

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Química Orgánica

*Nuevas estrategias sintéticas hacia triterpenos irregulares
y cromano derivados.*

TESIS DOCTORAL

Antonio Rosellón Dueñas

Granada, 2005

D. ALEJANDRO FERNÁNDEZ BARRERO, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y D. JOSÉ FRANCISCO QUÍLEZ DEL MORAL, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada,

CERTIFICAN:

Que el licenciado en Ciencias Químicas D. Antonio Rosellón Dueñas ha realizado en este Departamento bajo la dirección de D. Alejandro Fernández Barrero y D. José Francisco Quílez del Moral el trabajo titulado “ Nuevas estrategias sintéticas hacia triterpenos irregulares y cromano derivados “, que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Granada, a 4 de Abril de 2005.

Fdo: Alejandro Fernández Barrero

Fdo: José Francisco Quílez del Moral

Nuevas estrategias sintéticas hacia triterpenos irregulares y cromano derivados

Memoria presentada por Antonio Rosellón Dueñas para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Granada, 4 de Abril de 2005

Fdo: Antonio Rosellón Dueñas

Los Directores de la Tesis

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

Fdo: José Francisco Quílez del Moral
Profesor Titular de Química Orgánica
de la Universidad de Granada

Con motivo de la presentación de esta Tesis, quisiera aprovechar la ocasión para agradecer su colaboración a las personas que, de una manera u otra, han ayudado a que llegara a buen término:

Al Profesor Dr. D. Alejandro Fernández Barrero por brindarme la oportunidad de iniciarme en la investigación en el grupo que él dirige, por su confianza y su constante dirección, así como por su sabia opinión y sus útiles consejos que han hecho posible este trabajo y la elaboración de esta memoria.

Al Profesor Dr. D. José Fco. Quílez del Moral por su dirección en esta Tesis y sus permanentes consejos en el laboratorio, por su paciencia y dedicación en el trabajo diario y por su magnífica participación en la última fase de esta Tesis Doctoral.

A la Profesora Dra. Dña. María del Mar Herrador del Pino por estar siempre dispuesta a compartir sus conocimientos y prestar su ayuda.

Al resto de Profesores del Departamento por estar ahí presentes.

Al Dr. D. Alí Haïdour, Dr. D. Juan Manuel Cuerva y Dra. Dña. Pilar Arteaga por la elaboración de los espectros de RMN incluidos en esta Tesis y por toda la ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear, y al Dr. D. José Miguel Ramos, por los espectros de masas.

A José Antonio por su ayuda prestada con el papeleo que ha sido necesario durante estos últimos años.

A la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía, por la concesión de una beca de formación de personal docente e investigador para la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación recibida. Proyectos PB98-1365 y BQ 2002-03211.

A mis compañeros doctorandos quiero darles las gracias por su ayuda, colaboración y amistad.

A otras muchas personas que me han ayudado y sin las cuales la cuesta habría sido más difícil de superar.

A mi familia y amigos por todo el cariño que me habéis dado durante estos largos años, por haberme escuchado pacientemente en todos los momentos en que os he necesitado y por todo el apoyo que he recibido de vosotros. Espero poder estar a vuestra altura y saber hacer por vosotros lo que habéis hecho por mí, que no sabéis cuanto ha sido, aunque de corazón deseo que sólo queden buenos momentos por compartir.

ÍNDICE

PRÓLOGO	1
PARTE I: NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA HACIA TRITERPENOS IRREGULARES	7
INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES	17
1. Aspectos generales de la biosíntesis de triterpenos policíclicos	19
2. Triterpenos irregulares: Estructura y fuentes naturales	30
2.1. Triterpenos monocíclicos	30
2.2. Triterpenos bicíclicos	34
2.3. Triterpenos tricíclicos	38
2.4. Triterpenos tetracíclicos no fusionados	43
3. Triterpenos irregulares: Síntesis	48
3.1. Síntesis de achillanos	48
3.2. Síntesis de mokupalida	51
3.3. Síntesis de polipodanos	55
3.4. Síntesis de preoleanatetraeno	60
3.5. Síntesis de malabaricanos	64
3.6. Síntesis de ambreína	66
3.7. Síntesis de onoceranos	69
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	75
1. Análisis retrosintético	77
2. Preparación del sintón bicíclico A	80
2.1. Síntesis enantioselectiva de la enona bicíclica 13	81
<i>Preparación de la enamina quiral 10</i>	81
<i>Anelación de Robinson sobre 10, obtención de la enona bicíclica 13</i>	85
2.2. Intentos de acilación sobre la enona bicíclica 13	86
2.3. Síntesis del sintón A a través de la anelación de Robinson usando el reactivo de Nazarov	90

<i>Preparación del reactivo de Nazarov</i>	91
<i>Síntesis del intermedio 17 mediante el reactivo de Nazarov</i>	94
<i>Comparación de resultados en la síntesis asimétrica de 17</i>	97
<i>Transformaciones sobre la enona bicíclica 17 para obtener el sintón A</i>	98
3. Síntesis de preoleanatetraeno (3)	108
3.1. β-polipadatetraeno (40) como modelo de estudio	108
3.2. Síntesis de preoleanatetraeno 3	112
4. Aproximación a la síntesis de achilleol B	114
4.1. Síntesis de la parte monocíclica de achilleol B	116
PARTE EXPERIMENTAL	125
1. Técnicas generales	127
2. Preparación del sintón bicíclico A	129
2.1. Síntesis enantioselectiva de la enona bicíclica 13	129
<i>Preparación de la enamina quiral 10</i>	129
<i>Anelación de Robinson sobre 10, obtención de la enona bicíclica 13</i>	132
2.2. Reacciones de acilación sobre la enona bicíclica 13	133
<i>Acilación de 13 con <i>t</i>-BuOK y cianoformiato de metilo</i>	133
<i>Acilación de la enona bicíclica 13 con <i>t</i>-BuOK y carbonato de dietilo</i>	135
<i>Acilación de 13 con <i>t</i>-BuOK y CO₂</i>	136
<i>Acilación de 13 mediante NaH y cianoformiato de metilo</i>	137
<i>Acilación de 13 mediante NaH y CO₂</i>	138
2.3. Síntesis del sintón A a través de la anelación de Robinson usando el reactivo de Nazarov	139
<i>Preparación del reactivo de Nazarov</i>	139
<i>Síntesis del intermedio 17 mediante el reactivo de Nazarov</i>	141
<i>Transformaciones sobre la enona bicíclica 17 para obtener el sintón A</i>	142
3. Síntesis de preoleanatetraeno (3)	150
3.1. β-polipadatetraeno como modelo de estudio	150
3.2. Síntesis de preoleanatetraeno 3	155
4. Aproximación a la síntesis de achilleol B	157
4.1. Síntesis de la parte monocíclica de achilleol B	157

PARTE II: NUEVA ESTRATEGIA HACIA CROMANO DERIVADOS	167
INTRODUCCIÓN	169
ANTECEDENTES	175
1. La reacción de Diels-Alder en síntesis orgánica	177
2. Reacciones de Oxa Diels-Alder con 1-Oxa-1,3-butadienos	179
2.1. Introducción	179
2.2. Características generales de <i>orto</i>-metilénquinonas, un tipo específico de 1-Oxa-1,3-butadienos	180
2.3. Métodos sintéticos para generar <i>orto</i>-metilénquinonas	185
2.4. Cicloadiciones [4+2] de <i>o</i>-MQ. Síntesis de cromanos	194
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	197
1. Planteamiento sintético	199
2. Síntesis del precursor diénico	201
3. Elección del grupo saliente: reacción con etil vinil éter	204
Acetato como grupo saliente	204
Tosilato	205
Ioduro	206
4. Optimización del método	207
5. Rango de aplicabilidad de la reacción. Estudio sobre distintos dienos y dienófilos	209
5.1. Estudio de los distintos hetero-dienófilos sobre el producto iodado 64	210
<i>Dienófilo B: etil vinil tioéter</i>	211
<i>Dienófilo C: acetal de la cetena</i>	211
<i>Dienófilo E: (2-etoxi-vinil)-benceno</i>	213
<i>Dienófilos D, F y G</i>	213
5.2. Pruebas con otros precursores de <i>orto</i>-metilénquinonas	214
2-hidroxibenzaldehido	214
2,4-dihidroxibenzaldehido	217

PARTE EXPERIMENTAL	221
1. Síntesis del precursor oxa-diénico	223
2. Elección del grupo saliente: reacción con etil vinil éter	226
Acetato como grupo saliente	226
Tosilato	227
Ioduro	228
3. Optimización del método	230
4. Rango de aplicabilidad de la reacción. Estudio sobre distintos dienos y dienófilos	232
4.1. Estudio de los distintos dienófilos sobre el producto iodado 64	232
<i>Dienófilo B: etilvinil tioéter</i>	232
<i>Dienófilo C: acetal de la cetena</i>	233
<i>Dienófilo E: (2-etoxi-vinil)-benceno</i>	234
<i>Dienófilos D, F y G</i>	235
4.2. Utilización de otros precursores de orto-metilénquinonas	235
2-hidroxibenzaldehído	235
2,4-dihidroxibenzaldehído	238
CONCLUSIONES	243
ESPECTROS	249

PRÓLOGO

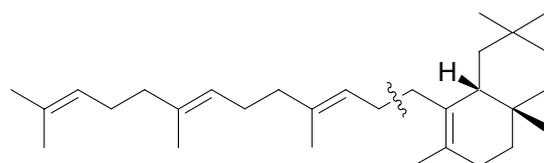
Durante miles de años la humanidad ha disfrutado de la naturaleza como fuente de medicinas. Plantas y extractos han sido la base de la medicina tradicional, e incluso hoy juegan un papel fundamental en la salud. De hecho, se estima que en la actualidad el 80% de la población mundial basa su medicina básica en el empleo de las plantas de su entorno.

Con el desarrollo humano, se ha venido demandando el uso de fármacos en forma de productos puros, cuya biología, farmacología y valor médico fuese bien comprendido. Partiendo de este concepto, las medicinas tradicionales están siendo constantemente examinadas en un esfuerzo por aislar y caracterizar principios activos que supongan puntos de partida para estudios biológicos y médicos. De hecho, en el mundo desarrollado, el 77% de las medicinas provienen de fuentes naturales, son resultado de semisíntesis sobre productos naturales o están basadas en modelos naturales.

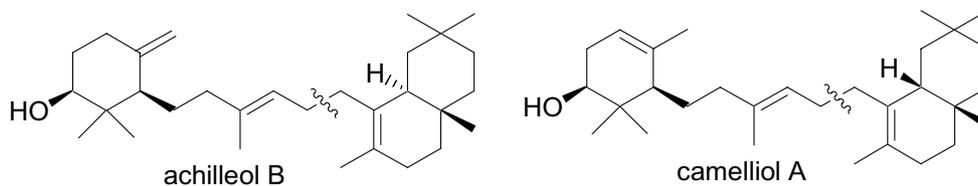
Por tanto, la síntesis de productos naturales cobra gran importancia, siendo la Química de los Productos Naturales uno de los campos de investigación que ha aportado más conocimientos a la Síntesis Orgánica. La investigación de síntesis totales o parciales de productos naturales, bien para confirmar su estructura o bien para disponer de ellos en cantidades suficientes, ha contribuido considerablemente al progreso de la Síntesis Orgánica: desarrollo de nuevas metodologías y tecnologías, nuevos reactivos y reacciones, etc. Asimismo, la posesión por parte de las moléculas de origen natural de una estereoquímica definida, ha estimulado al estudio de las transformaciones estereoespecíficas y estereoselectivas. De manera incesante, la naturaleza proporciona a los químicos sintéticos estructuras cada vez más complejas y desafiantes. Ejemplos de estas estructuras cuya síntesis ha sido llevada a cabo durante la última década son: enediinas como la calicheamicina, neurotoxinas como las brevetoxinas, inmunosupresores como la cyclosporina y la rapamicina, el taxol y otros agentes que actúan sobre la tubulina como las epothilonas y o la eleuterobina, los antibióticos glicopeptídicos como vancomicina, las moléculas CP, etc. No cabe muchas dudas de que la naturaleza seguirá proporcionando objetivos sintéticos, cuyo seguimiento supondrá nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevas metodologías y tecnologías sintéticas.

Participando de esta línea de argumentación, este trabajo de investigación se centra en la síntesis de productos orgánicos naturales. El trabajo consta de dos partes perfectamente diferenciadas, tanto por las moléculas objetivo como por las estrategias puestas a punto para acceder a ellas.

- La primera parte aborda la metodología de síntesis de un conjunto de triterpenos que presentan un esqueleto irregular: preoleanatetraeno, achilleol B, camelliol A y *seco*-C-oleananos. Se plantea la síntesis total del primero de ellos y una aproximación a la de los restantes, mediante una metodología novedosa que da respuesta a la estereoquímica que presentan. La estrategia general es una síntesis convergente de dos sintones C₁₅, siendo uno de ellos, el sintón **A** común a todas las moléculas y cuya formación tiene como paso clave una anelación de Robinson enantioselectiva.

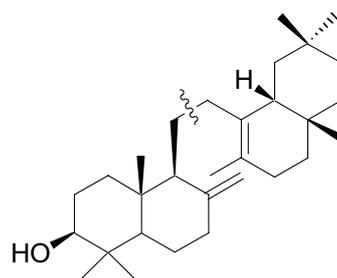


preoleanatetraeno

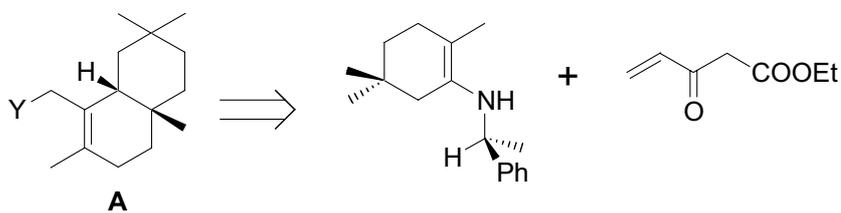


achilleol B

camelliol A



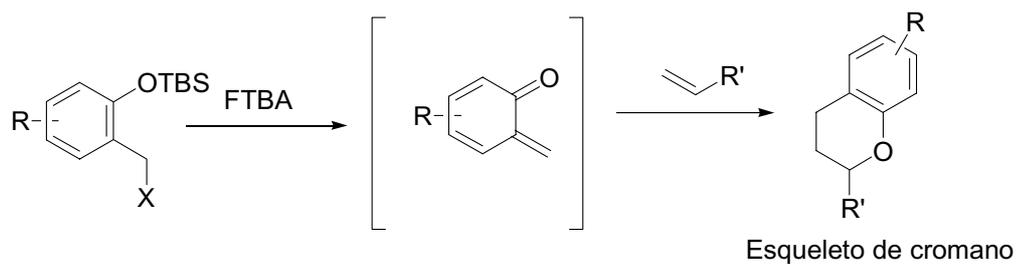
seco-C-oleanano



A

Y= halógeno

- La segunda parte se centra en el estudio y desarrollo de una metodología para abordar la síntesis de cromanos, esqueleto presente en importantes moléculas naturales. Está basada en la generación de *orto*-metilén quinonas (*o*-MQs) a partir de fenoles protegidos como TBS derivados y que poseen en *orto* sustituyentes con grupos salientes en posición bencílica. La desprotección del silil éter debe originar suavemente *o*-MQs, que serán atrapadas “in situ” con olefinas para originar mediante reacciones de hetero-Diels-Alder los cromanos.



PARTE PRIMERA:
NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA HACIA
TRITERPENOS IRREGULARES

INTRODUCCIÓN

Los triterpenos son una familia de terpenos que contienen 30 átomos de carbono, procedentes de la incorporación biosintética de seis unidades de isoprenilo. Se han descrito provenientes de fuentes naturales, más de 40 triterpenos cíclicos con fórmula $C_{30}H_{50}$, alrededor de 150 con fórmula $C_{30}H_{50}O$ y además numerosos compuestos relacionados. La mayoría se piensa que tienen un origen biosintético resultado de la ciclación enzimática de escualeno ($C_{30}H_{50}$) o del óxido de escualeno ($C_{30}H_{50}O$). La presencia de estos triterpenos es habitual en plantas superiores, pero aparecen también en animales superiores y en hongos y bacterias.

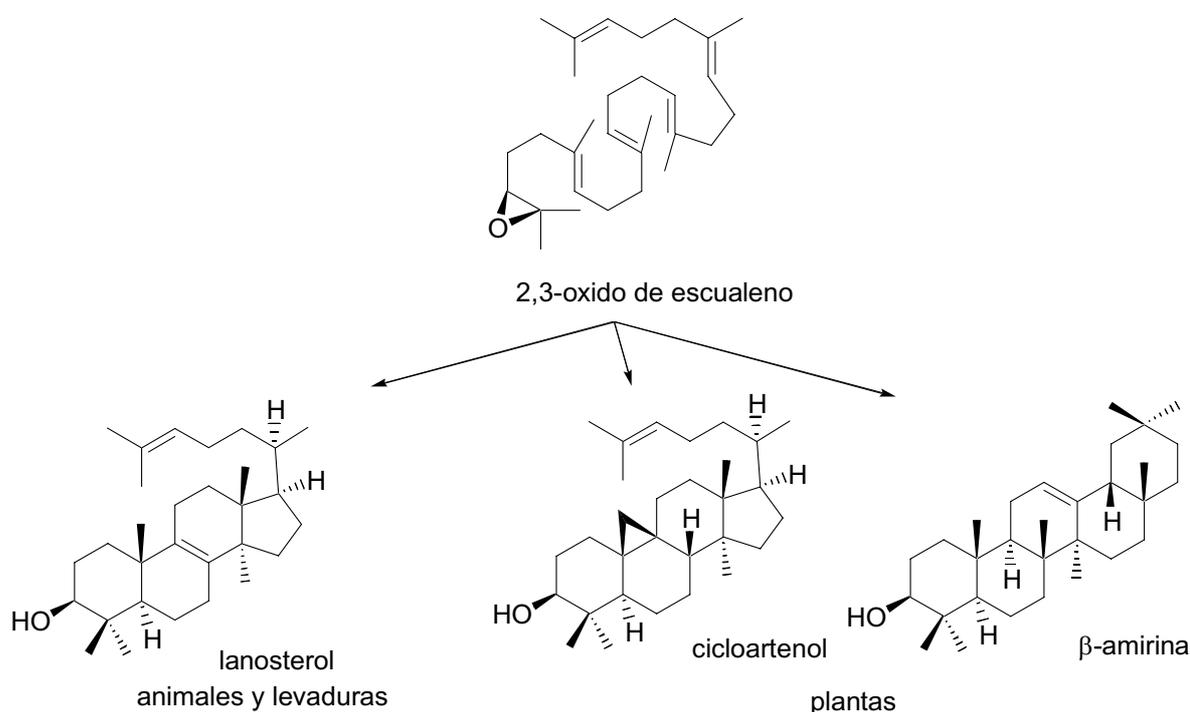


Figura 1

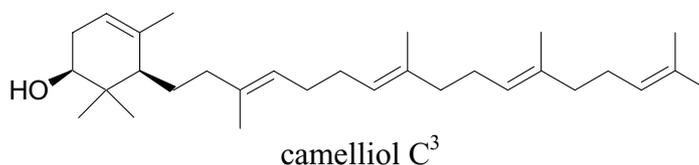
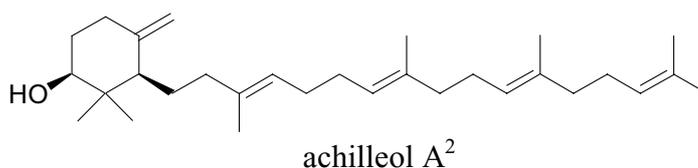
Los triterpenos constituyen un interesante grupo de moléculas naturales para químicos, bioquímicos y biólogos, no ya sólo por su relativa ubicuidad y fácil extracción y aislamiento, sino también por sus actividades biológicas y aplicaciones. Especial interés ha suscitado en la comunidad científica durante las últimas décadas los aspectos relacionados a su biogénesis, y numerosos grupos de investigación han propuesto varias hipótesis biogenéticas que tratan de explicar como pasar de los sistemas acíclicos de los precursores a los complejos sistemas policíclicos¹ presentes en

¹ Sobre biosíntesis: a) Woodward, R. B.; Bloch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2023-2024. b) Stork, G. Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077. c) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890-1904. d) Maudgal, R. K.; Tchen, T. T.; Bloch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *60*, 2589-2590. e) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Donninger, C.; Popjak, G.

la mayor parte de los triterpenos. Actualmente parece aceptado que la ciclación enzimática transcurre con una precisa regioselectividad y estereoespecificidad para construir numerosos enlaces C-C que cierran varios ciclos y originan nuevos centros quirales.

Desde finales de los noventa y hasta la fecha, se están descubriendo triterpenos que no presentan la típica estructura policíclica, algunos de ellos con esqueletos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Esto ha sugerido que la ciclación enzimática transcurre no de forma concertada sino mediante una serie de pasos, de modo que en algunos organismos se puede parar y dar origen a triterpenos con esqueletos con menor grado de ciclación que el habitual. De aquí radica el interés de estos triterpenos que se denominan irregulares.

Algunas estructuras de estos triterpenos irregulares pueden verse en la **Figura 2**:

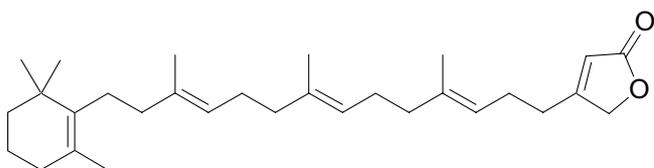


Shimizu, Y.; Ichii, S.; Forchielli, E.; Caspi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3224-3228. f) Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750-4751. g) Van Tamelen, E. E.; Willett, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 409 y 4752-4754. h) Van Tamelen, E. E.; McCormick, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1847-1848. i) Van Tamelen, E. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480-6481.

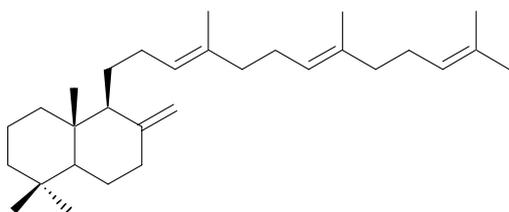
Reviews actualizados: j) Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 2189-2206. k) Corey, E. J.; Staas, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3526-3527. l) Poralla, K. *Comprehensive natural products chemistry*, Vol. 5, Pergamon, **1999**, 299-319. m) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833. n) Hoshino, T.; Sato, T. *Chem. Commun.* **2002**, 291-301. ñ) Sato, T.; Sasahara, S.; Yamakami, T.; Hoshino, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66* (8), 1660-1670. o) Xu, R.; Fazio, G. C.; Matsuda, S. P. T.; *Phytochemistry*. **2004**, *65*, 261-291.

² Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351-3352.

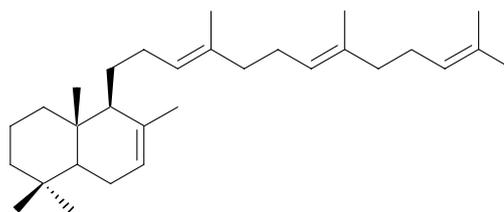
³ Akihisa, T.; Arai, K.; Kimura, Y.; Koike, K.; Kokke, W. C. M. C.; Shibata, T.; Nikaido, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 265-268.



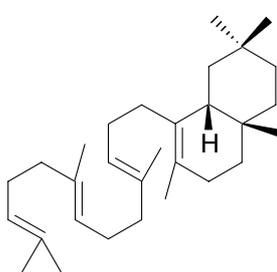
mokupalida⁴



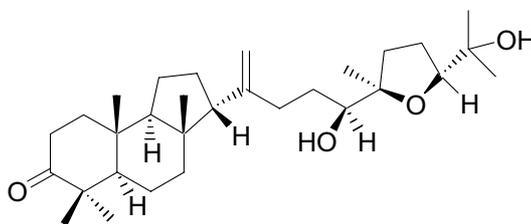
α -polipodatetraeno⁵



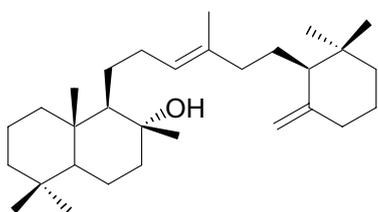
γ -polipodatetraeno⁵



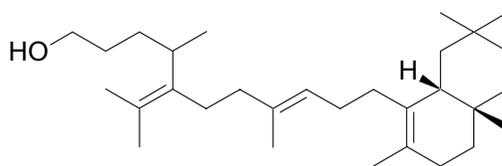
preoleanatetraeno⁶



malabaricanos⁷



ambreína⁸



camelliol B³

⁴ Yunker, M. B.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*(1), 307-309.

⁵ Ageta, H.; Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K.; Kamada, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (51), 5733-5736.

⁶ Arai, Y.; Hirohara, M.; Ogawa, R.; Masuda, K.; Shiojima, K.; Ageta, H.; Chang, H.-C.; Chen, Y.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4381-4384.

⁷ a) Chawla, A.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4837-4843. b) Ziegler, H. L.; Staerk, D.; Christensen, J.; Olsen, C. E.; Sittie, A. A.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1764-1768.

⁸ Riban, J.; *Bull. Soc. Chim.* **1913**, *11*, 654-757.

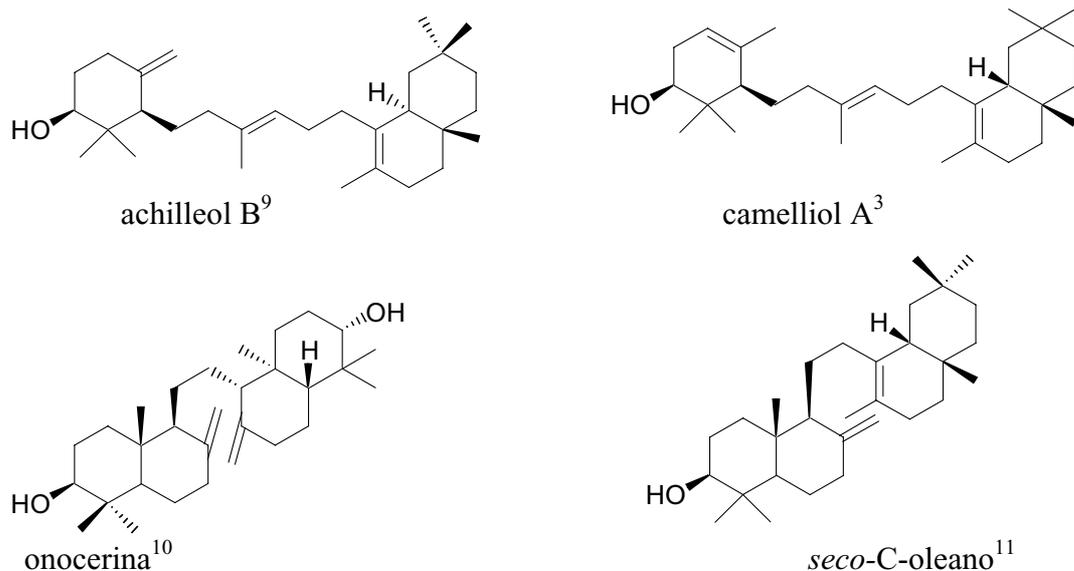


Figura 2

Nuestro interés por estas moléculas proviene desde el aislamiento por nuestro grupo de investigación de achilleol A y achilleol B, interés que ha conducido a una primera síntesis enantioselectiva de achilleol A¹². La síntesis fue llevada a cabo con una estrategia convergente de dos sintones C₁₅+C₁₅. El paso clave en esta síntesis es la carbociclación de epoxipolipreno¹³ llevada a cabo con Cp₂TiCl¹⁴ (Figura 3).

⁹ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda R.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8161–8168.

¹⁰ Barton, D. H. R.; Overton, K. H.. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2639-2652.

¹¹ Román, L. U.; Guerra-Ramírez, D.; Morán, G.; Martínez, I.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Torres-Valencia, J. M.; Joseph-Nathan, P. *Organic Letters*, **2004**, *6*, 173-176.

¹² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 2793-2796.

¹³ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M. Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

¹⁴ a) Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2103-2112. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997. c) Gansauer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

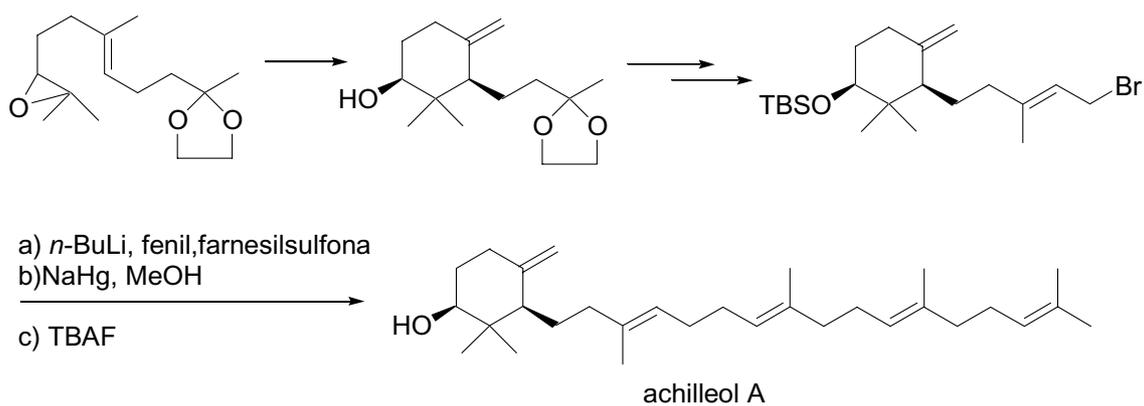
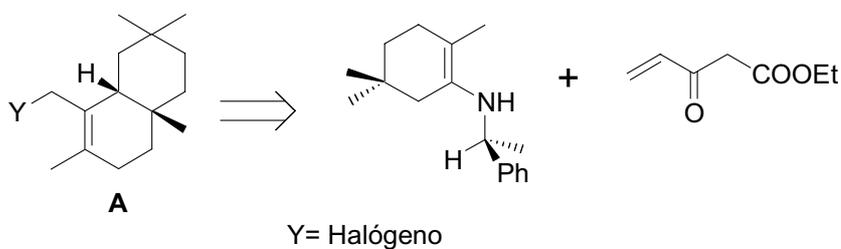


Figura 3

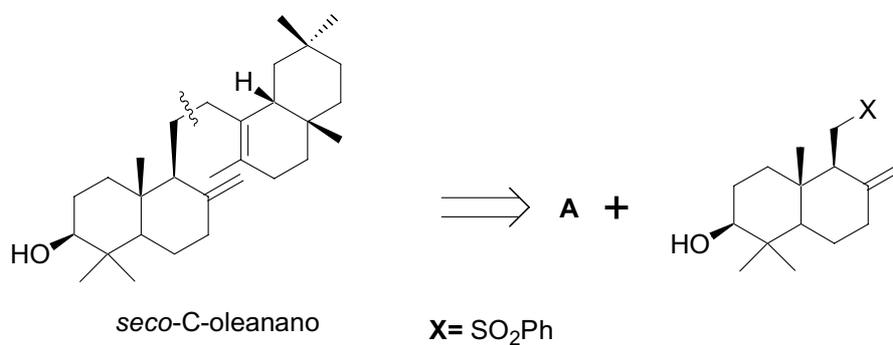
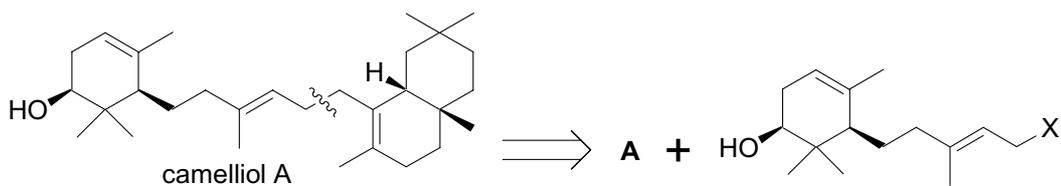
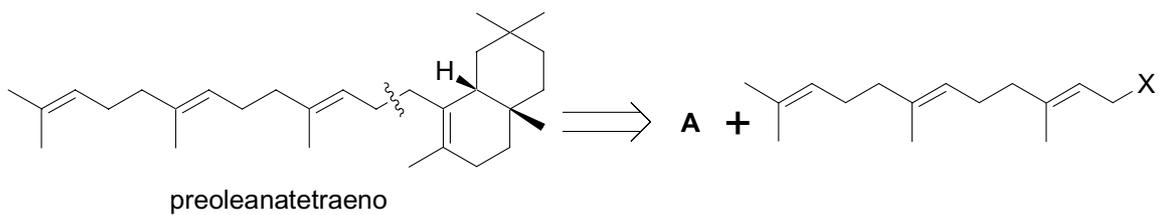
Con estos antecedentes en esta parte de la Tesis Doctoral se plantean los siguientes objetivos:

1. Desarrollar una nueva estrategia sintética para obtener de forma enantioselectiva el sistema bicíclico **A**, común a algunos de estos triterpenos (camelliol A y B, preoleanatetraeno y seco-C-oleano). El paso clave de esta estrategia radica en llevar a cabo una anelación de Robinson enantioselectiva, utilizando para ello aminas quirales (Esquema retrosintético 1).



Esquema retrosintético 1

2. Sintetizar preoleanatetraeno y avanzar en el estudio de la síntesis de achilleol B. Para ello se utilizará una estrategia convergente de dos sintones C_{15} (Esquema retrosintético 2).



Esquema retrosintético 2

Con ello, se podrá confirmar la estructura y estereoquímica relativa y absoluta de estas moléculas. Además, se intentará acceder a ellas de modo que se pueda disponer de una cantidad suficiente para realizar pruebas de actividad biológica.

ANTECEDENTES

1. Aspectos generales de la biosíntesis de triterpenos policíclicos

Los triterpenos constituyen uno de los grupos más extensos de terpenoides, encontrándose ampliamente distribuidos en plantas, animales y microorganismos.

El conocimiento sobre estas moléculas empieza en el siglo XIX, pero no fue hasta mediados del siglo XX cuando se empezó a estudiar a fondo su estructura. Ruzicka¹⁵ racionalizó la biogénesis de este grupo de compuestos, siendo el “padre” de la regla biogénica del isopreno.

Atendiendo a esta regla, los terpenos se clasifican según el número de unidades de isopreno que formen parte de su estructura en monoterpenos (C₁₀, 2 unidades), sesquiterpenos (C₁₅, 3 unidades), diterpenos (C₂₀, 4 unidades), sesterterpenos (C₂₅, 5 unidades), triterpenos (C₃₀, 6 unidades) y tetraterpenos (C₄₀, 8 unidades). Teniendo en cuenta esta clasificación se han publicado varias revisiones de terpenos¹⁶.

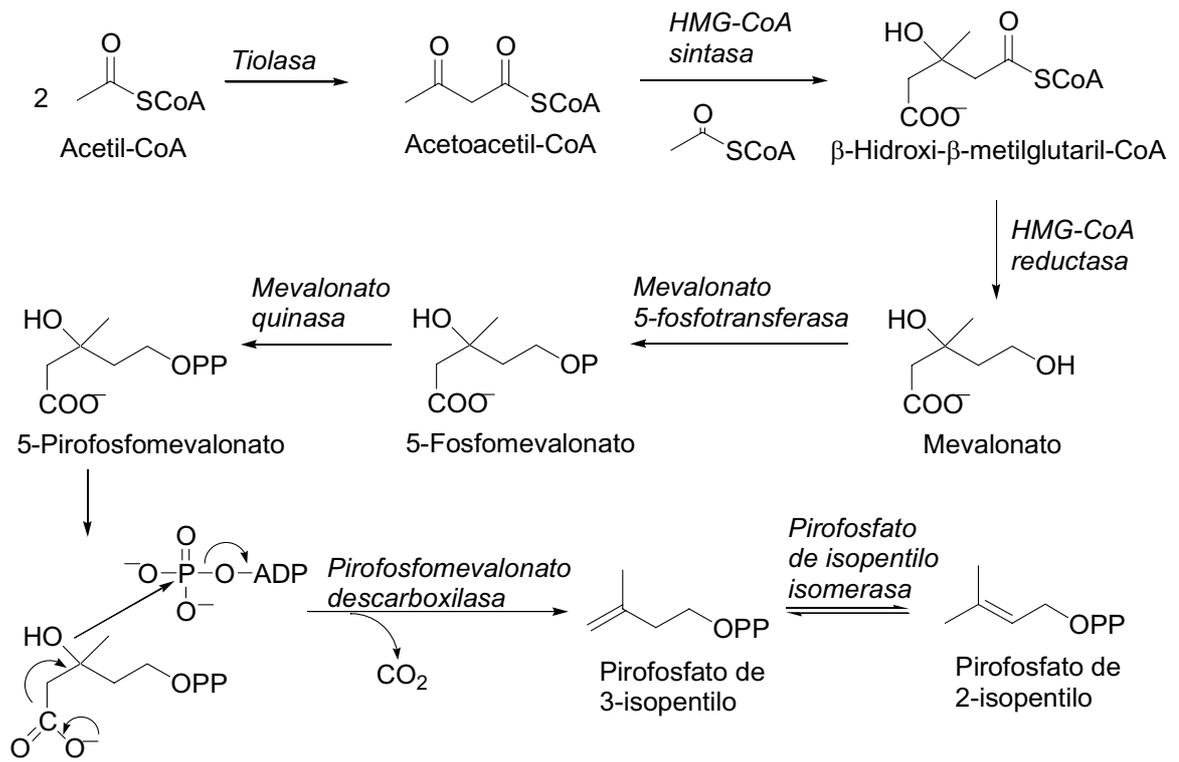
La biogénesis de terpenos se inicia a partir de ácido mevalónico (ácido (R)-3,5-dihidroxi-3-metilpentanoico), que se forma por condensación de tres unidades de acetil-CoA¹⁷ (Esquema 1). Posteriormente la fosforilación del hidroxilo en C-5 y descarboxilación conducen a pirofosfato de 3-isopentenilo. Éste puede isomerizarse a pirofosfato de γ,γ -dimetilalilo (pirofosfato de 2-isopentenilo), que presenta una gran reactividad en reacciones de sustitución nucleofílica. Ésta constituye la ruta mevalónica, que fue considerada como la fuente universal de isopreno. Sin embargo hace relativamente poco tiempo los grupos de Rohmer y Arigoni plantearon, como consecuencia de estudios de incorporación de isótopos estables en diversas plantas y eubacterias¹⁸, una segunda ruta a partir de piruvato y triosa fosfato.

¹⁵ a) Ruzicka, L. *Experientia* **1959**, *9*, 357; b) Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890-1904.

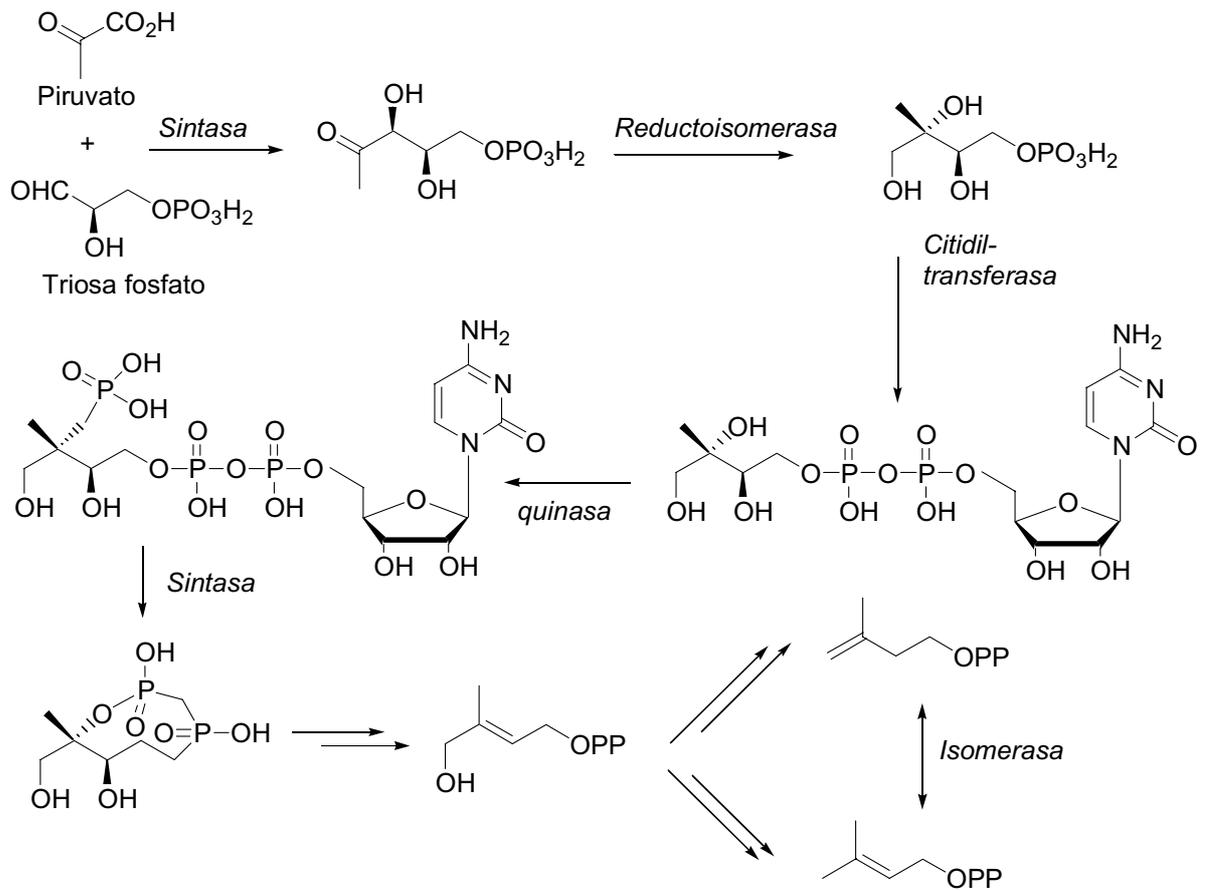
¹⁶ a) Simonsen, E.Q.J.; Ross, W.C.J. *The terpenes*, Vol. IV-V; Cambridge University Press, **1957**; b) Devon, T.K.; Scott, A.I. *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, Vol. II; Academic Press, **1972**; c) *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (ed. S. Coffey), 2nd Ed., 11c, **1969**, p. 406; 11e, **1971**, p. 93; d) Overton, K.H. *Terpenoids and Steroids*, Vol. 1-2, *A Specialist Periodical Report*; Chemical Society **1971**, **1972**. e) Revisiones periódicas en la revista *Natural Product Reports*: Connolly, J. D.; Hill, R. A. **2003**, *20(6)*, 640-659; **2002**, *19(4)*, 494-514; **2001**, *18(2)*, 131-148; **2001**, *18(5)*, 560-579; **2000**, *17(5)*, 483-505; **1999**, *16(2)*, 221-241; **1997**, *14(6)*, 661-681; **1996**, *13(2)*, 151-171; **1995**, *12(6)*, 609-639.

¹⁷ Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. *Nat. Prod. Chemistry*, Kodansha Limtd. Tokyo; Academic Press / Inc., New York, **1974**.

¹⁸ Rohdich, F.; Kis, K.; Bacher, A.; Eisenreich, W.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2001**, *5*, 535-540.



Ruta Mevalónica

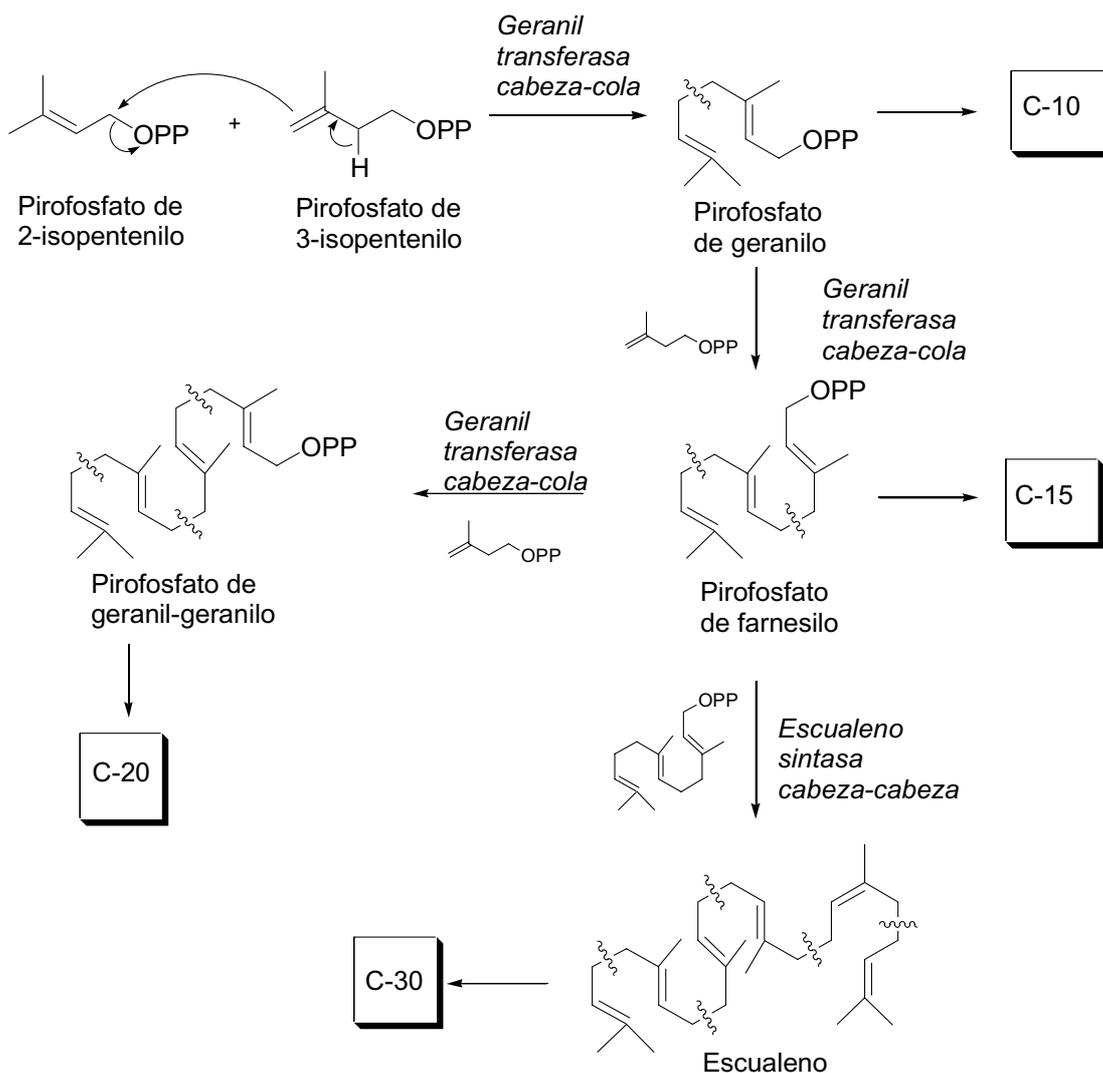


Ruta No- Mevalónica

Esquema 1

El doble enlace nucleófilo del 3-isopentenilo, sufre la adición electrofílica una vez eliminado el grupo pirofosfato de 2-isopentenilo, dando lugar tras la pérdida de un protón por parte del intermedio de reacción carbocatiónico, al monoterpeneo acíclico, denominado geranil pirofosfato (Esquema 2). Este precursor acíclico es susceptible de transformación en los más diversos esqueletos de monoterpeneos, dependiendo de las enzimas que intervengan, originando así geraniol, limoneno, mentol, etc.

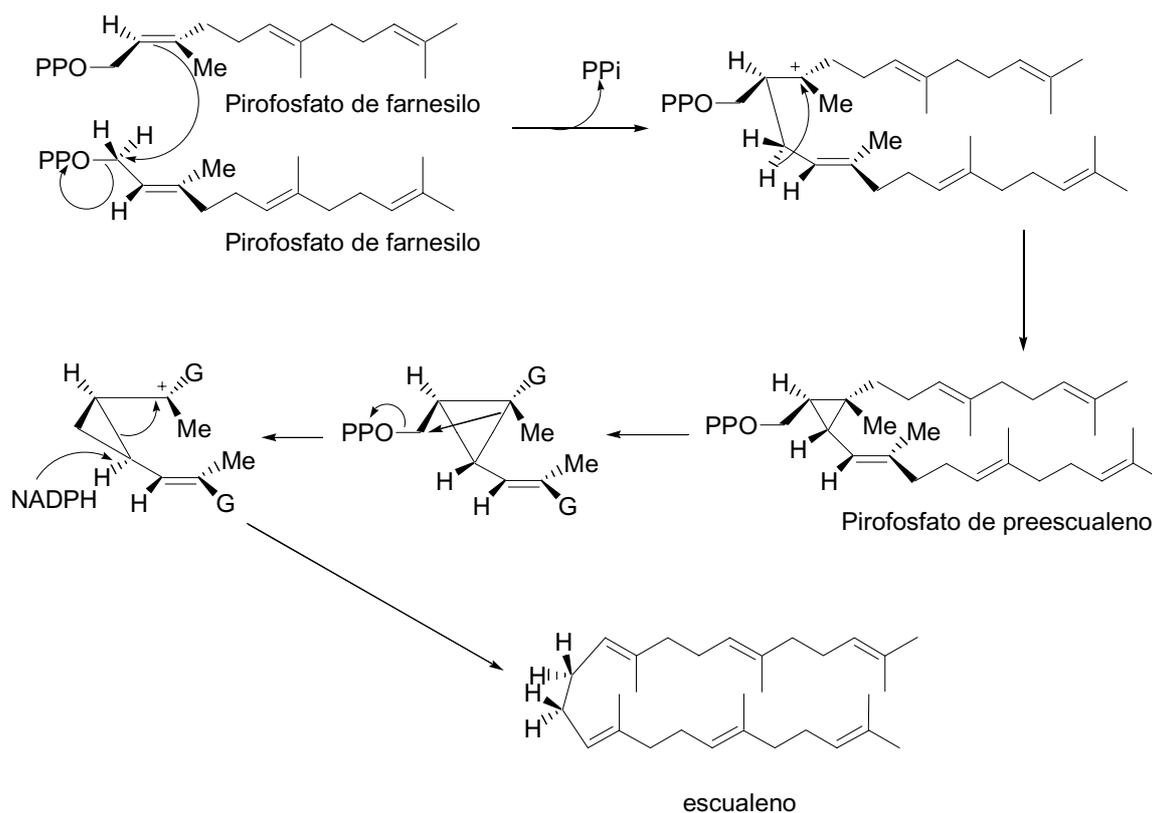
Si el geranil pirofosfato condensa con una nueva unidad isoprenica en forma de pirofosfato de 3-isopentenilo por la acción de la enzima geranil transferasa, se obtiene pirofosfato de farnesilo que es el origen de todos los compuestos sesquiterpénicos (germacranos, eudesmanos, cariofilanos, etc.). La prenilación de farnesil pirofosfato con pirofosfato de 3-isopentenilo, da lugar a geranil-geraniol pirofosfato, intermedio de los compuestos diterpénicos (kauranos, beyeranos, atisanos, etc.). Por otro lado el acoplamiento cabeza-cabeza de dos unidades de pirofosfato de farnesilo conduce a escualeno, con la intervención de la escualeno sintetasa. Éste es el precursor de los triterpeneos (dammaranos, lupanos, oleananos, ursanos, etc).



Esquema 2

El acoplamiento del pirofosfato de farnesilo cabeza-cabeza se muestra detalladamente en el **Esquema 3**. Esta unión tiene lugar globalmente de forma reductora, formándose un pirofosfato de ciclopropilmetilo, el pirofosfato del alcohol de preescualeno, que por reordenamiento y reducción da lugar a escualeno¹⁷.

¹⁷ Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. *Nat. Prod. Chemistry*, Kodansha Limtd. Tokyo; Academic Press / Inc. , New York, **1974**.



Esquema 3

La epoxidación de uno de los dobles enlaces terminales de escualeno proporciona óxido de escualeno. Tanto el escualeno, como el óxido de escualeno sufren ciclación controlada por enzimas. La ciclación enzimática del escualeno o del óxido de escualeno para formar triterpenos policíclicos ha creado mucha expectación entre los químicos orgánicos y los bioquímicos, ya que se trata de una de las transformaciones bioquímicas más complejas^{l j-ñ}. Esta policiclación enzimática transcurre con una precisa estereo y regioespecificidad para construir numerosos enlaces C-C y nuevos centros quirales, dando lugar entre otros (ya que son conocidos casi 100 esqueletos carbocíclicos diferentes) a triterpenos tetra y pentacíclicos como son el hopeno, diplopterol, tetrahymanol, lanosterol, cycloartenol y β -amirina. Estos triterpenos sirven como precursores para los hopanoides y esteroides, incluyendo colesterol, glucocorticoides,

^{l j-ñ} j) Abe, I.; Rohmer, M.; Prestwich, G. D. *Chem Rev.* **1993**, *93*, 2189-2206. k) Corey, E. J.; Staas, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3526-3527. l) Poralla, K. *Comprehensive natural products chemistry*, Vol. 5, Pergamon, **1999**, 299-319. m) Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833. n) Hoshino, T.; Sato, T. *Chem. Commun.* **2002**, 291-301. ñ) Sato, T.; Sasahara, S.; Yamakami, T.; Hoshino, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66* (8), 1660-1670.

estrógenos, andrógenos y pregesteronas. Así, por ejemplo, en la **Figura 4** se muestran algunos sustratos y productos de algunas enzimas ciclasas.

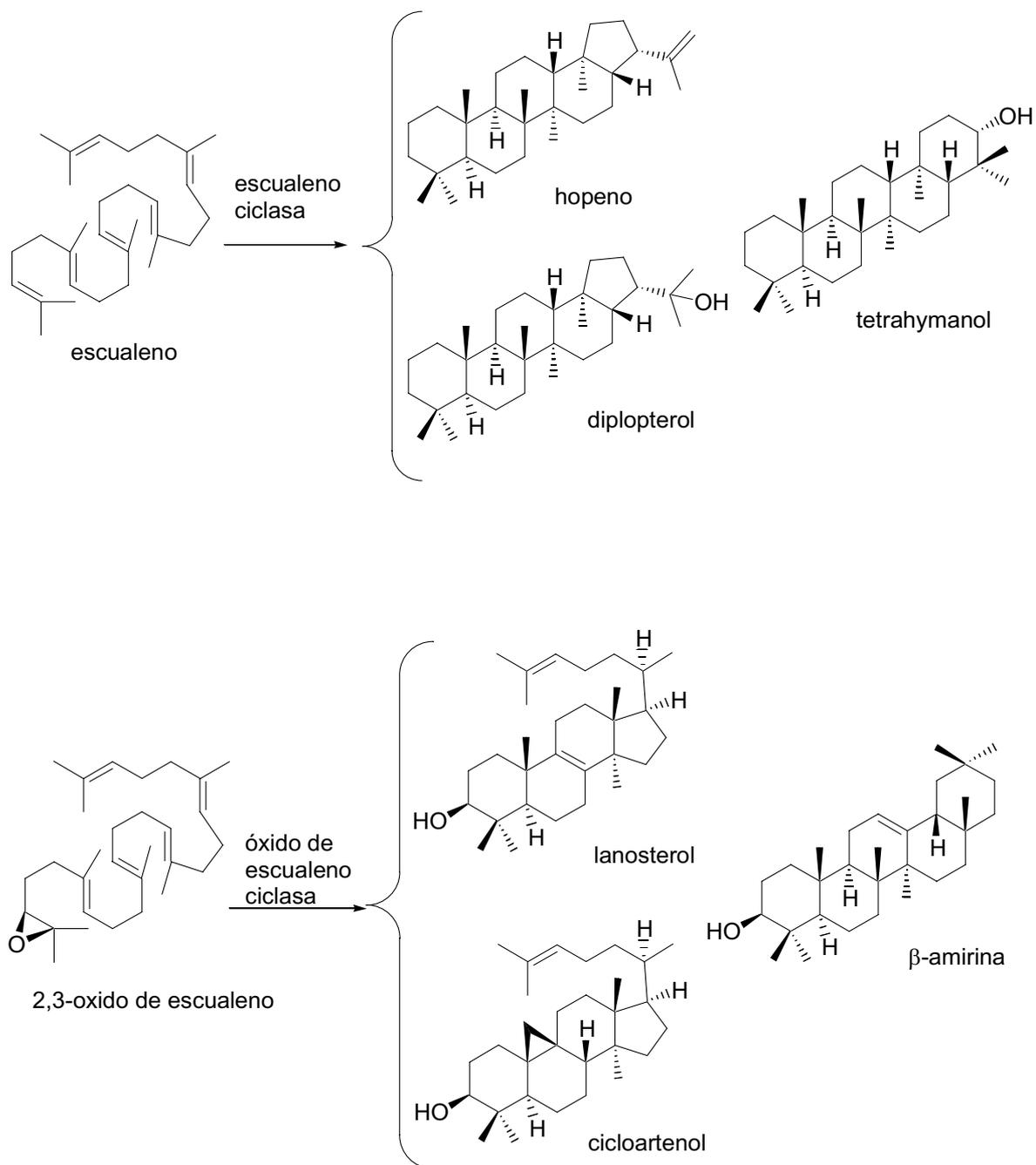


Figura 4

Woodward y Bloch^{1a} fueron los primeros que propusieron una hipótesis de ciclación de escualeno seguida de un reordenamiento para obtener lanosterol en 1953. Los grupos de Stork^{1b} y Eschenmoser^{1c} atendieron a las implicaciones estereoquímicas dos años después. Bloch^{1d} y Cornforth^{1e} estudiaron las transposiciones de Me y H, y Corey^{1f} y Van Tamelen^{1g,h,i} demostraron definitivamente la síntesis de lanosterol a partir de 2,3-óxido de escualeno. Así, hoy en día se acepta que el escualeno y el (2,3)-óxido de escualeno, dan lugar a numerosos tipos de esqueletos de triterpenos y esteroides mediante la formación de carbocationes intermedios que experimentan reordenamientos moleculares, originando los diferentes esqueletos, según sea la posición de la carga y la estereoquímica del producto de ciclación. Para que los precursores acíclicos escualeno y óxido de escualeno inicien el proceso de policiclación hasta dar los correspondientes triterpenos, es necesario que adopten una conformación plegada adecuada, de modo que queden próximos en el espacio los centros electrónicamente deficientes y aquellos nucleofílicos que han de atacar a los primeros durante el proceso. De la naturaleza de esta conformación plegada dependerá también la estereoquímica del triterpeno formado; en el **Esquema 4** se resumen diferentes tipos de esqueletos triterpénicos que se originan según sea la conformación (s: de silla; b: de bote) adoptada por los precursores.

^{1a} Woodward, R. B.; Bloch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2023-2024.

^{1b} Stork, G. Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077.

^{1c} Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890-1904.

^{1d} Maudal, R. K.; Tchen, T. T.; Bloch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *60*, 2589-2590.

^{1e} Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Donninger, C.; Popjak, G. Shimizu, Y.; Ichii, S.; Forchielli, E.; Caspi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3224-3228.

^{1f} Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750-4751.

^{1g,h,i} g) Van Tamelen, E. E.; Willett, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 409 y 4752-4754. h) Van Tamelen, E. E.; McCormick, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1847-1848. i) Van Tamelen, E. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480-6481.

En los últimos años, se han producido avances notables en el conocimiento del mecanismo catalítico de la reacción, habiendo sido posibles gracias a la utilización de organismos mutantes con alteraciones en la enzima implicada en el proceso, ya sea la escualeno ciclasa o la óxido de escualeno ciclasa, y a la utilización de sustratos análogos a los naturales. El estudio de los sistemas enzimáticos óxido de escualeno-lanosterol ciclasa y escualeno-hopano ciclasa se han mostrado como de los que más interesantes conclusiones se deducen.^{1m,19}

Así se ha establecido que la reacción de policiclación de escualeno hacia el hopano transcurre a través de ocho pasos consecutivos, en los que el escualeno adopta una configuración pre-silla durante todo el proceso (Esquema 5):

- (1) Primera ciclación para formar el anillo A gracias a la protonación regioselectiva del doble enlace terminal²⁰.
- (2) Segundo cierre de anillo para obtener el conjunto 6/6 A/B, siendo este paso inmediato al anterior²¹.
- (3) Tercera ciclación para obtener un anillo de cinco miembros, dando como conjunto el sistema tricíclico 6/6/5 A/B/C propio de un cierre Markovnikov.
- (4) A continuación se produce una expansión de anillo para atrapar el catión generado en la formación del anillo de 5 C, originando el sistema 6/6/6 A/B/C²².
- (5) Otra ciclación para dar el termodinámicamente favorecido tetraciclo 6/6/6/5 A/B/C/D²³.
- (6) Segunda expansión de anillo para dar un anillo D de 6 C²⁴.
- (7) La última ciclación también Markovnikov para dar lugar al catión de hopano, con una fusión 6/6/6/6/5 A/B/C/D/E.
- (8) Desprotonación final para introducir un doble enlace entre C-22 y C-29 dando lugar al hopeno o un ataque nucleofílico por agua para dar lugar al hopanol.

^{1m} Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2812-2833.

¹⁹ a) Wu, T-K.; Griffin, J. H. *Biochemistry*, **2002**, 41 (26), 8238-8244. b) Dang, T.; Prestwich, G. D.; *Chemistry & Biology*, **2000**, 7 (8), 643-649. c) Hoshino, T.; Ohashi, S.; *Org. Lett.* **2002**, 4 (15), 2553-2556.

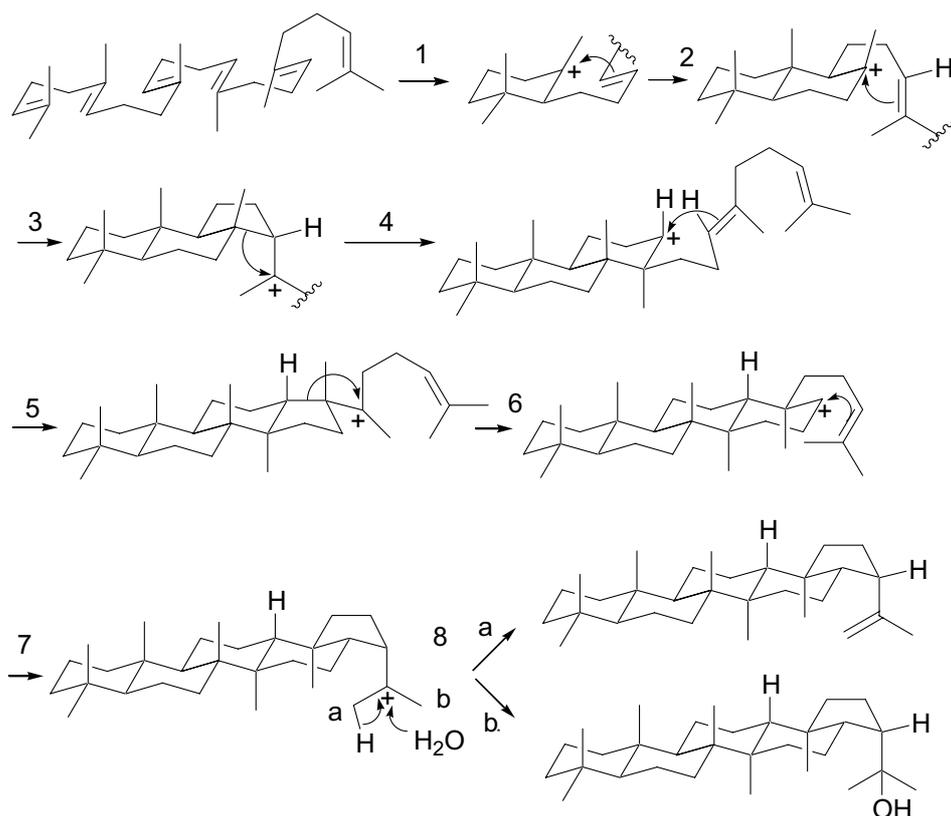
²⁰ Sato T.; Hoshino, T.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 2189-2198.

²¹ Hoshino, T.; Sato, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 2005-2006.

²² Hoshino, T.; Kouda, M.; Abe, T.; Ohashi, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 2038-2041.

²³ Sato, T.; Abe, T.; Hoshino, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2617-2618.

²⁴ a) Hoshino, T.; Abe, T.; Kouda, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 441-442. b) Hoshino, T.; Kouda, M.; Abe, T.; Sato, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 1485-1486.



Esquema 5

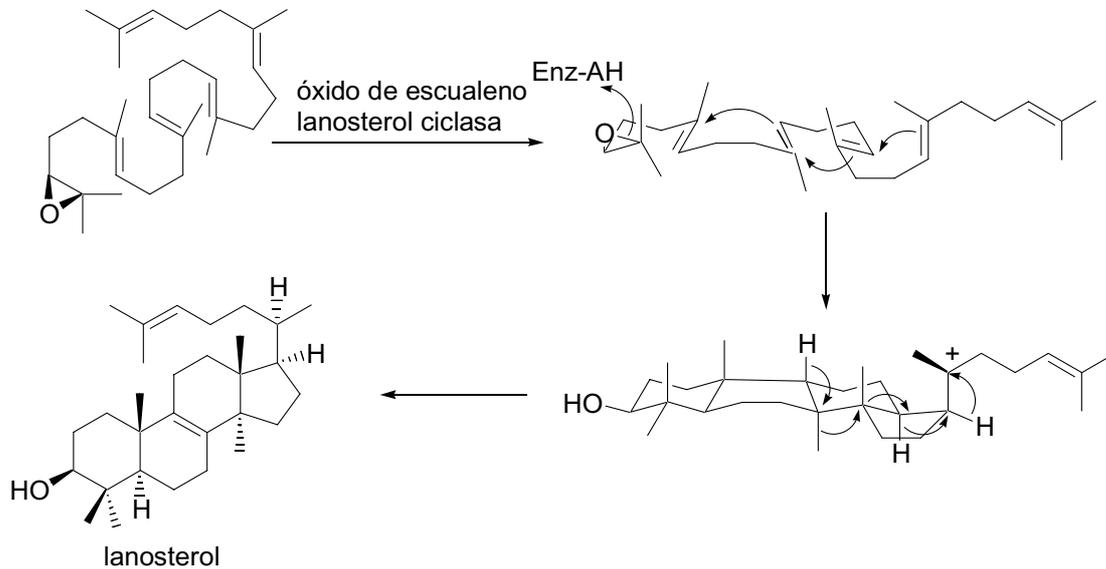
De forma similar, para la ciclación de 2,3-oxido de escualeno hacia lanosterol se ha establecido que serían los seis siguientes, adquiriendo en este caso el precursor una conformación silla-bote-silla (Esquema 6):

- (1) Mediante un mecanismo concertado se origina la apertura del enlace C-O más sustituido y la ciclación para obtener el anillo A²⁵.
- (2) Rápida formación del anillo B a través de una segunda ciclación.
- (3) Cierre del anillo C de modo Markovnikov, obteniendo así en biciclo 6/6/5 A/B/C.
- (4) Expansión del anillo de 5 para obtener el biciclo 6/6/6 A/B/C²⁶.
- (5) Cierre del anillo D de 5 miembros (6/6/6/5 A/B/C/D).

²⁵ a) Jenson, C.; Jorgensen, W. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10846-10854. b) Corey, E. J.; Cheng, H.; Baker, C. H.; Matsuda, S. P.; Li, D.; Song, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1277-1288. c) Gao, D.; Pan, Y.-K.; Byun, K.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4045-4046.

²⁶ a) Hoshino, T.; Sakai, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 1591-1592. b) Van Tamelen, E. E.; Sharpless, K. B.; Hanzlik, R.; Clayton, R. B.; Burlingame, A. L.; Wszolek, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7150-7151. c) Corey, E. J.; Cheng, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2709-2712. d) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524-1525.

(6) Reordenamientos sincronizados de H y Me que convierten el protoesterol en lanosterol de forma espontánea sin intervención de la enzima, salvo para la última eliminación de H⁺.



Esquema 6

Según estos mecanismos de ciclación, la gran variedad de los triterpenos tiene su origen por un lado, en las distintas conformaciones plegadas que pueden adoptar los dos posibles productos de partida y por otro, en la gran diversidad de reordenamientos y otras transformaciones que pueden experimentar los productos de ciclación.

2. Triterpenos irregulares: Estructura y fuentes naturales.

Aunque generalmente minoritarios en sus fuentes naturales, existen otros triterpenos cuyo modelo de ciclación no sigue el patrón descrito anteriormente hacia tetra y pentacíclos, encontrándose entre ellos compuestos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos con ciclos no fusionados, triterpenos que por ello denominamos irregulares. La presencia en la naturaleza de estos triterpenos confirma la existencia de enzimas capaces de promover las ciclaciones a diferentes niveles, ya sean escualeno ciclasas o 2,3-óxido de escualeno ciclasas. Además, el descubrimiento de estos triterpenos durante la última década, permite sugerir, que con la mejora de las técnicas de identificación y de aislamiento, nuevos ejemplos se describirán en un futuro cercano. A continuación se muestran los identificados hasta la fecha ordenados de menor a mayor complejidad estructural.

2.1. Triterpenos monocíclicos.

Achilleol A

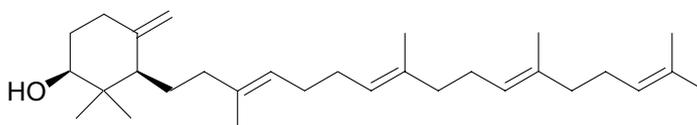


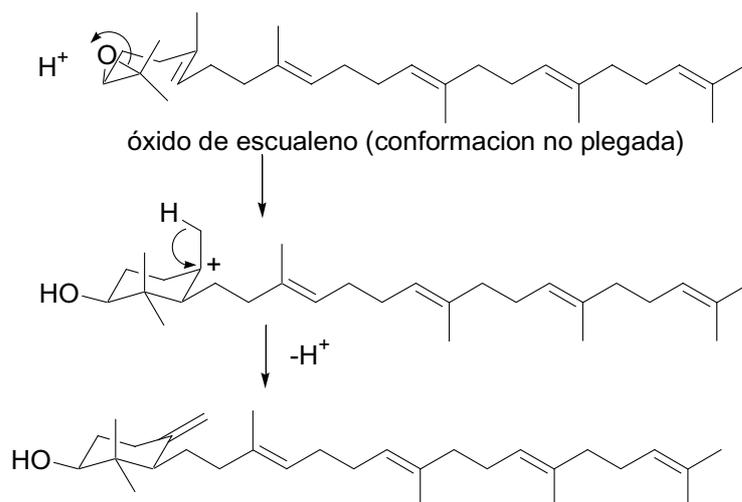
Figura 5

Barrero y colaboradores², aislaron de la planta *Achillea odorata* en 1989 achilleol A, el primer triterpeno monocíclico descrito.

La biogénesis de este triterpeno, parece tener lugar en el primer paso de la ciclación del óxido de escualeno^{1 g,h,i}, los autores proponen el siguiente mecanismo (Esquema 7).

² Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3351–3352.

^{1 g,h,i} g) Van Tamelen, E. E.; Willett, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 409 y 4752-4754. h) Van tamelen, E. E.; McCormick, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1847-1848. i) Van Tamelen, E. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480-6481.



Esquema 7

Barrero y col. también encontraron derivados del achilleol A en el extracto de las hojas de *Bupleurum spinosum*²⁷ y en las partes aéreas de *Santolina elegans*²⁸. Casi simultáneamente se detecta en otras plantas por diferentes grupos de investigación, como por ejemplo en aceites de semilla de Theaceae³ y Gramineae²⁹.

Camelliol C

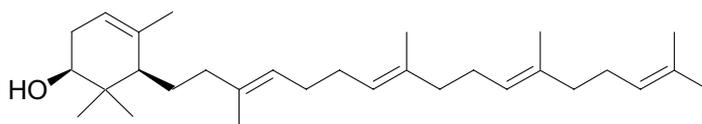


Figura 6

Este alcohol triterpénico monocíclico, fue aislado junto con achilleol A por Akihisa y col³. de la parte lipídica no saponificable de aceite de sasansqua (*Camellia sasanqua*). Presenta una única diferencia con achilleol A, la presencia del doble enlace *endo*

²⁷ a) Barrero, A. F.; Haidour, A.; Muñoz-Dorado, M.; Aksira, M.; Sedqui, A.; Mansours, I. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1237-1240. b) Murolenaar, M.; Desmond, P. A.; Marcard, D. J.; Starmer, G. A.; Tattam, B.; Volkerts, E. R. *Hum. Psychopharmacol.* **1997**, *14*, 415-427.

²⁸ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Álvarez-Manzaneda, R.; Quilez, J.; Chahboun, R.; Linares, P.; Rivas, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8273-8276.

³ Akihisa, T.; Arai, K.; Kimura, Y.; Koike, K.; Kokke, W. C. M. C.; Shibata, T.; Nikaido, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 265-268.

²⁹ Akihisa, T.; Koike, K.; Kimura, Y.; Sashida, N.; Matsumoto, T.; Ukiya, M.; Nikaido, T. *Lipids*, **1999**, *34*, 1151-1157.

trisustituido. Se ha estudiado su efecto sobre la transcriptasa del VIH, habiendo encontrado que tiene ligero efecto inhibidor³⁰.

Alcohol monocíclico 1

Arai y colaboradores³¹ han aislado de las raíces de *Polipodiodes formosana* otro alcohol triterpénico monocíclico con esqueleto de achillano (Figura 7). Este compuesto puede considerarse resultante del atrapamiento del intermedio catiónico de la monociclación del escualeno mediante una molécula de agua.

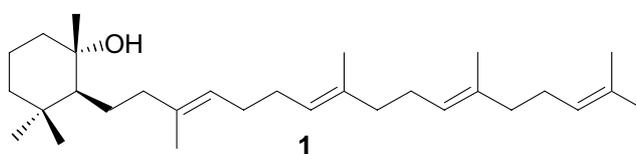


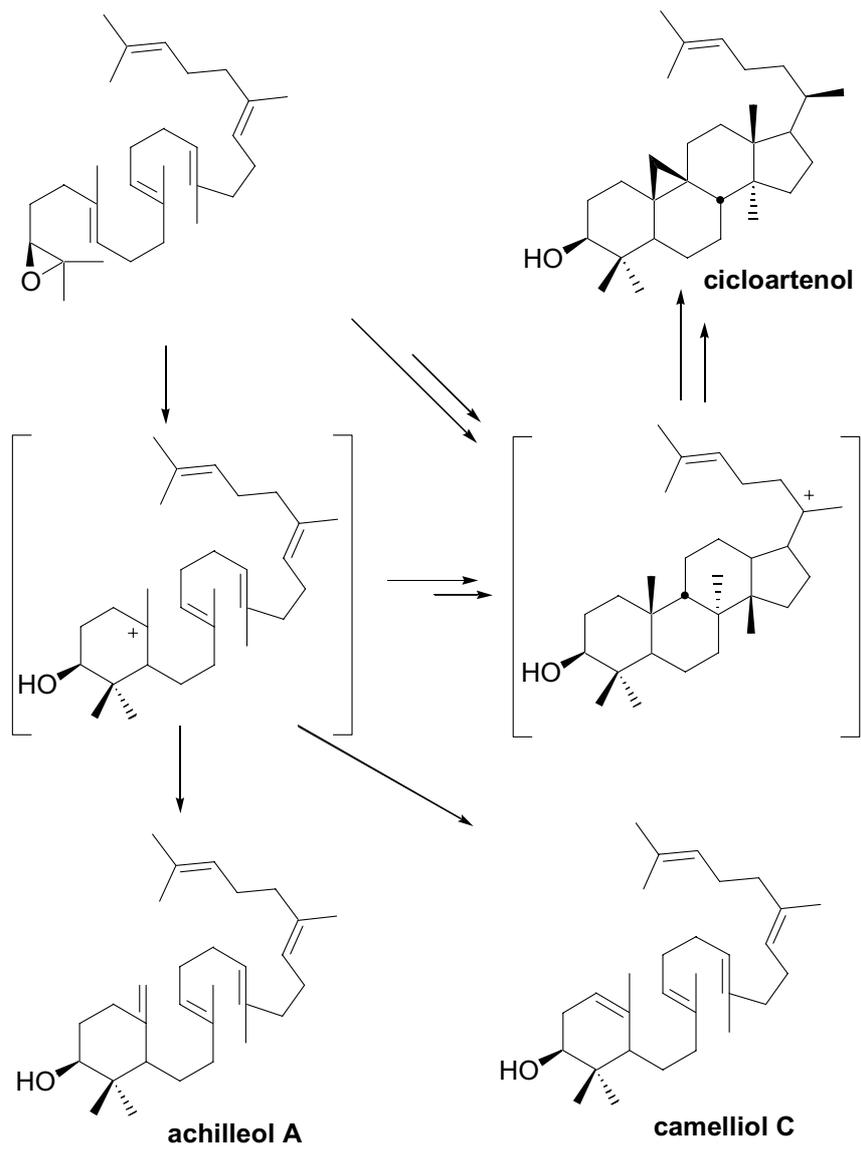
Figura 7

El interés biogenético de estos compuestos ha llevado al estudio del efecto que sobre las síntesis de triterpenos policíclicos puede tener la modificación de las enzimas que intervienen mediante mutación genética. Matsuda estudió la modificación de la enzima que cicla el oxido de escualeno hasta cicloartenol³². La enzima posee en su posición 481 una isoleucina (*AtCAS1 Ile481*), y en estos trabajos se describe la influencia de cambios estructurales sobre los productos formados. Si isoleucina se cambia por fenilalanina (*AtCAS1 Ile481Phe*) es inactiva; si es leucina (*AtCAS1 Ile481Leu*) da un resultado muy similar a la original y el producto mayoritario es cicloartenol y si se trata de alanina (*AtCAS1 Ile481Ala*) o glicina (*AtCAS1 Ile481Gly*), son sintetizados dos nuevos triterpenos, el achilleol A y el camelliol C (Esquema 8). Los autores achacan esta variación al diferente impedimento estérico presente en las distintas enzimas que origina un cambio en el mecanismo de ciclación y por consiguiente se obtienen otros productos, indicando que ambas moléculas naturales han debido ser sintetizadas en organismos donde las enzimas que ciclan el oxido de escualeno están mutadas.

³⁰ Akihisa, T.; Ogihara, J.; Kato, J.; Yasukawa, K.; Ukiya, M.; Yamanouchi, S.; Oishi, K.; *Lipids*, **2001**, *36*, 507-512.

³¹ Arai, Y.; Hyrohara, M.; Ageta, H.; Hsu, H. Y., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *43*, 1325-1328.

³² a) Joubert, B. M.; Hua, L.; Matsuda, S. P. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 339-341. b) Matsuda, S. P. T.; Darr, L. B.; Hart, E. A.; Herrera, J. B. R.; McCann, K. E.; Meyer, M. M.; Pang, J.; Schepmann, H. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2261-2263.



Esquema 8

También el alcohol monocíclico **1** se sintetiza en algunas experiencias realizadas por Sato et al.³³ utilizando mutantes de la enzima escualeno-hopeno ciclasa.

Mokupalidas

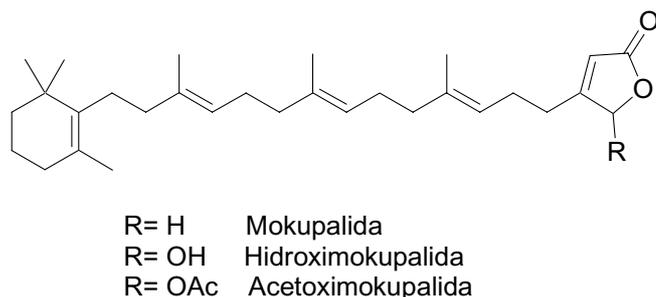


Figura 8

Los hexaprenoides que se denominan mokupalidas fueron aislados en el año 1978 por Scheuer y colaboradores⁴ de una esponja marina recolectada en las islas Marshall y representó la aparición de un nuevo tipo de triterpeno formado por un novedoso reordenamiento con uniones de isopreno cabeza-cola.

2.2. Triterpenos bicíclicos.

Polipodanos

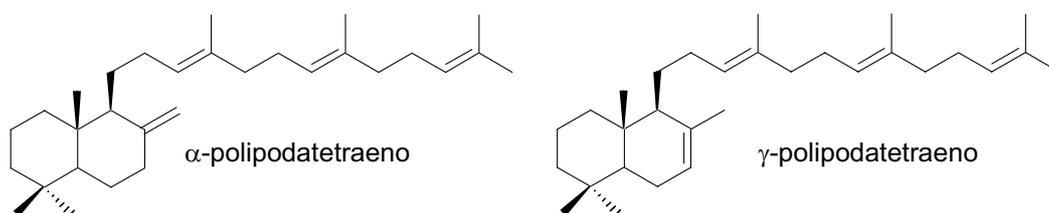


Figura 9

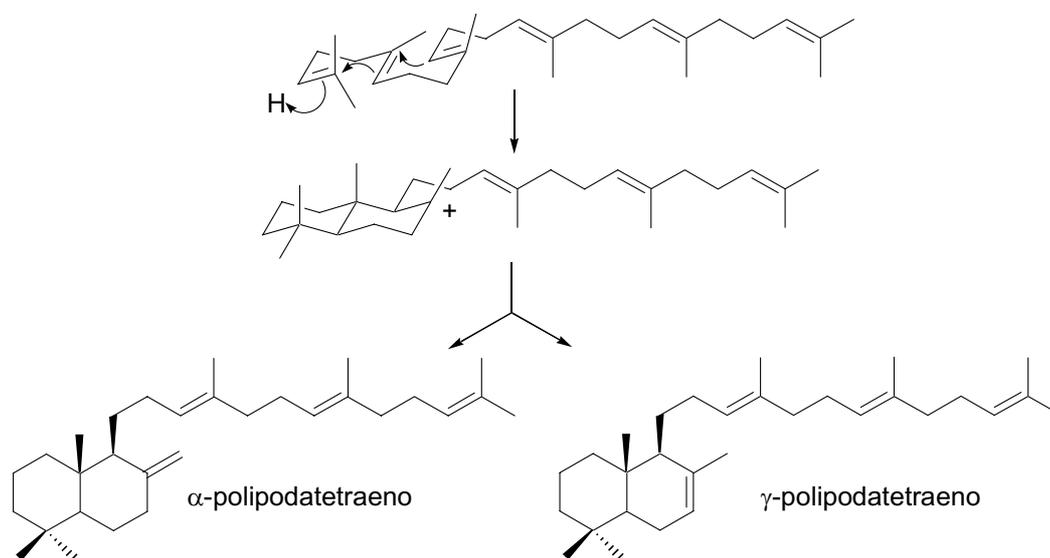
En 1983 Ageta⁵ y colaboradores identifican por primera vez dos nuevos triterpenos con esqueleto bicíclico. Fueron llamados α - polipodatetraeno, que fue aislado de las hojas frescas de *Polypodium fauriei* y *Lemmaphyllum microphyllum*, y γ -polipodatetraeno de *Polystichum ovatopaleaceum* y *Polystichum polyblephalum*. Son considerados los primeros ejemplos de triterpenos bicíclicos naturales producidos por ciclación del escualeno, según un mecanismo que podría ser el que se muestra en el **Esquema 9**. Posteriormente a este trabajo α -polipodatetraeno fue obtenido de

³³ Sato, T.; Sasahara, S.; Yamakami, T.; Hoshino, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66* (8), 1660-1670.

⁴ Yunker, M. B.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (1), 307-309.

⁵ Ageta, H.; Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K.; Kamada, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (51), 5733-5736.

Polypodium vulgare y *Pylypodium virginianum*³⁴ y γ -polipodatetraeno del musgo *Floribundaria aurea*³⁵. Además ambos biciclos fueron detectados en 2001 por primera vez en una bacteria, *Zymomonas mobilis*³⁶.



Con el mismo esqueleto bicíclico se han aislado de *Pistacia lentiscus*³⁷, de *Pistacia terebinthus* y de *Polypodiodes formosana*³⁸ los triterpenos bicíclicos 3 β ,8 α -dihidroxi-polipoda-trieno (**2**) y 8 α -hidroxi-polipoda-trieno (**3**) que muestra la **Figura 10**. Para ellos se postula una hipótesis biogenética similar a la descrita en el **Esquema 9**, ya sea partiendo del escualeno o de su óxido y en este caso, el carbocación es atrapado por una molécula de agua.

³⁴ Arai, Y.; Yamaide, M.; Yamazaki, S.; Ageta, H.; *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3369-3377.

³⁵ Toyota, M.; Masuda, K.; Asakawa, Y. *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 297-299.

³⁶ Douka, E.; Koukkou, A.-I.; Drainas, C.; Grosdemange-Billiard, C.; Rohmer, M. *FEMS Microbiology Letters*, **2001**, *199*, 247-251.

³⁷ a) Boar, R. B.; Couchman, L. A.; Jaques, A. J.; Perkins, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2476-2477.

b) Marner, F.-J.; Freyer, A.; Lex, J. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3709-3712.

³⁸ a) Arai, Y.; Hyrohara, M.; Ageta, H.; Hsu, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *43*, 1325-1328. b) Hirohara, M.; Nakane, T.; Terayama, Y.; Kobayashi, A.; Arai, Y.; Masuda, K.; Hamashima, H.; Shijima, K.; Ageta, H. *Natural Medicines*, **2000**, *45* (6), 330-333.

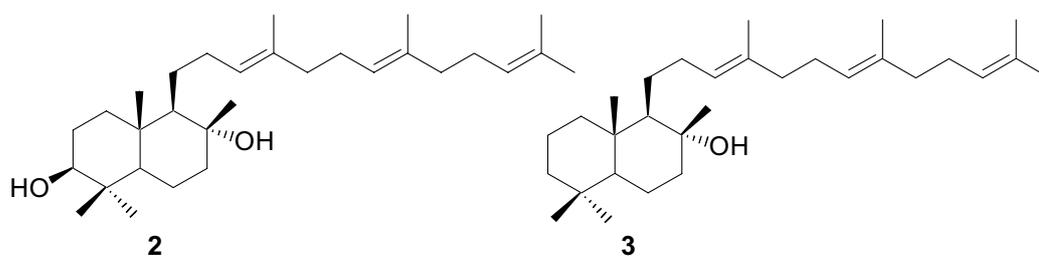


Figura 10

Preoleanatetraeno

En 1996 Arai y Ageta⁶ describen por primera vez la elucidación estructural de un nuevo triterpeno bicíclico, preoleanatetraeno, aislado de los rizomas frescos de *Polypodiodes formosana*.

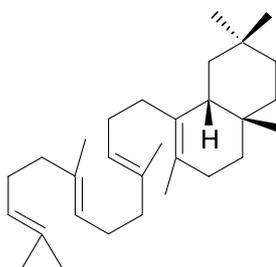


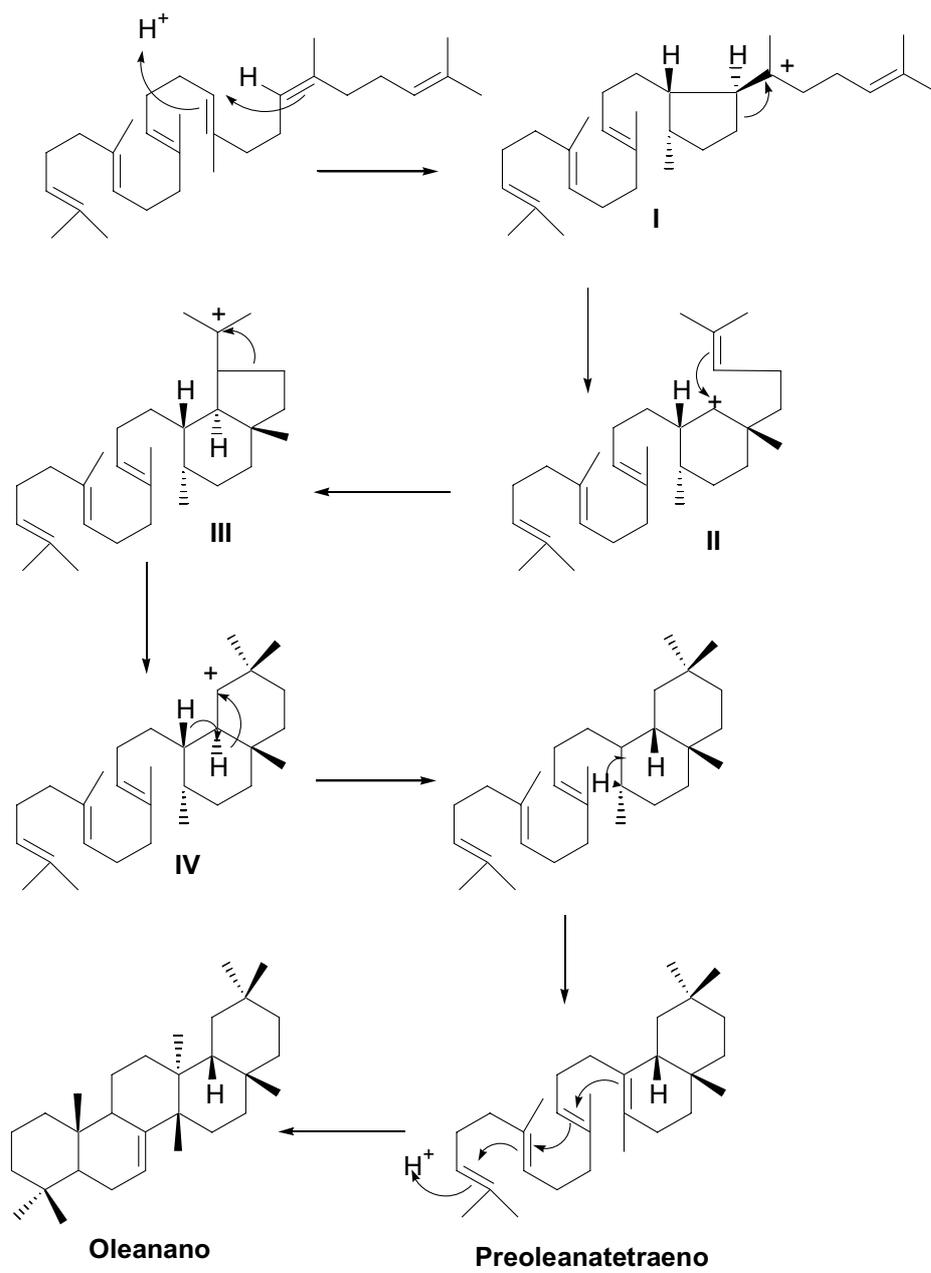
Figura 11

Al contrario de lo que sucede con los polipodatetraenos, en esta molécula la ciclación parcial afecta a los anillos D y E. La estructura y configuración que presenta el sistema bicíclico es el mismo que presentan los oleananos. La coexistencia de preoleanatetraeno con oleananos y derivados³⁹ permitió a Corey en el año 1993⁴⁰ postular una hipótesis de la biosíntesis de estos triterpenos pentacíclicos en *Polypodiaceas* a través de preoleanatetraeno como intermedio (Esquema 10). En ella se produce una monociclación del escualeno, que da lugar a un intermedio **I** que puede ser designado como un catión predammarenilo. Una expansión de anillo origina el intermedio **II**, que puede ser designado similarmente como un catión prebaccharenilo. **II** puede ciclar hacia el catión prelupenilo **III** y la expansión del anillo E daría lugar al catión preoleanilo **IV** formando el preoleanatetraeno tras dos transposiciones de H. Reordenamientos posteriores llevarían a los oleananos.

⁶ Arai, Y.; Hirohara, M.; Ogawa, R.; Masuda, K.; Shiojima, K.; Ageta, H.; Chang, H.-C.; Chen, Y.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4381-4384.

³⁹ a) Ageta, H.; Arai Y. *Ibid.* **1983**, 1801-1808. b) Ageta, H.; Arai, Y.; Suzuki, H.; Kiyotani, T.; Kitabayashi, M. *Chem. Phar. Bull.* **1995**, 198-203.

⁴⁰ Corey, E. J.; Lee, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8873-8874.

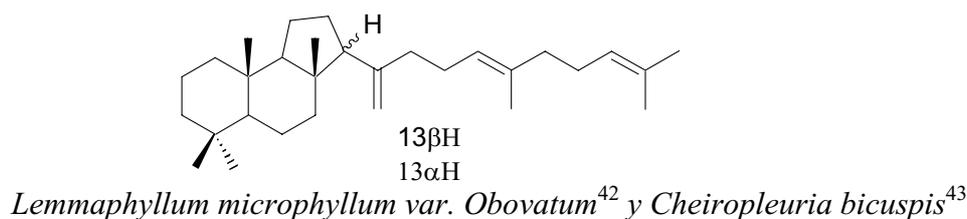
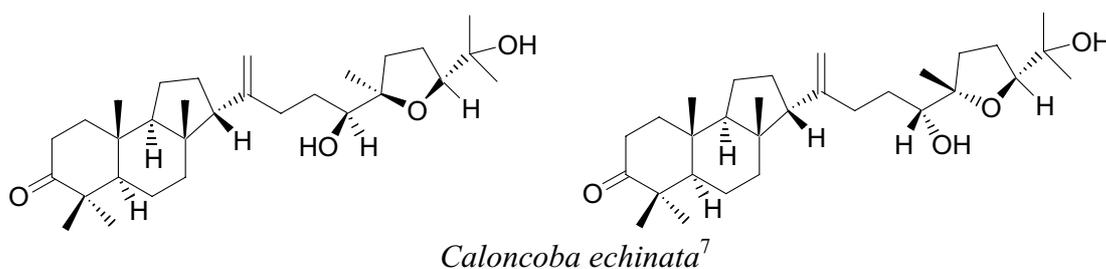


Esquema 10

2.3. Triterpenos tricíclicos.

Malabaricanos

En 1967 Chawla y Dev⁷ publicaron la presencia en *Caloncoba echinata* de un nuevo tipo de triterpenos denominados malabaricanos. El inusual sistema tricíclico, aunque era desconocido entre los triterpenos naturales, había sido observado en las ciclaciones no enzimáticas de 2,3-óxido de escualeno llevadas a cabo por Van Tamelen et al⁴¹. A partir de entonces, se han encontrado productos naturales con este esqueleto a partir de numerosas fuentes vegetales y animales (esponjas). A continuación se muestran las estructuras de los compuestos naturales de malabaricanos indicando su fuente de procedencia. Las mayores diferencias se encuentran sobre la cadena lateral y también en las sustituciones sobre los ciclos, principalmente en C-3. Se han descrito dos malabaricanos reordenados, aislados de *Polypodiodes niponica*.

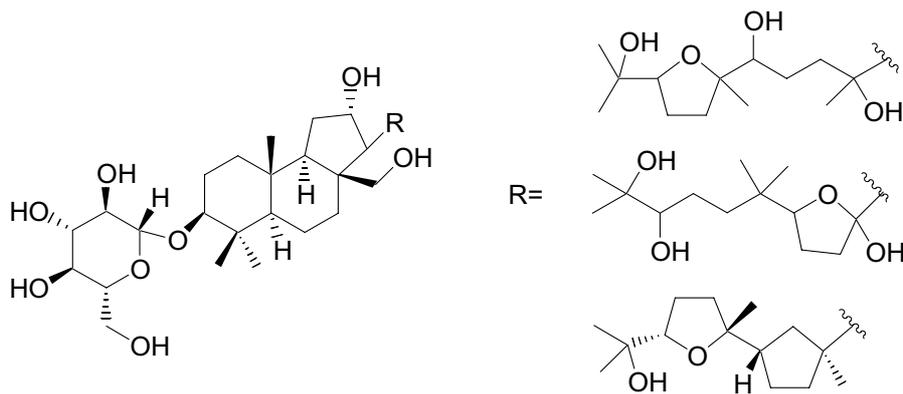


⁷ a) Chawla, A.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4837-4843. b) Ziegler, H. L.; Staerk, D.; Christensen, J.; Olsen, C. E.; Sittie, A. A.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1764-1768.

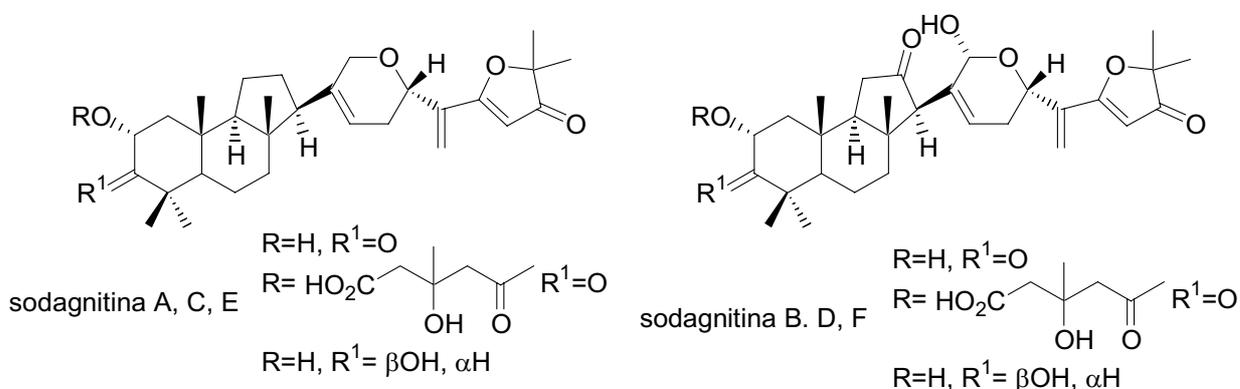
⁴¹ Van Tamelen, E. E.; Willet, J.; Schwartz, M.; Nadeau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5937-5938.

⁴² Masuda, K.; Shiojima, K.; Ageta, H. *Chem & Phar. Bull.* **1989**, 37 (12), 3435.

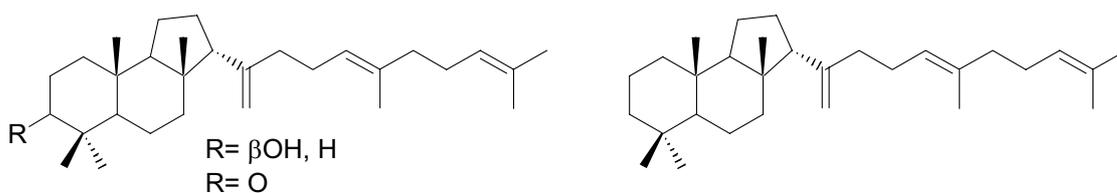
⁴³ Kamaya, R.; Tanaka, Y.; Hiyama, R.; Ageta, H. *Chem & Phar. Bull.* **1990**, 38 (8), 2130-2132.



*Adesmia aconcaguensis*⁴⁴



*Cortinarius sodagnitus, C. Fulvoincarnatus, C. Arcuatorum (Agaricales)*⁴⁵



*Pistacia lentiscus*⁴⁶

*Polypodium polypodiodes*⁴⁷

⁴⁴ Faini, F.; Castillo, M.; Torres, R.; Delle Monache, G.; Gacs-Baitz, E.; *Phytochemistry*, **1995**, *40* (3), 885-890.

⁴⁵ Sontag, B.; Froede, R.; Bross, M.; Steglich, W. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 255-260.

⁴⁶ Marner, F. J.; Freyer, A.; Lex, J.; *Phytochemistry*, **1991**, *30* (11), 3709-3712.

⁴⁷ Ageta, H. Arai, Y. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53* (2), 325-332.

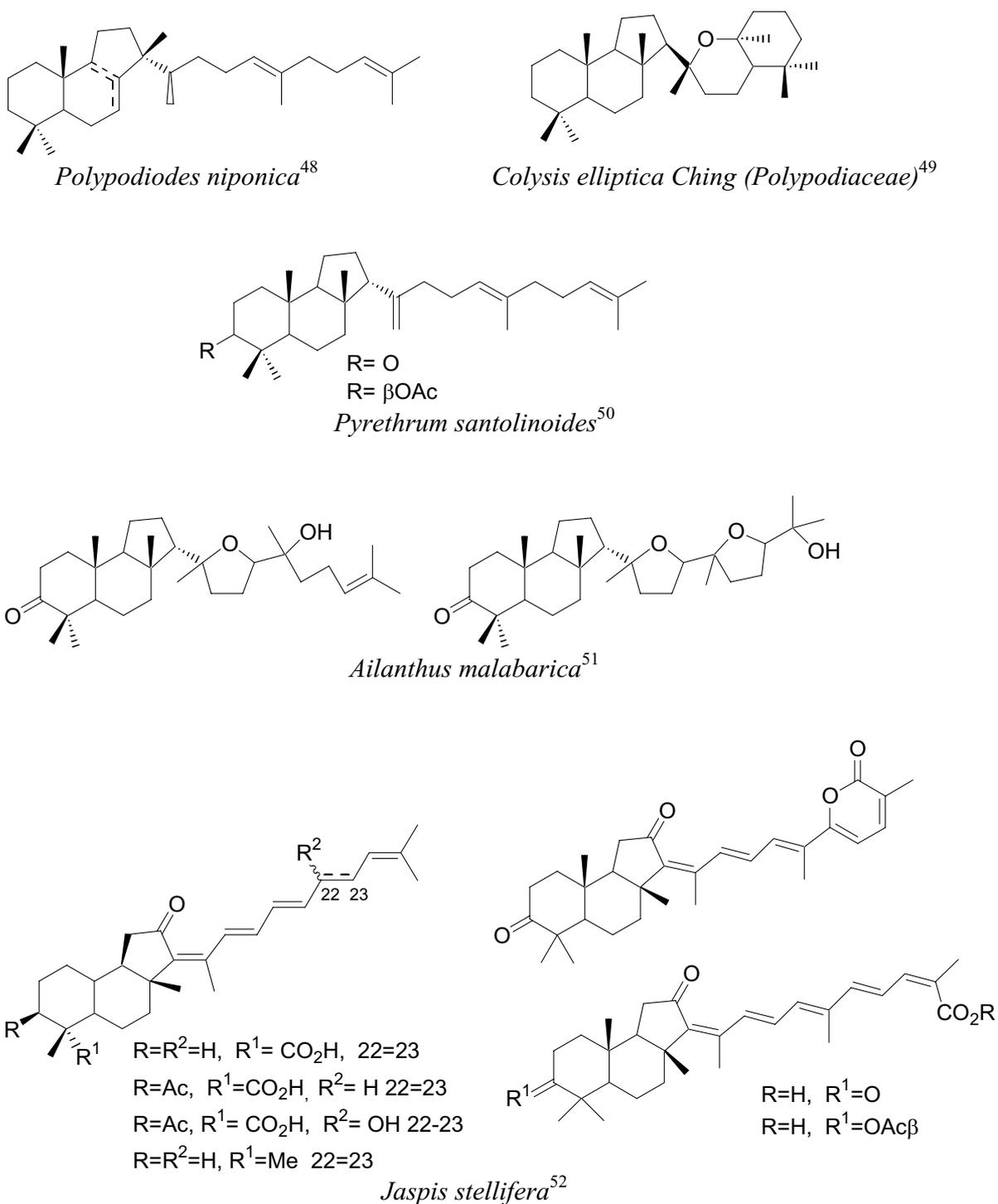


Figura 12

⁴⁸ Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K.; Hirahara, M.; Zuzuki, H.; Ageta, H. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **1989**, 554-561.

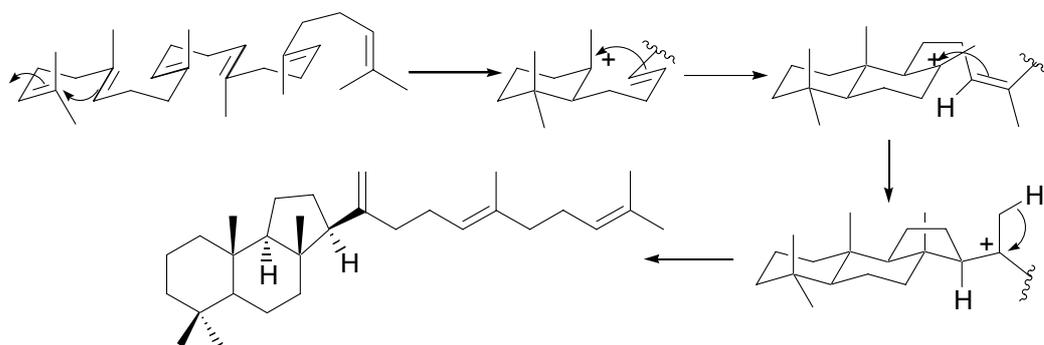
⁴⁹ Ageta, H.; Masuda, K.; Inoue, M.; Ioshida, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4349-4353.

⁵⁰ Jakupovic, J.; Eid, F.; Bohlmann, f.; el-Dahny, S. *Phytochemistry*, **1987**, 26 (5), 1536-1538.

⁵¹ Patun, W. F.; Paul, T. C.; Bajaj, A. G.; Dev, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 43, 4153-4154.

⁵² Ravi, B. N.; Well, R. J.; Croft, K. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (10), 1998-2001

Con el fin de confirmar su origen biogénico⁵³ (Esquema 11), se han realizado estudios con enzimas modificadas que intervienen en la producción de estos esqueletos.



Esquema 11

Ambreína

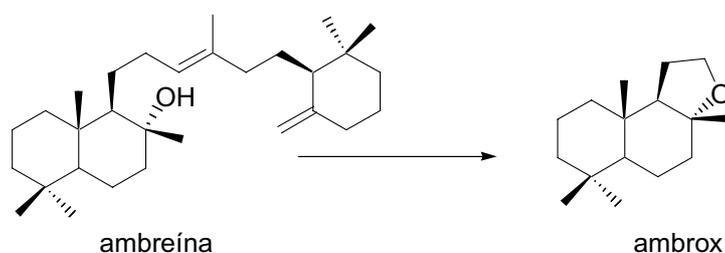


Figura 13

(+)-Ambreína es el mayor constituyente del ámbar gris⁸, un metabolito del cachalote *Physeter macrocephalus* que es uno de los más importantes perfumes animales debido a la descomposición con la luz y el aire de la ambreína para dar una serie de compuestos olorosos⁵⁴, siendo el principal el ambrox. Su estructura hace pensar claramente en su origen biogénico a partir de ciclación parcial iniciada en ambos extremos de escualeno.

⁵³ a) Pale-Grosdemange, C.; Merkofer, T.; Rohmer, M.; Poralla, K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6009-6012. b) Hoshino, T.; Abe, T.; Kouda, M.; *Chem. Commun.* **2000**, 441-442. c) Sato, T.; Sasahara, S.; Yamakami, T.; Hoshino, T.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66* (8), 1660-1670.

⁸ Riban, J.; *Bull. Soc. Chim.*, **1913**, *11*, 654-757.

⁵⁴ a) Whiteside, G. M.; Decorzant, R.; Ferdinand, N.; U.S.A. Pat. Us4734530. b) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S.; *Tetrahedron*, 1993, *49*, 10405-10407. c) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Altarejos, J. P. Esp. P9200779.

Camelliol A y Camelliol B

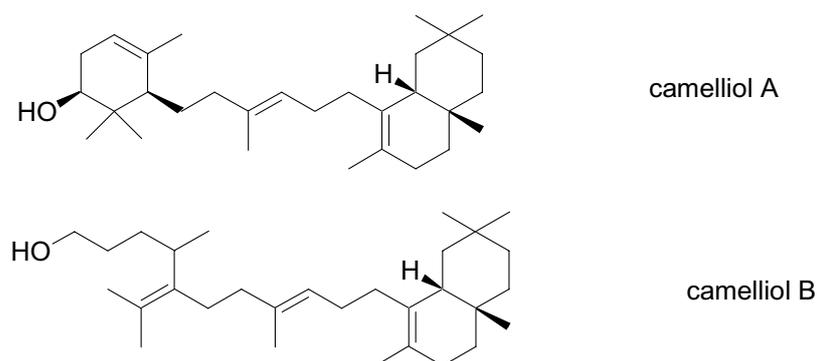


Figura 14

Camelliol A presenta una estructura tricíclica con una unión D/E similar a la de preoleanatetraeno y un anillo monocíclico similar al descrito en camelliol C. Camelliol B es *seco* derivado de camelliol A. Ambos fueron aislados junto con camelliol C por Akihisa³ y han sido estudiadas como inhibidoras de la transcriptasa del VIH³⁰.

Achilleol B

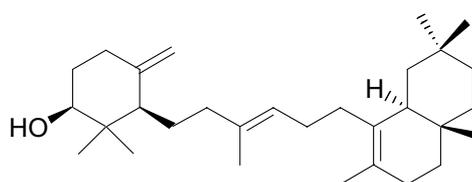


Figura 15

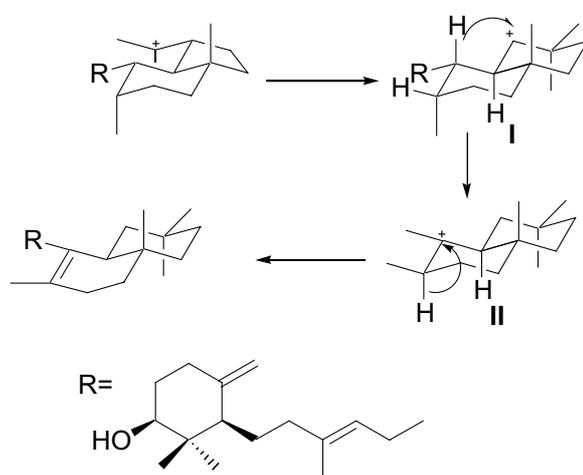
Un año después de la obtención del achilleol A en 1989, se aisló también de *Achillea odorata* este nuevo triterpeno, pero en esta ocasión tricíclico⁹, que denominaron achilleol B.

³ Akihisa, T.; Arai, K.; Kimura, Y.; Koike, K.; Kokke, W. C. M. C.; Shibata, T.; Nikaido, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 265-268.

³⁰ Akihisa, T.; Ogihara, J.; Kato, J.; Yasukawa, K.; Ukiya, M.; Yamanouchi, S.; Oishi, K.; *Lipids*, **2001**, *36*, 507-512.

⁹ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda R.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8161-8168.

Para la biogénesis de esta molécula (Esquema 12), Barrero y col. propusieron en 1990 en primer lugar la formación del anillo A a partir de la ciclación del óxido de escualeno tal y como se explicó para la síntesis del achilleol A y simultáneamente o de un modo sucesivo se forma un sistema bicíclico de un modo similar a como se forman los anillos D y E de los triterpenos pentacíclicos. En este caso la unión entre los anillos B y C es *trans*, diferente a como suele presentarse en los triterpenos pentacíclicos con los anillos D y E. El cambio es justificado por una desviación en el último paso de la biogénesis. De este modo, el carbocatión intermedio **I**, propuesto en la biosíntesis de la β -amirina (triterpeno pentacíclico), en vez de evolucionar con una migración 1,2 de hidrógeno lo hace a través de una migración 1,3 de hidruro, seguida de una eliminación de protón.



