



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 196**

21 Número de solicitud: 200800837

51 Int. Cl.:

C07C 61/39 (2006.01)

C07C 63/49 (2006.01)

C07C 69/753 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **14.03.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2009**

Fecha de la concesión: **07.04.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **21.04.2010**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
21.04.2010

73 Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

72 Inventor/es:
**Álvarez de Manzaneda Roldán, Enrique;
Chahboun, Rachid y
Messouri, Ibtissam**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de merosesquiterpenos y compuestos relacionados a partir de diterpenos labdánicos.**

57 Resumen:

Procedimiento para la preparación de merosesquiterpenos y compuestos relacionados a partir de diterpenos labdánicos.

La presente invención describe un procedimiento para la obtención de merosesquiterpenos, más concretamente drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante una reacción Diles Alder entre un diterpeno labdánico y un dienófilo. A continuación una deshidrogenación conduce a los derivados aromatizados.

ES 2 327 196 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

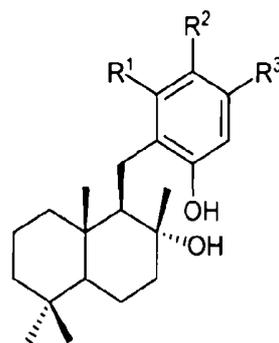
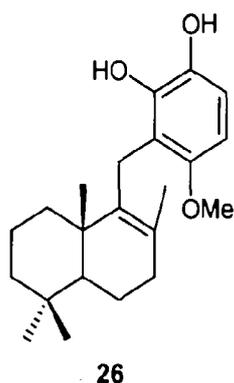
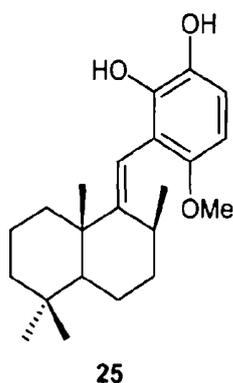
Procedimiento para la preparación de merosesquiterpenos y compuestos relacionados a partir de diterpenos labdánicos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis orgánica, en particular, de compuestos con estructuras similares a las estructuras de compuestos naturales biológicamente activos. Más particularmente, se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de compuestos merosesquiterpénicos, drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas a partir de un diterpeno labdánico y un dienófilo mediante cicloadición de Diels Alder.

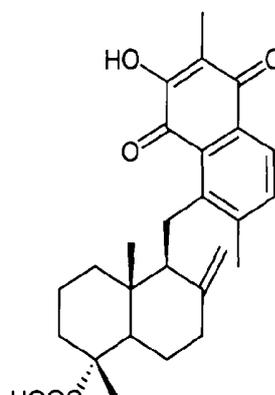
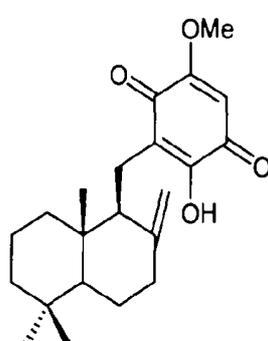
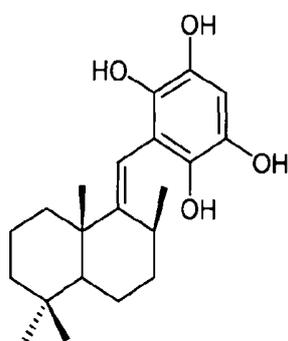
10 **Antecedentes de la invención**

Un importante grupo de productos naturales biológicamente activos, en su mayoría de origen marino, presenta en su estructura una unidad sesquiterpénica unida a un resto fenólico, y recibe el nombre de merosesquiterpenos [R. J. Capon, en *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier Science, New York, 1955, Vol. 15, pags. 289-326; D. J. Faulkner, 1996, *Nat. Prod. Rep.* **13**, 75]; particular interés poseen los derivados cuyo fragmento terpénico es de tipo drimánico. Ejemplo de este tipo de sustancias son wiedendiol A (**25**) y wiedendiol B (**26**), aislados de la esponja marina *Xestospongia wiedenmayeri* [S. J. Coval, *et al.*, 1995, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5**, 605] que son potenciales agentes en la terapia antiarteriosclerosis. Relacionados estructuralmente se conocen asimismo siphonodictyal A (**27**) y B (**28**), con actividad antimicrobiana [B. Sullivan, *et al.*, 1981, *Tetrahedron*, **37**, 979], aislados de la esponja *Siphonodictyon coralliphagum*, o hyatellaquinona (**30**), encontrada en la esponja *Hyatella intestinalis* [R. Talpir, *et al.*, 1994, *Tetrahedron* **50**, 4179-4184], que presenta actividad frente al HIV. Dentro de este grupo también se puede incluir albaconol (**29**), aislado del hongo *Albatrellus confluens*, y que exhibe una considerable actividad antitumoral [Q. Chen, *et al.*, 2004, *Planta Med.* **70**, 792]. Muy recientemente se ha descrito el aislamiento de pycnanthuquinona C (**31**), una quinona terpénica encontrada en la corteza de *Pycnanthus angolensis*, que posee actividad frente al hongo *Trichophyton soudanense* [H. K. Wabo, *et al.*, 2007, *Planta Med.* **73**, 187-189].



27 R¹: CHO; R²: OH; R³: H

28 R¹: OH; R²: H; R³: Me

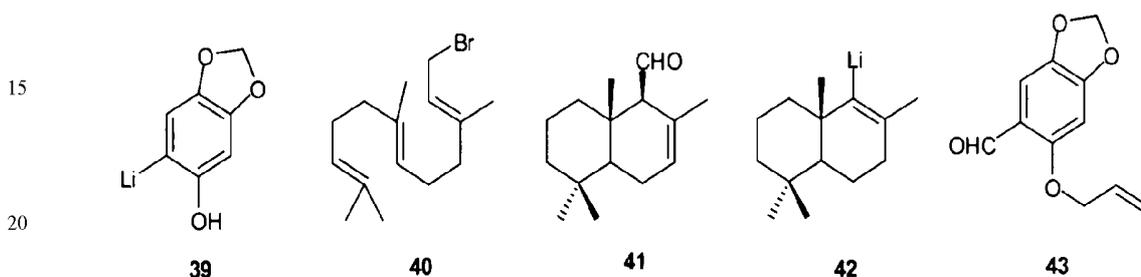


65 La mayoría de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica para la síntesis de este tipo de compuestos comprenden numerosas etapas de reacción, y por ello sus costes son elevados, los rendimientos obtenidos totales son bajos, y no resultan de interés para ser llevados a escala industrial y comercial.

ES 2 327 196 B2

La gran mayoría de los procedimientos de síntesis implican la formación inicial de un fragmento terpénico bicíclico unido a un anillo aromático.

