

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Química Orgánica



**APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE
AUREOL, UN MEROTERPENO
BIOACTIVO DE ORIGEN MARINO**

Trabajo Fin de Máster

Máster en Biotecnología, Curso 2012-2013

Nazaret Rivas Bascón

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE AUREOL, UN MERO TERPENO BIOACTIVO DE ORIGEN MARINO

Memoria de Trabajo de Fin de Máster presentada por Nazaret Rivas Bascón

Granada, Septiembre 2013

Los directores del Trabajo de Fin de Máster

Prof. Dr. D. J. Enrique Oltra Ferrero
Catedrático de Universidad

Dr. D Antonio Rosales Martínez
Investigador

Agradecimientos

Mi agradecimiento al Departamento de Química Orgánica y a mis directores. Primero al Prof Dr. Juan Enrique Oltra Ferrero, por brindarme la oportunidad de trabajar en su grupo (Síntesis Orgánica, FQM-339) durante este tiempo. Segundo, pero no por ello menos importante, al Dr. Antonio Rosales Martínez, al que sin palabras agradezco todo el tiempo que ha dedicado a mi formación y a forjar mi condición investigadora.

Y nunca olvidaré mis agradecimientos a mis compañeros de laboratorio, Juan Muñoz Bascón y Natalia Muñoz Padial, por enseñarme los distintos perfiles que un investigador puede tener y ayudarme siempre que lo he necesitado.

Y, por supuesto, agradecer al “Ministerio de Economía y competitividad” Español (Proyecto CTQ2011-24443) y a la “Junta de Andalucía” (Proyecto P10.FQM.6050) por su financiación.

Abreviaturas

A549: Células cancerígenas de pulmón.

AIBN: Azobisisobutironitrilo.

AMCPB: Ácido *m*-cloroperbenzoico.

CCF: Cromatografía en capa fina.

Cl-TMS: Cloruro de trimetilsilano.

¹³C RMN: Resonancia magnética nuclear de carbono-13.

DMAP: Dimetilaminopiridina.

HPLC: Cromatografía líquida a alta presión.

¹H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón.

HT-29: Línea humana tumoral derivada de adenocarcinoma de colon.

IR: Infrarrojo.

MPLC: Cromatografía líquida a media presión.

MS: Espectrometría de masas.

NBS: *N*-bromosuccinimida.

P388: Células tumorales murinas.

THF: Tetrahidrofurano.

Índice de contenidos

1. Introducción	13
2. Antecedentes	17
2.1 Terpenos	17
2.1.1 Sesquiterpenos	19
2.2 Aureol. Estructura y Propiedades generales	22
2.2.2 Propiedades	23
2.2.3 Extracción y Aislamiento.....	24
2.2.4 Síntesis	27
2.3 Ciclaciones catalizadas por Ti(III) y el reordenamiento de labdanos con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	28
2.3.1 Reacciones de ciclación catalizadas por Ti(III)	29
2.3.2 Reacciones de reordenamiento de compuestos con esqueleto de labdano con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	37
3. Objetivos	47
4. Resultados y Discusión	51
5. Parte experimental	69
5.1 Técnicas experimentales	69
5.1.1 Instrumentación	69
5.1.2 Cromatografía	70
5.1.3 Reactivos y disolventes	70
5.1.4 Reacciones en atmósfera inerte	71
5.2 Síntesis y descripción experimental	71
5.3 Descripción espectroscópica de los productos obtenidos	76
6. Conclusiones	83

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de metodologías de síntesis sostenibles y eficientes hacia compuestos orgánicos con interesantes propiedades biológicas ha atraído la atención de los grupos de investigación dedicados a la síntesis orgánica.¹ En este contexto, durante el desarrollo de mi Trabajo Fin de Máster, en el grupo de investigación FQM-339 de la Universidad de Granada, hemos abordado una aproximación sintética hacia aureol mediante una metodología de síntesis eficiente y compatible con el medio ambiente.

¹ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. (1996). *Classics in total synthesis : targets, strategies, methods*. VCH. ISBN 3-527-29284-5.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

2.1 Terpenos

Los terpenos² son definidos como compuestos cuya estructura está compuesta por unidades de isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno). El isopreno contiene 5 átomos de carbono, por lo tanto, el número de átomos de carbono en cualquier terpeno es múltiplo de cinco.

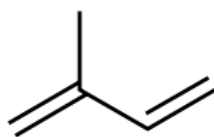


Figura 1. Isopreno

Los terpenos se originan por polimerización enzimática de dos o más unidades de isopreno, ensambladas y modificadas de muchas maneras diferentes. La mayoría de los terpenos tienen estructuras multicíclicas, las cuales difieren entre sí no sólo en el grupo funcional sino también en su esqueleto básico de carbono.

Los terpenos se clasifican en base al número de unidades isopreno presentes:

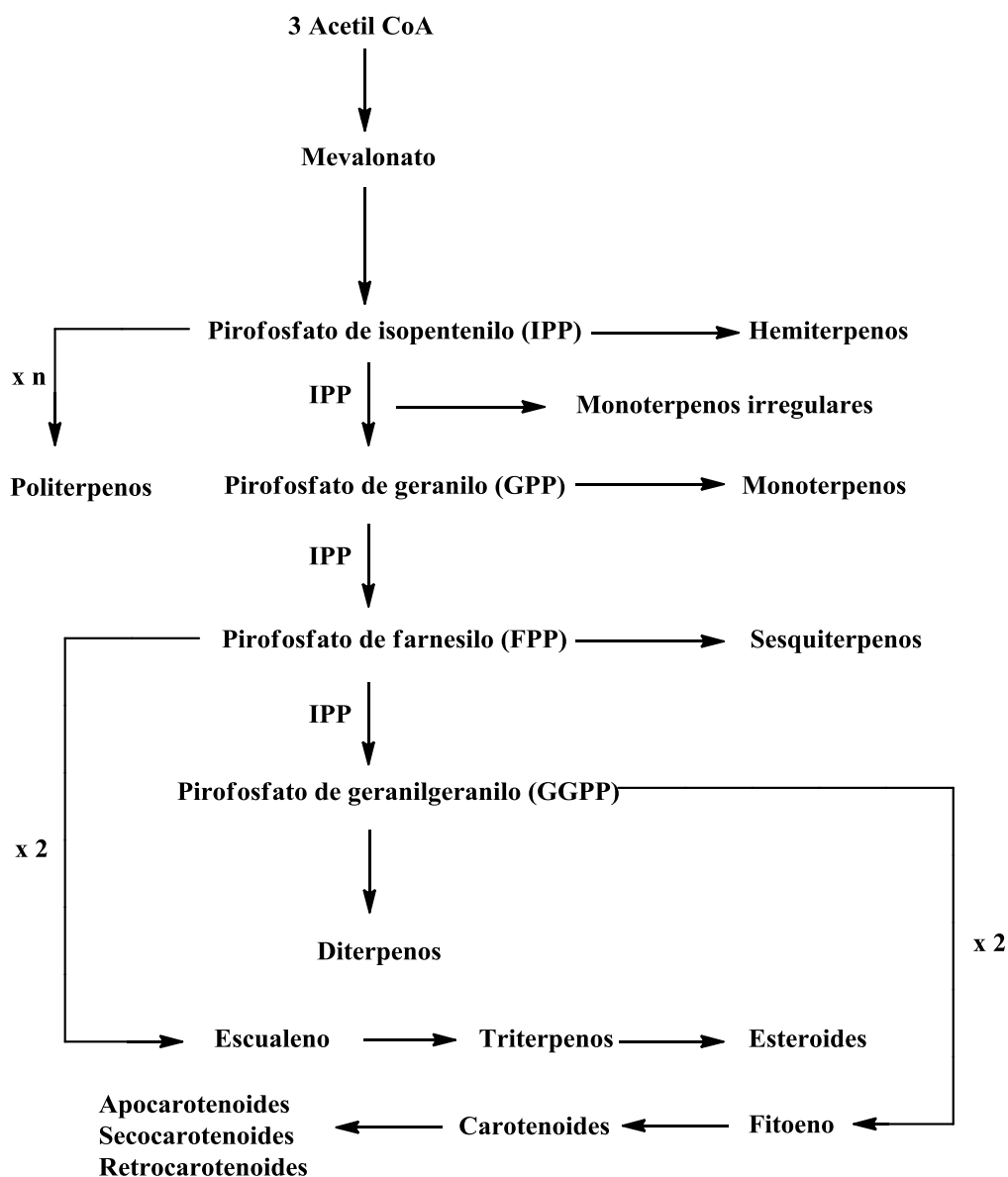
- Hemiterpenos. Son los terpenos más pequeños, con una sola unidad de isopreno. Poseen 5 carbonos.
- Monoterpenos. Son los terpenos de 10 átomos de carbonos.
- Sesquiterpenos. Son los terpenos de 15 átomos de carbonos
- Diterpenos. Son los terpenos de 20 átomos de carbonos
- Triterpenos. Son los terpenos de 30 átomos de carbonos
- Carotenoides. Son los terpenos de 40 átomos de carbonos.
- Politerpenos. Son los terpenos que contienen más de 8 unidades de isopreno.

² Charles, S. Sell. 2003. A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge. ISBN 0-85404-681-X

Antecedentes

- Meroterpenos. Metabolitos secundarios que tienen orígenes sólo parcialmente derivados de terpenos.
- Esteroides. Triterpenos basados en el sistema de anillos ciclopentanoperhidrofenantreno.

Los terpenos se forman a través de uniones de unidades biológicas de isopreno. El pirofosfato de geranilo es precursor de los monoterpenos. La incorporación de otra unidad isoprénica da como producto el pirofosfato de farnesilo (FPP), precursor de los sesquiterpenos. Una unidad más forma el pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP), el cual es el compuesto base para formar diterpenos (esquema 1).



Esquema 1. Resumen biosintético de los terpenos.

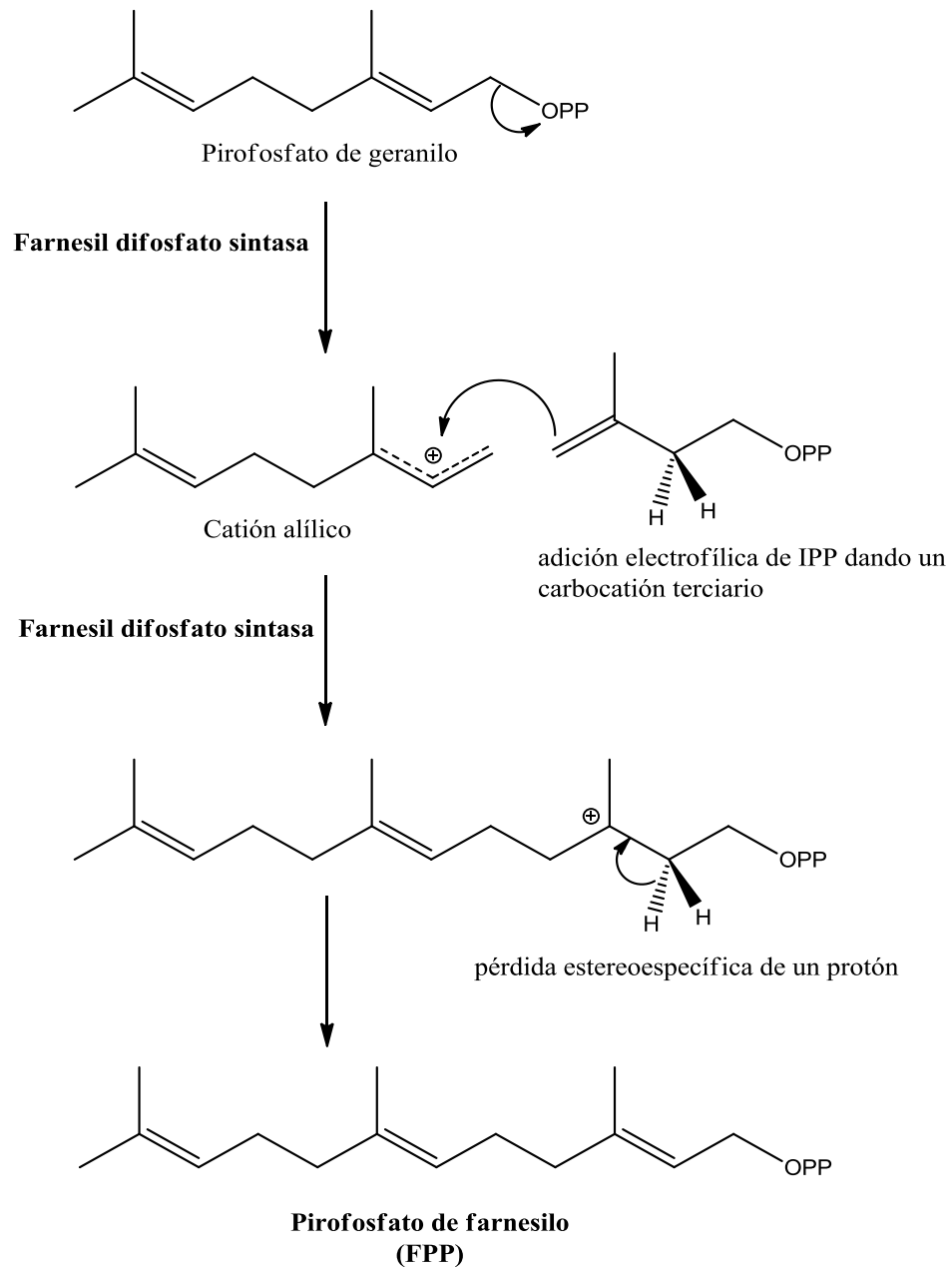
2.1.1 Sesquiterpenos

Como nuestro producto de síntesis presenta en parte estructura de sesquiterpeno, hemos considerado conveniente hacer un pequeño comentario general sobre sesquiterpenos.

Antecedentes

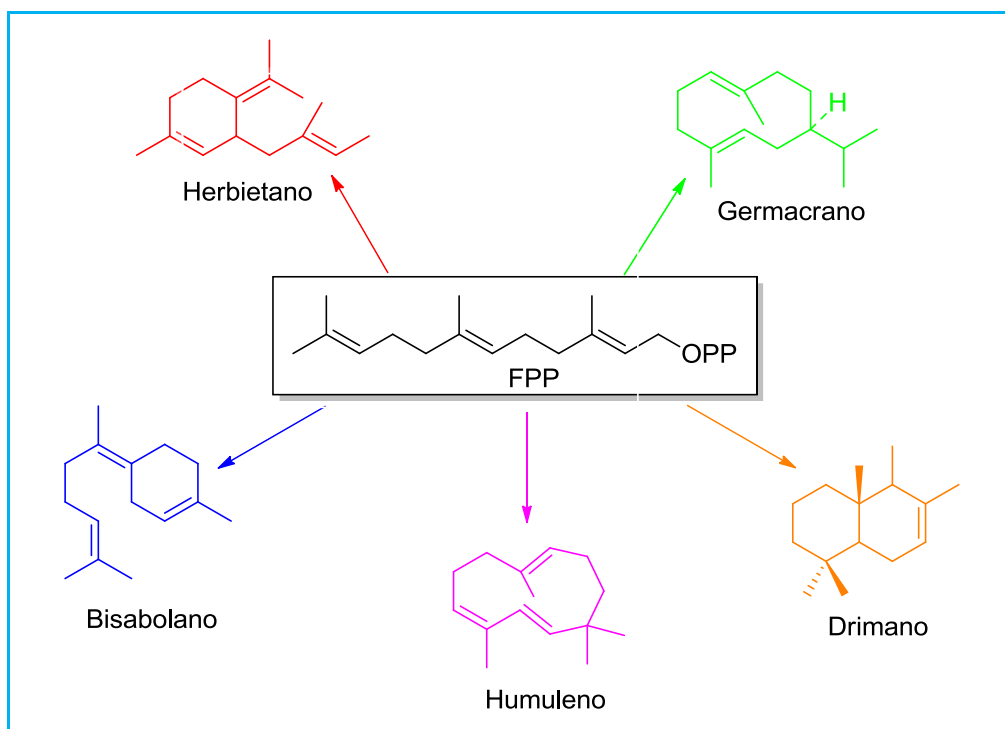
Los **sesquiterpenos** o **sesquiterpenoides** son los terpenos de 15 átomos de carbonos. Al igual que los monoterpenoides, muchos sesquiterpenoides están presentes en los aceites esenciales. Además muchos sesquiterpenoides actúan como fitoalexinas, compuestos antibióticos producidos por las plantas en respuesta a la aparición de microbios, y como inhibidores de la alimentación o antialimentario ("antifeedant") de los herbívoros oportunistas.