Esquema 12

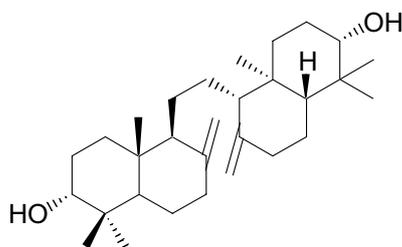
2.4. Triterpenos tetracíclicos no fusionados.

Onoceranos

Los onoceranos y derivados han sido aislados de numerosas fuentes vegetales (Figura 16)⁵⁵ y en sedimentos marinos. Su origen en sedimentos es incierto y todavía

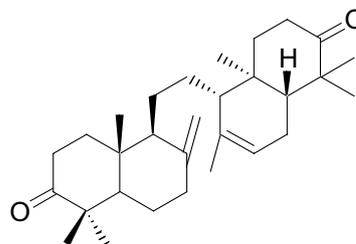
⁵⁵ a) Ageta, H.; Masuda, K.; Inoue, M.; Ishida, T. *Tetrahedron Let.s*, **1982**, 23, 4349-4352. b) Ageta, H.; Shiojima, K.; Masuda, K. *Chem & Phar. Bull.* **1982**, 30, 2272-2274. c) Masuda, K.; Shiojima, K.; Ageta, H. *Chem. & Phar. Bull.* **1989**, 37, 263-265. d) Barton, D. H. R.; Overton, K. H.. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2639-2652. e) Rowan, M. G.; Dean, P. D. G. *Phytochemistry*, **1972**, 11, 3263-3265. f) Henderson, W.; Wollrab, V.; Eglinton, G. *Advances in Organic Geochemistry*, **1968**, Pergamon, Oxford, 181-207. g) Bhutani, K. K.; Kapoor, R.; Atal, C. K. *Phytochemistry*, **1984**, 23, 407-410. h) Nishizawa, M.; Nishida, H.; Kosela, S.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4462-4466. i) Kabagruchi, K.; Watanabe, M.; Nakadaina, Y.; Nakanishi, K.; Kiang, A. K.; Lim, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3731-3734. j) Giannasi, D. E.; Niklas, K. L.; Ed. Smiley, C. J.; **1985**. *Late Cenozoic History of the Pacific Northwest Proceedings of the American Association for the Advancement of Science Meeting*. Pacific Division, San

está debatiéndose; así, plantas *Pteridophyta* y *Lycophyta* son propuestas como productoras de onoceranos en el cretácico, ya que potenciales precursores de onoceranos han sido aislados en la actualidad de ese tipo de plantas^{55a,b,c,j,k}. A continuación se exponen las estructuras de onoceranos y derivados, así como sus fuentes vegetales y las referencias más significativas.



α -onocerina

Ononis sp (Fabaceae)^{55d, e, f, n}



onoceradiendiona

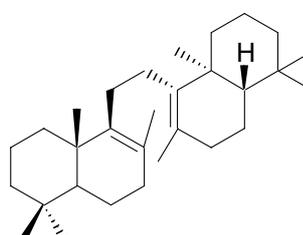
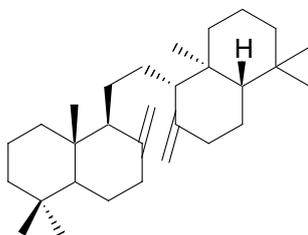
Lansium domesticum (Sapindales, Meliaceae)⁵⁵ⁱ

Lycopodium clavatum

L. obscurum.

L. deuterodensum

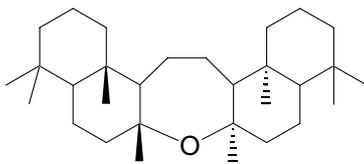
(Lycopodiophyta)^{55k}



onoceradienos

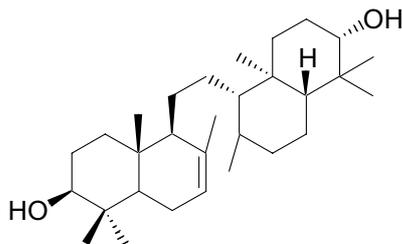
Lemmaphyllum microphyllum (Polypodiophyta)^{55b, c}

Francisco, 175-183. k) Tsuda, Y.; Sano, T.; Kawaguchi, K.; Inubushi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1279-1284. l) Tanaka, T.; Ishibashi, M.; Fujimoto, H.; Okuyama, E.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1709-1711. m) Trofinova, N.N.; Gromova, A. S.; Semenov, A. A.; *Izu. Akad. Nauk. Ser. Khim.* **1996**, *45*, 1006-1008; *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 961. n) Orhan, I.; Terzioglu, S.; Sener, B.; *Planta Medica*, **2003**, *69* (3), 265-267.



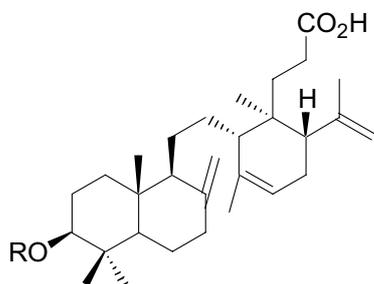
Onoceranóxico

Lemmaphyllum microphyllum (Polypodiophyta)^{55b}

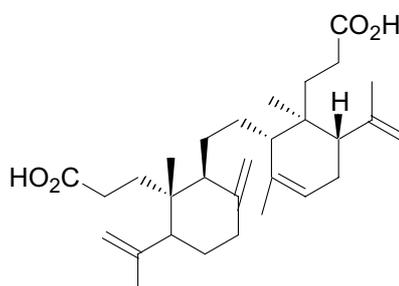


onocer-7-en-3,21-diol

Cissus quadrangularis (Rhamnales, Vitaceae)^{55g}

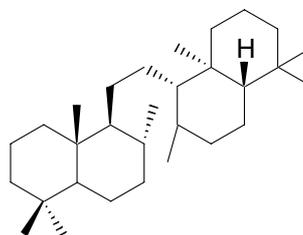
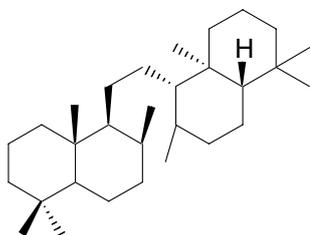


Lansióxidos^{55h}



ácido lánsico⁵⁵ⁱ

Lansium domesticum (Sapindales, Meliaceae)



Onocerano II y III

Pseudofagus sp (Fagaceae)^{55j}

Figura 16

Onocerina, el alcohol derivado de onocerano, fue por primera vez aislado de las hojas y raíces de *Ononis* sp. (Fabaceae)^{55d,e,f} y del musgo *Lycopodium*^{55k}. Otras moléculas relacionadas con onocerano han sido obtenidas de *Lansium domesticum*^{55h,k} y *Cissus quadrangularis*^{55g}. Al contrario de lo que pasa con los triterpenos pentacíclicos sintetizados de monoepóxido de escualeno la síntesis de onocerina en *Ononis spinosa* supone dos ciclaciones finales de un diepóxido, el 2(3),22(23)-diepóxido de escualeno, según propuso Rowan en 1971⁵⁶.

Seco-C-oleananos

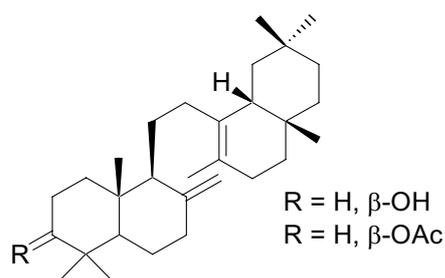
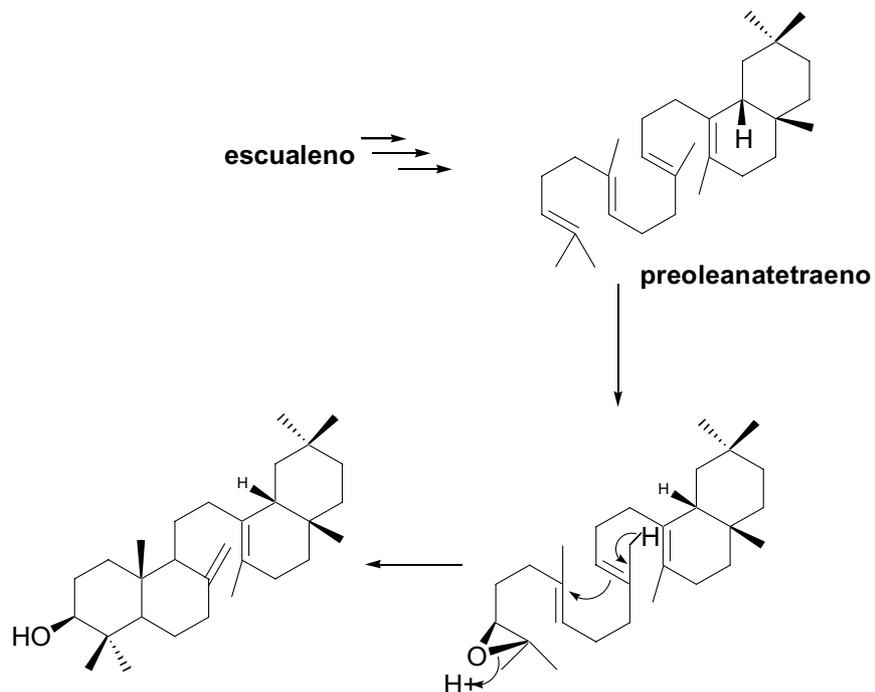


Figura 17

Muy recientemente, investigadores mexicanos¹¹ han aislado otros interesantes triterpenos tetracíclicos no ciclados totalmente que los autores denominaron como *seco-C* oleanos. Los triterpenos 8,14-*seco*-oleana-8(26)-13-dien-3 β -ol y su acetyl derivado fueron aislados de *Stevia viscida* y *Stevia eupatoria*, respectivamente. En este caso, la ciclación del escualeno debería proceder según se representa en el siguiente esquema, de una manera similar a la propuesta para la biosíntesis de preoleanatetraeno. La epoxidación del doble enlace terminal de preoleanatetraeno, seguida de una protonación y apertura del epóxido debe inducir el cierre del anillo A y B como se propone para la síntesis de onoceranos (Esquema 13). La presencia de dammaranos, lupanos y oleananos en varias especies del género *Stevia* avalan esta hipótesis.

⁵⁶ Rowan, M. G.; Dean, P. D. G.; Goodwin, T. W. *FEBS Lett.* **1971**, *12*, 229-232.

¹¹ Román, L. U.; Guerra-Ramírez, D.; Morán, G.; Martínez, I.; Hernández, J. D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Torres-Valencia, J. M.; Joseph-Nathan, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 173-176.



Esquema 13

Recientemente se han aislado de *Koelpinia linearis*⁵⁷ otros triterpenos abiertos en el anillo C que responden a estructuras de *Seco-C-ursanos*.

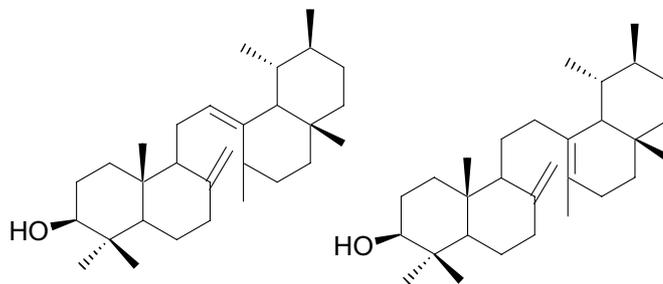


Figura 18

⁵⁷ Shah, W. A.; Dar, M. Y.; Qurishi, M. A.; *Chemistry of Natural Compounds*, **2004**, 40 (1), 30-34.

3. Triterpenos irregulares: Síntesis

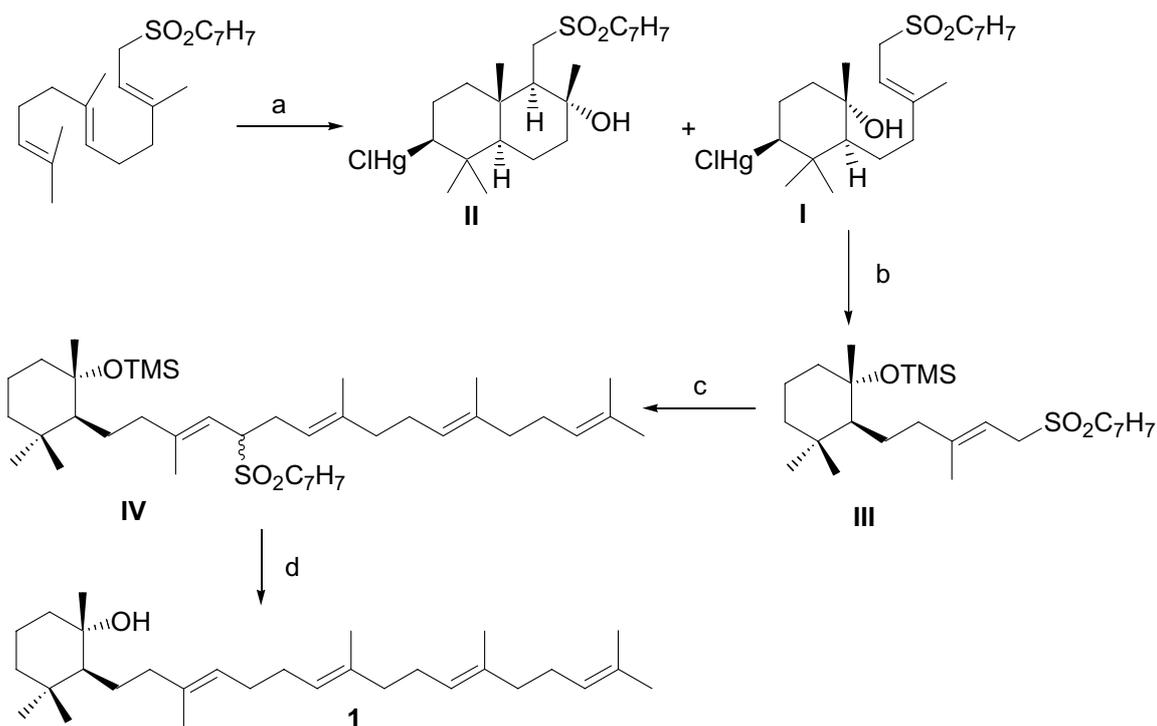
A continuación se describen de forma resumida las síntesis que se han realizado de algunos de los triterpenos irregulares recogidos en el apartado anterior de esta Tesis Doctoral.

3.1. Síntesis de achillanos.

Síntesis del alcohol monocíclico I.

Nishizawa⁵⁸ ha desarrollado un procedimiento para acceder al alcohol triterpénico **I** recogido en el esquema 14. La síntesis parte de farnesil sulfona que se hace reaccionar con $\text{Hg}(\text{OTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{NMe}_2$ en presencia de agua obteniendo así una mezcla, los compuestos **I** y **II**. El monociclo **I** es desmercuriado por reducción y su alcohol terciario protegido en forma de silil éter dando **III**. A continuación se aborda la condensación por despotronación de **III** con BuLi y reacción con bromuro de farnesilo, obteniéndose el producto de condensación **IV** en un 71%. La desulfonación con Li/NH₃, seguida de desililación, producen un 51% del producto deseado.

⁵⁸ Nishizawa, M.; Takao, H.; Kanoh, N.; Asoh, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5693-5696.



- a) 1. $\text{Hg}(\text{OTf})_2 \cdot \text{PhNMe}_2 / \text{H}_2\text{O}$, MeNO_2 2. aq NaCl , 29%; b) 1. $\text{NaBH}_4 / \text{NaOH}$, EtOH
 2. $\text{TMSOTf} / \text{Et}_3\text{N}$, 83%; c) $n\text{-BuLi} / \text{HMPA}$, THF y bromuro farnesilo, 71%; d) 1. Li / NH_3
 2. TBAF , 51%

Esquema 14

Síntesis de Achilleol A.

La única síntesis sobre esta molécula ha sido realizada por nuestro grupo de investigación¹², mediante una estrategia convergente de dos sintones $\text{C}_{15} + \text{C}_{15}$. El paso clave en esta síntesis es la ciclación del epoxipolipreno V mediante Cp_2TiCl ¹⁴ metodología puesta a punto recientemente en nuestros laboratorios¹³.

Si bien algunos intermedios apropiados para la síntesis habían sido sintetizados mediante una química carbocatiónica⁵⁹, la alternativa utilizada mediante química radicalaria es más apropiada para obtener selectivamente el 1,3-*cis*-ciclohexanol con el doble enlace exocíclico¹³. El intermedio V se obtiene a partir de geranyl acetona VI tras

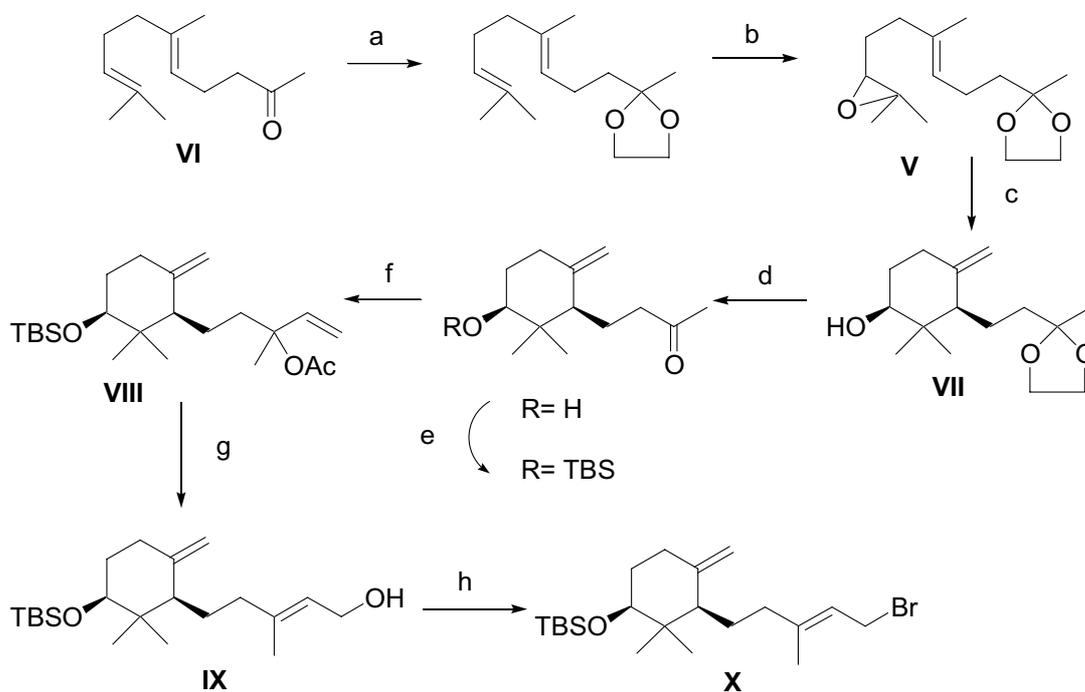
¹² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

¹⁴ a) Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2103-2112. b) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997. c) Gansauer, A.; Bluhm, H.; Pirobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859.

¹³ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M. Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

⁵⁹ a) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Palomino, P. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13239-13250. b) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Rivas, A. R.; Palomino, P. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6099-6113.

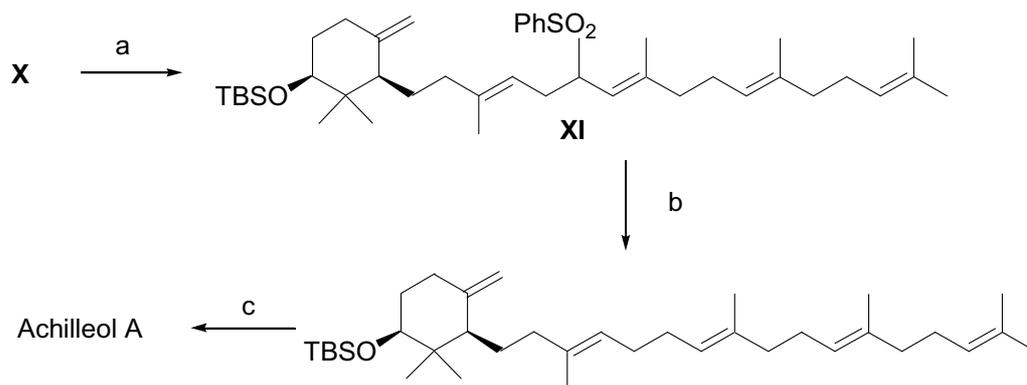
protección y tratamiento con NBS acuosa y K_2CO_3 . Como se muestra en el **Esquema 15**, el Cp_2TiCl produce la ciclación del oxirano **V** para dar el ciclohexanol **VII**, con alto grado de regio y estereoselectividad.



a) Etilén glicol, *p*-TsOH, 93%; b) 1. NBS 2. $K_2CO_3/MeOH$, 71%; c) Cp_2TiCl_2 , 65%; d) $CeCl_3$, NaI, 95%; e) TBSCl, imidazol, DMAP, 72%; f) Bromuro de vinil magnesio, Ac_2O , 68%; g) 1. $Pd(MeCN)_2Cl_2$, 96% 2. $K_2CO_3/MeOH$, 88%; h) PBr_3 , DMAP, 75%.

Esquema 15

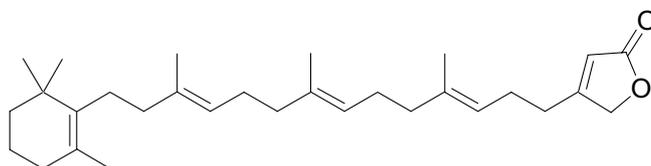
La desprotección del acetal se realizó con $CeCl_3/NaI$ en CH_3CN y los 2 carbonos restantes hacia el sisntón C_{15} se incorporan mediante adición con bromuro de vinil magnesio. El reordenamiento del correspondiente acetato alílico **VIII** con Pd (II) permite obtener **IX** como una mezcla de estereoisómeros $3E$, $3Z$ en una proporción 7:1, que se transforma fácilmente en el bromuro alílico **X**. **X** se acopla con la farnesil sulfona, obteniendo un 75% de **XI**, que presenta todos los carbonos y estereocentros presentes en achilleol A. Su desulfonación y desprotección permite obtener así (\pm)-achilleol A (Esquema 16).



a) *n*-BuLi, farnesilsulfona, 74%; b) NaHg, MeOH, 55%; c) TBAf, 95%

Esquema 16

3.2. Síntesis de mokupalida.

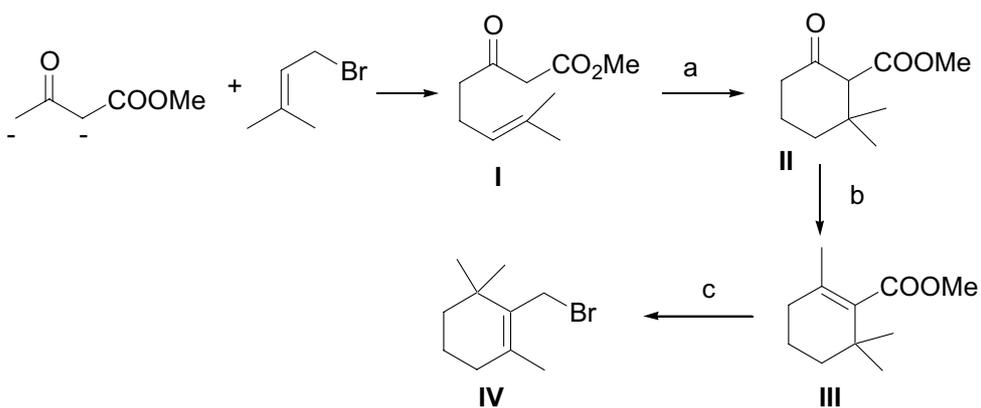


Síntesis de Sum y Weiler:

Un año después de la obtención de mokupalida, Sum y Weiler publicaron la síntesis estereoselectiva de la misma a través de un esquema convergente de tres sintones⁶⁰.

El anillo carbocíclico se consigue mediante una alquilación del dianión de acetoacetato de metilo con bromuro de dimetilalilo (Esquema 17). El β -cetoéster **I** se cicla con ácidos de Lewis como cloruro de estaño, obteniéndose **II** que se transforma en el correspondiente enolfosfato. Tras posterior metilación, se obtiene el éster α,β -insaturado **III**, transformado posteriormente en el bromoderivado **IV**.

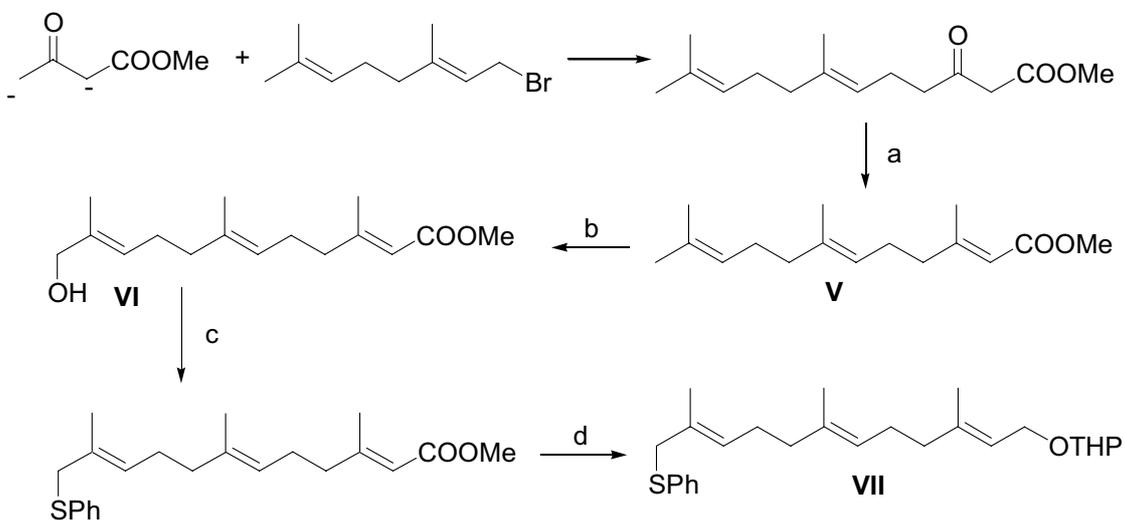
⁶⁰ Sum, F. W.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4401-4403.



a) SnCl_4 , 79%; b) 1. NaH , $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, 0°C 2. LiMe_2Cu , 90%; c) 1. LiAlH_4 , 95%
2. HBr -pentano, 0°C , 80%.

Esquema 17

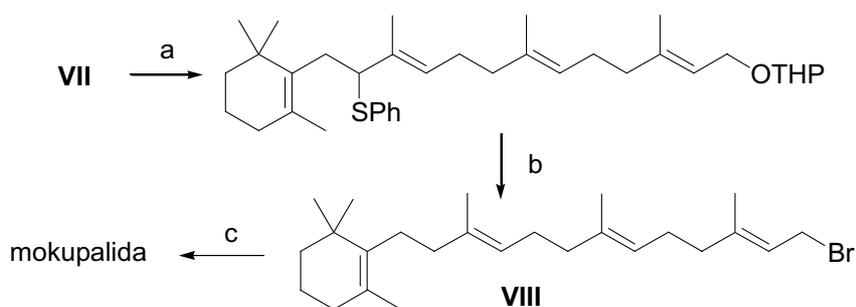
Para la síntesis de la cadena lineal, se parte del mismo dianión, pero esta vez se alquila con bromuro de geranilo. Siguiendo la metodología descrita anteriormente, se consigue obtener el éster α,β -insaturado **V**, que se oxida con SeO_2 y $t\text{-BuOOH}$ para obtener **VI**. Conversión de **VI** a sulfuro, así como reducción del éster y protección con DHP conducen al producto **VII** necesario para el acoplamiento (Esquema 18).

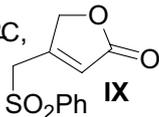


a) 1. NaH , $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, 0°C 2. LiMe_2Cu , 90%; b) SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$, 10°C , 38%; c) 1. MsCl , TEA , -10°C 2. Li^+PhS^- , 0°C , 90%; d) 1. DIBAL , -23°C 2. DHP , TsOH , 25°C , 95%.

Esquema 18

El **Esquema 19** muestra el acoplamiento entre los sintones monocíclico **IV** y acíclico **VII**. Para ello se procede a la formación del anión de **VII** y se alquila con **IV**. El producto de condensación se transforma en el sistema poliolefinico **VIII** (C_{25}), tras tratamiento con Ni-B en EtOH y cambio del grupo funcional terminal. **VIII** se acopla con el anión de la correspondiente γ -lactona **IX** y mediante posterior reducción de la sulfona con Na-Hg se obtiene mokupalida.



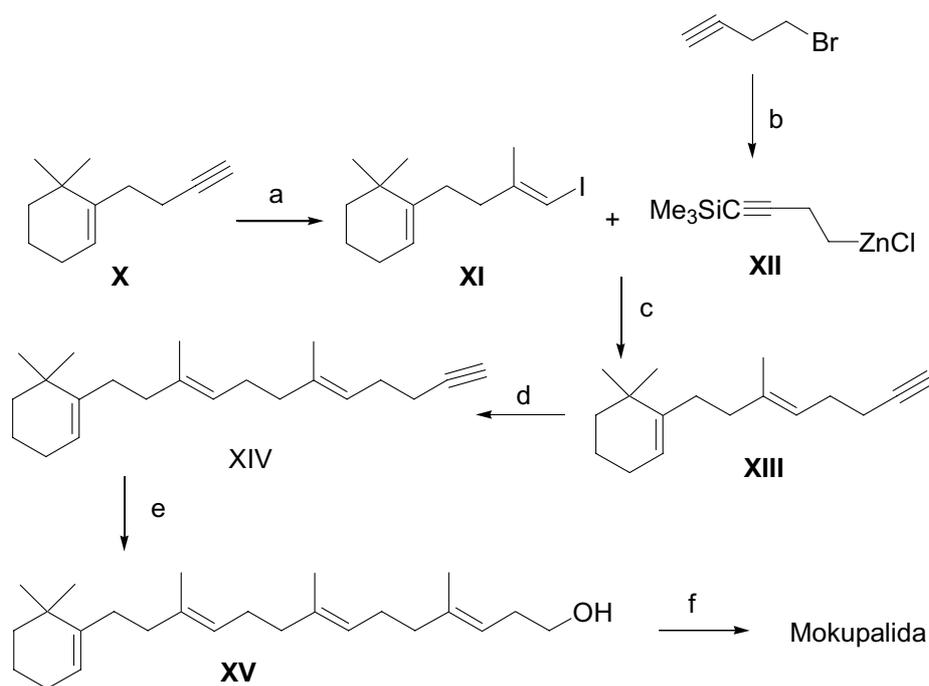
a) 1. *n*-BuLi, DABCO, -23°C 2. **IV**; b) 1. Ni-B, 25°C , 70% 2. TsOH, 25°C
 3. *n*-BuLi, MsCl, LiBr; c) 1. NaH, 25°C ,  60% 2. Na-Hg, -10°C , 80%.

Esquema 19

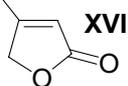
Síntesis de Negishi:

En 1980 Negishi y colaboradores⁶¹ desarrollaron un método catalizado por Pd para producir acoplamiento entre compuestos orgánicos de zinc homoalílicos u homopropargílicos y haluros de alqueno. Este método se utilizó para la síntesis de mokupalida, según muestra el siguiente esquema.

⁶¹ a) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (9), 3298-3299. b) Kobayashi, M.; Negishi, E.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5225-5227.



- a) 1. $\text{Me}_3\text{Al}-\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2$ 2. I_2 0°C ; b) 1. *n*-BuLi, Me_3SiCl 2. Mg, ZnCl_2 ;
 c) 1. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 90% 2. $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 80%; d) 1. $\text{Me}_3\text{Al}-\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2$ 2. I_2 0°C ;
 3. **XII** 4. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 90%; 5. $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 80%; e) 1. $\text{Me}_3\text{Al}-\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2$
 2. *n*-BuLi 3. CH_2O ; f) 1. *p*-TsCl, LiBr 2. Mg, I_2 , MeI 2. ZnBr_2
 3. $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, *i*-Bu₂AlH, Br



Esquema 20

El alquino **X** se transforma en el yodo vinílico **XI**. El acoplamiento del organozinc **XII** con el yodo derivado **XI** utilizando Pd (90%) y posterior tratamiento con $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ permite obtener **XIII**, que se somete al mismo procedimiento para ir homologando la cadena y obtener **XIV**. Una tercera carbometalación y tratamiento con paraformaldehído conduce al alcohol **XV** que se transforma en el bromoderivado, que convierten en un organozinc apropiado para acoplarlo con **XVI** mediante un catalizador de Pd(0) y así obtener mokupalida.

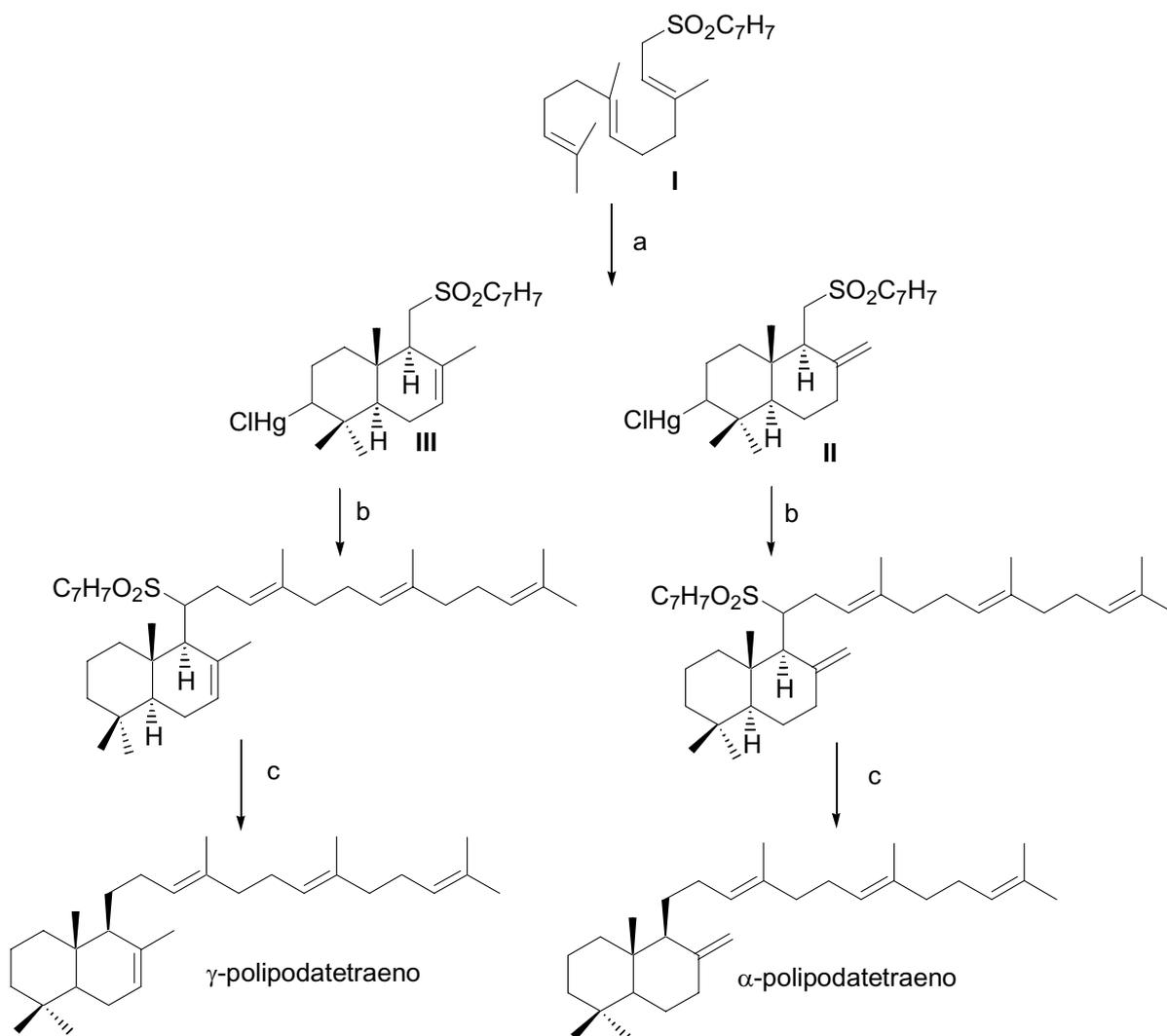
3.3. Síntesis de polipodanos.

Síntesis de α - y γ -polipodatetraenos.

Nishizawa y colaboradores⁶² fueron los primeros en sintetizar (\pm)- α - y (\pm)- γ -polipodatetraenos, utilizando como paso clave una ciclación de la farnesil sulfona **I** con el complejo trifluorometanosulfonato mercúrico-N,N-dimetilanilina⁶³ para obtener los productos bicíclicos *exo* **II** y *endo* **III** tal y como se muestra en el **Esquema 21**. **II** y **III** son desmercuriados con NaBH₄ en medio acuoso. El biciclo con el doble enlace endocíclico se litia con *n*-BuLi y se condensa con bromuro de farnesilo para, tras una desulfonación con Li/Et₃N, obtener el γ -polipodatetraeno. Con el biciclo con la instauración exocíclica se sigue un mecanismo semejante para obtener el correspondiente α -polipodatetraeno.

⁶² Nishizawa, M.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 467-468.

⁶³ Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2581-2584.

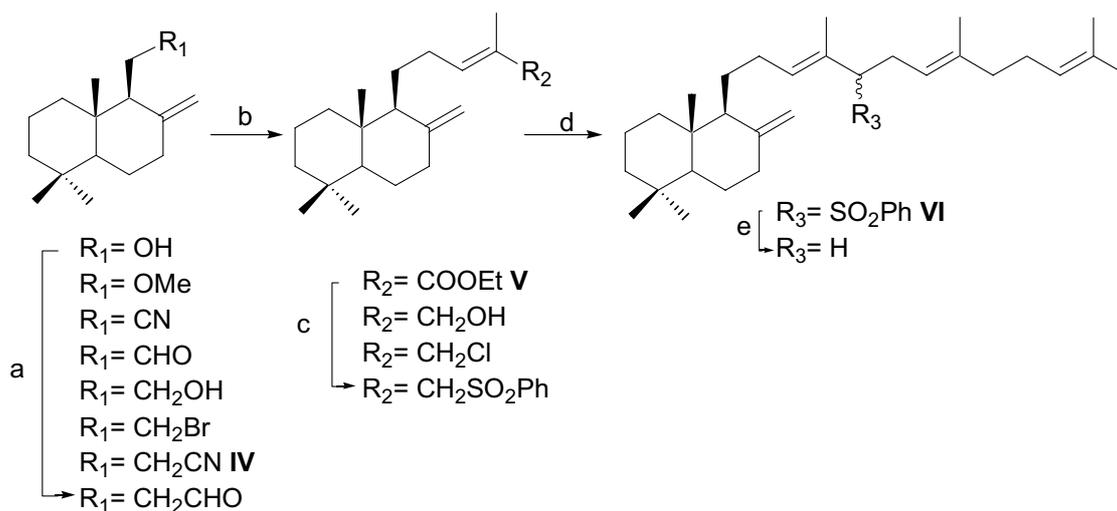


a) 1. $\text{NaSO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, TBAF 2. $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Hg}$ -amina 3. NaCl ; b) 1. NaBH_4 , NaOH 2. *n*-BuLi, bromuro de farnesilo, 72%; c) $\text{Li}/\text{Et}_3\text{N}$, 72%.

Esquema 21

Akita et al⁶⁴ abordaron la síntesis total de (+)- α y (+)- γ polipodatetraenos a partir de (+)-albicanol y (-)-drimenol respectivamente. Para (+)- α -polipodatetraeno (Esquema 22) se parte de (+)-albicanol y se homóloga la cadena en 5 átomos de C. Los dos primeros carbonos se introducen mediante dos cianaciones sucesivas para obtener IV. Éste se transforma hacia un aldehído que se usará para una reacción de Wittig introduciendo los otros tres carbonos. El acoplamiento de la correspondiente sulfona con bromuro de geranilo y posterior desulfonación permite obtener el producto final.

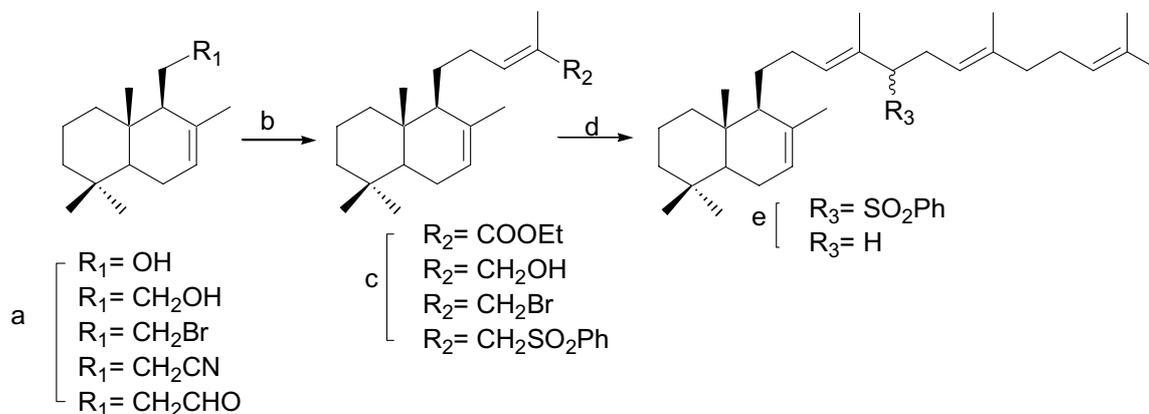
⁶⁴ Kinoshita, M.; Ohtsuka, M.; Nakamura, D.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (7), 930-934.



- a) 1. MsCl/DMAP , 99% 2. NaCN , DMSO , 49% 3. DIBAL , 89% 4. NaBH_4 , 100% 5. $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$
 6. NaCN , DMSO , 71% 7. DIBAL , 82%; b) $\text{Ph}_3\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$; c) 1. DIBAL 2. TsCl , 43%
 3. NaPhSO_2 , 93%; d) LDA , bromuro de geranilo, 56%; e) Na-Hg , 42%

Esquema 22

La síntesis de (+)- γ -polipodatetraeno sigue una secuencia bastante parecida a la anterior partiendo de (-)-drimenol (Esquema 23).

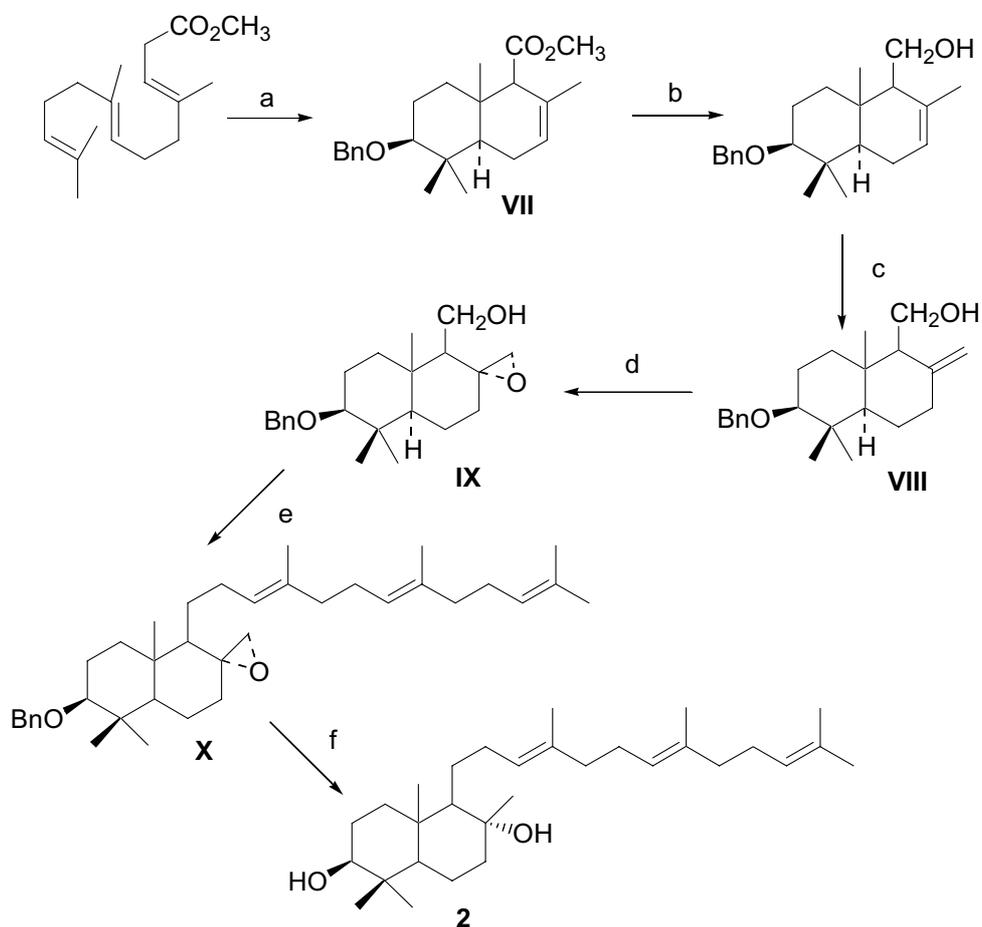


- a) 1. Elongación 2. $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ 3. NaCN , DMSO , 78% 4. DIBAL , 84%; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$
 c) 1. DIBAL , 89% 2. $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$, 73% 3. NaSO_2Ph , 79%; d) LDA , bromuro de geranilo, 94%;
 e) $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$, 59%.

Esquema 23

Síntesis de 3β,8α-dihidroxi-polipoda-trieno (2).

Van Tamelen y colaboradores abordaron la síntesis del diol **2**⁶⁵ a partir de acetato de farnesilo (Esquema 24). Tras epoxidación y ciclación con BF₃·Et₂O se obtiene el biciclo **VII** como una mezcla racémica. La reducción seguida de isomerización con luz UV permite obtener el doble enlace exocíclico del drimano **VIII**, que se epoxida para dar **IX** con un rendimiento global del 45%. Tras una serie de transformaciones la sulfona correspondiente se acopla a bromuro de farnesilo, obteniendo **X**. La reducción del epóxido y desbencilación permiten obtener el producto final **2**.



- a) 1. NBS, base 2. BF₃·Et₂O, C₆H₆ 3. Protección; b) LiAlH₄; c) UV; d) AMCPB, 45%; e) 1. NaSO₂C₆H₄-*p*-NO₂ 2. NaI, 63% 3. Mg, CH₂Br₂, bromuro de farnesilo, 20%; f) 1. LiAlH₄ 2. Na/NH₃.

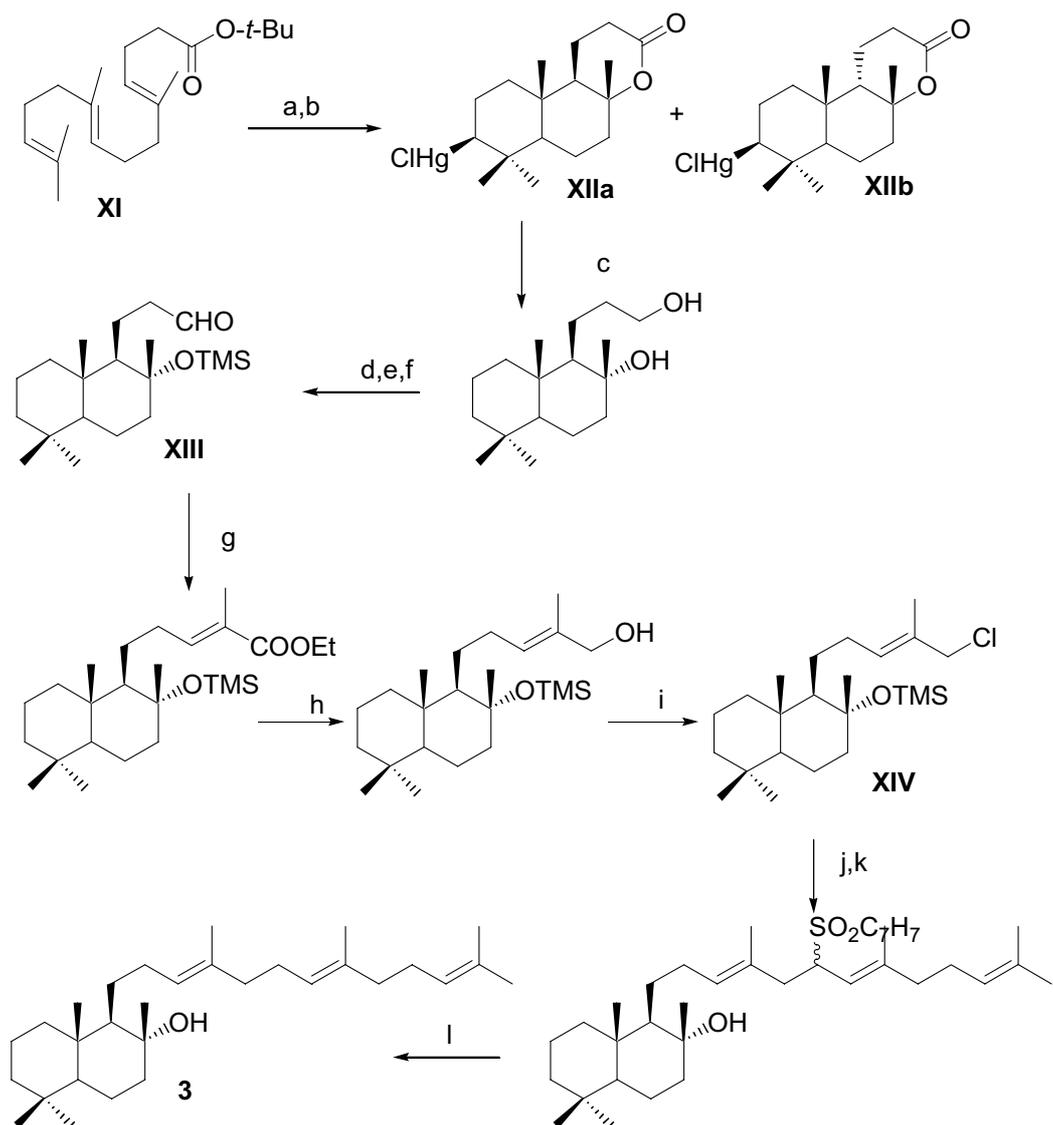
Esquema 24

⁶⁵ Van Tamelen, E. E.; Lees, R. G.; Grieder, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2253-2255.

Síntesis de 8 α -hidroxi-polipoda-trieno (3).

3 es sintetizado por Nishizawa⁶⁶ siguiendo la metodología descrita en el esquema 25. El paso clave en esta síntesis es la ciclación del intermedio **XI** inducida por Hg(OTf)₂. Se obtienen así una mezcla de epímeros **XIIa** y **XIIb** en C-9 que se separa por HPLC. Dos elongaciones sucesivas sobre el estereoisómero **XIIa** permiten introducir la cadena poliénica. La primera de ellas es una reacción de Wittig sobre el aldehído **XIII** y la segunda una adición del correspondiente anión de la geranil sulfona sobre el cloroderivado **XIV**.

⁶⁶ Nishizawa, M.; Takao, H.; Kanoh, N.; Asoh, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5693-5696.



a) $\text{Hg}(\text{OTf})_2$, EtNO_2 , -40°C , 60%; b) NaCl ; c) LiAlH_4 , 93%; d) $\text{TMSOTf}/\text{Et}_3\text{N}$;
 e) K_2CO_3 , MeOH ; f) PDC , 74%; g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMeCOOEt}$, PhH , 99%; h) DIBAH , 98%;
 i) TsCl/DMAP ; j) $n\text{-BuLi}$, geranilsulfona; k) TBAF , 44%; l) Li/NH_3 , 65%

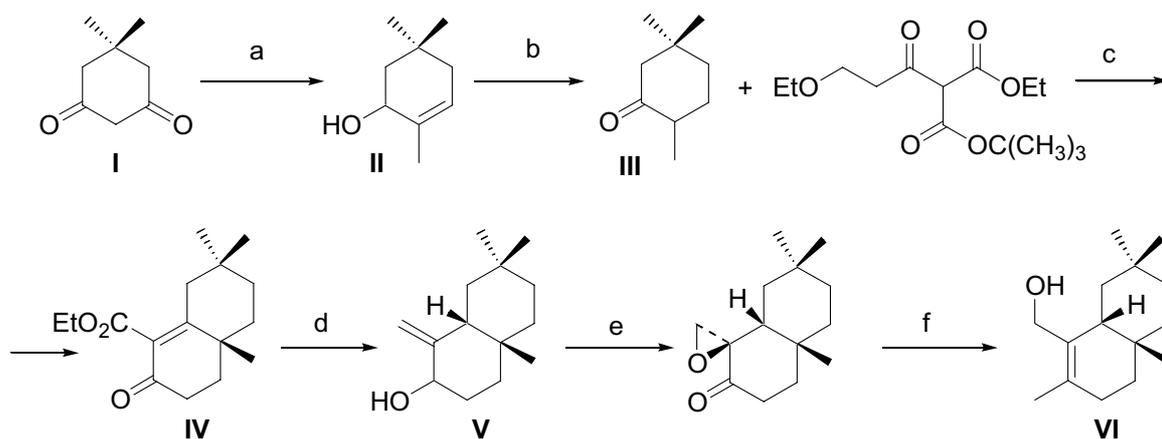
Esquema 25

3.4. Síntesis de preoleanatetraeno.

Aproximación de Heathcock y Arigoni:

En 1976 Heathcock y Ellis⁶⁷ sintetizaron la parte bicíclica de preoleanatetraeno como un intermedio para la síntesis de β -amirina. Parten del producto comercial dimedona **I**, la cual metilan y reducen para obtener el alcohol alílico **II**. Éste es oxidado para dar la correspondiente enona, que es reducida con Pd/C catalítico para dar el intermedio **III**.

El tratamiento de **III** con etil-5-etoxi-3-oxovalerato en presencia de *p*-TsOH permite obtener el intermedio **IV** en forma racémica con un 42% de rendimiento. Hidrogenación del doble enlace con Pd/C catalítico y reducción, permiten obtener el intermedio **V**. Dos oxidaciones consecutivas, una reacción de Wittig y reducción del epóxido con Li/EtNH₂ consiguen obtener el biciclo deseado **VI** (Esquema 26).



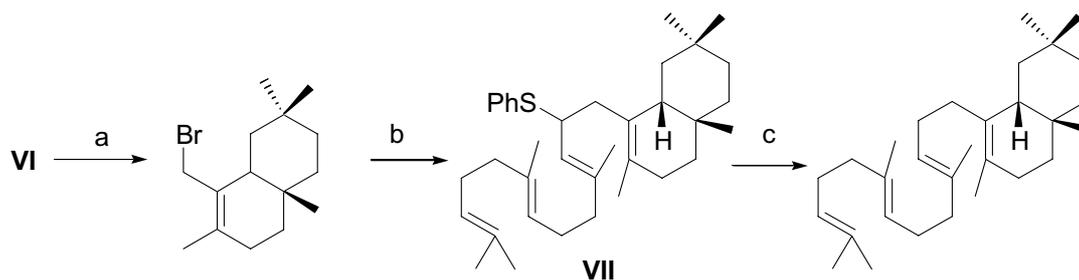
a) 1. CH₃I, NaOH, 71% 2. LiAlH₄, 86%; b) 1. H₂CrO₄, 91% 2. H₂, Pd/C, 84%; c) *p*-TsOH, 42%; d) 1. H₂, Pd/C, 100% 2. LiAlH₄, 98%; e) 1. AMCPB 2. Jones, 60%; f) 1. Ph₃P=CH₂, 87% 2. Li, EtNH₂, 98%.

Esquema 26

Aprovechando esta metodología, Arigoni y colaboradores⁶⁸ sintetizaron preoleanatetraeno (Esquema 27). El tratamiento del alcohol bicíclico racémico **VI** con PBr₃ en éter da el bromuro que se hace reaccionar con el anión generado de tratar el farnesil tioeter con *n*-BuLi. Así se obtiene **VII** que se convierte en preoleanatetraeno tras tratarlo con Li/EtNH₂.

⁶⁷ (a) Heathcock, C. H.; Ellis, J. E. *Chem. Commun.* **1971**, 1474-1475. (b) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 2670-2676.

⁶⁸ Horan, H.; McCormick, J. P.; Arigoni, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 73-74.



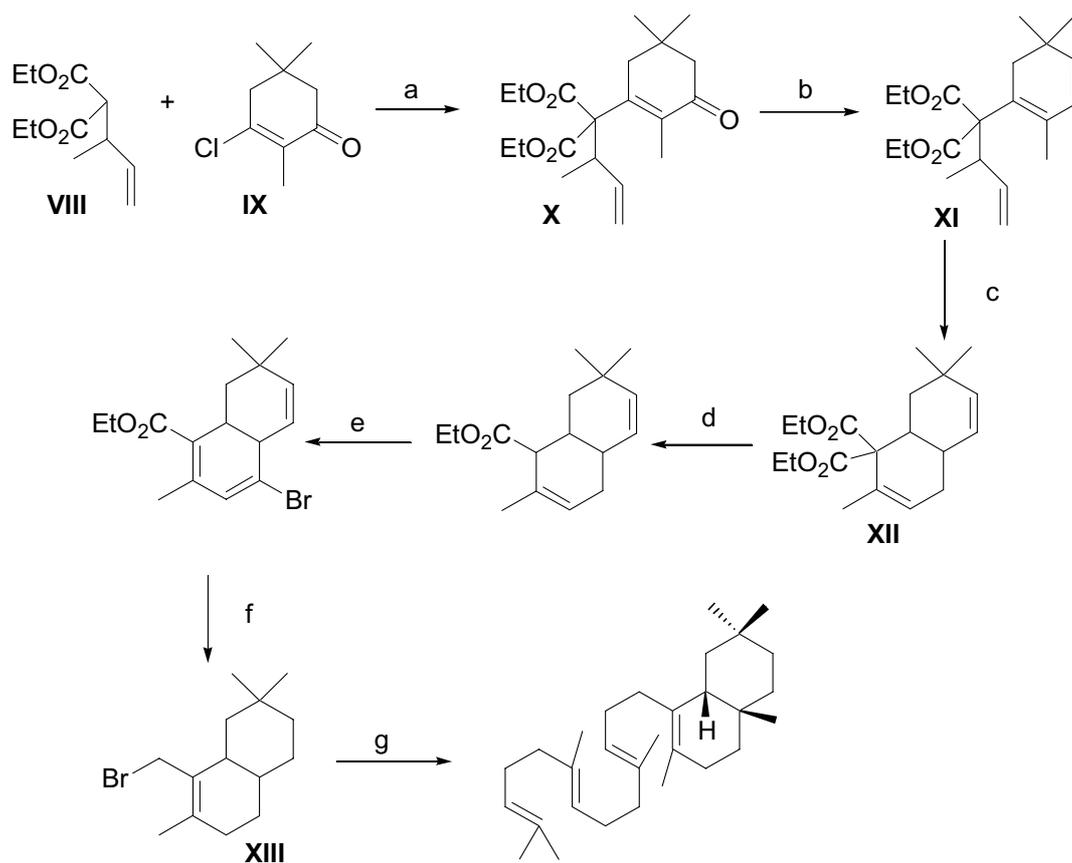
a) PBr_3 , 100%; b) tioéter de farnesol, $n\text{-BuLi}$, HMPA, 60%; c) Li , EtNH_2 , 80%.

Esquema 27

Síntesis de Van Tamelen:

Van Tamelen⁶⁹ también sintetizó preoleanatetraeno en su búsqueda de una síntesis de β -amirina (Esquema 28). Hizo reaccionar los productos de partida **VIII** y **IX** mediante una adición de Michael que produce simultáneamente eliminación de HCl , obteniéndose **X** con un 80% de rendimiento. Éste se transforma en el intermedio **XI** tras reducción y deshidratación del alcohol y el trieno se cicla tras una larga reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hacia el biciclo **XII**. Sucesivas transformaciones sobre **XII** permiten obtener el compuesto bromado **XIII**, que se transforma en preoleanatetraeno mediante la metodología anteriormente descrita.

⁶⁹ Van Tamelen, E. E.; Séller, M. P.; Wierenga, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229-8231.



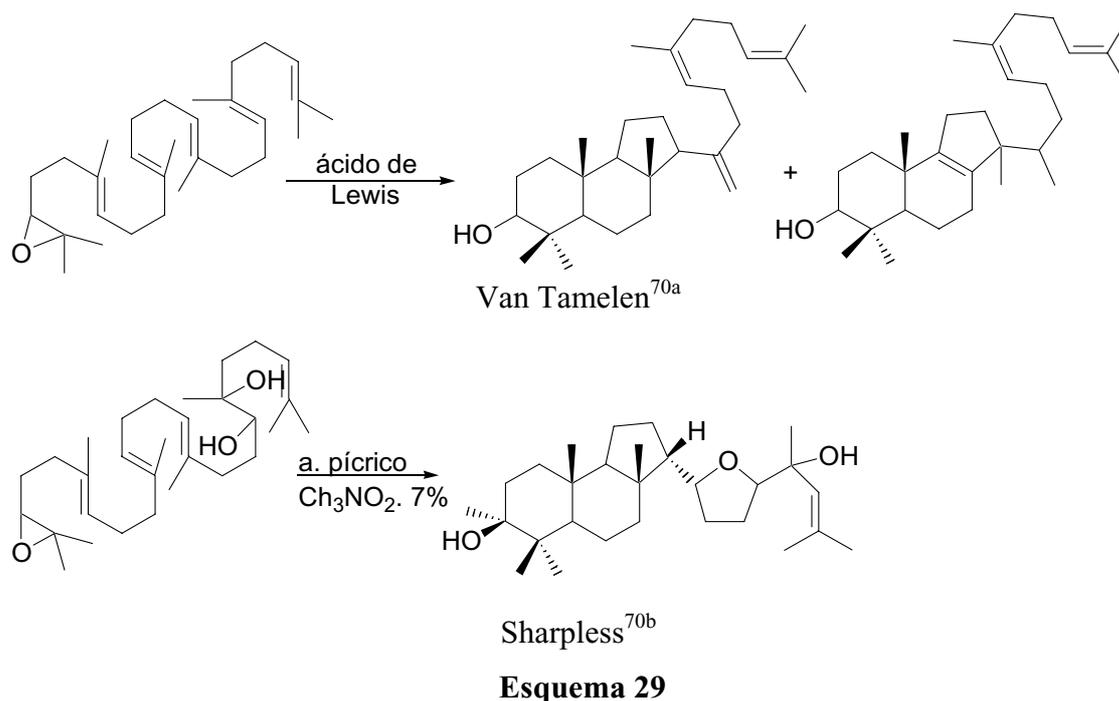
a) *t*-BuOK, 80°C, 80%; b) 1. NaBH₄ 2. H⁺, 85%; c) BF₃·Et₂O, 60%; d) DMSO, NaCN, 160°, 70%; e) 1. NBS 2. DBN; f) 1. Pd/C, H₂ 2. AlH₃, 95% 3. HBr, 100%; g) 1. tioéter de farnesol, *n*-BuLi, HMPA; 2. Li, EtNH₂. 53%.

Esquema 28

3.5. Síntesis de malabaricanos.

Síntesis mediante ciclación ácida:

La síntesis de sustancias con esqueleto de malabaricano fue abordada por Van Tamelen, Sharpless et al. a través de una ciclación ácida no enzimática⁷⁰ (Esquema 29).



Síntesis radicalaria:

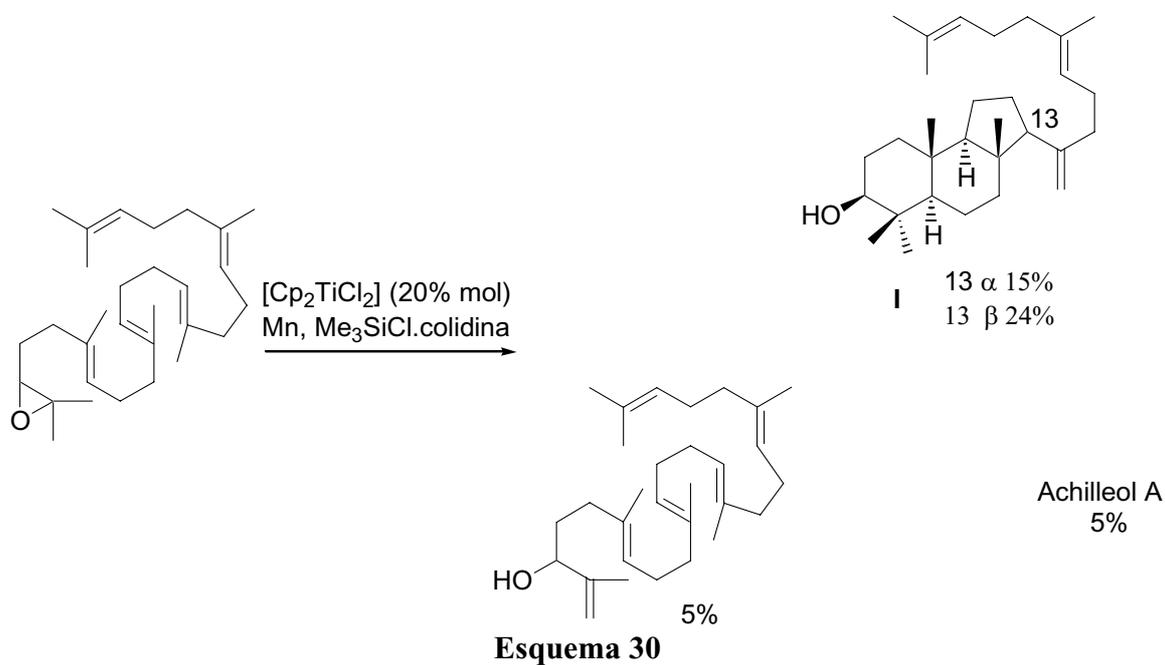
Recientemente se ha descrito por primera vez la síntesis de malabaricanos naturales a partir de una ciclación radicalaria de 2,3-óxido de escualeno⁷¹. Se consigue mediante el empleo de una cantidad catalítica de titanoceno (Esquema 30), obteniéndose de esta manera el malabaricano **I** como mezcla de epímeros, además de una pequeña cantidad de un alcohol acíclico y achilleol A. No se forman en esta transformación compuestos bicíclicos o productos de reordenamiento de Wagner-Meerwein⁷², productos descritos

⁷⁰ a) Van Tamelen, E. E.; Willet, J. Schwartz, M.; Nadeau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5937-5938. b) Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 6999-6701.

⁷¹ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.

⁷² a) Kaupp. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *146*, 57-98. b) Hogeveen; V. Kruchten. *Top. Curr. Chem.* **1979**, *80*, 89-124.

en procesos de ciclación inducida por ácidos⁷⁰, por lo que es una metodología sensiblemente mejor que la catiónica.

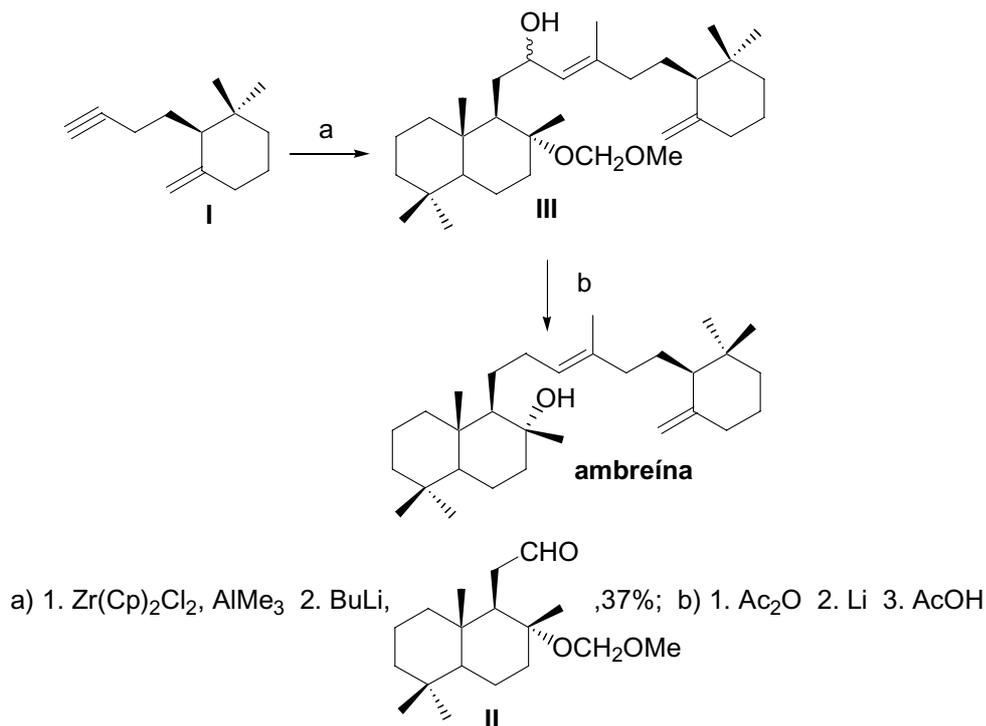


Como en el caso de los reordenamientos ácidos, el producto principal se obtiene tras un proceso de ciclación *6-endo/6-endo/5-exo* y constituye una evidencia más de que el proceso de ciclación biosintético transcurre mediante cierres de anillo Markovnikov, con expansión de los mismos.

3.6. Síntesis de ambreína.

Síntesis de Mori y Tamura:

Mori y Tamura publicaron la síntesis total de ambreína en 1990⁷³ (Esquema 31). El alquino **I** fue tratado con $Zr(Cp)_2Cl_2$ y $AlMe_3$. A continuación se añade el anión del biciclo **II** para dar un 37% del producto de condensación **III**. Sucesivas transformaciones de **III** permiten obtener ambreína sin dificultad.



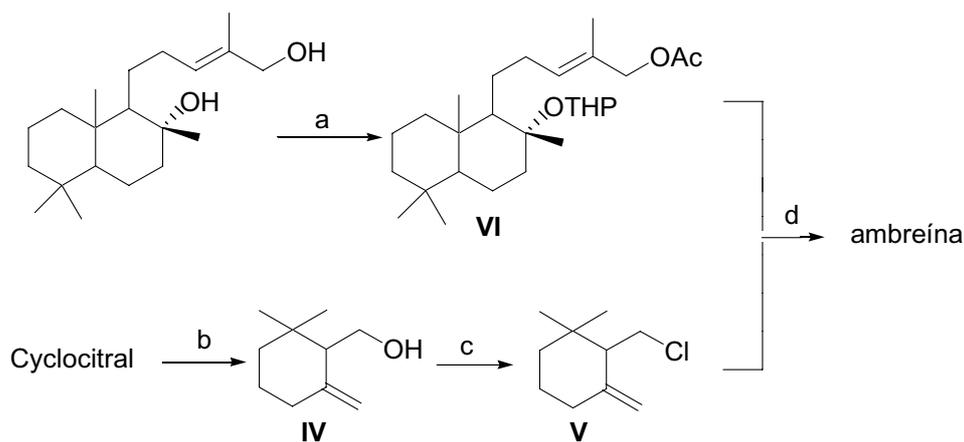
Esquema 31

Síntesis de Oritani:

Al mismo tiempo Oritani⁷⁴ publicó la síntesis de una mezcla de diastereómeros de ambreína a partir de (\pm) - γ -ciclogeraniol **IV**. **IV** se obtiene mediante la reducción de (\pm) - γ -ciclocitral que se transforma en el correspondiente clorado **V** y este se condensa utilizando Li_2CuCl_4 con el acetato alílico **VI**. Posterior desprotección del éter permite obtener estereoisómeros de ambreína (Esquema 32).

⁷³ a) Mori, K.; Tamura, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 361-368. b) Mori, K.; Suzuki, N. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 287-292.

⁷⁴ a) Oritani, T.; Yamashita, K.; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, 571-573. b) Tanimoto, H.; Oritani, T. *Tetrahedron*, **1997**, 53 (10), 3527-3536.



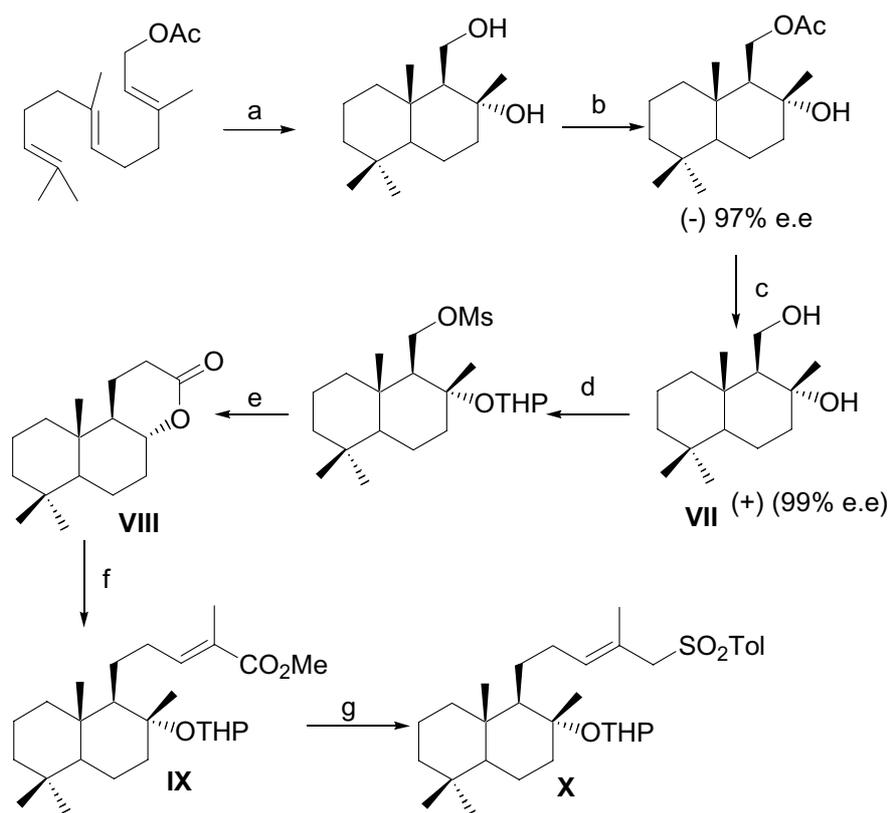
a) 1. Ac_2O , 98% 2. DHP, *p*-TsOH, 97%; b) LiAlH_4 , 95%; c) CCl_4 , 86%;
 d) 1. Li_2CuCl_4 , 50% 2. NH_4Cl 3. 200°C , N_2 , 80%.

Esquema 32

Años después estos mismos autores accedieron a la síntesis de (+)-ambreína mediante una estrategia convergente.

Para la síntesis del sistema bicíclico (Esquema 33), se utiliza una lipasa para la resolución del diol racémico⁷⁵, lo que permite obtener el enantiómero deseado **VII** con un 99.7% e.e tras recristalización. Sucesivas transformaciones conducen a ambreinolida **VIII** que se utiliza tras reducción para llevar a cabo una condensación de Wittig hasta el intermedio **IX** A continuación se transforma la funcionalidad de la cadena lateral hasta la sulfona **X**, apropiada para el acoplamiento.

⁷⁵ Tanimoto, H.; Oritani, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1695-1704.

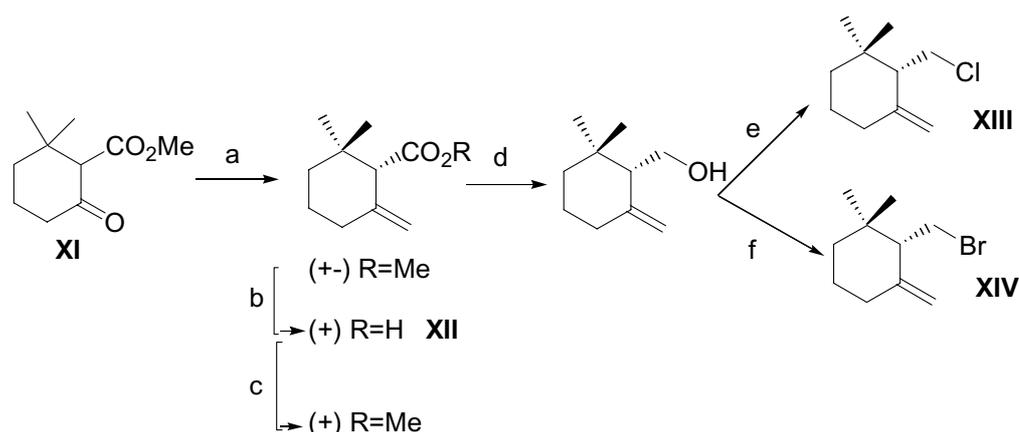


a) 1. ClSO₃H, *i*-PrNO₂ 2. KOH, EtOH; b) lipasa PS-30, acetato de vinilo;
 c) 1. KOH, EtOH 2. recristalización; d) 2 pasos, 72%; e) 1. CH₂(CO₂Me)₂, NaOMe, MeOH, 18-corona éter-6, HMPA, 43% 2. KOH, EtOH, reflujo tol, 92%; f) 1. DIBAL, 71% 2. Ph₃P=CH(Me)CO₂Me, 90% 3. DHP, TsOH, 93%; g) 1. LiAlH₄, 96% 2. LiCl, 2,6-lutidina, MsCl 3. NaTolSO₂, 58%.

Esquema 33

Para la obtención del sistema monocíclico, se parte del cetoéster **XI** que mediante una reacción de Wittig y resolución óptica con (*S*)-1-feniletilamina utilizando el protocolo de Takács-Novák⁷⁶, permite obtener el enantiómero necesario **XII**, que se transforma en el correspondiente derivado bromado **XIII** y clorado **XIV**.

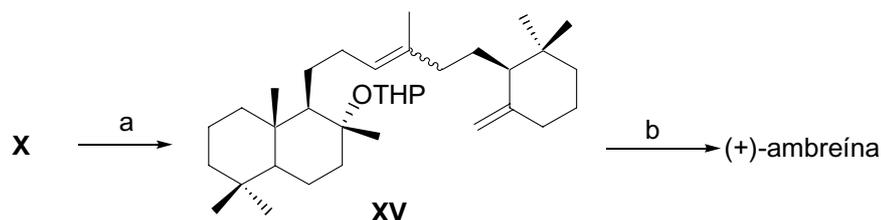
⁷⁶ Fehr, C.; Galindo, J. *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 539-552.



a) $\text{PPh}_3^+\text{MeBr}^-$, $t\text{-BuOK}$, 88%; b) PhSH , KOH , (*S*)-feniletilamina, 41%; c) CH_2N_2 , 99%;
 d) LiAlH_4 , 91%; e) CCl_4 , trioctilfosfina, 80%; f) MsCl , Py , NaBr , 52%.

Esquema 34

El compuesto bicíclico **X** se alquila con **XIII** ó **XIV** y posteriormente se desulfona para dar el derivado **XV** (Esquema 35). La desprotección y separación de estereoisómeros por cromatografía de columna permite obtener (+)-ambreína.



a) 1. BuLi , **XIII** ó **XIV** / THF-HMPA 2. LiHBEt_3 , $[\text{PdCl}_2(\text{dppp})]/\text{THF}$;
 b) 1. $(\text{TMS})_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$

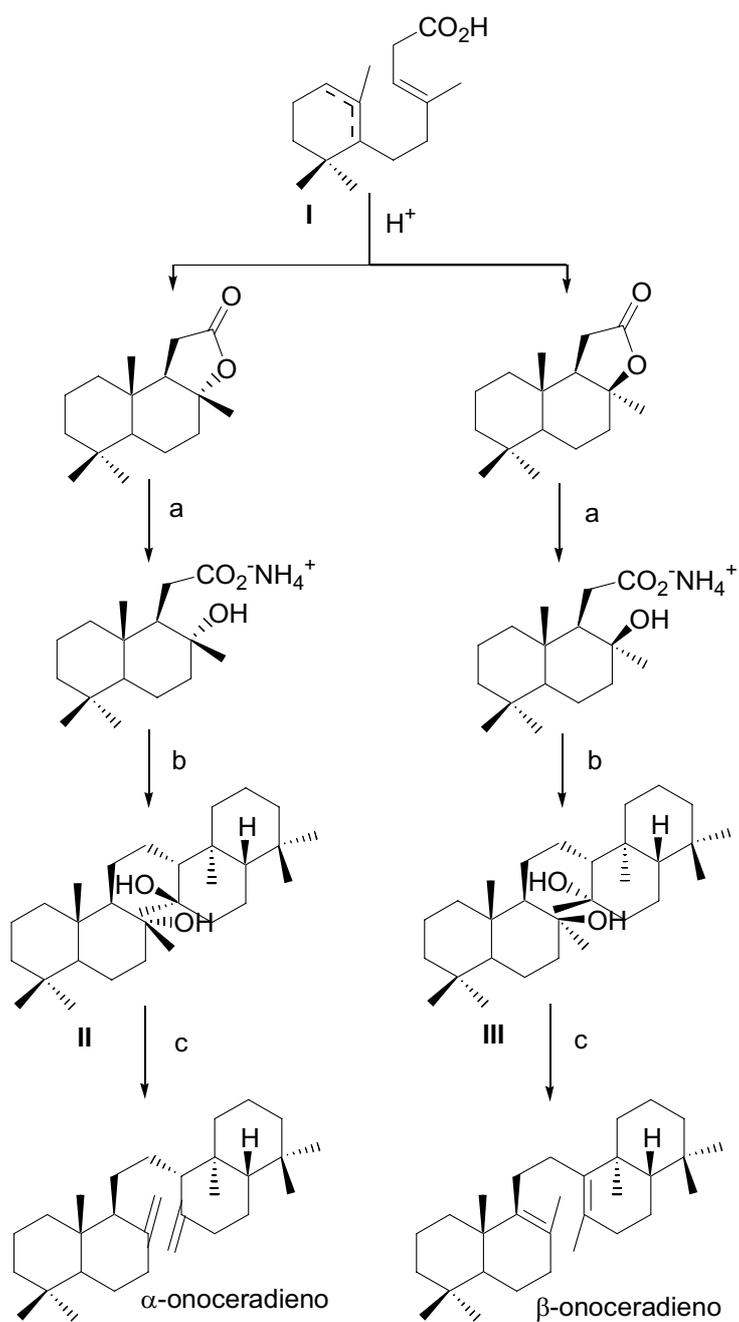
Esquema 35

3.7. Síntesis de onoceranos.

Síntesis de Corey:

En 1957 Corey y col.⁷⁷ sintetizaron α - y β -onoceradieno (Esquema 36). Partían para ello del ácido monociclofarnésico **I** que tras ciclación ácida origina una mezcla de lactonas tricíclicas. La hidrólisis de las lactonas seguida de acidulación amónica, origina una sal de amonio cuya oxidación electrolítica conduce a los dímeros **II** y **III**. La deshidratación regioselectiva de los dímeros con POCl_3 permite obtener α - y β -onoceradieno respectivamente.

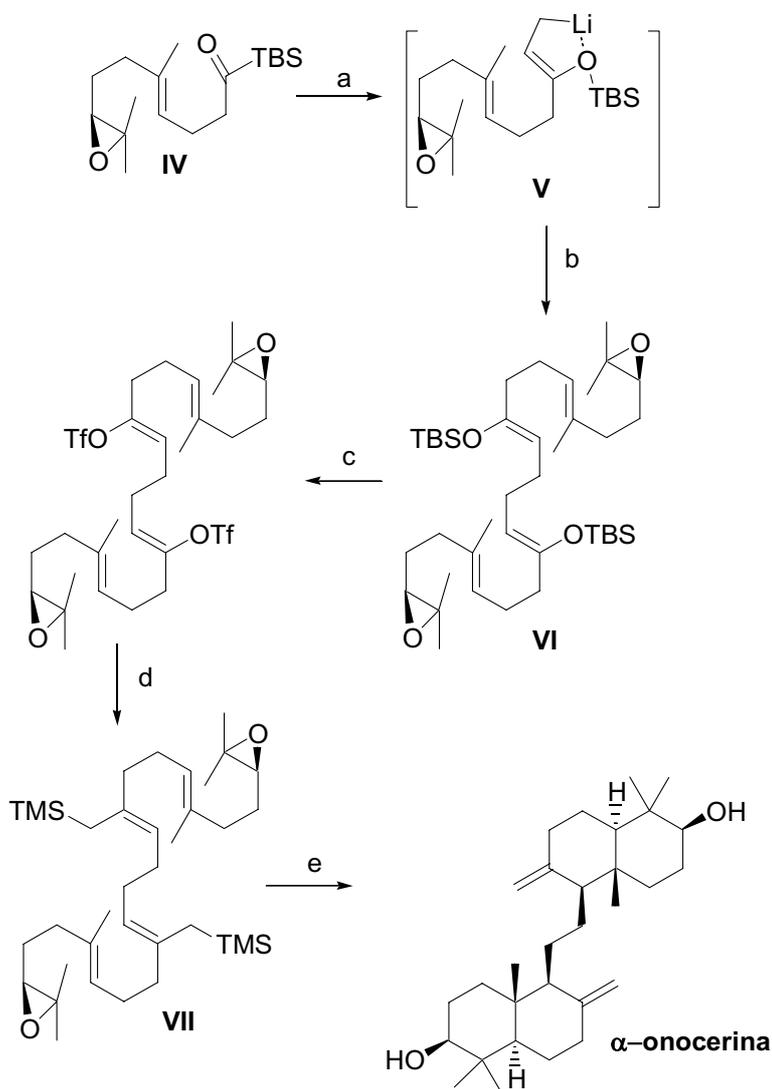
⁷⁷ Corey, E. J.; Sauers, R. R.; Swann, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5826-5827.



a) 1. KOH, MeOH 2. H^+ , NH_3 ; b) $-(e^-, CO_2)$, c) $POCl_3$

Esquema 36

En 2002 Corey y colaboradores⁷⁸ describen una nueva síntesis de α -onocerina cuyos últimos cuatro pasos están descritos en el Esquema 37. IV se transforma en VI a través de un intermedio V, obtenido por adición de vinillitio al carbonilo y reordenamiento de Brook. El dímero VI se transforma en el silano alílico VII a través del viniltriflato. El último paso consiste en la ciclación hacia las decalinas cuyo metileno exocíclico se origina de forma regioselectiva por la presencia de los grupos silanos alílicos, obteniéndose α -onocerina con un rendimiento global del 31%.



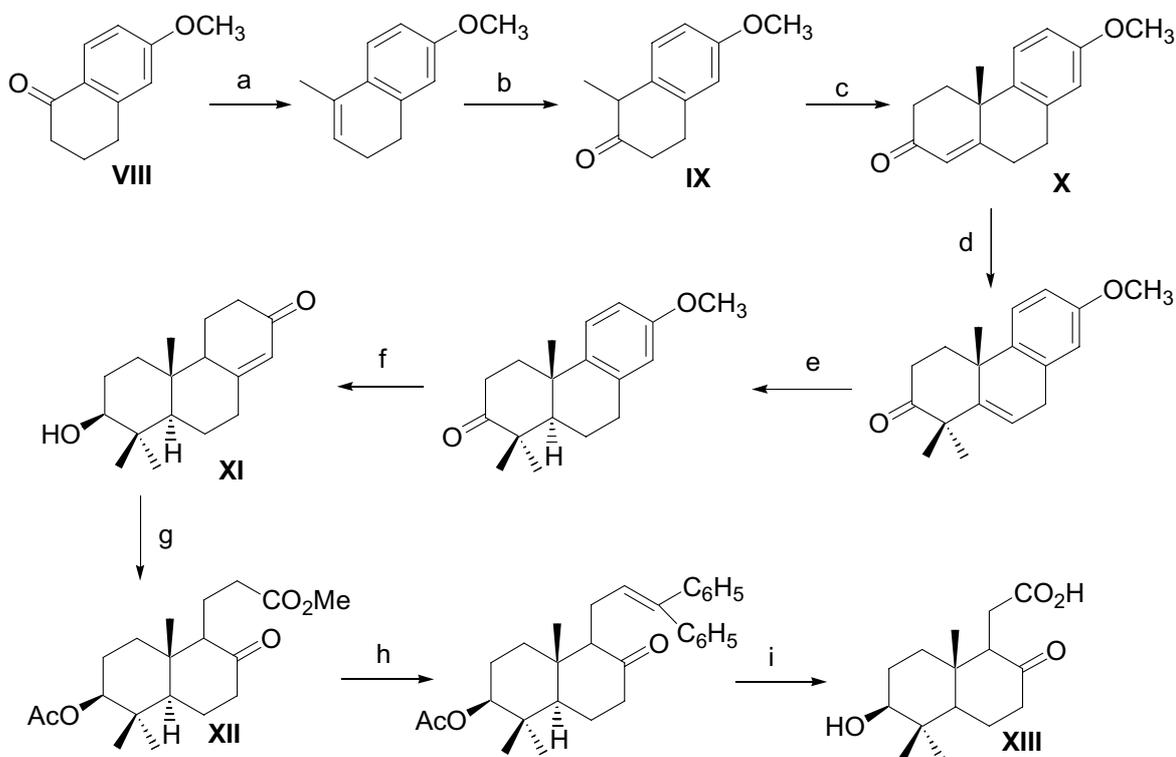
- a) $\text{CH}_2=\text{CHLi}$ Et₂O, -78°C, 1h; b) 0.5 eq I₂, THF, -78°C, 2h, 74%;
c) CsF, PhNTf₂, DME, 23°C, 4h, 72%; d) TMSCH₂ZnBr, Pd(PPh₃)₄, 23°C, 18h, 92%; e) 1. MeAlCl₂, CH₂Cl₂, -94°C, 15min 2. TBAF, 1h, 63%.

Esquema 37

⁷⁸ Corey, E. J.; Yuan, M.; Schreiber, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290-11291.

Síntesis de Stork:

En 1963 Stork y col.⁷⁹ sintetizaron (+)- α -onocerina siguiendo una estrategia basada en la reacción de acoplamiento de Kolbe. Para ello dividieron el esquema sintético en tres partes: a) formación del ceto éster necesario y resolución de enantiómeros; b) acoplamiento para dar la dicetona simétrica; c) transformación de cetonas en metilenos. Para el primer objetivo (Esquema 38), el producto de partida **VIII** se metila, deshidrata y oxida para obtener **IX** que se transforma en el triciclo **X** mediante una anelación de Robinson con metilvinilcetona. **X** se metila e hidrogena para obtener la cetona aromática sobre la cual se lleva a cabo una reducción de Birch para obtener **XI**. Dos degradaciones oxidantes a partir de **XI** y pasando por el compuesto **XII** permiten obtener el cetoácido recémico, sobre el que se efectúa la resolución para obtener **XIII**.

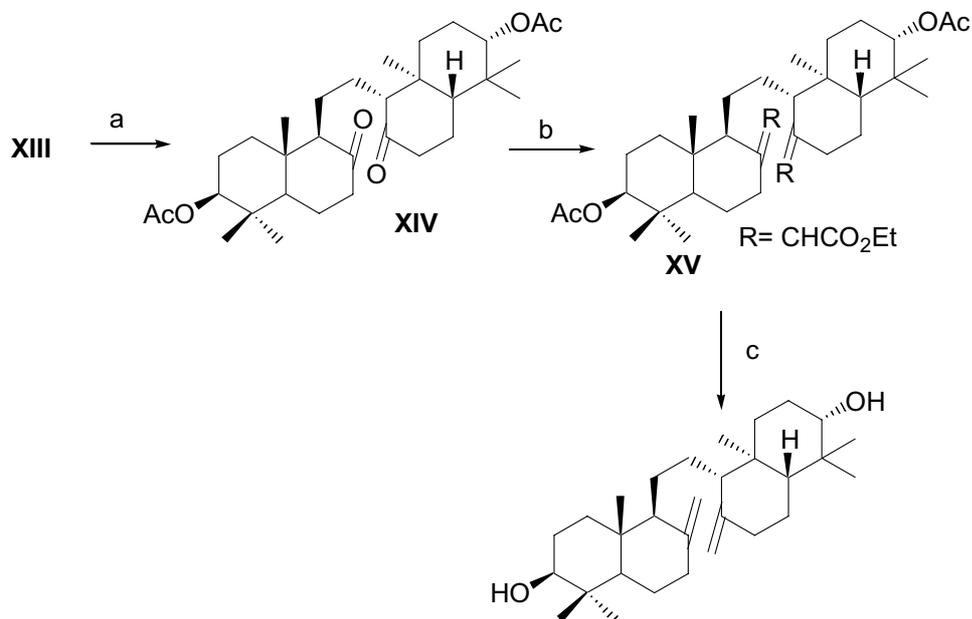


a) MeMgI; b) 1. ácido perftálico, 0°C 2. HCl; c) KOH, -20°C, metilvinilcetona; d) MeI, $K^+t\text{-BOO}^-$
e) Pd/C H₂, 2 días; f) 1. Li/NH₃ 2. HCl; g) 1. Ac₂O, Py 2. Ozonolisis 3. CH₂N₂; h) 1. etilén glicol, *p*-TsOH 2. PhMgBr 3. AcOH/H₂O 4. Ac₂O, Py, i) 1. RuO₄, NaIO₄ 2. KOH/H₂O 3. Resolución

Esquema 38

⁷⁹ Stork, G.; Meisels, A.; Davies, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (21), 3419-3425.

El segundo paso consiste en el acoplamiento electrofílico sobre **XIII** para obtener el dímero **XIV**. Resta como último paso, la transformación de los dos grupos ceto en los dos metilenos exocíclicos. Tras la descarboxilación térmica del ácido resultante de la saponificación de **XV**, se obtiene (α)-onocerina.



- a) 1. Ac_2O , Py 2. NaMeO, electrodo de Pt 3. Recristalización;
 b) 1. Bromuro de etoxiacetilenmagnesio 2. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$;
 c) 1. KOH/MeOH/ H_2O 2. Descarboxilación térmica

Esquema 39

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Análisis retrosintético.

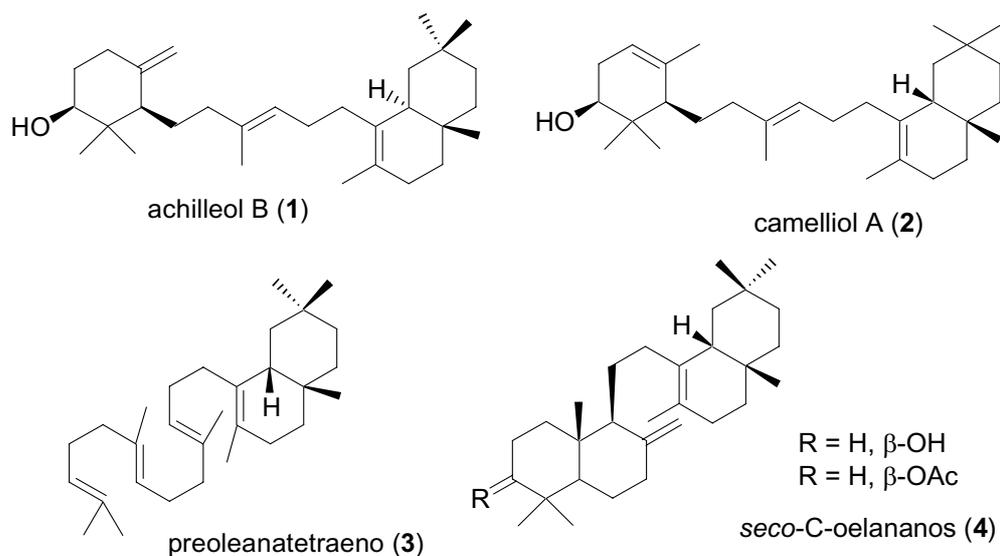
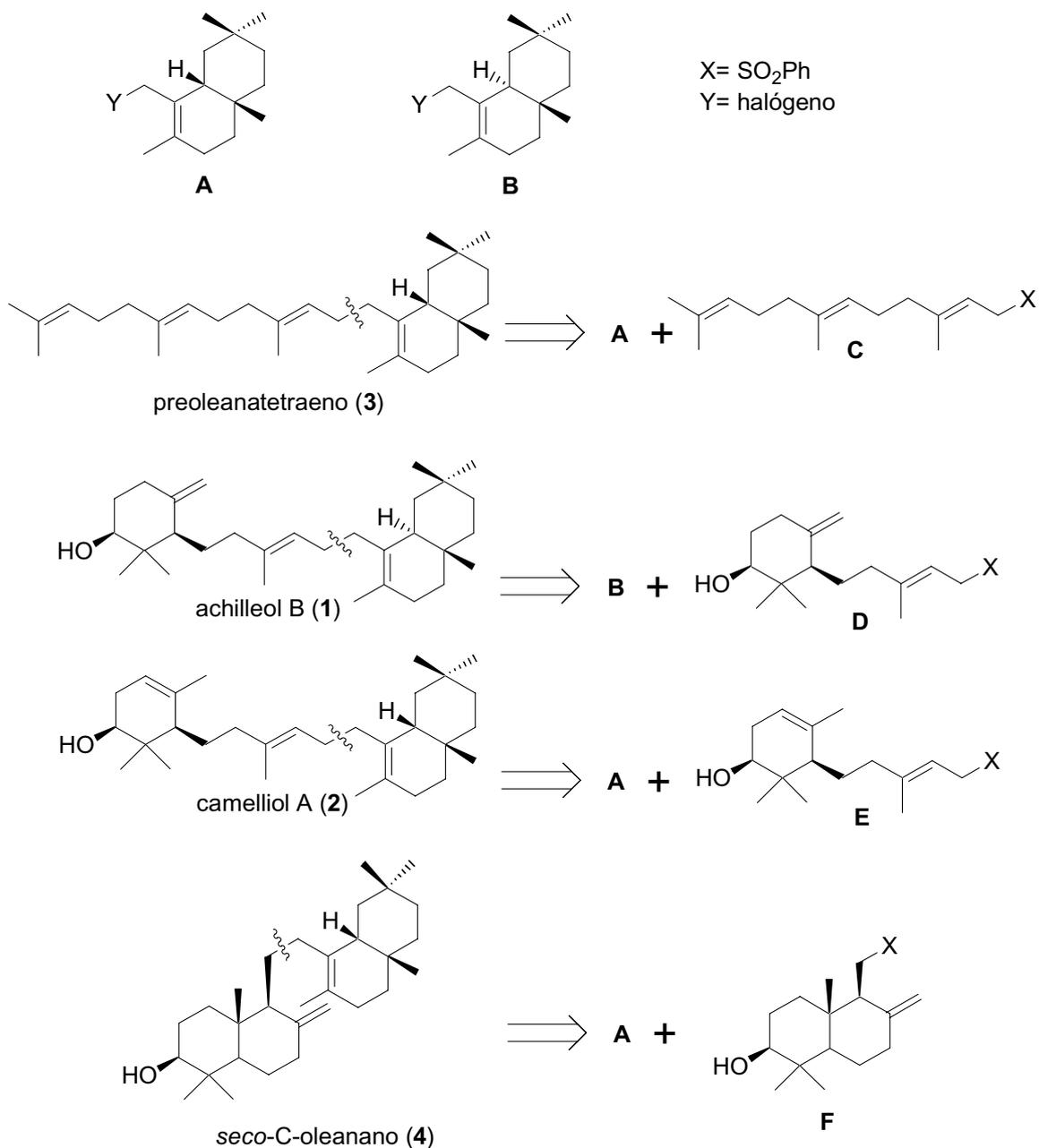


Figura 19

Entre los diferentes tipos de triterpenos irregulares recogidos en el apartado anterior de esta memoria, hemos seleccionado como objetivos sintéticos achilleol B (1), camelliol A (2), preoleanatetraeno (3) y los *seco*-C-oleananos (4). Se trata de triterpenos que tienen un esqueleto bicíclico común, y aunque la estereoquímica de la unión interanular en achilleol B está propuesta *trans*, todos los restantes la poseen *cis*. Por lo tanto, la vía sintética para todos ellos puede tener una parte común, estableciéndose diferencias para el resto de la molécula. En cualquier caso la experiencia en nuestro grupo en la síntesis de achilleol A, poniendo a punto una metodología para la obtención del anillo ciclohexánico, facilitará la síntesis de achilleol B o camelliol A. El trabajo comenzará a desarrollarse abordando la síntesis del compuesto más sencillo preoleanatetraeno. En esta parte se pondrá a punto la metodología para construir el sistema decalínico.

Atendiendo pues a las características comunes de las moléculas objetivo, se plantea un esquema retrosintético basado en una síntesis convergente de dos sintones C-15. Uno de los sintones sería el sistema biciclo A común para todas las moléculas excepto achilleol B para el cual será el estereoisómero B, y el otro varía dependiendo de cada molécula, tal y como se muestra en el **Esquema retrosintético 3**. Sobre el sintón bicíclico se ubicará un derivado halogenado (Y=halógeno) y el acoplamiento se efectuará a partir de una fenilsulfona como grupo X en el otro sintón. El proceso se completa mediante reacciones de desulfonación.

En esta Tesis Doctoral se abordará la síntesis de preleanatetraeno (3) y se continuará con la preparación del sintón necesario para la de achilleol B (1).

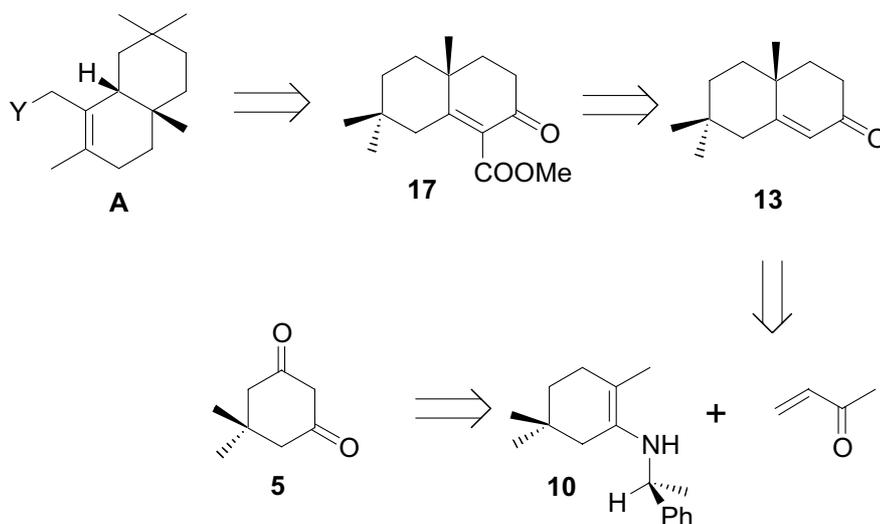


Esquema retrosintético 3

Dentro del esquema retrosintético planteado es clave la preparación de los sintones bicíclicos **A** y **B**. La revisión de la literatura indica que previamente se han sintetizado derivados de **A** por Van Tamelen⁸⁰ y Heathcock⁸¹ en sus aproximaciones hacia la síntesis de β-amirina. Aunque la importancia de estos trabajos es indudable, se limitan a

⁸⁰ Van Tamelen, E. E.; Seiler, M. P.; Wierenga, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229-8231

obtener **A** de manera racémica. Nuestro objetivo estriba en acceder a **A** de manera enantioselectiva y optimizar algunos de los pasos descritos en los trabajos precedentes. Se plantea la siguiente estrategia para la síntesis del sintón **A** (Esquema retrosintético 4), a la vez que pequeños cambios en las pasos finales deben permitir acceder al estereoisómero **B**. El sintón **A** se obtendrá vía **17**, obtenido mediante acilación en α del carbonilo sobre el intermedio **13**. **13** se pretende obtener a través de una anelación de Robinson enantioselectiva entre la enamina quiral **10** y metilvinil cetona, siendo **10** obtenida a partir de dimedona comercial.



Esquema retrosintético 4

⁸¹ a) Clark, R. D.; Ellis, J. E.; Heathcock, C. H.; *Synthetic Commun.* **1973**, 3 (5), 347-354. b) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2670-2676.

2. Preparación del sintón bicíclico A.

Para la obtención del sintón bicíclico **A** previsto en el **Esquema retrosintético 4**, se ha diseñado la siguiente ruta de síntesis que parte de dimedona **5** (Esquema 40). En este diseño se han tenido en cuenta trabajos previos de nuestro grupo de investigación⁸². El intermedio **9** se obtiene a partir del producto comercial dimedona basándonos en los trabajos de Heathcock y colaboradores⁸¹.

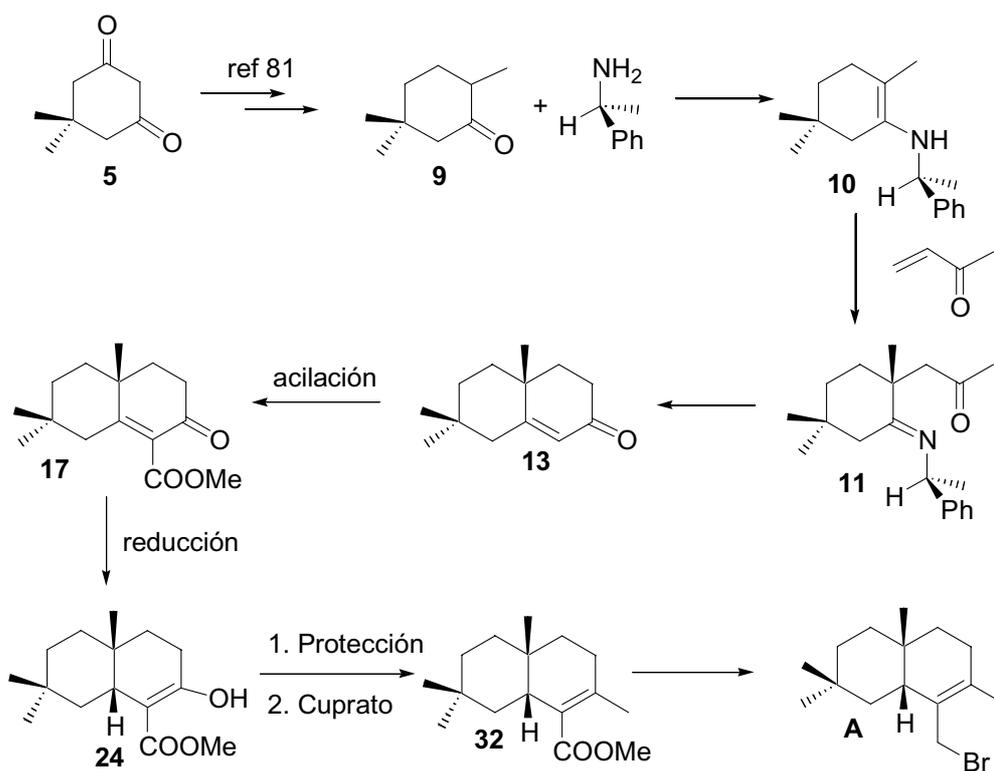
El paso clave en la síntesis consiste en la anelación de Robinson⁸³ vía enamina utilizando la enamina quiral **10**. De esta forma se podría acceder al sintón bicíclico **13** enantioselectivamente⁸⁴. A continuación **13** será acilado para introducir el carbono restante hacia **17**. Posteriores transformaciones sencillas de grupos funcionales permiten conseguir el sintón bicíclico **A**.

⁸² Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda, R.; Linares, P.; (resultados no publicados).

⁸¹ a) Clark, R. D.; Ellis, J. E.; Heathcock, C. H.; *Synthetic Commun.* **1973**, 3 (5), 347-354. b) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2670-2676.

⁸³ Jung, M. E.; *Tetrahedron*, **1975**, 32, 3-31.

⁸⁴ a) Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 273-274 b) Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2367-2370. c) d'Angelo, J.; Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4427-4430 d) Konst, W. M. B.; Witteveen, J. G.; Boelens, H. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1415-1421 e) d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 459-505.



Esquema 40

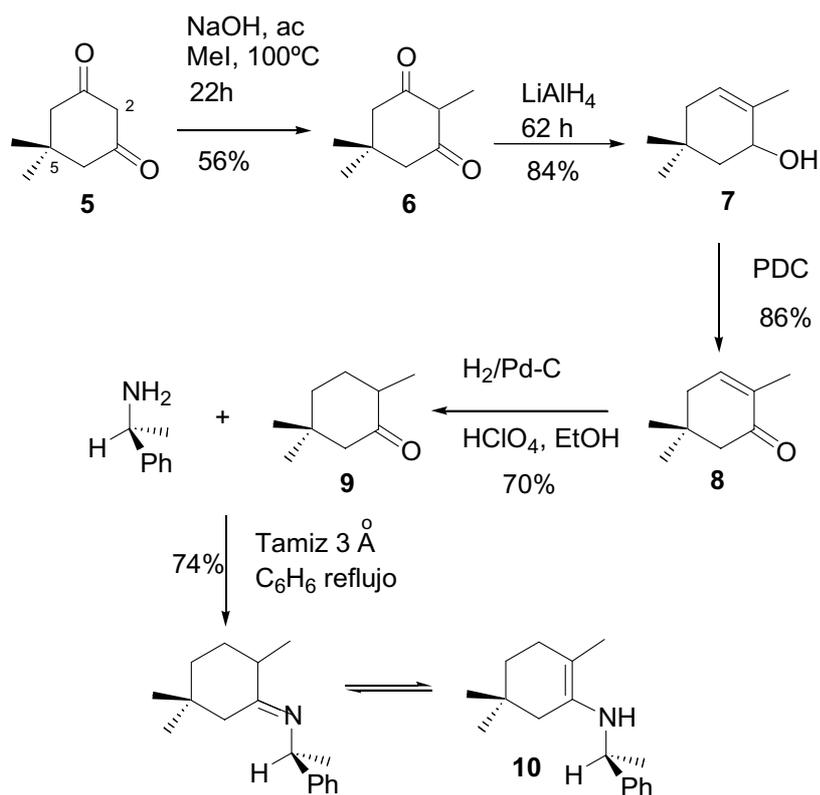
A continuación se describe con detalle el desarrollo de las diferentes etapas de la síntesis, de acuerdo con el esquema planteado.

2.1. Síntesis enantioselectiva de la enona bicíclica 13.

Preparación de la enamina quiral 10.

La primera reacción del esquema sintético consiste en la metilación de dimedona (**5**) para obtener **6** (Esquema 41). El proceso constituye un método sencillo de alquilación, dada la acidez del metileno CH₂-2, α-dicarbonílico. Mediante el empleo de hidróxido sódico 1N y yoduro de metilo como agente alquilante, se alcanza al cabo de 22h a 100°C un 56% del producto deseado^{81a}. Conviene resaltar que la separación del producto de monometilación del crudo de reacción sólo se pudo llevar a cabo eficazmente mediante recristalización con EtOAc.

^{81a} Clark, R. D.; Ellis, J. E.; Heathcock, C. H.; *Synthetic Commun.* **1973**, 3 (5), 347-354.



