

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



TESIS DOCTORAL

“Síntesis de terpenos bioactivos: Empleo de *Bellardia trixago* y ciclaciones biomiméticas.”

Alexis Castillo Rodríguez

2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Alexis Castillo Rodríguez
ISBN: 978-84-9125-207-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40659>

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

CERTIFICAN:

Que el Licenciado en Química D. Alexis Castillo Rodríguez ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada bajo nuestra dirección el trabajo titulado “**Síntesis de terpenos bioactivos: Empleo de *Bellardia trixago* y ciclaciones biomiméticas**” que presenta para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Granada a **xx** de **xxxxxxx** de 2015.

Fdo.: Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero

Fdo.: Dr. D. José Francisco Quílez del Moral

“Síntesis de terpenos bioactivos: Empleo de *Bellardia trixago* y ciclaciones biomiméticas.”

MEMORIA presentada por Alexis Castillo Rodríguez para optar al título de Doctor en Química.

Granada, xx de xx de 2015

D. Alexis Castillo Rodríguez

Los directores de Tesis

Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero

Catedrático del Dpto. de Química Orgánica

Universidad de Granada

Dr. D. José Francisco Quílez del Moral

Prof. Titular del Dpto. de Química Orgánica

Universidad de Granada

El doctorando D. **Alexis Castillo Rodríguez** y los directores de la tesis Prof. Dr. D. **Alejandro Fernández Barrero** y Dr. D. **José Francisco Quílez del Moral**. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, **xxxxxx**

D. Alexis Castillo Rodríguez

Los directores de Tesis

Prof. Dr. D. Alejandro Fernández Barrero

Catedrático del Dpto. de Química Orgánica

Universidad de Granada

Dr. D. José Francisco Quílez del Moral

Prof. Titular del Dpto. de Química Orgánica

Universidad de Granada

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer el Prof. D. Alejandro Fernández Barrero por aceptarme en su grupo, guiarme por los senderos de la química, por ofrecer su experiencia y sus conocimientos, por su paciencia y su ayuda.

Al Dr. D. José Francisco Quílez del Moral, por ser el hermano mayor que no tuve y además de codirector. Por su inestimable ayuda en el laboratorio y fuera de él, por sus consejos y por escucharme.

A las doctoras Pilar Arteaga y María del Mar Herrador, por ser mis madres en el laboratorio, por sus consejos, su ayuda y por “tirarme de las orejas” cuando ha sido necesario.

Al Dr. Ali Haïdour, a las Doctoras María Esther Onorato y Laura Méndez por la ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear y a la Dra. Yolanda Madrid, en espectrometría de masas. Al Dr. D. Antonio Rodríguez por la ayuda prestada con difracción de RX. A la Dra. María José de la Torre por su ayuda en la traducción de artículos al inglés.

A mis compañeros de laboratorio: al Dr. D Horacio Rodríguez, al Dr. D. José Antonio González y a Consuelo Prieto por todo el tiempo compartido; a mis nuevos “padawans” (Kevin, María Jesús, Patri, Niropi, Manu, Carmen y Álvaro) y a los antiguos (Marta, María José y Miguel Ángel) por amenizar las mañanas de escritura, y al resto de investigadores con los que he compartido buenos momentos en el laboratorio (Miguel Sebastián, Myriam, Demelsa, Jesús Gil, Titika, Paulina, Lidia y Rocío). Al Dr. D. Victoriano Domingo por su contagiosa ilusión y hambre de aprender, por ser el mejor amigo que se pueda tener en un laboratorio. A María del Carmen Pérez porque me aguantó más de 10 años; sin ella no habría llegado aquí.

Y por supuesto a mi familia: mi hermano Rubén y mi hermana Seila, a mis abuelos y sobre todo a mis padres porque si he llegado aquí ha sido gracias a su apoyo.

Se agradece el aporte económico al Ministerio de Innovación y Ciencia por el proyecto CTQ2010-16818 (subprograma BQ) y a la Junta de Andalucía, Proyecto de Excelencia P08-FQM-3596

Labor omnia vincit

(Virgilio)

Índice

| | |
|---|-----|
| I- Introducción y objetivos | 1 |
| II- Antecedentes Bibliográficos | 9 |
| II.1- Generalidades sobre terpenos | 11 |
| II.2- (+)-3,4-Dihidro- γ -ionona | 38 |
| II.3.- Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo) | 48 |
| II.4- Metachrominas U y V | 49 |
| II.5- Ambreína | 52 |
| II.6- Siccanina y Siccanocromenos A y F | 59 |
| Siccanina | 59 |
| Siccanocromenos A y F | 67 |
| II.7- Phenazinomycina | 70 |
| II.8- α -Ambrinol | 72 |
| II.9- (3R,5aS,9aS)-3,6,6-trimetiloctahidro-1H-3,9a-epoxibenzo[c]oxepina | 75 |
| II.10- Ciclaciones Biomiméticas en la Síntesis de Terpenoides | 76 |
| Ciclaciones catiónicas | 76 |
| Ciclaciones radicalarias | 97 |
| III- Resultados y Discusión | 105 |
| III.1- Empleo de la planta <i>Bellardia trixago</i> L. quimiotipo Trix para la obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona | 107 |
| III.2- Síntesis enantioespecífica de terpenos olorosos a partir de (+)-3,4-Dihidro- γ -ionona | 115 |
| α -Ambrinol | 115 |
| Análogo C13 de ambracetal | 116 |
| III.3- Síntesis enantioespecífica de (-)-siccanina, (+)-siccanocromeno A y (+)-siccanocromeno F | 118 |
| Síntesis de (+)-siccanocromeno A | 129 |
| Síntesis de (+)-siccanocromeno F | 133 |
| Preparación del metil éter de siccanocromeno F: síntesis formal de (-)-siccanina | 134 |
| III.4- Síntesis de metachromina U | 140 |

| | |
|--|-----|
| III.5- Síntesis de metachromina V, formal de phenazinomycina y bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dieno) | 152 |
| Phenazinomycina | 152 |
| Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno) | 154 |
| Metachromina V | 157 |
| III.6- Ambreína | 162 |
| III.7- Ciclaciones de epoxipoliprenos: Empleo de Superácidos de Lewis y Cloruro de Titanoceno | 166 |
| IV- Conclusiones | 175 |
| V- Experimental | 181 |
| V.1- Técnicas generales | 183 |
| V.2- Extracción y aislamiento de trixagol o su éster malónico a partir de <i>Bellardia trixago</i> | 184 |
| V.3- Obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona | 186 |
| V.4- Obtención de ambrinol | 189 |
| V.5- Obtención del análogo de ambracetel | 190 |
| V.6- Síntesis de siccanocromenos A y F y síntesis formal de siccanina | 191 |
| V.7- Síntesis de (+)-metachromina U | 202 |
| V.8- Síntesis del derivado bicíclico de escualeno (9), metachromina V y phenazinomycina | 210 |
| V.9- Síntesis formal de ambreína | 216 |
| V.10- Ciclaciones biomiméticas | 220 |
| V.11- Rayos X de la estructura cristalina de 64a | 226 |
| V.12- Copias de los espectros de RMN | 232 |

I- INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El grupo “Biotecnología de Hongos y Síntesis de Moléculas Bioactivas” (FQM 340 dentro del Plan Andaluz de I+D) del departamento de Química Orgánica e Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada desde su creación en 1985 centra sus trabajos de investigación en la Química de Productos Naturales. Dentro de este campo el grupo se ha movido entre varias líneas investigadoras que se resumen a continuación:

- Estudio químico de plantas aromáticas y/o medicinales. Se ha trabajado principalmente sobre plantas endémicas de Sierra Nevada y Andalucía, aunque también de Marruecos y América del Sur. El objetivo de estos trabajos se centra en la búsqueda de nuevas sustancias bioactivas con posibles aplicaciones en medicina, perfumería o como herbicidas e insecticidas. Así se han descubierto más de cien nuevas moléculas, algunas con esqueletos novedosos y con interesantes propiedades. Paralelamente se ha tratado de encontrar en plantas nuevas fuentes de productos naturales en cantidades interesantes para su utilización por su actividad biológica o como nuevos materiales de partida en síntesis de productos de mayor valor añadido. Así entre otros se han puesto a punto procesos para la extracción y purificación de los terpenos esclareol (*Salvia sclarea*),^{1,2} lavandulol (*Lavandula luisieri*),³ geranil geraniol y trixagol (*Bellardia trixago*),⁴ ácidos comúnicos (especies de *Juniperus* y ciprés *Cupressus sempervirens*).⁵ Este tipo de trabajos se complementa con la colaboración con grupos de biólogos y agrónomos para el desarrollo de cultivos que facilite su producción como es el caso de la reconocida planta medicinal “Manzanilla de la Sierra” *Artemisia granatensis* Boiss.⁶
- Biotecnología de hongos. Dentro de esta línea se han estudiado diferentes especies de hongos terrestres y marinos también con la idea de encontrar nuevas moléculas bioactivas de interés. En este sentido se han reportado varios policétidos con propiedades citotóxicas prometedoras. El mayor esfuerzo se ha centrado en los hongos terrestres *Fusarium fujikuroi*,⁷ *Phycomyces blakesleeanus*⁸ y *Blakeslea trispora*.⁹ Para el primero se ha puesto a punto un proceso de fermentación que produce extractos enriquecidos en fitohormonas con importantes aplicaciones en agricultura,¹⁰ en *Phycomyces* y *Blakeslea* se ha descubierto una nueva ruta

¹ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. Ramos, *Tetrahedron* **1993**; 49; 10405-12.

² A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. Ramos, *Tetrahedron Letters* **1994**; 35; 2945-2948.

³ E. F. Barrero, M. Herrador, P. Arteaga, J.F. Arteaga, J. Burillo, *Natural Product Communications* **2008**; 3; 379-381.

⁴ A. F. Barrero, M. Herrador, P. Arteaga, A. Castillo, A.F. Arteaga, *Natural Product Communications* **2011**; 6; 439-442.

⁵ A. F. Barrero, M. Herrador, P. Arteaga, J. F. Arteaga, A. F. Arteaga, *Molecules* **2012**; 17; 1448-1467.

⁶ A. F. Barrero, M. Herrador, A. Portero, P. Arteaga, J. F. Arteaga, J. Burillo, C. Díaz, A. González, *Phytochemistry* **2013**; 94; 192-197.

⁷ J. Avalos, E. Cerda-Olmedo, F. Reyes, A. F. Barrero, *Current Organic Chemistry* **2007**; 11; 721-737.

⁸ S. Polaino, M. Herrador, E. Cerda-Olmedo, A. F. Barrero, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**; 8; 4229-4231.

⁹ A. F. Barrero, M. Herrador, P. Arteaga, J. Gil, J. González, E. Alcalde, E. Cerda-Olmedo, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**; 9; 7190-7195.

¹⁰ J. L. Oller-Lopez, J. Avalos, A. F. Barrero, J. E. Oltra, *Applied Microbiology and Biotechnology* **2003**; 63; 282-285.

biosintética hacia las feromonas sexuales de los hongos mucorales que tienen implicaciones industriales en la fabricación de carotenos.



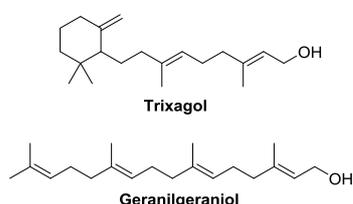
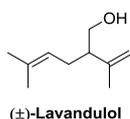
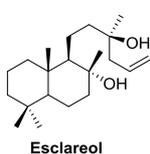
Salvia sclarea



Lavandula luisieri

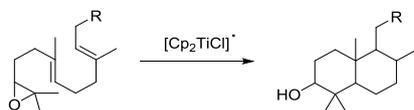


Bellardia trixago



Productos naturales y sus fuentes. Fotos (Creative commons): Llez, Fir002, Hans Hillewaert.

- Desarrollo de reacciones biomiméticas. En este campo aparte de la puesta a punto de nuevas reacciones de reducción u oxidación y acoplamiento C-C,^{11,12} se ha puesto a punto una estrategia general de síntesis de terpenos basada en ciclaciones en cascada mediadas por Ti (III).^{13,14}



Ciclación biomimética catalizada por Ti(III)

- Síntesis de productos naturales bioactivos. Dentro de esta línea y durante los últimos años se han llevado a cabo síntesis totales y estereoselectivas de productos naturales con actividad biológica. Las novedades de estos procesos en multietapas estriban en la utilización de estrategias biomiméticas y en el empleo de sintones naturales “propios”. Así se han sintetizado por ejemplo el antiinflamatorio

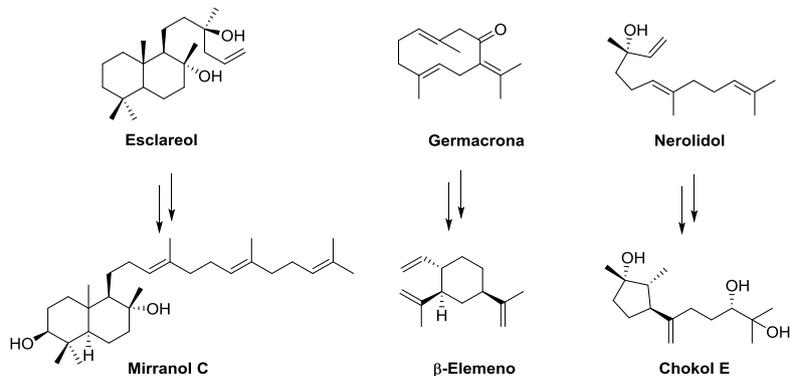
¹¹ A. F. Barrero, M. Herrador, J. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. Sánchez, *Organic Letters* **2005**; *7*; 2301-2304.

¹² H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. A. Dobado, M. Herrador, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of the American Chemical Society* **2010**; *132*; 254-259.

¹³ J. Justicia, A. Rosales, E. Bunuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, E. J. Oltra, J. A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chemistry - A European Journal* **2004**; *10*; 1778-1788.

¹⁴ A. F. Barrero, J. F. Quílez del Moral, E. M. Sánchez, J. F. Arteaga, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**; *7*; 1627-1641.

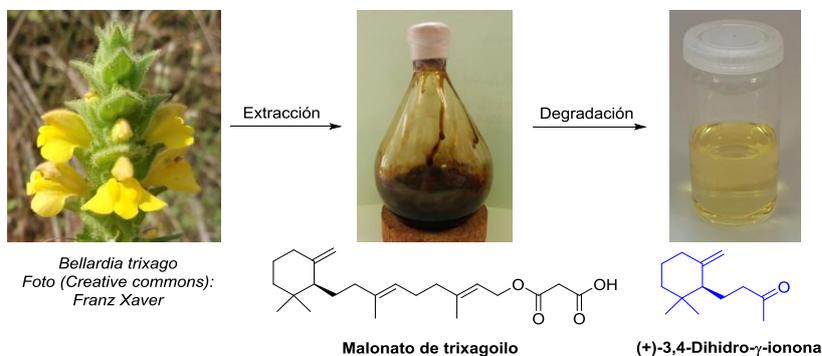
mirranol A,¹⁵ el anticancerígeno mirranol C,¹⁶ el antitumoral β -elemeno¹⁷ o los bioactivos chokoles.¹⁸



Síntesis de productos naturales

Continuando con la temática del grupo, se han propuesto los siguientes objetivos para esta tesis doctoral:

- Puesta a punto de una metodología para la extracción eficiente del diterpeno trixagol desde la planta *Bellardia trixago* L. variedad TRIX. y optimización su degradación oxidativa hasta (+)-3,4-dihidro- γ -ionona, que se empleará como producto de partida quiral en síntesis enantioespecíficas de productos naturales.



Obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona

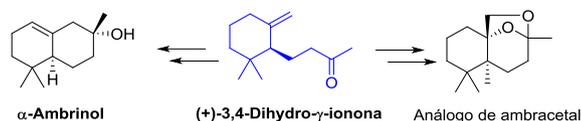
¹⁵ V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of Organic Chemistry* **2009**; 74; 6151-6156.

¹⁶ V. Domingo, L. Lorenzo, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**; 11: 559-562.

¹⁷ A. F. Barrero, M. Herrador, J. Quílez del Moral, P. Arteaga, N. Meine, C. Pérez-Morales, J. Catalán, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**; 9: 1118-1125.

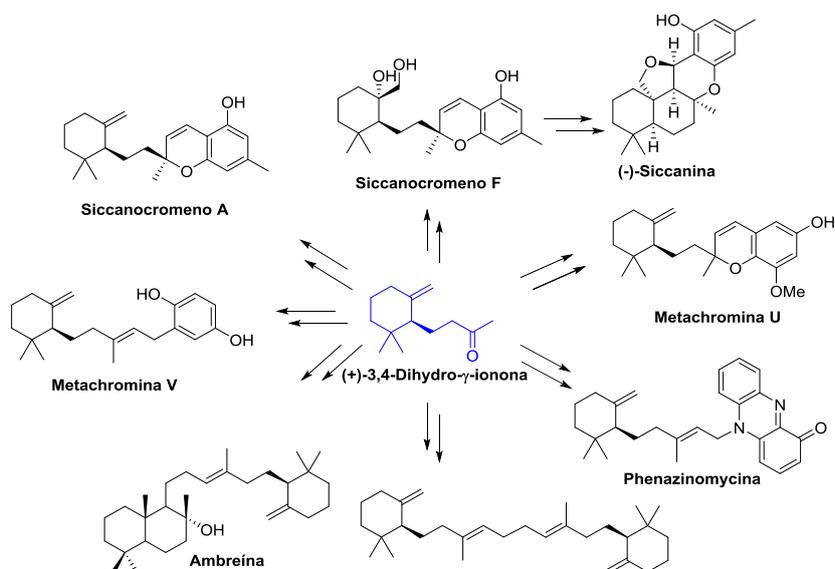
¹⁸ C. Pérez, J. Catalán, V. Domingo, J. González, J. Dobado, M. Herrador, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of Organic Chemistry* **2011**; 76; 2494-2501.

- Obtención de productos olorosos con interés en perfumería a partir de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona. Síntesis de ambrinol y un análogo de ambracetal.



Sustancias olorosas objetivo

- Utilización de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona como quirón en síntesis de productos naturales. Síntesis de los meroterpenos bioactivos de *Helminthosporium siccans*: siccanina,¹⁹ siccanocromeno A²⁰ y siccanocromeno F.²¹ Síntesis de los antitumorales aislados de *Thorecta reticulata*: metachrominas U y V.²² Síntesis formal del antibiótico phenazinomycina.²³ Síntesis de los triterpenoides bicíclico escualeno (aislado en sedimentos del lago Cadagno)²⁴ y de ambreína (componente del ambar gris).²⁵



Sustancias objetivo

¹⁹ K. Ishibashi, *Journal of Antibiotics, Series A* **1962**; 15: 161-167.

²⁰ S. Nozoe, K. T. Suzuki, S. Okuda, *Tetrahedron Letters* **1968**: 33; 3643-3646.

²¹ S. Nozoe, K. T. Suzuki, *Tetrahedron* **1971**: 27; 6063-6071.

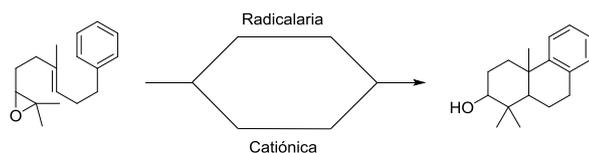
²² S. Oviden, J. Nielson, C. Liprot, R. Willis, D. Tapiolas, A. Wright, C. Motti, *Journal of Natural Products* **2011**; 74: 1335-1338.

²³ S. Omura, S. Eda, S. Funayama, K. Komiyama, Y. Takahashi, H. B. Woodruff, *Journal of Antibiotics* **1989**: 42: 1037-1042.

²⁴ A. Behrens, P. Schaeffer, S. Bernasconi, P. Albrecht, *Geochimica et cosmochimica acta* **2000**; 64: 3327-3336.

²⁵ L. Ružička, F. Lardon, *Helvetica Chimica Acta* **1946**: 29; 912-921.

- Nuevos procesos de ciclaciones biomiméticas radicalarias y carbocatiónicas. Estudio de ciclaciones cascada radicalarias mediadas por Ti (III) de epoxipoliprenos aromáticos con finalización sobre el anillo aromático. Comparación de los resultados anteriores con los de ciclaciones catiónicas que empleen superácidos de Lewis.



Ciclación biomimética aromática

II- ANTECEDENTES

II.1- Generalidades sobre terpenos

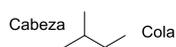


Resina. Foto (Creative commons): Bloguaditerra

Los terpenos constituyen una de las mayores y más diversas familias de productos naturales con más de 30.000 miembros descritos.²⁶ El nombre “terpeno” deriva de la palabra trementina o aguarrás (turpentine en inglés). Son los principales constituyentes de los aceites esenciales y las resinas vegetales, y se encuentran presentes en mayor o menor medida en todos los seres vivos.



Isopreno



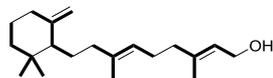
Unidad C₅

Unidad básica de los terpenos

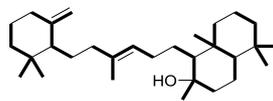
Tradicionalmente se denominan terpeno a todos los compuestos naturales constituidos por unidades de isopreno.²⁷ En 1887 Otto Wallach se percató que los esqueletos carbonados de los terpenos se pueden subdividir en un número entero de unidades de fragmentos C₅ que se corresponden con el isopreno. Más tarde, durante la década de 1920 Leopold Ružička estableció la regla isoprénica: “los esqueletos carbonados de los terpenos son divisibles en un número entero de unidades isoprénicas conectadas cabeza-cola”. Hoy día se conocen gran cantidad de terpenos que no cumplen esa regla, pero sigue siendo útil como criterio orientador para asignar estructuras a compuestos terpénicos.

²⁶ J. D. Connolly, R. A. Hill, *Dictionary of Terpenoids*; Vol. 1-3, Chapman and Hall **1991**; London.

²⁷ E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones* **2008**; Wiley, pp 2.



Trixagol



Ambreína

Unidades de isopreno en terpenos.

La biosíntesis de terpenos tiene lugar a través de las dos unidades básicas de construcción C₅: pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) y pirofosfato de isopentenilo (IPP). El descubrimiento de la biosíntesis de las unidades de isopreno DMAPP e IPP fue un hecho fortuito, al demostrarse que el ácido mevalónico es esencial para el crecimiento bacteriano y se incorpora eficazmente no sólo a estructuras de esteroides sino también de muchos terpenos, tanto en vegetales como animales.

Ruta del ácido mevalónico

La formación de pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) y pirofosfato de isopentenilo (IPP) comienza con una condensación tipo Claisen catalizada por la enzima acetoacetyl-CoA tiolasa (AACT),²⁸ donde dos moléculas de acetyl-CoA se unen para formar acetoacetyl-CoA y este actúa como un aceptor de enolato, en un proceso aldólico frente a una tercera molécula de acetato en forma de tioéster. Este paso mediado por (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetasa (HMGS) conduce a (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). A continuación se reduce HMG-CoA mediante la (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGR) para originar ácido mevalónico, empleando dos moléculas de NADPH.^{29,30,31,32,33,34}

La conversión de ácido mevalónico en isopentenil pirofosfato (IPP), requiere inicialmente dos reacciones consecutivas de fosforilación del hidroxilo primario catalizadas por las enzimas, mevalonato-5-fosfotransferasa, (MVAK) y mevalonato-5-fosfatoquinasa, (MVAPK), pasando por los intermedios (3R)-5-fosfomevalonato

²⁸ G. D. Brown, *Natural Products Reports* **1998**; 15: 653-696.

²⁹ L. Ružička, *Experientia* **1953**; 9: 357-367.

³⁰ R. B. Woodward, K. Bloch, *Journal of American Chemistry Society* **1953** 75:2023-2024.

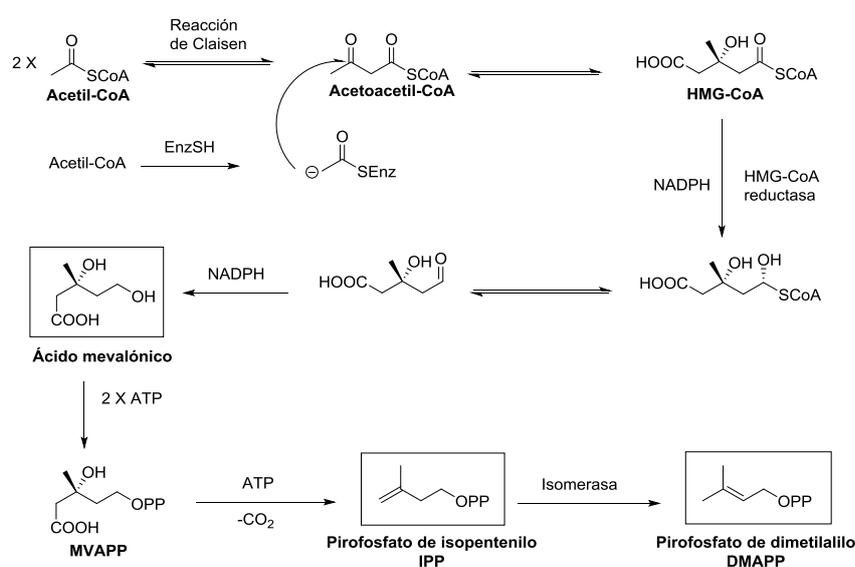
³¹ G. Stork, A. Burgstahler, *Journal of American Chemistry Society* **1955**; 77: 5068-5077.

³² A. Eschenmosser, L. Ružička, O. Jeger, D. Arigoni, *Helvetica Chimica Acta* **1955**; 38: 5068-5077.

³³ E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. O. Montellano, *Journal of American Chemistry Society* **1966**; 88: 4750-4751.

³⁴ E. E. Van Tamelen, J. P. J. McCormick, *Journal of American Chemistry Society* **1969**; 91:1847-1848.

(MVAP) y (3R)-5-pirofosfatomevalonato (MVAPP). A continuación otra fosforilación ATP del alcohol terciario y una eliminación-d Descarboxilación simultánea mediada por mevalonato pirofosfato anhidrodescarboxilasa (MPD) lleva a IPP. Finalmente la enzima dimetilalil difosfato isomerasa, cataliza el reordenamiento 1,3 alílico del sustrato homoalílico IPP a su isómero alílico, el dimetilalil pirofosfato (DMAPP).



Ruta del ácido mevalónico

Hasta la década de 1990 sólo se conocía una ruta biosintética de terpenos que usaba como intermedio el ácido mevalónico. En esa década el grupo del profesor M. Rohmer publica el descubrimiento de una nueva ruta alternativa capaz de generar DMAPP e IPP, que surge como consecuencia de una serie de hechos experimentales no justificables mediante la ruta del mevalónico.³⁵ Así, en algunos cultivos de bacterias se observó por un lado, que no se incorporaban los teóricos precursores de la ruta del ácido mevalónico marcados isotópicamente (¹³C-acetato) y por otro la ausencia de actividad de inhibidores de la HMGR que deberían detener el crecimiento de las bacterias. Tras las investigaciones de diversos grupos, se identificaron como precursores alternativos de IPP: ácido pirúvico, que por descarboxilación genera C₂, y D-gliceraldehído 3-fosfato, que

³⁵ M. Rohmer, *Natural Product Reports* **1999**; 156: 565-574.

proporciona C₃.^{36,37,38} Esta nueva ruta se da en bacterias, algas verdes y plantas superiores, pero no se han encontrado indicios de que ocurra en animales, hongos o arqueobacterias. En plantas se ha puesto de manifiesto que la producción de terpenos en el citoplasma ocurre mediante la vía clásica o mevalónica y es la responsable de la síntesis de triterpenos, sesquiterpenos y esteroides, mientras la ruta del DXP ocurre en los cloroplastos y es la responsable de la biosíntesis de monoterpenos, diterpenos y tetraterpenos. Ambas rutas no están aisladas, sino que puede ocurrir la participación conjunta en la biosíntesis de algunas de moléculas, dando como resultado terpenos de origen biosintético mixto formados por subunidades provenientes de ambas rutas.³⁹

Ruta de la desoxixilulosa

El paso inicial de esta ruta no mevalónica consiste en una condensación de ácido pirúvico y D-gliceraldehído 3-fosfato,⁴⁰ para formar 1-desoxi-D-xilulosa 5- fosfato (DXP), catalizada por la enzima DXP sintetasa. En un segundo paso se produce una transposición cetólica del DXP catalizada por 1-desoxi-D-xilulosa 5-fosfato reductoisomerasa (DXR) para dar 2-C-metileritrosa-4-fosfato (MEOP). MEOP se transforma en 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato (MEP) mediante un proceso de reducción catalizado por la enzima anterior. En este punto encontramos que MEP ya tiene un esqueleto C₅. Tras una fosforilación, MEP se convierte en 4-(citidina 5'-difosfo)-2-C-metil-D-eritritol (CDP-ME) en presencia de CTP y tras otra fosforilación, esta vez en presencia de ATP, se convierte en 2-fosfo-4-(citidina 5'-difosfo)-2-C-metil-D-eritritol (CDP-ME2P). A continuación CDP-ME2P sufre un ataque nucleofílico intramolecular con eliminación de CMP y es convertido en 2-C-metil-D-eritritol 2,4-ciclodifosfato (MECDP) para dar lugar a 1-hidroxi-2-metil-2-(E)-butenil-4-difosfato (HMBDP). En este último paso hay evidencias experimentales de que la enzima es una ferroproteína. Mediante posteriores transformaciones que aún no están clarificadas, HMBDP pasa a IPP y DMAPP. Cabe destacar que el paso de HMBPP a IPP y DMAPP se puede hacer de forma simultánea, no siendo necesaria la actuación de una enzima IPP isomerasa.

³⁶ F. Rohdich, K. Kis, A. Bacher, W. Eisenreich, *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**; 5: 535-540.

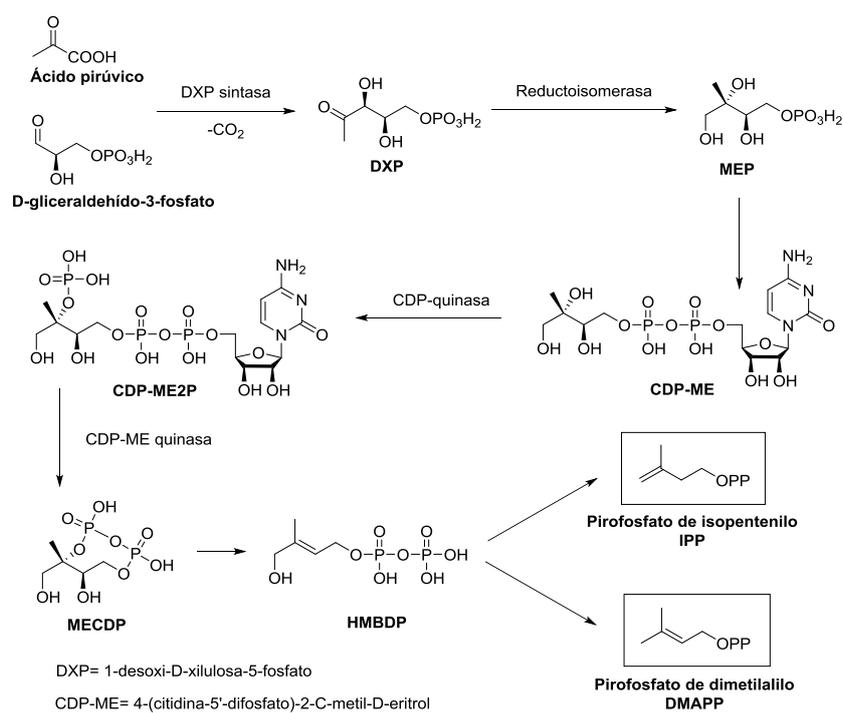
³⁷ T. Kuzuyama, H. Seto, *Natural Product Reports* **2003**; 20: 171-183.

³⁸ R. Thomas, *Natural Product Reports* **2004**; 21: 224-248.

³⁹ W. Eisenreich, A. Bacher, D. Arigoni, F. Rohdich, *Cellular and Molecular Life Science*. **2004**; 61: 1401-1426.

⁴⁰ J. A. Marco, Química de los productos naturales, 2006; Ed. Síntesis, pp 182.

Un detalle importante radica en que algunos organismos patógenos, como *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus subtilis* y *Plasmodium falciparum* utilizan únicamente esta ruta para sintetizar sus terpenos y esteroides, por lo que el desarrollo de inhibidores de estos enzimas puede tener gran relevancia en el desarrollo de antibióticos más selectivos.



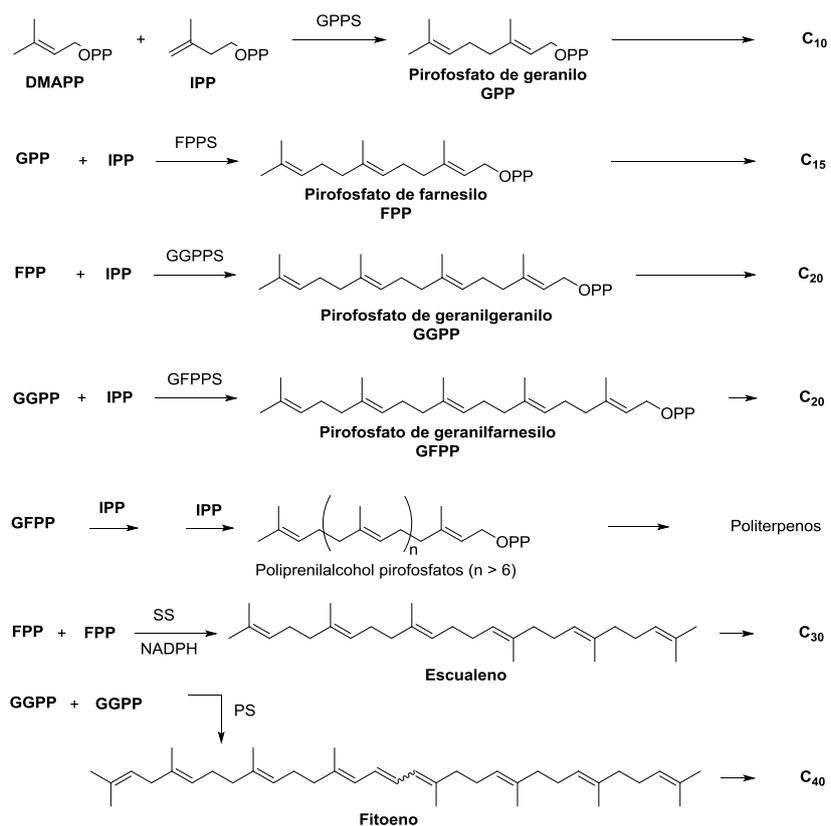
Ruta de la desoxixilulosa

Diversidad estructural de los terpenos

Todos los terpenos se forman mediante la unión inicial entre IPP y DMAPP. Los responsables de la gran diversidad estructural de los terpenos cuando se parte de dos bloques de construcción básicos C5 tan sencillos son las enzimas que intervienen en su biosíntesis.⁴¹ Existen básicamente tres tipos y cada una de ellas tiene una función específica interviniendo en diferentes etapas de la biosíntesis. Estas enzimas son las

⁴¹ E. Breitmaier, *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones* 2008; Wiley, pp 2.

preniltransferasas, encargadas de aumentar el tamaño del terpeno de 5 en 5 carbonos, las ciclasas que dan lugar a procesos de ciclación con formación de distintos sistemas cíclicos y finalmente oxidasas que funcionalizan carbonos de tipo hidrocarbonado hacia funciones oxigenadas.

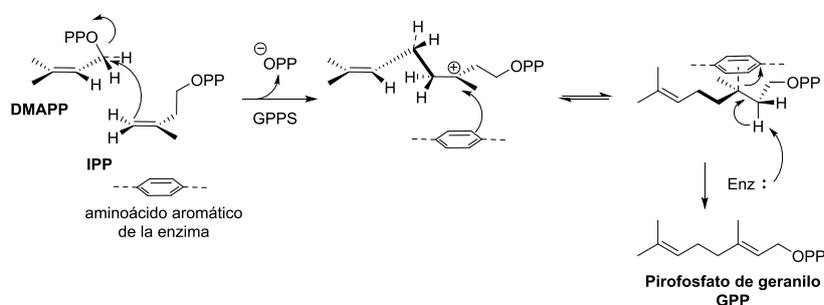


Formación de las familias de terpenos.

Biosíntesis de los precursores de los terpenos

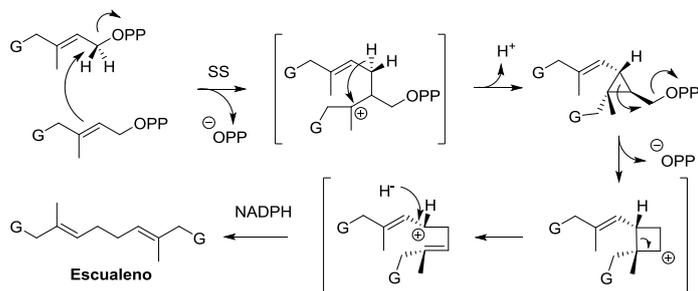
DMAPP es un agente alquilante electrofílico, que posiblemente actúe mediante un proceso $\text{S}_{\text{N}}1$. El IPP adopta el papel de nucleófilo. La especie catiónica intermedia formada por el ataque del enlace π del doble enlace de IPP sobre DMAPP se estabiliza por transferencia electrónica desde un aminoácido aromático de la enzima geranyl

pirofosfato sintetasa (GPPS). La abstracción del protón del carbono contiguo forma un doble enlace alílico para dar pirofosfato de geranilo.⁴² El doble enlace formado en GPP tiene un OPP alílico, permitiendo de una forma análoga introducir otra molécula de IPP para prolongar la cadena mediante unión cabeza-cola. De esta forma, aumentando el número de unidades de isopreno, se biosintetizan monoterpenos C₁₀, sesquiterpenos C₁₅, diterpenos C₂₀, sesterpenos C₂₅ y politerpenos. Las excepciones a esta forma de construir terpenos las constituyen los triterpenos C₃₀ y tetraterpenos C₄₀, donde las uniones se hacen cola-cola entre dos unidades C₁₅ y C₂₀ respectivamente y los hemiterpenos, que están compuestos por una sola unidad C₅.



Elongación de la cadena en terpenos lineales: Unión cabeza-cola.

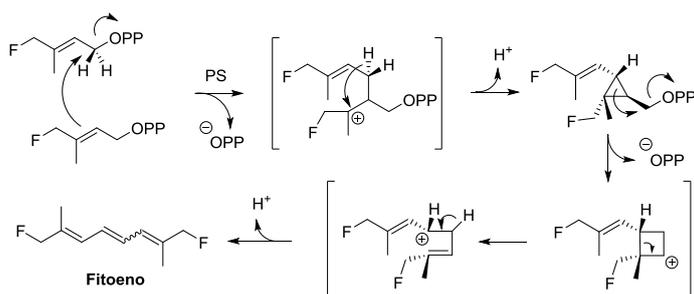
Las dimerizaciones a través de uniones cola-cola de C₁₅ y C₂₀ dan lugar a los precursores acíclicos de triterpenos y carotenos, escualeno y fitoeno respectivamente. El proceso de dimerización reductora de dos unidades de FPP está catalizado por la enzima escualeno sintetasa. Una molécula de FPP actúa como nucleófilo. El catión generado elimina un protón formando un anillo de ciclopropano. Este intermedio sufre una pérdida



Biosíntesis de escualeno: Unión cola-cola.

⁴² T. Koyama, K. Ogura, *Comprehensive Natural Products Chemistry* (Vol. 2) 1999; Pergamon, Ed: D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, pp 77.

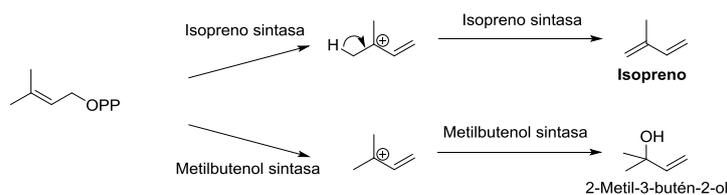
del grupo saliente con una transposición de Wagner-Meerwein hacia catión ciclobutilo, para finalmente la apertura de anillo y reducción del catión con NADPH conducir a escualeno.⁴³ De manera análoga ocurre en la formación de fitoeno, con la salvedad que no interviene el cofactor NADPH al final del proceso mediado por la enzima fitoeno sintasa, si no que se produce la formación de un nuevo doble enlace.



Biosíntesis de fitoeno: Unión cola-cola.

Hemiterpenos

Los hemiterpenos tienen una sola unidad C₅. Existen pocos ejemplos de hemiterpenos en la naturaleza. IPP y DMAPP son agentes alquilantes que se adicionan a diferentes tipos de moléculas siendo más comunes su aparición como meroterpenos. El isopreno, un compuesto volátil que se encuentra en plantas forestales es el ejemplo más conocido de hemiterpeno.

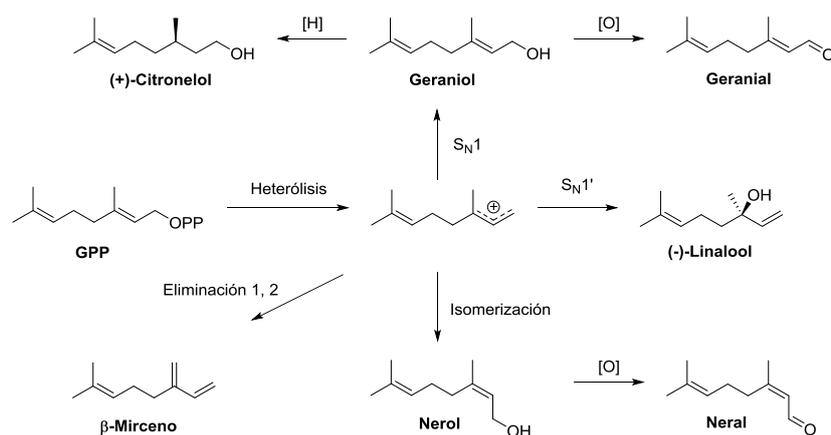


Biosíntesis de hemiterpenos.

⁴³ J. A. Marco, *Química de los Productos Naturales* 2006; Ed. Síntesis, pp 185.

Monoterpenos

Una vez se alcanza el tamaño final de la molécula C₁₀, se pierde el grupo pirofosfato (OPP). La ruptura heterolítica del enlace C-O del pirofosfato constituye el primer paso de la mayoría de las síntesis de terpenos, siendo necesaria la presencia de la misma enzima para estabilizar el carbocatión generado. Si éste reacciona con una molécula de agua se forma el alcohol primario alílico (S_N1) que puede oxidarse hasta aldehído α,β-insaturado o reducirse a alcohol primario (el agua puede ser sustituida por otro nucleófilo). También es posible que se produzca un giro, isomerizando el doble enlace. En caso de producirse una S_N1' se forma el alcohol terciario alílico. Si en vez de una sustitución nucleofílica sobre el carbocatión terciario se produce una eliminación de un hidrógeno del metilo se forma un doble enlace terminal.⁴⁴



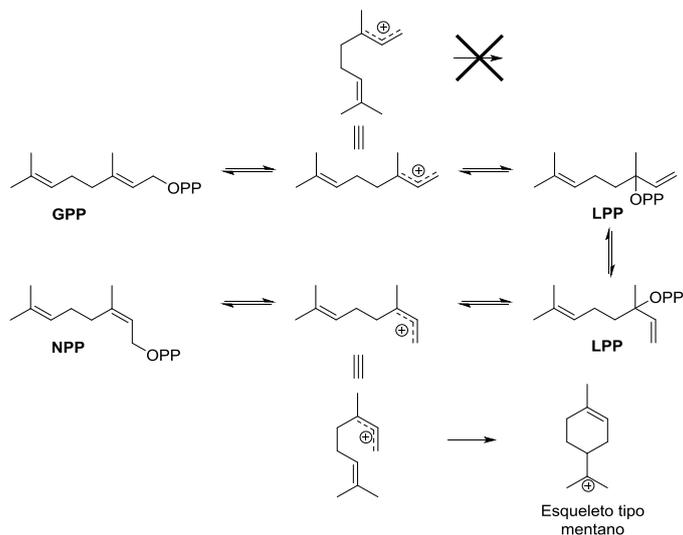
Monoterpenos derivados de GPP.

Cuando la enzima que cataliza la pérdida del grupo pirofosfato es una terpenociclasa, la enzima pliega y aproxima el incipiente carbocatión para ponerlo en contacto con la nube π del otro doble enlace y formar un enlace C-C generando un ciclo y un nuevo carbocatión.⁴⁵ No todos los carbocationes dan lugar a ciclaciones. Los carbocationes geranilo tienen una disposición espacial que no permite el ataque electrofílico del doble enlace sobre el carbocatión, mientras que si está permitido en carbocationes linaloilo y nerilo. Una interconversión de geranilo a nerilo o linaloilo

⁴⁴ P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products* 2009; Wiley.

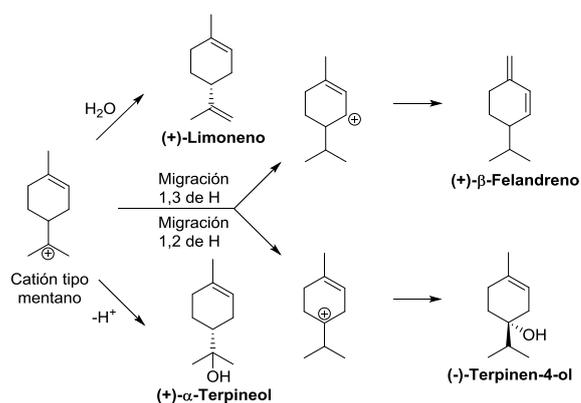
⁴⁵ T. Koyama, K. Ogura, *Comprehensive Natural Products Chemistry* (Vol. 2) 1999; Pergamon, Ed: D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, pp 103.

permitiría la aproximación del carbocatión perpendicularmente a la nube π de una de las caras del doble enlace, cerrando el anillo.



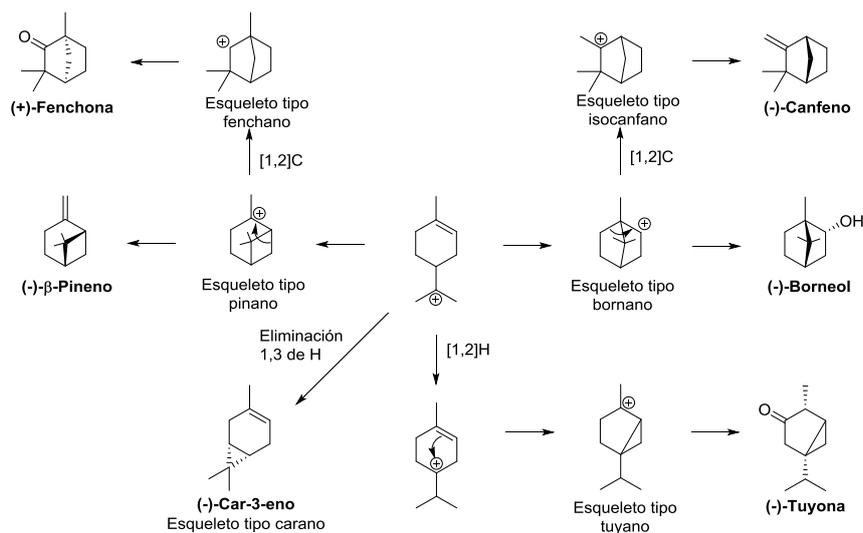
Biosíntesis de derivados de GPP.

Una vez formado el ciclo, el nuevo carbocatión generado tiene tres posibles vías para evolucionar: combinarse con agua u otro nucleófilo, sufrir la eliminación de un protón para formar una olefina, el reordenamiento 1,2 de un protón o de un carbono para formar un nuevo carbociclo y finalmente eliminar un protón para estabilizar el carbocatión.



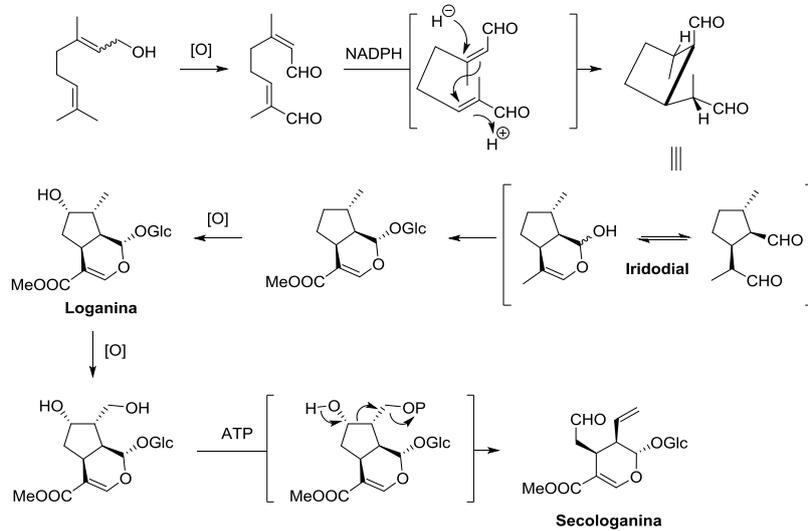
Biosíntesis de derivados de mentano.

En el caso de que la molécula tenga un doble enlace con su nube electrónica π accesible al carbocatión, puede volver a ocurrir un ataque electrofílico intramolecular, dando como resultado un monoterpeno bicíclico.

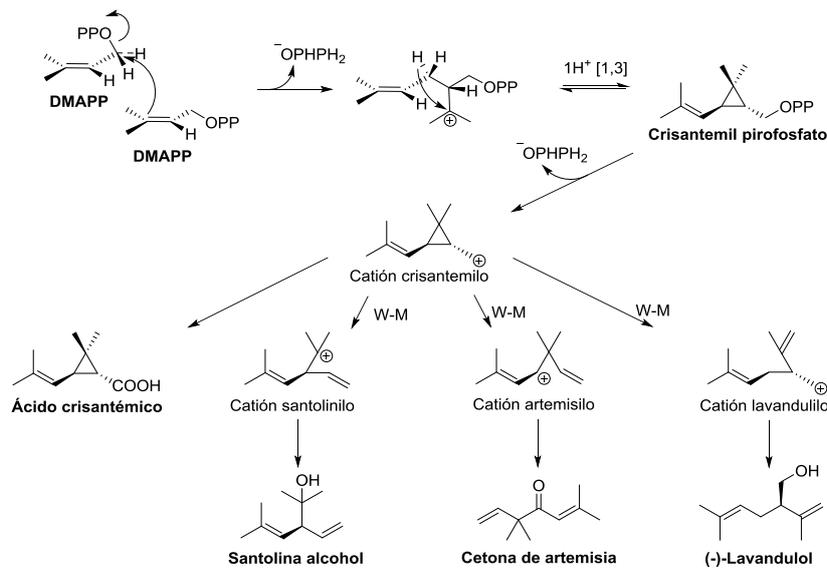


Biosíntesis de monoterpenos bicíclicos.

Los carbocationes con estructura de pinano y bornano pueden experimentar transposiciones de Wagner-Meerwein, dando lugar a nuevos esqueletos. Otra forma de inducir mayor diversidad estructural es conseguida cuando un terpeno lineal hidroxilado entra en contacto con enzimas oxidasas. La familia de los iridoides y secoiridoides se biosintetiza a partir de geraniol o nerol (aún no está clarificado), que es oxidado a aldehído alfa,beta-insaturado además de introducir un aldehído adicional en un metilo de la cola. El intermedio experimenta una ciclación reductora estereoselectiva mediada por NADPH, resultando en un carbociclo pentagonal con esqueleto iridoide. Tras varios procesos de oxidación mediados por enzimas oxidasas y una fosforilación selectiva seguida de una fragmentación, se origina el esqueleto secoiridode. Esta posibilidad de introducir selectivamente grupos hidroxilo en la estructura terpenica diversifica enormemente las posibilidades de evolución biosintética y las familias de terpenos.



Biosíntesis de monoterpenos oxidados.



Biosíntesis de monoterpenos derivados de dos unidades DMAPP.

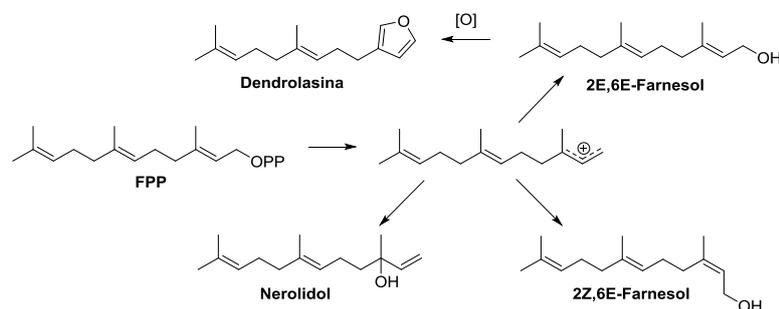
Otro tipo de esqueletos que se engloban dentro de los monoterpenos, son aquellos que no pasan por pirofosfato de geranilo. Hay rutas alternativas de unión de unidades de isopreno y aunque de forma general el IPP actúa como nucleófilo y es alquilado por DMAPP, existen excepciones como cuando dos moléculas de DMAPP reaccionan entre

sí, desempeñando una de ellas el papel de nucleófilo y la otra de agente alquilante. Tras la formación del enlace C-C se produce una eliminación 1,3 de hidrógeno, formándose un ciclopropano. A través de diferentes transposiciones de Wagner-Meerwein se obtienen diferentes familias de los conocidos como “monoterpenos irregulares”.⁴⁶

Aunque estén formados únicamente por dos unidades de isopreno, la combinación de estas y algunas otras reacciones, posibilitan que se hayan descrito alrededor de 40 tipos de esqueletos diferentes de monoterpenos y más de 1000 compuestos monoterpénicos.

Sesquiterpenos

De forma similar a como ocurre en los monoterpenos con pirofosfato de geranilo, la mayoría de las estructuras de sesquiterpenos derivan de pirofosfato de farnesilo. En este caso más de 8000 compuestos, distribuidos en aproximadamente 200 familias con esqueletos diferentes, constituyen los sesquiterpenos.

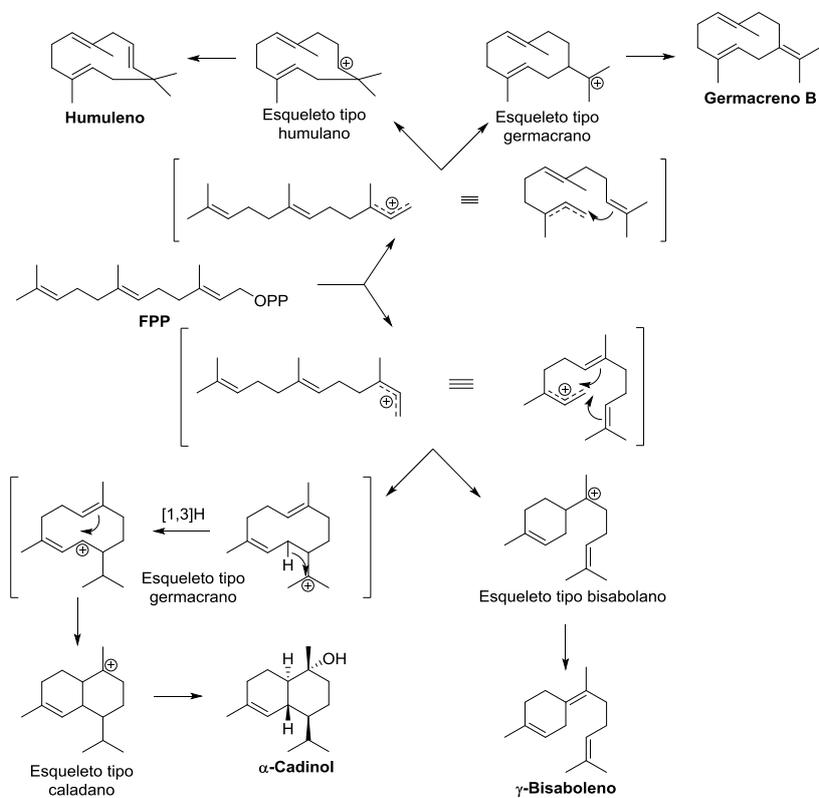


Sesquiterpenos derivados de FPP.

En sesquiterpenos la subunidad adicional de isopreno sobre las dos que constituyen los monoterpenos, permite la formación de muchas más estructuras monocíclicas que también pueden dar lugar a ciclaciones y subsiguientes transposiciones de hidrógeno o alquilo.⁴⁷

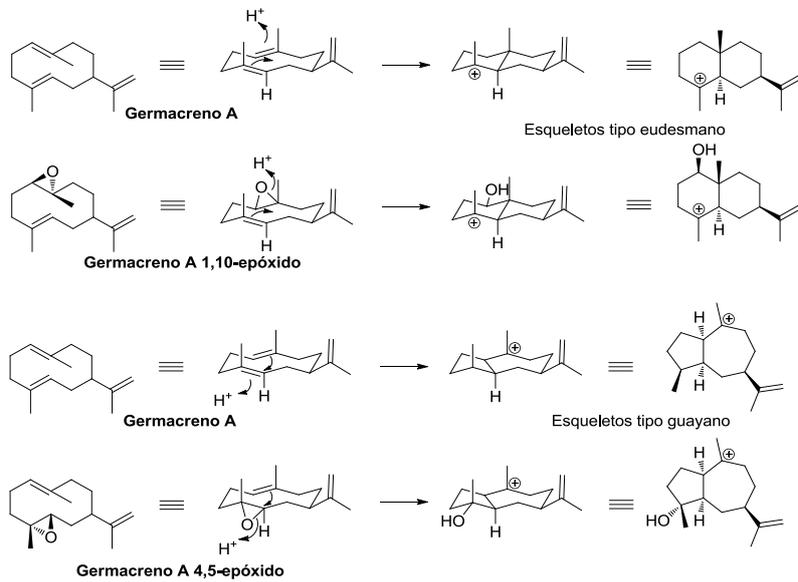
⁴⁶ J. A. Marco, *Química de los Productos Naturales* 2006; Ed. Síntesis, pp 196.

⁴⁷ D. E. Cane, *Comprehensive Natural Products Chemistry* (Vol. 2)1999; Pergamon, Ed: D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, pp 159.

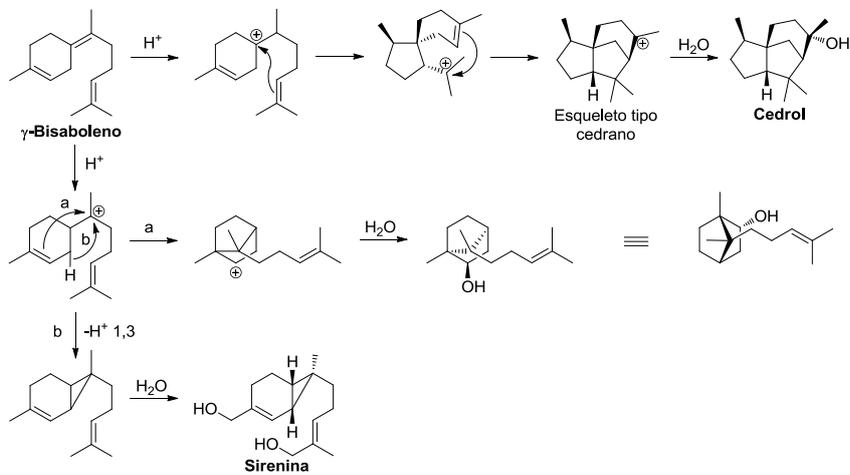


Sesquiterpenos cíclicos derivados de FPP.

La mayoría de las estructuras de sesquiterpenos con dos o más ciclos no se originan directamente de la ciclación de pirofosfato de farnesilo, sino que provienen del hidrocarburo insaturado monocíclico germacreno A, formado a partir de FPP. Este experimenta ciclaciones por una protonación inicial de uno de los dobles enlaces endocíclicos. El carbocatión formado desencadena secuencias de ciclación análogas a las vistas anteriormente en los monoterpenos. Este carbocatión iniciador puede originarse también por protonación de un grupo hidroxilo y salida de una molécula de agua o por protonación y apertura de un epóxido.



Biosíntesis de eudesmanos y guayanos.

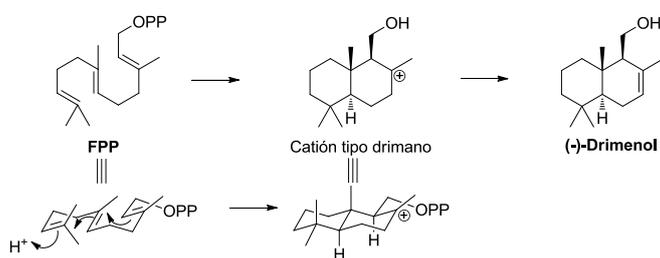


Biosíntesis de otros esqueletos de sesquiterpenos.

Germacreno A se transforma en 4,5-epoxigermacreno A por la acción de una enzima terpeno oxidasa. El epóxido es abierto posteriormente por protonación y después y de forma sincronizada el carbocatión generado es atacado por el doble enlace 1,10 originando guayanos. Estos procesos son catalizados por una enzima

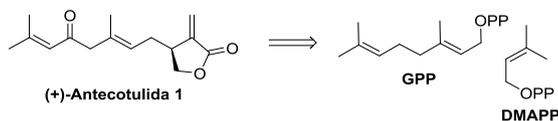
oxidoterpenociclasa. En el esquema se observa que tanto el hidrocarburo como el óxido de germacreno permiten llegar a esqueletos de tipo guayano y eudesmano.

Existe una clase más reducida de sesquiterpenos bicíclicos cuya biosíntesis se aleja de los tipos que se acaban de exponer, aquella en la que el paso inicial del proceso biosintético no es la heterólisis del grupo fosfato, sino una protonación del doble enlace de la cola del sesquiterpeno como ocurre con los drimanos.



Biosíntesis de drimanos.

Otra excepción es constituida por la familia a la que pertenece la lactona sesquiterpénica antecotulida 1, aislada de *Anthemis cotula*,^{48,49} que parece estar formada por la unión entre GPP y DMAPP, de manera análoga a la de dos DMAPP para dar monoterpenos irregulares.



Desconexión de Antecotulida.

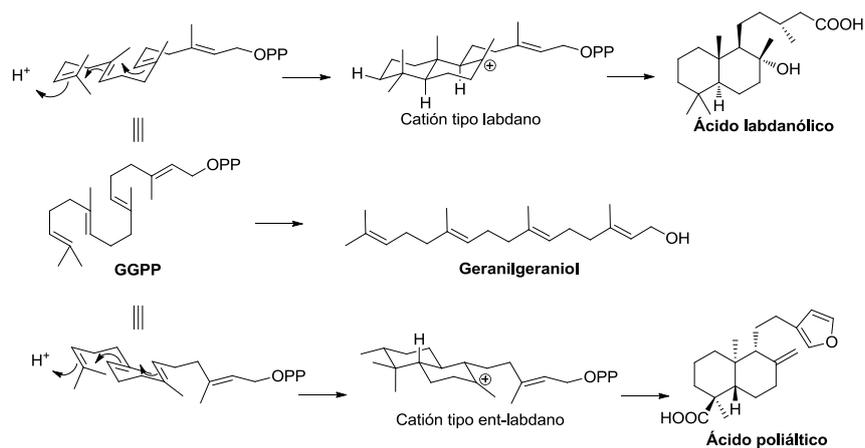
Diterpenos

Los diterpenos pueden presentar desde esqueletos acíclicos hasta pentacíclicos, siendo los más corrientes los bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos y aunque no son tan numerosos como los sesquiterpenos, forman un amplio conjunto de sustancias naturales. El pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP) es el precursor de todos los diterpenos. A

⁴⁸ D. M. Hodgson, E. P.A. Talbot, B. P. Clark, *Organic Letters*. **2011**; 21: 5751-5753.

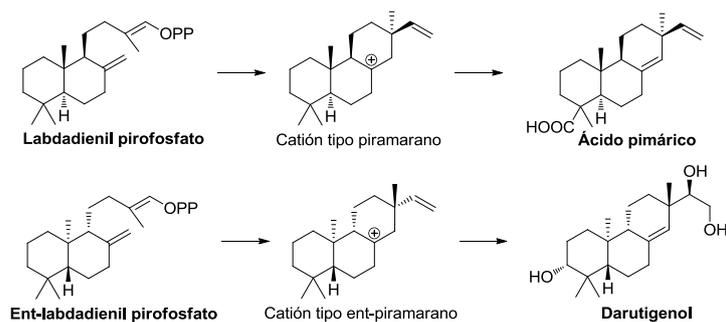
⁴⁹ F. Bohlmann, C. Zdero, M. Grenz, *Tetrahedron Letters* **1969**; 28: 2417-2418.

diferencia de monoterpenos y sesquiterpenos, donde la heterólisis del enlace C-O del pirofosfato es el punto de partida más común de cara a las ciclaciones, en el caso de los diterpenos es la protonación del doble enlace terminal de GGPP la que inicia la mayoría de las ciclaciones.



Diterpenos derivados de GGPP.

En diterpenos es habitual encontrar compuestos con esqueletos pertenecientes a las dos series enantioméricas, lo que significa que existen enzimas con capacidad de plegamiento opuestas. Estas enzimas que generan esqueletos enantioméricos generalmente no se encuentran presentes en la misma especie.

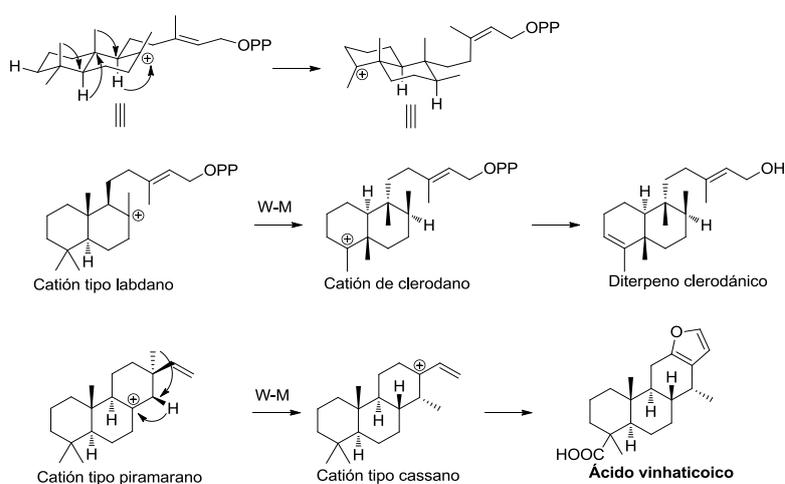


Biosíntesis de pimaranos y ent-pimaranos.

Al igual que en otros terpenos, los diterpenos cíclicos pueden volver a sufrir un ataque intramolecular para dar lugar a nuevas ciclaciones. Si labdadienil

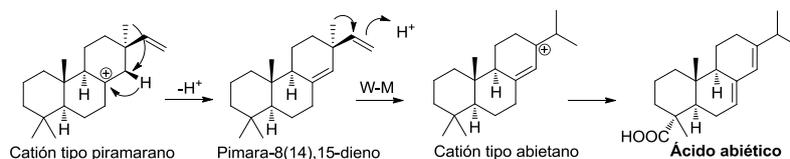
pirofosfato sufre una rotura heterolítica del grupo pirofosfato, se genera un nuevo carbociclo que conduce al esqueleto de pimarano. De forma análoga se obtiene el esqueleto de *ent*-pimarano si se parte de *ent*-labdadienil pirofosfato.

Otros ejemplos de terpenos irregulares son aquellos que se generan mediante transposiciones Wagner-Meerwein,⁵⁰ tales como el ácido vinhático⁵¹ con esqueleto de cassano o el diterpeno clerodánico aislado de *Bedfordia salicina*.



Formación de clerodanos y cassanos por transposiciones de Wagner-Meerwein

Algunas estructuras de diterpenos que han sufrido trasposiciones de Wagner-Meerwein no muestran señales aparentes de tal modificación estructural. Éste es el caso de los abietanos.



Biosíntesis de abietanos.

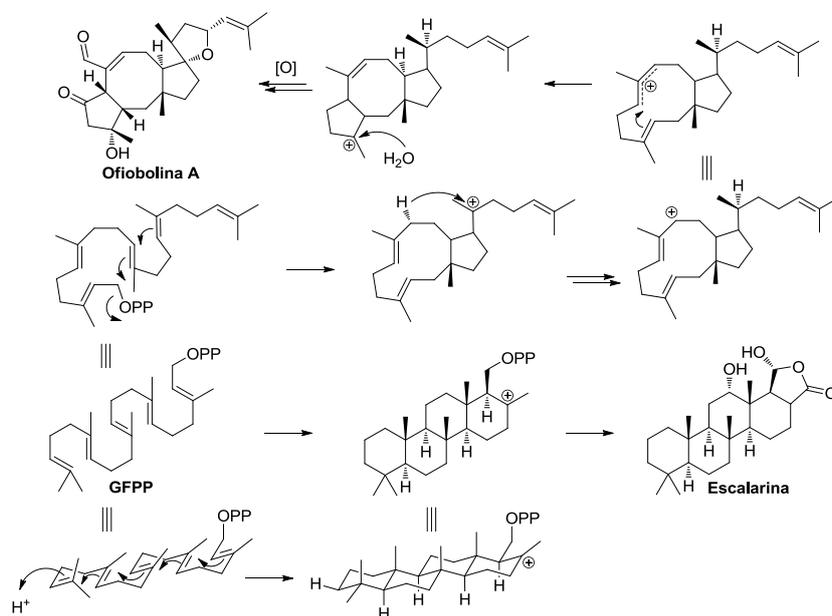
⁵⁰ J. A. Marco, *Química de los productos naturales*, 2006, Ed. Síntesis, pp 207.

⁵¹ S. Cheenpracha, *et al. Tetrahedron* 2005; 61: 8656-8662.

Sesterpenos

Los sesterpenos constituyen un pequeño grupo de terpenos y tienen una distribución muy limitada en los seres vivos. Se supone que los procesos biosintéticos comienzan con pirofosfato de geranilfarnesilo, habiendo sido encontrado el propio geranilfarnesol en la cera del insecto *Ceroplastes albolineatus*.⁵²

Se cree que las biogénesis de sesterpenos, igual que en los casos anteriores, pueden generarse por ruptura heterolítica del enlace C-O del pirofosfato de geranilfarnesilo.



Biosíntesis de sesterpenos.

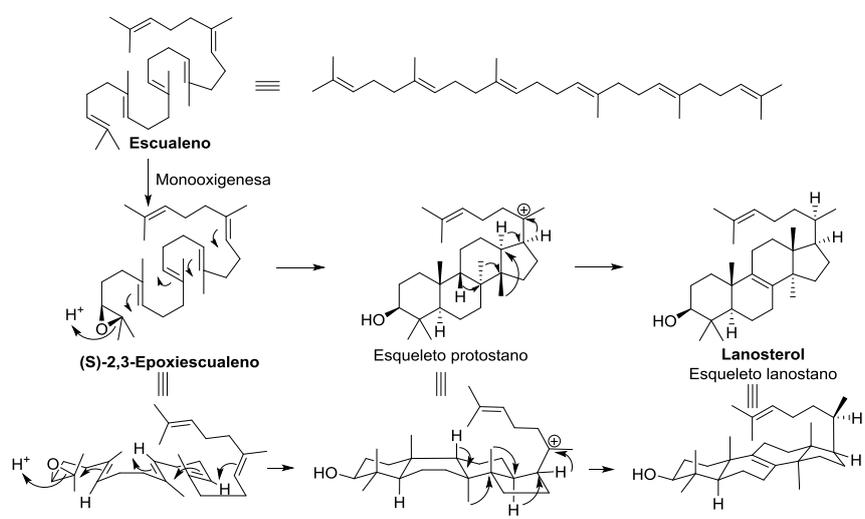
Triterpenos

Los terpenos de 30 átomos de carbono, triterpenos, constituyen un grupo muy amplio y variado que se distribuye por todo tipo de seres vivos, siendo la mayoría de sus esqueletos tetracíclicos y pentacíclicos. Su precursor biogénico es el escualeno, un hidrocarburo acíclico, por lo que el déficit electrónico que inicia la cascada de ciclaciones

⁵² T. Rios, C. S. Perez, *Chemical Communications (London)* **1969**; 5: 214-215.

no puede provenir de la abstracción de un grupo fosfato. La reactividad del escualeno está restringida a los dobles enlaces. En procariontes éstos son protonados mediante escualenociclasas, mientras que en eucariotes, previa a la protonación se produce una epoxidación del doble enlace 2,3 y es éste el que se abre y reacciona con otras olefinas al capturar un protón por acción de las enzimas oxidoescualeno ciclasas (OSC).⁵³

Un ejemplo de triterpeno tetracíclico es el lanosterol. En una primera etapa, una enzima oxidasa epoxida el doble 2,3 de escualeno. Una vez que está formado el óxido de escualeno, una oxidoescualeno ciclasa, en este caso la oxidoescualeno-lanosterol ciclasa induce en primer lugar el plegamiento apropiado de la cadena y cataliza la ciclación catiónica. En su ruta hacia el lanosterol, los intermediarios pasan por un tetracíclico de tipo silla-bote-silla para los anillos A-C. Estos intermediarios sufren un reordenamiento Wagner-Meerwein concertado múltiple donde dos hidrógenos y dos metilos cambian sus posiciones pasando de un esqueleto tipo protostano a otro de tipo lanostano. La transposición está facilitada por el cambio de configuración de bote a silla en el anillo B que relaja las tensiones de la estructura.^{54,55}

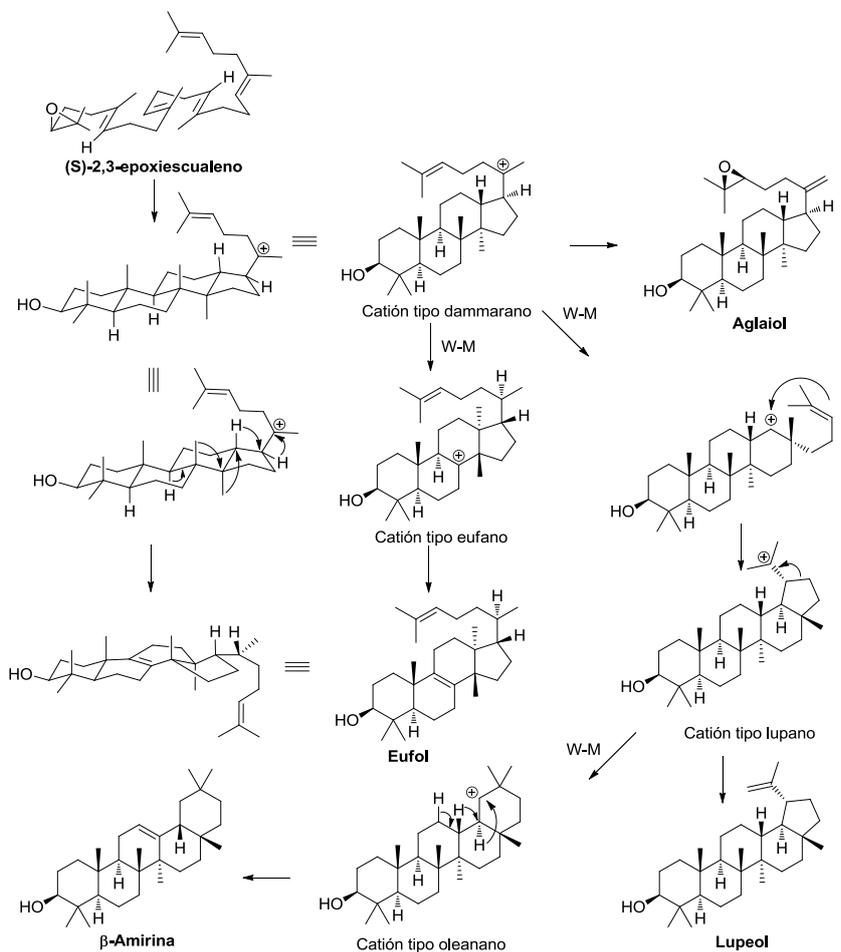


Formación de lanosterol.

⁵³ J. A. Marco, *Química de los productos naturales*, 2006, Ed. Síntesis, pp 210.

⁵⁴ R. K. Maudgal, T. T. Tchen, K. Bloch, *Journal of the American Chemical Society*. 1958; 80: 2589-2590.

⁵⁵ J. W. Cornforth et al. *Journal of the American Chemical Society*. 1965; 87: 3224-3228.

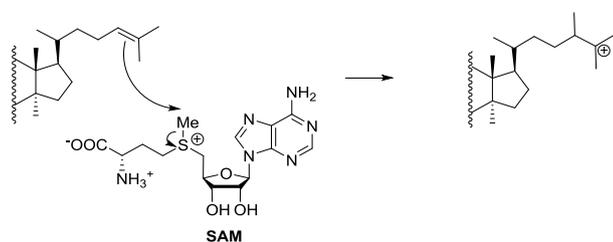


Formación otros esqueletos por transposiciones de Wagner-Meerwein.

