

T
16
38

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS



UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 8-11-96
ENTRADA NUM. 2648

Departamento de Química Orgánica

SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS RELACIONADOS
CON EL ESQUELETO DE DRIMANO

TESIS DOCTORAL

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento 119680958
Nº Copia 220327

Rachid Chahboun

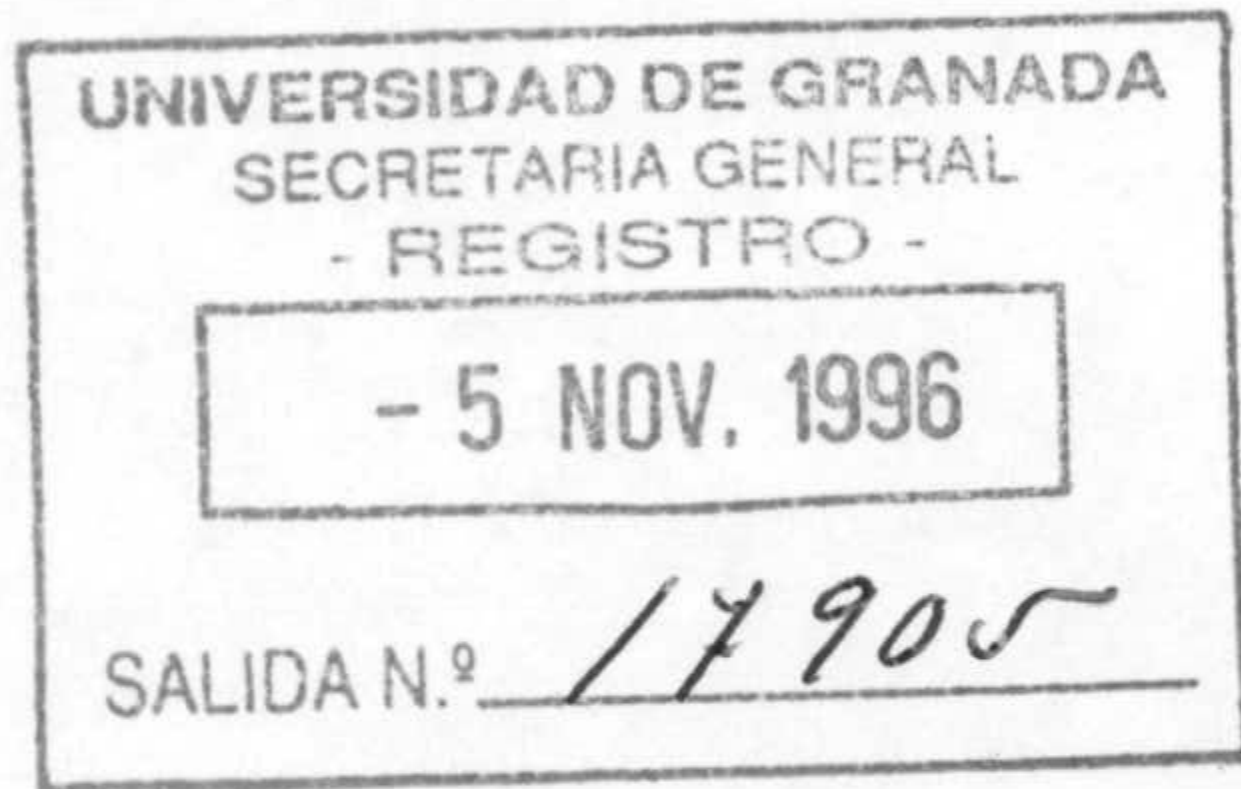
Granada, 1996

UNIVERSIDAD DE GRANADA
4 NOV. 1996
COMISION DE DOCTORADO



UNIVERSIDAD DE GRANADA

COMISION DE DOCTORADO



Fecha: cuatro de Noviembre de 1996

Su Ref^a.

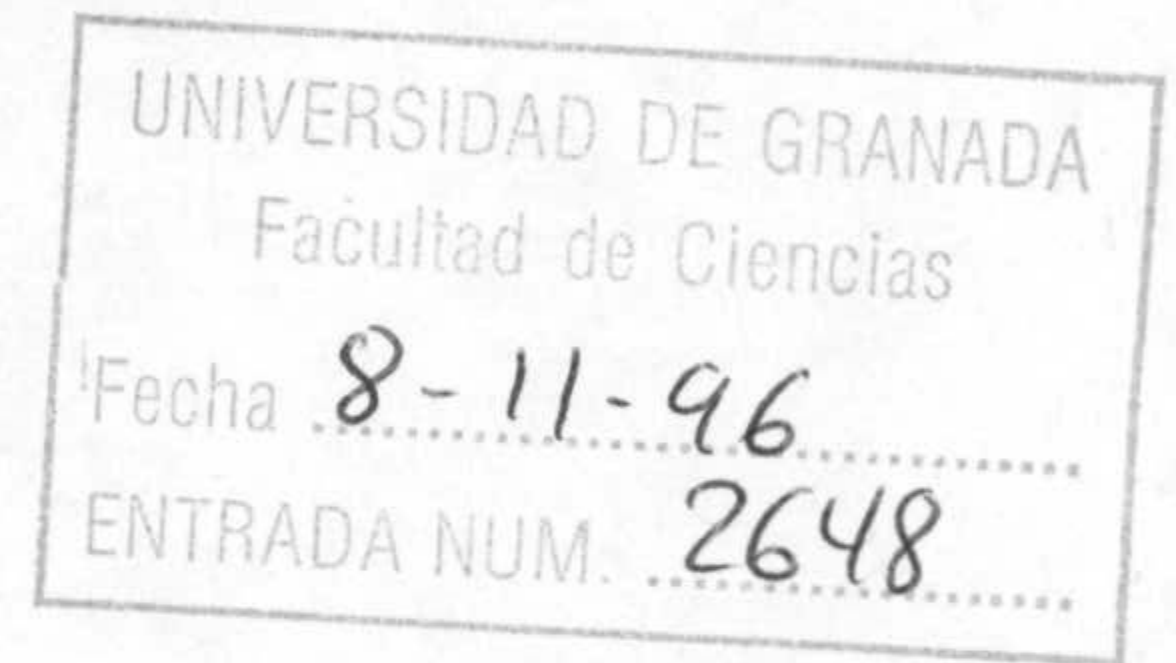
Nuestra Ref^a.

Fecha de Salida:

Unidad de Origen: COMISIÓN DE DOCTORADO

Destinatario:

Ilmo. Sr. Decano
FACULTAD DE CIENCIAS
GRANADA



En cumplimiento del artículo 36 de las Normas Regulatoras de los estudios de Tercer Ciclo de esta Universidad, adjunto se remite un ejemplar de la Tesis Doctoral presentada por el Doctorando D.RACHID CHAHBOUN titulada SINTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO DE DRIMANO y dirigida por el Profeso/es Dr/es ALEJANDRO FERNANDEZ BARRERO, ENRIQUE ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN con objeto de mantenerla depositada desde el día cuatro de Noviembre de 1996 hasta el día nueve de Diciembre de 1996 para que pueda ser examinada por cualquier Doctor que así lo desee.

Granada a cuatro de Noviembre de 1996.

EL SECRETARIO DE LA COMISION
DE DOCTORADO,




DIEGO SEVILLA MERINO
Secretario de la Comisión

D. ALEJANDRO FERNANDEZ BARRERO, Catedrático del
Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que el Licenciado en Ciencias Químicas D. **Rachid Chahboun** ha realizado en este Departamento bajo mi dirección y la del Doctor D. ENRIQUE J. ÁLVAREZ-MANZANEDA y ROLDÁN, Profesor Titular de dicho Departamento, el trabajo Titulado: "Síntesis de Compuestos Bioactivos Relacionados con el Esqueleto de Drimano", que presenta para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Granada, Octubre de mil novecientos noventa y seis.

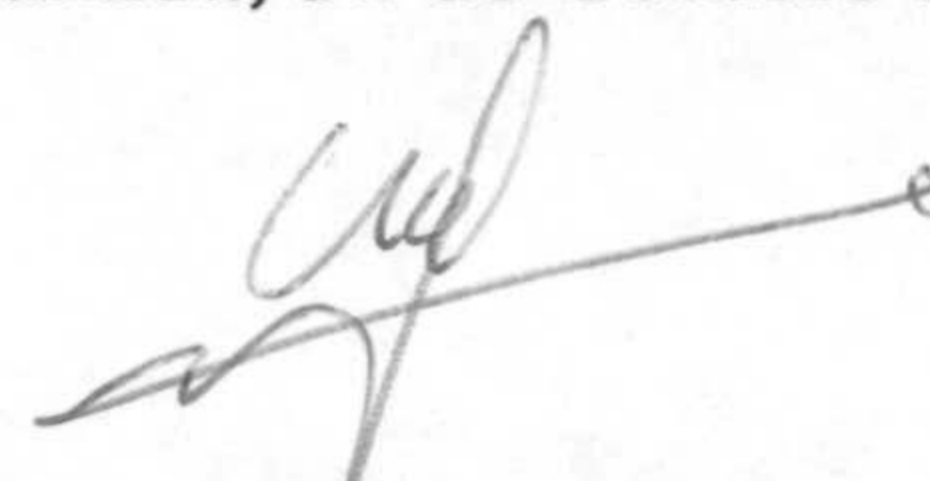


Fdo: Alejandro Fernández Barrero

**Síntesis de Compuestos Bioactivos Relacionados con el
Esqueleto de Drimano**

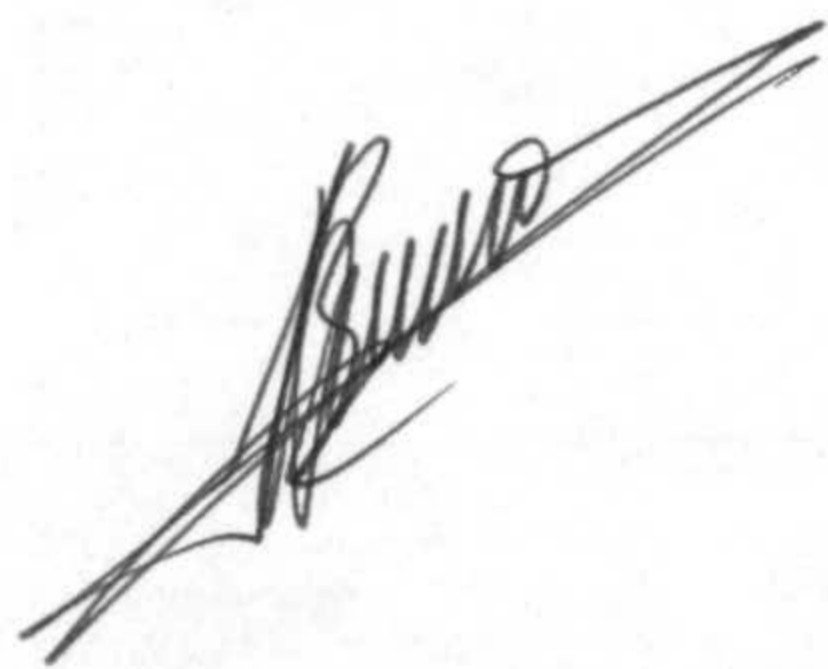
Memoria presentada por Rachid Chahboun para optar al Grado de Doctor en
Ciencias Químicas.

Granada, 31 de Octubre de 1996.



Fdo: Rachid Chahboun

Los Directores de la Tesis



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



Fdo: Enrique J. Álvarez-Manzaneda y Roldán
Profesor Titular de Química Orgánica
de la Universidad de Granada.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....1

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS7

Drimanos biologicamente activos.....9

-Metabolitos marinos con estructura drimenoide de origen

bisintético mixto.....27

PARTE TEORICA

PARTE I. SINTESIS DE DRIMANOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS.

CONTRIBUCION A LA SINTESIS DE MYCAPEROXIDO B.....37

-Síntesis de warburganal (14)37

-Síntesis de drimenal (15).....46

-Contribución a la síntesis de Mycaperóxido B (22).....58

PARTE II. APROXIMACIONES A LA SINTESIS DE PUUPEHENONA (80a) Y COMPUESTOS RELACIONADOS. UTILIZACION DE SESAMOL COMO SINTON AROMATICO.....63

-1ª Aproximación a la síntesis de puupehenona. Utilización de 29 como sintón drimánico65

-2ª Aproximación a la síntesis de puupehenona. Utilización de 42 como sintón drimánico.....75

-3ª Aproximación a la síntesis de puupehenona. Utilización como sintón drimánico.....77

-4ª Aproximación a la síntesis de puupehenona. Utilización de 4 como sintón drimánico81

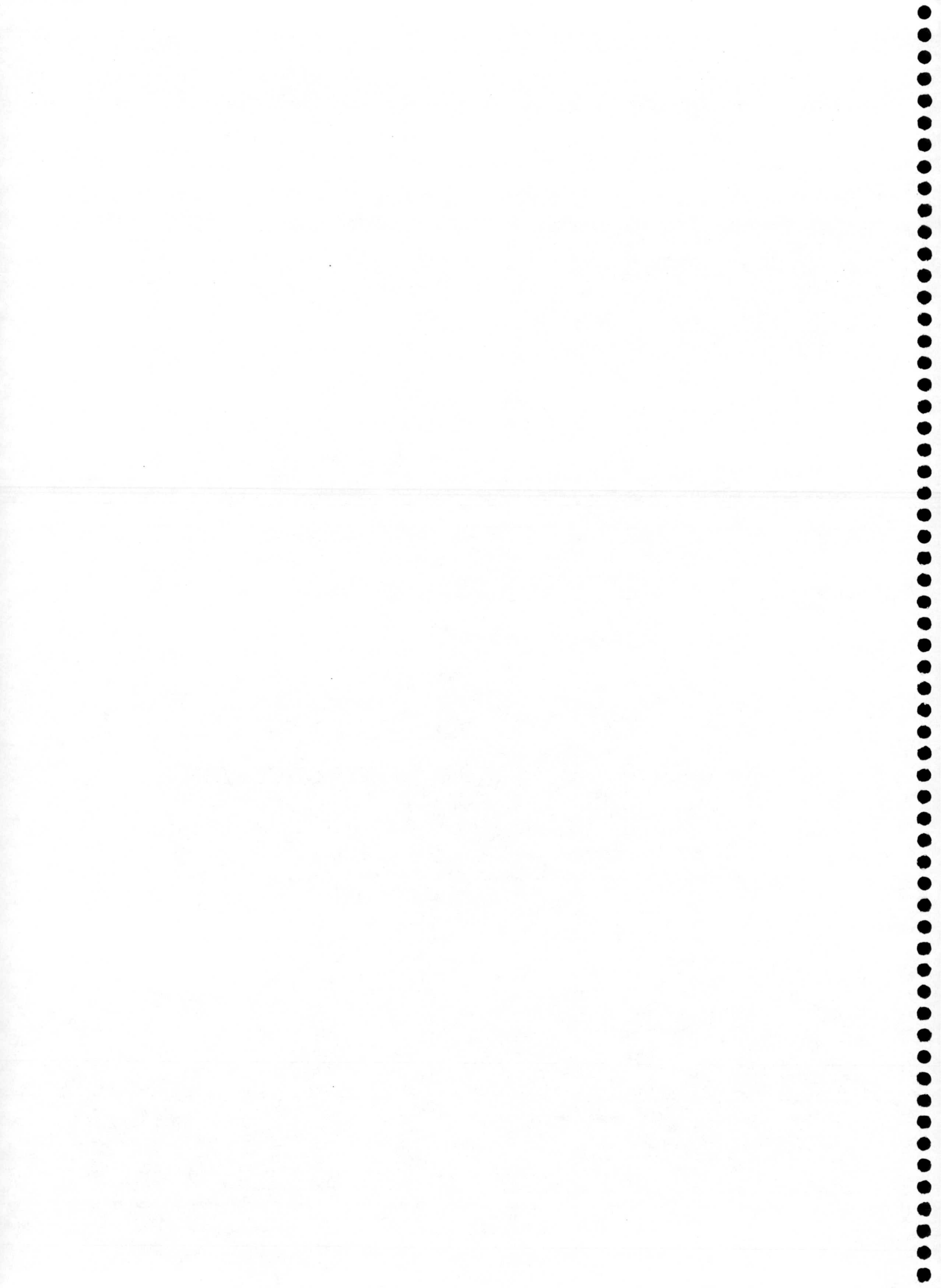
-PARTE III. SINTESIS DE PUUPEHENONA (80a), 8-EPIPUUPEHENONA (80b) Y WIEDENDIOL-A (92). UTILIZACION DE 70 COMO SINTON AROMATICO.....102

-Preparación de los sintones aromáticos 72 y 73.....104

-Preparación de 8-epipuupehenona (80b) y compuestos relacionados.....	107
-Síntesis de puupehenona (80a). Utilización de N-fenilselenoftalimida como agente ciclante.....	115
-Síntesis de wiedendiol-A (92).....	118
-PARTE IV. SINTESIS DE ANALOGOS DE PUUPEHEDIONA	123
-Utilización de sesamol (30) como sintón aromático.....	123
-Utilización de 72 como sintón aromático.....	125
-PARTE V. ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLOGICA	128
PARTE EXPERIMENTAL	
-METODOS GENERALES	133
-PARTE I. Síntesis de warburganal.....	136
-Síntesis de drimenal (15).....	146
-Contribución a la síntesis de Mycaperóxido B (22).....	152
-PARTE II. 1ª Aproximación a la síntesis puupehenona.....	157
2ª Aproximación a la síntesis puupehenona.....	168
3ª Aproximación a la síntesis puupehenona.....	171
4ª Aproximación a la síntesis puupehenona.....	175
-Aproximación a la síntesis de puupehediona (65a).....	185
-Aproximación a la síntesis de wiedendiol-A (92).....	186
-Ensayos de desprotección del grupo metilendioxi.....	188
-Ruptura oxidativa de la agrupación metilendioxi. Síntesis de puupehediona (65a).....	191
-PARTE III. SÍNTESIS DE PUUPEHENONA (80A), 8-EPIPUUPEHENONA (80B) Y WIEDENDIOL-A (92). UTILIZACIÓN DE 70 COMO SINTÓN AROMÁTICO	194
-Preparación de los sintones aromáticos 72 y 73.....	194
-Preparación de 8-epipuupehenona (80b) y compuestos relacionados.....	199
-Síntesis de puupehenona(80a). Utilización de NPSP como agente ciclante.....	210
-Síntesis de wiedendiol-A (92).....	213

-PARTE IV-Síntesis de análogos de puupehediona. Utilización de sesamol como sintón aromático	217
-Síntesis de análogos de puupehenona. Utilización de 72 como sinton aromático	219
•	
-TABLAS DE ^{13}C RMN	223
CONCLUSIONES	235
BIBLIOGRAFIA.....	241
ESPECTROS	255

INTRODUCCION



INTRODUCCIÓN

La preparación de compuestos de interés a partir de sintones homoquirales, obtenidos de fuentes naturales, constituye una de las más amplias líneas de investigación desarrolladas por nuestro grupo. El presente trabajo se enmarca dentro de este campo.

En esta Memoria se describe la preparación de diversos compuestos con actividad biológica a partir de (-)-esclareol (1), diterpeno labdánico aislado de *Salvia sclarea*. Se ha estructurado en cinco partes:

1) Síntesis de drimanos biológicamente activos, warburganal (14) y drimenal (15), y del precursor 27 de Mycaperóxido B.

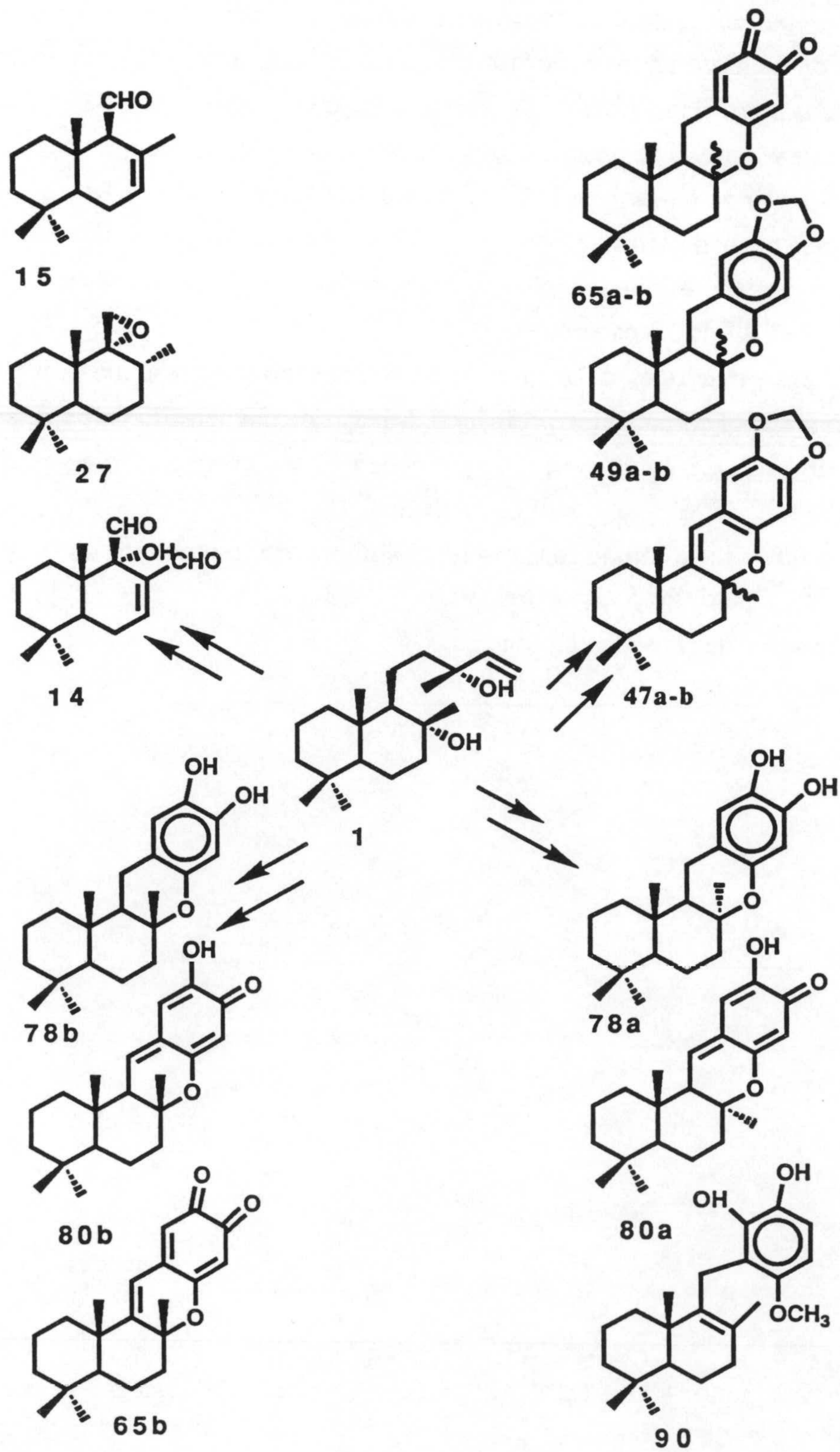
2) Aproximaciones a la síntesis de puupehenona y compuestos relacionados, utilizando sesamol como sintón aromático. Síntesis de puupehediona (65a).

3) Síntesis de 8-epiderivados de puupehenona y compuestos relacionados. Síntesis de puupehenona (80a) y wiedendiol-A (90).

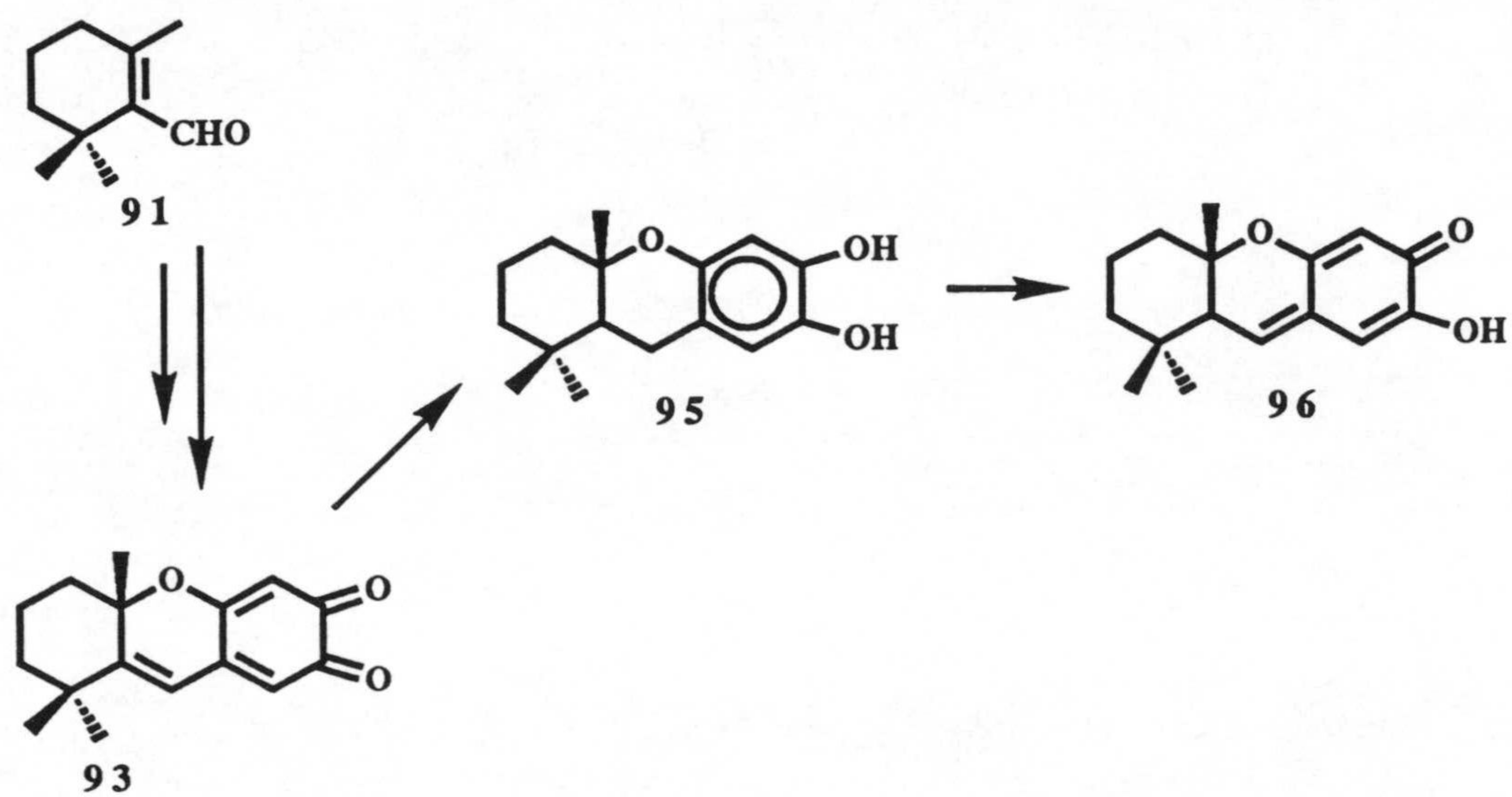
4) Síntesis de análogos monoterpénicos de puupehenona y compuestos relacionados, a partir de β -ciclocitral (91).