El esqueleto carbonado de estos compuestos se obtiene en general mediante reacción de un arillitio derivado de un polifenol adecuadamente protegido, como el derivado de sesamol 39, con (i) un derivado electrofílico acíclico (farnesano), como el bromuro de farnesilo (40) [G. L. Trammel, 1978, *Tetrahedron Lett.*, 1525; H. Ishibashi, 2004, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11122] o, alternativamente, con (ii) un bicíclico (drimano), como el drimenal (41) [E. J. Alvarez-Manzaneda, *et. al.*, 2005, *Org. Lett.* **7**, 1477]. Asimismo el esqueleto carbonado puede obtenerse mediante reacción de un anión *nor*-drimánico, como 42, con un polihidroxibenzaldehido, como 43 [S. Maiti, *et. al.*, 2001, *Tetrahedron Lett.* **42**, 2389].



Las importantes propiedades de compuestos con este tipo de estructuras hacen interesante el desarrollo de procedimientos alternativos de síntesis de las mismas más sencillos y económicos.

Por lo tanto, existe la necesidad en el estado de la técnica de proporcionar métodos de síntesis alternativos, que superen al menos parte de las desventajas de los procedimientos del estado de la técnica.

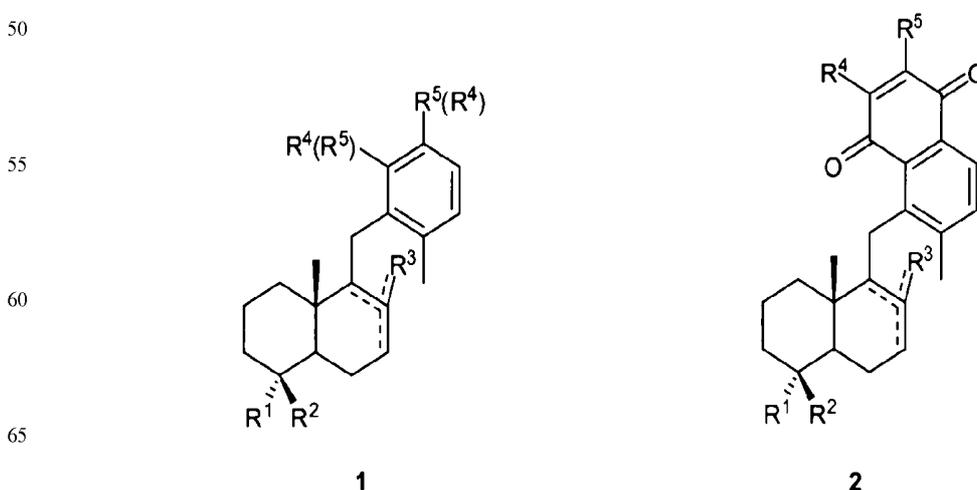
En este sentido los inventores de la presente invención han descubierto, que es posible obtener compuestos merosesquiterpenos, drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, mediante un nuevo y sencillo procedimiento que comprende una reacción Diels-Alder entre un diterpeno labdánico y un dienófilo. El procedimiento comprende además a continuación la aromatización del cicloadducto obtenido.

Este nuevo procedimiento permite disminuir el número de etapas de síntesis, su coste, así como aumentar el rendimiento en producto final. Otra ventaja importante reside en la posibilidad y la facilidad de obtener compuestos con grupos electrófilos tales como COR, COOR, CN, etc., en el mismo anillo aromático, que permiten su posterior empleo en la síntesis de múltiples derivados a partir de los mismos. Asimismo, permite la preparación de compuestos funcionalizados en el anillo A.

Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención se refiere por tanto a un nuevo procedimiento de síntesis de merosesquiterpenos, en particular drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas.

El procedimiento, en adelante procedimiento de la invención comprende preparar un compuesto de fórmula general 1 o un compuesto de fórmula general 2,



ES 2 327 196 B2

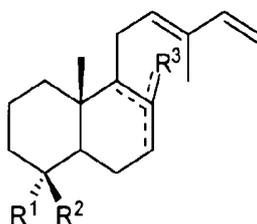
que comprende:

una reacción Diels-Alder entre un dieno de fórmula general 3

5

10

15



3

20 donde las líneas punteadas indican las tres posiciones posibles, y excluyentes entre sí, de un doble enlace, donde R¹ y R², representan, independientemente, un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH₂OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo, donde

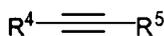
25 R³ representa un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH₂OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo, cuando el doble enlace en 3 es endocíclico, y representa un grupo metileno o un oxígeno cuando el doble enlace es exocíclico,

y un compuesto dienófilo seleccionado de entre los siguientes compuestos de fórmula general 4, 5 y 6

30

35

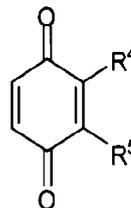
40



4



5



6

45 para generar un cicloadducto intermedio y donde

R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 4, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

50 -H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CF₃ y halógeno; donde R es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo

R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 5, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

55 -H, -CHO, -COR, -COOCO-, -CN, -SO₂R, -NO₂, -COOH, -COOR, -COCl, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂NH₂, -CH₂COOH, -CH=CH₂, halógeno; donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo, y

R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 6, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

-R, -OR, halógeno, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo.

60

El procedimiento de la invención comprende además, la aromatización del cicloadducto intermedio para obtener un compuesto de fórmula general 1 o de fórmula general 2 donde los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan los mismos grupos que los de los correspondientes productos de partida arriba definidos.

65

En una realización particular del procedimiento el grupo -R es metilo.

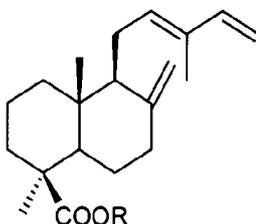
ES 2 327 196 B2

En otra realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula general 3 presenta la fórmula:

5

10

15



20

donde

R es H y R³ es metileno (8) o

25

donde R es Me y R³ es metileno (9).