Los reordenamientos tipo Wagner-Meerwein pueden producirse consecutivamente mientras el terpeno tenga grupos vecinales (H, metilo o alquilo) situados en posición adecuada (*anti*). Este efecto es consecuencia de la geometría del plegamiento dentro de la enzima. Se ha comprobado que en la biosíntesis de lanosterol, 2,3-epóxido de escualeno se pliega en un estado de transición silla-bote-silla. En otros procesos de biosíntesis cuando el estado de transición adquiere conformación silla-silla-silla, permite obtener un catión de tipo dammarano que puede evolucionar a Aglaiol. Este mismo catión dammarano, puede sufrir un reordenamiento Wagner-Meerwein para dar un esqueleto de eufano, o una trasposición de enlace 1,2 y acabar evolucionando hasta

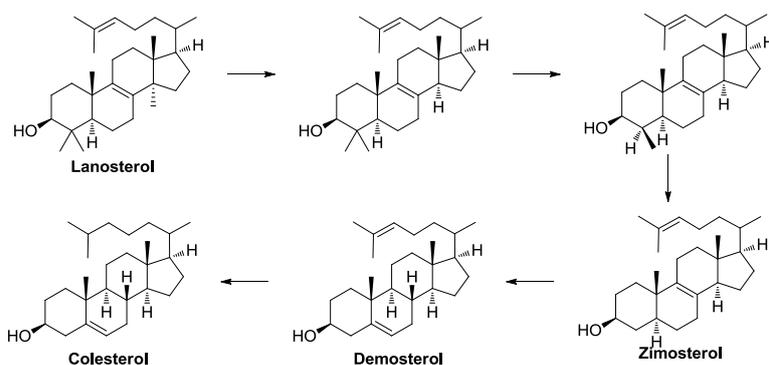
formar un nuevo ciclo de cinco carbonos, convirtiéndose en un catión de tipo lupano. Éste vuelve a ser susceptible de sufrir una nueva transposición y evolucionar a una estructura tipo oleanano.

Existen también triterpenos con más de 30 átomos de carbono. En su mayoría son tetracíclicos y los carbonos extra se unen a la cadena lateral del anillo D y son incorporados por procesos de alquilación de olefinas mediados por SAM (*S*-adenosil metionina). Los carbocationes generados pueden volver a experimentar el proceso de forma iterativa o sufrir trasposiciones de Wagner-Meerwein de átomos de hidrógeno obteniendo nuevos carbocationes.⁵⁶



Introducción de un metilo vía SAM.

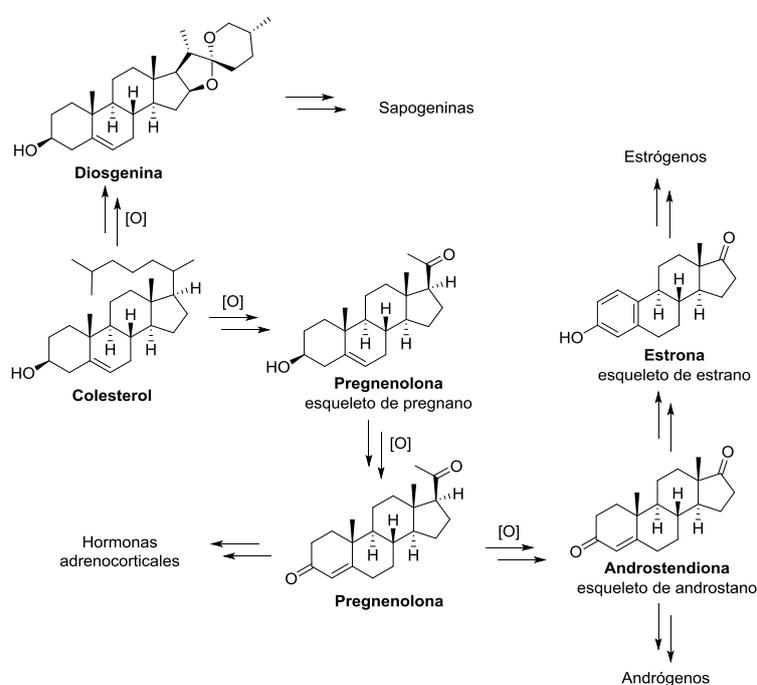
Esteroides



Derivados de lanosterol.

⁵⁶ J. A. Marco, *Química de los productos naturales*, 2006, Ed. Síntesis, pp 218.

Los esteroides son derivados del escualeno de gran importancia biológica, pudiendo enmarcarse dentro de los triterpenos como nortriterpenos o triterpenos degradados. Tienen una estructura común basada en el perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno. Dentro de los esteroides encontramos vitaminas, ácidos biliares, hormonas sexuales, antibióticos, factores de crecimiento y muda en insectos. Además desempeñan una función estructural, formando parte de la membrana celular y transporte de lípidos por la sangre. Los esteroides de la mayoría de los organismos proceden del lanosterol. Se caracterizan por haber perdido átomos de carbono, siendo los estranos C₁₈ los que tienen menor número.



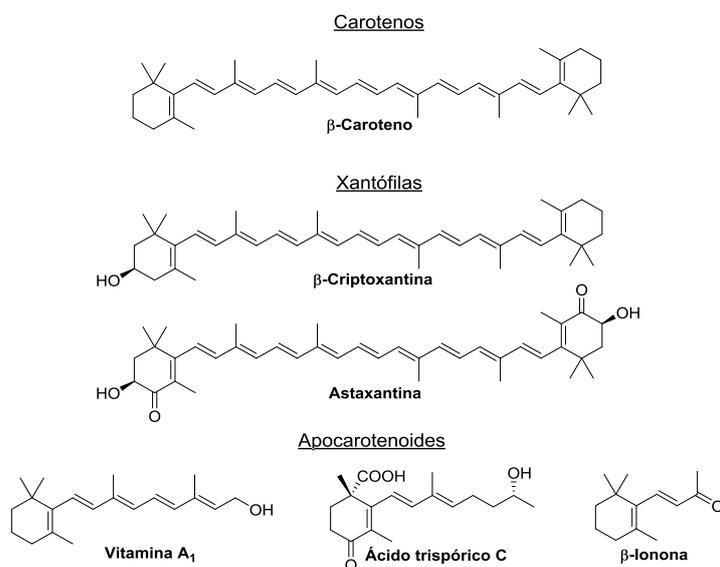
Derivados de colesterol.

Tetraterpenos

Los tetraterpenos C₄₀ también son denominados carotenoides. Se encuentran en todo tipo de plantas, colaborando en la fotosíntesis, pero también aparece en bacterias y

hongos. Suelen tener pocos ciclos, encontrándose a lo sumo biciclos y se caracterizan por poseer un elevado número de dobles enlaces, muchas veces conjugados.

Los carotenoides sin grupos funcionales reciben el nombre de carotenos y los que tienen funciones oxigenadas, xantófilas, mientras que los apocarotenoides son carotenos que han sufrido pérdida de carbonos por oxidación.



Tetraterpenos.

Un gran número de carotenoides son sustancias coloreadas y pueden ser usados como pigmentos. La coloración se debe a que la cadena de dobles enlaces conjugados absorbe luz en la región UV y visible. Por ejemplo, el licopeno es el responsable del color rojo de los tomates, el β-caroteno lo es del naranja de las zanahorias y astaxantina, es el pigmento de la concha de los crustáceos. Debido al alto número de insaturaciones, muchos carotenoides poseen propiedades antioxidantes. Además de éstas, también presentan actividades antiinflamatorias, confiriendo a este tipo de sustancias un gran potencial para aplicaciones farmacéuticas.^{57,58,59}

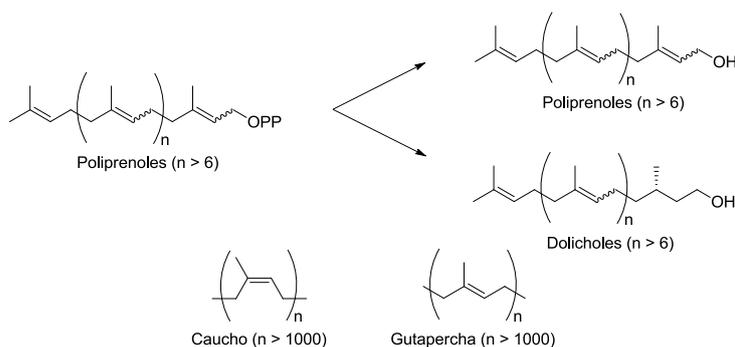
⁵⁷ M. Guerin, M. E. Huntley, M. Olaizola, *Trends in Biotechnology*. **2003**; 21: 443-449.

⁵⁸ Z. Wen, F. Chen, *Biotechnology Advances* **2003**; 21: 273-294.

⁵⁹ J. A. Del Campo, M. García-González, M. G. Guerrero, *Applications in Microbiology and Biotechnology* **2007**; 74: 1163-1174.

Politerpenos

Los politerpenos son terpenos con más de 8 unidades de isopreno, es decir, más de 40 átomos de carbono. Se dividen en dos grandes grupos: poliprenoles, que contienen sólo unidades isoprénicas insaturadas y dolicholes en las que las unidades isoprénicas adyacentes al hidroxilo están reducidas. Tanto dolicholes como poliprenoles pueden contener dobles enlaces *E* y *Z*. Se encuentran en las membranas celulares de todo tipo de organismos vivos. Por ejemplo los dolicholes están implicados en procesos de construcción de las glicoproteínas de las membranas celulares. En humanos el tamaño predominante de las cadenas de dolicholes es de 100 carbonos. Otro ejemplo de politerpeno es el caucho, que tienen una estructura con más de mil unidades isoprénicas, todas con configuración *Z*. La gutapercha es similar al caucho pero con sus dobles enlaces en configuración *E*.

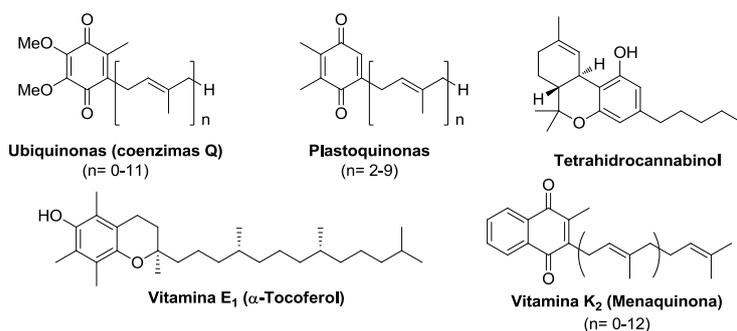


Poliprenoides.

Meroterpenos

Los meroterpenos son terpenos con un origen biosintético mixto. Este tipo de terpenos se caracteriza por poseer una parte de su esqueleto proveniente de otra ruta biosintética diferente a la de terpenos. Esta descripción de meroterpenos es muy amplia y puede abarcar diferentes estructuras, desde fenoles prenilados, hasta moléculas donde la parte terpénica constituye la mayor parte de la molécula. Aunque muchos de meroterpenos poseen pequeños fragmentos de tipo isopreno, el término se usa normalmente para las moléculas en las que predomina la parte terpénica. Un grupo

importante debido a su actividad biológica lo constituyen los meroterpenos quinónicos.⁶⁰ El fragmento aromático procede generalmente de la ruta del ácido shikímico. Algunos ejemplos de este tipo son las vitaminas liposolubles (vitaminas E, vitaminas K), ubiquinonas (coenzimas Q, responsables del transporte electrónico en la mitocondria), plastoquinonas (responsables del transporte electrónico en los cloroplastos) y los cannabinoides (sustancias psicoactivas aisladas de *Cannabis sativa*).⁶¹



Meroterpenos.

Norisoprenoides

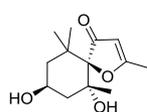
Son terpenos a los que les faltan carbonos de su esqueleto principal, pérdida originada por degradación metabólica. Existen varios tipos de norterpenoides entre los que destacan los anteriormente mencionados esteroides y también otras familias como C₁₄ (ironas) y C₁₃ (megastigmanos, vitispiranos, teaspiranos y damasconas). Un grupo particular de C₁₃, lo conforman las iononas, algunas, como β -ionona provienen de la degradación de carotenoides, pero se conocen casos que provienen de la degradación de otros terpenos. Algunos ejemplos de C₁₃ norisoprenoides son los encontrados en la esponja marina *Spheciosponja sp.* (spheciospongone A y spheciospongone B),⁶² el

⁶⁰ S. de Rosa, G. Tommorano, *Studies in natural products chemistry*. **2012**, Elsevier, 194, 196, 198.

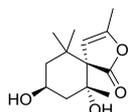
⁶¹ I. Conde, R. Moro, P. Basabe, D. Diez, J. Urones, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2010**; 7: 230-254.

⁶² L. Dong, J. Min, J. Li, W. Zhi, H. Wen. *Journal of Asian Natural Products Research* **2009**; 11: 811-816.

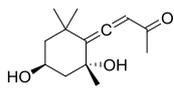
inhibidor de crecimiento vegetal⁶³ (Grasshopper's ketone),⁶⁴ y un C₁₁ aislado en plantas, loliolida.^{65,66}



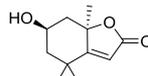
Spheciospongone A



Spheciospongone B



Grasshopper's ketone



Loliolida

Norisoprenoides.

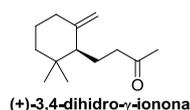
⁶³ M. Della Greca, C. Di Marino, A. Zarrelli, B. D'Abrosca, *Journal of Natural Products* **2004**; 67: 1492-1495.

⁶⁴ J. H. Ahn, M. K. Lee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**; 23: 3604-3608.

⁶⁵ L.J. Valdés, *Journal of Natural Products* **1986**; 49: 171.

⁶⁶ S. Ghosal, A. K. Singh, R. K. Chaudhuri, *Journal of pharmaceutical sciences* **1976**; 65: 1549-1551.

II.2- (+)-3,4-Dihidro- γ -ionona



(+)-3,4-dihidro- γ -ionona.

(+)-3,4-Dihidro- γ -ionona es un norisoprenoide de tipo ionona (C₁₃) que fue aislado por primera vez en 1948 por Ružička *et al.*⁶⁷ en el ambar gris, una de las materias primas más preciadas en perfumería, que procede de las secreciones biliares del cachalote (*Physeter macrocephalus*). Tanto (+)-3,4-dihidro- γ -ionona como la mayoría de los compuestos olorosos del ambar gris, se han formado por autodegradación del triterpeno tricíclico ambreína. (+)-3,4-Dihidro- γ -ionona también ha sido aislada en cantidades muy pequeñas en los extractos hexánicos de la planta *Bellardia trixago*,⁶⁸ en las semillas de *Vitex negundo*,⁶⁹ en los aceites volátiles de *Lycopus europaeus* (menta de lobo)⁷⁰ y entre los constituyentes volátiles de *Prunus armeniaca* (albaricoque chino).⁷¹



Cachalote (*Physeter macrocephalus*). Foto (Creative commons): Gabriel Barathieu

⁶⁷ L. Ružička, C. F. Seidel, M. Pfeiffer, *Helvetica Chimica Acta* **1948**; 31: 827-831.

⁶⁸ A. F. Barrero, J. F. Sánchez, F. G. Cuenca, *Phytochemistry* **1988**; 27: 3676-3678.

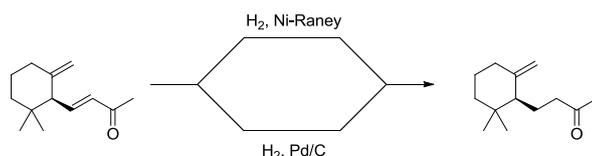
⁶⁹ C. Zheng, B. Huang, T. Han, Q. Zhang, H. Zhang, K. Rahman, L. Qin, *Pharmaceutical Biology* **2010**; 48: 651-658.

⁷⁰ N. Radulovic, M. Denic, Z. Stojanovic-Radic, *Journal of the American Oil Chemistry Society* **2012**; 89: 2165-2185.

⁷¹ M. Chen, X. Chen, X. Wang, Z. Ci, X. Liu, T. He, L. Zhang, *Agricultural Sciences in China* **2006**; 11: 879-884.

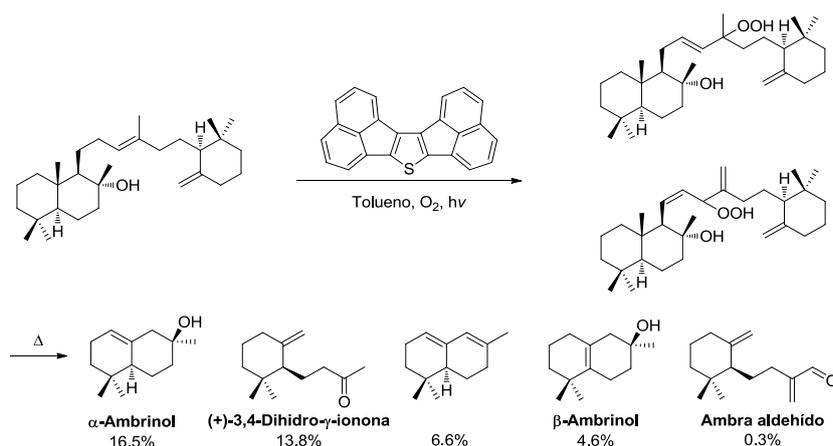
Reducción de (+)- γ -ionona

Las primeras síntesis y asignaciones de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona de Ohloff^{72,73,74} y Oritani⁷⁵ se llevaron a cabo por reducción del enlace alfa,beta-insaturado de (+)- γ -ionona con hidrógeno sobre nickel Raney y paladio sobre carbono, respectivamente.



Síntesis de Ohloff y Oritani.

Degradación de ambreína con oxígeno singlete (Ohloff)



Degradación de ambreína de Ohloff.

En 1977, Ohloff *et al.* publican un trabajo donde se simulan las condiciones naturales de degradación de la ambreína en el ambar gris.⁷⁶ Esta degradación emplea radiación ultravioleta para generar una especie oxígeno singlete que forma intermedios

⁷² R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, C. Tschärner, C. H. Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *Helvetica Chimica Acta* **1973**; 56: 2548-2563.

⁷³ C. H. Eugster, R. Buchecker, C. Tschärner, G. Uhde, G. Ohloff, *Helvetica Chimica Acta* **1969**; 52: 1729-1731.

⁷⁴ G. Ohloff, C. Vial, *Helvetica Chimica Acta* **1977**; 60: 2767-2769.

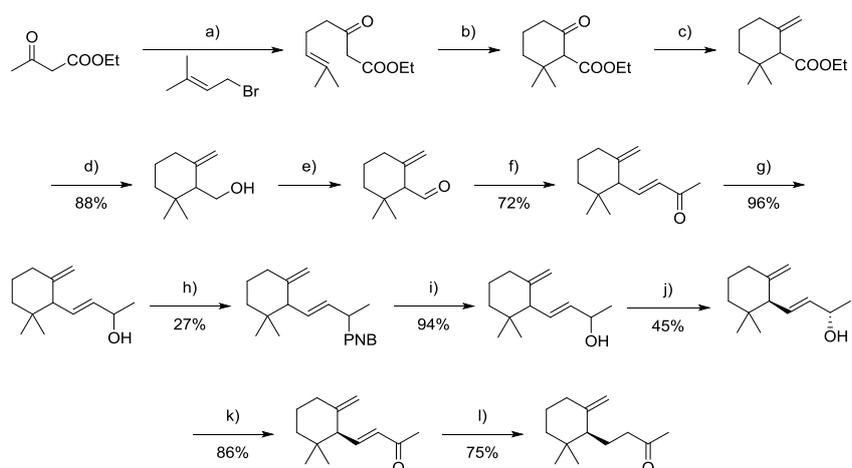
⁷⁵ T. Oritani, K. Yamashita, *Agricultural and Biological Chemistry* **1987**; 51: 1271-1275.

⁷⁶ G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, B. L. Mueller, Bernard L. *Helvetica Chimica Acta* **1977**; 60: 2763-2766.

hidroperóxido que tras un posterior tratamiento térmico se descompone hasta los productos finales. Como fotosensibilizador emplea dinaftilentiógeno para sustituir a las porfirinas naturales presentes en el ambar gris, supuestas responsables de la degradación natural. En este caso, se obtiene (+)-3,4-dihidro- γ -ionona con un rendimiento del 13.8% en una sola etapa.

Síntesis enzimática (Fuganti)

En el año 2000, Fuganti *et al.* publican una síntesis total de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona en la que hace una separación diastereomérica por cristalización hacia una mezcla de enantiómeros resuelta por esterificación selectiva del enantiómero con la configuración opuesta a la necesaria, mediante lipasas.⁷⁷ En un total de 12 etapas, Fuganti *et al.* lograron sintetizar (+)-3,4-dihidro- γ -ionona con un rendimiento global de 4.5%.



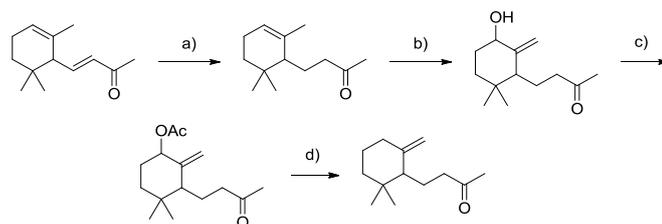
a) NaH, *n*-BuLi; b) SnCl₄, DCM; c) Ph₃PCH₂, THF; d) LiAlH₄, THF; e) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM; f) Ph₃PCHCOMe, Tolueno; g) NaBH₄, MeOH; h) Cloruro de 4-nitrobenzoilo, piridina, DCM, Tres recristalizaciones en hexano; i) KOH, MeOH; j) Acetato de vinilo, TBME, Lipasa PS; k) MnO₂, CHCl₃; l) Bu₃SnH, (Ph₃P)₂PdCl₂, THF

Síntesis de Fuganti.

⁷⁷ C. Fuganti, S. Serra, A. Zenoni, *Helvetica Chimica Acta* **2000**; 83: 2761-2768.

Síntesis fotoquímica (Fuganti)

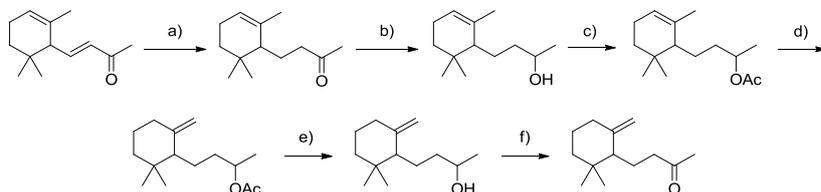
En 2007 el grupo del doctor Fuganti diseña dos métodos de enriquecimiento en 3,4-dihidro- γ -ionona a partir de α -ionona.⁷⁸ El paso clave de uno de ellos consiste en una reacción de oxidación con oxígeno singlete generado fotoquímicamente, que además de la entrada de oxígeno, isomeriza el doble enlace de alfa a gamma.



a) H₂, Ni-Raney; b) lámpara de luz visible, DCM, O₂, azul de metileno, Ph₃P; c) Ac₂O, Py; d) HCO₂H, Et₃N, (Ph₃P)₂PdCl₂, THF

Síntesis de Fuganti.

Con este método se llega a obtener 3,4-dihidro- γ -ionona racémica con un rendimiento del 20% y una pureza regioisomérica del 89% en cuatro etapas de reacción.



a) H₂, Ni-Raney; b) NaBH₄, MeOH; c) Ac₂O, Py; d) lámpara de luz visible, DCM, O₂, azul de metileno, Ph₃P; e) NaOH/MeOH; f) PCC, DCM

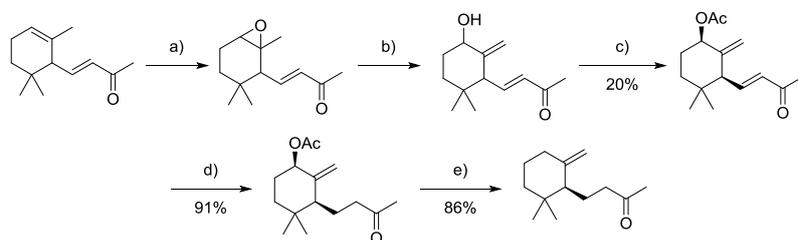
Síntesis de Fuganti.

En el segundo método una isomerización fotoquímica permite pasar el doble enlace de endo a exocíclico. Con este método, Fuganti *et al.* llegaron a obtener 3,4-dihidro- γ -ionona racémica una pureza regioisomérica del 92% en 6 etapas de reacción. En la publicación no aparecen detalles que permitan calcular el rendimiento global.

⁷⁸ S. Serra, C. Fuganti, E. Brenna, *Flavour and Fragrance Journal* **2007**; 22: 505-511.

Síntesis química (Serra)

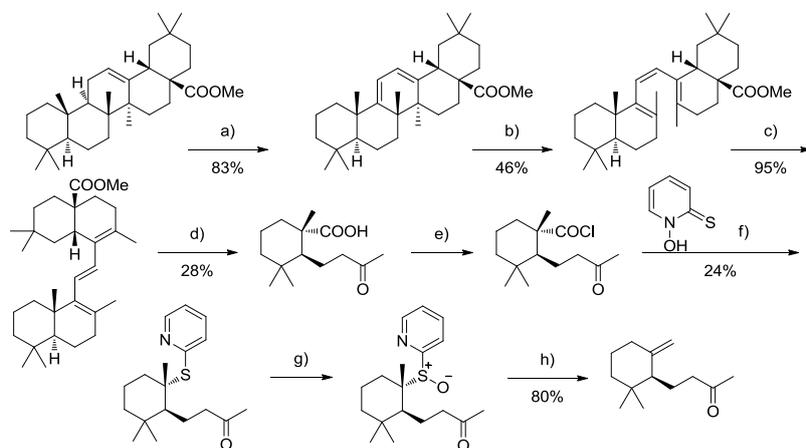
En 2013 el profesor Serra vuelve a publicar un método de síntesis de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona a partir de α -ionona racémica⁷⁹ En este caso la isomerización del doble enlace es realizada de forma química por epoxidación y apertura del epóxido y la resolución de enantiómeros llevada a cabo mediante el empleo de lipasas. De esta forma obtiene (+)-3,4-dihidro- γ -ionona en 5 pasos y con un 15.65 %.



a) AMCPB, DCM; b) LDA, THF, reflujo; c) acetato de vinilo, TBME, lipasa PS; d) Ni Raney, H₂, THF/MeOH; e) HCOOH, Et₃N, PPh₃, PdCl₂(PPh₃)₂, THF.

Síntesis de Serra.

Síntesis de García-Granados



a) NBS, AIBN, CCl₄; b) *h* ν , EtOH; c) CF₃COOH, tolueno; d) O₃, AcOEt, -78 °C; e) (COCl)₂, DCM; f) Piridina, DMAP, benceno; g) AMCPB, DCM; h) Reflujo

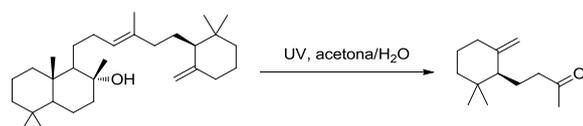
Síntesis de García Granados.

⁷⁹ S. Serra, *Flavour and Fragrance Journal* **2013**; 28: 46-52.

En 2010 García-Granados *et al.* publican un método de obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona por degradación oxidativa de los residuos sólidos de la industria del aceite de oliva.⁸⁰ Con este método, obtiene (+)-3,4-dihidro- γ -ionona en 8 etapas y con un rendimiento del 1.9 %, donde el paso clave consiste en la ruptura del anillo C, e isomerización del doble enlace disustituido que facilita su degradación.

Degradación de ambreína (Shen)

En 2007 Shen y colaboradores publican la síntesis de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona por degradación de ambreína.⁸¹



Degradación de Shen.

Se trata de otra degradación fotoquímica de ambreína que intenta imitar el proceso natural en el ambargris y le proporciona sus propiedades olorosas únicas. La degradación de ambreína mediante una oxidación degradativa catalizada por luz ultravioleta permite obtener (+)-3,4-dihidro- γ -ionona en 72 horas a temperatura ambiente con un 4.4% de rendimiento y en tan sólo un paso. A diferencia de otras degradaciones fotoinducidas, en este caso no se emplean sensibilizadores que faciliten la oxidación.

Síntesis de Barrero

En 1998 nuestro grupo sintetiza (+)-3,4-dihidro- γ -ionona en 8 pasos y con un 40.9% de rendimiento empleando como producto de partida esclareol,^{82,83} un diterpeno aislado de *Salvia sclarea*. El intermedio con doble enlace monosustituido es un

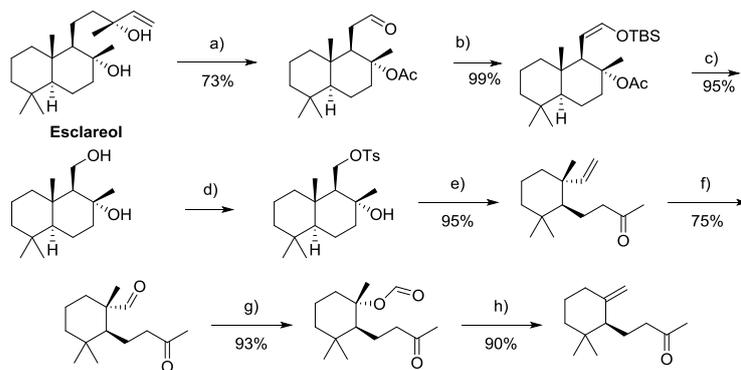
⁸⁰ A. Parra, P. E. López, A. García-Granados, *Chemistry & Biodiversity*, **2010**; 7: 421-439

⁸¹ Y. Shen, S. Cheng, Y. Kuo, T. Hwang, M. Y. Chiang, A. T. Khalil, *Journal of Natural Products*. **2007**; 70: 147-153

⁸² A. F. Barrero, E. Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. Ramos, M. Simmonds, W. Blaney, *Tetrahedron* **1995**; 51: 7435-7450.

⁸³ Y. Volmar, A. Jermstad, *Comptes Rendendum Chimie* **1928**; 186: 783-5.

sesquiterpeno aislado de *Nicotiana tabacum* L. por el grupo del profesor Kato, que fue sintetizado por primera vez por el mismo grupo⁸⁴ y más tarde por el profesor Corey.^{85,86}



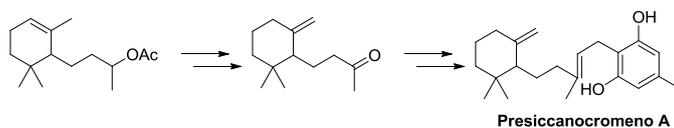
a) OsO₄, NaIO₄, *i*-PrOH; b) TBSCl, NaH, THF; c) O₃, MeOH, DCM; LiAlH₄, THF; d) TsCl, DMAP; e) NaH, DME; f) O₃, DCM, Ph₃P; g) AMCPB, DCM; h) Colidina, reflujo.

Síntesis de Barrero.

Otras síntesis (miscelánea)

Además de estas síntesis donde la molécula objetivo era 3,4-dihidro- γ -ionona, el propio compuesto se ha utilizado como material de partida o como intermedio en diferentes síntesis de productos naturales.

-1971. En la síntesis de presiccanocromeno-A,⁸⁷ metabolito encontrado en el caldo de cultivo de *Helminthosporium siccans*.⁸⁸



Síntesis de presiccanocromeno A

⁸⁴ M. Kato, Y. Tooyama, A. Yoshikoshi, *Chemistry Letters* **1989**; 18: 61-64.

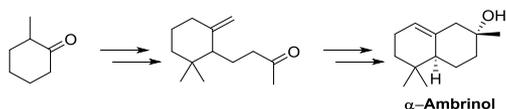
⁸⁵ E.J. Corey, R. R. Sauers, S. Swann, *Journal of the American Chemical Society* **1957**; 79: 5826-5827.

⁸⁶ E.J. Corey, R. R. Sauers, *Journal of the American Chemical Society* **1959**; 81: 1743-1745.

⁸⁷ S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron* **1971**; 27: 6073-6081.

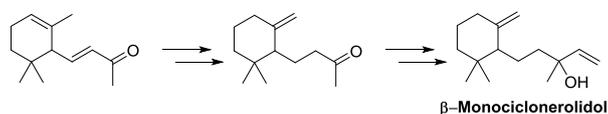
⁸⁸ S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron Letters* **1969**; 29: 2457-2460.

-1983. En la síntesis de α -ambrinol,⁸⁹ uno de los constituyentes del ambar gris.⁹⁰



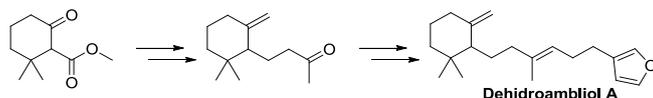
Síntesis α -ambrinol.

-1983. En la síntesis de β -monoclonerodiol,⁹¹ presente en el alga *Ptychanthus striatus*.⁹²



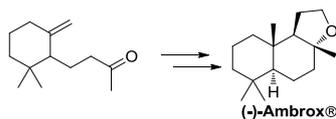
Síntesis β -monoclonerodiol.

-1991. En la síntesis total de dehidroambliol-A,⁹³ metabolito aislado de la esponja *Dysidea amblia*.⁹⁴



Síntesis de dehidroambliol A.

-1992. En la síntesis de (-)-ambrox® y de sus análogos.⁹⁵



Síntesis de ambrox®.

⁸⁹ T. Kawanobe, K. Kogami, K. Hayashi, M. Matsui, *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**; 48: 461-464.

⁹⁰ K. Awano, S. Ishizaki, O. Takazawa, T. Kitahara, *Flavour and Fragrances Journal*. **2005**; 20: 18-21.

⁹¹ R. Takeda, H. Naoki, T. Iwashita, K. Mizukawa, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1983**; 56: 1125-1132.

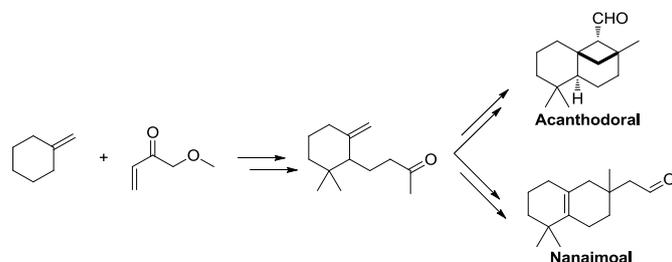
⁹² R. Takeda, R. Mori, Y. Hirose, *Chemistry Letters* **1982**; 1625-1628.

⁹³ C. V. Magatti, J. J. Kaminski, I. Rothberg, *Journal of Organic Chemistry* **1991**; 56: 3102-3108.

⁹⁴ R. P. Walker, D. J. Faulkner, *Journal of Organic Chemistry* **1981**; 46: 1098-1102.

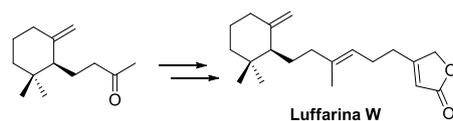
⁹⁵ R.L. Snowden, J. C. Eichenberger, S. M. Linder, P. Sonnyay, C. Vial, K. H. Schulte-Elte, *Journal of Organic Chemistry* **1992**; 57: 955-960.

-1996. En la propuesta de síntesis de acanthodoral y nanaimoal,⁹⁶ encontrados de forma natural en el nudibranquio *Acanthodoris nanaimoensis*.⁹⁷



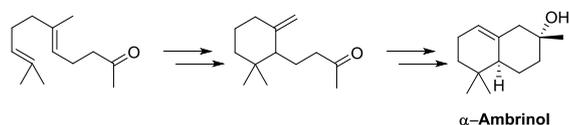
Síntesis de acanthodoral y nanaimoal.

- 2000. En la síntesis de luffarina W,⁹⁸ un diterpeno aislado de la esponja marina *Luffariella geométrica*.⁹⁹



Síntesis de luffarina W.

-2006. En la síntesis de α -ambrinol.¹⁰⁰



Síntesis de α -ambrinol.

-2012. En la síntesis de *trans*- γ -monociclofarnesol,¹⁰¹ intermedio biosintético del hongo *Helminthosporium siccans* para sintetizar siccanina.¹⁰²

⁹⁶ E. Thomas, A. M. Hashmat, T. Fusao, *Journal of Organic Chemistry* **1996**; 61: 8456-8463.

⁹⁷ S. W. Ayer, R. J. Andersen, H. Cun-heng, J. Clardy, *Journal of Organic Chemistry* **1984**; 49: 2653-2654.

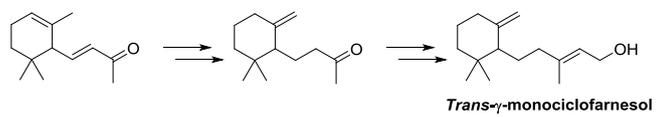
⁹⁸ A. F. Barrero, E. J. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, J. M. Cuerva, A. Segovia, *Synlett* **2000**; 9: 1269-1272.

⁹⁹ M. Butler, R. Capon, *Australian Journal of Chemistry* **1992**; 45: 1705-1743.

¹⁰⁰ C. Tsangarakis, M. Stratakis, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**; 4435-4439.

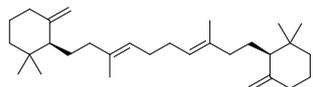
¹⁰¹ S. Serra, *Natural Product Communications* **2012**; 12: 1569-1572.

¹⁰² K. T. Suzuki, S. Nozoe *Bioorganic Chemistry*. **1974**; 3: 72-80.



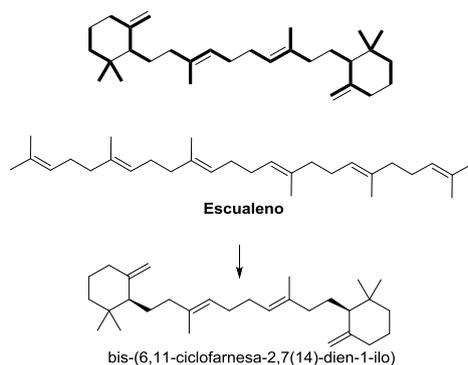
Síntesis de *trans*- γ -monociclofarnesol.

II.3.- Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo)



Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo).

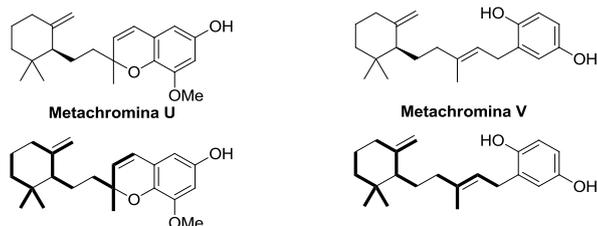
Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo) es un triterpeno aislado en sedimentos recientes, ricos en azufre del lago Cadagno (Suiza), por el grupo del profesor Pierre Albrecht en el año 2000.¹⁰³ Se ha teorizado que procede de la fermentación anaeróbica del triterpeno escualeno. La identificación de bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo) se realizó mediante RMN. No se han llevado a cabo ensayos para comprobar su actividad biológica y tampoco su síntesis.



Formación de bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dien-1-ilo).

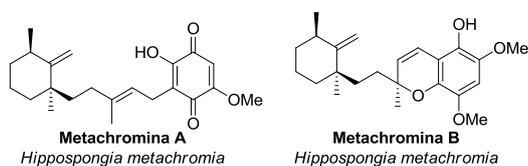
¹⁰³ A. Behrens, P. Schaeffer, S. Bernasconi, P. Albrecht, *Geochimica et cosmochimica acta* **2000**; 64: 3327-3336.

II.4- Metachrominas U y V



Metachrominas.

Metachromina U y V son dos merosquiterpenos aislados de la esponja marina *Thorecta reticulata*,¹⁰⁴ recolectada en las costas de Hunter Island en Tasmania, Australia, por el grupo de la doctora Motti en 2011. Las primeras metachrominas descritas, metachromina A y B, fueron aisladas de *Hippospongia metachromia*¹⁰⁵ y son las que dan nombre toda la familia.



Metachrominas A y B.

Todas las metachrominas descubiertas hasta la fecha han demostrado poseer actividad biológica.^{106,107,108,109,110,111} Metachromina U y metachromina V fueron testadas *in vitro* frente a diferentes líneas de células tumorales. En la siguiente tabla se representa el IG 50 (μM) frente a las líneas SF-268 (células de glioblastoma del sistema nervioso

¹⁰⁴ S. Oviden, J. Nielson, C. Liptrot, R. Willis, D. Tapiolas, A. Wright, C. Motti, *Journal of Natural Products* **2011**; 74: 1335-1338.

¹⁰⁵ M. Ishibashi, Y. Ohizumi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, J. Kobayashi, *Journal of Organic Chemistry* **1988**; 53: 2855-2858.

¹⁰⁶ J. Kobayashi, T. Murayama, Y. Ohizumi, T. Ohta, S. Nozoe, T. Sasaki *Journal of Natural Products* **1989**; 52: 1173-1176.

¹⁰⁷ J. Kobayashi, K. Naitoh, T. Sasaki, H. Shigemori, *Journal of Organic Chemistry* **1992**; 57: 5773-5776.

¹⁰⁸ Y. Takahashi, T. Kubota, J. Fromont, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2007**; 63: 8770-8773.

¹⁰⁹ Y. Kakahashi, T. Kubota, S. Yamamoto, J. Kobayashi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2013**; 23: 117-118.

¹¹⁰ Y. Takahashi, M. Yamada, T. Kubota, J. Fromont, J. Kobayashi. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**; 55: 1731-1733.

¹¹¹ Y. Shen, C. Chen, Y. Kuo, *Journal of Natural Products* **2001**; 64: 801-803.

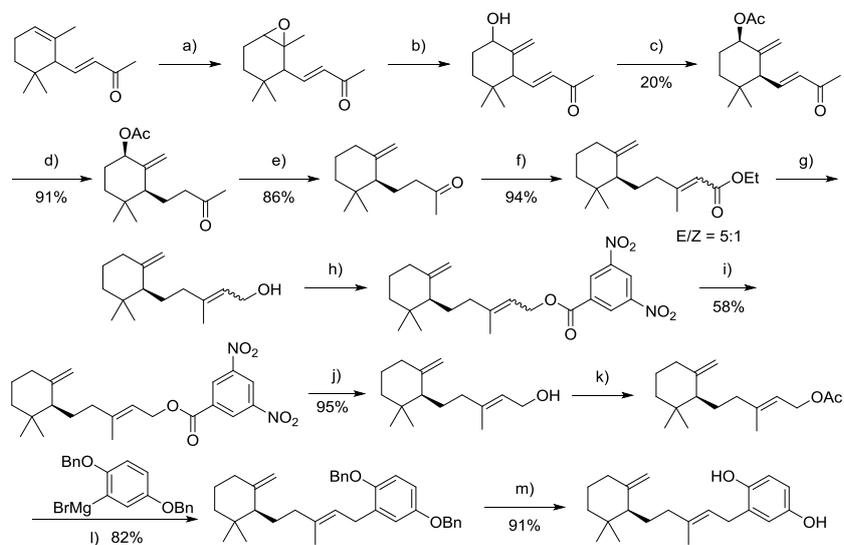
central), MCF-7 (células de efusión pleural de adenocarcinoma de mama), H460 (células de carcinoma de pulmón) y HT-29 (células de adenocarcinoma de colon-recto-sigmoideo).

| | <u>GI₅₀ (μM)</u> | | | |
|----------|-----------------------------|--------------|-------------|--------------|
| | SF-268 | MCF-7 | H460 | HT-29 |
| U | 32 | 29 | 37 | 30 |
| V | 5.1 | 3.2 | 5.1 | 10 |
| W | 104 | 107 | 50 | 130 |

Valores de GI₅₀ frente a diferentes cepas tumorales.

De estas tres metachrominas, la V ha demostrado inhibir más eficazmente el crecimiento de estas líneas tumorales.

Síntesis de Serra



a) AMCPB, DCM; b) LDA, THF, reflujo; c) acetato de vinilo, TBME, lipasa PS; d) Ni Raney, H₂, THF-MeOH; e) HCOOH, ET₃N, PPh₃, PdCl₂(PPh₃)₂, THF; f) (EtO)₂P(O)CH₂COOEt, NaH, THF; g) DIBALH, tolueno; h) cloruro de 3,5-nitrobenzilo, DMAP, Py; i) 3 cristalizaciones; j) NaOH, MeOH; k) Ac₂O, Py; l) Li₂CuCl₄, magnesiano, THF; m) naftalenida de litio, Et₂NH, THF.

Síntesis de metachromina V de Serra.

Durante la redacción de esta tesis, se publicó la primera síntesis de metachromina V.¹¹² En ella se sintetiza metachromina V a partir de una mezcla racémica de α -ionona en 13 pasos con un rendimiento del 0.7 %. El grupo del profesor Serra emplea como intermedio (+)-3,4-dihidro- γ -ionona,¹¹³ para obtener *trans*- γ -monociclofarnesol.¹¹⁴ A partir de este punto emplean una metodología paralela a la descrita en esta tesis. El paso clave de la síntesis es el acoplamiento del magnesiano aromático, sobre el acetato de *trans*- γ -monociclofarnesol que se realiza con catálisis de una sal de cobre.

¹¹² S. Serra, A. Cominetti, V. Lissoni, *Natural Products Communications* **2014**; 9: 303-308.

¹¹³ S. Serra, *Flavour and Fragrances Journal* **2013**; 28: 46-52.

¹¹⁴ S. Serra, *Natural Products Communications* **2012**; 7: 1569-1572.

II.5- Ambreína



Ambreína.

Ambreína es un triterpeno con un esqueleto tricíclico único parecido al de la familia de los onoceranos, cuya biosíntesis comienza a partir de escualeno por ciclación iniciada en ambos extremos.¹¹⁵ Es el principal componente del ámbar gris,¹¹⁶ una secreción biliar producida por el cachalote (*Physeter macrocephalus*). El ámbar gris presenta un aroma de alto impacto en perfumería, originado por la degradación natural de ambreína en presencia del agua de mar, oxígeno del aire y luz solar, mayormente relacionado con la presencia del óxido de norlabdano conocido como ambrox®, ambracetal y ambrinol, entre otros.¹¹⁷ Por esta causa ha sido usado en perfumería tradicional como maceración alcohólica del ámbar gris que contiene ambreína junto a sus productos de degradación. También se ha encontrado que ambreína tiene propiedades antiinflamatorias,¹¹⁸ antioxidantes,¹¹⁹ espasmolíticas,¹²⁰ analgésicas¹²¹ y afrodisíacas.¹²² El interés de este producto natural y sus derivados ha conducido a la realización de varias síntesis.

Síntesis de Mori

En 1989 Mori *et al* publican una síntesis convergente de ambreína.¹²³

¹¹⁵ V. Domingo, J. F. Arteaga, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Natural Product Reports* **2009**; 26: 115-134.

¹¹⁶ L. Ružička, F. Lardon, *Helvetica Chimica Acta* **1946**; 29: 912-921.

¹¹⁷ A. Barco, S. Benetti, A. Bianchi, A. Casolari, M. Guarneri, G. P. Pollini, *Tetrahedron* **1995**; 51: 8333-8338.

¹¹⁸ S. A. Taha, *Medical Science Research* **1994**; 22: 97-98.

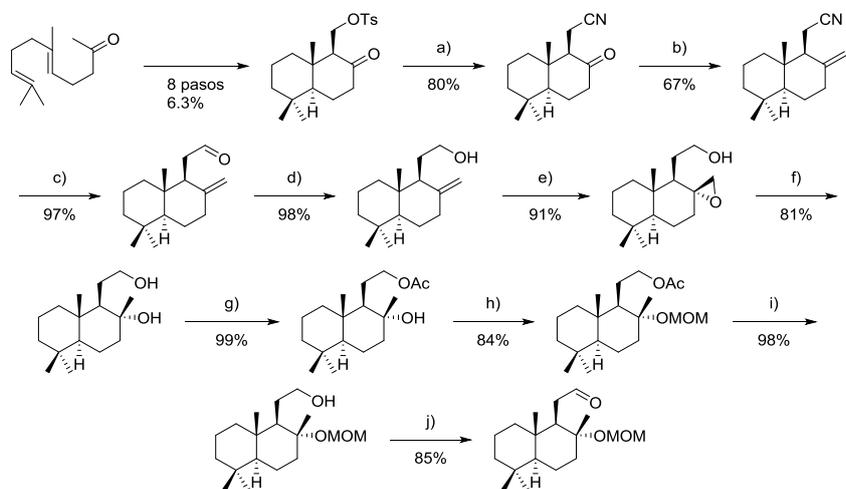
¹¹⁹ M. Raza, M. Alorainy, A. Alghasham, *Food and Chemical Toxicology* **2007**; 45: 1614-1619.

¹²⁰ S. A. Taha, M. Raza, I. E. El-Khawad, *Journal of Ethnopharmacology* **1998**; 60: 19-26.

¹²¹ S. A. Taha, *Japanese Journal of Pharmacology* **1992**; 60: 67-71.

¹²² S. A. Taha, M. W. Islam, A. M. Ageel, *Archives Internatioles de Pharmacodynamie et de Thérapie*. **1995**; 283-294.

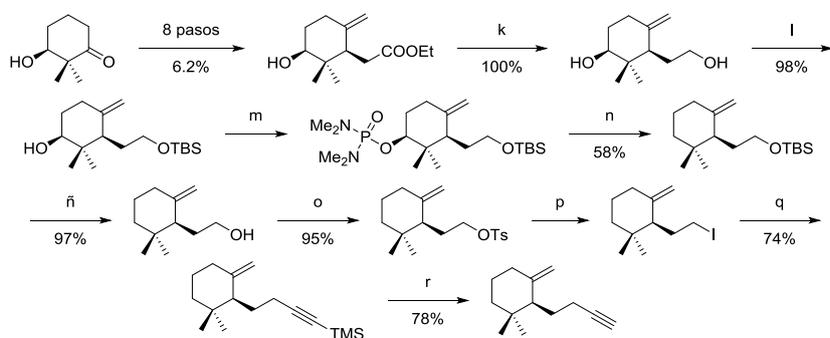
¹²³ K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 361-368.



a) NaCN, DMSO; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, DME; c) DIBALH; d) NaBH_4 , MeOH; e) AMCPB, DCM; f) LiAlH_4 , THF; g) Ac_2O , Py; h) MOMCl, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$; i) K_2CO_3 , MeOH; j) PDC, DCM

Síntesis de ambreína de Mori.

El intermedio bicíclico es preparado a partir de geranilcetona mientras que el síntón monocíclico se obtiene a partir de una hidroxiketona¹²⁴ a la que más tarde hay que aplicar una reducción del hidroxilo secundario por el método de Ireland.¹²⁵



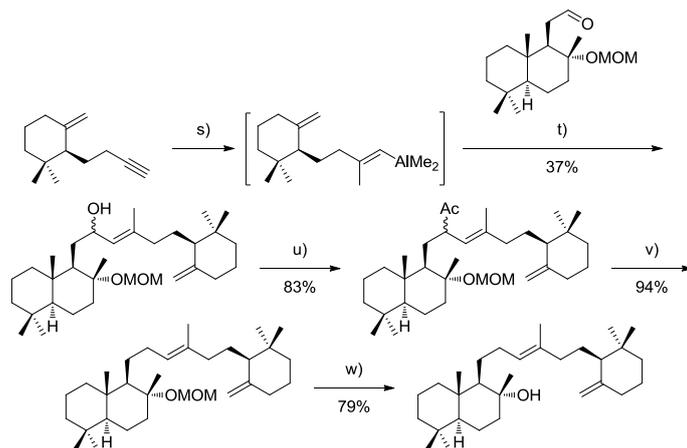
k) LiAlH_4 , THF; l) TBSCl, Et_3N , DCM; m) $n\text{-BuLi}$, $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{POCl}$, DME/TMEDA; n) Li, EtNH_2 , $t\text{-BuOH}$; ñ) HF, MeCN; o) TsCl, Py; p) NaI, NaHCO_3 , Me_2CO ; q) $n\text{-BuLi}$, etiniltrimetilsilano, THF/HMPA; r) K_2CO_3 , MeOH.

Síntesis de ambreína de Mori.

¹²⁴ K. Mori, N. Suzuki, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 287-292.

¹²⁵ R. Ireland, D. Muchmore, U. Hengartner, *Journal of the American Chemical Society* **1972**; 94: 5098-5100.

El acoplamiento entre los dos intermedios se llevó a cabo siguiendo el método de Negishi por formación de un organoalano. Con este método se obtuvo (+)-ambreína tras 39 etapas de reacción y un rendimiento del 0.4%.



s) Cp_2ZrCl_2 , AlMe_2 , DCE; t) $n\text{-BuLi}$, THF/Hexano; u) Ac_2O , DMAP, Py; v) Li, $\text{EtNH}_2/t\text{-BuOH}$; w) HCl, AcOH.

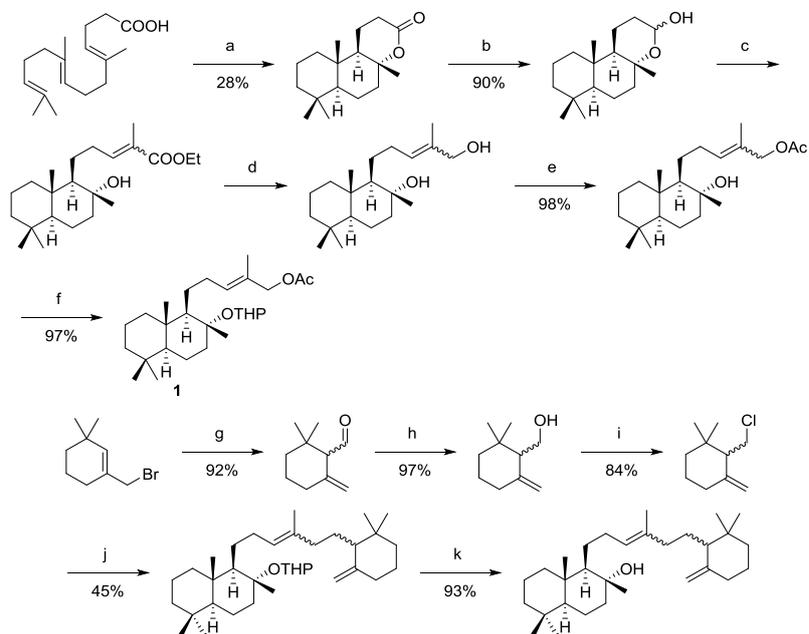
Síntesis de ambreína de Mori.

Síntesis de Oritani (1990)

En 1990 Takayuki Oritani *et al* publican su primera síntesis de ambreína.¹²⁶ Se trata de una síntesis convergente de un intermedio monocíclico y otro bicíclico donde el producto monocíclico se obtiene como una mezcla racémica. La preparación del intermedio bicíclico parte de una ciclación en medio ácido del ácido *E,E*-farnesilacético. La lactona racémica resultante se resuelve mediante la formación de una sal de quinina.¹²⁷ La etapa clave de la síntesis es la unión de los dos intermedios mediante una adición de un magnesiano sobre un bromuro catalizando el proceso con sales de cobre. En esta síntesis se produce ambreína como una mezcla de diastereoisómeros en 14 pasos (la resolución de la lactona requiere 3 pasos) con un rendimiento máximo del 7.6%.

¹²⁶ T. Oritani, K. Yamashita, M. Matsui, *Agricultural and Biological Chemistry* **1990**, 54: 571-573.

¹²⁷ L. Ružička, F. Lardon, *Helvetica Chimica Acta* **1964**, 29: 912-921.

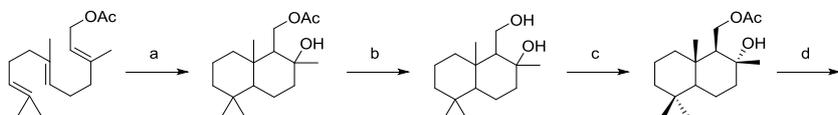


a₁) Ácido clorosulfónico, 2-nitropropano; a₂) resolución de racémico; b) DIBAL-H, THF; c) 1-(etoxicarbonil)etilidentrifenilfosforano, benceno; d) LiAlH₄, Et₂O; e) Ac₂O, Py; f) *p*-TsOH, DHP, benceno; g₁) N,N-dimetilaminoacetonitrilo, K₂CO₃, DMF; g₂) AgNO₃; h) LiAlH₄, Et₂O; i) CCl₄, trioctilfosfina; j) Mg, THF; 1, Li₂CuCl₄, THF; k) AcOH, THF.

Síntesis de ambreína de Oritani.

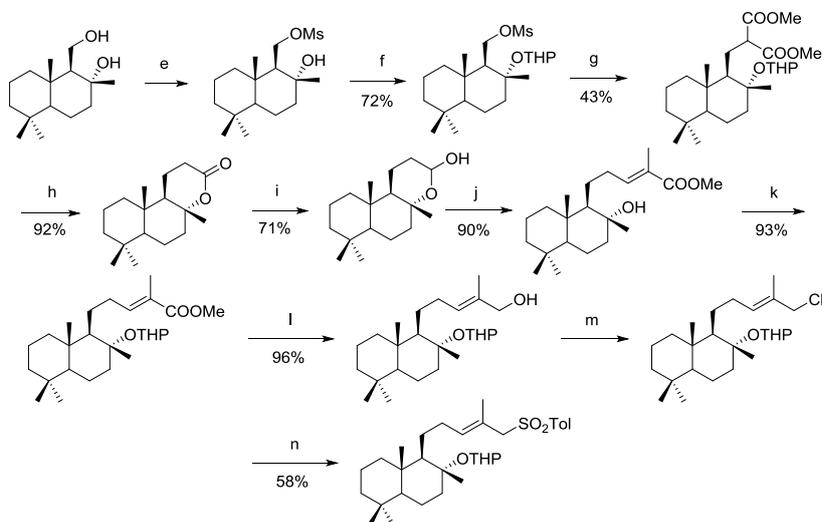
Síntesis de Oritani (1997)

En 1997 Oritani *et al.* publican una segunda síntesis de (+)-ambreína.¹²⁸ Se trata de una síntesis convergente donde el intermedio bicyclico se prepara a partir de acetato de farnesilo. La resolución de la mezcla resultante de la ciclación se llevó a cabo con lipasa PS-30.



Síntesis de ambreína de Oritani.

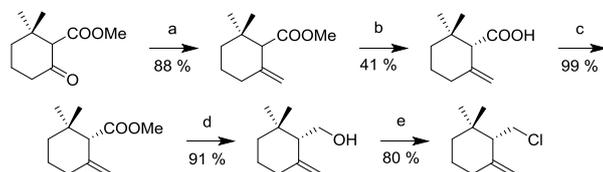
¹²⁸ H. Tanimoto, T. Oritani, *Tetrahedron* **1997**; 53: 3527-3536.



a) ClSO_3H , $i\text{-PrNO}_2$; b) KOH , EtOH ; c) lipasa PS-30, acetato de vinilo, agua; d) KOH , EtOH ; e) MsCl , Piridina; f) DHP , TsOH , DCM ; g) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$, benceno; h₁) KOH , EtOH ; h₂) Tolueno reflujo; i) DIBAL-H , tolueno; j) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$, benceno; k) DHP , TsOH , DCM ; l) LiAlH_4 , Et_2O ; m) LiCl , 2,6-lutidina, MsCl ; n) ToSO_2Na , DMF .

Síntesis de ambreína de Oritani.

El síntón monocíclico se preparó a partir de un beta-cetoéster y la resolución del racémico que se genera se lleva a cabo con (*S*)-1-feniletilamina.¹²⁹



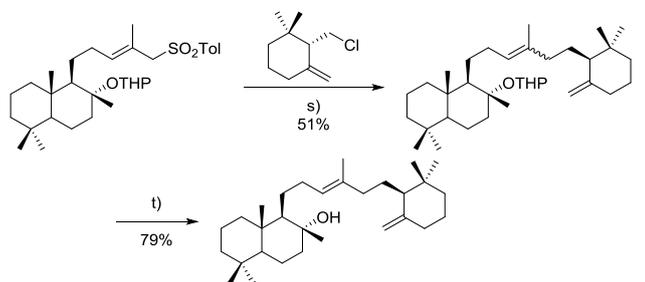
a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, $t\text{-BuOK}$, tolueno; b₁) PhSH , KOK , DMF ; b₂) (*S*)-1-feniletilamina; c) CH_2N_2 ; d) LiAlH_4 , Et_2O ; e) CCl_4 , trioctilfosfina

Síntesis de ambreína de Oritani.

El acoplamiento de las dos partes se hizo por la formación del carbanión del producto bicíclico por desprotonación con *n*-butil litio y posterior adición del cloruro monocíclico. La desulfonación del producto resultante se hizo por el método de Inomata,¹³⁰ dando una mezcla de isómeros *E/Z* en proporción 10:1. Finalmente se obtuvo ambreína por desprotección del grupo tetrahidropiraniolo. Esta síntesis emplea 21 etapas de reacción para obtener (+)-ambreína, con un rendimiento del 0.4%.

¹²⁹ C. Fehr, J. Galindo, *Helvetica Chimica Acta* **1995**; 539-552.

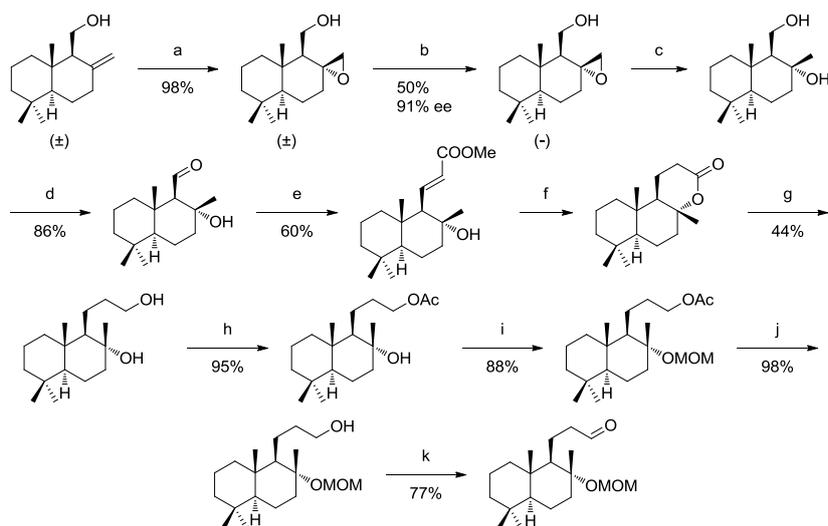
¹³⁰ M. Mori, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake. *Chemistry Letters* **1985**; 451-454.



s₁) *n*-BuLi, THF, HMPA; s₂) LiHBEt₃, [PdCl₂(dppp)], THF; t) (TMS)₂SO₄, MeOH, DCM

Síntesis de ambreína de Oritani.

Síntesis de Akita



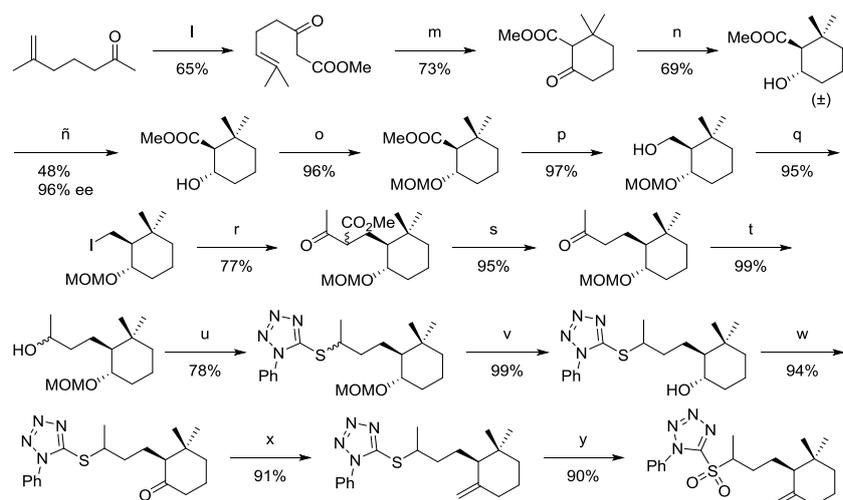
a) AMCPB, DCM; b) lipasa MY-30, (*i*-Pr)₂O; c) LiAlH₄, Et₂O; d) (COCl)₂, DMSO; e) PH₃P=CHCOOMe, Benceno; f) H₂, 20% Pd(OH)₂-C, MeOH; g) LiAlH₄, Et₂O; h) Ac₂O, DMAP, Py; i) MOMCl, DIPEA; j) K₂CO₃, MeOH; k) PDC, DCM

Síntesis de ambreína de Akita.

En 1996, Akita et al. publican la síntesis de la mezcla *E/Z* de ambreína.¹³¹ La parte del bicyclo se preparó a partir de la mezcla racémica de (±)-albicanol. El epóxido de albicanol se resolvió usando una lipasa que acetiló selectivamente el enantiómero (+), dejando libre el (-) con el que se continuó la síntesis.

¹³¹ N. Fujiwara, M. Kinoshita, H. Akita, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**; 17: 3037–3045.

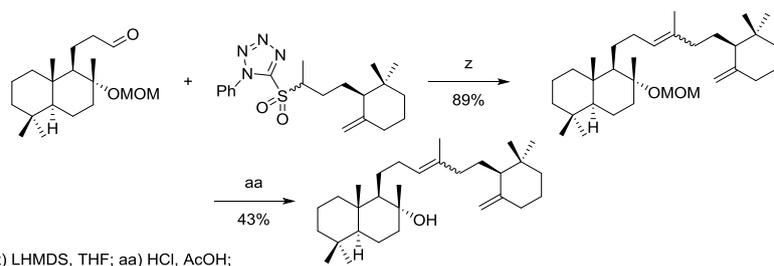
Para la ciclación hacia el síntón monocíclico se empleó como ácido de Lewis cloruro de estaño (IV). Por otra parte la resolución de la mezcla racémica de alcoholes resultante de la reducción de la cetona se llevó a cabo con la lipasa PL-266.



l) NaH, CO(OMe)₂, Et₂O; m) SnCl₄, DCM; n) Bu₂NBH₄, MeOH; ñ) Lipasa PL-266, (i-Pr)₂O; o) MOMCl, DIPEA, DMF; p) LiAlH₄, Et₂O; q) I₂, Ph₃P, imidazol, THF; r) CH₃COCH₂COOMe, NaOMe, MeOH; s) NaOH; t) NaBH₄, MeOH; u) *p*-TsOH, DEAD, Ph₃P, THF; v) HCl, MeOH; w) PCC; x) Ph₃P=CH₂, tolueno; y) H₂O₂, Mo₇O₂₄(NH₄)₆·6H₂O, EtOH

Síntesis de ambreína de Akita.

El acoplamiento de Julia modificado entre el aldehído bicyclico con la sulfona monocíclica se hizo en presencia de bis(trimetilsilil)amida de litio para dar una mezcla *E/Z* en proporción 1:1. Tras desproteger la mezcla de diastereoisómeros, se obtuvo la mezcla *E/Z* de ambreína tras 28 etapas de reacción y un rendimiento global del 0.2%.

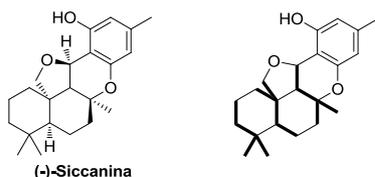


z) LHMDS, THF; aa) HCl, AcOH;

Síntesis de ambreína de Akita.

II.6- Siccanina y Siccanocromenos A y F

Siccanina



(-)-Siccanina.

(-)-Siccanina es un merosesquiterpeno aislado como metabolito minoritario del caldo de cultivo del hongo *Helminthosporium siccans* Drechsler.¹³² La estructura y estereoquímica absoluta de siccanina fueron confirmadas en 1967 mediante análisis cristalográfico de rayos X del *para*-bromosulfonato derivado.¹³³

El hongo *Helminthosporium siccans*, también conocido como *Drechslera siccans*, es un fitopatógeno que parasita gramíneas¹³⁴ como *Lolium sp.* y *Festuca sp.* Las plantas infectadas presentan manchas de color marrón y con el tiempo necrosan e incluso mueren, generando la enfermedad conocida como helminthosporiosis, que afecta a plantas como trigo y cebada.¹³⁵

(-)-Siccanina posee actividad fungicida contra algunas especies de hongos patógenos resistentes tales como *Trichophyton interdigitale*,¹³⁶ *Trichophyton asteroides*, *Epidermophyton sp.*^{137,138} y *Mycosporum sp.*, causantes de micosis en humanos como tiña, pie de atleta e infecciones similares en las uñas de los pies, nariz y cuero cabelludo. Otros estudios también indican que muestra un 50% de inhibición del crecimiento de *Trichophyton mentagrophytes* a concentraciones bajas del orden de 0.3 µg/mL y

¹³² K. Ishibashi, *Journal of Antibiotics, Series A* **1962**; 15: 161-167.

¹³³ K. Hirai, S. Nozoe, K. Tsuda, Y. Iitaka, K. Ishibashi, M. Shirasaka, *Tetrahedron Letters* **1967**; 23: 2177-2179.

¹³⁴ K. Sampson, J.H. Western, *Transactions of the British Mycological Society* **1940**; 24: 255-263.

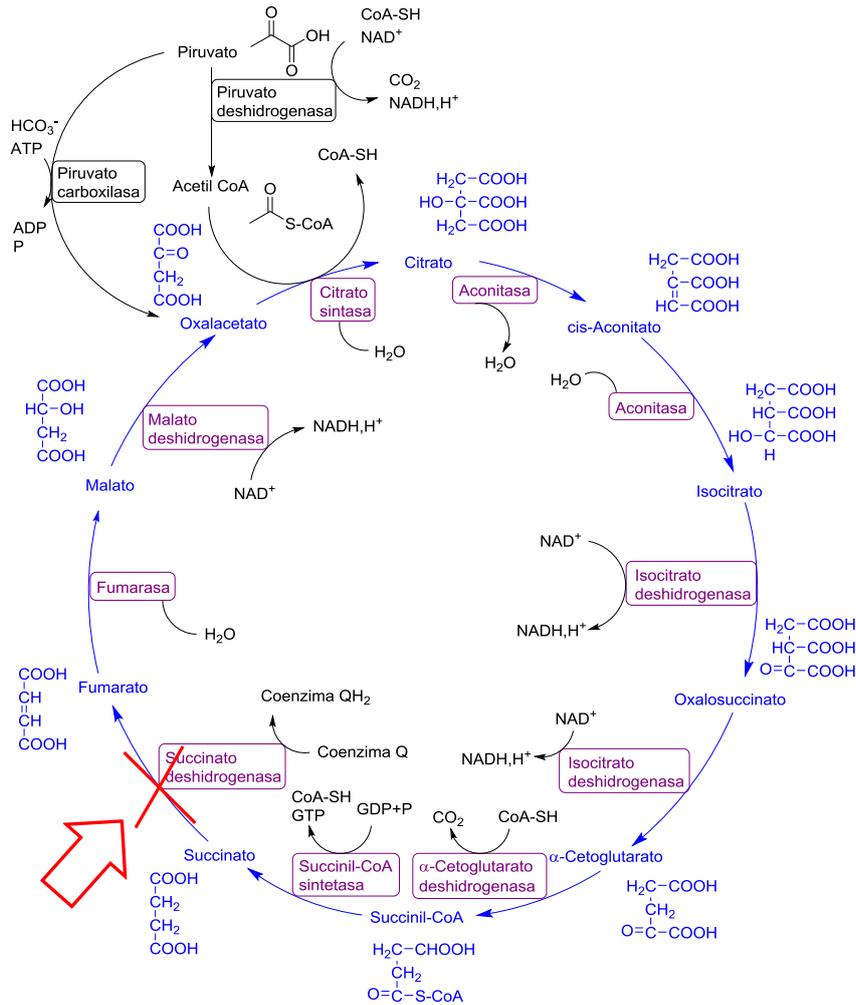
¹³⁵ L. Besnier, *Hojas Divulgadoras del Ministerio de Agricultura* **1971**; Núm. 21-71H: 1-14.

¹³⁶ A. Endo, *Sankyo Kenkyusho Nenpo* **1970**; 22: 25-26.

¹³⁷ M. Arai, K. Nose, M. Nakahara, N. Kitahara, A. Naito, *Sankyo Kenkyusho Nenpo* **1968**; 20: 80-88.

¹³⁸ M. Arai, K. Ishibashi, H. Okazaki, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1969**; 247-252.

Pseudomonas aeruginosa y *P. putida*,¹³⁹ que son unas de las principales causas de infecciones adquiridas en hospitales, debido a su resistencia innata y adquirida frente a los fármacos antimicrobianos. Además, es efectiva para tratar infecciones externas de



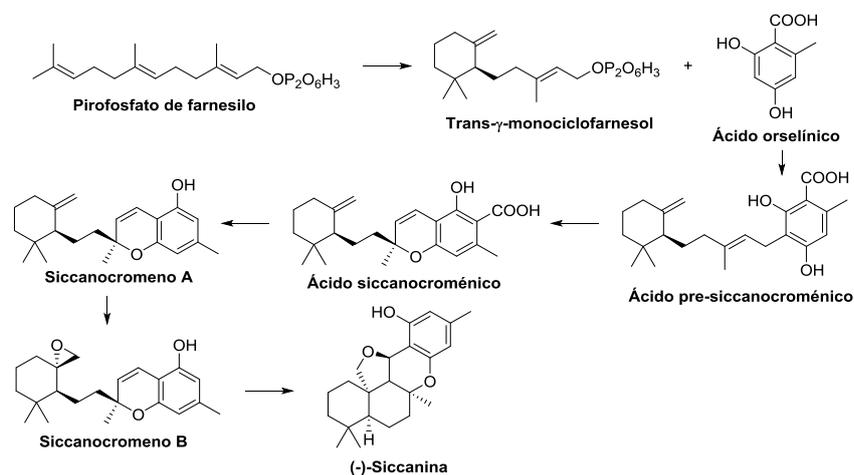
Ciclo de Krebs.

¹³⁹ T. Mogi, T. Kawakami, H. Arai, Y. Igarashi, K. Matsushita, M. Mori, K. Shiomi, S. Omura, S. Harada, K. Kita, *Journal of Biochemistry* **2009**, 146: 383-387.

Candida albicans.¹⁴⁰ Estas propiedades antibióticas dan lugar a diferentes formulaciones patentadas.^{141,142,143,144}

Desde el punto de vista bioquímico, se ha demostrado que siccanina es un inhibidor de la enzima succinato deshidrogenasa mitocondrial de algunos organismos como los antes mencionados.¹⁴⁵ Esta enzima interviene en el ciclo de Krebs, que es el responsable de la respiración celular por degradación de ácido pirúvico hasta dióxido de carbono y de la síntesis de precursores de varios aminoácidos.

Biosíntesis



Biosíntesis de siccanina.

La ruta biosintética de siccanina se propuso al encontrar en el caldo de cultivo de *Helminthosporium siccans* Drechsler otros metabolitos estructuralmente relacionados tales como *trans*- γ -monociclofarnesol, siccanocromeno A y siccanocromeno B.¹⁴⁶ La

¹⁴⁰ M. Matsuki, H. Kanatsu, T. Watanabe, A. Ogasawara, T. Mikami, T. Matsumoto, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2006**; 29: 919-922.

¹⁴¹ S. Page, S. Garg, **2014**; WO 2014121343.

¹⁴² S. Page, **2014** WO 2014121342.

¹⁴³ D. Friedman, A. Besonov, D. Tamarkin, M. Eini, **2006** US 20060269485.

¹⁴⁴ P. Ling, J. Zhang, L. Zhang, A. Dong, M. Zhu, X. Zhang, **2005** CN 1706365.

¹⁴⁵ T. Mogi, T. Kawakami, H. Arai, Y. Igarashi, K. Matsushita, M. Mori, K. Shiomi, S. Omura, S. Harada, K. Kita, *Journal of Biochemistry* **2009**; 146: 383-387.

¹⁴⁶ K. T. Suzuki, S. Nozoe, *Bioorganic Chemistry* **1974**; 3: 72-80.

propuesta fue confirmada incubando los metabolitos de forma aislada, en presencia de ATP junto con células del micelio. La biosíntesis comienza con *trans-trans*-pirofosfato de farnesilo que en presencia de un enzima terpenociclase, forma *trans-γ*-monociclofarnesol. Este se condensa con ácido orselínico dando lugar al ácido presiccanocroménico, constituyendo el primer intermedio con esqueleto merosesquiterpénico, precursor del primer cromeno de la ruta: ácido siccanocroménico. La descarboxilación del ácido siccanocroménico da lugar al siccanocromeno A, el cual, se transforma por epoxidación del metileno exocíclico en siccanocromeno B. Finalmente, una secuencia de ciclaciones en cascada conduce a la formación de los dos ciclos restantes obteniendo como resultado (-)-siccanina.

Las actividades fungicidas y bactericidas exhibidas, junto con su gran selectividad, hacen del antibiótico (-)-siccanina, un cabeza de serie para la obtención de nuevos fármacos capaces de inhibir la enzima succinato deshidrogenasa bacteriana. Esta relevancia en el campo de la biomedicina ha propiciado que (-)-siccanina sea el objetivo de tres aproximaciones sintéticas.^{147,148}

Síntesis de Kato

En 1981, Kato *et al.* publican la primera síntesis racémica de siccanina^{149,150} y siccanocromeno E. Se trata de una síntesis convergente donde se obtiene una mezcla diastereomérica de siccanina en 20 etapas de reacción alcanzando un rendimiento del 2.55%. Esta síntesis comienza a partir de dimetil- γ -cetopimelato.¹⁵¹ Para el acoplamiento de los dos sintones (terpénico y aromático) se genera *in situ* un organolítico a partir del orcinol dimetil éter, que se acopla con el aldehído α,β -insaturado preparado de un sustrato racémico. La formación del anillo de cromano se consigue por desprotección de uno de

¹⁴⁷ H. Liu, B. Ramani, *Tetrahedron Letters* **1988**; 29: 6721-6724.

