3** [α]_D = +185,6 (*c* = 1,63, CHCl₃)).

Masa exacta calculada para C₁₂H₁₈O: 178,1358. Hallada: 178,1358.



5.3 Primera síntesis del nakamurol A

(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-(Hidroximetil)-4*a*,5,8*a*-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (11)



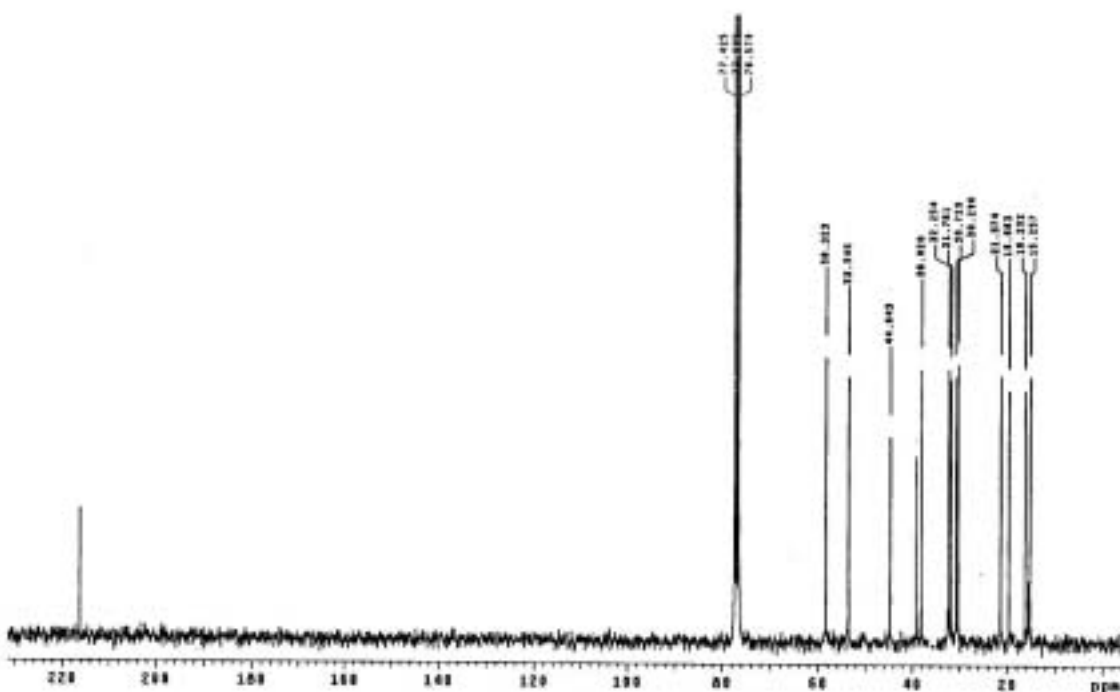
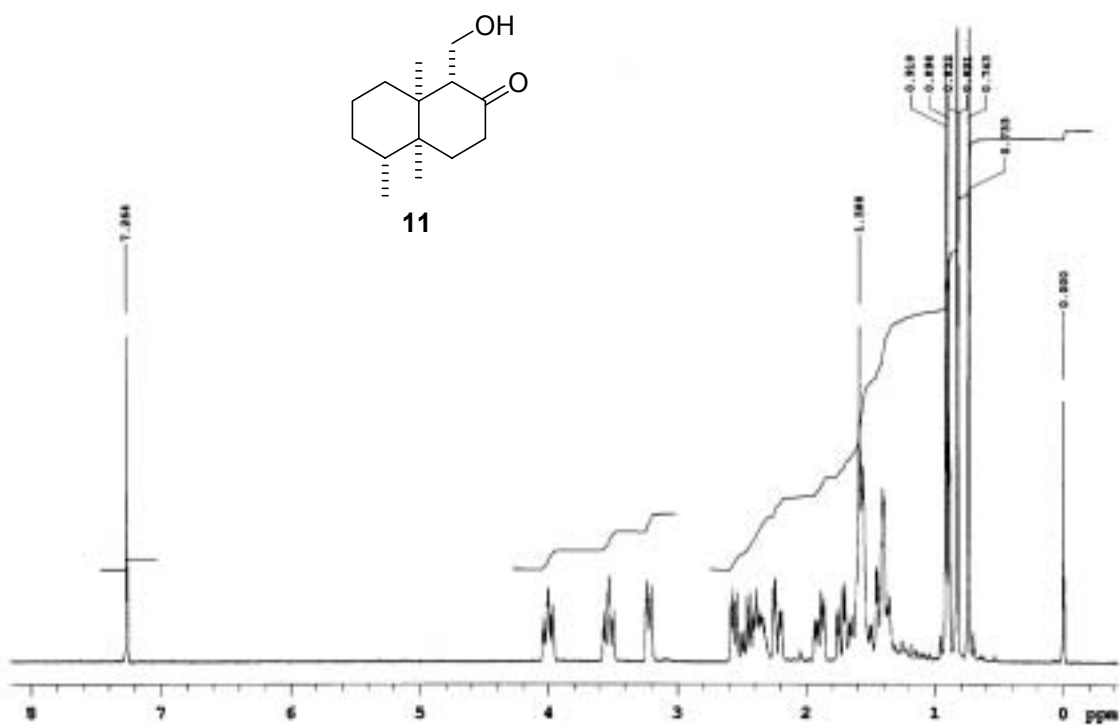
A una dispersión de LiBr (1,17 g, 13,5 mmol) y Ni(acac)₂ (17 mg, 0,067 mmol) en éter (9 mL) a 0 °C, se añadió Me₂Zn (3,36 mL, 2 M en tolueno, 6,7 mmol). Después de agitar 5 min se añadió gota a gota una disolución de decalona (-)-**3** (300 mg, 1,68 mmol) en éter (9 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo se pasó formaldehído gas durante 30 min manteniendo la mezcla de reacción a -20 °C. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El crudo se repartió sobre NH₄Cl (disolución acuosa 10%) y éter y se filtró sobre Celite[®]. Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) obteniéndose el cetol **11** (268 mg, 72%).

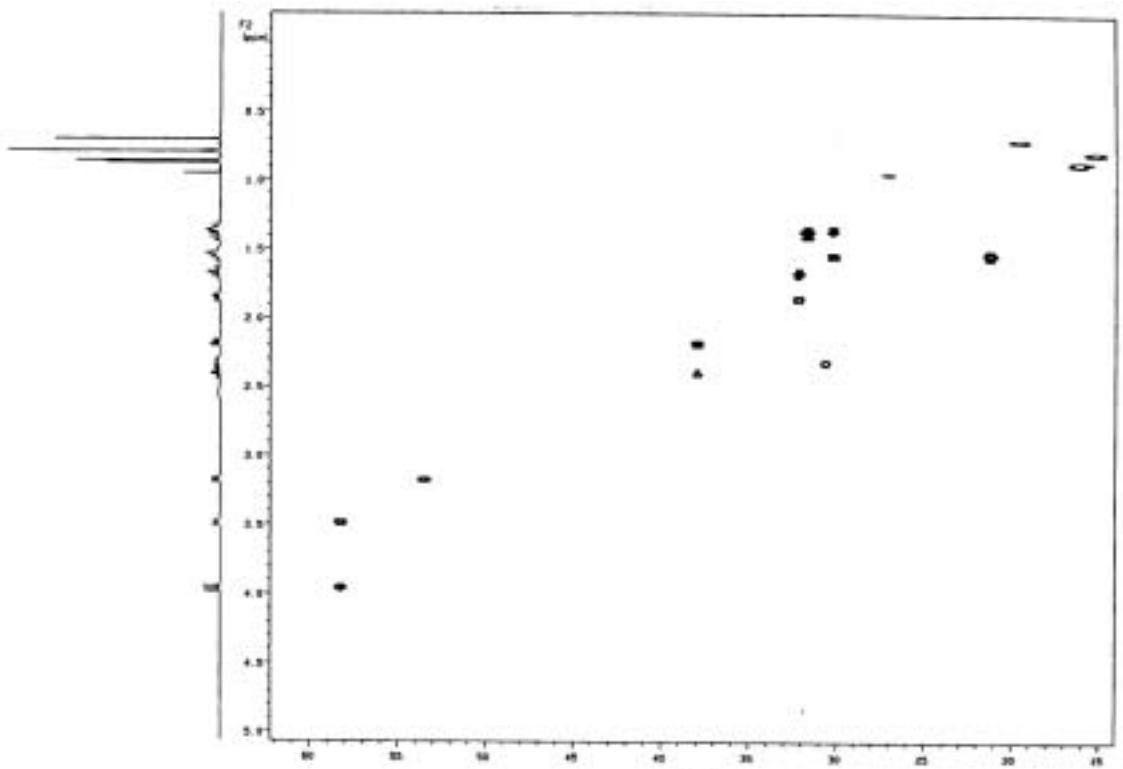
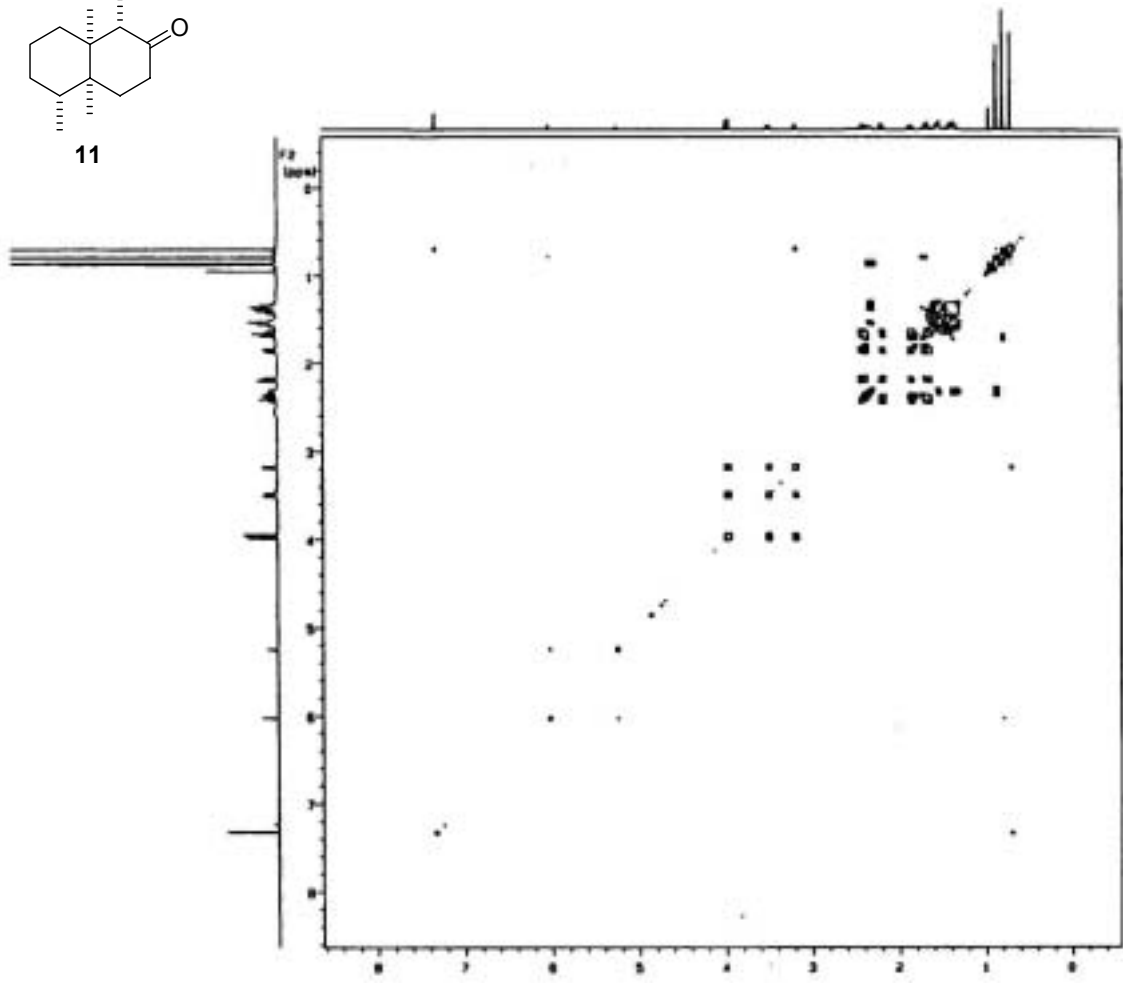
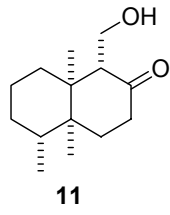
¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,64 (s, 3H, Me-20); 0,73 (s, 3H, Me-19); 0,81 (d, *J* = 7, 3H, Me-18); 1,26–1,38 (m, 3H, H-1_{ec} y _{ax}, H-3); 1,45–1,53 (m, 3H, H-2_{ec} y _{ax}, H-3); 1,61 (td, *J* = 14,5, 4,8 Hz, H-6_{ax}); 1,80 (ddd, *J* = 14,5, 7, 2,5 Hz, H-6_{ec}); 2,12 (dc, *J* = 14,5, 4,5 Hz, H-7_{ec}); 2,27 (cdd, *J* = 12, 7,5, 5 Hz, H-4); 2,35 (tdd, *J* = 14,5, 6,6, 1 Hz, H-7_{ax}); 2,48 (sa, OH); 3,12 (dd, *J* = 9, 3, Hz, H-9); 3,43 (dd, *J* = 11,5, 3,5 Hz, 1H, H-11); 3,90 (dd, *J* = 11,5, 9 Hz, 1H, H-11).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,2 (C-19); 16,3 (C-18); 19,7 (C-20); 21,4 (C-2); 30,3 (C-3); 30,7 (C-4); 31,8 (C-1); 32,2 (C-6); 38,0 (C-7); 39,1 (C-5); 44,6 (C-10); 53,5 (C-9); 58,3 (C-11); 216,2 (C-8).

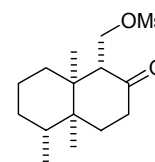
[α]_D = -17,9 (*c* = 1, CH₂Cl₂).

Masa exacta calculada para C₁₄H₂₄O₂: 224,1776. Hallada: 224,1782.





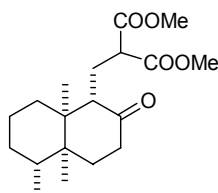
Metansulfonato de [(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-trimetil-2-oxodecahidronaftalen-1-il]metilo (12)



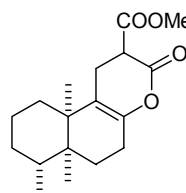
A una disolución del cetol **11** (133 mg, 0,6 mmol) en diclorometano enfriada a 0 °C se añadió consecutivamente *i*-Pr₂EtN (0,2 mL, 1,2 mmol) y cloruro de mesilo (0,08 mL, 0,9 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El crudo se vertió sobre NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó consecutivamente con HCl (0,5 N) y con NaHCO₃ (disolución saturada) para obtener el mesilato **12** (175 mg). Este producto se utilizó sin otra purificación adicional.

¹H-RMN (200 MHz): 0,70 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,92 (d, *J* = 10 Hz, 3H, Me-18); 3,08 (s, 3H, OMs); 3,45 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H); 4,18 (dd, *J* = 9,6, 2,6 Hz, 1H); 4,62 (dd, *J* = 9,6, 8,4 Hz, 1H).

[(1*S*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-Trimetil-2-oxodecahidronaftalen-1-il]malonato de dimetilo (13)



(2*R*,6*aS*,7*R*,10*aR*) y (2*S*,6*aS*,7*R*,10*aR*)-6*a*,7,10*a*-Trimetil-3-oxo-2,3,5,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*-decahidro-1*H*-benzo[*f*]cromeno-2-carboxilato de metilo (14)



Una disolución de malonato de dimetilo (0,09 mL, 0,78 mmol) en benceno (2 mL) y metanol (0,5 mL) se trató con metóxido sódico (86 mg, 1,59 mmol). Se calentó a la temperatura de reflujo, se añadió gota a gota una disolución del mesilato **12** (94 mg, 0,31 mmol) en benceno (3 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió HCl 2 N (25 mL) y se

extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) para obtener por este orden de elución la lactona de enol **14** (32 mg, 33%) y la decalona **13** (15 mg, 14%).

Compuesto 13:

¹H-RMN (300 MHz): 0,68 (s, 3H, Me-10); 0,82 (s, 3H, Me-19); 0,88 (d, $J = 6,6$, 3H, Me-18); 1,38–1,55 (m, 3H); 1,65 (td, $J = 14,4$, 4,5 Hz, H-6_{ax}); 1,78–1,92 (m, 2H); 2,13–2,23 (m, 2H); 2,26–2,35 (m, 1H); 2,43 (td, $J = 14$, 6, Hz, H-7_{ax}); 3,06 (d, $J = 11$ Hz, H-9_{ax}); 3,50 (dd, $J = 11,4$, 3,9 Hz, H-12); 3,71 y 3,72 (2 s, OMe).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 16,0 (C-19); 16,3 (C-18); 18,6 (C-20); 21,2 (C-2); 22,7 (C-11); 30,4 (C-3); 31,0 (C-4); 32,1 (C-1); 33,0 (C-6); 38,3 (C-7); 39,5 (C-5); 46,5 (C-10); 48,4 (C-9); 50,2 (C-12); 52,4 y 52,5 (OMe); 170,0 y 170,3 (COO); 213,1 (C-8).

IR (NaCl): 1708, 1736 cm^{-1} .

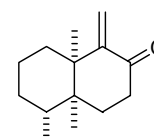
Compuesto (14):

¹H-RMN (300 MHz): 0,81 y 0,82 (2 s, 3H cada uno, Me-19); 0,82 y 0,83 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 3H cada uno, Me-18); 0,88 y 0,94 (2 s, 3H cada uno, Me-20); 2,39–2,75 (m, H-11_{ax} y _{ec}); 3,46 (dd, $J = 12,9$, 6,9 Hz, H-12 isómero S); 3,63 (dd, $J = 6,3$, 4,8 Hz, H-12 isómero R); 3,75 y 3,82 (2 s, OMe).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 15,5 (C-19); 16,3 (C-18); 22,9 (C-2); 23,8 o 24,0 (C-11); 24,1 o 24,9 (C-20); 27,4 (C-6); 30,3 (C-3); 30,4 (C-1); 31,5 (C-4); 31,7 (C-7); 37,6 (C-5); 40,8 y 41,0 (C-10); 46,1 y 46,4 (C-12); 52,8 y 52,9 (OMe); 114,5 y 115,4 (C-9); 146,7 y 147,0 (C-8); 165,2 (C-13); 168,6 y 169,1 (COOMe).

IR (NaCl) 1743, 1771 cm^{-1} .

(4a*S*,5*R*,8a*R*)-4a,5,8a-Trimetil-1-metilen-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (15)

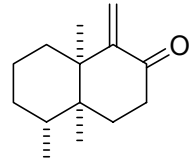


Una disolución del mesilato **12** (175 mg) en THF (10 mL) se trató con DBU (0,2 mL, 1,3 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 15 h. Se dejó enfriar, se diluyó con éter y se lavó consecutivamente con HCl (2 N) y solución acuosa de NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y el aceite resultante se cromatografió (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) obteniéndose la decalona **15** (120 mg, 98% desde el alcohol **11**). El aceite también se puede destilar (horno de bolas, 0,5 mmHg, 120 °C) como alternativa a la columna cromatográfica sin pérdida apreciable de materia.

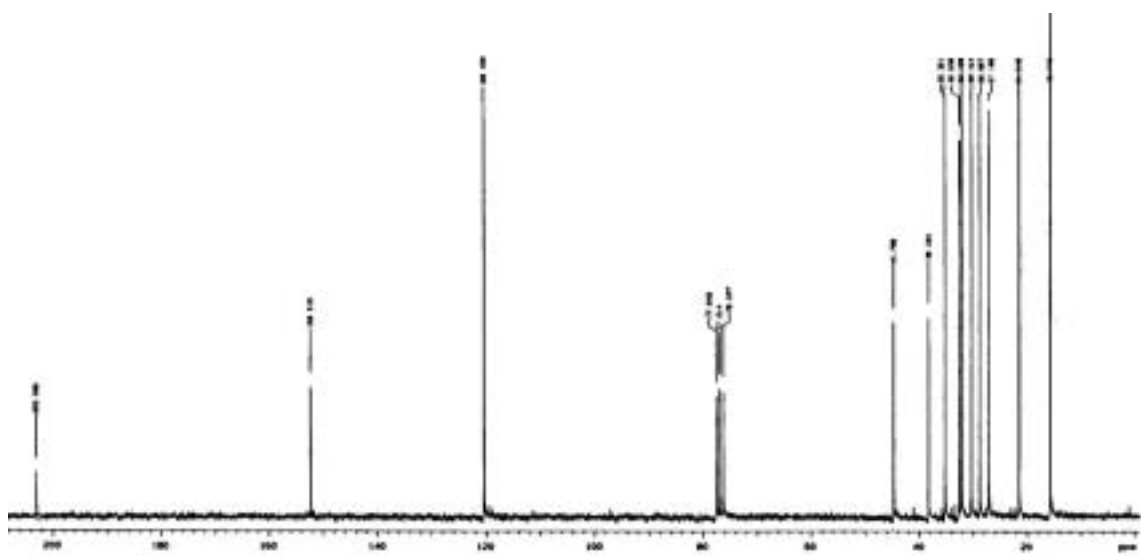
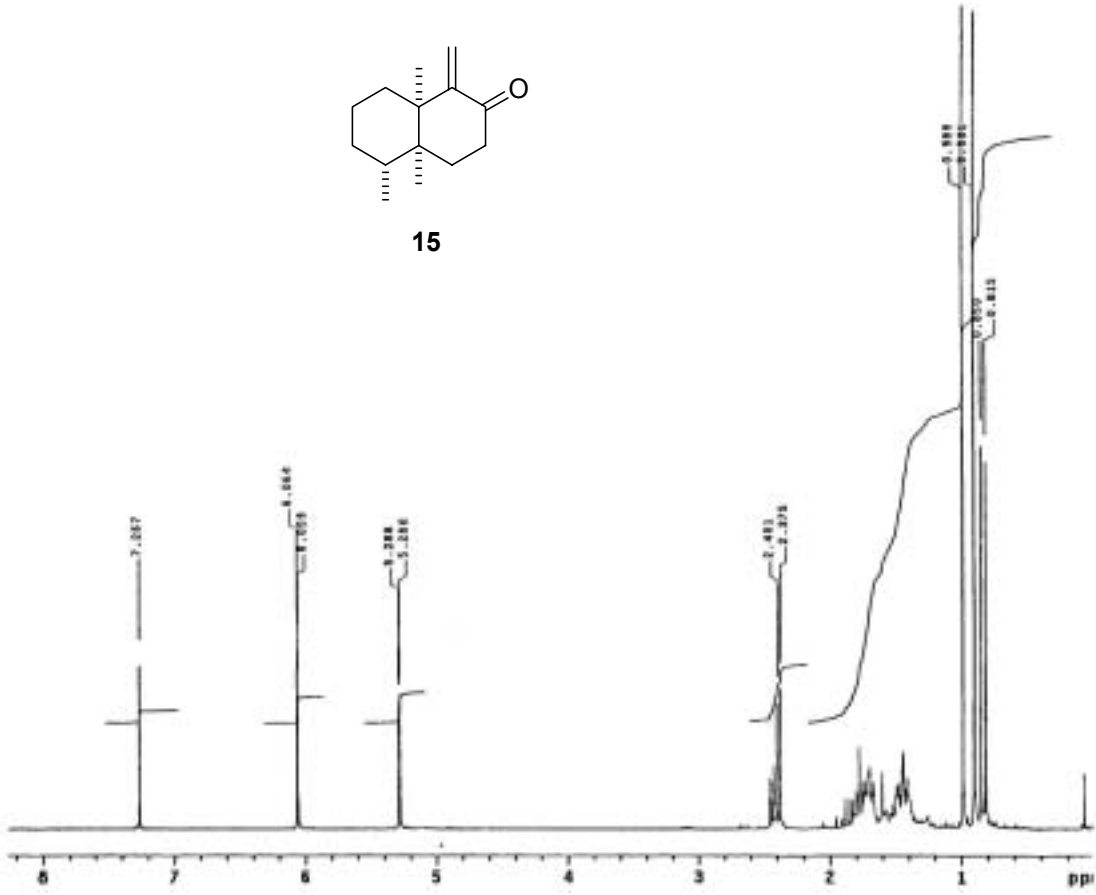
¹H-RMN (300 MHz): 0,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, Me-18); 0,90 y 0,99 (2 s, 3H cada uno, Me-20 y Me-19); 1,4–1,53 (m, 4H); 1,67–1,87 (m, 5H); 2,41 (m, H-7_{ax} y ec); 5,28 (d, $J = 1,5$, 1H, H-11); 6,06 (d, $J = 1,5$, 1H, H-11).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 15,7 (C-18); 15,7 (C-19); 21,7 (C-2); 27,2 (C-20); 28,9 (C-1); 30,4 (C-3); 32,2 (C-6); 32,6 (C-4); 35,3 (C-7); 38,3 (C-5); 44,8 (C-10); 120,5 (C-11); 152,4 (C-9); 203,2 (C-8).

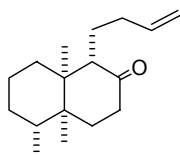
$[\alpha]_D = -31,6$ ($c = 0,8$, CH₂Cl₂).



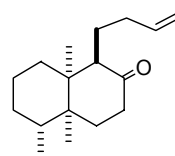
15



(1*S*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-(But-3-en-1-il)-
4*a*,5,8*a*-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-
octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (**17**)



(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-(But-3-en-1-il)-
4*a*,5,8*a*-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-
octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (**16**)



Una disolución de la enona **15** (100 mg, 0,48 mmol) en diclorometano¹⁵⁴ (3 mL) enfriada a -78 °C se trató consecutivamente con TiCl₄ (0,06 mL, 0,49 mmol) y aliltrimetilsilano (0,2 mL, 1,25 mmol). Se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se paró la reacción por adición de agua (1 mL) dejando alcanzar lentamente temperatura ambiente. Se repartió el crudo entre diclorometano y solución acuosa de NaCl (disolución saturada) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 1%) obteniéndose las decalonas **16** y **17** como mezcla de epímeros en C1 en una relación 3:2 entre el isómero¹⁵⁵ 1*S* y 1*R* respectivamente (110 mg, 94%).

El tratamiento de la mezcla de cetonas [isómeros 1*S* y 1*R* (3:2)] con KF (418 mg, 15 eq) en el seno de etanol (15 mL) a la temperatura de reflujo durante 72 h proporcionó una mezcla de las cetonas [isómeros 1*S* y 1*R* (9:1)] que pueden analizarse mediante la integral del protón H-1_{ax} del isómero 1*S* que resuena aisladamente a $\delta = 2,98$ con respecto a los protones vinílicos.

Las señales del isómero mayoritario son:

¹H-RMN (500 MHz, COSY, NOESY): 0,66 (s, 3H, Me-20); 0,82 (s, 3H, Me-19); 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-18); 1,18 (m, 1H, H-2_{ec}); 1,36–1,47 (m, 3H, H-1, H-3); 1,47–1,50 (m, 3H, H-2_{ax}, H-11, H-12); 1,56 (dm, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-3_{ec}); 1,67, (dt, $J = 14,5, 4,5$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 1,86 (m, 1H, H-11); 1,89 (ddd, $J = 14, 4, 2$ Hz,

¹⁵⁴ Curiosamente se ha detectado que la reacción falla cuando el diclorometano utilizado se destila sobre CaH₂ en vez de utilizar P₂O₅.

¹⁵⁵ En la numeración biogenética el carbono de la posición 1 es el C-9.

1H, H-6_{ec}); 2,16 (ddd, $J = 14, 4,5, 2$ Hz, 1H, H-7_{ec}); 2,18 (m, 1H, H-12); 2,40 (m, 1H, H-4); 2,45 (dt, $J = 14,5, 6$ Hz, 1H, H-7_{ax}); 2,98 (d, $J = 9,5$ Hz, H-9_{ax}); 4,95 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-16); 4,98 (d, $J = 18$ Hz, 1H, H-16); 5,78 (m, 1H, H-13).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 16,0 (C-19); 16,5 (C-18); 18,9 (C-20); 21,6 (C-2); 21,7 (C-11); 30,7 (C-3); 30,9 (C-4); 32,2 (C-6); 33,3 (C-1); 33,4 (C-12); 38,6 (C-7); 39,4 (C-5); 46,4 (C-10); 50,6 (C-9); 114,8 (C-16); 139,0 (C-13); 213,6 (C-8).

$[\alpha]_D = +16,5$ ($c = 0,8$, CH₂Cl₂).

Masa exacta calculada para C₁₇H₂₈O: 248,2140. Hallada: 248,2147.

Las señales del isómero minoritario son (**16**):

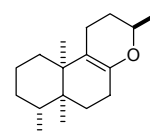
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 17,7 (CH₃); 19,3 (CH₃); 21,6 (CH₂); 23,9 (CH₃); 28,4 (CH₂); 29,7 (CH); 31,1 (CH₂); 33,5 (CH₂); 35,9 (CH₂); 37,5 (C); 39,0 (CH₂); 45,1 (C); 56,8 (CH); 114,6 (CH₂); 138,8 (CH); 213,6 (C). Valores obtenidos a partir de un espectro de RMN de la mezcla de epímeros **16** y **17**.

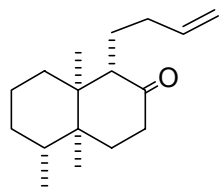
En algunos ensayos, en los que había un exceso de TiCl₄ (1,5 eq), se aisló el 3,6a,7,10a-Tetrametil-2,3,5,6,6a,7,8,9,10a-decahidro-1H-benzo[*f*]cromeno en un 30%, obteniéndose el producto de alilación en un 50%.¹⁵⁶

¹H-RMN (200 MHz): 0,78 (s, 3H); 0,79 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, Me-18); 0,85 (s, 3H); 1,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, Me-13); 1,16–1,34 (m, 6H); 1,38–1,72 (m, 6H); 1,78–2,0 (m, 6H); 3,78 (dcd, $J = 12,0, 6,2, 1,8$ Hz, 1H).

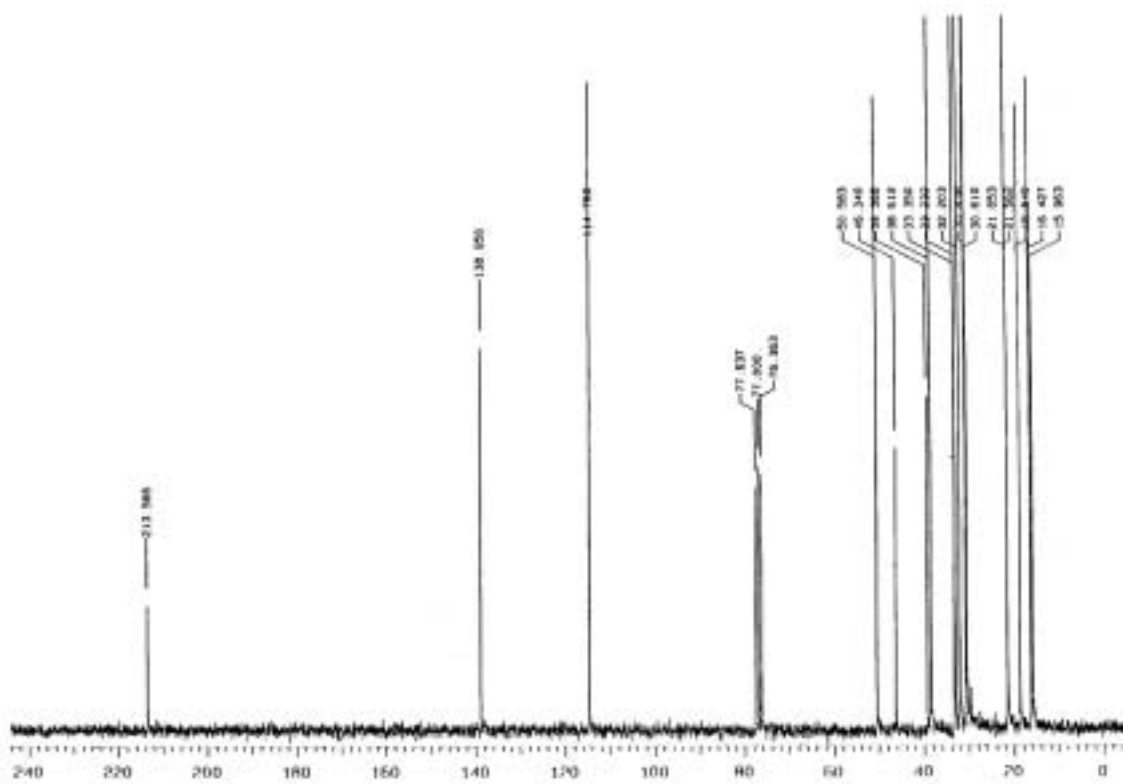
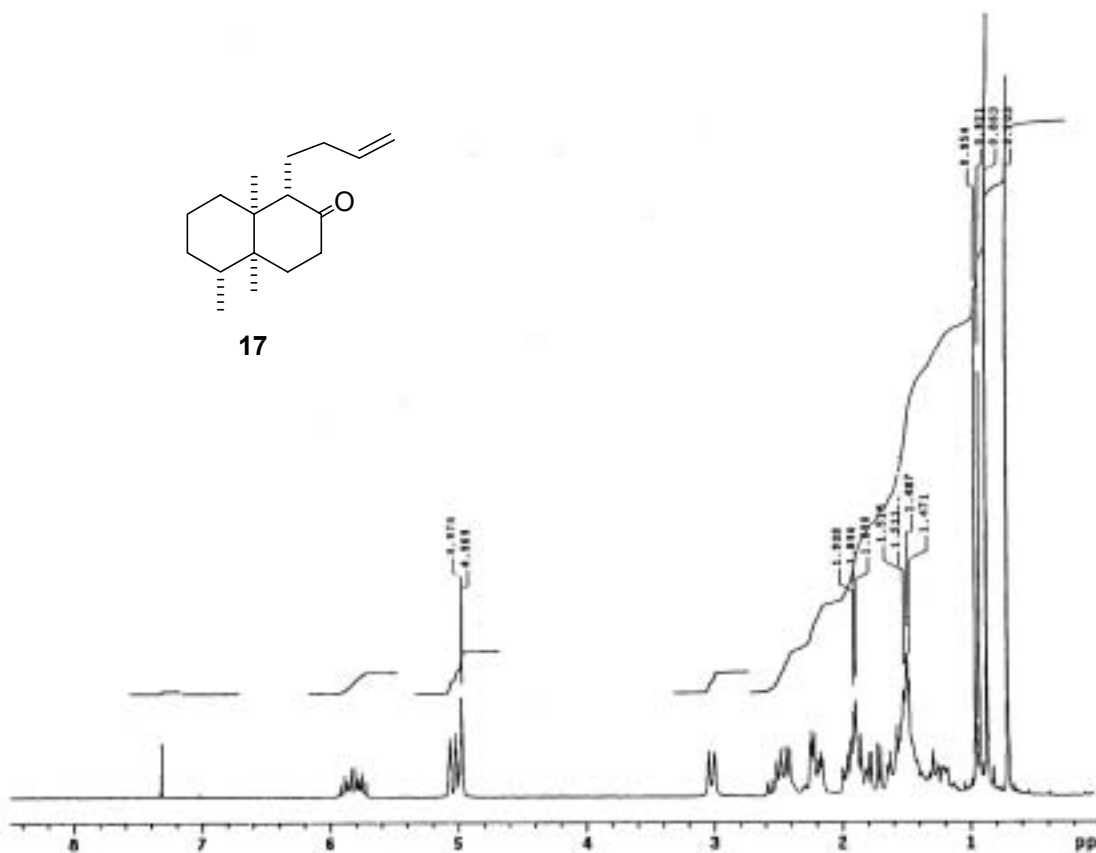
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 15,8 (CH₃); 16,4 (CH₃); 20,8 (CH₂); 21,6 (CH₃); 23,7 (CH₂); 24,2 (CH₃); 24,5 (CH₂); 27,8 (CH₂); 30,7 (CH₂); 31,1 (C-4); 31,6 (CH₂); 37,6 (C-5); 40,5 (C-10); 70,6 (C-13); 108,4 (C-9); 146,5 (C-8).

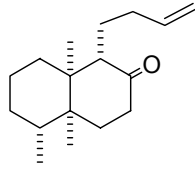
¹⁵⁶ (3*R*,6*aS*,7*R*,10*aR*)-3,6a,7,10a-Tetrametil-2,3,5,6,6a,7,8,9,10a-decahidro-1H-benzo[*f*]cromeno



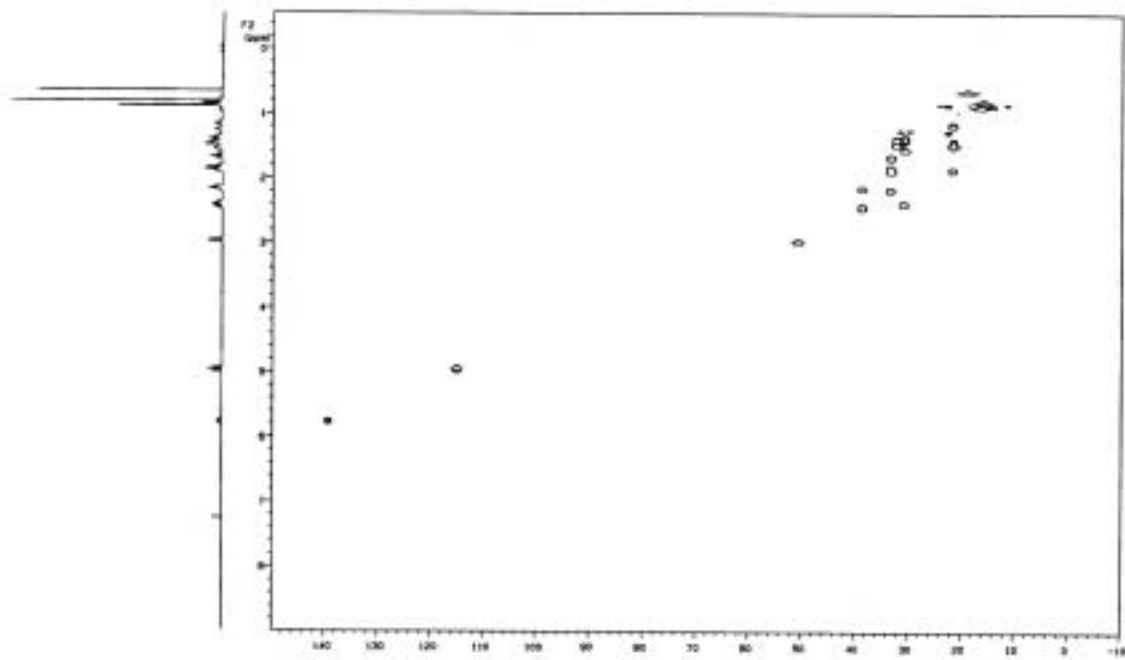
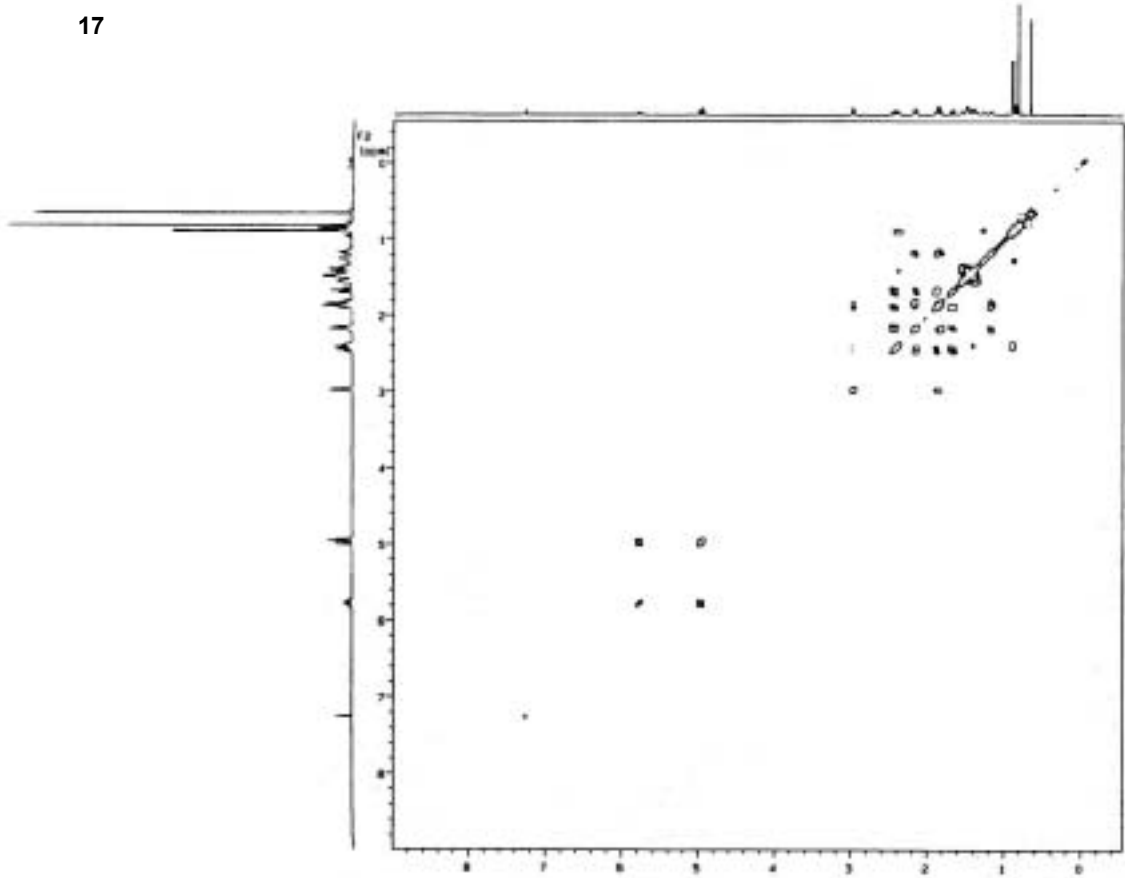


17

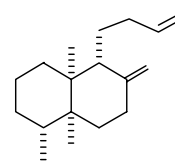




17



(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-(But-3-en-1-il)-4*a*,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftaleno (18)



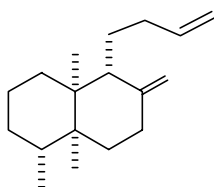
Una dispersión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,6 g, 4,63 mol) en THF (3 mL) enfriada a 0 °C se trató con *n*-BuLi (2,8 mL, 1,6 M en hexano, 4,63 mol) y después de 1 h se añadió una disolución de las cetonas **16** y **17** (mezcla de isómeros 1*R* y 1*S*, 115 mg, 0,46 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h. El crudo se vertió sobre agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (disolución acuosa saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía (hexano) obteniéndose el producto **18** (90 mg, 79%) (0,2 mmHg, 135 °C).

¹H-RMN (400 MHz, COSY): 0,63 (s, 3H, Me-20); 0,74 (s, 3H, Me-19); 0,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, Me-18); 1,25 (m, 1H, H-3); 1,30 (m, 1H, H-6_{ax}); 1,40 (m, 3H, H-1, H-2); 1,45 (m, 3H, H-3, H-11); 1,50 (m, 1H, H-1); 1,59 (dm, *J* = 14 Hz, 1H, H-6_{ec}); 1,91 (td, *J* = 16,5, 7,2 Hz, 1H, H-7_{ax}); 2,05 (dq, *J* = 13,2, 2,8 Hz, 1H, H-12); 2,17 (m, 1H, H-12); 2,25 (m, 1H, H-7_{ec}); 2,34 (m, 1H, H-4); 2,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-9); 4,49 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-17); 4,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H-17); 4,94 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-16); 4,99 (d, *J* = 17,2 Hz); 5,83 (ddt, *J* = 17,2, 10,4, 6,6 Hz, 1H, H-13).

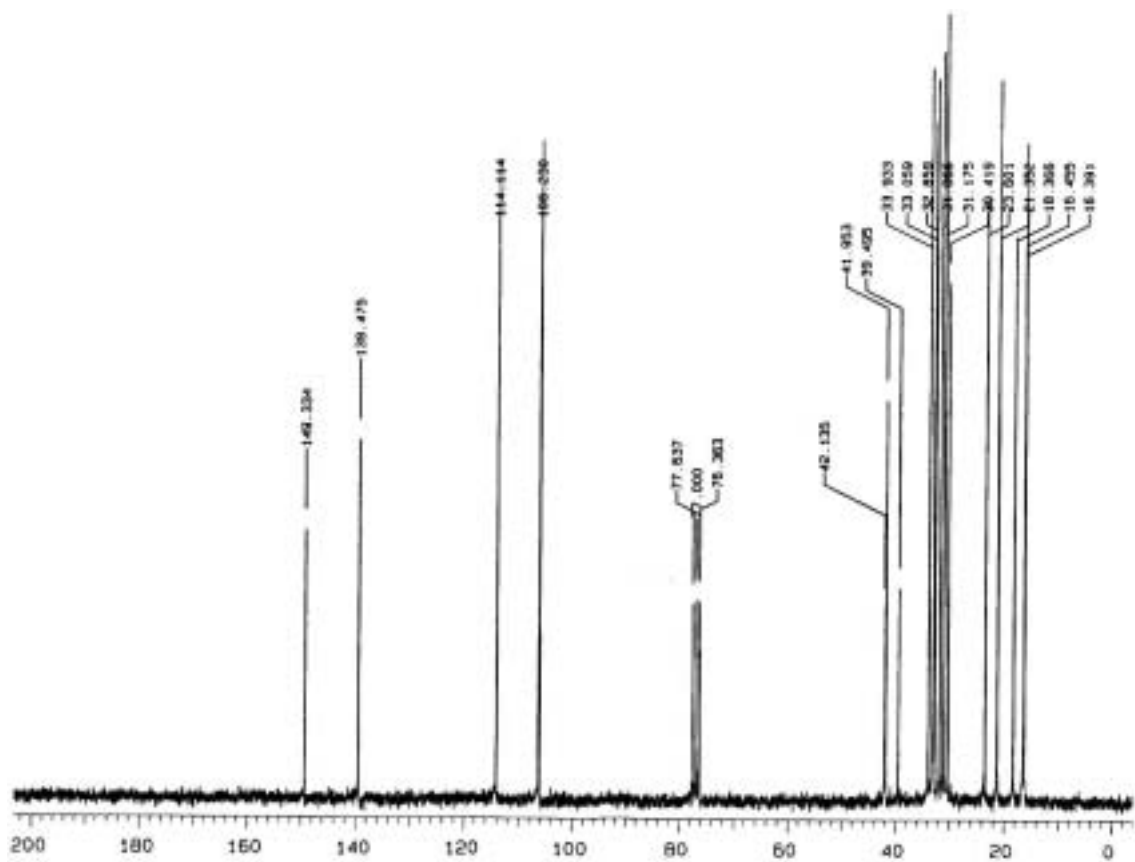
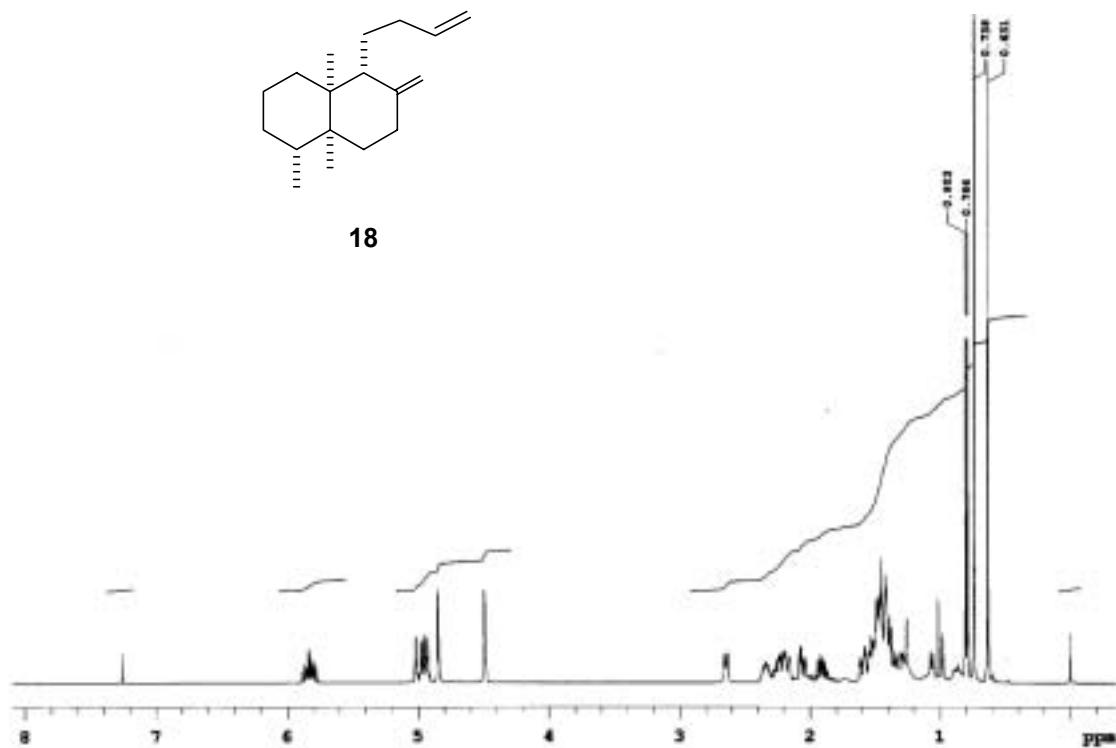
¹³C-RMN (100 MHz, DEPT, HSQC): 16,4 (C-18); 16,5 (C-19); 18,4 (C-20); 21,4 (C-2); 23,6 (C-11); 30,4 (C-4); 31,2 (C-3); 31,8 (C-1); 33,1 (C-7); 33,3 (C-12); 33,9 (C-6); 39,5 (C-5); 41,9 (C-9); 42,1 (C-10); 106,2 (C-17); 114,1 (C-16); 139,5 (C-13); 149,3 (C-8).

[α]_D = -28,7 (*c* = 0,8, CH₂Cl₂).

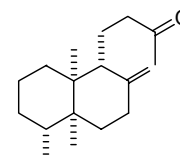
Masa exacta calculada para C₁₇H₂₇ (M-15): 231,2113. Hallada: 231,2112.



18



4-[(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-Trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]butan-2-ona (19)



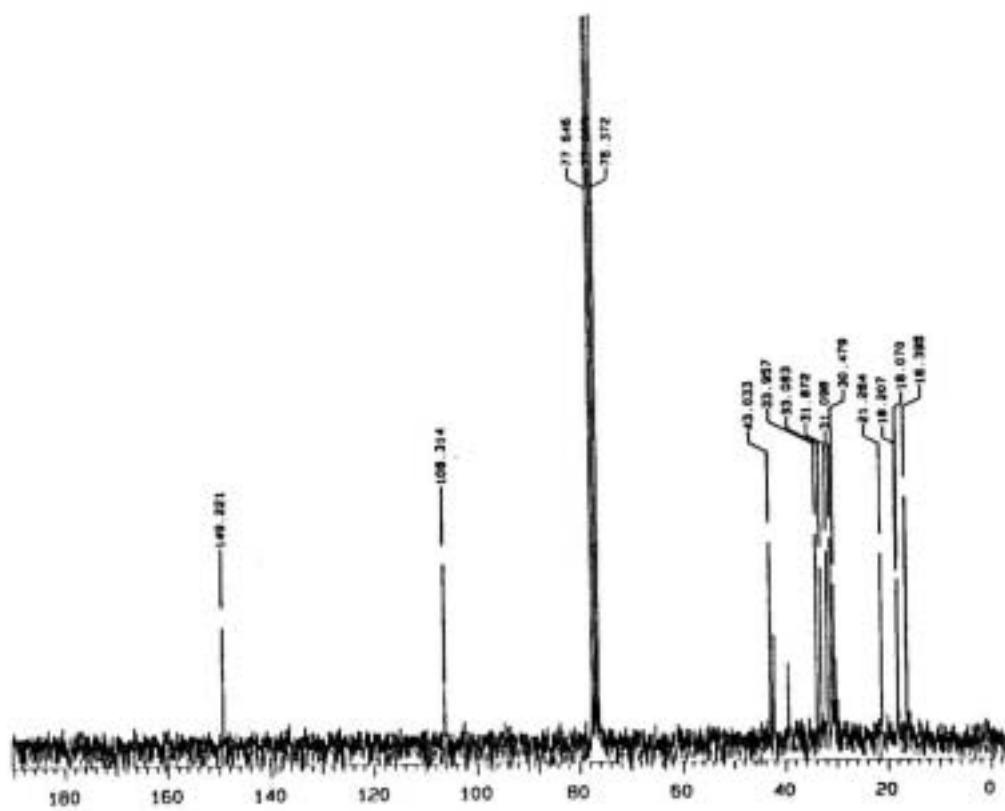
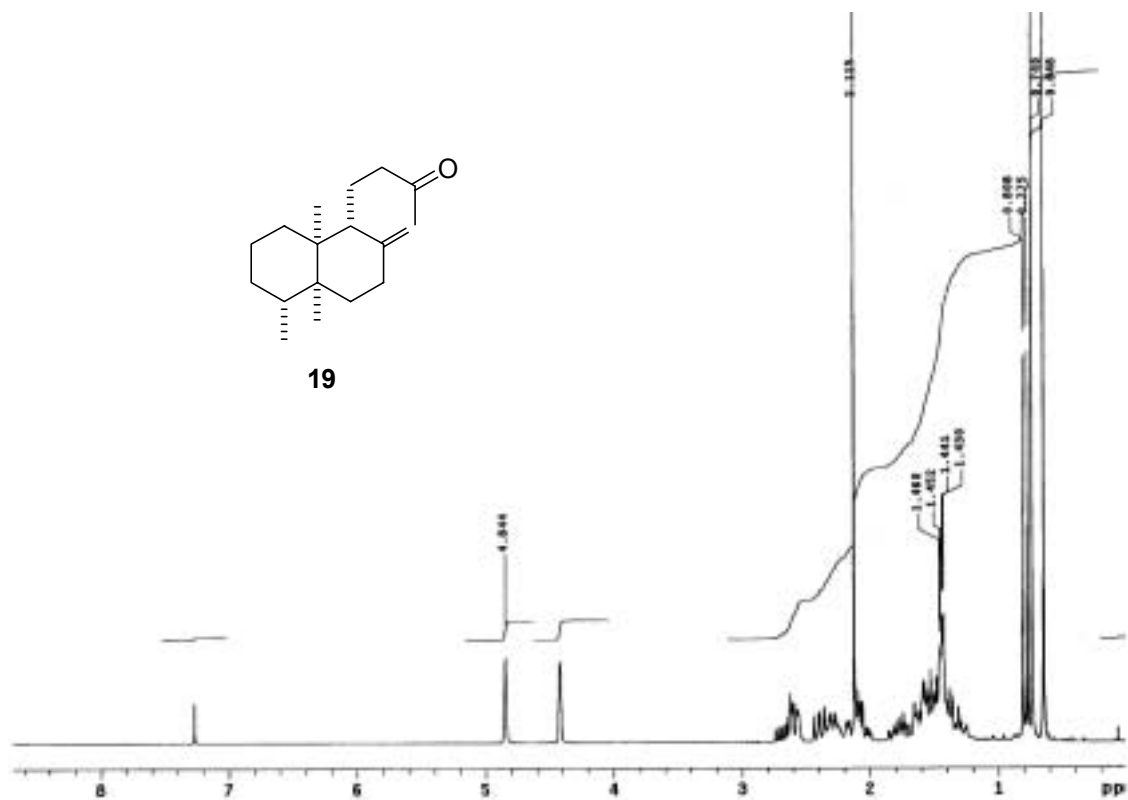
Una suspensión de CuCl (20 mg, 0,20 mmol) y PdCl₂ (8 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,5 mL) y H₂O (0,13 mL) se saturó de O₂, y se agitó a 45 °C durante 90 min. Pasado este tiempo se añadió una disolución del alqueno **18** (33 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó durante 20 h bajo atmósfera de O₂, manteniendo la temperatura a 45 °C. El crudo se vertió sobre HCl (3 N) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se filtró sobre Celite[®] eluyendo con hexano y el filtrado se secó, se filtró y se concentró obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 1%) rindiendo la metilcetona **19** (25 mg, 71%).