Esquema 41

La comparación de los datos espectroscópicos de **6** con los encontrados en bibliografía⁸⁵ confirma su estructura, no obstante resulta interesante discutir el espectro de RMN ¹H (espectro 1a) en el cual se observa claramente el desdoblamiento de señales, consecuencia del equilibrio tautomérico existente en la metil dimedona. El tautómero dicetónico es una forma meso, con un plano de simetría en torno a los C-2 y C-5, lo que hace indistinguible a los átomos dispuestos simétricamente, aunque no así, a los metilos sobre C-5. Así, en su espectro de ¹H RMN aparecen a 0.77 y 1.05 ppm los metilos geminales pseudoecuatorial y pseudoaxial respectivamente; a 1.19 ppm como doblete el metilo introducido, a 2.27 ppm los cuatro protones de CH₂ como singlete debido a la simetría y a 3.37 ppm como cuadruplete el H sobre C-2. En el tautómero enólico existe además equilibrio conformacional 1:1 entre dos formas de semisilla apareciendo a 1.20 ppm los metilos geminales y a 1.72 ppm el metilo sobre C-2 debido al desapantallamiento ejercido por la instauración.

⁸⁵ a) Heathcock, C.; Ellis, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1474-1475 b) Davis, B. R.; Rewcastle, G. W.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1979**, 2820-2825.

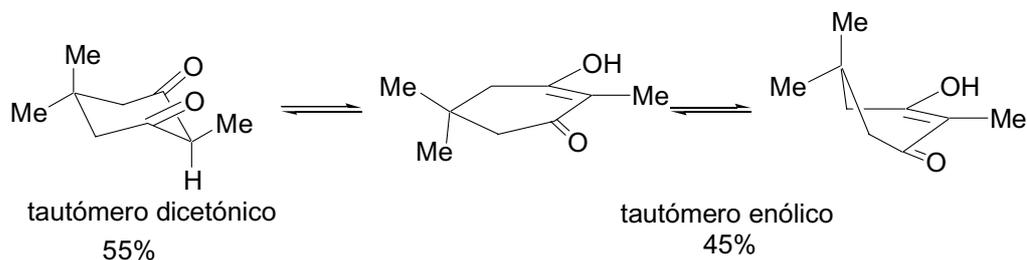


Figura 20

La reducción de metildimedona **6** con LiAlH_4 en éter a temperatura ambiente durante 3 días, efectúa la doble reducción de los grupos carbonilos con pérdida de una molécula de agua para obtener el alcohol alílico **7** con un 84% de rendimiento. Los singletes anchos a δ 4.1 y 5.4 ppm en su espectro de ^1H RMN (espectro 2a) confirman la presencia del alcohol alílico. La posterior oxidación del alcohol alílico llevada a cabo con PDC^{86} conduce a la enona **8**. Su espectro de ^1H RMN (espectro 3a) muestra un singlete a 2.28 ppm de los protones en α de la cetona y un triplete a 6.60 ppm del protón olefínico.

A continuación se procede a la hidrogenación catalítica de la cetona conjugada **8**, que se llevó a cabo bajo agitación, en una atmósfera de H_2 durante 48 horas en una solución etanólica, en presencia de una pequeña cantidad de ácido perclórico y Pd-C^{87} . Se obtiene el producto dihidrogenado **9** con un 70% de rendimiento. En el espectro de ^1H RMN (espectro 4a) se observa la desaparición de la señal olefínica y en su lugar se presenta un metilo que resuena como un doblete a 0.95 ppm.

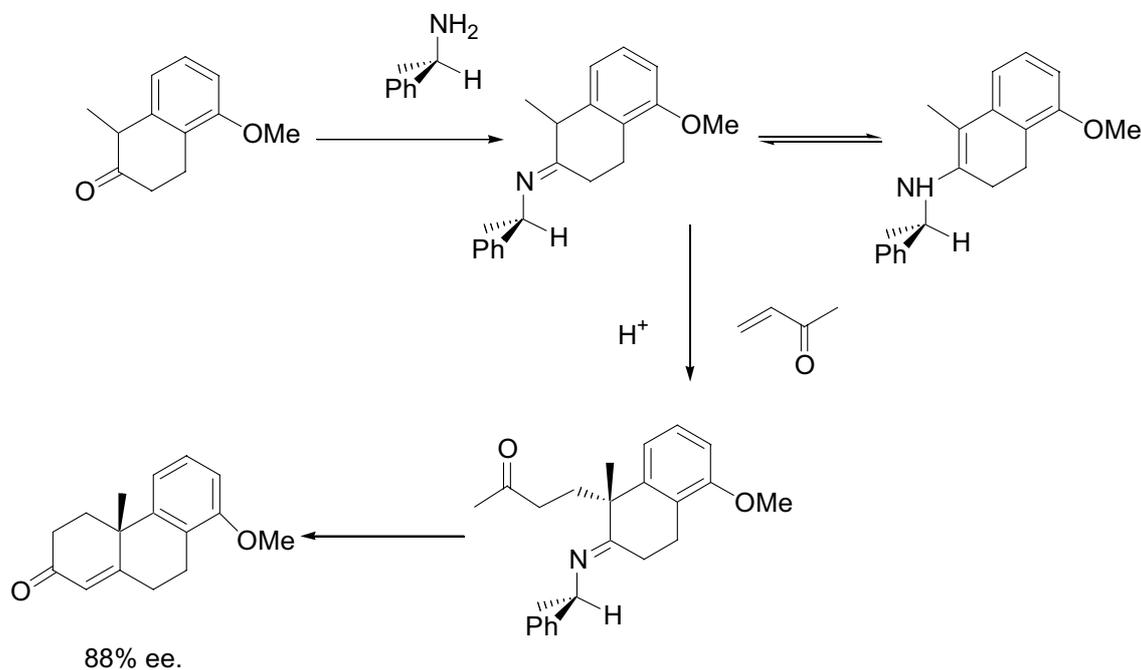
El siguiente paso consiste en la preparación de la enamina quiral **10** como intermedio clave en la anelación de Robinson que viene a continuación.

Para poder obtener el sistema bicíclico enantioselectivamente, se planteó llevar a cabo la adición de Michael de forma asimétrica, orientando el producto hacia la quiralidad adecuada. En este sentido son conocidos entre otros, los trabajos sobre preparación enantioselectiva de intermedios para síntesis de esteroides, mediante

⁸⁶ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402.

⁸⁷ "Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure". 4ª Edición, Jerry March. **1992**.

adición de Michael asimétrica utilizando iminas quirales como la (*R*) o (*S*)-1-feniletilamina⁸⁴.



Esquema 42

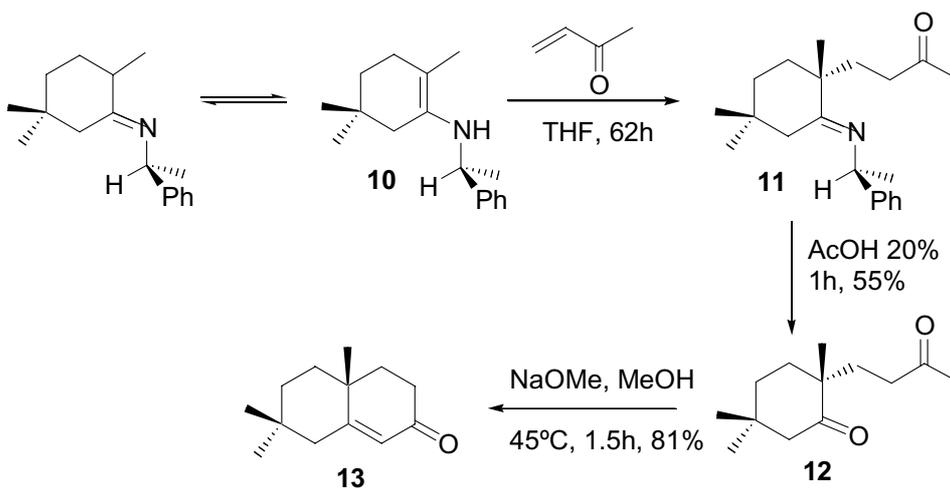
Cuando se utiliza la (*S*)-1-fenil,etilamina en la síntesis del **Esquema 42** se obtiene como enantiómero mayoritario en C-2 el de configuración *R* y cuando se emplea la (*R*)-1-fenil-etilamina el mayoritario es el *S* (la configuración absoluta y e.e fueron determinados por técnicas espectroscópicas así como por correlaciones químicas). En la obtención del sintón **A** está programada la síntesis del enantiómero *R*, de ahí que se seleccione la amina *S* para seguir la síntesis. Así cuando se hace reaccionar la ciclohexanona **9** con (*S*)-1-fenilalanina manteniéndola a reflujo de benceno 2 días, se obtiene la imina quiral **10** con un rendimiento del 75%⁸⁸. **10** se presenta en equilibrio tautomérico imina-enamina, por lo que el espectro de ¹H RMN (espectro 5a) resulta muy complejo, sobre todo a campo alto, pues hay que tener en cuenta que cada uno de los tautómeros presenta cuatro metilos. No obstante se pueden distinguir a 7.25 ppm las señales correspondientes a los protones aromáticos de los grupos fenilo, así como un

⁸⁴ a) Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273-274 b) Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2367-2370. c) d'Angelo, J.; Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4427-4430 d) Konst, W. M. B.; Witteveen, J. G.; Boelens, H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1415-1421 e) d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 459-505.

⁸⁸ En reacciones relacionadas se obtienen e.e. del 91%.

cuadruplete a 4.65 ppm y un doblete a 1.15 ppm correspondientes al resto de grupos del auxiliar quiral.

Anelación de Robinson sobre 10, obtención de la enona bicíclica 13.



Esquema 43

Siguiendo el esquema de síntesis antes mencionado, la etapa siguiente consiste en la adición de Michael de la enamina **10** sobre metil vivil cetona; la reacción en THF a temperatura ambiente durante 62 h conduce al intermedio **11**, el cual sin purificar se hidroliza en AcOH acuoso al 20% para dar la dicetona **12** con un 55% de rendimiento en los dos pasos. En el espectro de H RMN (espectro 6a) de la imina **11** se siguen observando las señales correspondientes al auxiliar quiral, presentando una señal a 2.17 ppm correspondiente al metilo en α de cetona. En el correspondiente espectro de ^1H -RMN de la dicetona **12** ya no se observan las señales del auxiliar quiral, siendo concordante con la estructura propuesta.

La última etapa de la anelación de Robinson⁸⁹ consiste en la condensación aldólica de **12**. La reacción se efectúa añadiendo la dicetona **8** disuelta en MeOH, sobre una solución 1.5 N de MeONa en MeOH (3 eq.), y manteniendo bajo atmósfera de argón a 45 °C durante 1 ½ h. Se obtiene la enona bicíclica **13** en un 81 % de rendimiento. En su

⁸⁹ a) Oppolzer, W.; Battig, K.; Hudlicky, T. *Helv Chim. Acta.* **1979**, *62* (5), 1493-1496. b) Ireland, R.; Lipinsky, C.; Kowalski, C.; Tilley, J.; Walba, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3333-3335. c) Hajos, Z.; Parrish, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

espectro de ^1H RMN (espectro 8a) se observa a 5.6 ppm un singlete ancho del protón olefínico; dos multipletes centrados a 2.40 y 2.32 ppm asignados al metileno en α de la cetona y un tercer multiplete a 2.25 ppm del metileno alílico.

2.2 Reacciones de acilación sobre la enona bicíclica 13.

La desprotonación de dialquil enonas asimétricamente sustituidas puede originar diferentes enolatos regioisómeros. Ajustando las condiciones se puede conseguir el control cinético o termodinámico en la formación de enolatos y por tanto el tipo de producto que se obtiene. Las condiciones adecuadas para el control cinético son aquellas en las que la desprotonación es rápida, cuantitativa e irreversible⁹⁰, lo cual se consigue con bases fuertes y medios apróticos. Estas condiciones suelen favorecer la formación del enolato sobre la posición α' . Por el contrario la desprotonación termodinámica se produce en γ , existiendo tres posibles posiciones para el ataque ulterior de electrófilos: sobre el O^- , en α o en γ . Está bien documentado que la reacción con electrófilos de esos enolatos en condiciones cinéticas se produce en el C_{α} ⁹¹ y suponen la desconjugación del doble enlace hacia β,γ . Una fácil isomerización del doble enlace permite acceder otra vez a la enona α,β insaturada.

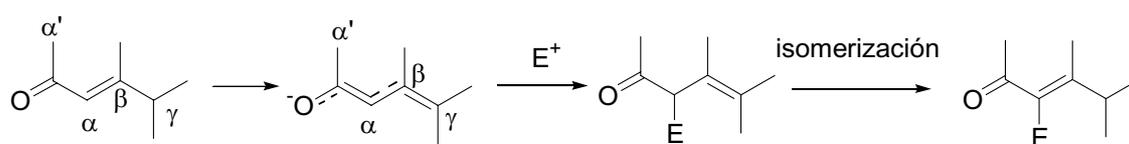


Figura 21

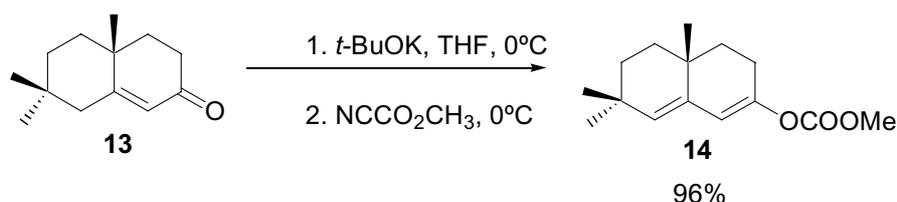
Teniendo en cuenta estas consideraciones previas, a continuación se pretende acilar con derivados del ácido fórmico el biciclo 13 en la posición α , para así obtener el carbono que falta en esa posición debidamente funcionalizado. Estas acilaciones se llevaron a cabo usando distintas condiciones, en las que se emplearon diferentes bases, agentes acilantes y disolventes.

⁹⁰ D'Angelo, J.; *Tetrahedron*, 1976, 32, 2979-2990.

⁹¹ "Advanced Organic Chemistry. Third Edition. Part B: Reactions and Synthesis". Francis. A. Carey and Richard, J. Sundberg. 1990.

Acilación de **13** usando como base *t*-BuOK y cianoformiato de metilo como agente acilante.

Para evitar acilaciones en α' se empieza probando con bases débiles, que favorezcan las condiciones termodinámicas. Así, se trata la enona **13** de partida en THF y a 0°C con *t*-BuOK. Tras observar la formación del anión por el cambio de color, y transcurridas 3 ½ h, se añadió cianoformiato de metilo como agente acilante. Tras parar la reacción se obtuvo un 96 % de rendimiento del producto **14**, en cuyo espectro ^1H RMN (espectro 9b) destaca la presencia de señales singletes de dos protones olefínicos a 5.7 y 5.1 ppm y un metoxilo a 3.75 ppm. El espectro de ^{13}C RMN (espectro 9c) indica la presencia de dos carbonos cuaternarios y dos metinos atribuidos a dos dobles enlaces trisustituidos, además del metoxilo a 54.8 ppm. De ambos espectros se deduce inequívocamente la formación del producto **14** de O-acilación.



Esquema 44

Se realiza una segunda reacción con *t*-BuOK como base cambiando el disolvente THF por éter etílico. El resto de las condiciones se mantienen iguales y al cabo de 1h se recupera un 44% del producto de partida y además se obtiene un 51% del producto diacilado **15**.

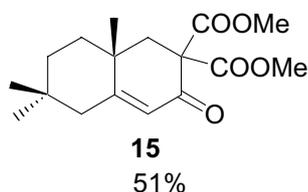
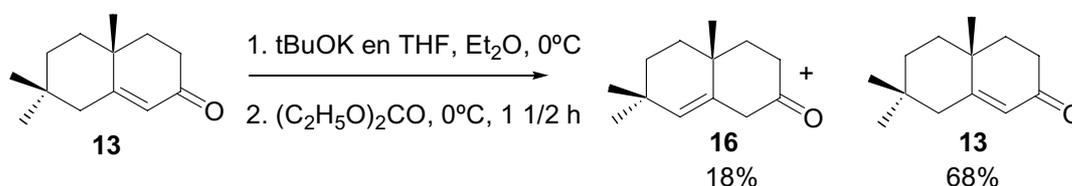


Figura 22

El espectro de ^1H RMN (espectro 10b) del producto **15** muestra un protón olefínico a 5.77 ppm, dos metilos singlete a 3.73 y 3.69 ppm y dos protones del metileno en α de cetona a 2.46 ppm. El espectro de ^{13}C RMN (espectro 10c) corrobora dicha estructura.

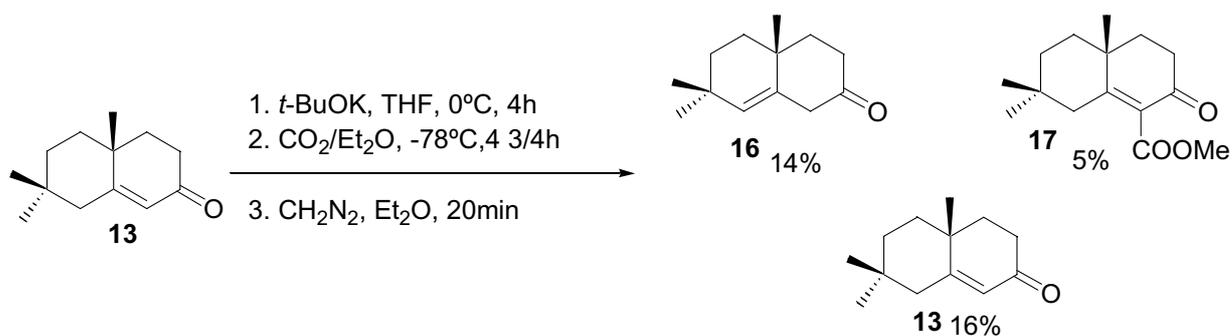
Acilación de la enona bicíclica 13 con t-BuOK y carbonato de dietilo.

Como no se obtienen resultados satisfactorios, se decidió usar como agente acilante carbonato de dietilo⁹². Se sigue un procedimiento experimental igual a los casos anteriores. Tras el tratamiento posterior se obtiene un 68% de producto de partida **13** y un 18% de un producto **16** resultado de la desconjugación del anterior, lo cual indica que no se trata de un buen agente acilante en estas condiciones. El espectro de ¹H RMN de **16** (espectro 11b) muestra como el protón olefínico ha cambiado un δ de 5.6 a 5.1 ppm y además a 3.14 y 2.75 ppm aparecen multipletes de los protones correspondientes al metileno alílico y en α de cetona.



Esquema 45

Acilación de 13 con t-BuOK y CO₂.



Esquema 46

A una disolución del producto de partida en THF anhidro se le añade a 0°C *t*-BuOK en THF y se deja durante 4h. Este enolato formado se añade sobre una disolución sobresaturada de CO₂ sólido en éter dietílico y la reacción de acilación se deja entre 3 y 4 h. Del crudo de reacción se separan productos neutros, material de partida **13** (16%),

⁹² Hellou, J.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G. *Synthesis*, **1984**, 1014-1017.

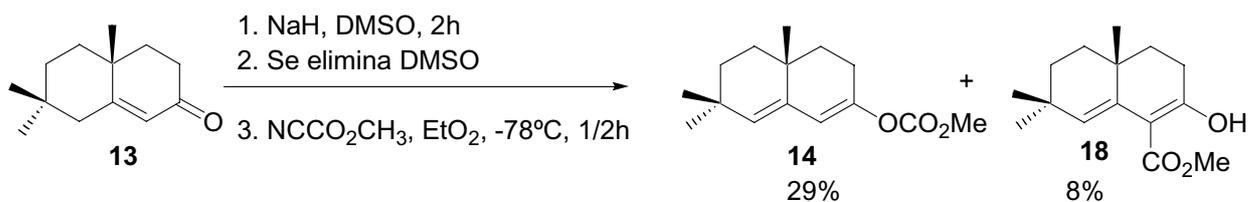
el producto de isomerización **16** (14%) y productos ácidos mediante fraccionamiento con NaOH diluido. Los ácidos se esterifican con disolución de diazometano en éter y se obtiene un 5% del producto buscado **17**.

En el espectro de IR (espectro 12a) se ven las absorciones características de los grupos funcionales a 2945, 2867, 1735 y 1672 cm^{-1} . El espectro de masas de alta resolución de **17** presenta pico molecular a m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.1463 que establece la fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$. En el espectro de ^1H RMN de **17** (espectro 12b) no se observan señales correspondientes a protones olefínicos, observándose a 3.79 un singlete correspondiente a un metilo de éster metilado. Además se presentan como señales bien diferenciadas los dos protones correspondientes al metileno alílico como d y dd a 2.15 y 1.98 ppm y los dos protones correspondientes al metileno en α de cetona como ddd y dt a 2.52 y 2.40 ppm. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 12c) las señales a 195.1 y 167.7 ppm corresponden a la cetona y carbonilo del éster respectivamente; además aparecen señales correspondientes a dos carbonos cuaternarios del doble enlace a 166.4 y 132.3 ppm. La presencia de 5 señales de CH_2 confirma además su estructura.

Acilación de 13 mediante NaH y cianoformiato de metilo.

Como los resultados hasta este momento no eran positivos, se decidió cambiar de base, aunque manteniendo su debilidad relativa para que la reacción transcurra de forma termodinámica y conseguir la acilación en el carbono deseado. Se usó entonces NaH^{93} y tras lavarla con benceno se añadió el producto de partida disuelto en DMSO. Se forma así el enolato y se elimina el disolvente por destilación calentando a vacío. Se redisuelve el enolato en éter y se añade cianoformiato de metilo, dejando evolucionar la reacción durante $\frac{1}{2}$ h a -78°C . En estas condiciones se obtiene una mezcla de los productos **14** y **18**, siendo mayoritario el producto de O-acilación **14** (29%) frente al de C-acilación **18** (8%).

⁹³ Krapcho, A. P.; Diamanti, J.; Caven, C.; Bincham, R. *Org. Syntheses*. **1964**, 198-201.

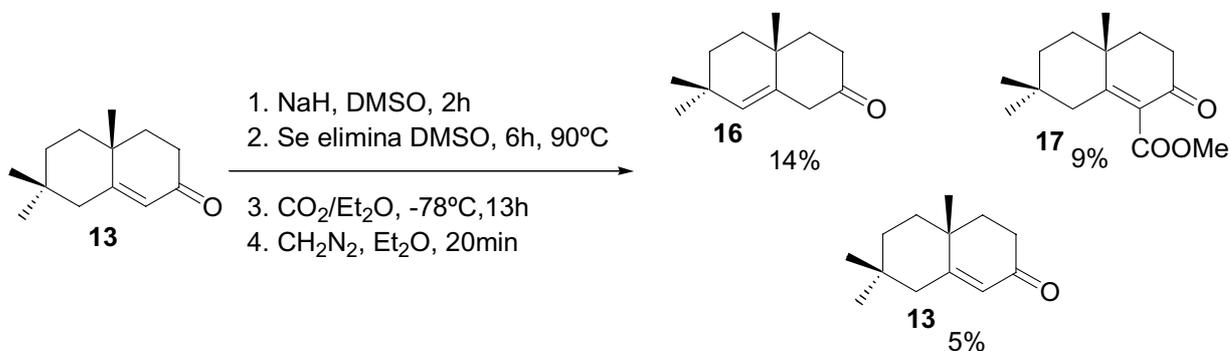


Esquema 47

El espectro de ¹H RMN (espectro 13a) del producto de C-acilación **18** muestra la presencia de un protón singlete a 13.00 ppm perteneciente al hidroxilo del enol asociado por puente de hidrógeno al carbonilo del éster. También aparece un protón olefínico a 5.68 ppm y un metilo del éster metílico a 3.78 ppm. El espectro de ¹³C RMN (espectro 13b) indica la presencia de un grupo éster a 173.3 ppm y cuatro carbonos olefínicos a 133.3, 173.8, 131.0 y 100.8 ppm, el primero terciario y los otros tres cuaternarios.

Acilación de 13 mediante NaH y CO₂.

Se procede ahora a formar el enolato en condiciones idénticas al caso anterior pero usando como agente acilante anhídrido carbónico. Siguiendo la metodología ya establecida se obtiene un 9% del producto deseado **17**.

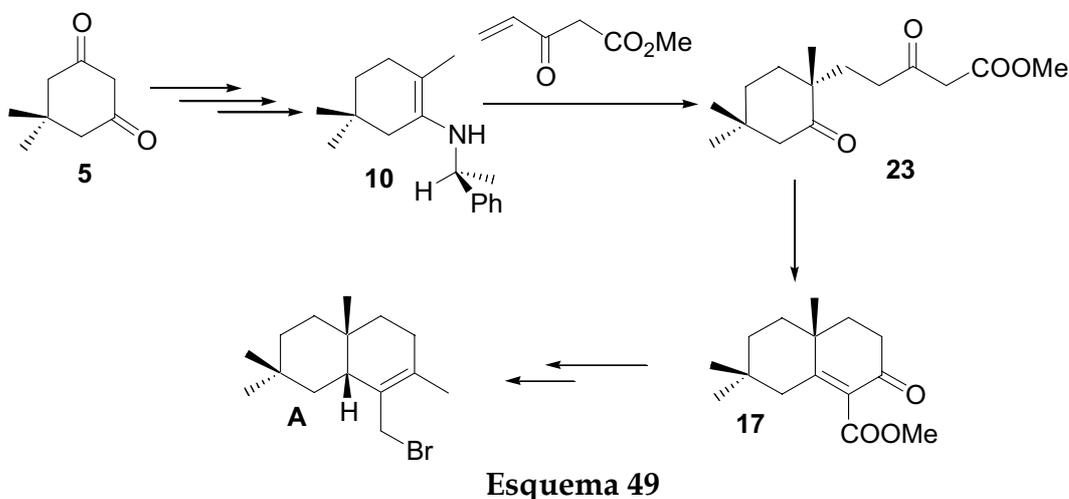


Esquema 48

2.3 Síntesis del sintón A a través de anelación de Robinson usando el reactivo de Nazarov.

Dados los resultados obtenidos en las acilaciones se decidió cambiar el procedimiento sintético para la preparación del intermedio **17**. Entre otras vías se pensó

utilizar para la anelación de Robinson el reactivo de Nazarov, un cetoéster insaturado que ya porta el éster en la posición adecuada. El nuevo esquema sintético queda de la siguiente manera (Esquema 49).



Preparación del reactivo de Nazarov.

Desde que Nazarov y Zavyalov⁹⁴ demostraron la utilidad del éster del ácido 3-oxo-4-pentenoico para la reacción de anelación de β-dicetonas cíclicas, éste mecanismo se ha extendido a la anelación de Robinson⁹⁵ y a las reacciones de Manich⁹⁶. La versatilidad del reactivo de Nazarov ha sido extendida por Stork⁹⁷ para la anelación de simples cetonas cíclicas, vía sus enaminas, y usadas para sintetizar β-cetoésteres cíclicos. El empleo habitual del reactivo de Nazarov en síntesis tardó en llevarse a cabo debido a la dificultad de su obtención según la síntesis original⁹⁴ (Esquema 50), siendo Stork⁹⁷ quien mejoró el procedimiento, haciéndolo más reproducible y con mejores rendimientos. Otros procedimientos pueden verse resumidos en el **Esquema 50**^{98,99,100}.

⁹⁴ Nazarov, N.; Zavyalov, S. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1953**, *23*, 1703-1705. *English Translation* **1953**, *23*, 1793-1795. Para una revisión de ciclaciones utilizando el reactivo de Nazarov ver "The Nazarov cyclization", Habermas, K. L.; Denmark, S. E. *Organic Reactions*, **1994**, *45*, 1-163. Edited by Paquette, L. A.

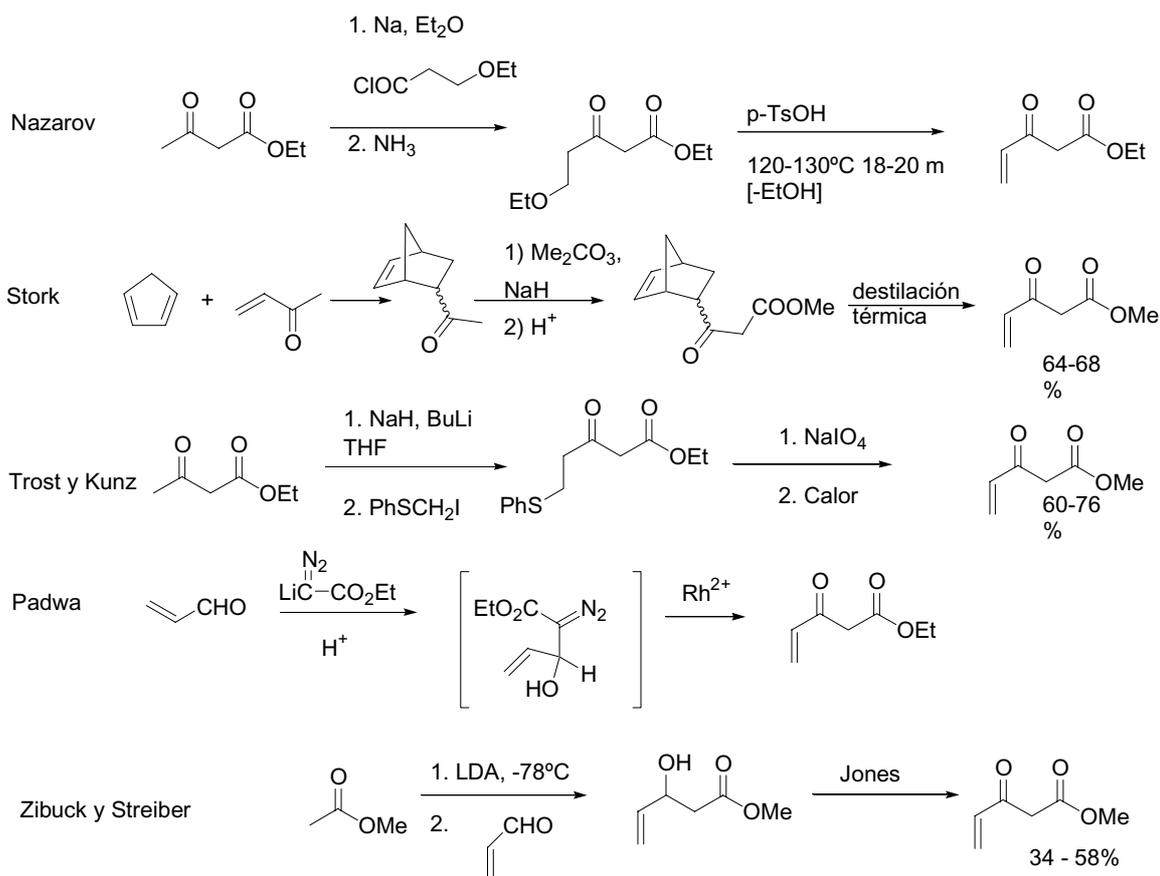
⁹⁵ Wenkert, E.; Afonso, A. Son Bredenberg, J. B.; Kaneko, C.; Tahara, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2038-2043.

⁹⁶ Hohenlohe-Oehringen, K. *Monatsh. Chem.* **1962**, *93*, 576-581.

⁹⁷ a) Stork, G.; Guthikonda, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2755-2758. b) Stork, G.; Guthikonda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 5110-5111.

⁹⁸ Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648-2650.

⁹⁹ Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144-4153.

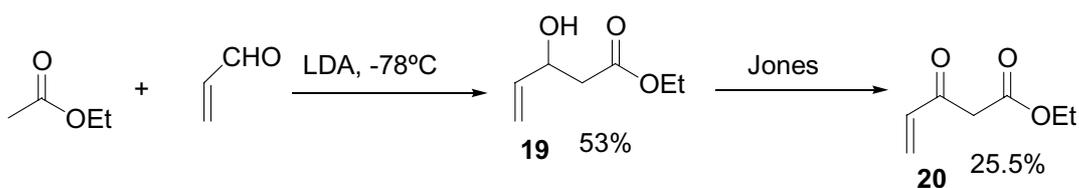


Esquema 50

El método de Zibuck y Streiber consiste en dos pasos a partir de productos de partida bastantes sencillos, siendo reproducible a gran escala. Los productos son muy volátiles, por lo que son destilados en un sistema Kogelrohr, que permite su recogida a -78°C , siendo después almacenados a -20°C . De entre todos los métodos descritos se ha seleccionado esta metodología para sintetizar el reactivo de Nazarov **20** usando acetato de etilo y acroleína como productos de partida.

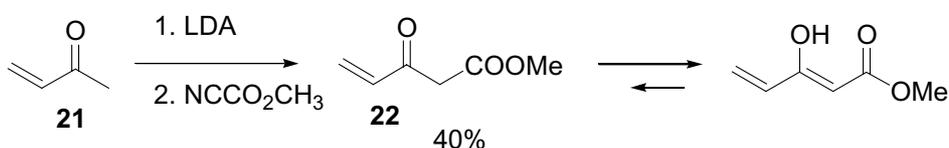
Se prepara LDA (1.2 eq) a -78°C en THF y se añade acetato de etilo destilado. Después de unos minutos sobre el enolato se adiciona una disolución de la acroleína en THF (Esquema 51). De esta forma se obtiene un 53 % del producto de condensación 19. Cuando 19 se oxida con el reactivo de Jones a 0°C y se destila a vacío se obtiene un 25% del reactivo de Nazarov 20. Su espectro de ^1H RMN (espectro 15a) es bastante complejo debido a que este reactivo se encuentra también en su forma enólica¹⁰⁰. A 11.7 ppm aparece el alcohol enólico, entre 5.4-6.4 ppm los protones olefinicos, a 5.1 ppm el metino enólico y a 3.6 ppm el CH_2 de C(2) como singlete.

¹⁰⁰ Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717-4719.



Esquema 51

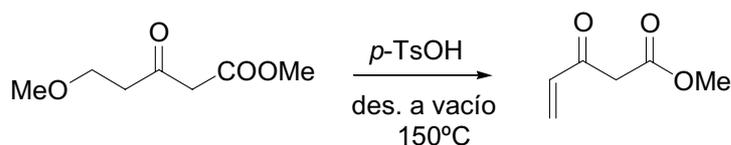
Debido a los bajos rendimientos, se pensó que una manera eficiente de preparar el reactivo de Nazarov sería efectuar la siguiente reacción siguiendo el protocolo puesto a punto por Mander et al¹⁰¹ (Esquema 52).



Esquema 52

Es bien sabido que la preparación en un solo paso de un β-cetoéster es muy difícil debido a que la acilación genera un producto que contiene protones más ácidos que el material de partida, favoreciendo esto la formación de diacilaciones¹⁰². A pesar de ello cuando se lleva a cabo la desprotonación se obtuvo un 40% de rendimiento. De acuerdo con el equilibrio tautomérico el espectro de ¹H RMN (espectro 16a) de este nuevo reactivo de Nazarov 22 presenta señales a 11.7 el alcohol del enol, entre 5.50-6.40 ppm los protones olefínicos, a 5.03 ppm el protón olefínico del enol, a 3.68 ppm el Me del éster y a 3.59 ppm el metileno entre los carbonilos.

Una tercera manera en que se preparará el reactivo de Nazarov, se basa en la metodología propuesta por Nazarov pero siguiendo el procedimiento descrito por Pichat y Beaucourt en 1973¹⁰³.



Esquema 53

¹⁰¹ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 48, 5425-5428.

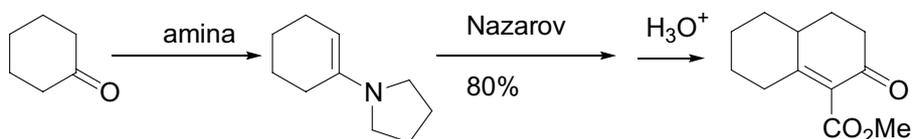
¹⁰² Pollet, P.; Gelin, S. *Synthesis*, **1978**, 142-143.

¹⁰³ Pichat, L.; Beaucourt, J. *Synthesis*, **1973**, 537-538.

En nuestro caso cuando se hace reaccionar el producto comercial 5-metoxi-3-oxovalerato de metilo con *p*-TsOH, se obtiene después de purificar el crudo mediante destilación a 150°C el correspondiente β-cetoéster metílico 22 con un 80% de rendimiento.

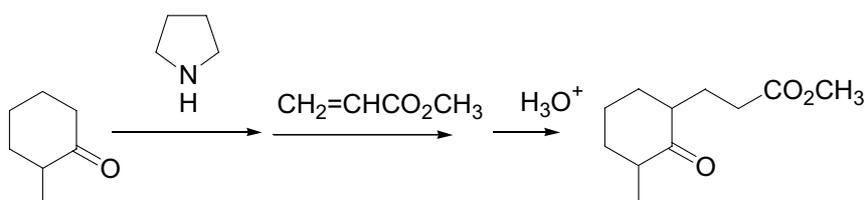
Síntesis del intermedio 17 mediante el reactivo de Nazarov.

El reactivo de Nazarov se ha utilizado para llevar a cabo reacciones de anelación⁹⁵, pero presenta el problema que en medio fuertemente básico tiene tendencia a polimerizar. Esto a limitado su empleo a β-dicetonas o a monocetonas especialmente ácidas. Stork et al. solucionaron este problema con el empleo de enaminas⁹⁷ (Esquema 54).



Esquema 54

Heathcock et al.¹⁰⁴ intentaron aplicar esta metodología en su síntesis de β-amirina. Sin embargo la reacción no transcurría con la regioselectividad apropiada, pues se introducía la nueva cadena en C-6 (Esquema 55)



Esquema 55

⁹⁵ Wenkert, E.; Alfonso, A.; Son Bredenberg, J. B.; Kaneko, C.; Tahara, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2038-2043.

⁹⁷ a) Stork, G.; Guthikonda, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2755-2758. b) Stork, G.; Guthikonda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 5110-5111.

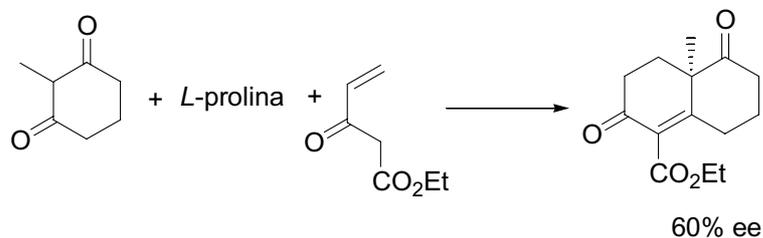
¹⁰⁴ Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *Synthetic Commun.* **1974**, *4*, 71-77.

Por otro lado Konst et al.¹⁰⁵ demuestran que se puede modular la regioquímica de la reacción mediante la introducción de sustituyentes en posiciones adecuadas, como *gem* dimetilo. Así hace reaccionar un reactivo de Nazarov con la cetona que se muestra en el siguiente esquema y obtiene un 36% del producto de anelación.



Esquema 56

Esta metodología hasta la fecha no ha sido usada en una versión asimétrica, pues sólo Theodorakis et al.¹⁰⁶ en su síntesis del agente antiinflamatorio (-)-ácido acantoico, ha intentado una versión enantioselectiva de la anelación de Robinson utilizando el reactivo de Nazarov. Empleó aminas quirales como *D*-prolina, *L*-prolina y *L*-fenilalanina, los mejores resultados se alcanzaron cuando la anelación se realiza en presencia de 1 eq. de *L*-prolina en MeOH a 25°C durante 24h. En esas condiciones se obtuvo un 40% de rendimiento y un 60% de e.e. (Esquema 57).



Esquema 57

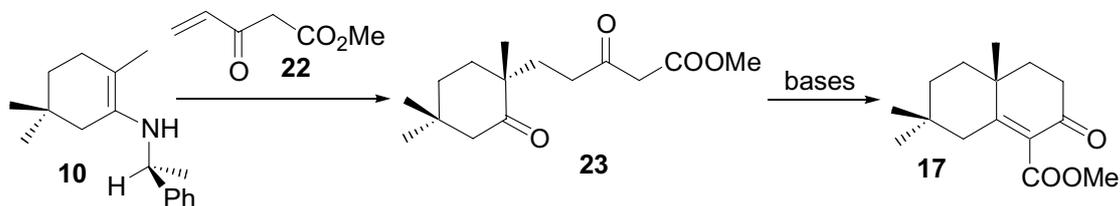
Otra metodología que se podría usar para acceder al sistema bicíclico del sintón A enantioméricamente puro, sería empleando reactivivos de Nazarov quirales. A pesar de que se ha descrito un reactivo de Nazarov quiral, el (-)-3-hidroxi-4-pentenoato de bornilo¹⁰⁰, no se ha descrito ninguna anelación enantioselectiva basada en el empleo de este reactivo.

¹⁰⁵ Konst, W. M. B.; Witteveen, J. G.; Boelens, H. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1415-1421

¹⁰⁶ Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8843-8853.

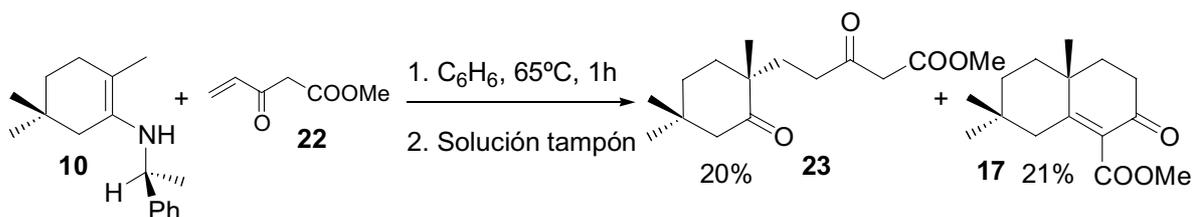
¹⁰⁰ Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717-4719.

Con estos antecedentes, procedemos a llevar a cabo una versión asimétrica de la anelación de Robinson con el reactivo de Nazarov, según muestra el siguiente esquema.



Esquema 58

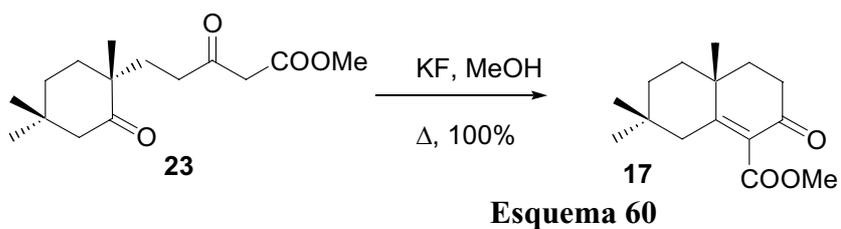
La primera reacción, la adición de Michael, se lleva a cabo con la imina quiral **10** y el reactivo de Nazarov **22** en benceno a 65°C. Al cabo de 1 hora y seguido de adición de una disolución tampón formada por NaOAc, H₂O y AcOH y calentamiento, se obtiene un 20% del producto de adición monocíclico **23** y además un 21% de producto de anelación de Robinson **17**.



Esquema 59

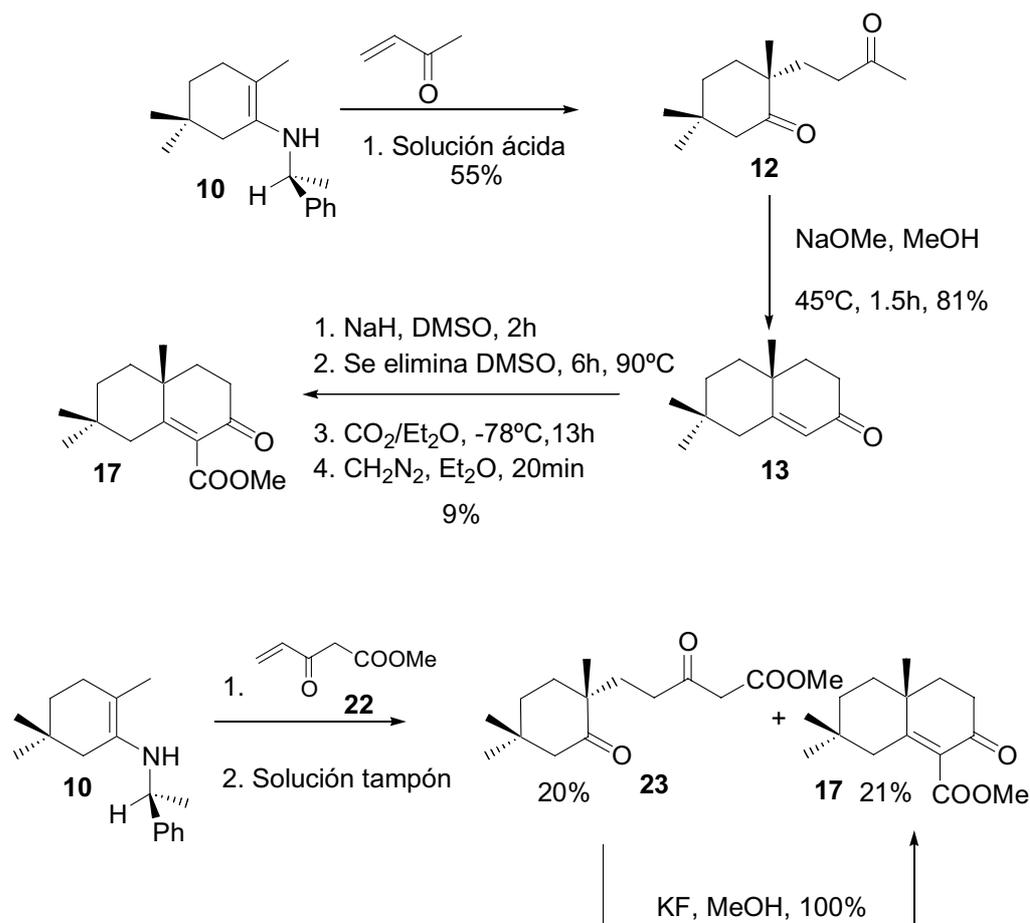
23 muestra en su espectro de ¹H RMN (espectro 17a) un singlete a 3.4 ppm del éster metílico y del metileno en α de carbonilos. Entre 2.5 y 2.0 aparecen las señales de hidrógenos en α de cetona. El espectro de ¹H RMN de **17** concuerda con el espectro que de este producto sintetizado previamente teníamos (espectro 12c).

A continuación se realizaron diferentes intentos de llevar a cabo la aldólica intramolecular de **23** a **17**, dando pobres rendimientos con bases como carbonato, bicarbonato y metóxido. Atendiendo a la síntesis de ácido acantoico de Theodorakis, utilizamos también KF/MeOH, transcurriendo ahora sí de manera cuantitativa.



Comparación de resultados en la síntesis asimétrica de 17.

A partir de la enamina **6** se desarrollaron dos metodologías para llegar al intermedio bicíclico **17**. Ambos métodos consisten en llevar a cabo una adición enantioselectiva de Michael sobre **10** y una posterior aldólica intramolecular. La diferencia estriba en que la primera usa metil vinilcetona, por lo que requiere una etapa para introducir el carbono adicional y la segunda utiliza reactivo de Nazarov, que ya tiene los carbonos necesarios para llegar al producto deseado. En el siguiente esquema se muestran los resultados obtenidos.

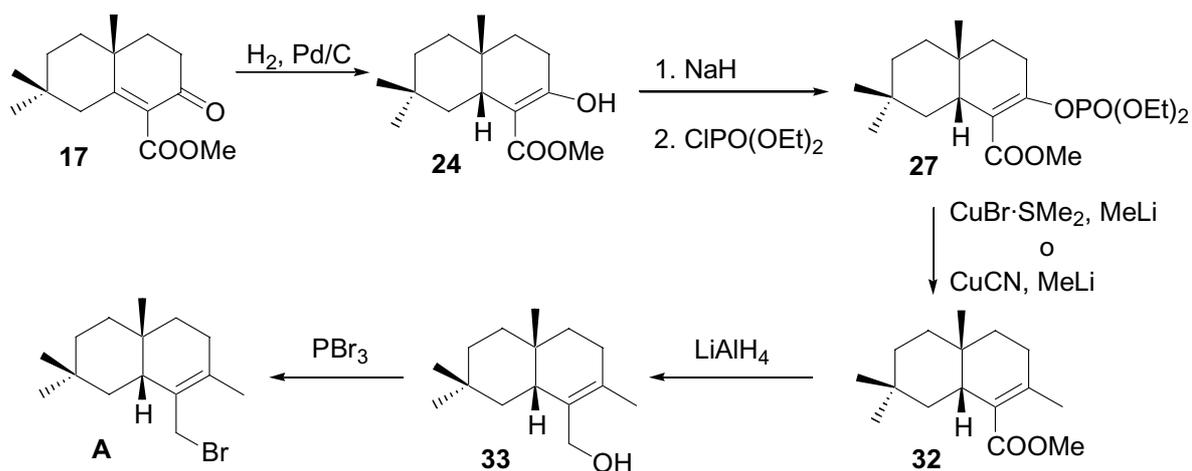


Esquema 61

La primera secuencia transcurre en tres etapas con un rendimiento global del 4%. La segunda, que utiliza el reactivo de Nazarov, emplea dos etapas y alcanza un rendimiento del 41%. La metodología además de mejor rendimiento emplea condiciones experimentales más sencillas y por tanto es más ventajosa.

Transformaciones sobre la enona bicíclica 17 para obtener el sintón A.

Las etapas finales de la preparación del sintón A se abordan a través de la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 62).



Esquema 62

Trabajos previos de Heathcock⁸¹ indican que la hidrogenación del β -cetoéster **17** se produce estereoselectivamente por la cara β de la molécula¹⁰⁷. La hidrogenación de **17** se consigue disolviendo el compuesto en AcOEt y utilizando cantidades catalíticas de Pd-C al 10%. Tras 3 días de reacción bajo 3 atm de presión de H₂, se obtiene un 79% de producto hidrogenado **24**. El análisis espectroscópico de **24** indica que se encuentra en su forma enólica. El espectro de IR (espectro 18a), aparecen las absorciones del carbonilo a 1655 cm⁻¹ y del doble enlace conjugado del enol a 1610 cm⁻¹.¹⁰⁸ En el espectro de masas FAB+ de alta resolución aparece el pico [M+Na]⁺ a m/z 275.1623 concordante con la fórmula C₁₅H₂₄O₃. En su espectro de ¹H RMN (espectro 18b) se observa un singlete a 12.19 ppm correspondiente al hidroxilo del enol desapantallado. En el espectro de ¹³C RMN (espectro 18c) se observa la señal del éster a 173.2 ppm y otros dos carbonos cuaternarios olefínicos a 171.4 y 101.7 ppm, que indican la presencia del sistema en forma enólica.

Una vez obtenida la decalina *cis* **24**, para obtener el sintón C15 se plantean las siguientes reacciones (Esquema 62) de acuerdo con los trabajos de Sum y Weiler sobre síntesis estereoselectiva de ésteres α,β -insaturados¹⁰⁹. Los autores estudian la síntesis de ésteres α,β -insaturados y β -sustituidos mediante el acoplamiento entre dialquilocupratos

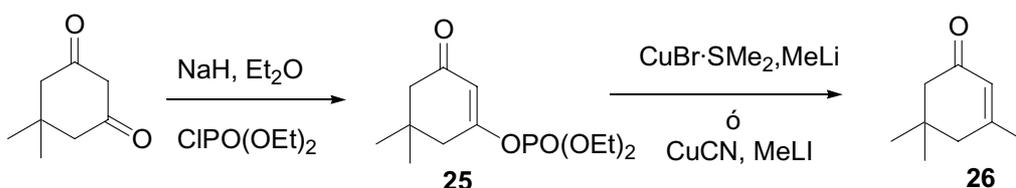
⁸¹ a) Clark, R. D.; Ellis, J. E.; Heathcock, C. H.; *Synthetic Commun.* **1973**, 3 (5), 347-354. b) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2670-2676.

¹⁰⁷ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3239-3243.

¹⁰⁸ "Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos". Pretsch, Clerc, Seibl, Simon. *Springer*, **1998**.

¹⁰⁹ a) Sum, F.-W.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1431-1441. b) Sum, F.-W.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 4402-4403.

y el fosfato de enol de un β -cetoéster. Desarrollan este método atendiendo a las pruebas realizadas sobre numerosos sustratos lineales o cíclicos y usando también variados cupratos. En nuestro caso y antes de llevar a cabo las transformaciones sobre **24**, pusimos a punto la metodología a emplear sobre un sustrato modelo más accesible como dimedona.



Esquema 63

Para ello se hace reaccionar dimedona disuelta en Et₂O con NaH, posteriormente se le añade ClPO(OEt)₂ dejando agitar la mezcla durante 2h. Se obtiene un 35.4% del enolfosfato **25**, cuyo espectro de ¹H RMN (espectro 19a) presenta a 5.94 ppm un protón olefínico, a 4.22 ppm un cuadruplete correspondiente a los metilenos de los grupos etilo y a 1.39 ppm un triplete que integra por 6 protones de los metilos presentes en los etilos. Además de este producto se obtiene un fosfato con dos enoles de dimedona, por lo cual el rendimiento es menor.

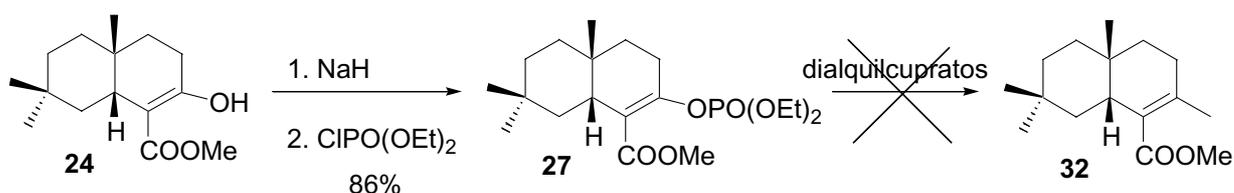
25 se hace reaccionar con un cuprato formado usando CuCN y MeLi o un cuprato activado con SMe₂·CuBr y MeLi¹¹⁰. Para ello se disuelve el CuBr·SMe₂ o el CuCN en Et₂O enfriado a -15°C y después se añade el MeLi hasta que recupere la disolución la transparencia, ya que cuando la disolución se torna amarilla o marrón se trata de especies de Cu que no reaccionan metilando. Con ambos reactivos se obtiene el producto de metilación **26** con rendimiento del orden de 85%. El espectro de ¹H RMN de **26** (espectro 20a) presenta como novedad respecto al anterior, la ausencia de las señales de los grupos etilo y la presencia de un singlete a 1.9 ppm correspondiente al nuevo metilo sobre doble enlace.

Una vez puesta a punto la metodología para llevar a cabo ambas reacciones, en especial la formación y adición de cupratos, se procede a llevar a cabo la reacción con nuestro sustrato **24**. Siguiendo el mismo procedimiento utilizado con el compuesto modelo dimedona, **24** conduce con un 86 % de rendimiento al enol fosfato **27**. El

¹¹⁰ Bertz, S. H.; Gibson, C. P.; Dabbagh, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 28, 4251-4254.

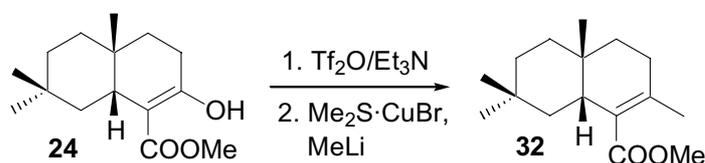
espectro de ^1H RMN (espectro 21a) de este producto presenta los metilenos de los grupos Et a 4.15 ppm y los Me de los mismos a 1.3 ppm. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 21b) las señales a 64.5 y 64.4 ppm y a 16.2 y 16.1 ppm corresponden a los grupos etilo.

A continuación se procede a la sustitución del fosfato por un grupo metilo, utilizando los dos procedimientos descritos en dimedona para generar los cupratos. Tras el tratamiento establecido no se obtiene el producto deseado, recuperándose parte del producto de partida inalterado.



Esquema 64

Debido a las excelentes propiedades del grupo trifluorometanosulfonato como grupo saliente, los viniltriflatos han sido ampliamente usados como precursores de cationes vinilo. En los últimos años el rango de aplicabilidad de los triflatos vinilo ha sido ampliado, sobre todo por el acoplamiento con diferentes organometálicos, que procede con una gran regioselectividad y bajo condiciones moderadas¹¹¹. La formación de un triflato enólico y posterior sustitución por metilo, que permiten pasar de una cetona a un alqueno trisustituido, es una metodología usada previamente en la síntesis de productos naturales como quadrona, avermectina y algunos germacranos¹¹². Se propuso entonces acceder al éster insaturado **32** mediante un triflato intermedio (Esquema 65).

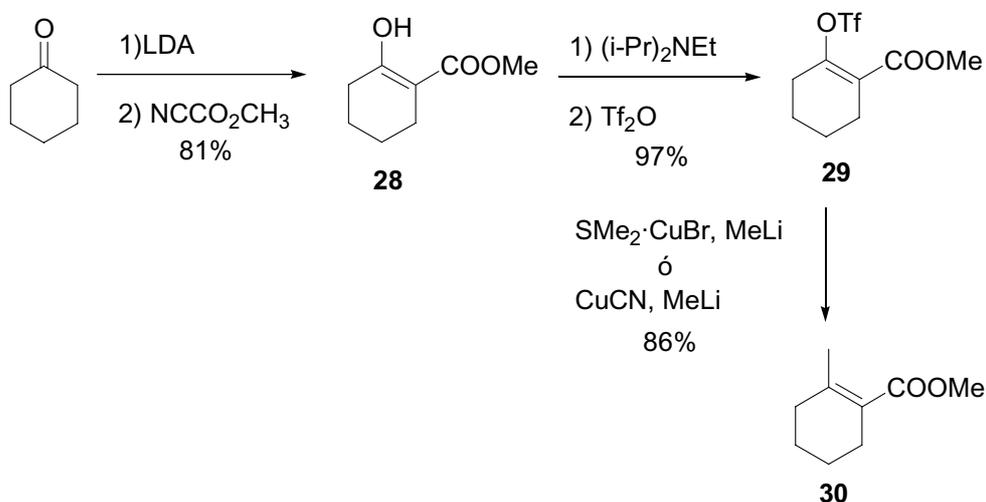


Esquema 65

¹¹¹ Ritter, K. *Synthesis*, **1993**, 735-762.

¹¹² a) Funk, R. L.; Abelman, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3247-3248 b) Hirama, M.; Nakamine, T.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 1197-1198 c) Schreiber, S. L.; Hawley, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5971-5974.

Para la puesta a punto de estas reacciones se utilizó también un sustrato más simple, el cetoéster **28**, que se puede obtener fácilmente a partir de ciclohexanona (Esquema 66)¹¹³.



De este modo, usando LDA como base y cianoforniato de metilo como agente acilante se consigue acceder al enol **28** en un 81% de rendimiento. Su espectro de ¹H RMN (espectro 22a), muestra a 12.15 ppm el protón del OH como singlete y a 3.75 ppm el metilo del éster como señales más características.

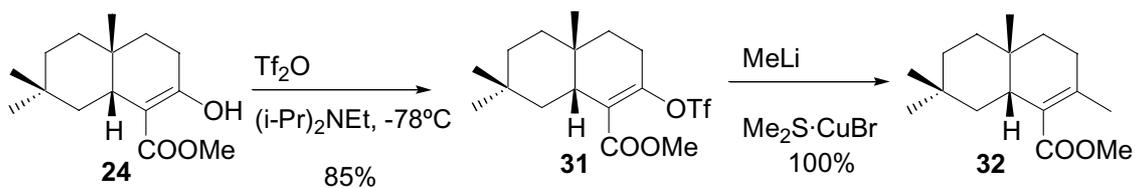
Una vez obtenido el enol se procede a su triflación siguiendo las condiciones descritas por Crisp y Meyer¹¹⁴. Tratando **28** en THF a -78°C con N,N-diisopropil-etilamina y Tf₂O durante 7 horas se accede al producto triflado **29** con un 97% de rendimiento, en cuyo espectro de ¹H RMN (espectro 23a) se aprecia la desaparición de la señal del OH.

A continuación se procede a la sustitución del triflato por un grupo metilo, que se lleva a cabo empleando dimetilcuprato de litio tal y como describen McMurry y Scott¹¹⁵. **29** disuelto en THF se hace reaccionar con el cuprato formado a -15°C de la forma descrita, para acceder a **30** en un 86%. Este producto presenta en su espectro de ¹H RMN (espectro 24a) a 1.95 ppm la señal del nuevo metilo sobre doble enlace.

¹¹³ Ziegler, F. E.; Wang, T. F.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (19), 2291-2292.

¹¹⁴ a) Crisp, G. T.; Meyer, A. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6972-6975. b) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.

¹¹⁵ a) McMurry, J. E.; Scott, W. J.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4313-4316 b) Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Accounts of Chemical Research*, **1988**, 2 (2), 47-54.



Esquema 67

Una vez desarrollado este protocolo, se aplicaron las condiciones experimentales para la síntesis del éster **32** (Esquema 67). Así sobre el compuesto **24** se añade N,N-diisopropiletilamina a -78°C y anhídrido triflico, tras lo cual se obtiene el correspondiente triflato **31** (85%). En la siguiente reacción con el cuprato activado y tras purificación resulta un 100% del producto metilado **32** (91% de rendimiento global). El espectro de masas de alta resolución confirma la fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ para esta sustancia. En el espectro de ^1H RMN de este producto (espectro 26b) se observa la presencia de un singlete correspondiente a un metilo sobre doble enlace a 2.03 ppm y en el de ^{13}C RMN (espectro 26c) destaca la presencia de un CH_3 a 33.0 ppm, correspondiente al nuevo metilo introducido.

Se ha llevado a cabo un completo estudio espectroscópico del sintón **32** incluyendo además de las técnicas monodimensionales ya indicadas, experiencias NOE (espectro 26d) y técnicas bidimensionales COSY y HMQC (espectros 26e y 26f), las cuales permiten confirmar tanto la estructura como la estereoquímica de la unión interanular *cis* que presenta este compuesto¹¹⁶. La estereoquímica asignada se presenta en la **Figura 23**, en la que se muestra como ha sido fundamental para la asignación de la estereoquímica relativa en C-4a y C-8a la presencia de correlación NOE entre H-8a y los grupo metilo en C-4a y β sobre C-7.

¹¹⁶ Maio, G. D.; Migneco, L. M.; Vecchi, E.; Iavarone, C. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 108-114.

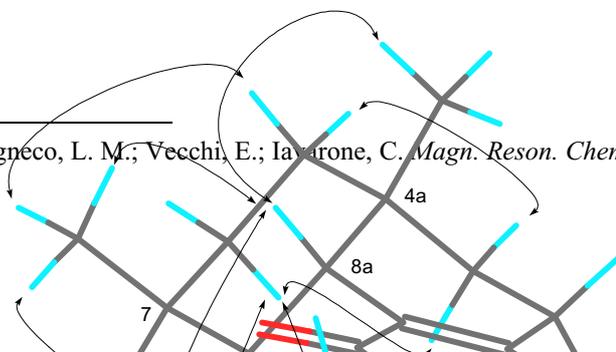
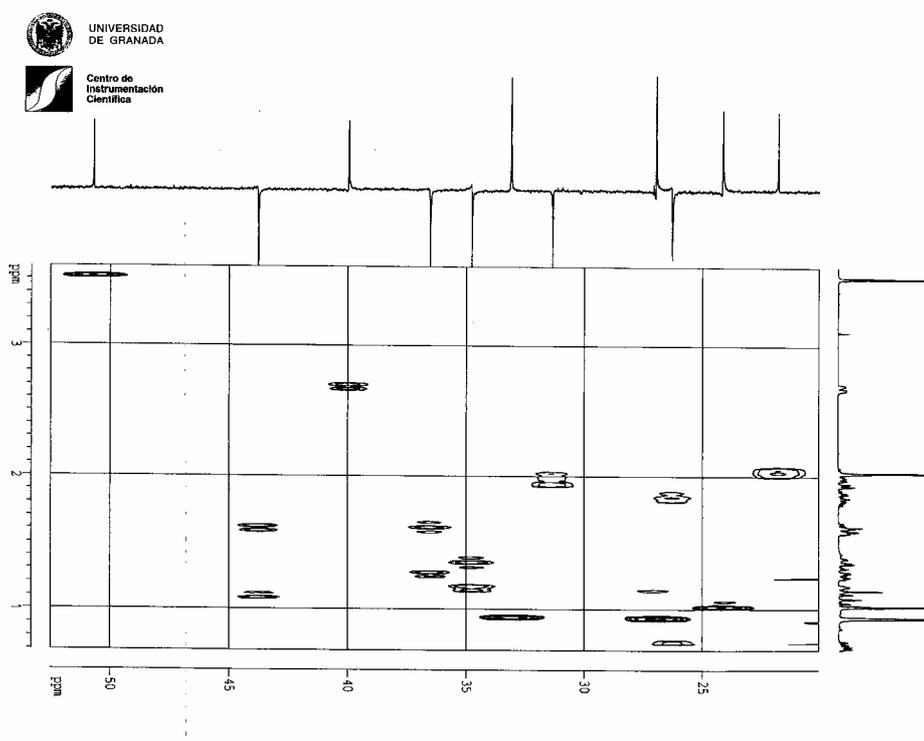
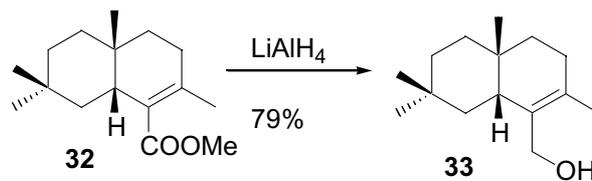


Figura 23



Espectro HMQC de 32

Continuando con el esquema sintético hacia el sintón bicíclico la reducción de **32** con LiAlH_4 en Et_2O a 0°C durante 2h conduce al alcohol **33** con un 79% de rendimiento.

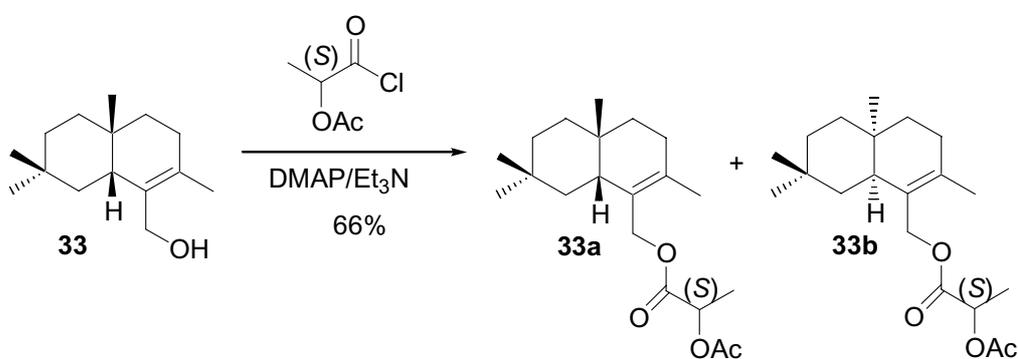


Esquema 68

33 presenta un espectro de masas de alta resolución que confirma la fórmula molecular $C_{15}H_{26}O$. En el espectro de 1H RMN (espectro 27b) aparecen dos dobletes que integran por dos protones a 4.16 y 3.96 ppm, asignables a un metileno oxigenado sobre carbono cuaternario. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 27c) se observa a 62.2 ppm el CH_2 oxigenado.

Sobre el compuesto **33** se ha procedido a establecer el exceso enantiomérico del proceso de síntesis resultante de la anelación asimétrica de Robinson. Para ello se aplicaron dos procedimientos, el primero de ellos utiliza reactivos de Eu (III) quirales y consistió en añadir 0.2 equiv. de $Eu(tfc)_3$ ¹¹⁷ a una muestra de **33** en $CDCl_3$, permitiendo observar en su 1H RMN (espectro 27d) una pareja de señales asignable a cada enantiómero correspondientes a los metilenos oxigenados en proporción 92:8, lo que supondría un e.e de un 85%. Este procedimiento es simplemente estimativo, ya que las señales que se obtienen no están del todo diferenciadas.

El segundo procedimiento consiste en realizar una derivatización hacia diastereómeros con el empleo de cloruro de (S)-lactilo en presencia de DMAP/ Et_3N , tal y como muestra el esquema 69¹¹⁸.

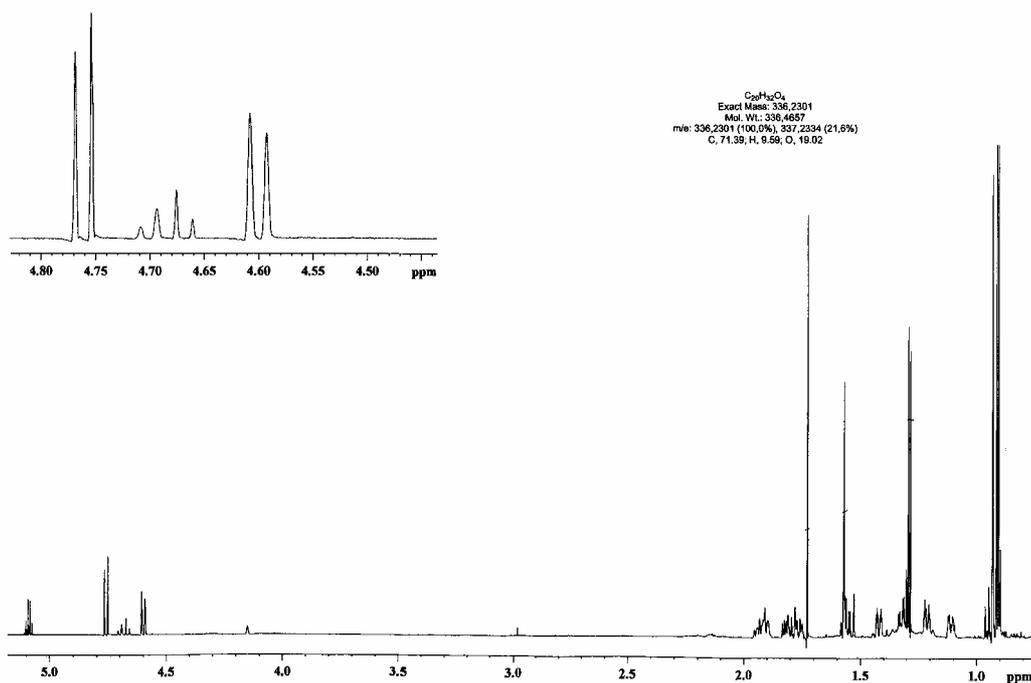


Esquema 69

La reacción conduce a una mezcla de lactatos **33a** + **33b** cuya relación diastereomérica se determina integrando los cuartetos AB de los metilenos oxigenados respectivos en los espectros de 1H RMN 800 Mz que se realizan en $CDCl_3$ y C_6D_6 (espectros 27e y 27f). Se encuentra una relación 88:12 que representa un e.e del 80%.

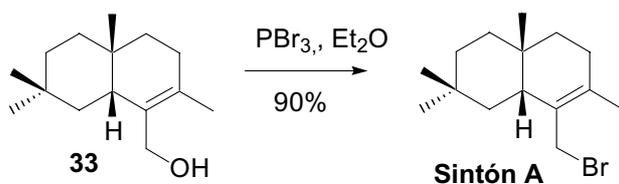
¹¹⁷ a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457 b) Sweeting, L. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2273-2276.

¹¹⁸ Buisson, D.; Azerad, R.; Sanner, C.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, *2(10)*, 987-988.



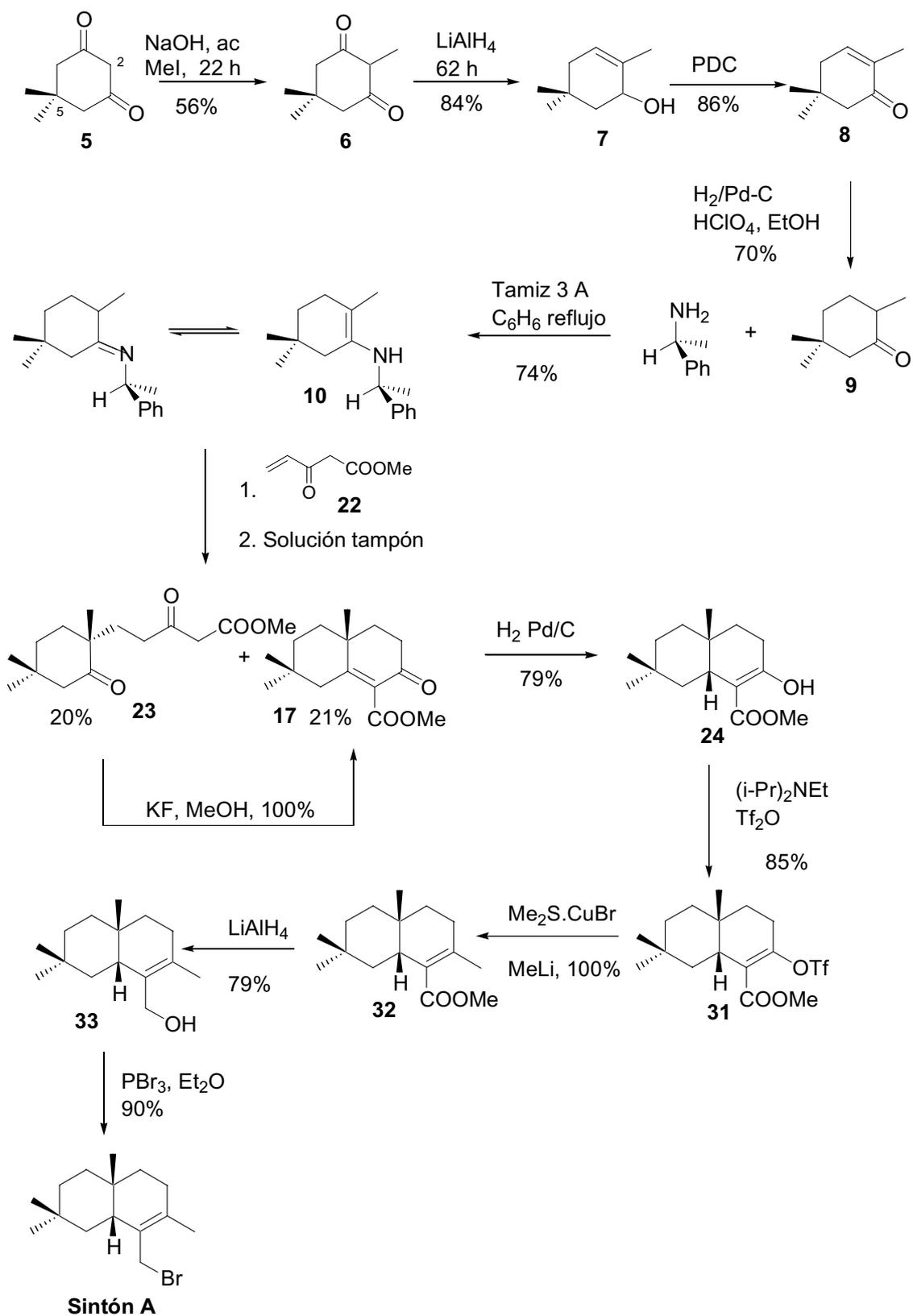
Espectro de ^1H RMN de 33a+33b en C_6H_6

Como último paso hacia la síntesis del **sintón A**, se procede a la bromación del alcohol alílico **33** con PBr_3 , que condujo al **sintón A** con un 90% de rendimiento. Este último paso se realizará inmediatamente antes de proceder a la condensación, debido a la inestabilidad de los productos bromados.



Esquema 70

Se muestra a continuación el esquema general de la síntesis del **sintón A** a través de las reacciones y procedimientos que permiten obtenerlo de manera más eficiente. El proceso conduce a **A** mediante 11 pasos con un rendimiento global del 4.1 %.

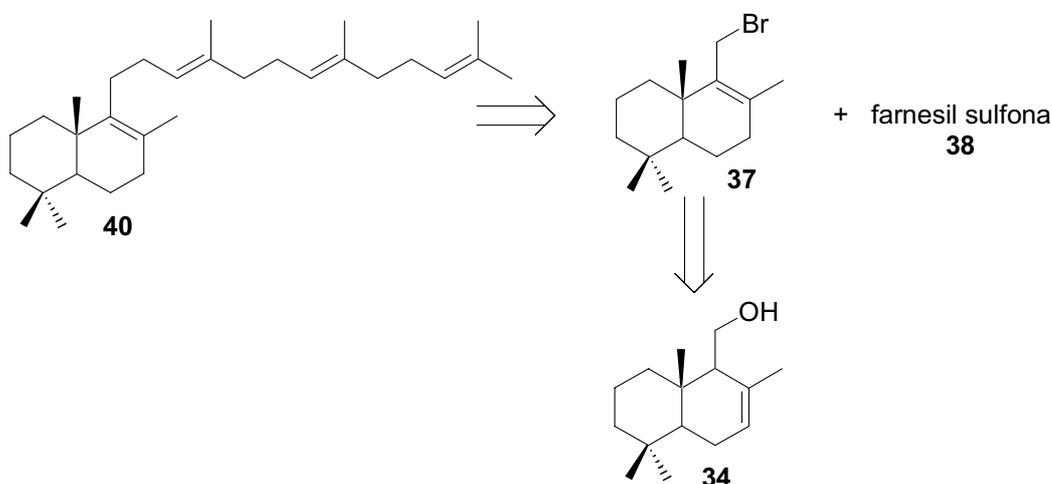


Esquema 71

3. Sntesis de preleanatetraeno (3).

3.1 β -polipodatetraeno(40) como modelo de estudio.

A continuación, con el objetivo de estudiar el proceso de acoplamiento entre el síntón bicíclico **A** y el acíclico **C**, se decide previamente usar un modelo fácilmente accesible. Con este propósito, centramos nuestros esfuerzos en conseguir el acceso enantioselectivo del producto no natural β -polipodatetraeno **40**. Sus isómeros (+)- α - y (+)- γ -polipodatetraenos han sido aislados de las hojas de plantas de los géneros *Polypodium* y *Polystichum*⁵. Su interés radica en que este triterpeno bicíclico es también importante para la síntesis de triterpenos policíclicos, debido a que su 2,3-monoepóxido ha sido utilizado para obtener derivados de onocerano¹¹⁹ mediante ciclación enzimática.



Esquema retrosintético 5

Se ha diseñado un esquema retrosintético (5) donde **40** será preparado a partir del sesquiterpeno (-)-drimenol **31**¹²⁰, aislado por primera vez de la corteza de *Drimys winteri*. A diferencia de la metodología descrita en bibliografía para las síntesis de α y γ -polipodatetraeno⁶⁴, basada en el acoplamiento C-20 + C-10, nosotros procederemos a un acoplamiento C-15 + C-15 mediante el empleo de farnesilsulfona **38** y el bromoderivado **37**. Para ello se hace necesaria la isomerización del doble enlace Δ^7 de drimenol a la posición tetrasustituida.

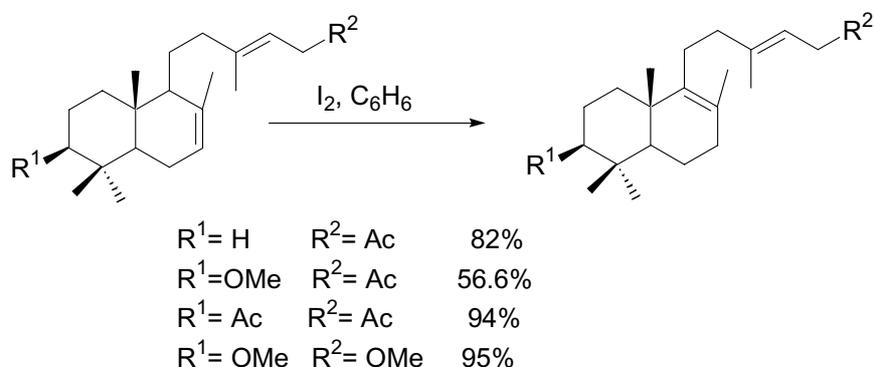
⁵ Ageta, H.; Shiojima, K.; Arai, Y.; Masuda, K.; Kamada, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24 (51), 5733-5736.

¹¹⁹ Van Tamalen, E.E.; Hopla, R. E.; Kont, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6112-6114.

¹²⁰ Appel, H. H.; Brooks, J. W.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3322-3332.

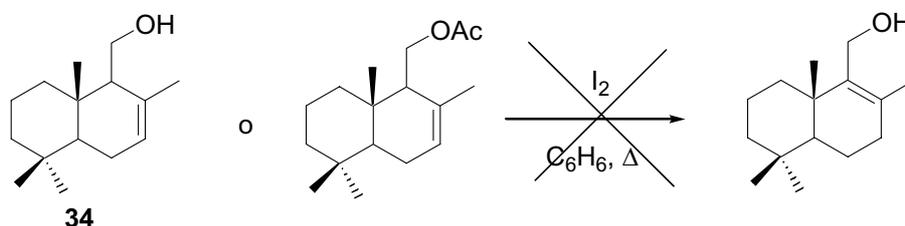
⁶⁴ Kinoshita, M.; Ohtsuka, M.; Nakamura, D.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (7), 930-934.

Urones et al¹²¹ han estudiado ampliamente ese tipo de isomerización sobre labdanos estructuralmente relacionados con drimenol. Proceden a la isomerización mediante el empleo de I₂ en benceno, obteniendo buenos resultados.



Esquema 72

Cuando aplicamos esa metodología sobre drimenol o su acetato, tratamiento con I₂ en benceno a reflujo, no se obtiene el producto de isomerización, sino una mezcla de productos de reordenamiento y de aromatización¹²².

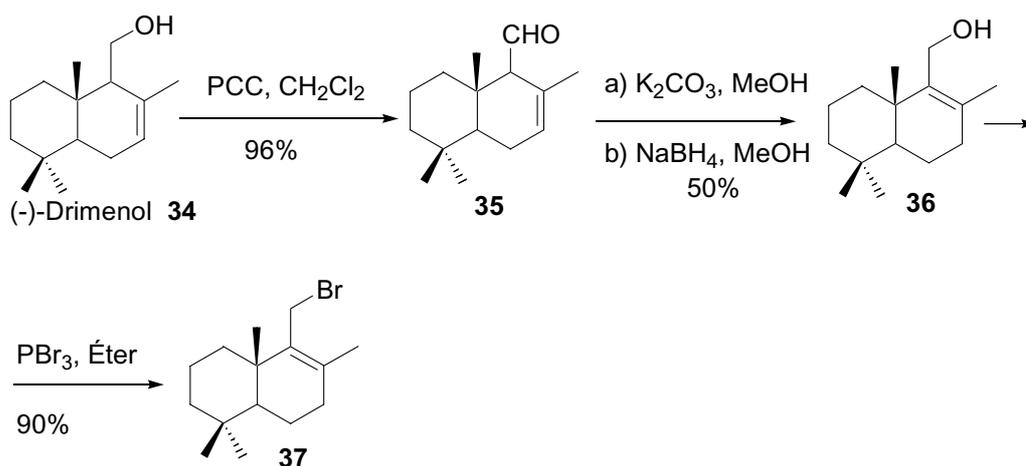


Esquema 73

Como alternativa se plantea entonces la isomerización vía el correspondiente aldehído, tal y como muestra el **Esquema 74**.

¹²¹ a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Cubillo, L.; Garrido, N. M.; Basabe, P. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2223-2228 b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Cubillo, L.; Garrido, N. M.; Basabe, P. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2927-2930 c) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Jorge, A.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6079-6088 d) Marcos, I. S.; Basabe, P.; Laderas, M.; Díez, D.; Jorge, A.; Rodilla, J. M.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M.; Barata, I. G.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2333-2343.

¹²² Urones, J. G.; Jorge, A.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Díez, D.; Garrido, N. M.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1659-1662.



Esquema 74

La secuencia se inicia disolviendo drimenol **34** en cloruro de metileno y se procede a su oxidación hasta aldehído utilizando como oxidante PCC. Esta metodología ya había sido utilizada por Armstrong et al¹²³ en la síntesis estereoselectiva de 8-epipuupehediona. Tras una rápida purificación se obtiene un 96% del aldehído **35**. Su espectro de ¹H RMN (espectro 28a) presenta un doblete a 9.69 ppm de aldehído y un singlete ancho a 5.7 ppm del protón olefínico.

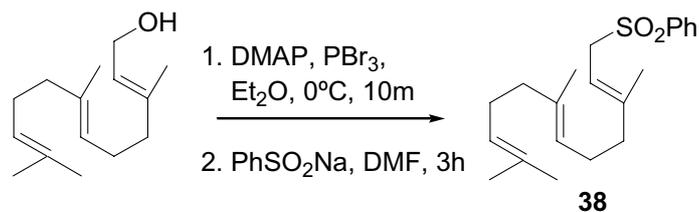
A continuación se lleva a cabo la isomerización del doble enlace utilizando base en disolución metanólica, bien K₂CO₃¹²⁴ o KOH¹²⁵. Se obtiene así un crudo de reacción que se somete sin purificar a la siguiente reacción, la reducción con NaBH₄ en MeOH. El producto resultante **36** se obtiene con un 50% de rendimiento. Se observa en su espectro de ¹H RMN (espectro 29a) dos dd a 4.19 y 4.15 ppm correspondientes a los protones del CH₂ alílico oxigenado que aparecen desapantallados respecto de los de drimenol. Se broma **36** mediante tratamiento con PBr₃ en éter etílico durante 30 minutos hasta el bromoderivado **37**, que se utiliza inmediatamente.

Se procede entonces a la preparación del otro sintón C-15, la sulfona del farnesol **38**.

¹²³ Armstrong, V.; Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Cortés, M.; Sepúlveda, B.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1382-1383.

¹²⁴ Tesis doctoral de José Justicia Ladrón de Guevara. Universidad de Granada. **2004**.

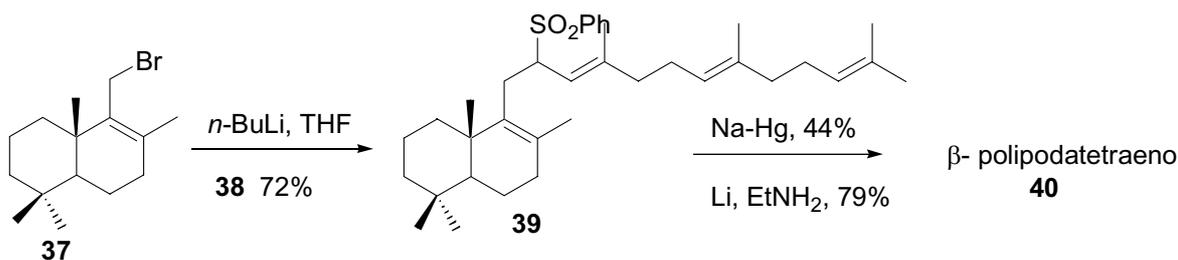
¹²⁵ Fernández-Mateos, A.; Burón, L. M.; Martín de la Nava, E. M.; Rubio González, R.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3585-3592.



Esquema 75

Siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía¹²⁶ se transforma el farnesol comercial puro de partida en el correspondiente bromuro mediante el empleo de PBr₃ como agente bromante, en presencia de DMAP durante 10 minutos. El producto de esta reacción no se purifica y el crudo se trata directamente con PhSO₂Na en DMF para formar la correspondiente sulfona **38** en un 55% de rendimiento global. El espectro de ¹H RMN (espectro 30a) de la farnesil sulfona **38** presenta entre 7.25 y 8.00 ppm las señales correspondientes a los protones aromáticos, entre 5.00 y 5.25 ppm los tripletes correspondientes a los protones olefinicos y a 3.82 ppm el doblete correspondiente a un CH₂ alílico y unido a la sulfona.

El bromuro **37** sin purificar y la farnesil sulfona **38** se acoplan siguiendo el procedimiento de Eis et al¹²⁶. Se forma el anión de la sulfona mediante tratamiento con *n*-BuLi, en THF a -78°C, y se añade el bromuro en el mismo disolvente. Se deja evolucionar la reacción, subiendo la temperatura, y se obtiene un 72% del producto de condensación **39** (Esquema 76).



Esquema 76

Una vez se ha accedido al compuesto **39** hay que proceder a la eliminación reductora del grupo sulfona, que conducirá a β-polipodatetraeno **40**. Se han descrito varios métodos para ello, siendo los más utilizados el empleo de Ni Raney, Litio en aminas y

¹²⁶ Eis, K.; Schmalz, H.-G. *Synthesis* **1997**, 202-206

amalgama de sodio¹²⁷. En el caso de sulfonas alílicas pueden presentarse dos problemas, la eliminación hacia dieno y la migración del doble enlace¹²⁸. La eliminación reductora de sulfonas usando amalgama de Na-Hg había sido ya utilizada para casos muy semejantes con resultados satisfactorios¹²⁹, por eso se prepara la amalgama fundiendo Hg con un 10% de Na y se añade a una disolución metanólica del producto de partida **39** con bisulfato sódico. Tras extracción y purificación se obtiene un 44 % del producto deseado β -polipodatetraeno **40**. La misma reducción se llevó a cabo utilizando Li en EtNH₂¹³⁰ mejorando los rendimientos hasta el 79 %.

El espectro de ¹H RMN (espectro 31a) de β -polipodatetraeno **40** presenta una señal compleja que integra por 3 H a 5.1 ppm y entre 2.00 y 0.75 ppm las señales de los metilos y metilenos, y es concordante con el descrito en bibliografía¹¹⁹.

3.2 Síntesis de preoleanatetraeno 3.

Completada la preparación de β -polipodatetraeno **40** y ajustadas las condiciones más adecuadas para los pasos de acoplamiento y reducción, se llevó a cabo la síntesis de preoleanatetraeno **3** tal como muestra el **Esquema 77**.

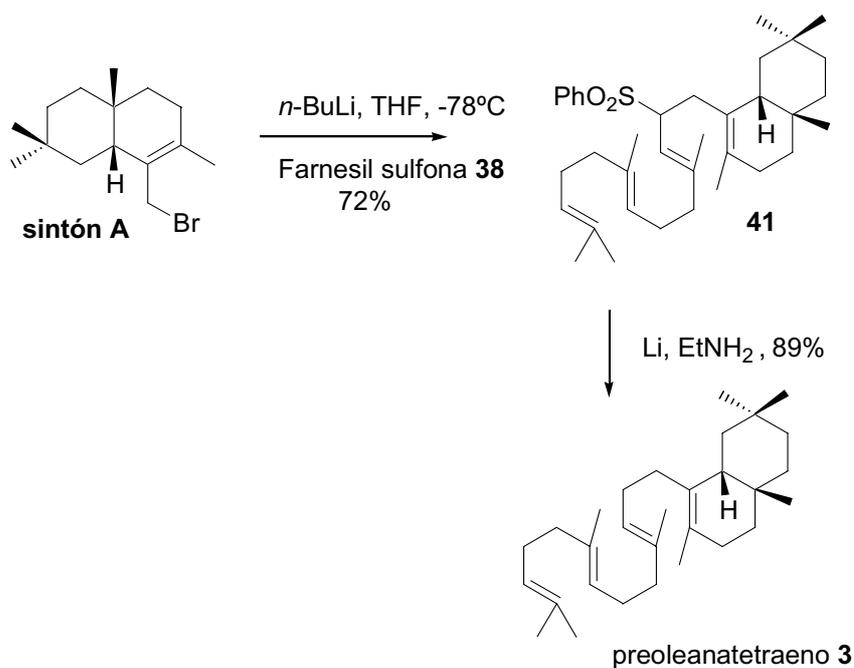
¹²⁷ Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strega, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3477-3478.

¹²⁸ a) Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. France*, **1976**, 513-518 b) Nakai, T.; Shiono, H. Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 249-252

¹²⁹ a) Kinoshita, M.; Ohtsuka, M.; Nakamura, D.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (7), 930-934 b) Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, E.; Chahboun, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2793-2796

¹³⁰ Nishizawa, M.; Nishide, H.; Hayashi, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 467-468.

¹¹⁹ Van Tamalen, E.E.; Hopla, R. E.; Kont, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6112-6114.



Esquema 77

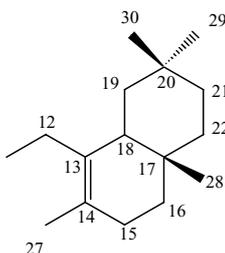
El **sintón A** se acopla con el anión de la farnesil sulfona **38**, obteniéndose satisfactoriamente la mezcla de diastereómeros de la sulfona **41**.

La sulfona **41** se sometió a reducción con Li-etilamina para obtener preoleanatetraeno (**3**) con un 89% de rendimiento. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (espectros 32b y 32c) y el de Masas del preoleanatetraeno **3** sintetizado coinciden completamente con los del producto natural⁶. Los signos de $[\alpha]_{\text{D}}$ de ambos también coinciden ($[\alpha]_{\text{D}}$ natural: $+13.9^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}}$ sintetizado: $+11.0^\circ$) lo que permite asignar la configuración absoluta del producto natural, como aquella descrita en el **Esquema 77**.

⁶ Arai, Y.; Hirohara, M.; Ogawa, R.; Masuda, K.; Shiojima, K.; Ageta, H.; Chang, H.-C.; Chen, Y.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4381-4384.

4. Aproximación a la síntesis de achilleol B.

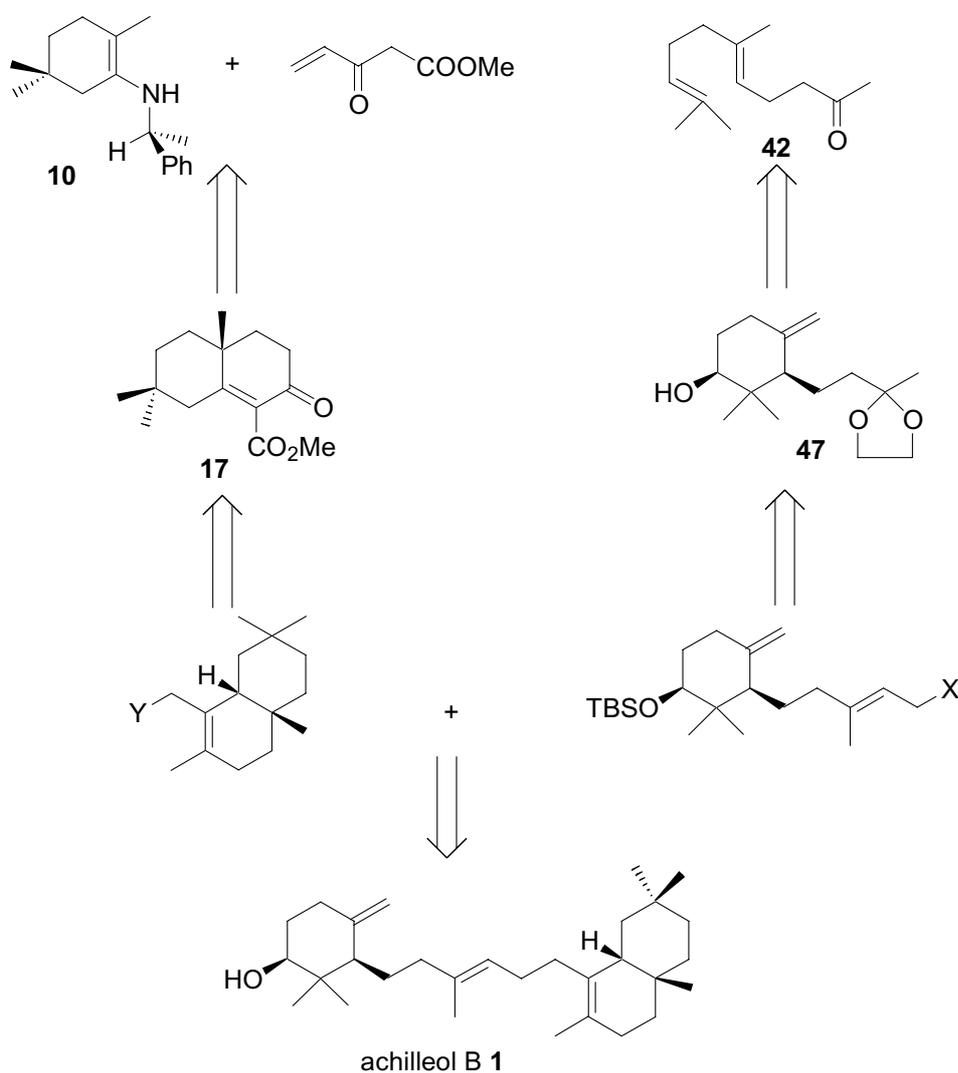
Aunque en un principio se asigna a la parte bicíclica de achilleol B una estereoquímica relativa *trans*, realizada provisionalmente por la ausencia de efecto NOE entre el Me sobre C-17 y el CH de la unión interanular, la comparación mediante ^{13}C RMN de las partes bicíclicas correspondientes a preoleanatetraeno, camelliol C, *seco*-C-oleanano y achilleol B con el sintón bicíclico **33**, más bien indica para achilleol B una unión interanular *cis*, dada su similitud (Tabla 1).



<i>Nº del C</i>	33	<i>Achilleol B</i>	<i>Seco-C-oleanano</i>	<i>Camelliol C</i>	<i>Preoleanatetraeno</i>
12	62.2	31.6	30.8	31.6	29.5
13	133.8	133.7	134.3	133.9	123.8
14	130.0	123.9	123.5	123.9	133.6
15	29.7	29.5	29.5	29.5	31.7
16	26.4	26.5	26.4	26.5	26.5
17	31.2	31.4	31.5	31.4	31.4
18	41.7	42.3	42.9	42.3	42.3
19	43.3	43.0	42.9	43.0	43.0
20	31.1	31.0	31.0	31.0	31.0
21	34.6	34.6	34.6	34.6	34.6
22	36.5	36.5	36.5	36.6	36.6
27	18.6	18.6	18.8	18.7	18.7
28	27.0	26.9	27.2	27.0	27.0
29	33.2	33.2	33.1	33.2	33.2
30	24.3	24.2	24.1	24.2	24.2

Tabla1

Teniendo en cuenta esto, para acceder al triterpeno achilleol B⁹ se plantea una síntesis convergente de dos sintones, tal y como muestra en el esquema retrosintético 6. Para acceder al sintón bicíclico se utilizaría el sintón A ya sintetizado en el apartado anterior de la memoria. Para acceder al sintón monocíclico se sigue un procedimiento semejante al que investigadores del grupo realizaron en la síntesis de achilleol A¹², utilizando como material de partida geranilacetona comercial y una ciclación radicalaria con Ti(III) de un epóxido derivado como paso clave.



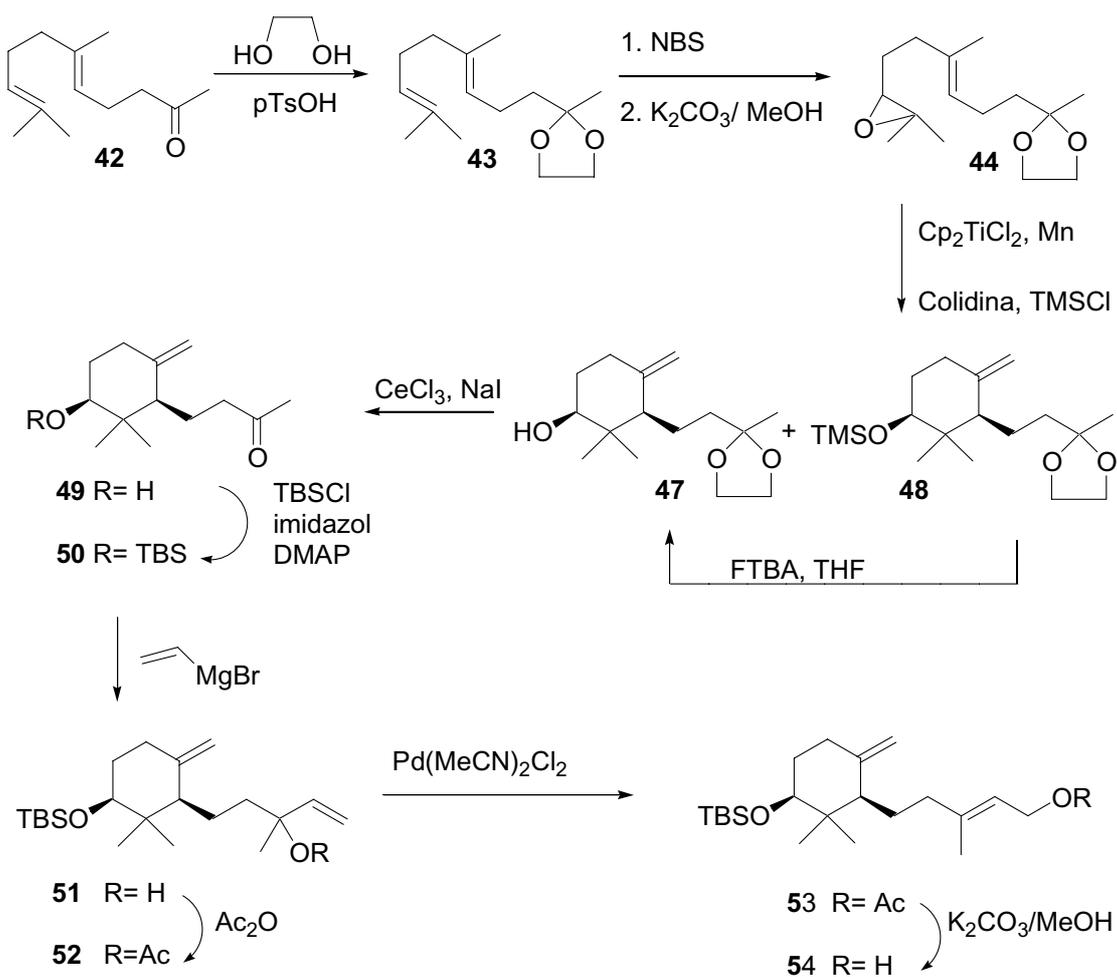
Esquema retrosintético 6

⁹ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda R.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8161–8168.

¹² Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Oltra, E.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2793-2796.

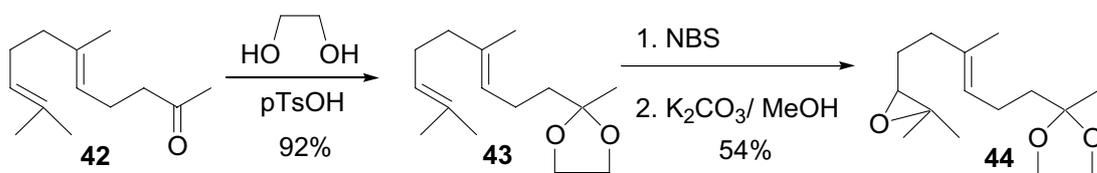
4.1. Síntesis de la parte monocíclica de achilleol B.

La síntesis del sintón monocíclico se desarrolla siguiendo el **Esquema 78**. Se comienza con geranil acetona **42** que se protege como acetal para bloquear el carbonilo en una posible ciclación más adelante, y a continuación homologar con vinilmagnesio.



Esquema 78

El primer paso consiste en la protección de la cetona de la geranil acetona en forma de acetal, con el empleo de etilenglicol en disolución en benceno a reflujo durante 2 días. El acetal **43** se obtuvo con un 92% de rendimiento, la aparición de señales que integran por 4 protones a 3.95 ppm y 64.72 ppm en el espectro de ¹H RMN de **43** (espectro 33a) y ¹³C RMN (espectro 33b) respectivamente, confirman su formación.



Esquema 79

La epoxidación regioselectiva de **43** se consigue a través de la correspondiente bromohidrina, por tratamiento con NBS a 0°C en una mezcla DME:H₂O durante ½ h y posterior cierre del epóxido con K₂CO₃ metanólico¹³¹. De esa reacción se obtienen tres productos, el mayoritario es el monoepóxido **44** (54%) en cuyo espectro de ¹H RMN se observa como novedad respecto al producto de partida una nueva señal a 2.71 ppm correspondiente al metino del epóxido, mientras que en su espectro de ¹³C aparece a 64.22 ppm la señal correspondiente al mismo. Los compuestos minoritarios se han identificado como el resultado de la desprotección del grupo acetal sobre el epóxido **44**, **45** (8%) y **46** (13%), que es el resultado de la doble epoxidación.

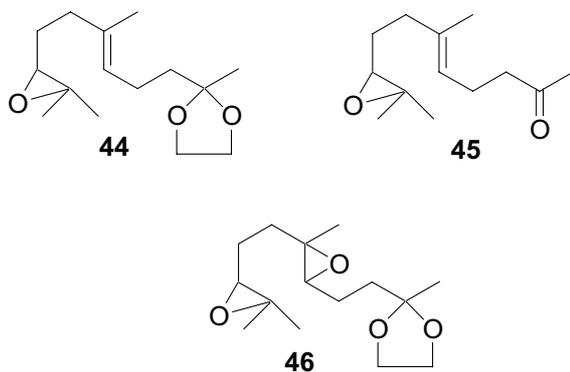


Figura 24

En nuestros laboratorios se ha descrito el método de ciclación radicalaria biomimética de epoxipoliprenos¹³. Este método aporta una nueva entrada hacia la síntesis de terpenoides naturales, pues se obtienen mejores rendimientos y estereoselectividades que las equivalentes ciclaciones catiónicas y además opera en unas condiciones más suaves, por lo que su utilización es ideal para sustratos sensibles y altamente funcionalizados, pero tiene el inconveniente de utilizar una gran cantidad de

¹³¹ Corey, E. J.; Sodeoka, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7005-7008.

¹³ Barrero, A. F.; Cuerva, J. M. Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074-4078.

Cp_2TiCl_2 (3 equivalentes). Presenta algunos problemas, siendo el principal es la formación de productos de ciclación incompleta, debido a la captura temprana de los radicales intermedios por parte de Ti (III). Esto supone, además de la pérdida de rendimiento, dificultades en el aislamiento de los productos de ciclación y la necesidad de llevar a cabo la reacción en alta dilución, para obtener los mejores resultados. Además, aparecen también otros problemas secundarios, como el tratamiento de la reacción y el coste del reactivo. Todo ello condujo a desarrollar una versión subestequiométrica en Cp_2TiCl del método de ciclación, para reducir las altas concentraciones del mismo y las altas diluciones en el proceso.

En bibliografía ya existían descritos procesos que involucraban Ti (III) en cantidades catalíticas. Uno de ellos lo desarrolló el grupo de Gansauer¹³² para la apertura reductora de epóxidos e implica el uso del par 2,4,6-colidina/hidrocloruro de 2,4,6-colidinio ($\text{col}\cdot\text{HCl}$), como regenerador de la especie de Ti (IV), y Mn para reducirla nuevamente a especies de Ti (III). En otros ejemplos se describe TMSCl como regenerador de la especie de Ti (IV).¹³³ Sin embargo, el primer regenerador ($\text{col}\cdot\text{HCl}$) solo es útil en reacciones de ciclación que conducen a productos de reducción por parte del agua, y el segundo (TMSCl) no es compatible con los epóxidos de partida. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un nuevo regenerador compatible con oxiranos, que es la combinación $\text{TMSCl}/2,4,6\text{-colidina}$.¹³⁴ Esta especie (TMSCl/col) es capaz de regenerar Cp_2TiCl_2 no sólo de alcoxitanocenos sino también de la especie Cp_2TiHCl ¹³⁵.

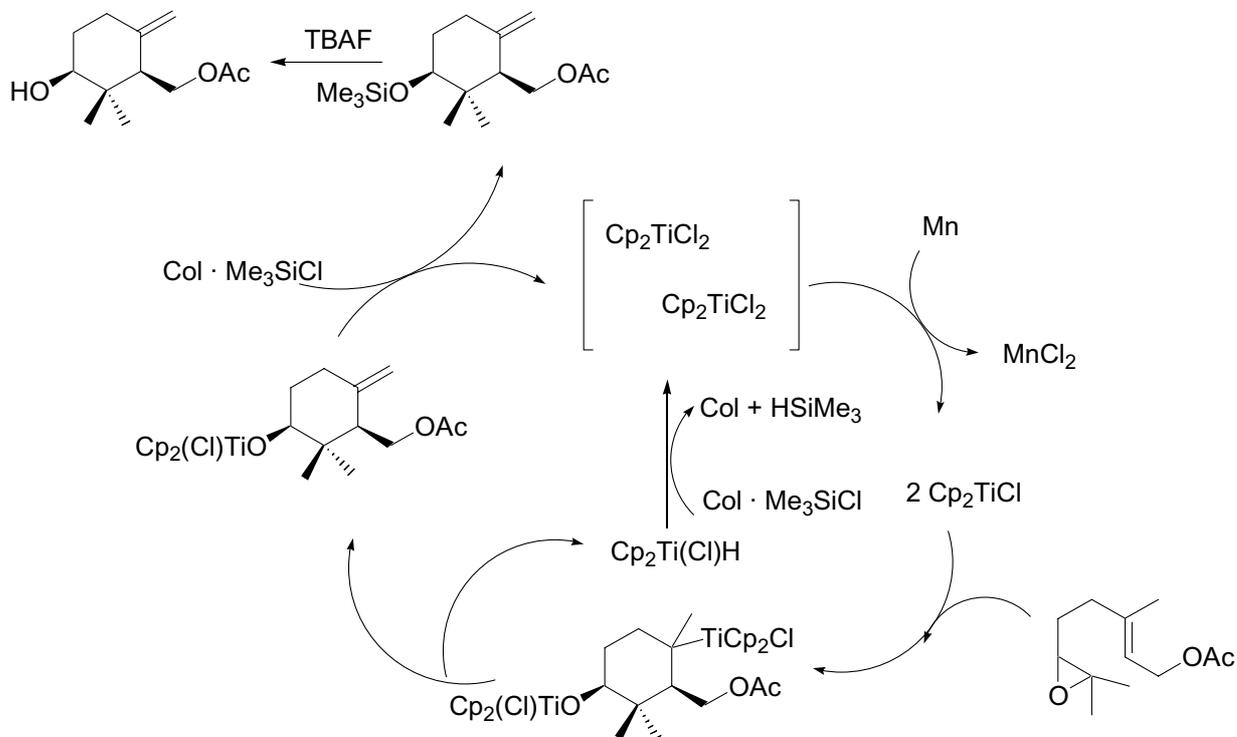
El ciclo catalítico propuesto se muestra en el esquema siguiente. Tras la reacción de ciclación, las dos moléculas de Cp_2TiCl implicadas en el proceso evolucionan de distinta forma. Una de ellas queda unida al oxígeno del oxirano en forma de alcóxido de titanio (IV), mientras que la otra se libera al medio de reacción en forma de Cp_2TiHCl . Esta última especie reacciona con el regenerador (TMSCl/col) para dar HSiMe_3 volátil y Cp_2TiCl_2 . El regenerador también es capaz de romper el enlace O-Ti, obteniéndose Cp_2TiCl_2 y un trimetilsililéter. Las dos moléculas de Cp_2TiCl_2 se reducen *in situ* por el Mn a Cp_2TiCl , incorporándose al ciclo catalítico. Aunque los productos de esta reacción

¹³² a) Gansauer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849-12859, b) Gansauer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500-2520. c) Gansauer, A.; Narayan, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 564. d) Gansauer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101-103. e) Gansauer, A.; Bluhm, H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1998**, 2143-2144.