Los esqueletos de sesquiterpenos provienen de un precursor común: el **pirofosfato de farnesilo** (esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del Pirofosfato de Farnesilo (FPP).

Este esqueleto de cadena abierta puede evolucionar a las siguientes estructuras bicíclicas:



Esquema 3. Ciclaciones del Pirofosfato de farnesilo (FPP).

2.2 Aureol. Estructura y propiedades generales

2.2.1 Estructura química de aureol

El aureol es un meroterpeno, cuya parte terpénica es un sesquiterpeno (C₁₅) con esqueleto tipo drimano y la parte no terpénica es una hidroquinona (1,4-dihidroxibenceno).

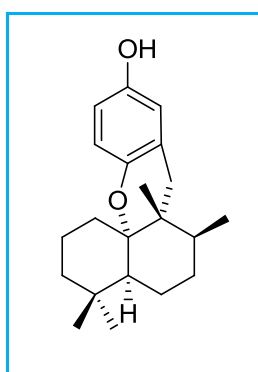


Figura 2. Aureol (1)

Su estructura contiene un sistema de anillos tetracíclico compacto (sistema ABCD) con cuatro estereocentros contiguos y tres carbonos cuaternarios. Los elementos característicos son los anillos *cis*-fusionados AB (con conformación silla) y el anillo BC, mediante un enlace éter. Las configuraciones absolutas son 5S, 8S, 9R y 10S.

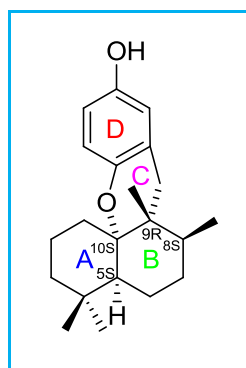


Figura 3. Sistema de anillos y estereocentros del aureol (1).

2.2.2 Propiedades

El aureol presenta una citotoxicidad selectiva contra células tumorales humanas, incluyendo las células cancerígenas de pulmón A549 ($IC_{50}= 4.3 \mu\text{g/ml}$)³ y las células de adenocarcinoma de colon HT-29 ($IC_{50}=4.7\text{mg/ml}$). También posee una potente actividad antiviral contra el virus A ($IC_{50}= 11.6 \mu\text{M}$).⁴

El aureol exhibe una fuerte actividad contra la cepa del virus A PR8 y muestra capacidad para inhibir la división celular de las células tumorales murinas P388. Por tanto, este compuesto, y derivados de los mismos, presenta un elemento potencial para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer e infecciones de gripe.

³ Longley, R.E.; McConnell, O.J.; Essich, E.; Harmody, D.J. *Nat. Prod.* **1993**, 56, 915.

⁴ Wright, A. E.; Cross, S. S.; Burres, N. S.; Koehn, F. Patent Application Country: Application: WO; WO; Priority Application Country: US Patent WO9112250, 1991.

2.2.3 Extracción y Aislamiento

En 1980 Faulkner,⁵ aisló (+)-aureol por primera vez de la esponja marina *Smenospongia aurea*. Posteriormente en el año en 2000, fue aislado de la esponja marina *Verongula gigantea*.⁶

- ***Smenospongia aurea***

Smenospongia aurea es una esponja marina que se puede encontrar en las aguas pertenecientes a Las Bahamas y Florida. Presenta una estructura interior cavernosa o hueca constituida por fibras que forman una red. Su color puede ser rojo pálido o blanquecino.



Figura 4. *Smenospongia Aurea*.⁷

⁵ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435-1441.

⁶ Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Pansini, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 263-266.

⁷ Zea, S., Henkel, T.P., and Pawlik, J.R. 2009. *The Sponge Guide: a picture guide to Caribbean sponges*. [En línea]. Dirección URL: www.spongeguide.org. [Consulta: 18/07/2013].

- Extracción:

Las muestras fueron recogidas manualmente mediante SCUBA (-20 ft) en Glover y Arrecifes de Faro (Belice), y se almacenaron en etanol antes de la extracción. Se decantó el disolvente y la esponja se homogeneizó y se extrajo en Soxhlet con etanol. Los extractos se evaporaron, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (2 X 250 ml) y agua (100 ml.) Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sodio, y el disolvente fue evaporado quedando oscuros aceites marrones. El crudo se columnó y las fracciones menos polares de la cromatografía del extracto etanólico de *S. aurea* contenía aureol (0,036% peso seco).⁸

- ***Verongula gigantea***

Esta esponja se localiza en distintas zonas de las Bahamas. Esta especie forma grandes cúmulos, los cuales generalmente tienen forma elongada u oval. Las paredes, al contrario de otras esponjas barril de gran tamaño como *Xestospongia muta* y *Geodia neptuni*, son relativamente delgadas. Tiene una coloración entre verde y amarillo. La superficie exterior presenta un patrón característico similar a una red elevada o un enrejado, el cual es fácil de observar en organismos jóvenes. La superficie y el labio de esta especie no presentan proyecciones irregulares como en *Xestospongia*.

⁸ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J.; Arnold, E. V.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435-1441



Figura 5. *Verongula Gigantea*.⁹

- Extracción

Se recogió una muestra de la costa de la isla de San Salvador, a 15 m de profundidad, se almacenó a -20°C hasta la extracción. La esponja se descongeló, se trituró y se homogeneizó (254 g de peso seco después de la extracción). Se extrajo secuencialmente con MeOH-tolueno (3:1) y CHCl₃ a temperatura ambiente. Los extractos de metanol-tolueno se concentraron a vacío, y el residuo resultante, se suspendió en agua, se extrajo con EtOAc y se a continuación con *n*-BuOH. Los extractos de EtOAc y de CHCl₃ (22,0 g de un aceite color marrón oscuro) se sometió a cromatografía por MPLC en una columna de SiO₂ usando un sistema de disolvente en gradiente de *n*-hexano a EtOAc y luego de MeOH. Las fracciones seleccionadas se combinaron sobre la base de los análisis de TLC. El material lipofílico combinado y el extracto de *n*-BuOH se cromatografió sobre una columna con sílica gel y en HPLC con una columna RP18, respectivamente, usando un gradiente lineal de disolventes. Las

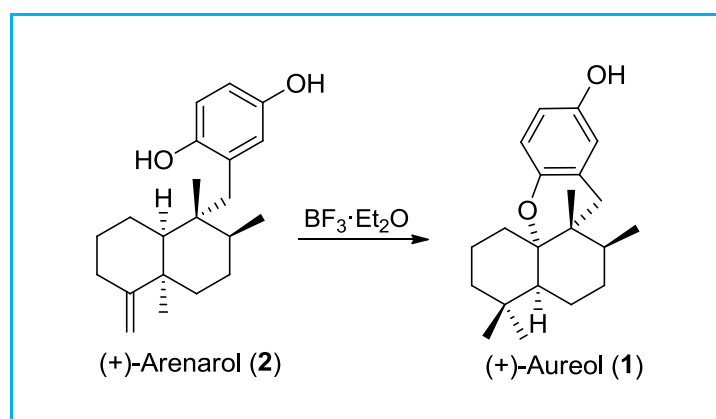
⁹ Zea, S., Henkel, T.P., and Pawlik, J.R. 2009. *The Sponge Guide: a picture guide to Caribbean sponges*. [En línea]. Dirección URL: www.spongeguide.org. [Consulta: 18/07/2013].

fracciones seleccionadas de ambas separaciones se purificaron sucesivamente en fase directa y reversa en el HPLC. Se obtuvieron 350,2 mg de aureol puro.¹⁰

2.2.4 Síntesis descritas de aureol

Debido a sus numerosas aplicaciones el aureol ha sido sintetizado por diferentes grupos. A continuación paso a describir la etapa clave de cada una de las síntesis.

- Katoh¹¹ sintetiza (+)-aureol a partir de un derivado de la *cis*-decalina mediante una síntesis enantioméricamente pura, la etapa clave se muestra en el siguiente esquema (esquema 4). La etapa incluye transposiciones de hidruro y metilo catalizadas por BF₃.



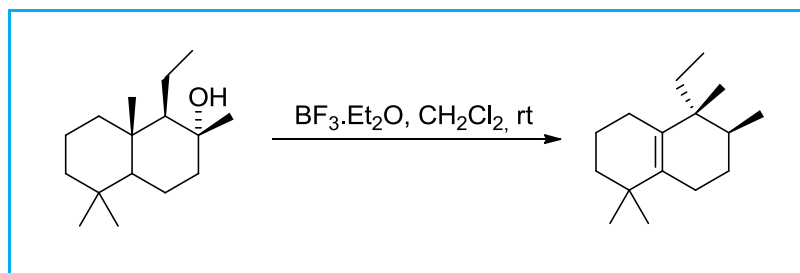
Esquema 4. Esquema de reordenamiento de arenarol (2) con BF₃.

¹⁰ Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Pansini, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 263-266.

¹¹ a) Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929-6932. b) Nakatani, M.; Nakamura, M.; Suzuki, A.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2003**, 45-57. c) Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, 329-332. d) Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 829-837.

Antecedentes

- Jonathan H. George¹² lleva a cabo una síntesis total (+)-aureol, esta síntesis tuvo lugar en 12 etapas con un rendimiento global del 6%, a partir de (+)-sclareolida. Los pasos clave de la síntesis incluyen una secuencia biosintética inspirada en la transposición 1,2 de hidruro y metilo, y una reacción de cicloeterificación biomimética.



Esquema 5. Transposición 1,2 de hidruro y metilo.

2.3 Ciclaciones catalizadas por Ti(III) y el reordenamiento de labdanos con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Como se explicará más adelante, en nuestra síntesis diastereoselectiva de aureol existen dos etapas clave:

1. Ciclación radicalaria de epoxipolienos catalizada por complejos de Ti(III).
2. Migración 1,2 de hidruro y metilo promovido por BF_3 .

Dada la importancia de estas dos reacciones en mi Trabajo Fin de Máster, vamos a exponer a continuación brevemente una pequeña introducción del mecanismo y los factores experimentales que controlan estas dos reacciones, lo que nos facilitará su comprensión.

¹² Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710-4713.

2.3.1 Reacciones de ciclación catalizadas por Ti(III)

Las metodologías ideales de síntesis de productos naturales deberían proporcionar moléculas estructuralmente complejas utilizando materiales de partida simples, a través de procedimientos compatibles con el medio ambiente y que respeten el principio de economía de átomos propuesto por B. M. Trost.¹³ En las últimas décadas la química de radicales ha experimentado un importante desarrollo debido, fundamentalmente, a su elevada selectividad y moderada reactividad.¹⁴ En esta línea, el bis(ciclopentadienilcloro)titanio (Cp₂TiCl), también conocido como “reactivo de Nugent”,¹⁵ un complejo de transferencia monoelectrónica, ha contribuido al desarrollo de procesos químicos que son altamente eficaces, inocuos y respetuosos con el medio ambiente.¹⁶ De hecho, este reactivo de transferencia monoelectrónica (SET) ha mostrado, por sí mismo, ser capaz de promover, y/o catalizar,

¹³ B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471-1477.

¹⁴ a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**; c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**; d) P. Renaud, P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**.

¹⁵ a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562; b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525–4527; c) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409; d) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.

¹⁶ a) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771; b) A. Gansäuer, M. Pierobon, In *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds. P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp 207-220; c) A. Gansäuer, B. Rinker, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7017; d) A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465; e) A. Gansäuer, B. Rinker, In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*, (Ed. I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**; pp 435-450; f) A. Gansäuer, T. Lauterbach, S. Narayan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556; g) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, B. Bazdi, J. E. Oltra, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23; h) J. M. Cuerva, J. Justicia, J. L. Oller-López, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 63; i) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial, J. E. Oltra, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 93.

transformaciones de apertura radicalaria de epóxidos,¹⁷ alilaciones y propargilaciones tipo Barbier,¹⁸ adiciones tipo Michael de aldehídos a enoles conjugados,¹⁹ reacciones tipo Reformatsky,²⁰ acoplamiento de pinacol,²¹ transferencia de átomos de hidrógeno desde el agua a alquenos y alquinos,²² cetonas,²³ y radicales libres,²⁴ reacciones de formación de anillos de THF,²⁵ y procesos de apertura regioselectiva de epóxidos.²⁶

¹⁷ a) T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986; b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849; c) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.

¹⁸ a) A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Commun.* **2004**, 2628; b) R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774; c) J. Justicia, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2295.

¹⁹ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5433.

²⁰ R. E. Estévez, M. Paradas, A. Millán, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616.

²¹ M. Paradas, A. G. Campaña, R. E. Estévez, L. Álvarez de Cienfuegos, T. Jiménez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616.

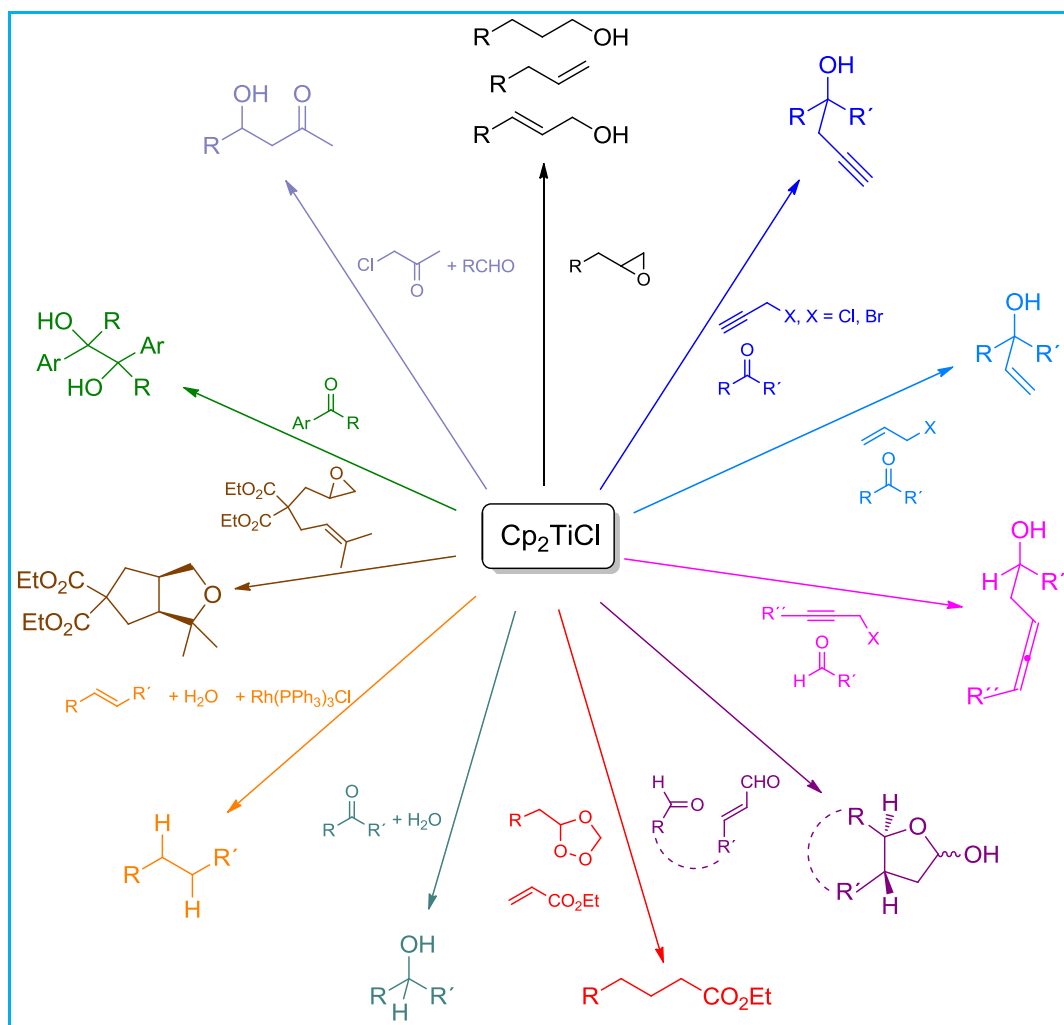
²² A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195.