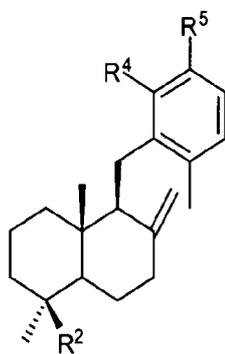
De acuerdo con otra realización particular los compuestos de fórmula general 1 presentan la siguiente fórmula:

30

35

40

45



50

y donde los sustituyentes representan los siguientes grupos:

55

Compuesto 10

R² = COOMe;

R⁴ = H;

R⁵ = H

Compuesto 11

R² = COOMe;

R⁴ = CN;

R⁵ = H

Compuesto 13

R² = COOMe;

R⁴ = COOMe;

R⁵ = COOMe

60

Compuesto 14

R² = COOMe;

R⁴ = COOMe;

R⁵ = H

Compuesto 15

R² = COOMe;

R⁴ = H;

R⁵ = COOMe

65

Compuesto 17

R² = COOH;

R⁴ = COOMe;

R⁵ = COOMe

ES 2 327 196 B2

En otra realización particular del procedimiento los compuestos de fórmula general 2 presentan la siguiente fórmula:

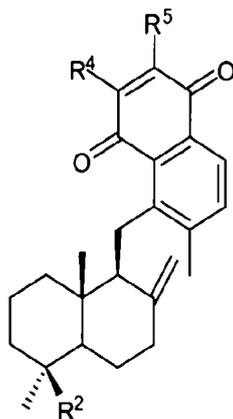
5

10

15

20

25



donde los sustituyentes representan los siguientes grupos:

30

Compuesto 18 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{H}$

35

Compuesto 19 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{OMe}$

Compuesto 20 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{OMe}$; $R^5 = \text{H}$

40

Compuesto 23 $R^2 = \text{COOH}$; $R^4 = \text{OMe}$; $R^5 = \text{H}$

La reacción de Diels-Alder comprende calentar a la temperatura de reflujo un compuesto diénico, diterpeno labdánico, y un dienófilo en un disolvente inerte, tal como por ejemplo tolueno, xileno, dimetilformamida o diclorometano bajo agitación para obtener un cicloaducto. A continuación, y sólo para algunos compuestos de partida, el cicloaducto intermedio se puede aislar y caracterizar mediante técnicas como RMN (ver ejemplo 47); no obstante, en la mayoría de los casos se obtiene una mezcla de isómeros, lo que dificulta su aislamiento y caracterización.

45

La aromatización comprende la puesta en práctica de al menos una de las siguientes etapas de reacción alternativas:

50

(i) calentamiento en un disolvente inerte a temperatura de reflujo en presencia de 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) hasta que se completa la aromatización; o

(ii) prolongación del tiempo de la reacción Diels-Alder hasta la aromatización.

55

La aromatización según (i) comprende calentar el cicloaducto con el reactivo DDQ a reflujo. En este sentido sobre una disolución del cicloaducto en un disolvente inerte como por ejemplo, dioxano, se adiciona 1,4-dicloro 5,6-dicianobenzoquinona y se mantiene la reacción a reflujo típicamente entre 12 y 15 horas. No obstante el tiempo necesario puede variar en función de las condiciones y los productos de partida. La cromatografía flash en gel de sílice da lugar al compuesto merosesquiterpénico con el correspondiente rendimiento.

60

Alternativamente la aromatización según (ii) se lleva a cabo simplemente por calentamiento prolongado en el mismo medio de reacción en el que se obtiene el aducto.

65

En la siguiente tabla se recogen algunos ensayos (1 a 13) representativos de la reacción de Diels-Alder del ácido 8 y su éster metílico 9 con distintos dienófilos.

ES 2 327 196 B2

TABLA

Cicloaddición de Diels-Alder del ácido 8 o su ester metílico 9 con diferentes dienófilos

5	Ensayo	Dieno	Dienófilo	Condiciones de reacción	Producto (%)
10	1	9	2-Cloro-2-propenonitrilo	Tolueno, reflujo, 48h	47 (98)
	2	9	Tetracianoetileno	CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 3h	48 (96)
15	3	9	Maleato de metilo	Xileno, reflujo, 3h	49 (95)
20	4	9	trans-1,2- bis(fenilsulfonil)etileno	DMF, reflujo, 13h	10 (85) ^a 10 (89) ^b
				DMF, reflujo 3 días	
25	5	9	2,3-Dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona	CH ₂ Cl ₂ , T. amb., 2h	50 (91)
30	6	9	1,4-Benzoquinona	Tolueno, reflujo, 4h	18 (97) ^a
	7	9	2-Metoxi-1,4-benzoquinona	Tolueno, reflujo, 4h	19/20 ^a 1:4 (16/69)
35	8	8	2-Metoxi-1,4-benzoquinona	Tolueno, reflujo, 4h	22/23 ^a (0/41)
40	9	9	Propiolato de metilo	Tolueno, reflujo, 72h	14/15 ^a 1:1 (87)
	10	9	Methyl propiolate	Xileno, reflujo, 12h	14/15 ^a 1:1 (90)
45	11	9	Acetilendicarboxilato de dimetilo	Tolueno, reflujo, 48h	13 ^a (92)
	12	9	Acetilendicarboxilato de dimetilo	Xileno, reflujo, 6h	13 ^a (93)
50	13	8	Acetilendicarboxilato de dimetilo	Xileno, reflujo, 4h	17 ^a (32)

55

^a Indica productos obtenidos tras la reacción de Diels-Alder y la aromatización siguiendo el procedimiento (i) de calentar en DDQ/dioxano; y

60

^b indica producto obtenido tras prolongar la calefacción (ii).

65

47, 48, 49 y 50 corresponden a cicloadductos

ES 2 327 196 B2

Tal y como se muestra en la Tabla, mediante calentamiento del éster 9 con 2-cloro-2-propionitrilo en tolueno a reflujo durante 48 h se obtiene el cicloaducto 47 con un 98% de rendimiento. Los datos espectroscópicos revelan la presencia de un único estereoisómero. En los espectros de RMN-1H y RMN-13C obtenidos para 47 no se aprecian las señales características del sistema diénico del producto de partida 9. El cloronitrilo 47 se somete a aromatización dando lugar a 11, la cual comprende una deshidrohalogenación mediante calentamiento con 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) en benceno a reflujo, proporcionando una mezcla de los correspondientes ciclohexadienos, que se tratan a continuación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en dioxano a reflujo para obtener drimenilbenceno 11.

Asimismo la Tabla muestra que el tratamiento del éster 9 con 1) tetracianoetileno, 2) maleato de metilo y 3) 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, en las condiciones indicadas, conduce respectivamente a los cicloaductos 48, 49 y 50. La reacción de 9 con el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno se realiza en DMF a reflujo. La mezcla de cicloaductos obtenida tras 13 h de reacción se transforma en el drimenil benceno 10, tras calentar con amalgama de sodio al 6% en EtOH a reflujo durante 2 h. Además por otra parte, derivado aromático 10 se obtiene, con un 85% de rendimiento, cuando la reacción de Diels-Alder se prolonga durante 72 h.

La tabla muestra que se puede llevar a cabo la reacción de Diels-Alder del éster 9 con 1,4-benzoquinona y del ácido 8 y del éster 9 con 2-metoxi-1,4-benzoquinona. La mezcla de aductos que se obtiene en cada caso, siguiendo las condiciones recogidas en la tabla, se transforma en las correspondientes naftoquinonas 18, 19/20, y 22/23, tras un proceso de aromatización, que comprende el calentamiento con DDQ (2.2 eq.) en dioxano a reflujo. Merece destacarse la regioselectividad que se observa en la reacción del éster 9 y el ácido 8 con la 2-metoxi-1,4-benzoquinona; en el primer caso se obtiene una mezcla de 19/20 en proporción 1: 4, tras purificar. Un resultado similar se obtiene para el ácido 8, si bien en este caso no se puede aislar el producto minoritario 22.