¹³³ a) Furstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-4475. b) Furstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357. Un review sobre este tema: Furstner, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 567-570.

¹³⁴ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935-1938.

son ahora silil derivados de los productos que se obtuvieron en condiciones estequiométricas, el simple tratamiento de los mismos con TBAF sirve para eliminar el grupo silano.

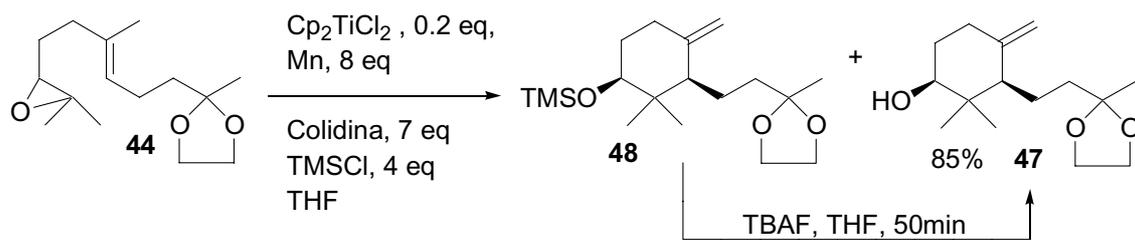


Esquema 80

En el método catalítico, las concentraciones utilizadas del epóxido de partida son del orden de $10^{-1}M$, mil veces más concentradas que el proceso estequiométrico (0.2 eq. de Cp_2TiCl_2 , 8 eq. de Mn, 7 eq. de 2,4,6-colidina, 4 eq. de TMSCl y 25 ml de THF).

Con estos antecedentes se procede a la ciclación de **44** con Cp_2TiCl en cantidades catalíticas. El procedimiento consiste a rasgos generales en hacer reaccionar en THF, por un lado el Cp_2TiCl_2 con exceso de Mn, para así obtener la especie metálica reactiva (Cp_2TiCl) y añadirle entonces el epóxido, la colidina y TMSCl. Al cabo de 50 min se obtiene con un 59% el ciclohexanol **47**, apareciendo también un 26% con el alcohol protegido como sililéter (**48**). Como ya se ha dicho este grupo sililo se desprotege fácilmente poniendo a agitar el producto protegido con TBAF, obteniendo de manera global un 85 % del alcohol **47**. Aparte de estos productos se produce una pequeña parte de producto endo (*exo:endo*, 13:1), separable en la purificación en columna.

¹³⁵ Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M.; *Chemistry—A European Journal*, **2004**, *16* (7), 778-788.



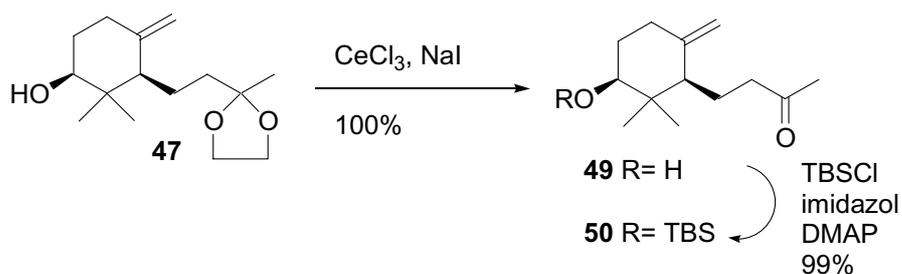
Esquema 81

El espectro de ^1H RMN (espectro 37a) de la especie **47** muestra a 4.85 y 4.60 ppm dos señales singlete correspondientes a los protones del doble enlace exocíclico y a 3.39 ppm aparece un doble doblete correspondiente al metino unido al hidroxilo. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 37b) se observa a 108.6 ppm y 110.4 ppm el metileno exocíclico y a 77.3 ppm el metino oxigenado.

En cuanto al espectro de ^1H RMN (espectro 38a) de **48** las señales son las mismas que en el caso anterior, ligeramente desplazadas, observándose además las señales de los metilos del TMS. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 38b) ocurre exactamente lo mismo.

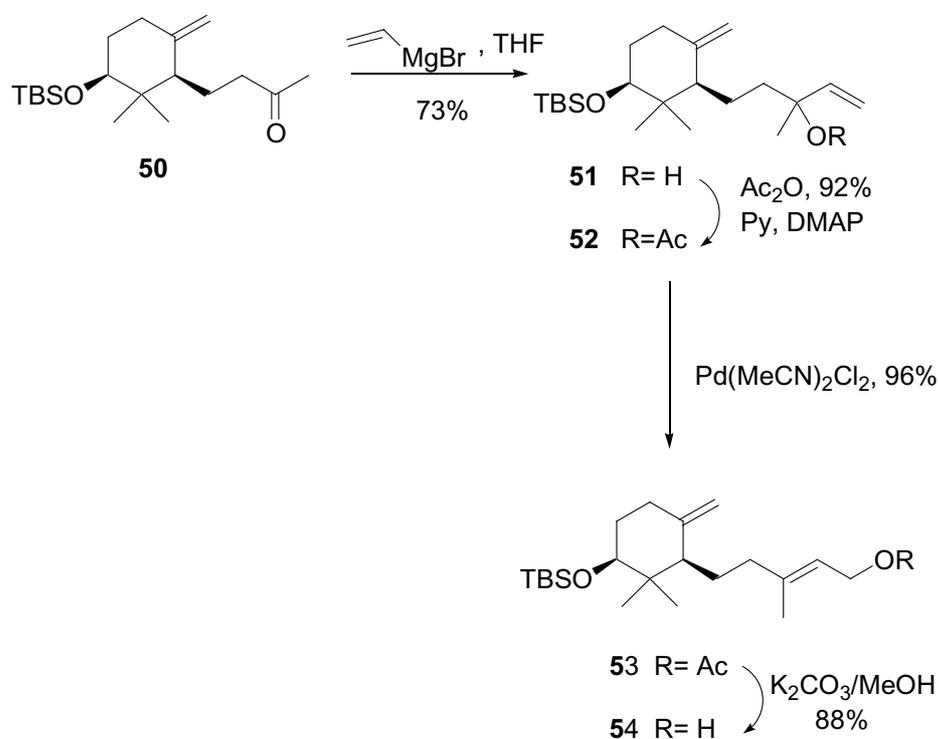
Continuando con el planteamiento sintético se aborda ahora la desprotección del acetal (Esquema 82). Así la cetona **49** se obtiene por tratamiento de **47** con CeCl_3/NaI en CH_3CN en condiciones neutras para evitar cualquier isomerización del doble enlace exocíclico¹³⁶. **49** presenta en su espectro de ^1H RMN (espectro 39a) el metilo en α de cetona a 2.08 ppm como singlete, desapareciendo las señales del grupo protector. El alcohol secundario se protege entonces con TBSCl , imidazol y DMAP para dar el silil éter **50**, el cual muestra en su espectro de ^1H RMN (espectro 40a) a 4.80 y 4.48 ppm los protones del doble enlace exocíclico, a 3.38 ppm el metino oxigenado y a 2.08 ppm el metilo de la cetona, además de los metilos del grupo protector. El espectro de ^{13}C RMN (espectro 40b) también corrobora su formación.

¹³⁶ Marcantoni, E.; Nobili, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183-4184.



Esquema 82

Una vez obtenido el *t*-butildimetilsilil derivado **53**, éste se transforma en el sintón C-15 monocíclico deseado siguiendo el procedimiento descrito en el **Esquema 83**.



Esquema 83

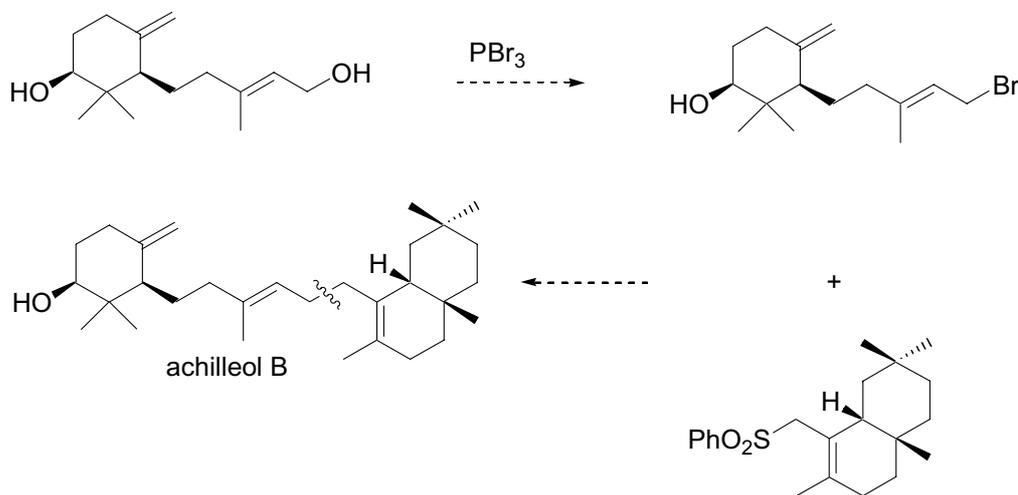
El primer paso consiste en la homologación de la cadena lateral mediante el empleo de bromuro de vinilmagnesio en THF seco^{59b}, que permite obtener el alcohol **51** en un 73%. Éste presenta como señales más características en ¹H RMN (espectro 41a) las correspondientes a los tres protones vinílicos a 5.90, 5.18 y 5.02 ppm, mientras que

^{59b} Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Rivas, A. R.; Palomino, P. L.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6099-6113.

resuena a 1.21 ppm el metilo sobre C-3. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 41b) las señales vinílicas se encuentran a 111.6 y 145.4 ppm y a 73.6 ppm el nuevo carbono cuaternario oxigenado. El alcohol terciario **51** se acetila siguiendo un procedimiento general con Ac_2O , Py y DMAP para obtener con un 92% el producto acetilado **52**, cuyo grupo acetato se observa como un singlete de metilo a 1.92 ppm y dos señales a 170.05 y 23.6 ppm en sus espectros de ^1H RMN (espectro 42a) y ^{13}C RMN (espectro 42b) respectivamente.

En el segundo de estos tres pasos, se utiliza una cantidad catalítica de Pd (II) para el reordenamiento del acetato terciario **52** hasta el derivado acetilado **53**^{59b}, el cual muestra en ^1H RMN (espectro 43a) un triplete a 5.31 ppm del protón olefínico sobre doble enlace trisustituido y un doblete a 4.57 ppm del metileno alílico y oxigenado. Las señales de ^{13}C RMN (espectro 43b) confirman esa estructura.

El acetato primario **53** es posteriormente saponificado con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ hasta el alcohol primario **54** cuyos espectros de ^1H RMN (espectro 44a) y ^{13}C RMN (espectro 44b) demuestran la desaparición de las señales del acetato respecto al producto de partida. La posterior bromación con PBr_3 permitiría obtener el sintón necesario para llevar a cabo el proceso de acoplamiento que conduciría a achilleol B siguiendo el **Esquema 84**.



Si bien el paso clave de la obtención del sintón monocíclico, la reacción de ciclación radicalaria por apertura de epóxido con Ti (III), transcurre con gran estereoselectividad, el producto obtenido **47** es un racémico. Para acceder al achilleol B natural enantiopuro,

se pensó en resolver el racémico **47**, usando para ello (*S*)-cloruro de ácido láctico¹¹⁸. Así **47** disuelto en CH₂Cl₂ se trata con TEA y DMAP y cloruro de ácido láctico. El crudo de reacción se somete a separación cuidadosa en columna de sílice, repitiendo la purificación varias veces consiguiendo aislar **55a,b**, compuestos con el hidroxilo esterificado con lactato en un 74% de rendimiento. En ningún caso se ha logrado la separación de los diastereómeros **55a** y **55b**, observándose que la reacción origina la desprotección parcial del acetal hacia **56**. En el futuro se intentará la separación de **55a** y **55b** mediante HPLC semipreparativo.

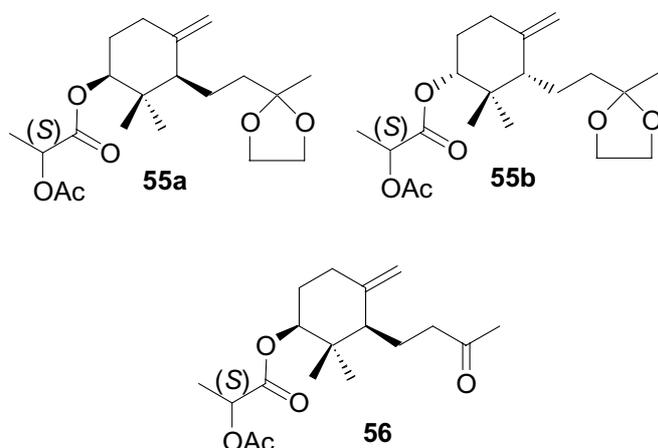


Figura 25

El espectro de ¹H RMN de **55a,b** (espectros 45a) muestra el nuevo grupo introducido en las señales cuadruplete del metino del lactato a 4.85 ppm, a 1.92 ppm un singlete y a 1.29 ppm multiplete de los metilos correspondientes.

¹¹⁸ Buisson, D.; Azerad, R.; Sanner, C.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2(10), 987-988.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Técnicas generales.

Instrumentación.

Espectroscopía infrarroja (IR). Los espectros de infrarrojo se realizaron con un espectrofotómetro Nicolet 20SXB y Satellite 3000 960M0016. El soporte empleado se indica en cada caso y sólo se describen las bandas más significativas.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en los siguientes espectrómetros: Bruker AMX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), Bruker ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C) y Bruker-Avance DRX-800 (800 MHz en ^1H y 200 MHz en ^{13}C). Se utiliza TMS como referencia interna y CDCl_3 o C_6D_6 como disolventes. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Todas las experiencias nOe de esta memoria son nOe diferencia (nOe dif) y se han realizado en los espectrómetros Bruker ARX 400.

Experiencias bidimensionales de RMN. Se realizan las siguientes experiencias bidimensionales, utilizando en todas ellas la secuencia de pulsos de la librería Bruker.

“Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) ^1H - ^{13}C , “Heteronuclear Multiquantum Correlation” (HMQC) ^1H - ^{13}C , y “Correlated Spectroscopy Doble Quantum Filter” (COSY dqf) ^1H - ^1H , en el espectrómetro de 400 MHz y 800 MHz.

Espectrometría de masas. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform 2 y los de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (Fisons) (HRMS), utilizando en ambos casos la técnica de ionización química positiva (CI+) o la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se usa matrices de tioglicerol o glicerol dopadas en un 1% con NaI.

Cromatografía.

Cromatografía en capa fina (CCF). Se realizó utilizando placas de gel de sílice Merck DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) de 0.25 mm de espesor, visualizando las manchas por exposición a la luz ultravioleta 254 nm (lámpara Biotron A/70) o por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7%.

Cromatografía en columna. La separación y purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 60 (40-63µm de tamaño de partícula) y bajo una presión de 0.2 Kg/cm². Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. Los disolventes utilizados se purifican mediante destilación y la elución se realiza en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación mediante cromatografía en capa fina.

En el caso de la cromatografía flash, la cantidad de gel de sílice empleada, diámetro de la columna y eluyente utilizado vienen dados por lo indicado en bibliografía.¹³⁷

Reactivos y disolventes.

Los disolventes anhidros para síntesis se prepararon por los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”¹³⁸. El CH₂Cl₂ se destila en continuo bajo argón sobre CaH₂, utilizándose inmediatamente. El THF se destila en continuo bajo argón sobre Na/benzofenona, utilizándose inmediatamente.

El diazometano se prepara según se describe en bibliografía¹³⁸

El *reactivo de Jones* se prepara siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía¹³⁸.

¹³⁷ *Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.* Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

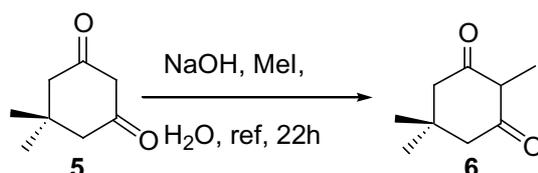
¹³⁸ *Advanced Practical Organic Chemistry.* Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. Chapman and Hall, New York, **1990**.

2. Preparación del sintón bicíclico A.

2.1. Síntesis enantioselectiva de la enona bicíclica 13.

Preparación de la enamina quiral 10.

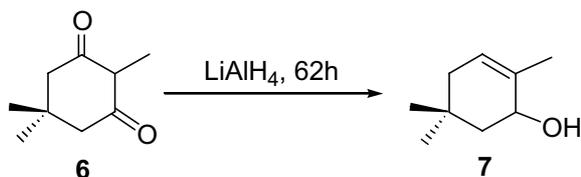
Metilación de 5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona (dimedona) (5) para obtener 2,5,5-trimetil-ciclohexano-1,3-diona (6).



Sobre una solución acuosa de NaOH (5.7 mg, 0.14 mol, 142 ml) en agitación se añaden 20 g de dimedona (5) (0.14 mol). Seguidamente se añaden 19 ml de MeI (0.28 mol) y se refluxe la mezcla durante 22 h. Al detener la reacción y dejar enfriar a temperatura ambiente, se observa la aparición de un precipitado amarillo que se filtra, se lava dos veces con agua y se deja secar al aire. Se obtienen 15.341 g de crudo, del que se procede a su recristalización en acetato de etilo, obteniendo 12.28 g del producto 6 (56%).

- 2,5,5-trimetil-ciclohexano-1,3-diona (6). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 1a), δ: 3.37 (1H, c, H-2), 2.27 (4H, s, H-4 y H-6), 1.20 (3H, sa, Me-C-2), 1.05 (3H, s, Me-C-5), 0.77 (3H, s, Me-C-5). Forma enólica δ: 2.4-2.7 (4H, m, H-4 y H-6), 1.72 (3H, s, Me-C-2), 1.19 (6H, s, 2 Me-C-5).

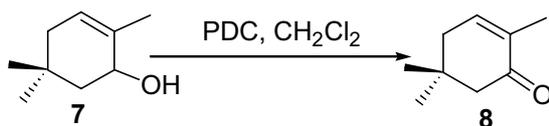
Reducción de 2-metil-dimedona (6) con LiAlH₄.



En un matraz esférico que contiene LiAlH₄ en éter (46 mmol, 1.752 g, 60 ml) se añade la metil dimedona (6) (15.4 mmol, 2.37 g) en pequeñas porciones. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente 62 h. Una vez terminada la reacción se para añadiéndole 1.6 ml de H₂O, 1.6 ml de disolución de KOH 15% y 7.11 ml más de H₂O. Se filtra en placa filtrante con Na₂SO₄, lavando varias veces con éter. Se evapora el disolvente, obteniendo un crudo de 1.826 g que se cromatografía en columna (H:E, 1:2.5), obteniéndose 1.798 g del alcohol alílico 7 (83%).

- 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ol (7). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 2a), δ: 5.40 (1H, sa), 4.10 (1H, sa), 2.00-1.35 (4H, m), 1.8 (3H, s), 1.0 (3H, s), 0.96 (3H, s).

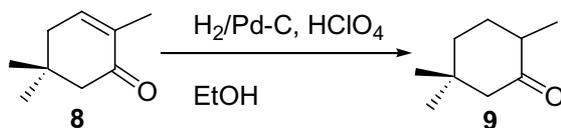
Conversión del alcohol alílico 7 en 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (8).



En un matraz se coloca PDC (39 mmol, 14.67 g) y se le añade una disolución en CH₂Cl₂ del alcohol 7 (3.641 g, 26 mmol, 90 ml), dejando bajo agitación magnética 13 h. Se diluye con éter dietílico y se percola directamente en una columna de celita-silice, obteniéndose 3.112 g de la enona cíclica 8 (86%).

- 2,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona (8). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 3a), δ: 6.00 (1H, m), 2.28 (2H, s), 2.20 (2H, m), 1.78 (3H, s), 1.04 (6H, s).

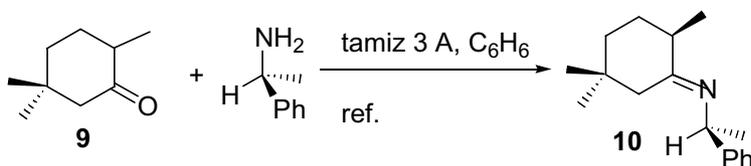
Obtención de 2,5,5-trimetil ciclohexanona (**9**) mediante hidrogenación de **8**.



Sobre una solución 0.01M de ácido perclórico en EtOH (34 ml) se añaden 1.26 g de la enona cíclica **8** (9 mmol) y 2.9 g de Pd-C (5%) y se agita durante 48 h bajo 1 atm de H₂. Transcurrido ese tiempo se le añade 42 mg de NaHCO₃ sólido y se agita durante 5 minutos. El catalizador se retira por filtración y el EtOH se destila con hexano como azeótropo (EtOH:Hexano, 21:79, 59.5°C). El crudo obtenido se cromatografía en columna (H:E,9:1), obteniéndose 0.9 g de **9** (70%).

- 2,5,5-trimetil ciclohexanona (**9**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 4a), δ: 2.3 (1H, m), 2.2 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.1 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.0-1.5 (4H, m), 1.0 (3H, s), 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.85 (3H, s).

Reacción de 2,5,5-trimetil ciclohexanona (**9**) con (*S*)-1-feniletilamina. Obtención de la enamina **10**.

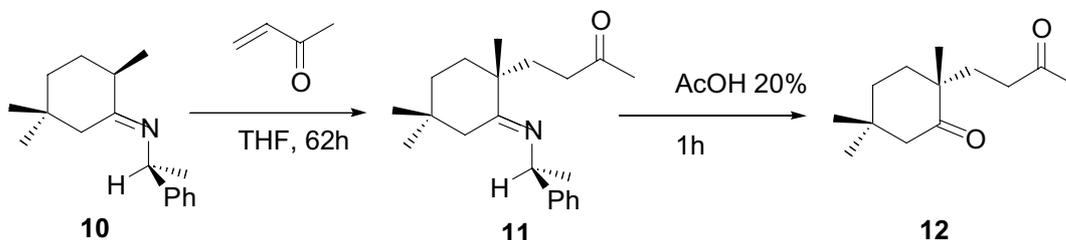


A una solución de 1.785 g de la cetona **9** (13 mmol) y 2 ml de (*S*)-1-feniletilamina (15.4 mmol) en benceno, se añaden 13 g de tamices moleculares de 3 A. Tras 48 h de agitación a reflujo se filtran los tamices, se evapora el disolvente y se calienta el crudo a 40-45°C en la bomba de vacío (3 h) para retirar la feniletilamina en exceso. Se obtuvo 2.7 g de la enamina **10** (86%), en equilibrio con su correspondiente imina.

- (*S*)-*N*-(2,5,5-trimetilciclohexiliden)-1-feniletilamina (**10**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 5a), (sólo señales distinguibles) δ: 7.25 (5H, m), 4.65 (1H, m).

Anelación de Robinson sobre **10**, obtención de la enona bicíclica **13**.

Reacción de la enamina **10 con metilvinilcetona. Preparación de (R)-2,5,5-trimetil-2-(3-oxobutil) ciclohexanona (**12**).**



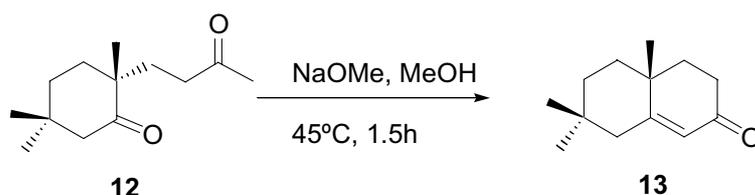
A una solución de la imina **10** (1.2 g, 5 mmol) en THF (5.5 ml), se le añaden 0.82 ml de metil vinil cetona (0.69 g, 10 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 3 días.

Tras comprobar, por ^1H -RMN, la obtención del producto intermedio **11**, retirando de una parte alícuota el disolvente y la metil vinil cetona por evaporación, se efectúa la hidrólisis de la imina por adición de 9 ml de AcOH 20% y una hora de agitación a temperatura ambiente.

La reacción se detiene evaporando el disolvente a vacío y redisolviéndolo en éter. Esta fase etérea se lava con solución ácida de HCl 1N, solución diluida de NaHCO_3 y salmuera hasta neutralidad. El éter se seca y evapora rindiendo 0.576 g del producto deseado **12** (55%).

- (S)-N-[(R)-2,5,5-trimetil-2-(3-oxo-butil)-ciclohexiliden]-1-feniletilamina (**11**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 6a), (sólo señales distinguibles) δ : 7.35 (5H, m), 4.72 (1H, c, $J = 6$ Hz), 2.17 (3H, s), 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.74 (3H, s).
- (R)-2,5,5-trimetil-2-(3-oxobutil) ciclohexanona (**12**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 7a), δ : 2.45 (1H, ddd, $J = 5.2, 10.7$ y 17.4 Hz), 2.30 (1H, ddd, $J = 5.2, 10.7$ y 17.4 Hz), 2.22 (2H, d, $J = 1$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.00-1.90 (1H, m), 1.70-1.50 (5H, m), 1.05 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.87 (3H, s).

Preparación de (4aR)-4a,7,7-trimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (**13**).



Sobre una disolución de 0.44 g de NaOMe (8.2 mmol) en MeOH (7 ml) se añaden 0.576 g (2.7 mmol) de la dicetona **12** en 2 ml de MeOH y se mantiene en agitación a 40-45 °C, bajo atmósfera de argón durante 1.5 h.

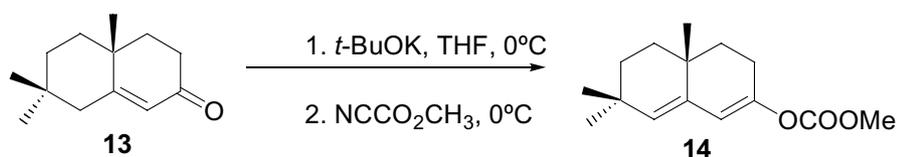
Se evapora a vacío el metanol y el crudo se fracciona en éter y solución de HCl 1N. La fase etérea se lava con solución de NaHCO₃ 5 % y salmuera hasta neutralidad, se seca y evapora, rindiendo 427 mg del producto bicíclico **13** (81%).

- (4aR)-4a,7,7-trimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (**13**): ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 8a), δ: 5.69 (1H, sa), 2.40 (1H, ddd, *J* = 1.2, 7.3, 17.1 Hz), 2.32 (1H, dt, *J* = 4.1 y 17.2 Hz), 2.25 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.70-1.20 (6H, m), 1.15 (3H, s), 0.9 (3H, s), 0.7 (3H, s).

2.2. Reacciones de acilación sobre la enona bicíclica **13**.

Acilación de 13 usando como base t-BuOK y cianoformiato de metilo como agente acilante.

i) Con THF como disolvente.

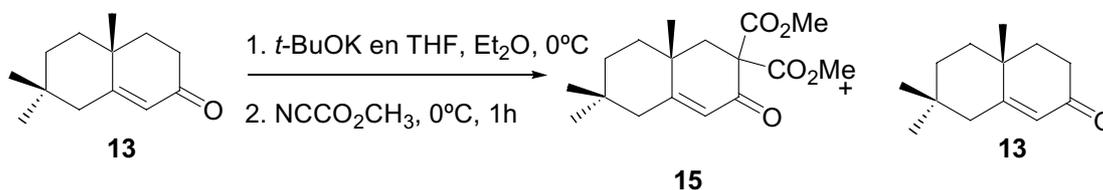


A una disolución de **13** (102 mg, 0.5 mmol) en 5 ml de THF anhidro se le añade a 0°C una disolución de *t*-BuOK (1.2 eq) 1M. La agitación se continúa en baño de hielo durante 3 h y 30 min. Se añade entonces a 0°C NCCO₂CH₃. Tras 30 min se diluye con

éter, se añade una disolución saturada de NH_4Cl , se extrae con éter y se lava con salmuera hasta neutralidad. Se seca y evapora y se obtienen 128 mg del producto O-acilado **14** (96%).

- Metil carbonato de (4a*R*)-4a,7,7-trimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-2-naftilo (**14**). IR (película), (espectro 9a), ν_{max} : 2965, 2862, 1757, 1678, 1442 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 9b), δ : 5.70 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.09 (1H, sa), 3.75 (3H, s), 2.47 (1H, dddd, $J = 1.0, 2.3, 6.2, 11.9, 18.2$ Hz), 2.12 (1H, ddd, 1.9, 4.6, 17.8 Hz), 1.62 (1H, dd, $J = 13.9, 4.5$ Hz), 1.55-1.45 (3H, m), 1.42-1.38 (1H, m), 1.37-1.34 (1H, m), 0.95 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.87 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 9c), δ : 158.6 (C), 147.8 (C), 136.0 (C), 135.3 (CH), 116.9 (CH), 54.8 (CH_3), 36.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.5 (C), 32.1 (C), 31.1 (CH_3), 29.0 (CH_3), 24.4 (CH_2), 22.9 (CH_3).

ii) con EtO_2 como disolvente.

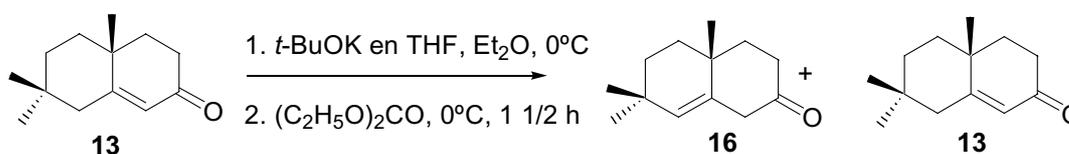


A una disolución del producto **13** (0.1 g, $5.2 \cdot 10^{-4}$ mol) en éter dietílico seco se le añade a 0°C una disolución de $t\text{-BuOK}$ 1M en THF gota a gota. Se deja 2 h y 30 min a esa temperatura y a continuación se le añade $\text{NCCO}_2\text{CCH}_3$. Tras agitar durante 1 h se diluye con éter, se añade NH_4Cl , se extrae con éter y se lava con salmuera hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y tras evaporar el disolvente, se obtienen 100 mg de crudo, que se purifica por cromatografía en columna de sílice (H:E, 5:1), para obtener 46mg del producto **15** (Rto: 51%) y recuperar 44 mg de **13** (44%).

- (8a*R*)-6,6,8a-trimetil-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-2,2-dicarboxilato de dimetilo (**15**): IR (película), (espectro 10a), ν_{max} : 2953, 2867, 1739, 1680, 1625, 1434 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 10b), δ :

5.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.46 (2H, dd, $J = 14.4, 21.7$ Hz), 2.18 (1H, dd, $J = 0.7, 13.7$ Hz), 1.82 (1H, dd, $J = 2.5, 13.9$ Hz), 1.62-1.48 (3H, m), 1.30-1.20 (1H, m), 1.04 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.73 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 10c), δ : 189.8 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 168.8 (C), 124.1 (CH), 64.20 (C), 53.3 (CH₃), 53.1 (CH₃), 46.1 (CH₂), 43.9 (CH₂), 37.8 (CH₂), 35.2 (C), 34.6 (CH₂), 34.4 (C), 32.2 (CH₃), 24.6 (CH₃), 23.4 (CH₃).

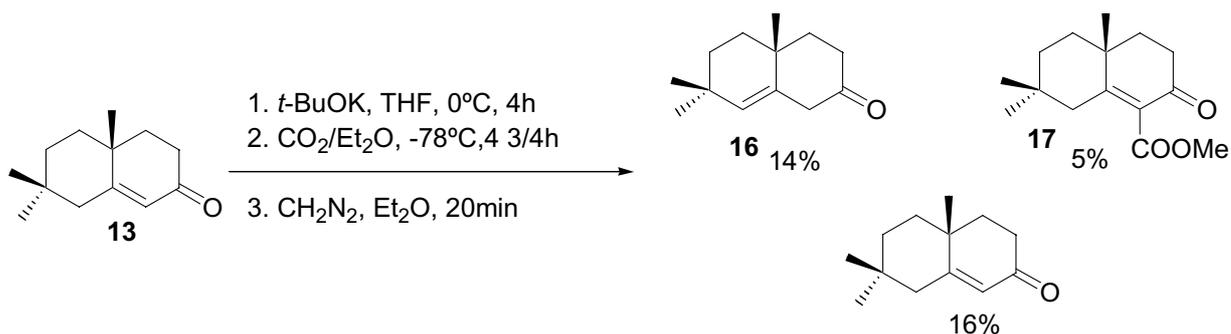
Acilación de la enona bicíclica 13 con t-BuOK y carbonato de dietilo.



A una disolución del producto **13** (0.1 g, $5.2 \cdot 10^{-4}$ mol) en éter dietílico seco se le añade a 0°C una disolución de *t*-BuOK 1M en THF gota a gota. Se deja 2 $\frac{1}{2}$ h a esa temperatura y a continuación se le añade $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CO}_3$. Tras agitar durante 1 $\frac{1}{2}$ h se diluye con éter, se añade NH_4Cl , se extrae con éter y se lava con salmuera hasta neutralidad. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, obteniendo 150 mg de crudo, que se purifica en columna de sílice (H:E, 5:1), para obtener 56 mg del producto **16** (Rto: 68%) y recuperando 18 mg del de partida (18%).

- (4a*R*)-4a,7,7-trimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftalen-2(1*H*)-ona (**16**): IR (película), (espectro 11a), ν_{max} : 2957, 2927, 1717, 1674, 1459 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 11b), δ : 5.10 (1H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 1.2, 16.5$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 1.2, 16.5$ Hz), 2.50 (1H, dt, $J = 0.9, 17.0$ Hz), 2.32 (1H, dt, $J = 0.5, 16.7$ Hz), 1.75 (1H, m), 1.35-1.60 (5H, m), 1.20 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.90 (3H, s).

Acilación de 13 con t-BuOK y CO₂.

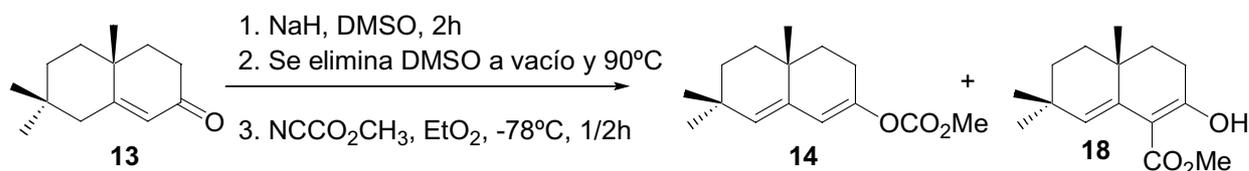


A una disolución de **13** (0.097 g, $5 \cdot 10^{-4}$ mol) en 5 ml de THF anhidro se le añade a 0°C una disolución de *t*-BuOK en THF 1M (0.051 g, $6.06 \cdot 10^{-4}$ mol, 1.2 eq, 0.606 ml). La agitación se continúa en baño de hielo durante 4 h. En otro matraz a -78°C se pone CO₂ sólido bajo Ar y se le añade 15 ml de éter dietílico anhidro. Bajo agitación magnética se le añade la disolución con el enolato y se deja evolucionar durante 5 h. Se para la reacción diluyéndola con éter y añadiéndole disolución saturada de NH₄Cl. A continuación se añade disolución básica 0.02N de NaOH y se separan ambas fases. Se vuelve a extraer la fase orgánica con disolución básica y se juntan las fases orgánicas por un lado y las acuosas por otro. La fase acuosa se lava con éter dos veces más, que se añade al anterior. Todas las fases etéreas unidas se lavan con salmuera, se secan y evapora el disolvente, obteniendo 70 mg de crudo que se purifica en columna de sílice H:E 5:1 obteniendo 16 mg del producto de partida **13** (16%) y 14 mg del producto de isomerización **16** (14%). Por otro lado, la fase acuosa se acidifica con disolución 2N de HCl y se extrae con CH₂Cl₂ dos veces. Se evapora el CH₂Cl₂, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora obteniendo 20 mg de crudo. El crudo se disuelve en éter y se le añade una disolución de diazometano en éter, dejando bajo agitación 20 min tras lo cual se evapora el disolvente. Se purifica en columna (H:E, 3:1) obteniendo 6 mg del producto deseado **17** (Rto: 5%).

- (4a*R*)-4a,7,7-trimetil-2-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**17**). $[\alpha]_D^{20} -49.7$ (c 0.73). IR (película), (espectro 12a), ν_{\max} : 2945, 2866, 1735, 1671, 1617 cm⁻¹. HRFABMS m/z 273.1463 (calculado para C₁₅H₂₂O₃Na 273.1467). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 12b), δ : 3.79 (3H, s), 2.52 (1H, ddd, *J* = 5.4, 14.3, 17.0 Hz), 2.40 (1H, dt, *J* = 3.9, 17.0 Hz), 2.15 (1H, d, *J*

= 14.6 Hz), 1.98 (1H, dd, $J = 1.3, 14.6$ Hz), 1.86 (1H, td, $J = 4.6, 13.7$ Hz), 1.78 (1H, dq, $J = 3.2, 13.6$ Hz), 1.47-1.67 (3H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.82 (3H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 12c), δ : 195.1 (C), 167.7 (C), 166.4 (C), 132.3 (C), 52.0 (CH_3), 43.0 (CH_2), 37.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 34.4 (CH_2), 34.0 (C), 33.5 (CH_2), 32.4 (C), 32.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 22.3 (CH_3).

Acilación de 13 mediante NaH y cianoformiato de metilo.

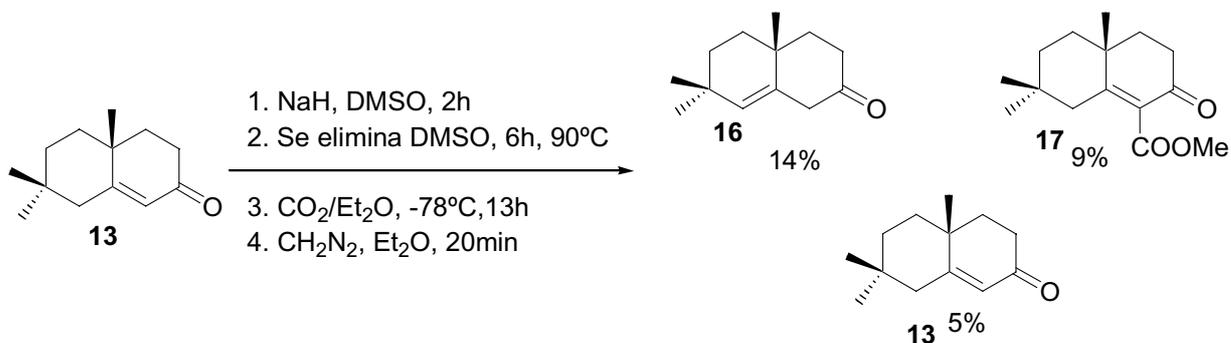


En un Slench se ponen 65 mg (1.25 mmol, 1.2 eq) de NaH y se lava dos veces con benceno. Se le añaden 4 ml de una disolución del producto **13** (0.2 g, 1.04 mmol) en DMSO. La disolución resultante se deja bajo Ar 2 h y a continuación se pone a vacío durante 5 h a 90°C para eliminar el DMSO. El residuo se diluye en 15 ml de éter dietílico destilado y seco a -78°C y se añade 0.166ml de NCCO₂CH₃ (0.178 g, 2.08 mmol, 1.2 eq). Transcurrida ½ h, se diluye con éter, se añade NH₄Cl, se extrae con éter y se lava con salmuera hasta neutralidad. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniendo 221 mg de crudo, que se purifica en columna de sílice (H:E, 5:1), obteniendo 75 mg del producto de O-acilación **14** (Rto:29%) y 20 mg de una mezcla de 14 y del producto de C-acilación **18** (Rto: 8%) como mayoritario.

- (*4aR*)-2-hidroxi-4a,7,7-trimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**18**): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 13a), δ : 13.00 (1H, s, OH), 5.68 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.50 (1H, ddd, $J = 6.9, 12.3$ y 19.2 Hz), 2.35 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.5$ y 16.0 Hz), 1.60-1.35 (6H, m), 1.04 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.94 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 13b), δ : 173.8 (C), 173.3 (C), 133.3 (CH), 131.0 (C), 100.8 (C), 51.7 (CH_3), 36.0 (CH_2), 35.9

(CH₂), 33.2 (C), 33.1 (C), 32.8 (CH₂), 31.6 (CH₃), 28.5 (CH₃), 27.0 (CH₂), 22.9 (CH₃).

Acilación de 13 mediante NaH y CO₂.

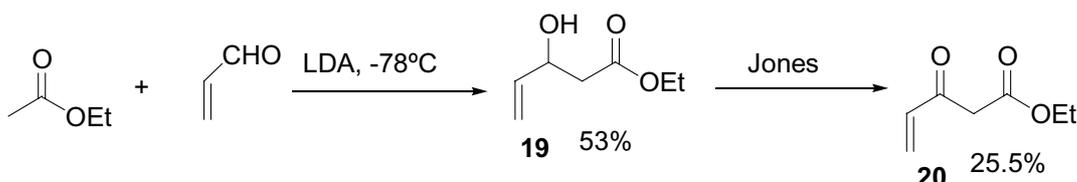


En un Slench se pone NaH (0.85 g, 0.2 mmol, 2 eq) y se lava dos veces con benceno destilado; se seca el benceno y se le añade una disolución de la enona de partida **13** (0.2 g, 1 mmol) en 4 ml de DMSO. Se deja bajo Ar y agitación 2 h y a continuación se pone a vacío durante 6 h a 90°C para eliminar el DMSO. El crudo se disuelve en 10 ml de éter dietílico anhidro y se añade a una disolución saturada de CO₂ sólido en Et₂O a -78°C, dejando evolucionar toda la noche. Se para la reacción diluyéndola con éter y añadiéndole disolución saturada de NH₄Cl. A continuación se añade disolución básica 0.02N de NaOH y se separan ambas fases. Se vuelve a lavar la fase orgánica con disolución básica y se juntan las fases orgánicas por un lado y las acuosas por otro. La fase acuosa se lava con éter dos veces más, que se añade al anterior. Todas las fases etéreas unidas se lavan con salmuera, se secan y evapora el disolvente, obteniendo 133 mg de crudo que se purifica en columna de sílice H:E, 5:1 obteniendo 10 mg del producto de partida **13** (5%) y 25 mg del producto de isomerización **16** (14%). Por otro lado, la fase acuosa se acidifica con disolución 2N de HCl y se extrae con CH₂Cl₂ dos veces. Se evapora el CH₂Cl₂, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora obteniendo 20 mg de crudo. El crudo se disuelve en éter y se le añade una disolución de diazometano en éter, dejando bajo agitación 10 min tras lo cual se evapora el disolvente. Se purifica en columna (H:E, 3:1) obteniendo 24 mg del producto deseado **17** (Rto: 9%).

2.3. Síntesis del sintón A a través de la anelación de Robinson usando el reactivo de Nazarov.

Preparación del reactivo de Nazarov.

Usando acetato de etilo y acroleína.



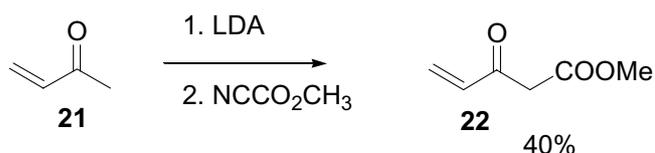
En un matraz esférico flameado, bajo argón y a -78°C se ponen 100 ml de THF anhidro, sobre los que se añaden 4.2 ml de diisopropilamina (1.2 eq, 30 mmoles). A continuación se le añade 12 ml de *n*-BuLi (1.2 eq, 30 mmoles) y se deja agitando 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se añaden 2.45 ml de acetato de etilo (25 mmoles). Tras agitar 45 min a esa temperatura, se añade una disolución de la acroleína (1.16 ml, 25 mmoles) en 10 ml de THF. A los 15 minutos se diluye con éter y disolución saturada de NH_4Cl . Se lava el agua dos veces y las fases etéreas se secan sobre Na_2SO_4 y evaporan. Se purifica en columna (Hexano:Éter, 3:1), para obtener 1.698 g del alcohol **19** (53%).

- 3-hidroxi-4-pentenoato de etilo (**19**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 14a), δ : 5.95-5.87 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 10$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.55 (1H, sa), 4.2 (2H, c, $J = 6.7$ Hz), 2.95 (1H, m), 2.62-2.45 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J = 6.7$ Hz).

En un matraz esférico se colocan disueltos en 19 ml de acetona destilada 1.5 g de **19**. A 0°C se añaden 12.8 ml del reactivo de Jones poco a poco. Una vez finalizada la adición, se extrae con Et_2O tres veces y se lava con agua y salmuera. Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. Tras purificar en columna de sílice (H:E, 2.5:1) se obtienen 383 mg del reactivo de Nazarov **20** (25.5%).

- 3-oxo-4-pentenoato de etilo (**20**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 15a), δ : 11.7 (1H, s, OH enólico), 6.4-5.4 (3H olefínicos, m), 5.1 (H enólico, s), 4.3-4.1 (2H, m), 3.6 (2H, s, CH_2 C(2)), 1.3-1.2 (3H, 2 t solapados).

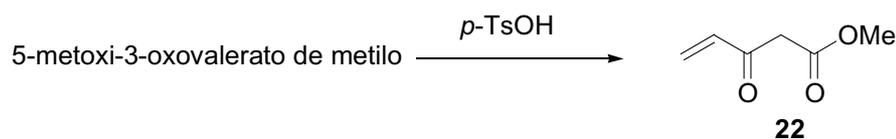
A partir de una acilación sobre la metil vinil cetona.



En un matraz esférico flameado, bajo argón y a -78°C se ponen 75 ml de THF anhidro, sobre los que se añaden 3.1 ml de diisopropilamina (1.2 eq, 22 mmol). A continuación se le añaden 8.8 ml de *n*-BuLi (1.2 eq, 22 mmol) y se deja agitando 20 min. A ésta se le añade la cetona **21** (1.5 ml, 18 mmol) disuelta en 5 ml de THF y tras 20 minutos agitando se le añade 2.95 ml de HMPA (1eq, 18 mmol) y metilcianoformiato (1.2 eq, 22 mmol). Tras agitar durante 45 min se para añadiendo éter, diluyendo con disolución saturada de NH_4Cl y lavando con salmuera. Tras cromatografiar en columna (H:E, 5:1) se obtienen 709 mg del producto de Nazarov **22** (40%).

- 3-oxo-4-pentenoato de metilo (**22**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 16a), δ : 11.7 (1H, s, OH enólico), 6.4-5.4 (3H olefínicos, m), 5.03 (H enólico, s), 3.68 (3H, m), 3.59 (2H, s, CH_2 C(2)).

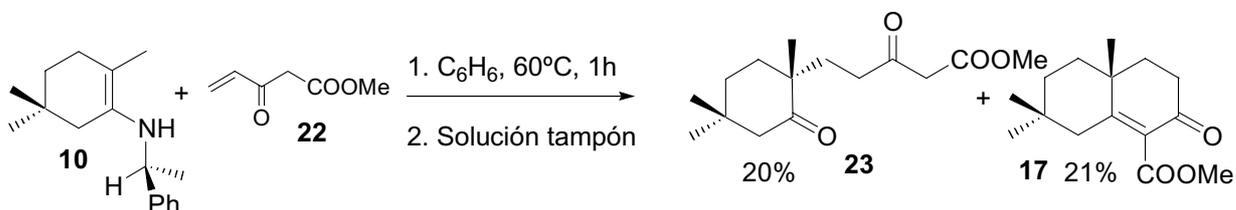
A partir de la destilación en medio ácido de 5-metoxi-3-oxoalderato de metilo.



5.49 g de 5-metoxi-3-oxoalderato de metilo se calientan con 113 mg de TsOH bajo vacío y se destilan a 150°C , obteniendo así el producto **22**.

Síntesis del intermedio 17 mediante el reactivo de Nazarov.

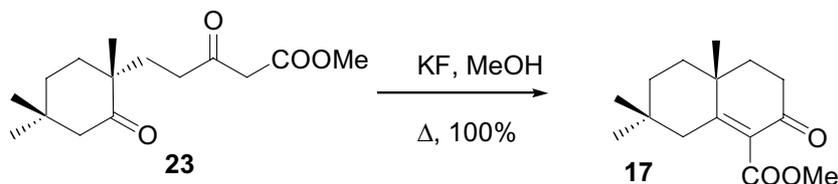
Adición de Michael para obtener el producto monocíclico 23 y el deseado 17.



Una disolución de la imina **10** (486 mg, 2 mmol) y de reactivo de Nazarov **22** (256 mg, 2 mmol) en benceno anhidro (2 ml) se calienta entre $65-70^\circ C$ durante 1 h. A continuación se añade 0.5 ml de una disolución tampón realizada con 125 g de NaOAc, 25 ml de H_2O y 25 ml de AcOH. Tras calentar durante 1 h se diluye con benceno y H_2O . Se separan las fases y la acuosa se vuelve a extraer con más benceno. Las fases orgánica reunidas se lavan con H_2O , con disolución de $HNaCO_3$ y salmuera. Se seca y evapora el disolvente. Se columna (H:E, 4:1) obteniendo 150 mg de producto monocíclico **23** (20%) más 106 mg de producto bicíclico **17** (21%).

- 5-((*R*)-1,4,4-trimetil-2-oxociclohexil)-valerianato de metilo (**23**). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), (espectro 17a), δ : 3.65 (3H, s), 3.40 (2H, s), 2.55 (1H, ddd, $J = 5.1, 9.8, 16.9$ Hz), 2.35 (1H, ddd, $J = 5.1, 9.8, 16.9$ Hz), 2.14 (2H, sa), 1.95 (1H, dt, $J = 4.7$ y 9.4 Hz), 1.75-1.5 (5H, m), 1.0 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.90 (3H, s).

Anelación de Robinson de 23 para obtener 17.

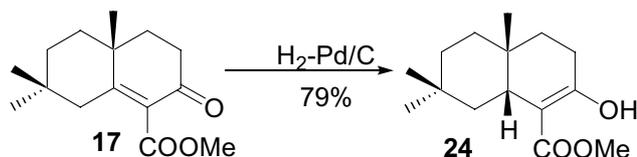


Se prepara una disolución del producto monocíclico **23** (57 mg, 0.2 mmol) en 1.5 ml de MeOH anhidro bajo argón. Se le añade KF (58 mg, 1 mmol) y se calienta a $60^\circ C$ 6 h.

Se evapora el disolvente y el crudo se cromatografía en columna (H:E, 4:1) obteniendo 53 mg del producto deseado **17** (100%).

Transformaciones sobre la enona bicíclica 17 para obtener el sintón A.

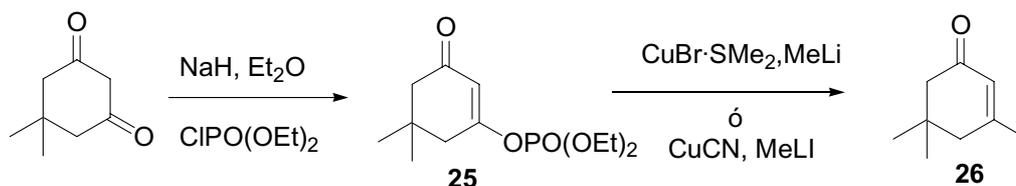
Reducción catalítica de 17, formación del enol 24.



Se diluyen 63 mg de **17** en 1ml de AcOEt y se le añade 19 mg de Pd-C 10%, dejando 3 días en un hidrogenador a 3 atm de H₂. Transcurrido ese tiempo se filtra la reacción numerosas veces con AcOEt y se evapora el disolvente. Se cromatografía en columna (H:E, 2:1), para obtener 50 mg del producto final **24** (79%) y recuperar 8 mg de producto de partida.

- (4aR,8aR)-2-hidroxi-4a,7,7-trimetil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**24**). $[\alpha]_D^{20} -9.7$ (c 1.1). IR (película) (espectro 18a), ν_{\max} : 2948, 2913, 1655, 1610, 1439, 1292, 1272, 1208 cm⁻¹. HRFABMS m/z 275.1624 (calculado para C₁₅H₂₄O₃Na 275.1623). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 18b), δ : 12.19 (1H, s), 3.69 (3H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.00 (1H, dt, $J = 7.2, 13.0$), 1.48-1.58 (1H, m), 1.43 (1H, ddd, $J = 2.7, 3.7, 13.5$ Hz), 1.21-1.32 (2H, m), 1.06-1.12 (1H, m), 0.88-0.95 (2H, m), 0.87 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.82 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (espectro 18c), δ 173.2 (C), 171.4 (C), 101.7(C), 51.3 (CH₃), 44.4 (CH₂), 36.4 (CH), 36.3 (CH₂), 34.5 (CH₂), 33.0 (CH₃), 31.3 (C), 31.1 (C), 26.9 (CH₃), 26.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 23.9 (CH₃).

Modelo para poner a punto estas reacciones con organocobres.



En un matraz se colocan 313 mg de NaH al 60% (13 mmol). Tras lavar con benceno dos veces y eliminar el disolvente, se disuelve en Et₂O y se pone bajo Ar a 0°C. A esta suspensión se añade bajo agitación 1 g de dimedona (7.1 mmol) y 15 min después CIPO(OEt)₂ (1.13 ml, 1.1 eq, 7.85 mmol), dejando evolucionar a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye entonces con éter y se añade disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca y evapora a vacío. Tras columnar (H:E, 1:4) se obtienen 698 mg del enolfosfato **25** (35.4%).

- 3-dietoxiforsforiloxi-5,5-dimetil-ciclohexen-2-ona (**25**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 19a), δ: 5.94 (1H, s), 4.22 (4H, m), 2.45 (2H, s), 2.24 (2H, s), 1.39 (6H, td, *J* = 0.2, 11.1 Hz), 1.12 (6H, s).

i) Usando CuBr·SMe₂ y MeLi para generar el cuprato.

Se disuelven 0.156 g (2 eq, 7.57 mmol) de CuBr·SMe₂ en 5ml de éter dietílico seco a -15°C. Se añaden 1.08 ml de MeLi (4 eq, 1.51 mmol). A continuación se añade el enol fosfato **25** (0.1 g, 3.78 mmol), a la misma temperatura. Tras agitar durante 20 minutos se diluye con éter y disolución acuosa de NH₄Cl, lavando la fase etérea con bicarbonato y salmuera. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El crudo se cromatografía en columna (H:E, 4:1), obteniendo el producto deseado **26** en un 86% de rendimiento.

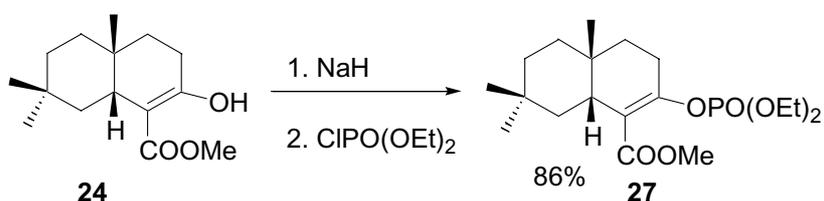
ii) Usando CuCN y MeLi para generar el cuprato.

Se disuelven 68 mg de CuCN (2 eq, 7.57 mmol) en 5 ml de Et₂O y la disolución se enfría a -78°C. Se añade 1.08 ml de MeLi (4 eq, 1.51 mmol), añadiendo más hasta que está transparente. Se deja evolucionar la temperatura y se añade el enol fosfato **25** (0.1

g, 3.78 mmol). A los 20 minutos se diluye con éter y disolución acuosa de NH_4Cl , lavando la fase etérea con bicarbonato y salmuera. Se seca sobre Na_2SO_4 y evapora. El crudo se cromatografía en columna (H:E, 4:1), obteniendo 43 mg del producto deseado **26** (82%).

- 3,5,5-trimetil-ciclohex-2-enona (**26**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 20a), δ : 5.84 (1H, s), 2.18 (2H, s), 2.13 (2H, s), 1.90 (3H, s), 1.2 (6H, s).

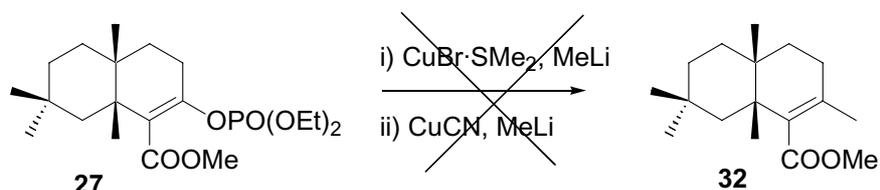
Formación del enol fosfato de **27** y posterior metilación del sistema bicíclico.



10.5 mg de NaH al 60% (1.5 eq, 2.6 mmol) se lavan con benceno dos veces. Se evapora el disolvente y se diluye en 3 ml de Et_2O destilado y seco. Se baja la temperatura hasta 0°C y bajo argón se añaden 44 mg (1.75 mmol) del enol de partida **24** disuelto en 2 ml del mismo disolvente. Se deja 45 min y se añaden 0.075 ml (3 eq) del clorofosfato de dietilo. Se deja 4 h dejando que suba la temperatura y se diluye tras comprobar la finalización de la reacción con éter y disolución saturada de NH_4Cl . La fase etérea se lava con bicarbonato y salmuera hasta pH neutro. Tras secar y evaporar el disolvente se obtiene un crudo de 114 mg que se cromatografía (H:E, 1:2) obteniendo 58 mg del enol fosfato **27** (86%).

- (4*aR*,8*aR*)-2-dietoxifosforiloxi-4*a*,7,7-trimetil-3,4,4*a*,5,6,7,8*a*-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**27**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 21a), δ : 4.15 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.60-2.30 (3H, m), 2.10-1.90 (1H, m), 1.60-1.40 (1H, m), 1.30 (6H, m), 1.30-1.00 (6H, m), 0.92 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.81 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 21b), δ : 167.10 (d, $J = 0.02$ Hz, C), 151.42 (d, $J = 0.1$ Hz, C), 119.83 (d, $J = 0.1$ Hz, C), 64.50 (CH_2), 64.42 (CH_2), 51.59 (CH_3), 43.39 (CH_2), 39.68 (CH), 35.68 (CH_2), 34.38 (CH_2), 32.80 (CH_3), 26.66 (CH_3), 26.42 (d, $J = 0.24$ Hz, 2 CH_2), 23.94 (CH_3), 16.19 (CH_3), 16.14 (d, $J = 0.1$ Hz, 2 CH_3).

Reacción de **27** con organocobres



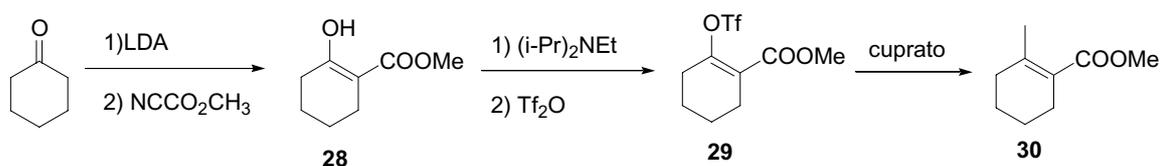
i) Usando $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ y MeLi para generar el cuprato.

Sobre un matraz seco y con argón se añade el complejo de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.043g, 1.4 eq., 0.21 mmol) y 2 ml de éter dietílico. La disolución se enfría a -10°C y se añade entonces el MeLi (0.3 ml, 2.8 eq., 0.42 mmol), y se agita durante 20 min a esa temperatura. Después se cambia el baño a 0°C y se añaden 58 mg de **27** (0.15 mmol). Trascorridas 5 h se diluye con éter, se le añade NH_4Cl , y se separan las fases, lavando la fase orgánica con NaHCO_3 y salmuera. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. No se obtiene el producto deseado **32**.

ii) Usando CuCN y MeLi para generar el cuprato.

Se ponen 19 mg de CuCN (3 eq., 0.2 mmol) en un baño a -78°C bajo argón, y se le añaden 3 ml de éter dietílico seco. A continuación se le añaden 0.3 ml de MeLi (6 eq., 0.42 mmol) y se deja evolucionar la temperatura. A -45°C se le añaden 27 mg de **27** (0.07 mmol). Trascorridas 6 h bajo agitación se diluye con éter, se le añade NH_4Cl , y se separan las fases, lavando la fase orgánica con NaHCO_3 y salmuera. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. No se obtiene el producto deseado **32**.

Modelo para poner a punto estas reacciones a través de triflatos.



En un matraz a -60°C se ponen 60 ml de THF anhidro bajo Ar, se añaden 2.36 ml de diisopropilamina (1.65 eq, 16.8 mmol) y 6.11 ml de *n*-BuLi (1.5 eq, 15 mmol). A los 20 min se añaden 1.06 ml de ciclohexanona (10 mmol) y se deja 30 min. Se baja la temperatura hasta -78°C y se añaden 1.77 ml (1.1 eq, 11 mmol) de NCCO₂CH₃. A los 10 minutos se para la reacción diluyendo con éter, lavando con disolución saturada de NH₄Cl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. Tras columnar (H:E,4:1), se obtienen 1.304 g del enol **28** (81%).

- 2-hidroxi-ciclohex-1-en carboxilato de metilo (**28**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 22a), δ : 12.15 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.30-2.10 (4H, m), 1.70-1.50 (4H, m).

0.35 g del enol **28** (2.25 mmol) se disuelven en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfría a -78°C . Se añade a continuación N,N-diisopropiletilamina (1.94 ml) y se deja agitando 10 min. Transcurrido ese tiempo se añaden 1.45 ml de Tf₂O (1.2 eq, 2.7 mmol) gota a gota y se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras 7h se lava con H₂O, disolución al 10% de ácido cítrico, se seca y evapora el disolvente. El crudo se purifica en columna de sílice (H:E, 4:1) para obtener 543 mg (97%) del producto triflado **29**.

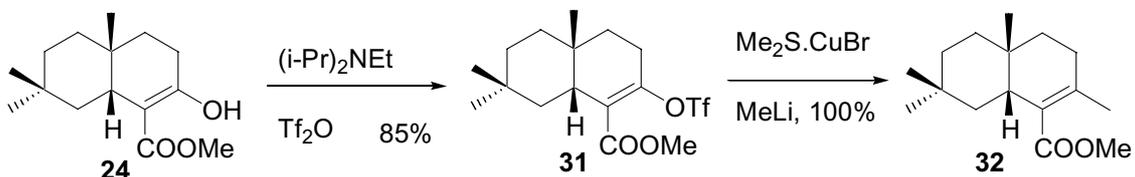
- 2-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (**29**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 23a), δ : 3.80 (3H, s), 2.47 (2H, m), 2.39 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.78 (2H, m).

Se disuelven 214 mg (3 eq, 1.04 mmol) de CuBr·SMe₂ en 5 ml de THF anhidro y a -15°C se añaden 1.48 ml de MeLi (6 eq), dejándolo bajo agitación hasta que esté transparente. A continuación se añaden 0.1 g (3.47 mmol) del triflato **29** disuelto en 2

ml de THF. A los 20 min se diluye con éter, se lava con disolución saturada de NH_4Cl , NaHCO_3 y salmuera. Se seca y evapora a vacío. Se purifica por cromatografía en columna de sílice H:E 8:1 para obtener 46 mg del producto metilado **30** (86%).

- 2-metil-ciclohex-1-en-1-carboxilato de metilo (**30**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 24a), δ : 3.70 (3H, s), 2.20 (2H, sa), 2.11 (2H, sa), 1.95 (3H, s), 1.57 (4H, sa).

Formación del triflato de enol **31** y reacción con cuprato para obtener **32**.

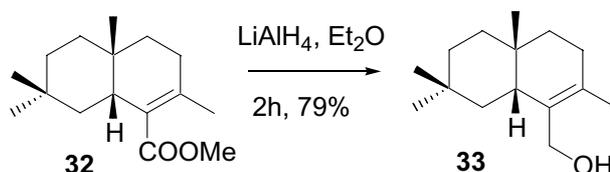


Una disolución del alcohol **24** (50 mg, 0.2 mmol) en 1ml de CH_2Cl_2 anhidro se agita a -78°C bajo Ar. Se le añaden 0.17 ml de N,N-diisopropiletilamina y se deja 10 minutos agitando. A continuación se le añade el anhídrido triflico (83 mg, 1.5 eq) y se deja agitando dejando subir poco a poco la temperatura. Cuando la temperatura alcanza los -50°C se para la reacción diluyendo con CH_2Cl_2 y añadiendo agua. Se separan ambas fases y la orgánica se lava con 100 ml de disolución acuosa 10% de ácido cítrico. Se seca sobre Na_2SO_4 y evapora. El crudo se cromatografía en columna (H:E, 8:1), para obtener 65 mg del correspondiente triflato **31** (85%). A continuación se disuelven 104 mg de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.5 mmol) en 3 ml de THF anhidro y se pone a -15°C . Se le añaden 0.63 ml de disolución de MeLi 1.5 M. Se deja 15 minutos agitando a esa temperatura y se añade el triflato **31** disuelto en 3ml de THF anhidro. Tras 30 min se diluye la reacción con éter, se añade NH_4Cl y se separan ambas fases, lavando la orgánica con disolución de bicarbonato y salmuera. Se seca sobre Na_2SO_4 y evapora a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (H:E, 8:1), obteniendo 45 mg del producto metilado **32** (100%). 91% rendimiento global.

- (4a*S*,8a*R*)-2,4a,7,7-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**32**). $[\alpha]_D^{20} +30.8$ (c 0.45). IR (film) (espectro 26a), ν_{max} : 2949, 2922,

2855, 1713, 1640, 1464, 1258, 1063, 804 cm^{-1} . HRFABMS m/z 273.1831 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ 273.1830). ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz,) (espectro 26b), δ : 3.51 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 2.9, 12.4$), 2.03 (3H, s), 1.97-2.07 (2H, m), 1.84 (1H, ddd, $J = 6.8, 11.8, 24.5$ Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1.35 (1H, dt, $J = 3.9, 13.6$ Hz), 1.25 (1H, td, $J = 3.4, 13.6$ Hz), 1.15 (1H, dm, $J = 13.6$ Hz), 1.08 (1H, t, $J = 13.0$ Hz), 1.02 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.73 (1H, dd, $J = 6.9, 14.7$ Hz); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) (espectro 26c), δ : 170.0 (C), 142.8 (C), 129.0 (C), 50.7 (CH_3), 43.5 (CH_2), 39.8 (CH), 36.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 33.0 (CH_3), 31.3 (CH_2), 31.1 (C), 30.8 (C), 26.9 (CH_3), 26.2 (CH_2), 24.1 (CH_3), 21.9 (CH_3).

Obtención del alcohol bicíclico 33.

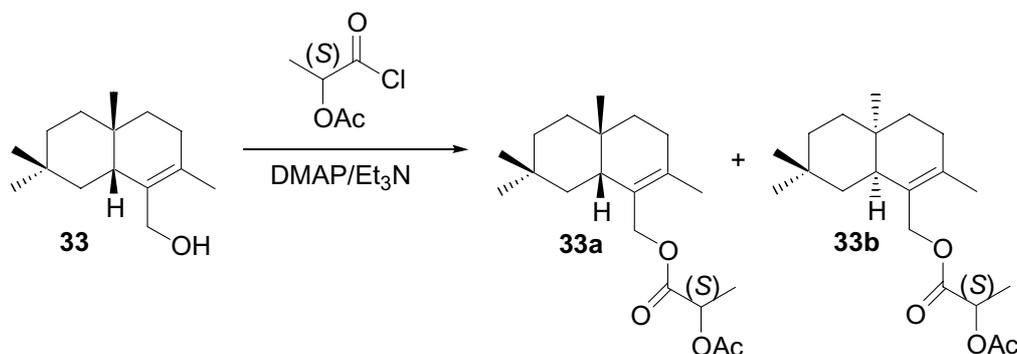


Se disuelve el ester **32** (55 mg, 0.2 mmol) en 6 ml de éter dietílico seco y se añade a 0°C 5 eq de LiAlH_4 (41 mg, 1 mmol) dejándolo bajo agitación 2h. Se añade agua poco a poco con una salida para gases, se filtra y se seca sobre Na_2SO_4 , evaporando el disolvente a vacío. Se obtiene un crudo de 46 mg que se columna con H:E 8:1, obteniendo 39 mg de **33** (79%).

- (4a*S*,8a*R*)-(2,4a,7,7-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-8-naftil)metanol (**33**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28.0$ (c 0.4). IR (película), (espectro 27a), ν_{max} : 3346, 2944, 2921, 2856, 1730, 1668, 1463, 1455, 1383, 804 cm^{-1} . HRFABMS m/z 245.1883 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ONa}$ 245.1833). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 27c), δ : 4.16 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 1.82-2.17 (4H, m), 1.69 (3H, s), 1.48-1.59 (1H, m), 1.41 (1H, ddd, $J = 3.9, 11.8, 13.2$ Hz), 1.09-1.39 (3H, m), 0.98 (1H, t, $J = 13.1$ Hz), 0.91 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85-0.87 (1H, m),

0.85 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 27d), δ : 133.8 (C), 130.1 (C), 62.2 (CH_2), 43.3 (CH_2), 41.7 (CH), 36.5 (CH_2), 34.6 (CH_2), 33.2 (CH_3), 31.2 (C), 31.1 (C), 29.7 (CH_2), 27.0 (CH_3), 26.4 (CH_2), 24.3 (CH_3), 18.6 (CH_3).

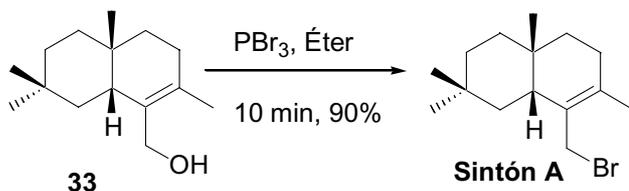
Derivatización de 33 con (*S*)-lactil-cloruro.



Se disuelven 7 mg de **33** en 2ml de CH_2Cl_2 a 0°C . Se le añade Et_3N (0.04 ml, 0.29 mmol, 10 eq), DMAP (7.1 mg, 0.058 mmol) y 10 minutos después (*S*)-2-acetoxipionil cloruro (0.02 ml, 0.15 mmol). Después de agitar 15 minutos a esa temperatura, se para la reacción con disolución saturada de NaHCO_3 . Se diluye con heptano, se lava con HCl 1N, NaHCO_3 , agua y salmuera, y se seca sobre MgSO_4 . El crudo se purifica en sílica gel (Heptano:EtOAc 12:1) para obtener 7 mg de la mezcla de lactatos **33a** y **33b**.

- **33a.** ^1H RMN (CDCl_3 , 800 Mz), (espectro 27e), δ : 5.01 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.90 (1H, dd, $J = 7.2, 18.3$ Hz), 1.85 (1H, m), 1.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.60 (3H, s), 1.46 (1H, dt, $J = 3.2, 7.5$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33-1.35 (1H, m), 1.28-1.24 (1H, m), 1.19-1.15 (1H, m), 1.08-1.04 (1H, m), 0.89 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 0.83 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.78 (1H, dd, $J = 4.6, 7.8$ Hz), 0.76 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 200 Mz), δ : 171.2 (C), 170.5 (C), 133.0 (C), 128.0 (C), 64.5 (CH_2), 60.1 (CH), 43.3 (CH_2), 41.4 (CH), 36.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.1 (CH_3), 31.3 (C), 31.2 (C), 29.7 (CH_2), 27.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 24.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 19.1 (CH_3), 17.6 (CH_3).
- **33b.** ^1H RMN (C_6D_6 , 800 Mz), (espectro 27f), (sólo señales distinguibles), δ : 4.71 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 4.6$ Hz)

Obtención del sintón A.

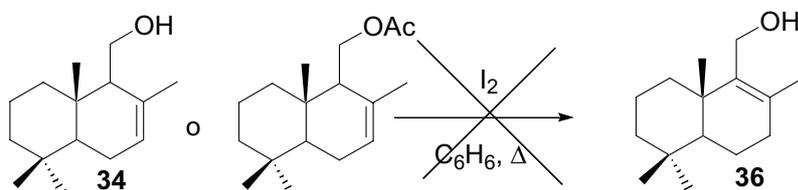


Sobre una disolución del alcohol **33** (30 mg, 0.17 mmol) en éter dietílico seco (1.5 ml) previamente enfriada a 0°C se añaden $6\mu\text{l}$ de PBr_3 y se deja 10 minutos agitando a esa temperatura. A continuación se añade éter, y agua. Se separan las fases y la orgánica se seca con Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente para obtener 37 mg de crudo que se utilizan directamente para la reacción de acoplamiento con la farnesil sulfona.

3. Síntesis de Preoleanatetraeno (3).

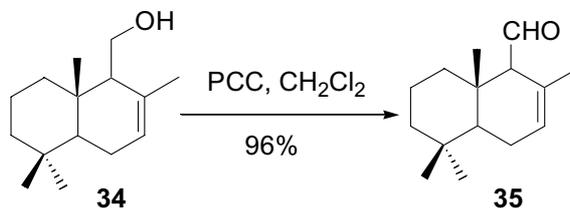
3.1. β -Polipodatetraeno (40) como modelo de estudio.

Isomerización de drimenol o su acetato con I_2



50 mg de drimenol **34** o su acetato (0.22 mmol) se disuelven en 15 ml de benceno anhidro y se le añaden 24 mg de I_2 (0.4 eq). Se deja a agitación y a reflujo durante 3h. Se evapora el disolvente, se redisuelve en acetato de etilo, lavándose a continuación con una disolución saturada de tiosulfato sódico y salmuera. Tras secado sobre Na_2SO_4 anhidro, filtración y evaporación del disolvente, se purifica en una columna (H:E, 1:1), para obtener 38 mg de un producto parcialmente aromatizado.

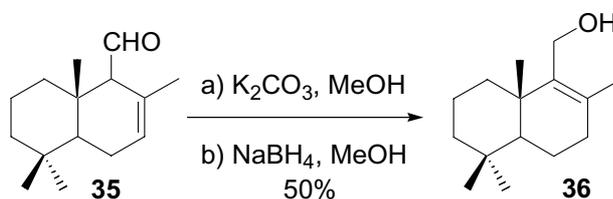
Oxidación de drimenol hasta 2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-naftalen-1-carbaldehido 35.



Se disuelve drimenol **34** (300 mg, 1.4 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añade PCC (600 mg, 2.8 mmol) dejando bajo agitación 50 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se evapora el disolvente y se columna en columna de sílice con una capa de celita (H:E, 9:2), obteniendo 288 mg del correspondiente aldehído **35** (96%).

- (8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-carbaldehído (**35**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (espectro 28a), δ : 9.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.7 (1H, sa), 2.60 (1H, sa), 2.10-1.00 (9H, m), 1.60 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.85 (3H, s).

Obtención del isómero de drimenol 36.

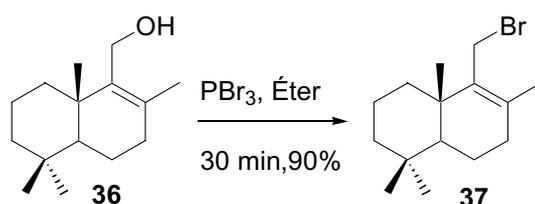


Se disuelven 288 mg del aldehído insaturado **35** en 70 ml de MeOH y se le añaden 238 mg de K₂CO₃ dejándolo 2 h agitando a temperatura ambiente. Se evapora el MeOH, se redisuelve en éter, se lava con HCl muy diluido y salmuera hasta neutralidad. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora, obteniendo un crudo de 277 mg.

El crudo anterior se disuelve en 46 ml de MeOH y se añaden 5 eq de NaBH₄ (238 mg) dejándolo bajo agitación magnética 2 h. Se añade agua gota a gota y se deja 10 min agitando. Se diluye con éter, se separan ambas fases y se extrae la acuosa otra vez con éter. Se unen las fases etéreas y se lavan con salmuera. Se seca sobre Na₂SO₄ y evapora el disolvente. Se columna (H:E, 9:1) obteniendo 138 mg de producto **36** (50%).

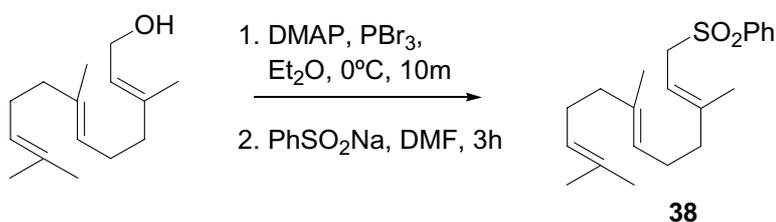
- (8a*S*)-(2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1-naftil)-metanol (**36**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (espectro 29a), δ : 4.19 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.02 (1H, da, $J = 9.6$ Hz), 1.88 (1H, da, $J = 21.0$ Hz), 1.72 (3H, s), 1.60-1.05 (9H, m), 0.94 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s).

Obtención del compuesto bromado 8-bromometil-4,4,7,8a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno **37 para su posterior acoplamiento.**



Sobre una disolución del alcohol **36** (50 mg, 0.2 mmol) en éter dietílico (2.5 ml) previamente enfriada a 0°C, se añaden 11 μ l de PBr₃. Se deja 30 minutos agitando a esa temperatura bajo argón. Se para la reacción añadiéndole éter y agua fría. Se separan las fases, se seca la orgánica con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniendo un crudo de 57 mg (90%) que se utilizan directamente para la reacción de acoplamiento sin purificación.

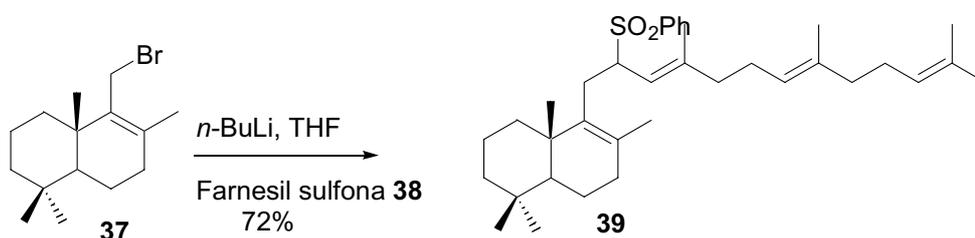
Bromación y posterior sulfonación del farnesol



Una solución de farnesol (0.1 g, 0.5 mmol), de DMAP (0.82 mg, 0.7 mmol) y PBr₃ (21 µl) en éter dietílico seco (14 ml) se agita a 0°C durante 10 minutos. La reacción se diluye con éter, se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄, obteniendo tras evaporar el disolvente 192 mg de crudo que se disuelve en 3 ml de DMF anhidra junto con PhSO₂Na (124 mg, 0.7 mmol) y se deja bajo agitación magnética 3 h. Se para la reacción diluyendo con éter, lavando con HCl 10%, secando sobre Na₂SO₄ y evaporando el disolvente. Se columna (H:E, 3:1) obteniendo 86 mg del producto deseado **38** (55%).

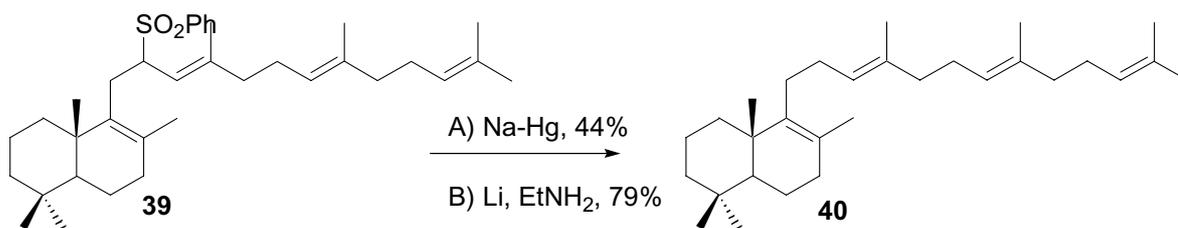
- Farnesil sulfona (**38**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (espectro 30a), δ: 7.90-7.80 (2H, m), 7.65-7.45 (3H, m), 5.20 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 5.10 (2H, sa), 5.82 (2H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.00 (8H, m), 1.64 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.27 (3H, s).

Acoplamiento del bromuro **37** con la sulfona del farnesol **38**.



La sulfona **38** (270 mg, 0.9 mmol) se disuelve en 15 ml de THF anhidro y se pone a -78°C bajo argón, añadiéndole 4 equivalentes de una disolución 2.5M de *n*-BuLi en hexano. La disolución resultante se deja 10 minutos agitando a esa temperatura y sobre ella se añade una disolución en 14 ml de THF anhidro del bromuro **37** (65 mg), dejando que suba la temperatura. A las 4 h se para la reacción diluyendo con éter, añadiendo agua, separando ambas fases y lavándolas. Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄. Se evapora a vacío, obteniendo un crudo de 210 mg que se cromatografía en columna (H:E, 6:1), para dar tras su evaporación 82 mg de producto de acoplamiento **39** (72%).

Eliminación de la sulfona para obtener β -polipodatetraeno **40**.



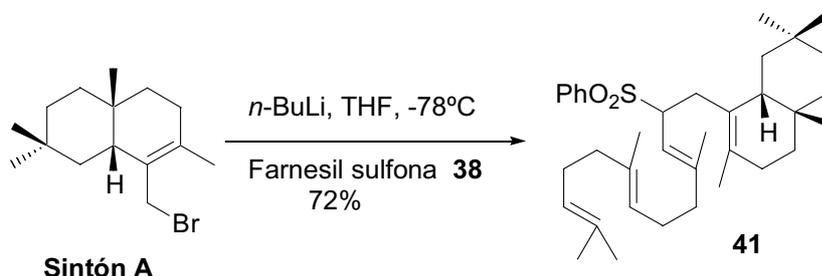
A) *utilizando Na-Hg*: En un matraz esférico se pone la sulfona **39** (46 mg, 0.09 mmol) disuelta en 20 ml de MeOH destilado y seco y se añade Na₂HPO₄ (53 mg, 4 eq). A continuación se añaden 400 mg de amalgama Na-Hg al 10% y se deja bajo agitación a -10°C. A las 8 h se para la reacción diluyendo con éter y lavando con H₂O. Se separan ambas fases y se lavan. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y evapora. Se obtiene un crudo de 42 mg que se purifica en columna (H:E, 6:1), obteniendo 14.5 mg del producto **40** (44.5%).

B) *utilizando Li-EtNH₂*: A una solución de Li (67 mg) en EtNH₂ (5.5 ml) se le añade una solución de la sulfona **39** en THF anhidro (1 ml) a -78°C. A la 2 h se añade un poco de NH₄Cl, MeOH y se deja 10 minutos agitando a T^a ambiente. Se disuelve en mezcla éter/agua, separando las fases y la fase acuosa se extrae dos veces con éter. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío, obteniendo un crudo de 35 mg que se purifica por cromatografía (H:E, 6:1), obteniendo 25 mg del producto **40** (79%).

- (8*aS*)-4,4,7,8a-tetrametil-8-((3*E*,7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno (**40**). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (espectro 31a), δ : 5.1 (3H, m), 2.20-1.70 (14H, m), 1.70 (6H, s), 1.55 (9H, s), 1.50-0.75 (9H, m), 0.87 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.78 (3H, s).

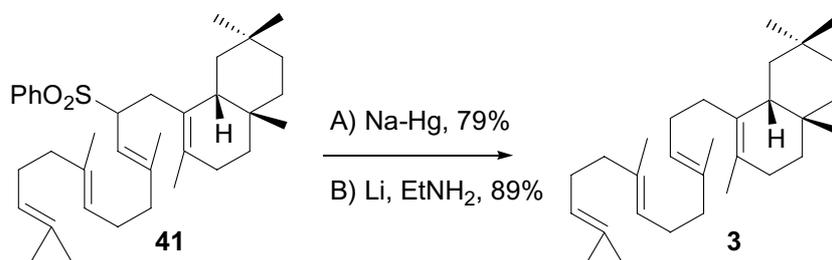
3.2 Síntesis de Preoleanatetraeno (3).

Acoplamiento del sintón A con la farnesil sulfona 38



La sulfona **38** (180 mg, 0.52 mmol) se disuelve en 7 ml de THF anhidro y se pone a -78°C bajo argón, añadiéndole 4 equivalentes de una disolución 2.5M de $n\text{-BuLi}$ en hexano, poniéndose amarillo inmediatamente. Se deja 10 minutos agitando a esa temperatura y sobre ella se añade una disolución en 7 ml de THF anhidro del bromuro (37 mg, 0.13 mmol), dejando que suba la temperatura poco a poco. A las 4 h se para la reacción diluyendo con éter, añadiendo agua, separando ambas fases y lavándolas. Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente a vacío, obteniendo un crudo de 210 mg que se purifican en columna (H:E, 6:1), obteniendo tras su evaporación 69 mg del producto de acoplamiento **41** (71.5%).

Eliminación de la sulfona para obtener preoleanatetraeno (3).



A) utilizando Na-Hg: En un matraz esférico se pone la sulfona **41** (33 mg, 0.6 mmol) disuelta en 13 ml de MeOH destilado y seco y se añade Na_2HPO_4 (34 mg, 4 eq). A continuación se añaden 600 mg de amalgama Na-Hg al 10% y se deja bajo agitación a -10°C . A las 4 h y 30 min se para la reacción diluyendo con éter y

lavando con H₂O. Se separan ambas fases y se lavan. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y evapora. Se obtiene un crudo de 27 mg que se purifica en columna (H:E, 6:1), obteniendo 19 mg de preoleanatenetraeno **3** (79%) y recuperando 8 mg de producto de partida.

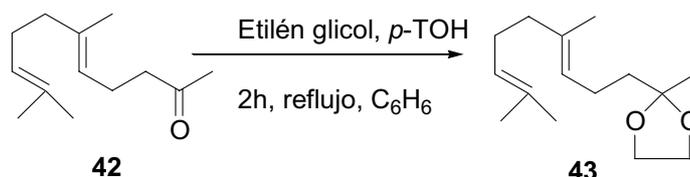
B) utilizando Li-EtNH₂: A una solución de Li (50 mg) en EtNH₂ (4.5 ml) se le añade una solución de sulfona **41** en THF anhidro (1 ml) a -78°C. A los 30 min se añade un poco de NH₄Cl, MeOH y se deja 10 minutos agitando a temperatura ambiente. Se disuelve en mezcla éter/agua, se separan las fases y la fase acuosa se extrae dos veces con éter. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua y secan sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente obteniendo un crudo de 29 mg que se cromatografía en columna (H:E 6:1) obteniendo 24 mg de preoleanatenetraeno **3** (89%).

- (4*aS*,8*aR*)-2,2,4*a*,7-tetrametil-8-((3*E*,7*E*)-4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trienil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-octahidronaftaleno (Preoleanatenetraeno) (**3**). $[\alpha]_D^{20}$ +11.0 (c 0.9). IR (película), (espectro 32a), ν_{\max} : 2915, 2857, 1664, 1453, 1381, 821 cm⁻¹. HRFABMS *m/z* 409.3836 (calculado para C₃₀H₄₉ 409.3834). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), (espectro 32b), δ : 5.20-5.10 (3H, m) 2.10-1.90 (15H, m), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.60 (6H, s), 1.58 (3H, s), 1.60-1.10 (7H, m), 0.96 (1H, m), 0.89 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.82 (3H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 32c), δ : 135.0 (C), 134.9 (C), 133.7 (C), 131.3 (C), 124.7 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 124.0 (C), 43.1 (CH₂), 42.4 (CH), 39.9 (CH₂), 39.8 (CH), 36.7 (CH₂), 34.7 (CH₂), 33.3 (CH₃), 31.8 (CH₂), 31.5 (C), 31.1 (C), 29.6 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.1 (CH₃), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 25.8 (CH₃), 24.3 (CH₃), 18.7 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.1 (CH₃), 16.1 (CH₃).

4. Aproximación a la síntesis de achilleol B.

4.1. Síntesis de la parte monocíclica de achilleol B.

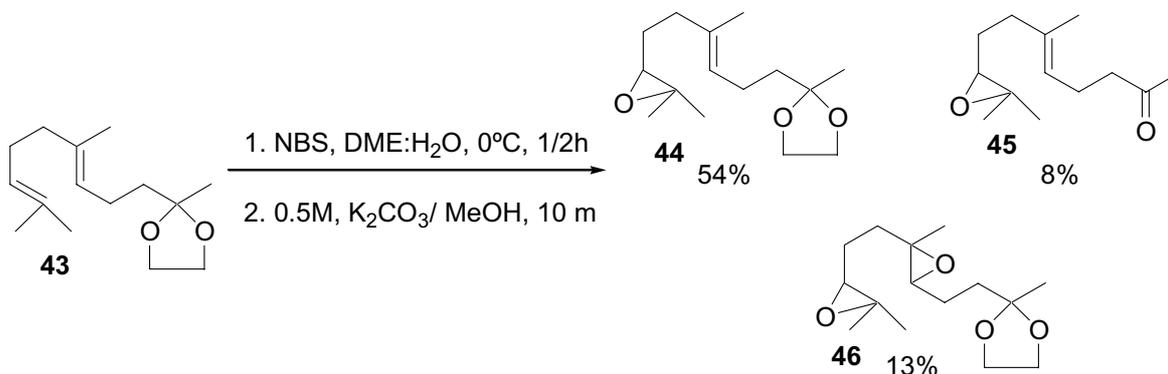
Obtención del etilenacetal **43** a partir de la geranil acetona **42**



Se pone una disolución en benceno (33 ml) de geranil acetona **42** (2 g, 0.01 mol), etilenglicol (3.19 g, 2.93 ml, 0.05 mol) y *p*-TsOH·H₂O (98 mg, 5·10⁻⁴ mol) a reflujo durante 2 h en un aparato Dean-Stark. Comprobada la finalización de la reacción se deja enfriar, se diluye con éter y se lava con agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. Se purifica con una cromatografía en columna (H:E, 9:1), obteniendo 2.261 g del conocido acetal **43** (92%).

- Etilenacetal de la geranil acetona (**43**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 33a), δ: 5.10 (2H, t, *J* = 5 Hz), 3.95 (4H, sa), 2.15-1.90 (5H, m), 1.66 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.67-1.58 (3H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 33b), δ: 135.3 (C), 131.4 (C), 124.4 (CH), 124.0 (CH), 110.0 (C), 64.7 (2CH₂), 39.7 (CH₂), 39.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.8 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 17.8 (CH₃), 16.0 (CH₃).

Epoxidación del cetal **43** para obtener el producto epoxidado **44**.

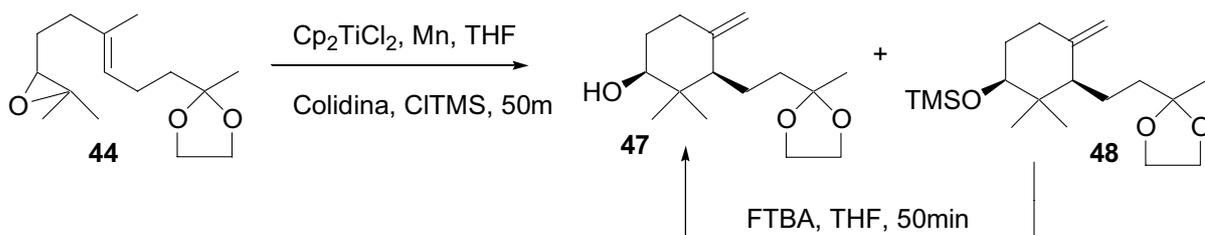


Polvo de NBS (0.410 g, 2.3 mmol) se le añade gradualmente a una disolución del producto **43** (0.5 g, 2.1 mmol) en una mezcla DME:H₂O 21:14 a 0°C. La reacción se agita media hora y se diluye con éter, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se disuelve en K₂CO₃ metanólico (0.5M, 7.5 ml) y se agita durante 10 min. La mezcla es entonces extraída con éter, lavada con agua, secada y concentrada. Se cromatografía en columna (H:E, 4:1), para obtener 290 mg de etilenacetal de 6-metil-8-(3,3-dimetiloxiranyl)-5-octen-2-ona **44** (54%), 45 mg de 6-metil-8-(3,3,dimetiloxiranyl)-5-octen-2-ona **45** (8%) y 73 mg de etilenacetal de 4-[3-metil-3-(2-(3,3-dimetiloxiranyl)-etil)oxiranyl]-2-octanona **46** (13%).

- Etilenacetal de 6-metil-8-(3,3-dimetiloxiranyl)-5-octen-2-ona (**44**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 34a), δ: 5.18 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 3.94 (4H, m), 2.71 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.21-2.04 (5H, m), 1.63 (3H, s), 1.73-1.55 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.3 (3H, s), 1.26 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 34b), δ: 134.4 (C), 124.7 (CH), 109.9 (C), 64.7 (2 CH₂), 64.2 (CH), 58.4 (C), 39.1 (CH₂), 36.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 25.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 18.8 (CH₃), 16.0 (CH₃).
- 6-metil-8-(3,3,dimetiloxiranyl)-5-octen-2-ona (**45**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 35a), δ: 5.07 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 2.61 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.38 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.20 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 2.0-1.95 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.8-1.0 (4H, m), 1.49 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.18 (3H, s).

- Etilenacetal de 4-[3-metil-3-(2-(3,3-dimetiloxiranil)-etil)oxiranil]-2-octanona (**46**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 36a), δ : 3.93 (4H, m), 2.8-2.6 (2H, m), 1.9-1.0 (8H, m), 1.31 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.17 (3H, s).

Ciclación catalítica y desprotección del TMS. Obtención de **47**.



En un matraz se coloca Cp_2TiCl_2 (79 mg, 0.31 mmol, 0.4 eq) y Mn (347 mg, 6.3 mmol, 8 eq) y en otro el producto de partida **44** (0.2 g, 0.79 mmol), poniendo todos los matraces bajo argón 45 min. En un matraz de 250 ml se pone THF anhidro a desgasificar bajo argón 45 min. A continuación se añade THF a la mezcla de los metales y se deja bajo agitación durante media hora. Después se disuelve el producto **44** en el THF desoxigenado y se añade colidina (0.731 ml, 5.5 mmol, 7 eq), dejando unos minutos bajo Ar. Se vierte esta mezcla sobre la mezcla de metales, añadiendo TMSCl (0.4 ml, 3.1 mmol, 4 eq), y se deja agitando durante 50 minutos. Una vez finalizada la reacción se diluye con éter, se lava 2 veces con HCl 2N, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora. El crudo se columna (H:E, 4:3) obteniendo 112 mg del alcohol ciclado **47** (56%) y 57 mg del producto ciclado sililado **48**.

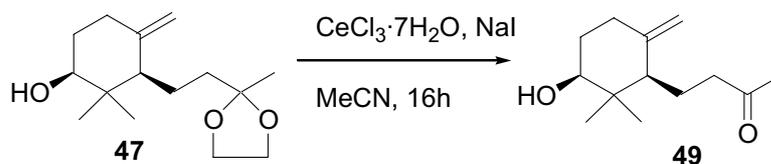
98 mg del producto sililado (3 mmol) se disuelven en THF y se ponen a agitar. A continuación se añade FTBA sólido (altamente hidrocópico) (4 eq, 378 mg) y se continúa agitando 50 minutos. Finalizada la reacción se diluye con AcOEt y salmuera, separando y lavando ambas fases. Las fases orgánicas se unen y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, evaporando a continuación el disolvente. Se purifica con técnicas cromatográficas (H:E, 4:3), obteniendo 65 mg del alcohol **47**(85%).

- Etilenacetal de 4-((3*SR*,1*RS*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-metilen-ciclohexil)-2-butanona (**47**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 37a), δ : 4.85 (1H, sa), 4.6 (1H, sa), 3.91 (4H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 4.3, 9.7$ Hz), 2.30 (1H, dt, $J = 4.6, 13.0$

Hz), 2.20-0.75 (8H, m), 1.3 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.69 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 37b), δ : 147.3 (C), 110.4 (C), 108.7 (CH_2), 77.4 (CH), 64.7 (2 CH_2), 51.8 (CH), 40.8 (C), 38.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 32.3 (CH_2), 26.0 (CH_3), 23.9 (CH_3), 19.8 (CH_2), 15.5 (CH_3).

- Etilenacetal de 4-((3*SR*,1*RS*)-3-trimetilsilaniloxi-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)-2-butanona (48). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 38a), δ : 4.80 (1H, s), 4.56 (1H, s), 3.91 (4H, m), 3.36 (1H, dd, $J = 3.9, 8.6$ Hz), 2.28 (1H, dt, $J = 5.2, 13.4$, Hz), 2.20-0.75 (8H, m), 1.29 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.70 (3H, s), 0.06 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 38b), δ : 148.0 (C), 110.5 (C), 108.5 (CH_2), 77.5 (CH), 64.8 (CH_2), 64.7 (CH_2), 52.4 (CH), 40.7 (C), 38.3 (CH_2), 32.5 (CH_2), 27.1 (CH_3), 26.6 (CH_3), 23.9 (CH_3), 20.3 (CH_2), 0.4 (CH_3).

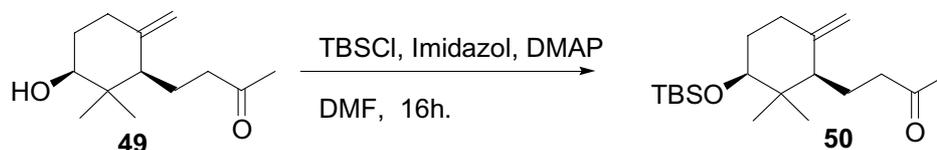
Desprotección del acetal.



Una solución del producto **47** (45 mg, 0.19 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (198 mg, 0.53 mmol) y NaI (16 mg, 0.95 mmol) en 14 ml de MeCN destilado se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Terminada la reacción se diluye con éter, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. Se obtiene un crudo de 42 mg que se purifica en columna de sílice (H:E, 1:1), para obtener 36 mg del producto desprotegido **49** (100%).

- 4-((3*SR*,1*RS*)-3-hidroxi-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil)-2-butanona (**49**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 39a), δ : 4.84 (1H, sa), 4.5 (1H, sa), 3.38 (1H, dd, $J = 4.1, 8.9$ Hz), 2.51 (1H, ddd, $J = 5.0, 9.1, 14.3$ Hz), 2.35-2.23 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.00-1.4 (6H, m), 1.01 (3H, s), 0.74 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 39b), δ : 209.3 (C), 147.2 (C), 108.8 (CH_2), 76.9 (CH), 52.0 (CH), 43.0 (CH_2), 40.6 (C), 32.2 (CH_2), 32.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 19.7 (CH_2), 16.2 (CH_3).

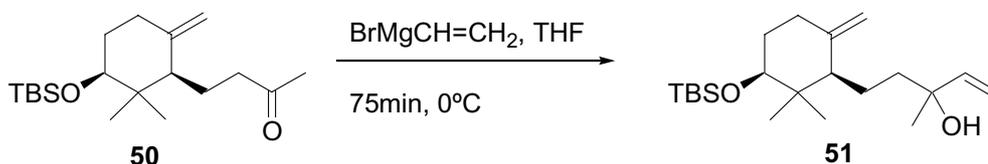
Protección del alcohol con TBSCl.



Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una disolución del producto **49** de partida (0.230 g, 1.13 mmol), TBSCl (0.742 g, 4.9 mmol), imidazol (0.335 g, 4.9 mmol) y DMAP (0.06 g, 0.49 mmol) en 13 ml de DMF anhidra. Transcurrido ese tiempo se para la reacción diluyendo con éter, lavando con HCl 10%, secando sobre Na₂SO₄ y evaporando. Se columna (H:E, 95:5), obteniendo 305 mg del producto **50** (80%) y recuperando 32 mg del producto de partida (99% rendimiento de la transformación).

- 4-[(3*SR*,1*RS*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil]-2-butanona (**50**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 40a), δ: 4.80(1H, sa), 4.48 (1H, sa), 3.38 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.1 Hz), 2.44 (1H, ddd, *J* = 7.1, 7.4, 17.1 Hz), 2.3 (1H, m), 2.21 (1H, ddd, *J* = 4.6, 8.1, 17.1 Hz), 2.08 (3H, s), 1.96 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.6 (1H, m), 1.51 (2H, m), 0.91 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.81 (3H, s), 0.02 (6H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 40b), δ: 209.7 (C), 148.1 (C), 109.1 (CH₂), 76.9 (CH), 52.4 (CH), 43.2 (CH₂), 40.4 (C), 32.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.9 (CH₃), 27.1 (CH₃), 25.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 21.0 (CH₂), 18.0 (C), -4.9 (CH₃).

Homologación de la cadena lateral.

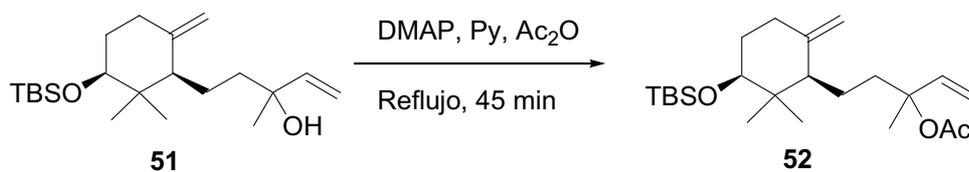


A una solución del producto de partida (67 mg, 0.2 mmol) en 2.5 ml de THF anhidro a 0°C se le añade bromuro de vinilmagnesio (0.62 mmol, 0.6 ml). Se agita la reacción durante 75 min. Luego se le añade disolución saturada de NH₄Cl y la mezcla se

diluye con éter dietílico. La fase orgánica es lavada con agua, salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y el disolvente es evaporado para dar un crudo que es cromatografiado en columna (H:E, 95), para obtener 57 mg del producto deseado **51** (73%) y recuperar 16 mg de **50** (92% rendimiento total).

- 5-[(3*SR*,1*RS*)-3-(*t*-butildimetilsilioxio)-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil]-3-metil-1-penten-3-ol (**51**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 41a), δ : 5.90 (1H,dd, $J = 10.7, 17.3$ Hz), 5.18 (1H,dd, $J = 1.5, 17.3$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 1.5, 10.7$ Hz), 4.79 (1H,d, $J = 2.1$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.38 (1H,dd, $J = 3.5, 6.7$ Hz), 2.23 (1H,m), 1.91 (1H,ddd, $J = 4.7, 7.6, 12.2$ Hz), 1.73 (1H, ddd, $J = 4.5, 8.4, 13.1$ Hz), 1.7-1.5 (6H, m), 1.21 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.82 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 41b), δ : 148.4 (C), 145.4 (CH), 118.9 (CH_2), 111.6 (CH_2), 76.9 (CH), 73.6 (C), 53.1 (CH), 41.9 (CH_2), 40.5 (C), 32.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.1 (CH_3), 27.4 (CH_3), 26.0 (CH_3), 25.9 (CH_3), 21.0 (CH_2), 18.1 (C), -4.1 (CH_3), -4.8 (CH_3).

Acetilación de alcohol terciario.

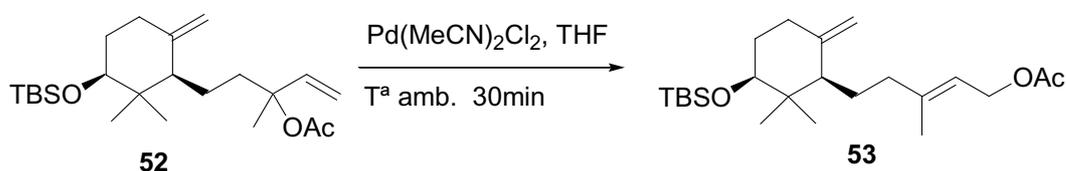


Se disuelve el alcohol de partida **51** (56 mg, 0.16 mmol) en 1 ml de Py a 0°C y se le añade Ac_2O (0.27 ml). Se deja agitando 10 minutos a esa temperatura y a continuación se pone a reflujo. Tras 15 h como queda producto de partida se añade DMAP (10 mg, 0.5 eq) y se deja 45 minutos más. Se para la reacción diluyendo con éter y lavando con HCl muy diluido. Se seca y evapora el disolvente, obteniendo un crudo que se purifica en columna de sílica (H:E, 4:1), para obtener 52 mg del producto acetilado **52** (83%).

- Acetato de 5-[(3*SR*,1*RS*)-3-(*t*-butildimetilsilioxio)-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil]-3-metil-1-penten-3-ilo (**52**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 42a), δ : 5.96 (1H, dd, $J = 10.9, 17.6$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 1.3, 17.6$

Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 1.3, 10.9$ Hz), 4.78 (1H, s), 4.53 (1H, s), 3.37 (1H, dd, $J = 3.5, 6.4$ Hz), 2.33 (2H, m), 1.92 (3H, s), 1.85-1.5 (8H, m), 1.5 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.86 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 42b), δ : 148.4 (C), 142.1 (CH), 113.1 (CH_2), 109.1 (CH_2), 83.4 (C), 76.8 (CH), 53.1 (CH), 40.4 (C), 39.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 27.3 (CH_3), 26.0 (CH_3), 25.9 (CH_3), 23.6 (CH_3), 20.8 (CH_2), 18.1 (C), -4.1 (CH_3), -4.9 (CH_3).

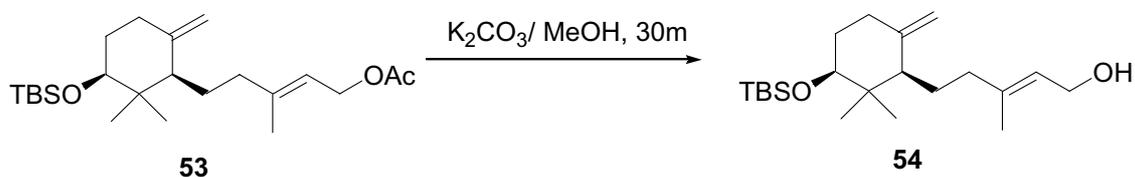
Reordenamiento alílico de **52** con $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$



Una solución del producto de partida **52** (52 mg, 0.13 mmol) y de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ (5.5 mg, 0.21 mmol) en 5.5 ml de THF anhidro se agita a temperatura ambiente 30 minutos. Se diluye la mezcla con éter, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía en columna de silicagel (H:E, 9:1), obteniendo 50 mg del producto isomerizado esperado **53** (96%).

- Acetato de 5-[(3*SR*,1*RS*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil]-3-metil-2-pentenilo (**53**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 43a), δ : 5.31 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.78 (1H, sa), 4.54 (1H, sa), 3.37 (1H, dd, $J = 3.6, 7.1$ Hz), 2.32 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, $J = 4.3, 7.2, 12.4$ Hz), 1.8-1.55 (7H, m), 1.67 (3H, s), 0.9 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.78 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 43b), δ : 171.6 (CH_3), 148.3 (C), 142.2 (C), 117.8 (CH), 108.8 (CH_2), 76.9 (CH), 61.6 (CH_2), 52.4 (CH), 40.4 (C), 38.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.1 (CH_3), 26.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 24.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 18.1 (C), 16.6 (CH_3), -4.1 (CH_3), -4.7 (CH_3).

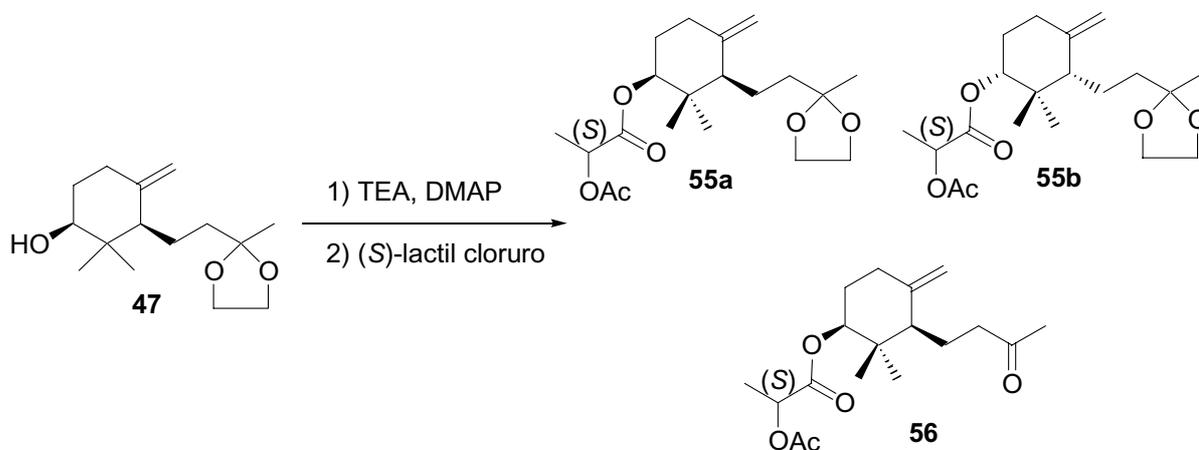
Saponificación de 53.



Se disuelve el acetato de partida **53** (54 mg) en 23 ml de una disolución 0.5 M de K_2CO_3 en MeOH y se deja agitando 30 minutos. La mezcla es después extraída con éter, lavada con H_2O , secada con Na_2SO_4 y concentrada a vacío. El nuevo residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice (H:E, 7:3) para dar 42.5 mg del alcohol deseado **54** (88%).

- 5-[(3*SR*, 1*RS*)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetil-6-metilenciclohexil]-3-metil-2-pentenol (**54**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 44a), δ : 5.38 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.8 (1H, s), 4.54 (1H, s), 4.12 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 3.6, 7.2$ Hz), 2.34 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.5, 12.3$ Hz), 1.9 (1H, ddd, $J = 4.3, 8.3, 12.9$ Hz), 1.8-1.45 (7H, m), 1.65 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.78 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), (espectro 44b), δ : 148.3 (C), 141.8 (C), 123.0 (CH), 108.7 (CH₂), 77.1 (CH), 59.4 (CH₂), 52.4 (CH), 40.5 (C), 38.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 18.2 (C), 16.4 (CH₃), -4.1 (CH₃), -4.8 (CH₃).

Intento racemización de 47 con el empleo de (*S*)-lactil cloruro



Sobre una disolución del alcohol **47** (713 mg, 3 mmol) a 0°C y bajo Ar en CH₂Cl₂, se añade DMAP (3 eq, 9 mmol), TEA (6.9 eq, 20 mmol, 2.92 ml) y 10 min después 0.78 ml de cloruro de ácido láctico (2 eq, 6 mmol). Conforme avanza la reacción aparece un color rojizo. A los 30 min se para la reacción diluyendo a 0°C con CH₂Cl₂, hielo y extraigo. La fase orgánica se lava con HCl muy diluido hasta pH neutro y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánica reunidas se lavan con NaHCO₃, se secan y evaporan. Se obtienen 1.2 g de crudo que se purifican en columna de sílice (H:E, 7:1), obteniendo 746 mg del producto protegido **55a+55b** (70%) y 454 mg de una mezcla de ese y del que tiene la cetona desprotegida **56**.

