

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica



***SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS A
PARTIR DE DITERPENOS LABDÁNICOS***

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor presentada por

M^a INMACULADA BARRANCO PÉREZ

Bajo la dirección de los doctores:
Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán
Rachid Chahboun Karimi

GRANADA, 2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: María Inmaculada Barranco Pérez

ISBN: 978-84-9125-738-7

URI: <http://hdl.handle.net/10481/43394>

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS A PARTIR DE
DITERPENOS LABDÁNICOS**



Los doctores Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán y Rachid Chahboun Karimi,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada "*Síntesis de compuestos bioactivos a partir de diterpenos labdánicos*" ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada **M^a INMACULADA BARRANCO PÉREZ** y autorizan su presentación

Granada, Noviembre 2015

Fdo: Maria Inmaculada Barranco Pérez

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor

La doctoranda M^a INMACULADA BARRANCO PÉREZ y los directores de la tesis ENRIQUE JOSÉ ÁLVAREZ-MANZANEDA ROLDÁN y RACHID CHAHBOUN KARIMI garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda 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, Noviembre 2015

Directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor

Doctoranda:

M^a INMACULADA BARRANCO PÉREZ

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias a una beca predoctoral otorgada por la Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo y a la financiación concedida por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto CTQ2002-03308) y la Junta de Andalucía (ayuda al grupo de investigación FQM-348 “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”).

*El mundo está en manos de
aquellos que tienen el coraje de soñar
y de correr el riesgo de vivir sus sueños.*

Paulo cohelo (el alquimista)

A Valeria, mi sueño hecho realidad.

AGRADECIMIENTOS:

Al final de un largo trabajo como es el desarrollo de una Tesis Doctoral es inevitable echar la vista atrás y hacer análisis de todas aquellas personas sin las que este trabajo no habría sido posible. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justa con ellos, expresándoles mis agradecimientos.

Debo agradecer de manera especial y sincera a mis directores de tesis:

Al Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán por haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, por su paciencia, su apoyo y confianza depositada en mí, así como por su magistral orientación, dirección y continua disposición y ayuda. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. D. Rachid Chahboun Karimi por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta Tesis. Por su paciencia, disponibilidad y generosidad para compartir su experiencia y amplios conocimientos, por su inestimable ayuda y su gran optimismo, siempre animándome en los momentos más duros.

A los profesionales del Centro de Instrumentación Científica de la UGR, en especial al Dr. Alí Haidour por su colaboración y ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear y al Dr. José Miguel Ramos por su asistencia en espectrometría de masas.

Para mis compañeros de grupo, tengo solo palabras de agradecimiento, ha sido un camino largo y duro, en el que la fijación por lograr tus objetivos te hace olvidar la importancia del contacto humano. Sin embargo, como en todas las actividades de la vida, siempre al final hay algunos criterios que te permiten priorizar y darte cuenta de la huella que dejan todos y cada uno de ellos en ti, durante todo este tiempo. Gracias compañeros.

Y por supuesto el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, cariño e incondicional ayuda habría sido imposible llevar a cabo este trabajo.

A mis padres, Carmelo y Conchi, por ser un ejemplo de lucha y honestidad, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue, pero ante todo, gracias por el amor incondicional que recibo cada día.

A mi marido, José María, por creer en mí, brindarme siempre su ayuda, apoyarme en los peores momentos y mantener viva la ilusión como el primer día en la consecución de esta empresa.

Y por último, y dejando el agradecimiento más especial para el final, a mi hija Valeria, el motor de mi vida, la cual y a pesar de su corta edad, es toda ella un ejemplo de lucha y valentía.

INDICE

INDICE.....	1
ACRÓNIMOS	13
INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO I.....	19
NUEVOS MÉTODOS DE DEGRADACIÓN DE (-)-ESCLAREOL (1) Y (+)-ESCLAREOLIDA (2). PREPARACIÓN DE SINTONES CON ESQUELETO DE DRIMANO, NOR-DRIMANO Y RELACIONADOS	19
ANTECEDENTES	21
Materia prima	22
12 NOR-9,11-DRIMEN-8-ONA (3)	22
7-DRIMENA-11-AL (20)	26
4-((6R)-2,2,6-TRIMETIL-6-VINILCICLOHEXIL)-2-BUTANONA (23)	28
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
Síntes de 12-nor-9,11-drimen-8-ona (3).....	32
Mesilación del diol 26	33
Ozonólisis de la mezcla de alquenos 27a-b	34
Tratamiento de la cetona 28 con DBU. Preparación de la α,β -enona (3).....	35
1.2 Síntes de 7-drimen-11-al (20).....	35
Preparación de 9,11-drimen-8 α -ol (31)	37
Hidroboración-oxidación del alcohol (31). Preparación del diol (26).....	38
Tratamiento del diol 26 con DEAD-PH ₃ . Preparación del drimenol (19).....	38
Tratamiento de drimenol (19) con PPC. Preparación de drimenal (20).	39
Síntes de 4-((6R)-2,2,6,trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (23)	40
Tratamiento de (+)-sclareolida (2) con DIBAL-H. Preparación del lactol (33).....	41
Tratamiento del lactol (33) con Pb(OAc) ₄ I ₂ . Obtención de yodoformiato (32).	42

Tratamiento del yodoformiato (32) con t-BuOK. Formación de la cetona (23).....	43
EXPERIMENTAL	47
1. Instrumentacion y Materiales.....	48
2. Procedimientos Experimentales	50
Síntes de 12-nor-9,11-drimen-8-ona (3).....	50
Mesilación del diol 26	50
Ozonólisis de la mezcla de alquenos 27a-b	52
Tratamiento de la cetona 28 con DBU. Preparación de la α,β -enona 3.....	54
Síntes de 7-drimen-11-al (20).....	55
Síntesis de 9,11-drimen-8 α -ol (31).....	55
Hidroboración-oxidación del alcohol 31. Preparación de de 8 α ,11-drimanodiol 26	55
Tratamiento del diol 26 con DEAD-PPH ₃ . Preparación de drimenol 19	57
Tratamiento del drimenol 19 con PCC. Preparación de drimenal 20	57
Síntes de 4-((6R)-2,2,6,trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (23)	58
Tratamiento de (+)-Sclareolida (2) con DIBAL-H. Preparación del lactol 33. ¡Error! Marcador no definido	
Tratamiento del lactol (33) con Pb(OAc) ₄ I ₂ . Obtención de yodoformiato (32).	59
Tratamiento del yodoformiato (32) con t-BuOK. Formación de la cetona (23).....	60
CAPITULO II:.....	61
SÍNTESIS DE METABOLITOS MARINOS CON ESQUELETO DE AUSTRODORANO	61
ANTECEDENTES	63
1. ANTECEDENTES	64
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	67
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	68
Síntesis de ácido austrodórico (35).....	69
Primera ruta: hacia el ácido austrodórico (35).....	69
Formación del epoxialcohol 18	70

Tratamiento del epoxialcohol 47 con I ₂ y PPh ₃ . Obtención de la yodohidrina 48	70
Preparación de la yodocetona 49.	71
Ensayos de oxidación de la yodocetona 49. Obtención de la metilcetona 50.	72
Ensayos de oxidación de la metilcetona 50.	73
Transformación directa del epoxialcohol 47 en la metilcetona 50.	74
Tratamiento de la yodocetona 49 con DMSO. Obtención del ácido austrodórico 35.	75
Segunda ruta: hacia el ácido austrodórico (35)	76
Tratamiento del acetoxialcohol 52 con I ₂ y PPh ₃ . Obtención del acetoxialqueno 36.	77
Tratamiento del acetoxialqueno 36 con OsO ₄ . Preparación del diol 51.	78
Tratamiento del diol 51 con BF ₃ .OEt ₂ . Preparación de la acetoxicetona 39.	79
Tratamiento de la acetoxicetona 39 con DBU. Obtención de la α,β -enona 40.	79
Transformación de la cetona 40 en ácido austrodórico 35.	80
Síntesis de ácido austrodoral (34).	81
Preparación del triol 53.	81
Tratamiento del triol 53 con BF ₃ .OEt ₂ . Preparación de la hidroxicetona 54.	83
Tratamiento de la hidroxicetona 54 con NaBH ₄ . Preparación del diol 46.	84
Preparación de austrodoral 34.	84
Preparación del ácido austrodórico 34 a partir de la hidroxicetona 54.	87
APLICACIÓN: ELABORACIÓN DEL ESQUELETO DE TRIMETILPERHIDROINDANO.88	
Introducción:.....	88
3.1.- Síntesis de la cetona 72 a partir de austrodoral (34) y compuestos relacionados.	90
PREPARACIÓN DEL ALQUENO 78.	91
Tratamiento del austrodoral (34) con ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB). Preparación del formiato 75.	91
<i>Ensayos de oxidación de baeyer-villiger sobre la metilcetona 50.</i>	<i>92</i>
<i>Tratamiento de la metilcetona 50 con AMCPB.</i>	<i>92</i>

<i>Tratamiento de la metilcetona 50 con H₂O₂ / (CF₃CO)₂O.</i>	93
<i>Tratamiento del formiato 75 con colidina. Obtención de los alquenos 78 y 79.</i>	93
<i>Tratamiento del formiato 75 con KOH en MeOH. Obtención del alcohol 33.</i>	93
<i>Ensayos de deshidratación del alcohol 77.</i>	94
Preparación de la cetona 72.	96
Síntesis de la cetona 72 a partir de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (23).	96
Preparación del diéster 85.....	98
<i>Reacción del yodoformo sobre la cetona 23. Obtención del ácido 81.</i>	98
Esterificación del ácido del 81. Preparación del ester metílico 82.....	98
Ozonólisis del ester 82. Preparación del formil ester 83.....	99
Oxidación del aldehído 83. Preparación del ácido 84.	99
Esterificación del ácido 84. Preparación del diéster 85.....	100
Tratamiento del diéster 85 con t-BuOK. Preparación del β-cetoéster 86.....	100
Descarboxilación del β-cetoéster 86. Preparación de la cetona 72.	101
EXPERIMENTAL	103
EXPERIMENTAL	104
Síntesis de ácido austrodórico (35).....	104
1ª Ruta	104
Formación del epoxialcohol 47.	104
Tratamiento del epoxialcohol 47 con I ₂ y PPH ₃ . Obtención de la yodohidrina 48	105
Preparación de la yodocetona 49	107
Ensayos de oxidación de la yodocetona 49. Obtención de la metilcetona 50.	108
1 ^{er} ensayo.....	108
2 ^o ensayo.....	108
3 ^{er} ensayo.....	109
Ensayos de oxidación de la metilcetona 50.....	109

1 ^{er} ensayo	109
2 ^o ensayo	110
3 ^{er} ensayo	110
4 ^o ensayo	111
5 ^o ensayo	111
6 ^o ensayo	112
Transformación directa del epoxialcohol 47 en la metilcetona 49	112
Tratamiento de la yodocetona 49 con DMSO. Obtención del ácido austrodórico 35.	113
2 ^a RUTA	114
Tratamiento del acetoxialcohol 52 con I ₂ y PPh ₃ . Obtención del acetoxialqueno 36.	114
Tratamiento del acetoxialqueno 36 con OsO ₄ . Preparación del diol 51.	115
Tratamiento del diol 51 con BF ₃ .OEt ₂ . Preparación de la acetoxicetona 39.	116
Tratamiento de la acetoxicetona 39 con DBU. Obtención de la α,β -enona 40.	116
Transformación de la cetona 40 en ácido austrodórico 35.	117
Síntesis de ácido austrodoral (34).	118
Preparación del triol 53	118
Tratamiento del triol 53 con BF ₃ .OEt ₂ . Preparación de la hidroxicetona 54.	119
Tratamiento de la hidroxicetona 54 con NaBH ₄ . Preparación del diol 46.	120
Preparación de austrodoral 34.	121
Preparación de ácido austrodórico 35 a partir de la hidroxicetona 54.	122
<i>Síntesis de la cetona 72 a partir de austrodoral (34) y compuestos relacionados.</i>	123
Tratamiento de austrodoral con ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB). Preparación del formiato 75.	123
Ensayos de oxidación de Baeyer-Villiger sobre la metilcetona 50.	124
Tratamiento de la metilcetona 50 con AMCPB.	124
Tratamiento de la metilcetona 50 con H ₂ O ₂ /(CF ₃ CO) ₂ O.	124

Tratamiento del formiato 75 con colidina. Obtención de los alquenos 78 y 79.....	125
Tratamiento del formiato 75 con KOH en MeOH. Obtención del alcohol 77.	126
<i>Ensayos de deshidratación del alcohol 77.</i>	127
Tratamiento de la metilcetona 50 con AMCPB.....	127
1 ^{er} Ensayo	127
2 ^o Ensayo	128
3 ^{er} Ensayo.....	128
4 ^o Ensayo	128
Preparación de la cetona 72.....	129
<i>Síntesis de la cetona 72 a partir de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (23).</i>	130
Reacción del yodoformo sobre la cetona 23. Obtención del ácido 81.	130
Esterificación del ácido 81. Preparación del ester metílico 82.....	131
Ozonólisis del èster 82. Preparación del formil èster 83.	131
Oxidación del aldehído 83. Preparación del ácido 84.	132
Esterificación del ácido 84. Preparación del dièster 85.....	133
Tratamiento del dièster 85 con t-BuOK. Preparación del β -cetoèster 86.....	134
Descarboxilación del β -cetoèster 86. Preparación de la cetona 72.	135
Capítulo III	137
NUEVAS RUTAS HACIA (+)-PUUPEHENONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS.	137
ANTECEDENTES	138
ANTECEDENTES	139
Síntesis de merosesquiterpenos mediante la estrategia de dos sintones.....	145
Otras estrategias para la construcción del esqueleto de merosesquiterpenos relacionados con (+)-puupehenona (90a).....	158
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	165
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	166

SÍNTESIS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) Y COMPUESTOS RELACIONADOS A PARTIR DE (-)-DRIMENAL (20). PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (-)-15-OXOPUUPEHENOL (93a).....	166
Preparación del sintón aromático 174a-b.	167
Preparación del carbamato 173a.....	168
Preparación del carbamato 173b.	169
Preparación del bromoderivado 174a.....	170
Preparación del bromoderivado 174b.....	170
Condensación del arillitio derivado de 174a-b con drimenal (20). Preparación de la trienona conjugada 175a.....	171
Preparación de la trienona conjugada 175b.....	172
Tratamiento de la trienona 175a con Ni-Raney. Preparación del fenol 176a.....	173
Preparación del fenol 176b.....	174
Ensayos de ciclación ácida de los fenoles 176a-b. obtención de los compuestos 177a-b.....	174
Tratamiento del fenol 176a con PdCl ₂ /cat Pd(OAc) ₂ . Preparación del compuesto 179a.....	177
Preparación del compuesto 179b.....	178
Hidrogenación catalítica del compuesto 179a. Síntesis del compuesto 178a.....	178
Oxidación del compuesto 178a. Síntesis de 19,20-di-O-metilen-15-oxopuupehenol (180). .	179
Hidrogenación catalítica del compuesto 179b. Síntesis de puupehenol 100.....	180
Síntesis de 15-oxopuupehenol (93a).....	181
Síntesis de di-O-acetilpuupehenol (181).	182
Tratamiento del di-O-acetilderivado (181) con cromato sódico. Preparación del compuesto 182.....	183
Hidrólisis del diacetato 182. con cromato sódico. Síntesis de 15-oxopuupehenol (93a).....	184
Tratamiento de puupehenol (100) con Ag ₂ O. Síntesis de puupehenona (90a).....	186
Tratamiento de puupehenol (100) con DDQ. Síntesis de puupehediona (91a).....	186

Tratamiento de puupehenol (100) con NaCN y Ag ₂ O. Obtención de 18-cianopuupehenona (96).	187
Síntesis 15-cianopuupehenona (96).....	189
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) A PARTIR DE LA α,β -ENONA (3).	191
Tratamiento de la α,β -enona 3 con sesamol (48a), en presencia de resina catiónica. Obtención del cromeno 185.	193
Tratamiento de la α,β -enona 3 con el derivado aromático (186). Obtención de la cetona 187.194	
Síntesis del derivado de drimenilfenol (188).....	195
Preparación de puupehenona (90a) y compuestos relacionados. Síntesis de puupehenol (100).198	
Tratamiento de la cetona 187 con MeMgBr. Obtención del alcohol 189.....	198
Hidrogenación del compuesto 189. Preparación del hidroxifenol 190.	199
Tratamiento del compuesto 190 con anhídrido triflico. Preparación del hidroxitriflato 191. 200	
Tratamiento del compuesto 191 con Pd(OAc) ₂ y 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) (DPPF). Obtención de di-O-metilpuupehenol 192.	200
Tratamiento del compuesto 192 con BBr ₃ . Síntesis de puupehenol (100).	201
EXPERIMENTAL	205
Procedimientos Experimentales	206
SÍNTESIS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) Y COMPUESTOS RELACIONADOS A PARTIR DE (-)-DRIMENAL (20). PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (-)-15-OXOPUUPEHENOL (93a).....	206
<i>Preparación del sintón aromático 174a-b.</i>	206
Síntesis de O-dietilcarbamilsesamol.....	206
Síntesis de 4,5-metilendioxi-2-bromo-1-dietilcarbamiloxibenceno	207
Síntesis de 3,4-dibenciloxibenzaldehído	208
Síntesis de 1,2-di-O-bencil-4-O-formilbencenotriol	208
Síntesis de 3,4-dibenciloxifenol	209

Síntesis de 1,2-di-O-bencil-4-O-dietilcarbamilbencenotriol	209
Síntesis de 4,5-di-O-bencil 2-bromo-1-O-dietilcarbamilbencenotriol	210
<i>Condensación del arillitio derivado de 174a-b con drimenal (20)</i>	211
Preparación de la trienona conjugada 175a	211
Preparación de la trienona conjugada 175b	212
Tratamiento de la trienona 175a con Ni-Raney. Preparación del fenol 176a	213
Tratamiento de la trienona 175b con Ni-Raney. Preparación del fenol 176b	214
Ensayos de ciclación ácida de los fenoles 176a-b. Obtención de los compuestos 177a-b	215
Tratamiento del fenol 176a con PdCl ₂ /Cat. Pd(OAc) ₂ . Preparación del compuesto 179a	216
Tratamiento del fenol 176a con PdCl ₂ /Cat. Pd(OAc) ₂ . Preparación del compuesto 179a	218
Hidrogenación catalítica del compuesto 179a. Síntesis de 178a	219
Oxidación del compuesto 178a. Síntesis de 19,20-di-O-metilen-15-oxo-puupehenol 180	220
Hidrogenación catalítica del compuesto 179b. Síntesis de 178b	221
Síntesis de di-O-acetilpuupehenol 181	222
Tratamiento del di-O-acetilpuupehenol 181 con cromato sódico. Preparación del compuesto 182	223
Hidrolisis del diacetato 182. Síntesis de 15-oxopuupehenol 93a	224
Tratamiento de puupehenol 93a con Ag ₂ O. Síntesis de puupehenona 90a	225
Tratamiento de puupehenol 93a con DDQ. Síntesis de puupehediona 91a	226
Tratamiento de puupehenol 93a con NaCN y Ag ₂ O. Obtención de 18-cianopuupehenona 184	227
Síntesis de 15-cianopuupehenona 96	228
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) A PARTIR DE LA α,β -ENONA (3)	229
Tratamiento de la α,β -enona 3 con sesamol (48a), en presencia de resina catiónica. Obtención del cromeno 185	229
Tratamiento de la α,β -enona 3 con el derivado aromático 186. Obtención de la cetona 187	230
Síntesis del derivado de drimenilfenol 188	231

PREPARACIÓN DE PUUPEHENONA 90A Y COMPUESTOS RELACIONADOS.	
SÍNTESIS DE PUUPEHENOL 100.	232
Tratamiento de la cetona 187 con MeMgBr. Obtención del alcohol 189.....	232
Hidrogenación del compuesto 189. Preparación del hidroxifenol 190.	233
Tratamiento del compuesto 190 con anhídrido triflico. Preparación del hidroxitriurato 191.	234
Tratamiento del compuesto 191 con Pd(OAc) ₂ y 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno. Obtención de di-O-metilpuupehenol 192.....	236
Tratamiento del compuesto 192 con BBr ₃ . Síntesis de puupehenol 100.....	237
CONCLUSIONES.....	241
ANEXO	245

ACRÓNIMOS

AIBN: 2,2'- Azobisisobutironitrilo.

AMCPB: Ácido *meta*-cloroperbenzoico.

APTS: Ácido *para*-toluensulfónico.

CAN: Nitrato de amonio y cerio.

CCF: Cromatografía en capa fina.

DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno.

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

DMF: Dimetilformamida.

HMPA: Hexametilfosforamida.

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución.

IR: Espectroscopía infrarroja.

¹³C-RMN: Resonancia magnética nuclear de carbono.

¹H-RMN: Resonancia magnética nuclear de protones.

NPSP: N-fenilselenoftalimida.

PCC: Clorocromato de piridinio.

PDC: Dicromato de piridinio.

T.a: Temperatura ambiente.

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

TBS: *tert*-Butildimetilsililo

THF: Tetrahidrofurano.

TMS: Tetrametilsilano.

TMSOTf: Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

DPPF: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

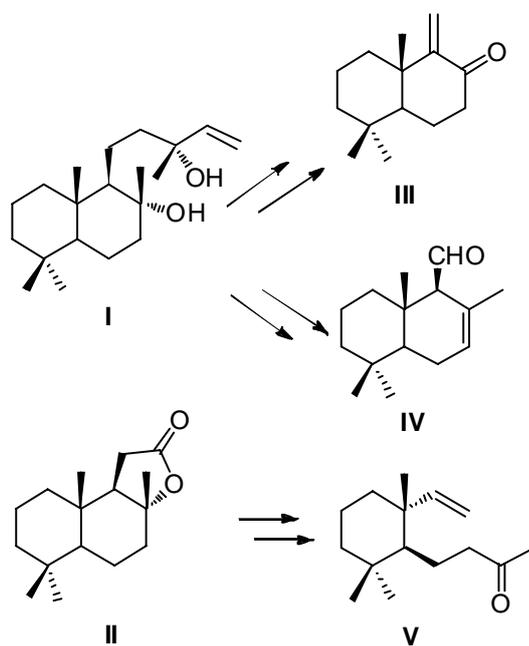
INTRODUCCIÓN

La síntesis de productos naturales de aplicación a partir de sintones enantioméricamente puros, obtenidos de fuentes naturales, constituyen una de las más amplias líneas de investigación que se desarrollan en nuestro grupo. El presente trabajo se enmarca dentro de esta línea.

Se ha estructurado en cuatro apartados que incluyen la preparación de sintones sesquiterpénicos y nor-sesquiterpénicos, así como la de algunos metabolitos marinos bioactivos.

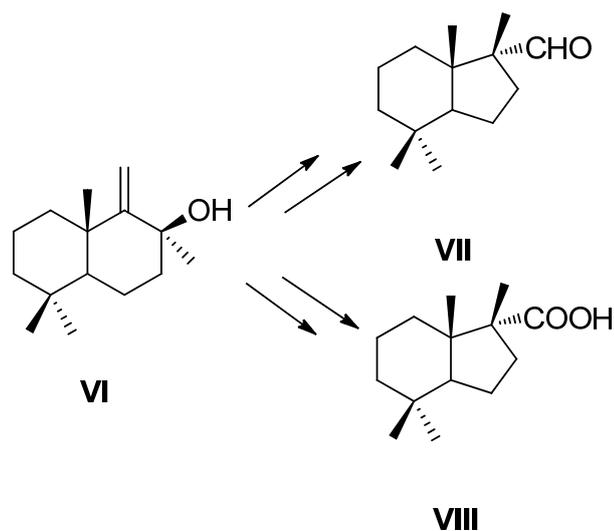
En la primera parte se describen nuevos métodos de degradación de (-)-sclareol (**I**) y (+)-sclareolida (**II**), que permiten la preparación de la α,β -enona nor-drimánica (**III**), del aldehído drimánico, (-)-drimenal (**IV**) y de la cetona seco-sesquiterpénica. (**V**)

Esquema 1



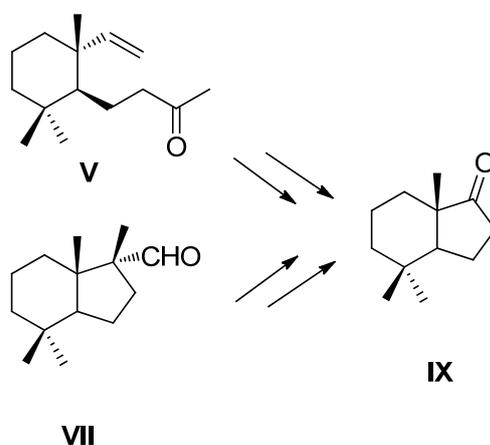
En la segunda parte se describe la síntesis de metabolitos marinos con esqueleto de austrodorano, como austrodoral (**VII**) y ácido (-)- austrodórico (**VIII**) a partir de alcohol drimánico **VI**, preparado fácilmente a partir de (-)-sclareol (**I**) (Esquema 2).

Esquema 2



En el tercer apartado se exponen nuevos métodos de elaboración del esqueleto de trimetilperhidroindano, que forma parte de algunos sintónes diterpénicos, con actividad citotóxica, presentes en organismos marinos. Así se describe la preparación de la cetona **IX** a partir de la cetona **V** o el aldehído **VII** (Esquema 3).

Esquema 3

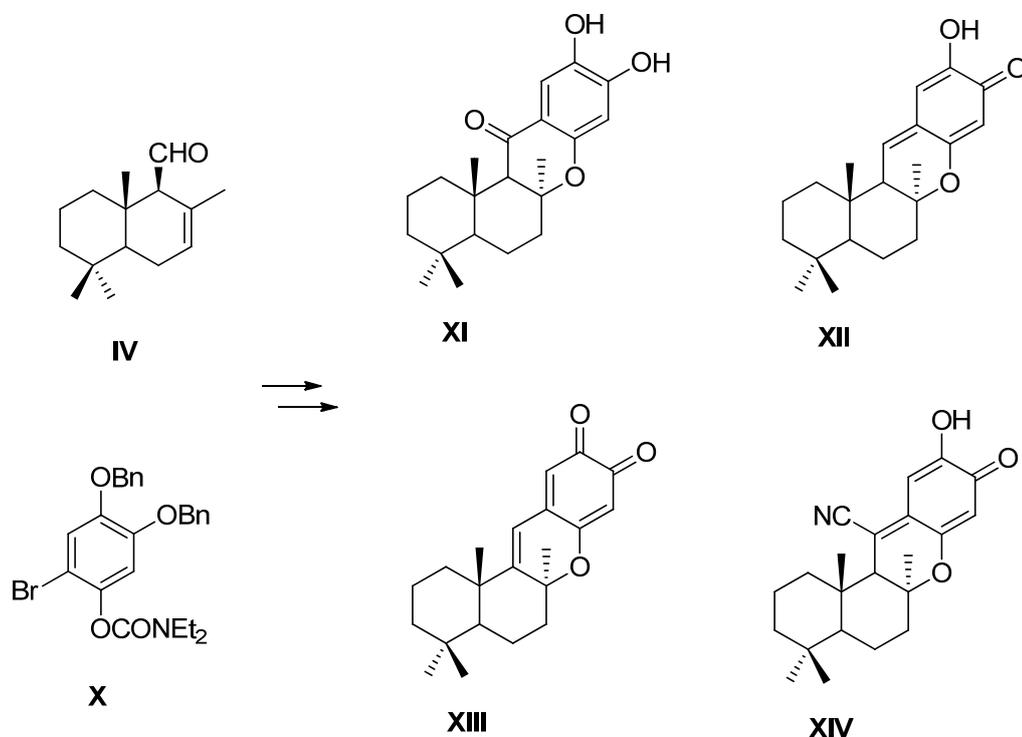


En el cuarto y último apartado se describen nuevas rutas sintéticas hacia merosesquiterpenos relacionados con (+)-pupehenona (**XII**). En ellas se emplean como precursores terpénicos algunos de los sintónes descritos en la primera parte.

La primera ruta, que utiliza (-)-drimal (IV) y el aril litio derivado del carbamato (X) como materias primas, ha permitido la preparación del antitumoral (-)-15-oxo-puuphenol

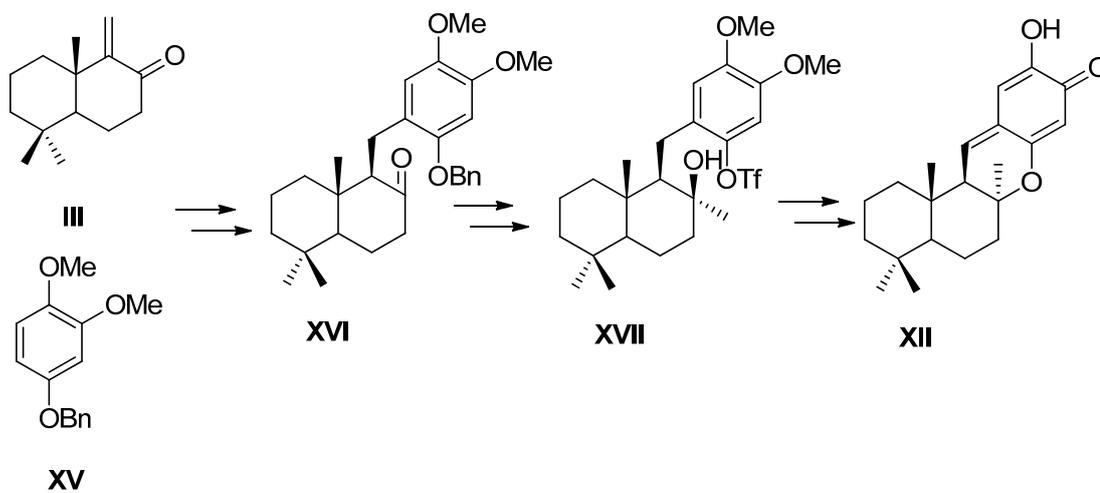
(**XI**), así como de (+)-pupehenona (**XII**), (+)-pupehediona (**XIII**) y (+)-15-cianopupehenona (**XIV**) (esquema 4).

Esquema 4



La segunda ruta, implica la alquilación de Fiedel y Craft de un compuesto aromático **XV** con la cetona α,β -insaturada **III**, inducida por resina catiónica (Esquema 5).

Esquema 5



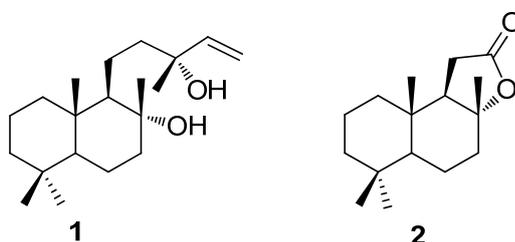
CAPÍTULO I

NUEVOS MÉTODOS DE DEGRADACIÓN DE (-)-ESCLAREOL (1) Y (+)-ESCLAREOLIDA (2). PREPARACIÓN DE SINTONES CON ESQUELETO DE DRIMANO, NOR-DRIMANO Y RELACIONADOS.

ANTECEDENTES

Materia prima

(-)-Esclareol (**1**) es un diterpeno ampliamente distribuido en la naturaleza. Es el compuesto mayoritario del aceite de salvia sclarea¹ y también se encuentra en diversas especies de tabacco². Debido a su abundancia, resulta una materia prima económica para la preparación de sintones enantioméricamente puros, obtenidos mediante degradación de su cadena lateral³. (+)-esclareolida (**2**)⁴ es una lactona terpénica comercialmente accesible, que también ha sido ampliamente utilizada como producto de partida en la síntesis de una gran variedad de productos naturales⁵.



12 NOR-9,11-DRIMEN-8-ONA (**3**)

La α,β -enona **3** es un sintón nor-drimánico que se ha utilizado en la preparación de diversos terpenoides. Se han descrito diversos procedimientos para su preparación.

1.- Teisseire,P.; Bernard, P. *Recherches* 1955, 32-7.

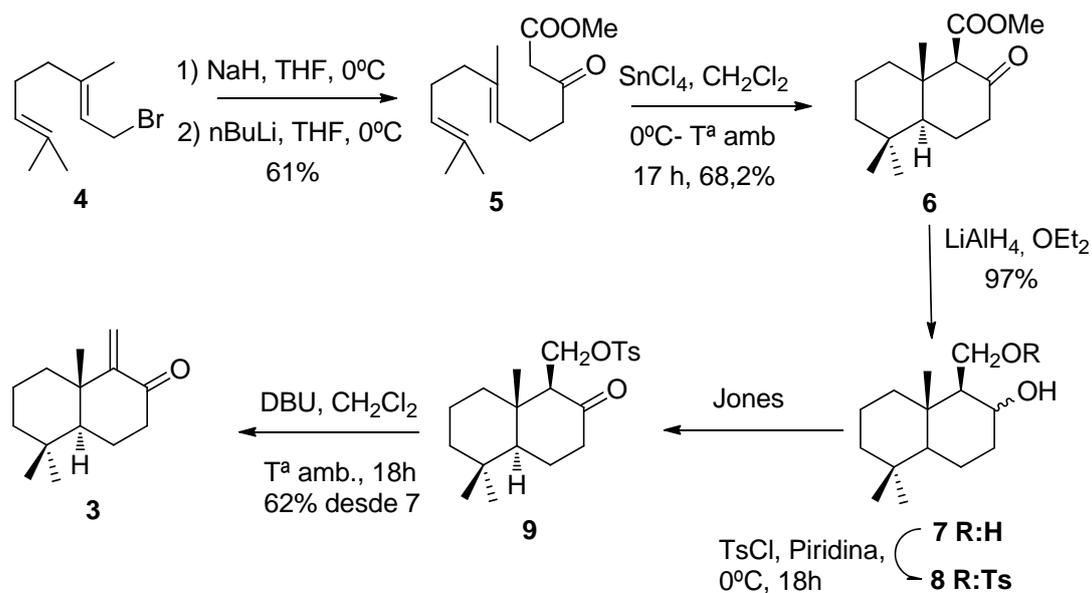
2.- Kenedy, B.S.; Nielsen, M.T; Severson, R.F.; Sisson, U.A.; Stephenson, M.K.; Jackson, D.M.; *J.Chem.Ecol.* 1992, 18, 1467-1479.

3 - Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun. R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J.M.; Alvarez-Manzaneda, R.;Tapia, R.;Es-Samti, H.; Fernandez,A.; Barranco, I. *Eur. J.Org.Chem.* 2009, 1139-1143.

4- Ruzicka, L.; Janot, M.M.; *Helv.Chim.Acta* 1931, 14, 645-680.

5 - Alvarez-Manzaneda,E.; Chahboun,R.; Alvarez,E.; Cano, M.J.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; *Org. Lett.* 2010, 12,4450-4453.

White et al. Han descrito una síntesis total basada en la ciclación ácida de geranilacetato de metilo (**5**)⁶ (esquema 1).



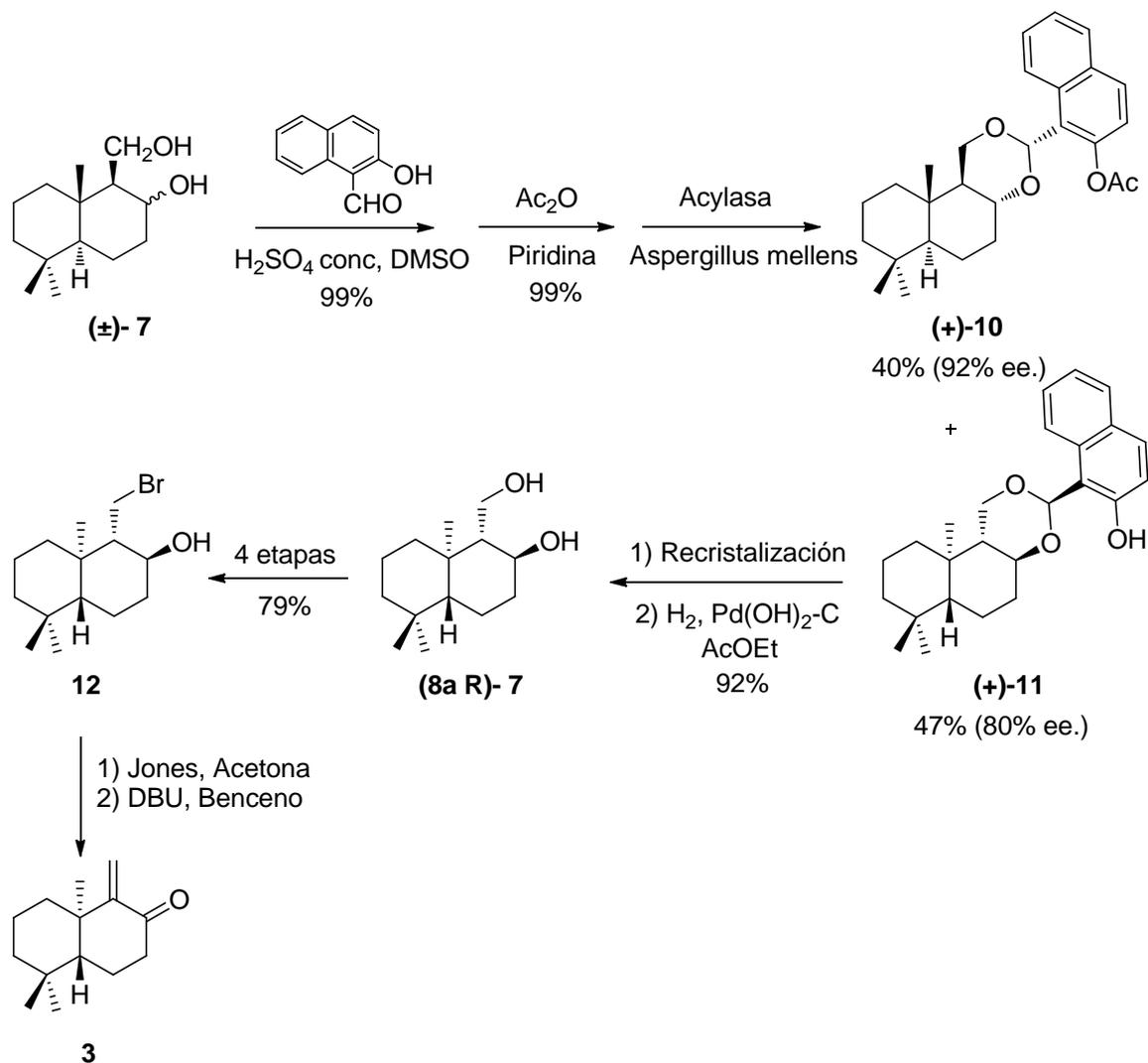
El β-cetoéster **5**, obtenido mediante alquilación del dianión derivado del acetoacetato de metilo con bromuro de geranilo se transformó en el cetoéster bicíclico **6** mediante tratamiento con SnCl₄. El diol **7**, resultante de la reducción con LiAlH₄ se transformó en el derivado monotosilado **8**, cuyo tratamiento con reactivo de Jones redujo a la cetona **9**, que se transformó finalmente en la α,β-enona **3**, tras su tratamiento con DBU.

Akita et al. Han obtenido el enantiómero puro de la cetona **3**, mediante funcionalización enzimática⁷ (esquema 2).

⁶.- Skeean, R.W.; Trammel, G.L.; White, J.D.; *Tetrahedron Lett.* 1976, 525-528.

⁷.- Akita, H.; Nozaura, M.; Shimizu, H.; *Tetrahedron Asymmetry* 1998, 1789-1799.

Esquema 2

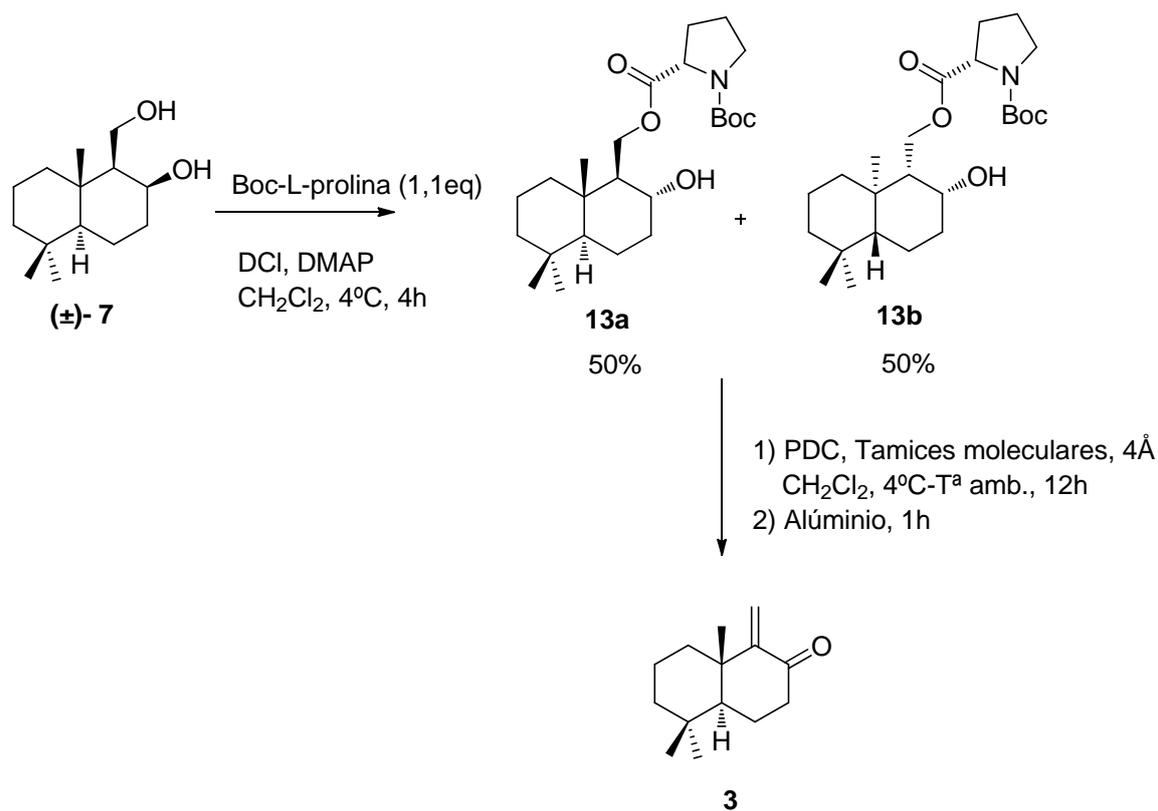


La etapa clave del proceso es la hidrólisis enantioselectiva de una mezcla de acetales mediante la enzima acylasa. Los compuestos resultantes **10** y **11** se separaron fácilmente mediante recristalización.

El grupo de Toshima han obtenido los dos enantiómeros de la α,β -enona **3**, mediante resolución óptica (esquema 3)⁸.

Esquema 3

⁸.- Toshima, H.; Oikawa, H.; Toyomasu, T.; Sassa, T.; *Tetrahedron* 2000, 56, 8443-8450.

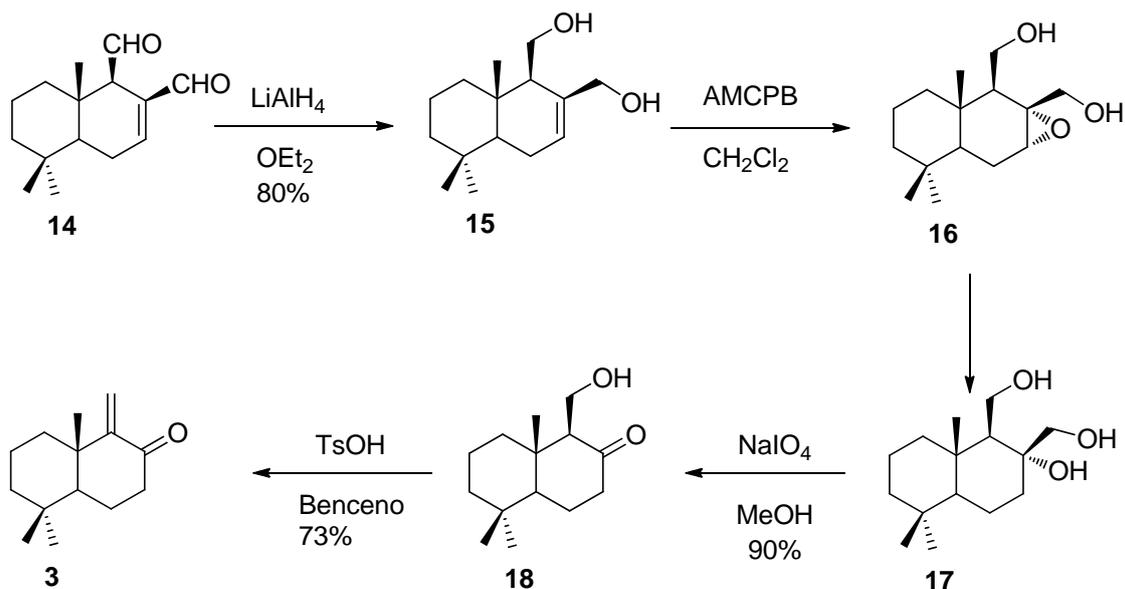


El tratamiento de la mezcla racémica del diol **7** con Boc-L-prolina condujo con elevado rendimiento a una mezcla 1:1 de los esteres diastereoisómeros **13a-b**. Mediante oxidación del estereoisómero **13a** y subsiguiente tratamiento con alúmina se obtuvo la cetona **3**, como un enantiómero puro.

Cortés et al. Han descrito una síntesis enantioespecífica de **3** a partir del drimano natural poligodial (**14**) (esquema 4)⁹.

Esquema 4

⁹.- Peña, W.; López, J.T.; Cortés, M.; *Synth. Comm.* 1989,19,2841-2850.



También inhibe la biosíntesis del colesterol, el agente anti-HIV (+)-hyatellaquinona (**6**)¹⁰ o el compuesto (-)-F-12509 (**7**), inhibidor de la esfingosina quinasa, descrito más recientemente.¹¹

7-DRIMEN-11-AL (**20**)

Este aldehído ha sido aislado esencialmente en pequeñas proporciones de las partes aéreas de *bazzania trilobata*¹² y del aceite esencial de *Drimys brasiliensis* Micos¹³

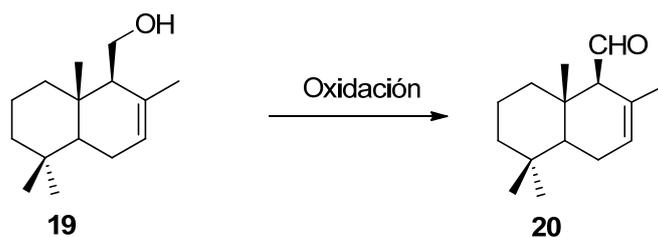
El compuesto **20** se puede preparar fácilmente mediante oxidación de (-)-drimenol (**19**), que se encuentra en la corteza de *Drymis winteri*¹⁴.

¹⁰ (a) Talpir, R.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Loya, Y.; Hizi, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179–4184. (b) Poigny, S.; Huor, T.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318–9320.

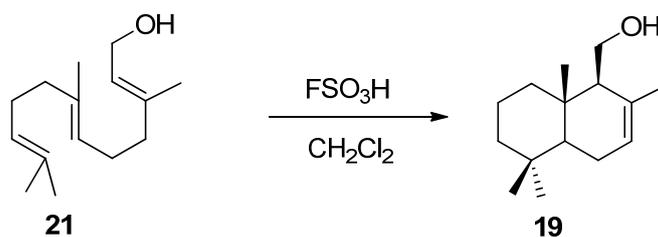
¹¹ (a) Kono, K.; Tanaka, M.; Ogita, T.; Hosoya, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–465. (b) Kono, K.; Sugiura, M.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 99–104. (c) Maezawa, N.; Furnichi, N.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4865–4867.

¹².- Scher, J.M.; Speakma, J.-B.; Zapp, J.; Becker, H.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2583–2588.

¹³.- Limbergar, R.P.; Heuriquees, A.T.; Apel, M.A.; Leite Lima, M.E.; Moreno, P.R.; *J. Essential Oil Res.* **2008**, *20*, 504–506.



Drimenol (**19**) ha sido sintetizado mediante ciclación ácida de (E,E)-farnenol (**21**)¹⁵.



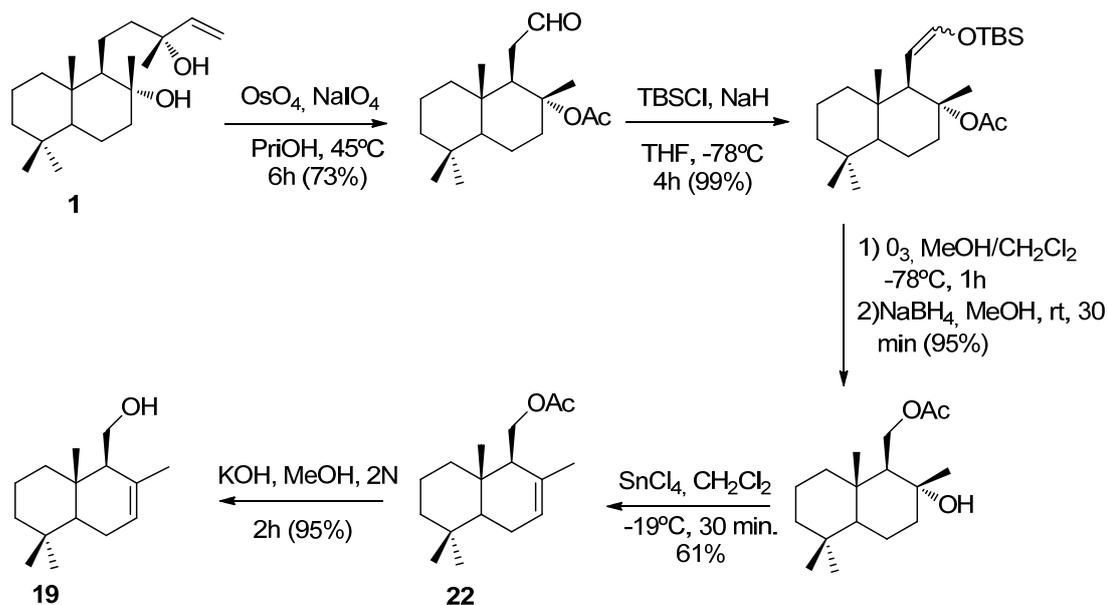
El racémico **19** se resolvió mediante separación cromatográfica de los compuestos diastereoisómeros.

También se ha preparado (-)-drimenol (**19**) a partir de (-)-esclareol (**1**), vía acetato de drimenilo (**22**), en cinco etapas con un rendimiento global del 42%.¹⁶

¹⁴-Appel, H.H.; Brooks, J.W.; Overton, K.H.; *J. Chem. Soc.* 1959, 3322-3332.

¹⁵- Bick, S.; Zimmermann, S.; Meuer, H.; Sheldrick, W.S.; Welzel, P. *Tetrahedron* 1993, 49, 2457-2468

¹⁶- a) Barrero, A.F.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J.M.; *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 2945-2948. b) Barrero, A.F.; Manzaneda, E.A.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J.M.; Simmonds, M.S.J.; Blaney, W.M.; *Tetrahedron* 1995, 51, 7435-7480.



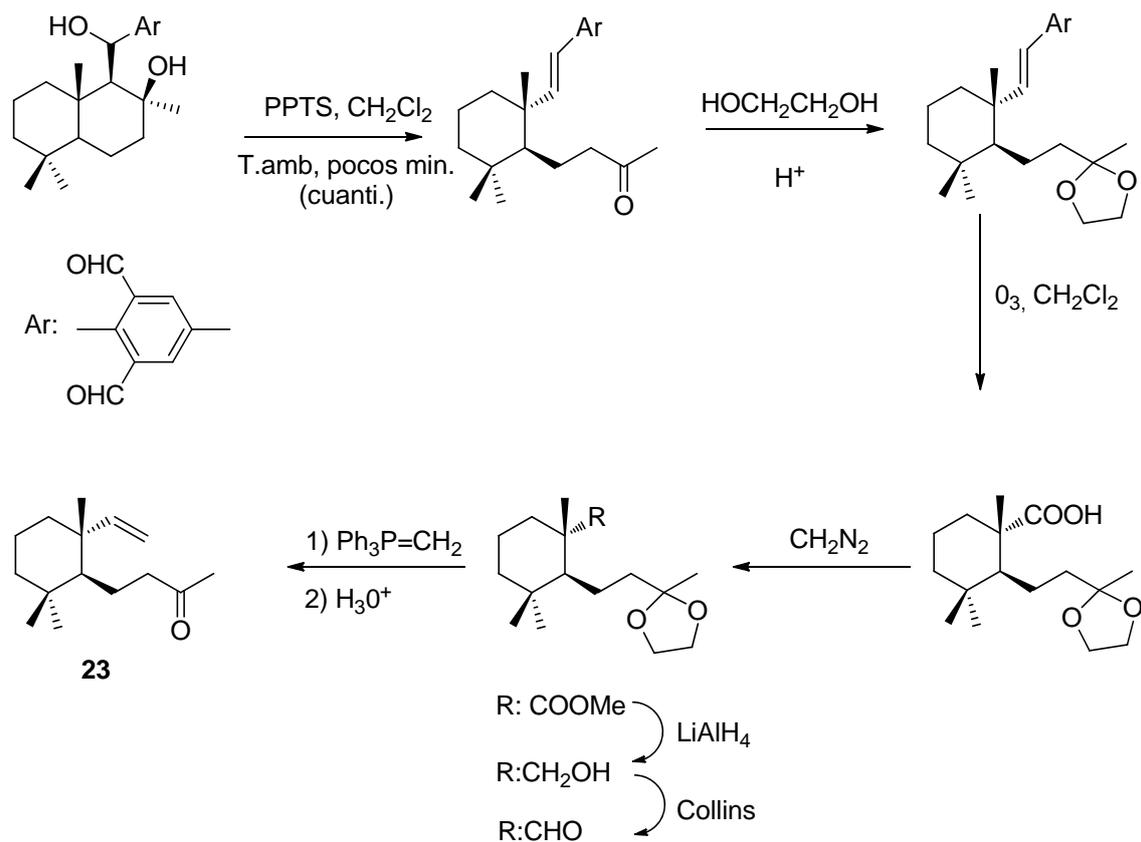
4-((6R)-2,2,6-TRIMETIL-6-VINILCICLOHEXIL)-2-BUTANONA (23)

La cetona sesco-sesquiterpénica **23**, ha sido aislada de las partes aéreas del tabaco (*Nicotiana tabacum* L.)¹⁷.

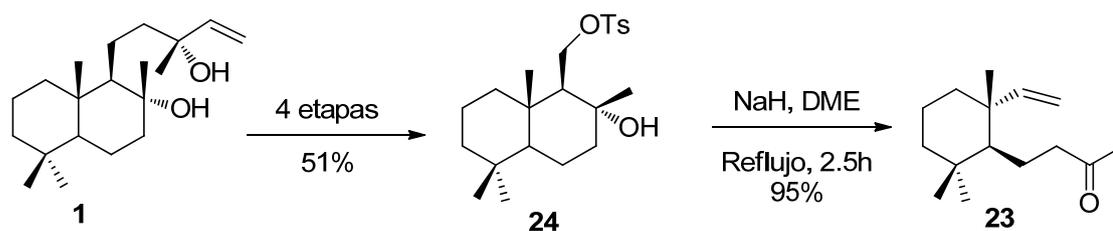
Kato et al. obtuvieron la cetona **23** mediante un laborioso proceso que implica la fragmentación de un 1,3-diol¹⁸.

¹⁷.- Hlubucek, J.R.; Aasen, A.J.; Almquist, S.O; Enzell, C.R. *Acta Chem. Scand* 1974, **28**, 18-22.

¹⁸.- Kato, M.; Tooyana, Y.; Yoshikoshi, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, **64**, 50-55



El eficiente proceso de síntesis de la cetona **23** a partir de (-)-esclareol (**1**) fue desarrollado en nuestro laboratorio hace algunos años¹⁹. La etapa clave es la escisión de Grob del tosil-derivado, preparado en solo cuatro etapas, con un rendimiento global del 51% a partir del diterpeno **1**.



¹⁹.- Barrero, A.F.; Alvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Páiz, M.C.; *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 9543-9544.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

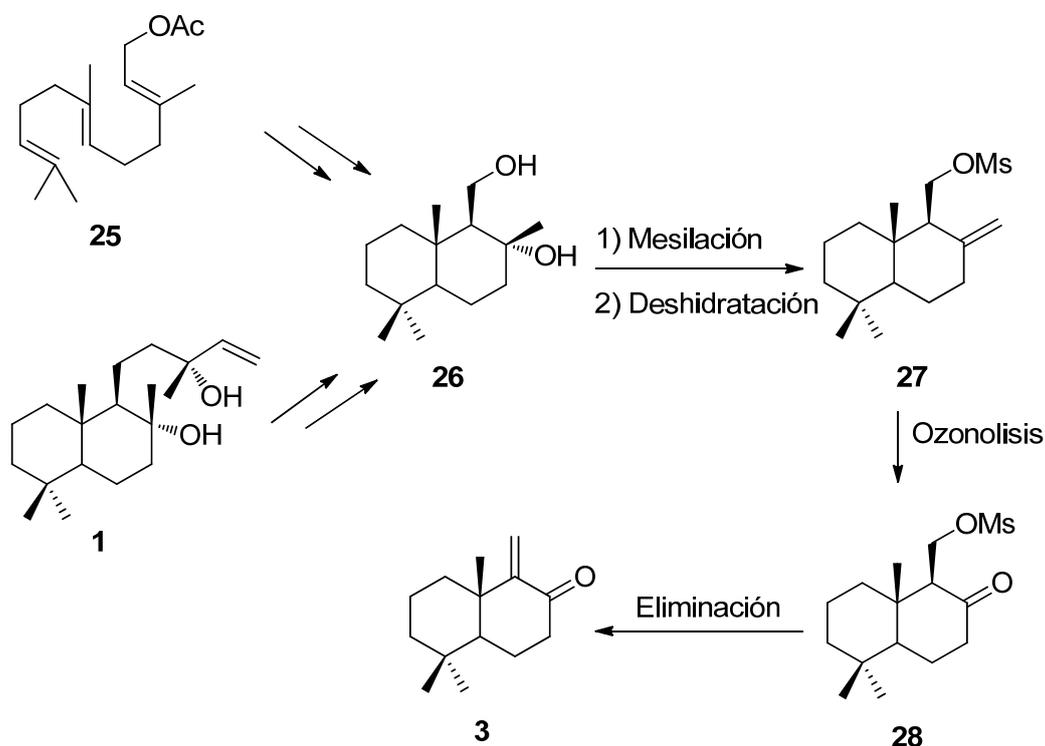
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prosiguiendo nuestros estudios sobre la utilización de (-)-esclareol (1) y (+)-esclareolida (2), terpenoides abundantes en sus fuentes naturales y comercialmente asequibles, como materia prima en la síntesis de compuestos bioactivos, se ha investigado la preparación de algunos sintones con esqueleto de drimano, nor-drimano y relacionados.