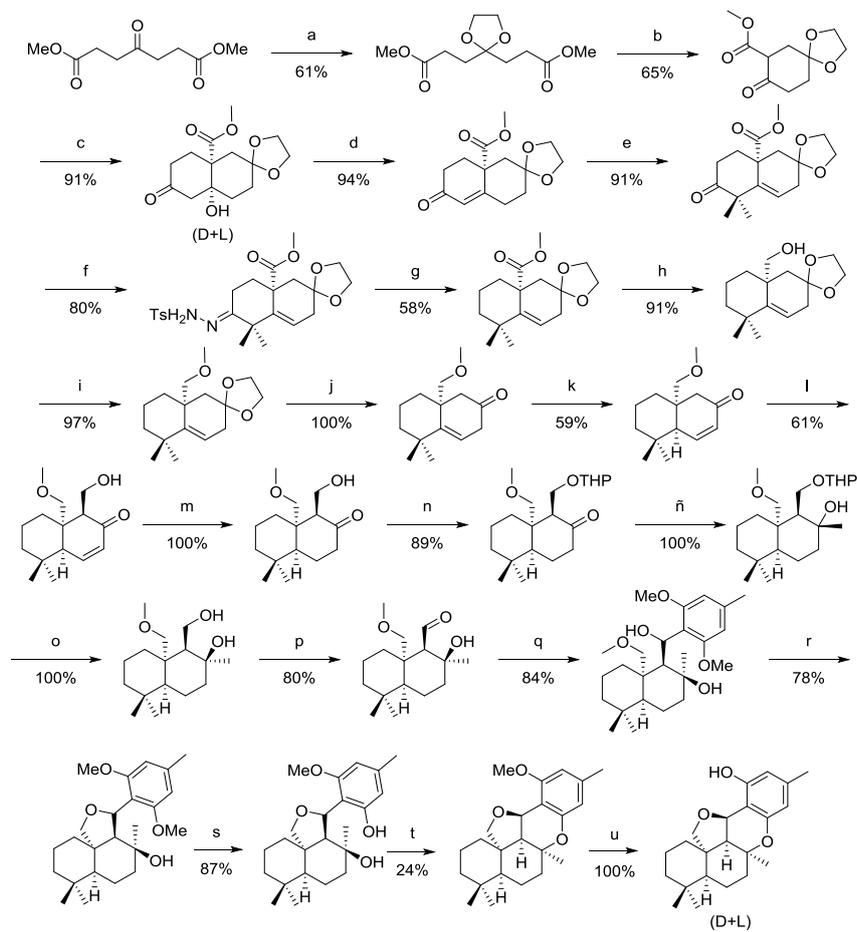
¹⁴⁸ M. Kato, Y. Matsumura, K. Heima, A. Yoshikoshi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1988**; 61: 1991-1998.

¹⁴⁹ M. Kato, K. Heima, Y. Matsumura, A. Yoshikoshi, *Journal of the American Chemical Society* **1981**; 103: 2434-2435.

¹⁵⁰ M. Kato, Y. Matsumura, J. Heima, N. Fukamiya, C. Kabuto, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1987**; 43: 711-722.

¹⁵¹ R. M. Lukes, G. I. Poos, L. H. Sarett, *Journal of the American Chemical Society* **1952**; 74:1401-1405.

los fenoles del orcinol, deshidratación del alcohol drimánico y posterior ataque del fenol sobre el doble enlace que se había generado.

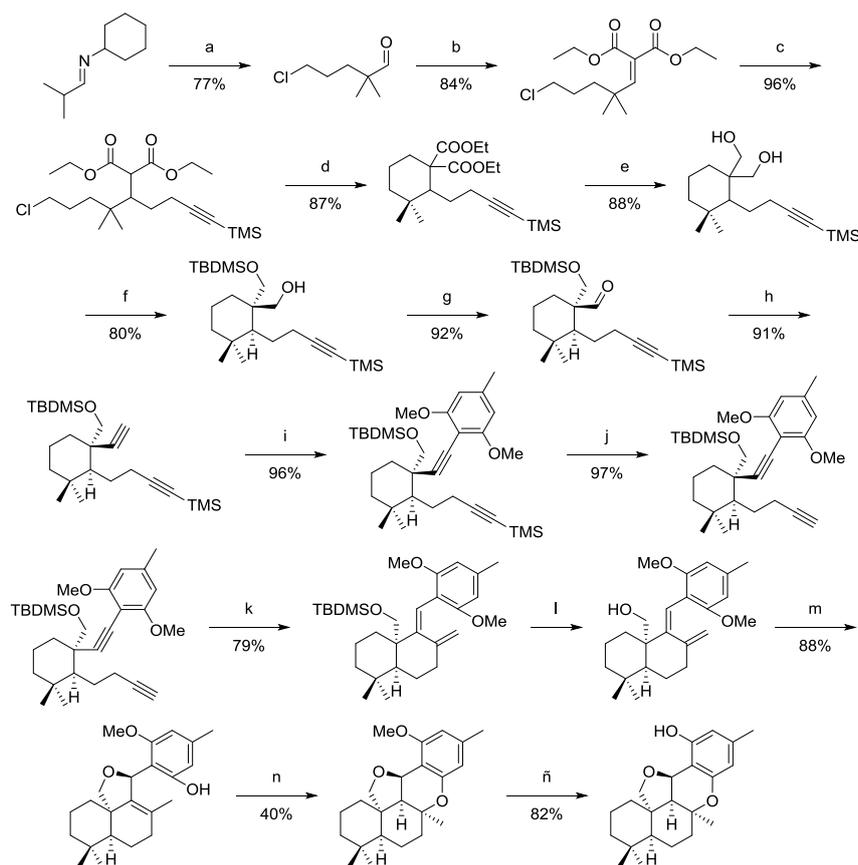


a) Etilenglicol, *p*-TsOH, benceno; b) Éter, NaH; c) Metil vinil cetona, NaOMe, MeOH; d) NaOMe, MeOH; e) MeI, *t*-BuOK, *t*-BuOH; f) *p*-TsNNH₃, MeOH; g) NaB(CN)H₃, DMF; h) LiAlH₄, DME; i) MeI, NaH, DMF; j) *p*-TsOH, acetona; k) *p*-TsOH, MeOH; l) LDA, DME; m) H₂, Pd-C, EtOH; n) DHP, PPTS, DCM; ñ) MeLi, DME; o) PPTS, EtOH; p) PCC, DCM; q) *n*-BuLi, orcinol dimetil éter, DME; r) C₃H₉N·HCl, DCM; s) NaSEt, DMF; t) BF₃·Et₂O, DCM; u) NaSEt, DMF.

Síntesis de siccanina de Kato.

Síntesis racémica de Trost (1996)

En 1996, Barry Trost *et al.* publicaron la segunda síntesis racémica de siccanina.¹⁵²



a) $I(CH_2)_3Cl$, LDA, THF; b) dietil malonato, $TiCl_4$, THF, Py; c) (4-yodobut-1-in-1-il)trimetilsilano, *n*-BuLi, CuCN, Et_2O ; d) NaI, Cs_2CO_3 , tamices moleculares, acetona; e) $LiAlH_4$, THF; f) TBDMSCl, DMAP, trietilamina, DCM; g) PCC, celita, DCM; h) $(CH_3O)_2P(O)-CHN_2$, NaHMDS, THF; i) morfolina, I_2 , PhH; Dimetil orcinol, *n*-BuLi, THF, CuCN; j) K_2CO_3 , MeOH; k) $(dba)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$, trifurilfosfina, $(C_2H_5)_3SiH$, $NaHCO_2$, PhCH₃; l) *p*-TsOH, MeOH; m) NaH, EtSH, DMF; n) $BF_3 \cdot Et_2O$, DCM; ñ) *p*-TsOH, MeOH.

Síntesis de siccanina de Trost.

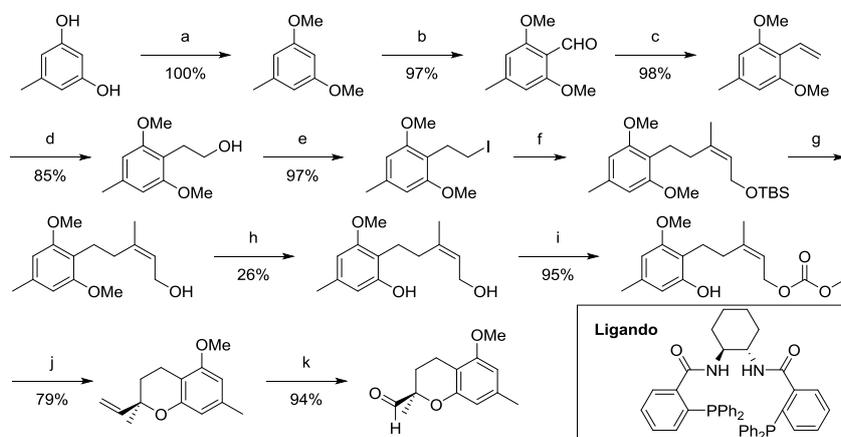
En esta síntesis se obtiene siccanina racémica en 13 pasos con un rendimiento del 8.4%. También se trata de una síntesis convergente donde los intermedios se unen mediante un acoplamiento catalizado con cobre. Como paso clave se desarrolla una

¹⁵² B. M. Trost, F. J. Fleitz, W. J. Watkins, *Journal of the American Chemical Society* **1996**; 118: 5146-5147.

cicloisomerización catalizada por paladio para formar el bicyclo del drimano. Cabe destacar también la formación final del anillo de cromano con trifluoruro de boro.

Síntesis enantioselectiva de Trost (2003)

En 2003 el profesor Trost vuelve a publicar otra síntesis de siccanina, esta vez enantioselectiva.^{153,154} Se trata de una síntesis convergente cuyo principal paso es una alquilación alílica asimétrica catalizada por complejos quirales de paladio.



a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetona; b) $n\text{-BuLi}$, TMEDA, Et_2O , DMF; c) $\text{PPh}_3=\text{CH}_2$; d) pinacolborano, THF, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, H_2O_2 , NaOH; e) PPh_3 , I_2 , imidazol, THF; f) $t\text{-BuLi}$, ZnCl_2 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $n\text{-BuLi}$; g) TBAF, THF; h) $n\text{-PrSLi}$, HMPA. i) ClCO_2Me , Py, CH_2Cl_2 ; j) Pd_2dba_3 , ligando quiral, AcOH, DCM, k) OsO_4 , NMO, NaIO₄, H₂O.

Síntesis de siccanina de Trost.

El intermedio del cromano se obtiene a partir de orcinol en 12 pasos con un 11.7% de rendimiento. El origen de la enantioselectividad reside en una alquilación alílica asimétrica catalizada por un complejo de paladio con ligandos quirales para formar el esqueleto de cromano.¹⁵⁵

El segundo sintón se obtiene a partir de un cetoéster comercial en 6 pasos, siguiendo los pasos usados por el grupo de Oritani en 1997 en su síntesis de ambreína,¹⁵⁶

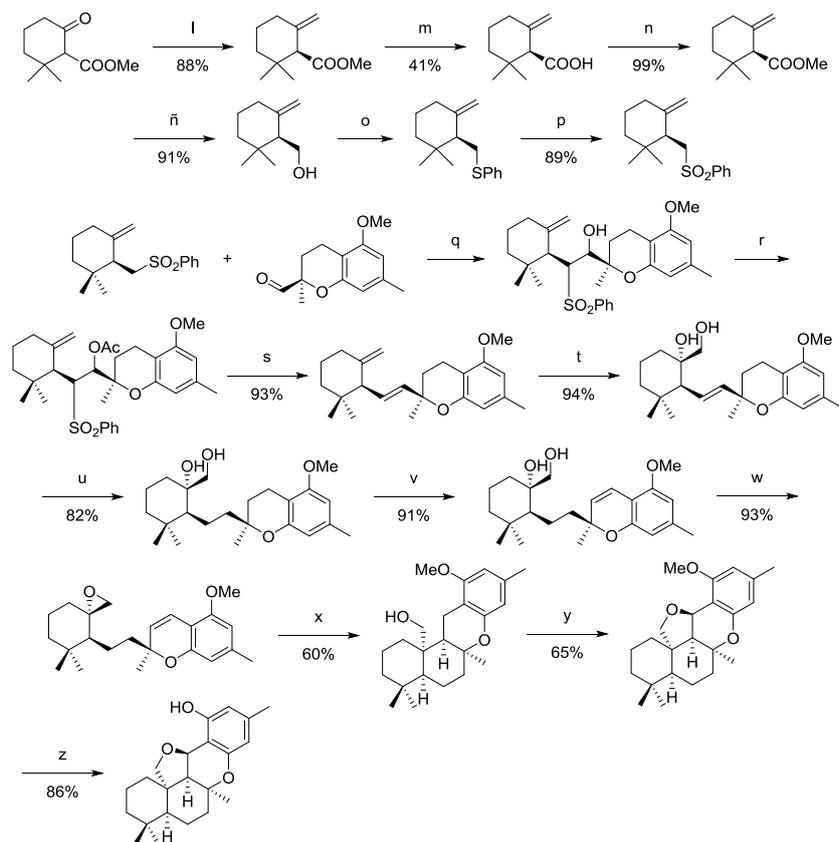
¹⁵³ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**; 42: 3943-3947.

¹⁵⁴ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

¹⁵⁵ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, C. Syvain, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 11966-11983.

¹⁵⁶ H. Tanimoto, T. Oritani, *Tetrahedron* **1997**; 53: 3527-3536.

en la que se precisa una resolución de racémicos según el protocolo de Takács-Novak¹⁵⁷ con un rendimiento del 28.9%.



l) PPh_3MeBr , $t\text{-BuOK}$, tolueno; m_1) PhSH , KOH , DMF ; m_2) (S)-1-feniletilamina; n) CH_2N_2 ; \tilde{n}) LiAlH_4 , Et_2O ; o) PhSH , DIAD , PPh_3 , THF ; p) Oxona, MeOH ; q) $n\text{-BuLi}$, THF ; r) $n\text{-BuLi}$, Ac_2O ; s) $\text{Na}(\text{Hg})$, Na_2HPO_4 ; t) $\text{ADMix-}\beta$, MeSO_2NH_2 , $t\text{-BuOH}$, agua; u) PtO_2 , H_2 ; v) DDQ ; w_1) $p\text{-TsCl}$, DMA ; w_2) NaH ; x) Cp_2TiCl_2 , Mn , THF ; y) $\text{Ph}(\text{OAc})_2$, l_2 ; z) NaSEt , DMF .

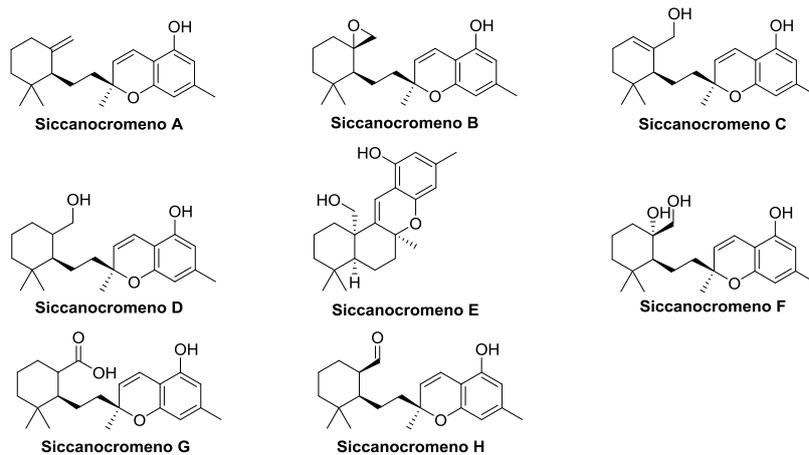
Síntesis de siccantina de Trost.

Para la fusión de los sintones, el profesor Trost opta por una olefinación de Julia y en la formación del segundo anillo de drimano hace uso de una reacción radicalaria con dicloruro de titanoceno y manganeso. Como resumen, el profesor Trost obtiene (-)-siccantina con un rendimiento total de 0.2% empleando 27 pasos.

¹⁵⁷ C. Fehr, J. Galindo, *Helvetica. Chimica Acta* **1995**; 539-552.

Siccanocromenos A y F

Los siccanocromenos A-H son sustancias relacionadas biosintéticamente con siccanina. Fueron aisladas del caldo de cultivo del hongo *Helminthosporium siccanis* Drechsler en un escrutinio más exhaustivo tras el descubrimiento de siccanina.^{158,159,160,161}



Siccanocromenos

Los siccanocromenos son productos naturales, excepto los siccanocromenos D y G, que pueden ser artefactos generados en el medio básico de extracción, por una reacción de desproporción de Cannizzaro. Algunos siccanocromenos y derivados presentan actividad antibiótica frente a *Staphylococcus aureus*.¹⁵⁹



Siccanocromenos F y H

¹⁵⁸ M. Matsuk, H. Kanatsu, T. Watanabe, A. Ogasawara, T. Mikami, T. Matsumoto, *Biological and Pharmacological Bulletin* **2006**; 919-922.

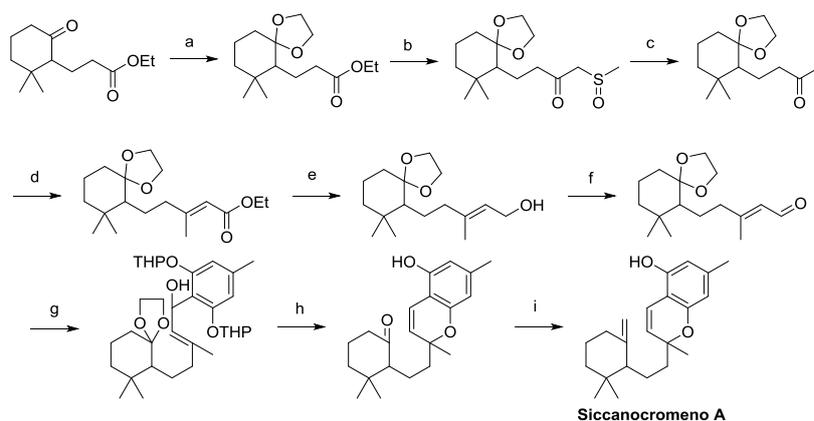
¹⁵⁹ K. T. Suzuki, S. Nozoe, *Bioorganic Chemistry* **1974**; 3: 72-80.

¹⁶⁰ M. Kato, Y. Matsumura, K. Heima, N. Fukamiya, C. Kabuto, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1987**; 43: 711-722.

¹⁶¹ M. Kato, K. Heima, Y. Matsumura, A. Yoshikoshi, *Journal of the American Chemical Society* **1981**; 103: 2434-2435.

Tanto siccanocromeno F como siccanocromeno H, se encuentran en la naturaleza como mezclas epiméricas en C5 (Figura 2.B-2).

Síntesis de Nozoe



a) etilenglicol, *p*-TsOH, benceno; b) NaH, DMSO, THF; c) Al(Hg), THF, H₂O; d) DMSO, NaH, etildietilfosfonacetato; e) LiAlH₄, Et₂O; f) hexano, MnO₂; g) bis-tetrahidropiraniil orcinol, *n*-BuLi, hexano; h) ácido oxálico, THF; i) NaH, DMSO, PPh₃MeBr;

Síntesis de Nozoe

La primera síntesis racémica de siccanocromeno A se debe a Nozoe *et al.*^{162,163} Se trata de una síntesis convergente, en la que se genera un organolitio *in situ* a partir del orcinol, para acoplarlo a un aldehído α,β -insaturado y mediante un posterior tratamiento en medio ácido se sintetiza el esqueleto de cromano. Se obtiene un rendimiento inferior al 5% de una mezcla racémica de 2 diasterómeros.

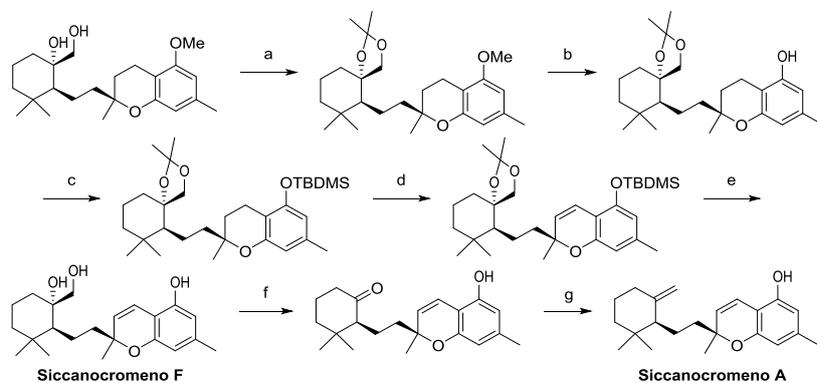
Síntesis de Trost

En la publicación de la síntesis enantioselectiva de siccanina de 2004,¹⁶⁴ Trost *et al.* llevan a cabo las síntesis de siccanocromeno A y de siccanocromeno F.

¹⁶² S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron Letters* **1969**; 3017-3020.

¹⁶³ S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron* **1971**; 6073-6081.

¹⁶⁴ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

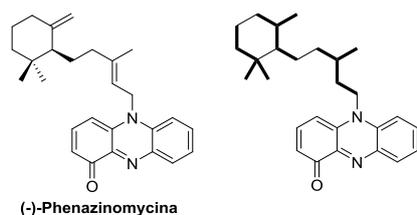


a) 2-metoxipropeno, CSA, DCM; b) NaSEt, DMF; c) TBDMSCl, DMAP, Et₃N, DCM; d) DDQ, PhH; e) *p*-TsOH, MeOH, H₂O; f) NaIO₄, acetofenona, H₂O; g) NaH, DMSO, PPh₃MeBr;

Síntesis de Trost

En esta síntesis, emplea un intermedio de la síntesis de siccanina para sintetizar siccanocromeno F en 21 pasos, con un 0.9% de rendimiento. La degradación oxidativa de siccanocromeno F supone a su vez la síntesis formal de siccanocromeno A, empleando un intermedio de la síntesis de Nozoe. De esta forma obtiene siccanocromeno A en un total de 23 pasos con un rendimiento del 0.6%.

II.7- Phenazinomycina



Phenazinomycina.

Phenazinomycina es un merosesquiterpeno aislado de micelios de cultivos de *Streptomyces* sp. WK-2057 por Omura y colaboradores. Ha demostrado citotoxicidad in vitro frente a las líneas P388 y P388 resistente a doxorubicina (ambas de leucemia), y en vivo contra la línea S180 en roedores.¹⁶⁵ También ha demostrado poseer actividad antibiótica frente a bacterias *Gram*-positivas.¹⁶⁶ La configuración absoluta fue determinada por comparación de sus productos de degradación con trixagol.¹⁶⁷

Síntesis de (-)-Phenazinomycina

En 1997 Kinoshita y Kitahara publican¹⁶⁸ la primera y única síntesis de (-)-phenazinomycina. Se trata de una síntesis convergente donde el intermedio terpénico lo obtiene a partir de una hidroxicetona común a la usada en la síntesis de ambreína de Mori.^{169,170} La bromación del hidroxilo alílico se lleva a cabo siguiendo el procedimiento de Stork.¹⁷¹ El intermedio nitrogenado es obtenido según la metodología desarrollada por Mori *et al.* para la síntesis de phenazinonas. La unión de ambos intermedios se consiguió por el tratamiento del bromo derivado con difluoro tris(dimetilaminosulfuro)trimetilsililo

¹⁶⁵ S. Funayama, S. Eda, K. Komiyama, S. Omura, T. Tokunaga, *Tetrahedron Letters* **1989**; 30: 3151-3154.

¹⁶⁶ S. Omura, S. Eda, S. Funayama, K. Komiyama, Y. Takahashi, H. Woodruff, *Journal of Antibiotics* **1989**; 30: 1037-1042.

¹⁶⁷ T. J. de Pascual, E. Caballero, C. Caballero, M. Medarde, A. F. Barrero, M. Grande, *Tetrahedron Letters* **1978**; 19: 3491-3494.

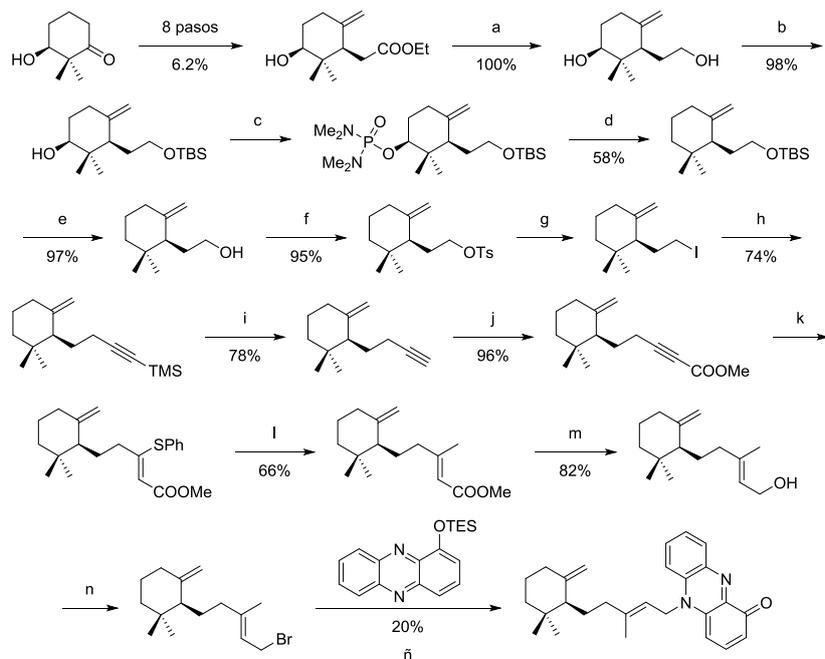
¹⁶⁸ Y. Kinoshita, T. Kitahara, *Tetrahedron Letters*. **1997**; 28: 4993-4996.

¹⁶⁹ K. Mori, N. Suzuki, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 287-292.

¹⁷⁰ K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 361-368.

¹⁷¹ G. Stork, P. A. Grieco, M. Gregson, *Tetrahedron* **1969**; 18: 1393-1395.

(TASF) bajo alta presión.¹⁷² Kinoshita *et al.* preparan phenazinomycina con esta estrategia en 23 etapas de reacción con un rendimiento del 0.2%.

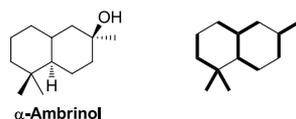


a) LiAlH_4 , THF; b) TBSCl, Et_3N , DCM; c) *n*-BuLi, $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{POCl}$, DME/TMEDA; d) Li, EtNH_2 , *t*-BuOH; e) HF, MeCN; f) TsCl, Py; g) NaI, NaHCO_3 , Me_2CO ; h) *n*-BuLi, etiniltrimetilsilano, THF/HMPA; i) K_2CO_3 , MeOH; j) *n*-BuLi, THF; k) PhSH, NaOH/MeOH; l) MeMgI-CuI , THF; m) DIBAL-H, tolueno; n) *n*-BuLi, $\text{Ph}_3\text{CH/THF-HMPA}$; TsCl, LiBr; ñ) DCM, TASF, 14Kbar.

Síntesis de phenazinomycina.

¹⁷² Y. Kinoshita, H. Watanabe, T. Kitahara, K. Mori, *Synlett* **1995**; 186-188.

II.8- α -Ambrinol



α -Ambrinol.

α -Ambrinol es un norisoprenoide de trece átomos de carbono C_{13} que se encuentra de forma natural en el ambar gris¹⁷³, una secreción biliar del cachalote (*Physeter macrocephalus*). El ambar gris presenta un aroma muy apreciado en perfumería originado por la degradación natural de ambreína en presencia del agua de mar, oxígeno del aire y luz solar, dando lugar a norisoprenoides como ambrinol, iononas y ambrox®. Estos norisoprenoides poseen propiedades organolépticas que los hacen interesantes para la industria perfumera como fijadores y aromas.

Debido al alto impacto de esta molécula en la industria, existe una gran cantidad de síntesis publicadas^{174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186} y patentadas,^{187,188,189,190,191,192} de modo que aquí únicamente se hará referencia a aquellas provenientes de la degradación de ambreína y a las enantioselectivas.

¹⁷³ K. Awano, S. Ishizaki, O. Takazawa, T. Kitahara, *Flavour and Fragrance Journal* **2005**; 20: 18-21.

¹⁷⁴ M. Stoll, M. Hinder, *Helvetica Chimica Acta* **1955**; 38: 1593-1597.

¹⁷⁵ A. G. Armour, G. Buchi, A. Eschenmoser, A. Storni, *Helvetica Chimica Acta* **1959**; 42: 2233-2244.

¹⁷⁶ O. Takazawa, H. Tamura, K. Kogami, K. Hayashi, *Chemistry Letters* **1980**; 10: 1257-1258.

¹⁷⁷ T. Kawanobe, K. Kogami, K. Hayashi, M. Matsui, *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**; 48: 461-464.

¹⁷⁸ M. Iwamoto, T. Kawanobe, M. Ito, K. Kogami, M. Matsui, *Developments in Food Science* **1988**; 18: 797-799.

¹⁷⁹ M. Yamashita, K. Nishii, K. Matsumiya, R. Suemitsu, *Chemistry Express* **1989**; 4: 33-35.

¹⁸⁰ K. Awano, H. Tamura, *Koryo* **2003**; 219: 139-145.

¹⁸¹ C. Tsangarakis, M. Stratakis, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**; 347: 1280-1284.

¹⁸² C. Efe, C. Tsangarakis, I. Lykakis, C. Raptis, M. Stratakis, *Synlett* **2008**; 11: 1635-1638.

¹⁸³ C. Tsangarakis, M. Stratakis, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**; 19: 4435-4439.

¹⁸⁴ X. Ye, J. Chen, Y. Yue, *Jingxi Huagong* **2009**; 26: 373-375.

¹⁸⁵ S. Serra, *Flavour and Fragrance Journal* **2013**; 28: 46-52.

¹⁸⁶ E. Jegou, J. Polonsky, E. Lederer, K. Schulte-Elte, B. Egger, G. Ohloff, *Nouveau Journal de Chimie* **1977**; 1: 529-531.

¹⁸⁷ H. Strickler, **1978**; DE 2733928.

¹⁸⁸ **1981**; JP 56150033.

¹⁸⁹ B. Willis, R. Mack, P. Christenson, **1982**; WO 8200030.

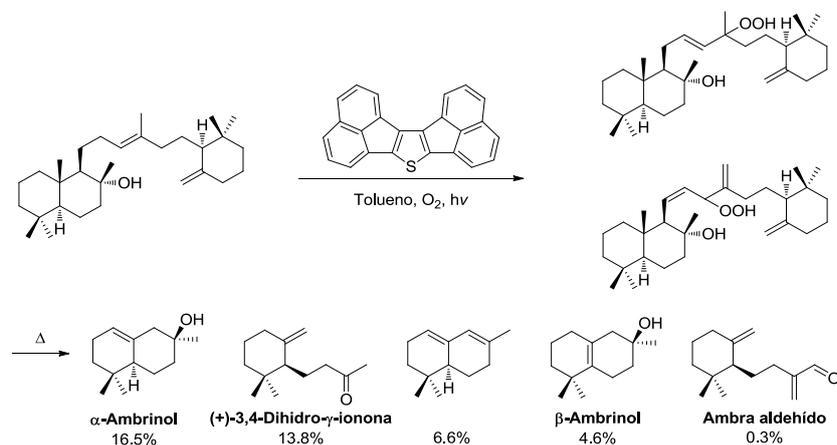
¹⁹⁰ P. Naegeli, **1991**; EP 406572.

¹⁹¹ B. Uirisu, F. Kurisutenson, R. Matsuku, **1994**; JP 06316542.

¹⁹² A. F. Barrero, M. Herrador, P. Arteaga, H. Rodríguez, **2009**; ES 2324761.

Degradación de Ohloff

En esta síntesis que se ha mencionado para la obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona, se simulan las condiciones de degradación de la ambreína.¹⁹³ La utilización de este material de partida no es muy apropiada ya que la ambreína sólo se encuentra de forma natural en el ambar gris cuya obtención hoy en día es muy limitada. Esta degradación emplea radiación ultravioleta para generar una especie oxígeno singlete que formará un intermedio hidropéroxido que tras un posterior tratamiento térmico se descompone hasta los productos finales. Como fotosensibilizador emplea dinaftilentiófeno para sustituir las porfirinas presentes en el ambar gris. En este caso, se obtiene α -ambrinol con un rendimiento del 16.5% en una sola etapa.



Degradación de ambreína de Ohloff.

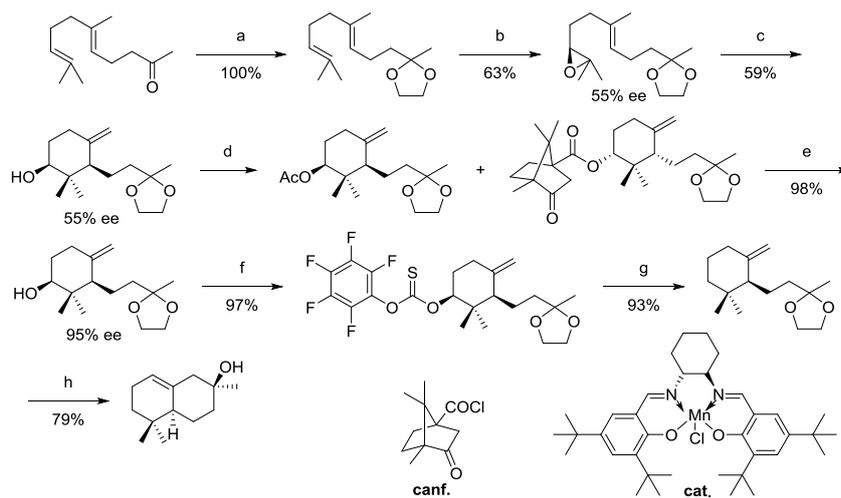
Síntesis de Oltra

En 2008 Oltra *et al.* publican la primera síntesis enantioselectiva de (-)- α -ambrinol.¹⁹⁴ Se trata de una síntesis lineal que comienza con geranilacetona. La epoxidación mediante el método de Jacobsen permite obtener un 55% de exceso enantiomérico. Esta mezcla enriquecida se resuelve por una protección del producto ya

¹⁹³ G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, B. L. Mueller, Bernard L. *Helvetica Chimica Acta* **1977**; 60: 2763-2766.

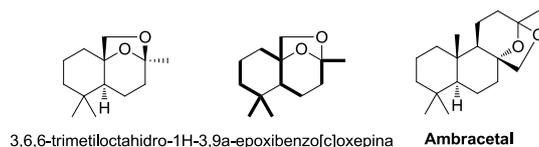
¹⁹⁴ J. Justicia, A. G. Campaña, B. Bazdi, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Advances. Synthesis and Catalysis* **2008**; 350: 571-576.

ciclado con un cloruro de ácido (-)-1S-canfánico, que reacciona a mayor velocidad con el producto (-). Con este método se obtiene (-)- α -ambrinol en 8 etapas de reacción y un rendimiento del 26%.



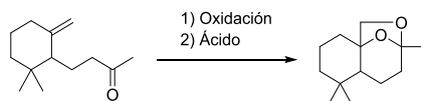
Síntesis de Oltra.

II.9- (3R,5aS,9aS)-3,6,6-trimetiloctahidro-1H-3,9a-epoxibenzo[c]oxepi- na



Análogo de ambracetol.

(3R,5aS,9aS)-3,6,6-Trimetiloctahidro-1H-3,9a-epoxibenzo[c]oxepina es un norisoprenoide tricíclico, análogo de ambracetol, que posee propiedades olorosas. Debido a estas propiedades se emplea en perfumería. Las síntesis de esta molécula se basan en la epoxidación de dihidro- γ -ionona y formar después el cetal en medio ácido.^{195,196,197,198,199,200}



Síntesis por oxidación y tratamiento ácido.

¹⁹⁵ S. Serra, *Flavour and Fragrance Journal* **2013**; 28: 46-52.

¹⁹⁶ H. R. Schenk, H. Guttman, O. Jeger, L. Ružička, *Helvetica Chimica Acta* **1954**; 37: 543-546.

¹⁹⁷ B. Kongkathip, N. Kongkathip, S. Janthorn, D. Virarangsiyakorn, *Chemistry Letters* **1999**; 51-52.

¹⁹⁸ G. Ohloff, C. Vial, *Helvetica Chimica Acta* **1977**; 60: 2767-2769.

¹⁹⁹ L. Ružička, O. Jeger, **1964**; US 3144465 19640811.

²⁰⁰ F. Andre, R. Firmenich, G. Firmenich, R. Firmenich, **1957**; GB768685 19570220.

II.10- Ciclaciones Biomiméticas en la Síntesis de Terpenoides

La familia de los productos naturales denominados “terpenos” se caracteriza por poseer una gran variedad estructural. En buena medida, es originada por el diferente número de unidades de isopreno que componen las subfamilias de terpenos, pero la razón principal reside en los procesos biosintéticos de ciclación que a través de intermedios carbocatiónicos, transforman precursores poliprénicos acíclicos en muchos esqueletos distintos de terpenos cíclicos. Las ciclasas de terpenos pueden originar compuestos mono- o policíclicos y también diferentes tamaños de ciclo.

Dado el inmenso número de terpenos naturales con estructuras cíclicas que poseen interés industrial o actividades biológicas relevantes, su síntesis ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación. Dentro de diferentes estrategias sintéticas a aplicar, aquellas que plantean la construcción de los esqueletos cíclicos mediante ciclaciones no enzimáticas han adquirido una especial relevancia debido a su gran eficacia con economía de etapas, permitiendo en algunas ocasiones el cierre de varios ciclos y la creación de múltiples centros estereogénicos en una sola etapa.^{201,202,203}

Ciclaciones catiónicas

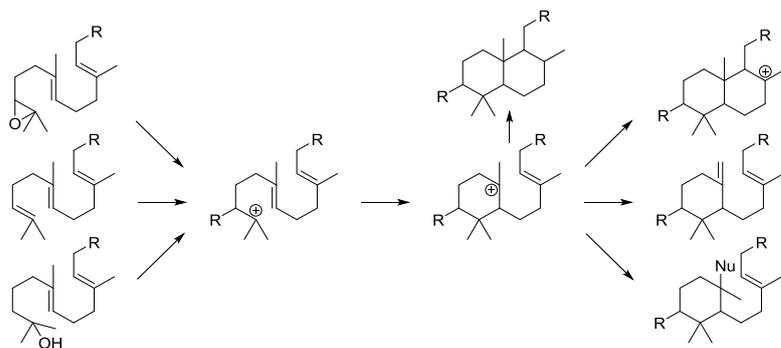
Las ciclaciones catiónicas biomiméticas de polienos están basadas en la generación de un carbocatión en el sustrato de partida, el cual origina con los dobles enlaces, procesos de ciclación que evolucionan hacia olefinas por pérdida de un protón o dando alcoholes u otras funciones si hay agua o nucleófilos en el medio. La generación del carbocatión iniciador del proceso de ciclación puede realizarse sobre el polieno como tal o sobre sus derivados oxidados (epóxidos y alcoholes). Una vez generado el carbocatión, las ciclaciones siguientes tienen mecanismos similares. En la década de 1960 se empiezan a poner a punto estrategias que conducen a ciclaciones de polienos con resultados diversos. La funcionalización apropiada de los polienos confirió al carbocatión

²⁰¹ T. Yoshimura, *Tetrahedron Letters* **2014**; 55: 5109-5118.

²⁰² A. Behr, A. Vorholt, K. Ostrowski, T. Seidensticker, *Green Chemistry* **2014**; 16: 982-1006.

²⁰³ S. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Organic Chemistry Frontiers* **2014**; 1: 15-33.

la posibilidad de dar ciclaciones, permitiendo el uso de estas reacciones como etapa clave en la construcción de numerosos terpenos policíclicos y convirtiéndolas en una herramienta eficiente en síntesis orgánica.

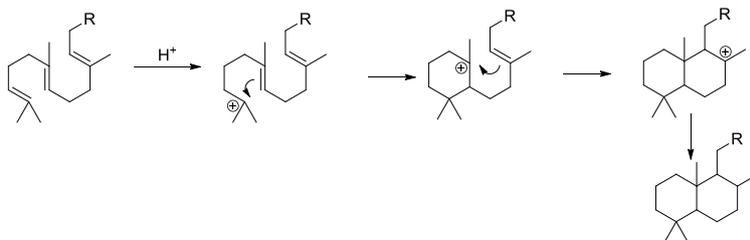


Esquema general de ciclaciones de poliprenoides.

Ciclaciones de poliprenos iniciadas sobre doble enlace

En ellas los carbocationes que inician el proceso de ciclación se generan a partir de los alquenos por reacciones de adición electrofílica sobre un doble enlace.

Ácidos de Brønsted



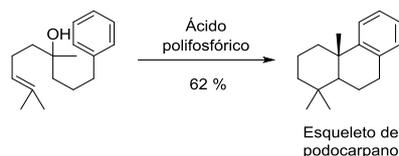
Ciclaciones catalizadas por ácidos de Brønsted.

En la década de 1960 Nasipuri et al emplearon ácido polifosfórico para generar podocarpanos a partir de alcoholes^{204,205} previamente deshidratados para generar el correspondiente polieno. En el ejemplo presentado se observa la captura del catión

²⁰⁴ D. Nasipuri, R. Bhattacharya, C. Ghosh, *Journal of the Chemical Society Serie (C)* **1969**; 782-786.

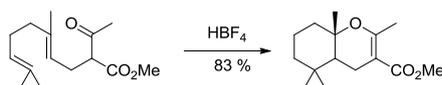
²⁰⁵ D. Nasipuri, M. Guha, *Journal of the Chemical Society* **1962**; 4248-4252.

monocíclico por el anillo de benceno. Esta reacción tipo Friedel-Crafts es muy característica de ciclaciones catiónicas de poliprenos.



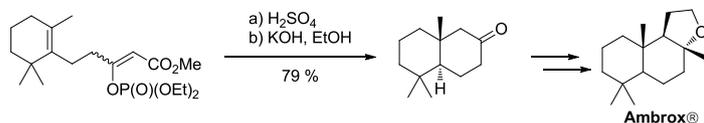
Ciclación con ácido polifosfórico.

En la ciclación de acetoacetato de geranilo con ácido tetrafluorobórico (HBF_4) se produce la captura del carbocatión intermedio por el enol del grupo carbonilo generando un enol-éter cíclico.²⁰⁶ La captura de cationes por nucleófilos es una estrategia frecuentemente usada para la terminación de la ciclación.



Ciclación con ácido fluorobórico.

El ácido sulfúrico concentrado se ha empleado como inductor de ciclación en la síntesis de compuestos intermedios relacionados con Ambrox®.²⁰⁷



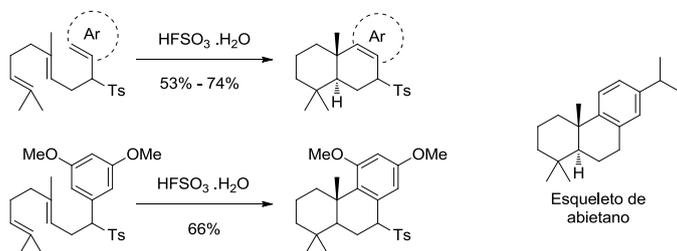
Ciclación con ácido sulfúrico.

Podocarpanos y abietanos se han sintetizado a partir de los correspondientes polienos usando ácido fluorosulfónico (HFSO_3) en dióxido de azufre líquido, con rendimientos de medios a buenos (50-80%). Se cree que otros ácidos protonan indiscriminadamente los dobles enlaces del polieno favoreciendo reacciones laterales. Además el SO_2 está presente en el estado de transición de la ciclación produciendo un efecto estabilizador de los carbocationes.²⁰⁸

²⁰⁶ T. Hoye, M. Kurth, *Journal of Organic Chemistry* **1978**; 43: 3693-3697.

²⁰⁷ S. Linder, D. Reichlin, D. Simmons, R. Snowden, *Tetrahedron Letters* **1993**; 34: 4789-4792.

²⁰⁸ G. M. Janssen, E. F. Godefroi, *Journal of Organic Chemistry* **1982**; 47: 3274-3278



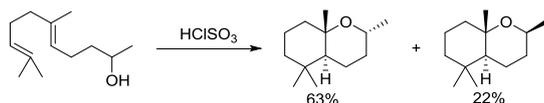
Ciclación con ácido fluorosulfónico.

Ambrox® y alguno de sus estereoisómeros se han sintetizado usando HFSO_3 ²⁰⁹ para originar el carbocatión iniciador de la ciclación. En este caso concreto el alcohol alílico del extremo actúa como nucleófilo que captura el carbocatión del intermedio formando un ciclo tetrahidrofuranico.²¹⁰ Usando como producto de partida homofarnesol y HClSO_3 (ácido clorosulfónico) como iniciador de la ciclación, se obtuvieron entre otras sustancias Ambrox® y 9-*epi*-ambrox con rendimientos aceptables.²¹¹



Ciclación con ácido clorosulfónico.

Más tarde se empleó el mismo ácido clorosulfónico como iniciador de ciclación de otros poliprenos en la obtención de octahidrobenzopiranos.²¹²



Ciclación con ácido clorosulfónico.

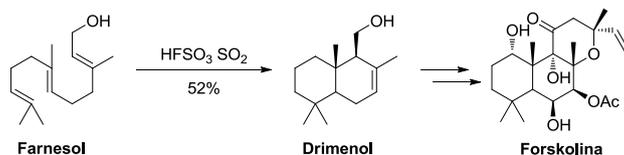
²⁰⁹ R. L. Snowden, J. C. Eichenberger, S. M. Linder, P. Sonnay, C. Vial, K. H. Schulte-Elte, *Journal of Organic Chemistry* **1992**; 57: 955-960.

²¹⁰ P. Vlad, N. D. Ungur, V. B. Perutsky, *Geterotsikl Soedin SSSR* **1990**; 26: 896.

²¹¹ A. F. Barrero, J. Altarejos, E. Álvarez-Manzaneda, J. Ramos, S. Salido, *Journal of Organic Chemistry* **1996**; 61: 2215-2218.

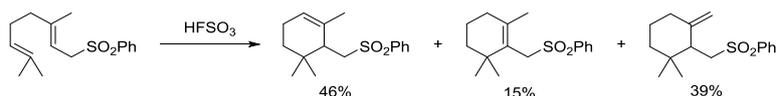
²¹² P. Linares-Palomino, S. Salido, J. Altarejos, A. Sánchez, *Tetrahedron Letters* **2003**; 44: 6651-6655.

La formación de biciclofarnesol, el sesquiterpeno drimenol con un rendimiento del 52%, empleando ácido fluorosulfónico fue la etapa clave en la síntesis de forskolina, un diterpeno con importante actividad biológica.^{213,214}



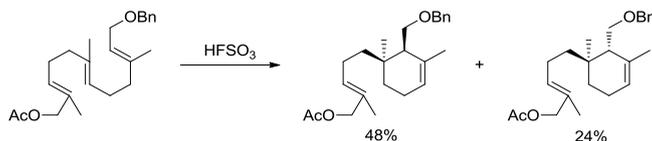
Ciclación con ácido fluorosulfónico.

Kulcitki *et al.* publicaron en 1998 ejemplos de ciclaciones de sulfonil derivados de polienos. Estas ciclaciones dieron excelentes rendimientos aunque no se llegó a controlar la regioselectividad en la formación de la olefina al finalizar la ciclación.²¹⁵



Ciclación con ácido fluorosulfónico.

Un año después estos mismos autores publicaron una ciclación iniciada en el doble enlace interno del polieno, para dar un producto monocíclico a partir de un derivado de farnesol.²¹⁶



Ciclación con ácido fluorosulfónico.

También hay descritas ciclaciones catiónicas de poliprenos que emplean ácido trifílico como promotor de la ciclación y que emplean sulfonamidas para finalizar la reacción.²¹⁷ Se puede apreciar que a medida que aumenta el número de ciclos formados disminuye el rendimiento.

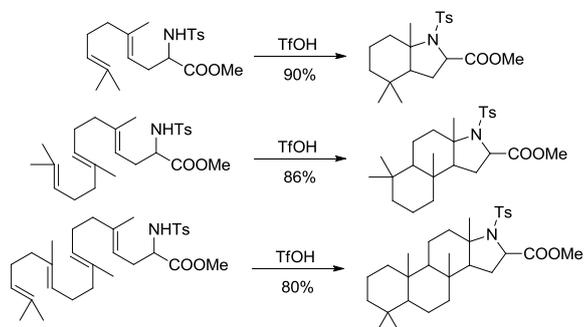
²¹³ S. Bick, S. Zimmermann, H. Meuer, W. S. Sheldrick, P. Welzel, *Tetrahedron* **1993**; 49: 2457-2468.

²¹⁴ G. Jordine, S. Bick, U. Möller, P. Welzel, B. Daucher, G. Maas, *Tetrahedron* **1994**; 50: 139-160.

²¹⁵ V. Kulcitki, N. Ungur, P. T. Vlad, *Tetrahedron* **1998**; 54: 11925-11934.

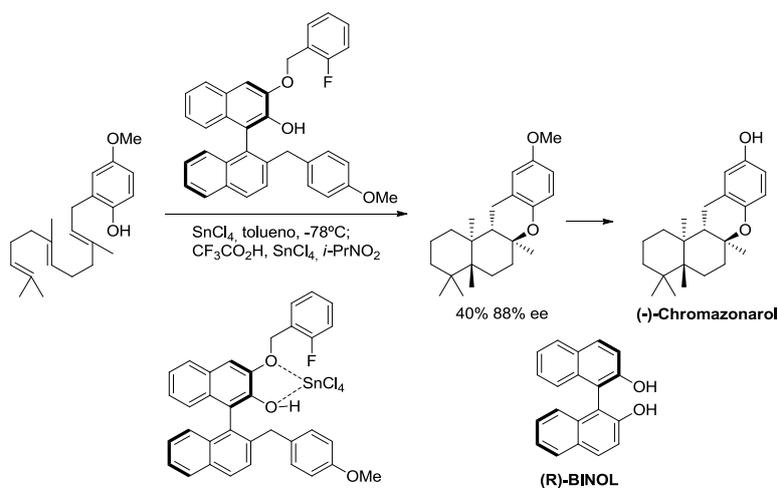
²¹⁶ V. Kulcitki, N. Ungur, P. F. Vlad, M. Cavagnin, F. Castellucció, G. Cimino, *Synthesis* **1999**; 407-409.

²¹⁷ C. M. Haskins, D. W. Knight, *Chemical Communications* **2002**; 2724-2725.



Ciclaciones con ácido trifílico.

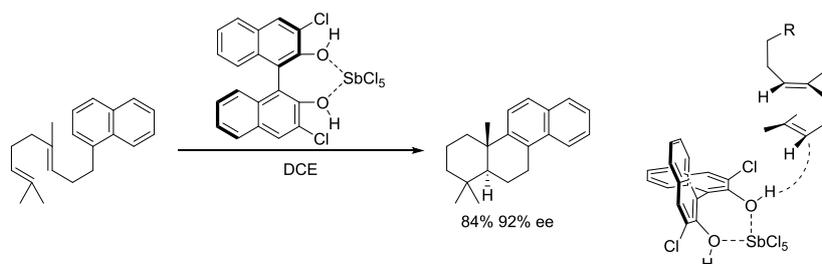
Un paso adelante en estas ciclaciones lo constituyó la puesta a punto de una metodología enantioselectiva catalizada por ácidos quirales por Yamamoto *et al.* En ella se emplea un ácido de Lewis que se coordina con un derivado de BINOL. El hidroxilo fenólico al coordinarse con el átomo de estaño adquiere mayor acidez convirtiéndolo en un ácido de Brønsted quiral.²¹⁸



Ciclación enantioselectiva.

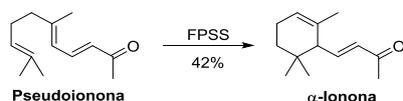
²¹⁸ H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Journal of the American Chemistry Society* **2004**; 126: 11122-11123.

Esta metodología de coordinar un metal a fenoles para hacerlos más ácidos, fue empleada y mejorada por el grupo de Corey²¹⁹ en 2012 usando como ácido de Lewis pentacloruro de antimonio y como ligando o,o'-dicloro-BINOL.



Ciclación enantioselectiva.

En 2007 se publica una metodología novedosa para ciclar el terpenoide pseudoionona que permite obtener los isómeros α y β de ionona. En este caso emplean un ácido fijado a una resina de intercambio iónico que contiene grupos sulfónicos y perfluoroalcanosulfónicos.²²⁰



Catálisis ácida heterogénea.

Ácidos de Lewis

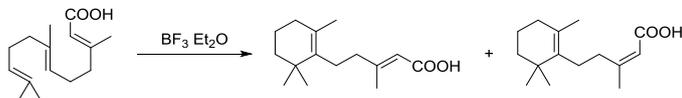
La generación de especies electrófilas por reacción de un alqueno con un ácido de Lewis, se conoce desde hace décadas. La aplicación de esta reacción sobre poliprenos permite simular las ciclaciones catiónicas naturales como se demostró en los trabajos de Stork²²¹ y Eschenmoser²²² en la década de 1950.

²¹⁹ K. Surendra, E. J. Corey, *Journal of the American Chemistry Society* **2012**; 134: 11992-11994.

²²⁰ Z. Lin, H. Ni, H. Du, C. Zhao, *Catalysis Communications* **2007**; 8: 31-35.

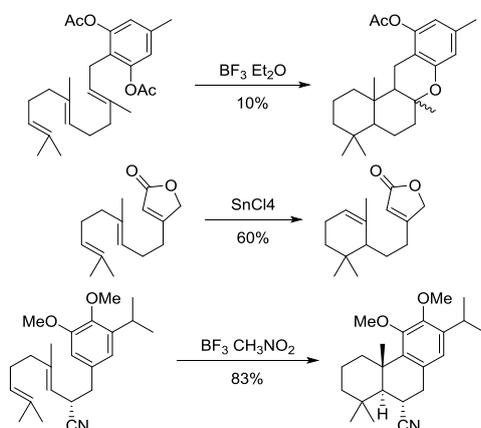
²²¹ G. Stork, A. W. Burgstahler, *Helvetica Chimica Acta* **1955**, 77: 5068-5077.

²²² P. A. Sadler, A. Eschenmoser, H. Schinz, G. Stork, *Helvetica Chimica Acta* **1957**; 40: 2191-2198.



Ciclación con trifluoruro de boro.

El rendimiento y reactividad de los procesos de ciclación de los poliprenos más simples, dependen del ácido de Lewis empleado y de la funcionalización del precursor acíclico. Desde la década de 1960 éste ha sido el método empleado para la síntesis de un gran número de productos naturales.



Catálisis con ácidos de Lewis.

El cetoéster bicíclico obtenido por ciclación con ácido de Lewis,²²³ es un intermedio muy versátil empleado en la síntesis de productos naturales como drimenín,²²⁴ taxodona,²²⁵ Ambrox®,²²⁶ 2-desoxistemodinona y el fungicida natural, zonarol.²²⁷

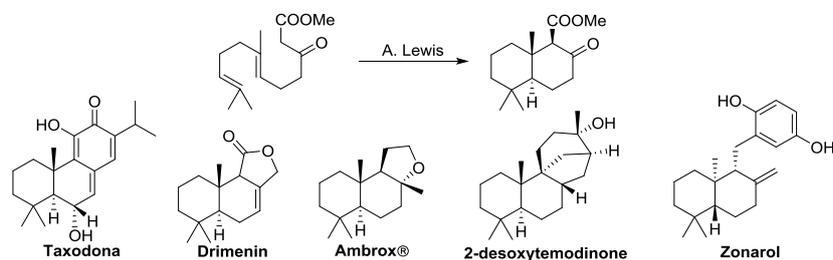
²²³ J.D. White, R. W. Skeeane, G. L. Trammell, *Journal of Organic Chemistry* **1985**; 50: 1939-1948.

²²⁴ M. Liapis, V. Ragoussis, N. Ragoussis, *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1985**; 815-817.

²²⁵ A. Sánchez, J. Konopelski, *Journal of Organic Chemistry* **1994**; 59: 5445-5452.

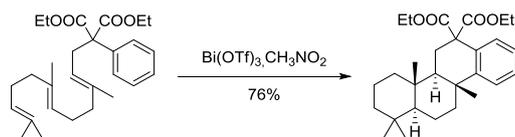
²²⁶ A. Barco, S. Benetti, A. Bianchi, A. Casolari, M. Guarneri, G. Pollini, *Tetrahedron* **1995**; 51:8333-8338.

²²⁷ K. Mori, M. Komatsu, *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1986**; 95:771-781.



Derivados de cetoéster bicyclico obtenido con ácido de Lewis.

El grupo de Duñach emplea triflato de bismuto, un superácido de Lewis para formar terpenoides cíclicos desde sustratos acíclicos.²²⁸ En estos casos con catálisis de ácidos de Lewis y en especial de los triflatos, cabe la posibilidad de que la reacción sea catalizada por trazas de ácido de Brønsted generado por hidrólisis debido a la presencia de agua residual^{229,230,231,232}.



Ciclación con triflato de bismuto.

Ión bromonio

Existe un gran número de metabolitos marinos que presentan un átomo de bromo en su estructura, como los agentes antimutagénicos²³³ extraídos del alga verde *Cymopolia barbata*, cyclocimopol²³⁴ y cymobarbatol,²³⁵ el antineoplásico²³⁶ obtenido de *Aplysia*

²²⁸ B. Cacciuttolo, S. Poulain-Martini, F. Fontaine-Vive, M. Abdo, H. El-Kashef, E. Dunach, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**; 7458-7468.

²²⁹ S. Kobayashi, S. Nagayama, T. J. Busujima, *Journal of the American Chemical Society* **1998**; **120**: 8287–8288.

²³⁰ T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chemistry an. European Journal* **2004**; **10**: 484–493.

²³¹ D. B. G. Williams, M. Lawton, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**; **317**: 68–71.

²³² D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Organic Letters* **2006**; **8**:4179–4182.

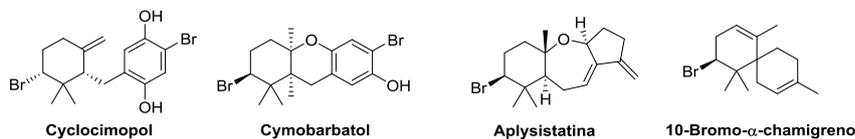
²³³ W. Monroe, *Journal of Natural Products* **1992**; **55**: 1561-1568.

²³⁴ H. Hoegberg, R. H. Thomson, T. King, *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1976**; **16**: 1696-1701.

²³⁵ W. Monroe et al. *Journal of Natural Products* **1989**; **52**: 1092-1099.

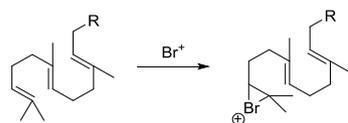
²³⁶ Pettit et al. *Journal of the American Chemical Society* **1977**; **99**: 262-263.

angasi, aplysistatina sintetizada por Shieh *et al.*²³⁷ o 10-bromo- α -chamigreno sintetizado por Faulkner *et al.*²³⁸ y aislado del alga *Laurencia glandulifera*.²³⁹



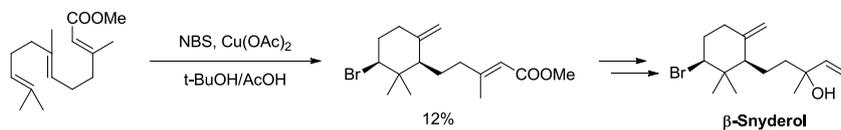
Metabolitos bromados.

Se cree que proceden biosintéticamente de la adición electrofílica de Br^+ al correspondiente polipreno acíclico, mediando así la ciclación. Esta suposición ha promovido varias investigaciones para desarrollar métodos que incorporen un átomo de bromo en sustratos cíclicos, mediante ciclaciones catiónicas.²⁴⁰



Biosíntesis de compuestos bromados.

Imitando este proceso natural se sintetizó β -snyderol a partir de farnesoato de metilo, haciéndolo reaccionar con NBS y acetato cúprico.²⁴¹



Síntesis de β -Snyderol.

Cuando el producto de partida es nerolidol, y usando como fuente de ión bromonio 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-diona (TBCO) se obtiene 3 β -bromocaparrapióxido.²⁴²

²³⁷ H. Shieh, G. Prestwich, *Tetrahedron Letters* **1982**; 23: 4643-4646.

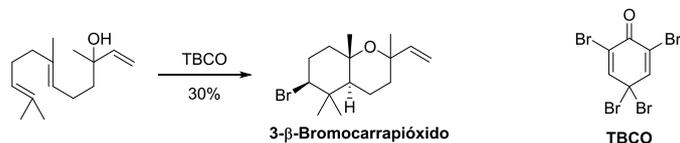
²³⁸ L. Wolinsky, D. Faulkner, *Journal of the Organic Chemistry* **1976**; 41: 597-600.

²³⁹ M. Suzuki, A. Furusaki, E. Kurosawa, *Tetrahedron* **1979**; 35:823-831.

²⁴⁰ D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1977**; 33:1421-1443.

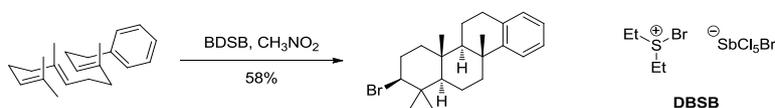
²⁴¹ A. González, J. Martín, C. Pérez, M. Ramírez, *Tetrahedron Letters* **1976**; 17: 137-138.

²⁴² T. Kato, K. Ishii, I. Ichinose, Y. Nakai, T. Kumagai, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1980**; 1106-1108.



Ciclación con TBCO

Otro método de ciclación y bromación directas, es el desarrollado por Snyder *et al.*²⁴³ donde se genera el catión bromonio a través del complejo $\text{Et}_2\text{SBr}^+\text{SbCl}_5\text{Br}^-$ (DBSB) obteniendo mejores resultados de diastereoselección que TBCO y $\text{Br}_2/\text{AgBF}_4$.

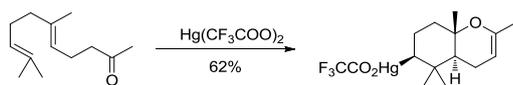


Ciclación con DBSB

Sales de mercurio (II)

Las sales mercúricas han sido uno de los iniciadores más empleados para la ciclación directa de polienos²⁴⁴ debido a la selectividad posicional que presentan y a su versatilidad para permitir transformar el intermedio organomercurial cíclico en diferentes funciones. La mayor quimioselectividad radica en una mayor demanda estérica del catión Hg^{2+} frente al H^+ , haciéndolo más selectivo hacia dobles enlaces terminales.

El reactivo trifluoroacetato de mercurio (II), $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ actúa como un electrófilo permitiendo obtener los correspondientes monociclos o biciclos.²⁴⁵



Ciclación con trifluoroacetato mercúrico.

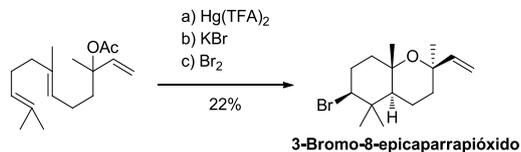
Cabe la posibilidad de introducir un bromo tras la ciclación por sustitución sobre el organomercurial. Mediante esta estrategia se sintetizó el producto natural 3β-bromo-8-epicaparrapióxido a partir de acetato de nerolidilo.²⁴⁶

²⁴³ S. Snyder, D. Treitler, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**; 48: 7899-7903.

²⁴⁴ M. Julia, J. Fourmeron, *Tetrahedron* **1976**; 32: 1113-1116.

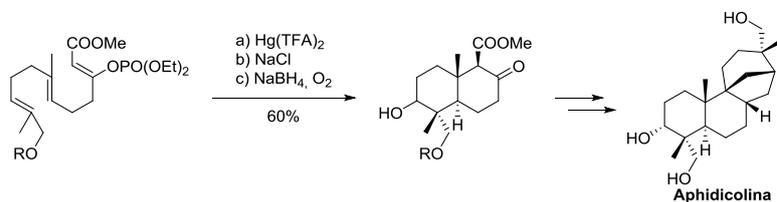
²⁴⁵ M. Kurbanov, A.V. Semenovskiy, W.A. Smit, L.V. Shmelev, V.F. Kucherov *Tetrahedron Letters* **1972**; 22: 2175-2178.

²⁴⁶ T. Hoye, M. Kurth, *Journal of Organic Chemistry* **1979**; 44: 3461-3467.



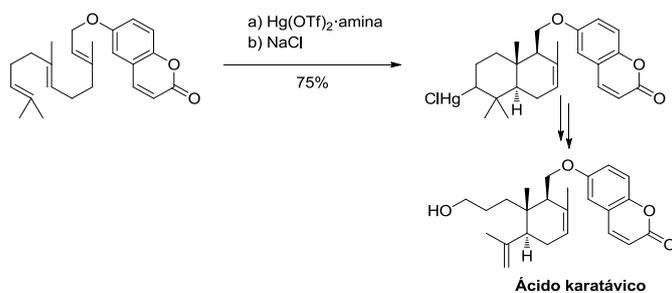
Ciclación con triflato mercúrico y posterior bromación.

En la síntesis del inhibidor de ADN polimerasa, aphidicolina,²⁴⁷ el intermedio alquilmercurial es sustituido primero con cloro y luego vía reducción radicalaria en presencia de oxígeno por hidroxilo en un proceso equivalente a la ciclación de un epóxido.



Ciclación con triflato mercúrico.

Al comienzo de la década de 1980 se mejoró este proceso, al desarrollar un reactivo más selectivo que los complejos empleados anteriormente consistente en añadir una amina al triflato de mercurio. Este nuevo reactivo se empleó en la síntesis del ácido karatávico,²⁴⁸ un antioxidante²⁴⁹ y antiesclerótico²⁵⁰ aislado de la planta *Ferula karatavica*.²⁵¹



Ciclación con triflato mercúrico.

²⁴⁷ R. Waters, *Carcinogenesis* **1981**; 2: 795-797.

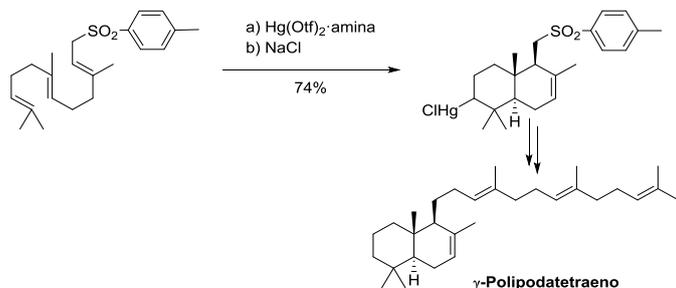
²⁴⁸ M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, *Tetrahedron Letters* **1984**; 25: 437-40.

²⁴⁹ V. Syrov, Z. Khushbaktova, V. Gukasov, E. Batirov, E. Kaplan, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1987**; 21: 59-62.

²⁵⁰ V. Syrov, M. Abzalova, Z. Khushbaktova, M. Sultanov, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1985**; 19: 436-438.

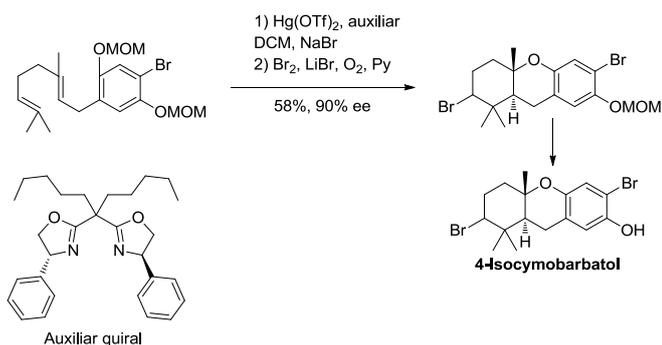
²⁵¹ V. P. Bercutsky, *Trudi. Sredniaz gosuinversiteta, Tashkent* **1936**; 3.

También se ha empleado en la síntesis del triterpeno γ -polipodatetraeno,²⁵² extraído de las hojas de *Polystichum ovato-paleceum*.²⁵³



Ciclación con triflato mercuríco.

La versión enantioselectiva de esta ciclación emplea ligandos quirales para inducir asimetría al proceso. Snyder *et al.* abordan la síntesis de 4-isocymobarbatol usando $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ y un ligando quiral.²⁵⁴



Ciclación con triflato mercuríco.

Miscelánea

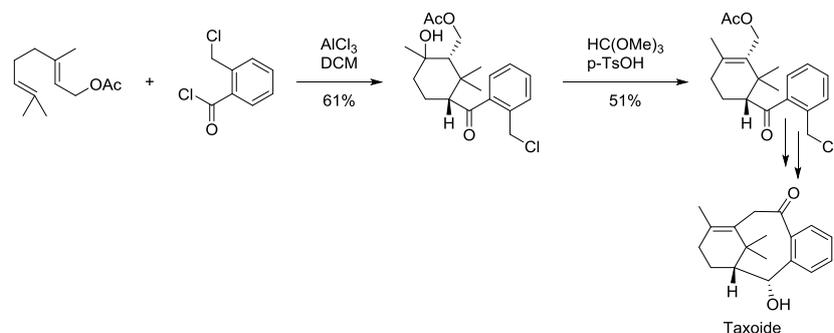
Existen otros métodos para generar carbocationes a partir de dobles enlaces. Por reacción intermolecular de poliprenos con un electrófilo carbonado, como acilcaciones generados a partir de cloruros de ácido en presencia de ácidos de Lewis, generando otros

²⁵² M. Nishizawa, H. Nishide, Y. Hayashi, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**; 467-468.

²⁵³ K. Shiojima, Y. Arai, K. Masuda, T. Kamada, H. Ageta, *Tetrahedron Letters* **1983**; 24: 5733-5736.

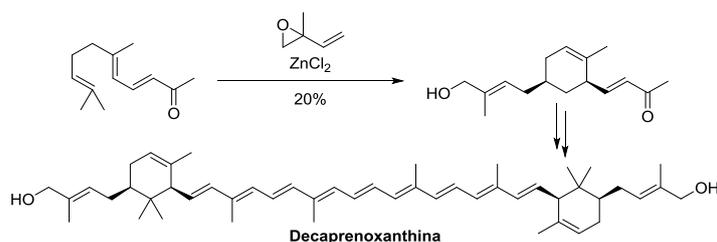
²⁵⁴ S. Snyder, D. Treitler, A. Schall, *Tetrahedron* **2010**; 66: 4796-4804.

esqueletos de productos naturales. Este tipo de ciclaciones se han empleado en la síntesis de taxoides.²⁵⁵



Ciclación con cloruro de aluminio.

También se pueden originar ciclaciones por reacción de poliprenos con carbocationes generados a partir de monoepóxidos de dienos como en la síntesis de decaprenoxantina,²⁵⁶ un politerpeno C₅₀ encontrado en múltiples microorganismos.



Ciclación con cloruro de cinc.

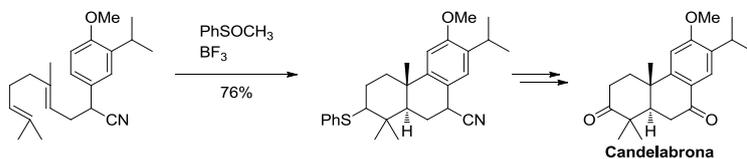
Otra forma de originar el carbocatión iniciador es mediante un ión episulfonio, generado in situ por tratamiento de metil fenil sulfóxido con trifluoruro de boro. La adición de PhS⁺ sobre el doble enlace del polieno da lugar a biciclos con buenos rendimientos y ha sido empleado por ejemplo en la síntesis de candelabrona,²⁵⁷ un abietano aislado de la planta *Salvia candelabrum*.²⁵⁸

²⁵⁵ T. Takahashi, H. Iwamoto, K. Nagashima, T. Okabe, T. Doi, *Angewandte Chemie International Edition* **1997**, 36: 1319-1321.

²⁵⁶ J. P. Ferezou, M. Julia, *Tetrahedron* **1985**, 41: 1277-1287.

²⁵⁷ R. Burnell, S. Caron, *Canadian Journal of Chemistry* **1992**, 70: 1446-1454.

²⁵⁸ A. Canigueral, J. Iglesias, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgilio, *Phytochemistry* **1988**, 27: 221-224.



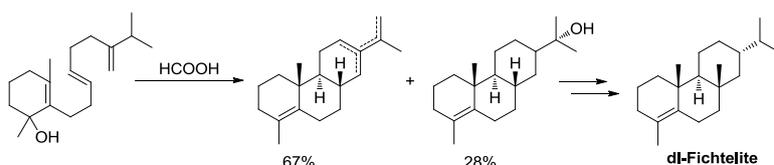
Ciclación con episulfonio.

Ciclaciones iniciadas desde alcoholes y cetales

Además de dobles enlaces los carbocationes que inician las reacciones de ciclación, se pueden generar desde alcoholes y cetales. De manera similar a la del apartado anterior, se enumerarán los principales tipos de reactivos empleados.

Ácidos de Brønsted

Los ácidos próticos se han empleado como iniciadores de reacciones de ciclación, cuando en los polienos de partida aparecen hidroxilos o cetales. Acido fórmico y ácido trifluoroacético son de los más utilizados. Johnson *et al.* pusieron de manifiesto la estereoespecificidad en la formación de los productos de ciclación respecto a la estereoquímica del alqueno que cicla, obteniendo bicíclos *trans* cuando la configuración del doble enlace es *E* y *cis* cuando es *Z*. Este procedimiento fue usado para sintetizar *dl*-fichtelite.^{259,260}



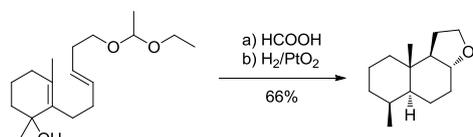
Ciclación con ácido fórmico.

El ácido fórmico también ha sido empleado en la síntesis de análogos de Ambrox®.²⁶¹

²⁵⁹ W. Johnson, N. Jensen, J. Hooz *Journal of the American Chemical Society* **1966**; 88: 3859-3860.

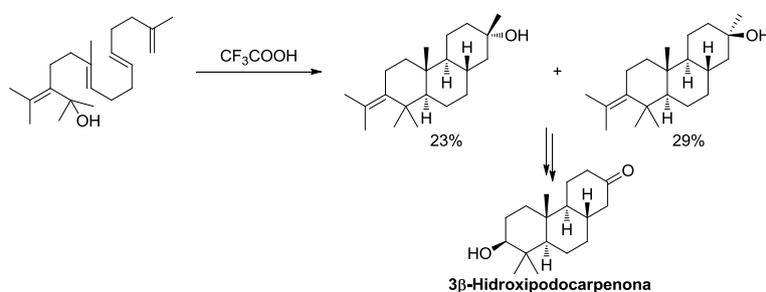
²⁶⁰ W. Johnson, N. Jensen, J. Hooz E. Leopold, *Journal of the American Chemical Society* **1968**; 90: 5872-5881.

²⁶¹ H. Wolf, U. Mätzel, *Tetrahedron Letters* **1979**; 25: 2339-2342.



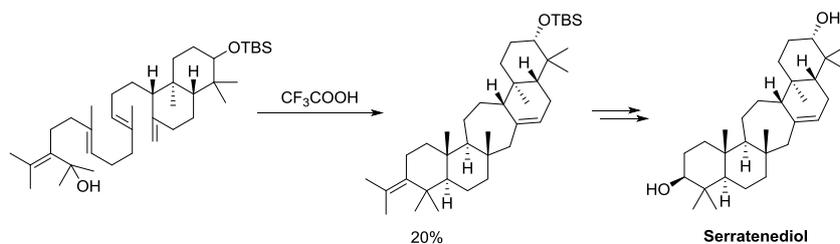
Ciclación con ácido fórmico.

Otro ácido prótico empleado como iniciador es el ácido trifluoroacético. Una aplicación clásica de este reactivo, estriba en la síntesis de podocarpanos funcionalizados en C3, donde la ciclación del precursor poliénico da una mezcla de epímeros, como se observa en la síntesis de 3 β -hidroxipodocarpenona.²⁶²



Ciclación con ácido fórmico.

TFA también ha sido utilizado en la preparación del anticancerígeno serratenediol²⁶³ extraído de *Lycopodium serratum*,²⁶⁴



Ciclación con ácido fórmico.

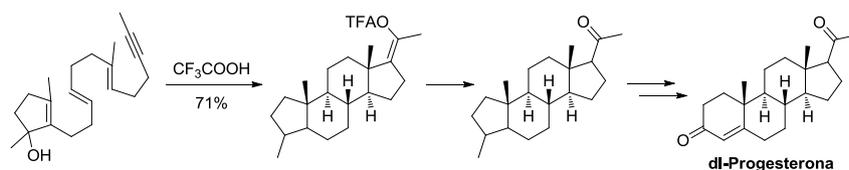
En 1978 Johnson *et al.* estudiaron como afectaba a la ciclación la existencia de triples enlaces en la estructura del polieno. Se observó que su presencia podía originar la formación de un anillo de 5 miembros (proceso 5-*exo*-dig), que resultaba de utilidad en

²⁶² W. Johnson, W. T. Schaaf, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1969**; 11: 611-612.

²⁶³ Y. M. Ham *et al.* *Food and Chemical Toxicology* **2012**; 50: 2629-2634.

²⁶⁴ G. Prestwich, J. Labovitz, *Journal of the American Chemical Society* **1974**; 96: 7103-7105.