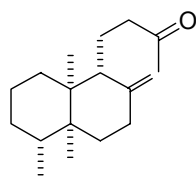
¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,65 (s, 3H, Me-20); 0,74 (s, 3H, Me-19); 0,78 (d, *J* = 7 Hz, 3H, Me-18); 1,23–1,60 (m, 9H); 1,75 (dddd, *J* = 13, 11,5, 7, 2 Hz, H-11); 2,03 (ddd, *J* = 13, 4,5, 2,5 Hz, H-7_{ec}); 2,10 (s, 3H, H-16); 2,14 (td, *J* = 13,5, 4 Hz, H-7_{ax}); 2,27 (m, H-4); 2,33 (ddd, *J* = 17, 9,5, 7 Hz, 1H, H-12); 2,57 (da, *J* = 11,5 Hz, H-9); 2,62 (ddd, *J* = 17,5, 9,5, 4,5 Hz, H-12); 4,40 (d, *J* = 1 Hz, 1H, H-17); 4,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-17).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 16,4 (C-18); 16,4 (C-19); 18,1 (C-11); 18,2 (C-20); 21,3 (C-2); 30,1 (C-16); 30,5 (C-4); 31,1 (C-3); 31,9 (C-1); 33,1 (C-7); 34,0 (C-6); 39,5 (C-5); 42,2 (C-9); 42,4 (C-10); 43,0 (C-12); 106,3 (C-17); 149,2 (C-8); 209,0 (C-13).

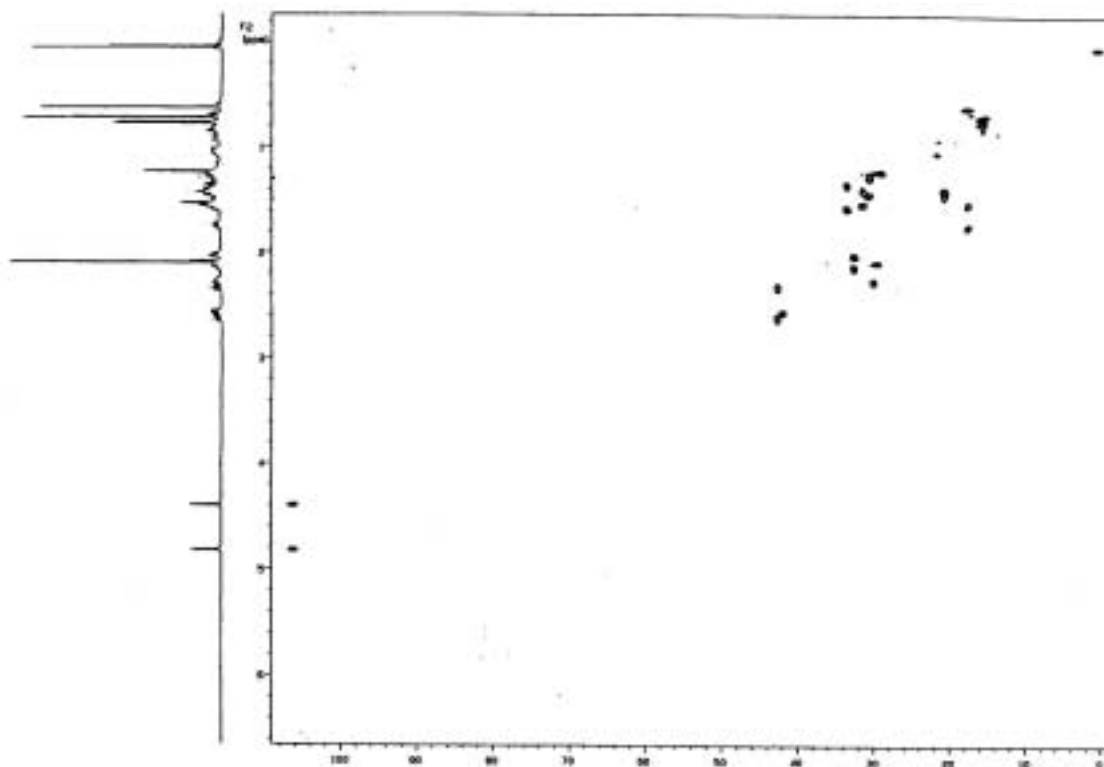
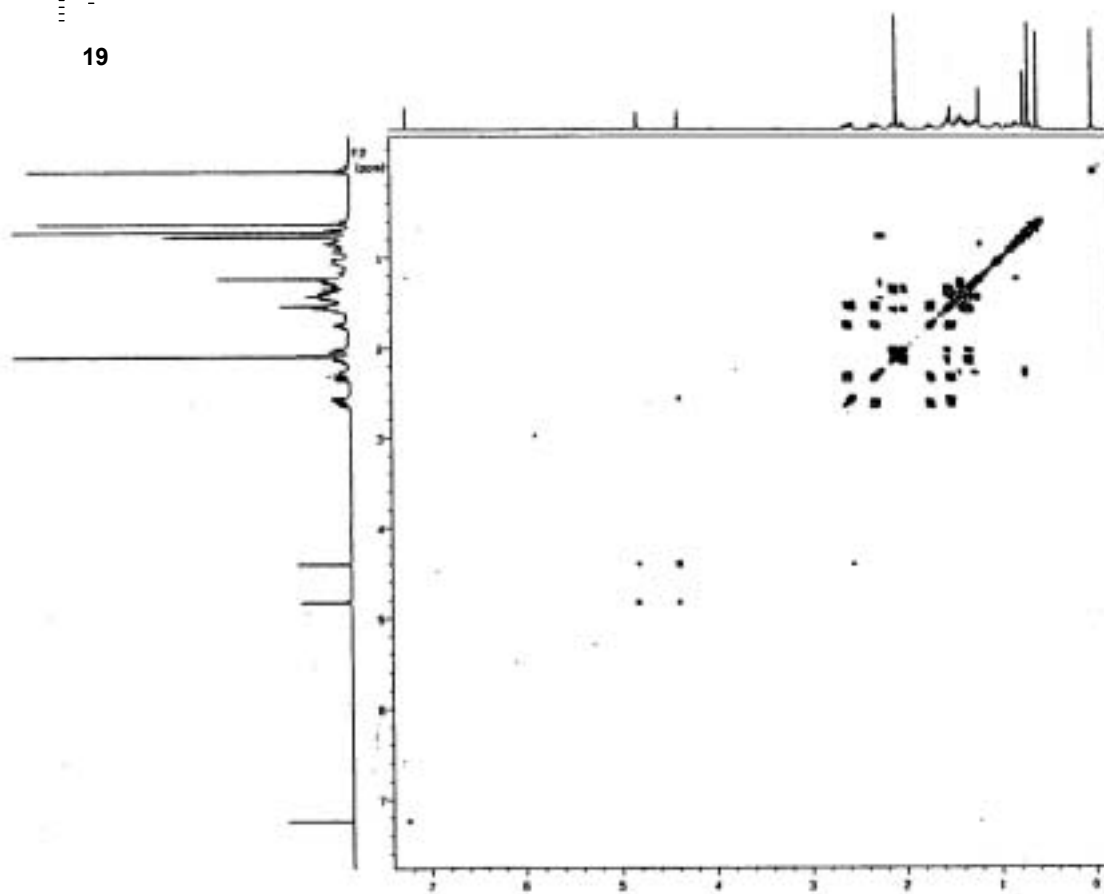
[α]_D = -29,4 (*c* = 0,8, CH₂Cl₂).

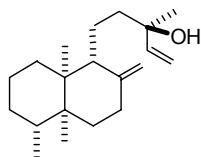
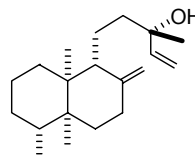
Análisis elemental calculado para C₁₈H₃₀O: C: 82,38%; H: 11,52%. Hallado: C: 82,02%; H: 11,71%.





19



ent-Nakamurol A (1)**13-epi-ent-Nakamurol A (20)**

Una disolución de la cetona **19** (32 mg, 0,122 mmol) en THF (2 mL) enfriada a 0 °C se trató con bromuro de vinilmagnesio (1,21 mL, 1 M en THF, 1,21 mmol) y se agitó durante 2 h. El crudo se vertió sobre NH₄Cl (disolución acuosa saturada). La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) rindiendo una mezcla de *ent*-nakamurol A (17 mg, 47%) y de su epímero **20** (13S).

ent-Nakamurol A sintético (1):

¹H-RMN (500 MHz, COSY, NOESY): 0,63 (s, Me-20); 0,73 (s, Me-19); 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, Me-18); 1,28 (s, Me-16); 1,29 (m, H-12); 1,34 (m, H-3); 1,35 (m, H-11); 1,36 (m, H-6); 1,42 (m, H-1, H-2_{ax} y H-2_{ec}); 1,48 (m, H-3, H-11); 1,53 (m, H-1); 1,59 (ddd, $J = 14,5, 5,0, 2,5$ Hz, H-6); 1,82 (ddd, $J = 13,5, 13,5, 4,8$ Hz, H-12); 2,05 (ddd, $J = 14,5, 5, 2,5$ Hz, H-7); 2,18 (ddd, $J = 14,5, 14,5, 5$ Hz, H-7); 2,33 (m, H-4); 2,56 (d, $J = 11,0$ Hz, H-9); 4,49 (s, H-17); 4,81 (s, H-17); 5,05 (d, $J = 11$ Hz, H-15); 5,21 (d, $J = 17,6$ Hz, H-15); 5,92 (dd, $J = 17,6, 11$ Hz, H-14).

¹³C-RMN (valores asignados a partir de una mezcla de **1** y **20**): 16,4 (C-18); 16,5 (C-19); 18,2 (C-11); 18,4 (C-20); 21,4 (C-2); 28,1 (C-16); 30,4 (C-4); 31,2 (C-3); 31,9 (C-1); 33,1 (C-7); 33,9 (C-6); 39,5 (C-5); 41,6 (C-12); 42,4 (C-10); 43,1 (C-9); 73,7 (C-13); 106,3 (C-17); 111,6 (C-15); 145,0 (C-14); 149,6 (C-8).

13-epi-ent-Nakamurol A (20)

¹H-RMN 4,45 (s, H-17); 4,80 (s, H-17).

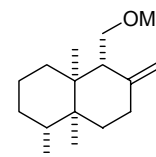
Nakamurol A natural: $[\alpha]_D^{25} = +39,1$ ($c = 1,6$, CHCl_3);**FT-IR** (film) 3426 (br), 3083, 2965, 2928, 2359, 1644, 1449 cm^{-1} ;**HREIMS**, obsd m/z 290.2604, $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$ calcd m/z 290.2609;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,63 (s, 3H, Me-20); 0,73 (s, 3H, Me-19); 0,79 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, Me-18); 1,28 (s, 3H, Me-16); 1,29 (m, 1H, H-12); 1,34 (m, 1H, H-3); 1,35 (m, 1H, H-11); 1,36 (m, 1H, H-6); 1,42 (m, 3H, H-1, H-2); 1,48 (m, 2H, H-3, H-11); 1,53 (m, 1H, H-1); 1,59 (ddd, 1H, $J = 14,5, 5,0, 2,5$ Hz, H-6); 1,82 (ddd, 1H, $J = 13,5, 13,5, 4,8$ Hz, H-12); 2,05 (ddd, 1H, $J = 14,5, 5,0, 2,5$ Hz, H-7); 2,18 (ddd, 1H, $J = 14,5, 14,5, 5,0$ Hz, H-7); 2,33 (m, 1H, H-4); 2,56 (brd, 1H, $J = 11,0$ Hz, H-9); 4,51 (s, 1H, H-17); 4,84 (s, 1H, H-17); 5,05 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz, H-15); 5,21 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz, H-15); 5,92 (dd, 1H, $J = 17,6, 11,0$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DEPT): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 18,2 (C-11); 18,3 (C-20); 21,4 (C-2); 27,6 (C-16); 30,4 (C-4); 31,1 (C-3); 31,9 (C-1); 33,1 (C-7); 33,9 (C-6); 39,4 (C-5); 41,7 (C-12); 42,4 (C-10); 43,2 (C-9); 73,6 (C-13); 106,5 (C-17); 111,5 (C-15); 145,3 (C-14); 149,5 (C-8).

5.4 Síntesis unívoca del nakamurol A

Metansulfonato de [(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]metilo (**21**)

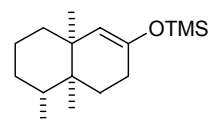


A una dispersión de Zn (1 g, 15,7 mmol) y CH_2I_2 (0,7 mL, 8,67 mmol) en THF (6 mL), se añadió TiCl_4 (0,19 mL, 1,74 mmol) en diclorometano (4 mL). Después de agitar 30 min se añadió gota a gota una disolución del mesilato **12** (170 mg, 0,53 mmol) en THF (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Transcurrido este tiempo el crudo se repartió entre éter y agua y se lavó con HCl 2 N hasta consumir el exceso de Zn. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO_3 (solución saturada) y NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 6%) obteniéndose el producto deseado **21** (101 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 0,71 (s, 3H); 0,76 (s, 3H); 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-18); 1,26 – 1,68 (m, 7H); 2,09 (dc, $J = 13,5, 5,2, 2,6$ Hz, 1H); 2,25 (m, 3H); 3,0 (s, 3H, OMs); 3,18 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H, H-9); 4,40 (c, $J = 16,8, 10$ Hz, 1H, H-11); 4,48 (dd, $J = 9,8, 3,6$ Hz, 1H, H-11); 4,64 (s, 1H, H-17); 4,94 (s, 1H, H-17).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DEPT): 15,9 (C-18); 16,6 (C-19); 19,0 (C-20); 21,2 (C-2); 30,5 (C-3); 30,7 (C-4); 32,0 (C-1); 32,2 (C-7); 33,2 (C-6); 39,6 (C-5); 41,5 (C-10); 42,0 (C-9); 67,2 (C-11); 107,6 (C-17); 146,2 (C-8).

**(4*R*,4*aS*,8*aS*)-4,4*a*,8*a*-Trimetil-7-(trimetilsililoxi)-
1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-octahidronaftaleno (**22**)**

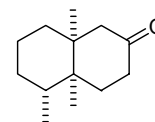


Una disolución de clorotrimetilsilano (0,07 mL, 0,56 mmol) y naftalenona (**−**)-**3** (100 mg, 0,56 mmol) en éter (5 mL) se adicionó sobre una disolución de Me₂CuLi·Lil (0,56 mmol) enfriada a -78 °C (la disolución de Me₂CuLi·Lil se preparó a partir de CuI (107 mg, 0,56 mmol) en éter (5 mL) a 0 °C por adición lenta de metil-litio (0,75 mL, 1,5 M en éter, 1,12 mmol). Se retiró el baño y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El crudo se vertió sobre NH₄Cl (disolución saturada) se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) para obtener el éter de enol **22** (85 mg, 57%)

¹H-RMN (200 MHz): 0,21 (s, 9H, Me₃Si); 0,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, Me-18); 0,81 (s, CH₃); 0,90 (s, CH₃); 4,50 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 0,5 (Me₃Si); 15,0 (C-18); 16,4 (C-19); 23,8 (CH₂); 26,9 (CH₂); 27,5 (C-20); 28,8 (CH₂); 31,0 (CH₂); 31,4 (C-4); 36,7 (C-5); 37,4 (CH₂); 38,7 (C-10); 115,8 (C-9); 148,5 (C-8).

**(4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-Trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-
octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (**23**)**



Una disolución del sililenoléter **22** (100 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (5 mL) enfriada a -78 °C se trató con BF₃·Et₂O (0,07 mL, 0,56 mmol), y acrilato de metilo (0,05 mL, 0,56 mmol) se retiró el baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El crudo se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se

concentraron. El aceite se purificó por cromatografía (diclorometano) para obtener la decalona **23** (25 mg, 35%).

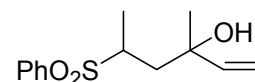
¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,84 (s, 3H, Me-19); 0,88 (s, 3H, Me-20); 0,89 (d, $J = 6,5$, 3H, Me-18); 1,07 (dm, $J = 10,5$, H-1_{ec}); 1,3–1,4 (m, 1H, H-3); 1,50–1,60 (m, 4H, H-1_{ax}, H-2, H-3); 1,68 (td, $J = 14,5$, 4,5 Hz, 1H, H-6_{ax}); 1,69 (dd, $J = 14,5$, 2,1 Hz, 1H, H-9_{ec}); 1,89 (ddd, $J = 14,5$, 6,5, 2,1 Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,14 (dm, $J = 12$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2,18 (dm, $J = 14$ Hz, 1H, H-7_{ec}); 2,39 (td, $J = 14,5$, 5 Hz, H-7_{ax}); 3,04 (d, $J = 14,5$ Hz, H-9_{ax}).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT, HSQC): 15,3 (C-18); 16,1 (C-19); 21,9 (C-2); 24,6 (C-20); 30,4 (C-3); 31,0 (C-4); 32,2 (C-6); 35,9 (C-1); 37,6 (C-7); 37,9 (C-5); 41,8 (C-10); 49,0 (C-9); 213,4 (C-8).

$[\alpha]_D = -29$ ($c = 1,14$, CHCl₃).

Síntesis del 3-metilhex-1-en-3-ol por alquilación de la etilfenilsulfona con el 2-metil-2-viniloxirano

3-metil-5-(fenilsulfonil)hex-1-en-3-ol

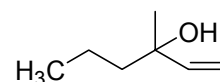


A una solución de etilfenilsulfuro (500 mg, 3,6 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió lentamente una solución de Oxone[®] (6,64 g, 10,8 mmol) en agua (12,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con diclorometano y se extrajo la fase acuosa repetidamente. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron rindiendo la sulfona correspondiente que se utilizó sin purificación previa.

La sulfona obtenida (540 mg, 3,2 mmol) se disolvió en THF (2 mL) a -78 °C se trató con *n*-BuLi (2,6 mL, 1,6 M en hexano, 4,13 mmol) y después de 45 minutos se añadió una disolución del 2-metil-2-viniloxirano (0,4 ml, 4,13 mmol) en THF (3,5 mL). La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 3 h. El crudo se evaporó a sequedad y se añadió éter y solución acuosa de NH₄Cl; se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas

reunidas se lavaron con NaCl (disolución acuosa saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se utilizó sin purificación adicional (663 mg, 82%).

3-metilhex-1-en-3-ol

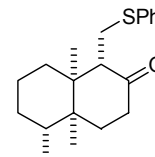


Sobre una dispersión de amalgama Na (Hg) (5%) (1,5 g, 7,4 mmol) en MeOH (4 mL) a -20 °C se añadió la sulfona obtenida (100 mg, 0,39 mmol) disuelta en MeOH anhidro (2 mL). Se agitó a dicha temperatura durante 10 h. Transcurrido este tiempo se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó hasta completar las 24 h de reacción. Se añadió MeOH/H₂O (25 ml, 1,5:1) y se agitó durante 15 minutos. Se evaporó el MeOH y se añadió CH₂Cl₂. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl. El rendimiento del proceso desde el sulfuro comercial fue del 32% para las tres etapas.

¹H-RMN (200 MHz): 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 5,02 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, =CH₂); 5,18 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, =CH₂); 5,90 (dd, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 1H, =CH).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 14,5 (C-6); 17,2 (C-5); 27,6 (Me-C3); 44,7 (C-4); 73,3; (C-3); 111,4 (C-1); 145,2 (C-2).

(1*S*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-[(Fenilsulfanil)metil]-4*a*,5,8*a*-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (24)



Método A:

A una solución de la enona **15** (125 mg, 0,6 mmol) en THF (3 mL) se añadió tiofenol (0,09 mL, 0,9 mmol) y trietilamina (4 μL, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El crudo se vertió sobre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter. Las fases

orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 , se concentraron y se purificó mediante cromatografía en columna (2% AcOEt en hexano) para rendir **24** (128 mg, 67%).

Método B:

A una dispersión de LiBr (0,29 g, 3,4 mmol) y $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (4 mg, 0,017 mmol) en éter (3 mL) a 0 °C, se añadió Me_2Zn (0,84 mL, 2 M en tolueno, 1,69 mmol). Después de agitar 5 min se añadió gota a gota una disolución de decalona (**–**)-**3** (75 mg, 0,42 mmol) en éter (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo se enfrió a -78 °C y se añadió cloruro de trimetilsililo (0,11 mL, 0,84 mmol) y se agitó 16 h más a temperatura ambiente. El crudo se enfrió de nuevo a 0 °C y se le añadió NH_4Cl (disolución acuosa 10%) y éter. Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron obteniéndose el éter de silicio **22**, que se utilizó sin purificación intermedia.

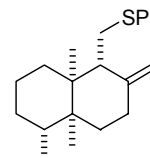
El compuesto **22** se disolvió en diclorometano (1,5 mL) y se llevó a -25 °C. Se añadió sulfuro de clorometilfenilo (0,086 mL, 0,645 mmol) bajo atmósfera de argón. Se añadió TiCl_4 gota a gota y se agitó a dicha temperatura 7 h. Transcurrido ese tiempo se vertió el crudo sobre NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron obteniéndose un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano) rindiendo una mezcla de **24** (69 mg, 52%, desde la decalona (**–**)-**3**) y del producto de protonación **23** (38 mg, 45%).

^1H -RMN (300 MHz): 0,69 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-18); 1,0–1,5 (m, 7H); 1,69 (dd, $J = 14, 4,6$ Hz, 1H); 1,90 (ddd, $J = 14,4, 6, 2,6$ Hz, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,49 (td, $J = 13,6, 6,2$ Hz, 1H); 2,73 (d, $J = 11$ Hz, 1H); 3,29 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 11, 9$ Hz, 1H); 7,28 (m, 5H).

^{13}C -RMN (75 MHz, DEPT): 15,8 (C-19); 16,3 (C-18); 18,8 (C-20); 21,3 (C-2); 28,4 (C-11); 30,3 (C-3); 30,7 (C-4); 32,4 (C-1); 33,0 (C-6); 38,2 (C-7); 39,5 (C-

5); 46,7 (C-10); 52,8 (C-9); 126,1 (SPh); 128,7 (SPh); 129,3 (SPh); 130,0 (SPh); 136,5 (SPh); 211,6 (C-8).

(1R,4aS,5R,8aS)-1-[(Fenilsulfanil)metil]-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftaleno (26)



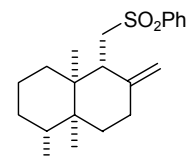
A una dispersión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,13 g, 3,16 mol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 1,98 mL, 3,16 mol). Tras agitar durante una hora, una solución de **24** (100 mg, 0,316 mmol) en THF (12 mL) se añadió gota a gota, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar y se paró la reacción por adición de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (solución acuosa saturada), se secaron y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano) obteniéndose **26** (75 mg, 75%).

¹H-RMN (200 MHz): 0,70 (s, 3H); 0,75 (s, 3H); 0,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, Me-18); 1,05–1,50 (m, 8H); 1,61 (dc, *J* = 13,8, 4,6, 2,5 Hz, 1H); 2,11 (ddd, *J* = 13,2, 5,0, 2,8 Hz, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,03 y 3,05 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada señal); 3,04 (s, 1H); 4,63 (s, 1H); 4,98 (s, 1H); 7,25 (m, 5H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 18,3 (C-20); 21,2 (C-2); 29,7 (C-11); 30,9 (C-3); 30,4 (C-4); 32,0 (C-1); 32,5 (C-7); 33,5 (C-6); 39,6 (C-5); 42,6 (C-10); 43,5 (C-9); 107,9 (C-17); 124,8 (SPh); 127,7 (SPh); 128,2 (SPh); 148,8 (C-8).

Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₁S: C: 79,94%; H: 9,90%; O: 10,16. Hallado: C: 79,70%; H: 10,0%.

(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-[(Fenilsulfonil)metil]-4*a*,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftaleno (27)



Método A:

A una solución de **26** (250 mg, 0,8 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió lentamente una solución de Oxone[®] (1,47 g, 2,34 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con diclorometano y se extrajo la fase acuosa repetidamente. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron rindiendo un aceite que se purificó posteriormente mediante una cromatografía en columna (10% AcOEt en hexano) para obtener **27** (275 mg, 98%).

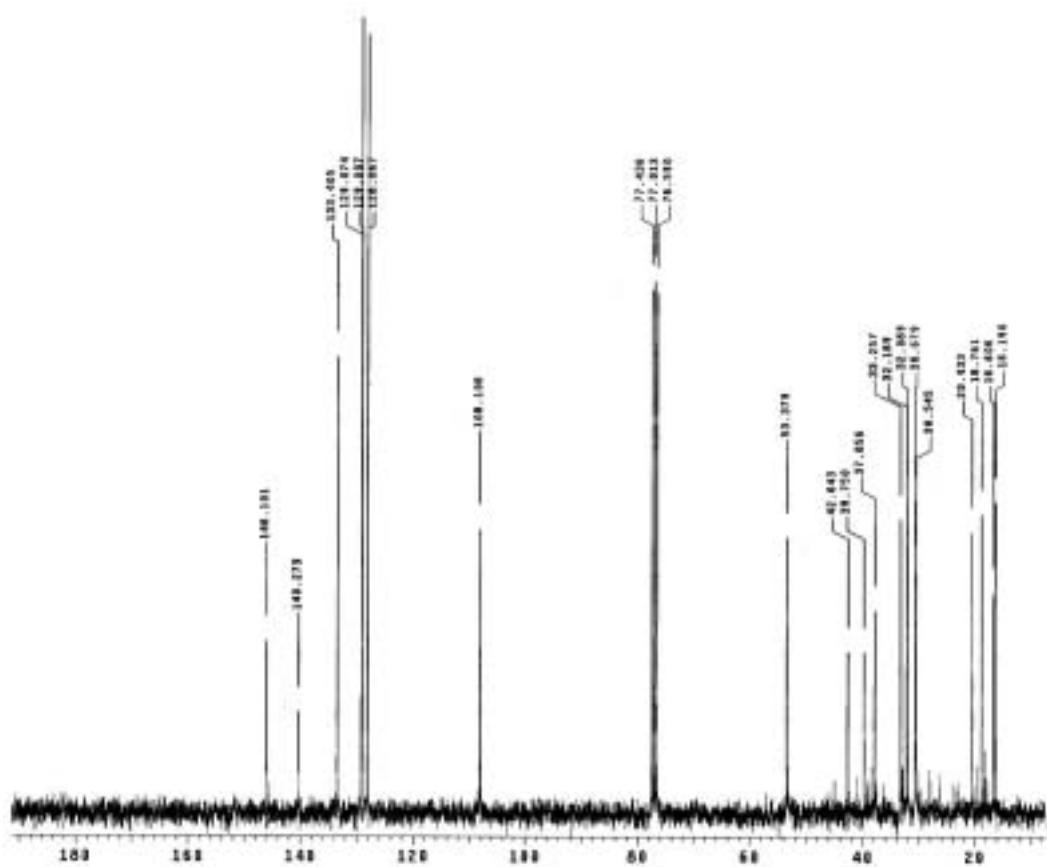
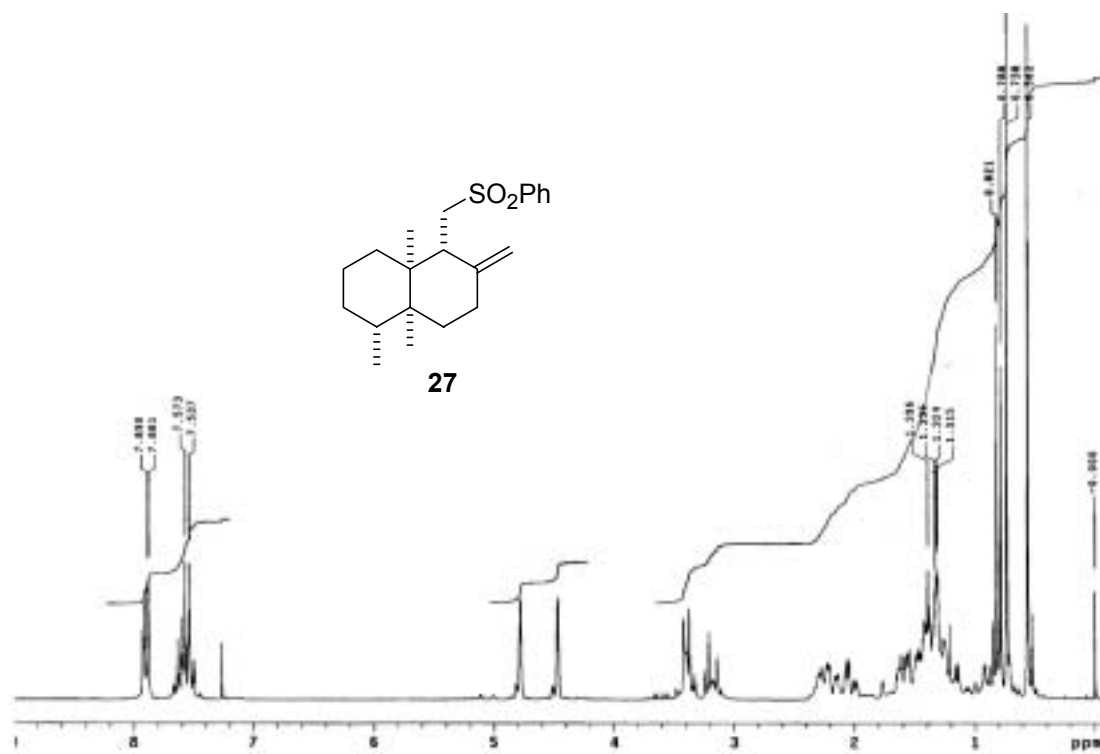
Método B:

A una solución de TiCl₄ (0,1 mL, 0,95 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió lentamente a una mezcla de Zinc polvo (0,3 g, 4,5 mmol) y CH₂Cl₂ (0,2 mL) en THF (3 mL) enfriada a -40 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y transcurrido ese tiempo se añadió la sulfona **25** (55 mg, 0,16 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El crudo se vertió sobre HCl 2 N, y se extrajo con Et₂O. Los extractos reunidos se secaron y concentraron para purificar mediante cromatografía (10% AcOEt en hexano) el producto deseado **27** (25 mg, 46%).

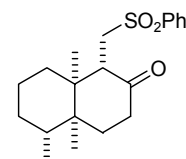
¹H-RMN (300 MHz, COSY): 0,56 (s, 3H, Me-20); 0,74 (s, 3H, Me-19); 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, Me-18); 1,10–1,55 (m, 7H); 1,6 (ddd, *J* = 13,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,03 (ddd, *J* = 13,6, 4,8, 2,6 Hz, H-7_{ec}); 2,20 (m, 1H, H-4); 2,22 (td, *J* = 14, 4,2 Hz, H-7_{ax}); 3,19 (m, 1H, H-11); 3,37 (m, 1H, H-11); 3,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-9); 4,47 (s, 1H, H-17); 4,78 (s, 1H, H-17); 7,58 (m, 3H); 7,89 (m, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 16,2 (C-18); 16,6 (C-19); 18,8 (C-20); 20,4 (C-2); 30,7 (C-3); 30,5 (C-4); 32,1 (C-1); 32,2 (C-7); 33,2 (C-6); 37,8 (C-9); 39,7 (C-5); 42,6 (C-10); 53,4 (C-11); 108,1 (C-17); 128,1 (SO₂Ph); 129,0 (SO₂Ph); 133,4 (SO₂Ph); 140,3 (SO₂Ph); 146,1 (C-8).

IR: 2928,62; 1306,17; 1145,72 cm⁻¹.



(1S,4aS,5R,8aS)-1-[(Fenilsulfonil)metil]-4a,5,8a-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2(1H)-ona (25)



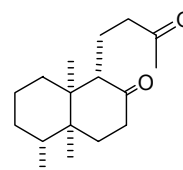
A una solución de **24** (110 mg, 0,35 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió gota a gota una solución de Oxone[®] (0,6 g, 1,05 mmol) en agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (10% AcOEt en hexano) para rendir **25** (120 mg, 99%).

¹H-RMN (600 MHz, COSY, NOESY): 0,54 (s, 3H, Me-20); 0,82 (s, 3H, Me-19); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, Me-18); 1,35 (m, 1H, H-1); 1,40 (m, 1H, H-3); 1,50 (m, 1H, H-1); 1,55 (m, 1H, H-2); 1,60 (m, 1H, H-3); 1,65 (m, 1H, H-6_{ax}); 1,76 (m, 1H, H-2); 1,91 (ddd, *J* = 14,5, 6,2, 2,5 Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,16 (ddd, *J* = 13,2, 4,5, 2,4 Hz, H-7_{ec}); 2,41 (dq, *J* = 12,3, 6,6, 4 Hz, 1H, H-4); 2,47 (td, *J* = 13,4, 6,4 Hz, H-7_{ax}); 2,85 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H, H-11); 3,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-9_{ax}); 3,99 (dd, *J* = 14,2, 8,5 Hz, 1H, H-11); 7,54 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 2H, *m*-ArH); 7,62 (tt, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H, *p*-ArH); 7,90 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 2H, *o*-ArH).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 16,1 (C-19); 16,4 (C-18); 19,1 (C-20); 20,8 (C-2); 30,3 (C-3); 31,7 (C-4); 32,7 (C-1); 33,0 (C-6); 37,5 (C-7); 39,7 (C-5); 46,0 (C-9); 46,8 (C-10); 50,6 (C-11); 128,0 (*o*-Ar); 129,1 (*m*-Ar); 133,6 (*p*-Ar); 139,9 (*ipso*-Ar); 208,4 (C-8).

IR: 2934,78; 1716,49; 1307,18; 1143,67 cm⁻¹.

**(1*S*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-1-(3-Oxobutil)-4*a*,5,8*a*-trimetil-
3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2(1*H*)-ona (**28**)**



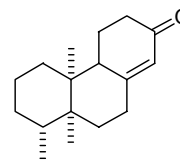
Una suspensión de CuCl (80 mg, 0,72 mmol) y PdCl₂ (35 mg, 0,19 mmol) en DMF (12 mL) y H₂O (0,052 mL) se saturó de O₂, y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución del alqueno **17** (180 mg, 0,72 mmol) en DMF (12 mL) y se agitó durante 72 h bajo atmósfera de O₂, manteniendo la temperatura a 40 °C. El crudo se vertió sobre HCl (3 N) (80 mL) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se filtró sobre Celite[®] eluyendo con hexano y el filtrado se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniéndose un aceite que se purificó por destilación de DMF (Kulgelrohr) rindiendo **28** (183 mg, 95%).

¹H-RMN (300 MHz): 0,68 (s, 3H, Me-20); 0,83 (s, 3H, Me-19); 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, Me-18); 1,35–1,65 (m, 7H); 1,67 (td, *J* = 14,5, 4,8 Hz, H-6_{ax}); 1,80 (m, 1H); 1,89 (ddd, *J* = 14,5, 6,2, 5 Hz, H-6_{ac}); 2,11 (s, 3H, Me-16); 2,15 (cdd, *J* = 13,2, 4,5, 2,4 Hz, H-4); 2,29 (td, *J* = 17,5, 7,5 Hz, H-7_{ax}); 2,33–2,50 (m, H-12); 2,65 (ddd, *J* = 17,7, 8,4, 5,4 Hz, H-7_{ec}); 2,99 (d, *J* = 10,5, H-9_{ax}).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 16,0 (C-18); 16,4 (C-19); 16,9 (C-11); 18,6 (C-20); 21,5 (C-2); 29,9 (C-16); 30,5 (C-3); 30,9 (C-4); 32,2 (C-1); 33,1 (C-6); 38,6 (C-7); 39,4 (C-5); 42,9 (C-12); 46,6 (C-10); 50,7 (C-9); 209,1 (C-13); 213,8 (C-8).

[α]_D = -6,0 (*c* = 0,7, CH₂Cl₂).

(4bS,8R,8aS)-4b,8,8a-Trimetil-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahidrofenantren-2(3H)-ona (29)

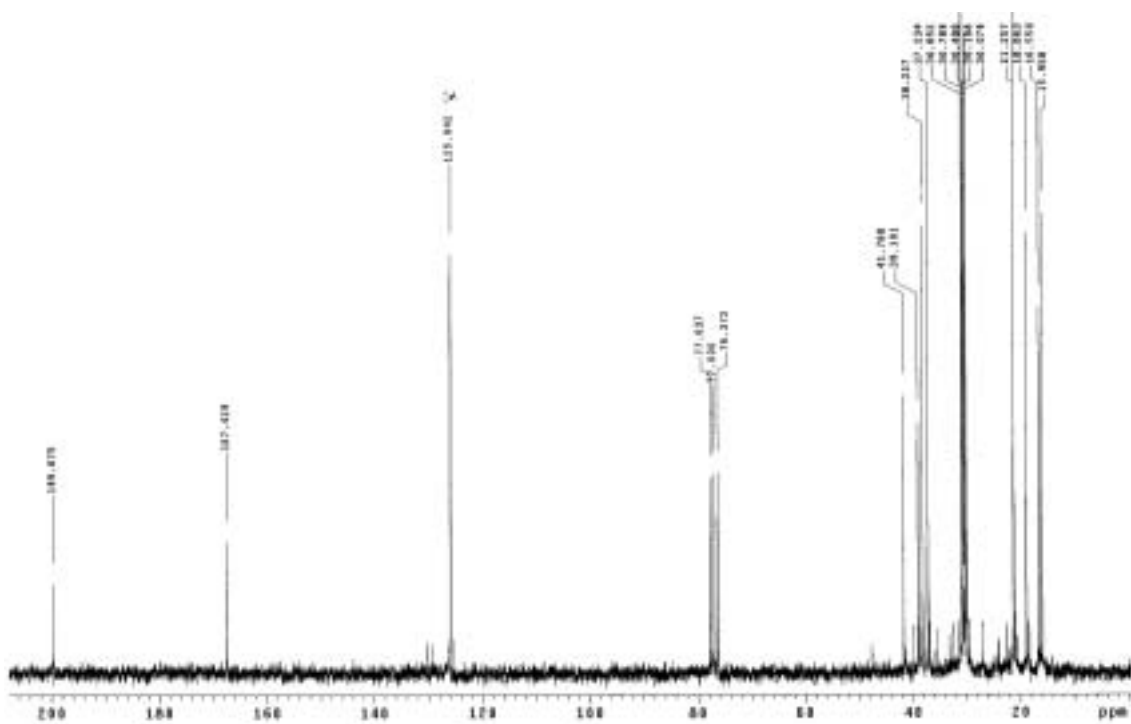
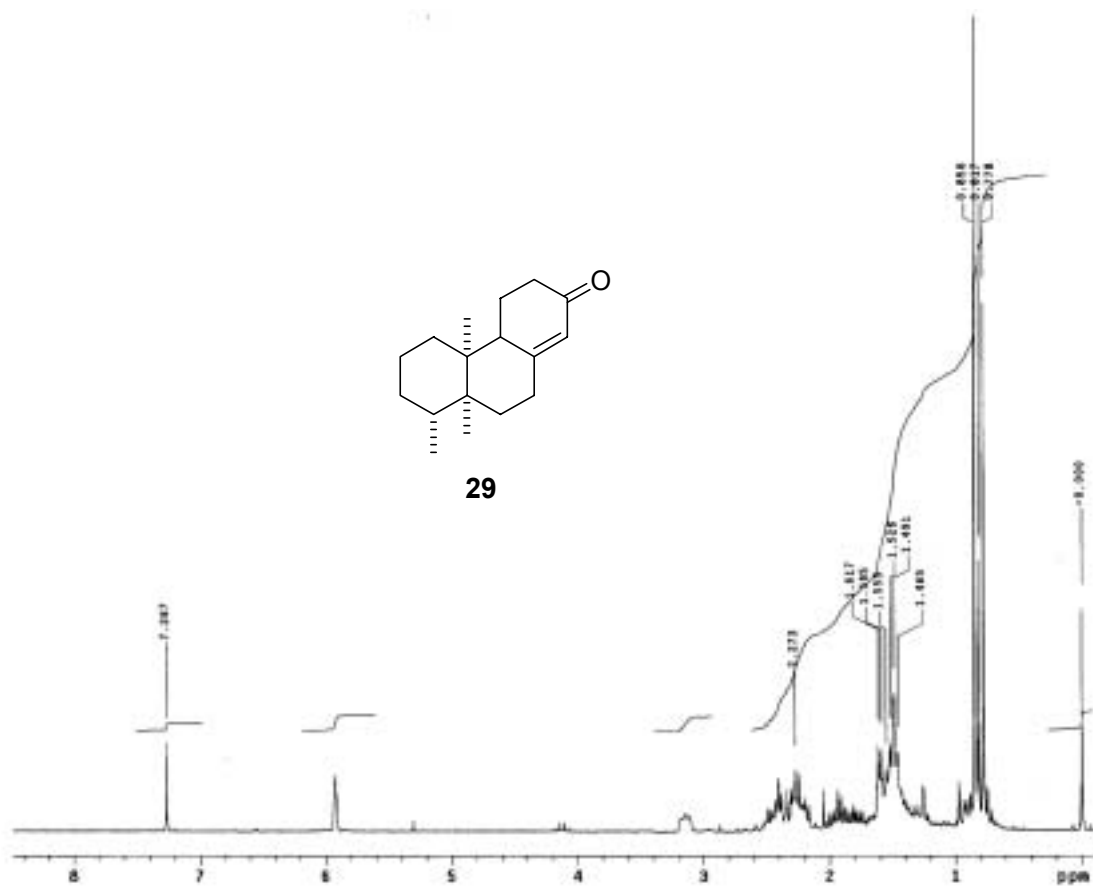


Una solución de KOH (0,4 g, 7,14 mmol) en metanol (2 mL) se añadió a **28** (86 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La reacción se paró por adición de H₂O y HCl (2 N), y el metanol se evaporó a presión reducida. El crudo se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt, gradiente de 0 a 10%) para rendir el producto deseado **29** (64 mg, 80%).

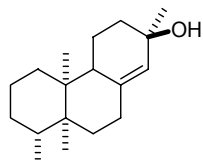
¹H-RMN (200 MHz): 0,79 (s, 3H, Me-20); 0,82 (s, 3H, Me-19); 0,85 (sa, 3H, Me-18); 3,15 (t, *J* = 7,5, 7,4 Hz, H-9); 5,9 (t, *J* = 2,2, 1H, H-14).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 15,9 (C-18); 16,6 (C-19); 18,9 (C-20); 21,3 (C-2); 30,1 (C-4); 30,2 (CH₂); 30,5 (CH₂); 30,8 (CH₂); 30,9 (CH₂); 39,1 (C-5); 41,8 (C-10); 126,0 (C-14); 167,4 (C-8); 199,7 (C-13).

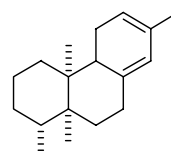
[α]_D = -58,3 (*c* = 0,9, CH₂Cl₂).



**(2*R*,4*bS*,8*R*,8*aS*)-2,4*b*,8,8*a*-
Tetrametil-
2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-
dodecahidrofenantren-2-ol (30)**



**(1*R*,4*aS*,10*aS*)-1,4*a*,7,10*a*-
Tetrametil-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,9,10,10*a*-
decahidrofenantreno (31)**



Una solución del triciclo **29** (48 mg, 0,195 mmol) en THF (3 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con yoduro de metilmagnesio (228 µL, 3,0 M, 0,68 mmol) y se agitó bajo atmósfera de argón durante 5 min. La mezcla se dejó atemperar y se agitó durante 16 h. La reacción se paró por adición de solución acuosa de NH₄Cl, y a continuación se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) y rindió **30** (5 mg, 10%) junto con el producto mayoritario e indeseado **31** (40 mg, 84%).

Compuesto 30:

¹H-RMN (300 MHz): 0,75 (s, 3H, Me-20); 0,77 (s, 3H, Me-19); 0,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H, Me-18); 1,25 (sa, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,75 (dt, *J* = 12,6, 3,3, 3,3, 1,5 Hz); 1,94 (ddd, *J* = 15, 5, 2,7 Hz); 2,17 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,78 (t, *J* = 7,9, 7,9 Hz); 5,46 (d, *J* = 1,8, 1H).

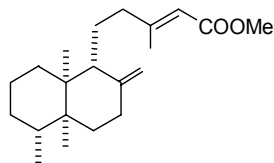
¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 15,7 (C-18); 16,6 (C-19); 18,2 (C-20); 21,1 (CH₂); 23,4 (CH₂); 23,5 (CH₃); 29,7 (CH₂); 30,3 (CH); 30,8 (CH); 31,9 (CH₂); 33,4 (CH₂); 35,9 (C-9); 38,3 (C-5); 39,4 (C-10); 119,2 (C-14); 135,1 (C-13); 163,0 (C-8).

Compuesto **31**:

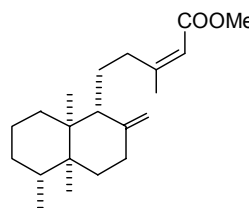
¹H-RMN (300 MHz): 0,71 (s, 3H, Me-20); 0,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, Me-18); 0,80 (s, 3H, Me-19); 1,73 (s, 3H, Me-16); 2,61 (da, *J* = 12,5 Hz); 5,27 (t, *J* = 3 Hz, 1H, H-12); 5,84 (s, 1H, H-14).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,6 (C-19); 16,7 (C-18); 18,2 (C-20); 21,1; 23,4; 29,4; 30,4; 31,9; 33,4; (CH₂); 30,9 (C-4); 119,4 (C-12); 126,0 (C-14).

(2E)-3-Metil-5-[(1R,4aS,5R,8aS)-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]pent-2-enoato de metilo (38)



(2Z)-3-Metil-5-[(1R,4aS,5R,8aS)-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]pent-2-enoato de metilo (37)

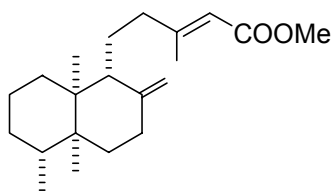


Una dispersión de trimetilfosfonoacetato (0,26 mL, 1,6 mmol) en THF (3 mL) enfriada a -5 °C se trató con hidruro sódico (64 mg, 1,58 mmol) y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se adicionó entonces la metilcetona **19** (52 mg, 0,198 mmol) en THF (3 mL) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 h. El crudo se vertió sobre NH₄Cl (disolución saturada) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 1%) rindiendo la mezcla *trans*-**38**/*cis*-**37** de ésteres metílicos (54 mg, 85%), en una proporción (5:1), que no pudieron separarse por cromatografía en columna.

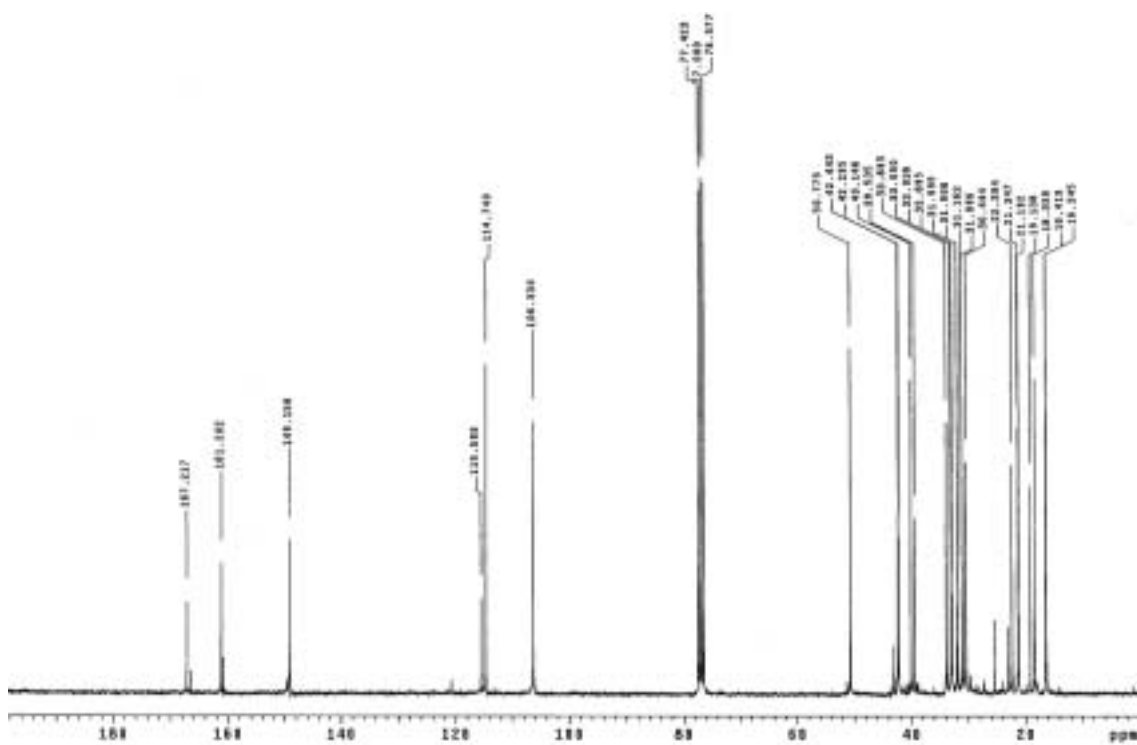
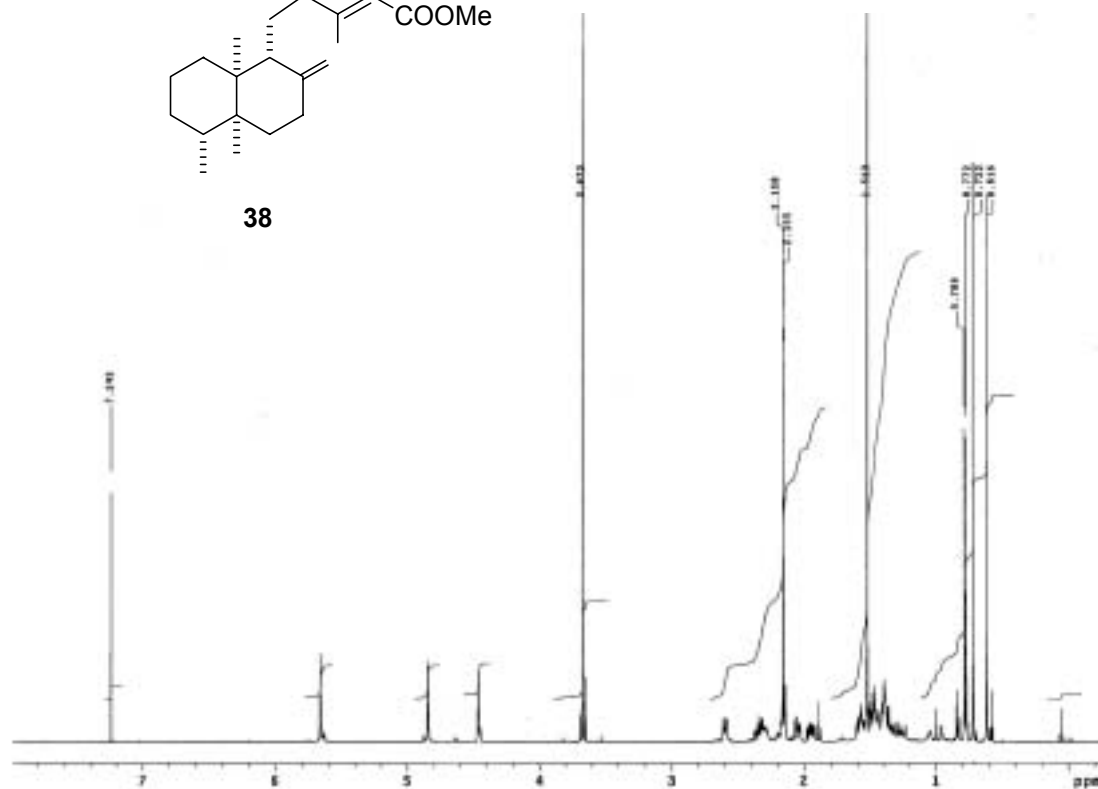
¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,63 (s, 3H, Me-19); 0,74 (s, 3H, Me-20); 0,79 (d, $J = 6$ Hz, 3H, Me-18); 1,2–1,6 (m, 8H); 1,54 (s, 3H, Me-16); 1,55–1,6 (m, 2H); 1,9–2,15 (m, 3H); 2,2–2,4 (m, 2H); 2,62 (d, $J = 11$ Hz, H-9_{ax}); 3,69 (s, 3H, COOMe); 4,48 (d, $J = 1$ Hz, 1H); 4,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 5,68 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 18,3 (C-20); 19,1 (C-16); 21,4 (C-2); 22,4 (C-11); 30,4 (C-4); 31,2 (C-1); 32,0 (C-3); 33,1 (C-7); 33,9 (C-6); 39,5 (C-5); 40,1 (C-12); 42,3 (C-10); 42,4 (C-9); 50,8 (OCH₃); 106,3 (C-17); 114,7 (C-14); 149,2 (C-8); 161,2 (C-13); 167,2 (C-15).