Síntesis de 12-nor-9,11-drimen-8-ona (3)

La cetona nor-drimánica 3, un aceptor de Michael adecuada para la preparación de merosesquiterpenos, puede prepararse fácilmente a partir del diol 26 (esquema 1)

Esquema 1

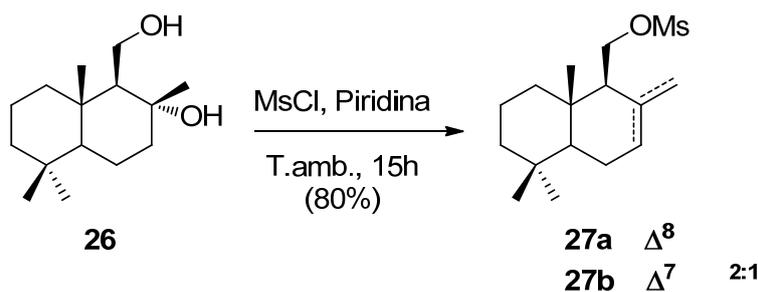


El diol **26** ha sido obtenido, en forma enantioméricamente pura, mediante ciclación ácida del acetato de farmesilo (**25**) y posterior resolución cinética catalizada por lipasa (dos pasos, 8% de rendimiento global)²⁰.

La síntesis de este alcohol drimánico también fue realizada en nuestro laboratorio, mediante una secuencia de tres etapas con un rendimiento global del 70%, a partir de (-)-esclareol (**1**) comercial²¹. La mesilación del hidroxilo primario del compuesto **26** y subsiguiente deshidratación del alcohol terciario conducirá al alqueno exocíclico **27**, que mediante ruptura oxidativa del doble enlace proporcionará la cetona **28**, la posterior eliminación del ester sulfónico conducirá a la α,β -enona **3**.

Mesilación del diol **26**

El tratamiento del compuesto **26** con cloruro de mesilo y piridina a temperatura ambiente durante 15 horas condujo a la mezcla de alquenos **27a-b** (exo/endo 2:1), con un 80% de rendimiento.



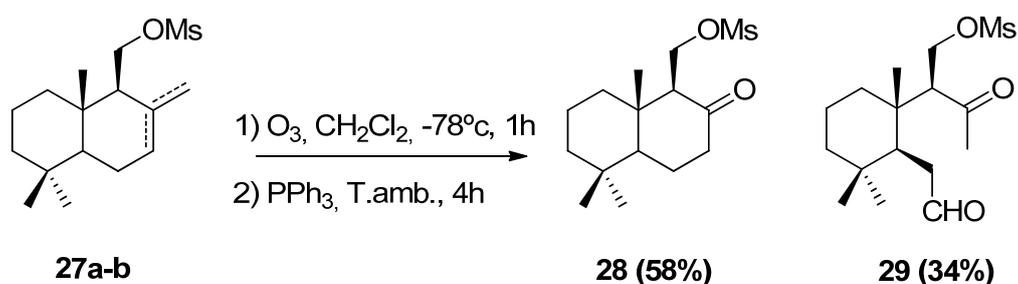
²⁰.- H. Tanimoto, T. Oritani, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7,1695–1704.

²¹.- A. F. Barrero, E. A. Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M.; Ramos, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7435–7450.

El espectro de RMN-¹H de la mezcla **27a-b** muestra sendos singletes a 2.98 y 2.99 ppm, atribuidos a los metilos del grupo mesilo de ambos regioisómeros. Se observa asimismo sendos singletes a 4.71 y 4.91 ppm, debidos al metilo exocíclico del compuesto **6a**, el protón olefinico del alqueno endocíclico **27b** resuena como un singlete ancho a 5.53 ppm.

Ozonolisis de la mezcla de alquenos 27a-b

El burbujeo de una corriente de ozono a través de una disolución de la mezcla **27a-b** en diclorometano, a -78°C durante 1 hora, y el posterior tratamiento de la mezcla de reacción con trifenilfosfina a temperatura ambiente durante 4 horas, proporcionó la cetona **28** (58%) y el cetoaldehido **29** (34%), fácilmente separables mediante cromatografía flash en columna.

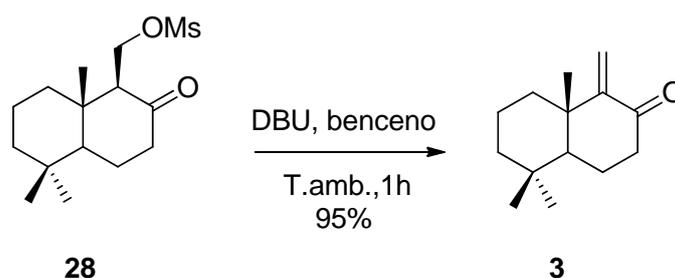


El espectro de RMN-¹³C del compuesto **28** muestra la señal del carbonilo cetónico a 210.0 ppm. El espectro del IR de esta sustancia muestra la banda de vibración de carbonilo a 1715 cm⁻¹.

El espectro de RMN-¹H del cetoaldehído **29** se observa la señal de metilcetona como singlete a 2.21 ppm, el protón aldehídico resuena como singlete ancho a 9.89 ppm.

Tratamiento de la cetona **28** con DBU. Preparación de la α,β -enona (**3**)

Finalmente se procedió a efectuar la eliminación del ester sulfónico del compuesto **28**. Cuando se trató una disolución de este en benceno con 1,8-diazobicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), durante 1 hora a temperatura ambiente, se obtuvo la cetona conjugada **3** con un 95% de rendimiento.



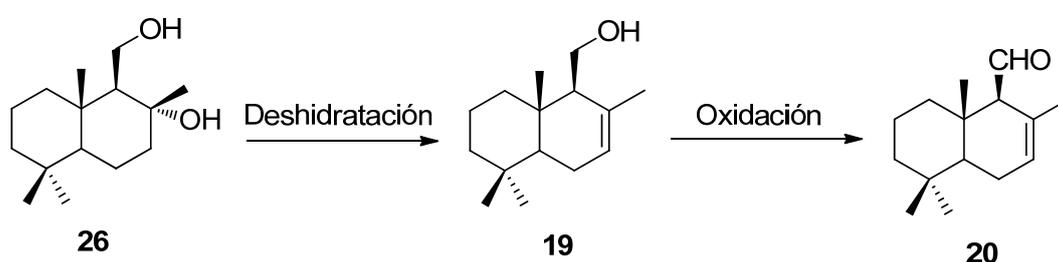
El espectro de RMN-¹H del compuesto **3**, que ya no muestra el singlete de metilo característico del grupo mesilo, presenta sendos dobletes ($J= 1.1\text{Hz}$) a 4.95 y 5.48 ppm, de los protones olefínicos en posición β respecto del carbonilo cetónico.

El espectro RMN-¹³C se observa la señal del carbonilo cetónico a 204.0 ppm, así como un carbono cuaternario y otro metilénico, a 159.0 y 113.4 ppm respectivamente del doble enlace carbono-carbono.

1.2 Síntesis de 7-drimen-11-al (**20**).

Drimenal (**20**), otro sintón drimánico adecuado para la elaboración del esqueleto carbonado de merosesquiterpenos bioactivos, se puede preparar fácilmente mediante oxidación del correspondiente alcohol, drimenol (**19**). Este último, a su vez, podría obtenerse mediante deshidratación regioselectiva del correspondiente diol **26** (esquema 2).

Esquema 2

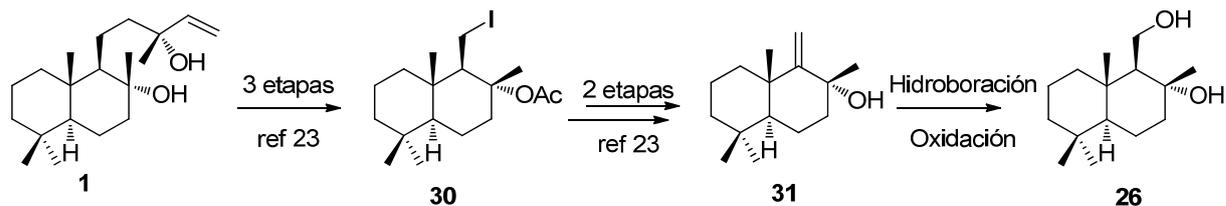


Como ya se ha indicado, se ha descrito previamente dos procedimientos para efectuar la síntesis del diol **26**. Este compuesto también podría prepararse fácilmente mediante un proceso de hidroborcación-oxidación de 9,11-drimen-8 α -ol (**31**), metabolito del hongo *Aspergillus orizal*²². El compuesto **31** ha sido preparado previamente en nuestro laboratorio, a partir de (-)-sclareol (**1**), via el yodo-derivado **30**, mediante una secuencia de cinco etapas²³ (esquema 3).

Esquema 3

²².- (a) Wada, K.; Tanak, S.; Marumo, S. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47,1075-1078. (b) Shishido, K.; Omodani, T.; Shibuya, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 2285-2287. (c) Dominguez, G.; Hueso-Rodriguez, J. A.; De la Torre, M. C.; Rodriguez, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4765-4768.

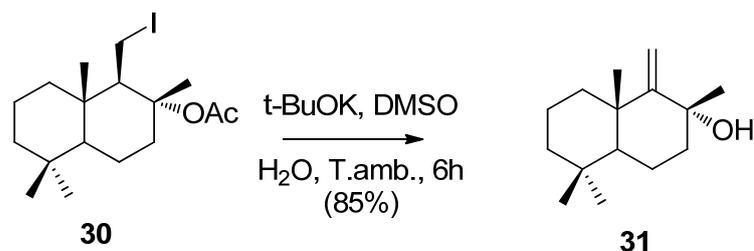
²³.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; González Díaz, C. *Synlett* **2000**, 1561-1564.



Preparación de 9,11-drimen-8 α -ol (**31**)

La preparación de este compuesto a partir del yoduro drimánico **30** desarrollada hace algunos años en nuestro laboratorio implicaba un proceso de dos etapas, que incluye la eliminación del ácido yodhídrico para dar lugar al correspondiente acetoxialqueno, y la posterior hidrólisis del éster.

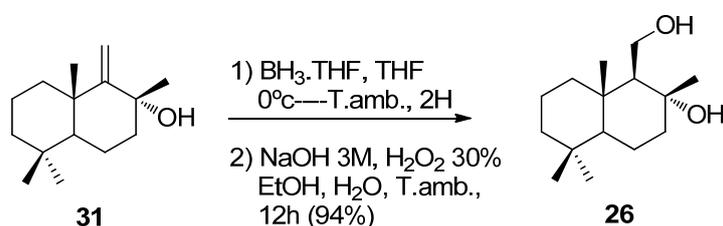
Se ha desarrollado un proceso que permite transformar el yoduro **30** en el alcohol **31** en una única etapa. Mediante tratamiento del compuesto **31** con tert-butoxido potásico en DMSO-H₂O, a temperatura ambiente durante 6 horas, se obtuvo el alcohol **26**, con un 85% de rendimiento.



El compuesto **31** muestra idénticas propiedades espectroscópicas a aquellas descritas en la literatura [3]. $[\alpha]_D^{25} = -9.8$ (C 0.02M, CHCl₃).

Hidroboración-oxidación del alcohol (31). Preparación del diol (26).

El tratamiento de una disolución del alcohol **26** en tetrahidrofurano con borano-tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 horas, y posteriormente con H₂O₂ 30% y solución 3M de hidróxido sódico en etanol-agua, durante 12 horas, se obtuvo el diol **26** con un 94% de rendimiento.



El diol **26** muestra propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura [5] [α]_D²⁵ = +2.1 (C 0.15M, CHCl₃), [Lit]²⁴: +1.6 (C 0.63M, CHCl₃)

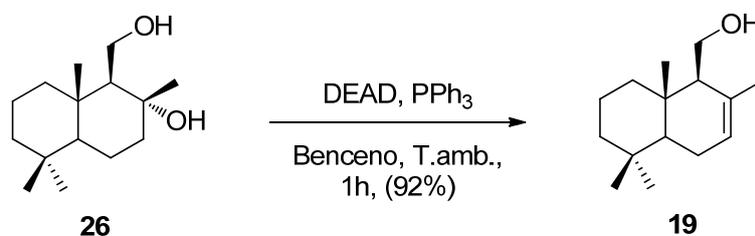
Tratamiento del diol 26 con DEAD-PH₃. Preparación del drimenol (19).

Como se ha indicado en el apartado de antecedentes, la obtención de drimenol (**19**) a partir de los correspondientes precursores no es una tarea trivial. Hasta el momento no se ha abordado la transformación directa del diol **19** en el alcohol **9**. Los procesos descritos parten de derivados funcionalizados en el grupo hidroxilo de C-1?????, e implican la deshidratación del hidroxilo en C-8, con baja regioselectividad; entre los

²⁴.- Barrero, A. F.; Manzaneda, E. A.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M.; Simmonds, M. J. S.; Blaney, W. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7435-7450.

procesos más eficientes cabe citar la deshidratación del 11-O-acetilderivado con triflato de trimetilsililo, que proporciona acetato de drimenilo y su isómero exocíclico en una proporción 10:1²⁵, o con SnCl₄, que proporciona el regioisómero pero en un 61% de rendimiento¹⁶.

Se ha logrado la transformación del diol **26** en drimenol (**19**), con elevado rendimiento y completa regioselectividad, en las condiciones de la deshidratación de Mitsunobu. El tratamiento del compuesto **26** con dietil azodicarboxilato (DEAD) y trifenilfosfina en benceno, a temperatura ambiente durante una hora, proporcionó drimenol (**19**) como único producto, con un 92% de rendimiento.



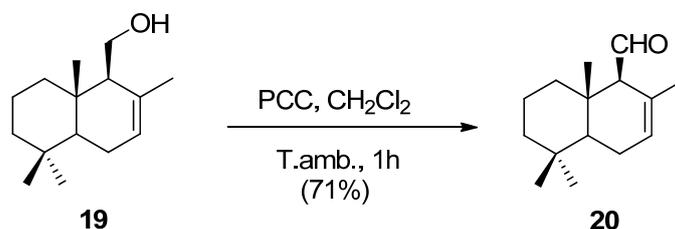
Las propiedades espectroscópicas del compuesto **19** coinciden con las descritas en la literatura²⁶.

Tratamiento de drimenol (**19**) con PPC. Preparación de drimenal (**20**).

Finalmente se procedió a la oxidación del alcohol **19** mediante tratamiento de este compuesto con clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano, durante una hora a temperatura ambiente. Se obtuvo drimenal (**20**) con un rendimiento del 71%

²⁵- Kuchkova, K. I.; Aryku, A. N.; Barba A. N.; Vlad, P.F.; *Chem. Nat. Comp.* **2007**,43,412-416.

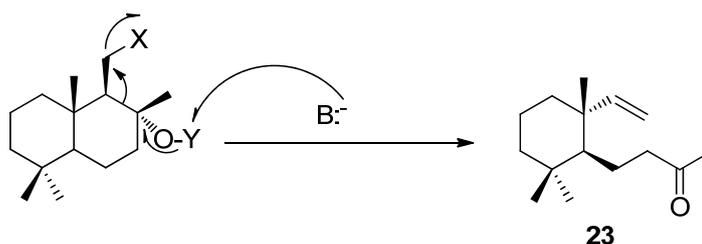
²⁶- Kuchkova, K. I.; Aryku, A. N.; Dragahin, I.P.; Vlad, P.F.; *Russ.Chem.Bull.*, **2004**, 53, 2862.



El compuesto **20** muestra propiedades espectroscópicas coincidentes con las de la literatura²⁷.

Síntesis de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (**23**)

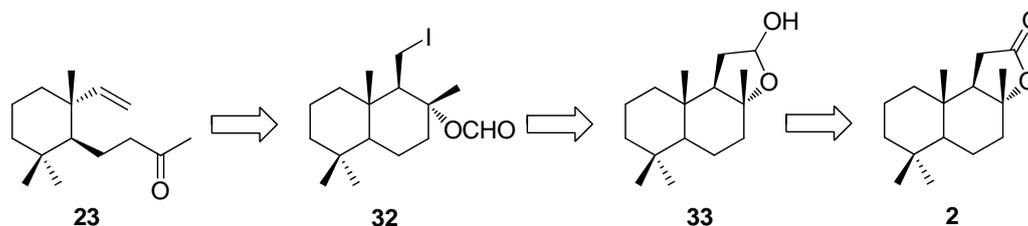
Como ya se ha indicado en el apartado anterior de antecedentes, en nuestro laboratorio se han desarrollado diferentes procedimientos para obtener la cetona sesquiterpénica **23** mediante procesos de excisión de Grob del adecuado derivado drimánico (esquema 4).



Se han investigado nuevos procesos que permitan obtener el compuesto **23** a partir de precursores terpénicos más inmediatos y accesibles comercialmente. En el esquema 5

²⁷.- Scher, J.M.; Speakman, J-B.; Zapp, J.; Becker, H. *Phytochem.* **2004**,65,2583-2588.

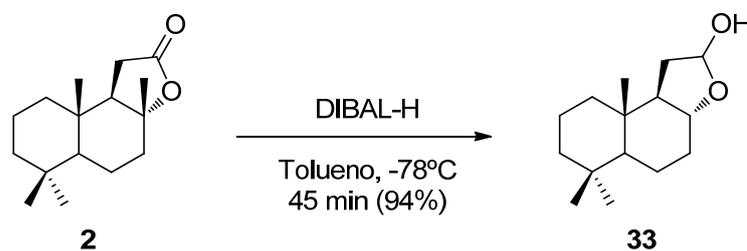
se recoge un planteamiento retrosintético hacia la cetona **23**, partiendo de (+)-sclareolida (**2**) comercial.



El compuesto **23** se obtendrá mediante excisión tipo Grobb del lábil yodoformiato **32**, obtenido mediante ruptura oxidativa del cetol **32** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y I_2 .

Tratamiento de (+)-sclareolida (**2**) con DIBAL-H. Preparación del lactol (**33**).

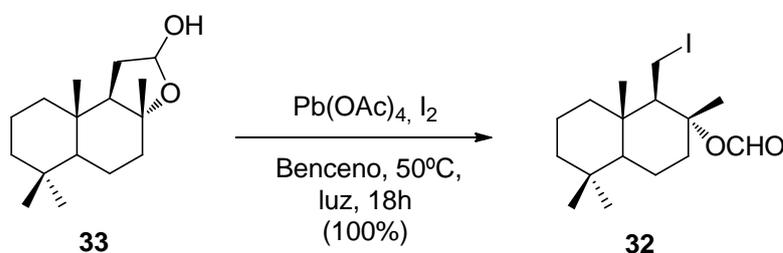
Mediante tratamiento de una disolución de lactona **3** en tolueno con DIBAL-H a -78°C durante 45 min. se obtuvo el lactol **33**, con un 94% de rendimiento.



El compuesto **33**, obtenido como una mezcla de diastereoisómeros, presenta propiedades idénticas a las descritas en la literatura²⁸.

Tratamiento del lactol (**33**) con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ I_2 . Obtención de yodoformiato (**32**).

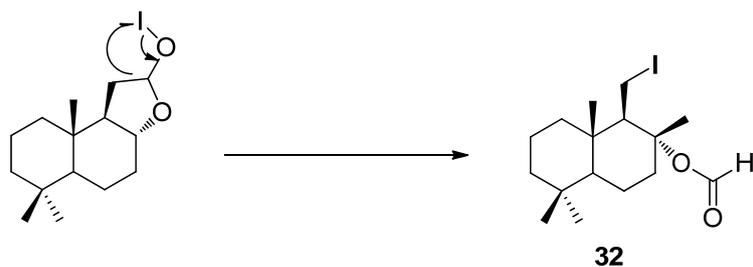
El tratamiento de una disolución del lactol **2** en benceno con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y I_2 a una temperatura de 50°C bajo la luz de una lámpara durante 18 horas, proporcionó de modo cuantitativo el yodoformiato **32**.



El espectro de RMN- ^1H del compuesto **32** muestra un singlete a 7.99 ppm, del protón del grupo formiato. Se observaron así mismo sendos dobles dobletes a δ 3.36 ($J=10.7$ Hz y 2.7 Hz) y 3.12 ($J=10.7$ Hz y 4.6 Hz), originados por los protones geminales a yodo. El metileno unido al yodo resuena a -3.0 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

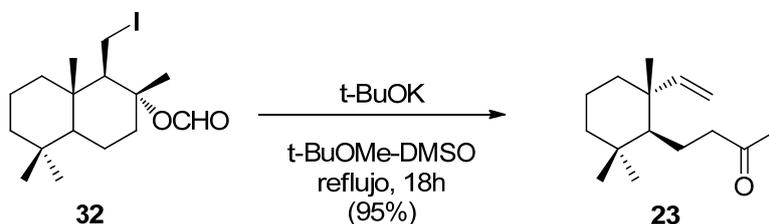
El yodoformiato **32** puede formarse mediante reordenamiento del correspondiente hipoyodito de hemiacetal.

²⁸.- Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5585-5588.



Tratamiento del yodoformiato (**32**) con t-BuOK. Formación de la cetona (**23**).

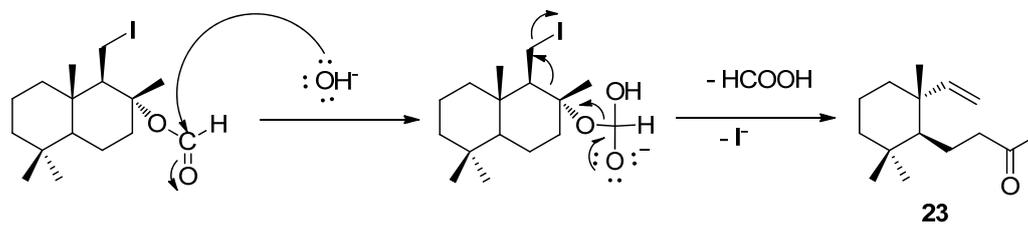
Por último, se llevó a cabo la escisión de Grobb del yodoformiato **32**, mediante calentamiento a reflujo durante 18 horas, de una disolución del compuesto **32** en t-BuOMe/DMSO 1:1 con t-BuOK. Se obtuvo la cetona **23**, con un 95% de rendimiento.



Las propiedades espectroscópicas del compuesto **23** fueron idénticas a las descritas en la literatura²⁹.

En el siguiente esquema se muestra el posible mecanismo de reacción de formación de la cetona **23** a partir del yodoformiato **32**.

²⁹.- a) Hlubucek, J.R.; Aasen, A.J.; Kimland, B.; Enzell, C. R. *Phytochemistry* **1973**, 12, 2553. b) Barrero, A.F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Paiz, M.C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9543-9544.



EXPERIMENTAL

1. Instrumentación y Materiales

Rotación óptica ($[\alpha]_D$).

Se determinó en un polarímetro PERKIN-ELMER 341, utilizando una celda de 1 dm de paso de luz y CHCl_3 como disolvente. La concentración se expresa en (g/mL).

Espectroscopia Infrarroja (IR).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro MATTSON *Satellite FTIR*, sobre película líquida o pastilla de KBr, según se indica en cada caso.

La posición de las bandas de absorción se expresa en número de onda (cm^{-1}), indicando solamente las bandas más características del producto.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros ^1H -RMN se realizaron en un espectrómetro VARIANT DIRECT DRIVE (400 MHz y 500 MHz). Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3), con un 99% de grado de deuteración, tratado previamente con K_2CO_3 , para eliminar la acidez. o acetona deuterada (CD_3COCD_3). Como referencia interna se usó el tetrametilsilano (TMS) o CHCl_3 residual del CDCl_3 ($\delta=7.26$). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz). Para indicar la multiplicidad que tiene cada señal se han utilizado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), h (heptuplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete); las señales anchas se indican con la letra “b”.

Los espectros de ^{13}C -RMN se realizaron en un espectrómetro VARIANT DIRECT DRIVE (100 MHz y 125 MHz). El grado de sustitución de los carbonos fue deducido empleando la secuencia de pulsos DEPT. La estereoquímica relativa de algunas moléculas se estableció mediante experiencias NOE.

Las experiencias bidimensionales de RMN se efectuaron en los espectrómetros 400 MHz y 500 MHz utilizando la secuencia de pulsos: “Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) ^1H - ^{13}C , “Heteronuclear Single Quantum Correlation” (HSQC) ^1H - ^{13}C , y “Correlation Spectroscopy” (COSY) ^1H - ^1H .

Espectrometría de masas (EM).

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AUTOSPEC-Q VG-ANALYTICAL (Fisons) (HRMS), utilizando la ionización mediante bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se utilizaron matrices de tioglicerol o glicerol dopados en un 1% con NaI.

Cromatografía

Cromatografía en capa fina. (CCF).

Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y *t*-butil metil éter en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ác. fosfomolibdico al 7% y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

Cromatografía en columna de gel de sílice.

Se utiliza gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-400 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm². La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H) y *t*-butil metil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante CCF y pesada de fracciones.

Disolventes

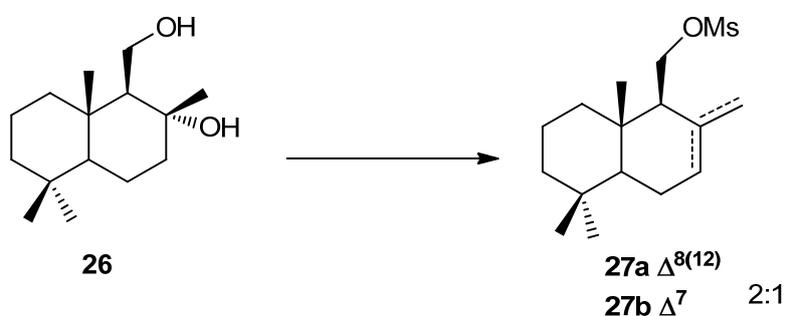
Los reactivos de partida así como los disolventes que fueron utilizados eran de una pureza elevada y fueron suministrados por diferentes casas comerciales: Aldrich, Sigma, Acros, Merck...

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron sometidos a procesos de destilación y purificación. El diclorometano, utilizado en la mayoría de las reacciones, se secó sobre hidruro cálcico, mientras que el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno se secaron sobre sodio usando benzofenona como un indicador de humedad. Todos fueron destilados. El metanol se destiló sobre magnesio a presión atmosférica. La dimetilformamida (DMF), así como el etanol se secaron sobre tamices moleculares de 4Å de tamaño de poro, bajo atmósfera de argón. El hexano y el acetato de etilo se purificaron mediante una destilación convencional a presión atmosférica.

2. Procedimientos Experimentales

Síntesis de 12-nor-9,11-drimen-8-ona (3)

Mesilación del diol 26



Se añaden 0,5 ml (6,46 mmol) de cloruro de mesilo a una solución del compuesto **26** (0,5 g, 2,08 mmol) en piridina (10 ml), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h, momento en el por CCF se observa que la reacción a terminado. Se añaden H₂O a la mezcla (2 mL) y se extrae con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 10 ml), con agua y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. Tras evaporar el disolvente a purificar por cromatografía en columna con gel de sílice (H: E, 4:1), se obtiene una mezcla de alquenos **27a** y **27b** (proporción 2:1) (497 mg) y con un rendimiento del 80%.

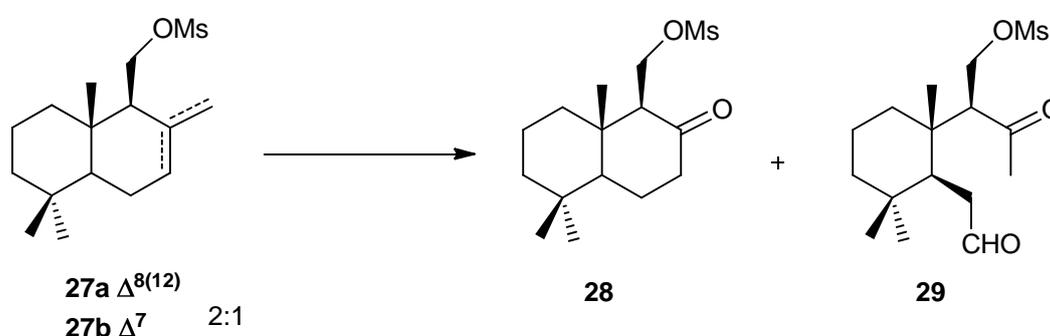
27a: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 2.42 (bd, J= 13.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 4.34 (dd, J= 10.0, 9.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J= 10.0, 3.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.91 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) δ: 15.5 (CH₃), 19.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 33.7 (CH₃), 33.8 (C), 37.6 (CH₂), 37.7 (CH₃), 37.8 (C), 39.8 (CH₂), 42.0 (CH₂), 55.2 (CH), 55.3 (CH), 66.8 (CH₂), 107.9(CH₂), 145.8 (C).

27b: ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.73 (bs, 3H), 2.99 (s, 3H), 4.23 (dd, J= 10.1, 6.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J= 10.1, 3.2 Hz, 1H), 5.53 (bs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.8 (CH₃), 18.8 (CH₂), 21.8 (CH₃), 22.1

(CH₃), 23.7 (CH₂), 33.2 (C), 33.5 (CH₃), 36.3 (C), 37.7 (CH₃), 37.8 (C), 39.8 (CH₂), 42.1 (CH₂), 49.9 (CH), 54.0 (CH), 66.3 (CH₂), 124.8 (CH), 131.4 (C).

IR (film) de la mezcla **15a- 15b**: 1454, 1356, 1174, 949, 818, 527 cm⁻¹; **HRMS (FAB)** *m/z*: calculada para C₁₆H₂₈O₃SNa 323.1657, encontrada: 323.1665.

Ozonólisis de la mezcla de alquenos **27a-b**



Se disuelve la mezcla **27a** y **27b** (0,97 g, 3,23 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) y se burbujea lentamente O₃/O₂ a -78 ° C, la reacción siguiendo el curso de la reacción por CCF. Cuando la materia desaparece (1 h), la solución se lava con argón, y se añade trifenilfosfina (1,1 g, 4.2 mmol).

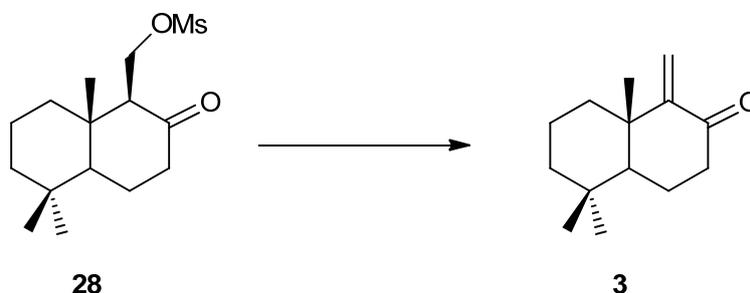
La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. Tras purificar por cromatografía en columna en gel de sílice (H:E, 7:3) da lugar a la cetona **28** (0,57 g, 58% a partir del 15a) y el cetoaldehído **29** (0,37 g, 34% a partir del 27b).

28: $[\alpha]_D^{25} = -17.7$ (*c* 0.8, CHCl₃); **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ : 0.76 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.20-1.60 (m, 2H), 1.66 (dq, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.75 (bd, *J* = 12.9

Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.36 (ddd, $J= 13.4, 13.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J= 13.4, 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J= 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 4.23 (dd, $J= 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J= 9.6, 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.8 (CH_3), 19.0 (CH_2), 21.8 (CH_3), 24.0 (CH_2), 33.7 (CH_3), 33.8 (C), 37.2 (CH_2), 39.4 (CH_3), 41.8 (CH_2), 42.1 (CH_2), 42.2 (C), 54.0 (CH), 62.5 (CH), 65.2 (CH_2); IR (film): 1715, 1457, 1358, 1175, 954, 772, 666 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{SNa}$: 325.1449, encontrada: 325.1437.

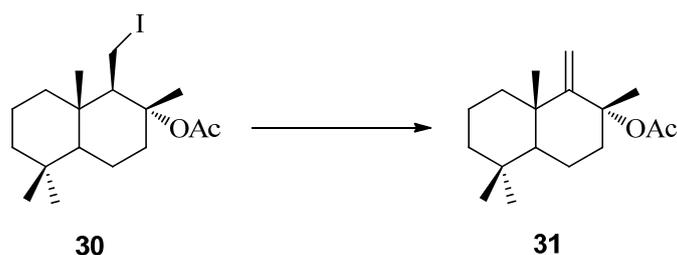
29: $[\alpha]_D^{25} = 2.1$ (c 0.9, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.75 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.16-1.60 (m, 6H), 1.68 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 16.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 4.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 9.89 (bs, 1H). **IR** (film): 1711, 1464, 1354, 1174, 974, 950, 834, 755 cm^{-1} ; **HRMS (FAB)** m/z : calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{SNa}$ 355.1555, encontrada: 355.1548.

Tratamiento de la cetona **28** con DBU. Preparación de la α,β -enona **3**.



1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (1,2 g, 7,89 mmol) se añade a una solución de **28** (2 g, 6,62 mmol) en benceno (20 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que la CCF muestra que **28** ha desaparecido totalmente. Posteriormente, se diluye en éter (30 ml) y se lava con HCl acuoso 1M y salmuera.

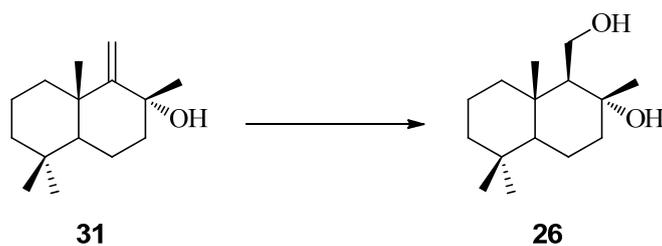
La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se concentra a vacío obteniéndose 1,3 g de la α,β -enona **3** pura con un rendimiento del 95%, como un sirupo incoloro.

Síntesis de 7-drimen-11-al (20).**Síntesis de 9,11-drimen-8 α -ol (31)**

Sobre una disolución de 11-yodo-8 α -acetoxidrimano **30** (2 g, 5.1 mmoles) en *t*-butil metil éter (20 ml) se añade *t*BuOK (2 g, 17.8 mmol) y DMSO (30 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 6 horas, transcurrido este tiempo se añade H₂O (15 ml) y la mezcla se deja agitando durante 5 h más a esta temperatura. Se diluye en éter (30 ml) y la fase acuosa se lava con agua (4 x 20 ml), y salmuera (4 x 20 ml), tras secar con Na₂SO₄ y evaporar a vacío el disolvente se obtienen 0.96 g de 9,11-drimen-8 α -ol **31**. Rendimiento del 85 %.

$[\alpha]_D^{25} = -9.8$ (*c* 0.02M, CHCl₃).

Hidroboración-oxidación del alcohol 31. Preparación de de 8 α ,11-drimanodiol (26)

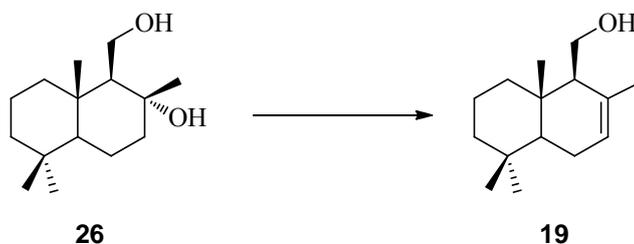


Sobre una disolución del alcohol **31** (0.5 g, 2.25 mmoles) en THF (8 ml) se añade a 0° C y bajo atmósfera de argon, B₂H₆-THF 1M (3ml), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas se observa un pequeño cambio de color. Transcurrido este tiempo, se vuelve a enfriar a 0°C y se le añaden EtOH (5 ml) para romper el exceso de B₂H₆ que quede sin reaccionar, NaOH 3M (5 ml) y por ultimo se

añade H₂O₂ al 30% (4 ml), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez que la reacción ha terminado se evapora el disolvente y la mezcla se diluye en éter (20 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 ml), y salmuera (3 x 10 ml), tras secar con Na₂SO₄ y evaporar a vacío el disolvente se obtienen 0.51 g del diol **26**, como un sólido blanco, con un rendimiento del 94 %.

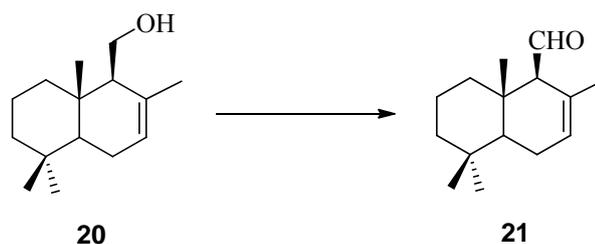
$[\alpha]_D^{25} = +2.1$ ($c = 0.15M$, CHCl₃).

Tratamiento del diol **26** con DEAD-PPh₃. Preparación de drimenol **19**



Sobre una disolución de PPh₃ (2.23g, 8.52 mmoles) en benceno seco (6 ml), se añade a temperatura ambiente azodicarboxilato de dietilo DEAD (2.3g, 15.22 mmoles), bajo atmósfera de argón. Tras agitar durante 15 minutos, se añade el diol **26** (1.5g, 6.25 mmoles), disuelto en benceno (5 ml), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y el crudo obtenido se filtra en columna de sílica (H:E, 8:2) rindiendo 1.28 g de drimenol **19**, sólido blanco. Rendimiento del 92%.

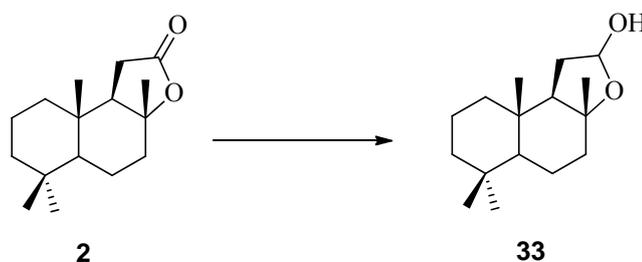
Tratamiento del drimenol **19** con PCC. Preparación de drimenal **20**



Sobre una disolución de drimenol **20** (3g, 13.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (70 ml), se añade PCC (3.5g, 16.2 mmoles), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se filtra en columna de sílica con éter, y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose 2.11 g de driminal **21**. Rendimiento 71%. Este producto se usa inmediatamente en la siguiente reacción.

Síntesis de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (**23**)

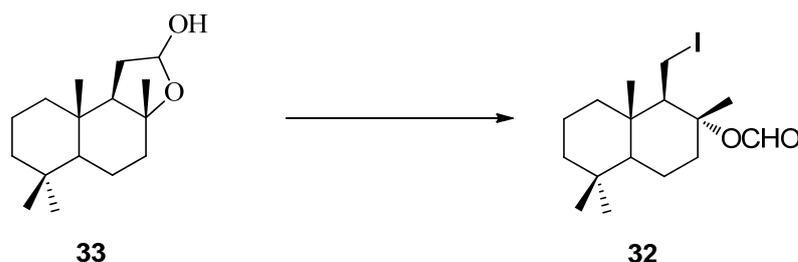
Tratamiento de (+)-Sclareolida (**2**) con DIBAL-H. Preparación del lactol **33**.



Sobre una disolución de (+)-sclareolida **2** (400 mg, 1.6 mmol) en tolueno (60 ml), enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añade DIBAL-H (1.7 mL, 1.7 mmol, 1.0 M en tolueno). Tras agitar durante 45 minutos, se añade 10 ml de una disolución acuosa de H_2SO_4 (10%) y se mantiene agitando la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos más. Transcurrido este tiempo se extrae con éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (3 x

10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, rindiendo un crudo que tras su cromatografía en columna (H:E, 1:4), proporciona 380 mg de lactol **33**, como siropo. Rendimiento 94%.

Tratamiento del lactol (33) con Pb(OAc)₄ I₂. Obtención de yodoformiato (32).

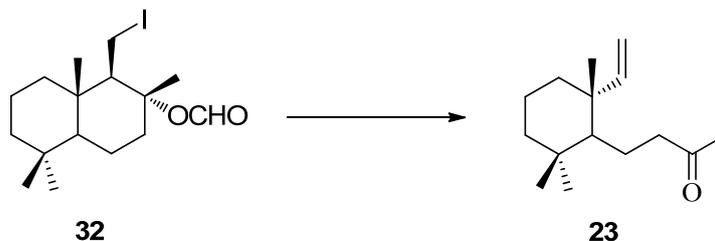


Sobre una disolución de lactol **33** (200mg, 0.794 mmoles) en benceno (15 ml), enfriada a 0°C, se añade Pb(OAc)₄ (712 mg, 1.52 mmoles) y I₂ (106 mg, 0.42 mmoles), la reacción esta catalizada a través de luz, y se deja agitando a esta temperatura durante 18 horas, burbujeando una corriente de oxígeno. Transcurrido este tiempo, se añaden 3 ml de una disolución de NaHSO₃ al 40 % y se deja agitando durante 15 minutos, hasta que desaparezca el color rojo de la mezcla de reacción y se torne amarillo. El crudo de reacción se filtra en buchner se evapora el benceno y se diluye en éter (30 ml), se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 15ml) y salmuera (3 x 15ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, proporcionando un crudo que tras cromatografía (H:E, 8:2) rinde 296 mg de formiato **32**, rendimiento del 100 %.

32: $[\alpha]_D^{25}$ -0.036 (c 1.65, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 3.36 (dd, J=10.7 Hz, J=2.7 Hz 1H), 3.12 (dd, J=10.7 Hz, J=4.6 Hz, 1H), 2.56 (t, J=3.3 Hz, 1H), 2.52 (t, J=3.3 Hz, 1H), 2.44 (dd, J= 4.3 Hz, J= 3.1 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.04 (dd, J= 12.4 Hz, J= 2.2 Hz, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 160.3 (CH), 88.4 (C), 62.1 (CH), 55.2 (CH), 41.6 (CH₂), 40.8 (C), 39.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.2 (C), 21.4 (CH₃), 20.3 (CH₃), 19.7 (CH₂), 18.4 (CH₂), 14.9 (CH₃), -3.0 (CH₂). IR (KBr): 1719, 1655, 1560, 1509,

1459, 1199, 1176, 1119, 1080, 1025, 926, 665 cm^{-1} **MS-EI** m/z (int. Rel.): 378 [M+] (2), 333 (65), 332 (17), 317 (65), 206 (9), 205 (62), 149 (23), 137 (15), 109 (37), 105 (25), 95 (40), 91 (45), 79 (56), 77 (35), 69 (52), 67 (74), 55 (88).

Tratamiento del yodoformiato (32) con t-BuOK. Formación de la cetona (23).



Sobre una disolución de yodo-formiato **32** (100 mg, 0.288 mmoles) en éter:DMSO (5 ml: 5 ml), se añade t-BuOK (40 mg, 0.339 mmoles), bajo atmósfera de argón, se deja agitando a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, cuando la CCF no muestra material de partida, se evapora el disolvente y se extrae con éter (20 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 8 ml), y salmuera (3 x 8 ml), tras secar con Na₂SO₄ anhidro y evaporar a vacío el disolvente se obtienen 61 mg de **23**. Rendimiento 95%.

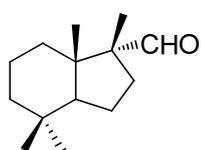
CAPITULO II:

**SÍNTESIS DE METABOLITOS MARINOS CON ESQUELETO DE
AUSTRODORANO.**

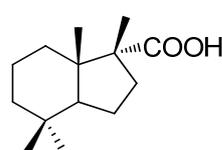
ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

Hace unos pocos años Cumino et al han descrito el aislamiento de (+)-austrodoral (34) y el compuesto relacionado, ácido austrodórico (35), del nudibranquio del océano antártico. *Austrodoris burguelensis*. Estos compuestos poseen un esqueleto poco común nor-drimano, con un fragmento de perhidroindano, al que denominaron “austrodorano”³⁰



34



35

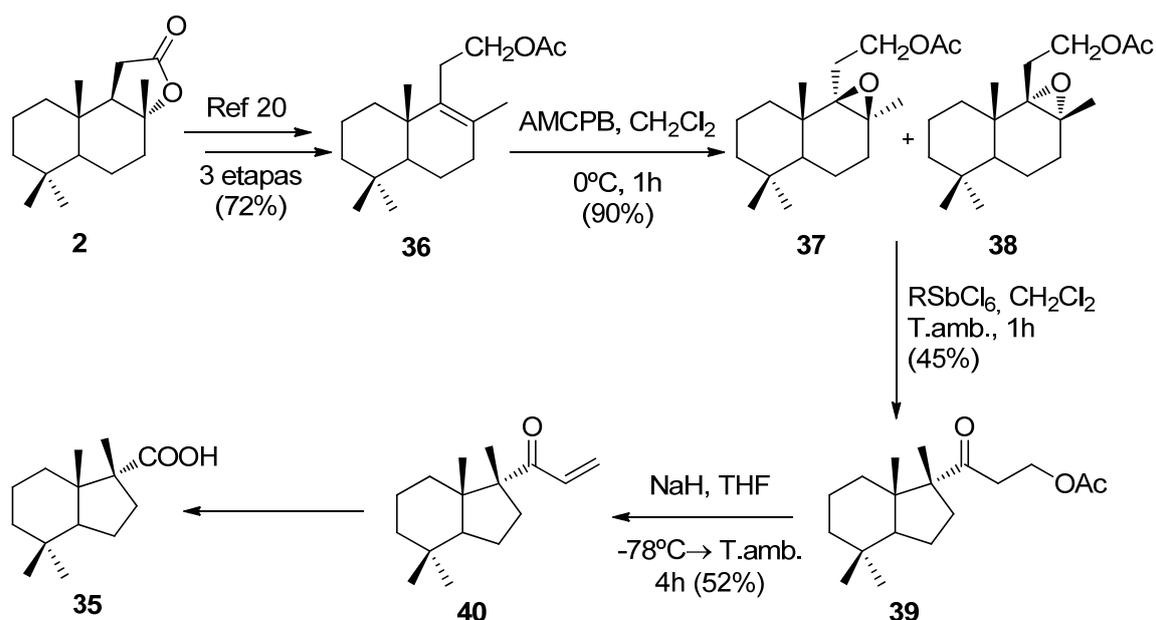
Estas sustancias, con actividad tóxica y antiapetente, se concentran en la piel y constituyen una “coraza química” de los nudibranquios (moluscos marinos que carecen de caparazón) frente a sus depredadores. Aunque su actividad biológica no ha sido aun estudiada, esta puede ser relevante, ya que compuestos relacionados poseen interesantes propiedades, que incluyen la actividad antifúngica, antimicrobiana, antiapetente y antitumoral, siendo además inhibidores de la fosfolipasa (PLA₂)³¹ [19].

³⁰.- Gavagnin, M.; Carbone, M.; Mollo, E.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1495–1498.

³¹.- a) Kitagawa, I.; Kobayashi, M. *Cancer Chemother. Rep.* **1989**, 16, 1–8; b) Stingl, J.; Andersen, R. J.; Emerman, J. T. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, 30, 401–406; c) Arno, M.; Betancur-Galvis, L.; González, M. A.; Zaragoza, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3171–3177; d) Keyzers, R. A.; Nothcote, P. T.; Zubkov, O. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2, 419–425; e) Guizzunti, G.; Brady, T. P.; Malhotra, V.; Theodorakis, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4190–4191.

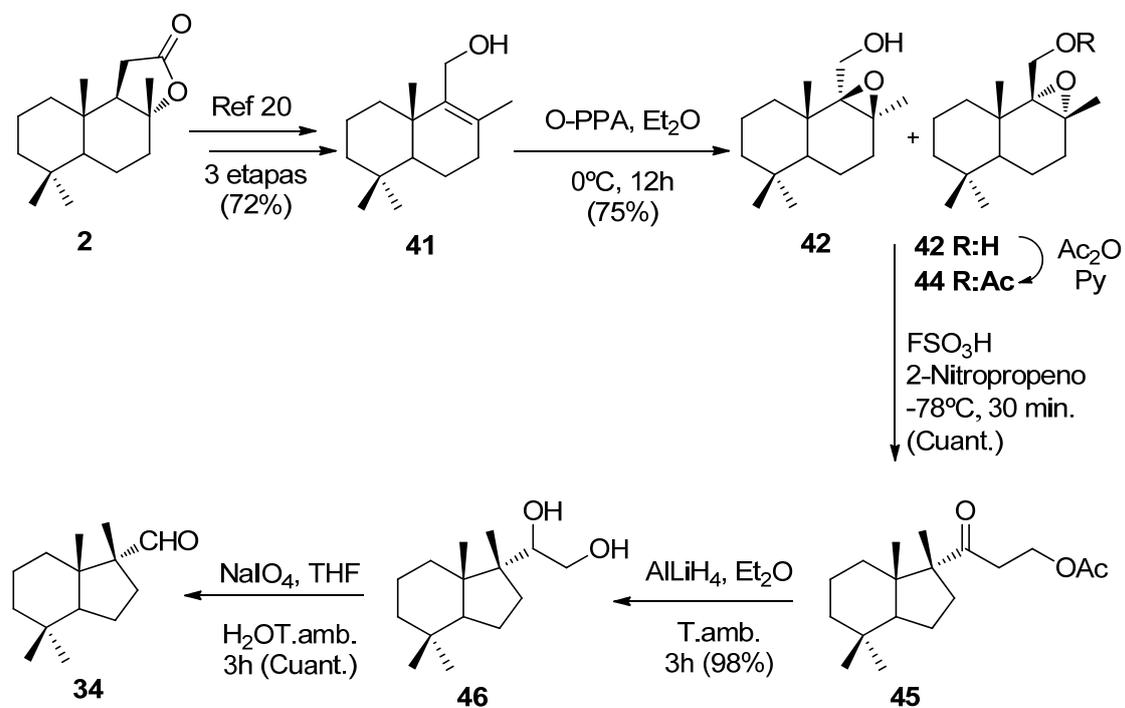
30.- Kultcitki, V.; Ungur, N.; Gavagnin, M.; Carbone, M.; Cimino, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 423–428.

Cumino et.al. desarrollaron una síntesis de ácido austrodórico (35) a partir de (+)-esclareolida (2). La etapa clave fue el reordenamiento del epoxiester 38 para dar el cetoéster 39, con un rendimiento del 45%, después del tratamiento con un ácido de Lewis complejo (hexacloroantimoniato de tris-(p-bromofenil)aminio). La epoxidación del cetoxialqueno 36 proporcionó una mezcla 3:1 de los estereoisómeros 37 y 38³².



Después de infructuosos intentos para convertir el ácido 35 en el aldehído 34, estos autores utilizaron una metodología similar para convertir la lactona 2 en (+)-austrodoral (34). La etapa clave es de nuevo el reordenamiento del epoxiéster 44 hasta el cetoéster 45, que tiene lugar en condiciones ácidas, con buen rendimiento. En esta ocasión, la epoxidación del alcohol drimánico 41 proporcionó una mezcla 3:1 de los estereoisómeros 10 y 11³³.

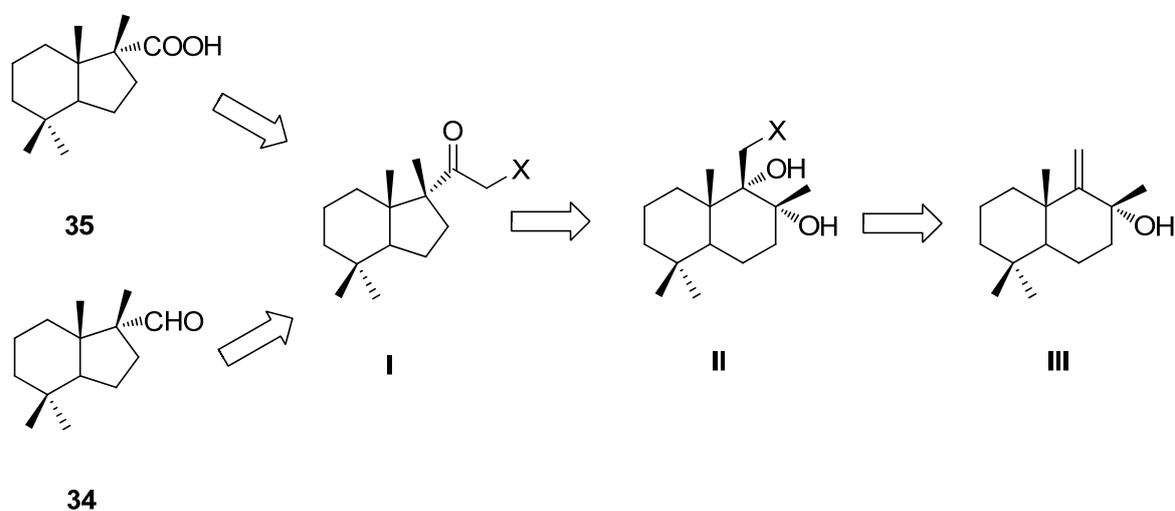
³³.- Kultzitki, V.; Ungur, N.; Gavagnin, M.; Carbone, M.; Cimino, G.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1816–1822.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

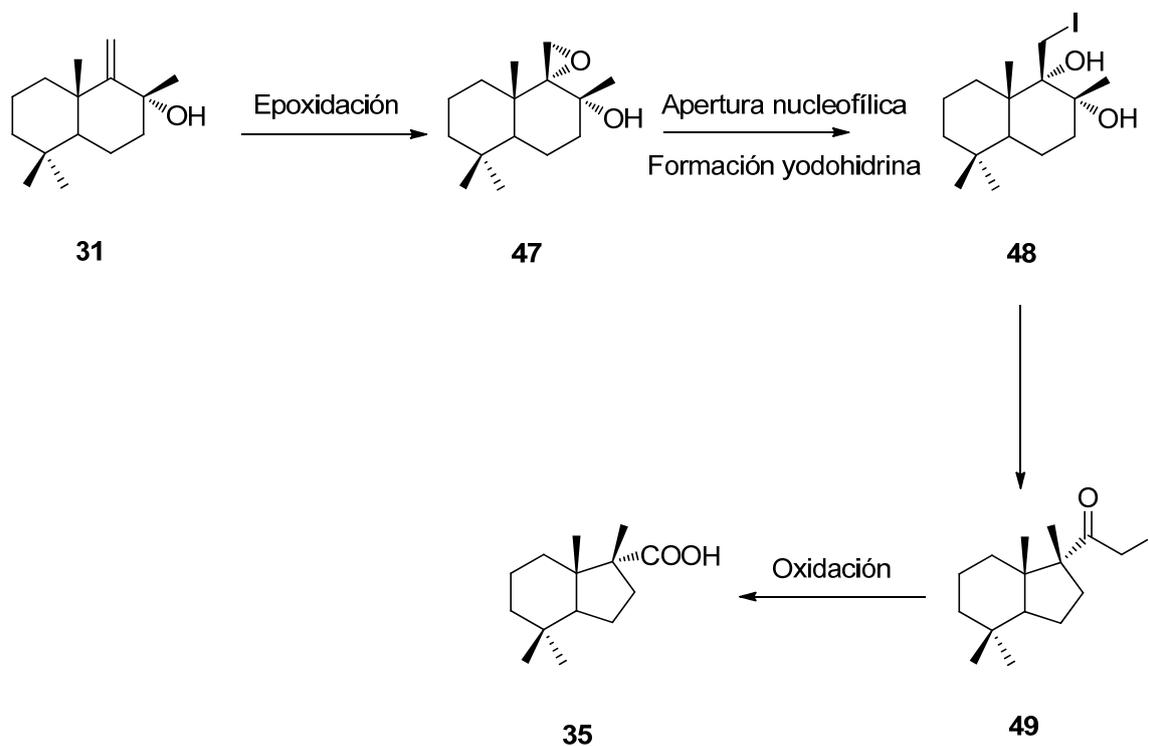
Como parte de nuestra investigación sobre la síntesis de metabolitos marinos bioactivos hemos centrado nuestra atención en el ácido austrodórico (**35**) y austrodoral (**34**), sesquiterpenos nordrimanos aislados recientemente. En el esquema 6 se recoge la retrosíntesis planteada a partir del alcohol drimánico **31**, cuya eficiente preparación ha sido descrita en el capítulo anterior.



La etapa clave implica la contracción del anillo mediante reordenamiento pinacolínico del diol **II**, que conduce a la cetona **I**. Los compuestos **34** y **35** se obtendrán mediante degradación oxidativa de la cetona **I**.

Síntesis de ácido austrodórico (35)**Primera ruta: hacia el ácido austrodórico (35)**

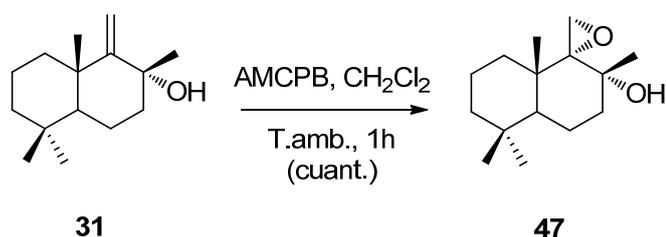
El esquema 7 muestra una primera aproximación hacia el ácido **35**.

Esquema 7

La apertura del epoxialcohol **47** con I_2 y PPh_3 proporcionará la yodohidrina **48**, cuyo reordenamiento proporcionará la yodocetona **49**, que mediante oxidación rendirá el compuesto deseado **35**.

Formación del epoxialcohol 18

El tratamiento de una disolución del hidroxialqueno **31** en CH_2Cl_2 con AMCPB a temperatura ambiente durante una hora condujo de modo cuantitativo al epoxialcohol **47**.

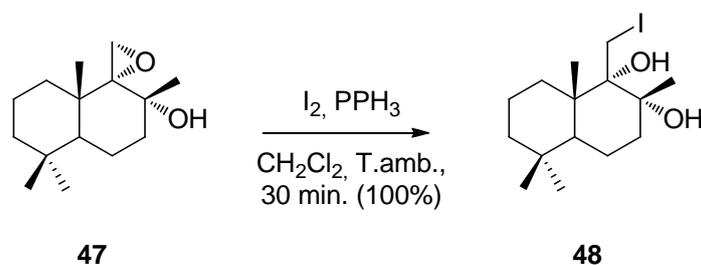


Los datos espectroscópicos revelan la existencia de un único esteroisómero. El espectro de RMN- ^1H muestra sendos dobletes ($J = 4.5 \text{ Hz}$) a δ 2.82 y 2.71 ppm, del metileno oxigenado.