- 2-(*S*)-acetoxipropionato de (3*RS*,1*SR*)-2,2-dimetil-3-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-4-metilenciclohexilo (**55**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 45a), δ: 4.85 (1H, c, *J* = 7 Hz), 4.70 (1H, s), 4.55 (1H, m), 4.47 (1H, s), 3.73 (4H, s), 1.92 (3H, s), 2.2-0.8 (9H, m), 1.29 (3H, m), 1.1 (3H, s), 0.78 (3H, m), 0.63 (3H, m).
- 2-(*S*)-acetoxipropionato de (3*RS*,1*SR*)-2,2-dimetil-3-(3-oxobencil)-4-metilenciclohexilo (**56**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 46a), δ: 4.97 (1H, c, *J* = 7 Hz), 4.79 (1H, s), 4.65 (1H, m), 4.49 (1H, s), 2.45-0.8 (9H, m), 2.04 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.41 (3H, m), 0.90 (3H, s), 0.76 (3H, s).

PARTE SEGUNDA:
NUEVA ESTRATEGIA HACIA CROMANO
DERIVADOS

INTRODUCCIÓN

Dentro de la línea de trabajo de nuestro grupo de investigación sobre la Química de Terpenoides, durante la segunda mitad de la pasada década se dedicaron esfuerzos hacia la síntesis de compuestos marinos que estaban constituidos por una parte terpénica y otra polifenólica, como la puupehenona, el *ent*-cromazonarol y compuestos relacionados¹³⁹.

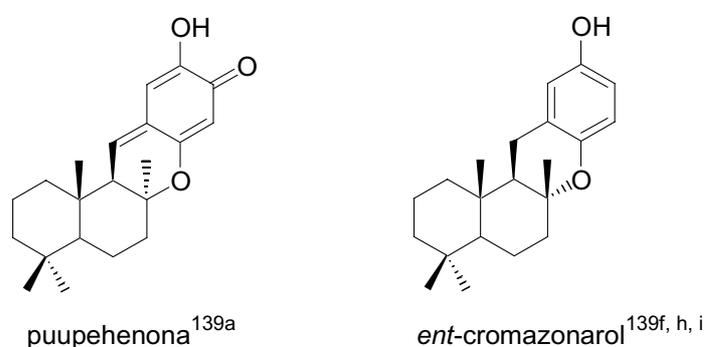
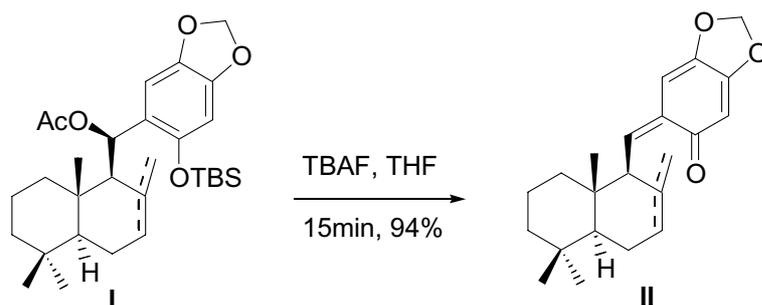


Figura 26

Durante el desarrollo del proceso sintético diseñado para acceder a este tipo de compuestos¹⁴⁰ se observó que el tratamiento con TBAF de intermedios tipo **I** conducía a la formación de las correspondientes *orto*-metilénquinonas **II**.

¹³⁹ a) Navi, B. N.; Perzanowski, H. P.; Ross, R. A.; Erdman, T. R.; Scheuer, P. J.; *Pure & Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1893-1900. b) Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J. K.; Burrier, R. E.; Ahn, H.-S.; Boykow, G. C.; Patel, M.; Pomponi, S. A.; *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1995**, *5*, 605-610. c) Minale, L.; Riccio, R.; Sodano, G.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3401-3404. d) Locke, E. P.; Hecht, S. M.; *Chem. Commun.* **1996**, 2717-2718. e) An, J.; Wiemer, D. F.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8775-8779. f) Kurata, K.; Taniguchi, K.; Suzuki, M.; *Phytochem.* **1996**, *41*, 749-752. g) Fenical, W.; Sims, J. J.; Squatrito, D.; Wing, R. M.; Radlick, P.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2383-2386. h) Cimino, G.; De Stefano, S.; Fenical, W.; Minale, L.; Sims, J. J.; *Experientia*, **1975**, *31*, 1250-1254. i) Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; *Experientia*, **1975**, *31*, 1117-1118.

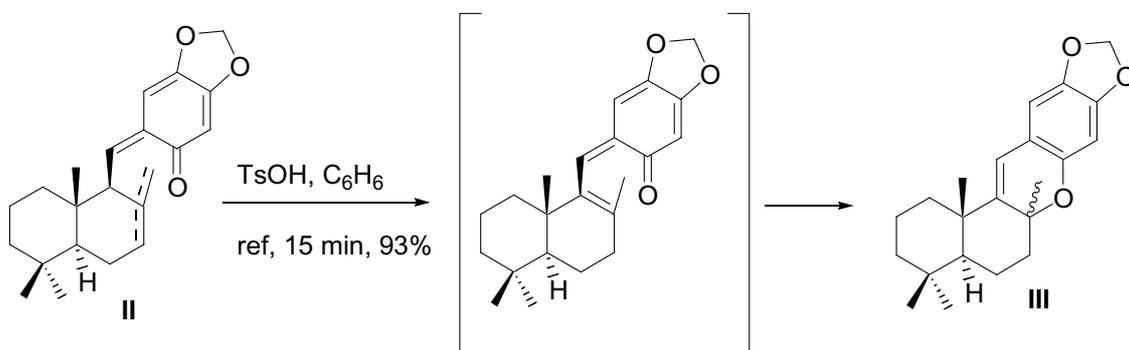
¹⁴⁰ a) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325-2328 b) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101-8104 c) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5635-5650 d) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325-2328. e) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V.; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15181-15208.



Esquema 85

En el transcurso de estos estudios se comprobó también que el tratamiento de intermedios sintéticos tipo **II** en medio ácido prótico sufría una rápida ciclación hacia benzopiranos tipo **III**.

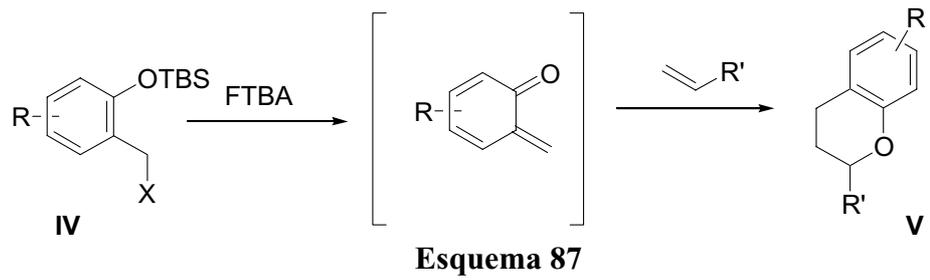
Para justificar esta reactividad, se propuso una isomerización inicial del doble enlace y posterior reacción electrocíclica, según se muestra en el **Esquema 86**.



Esquema 86

Con estos antecedentes, y teniendo en cuenta los problemas/desventajas que presentan la mayoría de los protocolos descritos en bibliografía para generar *o*-MQ¹⁴¹, se propuso como objetivo de la Tesis Doctoral confirmar que el tratamiento con F⁻ sobre sustratos relacionados a **IV**, permite la fácil eliminación de X (grupo saliente) y por tanto la generación de *orto*-metilénquinonas. Las *o*-MQ así generadas serán atrapadas con dienófilos activados, abriendo así una nueva ruta hacia compuestos que presentan la estructura **V**.

¹⁴¹ a) Katada, T.; Eguchi, S.; Esaki, T.; Sasaki, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1984**, 2649-2653 b) Pettigrew, J. D.; Bexrud, J. A.; Freeman, R. P.; Wilson, P. D.; *Heterocycles*, **2004**, 62, 445-452 c) Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M.; *Chem. Commun.* **1999**, 691-692 d) Loubinoux, B.; Miazimbakana, J.; Gerardin, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1939-1942.



ANTECEDENTES

1. La reacción de Diels-Alder en síntesis orgánica.

La reacción de Diels-Alder describe la adición de un 1,3-dieno y un dienófilo para dar un anillo de seis miembros con una o dos insaturaciones dependiendo del dienófilo utilizado. La primera vez que se describió fue en 1928 por Diels y Alder¹⁴² y hoy en día sigue siendo uno de los procesos sintéticos más importantes, pues presenta una excelente quimio y regioselectividad, así como una alta diastereoselectividad en numerosos casos. Además posee una alta eficiencia atómica y permite la síntesis de moléculas complejas a partir de materiales de partida bastante sencillos, especialmente en los casos en los que el dieno o el dienófilo se forman “in situ” dando lugar a una serie de reacciones en cadena. Por otro lado presenta un rango muy amplio de posibilidades de aplicación, ya que no sólo permite la síntesis de ciclohexenos y 1,4-ciclohexadienos, sino también el acceso a diferentes heterociclos cambiando las posiciones a y d en el butadieno ó e y f en el alqueno por un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno y azufre, y menos frecuentemente por otros como fósforo, boro, silicio y selenio (Figura 27). En estos casos la reacción pasa a llamarse de hetero Diels-Alder. Se han publicado varias revisiones sobre las reacciones de hetero Diels-Alder¹⁴³.

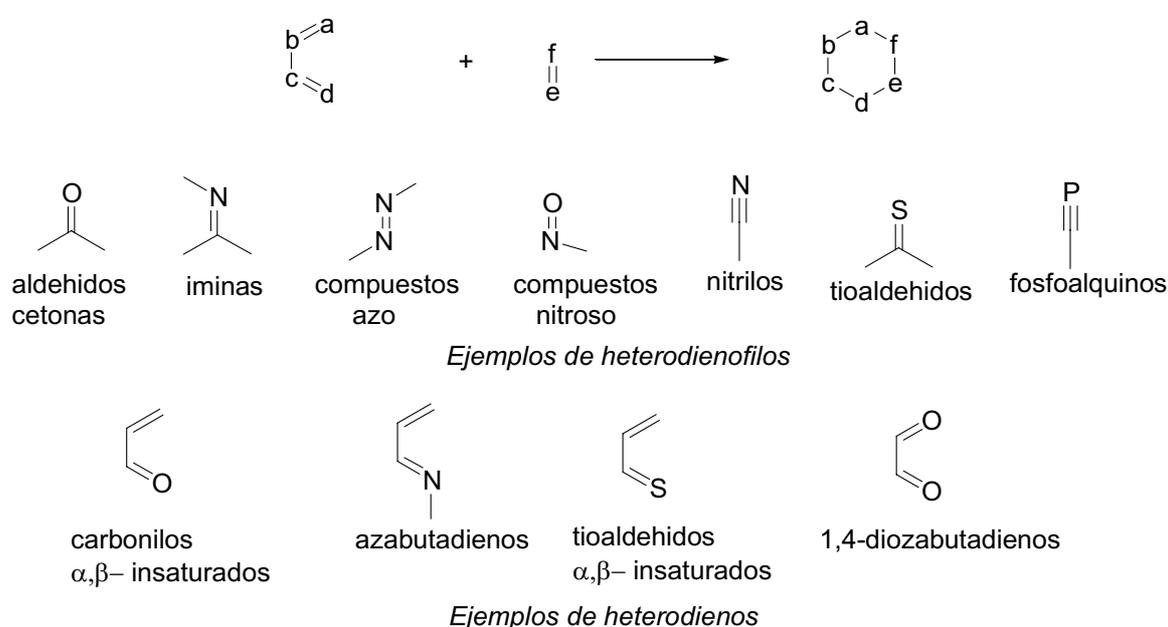
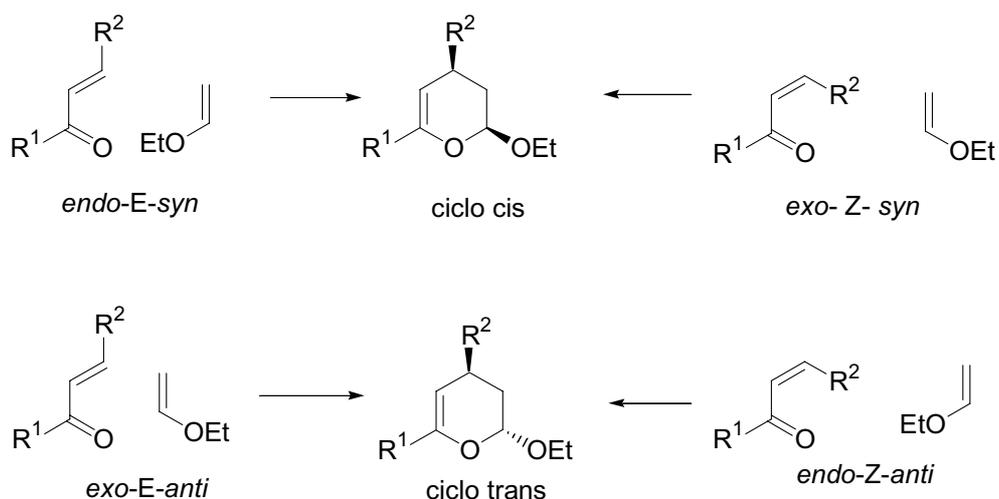


Figura 27

¹⁴² Diels, O.; Alder, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460:98.

Existe una gran controversia sobre si las reacciones de Diels-Alder también ocurren en la naturaleza, pero no se ha podido llegar a conclusiones definitivas debido a que las enzimas encargadas de catalizarlas no han sido aisladas¹⁴⁴, aunque se han sintetizado anticuerpos capaces de producir esta reacción¹⁴⁵. De todos modos reacciones pericíclicas, electrocíclicas y reordenamientos sigmatrópicos si ocurren en la naturaleza, como por ejemplo en las reacciones de biosíntesis de las vitaminas D y B₁₂¹⁴⁶, por lo que es probable que las enzimas encargadas de reacción de Diels-Alder se aislen próximamente.

La estereoquímica del producto en la reacción de Diels-Alder o las hetero Diels-Alder depende de la geometría de los posibles estados de transición. Atendiendo a la orientación *endo* o *exo* del dienófilo y de la configuración *E* o *Z* del dieno, cuatro son las posibles estructuras del estado de transición, como se muestra en el siguiente esquema para una reacción intermolecular de un 1-oxa-1,3-butadieno.



No hay una definición clara para referirse a orientación *endo* o *exo* para una reacción intermolecular. La siguiente regla se utiliza para las reacciones de Diels-Alder intermoleculares: la orientación del dienófilo en el que el sustituyente que posea la mayor prioridad siguiendo las reglas de Cahn-Ingold-Prelog quede debajo o encima del

¹⁴³ a) Weinreb SM (1991) In: Trost BM (ed) Comprehensive Organic Synthesis. Pergamon, Oxford, 5, p 401-449. b) Boger DL (1991) In: Trost BM (ed) Comprehensive Organic Synthesis. Pergamon, Oxford, 5, p 451-512. c) Stereoselective Heterocyclic Synthesis I. Metz P. Springer 1997.

¹⁴⁴ a) Laschat, S. *Angew Chem* **1996**, *108*, 313; *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, *35*, 289-291 b) Pindur, U.; Schneider, G. H.; *Chem Soc. Rev.* **1994**, *23*, 409-415.

¹⁴⁵ Schultz, P. G.; Lerner, R. A. *Science*, **1995**, *269*, 1835-1842.

¹⁴⁶ Tietze, L. F.; Schulz G. *Chem. J. Eur.* **1997**, *3*, 523-529.

dieno se llama *endo*. La contraria se llamará *exo*. Para reacciones del hetero Diels-Alder la norma quedaría de la siguiente manera: es llamada orientación *endo* aquella en la que el sustituyente del dienófilo queda más cercana al heteroátomo del dieno que formará parte del ciclo. Si en el dieno hay dos heteroátomos habrá que tener en cuenta el heteroátomo con mayor prioridad siguiendo la regla de Cahn-Ingold-Prelog. Para reacciones intramoleculares la orientación *endo* es aquella en la que la cadena que une dieno y dienófilo queda encima o abajo del dieno.

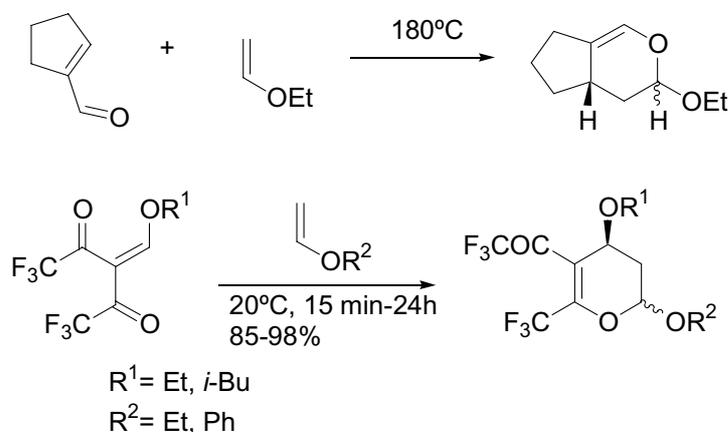
Atendiendo a las estructuras de los estados de transición, se puede ver como el aducto *cis* se puede formar tanto a partir de la orientación *endo-E-syn* como de la *exo-Z-syn*, mientras que el aducto *trans* se puede obtener la orientación *exo-E-anti* o de la *endo-Z-anti*. Para el caso de reacciones intramoleculares la situación se simplifica ya que la estructura de transición *endo-Z-anti* no se considera pues presenta una alta energía.

2. Reacciones de Oxa Diels-Alder con 1-Oxa-1,3-butadienos.

2.1 Introducción.

La reacción de Diels-Alder de una cetona o aldehído α,β -insaturado con un alqueno rico en electrones como es un enol éter, tienol éter, acetal de cetona, enamina, alquil éter o amino cetona, así como algunos alquenos sencillos, supone un excelente acceso a 3,4-dihidro-2H-piranos, que son útiles precursores para la síntesis de carbohidratos, iridoides, micotoxinas y otros productos naturales. La reacción es controlada principalmente por la interacción del LUMO del 1-oxa-1,3-butadieno y el HOMO del dienófilo, lo cual supone una reacción de Diels-Alder de demanda inversa. Es normalmente una reacción concertada no sincrónica con retención de la configuración en el dienófilo. Grupos electrón atrayentes en el dieno favorecen la reactividad ya que bajan la energía del LUMO del oxabutadieno, favoreciendo el transcurso de la reacción incluso a temperatura ambiente y con dienófilos no activados. Las mismas consideraciones se tienen que tener en cuenta para el dienófilo. La reacción de Diels-Alder con oxabutadienos presenta normalmente una alta regioselectividad, y además en presencia de ácidos de Lewis la regioselectividad y la reactividad aumentan. Dependiendo de las condiciones de generación del oxabutadieno la selectividad

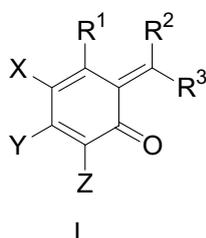
endo/exo varía. Sin duda, algo de gran interés sobre estas reacciones, es que permiten la generación de moléculas complejas a partir de compuestos de partida bastante simples.



Esquema 89

2.2 Características generales de orto-metilén quinonas, un tipo específico de 1-Oxa-1,3-butadienos.

Las *o*-metilén ciclohexadienonas, más comúnmente conocidas como *orto*-metilén quinonas (*o*-MQ), como son **I** o sus análogos β -sustituídos (R^2 o $R^3 \neq \text{H}$, Fig. 28), son altamente reactivas y se comportan como intermediarios ampliamente presentes en la naturaleza. Para limitar el tamaño de esta introducción, nos limitaremos a estudiar las *o*-MQ de reactividad y estructura más similar a aquellas que serán objeto de estudio en este trabajo.



$R^1, X, Y, Z =$ cualquier grupo
 $R^2, R^3 =$ sin heteroátomos conjugados con *o*-MQ

Figura 28

Son las especies responsables de la bioactividad de muchos productos naturales¹⁴⁷. Destaca su participación, en compuestos anticancerígenos¹⁴⁸ como por ejemplo la mitomicina C¹⁴⁹, antraquinona, daunomicina¹⁵⁰, steffimicina¹⁵¹, nogalamicina¹⁵², menogaril¹⁵³ y aclacinomicina A¹⁵⁴; en agentes antibacterianos como puede ser el totarol¹⁵⁵; en antidiabéticos eficaces, como la troglitazona¹⁵⁶; en agentes antioxidantes como la vitamina E¹⁵⁷. Además tienen un importante papel en procesos de transferencia de electrones y transporte de energía a través de la vitamina K¹⁵⁸ y coenzima Q, o intervienen en procesos de defensa frente a infecciones en diversas plantas. Todo ello evidencia el amplísimo rango de aplicaciones biológicas, que justifica el tremendo interés sintético que suscitan (Esquema 90).

¹⁴⁷ a) Buchan, G. M.; Turner, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1326-1332. b) Wang, Q. P.; Dechert, U.; Jirik, F.; Withers, S. G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *200*, 577-583. c) Peter, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 555-570.

¹⁴⁸ Moore, H. W. *Science* **1977**, *197*, 527-532.

¹⁴⁹ a) Li, V. S.; Choi, D.; Tang, M. S.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3765-3766. b) Johnson, D. A.; Augunt, P. R.; Shackleton, C.; Liu, H. W.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2576-2577.

¹⁵⁰ Gaudiano, G.; Resing, K.; Koch, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6537-6544.

¹⁵¹ Brodasky, T. F.; Reusser, F. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 809-813.

¹⁵² Wiley, P. F.; MacKellar, F. A.; Caron, E. L.; Kelly, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 663-668

¹⁵³ Boldt, M.; Gaudiano, B.; Haddadin, M. J.; Koch, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2283-2292.

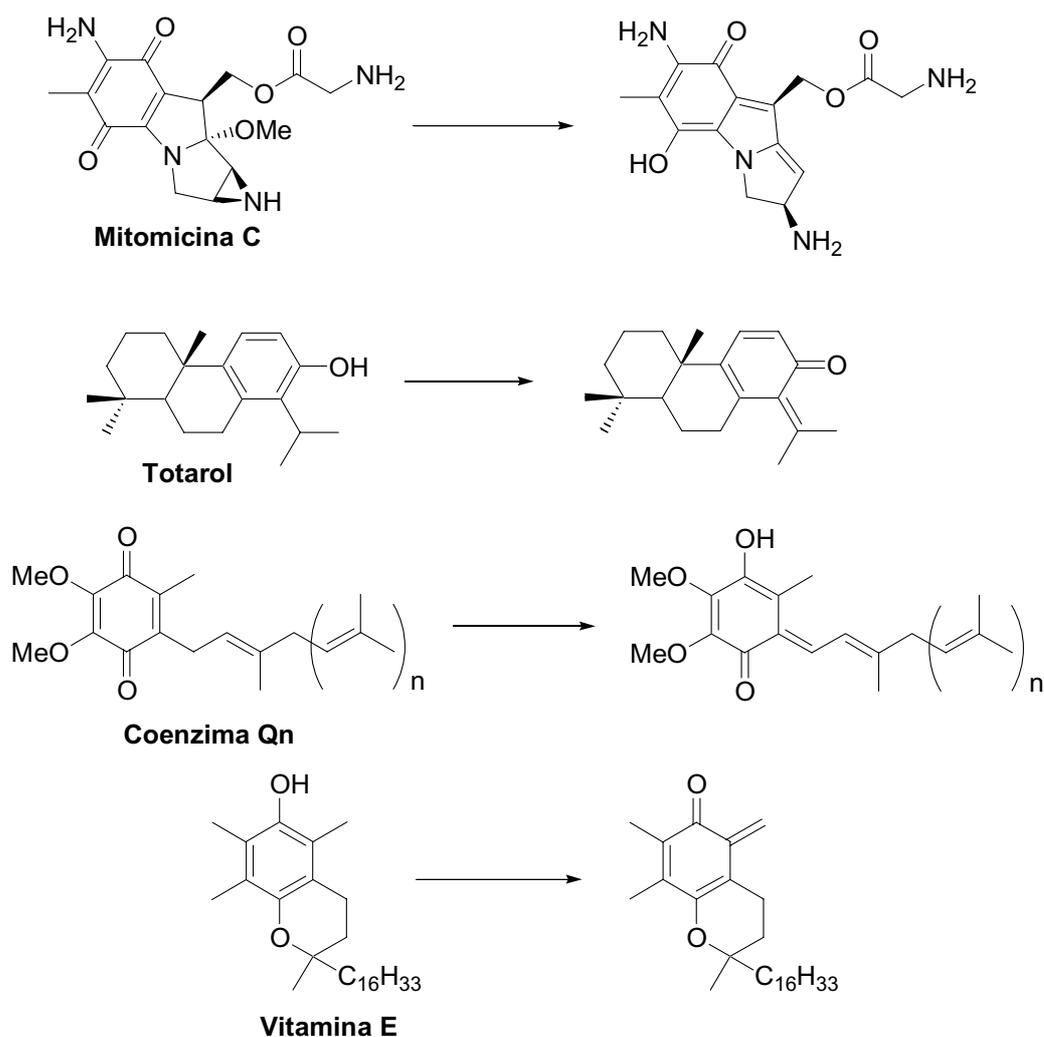
¹⁵⁴ Oki, T.; Kitamura, I.; Yoshimoto, A.; Matsuzawa, Y.; Shibamoto, N.; Ogasawara, T.; Inui, T.; Takamatsu, A.; Takeuchi, T.; Masuda, T.; Hamada, M.; Suda, H.; Ishizuka, M.; Sawa, T.; Umezawa, J. *J. Antibiot.* **1979**, *332*, 791-800.

¹⁵⁵ Evans, G. B.; Furneaux, T. H.; Gravestock, M. B.; Lynch, G. P.; Scott, G. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1953-1964.

¹⁵⁶ Kassahun, K.; Pearson, P. G.; Tang, W.; McIntosh, I.; Leung, K.; Elmore, C.; Dean, D.; Wang, R.; Doss, G.; Baillie, T. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 62-70.

¹⁵⁷ a) Lloyd, H. A.; Sokoloski, E. A.; Strauch, B. S.; Fales, H. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 299-301. b) Bowry, V. W.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5456-5467. c) Chauhan, M.; Dean, F. M.; Hindley, K.; Robinson, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1141-1142.

¹⁵⁸ a) Leary, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 2248-2250. b) Balakrishnan, G.; Umopathy, S. *J. Mol. Struct.* **1999**, *475*, 5-11.



Esquema 90

A pesar de su amplia variabilidad en cuanto a grupos funcionales, que implica un abundante potencial sintético, las *o*-MQ no han sido usadas extensamente en síntesis totales de productos naturales. Entre sus aplicaciones destacan principalmente las síntesis de cumarinas y fenoles *o*-funcionalizados¹⁵⁹ (abundantes en fuentes naturales terrestres y marinas), la síntesis de carpanona u otros lignanos¹⁶⁰, de iridoides¹⁶¹, de Margaspidin y calixarenos¹⁶² y de Precoceno I¹⁶³ (Esquema 91).

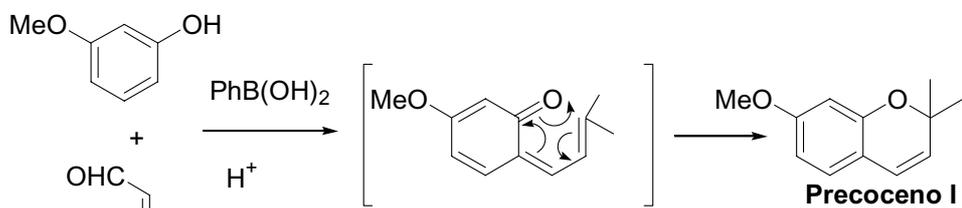
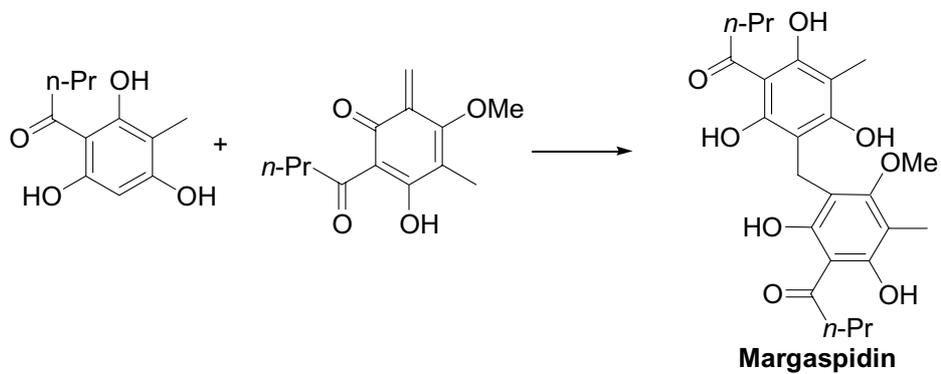
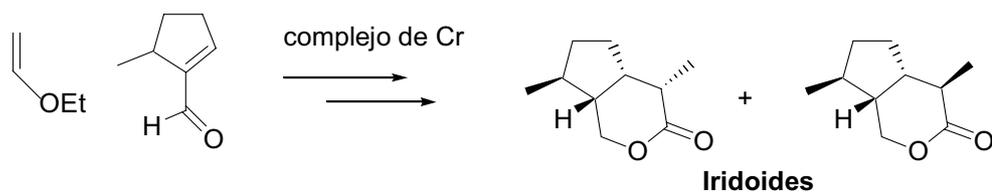
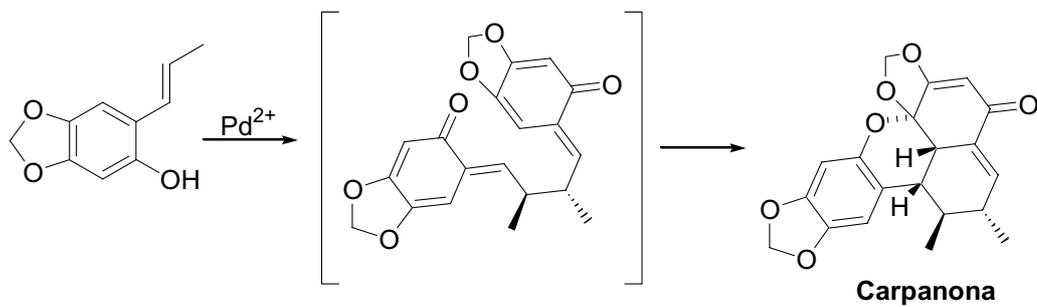
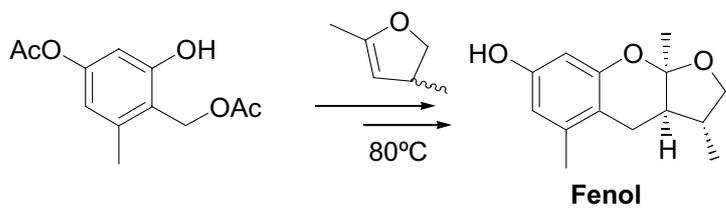
¹⁵⁹ Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. T.; *Org. Lett.* **2004**.

¹⁶⁰ a) Chapman, O. L.; Engel, M. R.; Springer, J.P.; Clardy, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6696-6698

b) Iyer, M. R.; Trivedi, G. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1662-1664. c) Maeda, S.; Masuda, H.; Tokoroyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 935-940.

¹⁶¹ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563-2565.

¹⁶² a) Penttila, A.; Kapadia, G. J.; Fales, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4402-4403. b) Ito, K.; Yamamori, Y.; Ohba, Y.; Sone, T. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1167-1177. c) No, K. W.; Kim, J. E.; Kwon, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8453-8456. d) Hampton, P. D.; Bencze, Z.; Tong, W.; Daitch, C. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4838-4843. e) No, K.; Hwang, K. W. *J. Kor. Chem.* **1993**, *37*, 978-981. f) Takemura, H.; Yoshimura, K.; Khan, I. U.; Shinmyozu, T.; Inazu, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5775-5778.



Esquema 91

El principal motivo de su relativamente baja utilización es consecuencia de su gran inestabilidad, cuestión por la que se llegó incluso a cuestionar su existencia. Sin embargo existen numerosas evidencias de su formación *in situ*, a través de la identificación de los productos de transformación, principalmente de sus dimerizaciones, trimerizaciones, [4+2] cicloadiciones intra e intermoleculares y de su capacidad de atrapar nucleófilos.

En 1907, Fries fue el primero que sugirió que la *o*-MQ era el intermediario en la formación de dímeros y trímeros de diversas reacciones¹⁶⁴. Durante los siguientes 50 años, se utilizó su hipotética estructura para justificar numerosas observaciones de reactividad, hasta que en 1963, Gardner¹⁶⁵ consiguió las primeras pruebas de su estructura mediante un análisis espectroscópico a -100°C . Otras evidencias se presentan en una serie de recientes publicaciones de Amouri et al., donde se describe la preparación de complejos- π organometálicos que contienen varias *o*-MQ como donores η^4 con Os, Rh e Ir.¹⁶⁶

Existen varias revisiones detalladas sobre la química y aplicaciones de *o*-MQ. Turner en 1964 hizo una primera revisión que se centraba en la predilección de las *o*-MQ en formar dímeros y trímeros, e indicaba ya ejemplos de reacciones con nucleófilos y olefinas ricas en electrones¹⁶⁷. Schleigh revisó las aplicaciones sintéticas de *o*-MQ en 1971¹⁶⁸ y Desimoni et al. estudiaron su uso como heterodienos en reacciones de Diels-Alder en 1975¹⁶⁹. Wakselman estudió sus aplicaciones biológicas en 1975, centrandose en su actividad como inhibidor y su uso como grupo protectores de aminoácidos¹⁷⁰. Boger y Weinreb revisaron los métodos de síntesis y sus aplicaciones en reacciones de Diels-Alder de demanda inversa en 1987¹⁷¹. En 1996, Wan et al. compilaban métodos fotolíticos hacia las *o*-MQ¹⁷². Finalmente Pettus en 2002 hizo una revisión general sobre lo publicado anteriormente, incluyendo su síntesis y reactividad¹⁷³.

¹⁶⁴ Fries, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 353, 339-356.

¹⁶⁵ Brandon, R. L.; Sarrafzadeh, H.; Gardner, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5515.

¹⁶⁶ a) Amouri, H.; Besace, Y.; Le Bras, J.; Vaissermann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6171-6171. b) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grotjahn, D. B. *Organometallics* **2000**, 19, 1740-1748. c) Amouri, H.; Vaissermann, J.; Rager, M. N.; Grothajhn, D. B. *Organometallics* **2000**, 19, 5143-5148.

¹⁶⁷ Turner, A. B. *Quart. Rev.* **1964**, 18, 347-360.

¹⁶⁸ Schleigh, W. R. *Org. Chem. Bull.* **1971**, 43, 1-3

¹⁶⁹ Desimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 651-692.

¹⁷⁰ Wakselman, M. *Nov. J. Chim.* **1983**, 7, 439-447.

¹⁷¹ Boger, D. L.; Weinreb, S. *Hetero Diels-Alder Meth.* **1987**, 193-199.

¹⁷² Wan, P.; Barker, B.; Diao, L.; Fischer, M.; Shi, Y.; Yang, C. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 465-475.

¹⁷³ Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367-5405.

2.3 Métodos sintéticos para generar *orto*-metilénquinonas.

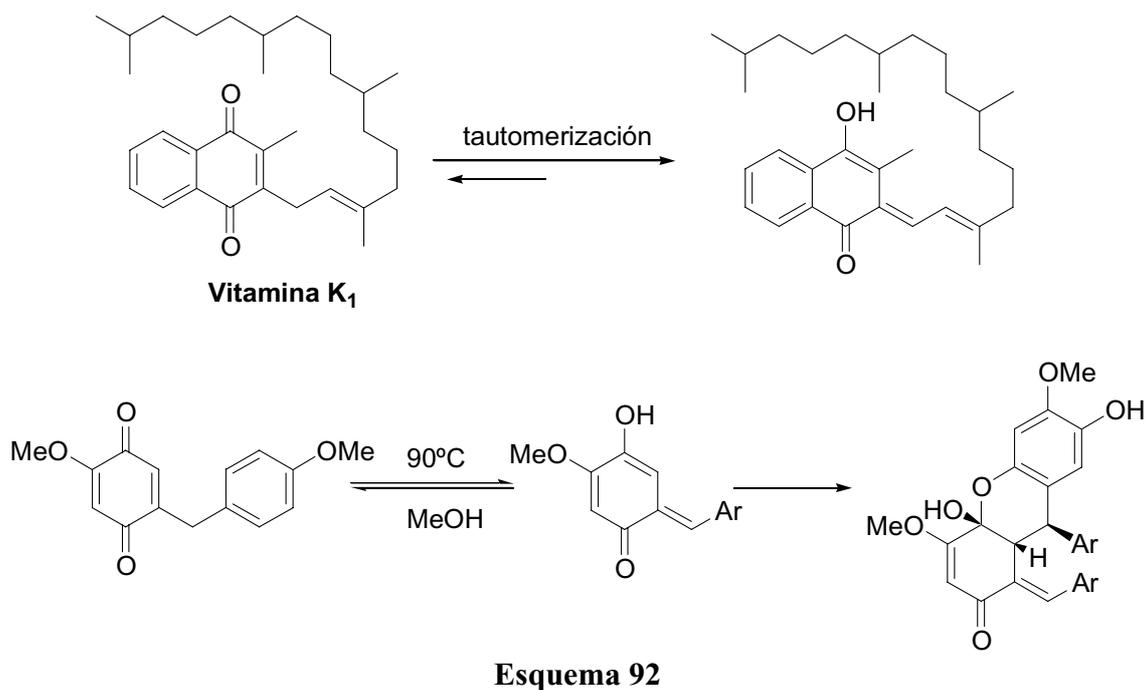
Muchas de las técnicas sintéticas para producir *o*-MQ están basadas en las secuencias bioquímicas usadas en la naturaleza, si bien los métodos de laboratorio son menos específicos, y siempre producen dimerizaciones. De todos modos, se puede afirmar que las condiciones asociadas a la generación de la *o*-MQ van a tener gran influencia en el tipo de sus aplicaciones sintéticas.

a) Generación por tautomerización.

Una *p*-quinona α -sustituida con un protón alílico adyacente al anillo de la quinona puede formar una *o*-MQ por tautomerización (Esquema 92). El ejemplo biológico más típico lo constituye la vitamina K₁, que juega un papel importantísimo en la coagulación de la sangre, vía un ciclo redox en el que está implicado su tautómero¹⁷⁴. En el laboratorio Jurd et al. fueron de los primeros en demostrar que una tautomerización hacia una *o*-MQ podía usarse en una secuencia sintética hacia el hemicetal que muestra el **Esquema 6**¹⁷⁵.

¹⁷⁴ Takahashi, O. *Arch. Toxicol.* **1988**, 62, 325-327.

¹⁷⁵ a) Jurd, L.; Roitman, J. N. *Tetrahedron* **1978**, 34, 57-62. b) Jurd, L. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 347-352. c) Jurd, L.; Roitman, J. N.; Wong, R. Y. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1041-1054. d) Jurd, L.; Roitman, J. N. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1567-1574. e) Jurd, L.; Wong, R. Y. *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 137-154.



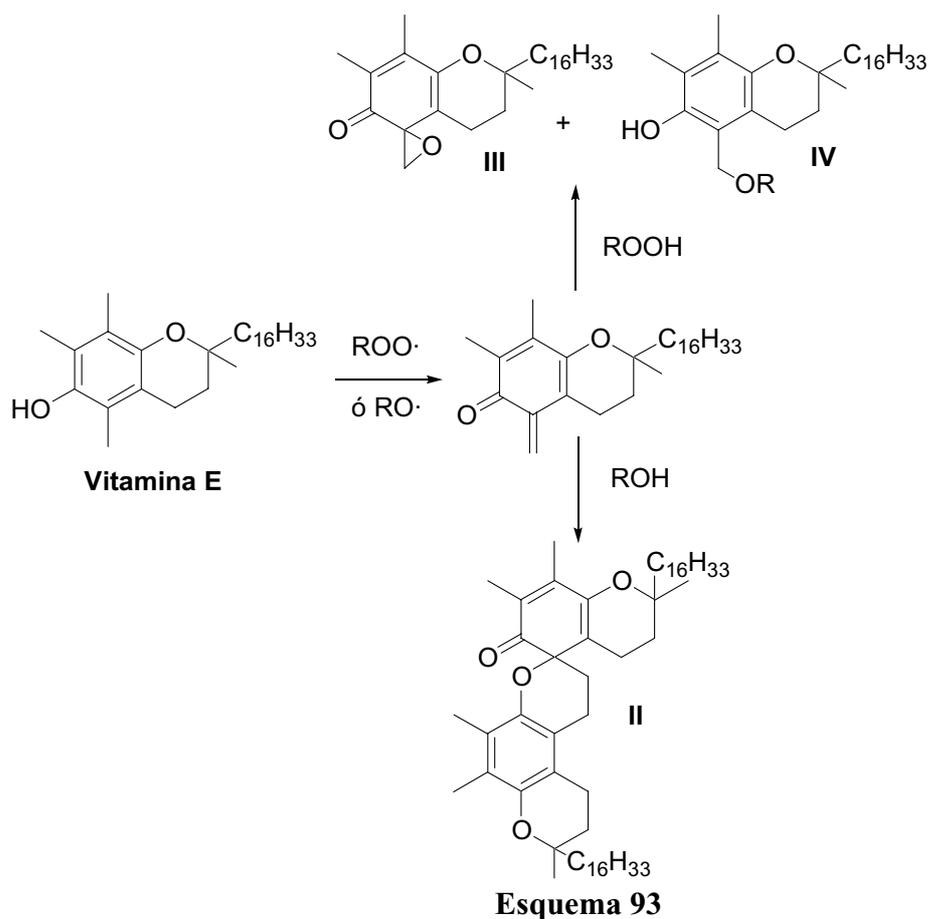
b) A partir de una oxidación.

Han sido descritos numerosos agentes oxidantes capaces de generar la *o*-MQ a partir de hidróxilos fenólicos, pero hay que tener en cuenta ciertas restricciones en función de los grupos que contengan los precursores. Además también hay que considerar que la *p*-MQ es más estable que la *o*-MQ, por lo que se formará más fácilmente, limitando su potencial sintético. Este método ha sido usado preferentemente para iniciar reacciones intramoleculares. Uno de los ejemplos más comunes e interesantes es el de la vitamina E, que actúa como un potente antioxidante celular. Cuestión interesante es que dependiendo del oxidante utilizado la reacción avanza en distintos sentidos. Por ejemplo radicales alcóxidos conducen al dímero **II**, mientras que radicales peróxidos llevan a los derivados **III** y **IV** (Esquema 93)¹⁷⁶. Los grupos de Mills, Nixon¹⁷⁷ y Dean¹⁷⁸ han estudiado la regioselectividad de estas reacciones.

¹⁷⁶ a) Skinner, W. A.; Alaupovic, P. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2854-2858. b) Suarna, C.; Craig, D. C.; Cross, K. J.; Southwell-Keely, P. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1281-1284.

¹⁷⁷ a) Mills, W. H.; Nixon, I. G. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2510-2525. b) Badger, G. M. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1951**, *5*, 147-170.

¹⁷⁸ Dean, F. M.; Orabi, M. O. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2617-2624.



Waters et al.¹⁷⁹ fue uno de los primeros en investigar la generación de *o*-MQ mediante oxidantes con un propósito sintético, y para ello usó el Ag₂O, reactivo que aún se considera el más efectivo para conseguir reacciones intra e intermoleculares¹⁸⁰. Otros oxidantes usados son K₃Fe(CN)₆, PbO₂, DDQ, DMDO, [O₂¹] u oxidación electroquímica¹⁸¹.

c) Generación térmica.

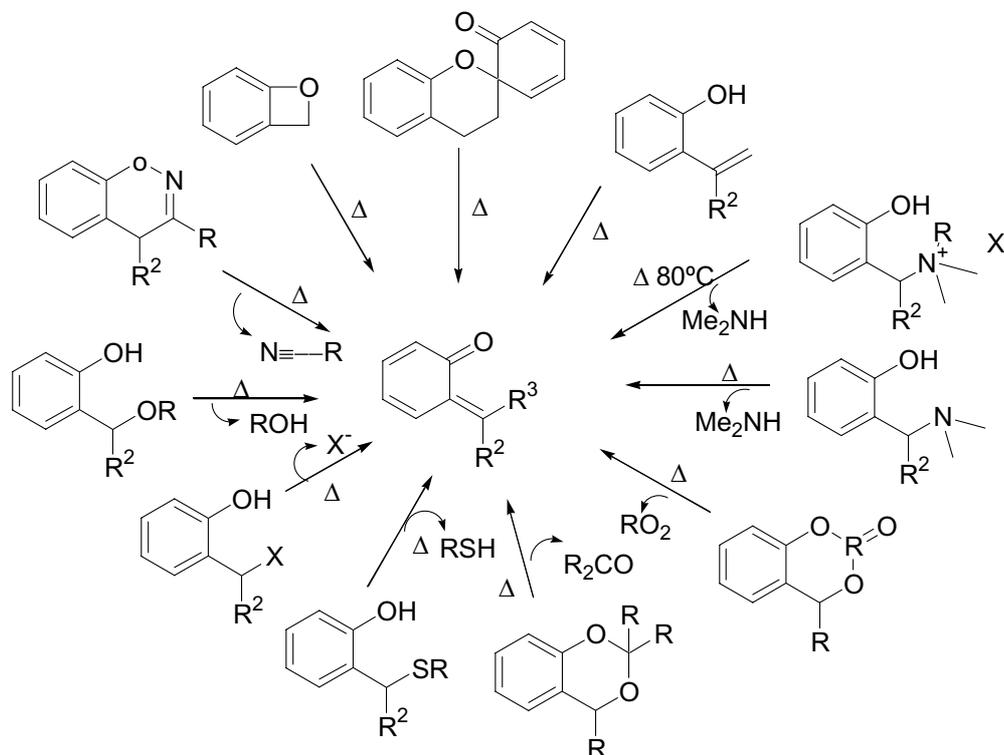
Es el método más usado para la generación de *o*-MQ en laboratorio, pero tiene como contrapartidas el que sea necesario el uso de reactivos térmicamente estables, que se

¹⁷⁹ Moore, R. F.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 243-246.

¹⁸⁰ Bolon, D. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 715-719, 3666-3670.

¹⁸¹ a) Cook, C. D.; Butler, L. C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 227-229. b) Kasturi, T. R.; Jayaram, S. K.; Sattigeri, J. A.; Pragnacharyulu, P. V. P.; Row, T. N. G.; Renuka, K.; Venkatesan, K.; Begun, N. S.; Munirathinam, N. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7145-7158. c) Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7919-7926. d) Chiba, K.; Arakawa, T.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2939-2942. e) Adam, W.; Sauter, M.; Zunkler, C. *Chem. Ber.* **1995**, 127, 1115-1118. f) Matsumoto, M.; Kuroda, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3253-3256.

favorecen las dimerizaciones (por lo que se recomienda para reacciones intramoleculares) y que origina mezcla de diastereómeros.



Esquema 94

Por norma general procesos en los que hay implicada conjugación y otros factores estabilizantes favorecen el uso de temperaturas más bajas. Se han descrito un gran número de precursores para su síntesis (Esquema 94). Discusión mas detallada sobre sus características se puede encontrar en trabajos de la referencia 182¹⁸².

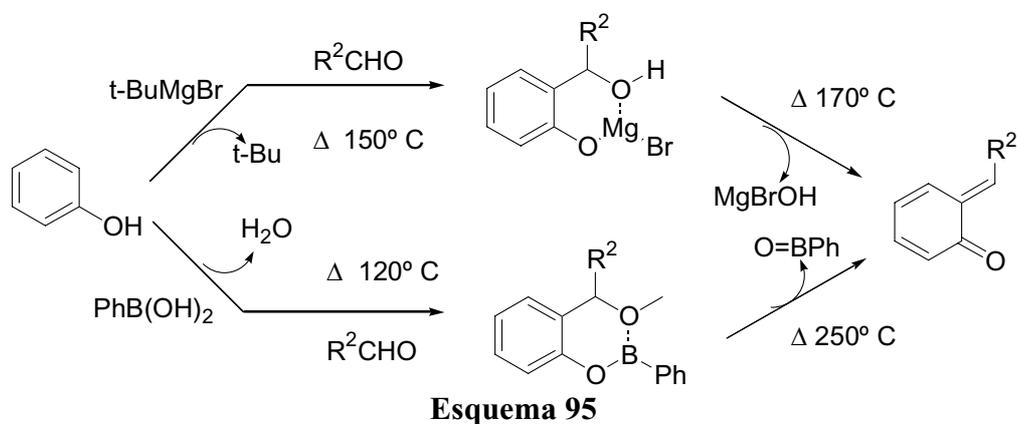
En el Esquema 95 se muestra uno de los mejores protocolos sintéticos, ya que conduce a una gran variedad de *o*-MQ a las que se accede rápidamente por *orto*-alquilación del fenol de partida mediante un proceso que implica la utilización de aldehídos y ácidos fenilborónicos¹⁸³ ó magnesianos¹⁸⁴. El método que emplea ácidos

¹⁸² a) Dorrestijn, E.; Kranenburg, M.; Ciriano, M. V.; Mulder, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3012-3018. b) Britt, P. F.; Buchanan, A. C.; Cooney, M. J.; Martineau, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1376-1389. c) Rosenau, T.; Habicher, W. D.; Potthast, A.; Kosma, P. *Synlett* **1999**, 291-294. d) Fixler, N.; Salez, H.; Demeunynck, M.; Lhomme, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1649-1652. e) Sheppard, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3297-3306. f) Buyukkidan, B.; Bilgic, S.; Bilgic, O. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1263-1270. g) Yamato, T.; Matsumoto, J.; Sato, M.; Fujita, K.; Nagano, Y. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 74-75. (h) Goldschmidt, Z.; Levinger, S.; Gottlieb, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7273-7276.

¹⁸³ a) Lau, C. K.; Williams, H. W. R.; Tardiff, S.; Dufresne, C.; Scheiget, J.; Belanger, P. C. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1384-1387. b) Chambers, J. D.; Crawford, J.; Williams, H. W. R.; Dufresne, C.; Schiegetz, J.; Bernstein, M. A.; Lau, C. K. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1717-1732.

¹⁸⁴ a) Casiraghi, G.; Cornia, M.; Casnati, G.; Fava, G. G.; Belicni, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 271-273. b) Murphy, W. S.; Culhane, A.; Duffy, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 3397-3400.

fenilborónicos es más cómodo de usar debido a la estabilidad del intermedio y más versátil pues se puede usar tanto para reacciones intra y intermoleculares.



d) Generación fotoquímica.

Partiendo de los precursores representados en el **Esquema 94**, se puede acceder a *o*-MQ mediante generación fotoquímica a temperatura ambiente (Figura 29). Sin embargo su uso no está extendido, debido a que presenta fundamentalmente dos problemas. Por un lado, muchos de los precursores son inestables y difíciles de purificar, y por otro la transformación fotoquímica necesita alta energía para formar las *o*-MQ, y una luz de alta energía puede excitar simultáneamente a otros grupos funcionales.

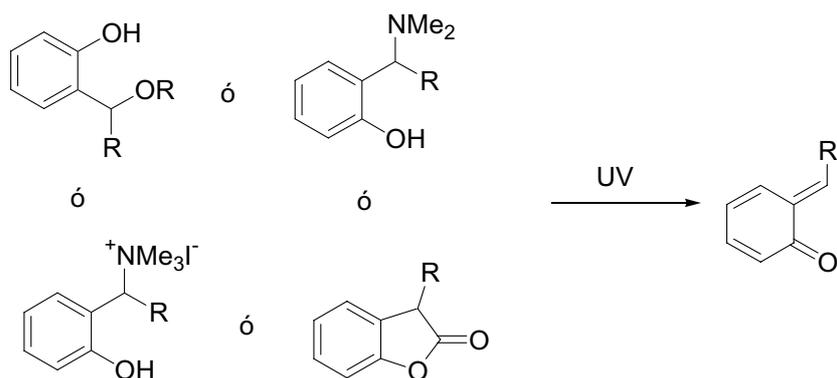
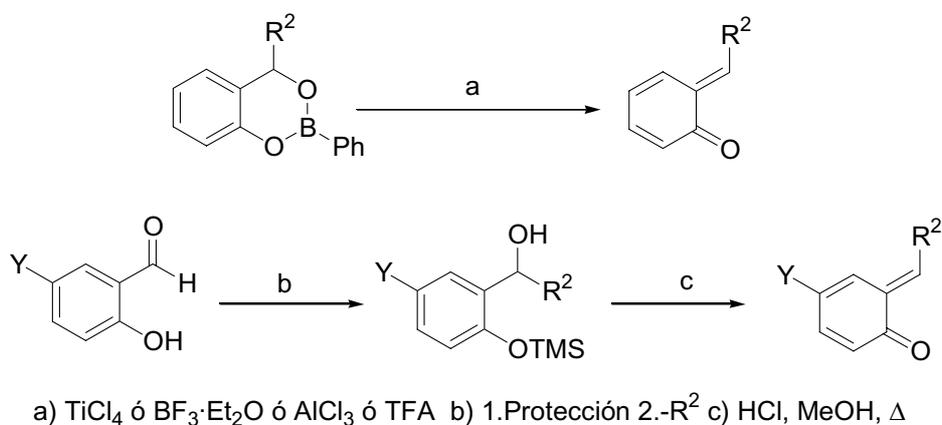


Figura 29

e) Iniciación ácida.

Varios de los procesos de tautomerización o térmicos descritos hasta ahora pueden llevarse a cabo a menores temperaturas con la adición de un ácido protónico o de Lewis (Esquema 96). Así, protección del fenol con un grupo que no resista las condiciones ácidas, permitiría desproteger y producir la *o*-MQ. Aunque aumentan la reactividad, normalmente suponen un descenso en la diastereoselectividad de las transformaciones posteriores, especialmente en el caso de cicloadiciones [4+2]. Algunos de los ácidos usados más comúnmente son LiClO_4 ¹⁸⁵, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹⁸⁶, TiCl_4 , AlCl_3 , o HCl .

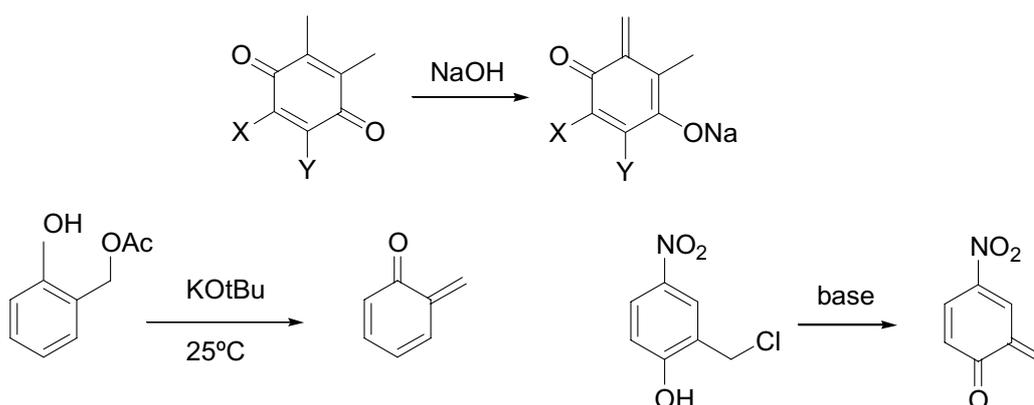


Esquema 96

f) Iniciación básica.

Como en el caso de la iniciación ácida, la base sirve para acelerar un proceso de tautomerización o térmico, promoviendo así la conversión del precursor en su *o*-MQ. Ahora bien, respecto a la iniciación ácida hay una ventaja fundamental, y es que la mayoría de los nucleófilos toleran las condiciones básicas en algún grado. Por lo tanto, en principio, un proceso iniciado en medio básico a baja temperatura puede darse para un mayor rango de sustituyentes en el producto de partida en comparación con otros protocolos. En el siguiente esquema se muestran algunos ejemplos en los que la base actúa como formador de *o*-MQ directamente o a través de un ataque a grupo protector.

¹⁸⁵ a) Chiba, K.; Sonoyama, J.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1381-1382 b) Chiba, K.; Arakawa, T.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2939-2942 c) Chiba, K.; Yamaguchi, Y.; Tada, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9035-9038 d) Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 691-692.



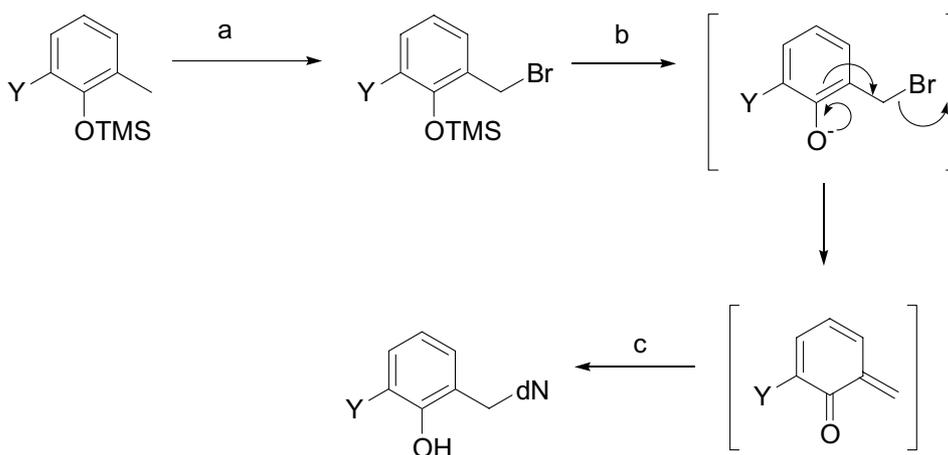
Esquema 97

Debido a la inestabilidad de los productos de partida otra estrategia diferente consistiría en la formación de grupos protectores que darían una *o*-MQ tras su desprotección con un nucleófilo. Un ejemplo a tener en cuenta por los grupos que utiliza en el descrito por Rokita¹⁸⁷. Su estrategia consiste en la formación de un grupo O-sililo, la posterior introducción de un Br de una manera radicalaria en posición bencílica y la posterior formación de la *o*-MQ mediante tratamiento con F⁻; la *o*-MQ así generada se utiliza para su ensamblaje a cadena de DNA o a desoxinucleósidos. A pesar de la potencial utilidad de este precursor de *o*-MQ, esta metodología no ha sido usada todavía en síntesis orgánica aún (Esquema 98). Otros autores utilizan una metodología parecida pero sustituyendo el Br por otro grupo sililo¹⁸⁸ (Esquema 99).

¹⁸⁶ a) Inoue, T.; Inoue, S.; *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1107-1117 b) Inoue, S.; Inoue, T.; Sato, K.; *Chem. Lett.* **1990**, 55-58 c) Sato, K.; Inoue, T.; Inoue, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1062-1068 d) Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1647-1652.

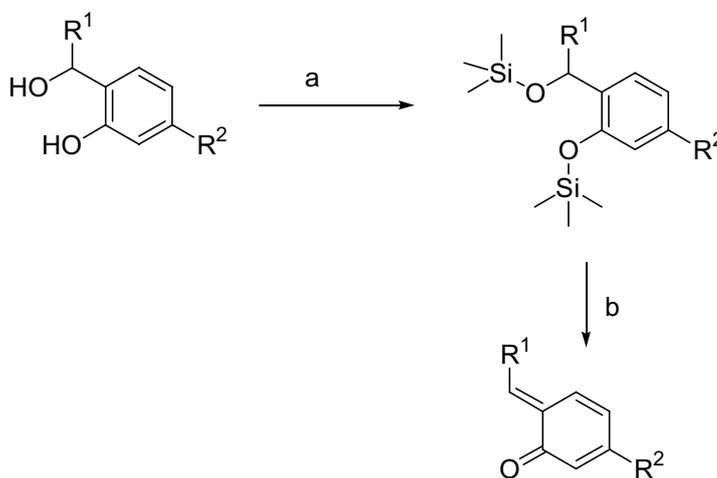
¹⁸⁷ a) Li, T.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7771-7773. b) Zeng, Q.; Rokita, S. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9080-9081. c) Rokita, S. E.; Jianhong, Y.; Pande, P.; Greenberg, W. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3010-3012. d) Pande, P.; Shearer, J.; Jianhong, Y.; Greenberg, W. A.; Rokita, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6773-6779.

¹⁸⁸ a) Marino, J. P.; Dax, S. L.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3671-3672. b) Jones, R. M.; Van De Water, R. W.; Lindsey, C. C.; Hoarau, C.; Ung, T.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3435-3439.



a) NBS, CCl₄, AIBN b) TBAF c) dN: desoxinucleósidos

Esquema 98



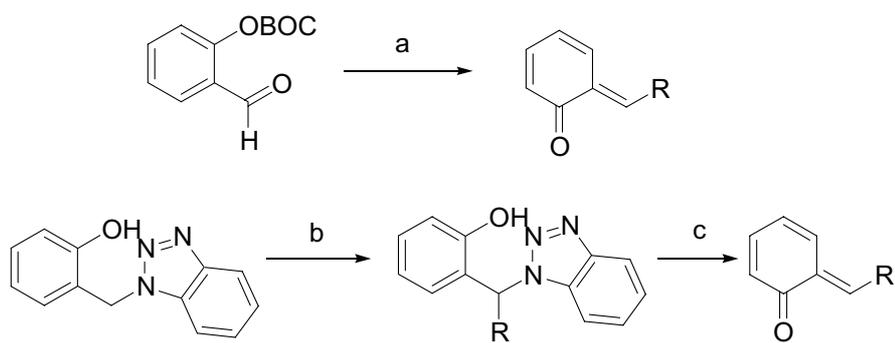
a) Me₃SiCl b) CsF, CH₃CN

Esquema 99

Otros procedimientos que consiguen acceder a precursores que pueden originar *o*-MQ de manera controlada son los propuestos por Pettus et al¹⁸⁹ donde utiliza BOC como grupo protector y Katritzky¹⁹⁰ que utiliza un benzotriazol bastante más voluminoso (Esquema 100).

¹⁸⁹ a) Van De Water, R. W.; Magdziak, D. J.; Chau, J. N.; Pettus, T. R. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6502-6503 b) Jones, R. M.; Van De Water, R. W.; Lindsey, C. C.; Hoarau, C.; Ung, T.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3435-3441 c) Jones, R. M.; Selenski, C.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6911-6915. d) Selenski, C.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9196-9203.

¹⁹⁰ a) Katritzky, A. R.; Zhang, Z.; Lan, X.; Lang, H.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1900-1903 b) Katritzky, A. R.; Lan, X.; *Synthesis*, **1992**, 761-764 c) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Lam, J. N.; *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1809-1817.

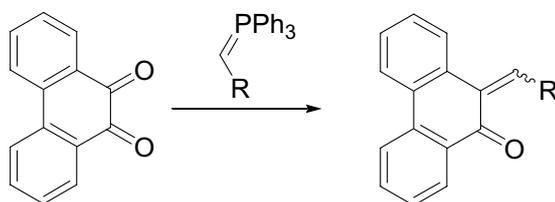


a) RMgBr ó RLi, MgBr₂·Et₂O b) 1.n-Buli 2.TMSCl
3.n-Buli 4.RX c) R-M, donde M: Mg, K ó Na, 80°C

Esquema 100

g) Olefinación de *orto*-quinonas.

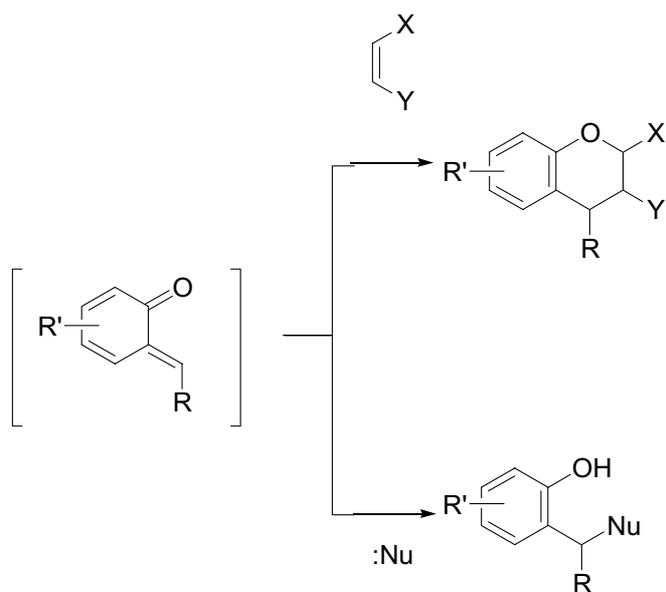
La formación de *o*-MQ a partir de la mono-olefinación de una *o*-quinona (Esquema 101) no ha sido muy usado en síntesis y su rango de aplicabilidad a diferentes quinonas aun está por determinar, limitándose a unos pocos casos descritos en bibliografía¹⁹¹. La alta reactividad de las quinonas de partida parece un serio inconveniente y además hay que tener en cuenta que tras la primera mono-olefinación, la *o*-MQ generada normalmente es más reactiva a una segunda olefinación que el producto de partida. Así el método sólo parece aplicable a quinonas estabilizadas mediante conjugación.



Esquema 101

2.4. Cicloadiciones [4+2] de *o*-MQ. Síntesis de cromanos.

Las *o*-MQ pueden dar lugar a diversas y variadas reacciones. Entre ellas las más habituales son la hetero Diels-Alder y el ataque por nucleófilos (Esquema 102), aunque existen otras más que quedan reflejadas en la revisión de Pettus¹⁷³.



Esquema 102

Los dihidropiranos que se forman tras producirse las reacciones [4+2] son valiosos intermedios en la síntesis de numerosos compuestos naturales, como carbohidratos, terpenos, alcaloides, poliéteres, esteroides y cromanos¹⁴⁶.

Se han descrito numerosos métodos en la generación de cromanos, destacando los que se muestran en el **Esquema 103**, ya sea por su aplicabilidad o por la estabilidad de los precursores. El procedimiento de los grupos de Lau-Dufresne¹⁸³, Chiba¹⁸⁵ y Sato¹⁸⁶

¹⁹¹ a) Parrick, J. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 190. B) Sullivan, W. W.; Ullman, D.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 457-461.

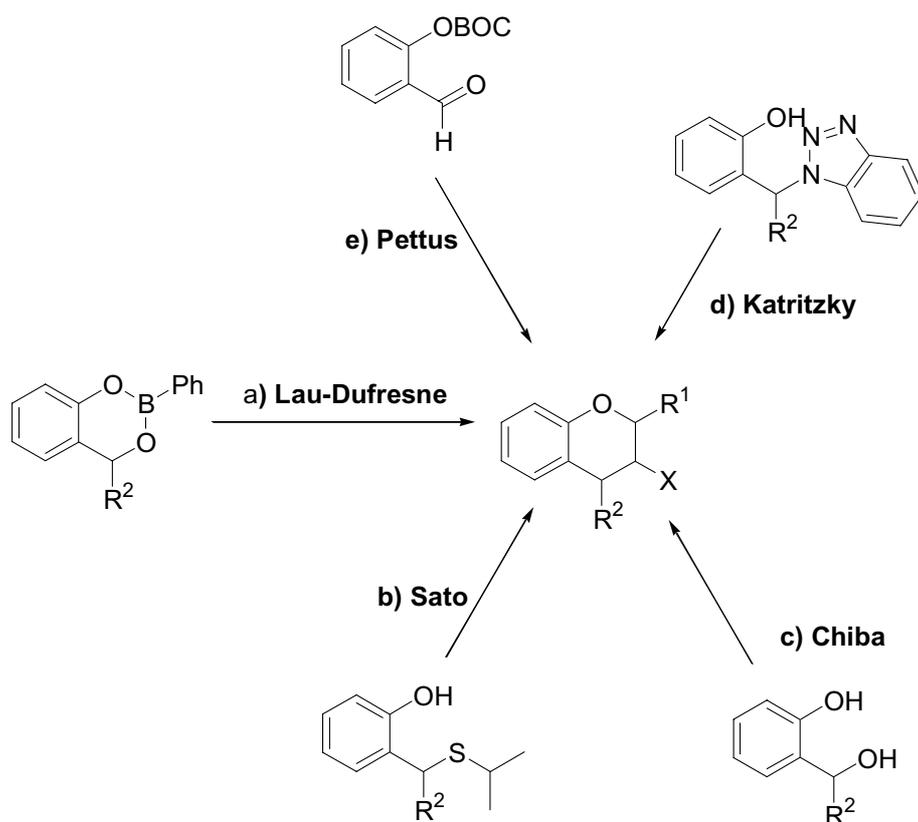
¹⁷³ Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367-5405.

¹⁴⁶ Tietze, L. F.; Schulz G. *Chem. J. Eur.* **1997**, *3*, 523-529.

¹⁸³ a) Lau, C. K.; Williams, H. W. R.; Tardiff, S.; Dufresne, C.; Scheigetz, J.; Belanger, P. C. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1384-1387. b) Chambers, J. D.; Crawford, J.; Williams, H. W. R.; Dufresne, C.; Schiegetz, J.; Bernstein, M. A.; Lau, C. K. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1717-1732.

¹⁸⁵ a) Chiba, K.; Sonoyama, J.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1381-1382 b) Chiba, K.; Arakawa, T.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2939-2942 c) Chiba, K.; Yamaguchi, Y.; Tada, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9035-9038 d) Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 691-692.

con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o montmorillonita (en los que se genera la *o*-MQ por iniciación ácida) son útiles para reacciones con alquenos inactivados, dando lugar a productos que no se han podido obtener mediante otros métodos, aunque tienen estas reacciones algo de iónicas, por lo que darán mezclas de diastereómeros y algunos reordenamientos. Para insaturaciones más ricas en electrones el procedimiento de Sato con Ag_2O da excelentes diastereoselectividades. El procedimiento de Pettus¹⁸⁹ (medio de generación básico) se produce a bajas temperaturas y da una gran *endo/exo* selectividad por lo que conduce a productos en muchos casos inaccesibles con otros procedimientos.



a) 10 equiv. de alqueno y T^a alta ó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ + alqueno b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ + alqueno ó Ag_2O + alqueno c) 0.1M LiClO_4 en CH_3NO_2 , montmorillonita húmeda, alqueno d) T^a alta, 10 equiv. de alqueno e) R^2MgBr , 10 equiv. de alqueno, -40°C o R^2Li , 2 equiv. de alqueno, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -40°C

Esquema 103

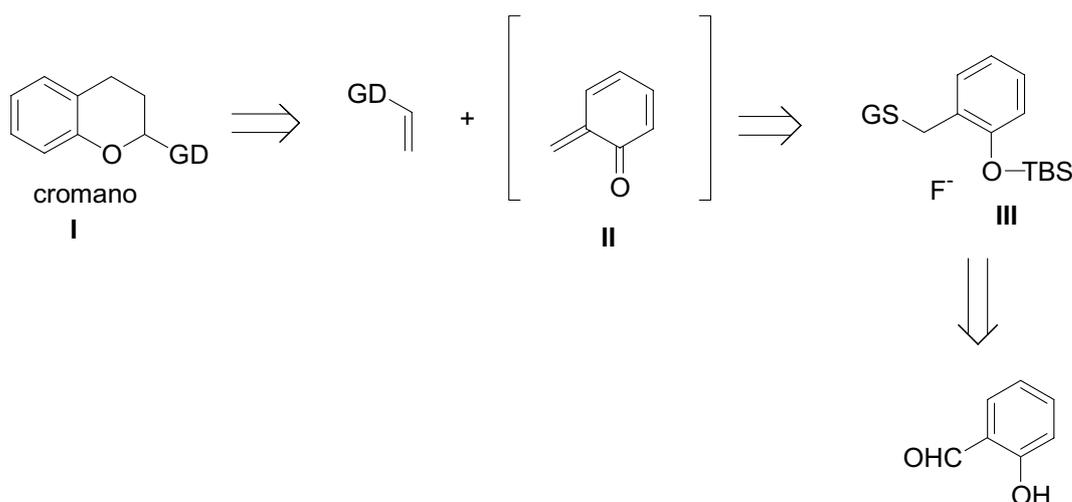
¹⁸⁶ a) Inoue, T.; Inoue, S.; *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1107-1117 b) Inoue, S.; Inoue, T.; Sato, K.; *Chem. Lett.* **1990**, 55-58 c) Sato, K.; Inoue, T.; Inoue, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1062-1068 d) Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1647-1652.

¹⁸⁹ a) Van De Water, R. W.; Magdziak, D. J.; Chau, J. N.; Pettus, T. R. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6502-6503 b) Jones, R. M.; Van De Water, R. W.; Lindsey, C. C.; Hoarau, C.; Ung, T.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3435-3441 c) Jones, R. M.; Selenski, C.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6911-6915. d) Selenski, C.; Pettus, T. R. R.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9196-9203.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Planteamiento sintético.

El objetivo de esta segunda línea de investigación de la Tesis Doctoral, es confirmar que el tratamiento con fluoruros sobre sustratos relacionados con la estructura **III** que se muestra en el **Esquema retrosintético 7**, permite la fácil eliminación del grupo saliente y por tanto la generación de *orto*-metilénquinonas, **II**. Las *o*-MQ así generadas serán atrapadas con dienófilos activados, abriendo así una nueva ruta hacia compuestos que presentan la estructura de cromano, **I**.



Esquema retrosintético 7

Las *orto*-metilénquinonas son conocidas como importantes reactivos en síntesis. La revisión presentada sobre los numerosos métodos descritos para su generación, indica que en su mayoría requieren de una tecnología relativamente compleja o son demasiado agresivos¹⁴¹. La principal aportación de la metodología propuesta permitiría llevar a cabo la síntesis de *o*-MQ usando condiciones muy suaves, en principio, tratamiento de una disolución de O-sililderivado de tipo **III** con TBAF en presencia de un dienófilo.

¹⁴¹ a) Katada, T.; Eguchi, S.; Esaki, T.; Sasaki, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1984**, 2649-2653 b) Pettigrew, J. D.; Bexrud, J. A.; Freeman, R. P.; Wilson, P. D.; *Heterocycle*, **2004**, 62, 445-452 c) Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M.; *Chem. Commun.* **1999**, 691-692 d) Loubinoux, B.; Miazimbakana, J.; Gerardin, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1939-1942.

Se elige el TBAF como nucleófilo atendiendo a los resultados obtenidos en trabajos previos de nuestro grupo de investigación sobre la síntesis de metabolitos marinos¹⁴⁰.

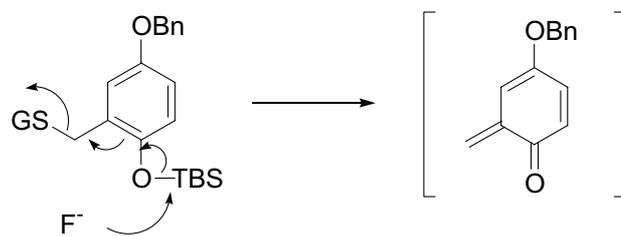


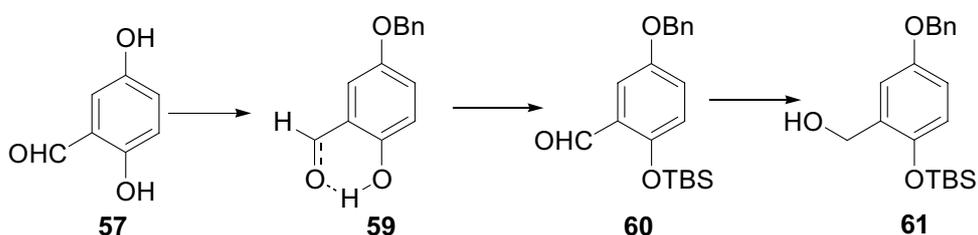
Figura 30

Para comprobar la generación de la *orto*-metilénquinona, ésta se hará reaccionar *in situ* con dienófilos poco impedidos y activados para lograr la hetero-Diels-Alder. Como indica la figura, nuestro primer objetivo será encontrar el grupo saliente más adecuado para su obtención.

¹⁴⁰ a) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325-2328 b) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101-8104 c) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5635-5650 d) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P.; *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, *9*, 2325-2328. e) Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V.; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15181-15208.

2. Síntesis del precursor oxa-diénico.

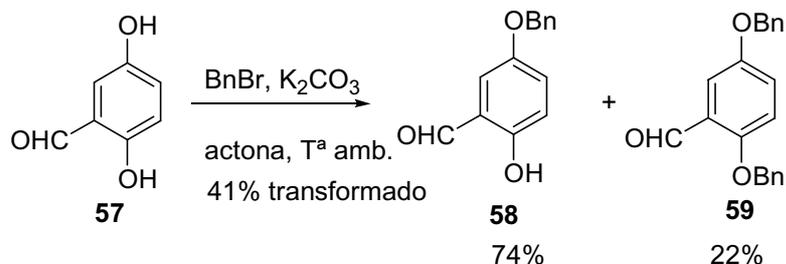
La secuencia sintética para la preparación de los precursores de las *o*-MQ está representada en el **Esquema 104**. Como producto de partida para llevar a cabo estos estudios se utilizará 2,5-dihidroxibenzaldehído (**57**), producto comercial de bajo coste, que se transformará en el alcohol primario **61**, precursor de todos los grupos salientes que serán preparados. Se seleccionó este producto de partida porque presentará, tras las transformaciones que se exponen, un grupo electrón donante en el anillo aromático, que favorece la reacción de Diels-Alder de demanda inversa a la que se va a someter^{183b}.



Esquema 104

Bencilación selectiva de **57**.

i) Reacción de **57** con BnBr y K₂CO₃.



Esquema 105

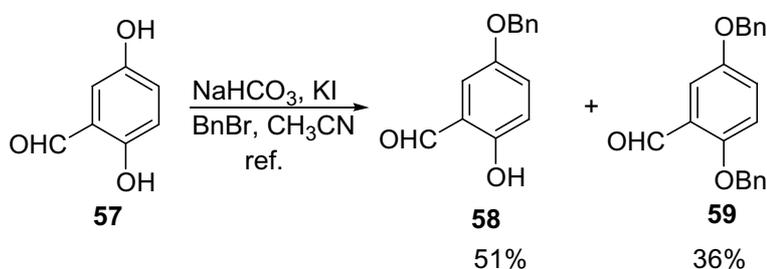
Inicialmente se preparó el 5-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (**58**) a partir de **57** siguiendo el método más general para llevar a cabo las bencilaciones, utilizado previamente en nuestros laboratorios con éxito, consistente en la utilización de BnBr y K₂CO₃ en acetona a temperatura ambiente. Cuando se lleva a cabo esta reacción utilizando 2 eq de BnBr se recupera parcialmente el material de partida (**59**),

^{183b} Chambers, J. D.; Crawford, J.; Williams, H. W. R.; Dufresne, C.; Schiegetz, J.; Bernstein, M. A.; Lau, C. K. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1717-1732.

originando una mezcla de compuestos, monobencilado **58** y dibencilado **59**, que representan el 74% y el 22% del producto transformado. La formación de puentes de hidrógeno entre el aldehído y el alcohol en C-2 permite justificar la bencilación selectiva parcial, y por tanto permite la secuencia sintética planteada¹⁹².

En el espectro de ¹H RMN (espectro 47a) del producto monobencilado **58** se observa la señal de un OH fenólico a 9.82 ppm y un metileno bencílico oxigenado a 5.05 ppm. En el espectro del dibencilado **59** (espectro 48a) aparecen dos metilenos a 5.03 y 5.13 ppm. En el espectro de ¹³C RMN de **59** (espectro 48b) los metilenos se observan a 71.3 y 70.6 ppm.

ii) Reacción de **57** con BnBr, NaHCO₃ y KI en acetonitrilo.



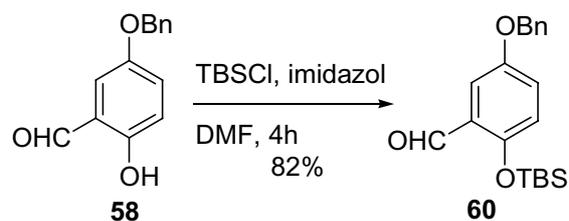
Esquema 106

Después de este primer resultado, se ensayó la bencilación con bicarbonato de sodio y yoduro de potasio, utilizando como disolvente acetonitrilo y calentándolo a reflujo durante 48h¹⁹³. De esta manera se obtiene, tras separación en cromatografía de columna, mayoritariamente el producto monobencilado (**58**) (51%) y un 36% de **59**.

¹⁹² Schaefer, T.; Sebastian, R.; Laatikainen, R.; Salman, S. R.; *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 326-331.

¹⁹³ Mendelson, W.; Holmes, M.; Dougherty, J.; *Synthetic Commun.* **1996**, *26* (3), 593-601.

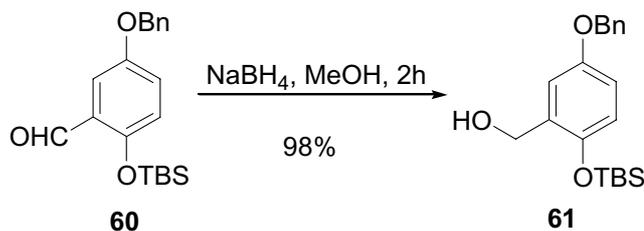
Sililación de 58 con TBSCl.



Esquema 107

La sililación de **58** con TBSCl e imidazol en DMF anhidra a temperatura ambiente, permite obtener con un 82% de rendimiento el producto **60**. Los protones correspondientes al grupo protector TBS se observan en el espectro de ^1H RMN (espectro 49a) a 1.00 (9H) y 0.18 (6H) ppm. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 49b) las señales a -4.4, 18.1 y 25.5 ppm, confirman la formación del sililéter.

Reducción de 60.



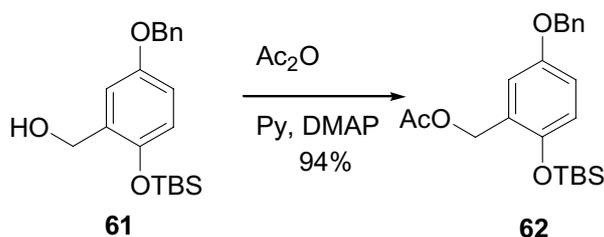
Esquema 108

Este aldehído se reduce con NaBH_4 en metanol a temperatura ambiente para obtener el alcohol correspondiente de una manera casi estequiométrica. La desaparición de la señal del aldehído y la aparición de un singlete a 4.58 ppm que integra por dos protones en el espectro ^1H RMN (espectro 50a) y un metileno a 61.1 ppm en ^{13}C RMN (espectro 50b), así lo indican.

3. Elección del grupo saliente: reacción con etil vinil éter.

Como ya se ha comentado, debido a la alta reactividad de la *orto*-metilénquinona, la forma más sencilla de comprobar su formación es capturándola *in situ* con un dienófilo adecuado. Se elige como dienófilo el etil vinil éter, pues se describe como un excelente dienófilo para reacciones de Diels-Alder de demanda inversa¹⁷³.

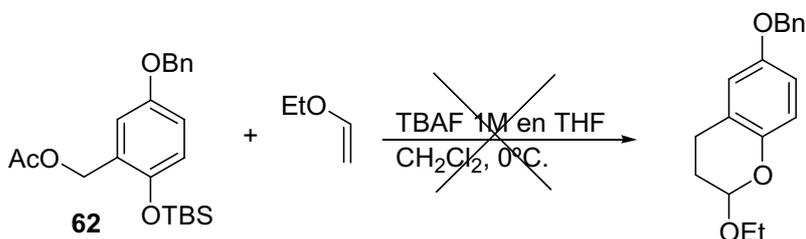
Acetato como grupo saliente.



Esquema 109

La elección de acetato de etilo como grupo saliente se basó en la facilidad de su formación. La acetilación del compuesto **61** con anhídrido acético en piridina y DMAP a temperatura ambiente da origen al compuesto **62** con un 94% de rendimiento. Los espectros de ¹H RMN (espectro 51a) y ¹³C RMN (espectro 51b) reflejan la aparición de un metilo unido al carbonilo de acetato a 2.08 ppm y una función éster a 171.0 ppm.

Reacción con vinil éter.



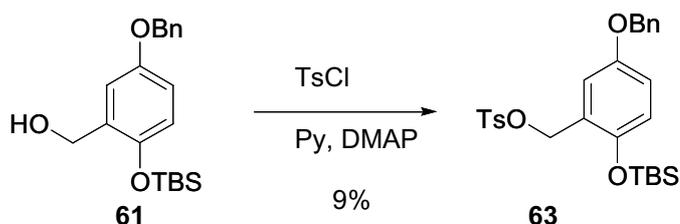
Esquema 110

A continuación se disuelve el producto **62** en CH₂Cl₂ y se le añade un exceso del etil vinil éter. Las *o*-MQ tienen tendencia a dimerizar; para evitar esas dimerizaciones en el

¹⁷³ Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367-5405.

transcurso de la reacción se pone exceso de dienófilo. Después se le añade lentamente TBAF, para conseguir la eliminación del sililo y la formación de la *o*-MQ. Dos minutos después de la adición desaparece el producto de partida, pero no se origina el producto de cicloadición.

Tosilato.



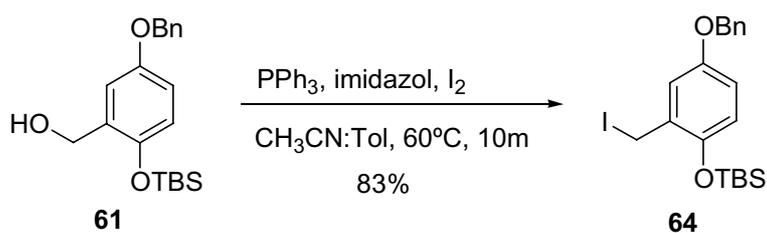
Esquema 111

Cambiamos el acetilo por un mejor grupo saliente, como es el grupo tosilo. Para obtener el tosilderivado **63**, se disuelve **61** en piridina anhidra y se adiciona cloruro de tosilo, y DMAP catalítico. A temperatura ambiente no se observa avance en la reacción por lo que se aumenta la temperatura hasta reflujo de piridina; no obstante sólo se obtiene un 9% del producto tosilado **63** (espectro 52a). El rendimiento de la reacción es muy bajo, pudiendo ser debido al impedimento estérico ocasionado por el grupo sililéter, por lo que se hace inviable seguir esta alternativa.

Reacción con vinil éter.

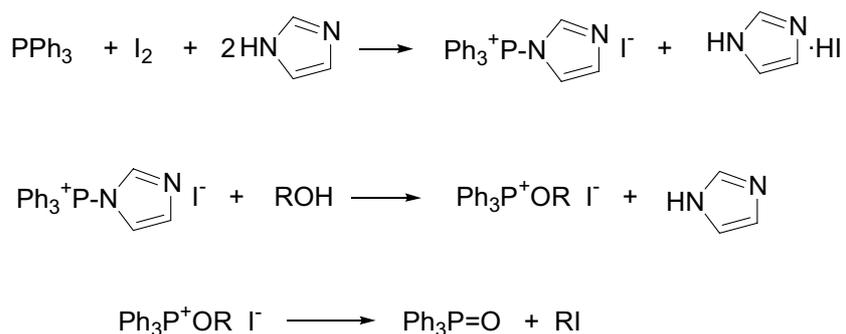
Cuando se hace reaccionar este producto **63** con TBAF y etil vinil éter en CH_2Cl_2 y a 0°C no se observa la formación del producto bicíclico.

Ioduro.



Esquema 112

A raíz de estos resultados decidimos cambiar por otro grupo saliente menos voluminoso¹⁹⁴, pero que igualmente su aptitud como grupo saliente fuera aceptable, como el ioduro. Para llevar a cabo esta reacción se disuelve el producto de partida, **1.5** equivalentes de PPh₃, imidazol y I₂ en una mezcla 1:4 de Acetonitrilo:Tolueno y se deja bajo agitación 10 min a reflujo. Garegg et al¹⁹⁵. Proponen el siguiente mecanismo de reacción:



Esquema 113

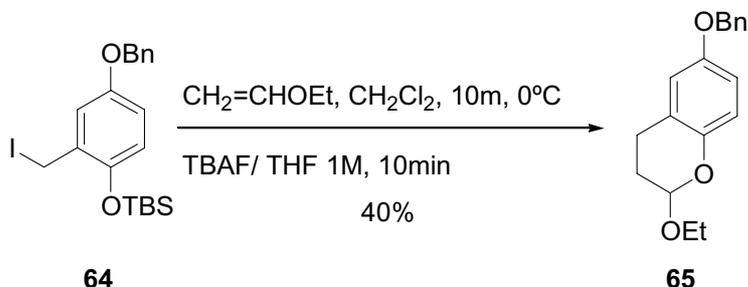
El resultado de esta reacción es la obtención de **64** con un 83% de rendimiento, en el que se ha introducido como se observa el grupo I como grupo saliente. En el espectro de ¹H RMN (espectro 53a) se observa a 4.42 ppm un singlete que integra por dos protones correspondientes al metileno iodado, aunque este desplazamiento químico prácticamente no supone variación con respecto al correspondiente al metileno oxigenado del producto de partida. Sin embargo, como era de esperar, en el espectro de ¹³C RMN (espectro 53b) el carbono unido a iodo se desplaza a campos muy altos, 1.8

¹⁹⁴ La diferencia en $-\Delta G^\circ$ entre la posición ecuatorial y axial de los sustituyentes en un ciclohexano son de 0.46 Kcal/mol para un I y 4.9 Kcal/mol para un *t*-Bu.

¹⁹⁵ Garegg, P. J.; Samuelsson B.; *J. Chem. Soc.* **1980**, *12*, 2866-2869.

ppm, respecto al CH₂OH de partida (61.1 ppm), lo que indica claramente la formación del producto iodado.

Reacción con vinil éter.



Esquema 114

Para corroborar el curso de la formación de la *orto*-metilénquinona se hace reaccionar el compuesto **64** con etil vinil éter (**A**). Así, se disuelve el producto **64** en CH₂Cl₂ y se agrega un exceso de etil vinil éter. Se deja bajo argón y a 0°C y se le añade TBAF 1M en THF lentamente, observándose casi instantáneamente la desaparición del producto de partida. Tras la extracción se obtiene el producto de la hetero-Diels-Alder, **65**, como un solo regioisómero en un 40%. En su espectro de masas se observa un pico a 307.1310 (M+Na) que confirma la masa molecular C₁₈H₂₀O₃. En sus espectros de RMN (espectro 54b y 54c) destaca el triplete a 5.22 ppm que integra por 1 protón propio de un metino unido a dos funciones oxigenadas, que aparece a 96.7 ppm en el espectro de ¹³C. Entre 2.97 y 1.93 ppm se observan además señales correspondientes a cuatro hidrógenos que se acoplan entre sí, correspondientes a los carbonos que aparecen a 20.9 y 26.5 ppm, asignables a los dos metilenos del nuevo ciclo creado.

4. Optimización del método.

La reacción del iododerivado **64** con TBAF en presencia de etil vinil éter, se ha repetido en numerosas ocasiones variando las condiciones de reacción, principalmente temperatura, disolvente y tiempo de reacción para estudiar su efecto en el rendimiento. En resumen después de analizar comparativamente los resultados obtenidos se llega a las siguientes conclusiones:

i) Disolvente.

Entre las reacciones que las *o*-MQ suelen dar, destaca la de aceptores de nucleófilos¹⁷³. Por ese motivo se ha sustituido el CH₂Cl₂ por un disolvente menos polar como el benceno. Con ello se consigue hacer más insoluble el subproducto ioduro de tetrabutilamonio (TBAI) y de esta manera se minimiza la presencia de aniones ioduro que como nucleófilos podrían reaccionar con las *o*-MQ dando reacciones colaterales.

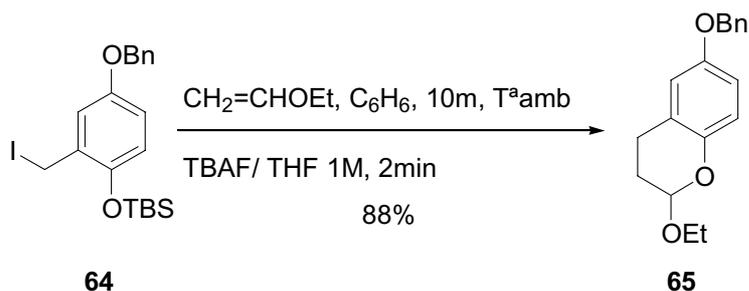
ii) Temperatura.

Se ha variado la temperatura de 0°C a temperatura ambiente (25°C) y se comprueba que a temperatura ambiente la reacción transcurre también instantáneamente permitiendo esto simplificar aún más la parte experimental.

iii) Tiempo de reacción.

El tiempo de reacción con el TBAF se reduce hasta los 2 minutos mejorando los rendimientos. El TBAF se añade de una vez, rápidamente, pues así se acortan los tiempos de reacción que empeoran los rendimientos, dada la inestabilidad de las *o*-MQ.

Con estos cambios se consigue mejorar el rendimiento hasta el 88%. En el siguiente esquema se muestran las mejores condiciones:



Esquema 115

iv) Proporciones relativas de iododerivado frente a etil vinil éter.

Dado el bajo coste del dienófilo, y con el fin de que aumentara la velocidad de la hetero Diels-Alder con la *o*-MQ generada, se han venido utilizando en todos los casos

¹⁷³ Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367-5405.

un gran exceso de etil vinil éter, de 50 a 100 eq. Sin embargo, resultaba interesante para profundizar en la comprensión del proceso de reacción, conocer hasta cuánto se podría bajar la concentración de dienófilo, obteniendo resultados aceptables. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos.

<u>Equivalentes de dienófilo</u>	<u>% de rendimiento</u>
5	-
10	-
20	45
35	70
50-100	88

Tabla 2

Como se puede observar de dicha tabla cuando el número de equivalentes disminuye, el rendimiento baja paulatinamente. Por debajo de 35 equivalentes no resulta interesante.

5. Rango de aplicabilidad de la reacción. Estudio sobre distintos dienos y dienófilos.

Una vez examinada detenidamente la utilización de 2,5-dihidroxibenzaldehído como producto de partida para el desarrollo de esta nueva metodología, y a tenor de los resultados obtenidos se pretende a continuación hacer una serie de estudios sobre el rango de aplicabilidad de la reacción. Para ello se sintetizarán otros precursores de *o*-MQ y se emplearán otros dienófilos diferentes al etil vinil éter. Estas modificaciones pueden ampliar y generalizar el uso de esta metodología sintética hacia cromanos.

A continuación se muestran los dienófilos que se utilizarán para llevar a cabo este estudio. “A priori”, la distribución electrónica del etil vinil tioéter (**B**) son parecidas a las del etil vinil éter ya usado. El acetal de la cetena (**C**) presenta un grupo dador de electrones adicional por lo que debería mejorar la reacción. El dihidropirano (**F**) también parece un buen candidato, si bien el hecho de que sea un ciclo, dando lugar en algunos casos a sistemas tricíclicos, podría presentar algún inconveniente. Se pretende

también conocer si la reacción tiene lugar en dienófilos no activados como el ciclohexeno (**G**) y de interés sintético como el estireno derivado(**D**).

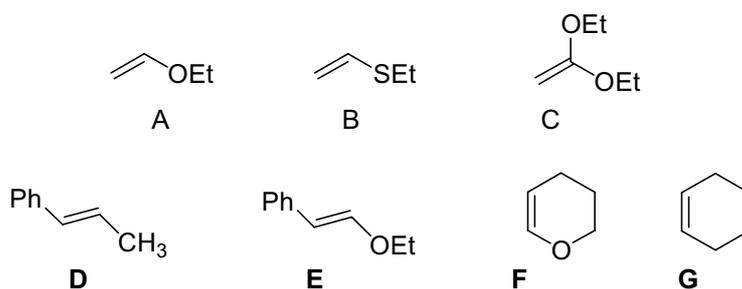


Figura 31

Como precursores de dienos, se utilizan los productos comerciales que se muestran a continuación.

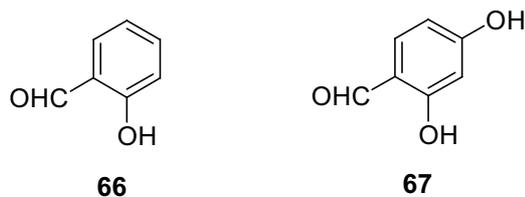
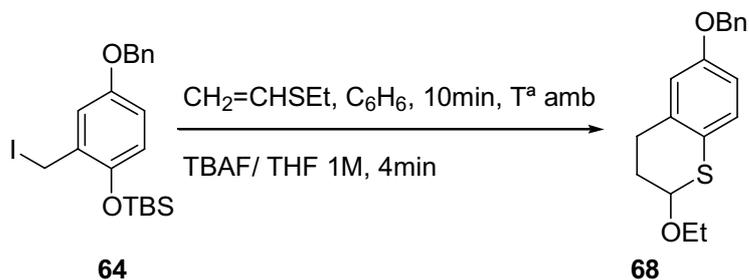


Figura 32

5.1. Estudio de los distintos hetero-dienófilos sobre el producto iodado 64.

Los primeros estudios que se hicieron supusieron continuar con el camino emprendido, es decir, probar sobre el precursor de dieno **64** obtenido a partir de 2,5-dihidroxibenzaldehído los diferentes dienófilos expuestos.

Dienófilo B: etil vinyl tioéter

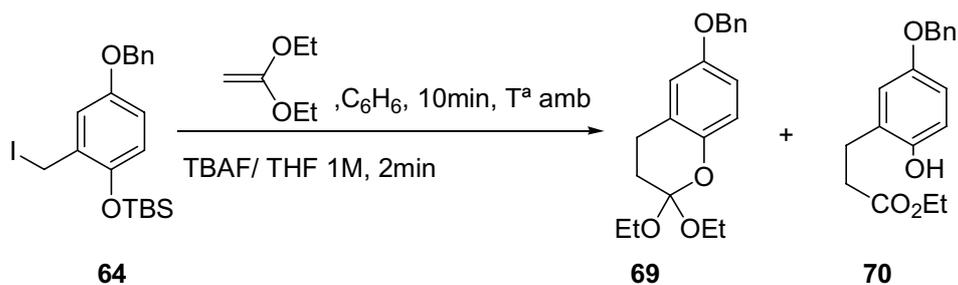


Esquema 116

La reacción del derivado iodado **64** con etil vinyl tioéter **B** se llevó a cabo bajo las condiciones optimizadas. Así, cuando se disuelve el producto en benceno y bajo argón se añaden 50 equivalentes de etil vinyl tioéter; tras 10 min a temperatura ambiente se introducen 0.32 ml de la disolución 1 M de TBAF en THF (1.5 equivalentes) y tras 4 min se detiene la reacción, obteniendo tras purificar en cromatografía en columna un 83% del producto esperado. En su espectro Masas se presenta un pico a m/z 323.1083 ($M+Na$) que confirma la fórmula molecular $C_{18}H_{20}O_2S$. En el espectro de 1H RMN (espectro 55b) de **68** se aprecia un triplete a 5.46 ppm que integra por un protón que indica la formación del nuevo ciclo y un conjunto de multipletes que integran por 6 H pertenecientes a los metilenos entre 2.9 y 1.9 ppm. En el espectro de ^{13}C RMN de **69** (espectro 55c) aparece un metino oxigenado a 80.2 ppm y entre 22.0 y 27.0 ppm los tres metilenos.

Dienófilo C: acetal de la cetena.

Siguiendo el procedimiento general, cuando esta reacción se lleva a cabo con el dienófilo **C** (50 equivalentes) y TBAF (1.5 equivalentes) se obtienen dos productos, fácilmente separables debido a la gran diferencia de polaridad. Se obtiene un 56% de **69** y un 18% de **70**.

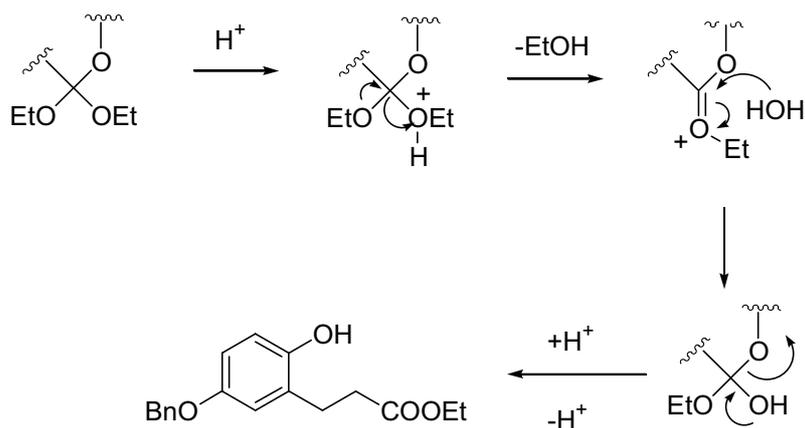


Esquema 117

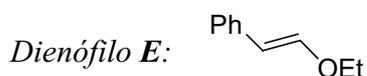
En el espectro de ^1H RMN (espectro 56a) de **69** se observa a 3.63 una señal que integra por 4 protones, correspondiente a los dos metilenos oxigenados del ortoéster, y a su vez un triplete que integra por 6H a 1.12 ppm, lo que indica la presencia de dos restos etilo. La aparición de dos tripletes a 2.77 y 2.70 ppm y la señal en ^{13}C RMN (espectro 56b) a 112.4 ppm, atribuible a un carbono cuaternario triplemente oxigenado, confirman que se trata de esta estructura **69**.

Para el producto **70**, el espectro de masas muestra un pico a m/z 323.1261 correspondiente a $\text{M}^+ + \text{Na}$, que confirma su fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$. En su espectro de IR (espectro 57a) se encuentran las absorciones correspondientes a grupo hidroxilo (3417 cm^{-1}) y del grupo éster (1730 cm^{-1}). Su espectro de ^1H RMN (espectro 57b) presenta como señales más características dos tripletes a 2.84 y 2.68 ppm que integran por 2 protones. La señal a 175.5 ppm en su espectro de ^{13}C RMN (espectro 57c) confirma la presencia de un grupo éster.

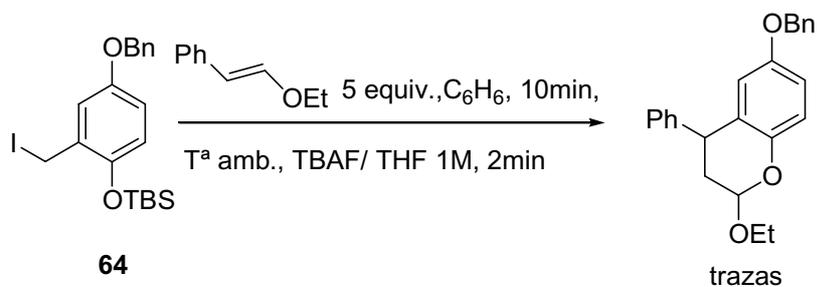
Cuando **69** se deja estar dos días a 0°C y sin disolvente y se vuelven a repetir los espectros resulta que se ha transformado en el producto **70**, según el mecanismo que se propone a continuación.



Esquema 118



Debido al alto coste del producto comercial **E** la reacción se lleva a cabo en las condiciones optimizadas pero utilizando sólo 5 eq. del dienófilo. Con estas condiciones en espectroscopía se observa la formación del producto de condensación a nivel de trazas, lo mismo que pasaba con la utilización del etil vinil éter en baja concentración, por lo que en condiciones de alta concentración deben esperarse los buenos resultados ya obtenidos con otros dienófilos.



Esquema 119

Dienofilos **D**, **F** y **G**.

Hasta aquí se han mostrado los resultados positivos de hacer reaccionar **64** con diferentes dienófilos. Cuando se intentó hacer la reacción con otro dienófilo activado como es **F** (dihidropirano), a priori buen dienófilo para la reacción de demanda inversa, no se obtuvo ningún producto de cicloadición, desapareciendo el producto de partida.

Cuando se intentó con **D** (estireno derivado) y **G** (ciclohexeno) pasó exactamente lo mismo. En la siguiente tabla quedan reflejados estos resultados.

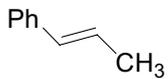
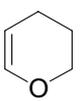
<u>Precursor del Dieno</u>	<u>Dienófilo</u>	<u>Eq. dienófilo</u>	<u>Reacción</u>
64	D 	50	No
		100	No
64	F 	50	No
		100	No
64	G 	50	No

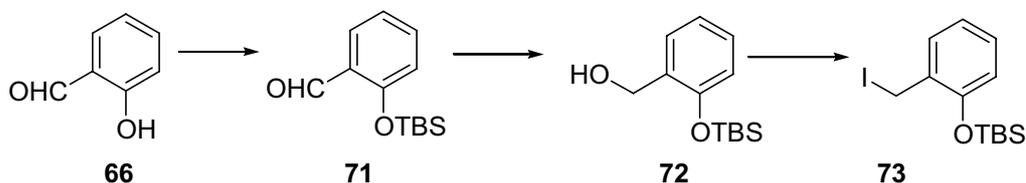
Tabla 3

5.2. Utilización de otros precursores de *orto*-metilénquinonas.

Una vez finalizadas todas las pruebas con el producto iodado **64** se procede a la evaluación de los demás dienos. Para ello se transforman en los correspondientes precursores de *orto*-metilénquinonas, siguiendo procedimientos semejantes a los utilizados con el producto previamente estudiado.

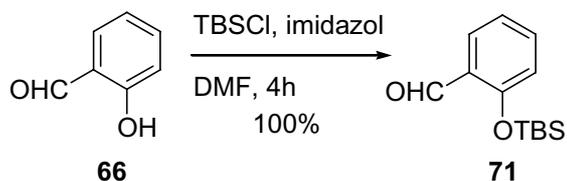
2-hidroxibenzaldehído.

La secuencia sintética hasta el precursor de la *o*-MQ se muestra en el **Esquema 120**.



Esquema 120

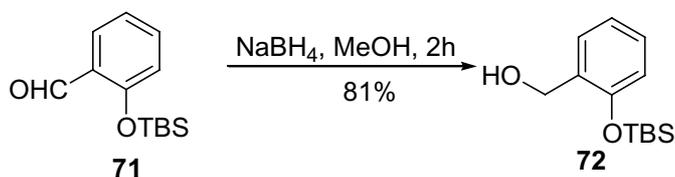
Sililación de 66 con TBSCl.



Esquema 121

Este paso consiste en la introducción del grupo sililo sobre **66** mediante una reacción con TBSCl/imidazol en DMF. La reacción transcurre de forma estequiométrica, mostrando los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de **71** (espectros 58a y 58b), las señales correspondientes al sililéter a 0.95 ppm (9H) y 0.21 ppm (6H); y a 25.6, 18.4 y 4.3 ppm.

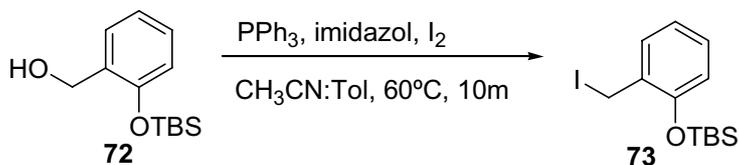
Reducción de 71.



Esquema 122

Reducción del aldehído con NaBH₄ en metano a temperatura ambiente supone la obtención de **72** con un 81% de rendimiento. La desaparición de la señal correspondiente al aldehído y la aparición de un metileno oxigenado a 4.61 y 61.4 ppm confirman la formación de este producto (espectros 59a y 59b).

Iodación de 72.



72 se transforma en el iodado **73** siguiendo el procedimiento general, si bien el rendimiento no es tan elevado como con el otro sustrato (43%). No se intentó en principio mejorar el método ya que el principal objetivo era avanzar en el proceso sintético. Como ocurría con el sustrato **64**, las diferencias más significativas aparecen en el espectro de ^{13}C RMN (espectro 60b), por el gran desplazamiento del metileno a campos más altos, de 61.4 ppm a 1.8 ppm, que indica inequívocamente la formación de **73**.

Reacción con etil vinil éter.

Una vez obtenido el precursor **73** se hace reaccionar con etil vinil éter siguiendo el procedimiento general. Aunque por cromatografía en capa fina y RMN del crudo de reacción el resultado de reacción es comparable al obtenido en el caso de **65**, tras extraer con AcOEt y posterior purificación en columna de sílice con Hexano:*t*-BuOMe como eluyente, el rendimiento apenas alcanza el 20% del producto esperado **74**. Pensamos que este bajo rendimiento podía ser debido a la volatilidad del producto (que presenta una considerable disminución en peso molecular respecto al producto **65**). La extracción del crudo de reacción con éter dietílico, posterior purificación con Hexano:Et₂O y evaporación del disolvente a vacío controlando la temperatura, permite subir el rendimiento hasta el 41%.

Disolventes y temperatura en la extracción	Rendimiento de
AcOEt, 60°C de rotavapor	20%
Et ₂ O, Temperatura ambiente	41%

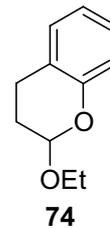
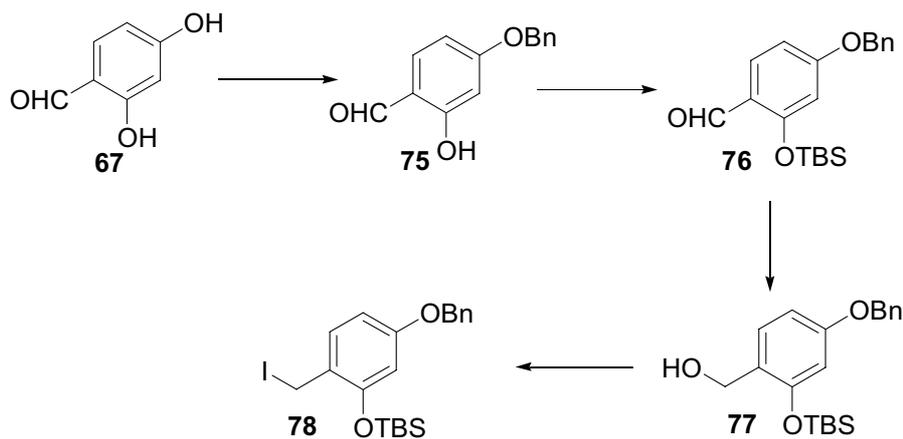


Tabla 4

Sus espectros de IR (espectro 61a) y masas confluyen en la formación de este producto. En el espectro de ¹H RMN (espectro 61b) de **74** además del triplete a 5.18 ppm correspondiente a un CH unido a dos heteroátomos, aparecen las señales de los 6 protones correspondientes a los 3 metilenos de la molécula.

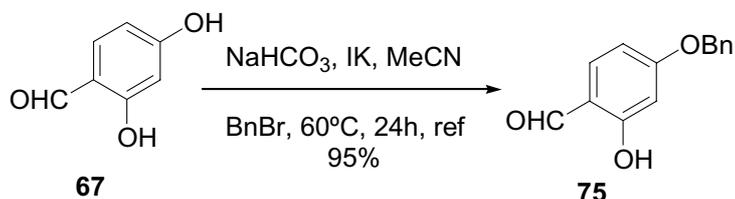
2,4-dihidroxibenzaldehído.