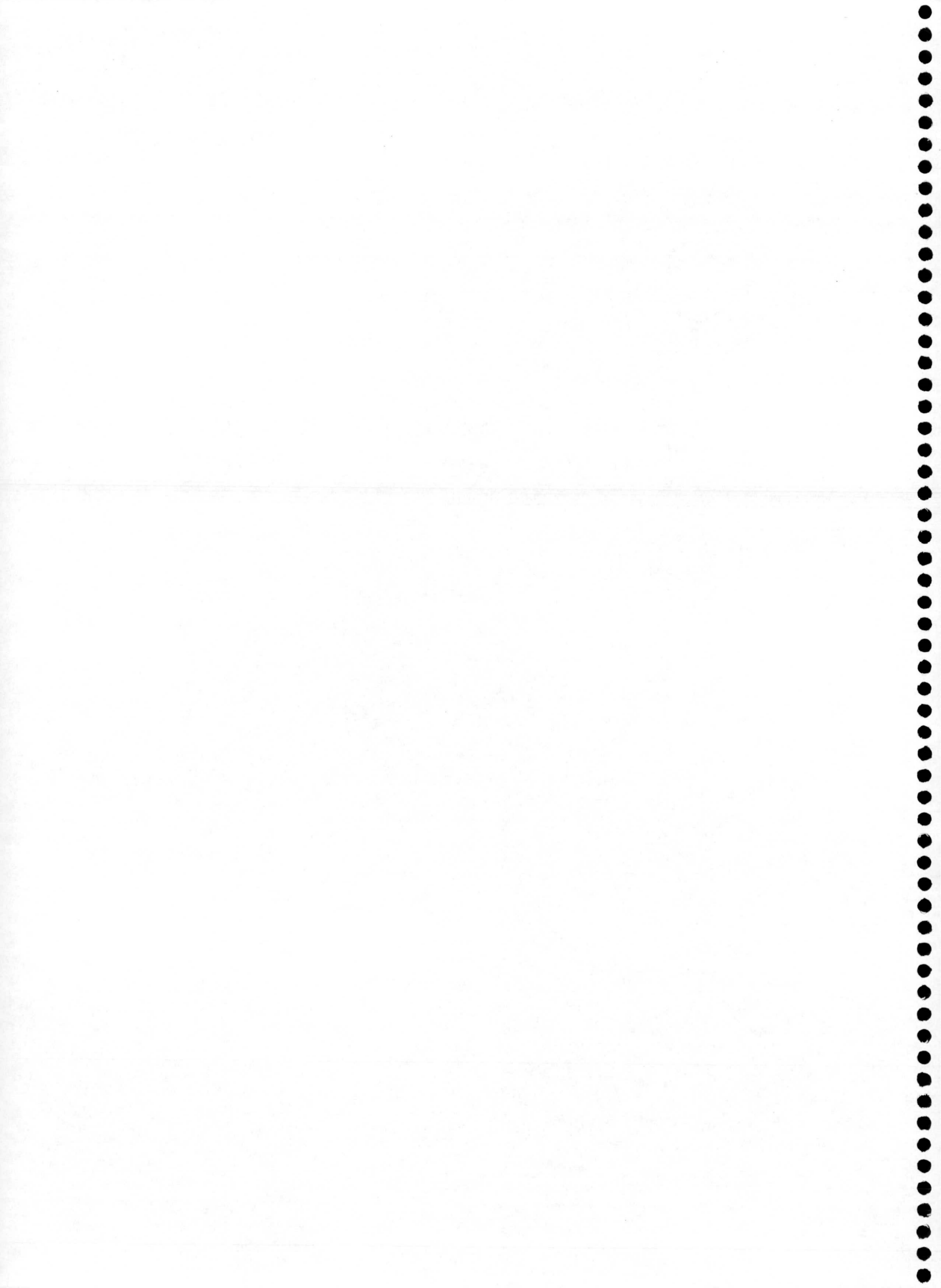
5) Ensayos de actividad biológicas

INTRODUCCIÓN

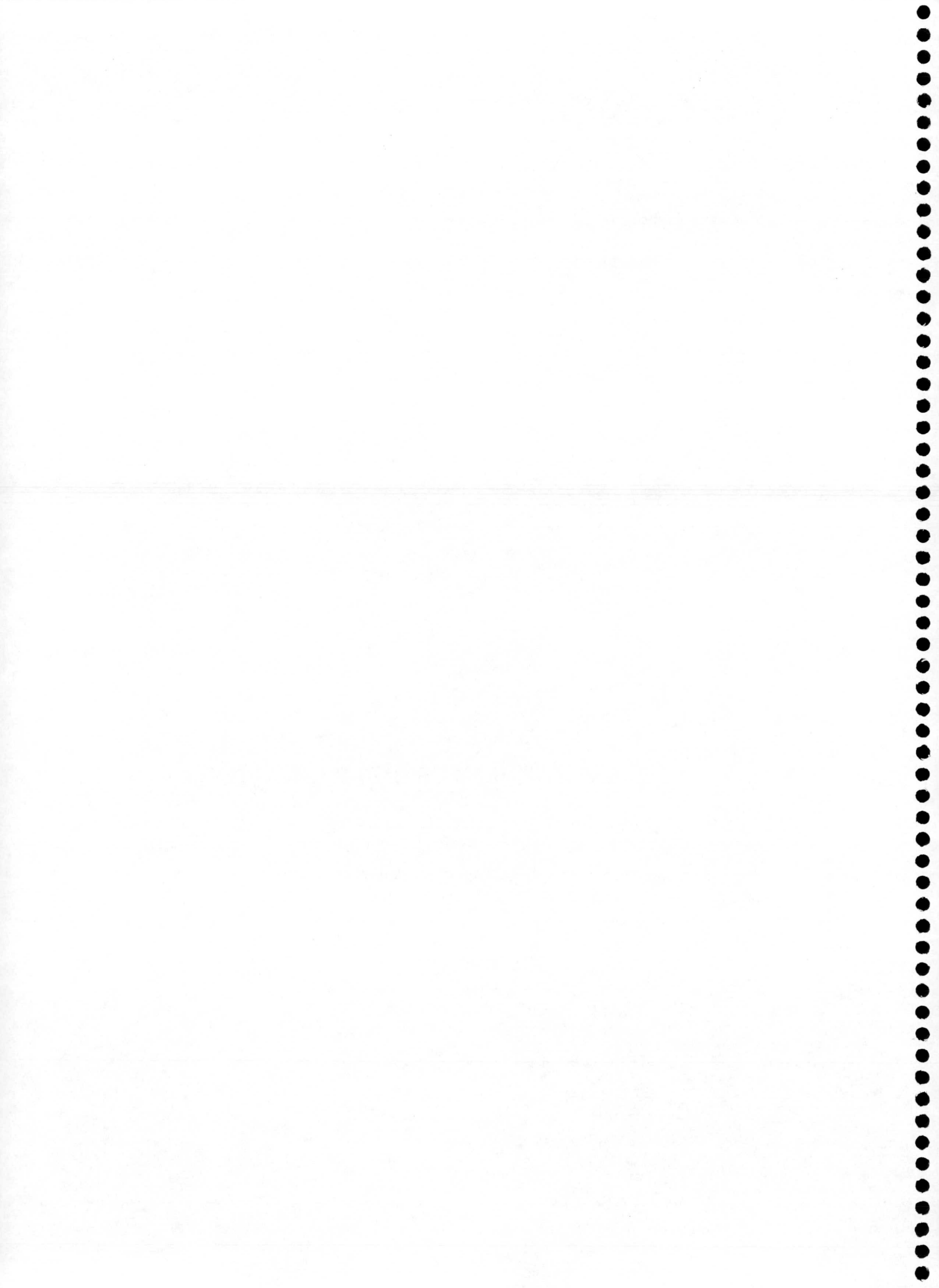


INTRODUCCIÓN



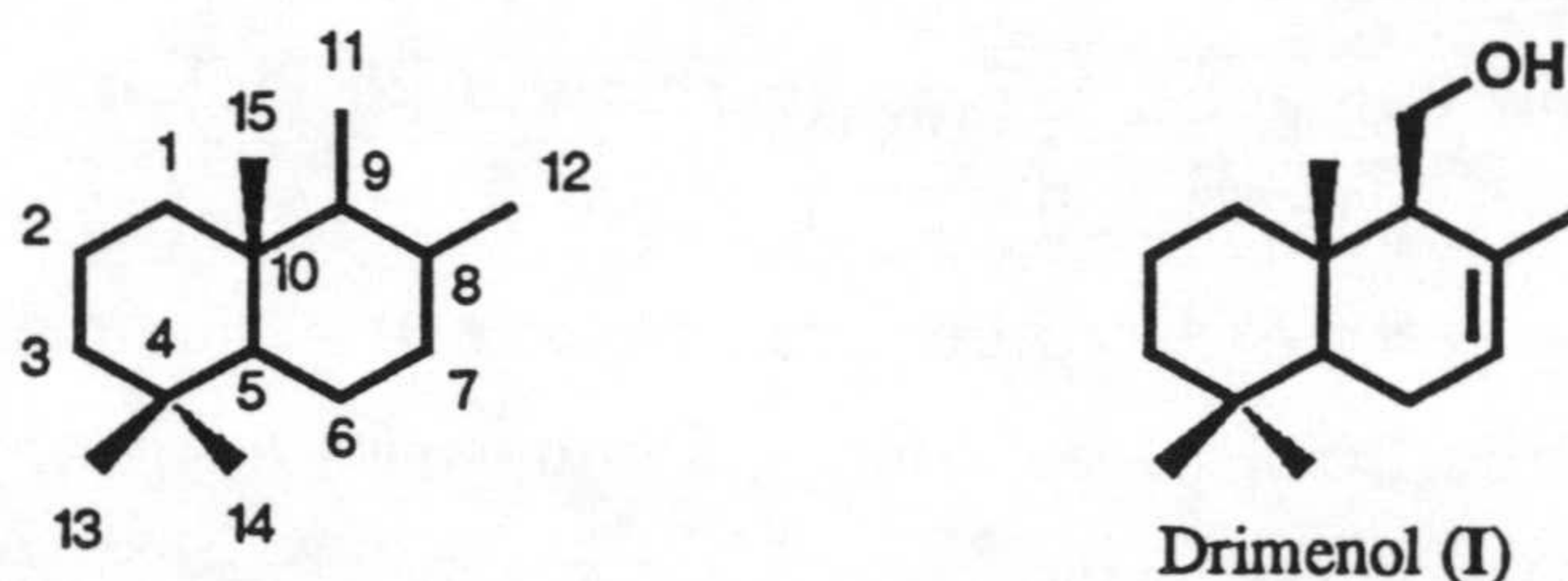


ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

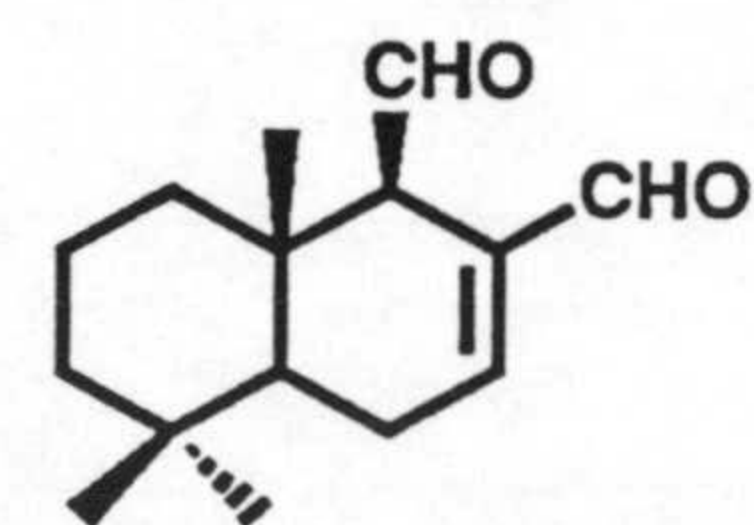


Drimanos biológicamente activos: Warburganal y drimenal.-**Introducción.**

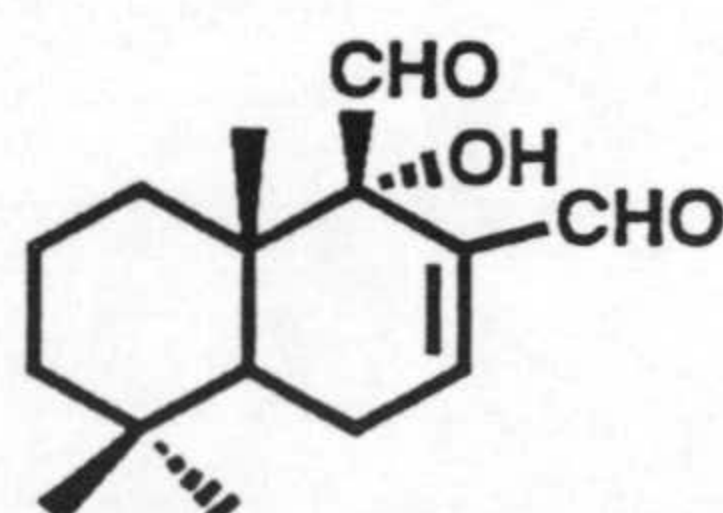
Los drimanos son productos naturales sesquiterpénicos con estructura de biciclofarnesano. El primer drimano conocido (I) fué aislado de la corteza de *Drimys Winteri* Forst [1]. La estructura y configuración absoluta de drimenol (I) fueron elucidadas en 1956 [2], siendo el primer sesquiterpeno cuya configuración absoluta del sistema anular A, B, típico de muchos di- y triterpenos, se asignaba inequívocamente.



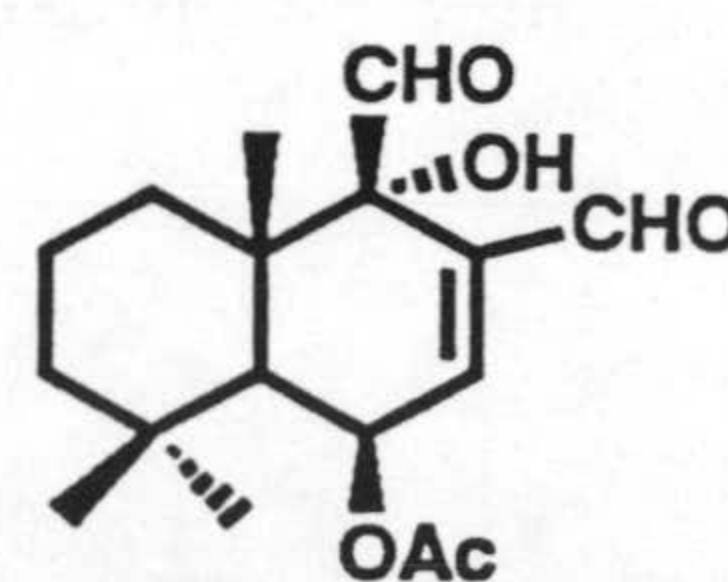
En la actualidad se conocen un gran número de drimanos, aislados de muy diversas fuentes naturales [3]. Este tipo de sesquiterpenos se han encontrado no solo en plantas superiores [4-9], sino también en hongos [10-17], en esponjas [18] y moluscos [19-20]. El interés principal de esta familia de sustancias radica en la importante actividad biológica que exhiben algunos componentes del grupo [3]. Se ha comprobado que aquellos que poseen en su estructura una agrupación enal-aldehído, como es el caso de poligodial (II), warburganal (III), cinnamodial (IV), mukaadial (V) y muzigodial (VI), presentan actividad como antiapetentes [21-27], antifúngicos [28-29], antibacterianos [27], antitumorales [28-31], molusquicidas [31-32] y piscicidas [33].



Poligodial (II)

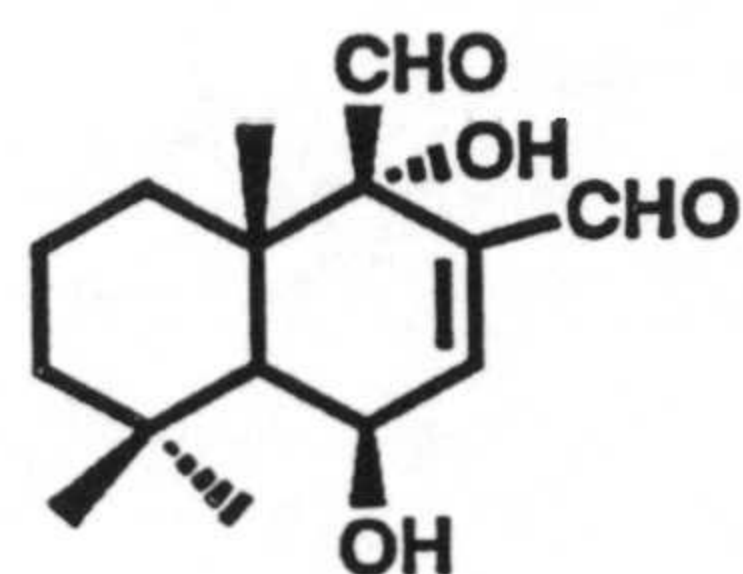


Warburganal (III)

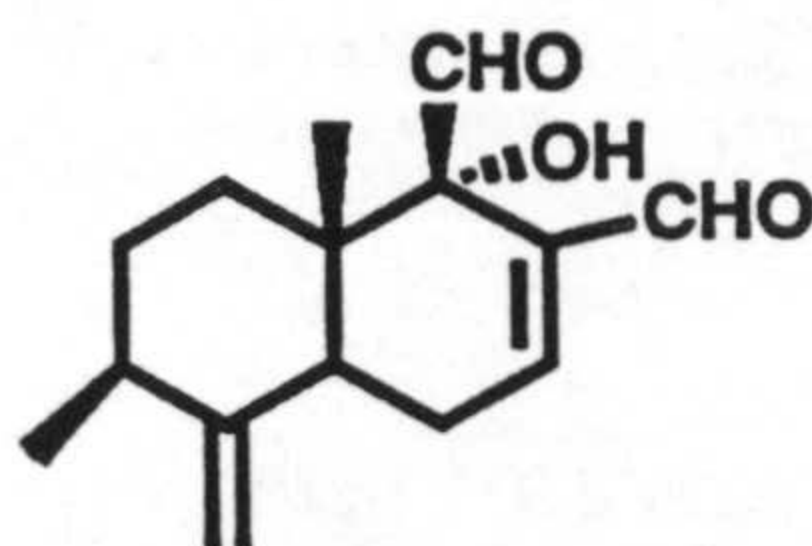


Cinnamodial (IV)

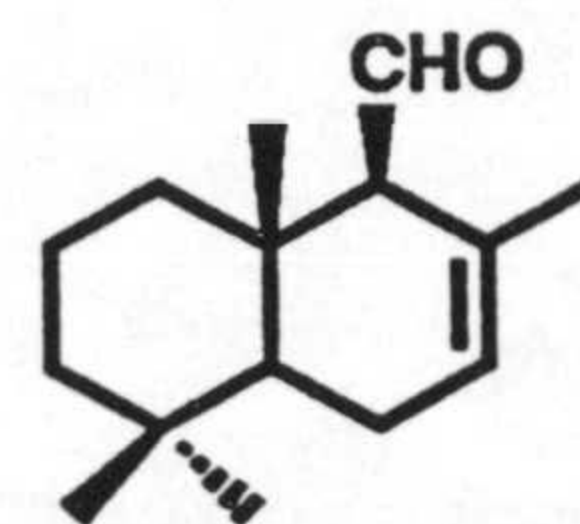
ANTECEDENTES



Mukaadial (V)



Muzigadial (VI)



Drimenal (VII)

De los diferentes drimanos conocidos destacan por su considerable actividad poligodial (II) [21-25, 28-30, 33-35] y warburganal (III) [21-22, 28-30, 32]. Recientemente se ha comprobado que drimenal (VII) exhibe una considerable actividad antitumoral; los valores de IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) frente a las líneas celulares P-388 (linfoma de ratón), A-549 (carcinoma de pulmón humano), HT-29 (carcinoma de colon humano) y MEL-28 (melanoma humano) son 0.5, 1.0, 5.0 y 10.0, respectivamente [36].

El amplio rango de actividades que presentan estas sustancias ha estimulado considerablemente el desarrollo de procedimientos para su preparación [37]. Estos incluyen tanto síntesis totales como semisíntesis a partir de precursores terpénicos naturales.

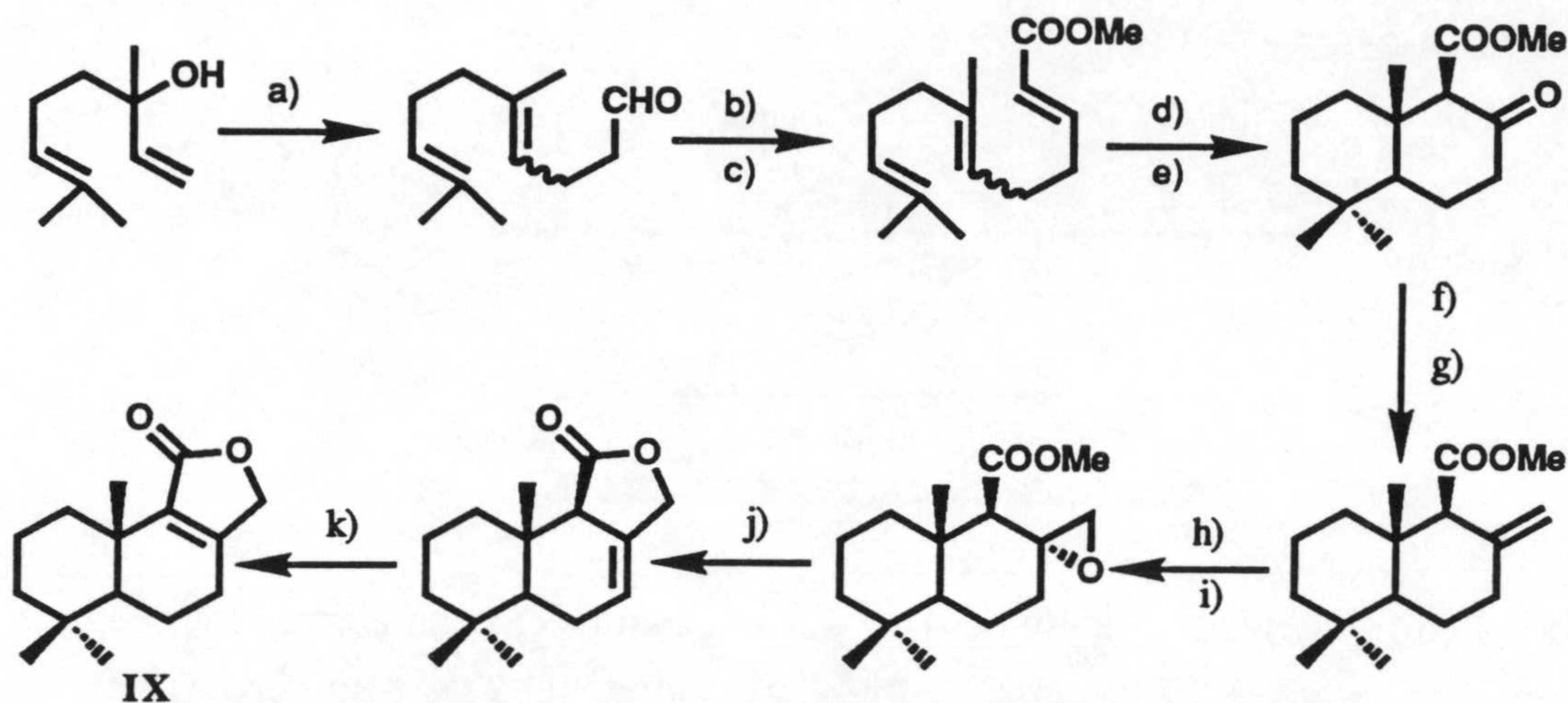
1. Síntesis totales

Las diferentes síntesis totales de drimanos descritas incluyen, entre otros, procesos de ciclación biomimética, transformaciones de trans-decalonas o cicloadiciones de Diels-alder.

1.1. Síntesis mediante ciclaciones biomiméticas

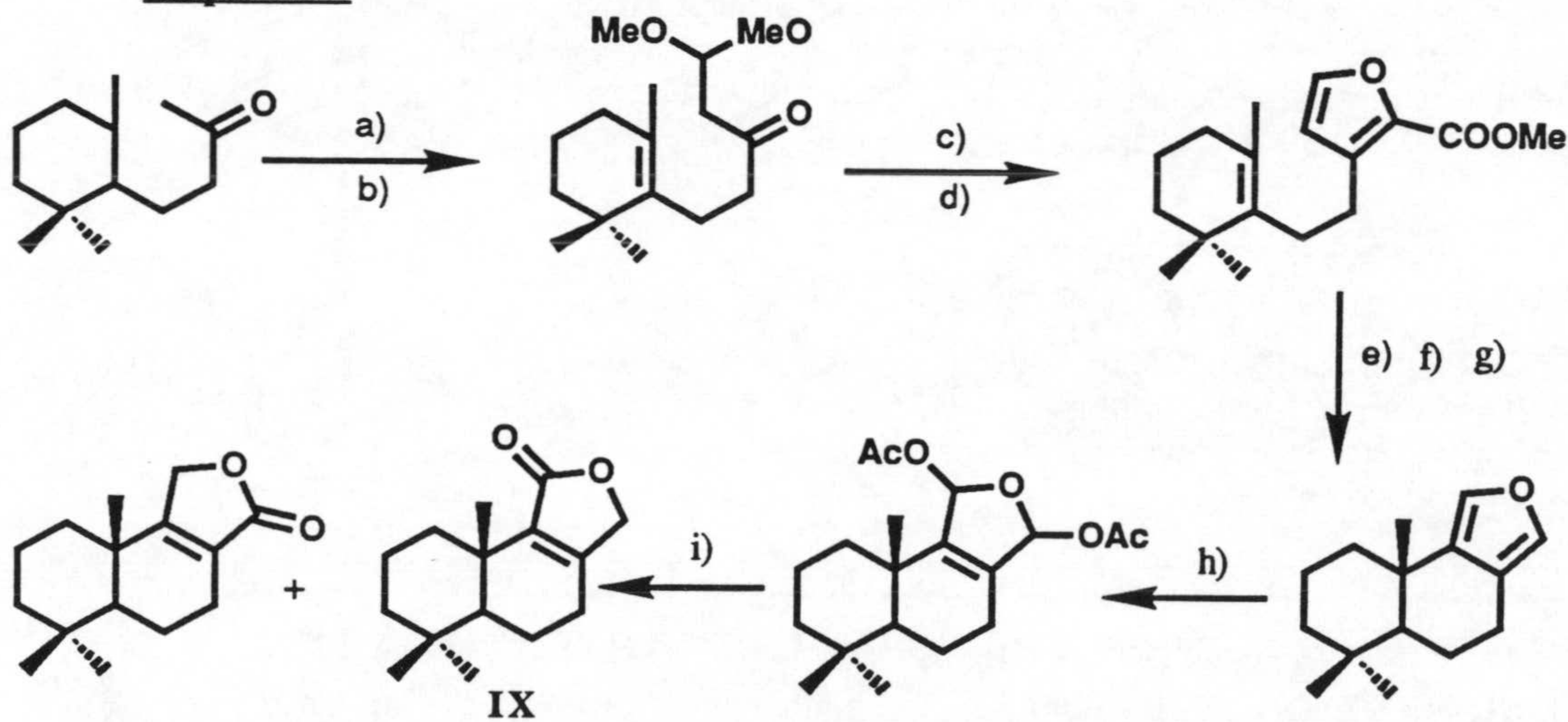
(±)-Isodrimenín (IX), intermedio utilizado en la síntesis de (±)-warburganal (III), se ha preparado mediante procesos de ciclación electrofílica a partir de diversos precursores. Los esquemas 1 y 2 recogen la preparación de IX a partir de linalool (VIII) [38-39] y dihidro- β -ionona (X) [40-41].

Esquema 1



a) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, b) Ac. malónico, c) MeOH , H^+ , d) HCOOH , H_2SO_4 , e) CrO_3 ,
 f) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$, g) NaNH_2 , tolueno, h) MCPBA, i) CH_2Cl_2 , j) p-TsOH, k) $\text{MeONa} / \text{MeOH}$

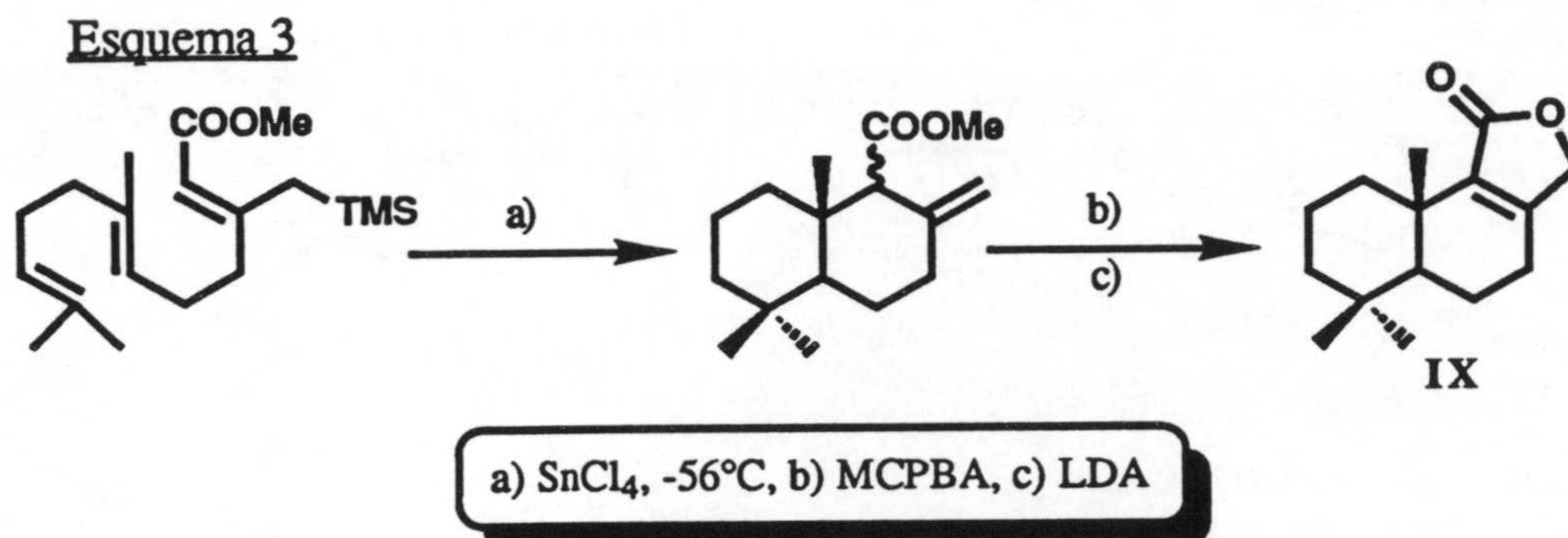
Esquema 2



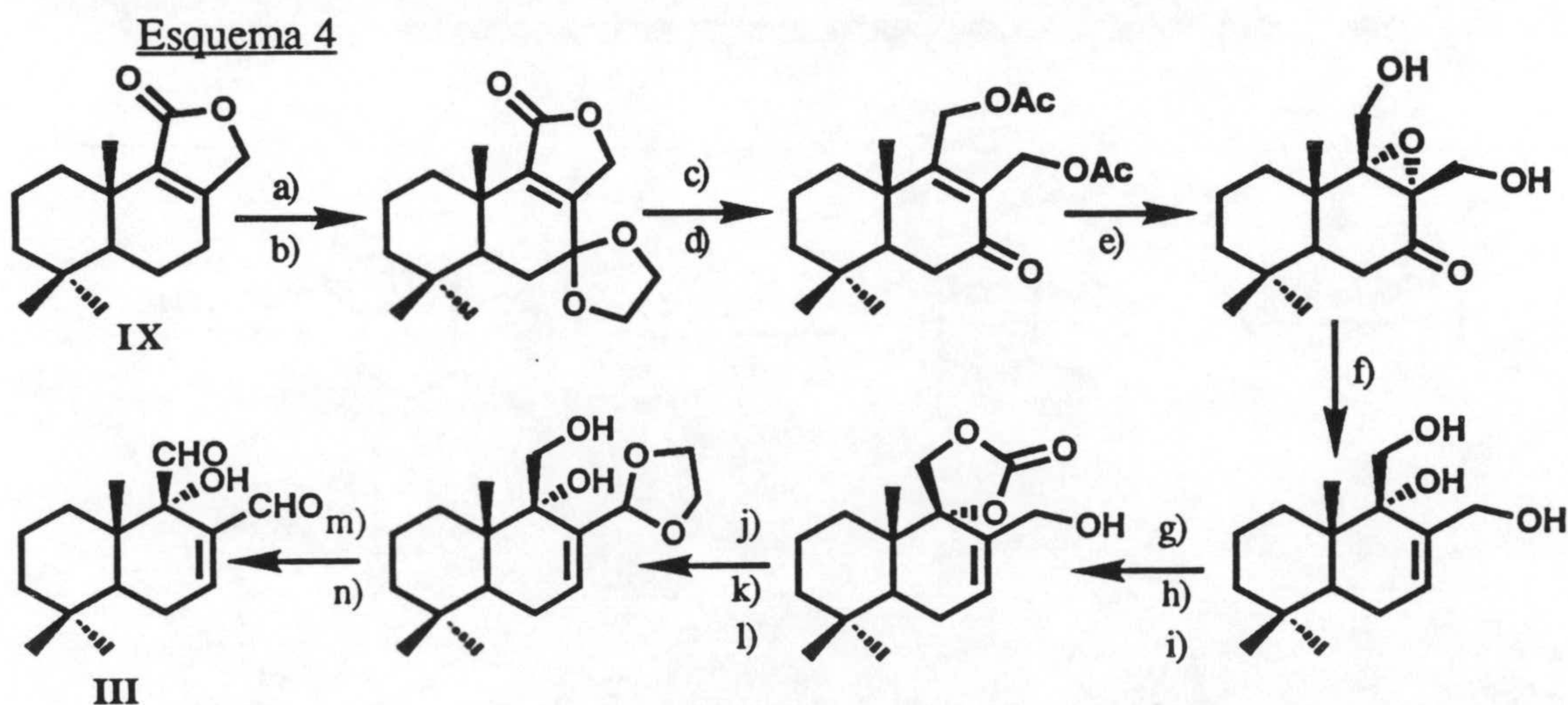
a) MeONa , HOOEt , b) MeOH , Py , HBr , c) $\text{ClCH}_2\text{COOMe}$, d) p-TsOH, e) SnCl_4 , CH_2Cl_2 ,
 f) KOH , g) Cu , quinoleina, Δ , h) $\text{Pb}(\text{AcO})_4$, i) Δ (170°C)

Weiler y col. han preparado (\pm)-isodrimenin (IX) mediante un elegante método que implica la ciclación electrofílica de un alilsilano (esquema 3) [42-43].