Tratamiento del epoxialcohol 47 con I_2 y PPh_3 . Obtención de la yodohidrina 48

Todos los ensayos de apertura nucleofílica del epoxialcohol **47**, utilizando diferentes ácidos de Lewis, resultaron infructuosos, obteniéndose mezclas complejas en todos los casos.

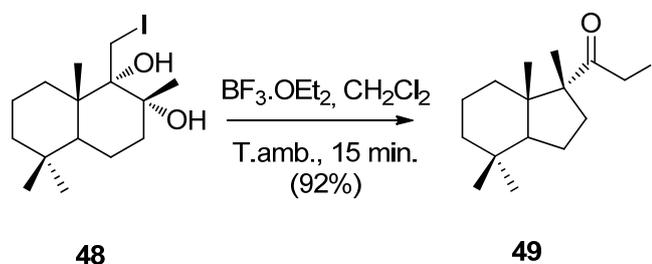
El tratamiento del compuesto **47** con I_2 y PPh_3 en CH_2Cl_2 , durante 30 minutos a temperatura ambiente, condujo de modo cuantitativo a la yodohidrina **48**, como sólido cristalino.



El espectro de RMN- ^1H de este compuesto muestra como señales mas características los protones del metileno unidos a yodo, que resuenan como doblete ($J=10.7 \text{ Hz}$) a δ 3.74 y 3.63 ppm.

Preparación de la yodocetona 49.

El tratamiento de la yodohidrina **48** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en CH_2Cl_2 durante 15 minutos a temperatura ambiente proporcionó con elevado rendimiento la esperada yodocetona **49**.

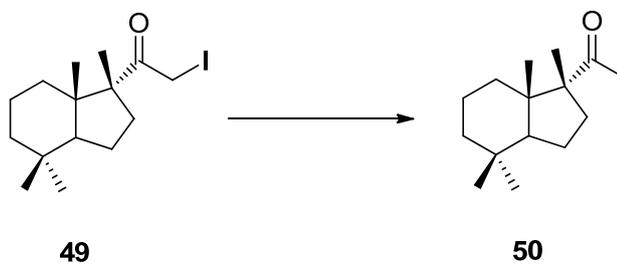


El espectro de IR de esta sustancia muestra la banda de carbonilo a 1694 cm^{-1} . El carbono cetónico aparece a 208.6 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C . el espectro de RMN- ^1H muestra los protones del metileno adyacente al grupo carbonilo con sendos dobletes ($J=11.9 \text{ Hz}$) a δ 4.03 y 3.88 ppm.

Ensayos de oxidación de la yodocetona 49. Obtención de la metilcetona 50.

A continuación se abordó la transformación de la yodocetona **49** en ácido austrodórico **35** mediante la reacción del haloformo. Sin embargo, todos los ensayos realizados resultaron infructuosos, obteniéndose en su lugar la metilcetona **50**. La tabla 1 recoge los resultados más representativos.

Tabla 1. Ensayos de oxidación de **49** bajo las condiciones de la reacción del haloformo.



ENTRADA	PRODUCTO DE PARTIDA	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTO (%)
1	49	KI, NaOH 10%, dioxano, T.amb., 5h	50 (70-85%)
2	49	KI, NaOH 10%, dioxano, reflujo., 48h	50 (70-85%)
3	49	Br ₂ , NaOH 10%, dioxano, reflujo., 48h	50 (80%)

El espectro de RMN-¹H del compuesto **50** muestra, como señal mas característica, el singlete a 2.04 ppm del grupo metilo.

Ensayos de oxidación de la metilcetona **50**.

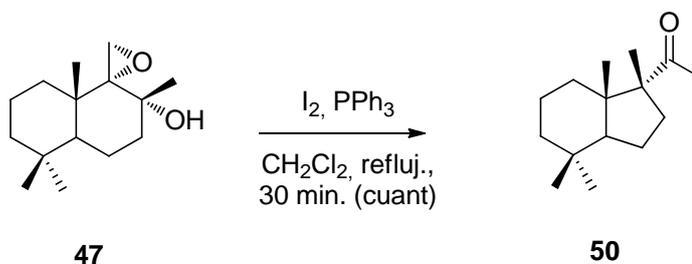
Aun cuando los anteriores resultados parecen indicar que la cetona **50** debería permanecer inerte bajo las condiciones de la reacción de haloformo, debido probablemente al impedimento estérico, se ha investigado el comportamiento de este compuesto frente a distintos agentes oxidantes. Como puede apreciarse en la tabla 2, en la que se recogen los ensayos mas representativos, en todos los casos se recuperó la cetona **50** inalterada.

Tabla 2. Ensayos de oxidación de la metilcetona **50**

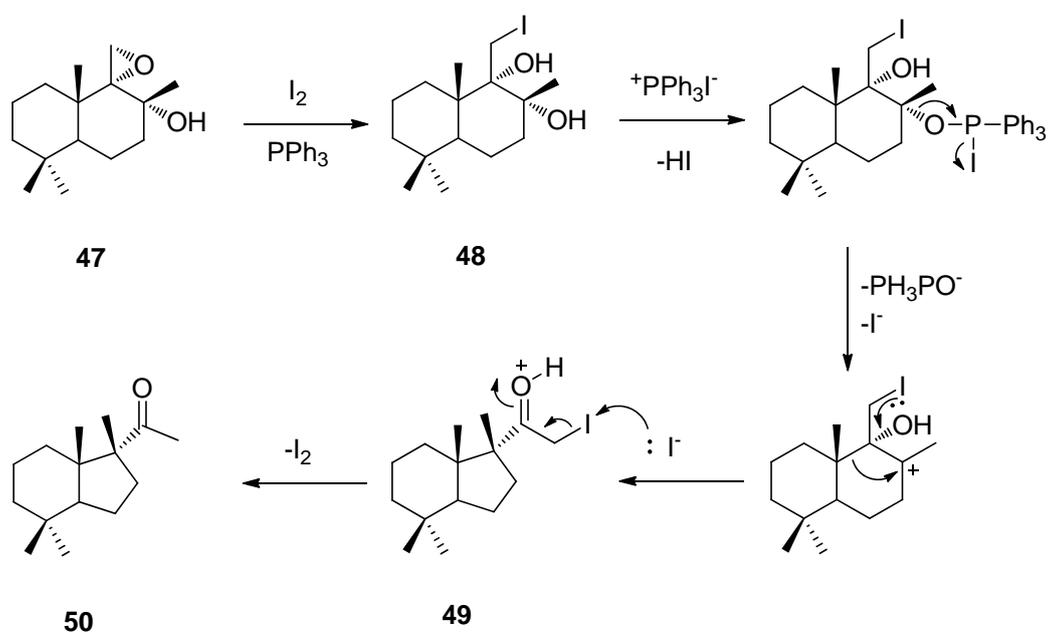
ENTRADA	PRODUCTO DE PARTIDA	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTO
1	50	O ₂ , t-BuOK, t-BuOH, H ₂ O, 0°C, 24h.	50
2	50	KOH, H ₂ O, CCl ₄ , 80°C, 18h.	50
3	50	H ₂ O ₂ 90%, (CF ₃ CO) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0°C---T.amb., 24h.	50
4	50	AMCPB, CH ₂ Cl ₂ , T.amb., 24h.	50
5	50	AMCPB, Na ₂ SO ₃ , CH ₂ Cl ₂ refluji., 48h.	50
6	50	DMSO, T.amb., 3 días	50

Transformación directa del epoxialcohol 47 en la metilcetona 50.

Un resultado interesante fue la transformación directa y de modo cuantitativo del epoxialcohol 47 en la metilcetona 50, mediante el tratamiento con I₂ y PPh₃ en CH₂Cl₂ a reflujo durante 30 min.

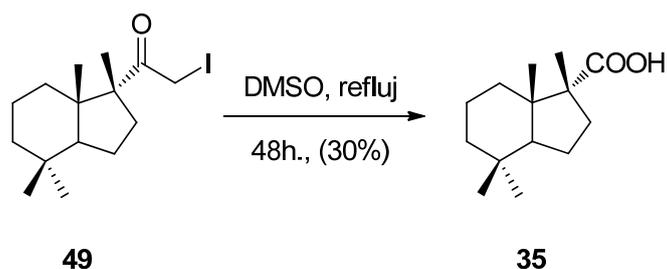


El esquema 8 muestra un posible mecanismo para esta transformación. El reordenamiento pinacólico da la yodohidrina **48**, inducido por la sal de fosfonio, proporcionaría la yodocetona **49**, que sería reducida por el anión yoduro para rendir la metilcetona **50**.



Tratamiento de la yodocetona **49** con DMSO. Obtención del ácido austrodórico **35**.

Se logró finalmente, con un bajo rendimiento, la formación del ácido austrodórico (**35**), mediante tratamiento de la yodocetona **49** con DMSO a reflujo durante 48 horas.



El compuesto **35** muestra idénticas propiedades espectroscópicas a las descritas en la literatura, sin embargo, la rotación óptica determinada en nuestro laboratorio ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.4$ (c 1,2, CHCl_3)) difiere de la previamente descrita ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.0$ (c 0.15, CHCl_3))^{34b}.

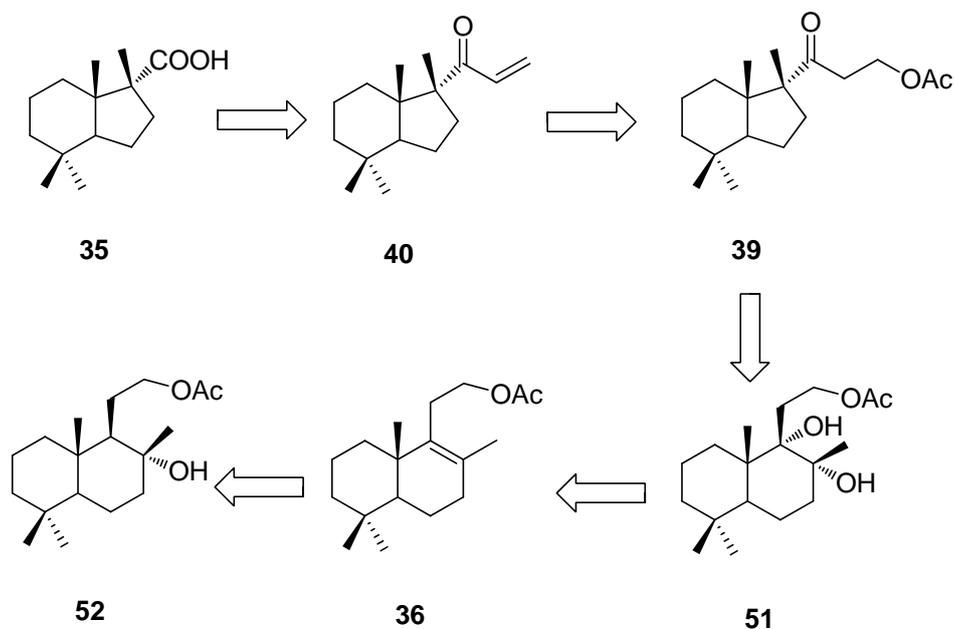
Segunda ruta: hacia el ácido austrodórico (**35**)

Dado el bajo rendimiento obtenido en el último paso de la secuencia anterior, se ha investigado un segundo proceso para obtener ácido austrodórico (**35**) a partir de (-)-esclareol (**1**). El esquema 9 recoge el planteamiento retrosintético. El ácido **35** se obtendrá mediante oxidación de la cetona conjugada **40**, que transcurre con buen rendimiento^{32b}. esta α,β -enona se obtendrá mediante eliminación de la β -acetoxicetona **39**, resultante del reordenamiento pinacólico del diol **51**, obtenido mediante syn-dihidroxilación del acetilderivado **36**. Este último se obtendrá mediante deshidratación regioselectiva, utilizando un procedimiento puesto a punto por nuestro grupo de

³⁴.- a) Gavagnin, M.; Carbone, M.; Mollo, E.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1495–1498. b) Kulteitki, V.; Ungur, N.; Gavagnin, M.; Carbone, M.; Cimino, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 423–428. c) Kulteitki, V.; Ungur, N.; Gavagnin, M.; Carbone, M.; Cimino, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1816–1822.

investigación³⁵, del acetoxialcohol **52**, cuya preparación a partir de (-)-esclareol (**1**) (3 etapas, 60% de rendimiento global) ha sido desarrollada en nuestro laboratorio³⁶.

Esquema 9

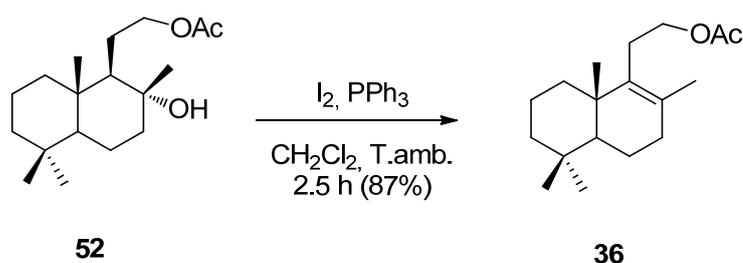


Tratamiento del acetoxialcohol **52** con I_2 y PPh_3 . Obtención del acetoxialqueno **36**.

El tratamiento del compuesto **52** con I_2 y PPh_3 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 2.5 horas proporcionó como único producto el alqueno tetrasustituido **36**, con un 87% de rendimiento.

³⁵- Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4453–4455.

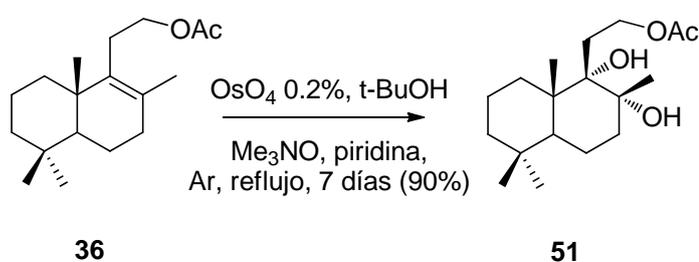
³⁶- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10405–10412.



Las propiedades espectroscópicas del compuesto **36** son idénticas a las descritas en la literatura^{32b}.

Tratamiento del acetoxialqueno **36** con OsO_4 . Preparación del diol **51**.

El calentamiento a reflujo durante 7 días de una disolución del compuesto **36** en *t*-BuOH, óxido de trimetilamina y piridina, tratada con una disolución acuosa al 0.2% de OsO_4 , proporciona como único producto el diol **51**, con un 90% de rendimiento.

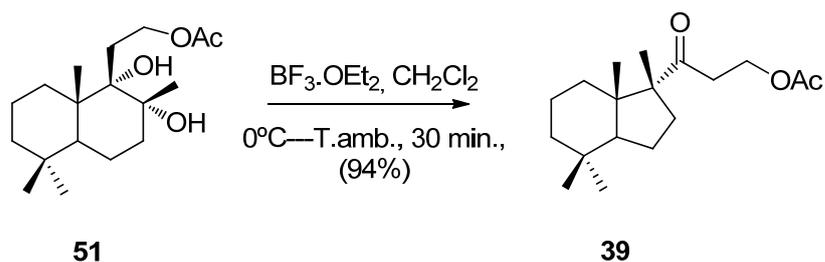


Las propiedades espectroscópicas del compuesto **51** revelan la presencia de un único estereoisómero. El espectro de IR muestra una banda del grupo hidroxilo a 3492 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H presenta, entre otras señales, un singlete a 1.35 ppm del metilo geminal al grupo hidroxilo. En el espectro de RMN- ^{13}C se observan dos señales de carbono cuaternario a $\delta 80.1$ y 75.6 ppm , debidas a los carbonos hidroxilados.

Tratamiento del diol **51 con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Preparación de la acetoxicetona **39**.**

A continuación se procedió a la elaboración del esqueleto de austrodorano.

El tratamiento de una disolución del compuesto **51** en CH_2Cl_2 con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a 0°C durante 30 minutos a temperatura ambiente proporcionó con elevado rendimiento la cetona **39**.

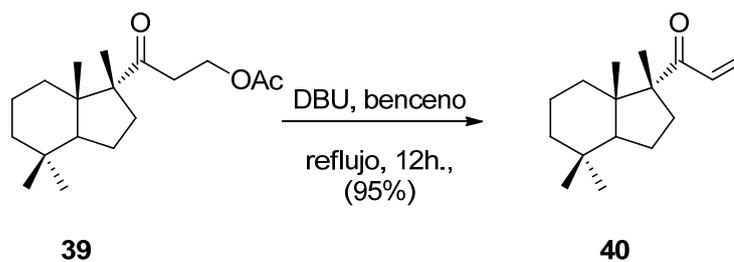


El compuesto **39** presenta las mismas propiedades espectroscópicas descritas en la literatura^{32b}.

Tratamiento de la acetoxiacetona **39 con DBU. Obtención de la α,β -enona **40**.**

Como ya se ha indicado en el apartado anterior de antecedentes, la transformación del compuesto **39** en la cetona conjugada **40** ha sido previamente descrita por el grupo de cimino^{32b}; sin embargo el proceso descrito, utilizando NaH en THF, transcurre con un rendimiento moderado (52%). En nuestro laboratorio se ha mejorado considerablemente esta transformación.

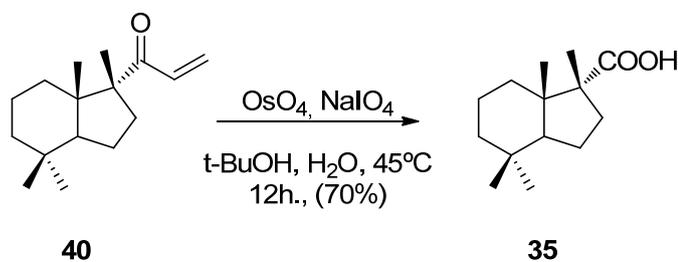
Mediante tratamiento de la cetona **39** con DBU, en benceno a reflujo durante 12 horas, se obtuvo la α,β -enona **40** con un 95% de rendimiento.



Las propiedades físicas del compuesto **40** son similares a las descritas en la literatura^{32a}.

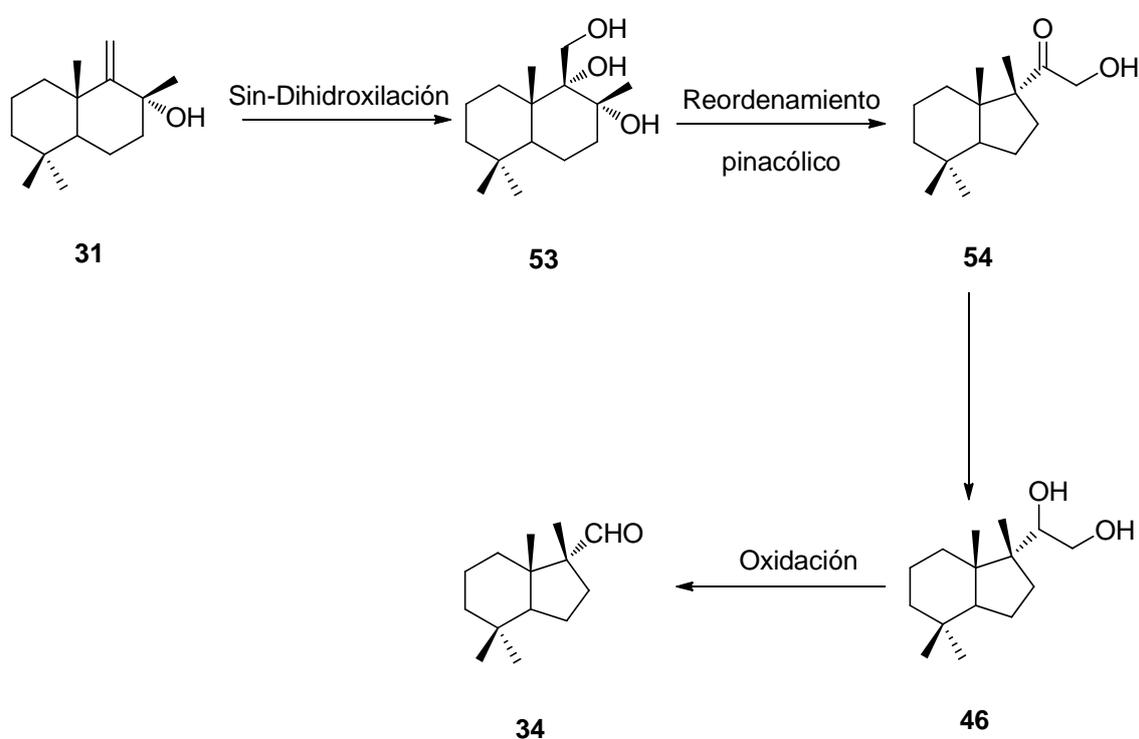
Transformación de la cetona **40** en ácido austrodórico **35**.

Finalmente se efectuó la degradación oxidativa de la cetona **40** hasta ácido austrodórico (**35**), siguiendo el procedimiento descrito por cimino^{32a}.



Síntesis de ácido austrodórico (35)

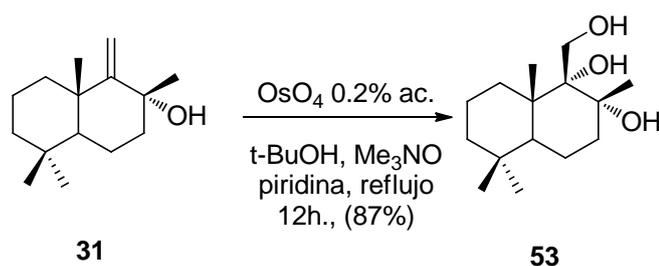
Siguiendo un planteamiento similar al utilizado en la síntesis de ácido austrodórico (35) se ha abordado la síntesis de austrodoral (34). El esquema 10 recoge la secuencia sintética a partir del alcohol drimánico 31.

Esquema 10

El reordenamiento pinacólico del triol 53 proporcionará la hidroxicetona 54, cuya reducción conducirá al diol 46, precursor del aldehído 34.

Preparación del triol 53.

El calentamiento a reflujo durante 24 horas de una disolución en t-BuOH del hidroxialqueno **31**, conteniendo OsO₄ al 0.2% en H₂O, N-óxido de trimetilamina y piridina rindió un 87% del triol **53**, como único producto.

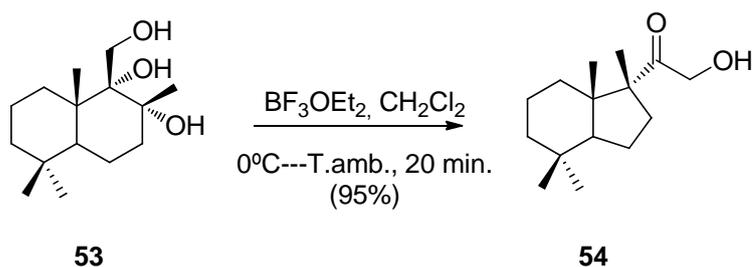


El espectro de RMN-¹H del triol **53** muestra, como señales mas significativas un singlete a 1.43 ppm, del metilo geminal al grupo hidroxilo, y sendos dobles (J= 11.5 Hz) a δ 4.08 y 3.73 ppm., de los protones del grupo hidroximetilo.

El espectro de RMN-¹³C se observan señales de carbonos cuaternarios oxigenados, a δ 78.1 y 76.3 ppm., y de metilo oxigenado a 63.5 ppm.

Tratamiento del triol **53** con BF₃.OEt₂. Preparación de la hidroxicetona **54**.

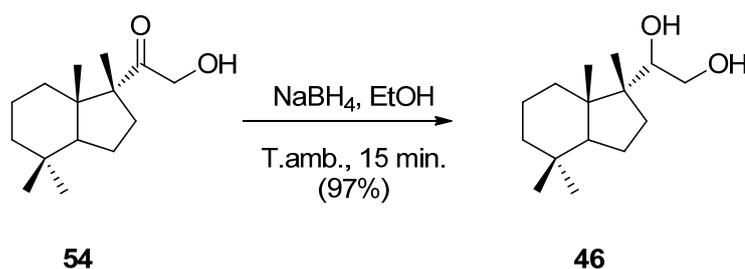
La hidroxicetona **54** se obtuvo con un rendimiento del 95% mediante tratamiento de una disolución del triol **53** en CH₂Cl₂ con BF₃.OEt₂ durante 20 minutos a temperatura ambiente.



En el espectro de IR del compuesto **54** muestra banda de grupo hidroxilo a 3472 cm⁻¹ y banda de carbonilo a 1694 cm⁻¹. El metileno del grupo hidroximetilo origina en el espectro de RMN-¹H sendos dobles (J= 18.5 Hz) a δ 4.27 y 4.58 ppm. El carbono de este metileno aparece a 67.4 ppm en el espectro de RMN-¹³C, mientras que el grupo carbonilo resuena a 216.4 ppm.

Tratamiento de la hidroxicetona **54 con NaBH₄. Preparación del diol **46**.**

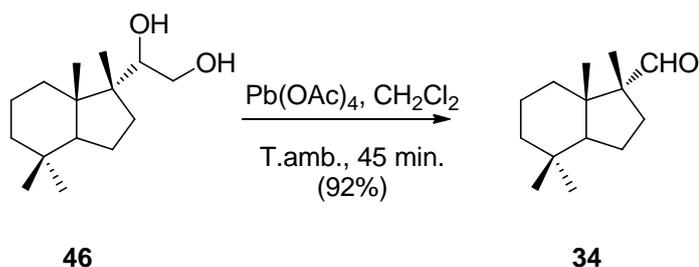
Mediante tratamiento de la cetona **54** con NaBH₄ en etanol a temperatura ambiente durante 25 minutos se obtuvo el diol **46**, con un rendimiento casi cuantitativo como una mezcla de diastereoisómeros.



Este compuesto muestra en su espectro IR banda de grupo hidroxilo a 3350 cm⁻¹. El espectro de RMN-¹³C del estereoisómero mayoritario muestra la señal del metileno del grupo hidroximetilo a 62.9 ppm.

Preparación de austrodoral **34.**

La oxidación del diol **46** condujo finalmente al aldehído **34**. El tratamiento de una disolución del compuesto **46** en CH₂Cl₂ con Pb(OAc)₄ a temperatura ambiente durante 45 minutos proporcionó austrodoral (**34**) con un 92% de rendimiento.

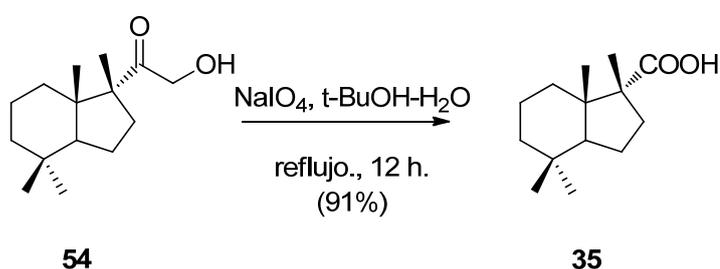


El compuesto **34** muestra propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura.^{10a,c} La rotación óptica determinada en nuestro laboratorio, $[\alpha]_D^{25} = +9.0$ (c 0.4, CHCl₃), presenta también un valor similar (lit 10a: +5.0 (c 0.3, CHCl₃); lit10c: +18 (c 0.45, CHCl₃)).

Preparación del ácido austrodórico 34 a partir de la hidroxicetona 54.

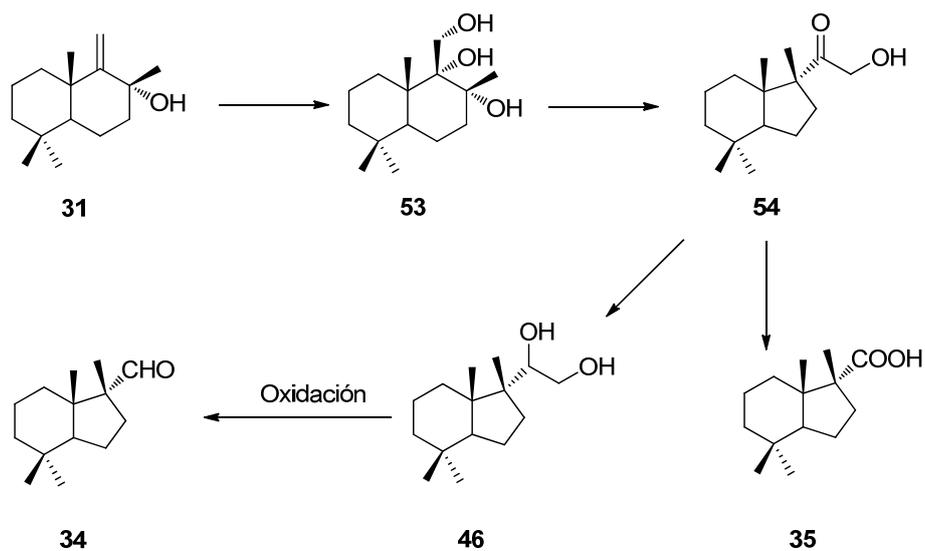
La hidroxicetona **54** se ha transformado con un elevado rendimiento en ácido austrodórico (**35**).

Mediante tratamiento de una disolución de la cetona **54** en t-BuOH-H₂O con NaIO₄ a reflujo, durante 12 horas, se obtuvo el ácido austrodórico **35**, con un rendimiento del 91%.



En el esquema 11 se resume la síntesis de austrodoral (**34**) y ácido austrodórico (**35**) a partir del alcohol drimánico **31**.

Esquema 11



APLICACIÓN: ELABORACIÓN DEL ESQUELETO DE TRIMETILPERHIDROINDANO.**Introducción:**

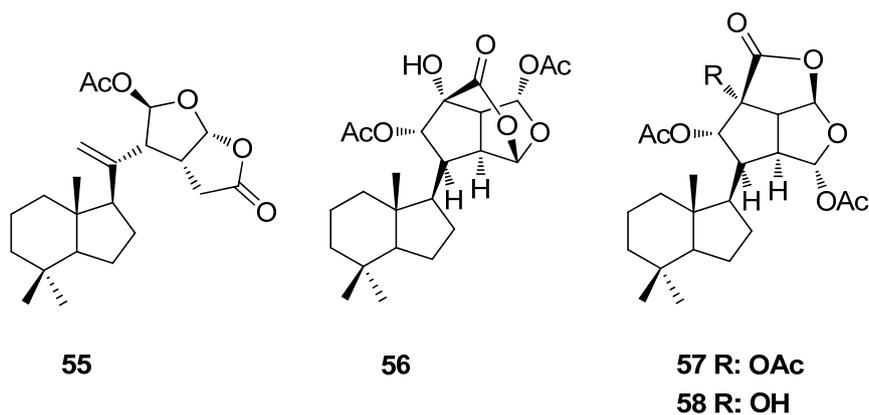
El poco común fragmento de trimetilperhidroindano que forma parte del esqueleto de austrodorano, se encuentra también en la estructura de algunos metabolitos marinos como la lactona diterpénica norrisolida (**55**), aislada del nudibranquio *Chromodoris norrisi*³⁷, este compuesto produce vesiculación irreversible de la membrana de Golgi y bloquea el transporte de proteínas a este nivel³⁸. También poseen el fragmento de trimetilperhidroindano las lactonas *chromodorolida* A (**56**) y B (**57**), encontradas en el nudibranquio *Chromodoris cavae*³⁹ o la descrita más recientemente *chromodorolida* C (**58**), aislada de una esponja *Aphysiflida*, los compuestos **56-58** poseen una significativa actividad citotóxica y antiparasitaria⁴⁰.

³⁷.- a) Hochlowski, J. E.; Faulkner, D. J.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1141–1142; b) Rudi, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 46, 4019–4022.

³⁸.- Guizzunti, G.; Brady, T.P. Fisher, D.; Malhotra, V.; Theodorakis, E.A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 2115-2122.

³⁹.- (a) Dumdei, E. J.; de Silva, E. D.; Andersen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 2712–2713; (b) Morris, S. A.; Dumdei, E. J.; de Silva, E. D.; Andersen, R. J. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 768–771.

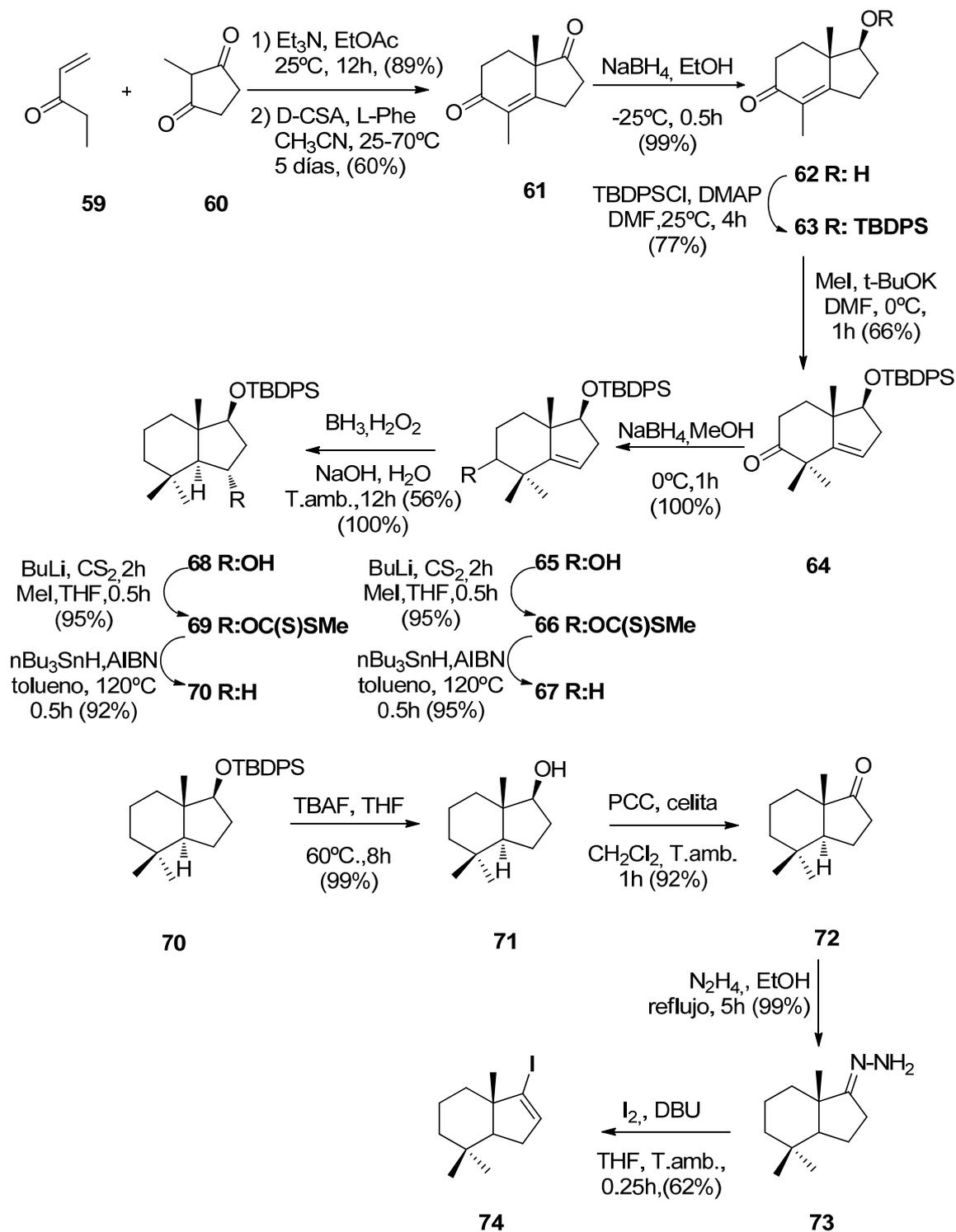
⁴⁰.- Rungprom W., Chavasiri W., Kokpol U., Kotze A., Garson M.J.; *Mar Drugs* **2004**, 2, 101-107.



Las características estructurales de estos compuestos y la relevante actividad biológica de los mismos, junto a la escasez de estos en sus fuentes naturales, confiere interés a la investigación de procesos de síntesis.

El fragmento de perhidroindano del compuesto **55**, que parece jugar un importante papel en la actividad biológica de estos compuestos ha sido sintetizado via la cetona **71**, preparada mediante anelación de Robinson asimétrica⁴¹.

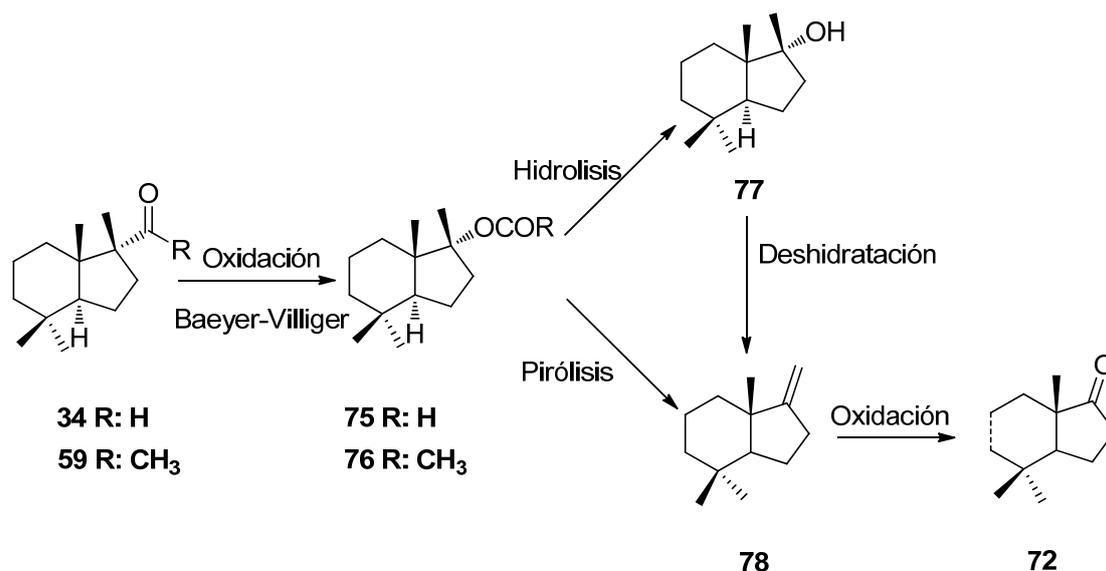
⁴¹.- a) Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 739–742;
b) Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Kim, C.; Theodorakis, E. A. *Chem.Eur. J.* **2005**, 11, 7175–7190.



Síntesis de la cetona 72 a partir de austrodoral (34) y compuestos relacionados.

A la vista de los buenos resultados obtenidos en la preparación de derivados con esqueleto de austrodorano, como el aldehído **34** o la cetona **50**, se ha planteado una posible síntesis de la cetona **72** a partir de estos precursores. (esquema 12).

Esquema 12



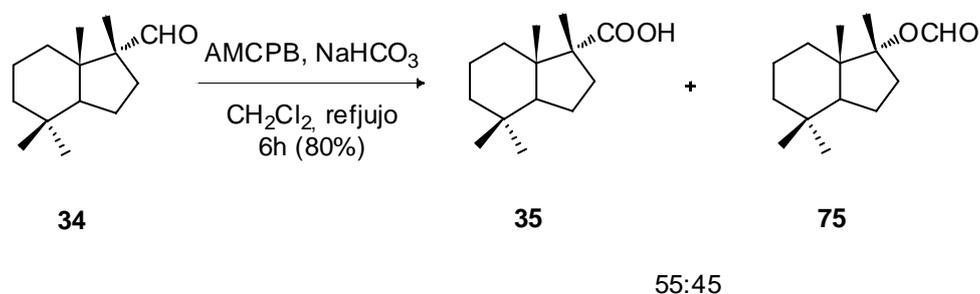
La cetona **72** se obtendrá mediante degradación oxidativa del alqueno exocíclico **78**. Este resultará de la pirólisis del formiato **75** o del acetato **76**, obtenidos mediante oxidación de Baeyer Villiger del aldehído **34** o de la metilcetona **59**, o de la deshidratación del correspondiente alcohol **77**.

PREPARACIÓN DEL ALQUENO **78**.

Tratamiento de austrodoral (34) con ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB).

Preparación del formiato 75.

El tratamiento de austrodoral **34** con ácido m-cloroperbenzoico y NaHCO_3 en CH_2Cl_2 a reflujo durante 6 horas condujo, con un 80% de rendimiento, a una mezcla de ácido austrodórico (**35**) y formiato **75**, en una proporción 55:45.

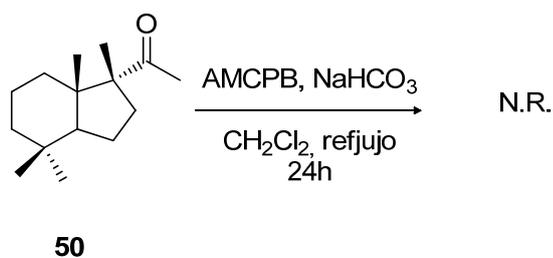


El espectro de IR del compuesto **75** muestra carbonilo de éster a 1771 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H muestra un singlete a 8.08 ppm, del protón del grupo formiato. En el espectro de RMN- ^{13}C se observa la señal de éster a 161.4 ppm.

Ensayos de oxidación de Baeyer-Villiger sobre la metilcetona **50**.

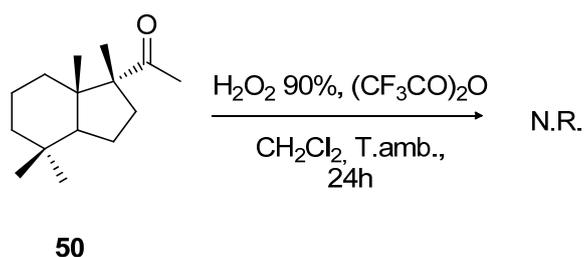
Tratamiento de la metilcetona **50** con AMCPB.

Cuando la metilcetona **50** fue tratada con AMCPB, en condiciones similares a las utilizadas con el aldehído **17**, se recuperó inalterado el producto de partida tras mantener el reflujo durante 24 horas.



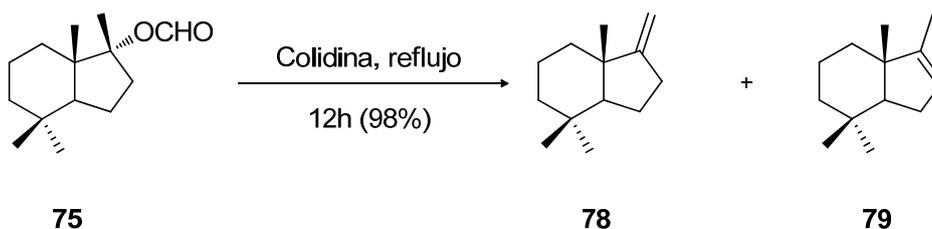
Tratamiento de la metilcetona **50** con H_2O_2 / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$.

El tratamiento de una disolución de la metilcetona **50** en CH_2Cl_2 con anhídrido trifluoroacético y H_2O_2 al 90%, durante 24 horas a temperatura ambiente, dejó el producto inalterado.



Tratamiento del formiato **75** con colidina. Obtención de los alquenos **78** y **79**.

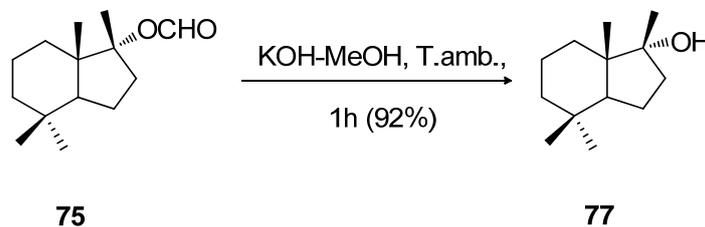
Cuando se calentó una disolución del formiato **75** con colidina a reflujo durante 12 horas se obtuvo, con un 98% de rendimiento, la mezcla de alquenos **78** y **79**, en la proporción 1:4.



Tratamiento del formiato **75** con KOH en MeOH . Obtención del alcohol **33**.

A la vista de la regioselectividad desfavorable de la eliminación del ácido fórmico a partir del formiato **75**, que rinde mayoritariamente el isómero endocíclico **79**, se investigó un proceso alternativo, basado en la deshidratación del alcohol **77**. Este

alcohol se obtuvo, con un rendimiento del 92% mediante tratamiento del formiato **75** con KOH 2N en MeOH, a temperatura ambiente durante 1 hora.

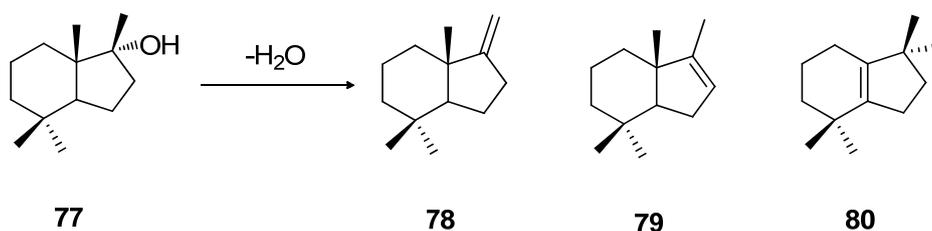


El espectro de IR de este compuesto muestra banda de hidroxilo a 3169cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se observa un singlete a 1.18 ppm, originado por el metilo geminal a grupo hidroxilo. El espectro de RMN- ^{13}C muestra señal de carbono cuaternario oxigenado a δ 82.4 ppm.

Ensayos de deshidratación del alcohol **77**.

Se han llevado a cabo diferentes ensayos de deshidratación del alcohol **77**. Los resultados más significativos se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Ensayos de deshidratación del alcohol **33**



ENTRADA	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTO (%)
1	MsCl, Et ₃ N, T.amb., 12h	79

2	POCl ₃ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -20°C, 3h.	78 / 79 1:2 (82)
3	SOCl ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -50°C, 1h.	78 / 79 1:1.25 (78)
4	Amberlyst 15, CH ₂ Cl ₂ , T.amb., 4h.	80 1:2 (98)

Como puede apreciarse, cuando la deshidratación se lleva a cabo con MsCl en Et₃N, a temperatura ambiente durante 12 horas, se obtiene como único producto el alqueno endocíclico **79** con un 80% de rendimiento. El espectro de RMN-¹H de este producto muestra un singlete ancho a δ 5.29 ppm, debido al protón olefínico, y un singlete a δ 1.59 ppm., atribuible al metilo sobre el doble enlace. El espectro de RMN-¹³C muestra sendas señales de carbonos olefínicos, a δ 151.6 ppm., de carbono cuaternario y a δ 122.3 ppm., de carbono metílico.

Cuando se utilizan POCl₃ o SOCl₂, en presencia de Et₃N, como agentes deshidratantes se obtienen cantidades significativas del alqueno exocíclico **78** deseado. En el espectro de RMN-¹H de la mezcla **78/79** se distinguen las señales del isómero minoritario **78**: singlete a δ 4.52 y 4.53 ppm. El metileno exocíclico de este regioisómero aparece a 99.6 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

Por último, el tratamiento del alcohol **77** con resina catiónica Amberlyst 15 en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 4 horas, condujo al hidrocarburo reordenado **80**, con un 98% de rendimiento. El espectro de IR de este compuesto muestra banda de doble enlace a 1693 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H se observan dos singletes a δ 0.87 y 0.88 ppm., originados por cuatro grupos metilo. Estos dan lugar en el espectro de RMN-¹³C a sendas señales a δ 25.4 y 26.8 ppm.; en este espectro se observan, así mismo las señales de carbono olefínico cuaternario a δ 138.6 y 139.4 ppm.

Preparación de la cetona 72.

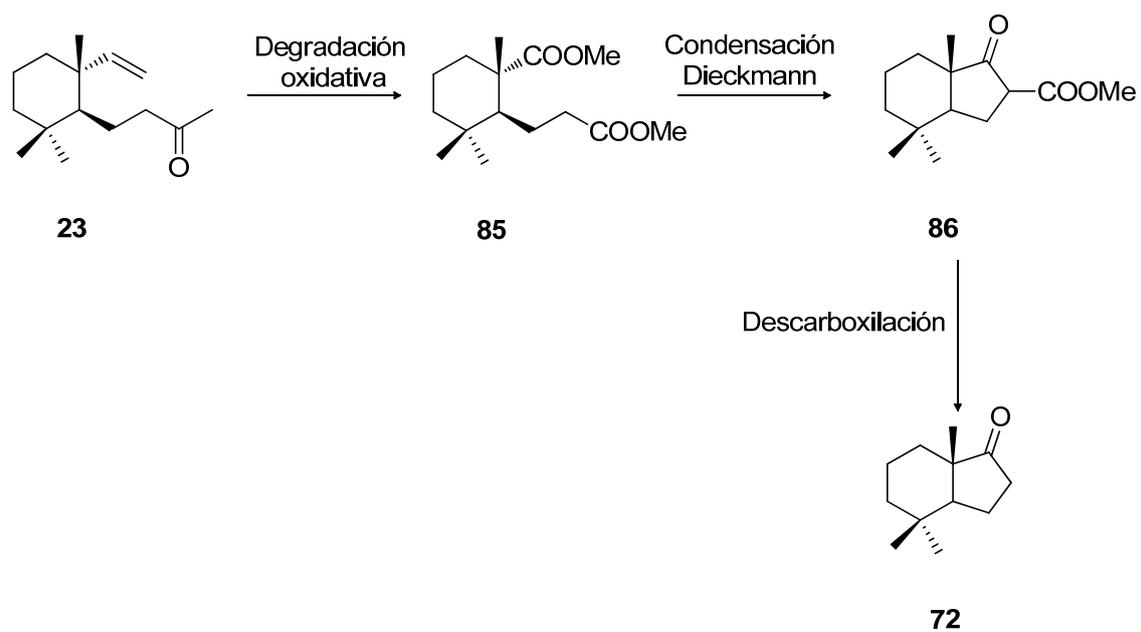
La cetona **72** se obtuvo mediante degradación oxidativa de la mezcla de alquenos **78-79**. Cuando se trató una disolución en t-BuOH-H₂O de la mezcla anterior con Os₄O y NaIO₄ durante 5 horas a 45°C se obtuvo la cetona **72** con un rendimiento del 30%.

El compuesto obtenido en nuestro laboratorio presenta una rotación óptica ($[\alpha]_D^{25} + 112.4 \text{ c } 0.9, \text{CH}_2\text{Cl}_2$), similar a la descrita en la literatura ($[\alpha]_D^{25} + 107.0 \text{ c } 3.8, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). [ref 13].

Síntesis de la cetona 72 a partir de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (23).

A la vista de los bajos rendimientos obtenidos en la preparación de la cetona **72** a partir de austrodoral (**34**) y otros compuestos relacionados. Debidos a la baja regioselectividad de los procesos de preparación del alqueno precursor, se ha planteado un proceso alternativo, en el que se parte del seco-sesquiterpeno **23** (esquema 13).

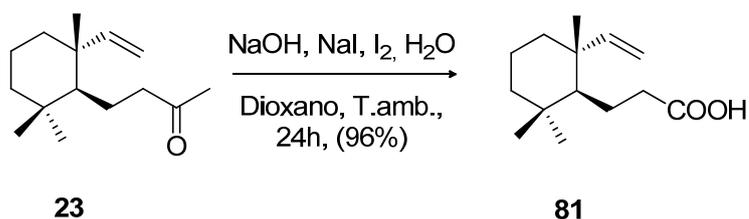
Esquema 13



El esqueleto de trimetilperhidroindano de la molécula objetivo, que ya posee el β -cetoester **86**, se elaborará mediante condensación de Dieckmann del 1,6-diester **85**, obtenido mediante degradación oxidativa de las cadena vinílica y de butanona de la cetona de partida.

Preparación del diester 85.**Reacción del yodoformo sobre la cetona 23. Obtención del ácido 81.**

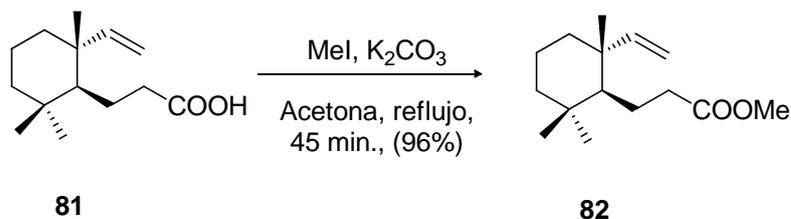
El tratamiento de una disolución de la cetona **23** en dioxano, con una disolución acuosa de NaOH, NaI y I₂ durante 24 horas a temperatura ambiente, proporcionó el ácido **81** de modo casi cuantitativo.



El espectro de IR de este compuesto muestra banda de hidroxil del grupo carbonilo a 3501 cm⁻¹ y de carbonilo a 1737 cm⁻¹. El carbonilo del grupo ácido aparece a 180.1 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

Esterificación del ácido 81. Preparación del ester metílico 82.

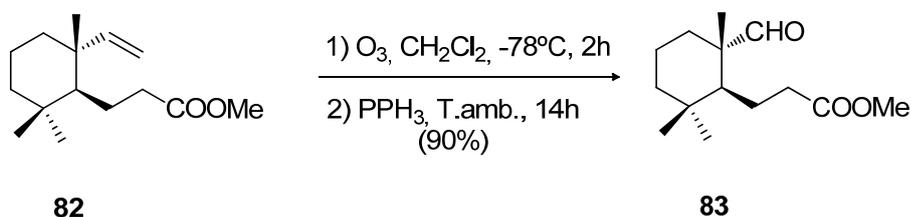
El ester metílico **82** se obtuvo mediante calentamiento a reflujo de una disolución del ácido **81** en acetona, con MeI y K₂CO₃, durante 45 minutos.



El grupo metilo del éster, aparece como un singlete a δ 3.57 ppm en el espectro de RMN- ^1H

Ozonolisis del éster **82**. Preparación del formil éster **83**.

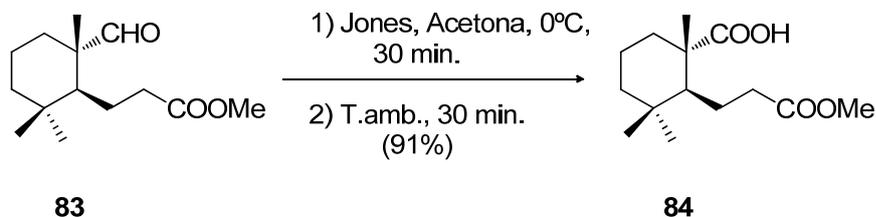
El tratamiento con ozono de una disolución del éster **82** en CH_2Cl_2 , enfriada a -78°C , durante 2 horas, seguido de la adición de PPH_3 condujo al formil éster **83**, con un 90% de rendimiento.



El espectro de RMN- ^1H muestra un singlete a δ 9.23 ppm., originado por el protón aldehídico. El grupo carbonilo de aldehído resuena a δ 206.3 ppm. en el espectro de RMN- ^{13}C

Oxidación del aldehído **83**. Preparación del ácido **84**.

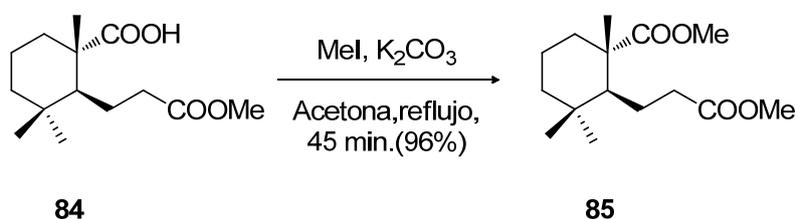
Cuando se hizo reaccionar el aldehído **83**, disuelto en acetona, con reactivo de Jones, durante 30 minutos a temperatura ambiente, se obtuvo con elevado rendimiento el ácido **84**.



Además de la banda ancha del hidroxilo del grupo carbonilo, que aparece en el espectro de IR entre 3500 y 3200 cm^{-1} , se observa, en el espectro de RMN- ^{13}C , las señales de los grupos carbonilo del ácido carboxílico y del éster, a δ 183.7 y 173.0 ppm., respectivamente.

Esterificación del ácido **84**. Preparación del diéster **85**.

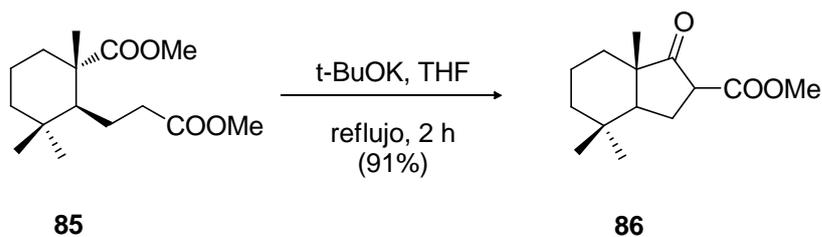
Se obtuvo el diéster **84** mediante calentamiento a reflujo de una disolución del compuesto **85** en acetona con MeI, en presencia de K_2CO_3 durante 45 minutos.



El espectro de RMN- ^1H de este compuesto muestra dos singletes de los grupos metilo de ester a δ 3.62 y 3.63 ppm.

Tratamiento del diéster **85** con *t*-BuOK. Preparación del β -cetoéster **86**.

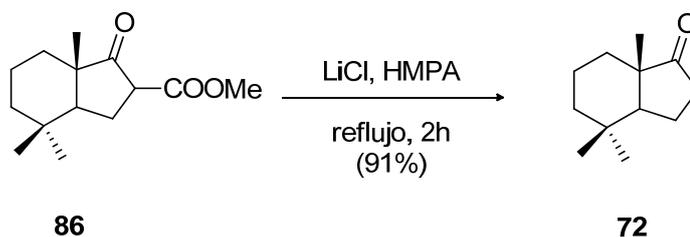
El calentamiento a reflujo durante 2 horas de una disolución del compuesto **85** en THF, en presencia de *t*-BuOK, rindió el β -cetoéster **86**, como una mezcla de esteroisómeros.



El espectro de RMN-¹H de esta sustancia se observa la señal del protón en posición α como doblete ($J= 9.7$ Hz) a δ 3.49 ppm. y un triplete ($J= 9.0$ Hz) a δ 3.13 ppm., para ambos diastereoisómeros. El carbonilo cuaternario resuena a δ 212.9 y 212.7 ppm.