Por último, las reacciones de Diels-Alder entre el éster 9 con propiolato de metilo y entre el ácido 8 y el éster 9 con acetilendicarboxilato de dimetilo tienen lugar de modo satisfactorio, tanto en tolueno como en xileno, a reflujo. La transformación de los cicloaductos en los correspondientes derivados aromáticos se logra mediante un tratamiento similar al utilizado con las quinonas, pero empleando solamente 1.1 eq. de DDQ. En la reacción con propiolato de metilo no se observa regioselectividad, obteniéndose, tras el proceso de aromatización, una mezcla 1:1 de los compuestos 14 y 15.

En una realización particular del procedimiento de la invención se han preparado los siguientes compuestos:

- 10 (1S,4aR,5S)-1,4a-dimetil-5-(2-metilbencil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 11 (1S,4aR,5S)-5-(2-ciano-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 13 3-(((1S,5S,8aR)-5-(metoxicarbonil)-5,8a-dimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)metil)-4-metilftalato de dimetilo,
- 14 (1S,4aR,5S)-5-(2-(metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 15 (1S,4aR,5S)-5-(5-(metoxicarbonil)-2-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 17 ácido(1S,4aR,5S)-5-(2,3-bis(metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico;
- 18 (1S,4aR,5S)-1,4a-dimetil-5-((2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 19 (1S,4aR,5S)-5-((6-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo,
- 20 (1S,4aR,5S)-5-((7-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (20),
- 23 ácido (1S,4aR,5S)-5-((7-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico.

A continuación se presentan ejemplos ilustrativos de la invención, que se exponen para una mejor comprensión de la invención, y que en ningún caso deben considerarse una limitación del alcance de la misma.

ES 2 327 196 B2

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 *Obtención del cicloaducto: (1S, 4aR, 5S)-5-((6-cloro-6-ciano-2-metilciclohex-2-enil)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (47)*

Sobre una disolución del dieno 9 (10 g, 31.6 mmoles) en tolueno (60 mL) se añade 2-cloro-2-propenonitrilo (5.53 g, 63.5 mmoles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 días, la reacción se monitorizó mediante CCF. A continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 12 g de un crudo formado principalmente por 47. Tras cromatografía flash en sílica gel (hexano/éter, 5:5), se obtuvieron 12.5 g de 47 (98%) como aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.57 (s, 3 H); 1.06 (ddd, $J=13, 13, 4, 4$ Hz, 1H); 1.2 (s, 3H), 1.8(s, 3H), 2.52 (d, $J=11.01$ Hz, 1H); 2.67 (m, 2H); 3.60 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H).

15 $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 11.3 (CH_3), 18.9 (CH_2), 21.1 (CH_2), 22.0 (CH_3), 25.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 27.5 (CH_3), 37.0 (CH_2), 37.9 (CH_2), 39.9 (C), 43.2 (C), 46.3 (CH), 50.1 (CH_3), 51.6 (CH), 55.3 (CH), 58.7 (C), 105.8 (CH_2), 118.7 (C), 119.9 (CH), 132.4 (C), 147.4 (C), 176.6 (C),

20 *IR* (film): 2240, 1724, 1646, 1448, 1384, 1332, 1228, 1155, 1092, 1031, 986, 889, 757, 667 cm^{-1} .

Ejemplo 2

- 25 *(1S,4aR,5S)-5-(2-ciano-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilene-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (11)*

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (593 mg, 3.896 mmoles) a una solución de 47 (1.25 g, 3.24 mmol) en benceno (25 mL) y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h, después de las cuales la CCF indicó que el material de partida había sido consumido. Se diluyó con éter (30 mL), y se lavó sucesivamente con una solución 2N de HCl (3 x 10 mL), salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a vacío obteniéndose un crudo (1.05 g) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (238.14 mg, 1.049 mmoles) sobre una solución agitada del crudo anterior (1 g) en dioxano (12 mL) y se agitó la mezcla a 100°C durante 12 h. Transcurrido este tiempo se procesó la reacción según el procedimiento general (hexano/éter: 8/2) dando lugar a 280 mg de 11 (80%) como un sólido amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}} = -21.2$ ($c=0.9$, CHCl_3)

40 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.72 (σ , 3H), 1.00-1.10 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.39(ddd, $J=12.3, 2.5$ Hz, 1H), 1.46 (bd, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.76 (bd, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.74-2.00 (m, 4H), 2.14 (bd, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.04 (dddd, $J=15.1, 15.1, 7.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 7.14 (t, $J=7.72-7.41$ Hz, 1H), 7.31 (d, 7.4Hz, 1H), 7.4 (d, $J=7.7$ Hz, 1H).

45 $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12.7 (CH_3), 20.9 (CH_3), 22.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_3), 38.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 39.4 (CH_2), 41.7 (C), 44.6 (C), 51.4 (CH_3), 54.9 (CH), 56.6 (CH), 107.7 (CH₂), 113.6 (C), 119.8 (C), 126.2 (CH), 131.6 (CH), 135.3 (CH), 138.1 (C), 145.1 (C), 148.9 (C), 177.8 (C).

IR: 2222, 1723, 1646, 1460, 1385, 1332, 1317, 1227, 1155, 1092, 1032, 985, 889, 787, 756, 666 cm^{-1} .

50 *MS-EI* m/z (intensidad relativa): 365(6); 350(3); 306(4); 236(3); 198(11); 145(10); 131(15); 130(100); 121(26); 105(16); 103(25); 93(16); 91(30); 81(15); 79(24); 77(29); 73(11); 67(20); 59(61).

Ejemplo 3

Obtención del cicloaducto: (1S,4aR,5S)-5-(((4aS,8aR)-6,7-dicloro-4a,8a-diciano-2-metil-5,8-dioxo-1,4,4a,5,8,8a-hexahidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (50)

60 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (0.9 g, 3.96 mmoles) sobre una disolución de 9 (1.2 g, 3.8 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2h. Transcurrido este tiempo se diluyó con éter (30 mL) y se lavó sucesivamente con agua (3 x 8 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 8 mL), salmuera (1 vez, 8 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, y filtrar se evaporó el disolvente a vacío, obteniéndose 1.87 g de 50 (91%) como un sólido amarillo.

65 $[\alpha]_{\text{D}} = -53.9$ ($c=1.0$, CHCl_3).