²³ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079; b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8796.

²⁴ a) A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566; b) J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522; c) M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748.

²⁵ A. Gansäuer, A. Fleckhaus, M. A. Lafont, A. Okkel, K. Kotsis, A. Anoop, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989.

²⁶ A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11858.

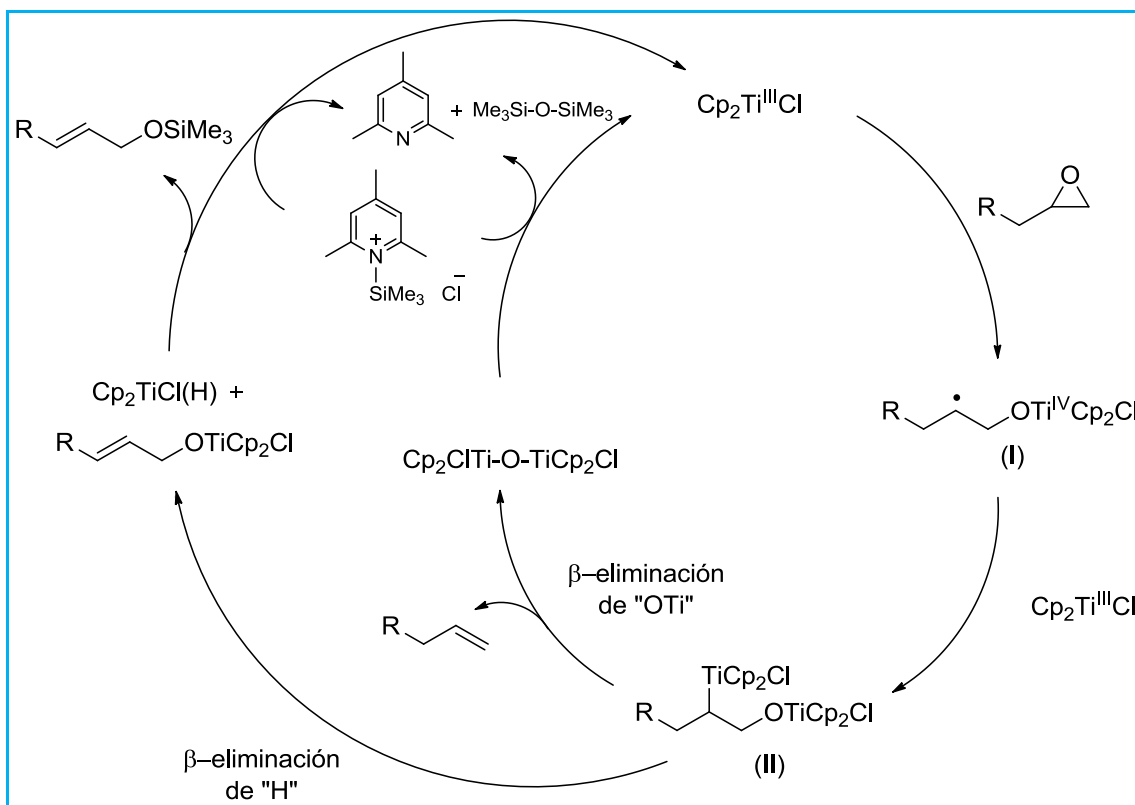


Esquema 6. Reacciones catalizadas y/o promovidas por Cp_2TiCl .

El uso del Cp_2TiCl como agente de transferencia monoeléctrico experimentó un gran desarrollo a partir del descubrimiento por el grupo del Profesor Gansäuer²⁷ de un regenerador de Cp_2TiCl a partir de especies de alcoxitanoceno y alquiltitanio. Este regenerador se aplicó con éxito a la apertura reductora de epóxidos catalizada por titanoceno (esquema 7), así como a nuevas metodologías de formación de enlaces C-C, basadas en la ciclación reductora de radicales generados mediante la apertura de epóxidos con Ti(III) .

²⁷ A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849

Nuestro grupo de investigación, desarrolló un ciclo catalítico que permitió regenerar Cp_2TiCl_2 a partir del Cp_2TiClH formado cuando la etapa de terminación de la reacción catalizada por titanoceno transcurre en condiciones no reductoras.²⁸ La mezcla Me_3SiCl /colidina permitió regenerar Cp_2TiCl_2 a partir de $\text{Cp}_2\text{TiCl(H)}$ y de especies de alcoxi-titanoceno.



Esquema 7. Apertura de epóxidos en condiciones no reductoras catalizadas por titanoceno.

En el esquema anterior se puede observar que la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio (I) el cual, evoluciona hacia el alquil-titanio (II). Este intermedio de reacción puede experimentar una β -eliminación de "OTi" o bien, una β -eliminación de "H" generando el alqueno correspondiente, o bien, un alcohol alílico.

²⁸ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J.M.; Oltra, J.E. *Organic letters*, **2003**, 5, 1935-1938.

Los procesos de β -eliminación requieren coplanariedad entre el alquil titanio y la especie que β -elimina. Por último, el Cp_2TiCl_2 se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del regenerador colidina/ Me_3SiCl .

De las diferentes transformaciones químicas catalizadas por el titanoceno(III), se va a comentar detenidamente la ciclación de epoxipoliprenos por su relevancia en el presente Trabajo Fin de Máster.

Los graves problemas de eficiencia y diastereoselectividad típicos de las ciclaciones de epoxipolienos vía carbocatiónica han sido, en gran parte, solucionados mediante el desarrollo de una nueva metodología de ciclación radicalaria promovida y/o catalizada por complejos de titanoceno(III). En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipolienos, vía radical y carbocatiónica.²⁹

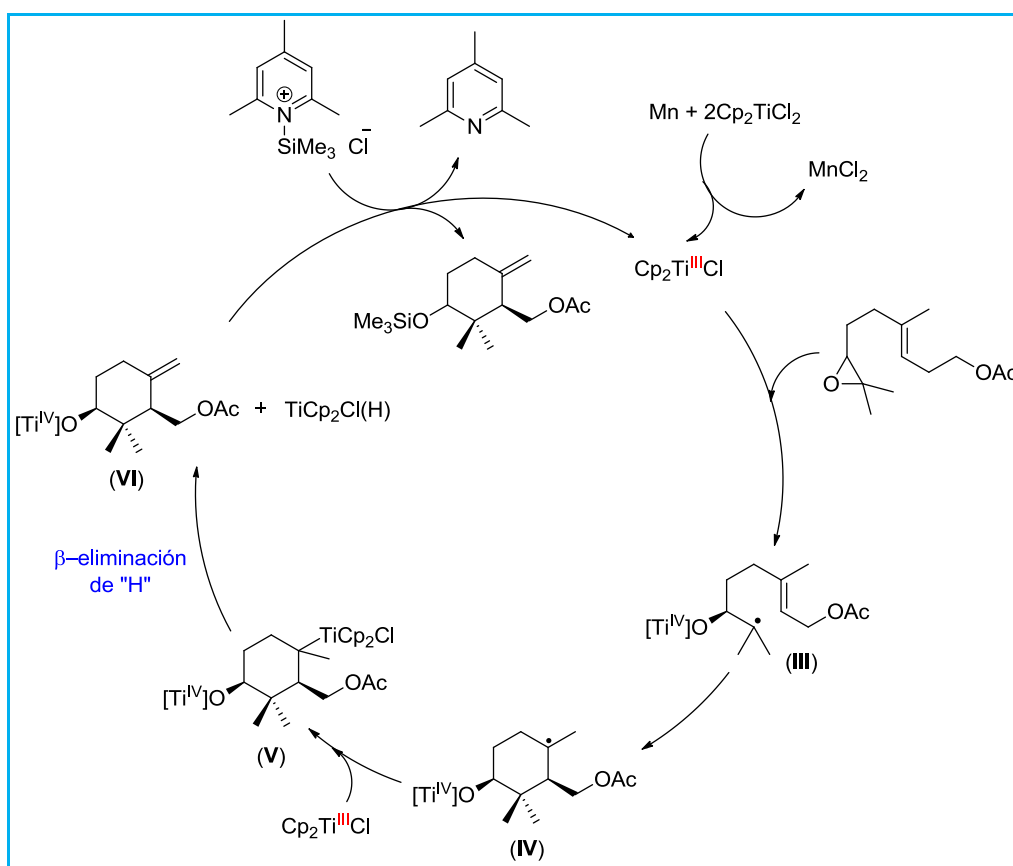
²⁹ J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, A. G. Campaña, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer and J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525-3537.

Epoxipolieno	Reacción catalizada por Ti(III) ^a	Reacción de ciclación catiónica ^b
	 (51 %)	 (22 %)
	 (65 %)	—
	 (40 %)	 (10 %)
	 (42 %)	—
	 (31 %)	 (10 %)
	 (39 %)	 +

Tabla 1. Resultados obtenidos en la ciclación de diferentes epoxipolienos vía radical y vía carbocatiónica. (a) condiciones catalíticas (b) condiciones ácidas.

Los resultados mostrados indican que las ciclaciones radicalarias de epoxipolienos catalizadas por titanoceno(III), que tienen lugar a temperatura ambiente, bajo condiciones suaves de reacción compatibles con diferentes grupos funcionales, son altamente diastereoselectivas y dan lugar al producto deseado con alto rendimiento. También hay que indicar que la ciclación radicalaria origina un doble enlace exocíclico como producto mayoritario³⁰ obteniendo así un buen grupo funcional para subsiguientes transformaciones.

En el siguiente esquema (esquema 8) se muestra el mecanismo propuesto para la ciclación catalítica de acetato de epoxigeraniol el cual, es extensible al resto de epoxipolienos, empleando la mezcla Me₃SiCl/colidina como regenerador de Cp₂TiCl₂.



Esquema 8. Apertura catalítica de epoxipolienos empleando Me₃SiCl/colidina como regenerador.

³⁰ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva and J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4115-4127.

Como se observa en el esquema, la apertura radicalaria del epóxido genera el intermedio de reacción (III), que evoluciona hacia la especie (IV). A continuación, el radical (IV) es atrapado por Cp_2TiCl y se genera el alquiltitanio (V), que experimenta una β -eliminación y se genera el intermedio de reacción (VI) y $\text{Cp}_2\text{TiCl(H)}$. Por último, el Cp_2TiCl_2 se regenera por acción del regenerador colidina/ Me_3SiCl .

A modo de resumen, en la siguiente tabla (tabla 2) se comparan las ciclaciones radicalarias catalizadas por Ti(III) con las ciclaciones carbocatiónicas de epoxipolienos.

Ciclación de epoxipolienos	Diastereoselectividad	Regioselectividad	Rendimiento	Tolerancia a grupos funcionales
Carbocatiónica (ácida)	Baja	Doble enlace endocíclico	Bajo	Baja
Radicalaria (Cp_2TiCl)	Alta	Doble enlace exocíclico	Moderado	Alta

Tabla 2. Comparación entre las características de la ciclación carbocatiónica y radicalaria de epoxipolienos.

La viabilidad y utilidad sintética de las ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno(III) ha quedado patente en las numerosas síntesis de productos naturales realizadas. Esta metodología ha permitido sintetizar, de modo eficiente, numerosos terpenos cíclicos, incluyendo monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos y meroterpenos. Algunos ejemplos de estos son karahanaenona e isodrimenodiol.³¹

En el presente trabajo se ha aplicado la ciclación radicalaria catalizada por titanoceno(III) a la síntesis de aureol, lo que refuerza la hipótesis de que con una elección

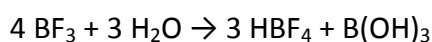
³¹ J. Justicia, J. E. Oltra, A. F. Barrero, A. Guadaño, A. González-Coloma and J. M. Cuerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.

adecuada del epoxipolipreno de partida, este método puede servir para la síntesis directa de terpenoides con diferentes tipos de esqueletos.

2.3.2 Reacciones de reordenamiento de compuestos con esqueleto de labdano con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Trifluoruro de boro

El trifluoruro de boro es un compuesto inorgánico de fórmula BF_3 . Es un gas incoloro tóxico que forma humos blancos al contacto con la humedad ambiental, hidrolizándose.



Es un ácido de Lewis muy útil y versátil el cual forma aductos con bases de Lewis tales como el anión fluoruro y los éteres. Forma aductos con el éter dietílico, ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), de baja toxicidad y menor hidrolización que el BF_3 . Es por ello, por lo que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se usa en los laboratorios de síntesis.

Empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en el reordenamiento de labdanos.

La transposición de labdanos promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conlleva una reacción de reordenamiento/ciclación con completa estereoselectividad y alto rendimiento. Hasta ahora esta reacción solo se ha llevado a cabo sobre sustratos que poseen un grupo OH en la posición 8³² (**5**) (Figura 7), doble enlace sobre la posición 4³³ (**2** Figura 7) o bien sobre epóxidos en posición 3¹ Δ^{5-10} (**7**) (Figura 7).

³² 1. George, J. H.; McArdle, M.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. Biomimetic rearrangements of simplified labdane diterpenoids. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6321-6330.

³³ A) Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929-6932. B) Nakatani, M.; Nakamura, M.; Suzuki, A.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2003**, 45-57. C) Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.;

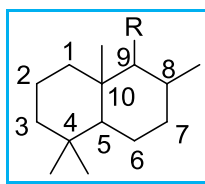


Figura 6. Esqueleto de labdano.