ANTECEDENTES



La transformación de (\pm)-isodrimenín (IX) en warburganal (III) se ha efectuado mediante una secuencia de quince etapas, con un rendimiento global del 32% (esquema 4) [39-40, 41, 44]. El grupo α -hidroxilo en C-9, característico de warburganal (III), se introduce mediante epoxidación estereoselectiva del doble enlace Δ^8 presente en IX.

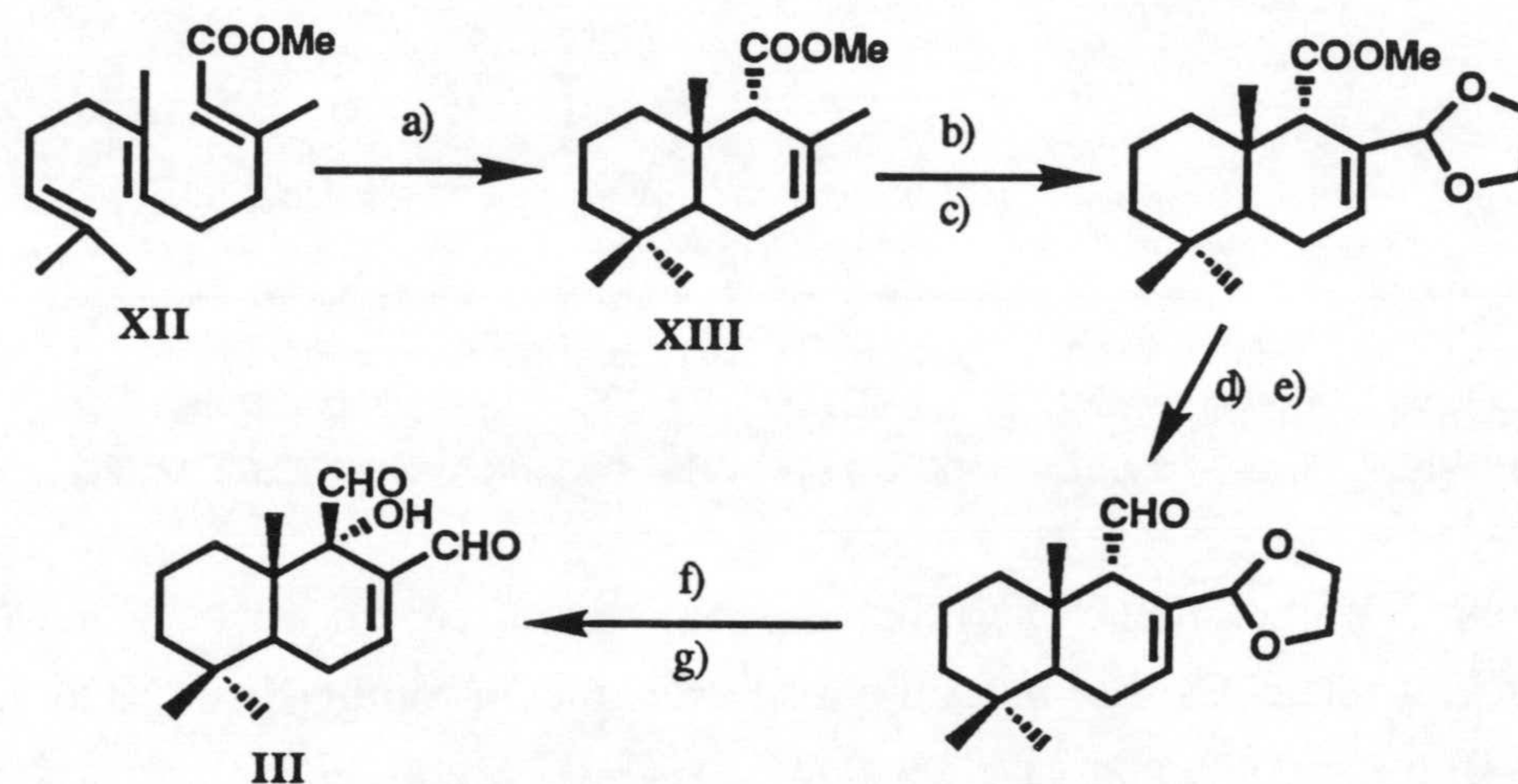


- a) CrO_3 , AcOH, b) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p-TsOH, c) H_4AlLi , d) H_2O , H^+ , e) H_2O_2 , NaOH, f) NH_2NH_2 , AcOH, g) TBSCl, h) N,N'-carbonildiimidazol, i) MeOH, H^+ , j) CrO_3 , k) NaOH, l) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p-TsOH, m) DMSO, DCC, n) H_2O , H^+

La primera síntesis de (\pm)-warburganal, que fue descrita por Ohsuka y Matsukawa [45], también implica un proceso de ciclación electrofílica. A partir de farnesoato de metilo

(XII) se obtuvo con muy bajo rendimiento (5%) 9-epi-biciclofarnesoato de metilo (XIII), que se transformó en III mediante una secuencia de seis etapas (esquema 5). En esta ruta, el grupo hidroxilo en C-9 se introduce en la última etapa, mediante oxidación con el complejo MoO₅-Py-HMPA, previa desprotonación. No pudo utilizarse como producto de partida biciclofarnesoato de metilo, producto mayoritario en la ciclación, debido a que su oxidación alílica dió lugar a mayores complejos.

Esquema 5



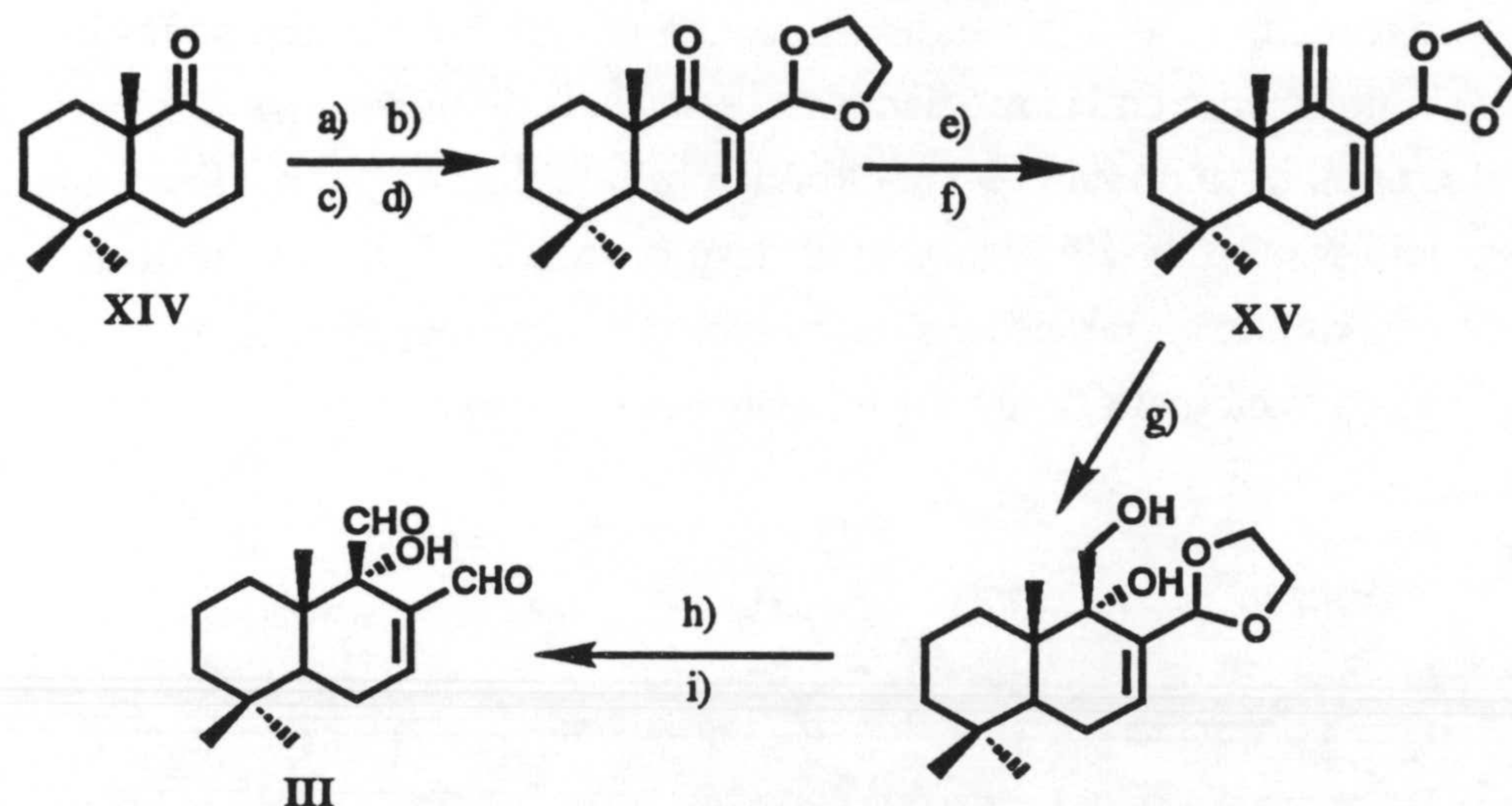
a) H⁺, b) SeO₂, c) HOCH₂CH₂OH, p-TsOH, d) H₄AlLi, e) CrO₃, Py, f) LiHMDS, MoO₅-Py-HMPA, g) H₃O⁺

1.2. Síntesis a partir de trans-decalonas.

También se han descrito síntesis totales de warburganal (III) en las que se parte de las adecuadas trimetil trans-decalonas, preparadas mediante anelación de Robinson. En todos los casos el C-12 se introduce mediante un proceso de hidroformilación. En el esquema 6 se recoge una de las secuencias empleadas a partir de la decalona XIV. El C-11 se introdujo mediante adición de MeLi. La posterior deshidratación con el reactivo de Burgess [46] proporcionó el dieno XV. En este caso la introducción del grupo α -hidroxilo en C-9 se efectuó mediante hidroxilación del correspondiente enlace $\Delta^{9,11}$.

Esquema 6

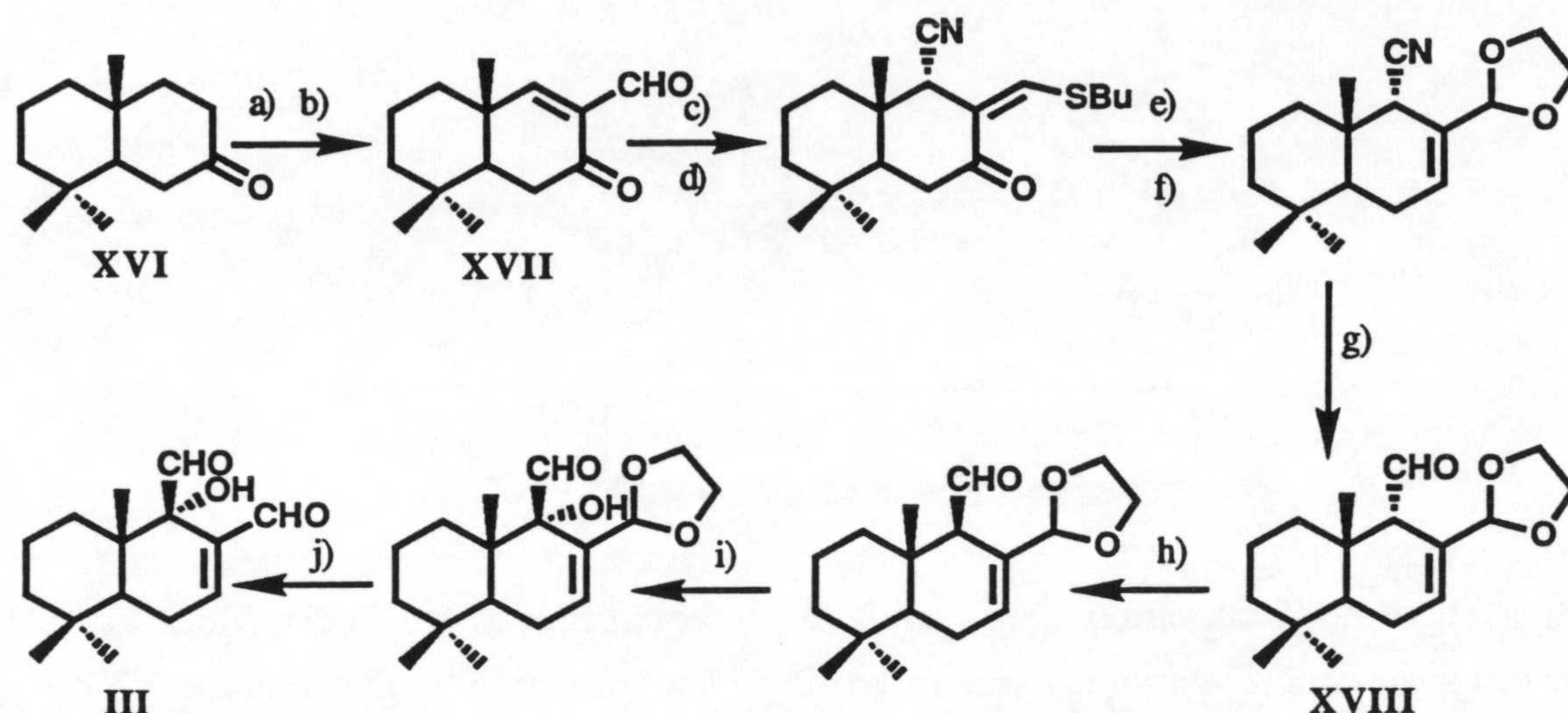
ANTECEDENTES



a) HCOOEt, NaH, b) PhSeCl, Py, c) H₂O₂, d) Trimetilenglicol, e) MeLi, f) MeOOCNSO₂NEt₃, g) OsO₄, Py, h) DMSO, Py, TFA, i) p-TsOH, acetona

La trans-decalona XVI también se ha utilizado como precursor de warburganal (III) (esquema 7). En esta ruta el C-11 se introdujo mediante adición conjugada de KCN sobre la enona XVII. El tratamiento con base del aldehído XVIII origina la epimerización en C-9. La introducción del grupo α -hidroxilo en dicha posición se efectúa mediante oxidación en las últimas etapas [47].

Esquema 7



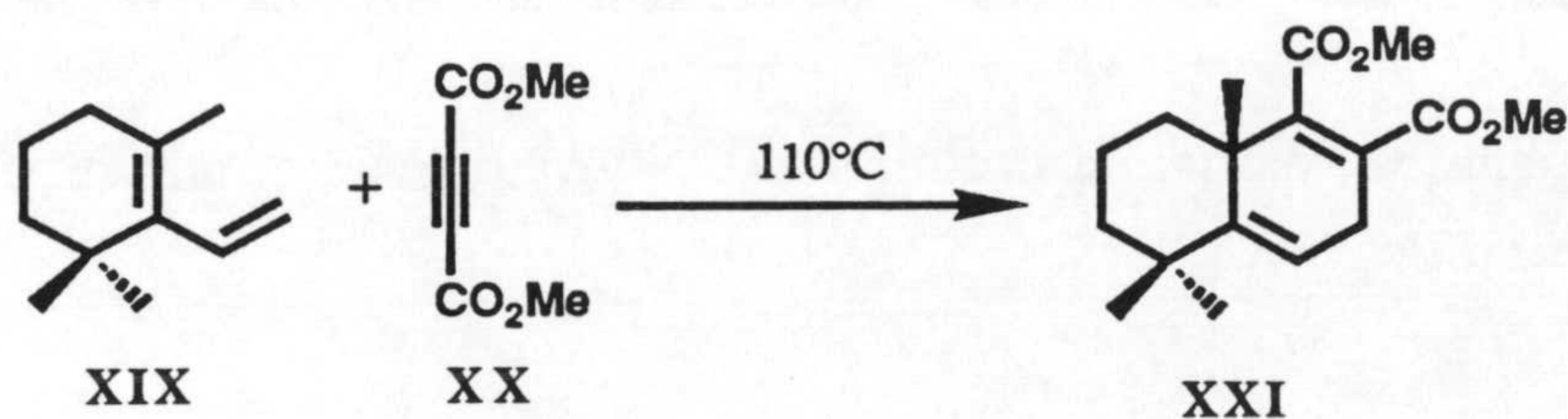
a) HCOOEt, NaH, b) PhSeCl, Py, H₂O₂, c) KCN, d) n-BuSH, p-TsOH, e) NaBH₄, H₃O⁺, HgCl₂, f) HOCH₂CH₂OH, p-TsOH, g) DIBALH, h) K^tBu^tO/Bu^tOH i) LDA, MoO₅-HMPA-Py, j) H₂O

La decalona XVI ha sido preparada en su forma quiral por De Goot [48] y Mori [49]. Este último completó la síntesis de (-)-warburganal (III) mediante una secuencia similar a la recogida en el esquema 7.

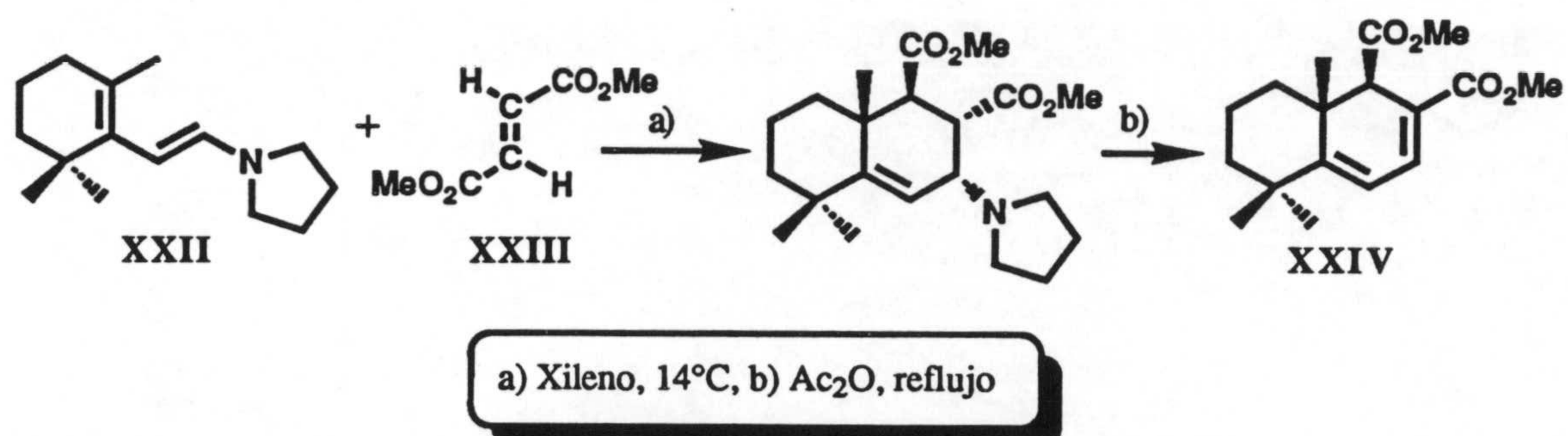
1.3. Síntesis mediante reacciones de Diels-Alder.

Se han descrito síntesis totales de drimanos, en las que el sistema decalínico de éstos se genera mediante cicloadiciones de Diels-Alder. Los procedimientos más frecuentes (esquema 8) implican la reacción de 1-vinil-2,2,6-trimetilciclohexeno (XIX) con acetilendicarboxilato de metilo (XX) [50], y de la enamina XXII con fumarato de dimetilo (XXIII) [51].

Esquema 8

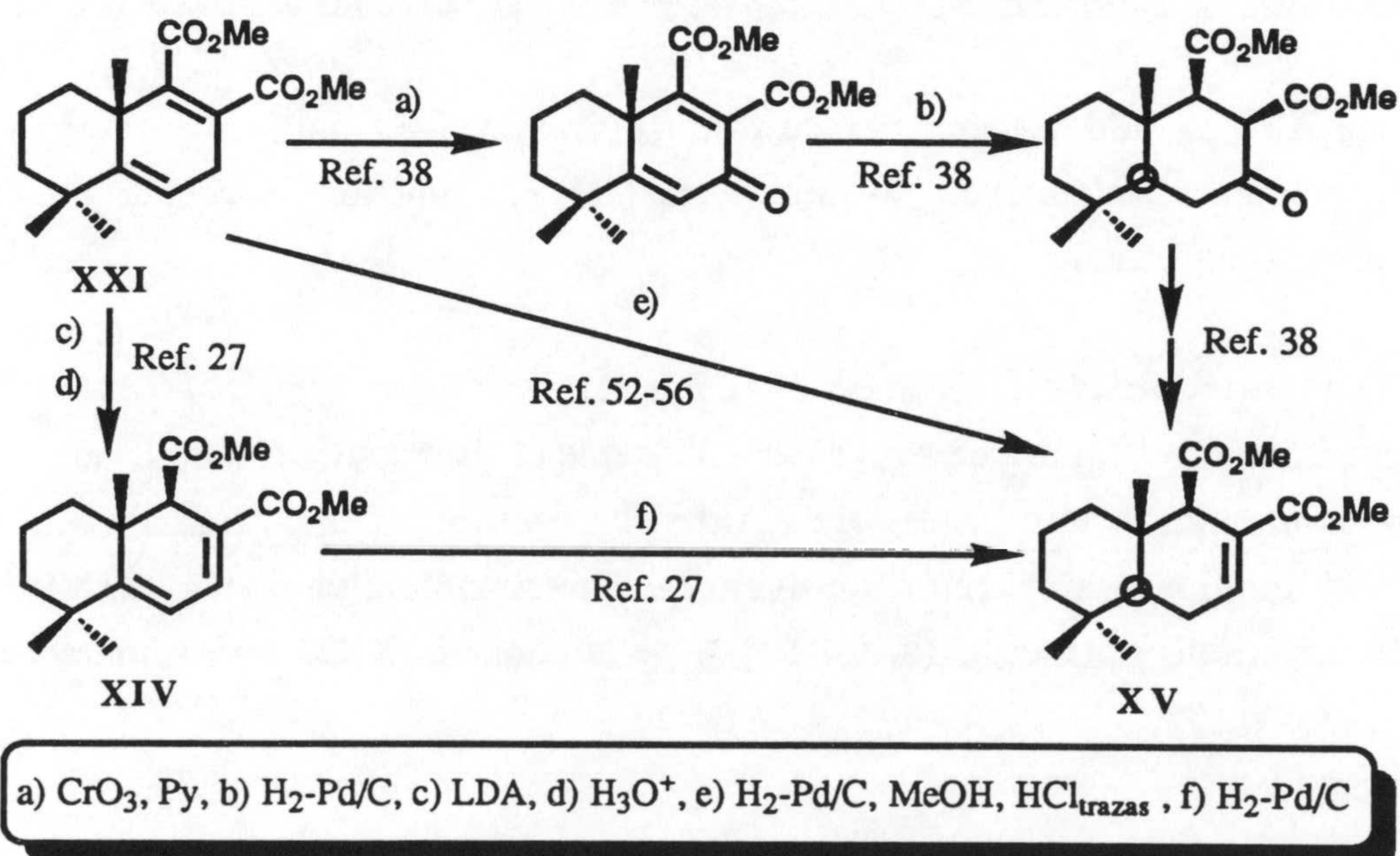


ANTECEDENTES



La etapa clave en estas síntesis que utilizan la aproximación de Diels-Alder es la conservación de unión interanular trans a partir de los correspondientes aductos XXI y XXIV. Algunas de las estrategias seguidas se recogen en el esquema 9.

Esquema 9



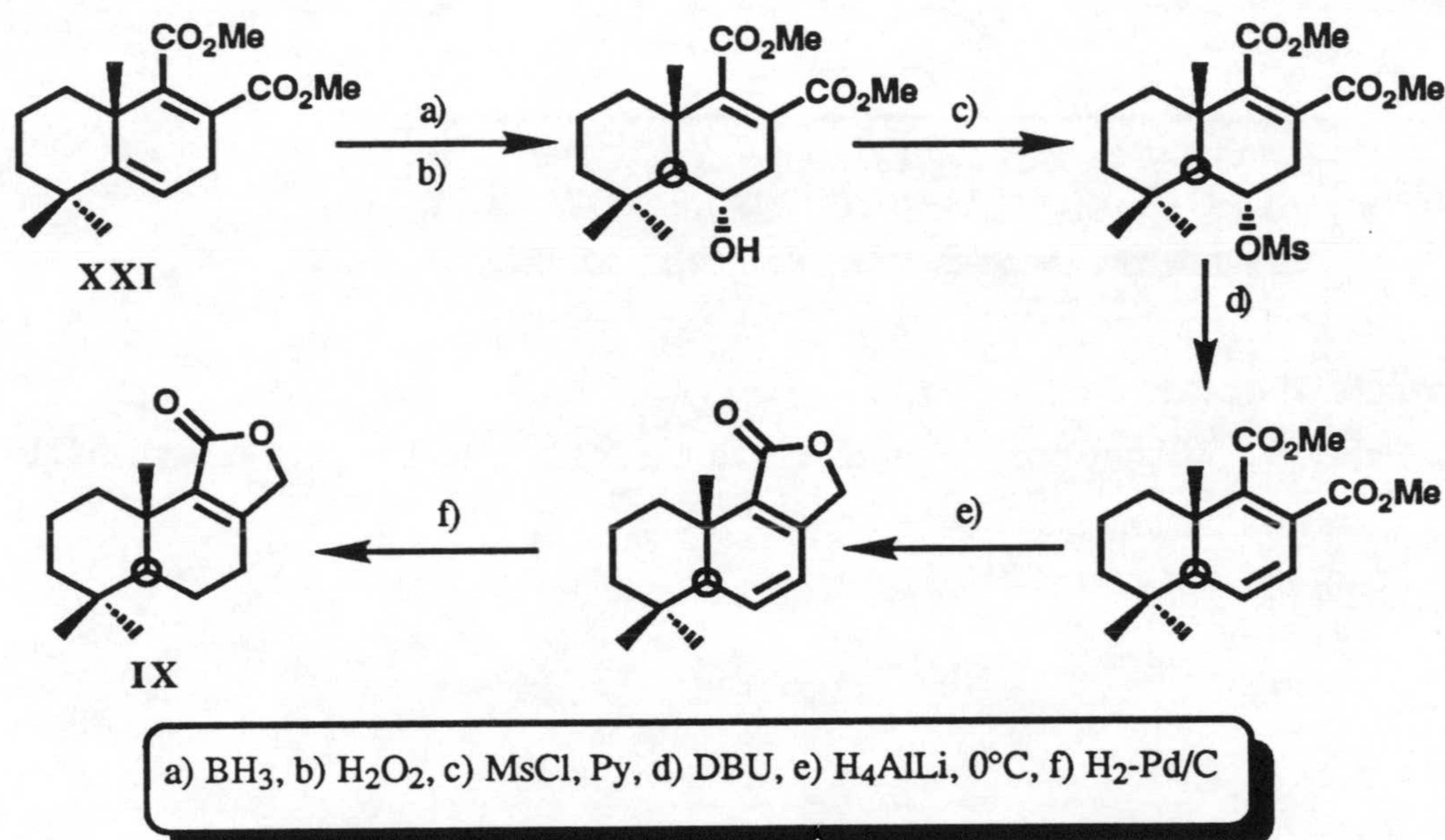
Tanis y Nakanishi [38] oxidan la posición alílica y reducen a continuación mediante hidrogenación catalítica.

Lallemand y col. [27] transforman el aducto XXI en el dieno conjugado XXIV, mediante tratamiento con LDA a baja temperatura y susiguiente protonación cinética. La unión interanular trans se origina mediante hidrogenación catalítica del enlace Δ^5 .

Por otra parte Ley y col. [52-55], así como Riglander [56], logran transformar con buenos rendimientos el aducto XXI en el diester XXV, mediante hidrogenación catalítica (Pd/C) en condiciones isomerizantes (trazas de HCl en MeOH).

White y Burton [57] emplean una estrategia diferente para la creación de la unión trans-decalínica, en la síntesis de isodrimenín (IX) a partir del aducto XXI, mediante hidroboración-oxidación del enlace Δ^5 (esquema 10).