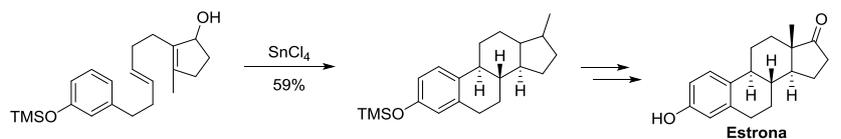
síntesis de esteroides.^{265,266} En la síntesis de progesterona con CF_3COOH , la ciclación finaliza con la adición al catión vinílico del nucleófilo que posteriormente se convierte en cetona.



Ciclación con ácido fórmico.

Ácidos de Lewis

Otro ejemplo clásico de iniciadores de ciclaciones catiónicas son los ácidos de Lewis. El tetracloruro de estaño se ha empleado en la síntesis de estrona,²⁶⁷ un estrógeno natural.



Ciclación con tetracloruro de estaño.

Otros ácidos de Lewis, como el tetracloruro de titanio se ha empleado en la síntesis de Nagilactona F,²⁶⁸ diterpenoide aislado de *Podocarpus macrophyllus* que posee actividad citotóxica.²⁶⁹

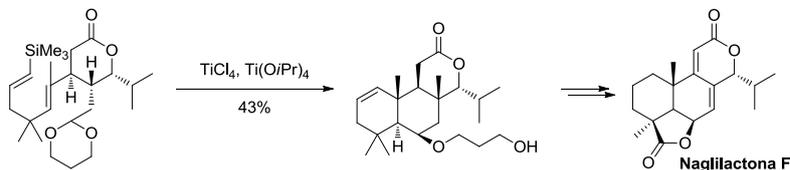
²⁶⁵ M. Gravestock, M. Douglas, S. Boots, J. William, *Journal of the American Chemical Society* **1980**; 102: 800-807.

²⁶⁶ J. Peters, T. Posthumus, N. Van Vliet, F. Zeelen, W. Johnson, *Journal of Organic Chemistry* **1980**; 45: 2208-2214.

²⁶⁷ P. Bartlett, W. Johnson, *Journal of the American Chemical Society* **1973**; 95: 7501-7502.

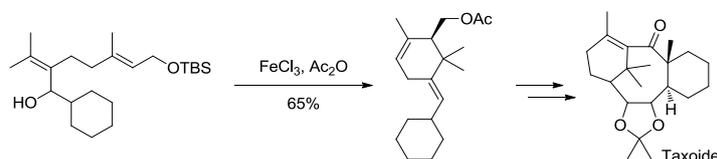
²⁶⁸ S. Burke, M. Kort, S. Strickland, H. Organ, L. Silks *Tetrahedron Letters* **1994**; 35: 1503-1506.

²⁶⁹ K. Sato, K. Sugawara, H. Takeuchi, H. Park, T. Akiyama, T. Koyama, H. Fukaya, Y. Aoyagi, K. Takeya, *Heterocycles* **2009**; 78: 1453-1462.



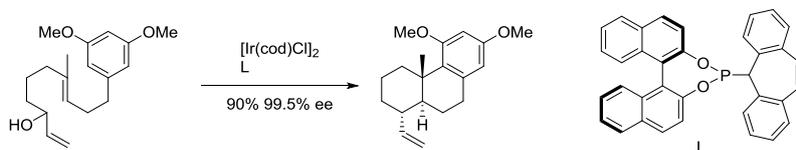
Ciclación con Ti(IV).

Cloruro férrico se ha empleado en la síntesis de taxoides incluida la aproximación sintética del anticancerígeno taxol.^{270,271}



Ciclación con cloruro férrico.

Algunos ácidos de Lewis se han conseguido unir a ligandos quirales para obtener una versión enantioselectiva, como es el caso del derivado de BINOL.²⁷²



Ciclación enantioselectiva.

Ciclaciones de epoxipolienos

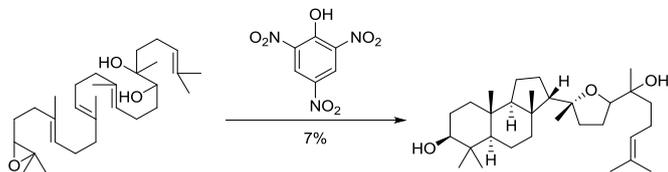
Los epoxipolienos también han sido ampliamente usados como sustratos de reacciones de ciclación. La reacción se inicia con la apertura del epóxido hacia un carbocatión mediante el uso de un ácido, generando de esta forma terpenos cíclicos hidroxilados. Aunque mayoritariamente se han empleado ácidos de Lewis, existen muchos ejemplos de aperturas de epóxidos mediadas por ácidos de Brönsted. En 1970 se publica la síntesis de *dl*-malabaricanediol por tratamiento de un derivado de óxido de escualeno con ácido pícrico.²⁷³

²⁷⁰ T. Doi, J. Robertson, G. Stork, A. Yamashita, *Tetrahedron Letters* **1994**; 35: 1481-1484.

²⁷¹ S. Sen, S. Roach, *Journal of Organic Chemistry* **1996**; 61: 6646-6650.

²⁷² M. Schafroth, D. Sarlah, S. Krautwald, E. Carreira, *Journal of the American Chemical Society* **2012**; 134: 20276-20278.

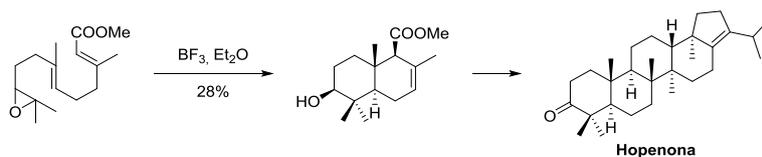
²⁷³ K. B. Sharpless, *Journal of the American Chemical Society* **1970**; 92: 6999-7001.



Ciclación con ácido pírico.

Ácidos de Lewis

Desde los años sesenta se han usado ácidos de Lewis para llevar a cabo la apertura catiónica de epoxipolienos en la síntesis de diversos productos naturales, destacando entre ellos $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y SnCl_4 . Van Tamelen *et al.* fueron pioneros en aperturas de epóxidos con ácidos de Lewis. Un ejemplo de este uso lo constituye la síntesis del triterpeno hopenona donde se empleó eterato de trifluoruro de boro para formar los anillos A y B.²⁷⁴



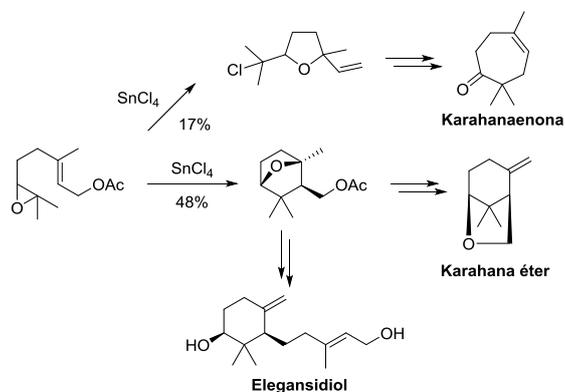
Ciclación con trifluoruro de boro.

Barrero *et al.* emplearon estos ácidos en la síntesis de karahana éter, karahanaenona²⁷⁵ y algunos sesquiterpenos monocíclicos como elegansidiol.²⁷⁶

²⁷⁴ E. E. Van Tamelen, M. A. Schwartz, E. J. Hessler, A. Storni, *Chemical Communications* **1966**; 13: 409-411.

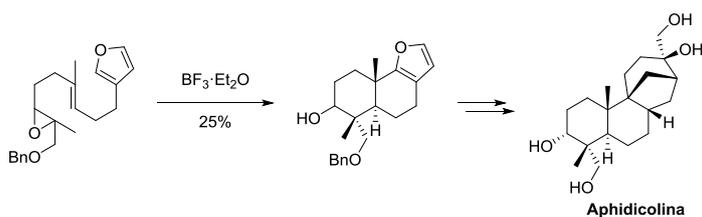
²⁷⁵ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, P. Linares, *Tetrahedron* **1994**; 50: 13239-13250.

²⁷⁶ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, A. Rodríguez, P. Linares, *Tetrahedron* **2000**; 56: 6099-6113.



Ciclación con tetracloruro de estaño.

El empleo de otros sustratos poliprénicos más elaborados permitió la síntesis de otros productos naturales como aphidicolina,²⁷⁷ un antibiótico producido por el hongo *Cephalosporium aphidicola*.²⁷⁸



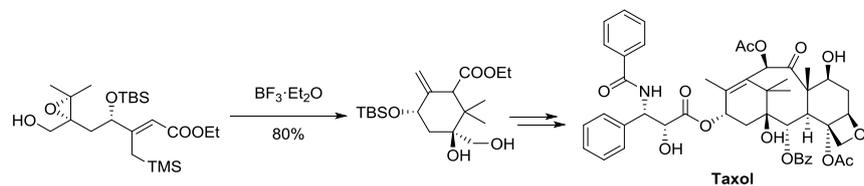
Ciclación con trifluoruro de boro.

El principal inconveniente de estas ciclaciones es su moderado o bajo rendimiento. Esto puede solventarse introduciendo modificaciones en el polieno. La introducción de grupos nucleófilos que estabilizan los carbocationes intermedios mejoran el proceso de ciclación, empleándose por ejemplo en la síntesis del conocido anticancerígeno taxol.²⁷⁹

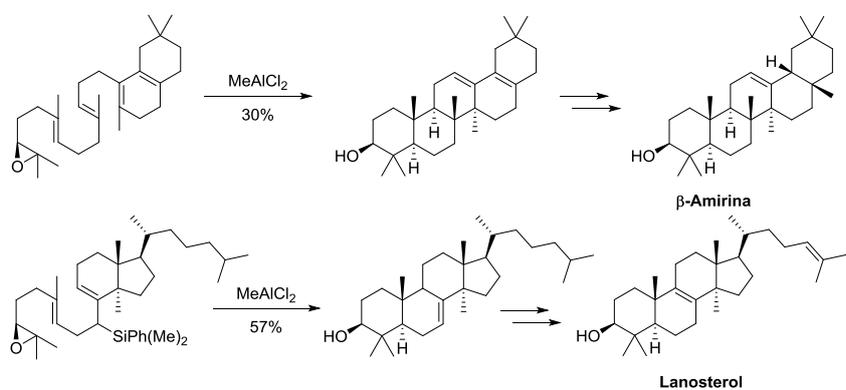
²⁷⁷ S. Tanis, Y. Chuang, D. Head *Journal of Organic Chemistry* **1988**; 53: 4929-4938.

²⁷⁸ K. Brundret, W. Dalziel, B. Hesp, J. Jarvis, S. Neidle, *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* **1972**; 18: 1027-1028

²⁷⁹ L. Pettersson, T. Frejd, G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.* **1987**; 28: 2753-2756.

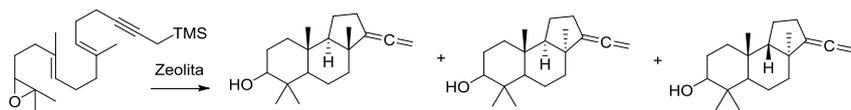


Ciclación con trifluoruro de boro.



Ciclación con dicloruro de metilaluminio.

Ácidos de Lewis alquilados, como MeAlCl_2 han sido empleados en la síntesis del antiinflamatorio β -amirina^{280,281} y de lanosterol.²⁸² También hay descritos ejemplos de catálisis heterogéneas, como las llevadas a cabo con zeolitas.²⁸³



Ciclación con zeolitas.

²⁸⁰ A. Taccardi, G. Ferrari, *Archivio italiano di scienze farmacologiche* **1963**; 13: 63-69.

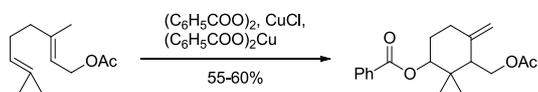
²⁸¹ E. J. Corey, J. Lee, *Journal of the American Chemical Society* **1993**; 115: 8873-8874.

²⁸² E.J. Corey, J. Lee, D. Liu, *Tetrahedron Letters* **1994**; 35: 9149-9152.

²⁸³ S. Sen, Y. Zhang, S. Smith, J. Huffman, *Journal of Organic Chemistry* **1998**; 63: 4459-4465.

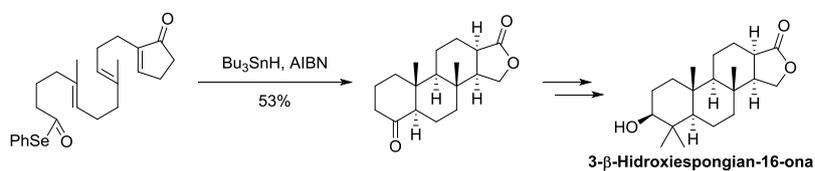
Ciclaciones radicalarias

Las ciclaciones biomiméticas radicalarias de polienos representan un importante método de preparación de esqueletos terpénicos policíclicos. La utilización directa de los precursores biosintéticos de terpenos cíclicos como geraniol, farnesol, geranilgeraniol y derivados en medios ácidos, suele originar mezclas de productos con bajos rendimientos y estereoselectividades.²⁸⁴ Frente a esta estrategia, los primeros trabajos en ciclaciones radicalarias en terpenos se deben a Breslow que empleando peróxido de benzoilo, cloruro cuproso y benzoato cúprico en benceno consiguió ciclar acetato de geranilo.²⁸⁵



Ciclación con sales de cobre.

Otra forma de generar radicales carbonados consiste en emplear acilselenuros que con Bu_3SnH originan acilradicales. El profesor Pattenden es el principal impulsor de esta metodología empleándola en síntesis como la del antibiótico 3 β -hidroxiespongian-16-ona,²⁸⁶ aislado de la esponja marina *Dictyodendrilla cavernosa*²⁸⁷ y *Chelonaplysilla violácea*.²⁸⁸



Ciclación con hidruro de tributil estaño.

Otro método de ciclación de poliprenos se consigue mediante transferencia electrónica fotoinducida o PET (photoinduced electron transfer). Se genera un catión radical, en posición similar a la llevada a cabo por la naturaleza en la biosíntesis de terpenos. El intermedio catión-radical es capturado regioselectivamente (anti-Markovnikov) por un nucleófilo presente en el medio, como agua, hacia un hidroxiradical

²⁸⁴ S. Taylor, *Organic Preparations and Procedures International* **1992**; 24:245-284.

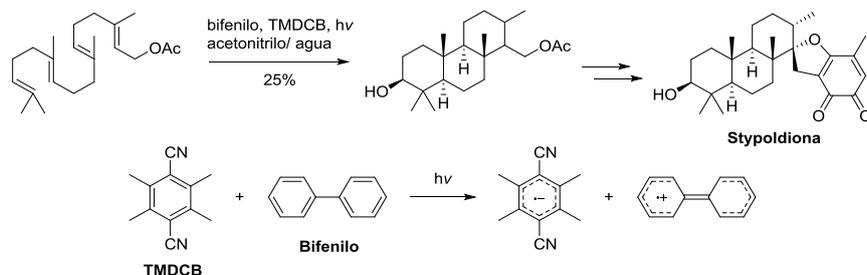
²⁸⁵ R. Breslow, J.T. Groves, S.S. Olin, *Tetrahedron Letters*. **1966**; 7: 4717-4719.

²⁸⁶ G. Pattenden, L. Roberts and A. J. Blake, *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1998**: 863-868.

²⁸⁷ M. R. Kernan, R. C. Cambie and P. R. Bergquist, *Journal of Natural Products* **1990**; 53: 724-727.

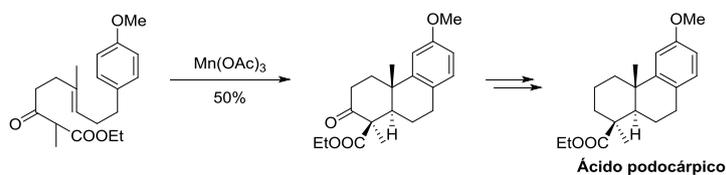
²⁸⁸ T. W. Hambley, A. Poiner and W. C. Taylor, *Australian Journal of Chemistry* **1990**; 43: 1861-1870.

que inicia la ciclación.^{289,290} Este método fue empleado por Demuth *et al.* para la síntesis de stypoldiona,^{291,292} un compuesto citotóxico aislado del alga *Styopodium zonale*.^{293,294}



Finalmente, otra forma de inducir ciclaciones radicalarias es mediante el empleo de reactivos de baja valencia.²⁹⁵ A diferencia de lo que ocurre con estannanos y las ciclaciones fotoinducidas donde el radical cíclico final se reduce, empleando metales de transición no se pierde la funcionalidad en el cierre final. Los grupos de Kharash,²⁹⁶ Kochi²⁹⁷ y Minisci²⁹⁸ fueron pioneros de los organometálicos generadores de alquilradicales. Los metales de transición más empleados en la generación del radical para ciclaciones de polienos han sido Mn (III) y Ti (III).

Los primeros trabajos donde se emplea Mn (III) en síntesis se publican en 1968 y se deben a Heiba^{299,300} y Bush,³⁰¹ quienes generaban radicales carbonados sobre el ácido



²⁸⁹ K. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Pure and Applied Chemistry* **1997**; 69: 109-112.

²⁹⁰ M. Demuth *et al.* *Journal of the American Chemical Society* **1993**; 115: 10358-10359.

²⁹¹ K. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Pure and Applied Chemistry* **1997**; 69: 109-112.

²⁹² X. Xing, M. Demuth, *European Journal of Organic Chemistry* **2001**; 537-554.

²⁹³ W. H. Gerwick, W. Fenical, N. Fritsh, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1979**; 145-

²⁹⁴ W. H. Gerwick, W. Fenical, *Journal of Organic Chemistry* **1981**; 46: 22-27.

²⁹⁵ A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**; 100: 2771-2788.

²⁹⁶ M. S. Kharasch, Fred S. Arimoto, W. Nudenberg, *Journal of Organic Chemistry* **1951**; 16: 1556-1565.

²⁹⁷ J. K. Kochi, "Free radical" Wiley, **1973**.

²⁹⁸ F. Minisci, *Top Current Chemistry* **1976**; 62: 1.

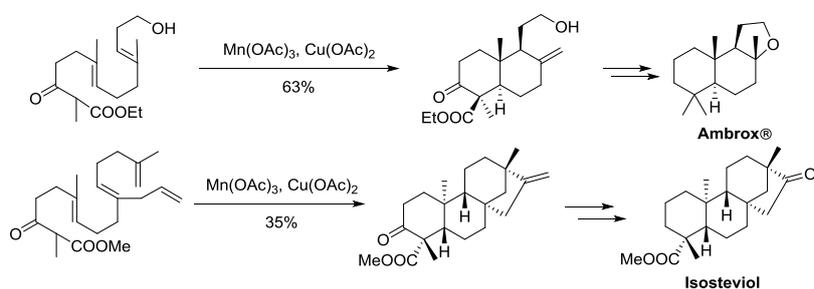
²⁹⁹ A. Heiba, R. Dessau, *Journal of the American Chemical Society* **1971**; 93: 524-527.

³⁰⁰ A. Heiba, R. Dessau, *Journal of Organic Chemistry* **1974**; 39: 3456-3457.

³⁰¹ J. Bush, H. Finkbeiner, *Journal of the American Chemical Society* **1968**; 90: 5903-5905.

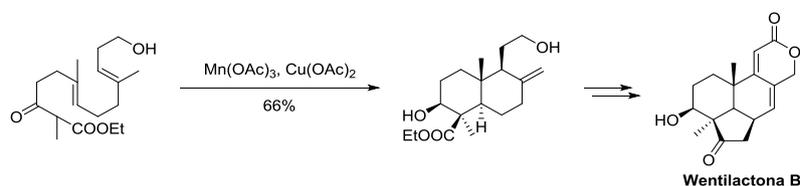
acético o acetoacético por reacción con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. El radical formado se adiciona a alquenos y finalmente otra molécula de acetato de manganeso (III) forma un carbocatión que evoluciona hacia doble enlace. Esta reacción ha sido aplicada a la síntesis del ácido podocárpico,³⁰² un meroterpeno con actividad antitumoral.³⁰³

Más tarde junto con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ se empleó acetato de cobre (II) como cooxidante, facilitando la formación del alqueno final. Esta nueva metodología fue empleada en la síntesis del fijador de perfumería: Ambrox®³⁰⁴ e isosteviol³⁰⁵ entre otros compuestos.



Ciclación con $\text{Mn}(\text{III})$.

En 2002 Barrero *et al.* emplean esta metodología en la síntesis del anticancerígeno³⁰⁶ wentilactona B.³⁰⁷



Ciclación con $\text{Mn}(\text{III})$.

³⁰² Q. Zhang, R. Mohan, L. Cook, S. Kazanis, D. Peisach, B. Foxman, B. Snider, *Journal of Organic Chemistry* **1993**; 58: 7640-7651.

³⁰³ E. Parish, D. Miles, *Journal of Pharmacological Sciences* **1984**; 73: 694-696.

³⁰⁴ P. Zoretic, H. Fang, A. Ribeiro, *Journal of Organic Chemistry* **1998**; 63: 4779-4785.

³⁰⁵ B. Snider, J. Kiselgof, B. Foxman, *Journal of Organic Chemistry* **1998**; 63: 7945-7952.

³⁰⁶ Z. Zhenwei; M. Lei; S. Weizhang; J. Binghua; W. Bingui; Y. Li; H. Caiguo, *Biological and Pharmacological Bulletin* **2012**; 35: 1964-1971.

³⁰⁷ A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quilez del Moral, M. V. Valdivia, *Organic Letters* **2002**; 4: 1379-1382.

Titanio III

Los complejos de Titanio (III) son reactivos selectivos en Síntesis Orgánica que operan en condiciones suaves, convirtiéndose en ideales para utilizar con sustratos sensibles y funcionalizados. Especies de titanoceno (III) se han empleado como reductores de haluros aromáticos,³⁰⁸ carbonilos³⁰⁹ y también para realizar acoplamientos de haluros activados^{310,311} y de aldehídos y como reductores de hidroxilos,³¹² entre otras muchas aplicaciones.^{313,314,315}

El complejo Cp₂TiCl (cloruro de bisciclopentadieniltitanoceno (III)) conocido como reactivo de Nugent se prepara por reducción *in situ* de Cp₂TiCl₂ (cloruro de bisciclopentadieniltitanoceno (IV)), con metales reductores como Al, Zn o Mn. Los metales alcalinos pueden reducir las especies de Ti (IV) a Ti (II) o Ti (0), por lo que han sido menos empleados y se han descrito también reducciones con Sml₂.³¹⁶ El complejo Cp₂TiCl reacciona con epóxidos con apertura homolítica del enlace C-O para generar un radical carbonado.^{317,318} La evolución de este radical depende de con que especie interaccione. La reacción del radical carbonado con otro equivalente de Cp₂TiCl da lugar a un alquiltitanio (IV) y la eliminación de Ti (IV)-O-Ti (IV) de la especie dimetalada produce la correspondiente olefina.³¹⁹ Si el radical con el que se encuentra es un hidrógeno radical, se produce la reducción hasta alcohol.³²⁰ También es posible interceptar el radical con aceptores de Michael y carbenos de Fischer.³²¹

³⁰⁸ Y. Liu, J. Schwartz, *Tetrahedron* **1995**; 51: 4471-4482.

³⁰⁹ M. Barden, J. Schwartz, *Journal of Organic Chemistry* **1995**; 60: 5963-5965.

³¹⁰ A. F. Barrero, M. Herrador, J. Quílez del Moral, P. Arteaga, J.F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. Sánchez, *Journal of Organic Chemistry* **2007**; 72: 2988-2995.

³¹¹ A. F. Barrero, M. Herrador, J. Quílez del Moral, P. Arteaga, M. Akssira, F. El Hanbali, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. Sánchez, *Journal of Organic Chemistry* **2007**; 72: 2251-2254.

³¹² H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. Dobado, M. Herrador, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of the American Chemical Society* **2010**; 132: 254-259.

³¹³ B. Rossi, S. Prosperini, N. Pastori, A. Clerici, C. Punta, *Molecules* **2012**; 17: 14700-14732.

³¹⁴ S. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Organic Chemistry Frontiers* **2014**; 1: 15-33.

³¹⁵ J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. *Chemical Society Reviews* **2011**; 40: 3525-3537.

³¹⁶ L. E. Manzer, E. A. Mintz, T. J. Marks, *Inorganic Synthesis* **1982**; 21: 84-86.

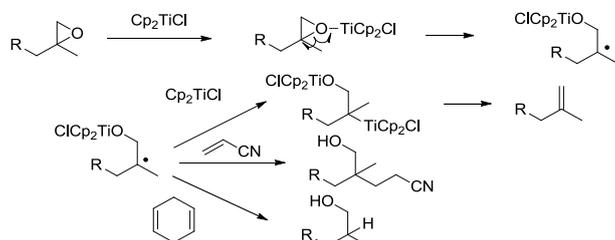
³¹⁷ T. V. RajanBabu, William A. Nugent, *Journal of the American Chemical Society* **1994**; 116: 986-997.

³¹⁸ A. Gansäuer, S. Narayan, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2002**; 344: 465-475.

³¹⁹ A. F. Barrero, J. Quílez del Moral, E. Sánchez, J. F. Arteaga, *European Journal of Organic Chemistry* **2006**; 7: 1627-1641.

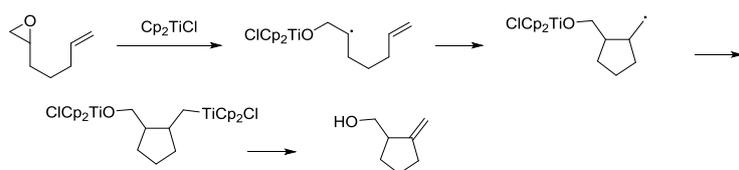
³²⁰ T. K. Chakraborty, S. Dutta, *Journal of Chemical Society Perkin Transactions* **1997**; 1257-1260.

³²¹ C. A. Merlic, D. Xu, *Journal of the American Chemical Society* **1991**; 113: 9855-9856.



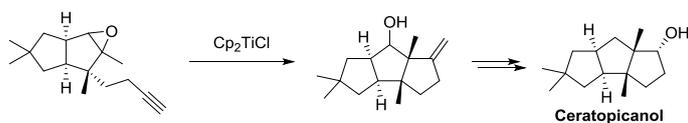
Ciclaciones con Ti(III).

Cuando la molécula tiene un grupo carbonilo o una olefina correctamente situada respecto al alquilradical se puede producir una ciclación. La reacción comienza con la ruptura homolítica regioselectiva del enlace C-O promovida por Cp_2TiCl para dar lugar al radical más estable. Después se produce la ciclación por captura el radical con el doble enlace y se forma otro nuevo radical cíclico que evoluciona a doble enlace vía organotitanio.



Ciclación con Ti(III).

Las ciclaciones radicalarias promovidas por Cp_2TiCl sobre epóxidos se han empleado como etapas clave en la síntesis total de múltiples productos naturales como ceratopicanol,³²² aislado del hongo *Ceratocystis piceae*³²³ que se emplea en formulaciones de analgésicos.^{324,325}



Ciclación con Ti(III).

En 2001 Barrero *et al.* pusieron a punto un método general para la síntesis de terpenos cíclicos mediante procesos en cascada por empleo de epoxipoliprenos derivados

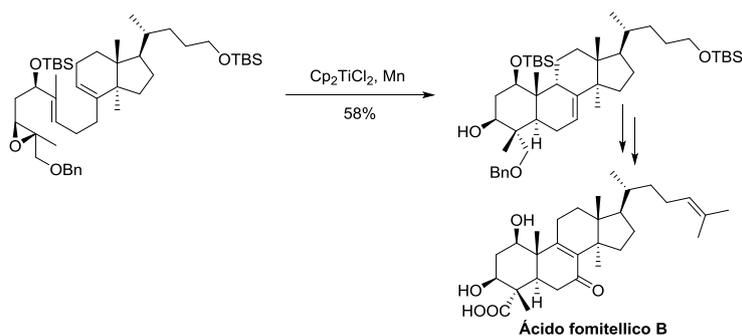
³²² D. Clive, S. Magnuson, *Tetrahedron Letters* **1995**; 36: 15-18.

³²³ H. Hanssen, W. Abraham, *Tetrahedron* **1988**; 44: 2175-2180.

³²⁴ C. Reid, US 20140271923.

³²⁵ T. Bothma, J. Rossouw, A. Richards, J. Cronje, WO 2007066305.

sencillos de los precursores biosintéticos naturales y cantidades estequiométricas de Ti (III).³²⁶ Este proceso que permitía el cierre de ciclos de seis y siete eslabones fue extendido hacia anillos de cinco.³²⁷ Investigaciones del grupo de Gansäuer *et al.* permitieron diferentes aplicaciones del reactivo de Nugent utilizando cantidades catalíticas gracias a la regeneración del reactivo en el medio de reacción.^{328,329} Estas ideas permitieron una optimización de la reacción hacia terpenos cíclicos mediante el uso de cantidades subestequiométricas de Ti en presencia de TMSCl/colidina.³³⁰ Esta estrategia ha sido ampliamente utilizada por numerosos grupos para completar la síntesis de terpenos naturales. Aquí se recogen algunos ejemplos como la síntesis de ácido fomitellico B,³³¹ un inhibidor de la ADN polimerasa en células eucariotas aislada de *Fomitella fraxinea*³³² y del anticancerígeno³³³ smenospondiol,³³⁴ aislado en diferentes especies de esponjas marinas.^{335,336,337}



Ciclación con Ti(III).

³²⁶ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. Herrador, M. Valdivia, *Journal of Organic Chemistry* **2001**; 66: 4074-4078.

³²⁷ J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, J. González-Delgado, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**; 2011: 5002-5011.

³²⁸ A. Gansäuer, S. Narayan, *Advanced Synthesis Catalysis* **2002**, 344, 465-475.

³²⁹ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37, 101-103.

³³⁰ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, Juan L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chemistry* **2004**; 10: 1778-1788.

³³¹ M. Yamaoka, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Letters* **2009**; 50: 6764-6768.

³³² N. Tanaka, A. Kitamura, Y. Mizushina, F. Sugawara, K. Sakaguchi *Journal of Natural Products* **1998**; 61: 193-197.

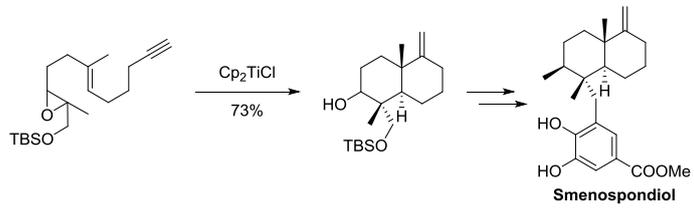
³³³ M. Arai, R. Kawachi, H. Sato, A. Setiawan, M. Kobayashi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**; 24: 3155-3157.

³³⁴ Y. Haruo, T. Hasegawa, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2001**; 1935-1937.

³³⁵ M. Kondracki, D. Davoust, M. Guyot, *Journal of Chemical Research, Synopses* **1989**; 3: 74-75.

³³⁶ D. Kushlan, D. Faulkner, L. Parkanyi, J. Clardy, *Tetrahedron* **1989**; 45: 3307-3312.

³³⁷ Y. Shen, P. Hsieh, *Journal of Natural Products* **1997**; 60: 93-97.

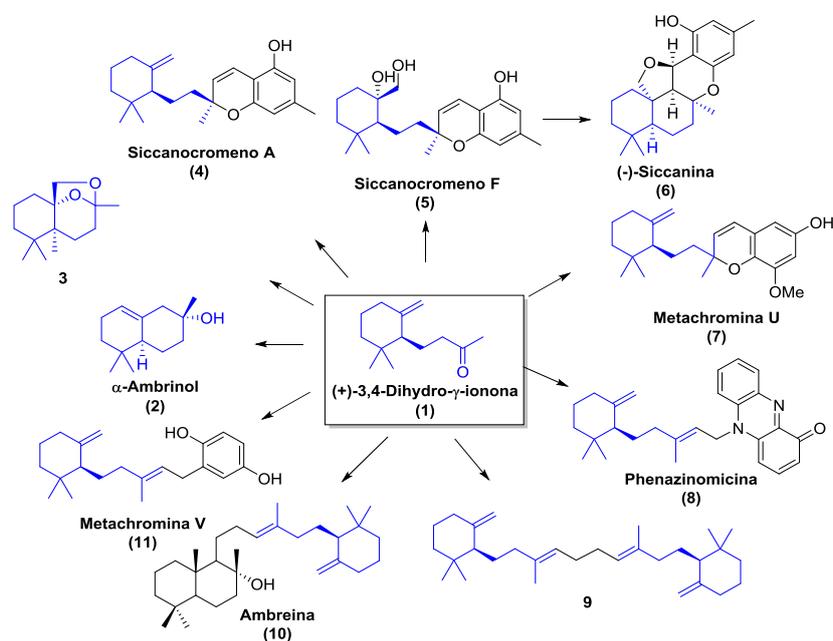


Ciclación con Ti(III).

III- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1- Empleo de la planta *Bellardia trixago* L. quimiotipo Trix. para la obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona

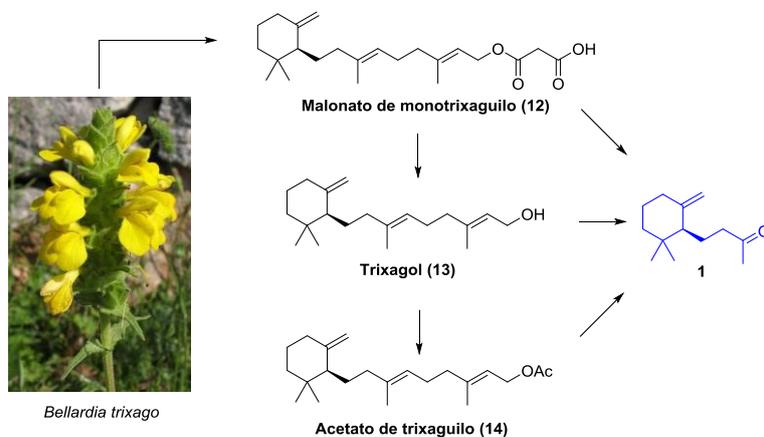
(+)-3,4-Dihidro- γ -ionona (**1**) es la piedra angular de esta tesis y será empleada como producto de partida en las diferentes síntesis que se expondrán a continuación (Esquema 1).



Esquema 1: Derivados de (+)-3,4-Dihidro- γ -ionona (**1**).

Extracción de trixagol desde *Bellardia trixago*

Con el objetivo de disponer de cantidades apropiadas del orden de multigramos de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) por una parte se lleva a cabo un estudio de los métodos de extracción del diterpeno trixagol (**13**) o su malonil derivado **12** desde *Bellardia trixago* L. y por otra se procede a poner a punto un método para la degradación selectiva de **13**, su acetato **14** o **12** hasta **1** (Esquema 2).



Esquema 2: Degradación de trixagol y derivados. Foto (Creative commons): J.D. Almeida

En trabajos previos sobre *Bellardia trixago* se constató que trixagol (13) se acumula en forma de malonato de monotrixaguilo (12) en las partes aéreas de la planta (este resultado es extensible al quimiotipo GeGe en el almacenamiento de geranilgeraniol).³³⁸ El rendimiento en trixagol aislado en estos primeros trabajos era del orden de 5.5 g por Kg de planta seca y se realizaban procesos de separación de ceras, saponificación de extractos y cromatografía de columna. En esta Memoria se inició el estudio tratando de establecer en qué zona de las partes aéreas hay mayor concentración del diterpeno, por eso se extrajeron de forma separada hojas, tallos e inflorescencias secas y trituradas, mediante un aparato Soxhlet con hexano. Los análisis de los respectivos extractos indicaron que malonato de monotrixaguilo (12) se encontraba únicamente en las inflorescencias en una proporción del orden de 25 g por kg de planta seca. Se procede entonces a estudiar la influencia de distintos disolventes en la extracción, seleccionándose aquellos empleados de forma habitual para la extracción de terpenos (hexano, metil *terc*-butiléter, acetato de etilo y metanol). Se comprobó que el empleo de hexano lleva a extracciones incompletas de malonato de monotrixaguilo (12). Metil *terc*-butiléter, acetato de etilo y metanol, extraen mayores proporciones de malonato de monotrixaguilo (12) y de ellos metil *terc*-butiléter dio mejores resultados, pues da extractos más limpios minimizando la extracción de otros metabolitos de tipo polifenólico, de forma que 12 aparece mayoritariamente frente a ácido benzoico, flavonoides o glicéridos.

³³⁸ A. F. Barrero, J. F. Sánchez, F. G. Cuenca, *Phytochemistry* **1988**; 27; 3676-3678.

La observación de que la inflorescencia está cubierta por pequeños pelos impregnados de resina (tricomas glandulares resiníferos), nos hizo sospechar que el diterpeno era excretado por la planta hacia su superficie y podría ser extraído desde la planta fresca por maceración sin necesidad de secado previo.

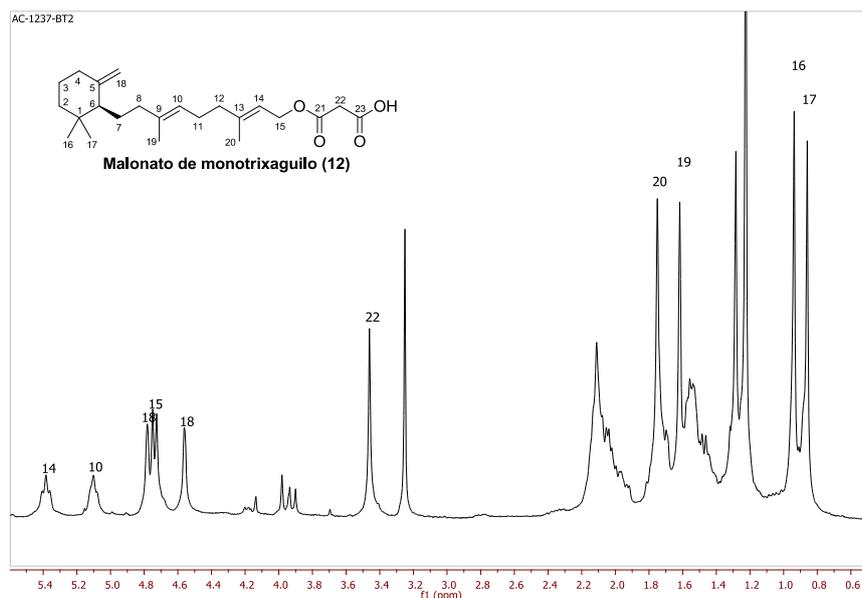


Figura 1: Espectro de ¹H-RMN del extracto de malonato de monotrixaguilo.

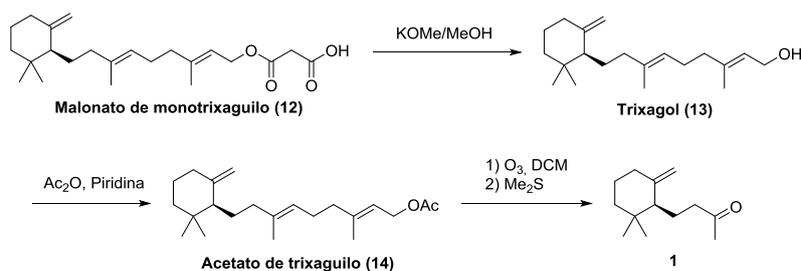
En efecto, cuando las inflorescencias recién recolectadas se maceran a temperatura ambiente con metil *tert*-butiléter durante 2 horas, se extrae eficazmente malonato de monotrixaguilo (12) en lugar de emplear un aparato Soxhlet. El tiempo de extracción se optimizó recortándose hasta 15 minutos y se comprobó que dos extracciones sucesivas conducen a rendimientos del orden de 30 g de malonato de monotrixaguilo (12) por kg de planta con un rendimiento medio del 61% en peso de malonato de monotrixaguilo. El espectro del extracto de la Figura 1 da una idea aproximada del proceso de extracción.



Figura 2: Detalle de la resina exterior en *Bellardia trixago*. Foto (Creative commons): Anónimo

Degradación de derivados de trixagol: Obtención de (+)-dihidro- γ -ionona (1)

Una vez establecido el proceso para la extracción eficiente de trixagol desde la planta, se procede al estudio de obtención de (+)-dihidro- γ -ionona (**1**). Para las primeras reacciones de degradación se pensó en utilizar acetato de trixaguilo (**14**), pues la presencia del acetoxilo debe desactivar electrónicamente el doble enlace adyacente, favoreciendo la selectividad sobre el doble enlace trisustituido interno que debe ser entonces el más reactivo. La preparación de **14** se llevó a cabo por saponificación directa de los extractos, acetilación y separación en cromatografía clásica (Esquema 3).



Esquema 3: Degradación de acetato de trixaguilo (**14**) mediante ozonolisis.

Las degradaciones se llevaron a cabo mediante ozonolisis de 1 gramo de acetato de trixaguilo (**14**) disuelto en 100 mL de diclorometano (Esquema 3). En el primer ensayo se burbujeó ozono (10 L/h) en una disolución de acetato de trixaguilo (**14**) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó otras 14 horas a temperatura ambiente con

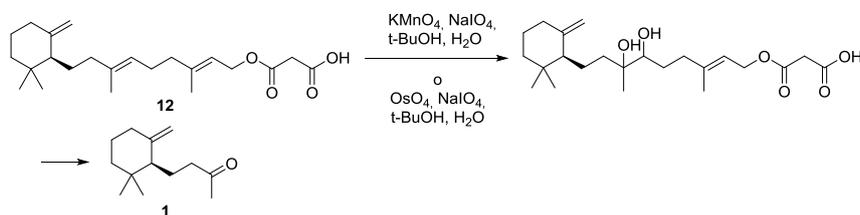
sulfuro de dimetilo para dar **1** con bajo rendimiento (Tabla 1). En el siguiente ensayo, empleando la misma cantidad de producto de partida y disolvente, se redujo el flujo de la corriente de ozono a la mitad y se aumentó el tiempo de burbujeo hasta 100 minutos. Tras 3 horas de agitación con sulfuro de dimetilo se obtuvo mayoritariamente **1** con rendimiento del 23% (136 mg).

Tabla 1: Degradación de acetato de trixaguilo (**14**) mediante ozonólisis.

| Ensayo | Flujo | t burbujeo (minutos) | t SMe ₂ (horas) | 1 (mg) |
|--------|--------|----------------------|----------------------------|---------------|
| 1 | 10 L/h | 60 | 14 | 40 |
| 2 | 5 L/h | 100 | 3 | 136 |

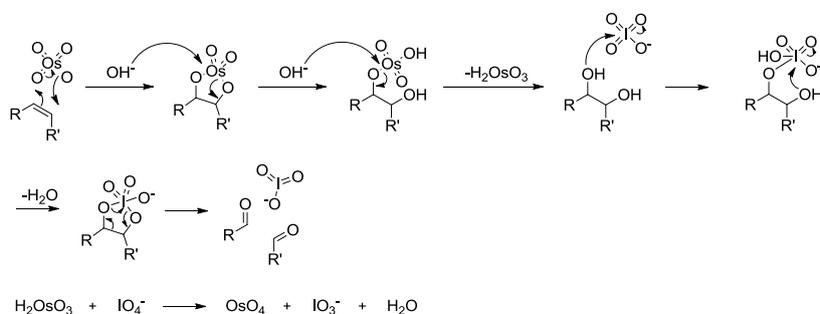
Teniendo en cuenta la presencia del éster malónico **12** en los extractos de *Bellardia trixago*, y que su reactividad frente a oxidantes debe ser similar a observada sobre el acetato **14**, se llevaron a cabo reacciones de degradación directamente sobre los extractos. Sobre ellos se utilizarán reactivos como permanganato potásico o tetróxido de osmio con exceso de *meta*-periyodato sódico. El empleo de estos reactivos permite controlar mejor la evolución de la reacción por cromatografía en placa fina que la degradación mediante ozonólisis, siendo éste un punto necesario porque la proporción de componentes minoritarios del extracto es variable y puede incidir en el rendimiento.

La reacción de 1 gramo de extracto de *Bellardia trixago* L. en una disolución de *tert*-butanol y agua (16mL y 2mL respectivamente) con una disolución de 15.5mL al 0.2% de permanganato potásico como agente oxidante principal y 3000 mg de *meta*-periyodato sódico, rindió únicamente 8 mg de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) (Esquema 4) cuando la reacción se mantuvo 12 h a 45°C y otras 31 h a temperatura ambiente.



Esquema 4: Degradación del extracto de *B.t.* con KMnO₄.

El tetróxido de osmio es un oxidante eficaz pero caro y tóxico, que se combina con *meta*-periyodato sódico para degradar dobles enlaces. En el comienzo de la acción combinada el tetróxido de osmio oxida el doble enlace para formar correspondiente diol vecinal (esquema 4). Este diol que se ha formado es atacado entonces por *meta*-periyodato sódico, degradándolo en dos moléculas oxigenadas. El poder oxidante de *meta*-periyodato sódico le proporciona además otra función en esta reacción como regenerador de tetróxido de osmio.^{339,340} La posibilidad de emplear tetróxido de osmio catalítico convierte este método en una herramienta eficaz en la preparación del producto de partida en grandes cantidades.



Esquema 5: Mecanismo de oxidación con tetróxido de osmio y metaperiyodato sódico.

Empleando OsO_4 y NaIO_4 como oxidantes se han estudiado con detalle diferentes parámetros de la reacción. Así el tratamiento de 1 gramo de extracto de *Bellardia trixago* en una mezcla de *terc*-butanol y agua con cantidades variables de una disolución de tetróxido de osmio al 0.2% y *meta*-periyodato sódico dio lugar a los resultados expuestos en la Tabla 2. Todos los ensayos se realizaron a 45 °C de temperatura. Como puede verse todas las reacciones son lentas y controlables analíticamente. La comparación de resultados indica que la proporción de OsO_4 es clave para el rendimiento, probablemente por la necesidad de que la etapa inicial de dihidroxilación sea lo más selectiva posible. Así, con cantidades por debajo de los 5 ml de reactivo se alcanzan los mejores resultados (Tabla 2, Ensayos 6 a 10). Las condiciones del ensayo 6 permitieron completar la degradación en un tiempo relativamente corto a expensas de emplear una cantidad cuatro veces mayor que en el ensayo 10.

³³⁹ N. A. Milas, S. Sussman, *Journal of the American Chemical Society* **1936**; 58: 1302–1304.

³⁴⁰ B. M. Trost, *Comprehensive Organic Synthesis: Oxidation* **1991**: Elsevier.

Tabla 2: Degradación de 1g de extracto de *B.t.* con $\text{OsO}_4\text{NaIO}_4$.

| Ensayo | OsO_4 0.2% (mL) | NaIO_4 (mg) | t-BuOH (mL) | H_2O (mL) | Tiempo ³⁴¹ | 1 (mg) |
|--------|--------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|-----------------------|------------|
| 1 | 70 | 12 | 30 | 3.5 | 10 h/14 h | 40 |
| 2 | 35 | 6 | 30 | 3.5 | 3.5 h/14 h | 34 |
| 3 | 35 | 6 | 30 | 3.5 | 4.5 h/14 h | 39 |
| 4 | 17.5 | 6 | 30 | 3.5 | 7 h | 59 |
| 5 | 17.5 | 3 | 15 | 1.75 | 5.5 h | 84 |
| 6 | 4 | 3 | 15 | 2 | 4 h | 154 |
| 7 | 3 | 1.5 | 15 | 2 | 3 h/14 h | 137 |
| 8 | 1.5 | 1.5 | 15 | 2 | 6 h | 146 |
| 9 | 1 | 1.2 | 6 | 1 | 12 h/15.5 h | 146 |
| 10 | 1 | 2.4 | 9 | 1 | 29 h | 157 |

De cara a la obtención en multigramos del producto de partida **1** se han seleccionado como óptimas las condiciones del ensayo 8 (Tabla 2) obteniendo un 46% de rendimiento en el proceso.



Figura 3: Cultivo en cámara de *Bellardia trixago*.

Los resultados de extracción-degradación de *Bellardia trixago* L. y paralelamente la puesta a punto de condiciones de cultivo de la planta en cámara, estudio realizado dentro de un proyecto de colaboración de nuestro grupo con el de la Dra. González

³⁴¹ Tiempo de reacción a 45 °C/ Tiempo de reacción a temperatura ambiente.

Coloma,³⁴² aseguran el potencial escalado de este proceso para obtener (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) en grandes cantidades. Se ha comprobado a lo largo de estos últimos 5 años que *Bellardia trixago* es una especie que para su germinación y crecimiento adecuados en el medio natural depende en gran medida de la pluviometría anual y de la temperatura en el período de desarrollo. Por eso junto a cosechas normales, en algunos años de sequía hemos tenido serios problemas para recolectar cantidades importantes.

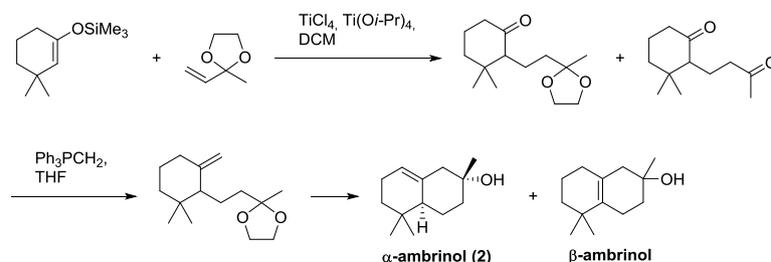
³⁴² Azucena González Coloma, Centro de Investigaciones Agrarias del CSIC Calle Serrano, 115-bis, 28005 (Madrid).

III.2- Síntesis enantioespecífica de terpenos olorosos a partir de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (1)

Esta sección constituye una primera parte de las aplicaciones sintéticas de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) y está dedicada a la síntesis de los terpenos olorosos α -ambrinol y un análogo C13 de ambracetal que tienen interés en la industria de la perfumería. Se han realizado ensayos para comprobar la potencialidad de la molécula de partida y no se han optimizado.

α -Ambrinol

Para la síntesis de α -ambrinol (**2**) a partir de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) se propone realizar una ciclación en medio ácido, similar a la empleada por Takazawa *et al.* en 1980. Allí el tratamiento con ácido clorhídrico del cetal de la ionona **1**, da lugar a la desprotección seguida de ciclación.³⁴³ El punto fuerte de esta síntesis reside en su brevedad pero tiene el inconveniente de que el acoplamiento de la cadena lateral no es enantioselectivo.

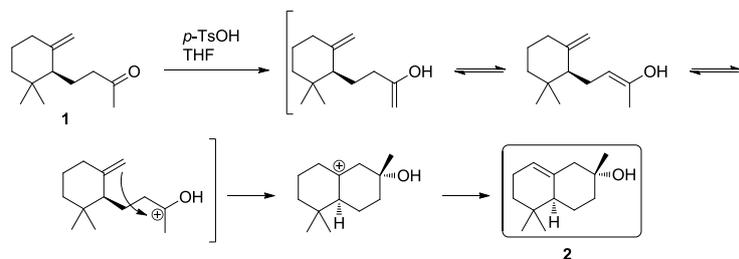


Esquema 6: Síntesis de α -ambrinol (**2**) de Takazawa

En nuestro caso el tratamiento de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) con 1.5 mmoles de ácido *para*-toluensulfónico en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 5 horas, permitió obtener α -ambrinol (**2**) de forma diastereoselectiva en un único paso con un rendimiento del 87% (Esquema 7). El empleo de un producto de partida quiral permite

³⁴³ O. Takazawa, H. Tamura, K. Kogami K. Hayashi, *Chemistry Letters*, **1980**; 9: 1257-1258.

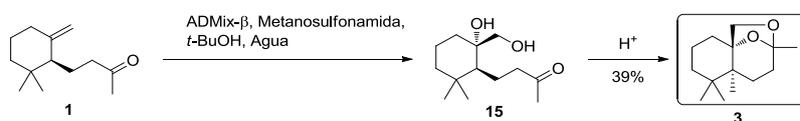
ahora la obtención de un único estereoisómero, constituyendo una síntesis altamente eficiente de α -ambrinol (**2**).



Esquema 7: Preparación de α -ambrinol (**2**).

Análogo C13 de ambracetal **3**

La obtención del análogo del conocido fijador ambracetal, el compuesto **3**, se ha llevado a cabo mediante una dihidroxilación de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) disuelta en una mezcla de *t*-butanol y agua, con el oxidante ADMix- β , un preparado comercial capaz realizar una oxidación quiral, y metanosulfonamida. Esta reacción dio lugar al correspondiente diol vecinal **15** con excelente diastereoselectividad. Éste, mediante tratamiento posterior con ácido clorhídrico diluido en el procesado, forma el cetal cíclico **3** con el 39 % de rendimiento en las dos etapas (Esquema 8). Esta metodología es similar a la empleada de oxidación de 3,4-dihidro- γ -ionona racémica con la salvedad de que ahora se emplea un producto de partida quiral para obtener únicamente un estereoisómero.

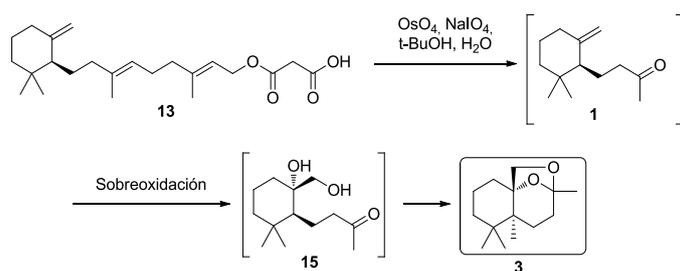


Esquema 8: Preparación de **3**.

Otra posibilidad de obtención del cetal cíclico **3** radica en comprobar si en las condiciones de la reacción de degradación directa del malonato de trixaguilo presente en los extractos de *Bellardia trixago* L se puede llegar a formar. Con este objetivo y

seleccionando las condiciones optimizadas (Tabla 3, Entrada 8), se deja reaccionar al extracto a tiempos más largos (8 horas). Se demuestra que **1** se **sobreoxida parcialmente**, vía diol **15**, hasta el cetol cíclico **3** aunque en moderada proporción. La optimización de este método podría suponer un avance en la obtención a gran escala de **3** al requerir un único paso desde la materia prima sin necesidad de pasar por el intermedio **1**.

Comentado [U1]: rendimiento

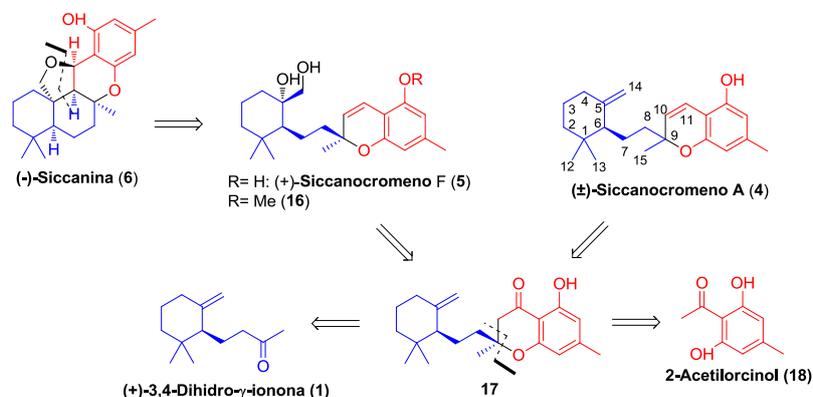


Esquema 9: Preparación de **3** desde el extracto de *Bellardia trixago* L.

III.3- Síntesis enantioespecífica de (-)-siccanina, siccanocromeno A y (+)-siccanocromeno F

En esta parte de la Memoria se aborda la síntesis en multietapas de los productos naturales merosesquiterpénicos (+)-siccanocromeno A (**4**) y (+)-siccanocromeno F (**5**) y la síntesis formal del antibiótico natural (-)-siccanina (**6**), que constituyen aplicaciones del empleo de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) en la preparación de compuestos bioactivos.

Teniendo en cuenta que la síntesis del antibiótico (-)-siccanina (**6**) descrita por Trost *et al.* ^{344,345,346} pasa por el intermedio metil-derivado de siccanocromeno F (**16**), se ha planteado su síntesis formal y la de (+)-siccanocromeno F (**5**) a través del intermedio cromanona **17**. Ésta será obtenida desde los productos de partida 2-acetilorcinol (**18**) y (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**). La etapa clave consiste en una secuencia en cascada: primero condensación aldólica regiodirigida de los productos de partida, donde el enolato de 2-acetilorcinol (**18**) se adicionará sobre el carbonilo de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**); seguida de deshidratación para concluir con adición tipo oxa-Michael que provocará el cierre de la cromanona (Esquema 10).



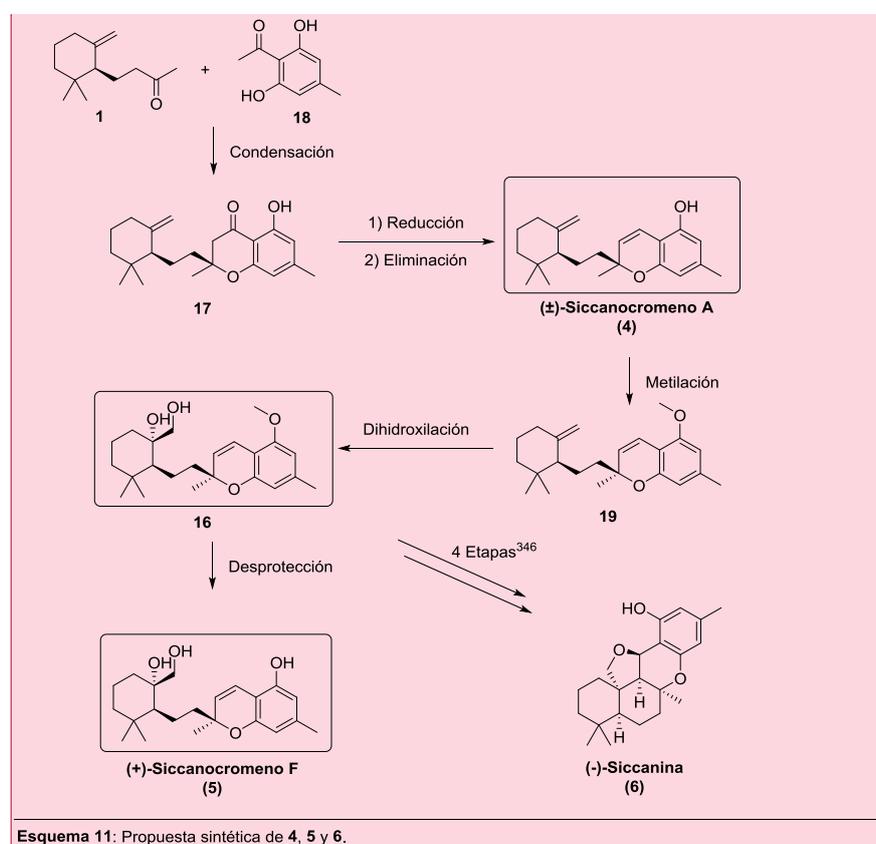
Esquema 10: Análisis retrosintético de **4**, **5** y **6**.

³⁴⁴ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**; 42: 3943-3947.

³⁴⁵ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, C. Syvain, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 11966-11983.

³⁴⁶ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

Para desarrollar experimentalmente el esquema retrosintético se propuso una ruta de síntesis reflejada en el esquema 11. En el paso clave, la condensación de los dos productos iniciales para formar el esqueleto de cromano de **17**, se empleará un proceso descrito en 1978 por Kabbe.^{347,348} Siccanocromeno A (**4**) se puede obtener a partir de **17** por reducción de la cetona a alcohol bencílico y posterior deshidratación. Por otro lado una metilación de **4** y una posterior dihidroxilación del metileno exocíclico llevan a **16**. Tras la desprotección del metilo del fenol de **15** se obtendría siccanocromeno F (**5**).



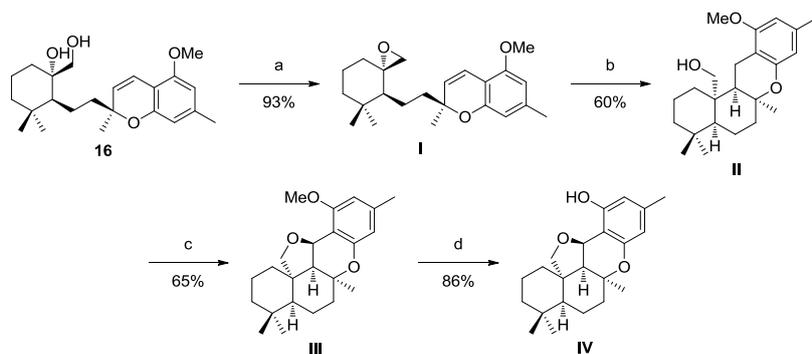
A partir del intermedio **16**, Trost *et al.* invierten 4 etapas de reacción para alcanzar el objetivo de (-)-siccanina (**6**):³⁴⁶ obtención del epóxido desde el diol, ciclación con

³⁴⁷ H. J. Kabbe, *Synthesis* **1978**; 886-887.

³⁴⁸ H. J. Kabbe, A. Widding, *Angewandte Chemie International Edition. English* **1982**; 21: 247-256.

Comentado [U2]:

Ti(III) con cierre del ciclo B, formación del anillo furánico E, y finalmente desprotección del fenol **III** (Esquema 12).

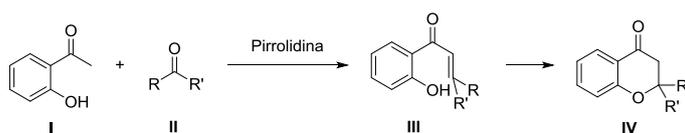


a₁) *p*-TsCl, DMA; a₂) NaH; b) Cp₂TiCl₂, Mn, THF; c) PhI(OAc)₂, I₂; d) NaSEt, DMF.

Esquema 12: Síntesis de (-)-siccantina (**1**) de Trost desde **16**.

Condensación de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) con 2-acetilorcinol (**18**)

En 1978 H. J. Kabbe³⁴⁹ publicó un método organocatalítico de síntesis de cromanonas por condensación de orto-hidroxiacetofenonas con aldehídos y cetonas, catalizado por pirrolidina. El profesor Kabbe propuso un mecanismo a través de una condensación aldólica hacia un intermedio enona **III** (Esquema 13) que posteriormente permite cerrar el ciclo de cromanona **IV** (Esquema 13) vía oxa-Michael.³⁵⁰



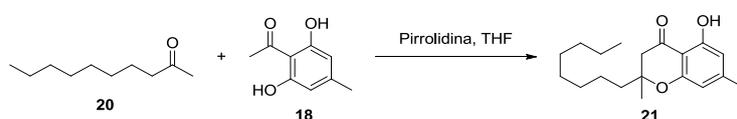
Esquema 13: Reacción de condensación-ciclación.

En nuestra ruta sintética hacia (-)-siccantina (**6**) y siccancromenos, para comprobar la viabilidad de la formación de cromanona mediante el método de Kabbe, se emplearon inicialmente los productos de partida 2-acetilorcinol (**18**) y 2-decanona (**20**), este último como modelo sencillo en lugar de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**). En las

³⁴⁹ H. J. Kabbe, *Synthesis* **1978**; 886-887.

³⁵⁰ H. J. Kabbe, A. Widding, *Angewandte Chemie International Edition. English* **1982**; 21: 247-256.

primeras reacciones se utiliza 1 mol de 2-acetilorcinol (**18**) y 1 mol de 2-decanona (**20**), en presencia de cantidades variables de pirrolidina, empleando tetrahidrofurano como disolvente y a temperatura ambiente. Por otra parte teniendo en cuenta que la condensación genera agua y ésta desplazaría el equilibrio cetona-imonio favoreciendo la formación de cetona, se decide eliminar el agua generada *in situ* empleando para ello tamices moleculares con un tamaño de poro de 4Å. Los resultados obtenidos pueden verse en la tabla 4.



Esquema 14: Proceso de condensación-ciclación con el modelo 2-decanona (**20**).

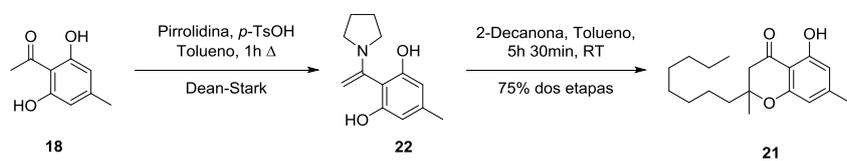
Cuando la reacción se llevó a cabo con exceso de pirrolidina (Tabla 3, Ensayo 1) la reacción conduce de forma casi cuantitativa hacia la cromanona en 4 horas. Ajustando la proporción de pirrolidina a 1.5 moles el resultado fue parecido pero el proceso tardó 24 horas (Tabla 3, Ensayo 2). Si bajo las condiciones del ensayo anterior se eliminan los tamices moleculares no hay reacción (Tabla 3, Ensayo 3) y se pone así de manifiesto la necesidad de eliminar el agua a medida que se produce. Cuando se utilizan cantidades subestequiométricas de pirrolidina se comprueba que con 0.3 moles la reacción da buen rendimiento, aunque se alarga a 72 horas (Tabla 3, Ensayo 4); mientras que empleando 0.15 moles se observa una bajada importante en el rendimiento y el tiempo se extiende hasta los 7 días (Tabla 3, Ensayo 5).

Tabla 3: Optimización de la cantidad de pirrolidina.

| Ensayo | Pirrolidina (eq) | Tamices mol. | Disolvente | Tiempo | Rendimiento |
|--------|------------------|--------------|------------|----------|-------------|
| 1 | 4 | 400 | THF | 4 horas | 98% |
| 2 | 1.5 | 400 | THF | 24 horas | 96% |
| 3 | 1.5 | - | THF | 24 horas | N/R |
| 4 | 0.3 | 400 | THF | 72 horas | 80% |
| 5 | 0.15 | 400 | THF | 1 semana | 60% |

Estos resultados ponen de manifiesto que la reacción es catalítica en pirrolidina y puede emplearse en proporciones subestequiométricas, aunque desde un punto de vista práctico para reducir los tiempos de reacción se selecciona como óptima la cantidad de 1.5 moles. Por otro lado, a diferencia de los resultados obtenidos por Kabbe *et al.*³⁵¹ donde se obtienen subproductos nitrogenados que poseen pirrolidina en su estructura, en las condiciones empleadas en el transcurso de esta tesis dichos compuestos no fueron detectados.

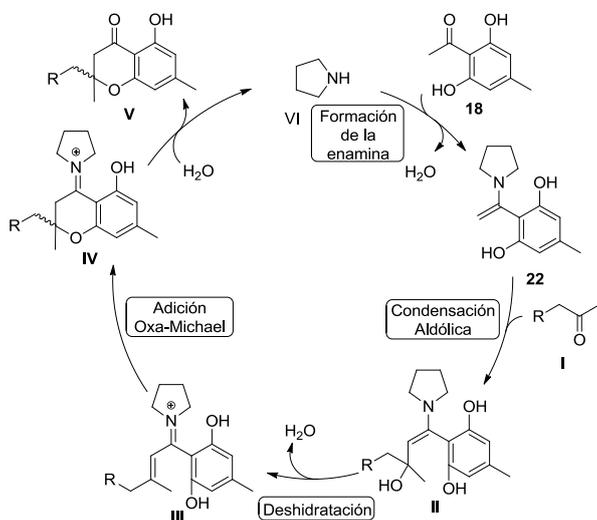
Con el fin de aportar evidencias al mecanismo de esta etapa se realizó una reacción preparando primero la enamina de la parte aromática, que se hizo reaccionar más tarde con 2-decanona (**20**) (Esquema 15). Así la reacción de 2-acetilorcinol (**18**) y exceso de pirrolidina en presencia de una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico en tolueno y eliminando el agua que se genera mediante un montaje Dean-Stark, condujo a la enamina **22** tras una hora de reacción. Una vez evaporado el tolueno y la pirrolidina en exceso, el crudo de esta reacción se hizo reaccionar con 2-decanona (**20**) en tolueno a temperatura ambiente durante 5 horas y media, obteniéndose la cromanona **21** con un rendimiento del 75%.



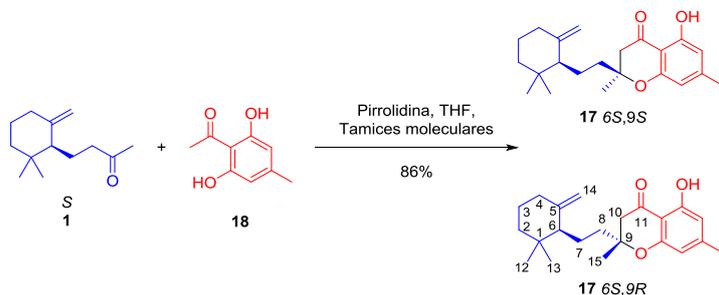
Esquema 15: Reacción con Dean-Stark.

El resultado obtenido apoya que el proceso en cascada transcurre a través del intermedio **22** siguiendo el Esquema 16. Volviendo al esquema original de síntesis, cuando se utilizó (+)-dihidro- γ -ionona (**1**) en la reacción de condensación aplicando las condiciones optimizadas con el modelo 2-decanona (**20**) (1 equivalente de 2-acetilorcinol y (+)-dihidro- γ -ionona (**1**), 1,5 equivalentes de pirrolidina y tamices moleculares) se obtuvo tras 24 horas de reacción, una mezcla de los diastereoisómeros de **17** *S,S* y *S,R* en proporción 1:1, con un rendimiento del 86% (Esquema 17). Cuando la misma reacción se repitió con cantidades subestequiométricas de pirrolidina (0.6 equivalentes) se obtuvo un 85% de rendimiento de la misma mezcla transcurridas 48 horas de reacción.

³⁵¹ H. J. Kabbe, A. Widding, *Angewandte Chemie International Edition. English* **1982**; 21: 247-256.



Esquema 16: Primera propuesta mecánica de la reacción de condensación-ciclación.



Esquema 17: Condensación-ciclación de 1 y 18.

La presencia de esta mezcla de cromanonas se pone de manifiesto en los espectros de RMN, donde se observa además que las señales tanto del sistema AB del metileno C10 adyacente a la cetona (2.5-2.8 ppm), como de los metilos 12 y 13 (0.7-1.0 ppm) aparecen desdobladas (Figura 4). A pesar de la presencia de un centro estereogénico en la parte terpénica, no se induce diastereoselectividad probablemente debido a la lejanía del nuevo centro generado. Las mezclas de diastereoisómeros fueron imposibles de resolver por cromatografía de columna convencional o HPLC semipreparativo.

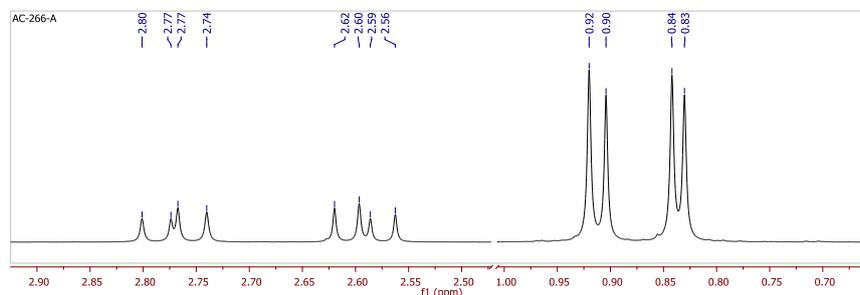
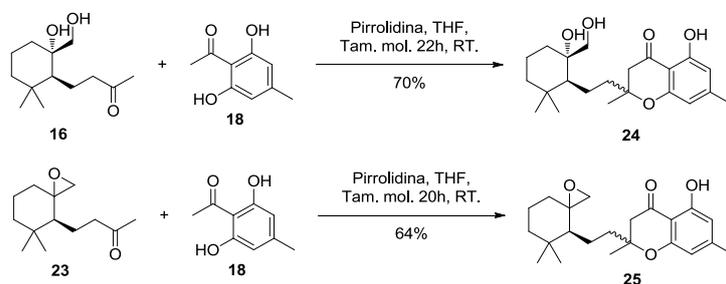


Figura 4: Detalle de las señales dobles debidas a la presencia de diastereoisómeros.

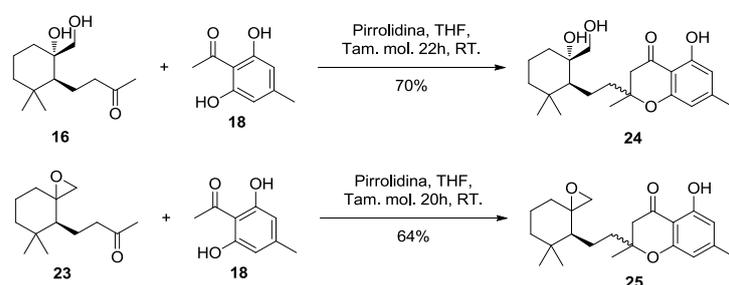
En vista de que uno de los diastereoisómeros aparece en una ligera mayor proporción, un primer intento para inducir diastereoselectividad en la condensación, consistió en utilizar derivados de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) introduciendo funciones oxigenadas sobre el doble enlace terminal, aumentando así el volumen en las proximidades del centro estereogénico, cambiando su polaridad y creando otro centro estereogénico adicional. Con este objetivo se prepararon el diol **16** por reacción de **1** con ADMix- β y el epóxido **23** mediante epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzóico (Esquema 18).



Esquema 18: Condensación-ciclación con derivados oxigenados de **1**.

Con estos nuevos productos de partida se realizaron dos reacciones de condensación-ciclación respetando las condiciones optimizadas (1:1 equivalentes de cada metilcetona, 1.5 equivalentes de pirrolidina y tamices moleculares). Los rendimientos en cromanona fueron buenos, pero en ninguno de los dos casos se obtuvo exceso diastereomérico. Cabe destacar de estos ensayos que las condiciones básicas en las que transcurre la reacción son lo suficientemente suaves para mantener intacto el epóxido.

Como método alternativo de inducción de diastereoselectividad se emplearon catalizadores quirales (Esquema 19). El uso de derivados de pirrolidina quirales y otros relacionados como catalizadores para condensar aldehídos está extendido en el campo de la organocatálisis.^{352,353} Los catalizadores que poseen estructuras de pirrolidinas quirales han sido descritos entre otros en la condensación de aldehídos y nitro derivados dando excelentes resultados tanto en rendimiento como en generación de excesos enantioméricos.



Esquema 18: Condensación-ciclación con derivados oxigenados de 1.

Se realizaron intentos de condensación-ciclación catalizados por las aminas quirales **26-30** en las condiciones ya descritas (Tabla 3). Al cabo de 10 días se observó condensación pero con bajo rendimiento para **28-30** (Tabla 4 Ensayos 3, 4 y 7) y no se detectó exceso diastereomérico.

En estos casos los rendimientos no fueron mejorados incluso utilizando cantidades estequiométricas de amina. La falta de inducción quiral podría indicar que la formación del enlace C-O mediante una ciclación intramolecular oxa-Michael, se produce una vez se hubiese eliminado la pirrolidina quiral, siendo la cetona alfa-beta-insaturada **IV** (Esquema 20) la que da lugar al cierre del heterociclo. Con la experiencia obtenida hasta este punto para el proceso de condensación-ciclación catalizado por pirrolidina, se propone un mecanismo catalítico basado en la formación inicial de la enamina de 2-acetilorcinol (**18**), que se condensa por adición nucleofílica sobre la metilcetona aromática y donde la amina visualizada en el esquema como pirrolidina, se elimina por

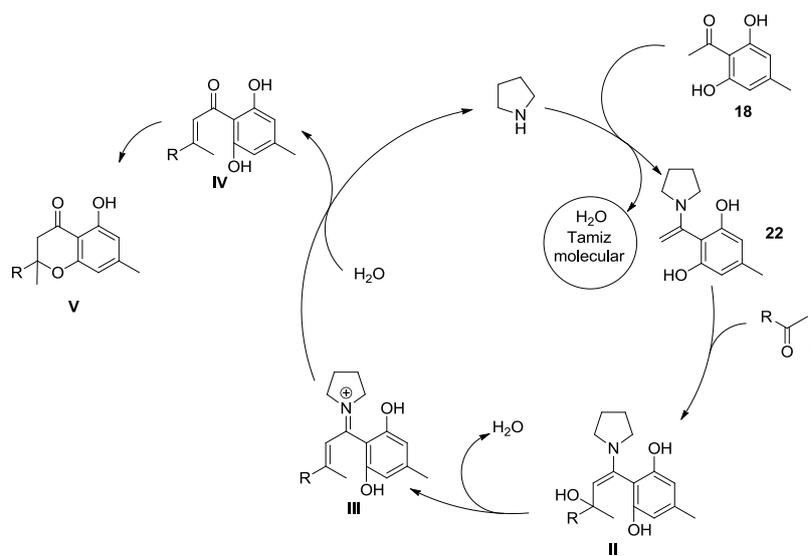
³⁵² C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chemistry* **2010**, 2: 167-178.

³⁵³ D. W. C. Mac Millan, *Nature* **2008**, 455: 304-308.

hidrólisis antes de que se forme la cromanona mediante una reacción oxa-Michael (Esquema 20).