ES 2 327 196 B2

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.48 (s, 3H), 0.87 (ddd, $J=13.1, 13.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.01 (ddd, $J=13.5, 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.24 (dd, $J=11.7, 2.7$ Hz, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.6 (bd, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.69 (bd, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.86 (C 3H), 1.70-1.93 (m, 5H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (bd, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.4 (bd, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.74 (bd, $J=18.6$ Hz, 1H), 2.94 (bd, $J=18.7$ Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.44 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12.3 (CH_3), 20.1 (CH_2), 22.9 (CH_3), 24.3 (CH_2), 26.6 (CH_2), 27.2 (C), 29.01 (CH), 29.7 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.9 (CH_2), 41.53 (C), 43.04 (CH_3), 44.5 (C), 51.47 (CH_3), 53.0 (C), 53.5 (CH), 54.7 (C), 56.7 (CH), 107.2 (CH_2), 114.9 (C), 115.5 (C), 116.8 (CH), 135.7 (C), 143.8 (C), 144.7 (C), 147.3 (C), 177.6 (C), 178.8(C).

IR (film): 2250, 1721, 1646, 1559, 1447, 1377, 1227, 1163, 1032, 976, 894, 757, 666 cm^{-1} .

MS-EI m/z (intensidad relativa): 316(3); 175(11); 161(10); 147(8); 133(14); 122(16); 121(60); 107(35); 105(45); 95(21); 93(49); 91(77); 81(81); 79(100); 77(49); 67(40); 59(44); 55(54).

Ejemplo 3

Obtención del cicloaducto: (1S,4aR,5S)-4a-dimetil-6-metilen-5-((5,5,6,6-tetraciano-metilciclohex-2-enil)metil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (48)

Se añadió tetracianoetileno (0.55 g, 4.5 mmoles) a una disolución de 9 (1.2 g, 3.7 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se agitó la mezcla a reflujo durante 3 h. Al cabo de este tiempo CCF indicó la desaparición del material de partida, se evaporó el disolvente a vacío obteniéndose 1.63 g de 48 (96%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -8.6$ ($c=0.7$, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.59 (s, 3H), 1.11 (ddd, $J=13.5, 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.32 (ddd, $J=13.2, 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.44 (dd, $J=12.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.95 (bs, 1H), 2.3-2.05 (m, 3H), 2.47 (bd, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=17.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.09 (bd, $J=17.8$ Hz, 1H), 3.31 (bd, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.5 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.59 (dd, $J=1.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12.5 (CH_3), 20.1 (CH_2), 21.9 (CH_3), 26.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 28.9 (CH), 31.8 (CH_2), 38.1 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 40.0 (C), 41.9 (C), 42.3 (CH_3), 44.6 (C), 51.7 (CH_3), 54.2 (CH), 56.6 (CH), 107.8 (CH_2), 109.5 (C), 110.6 (C), 111.6 (C), 112.0 (C), 112.1 (C), 116.5 (CH), 135.4 (C), 147.3 (C), 177.8 (C).

IR: 2245, 1721, 1647, 1148, 1378, 1230, 1161, 1093, 1030, 986, 893, 758, 667 cm^{-1} .

Ejemplo 4

3-(((1S,5S,8aR)-5-(metoxicarbonil)-5,8a-dimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)metil)-4-metilftalato de dimetilo (13)

Se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (277 mg, 2.35 mmoles) sobre una disolución de dieno 9 (150 mg, 0.47 mmoles) en tolueno (10 mL) y la mezcla de reacción se reflujo durante 2 días, transcurridos los cuales CCF indicó la consumición total del material de partida. Se evaporó el disolvente a vacío proporcionando un crudo (398 mg) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (110 mg, 0.48 mmoles) sobre una disolución del crudo de la reacción anterior (398 mg) disuelto en dioxano (8 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Al cabo de este tiempo se procesó la reacción según el procedimiento general (hexano/éter, 8:2) dando lugar a 198 mg de 13 (92%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -16.6$ ($c=1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.64 (s, 3H), 0.90 (ddd, $J=13.4, 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 0.92 (ddd, $J=13.5, 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.32 (bd, $J=14.3$ Hz, 1H), 1.56 (bd, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.72 (bd, $J=16.3$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J=4.5-12.0$ Hz, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.06 (bd, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (dddd, $J=15.3, 15.3, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.2 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12.4 (CH_3), 20.1 (CH_2), 21.8 (CH_3), 26.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.1 (CH_3), 38.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 39.3 (CH_2), 41.5 (C), 44.5 (C), 51.4 (CH_3), 52.5 (CH_3), 52.6 (CH_3), 54.7 (CH), 57.0 (CH), 107.8 (CH_2), 126.6 (C), 127.4 (CH), 131.7 (CH), 135.2 (C), 139.3 (C), 142.8 (C), 148.9 (C), 166.9 (C), 170.5 (C), 177.8 (C).

IR: 1725, 1646, 1435, 1276, 1197, 1151, 1031, 757 cm^{-1} .

ES 2 327 196 B2

MS-EI m/z (intensidad relativa): 456 (16); 424(10); 364(13); 230(9); 227(18); 221(31); 211(22); 204(14); 198(23); 184(15); 175(28); 161(13); 155(14); 141(10); 122(14); 121(46); 107(29); 105(24); 93(36); 91(46); 81(40); 79(44); 77 (29); 73(21); 67(17); 59(100), 55(21).

5 Ejemplo 5

10 *Ácido (1S,4aR,5S)-5-(2,3-bis (metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico (17)*

15 Se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (350 mg, 2.966 mmoles) sobre una disolución de ácido 8 (300 mg, 0.993 mmoles) en xileno (10 mL) y la mezcla de reacción se refluó durante 4 horas, transcurridas las cuales CCF indicó la consumición total del material de partida. El crudo de reacción se procesó como en el caso del éster, dando lugar a 0.6 g de un crudo que se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

20 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (275 mg, 1.21 mmoles) sobre una disolución del crudo de la reacción anterior (0.6 g) disuelto en dioxano (10 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Al cabo de este tiempo se procesó la reacción según el procedimiento general (hexano/éter, 2:3) dando lugar a 141 mg de 17 (32%).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.75 (s, 3H), 0.90 (ddd, J= 13.3, 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.04 (ddd, J= 13.7, 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.29 (dd, J= 11.1, 4.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.61 (bd, J= 12.9 Hz, 1H), 1.72-2.00 (m, 5H), 2.06 (bd, J= 13.3 Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (dddd, J= 15.3, 15.3, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.2 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.67 (d, J= 8.1 Hz, 1H).

30 ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 12.4 (CH₃), 20.1 (CH₂), 21.8 (CH₃), 26.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.1 (CH₃), 38.3 (CH₂), 38.8 (CH₂), 39.3 (CH₂), 41.5 (C), 44.5 (C), 51.4 (CH₃), 52.5 (CH₃), 52.6 (CH₃), 54.7 (CH), 57.0 (CH), 107.8 (CH₂), 126.6 (C), 127.4 (CH), 131.7 (CH), 135.2 (C), 139.3 (C), 142.8 (C), 148.9 (C), 166.9 (C), 170.5 (C), 177.8 (C).