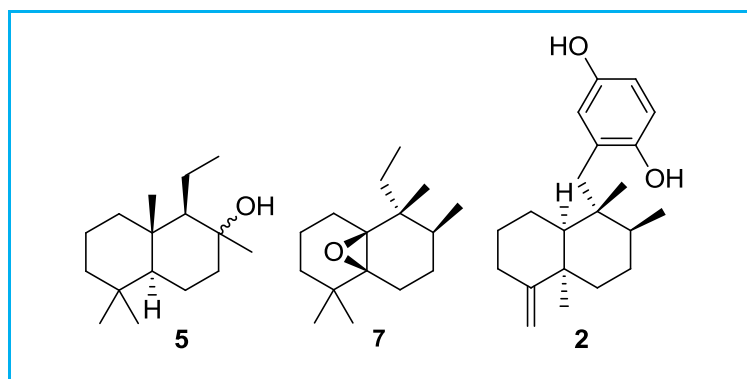
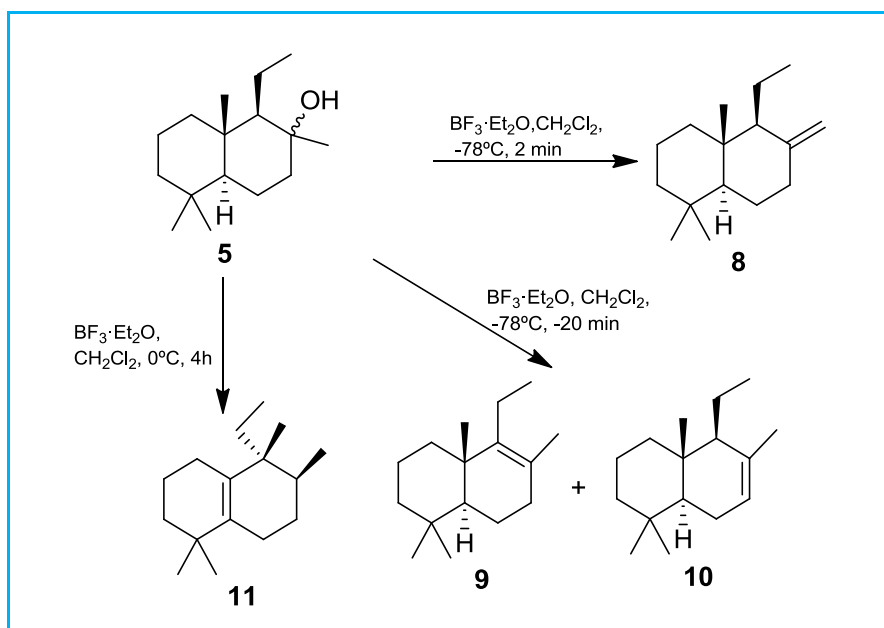


Figura 7. Sustratos reordenados con BF_3 .

En el esquema 9 se representa la reacción del labdano **5** tratado con $(\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O})$ en CH_2Cl_2 . En dicha reacción se prevé que el trifluoruro de boro forme un complejo con el grupo hidroxilo del derivado de labdano, generando así una carga parcial positiva en el C-8 o un completo carbocatión, el cual puede reordenar dando un esqueleto de clerodano tal y como se representa en el esquema 10.

Este reordenamiento, depende de la temperatura de reacción. Así al tratar el derivado alcohólico **5** de partida (esquema 9) con 5 eq de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 durante 2 minutos a -78°C , se obtuvo el producto **8**, el cual posee un doble enlace exocíclico en la posición C-8. Cuando el tiempo de reacción se aumenta a 20 minutos, se obtuvieron los productos **9**, **10** con doble enlace endocíclico.

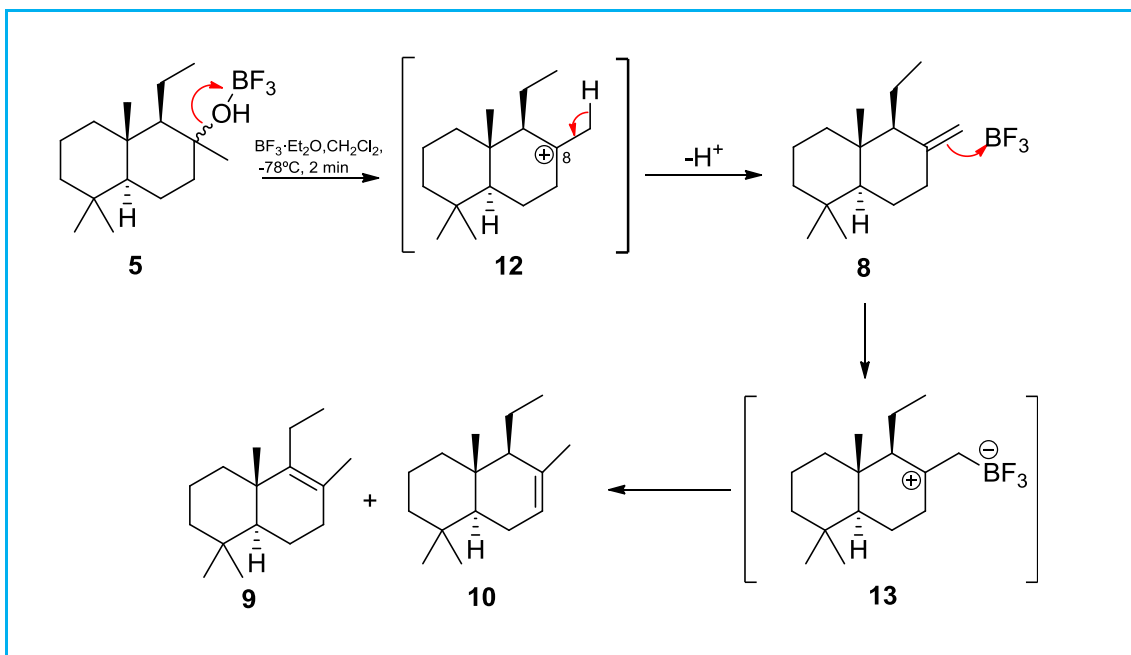
Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, 329-332. D) Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 829-837.



Esquema 9. Influencia de la temperatura en el reordenamiento del labdanos **5** mediado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

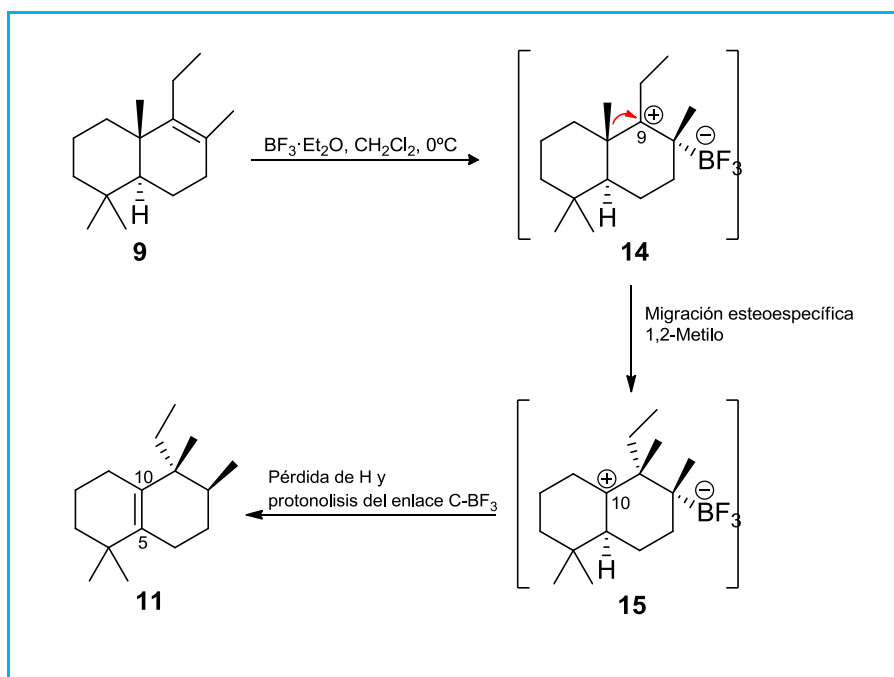
Por último, cuando los labdanos de partida se tratan con 5 eq de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 durante 4 horas a 0°C , se obtuvo un solo producto **11** con esqueleto tipo halimano (como único diastereoisómero).

El mecanismo propuesto para el reordenamiento de labdanos con BF_3 a -78°C se muestra en el esquema 10. Inicialmente, se forma un carbocatión terciario en la posición C-8, sufriendo la pérdida de un protón del grupo exo-metilo, dando así lugar al compuesto **8** con un doble enlace exocíclico, que puede ser obtenido cuando se detiene la reacción a los 2 min. El alqueno exocíclico obtenido puede reaccionar con otra molécula de BF_3 generando nuevamente un carbocatión en la posición C-8, el cual puede perder un protón dando un alqueno estable *tri-* o *tretra-*sustituido (**10**, **9**), quedando así el doble enlace endocíclico.



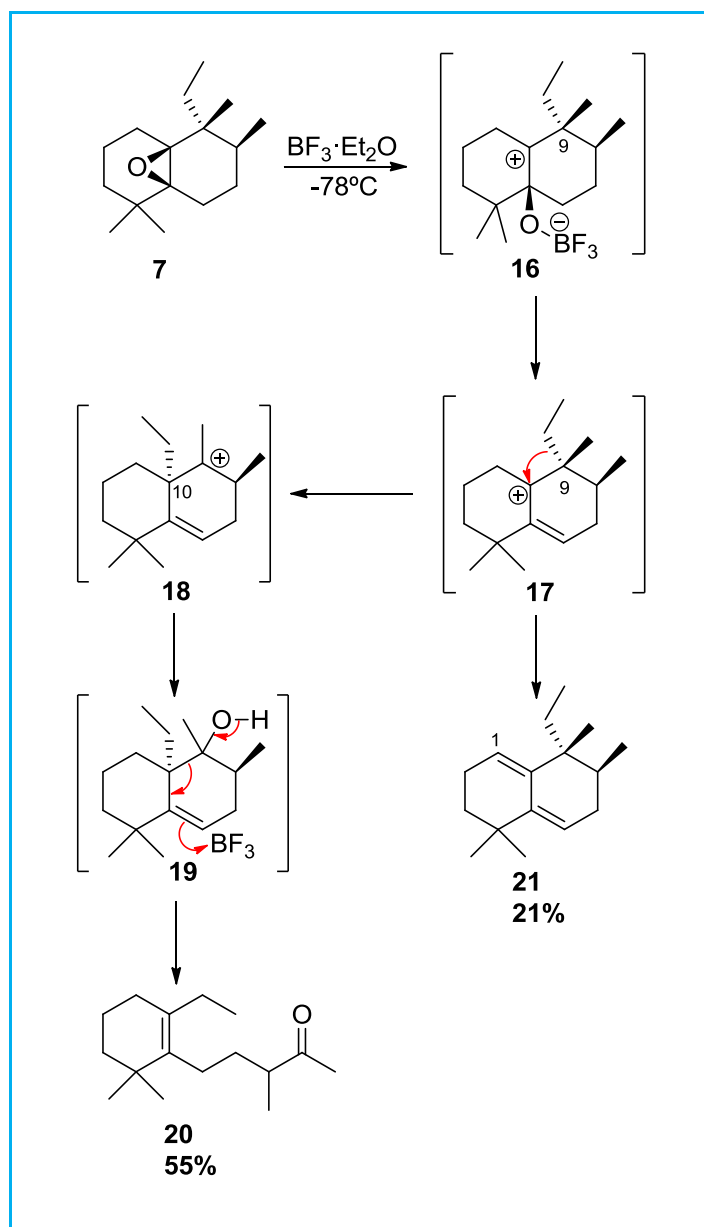
Esquema 10. Mecanismo de reordenamiento de **5** mediado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -78°C .

Al aumentar la temperatura, el alqueno tetrasustituido **9** puede dar reordenamientos en presencia de BF_3 , generando un carbocatión centrado en C-9 (**14**) (esquema 11). Esta especie puede experimentar una migración estereoespecífica 1,2 del metilo dando lugar a un carbocatión en C-10 (**15**), el cual puede perder un protón para formar un doble enlace $\Delta^{5,10}$ en el esqueleto de halimano.



Esquema 11. Mecanismo de reordenamiento a 0°C mediante BF_3 .

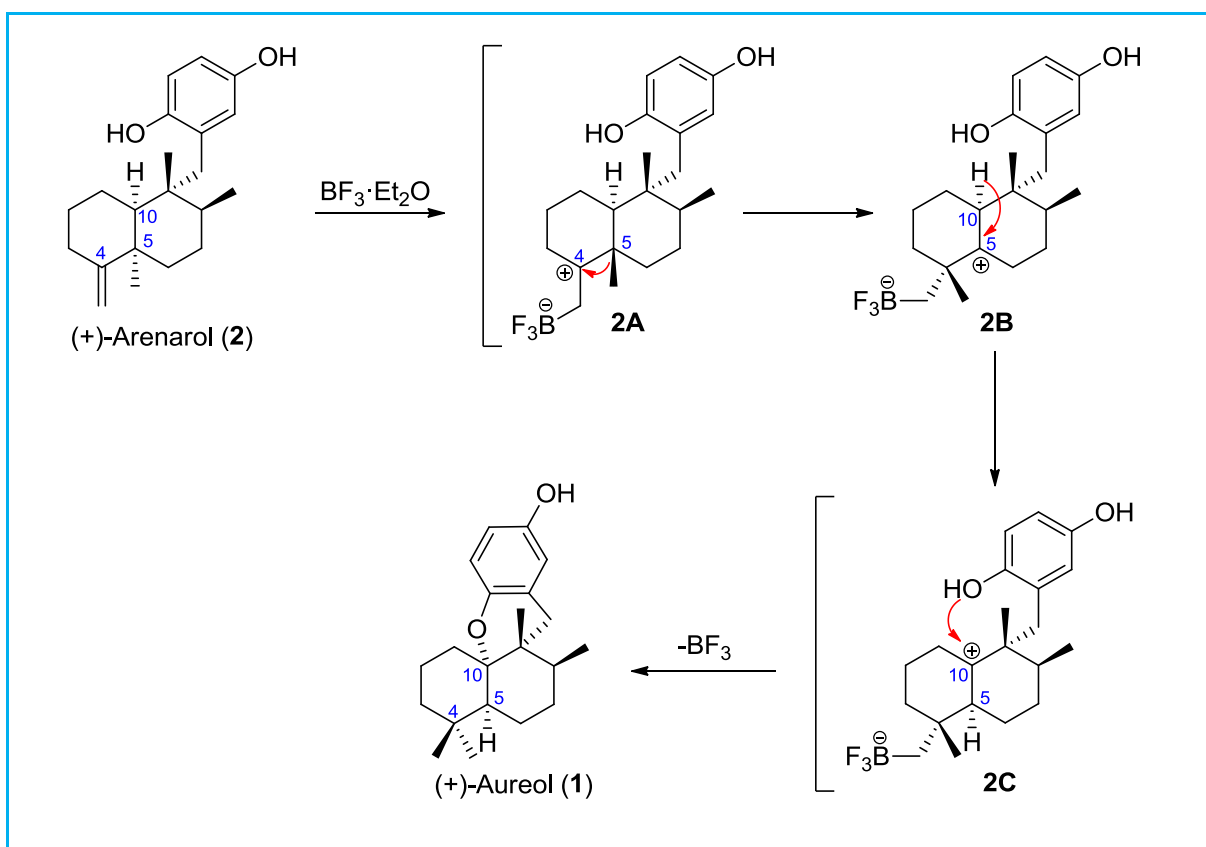
Una estrategia sintética similar se utilizó para intentar inducir la migración de uno de los grupos metilos de la posición C-4 hasta C-5, tratando por ello, el compuesto epoxidado **7** con BF_3 . Sin embargo, los únicos productos aislados fueron el ciclohexeno tetrasustituido **20** (55%) y el dieno **21** (21%) (Esquema 12). En este caso, el ataque del BF_3 al epóxido parece generar el carbocatión alílico en posición C-10 (**17**). Una migración-1,2 estereoespecífica del sustituyente etilo desde la posición C-9 hasta C-10 podría generar un carbocatión terciario (**18**), el cual puede reaccionar con una molécula de H_2O dando el alcohol terciario **19**. Además, el ácido de Lewis puede inducir una fragmentación en el compuesto dando el alqueno tetrasustituido **20**, siendo este el producto de reacción mayoritario. Alternativamente, la pérdida de un protón en posición C-1 da el dieno **21** como producto minoritario.