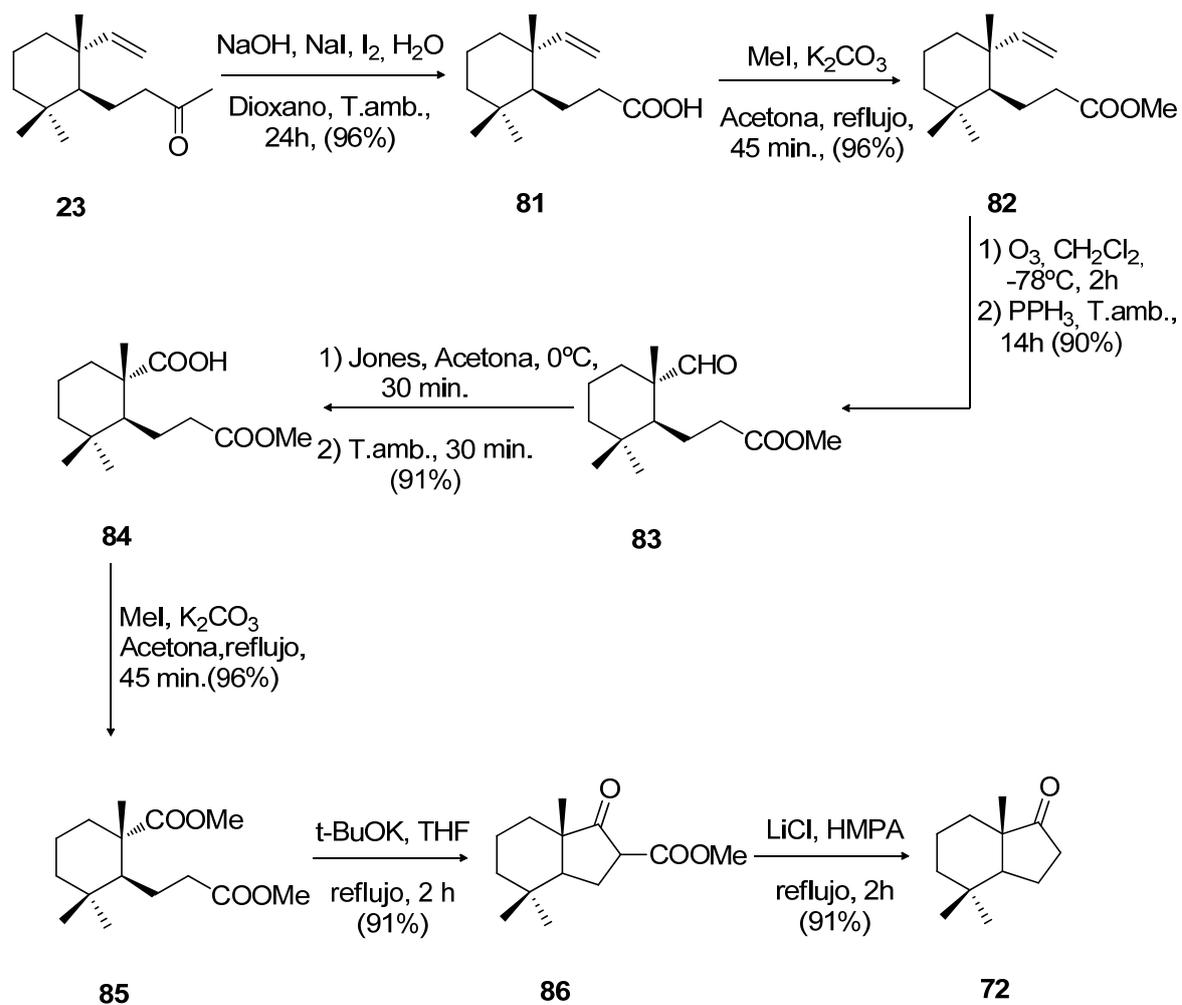
Descarboxilación del β -cetoéster **86**. Preparación de la cetona **72**.

El calentamiento a reflujo, durante 2 horas, de una disolución del cetoéster **86** en HMPA, en presencia de LiCl, condujo a la cetona **72**, con un 91% de rendimiento. [ref 13].



En el esquema 14 se resume la secuencia sintética desarrollada para la preparación de la cetona **72** a partir del seco-sesquiterpeno **23**.

Esquema 14



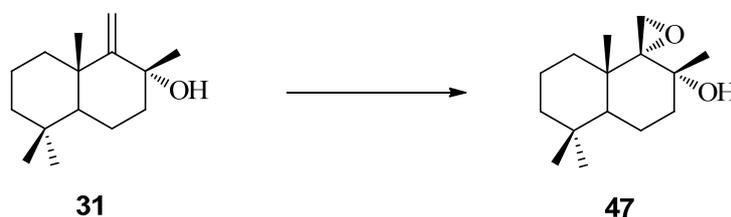
EXPERIMENTAL

EXPERIMENTAL

Síntesis de ácido austrodórico (35).

1ª Ruta

Formación del epoxialcohol 47.

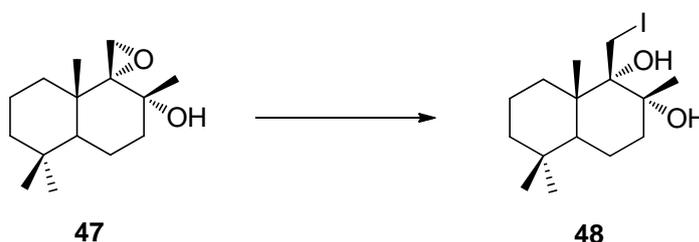


Sobre una disolución del alcohol **31**, (0.5 g, 2.248 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml) enfriada a 0°C , se añade AMCPB (75%, 663 mg, 2.68 mmoles), y se mantiene agitando hasta alcanzar temperatura ambiente durante 1 hora, siguiendo la reacción por CCF hasta que nos indica que ha desaparecido todo el alcohol de partida **31**. Se añade sobre la mezcla de reacción Na_2SO_3 (2 ml) y se mantiene agitando durante 30 minutos más. Transcurrido este tiempo, se diluye en éter y agua (40:10 ml), la fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (9 x 10 ml), salmuera (3x 15 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose 535 mg del epoxialcohol **47** puro, con aspecto aceitoso e incoloro Rendimiento= 99.9%.

47 $[\alpha]_D^{25}$ -22.6 (c 0.67, CHCl_3). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$: δ 2.82 (d, $J= 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J= 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.43 (sa, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 100 \text{ MHz})$: δ 69.33 (C), 69.2 (C), 51.2 (CH), 45.5 (CH_2), 42.1 (CH_2), 41.3 (CH_2), 38.1 (C),

33.6 (C), 32.9 (CH₃), 31.8 (CH₂), 25.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.3 (CH₂), 18.0 (CH₂). **IR (KBr):** 3521, 1775, 1729, 1465, 1386, 1173, 1078, 1054, 1009, 975, 948, 915, 842, 789, 675, 582 cm⁻¹. **EMIE *m/z* (int. rel.):** 238 [M⁺] (10), 159 (5), 147 (6), 139(10), 123 (12), 119 (14), 111, (16), 109 (22), 105 (23), 95 (30), 91 (39). **HRMS (FAB) *m/z* calc para C₁₅H₂₆O₂Na 261.1830; encont. 261.1822.**

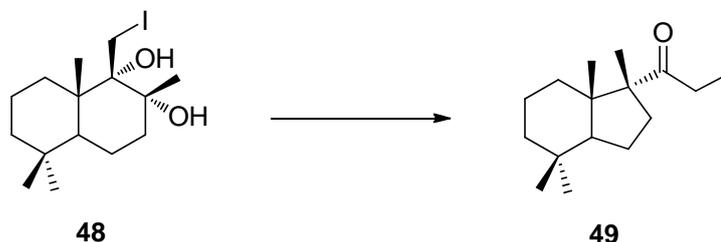
Tratamiento del epóxialcohol **47** con I₂ y PPh₃. Obtención de la yodohidrina **48**



1.2 g de I₂ (4.72 mmoles) se añaden sobre una disolución de PPh₃ (1.2 g, 4.53 mmoles) en CH₂Cl₂ (18 ml), y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una solución del epóxialcohol **47** (0.6 g, 2.52 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml), la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 30 minutos, hasta que la CCF no muestre producto de partida **47**. Una vez concluida la reacción, se añade NaHSO₃ (10%; 2 ml), y se deja agitando durante 5 minutos más. Posteriormente la mezcla se diluye con éter (50 ml) y se lava con agua y salmuera (3x 15 ml). La fase se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo que tras purificarlo mediante cromatografía en columna (H:E, 9:1) rinde 0.92 g puros del 8 α ,9-dihidroxi-11-iododrimano **48**, como un sólido blanco. Rendimiento del 99.8%.

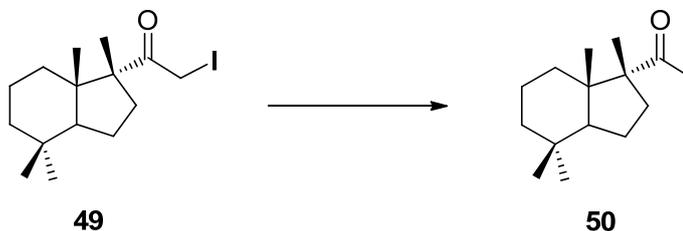
48: Sólido cristalino, **pf:** 110°C (dec). $[\alpha]_D^{25} + 1.1$ (c 0.84, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ 3.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.14 (s,

1H), 2.54 (sa, 1H), 1.70-1.42 (m, 8H), 1.30- 1.09 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 75.8 (C), 75.4 (C), 46.2 (CH), 43.7 (C), 41.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.6 (CH₃), 33.4 (C), 25.4 (CH₃), 21.8 (CH₃), 19.5 (CH₂), 19.4 (CH₂), 17.7 (CH₃), 13.4 (CH₂). IR (KBr): 3510, 1459, 788, 752 cm⁻¹. EMIE *m/z* (int. rel.): 366 [M⁺] (4), 254 (15), 221 (29), 203 (20), 177 (30), 163 (22), 137 (47), 127 (30), 123 (36), 121 (28), 119 (22), 109 (61), 97 (26), 95 (71). HRMS (FAB) *m/z* calc. para C₁₅H₂₇IO₂Na 389.0953; encont. 389.0961.

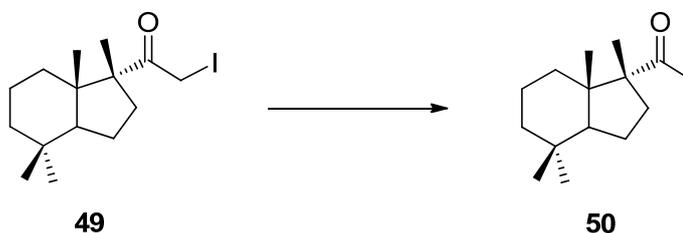
Preparación de la yodocetona **49**

Sobre una disolución de yodohidrina **48** (0.58 g, 1.58 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml), enfriada a 0°C , se adiciona $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.40 ml, 3.16 mmol), se retira el baño de hielo y la mezcla se mantiene en agitación durante 15 min, hasta que CCF no mostró producto de partida **48**. Transcurrido este tiempo se añade lentamente NaHCO_3 (2 ml) y se extrae con éter (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo 0.51 g de yodocetona **49** pura. Rendimiento del 92%.

49: Sólido cristalino, **pf:** 75–77 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25}$ -12.6 (c 0.139 CHCl_3). **^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz):** δ 4.03 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.74–1.22 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (ddd, $J=13.1, 13.1, 4.2$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 208.6 (C), 62.5 (C), 52.5 (CH), 47.1 (C), 40.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.8 (CH_3), 33.4 (CH_2), 32.6 (CH), 21.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1 (CH_3), 20.0 (CH_2), 15.6 (CH_3), 8.3 (CH_2). **IR (KBr):** 1694, 1464, 1384, 1269, 1188, 1088, 1016, 999, 966, 788, 751 cm^{-1} . **EMIE m/z (int. rel.):** 348 [M^+] (1), 333 (3), 254 (8), 221 (25), 203 (18), 179 (26), 169 (10), 163 (16), 149 (8), 147 (10), 138 (18), 137 (100), 125 (14), 123 (61), 121 (21), 119 (12), 109 (54), 107 (26), 97 (20), 95 (88), 93 (24).

Ensayos de oxidación de la yodocetona 49. Obtención de la metilcetona 50.**1^{er} ensayo**

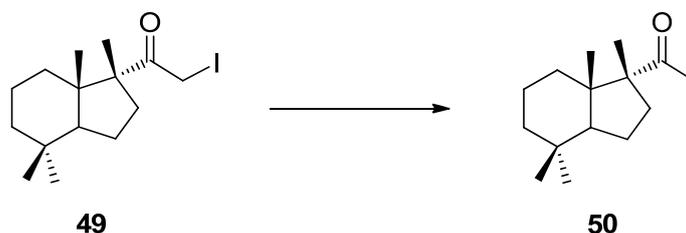
Sobre una disolución de **49** (125 mg, 0.36 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se añade lentamente, y a temperatura ambiente, 2 ml de disolución acuosa 4N NaOH, seguidamente se adicionan gota a gota una disolución acuosa de yodo (10%, 2 ml) y KI (20%, 1 ml), y se mantiene agitando a ésta temperatura hasta que desaparezca el color del I₂ aproximadamente 15 min. Mantenemos la agitación durante 24 horas más. Una vez que la reacción a concluido, se acidula con HCl 2N (4 ml) y se diluye con éter (20 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 5 ml), salmuera (3 x 5 ml), se seca y evapora, rindiendo tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 8:2) 61 mg de la metilcetona **50**. Rendimiento 70-85%.

2^o ensayo

Sobre una disolución de **49** (125 mg, 0.36 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se añade lentamente, y a temperatura ambiente, 2 ml de disolución acuosa 4N NaOH, seguidamente se adicionan gota a gota una disolución acuosa de yodo (10%, 2 ml) y KI (20%, 1 ml), y se lleva

a reflujo durante 48 horas, hasta que desaparezca el color del I_2 . Mantenemos la agitación durante 24 horas más. Una vez que la reacción a concluido, se acidula con HCl 2N (4 ml) y se diluye con éter (20 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 5 ml), salmuera (3 x 5 ml), se seca y evapora, rindiendo tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 8:2) 61 mg de la metilcetona **50**. Rendimiento 70-85%.

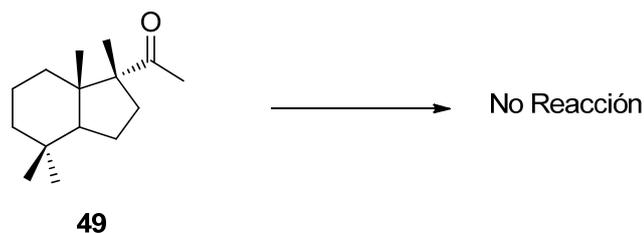
3^{er} ensayo



Sobre una disolución de **49** (125 mg, 0.36 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se añade lentamente, y a temperatura ambiente, 2 ml de disolución acuosa 4N NaOH, seguidamente se adicionan gota a gota una disolución acuosa de Br_2 (10%, 2 ml), y se lleva a reflujo durante 48 horas. Una vez que la reacción a concluido, se acidula con HCl 2N (4 ml) y se diluye con éter (20 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 5 ml), salmuera (3 x 5 ml), se seca y evapora, rindiendo tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 8:2) 61 mg de la metilcetona **50**. Rendimiento 80%.

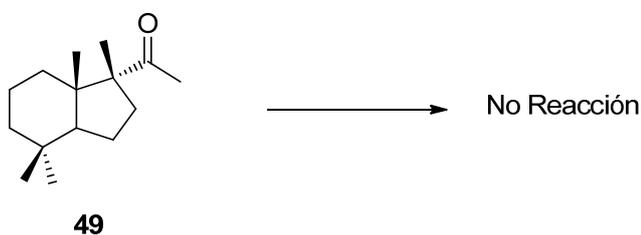
Ensayos de oxidación de la metilcetona **50**.

1^{er} ensayo



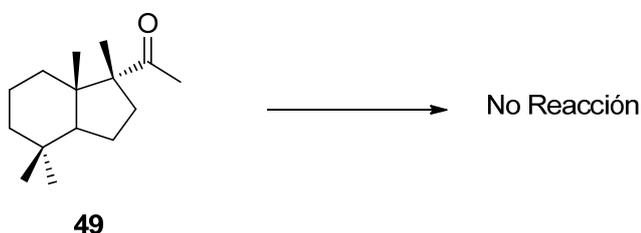
Se disuelven 150 mg de metilcetona **49** (0.67 mmoles) en t-BuOH (8 ml), se enfría la disolución hasta 0°C y se añaden 100 mg de tBuOK (0.87 mmoles), a continuación se burbujea una corriente de oxígeno a través de la disolución y se mantiene agitando en estas condiciones durante 24 horas, transcurrido este tiempo, se evapora el tBuOH y se diluye con éter (50 ml), lavamos la fase orgánica con agua (3 x 30 ml), salmuera (3 x 30 ml), se seca y evapora a vacío, obteniéndose la metilcetona **49** intacta en lugar del ácido.

2º ensayo



Se disuelven 150 mg de metilcetona **49** (0.67 mmoles) en CCl₄ (2 ml), añadimos H₂O al medio de reacción (1 ml) y KOH (750 mg, 13.36 mmoles), aumentamos la temperatura de la reacción hasta 80°C y mantenemos agitando durante 18 horas, transcurrido este tiempo diluimos con éter (30 ml) lavamos la fase orgánica con agua (3 x 10 ml), salmuera (3 x 10 ml), se seca y evapora a vacío, volviendo a obtener la metilcetona **49** de partida.

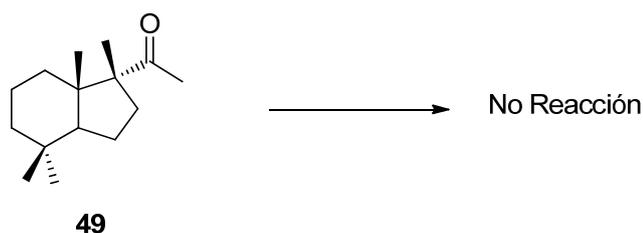
3º ensayo



Se disuelve (CF₃CO)₂ (1 ml, 7.08 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), y enfriamos hasta 0°C, a continuación añadimos H₂O₂ 90% (0.3 ml, 0.92 mmoles) y seguidamente se añade la metilcetona **49** (0.5 g, 2.25 mmoles), previamente disuelta en CH₂Cl₂ (10 ml), retiramos el

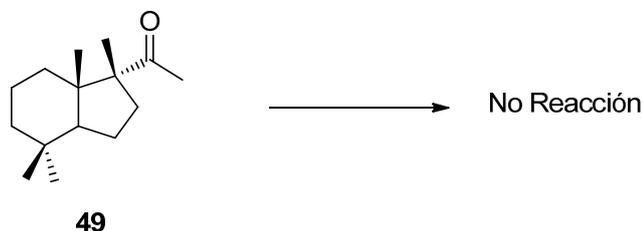
baño de hielo y mantenemos agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo diluimos con éter (50 ml), lavamos la fase orgánica con NaHCO_3 (3 x 15 ml), agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), se seca y evapora a vacío, volviendo a obtener inalterada la metilcetona **49** de partida.

4° ensayo



Se disuelven 100 mg de metilcetona **49** (0.45 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añade ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB, 75%, 260 mg, 1.05 mmoles), y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, transcurrido este tiempo se diluye con éter (50ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de K_2CO_3 (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora, proporcionando la metilcetona de partida.

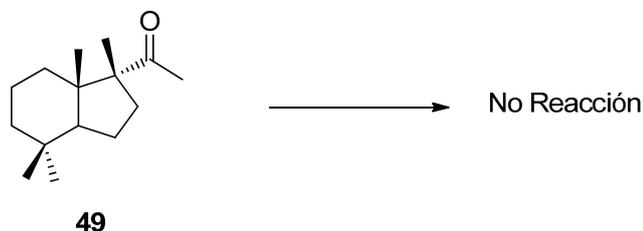
5° ensayo



Repetimos el ensayo cambiando las condiciones de reacción anteriores; se mantiene agitando a reflujo durante 24 horas, transcurrido este tiempo, se añade Na_2SO_3 (1

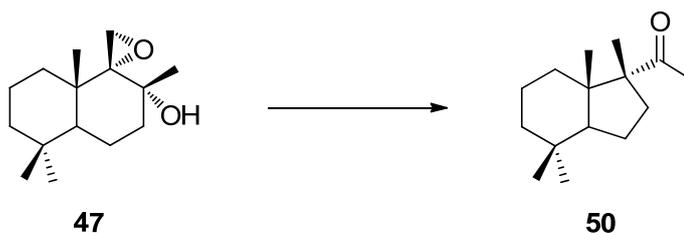
ml) y se mantiene agitando durante 30 minutos más, tampoco en este caso obtenemos el ácido, sino la metilcetona intacta.

6° ensayo



Se disuelven 100 mg de metilcetona **49** (0.45 mmoles) en DMSO (10 ml), y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 3 días, transcurrido este tiempo se diluye con éter (50ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de K₂CO₃ (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, proporcionando la metilcetona de partida.

Transformación directa del epoxialcohol **47** en la metilcetona **49**

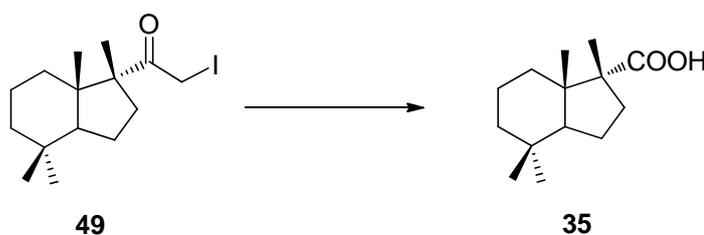


Se añade 1g de I₂ (3.93 mmoles) sobre una solución de PPh₃ (1g, 3.77 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se agita la mezcla durante 3 minutos a temperatura ambiente. Sobre la mezcla de reacción se añade una solución del epoxialcohol **47** (0.5 g, 2.1 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se mantiene agitando durante 30 minutos a reflujo. Transcurrido este tiempo, y comprobando por CCF que no queda producto de partida, se añade lentamente sobre la

reacción NaHSO_3 (2 ml, 10 %) y se agita energicamente durante 10 minutos mas. La mezcla de reacción amarilla se diluye con éter (50 ml) y se lava con agua y salmuera (3x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a vacío, proporcionando tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 9:1) 0.41 g la metilcetona **50**, Rendimiento del 88%

50: $[\alpha]_D^{25} -1.1$ (*c* 0.62, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.25- 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.15 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 215.2 (C), 61.7 (C), 52.4 (CH), 46.7 (C), 41.0 (CH_2), 35.9 (CH_2), 33.7 (CH_3), 33.2 (C), 32.5 (CH_2), 29.5 (CH_3), 21.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.1 (CH_2), 15.9 (CH_3). IR (KBr): 1773, 1697, 1464, 1365, 1258, 1208, 1082, 966, 788, 742, cm^{-1} . EMIE *m/z* (int. rel.): 222 [M⁺] (1), 165 (3), 155 (4), 145 (5), 141 (9), 135 (9), 127 (13), 121 (9), 105 (10), 95 (12), 91 (15), 83 (15), 79 (16), 69 (19), 67 (25), 55 (42). HRMS (FAB) *m/z* calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ONa}$ 245.1881; encontr. 245.1877.

Tratamiento de la yodocetona **49** con DMSO. Obtención del ácido austrodórico **35**.



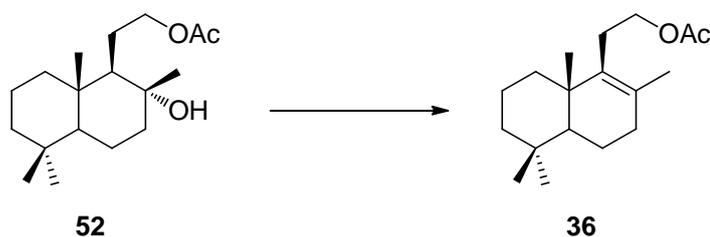
Se disuelven 0.2 g de (5*S*, 8*R*, 10*S*)-9-(iodoximetil) austrodor-9-ona **49** (0.57 mmoles) en DMSO (6 ml) y se mantiene agitando a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye en éter (20 ml), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), y se seca con Na_2SO_4 . Tras evaporar a vacío el disolvente, y posterior purificación mediante

cromatografía en columna (H:E, 7:3) se obtiene 39 mg de (+)-ácido austrodórico puro **35**, como un sólido blanco, Rendimiento 30%.

35: Sólido cristalino, **pf:** 172–173 °C. $[\alpha]_D^{25} +4.4$ (*c* 1.21, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 2.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (ddd, *J*= 13 Hz, *J*= 13 Hz, *J*= 4 Hz, 1H), 1.02 (ddd, *J*= 13 Hz, *J*= 13 Hz, *J*= 4 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 184.4 (C), 56.6 (C), 53.4 (CH), 46.7 (C), 41.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 33.8 (CH₃), 33.2 (C), 33.0 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.1 (CH₂), 15.7 (CH₃). **IR (liquid film):** 2948, 2929, 1686, 1462, 1378, 1293, 1235, 953, 772 cm⁻¹. **EMIE *m/z* (int. rel.):** 224 [M⁺], 209(13), 191 (1.6), 163 (11), 138 (11), 123 (100), 109 (35), 95 (16), 69 (35).

2ª RUTA

Tratamiento del acetoxialcohol 52 con I₂ y PPh₃. Obtención del acetoxialqueno 36.

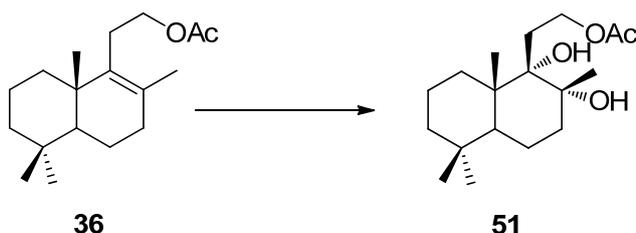


Sobre una disolución de trifenilfosfina (1.85 g, 7.0 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añade Yodo (1.8 g, 7.10 mmol) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos.

Posteriormente se añade una solución del acetoxialcohol **52** (2 g, 6.75 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, transcurrido este tiempo, y comprobando por CCF que no queda producto de partida **52**, se añade NaHSO₃ aq 10% (2ml) y se agita la mezcla de reacción vigorosamente durante 4 minutos. La mezcla de reacción, de color amarillo, se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con

agua y salmuera. La fase orgánica se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (H/E, 95:5) para dar **36** (1,65g, Rendimiento del 87%) como un sirupo incoloro.

Tratamiento del acetoxialqueno **36** con OsO_4 . Preparación del diol **51**.



Sobre una disolución de **36** (1 g, 3.60 mmol) en t-BuOH (15 ml) se añade trimetilamina N-óxido deshidratada (1.11 g, 10 mmol) y piridina (5% (0.5 ml) bajo atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió OsO_4 aq 2% (6ml) y se agitó bajo atmósfera inerte durante 7 días.

Posteriormente se añade NaHSO_3 aq al 10% (3ml) y se evaporó el disolvente. Se añade éter (40 ml) y se lava la mezcla con HCl (2 x 10 ml), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (H/E, 1:1) para dar **51** puro (1,01g, 90% de rendimiento).

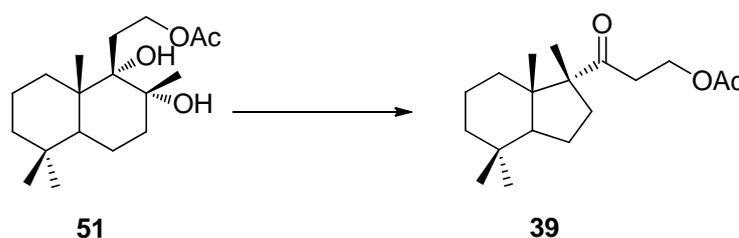
51: $[\alpha]_D^{25}$: 19.9 (c 2.95, CHCl_3); **IR (liquid film)** 3492, 1719, 1459, 1365, 1253, 1099, 1030, 944, 753 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)**: δ 4.37 (m, 2H), 2.96 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.13 (dd, $J_{1/4} 14.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (ddd, $J_{1/4} 14.8, 7.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); **$^{13}\text{C NMR}$**

(75 MHz, CDCl_3): δ 171.4 (C), 80.1 (C), 75.6 (C), 63.2 (CH_2), 46.0 (CH), 43.3 (C), 41.5 (CH_2), 39.4 (CH_2), 33.9 (CH_3), 33.4 (C), 32.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 25.5 (CH_3), 22.0 (CH_3),

21.4 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.6 (CH₂), 17.3 (CH₃); **EIMS m/z (rel int.):** 312 [M⁺] (4), 294 (10), 276 (28), 179 (11), 157 (29), 123 (34), 109 (19), 97 (64), 69 (47), 55

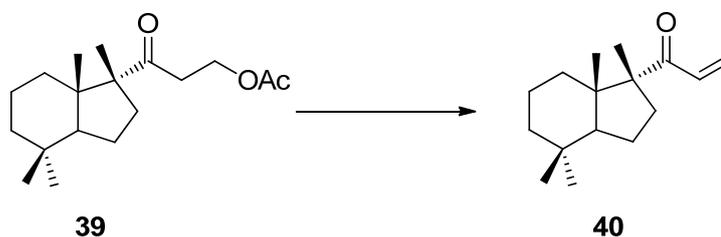
(100); **HRMS (FAB) m/z calc para C₁₈H₃₂O₄Na** 335.2198; encontrada 335.2205.

Tratamiento del diol **51** con BF₃·OEt₂. Preparación de la acetoxicetona **39**.



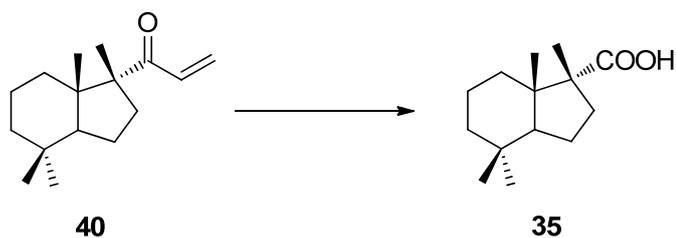
BF₃·Et₂O (45%, 0,62 ml, 4,89 mmol) se añade sobre una solución de **51** agitada a 0°C (0,67 g, 2,15 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se retira el baño frío. Tras 30 minutos de agitación, comprobamos por CCF que no queda producto de partida **51**. Añadimos NaHCO₃ (1 ml) lentamente y extraemos la mezcla con éter (2 x 35 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **39** (0,593 mg, 94% de rendimiento), como aceite amarillo.

Tratamiento de la acetoxicetona **39** con DBU. Obtención de la α,β-enona **40**.



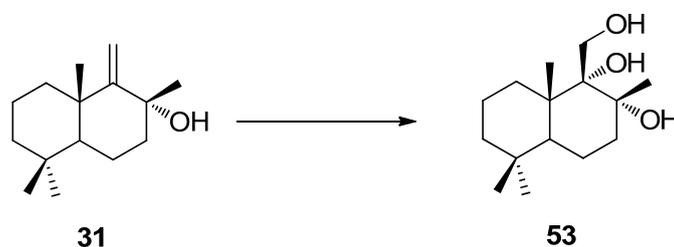
1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) (520 mg, 3,42 mmol) se añadió a una solución agitada de acetoxicetona **39** (0,5g, 1,70 mmol) en benceno (15 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 12 horas, momento en el cual CCF no muestra producto de partida **39**. Posteriormente, se diluyó con éter (30 ml) y se lavó con HCl 1M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar la cetona **40** (378 mg, 95% de rendimiento) como un sirupo amarillo.

Transformación de la cetona **40 en ácido austrodórico **35**.**



Síntesis de ácido austrodórico (34)

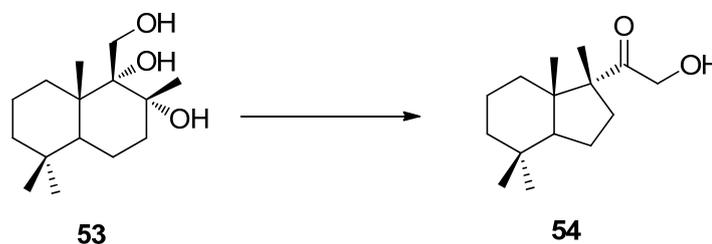
Preparación del triol 53



Sobre una disolución del alcohol **31** (1.5g, 6.76 mmoles) en t-BuOH-H₂O (45:5 ml), se añade trimetilamina N-óxido dihidratada (0.91 g, 8.19 mmoles), y piridina (0.2 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja agitando en oscuridad durante 5 min a temperatura ambiente, seguidamente se adiciona una disolución acuosa de OsO₄ al 2% (2.8 ml) bajo atmósfera de argón y se mantiene agitando a reflujo durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, y la CCF no muestre alcohol **31** de partida, se evapora el disolvente a vacío, se diluye con éter (40 ml), y se lava la fase orgánica con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío, obteniéndose 1.5g puros de 8 α ,9,11-trihidroxidrimano **53**, con un rendimiento del 87 %

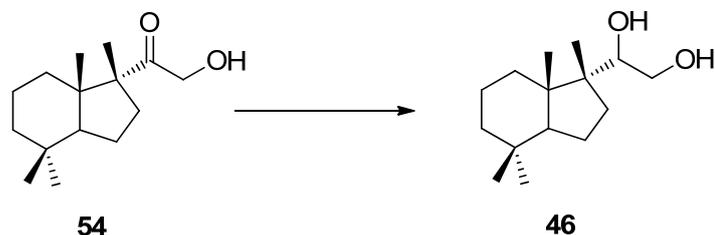
53: $[\alpha]_D^{25} +1.46$ (*c* 0.13, CHCl₃). ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 4.08 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H, -OH), 3.73 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 3.69 (sa, 1H, -OH), 3.48 (sa, 1H, -OH), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.38-1.14 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 78.1 (C), 76.3 (C), 63.5 (CH₂), 45.9 (CH), 41.6 (C), 41.3 (CH₂), 38.6 (CH₂), 33.7 (CH₃), 33.1 (C), 32.9 (CH₂), 25.5 (CH₃), 21.9 (CH₃), 19.6 (CH₂), 18.4 (CH₂), 17.3 (CH₃). IR (KBr): 3427, 1460, 1389, 1130, 1094, 1059, 989, 936, 828, 771, 668 cm⁻¹. EMIE *m/z* (int. rel.): 139 [M⁺] (5), 128 (6), 116 (7), 111 (11), 105 (12), 96 (9), 93 (14), 91 (26), 85 (12), 81 (16), 79 (24), 77 (35), 75 (35), 65 (28), 63 (33), 56 (28), 55 (42), 54 (75), 48 (7). HRMS (FAB) *m/z* calc. para C₁₅H₂₈O₃Na 279.1936; encont. 279.1928.

Tratamiento del triol **53** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Preparación de la hidroxicetona **54**.



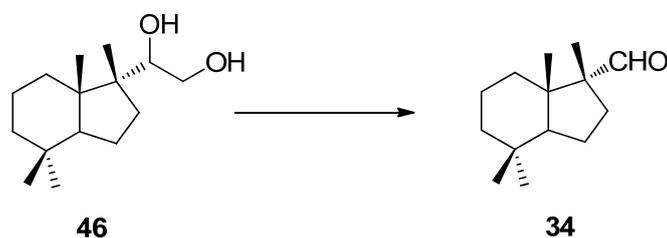
Se adicionan 1.5 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (11.83 mmoles) sobre una disolución de $8\alpha, 9, 11$ -trihidroxi-**53** (1.5g, 5.86 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) enfriada a 0°C . La mezcla se mantiene agitando durante 20 min, dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, cuando la CCF no muestra triol de partida, **53**, se añade lentamente 3 ml de una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con éter (2 x 50 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera (3 x 15 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora, rindiendo, 1.32 g puros de (5*S*, 8*R*, 10*S*)-9-(hidroximetil) austrodor-9-ona **54**. Rendimiento 95%

54: $[\alpha]_D^{25} -9.1$ (*c* 0.76, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.27 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.10 (sa, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.80-1.12 (m, 10H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 216.4 (C), 67.4 (CH_2), 59.2 (C), 52.4 (CH), 47.7 (C), 40.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.8 (CH_3), 33.1 (CH_2), 30.9 (C), 21.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 19.9 (CH_2), 18.4 (CH_3), 16.1 (CH_3). **IR (film)**: 3472, 1694, 1464, 1384, 1284, 1233, 1164, 1093, 997, 794, 756 cm^{-1} . **EMIE** *m/z* (int. rel.): 238 (3), 237 (16), 234 (12), 233 (9), 229 (6), 207 (9), 189 (6), 179 (8), 163 (14), 123 (33), 121 (21), 115 (19), 109 (45), 107 (39), 97 (18), 95 (57), 91 (68), 69 (76), 67 (75). **HRMS (FAB)** *m/z* calc.d for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ 261.1830; encontr. 261.1822.

Tratamiento de la hidroxicetona **54 con NaBH₄. Preparación del diol **46**.**

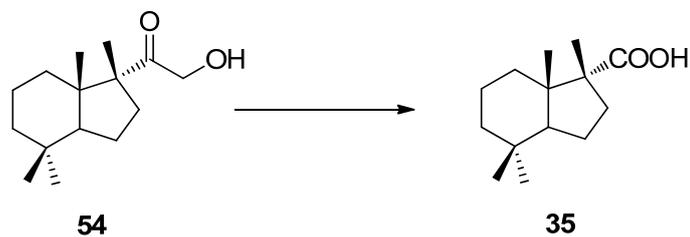
Sobre una disolución de **54** (1.3g, 5.46 mmoles) en EtOH (10 ml) se añaden 0.32 g de NaBH₄ (8.42 mmoles), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min, hasta que se comprueba por CCF que no queda producto de partida **54**. A continuación, se añade agua (1 ml), se evapora el disolvente y el crudo obtenido se diluye en éter (30 ml), la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 1.27 g de **46**, como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 4:1. Rendimiento 97%

46 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (dd, J= 9.5Hz, J= 3.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 10.6 Hz, J= 3.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J= 10.3 Hz, J= 9.5 Hz, 1H), 2.72 (sa, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.69-1.14 (m, 8H), 1.03 (ddd, J= 16.6 Hz, J= 13.7 Hz, J= 3.7 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 73.6 (CH), 62.9 (CH₂), 52.5 (CH), 48.9 (C), 45.8 (C), 40.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.3 (CH₃), 32.3 (C), 31.1 (CH₂), 20.6 (CH₂), 20.5 (CH₃), 19.1 (CH₂), 16.5 (CH₃), 15.3 (CH₃). IR (film): 3300, 2951, 2872, 2360, 1458, 1381, 1235, 1061, 1002, 793, 758, 572 cm⁻¹. EMIE *m/z* (int. rel.): 240 [M⁺] (3), 235 (11), 204 (10), 189 (14), 163 (32), 133 (19), 123 (65), 119 (40), 109 (87), 107 (78), 105 (69), 95 (100), 91 (85). HRMS (FAB) *m/z* calc. para C₁₅H₂₈O₂Na 263.1987; encontr. 263.1994.

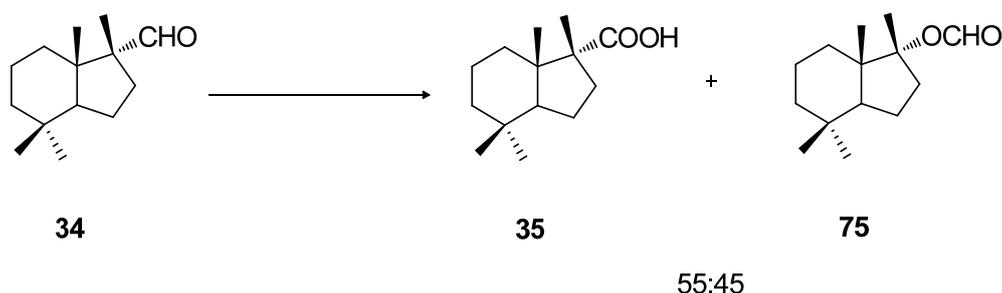
Preparación de austrodoral **34**.

Se añaden 2.8g de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (6 mmoles) sobre una disolución de **46** (1g, 4.81 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 ml), la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 45 min, hasta que por CCF se observa que no queda producto de partida **46**. A continuación, se añade 2 ml de disolución de NaHSO_3 al 10 % y se diluye la mezcla de reacción con éter (50 ml), se lava la fase orgánica con agua y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 0.8 g de (+)-austrodoral **34**. Rendimiento 92 %.

34: Los datos espectroscópicos de MS, ^1H , ^{13}C coinciden con los dados en bibliografía. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +9.0$ (c 0.46, CHCl_3). [lit: $^{126} +5.0$ (c 0.3 CHCl_3); lit: $^{127} +18.3$ (c 0.45 CHCl_3)] **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 2.16 (ddd, $J=13$ Hz, $J=10$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (ddd, $J=13$ Hz, $J=13$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 207.9 (CH), 58.3 (C), 54.7 (CH), 46.6 (C), 41.2 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.2 (C), 33.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 21.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 19.6 (CH_2), 16.4 (CH_3), 15.9 (CH_3). **IR (film):** 2948, 2868, 1693, 1462, 1375, 1235, 1205, 788, 752 cm^{-1} . **EMIE m/z (int. rel.):** 191 [M^+] (13), 177 (11), 150 (5), 137 (75), 123 (100), 95 (66), 81 (47), 67 (34).

Preparación de ácido austrodórico 35 a partir de la hidroxiketona 54.

Sobre una disolución de hidroxiketona **54** (0.7 g, 2.94 mmoles) en t-BuOH: H₂O (25:4 ml) se añade NaIO₄ (0.54 g, 2.52 mmoles), la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 12h. A continuación y tras comprobar por CCF que no queda producto de partida **54**, se evapora el disolvente y se extrae con éter (40 ml), la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 0.6 g puros de (+)-ácido austrodórico **35** como un sólido blanco. Rendimiento 91%

Síntesis de la cetona 72 a partir de austrodoral (34) y compuestos relacionados.**Tratamiento de austrodoral con ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB). Preparación del formiato 75.**

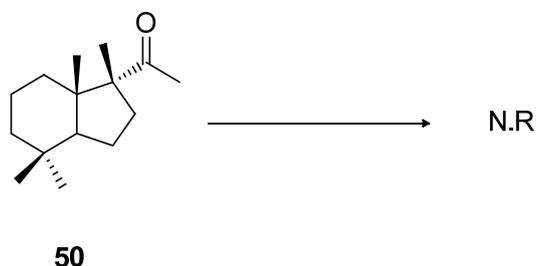
Sobre una disolución de (+)-austrodoral **34** (0.5g, 2.40 mmoles) y de NaHCO_3 (0.43 g, 5.12 mmoles) en CH_2Cl_2 (25 ml) enfriada a 0°C , se añade AMCPB (75%, 1.3 g, 5.25 mmoles), y la mezcla de reacción se deja agitando a reflujo durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, cuando la CCF indique que no queda producto de partida **34**, se añade 2ml de disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 y se mantiene agitando durante 30 minutos más. A continuación, se extrae con éter y agua (50:10 ml) y la fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 75:15), 196 mg de **35** (36%) y 236 mg de **75** (44%).

75: $[\alpha]_D^{25} -16.61$ (c 0.49, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.69-1.03 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161.4 (C), 94.9 (C), 51.5 (CH), 47.5 (C), 41.2 (CH_2), 33.8 (CH_3), 33.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.3 (C), 30.2 (C), 21.3 (CH_3), 20.6 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.5 (CH_3), 16.2 (CH_3). **IR (film):** 1771, 1718, 1575,

1467, 1426, 1379, 1216, 1187, 1149, 1087, 1019, 804, 728 cm^{-1} . **EMIE m/z (int. rel.):** 224 [M⁺] (4), 222 (9), 163 (26), 139 (15), 111 (32), 107 (45), 105 (36), 95 (20), 93 (35), 91 (57), 85 (100), 83 (100), 77 (42). **HRMS (FAB) m/z calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$** 247.1674; encontr. 247.1682.

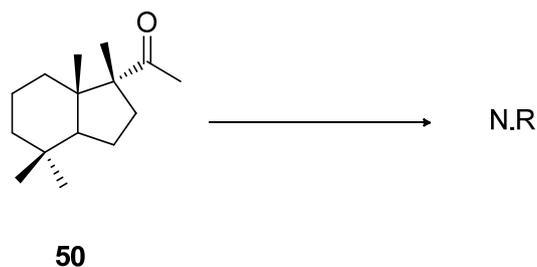
Ensayos de oxidación de Baeyer-Villiger sobre la metilcetona **50**.

Tratamiento de la metilcetona **50** con AMCPB.



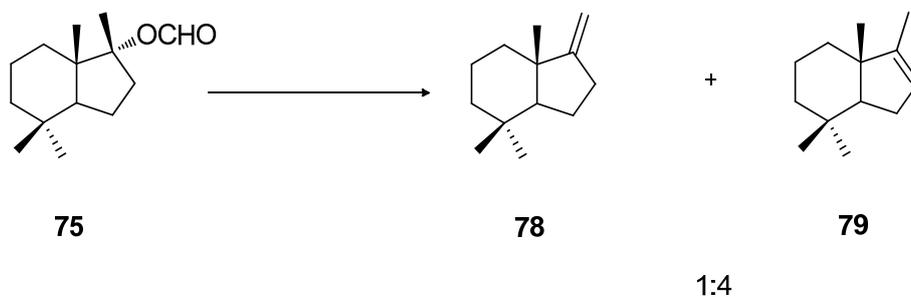
Se disuelven 100 mg de metilcetona **50** (0.45 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añade ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB, 75%, 260 mg, 1.05 mmoles), y se mantiene agitando a reflujo durante 24 horas, transcurrido este tiempo se diluye con éter (50ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de K_2CO_3 (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora, proporcionando la metilcetona **50** de partida.

Tratamiento de la metilcetona **50** con $\text{H}_2\text{O}_2/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$.



Se disuelve $(\text{CF}_3\text{CO})_2$ (1 ml, 7.08 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml), y enfriamos hasta 0°C , a continuación añadimos H_2O_2 90% (0.3 ml, 0.92 mmoles) y seguidamente se añade la metilcetona **50** (0.5 g, 2.25 mmoles), previamente disuelta en CH_2Cl_2 (10 ml), retiramos el baño de hielo y mantenemos agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo diluimos con éter (50 ml), lavamos la fase orgánica con NaHCO_3 (3 x 15 ml), agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), se seca y evapora a vacío, volviendo a obtener inalterada la metilcetona **50** de partida.

Tratamiento del formiato **75** con colidina. Obtención de los alquenos **78** y **79**.

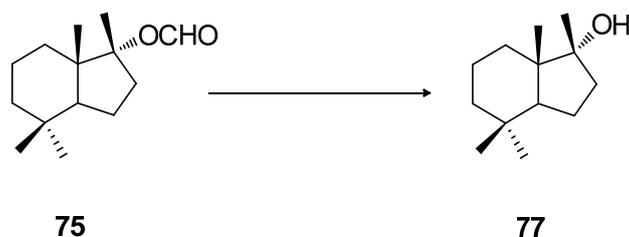


Se disuelven 0.3 g de **75** (1.34 mmoles) en colidina (5 ml) y se mantiene agitando a reflujo durante 12 horas, hasta que la CCF muestre que no queda producto de partida **75**. A continuación, transcurrido este tiempo, se diluye en éter (25 ml) y se lava con HCl 2N (5 x 10 ml), agua y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 0.234 g de la mezcla de alquenos **78** y **79** en proporción 4:1 como un aceite amarillo. Rendimiento 98%

79: $[\alpha]_D^{25} +2.36^\circ$ (*c* 0.10, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ 5.29 (sa, 1H), 1.97 (t, *J*= 2Hz, 1H), 1.94 (t, *J*= 2Hz, 1H), 1.81-1.37 (m, 6H), 1.12 (ddd, *J*= 13 Hz, *J*= 13 Hz, *J*= 5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz):** δ 151.6 (C), 122.3 (CH), 99.6 (C), 60.2 (CH), 41.6 (CH₂), 34.8 (CH₂), 33.2 (CH₃), 33.1 (C), 29.8 (C), 28.6 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.1 (CH₂), 16.7 (CH₃), 12.1 (CH₃). **IR (film):** 1722, 1560, 1464, 1378, 1260, 1203, 1097, 1018, 85, 787, 695, 594 cm⁻¹. **EMIE *m/z* (int. rel.):** 178 [M⁺] (2), 170 (5), 152 (7), 149 (10), 111 (13), 104 (16), 97 (23), 95 (22), 81 (40), 71 (51), 69 (63), 57 (80), 55 (100). **HRMS (FAB) *m/z* calc for C₁₃H₂₂Na** 201.1619; encontr., 201.1623.

78: Los datos espectroscópicos seleccionados de los espectros de ¹H-NMR y ¹³C-NMR (300 y 75 MHz, CDCl₃), para el compuesto **78** son: δ 4.52 (s, 1H), 4.53 (s, 1H) y 99.6 ppm (metileno exocíclico).

Tratamiento del formiato **75** con KOH en MeOH. Obtención del alcohol **77**.

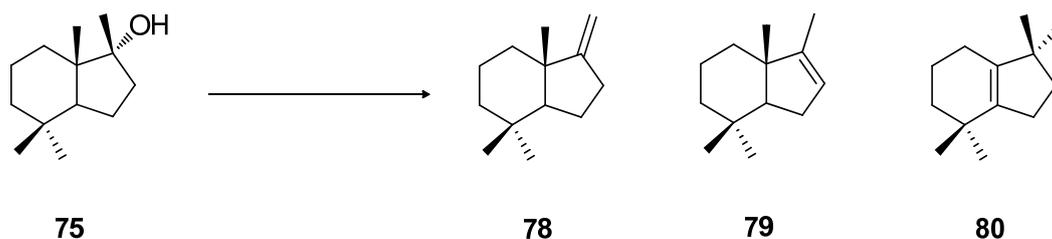


Sobre una disolución de **75** (167 mg, 0.745 mmoles) en MeOH (5 ml), se añade 1 ml de KOH 2N en MeOH, y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, transcurrido este tiempo, se evapora el metanol y se diluye con éter (20 ml), la fase orgánica se lava con disolución de salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, obteniéndose 135 mg de **77**, como un aceite incoloro. Rendimiento 92%.

77: $[\alpha]_D^{25}$ -3.56 (c 0.71, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.84-1.76 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J=$ 13.1, 13.1, 4.9 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 82.4 (C), 51.6 (CH), 47.1 (C), 41.4 (CH_2), 37.4 (CH_2), 33.9 (CH_3), 33.2 (C), 30.6 (CH_2), 23.0 (CH_3), 21.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 19.7 (CH_2), 16.9 (CH_3). IR (film): 3169, 1697, 1462, 1376, 1281, 1235, 1134, 1022, 919, 788, 751, 572 cm^{-1} . EMIE m/z (int. rel.): 196 [M⁺] (4), 191 (5), 189 (5), 179 (6), 165 (9), 147 (10), 141 (12), 127 (18), 119 (16), 115 (19), 105 (21), 95 (21), 91 (75), 79 (44), 77 (48), 69 (73), 55 (100). HRMS (FAB) m/z calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ONa}$ 219.1725; encontr. 219.1719.

Ensayos de deshidratación del alcohol 77.

Tratamiento de la metilcetona 50 con AMCPB.



1^{er} Ensayo

Sobre una solución de **75** (0.1 g, 0.51 mmol) en piridina (5 ml) se añade cloruro de mesilo, MsCl (0.2 ml), y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 12 horas a temperatura ambiente, hasta que la CCF no muestre producto de partida **75**. A continuación se añaden 2 ml de H_2O y se extrae con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 10 ml), agua y salmuera (3 x 5 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh, se filtra y se evapora a vacío obteniéndose 73 mg de **79**. Rendimiento 80%.

2° Ensayo

Sobre una solución de **75** (110 mg, 0.56 mmol) y Trietilamina (3 ml), en CH₂Cl₂ (5 ml) seco, enfriada a -20 °C, se añade POCl₃ (0.2 ml), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, cuando la CCF no muestre producto de partida **75**, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 7 ml), agua, y salmuera (3 x 5 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, obteniéndose 82 mg (82 %) de una mezcla de regioisómeros **78** y **79** en proporción 1:2.

3^{er} Ensayo

Sobre una solución de **75** (170 mg, 0,858 mmol) y trietilamina (1 ml) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a 50°C, se añadió lentamente SOCl₂ (0,1 ml, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura bajo atmosfera de argón durante 1 hora, momento en el que la CCF no mostró material de partida. Posteriormente se enfría la mezcla de reacción, se añadió NaHCO₃ aq. sat. (1 ml) y se retira el baño frío. La mezcla se vertió sobre éter/agua (20:05 ml), se extrajo con éter (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (H/E 95:5), ofreciendo una mezcla de regioisómeros **78** y **79** (119 mg, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro (relación 1,25:1).

4° Ensayo

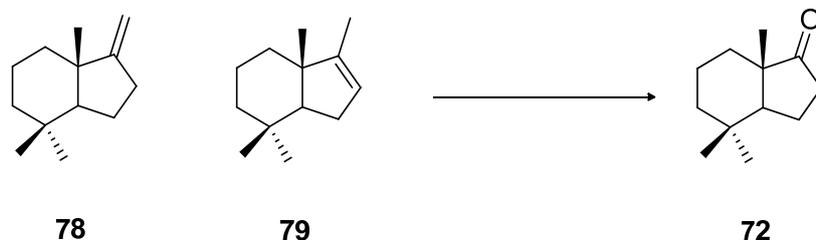
Se añaden 0.5 g de Amberlyst A-15 sobre una solución de **75** (113 mg, 0.57 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura

ambiente durante 4 horas, hasta que la CCF no muestre producto de partida **75**. A continuación se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 99 mg de 13-nor-austrodor-5 (10)-ene, **80**. Rendimiento 98%.

80: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (dt, $J=6.0$, $J=3.1$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (dt, $J=6.0$ $J=3.0$ Hz, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.87(s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 139.4 (C), 138.6 (C), 38.2 (CH_2), 38.0 (CH_2), 30.9 (C), 29.8 (C), 27.0 (CH_2), 26.8 (2 CH_3), 25.4 (2 CH_3), 20.6 (CH_2), 19.1 (CH_2). **IR (film):** 1693, 1463, 1379, 1359, 1261, 1190, 1097, 100, 801, 749 cm^{-1} .

EMIE m/z (int. rel.): 178 [M⁺] (4), 163 (46), 149 (12), 138 (9), 123 (92), 109 (21), 107 (23), 95 (37), 91 (30), 87 (35), 82 (51), 81 (32), 79 (23), 69 (34). **HRMS (FAB) m/z** calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Na}$ 201.1619; encont. 201.1611.

Preparación de la cetona **72**.

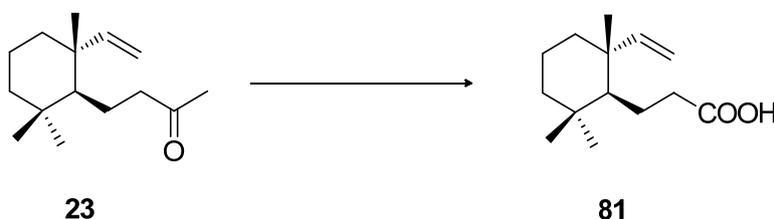


A una solución de la mezcla de alquenos **78** y **79** (1:1,25) (0,5 g, 2,80 mmol) en t-BuOH/ H_2O (8:1 ml) bajo atmósfera de argón, se añade una disolución de OsO_4 2% ac. (1 ml). Después de agitar durante 5 minutos la mezcla a temperatura ambiente, se añade peryodato de sodio (1,8 g, 8,41 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C bajo atmósfera de argón durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se añade agua (5 ml) y se extrae la mezcla con éter (2 x 15 ml), se reúnen las fases etéreas y se lavan con agua (3 x 10 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto

bruto que se sometió a cromatografía en gel de sílice (H/E 9:1) para dar **72** puro (150 mg, 30% de rendimiento), como un aceite incoloro.

Síntesis de la cetona **72 a partir de 4-((6R)-2,2,6-trimetil-6-vinilciclohexil)-2-butanona (**23**).**

Reacción del yodoformo sobre la cetona **23. Obtención del ácido **81**.**

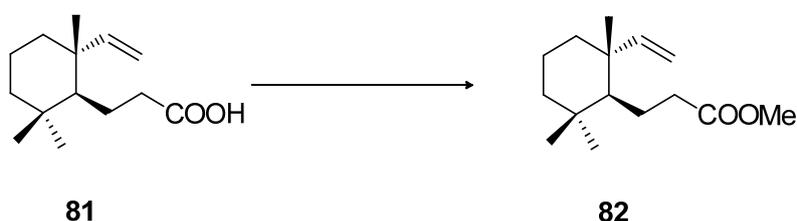


Se disuelven 500 mg de la cetona **23** (2.25 mmoles) en dioxano (10 ml), se añaden gota a gota 3.75 ml de disolución NaOH 10% acuosa, posteriormente se adicionan gota a gota 20 ml de una disolución NaI 20% / I₂ 10%, en proporción (1ml:2ml). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 24 horas aproximadamente. Acidulamos con HCl 2N hasta pH ácido y diluimos con éter (30 ml), lavamos la fase orgánica con NaHSO₃ (3 x 15 ml) hasta que desaparezca el color rojizo, lavamos con agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml), se seca y evapora, rindiendo después de la cromatografía en columna (H:E, 8:2) 485 mg del ácido (1S, 6S)-4-[2',2',6'-trimetil-6'-vinilciclohexil]-2-propanoico **81** que supone un 96% de rendimiento.

81: $[\alpha]_D^{25} +1.05$ (*c* 0.38, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.64 (dd, J = 18.0 Hz, J = 10.3 Hz, 1H), 4.91 (2dd, J = 18.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 1.2 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.01 (s,

3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 180.1 (C), 151.4 (CH), 110.9 (CH_2), 53.0 (CH), 42.3 (CH_2), 41.6 (C), 40.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 34.7 (C), 33.8 (CH_3), 22.2 (CH_2), 22.1 (CH_3), 18.9 (CH_2), 17.4 (CH_3). IR (film): 3501, 1737, 1634, 1463, 1367, 1150, 910, 642 cm^{-1} .