IR: 3449, 1729, 1662, 1590, 1436, 1275, 1197, 1135, 1100, 1073, 1026, 886, 756 cm⁻¹.

35 Ejemplo 6

(1S,4aR,5S)-5-(2-(metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (14), (1S,4aR,5S)-5-(5-(metoxicarbonil)-2-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (15)

40 Se añadió propiolato de metilo (101.2 mg, 0.71 mmol) sobre una disolución de dieno 9 (150 mg, 0.475 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla de la reacción se refluó durante 3 días. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida dando lugar a un crudo 165 mg que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

45 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (98 mg, 0.43 mmoles) sobre una disolución del crudo anterior (165 mg) disuelto en dioxano (10 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante 10 h. Al cabo de este tiempo se procesó la reacción según el procedimiento general (hexano/éter, 9:1) dando lugar a 172 mg de una mezcla equimolar de 14 y 15 (87%).

50 *(1S,4aR,5S)-5-(2-(metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (14)*

$[\alpha]_D = -21.9$ (c=1.0, CHCl₃).

55 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.66 (3 H, s), 0.87 (1H, ddd, J= 13.5, 13.5, 4.3 Hz), 0.98 (1H, ddd, J= 13.4, 13.4, 4.0 Hz), 1.14 (3H, s), 1.271H, dd, J=12.1, 2.8 Hz), 1.01-1.32 (m, 3H), 1.52 (1H, bd, J=13.0 Hz), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.06 (1H, dt, J= 13.0, 6.5 Hz), 2.1 (1H, bd, J=13.4 Hz), 2.34 (m, 1H), 2.38(3H, s), 3.13 (1H, d, J=7.5 Hz), 3.61 (3H, s), 3.85 (3 H, s), 4.5(1H, s), 4.66(1H, s), 7.08(1H, d, J=7.5-7.2 Hz), 7.2 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.5 Hz),

60 ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 12.7 (CH₃), 20.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 26.2 (CH₂), 26.5(CH₂), 29.1 (CH₃), 38.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.27 (CH₂), 41.7 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH₃), 52.3(CH₃), 56.8(C), 56.9 (CH), 107.1 (CH₂), 25.3 (CH), 127.8(CH), 132.3(C) 133.7(CH), 137.6(C), 142.05(C), 149.6(C), 170.8(C), 177.6(C).

65 IR: 1723, 1646, 1436, 1384, 1278, 1226, 1202, 1154, 1136, 1092, 1031, 985, 886, 808, 751, 667 cm⁻¹.

ES 2 327 196 B2

Ejemplo 7

(1S,4aR,5S)-1,4a-dimetil-5-((2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (18)

5

Se añadió 1,4-benzoquinona (200 mg, 1.85 mmoles) sobre una disolución de dieno 9 (250 mg, 0.79 mmoles) en tolueno (12 mL) y la mezcla de la reacción se reflujo durante 4 h. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida dando lugar a un crudo (278 mg) que se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

10

Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (234 mg, 1.03 mmoles) sobre una disolución del crudo anterior (278 mg) disuelto en dioxano (8 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante 11 h. Al cabo de este tiempo se procesó la reacción según el procedimiento general (hexano/éter, 7:3) dando lugar a 191 mg de 18 (97%).

$[\alpha]_D = -0.15$ (c=0.28, CHCl₃).

15

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.7 (s, 3H), 1.03 (ddd, J= 13.1, 13.1, 4.0 Hz, 1H), 0.96 (dddd, J= 13.2, 13.2, 4.0, 4.0 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.36 (bd, J=14.1 Hz, 1H), 1.54 (bd, J=12.7 Hz, 1H), 1.7-1.9 (4H), 2.1 (dd, J=12.2-5.4 Hz, 1H), 2.33 (bd, J=12.0 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (dd, J=6.59, 14.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=6.59, 14.5 Hz, 1H), 3.620, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.85 (dd, J=10.1, 15.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.89(d, J=7.8 Hz, 1H).

20

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 12.9 (CH₃), 20.1 (CH₂), 22.1 (CH₃), 26.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 29.0 (CH₃), 38.2 (CH₂), 38.7 (CH₂), 39.4 (CH₂), 41.8 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH₃), 56.6 (CH), 56.9 (CH), 107.1 (CH₂), 124.9 (CH), 130.9 (C), 132.2 (C), 135.4 (CH), 136.6 (CH), 140.9 (CH), 145.4 (C), 145.9 (C), 150.1 (C), 177.8 (C), 185.5 (C), 188.4 (C).

25

IR: 1723, 1658, 1617, 1567, 1463, 1369, 1311, 1226, 1155, 1075, 1031, 985, 886, 834, 804, 757 cm⁻¹.

Ejemplo 8

30 (1S,4aR,5S)-5-((7-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (20) y (1S,4aR,5S)-5-((6-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (19)

35 Se añadió 2-metoxi-1,4-benzoquinona (0.4 g, 2.90 mmol) sobre una disolución de 9 (0.3 g, 0.94 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla de la reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida dando lugar a un crudo (360 mg) que se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

40 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (98 mg, 0.43 mmoles) sobre una disolución del crudo anterior (360 mg) disuelto en dioxano (8 mL) y la reacción se agitó a reflujo durante 13 h. Al cabo de este tiempo se procesó el producto de reacción (hexano/éter, 3:1) dando lugar a 20 (195 mg 69%) y 19 (72 mg, 16%) como un aceite amarillo.

45 *Caracterización del compuesto 20*

$[\alpha]_D = -0.22$ (c=0.5, CHCl₃).

50 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.72 (s, 3H), 0.92-1.04 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.29 (dd, J= 12.4, 3.3 Hz, 1H), 1.37 (bd, J= 14.0 Hz, 1H), 1.57 (bd, J= 13.0 Hz, 1H), 1.73-1.98 (m, 4H), 2.10 (bd, J= 13.4 Hz, 1H), 2.17 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.39 (dd, J= 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J= 14.5, 6.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.43 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 7.8 Hz, 1H).

55 ¹³C RMN (CDCl₃) δ: 38.9 (C-1), 19.8 (C-2), 37.9 (C-3), 44.2 (C-4), 56.08 (C-5), 26.0 (C-6), 38.5 (C-7), 149.5 (C-8), 56.12 (C-9), 41.4 (C-10), 26.9 (C-11), 146.0 (C-12), 144.3 (C-13), 135.6 (C-14), 124.2 (C-15), 21.8 (C-16), 106.7 (C-17), 28.8 (C-18), 177.4 (C-19), 12.6 (C-20), 182.3 (C-21), 161.1 (C-22), 107.7 (C-23), 184.7 (C-24), 132.1 (C-25), 129.6 (C-26), 56.4 (C-OMe), 51.0 (COOMe).