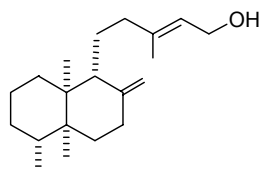
Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₄O₂: C: 79,19%; H: 10,76%. Hallado: C: 78,88%; H: 10,94%.



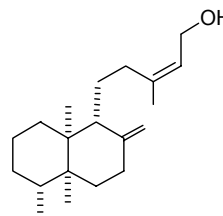
38



(2E)-3-Metil-5-[(1R,4aS,5R,8aS)-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]pent-2-en-1-ol (40)



(2Z)-3-Metil-5-[(1R,4aS,5R,8aS)-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]pent-2-en-1-ol (39)



Una solución de la mezcla de ésteres **38** y **37** en relación 5:1 (35 mg, 0,11 mmol) en diclorometano anhidro (CaH₂) (1,5 mL) enfriada a -78 °C se trató con DIBALH gota a gota (0,23 mL, 1,5 M en tolueno, 0,34 mmol) y se agitó durante 45 min a esta temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción 1 mL de ácido acético 5 M en diclorometano a -78 °C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente y se añadió 2 mL de ácido tartárico 10% y 2 mL de agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron consecutivamente con NaHCO₃ (disolución saturada) y con NaCl (disolución saturada) se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) rindiendo por separado el isómero *trans* **40** (22 mg, 69%; 85% desde **38**) y el isómero *cis* **39** (5 mg, 16%).

Las señales del isómero mayoritario son:

¹H-RMN (300 MHz): 0,63 (s, 3H, Me-19); 0,73 (s, 3H, Me-20); 0,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, Me-18); 1,10–1,60 (m, 10H); 1,69 (s, 3H, Me-16); 1,75–1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,10–2,25 (m, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,61 (d, *J* = 9,6 Hz, H-9_{ax}); 4,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, H-14); 4,50 (s, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,41 (tq, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 16,5 (C-16); 18,3 (C-20); 21,4 (C-2); 22,6 (C-11); 30,4 (C-4); 31,2 (C-1); 31,9 (C-3); 33,1 (C-7); 33,9 (C-

6); 38,7 (C-12); 39,5 (C-5); 42,2 (C-9); 42,4 (C-10); 59,5 (C-15); 106,2 (C-17); 122,9 (C-14); 140,7 (C-13); 149,5 (C-8).

$[\alpha]_D = -22,3$ ($c = 0,11$, CH_2Cl_2).

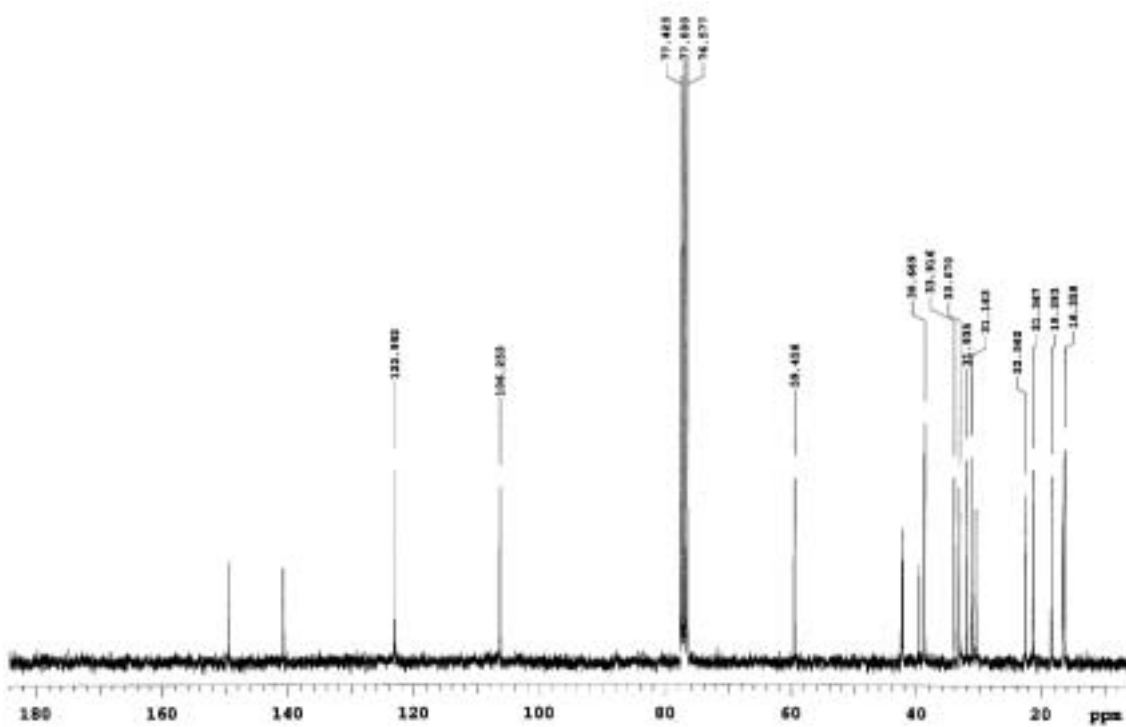
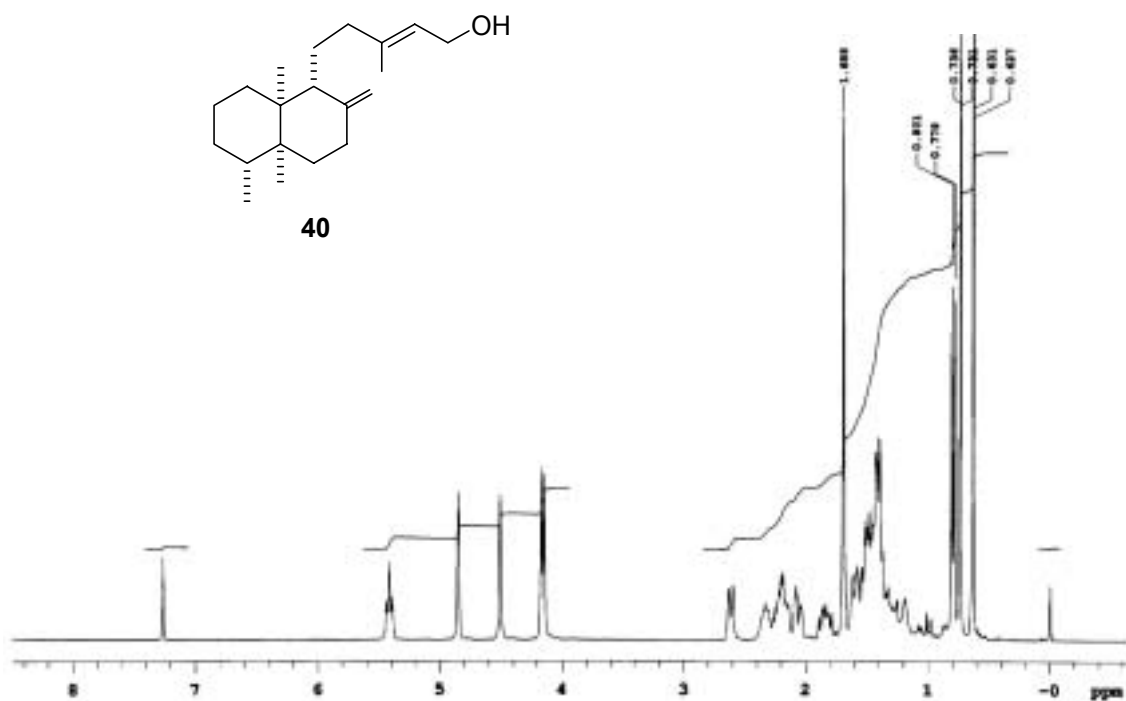
Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}$: 290,2610. Hallada: 290,2614.

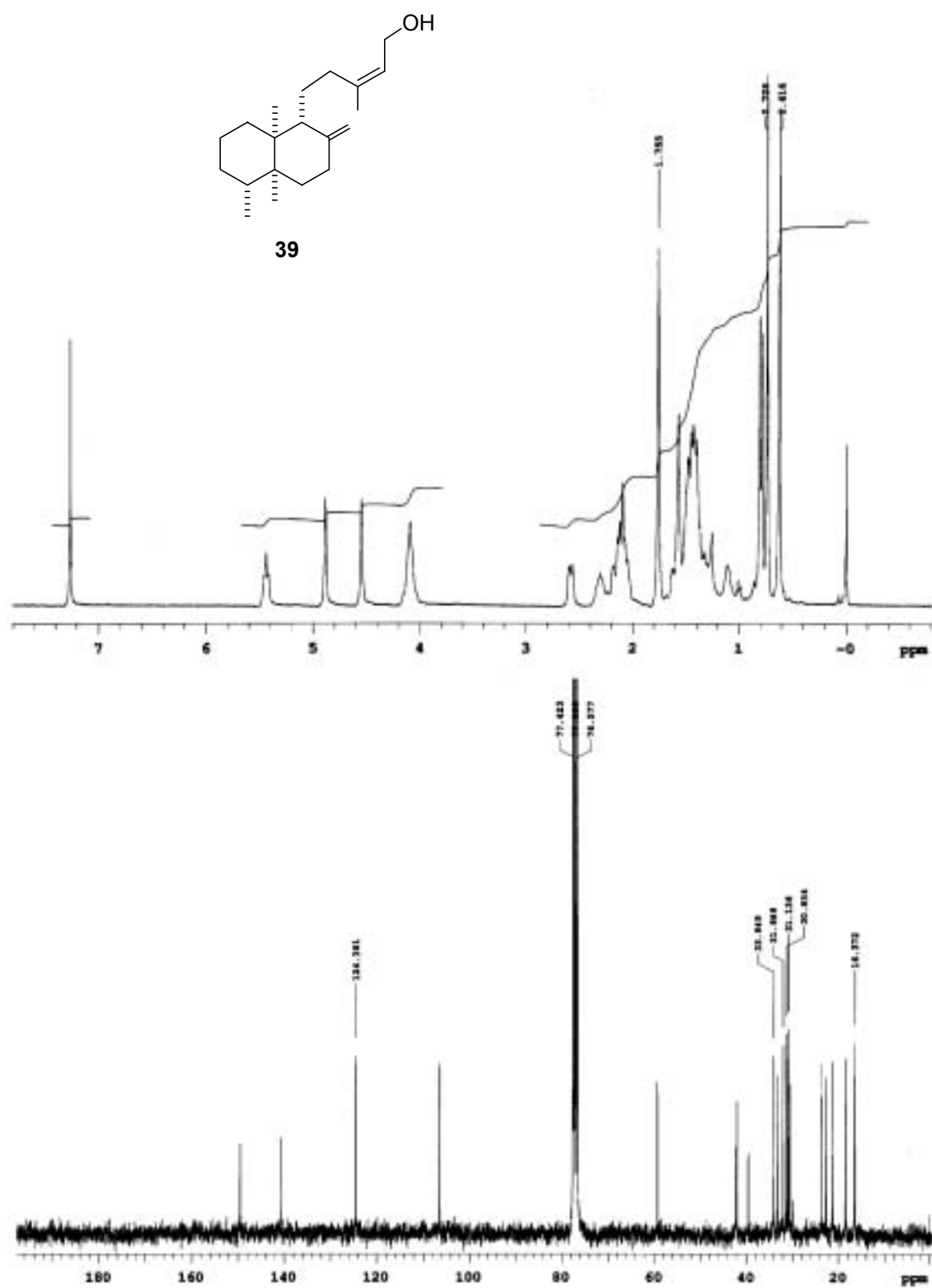
Las señales del isómero minoritario son:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 0,62 (s, 3H, Me-19); 0,73 (s, 3H, Me-20); 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-18); 1,10–1,60 (m, 10H); 1,75 (s, 3H, Me-16); 1,80–1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,10–2,25 (m, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,58 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-9_{ax}); 4,09 (da, $J = 6$ Hz, 2H, H-14); 4,54 (s, 1H); 4,86 (s, 1H); 5,43 (ta, $J = 6, 12,9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DEPT): 16,4 (C-18); 16,4 (C-19); 18,4 (C-20); 21,2 (C-16); 22,6 (C-2); 23,6 (C-11); 30,5 (C-4); 30,8 (C-1); 31,1 (C-3); 31,9 (C-7); 33,0 (C-6); 33,9 (C-12); 39,5 (C-5); 42,0 (C-9); 42,2 (C-10); 59,2 (C-15); 106,3 (C-17); 124,4 (C-14); 140,7 (C-13); 149,5 (C-8).

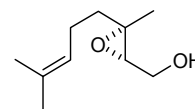
$[\alpha]_D = -6,4$ ($c = 0,05$, CH_2Cl_2).





[(2S,3S)-3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oxiran-2-il]metanol

(2S,3S)-Epoxigeraniol (33)



Una solución de L-(+)-DIPT (tartrato de isopropilo) (0,66 mL, 3,24 mmol) y isopropóxido de titanio $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (0,96 mL, 3,24 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) y tamiz molecular activado 4Å (0,45 g), a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se agitó durante 10 min. Se adicionó a dicha temperatura *t*-BuOOH (1,22 mL, 5,5M en decano, 6,71 mmol) y se agitó durante 45 min. Paralelamente se preparó una disolución de geraniol (500 mg, 3,24 mmol) en diclorometano (5 mL) y tamiz molecular activado 4Å (0,45 g), que se añadió a la mezcla de reacción tras ser agitada durante 10 minutos a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó en estas condiciones durante 20 h.

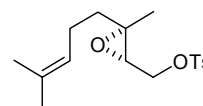
Se añadió 8 mL de ácido tartárico 10% y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y 3 mL de solución 1 N de NaOH y se agitó la mezcla durante 30 min enérgicamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron a través de Celite[®] y eluyendo con hexano se obtuvo una solución transparente que se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 25%) rindiendo el epóxido **33** (525 mg, 95%).

¹H-RMN (200 MHz): 1,3 (s, 3H); 1,35–1,54 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 2,06 y 2,10 (dt, $J = 15, 7,5\text{ Hz}$, 1H); 2,53 (sa, 1H, OH); 2,98 (dd, $J = 6,6, 4\text{ Hz}$, 1H); 3,66 (dd, $J = 12,1, 7\text{ Hz}$, 1H); 3,83 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H); 5,08 (tm, $J = 7\text{ Hz}$, 1H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 16,7 (CH₃); 17,6 (CH₃); 23,7 (CH₂); 25,6 (CH₃); 38,4 (CH₂); 61,2 (C); 61,4 (CH₂); 63,1 (CH); 123,2 (CH); 132,0 (C).

$[\alpha]_{\text{D}} = -2,5$ ($c = 4$, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5,3$ ($c = 3$, CHCl_3)).

***p*-Toluensulfonato de [(2S,3S)-3-metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)oxiran-2-il]metilo (34)**



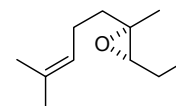
A una disolución del epoxigeraniol **33** (450 mg, 2,65 mmol) en diclorometano (7,5 mL) se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (555 mg, 3,6 mmol) y DMAP (390 mg, 3,89 mmol) en diclorometano (7,5 mL) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El crudo se vertió sobre hexano (125 mL) y apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó en éter y se filtró de nuevo. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) rindiendo el tosilato **34** (668 mg, 78%).

¹H-RMN (200 MHz): 1,21 (s, 3H); 1,35–1,7 (m, 2H); 1,59 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 2,01 y 2,05 (2 dt, $J = 15, 7,5$ Hz, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,97 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,07 y 4,15 (2 dd, $J = 11,5$ y $5,5$ Hz, 2H); 5,04 (tm, $J = 7$ Hz, 1H); 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 16,6 (CH₃); 17,6 (CH₃); 23,4 (CH₂); 21,5 (CH₃); 25,5 (CH₃); 37,9 (CH₂); 58,6 (CH); 60,7 (C); 68,6 (CH₂); 122,9 (CH); 127,8 (CH); 129,8 (CH); 132,1 (C); 132,5 (C); 144,9 (C).

$[\alpha]_D = -18,03$ ($c = 14$, CHCl₃) (Lit. $[\alpha]_D^{25} = -17,1$ ($c = 3,4$, CHCl₃)).

[(2S,3S)-2-metil-2-(4-metilpent-3-en-1-il)-3-(yodometil)oxirano (35)



A una disolución del tosilato **34** (350 mg, 1,08 mmol) en acetona anhidra (5,5 mL) se añadió NaI (650 mg, 4,32 mmol) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El crudo se vertió sobre éter (100 mL) y se filtró sobre

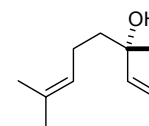
Celite[®]. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 288 mg del yoduro **35** que se utilizó sin purificación adicional.

¹H-RMN (200 MHz): 1,28 (s, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 2,11 (m, 2H); 2,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H); 3,03 (dd, *J* = 8,4, 5,2 Hz, 1H); 3,36 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H); 5,10 (tm, *J* = 6,6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 2,4 (CH₂); 15,7 (CH₃); 17,7 (CH₃); 23,9 (CH₂); 25,7 (CH₃); 38,4 (CH₂); 62,5 (CH); 64,0 (C); 123,2 (CH); 132,1 (C).

(3S)-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol

(S)-Linalool (36)



Método A:

Se preparó Zn activado mediante lavados sucesivos de Zinc polvo comercial con HCl 1 M, agua, etanol, y finalmente éter anhidro. Se secó a presión reducida. Una mezcla del yoduro **35** (288 mg, 1,02 mmol) y Zn activado (424 mg, 6,48 mmol) se disolvió en éter anhidro (7 mL) y AcOH (0,7 mL), a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El crudo de reacción se filtró sobre Celite[®]. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 4%) rindiendo el producto deseado **36** (60 mg, 38%).

$[\alpha]_D = +12,3$ (*c* = 2,5, CHCl₃) (Lit. $[\alpha]_D = +17,0$).

Método B:

A una disolución de telururo de sodio preparada a partir de telurio (105 mg, 0,824 mmol) y rongalite (HOCH₂SO₂Na·2H₂O) (3,81 mg, 24,7 mmol) en hidróxido sódico 1 M (24 mL) agitando durante 10 min a 50 °C, se añadió el tosilato (267 mg, 0,824 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y se agitó durante 6 h

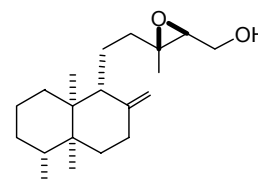
30 min a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo se generó una corriente de aire en el balón de reacción con el fin de oxidar el exceso de Te^{2-} . El crudo de reacción se filtró sobre Celite[®] eluyendo con hexano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) rindiendo el producto deseado (+)-linalool **36** (52 mg, 41%).

¹H-RMN (300 MHz): 1,28 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,56 (m, 2H); 1,68 (s, 3H); 2,02 (m, 2H); 5,13 (tm, $J = 7,5$, 1H); 5,06 (dd, $J = 10,5$, 1,2, Hz, 1H); 5,22 (dd, $J = 17,4$, 1,2, Hz, 1H); 5,91 (dd, $J = 17,7$, 10,8, Hz, 1H).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 17,7 (CH₃); 22,8 (CH₂); 25,7 (CH₃); 27,9 (CH₃); 42,0 (CH₂); 73,5 (C); 111,7 (CH₂); 124,2 (CH); 131,9 (C); 144,9 (CH).

$[\alpha]_{\text{D}} = +15,7$ ($c = 2$, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}} = +17,0$).

[(2R,3R)-3-{2-[(1R,4aS,5R,8aS)-4a,5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]etil}-3-metiloxiran-2-il]metanol (41)



Una solución de D-(–)-DIPT (tartrato de isopropilo) (13 μL , 0,062 mmol) y isopropóxido de titanio $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (20 μL , 0,062 mmol) en diclorometano (0,5 mL) y tamiz molecular activado 4Å, a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se agitó durante 10 min. Se adicionó a dicha temperatura $t\text{-BuOOH}$ (23 μL , 5,5 M en decano, 0,128 mmol) y se agitó durante 45 min. Paralelamente se preparó una disolución del producto *trans* **40** (18 mg, 0,062 mmol) en diclorometano (0,5 mL) y tamiz molecular activado 4Å que se añadió a la mezcla de reacción tras ser agitada a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. Se agitó en estas condiciones durante 20 h. Se añadió 3 mL de ácido tartárico 10% y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadieron 2 mL de éter y 2 mL de solución 1 N de NaOH y se agitó la mezcla durante 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$

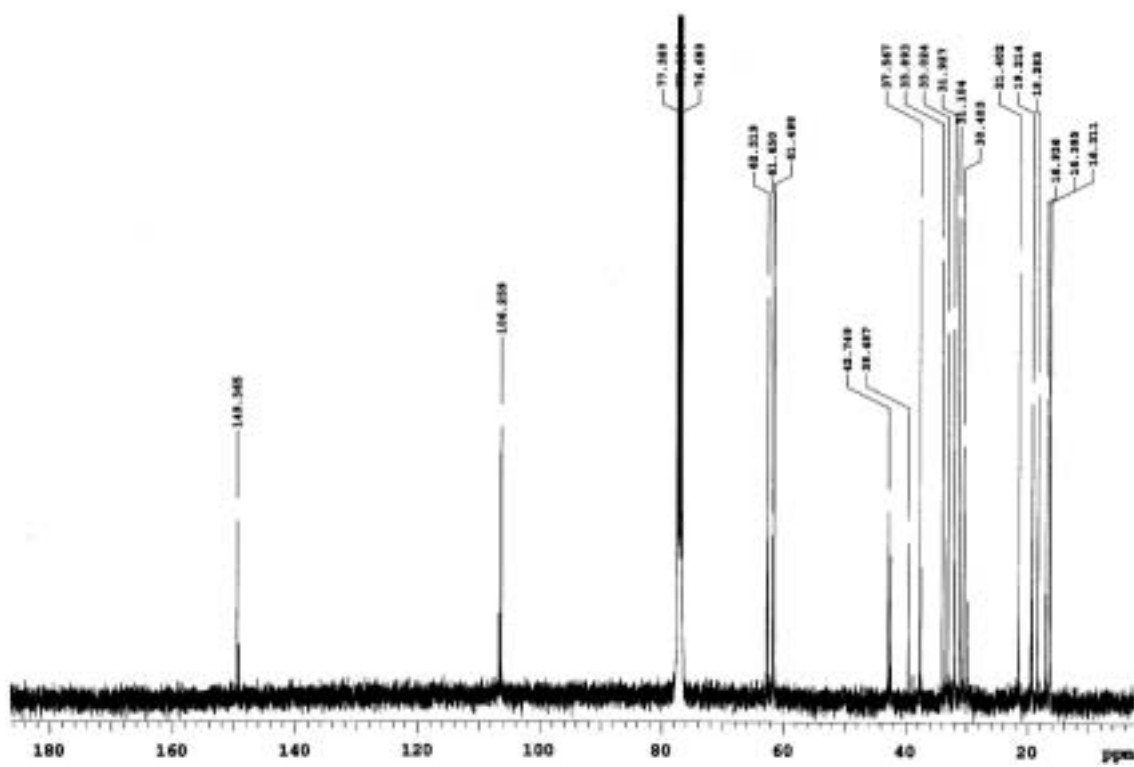
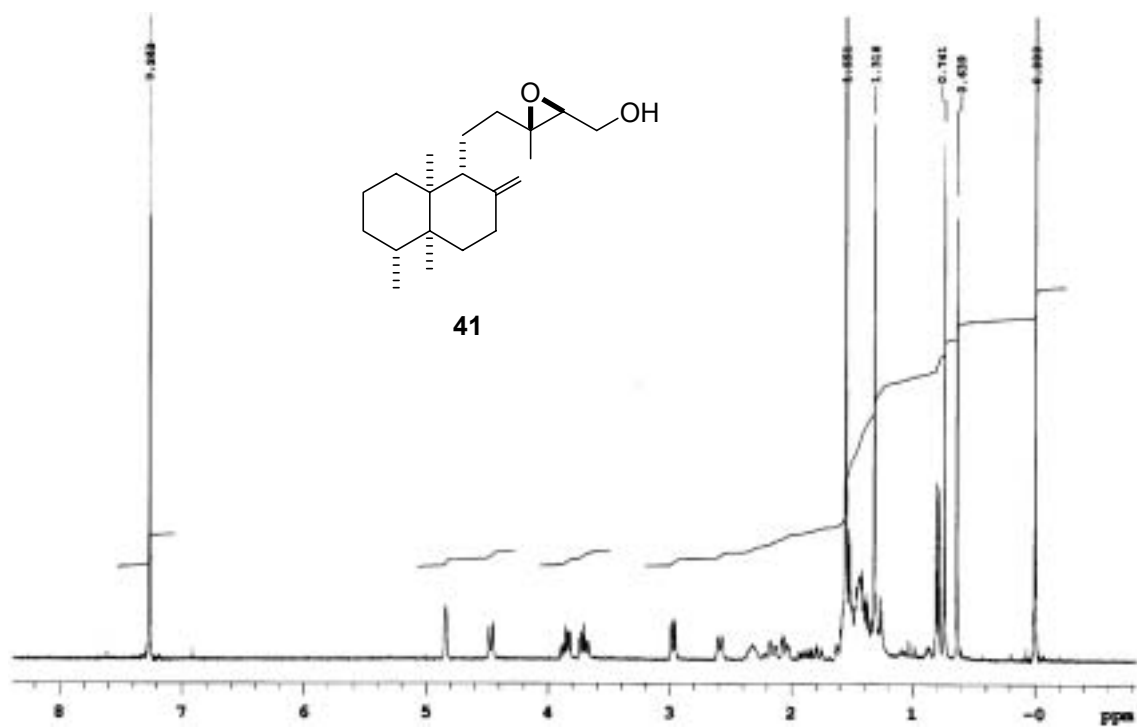
enérgicamente. Se separaron así las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron y se filtraron a través de Celite[®], obteniéndose una solución clara que se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 15%) rindiendo el epóxido **41** (10 mg, 53%)

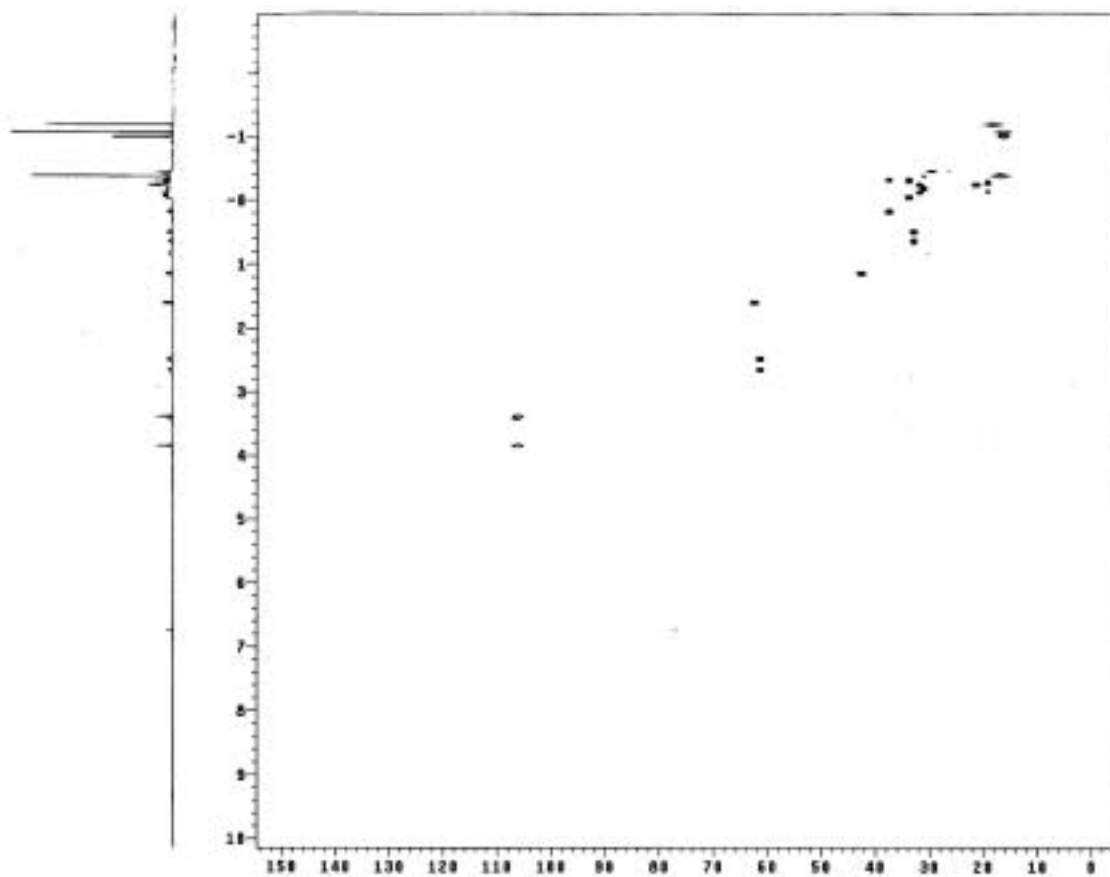
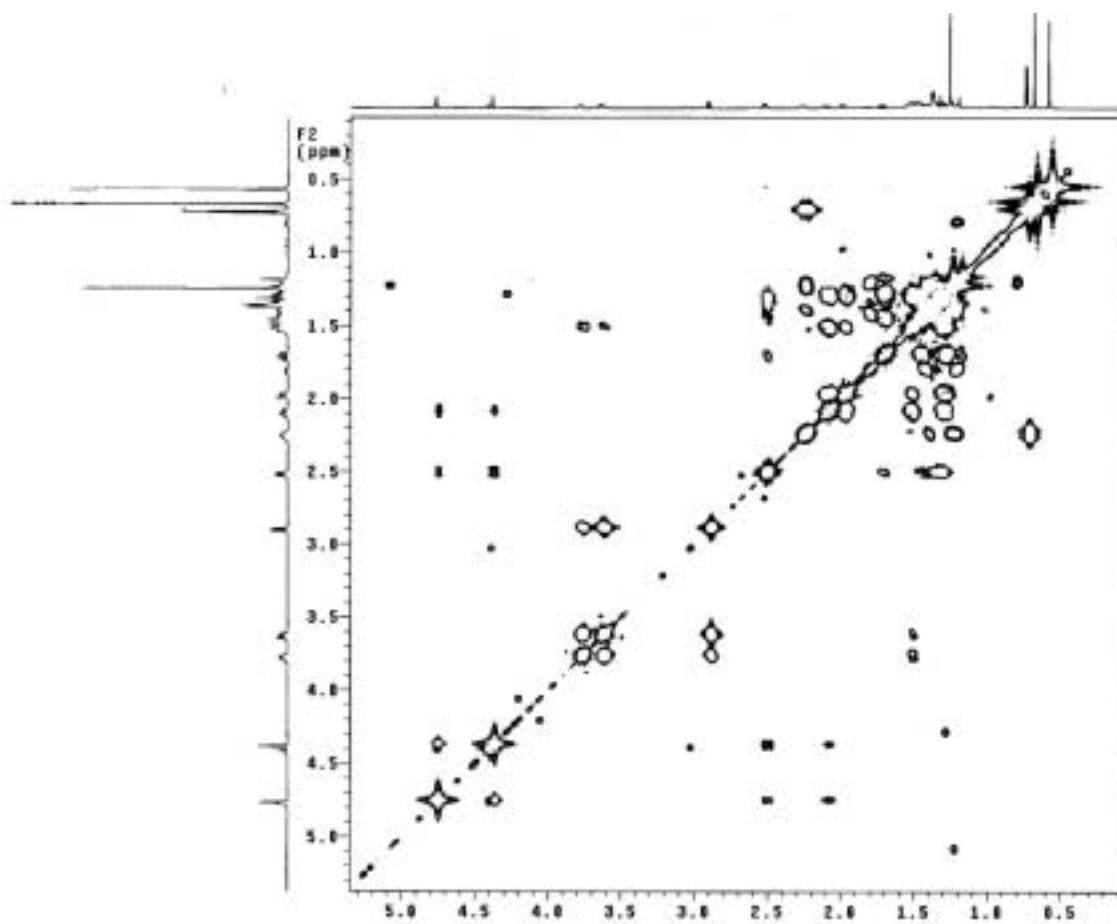
¹H-RMN (600 MHz, COSY, NOESY): 0,64 (s, 3H, Me-20); 0,74 (s, 3H, Me-19); 0,79 (d, $J = 7,2$ Hz, Me-18); 1,31 (s, 3H, Me-16); 1,25 (m, 1H, H-12); 1,29 (m, 1H, H-3); 1,34 (m, 1H, H-11); 1,36 (m, 1H, H-6); 1,47 (m, 1H, H-3); 1,49 (m, 1H, H-11); 1,59 (dddd, $J = 3, 4,2, 13,8$ Hz, 1H, H-6); 1,88 (ddd, $J = 4,2, 10,8, 15$ Hz, H-12); 2,05 (dddd, $J = 2,4, 4,2, 6,6, 12,6$ Hz, H-7_{ec}); 2,17 (ddd, $J = 4,2, 13,8$ Hz, H-7_{ax}); 2,32 (m, 1H, H-4); 2,59 (d, $J = 10,2$ Hz, H-9_{ax}); 2,96 (dd, $J = 4,2, 6,6$ Hz, H-14); 3,70 (dd, $J = 6,6, 11,5$ Hz, 1H, H-15); 3,85 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, H-15); 4,45 (sa, 1H, H-17); 4,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-17).

¹³C-RMN (100 MHz, DEPT, HSQC): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 16,9 (C-16); 18,3 (C-20); 19,2 (C-11); 21,4 (C-2); 31,1 (C-3); 30,4 (C-4); 31,9 (C-1); 33,9 (C-6); 33,0 (C-7); 37,6 (C-12); 39,5 (C-5); 42,3 (C-10); 42,7 (C-9); 61,5 (C-15); 62,5 (C-14); 62,7 (C-13); 106,6 (C-17); 149,4 (C-8).

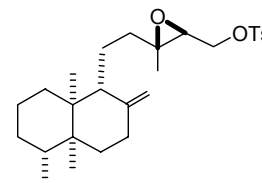
$[\alpha]_D = -14,2$ ($c = 0,06$, CHCl₃).

Masa exacta calculada para C₂₀H₃₅O₂: 307,2637. Hallada: 307,2644.



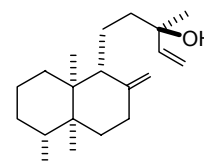


***p*-Toluensulfonato de [(2*R*,3*R*)-3-{2-[(1*R*,4*aS*,5*R*,8*aS*)-4*a*,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il]etil}-3-metiloxiran-2-il]metilo (42)**



A una disolución del epóxido **41** (10 mg, 0,033 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se añadió una disolución de cloruro de *p*-toluensulfonilo (7 mg, 0,036 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (0,2 mL) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El crudo se vertió sobre hexano (1,5 mL) y apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó en éter y se filtró de nuevo. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron, para obtener el tosilato **42** (10 mg, 77%). Este producto se utilizó sin otra purificación adicional.

***ent*-Nakamurol A (1)**



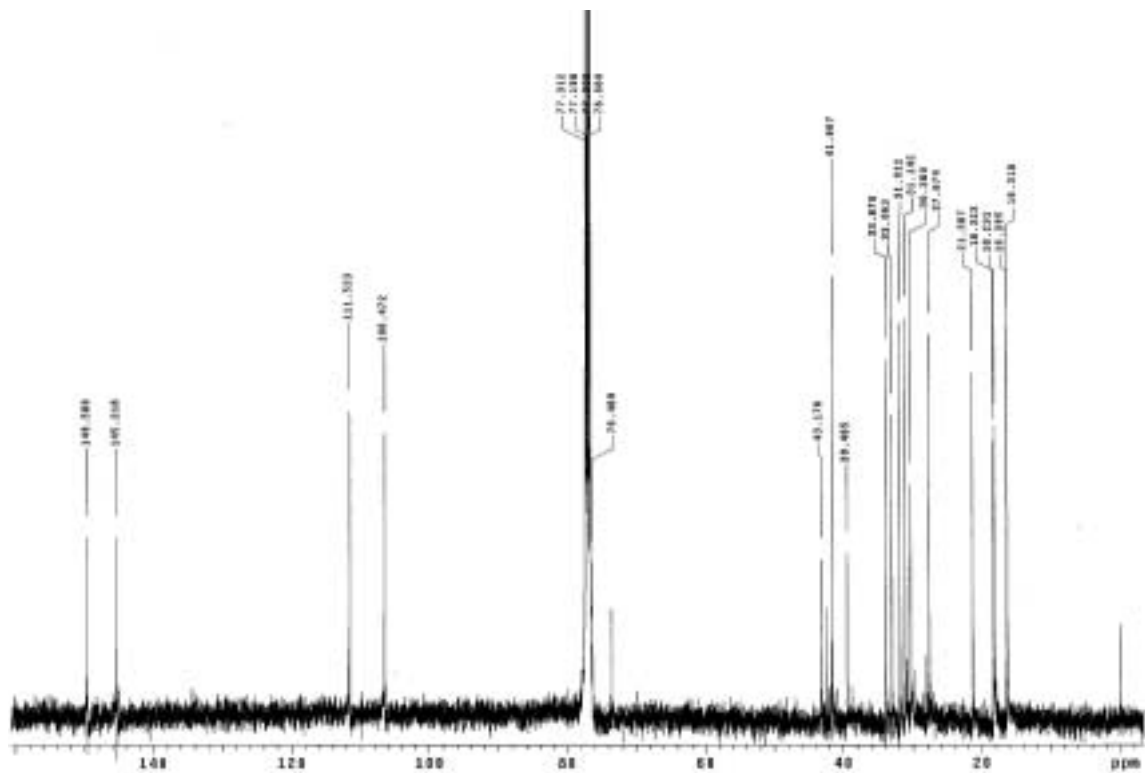
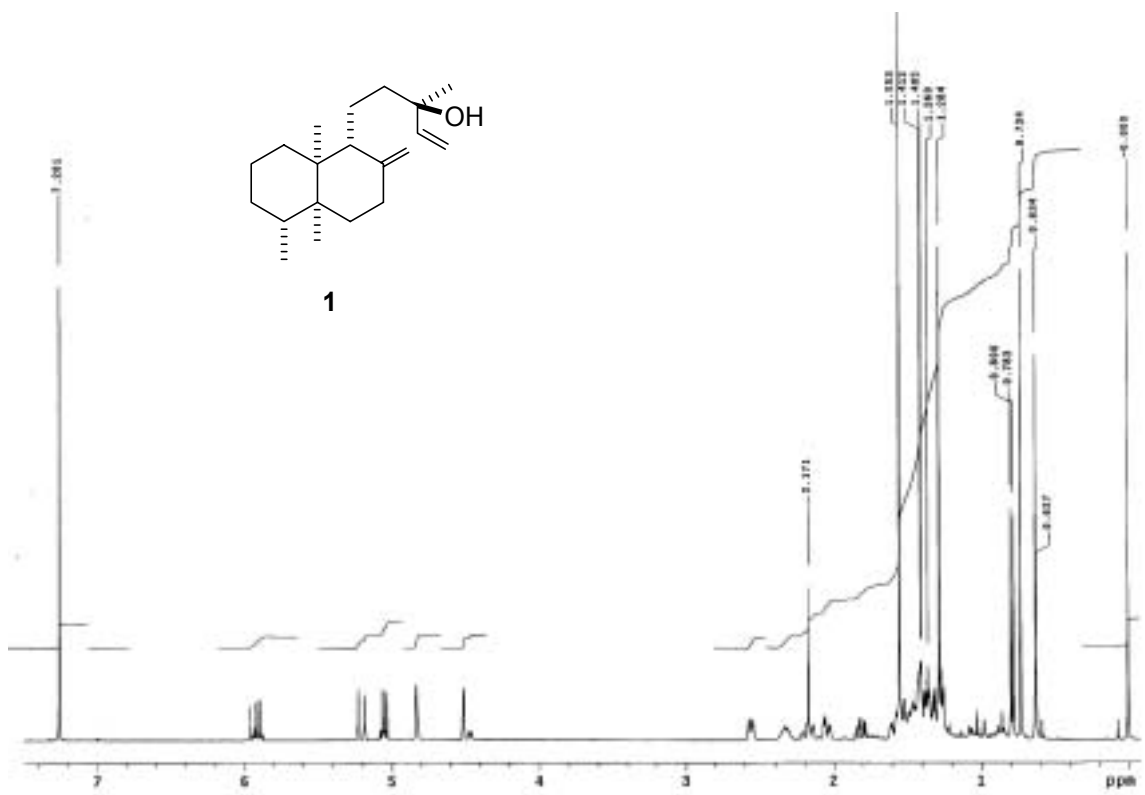
A una disolución de telururo de sodio preparada a partir de telurio (6 mg, 0,0025 mmol) y rongalite (14 mg, 0,075 mmol) en hidróxido sódico 1 M (80 μ L, 0,075 mmol) agitando durante 10 min a 50 °C, se añadió el tosilato (9 mg, 0,025 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y se agitó durante 5 h 30 min a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo se generó una corriente de aire en el balón de reacción con el fin de oxidar el Te^{2-} a Te^0 . El crudo de reacción se filtró sobre Celite[®] con el fin de eliminar el Te^0 , eluyendo con hexano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) rindiendo el *ent*-nakamurol A **1** (2,8 mg, 30%).

¹H-RMN (500 MHz, COSY, NOESY): 0,63 (s, Me-20); 0,73 (s, Me-19); 0,79 (d, $J = 6,5$ Hz, Me-18); 1,28 (s, Me-16); 1,26 (m, H-12); 1,32 (m, H-3); 1,34 (m, H-11 y H-6); 1,40 (m, H-1, H-2_{ax} y H-2_{ec}); 1,42 (m, H-3); 1,44 (m, H-11); 1,50 (m, H-1); 1,59 (ddd, $J = 13,5, 4,5, 2,5$ Hz, H-6); 1,82 (ddd, $J = 13,5, 13,5, 4,5$ Hz, H-12); 2,05 (ddd, $J = 13, 4,5, 2,5$ Hz, H-7_{ec}); 2,18 (ddd, $J = 14, 14, 4,5$ Hz, H-7_{ax}); 2,33 (m, H-4); 2,56 (d, $J = 9,5$ Hz, H-9_{ax}); 4,51 (d, $J = 1,5$, H-17); 4,81 (c, $J = 1,5, 3$, H-17); 5,05 (dd, $J = 11,0, 1$, Hz, H-15); 5,21 (dd, $J = 17,5, 1,5$, Hz, H-15); 5,92 (dd, $J = 11,0, 17,5$, Hz, H-14).

¹³C-RMN (100 MHz, DEPT, HSQC): 16,3 (C-18); 16,4 (C-19); 18,2 (C-11); 18,3 (C-20); 21,4 (C-2); 27,6 (C-16); 30,4 (C-4); 31,1 (C-3); 31,9 (C-1); 33,1 (C-7); 33,9 (C-6); 39,5 (C-5); 41,7 (C-12); 42,4 (C-10); 43,2 (C-9); 73,6 (C-13); 106,5 (C-17); 111,5 (C-15); 145,3 (C-14); 149,6 (C-8).

$[\alpha]_D = -36,3$ ($c = 0,02$, CHCl₃) (Lit. $[\alpha]_D^{25} = +39,1$ ($c = 1,6$, CHCl₃)).

Masa exacta (FAB) calculada para C₂₀H₃₄O: 290,2610. Hallada: 290,2627.



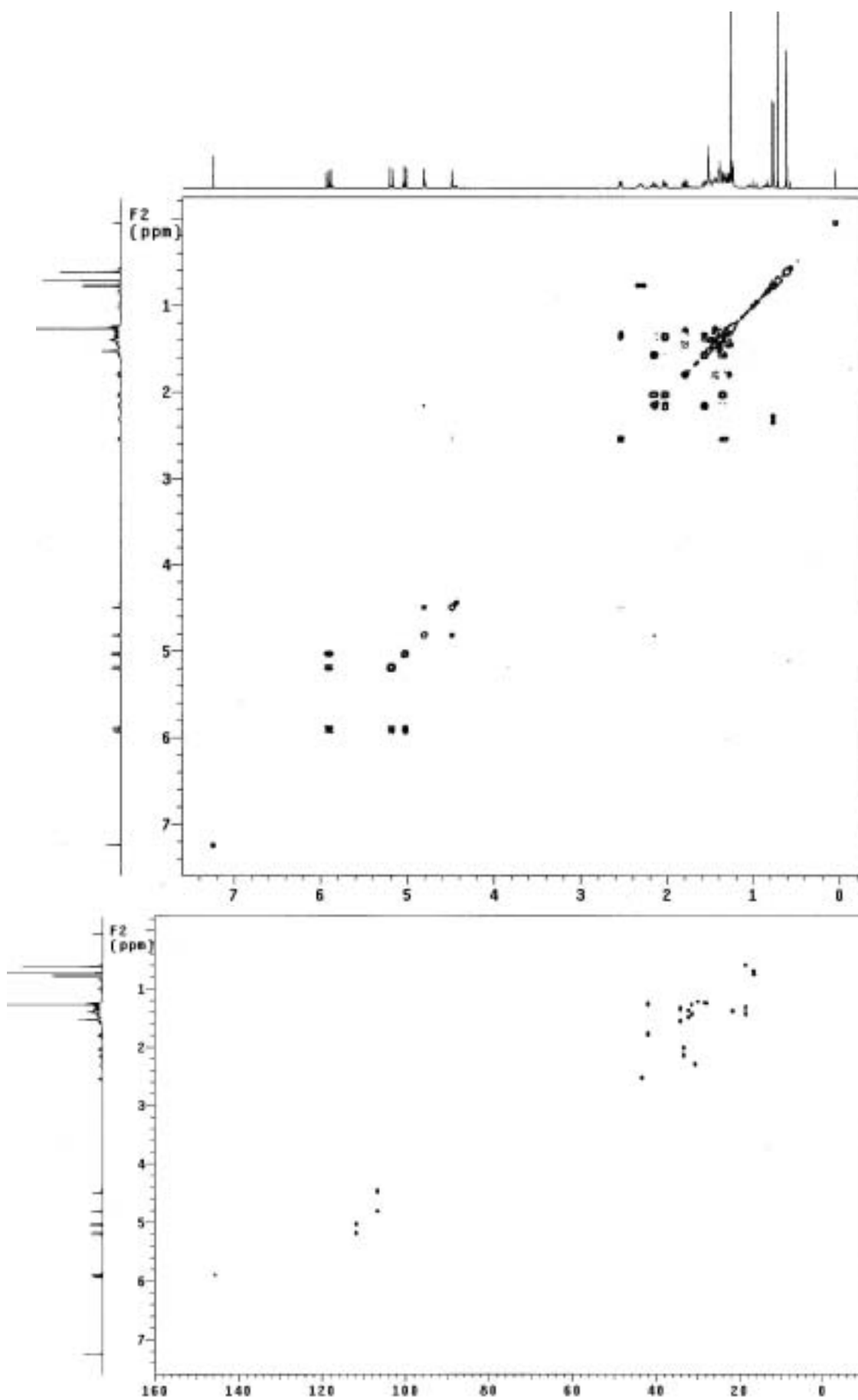


Tabla 7

Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 1-41^a

	1	3	23	11	13 ^b	14 ^c	15	17	18
C-1	31,9	33,2	41,8	31,8	32,1	30,4	28,9	33,3	31,8
C-2	21,4	26,3	21,9	21,4	21,2	22,9	21,7	21,6	21,4
C-3	31,1	30,3	30,4	30,3	30,4	30,3	30,4	30,7	31,2
C-4	30,4	43,0	31,0	30,7	31,0	31,5	32,6	30,9	30,4
C-5	39,5	38,9	37,9	39,1	39,5	37,6	38,3	39,4	39,5
C-6	33,9	35,4	32,2	32,2	33,0	27,4	32,2	32,2	33,9
C-7	33,1	33,9	37,6	38,0	38,3	31,7	35,3	38,6	33,1
C-8	149,6	199,4	213,4	216,2	213,1	146,7/147,0	203,2	213,6	149,3
C-9	43,2	123,8	49,0	53,5	48,4	114,5/115,4	152,4	50,6	41,9
C-10	42,4	171,2	35,9	44,6	46,5	40,8/41,0	44,8	46,4	42,1
C-11	18,2	---	---	58,3	22,7	23,8/24,0	120,5	21,7	23,6
C-12	41,7	---	---	---	50,2	46,1/46,4	---	33,4	33,3
C-13	73,6	---	---	---	---	165,2	---	139,0	139,5
C-14	145,3	---	---	---	---	---	---	---	---
C-15	111,5	---	---	---	---	---	---	---	---
C-16	27,6	---	---	---	---	---	---	114,8	114,1
C-17	106,5	---	---	---	---	---	---	---	106,2
C-18	16,3	15,1	16,1	16,3	16,3	16,3	15,7	16,5	16,4
C-19	16,4	15,9	15,3	15,2	16,0	15,5	15,7	16,0	16,5
C-20	18,3	---	24,6	19,7	18,6	24,1/24,9	27,2	18,9	18,4

^a Los valores para los compuestos 1, 3, 23, 17, 18, 19, 24, y 41 se asignaron en base a los espectros bidimensionales de HSQC. ^b (COOMe): 170,3, 170,0, 52,4, 52,5, ^c (COOMe): -dos epímeros- 168,6, 169,1, 52,8, 52,9.

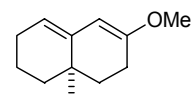
Tabla 7 (continuación)

Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 1-41^a

	19	20 ^d	24 ^{e,f}	26 ^g	27 ^h	38 ⁱ	40	39	41
C-1	31,9	31,9	32,4	32,0	32,1	31,2	31,2	30,8	31,9
C-2	21,3	21,4	21,3	21,2	20,4	21,4	21,4	22,6	21,4
C-3	31,1	31,2	30,3	30,9	30,7	32,0	31,9	31,1	31,1
C-4	30,5	30,4	30,7	30,4	30,5	30,4	30,4	30,5	30,4
C-5	39,5	39,5	39,5	39,6	39,7	39,5	39,5	39,5	39,5
C-6	34,0	33,9	33,0	33,5	33,2	33,9	33,9	33,0	33,9
C-7	33,1	33,1	38,2	32,5	32,2	33,1	33,1	31,9	33,0
C-8	149,2	149,6	211,6	148,8	146,1	149,2	149,5	149,5	149,4
C-9	42,2	43,1	52,8	43,5	37,8	42,4	42,2	42,0	42,7
C-10	42,4	42,4	46,7	42,6	42,6	42,3	42,4	42,2	42,3
C-11	18,1	18,2	28,4	29,7	53,4	22,4	22,6	23,6	19,2
C-12	43,0	41,6	---	---	---	40,1	38,7	33,9	37,6
C-13	209,0	73,7	---	---	---	161,2	140,7	140,7	62,7
C-14	---	145,0	---	---	---	114,7	122,9	124,4	62,5
C-15	---	111,6	---	---	---	167,2	59,5	59,2	61,5
C-16	30,1	28,1	---	---	---	19,1	16,5	21,2	16,9
C-17	106,3	106,3	---	107,9	108,1	106,3	106,2	106,3	106,6
C-18	16,4	16,4	16,3	16,3	16,2	16,3	16,3	16,4	16,3
C-19	16,4	16,5	15,8	16,4	16,6	16,4	16,4	16,4	16,4
C-20	18,2	18,4	18,8	18,3	18,8	18,3	18,3	18,4	18,3

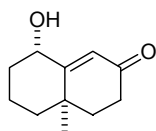
^aValores asignados a partir de un espectro de RMN de la mezcla de **1** y **20**. ^e Se registraron espectros de correlación H-H COSY y HSQC para la sulfona. ^f (SPh): 136,5, 130,0, 129,3, 128,7, 126,1. ^g (SPh): 128,2, 127,7, 124,8, ^h (SO₂Ph): 140,3, 133,4, 129,0, 128,1. ⁱ (OCH₃): 50,8.