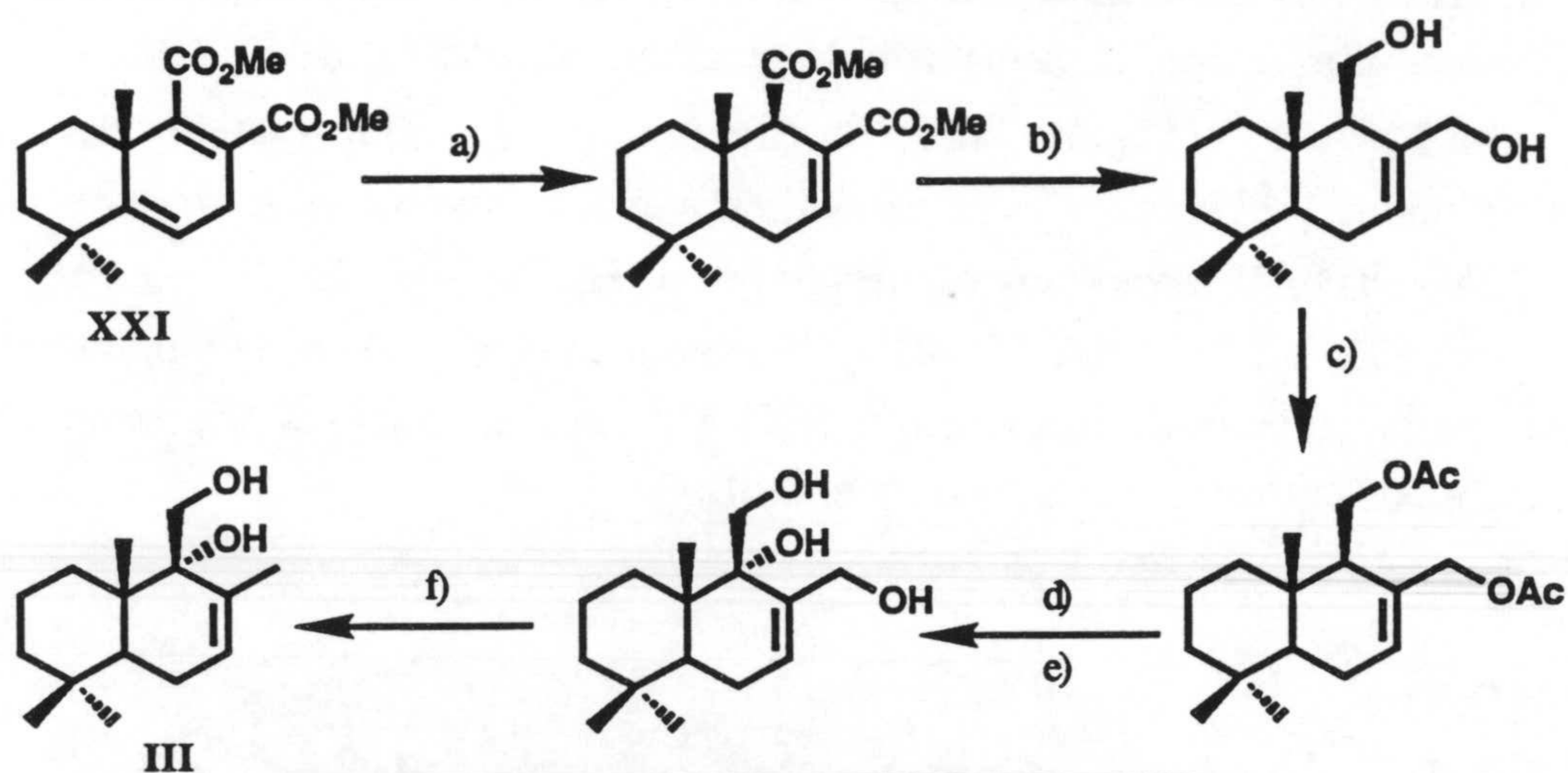
Esquema 10



También se han descrito síntesis totales de drimanos en las que se utilizan reacciones de Diels-Alder intramoleculares [58].

Una vez creado el esqueleto drimánico, la adecuada funcionalización se logra mediante transformaciones similares a las comentadas en anteriores apartados. Un ejemplo de transformación del aducto XXI en warburganal (III) se recoge en el esquema 11 [53-56]. En esta secuencia, la introducción del grupo α -hidroxilo en C-9 se realiza mediante oxidación alílica con SeO_2 .

Esquema 11

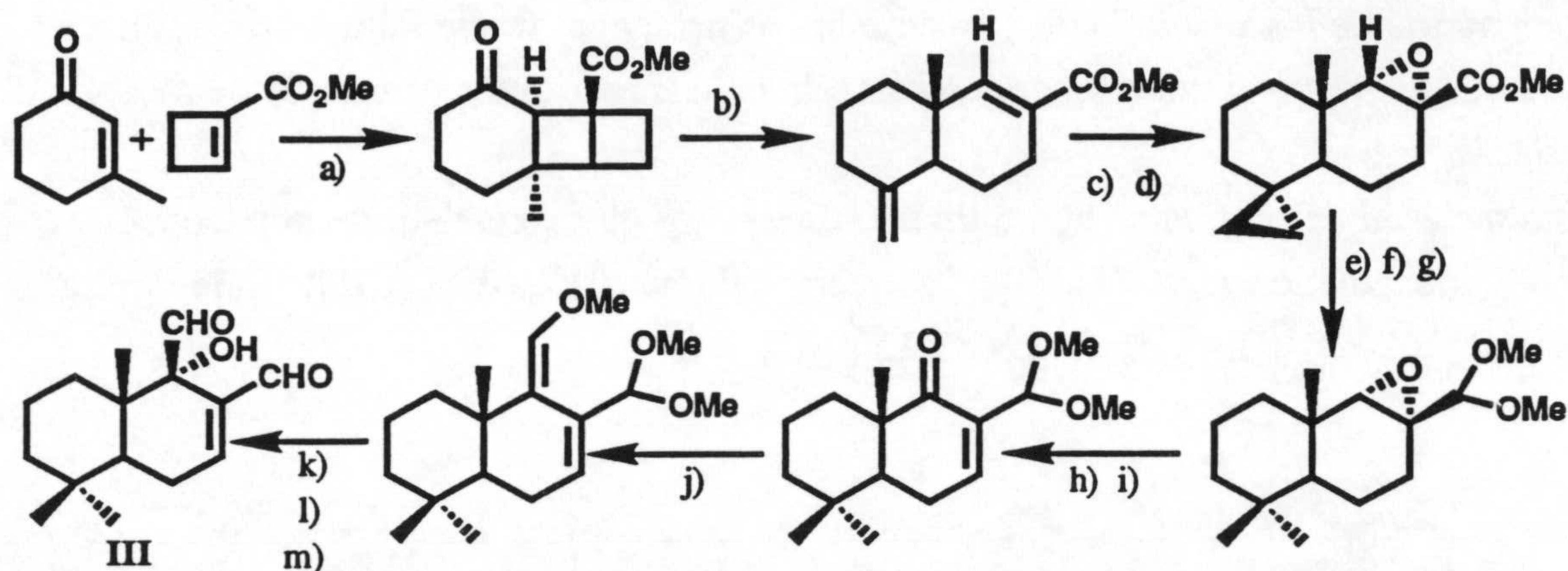


a) H₂-Pd/C, HCl_{trazas}, b) H₄AlLi, c) Ac₂O, Py, d) SeO₂, e) K₂CO₃, MeOH, f) DMSO, Et₃N, TFAA

1.4 Metatesis transanular.

Wender y Eck [59] utilizan una elegante estrategia (esquema 12) para crear la unión interanular trans en una síntesis de warburganal (III).

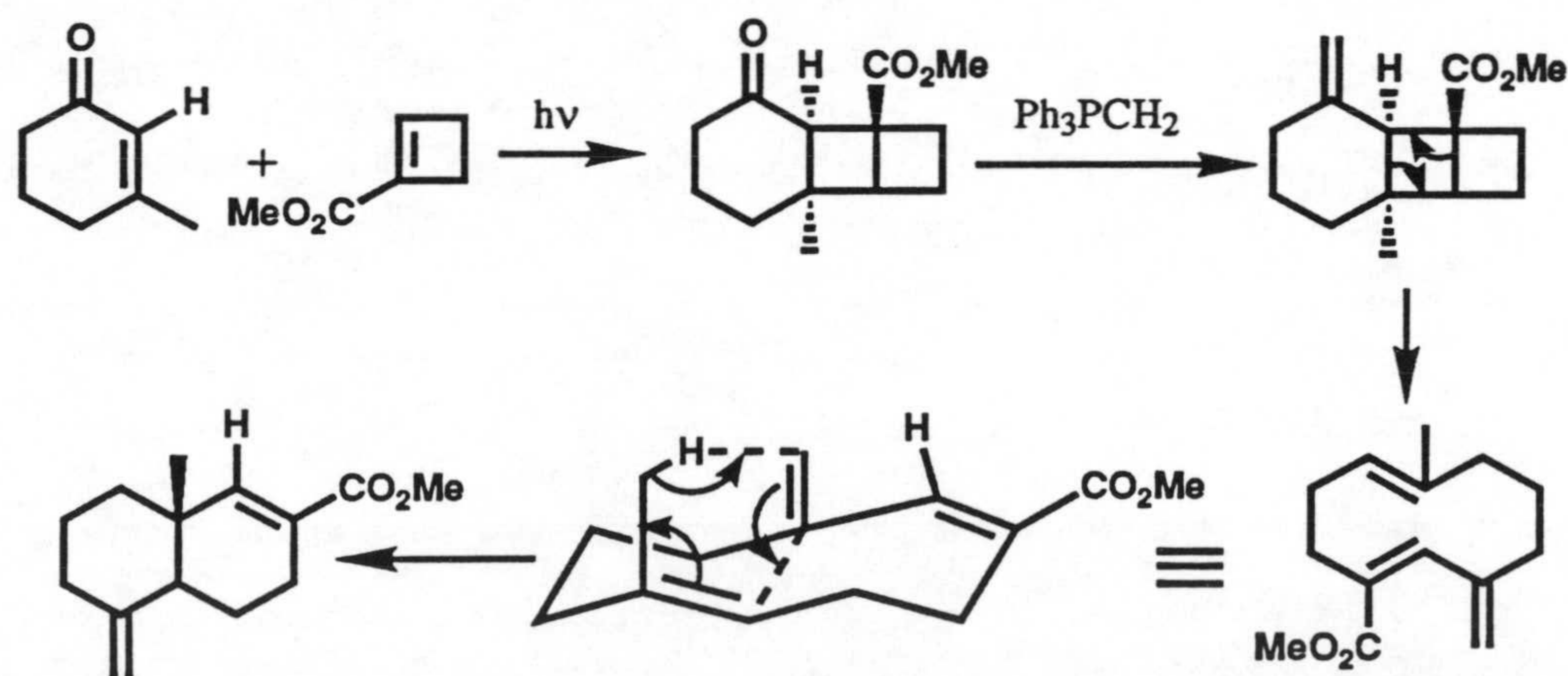
Esquema 12



a) $h\nu$, b) Ph_3PCH_2 , c) $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}/\text{Cu}$, d) $3,5\text{-(NO}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{COOH}$, e) $\text{H}_2/\text{PtO}_2/\text{AcO}_2$, f) DIBALH, g) $\text{HC}(\text{OMe})_3/\text{H}^+$, h) MICA, i) PDC, j) $\text{Ph}_2\text{PCHLiOMe}$, k) OsO_4 , l) H_2S , m) $\text{H}_2\text{O}/\text{acetona}/\text{HCl}$

La secuencia sintética comienza con una fotocicloaddición [2+2]. A continuación, una reacción de Wittig con posterior expansión del anillo, proporciona el sustrato adecuado sobre el cual tiene lugar una reacción énica (esquema 13). La introducción del grupo α -hidroxilo en C-9 se lleva a cabo ahora mediante hidroxilación del enlace $\Delta^{9,11}$.

Esquema 13



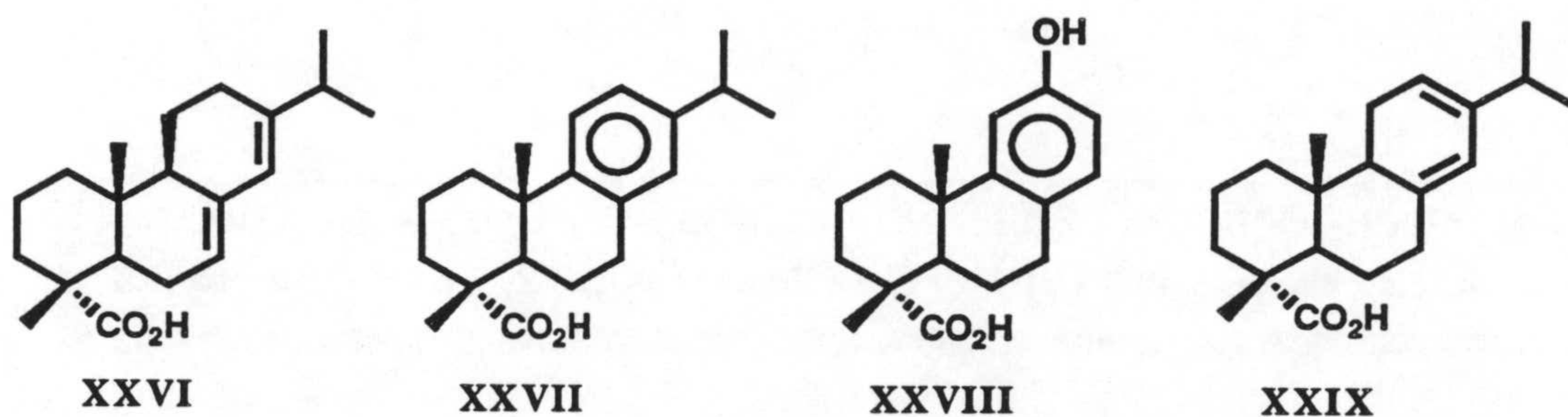
2. Síntesis parciales

Se han descrito numerosas síntesis de drimanos a partir de precursores terpénicos naturales, consistentes en la degradación y transformación de compuestos diterpénicos,

ANTECEDENTES

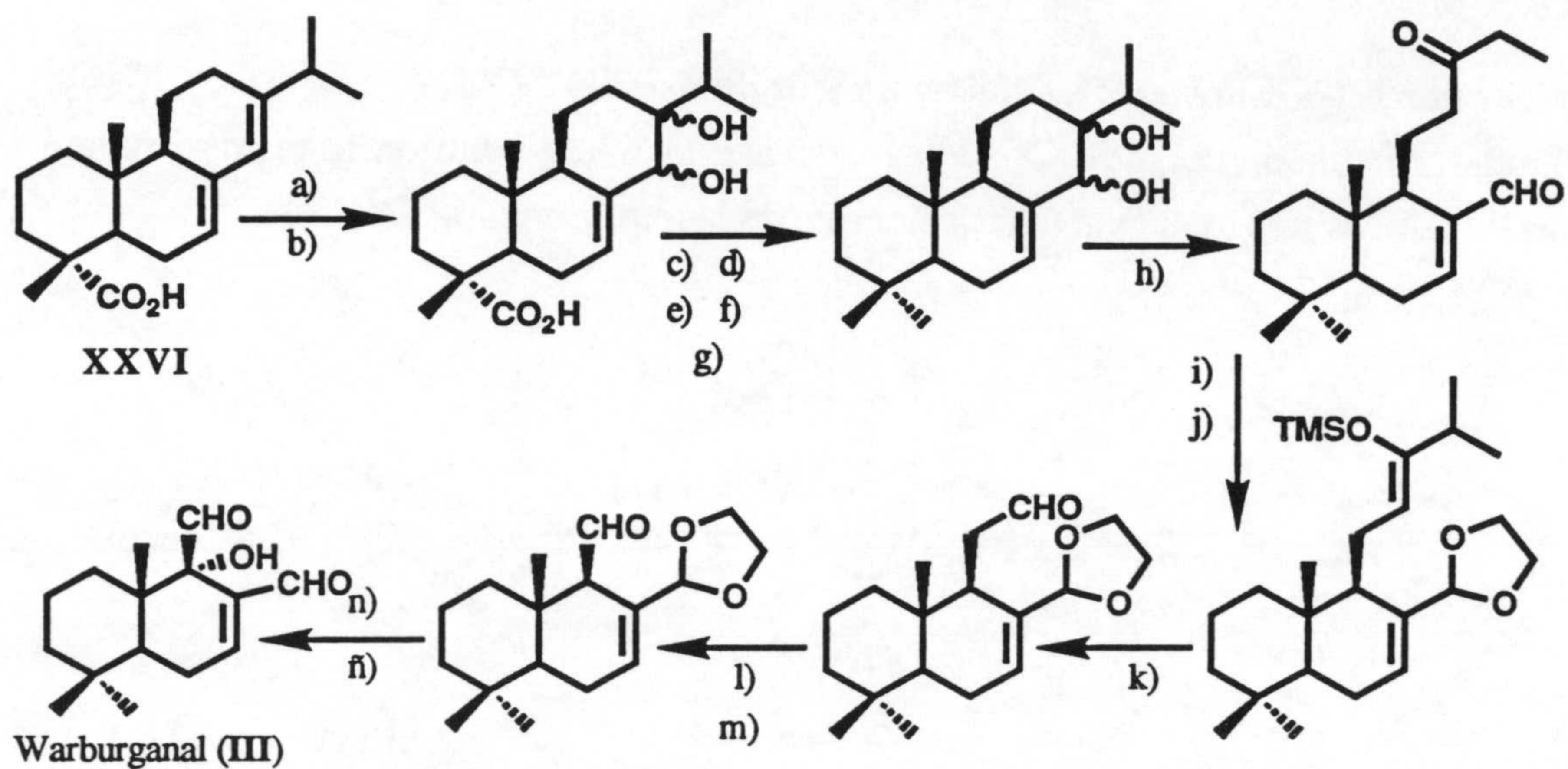
en la mayoría de los casos. Tales procedimientos presentan frente a las síntesis totales, entre otras ventajas, el que proporcionan un único estereoisómero, en lugar de mezclas racémicas.

Como material de partida se han utilizado diterpenos con esqueleto de abietano, tales como ácido abiético (XXVI) [60-61], dehidroabiético (XXVII) [61], podocárpico (XXVIII) [62-62] y levopimárico (XXIX) [64].



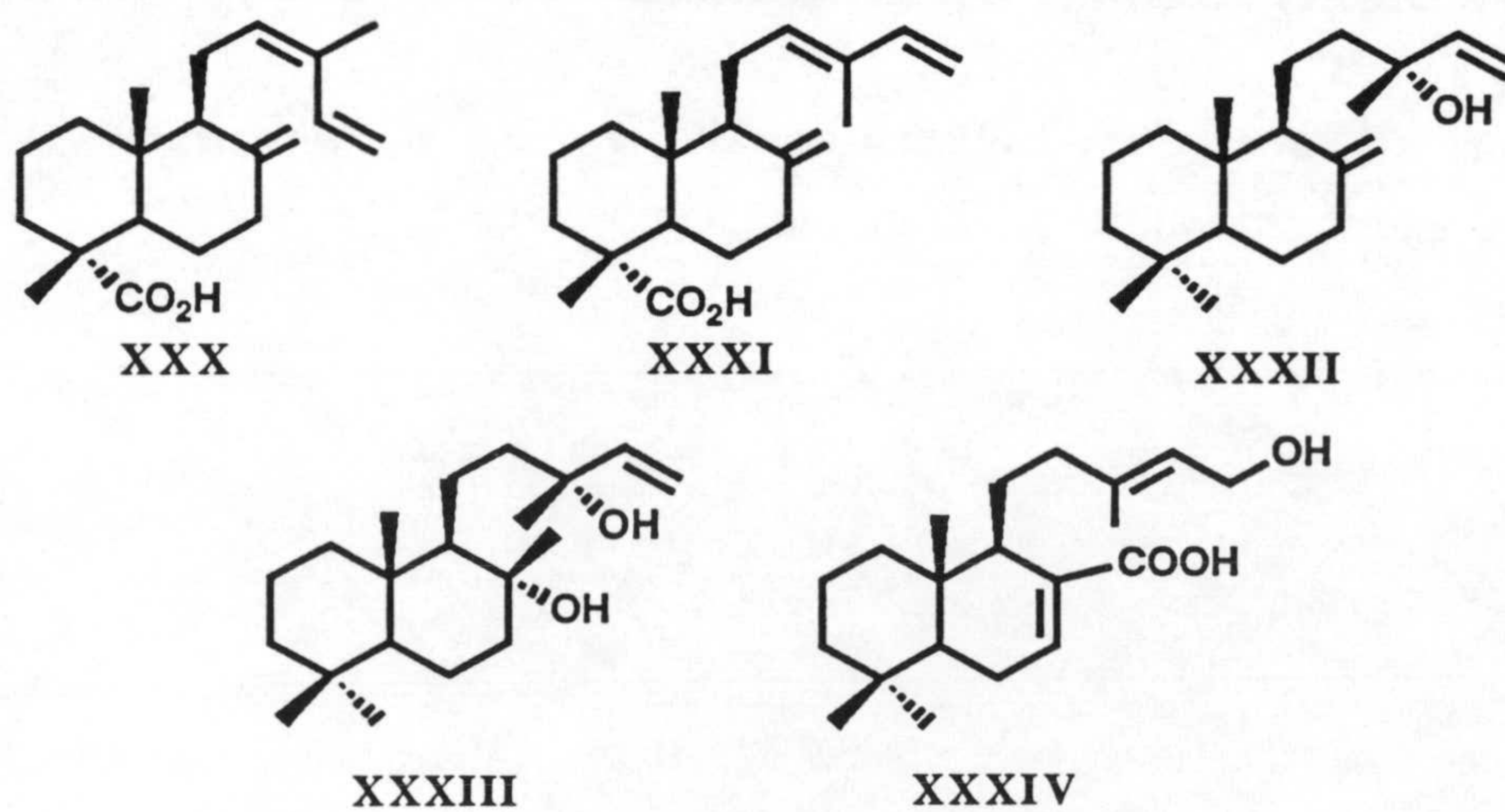
La primera síntesis de (-)-warburganal (III) fue descrita por Ohno y col. [60], a partir de XXVI, mediante una secuencia de quince etapas con un rendimiento global del 8% (esquema 14).

Esquema 14



a) OsO_4 , Me_3NO , b) CH_2N_2 , c) DHP, H^+ , d) H_4AlLi , e) PCC, f) H_3O^+ , g) H_2NNH_2 , KOH, h) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, i) Trimetilenglicol, H^+ , j) LDA, HMPA, TMSCl, k) O_3 , Me_2S , l) LDA, TMSCl, m) O_3 , Me_2S , n) LDA, MoO_5 -HMPA-Py, ñ) H_3O^+

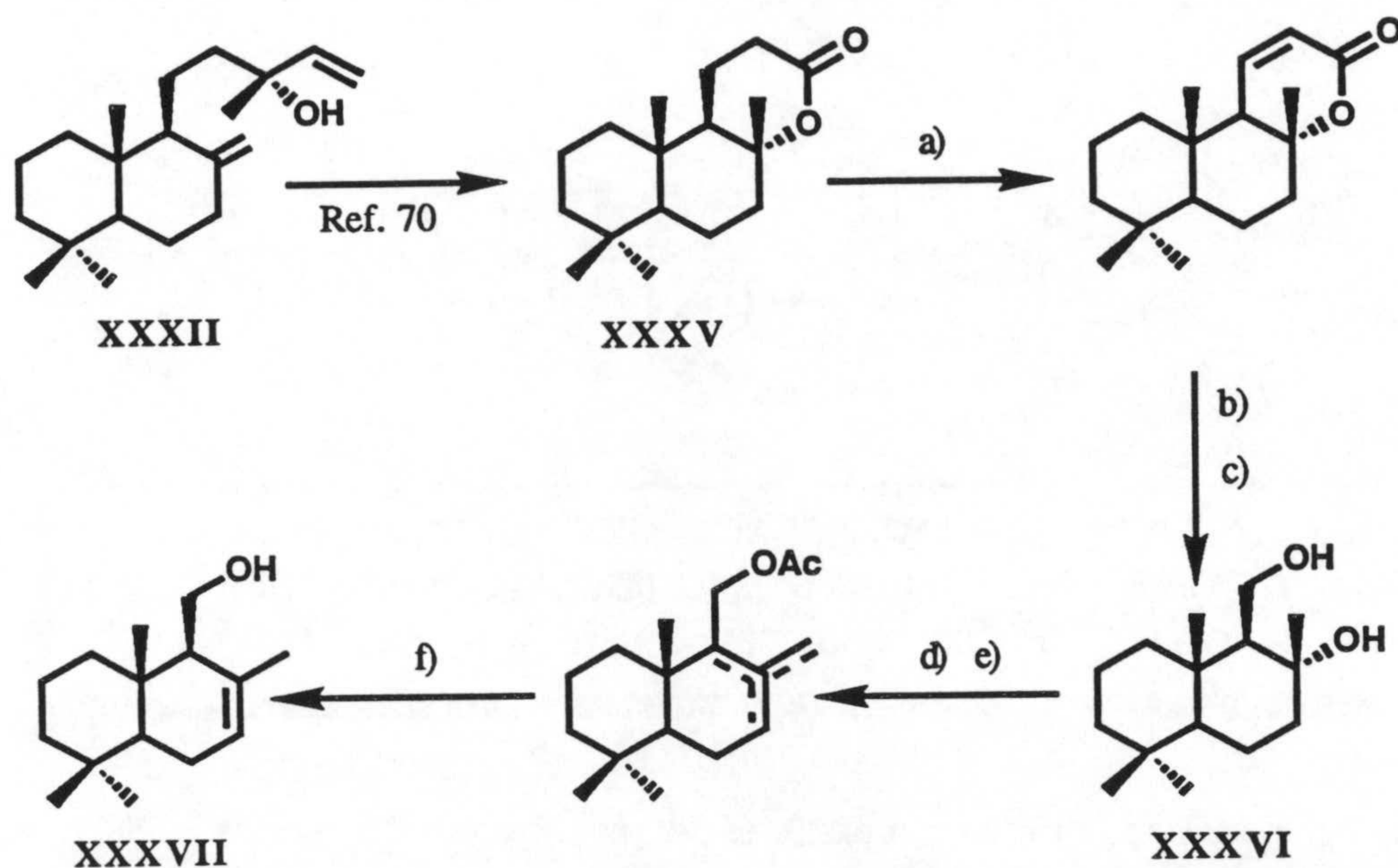
También se han preparado drimanos a partir de diterpenos con esqueleto de labdano, tales como ácidos cis- y trans-comúnicos (XXX y XXXI) [65], manool (XXXII) [66-68], esclareol (XXXIII) [67] y ácido zamoránico (XXXIV) [69].



ANTECEDENTES

Pelletier obtuvo (-)-drimenol (XXXVII) a partir de manool (XXXV) (esquema 15) [68, 70]. La deshidratación del diol XXXVI, previa acetilación del hidroxilo primario rinde una mezcla de los tres alquenos regioisómeros, de la que se separa XXXVII.

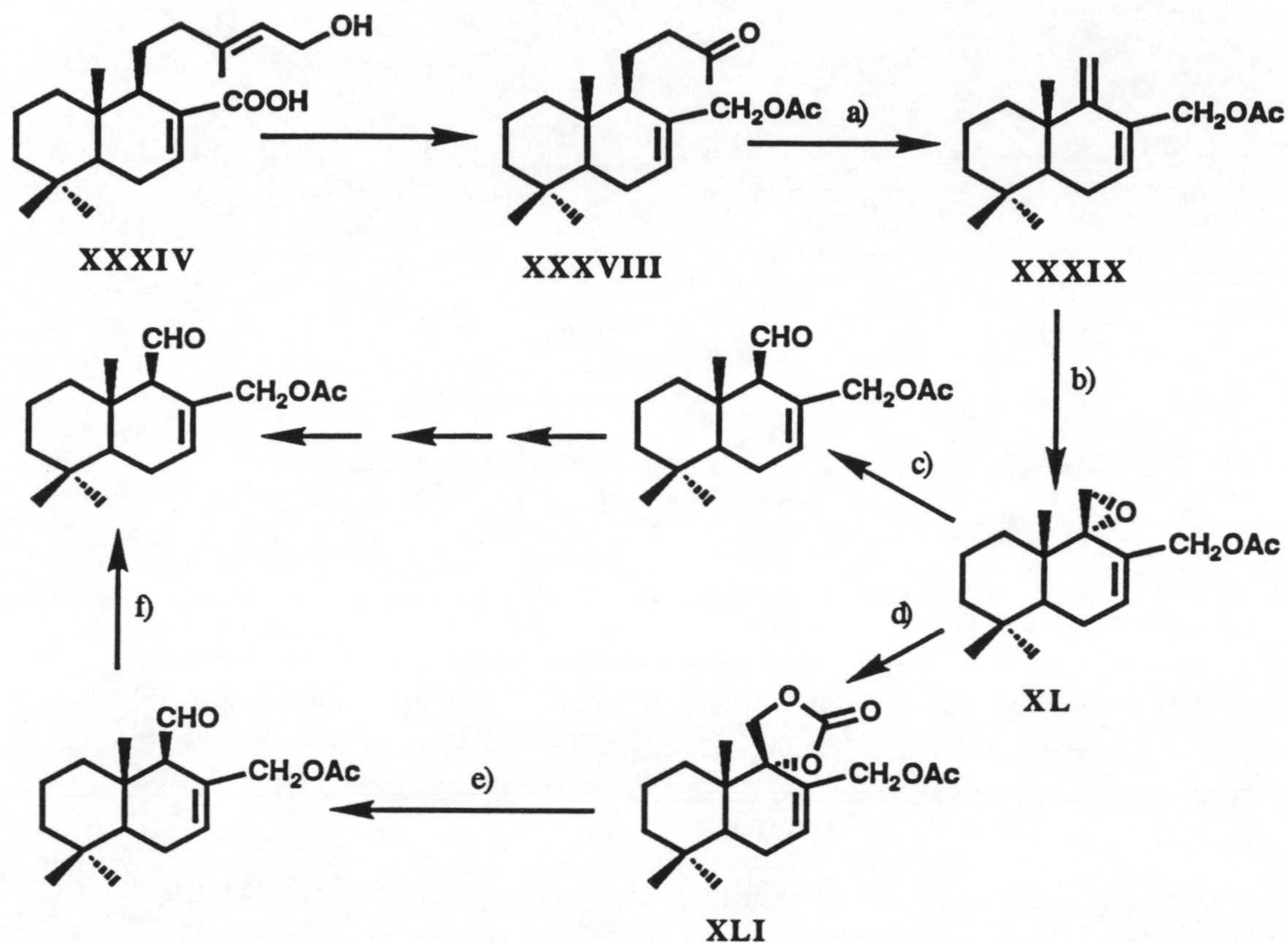
Esquema 15



a) DDQ, Dioxano, b) O₃, CH₂Cl₂, c) red-Al, d) Ac₂O, Py, e) POCl₃, Py, f) KOH, MeOH

Más recientemente Urones y col. [69] han descrito la preparación de (-)-warburganal (III) a partir de ácido zamoránico (XXXIV). (esquema 16).