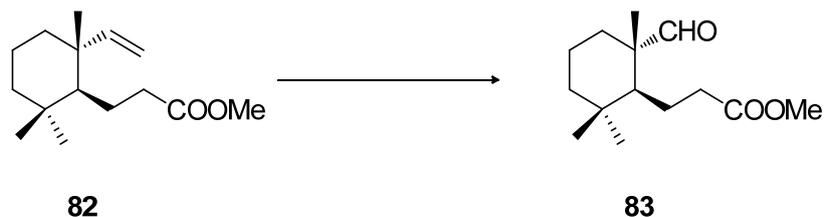
Esterificación del ácido **81**. Preparación del éster metílico **82**.



Sobre una disolución del ácido **81** (485 mg, 2.14 mmoles) en acetona (15 ml), se adicionan 360 mg de K_2CO_3 , y se agita a reflujo durante 45 minutos. A continuación, se añade MeI (770 mg, 5.37 mmoles) y se deja agitando a reflujo durante 3 horas. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente se diluye en éter (30 ml), y se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 495 mg del éster metílico **82**. Rendimiento 96%

82: $[\alpha]_D^{25}$ -3.33 (*c* 0.63, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 5.56 (dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.83 (2dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 174.4(C), 151.4 (CH), 110.8 (CH_2), 53.0 (CH), 51.5 (CH_3), 42.3 (CH_2), 41.6 (C), 40.4 (CH_2), 37.2 (CH_2), 34.7 (C), 33.8 (CH_3), 22.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 18.9 (CH_2), 17.4 (CH_3). IR (film): 3428, 1741, 1634, 1461, 1378, 1269, 1194, 1165, 1057, 1006, 910, 790, 753 cm^{-1} .

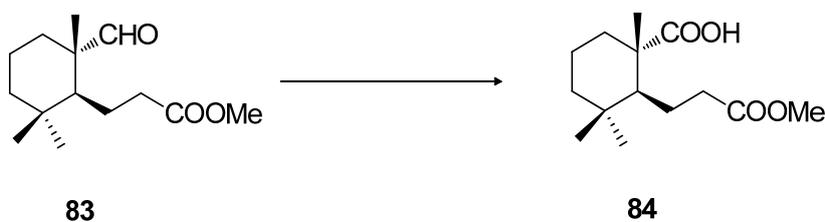
Ozonólisis del éster **82**. Preparación del formil éster **83**.



A través de una disolución del éster **82** (400 mg, 1.68 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml), enfriada a -78°C , se hace pasar una corriente de ozono durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se burbujea argón durante un par de minutos. A baja temperatura se adiciona Ph_3P (450 mg) y se deja subir la temperatura manteniendo la agitación durante 14 horas. Tras este tiempo se evapora el disolvente a vacío, y filtramos en columna (H:E, 8:2), rindiendo 360 mg del aldehído **83**. Rendimiento 90%

83: $[\alpha]_D^{25} -0.29$ (*c* 2.7, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 7.23 (sa, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.52(m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.19 (dd, $J= 13.1$ Hz, $J= 4.3$ Hz, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 206.3(CH), 173.7 (C), 51.6 (C), 50.9 (CH), 47.0 (CH_3), 41.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 33.9 (C), 32.9 (CH_2), 32.9 (CH_3), 23.0 (CH_2), 22.5 (CH_3), 17.5 (CH_2), 15.0 (CH_3). IR (film): 1738, 1459, 1377, 1258, 1165, 696, 630 cm^{-1} .

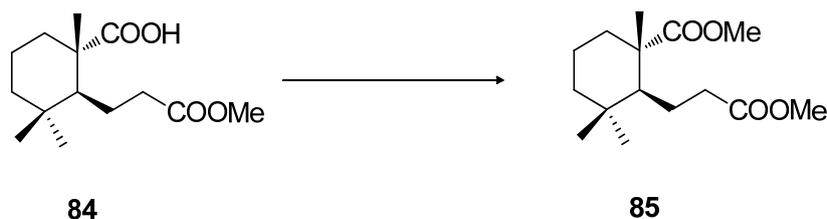
Oxidación del aldehído **83**. Preparación del ácido **84**.



Sobre una disolución del aldehído **83** (300 mg, 1.25 mmoles) en acetona (10 ml), enfriada a 0°C, se añaden 5 gotas de reactivo de Jones, y se deja agitando durante 30 minutos a esa temperatura. Seguidamente se deja agitando a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Transcurrido este tiempo se evapora la acetona y se diluye con éter (30 ml), la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 ml), salmuera (3 x 15 ml). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora a vacío, proporcionando 290 mg de ácido **84**. Rendimiento 91%

84: $[\alpha]_D^{25} +1.68$ (*c* 1.07, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.64 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 183.7(C), 173.0 (C), 50.4 (CH₃), 47.4 (CH), 46.0 (C), 39.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 34.0 (CH₂), 33.2 (C), 31.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 17.2 (CH₂), 16.4 (CH₃). IR (film): 3506, 3268, 1739, 1695, 1564, 1462, 1388, 1367, 1260, 1170, 1062, 972, 696, 932, 803, 754, 644 cm⁻¹.

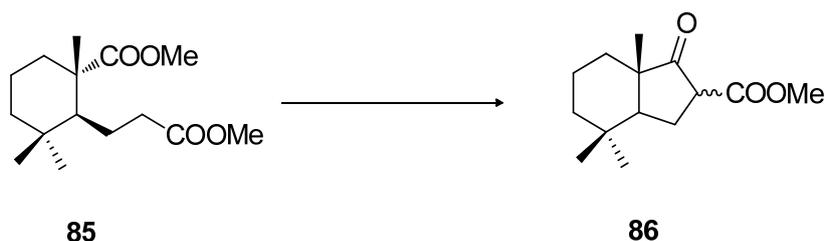
Esterificación del ácido **84**. Preparación del diéster **85**.



Sobre una disolución del **84** (250 mg, 0.97 mmoles) en acetona (15 ml), se adicionan 180 mg de K₂CO₃, y se agita a reflujo durante 45 minutos. A continuación, se añade IMe (369 mg, 2.57 mmoles) y se deja agitando a reflujo durante 3 horas. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente se diluye en éter (30 ml), y se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 250 mg de **85**. Rendimiento 96%

85: $[\alpha]_D^{25} +1.40$ (*c* 0.57, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178.4(C), 172.9 (C), 50.8 (CH_3), 50.4 (CH_3), 47.8 (CH), 46.1 (C), 39.8 (CH_2), 36.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.3 (C), 31.8 (CH_3), 22.1 (CH_2), 21.6 (CH_3), 17.2 (CH_2), 16.4 (CH_3). **IR (film):** 3500, 1739, 1643, 1462, 1435, 1386, 1303, 1246, 1150, 1105, 1062, 1012, 972, 801, 755, 602 cm^{-1} .

Tratamiento del diéster 85 con t-BuOK. Preparación del β -cetoéster 86.



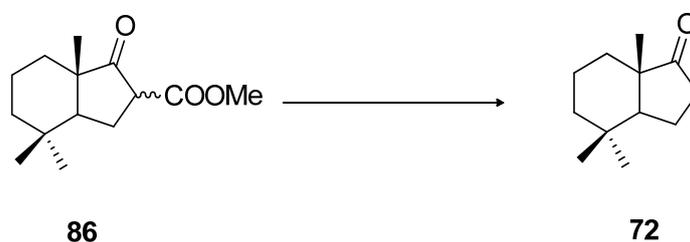
Sobre una disolución de **85**, (200 mg, 0.74 mmoles) en THF seco (8ml), se adicionan 215 mg de tBuOK (1.87 mmoles) , y se deja agitando a reflujo durante 2 horas. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente se diluye en éter (30 ml), y se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 160 mg de la mezcla de productos de ciclación **86** . Rendimiento 91%

86: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.78 (dt, $J=13.1$ Hz, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ

212,9 (C), 212.7 (C), 170.6 (C), 170.2 (C), 53.8 (CH₃), 52.7 (CH), 52.6 (CH), 52.5 (CH₃), 51.9 (CH), 51.2 (CH), 49.2 (C), 48.8 (C), 41.4 (CH₂), 41.3 (CH₂), 34.2 (C), 34.1 (C), 32.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.3 (CH₃), 31.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 24.1 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.2 (CH₂), 19.1 (CH₂), 16.4 (CH₃), 15.6 (CH₃).

IR (film): 1757, 1729, 1459, 1436, 1371, 1328, 1254, 1215, 1154, 1046, 1001, 982, 756, 668 cm⁻¹.

Descarboxilación del β-cetoéster **86**. Preparación de la cetona **72**.



Se disuelven 100 mg (0.84 mmoles) del cetoéster **86** en HMPA (4ml), se añade LiCl (125 mg 2.94 mmoles) y se deja agitando a reflujo durante 2 horas. Transcurrido este tiempo diluimos en éter (25 ml) y agua (10 ml), lavamos la fase orgánica con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 160 mg cetona bicíclica **72**. Rendimiento 91%

72: $[\alpha]_D^{25} = +107.0$ (c=3.80, CH₂Cl₂); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.40 (dd, J=19.2, 8.8 Hz, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.73–1.56 (m, 4H), 1.47 (dt, J=13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.30–1.03 (m, 3H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 221.3, 54.1, 48.1, 41.3, 35.4, 34.0, 32.4, 32.1, 21.5, 19.2, 19.1, 15.8; **IR (film):** 1739, 1474, 1459, 1369, 1120, 1020 cm⁻¹; **HRMS: m/z:** calc para C₁₂H₂₀ONa: 203.1412, encontr. 203.1431 [M+Na]⁺.

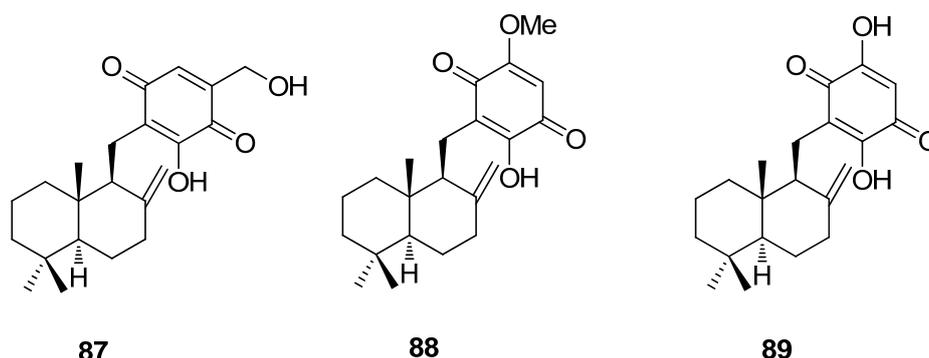
Capítulo III

**NUEVAS RUTAS HACIA (+)-PUUPEHENONA Y COMPUESTOS
RELACIONADOS.**

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

Los merosesquiterpenos son productos naturales de origen bio-sintético mixto (policétido-terpenoide), que contienen un fragmento sesquiterpénico unido a otro de fenol o quinona. Los metabolitos más importantes de esta familia de compuestos, debido sobre todo a su relevante actividad biológica, son los que poseen un fragmento de terpeno bicíclico (drimano). Ejemplos de drimenilquinonas son el antitumoral tauramina (**87**), con actividad antitumoral e inhibidora de la biosíntesis del colesterol⁴², que también inhibe la biosíntesis del colesterol, (+)-hyatellaquinona (**88**), que actúa como agente anti-HIV⁴³, o el compuesto (-)-F-12509 (**89**), que inhibe la esfingosina quinosa⁴⁴.



⁴².- a) K. Kawashima, K. Nakanishi, H. Nishikawa, *Chem. Pharm.Bull.* **1964**, *12*, 796–803; b) E. M. Wijeratne, P. A. Paranagama, M. T. Marrou, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218–222.

⁴³.- a) R. Talpir, A. Rudi, Y. Kashman, Y. Loya, A. Hizi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179–4184; b) S. Poigny, T. Huor, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318–9320.

⁴⁴.- a) K. Kono, M. Tanaka, T. Ogita, T. Hosoya, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–465; b) K. Kono, M. Sugiura, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 99–104; c) N. Maezawa, N. Furnichi, H. Tsuchikawa, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2007**,

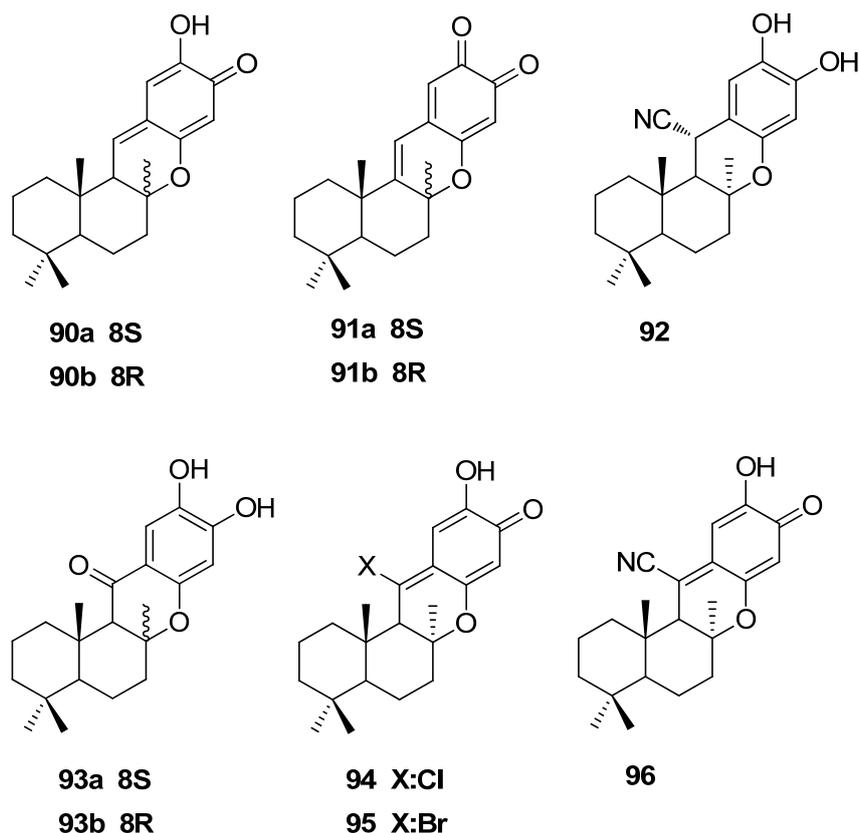
48, 4865–4867.

Otro importante grupo de compuestos perteneciente a esta familia de terpenoides es el de las puupehenonas, metabolitos marinos que presentan una estructura tetracíclica con un anillo piránico. Entre éstas merecen destacarse puupehenona (**90a**)⁴⁵, puupehediona (**91a**)^{43b}, 15-cianopuupehenol (**92**)⁴⁶, 15-oxopuupehenol (**93a**)⁴⁷, las halopuupehenonas **94** y **95**^{43a,43c} y 15-cianopuupehenona (**96**)^{43b}.

⁴⁵.- a) Navi, B. N.; Perzanovski, H. P.; Ross, R. A.; Erdman, T. R.; Scheuer, P. J.; Finar, J.; Clardy, J. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1893- 1898. b) Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6565-6569. c) Urban, S.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 900-901. d) Hua, D. H.; Huang, X.; Chen, Y.; Battina, S. K.; Tamura, M.; Noh, S. K.; Koo, S. I.; Namatame, I.; Tomoda, H.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065-6078.

⁴⁶.- Hamann, M. T.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5671-5672.

⁴⁷.- Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M.; Goins, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290-7292.



Estos compuestos exhiben un amplio rango de actividades biológicas, que incluyen la antitumoral^{48a-c,g,j} antiviral^{46c}, antimalárica⁴⁵, antibiótica^{46f},

⁴⁸.- a) Kohmoto, S.; McConnell, O. J.; Wright, A.; Koehn, F.; Thompson, W.; Lui, M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 336-341. b) Sova, V.; Fedoreev, S. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1990**, 497-500. c) Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915-920. d) El Sayed, K. A.; Dunbar, D. C.; Perry, T. L.; Wilkins, S. P.; Hamann, M. T.; Greenplate, J. T.; Wideman, M. A. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2735-2739. e) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113-158 and references therein. f) Bourguet-Kondracki, M. L.; Lacombe, F.; Guyot, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1304-1305. g) Popov, A. M.; Stekhova, S. I.; Utkina, N. K.; Rebachuk, N. M. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 71-73. h) El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949-953. i) Takamatsu, S.; Hodges, T. W.; Rajbhandari, I.; Gerwick, H.; Hamann, M. T.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 605-608. j) Pina, I. C.; Sanders, M. L.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 2-6. k) Hamann, M. T. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 879-889. l) Graus, G. A.; Nguyen, T.; Bae, J.; Hostetter, J. Steadham, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4223-4225.

antituberculosis^{46h,l}, antioxidante⁴⁶ⁱ, insecticida^{46d} y antifúngica^{46c}. Compuestos relacionados de origen sintético, como 8-epipuupehediona^{44b}, han mostrado inhibición de la angiogénesis^{49b} y la lipooxigenasa^{47a}, así como poseer una considerable actividad antileucémica⁵⁰.

La variada y considerable actividad biológica de este tipo de metabolitos, junto a la escasez en sus fuentes naturales, ha estimulado a diversos grupos de investigación para estudiar su síntesis. Principalmente, se han utilizado dos tipos de estrategias para la elaboración del esqueleto de merosesquiterpeno:

- a) La ciclación biomimética de farnesilfenol derivados y
- b) La estrategia de dos sintones, habitualmente uno drimánico y otro aromático.

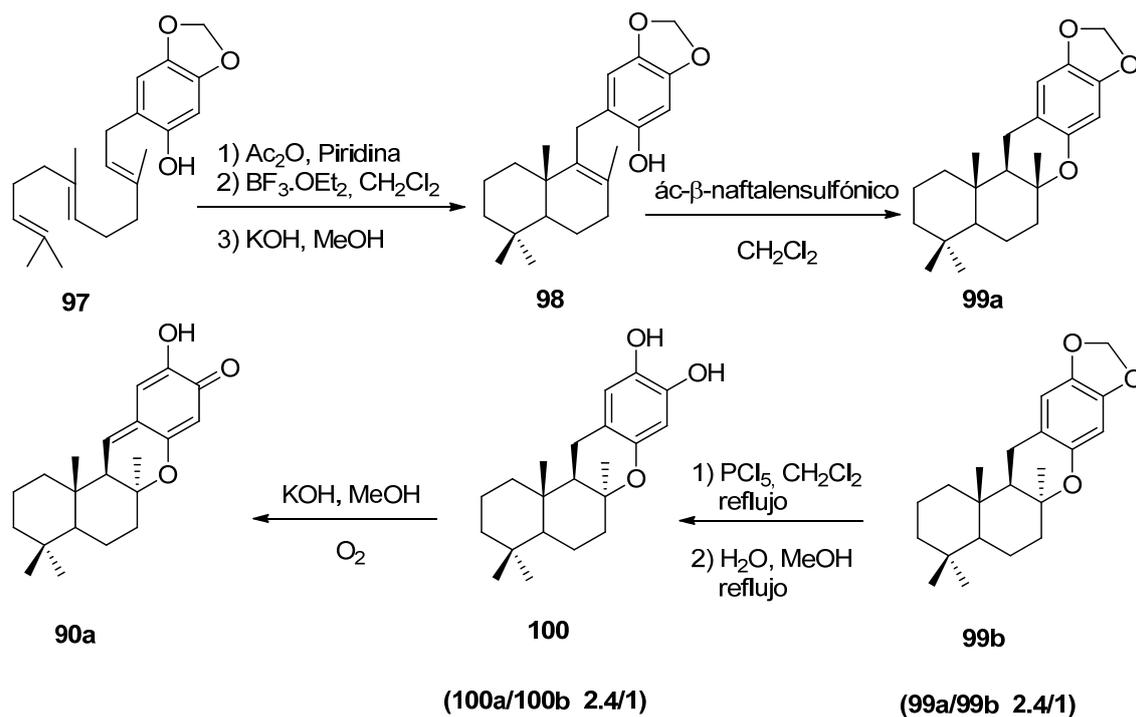
- Síntesis de merosesquiterpenos mediante ciclación biomimética de derivados de farnesilfenol.

La primera síntesis de este tipo fue abordada por Trammel en su preparación de puupehenona racémica (**90a**)⁵¹.

⁴⁹- (a) Amagata, T.; Whitman, S.; Johnson, T. A.; Stessman, C. C.; Loo, C. P.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P.; Holman, T. R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *6*, 230-235. (b) Castro, M. E.; Gonzalez-Iriarte, M.; Barrero, A. F.; Salvador-Tormo, N.; Muñoz-Chapuli, R.; Medina, M. A.; Quesada, A. R. *Int. J. Cancer* **2004**, *110*, 31-38.

⁵⁰- Martínez Poveda, B.; Quesada, A.R.; Medina, M.A.; *J.Cell.Mol.Med.* **2008**, *12*, 701-706.

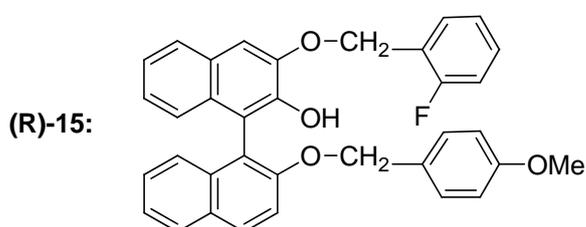
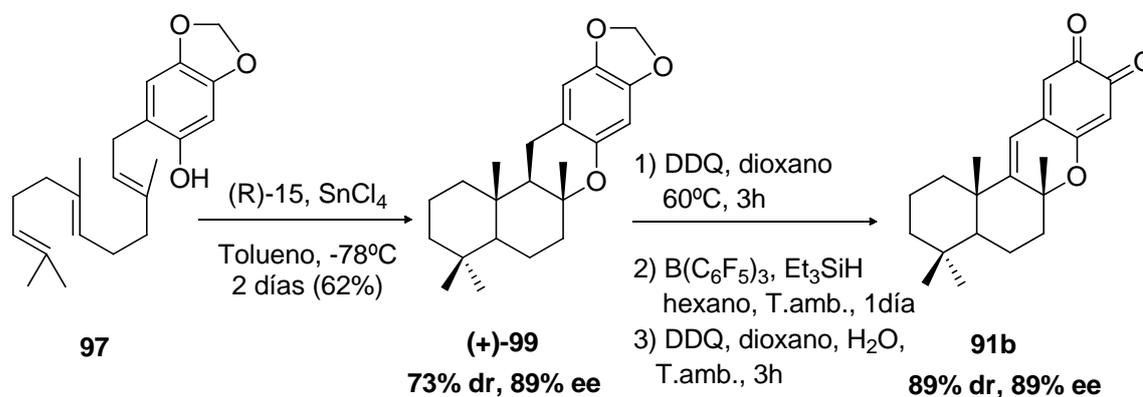
⁵¹- Trammel, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1525-1528.



El drimenilfenol **98** se obtuvo mediante tratamiento con BF₃·OEt₂ del farnesilfenol **97**, preparado mediante reacción de la sal de litio de sesamol con bromuro de farnesilo. El tratamiento de **98** con ácido β-naftalensulfónico condujo a la mezcla de epímeros en C-8, **99a-b**. El posterior calentamiento del isómero minoritario **99b** con PCl₅ en diclorometano, dio lugar a la ruptura del grupo metilendioxi, proporcionando puupehenol (**100**) que, finalmente, se oxidó hasta puupehenona (**99a**).

Yamamoto et al. han llevado a cabo una síntesis total enantioselectiva de 8-epipuupehediona (**91b**), utilizando como etapa clave la ciclación del farnesilfenol **97**, inducida por un ácido de Bronsted quiral asistido por un ácido de Lewis (LBA quiral)⁵².

⁵².- Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123.



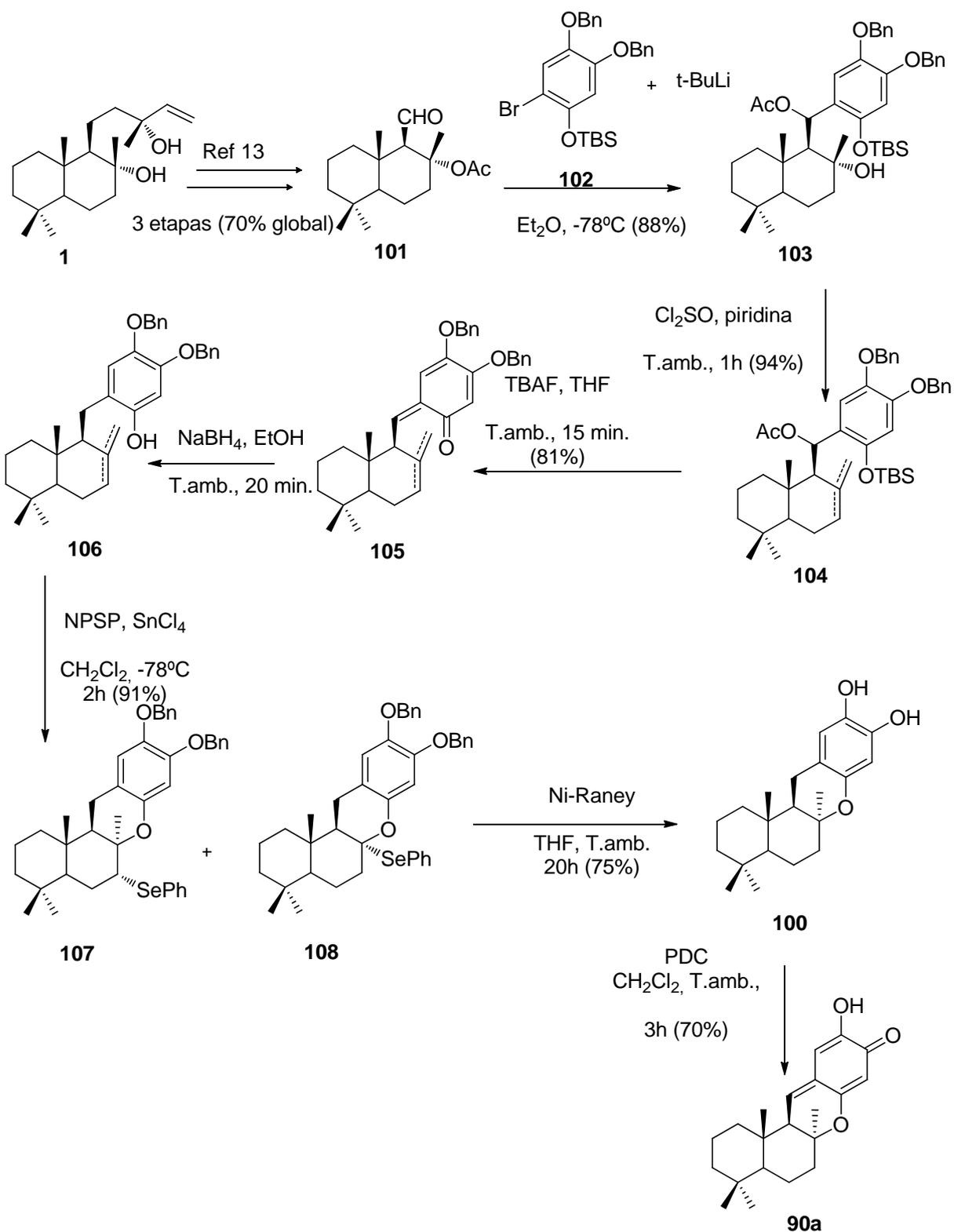
El derivado tetracíclico **(+)-99** se obtuvo con elevada diastereoselección y exceso enantiomérico, mediante tratamiento del farnesilfenol **97** con el derivado de BINOL **(R)-15**, en presencia de SnCl_4 . El compuesto final, **91b**, se obtuvo tras una laboriosa desprotección oxidativa del grupo metilendioxi.

Síntesis de merosesquiterpenos mediante la estrategia de dos sintones.

La estrategia de los dos sintones habitualmente implica la reacción de un derivado drimánico con carácter electrófilico con un derivado aromático de tipo nucleofílico. El precursor terpénico frecuentemente posee la quiralidad adecuada en tres de los cuatro centros estereogénicos de la molécula objetivo: C-5, C-9 y C-10.

Como sintones drimánicos, se han utilizado aldehídos con una función oxigenada en C-8, como en la síntesis de (+)-puupehenona (**90a**), desarrollada en nuestro laboratorio en 1997⁵³.

⁵³.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2325-2328.



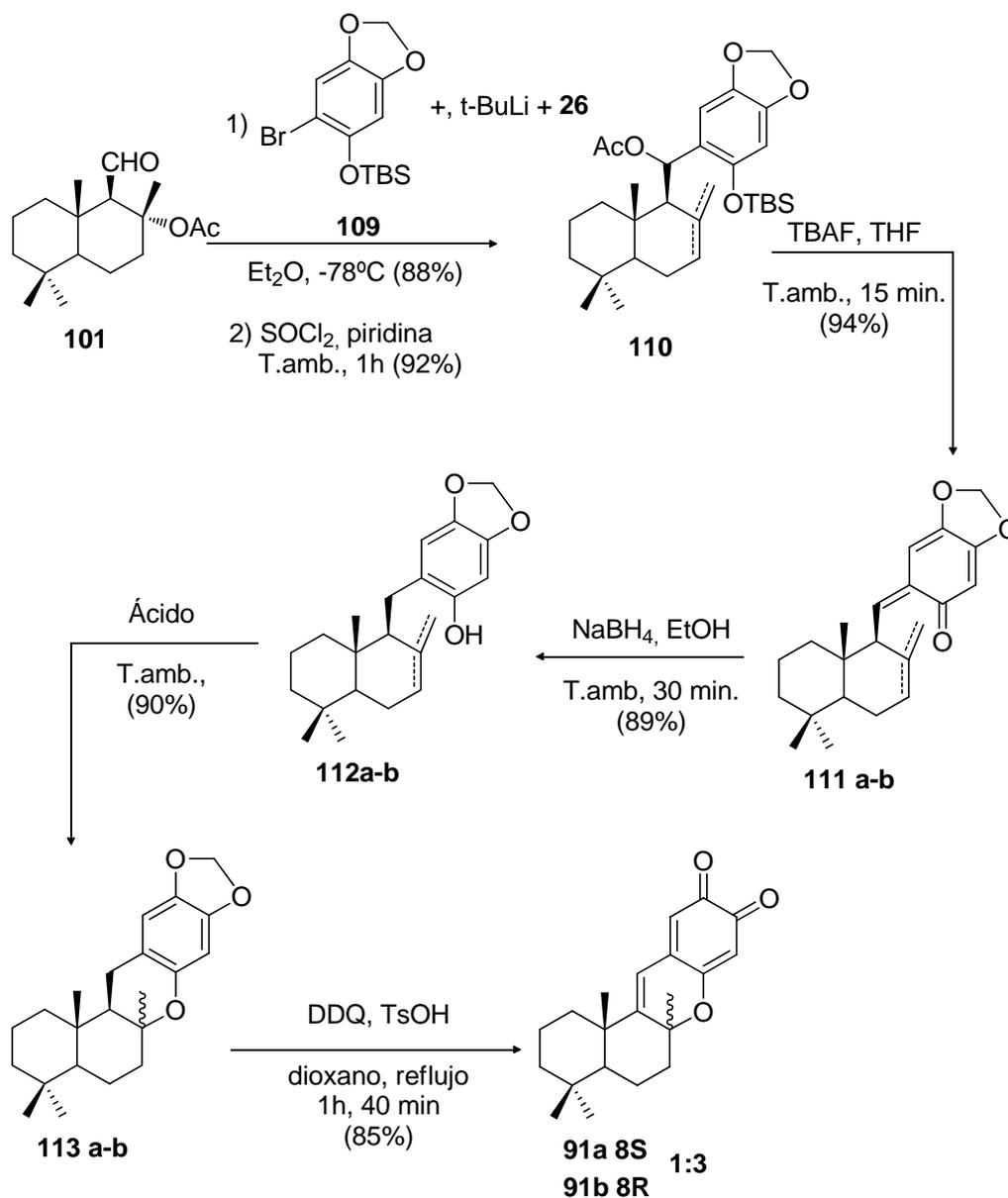
El esqueleto de merosesquiterpeno se elaboró mediante condensación del arillitio derivado de **102** con el acetoxialdehído drimánico **101**, preparado en tres etapas, con un

rendimiento global de 70%, a partir de (-)-sclareol (**1**),⁵⁴ La desprotección del sililéter **104** con TBAF condujo a la trienona conjugada **105**, que se redujo hasta el drimenilfenol **106**. La configuración 8*S*, que poseen los productos naturales, se logró mediante ciclación del correspondiente drimenilfenol inducida por N-fenilselenoftalimida (NPSF). La subsiguiente reducción de los selenoderivados **107** y **108** con Ni Raney condujo a (+)-puupehenol (**100**), que finalmente se oxidó hasta (+)-puupehenona (**90a**).

Puupehediona (**91a**) y 8-epipuupehediona (**91b**) se prepararon en nuestro laboratorio, utilizando el mismo acetoxialdehído **101**⁵⁵.

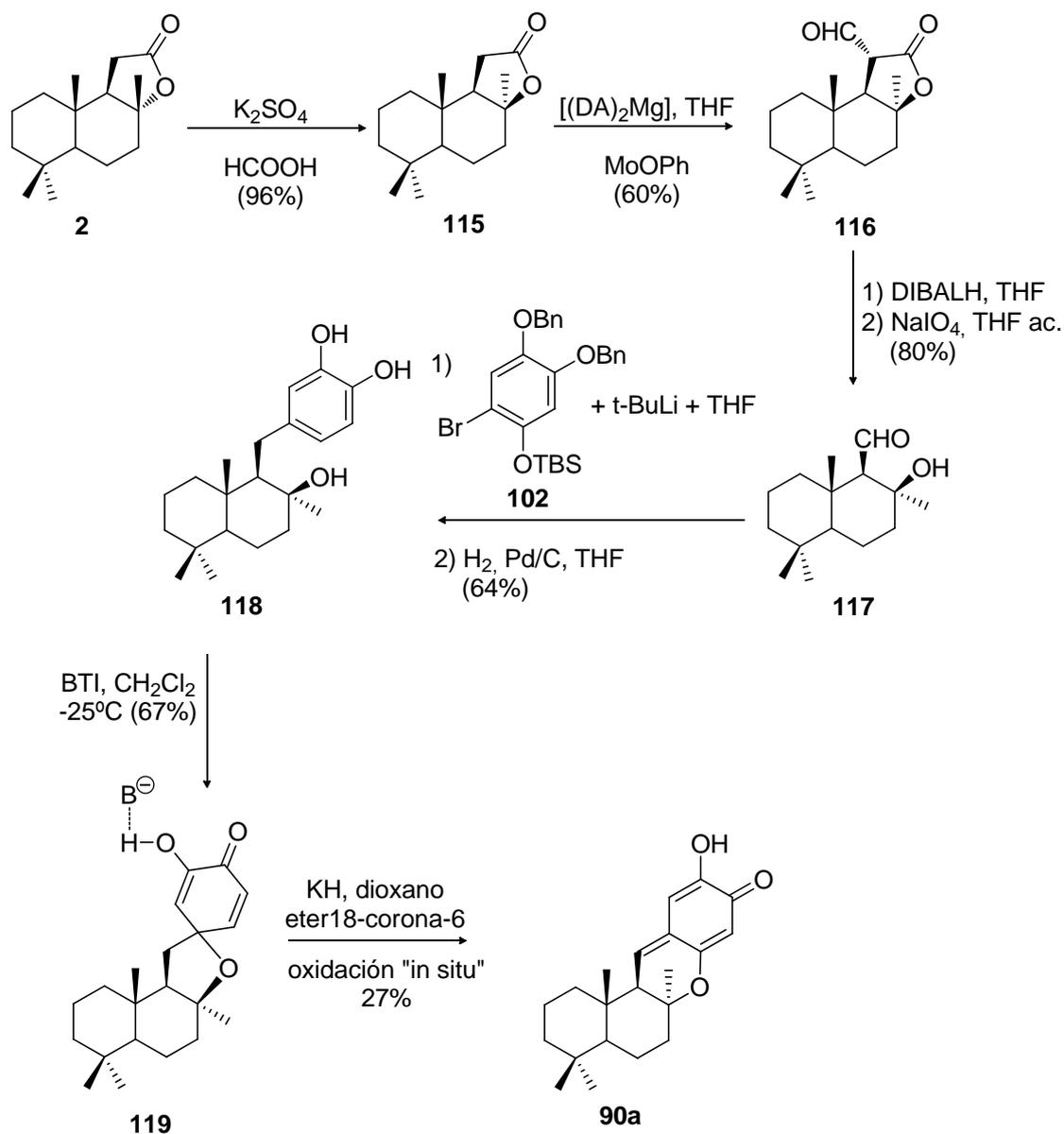
⁵⁴.- Barrero, A.; Álvarez-Manzaneda, E.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J.M.; Simmonds, M.S.J.; Blaney, N.M.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 7435-7450.

⁵⁵.- (a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortes, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15181-15208.



La mezcla de drimenilfenoles **112a-b**, obtenida mediante un procedimiento similar al empleado en la síntesis (+)-pupupehenona (**90a**), se sometió a ciclación en condiciones ácidas proporcionando la mezcla de epímeros en C-8 **113a-b**. Tras la ruptura oxidativa del grupo metilendioxi, mediante tratamiento con DDQ y APTS en dioxano a reflujo, se obtuvo (+)-pupupehediona (**91a**) y 8-epipupupehediona (**91b**), en proporción relativa 1:3.

Quidean et al. describieron una síntesis de (+)-puupehenona (**90a**), empleando el hidroxialdehído **117**, obtenido a partir de (+)- sclareolida **2**, con sintón drimánico⁵⁶.

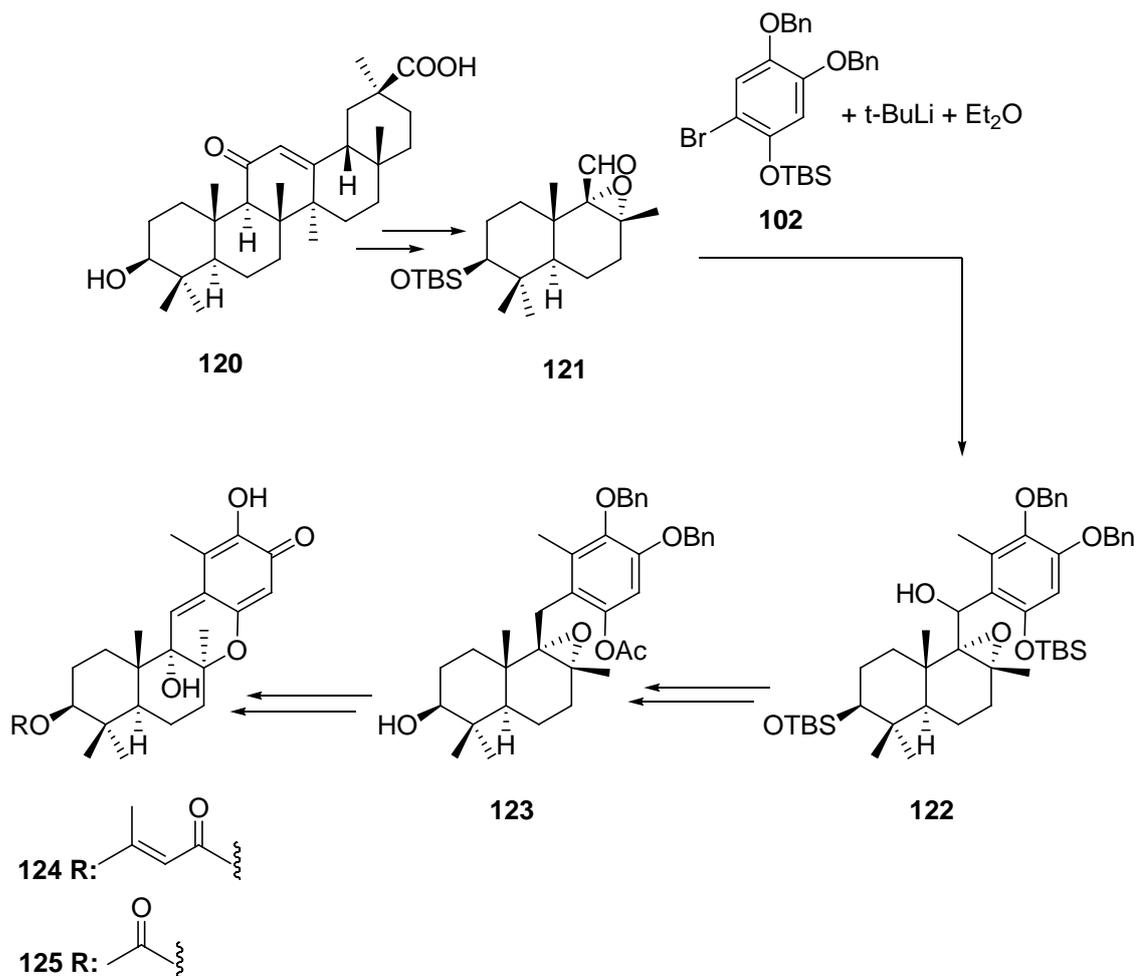


⁵⁶.- Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, *22*, 3975-3978.

En esta secuencia la etapa clave es el ataque intramolecular del grupo hidroxilo en C-8 del fragmento terpénico sobre el anillo de 1,2-dihidroxibenceno, activado oxidativamente mediante [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTI). En el último paso el derivado espiránico **119** sufre un reordenamiento aniónico con simultánea oxidación, mediante calentamiento suave con KI y éter 18-corona-6, en dioxano, que proporciona (+)-puupehenona (**90a**).

También se han utilizado 8,9-epoxialdehídos como precursores drimánicos. Un ejemplo lo constituye la síntesis de UPA0043 (**124**) y UPA0044M (**125**), antibióticos aislados de un hongo, llevada a cabo por Tadano et al.⁵⁷

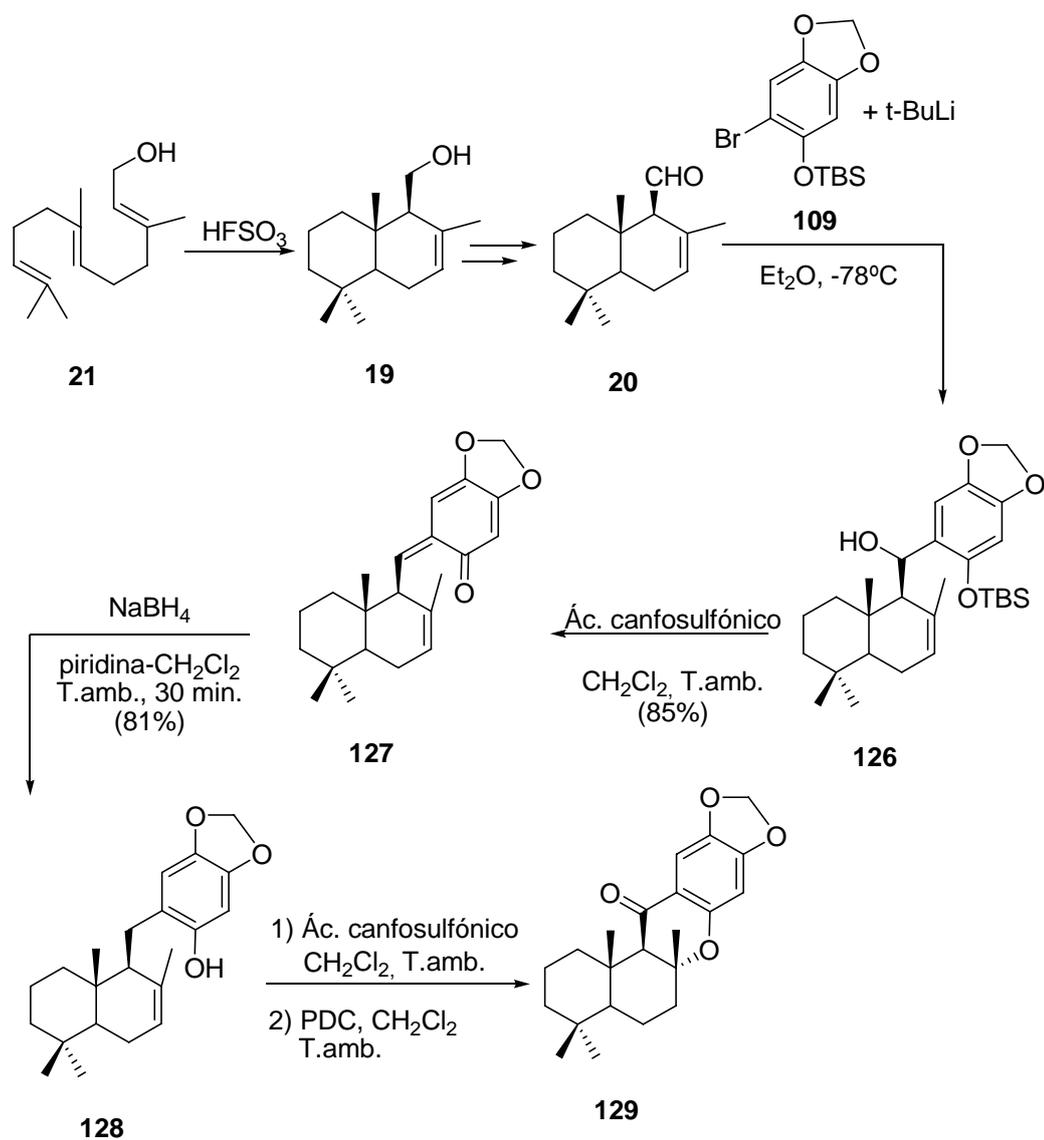
⁵⁷.- Takao, K.-I.; Sasaki, T.; Kozaki, T.; Yaganisawa, Y.; Tadano, K.-I.; Kawashima, A.; Shinonaga, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4291-4294.



Mediante reacción del epoxialdehído **121**, obtenido a partir del ácido glicirretínico (**120**) en 10 etapas, con el arillito derivado de **102**, se obtuvo el epoxialcohol **122**, precursor de los compuestos **124** y **125**.

También se han utilizado sintones drimánicos con estructura de aldehído insaturado. Un ejemplo lo constituye la preparación de derivados de 15-oxopupehenol descrita por Plumet et al.⁵⁸ [17].

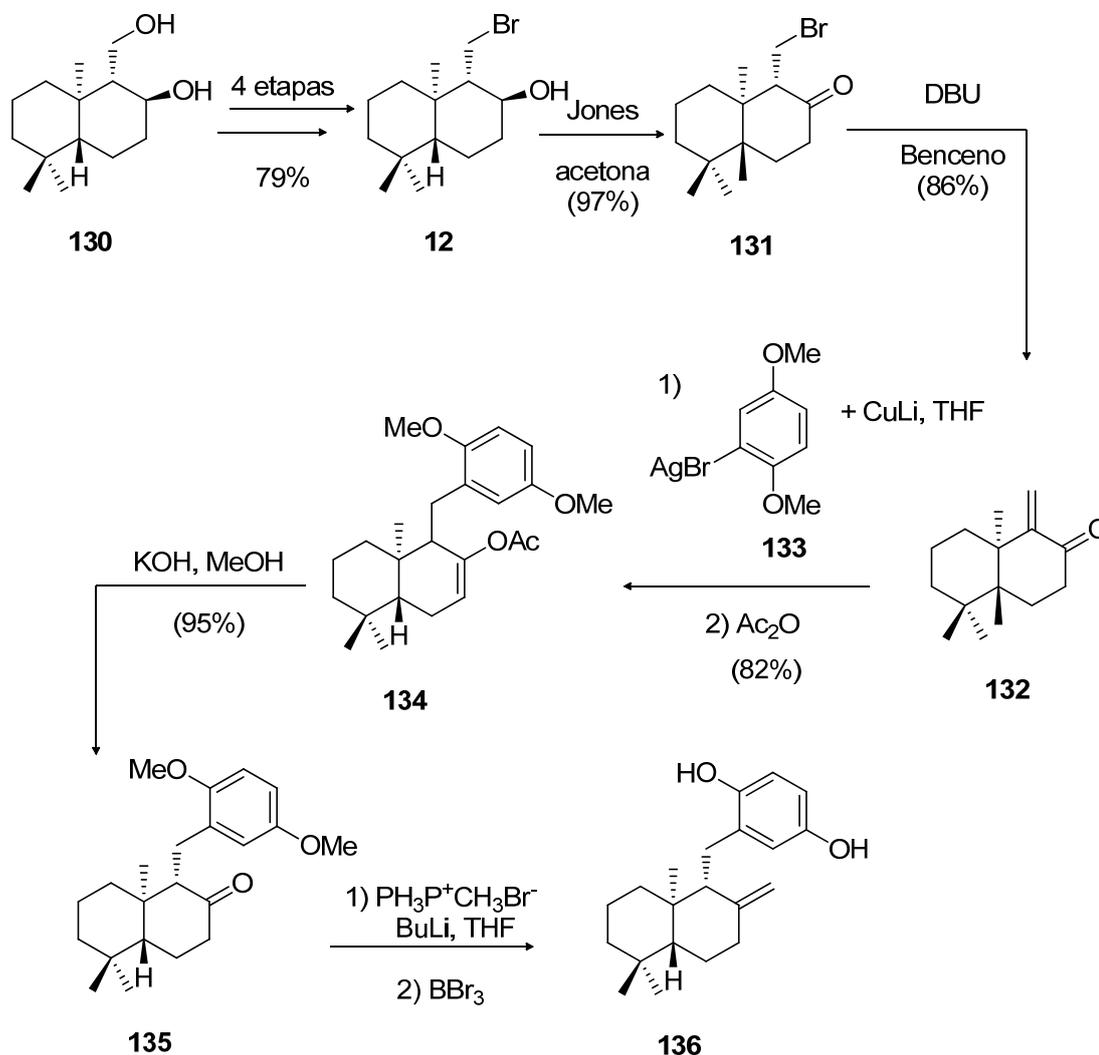
⁵⁸- Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249-7252.



El tratamiento de drimonal (**20**), obtenido mediante ciclación ácida de farnesol (**21**) y posterior oxidación, con el arillitio derivado de **109** proporcionó el alcohol **126**, precursor de la molécula objetivo **129**. Sin embargo, la estereoquímica relativa del C-8 obtenida en el proceso de ciclación inducida por ácido, no está suficientemente demostrada.

Aunque menos frecuentemente, en algunos casos se ha utilizado la estrategia de los dos sintones, empleando como sintón terpénico un derivado nor-drimánico. Así Akita et. al.

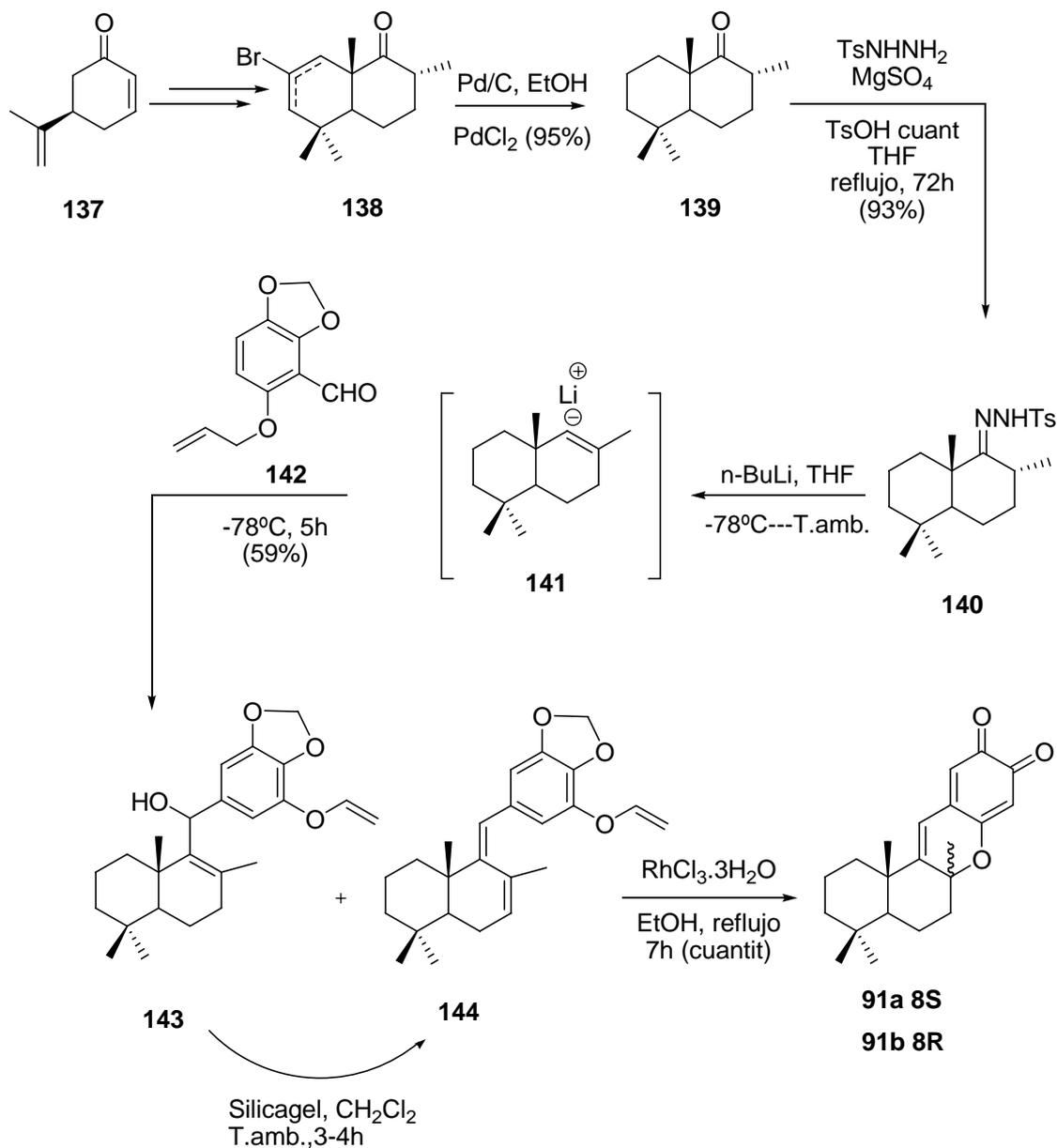
han sintetizado (+)-zonatol (**136**), una drimenilhidroquinona con doble enlace exocíclico, mediante adición 1,4 de un arilcuprato sobre una α,β -enona nor-drimánica⁵⁹.



Mediante tratamiento de la α,β -enona **132** con el arilcuprato derivado de **133** y subsiguiente acetilación se obtuvo el acetato de enol **134**, que se transformó en la cetona **135**. Esta, mediante reacción de Wittig y ruptura de los grupos metiléter condujo a (+)-zonarol (**136**).

⁵⁹.- H. Akita, M. Nozawa, H. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1789-1799.

Banerjee et. al. ha descrito una estrategia alternativa, en la que se utilizan dos sintones, en la que se pierde la quiralidad de C-9. Estos autores prepararon 8-epipuupehediona (**91b**) mediante reacción de un anión nor-drimánico con un polihidroxibenzaldehído protegido⁶⁰.



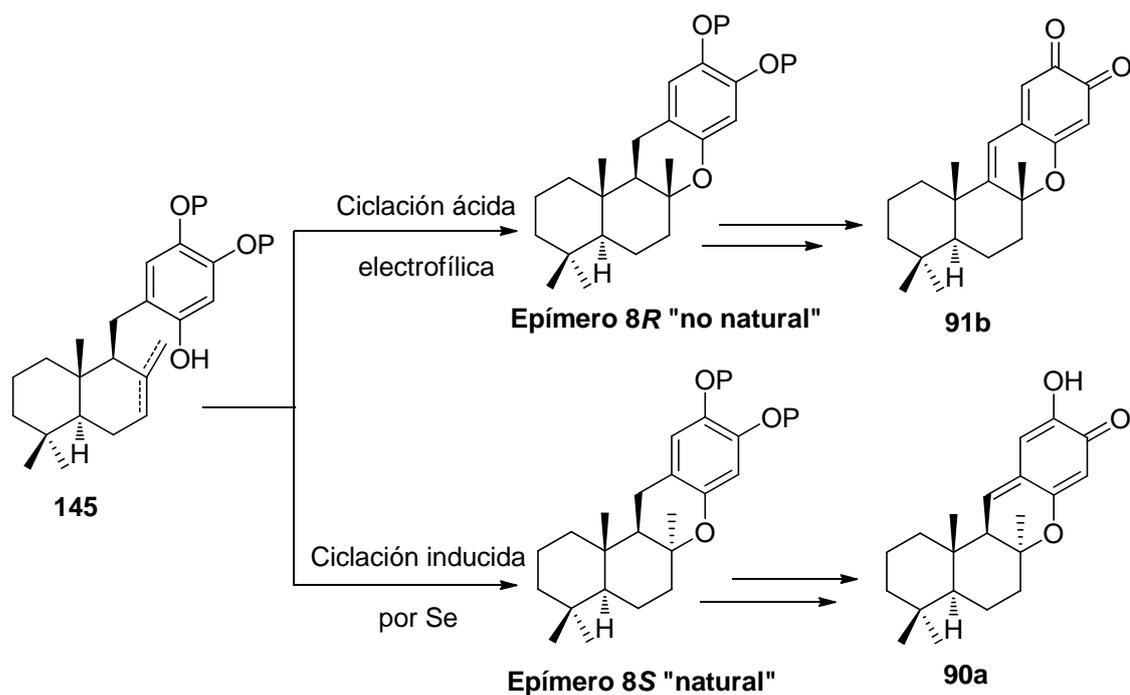
⁶⁰- Maiti, S.; Sengupta, S.; Giri, C.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2389-2391.

La tosilhidrazona **140**, obtenida a partir de (-)-carvona (**137**), se trató con n-BuLi dando lugar al anión nor-drimánico **141** que mediante reacción con el aldehído **142**, proporcionó la mezcla de compuestos **143** y **144**, con esqueleto de merosesquiterpeno. El tratamiento de esta mezcla con silicagel rindió como único producto el derivado **144**, que finalmente se transformó en la mezcla de puupehediona (**91a**) y su 8-epiderivado (**91b**), tras hacerlo reaccionar con RhCl₃.