5.5 Estudios sintéticos para la síntesis del 15-norxilarenal A

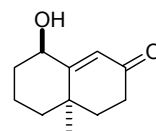
(8aR)-8a-Metil-6-metoxi-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftaleno (44)

Una disolución de la decalona **43** (500 mg, 3,04 mmol), ortoformiato de trimetilo (6,3 mL), metanol (1,13 mL) y TsOH (10 mg, 0,05 mmol) en DMF (6,3 mL) se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 h. Se añadió Et₃N (0,35 mL) y éter, se lavó con NaHCO₃ (solución saturada). La fase orgánica se secó, concentró y el aceite que se obtuvo (500 mg) se utilizó directamente en la siguiente reacción.

**(4aR,8S)-8-Hidroxi-4a-metil-
4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-
2(3H)-ona (45)**



**(4aR,8R)-8-Hidroxi-4a-metil-
4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-
2(3H)-ona (46)**



Una mezcla del éter de dienol **44** (500 mg, 2,80 mmol) y NaHCO₃ (0,7 g, 8,4 mmol) en THF (27 mL) enfriada a 0 °C se trató gota a gota con una disolución de Oxone[®] (2,6 g, 4,2 mmol) en agua (16 mL). La reacción se agitó durante 5 h a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite que se obtuvo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 25%) eluyendo primero el alcohol *cis* **45** (286 mg, 52%) y después su epímero **46** (70 mg, 13%). (Rendimiento global para las dos etapas).

Alcohol 45:

¹H-RMN (300 MHz): 1,25 (td, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,35 (s, 3H, Me-14); 1,53 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H); 1,59–1,68 (m, 2H); 1,77 (td, $J = 13,5, 4,5$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 2,06–2,15 (m, 2H); 2,23 (dt, $J = 17,5, 3,5$ Hz, 1H, H-7_{ec}); 2,47 (dd, $J = 17,5, 5$ Hz, 1H, H-7_{ax}); 3,20 (sa, 1H, OH); 4,25 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,69 (s, 1H, H-9).

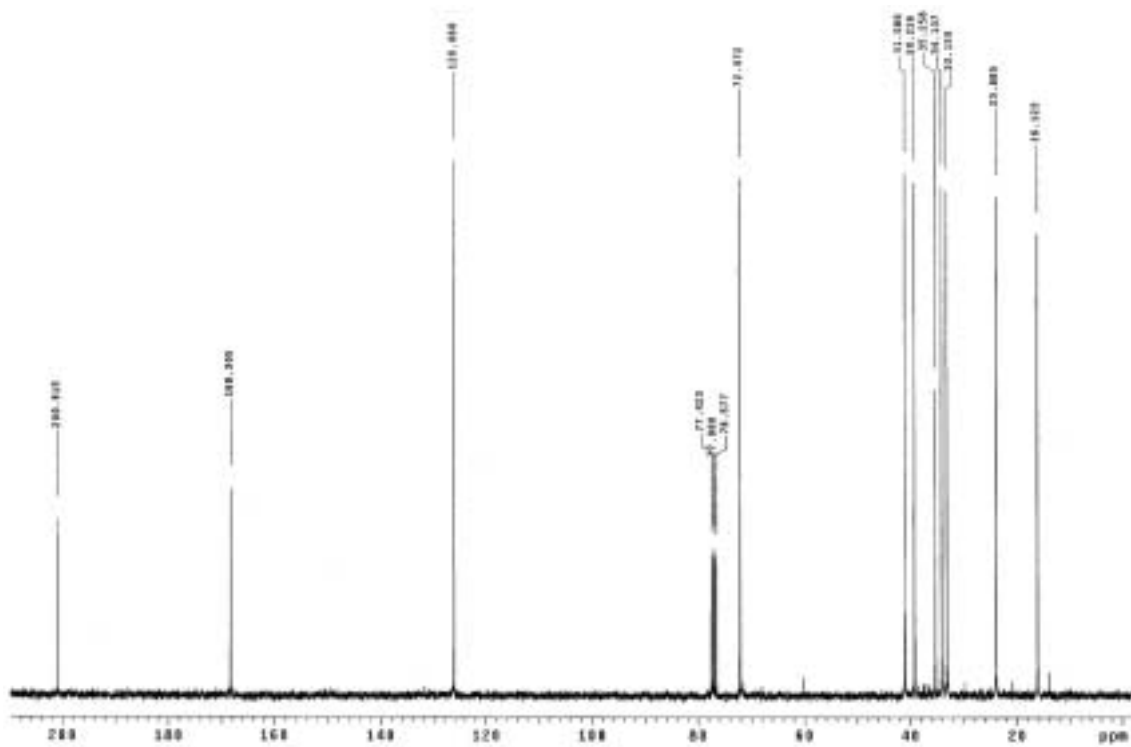
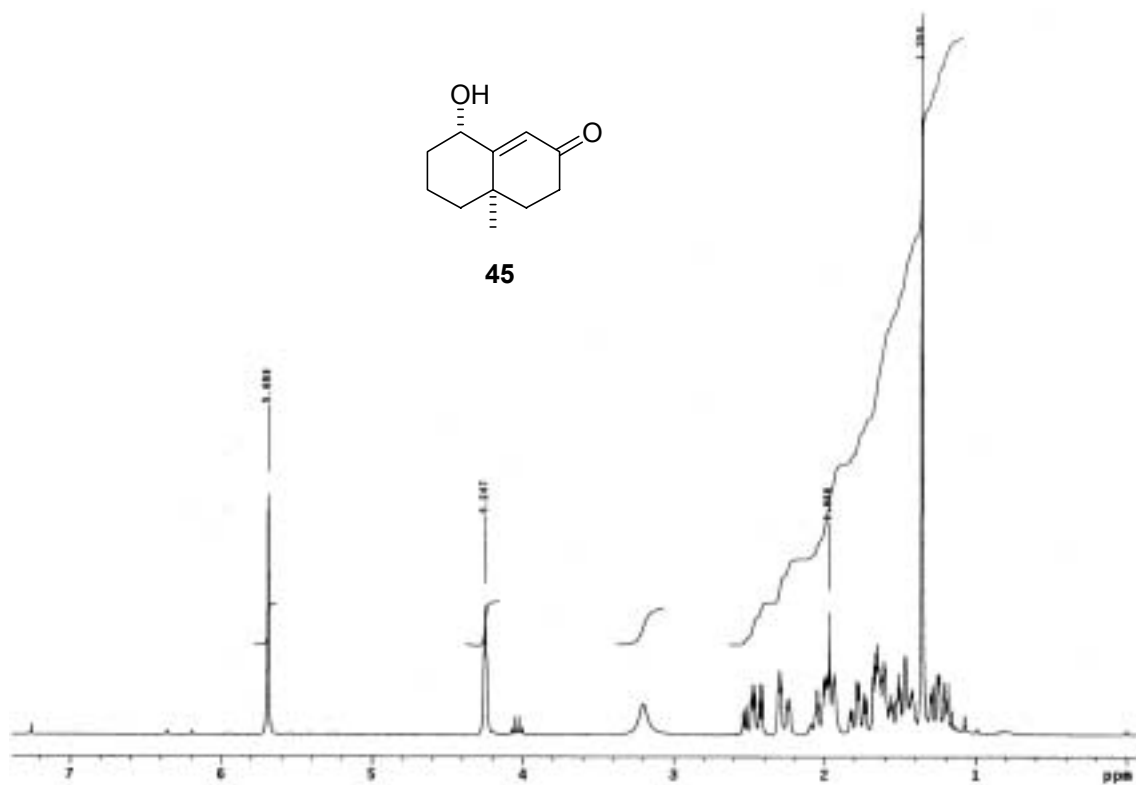
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 16,1 (CH₂); 23,9 (C-14); 33,1 (CH₂); 34,1 (CH₂); 35,3 (C-5); 39,2 (CH₂); 41,1 (CH₂); 72,1 (C-1); 126,1 (C-9); 168,3 (C-10); 200,9 (C-8).

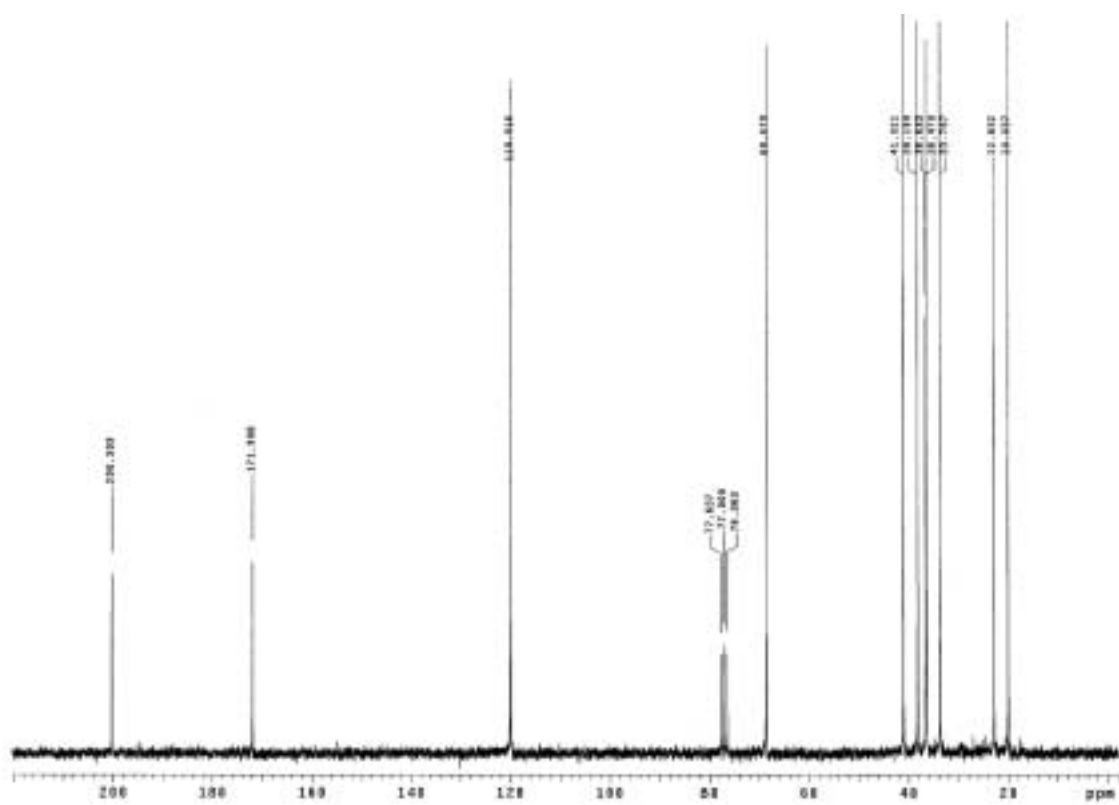
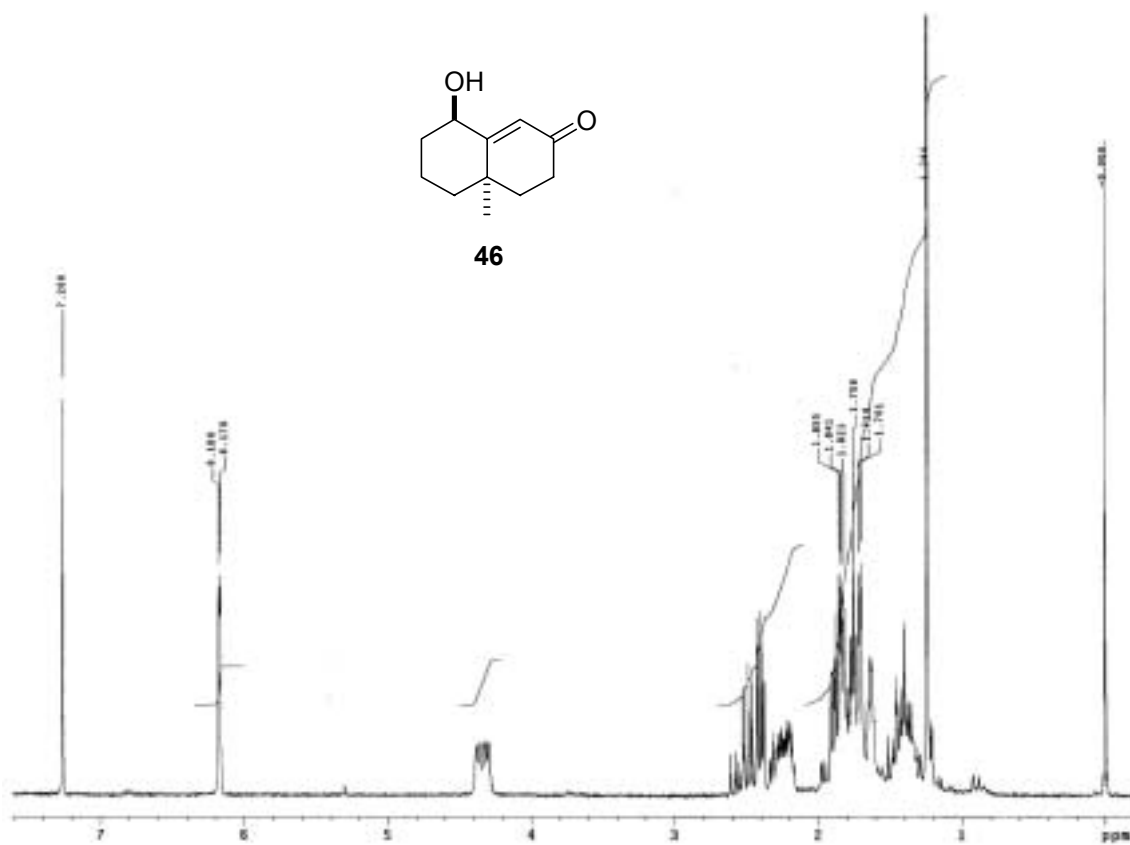
$[\alpha]_D = -80$ ($c = 0,85$, CHCl₃).

Alcohol 46:

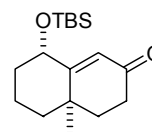
¹H-RMN (200 MHz): 1,24 (s, 3H, Me-14); 1,28–1,53 (m, 3H); 1,69–1,96 (m, 4H); 2,23 (m, 1H); 2,35–2,59 (m, 2H); 3,64 (sa, 1H, OH); 4,32 (ddd, $J = 11,9, 5,5, 2$ Hz, 1H, H-1); 6,18 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-9).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 20,0 (CH₂); 22,8 (C-14); 33,7 (CH₂); 36,5 (CH₂); 36,6 (C-5); 38,2 (CH₂); 41,0 (CH₂); 68,7 (C-1); 119,9 (C-9); 171,9 (C-10); 200,3 (C-8).





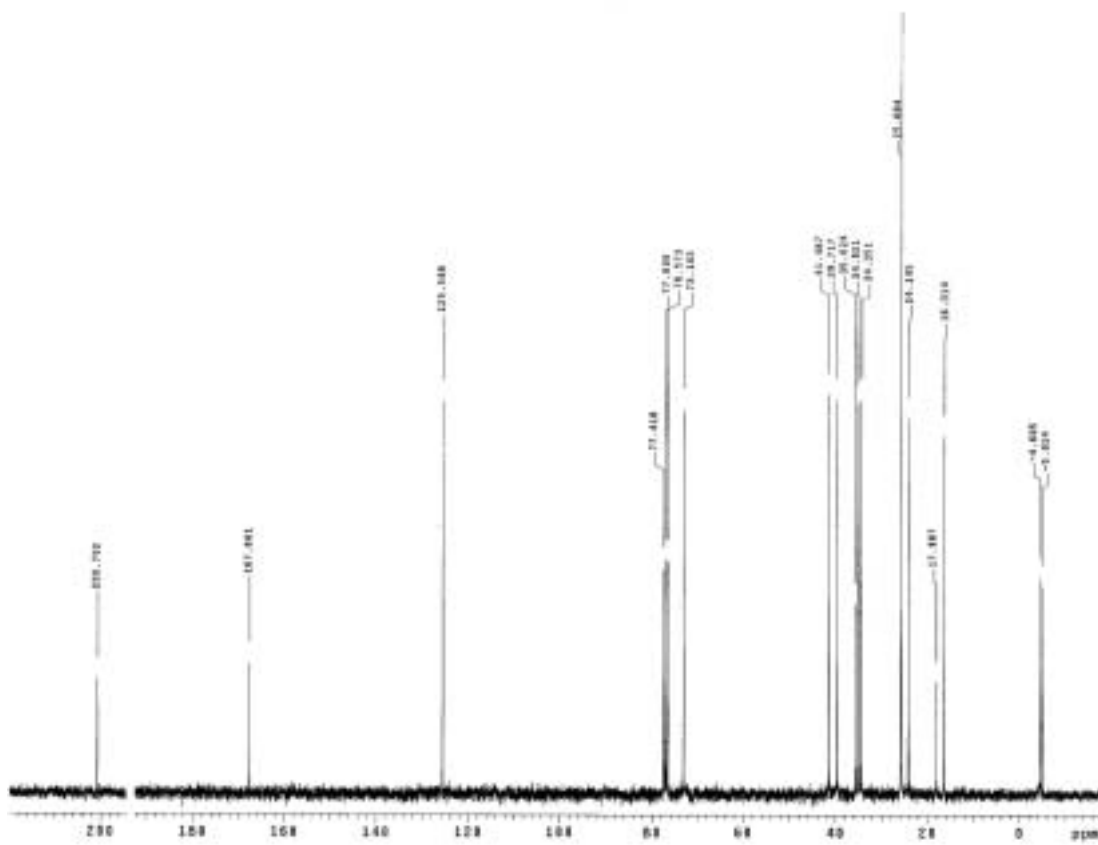
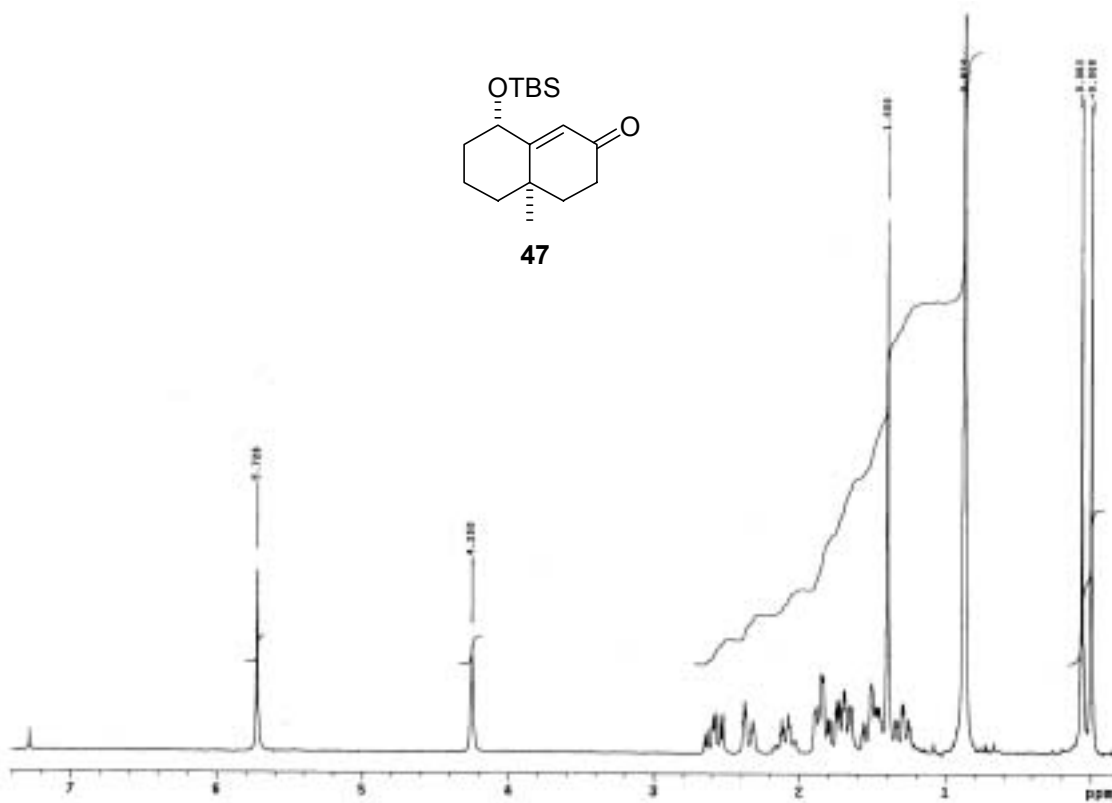
(4aR,8S)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4a-metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (47)



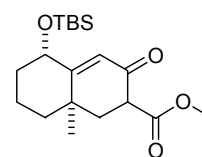
A una solución del alcohol **45** (285 mg, 1,59 mmol) en DMF se añadió sucesivamente cloruro de *t*-butildimetilsililo (720 mg, 4,8 mmol) e imidazol (540 mg, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 38 °C. El crudo se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NH₄Cl (disolución saturada) y NaCl (disolución saturada) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) para obtener 420 mg (90%) del producto deseado **47**.

¹H-RMN (300 MHz): 0,00 (s, 3H, Me-Si); 0,063 (s, 3H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,29 (td, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H); 1,40 (s, 3H, Me-14); 1,44 – 1,57 (m, 2H); 1,69 (tdd, *J* = 13,2, 5,4, 3 Hz, 1H); 1,84 (m, 3H); 2,09 (dt, *J* = 13,5, 3,3, 3 Hz, 1H); 2,35 (dm, *J* = 17,1 Hz, 1H); 2,59 (ddd, *J* = 17,1, 14,4, 5,1 Hz, 1H); 4,25 (s, 1H, H-1); 5,72 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -5,0 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 16,3 (CH₂); 18,0 (C-Si); 24,1 (C-14); 25,7 (CH₃C-Si); 34,3 (CH₂); 34,9 (CH₂); 35,6 (C-5); 39,7 (CH₂); 41,5 (CH₂); 73,1 (C-1); 125,5 (C-9); 167,6 (C-10); 200,7 (C-8).



(2*R*,5*S*,8*aR*) y (2*S*,5*S*,8*aR*)-5-(*t*-Butildimetilsililoxi)-8*a*-metil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (48**)**

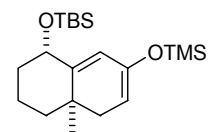


A una disolución de LDA (0,19 mL, 1,5 M en THF, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió la cetona **47** (70 mg, 0,24 mmol) disuelta en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante una hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y posteriormente se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con HMPA (50 μL , 0,29 mmol) y cianoformiato de metilo (32 μL , 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre éter y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) obteniéndose 70 mg (84%) de **48**, como una mezcla de tautómeros.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 0,01 (s, 3H, Me-Si); 0,06 (s, 3H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$); 1,40 (s, 3H, Me-14); 3,65 (dd, $J = 14,5\text{ Hz}$, 1H, H-7); 3,77 (s, 3H, OMe); 4,25 (ta, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1H, H-1); 5,72 (s, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DEPT): -4,9 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,5 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); 16,2 (CH_2); 18,0 (C-Si); 24,1 (C-14); 25,7 ($\text{CH}_3\text{C-Si}$); 34,0 (CH_2); 34,3 (CH_2); 34,8 (CH_2); 34,9 (CH_2); 35,6 (C-5); 52,2 (OMe); 73,1 (C-1); 125,6 (C-9); 168,0 (CO_2Me); 170,8 (C-10); 200,8 (C-8).

(1*S*,4*aR*)-1-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4*a*-metil-7-trimetilsililoxi-1,2,3,4,4*a*,5-hexahidronaftaleno (49)

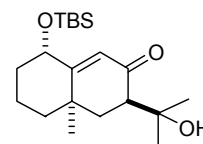


A una disolución de LDA (0,22 mL, 1,5 M en THF, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) enfriada a -78 °C se añadió la cetona **47** (80 mg, 0,27 mmol) disuelta en THF (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante media hora a -78 °C y se trató con una solución de cloruro de trimetilsililo (69 µL, 0,54 mmol) en THF (0,5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se diluyó con hexano y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar **49** que se utilizó sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz): 0,03 (s, 3H, Me-Si); 0,06 (s, 3H, Me-Si); 0,17 (s, 9H, Me₃Si); 0,87 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,13 (s, 3H, Me-14); 1,17–1,29 (m, 1H); 1,34–1,46 (m, 3H); 1,66 (dm, *J* = 12,6 Hz, 1H); 1,76 (dm, *J* = 12,6 Hz, 1H); 1,90 (dd, *J* = 16,5, 6,6 Hz, 1H, H-6); 2,21 (dd, *J* = 16,5, 2,4 Hz, 1H, H-6); 4,22 (sa, 1H, H-1); 4,82 (dt, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 1H, H-7); 5,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -4,8 (CH₃-Si); -4,4 (CH₃-Si); 0,3 ((CH₃)₃-Si); 16,2 (CH₂); 18,0 (C-Si); 23,8 (C-14); 25,8 (CH₃C-Si); 33,7 (C-5); 34,3 (CH₂); 40,7 (CH₂); 41,8 (CH₂); 71,8 (C-1); 101,8 (C-7); 122,9 (C-9); 147,0 y 147,2 (C-10 y C-8).

(3S,4aR,8S)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-4a-metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona
(50)



Método A:

A una disolución de $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1,36 mL, 1M en THF, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió la cetona **47** (80 mg, 0,27 mmol) disuelta en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos a dicha temperatura, y posteriormente se añadió cloruro de zinc (55 mg, 0,41 mmol) en THF (1 mL). Tras agitar durante 10 minutos se añadió acetona (200 μL , 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl y diclorometano. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 4%) obteniéndose 81 mg de producto deseado **50** (85%) y 10 mg de producto de partida (rendimiento 96% teniendo en cuenta el producto recuperado).

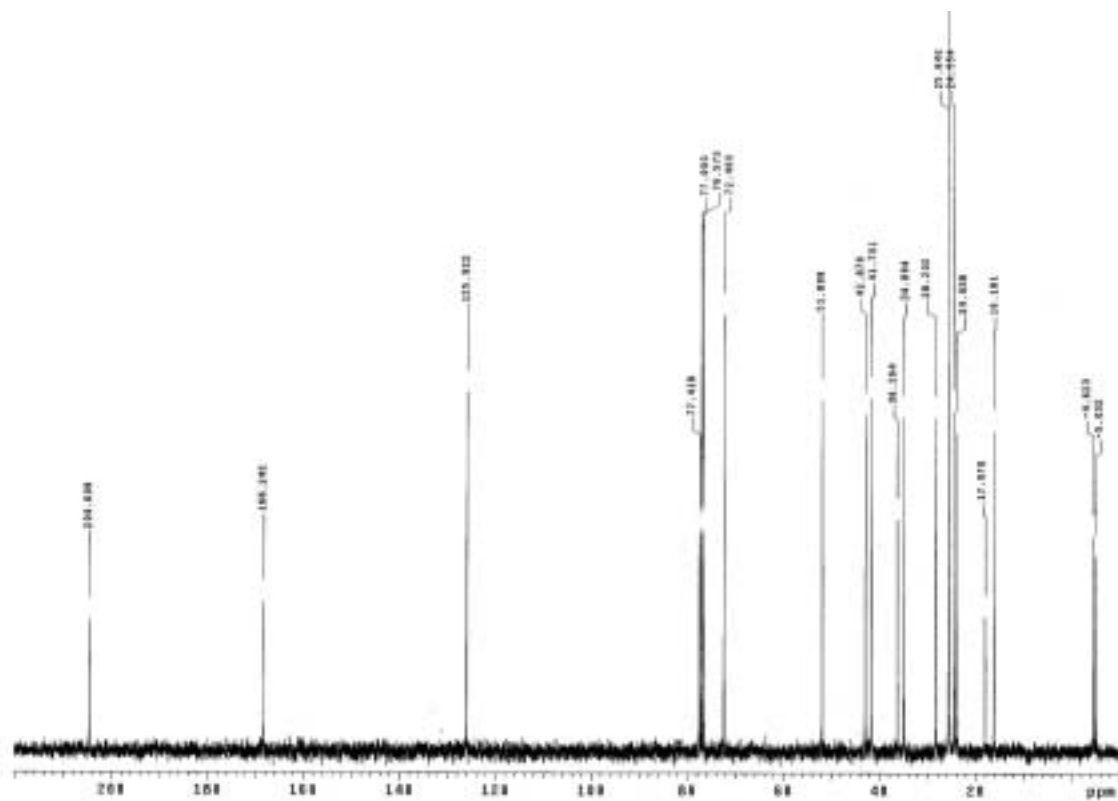
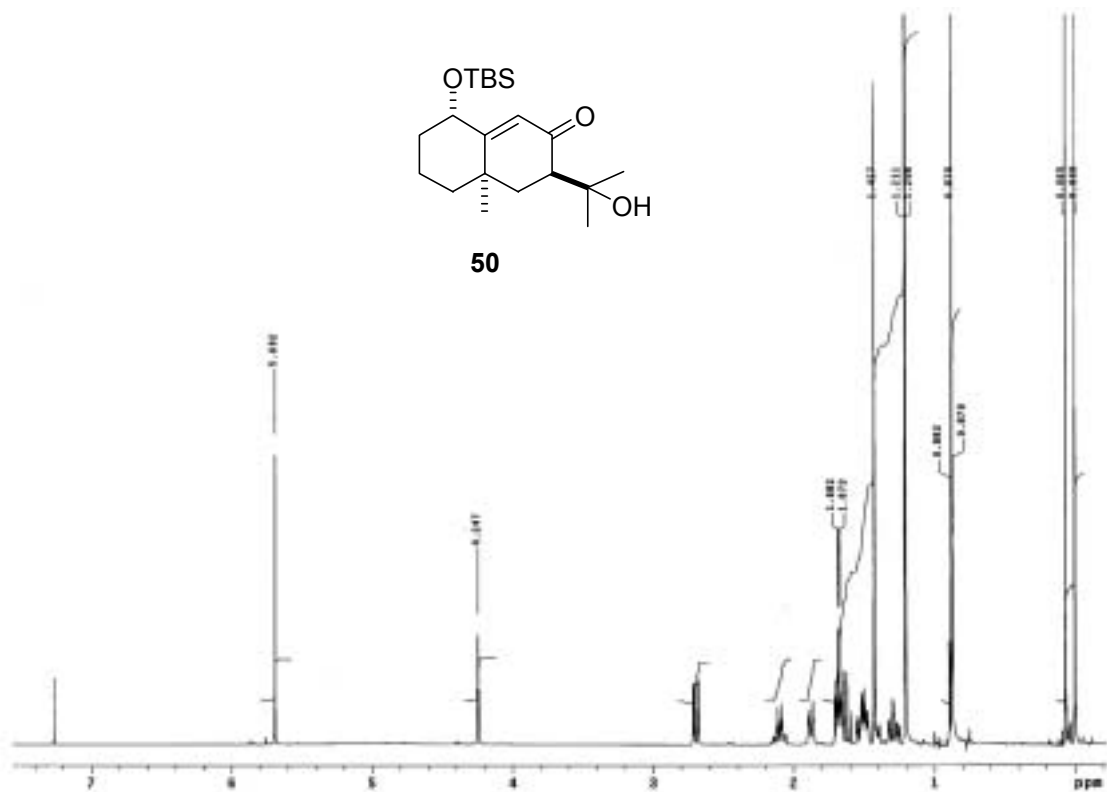
Método B:

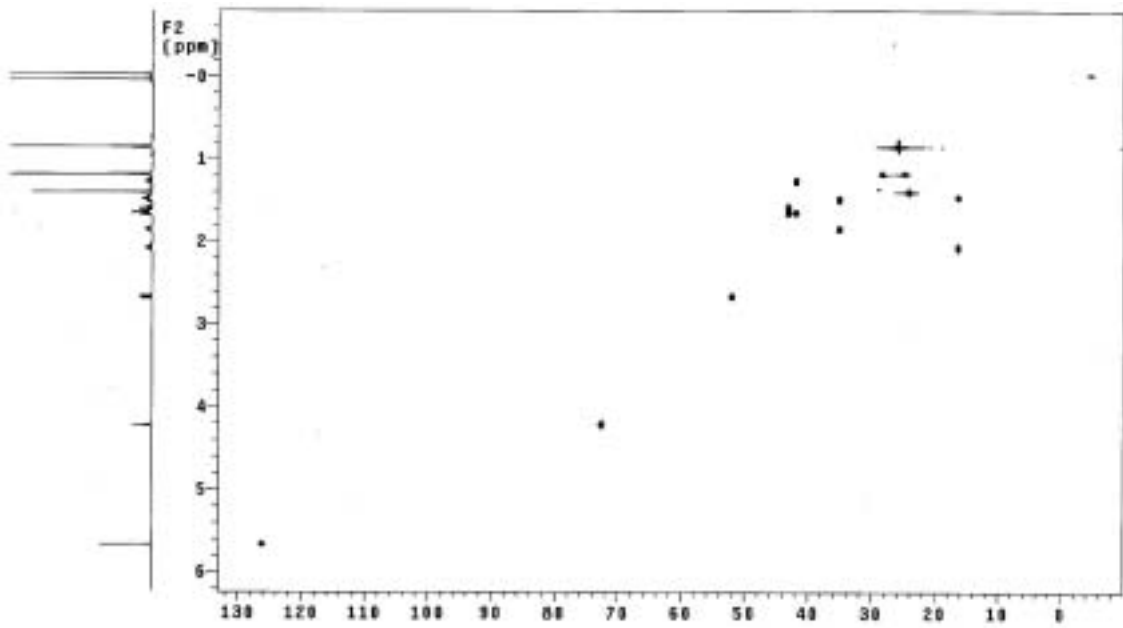
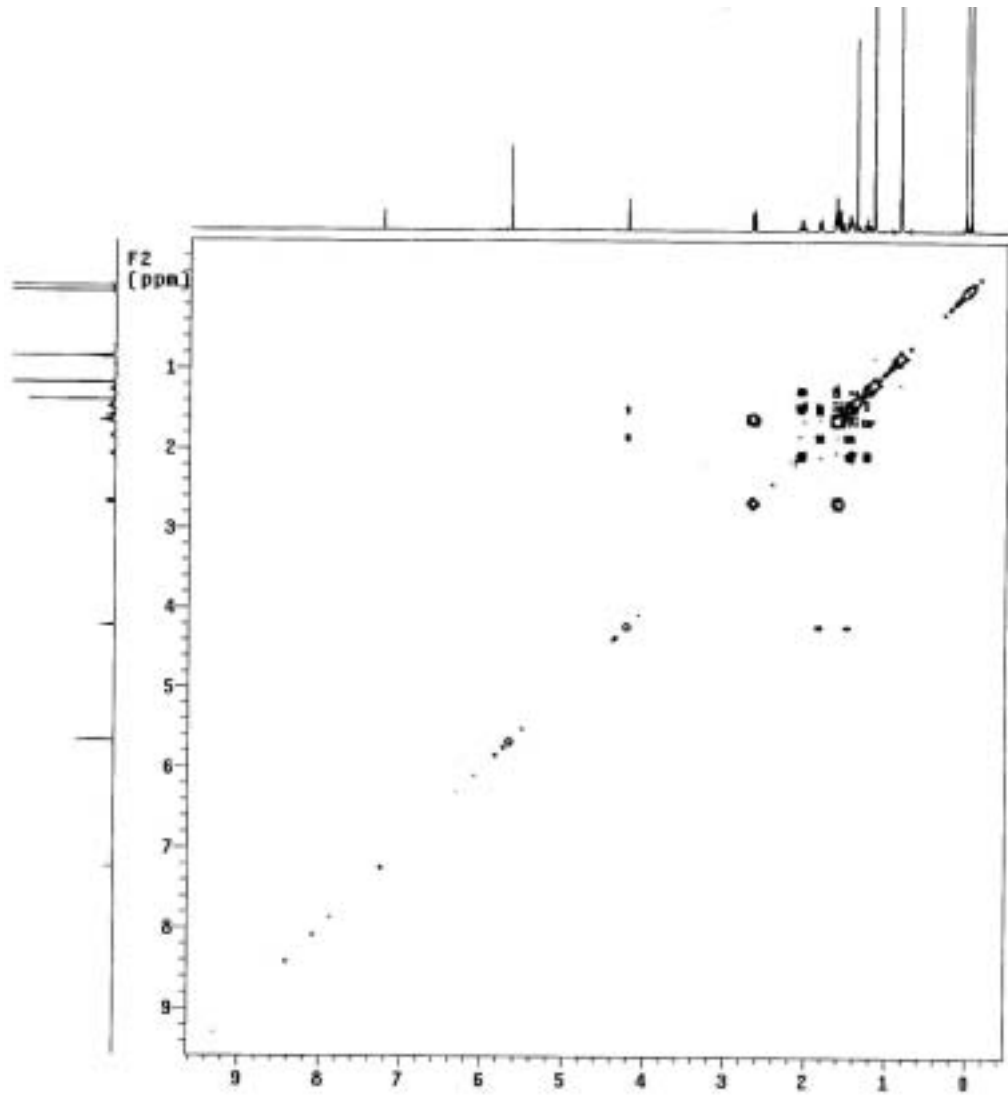
A una solución de acetona (18 μL , 0,25 mmol) en diclorometano (0,5 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió tetracloruro de titanio (27 μL , 0,25 mol). A continuación se añadió gota a gota el sililenoléter **49** (60 mg, 0,165 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó 6 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se paró por adición de 3 mL de solución tampón fosfato. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (solución saturada) y se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) obteniéndose 22 mg (38%) de producto esperado **50** y 18 mg de la enona **47** inicial.

¹H-RMN (500 MHz, COSY, NOESY): 0,00 (s, 3H, Me-Si); 0,07 (s, 3H, Me-Si); 0,88 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,21 (s, 6H, Me-C-11); 1,30 (td, $J = 13,5, 4$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,43 (s, 3H, Me-14); 1,50 (dq, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H, H-3_{ec}); 1,52 (tt, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H, H-2_{ax}); 1,62 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 1,68 (dm, $J = 13$ Hz, 1H, H-4_{ec}); 1,69 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Hz, 1H, H-6_{ec}); 1,87 (dm, $J = 14$ Hz, 1H, H-2_{ec}); 2,10 (qt, $J = 13, 3,5$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,69 (dd, $J = 14,5, 4,5$ Hz, 1H, H-7); 4,25 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-1); 5,69 (s, 1H, H-9).

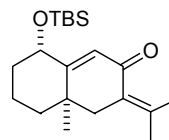
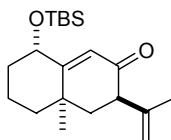
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -5,0 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 16,2 (C-3); 18,0 (C-Si); 24,0 (C-14); 24,6 (CH₃-C-11); 25,6 (CH₃C-Si); 28,2 (CH₃-C-11); 34,9 (C-2); 36,3 (C-5); 41,7 (C-4); 42,9 (C-6); 51,8 (C-7); 72,4 (C-1); 125,9 (C-9); 168,2 (C-10); 204,6 (C-8).

Análisis elemental calculado para C₂₀H₃₆O₃Si: C: 68,13%; H: 10,29%; Si: 7,97.
Hallado: C: 67,77%; H: 10,69%.





(3*S*,4*aR*,8*S*)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-(isopropenil)-4*a*-metil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (51) **(4*aR*,8*S*)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4*a*-metil-3-(1-metiletiliden)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (52)**



A una disolución del alcohol **50** (47 mg, 0,134 mmol) en piridina anhidra (0,5 mL) a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de tionilo (8 µL, 0,114 mmol) y se agitó a dicha temperatura durante 35 minutos. La mezcla se vertió sobre agua-hielo-éter. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (solución saturada) y se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 1,5%) obteniéndose 23 mg (50%) de producto deseado **51** y 12 mg (27%) de su isómero **52**.

Compuesto **51**:

¹H-RMN (200 MHz): 0,00 (s, 3H, Me-Si); 0,06 (s, 3H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,30 (td, *J* = 13, 3,5 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1,45 (s, 3H, Me-14); 1,45–1,75 (m, 4H); 1,72 (s, 3H, Me-12); 1,86 (dm, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-2_{ec}); 2,0 (t, *J* = 14 Hz, 1H, H-6_{ax}); 2,10 (qt, *J* = 13, 3,5 Hz, 1H, H-3_{ax}); 3,29 (dd, *J* = 14,6, 4 Hz, 1H, H-7); 4,24 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-1); 4,82 (d, *J* = 1 Hz, 1H, H-13); 4,97 (quint, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-13); 5,73 (s, 1H, H-9).

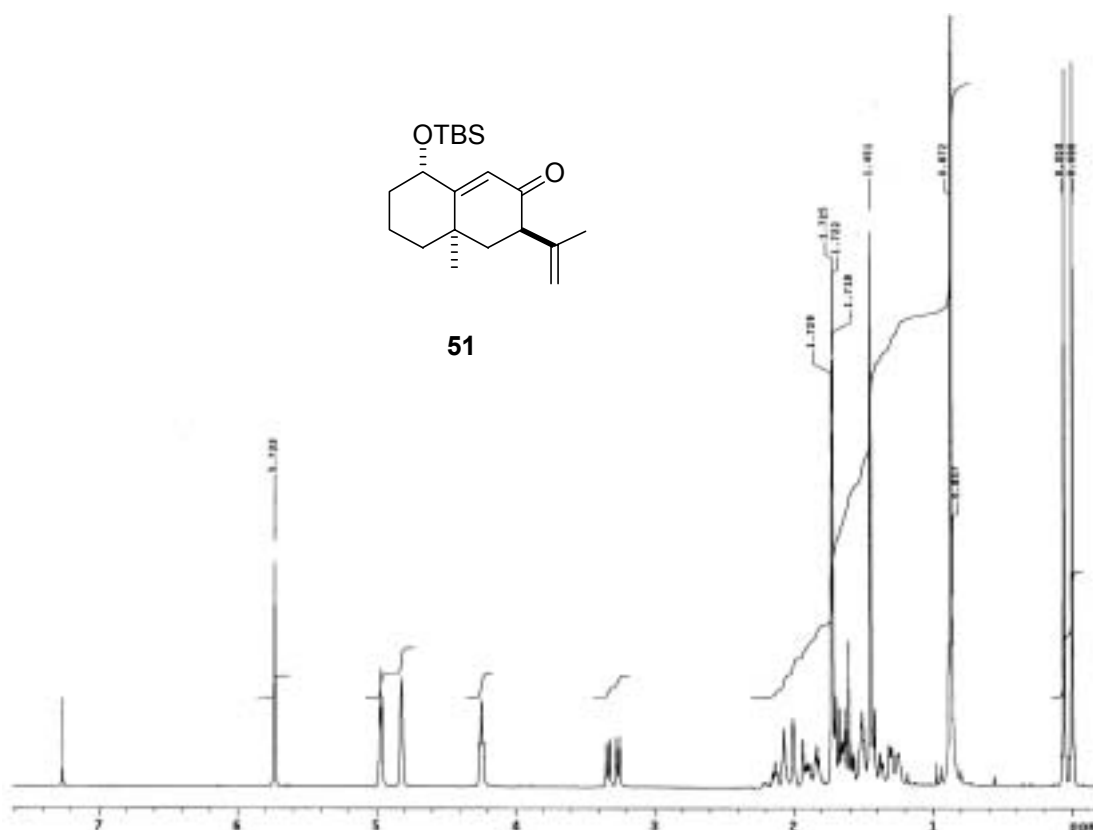
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -5,0 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 16,3 (C-3); 18,0 (C-Si); 20,1 (C-12); 24,2 (C-14); 25,7 (CH₃C-Si); 35,0 (C-2); 36,3 (C-5); 41,8 (C-4); 45,6 (C-6); 51,4 (C-7); 72,8 (C-1); 114,2 (C-13); 125,6 (C-9); 143,4 (C-11); 166,8 (C-10); 200,2 (C-8).

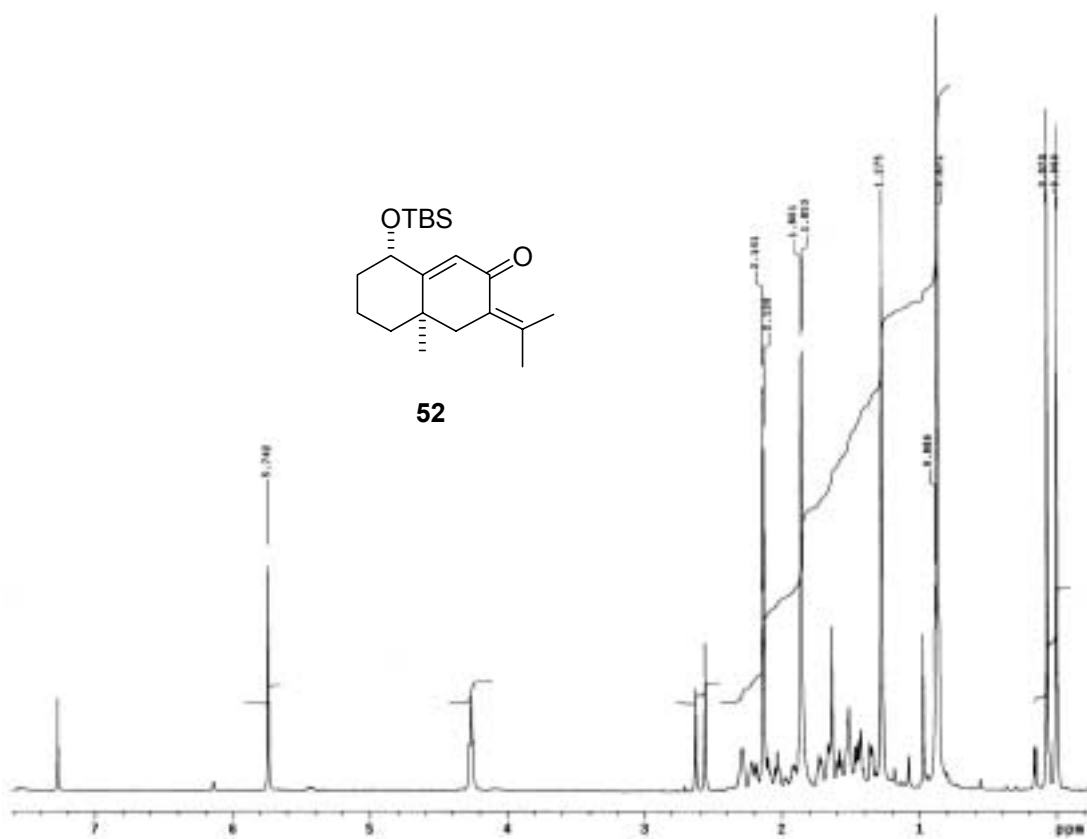
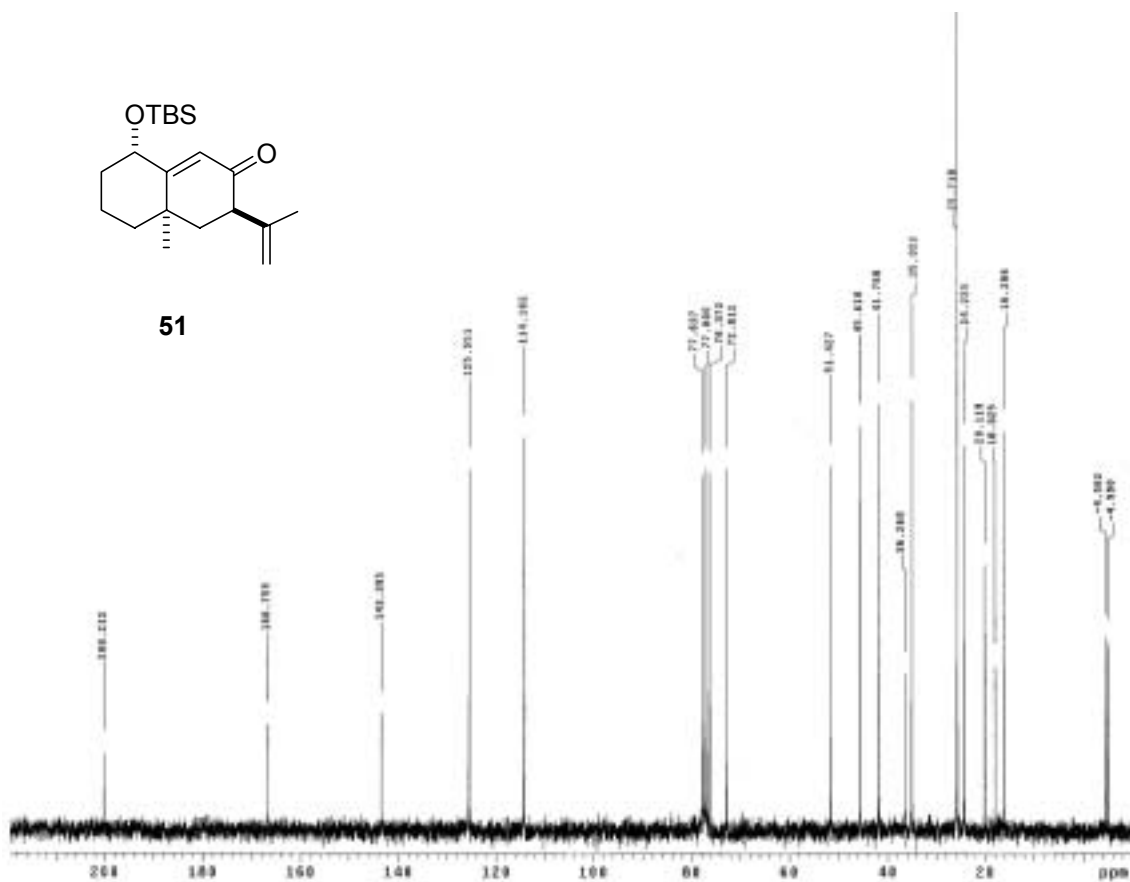
Compuesto **52**:

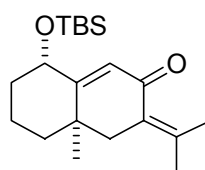
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz): 0,01 (s, 3H, Me-Si); 0,07 (s, 3H, Me-Si); 0,86 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,27 (s, 3H, Me-14); 1,40 (m, 1H, H-4_{ax}); 1,45 (m, 1H, H-3_{ec}); 1,50 (m, 1H, H-2_{ax}); 1,69 (ddd, $J = 13,2, 5,2, 2,8$ Hz, 1H, H-4_{ec}); 1,86 (d, 3H, Me-12); 1,90 (dm, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-2_{ec}); 2,06 (qt, $J = 13,6, 3,2$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,13 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 2,26 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, H-6); 2,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, H-6); 4,26 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,74 (s, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DEPT, HSQC): -5,0 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 16,3 (C-3); 18,0 (C-Si); 22,4 y 22,7 (C-12 y C-13); 24,6 (C-14); 25,7 (CH₃C-Si); 35,0 (C-2); 38,1 (C-5); 41,1 (C-4); 45,6 (C-6); 72,4 (C-1); 128,0 (C-9); 128,1 (C-11); 143,6 (C-7); 165,0 (C-10); 192,8 (C-8).