Tabla 4: Ensayos con pirrolidinas quirales.

| Ensayo | Sustrato | Catalizador | Rendimiento | Tiempo de reacción ³⁵⁴ | e.d. |
|--------|----------|-------------|-------------|-----------------------------------|------|
| 1 | 20 | 26 | N/R | 10 | - |
| 2 | 20 | 27 | N/R | 10 | - |
| 3 | 20 | 28 | 5% | 10 | 0% |
| 4 | 20 | 29 | 5% | 10 | 0% |
| 5 | 1 | 28 | NR | 10 | - |
| 6 | 1 | 29 | NR | 10 | - |
| 7 | 1 | 30 | 5% | 4 | 0% |

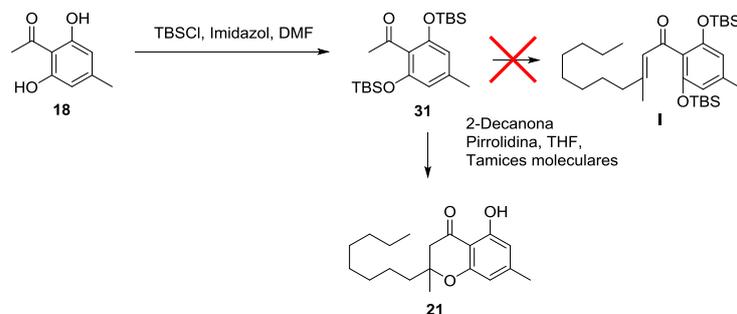


Esquema 20: Segunda propuesta mecanística de la reacción de condensación-ciclación.

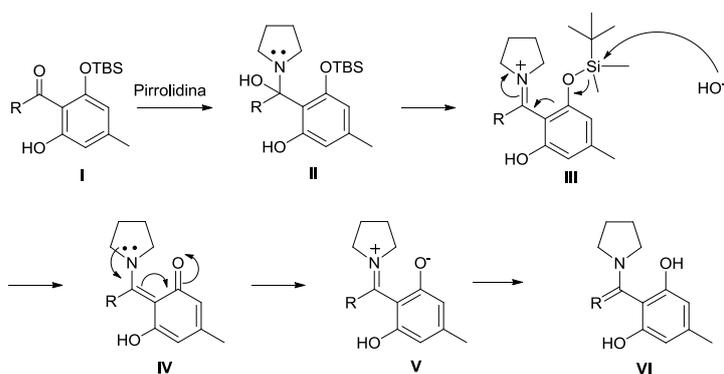
Dentro de esa propuesta mecanística y con el fin de comprobar la participación de intermedios tipo cetona- α,β -insaturada **IV** (Esquema 20) en la condensación-ciclación, la reacción se repitió con los dos hidroxilos fenólicos protegidos como sililéteres en el fragmento aromático. Se intenta así evitar el cierre del anillo de la cromanona y poder

³⁵⁴ Tiempo de reacción expresado en días.

aislar la enamina. Sin embargo la reacción condujo al producto de condensación-ciclación desprotegido **21** (Esquema 21).



Esquema 21: Desprotección de TBS durante la condensación-ciclación.

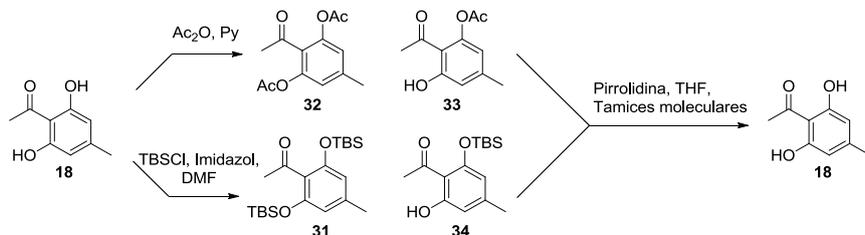


Esquema 22: Mecanismo intermoleculare de la desprotección de OTBS durante la condensación-ciclación.

Este resultado sugiere que la pirrolidina favorece la desprotección de los OTBS a través procesos inter o intramoleculares, bien por desplazamiento nucleofílico de los grupos sililo mediante el anión hidroxilo originado en el paso de obtención de la sal de imonio (intermoleculare) o por el grupo hidroxilo del intermedio aminoalcohol **II** (Esquema 22) (intramoleculare). Este tipo de desplazamientos llevaría a intermedios *o*-metilen-quinónicos **IV** que evolucionan rearomatizando a **V** y **VI** (Esquema 22) antes de haberse producido la condensación.

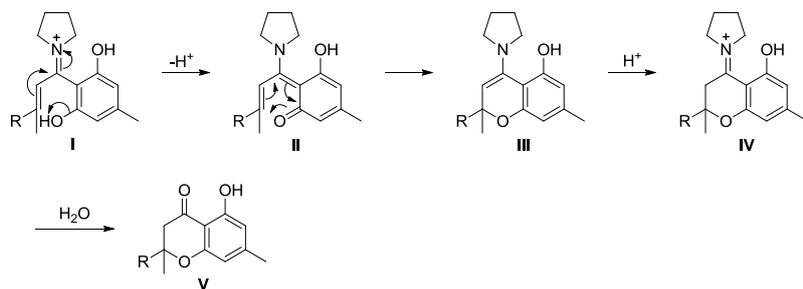
Este tipo de mecanismo también debe ser el responsable de las desprotecciones cuantitativas observadas tanto de di-*O*-acetil-2-acetilorcinol **32** y de mono-*O*-acetil-2-orcinol **33** obtenidos por acetilación con anhídrido acético en piridina, y de sus homólogos

protegidos con un grupo terc-butildimetilsililo, **31** y **34**, por tratamiento con pirrolidina en tetrahidrofurano (Esquema 23).



Esquema 23: Desprotección de **31**, **32**, **33** y **34** con pirrolidina.

Estas fáciles desprotecciones sugieren que el cierre del anillo de cromano para todas las reacciones precedentes de condensación-ciclación podría transcurrir vía un proceso electrocíclico desde la correspondiente *orto*-metilenquinona nitrogenada **II** (Esquema 24).³⁵⁵

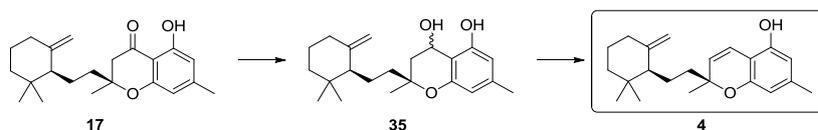


Esquema 24: Mecanismo electrocíclico con intermedios de quinonas.

³⁵⁵ A. F. Barrero, J. Quílez del Moral, M. Herrador, P. Arteaga, M. Cortes, J. Benites, A. Rosellón, *Tetrahedron* **2006**; 62: 6012-6017.

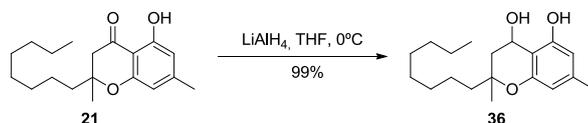
Síntesis de (+)-siccanocromeno A (2)

En el camino hacia los siccanocromenos A (4) y F (5), hay que generar el doble enlace del cromeno desde la cromanona **17**, para ello se llevará a cabo una reducción hasta el cromanol y después la deshidratación hasta cromeno (Esquema 25).



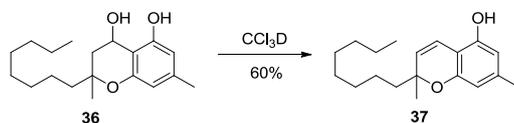
Esquema 25: Propuesta de reducción deshidratación de **17**.

Con este objetivo se ensaya el proceso de reducción de la cetona del sustrato modelo **21** con hidruro de aluminio y litio. La reacción se realizó en condiciones similares a las ya descritas para la conversión de otras cromanonas en cromanoles^{356,357} (tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C durante 5 minutos) para obtener el cromanol con un 99% según el espectro de ¹H-RMN crudo de reacción (Esquema 26)



Esquema 26: Reducción del modelo **21**.

El intento de purificar el cromanol **36** por cromatografía de columna de gel de sílice produjo la degradación del mismo. El producto resultó ser sensible a condiciones ácidas, y se pudo observar la formación parcial del cromeno en el tubo de RMN cuando se empleaba cloroformo deuterado como disolvente para hacer los espectros (Esquema 27).



Esquema 27: Deshidratación en cloroformo deuterado del diol del modelo **36**.

³⁵⁶ J. W. Ap. Simon, et al. *Canadian Journal of Chemistry*, **1985**; 63: 2589-2596.

³⁵⁷ J. Lim, et al. *Tetrahedron Letters*, **2001**; 42: 4001-4003.

Así durante el registro de los espectros de **36** a medida que transcurre el tiempo, aparecen a ambos lados de las señales de los protones aromáticos, los nuevos protones olefinicos acompañados de un ligero apantallamiento de los hidrógenos aromáticos (Figura 5). Este proceso de deshidratación con CDCl_3 al cabo de 24 horas condujo a un 60% del cromeno **37** en dos etapas de reacción tras la purificación por cromatografía.

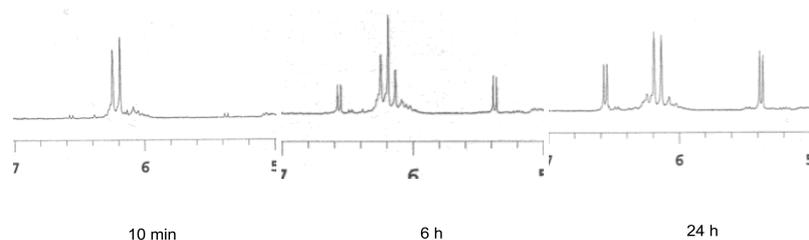
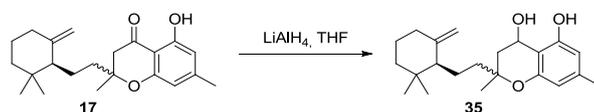


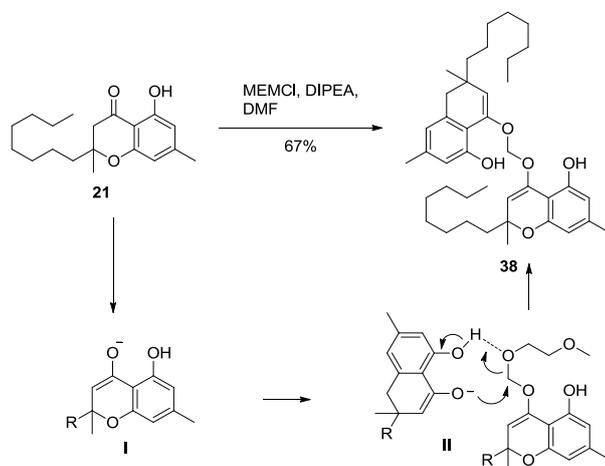
Figura 5: Detalle de la evolución de los hidrógenos bencílicos.

La reducción del carbonilo en el meroterpenoide **17** empleando las mismas condiciones que para el modelo (LiAlH_4 en tetrahidrofurano a 0°C), dio como resultado el cromanol **35** (Esquema 28). Al intentar reproducir la deshidratación en las condiciones del modelo (CDCl_3 en el tubo de RMN), este proceso resultó no ser reproducible, es decir la reacción no tuvo lugar.



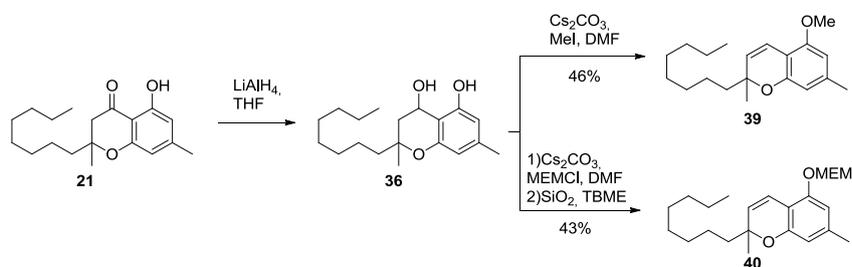
Esquema 28: Reducción de **17**.

Entonces para favorecer la eliminación del alcohol bencílico de **35** se intentó proteger el alcohol fenólico evitando la formación de un puente de hidrógeno entre los hidroxilos. La reacción de protección de la cromanona modelo **21** con cloruro de metoxietoximetilo (MEMCl) en dimetilformamida y empleando como base diisopropiletilamina resultó únicamente en la formación del dímero **38** con un 67% de rendimiento (Esquema 29). Este resultado puede justificarse si en el medio básico se forma a través de un equilibrio, el enolato de la cromanona **I** que desplaza nucleofilicamente al grupo protector con ayuda del hidroxilofenólico (Esquema 29).



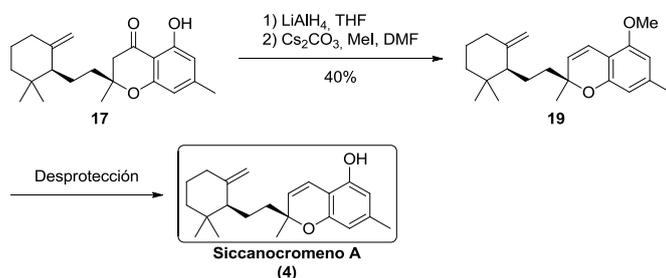
Esquema 29: Resultado de tratar 21 bajo condiciones de protección con MEM.

Se pensó entonces utilizar otra vía alternativa de deshidratación protegiendo el fenol cuando la cetona ya estaba reducida a alcohol. En ese caso cuando el cromanol **36**, se trató con yoduro de metilo o con cloruro de MEM en medio débilmente básico, se obtuvieron los correspondientes fenoles protegidos pero simultáneamente se produjo la deshidratación del alcohol bencílico (Esquema 30) con rendimientos en las dos etapas de 46% para **39** y 43% para **40** (Esquema 30).



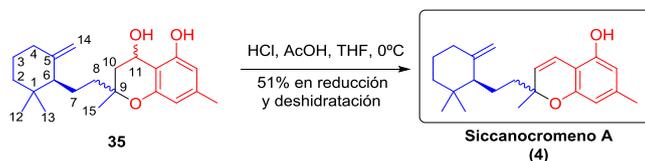
Esquema 30: Reducción y protección-eliminación de 21.

Cuando esta secuencia de reducción-protección/deshidratación se aplicó sobre la cromanona terpénica **17** se obtuvo el cromeno **19** en un 40 % (Esquema 31). Además de su bajo rendimiento, el inconveniente de este proceso radica en que es necesaria una desprotección posterior para obtener siccanocromeno A (**4**).

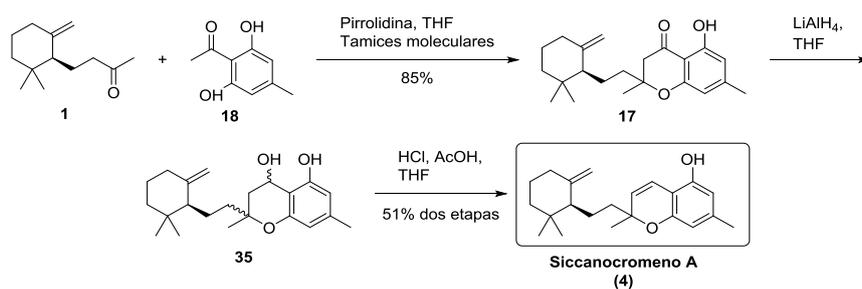


Esquema 31: Reducción, eliminación y desprotección de 17 para obtener 4.

Para evitar estos inconvenientes se intentó realizar la deshidratación utilizando condiciones ácidas suaves como las empleadas en la desprotección de grupos OMEM, una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico 2N en tetrahidrofurano.³⁵⁸ En esas condiciones, el diol meroterpénico **35** condujo tras 5 minutos de reacción a 0°C a (+)-siccancromeno A (**4a**) (9R) junto con su epímero (9S) **4b** en proporción 1:1 con un rendimiento de 51% para las dos etapas (Esquema 32). Esta mezcla no pudo ser separada por cromatografía convencional ni HPLC. En el espectro de ¹H-RMN se observa una buena concordancia con los datos descritos para el siccancromeno A (**4**) natural.³⁵⁹



Esquema 32: Deshidratación de 35.



Esquema 33: Síntesis de 4.

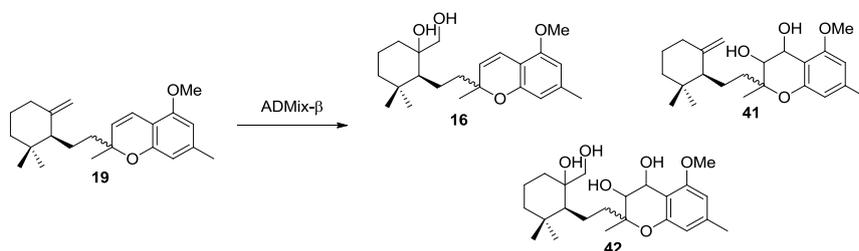
³⁵⁸ V. Domingo, L. Silva, H. R. Diéguez, J. F. Arteaga, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of Organic Chemistry* **2009**; 74: 6151-6156.

³⁵⁹ S. Nozoe, K. T. Suzuki, *Tetrahedron*, **1971**; 27: 6063-6071.

La ruta sintética hacia la mezcla de siccanocromeno A (**4**) y su epímero en 9 queda resumida en el esquema 33, obteniéndose en tres etapas de reacción con un rendimiento de 43.2% y del 21.6% considerando únicamente (+)-siccanocromeno A (**4**).

Síntesis de (+)-siccanocromeno F (**5**)

Siguiendo con el desarrollo del esquema retrosintético inicial, se intentó ahora la preparación de (+)-siccanocromeno F (**5**) y la síntesis formal de (-)-siccanina (**6**), mediante la dihidroxilación selectiva del siccanocromeno A metil éter (**19**). Para la dihidroxilación quimio y estereoselectiva de **19**, se seleccionó como reactivo, ADMix- β , teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Trost *et al.*³⁶⁰ Este reactivo quiral podría dihidroxilar selectivamente el doble enlace exocíclico dando el nuevo centro estereogénico con configuración *S*, necesario para obtener el intermedio **16**. Cuando se lleva a cabo la reacción con AD-mix β y metanosulfonamida en una mezcla *tert*-butanol-agua, la reacción no resultó posicionalmente selectiva y se obtuvo una mezcla de los posibles productos de mono- y dihidroxilación (Esquema 34).

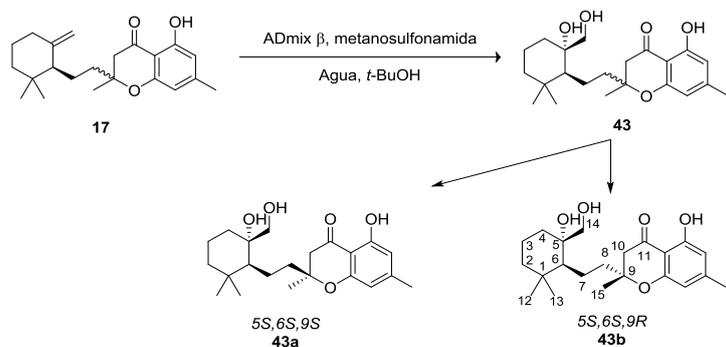


Esquema 34: Dihidroxilación de **19**.

Se trata entonces de obviar esta falta de selectividad utilizando como intermedio previo a la dihidroxilación la mezcla de cromanonas **17**. Este sustrato disuelto en una mezcla de *tert*-butanol y agua en proporción 1:1 se hace reaccionar con ADmix- β en idénticas condiciones a las anteriores. Al cabo de 12 horas a temperatura ambiente se obtienen de forma totalmente diastereoselectiva los productos dihidroxilados, tratándose de una pareja de diastereómeros de los cuales **43a** posee la configuración adecuada para

³⁶⁰ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, C. Syvain, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 11966-11983.

la síntesis. El rendimiento de esta reacción fue la obtención del 75% de **43**, quedando el restante 25% de **17** sin reaccionar (Esquema 35).



Esquema 35: Dihidroxiación de **17**.

La mezcla de diastereómeros obtenidos en este caso se pudo separar por cromatografía en columna de sílice (Hexano:TBME, 3:2). La diferente disposición espacial que adquieren las moléculas (Figura 6) hace que su polaridad sea distinta.

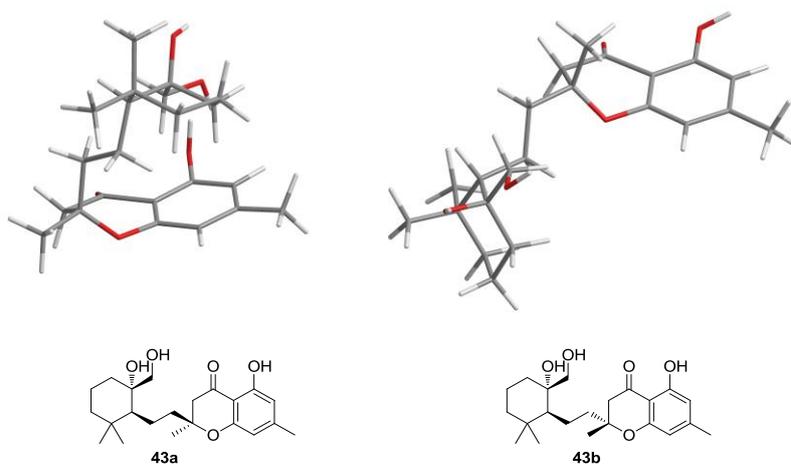


Figura 6: Simulación de la estructura en 3D de **43** con chem3D.

Los dos diastereoisómeros separados **43a** y **43b** tienen señales muy parecidas en RMN de protones y en principio para continuar con la síntesis se seleccionó el

diastereoisómero **43a** que tiene valores para los desplazamientos de las señales de los metilos 12 y 13 a 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), más similares a las publicadas por Nozoe.³⁶¹

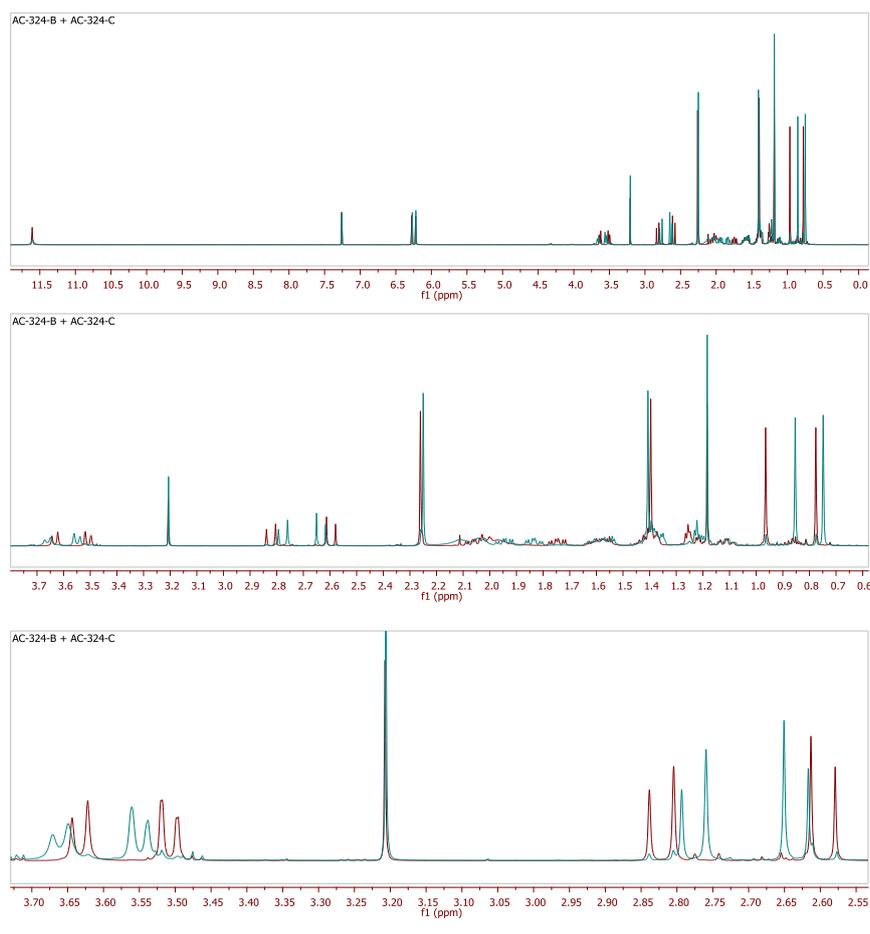
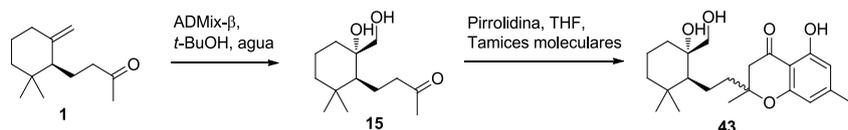


Figura 7: Superposición de espectros de ¹HRMN de **43a** (rojo) y **43b** (azul).

Antes de proseguir con el compuesto **43a**, se estudió una alternativa consistente en introducir la agrupación dihidroxilo antes del proceso inicial de aldólica-oxa-Michael. Así la dihidroxilación de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) dio lugar al diol **15**. Cuando sobre este compuesto se aplicaron las condiciones optimizadas para la condensación y cierre de la cromanona, se obtuvo la mezcla de cromanonas dihidroxiladas **43** (Esquema 36). El

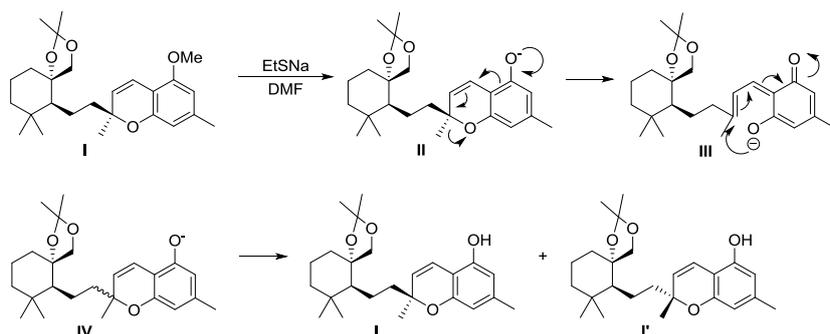
³⁶¹ S. Nozoe, K. T. Suzuki, *Tetrahedron*, **1971**; 27: 6063-6071.

rendimiento de las dos etapas (dihidroxilación y condensación-ciclación) 27%, resultó menor que en el proceso a la inversa (condensación-ciclación y dihidroxilación) 64%.



Esquema 36: Ruta alternativa hacia 43.

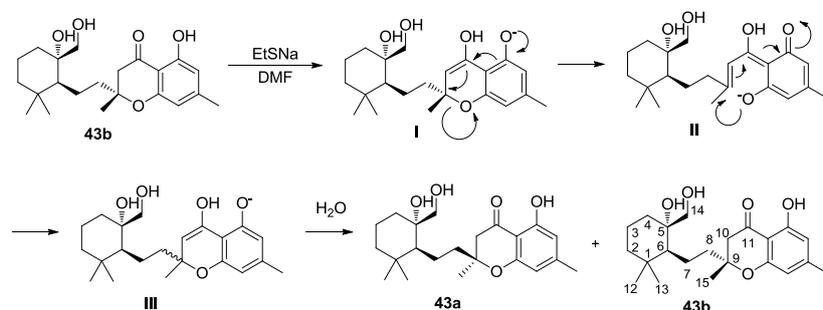
El procedimiento en cascada de condensación/ciclación y posterior dihidroxilación que se ha puesto a punto para estas síntesis, presenta el inconveniente de no ser diastereoselectivo en la etapa de formación de la cromanona. Esto produciría una pérdida del 50% en el rendimiento, sin embargo se ha descrito la epimerización del cromeno en el metoxi derivado **I** (Esquema 37) por reacción con etanotiolato sódico³⁶² (Esquema 37).



Esquema 37: Epimerización de **I**.

Según el mecanismo del esquema 37, la presencia del doble enlace del cromeno es esencial para la apertura y cierre del anillo *vía* quinona, de esta forma y tratando de mejorar el rendimiento se planteó la posibilidad de isomerizar la cromanona **43b** a **43a** aprovechando el equilibrio ceto-enólico. El tratamiento de la cromanona **43b** con etanotiolato sódico en DMF a reflujo condujo en 3 horas a la epimerización del carbono 9 en una mezcla 1:1.

³⁶² B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, C. Syvain, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 11966-11983.

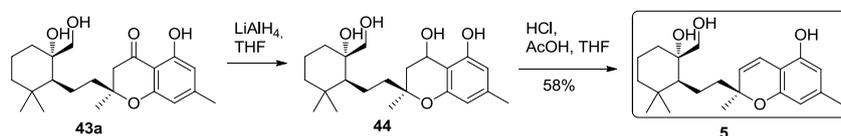


Esquema 38: Epimerización de **43b**.

La presencia de una base (etanotiolato sódico) desprotona el fenol originando el cromeno intermedio **I** (sólo se visualiza la forma enólica en equilibrio con la cetónica) (Esquema 38). El fenoxido provoca la apertura del anillo hasta **II**. El posterior cierre del anillo lleva a una mezcla al 50% de los dos epímeros en el carbono 9, **43a** y **43b** (Esquema 38). Empleando una vez esta reacción con el diastereómero no deseado se puede aumentar un 25 % el rendimiento en el proceso de síntesis de los meroterpenos naturales.

Reducción con LiAlH_4 y eliminación

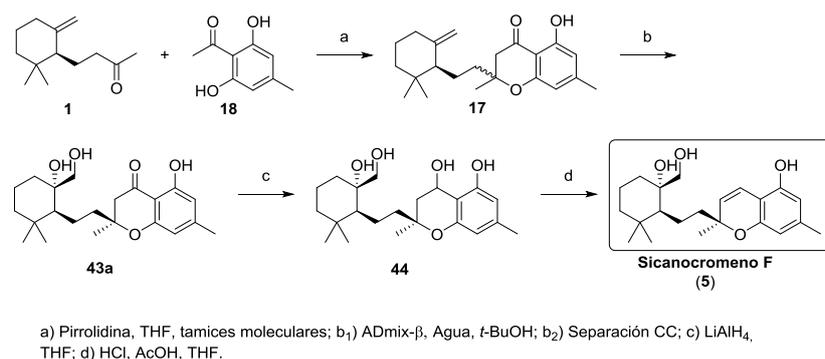
Continuando con el proceso sintético hacia siccanocromeno F (**5**), para generar el doble enlace croménico desde la cromanona **43a**, se lleva a cabo primero la reducción a cromanol y después la deshidratación a cromeno. La reducción y deshidratación de la cromanona **43a** con hidruro de aluminio y litio se realizó en las mismas condiciones a las empleadas en la síntesis de siccanocromeno A (**5**), primero reducción con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano a 0°C y más tarde deshidratación con ácido clorhídrico en ácido acético y THF del tetraol **44** con un rendimiento para las dos etapas del 58% (Esquema 39) para obtener (+)-siccanocromeno F (**5**).³⁶³



Esquema 39: Obtención de **5**.

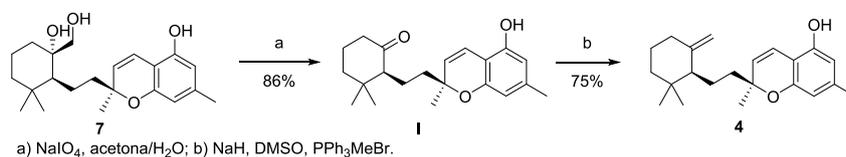
³⁶³ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

La ruta sintética de (+)-siccanocromeno F (**5**), queda resumida en el esquema 40, obteniéndose este producto natural en tan solo cuatro etapas de reacción con un rendimiento global del 19%.



Esquema 40: Obtención de **5**.

La obtención enantioespecífica de siccanocromeno F (**5**) supone la síntesis formal de (+)-siccanocromeno A (**4**). Se ha descrito que **5** se transforma en **I** (Esquema 41) mediante degradación oxidativa del diol para obtener la correspondiente cetona y tras posterior olefinación de Wittig se forma (+)-siccanocromeno A (**4**).^{364,365}



Esquema 41: Conversión de **7** en **4**.

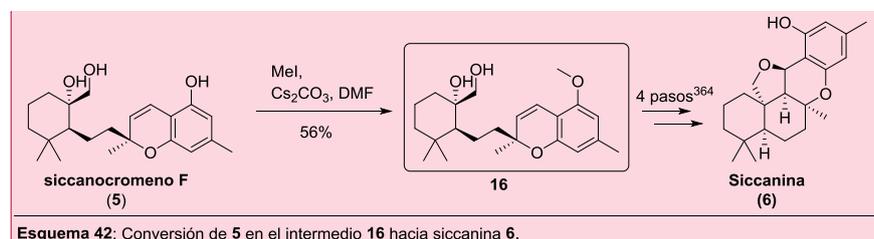
Preparación del metil éter de siccanocromeno F (**16**): síntesis formal de siccanina (**6**)

La metilación quimioselectiva del alcohol fenólico frente a la función 1,2-dihidroxi de siccanocromeno F (**5**) para dar el o-metil derivado **16** supone la síntesis formal de siccanina (**6**), dado que desde **16** se ha reportado la síntesis de (-)-siccanina en

³⁶⁴ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

³⁶⁵ S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron* **1971**; 27: 6073-6081.

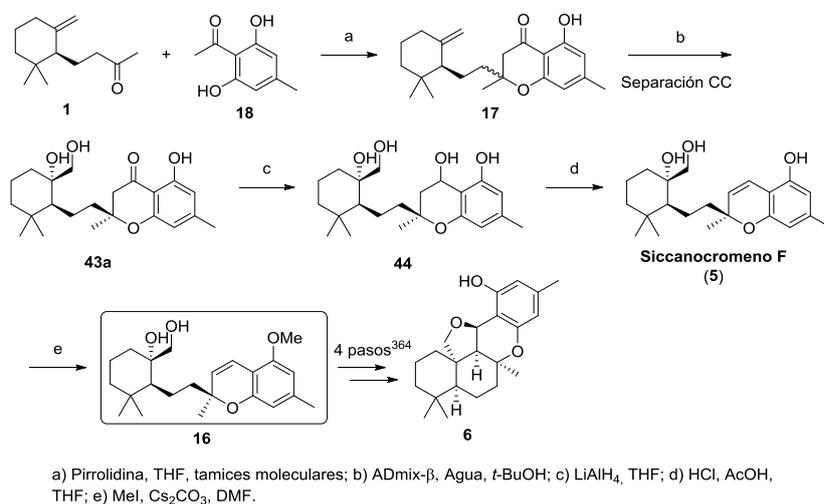
cuatro etapas.³⁶⁴ La desprotonación selectiva del fenol frente al alcohol primario o terciario se puede conseguir únicamente con bases débiles como son los carbonatos, pero éstos tienen el inconveniente de ser insolubles en disolventes orgánicos. El carbonato de cesio es una base débil ampliamente usada en síntesis orgánica^{366,367} que presenta la ventaja frente al resto de carbonatos de poseer una solubilidad aceptable en disolventes orgánicos polares como alcoholes o dimetilformamida. Tras agitar 15 minutos la mezcla de siccancromeno F (**5**) con Cs₂CO₃ en DMF a temperatura ambiente, se adicionó yoduro de metilo para obtener finalmente el intermedio metilado **16** con un rendimiento del 56 % (Esquema 42).



Comentado [U3]:

La ruta sintética completa hasta el intermedio **16**, se resume en el siguiente esquema, obteniéndose en cinco etapas con un rendimiento del 12%. En total 9 etapas y un 4% rendimiento para llegar a la síntesis formal de (-)-siccantina (**6**) (Esquema 43).

Comentado [U4]:



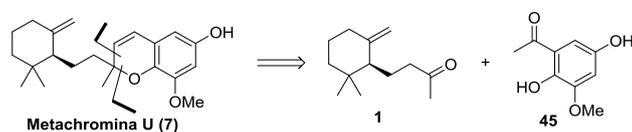
Esquema 43: Ruta sintética hasta siccantina (**6**).

³⁶⁶ M. Escudero; L. D. Kremenchuzky; I. A. Perillo; H. Cerecetto; M. Blanco *Synthesis* **2010**; 4: 571-576.

³⁶⁷ B. Karimi; F. K. Estahani, *Chemical Communications* **2009**; 55: 5555-5557.

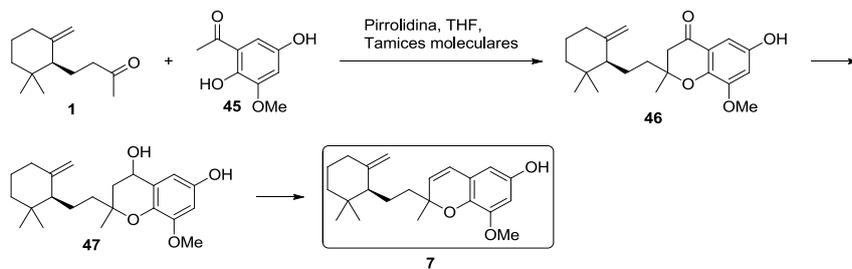
III.4- Síntesis de metachromina U

Para afrontar la síntesis de Metachromina U (**7**), se realizó un análisis retrosintético similar al seguido para la formación de siccanocromenos A (**4**) y F (**5**). Los productos de partida son (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) y 3-O-metil-2,3,5-trihidroxiacetofenona (**45**) y el paso clave nuevamente es el proceso tándem de condensación-ciclación para la preparación de la correspondiente cromanona (Esquema 44).



Esquema 44: Análisis retrosintético de metachromina U (**7**).

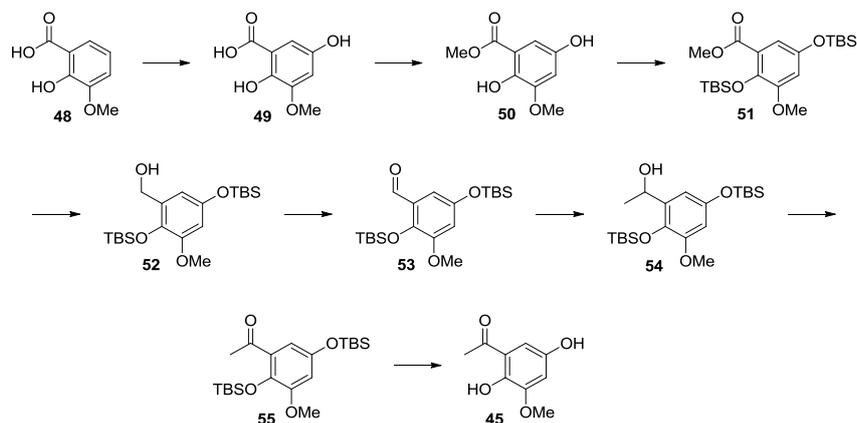
De acuerdo con este planteamiento retrosintético se establece el siguiente desarrollo de síntesis (Esquema 45). En una primera etapa se formaría la cromanona **46** de forma análoga a como se ha hecho en la aproximación a siccanocromenos y a continuación se reduciría la cetona. Una posterior deshidratación del hidroxilo bencílico permitirían obtener metachromina U (**7**).



Esquema 45: Propuesta sintética de metachromina U (**7**).

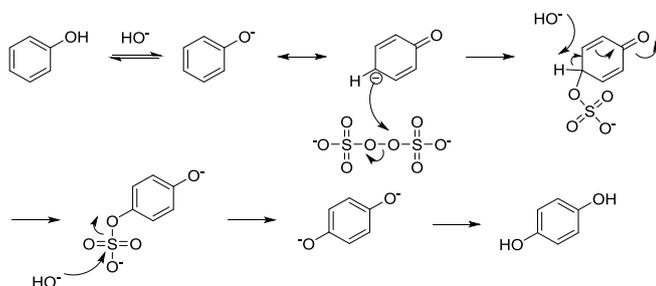
Aunque el producto de partida aromático **45** es comercial, su elevado precio nos hizo plantear una ruta para prepararlo desde el más económico **48** (Esquema 46). El

primer paso, hidroxilación en posición C5, se abordó mediante la reacción de Elbs con persulfato potásico en agua en condiciones básicas.³⁶⁸



Esquema 46: Propuesta sintética para obtener 45.

La oxidación de fenoles hasta hidroquinonas basa la entrada de oxígeno en posición *para*, en la captura de sulfato a través del anión fenóxido (Esquema 47).³⁶⁹ La desventaja de este método estriba en que el rendimiento no suele superar el 50%, aunque el 50% restante queda sin reaccionar y es posible recuperar el producto de partida.

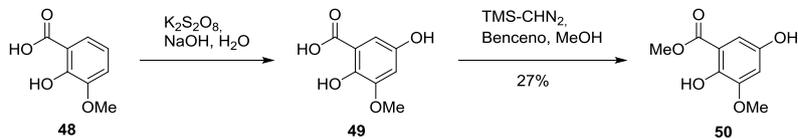


Esquema 47: Mecanismo de oxidación con persulfato.

La aplicación de esta reacción sobre el sustrato **48** dio como resultado un crudo que se hizo reaccionar con trimetilsilildiazometano en una mezcla de metanol benceno a temperatura ambiente. El éster metílico **50** se obtuvo en 2 pasos con un rendimiento del 27% (Esquema 48).

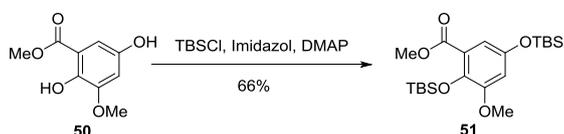
³⁶⁸ K. Elbs, *Journal für Praktische Chemie* **1893**; 179-185.

³⁶⁹ E. J. Behrman, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 2(22): 1-10.



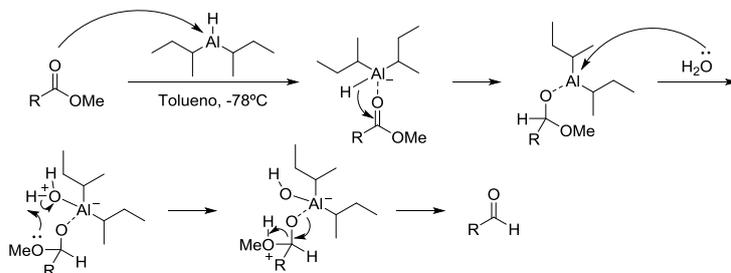
Esquema 48: Oxidación con persulfato y esterificación.

Siguiendo la secuencia sintética, el producto resultante de la esterificación **50**, se protegió en los hidroxilos fenólicos mediante reacción con exceso de cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de imidazol con dimetilformamida como disolvente durante una hora dando lugar a **51** con un rendimiento del 66% (Esquema 49).



Esquema 49: Protección con TBSCl de **50**.

El hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H) es un reductor que tiene la particularidad de poder llevar la reducción de un éster en el aldehído correspondiente bajo ciertas condiciones.³⁷⁰ Está descrito que a bajas temperaturas el enlace C-O-Al es estable, no formándose grupo carbonilo en el medio de reacción, de forma que no se produce un segundo ataque nucleofílico sobre éste.

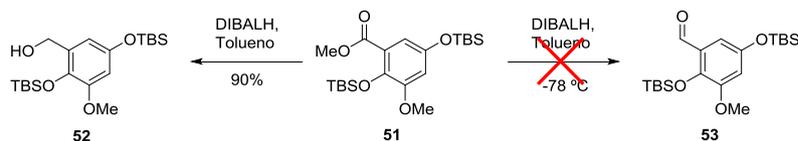


Esquema 50: Mecanismo de reducción hasta aldehído.

Sin embargo cuando se llevó a cabo la reducción de **51** en tolueno a -78°C añadiendo un equivalente de hidruro de diisobutil aluminio, se observó mediante cromatografía en capa fina que se formaba directamente el alcohol primario junto a

³⁷⁰ L. I. Zakharkin; I. M. Khorlina, *Tetrahedron Letters* **1962**; 619-620.

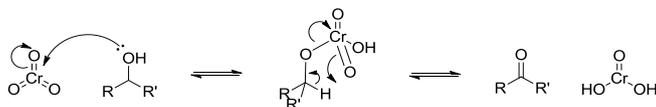
producto de partida sin reaccionar. Se optó entonces por añadir el mol restante de hidruro para completar la reducción del éster rindiendo un 90% del alcohol **52** (Esquema 51).



Esquema 51: Reducción de **51**.

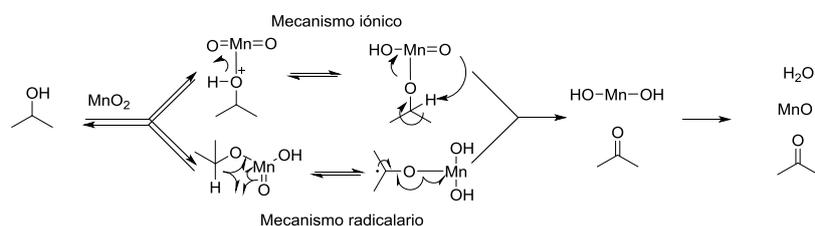
Para la oxidación del alcohol a aldehído se hicieron pruebas usando el modelo **56** (Esquema 55) parecido al de la secuencia y se utilizaron tres tipos de oxidantes diferentes: reactivos de cromo, óxido de Manganeso y un reactivo de yodo hipervalente.³⁷¹

Los oxidantes derivados de sales de cromo son ampliamente usados en síntesis orgánica. En el caso de alcoholes primarios para impedir la formación del ácido carboxílico, se evita el empleo de agua en la reacción con dicromato de piridinio (PDC) y clorocromato de piridinio (PCC) como reactivos solubles en el medio orgánico. Usando este método se oxidó el alcohol **56** a aldehído **57** con dicromato de piridinio disuelto en diclorometano con rendimiento del 72% tras 45 minutos de reacción (Esquema 55).



Esquema 52: Oxidación con sales de cromo.

La oxidación con dióxido de manganeso activado se empleó a continuación. El mecanismo de esta oxidación no está demostrado, habiéndose propuesto mecanismos iónicos y radicalarios.³⁷² El tratamiento del alcohol **56** con bióxido de manganeso



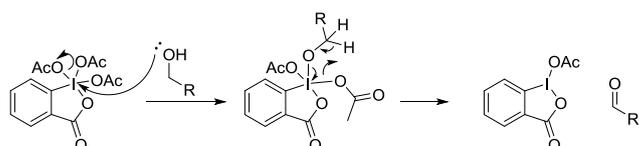
Esquema 53: Oxidación con óxido de manganeso.

³⁷¹ G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones* **2006**; Springer.

³⁷² I. M. Goldman, *Journal of Organic Chemistry* **1969**; 34: 3289-3295.

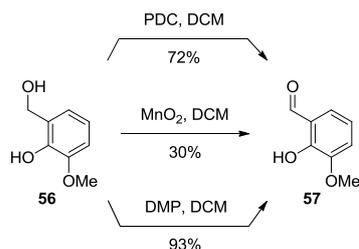
activado en diclorometano durante 24 horas permitió obtener el aldehído **57** con un bajo rendimiento (30%) (Esquema 55).

En tercer lugar se empleó el reactivo de Dess-Martin³⁷³ que permite oxidar hidroxilos primarios a aldehídos sin sobreoxidación hasta ácidos carboxílicos empleando condiciones más suaves que las sales de cromo y el procesado es más simple.



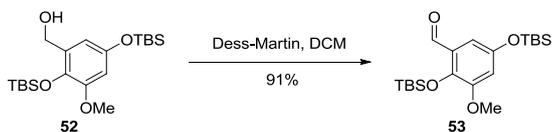
Esquema 54: Oxidación con peryodinato de Dess-Martin.

Con este método se obtuvo el aldehído **57** con un rendimiento del 93%, tras 1 hora de reacción con peryodinato de Dess-Martin en diclorometano (Esquema 55)



Esquema 55: Oxidación del modelo **56**.

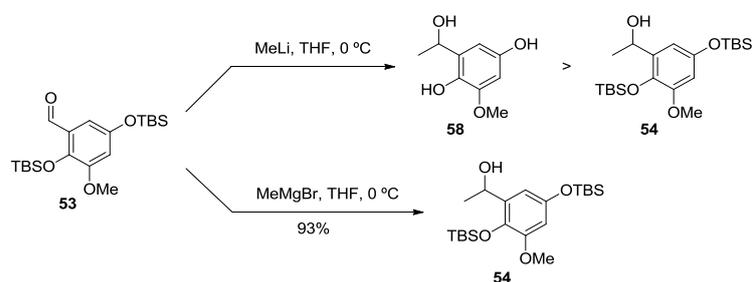
Ante estos resultados, se seleccionó como agente oxidante el reactivo de Dess-Martin para oxidar **52**. El tratamiento del alcohol **52** con DMP en cloruro de metileno y temperatura ambiente dio lugar al correspondiente aldehído **53** con un rendimiento del 91% (Esquema 56).



Esquema 56: Oxidación de **52** con peryodinato de Dess-Martin.

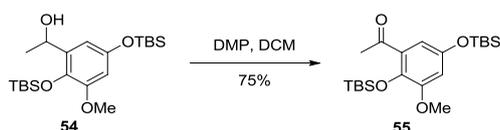
³⁷³ C. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* **2000**; Kluwer Academic.

A continuación y con el objetivo de sintetizar la metilcetona se procede a homologar el compuesto **53** por acoplamiento del aldehído con metilítio. En esta reacción, el producto mayoritario obtenido fue el alcohol secundario pero también se produjo la desprotección de los sililéteres **58** (Esquema 57). Cuando este mismo acoplamiento se llevó a cabo con bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano a 0°C, la reacción transcurrió únicamente hacia el alcohol secundario **54** con un rendimiento del 93% (Esquema 57).



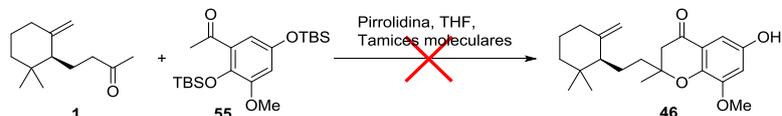
Esquema 57: Acoplamiento de metilo sobre **53**.

La oxidación del alcohol secundario resultante **54** se llevó a cabo otra vez con el reactivo de Dess-Martin. En esta ocasión el rendimiento de la oxidación de **54** tras 30 minutos de reacción con peryodinano de Dess-Martin para obtener **55** fue del 75% (Esquema 58).



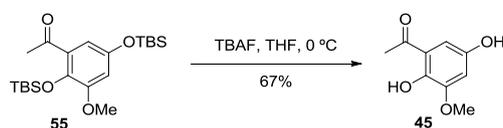
Esquema 58: Oxidación de **54**

En vista de los resultados obtenidos anteriormente en esta Memoria que llevaban a la desprotección de grupos *tert*-butildimetil sililo en el medio de reacción de la formación de cromanonas (Esquema 24), se intentó el acoplamiento de **1** y la acetofenona **55**, confiando en que se produjera la desprotección del grupo *tert*-butildimetilsililo. Sin embargo en esas condiciones, la reacción de **1** y **55**, produjo la degradación total del producto aromático **55** (Esquema 59).



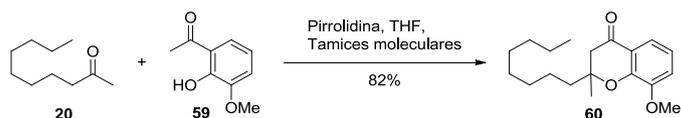
Esquema 59: Intento de condensación-ciclación de **1** y **55**.

Ante este resultado, se volvió a la secuencia sintética original que consistía en la utilización en la condensación del aromático **45**. El tratamiento de la metilcetona protegida en forma de sililéter **55** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en tetrahidrofurano a 0 °C tras 5 minutos de reacción³⁷⁴ dio lugar a la hidroquinona **45** con un rendimiento del 67% (Esquema 60).



Esquema 60: Desprotección de **55**.

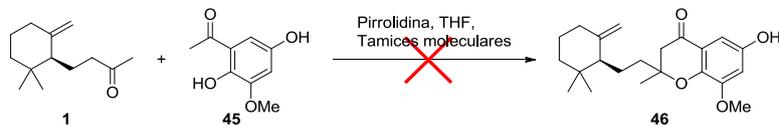
Antes de proceder a la etapa de formación de cromanona, se comprobó el proceso sobre la acetofenona modelo **59** y 2-decanona **20** usando las condiciones optimizadas en la síntesis de siccanocromenos A (**4**) y F (**5**) (1 equivalente de 2-decanona **20**, 1 equivalente de pirrolidina en tetrahidrofurano con tamices moleculares). Se obtuvo así el producto de acoplamiento tras 72 horas de reacción con un buen rendimiento (82%) (Esquema 61).



Esquema 61: Condensación-ciclación de los modelos **20** y **59**.

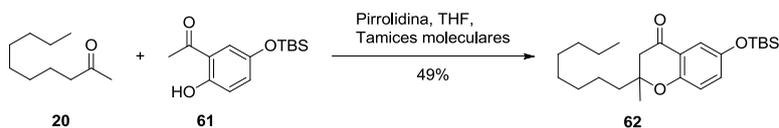
Cuando se aplicaron las mismas condiciones del esquema 61 para la reacción con (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) y la metilcetona **59**, no se obtuvo el producto de acoplamiento esperado **46**, encontrando en su lugar la completa degradación de la metilcetona **45**.

³⁷⁴ P. Wuts, T. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 2007; Wiley.



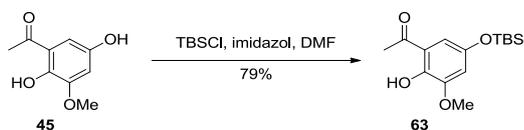
Esquema 62: Intento de condensación-ciclación de 1 y 45.

Para justificar este resultado se barajó la posibilidad de que la degradación de la metil cetona fuera debida a la formación de intermedios quinónicos inestables y para intentar evitar esos procesos de degradación se preparó la acetofenona **61** con el hidroxilo en meta del acetilo protegido con en forma de *tert*-butilsilil éter. En las mismas condiciones que los procesos anteriores se hizo reaccionar **61** con 2-decanona (**20**) para obtener el producto de acoplamiento 49% tras 36 horas de reacción (Esquema 63).



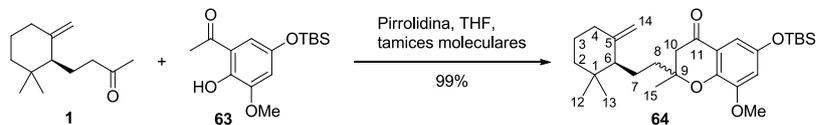
Esquema 63: Condensación-ciclación de los modelos 20 y 61.

En vista del resultado anterior se intentó la protección con OTBS del hidroxilo en C5 del producto aromático **45** para imitar la condensación anterior. El tratamiento de la metilcetona **45** con 1 equivalente de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y cantidades catalíticas de imidazol disueltos en dimetilformamida a 0°C, dio como resultado la protección selectiva del hidroxilo en meta del acetilo **63** (Esquema 64). Probablemente este resultado es debido a factores estéricos y a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares del OH-C2 con el carbonilo. Aunque el rendimiento de esta reacción es del 79 %, todo el producto de partida que no reaccionó se recuperó con facilidad.



Esquema 64: Protección con TBS-Cl de 45.

Una vez formado la metilcetona protegida **63** se hizo reaccionar con (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) en presencia de 1 equivalente de pirrolidina y tamices moleculares. Tras 48 horas, se obtuvo una mezcla de benzocromanonas diastereoméricas **64** con un rendimiento del 99% (Esquema 65).



Esquema 65: Formación de **64**.

La mezcla **64** obtenida pudo resolverse mediante cromatografía en columna de sílice. Los espectros de ^1H -RMN especialmente las señales de los metilos del anillo drimánico de los dos isómeros aislados se compararon con las de metachromina U (**7**) (0.88 ppm y 0.80 ppm), observándose que uno de ellos, **64a**, poseía valores muy similares (representado en rojo en la figura 8).

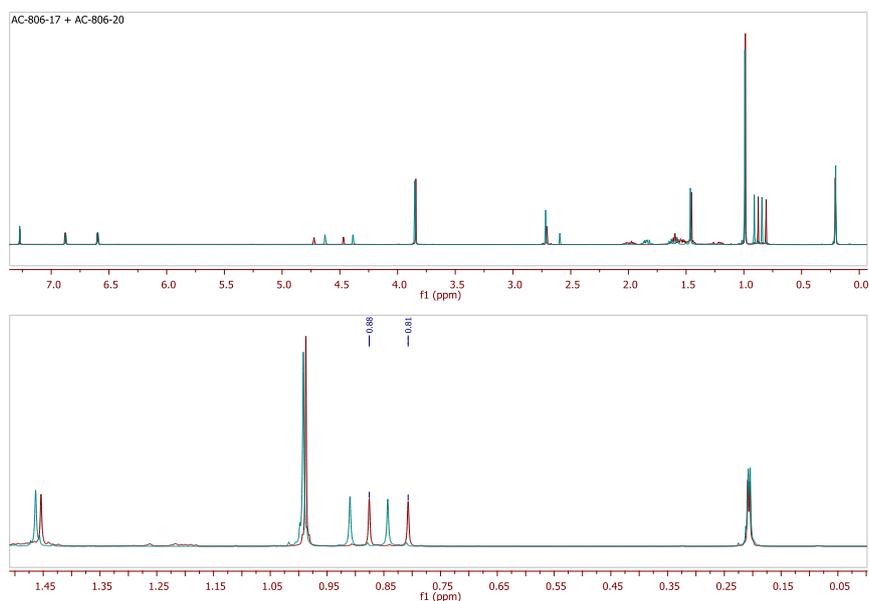


Figura 8: Superposición de espectros de ^1H -RMN de **64a** (rojo) y **64b** (azul).

64a Se pudo cristalizar en metanol por concentración lenta a temperatura ambiente y presión atmosférica. La estructura y estereoquímica relativa pudieron determinarse por difracción de rayos X,³⁷⁵ encontrando que las moléculas se encuentran en los cristales formando una red monoclinica simple P_{21} , cuya celdilla unidad está compuesta por dos moléculas enfrentadas como se representa en la figura 9 y que el carbono 9 tiene

³⁷⁵ El espectro de RX fue adquirido por Antonio Rodríguez Diéguez del grupo FQM195 del departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

configuración S. Dado que Mori *et al.*³⁷⁶ no asignan la estereoquímica de metachromina U (7), asignar la configuración de uno de los dos epímeros supone asignar la estereoquímica relativa y comparando rotaciones ópticas, la absoluta del producto natural.

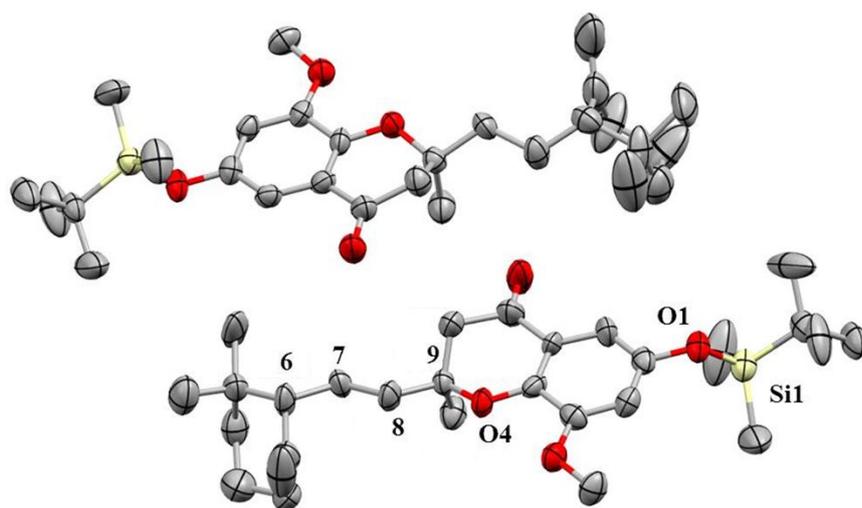
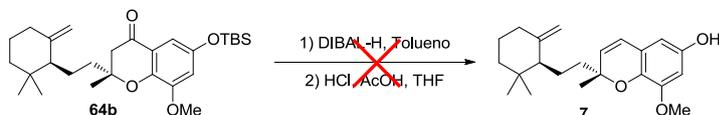


Figura 9: Representación en ORTEP de **64a**.

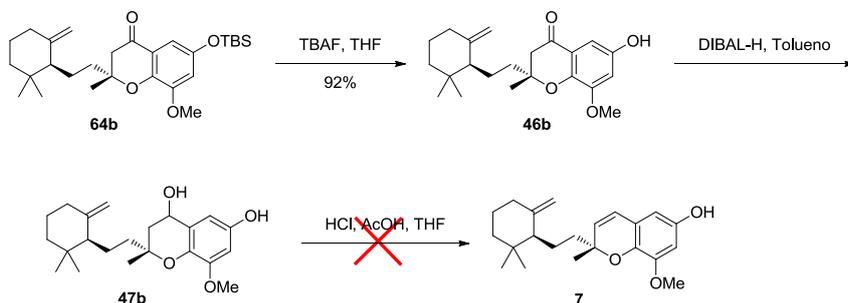
Para finalizar la síntesis desde **64a** hasta metachromina U **7**, se pensó reducir el carbonilo con hidruro de diisobutilaluminio y luego deshidratar en medio ácido que podría simultáneamente desproteger el fenol protegido con *tert*-butildimestilsililo. En esta ocasión se empleó como modelo el epímero **64b**. La reducción de **64b** con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a 0 °C dio como resultado el cromanol **65** con un rendimiento del 98% basado en el peso del crudo, ya que no se pudo purificar. Este crudo hizo reaccionar en las condiciones de deshidratación empleadas en la síntesis de los siccanocromenos A (**4**) y F (**5**): ácido clorhídrico 2N, ácido acético y tetrahidrofurano a 0 °C esperando obtener **7**, pero en su lugar el producto de partida se degradó (Esquema 66).

³⁷⁶ S. Oviden, J. Nielson, C. Liptrot, R. Willis, D. Tapiolas, A. Wright, C. Motti, *Journal of Natural Products* **2011**; 74: 1335-1338.



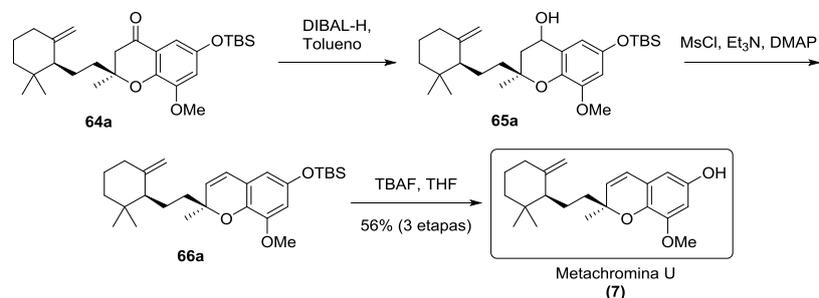
Esquema 66: Reducción, deshidratación-desprotección de **64b**.

Para soslayar este contratiempo, se planteó una ruta alternativa, consistente en llevar a cabo primero la desprotección, seguida de reducción y finalmente deshidratación. El compuesto **64b** se desprotegió por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, siguiendo el mismo procedimiento empleado anteriormente con la metilcetona **55**, resultando la cromanona **46b** con un rendimiento del 92% (esquema 67). A continuación se reduce el carbonilo a alcohol secundario, empleando 1 equivalente de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a 0 °C para dar un 98% de rendimiento de **47b** basado en el peso del crudo. Éste se hizo reaccionar en las condiciones ya mencionadas de deshidratación (Esquema 66), y nuevamente se produjo la degradación del cromanol **47b**.



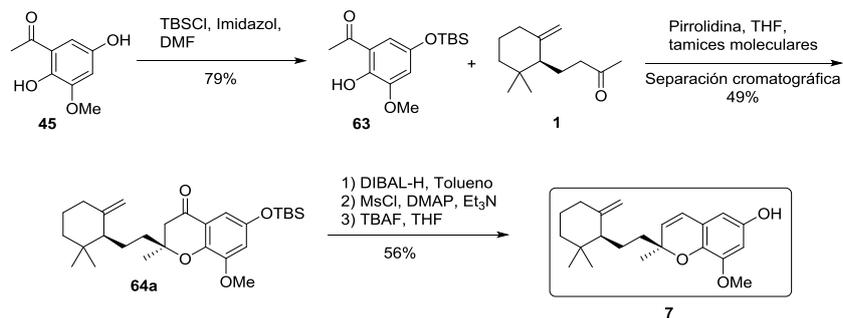
Esquema 67: Intento de desprotección, reducción y eliminación de **64b**.

Se sugiere entonces una secuencia alternativa basada en una eliminación del mesilato del hidroxilo bencílico. El proceso comienza por la reducción con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a 0°C, seguida de la formación del mesilato correspondiente con cloruro de mesilo, en trietilamina catalizado por 4-dimetilaminopiridina a 0 °C (Esquema 68). Éste no se aísla y elimina fácilmente en el medio de reacción debido a la presencia de base para obtener el correspondiente cromeno **66a** que fue desililado con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a 0°C rindiendo (+)-metachromina U (**7**) (56% para las tres reacciones) (Esquema 68).



Esquema 68: Obtención de 7.

Los espectros de RMN del compuesto sintético son concordantes con los descritos para el producto natural metachromina U³⁷⁷ (7) y además las rotaciones ópticas fueron de $[\alpha]_D$: +20.1° para el producto sintético y +28.0° para el natural. Se puede concluir entonces que se trata de la misma molécula y asignar una estereoquímica 6*R*,9*S* a metachromina U (7). En el esquema 69 queda plasmada la síntesis enantioespecífica de (+)-metachromina U (7) con un 22% de rendimiento habiendo empleado 5 etapas de reacción.

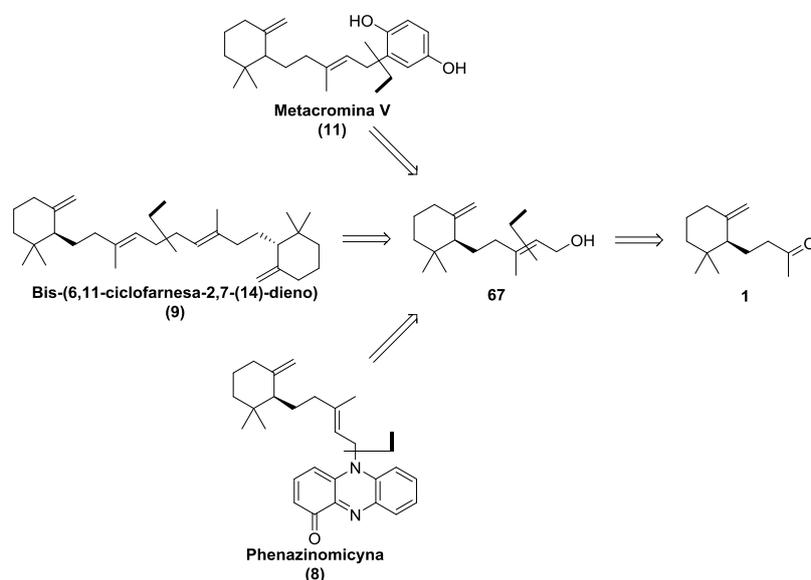


Esquema 69: Obtención de 7 a partir de 45 y 1.

³⁷⁷ S. Ovenden, J. Nielson, C. Liptrot, R. Willis, D. Tapiolas, A. Wright, C. Motti, *Journal of Natural Products* **2011**; 74: 1335-1338.

III.5- Síntesis de metachromina V, formal de phenazinomycina y bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno)

Para sintetizar estas tres moléculas: el antitumoral metachromina V (**11**), el antibiótico phenazinomycina (**8**) y el triterpeno bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno) (**9**), se propone el empleo como intermedio común de monociclofarnesol **67**. Éste se podría obtener por olefinación de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) según las desconexiones indicadas en el esquema retrosintético 70.



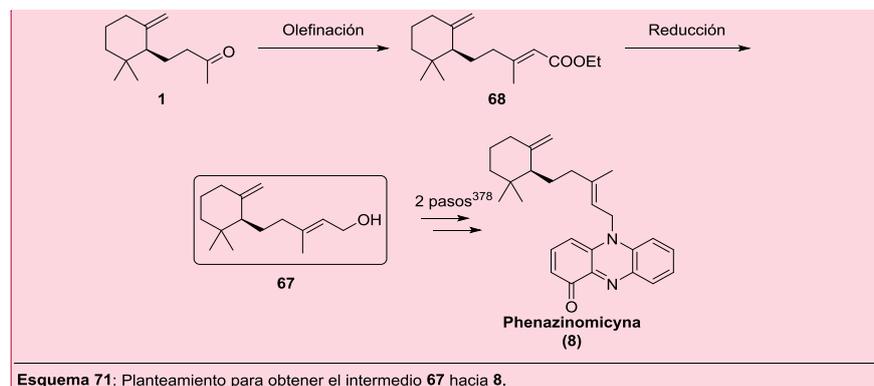
Esquema 70: Retrosíntesis de 8, 9 y 11.

Phenazinomycina

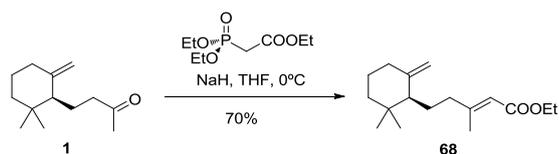
La síntesis formal del antibiótico phenazinomycina (**8**) se consigue por obtención del producto natural monociclofarnesol (**67**), que es un intermedio en la síntesis de Kitahara *et al.* de phenazinomycina (**8**).³⁷⁸ La obtención de este intermedio se plantea en

³⁷⁸ Y. Kinoshita, T. Kitahara, *Tetrahedron Letters* **1997**; 38: 4993-4996.

únicamente dos etapas de reacción, correspondiendo la primera a una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons, seguida de una reducción (Esquema 71).



A partir del C13 (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) la formación del esqueleto de ciclofarnesol (**67**) se llevó a cabo mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. El empleo de fosfonatos estabilizados permite la formación de un intermedio cíclico oxafosfetano donde los grupos carboxi éster y alquilo adoptan una disposición *anti*³⁷⁹ y se obtiene como resultado un doble enlace con configuración *trans*. Cuando se aplicó hidruro sódico en tetrahidrofurano y se añadió a 0 °C trietilfosfonacetato se obtuvo una mezcla 9:1 de isómeros *E:Z* (70 % del isómero *E* de **68**) que fueron separados por cromatografía en columna (Esquema 72).



Esquema 72: Olefinación de **1**.

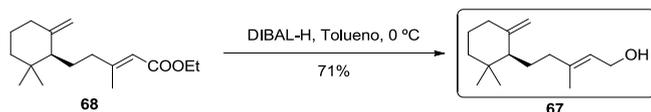
A continuación para la reducción del éster etílico α,β -insaturado **68** se emplearon condiciones que permiten la formación del alcohol alílico **67**³⁸⁰ empleando para tal fin hidruro de diisobutilaluminio. Así el tratamiento del éster α,β -insaturado **68** con 2 moles

³⁷⁹ J. Boutagy, R Thomas, *Chemical Reviews* **1974**; 87–99.

³⁸⁰ Reinhard Bruckner, *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanism*, Academic Press, **2002**, 589–590.

Comentado [U5]:

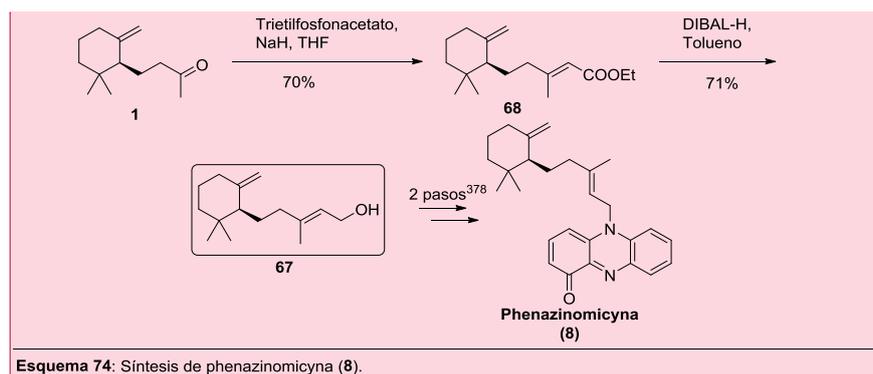
de hidruro de diisobutilaluminio dio como resultado el alcohol alílico **67** con un rendimiento del 71% (Esquema 73).



Esquema 73: Obtención de monociclofarnesol (**67**).

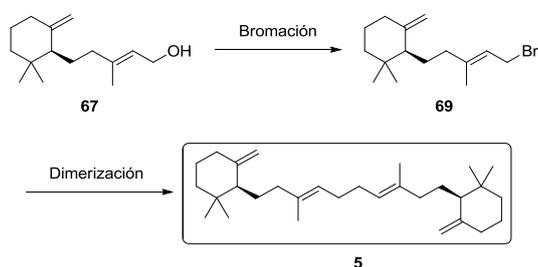
La obtención de **67** supone la síntesis formal de phenazinomycina (**8**), cuyo intermedio se obtuvo en tan solo 2 etapas de reacción con un rendimiento del 50%. Obtener el antibiótico phenazinomycina desde **67** se ha reportado en otras 2 etapas de reacción,³⁷⁸ por lo tanto son en total de 4 etapas y un rendimiento global del 10% (Esquema 74). Este resultado mejora las 23 etapas y un rendimiento de 0.2% empleadas en la síntesis original.

Comentado [U6]:



Comentado [U7]:

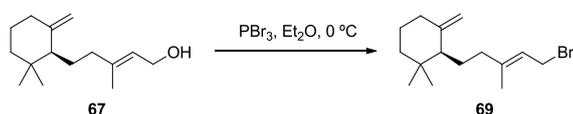
Bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno)



Esquema 75: Planteamiento sintético de **5**.

Monociclofarnesol (**67**) es también el intermedio clave en la síntesis del bicyclo derivado de escualeno **9** y de metachromina V (**11**). Para obtener bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno) (**9**), se planteó una síntesis *vía* bromación seguida de una dimerización radicalaria (Esquema 75).

Para la primera reacción se puso en contacto **67** con tribromuro de fósforo en éter etílico a 0 °C durante 5 minutos. Esta bromación es una reacción S_N2 clásica donde en una primera etapa el oxígeno desplaza un bromuro del compuesto de fósforo que más tarde ataca sobre el carbono oxigenado.³⁸¹ En las condiciones descritas se obtuvo un crudo de **69** que se pasó a la reacción siguiente sin purificar (Esquema 76).

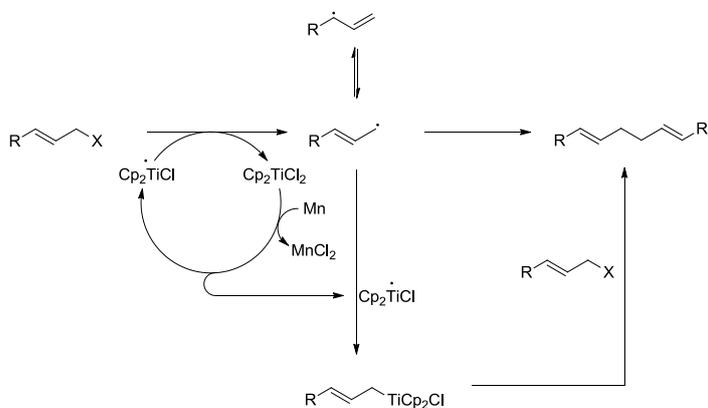


Esquema 76: Bromación de **67**.

Para concluir la síntesis de bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7(14)-dieno) (**9**) queda por realizar la dimerización desde el bromo derivado **69**. El acoplamiento de las dos partes que conforman la molécula completa se lleva a cabo mediante una reacción mediada por Ti (III) puesta a punto por nuestro grupo de investigación.³⁸² Se trata de una reacción en ciclo catalítico de titanio (Esquema 77) que emplea cantidades mínimas de Cp₂TiCl₂ en presencia de un exceso de Mn en polvo. El exceso de manganeso reduce el cloruro de titanoceno (IV) a cloruro de titanoceno (III) y una vez comenzada la reacción permite la regeneración de la especie de Ti (III). Estas especies de Ti (III) se coordinan con el bromo y provocan la ruptura homolítica del enlace C-Br, generando el radical alílico. Una vez se ha formado este radical hay dos vías principales para la formación del producto final. La primera consiste en un acoplamiento (dimerización) directamente entre dos radicales. Además si una especie de Ti (III) se combina con el radical alílico, se forma aliltitanio (IV) y en este caso se puede producir un acoplamiento entre un haluro alílico y el organometálico. La segunda vía transcurre a través de una sustitución nucleofílica de la especie que se ha generado por captación del radical alílico con un radical Ti (III).

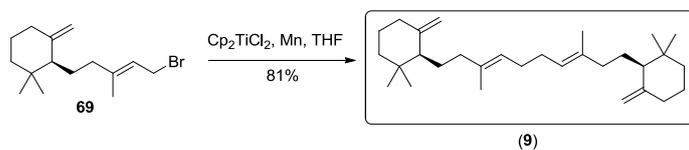
³⁸¹ Clayden, *Organic Chemistry*, Oxford, **2001**; 430-431.

³⁸² A. F. Barrero, M. Herrador, J. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, H. R. Diéguez, E. Sánchez, *Journal of Organic Chemistry* **2007**: 72, 2988-2995.

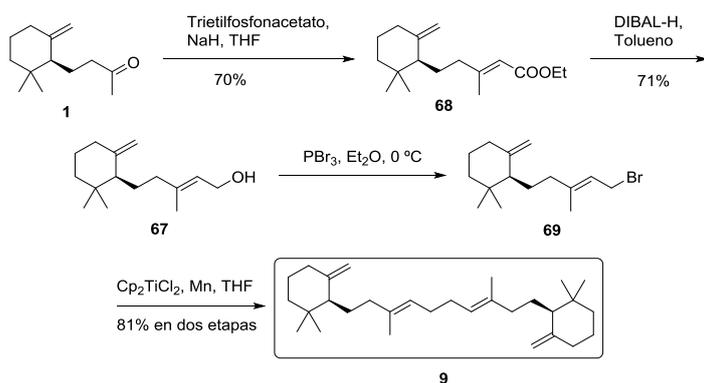


Esquema 77: Mecanismo de dimerización radicalaria mediada por Ti(III).