IR: 1722, 1676, 1649, 1621, 1569, 1460, 1334, 1239, 1210, 1155, 1081, 986, 883, 835, 755 cm⁻¹.

60

Caracterización del compuesto 19

$[\alpha]_D = -0.42$ (c=0.59, CHCl₃).

65 ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.7 (s, 3H), 0.90-1.02 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.28 (dd, J= 12.4, 3.1 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.56 (bd, J= 12.7 Hz, 1H), 1.72-1.98 (m, 4H), 2.10 (bd, J= 13.5 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.40 (dd, J= 14.6, 6.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J= 14.6, 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.39 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7.8 Hz, 1H).

ES 2 327 196 B2

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 12.7 (CH_3), 20.0 (CH_2), 22.0 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.0 (CH_3), 38.1 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.1 (CH_2), 41.7 (C), 44.4 (C), 51.2 (CH_3), 56.2 (CH), 56.5 (CH), 56.7 (CH_3), 107.0 (CH_2), 111.9 (CH), 125.1 (CH), 130.8 (C), 131.2 (C), 134.7 (CH), 145.6 (C), 146.0 (C), 150.0 (C), 158.7 (C), 177.7 (C), 188.6 (C), 188.2 (C).

5 IR: 1722, 1679, 1643, 1625, 1579, 1459, 1377, 1238, 1155, 1077, 985, 885, 859, 797, 755 cm^{-1} .

Ejemplo 9

10 *Ácido (1S,4aR,5S)-5-((7-metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico (23)*

15 Se siguió el mismo modo operatorio descrito para el éster metílico derivado del ácido 8. Partiendo de 350 mg de ácido (0.828 mmoles), (0.4 g, 2.90 mmoles) de la 2-metoxi-1,4-benzoquinona y después de 4 horas a reflujo en tolueno, se obtuvo el aducto crudo correspondiente, que sin proceso de purificación se sometió a deshidrogenación mediante DDQ (hexano/éter 2:3) para dar lugar a 23 (149 mg, 41%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -0.14$ ($c=0.37$, CHCl_3).

20 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.76 (0, 3H), 0.86-1.00 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.15-1.36 (m, 2H), 1.53 (bd, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.03 (bd, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.32 (dd, $J=14.5$, 7.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=14.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H).

25 $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 39.2 (C-1), 20.1 (C-2), 38.0 (C-3), 44.4 (C-4), 56.4 (C-5), 26.2 (C-6), 38.8 (C-7), 149.8 (C-8), 56.5 (C-9), 42.0 (C-10), 27.2 (C-11), 146.4 (C-12), 144.8 (C-15), 136.0 (C-16), 124.9 (C-17), 22.2 (C-16), 107.3 (C-17), 29.3 (C-18), 183.3 (C-19), 13.2 (C-20), 182.8 (C-21), 161.5 (C-22), 108.1 (C-23), 185.3 (C-24), 132.5 (C-25), 130.1 (C-26), 56.9 (C-OMe).

30 IR: 3344, 1690, 1647, 1622, 1569, 1485, 1341, 1239, 1179, 1144, 1081, 836, 755 cm^{-1} .

Ejemplo 10

35 *(1S,4aR,5S)-1,4a-dimetil-5-(2-metilbencil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (10)*

40 Sobre una disolución de 9 (1 g, 3.16 mmoles) en DMF (25 mL), se añadió (E)-1,2-bis (fenilsulfonil) eteno (1.3 g, 4.22 mmoles) y se agitó a reflujo durante 13 h. Transcurrido este tiempo se diluyó con éter (30 mL) y se lavó con agua (5 x 10 mL), salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, proporcionando 2.2 g del aducto crudo.

45 Sobre una disolución del crudo anterior (2.2 g) en EtOH anhidro se añadió 1.82 g de amalgama de sodio (4.74 mmol) al 6% y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h. Tras los cuales se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo obtenido con éter (20 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose un crudo. Flash cromatografía en gel de sílice eluyente (hexano/éter; 95:5) proporcionó 10 (0.91 g, 85%).

$[\alpha]_{\text{D}} = +0.047$ ($c=1.36$, CHCl_3).

50 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.67 (s, 3H), 1.10-1.40 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.45 (dd, $J=12.5$, 3.1 Hz, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=16.4$, 10.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=16.4$, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H).

55 $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ : 13.0 (CH_3), 20.1 (CH_2), 22.7 (CH_3), 26.3 (CH_2), 26.9 (CH_2), 29.0 (CH_3), 38.3 (CH_2), 38.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 40.7 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH_3), 54.1 (CH), 56.7 (CH), 108.3 (CH_2), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (C), 129.9 (C), 136.4 (CH), 139.8 (C), 147.8 (C), 177.8 (C).

IR: 1724, 1645, 1604, 1449, 1383, 1331, 1227, 1154, 1092, 1031, 888, 738 cm^{-1} .

60 Ejemplo 11

Obtención del compuesto (10) directamente a partir de 9

65 Sobre una disolución de 9 (1 g, 3.16 mmoles) en DMF (25 mL), se añadió (E)-1,2-bis (fenilsulfonil)eteno (1.3 g, 4.22 mmoles) y se agitó a reflujo durante 3 días. Transcurrido este tiempo se procesó la reacción del mismo modo anterior proporcionando 2.2 g del aducto crudo. Tras cromatografía en gel de sílice se obtuvo 10 (0.95 g, 89%).

REIVINDICACIONES

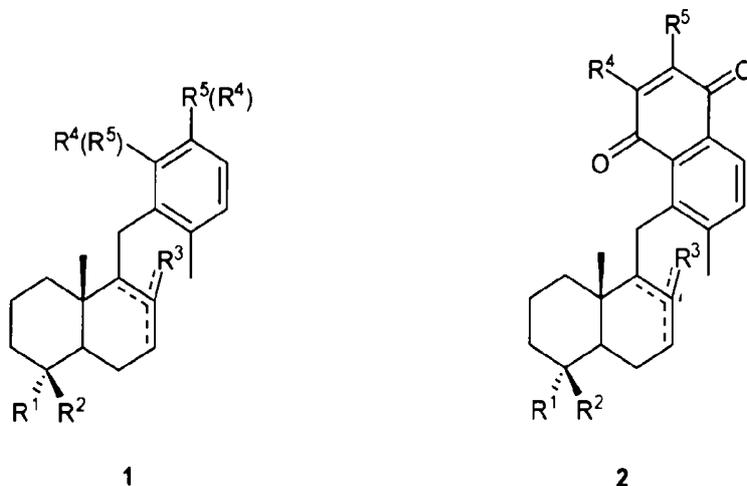
1. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general 1 o un compuesto de fórmula general 2,