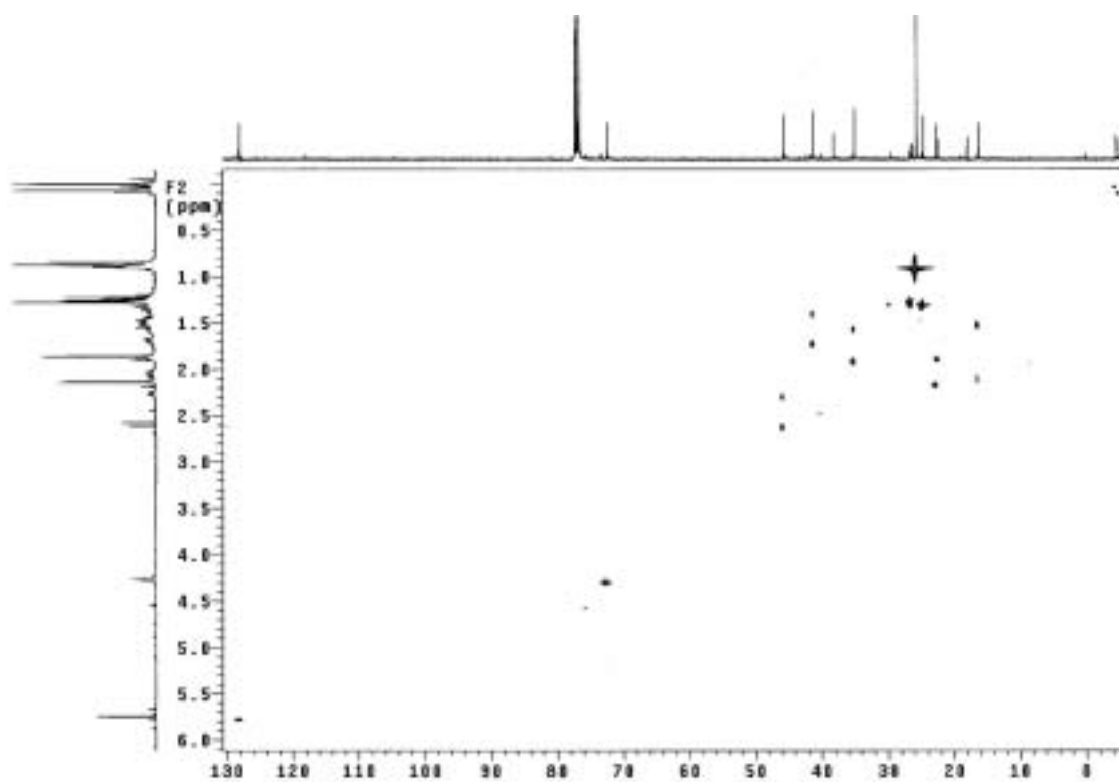
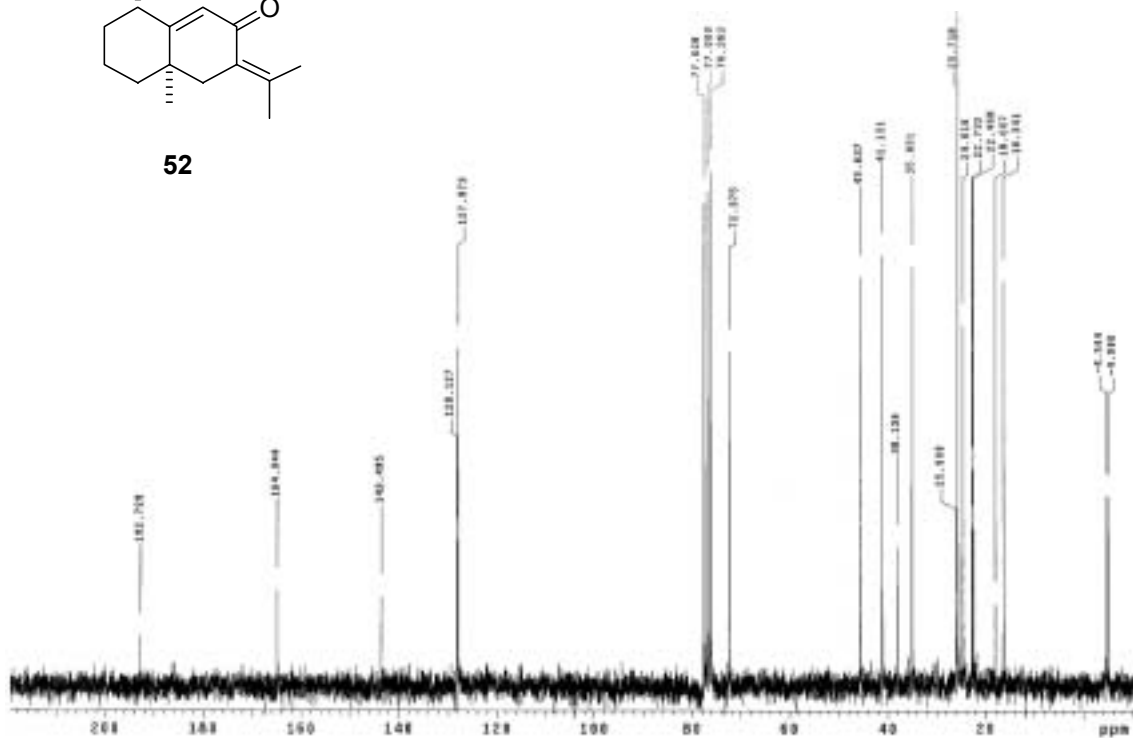
Análisis elemental calculado para C₂₀H₃₄O₂Si: C: 71,80%; H: 10,24%; Si: 8,39. Hallado: C: 71,77%; H: 10,28%.



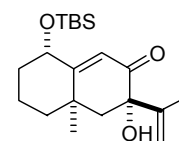




52



(3S,4aR,8S)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-3-isopropenil-4a-metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (53)

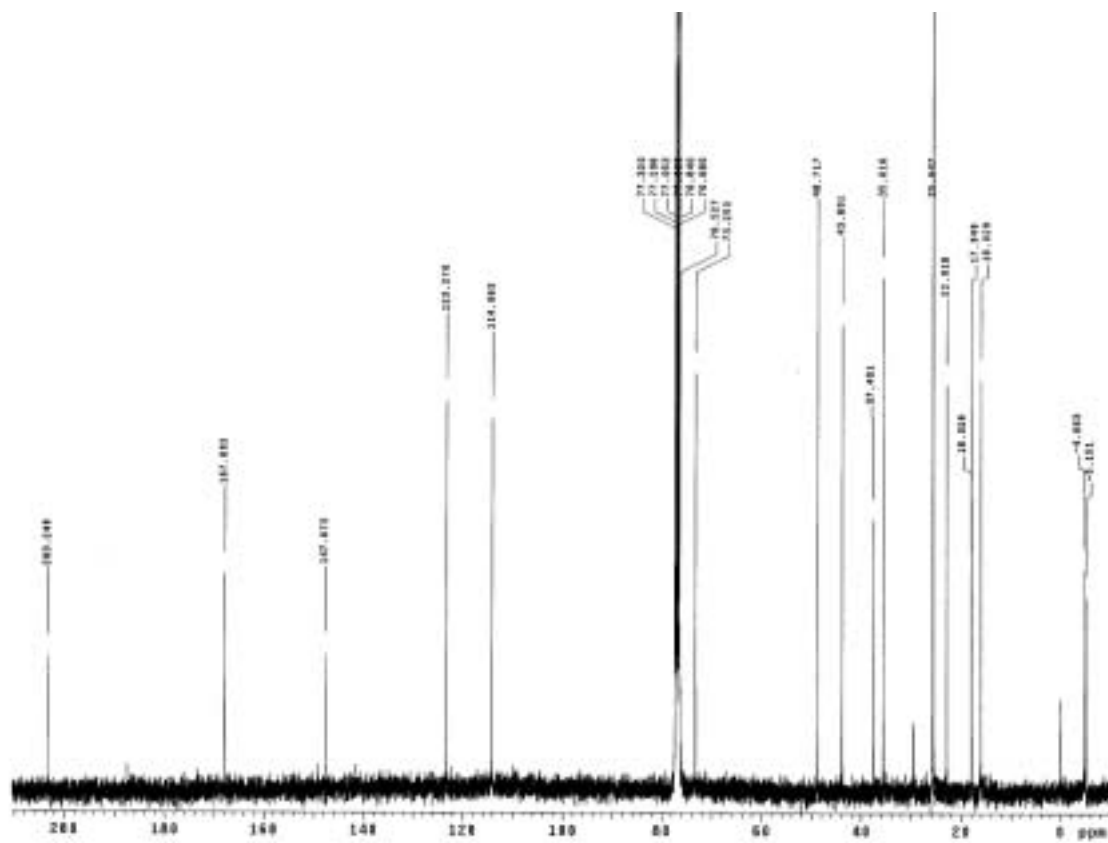
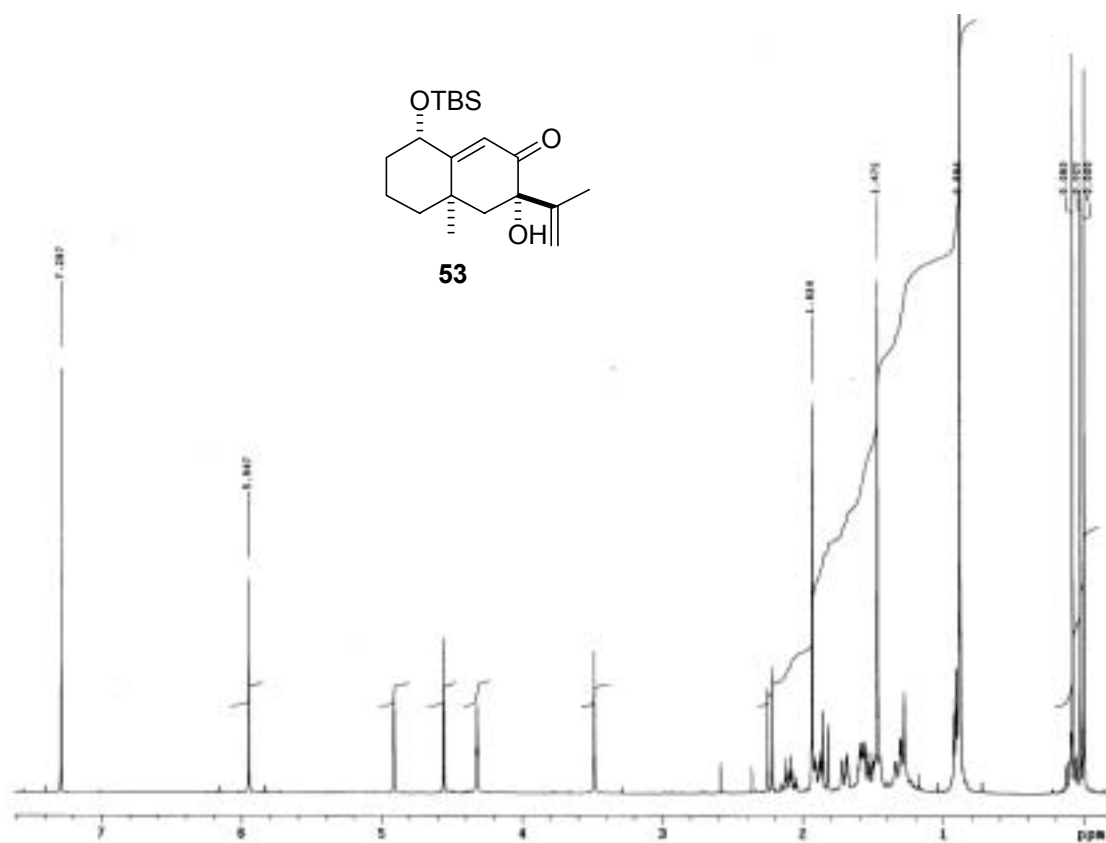


A una disolución del alqueno **51** (20 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se añadió SeO_2 (3 mg, 0,03 mmol) y *t*-BuOOH (0,05 mL, 5,5 M en decano, 0,25 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 20 minutos se retiró el baño de hielo y se agitó 5 días a temperatura ambiente. El crudo se diluyó con diclorometano y agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (solución saturada), se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 4%) obteniéndose únicamente 6 mg del producto de oxidación **53** no deseado.

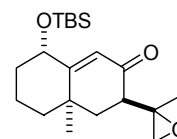
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz): 0,01 (s, 3H, Me-Si); 0,08 (s, 3H, Me-Si); 0,88 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$); 1,27–1,35 (m, 1H, H-4_{ax}); 1,45–1,60 (m, 2H, H-2_{ax}, H-3_{ec}); 1,47 (s, 3H, Me-14); 1,70 (ddd, $J = 13,2, 5,6, 2,8$ Hz, 1H, H-4_{ec}); 1,84 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, H-6_{ec}); 1,89 (dm, $J = 13,6$ Hz, 1H, H-2_{ec}); 1,93 (s, 3H, Me-12); 2,10 (qt, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,24 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 3,49 (s, 1H); 4,32 (ta, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-1_{ec}); 4,56 (s, 1H, H-13); 4,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H-13); 5,95 (s, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DEPT, HSQC): -5,1 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,7 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); 16,0 (C-3); 17,9 (C-Si); 18,0 (C-12); 22,9 (C-14); 25,6 ($\text{CH}_3\text{C-Si}$); 35,6 (C-2); 37,5 (C-5); 43,8 (C-4); 48,7 (C-6); 73,2 (C-1); 76,5 (C-7); 114,1 (C-13); 123,3 (C-9); 147,7 (C-11); 167,9 (C-10); 203,2 (C-8).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C: 65,17%; H: 9,84%; O: 17,36%; Si: 7,62. Hallado: C: 65,45%; H: 9,61%.



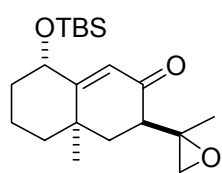
(3*R*,4*aR*,8*S*)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4*a*-metil-3-(2-metil-oxiran-2-il)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona
(54)



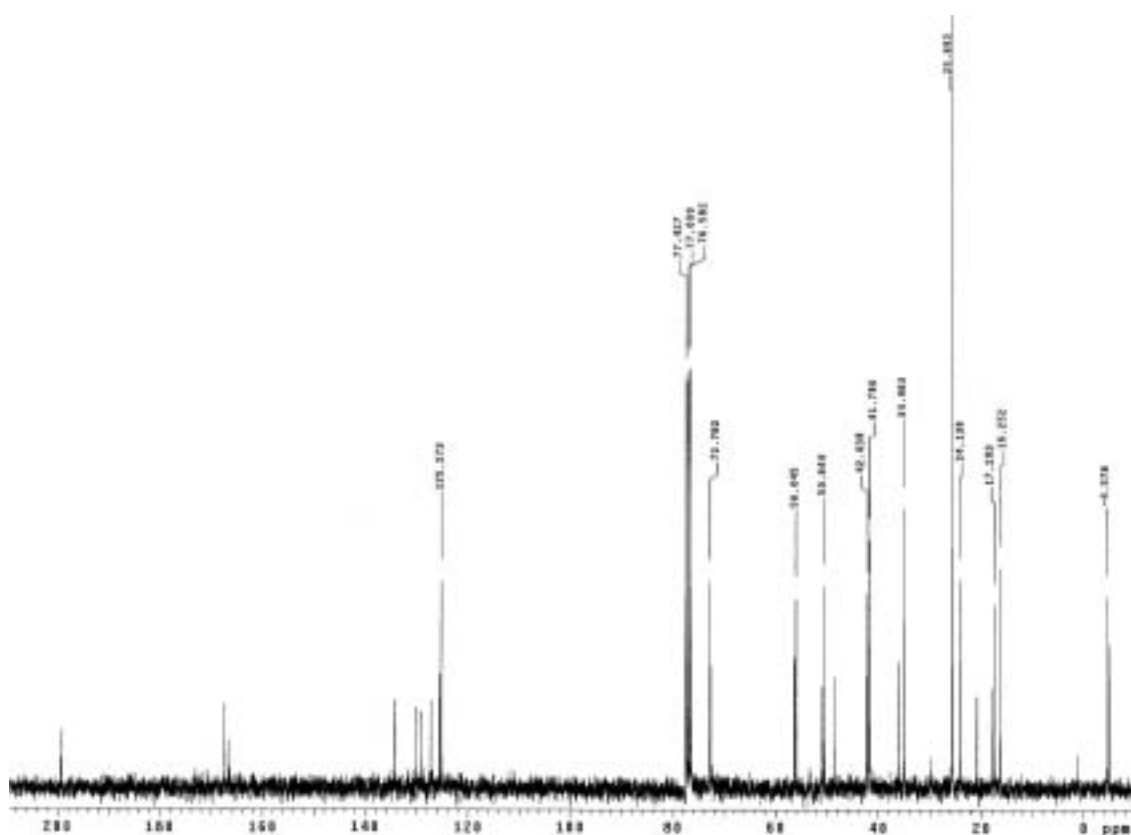
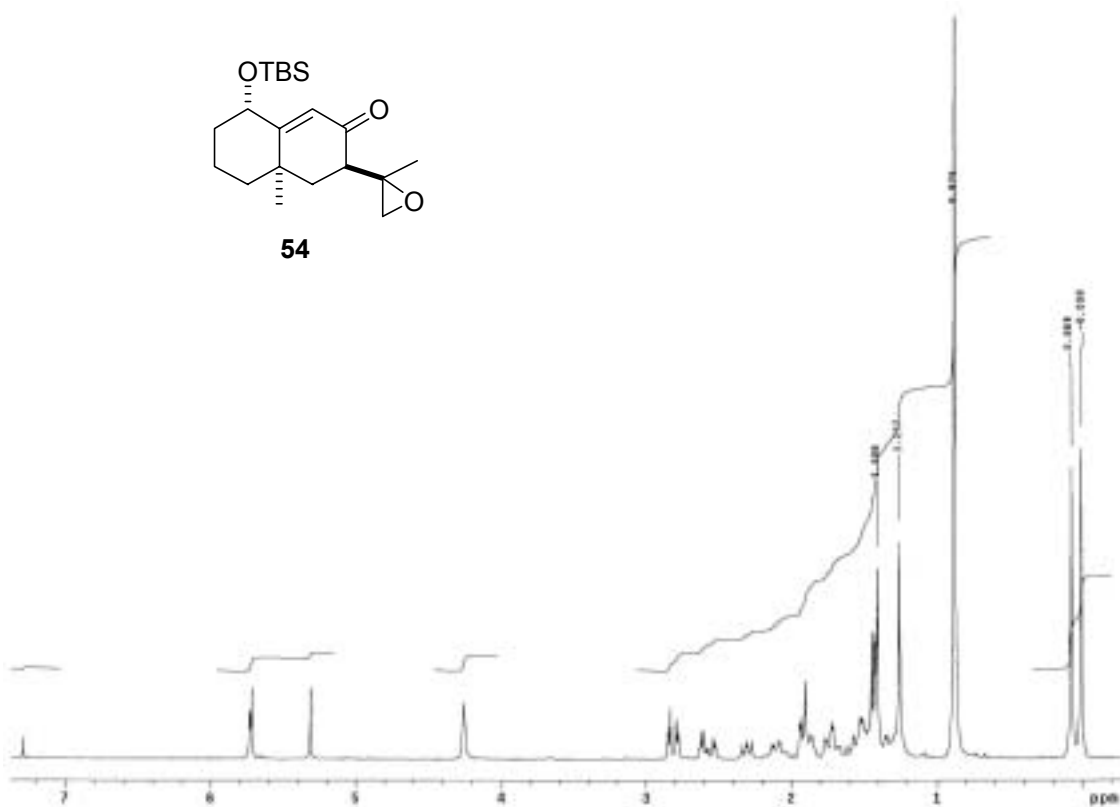
A una disolución del alqueno **51** (32 mg, 0,096 mmol) en diclorometano anhidro (0,7 mL) a 0 °C, se añadió lentamente ácido *m*-cloroperbenzoico (25 mg, 0,144 mmol) en diclorometano (0,7 mL) y se agitó a dicha temperatura durante 1 h. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó 24 h. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron, obteniéndose (27 mg, 80%) del epóxido **54**.

¹H-RMN (200 MHz): 0,01 (s, 3H, Me-Si); 0,08 (s, 3H, Me-Si); 0,88 (s, 9H, Me₃C-Si); 1,26 (s, 3H, Me-14); 1,41 (s, 3H, Me-12); 2,11 (qt *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,31 (m, 1H, H-6_{ax}); 2,52 y 2,61 (2d *J* = 4,4 Hz, 2H, OCH₂); 2,59 (dd *J* = 15, 4,5 Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,81 (dd *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H, H-7); 4,25 (ta, *J* = 2,6 Hz, 1H, H-1); 5,72 (s, 1H, H-9).

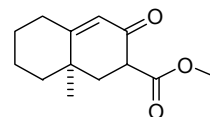
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -4,98 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 16,2 (C-3); 17,3 (C-12); 18,0 (C-Si); 24,1 (C-14); 25,7 (CH₃C-Si); 35,0 (C-2); 36,1 (C-5); 41,8 (C-4); 42,0 (C-13); 50,6 (C-7); 56,3 (C-6); 72,8 (C-1); 125,3 (C-9); 167,6 (C-10); 199,4 (C-8).



54



(8aR)-8a-Metil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (55)

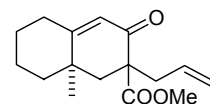


A una disolución de LDA (1,46 mL, 1,5 M en THF, 2,19 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) enfriada a 0 °C se añadió la cetona **43** (300 mg, 1,83 mmol) disuelta en THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a dicha temperatura, y posteriormente se enfrió a -78 °C y se trató con HMPA (190 µL, 1,09 mmol) y cianoformiato de metilo (246 µL, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a -78 °C. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre éter y agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) obteniéndose 275 mg (68%) del β-cetoéster **55**, en forma de mezcla de tautómeros.

¹H-RMN (200 MHz): 1,28 (s, 3H, Me-14); 3,57 (dd, $J = 14,8, 4,8$ Hz, 1H, H-7); 3,77 (s, 3H, OMe); 5,75 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 21,5 (C-14); 22,1 (CH₂); 27,0 (CH₂); 32,5 (CH₂); 33,9 (CH₂); 36,0 (C-5); 37,9 (CH₂); 40,8 (CH₂); 41,5 (CH₂); 50,2 (C-7); 52,0 (CH₃O); 124,0 (C-9); 170,0 (COOMe); 170,7 (C-10); 193,5 (C-11); 199,5 (C-8).

(8aR)-2-Alil-8a-metil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (56)



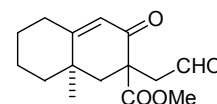
A una dispersión de hidruro sódico (90 mg, 2,25 mmol), en DMF (2 mL), se añadió gota a gota la cetona **55** (200 mg, 0,9 mmol) disuelta en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Posteriormente se añadió bromuro de alilo (230 µL, 2,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante tres h y media. El crudo se vertió sobre HCl 0,5 N (3 mL) y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un residuo que se

purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 8%) obteniéndose 130 mg (55%) de **56**.

¹H-RMN (200 MHz): 1,14 (s, 3H, Me-14); 3,67 (s, 3H, MeO); 5,05 y 5,12 (2m, 1H cada uno, H-13); 5,79 (m, 1H, H-12); 5,83 (s, 1H, H-9);

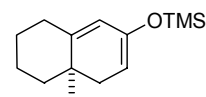
¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 21,4 (CH₂); 23,0 (C-14); 27,4 (CH₂); 32,5 (CH₂); 36,1 (C-5); 40,7 (CH₂); 42,2 (CH₂); 46,7 (CH₂); 52,3 (C-7); 54,4 (CH₃O); 118,9 (C-13); 124,0 (C-9); 133,5 (C-12); 169,2 (C-10); 173,9 (COOMe); 195,7 (C-8).

(8aR)-8a-Metil-3-oxo-2-(2-oxoetil)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (57)



A una solución del producto **56** (80 mg, 0,30 mmol) en *t*-BuOH (10 mL) y agua (5 mL) se añadió sucesivamente tetraóxido de osmio (32 μ L, 4% en agua, 0,005 mmol) y periodato de sodio (325 mg, 1,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 24 h. Se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró y se obtuvieron 74 mg del aldehído **57** que se utilizó sin purificación adicional.

(4aR)-4a-Metil-7-(trimetilsililoxi)-1,2,3,4,4a,5-hexahidronaftaleno (58)

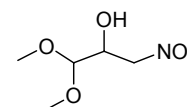


A una disolución de LDA (1,8 mL, 1,5 M en THF, 2,7 mmol) en tetrahydrofurano (2,5 mL) enfriada a -20 °C se añadió rápidamente cloruro de trimetilsililo (0,8 mL, 6,3 mmol) en THF (1 mL) y se agitó durante tres minutos. Seguidamente se añadió la cetona **43** (150 mg, 0,9 mmol) disuelta en THF (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante media hora a dicha temperatura, y posteriormente se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió trietilamina y se diluyó con éter. Se separaron las fases y la acuosa

se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 y con NaCl (disolución saturada). Se secó y se concentró para proporcionar el producto esperado **58**.

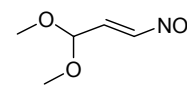
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 0,15 (s, 9H, Me_3Si); 2,21 (m, 2H); 2,56 (dd, $J = 14,2, 7,4$ Hz, 1H); 2,66 (dd, $J = 15, 7,6$ Hz, 1H); 4,72 (dm, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-7); 5,32 (s, 1H, H-9).

1,1-Dimetoxi-3-nitropropan-2-ol (**59**)



A una solución del dimetilacetal del glioxal (3,1 g, 60 % en agua, 30 mmol) en nitrometano (2,44 mL, 45 mmol), THF (8 mL) y *t*-BuOH (8 mL) a 0 °C se añadió *tert*-butóxido de potasio (168 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó dejando que alcanzara lentamente la temperatura ambiente. Tras 16 h de reacción se vertió el crudo en agua y se extrajo con éter. Los extractos reunidos se lavaron con NaCl (disolución saturada) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Se concentró y se obtuvieron 4,9 g del β -nitroalcohol esperado **59** que se utilizó directamente en la siguiente etapa de eliminación sin purificación adicional.

(1E)-3,3-Dimetoxi-1-nitroprop-1-eno (**60**)



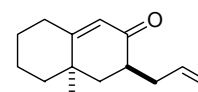
A una solución del β -nitroalcohol **59** (4,9 g, 0,032 mol) en diclorometano (36 mL) a -10 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (4,8 mL, 0,034 mol) y se agitó durante 2 minutos, a continuación se añadió gota a gota trietilamina (8,9 mL) durante 25 minutos, y la mezcla de reacción se agitó 30 min más a -10 °C. La mezcla se vertió sobre diclorometano (250 mL) y se lavó con NH_4Cl (solución saturada). La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (solución saturada), se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

(hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) obteniéndose 2,77 g (63%) del nitroderivado **60**.

¹H-RMN: 7,17 (dd, $J = 13,5, 1,5$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 13,5, 3,3$ Hz, 1H); 5,08 (dd, $J = 3,3, 1,5$ Hz, 1H); 3,31 (s, 6H).

¹³C-RMN: 142,4 (CH); 136,3 (CH); 97,9 (CH); 52,9 (CH₃).

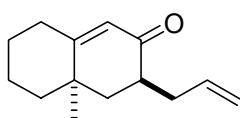
(3*S*,4*aR*)-3-Alil-4*a*-metil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (61)



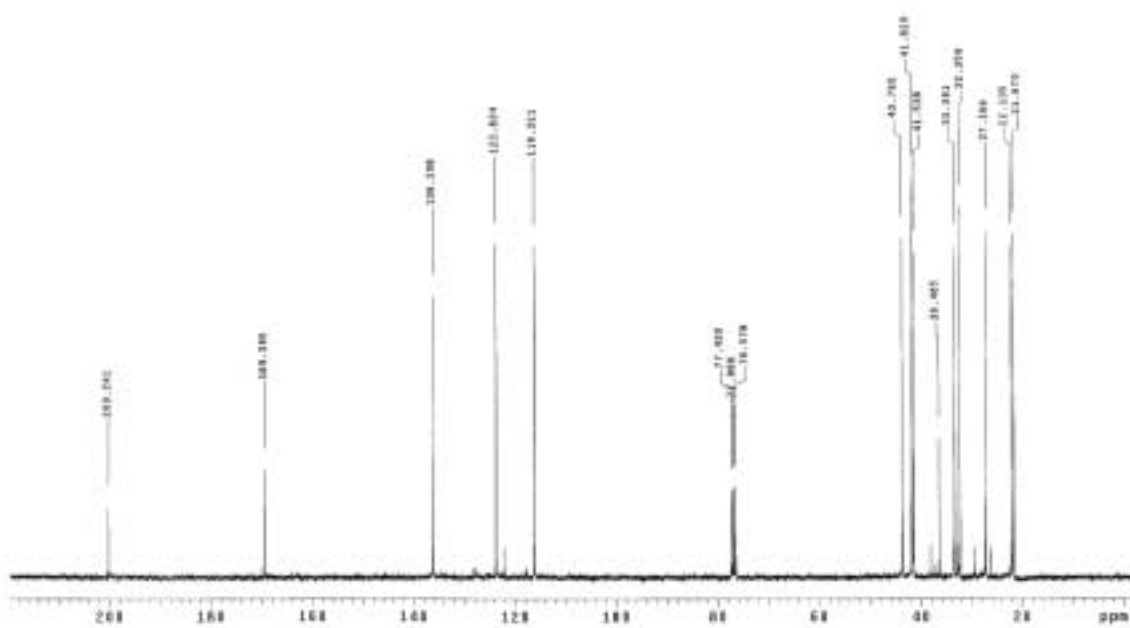
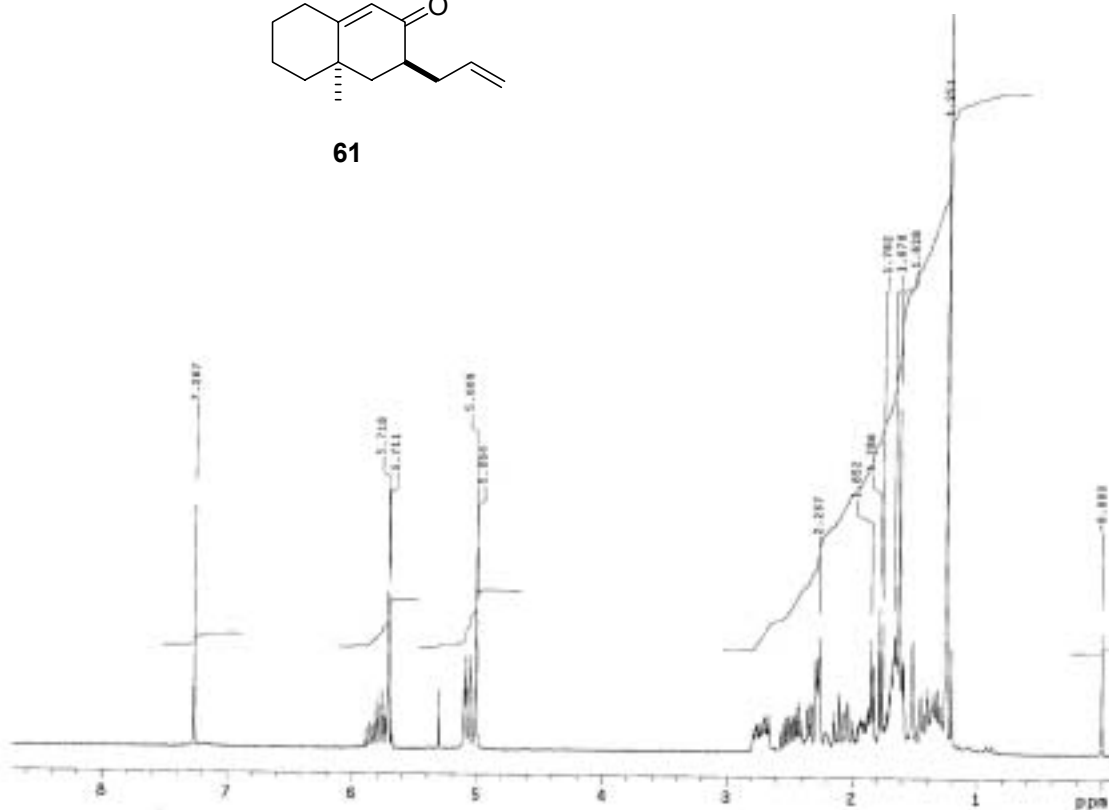
A una disolución de LDA (0,97 mL, 1,5 M en THF, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) enfriada a -20 °C se añadió la cetona **43** (200 mg, 1,2 mmol) disuelta en THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante quince minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con HMPA (420 μ L, 2,4 mmol). Tras agitar durante 20 minutos se añadió lentamente bromuro de alilo (400 μ L, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -20 °C. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (8 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) obteniéndose 145 mg de producto monoalilado **61** (54%).

¹H-RMN (300 MHz): 1,25 (s, 3H, Me-14); 1,30 – 1,95 (m, 7H); 1,80 (dd, $J = 13,5$ Hz, H-6_{ec}); 2,06 (ddd, $J = 13, 11$ Hz, H-11); 2,30 (ddd, 12,5, 5, 1,5 Hz, 2H, H-1); 2,47 (dddd, $J = 12, 11, 6,5, 4$ Hz, 1H, H-7_{ax}); 2,72 (dddd, $J = 14, 6,5, 4, 1,5$ Hz, 1H, H-11); 5,03 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-13); 5,05 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-13); 5,71 (s, 1H, H-9); 5,79 (dddd, $J = 17, 10, 7, 6$ Hz, 1H, H-12).

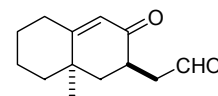
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 21,7 (C-3); 22,1 (C-14); 27,2 (C-2); 32,3 (C-1); 33,4 (C-11); 36,5 (C-5); 41,5 (C-7); 41,8 (C-4); 43,8 (C-6); 116,3 (C-13); 123,8 (C-9); 136,3 (C-12); 169,4 (C-10); 200,2 (C-8).



61

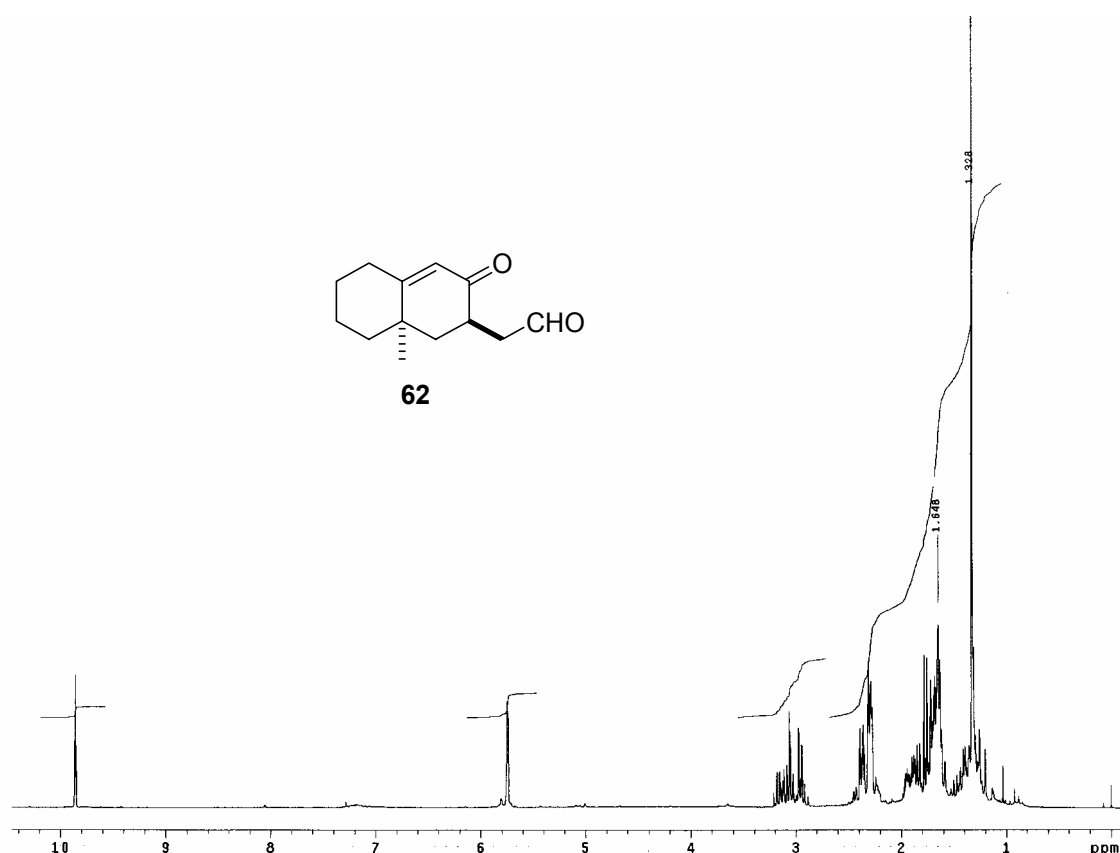


[(2*R*,8*aR*)-8*a*-Metil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-il]acetaldehído (62**)**

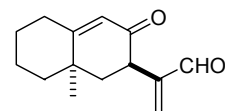


A una solución del producto **61** (95 mg, 0,43 mmol) en *t*-BuOH (14 mL) y agua (7 mL) se añadió sucesivamente tetraóxido de osmio (44 μ L, 4% en agua, 0,0069 mmol) y periodato de sodio (460 mg, 2,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 24 h. Se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró y se utilizó **62** sin purificación adicional.

¹H-RMN (200 MHz): 1,33 (s, 3H, Me-14); 1,25–1,95 (m, 8H); 2,2–2,4 (m, 3H); 2,9–3,2 (m, 2H); 5,74 (d, *J* = 1,4 Hz, H-9); 9,86 (ta, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-12).



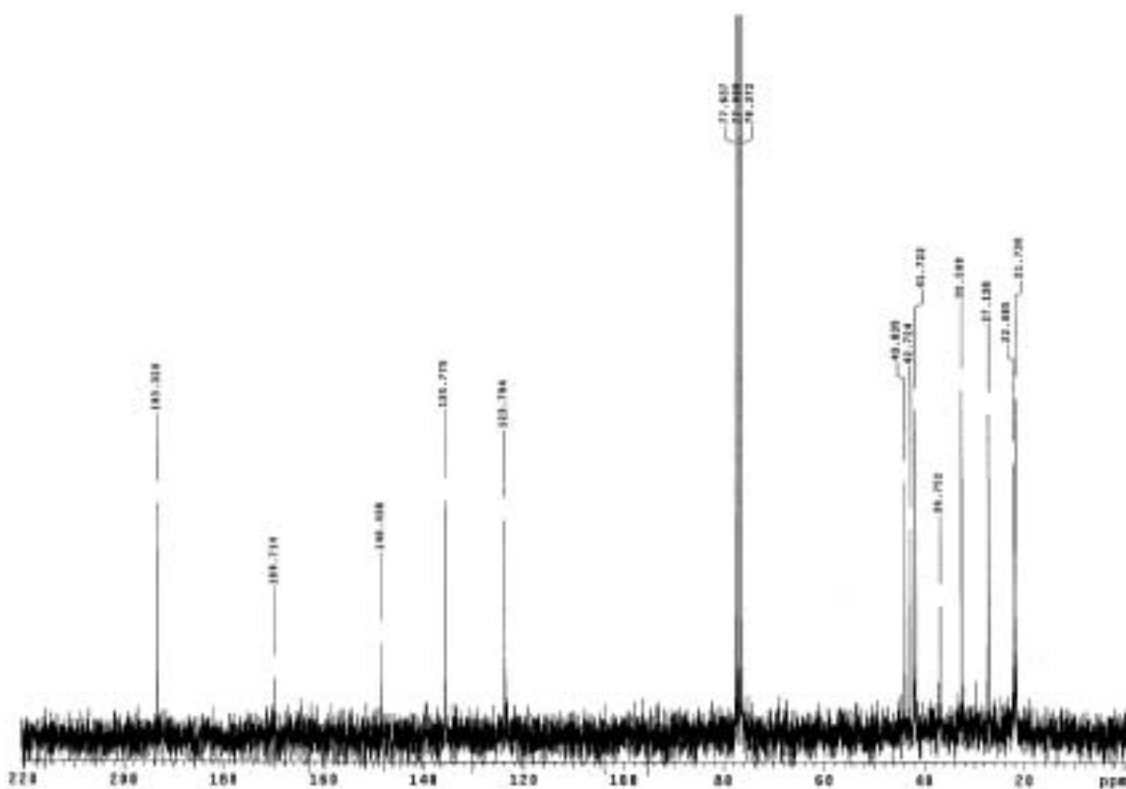
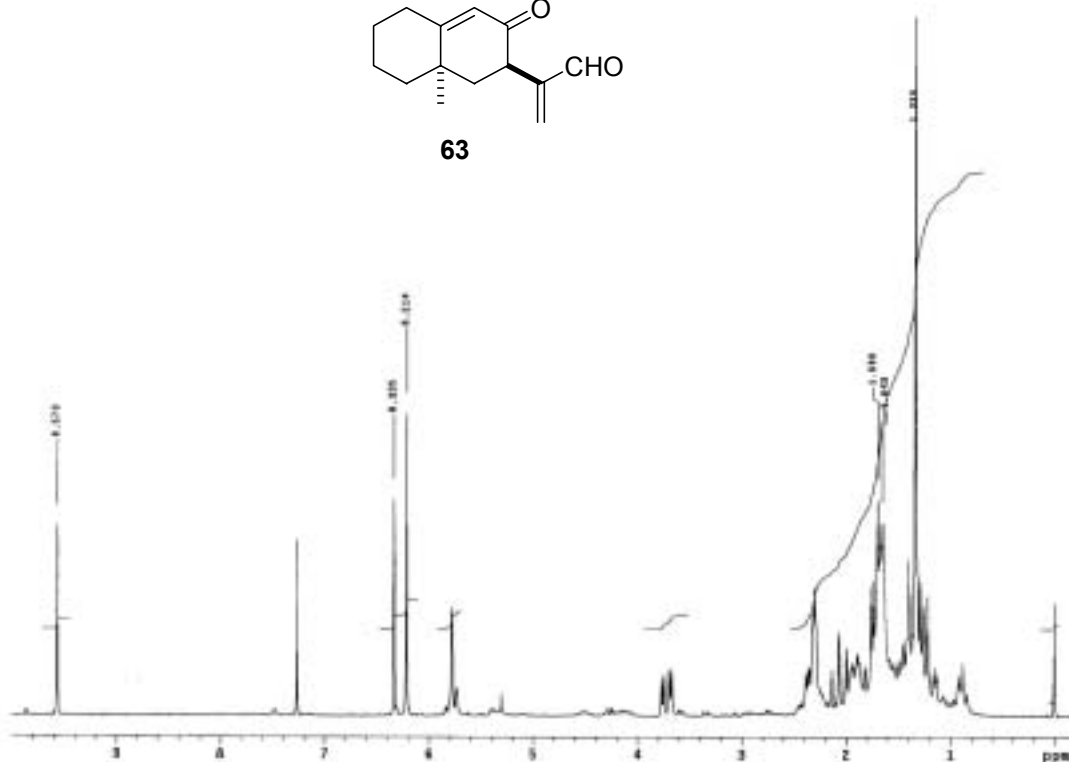
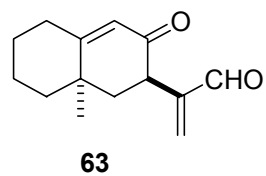
2-[(2*R*,8*aR*)-8*a*-Metil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octahidronaftalen-2-il]acrilaldehído (63)



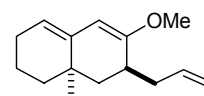
A una disolución de LDA (0,370 mL, 1,5 M en THF, 0,560 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió el aldehído **62** (110 mg, 0,533 mmol) disuelto en THF (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con cloruro de dimetilmetilamonio (105 mg, 1,12 mmol). Tras agitar durante 30 minutos a baja temperatura la suspensión se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 2 h más. El crudo se evaporó a sequedad y se redisolvió en metanol (0,5 mL). A continuación se trató con un exceso de MeI (0,4 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó a sequedad y el residuo se agitó enérgicamente en 2 mL de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y 1,5 mL de diclorometano hasta su completa disolución. A continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) obteniéndose 20 mg de **63** (22% rendimiento para las dos etapas).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1,33 (s, 3H, Me-14); 1,21–2,40 (serie de multipletes); 3,72 (dd, $J = 14,4, 4,4$ Hz, 1H, H-7); 5,78 (s, 1H, H-9); 6,21 (s, 1H, H-13); 6,34 (s, 1H, H-13); 9,57 (s, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DEPT): 21,7 (C-3); 22,1 (C-14); 27,1 (C-2); 32,5 (C-1); 36,8 (C-5); 41,7 (C-4); 43,8 (C-6); 42,7 (C-7); 123,8 (C-9); 135,8 (C-13); 148,4 (C-11); 169,7 (C-10); 193,3 (C-12).

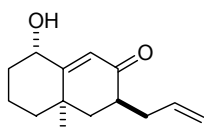


**(7*S*,8*aR*)-7-Alil-8*a*-metil-6-metoxi-1,2,3,7,8,8*a*-
hexahidronaftaleno (64)**

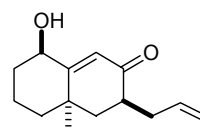


Una disolución de la decalona **61** (110 mg, 0,54 mmol), ortoformiato de trimetilo (1 mL), metanol (0,2 mL) y TsOH (2 mg, 0,009 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 h. Se añadió Et₃N (0,1 mL) y éter, se lavó con NaHCO₃ (solución saturada). La fase orgánica se secó, concentró y el aceite que se obtuvo (190 mg) se utilizó directamente en la siguiente reacción.

**(3*S*,4*aR*,8*S*)-3-Alil-8-hidroxi-4*a*-
metil-4,4*a*,5,6,7,8-
hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (65)**



**(3*S*,4*aR*,8*R*)-3-Alil-8-hidroxi-4*a*-
metil-4,4*a*,5,6,7,8-
hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (66)**



Una mezcla de éter de dienol **64** (190 mg, 0,87 mmol) y NaHCO₃ (220 mg, 2,61 mmol) en THF (9 mL) enfriada a 0 °C se trató gota a gota con una disolución de Oxone[®] (0,8 g, 1,3 mmol) en agua (5 mL) (ca. 8 min). La reacción se agitó durante 5 h a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite que se obtuvo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 25%) eluyendo primero el alcohol **65** (32 mg, 27%) y después trazas de su epímero **66**.

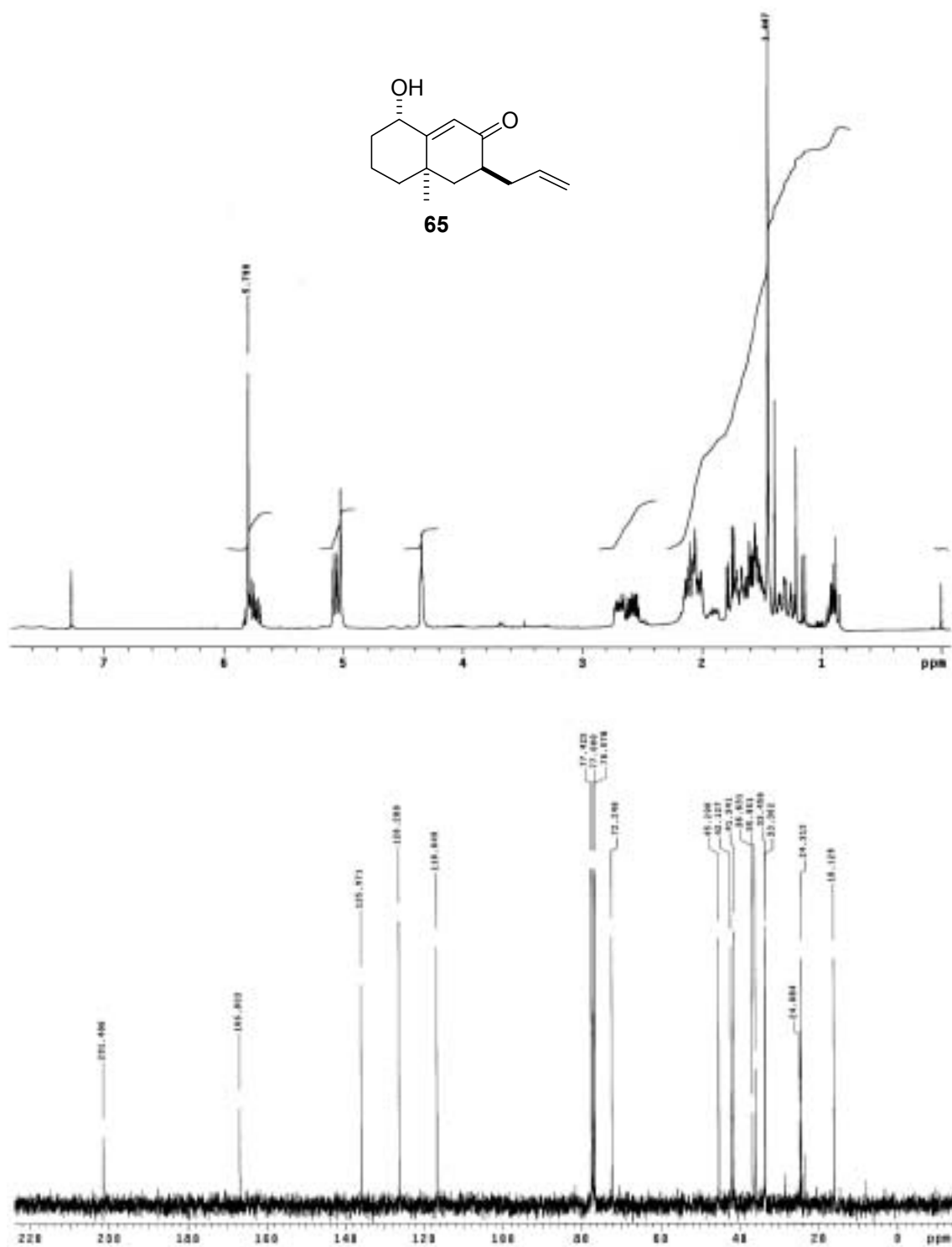
$[\alpha]_D = -53$ ($c = 0,6$, CH₂Cl₂).

Datos espectroscópicos de **65**:

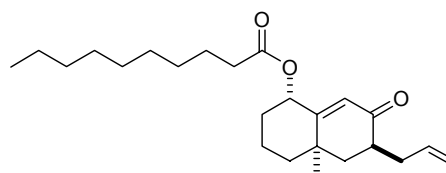
¹H-RMN (300 MHz): 1,31 (td, $J = 13, 3$ Hz, H-4_{ax}); 1,45 (s, 3H, Me-14); 1,48-1,73 (m, 4H); 1,76 (dd, $J = 13,2, 4,2$ Hz, H-6_{ec}); 2,08 (m, 3H); 2,58 (dddd, 1H, $J = 12,5, 9, 4,5, 4,5$ Hz, H-7_{ax}); 2,69 (m, 1H, H-11); 4,34 (ta, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-1);

5,03 (dm, $J = 10$ Hz, H-13); 5,06 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, H-13); 5,76 (dddd, $J = 17,7, 10,2, 7,5, 6,3$ Hz, 1H, H-12); 5,80 (s, 1H, H-9).

^{13}C -RMN (75 MHz, DEPT): 16,1 (C-3); 24,3 (C-14); 33,4 (C-11); 33,5 (C-2); 36,6 (C-5); 41,3 (C-4); 42,1 (C-7); 45,2 (C-6); 72,2 (C-1); 116,6 (C-13); 126,3 (C-9); 136,0 (C-12); 166,8 (C-10); 201,5 (C-8).