La aplicación del protocolo anterior a la síntesis del triterpeno se llevó a cabo por tratamiento de **69** con 0.2 equivalentes de cloruro de titanoceno, 8 equivalentes de manganeso en tetrahidrofurano bajo condiciones de estricta sequedad y anoxia, permitieron obtener tras 5 minutos de reacción el dímero **9** con un 81% de rendimiento.



Esquema 78: dimerización de **69**.

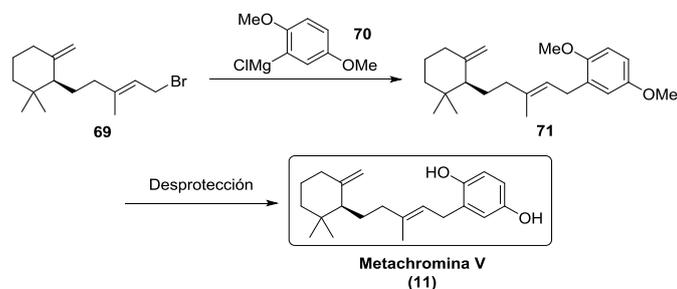


Esquema 79: Ruta sintética general hasta **9**.

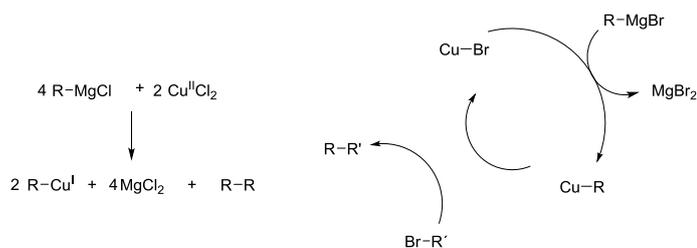
La primera síntesis de **(9)** se ha conseguido a partir de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona **(1)** través de 4 etapas de reacción con un rendimiento global del 40%, quedando plasmada en el esquema 79.

Metachromina V

Para la obtención del merosesquiterpeno bioactivo metachromina V **(11)** se plantea una síntesis a partir de bromuro de monociclofarnesilo **(69)** que se acoplará a un sintón magnesiano aromático **70** para dar metachromina V dimetil éter **71** que se desprotegerá para finalmente conseguir el producto natural **11**.



Esquema 80: Ruta sintética general hasta **9**.



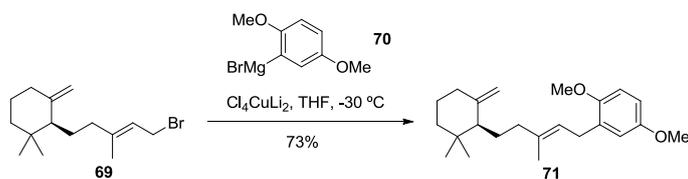
Esquema 81: Mecanismo del acoplamiento de Tamura-Kochi.

El acoplamiento del sintón aromático **70** con **69** se llevó a cabo por catalisis con sales cúpricas siguiendo el protocolo puesto a punto por Tamura y Kochi en 1971.³⁸³ A bajas temperaturas, la especie Cu (I) es estable y posibilita la transmetalación con el magnesio para formar un organocuprato. Durante la formación de esta especie se pueden

³⁸³ M. Tamura, J. Kochi, *Journal of the American Chemical Society* **1971**; 1485-1487.

dar acoplamientos por dimerización, no obstante, una vez formado el organocuprato, se produce el acoplamiento cruzado con el haluro de alquilo eficazmente y se forma Cu(I)Br, que vuelve a generar un organocuprato cerrando un ciclo catalítico (Esquema 81).

Al hacer reaccionar bromuro de monociclofarnesilo (**69**) con bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio **70** en tetrahidrofurano seco a -30°C se obtuvo el producto de acoplamiento **71** con un rendimiento del 73% (Esquema 82).



Esquema 82: Acoplamiento de **69** con **70**.

Para desproteger los éteres metílicos de la parte aromática de **71**, se emplea etanotiolato sódico como nucleófilo en la desprotección de hidroquinonas metoxiladas. Según bibliografía,³⁸⁴³⁸⁵³⁸⁶³⁸⁷ el tratamiento del fenil metil éter con un nucleófilo poderoso a reflujo, da como resultado la desprotección del fenol con buenos rendimientos. Sin embargo el tratamiento del compuesto **71** con etanotiolato sódico no completó la desprotección para dar **11**, si no que dio lugar a la desprotección parcial. Intentos de desproteger **71** con tiempos de reacción prolongados dieron como resultado la descomposición total de la molécula.



Esquema 83: Intento de desprotección de **71** con etanotiolato sódico.

Se empleó entonces un procedimiento alternativo en dos etapas basado en la oxidación de la *para*-hidroquinona dimetilada **71** hasta quinona para después reducirla y formar la hidroquinona desprotegida **11**.

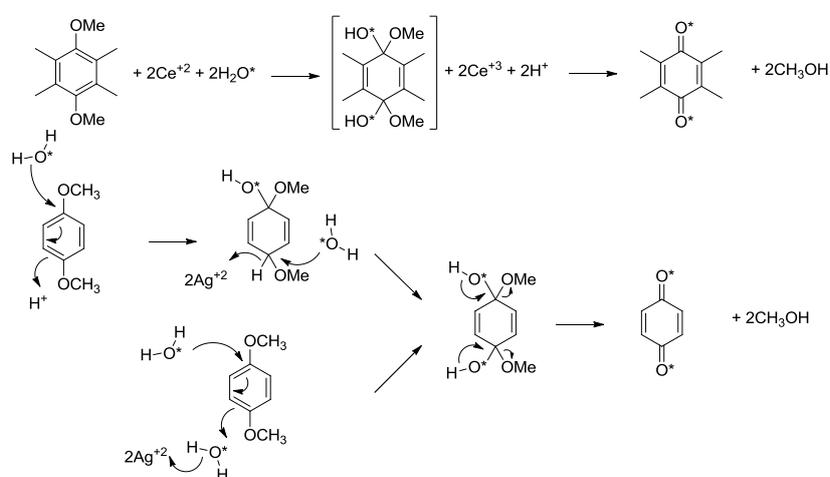
³⁸⁴ G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Letters* **1970**; 11: 1327-1328.

³⁸⁵ A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron Letters* **1981**; 22: 1779-1782.

³⁸⁶ A. B. Smith III, S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, *Journal of the American Chemical Society* **1982**; 104: 4015-4018.

³⁸⁷ A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, D. J. Madar, *Journal of Organic Chemistry* **1997**; 119: 6072-6094.

La oxidación con nitrato de cerio y amonio (CAN) en presencia de agua es una alternativa suave a las desprotecciones con oxidantes como ácido nítrico y óxido de plata.³⁸⁸ Aunque no se ha reportado un mecanismo detallado de la oxidación con CAN, se han realizado ensayos con agua marcada isotópicamente y se ha descubierto que el oxígeno de la quinona proviene del medio acuoso³⁸⁹ (Esquema 84). Uno de los mecanismos propuestos para la desprotección de hidroquinonas con óxido de plata puede ser compatible con el de CAN.³⁹⁰



Esquema 84: Mecanismo de oxidación con CAN.

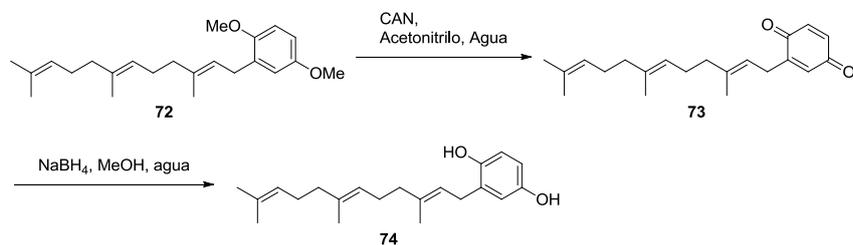
Para probar la desprotección oxidativa de **71** usamos como modelo el farnesil derivado **72** (Esquema 86). Este modelo se preparó por bromación de farnesol y acoplamiento posterior con el magnesiano **70** empleado para formar el intermedio hacia metachromina V (**11**) (Esquema 81). El tratamiento de la di-*o*-metilhidroquinona **72** con 2 equivalentes de nitrato de cerio y amonio en una mezcla acetonitrilo/agua en proporciones 7:3 a 0°C durante 10 minutos dio lugar a la formación de la quinona **73** (Esquema 86). La subsiguiente reducción, se llevó a cabo con el crudo de la reacción por tratamiento con borohidruro sódico en una mezcla metanol/agua a 0°C para dar lugar a la hidroquinona natural³⁹¹ **74** con un rendimiento del 59% en las dos etapas (Esquema 86).

³⁸⁸ B. A. Scheepers, R. Klein, M. T. Davies-Coleman, *Tetrahedron Letters* **2006**; 47: 8243-8246.

³⁸⁹ P. Jacob, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, *Journal of Organic Chemistry* **1976**; 41: 3627-3629.

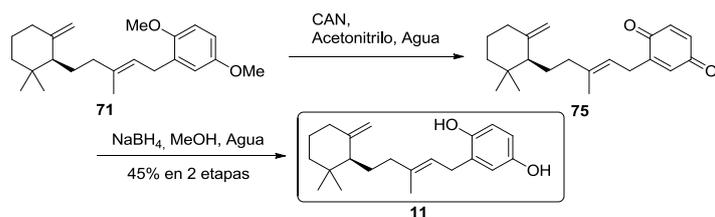
³⁹⁰ C. D. Snyder, H. Rapoport, *Journal of the American Chemical Society* **1972**; 94: 227-231.

³⁹¹ M. Ochi, H. Kotsuki, S. Inoue, *Chemistry Letters* **1979**; 831-832.

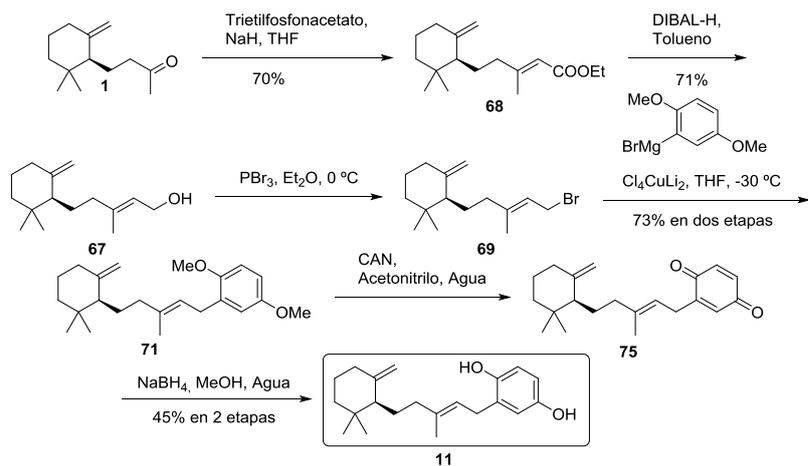


Esquema 86: Desprotección del modelo **72** por el método de oxidación-reducción.

Cuando se aplicó la secuencia sobre el monociclofarnesil derivado **71** en las mismas condiciones arriba expuestas, se obtuvo la quinona **75** que directamente se redujo con borohidruro sódico en las mismas condiciones usadas con el modelo, para obtener metachromina V (**11**) con un rendimiento del 45% para las dos etapas (Esquema 87) [a]D= + 4.2.



Esquema 87: Desprotección de **71** por el método de oxidación-reducción.

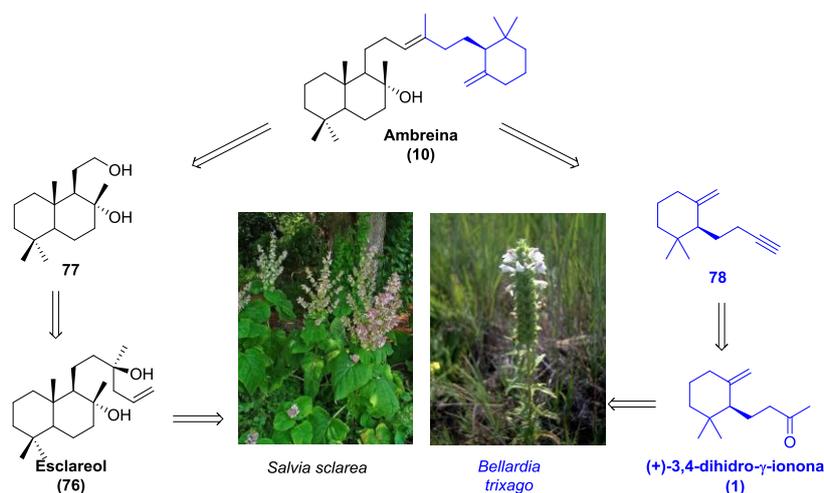


Esquema 88: Síntesis de metachromina V (**11**) a partir de **1**.

Las propiedades espectroscópicas del producto sintético **11** fueron concordantes con las del producto natural. Se ha obtenido metachromina V (**11**) en 6 etapas de reacción con un rendimiento global del 16%. La ruta sintética completa hasta **11** se recoge en el esquema 88.

III.6- Síntesis formal de ambreína

Para abordar la síntesis de (+)-ambreína (**10**), se diseñó un planteamiento retrosintético que se refleja en el esquema 89. En esta ocasión las dos mitades empleadas para la síntesis convergente provienen de fuentes naturales: (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**), piedra angular de la presente tesis doctoral, proveniente de *Bellardia trixago* y esclareol (**76**),³⁹² proveniente de *Salvia esclarea*, ambas plantas se pueden encontrar fácilmente en la provincia de Granada. Cultivos de *Salvia esclarea* fueron puestos a punto en colaboraciones de nuestro grupo con el CITA en Zaragoza,³⁹³ y los procesos de obtención son susceptibles de escalado.



Esquema 89: Retrosíntesis de ambreína (**10**). Fotos (Creative commons): Llez, Javier Martín

La degradación de esclareol (**76**) hasta el homo drimano **77** es una reacción empleada anteriormente por nuestro grupo,^{394,395} mientras que el paso de **1** a **78** se puede conseguir en dos etapas de reacción (Esquema 90). En un primer paso, **1** con

³⁹² A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, A. F. Arteaga, A. F. *Synthetic Communications* **2004**; 34: 3631-3643.

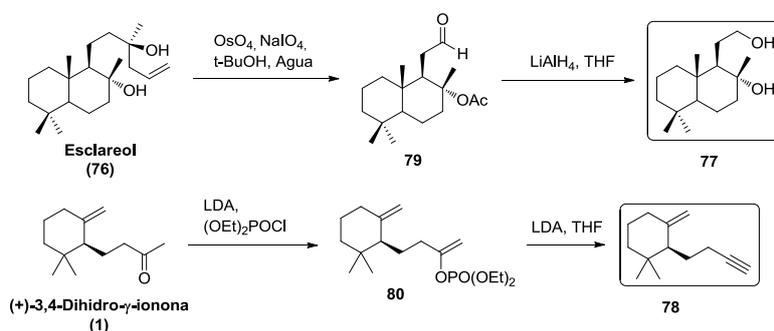
³⁹³ Jesús Burillo Alquézar, grupo "Plantas aromáticas y medicinales" del CITA, Zaragoza.

³⁹⁴ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M. Ramos, *Tetrahedron Letters* **1994**; 35: 2945-2948.

³⁹⁵ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M. Ramos, M. S. Simmonds, W. M. Blaney, *Tetrahedron* **1995**; 51: 7435-7450.

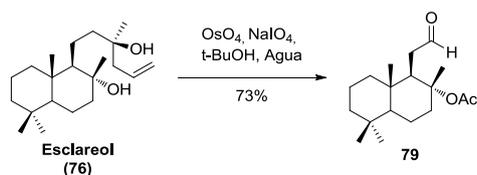
diisopropilamidiuro de litio (LDA) formará el enolato cinético que ataca al clorofosforado para formar el dietilfosfato de enol **80**. Cuando **80** es tratado con LDA se formará el triple enlace mediante un proceso de eliminación.

El acoplamiento de **77** y **78** para dar ambreína (**10**) fue previamente descrito por Mori *et al.*³⁹⁶ por lo que la estrategia sintética planteada supone la síntesis formal de este compuesto (Esquema 90).



Esquema 90: Preparación de los intermedios **77** y **78**.

La degradación de esclareol (**76**) se llevó a cabo con tetróxido de osmio en cantidades subestequiométricas y exceso de *meta*-periyodato sódico en una mezcla *t*-butanol/agua, para dar lugar al producto de degradación acetilado **79** con un rendimiento del 73% (Esquema 91).

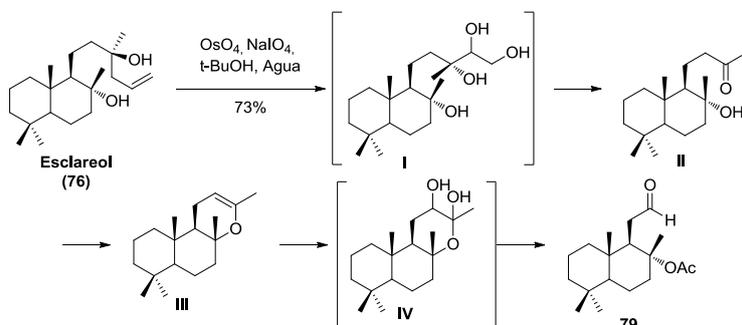


Esquema 91: Degradación de esclareol (**76**).

La formación del alcohol terciario acetilado se puede explicar según el mecanismo de degradación, en el que se forma un intermedio heterocíclico **III** (Esquema 92).³⁹⁷

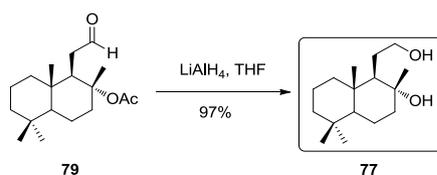
³⁹⁶ K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 361-368.

³⁹⁷ A. F. Barrero, E. Álvarez-Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M. Ramos, *Tetrahedron* **1993**; 49: 10405-10412.



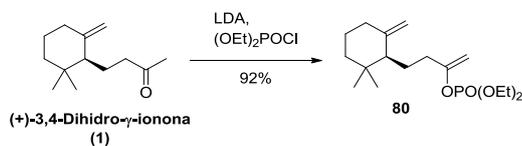
Esquema 92: Mecanismo de la degradación de esclareol (76).

A continuación una disolución de **79** en tetrahidrofurano a 0°C se reduce con hidruro de aluminio y litio durante 15 minutos obteniéndose **77** con un rendimiento del 97% (Esquema 93).



Esquema 93: Obtención de 77.

Para obtener el sintón monocíclico se siguió el procedimiento de Negishi para formar triples enlaces a partir de metilcetonas³⁹⁸ vía enolatos de fosforanilo.³⁹⁹ El tratamiento de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) con diisopropilamido de litio (LDA) por reacción de un equivalente de diisopropilamina y otro de *n*-butillitio generado *in situ* y posterior reacción con dietilclorofosfato permite obtener el enolato de fosforanilo **80** con un rendimiento del 92% (Esquema 94).

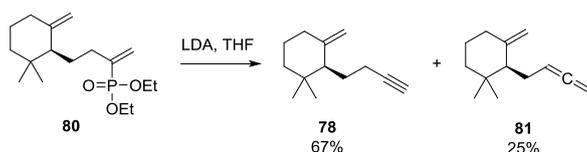


Esquema 94: Obtención de 80.

³⁹⁸ E. Negishi, A. O. King, J. M. Tour, *Organic Synthesis* **1986**; 64: 44-49.

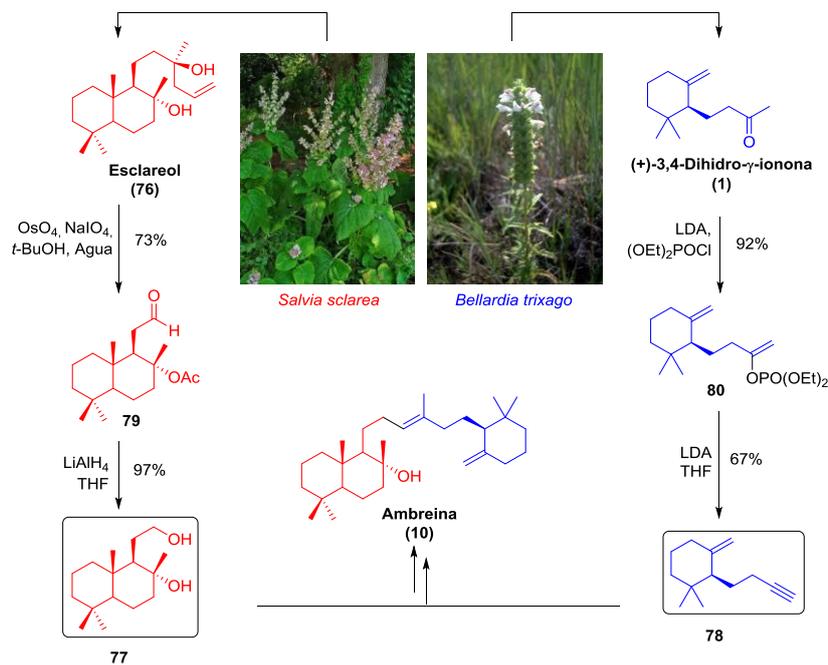
³⁹⁹ Stéphane Caron, *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques* **2011**; Wiley.

En la etapa de eliminación, al tratar **80** en tetrahidrofurano con una disolución de diisopropilamido de litio se obtuvo el alquino **78** junto con el aleno isómero **81**, con unos rendimientos del 67% y 25% respectivamente (Esquema 95).



Esquema 95: Obtención de **78**.

De esta forma se completa la síntesis formal de ambreína (**10**) y la ruta sintética queda representada en el siguiente esquema donde se obtiene el intermedio bicíclico **77** en dos etapas con un rendimiento del 67%, y el intermedio monocíclico **78** en dos etapas con un rendimiento del 62%. La obtención de ambreína (**10**) requerirá un total de 13 etapas y un rendimiento del 6.5% (Esquema 96 frente a la síntesis de Mori⁴⁰⁰ que emplea 39 etapas y obtiene ambreína con un rendimiento del 0.4%).

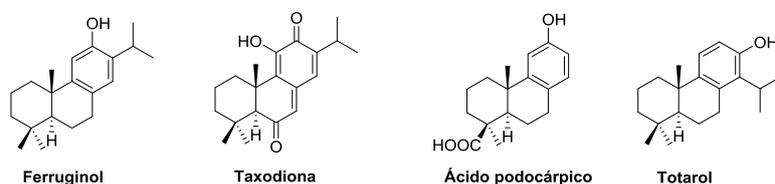


Esquema 96: Esquema síntesis formal de ambreína (**10**). Fotos (Creative commons): Llez, Javier Martín

⁴⁰⁰ K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 361-368.

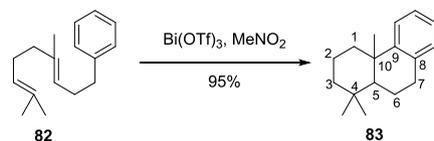
III.7- Ciclaciones de epoxipoliprenos: Empleo de Superácidos de Lewis y Cloruro de Titanoceno

Los productos naturales terpénicos presentan en muchas ocasiones interesantes actividades biológicas con aplicaciones en distintos campos como la medicina, perfumería, agricultura, etc. Algunas familias de diterpenos policíclicos con esqueletos que poseen un anillo aromático en su estructura son antibióticos y antitumorales potentes. Algunas moléculas de este tipo son abietanos como ferruginol^{401,402,403} y taxodiona,⁴⁰⁴ totaranos como totarol⁴⁰⁵ o podocarpanos como ácido podocárpico⁴⁰⁶ (Esquema 97).



Esquema 97: Terpenos policíclicos aromáticos.

Para la síntesis de estos compuestos las estrategias que emplean ciclaciones catiónicas de poliprenos que poseen un anillo aromático son muy apropiadas. De esta forma se han desarrollado métodos que consiguen excelentes rendimientos.^{407,408} Por ejemplo el tratamiento del polipreno aromático **82** con trifluorometanosulfonato de bismuto en nitrometano durante 40 minutos dió lugar a la obtención casi cuantitativa de **83**.



Esquema 98: ciclación por catálisis ácida de un polipreno aromático.

⁴⁰¹ H. Saijo, H. Kofujita, K. Takahashi, T. Ashitani, *Natural product research* **2015**; 1-5.

⁴⁰² G. Mirón-López, I. L. Bazzocchi, I. A. Jiménez-Díaz, L. M. Moujir, R. Quijano-Quiñones, L. Quijano, G. J. Mena-Rejón, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**; 24: 2105-2109.

⁴⁰³ M. A. Gonzalez, J. Clark, M. Connelly, F. Rivas, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**; 24: 5234-5237.

⁴⁰⁴ N. Shafaei-Bajestani, S. A. Emami, J. Asili, Z. Tayarani-Najaran, *Cellular and Molecular Neurobiology* **2014**; 34: 1103-1109.

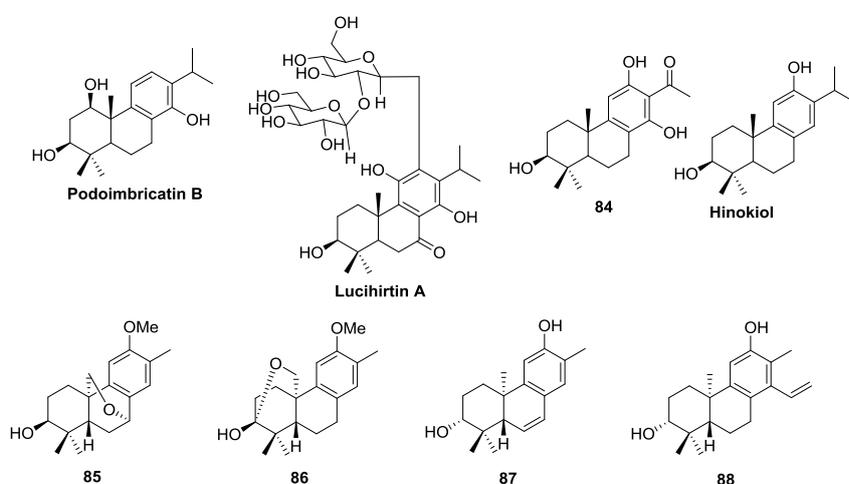
⁴⁰⁵ N. Ooi, E. A. Eady, J. H. Cove, A. J. O'Neill, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2015**; 70: 479-488.

⁴⁰⁶ Z. Dang, K. Jung, L. Zhu, H. Xie, K. Lee, C. Chen, L. Huang, *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2015**; 6: 355-358.

⁴⁰⁷ J. Godeau, F. Fontaine-Vive, S. Antoniotti, E. Duñach, *Chemistry, an European Journal* **2012**; 18: 16815-16822.

⁴⁰⁸ K. Xie, S. Wang, P. Li, X. Li, Z. Yang, X. An, C. Guo, Z. Tan, *Tetrahedron Letters* **2010**; 51: 4466-4469.

Además de los diterpenos aromáticos antes mencionados, otros diterpenos naturales con esqueletos que poseen el anillo C aromático contienen frecuentemente un grupo hidroxilo en el anillo A y también son interesantes por sus propiedades biológicas. Algunos ejemplos son podoimbricatin B (aislado de *Podocarpus imbricatus*),⁴⁰⁹ lucihirtin A (*Lycopus lucidus*),⁴¹⁰ el nor-diterpeno **84** (*Gaultheria yunnanensis*),⁴¹¹ hinokiol, aislado de *Platicadus orientalis*⁴¹² (con importante actividad antiinflamatoria) y los nor-diterpenos con actividad frente al virus de la hepatitis C: **85**, **86**, **87** y **88** (*Flueggea virosa*).⁴¹³ Para la síntesis de estas moléculas siguiendo una estrategia similar a la anterior es necesario emplear como paso clave ciclaciones de epoxipoliprenos.



Esquema 99: Terpenoides policíclicos aromáticos hidroxilados en 3.

Continuando con la línea de investigación del grupo sobre desarrollo de metodologías de ciclación biomimética e interesados en la síntesis de diterpenos aromáticos hidroxilados en C3, en esta Memoria se explora la posibilidad de completar ciclaciones de epoxipoliprenos con cierre de ciclación sobre anillo bencénico. Con este objetivo se lleva a cabo un estudio preliminar para comprobar por un lado, la posibilidad del empleo de superácidos de Lewis en las ciclaciones de epoxipoliprenos aromáticos y su uso en condiciones catalíticas. Por otra parte comprobaremos si la utilización de cloruro de titanoceno (III) ciclaciones de este tipo.

La ciclación de epoxipoliprenos aromáticos catalizada por ácidos Lewis ha sido empleada previamente con resultados diversos. Algunos de los ácidos usados son:

⁴⁰⁹ Y. Han, X. Di, H. Li, T. Shen, D. Ren, H. Lou, X. Wang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**; 24: 3326-3328.

⁴¹⁰ C. Li, Z. Li, T. Wang, S. Qian, *Chemistry of Natural Compounds* **2014**; 50: 288-290.

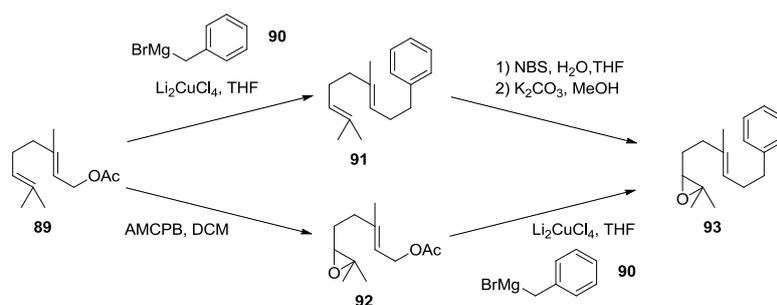
⁴¹¹ Y. Gao, Y. Shen, X. Xu, J. Tian, H. Zeng, S. Lin, C. Liu, W. Zhang, *Phytochemistry Letters* **2014**; 8: 6-9.

⁴¹² S. Fan, H. Zeng, Y. Pei, L. Li, J. Ye, Y. Pan, J. Zhang, X. Yuan, W. Zhang, *Journal of Ethnopharmacology* **2012**; 141: 647-652.

⁴¹³ C. Chao, J. Cheng, D. Shen, T. Wu, *Journal of Natural Products* **2014**; 77: 22-28.

trifluoruro de boro,^{414,415} cloruro férrico,⁴¹⁶ tribromuro de indio,⁴¹⁷ mientras que las ciclaciones con superácidos son escasas.⁴¹⁸

En este trabajo se plantea realizar las experiencias de ciclación sobre el epoxipolipreno aromático **93**. Su síntesis se llevó a cabo por dos vías diferentes, la primera mediante condensación de acetato de geranilo (**89**) con bromuro de bencilmagnesio (**90**) en presencia de tetraclorocuprato de litio. De esta forma se obtuvo **91** con un 91% de rendimiento. Para la epoxidación posicionalmente selectiva en el doble enlace del extremo se trató con N-bromosuccinimida en medio acuoso y posteriormente se cerró en medio básico el oxirano desde la halohidrina. En estas dos etapas el rendimiento fue del 44%. La segunda vía se basa en la epoxidación inicial de acetato de geranilo (**89**) con ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano y el posterior acoplamiento del 6,7-epóxido de acetato de geranilo **92** con **90** en las mismas condiciones que para la formación de **91**. En este caso el rendimiento global fue del 77%, superior al de la primera vía (40%), por lo cual se seleccionó para preparar **93** en cantidades del orden de gramos.



Esquema 100: Preparación del epoxipoliprenoaromático **93**.

Trifluorometanosulfonato de bismuto

Se procede entonces a la realización de las reacciones de ciclación sobre **93**, seleccionando como superácido de Lewis trifluorometanosulfonato de bismuto, el cual está dando buenos resultados en algunos estudios precedentes.^{419,420,421} En la primera reacción se utilizó 1 equivalente de superácido a temperatura ambiente, cloruro de metileno como disolvente y concentración 0.2 M de sustrato (Tabla 5, Ensayo 1). La

⁴¹⁴ E. Onyango, L. Fu, G. Gribble, *Organic Letters* **2014**; 16: 322-324.

⁴¹⁵ B. Rosen, E. Werner, A. O'Brien, P. S. Baran, *Journal of the American Chemical Society* **2014**; 136: 5571-5574.

⁴¹⁶ E. Cherney, J. Green, P. Baran, *Angewandte Chemie, I. E.* **2013**; 52: 9019-9022.

⁴¹⁷ M. Kim, J. Shaw, *Organic Letters* **2010**; 12: 3324-3327.

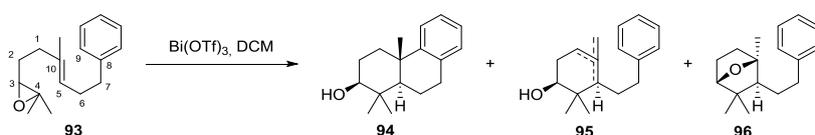
⁴¹⁸ J. Zhao, Y. Zhao, T. Loh, *Chemical Communications* **2008**; 11: 1353-1355.

⁴¹⁹ E. Dunach, *Chemistry & Biodiversity* **2014**; 11: 1752-1763.

⁴²⁰ B. Cacciuttolo, S. Poulain-Martini, F. Fontaine-Vive, M. Abdo, H. El-Kashef, E. Dunach, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**; 33: 7458-7468.

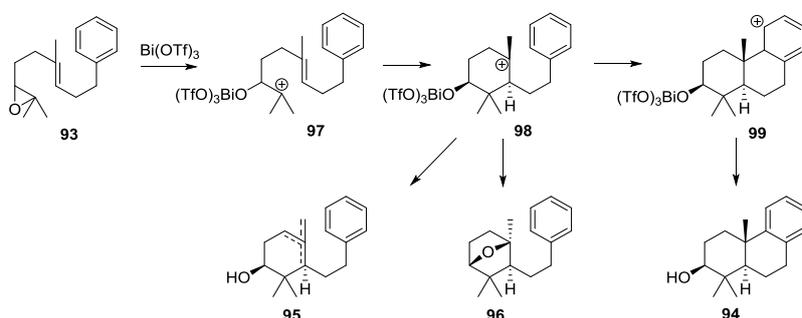
⁴²¹ G. Lemiere, B. Cacciuttolo, E. Belhassen, E. Dunach, *Organic Letters* **2012**; 14: 2750-2753.

reacción se controló mediante cromatografía en capa fina y transcurrió con rapidez, observándose la desaparición del producto de partida en diez minutos. El rendimiento en el compuesto tricíclico buscado **94** alcanzó el 36.7% mientras que como subproductos se formaron una mezcla de los bicíclicos **95** 46.6% y el óxido **96**. (Tabla 5, Ensayos 1-5). Si la cantidad de catalizador se reduce 100 veces, la reacción sigue transcurriendo con rapidez y los rendimientos son parecidos (Tabla 5, Ensayos 2-4). Sin embargo cuando la cantidad del superácido es 1000 veces la reacción se ralentiza hasta los 70 minutos y baja de forma notable el rendimiento en **94** aumentando proporcionalmente el de **95** (Tabla 5, Ensayo 5).



Esquema 101: Reacción general de la ciclación catalizada por triflato de bismuto.

El mecanismo que justifica la formación de **94-96** puede verse en el esquema 102. La apertura del anillo oxiránico mediante el ácido de Lewis, desencadena un proceso de ciclación vía carbocationes que origina **94** a través del carbocatión bicíclico **98** mediante una sustitución electrofílica aromática; los compuestos **95** vía desprotonación y el óxido **96** por adición del oxígeno de C3 sobre C10.



Esquema 102: Intermedios de la ciclación catalizada por triflato de bismuto.

Utilizando 0.1 equivalentes de catalizador se estudia entonces el efecto de modificar la temperatura a 0°C , -78°C y calentando suavemente a 40°C . Los cambios no fueron significativos (Tabla 7, Entradas 6-8). Por otra parte una disminución de la concentración molar por dilución no proporcionó una mejora sensible incluso aumentando la cantidad de catalizador (Tabla 7, Entradas 9-13). Sin embargo se apreció una mejoría notable en el rendimiento de **94** en las reacciones a 40°C cuando el tiempo de reacción se extendió a varias horas (Tabla 7, Entradas 14, 15, 18, 20), alcanzándose los mejores resultados en el ensayo 14 rindiendo un 71.4% de **94**. También se estudió la reacción en otros disolventes como tetrahidrofurano y dicloroetano con resultados negativos (Tabla 7, Entradas 16-17). Adicionalmente, con tiempos de reacción

prolongados, se observó que una bajada en la cantidad de catalizador disminuye drásticamente el rendimiento (Tabla 7, Entrada 19).

Tabla 5: Ensayos variando las condiciones de reacción.

| Ensayo | C (eq) | V (mL) | T (°C) | t | 94 | 95 | 96 |
|-------------------|--------|--------|----------|------|--------|--------|--------|
| 1 | 1 | 2 | R.T. | 10' | 36.7 % | 46.6 % | 16.5 % |
| 2 | 0.5 | 2 | R.T. | 10' | 32.1 % | 52.3 % | 15.4 % |
| 3 | 0.1 | 2 | R.T. | 10' | 33.4 % | 52.8 % | 13.7 % |
| 4 | 0.01 | 2 | R.T. | 10' | 37.0 % | 48.4 % | 14.4 % |
| 5 | 0.001 | 2 | R.T. | 70' | 29.9 % | 51.7 % | 18.2 % |
| 6 | 0.1 | 2 | -78 | 30' | 34.6 % | 50.4 % | 14.8 % |
| 7 | 0.1 | 2 | 0 | 40' | 36.6 % | 49.0 % | 14.2 % |
| 8 | 0.1 | 2 | 40 | 10' | 35.2 % | 47.8 % | 16.9 % |
| 9 | 0.1 | 10 | 40 | 10' | 35.8 % | 47.5 % | 16.4 % |
| 10 | 0.1 | 30 | 40 | 10' | 35.5 % | 47.2 % | 17.0 % |
| 11 | 0.3 | 30 | 40 | 10' | 35.8 % | 42.2 % | 21.8 % |
| 12 | 0.5 | 30 | 40 | 10' | 39.0 % | 49.9 % | 10.9 % |
| 13 | 0.1 | 30 | 40 | 10' | 35.5 % | 37.2 % | 17.0 % |
| 14 | 0.1 | 30 | 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 15 | 0.1 | 30 | 40 | 15h | 68.9 % | 31.0 % | - |
| 16 | 0.1 | 30 | 66 (THF) | 30' | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 0.1 | 30 | 84 (DCE) | 80' | 33% | - | - |
| 18 | 0.1 | 30 | 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 19 | 0.01 | 30 | 40 | 7.5h | 44.2 % | 40.2 % | 15.4 % |
| 20 | 0.1 | 30 | 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 21 | 0.1 | 2 | 40 | 2.5h | 45.8 % | 34.8 % | 19.2 % |
| 22 ⁴²² | 0.1 | 30 | 40 | 22h | 45% | | |

La acusada influencia del tiempo en el aumento del producto tricíclico **94** puede justificarse en la lenta transformación de los intermedios **95** y **96** mediante ciclación y apertura del éter-ciclación respectivamente. En las entradas 14, 15, 18 y 20 en paralelo al

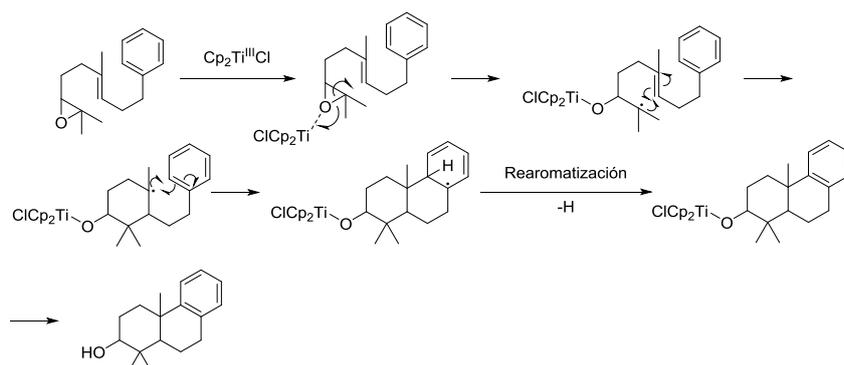
⁴²² El ensayo se realizó con triflimidato de bismuto.

aumento de **94** ocurre una clara disminución de las proporciones de **95** y **96** apoyando la hipótesis anterior.

Otra experiencia adicional en las condiciones de reacción optimizadas para el uso de triflato de bismuto empleando triflimidato de bismuto, condujo a un rendimiento inferior (Tabla 7, Entrada 22).

Cloruro de titanoceno

El segundo tipo de ciclaciones que se estudia en este apartado se basa en el empleo del reactivo de Nugent, cloruro de titanoceno. Este reactivo constituye una potente herramienta dentro de la química orgánica que entre otras aplicaciones permite la ciclación radicalaria de epoxipoliprenos acíclicos para formar mono, bi, tri o policiclos.^{423,424} Una limitación de este método de ciclación biomimética reside en la imposibilidad que presenta cerrar la ciclación por parte de anillos aromáticos. El ataque del radical sobre el aromático es la etapa que requiere mayor energía de activación (Esquema 103) y no se ha reportado ningún proceso que finalice de esta manera.



Esquema 103: Mecanismo de la ciclación radicalaria.

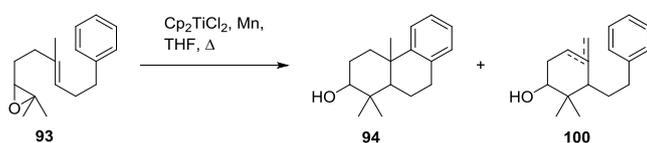
Para empezar se ha utilizado un protocolo estequiométrico en Ti (III), generado desde cloruro de titanoceno (IV) con manganeso como reductor, en tetrahidrofurano completamente desoxigenado y calentando a reflujo. A temperatura ambiente al cabo de 10 minutos se observa la formación mayoritaria de la mezcla de olefinas **100**, resultado de un proceso de apertura homolítica y monociclación. Calentando a la temperatura de ebullición del tetrahidrofurano (60 °C) con cantidades estequiométricas de cloruro de titanoceno⁴²⁵ (Tabla 6, Ensayo 1) se observó la formación de una pequeña cantidad (5%)

⁴²³ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. Herrador, M. Valdivia, *Journal of Organic Chemistry* **2001**; 66: 4074-4078.

⁴²⁴ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, Juan L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chemistry* **2004**; 10: 1778-1788.

⁴²⁵ H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. Dobado, M. Herrador, J. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Journal of the American Chemical Society* **2010**; 132: 254-259.

del triciclo **94** junto con un 20% de la mezcla de biciclo **100**. Estos resultados significan que el proceso de ciclación radicalaria aromática es posible. Dado que en reacciones de ciclación intramoleculares los choques intermoleculares de los intermedios hacen disminuir el rendimiento, se llevó a cabo una segunda reacción con una dilución de cinco veces la inicial. Se observó un aumento en el rendimiento hasta el 14% (Tabla 6, Ensayo 2). De igual forma, la reducción de la cantidad de catalizador empleando las proporciones y demás condiciones de la ciclación catalítica (cloruro de trimetil sililo y colidina)⁴²⁶ dio como resultado un nuevo aumento del rendimiento hasta el 18% (Tabla 6, Ensayo 3). También se intentó comprobar la influencia en el rendimiento de un aumento de temperatura debido a cambio de disolvente. Para tal fin se empleó dioxano en lugar de tetrahidrofurano, con una temperatura de ebullición de 101 °C (Tabla 6, Ensayo 4) con resultados negativos.



Esquema 104: Reacción general de la ciclación radicalaria.

Tabla 6: Ensayos variando las condiciones de reacción.

| Ensayo | Ti (eq) | [Ti] (M) | t (min) | V (mL) | T (°C) | 94 | 100 |
|----------|---------|----------|---------|--------|---------------|-----------|------------|
| 1 | 1.2 | 0.36 | 10 | 2 | 60 | 5% | 20% |
| 2 | 1.2 | 0.07 | 10 | 10 | 60 | 14% | 30% |
| 3 | 0.2 | 0.012 | 40 | 10 | 60 | 18% | - |
| 4 | 0.2 | 0.012 | 10 | 10 | 101 (Dioxano) | 12% | 12% |

Si bien los rendimientos obtenidos no son suficientes para aplicar esta metodología en síntesis, estos resultados demuestran que la formación del anillo B por ciclación radicalaria sobre el ciclo aromático es posible con Ti (III) en THF a reflujo. De esta forma se sientan las bases para una optimización futura que posibilite su empleo eficiente.

⁴²⁶ J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, Juan L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haidour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chemistry* **2004**; 10: 1778-1788.

IV- CONCLUSIONES

-Se ha puesto a punto un método selectivo y suave de extracción del monomalonil ester de trixagol a partir *Bellardia trixago*. El proceso emplea únicamente flores recién recolectadas y se realiza por breve maceración con metil *t*-butil éter rindiendo extractos enriquecidos en el diterpeno **12** con rendimiento del 61%

-Se ha desarrollado y optimizado un método para la degradación eficaz del diterpeno trixagol (**13**) y de sus derivados acetil (**14**) y monomalonil (**12**) hasta (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**), con rendimiento del 46%.

-A partir de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) se han obtenido de forma enantioespecífica los productos olorosos de interés en perfumería **2** y **3** en tan sólo un paso con rendimientos del 87% y 39%. Esta metodología es el proceso más corto descrito hacia estas moléculas.

-Se ha obtenido una mezcla de diastereoisómeros de (+)-siccanocromeno A (**4**) y su epímero en únicamente 3 pasos y 43% de rendimiento desde (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**). El proceso supone una notable mejora de la síntesis más eficiente reportada hasta la fecha, que consta de 9 pasos y rendimiento inferior al 5%.⁴²⁷

-Se ha obtenido (+)-siccanocromeno F (**5**) en 4 etapas de reacción desde **1** con rendimiento del 19% (24% con reciclado de subproducto). Esta síntesis mejora la de Trost *et al.* que consta de 23 etapas con rendimiento del 0.6%.⁴²⁸

-Se ha obtenido el intermedio **16** clave hacia la síntesis de (-)-siccanina (**6**) desde **1** en tan solo 5 etapas y rendimiento del 12%. Ello supone la síntesis formal de (-)-siccanina (**6**) en 9 etapas y 4% frente al 0.2% y 27 etapas de reacción en la síntesis de Trost *et al.*⁴²⁸

-Partiendo de 2,5-dihidroxi-3-metoxiacetofenona **45** y **1** se ha llevado a cabo la síntesis del antitumoral metachromina U (**7**) empleando 5 etapas con un rendimiento del 22%. Esta es la primera síntesis de metachromina U y permite la confirmación de su estructura y el establecimiento de su estereoquímica.

-La síntesis del antitumoral metachromina V (**11**) se realizó en 6 etapas partiendo de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) con un rendimiento del 16%.

-(+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) también se ha empleado como sustrato de partida en síntesis formales de phenazinomycina (**8**) (4 pasos con un rendimiento del 10%, frente a 23 pasos y 0.2%)⁴²⁹ y ambreína, en este último caso empleando también esclareol (**76**) proveniente de (*Salvia esclarea*) en 13 etapas de reacción con un rendimiento del 6.5% frente a la síntesis de Mori que emplea 39 etapas y obtiene ambreína con un rendimiento del 0.4%.⁴³⁰

⁴²⁷ S. Nozoe, K. Hirai, *Tetrahedron* **1971**; 27: 6073-6081.

⁴²⁸ B. M. Trost, H. C. Shen, J. P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**; 126: 12565-12579.

⁴²⁹ Y. Kinoshita, T. Kitahara, *Tetrahedron Letters* **1997**; 28: 4993-4996.

⁴³⁰ K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**; 361-368.

-Empleando **1** como material de partida se ha llevado a cabo la primera síntesis del derivado bicíclico de escualeno **9** en 4 etapas de reacción con un rendimiento del 40%. El paso clave reside en un adimerización radicalaria mediada por cloruro de titanoceno.

-El empleo de productos de partida naturales como (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) en síntesis de compuestos bioactivos supone una mejora tanto en número de pasos como en rendimiento sobre a estrategias de síntesis total, posibilitando futuras aplicaciones.

-Se ha demostrado que el empleo de superácidos de Lewis permite realizar ciclaciones carbocationicas en cascada sobre epoxipoliprenos como **93** hacia compuestos tricíclicos utilizando cantidades catalíticas y con buenos rendimientos.

-Cloruro de titanoceno permite realizar la cascada de ciclaciones sobre el epoxipolipreno aromático **93** en tetrahidrofurano a reflujo pero con rendimientos bajos. Este proceso demuestra que es posible finalizar la reacción por cierre de radicalcarbonado sobre anillo bencénico.

V- EXPERIMENTAL

V.1- Técnicas generales

Todas las reacciones sensibles al aire y agua fueron realizadas en matraces flameados, bajo corriente de argón.

Disolventes y reactivos: Los disolventes empleados fueron purificados según las técnicas publicadas y almacenadas bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano fue destilado y secado con sodio/benzofenona antes de su empleo y para las reacciones que emplean $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Mn}$, desoxigenado 30 minutos bajo atmósfera inerte. Los reactivos fueron adquiridos de la mayor pureza comercial y no se hicieron posteriores purificaciones excepto cuando se indique expresamente en la reacción.

Cromatografía: Para la cromatografía clásica en columna se empleó gel de sílice SDS 60 (35-70 μm). Las reacciones se controlaron por cromatografía en placa fina (TLC) llevadas a cabo en placas de 0.25 mm E. Merck de gel de sílice (60F-254). Para la visualización se empleó luz UV de 254 y 310 nm y disoluciones de ácido fosfomolibdico en etanol y vainillina y ácido sulfúrico en etanol. Las separaciones en HPLC se hicieron en un equipo Agilent Series 1100 con detectores UV diodos en serie e índice de refracción y una columna semi-preparativa (5 μm sílice, 10 X 250 mm) con un flujo de 2.0 mL/min.

Datos espectroscópicos: Los espectros IR se registraron con un espectrómetro Mattson Satellite FTIR. Los de RMN fueron realizados con los espectrómetros: Varian Direct Drive 500 (^1H 500 MHz/ ^{13}C 125 MHz), Varian Direct Drive 400 (^1H 400 MHz/ ^{13}C 100 MHz) y Varian Inova Unity (^1H 300 MHz/ ^{13}C 75 MHz). Los experimentos DEPT y bidimensionales de RMN (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) fueron empleados para la asignación correcta de señales de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN que fue necesario. Para la espectroscopia de masas de alta resolución se empleó un espectrómetro de masas Autospec-Q VG-Analytical (FISONS).

V.2- Extracción y aislamiento de trixagol o su éster malónico a partir de *Bellardia trixago*

Bellardia trixago fue recolectada en Dúrcal, provincial de Granada (España), en Mayo de 2012. En el herbario de la Universidad de Granada se pueden encontrar especímenes de referencia.

Extracción de la parte aérea de *B. trixago* empleando un aparato Soxhlet

Las partes aéreas secas (1 kg) fueron extraídas con hexano a reflujo durante 24 h en un aparato tipo Soxhlet del que se obtuvieron 32 g de extracto. El extracto se disolvió en metanol y enfriado a 0°C. Las ceras precipitadas se eliminaron por filtración y el metanol después fue evaporado. El residuo fue redisoluto en metil *t*-butil éter y lavado con una disolución 2N de hidróxido sódico para dar una fracción neutra de **12**. Esta fracción fue cromatografiada por columna (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) para dar 5.4 g de trixagol.

Extracción por separado de tallos, hojas y flores de *B. trixago* empleando un aparato Soxhlet

Los tallos, hojas y flores secos de *B. trixago* (0.5 Kg de cada uno) fueron extraídos de forma separada con hexano a reflujo durante 24 horas en un aparato Soxhlet. Los análisis por RMN de los extractos confirmaron que malonato de trixagoilo **12** estaba presente únicamente en el extracto de las flores. Este crudo fue redisoluto en metil *t*-butil éter y después extraído con hidróxido sódico 2N para dar una fracción neutra que fue cromatografiada (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) para obtener 9.6 g de trixagol.

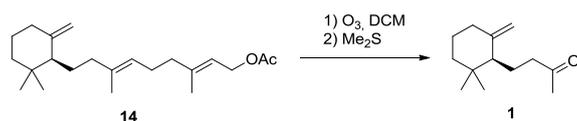
Extracción de las flores frescas de *B. trixago* por maceración

Las flores frescas de *B. trixago* (7.15 kg frescas, 2.65 kg después de extracción y secado) fueron maceradas en metil *t*-butil éter a temperatura ambiente durante 20 minutos, obteniendo 132 g de extracto. 1 g de este extracto se disolvió en metanol y tratado con una disolución 10% hidróxido potásico en metanol durante 12 h. La mayoría del metanol

fue evaporado y se añadieron 50 mL de agua. La disolución resultante se extrajo tres veces con 25 ml de metil *t*-butil éter cada vez. La fase orgánica se lavó con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada a vacío. La purificación por cromatografía flash (hexano: metil *t*-butil éter, 1:1) dio 470 mg de trixagol **13** (equivalentes a 609 mg de malonato de monotrixaguilo, 60.9%).

V.3- Obtención de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (1)

Obtención de 1 por ozonólisis de 14



En una disolución de 1g de acetato de trixaguilo **14** disuelto en 100 mL de diclorometano, se burbujeó una corriente de ozono con un flujo F a temperatura ambiente. Tras t₁ minutos de reacción se adicionan 10 mL de sulfuro de dimetilo y se agita durante un tiempo t₂ a temperatura ambiente y atmósfera inerte. El crudo resultante de evaporar el disolvente se purificó por cromatografía en columna (hexano: metil *t*-butil éter, 95:5) para obtener **1**.

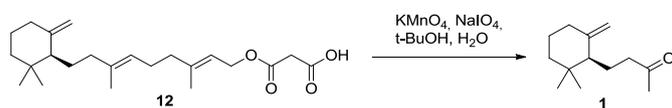
Tabla S1

| Ensayo | F | t ₁ (minutos) | t ₂ (horas) | 1 (mg) | 1 (%) |
|--------|----------|--------------------------|------------------------|--------|-------|
| 1 | 10 L/min | 60 | 14 | 40 | 7 |
| 2 | 1 L/min | 100 | 3 | 136 | 23 |

Compuesto 1

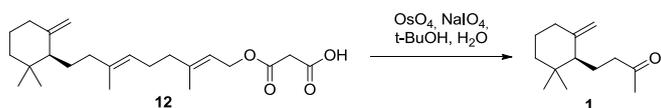
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.74 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.43 (m, 6H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃):** δ = 209.4, 149.0, 109.4, 53.4, 42.3, 35.7, 34.8, 32.0, 30.1, 28.2, 26.5, 23.5, 20.3. **TOF MS ES+** *m/z* calculado para C₁₃H₂₁ [M-OH]⁺ 177.1643, encontrado 177.1638.

Obtención de **1** por degradación con KMnO_4



Sobre una disolución de 1g de extracto etéreo de las flores frescas de *B. trixago* en una mezcla de *t*-butanol:agua (16 mL:2 mL) se añadieron 15.5 mL de una disolución acuosa al 0.2% de permanganato potásico y se agitó vigorosamente a 45 °C. Tras 15 minutos se añadieron 3000 mg de NaIO_4 y se agitó durante 12 horas a 45 °C y a temperatura ambiente 31 horas adicionales. El crudo de reacción se separó con metil *t*-butil éter y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y fue concentrada a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) para obtener 8 mg de **1**.

Obtención de **1** por degradación con OsO_4

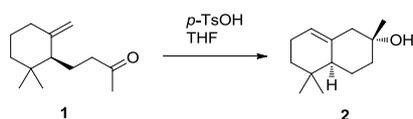


Sobre una disolución de 1g de extracto etéreo de las flores frescas de *B. trixago* en una mezcla de *t*-butanol:agua se añadió una disolución acuosa de tetróxido de osmio y se agitó vigorosamente a 45 °C. Tras 15 minutos se añadió *m*-periyodato sódico. Se agitó durante t_1 a 45 °C y t_2 a temperatura ambiente. El crudo de reacción se separó con metil *t*-butil éter y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y fue concentrada a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) para obtener **1**.

Tabla S2

| Ensayo | OsO₄ 0.2% (mL) | NaIO₄ (mg) | t-BuOH (mL) | H₂O (mL) | t₁/t₂ | 1 (mg) |
|---------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------|
| 1 | 70 | 12 | 30 | 3.5 | 10h/14h | 40 |
| 2 | 35 | 6 | 30 | 3.5 | 3.5h/14h | 34 |
| 3 | 35 | 6 | 30 | 3.5 | 4.5h/14h | 39 |
| 4 | 17.5 | 6 | 30 | 3.5 | 7h | 59 |
| 5 | 17.5 | 3 | 15 | 1.75 | 5.5h | 84 |
| 6 | 4 | 3 | 15 | 2 | 4h | 154 |
| 7 | 3 | 1.5 | 15 | 2 | 3h/14h | 137 |
| 8 | 1.5 | 1.5 | 15 | 2 | 6h | 146 |
| 9 | 1 | 1.2 | 6 | 1 | 12h/15.5h | 146 |
| 10 | 1 | 2.4 | 9 | 1 | 29h | 157 |

V.4- Obtención de ambrinol (2)

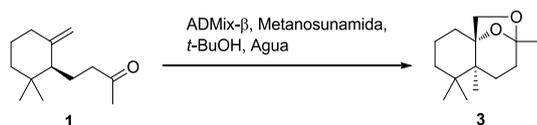


Sobre una disolución de **1** (194 mg, 1.0 mmol) en tolueno seco (4 mL) bajo atmósfera inerte, se añadió ácido *p*-toluen sulfónico (258 mg, 1.5 mmoles) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2x10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografió en columna de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 4:1) para obtener 169 mg de **2** (0.87 mmoles, 87%).

Compuesto 2

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 5.45 (brt, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 13.2, 1.5 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.83 (brs, 1H), 1.78–1.65 (m, 2H), 1.54–1.12 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃):** δ= 137.3, 122.0, 70.2, 49.8, 47.2, 39.0, 33.4, 31.1, 29.3, 28.0, 25.9, 25.0, 22.7.

V.5- Obtención de 3



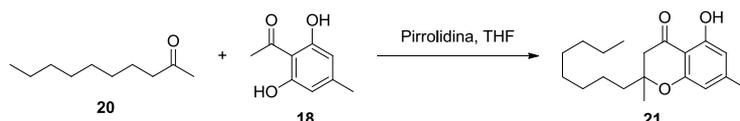
Sobre una disolución de **1** (100 mg, 0.51 mmoles) en 1.4 mL de una mezcla *t*-butanol:agua (1:1) a temperatura ambiente, se añadió ADMix-β (717 mg) y metanosulfonamida (49 mg, 0.51 mmoles). Tras 14 horas de agitación vigorosa se añadieron 0.7 g de bisulfito sódico, se agitó durante 30 minutos adicionales, se añadió una disolución de 10 mL de hidróxido sódico 5N y se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se cromatografió (hexano: metil *t*-butil éter, 9:1) para dar 45 mg de **3** (0.20 mmoles, 39%).

Compuesto 3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 3.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.00-1.08 (m, 11H), 1.42 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃):** δ= 108.4, 81.7, 76.1, 45.3, 41.7, 34.3, 34.2, 33.3, 31.8, 25.0, 23.2, 19.2, 18.0.

V.6- Síntesis de siccanocromenos A y F y síntesis formal de siccanina

Optimización de la condensación



A una disolución de 2-acetilresorcinol (**18**) (100 mg 0.602 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) con tamices moleculares bajo atmósfera inerte, se añadió 2-decanona (**20**) (0.12 mL, 0.612 mmoles), y pirrolidina (0.075 mL, 0.930 mmoles). Transcurrido el tiempo de reacción, se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) obteniéndose **21** en la cantidad indicada en cada ensayo y recuperándose el producto de partida que quedó sin reaccionar.

Tabla S3

| Ensayo | Pirrolidina (mmol) | Tamices mol. | Tiempo | 21 (mg) | 21 (mmol) | 21 (%) |
|--------|--------------------|--------------|--------|---------|-----------|--------|
| 1 | 2.480 | 400 | 4 h | 179 | 0.589 | 98% |
| 2 | 0.930 | 400 | 24 h | 175 | 0.576 | 96% |
| 3 | 0.930 | - | 24 h | N/R | N/R | N/R |
| 4 | 0.186 | 400 | 72 h | 145 | 0.477 | 80% |
| 5 | 0.093 | 400 | 171 h | 110 | 0.362 | 60% |

Compuesto 21

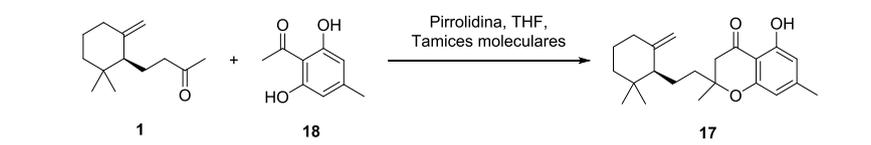
IR (película): ν_{max} : 2927, 2855, 1646, 1570, 1460, 1368, 1309, 1267, 1205, 1090, 997, 833, 778, 739. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃):** δ = 11.62 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.76 (d, J= 16.9 Hz, 1H), 2.61 (d, J= 16.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 12H), 0.88 (t, J=6.8 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃):** δ =

197.8, 161.7, 159.9, 150.5, 109.3, 108.7, 105.7, 81.0, 46.8, 39.7, 32.0, 29.9, 29.6, 29.33, 26.0, 24.1, 23.7, 22.8, 22.7, 14.20.

Preparación de 21 con el montaje Dean-Stark

En un montaje Dean-Stark, se pusieron a reaccionar a reflujo: 2-acetilorcinol (**18**) (500 mg, 3.01 mmoles), pirrolidina (3 mL, 30.1 mmoles) y ácido *p*-toluensulfónico (150 mg, 0.872) disueltos en tolueno (15 mL). Tras 1 hora, se eliminó el exceso de pirrolidina por destilación del tolueno del matraz. Sobre la disolución resultante se añadió, bajo atmósfera de argón, 2-decanona (**20**) (480 mg, 3.08 mmoles) disuelta en tolueno (10 mL) y se dejó evolucionar a reflujo de 120 °C. Tras 6 horas de reacción la disolución se diluyó con metil *t*-butil éter (150 mL) se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 50 mL) y (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano: metil *t*-butil éter, 95:5) obteniéndose 688 mg (70 %) de mezcla racémica de cromanona **21**.

Síntesis de la mezcla epimérica de cromanonas 17

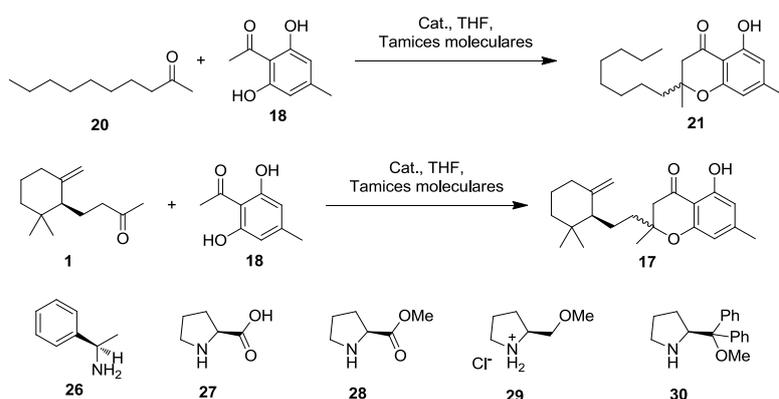


Sobre una disolución de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) (234 mg, 1.2 mmoles) y 2-acetilorcinol (**18**) (200 mg, 1.2 mmoles) en tetrahidrofurano seco (6 mL), bajo atmósfera inerte y tamices moleculares (1600 mg), se añadió pirrolidina (0.03 mL, 0.4 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con metil *t*-butil éter (150 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía flash (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) dio 332 mg de una mezcla epimérica de cromanonas **17** 1:1 (86%).

Mezcla 17

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 11.61 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.79 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.18-1.41 (m, 20H), 1.38 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 161.8, 156.0, 159.9, 150.5, 150.4, 148.9, 148.9, 109.4, 109.4, 209.3, 108.7, 108.7, 105.7, 81.0, 81.0, 54.2, 47.0, 46.7, 38.6, 38.4, 36.5, 35.2, 35.1, 32.5, 29.8, 28.6, 28.5, 26.2, 24.1, 24.0, 23.8, 22.6, 20.1, 20.1.

Ensayos de inducción de diastereoselección mediante un catalizador quiral

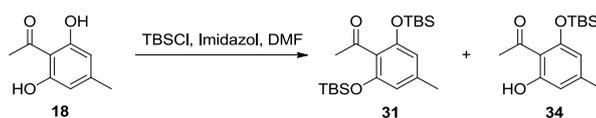


A una disolución de 2-acetilresorcinol (**18**) (100 mg 0.602 mmoles) en tetrahydrofurano (3 mL) con tamices moleculares (400mg) bajo atmósfera inerte, se añadió cetona **1** o **20** y catalizador quiral. Transcurrido el tiempo de reacción, se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) y se obtuvo la correspondiente mezcla racémica de cromanonas. El resto de producto de partida se recuperó.

Tabla S4

| Ensayo | Sustrato | Catalizador | Cat (mmol) | Tiempo (días) | (%) | (mg) | e.d. |
|--------|----------|-------------|------------|---------------|-----|------|------|
| 1 | 20 | 26 | 0.301 | 10 | N/R | N/R | - |
| 2 | 20 | 27 | 0.930 | 10 | N/R | N/R | - |
| 3 | 20 | 28 | 0.362 | 10 | 5% | 8 | 0% |
| 4 | 20 | 29 | 0.362 | 10 | 5% | 9 | 0% |
| 5 | 1 | 28 | 0.362 | 10 | NR | N/R | - |
| 6 | 1 | 29 | 1.086 | 10 | NR | N/R | - |
| 7 | 1 | 30 | 1.081 | 4 | 5% | 8 | 0% |

Formación de 31 y 34

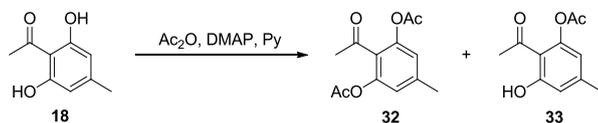


Sobre una disolución de **18** (1000 mg, 6.022 mmoles) en dimetilformamida seca (90 mL) y atmósfera inerte, se añade imidazol (1230 mg, 18.066 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (catalítico), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2723 mg, 18.066 mmoles) y se permite evolucionar. Tras 10 minutos de reacción se diluye con metil *t*-butil éter (200 mL), se lava con una disolución de ácido clorhídrico 2N (5 x 15 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) para obtener una mezcla de **31** y **34**.

Compuesto 31

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.68 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.68 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

Formación de 32 y 33



Sobre una disolución de **18** (200 mg, 1.204 mmoles) en piridina seca (2 mL) y atmósfera inerte, se añade 4-dimetilaminopiridina (catalítico), anhídrido acético (0.07 mL, 1.324 mmoles) y se permite evolucionar. Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente se diluye con metil *t*-butil éter (100 mL), se lava con una disolución de ácido clorhídrico 2N (3 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) para obtener una mezcla de **18** (114 mg, 57.2%), **32** (27 mg, 9%) y **33** (85 mg, 33%).

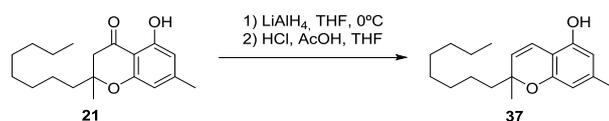
Compuesto 32

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.58 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).

Compuesto 33

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.82 (bs, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Obtención de 37



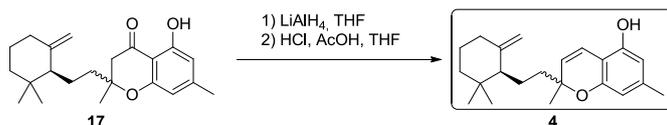
Sobre una disolución de **21** (150 mg, 0.493 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (6 mL), bajo corriente de argón, a 0°C , se añadió hidruro de aluminio y litio (24 mg, 0.740 mmoles) y se dejó evolucionar a temperatura ambiente. Tras 15 minutos de reacción se diluyó en metil *t*-butil éter y se añadieron 0.1 mL de agua, 0.1 mL de hidróxido sódico 5N en disolución acuosa y 0.3 mL de agua, por cada 100 mg de hidruro de aluminio y litio añadidos. Se filtró en una placa filtrante con sulfato sódico anhidro sobre sílice. El filtrado se evaporó a presión reducida. Sobre una disolución de este crudo en

tetrahidrofurano (6 mL), se añadió ácido acético glacial (5 mL) y ácido clorhídrico 2N (1 mL). Tras 5 minutos de reacción, se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La disolución se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano: metil *t*-butil éter, 9:1) obteniéndose el cromeno **37** (85 mg, 60%).

Compuesto 37

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.52 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.41 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 12H), 1.28 (s, 3H), 0.80 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

Obtención de 4

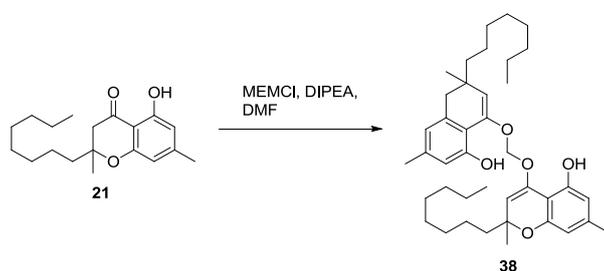


Sobre una disolución de **17** (106 mg, 0.322 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL), bajo corriente de argón, a 0 °C, se añadió hidruro de aluminio y litio (18 mg, 0.483 mmoles) y se dejó evolucionar a temperatura ambiente. Tras 15 minutos de reacción se diluyó en éter y se añadieron 0.1 mL de agua, 0.1 mL de hidróxido sódico 5N en disolución acuosa y 0.3 mL de agua, por cada 100 mg de hidruro de aluminio y litio añadidos. Se filtró en una placa filtrante con sulfato sódico anhidro sobre sílice. El filtrado se evaporó a presión reducida. Sobre una disolución de este crudo en tetrahidrofurano (6 mL), se añadió ácido acético glacial (4.5 mL) y ácido clorhídrico 2N (1 mL). Tras 5 minutos de reacción, se diluyó con acetato de etilo (60 mL). La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, hasta neutralidad de la fase acuosa y después con salmuera (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) obteniéndose siccancromeno A (**4**) (47 mg, 51%).

Compuesto 4

IR (película): ν_{max} : 3640, 3370, 3.060. 1630, 1580, 9.80, 892, 817. **$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3):** δ = 6.55 (d, $J=11$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.31 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.41 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

Protección con MEMCl, formación del dímero 38

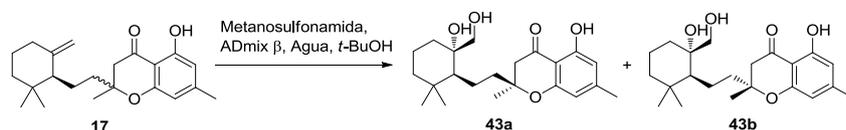


Sobre una disolución de **21** (90 mg, 0.265 mmoles) en dimetilformamida seca (1.5 mL) y atmósfera inerte, se añade diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.795 mmoles) y se añade cloruro de metoxietoximetilo (0.08 mL, 0.689 mmoles). Tras 26 horas de reacción a temperatura ambiente, se diluye con éter (100 mL), se lava con ácido clorhídrico 2N (5 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. El crudo resultante se cromatografía (hexano: metil *t*-butil éter, 95:5) obteniéndose **38** (60 mg, 67%).

Compuesto 38

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.70 (dd, $J=75.3, 16.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.37 – 1.21 (m, 24H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 6H).

Dihidroxilación asimétrica de cromanonas **17**



Sobre una mezcla de **17** (780 mg, 2.37 mmoles), *t*-butanol (8.0 mL) y agua (8.0 mL), enfriada hasta 0°C se añadió metanosulfonamida, (226 mg, 2.37 mmoles) y ADMix- β (7124 mg) y se agitó la mezcla vigorosamente a 0 °C durante 20h. Transcurrido ese tiempo, se añadió tiosulfato sódico sólido (7 g), se dejó evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 30-60 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se añadió hidróxido sódico 1M, después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante fue cromatografiado en columna de sílice (hexano: metil *t*-butil éter, 3:2) para dar 190 mg de producto de partida **17**, 335 mg de **43a** (38%) y 330 mg de **43b** (37%).

Compuesto **43a**

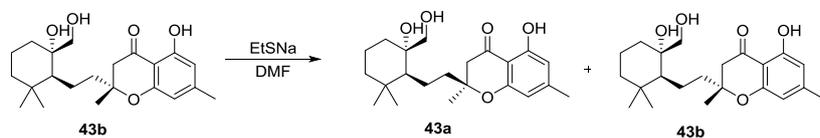
[α]_D: -12.6 (c 1 CH₂Cl₂). **IR (film)**: ν_{max} . 3423, 2933, 2867, 2365, 1736, 1644, 1570, 1458, 1368, 1311, 1270, 1205, 1145, 1088, 1042, 998, 833, 737 cm⁻¹. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.61 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.8, 1.1 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10–1.98 (m, 4H), 1.75 (ddd, J = 13.9, 12.3, 4.8 Hz, 1H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.46–1.36 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27–1.29 (m, 2H), 1.11 (btd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)**: δ = 197.7, 161.7, 159.8, 150.4, 109.3, 108.6, 105.7, 81.2, 75.5, 63.4, 55.7, 46.5, 42.5, 40.8, 36.3, 35.5, 32.4, 23.9, 22.7, 22.5, 19.8, 19.5.; **HRFABMS** m/z calculado para C₂₂H₃₂O₅Na [M+Na]⁺ 399.2147, encontrado 399.2146.

Compuesto **43b**

[α]_D: +32.1 (c 1 CH₂Cl₂); **IR (film)** ν_{max} . 3413, 2961, 2867, 2365, 1736, 1642, 1571, 1452, 1367, 1205, 1145, 1088, 1042, 737 cm⁻¹; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.60 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18–2.00 (m, 5H), 1.95 (ddd, J

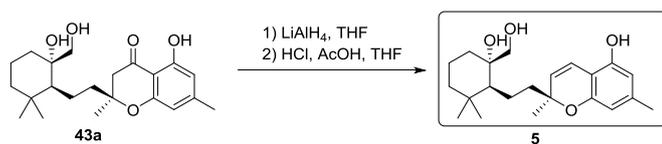
= 13.9, 12.4, 5.1 Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 13.9, 13.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.66–1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.42–1.34 (m, 2H), 1.24–1.19 (m, 1H), 1.11 (btd, $J = 12.6, 3.3$, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.8, 161.7, 159.7, 150.4, 109.3, 108.7, 105.7, 81.1, 75.6, 63.3, 55.7, 46.9, 42.0, 40.8, 36.5, 35.4, 32.2, 23.9, 22.5, 22.5, 19.8, 19.4$; **HRFABMS** m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.2147, encontrado 399.2141.

Epimerización of 14b



Una mezcla de **43b** (20 mg, 0.053 mmoles) y tiosulfato sódico (25 mg, 0.266 mmoles) en dimetilformamida seca (1 mL) se mantuvo a reflujo durante 3 h bajo argón. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con salmuera (5 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y concentrada a vacío para dar 19 mg de una mezcla 1:1 de cromanonas **43a** y **43b**.

(+)-Siccanocromeno F (5)



Hidruro de aluminio y litio (6 mg, 0.158 mmoles) fue añadido a una disolución de **43a** (41 mg, 0.108 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 15 minutos, la mezcla se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se añadió agua e hidróxido sódico 5N. La fase orgánica se concentró a vacío, el crudo fue disuelto en tetrahidrofurano (2 mL), y se añadió ácido acético (1.5 mL) y ácido clorhídrico 2N (0.35 mL). Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y a la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica fue

secada sobre sulfato sódico anhidro, concentrada a vacío y cromatografiada (hexano:metil *t*-butil éter, 1:3) para dar el triol **5** (22 mg, 58%).

Compuesto 5

[α]_D: +122 (c 1 CH₂Cl₂); **IR** (film) ν_{max} . 3381, 2931, 1624, 1579, 1454, 1062. cm⁻¹; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.25 (bs, 1H), 3.62 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (bd, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.8, 11.5, 5.0 Hz, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 13.8, 11.3, 5.4 Hz, 1H), 1.62–1.52 (m, 2H), 1.49–1.33 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.25–1.18 (m, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)**: δ = 153.9, 151.2, 139.4, 127.2, 116.9, 109.5, 108.4, 106.8, 78.7, 75.8, 63.5, 55.6, 43.8, 43.7, 40.6, 36.0, 35.4, 32.3, 26.0, 22.7, 21.4, 19.9, 19.6.