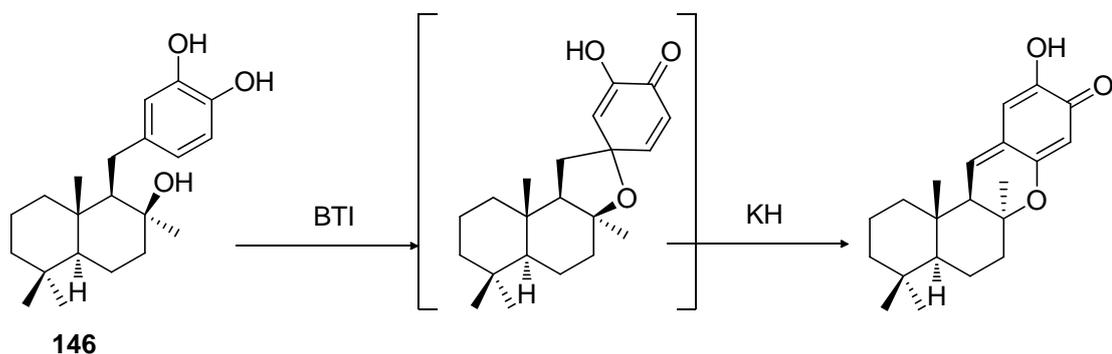
- Construcción del anillo C de pirano de los merosesquiterpenos tetracíclicos.

Una vez se ha construido el esqueleto de merosesquiterpeno mediante cualquiera de las estrategias antes comentadas, ciclación biomimética o estrategia de los dos sintones, la síntesis del sistema tetracíclico de metabolitos, como (+)-puupehenona (**90a**) y relacionados, requiere la construcción del anillo C de pirano, que tales compuestos poseen. La estereoselectividad de este proceso determina la estereoquímica en el C-8, proporcionando los compuestos naturales (C8 α -Me) o sus epímeros.

Cuando se utiliza como precursor un drimenilfenol, como **145**, la ciclación electrofílica en condiciones ácidas proporciona como diastereoisómero muy mayoritario el 8*R* epímero “no natural”, este es el caso de la síntesis de 8-epipuupehediona (**91b**) realizada en nuestro laboratorio⁵³. La obtención de la configuración 8*S*, que presentan los compuestos naturales, requiere la utilización de una ciclación inducida por Se, un ejemplo es la síntesis de (+)-puupehenona (**90a**) desarrollada en nuestro laboratorio⁵¹.



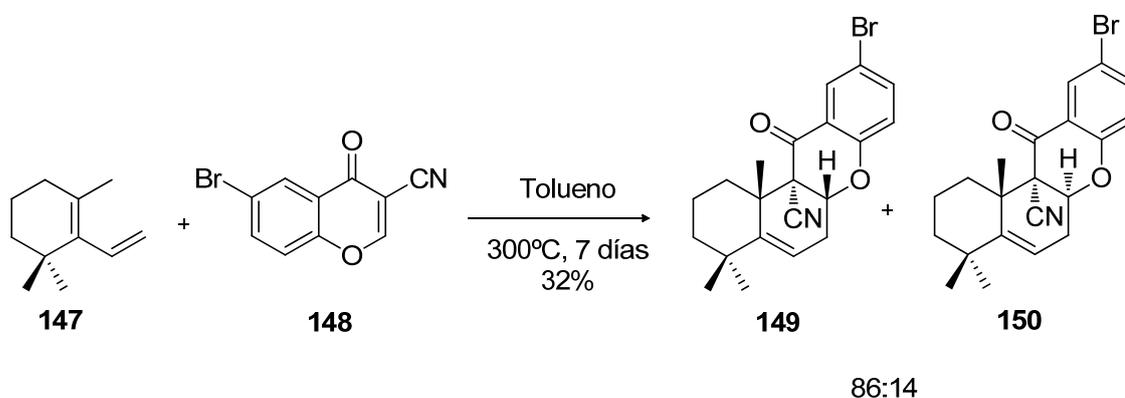
Un método alternativo para obtener derivados tetracíclicos con la configuración "natural" 8S se basa en utilizar un precursor drimánico que posea esta configuración. El ejemplo mas representativo es la síntesis de (+)-puupehenona (**90a**) descrita por Quideau et. al., en la que la etapa clave del proceso es el ataque intramolecular del hidroxilo en C-8 del compuesto **146** sobre el anillo de 1,2-dihidroxibenceno activado oxidativamente⁵⁴.



Otras estrategias para la construcción del esqueleto de merosesquiterpenos relacionados con (+)-puupehenona (90a)

Se han utilizado otras estrategias para elaborar el esqueleto carbonado de este tipo de compuestos.

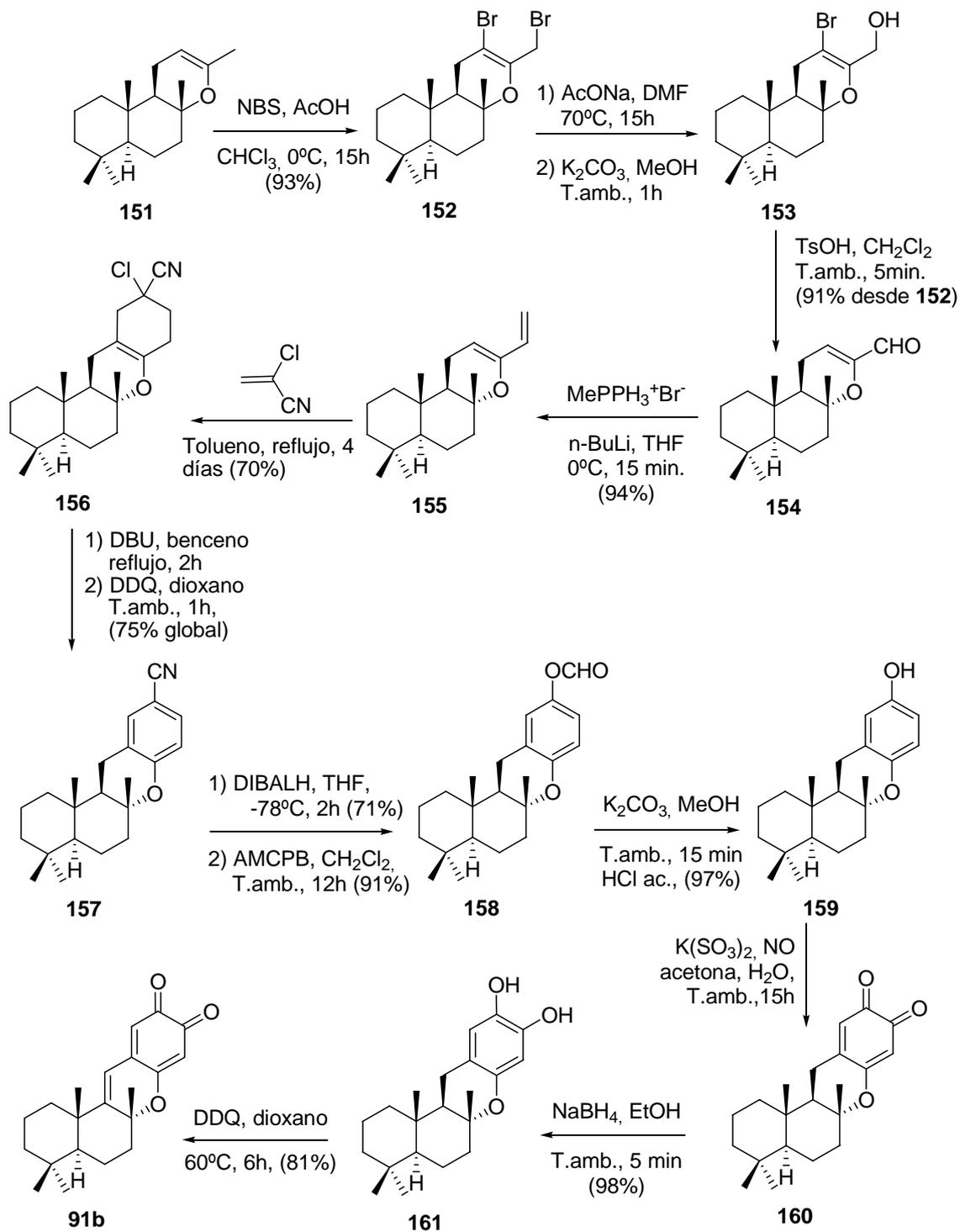
Hsung prepara el esqueleto tetracíclico de estas sustancias mediante cicloadición [4+2] de 1,3,3-trimetil-2-vinilciclohexano (**147**) con derivados de 3-cianocromona, como (**148**).⁶¹



Los principales inconvenientes del proceso son el bajo rendimiento y la desfavorable estereoselectividad.

Nuestro grupo ha descrito la síntesis de 8-epipuupehediona (**91b**) mediante una estrategia que implica la cicloadición de Diels-Alder de un dienol éter C19 (**151**), derivado de óxido de sclareol (**149**) con el adecuado dienófilo⁶².

⁶¹.- a) R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7904–7905; b) K. A. Granum, G. Merkel, J. A. Mulder, S. A. Debbins, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9597–9600.

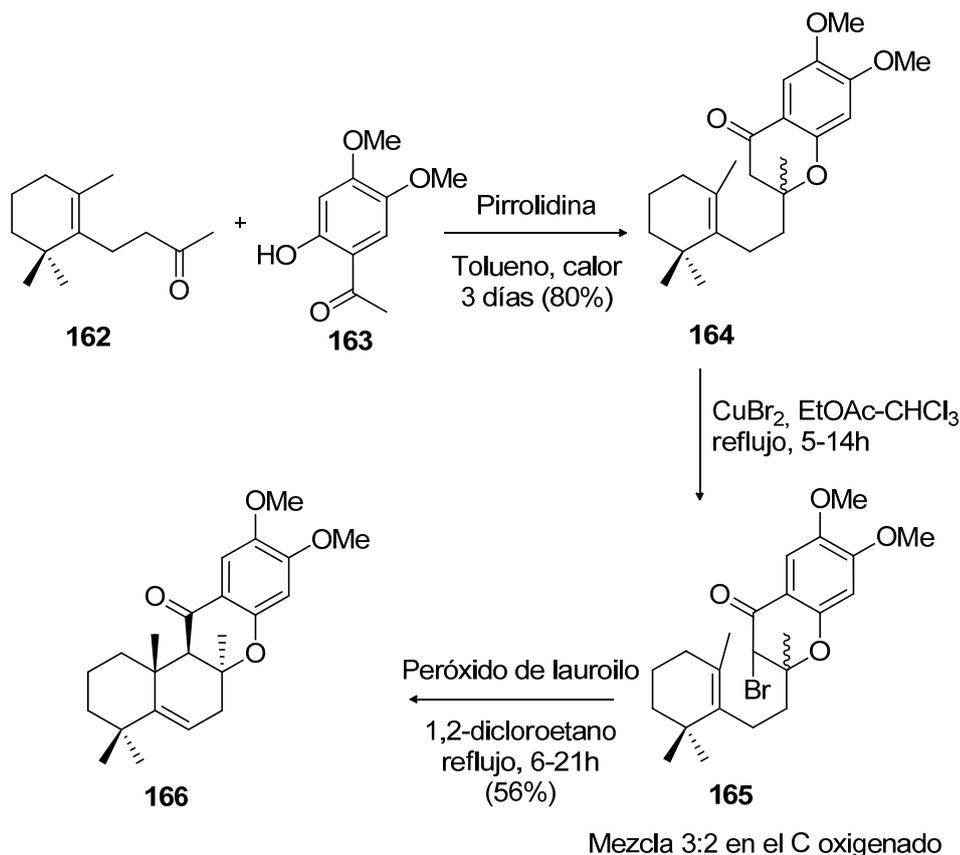


⁶²- E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmamouchi, H. Bouanou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332–3339;

La etapa clave de la secuencia es la cicloadición de Diels-Alder del dienol éter **155** con α -cloroacrilonitrilo, que conduce con completa regioselectividad al derivado tetracíclico **156**. Mediante deshidrohalogenación y aromatización éste se transforma en el derivado de bezonitrilo **157**. La oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído derivado de éste condujo al formiato **158** que se hidrolizó para dar el fenol **159**. El tratamiento de este último con sal de Fremy rindió la o-quinona **160**, que se redujo hasta 8-epipuupehenol **161**. Por último, el tratamiento de este difenol con DDQ en dioxano caliente proporcionó 8-epipuupehediona (**91b**).

Wallace et al. han descrito una ruta hacia el esqueleto tetracíclico de este grupo de compuestos, mediante ciclaciones radicalarias⁶³.

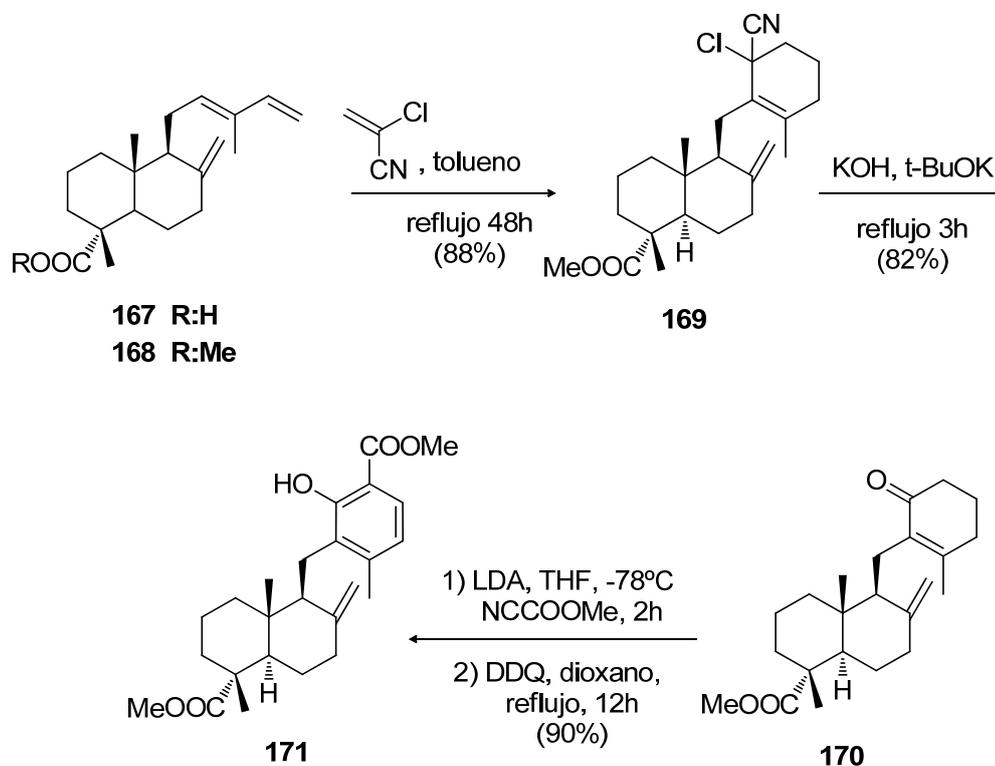
⁶³ - R. G. Pritchard, H. M. Sheldrake, I. Z. Taylor, T. M. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4156–4159.



La condensación de dihidro β -ionona (**162**) con la acetofenona **163**, mediante calentamiento con pirrolidina en tolueno, condujo a la croman-4-ona **164**, que mediante tratamiento con CuBr_2 proporcionó la mezcla de bromocetonas **165**. El calentamiento de éstas con peróxido de dilauroilo en 1,2-dicloroetano a reflujo rindió finalmente la cetona tetracíclica **166**.

En 2008 nuestro grupo describió una nueva estrategia hacia merosesquiterpenos, basada en la cicloadición de Diels-Alder del sistema diénico del ácido trans-comúnico (**167**) con diferentes filodienos. Un ejemplo lo constituye la reacción del ester **168** con α -

cloroacrilonitrilo, que proporcionó con completa regioselectividad el aducto **169**, fácilmente transformable en el salicilato **171**⁶⁴.



Esta nueva metodología permite preparar en pocas etapas merosesquiterpenos funcionalizados en el anillo A.

Recientemente nuestro grupo ha descrito la síntesis del ácido 15-oxopuupehenoico (**178**)⁶⁵ a partir de (-)-esclareol (**1**). La etapa clave de la secuencia sintética es la

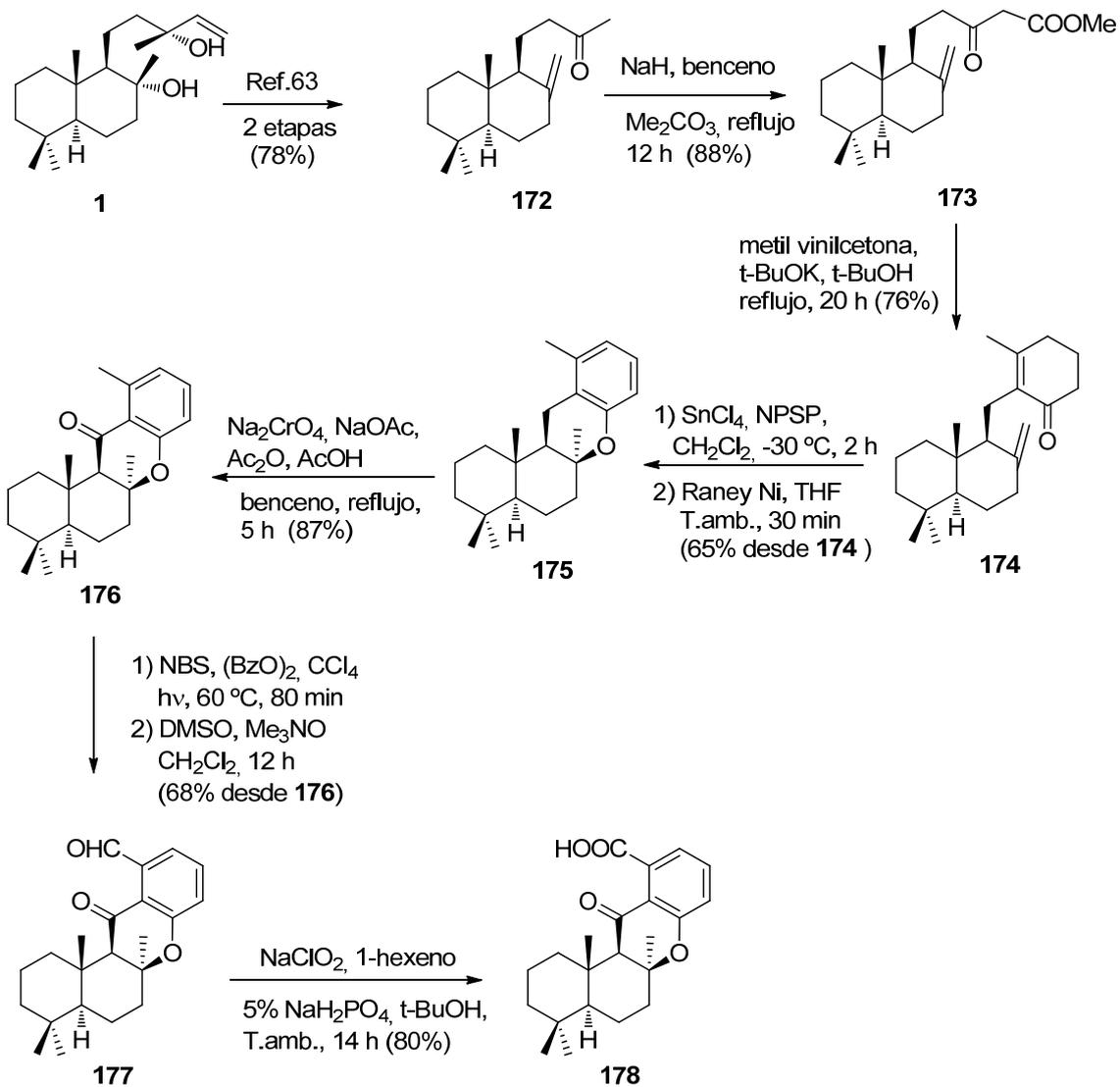
⁶⁴.- Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Álvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J.M.; Álvarez-Manzaneda, R.; Romera, J.L.; Escobar, M.A.; Messouri, I.; *Synthesis* **2008**, 4019-4027.

⁶⁵.- Robinson, S. J.; Hoobler, E. K.; Riener, M.; Loveridge, S. T.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Holman, T. R.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1857-1863.

transformación de la α,β -enona **174** en el derivado tetracíclico **175**, que posee el esqueleto del producto final, con la estereoquímica adecuada en C-8. El tratamiento del compuesto **174**, obtenido mediante anelación de Robinson del β -cetoéster **173** derivado de la metilcetona **172**,⁶⁶ con metil vinil cetona, con SnCl_4 , en presencia de N-fenilselenoftalimida (NPSF), y subsiguiente reducción con Ni Raney, rindió el derivado benzopiránico **175**, que tras sucesivas oxidaciones condujo al ácido **178**.⁶⁷

⁶⁶.- Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Akhaouzan, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 606–608.

⁶⁷.- Boulifa, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Alvarez, E.; Mansour, A. I.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10689–10695.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

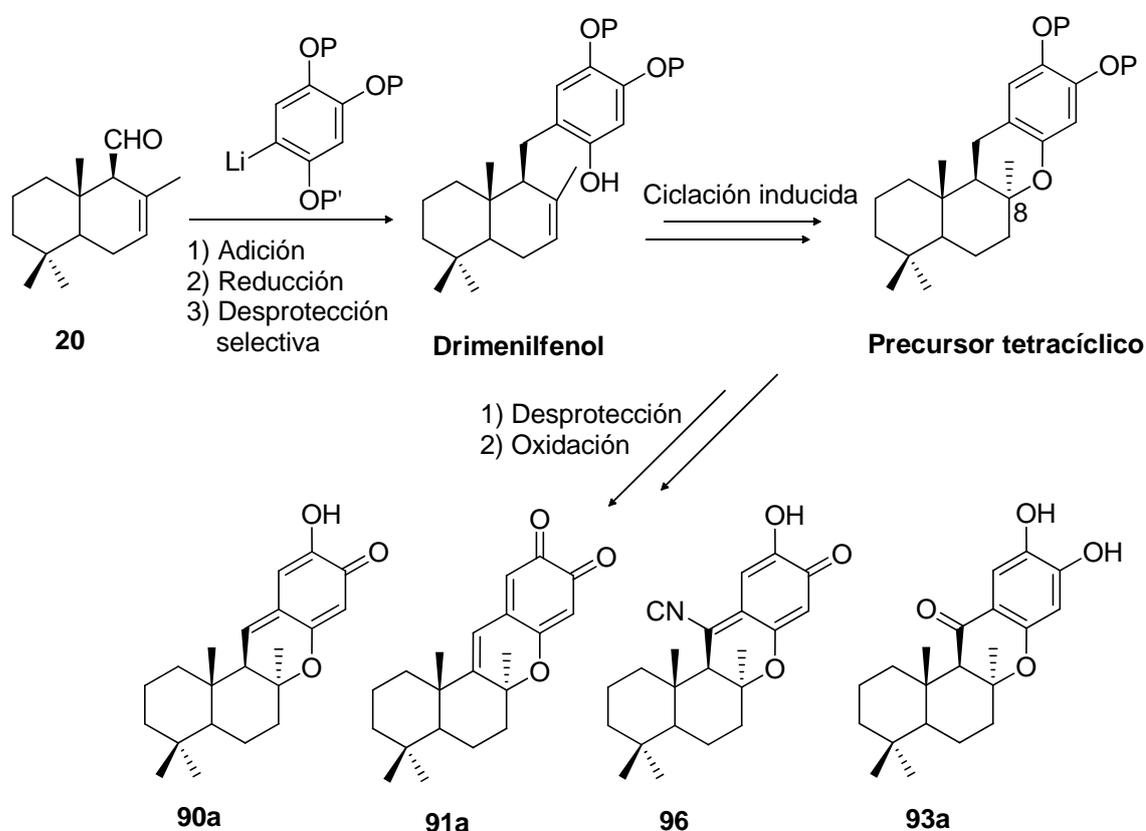
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SÍNTESIS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) Y COMPUESTOS RELACIONADOS A PARTIR DE (-)-DRIMENAL (20). PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (-)-15-OXOPUUPEHENOL (93a).

Como se ha expuesto anteriormente, 7-drimen-11-al (drimenal) (20), es un síntón drimánico adecuado para la construcción del esqueleto de merosesquiterpenos bioactivos, relacionados con (+)-puupehenona (90a). Nuestros estudios previos sobre la síntesis de este tipo de sustancias, revelan que la disposición del doble enlace en el C-7 resulta fundamental para llevar a cabo la ciclación inducida que permitirá generar el sistema benzopiránico, con la configuración adecuada en C-8.

En el esquema 15 se resume el planteamiento sintético propuesto para la preparación de este tipo de compuestos.

Esquema 15



La adición del arillitio sobre el aldehído **20**, y subsiguiente reducción y desprotección selectiva, proporcionará un drimenilfenol, que mediante ciclación inducida conducirá al correspondiente intermedio tetracíclico, con la configuración adecuada en C-8. Este último se transformará en las moléculas objetivo, previa desprotección, mediante procesos de oxidación.

Preparación del sintón aromático 174a-b.

Como ya se ha puesto de manifiesto en el apartado anterior de antecedentes, la eficiencia de las estrategias utilizadas para sintetizar este tipo de compuestos depende, entre otros factores, de la adecuada selección de los grupos protectores que posea el sintón aromático, derivado del 3,4-dihidroxifenol.

Los estudios previos a los realizados en nuestro laboratorio utilizaban sesamol (**48a**), en el que los hidroxilos de C-3 y C-4 se hallan protegidos como metilendervados, como sintón aromático^{68,69}. Sin embargo, nuestras investigaciones pusieron de relieve la dificultad para efectuar la ruptura de este grupo⁷⁰ y la idoneidad de emplear el grupo bencilo como protector de tales hidroxilos, por su fácil eliminación^{65,71}.

En lo que respecta a la protección del grupo hidroxilo en C-1, en las investigaciones previas realizadas en nuestro laboratorio se utilizó el grupo t-butildimetilsililo, que resultó ser un grupo protector muy adecuado^{65,66}. Sin embargo, durante la investigación llevada a cabo en

⁶⁸.- Trammel, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1525-1528.

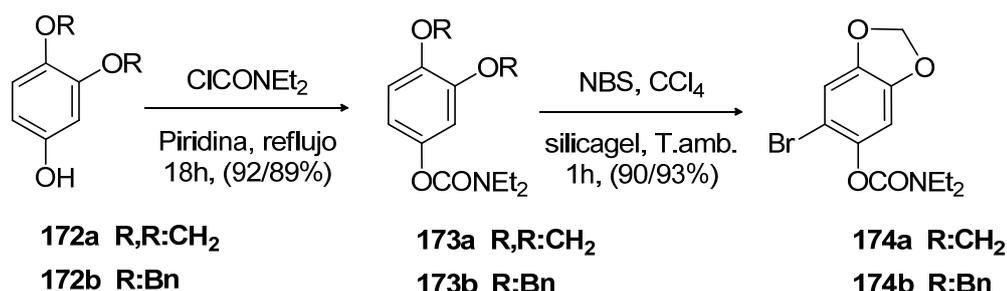
⁶⁹.- Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249-7252.

⁷⁰.- (a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Corte's, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208.

⁷¹.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325-2328.

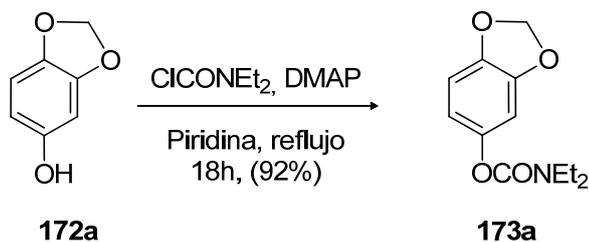
el desarrollo de la presente tesis doctoral se ha encontrado que el grupo carbamato resulta más adecuado para efectuar la protección del hidroxilo en C-1. Además de ser bastante económico, su utilización no requiere condiciones anhidras y, lo que es más importante, su desprotección tiene lugar bajo las condiciones básicas de la condensación.

En el esquema 16 se recoge la secuencia sintética desarrollada para preparar los sintones aromáticos **174 a-b**.



Preparación del carbamato **173a**.

El calentamiento a reflujo de una disolución de sesamol (**172a**) en piridina, en presencia de cloruro de dietilcarbamilo y DMAP, durante 18h condujo al compuesto **173a**, con un rendimiento del 92%.

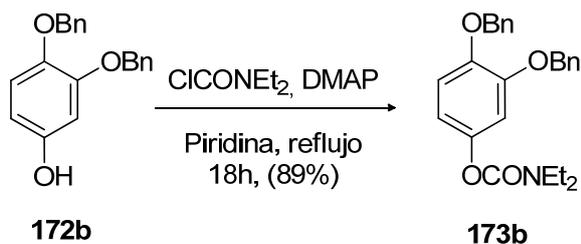


En el espectro de RMN-¹H de **173a** se aprecia, como señal mas significativa, un singlete a 5.90 ppm, originado por el doblemente oxigenado. Los grupos etilo resuenan sedos

multipletes a 1,17 (6H) y 3.35 (4H). El carbono de la agrupación metilendioxi aparece a 101.3 ppm en el espectro de RMN-¹³C.⁷²

Preparación del carbamato 173b.

Utilizando como producto de partida el fenol **172b**, preparado a partir del aldehído protocatecoico, siguiendo un procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio (3 etapas, 83% global), y siguiendo un procedimiento similar al descrito para **172a**, se obtuvo el compuesto **173b** con un rendimiento del 89%.

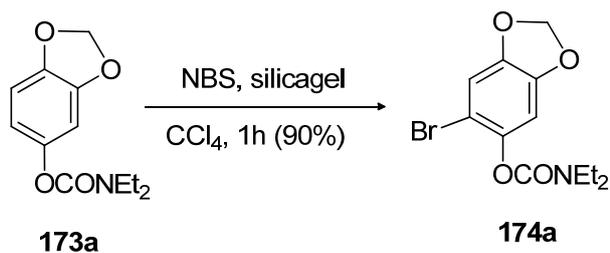


El espectro de IR de este compuesto muestra bandas de carbonilo a 1714 cm⁻¹. Los grupos etilo aparecen en el espectro de RMN-¹H como sendos multipletes a δ 3.40 (4H) y 1.22 ppm (6H). El grupo carbamilo del éster carbámico resuena a 154.4 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

⁷².- Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; *Organic lett.*, **2005**, Vol. 7, No. 8, 1477-1480

Preparación del bromoderivado 174a.

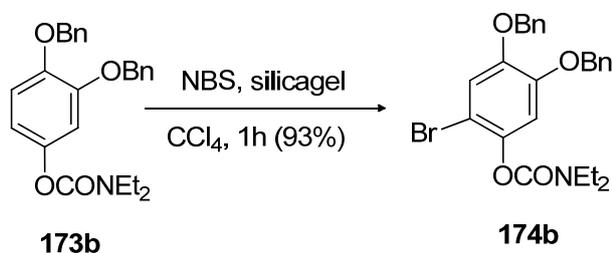
Mediante tratamiento de una disolución del compuesto **173a** en CCl_4 con NBS y gel de sílice, durante 1 hora a temperatura ambiente, se obtuvo el bromoderivado **174a** con elevado rendimiento.



Los protones aromáticos del compuesto **174a** resuenan como singletes a δ 6.92 y 6.67 ppm. El carbono cuaternario halogenado aparece a 106.6 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

Preparación del bromoderivado 174b.

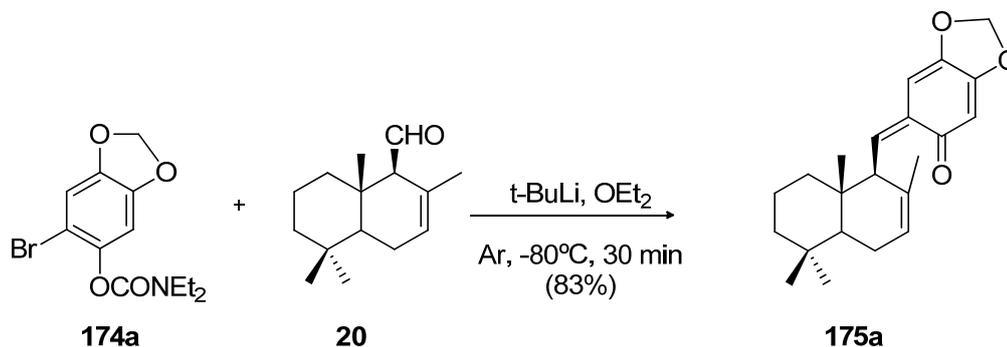
Siguiendo un procedimiento similar al antes descrito, el compuesto **173a** se transformó en el **174a**, con un rendimiento del 93%.



El espectro de RMN-¹H de este compuesto presenta, como señales más representativas, sendos singletes a δ 7.15 y 6.92 ppm. En el espectro de RMN-¹³C aparece una señal a 106.6 ppm, debida al carbono bromado.

Condensación del arillitio derivado de 174a-b con drimenal (20). Preparación de la trienona conjugada 175a.

Mediante tratamiento de una disolución del bromoderivado **174a** en dietil éter con otra de t-BuLi en pentano a -80°C, posterior adición del aldehído **20**, y agitación de la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura, se obtuvo la cetona **175a**, con un rendimiento del 83%.

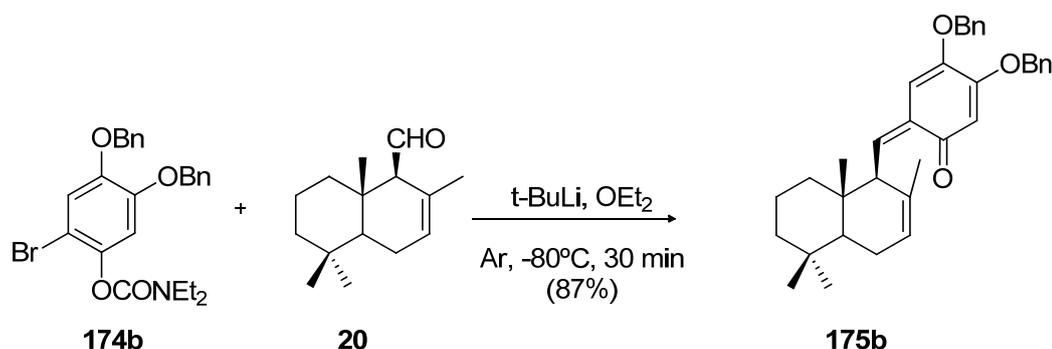


Este compuesto presenta propiedades idénticas a las descritas en la literatura⁷³.

⁷³.- Barrero, A.F.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208.

Preparación de la trienona conjugada **175b**.

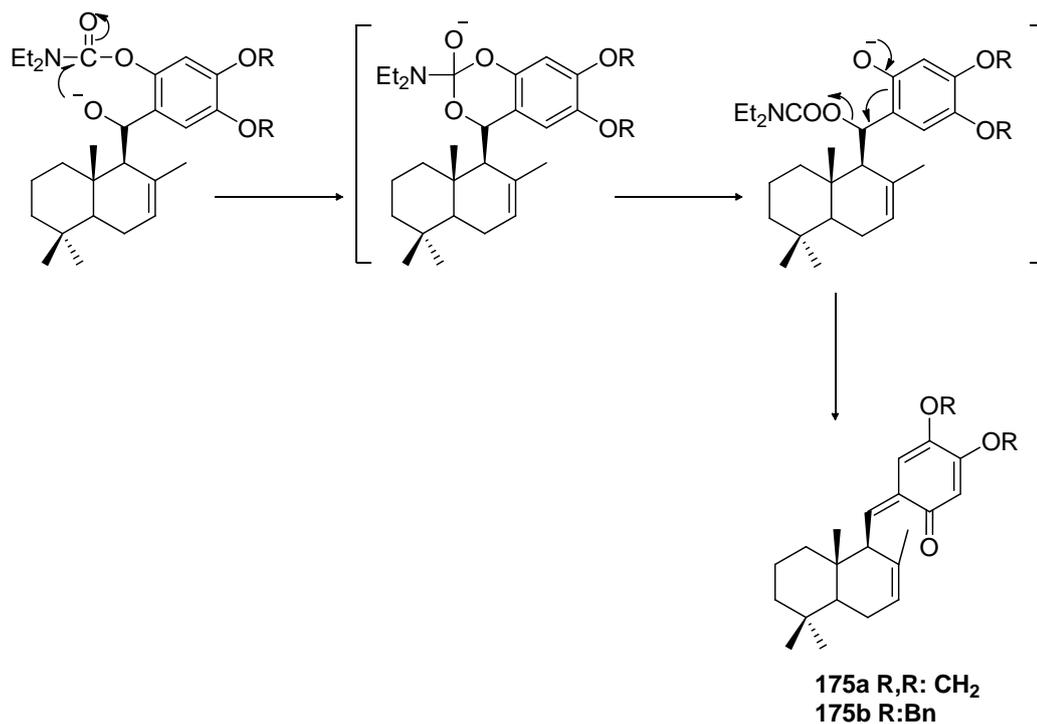
Cuando se utilizó como bromoderivado de partida **174b**, y utilizando condiciones similares a las anteriores, se obtuvo la trienona **175b**, con un rendimiento del 87%.



El espectro de IR del compuesto **175b** muestra banda de cetona conjugada a 1647 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H se observan las señales de los tres protones olefinicos del sistema conjugado, doblete a 7.05 ppm (J= 12.2 Hz) y singletes a 6,17 y 5.84 ppm. Los seis carbonos de este sistema aparecen a 103.1, 105.4 y 133.8 ppm., mientras que el carbonilo cetónico resuena a 184.0 ppm. en el espectro de RMN-¹³C.

Como puede apreciarse, durante el proceso de condensación entre el arillitio y el adehído drimánico se produce la desprotección del carbamato. En el esquema 17 se recoge un posible mecanismo.

Esquema 17

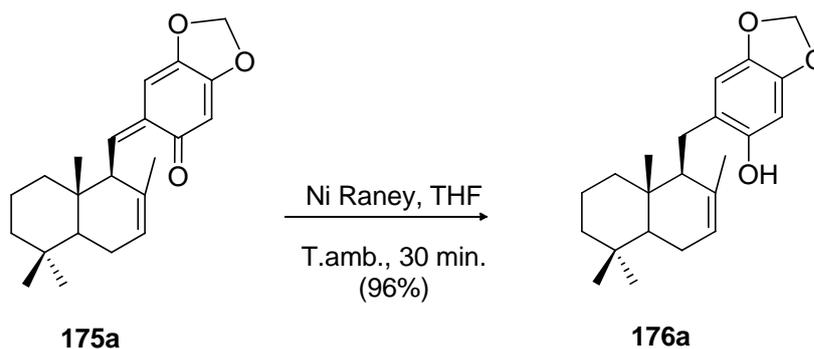


Tratamiento de la trienona **175a** con Ni-Raney. Preparación del fenol **176a**.

A continuación se llevó a cabo la transformación de la trienona **175a** en el fenol **176a**, utilizando una metodología desarrollada en nuestro laboratorio⁷⁴.

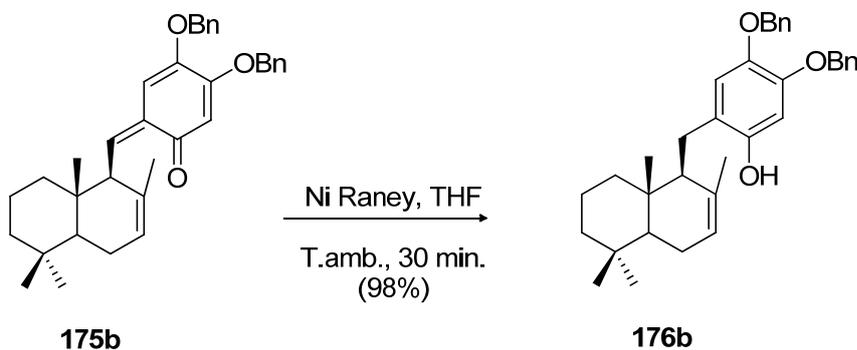
Cuando se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una disolución de trienona **175a** en THF con una suspensión acuosa de Ni-Raney se obtuvo el fenol **176a**, con un rendimiento del 96%. Este compuesto presenta propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura⁶⁸.

⁷⁴- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chaboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **1999**, 1663-1666.



Preparación del fenol 176b.

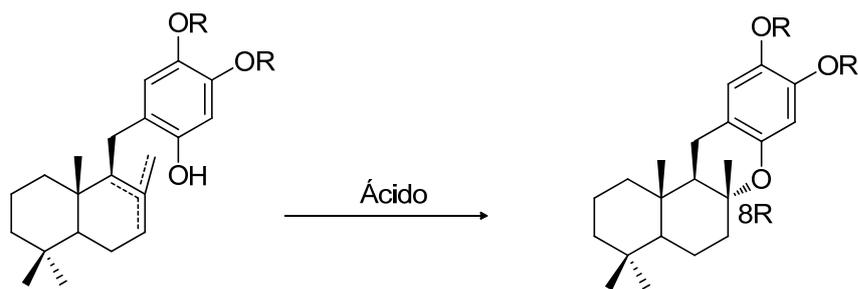
A partir de la trienona **175b**, y siguiendo un procedimiento similar al utilizado con **175a**, se obtuvo el fenol **176b** (98%).



El espectro de IR de este compuesto muestra banda de grupo hidroxilo a 3388 cm^{-1} . Los protones del anillo aromático resuenan como sendos singletes a 6.74 y 6.38 ppm.

Ensayos de ciclación ácida de los fenoles 176a-b. obtención de los compuestos 177a-b.

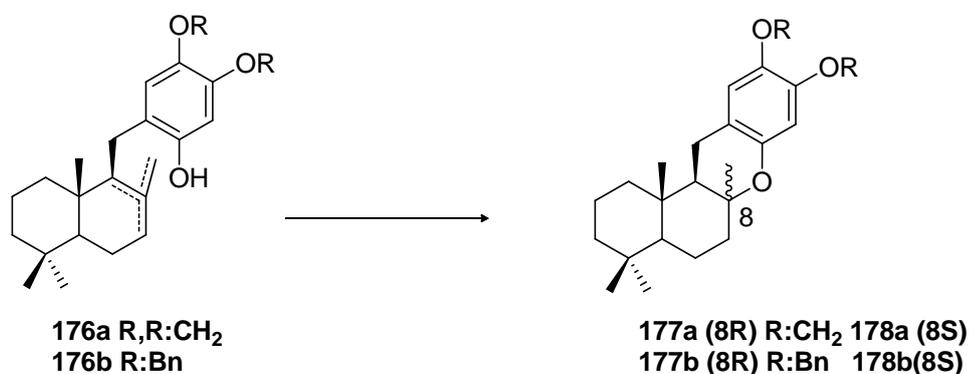
Nuestras investigaciones previas sobre la ciclación de drimenilfenoles inducida por ácidos, ponen de manifiesto que en todos los casos se obtiene como producto mayoritario el diastereoisómero con configuración R en C-8.



Sin embargo, en publicaciones posteriores se ha descrito que el isómero trisustituido, tratado con ácido sulfónico proporciona el epímero 8*S*, precursor adecuado de los merosesquiterpenoides naturales⁷⁵.

El disponer del alqueno trisustituido (**176a-b**), como único isómero, nos ha animado a intentar clarificar esta controversia. Se ha investigado el comportamiento frente a diferentes ácidos de los fenoles **176a-b**; en la tabla 4 se recogen los resultados más representativos.

Tabla 4. Ensayos de ciclación ácida de los fenoles 176a-b



⁷⁵.- Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249-7252.

ENTRADA	DRIMENILFENOL	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (%)
1	176a	BF ₃ .OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 15min.	177a-178a (8:1) (89%)
2	176b	BF ₃ .OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 15min.	177b-178b (9:1) (88%)
3	176a	TsOH, benceno, reflujo, 48h	177a-178a (6:1) (91%)
4	176b	TsOH, benceno, reflujo, 48h	177b-178b (8:1) (90%)
5	176a	H ₂ SO ₄ conc., nitropropano, 0°C, 30 min.	177a-178a (8:1) (92%)
6	176b	H ₂ SO ₄ conc., nitropropano, 0°C, 30 min.	177b-178b (9:1) (94%)
7	176a	Ac. canfosulfónico, CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 6h	177a-178a (4:1) (89%)
8	176b	Ac. canfosulfónico, CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 6h	177b-178b (9:1) (95%)

Como puede apreciarse, en todos los casos, el epímero 8*R* es el producto mayoritario, incluso cuando se utiliza ácido canfosulfónico como agente ciclante.

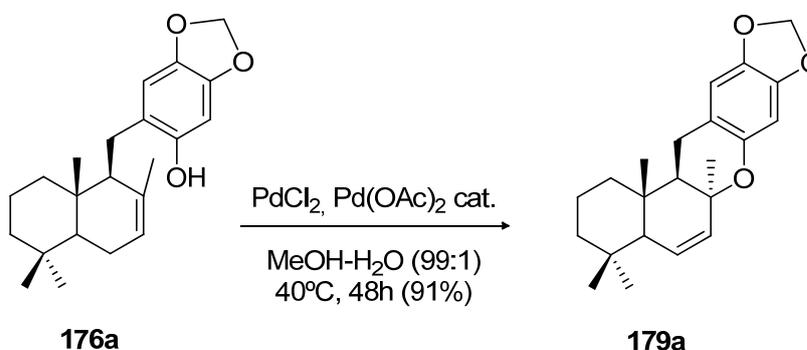
Las propiedades espectroscópicas de los compuestos **177b-178b** son idénticas a las descritas en la literatura⁶⁸.

Tratamiento del fenol **176a** con PdCl₂/cat Pd(OAc)₂. Preparación del compuesto **179a**.

Como se ha indicado en el apartado de antecedentes, nuestros estudios previos sobre las ciclaciones de drimenilfenoles hacia derivados tetracíclicos que poseen configuración 8*S* presente en los productos naturales, objetivo de la síntesis, han puesto de relieve la utilidad de los derivados de selenio para inducir la ciclación con la estereoselectividad adecuada⁶⁶.

Se han investigado nuevos agentes ciclantes como una alternativa a los derivados de selenio, encontrando que el Pd (II) puede inducir la ciclación con completa diastereoselectividad, proporcionando el deseado epímero C8α-Me.

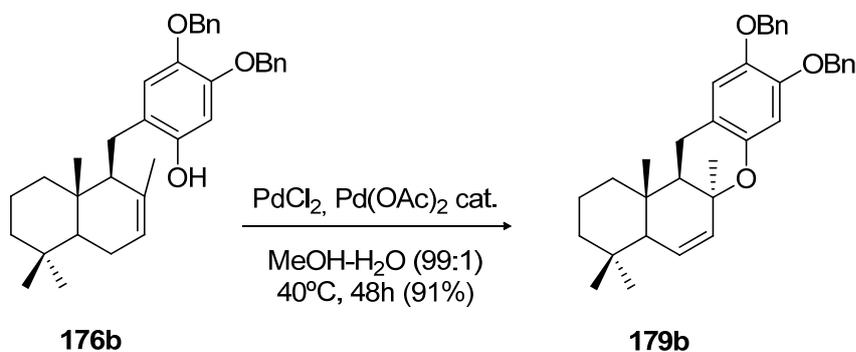
Cuando se trató el fenol **176a** con PdCl₂ y cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ en MeOH-H₂O (99:1), durante 48h a 40°C, se obtuvo el derivado tetracíclico **179a**, con un rendimiento del 91%.



Los protones olefinicos del compuesto **179a** aparecen en el espectro de RMN-¹H como un doblete a 5.80 (J = 10.3Hz) y un doble doblete a 5.72 ppm (J = 10.3 y 3.0 Hz).

Preparación del compuesto 179b.

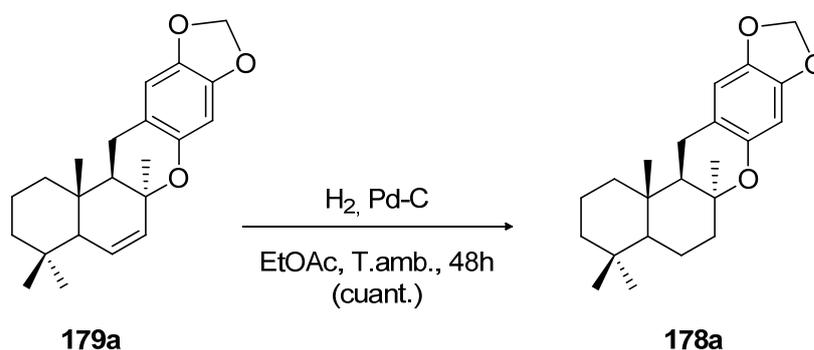
Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el compuesto **176a**, se transformó el compuesto **176b** en **179b**.



El espectro de RMN-¹H de este compuesto muestra señales de protones olefinicos a δ 5.83 ppm (doblete, J = 10.3 Hz) y 5.77 ppm (doble doblete, J = 10.3 y 2.9 Hz)

Hidrogenación catalítica del compuesto 179a. Síntesis del compuesto 178a.

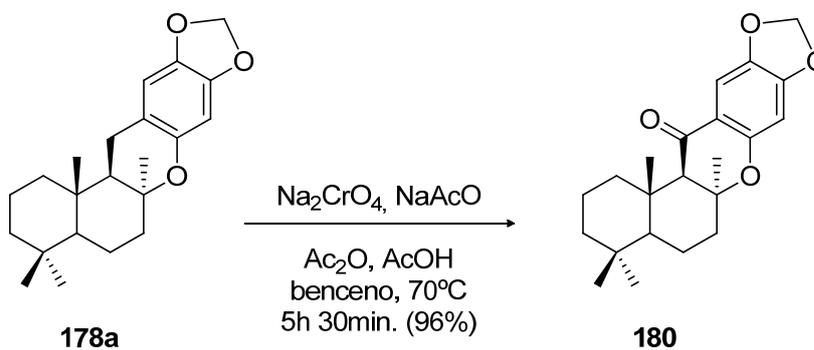
La agitación a temperatura ambiente, durante 48h, de una disolución del compuesto **179a** en acetato de etilo, en presencia de cantidad catalítica de Pd-C y bajo atmósfera de hidrógeno, condujo a la formación del compuesto **178a** con rendimiento cuantitativo.



El espectro de RMN-¹H del compuesto **178a** muestra como señales más características las originadas por los protones bencílicos, que resuenan como un doble doblete a δ 2.80 ppm. ($J= 17.8$ y 8.0 Hz) y como un doblete a δ 2.61 ppm. ($J= 17.8$ Hz).

Oxidación del compuesto **178a**. Síntesis de 19,20-di-O-metilen-15-oxopuupehenol (**180**).

El tratamiento de una disolución del compuesto **178a** en benceno con Na_2CrO_4 , acetato sódico, anhídrido acético y ácido acético, durante 5h 30 min. a 70°C , condujo al oxocompuesto **180**, con un rendimiento del 96%.

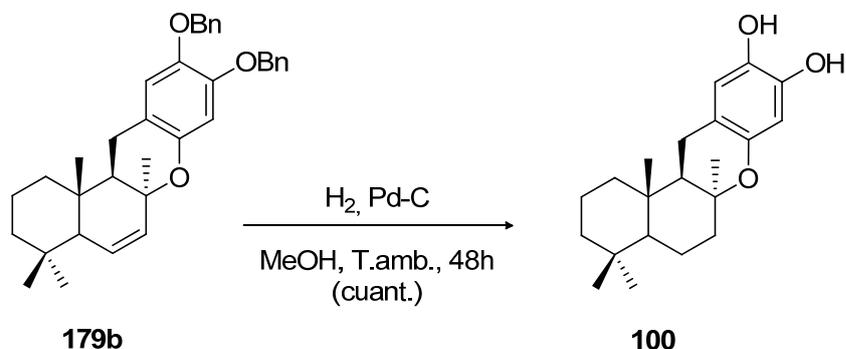


El espectro IR del compuesto **180** muestra banda del grupo carbonilo a 1715 cm^{-1} . El correspondiente carbono aparece en el espectro de RMN- ^{13}C a 192.9 ppm . La preparación del compuesto **180**, derivado del antitumoral 15-oxo-puupehenol (**93b**), ha sido descrita previamente por Pummet et al.⁷⁰ Estos autores, sin embargo, utilizaron un precursor tetracíclico preparado mediante ciclación con ácido canfosulfónico, que como han puesto de manifiesto nuestros estudios, conduce mayoritariamente al epímero $8R$ “no natural”.

El compuesto sintetizado en nuestro laboratorio posee un $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.04$ (c 0.70, CHCl_3) (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56$ (c 0.01M, CHCl_3)).

Hidrogenación catalítica del compuesto **179b**. Síntesis de puupehenol **100**.

Cuando el compuesto **179b** se sometió a hidrogenación catalítica, utilizando condiciones similares a las empleadas con **176a**, se produjo la simultánea hidrogenación del doble enlace y la desprotección de los hidroxilos fenólicos, obteniéndose el difenol **100** de modo cuantitativo.



El compuesto **100** muestra en su espectro de IR banda de grupo hidroxilo a 3386 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se observan sendos singletes a 6.39 y 6.09 ppm ., debidos a los protones aromáticos. Estas y las restantes propiedades espectroscópicas son idénticas a las descritas en la literatura⁶⁶.

La configuración en C-8 puede ser establecida inequívocamente analizando el modelo de acoplamiento de los protones bencílicos en el espectro de RMN-¹H de los epímeros en C-8. Como ejemplo, en el espectro del compuesto **177b** estos protones aparecen como doblete ($J= 8.2$ Hz) a 2.52 ppm., mientras que para el compuesto **100** estos dan lugar a un doblete ($J= 17.5$ Hz) a δ 2.48 ppm y a un doblete a ($J= 17.5$ y 8.0 Hz) a δ 2.56 ppm. El metilendioóxido derivado **178a** presenta un patrón de acoplamiento similar, como se ha comentado anteriormente.

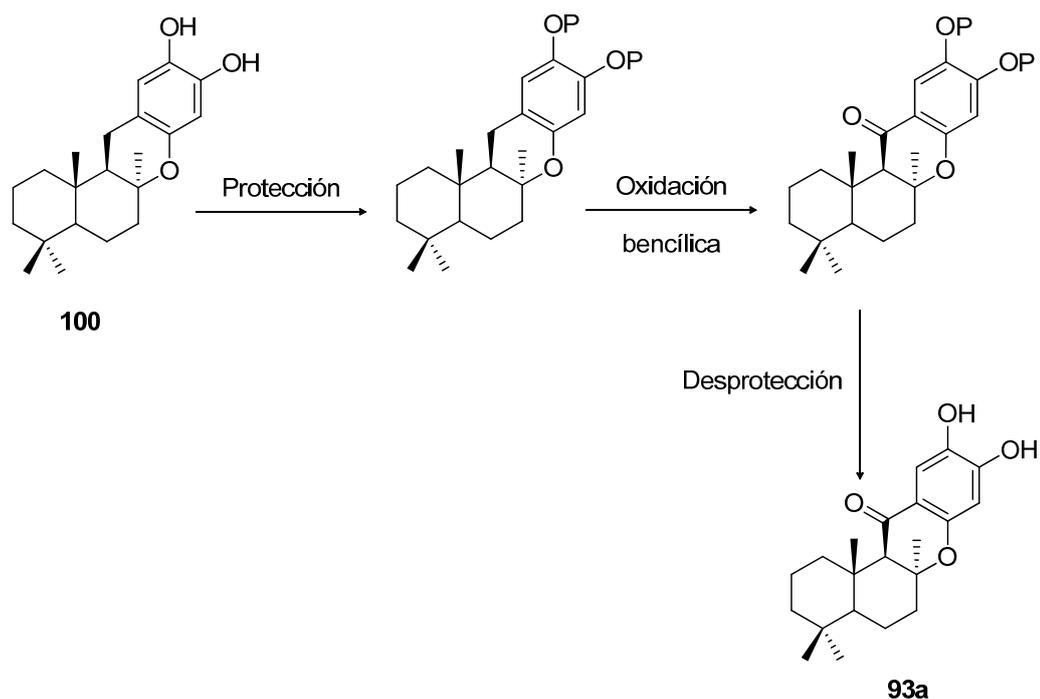
El compuesto **100**, que posee en C-8 la configuración *S* característica de los merosesquiterpenos marinos naturales, es un precursor adecuado para la síntesis de derivados de puupehenona.

En primer lugar hemos centrado nuestra atención en la síntesis de 15-oxopuupehenol (**93a**), un metabolito con actividad antimalárica y antitumoral⁷⁶ que no ha sido sintetizado aun.

Síntesis de 15-oxopuupehenol (**93a**).

Se ha abordado la preparación del compuesto **93a** de acuerdo con el planteamiento que se recoge en el esquema 17.

⁷⁶.- Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M.; Goins, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290-7292.

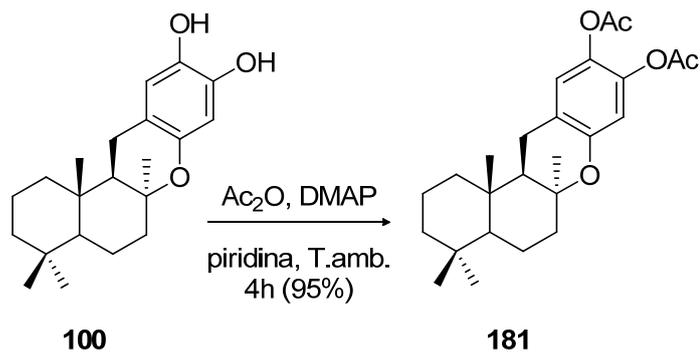


Tras proteger los grupos hidroxilo de puupehenol (**100**) se procederá a la oxidación bencílica del correspondiente derivado y a la subsiguiente desprotección.

Síntesis de di-O-acetilpuupehenol (**181**).

Se ha elegido como protector de los hidroxilos fenólicos los grupos acetilo.

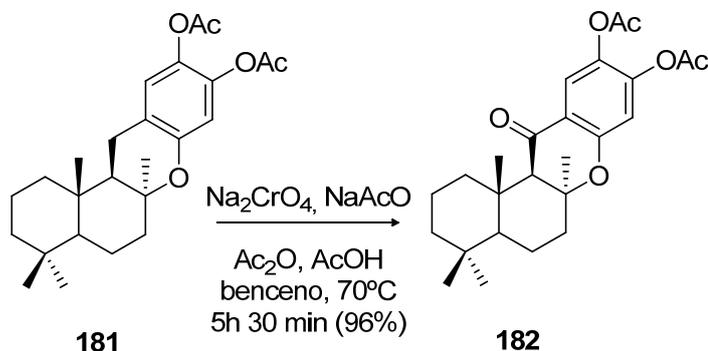
Mediante tratamiento de una disolución del compuesto **100** en piridina con Ac_2O y DMAP, durante 4h a temperatura ambiente, se obtuvo el di-O-acetil derivado **181**, con un 95% de rendimiento.