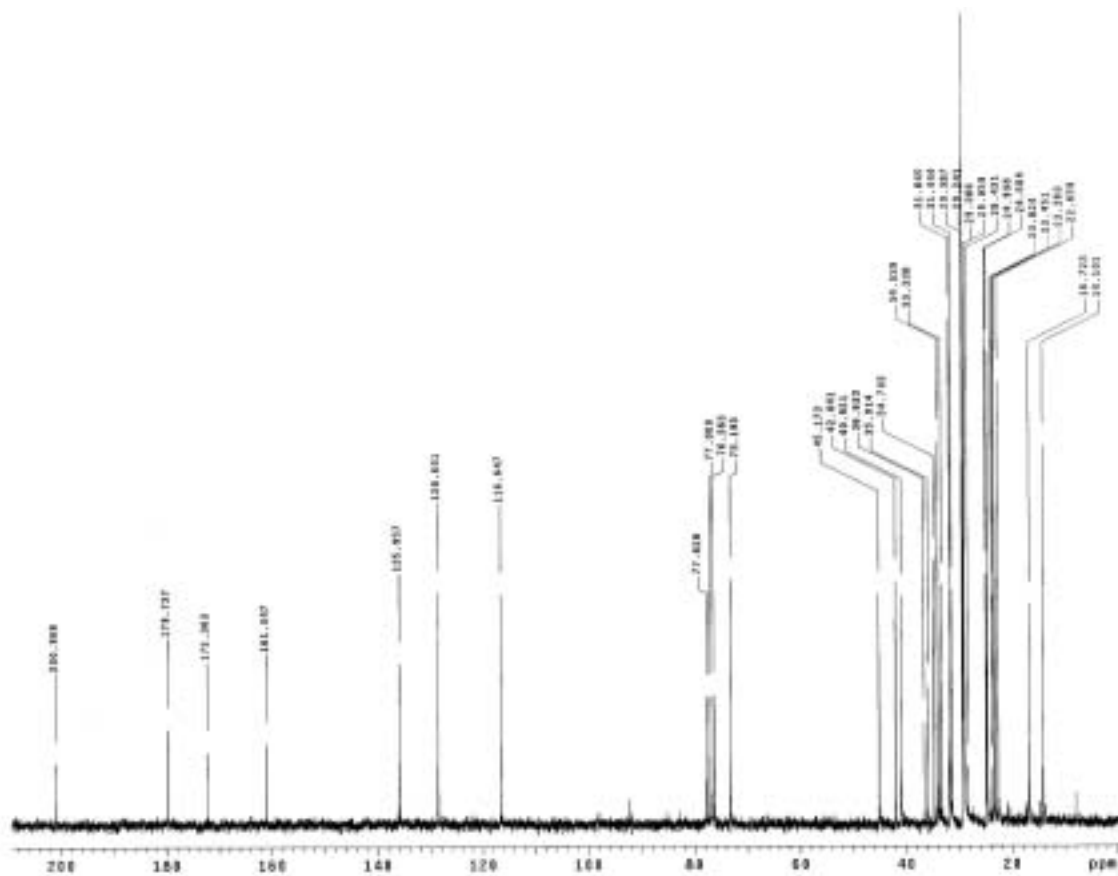
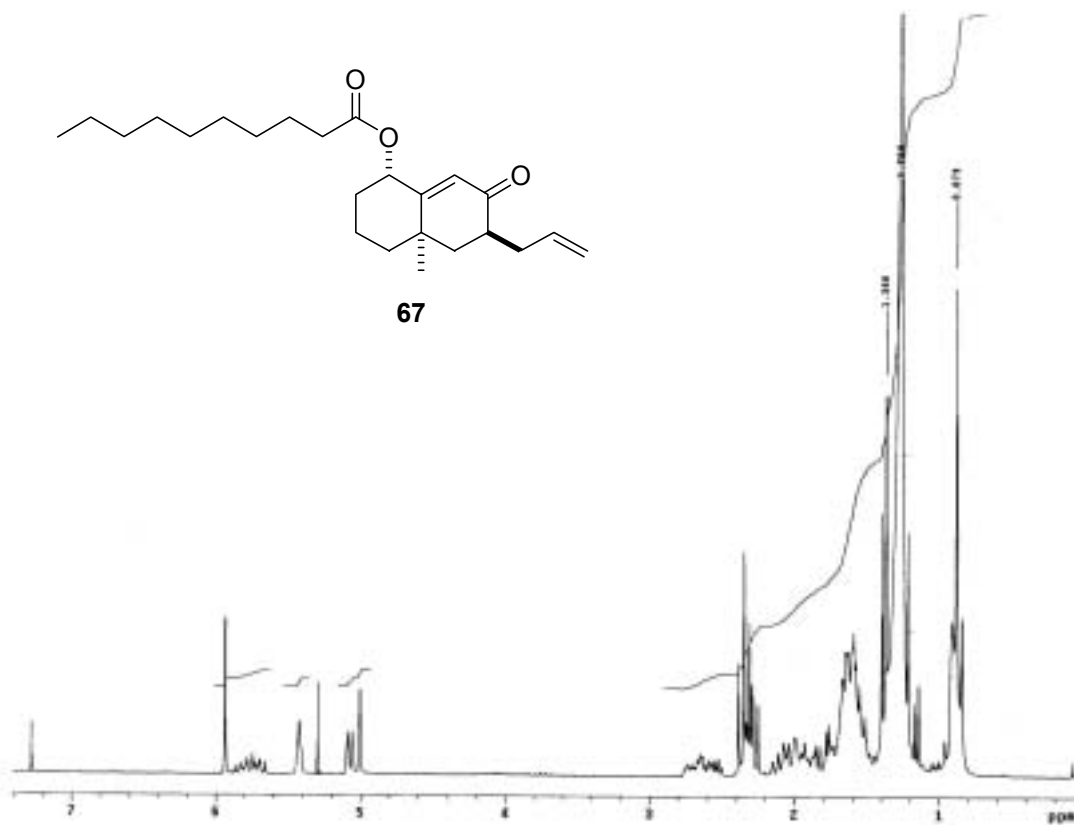
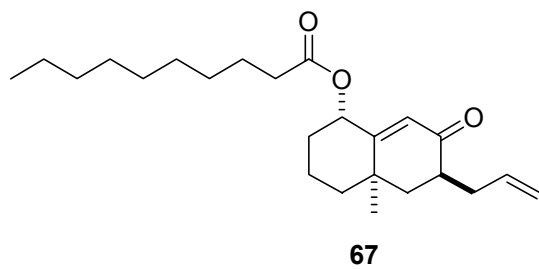
Decanoato de [(1S,4aR,6S)-6-allyl-4a-metil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo]
(67)

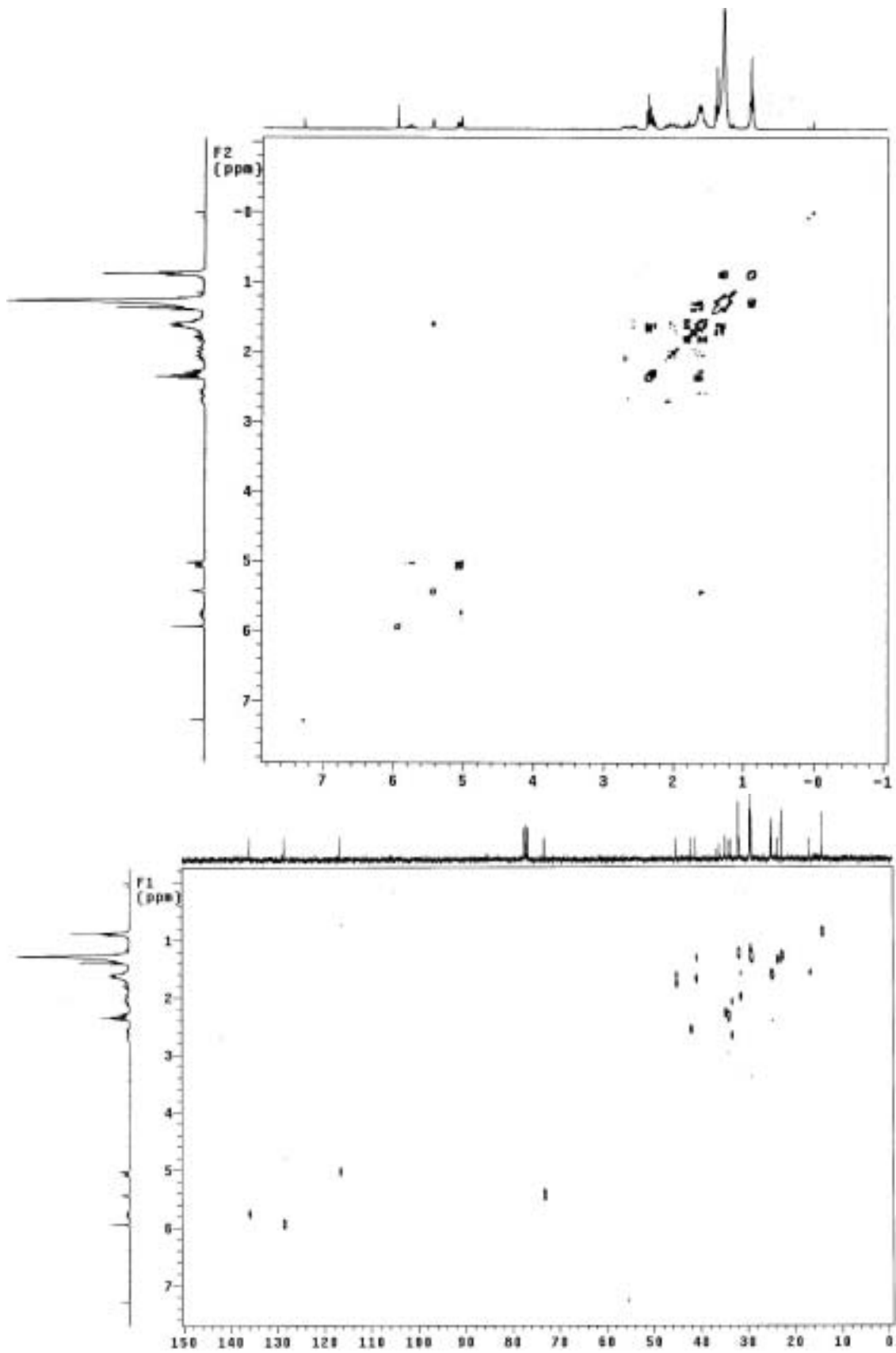


A una disolución del alcohol **65** (32 mg, 0,145 mmol) en THF (5 mL) se añadió DMAP (32 mg, 0,26 mmol), anhídrido decanoico (71 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,6 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. El crudo se vertió sobre agua-hielo-HCl 1 N y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con éter y tras varias extracciones las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada) y con NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) para obtener 74 mg (100%) de **67**.

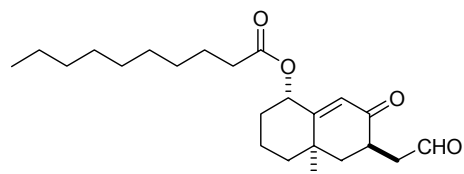
¹H-RMN (300 MHz, COSY): 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H, Me-10'); 1,26 (s, 3H, Me-14); 1,27-1,40 (m, 12H); 1,50-1,80 (m, 5H); 1,85-2,15 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-2'); 2,55 (m, H-7_{ax}); 2,68 (m, H-11); 5,03 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-13); 5,05 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-13); 5,43 (ta, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-1_{ec}); 5,76 (dddd, $J = 17, 11, 7, 6$ Hz, 1H, H-12); 5,94 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 14,1 (C-10'); 16,7 (C-3); 22,7 (C-8'); 23,4 (C-14); 24,7 (C-3'); 29,0, 29,1, 29,2, 29,4, (C-4', C-5', C-6' y C-7'); 31,4 (C-2); 31,8 (C-9'); 33,3 (C-11); 34,7 (C-2'); 35,9 (C-5); 40,9 (C-4); 45,2 (C-6); 42,0 (C-7); 73,2 (C-1); 116,6 (C-13); 128,6 (C-9); 136,0 (C-12); 161,0 (C-10); 172,4 (C-1'); 201,0 (C-8).





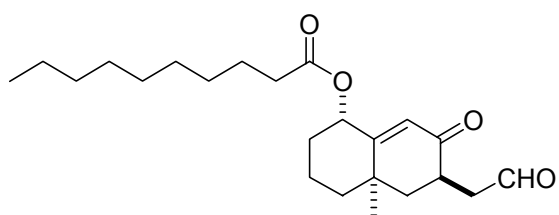
Decanoato de [(1S,4aR,6S)-4a-metil-7-oxo-6-(2-oxoetil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo (68)



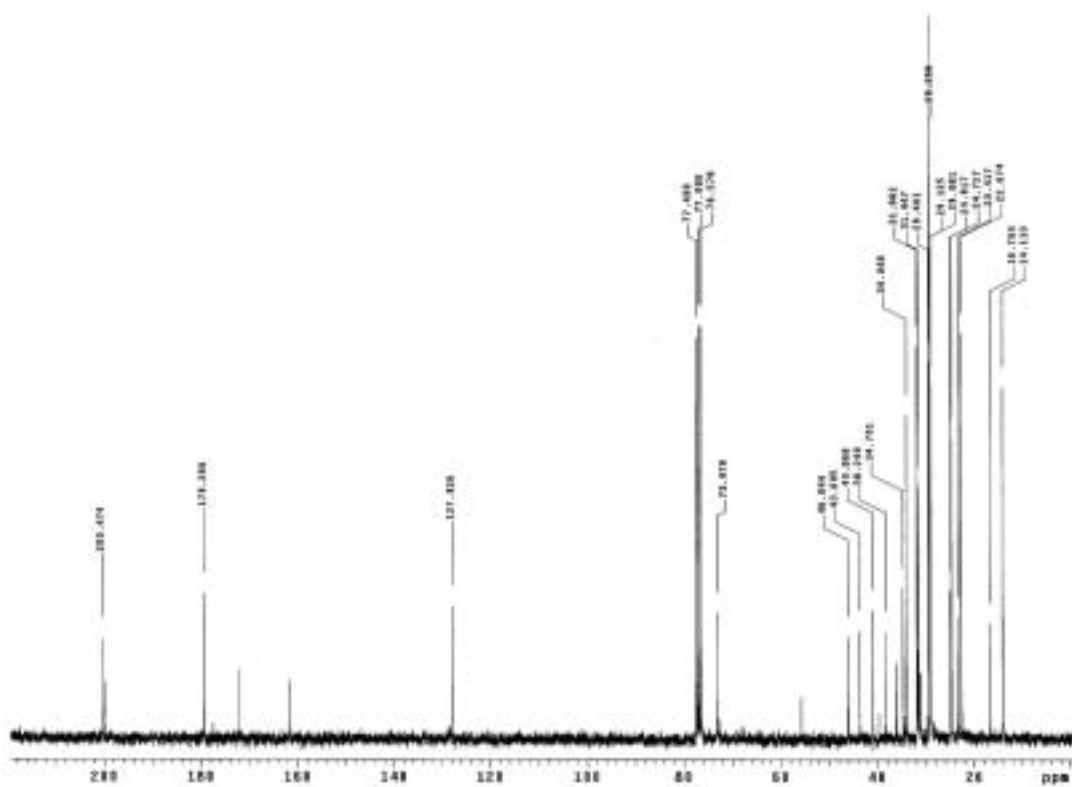
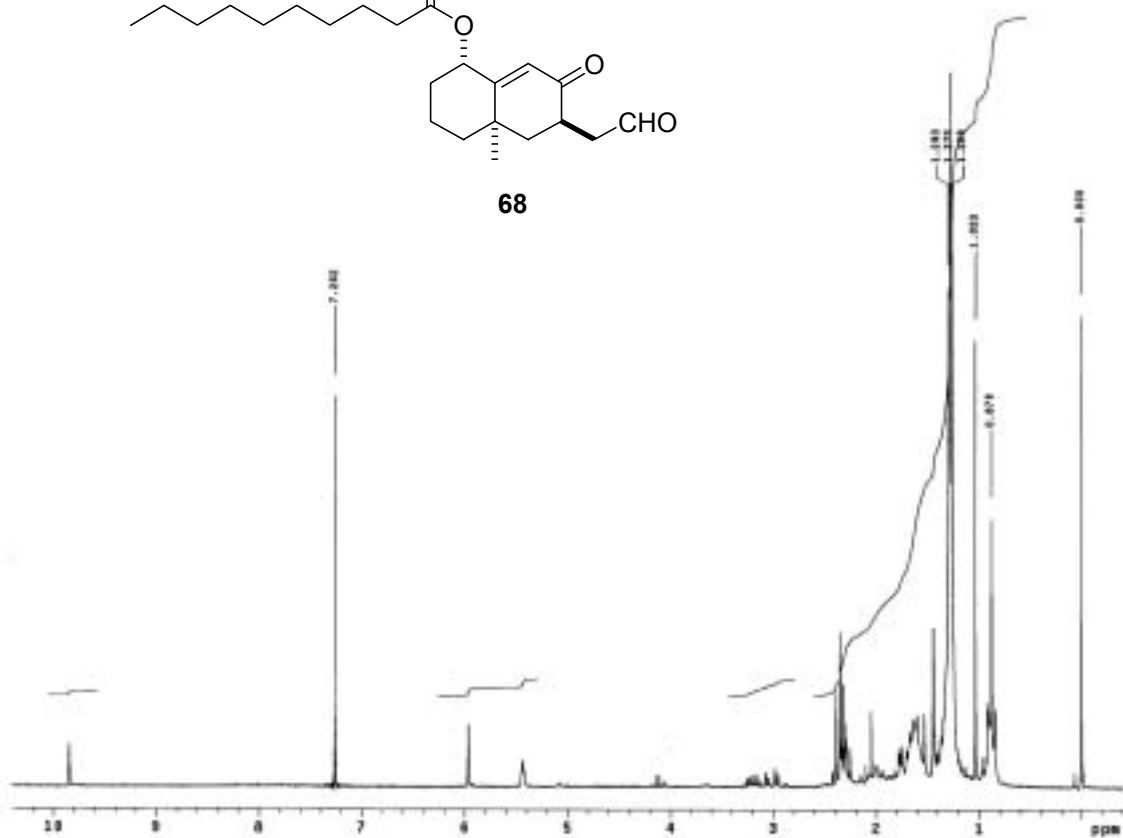
A una solución del producto **67** (70 mg, 0,18 mmol) en *t*-BuOH (6 mL) y agua (3 mL) se añadió sucesivamente tetraóxido de osmio (19 μ L, 4% en agua, 0,003 mmol) y periodato de sodio (200 mg, 0,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 24 h. Se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y NaCl (disolución saturada) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró, obteniéndose el aldehído **68** que se utilizó sin posterior purificación.

¹H-RMN (300 MHz): 0,88 (t, *J* = 7 Hz, 3H, Me-10'); 1,27 (s, 3H, Me-14); 2,34 (m, 3H, H-2' y H-11); 3,01 (ddd, *J* = 17,6, 5,8, 1,2 Hz, H-11); 3,20 (dc, *J* = 12,4, 5,8 Hz, 1H, H-7_{ax}); 5,43 (ta, *J* = 1 Hz, 1H, H-1); 5,97 (s, 1H, H-9); 9,85 (ta, *J* = 1,5, 1H, H-12).

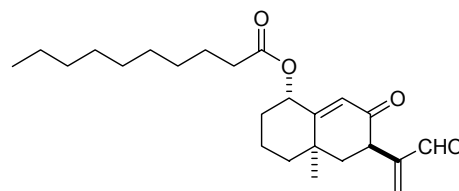
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 14,1 (C-10'); 16,7 (C-3); 22,7 (C-8'); 23,4 (C-14); 24,7 (C-3'); 29,0, 29,1, 29,3, 29,4, (C-4', C-5', C-6' y C-7'); 31,4 (C-2); 31,9 (C-9'); 34,0 (C-11); 34,7 (C-2'); 38,2 (C-5); 40,9 (C-4); 43,6 (C-7); 46,0 (C-6); 73,1 (C-1); 127,9 (C-9); 161,9 (C-10); 172,0 (C-1'); 200,0 (C-12); 200,5 (C-8).



68



Decanoato de (1S,4aR,6S)-6-(1-formilvinil)-4a-metil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo (69)



A una disolución de LDA (0,13 mL, 1,5 M en THF, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió el aldehído **68** (70 mg, 0,19 mmol) disuelto en THF (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con la sal de Eschenmoser (73 mg, 0,39 mmol). Tras agitar durante 30 minutos a baja temperatura la suspensión se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 2 h más. El crudo se evaporó a sequedad y se redisolvió en metanol (0,5 mL). A continuación se trató con un exceso de MeI (0,4 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó a sequedad y el residuo se agitó enérgicamente en 0,7 mL de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y 0,5 mL de diclorometano hasta su completa disolución. A continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 15%) obteniéndose 10 mg de producto **69** (19% rendimiento para las dos etapas).

$[\alpha]_{\text{D}} = -11$ ($c = 0,9$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, COSY) (CD_2Cl_2): 0,87 (ta, $J = 6,8$ Hz, 3H, Me-10'); 1,27 – 1,50 (m, 14H); 1,42 (s, 3H, Me-14); 1,55 – 1,65 (m, 5H); 1,75 (m, 2H, H-4, H-6_{ec}); 1,99 (tm, $J = 11,5$ Hz, H-2_{ax}); 2,12 (t, $J = 13,6$ Hz, H-6_{ax}); 2,29 (m, H-2'); 3,72 (dd, $J = 14,4, 4,4$ Hz, 1H, H-7); 5,42 (ta, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,91 (s, 1 Hz, H-9); 6,19 (s, 1H, H-13); 6,30 (s, 1H, H-13); 9,51 (s, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DEPT, HSQC): 14,2 (C-10'); 17,0 (C-3); 23,0 (C-8'); 23,4 (C-14); 25,0 (C-3'); 29,3, 29,4, 29,5, 29,7 (C-4', C-5', C-6' y C-7'); 31,7 (C-2); 32,2 (C-9'); 34,9 (C-2'); 36,8 (C-5); 41,0 (C-4); 45,1 (C-6); 43,8 (C-7); 73,3 (C-1); 128,7 (C-9); 136,0 (C-13); 148,8 (C-11); 161,8 (C-10); 172,5 (C-1'); 193,5 (C-12); 197,9 (C-8).

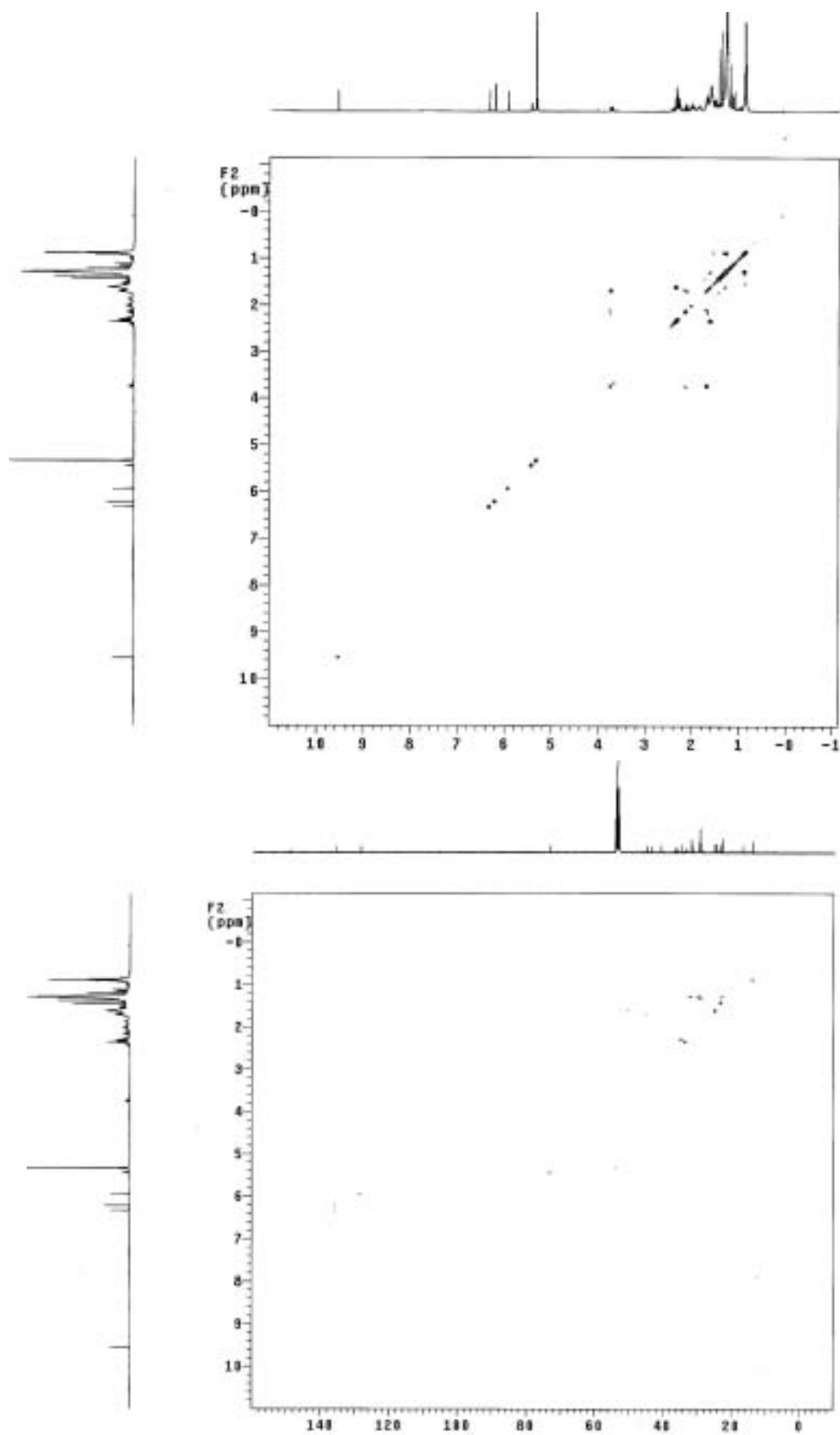


Tabla 8. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 43-54

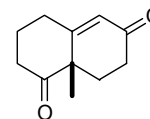
	43	45	46	47	49	50	51	52	53	54
C-1	32,8	72,1	68,7	73,1	71,8	72,4	72,8	72,4	73,2	72,8
C-2	27,2	33,1	36,5	34,3	34,3	34,9	35,0	35,0	35,6	35,2
C-3	21,8	16,1	20,0	16,3	16,2	16,2	16,3	16,3	16,0	16,2
C-4	41,5	41,1	41,0	41,5	41,8	41,7	41,8	41,1	43,8	41,8
C-5	35,9	35,3	36,6	35,6	33,7	36,3	36,3	38,1	37,5	36,1
C-6	38,0	39,2	38,2	39,7	40,7	42,9	45,6	45,6	48,7	56,3
C-7	34,0	34,1	33,7	34,9	101,8	51,8	51,4	143,6	76,5	50,6
C-8	199,6	200,9	200,3	200,7	147,2	204,6	200,2	192,8	203,2	199,4
C-9	124,0	126,1	119,9	125,5	122,9	125,9	125,6	128,0	123,3	125,3
C-10	170,6	168,3	171,9	167,6	147,0	168,2	166,8	165,0	167,9	167,6
C-11	---	---	---	---	---	n.o.	143,4	128,1	147,7	n.o.
C-12	---	---	---	---	---	24,6	20,1	22,4	18,0	17,3
C-13	---	---	---	---	---	28,2	114,2	22,7	114,1	42,0
C-14	22,1	23,9	22,8	24,1	23,8	24,0	24,2	24,6	22,9	24,1
C-15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CH ₃ Si	---	---	---	-5,0	-4,8	-5,0	-5,0	-5,0	-5,1	-4,9
CH ₃ Si	---	---	---	-4,6	-4,4	-4,6	-4,6	-4,6	-4,7	-4,6
CSi	---	---	---	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	17,9	18,0
CH ₃ CSi	---	---	---	25,7	25,8	25,6	25,7	25,7	25,6	25,7
(CH ₃) ₃ Si	---	---	---	---	0,3	---	---	---	---	---

Tabla 9. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 55-69

	55	56	61	63	65	67	68	69
C-1	32,5	32,5	32,3	32,5	72,2	73,2	73,1	73,3
C-2	27,0	27,4	27,2	27,1	33,5	31,4*	31,4	31,7
C-3	22,1	21,4	21,7	21,7	16,1	16,7	16,7	17,0
C-4	41,5	40,7	41,8	41,7	41,3	40,9	40,9	41,0
C-5	36,0	36,1	36,5	36,8	36,6	35,9	38,2	36,8
C-6	40,8	42,2	43,8	43,8	45,2	45,2	46,0	45,1
C-7	50,2	52,3	41,5	42,7	42,1	42,0	43,6	43,8
C-8	199,5	195,7	200,2	n.o	201,5	201,0	200,5	197,9
C-9	124,0	124,0	123,8	123,8	126,3	128,6	127,9	128,7
C-10	170,7	169,2	169,4	169,7	166,8	161,0	161,9	161,8
C-11	193,5	46,7	33,4	148,4	33,4	33,3	34,0	148,8
C-12	---	133,5	136,3	193,3	136,0	136,0	200,0	193,5
C-13	---	118,9	116,3	135,8	116,6	116,6	---	136,0
C-14	21,5	23,0	22,1	22,1	24,3	23,4	23,4	23,4
C-15	---	---	---	---	---	---	---	---
C-1'	---	---	---	---	---	172,4	172,0	172,5
C-2'	---	---	---	---	---	34,7	34,7	34,9
C-3'	---	---	---	---	---	24,7	24,7	25,0
C-4'	---	---	---	---	---	29,4	29,4	29,7
C-5'	---	---	---	---	---	29,2	29,3	29,5
C-6'	---	---	---	---	---	29,1	29,1	29,4
C-7'	---	---	---	---	---	29,0	29,08	29,3
C-8'	---	---	---	---	---	22,7	22,7	23,0
C-9'	---	---	---	---	---	31,8*	31,9	32,2
C-10'	---	---	---	---	---	14,1	14,1	14,2
OMe	52,0	54,4	---	---	---	---	---	---
COOMe	170,0	173,9	---	---	---	---	---	---

5.6 Síntesis de la naftalenona (+)-3 vía la cetona de Wieland-Miescher

Cetona de Wieland-Miescher (70)

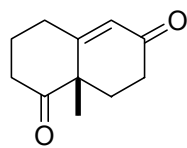


A una suspensión de 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (113,2 g, 0,9 mol) y hidroquinona (1 g) en agua (270 mL) y ácido acético (2,7 mL) se añadió rápidamente metil vinil cetona (147,1 mL, 1,8 mol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 10 h. La reacción se saturó con NaCl y el crudo se vertió sobre éter (700 mL). La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (disolución saturada), se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite se diluyó con DMSO (900 mL), se añadió L-prolina (5,5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se evaporó (0,1 mmHg, 70 °C) y el aceite resultante se cromatografió sobre sílice (1,3 Kg). Se eluyó con hexano/acetato de etilo (5:1) hasta obtener 110 g de un material que se destiló (0,1 mmHg, 122–125 °C) para obtener un aceite (99,5 g) que se diluyó con éter (700 mL). La disolución se mantuvo a -20 °C durante 24 h. Los cristales obtenidos se lavaron con una mezcla de hexano/éter (1/1) frío rindiendo 56,2 g del producto **70**. El rendimiento fue del 30%.

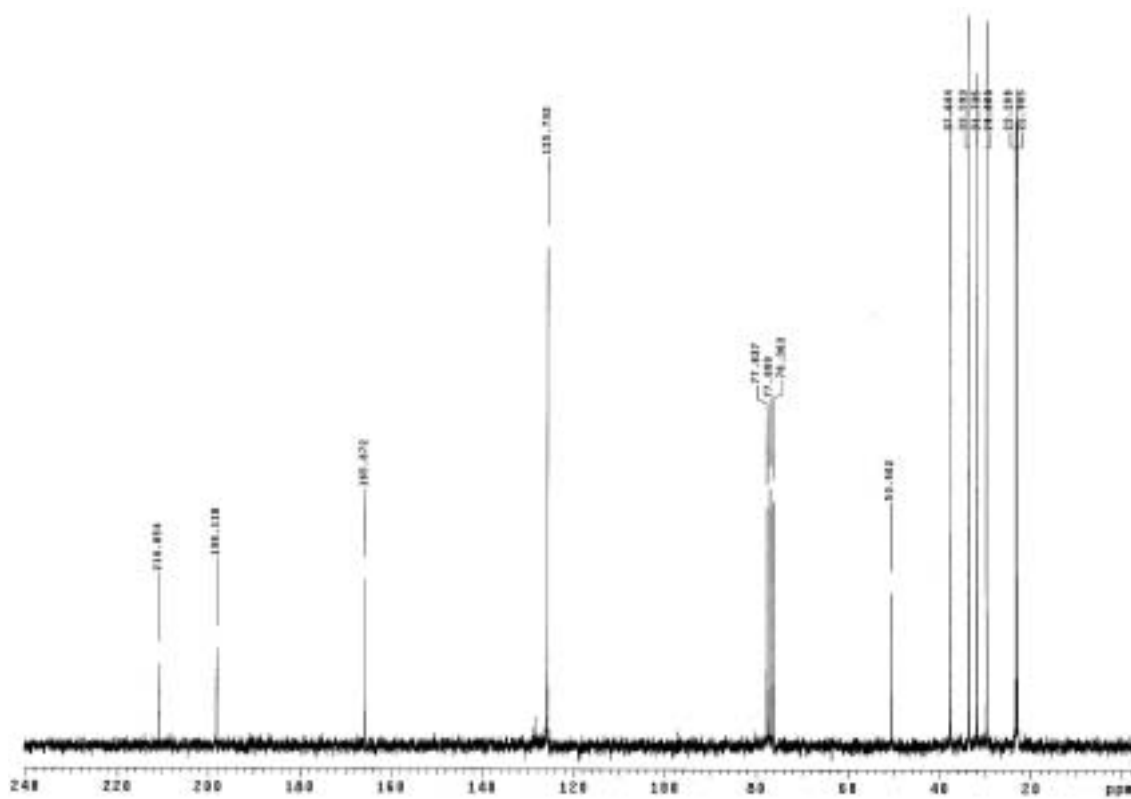
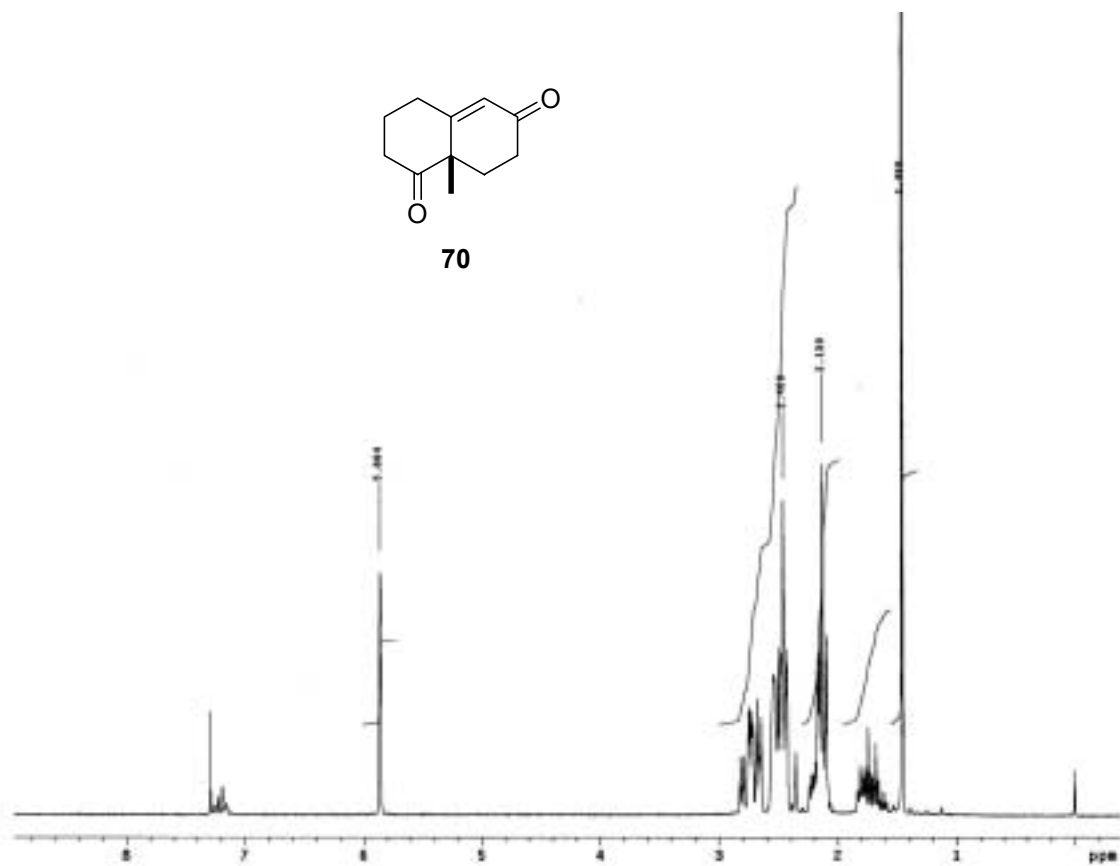
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1,46 (s, 3H, Me-14); 5,86 (s, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DEPT): 22,9 (CH_2); 23,3 (C-14); 29,7 (CH_2); 31,7 (CH_2); 33,6 (CH_2); 37,6 (CH_2); 50,6 (C-5); 125,7 (C-9); 165,7 (C-10); 198,1 (C-8); 210,8 (C-4).

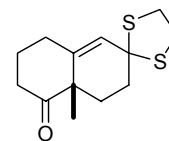
$[\alpha]_{\text{D}} = +98$ ($c = 1,52$ en tolueno) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}} = +100$).



70



(4'aS)-4',4'a,7',8'-Tetrahidro-4'a-metilespiro[1,3-ditolano-2,2'(3'H)-naftalen]-5'(6'H)-ona (71)

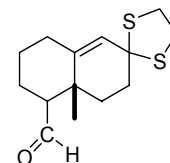


A una disolución de cetona de Wieland-Miescher (13,5 g, 75,8 mmol) en ácido acético glacial (100 mL) se añadió 1,2-etanoditiol (7,0 mL, 83,4 mmol) y TsOH (6,8 g). La mezcla se agitó durante 5 h, se vertió sobre agua y se agitó durante 15 min. El sólido blanco se filtró y se lavó consecutivamente con agua, NaHCO₃ (disolución saturada) y nuevamente con agua y se secó para obtener el ditiocetal **71** (18,9 g, 98%).

¹H-RMN (200 MHz): 1,28 (s, 3H, Me-14); 5,66 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 24,6 (C-14); 24,7 (CH₂); 29,2 (CH₂); 29,3 (CH₂); 36,0 (CH₂); 36,4 (CH₂); 38,1 (CH₂); 38,6 (CH₂); 47,9 (C-5); 63,2 (C-8); 126,4 (C-9); 139,6 (C-10); 212,7 (C-4).

(4'aR,5'RS)-4',4'a,5',6',7',8'-Hexahidro-4'a-metilespiro[1,3-ditolano-2,2'(3'H)-naftaleno]-5'-carbaldehído (72)

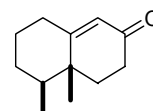


A una disolución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (81,8 g, 0,24 mol) en THF (0,45 L) a -30 °C se añadió KHMDS (264 mL, 15% en tolueno, 0,2 mol). La disolución roja resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se trató con una disolución del ditiocetal **71** (20,2 g, 0,08 mol) en THF (0,2 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una disolución de metanol en THF (1:1) (200 mL) y una disolución acuosa de HCl 4 N (200 mL) se añadieron a la mezcla de reacción a 0 °C. La disolución se agitó durante 36 h, se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl (disolución saturada), se secaron y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) para obtener 19,6 g (92%) de una mezcla 7:1 de diastereómeros **72**.

¹³C-RMN (50 MHz, DEPT): 19,4 (C-14); 21,9 (CH₂); 25,7 (CH₂); 31,5 (CH₂); 36,6 (C-5); 37,0 (CH₂); 37,1 (CH₂); 39,4 (CH₂); 39,9 (CH₂); 60,3 (C-4); 64,9 (C-8); 125,6 (C-9); 142,9 (C-10); 204,0 (C-15).

(4aR,5S)-4a,5-Dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona
(+)-3

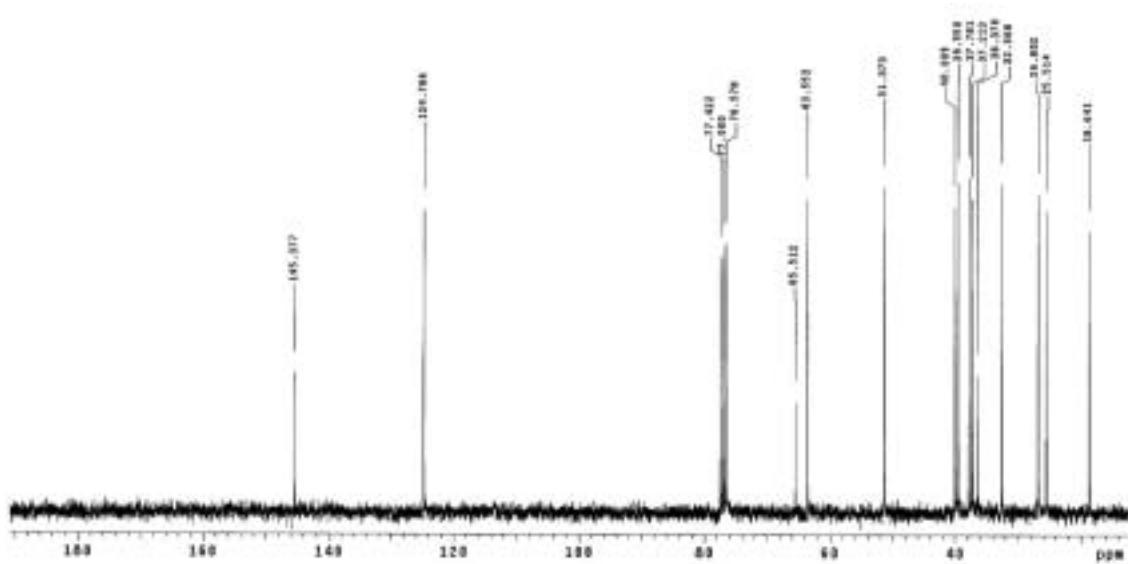
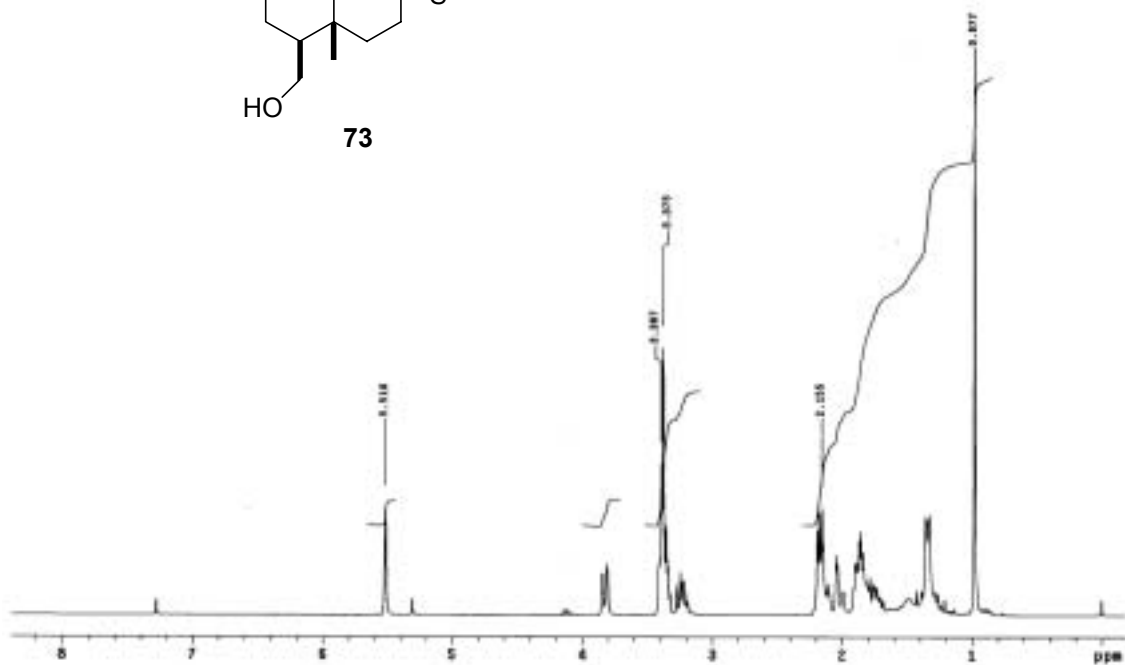
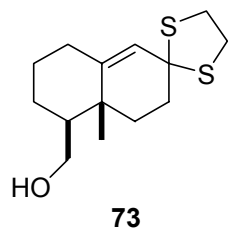


A una disolución de la mezcla de aldehídos diastereómeros **72** (12,57 g, 46,9 mmol) en metanol y THF (1:1) (100 mL), a 0 °C se añadió NaBH₄ en pequeñas porciones y se agitó durante 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con NH₄Cl (disolución saturada), se concentró al vacío hasta casi sequedad, se redisolvió con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía (50 g de SiO₂/g de crudo, elución con gradiente hexano/acetato de etilo del 0 al 15%). Se obtuvieron 8,1 g del alcohol **73** (4aS,5R) y 3,4 g de mezcla de alcoholes (4aS,5R) y (4aS,5S) (91% global para la reducción).

¹H-RMN (300 MHz): 0,98 (s, 3H, Me-14); 3,82 (dd, *J* = 10,5, 2,1 Hz, 1H, H-4); 5,5 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 18,6 (C-14); 25,5 (CH₂); 26,8 (CH₂); 32,6 (CH₂); 36,4 (C-5); 37,2 (CH₂); 37,8 (CH₂); 39,5 (CH₂); 40,0 (CH₂); 51,4 (C-4); 63,6 (CH₂-OH); 65,5 (C-8); 124,8 (C-9); 145,4 (C-10).

[α]_D = +183 (*c* = 1,63, CHCl₃) (Lit. (+)-**3** [α]_D = +185,6 (*c* = 1,63, CHCl₃)).



A una disolución del alcohol **73** (4*aS*, 5*R*) (8,1 g, 0,03 mol) en diclorometano (145 mL) y Et₃N (8,8 mL, 0,06 mol) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (4,5 mL, 0,06 mol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El crudo se lavó con agua y NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó y se evaporó proporcionando un sólido que se utilizó sin otra purificación.

A una disolución del mesilato **74** anterior en THF (130 mL) enfriada a 0 °C se añadió Superhydride[®] (65,7 mL, 1 M en THF, 0,066 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se vertió sobre agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl (disolución saturada), se secó y se concentró para proporcionar un sólido que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) obteniéndose 5,4 g de ditioacetal **75** (71%).

A una disolución del ditioacetal **75** (5,4 g, 0,02 mol) en THF (50 mL) y agua (1 mL) se añadió rápidamente una disolución de Tl(NO₃)₃·3H₂O (10,2 g, 0,022 mol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se filtró el precipitado blanco. La fase líquida se diluyó con éter y se lavó con NaHCO₃ (disolución saturada) y con NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) para obtener 3,1 g (82%) de naftalenona (+)-**3**.

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,92 (d, *J* = 6 Hz, 3H, Me-15); 1,11 (s, 3H, Me-14); 1,45 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 1,55 (m, H-3); 1,73 (td, *J* = 14,5, 5 Hz, H-6_{ax}); 1,87 (m, 1H, H-2); 2,03 (ddd, *J* = 14, 5, 3,5 Hz, H-6_{ec}); 2,25 (da, *J* = 14,5 Hz, H-1_{ec}); 2,33 (m, H-1_{ax}, H-7_{ec}); 2,43 (ddd, *J* = 16,5, 14, 5 Hz, H-7_{ax}); 5,74 (s, 1H, H-9).

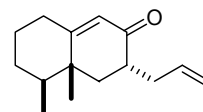
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,1 (C-18); 15,9 (C-19); 26,3 (C-2); 30,3 (C-3); 33,2 (C-1); 33,9 (C-7); 35,4 (C-6); 38,9 (C-5); 43,0 (C-4); 123,8 (C-9); 171,2 (C-10); 199,4 (C-8).

IR (NaCl): 1675, 1615 cm⁻¹.

[α]_D = +178 (c = 1,6 CH₂Cl₂).

5.7 Síntesis del xilarenal A

(3*R*,4*aR*,5*S*)-3-Alil-4*a*,5-dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (76)



Método A:

A una disolución de LDA (5,05 mL, 1,5 M en THF, 3,36 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada a -50 °C se añadió la cetona (+)-**3** (500 mg, 2,8 mmol) disuelta en THF (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con HMPA (980 µL, 5,6 mmol). Tras agitar durante 10 minutos se añadió lentamente bromuro de alilo (950 µL, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a -78 °C. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (60 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) obteniéndose 222 mg de producto monoalilado **76** (36%), 60 mg de producto de dialilación (8%) y se recuperaron 82 mg de producto de partida.

Método B:

A una disolución de LiN(SiMe₃)₂ (2,8 mL, 1 M en THF, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a -78 °C se añadió la cetona (+)-**3** disuelta en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con HMPA (490 µL, 2,8 mmol). Tras agitar durante 10 minutos se añadió lentamente bromuro de alilo (475 µL, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a -78 °C. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (25 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante

cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) obteniéndose 62 mg de producto monoalilado **76** (51%) y 18 mg de producto de dialilación (12%).

¹H-RMN (300 MHz, COSY, NOESY): 0,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, Me-15); 1,12 (s, 3H, Me-14); 1,40–1,47 (m, 2H, H-2, H-6); 1,44 (m, 1H, H-4); 1,87 (m, 1H, H-2); 2,08–2,10 (m, 2H, H-6 y H-11); 2,3 (m, 2H, H-1); 2,41 (dddd, $J = 13, 9,5, 4,5, 4,5$ Hz, 1H, H-7_{ax}); 2,72 (m, 1H, H-11); 5,06 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, H-13); 5,07 (dm, $J = 11$ Hz, 1H, H-13); 5,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-9); 5,80 (dddd, $J = 17, 11, 7, 6$ Hz, 1H, H-12).

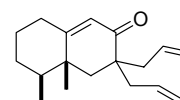
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,1 (C-15); 16,0 (C-14); 26,4 (C-2); 30,4 (C-3); 32,9 (C-1); 33,4 (C-11); 39,5 (C-5); 41,4 (C-6); 41,5 (C-7); 43,6 (C-4); 116,3 (C-13); 123,7 (C-9); 136,4 (C-12); 170,0 (C-10); 200,2 (C-8).

$[\alpha]_D = +137$ ($c = 1,6$, CH₂Cl₂).

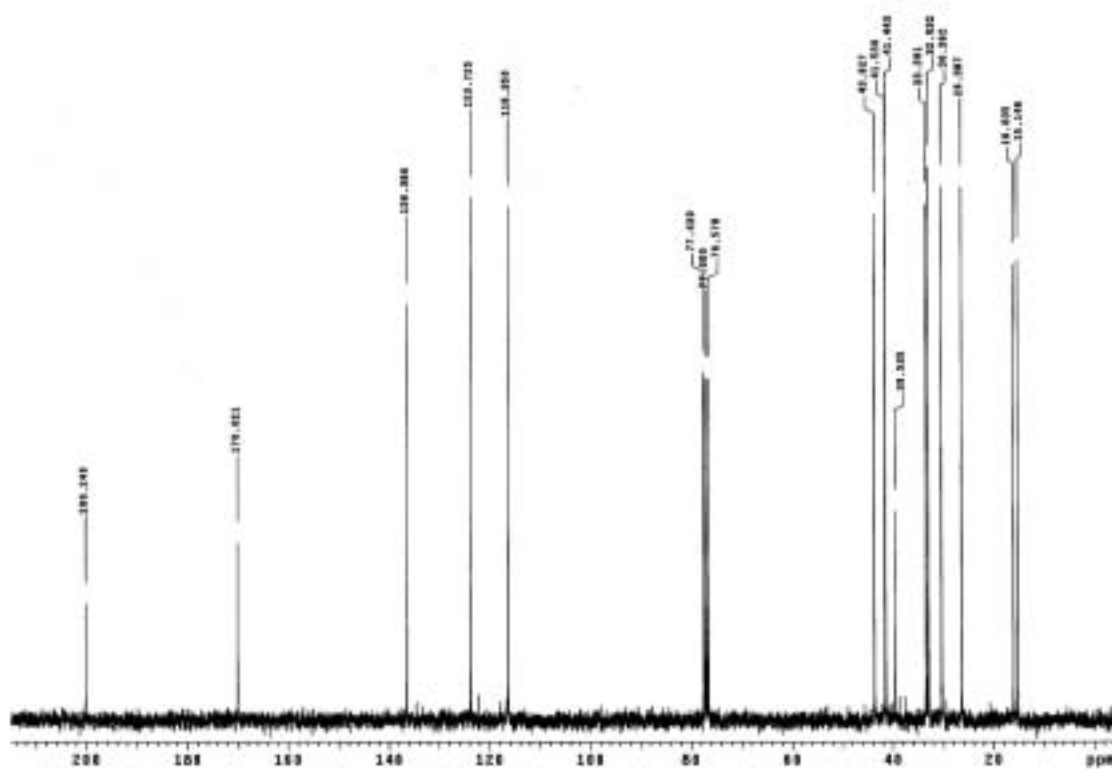
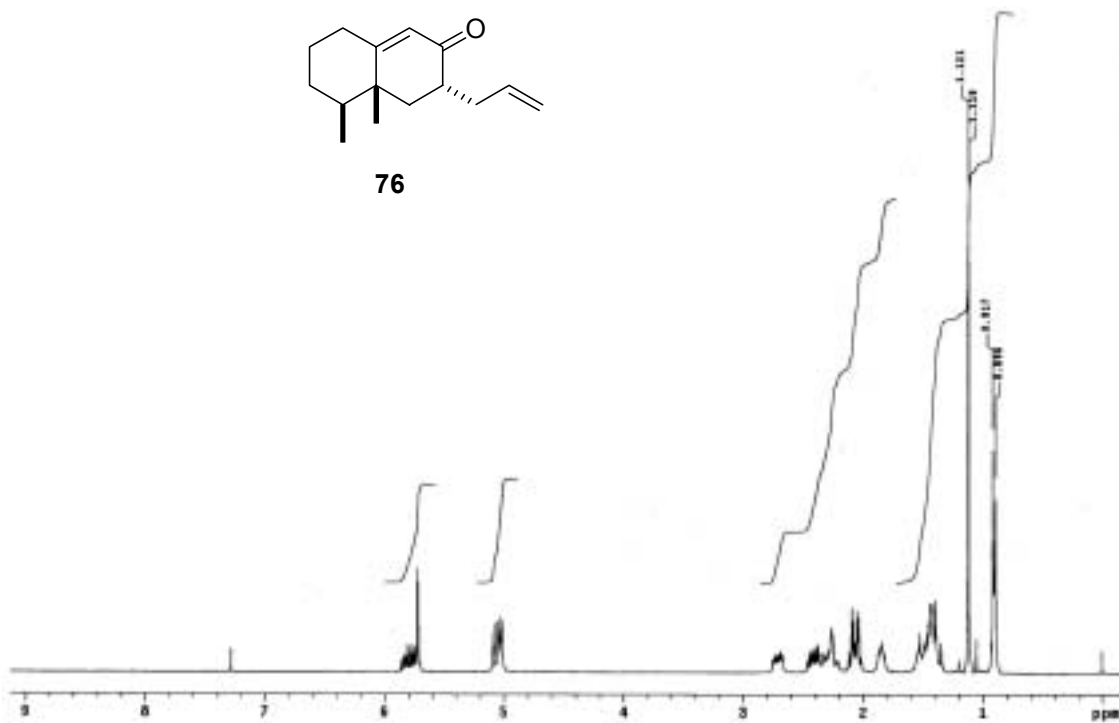
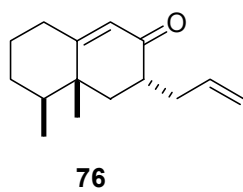
Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₂O·1/6 H₂O: C: 81,51%; H: 10,17%; O: 8,32. Hallado: C: 81,63%; H: 10,15%.