El procedimiento para generar el precursor es el mismo de siempre y queda reflejado en el siguiente esquema.



Esquema 124

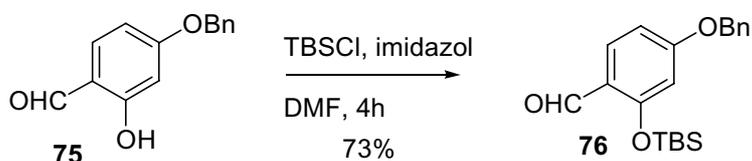
Bencilación de 67.



Esquema 125

Cuando se bencila **67** con BnBr, bicarbonato sódico y yoduro de potasio, utilizando como disolvente acetonitrilo y calentándolo a reflujo 24h se obtiene sólo el producto monobencilado **75** en un 95%, respecto al 72.2% transformado. En el espectro de ¹H RMN (espectro 62a) de **75** se observa la señal del OH a 9.66 ppm y un metileno oxigenado a 5.05 ppm que en ¹³C RMN (espectro 62b) aparece a 70.4 ppm.

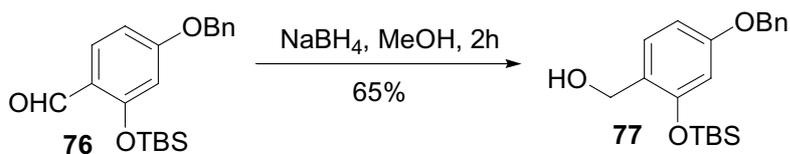
Sililación de 75.



Esquema 126

El bencil derivado **75** se trata con TBSCl en DMF y presencia de imidazol y la protección del fenol conduce al producto **76** con un 73% de rendimiento. Los protones correspondientes al grupo protector TBSCl se observan en el espectro de ¹H RMN (espectro 63a) a 0.93 ppm (9H) y 0.15 ppm (6). En ¹³C RMN (espectro 63b) las señales correspondientes al grupo protector se observan a 25.7, 18.4 y -4.34 ppm.

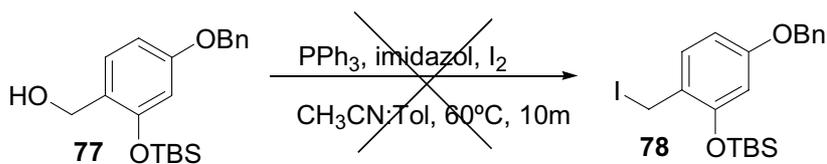
Reducción de **76**.



Esquema 127

El aldehído de **76** es reducido mediante el procedimiento habitual para obtener el alcohol **77**. La desaparición de la señal del aldehído y la aparición de un singlete a 4.97 ppm que integra por dos protones en el espectro de ¹H RMN (espectro 64a) y un metileno a 70.1 ppm en ¹³C RMN (espectro 64b) confirma la formación de este producto.

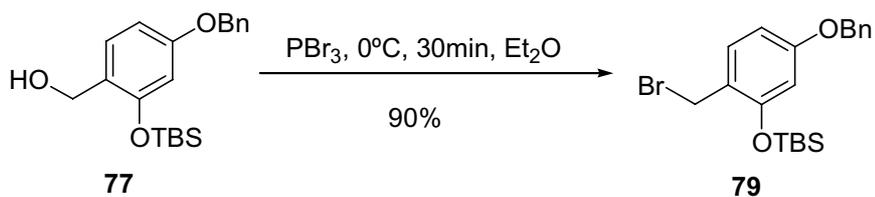
Iodación.



Esquema 128

La iodación del alcohol **77** de la forma habitual no se pudo llevar a cabo. La placa de cromatografía parece indicar la presencia del producto **78**, sin embargo cuando se extrae y se purifica en columna de sílice se descompone. La presencia de dos grupos electrón donantes en posición *orto* y *para* aumentan la inestabilidad del producto iodado, impidiendo su obtención. La sensibilidad de la reacción de hetero Diels-Alder aconseja no introducir el crudo de reacción tal cual, por lo que se buscan otras alternativas, como la bromación.

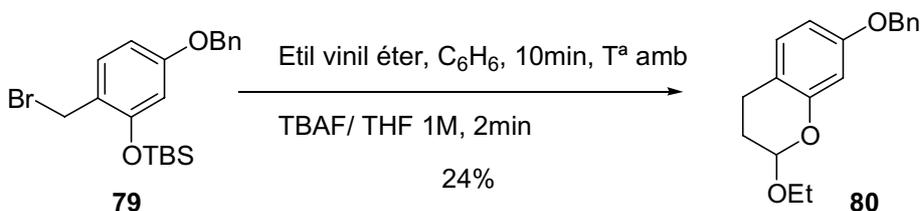
Bromación de **77**.



Esquema 129

Para la obtención del compuesto bromado **79** se trató **77** con PBr_3 en Et_2O anhidro. Tras 30 min de reacción se obtiene un 90% de producto bromado. Como en los casos anteriores el espectro de ^1H RMN de **79** (espectro 65a) no difiere mucho del correspondiente alcohol. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 65b) como cabía esperar se ve el desplazamiento a campos más altos del metileno unido a halógeno (que pasa de 61.2 ppm a 30.1 ppm).

Reacción con etil vinil éter.



Esquema 130

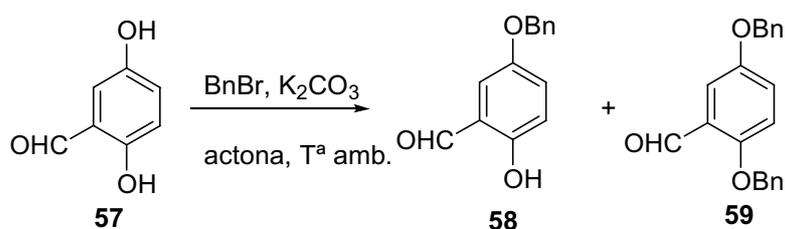
Una vez sintetizado este precursor **79** se llevó a cabo la reacción de hetero Diels-Alder de la manera habitual. Se obtiene el producto de cicloadición **80** esperado, si bien sólo en un 24%. Este bajo rendimiento puede ser debido a que el producto de partida era un crudo de reacción, si bien el espectro del mismo estaba muy limpio. Sus espectros de IR (espectro 66a) y masas indican la formación de este producto pues confirman la fórmula molecular y los grupos funcionales presentes. El espectro de ^1H RMN (espectro 66b) presenta a 5.21 el triplete correspondiente al metino y entre 3.88 y 1.91 ppm las señales de los protones de metileno. En el espectro de ^{13}C RMN (espectro 66c) aparecen las señales del metino a 97.1 ppm y la de los 3 metilenos a 63.8, 26.8 y 19.9 ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Síntesis del precursor oxa-diénico.

Bencilación selectiva de **57**.

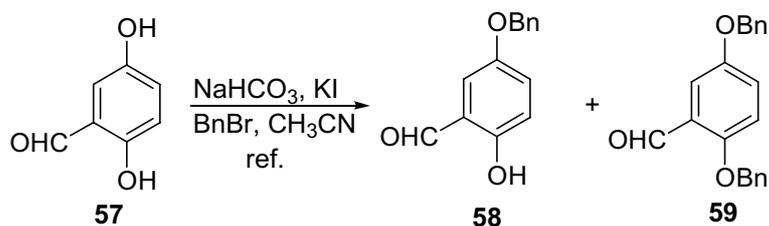
i) Reacción de **57** con BnBr y K₂CO₃.



Se disuelven 1.285 g de **57** (9.31 mmol) en 30 ml de acetona destilada. A continuación se añade el K₂CO₃ (2.57 g, 2 eq, 18.62 mmol) y se deja 1 h agitando a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se agrega 1.8 ml de BnBr (2 eq, 18.62 mmol) y se mantiene 24 h bajo argón. Tras comprobar el avance de la reacción por cromatografía en capa fina, se evapora el solvente en el rotavapor, se agregan 50 ml de AcOEt y se lava con HCl 1N. Se seca y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía varias veces en columna con una mezcla de H:AcOEt en gradiente de concentración, para recuperar un 59 % de producto de partida. Además se obtienen 0.643 g de producto monobencilado **58** (74% de rendimiento) y 0.267 g (22%) de producto dibencilado **59** (% calculados respecto al producto transformado).

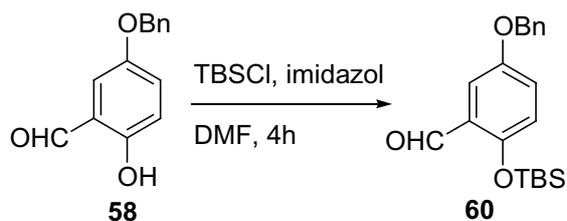
- 5-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (**58**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 47a), δ: 10.65 (1H, s), 9.82 (1H, s), 7.45-7.30 (5H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 5.05 (2H, s).
- 2,5-di-benziloxibenzaldehído (**59**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 48a), δ: 10.51 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.5 Hz), 7.43-7.30 (10H, m), 7.17 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 5.13 (2H, s), 5.03 (2H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 48b), δ: 189.4 (C), 156.0 (C), 153.1 (C), 136.7 (C), 136.3 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (C), 124.2 (CH), 115.1 (CH), 111.8 (CH), 71.3 (CH₂), 70.6 (CH₂).

ii) Reacción de **57** con BnBr, NaHCO₃ y KI en acetonitrilo.



Se disuelven 2 g (14.5 mmol) de 2,5-dihidroxibenzaldehído **57**, 1.388 g (16.53 mmol) de NaHCO₃ y 0.241 g (1.45 mmol) de KI en 30 ml de acetonitrilo anhidro. La reacción fue calentada hasta 60°C, luego se agrega rápidamente BnBr (3.22 g, 18.85 mmol, 2.23 ml). Una vez terminada la adición la mezcla se calienta a reflujo 24 h en atmósfera de Ar. Completada la reacción se evapora el solvente en el rotavapor, se agregan 50 ml de AcOEt y se lava con HCl 1N. Se seca y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía varias veces en columna con una mezcla de H:AcOEt de polaridad creciente, obteniendo 1.692 g del producto monobencilado **58** como producto mayoritario y menos polar (51%) y 0.633 g del producto dibencilado **59** más polar (36%).

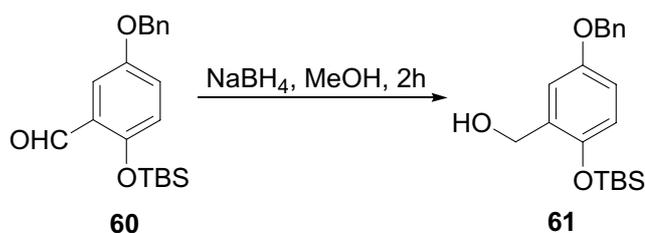
Sililación de **58** con TBSCl.



Se disuelven 1.09 g (4.82 mmol) de 5-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído **58**, 0.81 g (12.05 mmol) de imidazol y 1.09 g (7.23 mmol) de cloruro de *t*-butildimetilsilano en 30 ml de DMF anhidra. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón 4 h. Completada la reacción se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1N, se reúnen las fases orgánicas y se lava con NaHCO₃ hasta pH neutro. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía en columna eluyendo con una mezcla Hexano:AcOEt 4:1, obteniendo 960 mg del producto **60** (82%).

- 5-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)benzaldehido (**60**). HRFABMS m/z 365.1551 (calculado para $C_{20}H_{26}O_3NaSi$ 365.1549). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz), (espectro 49a), δ : 10.39 (1H, s), 7.45-7.30 (5H, m), 7.36 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 1.00 (9H, s), 0.18 (6H, s). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), (espectro 49b), δ : 189.2 (C), 153.1 (C), 153.0 (C), 136.5 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (C), 124.1 (CH), 121.4 (CH), 110.8 (CH), 70.2 (CH_2), 25.6 (CH_3), 18.1 (C), -4.4 (CH_3).

Reducción de **60**.



Sobre una disolución de 265 mg de $NaBH_4$ (7 mmol) en 11 ml de MeOH se agrega poco a poco una solución del producto **60** (0.4 g, 1.2 mmol) en 6 ml de MeOH. Se mantiene 2 h agitando a temperatura ambiente. Luego se evapora parte del disolvente a vacío, se diluye en AcOEt y se lava con HCl 10%. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía en columna (H:E, 6:1), obteniendo 398 mg (98%) del alcohol **61**.

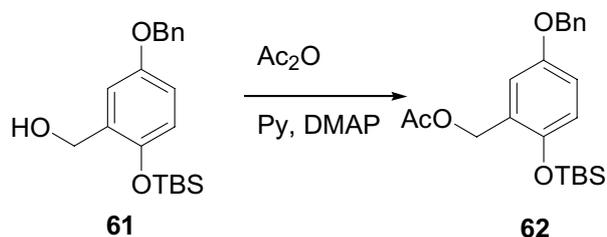
- [5-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil]metanol (**61**). HRFABMS m/z 367.1698 (calculado para $C_{20}H_{28}O_3NaSi$ 367.1705). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), (espectro 50a), δ : 7.20-7.40 (5H, m), 6.92 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.58 (2H, s), 0.95 (9H, s), 0.16 (6H, s). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), (espectro 50b), δ : 153.2 (C), 146.8 (C), 137.2 (C), 132.4 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 118.9

(CH), 114.6 (CH), 114.2 (CH), 70.3 (CH₂), 61.1 (CH₂), 25.7 (CH₃), 18.0 (C), -4.4 (CH₃).

2. Elección del grupo saliente: reacción con etil vinil éter.

Acetato como grupo saliente.

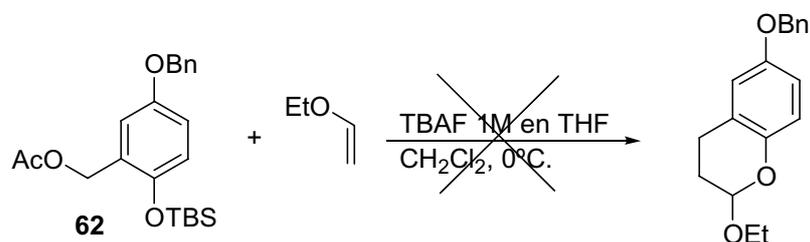
Síntesis del acetilado 62



Se disuelven 120 mg del producto **61** en 1.2 ml de Py y 1.2 ml de Ac₂O, añadiendo también 4.4 mg de DMAP. Se deja bajo agitación 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se diluye con CH₂Cl₂ y se extrae con disolución saturada de bicarbonato sódico, lavando con salmuera hasta neutralidad. Se evapora el disolvente y se purifica el crudo con una columna de sílice, siendo la fase móvil la mezcla H:E 9:1, tras lo cual se obtienen 127 mg del producto acetilado **62** (94%).

- Acetato de 5-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)bencilo (**62**). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), (espectro 51a), δ: 7.45-7.3 (5H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 3.1, 8.8 Hz), 6.74 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.09 (2H, s), 5.00 (2H, s), 2.08 (3H, s), 0.99 (9H, s), 0.21 (6H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 51b), δ: 171.0 (C), 153.0 (C), 147.8 (C), 137.2 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (C), 119.3 (CH), 116.4 (CH), 115.4 (CH), 70.6 (CH₂), 62.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 18.2 (C), -4.2 (CH₃).

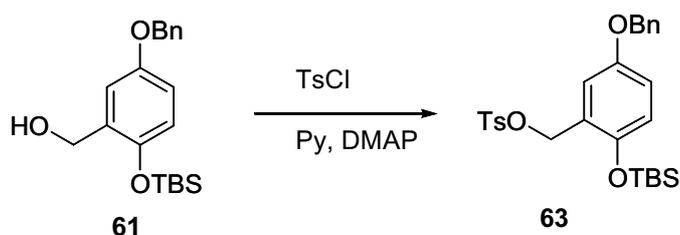
Reacción de 62 con vinil éter



Se disuelven 104 mg del producto **62** (0.27 mmol) en 4.1 ml de CH₂Cl₂ destilado. Se agregan después de 5 min 3 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a temperatura ambiente en ambiente de argón. Después se agrega lentamente 0.39 ml (1.5 eq) de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M. Se mantiene agitando 2 minutos y tras comprobar la desaparición del producto de partida, se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. Se realiza un espectro del crudo, no observando la formación del producto bicíclico.

Tosilato

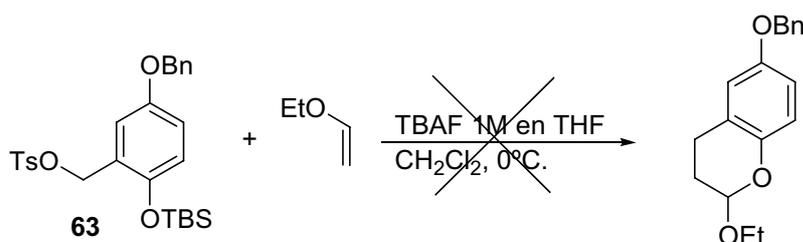
Formación del tosilato.



Se disuelven 586 mg (1.70 mmol) del compuesto **61** en 10 ml de piridina anhidra y se adicionan 0.487 g (2.55 mmol) de cloruro de tosilato. Se agregan 10 mg de DMAP y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla no evoluciona después de 5 h, por lo que se calienta a reflujo durante 2 h más. Se extrae entonces con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución de KHSO₄, se seca y se evapora a sequedad. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de Hexano:AcOEt en gradiente de concentración obteniendo el compuesto tosilado **63** (0.075 g, 9%) y el material de partida.

- Tosilato de 5-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)bencilo (**63**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 52a), δ : 7.95 (1H, da), 7.50-7.30 (8H, m), 7.00 (1H, sa), 6.81 (1H, da), 6.72 (1H, da), 5.02 (2H, s), 4.58 (2H, s), 1.25 (3H, s), 1.02 (9H, s), 0.23 (6H, s).

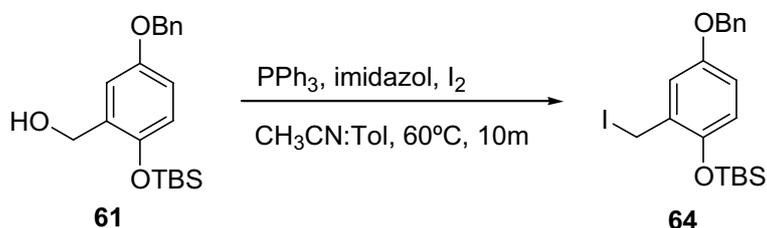
Reacción de **63** con etil vinil éter



Se disuelven 75 mg del producto **63** (0.15 mmol) en 3.5 ml de CH_2Cl_2 destilado. Se agregan después de 5 min, 1.7 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a temperatura ambiente en ambiente de argón. Después se agrega lentamente 0.22 ml (1.5 eq) de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M. Se mantiene agitando 2 minutos y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora. Se realiza un espectro del crudo, no observando la formación del producto bicíclico.

Ioduro

Formación del producto iodado **64**.

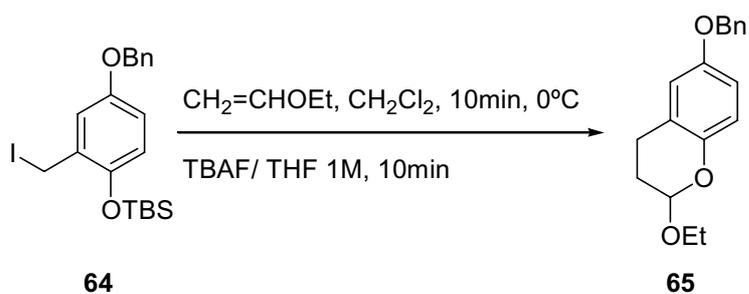


A una mezcla de acetonitrilo:tolueno (1:4) se agregan 114 mg del alcohol de partida **61** (0.33 mmoles), 130 mg de PPh_3 (0.5 mmoles), 34 mg de imidazol (0.5 mmoles) y 127 mg de I_2 (0.5 mmoles), dejando la mezcla indicada 10 min a agitar a 60°C . Transcurrida la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se extrae con una solución de tiosulfato sódico, se seca y evapora. El

producto se purifica rápidamente por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de H:E 4:1, obteniendo 125 mg (83%) del producto esperado **64**.

- 4-benciloxi-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-yodometilbenceno (**64**). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 53a), δ : 7.45-7.30 (5H, m), 6.94 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.97 (2H, s), 4.42 (2H, s), 1.05 (9H, s), 0.27 (6H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 53b), δ : 152.9 (C), 147.5 (C), 137.1 (C), 130.3 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 119.4 (CH), 116.5 (CH), 115.9 (CH), 70.6 (CH_2), 26.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 18.4 (C), 1.8 (CH_2), -3.9 (CH_3).

Reacción de **64** con etil vinil éter.

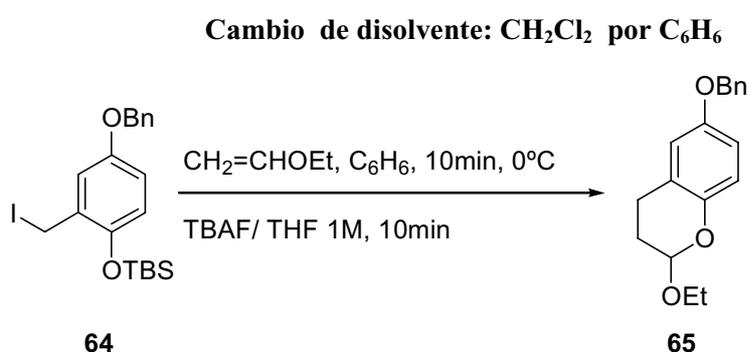


Se disuelven 84 mg del producto de partida **64** (0.18 mmol) en 2.5 ml de CH_2Cl_2 . Se agregan después de 5 min 3.23 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a 0°C en atmósfera de argón. Después se agregan lentamente 0.28 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF. Se mantiene agitando 10 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 6:1, obteniendo 20 mg del producto deseado **65** (40%).

- 6-benciloxi-2-etoxicromano (**65**). IR (película), (espectro 54a) ν_{max} : 3032, 2926, 2856, 1754, 1612, 1494, 1454, 1377, 1192, 1058, 877 cm^{-1} . HRFABMS m/z 307.1310 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 307.1310). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 54b), δ : 7.45-7.30 (5H, m), 6.76 (2H, s), 6.70 (1H, s), 5.22 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 4.99 (2H, s), 3.88 (1H, dc, $J = 7.0, 9.8$ Hz), 3.63 (1H, dc, $J = 7.0, 9.8$ Hz).

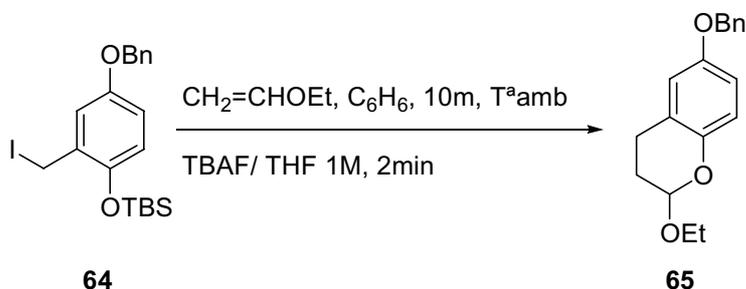
Hz), 2.97 (1H, ddd, $J = 6.1, 11.7$ y 17.2 Hz), 2.60 (1H, ddd, $J = 3.6, 5.9$ y 16.3 Hz), 2.03 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 54c), δ :152.8 (C), 146.3 (C), 137.5 (C), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 123.3 (C), 117.5 (CH), 115.1 (CH), 114.2 (CH), 96.8 (CH), 70.6 (CH_2), 63.6 (CH_2), 26.6 (CH_2), 20.9 (CH_2), 15.2 (CH_3).

3. Optimización del método.



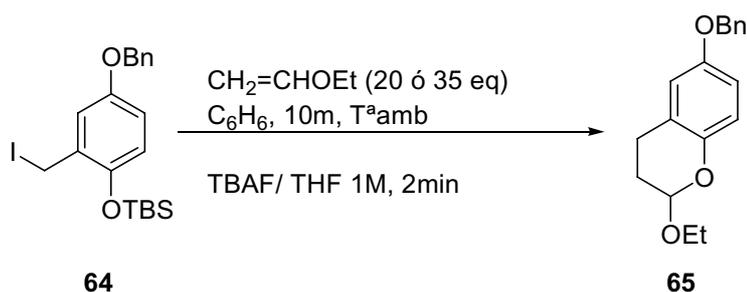
Se disuelven 70 mg del producto de partida **64** (0.15 mmol) en 4 ml de benceno anhidro. Tras agitar 5 min a 0°C se añaden 1.7 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a esa temperatura en atmósfera de argón. Después se agregan poco a poco 0.20 ml de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M (1.5 eq). Se mantiene agitando 10 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 6:1, obteniendo 30 mg del producto deseado **65** (69%).

Cambio de temperatura y de tiempos de reacción



Se disuelven 133 mg del producto de partida **64** (0.3 mmol) en 4 ml de benceno destilado. Se agrega después de 5 min 3.23 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se agrega de una vez 0.43 ml de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M. Se mantiene agitando 2 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 6:1, obteniendo 74 mg del producto deseado **65** (88%).

Variaciones en las proporciones relativas de iododerivado frente a etil vinil éter



35 equivalentes:

Se disuelven 100 mg del producto de partida **64** (0.21 mmol) en 4 ml de benceno destilado. Se agregan después de 5 min 1.08 ml de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se agrega de

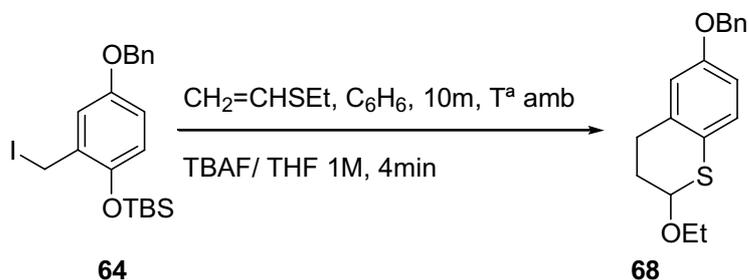
una vez 0.32 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.5 eq). Se mantiene agitando 2 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 6:1, obteniendo 41 mg de **65** (70%).

20 equivalentes:

Se disuelven 100 mg del producto de partida **64** (0.21 mmol) en 4 ml de benceno destilado. Se agregan después de 5 min 0.42 ml (20 ó 35 eq) de etil vinil éter y se mantiene en agitación 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se agrega de una vez 0.32 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.5 eq). Se mantiene agitando 2 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 6:1, obteniendo 26 mg del producto deseado **65** (45%). Con 5 ó 10 equivalentes de etil vinil éter no se obtienen cantidades apreciables de **65**.

4. Rango de aplicabilidad de la reacción. Estudio sobre distintos dienos y dienófilos.

4.1. Estudio de los distintos dienófilos sobre el producto iodado **64**.



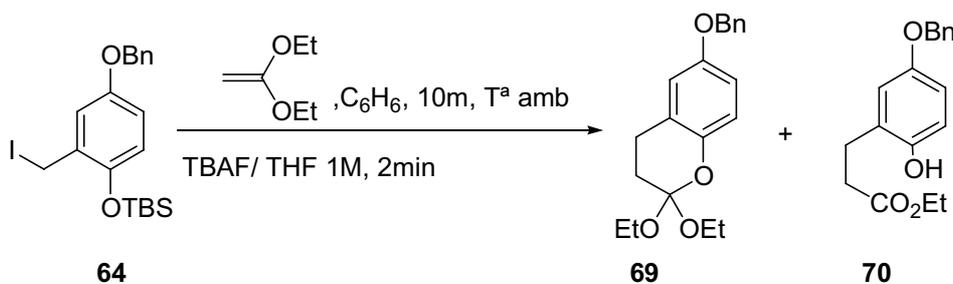
Dienófilo B: etil vinil tioéter

Se disuelven 100 mg del producto **64** (0.22 mmol) en 4 ml de benceno anhidro. Se agrega, después de 5 min, 1 ml (50 eq) de etil vinil tioéter (**B**) y se mantiene en

agitación 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se agregan 0.32 ml de fluoruro de tetrabutilamonio en THF 1M (1.5 eq). Se mantiene agitando 4 min y tras comprobar la finalización de la reacción se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora. El producto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla H:E 4:1, obteniendo 55 mg del producto deseado **68** (83%).

- 6-benciloxi-2-etiltiocromano (**68**). IR (película), (espectro 55a) ν_{\max} : 2964, 2927, 2869, 1732, 1608, 1494, 1453, 1376, 1265, 1193, 1076, 987, 734 cm⁻¹. HRFABMS m/z 323.1082 (calculado para C₁₈H₂₀O₂SNa 323.1082). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 55b), δ : 7.40-7.20 (5H, m), 6.68 (2H, s), 6.62 (1H, s), 5.46 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 6.4, 10.2 y 16.6 Hz), 2.78-2.37 (3H, m), 2.21 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.24 (3H, t, *J* = 7.4 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 55c), δ : 153.2 (C), 146.6 (C), 137.5 (C), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 122.6 (C), 118.1 (CH), 115.3 (CH), 114.5 (CH), 80.2 (CH), 70.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 24.7 (CH₂), 22.9 (CH₂), 15.2 (CH₃).

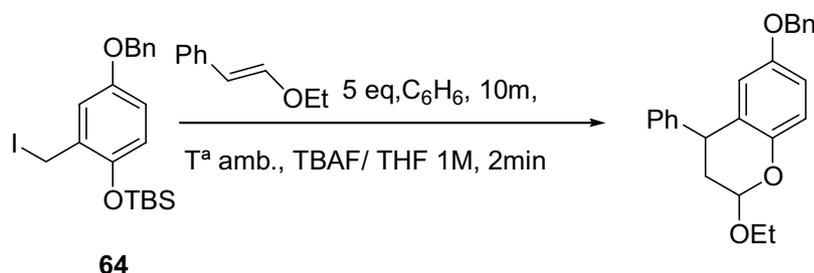
Dienófilo C: acetal de la cetena



Se disuelve el iododerivado de partida **64** (131 mg, 0.28 mmoles) en 5.25 ml de benceno anhidro, y a continuación se le añaden 50 eq del acetal de la cetena (**D**) (2 ml). Se deja 10 min bajo agitación y se añade 0.42 ml de TBAF, parando la reacción a los dos minutos, diluyendo con AcOEt. Se lava con salmuera, se seca y evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de disolventes Hexano:Éter 10:0.5, obteniendo 53 mg del producto bicíclico **69** (56%) y 16 mg del producto abierto **70** (18%).

- 6-benciloxi-2,2-dietoxicromano (**69**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 56a), δ : 7.40-7.20 (5H, m), 6.85-6.6 (3H, m), 4.92 (2H, s), 3.62 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.00 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (6H, t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 56b), δ : 153.1 (C), 146.9 (C), 137.4 (C) 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 122.8 (C), 117.4 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 112.4 (C), 70.6 (CH_2), 57.4 (2 CH_2), 27.8 (CH_2), 23.9 (CH_2), 15.3 (2 CH_3).
- 3-(5-benciloxi-2-hidroxi-fenil) propionato de etilo (**70**). IR (película),(espectro 57a) ν_{max} : 3417, 2979, 2931, 2869, 1730, 1709, 1505, 1196, 1027, 737 cm^{-1} . HRFABMS m/z 323.1261 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ 323.1260). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 57b), δ : 7.40-7.20 (5H, m), 6.81-6.70 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.12 (2H, c, $J = 7.1$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 57c), δ : 175.5 (C), 153.0 (C), 148.5 (C), 137.4 (C), 128.6 (CH), 127.9 (CH); 127.6 (CH), 118.1 (CH), 117.0 (CH), 115.2 (C), 114.1 (CH), 70.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 24.9 (CH_2), 14.2 (CH_3).

Dienófilo E: (2-etoxi-vinil)-benceno



Se disuelve el iododerivado de partida **64** (153 mg, 0.33 mmoles) en 1 ml de benceno seco, y a continuación se le añaden 5 eq del dienófilo (**E**). Se deja 10 min bajo agitación y se añade 0.49 ml de TBAF, parando la reacción a los dos min con AcOEt. Se lava con salmuera, se seca y evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de disolventes Hexano:Éter 10:0.5, obteniendo una mezcla de productos en la que se observa el producto de condensación como componente minoritario.

Dienófilos **D**, **F** y **G**.

Siguiendo el procedimiento general de la reacción, es decir, disolviendo el producto de partida en benceno, añadiéndole 50 o 100 eq del dienófilo correspondiente y a continuación TBAF y dejando entre 2 y 10 min bajo agitación, no se observa la aparición de productos de acoplamiento aunque desaparece el producto de partida.

4.2. Utilización de otros precursores de *orto*-metilénquinonas.

2-hidroxibenzaldehído.

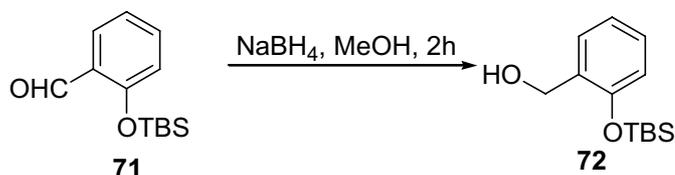
Sililación de **66** con TBSCl.



Se disuelve un gramo de salizaldehído **66** (8.2 mmoles), 1.394 g de imidazol (20 mmoles) y 1.851 g de TBSCl (12 mmoles) en 50 ml de DMF anhidra. La mezcla se deja en agitación y a temperatura ambiente bajo Ar 4 h. Completada la reacción se extrae con AcOEt y se lava con HCl 1N. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con NaHCO₃ hasta pH neutro. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía en columna (H:E, 4:1), para obtener 1.985 g del producto deseado **71** (100%).

- 2-(*t*-butildimetilsililoxi)benzaldehído (**71**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 58a), δ: 10.44 (1H, d, *J* = 0.04 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 1.9, 7.8 Hz), 7.39 (1H, dt, *J* = 1.9, 7.8 Hz), 6.96 (1H, dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 0.95 (9H, s), 0.21 (6H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 58b), δ: 190.1 (C), 159.4 (C), 158.9 (C), 135.7 (CH), 128.4 (CH), 121.5 (CH), 120.2 (CH), 25.7 (CH₃), 25.6 (CH₃), 18.4 (C), -4.3 (CH₃).

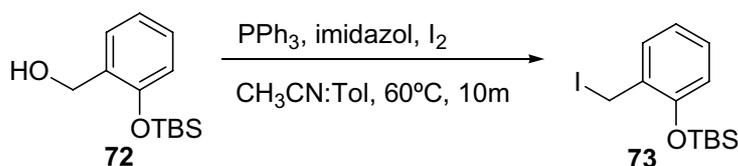
Reducción de 71.



Sobre una disolución de NaBH_4 (1.806 g, 47 mmoles) en 52 ml de MeOH se agrega poco a poco una disolución del producto **71** (1.880 g, 7.9 mmoles) en 28 ml de MeOH. Se mantiene 2 h agitando a temperatura ambiente, tras lo cual se evapora a vacío parte del disolvente, se agrega AcOEt y se lava con HCl 10%. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Se purifica en columna de sílice (H:E, 3:1), obteniendo 1.490 g de **72** (81%).

- [2-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil]metanol (**72**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 59a), δ : 7.24 (1H, dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.11 (1H, dt, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 1.1, 7.4$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz), 4.61 (2H, s), 0.95 (9H, s), 0.19 (6H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 59b), δ : 153.2 (C), 131.6 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 121.3 (CH), 118.2 (CH), 61.4 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.1 (C), -4.2 (CH_3).

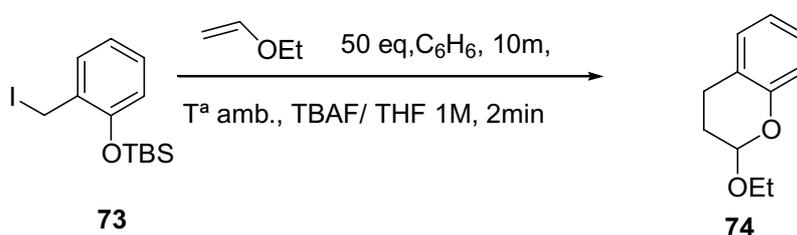
Iodación de 72.



Se disuelven 200 mg (0.84 mmoles) del producto **72**, 320 mg (1.26 mmoles) de PPh_3 , 86 mg de imidazol (1.3 mmoles) y 319 mg de I_2 (1.3 mmoles) en 19.5 ml de una mezcla de disolventes 4:1 tolueno:acetonitrilo. Se deja 10 minutos agitando a 60°C para detenerla diluyendo con AcOEt, solución saturada de tiosulfato de sodio, secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía en columna (H:E, 4:1), obteniendo 125 mg del producto **73** (43%).

- *1*-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-yodometilbenceno (**73**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 60a), δ : 7.35 (1H, dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.19 (1H, ddd, $J = 1.6, 8.0, 7.6$ Hz), 6.92 (1H, dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 0.8, 8.1$ Hz), 4.52 (2H, s), 1.13 (9H, s), 0.36 (6H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 60b), δ : 153.5 (C), 129.7 (C), 130.7 (CH), 129.4 (CH), 121.4 (CH), 118.6 (CH), 25.8 (CH_3), 18.4 (C), 1.8 (CH_2), -3.9 (CH_3).

Reacción de **73** con etil vinil éter.

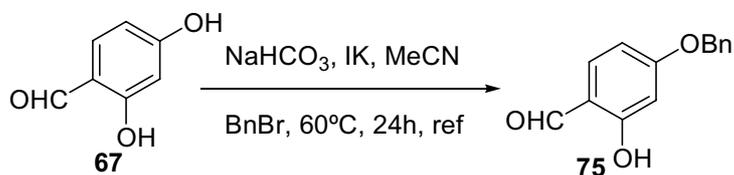


Se disuelven 125 mg del producto **73** (0.4 mmoles) en 5 ml de benceno anhidro. Se agrega 3.73 ml de etil vinil éter y se mantiene bajo Ar 10 min agitando. Después se agrega lentamente 0.57 ml de TBAF 1M en THF. Se mantiene agitando 2 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora casi sin calentar. El producto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla H:E 6:1 obteniendo 26 mg de **74** (40%).

- 2-etoxicromano (**74**). IR (película), (espectro 61a) ν_{max} : 2955.76, 2923.90, 2853.96, 1732.97, 1605.11, 1456.19, 1376.78, 1262.04, 1097.27, 1015.24, 802.44, 742.91 cm^{-1} . HRFABMS m/z 201.0884 (calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ 201.0892). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 61b), δ : 7.10-6.95 (2H, m), 6.85-6.75 (2H, m), 5.18 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 3.82 (1H, dc, $J = 7.1, 9.7$ Hz), 3.58 (1H, dc, $J = 7.0, 9.7$ Hz), 2.91 (1H, ddd, $J = 5.7, 11.2$ y 17.2 Hz), 2.57 (1H, ddd, $J = 3.9, 5.7$ y 16.3 Hz), 1.98 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

2,4-dihidroxibenzaldehído.

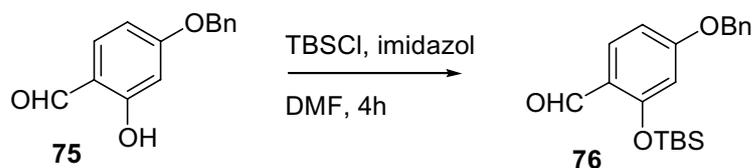
Bencilación de 67.



Se disuelven 2 g de 2,4-dihidroxibenzaldehído **67** (14.5 mmol), 1.388 g (16.5 mmoles) de NaHCO₃ y 0.240 g (1.45 mmol) de KI en 30 ml de acetonitrilo anhidro. La reacción fue calentada a 60°C. Se agrega entonces BnBr (3.22 g, 18.85 mmol, 2.23 ml). Una vez finalizada la adición la mezcla se deja en agitación a reflujo 24 h en ambiente de Ar. Transcurrido ese tiempo se cromatografía en columna (H:E, 9:1), obteniendo 2.256 g del producto **75** (95%), y recuperando 556 mg del producto de partida.

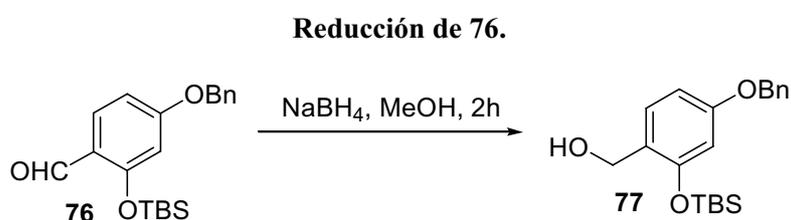
- 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (**75**). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), (espectro 62a), δ: 11.40 (1H, s), 9.66 (1H, s), 7.35-7.25 (6H, m), 6.55 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz), 6.45 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 5.05 (2H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), (espectro 62b), δ: 194.4 (C), 165.9 (C), 164.5 (C), 135.7 (C), 135.3 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 115.4 (C), 108.9 (CH), 101.7 (CH), 70.4 (CH₂).

Sililación de 75.



Se disuelven en 40 ml de DMF anhidra, 2.256 g del producto **75** (9.9 mmoles), 1.684 g (24 mmoles) de imidazol y 2.237 g de TBSCl (1.5 mmol) y se deja bajo argón y agitación 4 h. Transcurrido ese tiempo se extrae con AcOEt y se lava con HCl 10%. Se reúnen las fases orgánicas y se lava con NaHCO₃ hasta pH neutro. Se seca y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía en columna (H:E, 9:1), para obtener 2.489 g de **76** (73%).

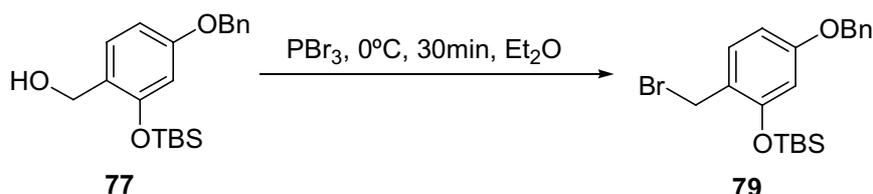
- 4-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)benzaldehido (**76**). HRFABMS m/z 365.1543 (calculado para $C_{20}H_{26}O_3NaSi$ 365.1549). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), (espectro 63a), δ : 10.20 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.25 (5H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.04 (2H, s), 0.93 (9H, s), 0.15 (6H, s). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), (espectro 63b), δ : 188.6 (C), 164.9 (C), 160.7 (C), 136.1 (C), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 121.6 (C), 108.9 (CH), 106.1 (CH), 70.3 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.4 (C), -4.3 (CH_3).



Se disuelven 2.406 g del aldehido **76** (7 mmol) en 50 ml de MeOH. A la mezcla resultante se le añade poco a poco 1.594 g (42 mmol) de $NaBH_4$ y se deja 2 h agitando. Tras comprobar que termina la reacción se evapora el disolvente, se rediluye en AcOEt, se lava con HCl 1N, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y evapora a vacío el disolvente. Se purifica por cromatografía en columna (H:E, 9:1), para obtener 1.558 g de **77** (65%).

- [4-benciloxi-2-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil]metanol (**77**). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), (espectro 64a), δ : 7.35-7.25 (5H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.97 (2H, s), 4.52 (2H, s), 0.93 (9H, s), 0.15 (6H, s). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), (espectro 64b), δ : 159.2 (C), 154.4 (C), 136.9 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 124.4 (C), 107.0 (CH), 106.3 (CH), 70.1 (CH_2), 61.2 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.1 (C), -4.3 (CH_3).

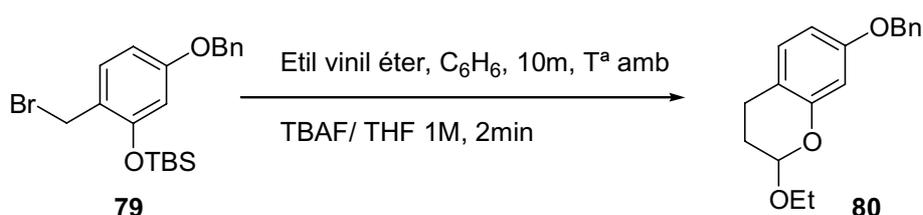
Bromación de 77.



Se disuelven 160 mg del alcohol **77** (0.46 mmol) en 10 ml de éter dietílico seco y se añaden 45 μl de PBr_3 ; se detiene diluyendo con éter dietílico, se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 , obteniendo 177 mg del producto bromado **79** (90%).

- 4-benciloxi-1-bromometil-2-(*t*-butildimetilsililoxi)benceno (**79**). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro 65a), δ : 7.40-7.25 (5H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.48 (2H, s), 1.00 (9H, s), 0.20 (6H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 65b), δ : 160.2 (C), 155.0 (C), 136.7 (C), 131.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 121.2 (C), 107.5 (CH), 106.1 (CH), 70.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 18.3 (C), -4.2 (CH_3).

Reacción de 79 con etil vinil éter.



Se disuelven 228 mg del producto bromado **79** en 8 ml de benceno anhidro. Se agregan 4 ml de etil vinil éter y se mantiene bajo Ar 10 min agitando. Después se agregan 0.70 ml de TBAF 1M en THF. Se mantiene agitando 2 min y tras comprobar la finalización de la reacción se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución saturada de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de disolventes H:E, 9:1, obteniendo 34 mg de **80** (24%).

- 7-benciloxi-2-etoxicromano (**80**). IR (película), (espectro 66a) ν_{\max} : 3065, 3031, 2928, 2857, 1730, 1621, 1584, 1504, 1259, 1159, 839 cm^{-1} . HRFABMS m/z 307.1314 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 307.1310). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro 66b), δ : 7.45-7.25 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2.6, 8.3$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.21 (1H, t, $J = 2.9$), 5.00 (2H, s), 3.88 (1H, dc, $J = 7.1, 9.7$ Hz), 3.62 (1H, dc, $J = 7.1, 9.7$ Hz), 2.88 (1H, ddd, $J = 5.9, 11.6$ y 15.7 Hz), 2.57 (1H, ddd, $J = 4.0, 5.7$ y 15.8 Hz), 2.00 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro 66c), δ : 158.3 (C), 153.0 (C), 137.2 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 115.1 (C), 108.0 (CH), 103.1 (CH), 97.1 (CH), 70.1 (CH_2), 63.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 19.9 (CH_2), 15.2 (CH_3).

CONCLUSIONES

1. Se ha diseñado una estrategia de síntesis para acceder por primera vez a triterpenos irregulares como camelliol A (**2**), preoleanatetraeno (**3**) y *seco*-C-oleanano (**4**). Está basada en síntesis convergentes con acoplamiento de dos sintones C₁₅, uno de ellos el sintón **A** ((*4aS,8aR*)-8-bromometil, 2,2,4a,7,-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno), es común a todos los productos naturales, y con pequeñas variaciones en los pasos finales se puede acceder fácilmente a las moléculas objetivo.

2. Se ha llevado a cabo la preparación de la decalona (*4aR*)-4a,7,7-trimetil-2-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**17**), intermedio clave en la síntesis del sintón bicíclico **A**, mediante dos rutas diferentes:
 - i) Partiendo de la 2,5,5-trimetilciclohexanona, se ha preparado con un 21% la enamina quiral (*S*)-N-(2,5,5-trimetilciclohexenil)-1-feniletilamina (**10**). La anelación de Robinson de **10** con metilvinil cetona permite acceder a (*4aR*)-4a,7,7-trimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-naftalen-2(*3H*)-ona (**13**), en este caso con un 44%. **13** conduce a (*4aR*)-4a,7,7-trimetil-2-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**17**) mediante acilación regioselectiva con *t*-BuOK o NaH y CO₂, con un rendimiento global desde la anelación del 4%.
 - ii) La utilización de una variante asimétrica de la anelación de Robinson con el reactivo de Nazarov (3-oxo-pentenoato de metilo) permite acceder a **17** desde **10** con un rendimiento global del 41%.

3. El intermedio (*4aR*)-4a,7,7-trimetil-2-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**17**) se ha transformado en cinco etapas, hidrogenación, formación de triflato enólico, metilación, reducción y bromación, en el sintón bicíclico (*4aS,8aR*)-8-bromometil, 2,2,4a,7,-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno, **A**, con un rendimiento global del 48%.

4. La realización de un exhaustivo estudio de RMN, incluyendo experiencias en 2D, sobre (*4aS,8aR*)-2,4a,7,7-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftaleno-1-

carboxilato de metilo **32**, precursor de la síntesis del sintón **A** ha permitido corroborar la unión interanular *cis* de la decalina.

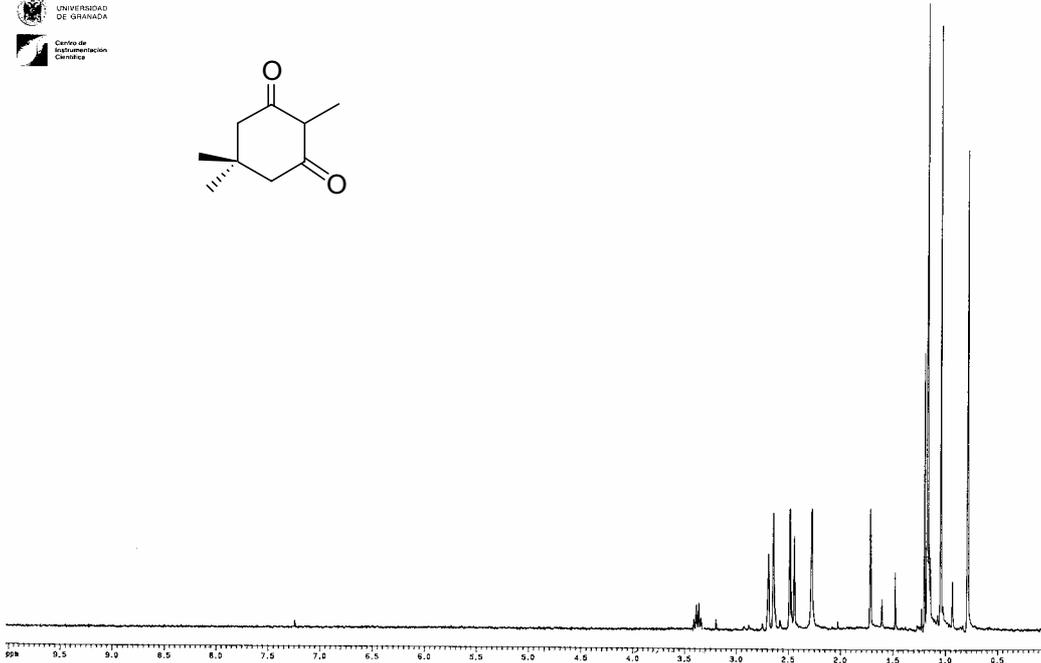
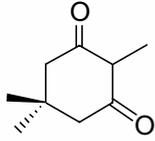
Por otro lado, la reacción del precursor del sintón **A** (*4aS,8aR*)-(2,4a,7,7-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-8-naftil)metanol **33**, con cloruro del ácido de (*S*)-acetil láctico, ha conducido a una mezcla de diastereómeros **33a** y **33b**, cuya proporción en ¹H RMN (800 MHz) ha permitido establecer que la anelación transcurre con un 74 % de e.e.

5. Se ha puesto a punto la reacción de acoplamiento de los sintones C₁₅, mediante la síntesis del triterpenoide β-polipodatetraeno **40**, utilizando sintones modelo como la fenil sulfona de farnesol y bromuro de drim-8-en-11-ilo. El acoplamiento en presencia de *n*-BuLi y la posterior reducción de la sulfona conducen a **40** con un 57% de rendimiento.
6. Se ha completado la primera síntesis asimétrica del terpeno preoleanatetraeno **3** por acoplamiento del sintón **A** con la farnesil sulfona y posterior reducción con un 65% de rendimiento. El proceso desde la comercial dimedona se llevó a cabo en 12 etapas y rendimiento global del 2.8%.
7. La comparación mediante ¹³C RMN del sintón bicíclico **A** con las partes bicíclicas correspondientes de preoleanatetraeno, camelliol A, *seco*-C-oleanano y achilleol B, permite proponer para éste último una unión interanular *cis*, dada su similitud. De esta manera se cambia la asignación de la estereoquímica relativa *trans*, realizada provisionalmente por la ausencia de efecto NOE entre el Me y el CH de la unión interanular.
8. Se ha contribuido a la síntesis de achilleol B con la apertura de una ruta hacia el sintón monocíclico elegansidiol en su versión racémica. Partiendo de geranil acetona comercial en ocho etapas se llega al 3-*t*-butildimetil silil derivado de elegansidiol **54** con un rendimiento global del 21%. Intentos de resolución del racémico mediante la formación de diastereómeros con cloruro del ácido (*S*)-acetil láctico antes de su acoplamiento han resultado infructuosos.

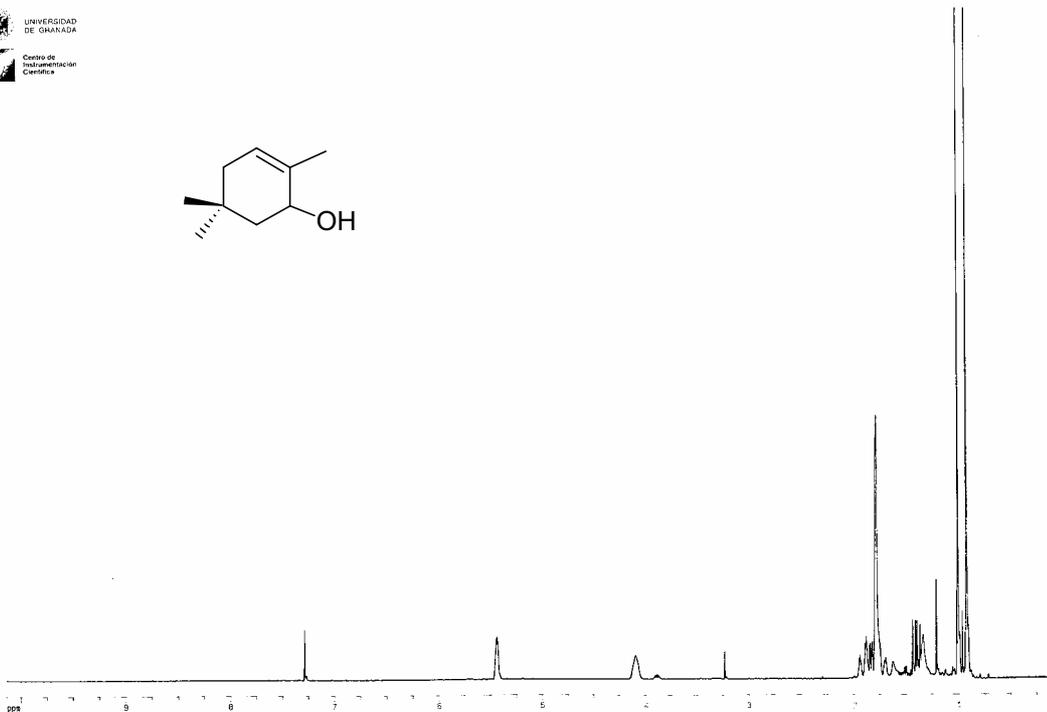
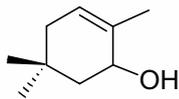
9. Se ha puesto a punto una metodología suave y sencilla para la obtención de *orto*-metilén quinonas (*o*-MQ), por reacción de 1-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-yodometilbenceno derivados con fluoruro de tetrabutilamonio en benceno a temperatura ambiente. La presencia en el medio de reacción de exceso de etil vinil éter conduce a cromano derivados mediante reacciones de hetero-Diels-Alder, con rendimientos aceptables (24-88%).

10. La síntesis de cromanos se ha generalizado mediante el empleo de diferentes éteres como hetero dienófilos y variando la estructura de los precursores aromáticos. Se obtienen resultados aceptables además de con etil vinil éter, con etil vinil tioéter y acetal de cetena, mientras que fueron negativos con olefinas normales y dihidropiranos. En cuanto al tipo de sustitución del anillo aromático la metodología es aplicable a sustituyentes oxigenados en *p*- del grupo TBSO-, pero requiere optimización en el caso de *m*-sustituidos.

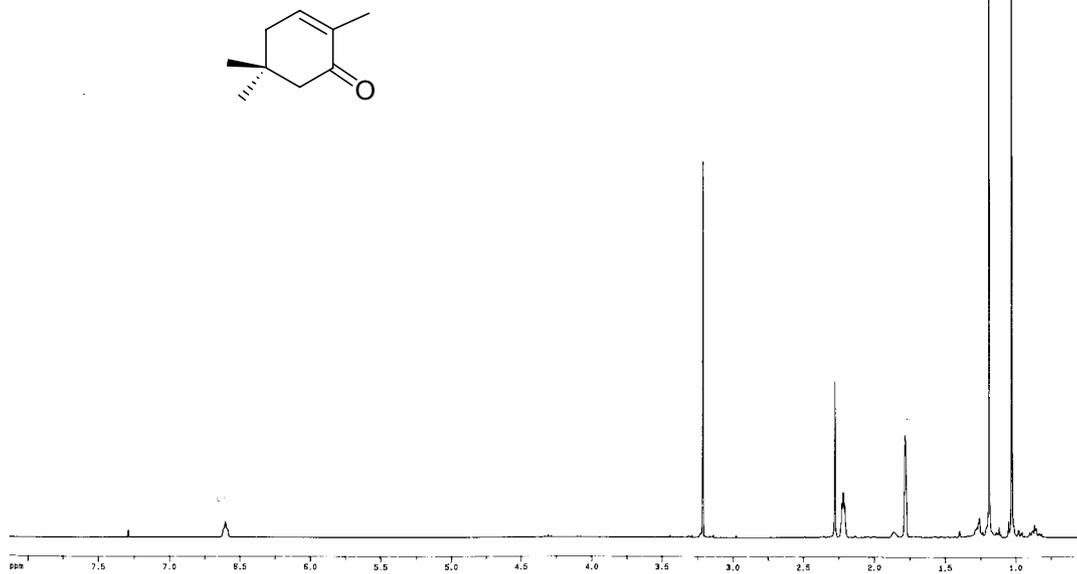
ESPECTROS



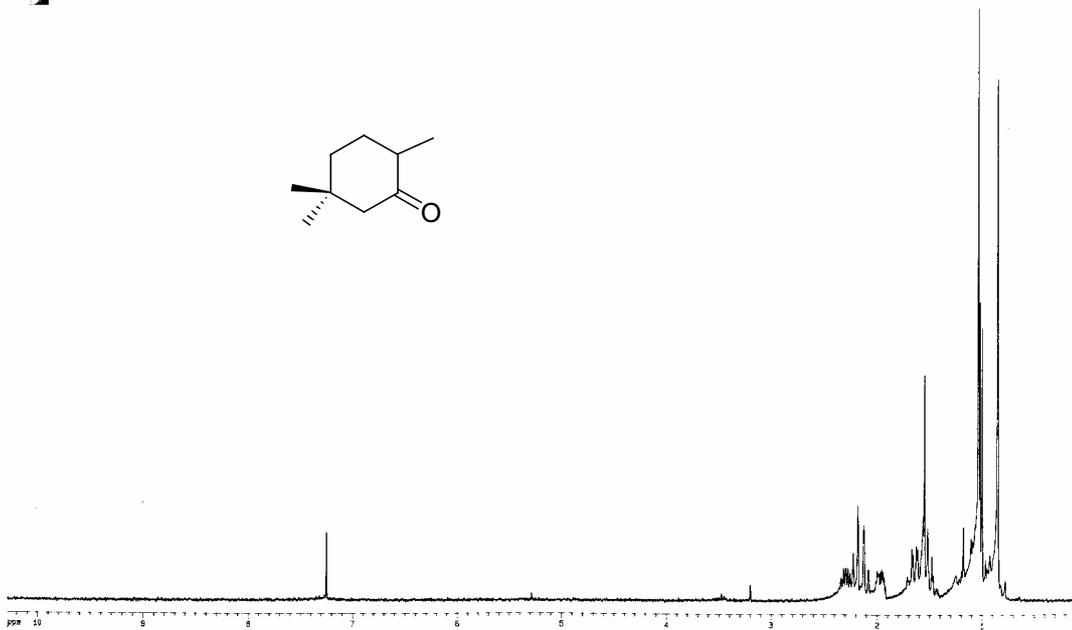
Espectro 1a. Espectro de ¹H RMN de 6.



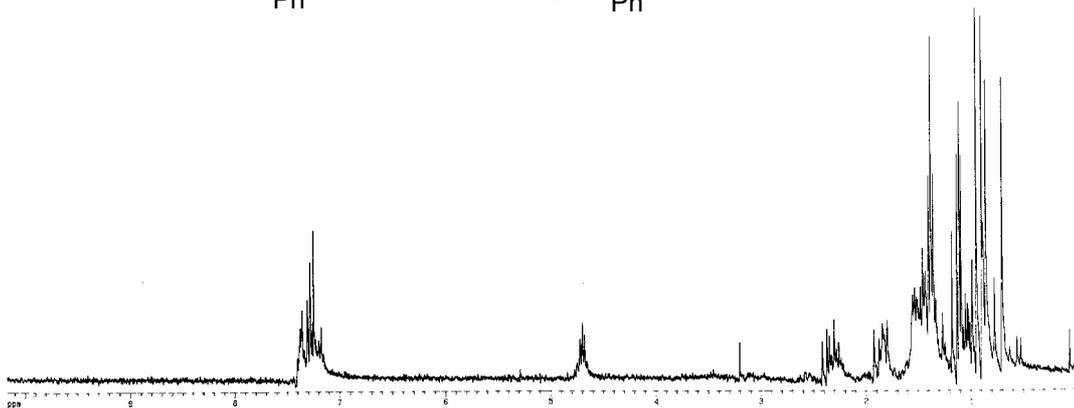
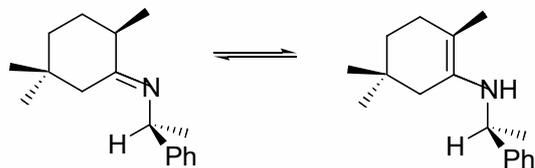
Espectro 2a. Espectro de ¹H RMN de 7.



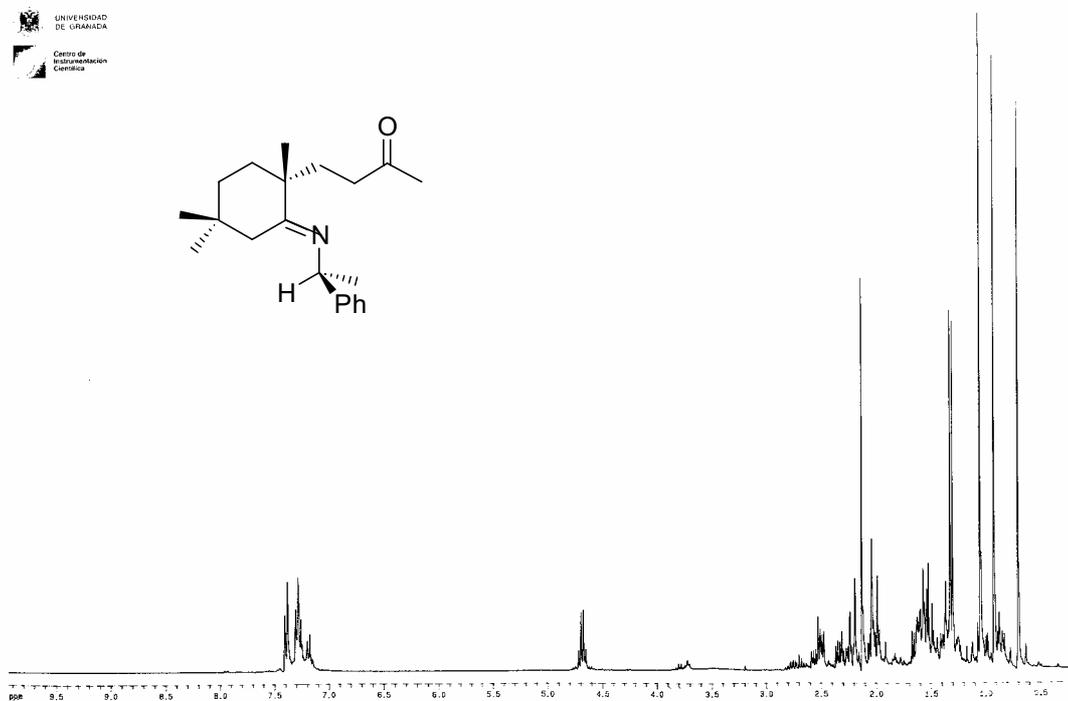
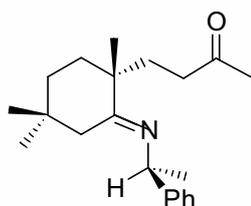
Espectro 3a. Espectro de ¹H RMN de **8**.



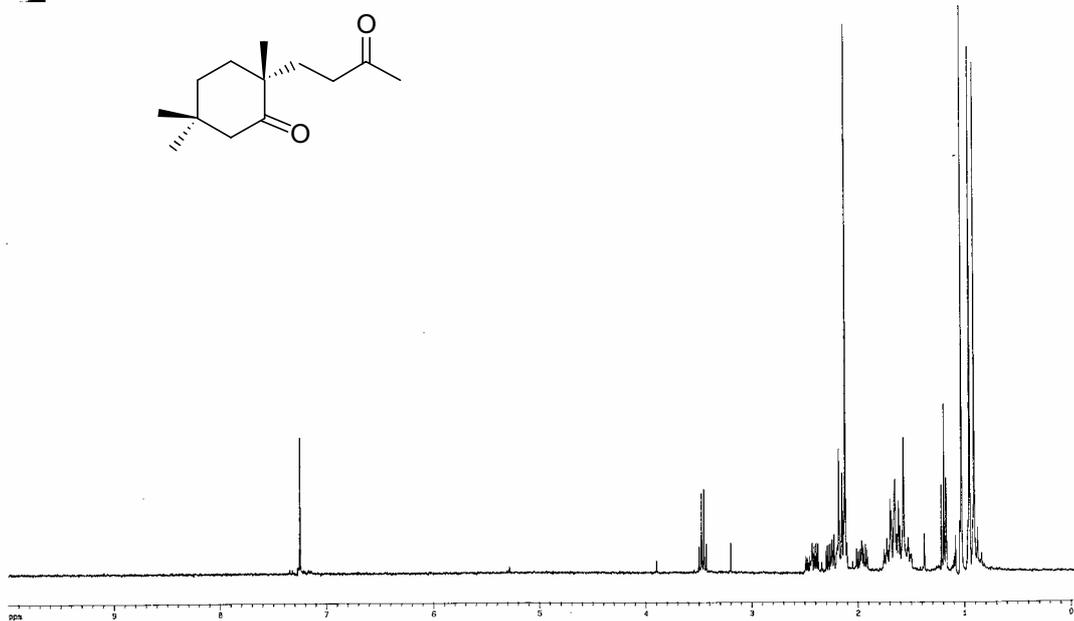
Espectro 4a. Espectro de ¹H RMN de **9**.



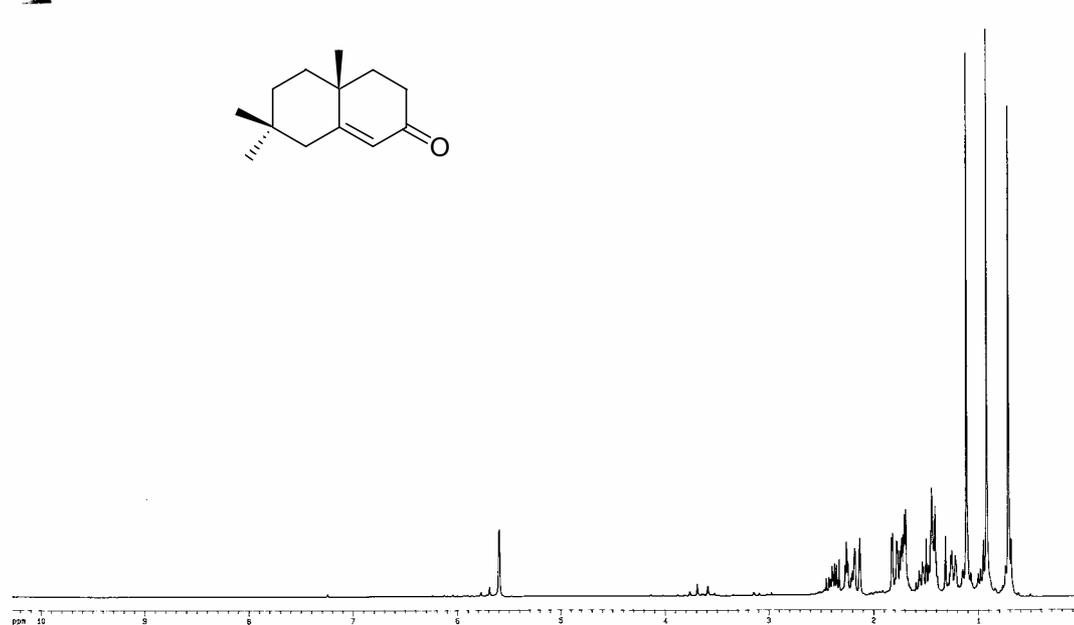
Espectro 5a. Espectro de ¹H RMN de 10.



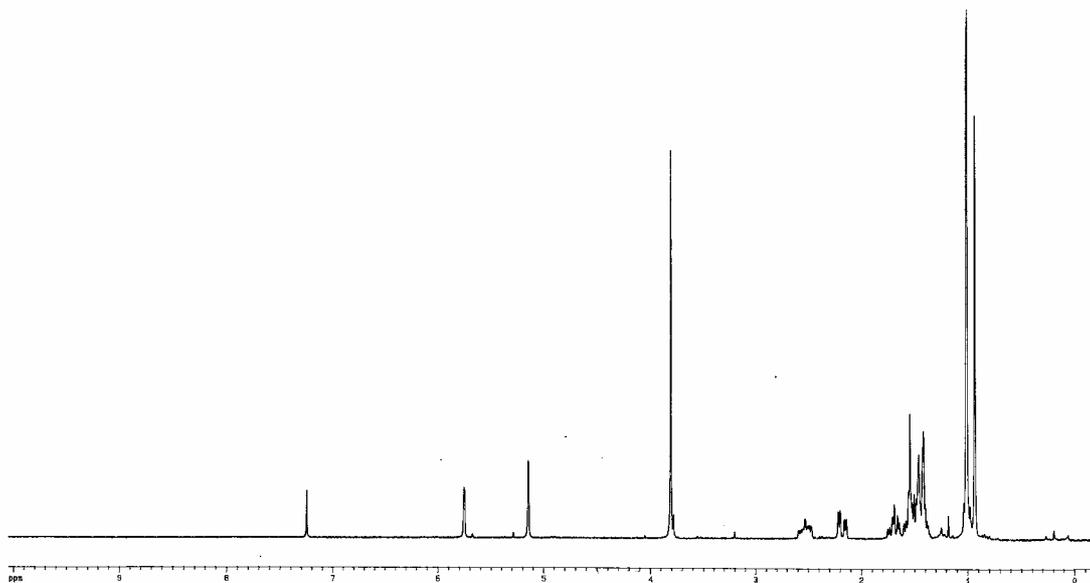
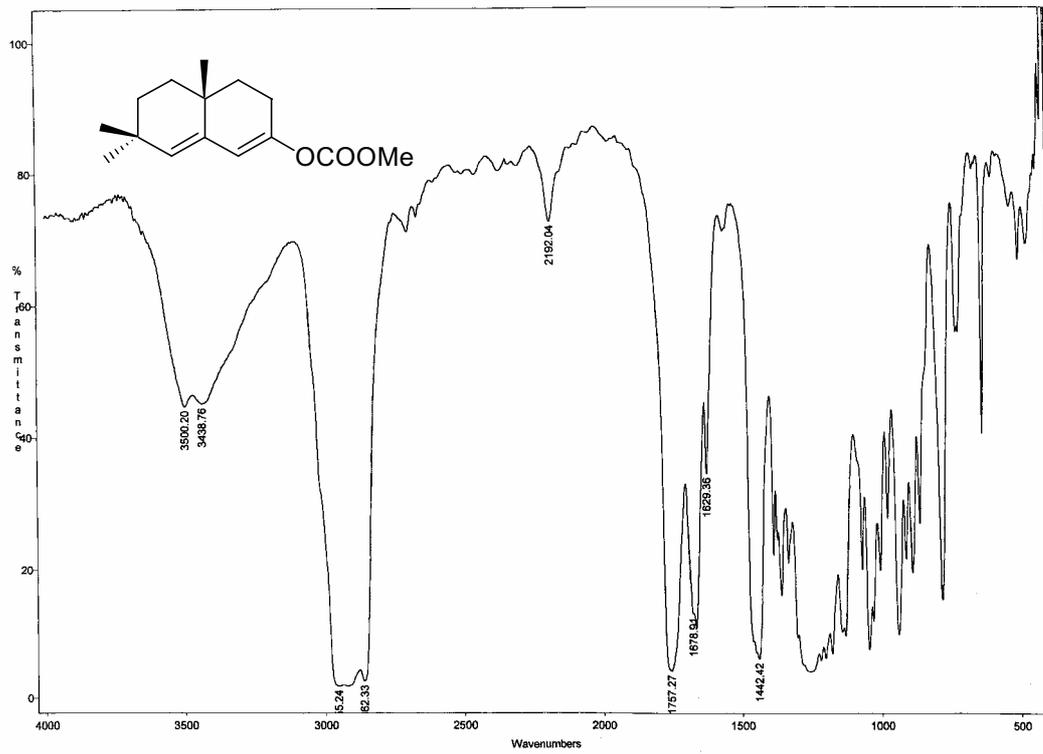
Espectro 6a. Espectro de ¹H RMN de 11.



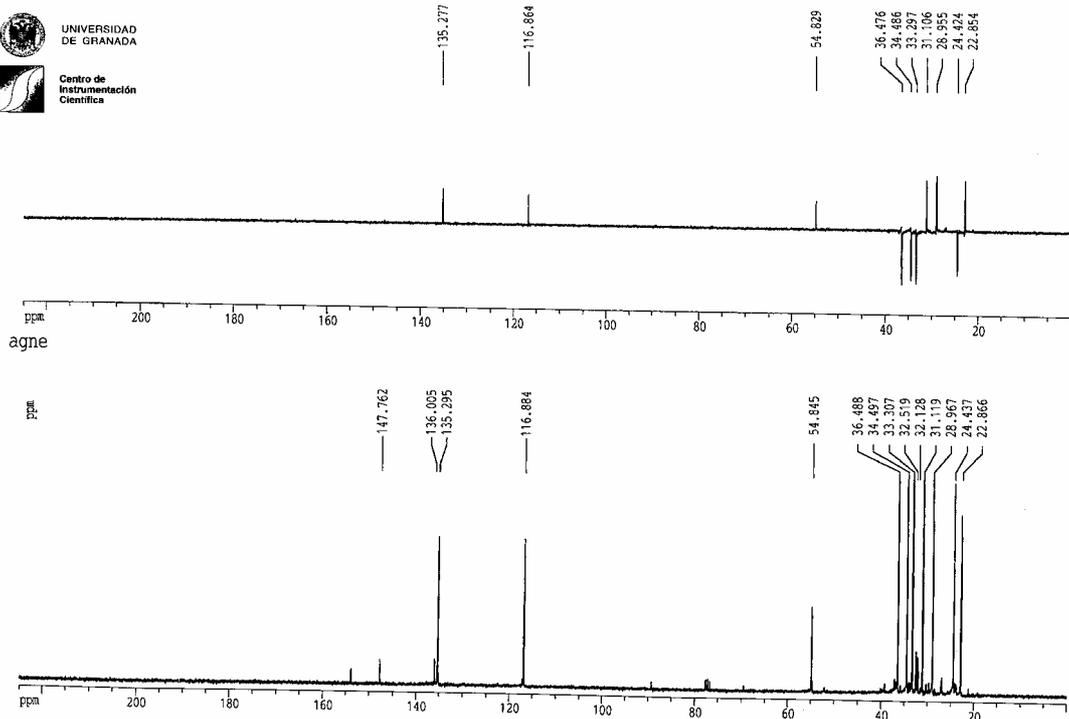
Espectro 7a. Espectro de ¹H RMN de 12.



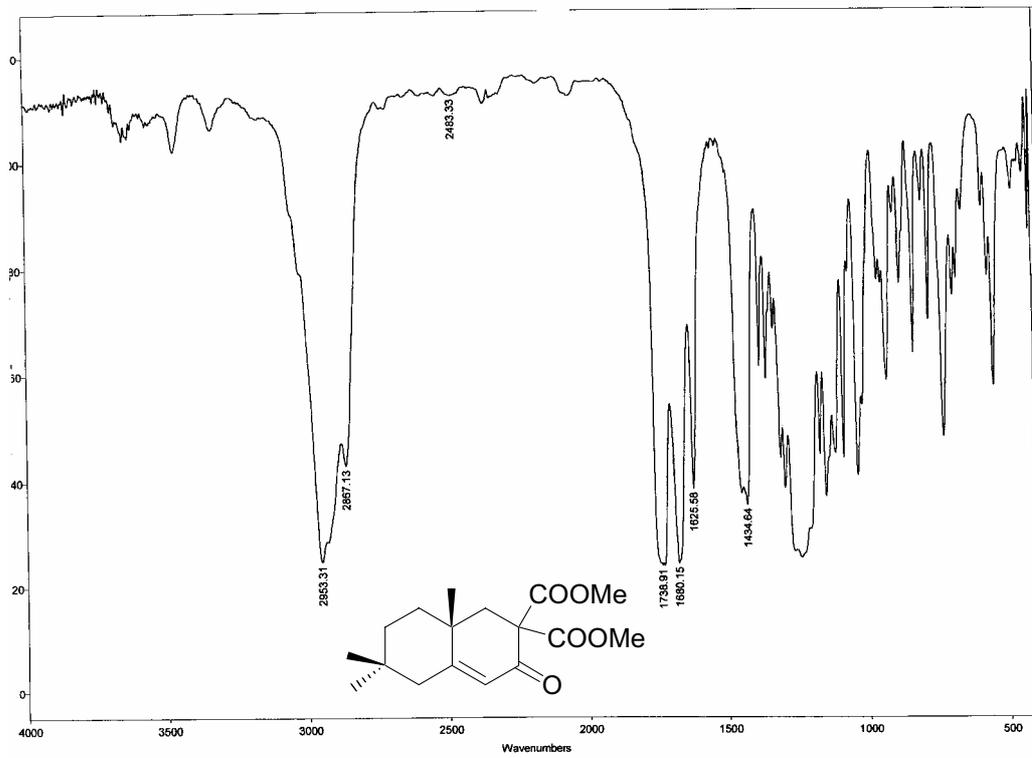
Espectro 8a. Espectro de ¹H RMN de 13.



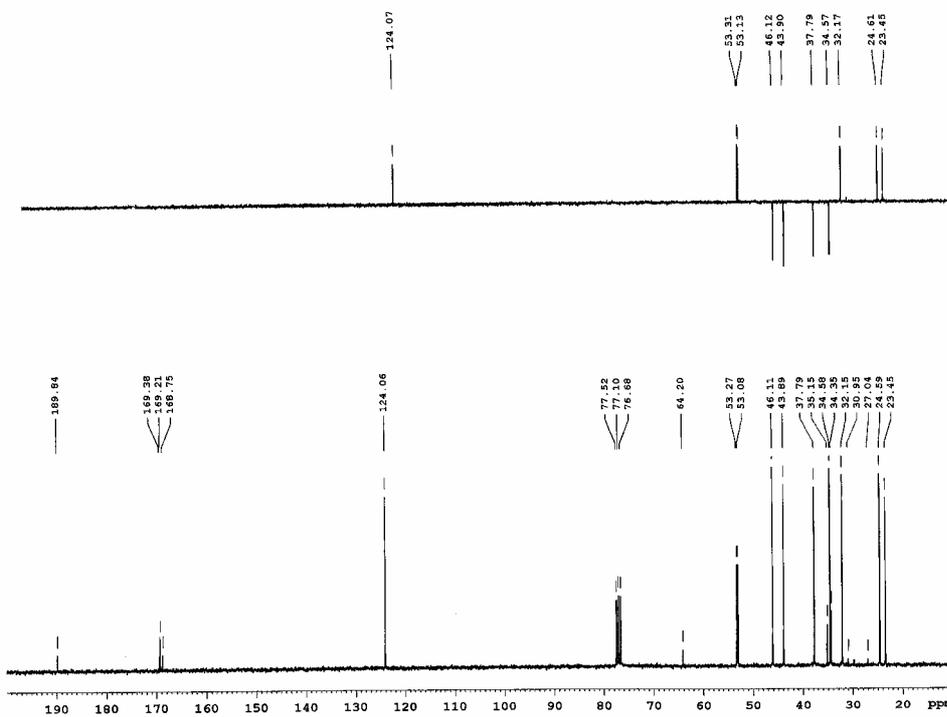
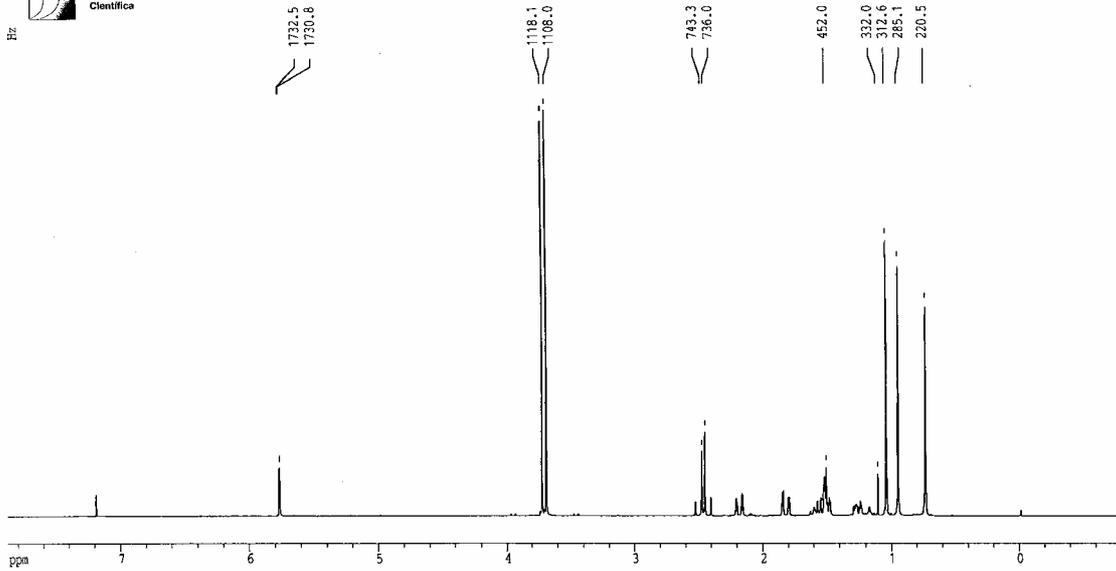
Espectros 9a y 9b. Espectros de IR y ¹HRMNd e 14.



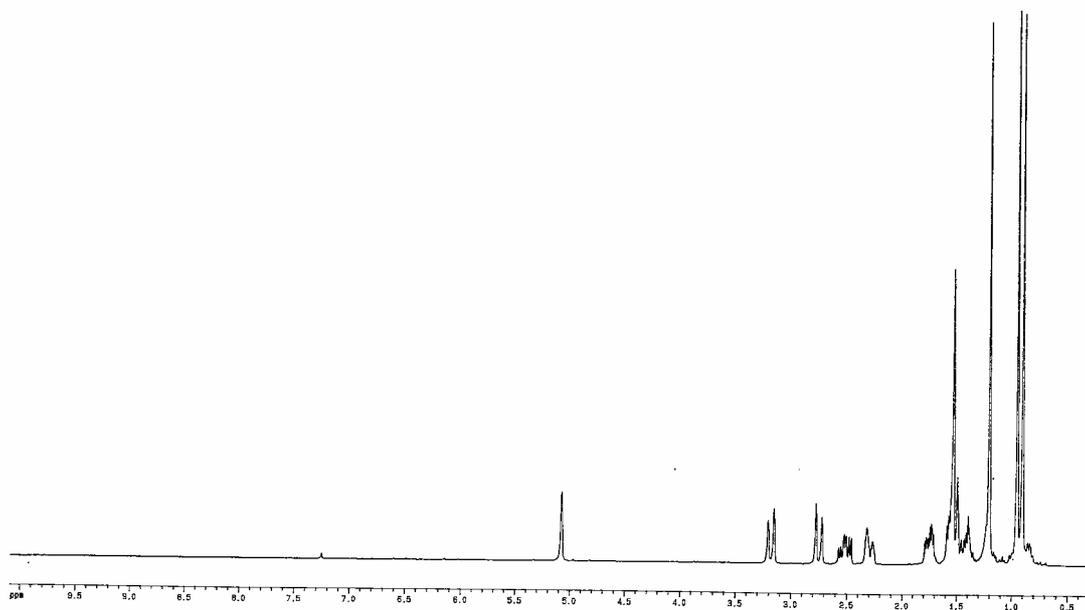
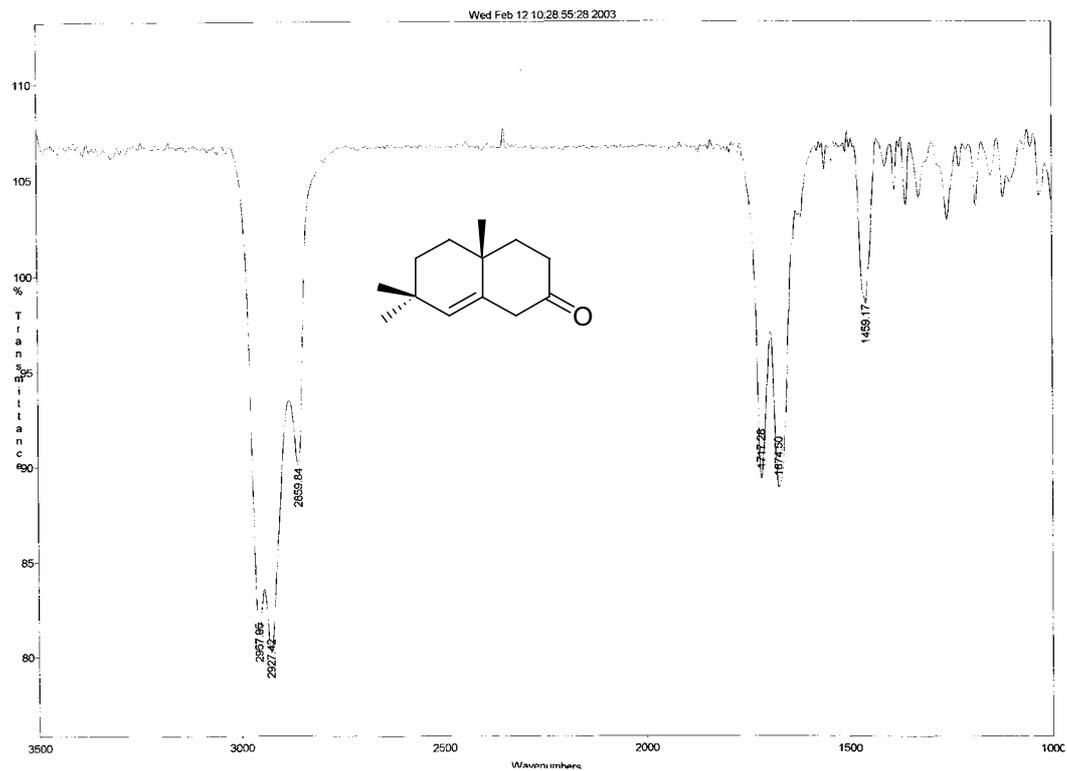
Espectro 9c. Espectro de ^{13}C RMN de 14.



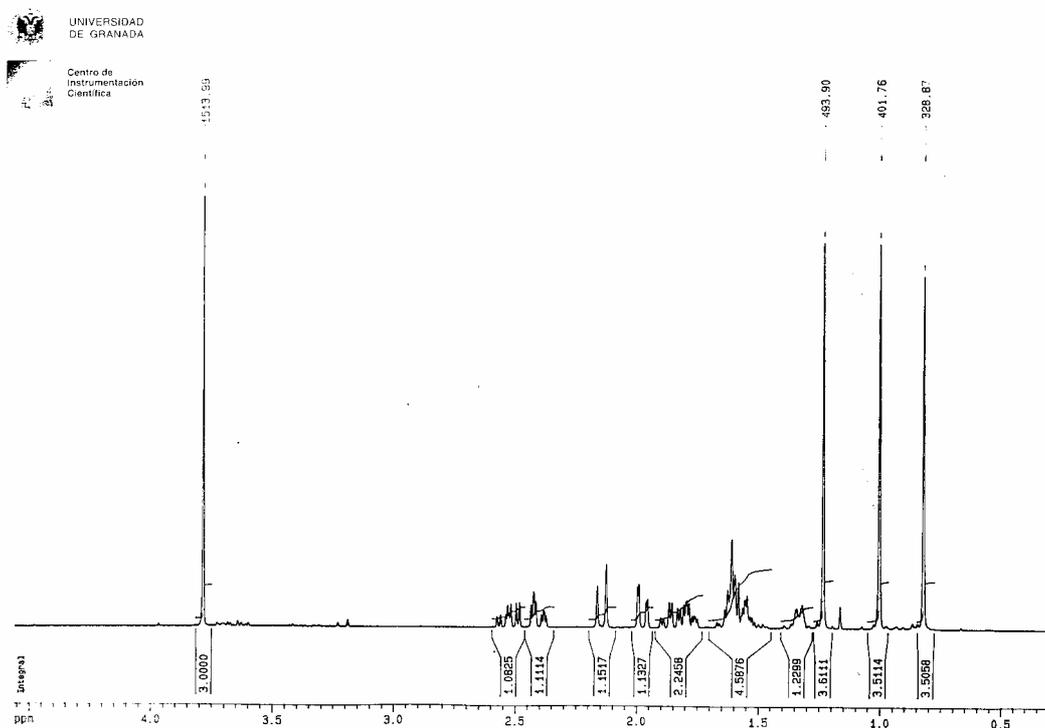
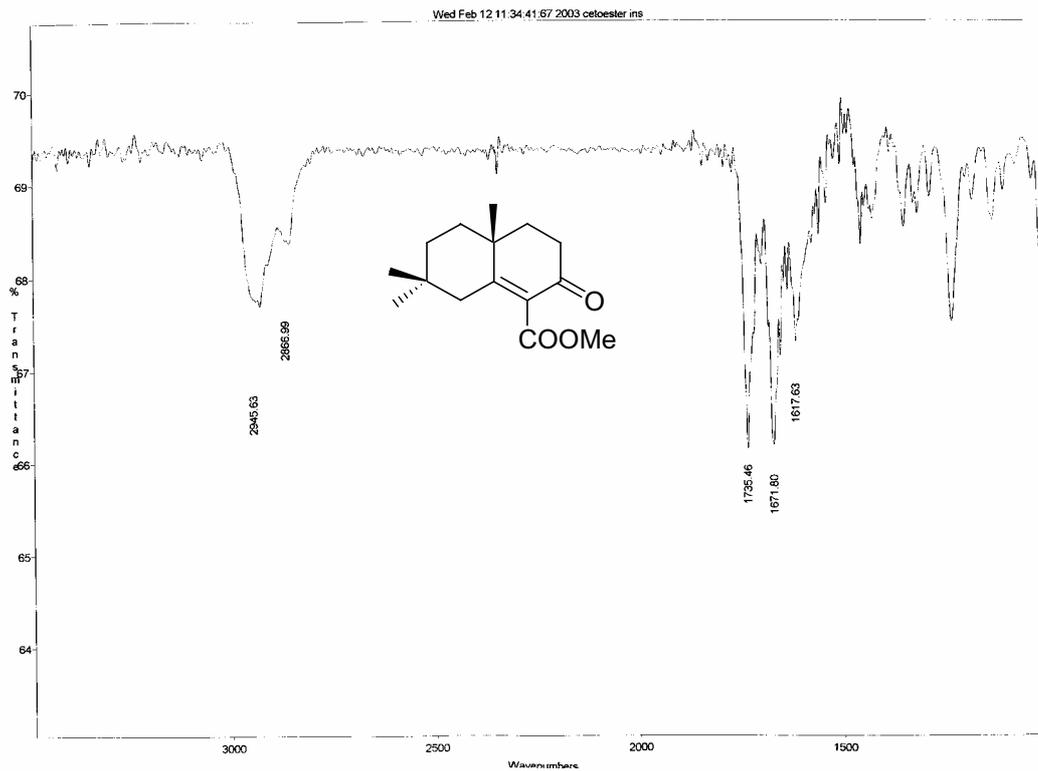
Espectro 10a. Espectro de IR de 15.



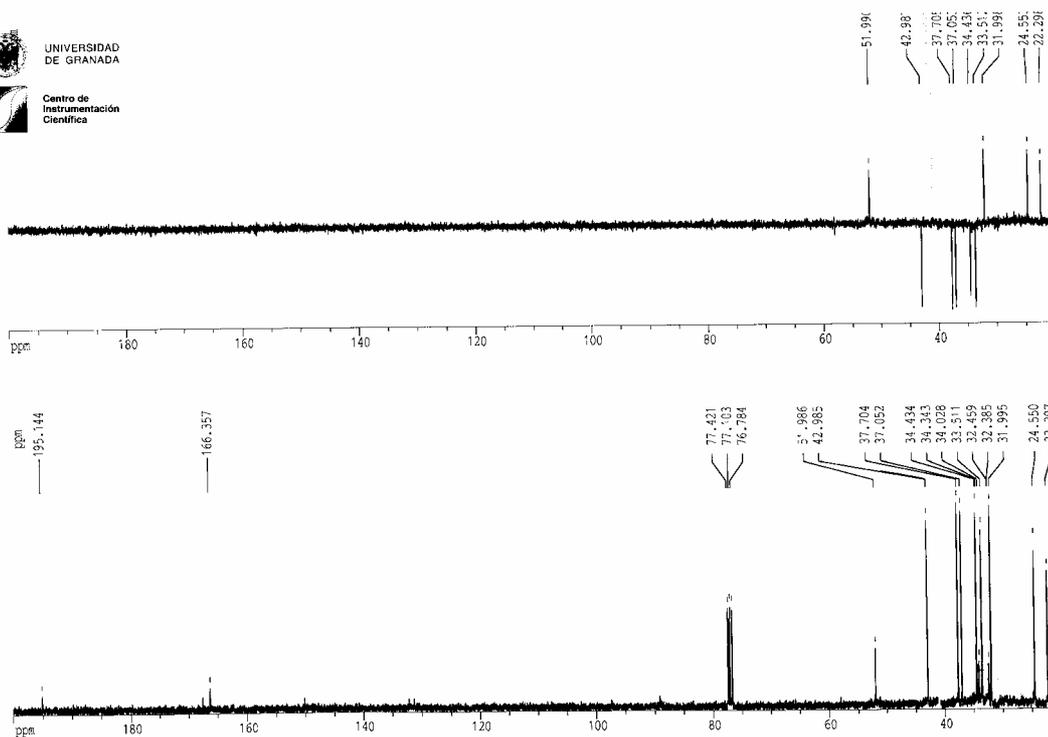
Espectros 10b y 10c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 15.



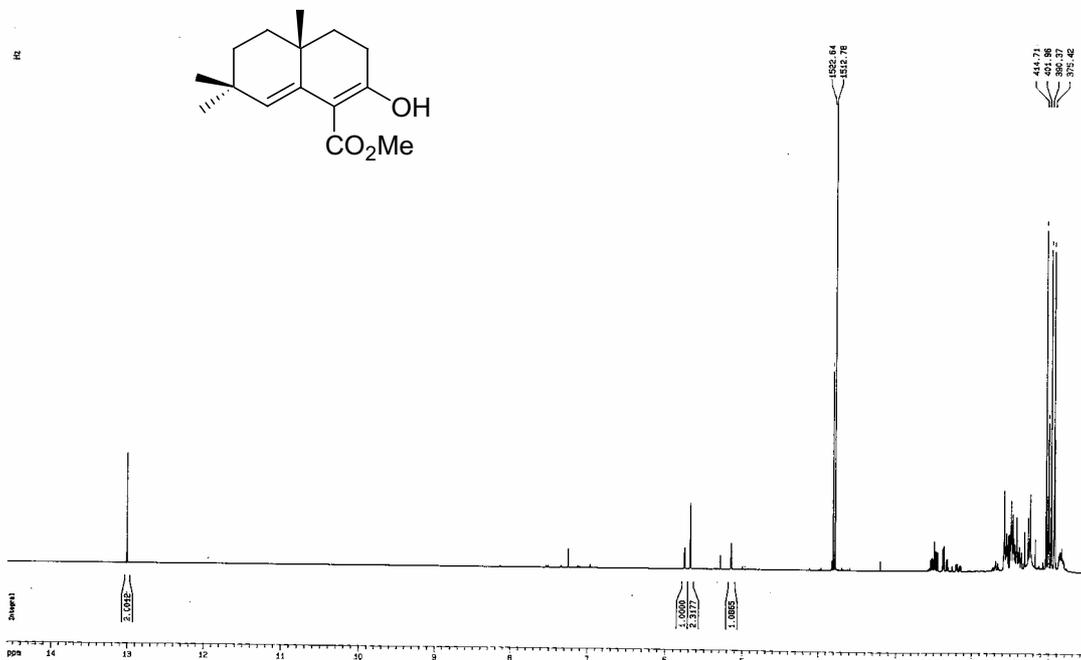
Espectros 11a y 11b. Espectros de IR y ¹H RMN de 16.



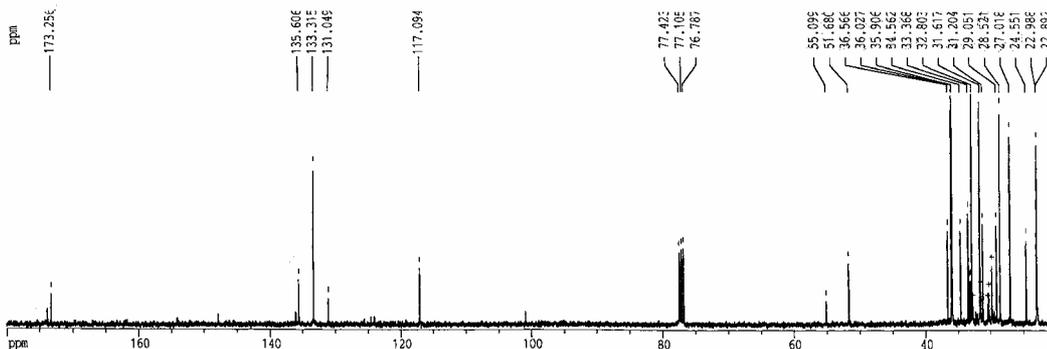
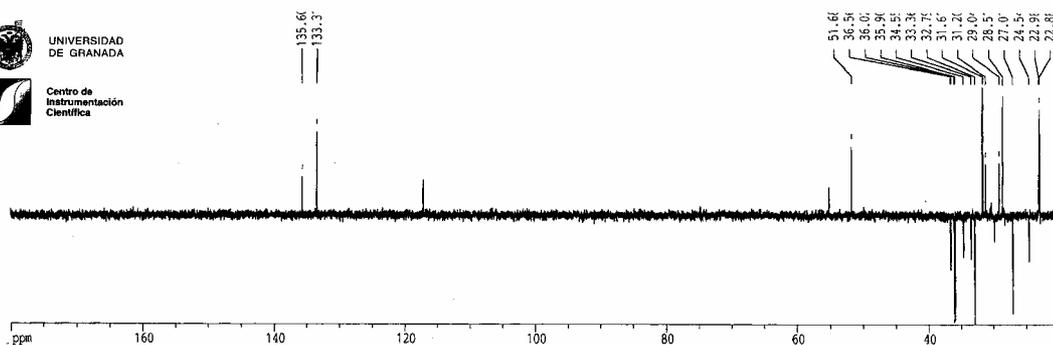
Espectros 12a y 12b. Espectros de IR y ^1H RMN de 17.



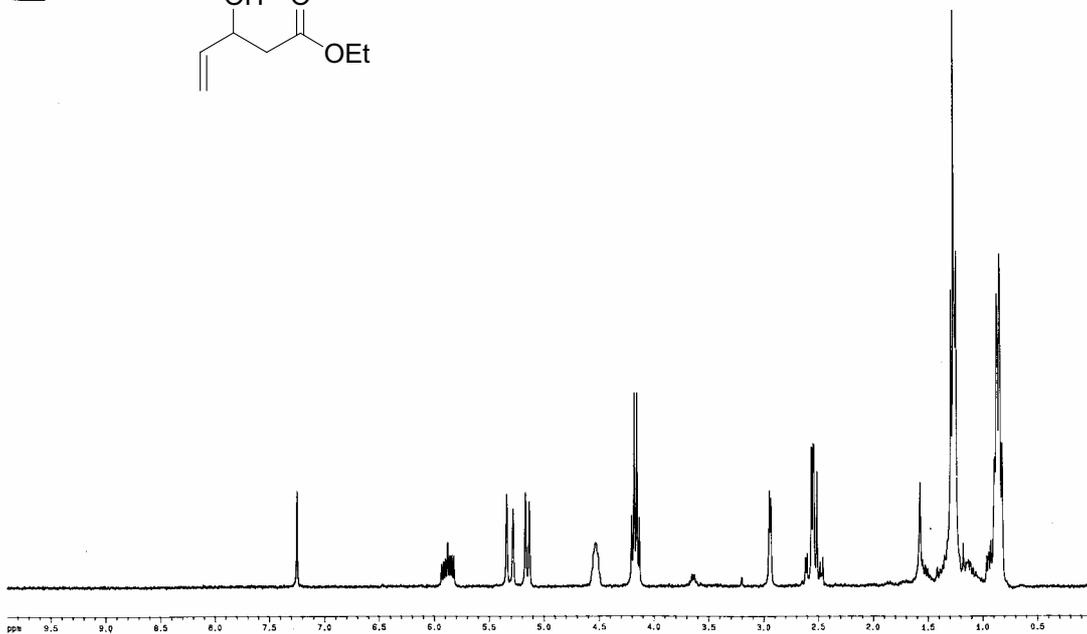
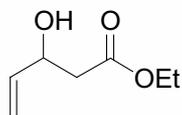
Espectro 12c. Espectro de ^{13}C RMN de 17.



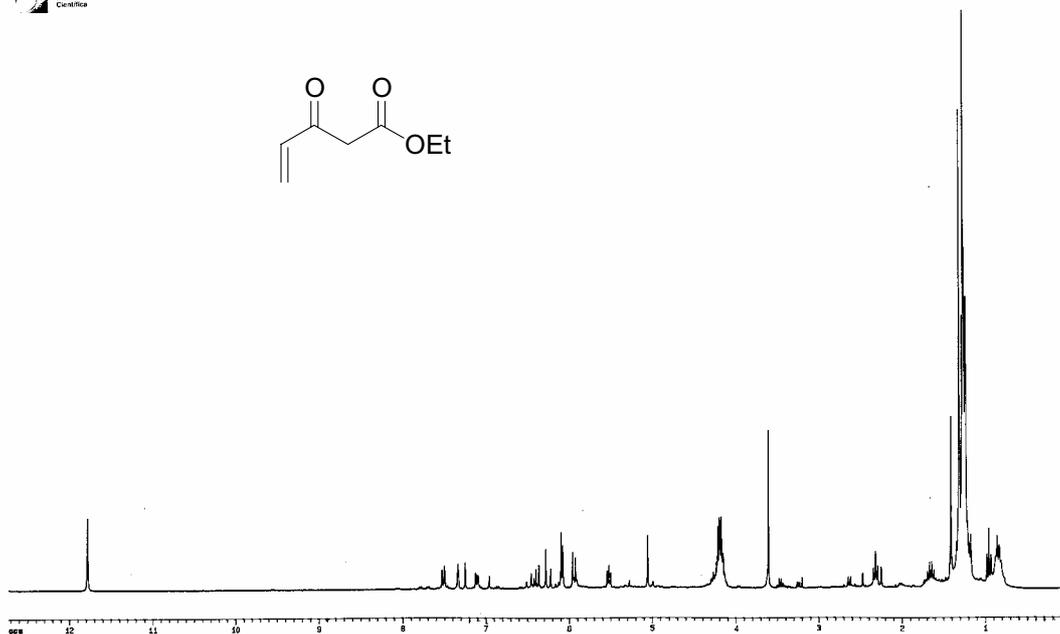
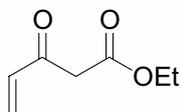
Espectro 13a. Espectro de ^1H RMN de 18.



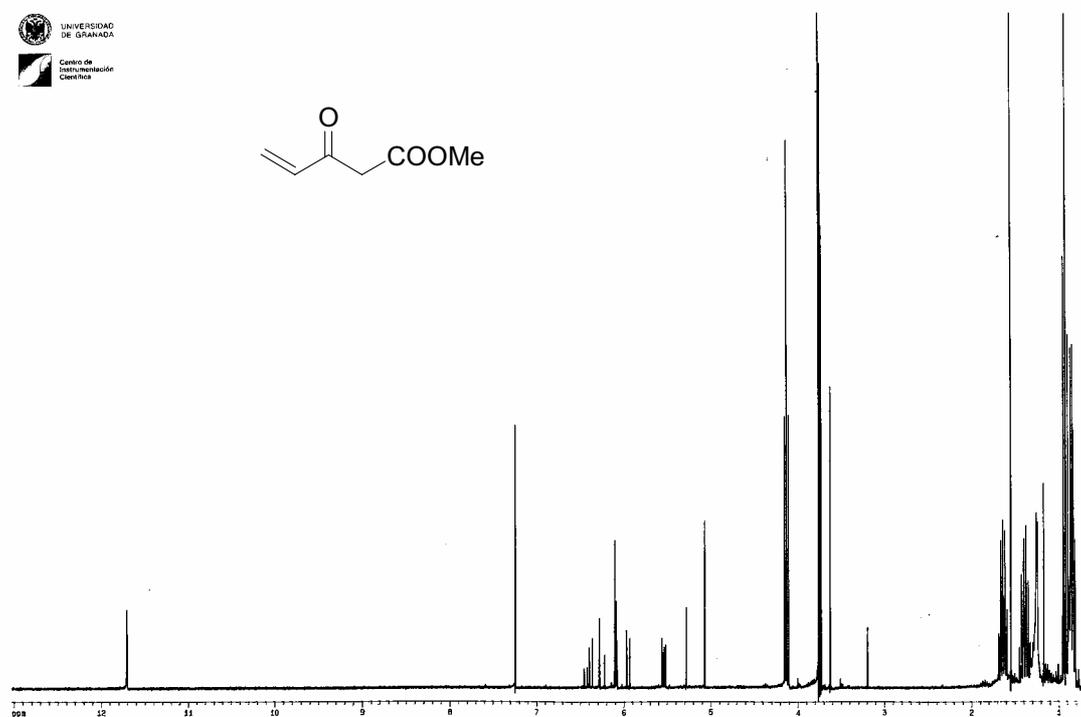
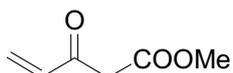
Espectro 13b. Espectro de ^{13}C RMN de 18.



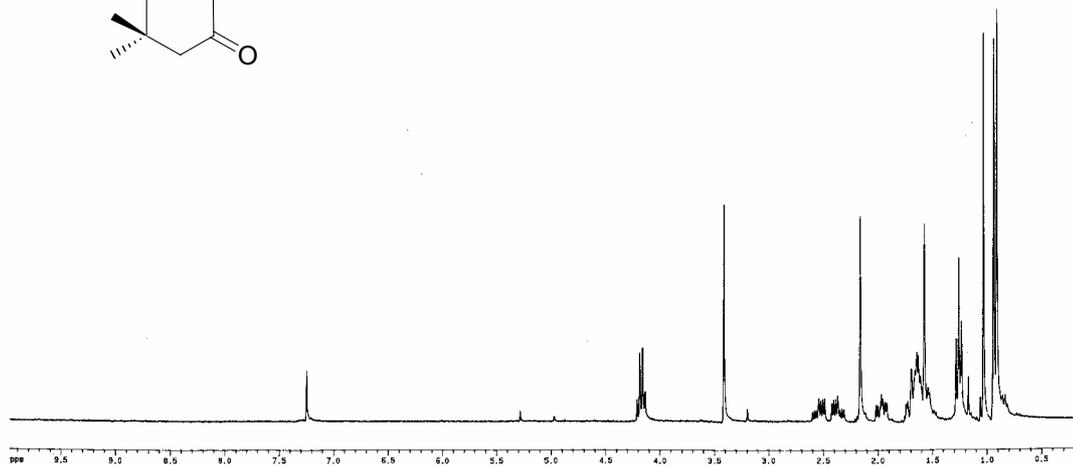
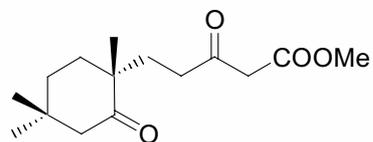
Espectro 14a. Espectro de ^1H RMN de 19.



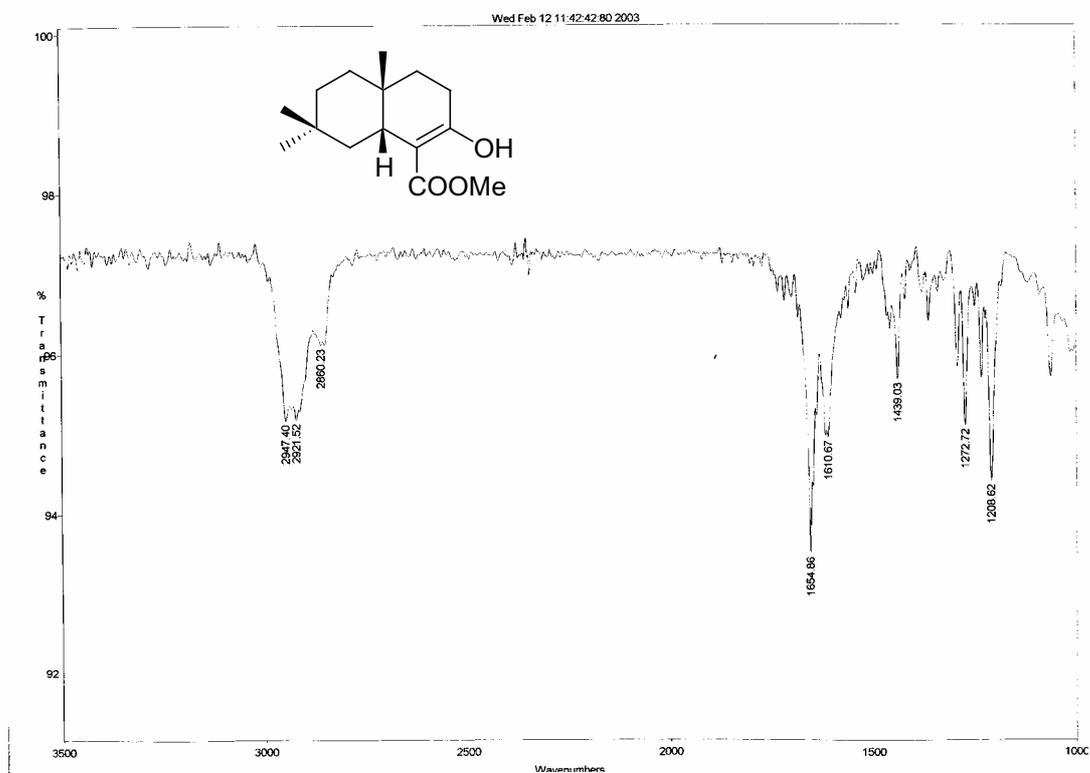
Espectro 15a. Espectro de ^1H RMN de **20**.