Esquema 16

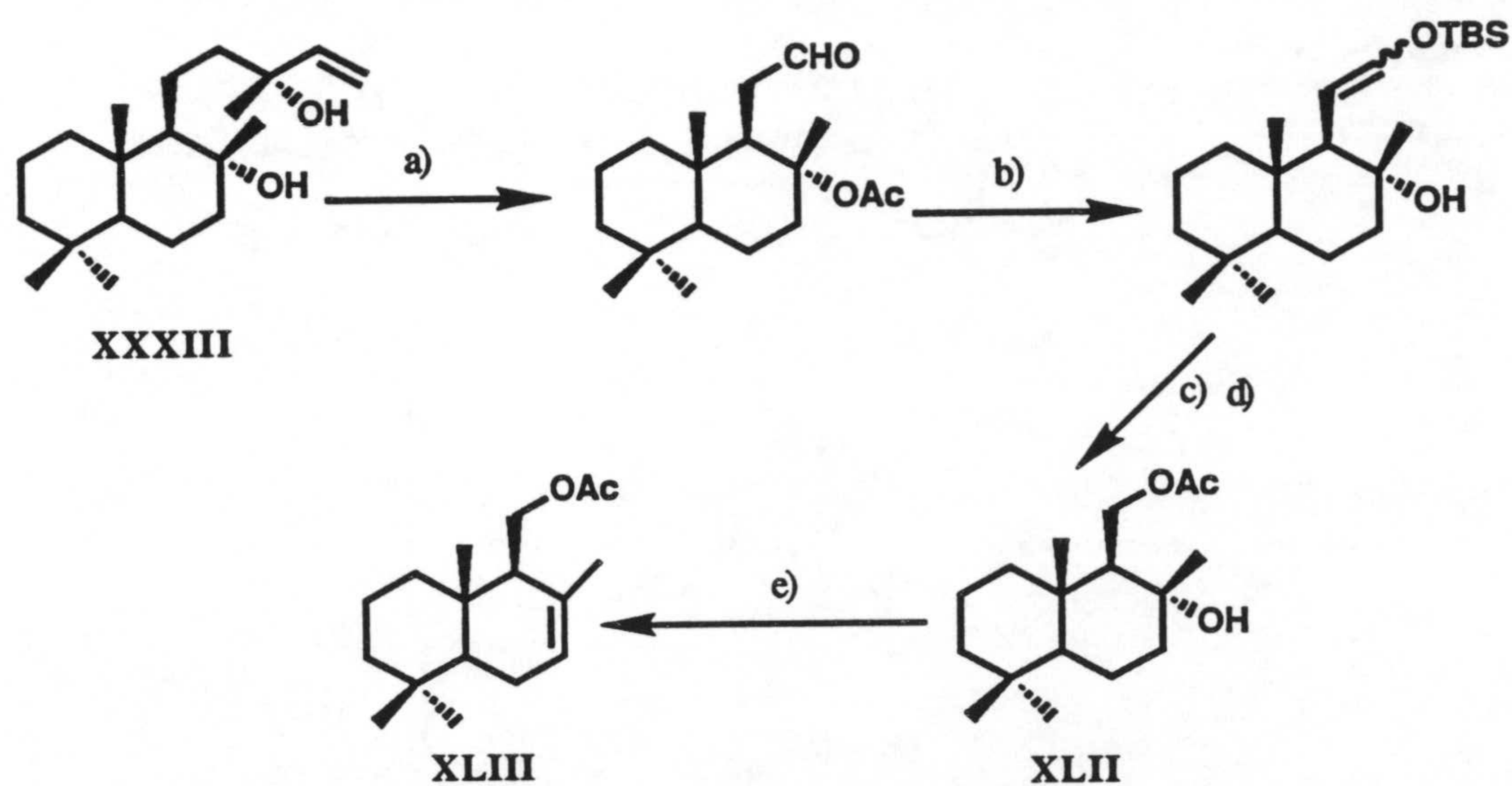


El intermedio clave en la secuencia es el epóxido XL obtenido del dieno XXXIX resultante de la ruptura fotoquímica Norrish II de la metilcetona XXXVIII. El tratamiento de XL con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ proporciona la función aldehído en C-9. La introducción del grupo hidroxilo en esta posición se logra mediante oxidación con SeO_2 . Una ruta alternativa implica el uso de clorosulfonil isocianato (CSI) para obtener el correspondiente carbonato XLI.

Barrero y col.[71, 72] han descrito la preparación de diversos drimanos y homodrimanos a partir de (-)-esclareol (XXXIII). Acetato de drimenilo (XLIII), importante intermedio en la síntesis de drimanos se obtuvo con elevado rendimiento mediante una secuencia de cinco etapas. El acetoxialcohol XLII experimenta deshidratación regioselectiva al ser tratado con SnCl_4 (esquema 17).

Esquema 17

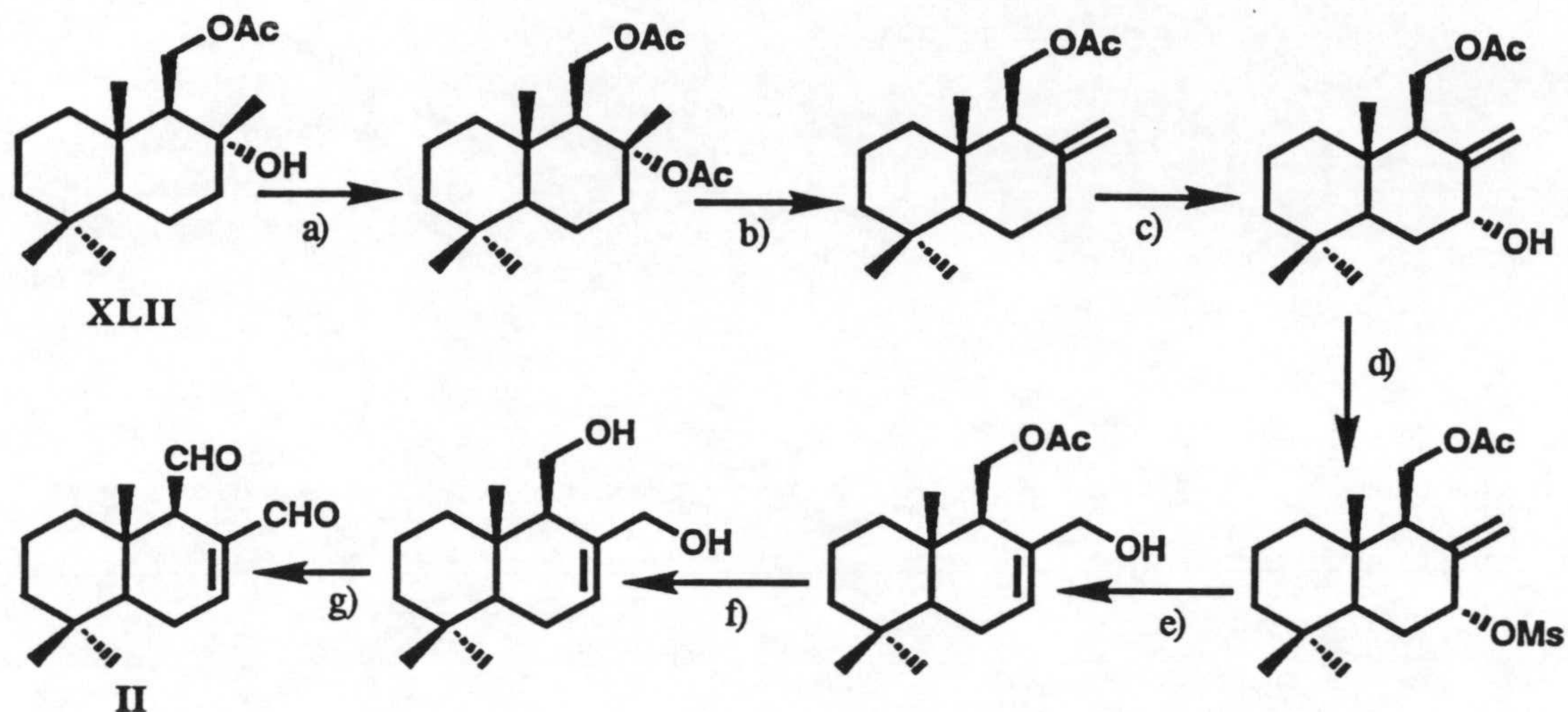
ANTECEDENTES



a) $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$, Pr^iOH , 45°C , 6h, b) TBSCl , NaH , THF , -78°C , 4h, c) O_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 1h, d) NaBH_4 , MeOH , rt, 30min, e) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -19°C , 30min

El acetoxialdehído **XLII** se transformó eficientemente en poligodial (**II**), (esquema 18). La etapa clave de la secuencia es la solvolisis del mesilato **XLIV**.

Esquema 18

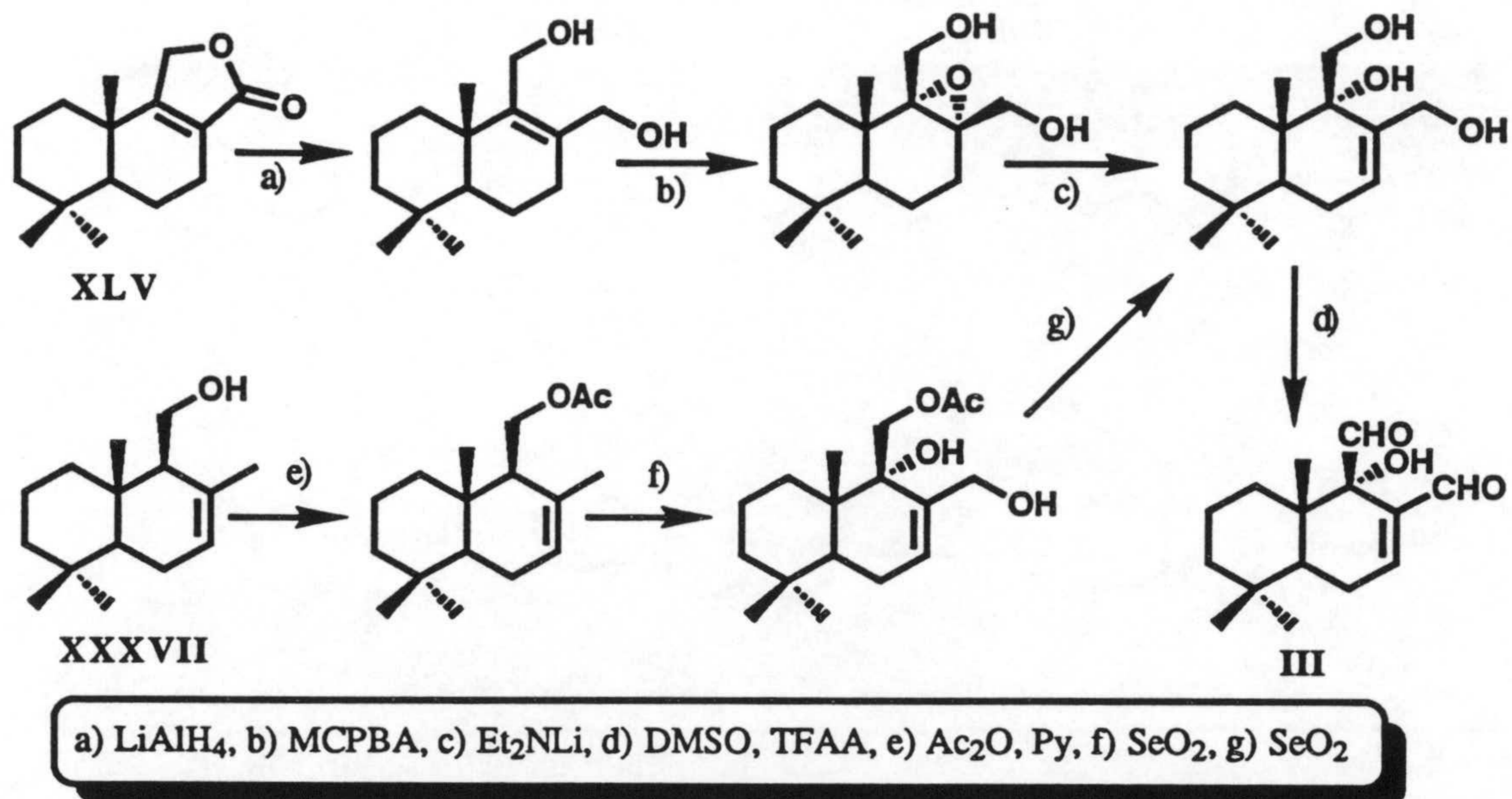


a) Ac_2O , Et_3N , 4-DMAP, THF, reflujo, 18h, b) Colidina, reflujo, 6h, c) SeO_2 , Bu^tOOH , CH_2Cl_2 , rt, 4h, d) MsCl , Py, rt, 30min, e) AcONa , H_2O /acetona, reflujo, f) KOH , NeOH , 2h, g) $(\text{ClCO})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , Et_3 , -78°C

También se pueden encontrar en la literatura síntesis de drimanos biológicamente activos a partir de sesquiterpenos naturales, como confertifolín (XLV) [73], drimenol (XXXVII) [73, 74] y acetato de drimenilo (XLIII) [75, 76], que se encuentran en la naturaleza en proporciones importantes. En el esquema 19 se recoge la síntesis de (-)-warburganal (III), a partir de confertifolín (XLV) y drimenol (XXXVII) descrita por Cortés y col. [73].

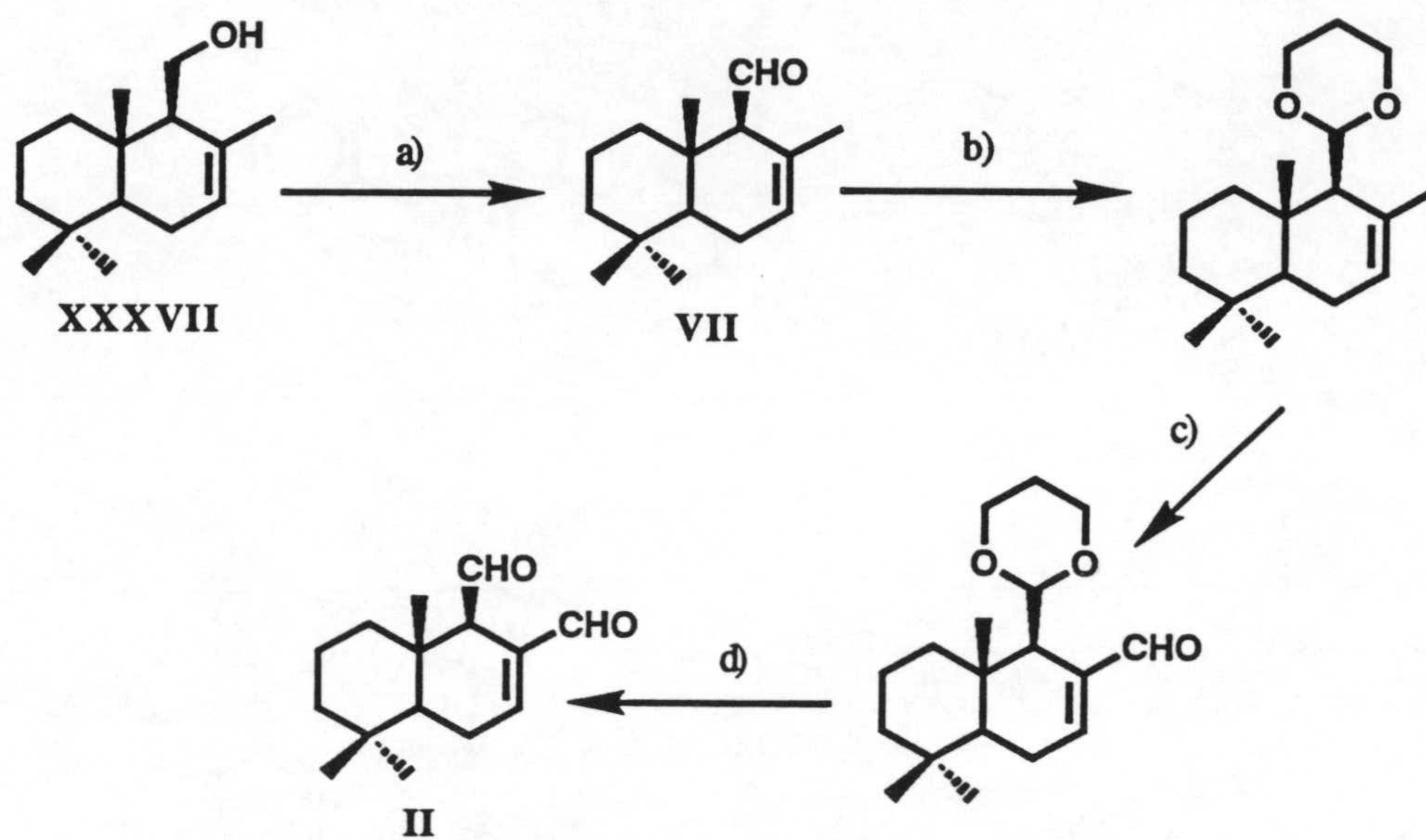
Esquema 19

ANTECEDENTES



Debido a que hasta hace poco tiempo no se ha evidenciado la actividad biológica de drimonal (VII), solo se ha descrito su utilización como intermedio en la síntesis de poligodial (II) (esquema 20) [34]. Drimonal (VII) se obtuvo mediante oxidación con PCC de (-)-drimenol (XXXVII), principal constituyente de la corteza de *Drimys Winteri*.

Esquema 20

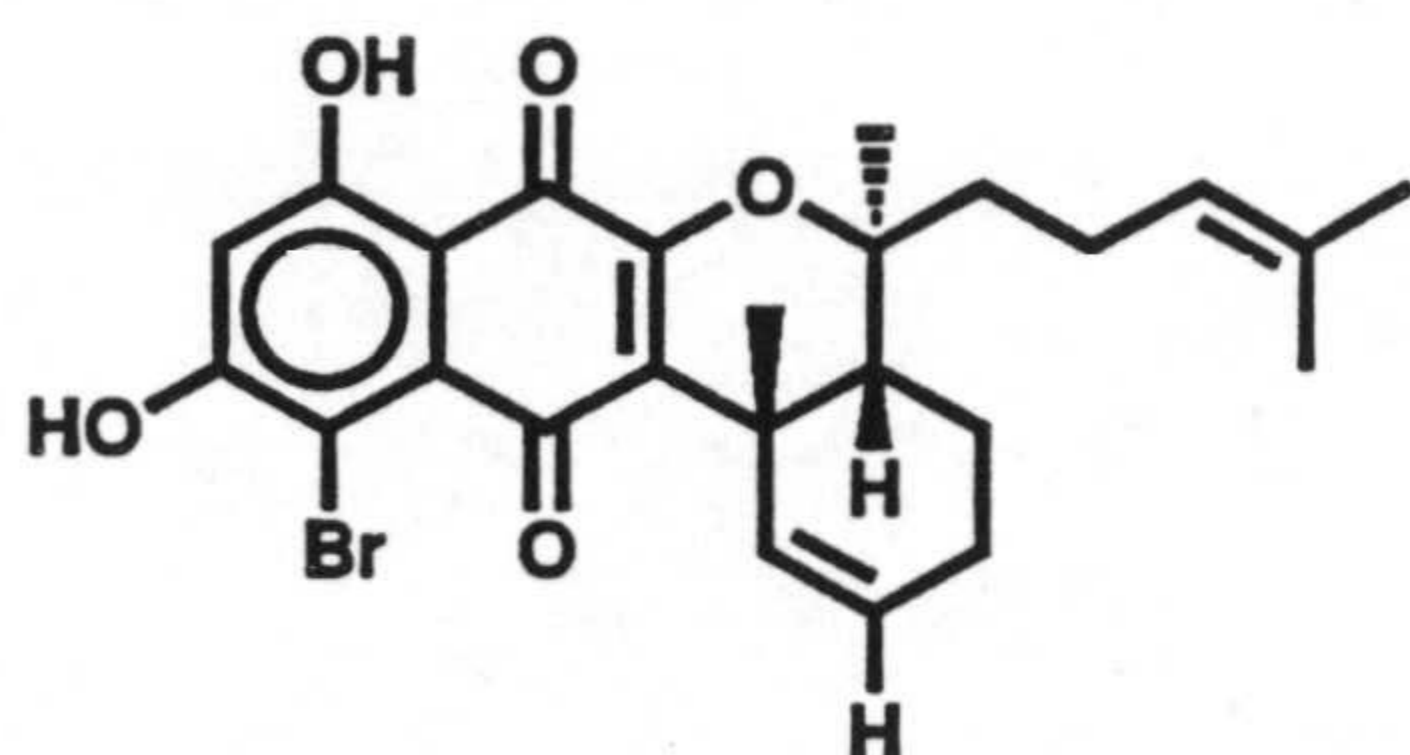


a) PCC, CH₂Cl₂, b) HO(CH₂)₃OH, H⁺, c) SeO₂, (Ar)₂SeO, d) H₃O⁺

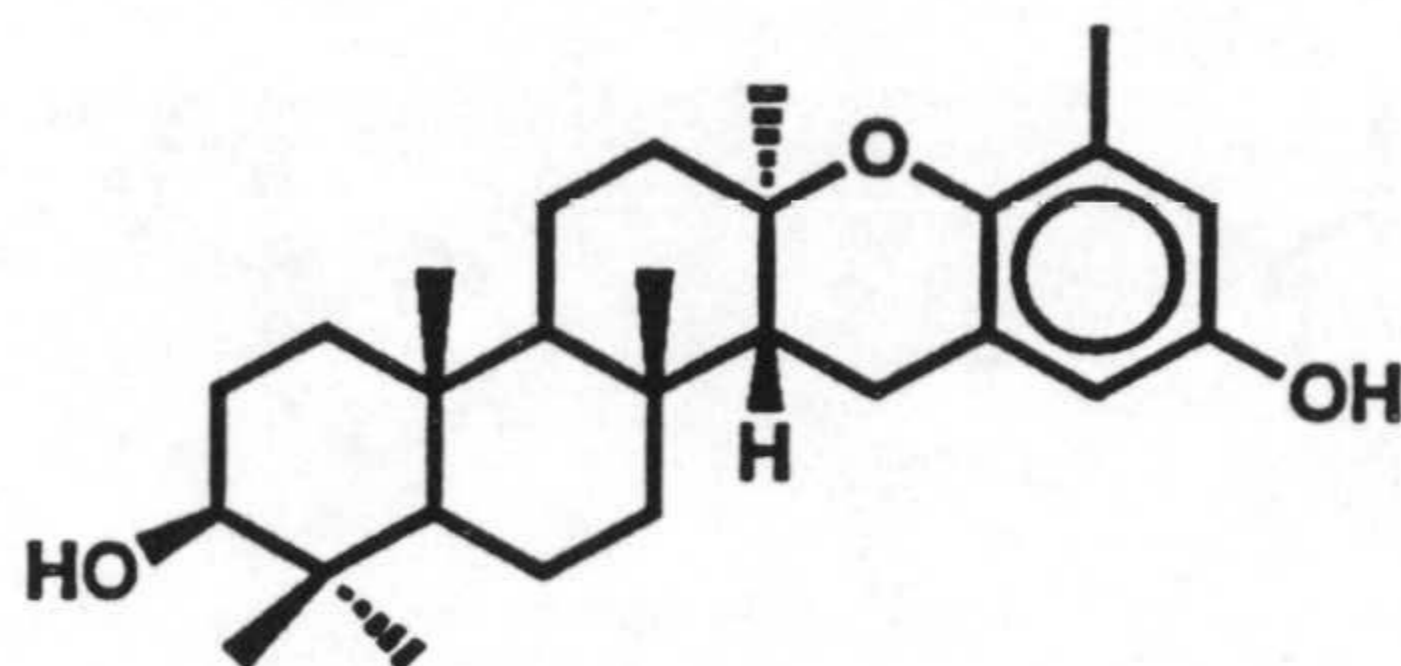
3. Metabolitos marinos con estructura drimanoide de origen biosintético mixto.

Durante los últimos años la fauna y flora marina se ha mostrado como una fuente inagotable de nuevos productos naturales [77-79]. El interés de estas sustancias estriba no solo en la gran variedad estructural que exhiben, que en muchos casos implica la existencia de nuevos esqueletos carbonados, sino también en las importantes actividades biológicas que presentan, lo que les convierte en potenciales fármacos. De hecho, hay un considerable número de metabolitos marinos que se encuentran en fase de ensayo clínico. Algunos ejemplos que ilustran esta gran diversidad estructural y el amplio rango de actividades biológicas son marinona (XLVI), una naftoquinona con propiedades antibióticas [80], isoepitaondiol (XLVII), un mesoditerpenoide con actividad insecticida [81], el ester etílico del ácido xestospongico (XLVIII), potente inhibidor de la Na⁺/K⁺ ATPasa [82], meridina (XLIX), con actividad antifúngica [83], axisonitrilo-3 (L), antimalárico [84] y pseudodistomina B (LI), alcaloide con propiedades antineoplásicas [85].

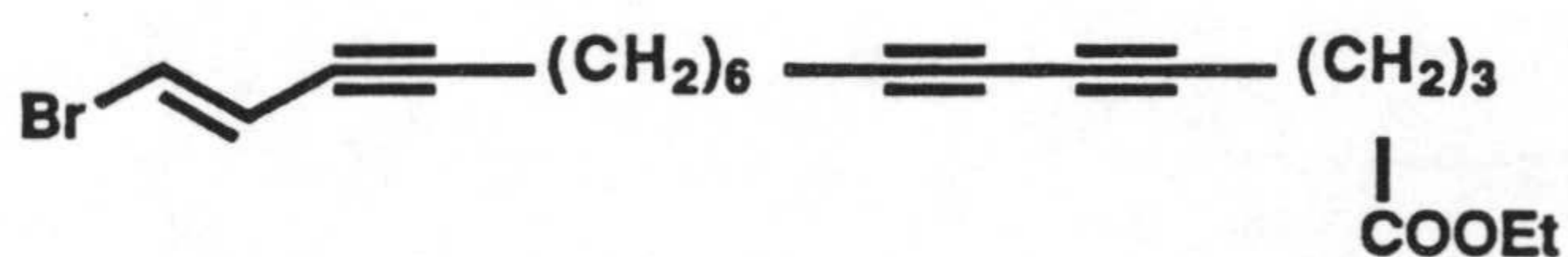
ANTECEDENTES



XLVI



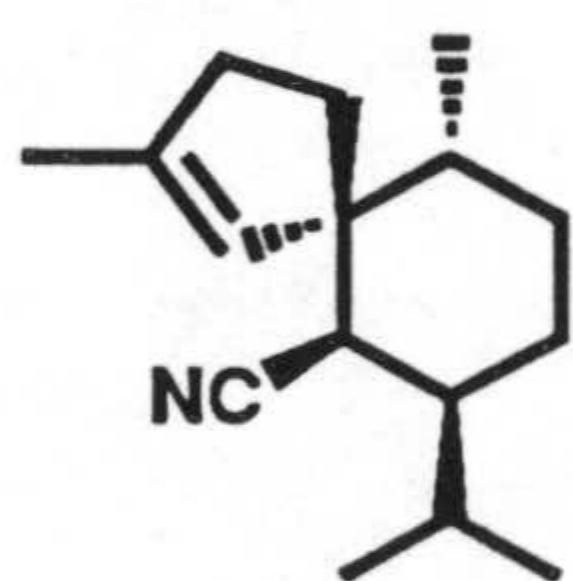
XLVII



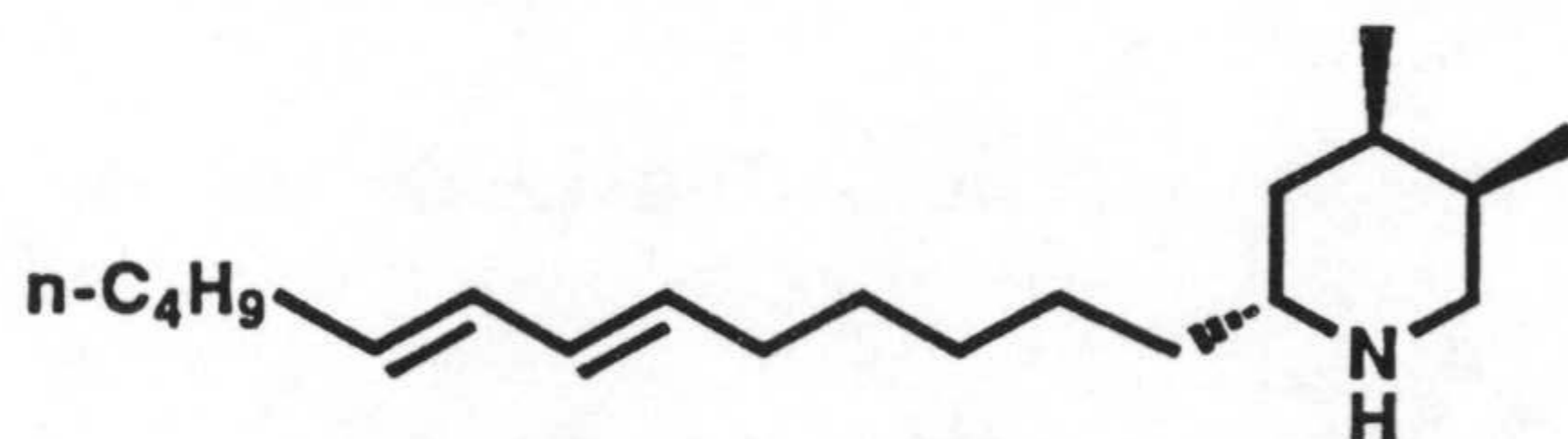
XLVIII



XLIX



L

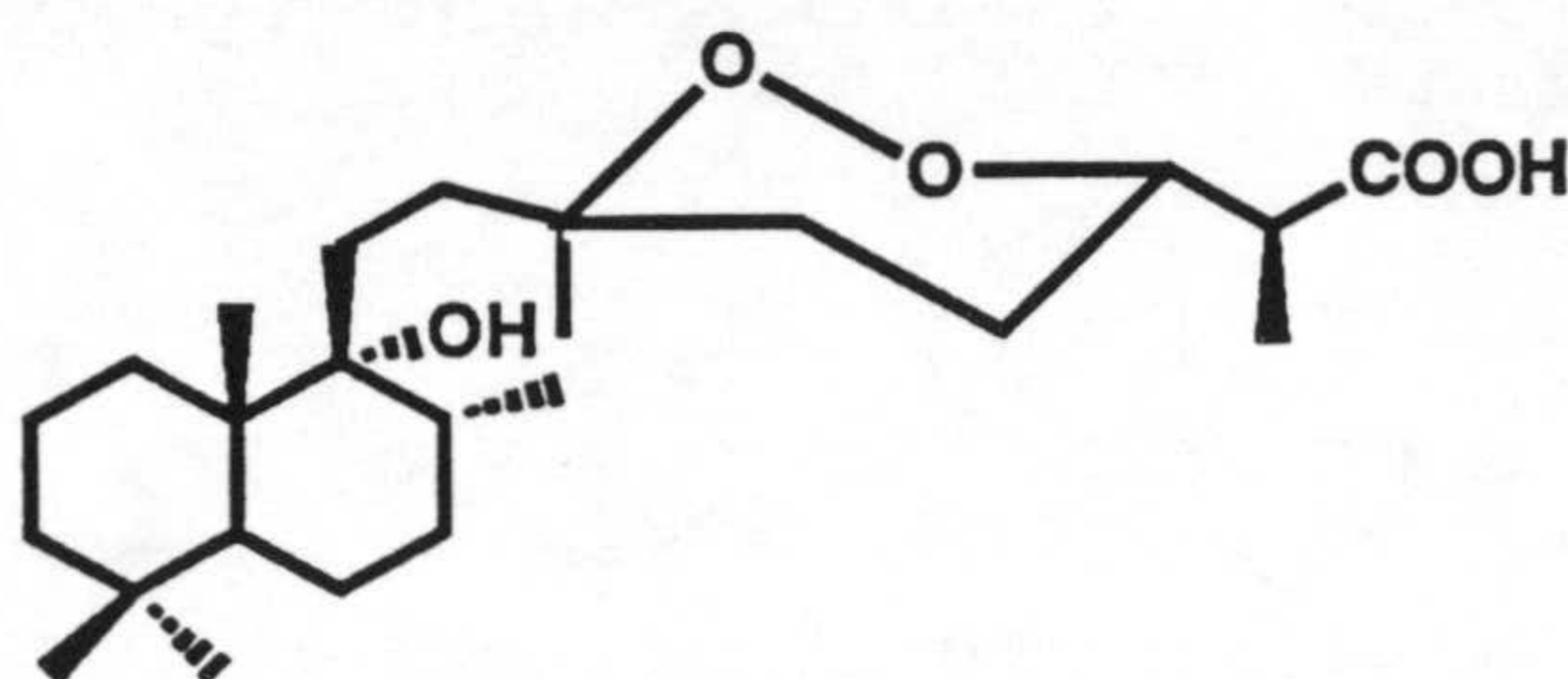


LI

De entre el gran número de metabolitos marinos conocidos, con actividad biológica, destacan aquellos que poseen en su estructura un fragmento de naturaleza drimánica, siendo por tanto susceptibles de ser sintetizados utilizando la metodología desarrollada por nosotros.