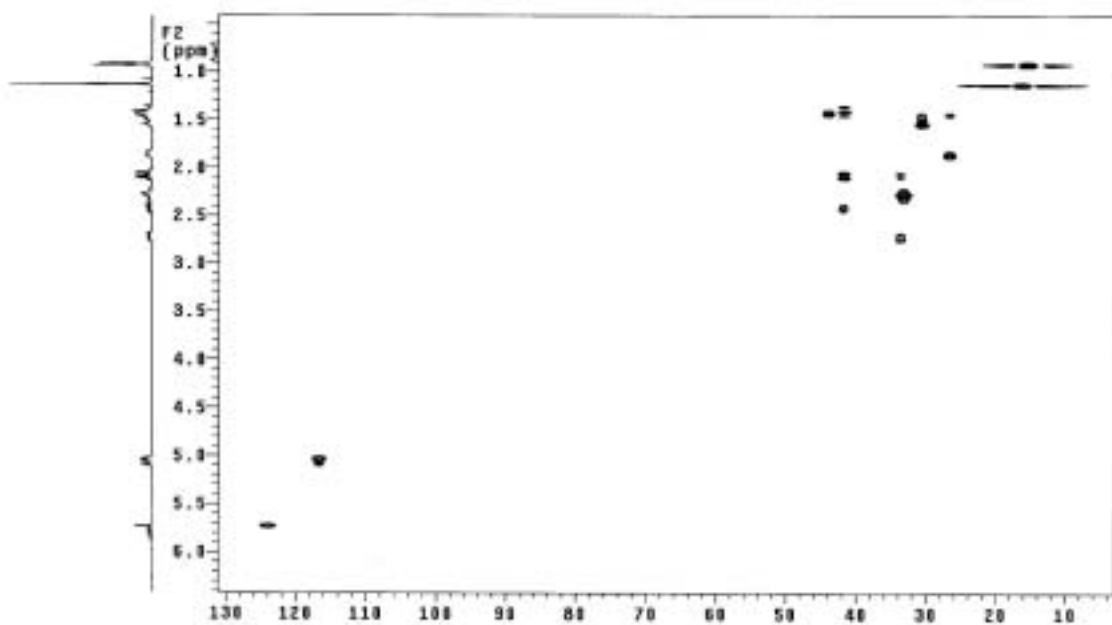
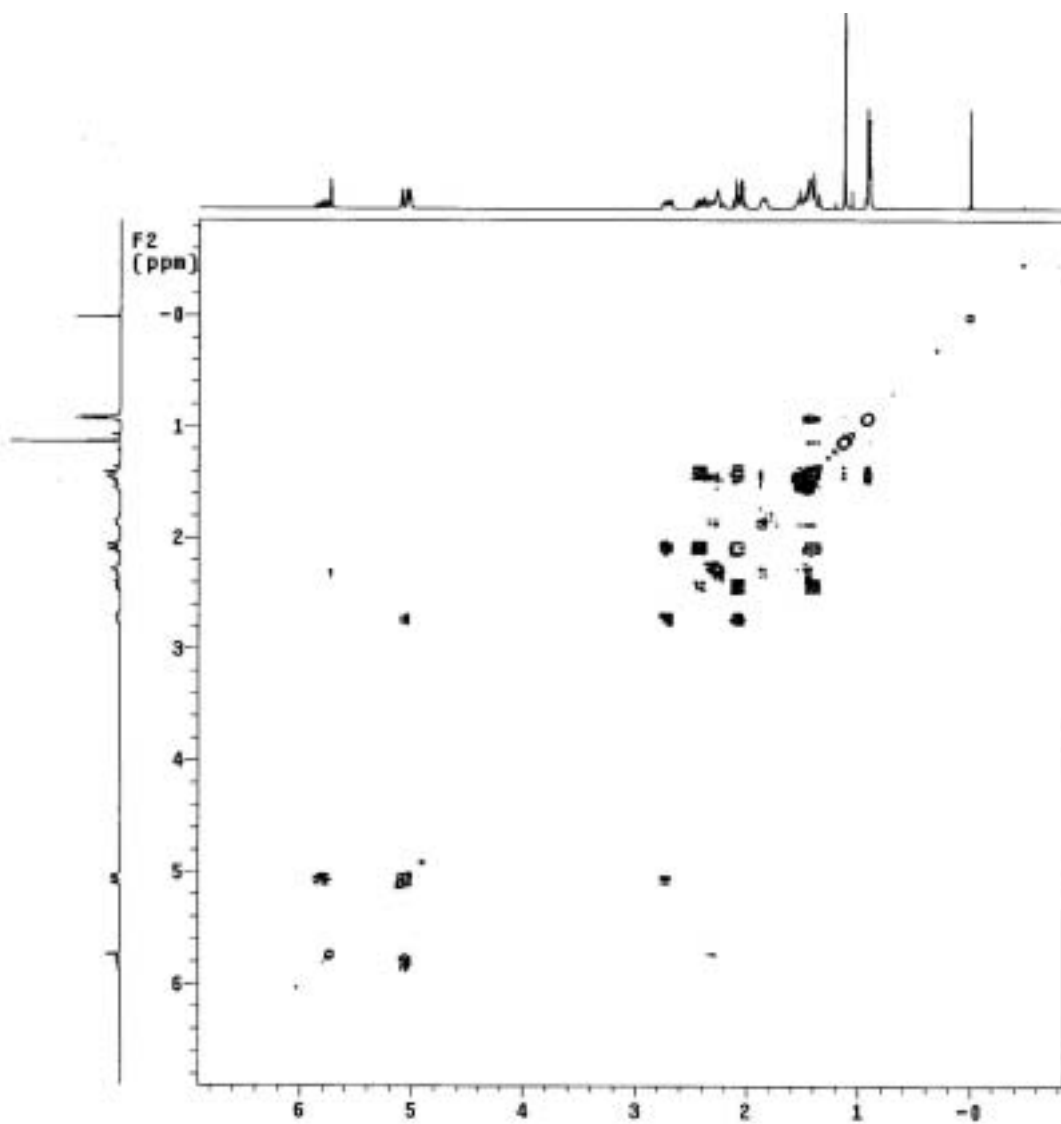
Datos espectroscópicos del compuesto dialilado:

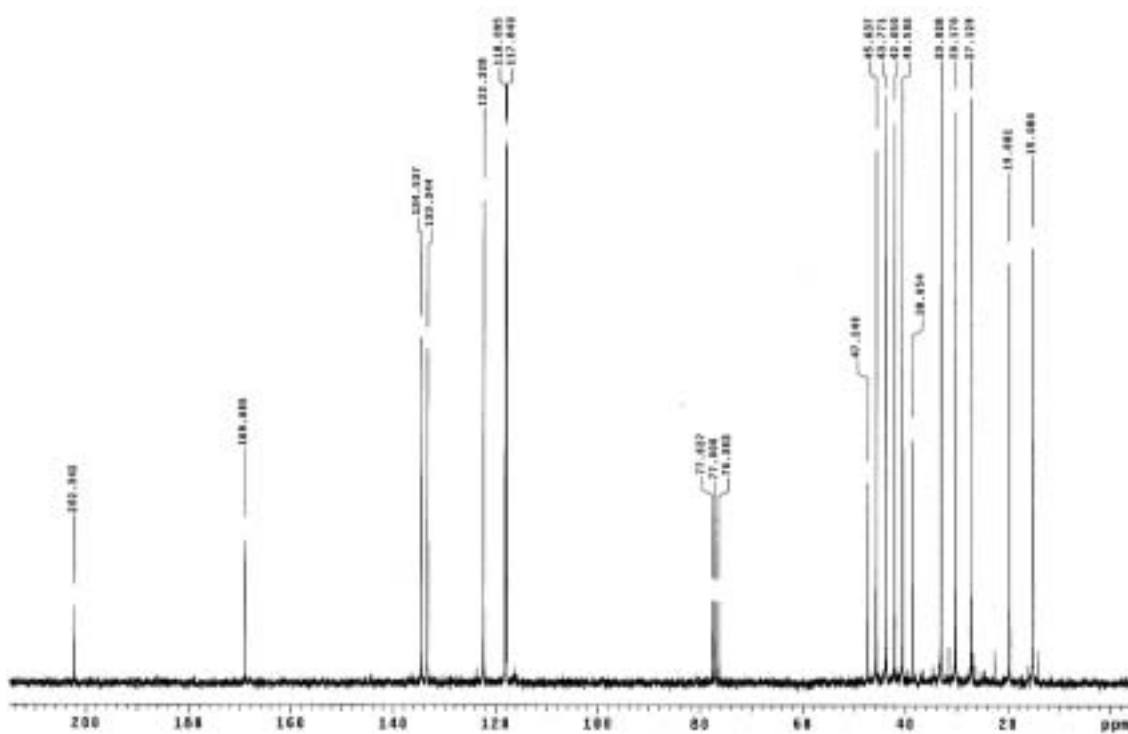
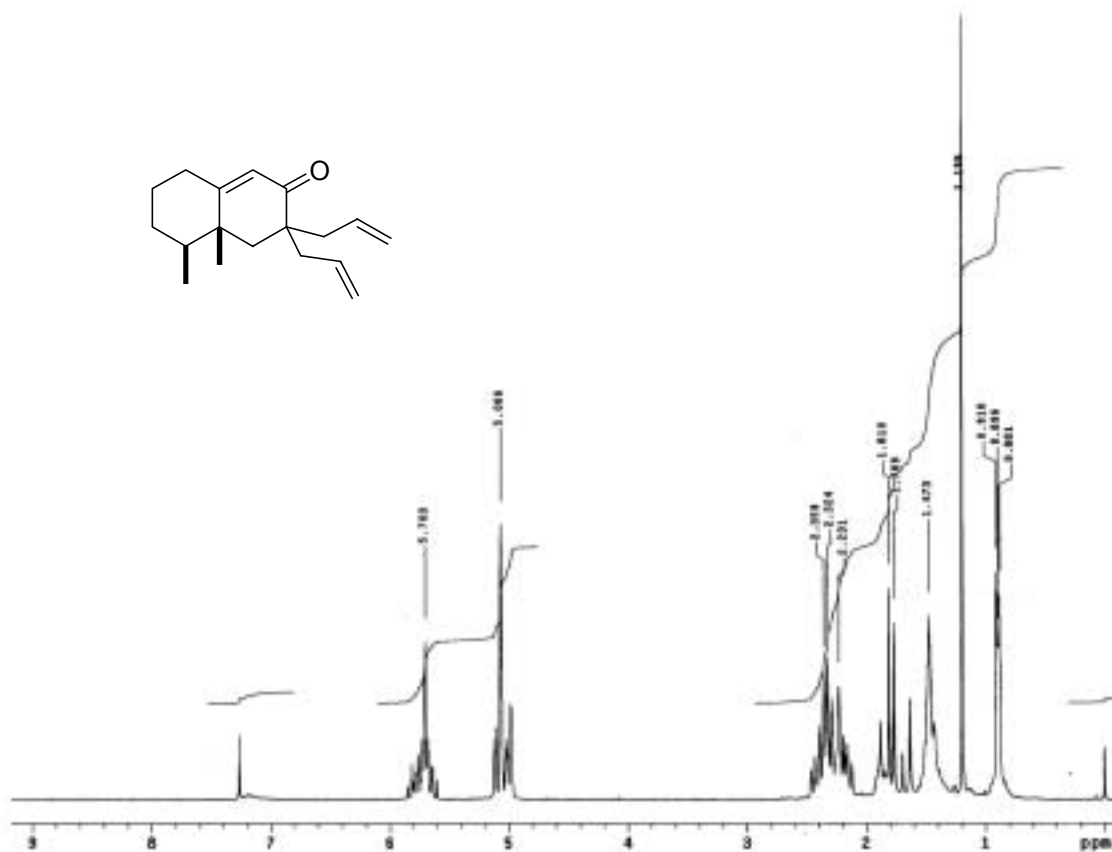
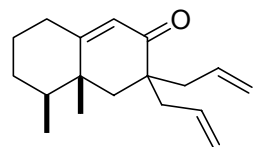
(4aR,5S)-3,3-Dialil-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona



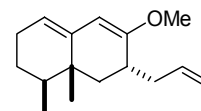
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,1 (C-15); 19,7 (C-14); 27,1 (C-2); 30,2 (C-3); 33,0 (C-1); 38,7 (C-5); 40,5 (CH₂); 42,1 (CH₂); 43,8 (C-6); 45,6 (C-4); 47,2 (C-7); 117,8 y 118,1 (=CH₂); 122,3 (C-9); 133,4 y 134,5 (CH); 169,1 (C-10); 202,3 (C-8).





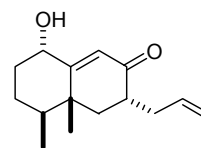
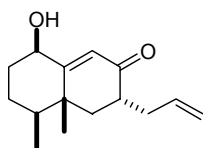


**(1*S*,7*R*,8*aR*)-7-Alil-6-metoxi-1,8*a*-dimetil-1,2,3,7,8,8*a*-
hexahidronaftaleno (77)**



Una disolución de la decalona anterior (418 mg, 1,92 mmol), ortoformiato de trimetilo (3,64 mL), metanol (0,66 mL) y TsOH (6 mg, 0,03 mmol) en DMF (3,64 mL) se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 h. Se añadió Et₃N (0,2 mL) y éter (25 mL), se lavó con NaHCO₃ (solución saturada). La fase orgánica se secó, concentró y el aceite que se obtuvo (400 mg) que se utilizó directamente sin purificación previa.

**(3*R*,4*aR*,5*S*,8*R*)-3-Alil-8-hidroxi-4*a*,5-
dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-
hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (78)** **(3*R*,4*aR*,5*S*,8*S*)-3-Alil-8-hidroxi-4*a*,5-
dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-
hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (79)**



Una mezcla de éter de dienol **77** (70 mg, 0,30 mmol) y NaHCO₃ (70 mg, 0,83 mmol) en THF (3 mL) enfriada a 0 °C se trató gota a gota con una disolución de Oxone[®] (260 mg, 0,422 mmol) en agua (2 mL) (ca. 5 min). La reacción se agitó durante 5 h a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite que se obtuvo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 25%) eluyendo primero el alcohol **78** (23 mg, 34%) y después su epímero **79** (7 mg, 10%).

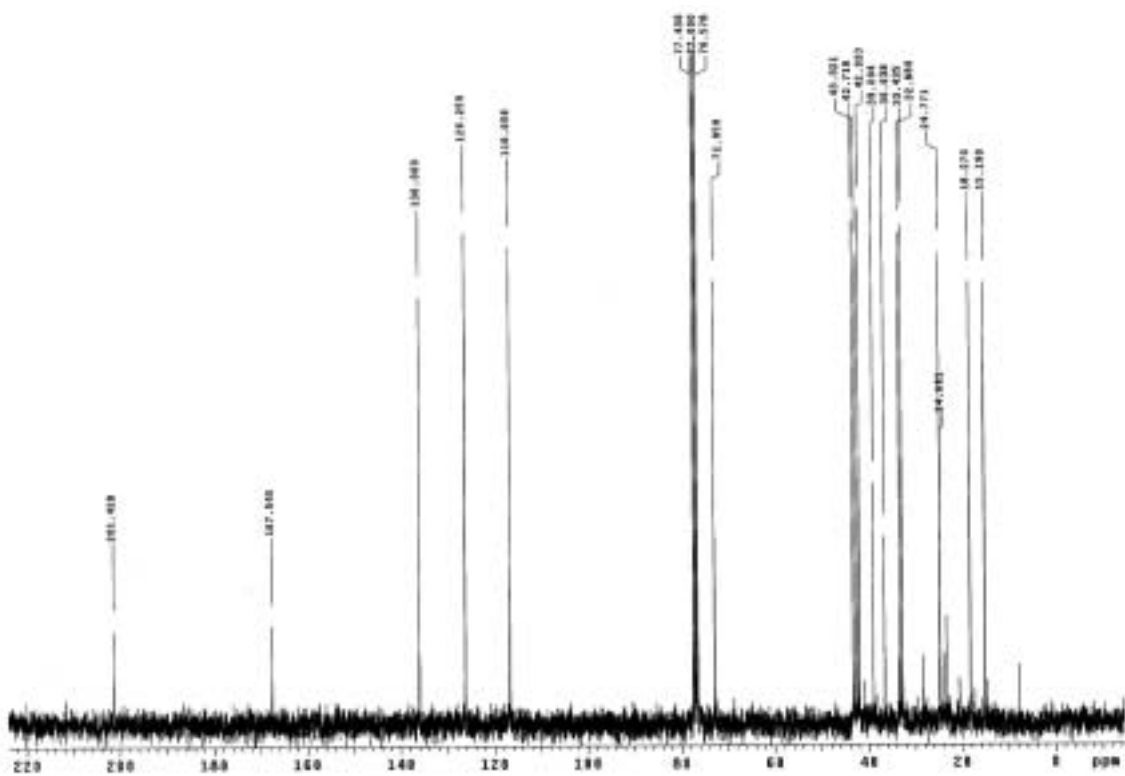
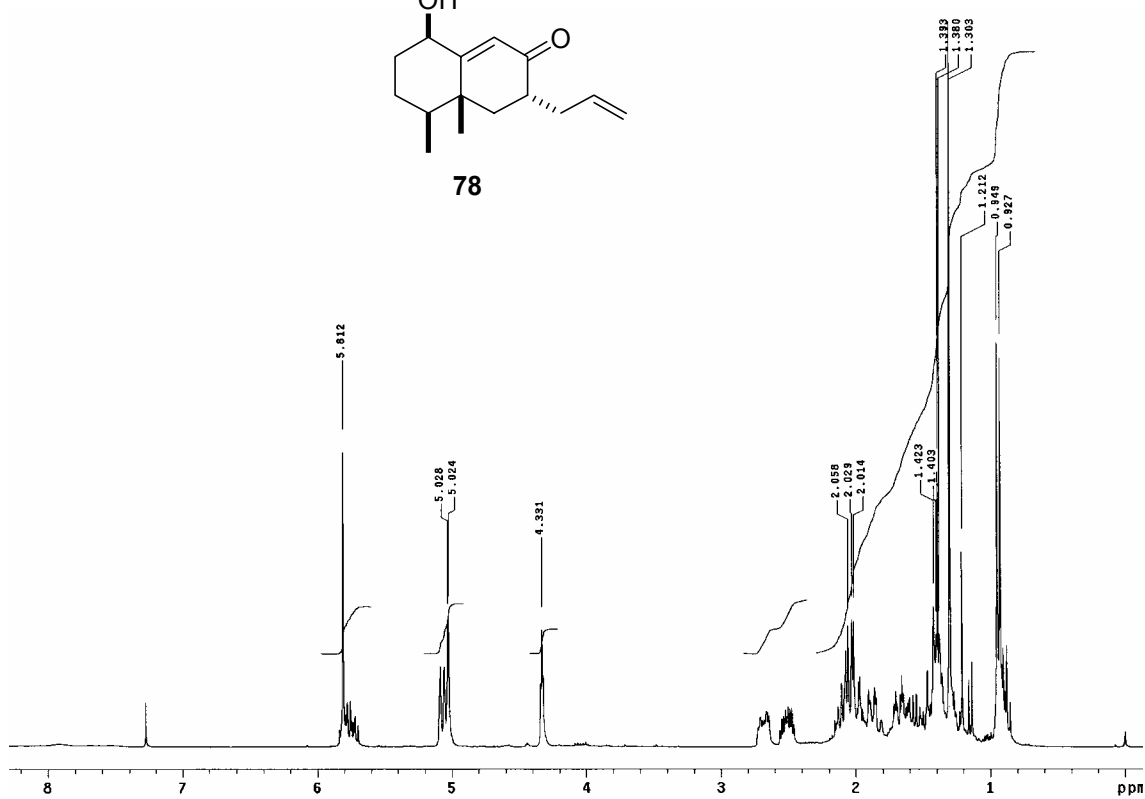
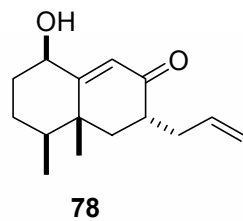
¹H-RMN (300 MHz, COSY, NOESY): 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, Me-15); 1,30 (s, 3H, Me-14); 1,35–1,50 (m, 3H, H-3, H-4_{ax}, H-6); 1,66 (tt, *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H, H-2_{ax}); 1,88 (qd, *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,00 (dq, *J* = 13, 2,5 Hz, 1H, H-2_{ec}); 2,03 (enmascarado, 1H, H-6); 2,06 (t, *J* = 13 Hz, 1H, H-11_R); 2,51 (dddd, *J* = 13, 9, 6,5, 2 Hz, 1H, H-7_{ax}); 2,68 (dddd, *J* = 13, 6,5, 2, 1 Hz, 1H, H-11_S); 4,33 (t,

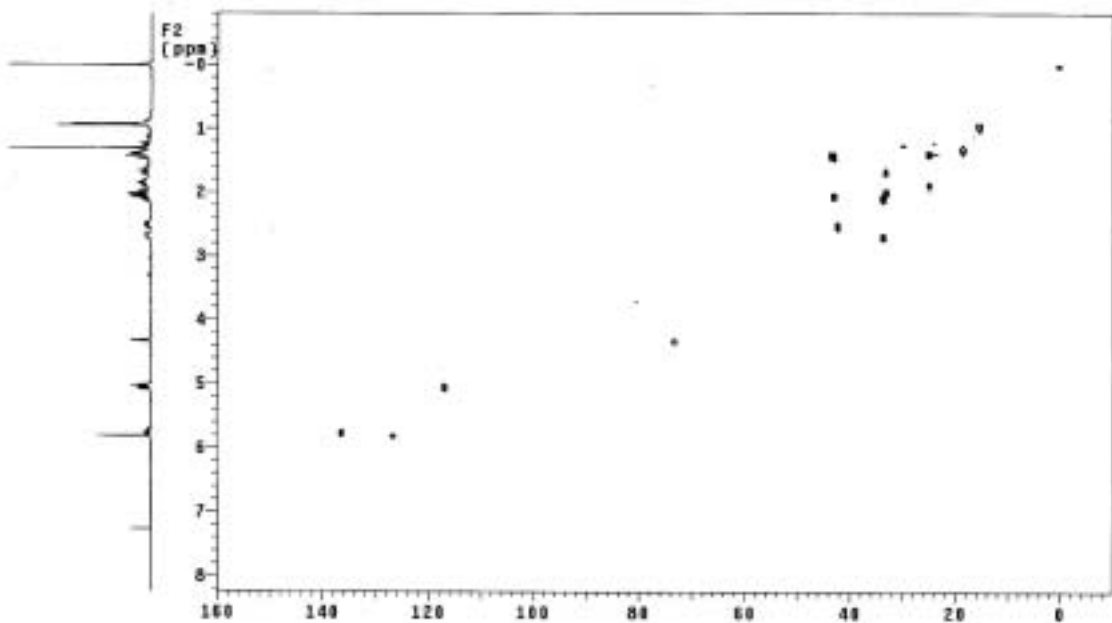
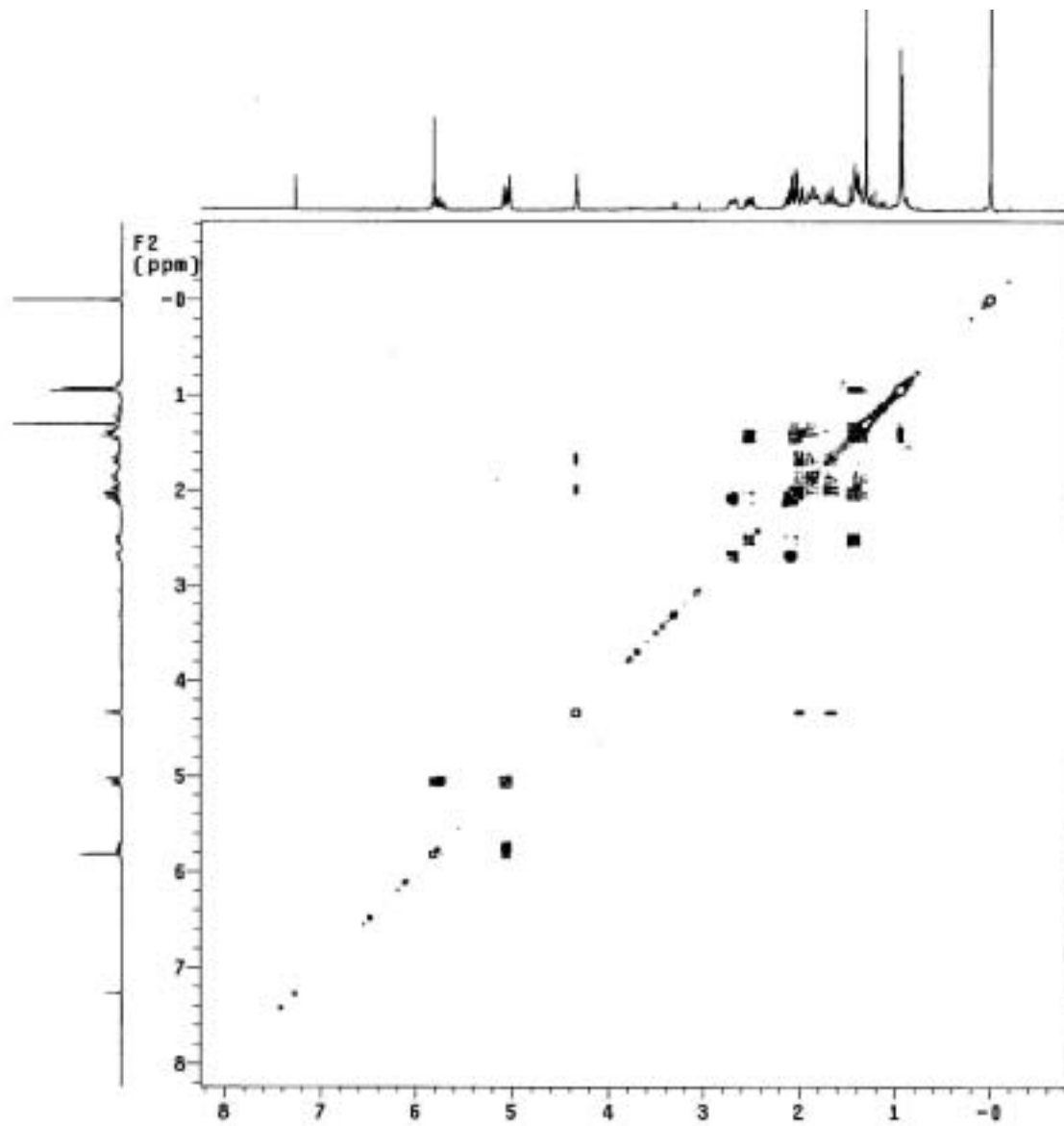
$J = 2,7$ Hz, 1H, H-1_{ec}); 5,04 (dd, $J = 10$ Hz, 1H, H-13); 5,05 (dd, $J = 17,1$ Hz, 1H, H-13); 5,76 (dddd, 17, 11, 7,6 Hz, 1H, H-12); 5,81 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,2 (C-15); 18,3 (C-14); 24,8 (C-3); 32,9 (C-2); 33,4 (C-11); 39,0 (C-5); 42,0 (C-7); 42,7 (C-6); 43,3 (C-4); 73,0 (C-1); 116,7 (C-13); 126,3 (C-9); 136,0 (C-12); 167,6 (C-10); 201,4 (C-8).

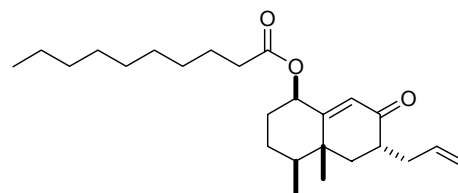
$[\alpha]_D = +63$ ($c = 1,46$, CH₂Cl₂).

Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₂O₂·1/3H₂O: C: 74,98%; H: 9,51%; O: 15,51. Hallado: C: 74,82%; H: 9,68%.





Decanoato de (1*R*,4*S*,4*aR*,6*R*)-6-alil-4,4a-dimetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo (80)



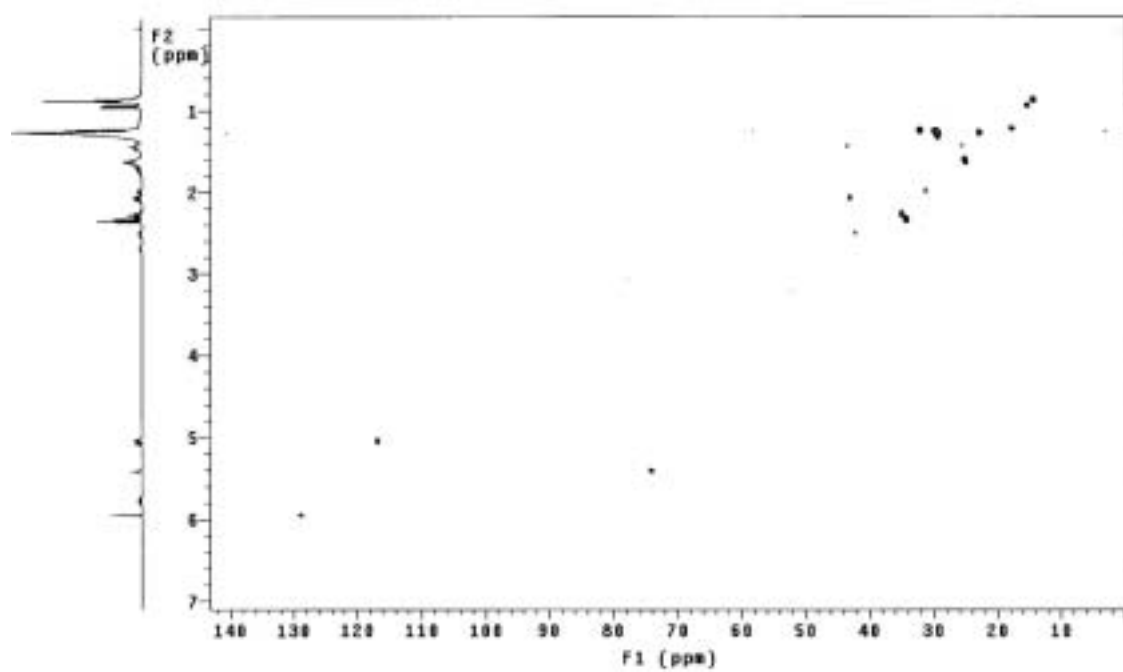
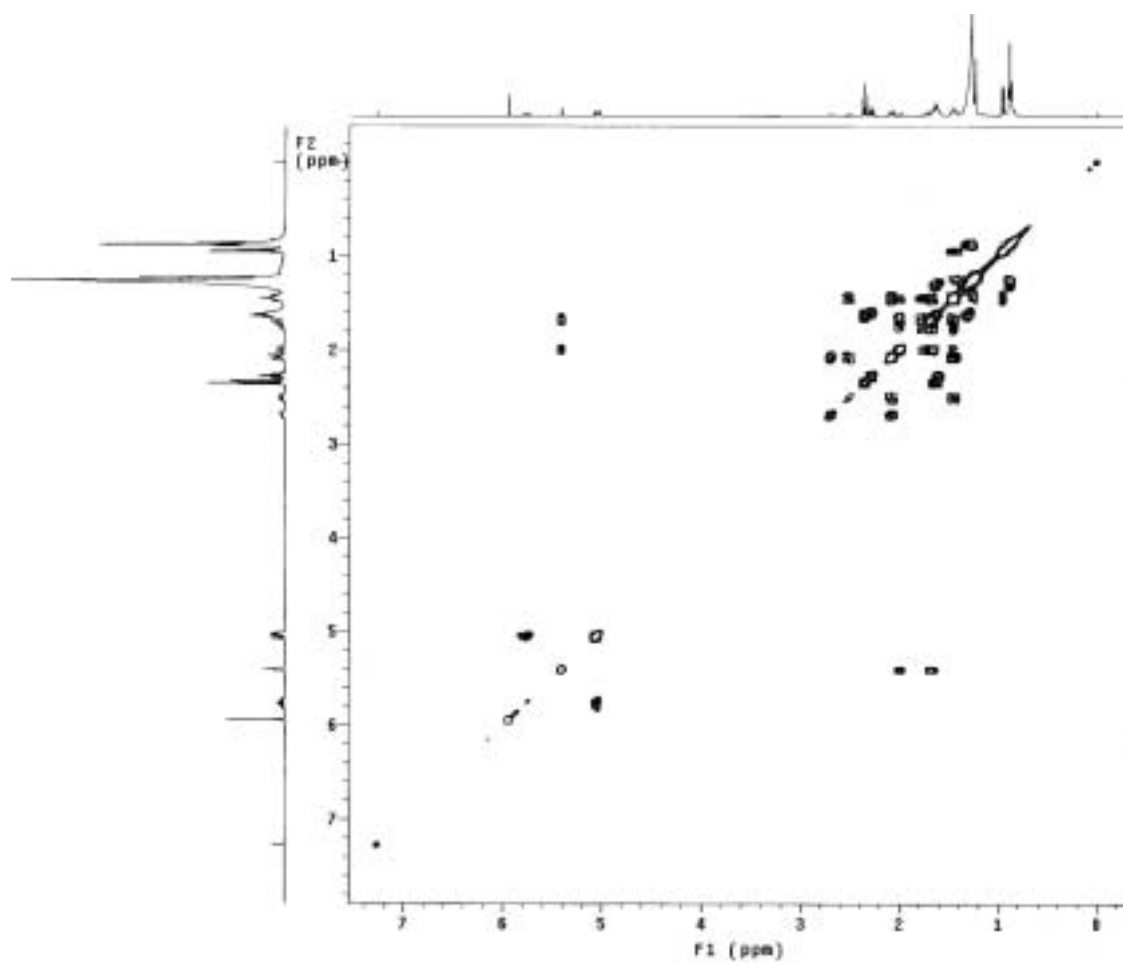
A una disolución del alcohol **78** (40 mg, 0,17 mmol) en THF (6 mL) se añadió DMAP (38 mg, 0,30 mmol), anhídrido decanoico (83 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,7 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. El crudo se vertió sobre agua-hielo-HCl 1 N y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con éter y tras varias extracciones las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada) y con NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) para obtener 61 mg (92%) del producto deseado **80**.

¹H-RMN (400 MHz, COSY, NOESY): 0,88 (t, $J = 7, 3$ Hz, 3H, H-10'); 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, Me-15); 1,23 (s, 3H, Me-14); 1,25 – 1,30 (m, 12H); 1,45 (m, 3H, H-3_{ec}, H-4, H-6); 1,62 (m, 2H, H-3'); 1,70 (m, H-2); 1,75 (cd, $J = 13, 2,5$ Hz, H-3_{ax}); 1,99 (dc, $J = 13, 2,5$ Hz, H-2_{ec}); 2,07 (m, 2H, H-6, H-11); 2,28 (td, $J = 7,5, 4$ Hz, 2H, H-2'); 2,50 (dddd, $J = 14, 8,5, 4, 4$ Hz, H-7_{ax}); 2,69 (m, 1H, H-11); 5,04 (dm, $J = 10$ Hz, 1H, H-13); 5,06 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, H-13); 5,4 (t, $J = 3$ Hz, 1H, H-1_{ec}); 5,76 (dddd, $J = 17, 11, 7, 6$ Hz, 1H, H-12); 5,94 (s, 1H, H-9).

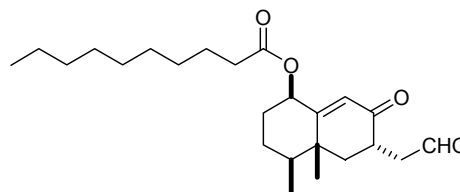
¹³C-RMN (100 MHz, DEPT, HSQC): 14,1 (C-10'); 15,1 (C-15); 17,5 (C-14); 24,7 (C-8'); 24,9 (C-3); 25,4 (C-3'); 29,1, 29,1, 29,3, 29,4, (C-4', C-5', C-6' y C-7'); 31,0 (C-2); 31,8 (C-9'); 33,3 (C-11); 34,7 (C-2'); 39,0 (C-5); 42,0 (C-7); 42,8 (C-6); 43,0 (C-4); 73,9 (C-1); 116,6 (C-13); 128,6 (C-9); 136,0 (C-12); 161,6 (C-10); 179,5 (C-1'); 200,8 (C-8).

$[\alpha]_D = +34,5$ ($c = 1,45$, CH₂Cl₂).

Análisis elemental calculado para C₂₅H₄₀O₃ 3/4H₂O: C: 74,68%; H: 10,40%; O: 14,92. Hallado: C: 74,59%; H: 11,22%.



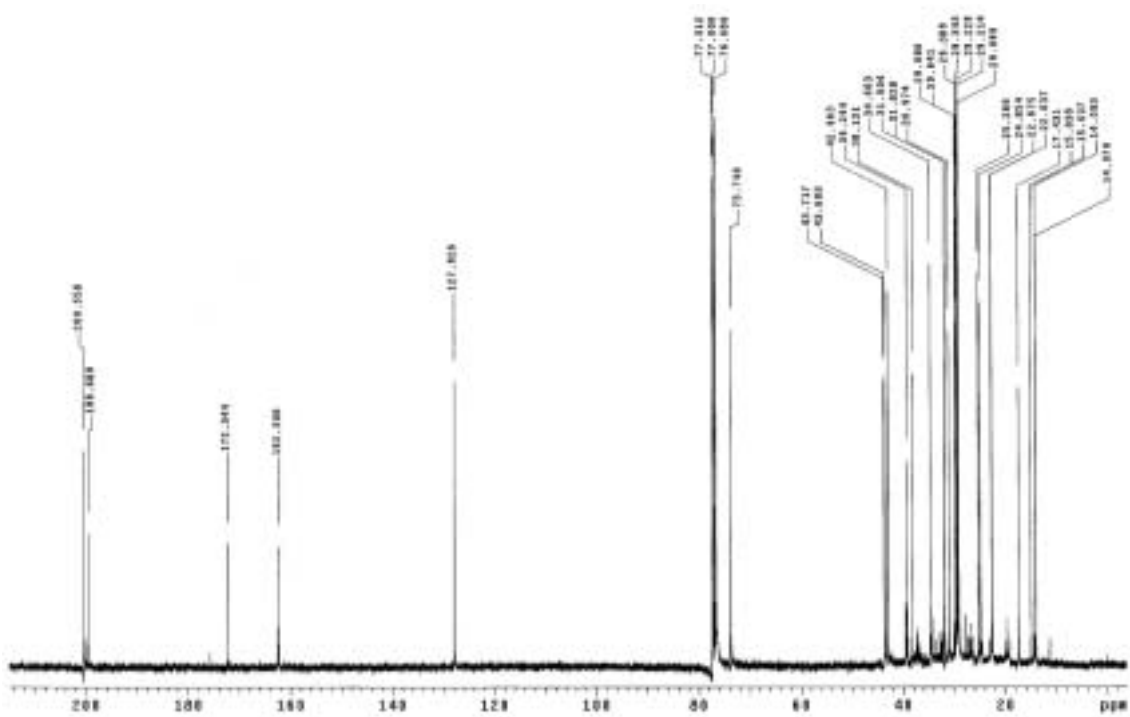
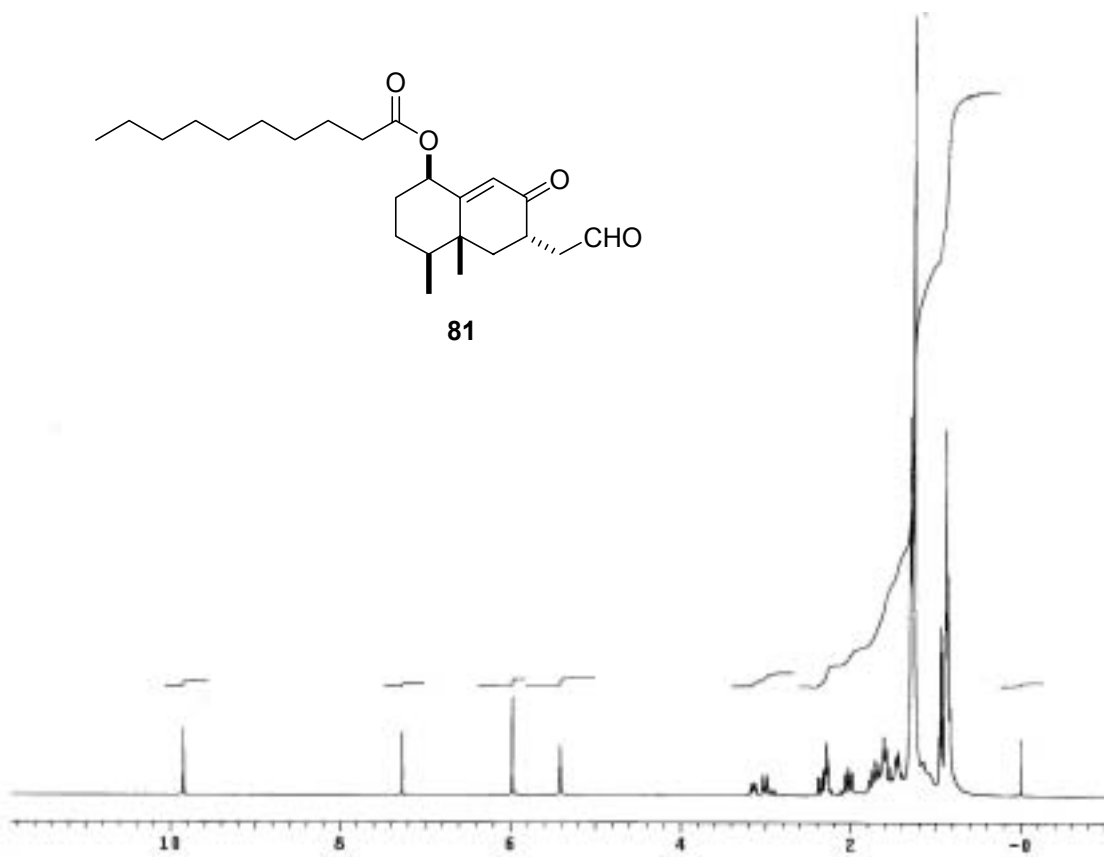
Decanoato de (1*R*,4*S*,4*aR*,6*S*)-4,4*a*-dimetil-7-oxo-6-(2-oxoetil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo (81)

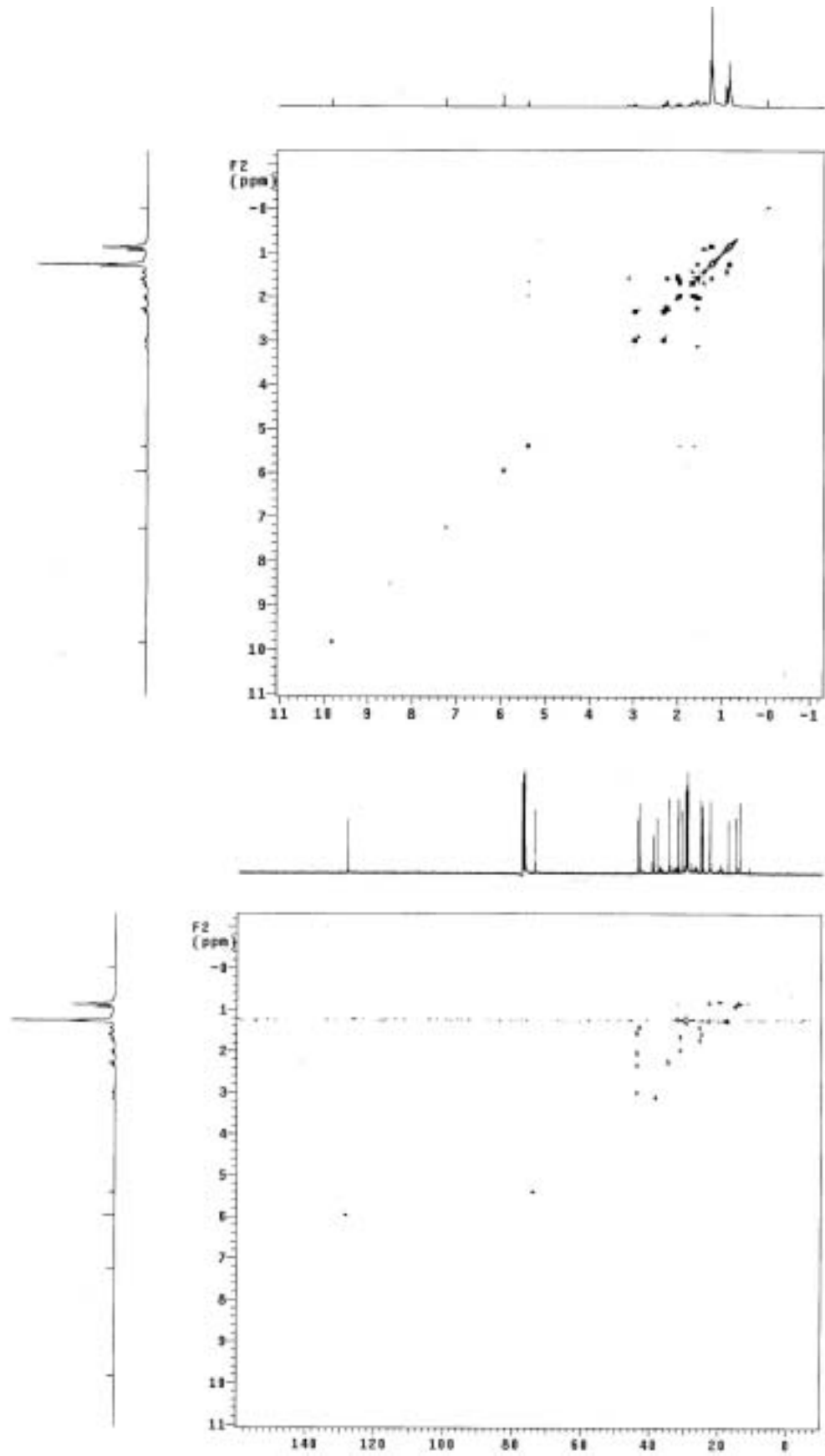


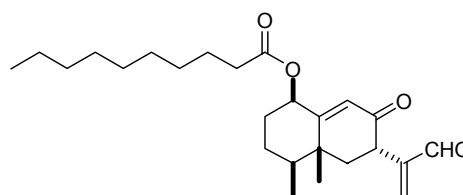
A una solución del éster **80** (60 mg, 0,157 mmol) en *t*-BuOH (5 mL) y agua (2,5 mL) se añadió sucesivamente tetraóxido de osmio (16 μ L, 4% en agua, 0,0025 mmol) y periodato de sodio (168 mg, 0,785 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 24 h. Se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada), agua y NaCl (disolución saturada) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró y se purificó mediante cromatografía utilizando como fase estacionaria en este caso Florisil® y como eluyente se utilizó una mezcla hexano/acetato de etilo (gradiente de 0 a 10%) para obtener 58 mg (96%) del aldehído **81**.

¹H-RMN (400 MHz, COSY, NOESY): 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, Me-10'); 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, Me-15); 1,26 (s, 3H, Me-14); 1,43 (m, 1H, H-4); 1,45 (m, 1H, H-3); 1,57 (m, 1H, H-6_{ax}); 1,61 (m, 1H, H-3'); 1,64 (m, 1H, H-2_{ax}); 1,73 (qd, $J = 14$, 2,5 Hz, H-3_{ax}); 1,98 (dc, $J = 14$, 5 Hz, 1H, H-2_{ec}); 2,05 (dd, $J = 12,5$, 4,5 Hz, 1H, H-6); 2,28 (m, H-2'); 2,36 (ddd, $J = 17,5$, 6, 1 Hz, H-11); 3,01 (ddd, $J = 17,5$, 6, 1 Hz, H-11); 3,14 (dc, $J = 14,5$, 5 Hz, 1H, H-7_{ax}); 5,41 (s, 1H, H-1); 5,98 (s, 1H, H-9); 9,85 (s, 1H, H-12).

¹³C-RMN (100 MHz, DEPT, HSQC): 14,1 (C-10'); 15,0 (C-15); 17,4 (C-14); 22,6 (C-8'); 24,9 (C-3'); 25,3 (C-3); 29,1 (C-7'); 29,2 (C-6'); 29,4 (C-5'); 29,7 (C-4'); 31,0 (C-2); 31,8 (C-9'); 34,7 (C-2'); 38,1 (C-7); 39,2 (C-5); 43,0 (C-4); 43,6 (C-11); 43,7 (C-6); 73,7 (C-1); 127,9 (C-9); 162,3 (C-10); 172,3 (C-1'); 199,7 (C-12); 200,6 (C-8).





Xilarenal A (2)

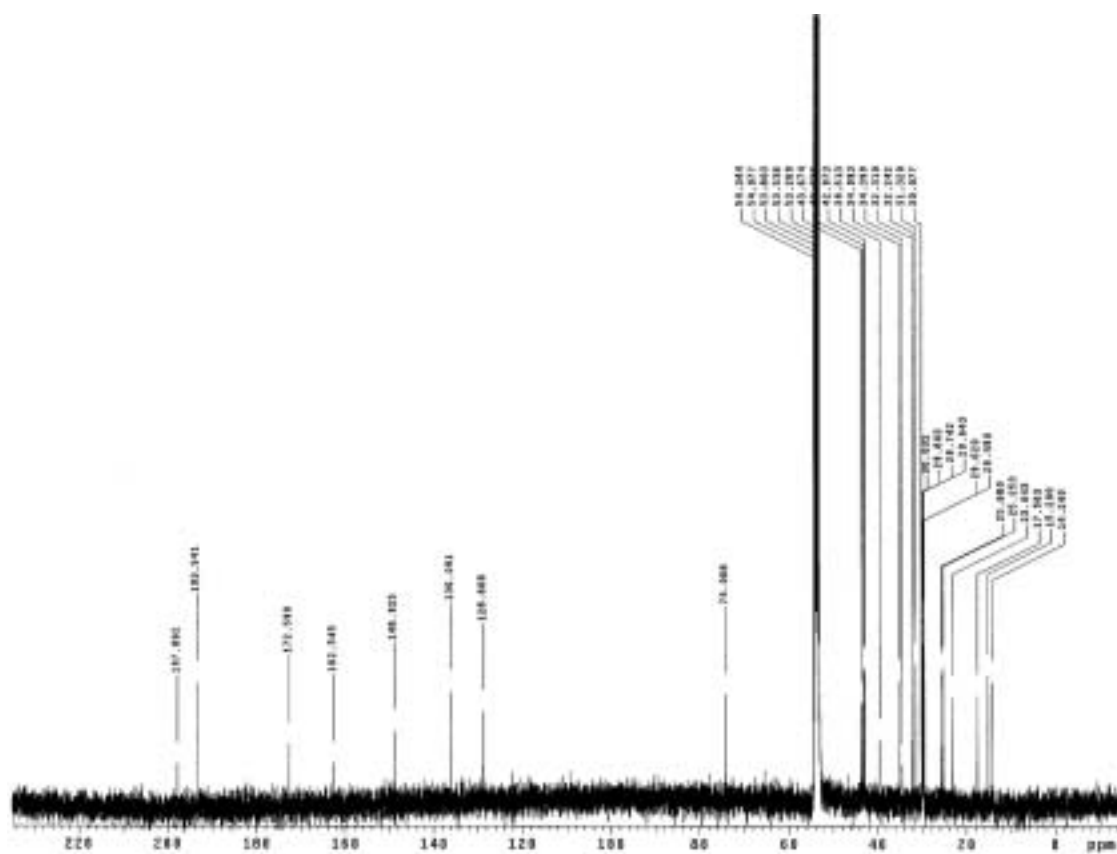
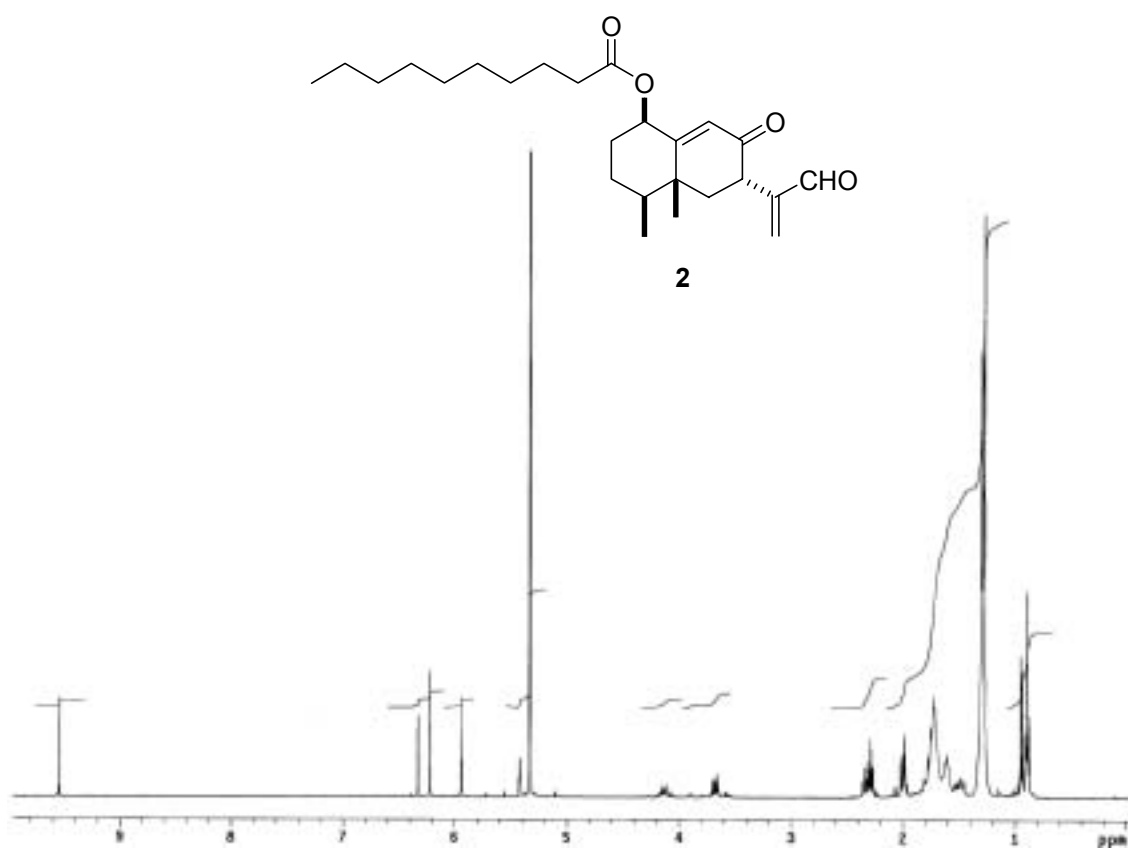
A una disolución de LDA (0,109 mL, 1,5 M en THF, 0,164 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió el aldehído **81** (61 mg, 0,156 mmol) disuelta en THF (0,3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con la sal de Eschenmoser (60 mg, 0,328 mmol). Tras agitar durante 30 minutos a baja temperatura la suspensión se llevó a temperatura ambiente gradualmente. El crudo se evaporó a sequedad y se redisolvió en metanol (0,5 mL). A continuación se trató con un exceso de MeI (0,2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se evaporó a sequedad y el residuo se agitó enérgicamente en 0,6 mL de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y 0,4 mL de diclorometano hasta su completa disolución. A continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 12%) obteniéndose 14 mg de xilarenal A de una pureza del 80% según el análisis de sus espectros de RMN y del cromatograma de HPLC-UV, lo que representa un 17% de rendimiento químico. Esta muestra se sometió a un proceso de purificación adicional mediante HPLC semipreparativo (70/30 AcCN/ H_2O a 100% AcCN en 30 minutos) λ utilizada 220. Habiendo encontrado las condiciones de elución mediante HPLC PDA (gradiente 90 a 100 AcCN/ H_2O en 15 minutos). De esta manera se obtuvieron 2,3 mg de xilarenal A.