El espectro IR de este compuesto muestra bandas de carbonilo de éster a 1772cm^{-1} . Los metilos de los grupos acetilo originan un único singlete a 2.22 ppm. en el espectro de RMN- ^1H . En el espectro de RMN- ^{13}C se observan sendas señales a δ 168.7 y 168.1 ppm de los carbonilos de los grupos acetato.

Tratamiento del di-O-acetilderivado (181) con cromato sódico. Preparación del compuesto 182.

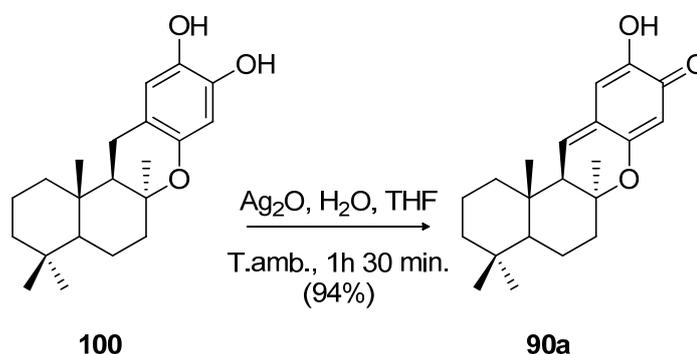
El tratamiento de una disolución de diacetilderivado **181** en benceno con Na_2CrO_4 , acetato sódico, anhídrido acético y ácido acético, durante 5h 30 min. a 70°C , condujo al oxocompuesto **182**, con un rendimiento del 96%.



Bajo las adecuadas condiciones oxidantes se logró una eficiente transformación de puupehenol (**100**) en puupehenona (**45**) y pupeehediona (**46**).

Tratamiento de puupehenol (**100**) con Ag_2O . Síntesis de puupehenona (**90a**).

El tratamiento de una disolución del difenol **100** en THF con Ag_2O húmeda, durante 1h 30 min, a temperatura ambiente proporcionó puupehenona (**90a**), con elevado rendimiento.

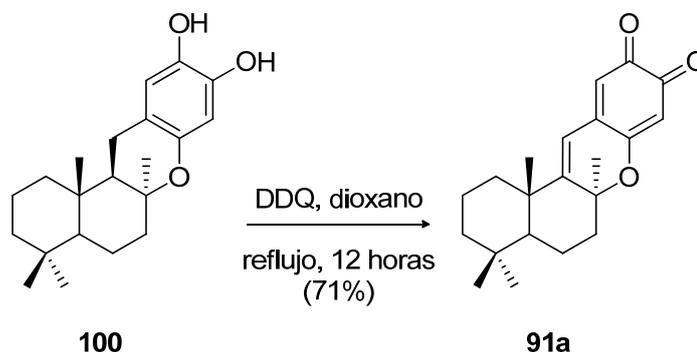


El compuesto **90a** ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +249.5, c 0.02M, CCl_4 ; lit²³ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +297.0, c 0.44M, CCl_4) muestra propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura⁷⁷.

Tratamiento de puupehenol (**100**) con DDQ. Síntesis de puupehediona (**91a**).

El calentamiento a reflujo durante 12 horas de una disolución del compuesto **100** en dioxano, en presencia de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), rindió un 71% de puupehediona (**91a**).

⁷⁷.- Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6565-6569.



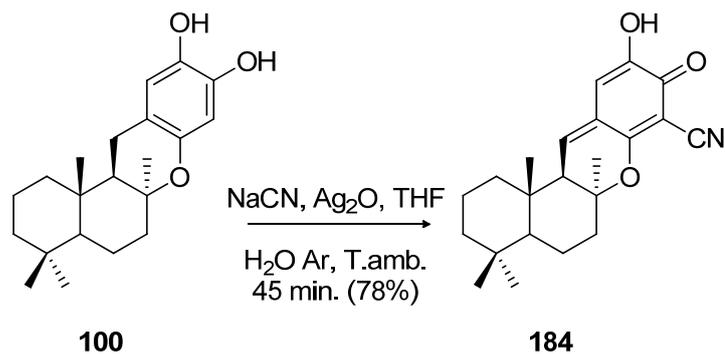
El compuesto **91a** ($[\alpha]_D^{25}$: +180.5, c 0.01M, MeOH; lit²³ ($[\alpha]_D^{25}$: -+208.0, c 0.09M, MeOH) muestra propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura⁷².

Esta última transformación de puupehenol (**100**) en puupehediona (**91a**) supone una mejora considerable con respecto a la síntesis de **91a** desarrollada previamente en nuestro laboratorio⁶⁵; ese proceso, basado en la deshidratación de un 9-hidroxiderivado, tiene lugar en bajo rendimiento debido a reacciones laterales.

Finalmente, se abordó la transformación directa de puupehenol (**100**) en 15-cianopuupehenona (**96**).

Tratamiento de puupehenol (**100**) con NaCN y Ag₂O. Obtención de 18-cianopuupehenona (**96**).

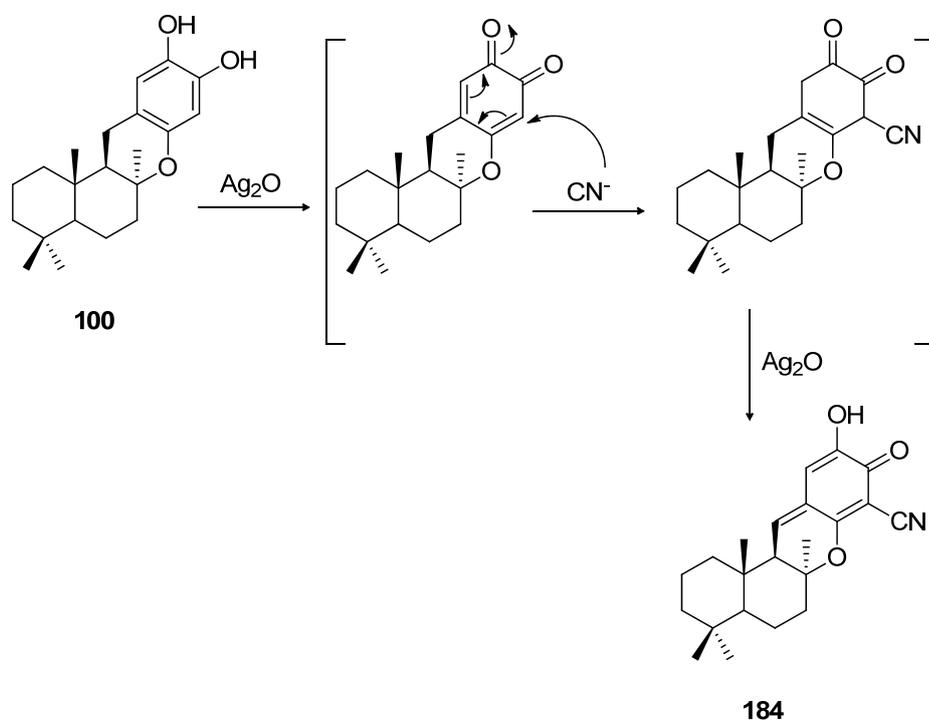
En una primera aproximación hacia 15-cianopuupehenona (**96**), se trató puupehenol (**100**) con NaCN y Ag₂O en THF acuoso. Tras agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se obtuvo con buen rendimiento un cianoderivado identificado como 18-cianopuupehenona (**184**).



El espectro de IR del compuesto **184** muestra banda de grupo nitrilo a 2165 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H muestra dos protones olefinicos a 6.54 ppm (doblete, $J=7.1\text{ Hz}$) y 5.59 ppm (singlete), asignables a H-15 y H-21 respectivamente, en base a experimentos nOe. El grupo ciano aparece en el espectro de RMN- ^{13}C a 108.6 ppm .

La formación del compuesto **184** resulta probablemente de la adición conjugada 1,6 de ión cianuro a la correspondiente orto-quinona (esquema 18).

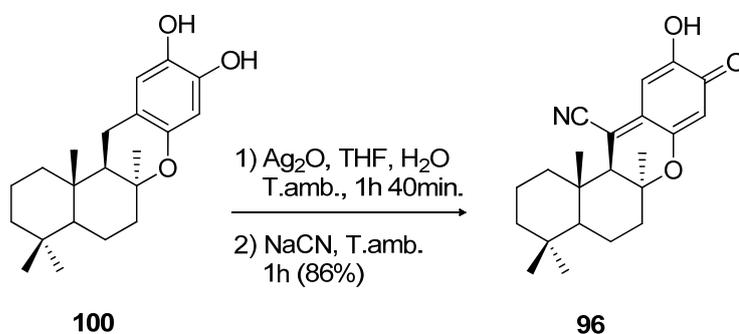
Esquema 18



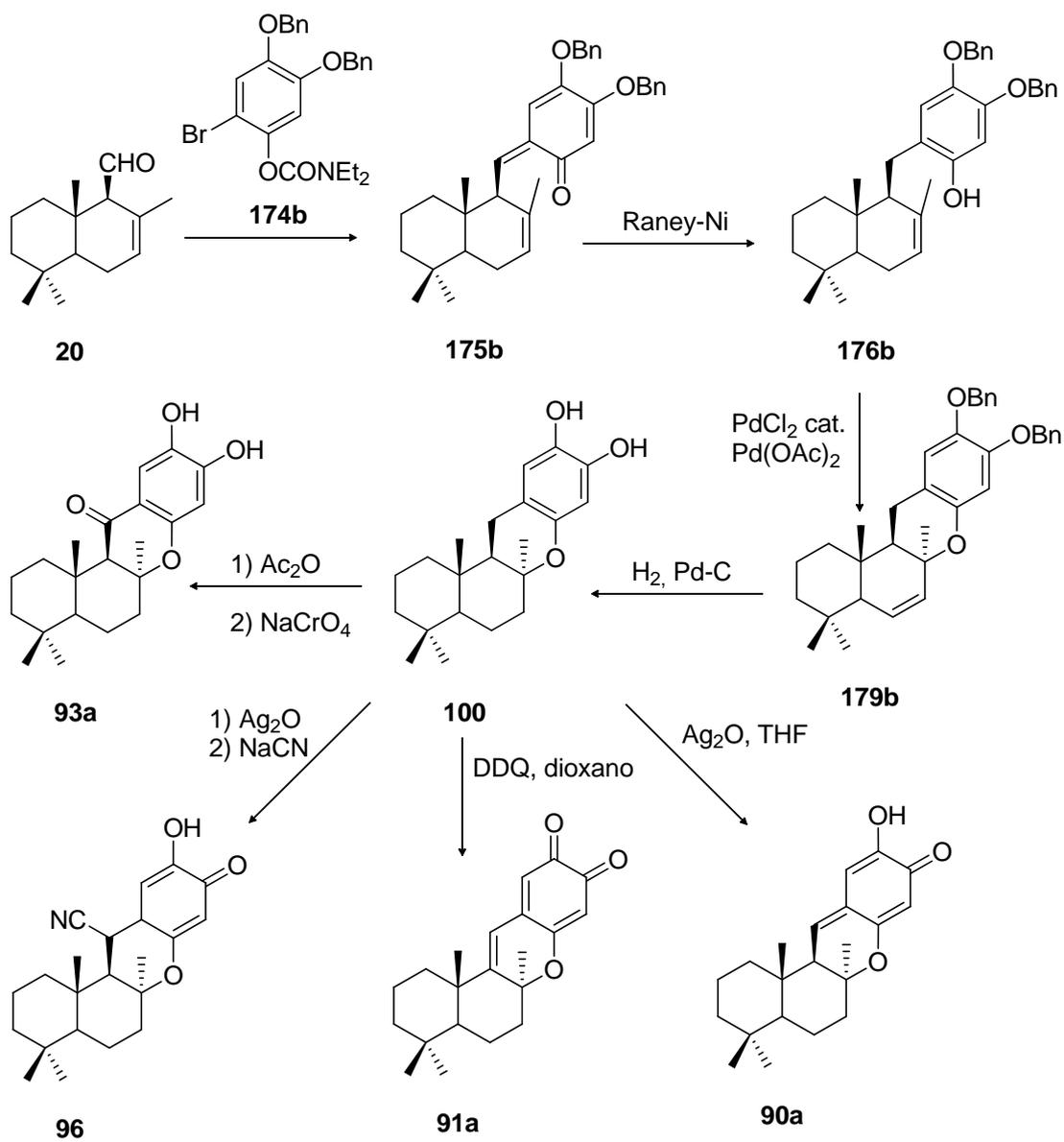
Síntesis 15-cianopuupehenona (96).

Se logró obtener el compuesto **96** a partir de puupehenol (**100**) en una reacción “one-pot”, mediante tratamiento sucesivo con Ag_2O acuoso y NaCN .

El tratamiento de una disolución del difenol **100** en THF con Ag_2O acuoso, durante 1h 40 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de NaCN y posterior agitación durante 1 hora más a temperatura ambiente proporcionó el cianoderivado **96**, con un rendimiento del 86%.



Las propiedades espectroscópicas de **96** ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +149.7, c 0.01M, MeOH; lit²³ ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -+168.0, c 0.08M, MeOH) las propiedades espectroscópicas son idénticas a las descritas en la literatura⁷². El proceso que aquí se describe constituye la primera síntesis enantioespecífica de 15-cianopuupehenona (**96**) a partir de drimenal (**20**). En el esquema 19 se resume la secuencia sintética desarrollada para la preparación de los merosesquiterpenos bioactivos relacionados con puupehenona **93a**, **90a**, **91a**, **96**.

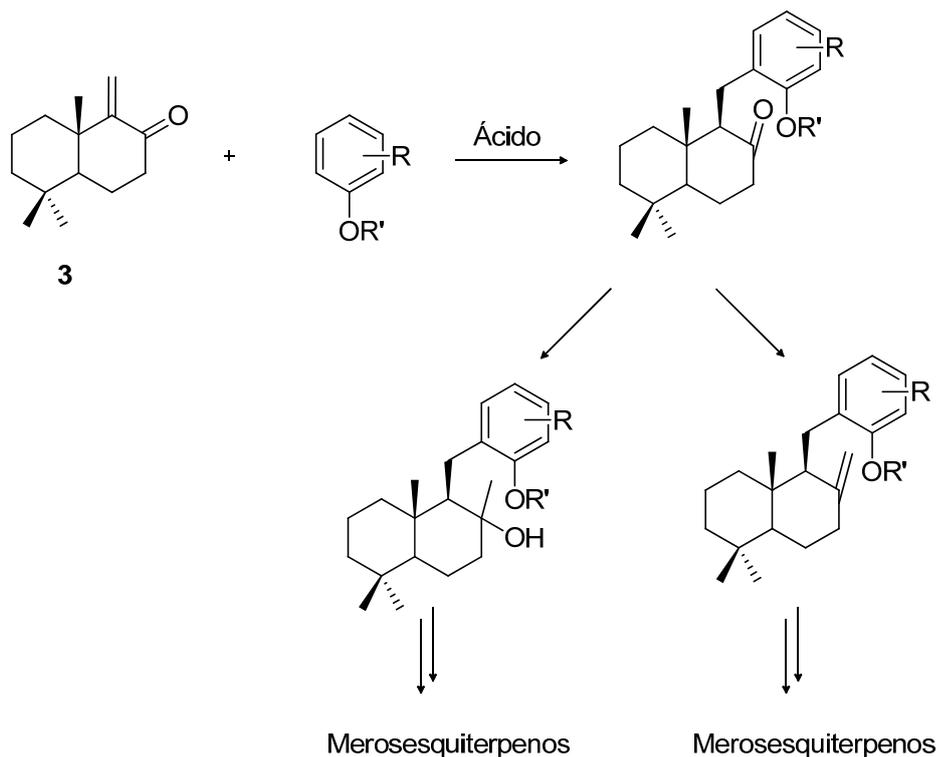


SÍNTESIS DE DERIVADOS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) A PARTIR DE LA α,β -ENONA (3).

Dada la relevante actividad biológica que presentan los merosesquiterpenos relacionados con puupehenona, resulta de interés la búsqueda de nuevas metodologías que permitan llevar a cabo su preparación utilizando sintones fácilmente accesibles y condiciones de reacción suaves.

Una alternativa a la estrategia usual basada en la adición del arillitio o arilcuprato, de dificultosa manipulación, sobre el correspondiente aldehído drimánico o α,β -enona nor-drimánica **3**, sería la alquilación de Friedel-crafts de un sintón aromático adecuado sobre la cetona α,β -insaturada **3** (esquema 20).

Esquema 20



El aducto resultante se podría transformar fácilmente en el correspondiente merosesquiterpeno, tras regenerar el doble enlace exocíclico o después de introducir un grupo metilo en el carbonilo cetónico. Sólo unos pocos ejemplos de este tipo de reacciones han sido descritos. Bunce et. al. han descrito la adición de diferentes fenoles a olefinas cetónicas α,β -insaturadas acíclicas, catalizada por Amberlyst-15; en la mayoría de los casos se obtuvieron los correspondientes fenoles p-sustituídos en rendimientos moderados⁷⁸. Recientemente se ha descrito la alquilación de derivados indólicos con α -cetoésteres β,γ -insaturados⁷⁹ y la

⁷⁸. - R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1109–1117.

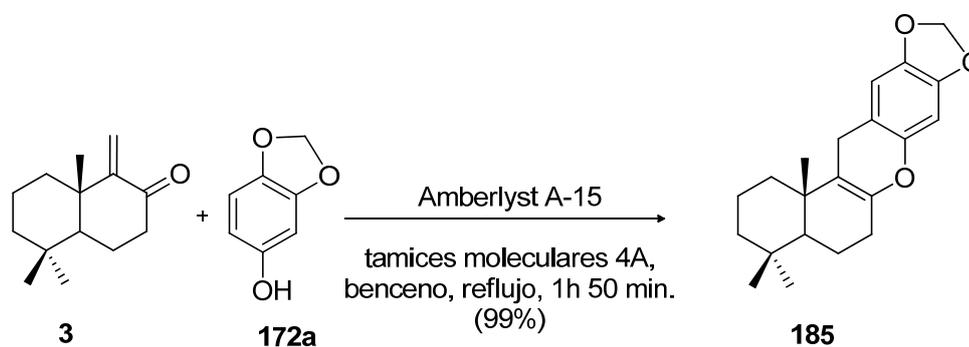
⁷⁹. - K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160-163.

ciclación de arilderivados del malonato de dietilo, catalizado por ácidos de Lewis⁸⁰. Otro ejemplo muy reciente es la reacción del acrilato de dicitclohexilamonio con hidroxiarenos⁸¹.

Se ha comenzado investigando la alquilación de hidroxiarenos con la α,β -enona **3**, catalizada mediante resina catiónica.

Tratamiento de la α,β -enona **3** con sesamol (**48a**), en presencia de resina catiónica. Obtención del cromeno **185**.

Cuando se calentó a reflujo durante 1 h 50 min. una disolución en benceno de la cetona **3** y sesamol (**172a**), en presencia de Amberlyst A-15 y tamices moleculares de 4Å, se obtuvo de modo casi cuantitativo el compuesto **185**.



El espectro de RMN-¹H de este compuesto muestra tres singletes de metilo a δ 0.80, 0.85 y 0.97 ppm., los protones del metileno en posición alílica y bencílica resuenan como

⁸⁰. - S. Yamazaki, S. Morikawa, Y. Iwata, M. Yamamoto, K. Kuramoto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3134-3138.

⁸¹. - H. Krawczyk, R. Bodalski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1559-1565.

doble triplete ($J= 16.8$ y 2.2 Hz) a δ 3.10 ppm y como doblete ancho ($J= 16.8$ Hz) a δ 3.16 ppm. En el espectro de RMN- ^{13}C se observan ocho señales de carbono sp^2 a 96.7 (CH), 106.6 (CH), 111.2 (C), 112.6 (C), 141.6 (C), 142.2 (C), 144.7 (C), 145.2 ppm. (C).

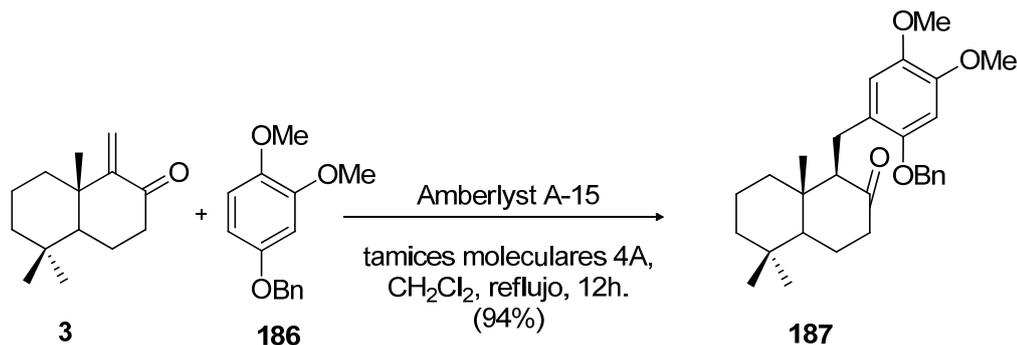
Además de resultar un nuevo y suave procedimiento para la síntesis de derivados de xanteno, esta reacción podría emplearse para desarrollar una síntesis rápida de merosesquiterpenos. Sin embargo, los intentos de apertura del anillo de pirano del compuesto **185**, bajo las condiciones descritas en la literatura, que implican el tratamiento con MeMgBr en presencia de especies de Ni de baja valencia, resultaron infructuosos⁸².

Tratamiento de la α,β -enona **3** con el derivado aromático (**186**). Obtención de la cetona **187**.

Con objetivo de evitar la formación del anillo de pirano, se utilizó un fenol protegido. Nuestros estudios preliminares han puesto de manifiesto que el comportamiento de los aril éteres es muy distinto del descrito previamente para los fenoles.⁷⁶ Así, se ha observado que la reacción de la α,β -enona **3**, promovida por resina catiónica, solamente ocurre cuando la posición de ataque del etil éter esta suficientemente activada; de este modo, se ha comprobado que ni el anisol ni el catecol dimetil éter reaccionan.

Sin embargo, cuando se calentó a reflujo una disolución de la cetona **3** y dimetil bencil éter **186** en cloruro de metileno, en presencia de Amberlyst A-15 y tamices moleculares 4Å, durante 12h, se obtuvo con completa diastereoselectividad y elevado rendimiento la cetona **187**.

⁸²-E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894–4899.



El espectro de IR de este compuesto muestra banda de grupo carbonilo a 1707 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se aprecian las señales características del resto nor-drimánico; así se observan tres singletes de grupo metilo a δ 0.73, 0.80 y 0.91 ppm., y sendos dobles dobles, a δ 2.67 ppm. ($J= 13.1$ y 1.8 Hz) y 2.73 ppm. ($J= 13.1$ y 9.5 Hz), originados por el metileno unido al anillo aromático. También merecen destacarse las señales originadas por los protones del anillo aromático unido al fragmento nor-drimánico, que resuenan como singletes a 6.51 y 6.95 ppm.

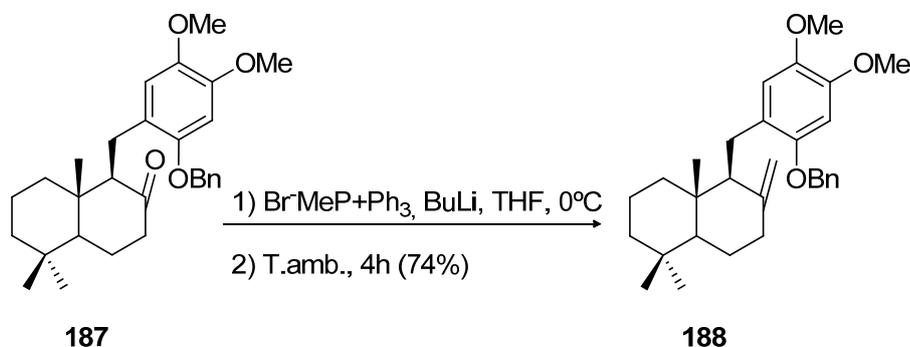
La configuración del C-9 se estableció en base a los experimentos nOe realizados. Así, las señales correspondientes a los protones bencílicos del resto drimánico, dobles dobles a δ 2.67 y 2.73 ppm., se incrementaron cuando se irradiaron los protones del metilo angular (s, 0.73 ppm.).

Síntesis del derivado de drimenilfenol (188).

Finalmente se abordó la transformación de la cetona **187**, con estructura de aril nor-drimano en el correspondiente derivado aril drimánico, mediante incorporación al esqueleto de un átomo de carbono.

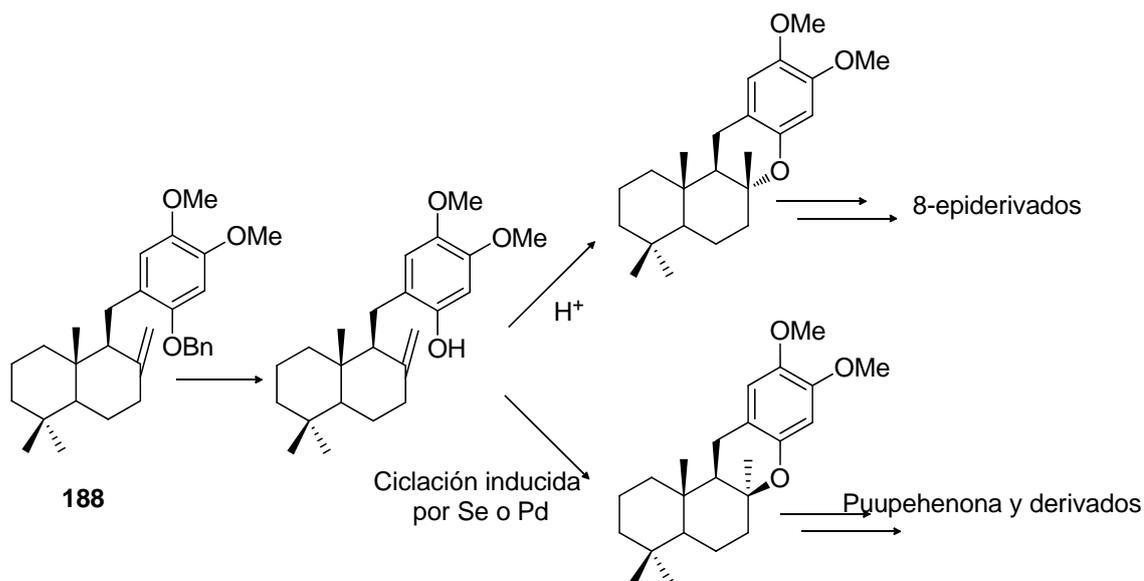
En una primera aproximación se elaboró el derivado de aril drimeno, con doble enlace exocíclico, mediante condensación de Wittig, utilizando el correspondiente metilén fosforano.

El tratamiento de una disolución de la cetona **187** en THF, durante 4h a temperatura ambiente, con el metilentrifenilfosfórico con n-butillito, proporcionó el compuesto **188** con un 74% de rendimiento.

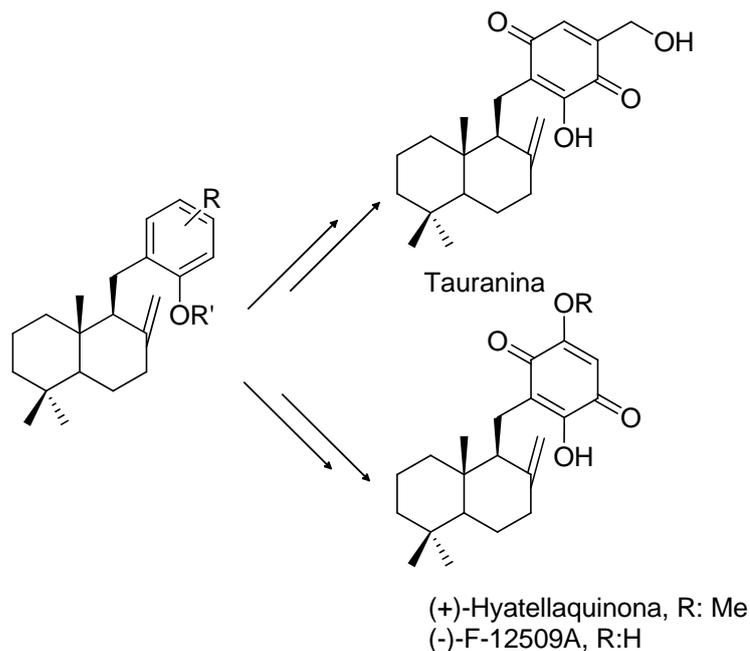


El espectro de RMN-¹H del compuesto **188** muestra como señales más características las debidas a los protones olefínicos, que aparecen como sendos singletes a δ 4.68 y 4.76 ppm. El carbono del metileno exocíclico resuena a 107.6 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

El compuesto **188** es un intermedio adecuado para la síntesis de metabolitos relacionados con puupehenona, mediante ciclación inducida por ácidos o a través de ciclaciones promovidas por selenio o paladio.



Este proceso de alquilación de Friedel-Crafts, promovido por resina, puede utilizarse también para la síntesis de merosesquiterpenos con un doble enlace exocíclico, partiendo del adecuado sintón aromático. Ejemplos de este tipo de merosesquiterpenos son el antitumoral tauranina⁸³, el anti-HIV (+)-hyatellaquinona⁸⁴ o el más recientemente descrito (-1-F-12509a), inhibidor de la esfingosina quinasa⁸⁵.



⁸³.- a) K. Kawashima, K. Nakanishi, H. Nishikawa, *Chem. Pharm.Bull.* **1964**, *12*, 796–803; b) E. M. Wijeratue, P. A. Paranagama, M. T. Marrou, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka,

J. Nat. Prod. **2008**, *71*, 218–222.

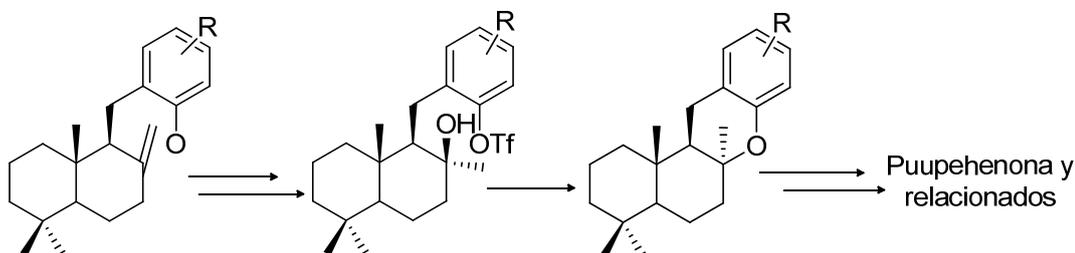
⁸⁴.- a) R. Talpir, A. Rudi, Y. Kashman, Y. Loya, A. Hizi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179–4184; b) S. Poigny, T. Huor, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318–9320.

⁸⁵.- a) K. Kono, M. Tanaka, T. Ogita, T. Hosoya, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–465; b) K. Kono, M. Sugiura, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 99–104; c) N. Maezawa, N. Furnichi, H. Tsuchikawa, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4865–4867.

Preparación de puupehenona (90a) y compuestos relacionados. Síntesis de puupehenol (100).

Se ha planteado una ruta alternativa hacia derivados de puupehenona (**90a**) a partir de la cetona **187**, que evita la transformación en el alqueno exocíclico **188** y su posterior ciclación inducida por Se o Pd (esquema 21).

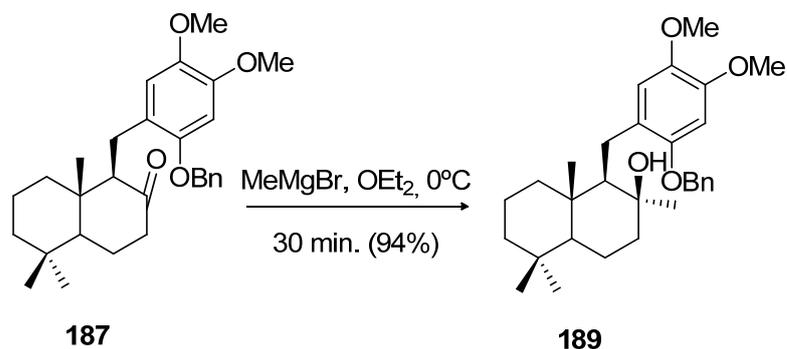
Esquema 21



La etapa clave de la secuencia es el desplazamiento de un grupo triflato por el hidroxilo colocado sobre el C-8 del resto drimánico en disposición β . Este alcohol terciario, que posee la estereoquímica característica de los merosesquiterpenos naturales relacionados con puupehenona se obtendrá mediante adición de un metil litio o un metilmagnesiano sobre el carbonilo cetónico.

Tratamiento de la cetona **187** con MeMgBr. Obtención del alcohol **189**.

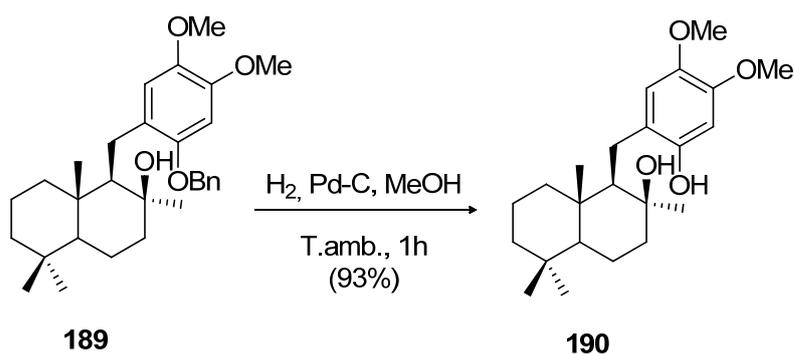
El alcohol **189** se obtuvo, con elevado rendimiento y completa diastereoselectividad, mediante tratamiento de una disolución de la cetona **187** en dietil éter con bromuro de metilmagnesio.



El espectro de IR de este compuesto muestra banda de grupo hidroxilo a 3000 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se observa un singlete a 1.05 ppm , atribuible al grupo metilo oxigenado.

Hidrogenación del compuesto 189. Preparación del hidroxifenol 190.

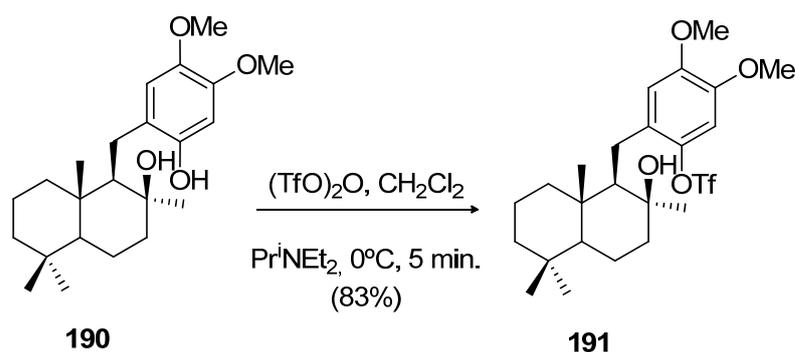
A continuación se procedió a la hidrogenación del éter bencílico. La agitación, a temperatura ambiente durante 1 hora, de una disolución del compuesto **189**, bajo atmósfera de argón, proporcionó el hidroxifenol **190**, con un rendimiento del 93%.



El espectro de RMN- ^1H de este compuesto muestra cierta similitud con el del producto de partida, con la desaparición de las señales características del grupo bencilo.

Tratamiento del compuesto **190** con anhídrido triflico. Preparación del hidroxitriflato **191**.

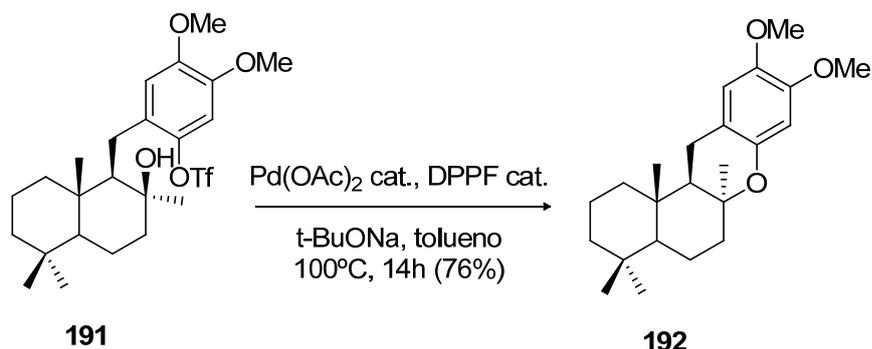
Cuando se trató una disolución del compuesto **190** en CH_2Cl_2 con anhídrido trifluorometanosulfónico y Pr^iNEt_2 , durante 5 minutos a 0°C , se obtuvo con elevado rendimiento el triflato **191**.



En el espectro de RMN- ^1H de este compuesto se aprecia un desapantallamiento de los protones aromáticos, que resuenan a δ 6.65 y 6.76 ppm., con respecto a los del producto de partida (singletes a 6.39 y 6.59 ppm). En el espectro de RMN- ^{13}C se observa la señal característica del carbono del grupo trifluorometano sulfonato, que resuena como un cuadruplete ($J=320$ Hz) a 119.4 ppm.

Tratamiento del compuesto **191** con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) (DPPF). Obtención de di-O-metilpuupehenol **192**.

Mediante calentamiento de una mezcla del compuesto **191**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y DPPF en tolueno y otra de $t\text{-BuONa}$ en THF a 100°C durante 10h, se obtuvo el compuesto **192** con elevado rendimiento.

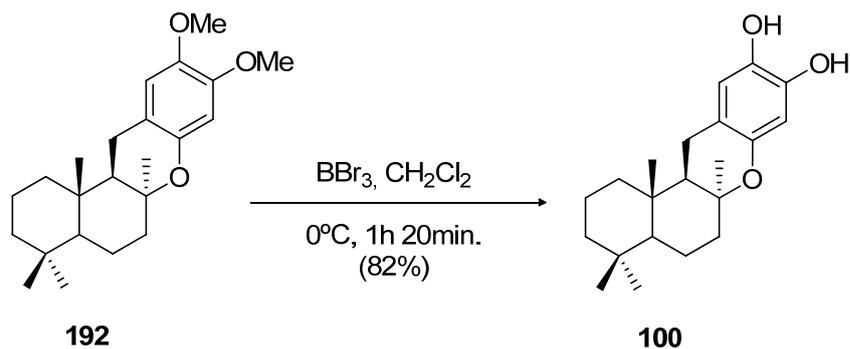


El espectro de RMN-¹H del compuesto **192** muestra como señales más significativas un doblete a δ 2.62 ppm. ($J= 17.6$ Hz) y un doble doblete a δ 2.80 ppm. ($J= 17.6$ y 8.1 Hz), características del metileno bencílico presente en el anillo tetrahidropiránico con configuración *S* en C-8.

Tratamiento del compuesto **192** con BBr_3 . Síntesis de puupehenol (**100**).

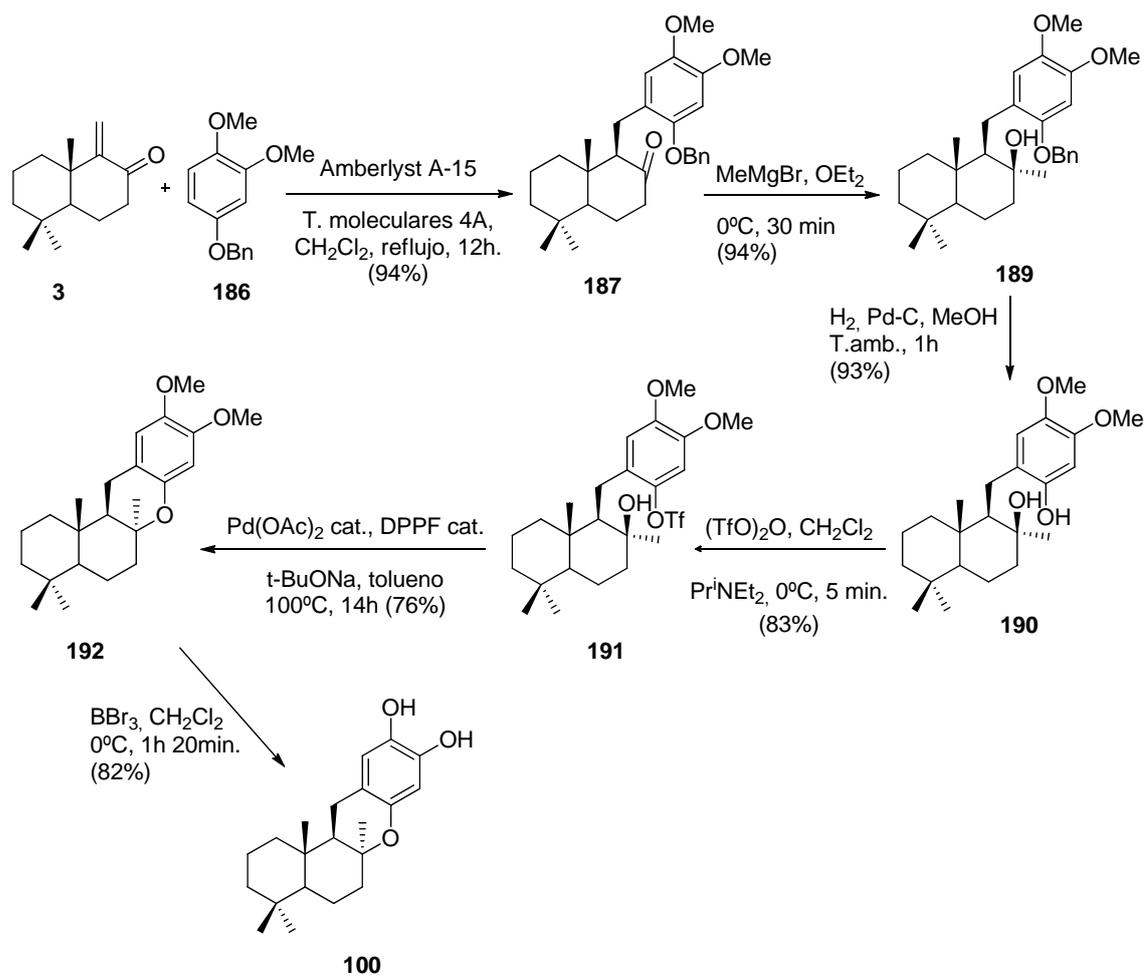
Finalmente se procedió a la ruptura de los éteres metílicos del compuesto **192**.

Cuando se trató una disolución del compuesto **192** en CH_2Cl_2 con otra de BBr_3 en hexano, durante 1h 20min. a 0°C, se obtuvo puupehenol (**100**), con un rendimiento del 82%



Como se puso de manifiesto anteriormente, puupehenol (**100**) es el intermedio clave en la síntesis de puupehenona (**90a**) y compuestos relacionados, como 15-oxopuupehenol (**93a**), puupehediona (**91a**) y 15-cianopuupehenona (**96**), por lo que la secuencia anterior constituye una síntesis formal de los compuestos **90a**, **91a**, **93a** y **96** a partir de la α,β -enona **3** y el sintón aromático **186**. En el esquema 22 se resume la secuencia sintética desde **3** hasta puupehenol (**100**).

Esquema 22



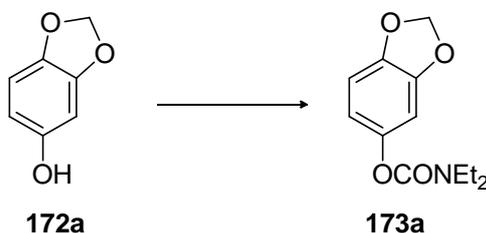
EXPERIMENTAL

Procedimientos Experimentales

SÍNTESIS DE (+)-PUUPEHENONA (90a) Y COMPUESTOS RELACIONADOS A PARTIR DE (-)-DRIMENAL (20). PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (-)-15-OXOPUUPEHENOL (93a).

Preparación del sintón aromático 174a-b.

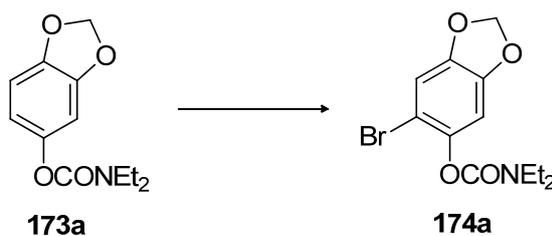
Síntesis de *O*-dietilcarbamilsesamol



Sobre una disolución de sesamol **172a** (5 g, 36.23 mmol) en piridina seca (15 ml), se añade cloruro de dietilcarbamilo (5 g, 40 mmol) y DMAP (100 mg). La mezcla de reacción se mantiene agitando a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con éter (3 x 30 ml), la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución de HCl 2N (3 x 15 ml) con disolución saturada de NaHCO₃ (3x15ml) y salmuera (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora proporcionando tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 7:3) 7.9 g de *O*-dietilcarbamilsesamol **173a**, con un rendimiento del 92 %.

173a $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 1.17 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 154.5 (C), 147.9 (C), 146.0 (C), 144.9 (C), 114.2 (CH), 107.8 (CH), 104.3 (CH), 101.3 (CH_2), 42.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3). **IR (film)**: 1714, 1634, 1506, 1472, 1274, 1174, 1037, 964 cm^{-1} . **MS-EI** m/z (int. rel.): 166 (22), 137 (100), 121 (5), 109 (39), 97 (15), 83 (12). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ 260.0899, encont 260.0907.

Síntesis de 4,5-metilendioxi-2-bromo-1-dietilcarbamiloxibenceno

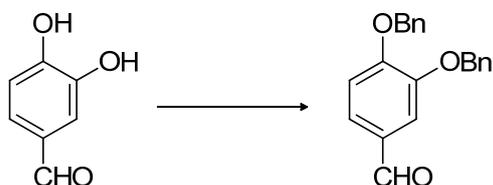


Sobre una disolución de *O*-dietilcarbamilsesamol **173a** (6g, 25.31 mmol) en CCl_4 (35 ml), se añade N-bromosuccinamida (7.39g, 40.74 mmol) y silica gel (2 g). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Trascurrido este tiempo se filtra en una columna de cromatografía, lavando con pequeñas porciones de éter. Se evapora el disolvente rindiendo 7.2 g de 4,5-metilendioxi-2-bromo-1-dietilcarbamiloxibenceno **174a** puro con un rendimiento del 90 %.

174a $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.92 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.0 (C), 147.3 (C), 145.5 (C), 142.9 (C), 111.5 (CH), 106.6 (C),

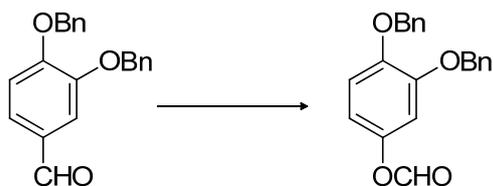
105.2 (CH), 102.0 (CH₂), 42.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.1 (CH₃). **IR (film):** 1729, 1613, 1503, 1315, 1269, 1036, 863 cm⁻¹. **MS-EI *m/z*** (int. rel.): 316 (M⁺,2), 236 (50), 163 (3), 137 (100), 121 (3), 105 (8), 91 (2), 73 (35). **HRMS (FAB) *m/z***: calc para C₁₂H₁₄BrNO₄Na 338.0004, encont. 338.0011.

Síntesis de 3,4-dibenciloxibenzaldehído



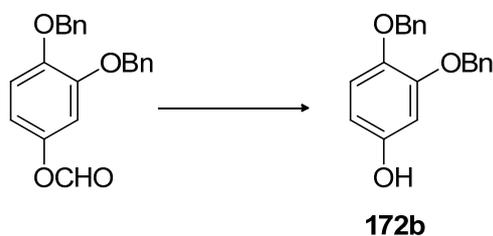
Sobre una disolución de aldehído protocatecuico (6,9 g, 50 mmoles) en acetona (150ml) se adicionan 14,5 g de K₂CO₃, y se agita a reflujo durante 45 minutos. A continuación, se añade bromuro de bencilo (17,2g, 101 mmoles) y se calienta a reflujo durante 15 horas, manteniendo la agitación. Al crudo obtenido tras evaporar el disolvente se le añaden 150 ml de éter, y se lava con agua (3 x 100 ml) la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, proporcionando 14,6 g de 3,4-dibenciloxibenzaldehído. Rendimiento 92%.

Síntesis de 1,2-di-O-bencil-4-O-formilbencenotriol



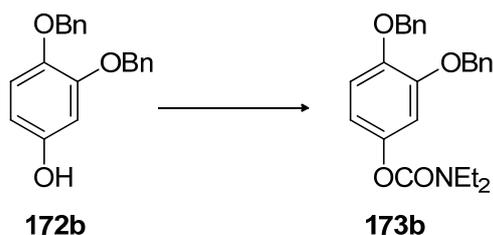
Sobre una disolución de *3,4-dibenciloxibenzaldehído* (2,0 g, 6,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (75ml) se añaden 1,2 g (6,9 mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzoico y se mantiene agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Se diluye con éter etílico (150ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de K_2CO_3 (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora, proporcionando 1,98 g de *1,2-di-O-bencil-4-O-formil-bencenotriol*. Rendimiento 95%

Síntesis de 3,4-dibenciloxifenol



2 ml de NaOH 6N se adicionan sobre una disolución de *1,2-di-O-bencil-4-O-formil-bencenotriol* (2 g, 6 mmoles) en MeOH (15ml) y se agita la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se diluye con éter (150 ml) y se lava con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca y se evapora rindiendo 1,75 g de *3-4-dibenciloxifenol* (96%) **172b**. Rendimiento 95%

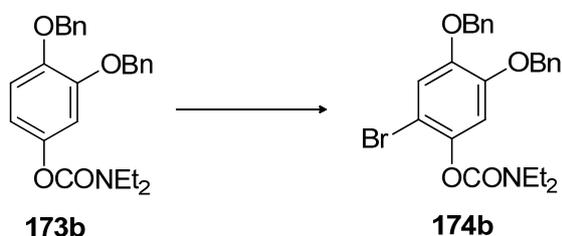
Síntesis de 1,2-di-O-bencil-4-O-dietilcarbamilbencenotriol



Sobre una disolución de *3-4-dibenciloxifenol* **172b** (13.2g, 43.16 mmoles) en piridina anhidra (20 ml), se añade cloruro de dietilcarbamilo (6,64g, 47,48 mmoles) y DMAP (100 mg). Después de agitar a reflujo y bajo atmósfera de argón la mezcla de reacción durante 18 horas, se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con éter (3 x 50 ml), la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución de HCl 2N (3 x 30 ml) con disolución saturada de NaHCO₃ (3x20ml) y salmuera (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora proporcionando tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 7:3) 16,4 g de *1,2-di-O-bencil-4-O-dietilcarbamilbencenotriol* **173b**, con un rendimiento del 89%.

173b: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48-7.28 (m, 10H), 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J= 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 1,22 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 154.4 (C), 149.5 (C), 146.1 (C), 145.8 (C), 137.3 (C), 136.9 (C), 128.5 (4 x CH), 128.2 (2 x CH), 127.4 (4 x CH), 115.8 (CH), 113.9 (CH), 109.1 (CH), 72.0 (CH₂), 71.2 (CH₂), 42.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.4 (CH₃). IR (film): 1714, 1601, 1506, 1415, 1263, 1214, 1163, 978 cm⁻¹. MS-EI *m/z* (int. rel.): 387 (15), 314 (38), 306 (11), 288 (5), 227 (4), 215 (18), 181 (28), 139 (42), 91 (100). HRMS (FAB) *m/z*: calc para C₂₅H₂₇NO₄Na 428.1838, encont 428.1839.

Síntesis de 4,5-di-O-bencil 2-bromo-1-O-dietilcarbamilbencenotriol

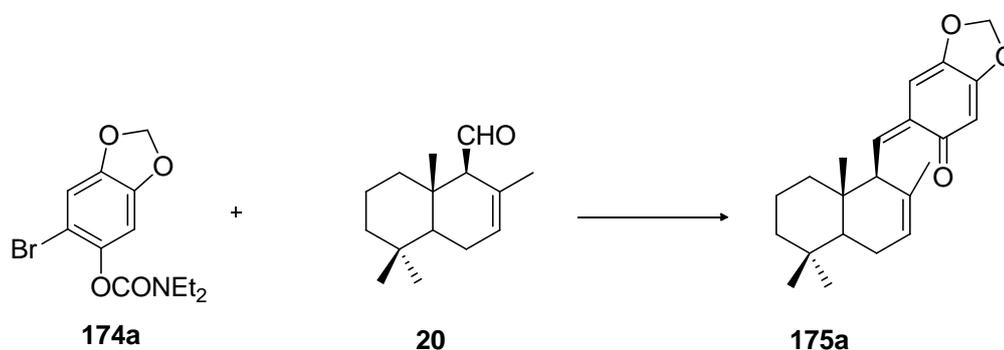


Sobre una disolución de *1,2-di-O-bencil-4-O-dietilcarbamilbencenotriol* **173b** (15 g, 37 mmoles) en CCl₄ (80 ml), se añade N-bromosuccinimida (7.39, 40.70 mmoles) y sílica gel (2 g). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora; trascurrido este tiempo se filtra en una columna de cromatografía, lavando con pequeñas porciones de éter. Se evapora el disolvente rindiendo 16.67g de *1-bromo-3,4-dibenciloxicarbamato* **174b** puro con un rendimiento del 93 %.

174b ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.48 (q, J= 7.1Hz, 2H) 3.41 (q, J= 7.1Hz, 2H), 1.30 (t, J= 7.1Hz, 3H), 1.23 (t, J= 7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.2 (C), 148.8 (C), 146.8 (C), 142.9 (C), 136.6 (C), 136.4 (C), 128.4 (4 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.3 (4 x CH), 118.8 (CH), 110.6 (CH), 106.6 (C), 71.9 (CH₂), 71.3 (CH₂), 42.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.3 (CH₃). IR (film): 1724, 1594, 1503, 1315, 1268, 1025, 861 cm⁻¹. MS-EI *m/z* (int. rel.): 485 (M⁺, 1), 404 (100), 372 (12), 330 (27), 222 (10), 191 (9), 181 (13), 139 (32), 91 (50). HRMS (FAB) *m/z*: calc para C₂₅H₂₆NO₄NaBr 506.0943, encont 506.0936.

Condensación del arillitio derivado de 174a-b con drimenal (20).

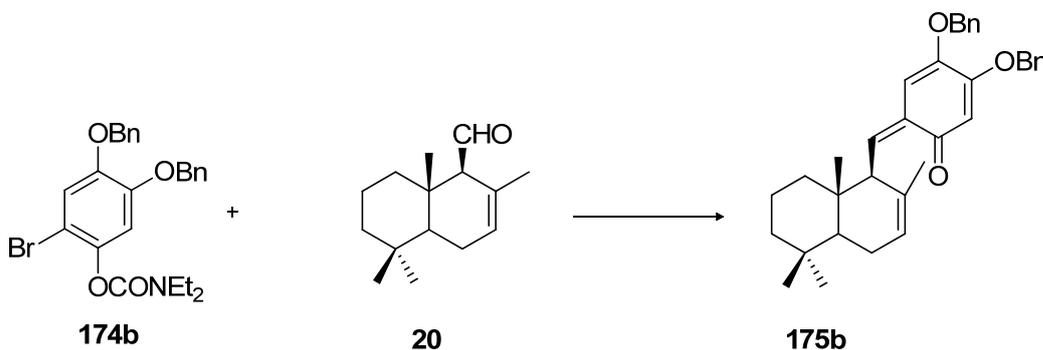
Preparación de la trienona conjugada 175a.



Sobre una disolución de **174a** (2.87g, 9.08 mmoles) en éter dietílico seco (18 ml) enfriada a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1.7M de tBuLi en pentano (5.7 ml), y se mantiene agitando durante 30 minutos a esta temperatura, transcurrido este tiempo, se añade driminal **20** (1g, 4.54 mmoles) al medio de reacción y la mezcla se mantiene agitando durante 30 minutos más a -80°C . Transcurrido este tiempo, cuando la CCF nos indique que no queda material de partida se añade agua (10 ml) y se diluye en éter (80 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 , tras evaporar el disolvente a vacío, rinde un crudo que tras purificarlo mediante cromatografía en columna (H:E, 6:4) 1.28g puros de la trienona **175a**, obtenido como un aceite amarillo. Rendimiento del 83%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.2$ ($c = 0.013\text{M}$, CHCl_3).

Preparación de la trienona conjugada **175b**.

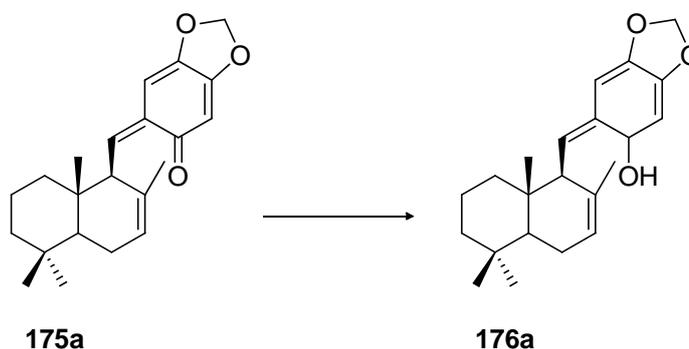


Sobre una disolución de **174b** (7.5g, 18.5 mmoles) en éter dietílico seco (35 ml) enfriada a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución 1.7M de tBuLi en pentano (12 ml), y se mantiene agitando durante 30 minutos a esta temperatura, transcurrido este tiempo, se añade driminal **20** (2g, 9.1 mmoles) al medio de reacción y la mezcla se mantiene agitando durante 35 minutos más a -80°C . Transcurrido este tiempo, cuando la CCF nos indique que no queda material de partida se añade agua (10 ml) y se diluye en éter (80 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, tras

evaporar el disolvente a vacío, rinde un crudo que tras purificarlo mediante cromatografía en columna (H:E, 7:3) rinde 4.1g puros de la trienona **175b**, obtenido como un aceite amarillo. Rendimiento del 87%.