O-Metil siccanocromeno F (16)



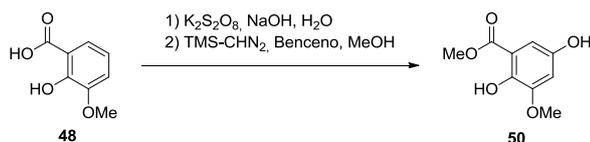
A una disolución de **5** (21 mg, 0.058 mmoles) en dimetilformamida seca (1 mL) se añadió carbonato de cesio (57 mg, 0.17 mmoles). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos, se enfrió a 0°C y se añadieron 0.02 mL (0.29 mmoles) de yoduro de metilo. Se permitió evolucionar hasta temperatura ambiente la reacción y se dejó reaccionar durante otros 30 minutos adicionales. Una vez transcurrido ese tiempo, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico (1 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 7:3) para obtener 14 mg (0.038 mmoles) de **16** (65%).

Compuesto 15

[α]_D: +113.6 (c 1 CH₂Cl₂); **IR** (film) ν_{max} . 3416, 2938, 1612, 1572, 1463, 1114 cm⁻¹; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.67 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (bd, J = 12.8, 1H), 1.90 (ddd, J = 14.1, 11.5, 5.1 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.8, 11.2, 5.3 Hz, 1H), 1.61–1.54 (m, 2H), 1.40 (ddd, J = 12.3, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.39–1.35 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 1.24 (td, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 1.13 (td, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)**: δ = 155.2, 153.8, 139.5, 127.1, 117.5, 110.0, 108.1, 104.1, 78.8, 75.9, 63.8, 55.7, 49.6, 43.9, 40.9, 36.2, 35.6, 32.5, 26.2, 22.9, 22.1, 20.1, 19.9.

V.7- Síntesis de (+)-metachromina U

Preparación de 50

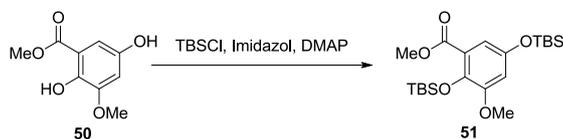


Sobre una disolución de ácido 2-hidroxi-3-metoxibenzoico (**48**) (2000 mg, 11.894 mmoles) con hidróxido sódico (2854 mg, 71,364 mmoles) en agua (20 mL), se añadió a lo largo de 1 hora una disolución de persulfato amónico (2770 mg, 11.894 mmoles) en agua (20 mL). Tras 18 horas de reacción, se añadió ácido sulfúrico concentrado (167.04 mmoles) y se mantuvo a reflujo 1 hora. La disolución acuosa se extrajo 10 veces con 20 mL de acetato de etilo cada una. Se unieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato sódico anhidro, y se evaporaron a vacío. Sobre una disolución del crudo procedente de la reacción anterior en una mezcla benceno:metanol (40 mL/10 mL), se añadieron lentamente a lo largo de una hora una disolución 2M de trimetilsilildiazometano (7.7 mL 15.462 mmoles). 30 Minutos después de finalizar la adición, se evaporó el disolvente a presión reducida. Tras cromatografiar el crudo (hexano:metil *t*-butil éter, 50:50) se obtuvo **50** (640 mg, 27%).

Compuesto 50

1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 170.5, 149.2, 148.9, 144.9, 111.8, 106.6, 104.6, 55.3, 51.5.

Preparación de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibenzoato de metilo (**50**)

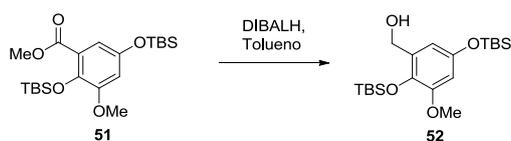


Sobre una disolución de **50** (504 mg, 2.543 mmoles) en dimetilformamida seca (10 mL) a temperatura ambiente y atmósfera inerte, se añadió, imidazol (865 mg, 12.715 mmoles) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (1580 mg, 10.173 mmoles). Tras 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó en metil *t*-butil éter (200 mL), se lavó 5 veces con ácido clorhídrico 2N (20 mL), 3 veces con salmuera (10 mL), se secó y evaporó. Después se cromatografió el crudo (hexano:metil *t*-butil éter, 98:2) y se obtuvo **51** (712 mg, 66%).

Compuesto 51

IR (neat): ν_{max} : 2953.11, 2931.39, 2891.06, 2857.77, 1736.16, 1483.37, 1353.09, 1278.61, 1255.75, 1201.16, 1066.82, 1019.75, 915.32, 840.05, 780.89, 427.43, 412.27. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ = 6.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H), 0.13 (s, 6H). **¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃)** δ = 167.4, 151.6, 149.0, 139.2, 123.5, 112.1, 108.1, 55.3, 51.9, 25.7, 18.7, 18.1, -4.4, -4.5. **TOF MS ES⁺**: encontrado 427.2329 [$M^+ + H$] calculado 427.2326.

Preparación de (2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxifenil)metanol (**52**)

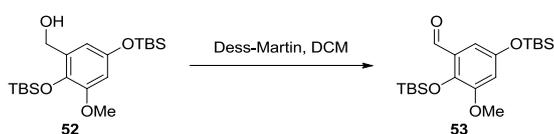


Sobre una disolución de **51** (712 mg, 1.669 mmoles) en tolueno seco (4 mL) en atmósfera inerte y a 0 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1M (3.7 mL, 3.671 mmoles). Tras 5 minutos de reacción, se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó 2 con ácido clorhídrico 2N (2 x 20mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidrido y se evaporó a presión reducida. Tras una separación cromatográfica (hexano:metil *t*-butil éter, 4:1) se obtuvo **52** (598 mg, 90%).

Compuesto 52

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 6.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H), 0.18 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 150.1, 149.7, 136.9, 132.1, 110.9, 103.8, 61.9, 54.9, 26.0, 25.7, 18.7, 18.2, -4.1, -4.4.

Preparación de 2,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibenzaldehído (53)

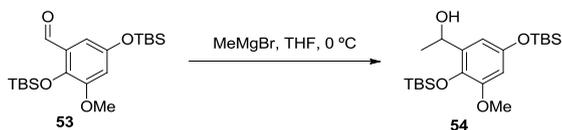


Sobre una disolución de **52** (598 mg, 1.502 mmoles) en diclorometano seco (4 mL), a temperatura ambiente y atmósfera inerte, se añade peryodinano de Dess-Martin (828 mg, 1.952 mmoles) y se permite evolucionar durante 1 hora. Se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. Tras una posterior cromatografía (hexano:metil *t*-butil éter, 90:10) se obtuvo **53** (542 mg, 91%).

Compuesto 53

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 6.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.19 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 151.5, 149.7, 144.1, 127.5, 110.7, 107.8, 55.3, 25.9, 25.7, 18.9, 18.1, -4.3, -4.5.

Preparación de 1-(2,5-bis((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxifenil)etanol (54)

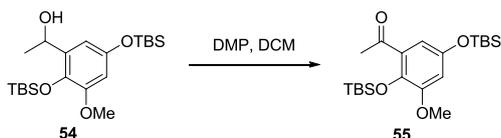


Sobre una disolución de **53** (542 mg, 1.366 mmoles) en tetrahidrofurano seco (15 mL), a 0 °C y en atmósfera inerte, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (0.5 mL, 1.503 mmoles). Tras 15 minutos, se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. Tras cromatografiar el crudo (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) se obtuvo **54** (574 mg, 93%).

Compuesto 54

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.24 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 149.7, 136.7, 135.9, 108.1, 103.2, 64.7, 54.8, 26.1, 25.7, 23.0, 18.9, 18.2, -3.9, -4.4.

Preparación de 1-(2,5-bis((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxifenil)etanona (55)



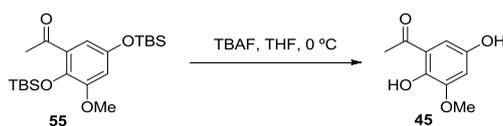
Sobre una disolución de **54** (574 mg, 1.391 mmoles) en diclorometano seco (12 mL) en atmósfera inerte y temperatura ambiente, se añadió peryodinano de Dess-Martin (766 mg, 1.808 mmoles) y se permite evolucionar durante 30 minutos. Se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10

mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. Tras una posterior cromatografía (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) se obtuvo **55** (429 mg, 75%).

Compuesto 55

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ= 6.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), 0.11 (s, 6H). **¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃)** δ= 202.0, 151.3, 149.6, 138.0, 133.1, 110.1, 107.3, 55.1, 31.4, 31.0, 30.2, 25.8, 25.7, 18.6, 18.1, -4.2, -4.5.

Preparación de 1-(2,5-dihidroxi-3-metoxifenil)etanona (**45**)

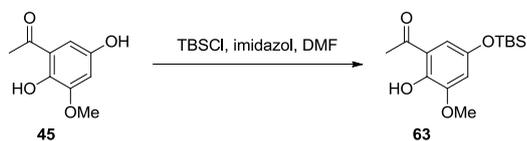


Sobre una disolución de **55** (464 mg, 1.131 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL), a 0 °C, se añadió una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (2.26 mL 2.262 mmoles). Tras 10 minutos, se añadió salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se unieron, secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. Tras cromatografiar en gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) se obtuvo **45** (138 mg, 67%) en forma de polvo amarillo.

Compuesto 45

¹H RMN (500 MHz, acetona) δ= 11.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H) es cloroformo 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, acetona)** δ= 204.8, 149.6, 148.9, 146.6, 119.1, 107.8, 105.6, 55.5, 26.5.

Preparación de 63

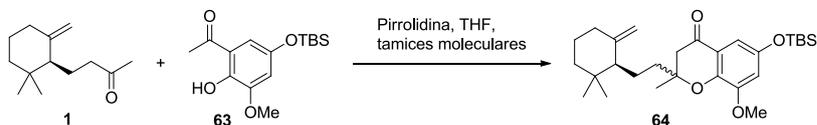


A una disolución de **45** (28 mg, 0.154 mmoles) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, se añaden 52 mg imidazol (0.769 mmoles) y 69 mg cloruro de *t*-butildimetilsililo (0.462 mmoles). La reacción se agitó durante una hora y después se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (5 x 10 mL), salmuera (3 x 10 mL), secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrado a vacío. El crudo resultante se cromatografió (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para dar 36 mg (0.121 mmoles) del fenol **63** (79 % rendimiento).

Compuesto 63

IR (film) ν_{\max} . 2955, 2930, 2857, 1644, 1614, 1595, 1447, 1373, 1327, 1280, 1256, 1194, 1177, 1002, 840, 780 cm^{-1} ; **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ = 612.13 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H); **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ = 204.3, 149.4, 147.8, 146.9, 118.8, 111.4, 110.5, 56.2, 27.0, 25.7, 18.2, -4.5; **HRFABMS** m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 297.1522, encontrado 297.1521.

Síntesis de las cromanonas epiméricas (64)



Sobre una disolución de (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) (82 mg, 0.422 mmoles) y acetofenona **63** (125 mg, 0.422 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL) bajo atmósfera inerte y tamices moleculares (100 mg), se añadió pirrolidina (0.017 mL, 0.211 mmoles).

Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la mezcla se diluyó con metil *t*-butil éter (50 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (3 x 20 mL), salmuera (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía flash (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) dando 99 mg de **64a** (49.7%) y 99 mg de **64b** (49.7%).

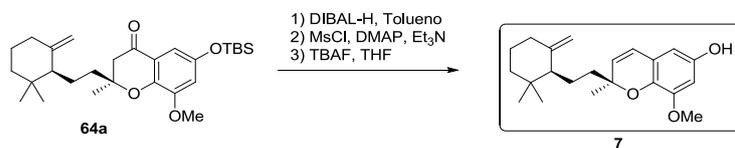
Compuesto 64a

[α]_D: +16.0 (*c* 1 CH₂Cl₂); IR (film) ν_{max} . 2954, 2930, 2858, 2360, 1688, 1486, 999, 843, 780 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.88–1.77 (m, 2H), 1.66–1.38 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.24–1.17 (m, 1H), 0.98 (s, *J* = 3.1 Hz, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.19 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 192.6, 149.9, 148.8, 148.6, 145.0, 120.9, 111.3, 109.2, 106.3, 81.6, 56.3, 53.8, 47.9, 36.8, 36.2, 35.0, 32.2, 28.4, 26.2, 25.7, 24.4, 23.6, 20.1, 18.2, -4.5, -4.5; HRMS (ES+) *m/z* calcd para C₂₈H₄₅O₄Si [M+H]⁺ 473.3087, encontrado 473.3100.

Compuesto 64b

IR (film) ν_{max} . 2954, 2931, 2856, 1690, 1486, 999, 842, 782 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.67–1.42 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.24–1.17 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.21 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 188.6, 146.0, 144.87, 144.8, 141.0, 117.0, 107.4, 105.2, 102.3, 77.7, 52.3, 50.1, 44.2, 33.1, 32.4, 31.0, 28.5, 24.4, 22.0, 21.7, 20.2, 19.7, 16.1, 14.2, -8.39.

(+)-Metachromina U (7)



A una disolución de **64a** (80 mg, 0.17 mmoles) en tolueno (1 mL), a 0 °C y bajo Ar, se añadió 2 mL de una disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio. Después de

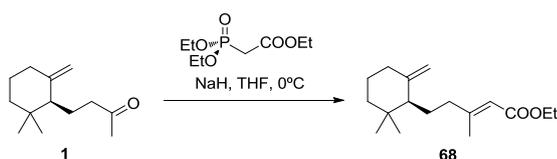
agitar durante 15 minutos, la reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (30 mL), lavado con salmuera (2 x 5 mL) secado sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El crudo resultante se disolvió en trietilamina seca (5 mL), se enfrió a 0 °C y bajo atmósfera inerte se añadió cloruro de metanosulfonilo (21 mg, 0.186 mmoles) primero, y después 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0.04 mmoles). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con 2N ácido clorhídrico (3 x 30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al crudo resultante disuelto en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (0.25 mL, 0.25 mmoles) y se agitó durante 10 min. Después, el tetrahidrofurano se evaporó y la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 4:1) para obtener 23 mg (56% en tres etapas) de (+)-metachromina U (**7**).

Compuesto 7

$[\alpha]_D$: +20.1 (*c* 1 CH₂Cl₂); **¹H RMN (600 MHz, CD₃OD)** δ = 6.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.01–1.89 (m, 2H), 1.69–1.42 (m, 7H), 1.40–1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.22–1.17 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); **¹³C RMN (151 MHz, CD₃OD)** δ = 152.6, 151.1, 150.2, 136.8, 132.8, 124.5, 124.1, 110.1, 106.0, 102.3, 79.8, 57.0, 56.0, 40.4, 37.5, 36.3, 33.6, 29.3, 27.4, 26.6, 25.2, 22.1; **HRMS (ES⁺) *m/z* calcd** para C₂₂H₃₁O₃ [M+H]⁺ 343.2273, encontrado 343.2276.

V.8- Síntesis del derivado bicíclico de escualeno (9), metachromina V y phenazinomycina

Preparación de (S,E)-5-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)-3-metilpent-2-enoato de etilo (68)

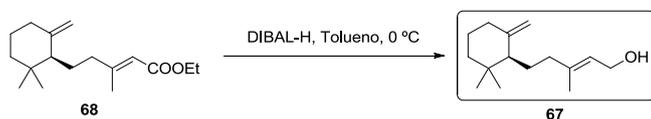


A una suspensión de hidruro sódico al 60% (308 mg, 7.72 mmoles) en tetrahidrofurano (2.5 mL) a 0°C y atmosfera inerte, se añadió gota a gota trietilfosonoacetato (1766 mg, 7.72 mmoles). Tras 15 minutos de agitación se añadió (+)-3,4-dihidro- γ -ionona (**1**) (500 mg, 2.57 mmoles), se permitió evolucionar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La mezcla se diluyó con metil *t*-butil éter (150 mL), se lavó con salmuera (3 x 30 mL), secado con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 100:1) para obtener el correspondiente éster **68** (475 mg, 1.79 mmoles) con un 70% de rendimiento.

Compuesto 68

[α]_D: +12.7 (c 1 CH₂Cl₂); IR (film) ν_{max} . 2930, 2865, 1717, 1646, 1446, 1382, 1366, 1222, 1144, 1041, 889 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.69 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.58 (bd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18–1.87 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.75–1.43 (m, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30–1.20 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 167.2, 161.0, 149.1, 115.5, 109.6, 59.7, 53.9, 39.8, 36.4, 35.2, 32.6, 28.6, 26.5, 24.6, 23.9, 19.2, 14.6.; HRMS (ES+) *m/z* calcd para C₁₇H₂₉O₂ [M+H]⁺ 265.2168, encontrado 265.2169.

Preparación de 6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno (67)

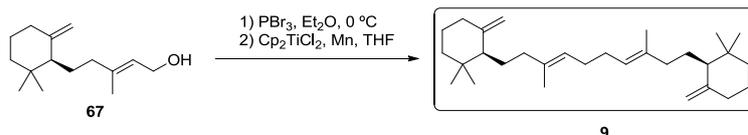


A una disolución de **68** (418 mg, 1.58 mmoles) en tolueno seco (10 mL), a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se añadió una disolución 1M de hidruro de diisobutilaluminio (3.16 mL, 3.16 mmoles). Tras agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (30 mL), se lavó con una disolución de ácido clorhídrico 2N (2 x 30 mL), salmuera (2 x 30 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó en una columna cromatográfica con gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para obtener el alcohol primario **67** (250 mg, 1.125 mmoles) con un rendimiento del 71%.

Compuesto 67

$[\alpha]_D^{25} = +12.3$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.40$ (t, $J = 7.0$, 1.3 Hz, 1H), 4.81–4.77 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.15–1.96 (m, 3H), 1.84–1.70 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.64–1.38 (m, 5H), 1.36–1.17 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 149.4$, 140.8, 123.2, 109.2, 59.7, 54.0, 38.3, 36.5, 35.1, 32.7, 28.6, 26.5, 24.8, 23.9, 16.7.

Preparación de bis-(6,11-ciclofarnesa-2,7-(14)-dieno) (9)



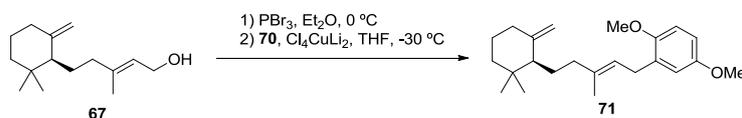
A una disolución de **67** (70 mg, 0.316 mmoles), en éter dietílico seco (1.5 mL) a 0 °C y atmósfera inerte, se añadió tribromuro de fósforo (0.04 mL, 0.393 mmoles). Tras 5 minutos de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con metil *t*-butil éter, se lavó con agua fría, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. A una disolución de cloruro de bis(ciclopentadienil)titanio (IV) (16 mg, 0.063 mmoles) y manganeso en polvo (140 mg, 2.528 mmoles), en tetrahydrofurano seco y desoxigenado

(2 mL), agitando vigorosamente bajo atmósfera inerte durante 30 minutos, se le añadió una disolución del crudo de bromuro alílico **21** (90 mg, 0.316 mmoles) en tetrahidrofurano seco y desoxigenado (1 mL). Tras 15 minutos la reacción se diluyó con 50 mL de hexano, se lavó con una disolución 2N de ácido clorhídrico (2 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a vacío. El crudo resultante se cromatografió (hexano) para obtener 53 mg de **9** (81% de rendimiento).

Compuesto 9

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.13 (s, 2H), 4.76 (bs, 2H), 4.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.12–1.91 (m, 10 H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz 2H), 1.60 (s, 6H), 1.5–1.37 (m, 10H), 1.26–1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.84 (s, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 149.4, 135.7, 124.0, 108.8, 53.6, 38.2, 36.4, 34.9, 32.5, 28.4, 28.3, 26.2, 24.8, 23.7, 16.1.; **HRMS (ES+)** m/z calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.2168, encontrado 265.2169.

Preparación de (S,E)-2-(5-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)-3-metilpent-2-en-1-il)-1,4-dimetoxibenceno (71)



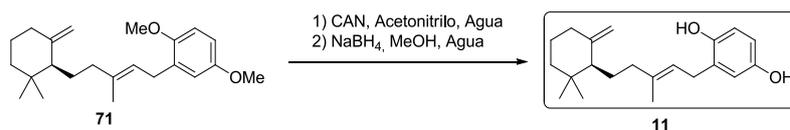
Sobre una disolución de **67** (118 mg, 0.53 mmoles), en éter dietílico seco (2 mL) a 0 °C bajo atmósfera inerte, se añadió tribromuro de fósforo (0.06 mL, 0.594 mmoles). Tras 5 minutos de agitación la reacción se diluyó con metil *t*-butil éter, se lavó con agua fría, se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en tetrahidrofurano seco (2 mL) y se añadió lentamente (durante 30 minutos) a 0 °C sobre una disolución de bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (180 mg, 0.824 mmoles) previamente preparado, y tetraclorocuprato de litio (0.9 mL, 0.09 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) previamente agitado durante 10 minutos. Toda la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y después otras 20 h temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla se diluyó con metil *t*-butil éter, se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se

cromatografió (hexano:metil *t*-butil éter, 1:2) para obtener **71** (132 mg, 0.43 mmoles) con un 73% de rendimiento.

Compuesto **71**

$[\alpha]_D^{25} = +12.0$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ= 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 5.30 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.10–1.95 (m, 3H), 1.81 (ddd, *J* = 14.4, 10.7, 6.4 Hz, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65–1.40 (m, 5H), 1.25–1.18 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).; ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ= 153.6, 151.6, 149.3, 137.0, 131.5, 121.8, 115.9, 111.2, 110.6, 108.8, 56.1, 55.6, 53.6, 38.3, 36.3, 34.8, 32.5, 28.4, 28.3, 26.3, 24.7, 23.7, 16.2.

Preparación de metachromina V (**11**)



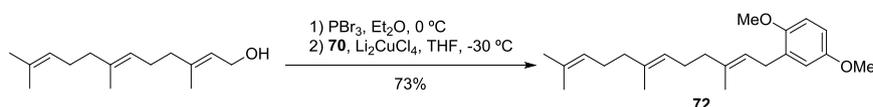
A una disolución de **71** (85 mg, 0.250 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo/agua (7:3, 2 mL), se añadió nitrato cérico-amónico (554 mg, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y fue diluida después con metil *t*-butil éter (150 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar la correspondiente quinona que fue usada sin purificar en el siguiente paso. Sobre la disolución del crudo anterior (100 mg) en una mezcla metanol:agua (10 mL, 5:1) se añadió borohidruro sódico (9 mg, 0.25 mmoles) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (200 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para obtener metachromina V (**11**) (35 mg, 0.11 mmoles) con un rendimiento del 45 % en las dos etapas de reacción.

Compuesto **11**

$[\alpha]_D^{25} = +4.2$ (*c* 1, CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ= 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H),

4.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.12–1.94 (m, 3H), 1.83 (ddd, $J = 16.4$, 10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (dd, $J = 11.7$, 3.2 Hz, 3H), 1.62–1.40 (m, 5H), 1.27–1.18 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 149.3$, 149.2, 148.2, 139.4, 128.2, 120.8, 116.6, 116.5, 113.7, 109.0, 53.7, 38.3, 36.3, 34.9, 31.6, 29.7, 28.4, 26.3, 24.6, 23.7, 16.4; HRMS (ES+) m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 314.2246, encontrado 314.2244.

Preparación de 1,4-dimetoxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)benzeno (72)

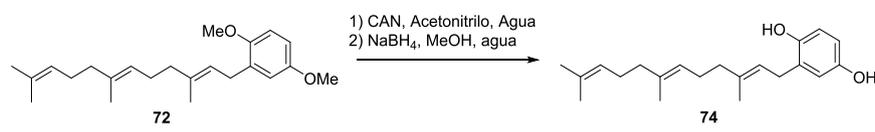


Sobre una disolución de farnesol (200 mg, 0.899 mmoles), en éter dietílico seco (2 mL) a 0 °C bajo atmósfera inerte, se añadió PBr_3 (0.08 mL, 0.899 mmoles). Tras 5 minutos de agitación la reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (150 mL), se lavó con agua fría (3 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en tetrahidrofurano seco (2 mL) y se añadió lentamente (durante 30 minutos) a 0 °C sobre una disolución de bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (1.843 mmoles) previamente preparado, y tetraclorocuprato de litio (1 mL, 0.1 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) previamente agitado durante 10 minutos. Toda la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después otras 8 h temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatógrafió (hexano:metil *t*-butil éter, 1:2) para obtener **72** (82 mg, 0.240 mmoles) con un 27% de rendimiento.

Compuesto 72

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.78$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.6$, 3.1 Hz, 1H), 5.35 – 5.29 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.17 – 1.94 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

Farnesil hidroquinona (74)



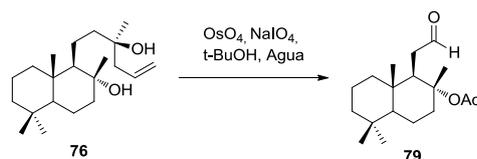
A una disolución de **72** (32 mg, 0.130 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo:agua (7:3, 1 mL), se añadió CAN (142 mg, 0.259 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y fue diluida después con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar la correspondiente quinona que fue usada sin purificar en el siguiente paso. Sobre la disolución del crudo anterior (27 mg) en una mezcla metanol:agua (5 mL, 5:1) se añadió borohidruro sódico (6 mg, 0.159 mmoles) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para obtener **74** (24 mg, 0.075 mmoles) con un rendimiento del 59 % en las dos etapas de reacción.

Compuesto 74

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ= 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.16 – 1.95 (m, 8H), 1.76 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); **¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃)** δ= 149.3, 148.2, 138.7, 135.5, 131.3, 128.2, 124.3, 123.7, 121.3, 116.6, 116.5, 113.7, 39.7, 29.7, 26.7, 26.4, 25.7, 17.7, 16.2, 16.0; **HRMS (ES⁺)** *m/z* calcd. para C₂₁H₃₁O₂ [M+H]⁺ 315.2324, encontrado 315.2324.

V.9- Síntesis formal de ambreína

Preparación de acetato de (1R,2R,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-1-(2-oxoetil)decahidronaftalen-2-ilo (79)

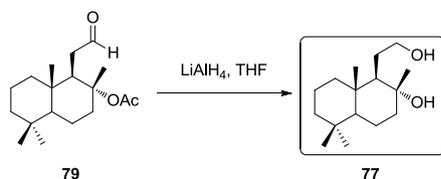


Sobre una disolución de esclareol **76** (3.0 g, 9.72 mmoles) en 100 mL de una mezcla *t*-butanol:agua (9:1) se añadió una disolución al 0.2% de tetróxido de osmio en agua (0.118 mmoles) a temperatura ambiente. Tras 15 minutos de agitación se añadieron 12.52 g de *m*-periyodato sódico (58.5 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales y se concentró a bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metil *t*-butil éter (500 mL), se lavó con agua (100 mL x 3) y salmuera (100 mL x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. La purificación por cromatografía clásica en columna (hexano:metil *t*-butil éter 9:1) del crudo permitió obtener 2086 mg (73%) del acetoxialdehído **79**.

Compuesto 79

$[\alpha]_D$: -30.7 (*c* 1 CH₂Cl₂); ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ= 9.65 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 16.4, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 16.4, 4.3, 1.3 Hz, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.87 (s, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.59 (qt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 1.51 (bd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (dp, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 1.39 (bd, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 1H), 1.16 (td, *J* = 13.5, 4.2 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.95 (td, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ= 202.4, 169.6, 86.1, 55.6, 53.6, 41.6, 40.3, 39.8, 39.0, 38.5, 33.2, 33.1, 22.5, 21.3, 20.1, 19.7, 18.3, 15.9.

Preparación de (1R,2R,8aS)-1-(2-hidroxiethyl)-2,5,5,8a-tetrametildecahidronaftalen-2-ol (77)

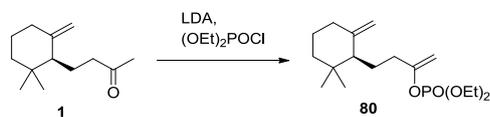


30 mg De hidruro de aluminio y litio (0.781 mmoles) se añadieron a una disolución de **79** (230 mg, 0.781 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente. Tras 15 minutos agitando la mezcla, se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL) y se lavó con una disolución de ácido clorhídrico 2N (5 mL), salmuera (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) para obtener el diol **77** (192 mg, 0.758 mmoles) con un rendimiento del 97 %.

Compuesto 26

$[\alpha]_D$: -15.0 (c 1 CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ= 3.81 (dt, *J* = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.73–1.12 (m, 12H), 1.21 (s, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ= 72.9, 64.1, 59.1, 55.9, 44.1, 41.8, 39.2, 39.0, 33.4, 33.3, 27.7, 24.6, 21.5, 20.4, 18.4, 15.3.

Preparación de fosfato de (S)-4-(2,2-dimetil-6-metilciclohexil)but-1-en-2-il dietilo (80)



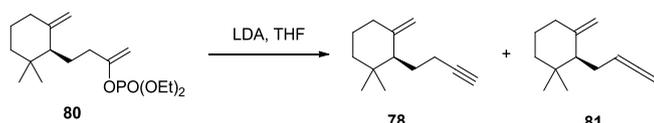
A una disolución de diisopropilamido de litio preparada a 0 °C a partir de diisopropilamina (500 mg, 4.9 mmoles) y una disolución de *n*-butillitio en hexano (2.5 M, 1.8 mL, 4.9 mmoles) en 100 mL de tetrahidrofurano seco, se le adicionó gota a gota la metilcetona **1** (800 mg, 4.1 mmoles) disuelta en 4 mL of tetrahidrofurano a -78 °C.

Después de agitar durante 40 minutos, se añadió dietilclorofosfato (852 mg, 0.72 mL, 4.94 mmoles) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico (20 mL), ácido clorhídrico 1N (2 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió (hexano:metil *t*-butil éter, 1:1) para obtener 578 mg (85%) del enolfosfato **80**.

Compuesto 80

[α]_D: +7.7 (c 1 CH₂Cl₂); IR (film) ν_{max} . 2932, 2869, 1654, 1273, 1031, 998 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.81 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H), 4.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.17 (bp, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.19 (ddd, *J* = 5.0, 10.5, 15.4 Hz, 1H), 2.09–1.91 (m, 3H), 1.77–1.67 (m, 3H), 1.58–1.43 (m, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.27–1.20 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 156.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 148.72 (s), 109.34 (s), 96.61 (d, *J* = 4.1 Hz), 64.17 (d, *J* = 6.1 Hz), 53.19 (s), 36.11 (s), 34.81 (s), 33.13 (d, *J* = 5.5 Hz), 32.25 (s), 28.31 (s), 26.26 (s), 23.59 (s), 23.19 (s), 16.07 (d, *J* = 6.8 Hz); HRMS (ES+) *m/z* calcd. para C₁₇H₃₂O₄P [M+H]⁺ 331.2028, encontrado 331.2029.

Preparación de (S)-2-(but-3-in-1-il)-1,1-dimetil-3-metilenciclohexano (78)



A una disolución de LDA preparada a 0 °C a partir de diisopropilamina (67 mg, 0.66 mmoles) y una disolución de *n*-butillitio en hexano (2.5 M, 0.24 mL, 0.6 mmoles) en 4 mL de tetrahidrofurano seco, se añadió gota a gota el enolfosfato **27** (200 mg, 0.6 mmoles) en 2mL de tetrahidrofurano seco a -78 °C. Tras agitar 20 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una disolución saturada de cloruro amónico (20 mL), ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a

presión reducida. El crudo resultante se cromatografió (hexano:metil *t*-butil éter, 95:5) para obtener 28 mg del aleno **81** (26%) y 75 mg del alquino terminal **78** (71%).

Compuesto 78

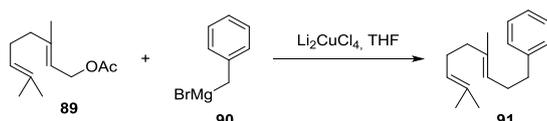
[α]_D: -2.7 (c 1 CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 4.99 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.61 (dt, *J* = 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.26 (dh, *J* = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 2.16–2.06 (m, 2H), 2.02 (dt, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 1.57–1.51 (m, 2H), 1.47 (dt, *J* = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 1.26 (dt, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 208.5, 148.7, 109.2, 89.4, 74.2, 53.9, 37.2, 35.1, 33.3, 28.7, 26.2, 25.2, 23.7.

Compuesto 81

[α]_D: -2.9 (c 1 CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 4.80 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.18 (dddd, *J* = 2.7, 4.7, 8.8, 16.7 Hz, 1H), 2.06–1.93 (m, 3H), 1.85 (dd, *J* = 3.4, 11.8, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.65–1.43 (m, 4H), 1.24 (bdt, *J* = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 148.3, 109.6, 85.1, 68.0, 53.0, 36.0, 34.7, 32.1, 28.3, 26.5, 25.7, 23.5, 17.0.

V.10- Ciclaciones biomiméticas

Preparación de 91

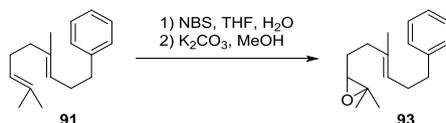


Sobre una disolución de acetato de geranilo **89** (295 mg, 1.497 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 mL), atmosfera inerte y $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se añade una disolución 0.1 M de tetraclorocuprato de litio (1.5 mL, 0.150 mmoles). Tras 5 minutos se adicionó gota a gota durante 20 minutos una disolución 2M de bromuro de bencilmagnesio **90** (1.5 mL, 2.996 mmoles) que se agitó durante 3 horas a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Se diluyó la reacción con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con una disolución de ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Tras una separación cromatográfica (hexano) se obtuvieron 310 mg de **91** (91%).

Compuesto 91

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 5.21 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (tt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.66 (app t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.32 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 142.6, 135.9, 131.5, 128.6, 128.3, 125.8, 124.5, 123.8, 39.9, 36.3, 30.1, 26.9, 25.8, 17.8, 16.1.

Obtención de 93



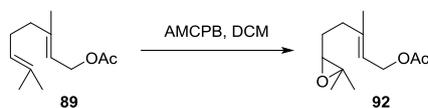
Sobre una disolución de **91** (263 mg, 1.152 mmoles) en 6 mL de una mezcla de tetrahidrofurano:agua (5:1) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió N-bromosuccinimida (258 mg, 1.382 mmoles). Transcurridos 10 minutos de reacción, se diluyó con metil *t*-butil éter 100 mL,

se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Este crudo se disolvió en metanol seco (4 mL) a temperatura ambiente y atmósfera inerte, se añadió carbonato potásico (477 mg, 3.456 mmoles) y se permitió reaccionar durante 10 minutos con agitación vigorosa. La reacción se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 2N (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió (hexano: metil *t*-butil éter, 98:2) para obtener **93** (125 mg, 44%).

Compuesto 93

IR (film) ν_{max} . 3370, 2959, 2924, 1495, 1452, 1377, 1122, 876, 748, 698 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 -7.26 (m, 5 H), 5.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.67 (m, 3 H), 2.31 (m, 2 H), 2.02-2.20 (m, 2 H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.57 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 142.3, 134.9, 128.5, 128.3, 125.7, 124.2, 64.1, 58.3, 36.3, 36.1, 29.9, 27.5, 24.9, 18.8, 15.9; **HRMS** (EI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 244.1827, encontrado: 244.1830.

Obtención de 92

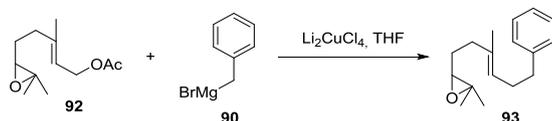


Sobre una disolución de acetato de geraniol **89** (2000 mg, 9.985 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (2954 mg, 11.982 mmoles). Tras 30 minutos se diluyó con 500 mL de metil *t*-butil éter, se lavó con una disolución de hidróxido sódico 2N (75 mL), una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se evaporó a vacío y tras cromatografiar (hexano:metil *t*-butil éter, 3:1), se obtuvo **92** (1698 mg, 80%).

Compuesto 92

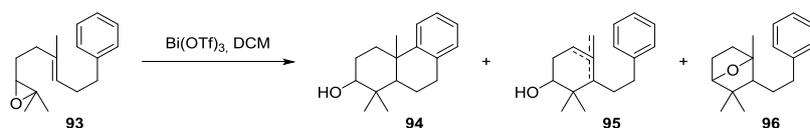
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H); 134.30 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.2, 7.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04-2.08 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (3H, s); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ = 171.3, 132.6, 123.6, 63.8, 61.0, 60.0, 38.7, 26.1, 24.0, 21.2, 18.1, 17.2.

Obtención de 93



Sobre una disolución de **92** (1197 mg, 5.638 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 mL), atmosfera inerte y $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se añade una disolución 0.1 M de tetraclorocuprato de litio (5.5 mL, 0.564 mmoles). Tras 5 minutos se adicionó gota a gota durante 60 minutos una disolución 2M de bromuro de bencilmagnesio **90** (3.4 mL, 6.765 mmoles) que se agitó durante 10 horas a -30 ° . Se diluyó la reacción con metil *t*-butil éter (200 mL), se lavó con una disolución ácido clorhídrico 2N (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Tras una separación cromatográfica (hexano: metil *t*-butil éter, 95:5) se obtuvieron 1322 mg de **93** (96%).

Ciclación catalizada por trifluorometilsulfonato de bismuto



Sobre una disolución de **93** (100 mg, 0.413 mmoles) en disolvente seco (Ver Tabla), bajo atmosfera inerte y a la temperatura de reacción (Ver Tabla), se añadió trifluorometilsulfonato de bismuto (Ver Tabla). Transcurrido el tiempo de reacción (Ver Tabla) se diluyó con metil *t*-butil éter, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 mL), salmuera (3x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida.

Tabla S5

| Ensayo | Cat (mg) | Cat (mmol) | V (mL) | T (°C) | t | 94 | 95 | 96 |
|--------|----------|------------|--------|------------|------|--------|--------|--------|
| 1 | 271 | 0.413 | 2 | (DCM) R.T. | 10' | 36.7 % | 46.6 % | 16.5 % |
| 2 | 135 | 0.207 | 2 | (DCM) R.T. | 10' | 32.1 % | 52.3 % | 15.4 % |
| 3 | 27 | 0.041 | 2 | (DCM) R.T. | 10' | 33.4 % | 52.8 % | 13.7 % |
| 4 | 3 | 0.004 | 2 | (DCM) R.T. | 10' | 37.0 % | 48.4 % | 14.4 % |
| 5 | 0.3 | 0.0004 | 2 | (DCM) R.T. | 70' | 29.9 % | 51.7 % | 18.2 % |
| 6 | 27 | 0.041 | 2 | (DCM) -78 | 30' | 34.6 % | 50.4 % | 14.8 % |
| 7 | 27 | 0.041 | 2 | (DCM) 0 | 40' | 36.6 % | 49.0 % | 14.2 % |
| 8 | 27 | 0.041 | 2 | (DCM) 40 | 10' | 35.2 % | 47.8 % | 16.9 % |
| 9 | 27 | 0.041 | 10 | (DCM) 40 | 10' | 35.8 % | 47.5 % | 16.4 % |
| 10 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 10' | 35.5 % | 47.2 % | 17.0 % |
| 11 | 81 | 0.123 | 30 | (DCM) 40 | 10' | 35.8 % | 42.2 % | 21.8 % |
| 12 | 135 | 0.207 | 30 | (DCM) 40 | 10' | 39.0 % | 49.9 % | 10.9 % |
| 13 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 10' | 35.5 % | 37.2 % | 17.0 % |
| 14 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 15 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 15h | 68.9 % | 31.0 % | - |
| 16 | 27 | 0.041 | 30 | (THF) 66 | 30' | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 27 | 0.041 | 30 | (DCE) 84 | 80' | 33% | - | - |
| 18 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 19 | 3 | 0.004 | 30 | (DCM) 40 | 7.5h | 44.2 % | 40.2 % | 15.4 % |
| 20 | 27 | 0.041 | 30 | (DCM) 40 | 5h | 71.4 % | 28.5 % | - |
| 21 | 27 | 0.041 | 2 | (DCM) 40 | 2.5h | 45.8 % | 34.8 % | 19.2 % |

Compuesto 94

IR (film) ν_{max} . 3306, 2970, 2933, 2876, 1487, 1435, 1217, 1092, 1026, 762 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (d, J =7.3 Hz, 1 H), 7.04–7.12 (m, 3H), 3.30 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 16.9, 4 Hz, 1 H), 2.86 (ddd, J = 16.9, 11.5, 7.3 Hz, 1 H), 2.32 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.71-1.89 (m, 4), 1.57 (br. s, OH), 1.55 (td, J = 12.8, 4.6 Hz, 1 H), 1.33 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.3, 135.0, 129.0, 125.7, 125.4, 124.5, 126.4, 125.5, 124.4, 78.7,

49.7, 39.0, 37.6, 36.9, 30.7, 28.1, 28.0, 24.9, 18.8, 15.4; **HRMS** (EI): m/z calculado para $C_{17}H_{24}O$ $[M]^+$: 244.1827, encontrado: 244.1819.

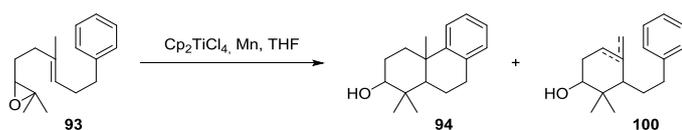
Mezcla 95

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.32–7.17 (m, 20H), 5.27 (bs, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.54 (dd, J = 8.61, 2.48 Hz, 1H), .47 (dd, J = 8.08, 5.56 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 9.61, 4.04 Hz, 1H), 2.88–2.73 (m, 3H), 2.68–2.56 (m, 5H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (m, 5H), 2.08 (t, J = 6.41Hz, 3H), 1.96 (m, 5H), 1.79 (m, 13H), 1.70 (m, 5H), 1.60 (m, 7H), 1.37 (m, 4H), 1.70 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.84 (s, 6H), 0.72 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 147.2, 143.0, 142.9, 142.7, 136.7, 135.2, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1,126.9, 125.8, 125.7, 118.7, 108.6, 77.2, 76.0, 74.9, 51.2, 48.9, 40.6, 40.2, 38.1, 38.0, 36.5, 34.9, 32.9, 32.2, 31.8, 31.4, 30.8, 29.7, 27.6, 26.7, 26.4, 25.9, 25.3, 22.6, 21.8, 19.7, 16.1, 15.7.

Compuesto 96

IR (film) ν_{max} . 2960, 1728, 1602, 1497, 1454, 1381, 1364, 1192, 999, 872, 698 cm^{-1} ;
 1NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ =7.17–7.30 (m, 5 H), 3.74 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 2.66 (ddd, J = 5.9, 10.6, 13.2 Hz, 1 H), 2.55 (ddd, J = 6.4, 10.0, 13.6 Hz, 1 H), 1.95 (ddd, J = 4.8, 8.8, 12.6 Hz, 1 H), 1.44–1.75 (m, 5 H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (dd, J = 6.0, 8.5 Hz, 1 H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 142.8, 128.4, 128.3, 125.8, 86.7, 86.1, 55.5, 45.3, 39.0, 36.2, 30.0, 26.2, 25.8, 23.4, 18.9.

Ciclación catalizada por cloruro de titanoceno



Procedimiento 1 (Ensayos 1 y 2)

En un matraz previamente flameado y bajo atmósfera inerte, se introdujeron cloruro de titanoceno (IV) (Ver Tabla) y manganeso en polvo (272 mg, 4.904 mmoles) y se disolvieron con disolvente seco y desoxigenado (Ver Tabla). Tras 30 minutos de agitación vigorosa, se llevó a la temperatura de reacción y se añadió una disolución de **93** (150 mg, 0.613 mmoles) en tetrahidrofurano seco y desoxigenado (0.5 mL). Transcurrido

el tiempo de reacción (Ver Tabla), se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con una disolución ácido clorhídrico 2N (3 x 10 mL), salmuera (3 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en una columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para dar los productos **94** y **100**.

Procedimiento 2 (Ensayos 3 y 4)

En un matraz previamente flameado y bajo atmósfera inerte, se introdujeron cloruro de titanoceno (IV) (Ver Tabla) y manganeso en polvo (272 mg, 4.904 mmoles) y se disolvieron con disolvente seco y desoxigenado (Ver Tabla). Tras 30 minutos de agitación vigorosa, se llevó a la temperatura de reacción y se añadió una disolución de cloruro de trimetilsililo y de 2,4,6-trimetilpiridina en disolvente seco y desoxigenado (0.5 mL) (Ver Tabla) y una disolución de **93** (150 mg, 0.613 mmoles) en disolvente seco y desoxigenado (0.5 mL) (Ver Tabla). Transcurrido el tiempo de reacción, se diluyó con metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con una disolución ácido clorhídrico 2N (3 x 10 mL), salmuera (3 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y a 0 °C se añadió una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (0.4mL, 0.4 mmoles). Tras 2 minutos de reacción se diluyó en metil *t*-butil éter (100 mL), se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió en una columna de gel de sílice (hexano:metil *t*-butil éter, 9:1) para dar los productos **94** y **100**.

Tabla S6

| Ensayo | Ti (mg) | [Ti] (mmol) | t (min) | V (mL) | T (°C) | 94 | 100 |
|----------|---------|-------------|---------|--------|--------------|-----------|------------|
| 1 | 189 | 0.736 | 10 | 2 | 60 | 5% | 20% |
| 2 | 189 | 0.736 | 10 | 10 | 60 | 14% | 30% |
| 3 | 189 | 0.736 | 40 | 10 | 60 | 18% | - |
| 4 | 189 | 0.736 | 10 | 10 | 101(Dioxano) | 12% | 12% |

V.11- Rayos x de la estructura cristalina de 64a

Para este propósito, un cristal adecuado de **64a** fue montado sobre fibra de vidrio y usado para la adquisición de la colección de datos. Los datos fueron adquiridos con un detector Bruker AXS APEX CCD equipado con un emisor de radiación de grafito-monocromado Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) por aplicación del método ω -scan. Los datos fueron procesados con APEX2 (Bruker Apex2; Bruker AXS, Madison, WI, 2004) y corregidos para absorción usando SADABS⁴³¹. La estructura fue resuelta por métodos directos usando SIR2004⁴³², revelando las posiciones de todos los átomos diferentes de hidrógeno. Estos átomos fueron refinados con una matriz del procedimiento de los mínimos cuadrados F2 usando parámetros de desplazamiento anisotrópico⁴³³. Todos los átomos de hidrógeno fueron situados en mapas diferenciales de Fourier e incluidos como contribuciones fijas montando en los átomos asociados con parámetros de desplazamiento térmico isotrópico 1.2 veces los del átomo respectivo. Cabe señalar que los cristales de **64a** experimentaron degradación, lo que tuvo un alto impacto en la calidad de los datos. Varios cristales de **64a** fueron medidos y la estructura fue resuelta de los mejores datos que fue posible obtener. Los datos de R(F), Rw(F2) y la calidad de los factores de ajuste y detalles de los datos recogidos y análisis pueden ser encontrados en la tabla S7. Los datos cristalográficos (excluyendo los factores de estructura) para los datos reportados han sido depositados en el “Cambridge Crystallographic Data Centre” como información suplementaria no. CCDC 980367.

⁴³¹ Sheldrick, G. M. SADABS, Program for Empirical Adsorption Correction; Institute for Inorganic Chemistry, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1996**.

⁴³² M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**: 38; 381.

⁴³³ Sheldrick, G. M. SHELX97, Program for Crystal Structure Refinement; University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

Tabla S7: Datos Cristalográficos y Detalles Refinados de la Estructura para 64a

| | |
|---|---|
| Chemical Formula | C ₂₈ H ₄₄ O ₄ Si |
| CCDC | 980367 |
| M/gmol-1 | 472.72 |
| T (K) | 100 (2) |
| $\lambda/\text{Å}$ | 0.71073 |
| Cryst syst | Monoclinic |
| Space group | P21 |
| a (Å) | 10.022 (3) |
| b (Å) | 19.862 (7) |
| c (Å) | 14.549 (5) |
| α (Å) | 90 |
| β (Å) | 94.308 (5) |
| γ (Å) | 90 |
| $V/\text{Å}^3$ | 2887.70 (17) |
| Z | 4 |
| ρ (g/cm³) | 1.087 |
| μ (mm⁻¹) | 0.109 |
| F (000) | 1032 |
| Unique reflections | 23677 |
| R(int) | 0.1650 |
| GOF on F^2 | 0.906 |
| R1, [I > 2 σ(I)] | 0.0743 |
| wR2, [I > 2 σ(I)] | 0.1491 |

Tabla S8: Distancias de enlace (Å) de 64a

| | |
|---------------------|---------------------|
| Si1A O1A 1.653(7) | C21B C16B 1.377(12) |
| Si1A C23A 1.810(12) | C16A C17A 1.380(12) |
| Si1A C25A 1.833(12) | C16A C11A 1.435(13) |
| Si1A C24A 1.869(12) | C16B C17B 1.390(13) |
| Si1B O1B 1.658(7) | C16B C11B 1.479(14) |
| Si1B C25B 1.833(11) | C17A H17A 0.9300 |
| Si1B C23B 1.847(10) | C17B H17B 0.9300 |
| Si1B C24B 1.860(11) | C22A O2A 1.442(9) |
| C25A C28A 1.535(15) | C22A H22A 0.9600 |
| C25A C27A 1.541(12) | C22A H22B 0.9600 |
| C25A C26A 1.554(14) | C22A H22C 0.9600 |
| C25B C26B 1.507(15) | C22B O2B 1.421(10) |
| C25B C27B 1.520(13) | C22B H22D 0.9600 |
| C25B C28B 1.558(13) | C22B H22E 0.9600 |
| C18A C17A 1.373(13) | C22B H22F 0.9600 |
| C18A C19A 1.374(12) | C9A O4A 1.457(10) |
| C18A O1A 1.387(11) | C9A C10A 1.476(12) |
| C18B C17B 1.366(12) | C9A C8A 1.492(12) |
| C18B O1B 1.375(11) | C9A C15A 1.503(12) |
| C18B C19B 1.394(12) | C9B O4B 1.463(10) |
| C19A C20A 1.381(13) | C9B C10B 1.496(12) |
| C19A H19A 0.9300 | C9B C8B 1.508(12) |
| C19B C20B 1.364(12) | C9B C15B 1.535(12) |
| C19B H19B 0.9300 | C10A C11A 1.553(14) |
| C20A O2A 1.343(10) | C10A H10A 0.9700 |
| C20A C21A 1.427(13) | C10A H10B 0.9700 |
| C20B O2B 1.374(11) | C10B C11B 1.503(13) |
| C20B C21B 1.416(12) | C10B H10C 0.9700 |
| C21A O4A 1.362(12) | C10B H10D 0.9700 |
| C21A C16A 1.387(12) | C11A O3A 1.220(11) |
| C21B O4B 1.351(11) | C11B O3B 1.212(11) |

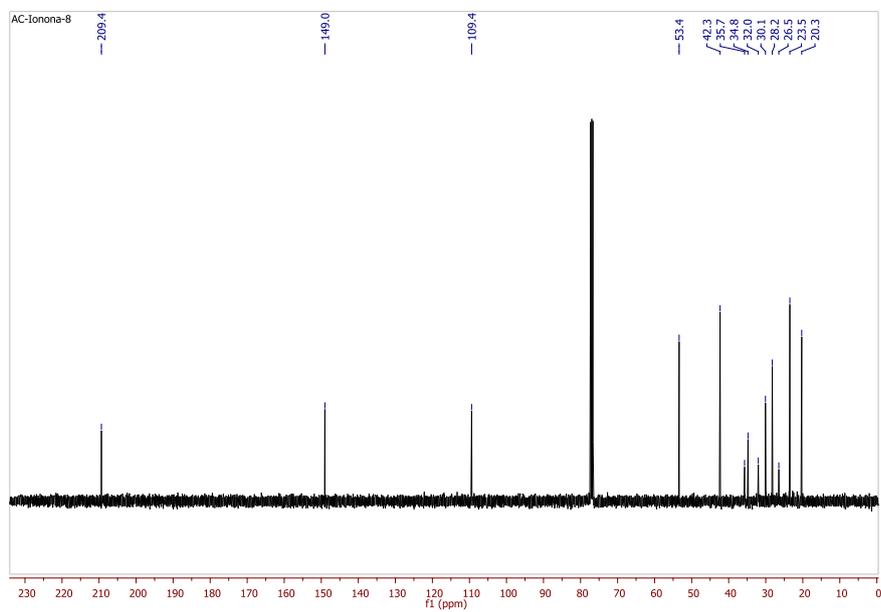
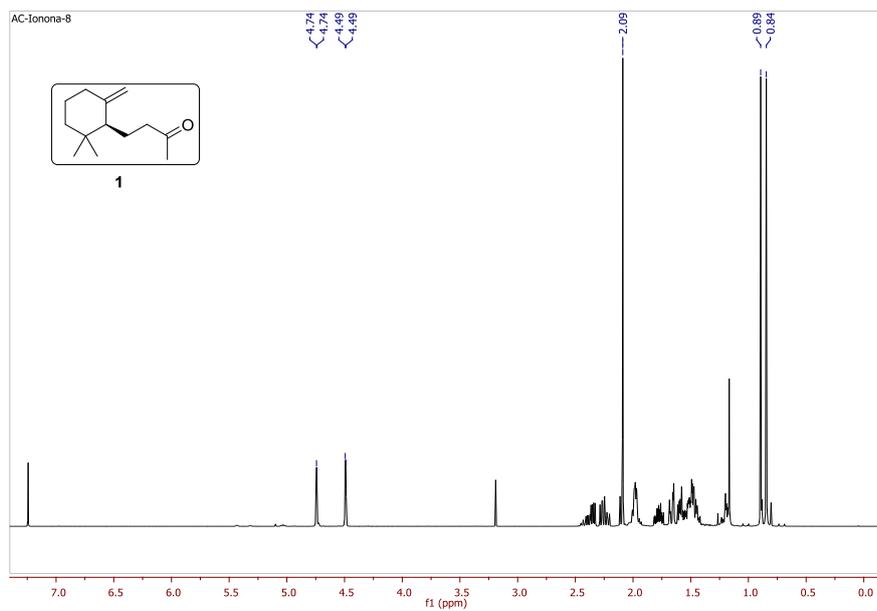
| | |
|--------------------|--------------------|
| C8A C7A 1.536(12) | C4A C3A 1.521(17) |
| C8A H8A1 0.9700 | C4A H4A1 0.9700 |
| C8A H8A2 0.9700 | C4A H4A2 0.9700 |
| C8B C7B 1.510(12) | C4B C3B 1.600(19) |
| C8B H8B1 0.9700 | C4B H4B1 0.9700 |
| C8B H8B2 0.9700 | C4B H4B2 0.9700 |
| C7A C6A 1.578(12) | C3A C2A 1.511(16) |
| C7A H7A1 0.9700 | C3A H3A1 0.9700 |
| C7A H7A2 0.9700 | C3A H3A2 0.9700 |
| C7B C6B 1.481(13) | C3B C2B 1.493(17) |
| C7B H7B1 0.9700 | C3B H3B1 0.9700 |
| C7B H7B2 0.9700 | C3B H3B2 0.9700 |
| C6A C5A 1.465(14) | C2A C1A 1.544(15) |
| C6A C1A 1.540(13) | C2A H2A1 0.9700 |
| C6A H6A 0.9800 | C2A H2A2 0.9700 |
| C6B C5B 1.463(18) | C2B C1B 1.554(18) |
| C6B C1B 1.559(15) | C2B H2B1 0.9700 |
| C6B H6B 0.9800 | C2B H2B2 0.9700 |
| C5A C14A 1.378(15) | C1A C12A 1.529(14) |
| C5A C4A 1.472(18) | C1A C13A 1.536(14) |
| C5B C14B 1.37(2) | C1B C12B 1.467(16) |
| C5B C4B 1.41(2) | |

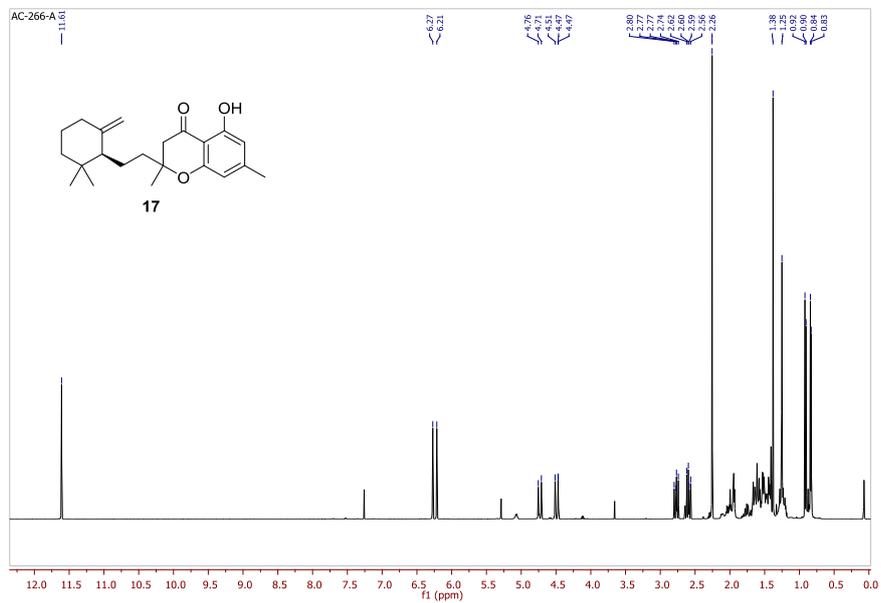
Tabla S9: Ángulos de enlace (°) de 64a

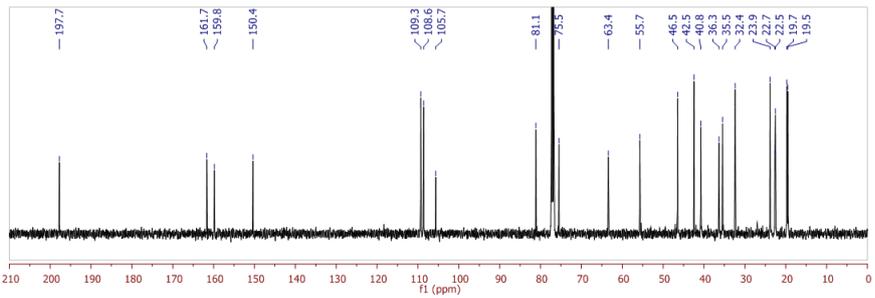
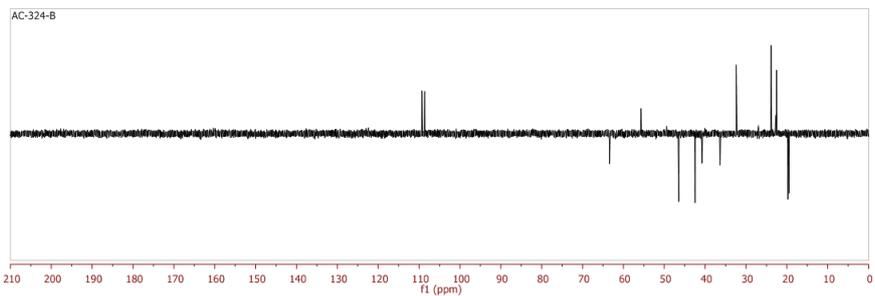
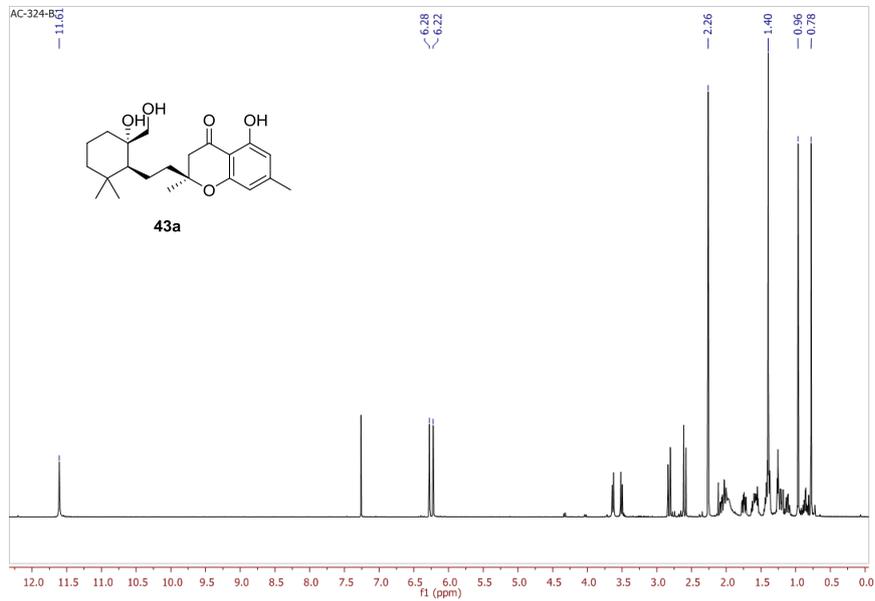
| | |
|--------------------------|--------------------------|
| O1A Si1A C23A 111.1(5) | C18A C19A C20A 121.5(11) |
| O1A Si1A C25A 103.2(5) | C18A C19A H19A 119.3 |
| C23A Si1A C25A 113.7(7) | C20A C19A H19A 119.3 |
| O1A Si1A C24A 107.9(5) | C20B C19B C18B 122.1(10) |
| C23A Si1A C24A 108.6(8) | C20B C19B H19B 118.9 |
| C25A Si1A C24A 112.1(6) | C18B C19B H19B 118.9 |
| O1B Si1B C25B 103.4(4) | O2A C20A C19A 125.8(12) |
| O1B Si1B C23B 109.6(5) | O2A C20A C21A 116.2(12) |
| C25B Si1B C23B 111.6(6) | C19A C20A C21A 118.0(11) |
| O1B Si1B C24B 109.5(5) | C19B C20B O2B 125.6(11) |
| C25B Si1B C24B 112.9(5) | C19B C20B C21B 119.1(11) |
| C23B Si1B C24B 109.6(6) | O2B C20B C21B 115.3(11) |
| C28A C25A C27A 106.6(11) | O4A C21A C16A 126.8(10) |
| C28A C25A C26A 108.4(12) | O4A C21A C20A 114.5(11) |
| C27A C25A C26A 110.3(9) | C16A C21A C20A 118.7(11) |
| C28A C25A Si1A 109.0(8) | O4B C21B C16B 124.4(11) |
| C27A C25A Si1A 112.1(9) | O4B C21B C20B 116.6(12) |
| C26A C25A Si1A 110.3(10) | C16B C21B C20B 118.9(10) |
| C26B C25B C27B 110.3(10) | C17A C16A C21A 122.1(11) |
| C26B C25B C28B 109.0(11) | C17A C16A C11A 121.8(12) |
| C27B C25B C28B 105.8(9) | C21A C16A C11A 116.1(11) |
| C26B C25B Si1B 110.9(8) | C21B C16B C17B 120.5(10) |
| C27B C25B Si1B 111.9(8) | C21B C16B C11B 118.1(12) |
| C28B C25B Si1B 108.7(8) | C17B C16B C11B 121.3(11) |
| C17A C18A C19A 121.3(11) | C18A C17A C16A 118.3(11) |
| C17A C18A O1A 119.9(11) | C18A C17A H17A 120.9 |
| C19A C18A O1A 118.8(12) | C16A C17A H17A 120.9 |
| C17B C18B O1B 120.8(11) | C18B C17B C16B 121.0(10) |
| C17B C18B C19B 118.3(10) | C18B C17B H17B 119.5 |
| O1B C18B C19B 120.9(11) | C16B C17B H17B 119.5 |

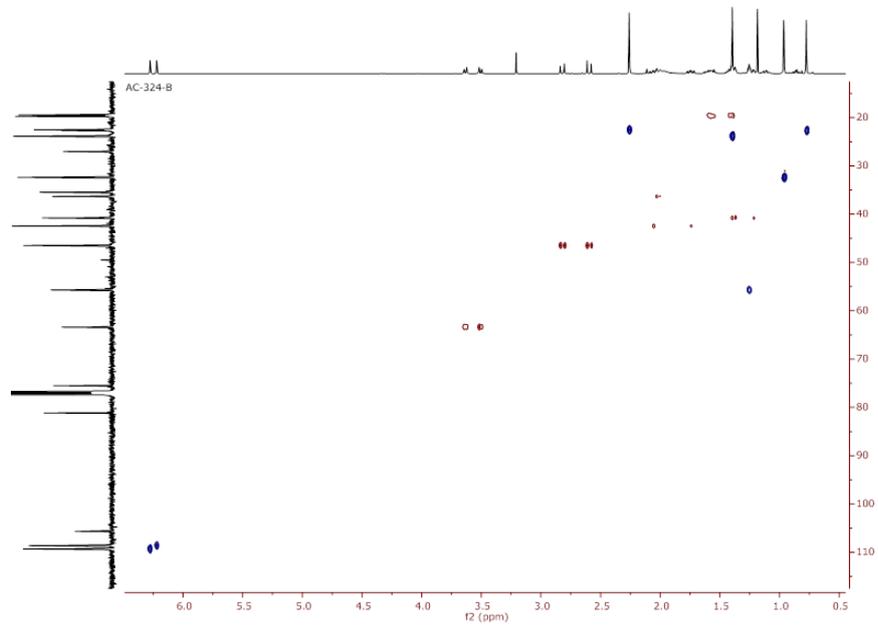
O4A C9A C10A 109.2(8)
O4A C9A C8A 103.4(8)
C10A C9A C8A 112.9(9)
O4A C9A C15A 106.7(8)
C10A C9A C15A 111.9(9)
C8A C9A C15A 112.1(9)
O4B C9B C10B 110.0(8)
O4B C9B C8B 104.4(8)
C10B C9B C8B 114.3(9)
O4B C9B C15B 107.7(8)
C10B C9B C15B 110.3(9)
C8B C9B C15B 109.9(8)
C9A C10A C11A 110.0(9)
H10A C10A H10B 108.2
C9B C10B C11B 111.1(9)
O3A C11A C16A 123.7(12)
O3A C11A C10A 119.9(11)
C16A C11A C10A 116.3(11)
O3B C11B C16B 120.8(11)
O3B C11B C10B 123.8(11)
C16B C11B C10B 115.4(11)
C9A C8A C7A 115.2(8)
C7B C8B C9B 116.8(9)
H8B1 C8B H8B2 107.3
C8A C7A C6A 112.4(8)
C6B C7B C8B 118.1(10)
C5A C6A C1A 110.3(10)
C5A C6A C7A 110.5(9)
C1A C6A C7A 112.4(9)
C5B C6B C7B 111.9(12)
C5B C6B C1B 110.0(11)
C7B C6B C1B 117.0(11)
C14A C5A C6A 119.5(15)
C14A C5A C4A 123.2(15)
C6A C5A C4A 117.1(13)
C14B C5B C4B 122(2)
C14B C5B C6B 120(2)
C4B C5B C6B 118.0(19)
C5A C4A C3A 108.8(11)
C5B C4B C3B 103.0(14)
C2A C3A C4A 112.0(12)
C2B C3B C4B 111.5(14)
H3B1 C3B H3B2 108.0
C3A C2A C1A 113.7(11)
H2A1 C2A H2A2 107.7
C3B C2B C1B 109.7(13)
H2B1 C2B H2B2 108.2
C12A C1A C13A 106.1(10)
C12A C1A C6A 111.9(10)
C13A C1A C6A 108.6(10)
C12A C1A C2A 111.9(12)
C13A C1A C2A 109.9(10)
C6A C1A C2A 108.4(9)
C12B C1B C2B 110.5(17)
C12B C1B C6B 110.2(12)
C2B C1B C6B 106.2(10)
C12B C1B C13B 112.2(12)
C2B C1B C13B 109.4(11)
C6B C1B C13B 108.2(13)
C18A O1A Si1A 127.3(6)
C18B O1B Si1B 125.5(6)
C20A O2A C22A 117.2(9)
C20B O2B C22B 118.6(8)
C21A O4A C9A 115.6(8)
C21B O4B C9B 117.5(8)

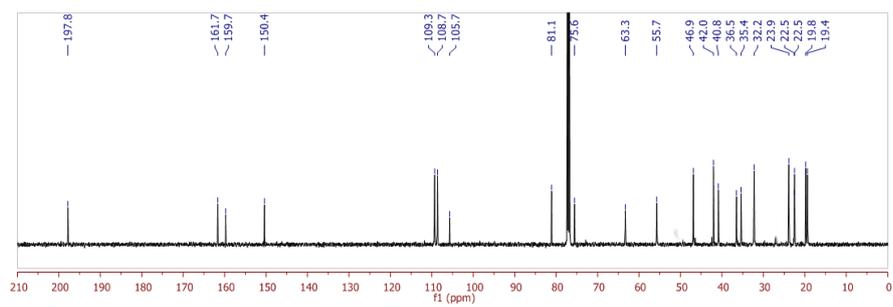
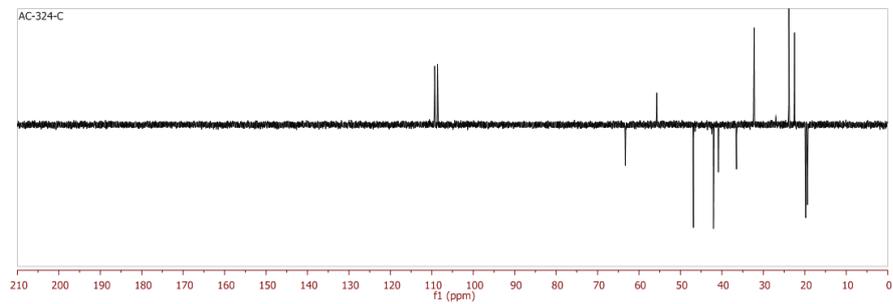
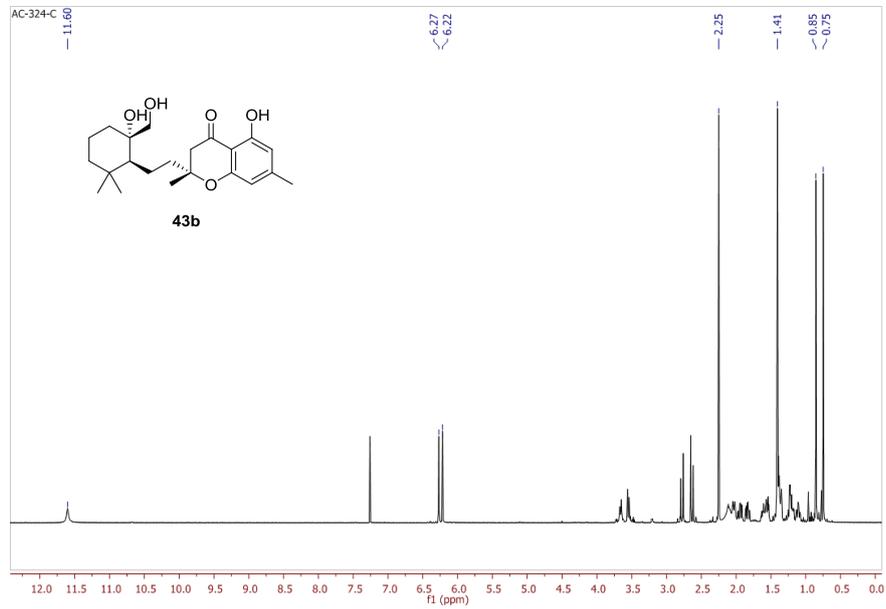
V.12- Copias de los espectros de RMN

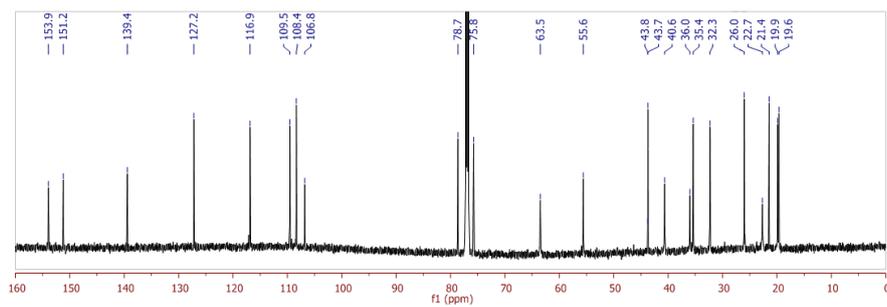
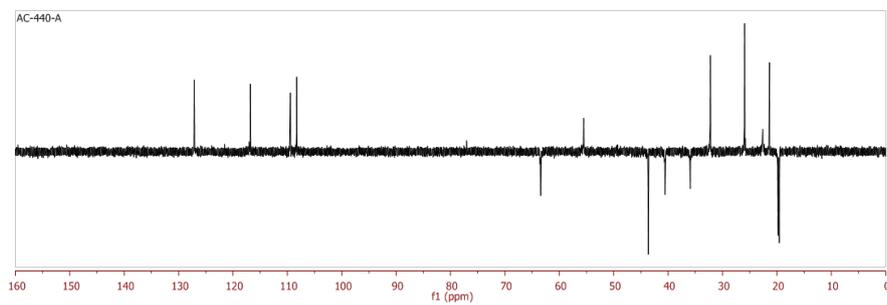
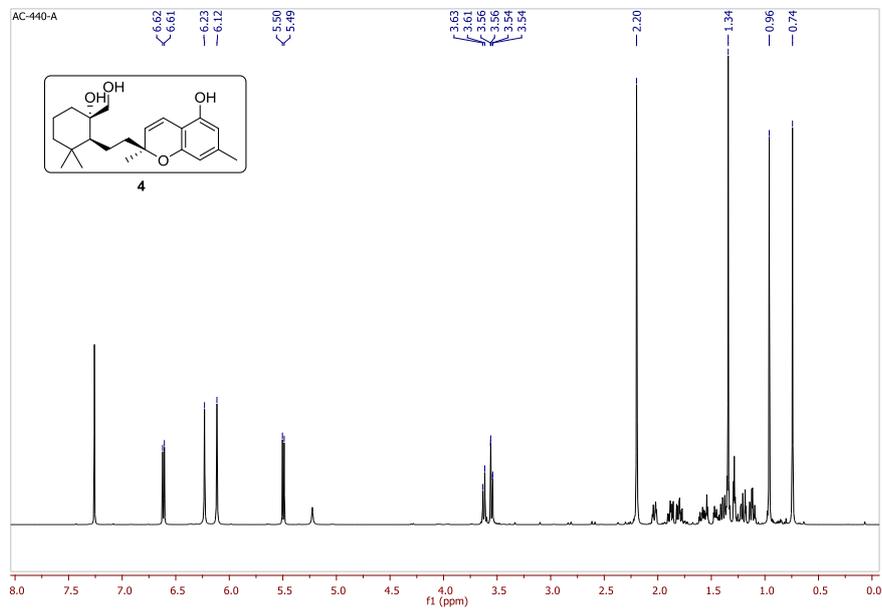


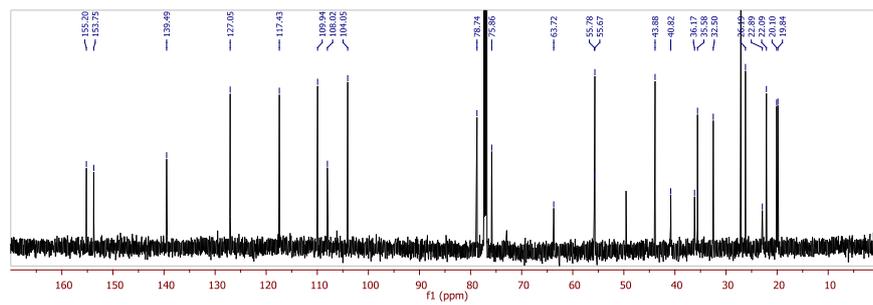
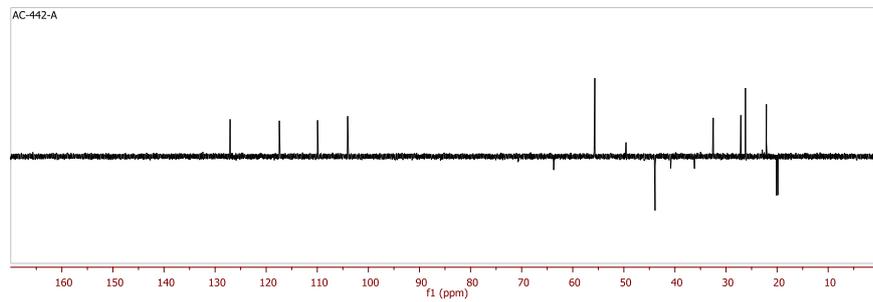
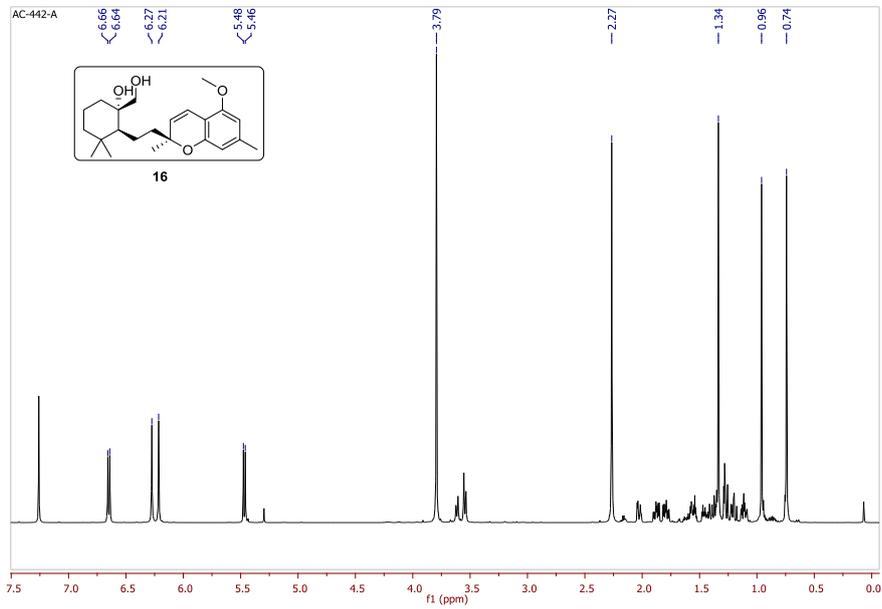