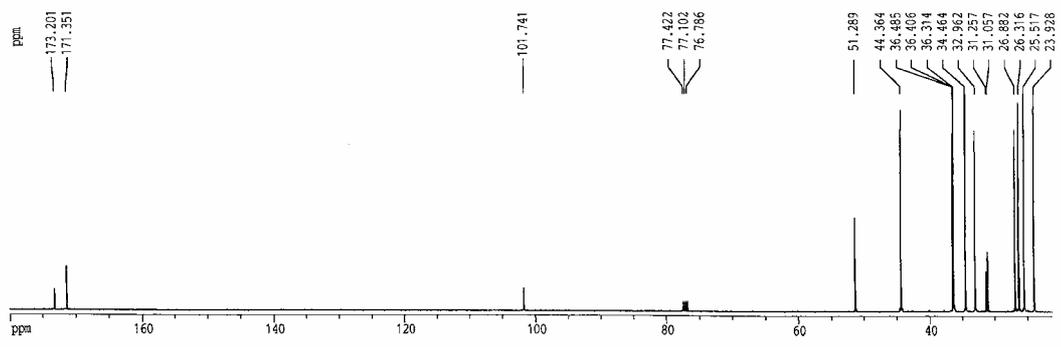
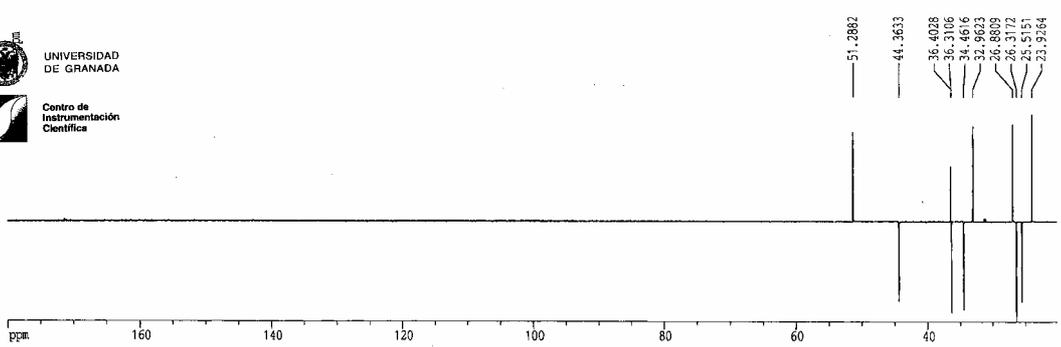
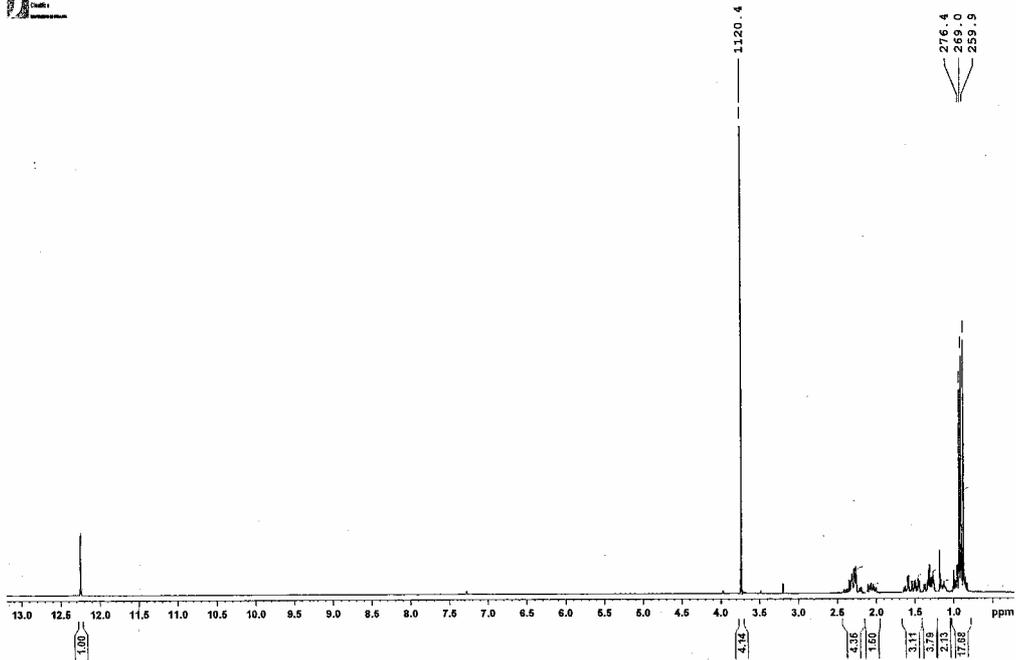
Espectro 16a. Espectro de ^1H RMN de **22**.



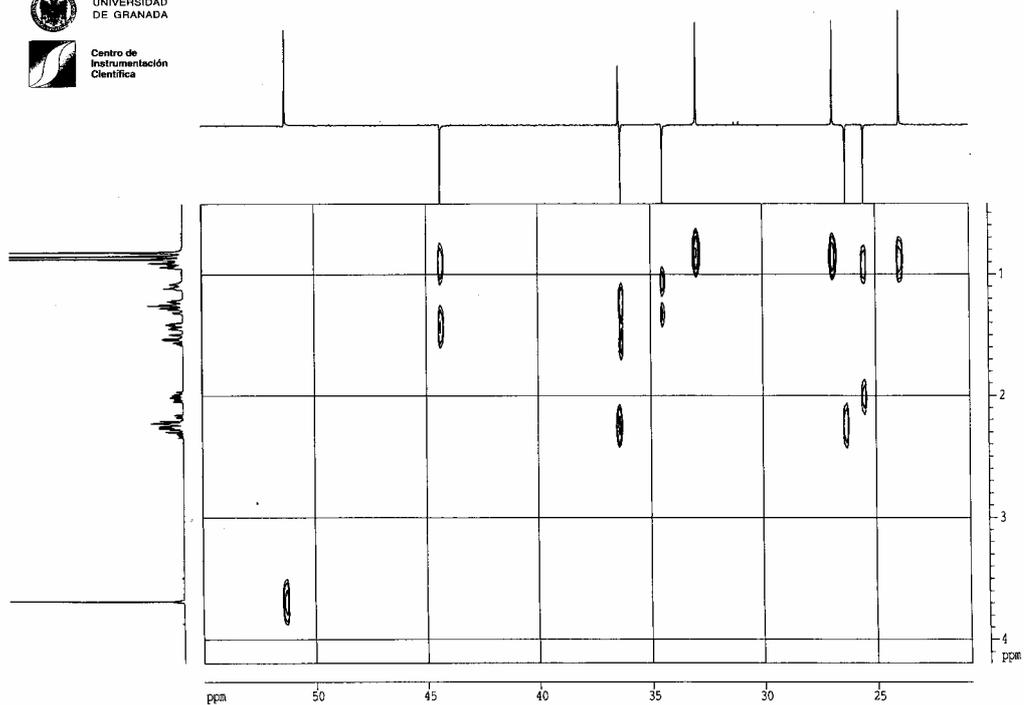
Espectro 17a. Espectro de ¹H RMN de 23.



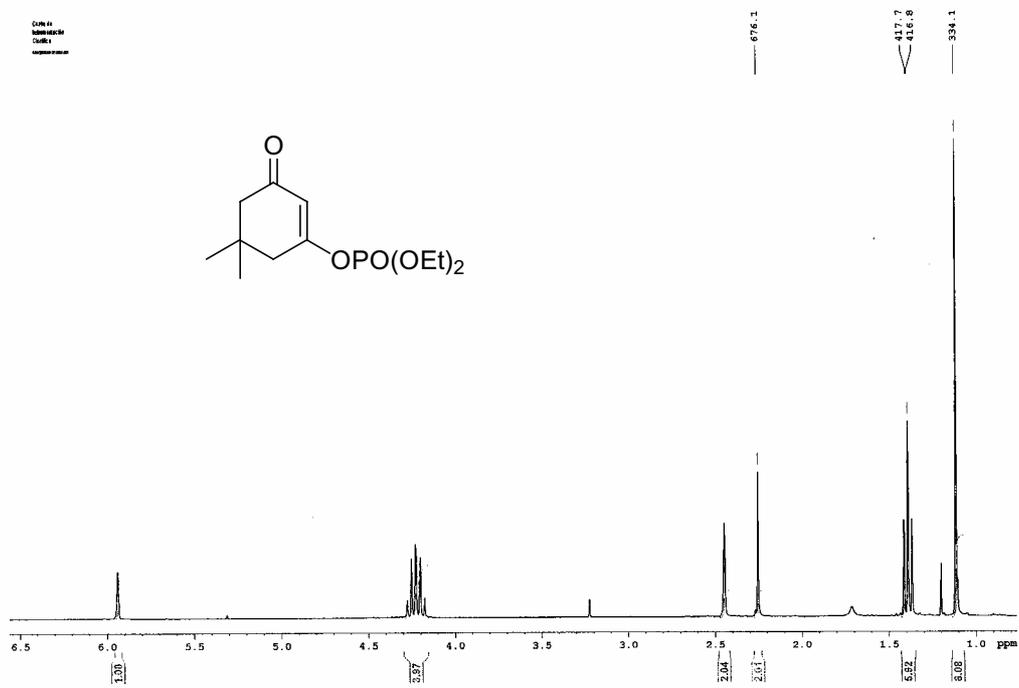
Espectro 18a. Espectro de IR de 24.



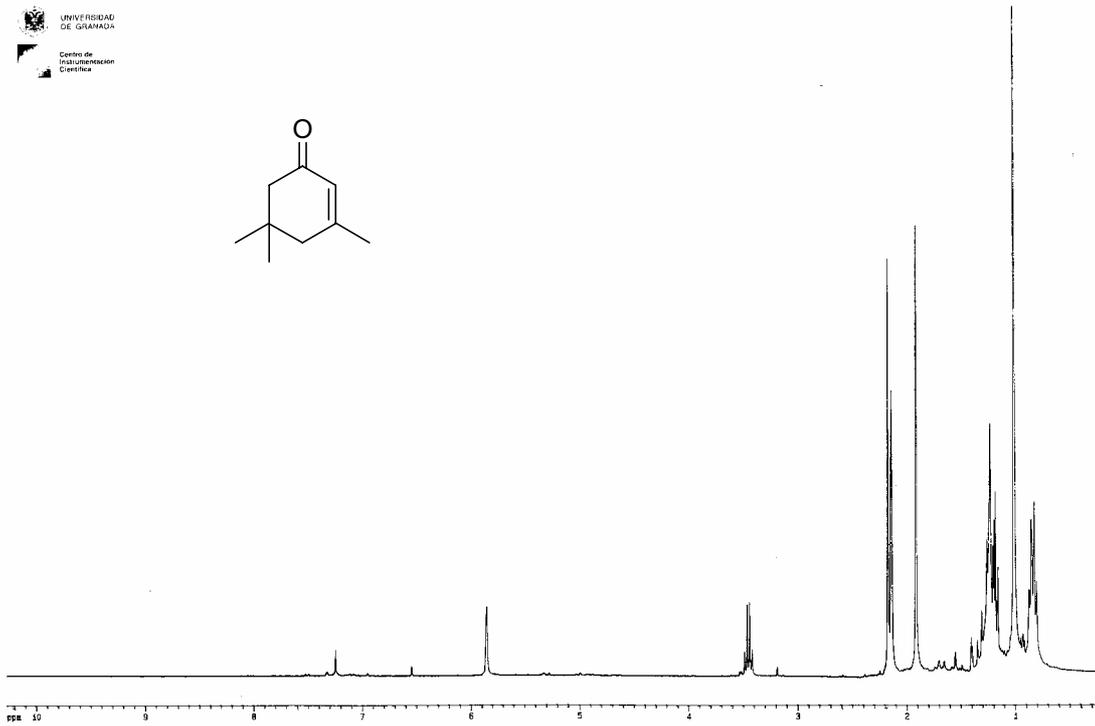
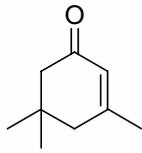
Espectros 18b y 18c. Espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de 24.



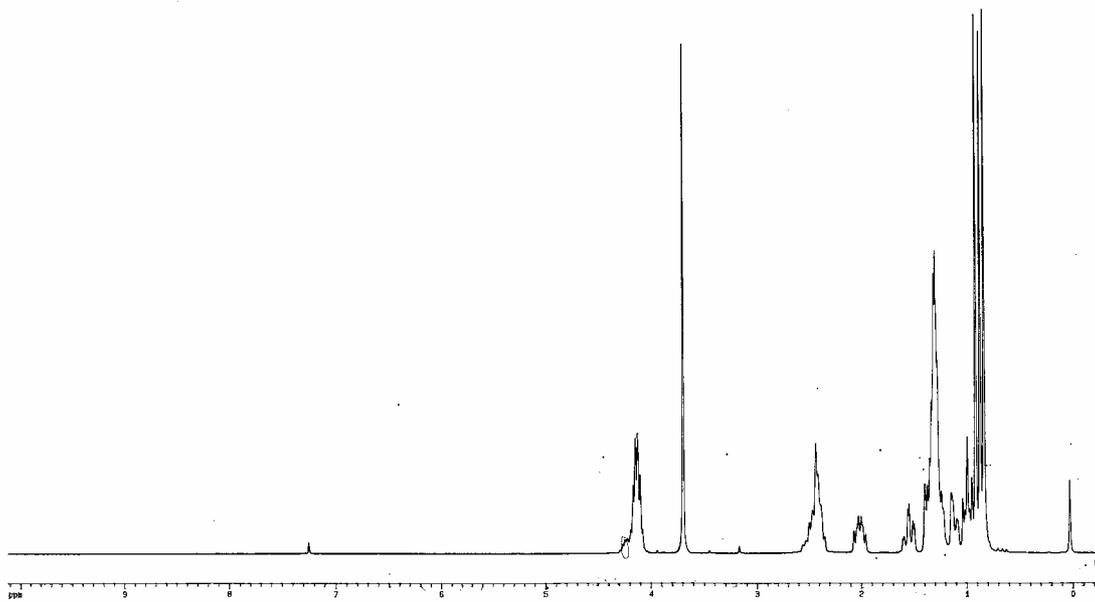
Espectro 18c. Espectros 2D RMN de 24.



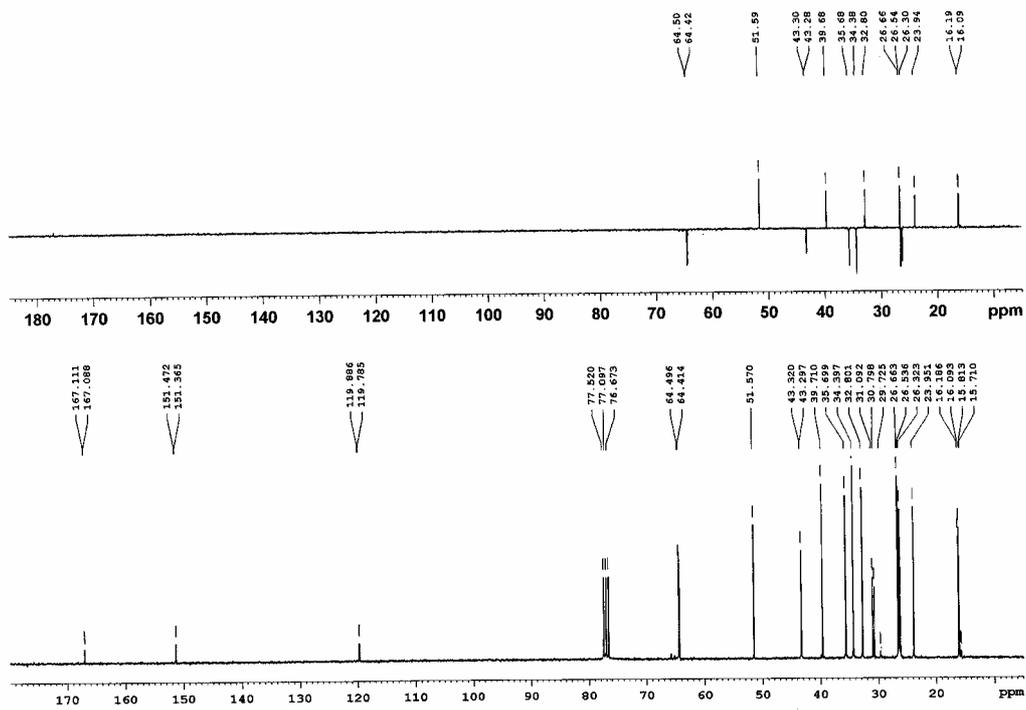
Espectro 19a. Espectro de ^1H RMN de 25.



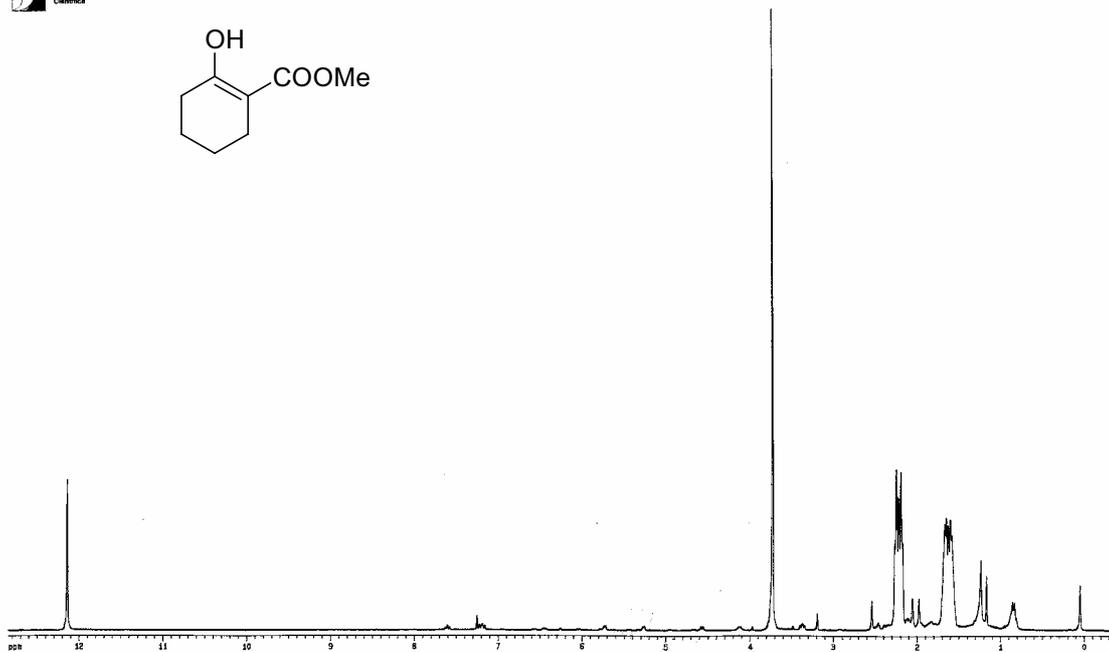
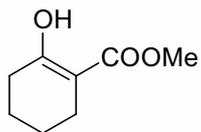
Espectro 20a. Espectro de ¹H RMN de **26**.



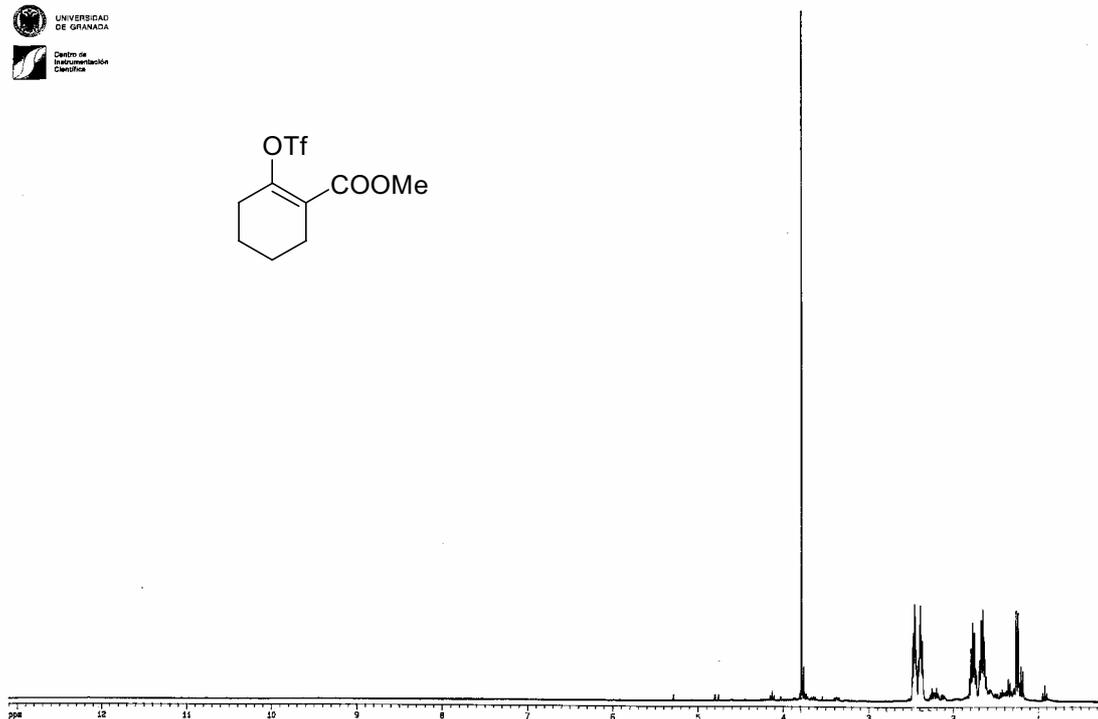
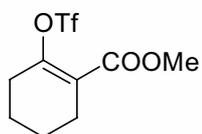
Espectro 21a. Espectro de ¹H RMN de **27**.



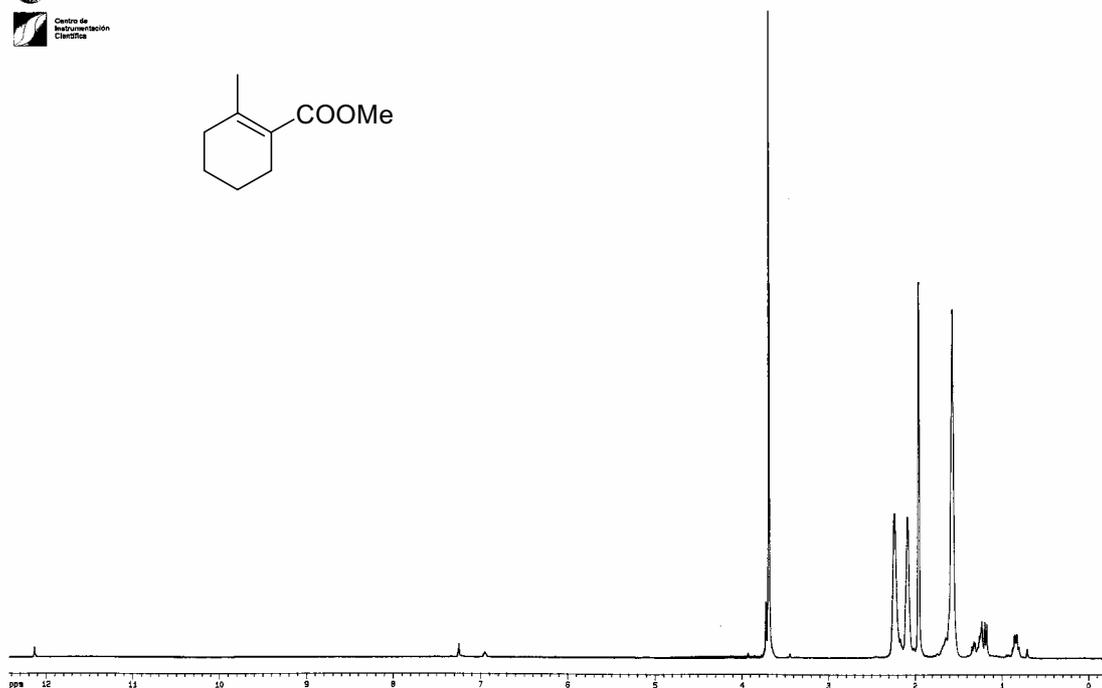
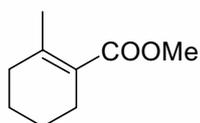
Espectros 21b. Espectro de ^{13}C RMN de 27.



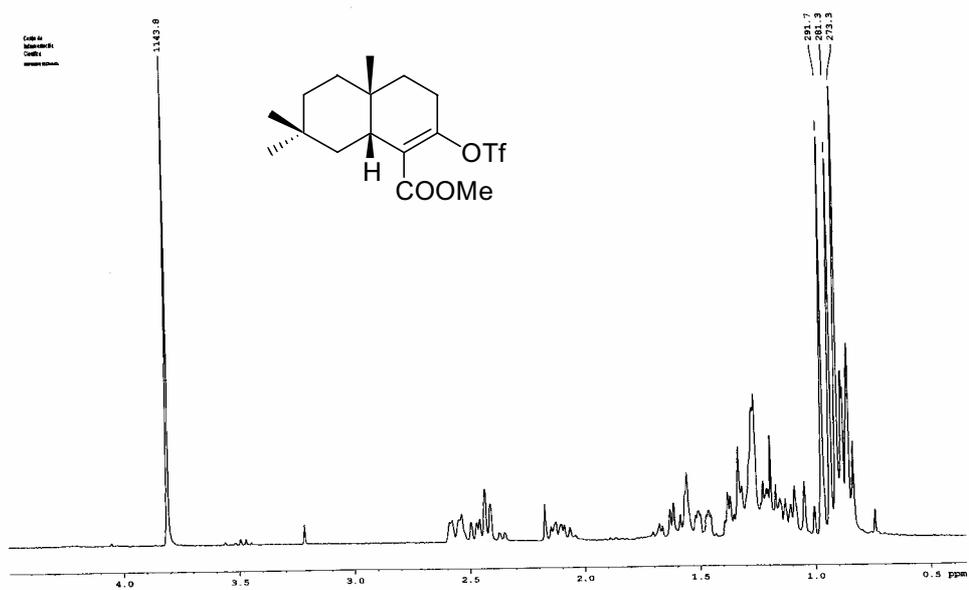
Espectro 22a. Espectro de ^1H RMN de 28.



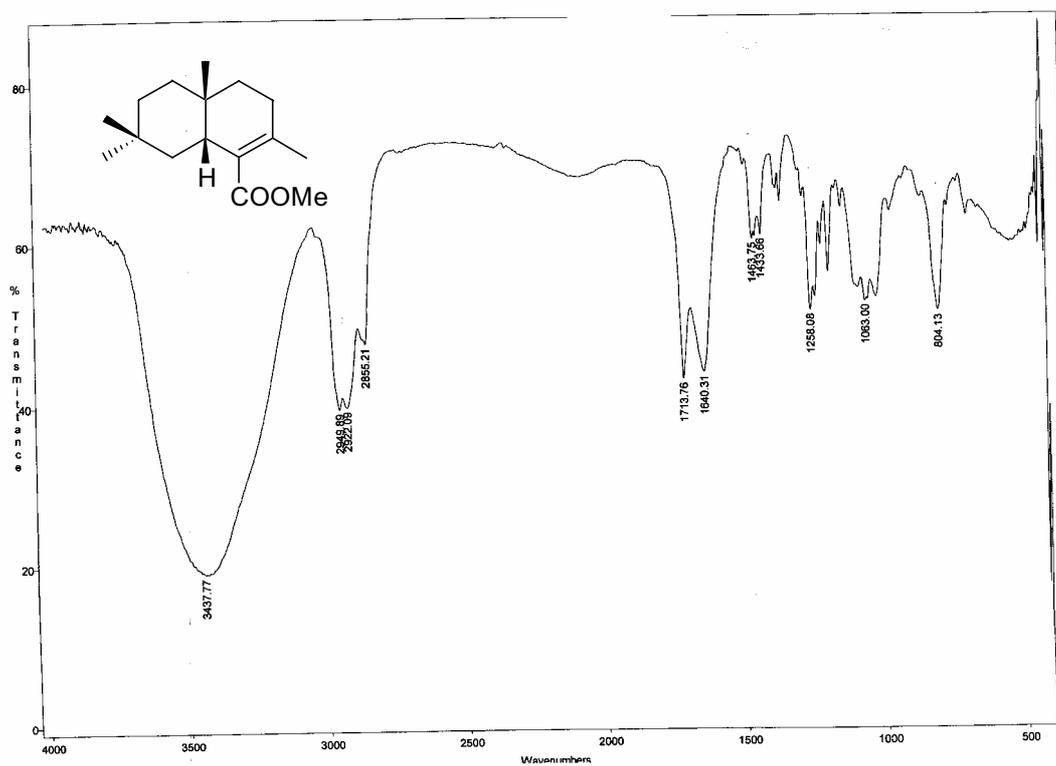
Espectro 23a. Espectro de ¹H RMN de 29.



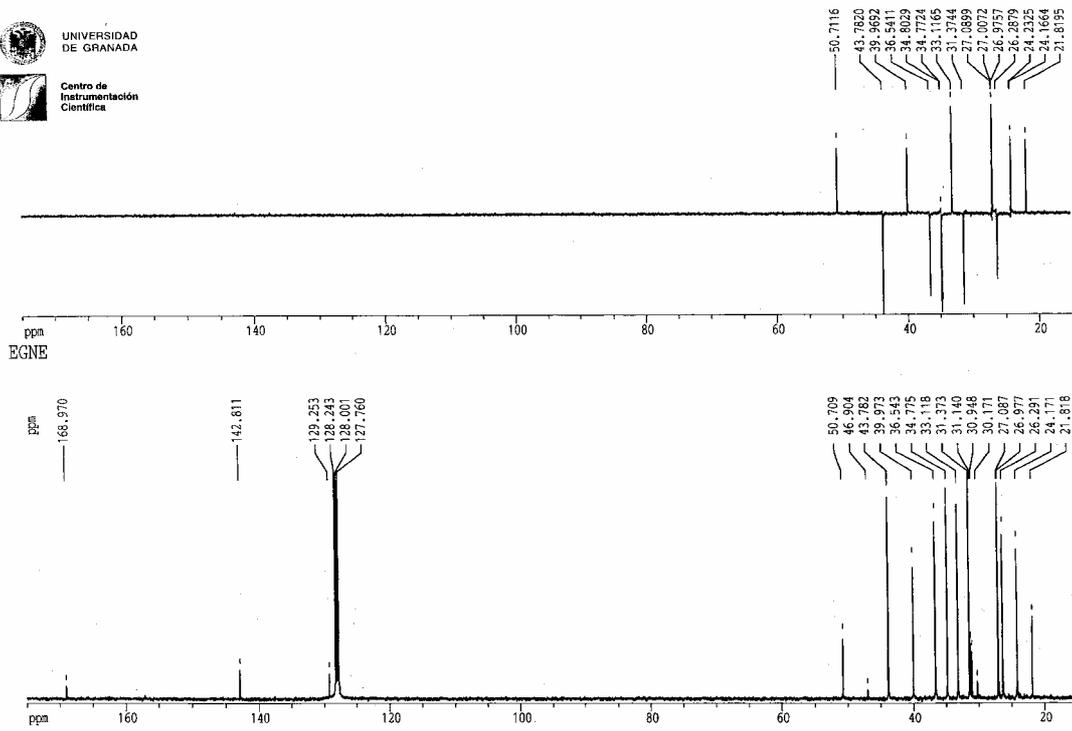
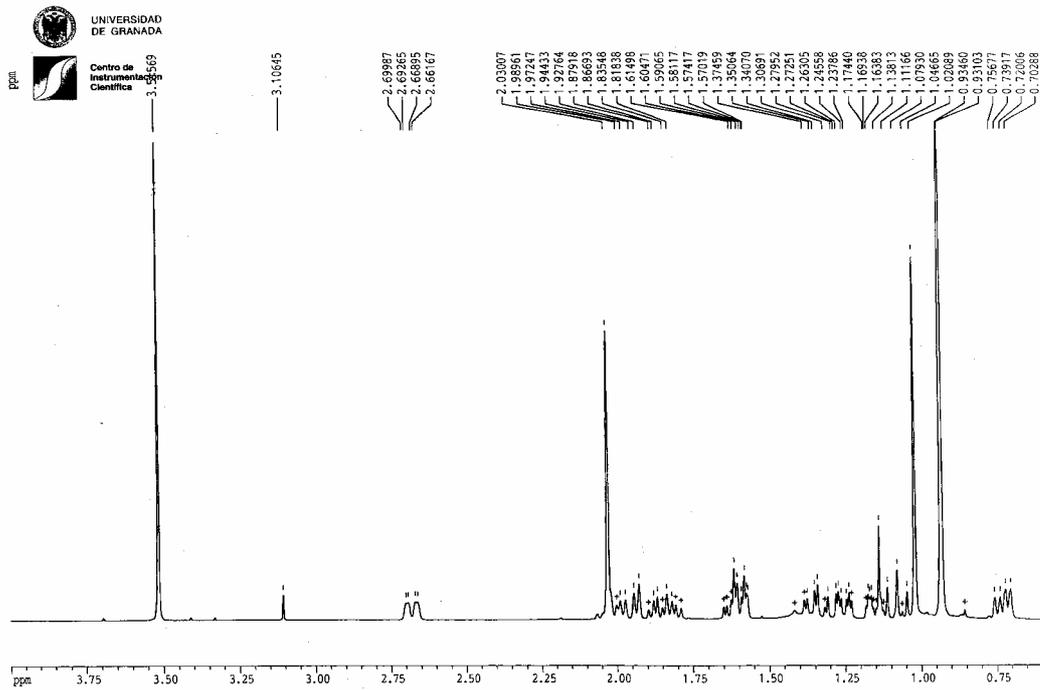
Espectro 24a. Espectro de ¹H RMN de 30.



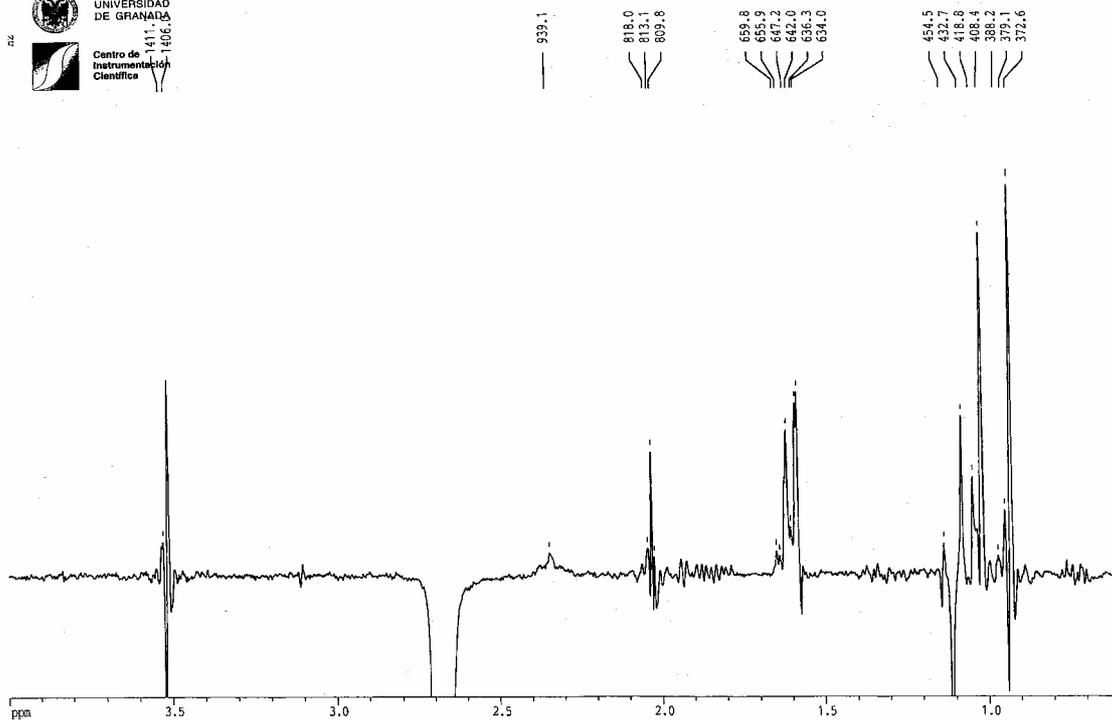
Espectro 25a. Espectro de ^1H RMN de 31.



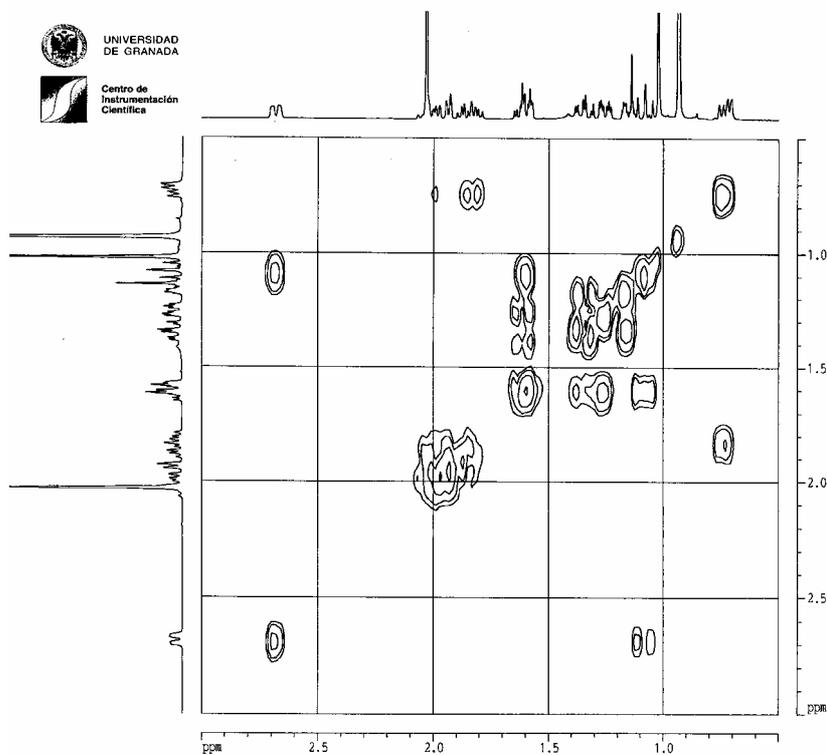
Espectro 26a. Espectro de IR de 32.



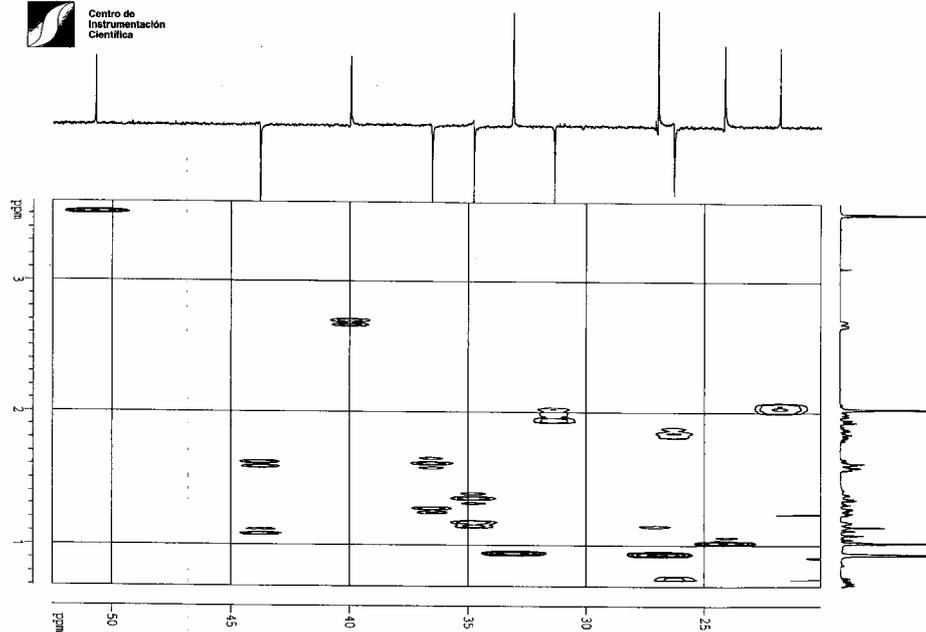
Espectros 26b y 26c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 32.



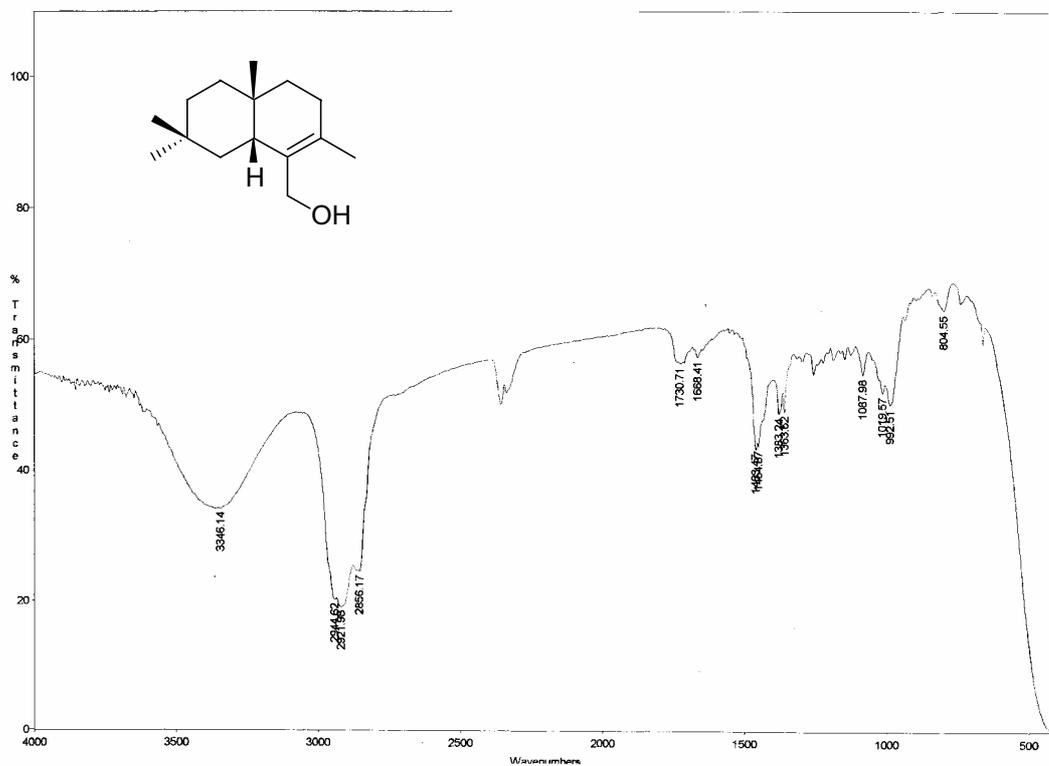
Espectro 26d. Espectro NOE de 32.



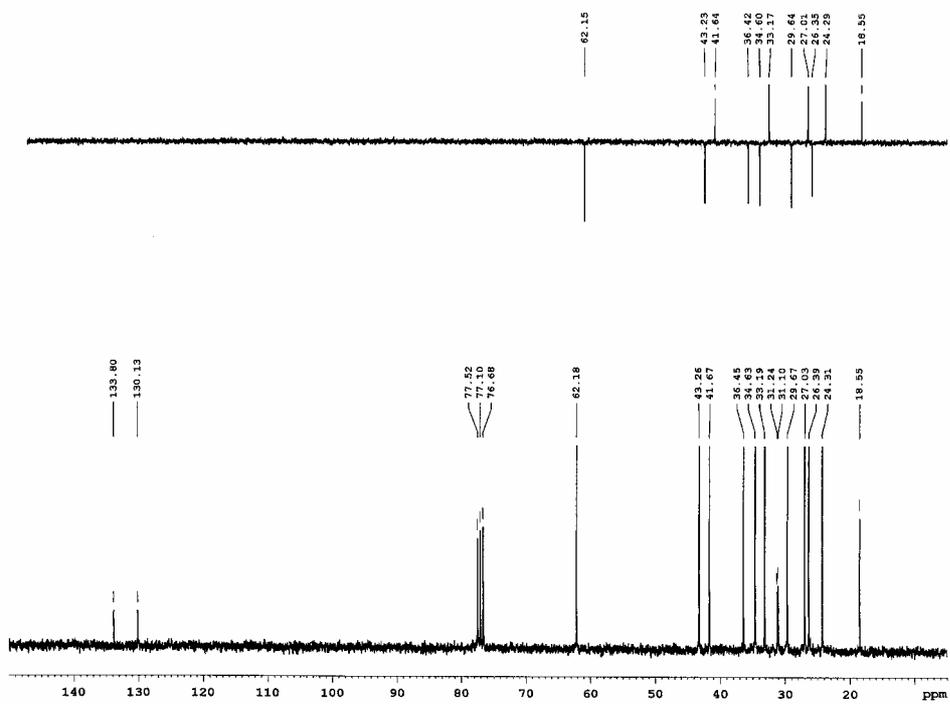
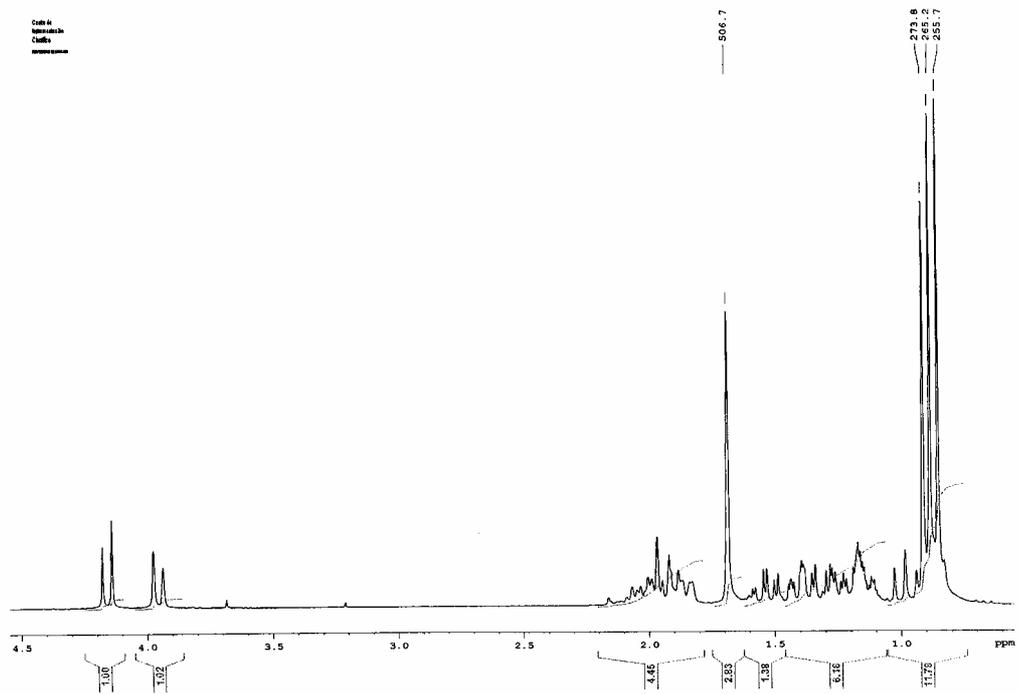
Espectro 26e. Espectro de 2D ^1H RMN de 32.



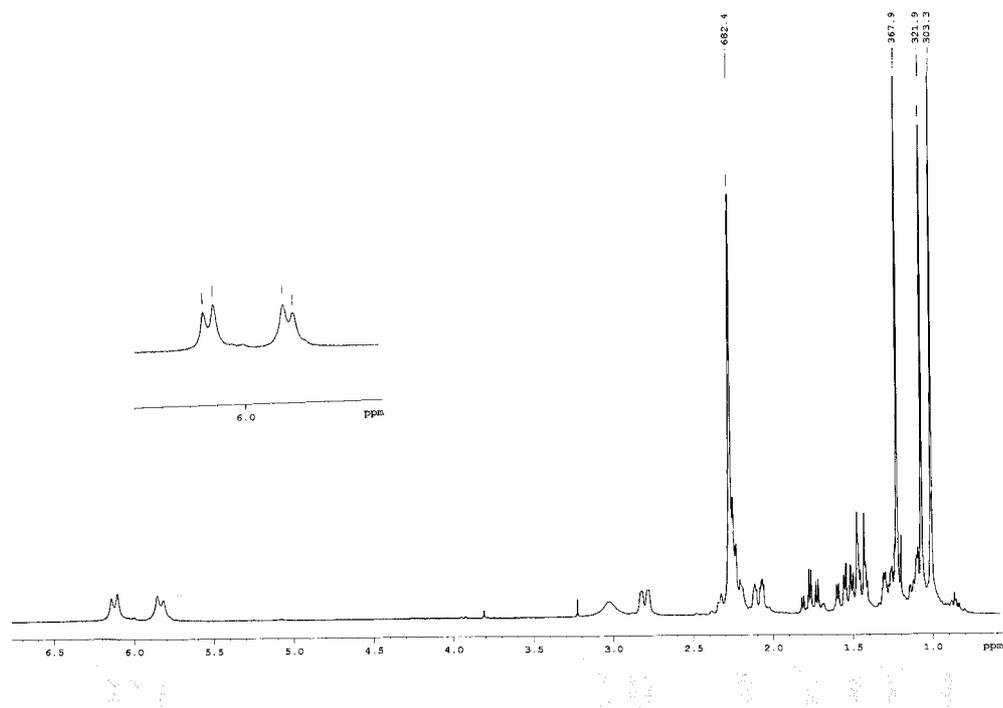
Espectro 26f. Espectros de 2D RMN de 32.



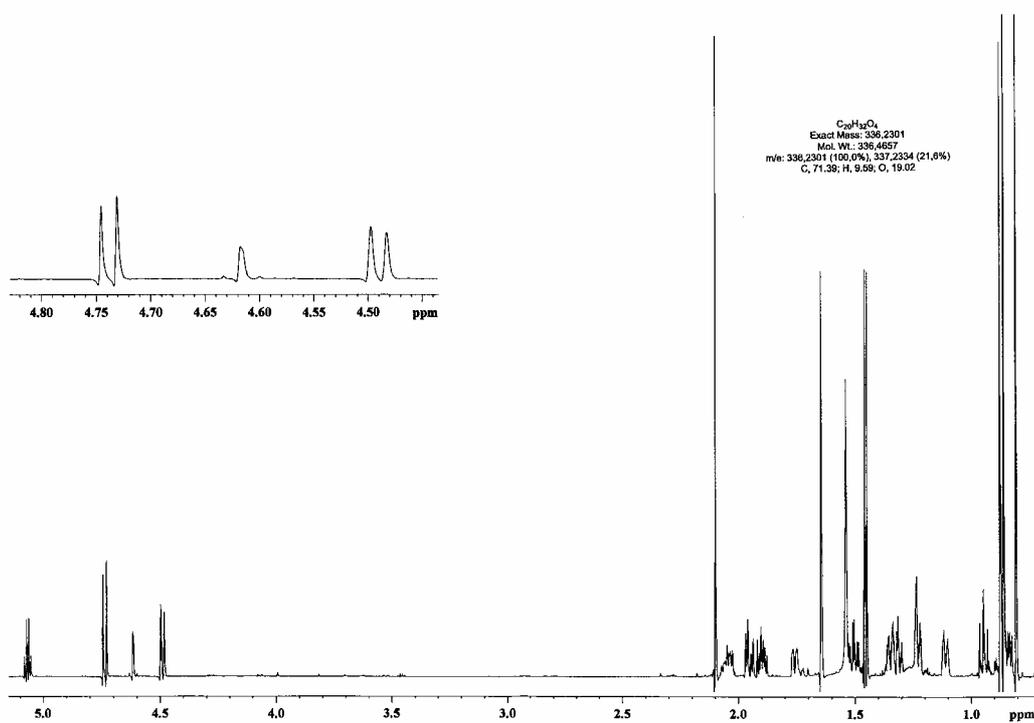
Espectro 27a. Espectro de IR de 33.



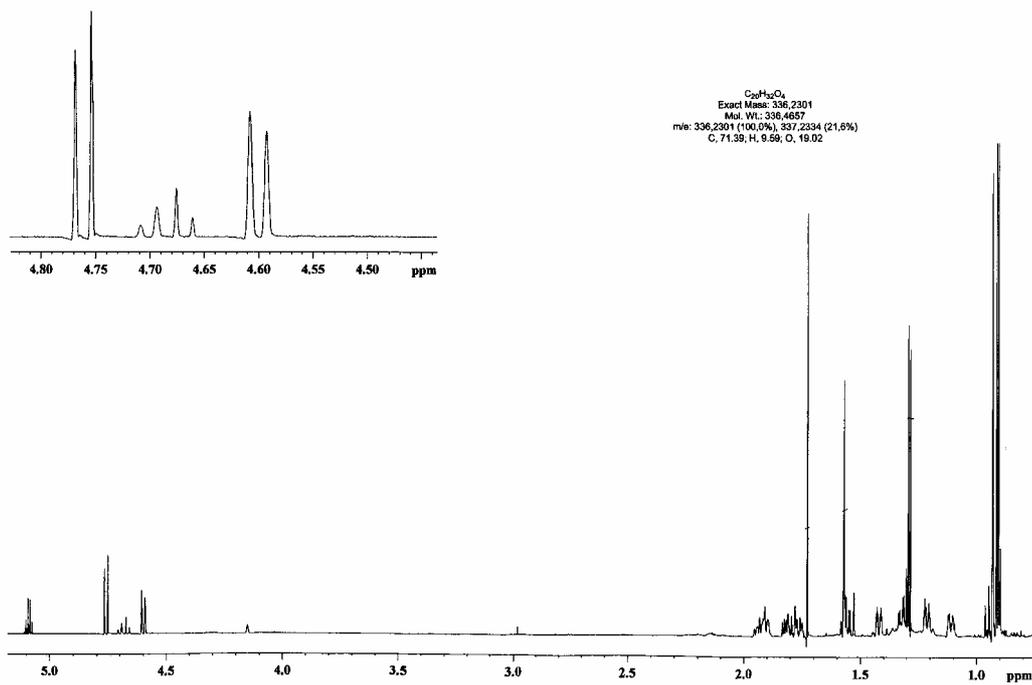
Espectros 27b y 27c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 33.



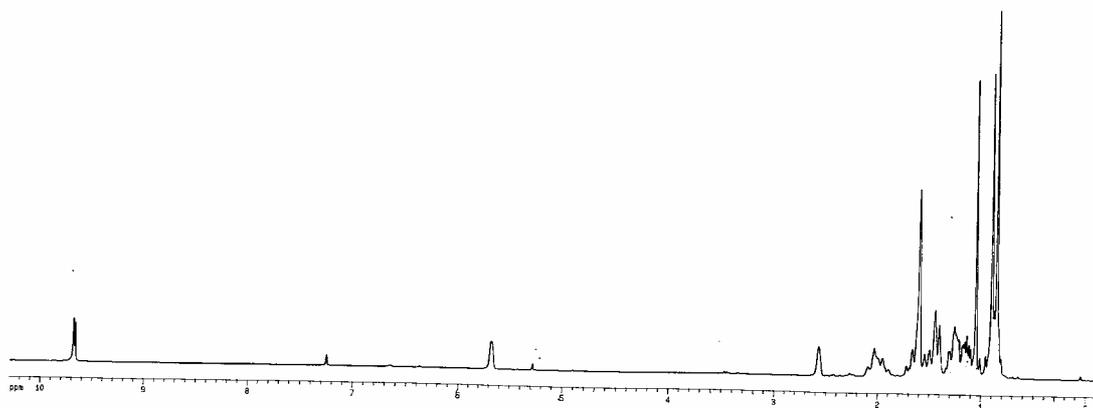
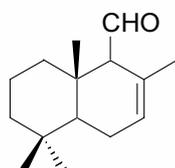
Espectro 27d. Espectro de ^1H RMN con 0.2 eq Eu de **33**.



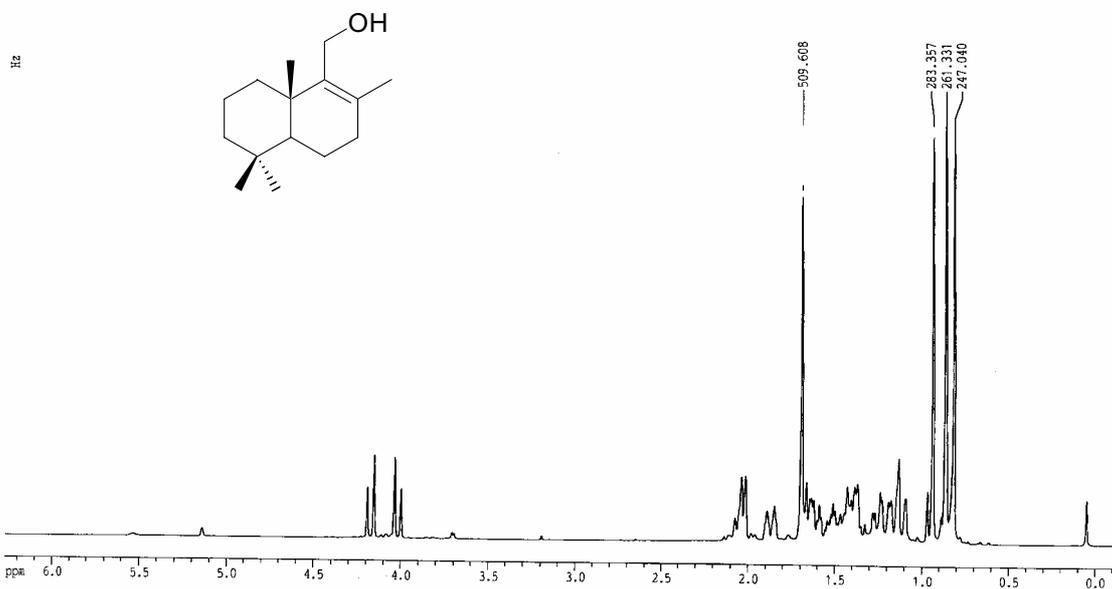
Espectro 27e. Espectro de ^1H RMN de **33a+33b** en CDCl_3 .



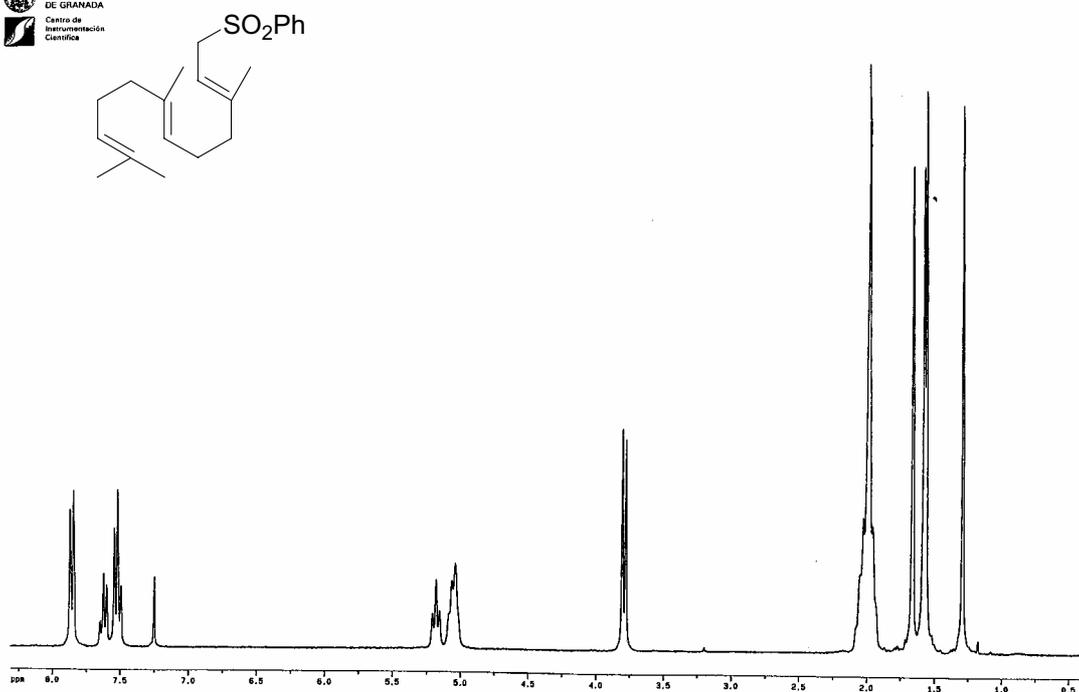
Espectro 27f. Espectro de 1H RMN de **33a+33b** en C_6D_6 .



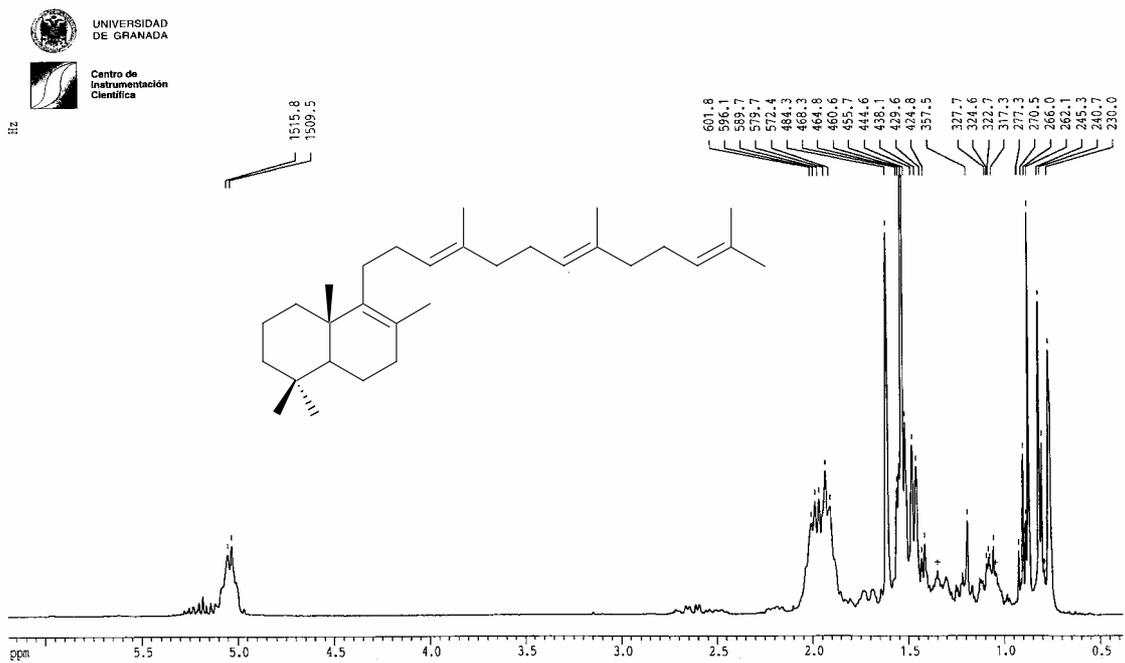
Espectro 28a. Espectro de 1H RMN de **35**.



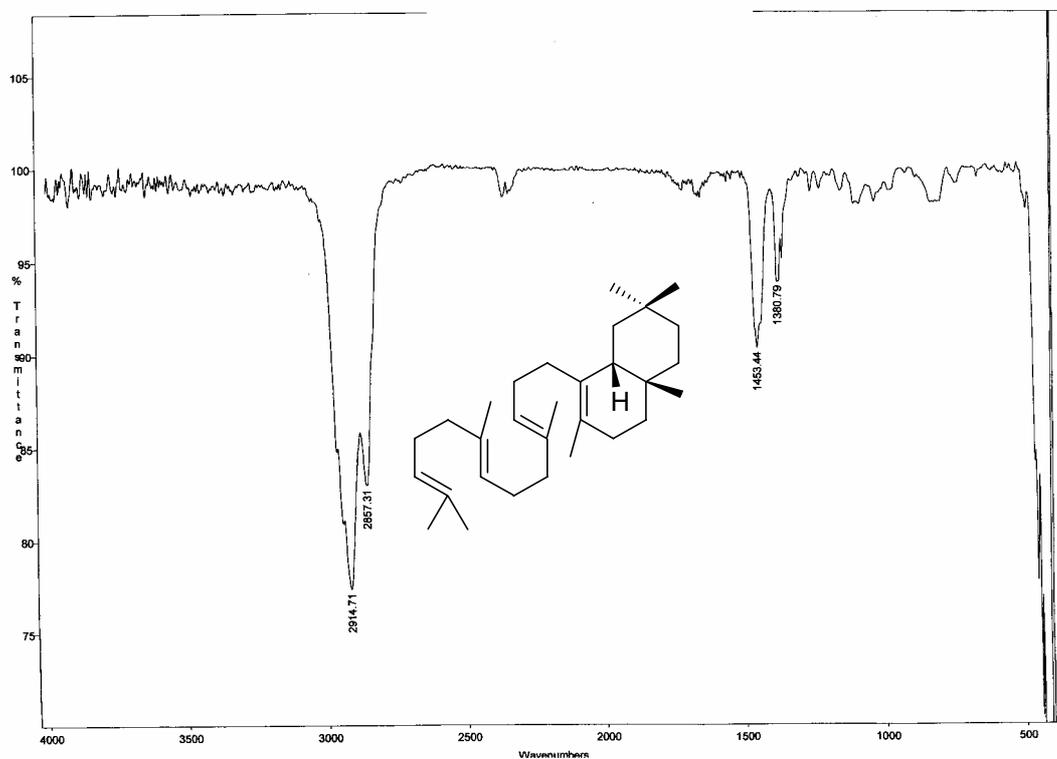
Espectro 29a. Espectro de ¹H RMN de 36.



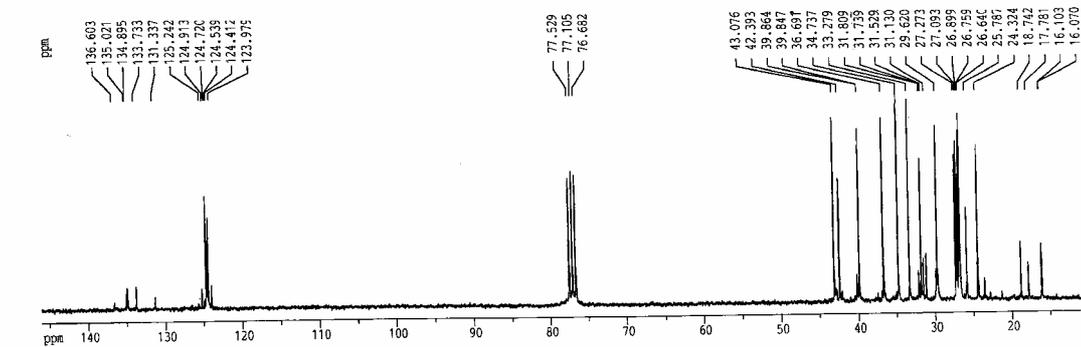
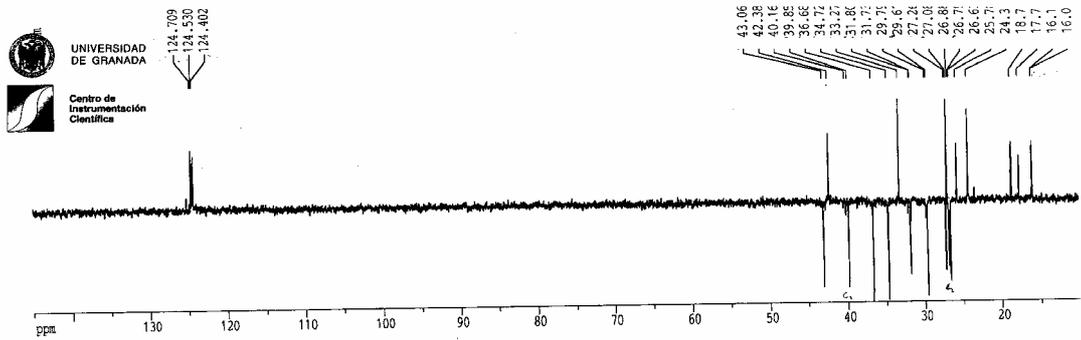
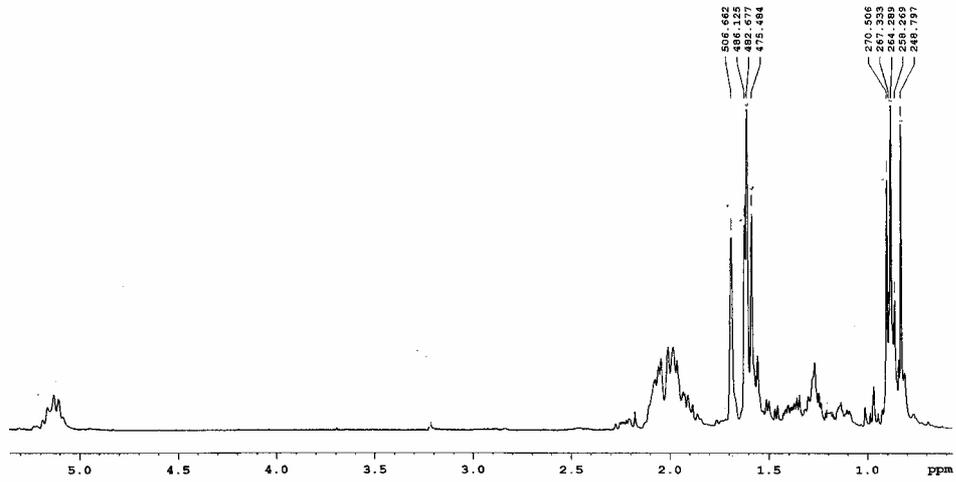
Espectro 30a. Espectro de ¹H RMN de 38.



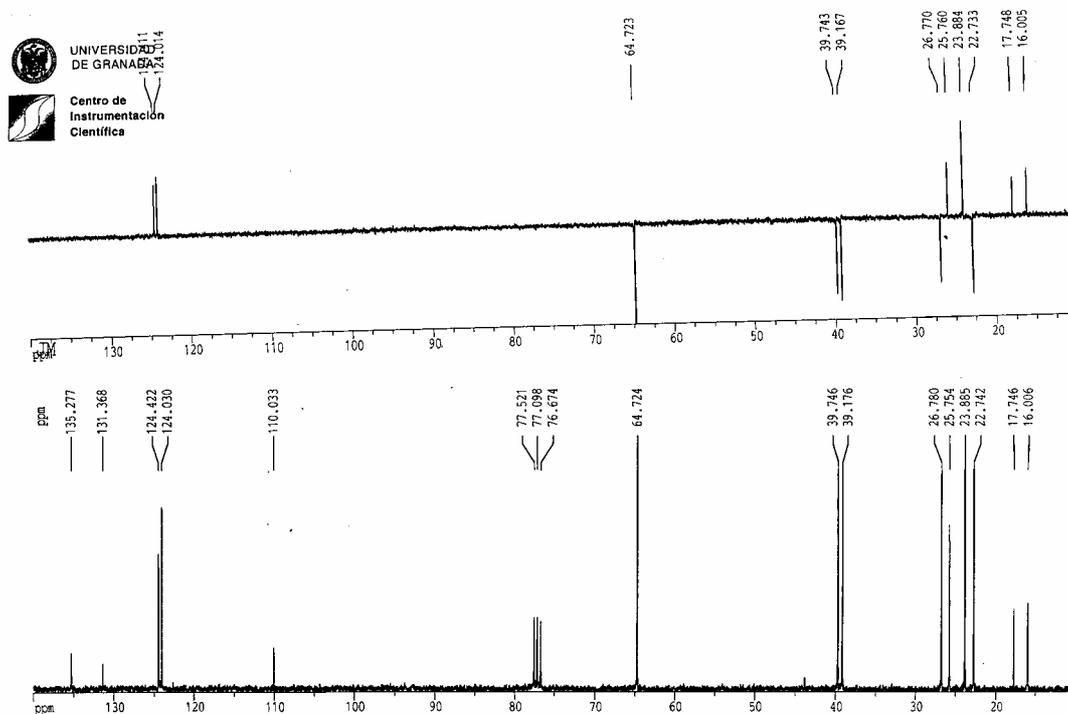
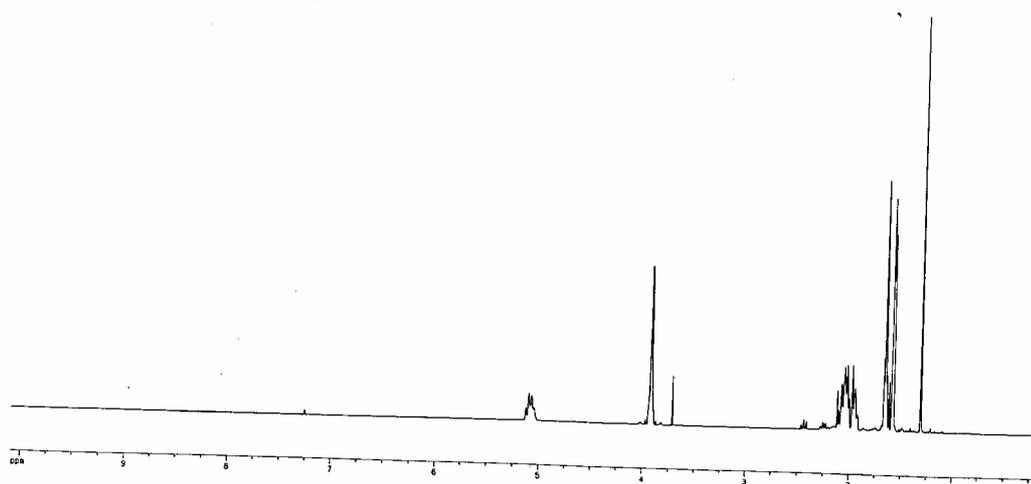
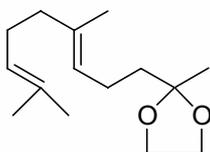
Espectro 31a. Espectro de ^1H RMN de **40**.



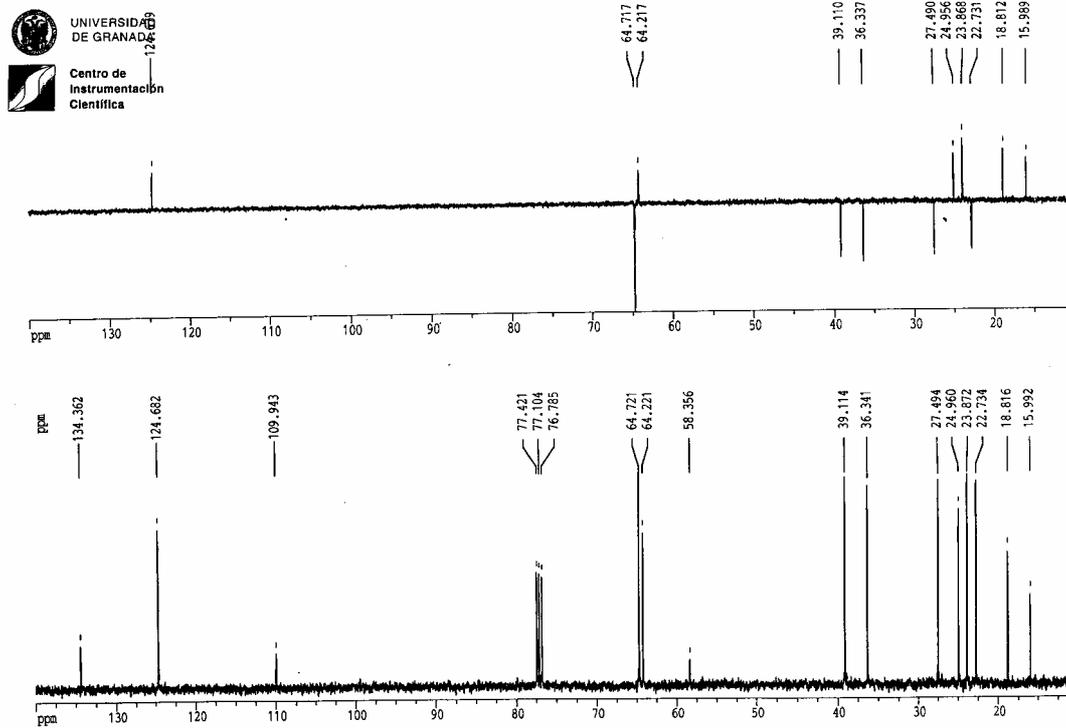
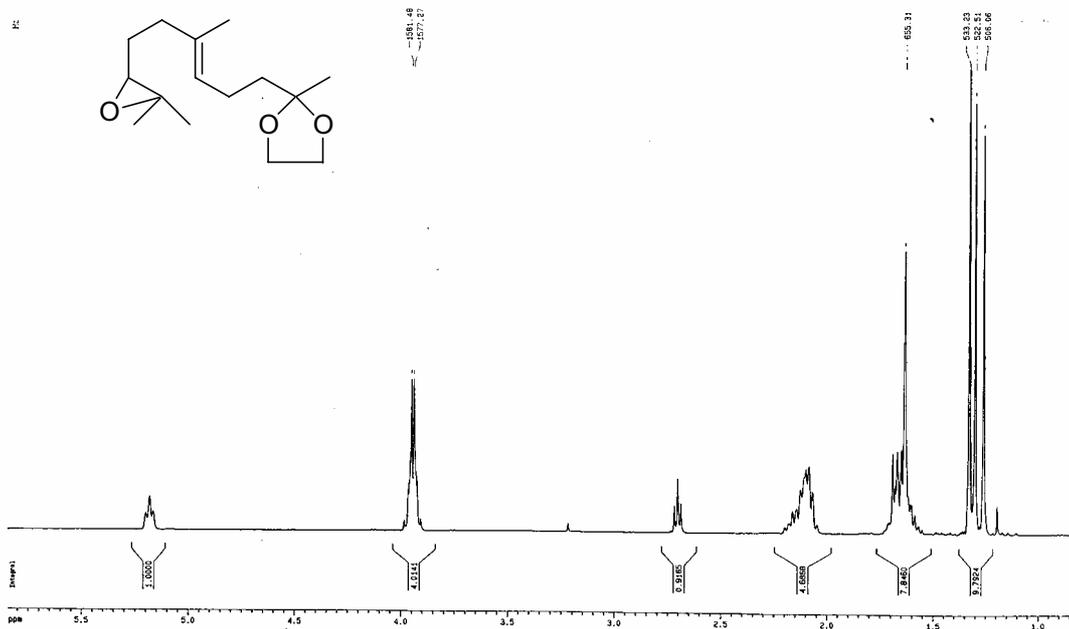
Espectro 32a. Espectro de IR de **3**.



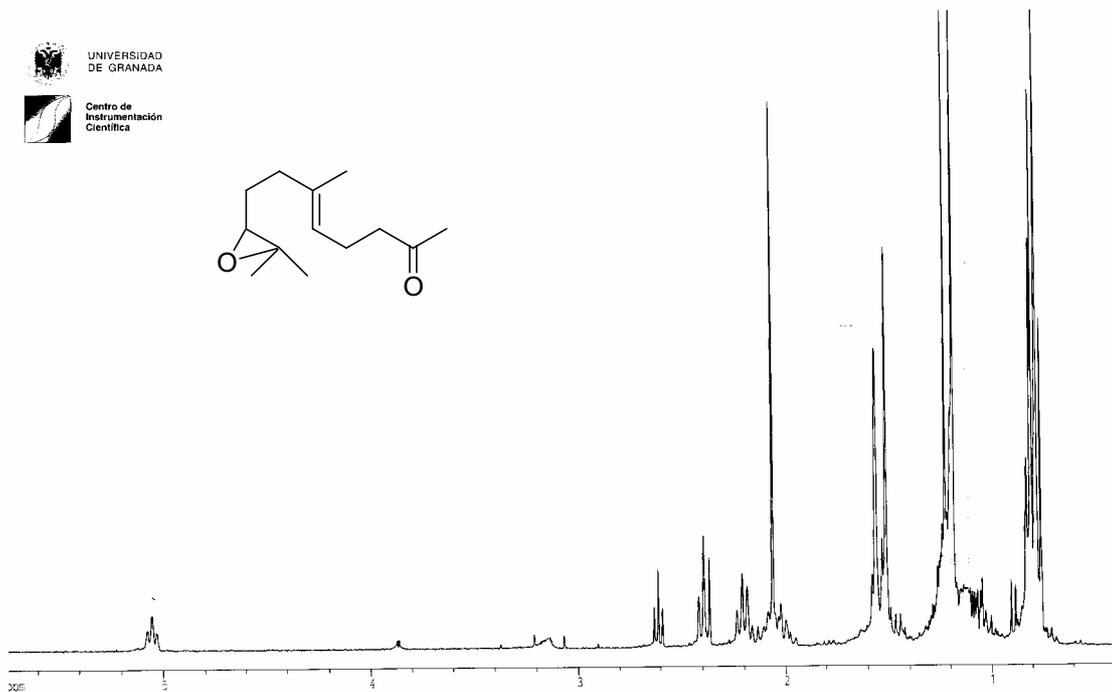
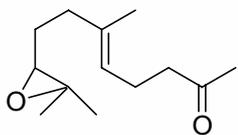
Espectros 32b y 32c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 3.



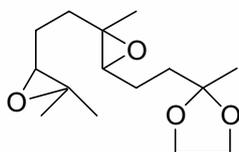
Espectros 33a y 33b. Espectros de ^1H RMN y de ^{13}C RMN de 43.



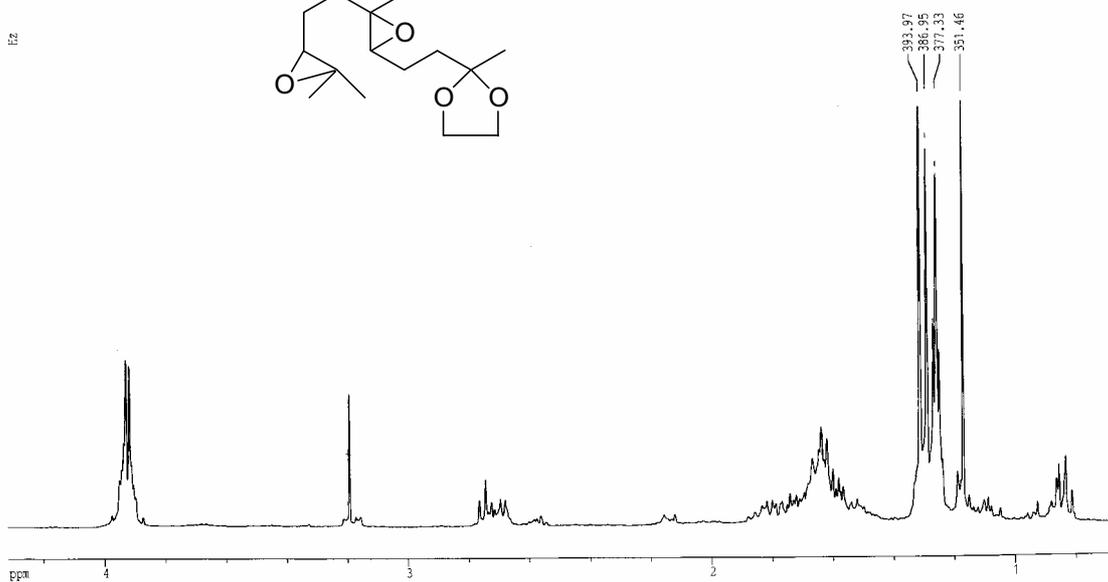
Espetros 34a y 34b. Espetros de ¹H RMN y ¹³C RMN de 44.



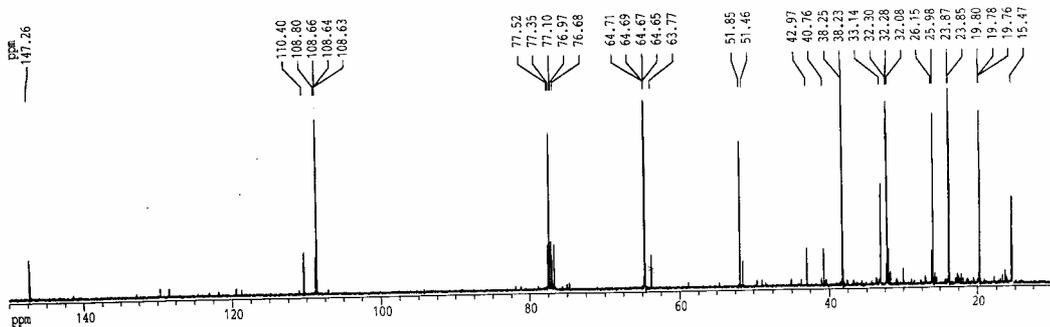
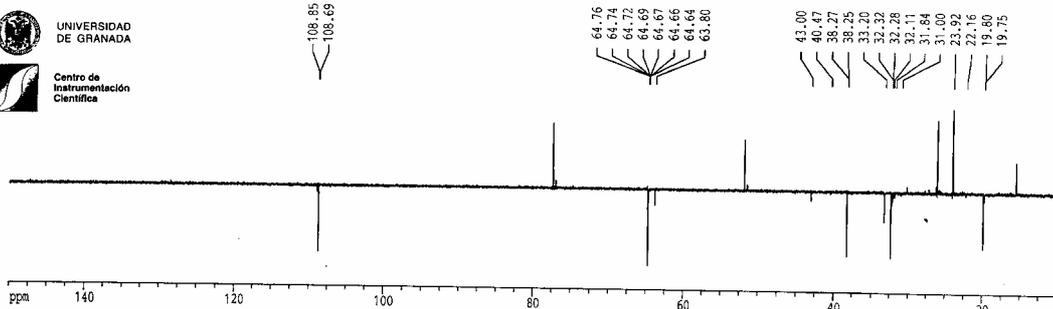
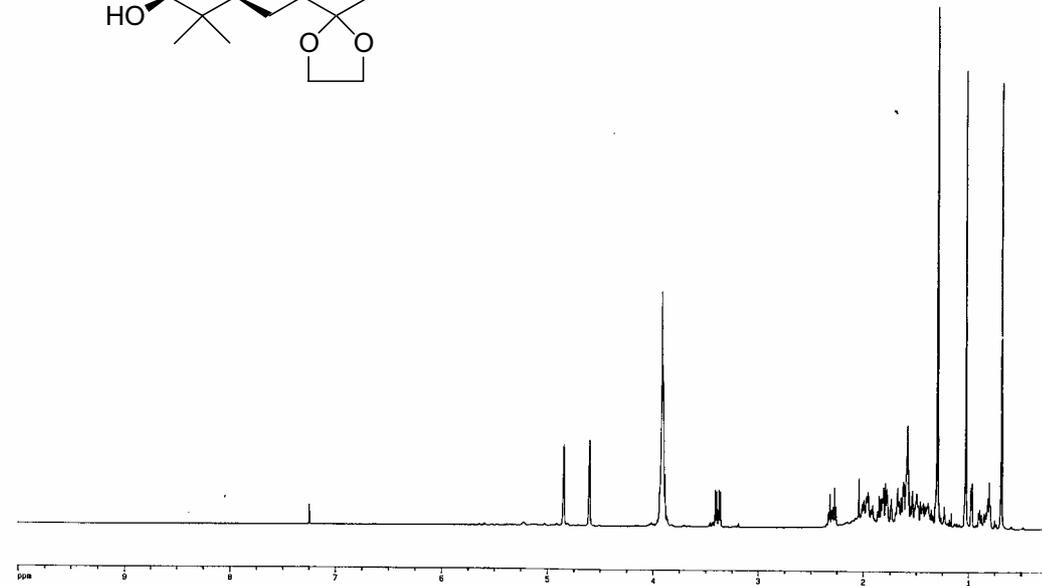
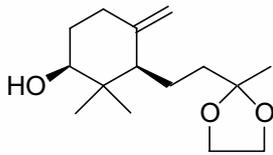
Espectro 35a. Espectro de ^1H RMN de 45.



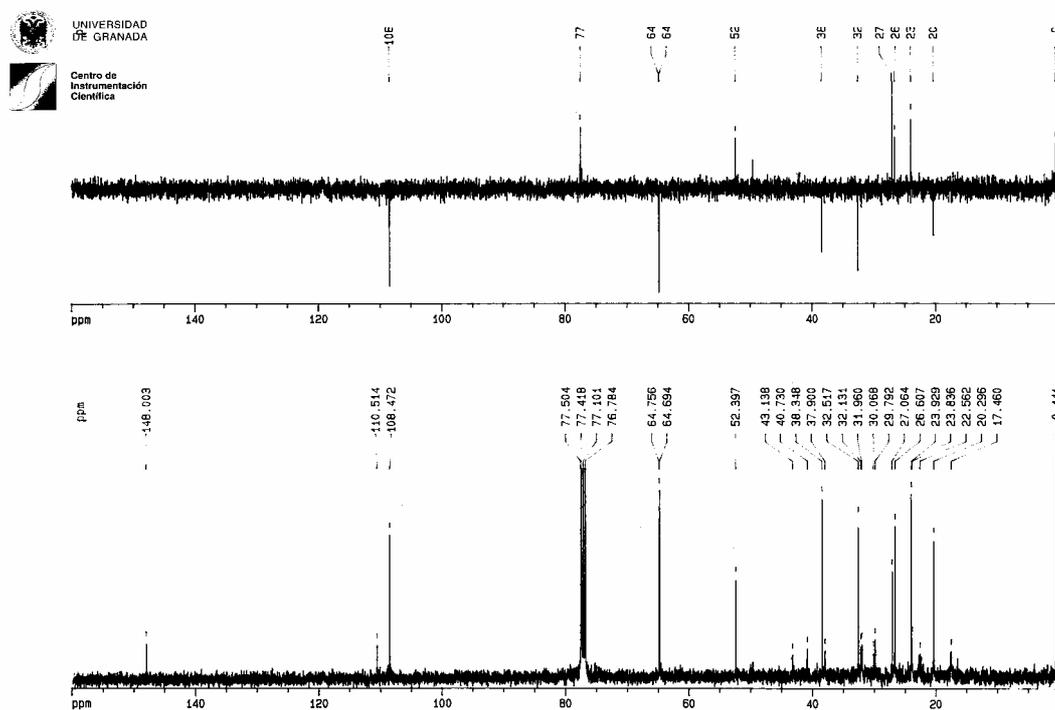
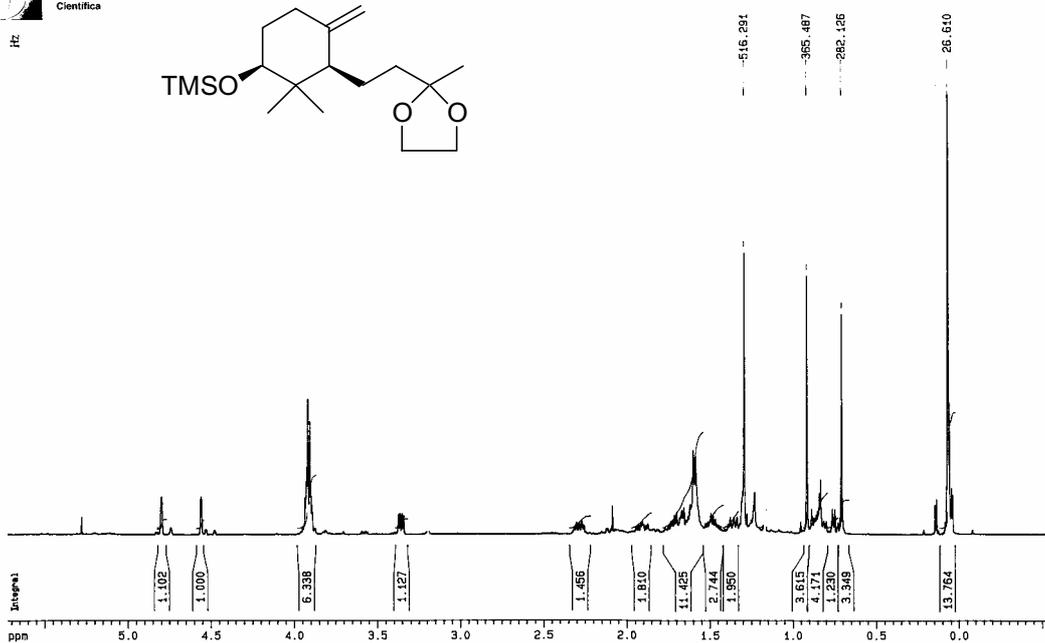
82



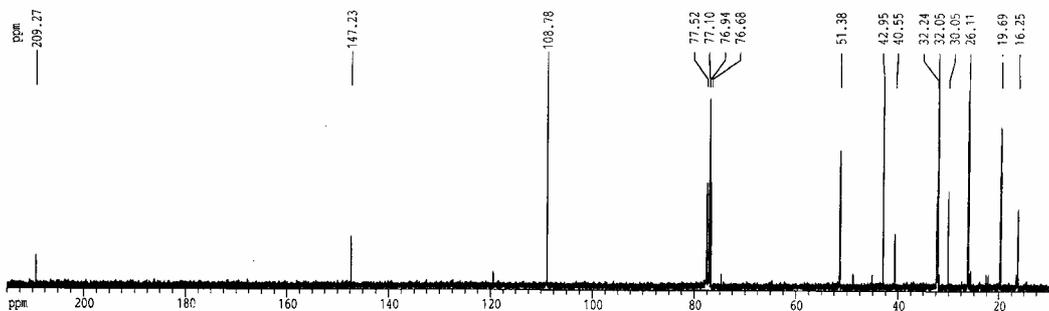
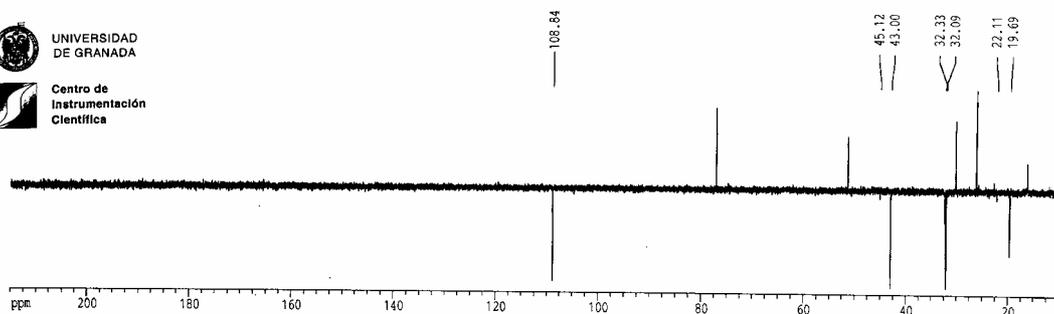
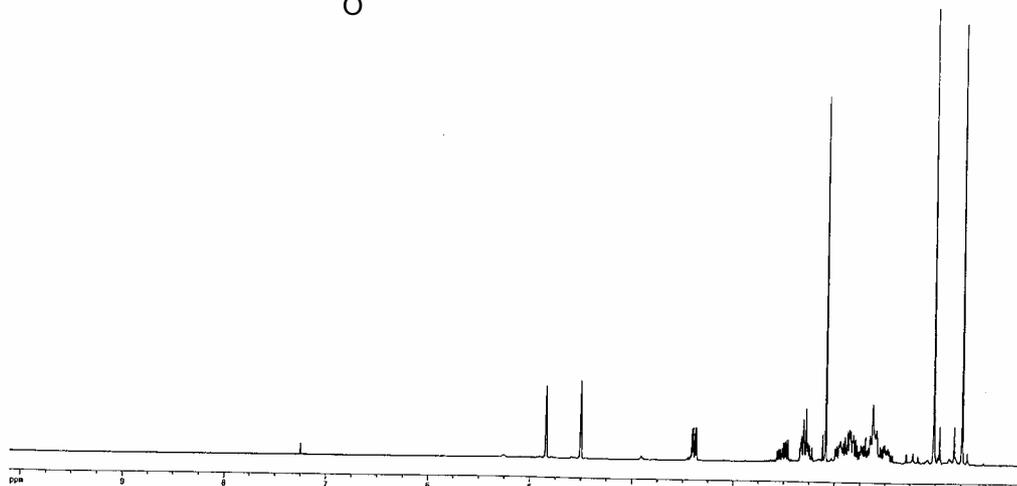
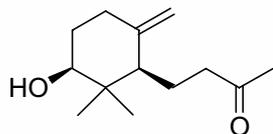
Espectro 36a. Espectro de ^1H RMN de 46.



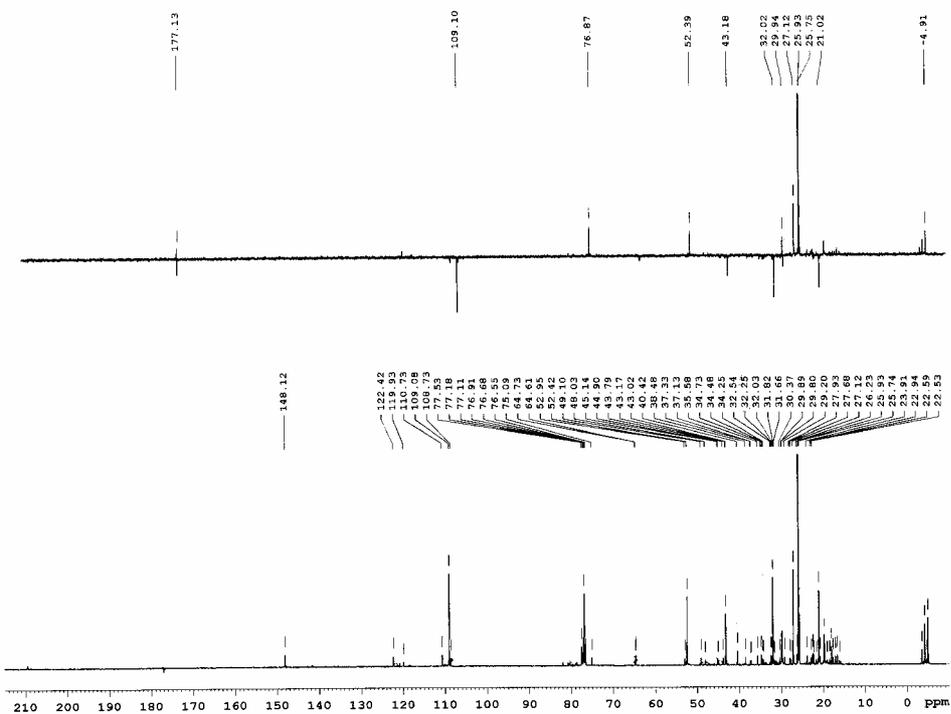
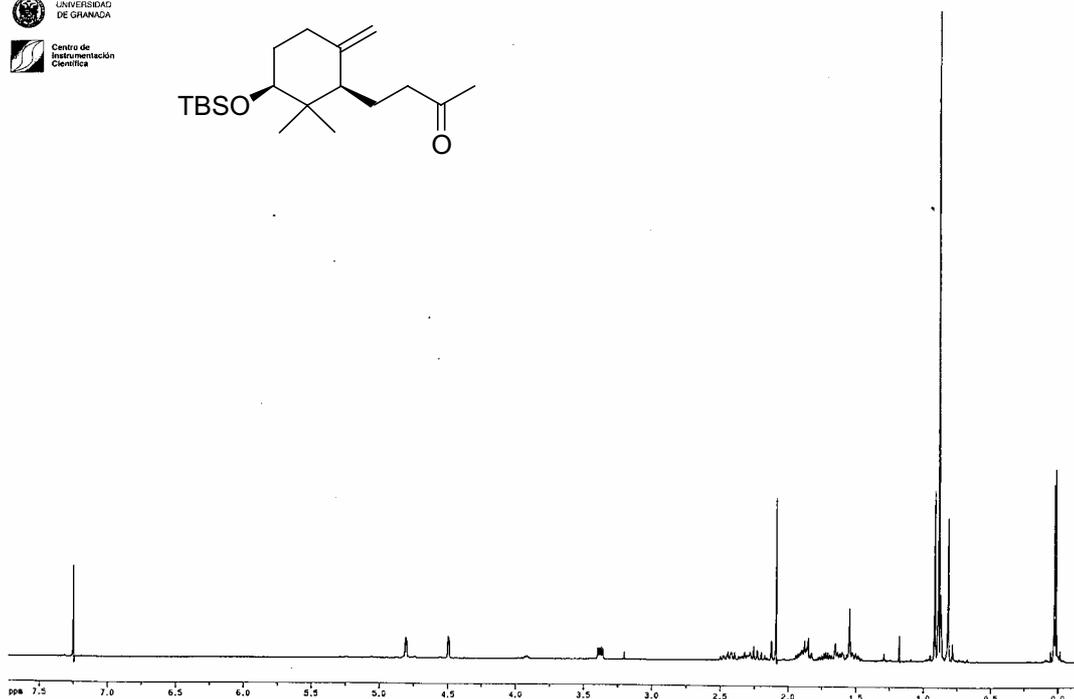
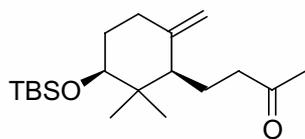
Espectros 37a y 37b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 47.



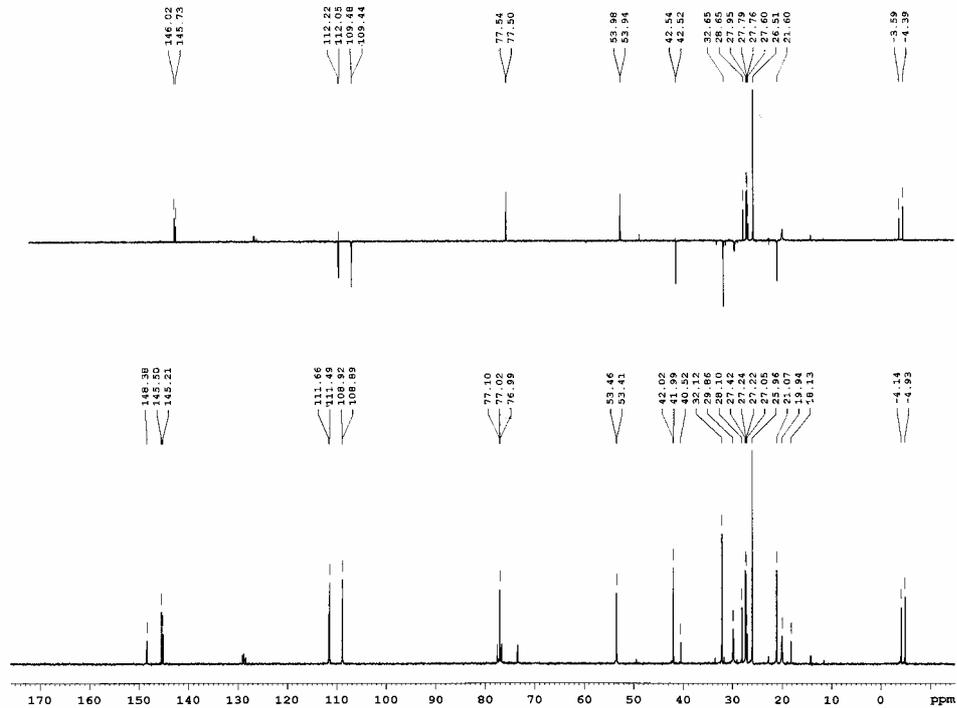
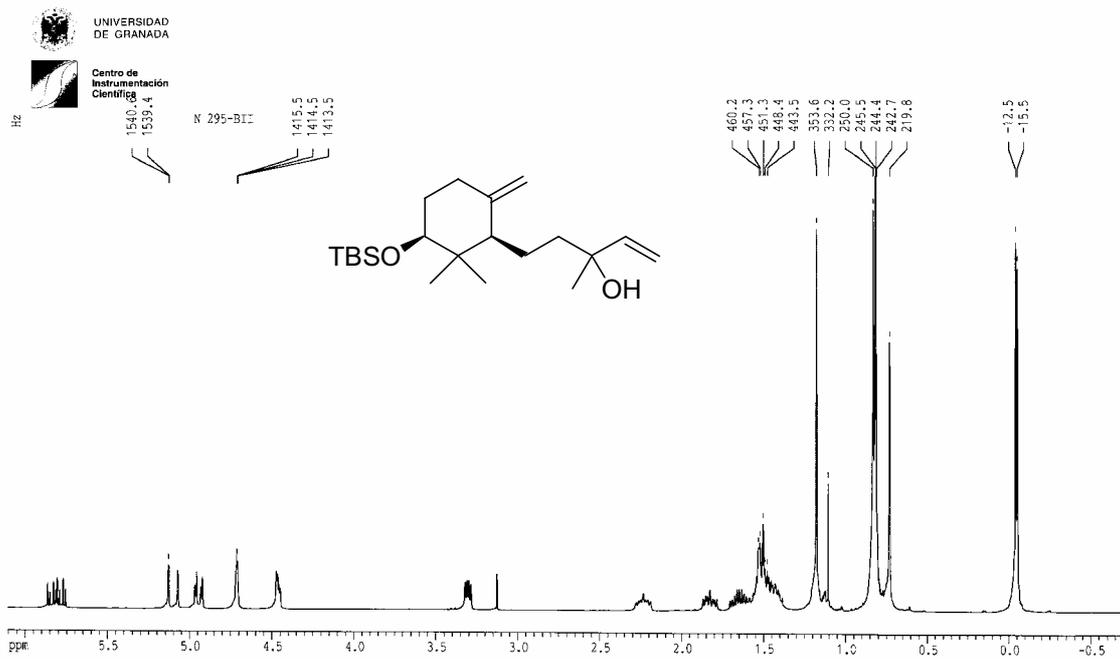
Espectros 38a y 38b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 48.



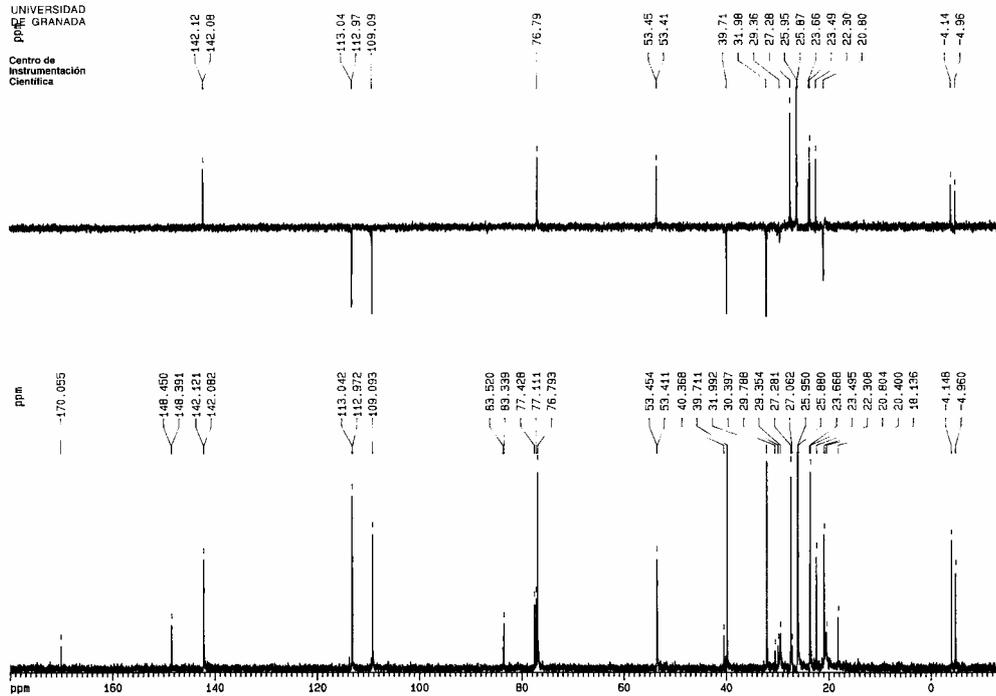
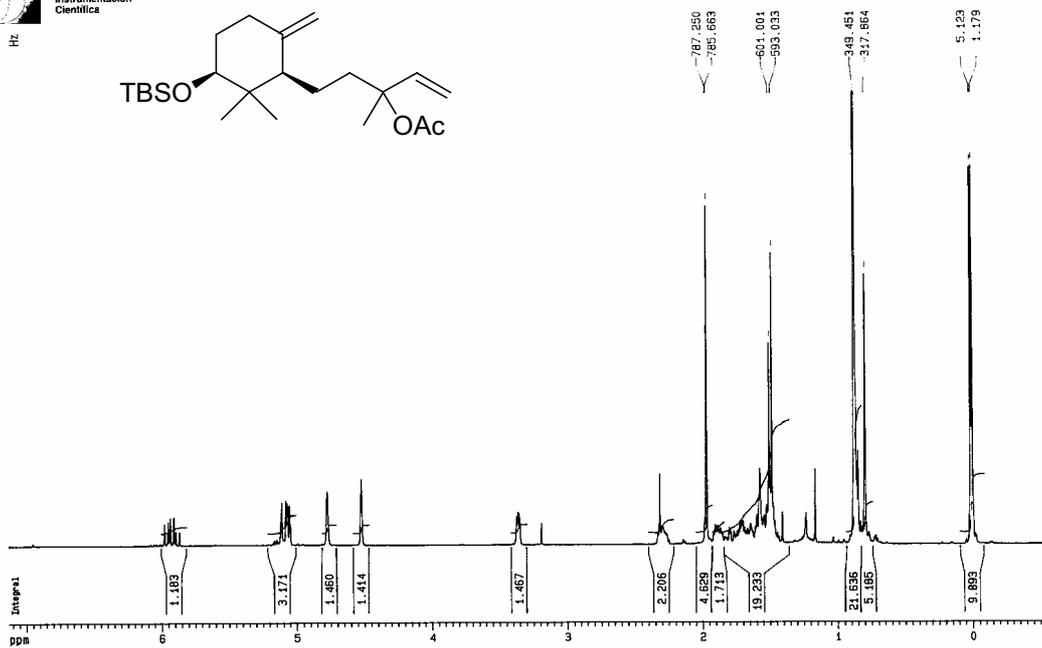
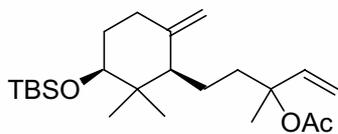
Espectros 39a y 39b. Espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de 49.