Un compuesto de este tipo es mycaperóxido (LII) un norsesterterpeno 1,2-dioxánico, aislado en 1992 de una esponja del género mycale; su estructura se estableció mediante métodos espectroscópicos y difracción de rayos X [86]. Los ensayos de actividad biológica realizados sobre esta sustancia han puesto de relieve una potente actividad antitumoral, en particular frente a algunos carcinomas de ovario. los valores de IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) frente a las líneas celulares P-388 (linfoma de ratón), A-549 (carcinoma de pulmón humano) y HT-29 (carcinoma de colon humano) son similares e iguales a la

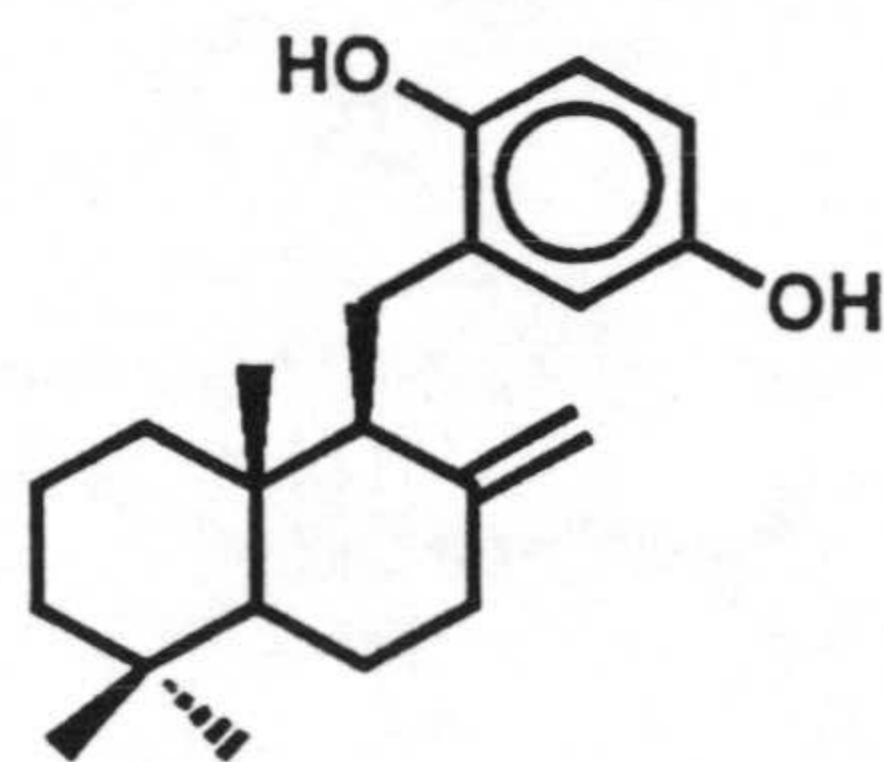
unidad. desde 1993, se encuentra esta sustancia bajo patente de aplicación, hallándose en la actualidad en la fase de ensayo clínico, con resultados satisfactorios [87].



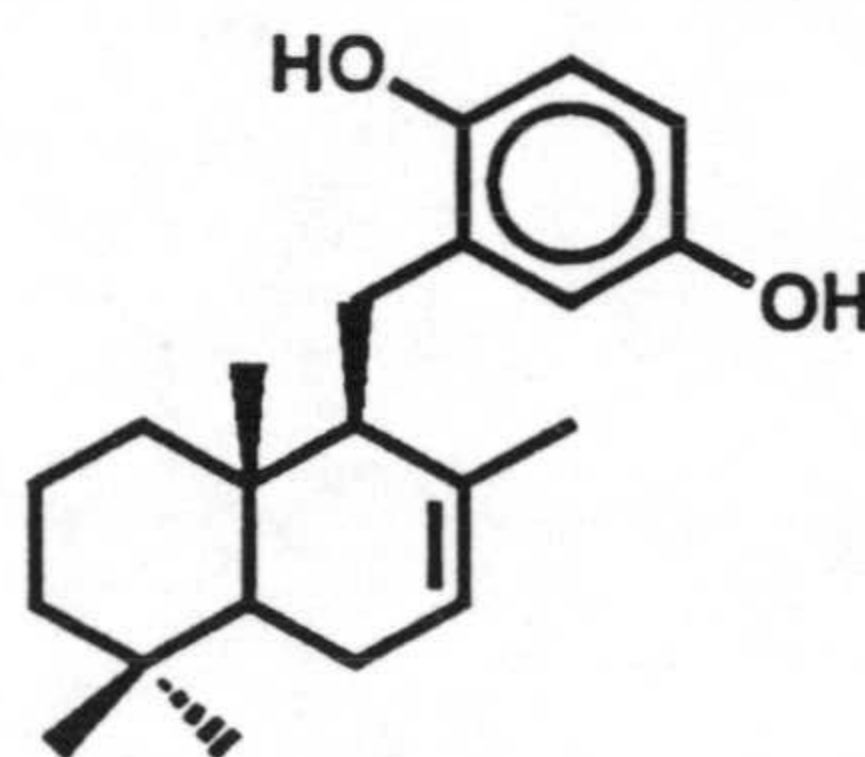
LII

Otro importante grupo de metabolitos marinos, cuya estructura revela un origen biosintético mixto, poseen además del fragmento drimánico, un anillo aromático, normalmente altamente oxigenado, originado en la ruta del sikimato

Zonarol (LIII) e isozonarol (LIV) son dos ejemplos de este tipo de metabolitos mixtos. La estructura y estereoquímica absoluta de estas sustancias fueron establecidas de un modo riguroso mediante degradación y espectroscopía [88-90], encontrándose que son activos frente a diferentes hongos patógenos [88]. Se ha descrito una síntesis total de estas hidroquinonas a partir del cetol LV, mediante una secuencia de doce etapas (esquema 21) [91].



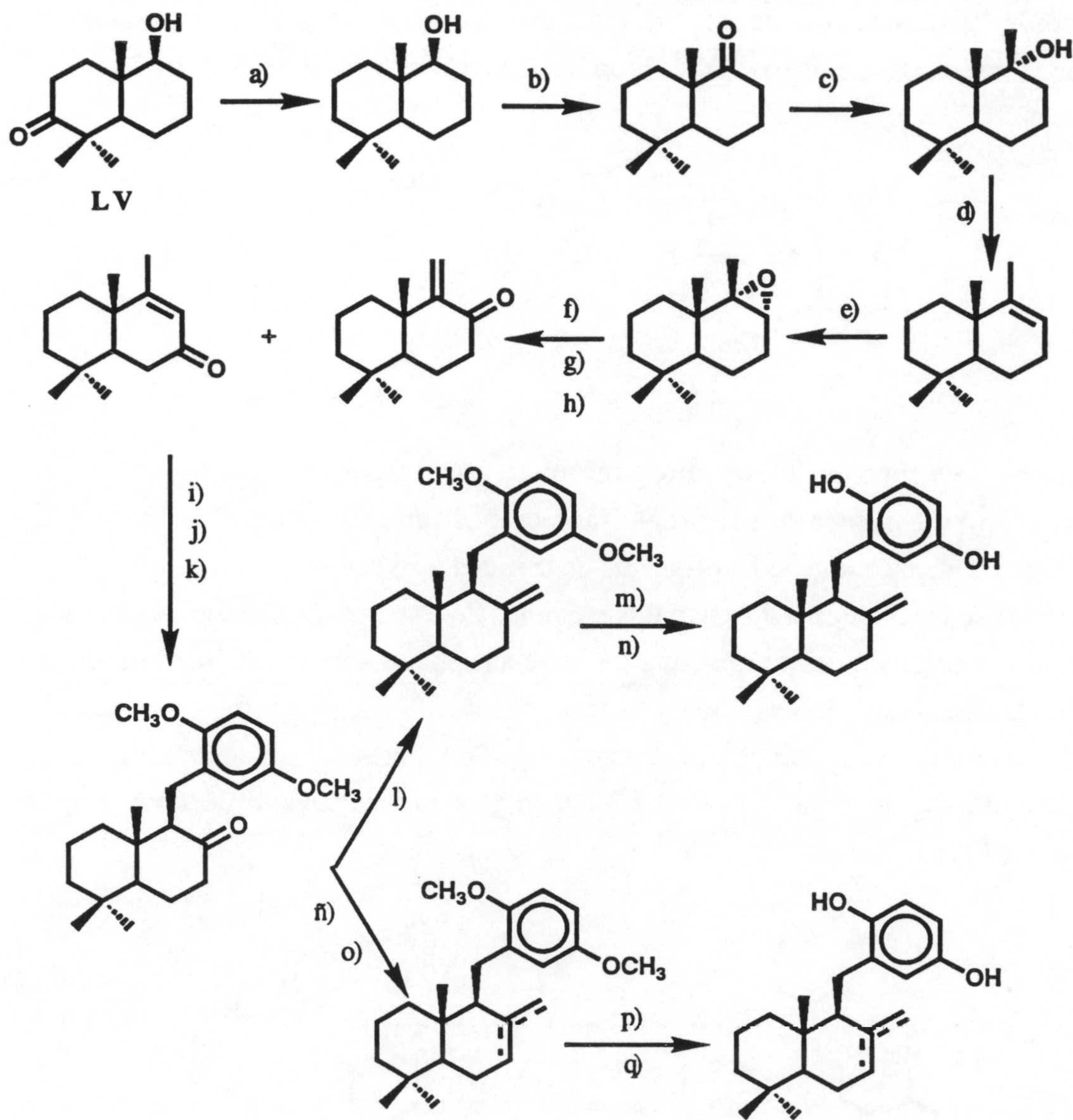
LIII



LIV

Esquema 21

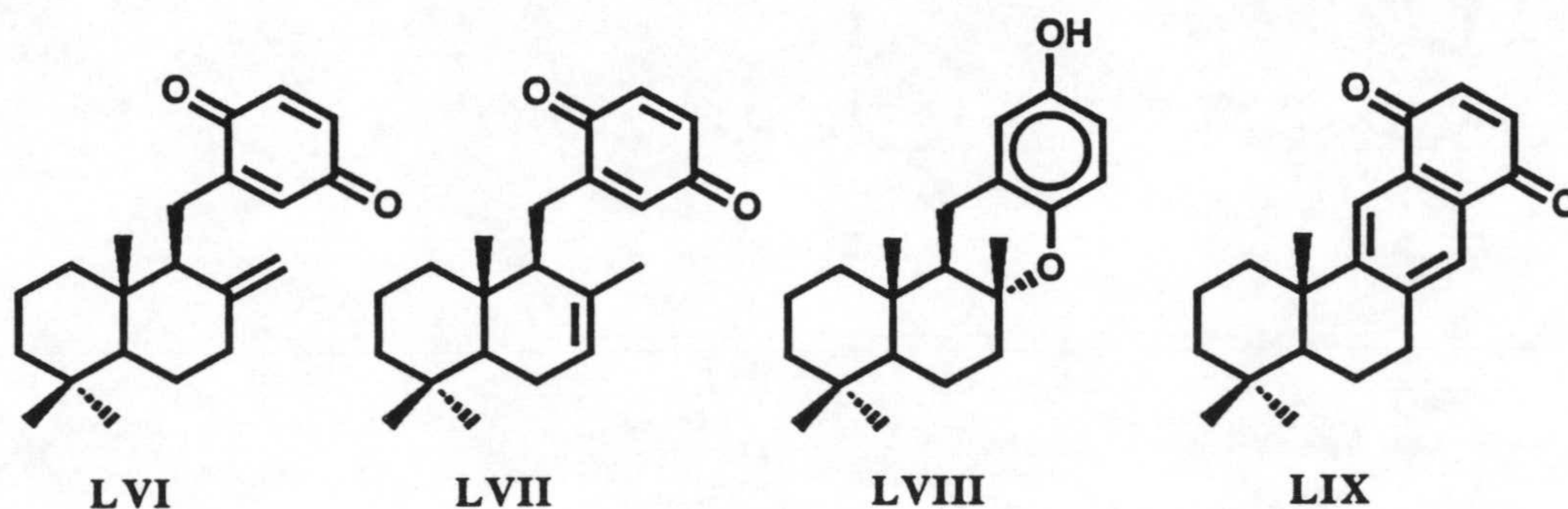
ANTECEDENTES



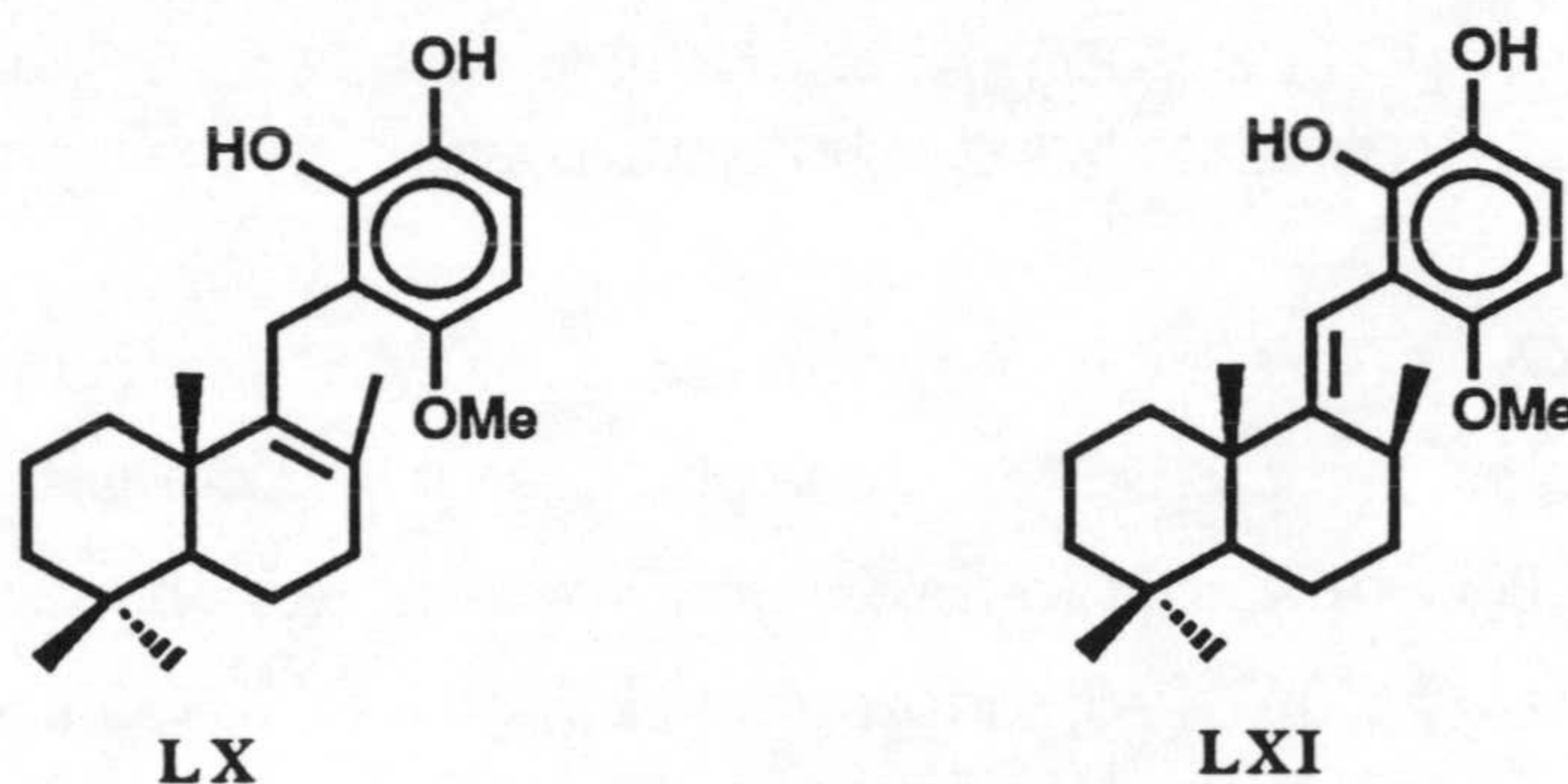
a) N_2H_4 , KOH, DEG, Δ , b) CrO_3 , SO_4H_2 , H_2O /acetona, c) MeLi, Et_2O , $0^\circ C$, d) DMSO, $155^\circ C$, e) MCPBA, Na_2HPO_4 , $CHCl_3$, f) LDA, THF, Δ , 6h, g) CrO_3 - Py_2 , CH_2Cl_2 , h) cromatografía, i) bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio, DME, j) Ac_2O , k) KOH, MeOH, l) $Ph_3P=CH_2$, m) LiH, HMPA, n) Bu^nSH , Δ , ñ) MeLi, o) DMSO, Δ , p) LiH, HMPA, q) Bu^nSH , Δ

También se han encontrado en algunas algas productos de oxidación de zonarol (LIII) e isozonarol (LIV), como las quinonas zonarona (LVI) e isozonarona (LVII) [88, 92],

así como derivados con estructura de éter cíclico, como cromazonarol (LVIII) [89, 92]. Muy recientemente se ha descrito el aislamiento de ciclozonarona (LIX) del alga marrón *Dictyoptaris nudulata* [92].

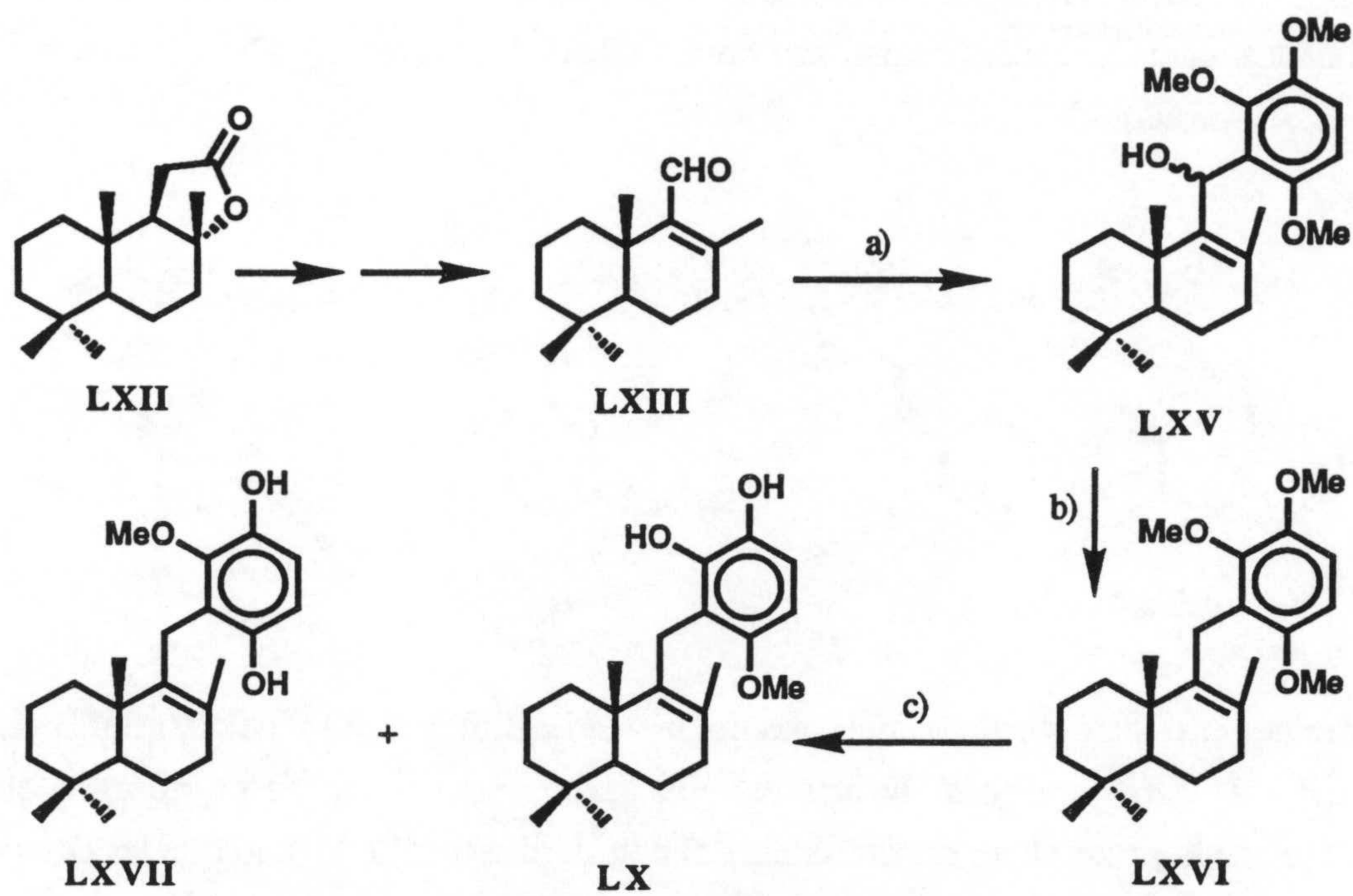


Recientemente se ha descrito el aislamiento de wiedendiol A (LX) y wiedendiol B (LXI) de la esponja *Xestospongia Wiedenmayesi*. Estas sustancias se comportan como inhibidores de la proteína de transferencia del colesterol ester (CETP), lo que les convierte en útiles agentes de terapia contra la arterioesclerosis [93].



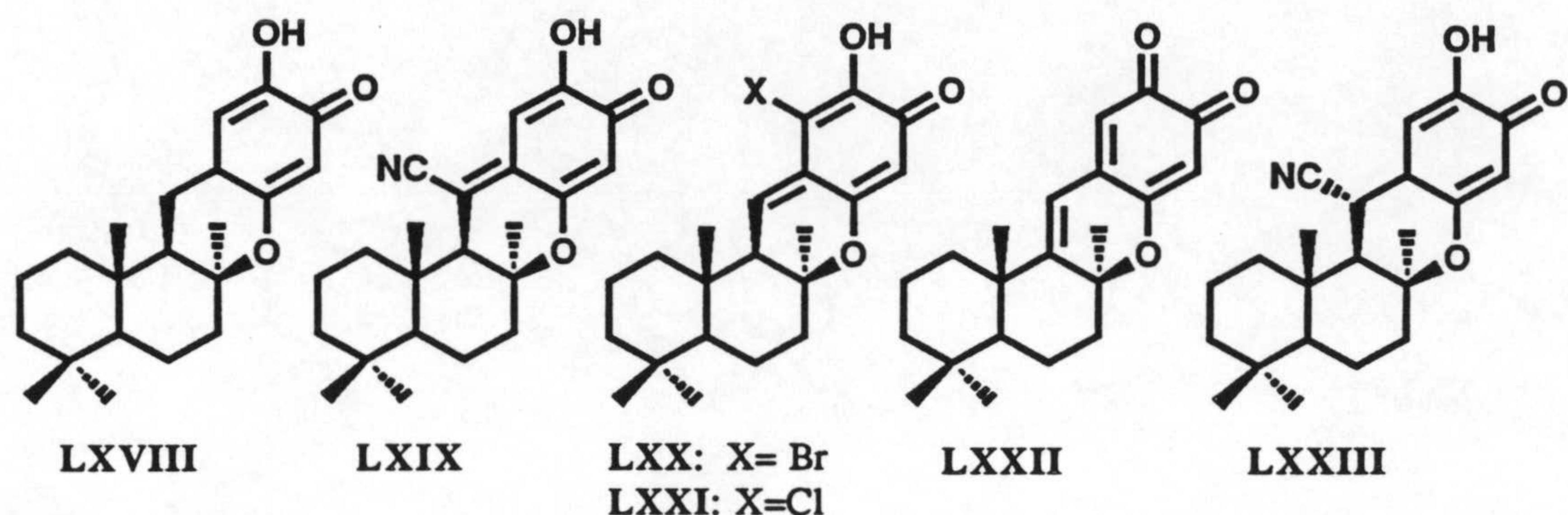
Se ha desarrollado una síntesis de wiedendiol A (LX) a partir de (+)-esclareolida (LXII). A partir de de esta lactona se ha preparado el aldehído drimánico LXIII mediante una secuencia de nueve etapas. La condensación de LXIII con el arillitio derivado de LXIV proporcionó el alcohol LXV, que se redujo hasta LXVI. La ruptura de la agrupación metileter en este compuesto no se logró de un modo selectivo, obteniéndose wiedendiol A (XL) mezclado con su isómero LXVII (esquema 22) [94].

Esquema 22



a) trimetoxibenceno (LXIV), BuⁿLi/THF, TMEDA (2:1), -78°C a 0°C (2h),
 b) Et₃SiH/TFA, c) TMSI/Py, 150°C

Puupehenone (LXVIII) es el compuesto principal de una importante familia de mesosquiterpenoides, caracterizados por la poderosa y extensa actividad biológica que poseen. algunos de estos metabolitos son cianopuupehenona (LXIX) [95], bromopuupehenona (LXX) [96], cloropuupehenona (LXXI) [96], puupehediona (LXXII) [95] y cianopuupehenol (LXXIII) [97].

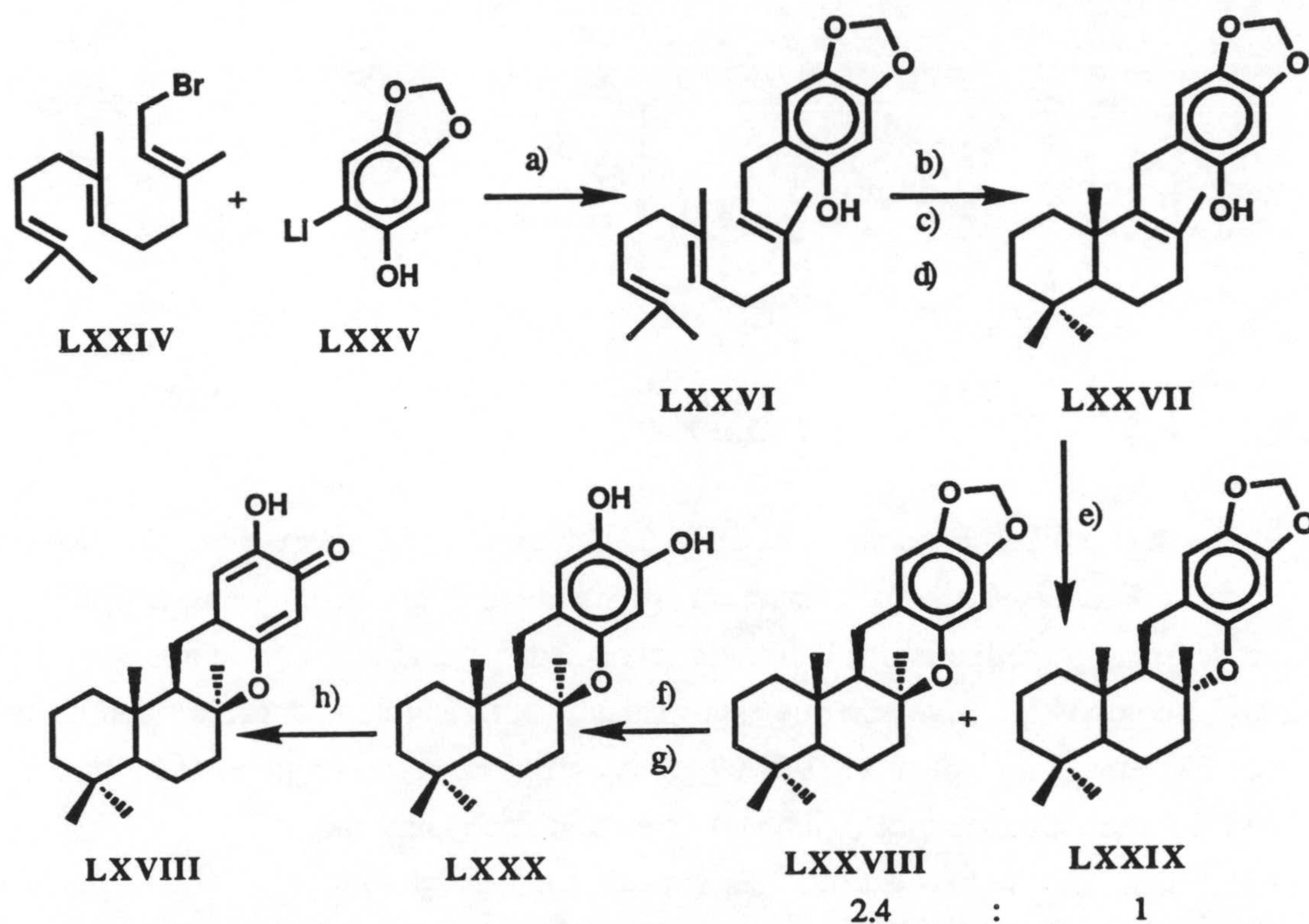


Puupehenona (LXVIII) fue aislada en 1976 de una esponja de género desconocido cerca de las islas Hawaii [98]. Su estructura se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas y mediante difracción de rayos X de productos de su degradación [96]. Ensayos biológicos han revelado que esta sustancia posee actividad antimicrobial frente a diversas bacterias gram-positiva [96] y que se comporta como un potente inhibidor de CETP [93] y cianopuupehenol (LXXIII) es un poderoso antiviral [97].

Hasta la fecha solo se ha descrito una síntesis total de (\pm)-puupehenona, a partir de bromuro de farnesilo (LXXIV) y sesamol (LXXV) (esquema 23) [99]. La alquilación de la sal de litio del seramol (LXXV) con bromuro de farnesilo (LXXIV), proporciona LXXVI, que tras acetilar se cicla con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ proporcionando, previa saponificación, el derivado con esqueleto de drimano LXXVII. El tratamiento de éste con ácido p-toluensulfónico proporciona la mezcla de epímeros LXXVIII y LXXIX, en proporción relativa 2.4:1. La ruptura de la agrupación metilendioxi en LXXVIII proporcionó (\pm)-puupehenol (LXXX), que se oxida en condiciones severas, con el oxígeno del aire hasta (\pm)-puupehenona (LXVIII).