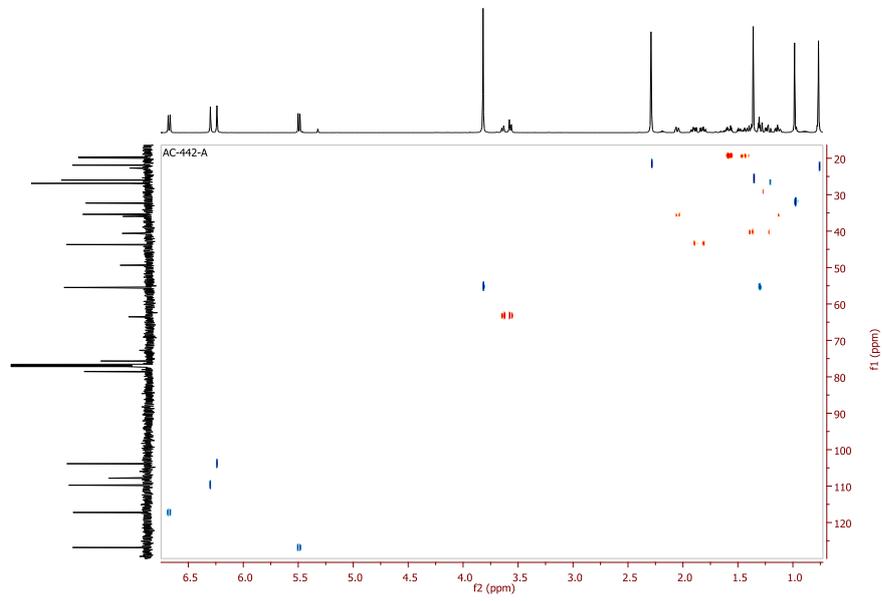


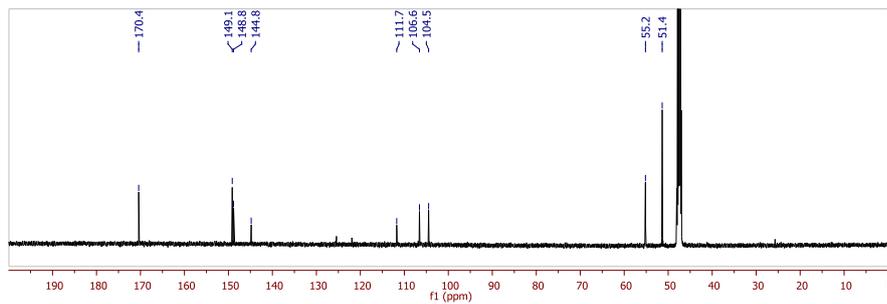
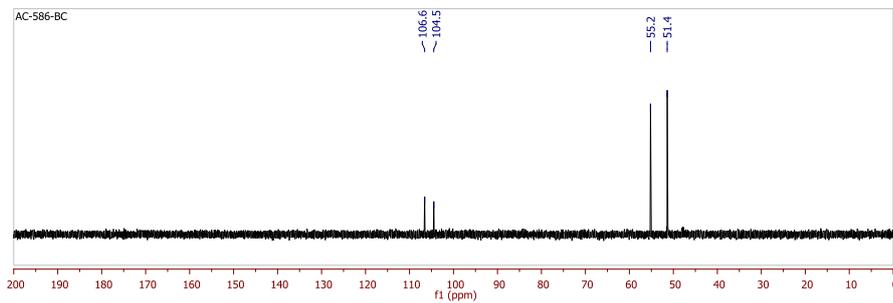
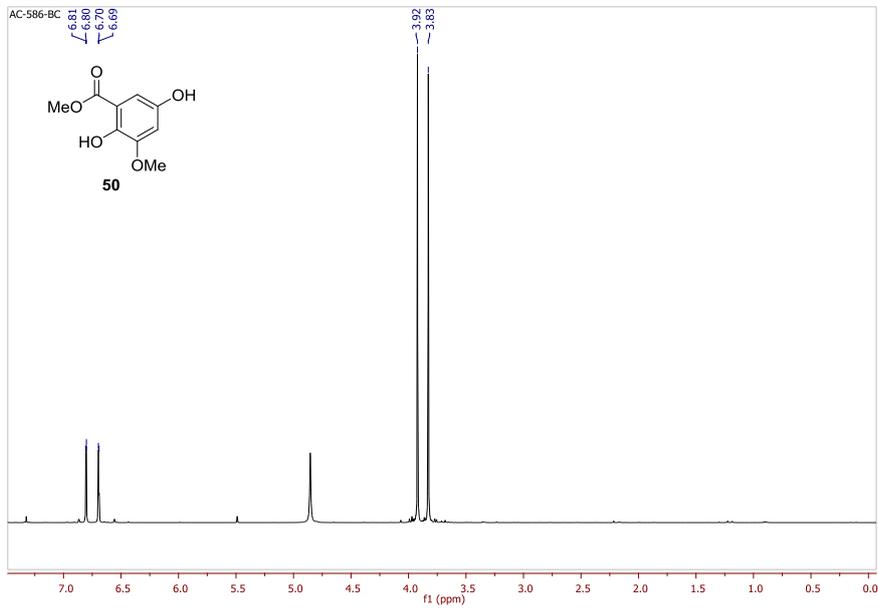


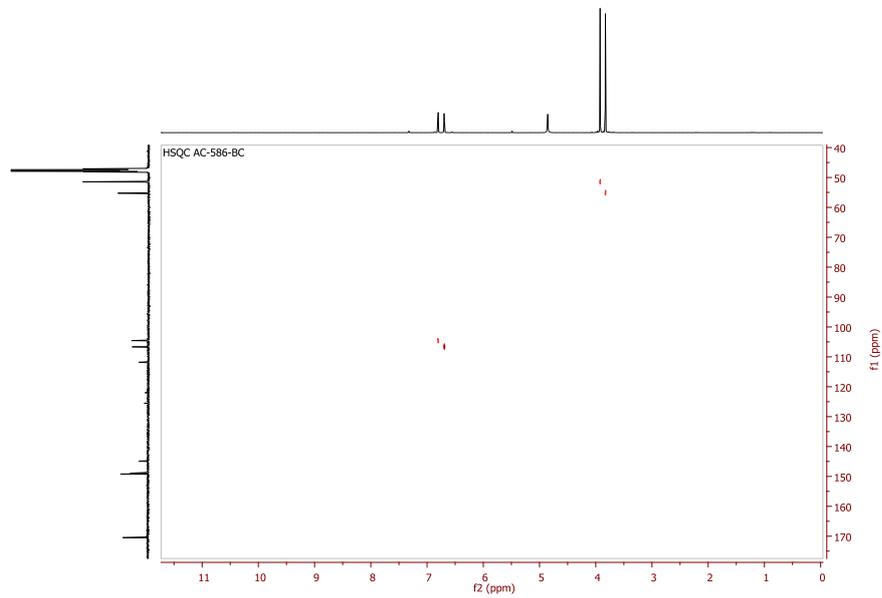


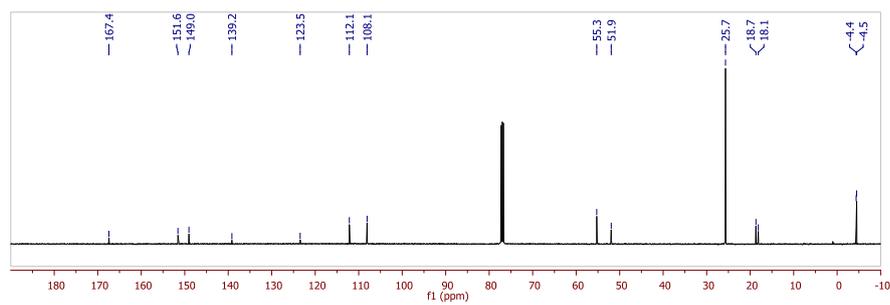
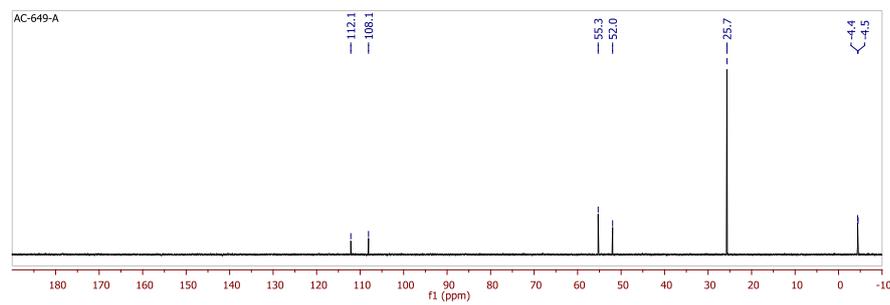
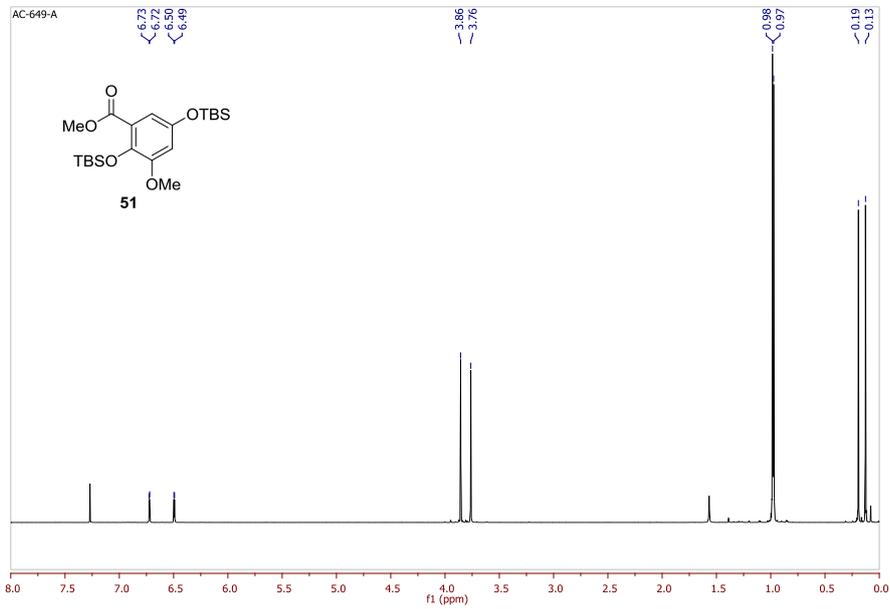


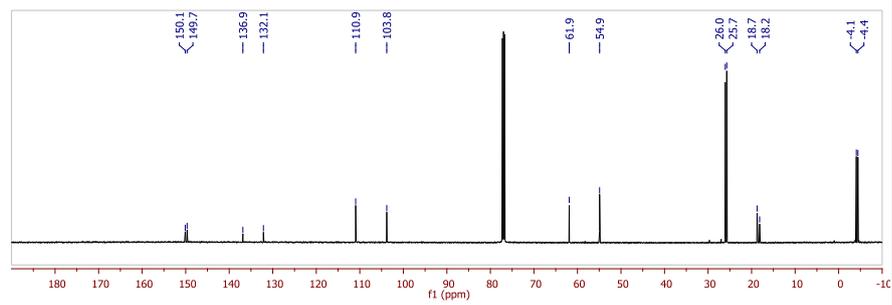
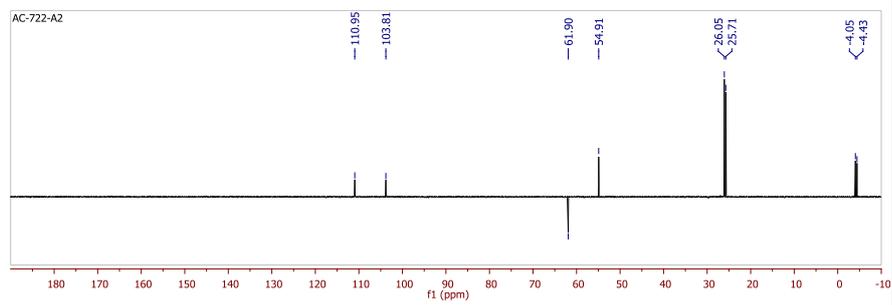
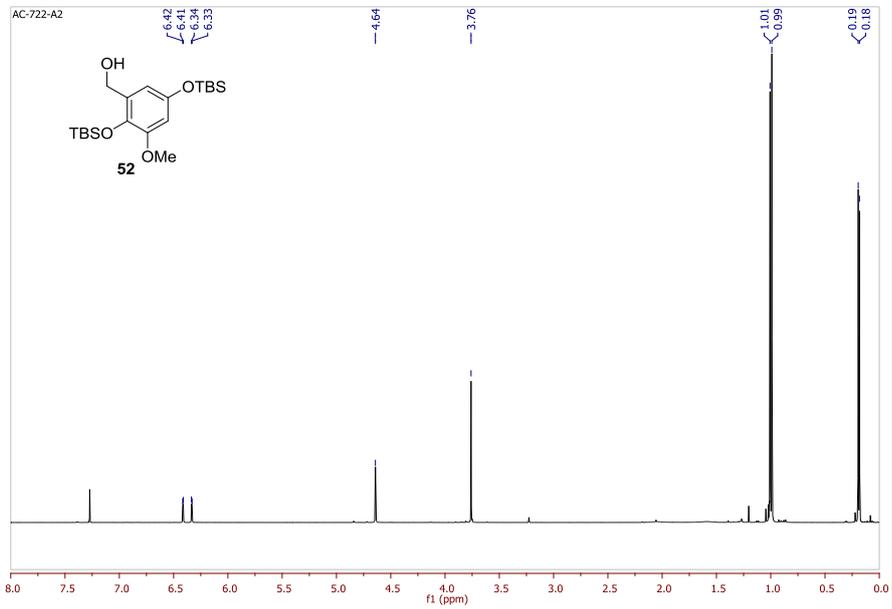


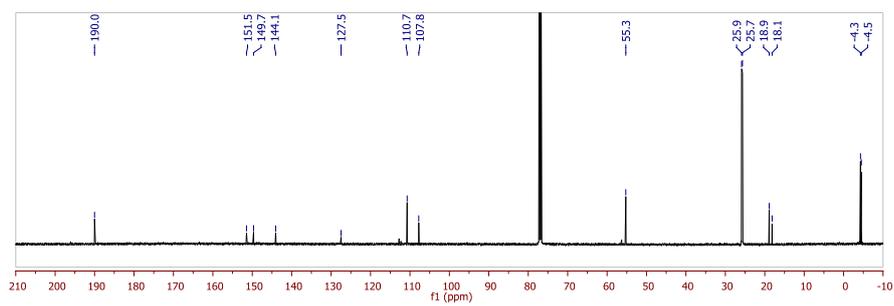
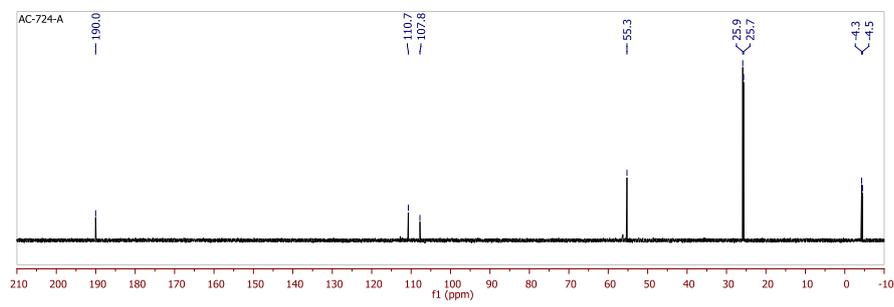
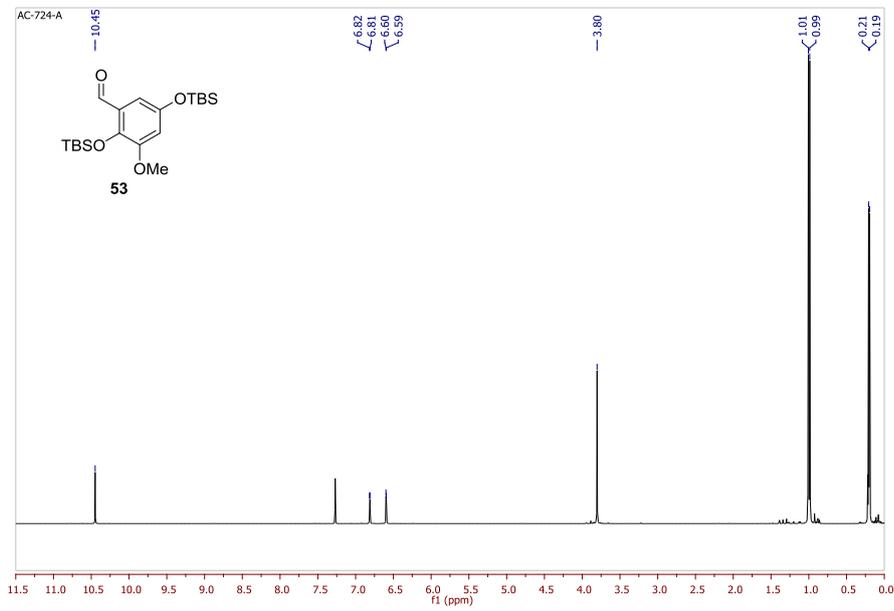


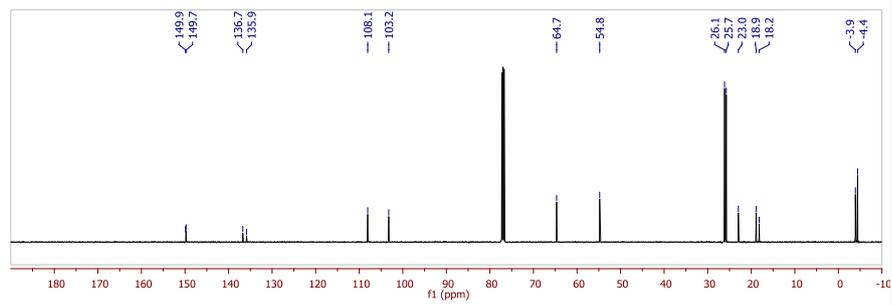
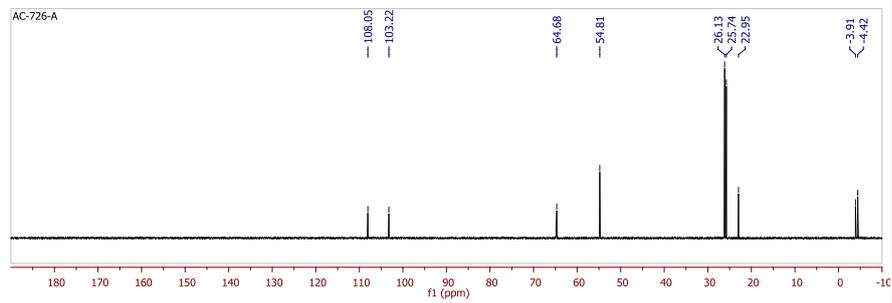
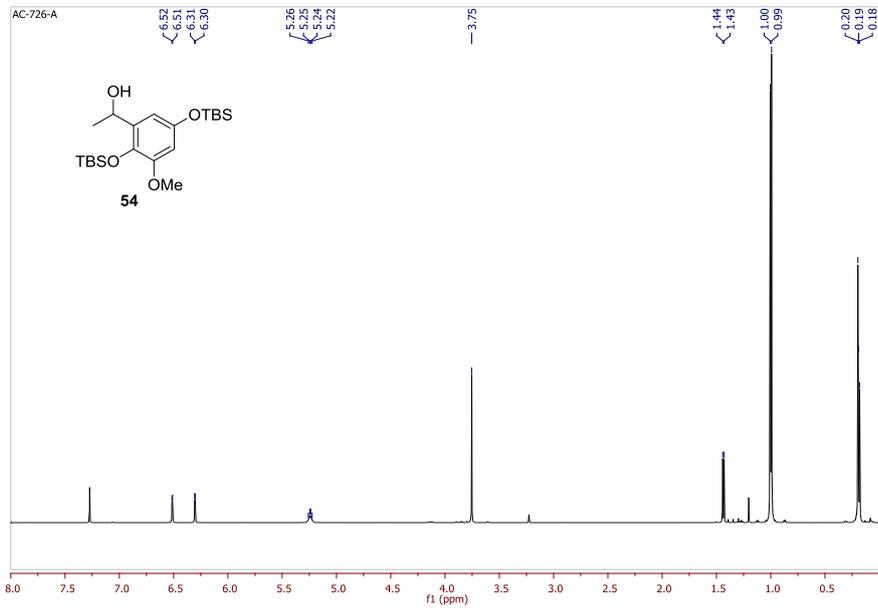


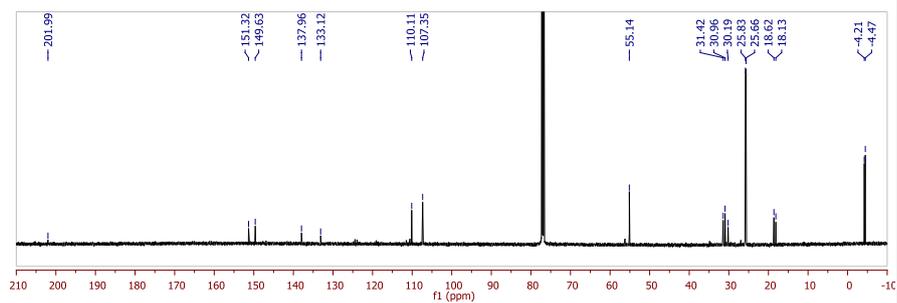
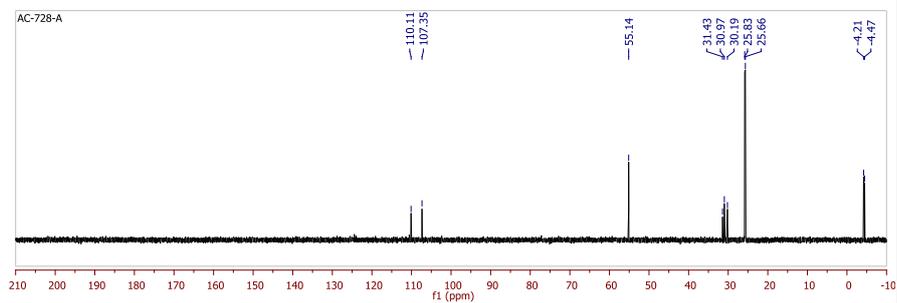
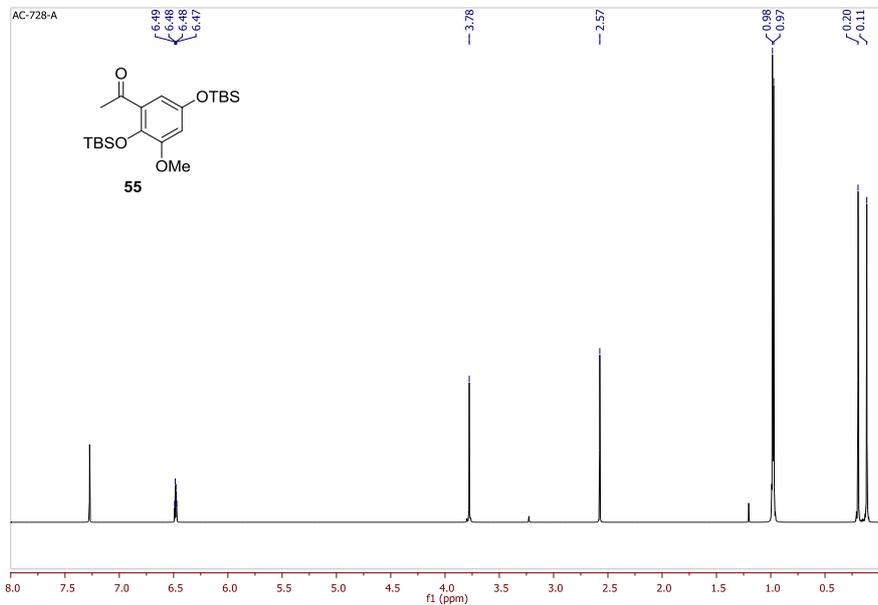


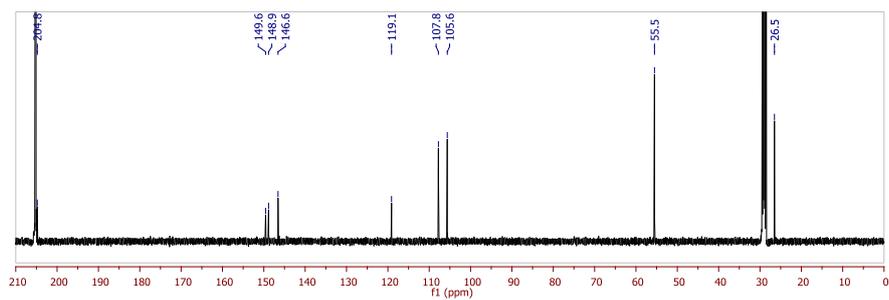
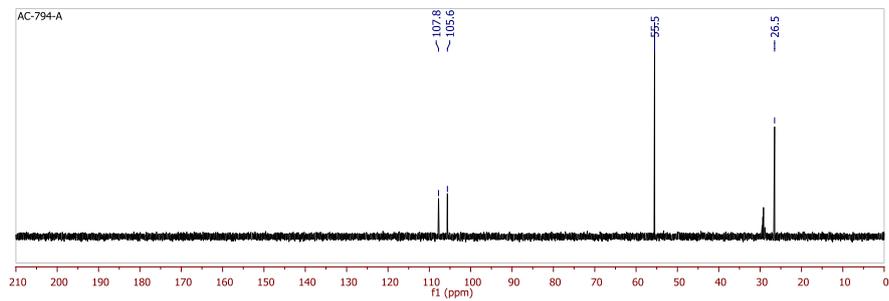
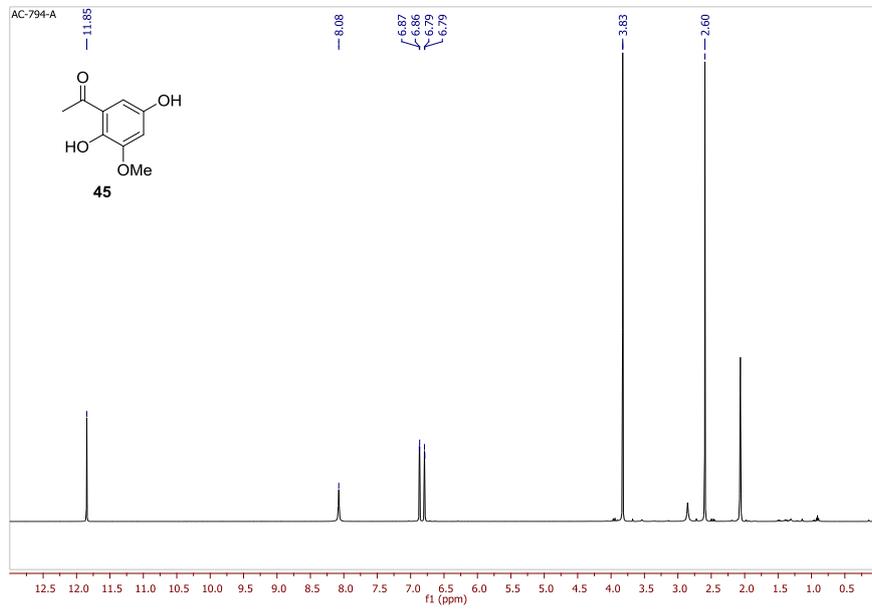


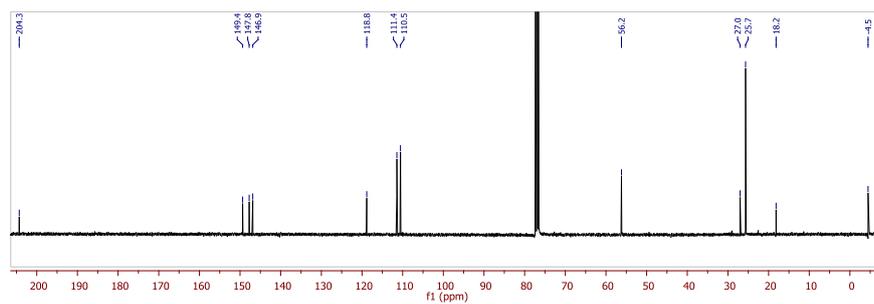
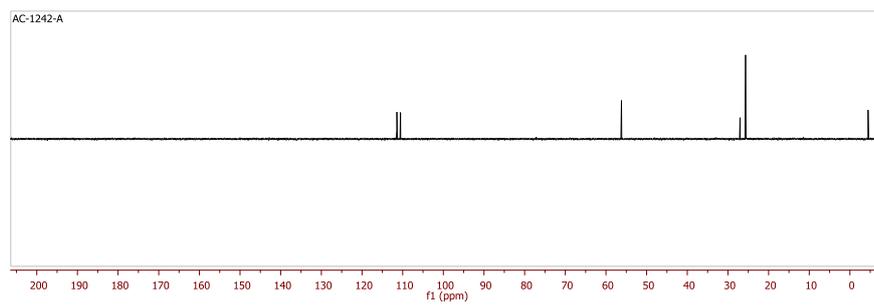
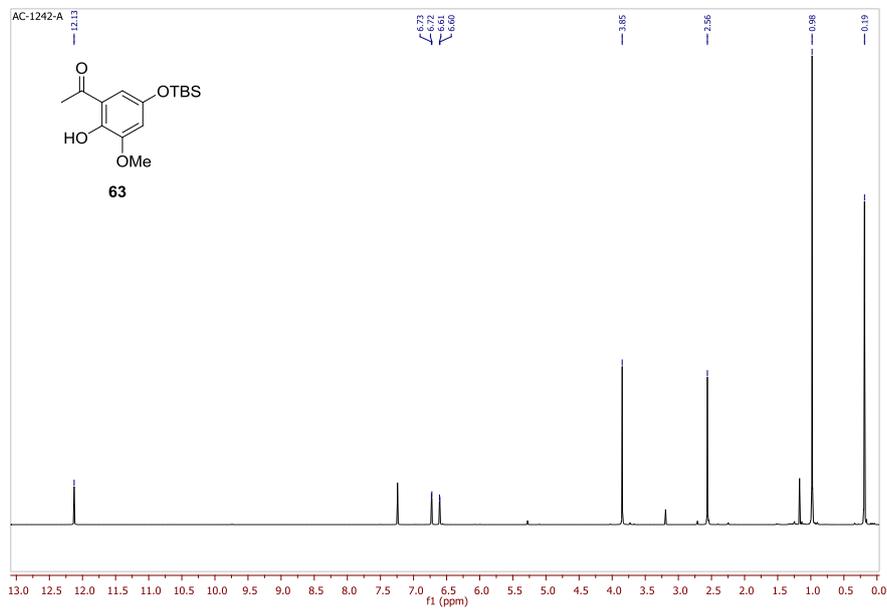


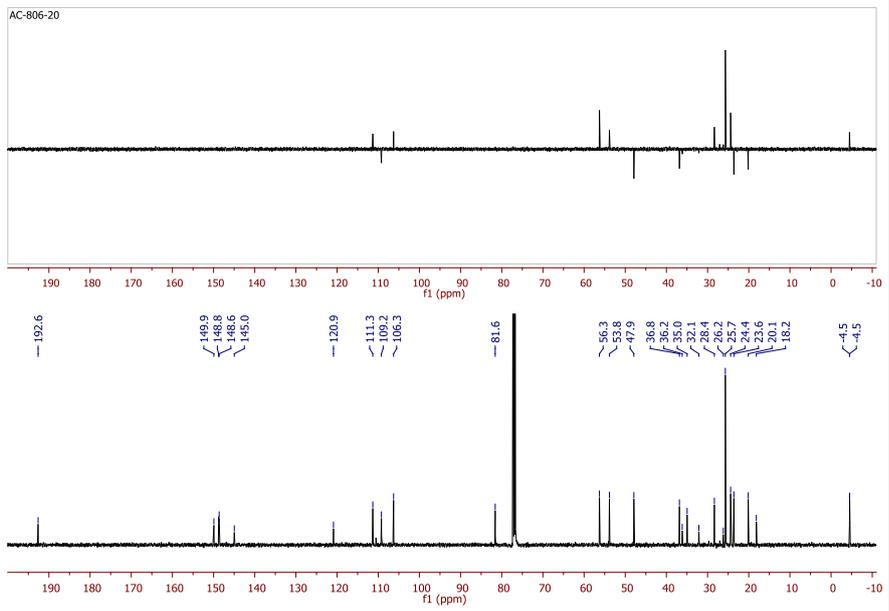
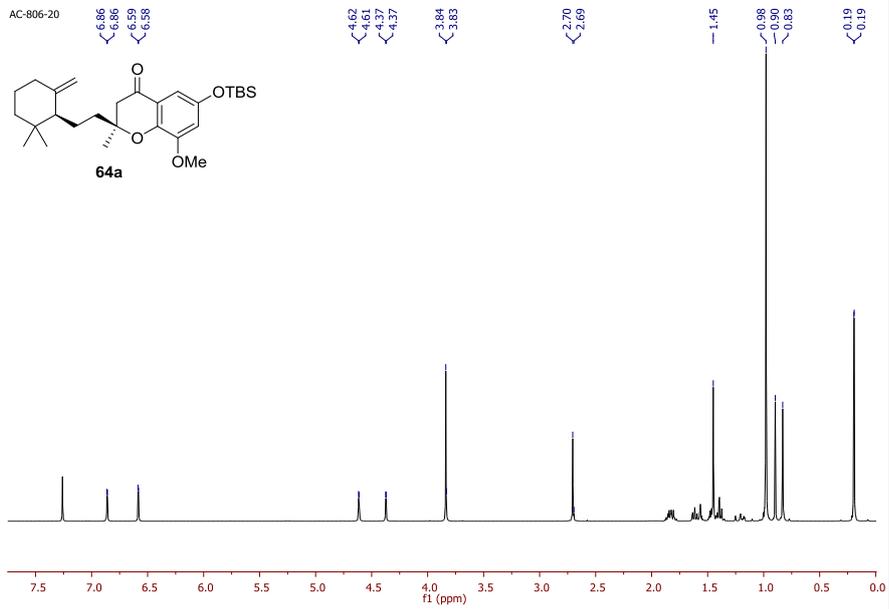


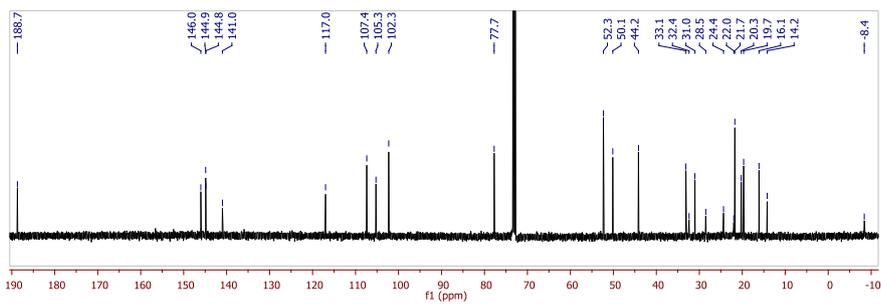
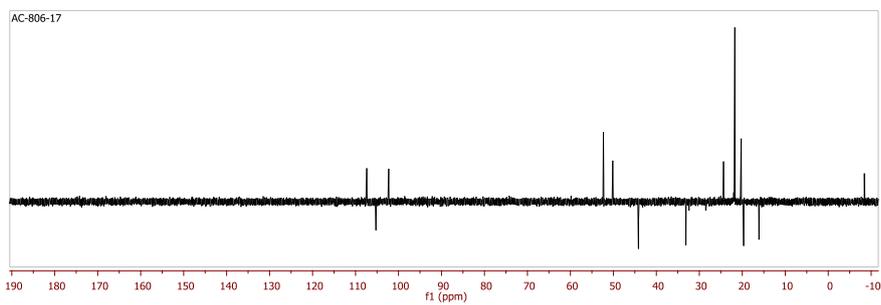
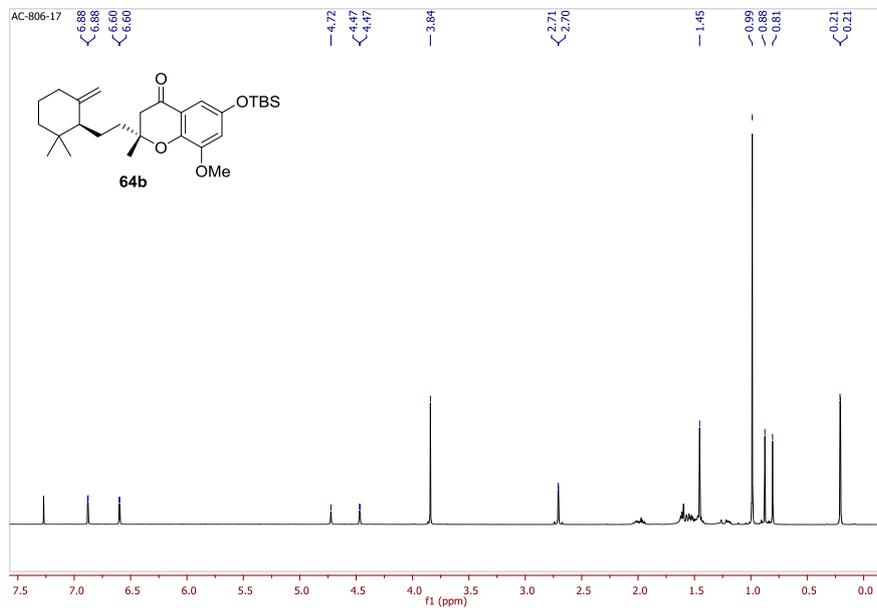


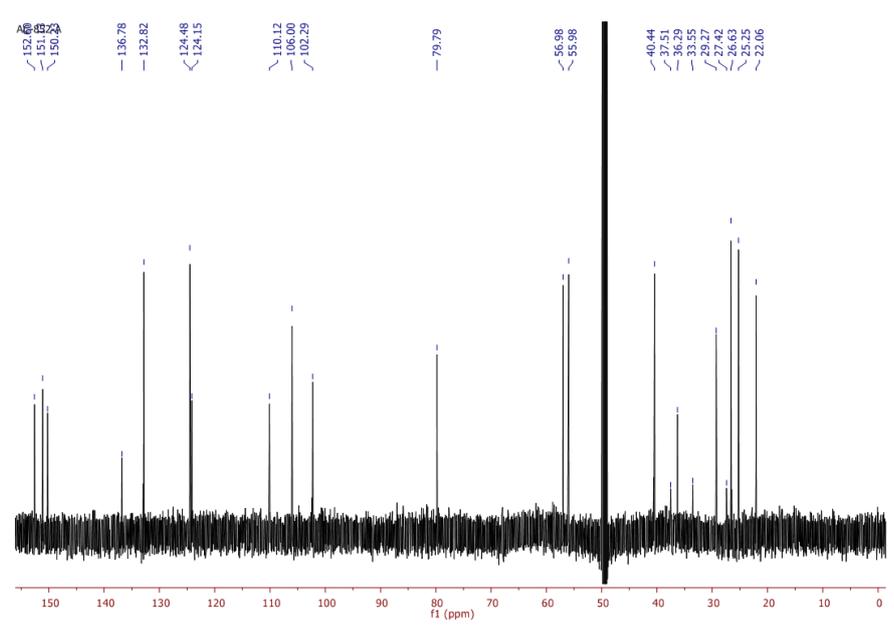
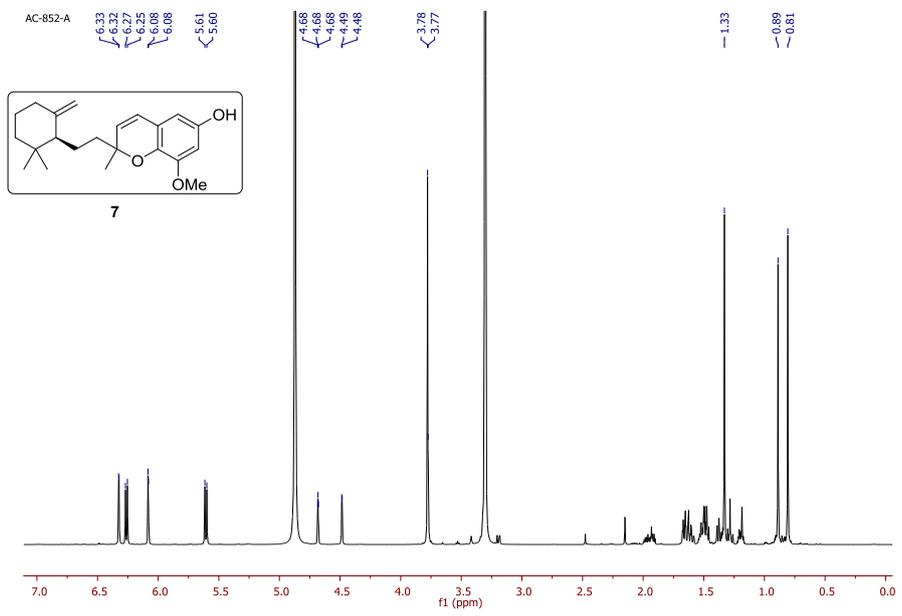


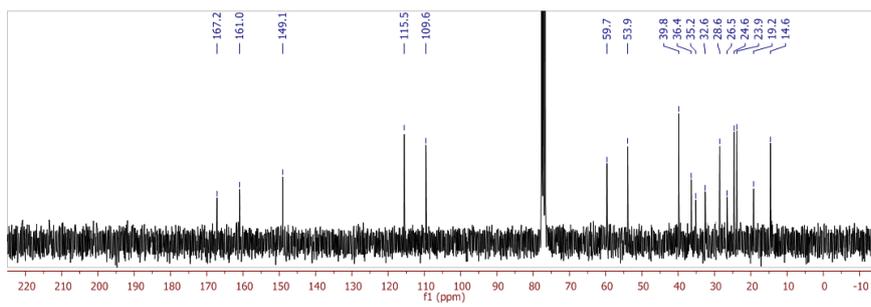
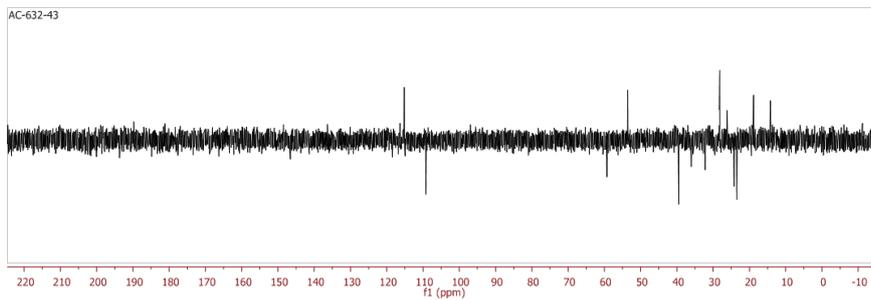
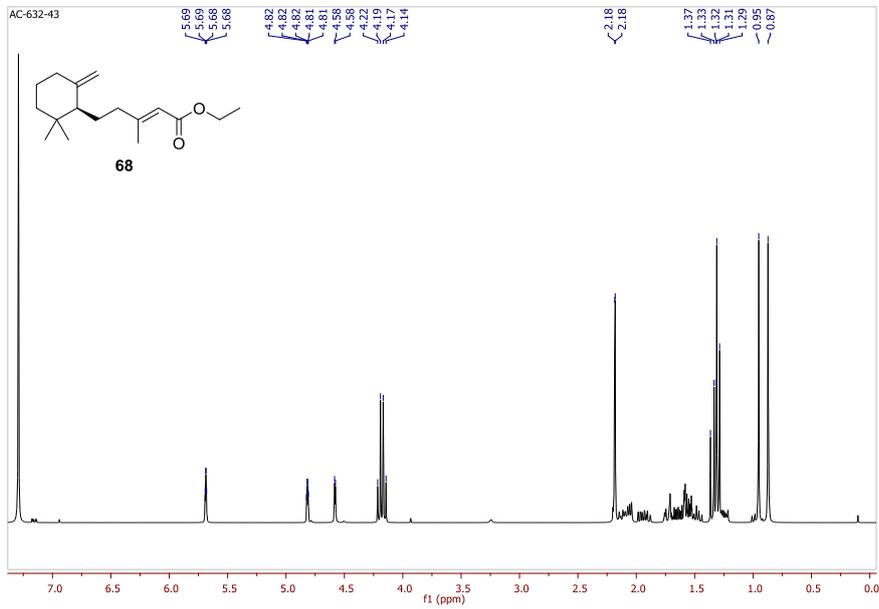


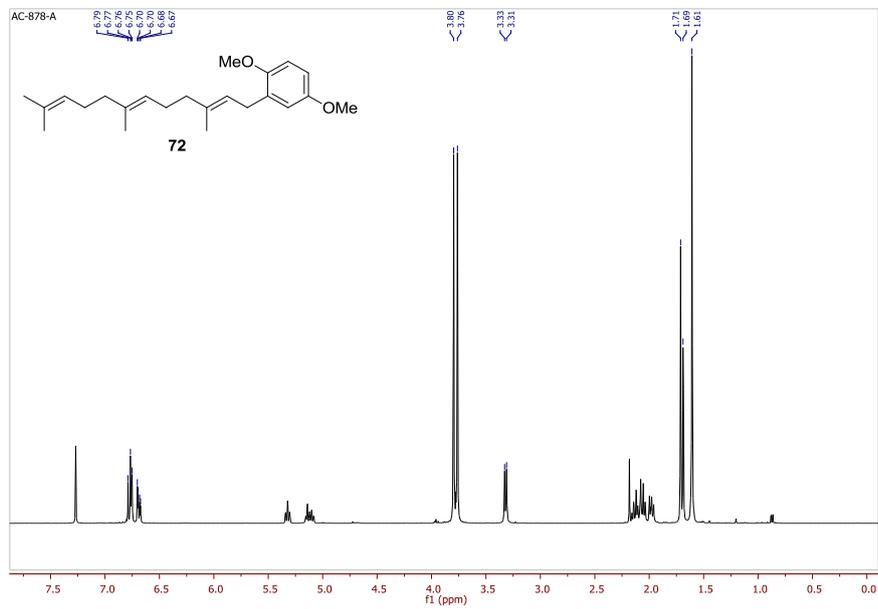


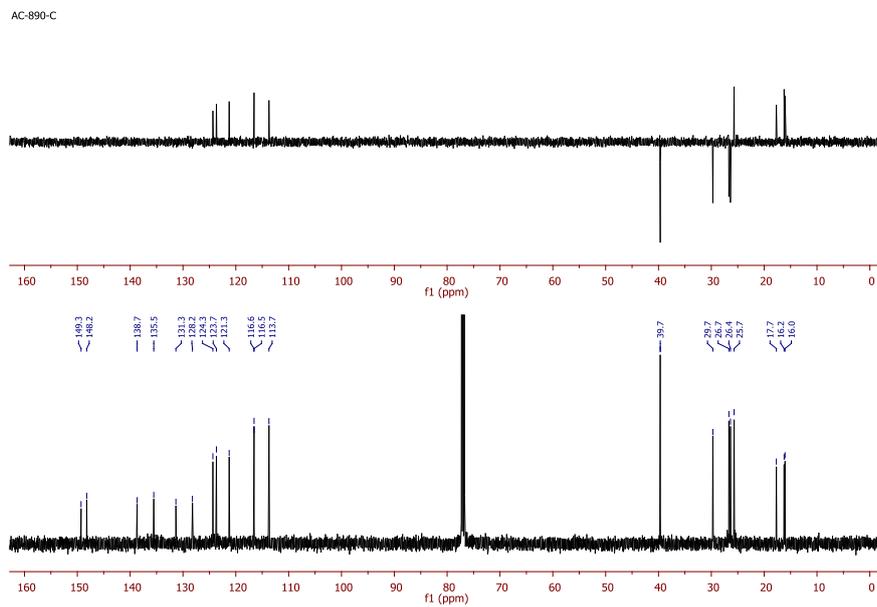
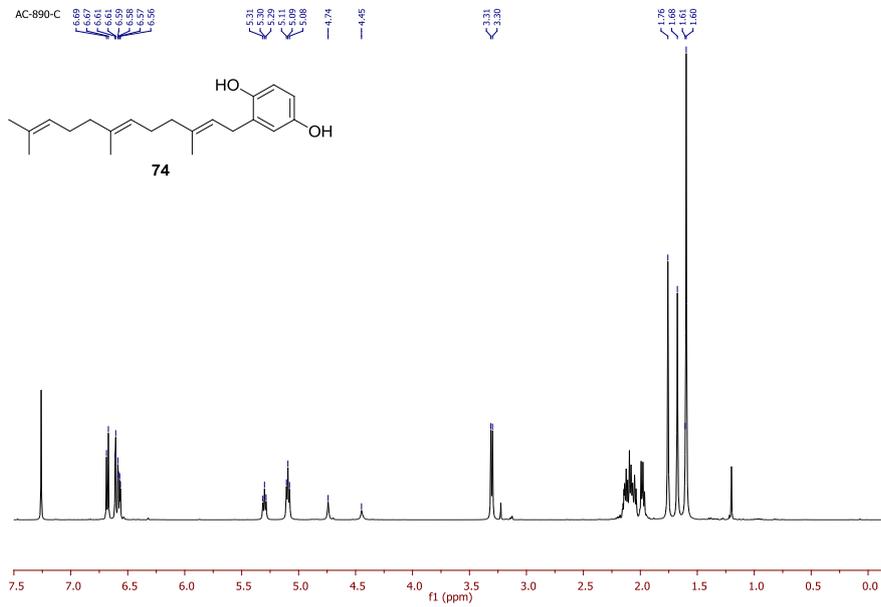


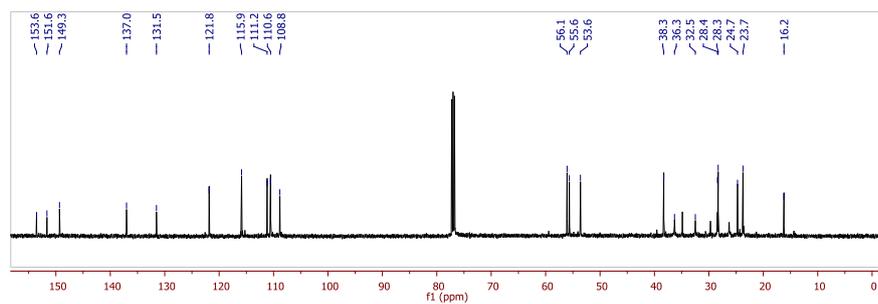
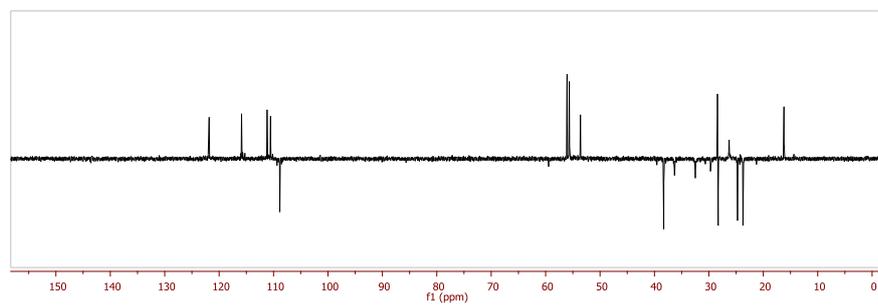
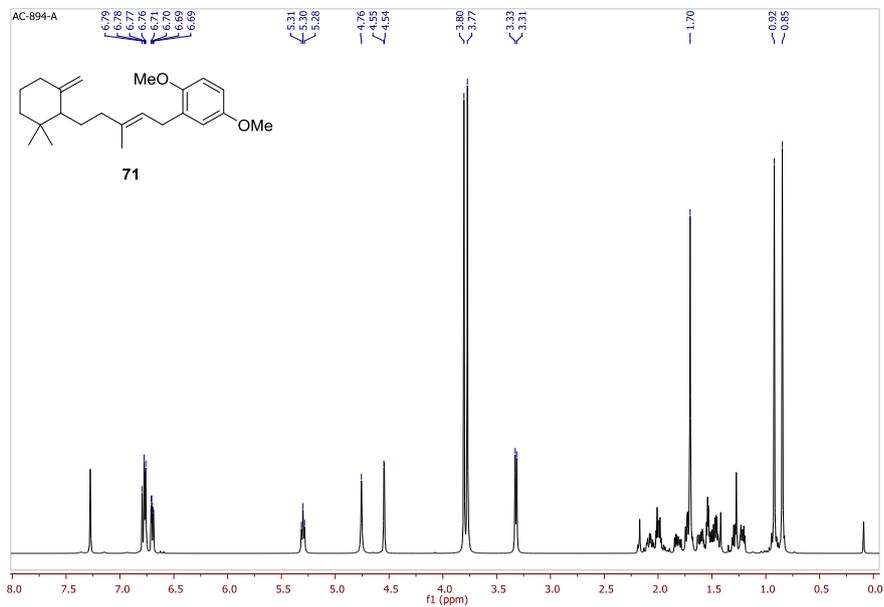


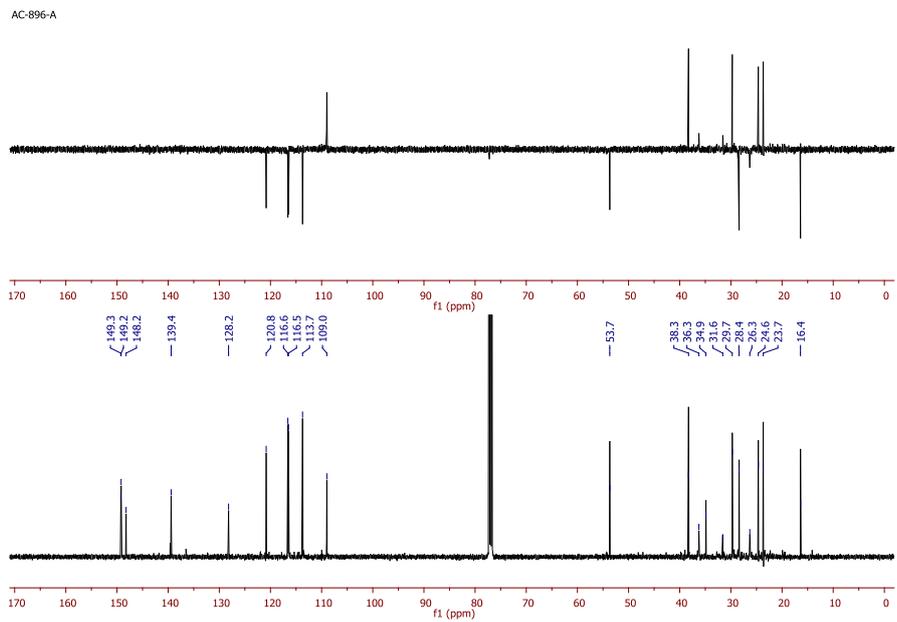
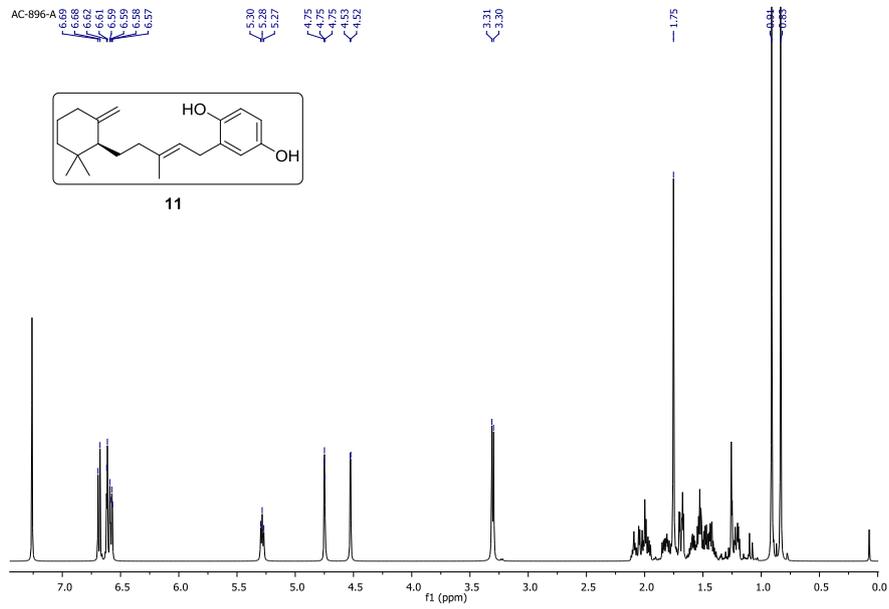


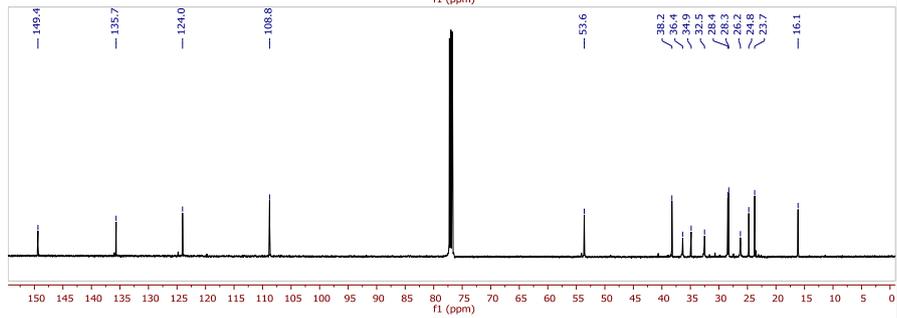
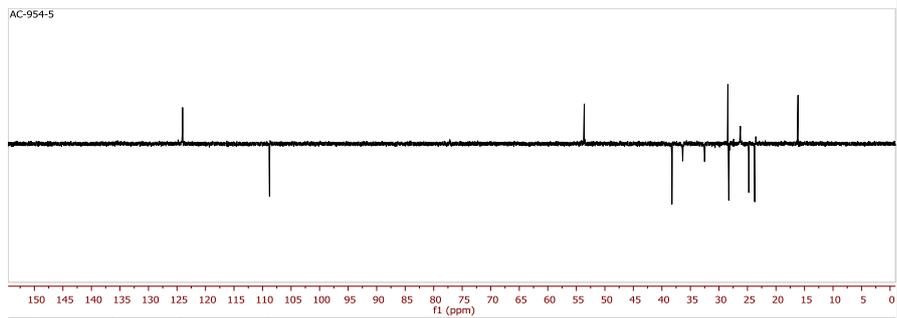
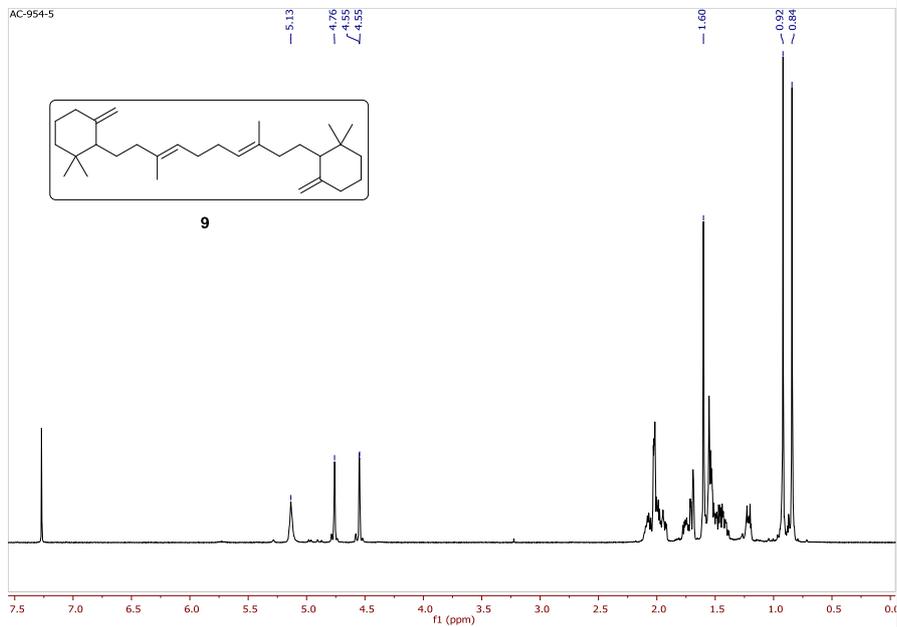


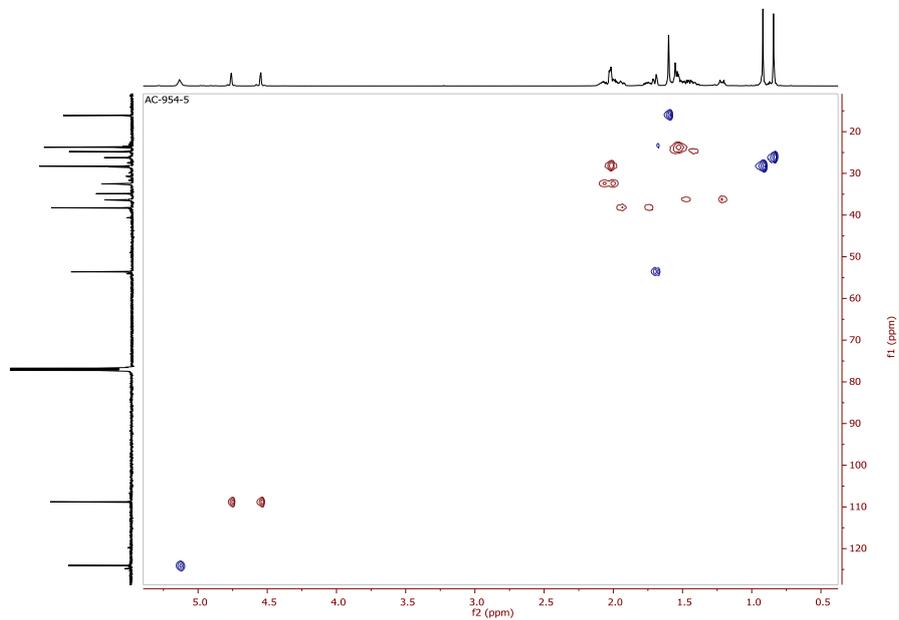




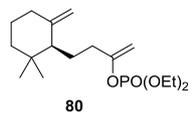






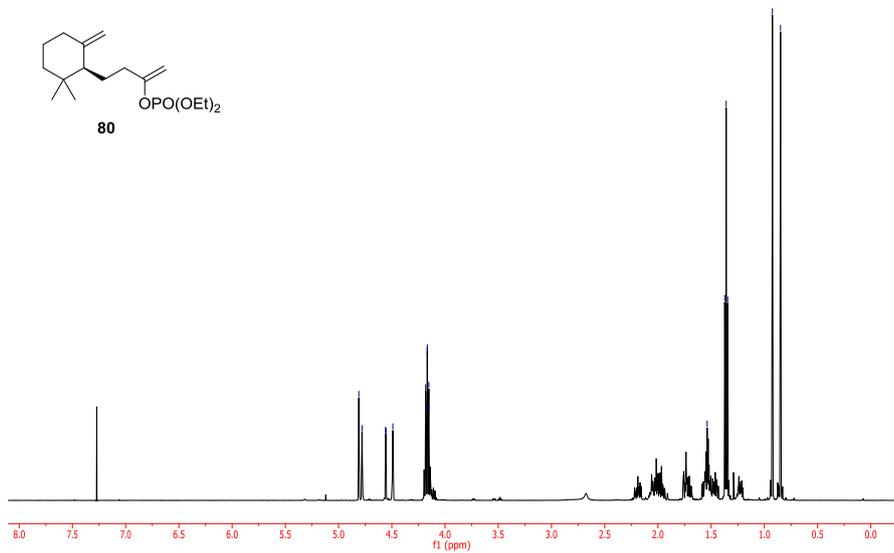


13-21957_jose-392B_500



4.81
4.78
4.56
4.55
4.49
4.18
4.17
4.15
4.15

1.54
1.37
1.36
1.34
0.92
0.85



DEPT_01

109.34

96.63

96.59

64.20

64.14

53.19

33.16

33.11

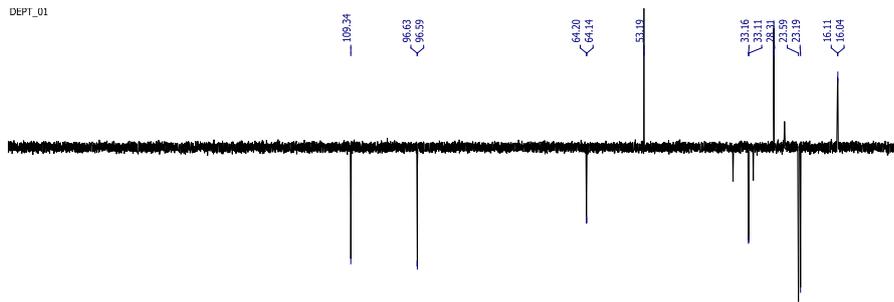
33.11

23.19

23.19

16.11

16.04



CARBON_01

156.17

156.08

148.72

109.34

96.63

96.59

77.32 cd03

77.00 cd03

76.68 cd03

64.20

64.14

53.19

36.12

34.81

33.16

33.11

33.11

32.25

32.25

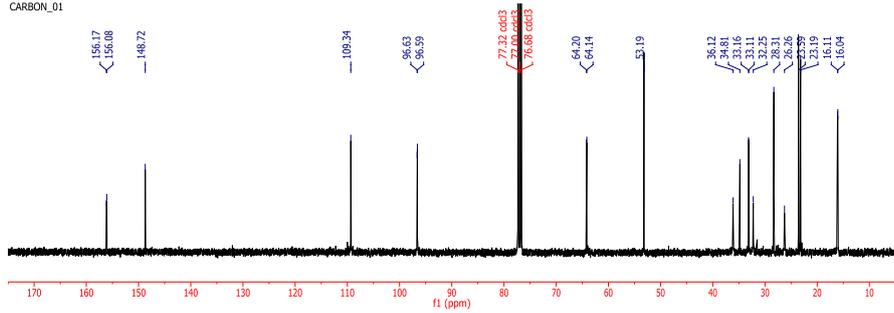
26.26

23.19

23.19

16.11

16.04



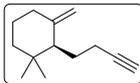
proton

4.80
4.60
4.60

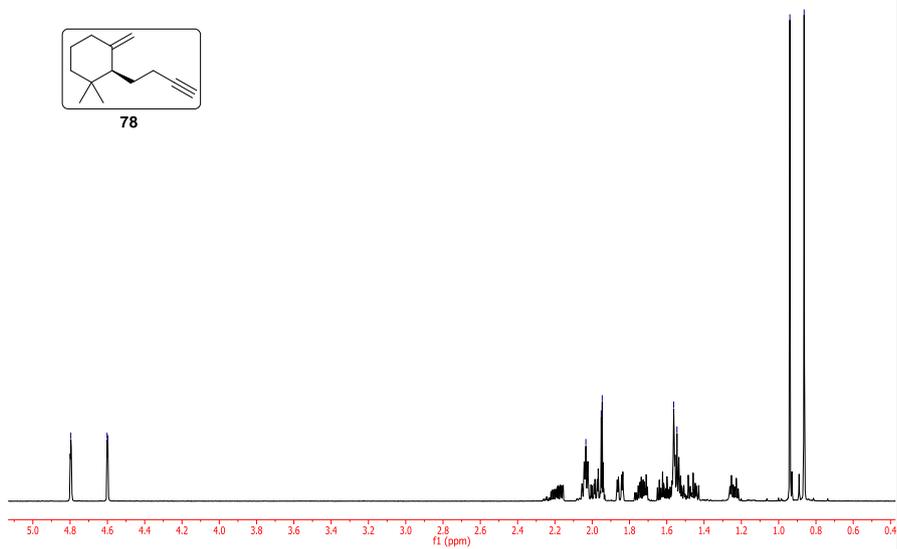
2.03
1.95
1.95

1.56
1.35

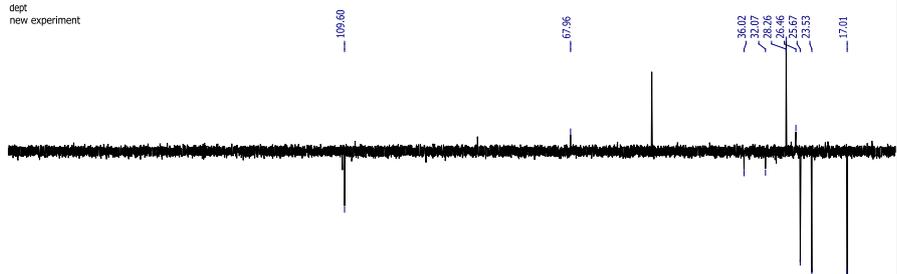
0.94
0.86



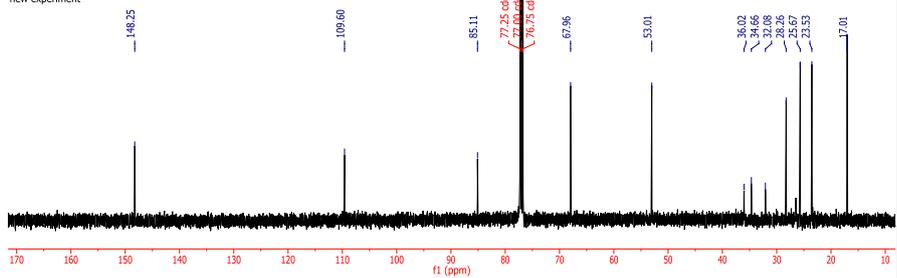
78

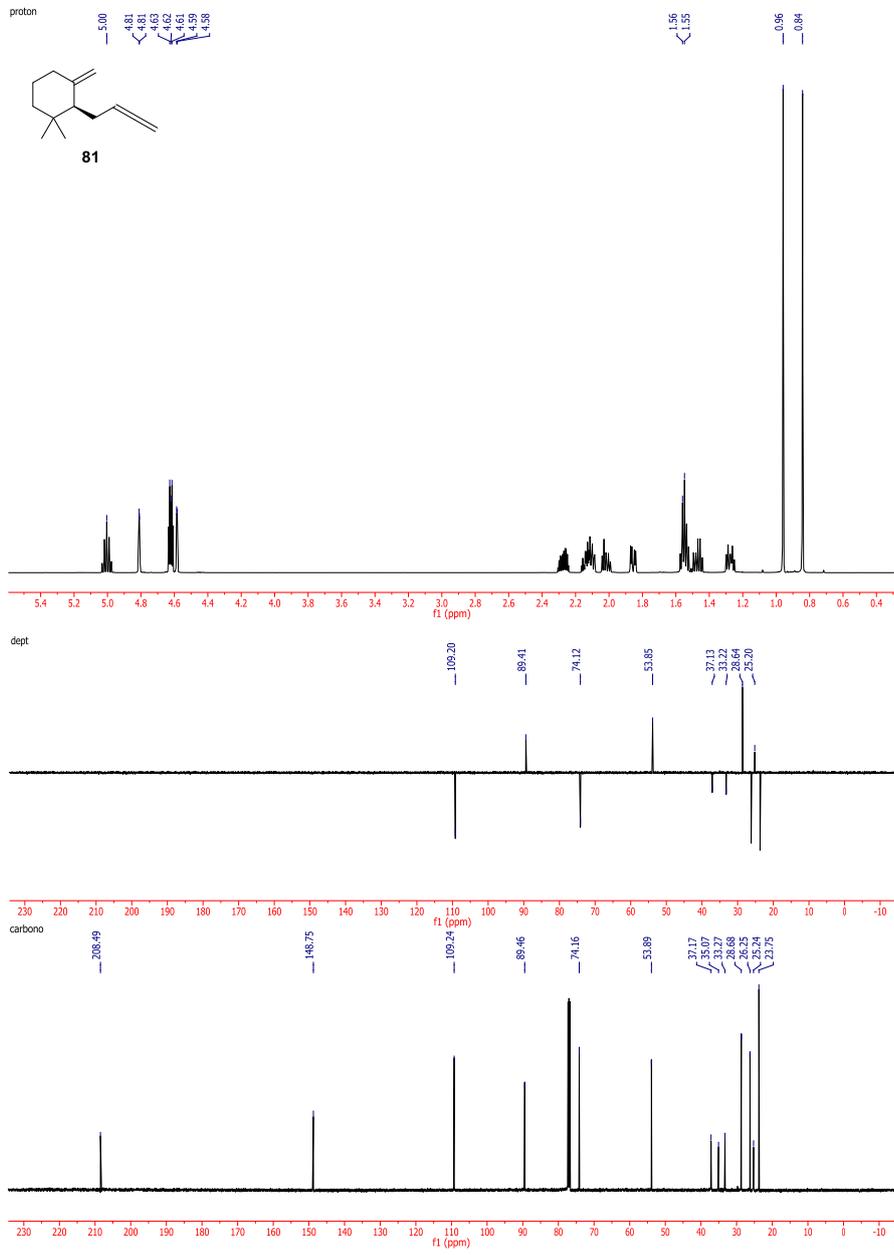


dept
new experiment

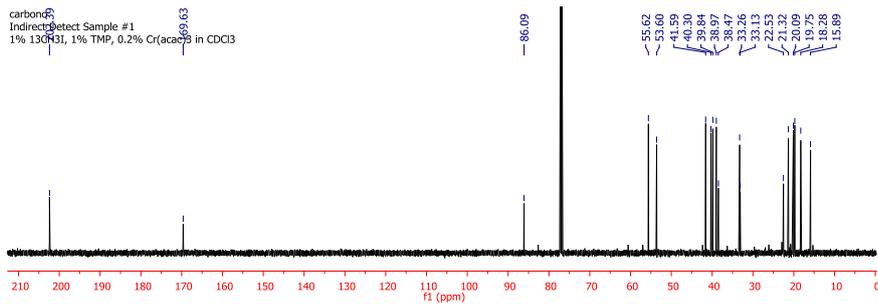
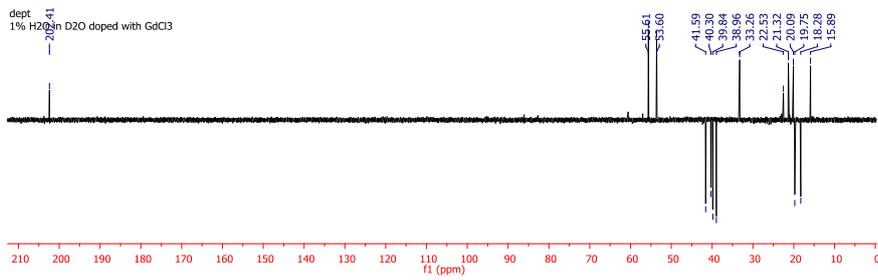
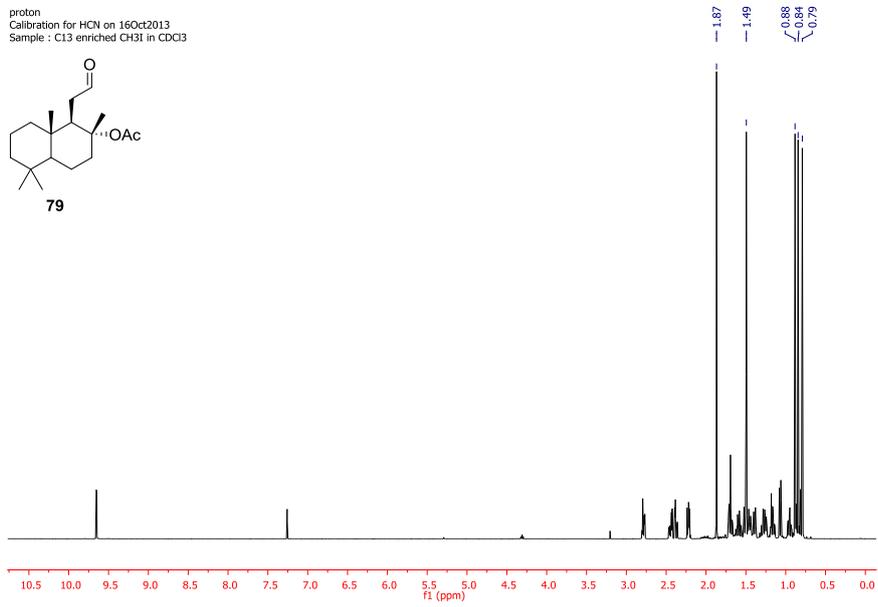
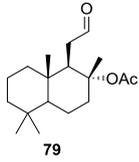


carbone
new experiment

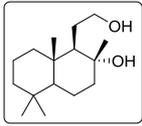




proton
Calibration for HCN on 16Oct2013
Sample : C13 enriched CH31 in CDCl3



proton



77