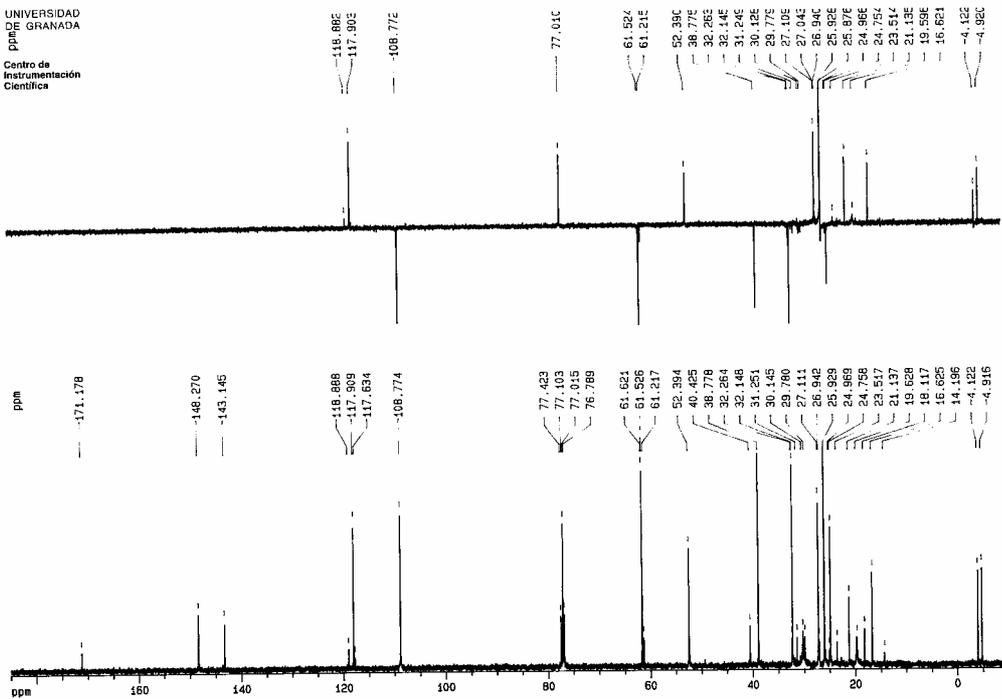
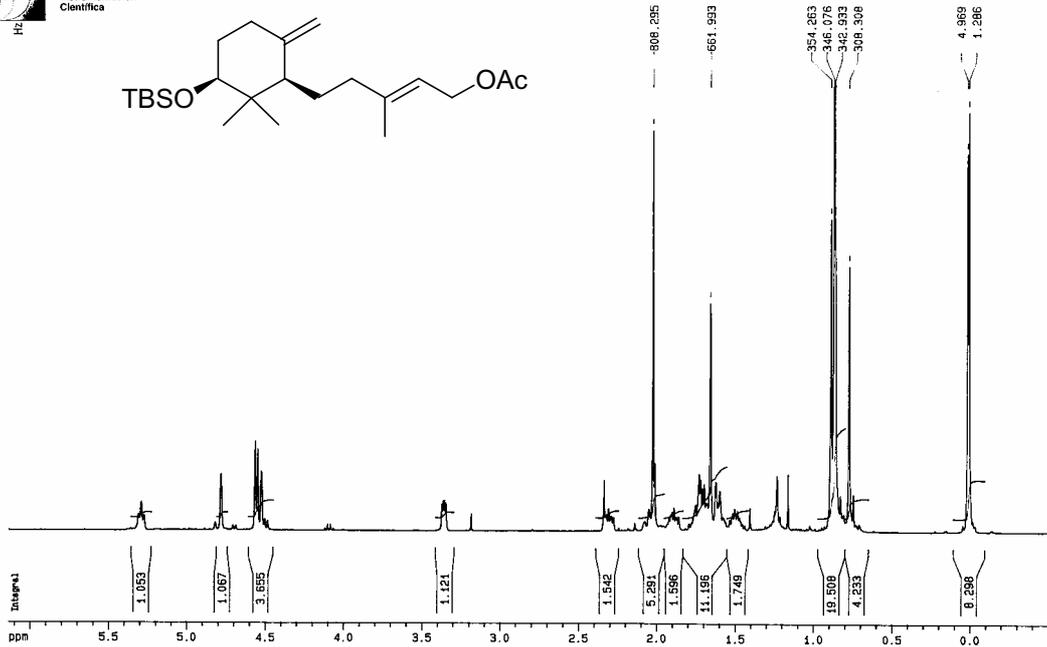
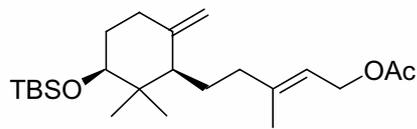
Espectros 40a y 40b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 50.



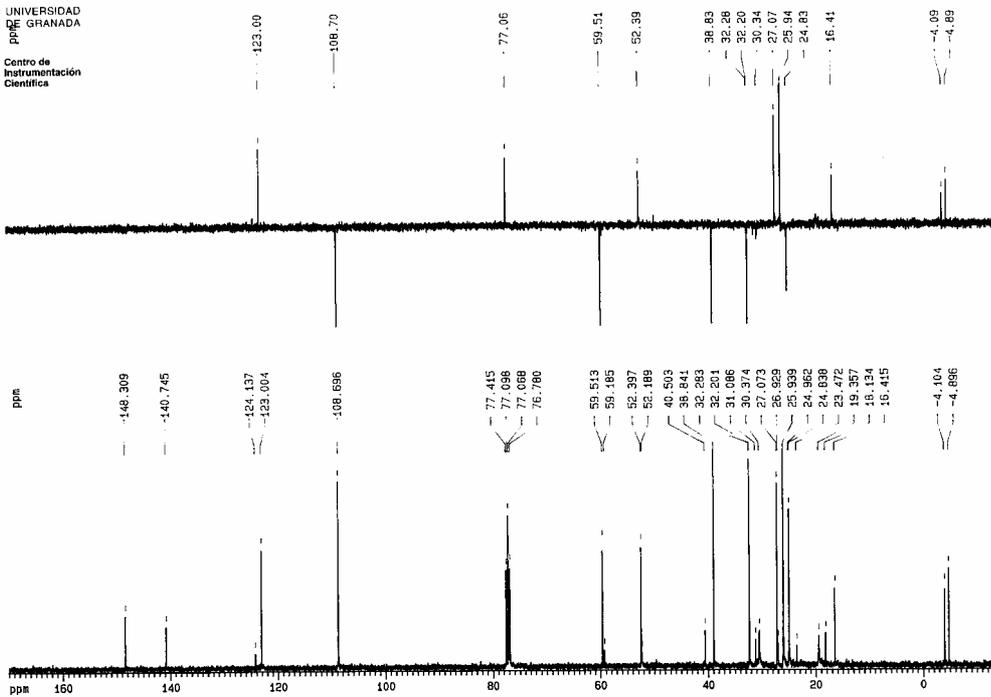
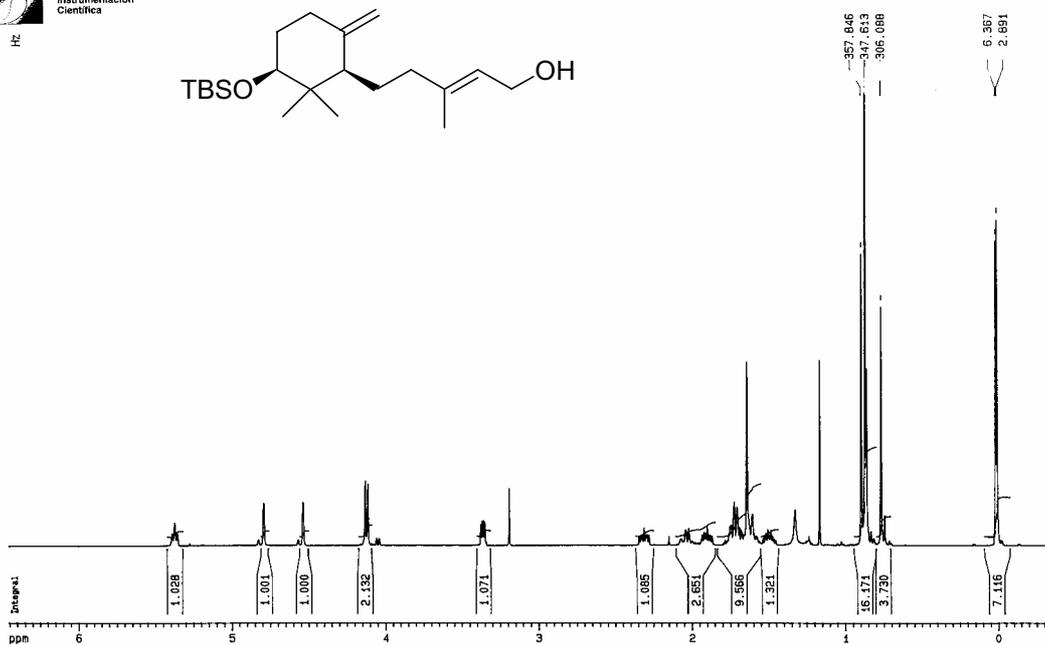
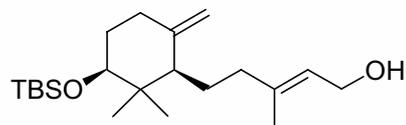
Espetros 41a y 41b. Espetros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 51.



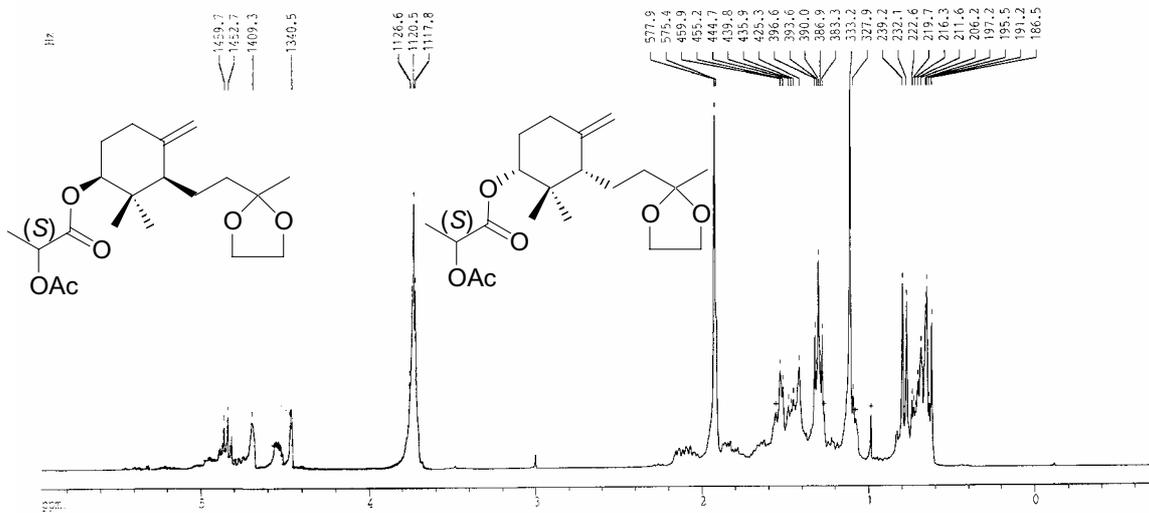
Espectros 42a y 42b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 52.



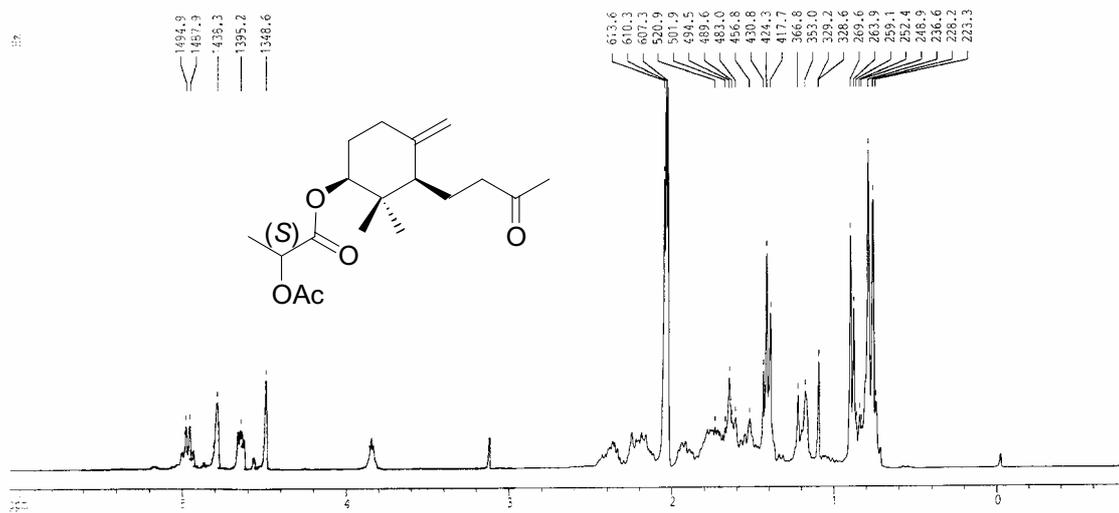
Espectros 43a y 43b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 53.



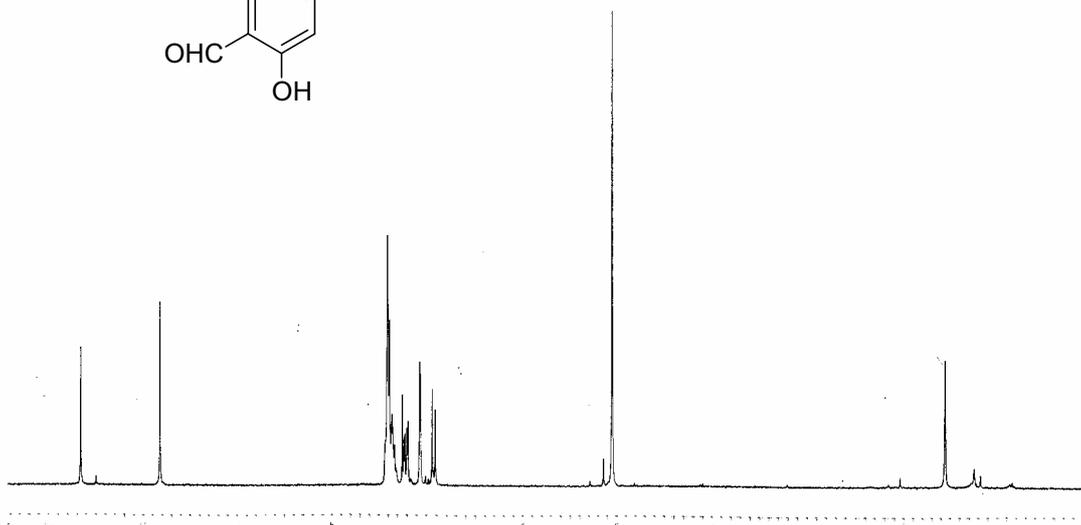
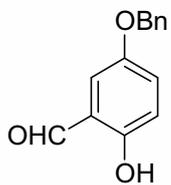
Espectros 44a y 44b. Espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de 54.



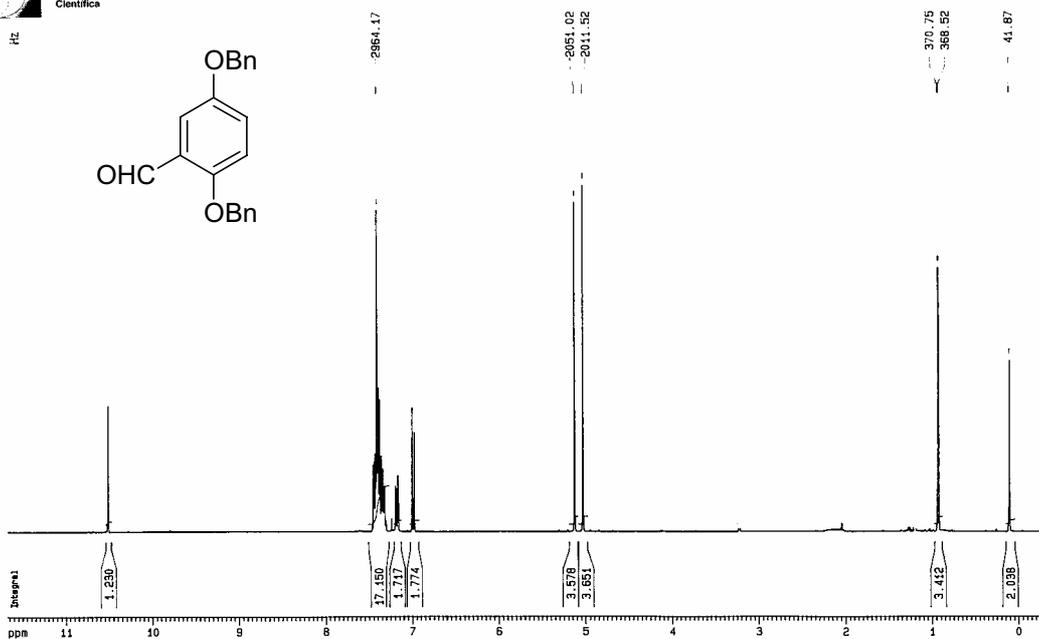
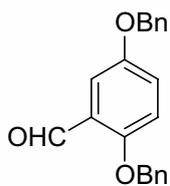
Espectro 45a. Espectro de ^1H RMN de **55a+55b**.



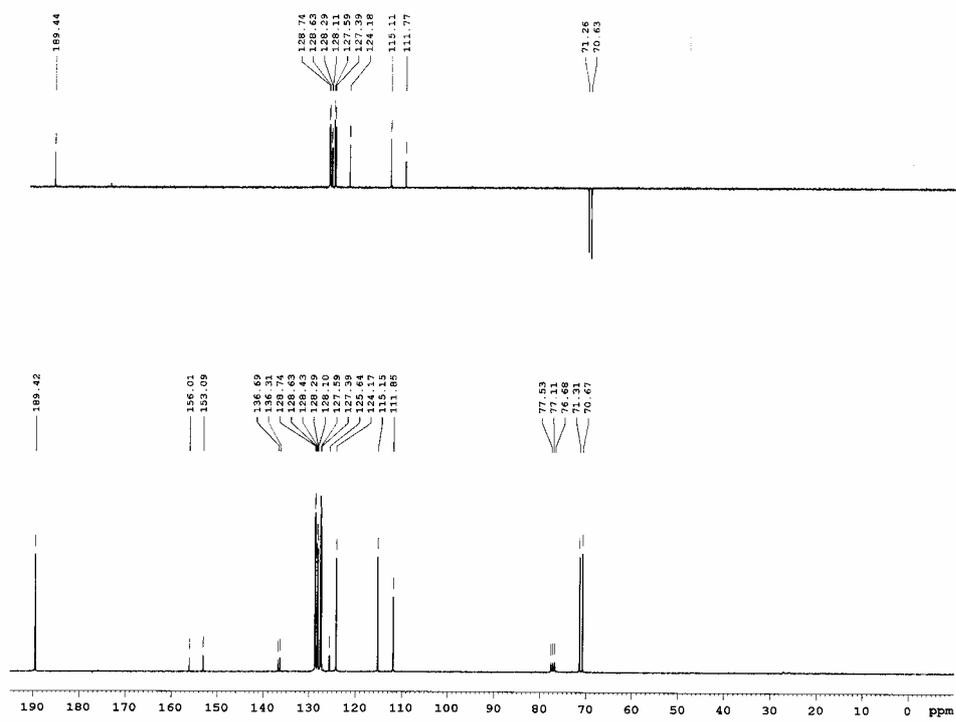
Espectro 46a. Espectro de ^1H RMN de **56**.



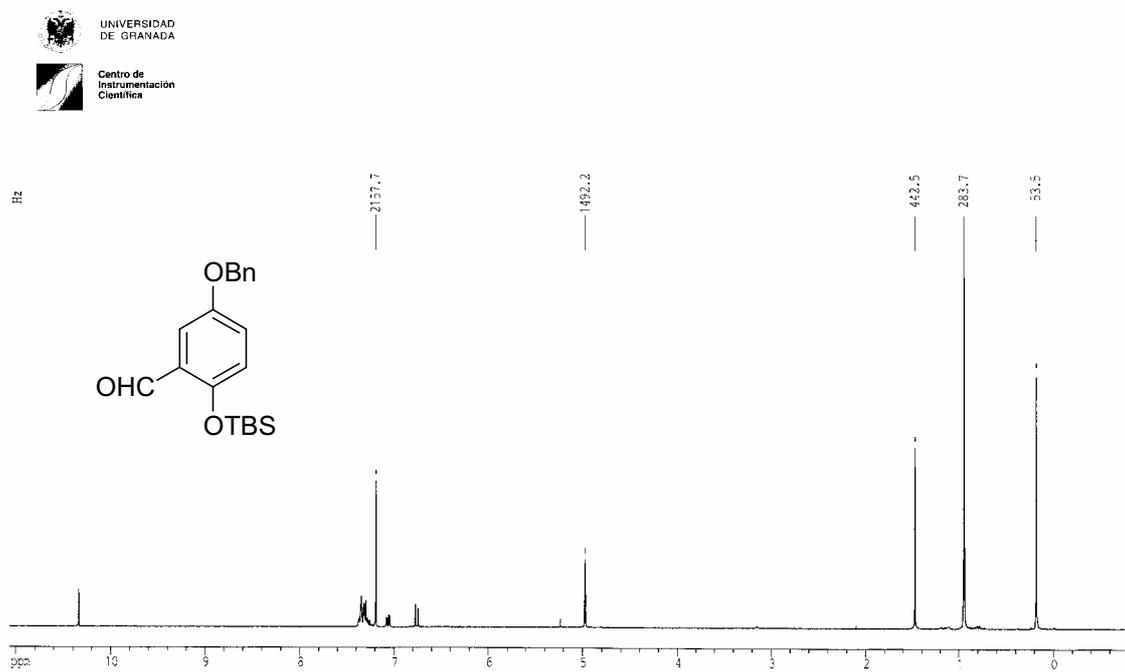
Espectro 47a. Espectro de ^1H RMN de **58**.



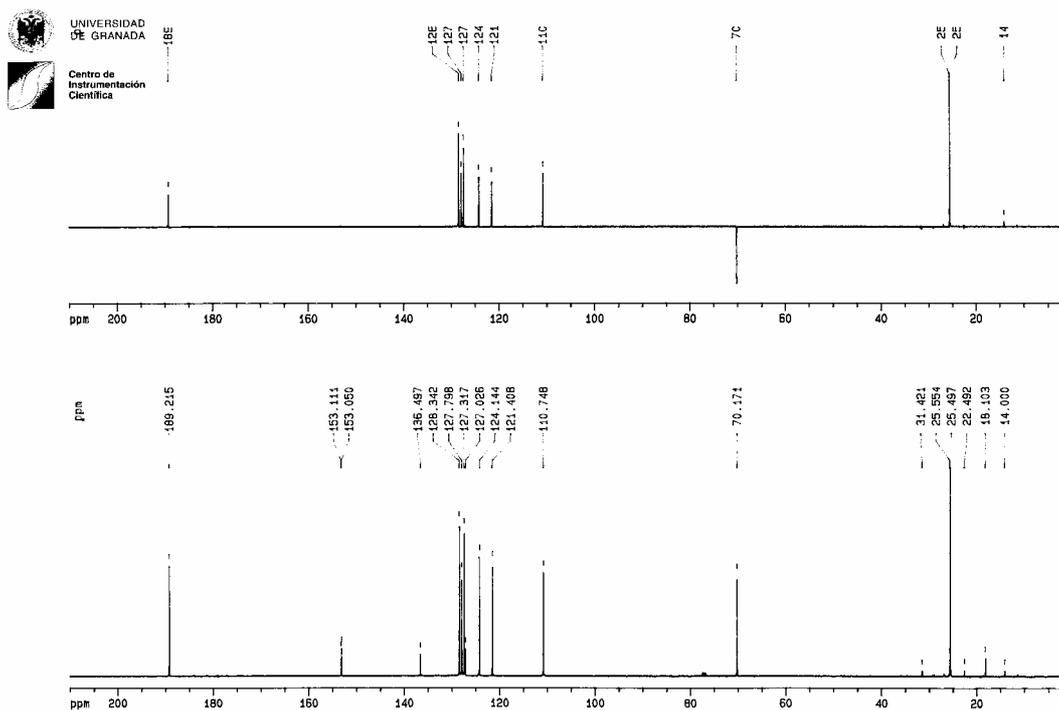
Espectro 48a. Espectro de ^1H RMN de **59**.



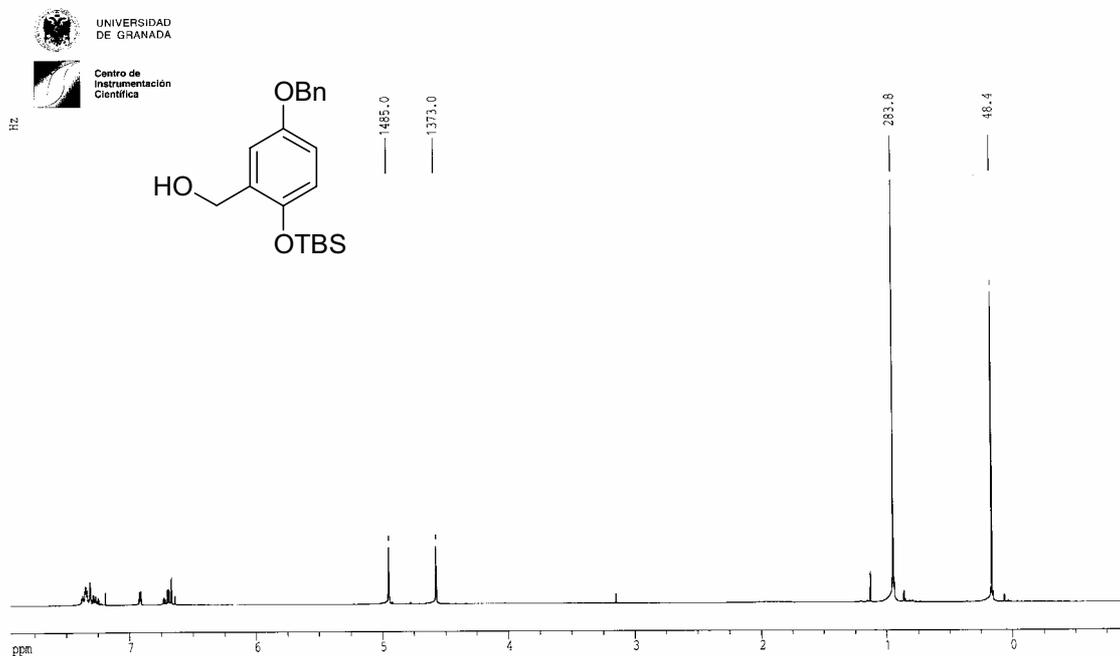
Espectro 48b. Espectro de ^{13}C RMN de **59**.



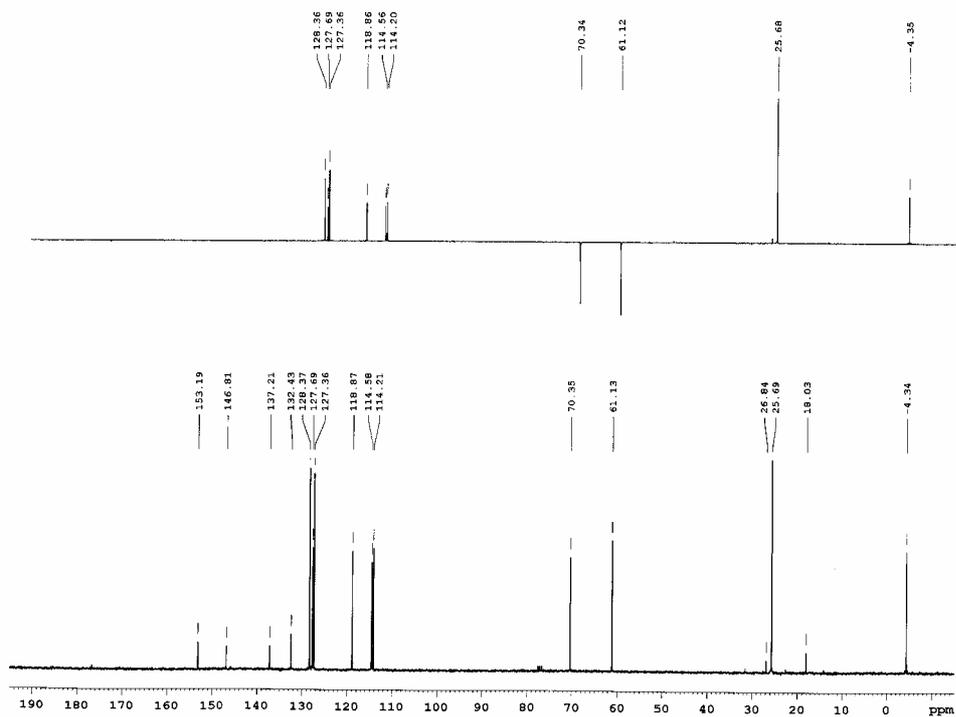
Espectro 49a. Espectro de ^1H RMN de **60**.



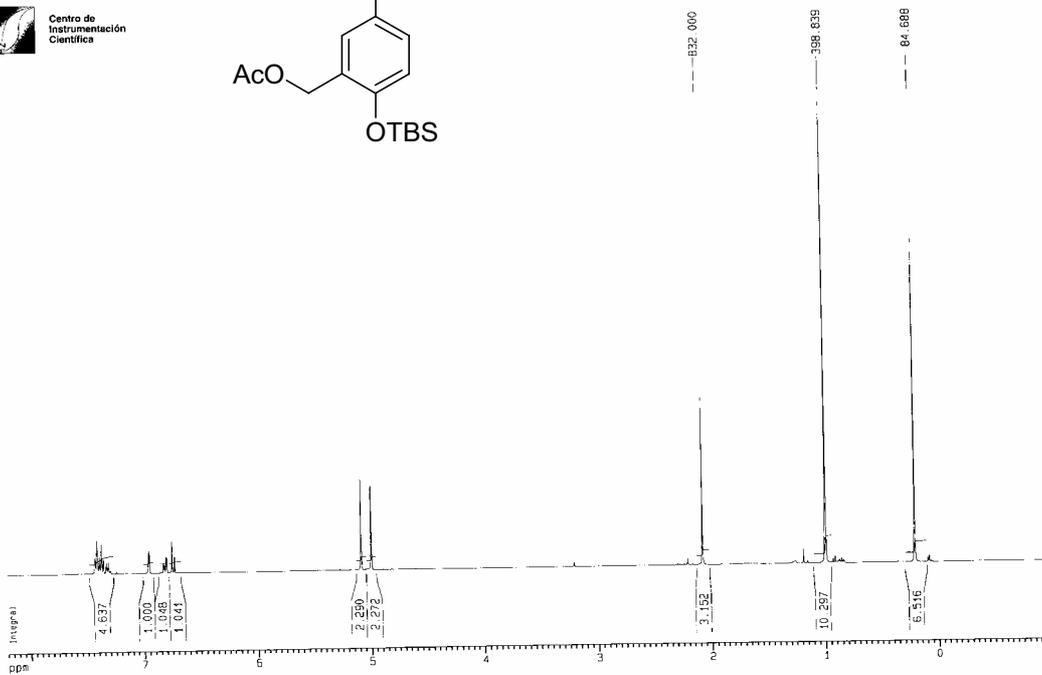
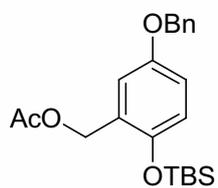
Espectro 49b. Espectro de ^{13}C RMN de **60**.



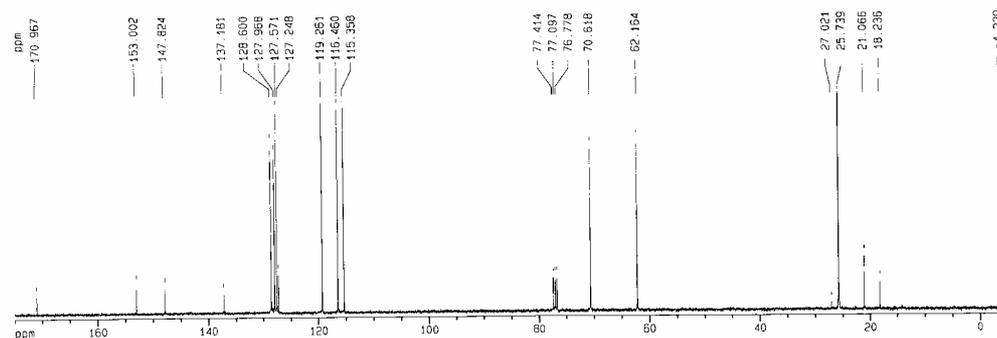
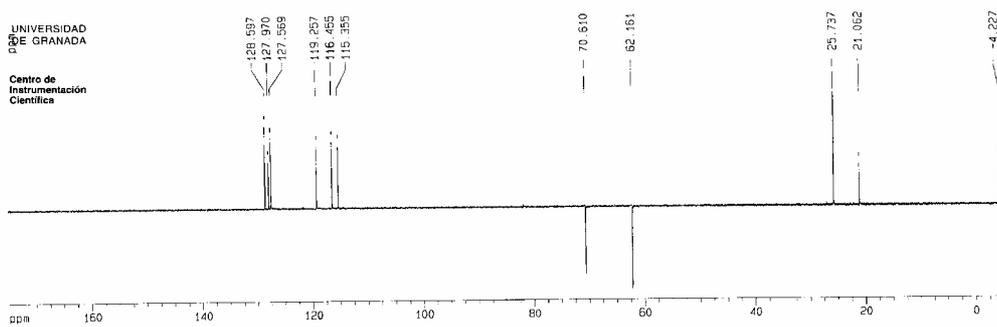
Espectro 50a. Espectro de ^1H RMN de **61**.



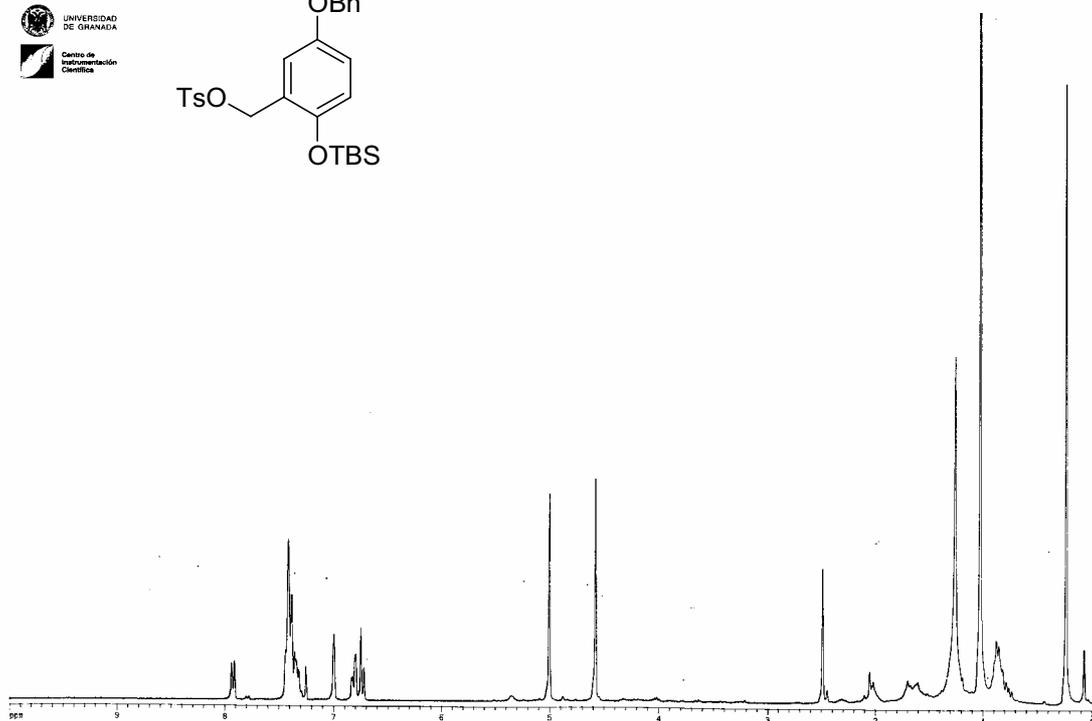
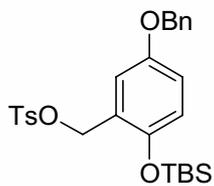
Espectro 50b. Espectro de ^{13}C RMN de **61**.



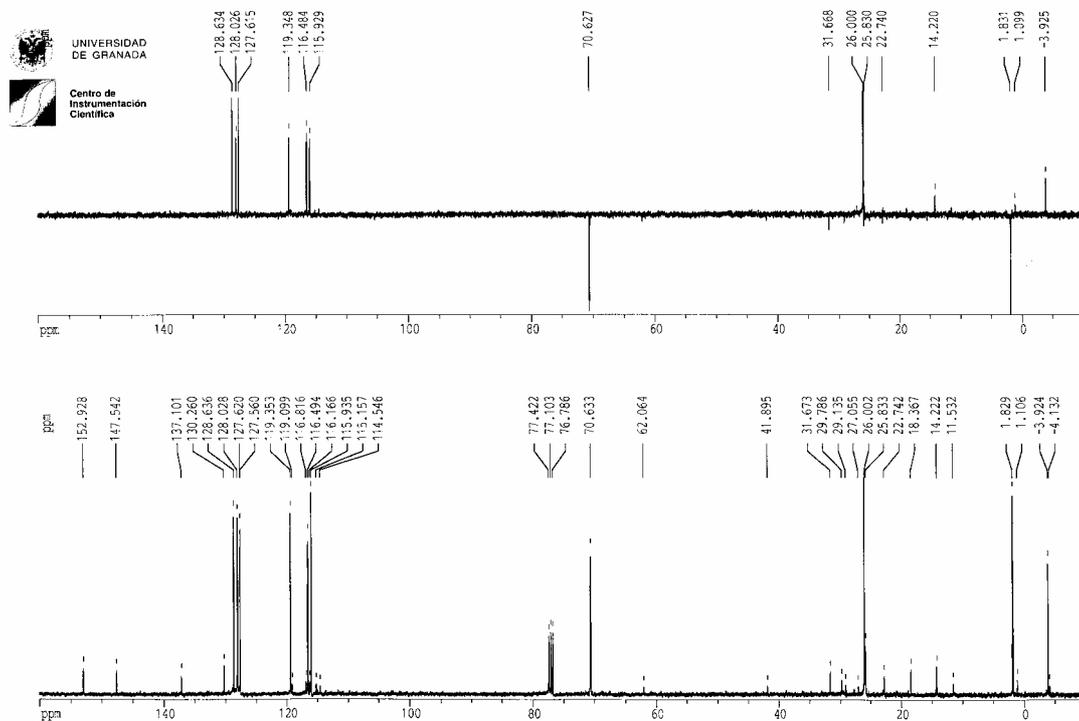
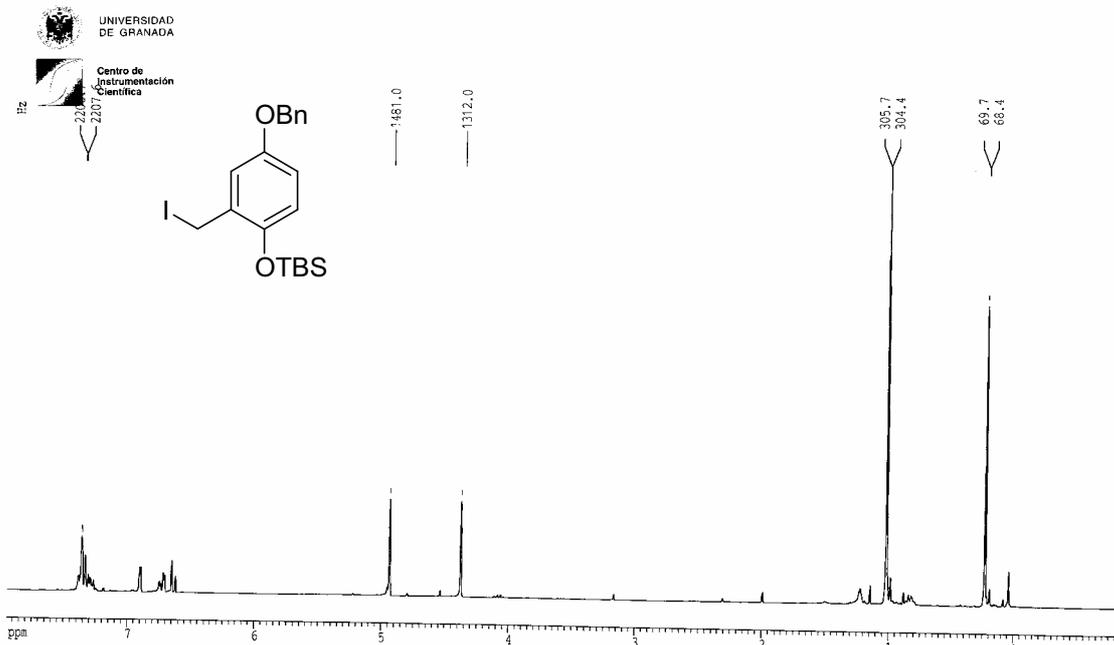
Espectro 51a. Espectro de ^1H RMN de **62**.



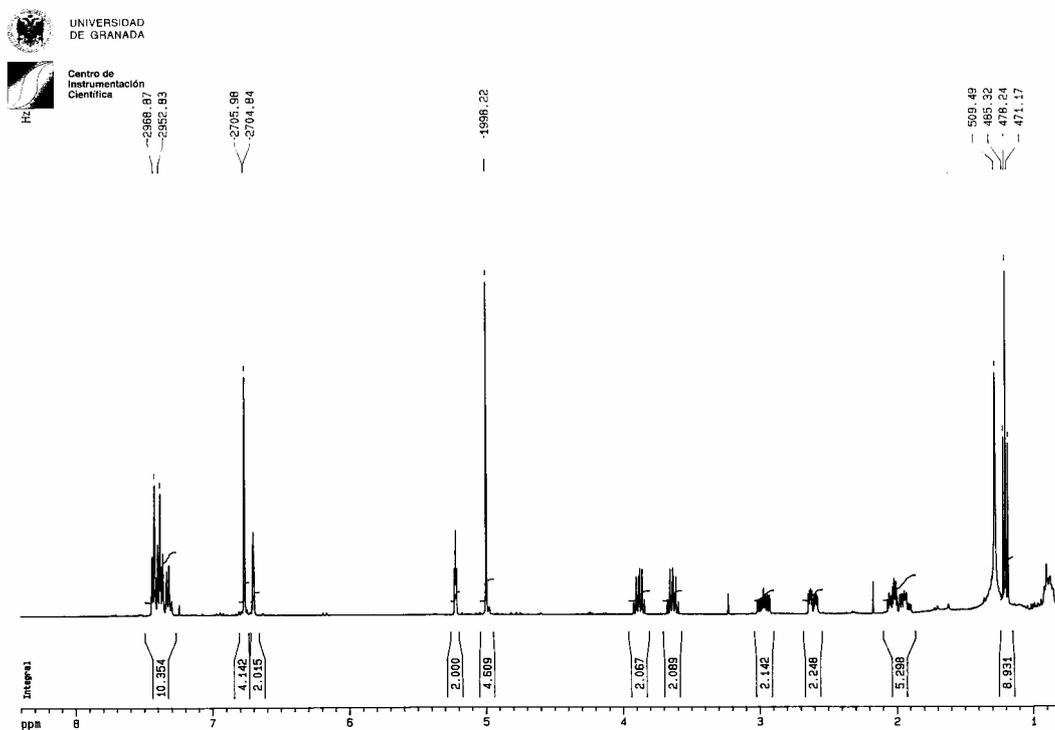
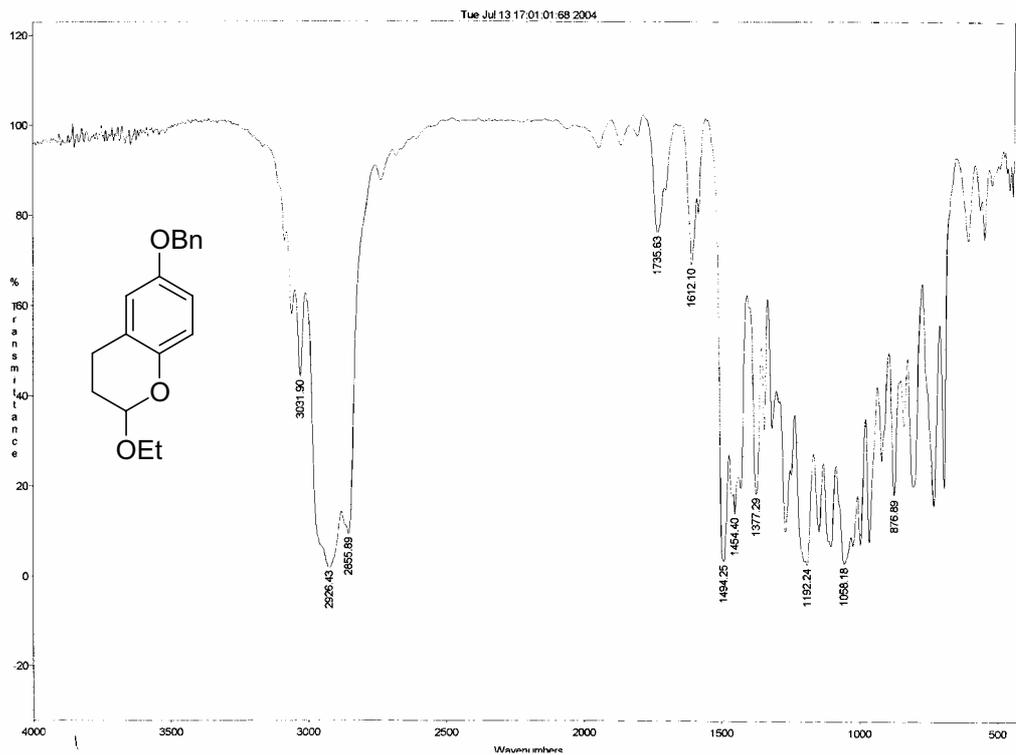
Espectro 51b. Espectro de ^{13}C RMN de 62.



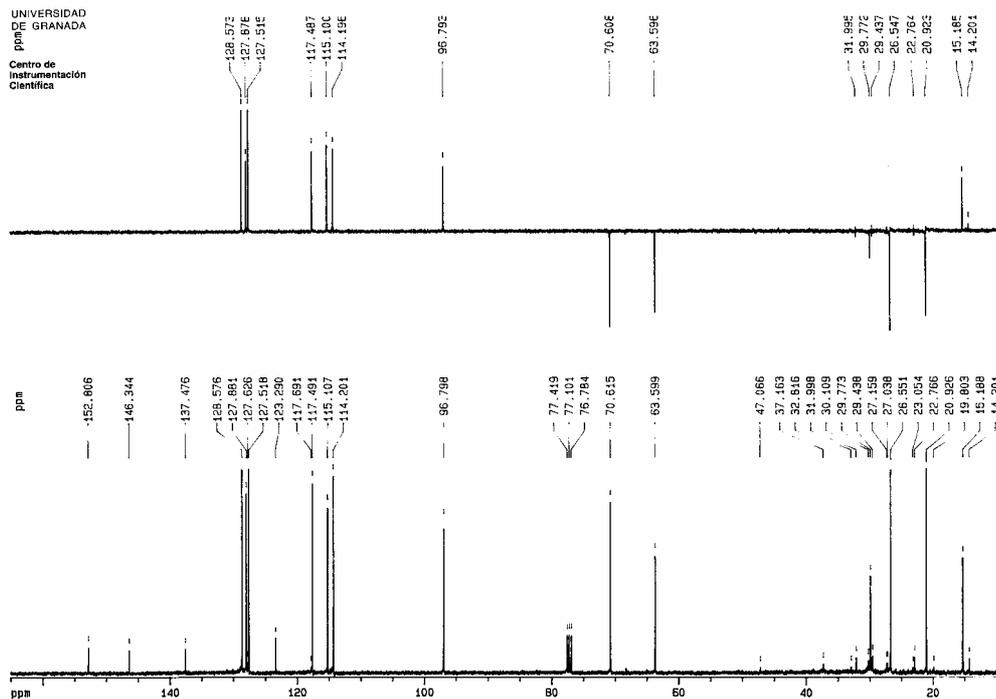
Espectro 52a. Espectro de ^1H RMN de 63.



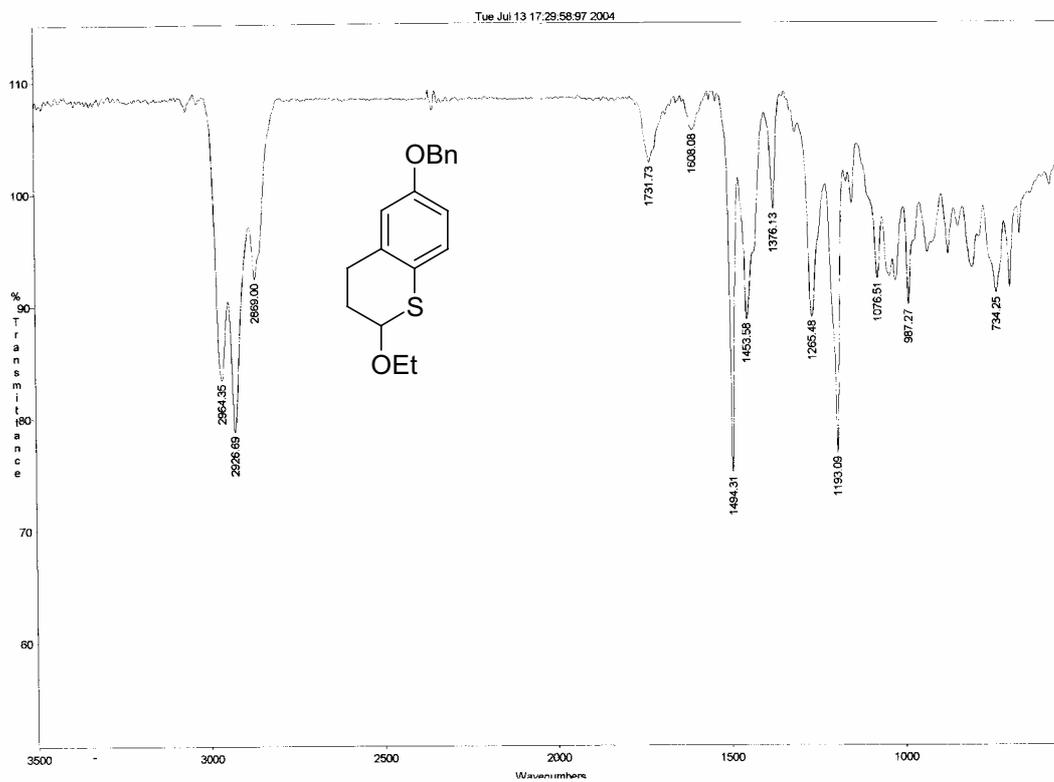
Espectros 53a y 53b. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 64.



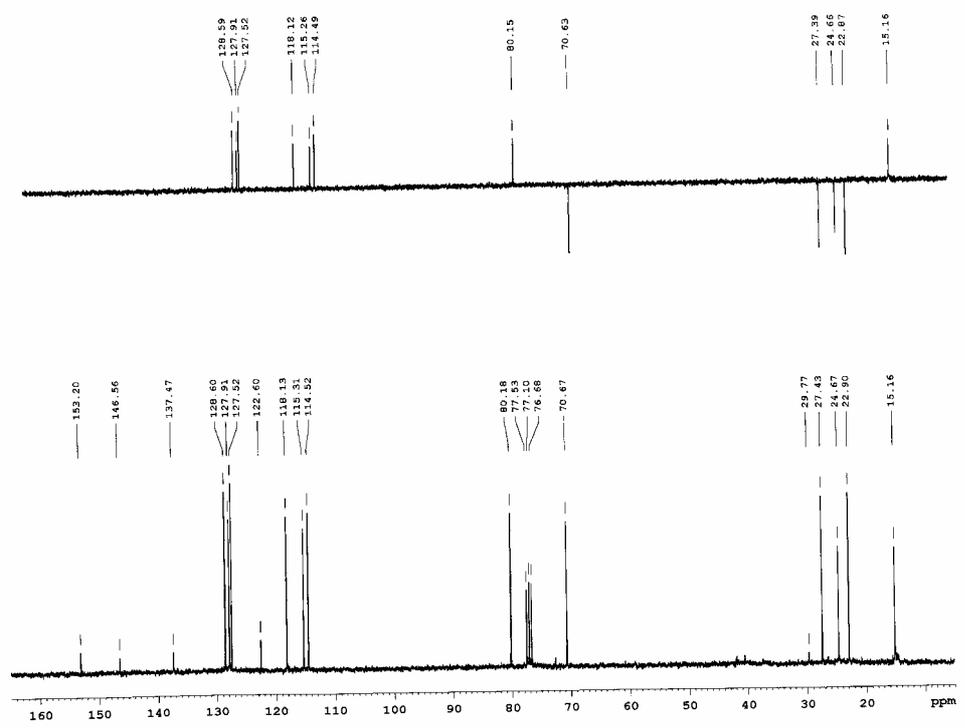
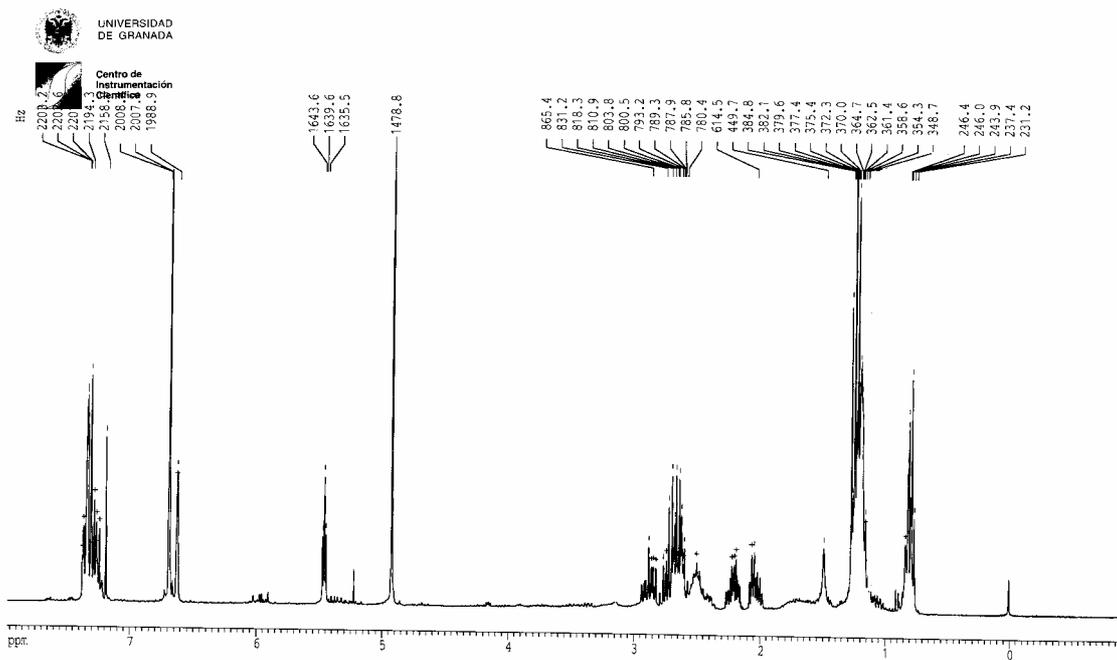
Espetros 54a y 54b. Espetros de IR y ¹H RMN de 65.



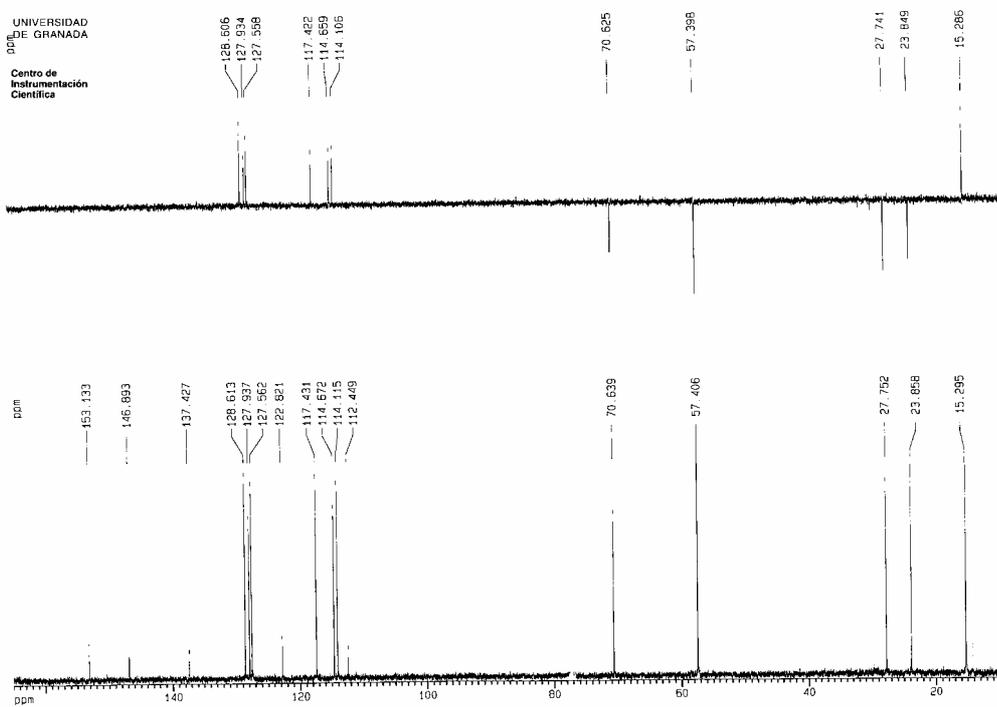
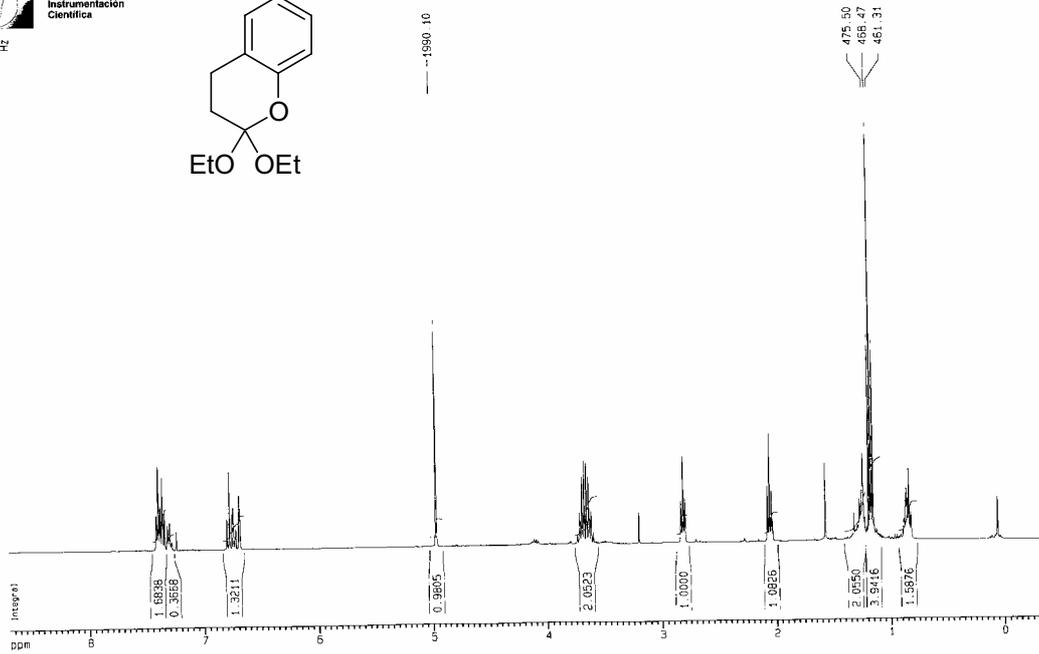
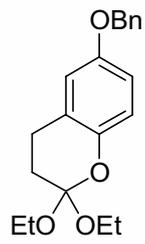
Espectros 54c. Espectro de ^{13}C RMN de **65**.



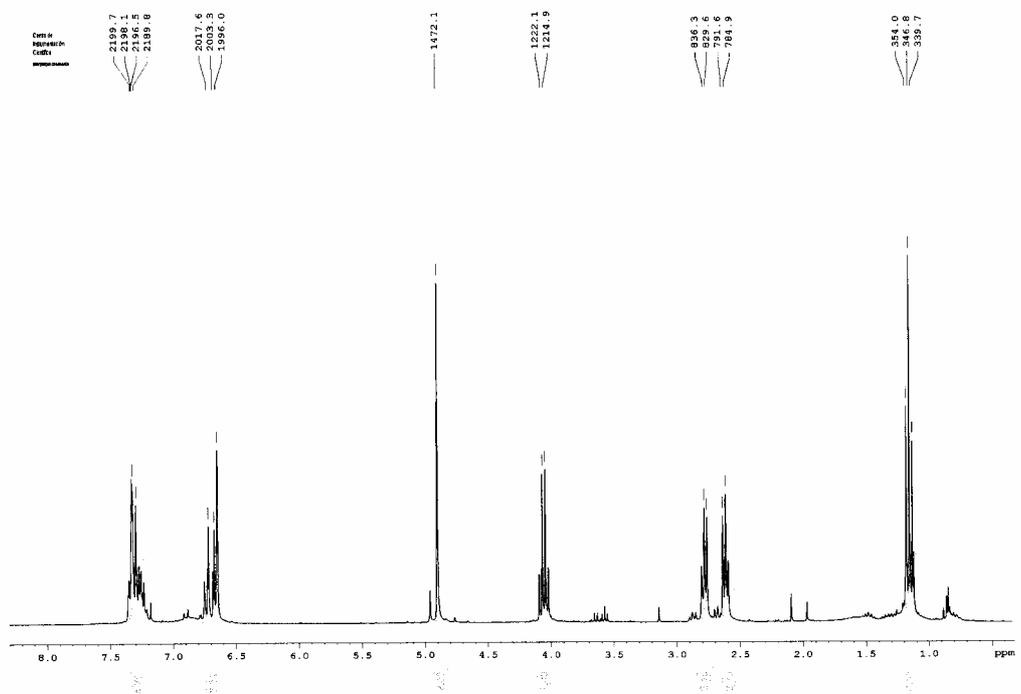
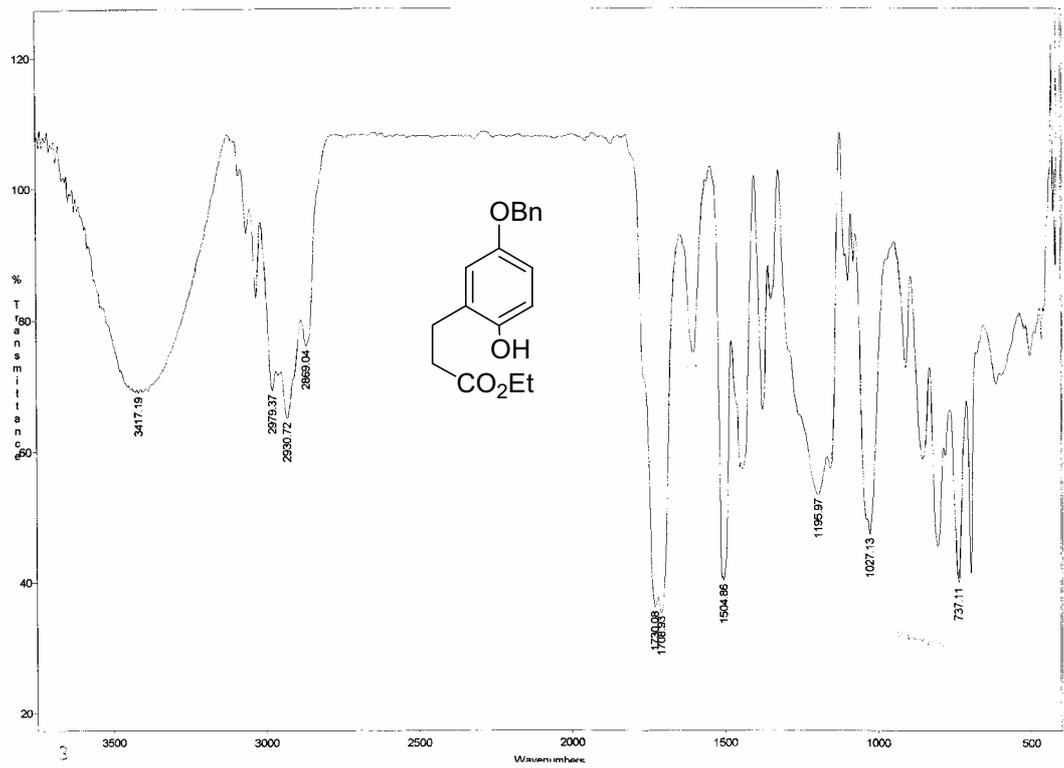
Espectro 55a. Espectro de IR de **68**.



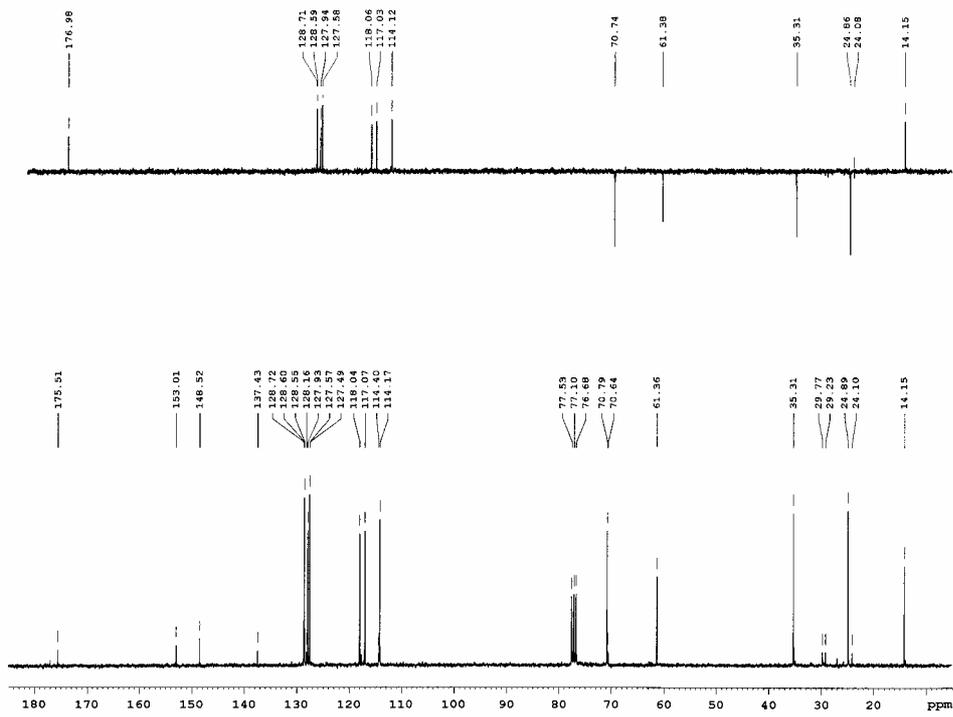
Espectros 55b y 55c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de 68.



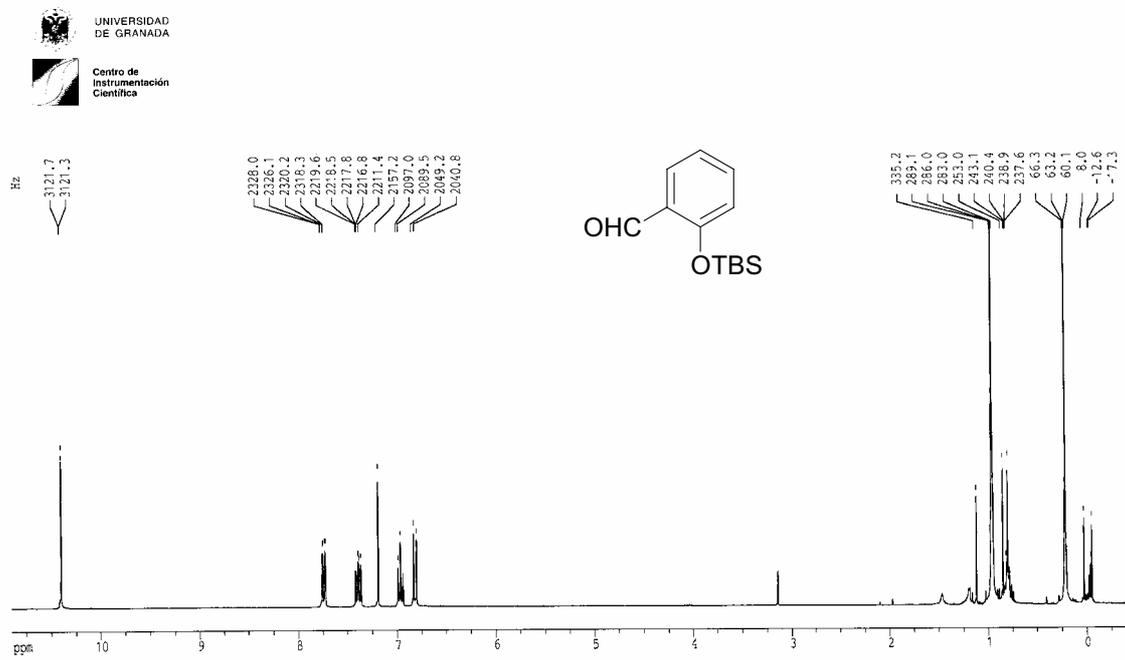
Espetros 56a y 56b. Espetros de ¹H RMN y ¹³C RMN de **69**.



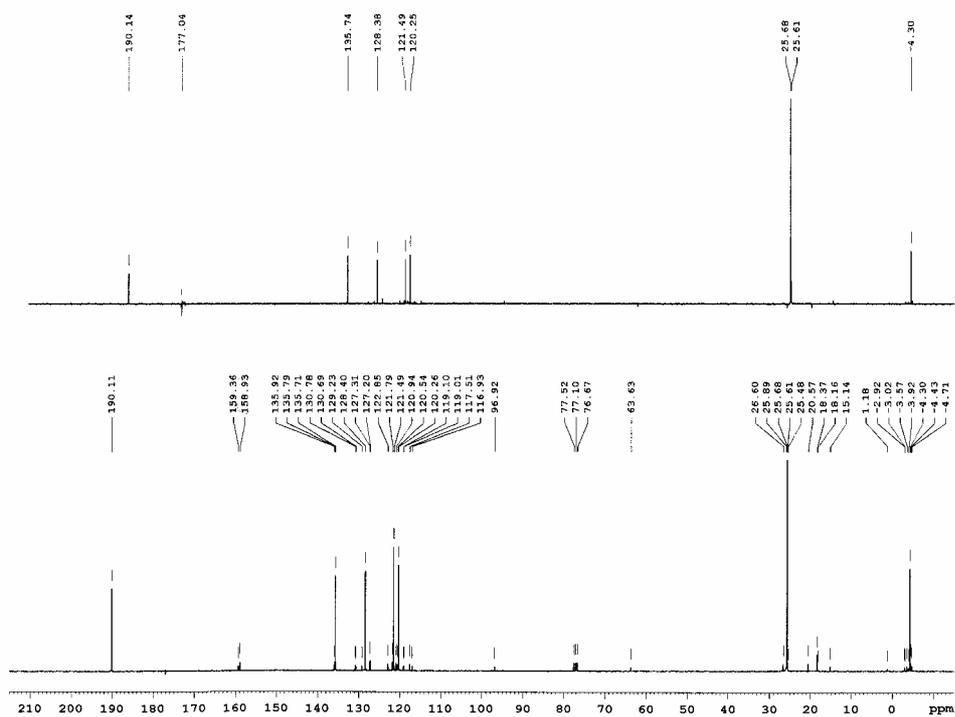
Espectros 57a y 57b. Espectros de IR y ¹H RMN de 70.



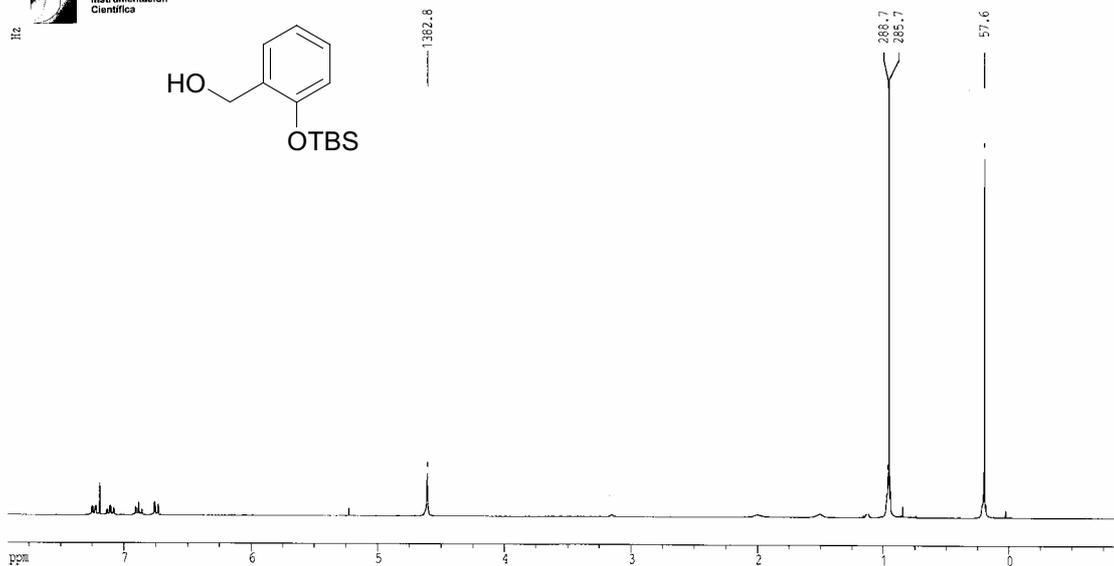
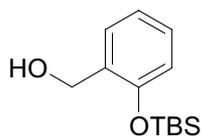
Espectro 57c. Espectro de ^{13}C RMN de 70.



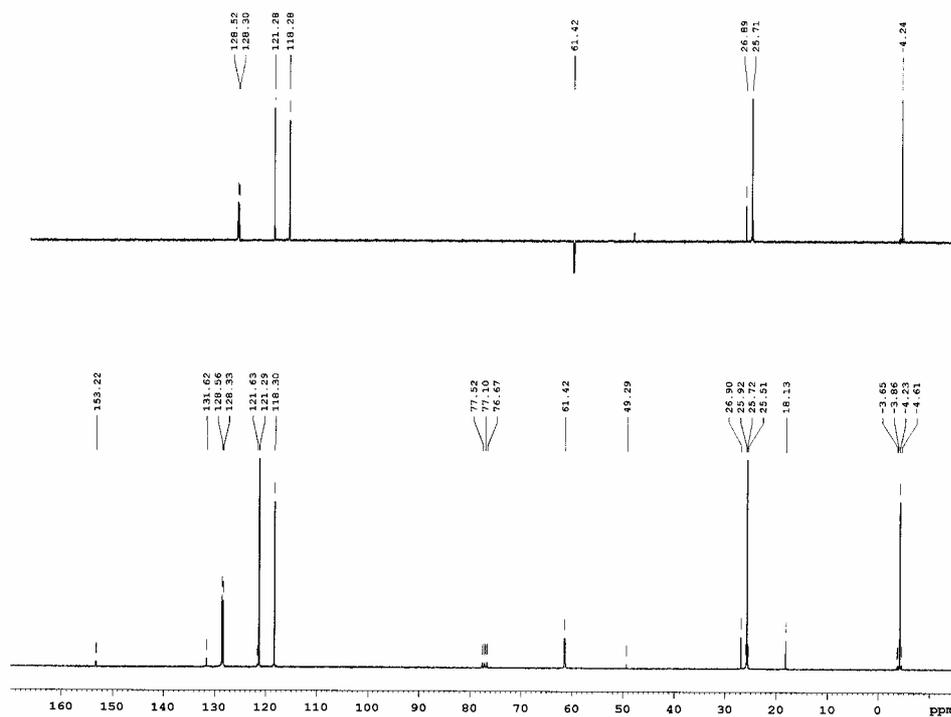
Espectro 58a. Espectro de ^1H RMN de 71.



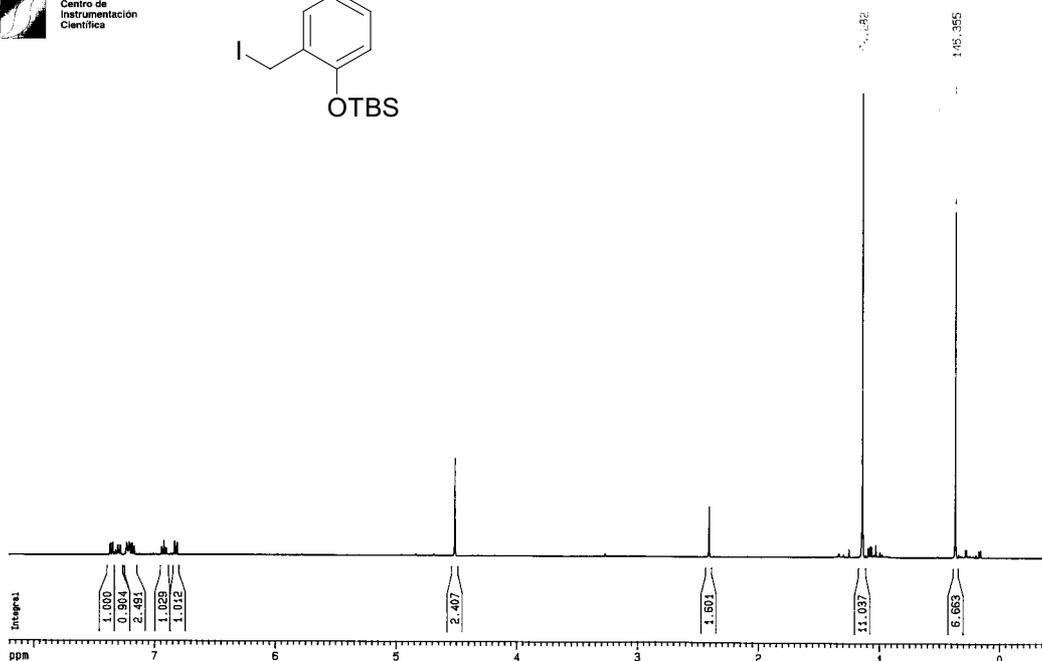
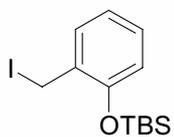
Espectro 58b. Espectro de ^{13}C RMN de 71.



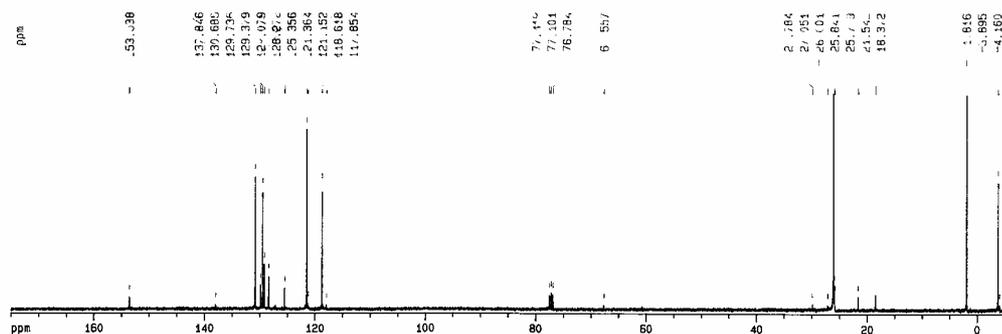
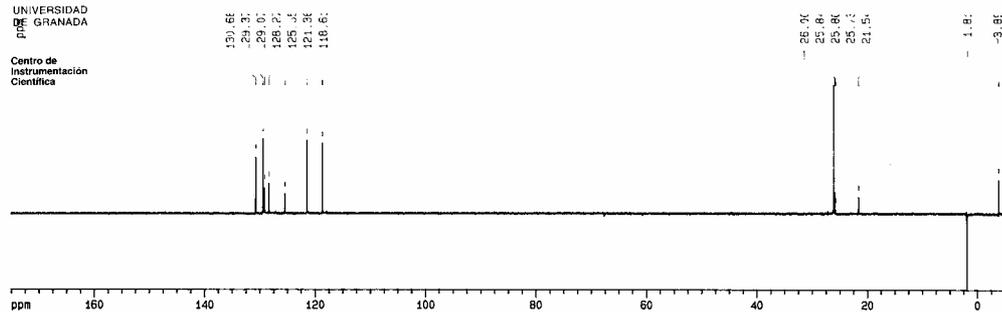
Espectro 59a. Espectro de ^1H RMN de 72.



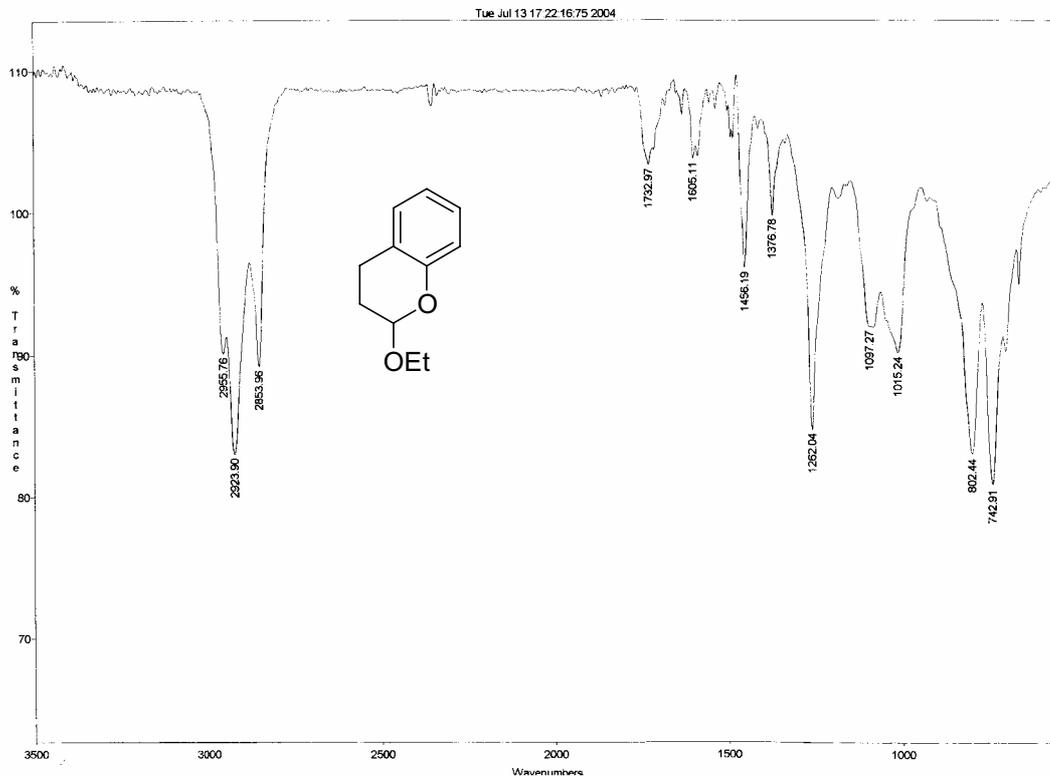
Espectro 59b. Espectro de ^{13}C RMN de 72.



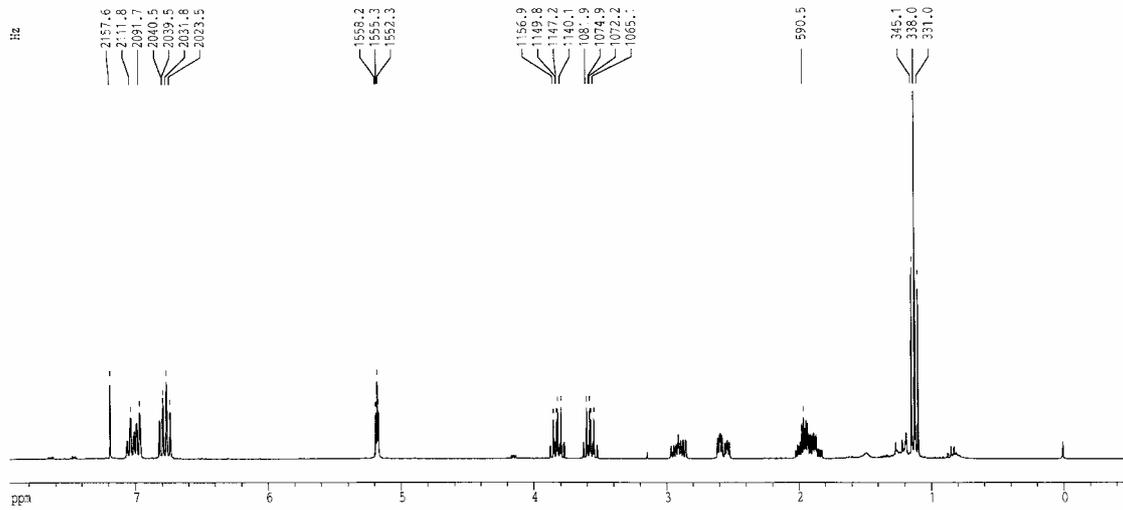
Espectro 60a. Espectro de ^1H RMN de 73.



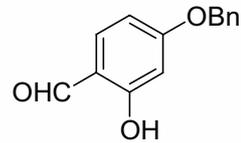
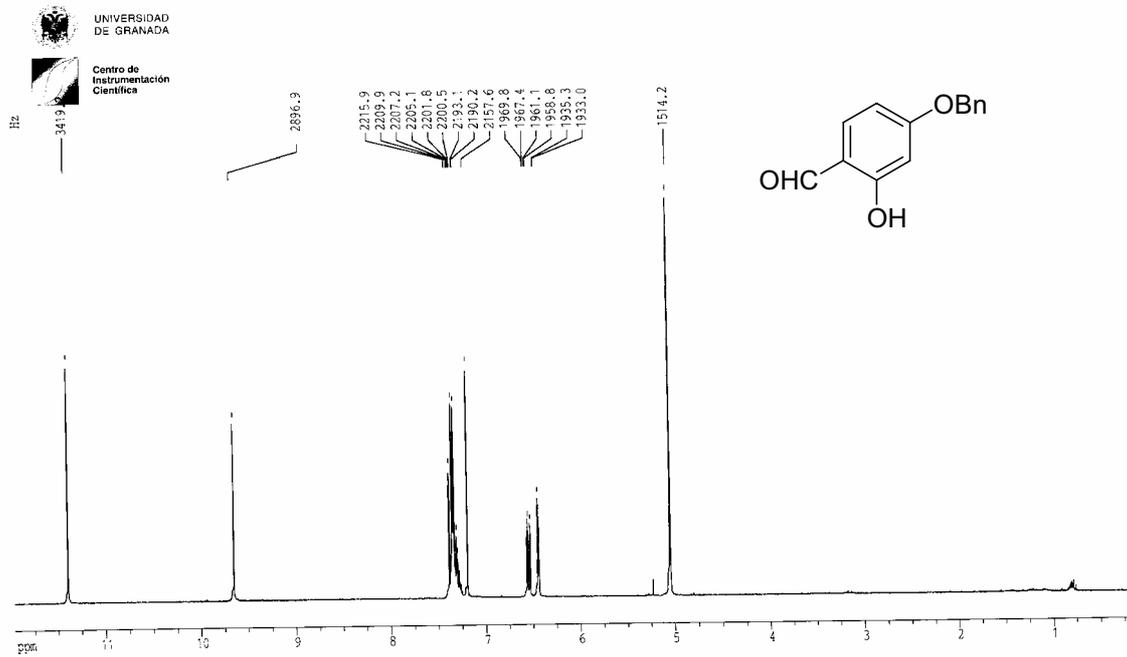
Espectro 60b. Espectro de ^{13}C RMN de 73.



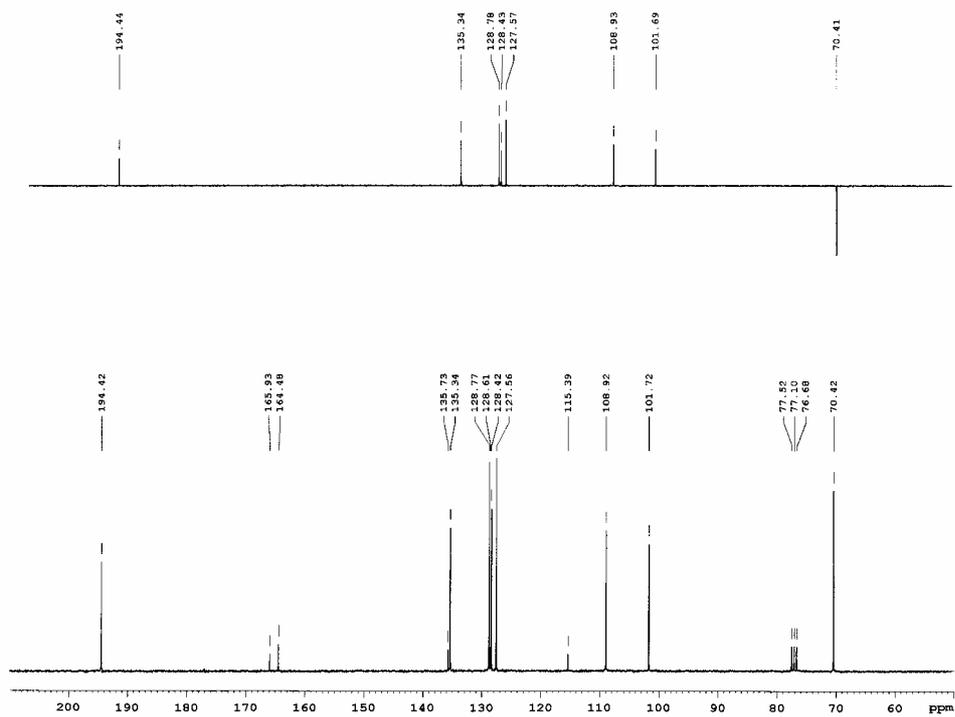
Espectro 61a. Espectro de IR de 74.



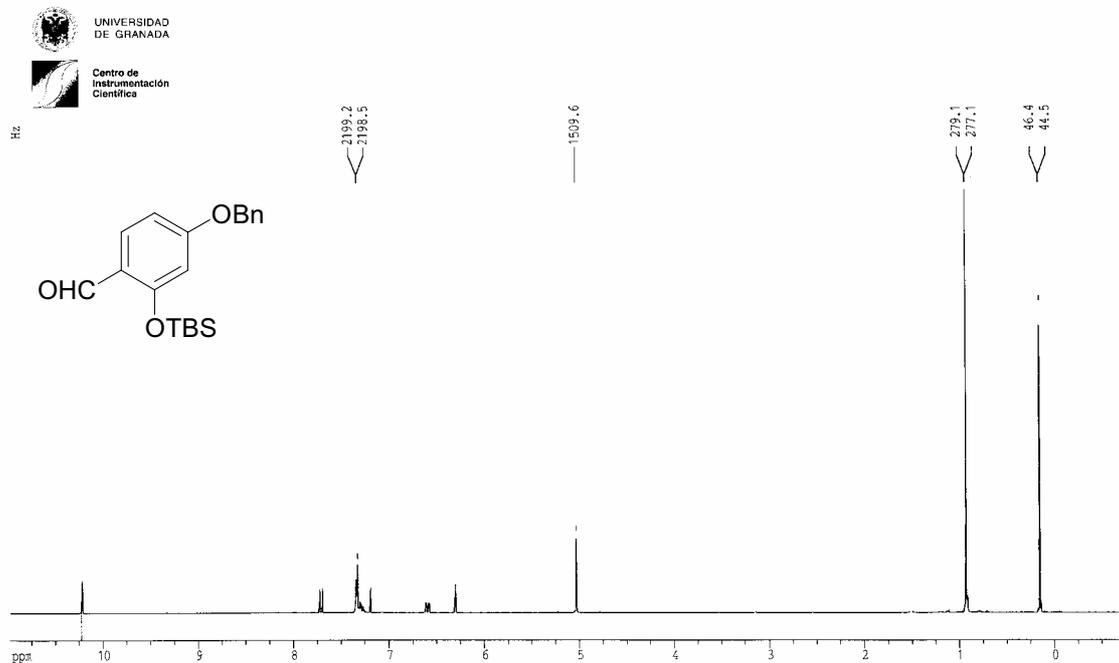
Espectro 61b. Espectro de ^1H RMN de 74.



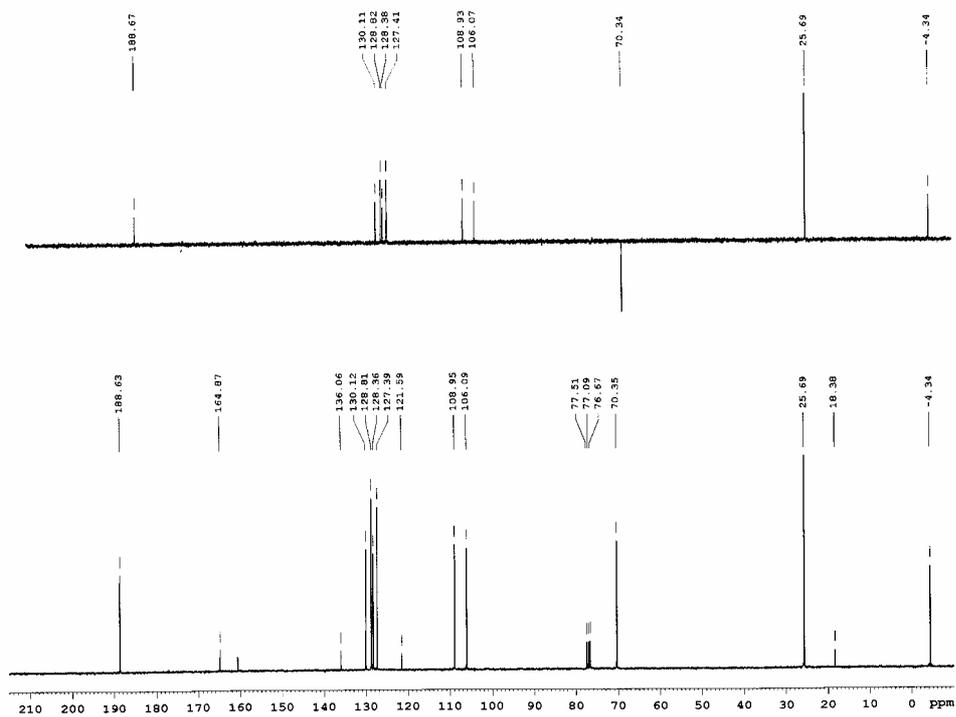
Espectro 62a. Espectro de ^1H RMN de 75.



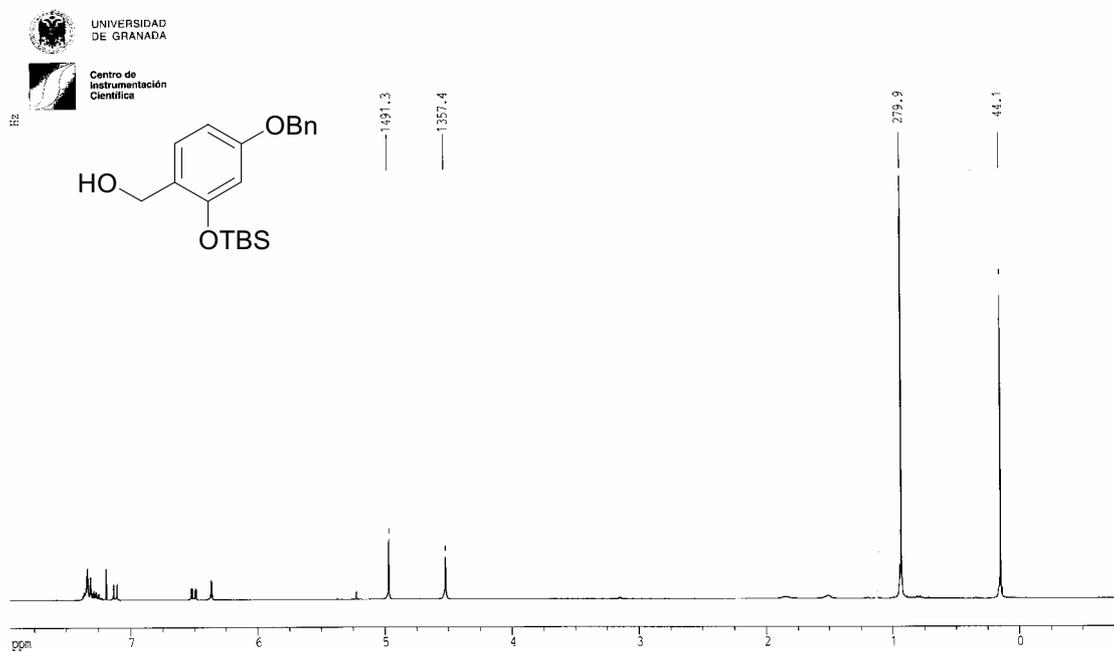
Espectro 62b. Espectro de ^{13}C RMN de 75.



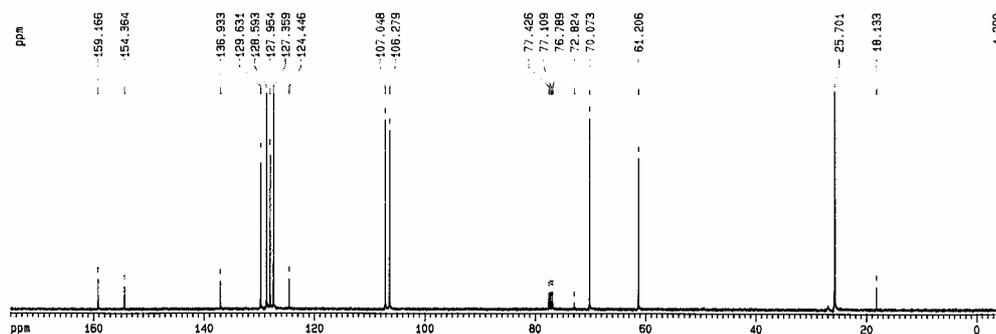
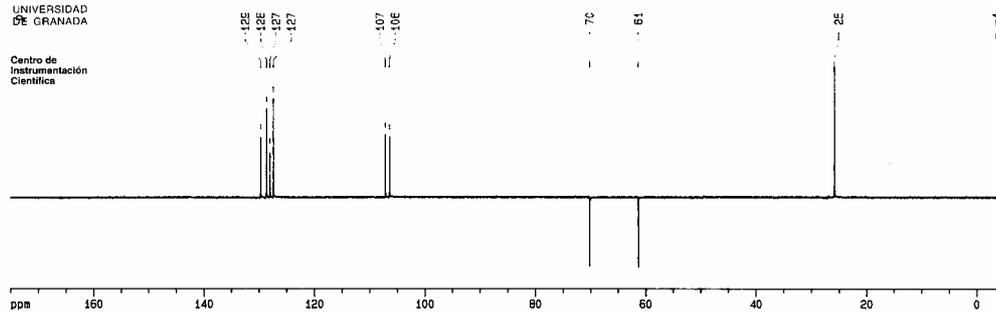
Espectro 63a. Espectro de ^1H RMN de 76.



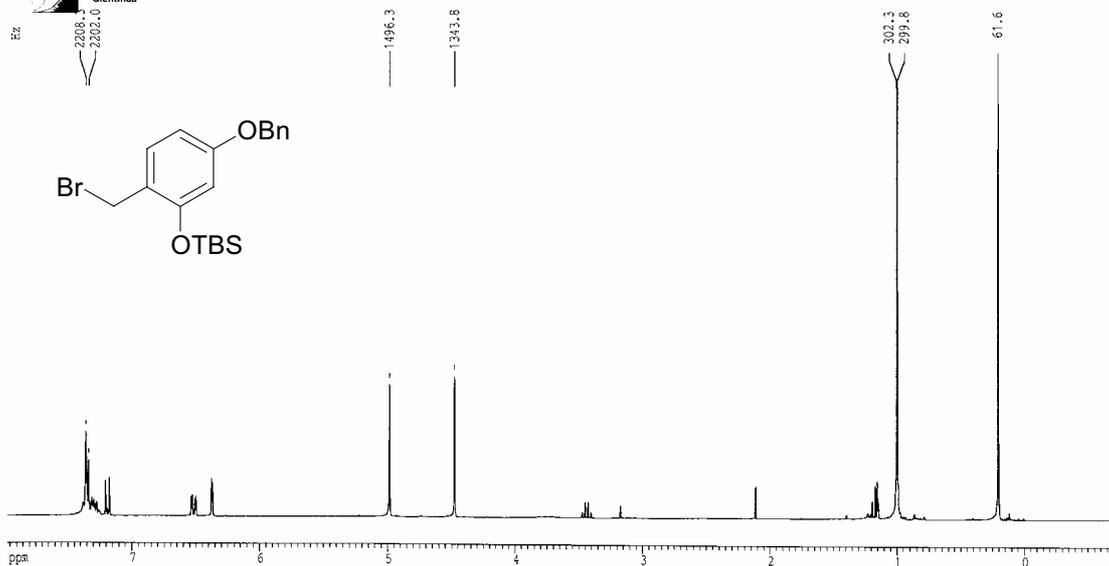
Espectro 63b. Espectro de ^{13}C RMN de 76.



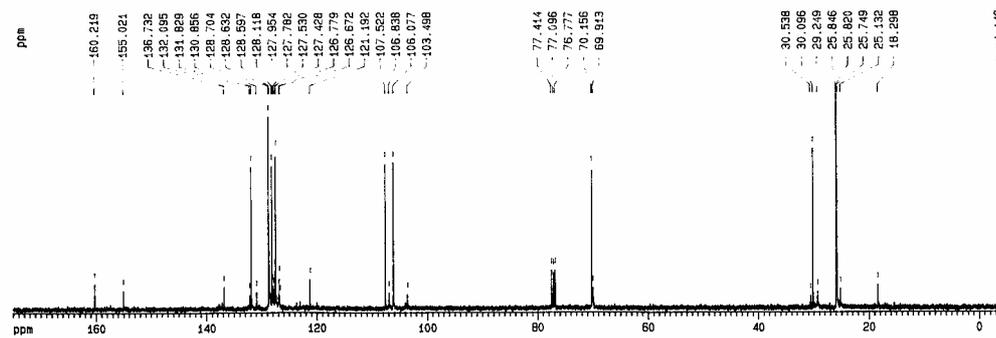
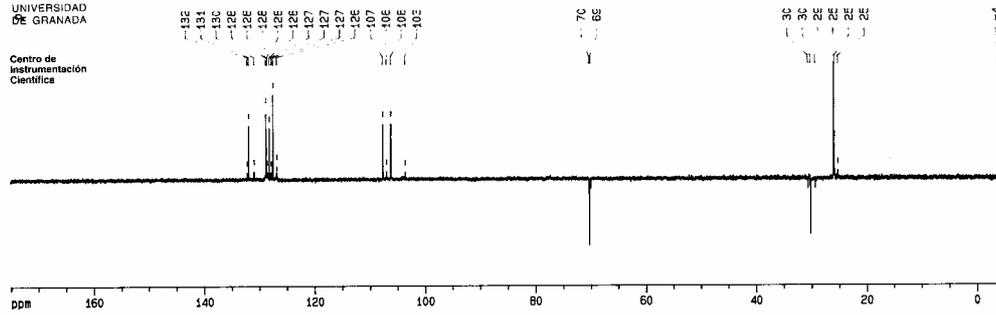
Espectro 64a. Espectro de ^1H RMN de 77.



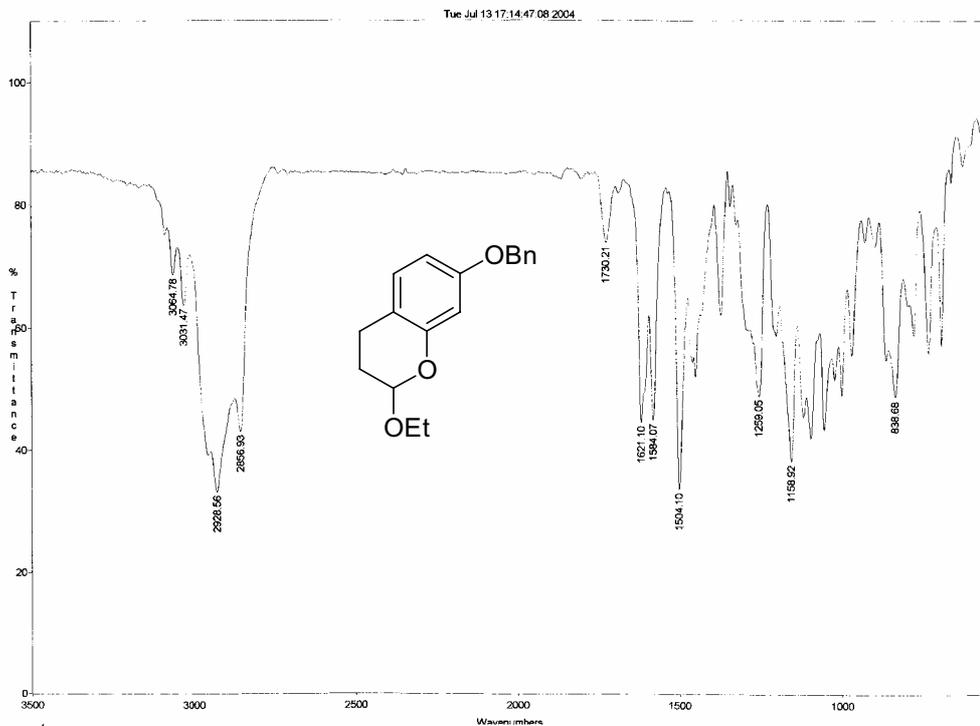
Espectro 64b. Espectro de ^{13}C RMN de 77.



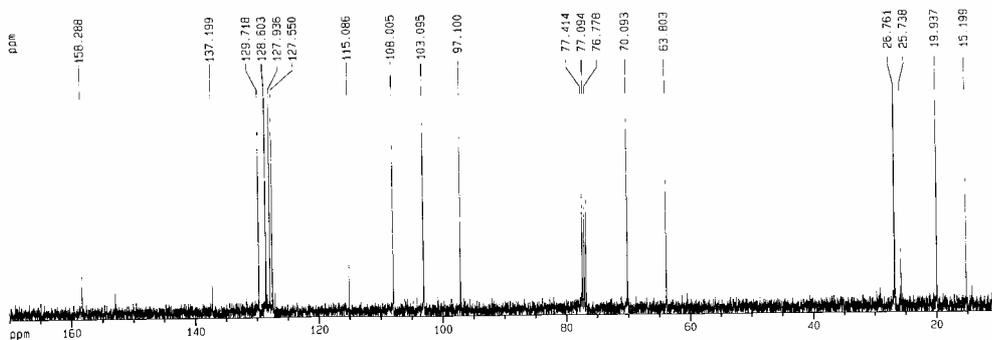
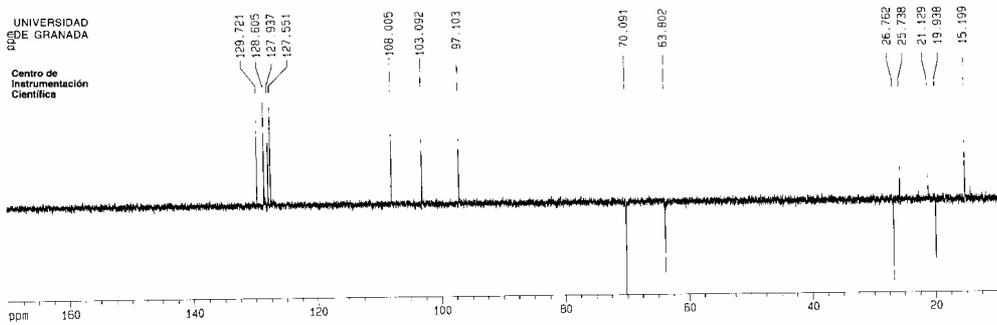
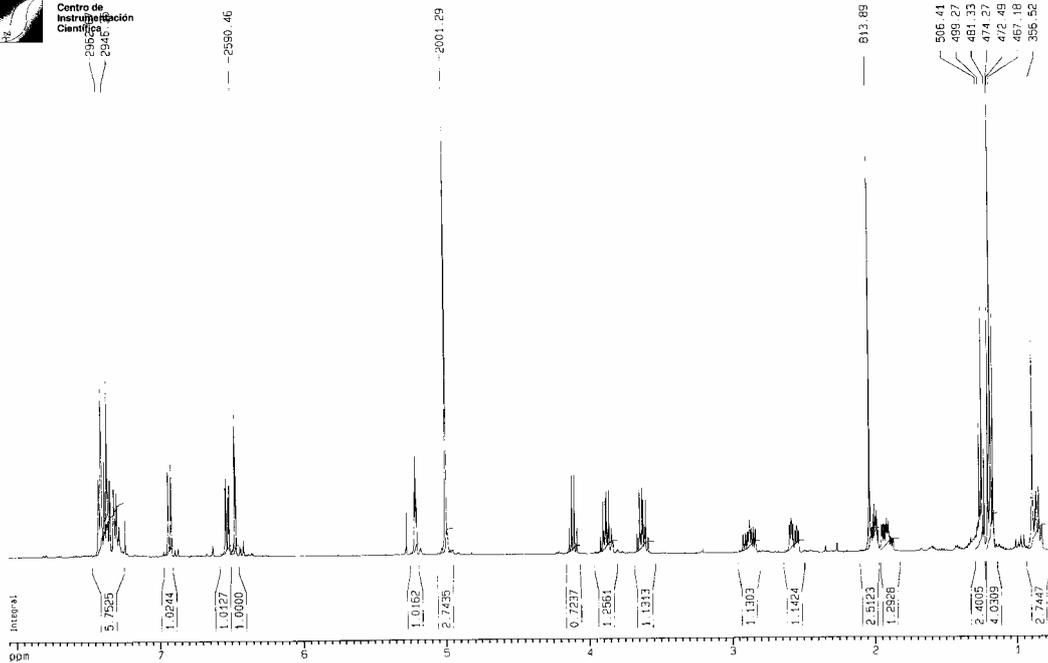
Espectro 65a. Espectro de ^1H RMN de 79.



Espectro 65b. Espectro de ^{13}C RMN de 79.



Espectro 66a. Espectro de IR de 80.



Espectros 66b y 66c. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de **80**.