Esquema 12. Reordenamiento de labdanos epoxidados en posición $\Delta^{5,10}$ por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

El reordenamiento del esqueleto de labdano con doble enlace en C-4 en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se ha empleado exitosamente a la síntesis de (+)-aureol a partir de (+)-arenarol (esquema 13). En este caso, se parte de un doble enlace exocíclico en posición C-4. La reacción implica tres carbocationes terciarios como intermedios (**2A**, **2B**, **2C**). En primer lugar el BF_3 se coordina con el doble enlace exocíclico del

compuesto **2** en posición C-4 para dar el compuesto intermedio **2A**, el cual a través de una migración del metilo de la posición C-5 a C-4 nos deja el carbocatión en la posición C-5 (**2B**). El intermedio **2B** sufre una migración 1,2 del hidrógeno de la posición C-10 a la posición C-5, quedando el carbocatión en la posición C-10 (**2C**). Este carbocatión es atrapado por el grupo hidroxilo del anillo aromático produciendo una ciclación, y formando así el anillo C de aureol.



Esquema 13. Síntesis de (+)-aureol por reordenamiento de (+)-arenarol con BF_3 .

En este trabajo se ha llevado a cabo el reordenamiento de un doble enlace exocíclico en la posición C-8 de un esqueleto de labdano con BF_3 para la síntesis de aureol, el cual hasta ahora no había sido observado y que será explicado con detalle en el apartado de resultados y discusión.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Las interesantes propiedades biológicas que presenta el meroterpeno aureol, así como la ausencia en bibliografía de procedimientos sintéticos eficientes y respetuosos con el medio ambiente, han hecho de aureol nuestra molécula objetivo de este Trabajo Fin de Máster.

El objetivo a desarrollar en este trabajo de investigación es.

- Desarrollar una secuencia sintética eficiente, sostenible y respetuosa con el medio ambiente de aureol.

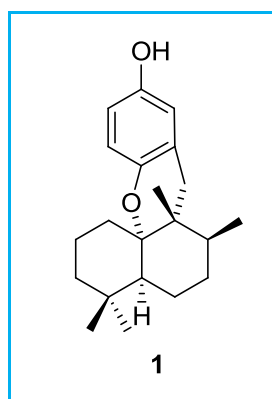
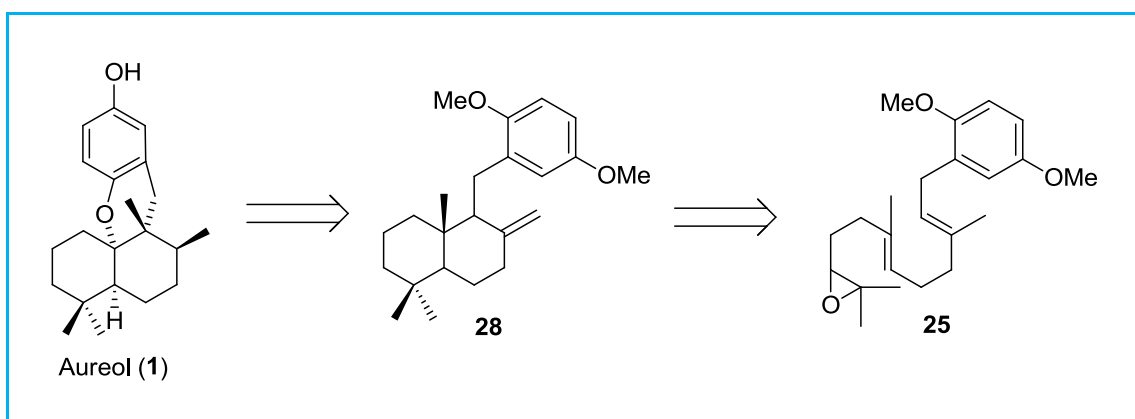


Figura 8. Estructura química de aureol (1).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

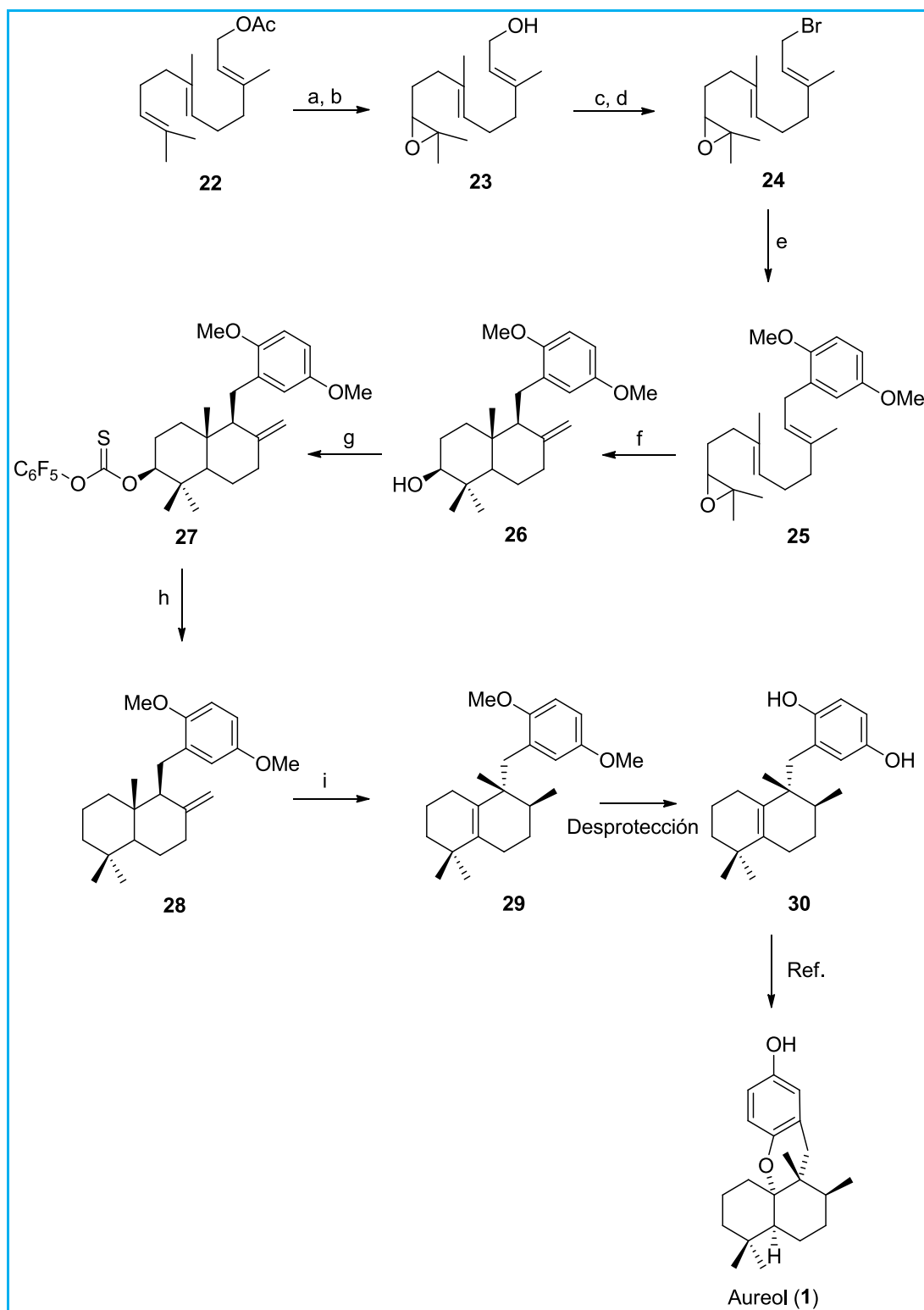
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se comentarán los resultados y la discusión de la secuencia sintética desarrollada para aureol. En el siguiente esquema retrosintético (esquema 14), se indican las etapas clave utilizadas en la síntesis de aureol. La primera etapa clave, consiste en una ciclación diastereoselectiva del epoxipolieno **25** catalizada por Cp_2TiCl . La segunda etapa clave, consiste en una transposición-migración de hidruro y metilo al tratar el derivado **28** en medio ácido para generar un derivado con doble enlace tetrasustituido indispensable para finalizar la síntesis de aureol.



Esquema 14. Esquema retrosintético para la síntesis de Aureol.

En el siguiente esquema (esquema 15) se presenta el análisis sintético utilizado en la síntesis de aureol.

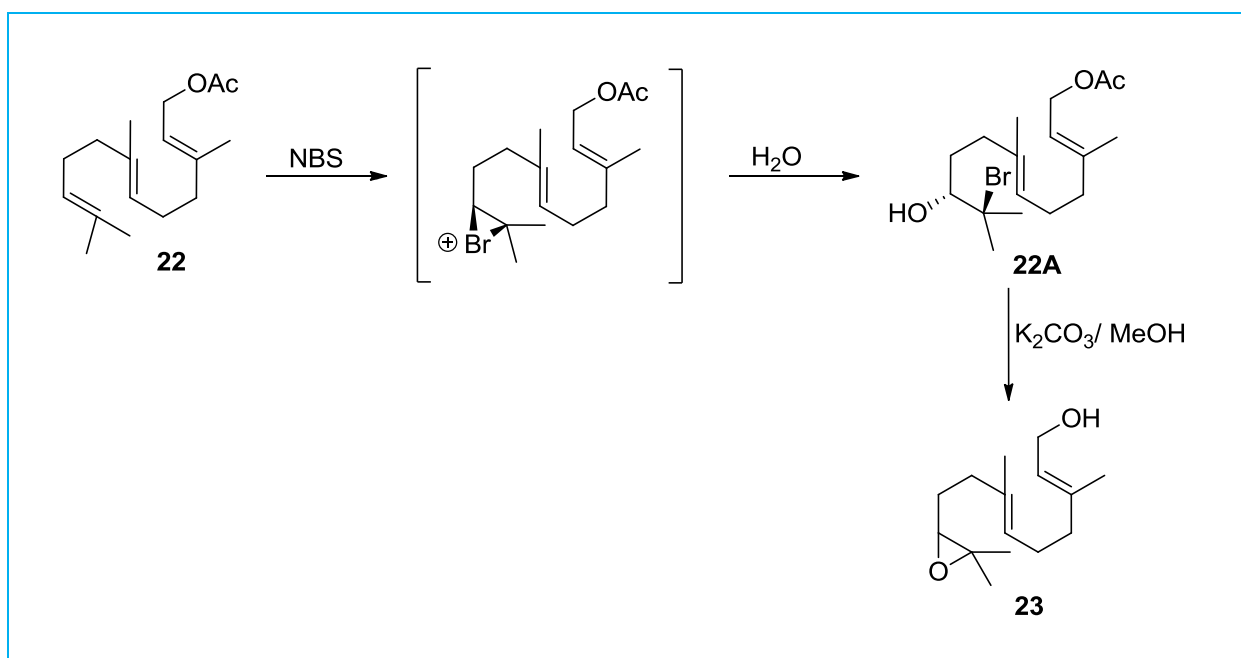


Esquema 15. Aproximación sintética de aureol. a) NBS, THF/H₂O, 0°C; b) K₂CO₃, MeOH; c) Et₃N, MsCl, THF, -40°C; d) LiBr, 0°C; e) Li₂CuCl₄, C₈H₉O₂MgBr, THF, 0°C; f) Cp₂TiCl₂, Mn, Colidina, Cl-TMS, THF, Ar, rt; g) DMAP, C₆F₅OC(S)Cl, CH₂Cl₂; h) AIBN, *n*-Bu₃SnH, benceno; i) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -50°C → 5 °C; Ref. Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710-4713.

Pasamos a comentar y discutir cada una de las reacciones desarrolladas en el esquema sintético anteriormente presentado.

Ⓞ Síntesis del epoxipolieno **23**.

La primera etapa de reacción requiere una epoxidación regioselectiva del acetato de *trans-trans*-farnesilo. Esta epoxidación se llevó a cabo en dos pasos: en el primero se trató **22** con *n*-bromosuccinimida (NBS) en una mezcla de THF/H₂O, para formar un ión bromonio que se abre en medio acuoso en un proceso estereoselectivo en el que el bromo y el grupo hidroxilo quedan en posición *trans* (esquema 16). A continuación, en un segundo paso el tratamiento de **22A** en medio básico (K₂CO₃/MeOH) permite la síntesis del epóxido **23**, mediante una sustitución nucleofílica intramolecular del alcóxido generado sobre el carbono halogenado, tal y como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 16. Epoxidación de **22** con NBS.

Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el compuesto **23** con un rendimiento del 78%.

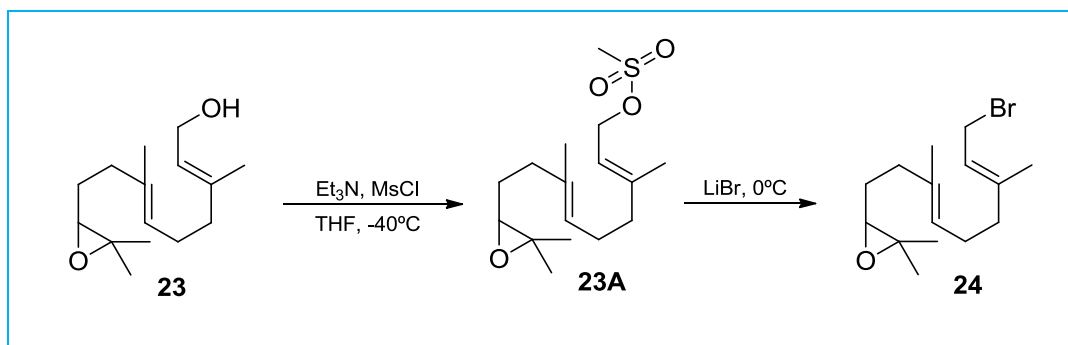
Cabe destacar que la epoxidación es altamente regioselectiva hacia el doble enlace que se encuentra en posición C10-C11 frente a los dobles enlaces en posición C2-C3 y C6-C7 ya que el primero se encuentra desactivado por la presencia del grupo acetilo y el segundo es más inaccesible por cuestiones de impedimento estérico.

Durante el tratamiento del producto **22A** con carbonato potásico se produce la desprotección del alcohol en posición **22** el cual se encontraba como acetato quedando ahora el alcohol libre.

Espectroscópicamente hay que destacar la presencia en ^1H RMN de **23** de un triplete a 2.66 ppm correspondiente al protón del carbono epoxidado.

🔗 Síntesis del bromuro alílico **24**

La bromación de **23** se llevó a cabo en dos etapas de reacción. En la primera, se añade trietilamina (Et_3N) y cloruro de mesilo (MsCl) a una disolución de **23** en THF a baja temperatura dando lugar al intermedio **23A**, el derivado mesilado del alcohol **23**. A continuación la disolución se llevó a 0°C y se adiciona bromuro de litio (LiBr) produciendo la sustitución nucleofílica del grupo metanosulfonato por bromo, dando lugar al producto deseado **24**, (esquema 17). Bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto **24** de forma cuantitativa.