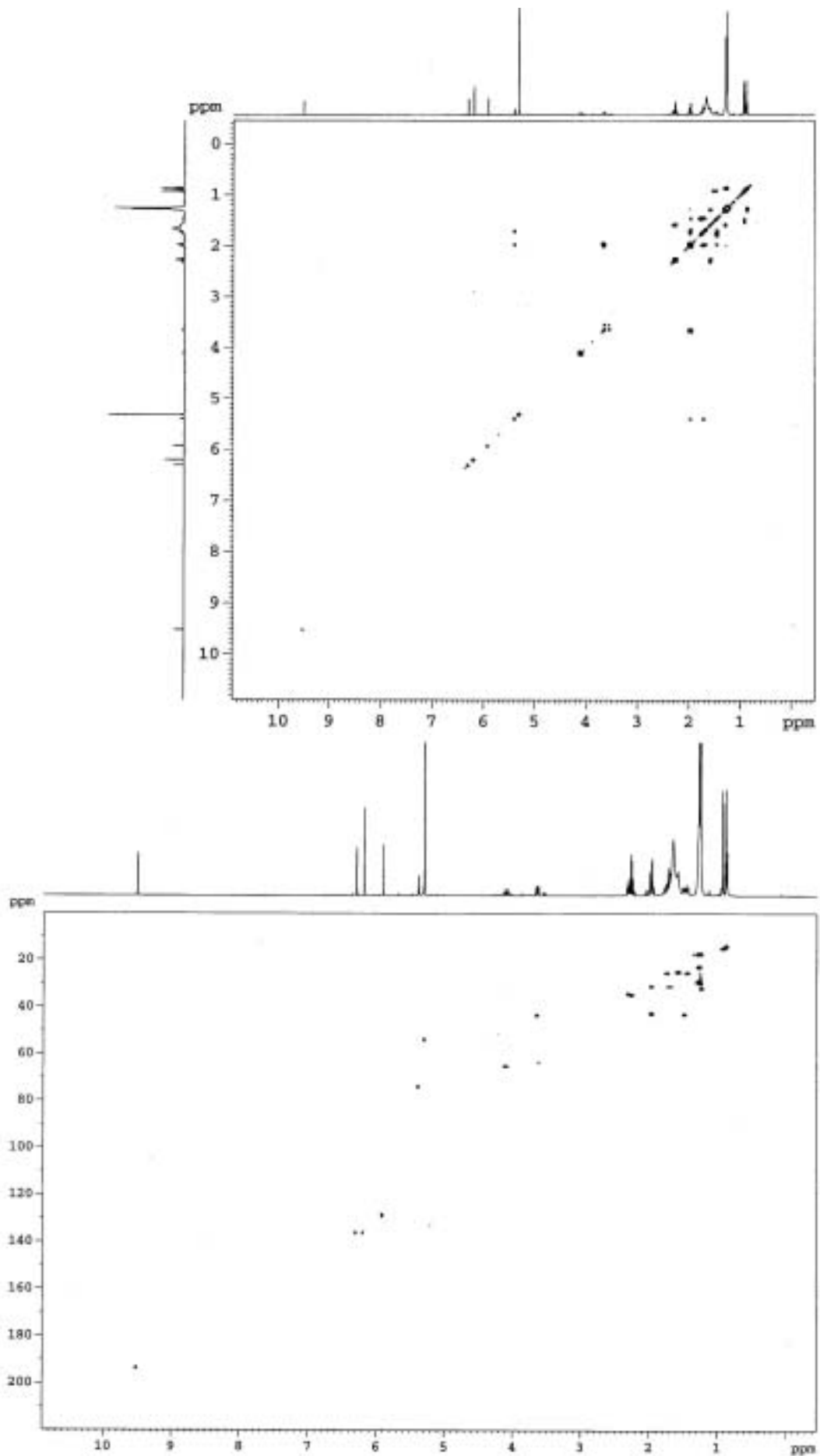
^1H -RMN (500 MHz, COSY, NOESY): 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, Me-10'); 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, Me-15); 1,27 (s, 3H, Me-14); 1,27-1,29 (m, 12H); 1,45 (m, 1H, H-3); 1,50 (m, 1H, H-4); 1,59 (m, 2H, H-3'); 1,72 (m, 1H, H-2); 1,75 (m, 1H, H-3); 1,98 (m, 2H, H-6); 1,99 (m, 1H, H-2); 2,28 (pseudo c, $J = 7,5$ Hz, H-2'); 3,66 (dd,

$J = 13,2, 5,5$ Hz, H-7); 5,41 (pseudo t, $J = 3$ Hz, 1H, H-1); 5,93 (s, 1H, H-9); 6,21 (s, 1H, H-13); 6,32 (s, 1H, H-13); 9,53 (s, 1H, H-12).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DEPT, HSQC): 14,24 (C-10'); 15,21 (C-15); 17,55 (C-14); 23,04 (C-8'); 25,24 (C-3'); 25,68 (C-3); 31,32 (C-2); 29,48, 29,61, 29,64, 29,80, (C-4', C-5', C-6' y C-7'); 32,25 (C-9'); 34,98 (C-2'); 39,51 (C-5); 42,96 (C-6); 43,23 (C-4); 43,66 (C-7); 74,07 (C-1); 128,66 (C-9); 136,11 (C-13); 148,91 (C-11); 162,54 (C-10); 172,59 (C-1'); 193,55 (C-12); 197,88 (C-8).

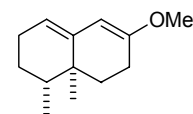
$[\alpha]_{\text{D}} = +17,4$ ($c = 0,1$, CH_2Cl_2). (Lit. xilarenal A $[\alpha]_{\text{D}} = +30$ ($c = 0,4$, CH_2Cl_2)).





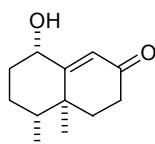
5.8 Síntesis de segunda generación del xilarenal A

(1*R*,8*aS*)-1,8*a*-Dimetil-6-metoxi-1,2,3,7,8,8*a*-hexahidronaftaleno (**82**)

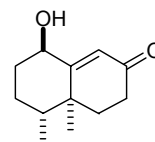


Una disolución de la decalona (–)-**3** (3,1 g, 17,4 mmol), ortoformiato de trimetilo (33 mL), metanol (6 mL) y TsOH (60 mg, 0,3 mmol) en DMF (33 mL), se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 h. Se añadió Et₃N (1,9 mL) y éter (200 mL), se lavó con NaHCO₃ (solución saturada). La fase orgánica se secó, concentró y el aceite que se obtuvo (3,1 g, 92%) se utilizó directamente en la siguiente reacción.

(4*aS*,5*R*,8*S*)-8-Hidroxi-4*a*,5-dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (**83**)



(4*aS*,5*R*,8*R*)-8-Hidroxi-4*a*,5-dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (**84**)



Una mezcla de éter de dienol **82** (0,1 g, 0,52 mmol) y NaHCO₃ (0,13 g, 1,56 mmol) en THF (5 mL) enfriada a 0 °C se trató gota a gota con una disolución de Oxone[®] (0,48 g, 0,78 mmol) en agua (3 mL) (c.a. 5 min). La reacción se agitó durante 5 h a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (disolución saturada) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite que se obtuvo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 25%) eluyendo primero el alcohol **83** (74 mg, 73%) y después su epímero **84** (6 mg, 6%).

Compuesto 83:

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 0,93 (d, $J = 7$ Hz, 3H, Me-15); 1,28 (s, 3H, Me-14); 1,40 (m, 2H, H-3_{ec}, H-4_{4x}); 1,66 (tt, $J = 14, 4$ Hz, 1H, H-2_{ax}); 1,70 (td, $J = 14,5$ Hz, 1H, H-6_{ax}); 1,86 (cd, $J = 13, 3$ Hz, H-3_{ax}); 1,97 (dc, $J = 13, 3$ Hz, H-2_{ec}); 2,01 (ddd, $J = 13,5, 5,3$ Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,37 (dddd, $J = 17, 4,5, 3, 1$ Hz, H-7_{ec}); 2,51 (ddd, $J = 17, 15, 5$ Hz, H-7_{ax}); 4,31 (t, $J = 3$ Hz, 1H, H-1_{ec}); 5,81 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT, HSQC): 15,1 (C-15); 17,9 (C-14); 24,8 (C-3); 32,8 (C-2); 34,2 (C-7); 36,8 (C-6); 38,3 (C-5); 43,0 (C-4); 73,1 (C-1); 126,3 (C-9); 168,9 (C-10); 200,8 (C-8).

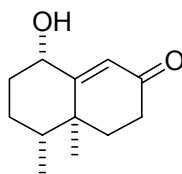
$[\alpha]_D = -142$ ($c = 1,7$, CHCl₃).

Masa exacta calculada para C₁₂H₁₈O₂: 194,1307. Hallada: 194,1312.

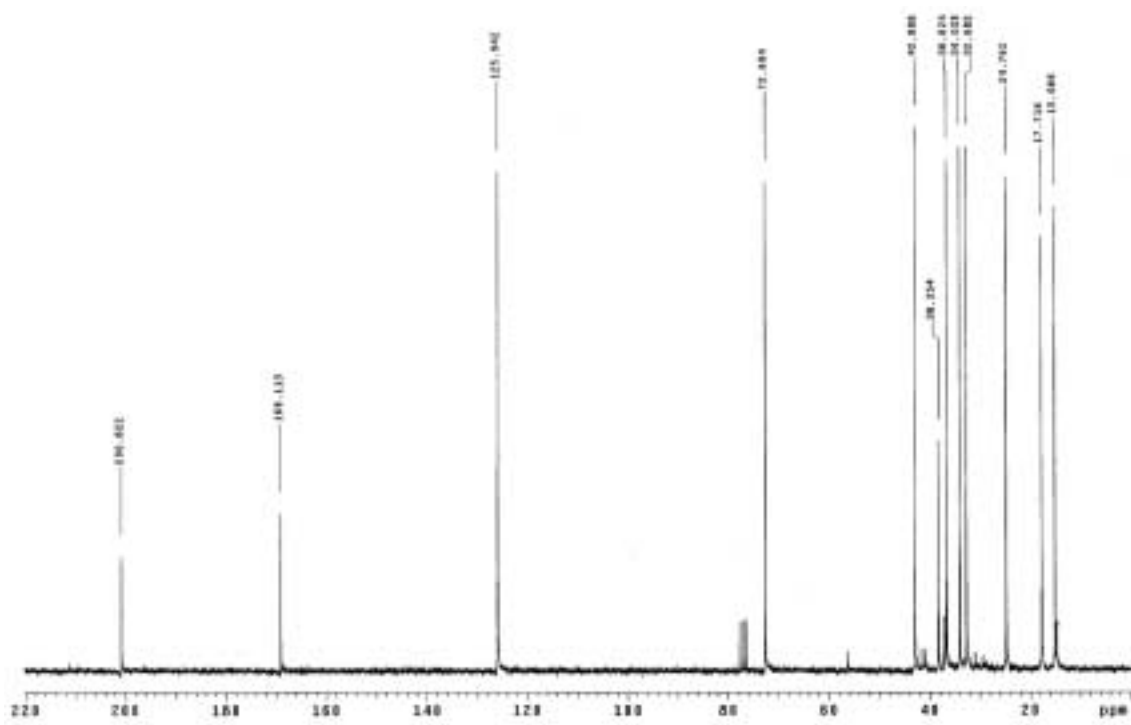
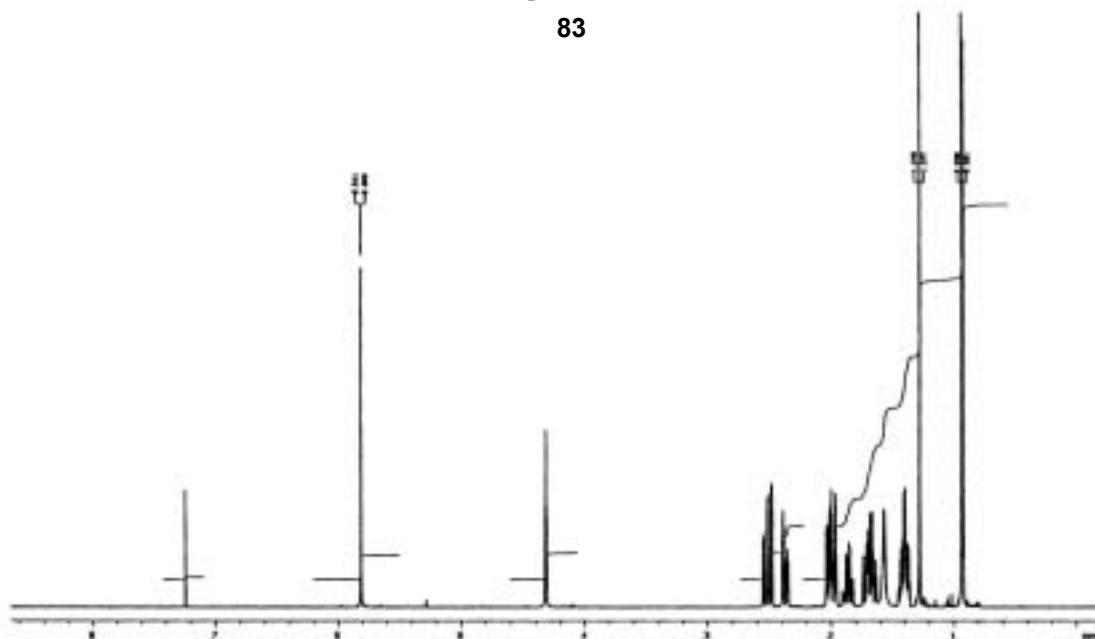
Compuesto 84:

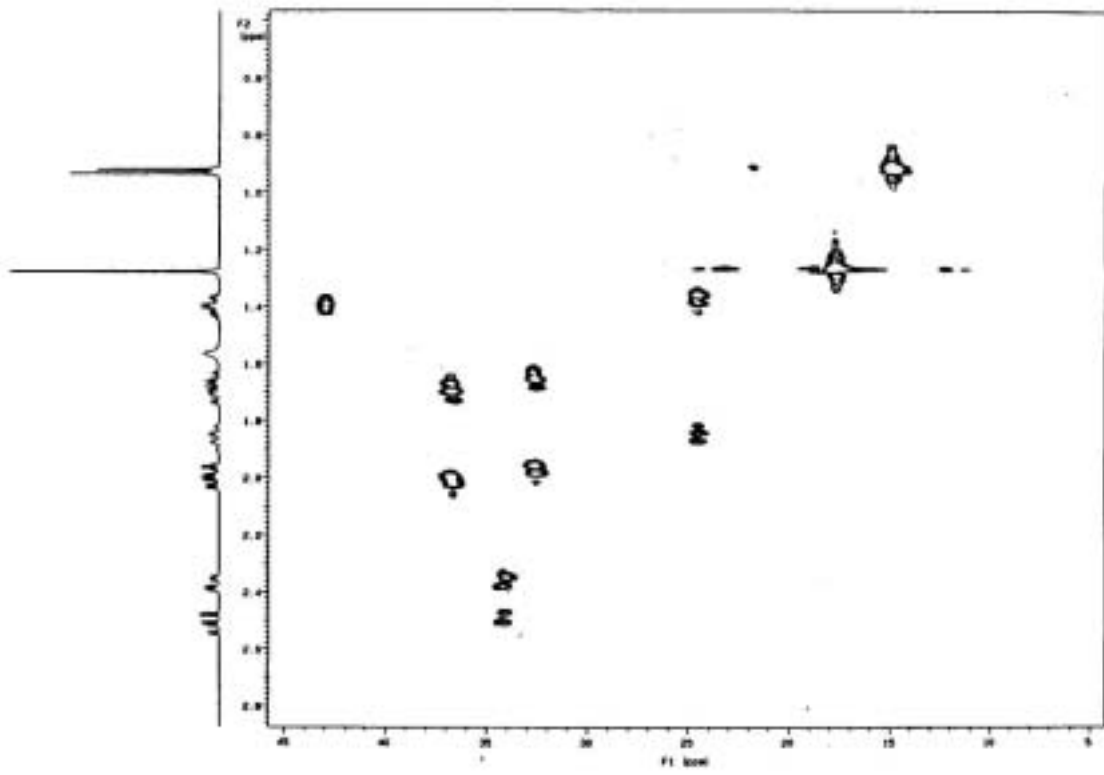
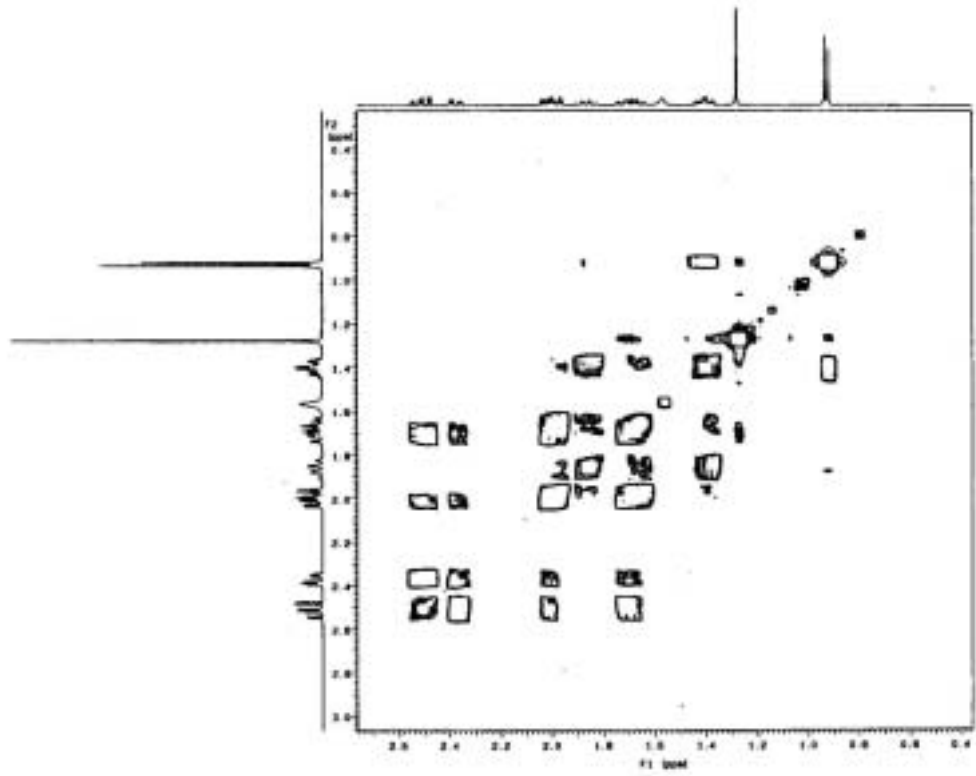
¹H-RMN (300 MHz): 0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, Me-15); 1,10 (s, 3H, Me-14); 1,42–1,53 (m, 3H); 1,56–1,65 (m, 1H); 1,77 (td, $J = 13,5, 5,3$ Hz, 1H); 2,01 (ddd, $J = 13,5, 4,9, 4$ Hz, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,32–2,49 (m, 3H); 4,3 (ddd, $J = 11,5, 5,6, 1,9$ Hz, 1H, H-1); 6,19 (s, 1H, H-9).

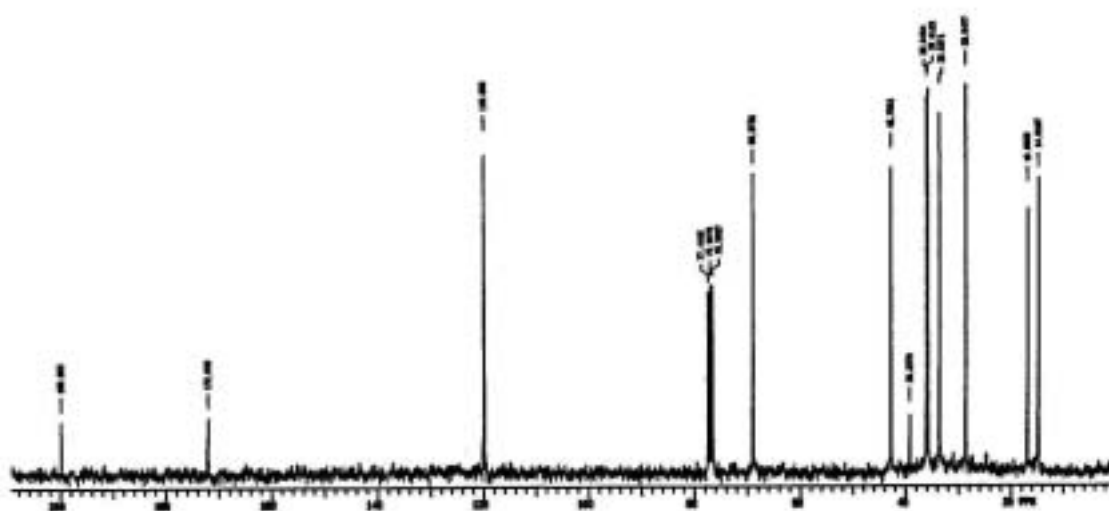
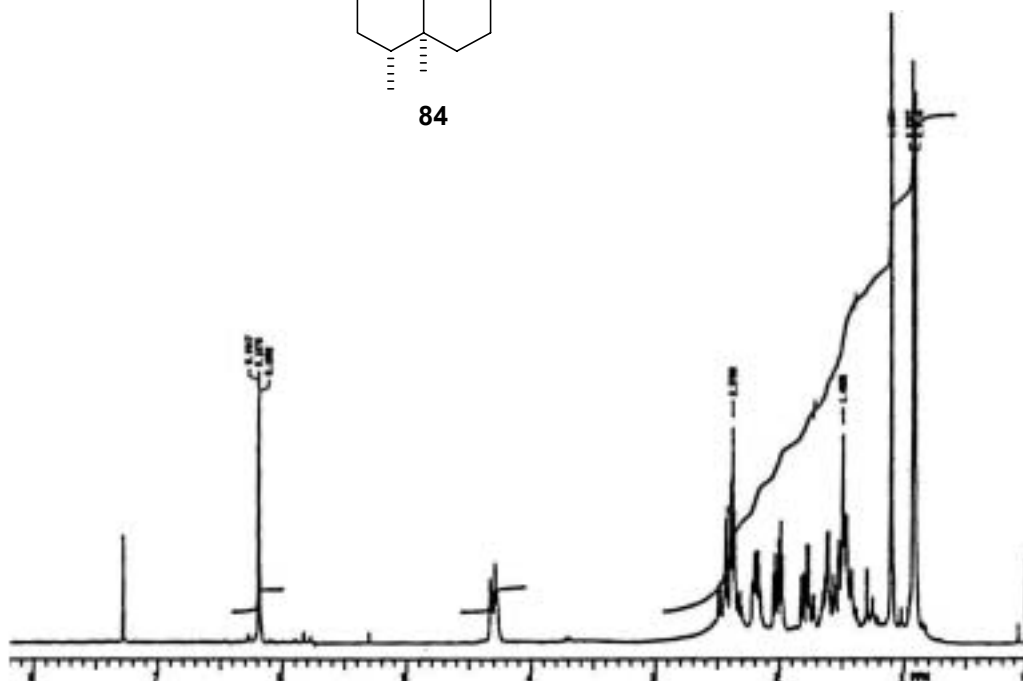
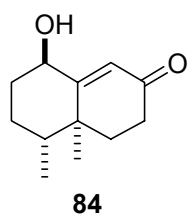
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 14,8 (C-15); 16,9 (C-14); 28,7 (C-3); 33,6 (C-2); 35,8 (C-7); 36,1 (C-6); 39,2 (C-5); 42,8 (C-4); 69,0 (C-1); 119,9 (C-9); 172,0 (C-10); 199,9 (C-8).



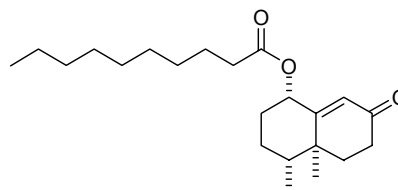
83







Decanoato de (1S,4R,4aS)-4,4a-dimetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidronaftalen-1-ilo (85)



A una disolución del alcohol **83** (150 mg, 0,77 mmol) en THF (24 mL) se añadió DMAP (170 mg, 1,39 mmol), anhídrido decanoico (377 mg, 1,15 mmol) y trietilamina (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. El crudo se vertió sobre agua-hielo-HCl 1 N y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con éter y tras varias extracciones las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (disolución saturada) y con NaCl (disolución saturada). La fase orgánica se secó, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 5%) para obtener 270 mg (100%) del producto deseado **85**.

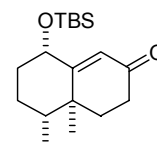
¹H-RMN (300 MHz): 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-10'); 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-15); 1,22 (s, 3H, Me-14); 1,26-1,30 (m, 12H); 1,46-1,50 (m, 2H, H-3_{ec}, H-4_{ec}); 1,60–1,80 (m, 3H, H-2_{ax}, H-6_{ax}, H-3_{ax}); 1,99 (dm, H-2_{ec}); 2,07 (ddd, $J = 13,5, 4,8, 3$ Hz, H-6_{ec}); 2,28 (td, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, H-2'); 2,38 (dm, $J = 17,5$ Hz, H-7_{ec}); 2,52 (ddd, $J = 17,5, 14,5, 5,2$ Hz, H-7_{ax}); 5,41 (ta, $J = 3$ Hz, 1H, H-1); 5,95 (s, 1H, H-9).

¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): 14,1 (C-10'); 15,2 (C-15); 17,3 (C-14); 22,6 (CH₂); 24,9 (CH₂); 25,4 (CH₂); 29,1, 29,2, 29,4 (C-4', C-5', C-6'); 30,9 (C-7'); 31,0 (C-2); 31,8 (C-9'); 34,2 (C-7); 34,6 (C-2'); 36,8 (C-6); 38,3 (C-5); 42,6 (C-4); 74,1 (C-1); 128,6 (C-9); 162,7 (C-10); 172,2 (C-1'); 200,0 (C-8).

$[\alpha]_D = -51$ ($c = 3$, CHCl₃).

Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₆O₃·1/2H₂O: C: 73,91%; H: 10,43%; O: 15,66. Hallado: C: 74,17%; H: 10,64%.

(4a*S*,5*R*,8*S*)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (86)



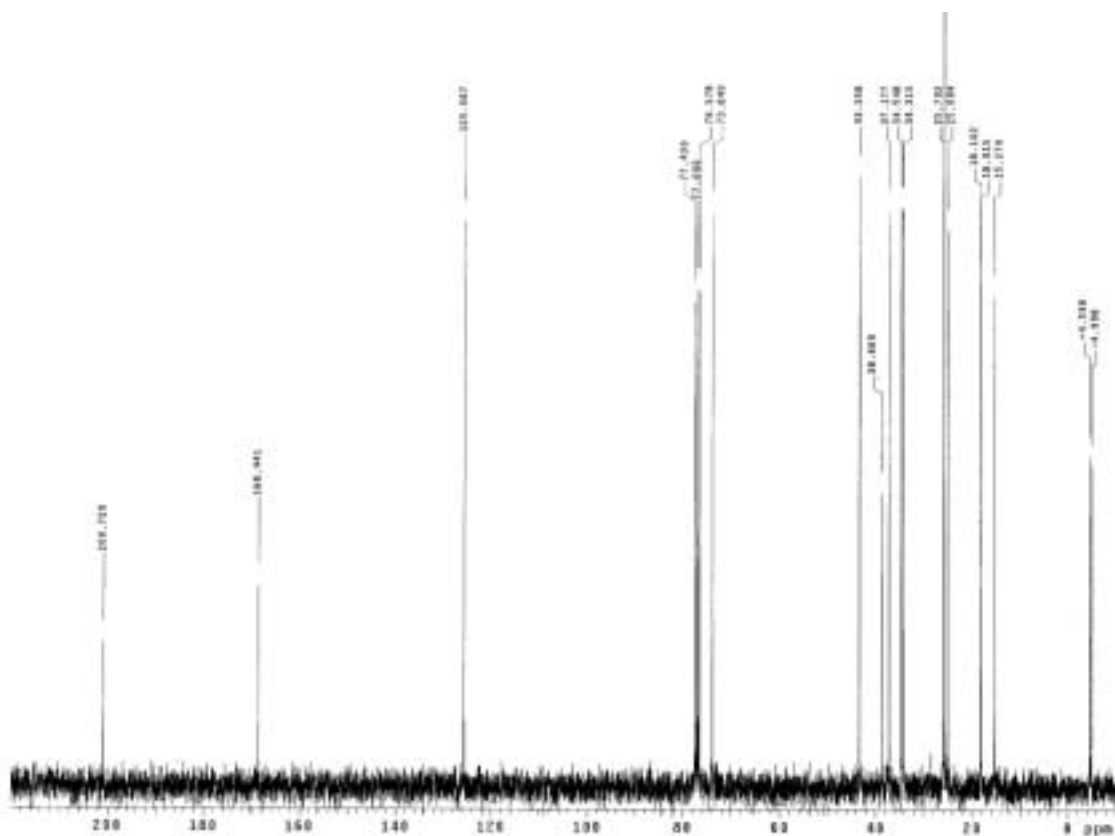
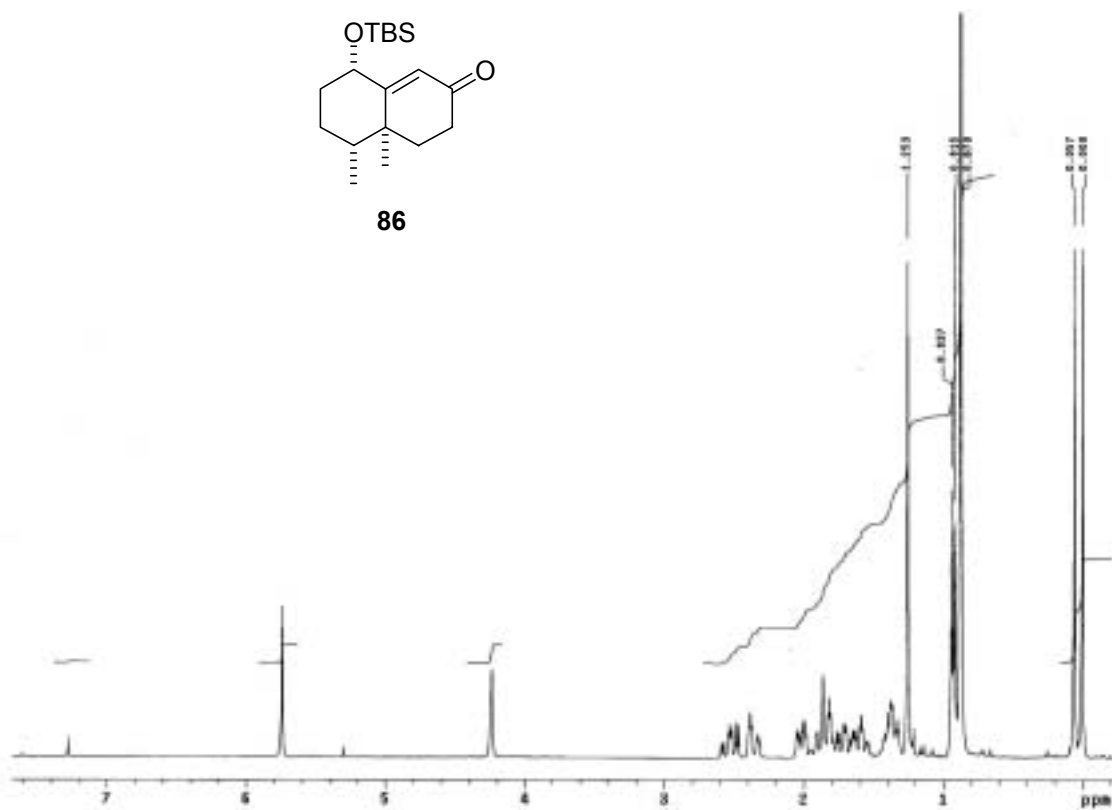
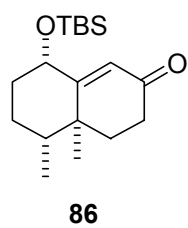
A una solución del alcohol **83** (50 mg, 0,258 mmol) en DMF se añadió sucesivamente cloruro de *t*-butildimetilsililo (116 mg, 0,77 mmol) e imidazol (88 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 40 °C. El crudo se vertió sobre agua y la mezcla se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NH₄Cl (disolución saturada) y NaCl (disolución saturada) y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 3%) para obtener 59 mg (74%) del producto protegido, **86**.

¹H-RMN (300 MHz): 0,00 (s, 3H, Me-Si); 0,05 (s, 3H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, Me₃C-Si); 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, Me-15); 1,25 (s, 3H, Me-14); 1,30–1,45 (m, 2H, H-3_{ec}, H-4_{ax}); 1,59 (tt, *J* = 14, 4 Hz, 1H, H-2_{ax}); 1,70 (td, *J* = 13,5, 4 Hz, 1H, H-6_{ax}); 1,84 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1H, H-2_{ec}); 1,86 (cd, *J* = 13,3 Hz, 1H, H-3_{ax}); 2,01 (ddd, *J* = 13,5, 5, 3 Hz, 1H, H-6_{ec}); 2,35 (dm, *J* = 16,5 Hz, 1H, H-7_{ec}); 2,48 (ddd, *J* = 17, 15, 5 Hz, 1H, H-7_{ax}); 4,23 (s, 1H, H-1_{ec}); 5,74 (s, 1H, H-9).

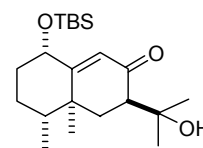
¹³C-RMN (75 MHz, DEPT): -5,0 (CH₃-Si); -4,6 (CH₃-Si); 15,3 (C-15); 18,0 (C-Si); 18,1 (C-14); 25,0 (C-3); 25,7 (CH₃C-Si); 34,1 (C-7); 34,5 (C-2); 37,2 (C-6); 38,7 (C-5); 43,4 (C-4); 73,8 (C-1); 125,6 (C-9); 168,5 (C-10); 200,7 (C-8).

[α]_D = -50 (*c* = 0,7, CHCl₃).

Análisis elemental calculado para C₁₈H₃₂O₂Si·1/3H₂O: C: 68,75%; H: 10,47%; O: 11,85; Si: 8,93. Hallado: C: 68,71%; H: 10,37%.



(3S,4aS,5R,8S)-8-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-(1-hidroxi-1-metiletil)-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (87)



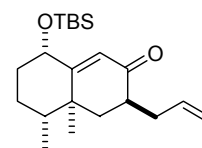
A una disolución de $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (0,81 mL, 1 M en THF, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió la cetona **86** (50 mg, 0,16 mmol) disuelta en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos a dicha temperatura, y posteriormente se añadió cloruro de zinc (25 mg, 0,18 mmol) en THF (0,5 mL). Tras agitar durante 10 minutos se añadió acetona (120 μL , 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente se llevó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante 2 h y media. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl y éter. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl , se secó y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 10%) obteniéndose 16 mg de producto **87** (27%) y 22 mg de producto **86** de partida (rendimiento 48% teniendo en cuenta el producto recuperado).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 0,01 (s, 3H, Me-Si); 0,06 (s, 3H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$); 0,94 (d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 3H, Me-15); 1,21 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,28 (s, 3H, Me-14); 1,32-1,65 (m, 3H, H-2_{ax}, H-3_{ec}, H-6_{ec}); 1,81-1,90 (m, 2H, H-2_{ec}, H-3_{ax}); 1,96 (dd, $J = 12,5, 4,2\text{ Hz}$, 1H, H-4_{ax}); 2,63 (dd, $J = 14,5, 4\text{ Hz}$, 1H, H-7_{ax}); 4,23 (ta, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H, H-1_{ec}); 5,03 (s, 1H, OH); 5,71 (s, 1H, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DEPT): -5,0 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,6 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); 15,2 (C-15); 18,0 (C-Si); 18,1 (C-14); 24,6 ($\text{CH}_3\text{-C-11}$); 24,9 (C-3); 25,7 ($\text{CH}_3\text{C-Si}$); 28,3 ($\text{CH}_3\text{-C-11}$); 34,4 (C-2); 39,4 (C-5) 40,3 (C-6); 43,7 (C-4); 51,7 (C-7); 72,5 (C-11); 73,2 (C-1); 126,0 (C-9); 169,0 (C-10); 204,6 (C-8).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C: 67,96%; H: 10,46%; O: 14,01; Si: 7,57. Hallado: C: 68,12%; H: 10,21%.

(3*R*,4*aS*,5*R*,8*S*)-3-Alil-8-(*t*-butildimetilsililoxi)-4*a*,5-dimetil-4,4*a*,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (88)

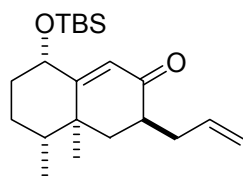


A una disolución de $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1,87 mL, 1 M en THF, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió la cetona **86** (115 mg, 0,37 mmol) disuelta en THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos a dicha temperatura, y posteriormente se trató con HMPA (325 μL , 1,87 mmol). Tras agitar durante 20 minutos se añadió lentamente bromuro de alilo (315 μL , 3,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 N (7 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 2%) obteniéndose 71 mg de producto monoalilado **88** (55%) y 33 mg de producto de partida (rendimiento 75% teniendo en cuenta el producto recuperado).

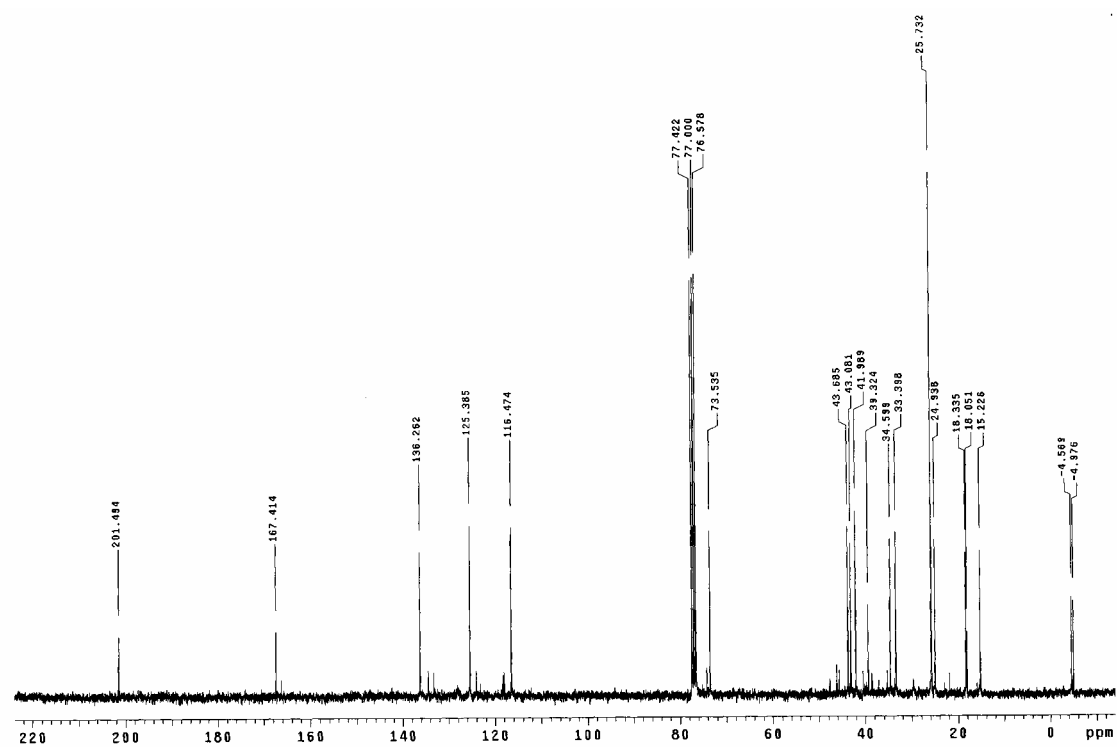
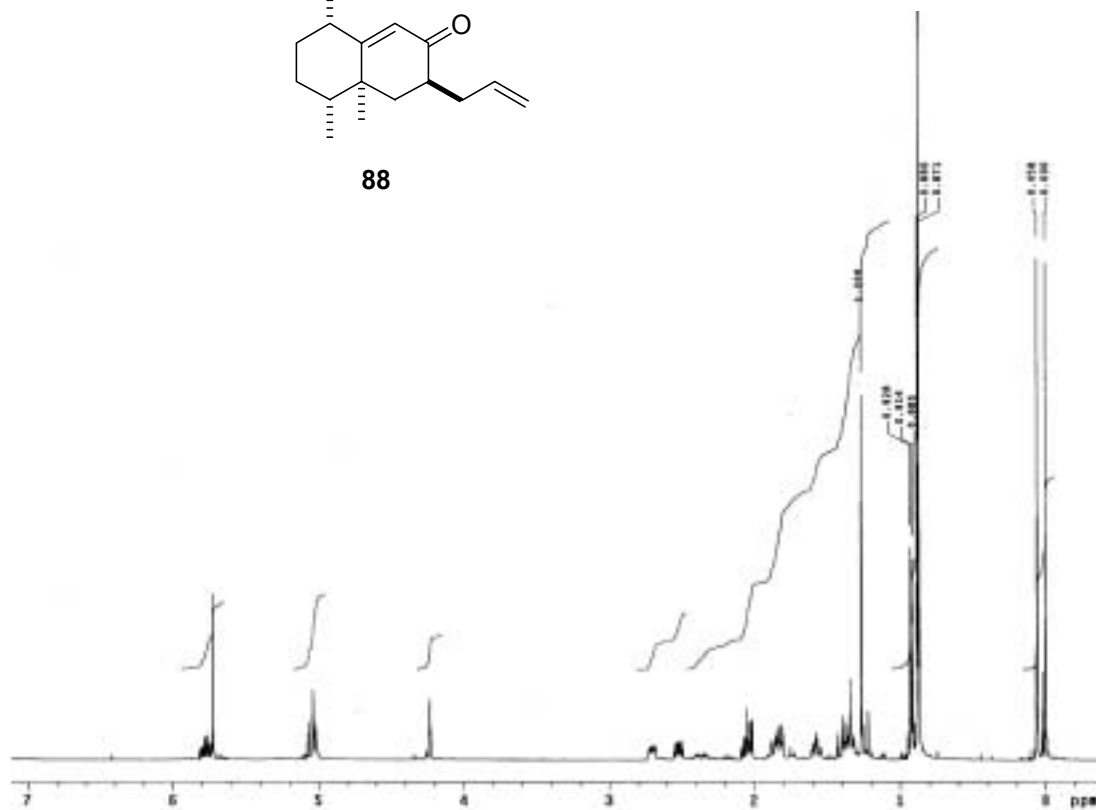
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, COSY): 0,06 (s, 6H, Me-Si); 0,87 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$); 0,92 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, 3H, Me-15); 1,27 (s, 3H, Me-14); 1,32-1,37 (m, 2H, H-3_{ec}, H-4_{ax}); 1,40 (t, $J = 13,5\text{ Hz}$, 1H, H-6_{ax}); 1,58 (tt, $J = 13,5, 3,5\text{ Hz}$, 1H, H-2_{ax}); 1,82 (dc, $J = 13, 3,5\text{ Hz}$, 1H, H-3_{ax}); 1,87 (cd, $J = 13, 3,5\text{ Hz}$, 1H, H-3_{ax}); 2,03 (dd, $J = 13,5, 4,5\text{ Hz}$, 1H, H-6_{ec}); 2,05 (dt, $J = 12,5, 8\text{ Hz}$, H-11); 2,52 (dddd, $J = 13,5, 8, 4,5, 3,5\text{ Hz}$, 1H, H-7_{ax}); 2,70 (m, 1H, H-11); 4,23 (t, $J = 2,5\text{ Hz}$, H-1); 5,03 (dm, $J = 10\text{ Hz}$, H-13); 5,05 (dc, $J = 16, 1,5\text{ Hz}$, H-13); 5,73 (s, 1H, H-9); 5,79 (dddd, $J = 17, 11, 7, 6\text{ Hz}$, 1H, H-12).

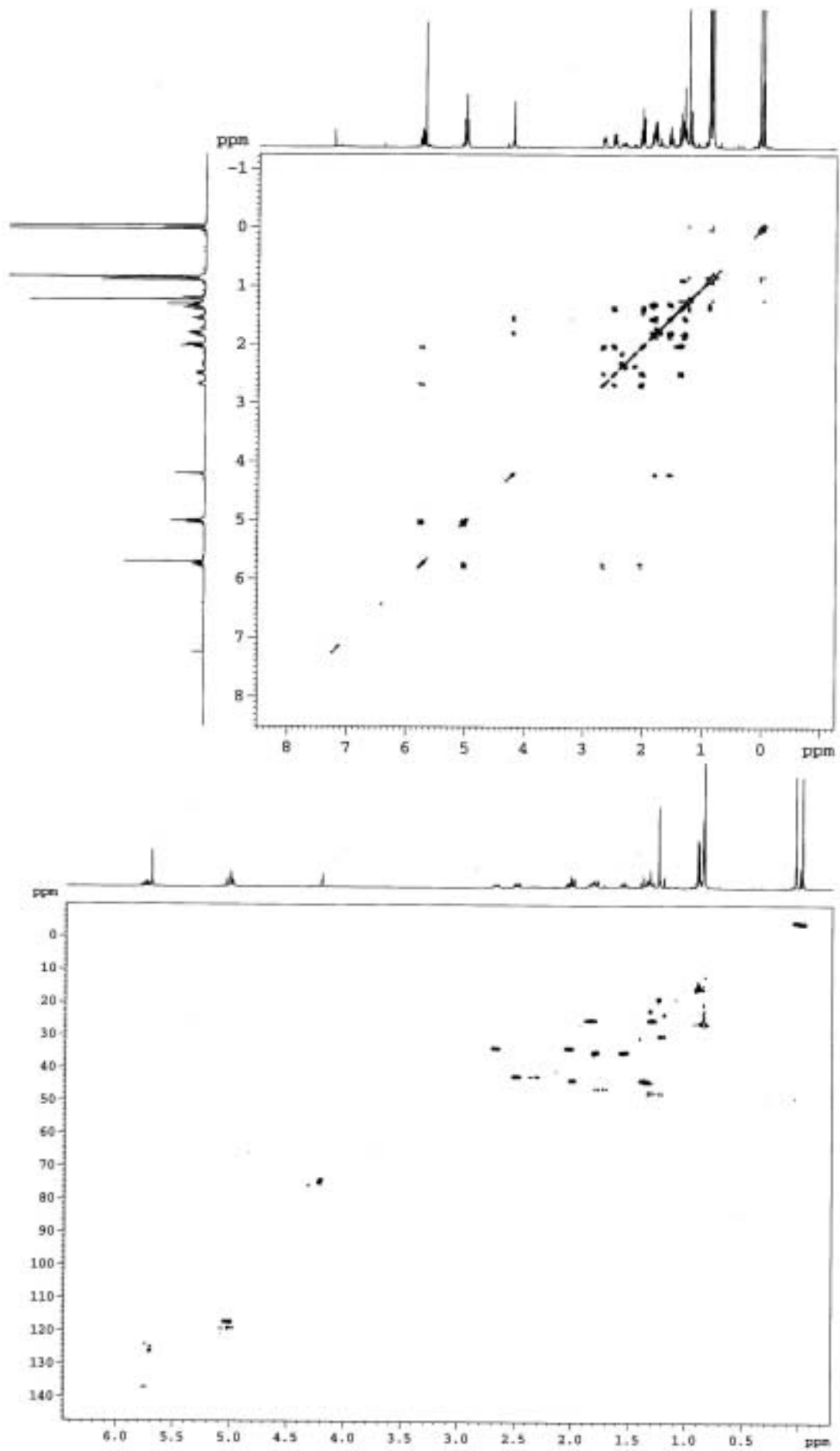
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DEPT, HSQC): -5,0 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,6 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); 15,2 (C-15); 18,3 (C-14); 24,9 (C-3); 25,7 ($\text{CH}_3\text{C-Si}$); 33,4 (C-11); 34,6 (C-2); 39,3 (C-5); 42,0 (C-7); 43,1 (C-6); 43,7 (C-4); 73,5 (C-1); 116,5 (C-13); 125,4 (C-9); 136,3 (C-12); 167,4 (C-10); 201,5 (C-8).

$[\alpha]_{\text{D}} = -45$ ($c = 1,34$, CH_2Cl_2).

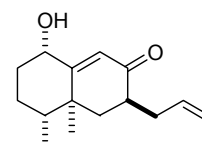


88





(3S,4aS,5R,8S)-3-Alil-8-hidroxi-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (*ent*-78)



A una disolución de **88** (53 mg, 0,152 mmol) en MeCN (0,45 mL) se añadieron 4,5 mL de HF (solución acuosa 50%). La mezcla resultante se agitó 40 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre éter (40 mL) y NaHCO_3 (20 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo gradiente de 0 a 30 %) obteniéndose 23 mg de ***ent*-78** (65%), cuyos datos de RMN son coincidentes con los descritos para **78** (página 219).

$[\alpha]_{\text{D}} = -41$ ($c = 2,34$, CH_2Cl_2).

Tabla 10. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 70-76

	3	70	71	72	73	74	75	76
C-1	33,2	31,7	29,2	31,5	32,6	32,2	30,7	32,9
C-2	26,3	22,9	24,7	25,7	25,5	26,3	27,2	26,4
C-3	30,3	37,6	29,3	21,9	26,8	25,5	32,3	30,4
C-4	43,0	210,8	212,7	60,3	51,4	48,0	43,2	43,6
C-5	38,9	50,6	47,9	36,6	36,4	36,3	36,9	39,5
C-6	35,4	29,7	38,1	39,4	39,5	39,6	39,4	41,4
C-7	33,9	33,6	38,6	39,9	40,0	40,1	39,9	41,5
C-8	199,4	198,1	63,2	64,9	65,5	65,1	65,7	200,4
C-9	123,8	125,7	126,4	125,6	124,8	125,6	124,2	123,7
C-10	171,2	165,7	139,6	142,9	145,4	144,1	146,1	170,0
C-11	---	---	---	---	---	---	---	33,4
C-12	---	---	---	---	---	---	---	136,4
C-13	---	---	---	---	---	---	---	116,3
C-14	15,9	23,3	24,6	19,4	18,6	18,7	15,4	16,0
C-15	15,1	---	---	204,0	63,6	70,6	17,0	15,1
SCH₂CH₂S	---	---	36,0	37,0	37,2	37,1	36,9	---
			36,4	37,1	37,8	37,6	37,9	

Tabla 11. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos 78-88

	78	80	81	83	84	85	86	87	88	2
C-1	73,0	73,9	73,7	73,1	69,0	74,1	73,8	73,2	73,5	74,07
C-2	32,9	31,0	31,0	32,8	33,6	31,0	34,5	34,4	34,6	31,32
C-3	24,8	24,9	25,3	24,8	28,7	24,9*	25,0	24,9	24,9	25,68
C-4	43,3	43,0	43,0	43,0	42,8	42,6	43,4	43,7	43,7	43,23
C-5	39,0	39,0	39,2	38,3	39,2	38,3	38,7	39,4	39,3	39,51
C-6	42,7	42,8	43,7	36,8	36,1	36,8	37,2	40,3	43,1	42,96
C-7	42,0	42,0	38,1	34,2	35,8	34,2	34,1	51,7	42,0	43,66
C-8	201,4	200,8	200,6	200,8	199,9	200,0	200,7	204,6	201,5	197,88
C-9	126,3	128,6	127,9	126,3	119,9	128,6	125,6	126,0	125,4	128,66
C-10	167,6	161,6	162,3	168,9	172,0	162,7	168,5	169,0	167,4	162,54
C-11	33,4	33,3	43,6	---	---	---	---	72,5	33,4	148,91
C-12	136,0	136,0	199,7	---	---	---	---	24,6	136,3	193,55
C-13	116,7	116,6	---	---	---	---	---	28,3	116,5	136,11
C-14	18,3	17,5	17,4	17,9	16,9	17,3	18,1	18,1	18,3	17,55
C-15	15,2	15,1	15,0	15,1	14,8	15,2	15,3	15,2	15,2	15,21
C-1'	---	179,5	172,3	---	---	172,2	---	---	---	172,59
C-2'	---	34,7	34,7	---	---	34,6	---	---	---	34,98
C-3'	---	25,4	24,9	---	---	25,4*	---	---	---	25,24
C-4'	---	29,4	29,7	---	---	29,4	---	---	---	29,80
C-5'	---	29,3	29,4	---	---	29,2	---	---	---	29,64
C-6'	---	29,1	29,2	---	---	29,1	---	---	---	29,61
C-7'	---	29,1	29,1	---	---	30,9	---	---	---	29,48
C-8'	---	24,7	22,6	---	---	22,6*	---	---	---	23,04
C-9'	---	31,8	31,8	---	---	31,8	---	---	---	32,25
C-10'	---	14,1	14,1	---	---	14,1	---	---	---	14,24
CH₃Si	---	---	---	---	---	---	-5,0	-5,0	-5,0	---
CH₃Si	---	---	---	---	---	---	-4,6	-4,6	-4,6	---
CSi	---	---	---	---	---	---	18,0	18,0	18,3	---
CH₃CSi	---	---	---	---	---	---	25,7	25,7	25,7	---