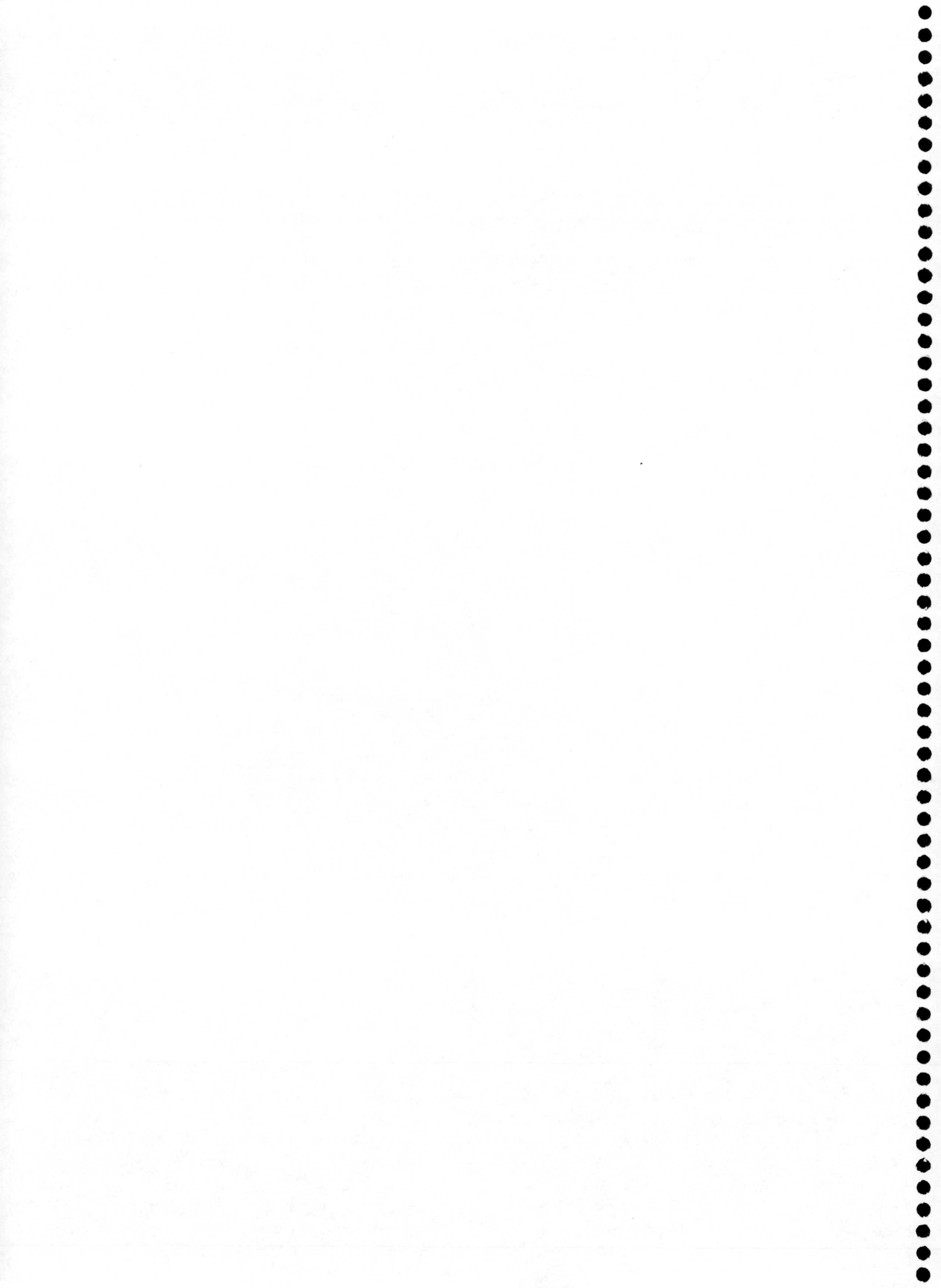
Esquema 23

ANTECEDENTES



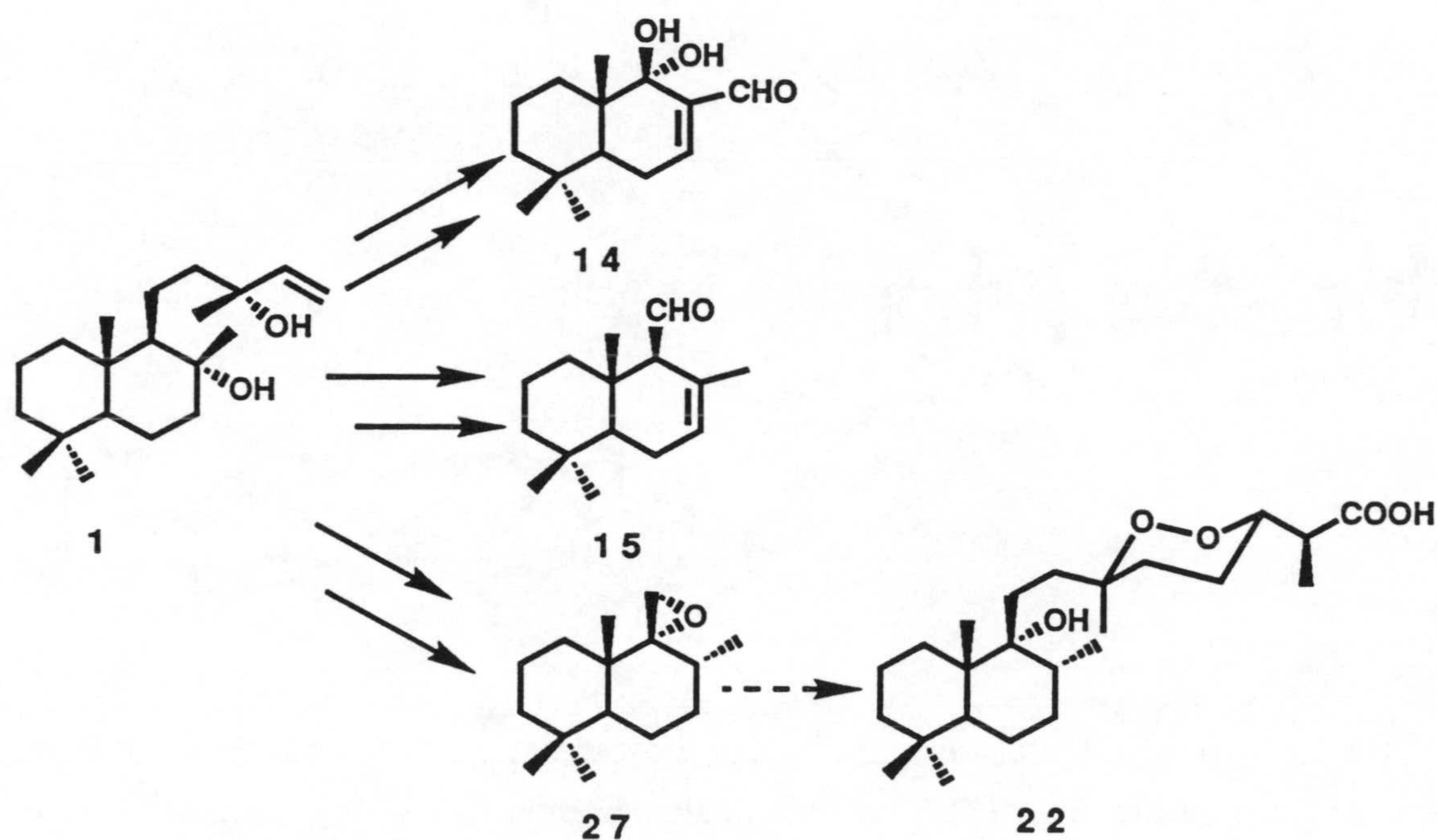
a) THF, rt, 24h, b) Ac₂O, Py, c) BF₃-Et₂O, CH₂Cl₂, d) KOH, MeOH, e) p-TsOH, CH₂Cl₂, f) PCl₅, CH₂Cl₂, Δ, g) H₂O, MeOH, Δ, h) KOH, MEOH, O₂

PARTE TEÓRICA



*Parte I***SÍNTESIS DE DRIMANOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS.
CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE MYCAPERÓXIDO B**

En la primera parte de esta memoria se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de los drimanos biológicamente activos warbuganal (14) y drimenal (15) a partir de esclareol (1). Se describe asimismo una secuencia para la preparación a partir de 1 del epóxido drimánico 27, posible sintón de Mycaperóxido B (22).

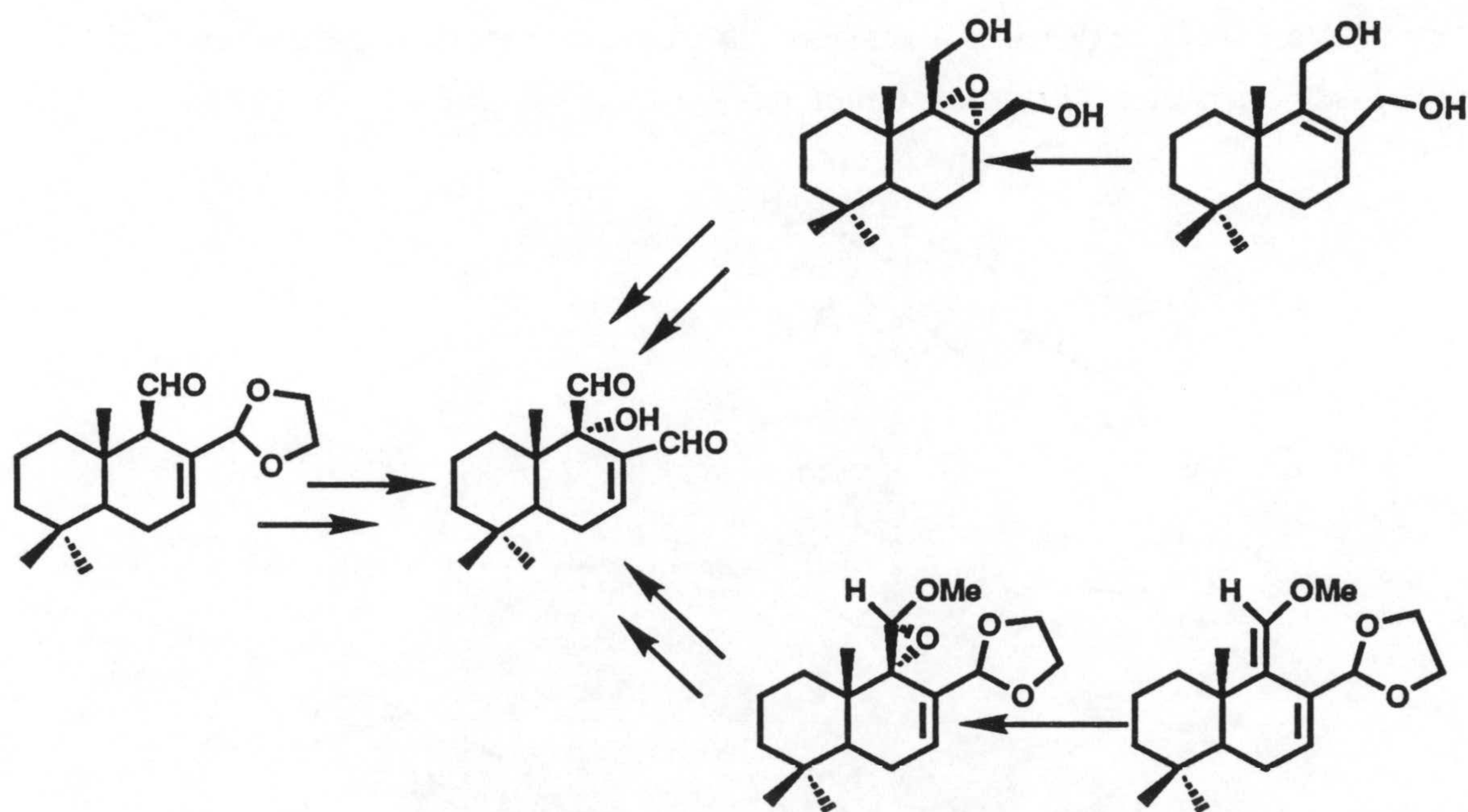
**SÍNTESIS DE WARBUGANAL (14).**

Como ya se ha indicado con anterioridad hasta la fecha se han utilizado dos procedimientos para la introducción del grupo hidroxilo en el C-9 de Warbuganal. El más

PARTE TEÓRICA

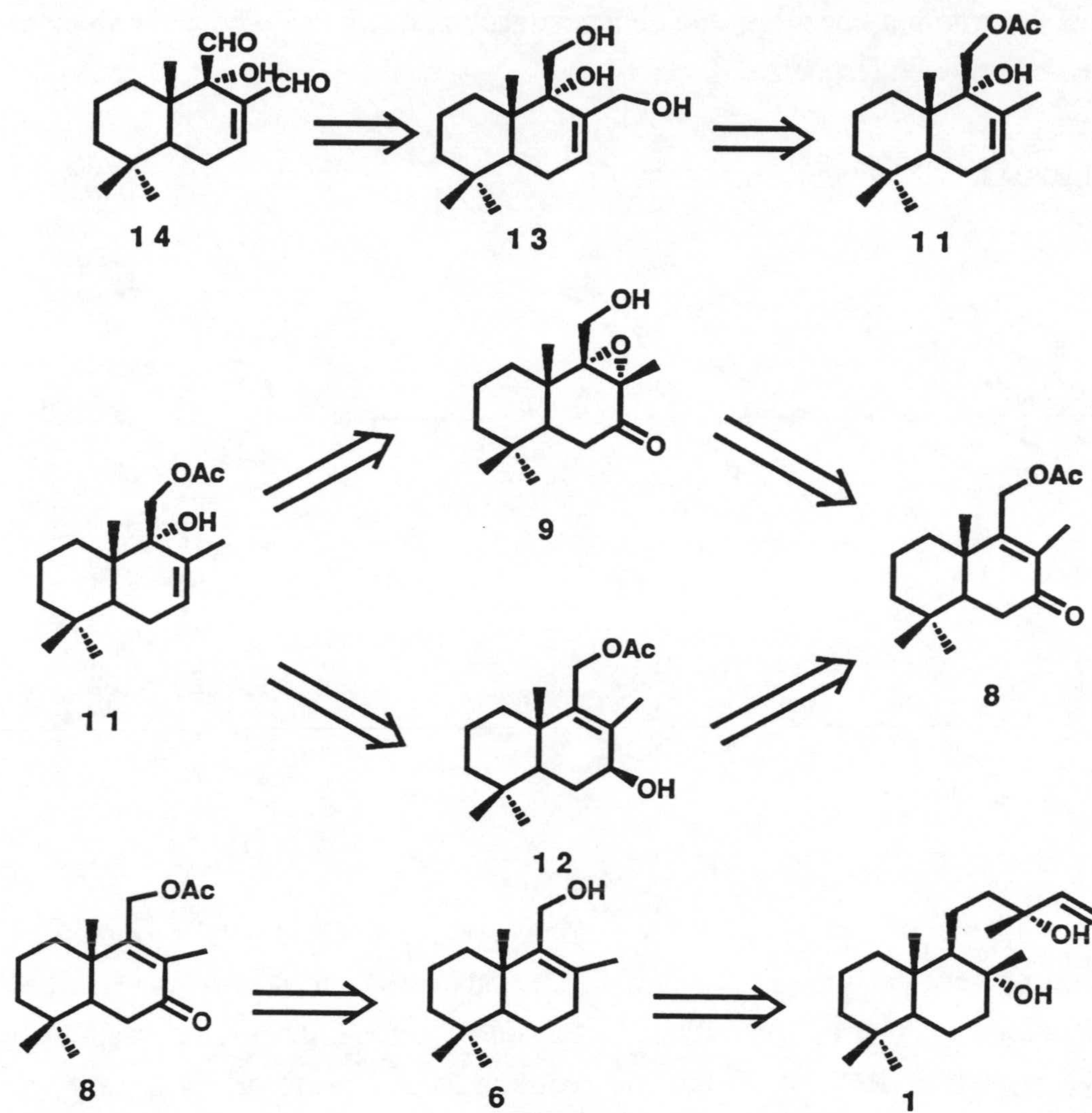
empleado consiste en efectuar durante las últimas etapas de la secuencia, la oxidación de dicho carbono, que en el correspondiente precursor posee carácter alílico y α -de carbonilo, con SeO_2 o el complejo $\text{MoO}_5\cdot\text{Py}$. El otro método general implica la oxidación de un doble enlace Δ^8 o $\Delta^{9,11}$, presente en el precursor (Esquema 1)

Esquema 1



En los procedimientos propuestos por nosotros para la preparación de este drimano a partir de esclareol (1), esta funcionalización en C-9 se logra a partir de un precursor drimánico que posea un doble enlace Δ^8 . La preparación de Warbuganal (14) a partir de esclareol (1) se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (esquema 2).

Esquema 2



Esquema 2

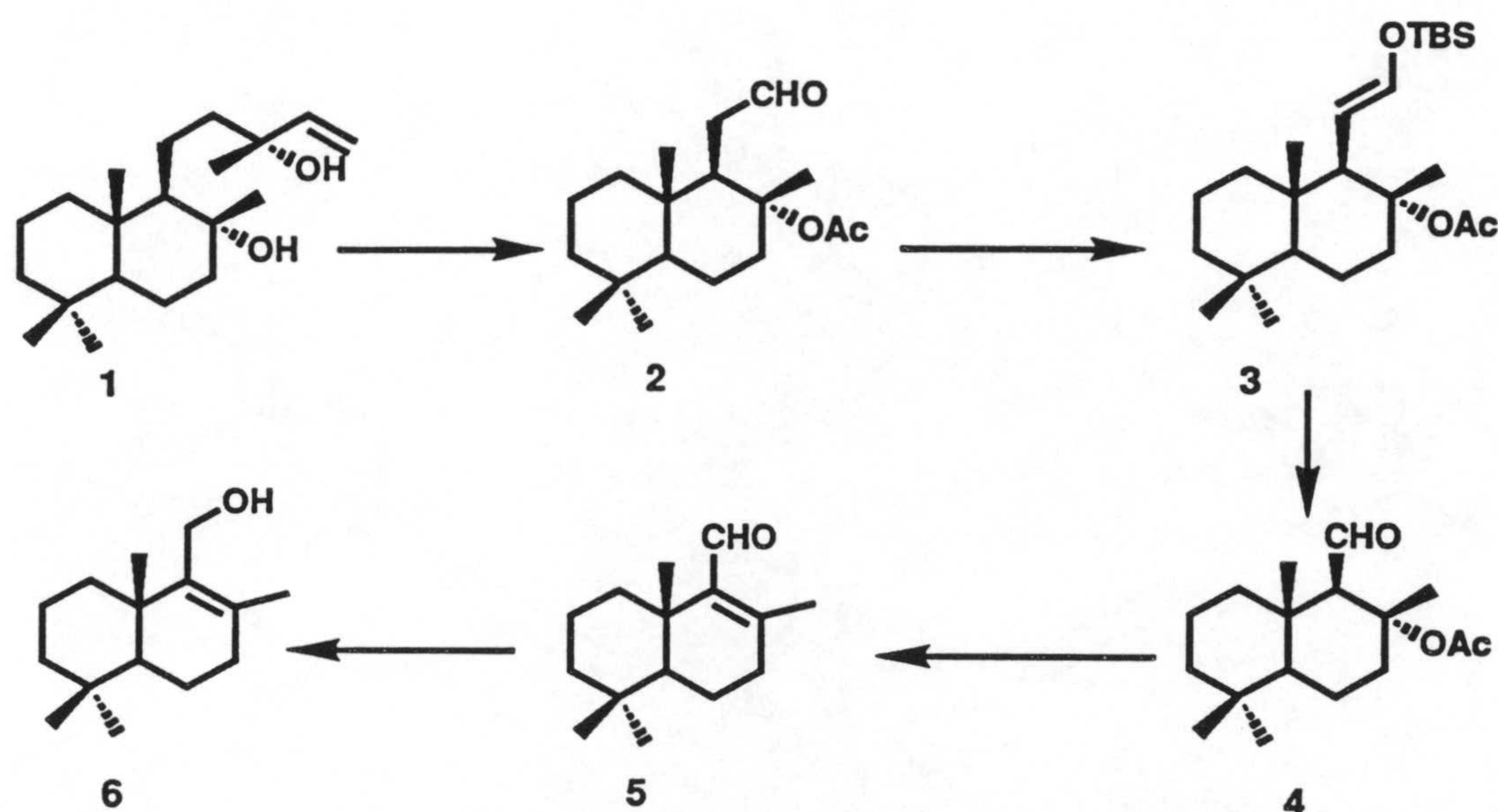
El intermedio clave en esta secuencia es la cetona α,β -insaturada **8**. La introducción del grupo hidroxilo en C-9 se puede efectuar de dos maneras, bien mediante transposición de Wharton del correspondiente epoxiderivado **9** o a través de la transposición del mesilato derivado del alcohol alílico **12**. El acetoxialcohol **11**, obtenido por cualquiera de los dos rutas, puede transformarse en el triol **13**, precursor inmediato de warbuganal mediante oxidación del metilo C-12.

La síntesis comienza con la preparación del alcohol drimánico **6**. Se obtuvo a partir de esclareol (**1**) mediante una secuencia de cinco etapas, según un procedimiento

PARTE TEÓRICA

previamente descrito por nuestro grupo de investigación, que ha sido considerablemente mejorado en este trabajo (esquema 3).

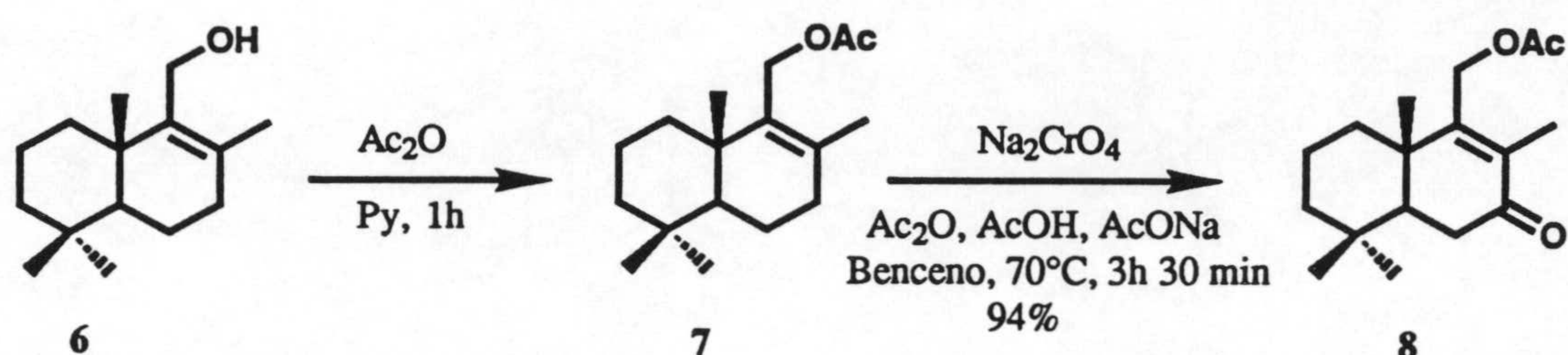
Esquema 3



El tratamiento de **1** con NaIO_4 y solución acuosa de OsO_4 al 0.2% proporciona **2** con un 90% de rendimiento. Este aldehído se transformó en el correspondiente *t*-butildimitilsililenoléter **3** (91%), como una mezcla de isómeros *E/Z*, mediante tratamiento con TBSCl y NaH o KH. La ozonólisis reductora de **3** rinde un 94% de **4**, que experimenta eliminación de ácido acético con casi total regioselectividad, cuando se calienta con colidina, proporcionando el aldehído α,β -insaturado **5**. La reducción de **5** con NaBH_4 conduce al alcohol **6**.

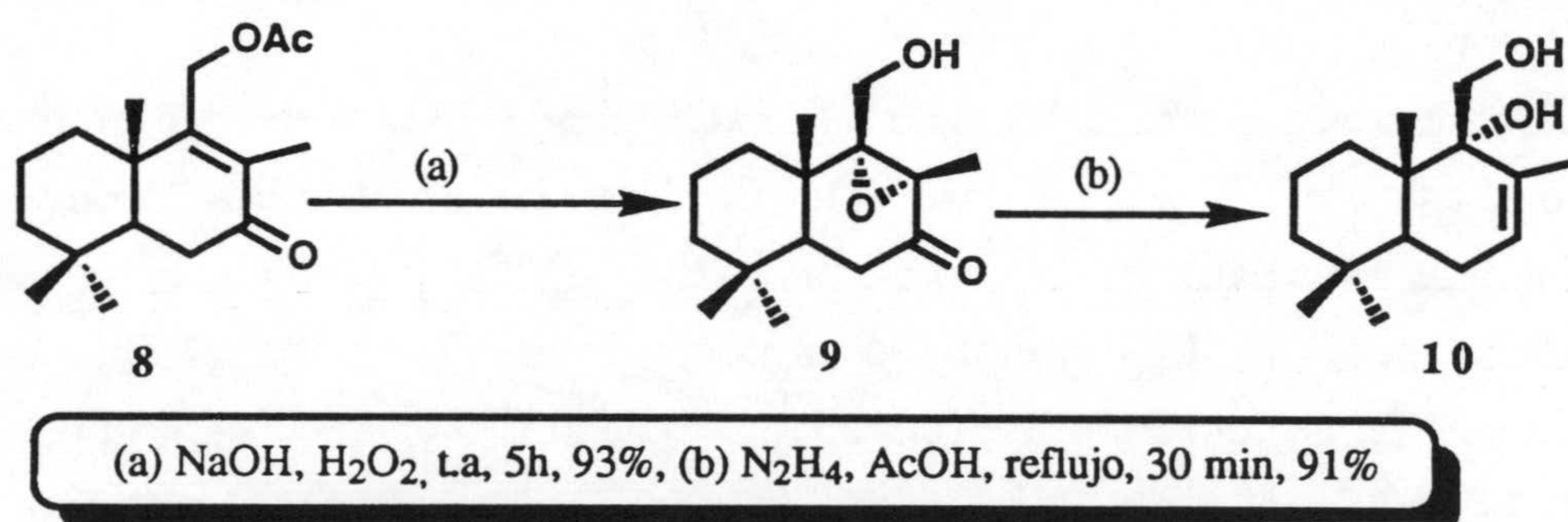
Antes de proceder a oxidar el C-7 del sistema decalinico se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo en forma de acetato mediante tratamiento con Ac_2O y piridina.

De los diferentes oxidantes ensayados para crear el grupo carbonilo en C-7 CrO_4Na_2 es el que proporciona mejores resultados. Tras calentar durante 3h y media una suspensión de **7**, CrO_4Na_2 , Ac_2O , AcOH y AcONa en benceno se obtuvo la cetona **8** con un 94% de rendimiento.



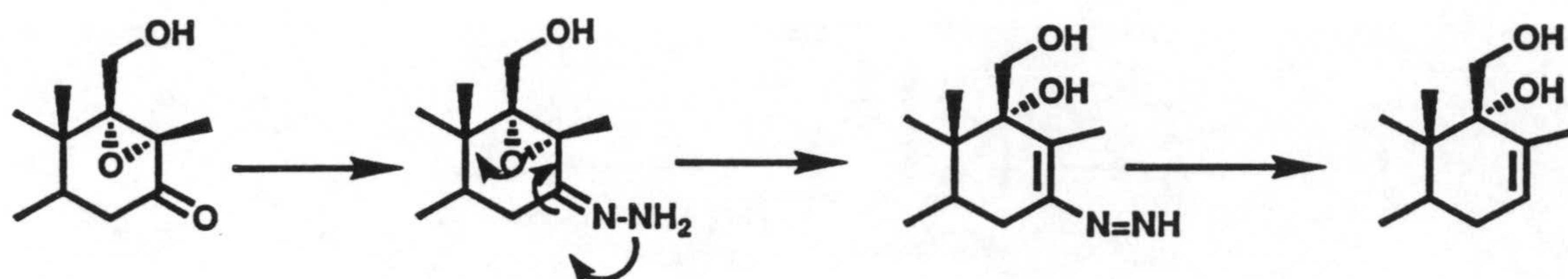
Con objeto de introducir la función oxigenada en C-9 característica de warburganal, se procedió a epoxidar el doble enlace de la enona **8**. El tratamiento de este con H_2O_2 en medio alcalino efectúa la epoxidación estereoselectiva y simultánea saponificación del éster, rindiendo **9** con un 93%. Esta sustancia muestra en su espectro de masas el ión molecular m/z 252 y en el IR las bandas de hidroxilo y grupo carbonilo a 3466 y 1688 cm^{-1} respectivamente. El grupo metilo oxigenado origina un singlete a $1,49$ ppm, en su espectro de RMN- ^1H , mientras que los protones del grupo hidroximetilo dan lugar a señales dobletes ($J= 12.1\text{ Hz}$) a δ 3.96 y 3.85 ppm. Los carbonos del anillo oxiránico aparecen a δ 73.2 y 66.6 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

Cuando el cetoepóxido **9** se calienta a reflujo durante 30 min con hidrazina en ácido acético experimenta transposición de Wharton, transformándose en el glicol **10** con un 91% de rendimiento.