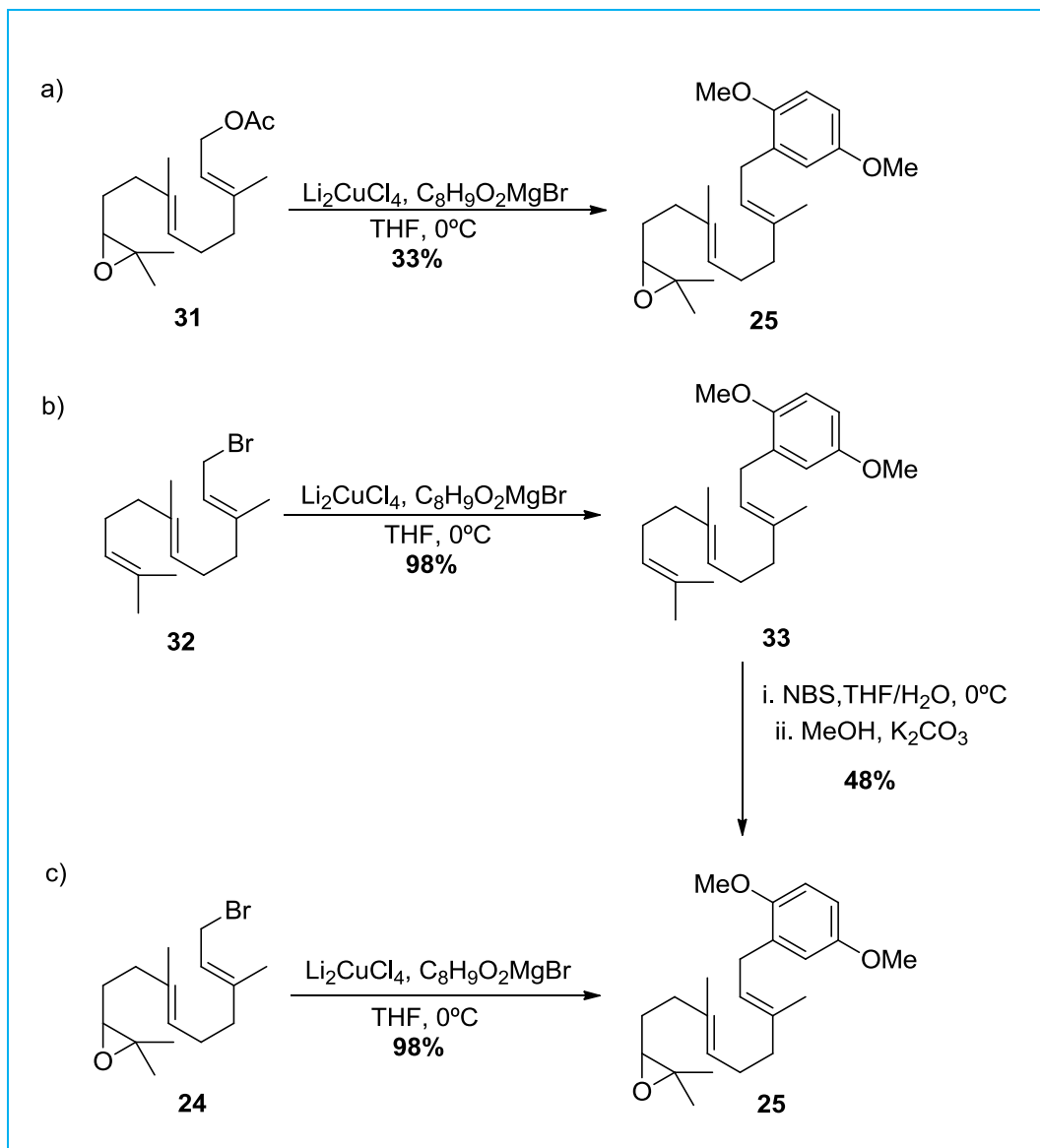
Esquema 17. Síntesis del derivado halogenado **24**.

La presencia del bromo en la estructura química de **24**, se observó mediante un cambio del desplazamiento químico de los protones del carbono en posición 1, pasando de 4.10 a 4.02 ppm.

© Síntesis del epoxipolieno **25**

La optimización de la síntesis de **25** requirió la realización de 3 estrategias sintéticas. En la primera de ellas (parte a del esquema 18) el compuesto **31** se trató con tetracloruro de cobre y litio (Li_2CuCl_4) y el reactivo de Grignard (bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio) en tetrahidrofurano (THF). Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el compuesto **25** con un bajo rendimiento (33%). En la segunda estrategia sintética (parte b del esquema 18) se trató el bromuro de farnesilo **32** con Li_2CuCl_4 y el reactivo de Grignard (bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio) en THF, dando el compuesto **33** con un rendimiento del 98%. El posterior tratamiento de **33** con las condiciones de reacción de epoxidación comentadas anteriormente generó el compuesto **25** con un rendimiento del 48%. En una tercera estrategia sintética (parte c del esquema 18) se trató el compuesto **24** con Li_2CuCl_4 y bromuro de 2,5-

dimetoxifenilmagnesio obteniendo con un excelente rendimiento del 98% el producto deseado.

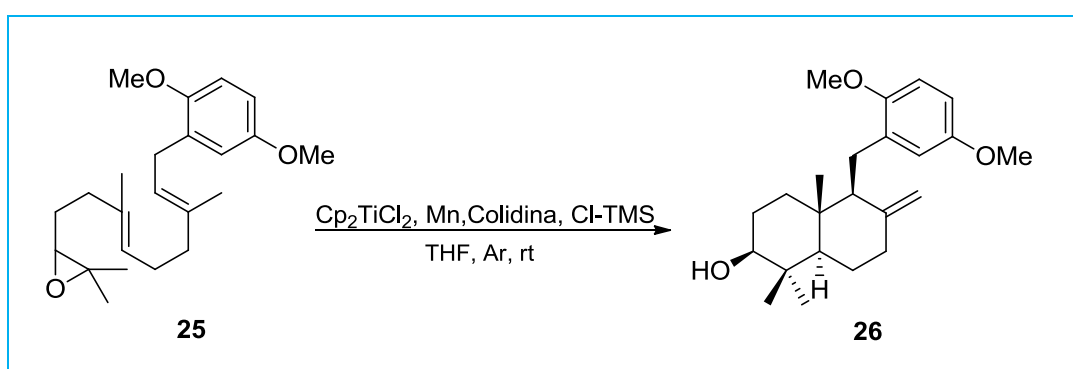


Esquema 18. Estrategias sintéticas empleadas para la síntesis de **25**.

En el espectro de ¹H RMN de **25** hay que destacar la presencia de un doblete a 3.29 ppm correspondiente al protón sobre el carbono 10 así como la presencia de un triplete a 2.68 ppm correspondiente a los protones del carbono epoxidado.

© Síntesis del biciclo 26

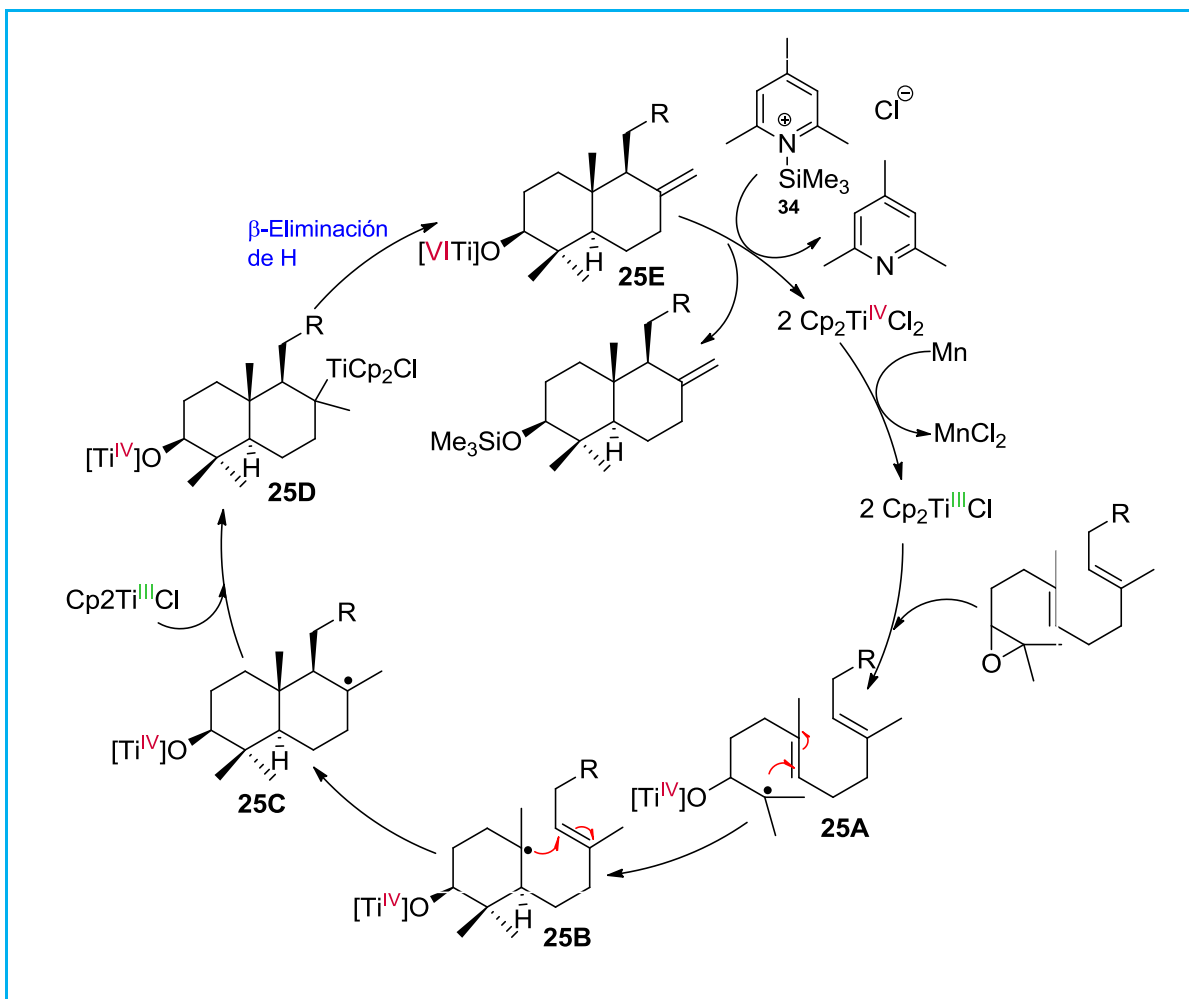
La síntesis de **26** se llevo a cabo a través de una ciclación radicalaria en cascada de **25** catalizada por el complejo de titanio Cp_2TiCl , empleando la mezcla Me_3SiCl /colidina como agente regenerador de Cp_2TiCl_2 .³⁴ Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el compuesto **26** con un 51% de rendimiento.



Esquema 19. Síntesis de **26**.

En el esquema 20 se muestra una propuesta mecanística de la reacción comentada. La especie activa $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ puede ser generada fácilmente *in situ* por simple agitación de $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$ con Mn en polvo en THF. El $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ produce la apertura radicalaria del epóxido generando el intermedio de reacción **25A**, el cual genera **25B** y este a su vez evoluciona hacia el radical **25C**. A continuación, el radical **25C** es atrapado por una segunda especie de $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ y se genera el alquiltitanio (**25D**), que experimenta una β -eliminación de hidrógeno y se genera el intermedio de reacción **25E** y $\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{H})$. Por último, el Cp_2TiCl_2 se regenera con el compuesto **34**, formado por la combinación de 2,4,6-trimetilcolidina y Me_3SiCl .

³⁴ Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J.M.; Oltra, J.E. *Organic letters*, **2003**, *5*, 1935-1938.

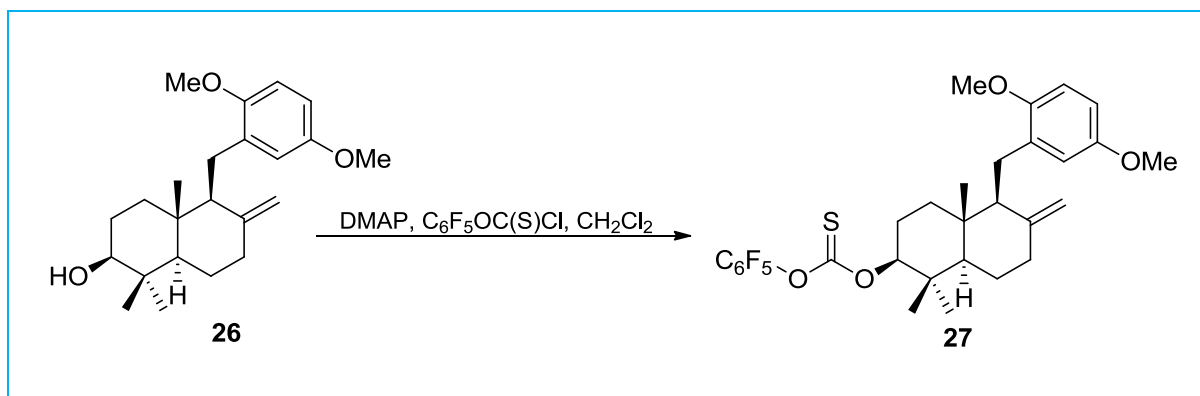


Esquema 20. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclación radicalaria de **25** con cantidades subestequiométricas de Cp_2TiCl .

En el espectro de 1H RMN de **26** se observan dos singletes anchos a 4.76 y 4.63 ppm para las señales correspondientes a los protones del doble enlace exocíclico.

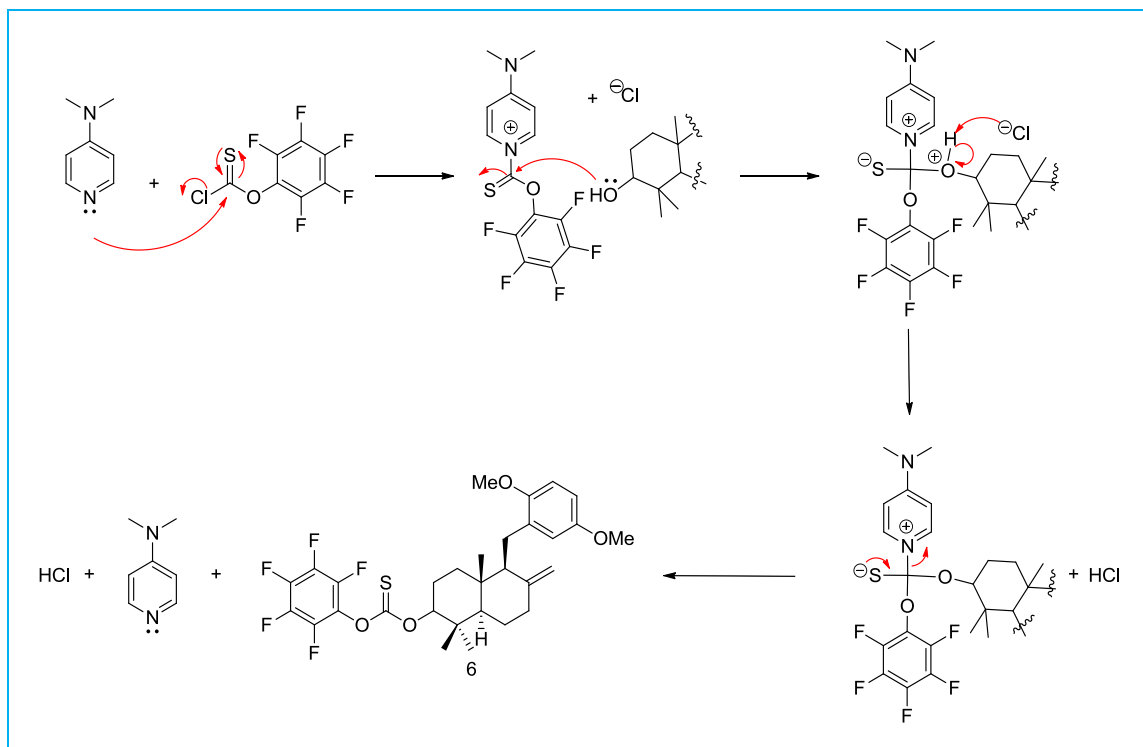
© Síntesis del xantato 27

La síntesis de **27** se llevó a cabo mediante el tratamiento de **26** con pentafluorofenil clorotionoformiato en medio básico (DMAP) obteniendo el producto **27** de forma cuantitativa (esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del xantato **27**.

Se trata de una reacción de adición-eliminación, cuyo mecanismo se muestra en el esquema 22.