5

10

15

20

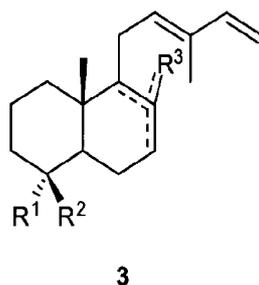


25

que comprende una reacción Diels-Alder entre un dieno de fórmula general 3

30

35



40

donde las líneas punteadas indican las tres posiciones posibles, y excluyentes entre sí, de un doble enlace, donde R¹ y R², representan, independientemente, un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH₂OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo, donde

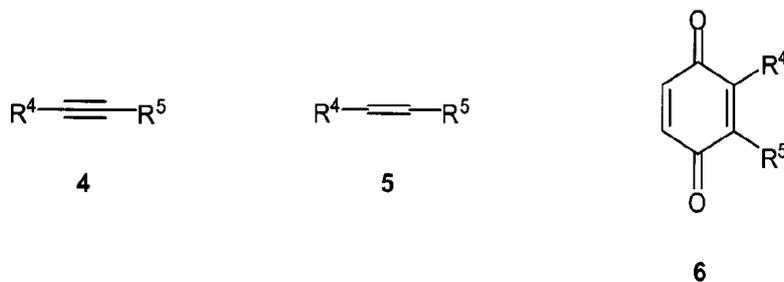
45

R³ representa un grupo seleccionado de entre -R, -CHO, -CH₂OR, -COOH, -COOR, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, o arilo, cuando el doble enlace en 3 es endocíclico, y representa un grupo metileno o un oxígeno cuando el doble enlace es exocíclico,

50

y un compuesto dienófilo seleccionado de entre los siguientes compuestos de fórmula general 4, 5 y 6

55



60

65

para generar un cicloaducto intermedio y donde

R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 4, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

ES 2 327 196 B2

-H, -R, -CHO, -COR, -CN, -COOH, -COOR, -CF₃ y halógeno; donde R es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo

R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 5, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

-H, -CHO, -COR, -COOCO-, -CN, -SO₂R, -NO₂, -COOH, -COOR, -COCl, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂NH₂, -CH₂COOH, -CH=CH₂, halógeno; donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo, y

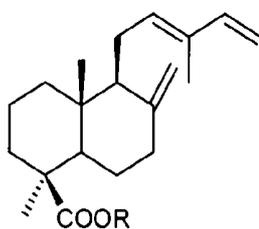
R⁴, R⁵ sobre el compuesto de fórmula general 6, representan independientemente un grupo seleccionado de entre

-R, -OR, halógeno, donde -R representa un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o arilo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además, la aromatización del cicloaducto intermedio para obtener un compuesto de fórmula general 1 o de fórmula general 2 donde los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan los mismos grupos que los definidos en los correspondientes productos de partida.

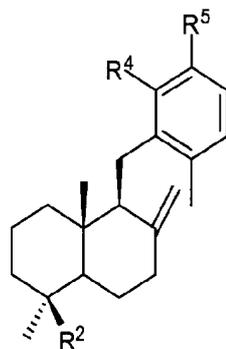
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde el grupo alquilo es metilo.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula general 3 es



donde R es H o Me, y R³ es metileno.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos de fórmula general 1 presentan la siguiente fórmula:



y donde los sustituyentes representan los siguientes grupos:

55	Compuesto 10	R ² = COOMe;	R ⁴ = H;	R ⁵ = H
	Compuesto 11	R ² = COOMe;	R ⁴ = CN;	R ⁵ = H
60	Compuesto 13	R ² = COOMe;	R ⁴ = COOMe;	R ⁵ = COOMe
	Compuesto 14	R ² = COOMe;	R ⁴ = COOMe;	R ⁵ = H
65	Compuesto 15	R ² = COOMe;	R ⁴ = H;	R ⁵ = COOMe
	Compuesto 17	R ² = COOH;	R ⁴ = COOMe;	R ⁵ = COOMe

ES 2 327 196 B2

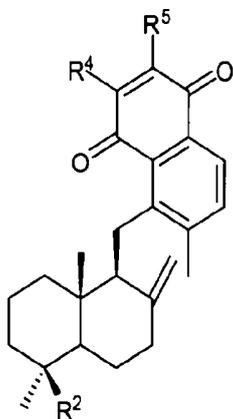
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos de fórmula general 2 presentan la siguiente fórmula:

5

10

15

20



donde los sustituyentes representan los siguientes grupos:

25

Compuesto 18 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{H}$

30 Compuesto 19 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{OMe}$

Compuesto 20 $R^2 = \text{COOMe}$; $R^4 = \text{OMe}$; $R^5 = \text{H}$

35 Compuesto 23 $R^2 = \text{COOH}$; $R^4 = \text{OMe}$; $R^5 = \text{H}$

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de Diels-Alder se lleva a cabo en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo.

40

8. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la aromatización comprende llevar a cabo una de las siguientes etapas de reacción alternativas:

45 (i) calentamiento en un disolvente inerte a temperatura de reflujo en presencia de 1,4-dicloro-5,6-dicianobenzoquina hasta que se completa la aromatización; o

(ii) prolongación del tiempo de la reacción Diels-Alder hasta la aromatización.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 327 196

② Nº de solicitud: 200800837

③ Fecha de presentación de la solicitud: 14.03.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	E J ALVAREZ-MANZANEDA et al., JOURNAL ORGANIC CHEMISTRY 2007, vol. 72, páginas 3332-3339. "Diels-Alder cycloaddition approach to puupehenone-related metabolites: Synthesis of the potent angiogenesis inhibitor 8-Epipuupehedione", todo el documento.	1-8
A	E J ALVAREZ-MANZANEDA et al., ORGANIC LETTERS 2005, vol. 7, nº 8, páginas 1477-1480. "First enantiospecific synthesis of the antitumor marine sponge metabolite (-)-15-Oxopuupehenol from (-)-Sclareol", esquema 3.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

18.06.2009

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 61/39 (2006.01)

C07C 63/49 (2006.01)

C07C 69/753 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.06.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-7	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Journal Organic Chemistry 2007, vol. 72, pp. 3332-3339	2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas por reacción Diels-Alder entre un diterpeno labdánico y el correspondiente dienófilo. En concreto se reivindica el procedimiento para obtener los productos de fórmula 1 y 2 a partir del dieno de fórmula 3 (reivindicación 1).

El documento D1 se considera el más representativo del estado de la técnica, divulga la síntesis del sesquiterpeno 8-epipuupehediona a partir de esclareol óxido (ver resumen, página 3332 de D1) mediante una cicloadición Diels-Alder. No se ha encontrado descrita la aplicación de este esquema sintético para obtener drimenilbencenos y drimenilnaftoquinonas, por lo que se considera que el procedimiento descrito en las reivindicaciones 1-7 de la solicitud cumple las condiciones de novedad y actividad inventiva establecidas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.