175b: $[\alpha]_D^{25} = +48.1$ (c= 0.24M, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7.51-7.31 (m, 10H), 7.05 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.57 (sa, 1H), 5.15 (d, J=12.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (d, J=12.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 40.7 (C-1'), 18.7 (C-2'), 42.3 (C-3'), 33.2 (C-4'), 49.9(C-5'), 23.7 (C-6'), 123.0 (C-7'), 136.4 (C-8')*, 54.5 (C-9'), 38.6 (C-10'), 148.8 (C-11'), 22.1 (C-12'), 33.4 (C-13'), 22.5 (C-14'), 15.1 (C-15'), 135.2 (C-1)*, 184.0 (C-2), 103.1 (C-3), 164.1 (C-4), 146.8 (C-5), 105.4 (C-6). 70.3 (CH₂), 70.7 (CH₂), 128.3 (4 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.6 (4 x CH), 131.(CH), 133.8 (CH). *señales intercambiables. **IR (film):** 3065, 2925, 1647, 1613, 1431, 1360, 894, 833 cm⁻¹. **MS-EI m/z** (int. rel.) : 509 (M+1, 27), 418 (10), 319 (17), 229 (14), 191 (11), 189 (8), 137 (12), 119 (16), 107 (64), 91 (100), 79 (38), 57 (42), 43 (93). **HRMS (FAB) m/z:** calcd para C₃₅H₄₀O₃Na 531.2874, encont 531.2874.

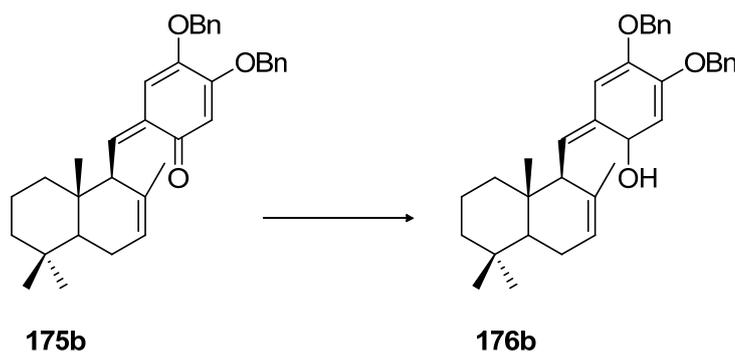
Tratamiento de la trienona **175a** con Ni-Raney. Preparación del fenol **176a**.



0.6 g de suspensión comercial de Níquel Raney en agua (Fluka, cat. nº 83440) se añaden sobre una solución de trienona **175a** (100 mg, 0.29 mmoles) en THF (6 ml), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye en éter (15 ml) y se filtra sobre sílica gel, tras evaporar el disolvente, se obtienen 95 mg del fenol **176a**, con un rendimiento del 96%.

$[\alpha]_D^{25} = +7.5$ ($c = 0.02M$, $CHCl_3$).

Tratamiento de la trienona **175b** con Ni-Raney. Preparación del fenol **176b**.

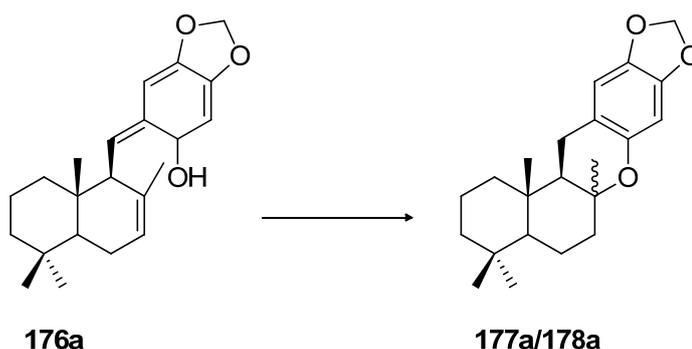


0.7 g de suspensión comercial de Níquel Raney en agua (Fluka, cat. nº 83440)* se añaden sobre una solución de la trienona **175b** (0.2 g, 0.39 mmoles) en THF (10 ml), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye en éter (20 ml) y se filtra sobre sílica gel, tras evaporar el disolvente, se obtienen 195 mg del fenol **176b**, con un rendimiento del 98%

176b: $[\alpha]_D^{25} = -4.4$ ($c = 0.02M$, $CHCl_3$) 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.45-7.25 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.83 (bd, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 39.6 (C-1'),

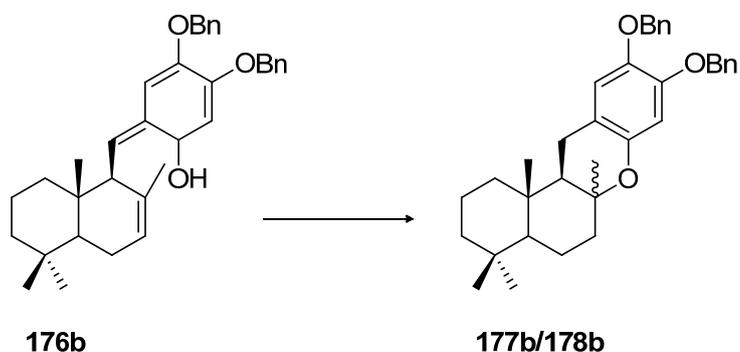
19.2 (C-2'), 42.3 (C-3'), 33.1 (C-4'), 50.3 (C-5'), 23.8 (C-6'), 122.4 (C-7'), 135.4 (C-8')*, 54.3 (C-9'), 36.9 (C-10'), 25.9 (C-11'), 22.0 (C-12')*, 33.4 (C-13'), 22.3 (C-14')*, 13.9 (C-15'), 121.6 (C-1)*, 142.5 (C-2), 103.7(C-3), 147,7 (C-4)#, 147.9 (C-5)#, 107.5 (C-6) 71.4 (CH₂), 73.2 (CH₂), 128.5 (4 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.3 (4 x CH), 137.3.(C), 137.8 (C). *, # Señales intercambiables. **IR (film)**: 3388, 3062, 3030, 1611, 1513, 1452, 1188, 1112, 1080, 912, 735 cm⁻¹. **MS-EI *m/z*** (int.rel): 510 (M+,49), 420 (15), 319 (100), 229 (50), 191 (35), 139 (19), 107 (30), 91 (83). **HRMS (FAB) *m/z***: calcd para C₃₅H₄₂O₃Na 533.3032, encont. 533.3026.

Ensayos de ciclación ácida de los fenoles 176a-b. Obtención de los compuestos 177a-b.



Sobre una solución del fenol **176a** (80 mg, 0.234 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añade ácido canfosulfónico (108 mg, 0.468 mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 45 min a temperatura ambiente y posteriormente durante 14 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo, en el momento en que la CCF no muestre material de partida, se diluye en éter (20 ml) y se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 71 mg de *8-epi-19,20-di-O-metilen-puupehenol* **177a** y de su epímero **178a**, en proporción 4:1. Rendimiento 89%.

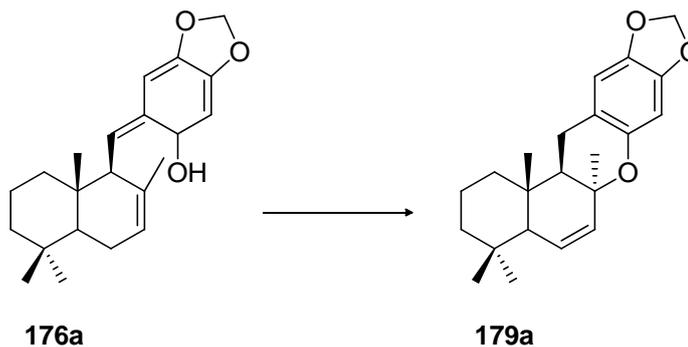
$[\alpha]_D^{25} = +15.3$ ($c = 0.02M$, CHCl₃).



Sobre una solución del fenol **176b** (100 mg, 0.19 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añade ácido canfosulfónico (110 mg, 0.475 mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 1h 50 min a temperatura ambiente y posteriormente durante 6 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo, en el momento en que la CCF no muestre material de partida, se diluye en éter (20 ml) y se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 95 mg de *8-epi-19,20-di-O-bencil-puupehenol* **177b** y de su epímero **178b**, en proporción 9:1. Rendimiento 95%.

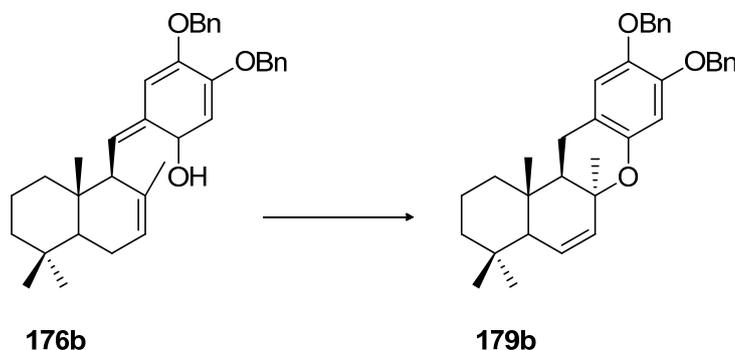
$[\alpha]_D^{25} = +9.8$ (c= 0.013M, CHCl₃).

Tratamiento del fenol 176a con PdCl₂/Cat. Pd(OAc)₂. Preparación del compuesto 179a.



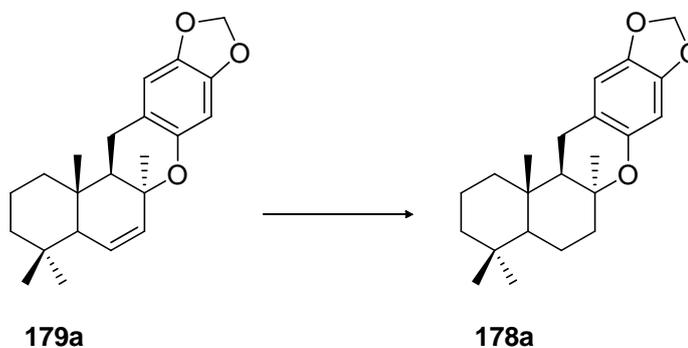
83 mg de PdCl_2 (0.276 mmoles) y 10 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ se añaden sobre una disolución del fenol **176a** (141mg, 0.412 mmoles) en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9.9, 0.1 ml). La mezcla de reacción se mantiene agitando a 40 °C durante 48 horas, transcurrido este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo, el cual, posteriormente se disuelve en CH_2Cl_2 (5 ml) y se filtra sobre sílica gel rindiendo 127 mg de *19,20-di-O-metilen-6-en-puupehenol* **179a**, con un 91 % de rendimiento.

179a: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.139$ (c 0.59, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 6.42 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.80 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 5.72 (dd, $J=10.3$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=18.0$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.61 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.59 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.45-1.36 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ : 147.8 (C), 146.2 (C), 141.1 (C), 131.4 (CH), 129.0 (CH), 113.1 (C), 107.4 (CH), 100.6 (CH_2), 99.0 (CH), 73.5 (C), 55.1 (CH), 48.9 (CH), 41.3 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.4 (C), 32.8 (CH_3), 32.7 (C), 27.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 21.1 (CH_2), 18.5 (CH_2), 13.7 (CH_3). **IR (film):** 1732, 1652, 1634, 1503, 1478, 1437, 1386, 1367, 1238, 1197, 1152, 1130, 1073, 1041, 941, 914, 852, 771, 699, 634 cm^{-1} . **MS-EI m/z** (int rel): 340 (M^+ , 16), 325 (4), 323 (5), 189 (22), 152 (25), 151 (100), 133 (11), 120 (14), 119 (89), 105 (23), 100 (16), 91 (19).

Tratamiento del fenol 176a con PdCl₂/Cat. Pd(OAc)₂. Preparación del compuesto 179a.

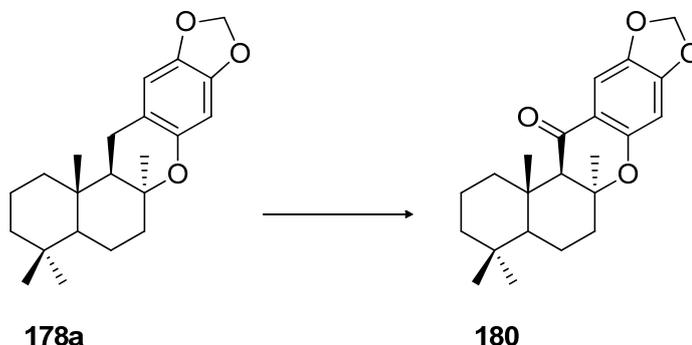
83 mg de PdCl₂ (0.276 mmoles) y 10 mg de Pd(OAc)₄ se añaden sobre una disolución del fenol **176b** (141 mg, 0.276 mmoles) en MeOH:H₂O (9.9, 0.1 ml). La mezcla de reacción se mantiene agitando a 40 °C durante 48 horas, transcurrido este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo, el cual, posteriormente se disuelve en CH₂Cl₂ (5 ml) y se filtra sobre sílica gel rindiendo 127 mg de *19,20-di-O-bencil-6-en-puupehenol* **179b**, como un sólido blanco, con un 91 % de rendimiento.

179b: $[\alpha]_D^{25} = -2.2$ (c= 0.018M, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.24 (m, 10H), 6.63 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.86 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.3 Hz, J=2.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.82 (dd, J=17.9 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J=17.9 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.7 (C), 148.2 (C), 142.4 (C), 138.0 (C), 137.4 (C), 131.4 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.4 (2 x CH), 116.8 (CH), 113.1 (C), 103.7 (CH), 73.5 (C), 73.0 (CH₂), 71.0 (CH₂), 55.2 (CH), 48.8 (CH), 41.2 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.4 (C), 33.0 (C), 32.8 (CH₃), 31.0 (CH), 27.3 (CH₃), 21.7 (CH₃), 20.4 (CH₂), 18.5 (CH₂), 13.7 (CH₃). IR (film): 1731, 1574, 1455, 1376, 1260, 1173, 1128, 1025 cm⁻¹. MS-EI m/z (int. rel.): 485 (1), 417 (1), 404 (2), 229 (1), 139 (2), 91 (100), 72 (11). HRMS (FAB) m/z: calcd para C₃₅H₄₀O₃Na 531.2875, encont 531.2874.

Hidrogenación catalítica del compuesto 179a. Síntesis de 178a.

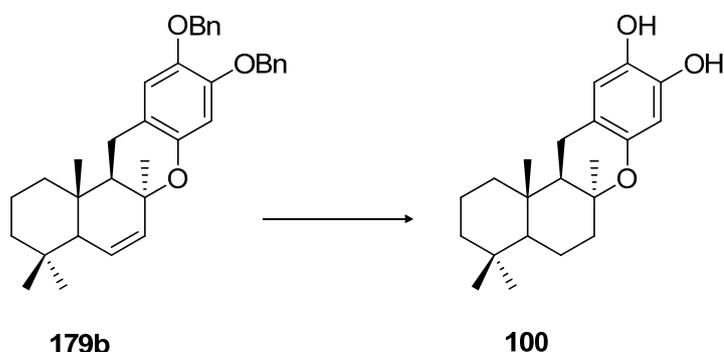
Sobre una disolución de **179a** (0.150 g, 0.441 mmoles) en acetato de etilo (15 ml), se añade Pd-C (100 mg) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas, bajo atmósfera de hidrogeno (2 atm). Tras filtrar y concentrar, se obtienen 320 mg de *19,20-di-O-metilen-puupehenol* **178a**. Rendimiento 99%

178a $[\alpha]_D^{25} = -0.66$ (*c* 0.98, CHCl₃). **¹H RMN** (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.44 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **¹³C RMN** δ : 149.0 (C), 146.0 (C), 141.0 (C), 131.9 (C), 107.6 (CH), 100.7 (CH₂), 99.1 (CH), 75.4 (C), 73.0 (C), 55.3 (CH), 49.5 (CH), 42.1 (CH₂), 40.8 (CH₂), 40.3 (CH₂), 38.3 (C), 33.9 (CH₃), 27.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.1 (CH₂), 18.7 (CH₂), 18.5 (CH₂), 14.4 (CH₃). **IR (film)**: 1503, 1478, 1438, 1388, 1367, 1239, 1181, 1150, 1041, 941, 910, 852, 758 cm⁻¹. **MS-EI** *m/z* (int rel). **HRMS (FAB)** *m/z*: calcd para C₃₅H₄₀O₃Na, encont.

Oxidación del compuesto 178a. Síntesis de 19,20-di-O-metilen-15-oxo-puupehenol 180.

Sobre una disolución de *19,20-di-O-metilen-puupehenol* **178a** (100mg, 0.292 mmoles) en benceno seco (5 ml), se añade cromato sódico (340 mg, 0.74 mmoles), acetato sódico (254 mg, 3.1 mmoles), anhídrido acético (1 ml), y de ácido acético glacial (1 ml). La mezcla se mantiene agitando a 70°C durante 5 h 30 min. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo (2g), y se extrae con éter (3 x 10ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), y salmuera (3 x 20 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora proporcionando 100 mg de *19,20-di-O-metilen-15-oxo-puupehenol* **180**, con un rendimiento del 96%

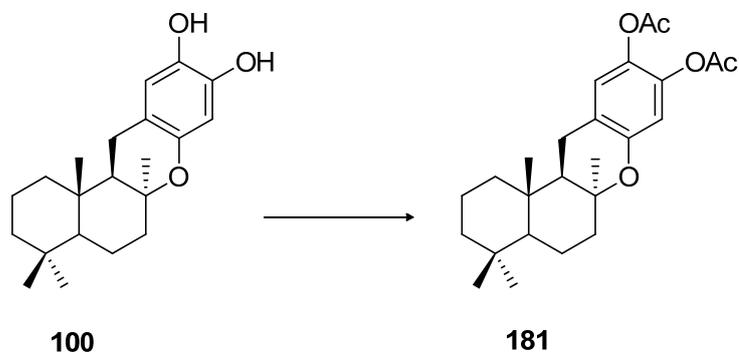
180: $[\alpha]_D^{25}$ -0.043 (c 0.70, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.16 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) 0.77 (s, 6H). ¹³C RMN δ: 192.9 (C), 158.1 (C), 154.1 (C), 142.5 (C), 116.1 (C), 116.0 (C), 103.7 (CH), 101.8 (CH₂), 98.7 (CH), 80.8 (C), 64.3 (CH), 54.3 (CH), 41.8 (CH₂), 40.2 (CH₂), 40.0 (CH₂), 38.4 (C), 33.9 (CH₃), 26.6 (CH₃), 22.1 (CH₃), 18.5 (CH₂), 18.2 (CH₂), 15.2 (CH₃). **IR (film):** 1740, 1715, 1670, 1626, 1456, 1399, 1363, 1311, 1254, 1188, 1151, 1121, 1082, 1035, 968, 941, 907, 883, 845, 799, 773, 721 cm⁻¹. **MS-EI** *m/z* (int rel). **HRMS (FAB)** *m/z*: calcd para C₃₅H₄₀O₃Na, encont.

Hidrogenación catalítica del compuesto 179b. Síntesis de puupehenol (100).

Sobre una disolución de *19,20-di-O-bencil-6-en-puupehenol 179b* (0.5 g, 0.98 mmoles) en MeOH seco (15 ml), se añade Pd-C (100 mg) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas, bajo atmósfera de hidrogeno (2 atm). Tras filtrar y concentrar, se obtienen 320 mg de *puupehenol 100*. Rendimiento 99%

100: $[\alpha]_D^{25} = -4.3$ (c= 0.01M, CHCl₃) **¹H NMR (CD₃COCD₃, 400 MHz):** δ 6.39 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.65 (dd, J=17.5, 8.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J=17.5 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, 100 MHz):** δ 40.6 (C-1), 18.97 (C-2), 41.3 (C-3), 33.7 (C-4), 50.3 (C-5), 19.1 (C-6), 42.6 (C-7), 75.3 (C-8), 55.8 (C-9), 39.0 (C-10), 34.0 (C-11), 22.2 (C-12), 27.3 (C-13), 14.7 (C-14), 22.6 (C-15), 113.6 (C-16), 139.4 (C-17), 104.7 (C-18), 148.4 (C-19), 144.6 (C-20), 115.2 (C-21).

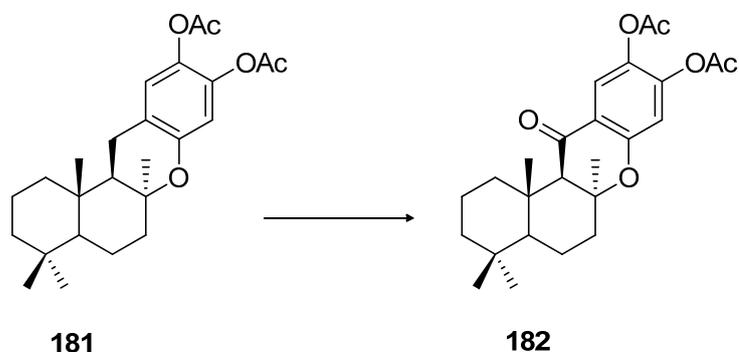
IR (film): 3386, 1580, 1519, 1455, 1280, 1256, 1082 cm⁻¹. **MS-EI *m/z*** (int. rel): 331 (M⁺⁺¹, 28), 315 (10), 191 (18), 177 (11), 139 (33), 57 (65), 43 (100). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₁H₃₀O₃Na 353.2092, encont 353.2093.

Síntesis de di-O-acetilpuupehenol 181.

Sobre una disolución de *puupehenol* **100** (100mg, 0.3 mmoles) en piridina (5 ml) se añaden anhídrido acético (3 ml) y DMAP (30 mg). La mezcla se deja agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. Concluida la reacción, cuando la CCF no muestre material de partida, se vierte sobre hielo (5g) y se diluye con éter (30 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 10 ml), NaHCO₃ (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío proporcionando 120 mg del producto di-O-acetilpuupehenol **181**. Rendimiento 95%

181: $[\alpha]_D^{25} = -36.7$ (c= 0.02M, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 6.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.87 (dd, J=18 Hz, J=7.9 Hz 2H), 2.7 (d, J=18 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 168.7 (C), 168.1 (C), 152.6 (C), 140.3 (C), 134.9 (C), 122.3 (CH), 120.7 (C), 111.6 (CH), 76.0 (C), 55.3 (CH), 49.3 (CH), 41.9 (CH₂), 40.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 38.4 (C), 33.7 (CH₃), 33.2 (C), 27.4 (CH₃), 27.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 21.9 (CH₃), 20.6 (CH₃), 18.4 (CH₂), 18.2 (CH₂), 14.4 (CH₃). **IR (film):** 1772, 1501, 1423, 1369, 1212, 1103, 1012, 926 cm⁻¹. **MS-EI *m/z* (int.rel.):** 415 (M+1, 2), 372 (50), 330 (100), 191 (45), 177 (20), 139 (84), 121 (22), 107 (31), 95 (31), 84 (41), 69 (41). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₅H₃₄O₅Na 437.2304, encont. 437.2302.

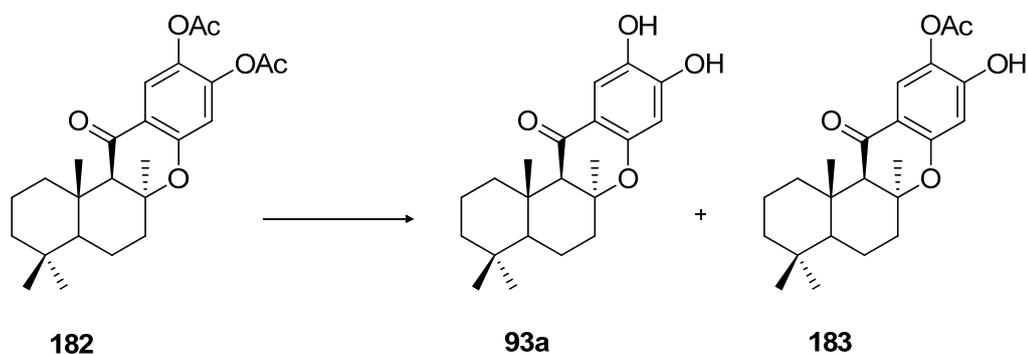
Tratamiento del di-O-acetilpuupehenol 181 con cromato sódico. Preparación del compuesto 182.



Sobre una disolución de di-O-acetilpuupehenol **181** (100mg, 0.24 mmoles) en benceno (5 ml), se añade cromato sódico (340 mg, 0.74 mmoles), acetato sódico (254 mg, 3.1 mmoles), anhídrido acético (1 ml), y de ácido acético glacial (1 ml). La mezcla se mantiene agitando a 70°C durante 5 h 30 min. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo (2g), y se extrae con éter (3 x 10ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), y salmuera (3 x 20 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora proporcionando 99 mg de *19,20-diacetato-15-oxo-puupehenol* **182**, como un sólido blanco, con un rendimiento del 96%.

182: $[\alpha]_D^{25} = -16.8$ (c= 0.03M, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7.59(bs, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s,1H), 1.92 (s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H) **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 193.1 (C), 168.3 (C), 167.3 (C), 158.3 (C), 147.9 (C), 136.1 (C), 123.9 (C), 120.3 (CH), 112.9 (CH), 81.2 (C), 64.5 (CH), 54.3 (CH), 41.7 (CH₂), 40.0 (CH₂), 39.9 (CH₂), 38.6 (C), 33.5 (C), 27.0 (CH₃), 26.7 (CH₃), 22.0 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.5 (CH₃), 18.4 (CH₂), 18.1 (CH₂), 15.4 (CH₃). **IR (film):** 3358, 1770, 1670, 1612, 1509, 1457, 1369, 1262, 1202, 1018 cm⁻¹. **MS-EI *m/z* (int. rel):** 428 (M⁺, 1), 404 (51), 386 (18), 344 (19), 330 (22), 277(15), 235 (17), 193 (58), 153 (32), 139 (28), 136 (4), 72 (100). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₅H₃₂O₆Na 451.2097, encont 451.2106.

Hidrolisis del diacetato **182**. Síntesis de **15-oxopuupehenol 93a**.



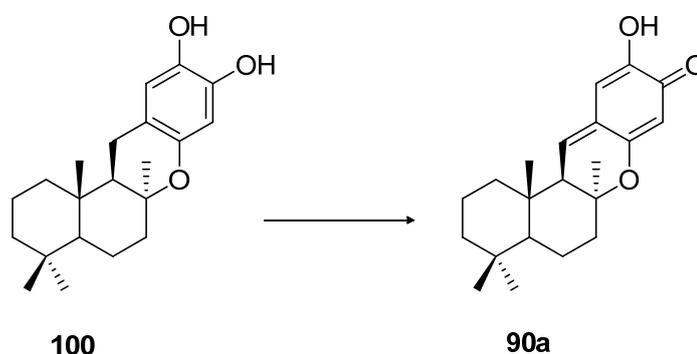
Sobre una disolución de *19,20-diacetato-15-oxopuupehenol* **182** (150 mg, 0.35 mmol) en DMF (9 ml), se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml). La mezcla de reacción se mantiene agitando a 60 °C durante 8 horas. Posteriormente se añade una disolución saturada de NH₄Cl (3 ml), y se extrae con éter (2 x 15 ml). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora proporcionando un crudo, que tras la cromatografía en columna sobre florisil (eluido con éter) rinde 81 mg de *15-oxo-puupehenol* **93a**, como un sólido blanco, con un rendimiento del 67% y 15 mg de *20-acetil-15-oxo-puupehenol* **183** como un sólido blanco con un rendimiento del 11%.

93a: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -94.3$ ($c = 0.01\text{M}$, MeOH) [Lit.¹²⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -106.0$ ($c = 0.52$, MeOH)].

183: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.1$ ($c = 0.04\text{M}$, MeOH) **¹H NMR (CD₃COCD₃, 400 MHz)**: δ 9.45 (sa, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)**: δ 40.8 (C-1), 19.0 (C-2), 42.3 (C-3), 33.9 (C-4), 54.5 (C-5), 18.2 (C-6), 40.3 (C-7), 81.3 (C-8), 64.6 (C-9), 38.9 (C-10), 34.0 (C-11), 22.3 (C-12), 26.7 (C-13), 15.6 (C-14), 192.3 (C-15), 115.8 (C-16), 156.6 (C-17), 105.3 (C-18), 160.0

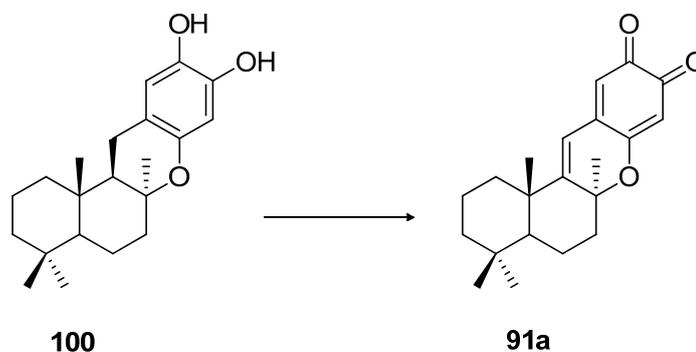
(C-19), 132.0 (C-20), 120.6 (C-21), 169.4 (C-OCOCH₃), 20.6 (C-OCOCH₃) **IR (film)**: 3313, 2947, 1740, 1664, 1592, 1464, 1389, 1294, 1165 cm⁻¹. **MS-EI** *m/z* (int. rel.): 386 (M⁺, 13), 344 (44), 330 (12), 277(8), 235 (21), 193 (100), 153 (26), 139 (19), 136 (15). **HRMS (FAB)** *m/z*: calc. para C₃₃H₃₀O₅Na 409.1991, encont. 409.1995.

Tratamiento de puupehenol (100) con Ag₂O. Síntesis de puupehenona 90a.



Sobre una solución de *puupehenol* **100** (90 mg, 0.27 mmol) en THF (5 ml), se añade H₂O (0.1 ml) y Ag₂O (93 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1h 30 min. Cuando la CCF indica que no queda material de partida, se evapora el disolvente y se filtra en columna sobre florisil (eluido con acetona), rindiendo 83 mg de (+)-*puupehenona* **90a** como un aceite amarillo. Rendimiento del 94 %.

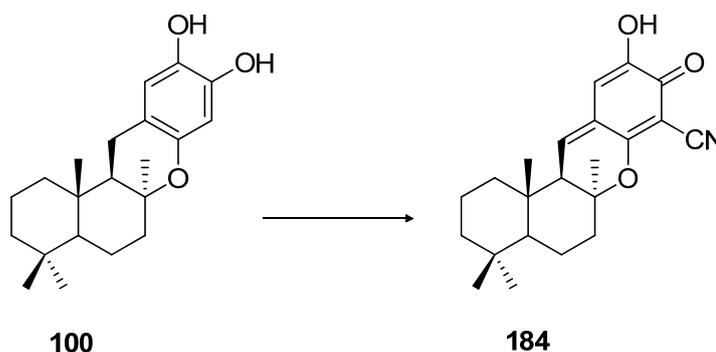
90a: $[\alpha]_D^{25} = +249.5$ ($c = 0.02M$, CCl₄) [Lit.¹²⁸ $[\alpha]_D^{25} = +297.0$ ($c = 0.44$, CCl₄)].

Tratamiento de puupehenol (100) con DDQ. Síntesis de puupehediona 91a.

0.5g de 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (2.20 mmol) se añaden sobre una solución de *puupehenol* **100** (150 mg, 0.45 mmol) en 1,4-dioxane (8 ml). La mezcla se mantiene agitando a reflujo durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y se diluye con éter (20 ml). La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo tras la purificación mediante cromatografía en columna (H:E, 1:1), 104 mg de (+)-*puupehediona* **91a** como un rojo sólido. Rendimiento el 71 %.

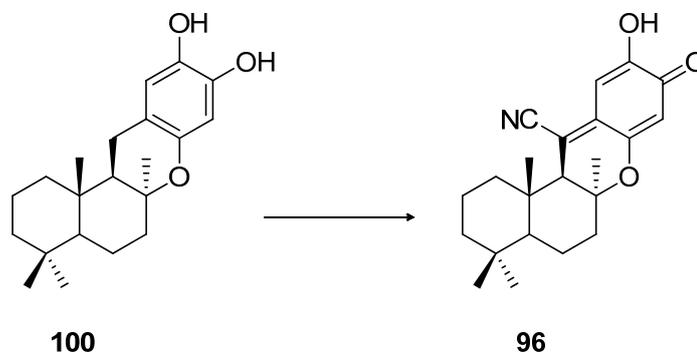
91a: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +180.5$ ($c = 0.01\text{M}$, MeOH) [Lit.¹²⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +208.0$ ($c = 0.09\text{M}$, MeOH)].

Tratamiento de puupehenol (100) con NaCN y Ag₂O. Obtención de 18-cianopuupehenona 184.



Sobre una solución de *puupehenol* **100** (130 mg, 0.39 mmol) en THF (5 ml) se añade H₂O (0.1 ml), NaCN (80 mg, 1.63 mmol) y Ag₂O (0.3 mg, 1.29 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente, bajo la atmósfera de argón, durante 45 min. Una vez que la reacción ha terminado, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se filtra en columna sobre florisil (eluido con éter), obteniéndose 83 mg de 18-cianopuupehenona **184**, como un aceite amarillo. Rendimiento 94 %.

184: $[\alpha]_D^{25} = +102.5$ ($c = 0.03M$, CHCl₃). **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7.12 (sa, 1H), 6.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 7.1$ Hz $J = 8.0$ Hz 1H), 1.85 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.86 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 40.1 (C-1), 18.5 (C-2), 41.7 (C-3), 33.4 (C-4), 53.9 (C-5), 18.2 (C-6), 39.2 (C-7), 78.8 (C-8), 55.0 (C-9), 41.3 (C-10), 33.8 (C-11), 22.0 (C-12), 28.1 (C-13), 14.7 (C-14), 141.8 (C-15), 127.3 (C-16), 163.7 (C-17), 77.3 (C-18), 181.3 (C-19), 144.8 (C-20), 105.7 (C-21), 108.6 (C-22). **IR (film):** 3331, 2165, 1600, 1368, 1194, 1162, 1017 cm⁻¹. **MS-EI m/z (int rel):** 353 (M⁺, 1), 328 (2), 313 (1), 202 (5), 177(16), 163 (2), 136 (5), 119 (7), 109 (11), 95 (9). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₂₇NO₃Na 376.1888, encont. 376.1879.

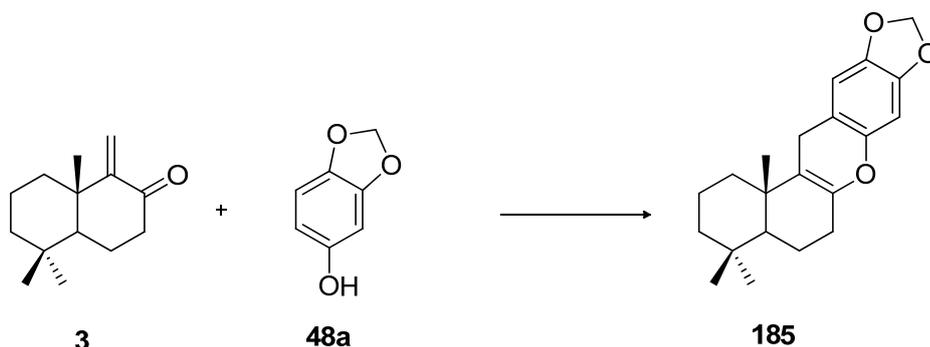
Síntesis de 15-cianopuupehenona 96.

Sobre una solución de *puupehenol* **100** (110 mg, 0.33 mmol) en THF (5 ml) se añade H₂O (0.1 ml), Ag₂O (308 mg, 1.33 mmol), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente, bajo la atmósfera de argón, durante 1h 40 min. Transcurrido este tiempo se añade NaCN (44 mg, 0.9 mmol) y se mantiene agitando durante 1 hora más a temperatura ambiente. Una vez que la reacción ha terminado, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se filtra en columna sobre florisil (eluido con éter), obteniéndose 100 mg de (+)-15-cianopuupehenona **96**, como un aceite amarillo. Rendimiento 86 %.

96 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +149.7$ ($c = 0.01\text{M}$, MeOH) [Lit.¹²⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +168.0$ ($c = 0.08$, MeOH)].

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE (+)-PUUPEHENONA (**90a**) A PARTIR DE LA α,β -ENONA (**3**).

Tratamiento de la α,β -enona **3** con sesamol (**48a**), en presencia de resina catiónica. Obtención del cromeno **185**.

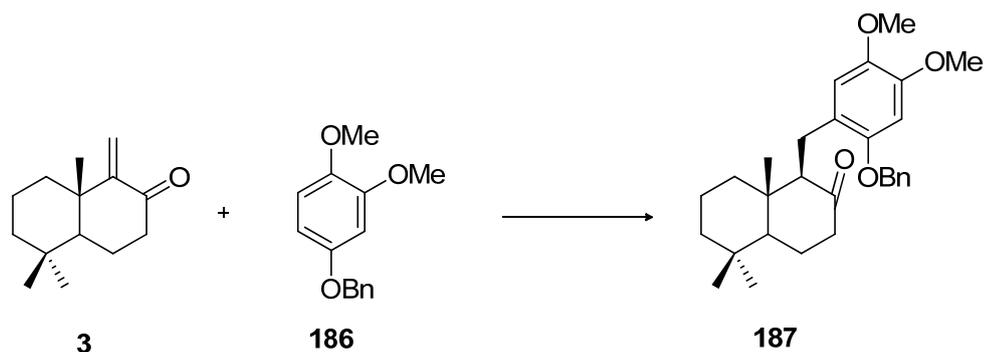


Una resina de intercambio iónico Amberlyst A-15 (Aldrich) (0,8 g) se agrega a una solución de **3** (200 mg, 0,97 mmol), sesamol **48a** (18) (134 mg, 0,97 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (2 g) en benceno seco (10 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 1 h 50 min, momento en el la CCF no muestra el compuesto **3**. A continuación, se filtra y se evapora el disolvente, dando lugar con un rendimiento del 99% a **185** (313 mg).

185: $[\alpha]_D^{25} = +1.7$ (*c* 0.9, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.80 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.09 (ddd, *J*= 12.5, 12.5, 3.7 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J*= 12.9, 12.9, 3.8 Hz, 1H), 1.17 (dd, *J*= 12.7, 1.9 Hz, 1H), 1.38 (bd, *J*= 13.1 Hz, 1H), 1.66 (qt, *J*= 13.7, 3.1 Hz, 1H), 1.60 (dq, *J*= 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.69 (bd, *J*= 13.1 Hz, 1H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.68 (bd, *J*= 12.5 Hz, 1H), 1.74 (bdd, *J*= 13.1, 6.9 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 3.10 (dt, *J*= 16.8, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (bd, *J*= 16.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.41 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 17.4 (CH₂), 17.9 (CH₂), 18.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 21.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.7 (C), 32.2 (CH₃), 35.3 (C), 35.5 (CH₂), 40.7 (CH₂), 50.4 (CH), 96.7 (CH), 99.8 (CH₂), 106.6 (CH), 111.2 (C), 112.6 (C), 141.6 (C), 142.2 (C), 144.7 (C), 145.2 (C); IR (film): 1696, 1625, 1503,

1479, 1442, 1373, 1239, 1193, 1169, 1038, 939, 855 cm^{-1} ; **HRMS (FAB) m/z** : calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ 349.1780, encontrada: 349.1772.

Tratamiento de la α,β -enona **3 con el derivado aromático **186**. Obtención de la cetona **187**.**



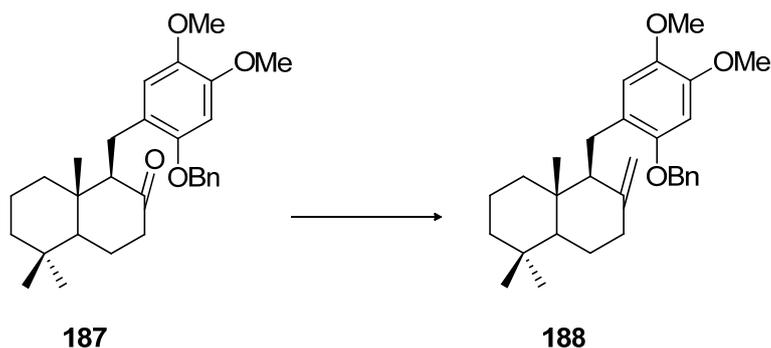
Amberlyst A-15 (Aldrich) (1 g) se agrega a una solución de **3** (427 mg, 2,07 mmol), y **186** (0,61 g, 2,5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y la mezcla se agita a reflujo durante 12 h, momento en el que la CCF indica que la reacción ha terminado. A continuación, se filtra, se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (H:E, 85:15) para dar **187** (877 mg) con un 94% de rendimiento.

187: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.6$ (c 0.9, CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ** : 0.73 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.00 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.03 (ddd, $J = 13.8, 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.66 (qt, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.60 (dq, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.69 (bd, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.30 (ddd, $J = 12.8, 4.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.45 (bd, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J =$

13.1, 1.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.1, 9.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ** : 14.5 (CH_3), 19.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 22.7 (CH_2), 24.2 (CH_2), 33.6 (C), 33.7 (CH_3), 38.7 (CH_2), 41.8 (CH_2), 42.7 (C), 43.1 (CH_2), 54.2 (CH), 56.3 (CH_3), 56.5 (CH_3), 64.5 (CH), 71.5 (CH_2), 97.7 (CH), 116.3 (CH), 122.3 (C), 128.1

(CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 137.1 (C), 142.8 (C), 147.4 (C), 150.5 (C), 212.0 (C); **IR (film)**: 1707, 1512, 1452, 1222, 1193, 1120, 1024, 874, 754, 699 cm^{-1} ; **HRMS (FAB) m/z** : calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ 473.2668, encontrada: 473.2677.

Síntesis del derivado de drimenilfenol 188



Una solución 2M de n-butilitio en hexano (0,6 ml, 1,2 mmol) se añade lentamente bajo atmosfera de argón a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (360 mg, 1.008 mmol) en THF seco (9 ml) a 0 ° C. La mezcla se deja a temperatura ambiente agitando durante 15 minutos. Posteriormente se añade gota a gota una solución **187** (234 mg, 0,52 mmol) en THF seco (12 ml) a 0 ° C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces, se añade agua (1 ml) y se evapora el disolvente a vacío. El crudo se extrae con éter (2 x 20 ml). Las fase orgánica se evapora y se purifica directamente por cromatografía en columna en gel de sílice (H:E, 9:1) obteniéndose **188** (172 mg, el 74%), como un jarabe decolorado y 29 mg (12%) del producto de partida.

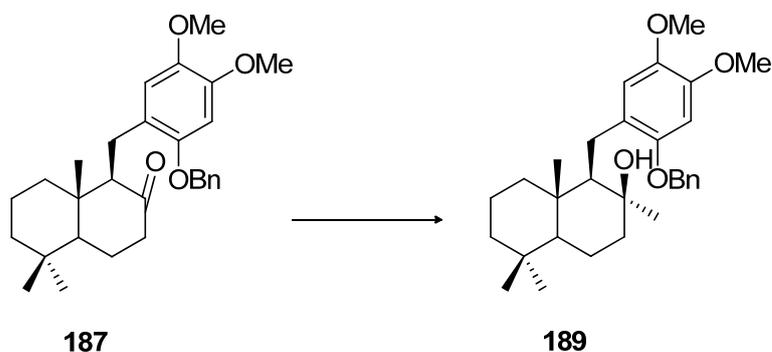
188: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.8$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.77 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.03 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.4$ Hz, 1H), 1.07-1.16 (m, 2H), 1.35 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.66 (qt, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.60 (dq, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.77 (bd, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.21 (bd, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 12.7, 4.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.67

(dd, $J= 14.9, 10.6$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J= 14.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.34

(d, $J= 7.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J= 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J= 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.6 (CH_3), 19.5 (CH_2), 21.8 (CH_3), 23.6 (CH_2), 24.5 (CH_2), 33.7 (C), 33.7 (CH_3), 38.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 40.1 (C), 42.2 (CH_2), 55.7 (CH_3), 56.2 (CH), 56.3 (CH_3), 56.8 (CH), 71.7 (CH_2), 99.5 (CH), 107.6 (CH_2), 114.5 (CH), 123.0 (C), 127.8 (2CH), 127.9 (CH), 128.5 (2CH), 137.5 (C), 143.0 (C), 147.2 (C), 148.8 (C), 150.7 (C); IR (film): 1608 1511, 1451, 1383, 1216, 1193, 1025, 772 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ 471.2875, encontrada: 471.2884.

PREPARACIÓN DE PUUPEHENONA 90A Y COMPUESTOS RELACIONADOS. SÍNTESIS DE PUUPEHENOL 100.

Tratamiento de la cetona **187** con MeMgBr . Obtención del alcohol **189**.

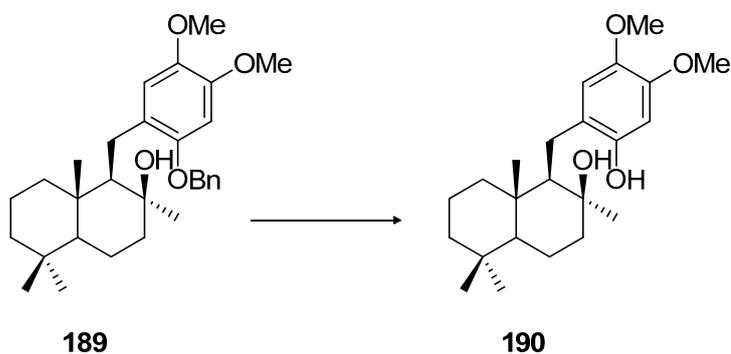


Sobre una solución de **187** (712 g, 1,58 mmol) en 18 ml de OEt_2 anhidro se añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (1,8 ml de una solución 1,4 M en tolueno / THF, 2,52 mmol) a 0°C . La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, momento en el que CCF no muestra material de partida. Entonces, se añadió lentamente a 0°C

HCl 2N (1 ml), a continuación, extrae con éter (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua, salmuera. Se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra en el vacío. Tras su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (H:E, 3:2) dio lugar a 691 mg de **189** (94%).

189: $[\alpha]_D^{25} = +1.6$ (*c* 0.9, CHCl₃); **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ : 0.86 (s, 3H), 0.87 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.12 (ddd, *J*= 13.0, 13.0, 3.8 Hz, 1H), 1.30-1.66 (m, 8H), 1.75 (qt, *J*= 13.3, 2.9 Hz, 1H), 1.81 (bd, *J*= 12.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J*= 15.6, 2.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*= 15.6, 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.33 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*= 7.3, 7.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)** δ : 15.2 (CH₃), 18.5 (2CH₂), 21.9 (CH₃), 23.1 (CH₂), 31.6 (CH₃), 33.5 (CH₃), 33.7 (C), 39.1 (C), 40.1 (CH₂), 42.0 (CH₂), 42.9 (CH₂), 56.1 (CH₃), 56.1 (CH₃), 56.9 (CH), 59.2 (CH), 71.9 (C), 73.3 (CH₂), 99.8 (CH), 114.0 (CH), 125.2 (C), 127.7 (2CH), 128.0 (CH), 128.6 (2CH), 137.4 (C), 143.5 (C), 147.3 (C), 150.1 (C); **IR (film)**: 3000, 1609, 1513, 1453, 1385, 1221, 1192, 1116, 1024, 876, 771, 736, 698 cm⁻¹; **HRMS (FAB)** *m/z*: calculada para C₃₀H₄₂O₄Na: 489.2981, encontrada: 489.2976.

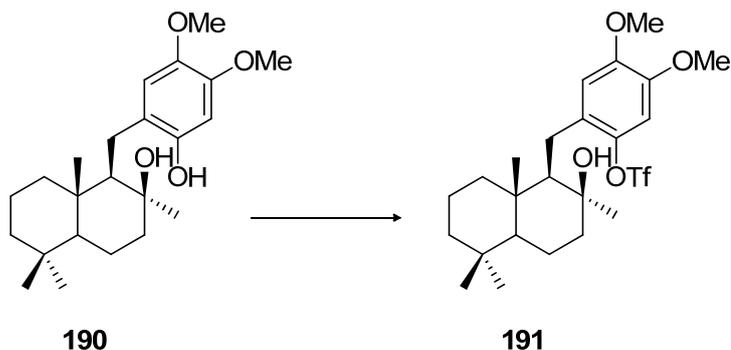
Hidrogenación del compuesto **189**. Preparación del hidroxifenol **190**.



Se añade Pd/C (160 mg) sobre una solución de **189** (387 mg, 0,83 mmol) en MeOH seco (25 ml), se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de hidrógeno durante 1h. Posteriormente se filtra y se concentra dando lugar a 289 mg de **190** (93%) como un aceite incoloro.

190: $[\alpha]_D^{25} = +12.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.83 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 1.14 (ddd, *J*= 13.2, 13.2, 3.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.14 (ddd, *J*= 13.2, 13.2, 3.8 Hz, 1H), 1.28-1.62 (m, 9H), 1.91 (bd, *J*= 13.4 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J*= 15.3, 1.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J*= 15.3, 9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.59 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.4 (CH₃), 18.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 21.1 (CH₃), 23.7 (CH₂), 31.9 (CH₃), 33.5 (C), 33.8 (CH₃), 38.8 (C), 40.5 (CH₂), 41.9 (CH₂), 43.9 (CH₂), 55.8 (CH₃), 55.9 (CH₃), 56.9 (CH), 59.1 (CH), 73.7 (C), 101.4 (CH), 113.6 (CH), 120.8 (C), 143.1 (C), 147.9 (C); IR (film): 3440, 1609, 1592, 1454, 1379, 1237, 1151, 1095, 1033, 981, 894, 753 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z*: calculada para C₂₃H₃₆O₄Na 399.2511, encontrada: 399.2523.

Tratamiento del compuesto **190** con anhídrido triflico. Preparación del hidroxitriflato **191**.

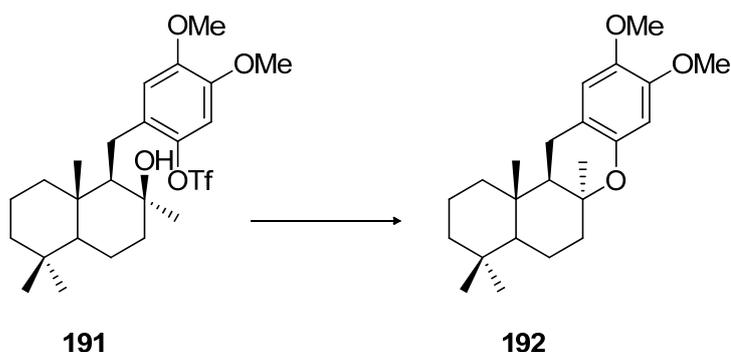


A una solución de **190** (211 mg, 0,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,01 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 ml) se añade gota a gota trifluorometanesulfónico anhídrido (0,2 ml, 1,19 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, momento en el que la CCF no muestra **190**. Entonces, se añade una disolución acuosa de NaHCO₃ (3 ml), y la

mezcla se extrae con éter (2 x 25 ml). La fase orgánica se lava con solución de HCl 0.5N (3 x 10 ml), agua y salmuera. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (H:E 3:2), para dar lugar a **191** (337 mg, el 83%) como un aceite amarillo.

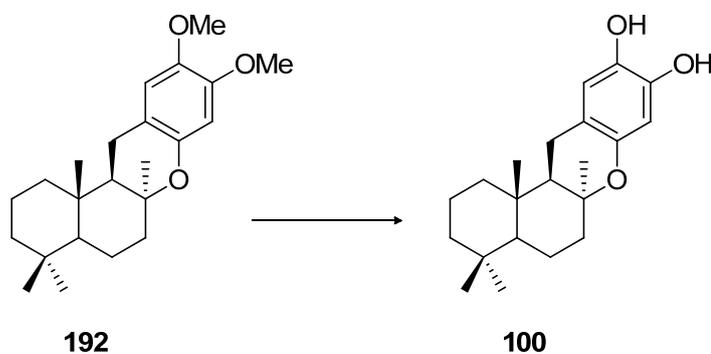
191: $[\alpha]_D^{25} = +4.2$ (*c* 0.9, CHCl₃); **¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)** δ : 0.81 (ddd, *J*= 13.5, 13.5, 3.2 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05-1.65 (m, 10H), 1.70 (m, 1H), 2.85(dd, *J*= 16.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91(dd, *J*= 16.3, 6.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.76 (s, 1H); **¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)** δ : 15.2 (CH₃), 18.3 (CH₂), 18.4 (CH₂), 21.9 (CH₃), 23.6 (CH₂), 31.3 (CH₃), 33.5 (CH₃), 33.6 (C), 39.2 (C), 40.2 (CH₂), 42.0 (CH₂), 42.9 (CH₂), 56.2 (CH₃), 56.3 (CH₃), 56.4 (CH), 59.3 (CH), 72.9 (C), 105.2 (CH), 112.0 (CH), 119.4 (q, 320Hz), 129.3 (C), 140.2 (C), 147.5 (C), 148.7 (C); **IR (film):** 3000, 1610, 1514, 1464, 1418, 1210, 1140, 1116, 997, 890, 666 cm⁻¹; **HRMS (FAB) *m/z*:** calculada para C₂₄H₃₅O₆F₃SNa 531.2004, encontrada: 531.2011.

Tratamiento del compuesto 191 con Pd(OAc)₂ y 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno. Obtención de di-O-metilpuupehenol 192.



Sobre una mezcla de **191** (0,2 g, 0,393 mmol), Pd(OAc)₂ (37 mg, 0.165 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (110 mg, 0.198 mmol) en tolueno (6 ml) se añade una solución de tert-butóxido sódico (48 mg, 0,5 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 100 ° C durante 10 h bajo atmósfera de argón, momento en el que la CCF no muestra producto de partida. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter (20 ml), se filtra a través de gel de sílice, y se evapora a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (H:E,95:5) obteniéndose **192** (107 mg, 76%) como un aceite incoloro.

192: $[\alpha]_D^{25} = -4.4$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.68 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05-1.68 (m, 10H), 1.80 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.6, 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 6.28 (s, 1H), 6.47 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.3 (CH₃), 18.4 (CH₂), 18.6 (CH₂), 22.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 27.3 (CH₃), 33.3 (C), 33.8 (CH₃), 38.4 (C), 40.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 42.0 (CH₂), 49.8 (CH), 55.4 (CH₃), 55.8 (CH₃), 56.5 (CH), 75.4 (C), 101.3 (CH), 111.6 (CH), 113.1 (C), 142.8 (C), 148.0 (C), 148.4 (C); IR (film): 1513, 1179, 1126, 1018, 773 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z*: calculada para C₂₃H₃₄O₃Na 381.2406, encontrada: 381.2416.

Tratamiento del compuesto 192 con BBr₃. Síntesis de puupehenol (100).

Se añade una solución de tribromuro de boro 1,0 M en hexano (0,5 ml, 0,5 mmol) a una solución de **192** (83 mg, 0.232 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 mL) a 0°C bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agita durante 1 h 20 min, momento en el que la CCF no muestra producto de partida. Entonces, se añade lentamente agua (0,5 ml) a 0°C y la mezcla se extrae con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavan con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío, dando lugar a **100** (63 mg, 82%) como un aceite amarillo.

CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes que se pueden extraer de los resultados expuestos en la presente memoria, son los siguientes:

Se han desarrollado nuevos procesos de degradación de (-)-esclareol (**1**) y (+)-esclareolida (**1**), que permiten la preparación de sintones homoquirales, como la α,β -enona *nor*-drimánica **3**, el aldehído (-)-drimenal (**21**) y la cetona seco-sequiterpénica **23**, precursores adecuados para la preparación de productos naturales de interés.

Se ha llevado a cabo la síntesis de metabolitos marinos con esqueleto de austrodorano, como austrodoral (**34**) y ácido austrodórico (**35**) a partir del alcohol drimánico (**31**), cuya eficiente preparación a partir de (-)-esclareol (**1**) se ha desarrollado previamente en nuestro laboratorio.

Se han desarrollado nuevos métodos de elaboración del esqueleto de trimetilperhidroindano, presente en la estructura de algunos diterpenos con actividad biológica relevante. Utilizando éstos se ha preparado la cetona bicíclica **72** a partir de la cetona seco-sequiterpénica **23** y de austrodoral (**34**).

Se han establecido nuevas rutas sintéticas hacia merosesquiterpenos relacionados con (+)-puupehenona (**90a**). En la primera de ellas se utiliza como etapa clave la condensación de un arillitio, derivado de un 1,2,4-trihidroxibenceno adecuadamente protegido, sobre (-)-drimenal (**21**). La utilización de un grupo carbamoil como protector del hidroxilo fenólico, empleada por vez primera en esta secuencia, supone una gran ventaja, pues éste grupo se elimina en las mismas condiciones básicas empleadas en la condensación. Utilizando esta ruta se ha llevado a cabo la preparación del antitumoral (-)-15-oxopuupehenol (**93a**), (+)-puupehenona (**90a**), (+)-puupehediona (**91a**) y (+)-15-cianopuupehenona (**96**).

En una segunda ruta, el esqueleto de merosesquiterpeno se construye mediante alquilación de Friedel-Crafts de la α,β -enona *nor*-drimánica **3** sobre un triéter derivado de 1,2,4-trihidroxibenceno, mediada por resina catiónica. La cetona **187**, resultante se transformó en el correspondiente drimenilfenol (**188**), mediante reacción de Wittig. Este drimenilfenol es un precursor adecuado de merosesquiterpenos relacionados con wiedendiol, metabolito con actividad anti-arterioesclerosis. La metilación del carbonilo cetónico de **187**, rinde con

completa diastereoselectividad el hidroxifenol **189**, que posee la configuración *8S*, característica de la puupehenonas naturales. El hidroxifenol **189** se ha transformado eficientemente en (+)-puupehenol (**100**), precursor de las puupehenonas naturales.

ANEXO

De forma paralela a la realización del trabajo presentado en esta memoria, la etapa de formación predoctoral en el grupo de “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”, me ha permitido llevar a cabo otras actividades complementarias y ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

PUBLICACIONES:

“First Enantiospecific Synthesis of the Antitumor Marine Sponge Metabolite (-)-15-Oxopuupehenol from (-)-Sclareol”

Alvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477-1480.

“First enantiospecific synthesis of marine nor-sesquiterpene (+)-austrodoral from (-)-sclareol”

Alvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *tet. Lett.* **2005**, *47*, 2577-2580.

“Diastereoselective routes towards the austrodorane skeleton based on pinacol rearrangement: Synthesis of (+)-austrodoral and (+)-austrodoric acid”

Enrique Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Inmaculada Barranco, Eduardo Cabrera, Esteban Alvarez, Armando Lara, Ramón Alvarez-Manzaneda, Mohammed Hmamouchi, Hakima Es-Samti, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11943-11951.

“A convenient Enantiospecific Route towards Bioactive Merosesquiterpenes *via* Cationic Resin-Promoted Friedel-Crafts Alkylation with α,β -Enones”

Enrique Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Eduardo Cabrera, Esteban Alvarez, Ali Haidour, Jose Miguel Ramos, Ramón Alvarez-Manzaneda, Rubén Tapia, Hakima Es-Samti, Antonio Fernández, Inmaculada Barranco, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1139-1143.