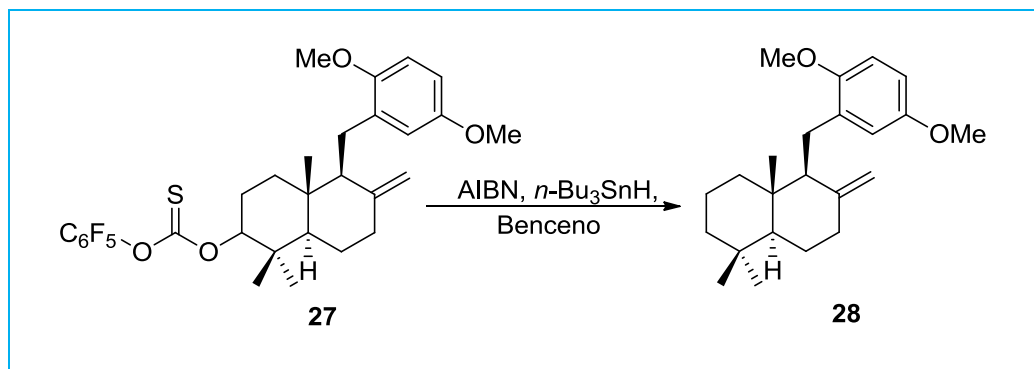


Esquema 22. Mecanismo para la síntesis de **27**.

En el espectro de ^1H RMN de **27** hay que destacar la presencia de un doble doblete a 5.03 ppm correspondiente al hidrogeno del carbono 3, el cual se encuentra muy desapantallado debido a la presencia del grupo xantato.

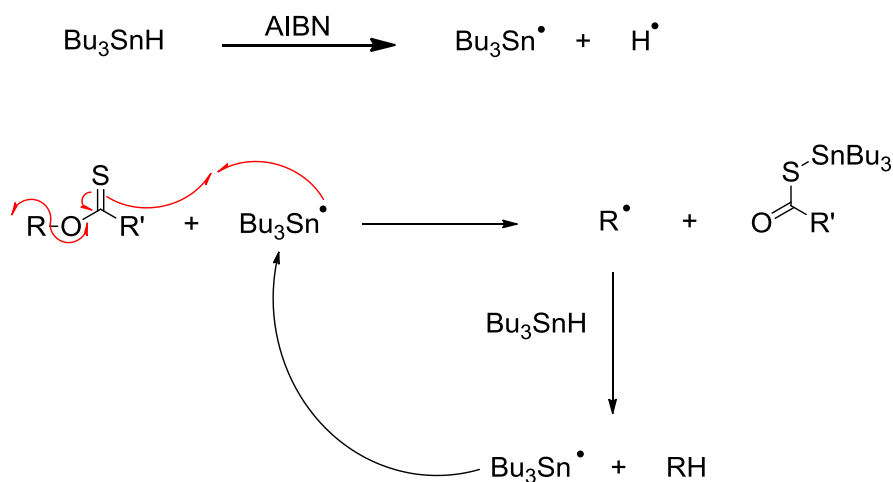
🔗 Síntesis del derivado exocíclico **28**

La síntesis de **28** se llevó a cabo empleando las condiciones de reacción descritas por Barton-McCombie. Se trató el compuesto **27** con hidruro de tri-*n*-butilestaño, y el iniciador de radicales azobisisobutironitrilo (AIBN), a reflujo de benceno, obteniendo el compuesto desoxigenado **28** con un rendimiento del 86%.



Esquema 23. Síntesis de 28.

El mecanismo de esta reacción consiste en un paso de iniciación catalítica vía radical y otro propagación. El azobisisobutironitrilo (AIBN) produce una descomposición radicalaria del hidruro de tributilestaño. El radical tributilestaño abstrae el grupo xantato de **27**, obteniéndose un radical alquilo y el xantato de tributilestaño. El radical alquilo formado abstrae a su vez un átomo de hidrógeno de una molécula nueva de hidruro de tributilestaño, formando el producto deseado (**28**) y un nuevo radical de tributilestaño disponible para la propagación.

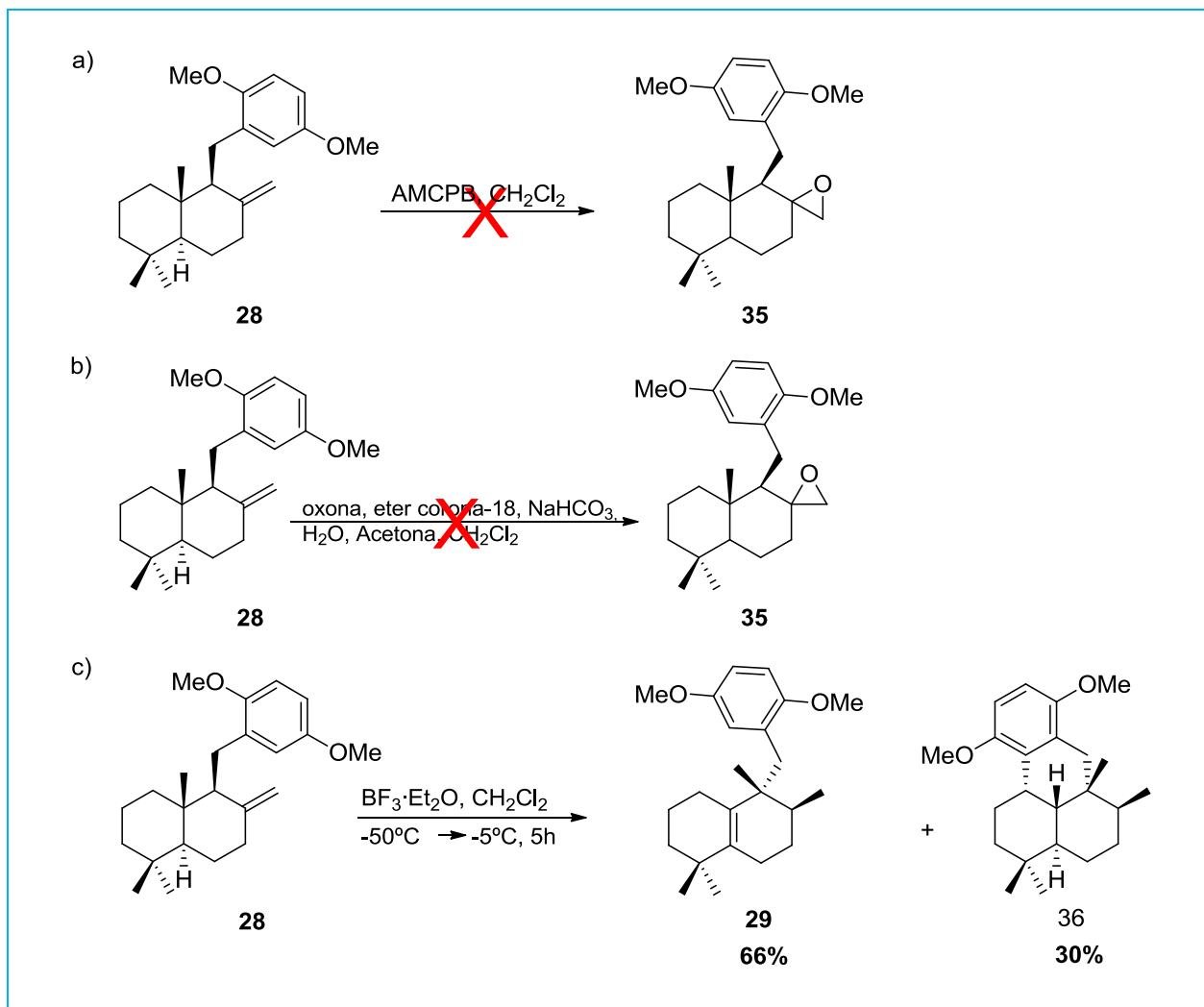


Esquema 24. Mecanismo de reacción para la síntesis de 28.

En el espectro de ^1H RMN de **28** se observa que ha desaparecido la señal correspondiente al carbono oxigenado de C-3. Se observa también la presencia de dos singletes anchos a 4.87 y 4.79 ppm correspondientes a los protones del doble enlace exocíclico.

🕒 Síntesis de la olefina tetrasustituida **29**

La preparación del compuesto **29**, clave en la síntesis de aureol, requirió la realización de diferentes reacciones, bajo diferentes condiciones de reacción. En el esquema 25 se muestran las estrategias sintéticas desarrolladas.



Esquema 25. Estrategias para la síntesis de **29**.

En las dos primeras estrategias sintéticas (esquema 25 a y b) se intentó obtener un derivado epoxidado cuya apertura con LiAlH_4 generaría un alcohol terciario, cuyo posterior tratamiento en medio ácido generaría un carbocatión terciario, a partir del cual se produciría un reordenamiento de hidruro-metilo para formar el intermedio de reacción clave (**29**). Esta hipótesis se ha descrito en bibliografía con sustratos

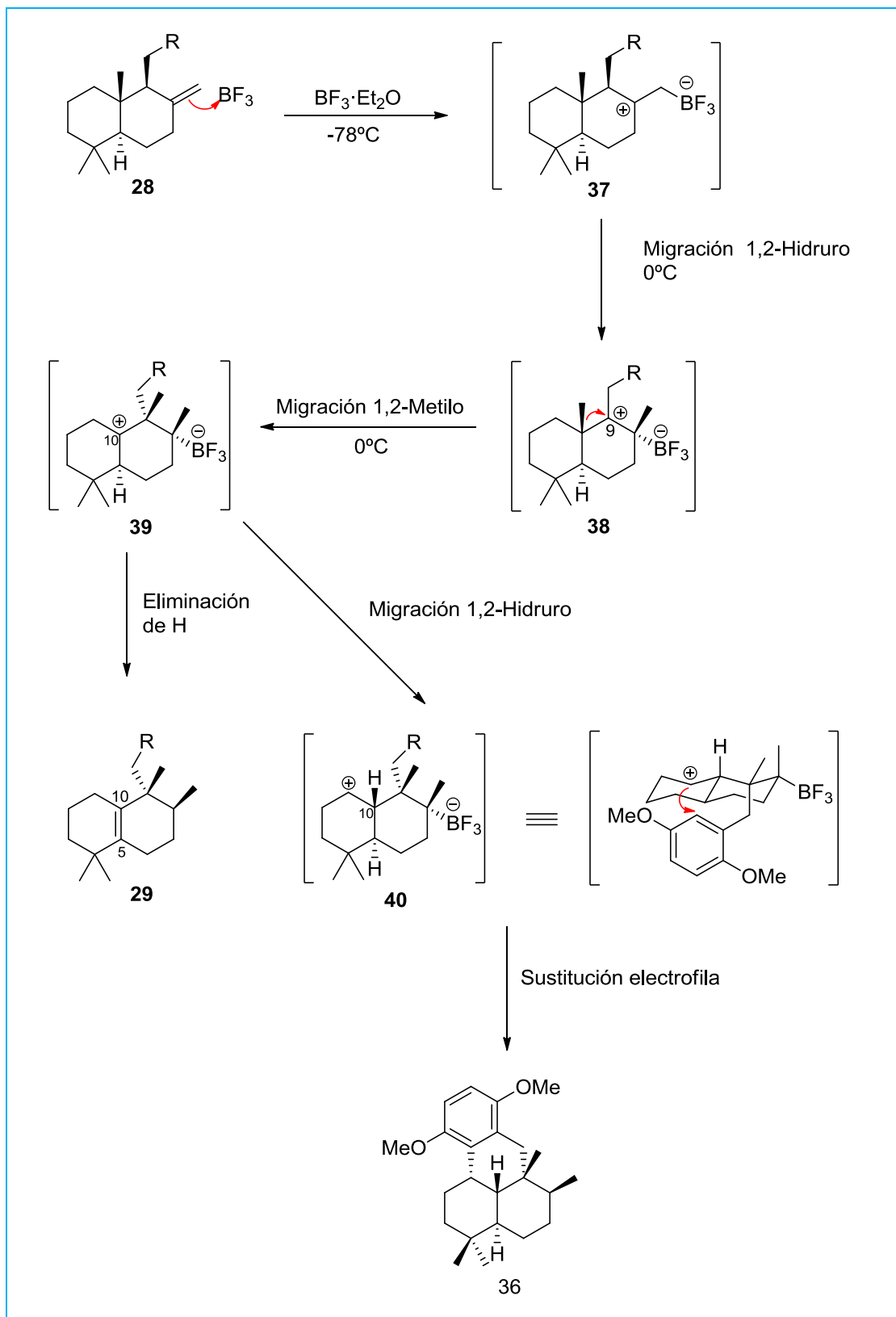
similares.³⁵ Sin embargo, a pesar de los diferentes ensayos realizados no se consiguió epoxidar el doble enlace exocíclico.

Con estos resultados experimentales, decidimos generar directamente el carbocatión terciario a partir del doble enlace exocíclico de **28**, empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a baja temperatura. Bajo estas nuevas condiciones de reacción se consiguió sintetizar con buenos rendimientos de reacción el compuesto **29** (66%). Además, se obtuvo un compuesto secundario **36** con un rendimiento del 30%, derivado de la sustitución electrofílica aromática del intermedio carbocatiónico **39** sobre el anillo de benceno (esquema 26). La estereoquímica del compuesto **36** ha sido asignada tentativamente, en base a la conformación establecida por el intermedio de reacción **40**.

En el espectro de ^1H RMN de **29** se observan 4 señales correspondientes a los cuatro metilos que posee la molécula, tres singletes a 1.02, 0.99 y 0.93 ppm, y un doblete a 0.79 ppm correspondiente al metilo sobre el carbono en posición 8. Además en el espectro de ^{13}C RMN aparecen 2 señales de carbono cuaternario a 132.6 y 129.6 ppm correspondientes a los carbonos del doble enlace tetrasustituido.

Espectroscópicamente el derivado secundario **36**, se caracteriza por la presencia en ^1H RMN de un sistema AB en la zona aromática, a 6.67 y 6.65 ppm y con una constante de acoplamiento de 9 Hz. Esta señal es indicativa de la posición de sustitución en el anillo aromático. En el espectro de ^{13}C RMN y DEPT-135 se observa la presencia de 5 señales correspondientes a carbonos metilénicos, lo que indica que la sustitución electrofílica del anillo aromático tiene lugar a través de C-1.

³⁵ Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710-4713.

Esquema 26. Reordenamiento de **28** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Hay que indicar que no se ha descrito en bibliografía el reordenamiento del esqueleto de labdano en medio ácido de Lewis a partir de compuestos con doble enlace exocíclico sobre el carbono C-8. Estos resultados abren una nueva vía, eficiente, para la síntesis de labdanos con doble enlace tetrasustituido en la posición $\Delta^{5,10}$ a partir de labdanos con doble enlace exocíclico en la posición C-8. El mecanismo propuesto para este reordenamiento se muestra en el esquema 26. Inicialmente la coordinación del BF_3 al doble enlace exocíclico genera el carbocatión terciario (**37**), que al aumentar la temperatura puede experimentar una migración diastereoselectiva 1,2 de hidruro generando el intermedio carbocatiónico **38**. Este intermedio, a su vez experimenta una migración 1,2 de metilo, también con retención de la configuración, generando el intermedio carbocatiónico **39**, el cual puede evolucionar hacia el compuesto deseado **29** o bien promover una sustitución electrofílica sobre el anillo aromático activado generando el compuesto secundario **36**.

Consideramos, que la presencia en la molécula de un anillo aromático no activado en la molécula debe de minimizar la presencia de compuesto secundario generado por ataque del carbocatión terciario sobre el anillo aromático.

En la actualidad estamos ensayando la desprotección de los grupos O-Me del anillo aromático para finalizar la síntesis de aureol. Con los grupos hidroxilo libres, se completa la síntesis formal de aureol, empleando la ciclación carbocatiónica desarrollada por Jonathan H. George.³⁶

³⁶ Kuan, K. K. W.; Pepper, H. P.; Bloch, W. M.; George, J. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710-4713.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Técnicas experimentales

5.1.1 Instrumentación

■ Espectros de ^1H RMN

Los espectros se realizaron en un espectrómetro VARIANT 500L900 (500 MHz), utilizando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), m (multiplete).

■ Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 500L900 (126 MHz) usando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con la secuencia de pulsos DEPT.

■ Espectros de masas

Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro AutoSpec-Q VG-Analytical (HRMS), utilizando la técnica de electrospray (ESI) o la espectrometría de masas por nano-desorción/ionización asistida por láser (NALDI), espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo rápido de átomos (HRFABMS).

5.1.2 Cromatografía

■ Disolventes

Los eluyentes usados, tanto hexano como AcOEt, son comerciales con calidad GPR RECTAPUR.

■ Cromatografía en capa fina (CCF ó TLC).

Para la cromatografía en capa fina, se utilizan placas MERCK DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) visualizando las manchas por exposición a luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRON A/70) y/o por inmersión en una disolución del revelador de seebach con posterior revelado por calentamiento.

■ Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo, siempre que no se indique lo contrario, mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.040 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI.

El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía *flash*.³⁷ El producto se disuelve en el mínimo volumen posible de CH₂Cl₂ y se soporta sobre gel de sílice. Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. El curso de la separación se sigue mediante cromatografía en capa fina (CCF).

5.1.3 Reactivos y disolventes

Todos los reactivos han sido adquiridos de distribuidores comerciales y se han usado sin purificación previa.

³⁷ W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

El disolvente anhidro utilizado, THF, se preparó siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.³⁸

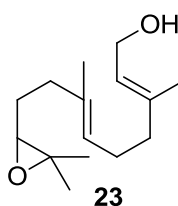
5.1.4 Reacciones en atmósfera inerte

Las reacciones que han sido realizadas bajo atmósfera de Ar y disolventes secos y anhidros están indicadas en cada uno de los casos. Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en estas reacciones se desoxigenan haciendo vacío y rellenando el matraz de Ar alternativamente (1 minuto x 2 veces) y, posteriormente dejando pasar y/o burbujeando una corriente de Ar durante aproximadamente 15 minutos. Las reacciones se llevan a cabo bajo presión positiva de argón hasta su finalización.

5.2. Síntesis y descripción experimental



Síntesis del epoxipolieno 23



En un matraz de fondo redondo de 500mL se disuelve **22** (1 g, 3.78 mmol) en una mezcla de THF/H₂O (200/40 mL), la disolución se enfría a 0°C, alcanzada esta temperatura se añade *n*-bromosuccinimida (NBS) (770 mg, 4.35 mmol). La

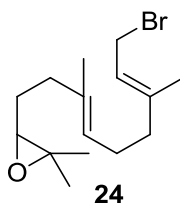
³⁸ M. Casey, J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry*; Chapman and Hall, New York, **1990**.

disolución se agita durante 35 minutos. La reacción se sigue por CCF. Se evapora el THF y se diluye con dietil éter. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor.

El crudo resultante se disuelve en metanol y se añaden 3.69 g de bicarbonato potásico (K_2CO_3). La mezcla se agita durante 20 min a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en el rotavapor, se disuelve el compuesto en dietil éter y se lava con salmuera. Por último se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt, 9:1), obteniendo el compuesto **23** con un rendimiento del 78%.

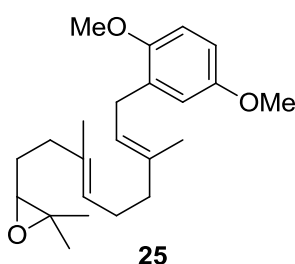


Síntesis del bromuro alílico 24



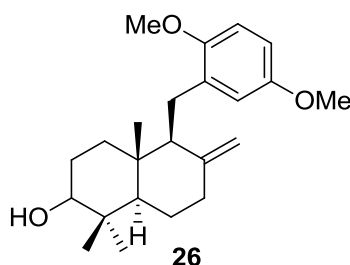
A una disolución en atmósfera inerte del epóxido **23** (3.3 g, 13.86 mmol) en 86 mL de tetrahidrofurano (THF) se le añade trietilamina (4 mL) y se enfría a -40°C , una vez alcanzada dicha temperatura se añade cloruro de mesilo (1.4 mL, 18.31 mmol). La disolución se agita durante 45 minutos. A continuación la mezcla se lleva a 0°C y se le añade una disolución de bromuro de litio (6g, 69,35 mmol) en 30 mL de THF. La disolución se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se evapora el THF, la fase orgánica se disuelve en hexano (3x20mL), se lava con salmuera y se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor, obteniendo el compuesto **24** con un rendimiento del >99%.

 **Síntesis del epoxipolieno 25**



A un matraz de 50 mL de fondo redondo que contiene **24** (1 g, 3.32 mmol), en atmósfera inerte, se le añade THF (30 mL) y se enfría a 0°C. Una vez alcanzada esta temperatura se le añade tetraclorocuprato (II) de litio (Li₂CuCl₄) (3.33 mL, 0.33 mmol) disuelto en THF. A continuación, se adiciona gota a gota el bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (8 mL, 4mmol), teniendo la precaución que la temperatura no supere los 0°C. Se evapora el THF, y se disuelve en dietil éter, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NH₄Cl. A continuación, se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 9:1), obteniendo el compuesto **25** con un rendimiento del 98%.

 **Síntesis del biciclo 26**

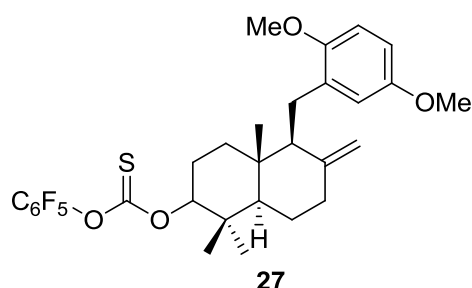


En un matraz de 100 mL de fondo redondo se añade una mezcla del catalizador comercial Cp₂TiCl₂ (69.2 mg, 0.2 mmol) y Mn en polvo (612.64 mg, 8 mmol). En

atmósfera inerte se añade THF seco y desoxigenado (30 mL). La suspensión se agitada a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde granate hasta verde-lima (aproximadamente 15 min). A continuación, se añade una mezcla de colidina (1.185 g, 9.8 mmol) y Cl-TMS (608.16 mg, 5.6 mmol) disuelta en THF. Seguidamente se añade gota a gota una disolución del sustrato **25** (500 mg, 1.4 mmol) en 2 mL de THF. La reacción se sigue mediante CCF. Transcurridas 3 horas, el disolvente se elimina en el rotavapor, el residuo resultante se disuelve en dietil éter (15 mL) y se lava con una disolución saturada de HCl 2N (10 mL x 3). La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 9:1), obteniendo el compuesto **26** con un rendimiento del 51%.



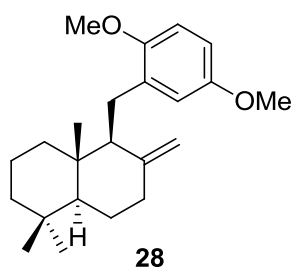
Síntesis del xantato 27



En un matraz de 100 mL se disuelve **26** (1.5 g, 4.18 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (42 mL), bajo atmósfera inerte, la disolución se enfría a 0°C. A continuación se añade dimetilaminopiridina (DMAP) (1.53 g, 12.51 mmol), seguido de pentafluorofenil clorotioformiato (C₆F₅OC(S)Cl) (2 g, 7.63 mmol), transcurridos 5 minutos se retira el baño de hielo, y se deja a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. Por último, el disolvente se elimina en rotavapor, el residuo resultante se disuelve en dietil éter (15 mL) y se lava con una disolución de salmuera. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica

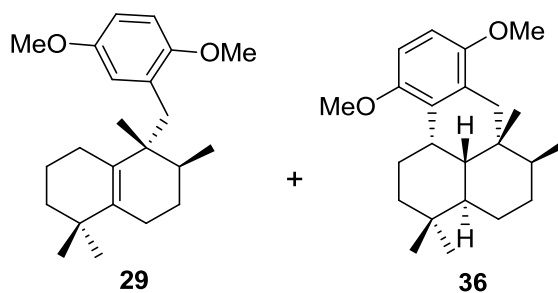
mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 9:1), obteniendo **27** de forma cuantitativa.

 **Síntesis del derivado exocíclico 28**



Un matraz de dos bocas de fondo redondo de 50 mL , bajo atmósfera inerte, cargado con benceno (20 mL) e hidruro de tri-*n*-butilestaño (2 mL, 7.68 mmol) se calienta a reflujo (85°C). Una vez alcanzada la temperatura de reflujo se añade el sustrato **27** (1.5 g, 2.56 mmol) disuelto en 1.5 mL de benceno. Por último se añade azobisisobutironitrilo (AIBN) (85 mg, 0.512 mmol). Transcurridos 40 minutos se para la reacción y se elimina el disolvente en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía en columna (Hexano: AcOEt 98:2), obteniendo **28** con un rendimiento del 86%.

 **Síntesis de la olefina tetrasustituida 29 y el derivado 36**



A un matraz de 50 mL, bajo atmósfera inerte, se le añade el sustrato **28** (150 mg, 0.45 mmol) disuelto en diclorometano (45 mL). La disolución se enfría a -50°C y se le añade trifluoruro de boro (0.3 mL, 2.25 mmol). A continuación la disolución se calienta gradualmente hasta -5°C . Transcurridas 5 horas se detiene la reacción y se evapora el disolvente, el producto se disuelve en éter y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano), obteniendo el compuesto **29** con un rendimiento del 66% y un producto secundario **36** con un rendimiento del 30%.

5.3. Descripción espectroscópica de los productos obtenidos

Los compuestos fueron aislados como muestras puras. Las señales observadas en los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H NMR) y de carbono 13 (^{13}C NMR), así como el pico molecular observado en el espectro de masas de alta resolución (HRMS) y las señales más significativas de la espectroscopia de infrarrojo (IR) se detallan a continuación.

- **Compuesto 23:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.15-1.99 (m, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.8, 134.1, 124.4, 123.6, 64.0, 59.0, 58.3, 39.2, 36.1, 27.1, 26.0, 24.7, 18.6, 16.1, 15.8; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ [M^+NH_4^+]: 256.2277, encontrado: 256.2271. IR (película) 3419, 2962, 2925, 2859, 1448, 1403, 1379, 1250 cm^{-1}

- ❁ **Compuesto 24:** ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ : 5.53 (dt, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 7H), 1.73 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ : 143.5, 134.8, 124.0, 120.7, 64.2, 58.4, 39.5, 36.4, 29.7, 27.5, 26.1, 25.0, 18.8, 16.1, 16.0; IR (película): 2961, 2925, 1449, 1378 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrO}$ $[\text{M}]^+$: 301.1221; encontrada: 301.0701.
- ❁ **Compuesto 25:** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.77-6.64 (m, 3H), 5.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.25-2.00 (m, 8H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.8 (C), 151.9 (C), 136.5 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 131.6 (C), 125.0 (CH), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 116.3 (CH), 111.3 (CH), 110.6 (CH), 64.6 (CH), 58.5 (C), 56.2 (CH₃), 55.8 (CH₃), 39.9 (CH₂), 36.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.1 (CH₃), 22.7 (CH₃), 18.9 (CH₃), 16.3 (CH₃), (algunas señales no fueron observadas); HRFABMS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ m/z : 381.2405, encontrada m/z : 381.2406.
- ❁ **Compuesto 26:** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.80-6.60 (m, 3H), 4.76 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.38 (dq, $J = 12.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 13.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.80-1.10 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.5 (C), 152.0 (C), 147.9 (C), 132.0 (C), 116.5 (CH), 111.1 (CH), 110.0 (CH), 108.3 (CH₂), 79.1 (CH), 56.1 (CH₃), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH), 55.0 (CH), 39.9 (C), 39.4 (C), 38.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.2 (CH₂), 24.1 (CH₂), 23.7 (CH₂), 15.6 (CH₃), 14.8 (CH₃). HRFABMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ m/z : 381.2405, encontrado m/z : 381.2402

- ☀ **Compuesto 27:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.76–6.62 (m, 3 H), 5.03 (dd, J = 11.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.81 (br s, 1 H), 4.70 (br s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 2.80–2.73 (m, 2 H), 2.45–2.36 (m, 1 H), 2.23 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.13–1.96 (m, 3 H), 1.94–1.68 (m, 3 H), 1.52–1.33 (m, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 191.9 (C), 153.5 (C), 151.9 (C), 147.3 (C), 131.6 (C), 116.5 (CH), 111.1 (CH), 110.2 (CH), 108.7 (CH₂), 95.3 (CH), 56.0 (CH₃), 55.7 (CH₃), 55.7 (CH), 55.0 (CH), 39.7 (CH₂), 39.1 (CH₂), 38.6 (C), 38.0 (CH₂), 36.9 (C), 36.7 (CH₂), 28.2 (CH₃), 23.13 (CH₂), 17.0 (CH₃), 14.8 (CH₃) (algunas señales no fueron observadas). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 584.2020; encontrada: 584.2026. IR (película): 2947, 1523, 1377, 1306, 1220, 1129, 997, 791, 727 cm^{-1} .
- ☀ **Compuesto 28:** ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ : 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.81 (dd, J = 15.5, 10.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 15.5, 1.9 Hz, 1H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.60–1.55 (m, 1H), 1.50–1.48 (m, 1H), 1.42–1.38 (m, 1H), 1.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.16–1.12 (m, 1H), 1.05–1.03 (m, 1H), 1.05–1.00 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , DEPT) δ : 150.0 (C), 148.6 (C), 147.8 (C), 130.1 (C), 116.9 (CH), 115.8 (CH), 112.7 (CH), 108.2 (CH₂), 56.3 (CH), 55.6 (CH), 42.4 (CH₂), 40.2 (C), 39.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 33.7 (C, CH₃), 24.6 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.7 (CH₃), 19.8 (CH₂), 14.7 (CH₃) (algunas señales no fueron observadas). HRMS (ESI) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 314.2246 encontrada: 314.2246 IR (película): 3590, 3350, 2930, 2860, 2840, 1640, 1595, 1495, 1450, 1435, 1385, 1360, 1315, 1285, 1255, 1165, 1140, 1070 cm^{-1} .
- ☀ **Compuesto 29:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 (d, J =3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.94 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.10–2.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s,

3H), 0.93 (s, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 152.9 (C), 152.2 (C), 135.6 (C), 132.6 (C), 129.6 (C), 116.4 (CH), 110.8 (CH), 110.7 (CH), 55.7 (CH_3), 55.5 (CH_3), 41.4 (C), 39.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (C), 33.3 (CH), 28.2 (CH_3), 27.9 (CH_3), 26.6 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.4 (CH_2), 21.9 (CH_3), 19.8 (CH_2), 15.9 (CH_3). HMRS (ESI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_2$ [M^+]: 343.264; encontrada: 343.211.

✿ **Compuesto 36:** ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.67 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.70-1.00 (m, 9H), 1.03 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.1 (C), 151.8 (C), 128.4 (C), 128.3 (C), 108.4 (CH), 106.5 (CH), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 42.4 (CH), 39.1 (CH), 38.2 (CH), 38.06 (CH_2), 34.3 (C), 33.5 (CH_2), 32.8 (CH), 32.3 (C), 30.5 (CH_3), 28.9 (CH_2), 25.1 (CH_3), 23.8 (CH_2), 21.6 (CH_2), 20.2 (CH_3), 14.6 (CH_3). HMRS (ESI) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ [M^+]: 342.265; encontrada: 342.223.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente Trabajo Fin de Máster son:

1. Desarrollar una nueva metodología de síntesis de labdanos con doble enlace tetrasustituido en C5-C10, mediante reacciones de transposición de labdanos con doble enlace exocíclico en C-8, catalizadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
2. Aplicar esta metodología a una aproximación sintética eficiente, y respetuosa con el medio ambiente de aureol.