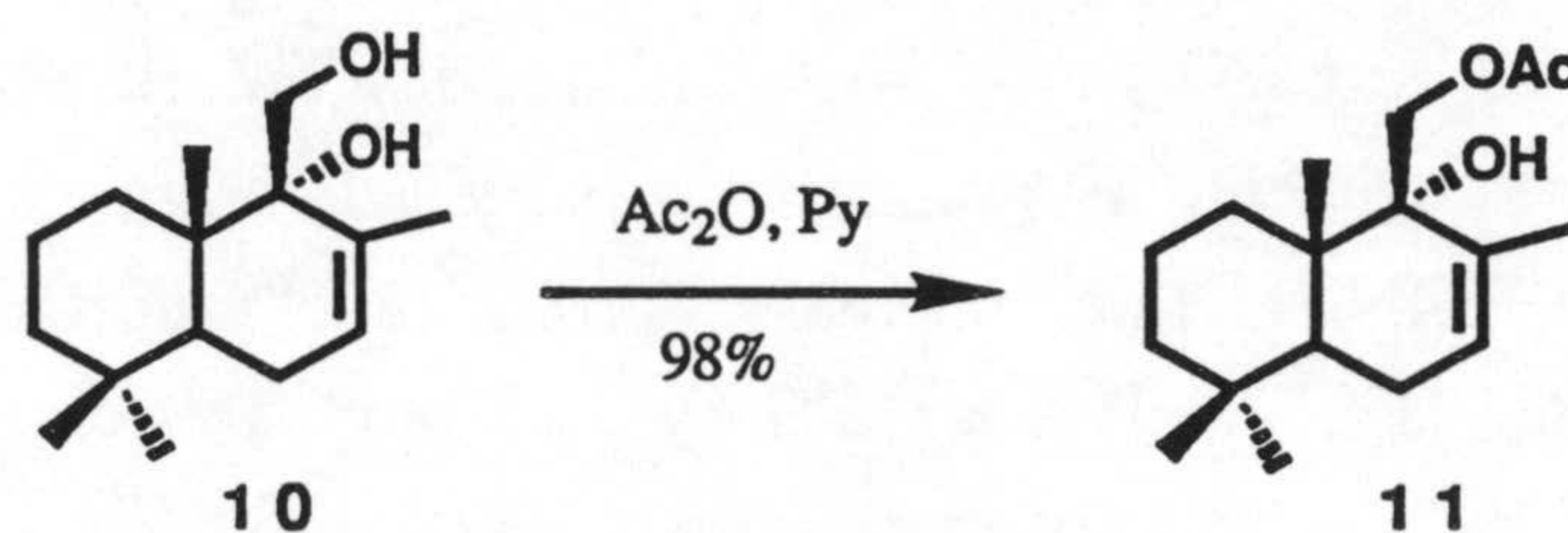


La transposición de Wharton se puede considerar un ejemplo de reducción de Kishner eliminativa de cetonas α -sustituidas. Transcurre a través de una alquenildiimida intermedia que experimenta eliminación de nitrógeno.

PARTE TEÓRICA



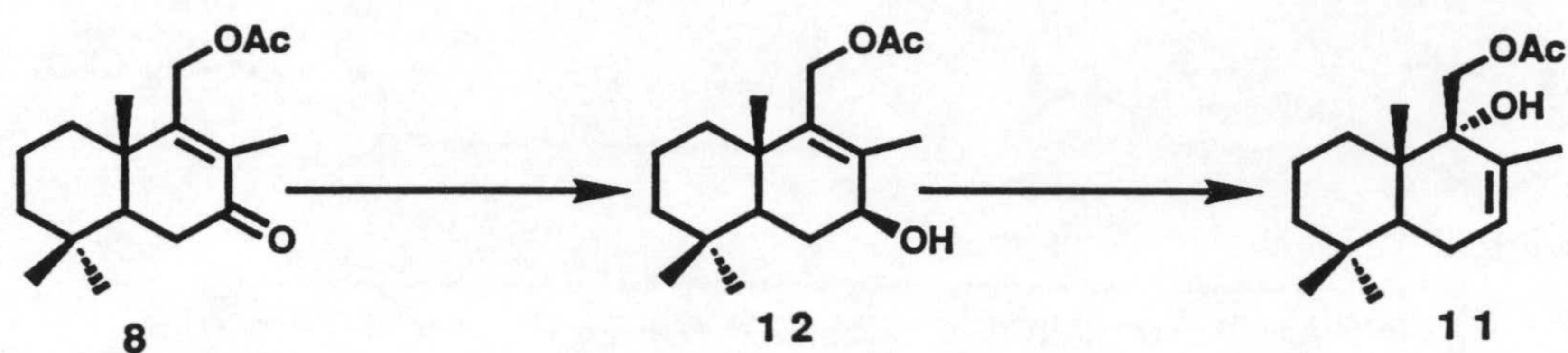
Antes de proceder a la oxidación del metilo en C-8 que ha de proporcionar el triol **13**, precursor inmediato de warborganal **14**, se llevó a cabo la protección del hidroxilo primario en forma de acetato, con objeto de evitar su oxidación. La acetilación de **10**, por el procedimiento convencional, rindió un 98% de 11-acetoxi-7-drimen-9-ol (**11**).



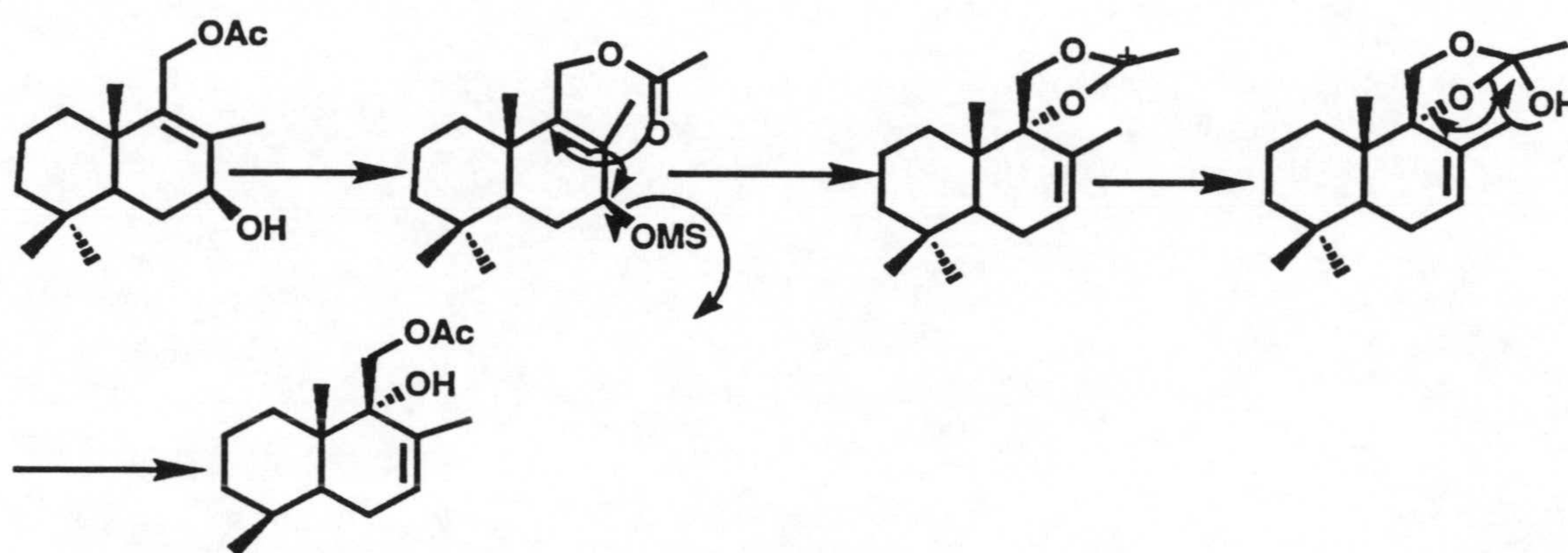
Como ya se indicó con anterioridad (esquema 2), una segunda posibilidad de introducir el grupo hidroxilo en-C-9 consiste en llevar a cabo la correspondiente transposición sobre el mesilato derivado del alcohol alílico **12**, fácilmente obtenible a partir de la cetona **8**.

El tratamiento de una disolución de **8** en EtOH con NaBH₄ durante 30 min a 0°C proporcionó **12** con un 97 % de rendimiento. La disposición del hidroxilo en C-7 se estableció en base a los datos de los espectros de RMN-¹H. El proton alílico geminal a grupo hidroxilo resuena a 4.09 ppm como un doble doblete (J=9.5 y 7.4 Hz), lo que revela su disposición pseudoaxial. Por su parte, el carbono C-5 aparece a 49,6 ppm, más desapantallado que en el caso de los derivados con grupo hidroxilo o acetoxilo α-sustituido, en los que dicho carbono experimenta el correspondiente efecto γ-gauche que lo apantalla 2.3 ppm.^{71,72}

Cuando se calienta a reflujo durante una hora una disolución de **12** en THF con MsCl, ET₃N y cantidad catalítica de DMAP, se obtiene como único producto el acetoxialcohol **11**, con un 81% de rendimiento.



La formación de **11** se puede explicar mediante el desplazamiento del mesilato asistido por el grupo acetoxilo. La hidroxilación del ión aciloxinio resultante conduce a un intermedio hidroxilado cíclico que se transforma en el acetoxialcohol **11**, más estable termodinámicamente (esquema 4).

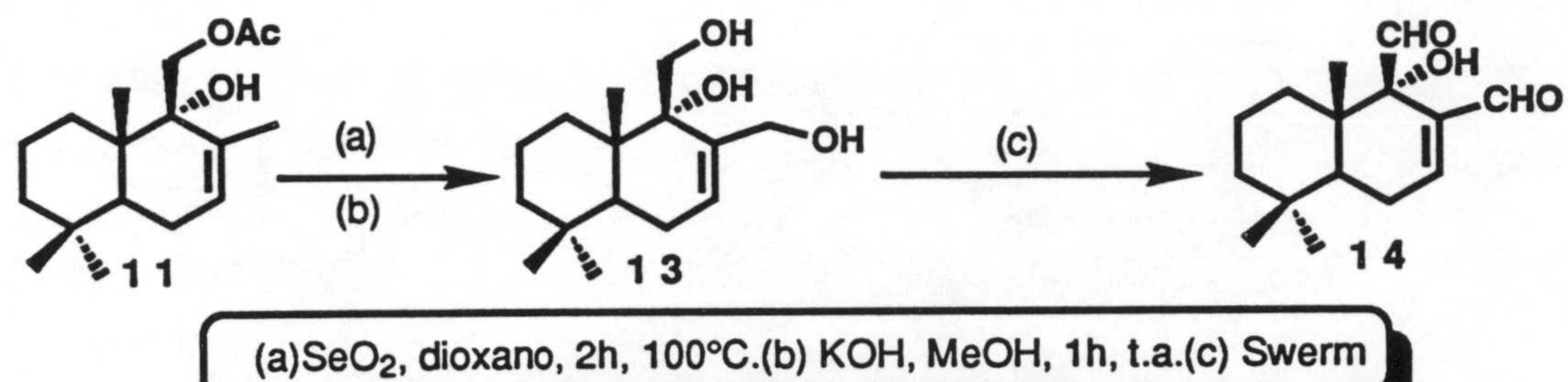


Esquema 4

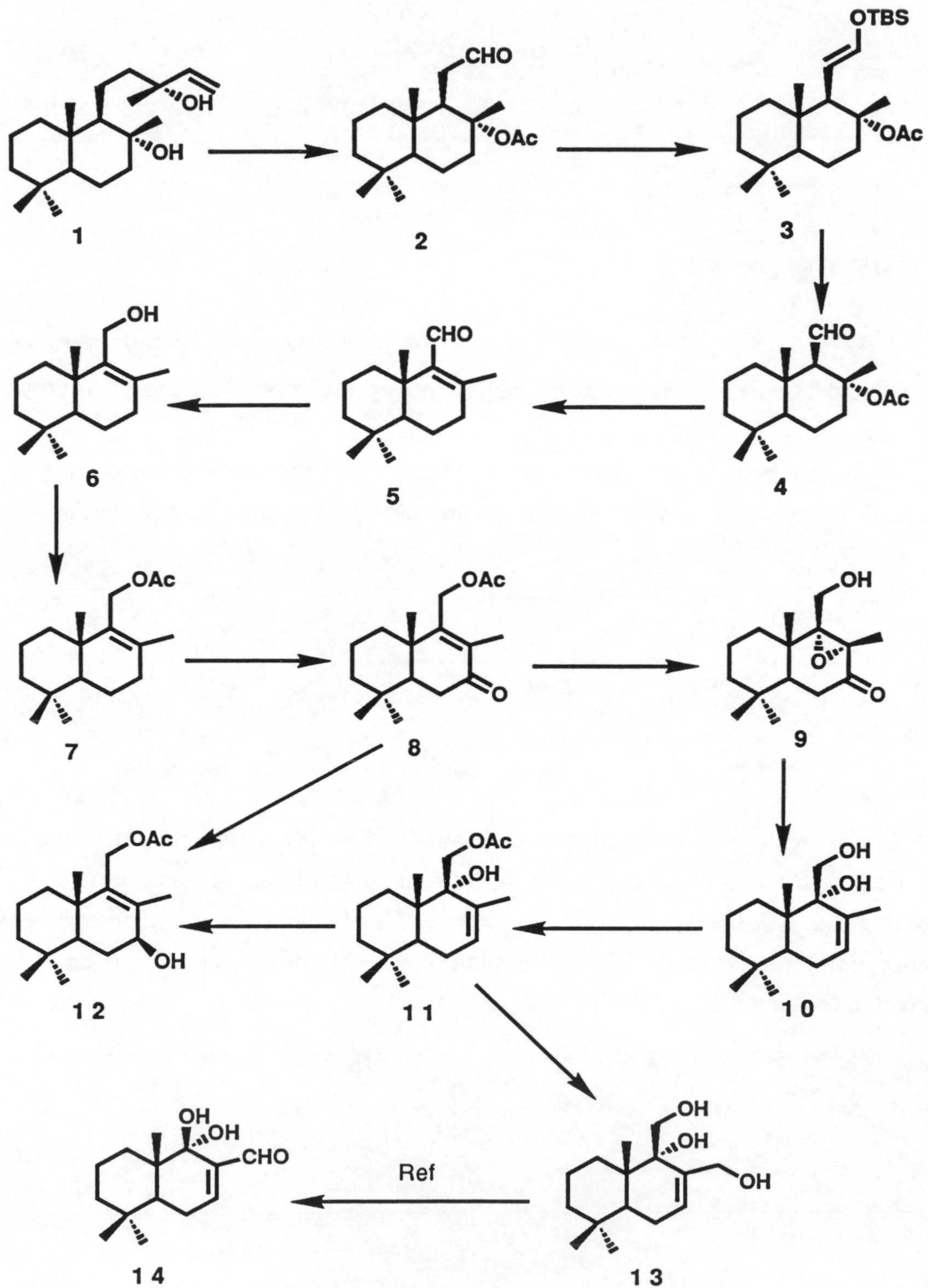
El calentamiento de **11** disuelto en dioxano durante 2h a 100°C en presencia de SeO_2 , rinde un crudo constituido por una mezcla de acetoxialcoholes. El tratamiento de ésta con KOH/MeOH rinde el triol **13**, con un 65% de rendimiento. Las características espectroscópicas de este compuesto coinciden con las descritas en la bibliografía.⁶⁹

La transformación de **13** en warburganal (**14**) procede con elevados rendimientos mediante oxidación con el reactivo de Swern.^{ref}

PARTE TEÓRICA



En el esquema 5 se resume la secuencia sintética que permite la preparación de warburganal (**14**) a partir de esclareol (**1**).



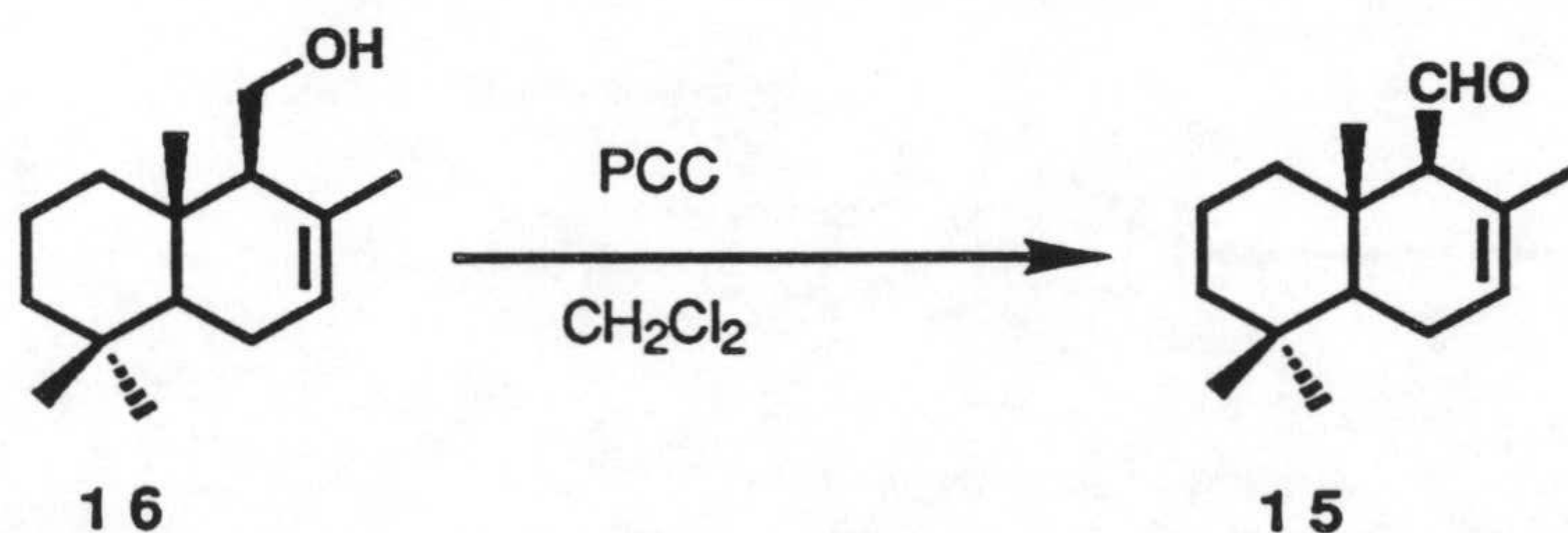
PARTE TEÓRICA

Esquema 5

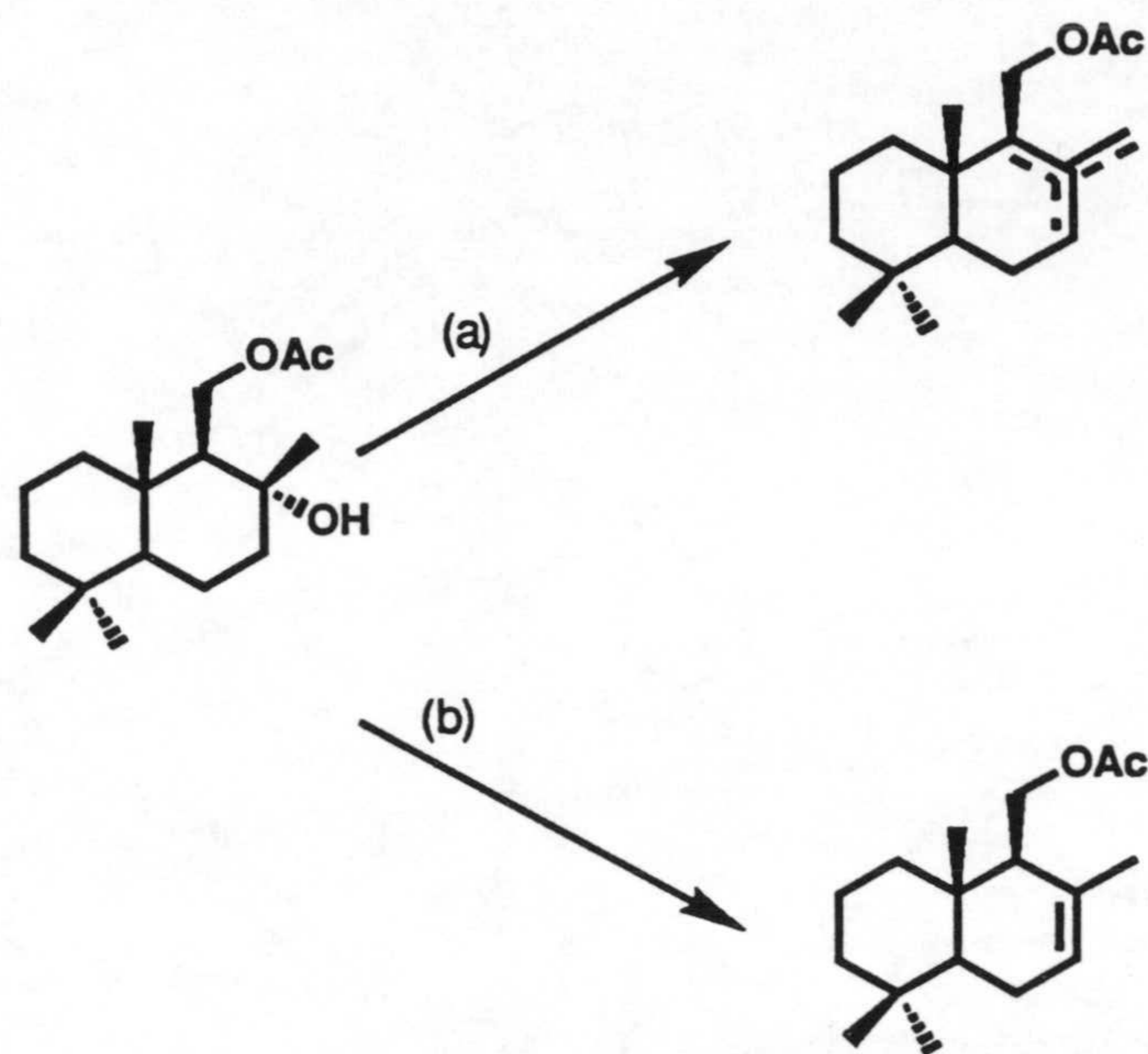
SINTESIS DE DRIMENAL (15).

Además de su interés como intermedio en la síntesis de drimanos y otros terpenoides, drimenal (15) ha adquirido importancia por sí mismo debido a su actividad antitumoral.

El precursor más inmediato de esta sustancia es drimenol (16), componente principal de la corteza de *Drimys winteri*, que ha sido oxidado hasta 15 con PCC.³⁴



Como ya se ha comentado, se han descrito varios procedimientos para preparar acetato de drimenilo (17), que en la última etapa implican la deshidratación del acetoxialcohol 18, bien con POCl₃⁶⁸ ó con SnCl₄.^{71,72} El inconveniente de estos procedimientos radica en la baja regioselectividad de la deshidratación, o en el bajo rendimiento (esquema 6).

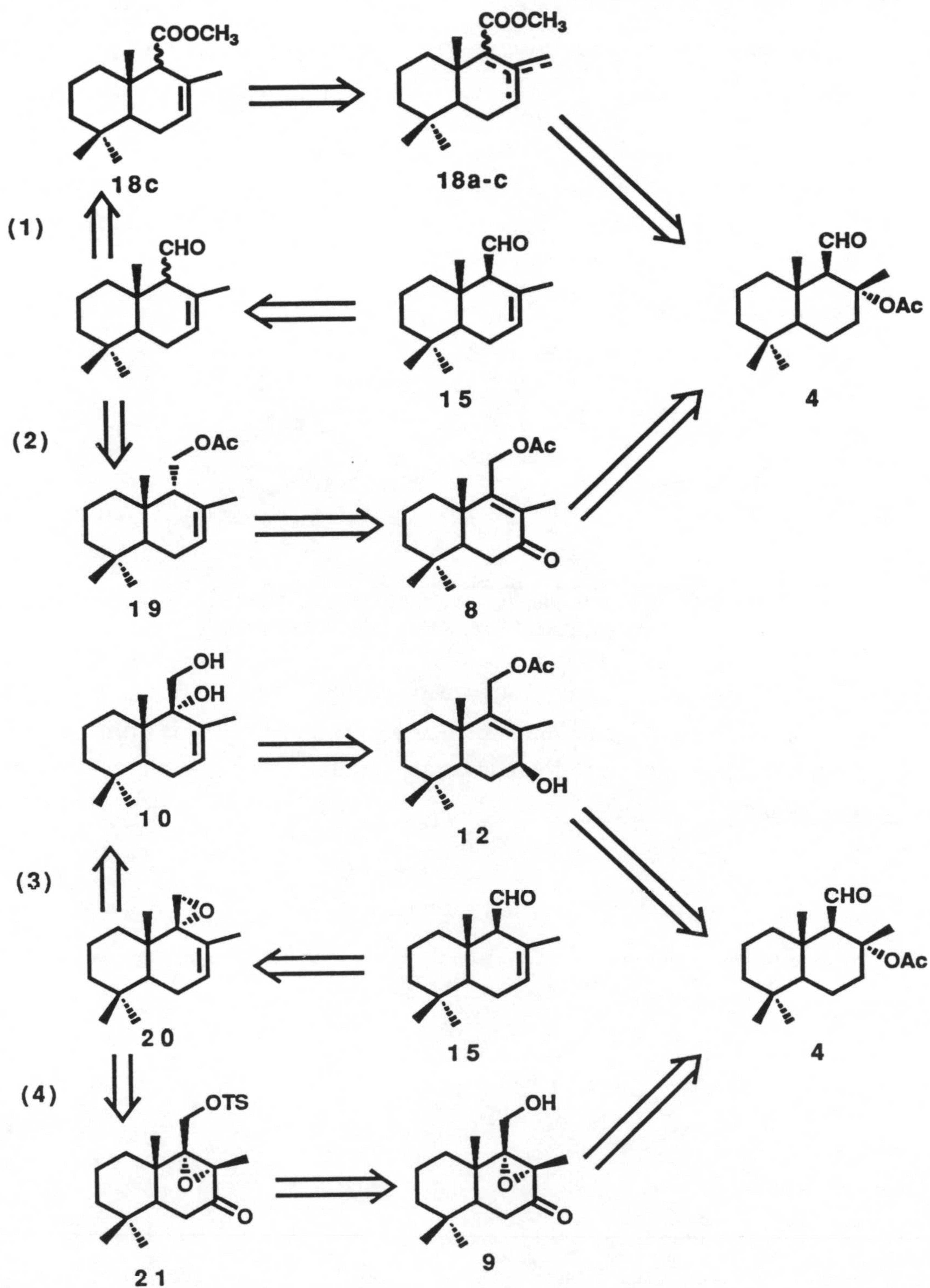


(a) POCl_3 , piridina. (b) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -19°C

Esquema 6

Se ha planteado un esquema retrosintético para la preparación de drimenal (15) a partir de esclareol (1), en el que se logra la creación del enlace Δ^7 , de cuatro diferentes maneras (esquema 7).

PARTE TEÓRICA



Esquema 7

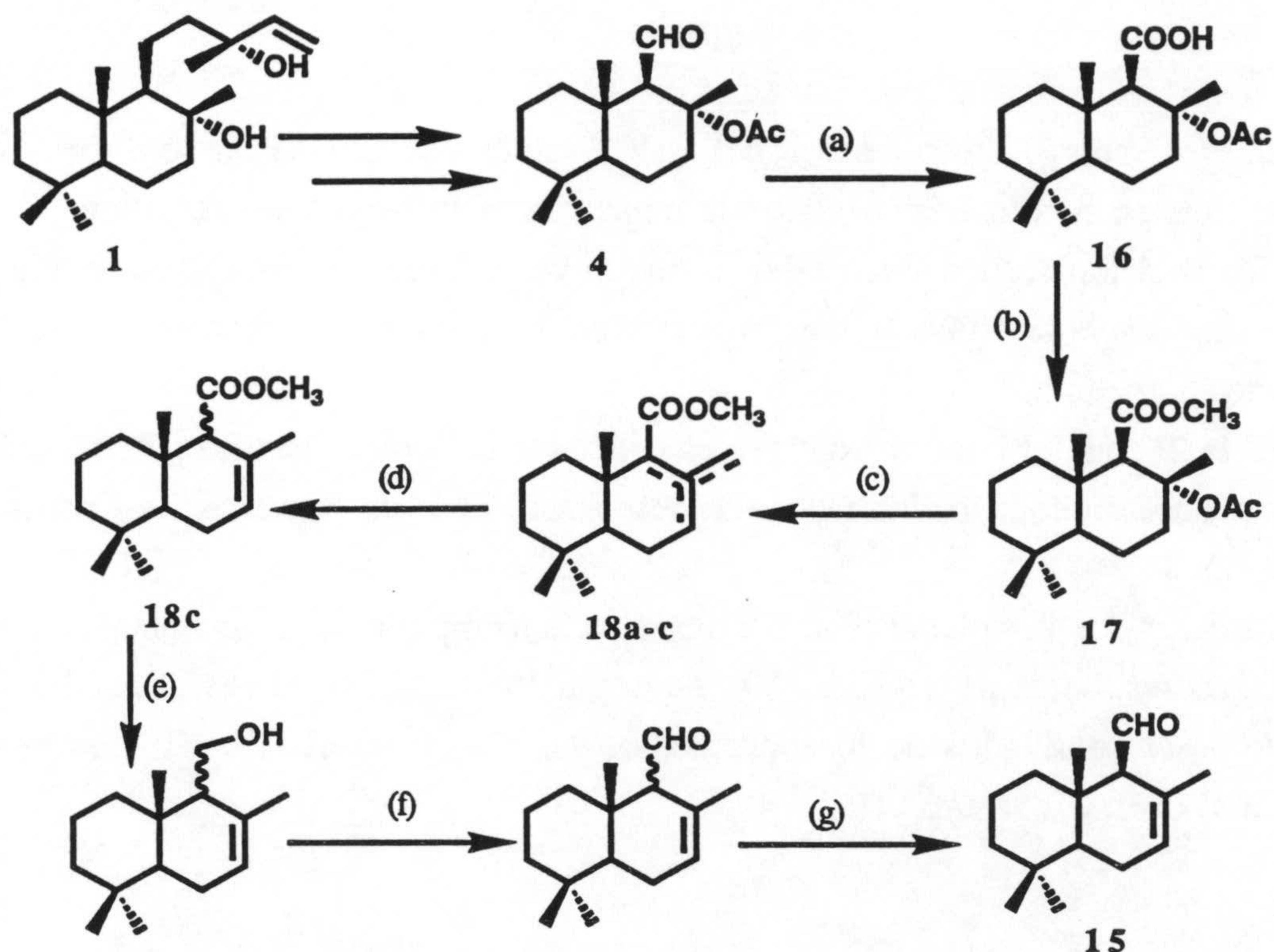
En la 1ª ruta, la localización del doble enlace cen C-7 se efectúa mediante isomerización en medio básico¹⁰¹ de la mezcla de alquenos **18a-c** resultante de la eliminación de ácido acético a partir del correspondiente 8-acetoxiderivado. En la última etapa de la secuencia se realiza la transformación del 9-epidrimenal en drimenal, mediante tratamiento en medio básico.⁴⁷

En la 2ª ruta, el intermedio clave es el acetato de 9-epidrimenilo (**19**) obtenido mediante reducción de la tosilhidrazona¹⁰¹ derivada de la enona **8**, preparada a partir de esclareol (**1**).

Las rutas 3 y 4 implican en su última etapa la formación de la función aldehído a partir del correspondiente epóxido **20**⁶⁹, que puede prepararse vía el glicol **10** o la epoxicetona **21**, derivados de los intermedios **9** ó **12**, ya descritas en la síntesis de warburganal (**14**).

1ª RUTA HACIA DRIMENAL (15)

De acuerdo con el plantamiento retrosintético que se recoge en el esquema 7, una posible secuencia sintética para obtener drimenal (**15**) a partir de esclareol (**1**) sería la mostrada en el esquema 8.



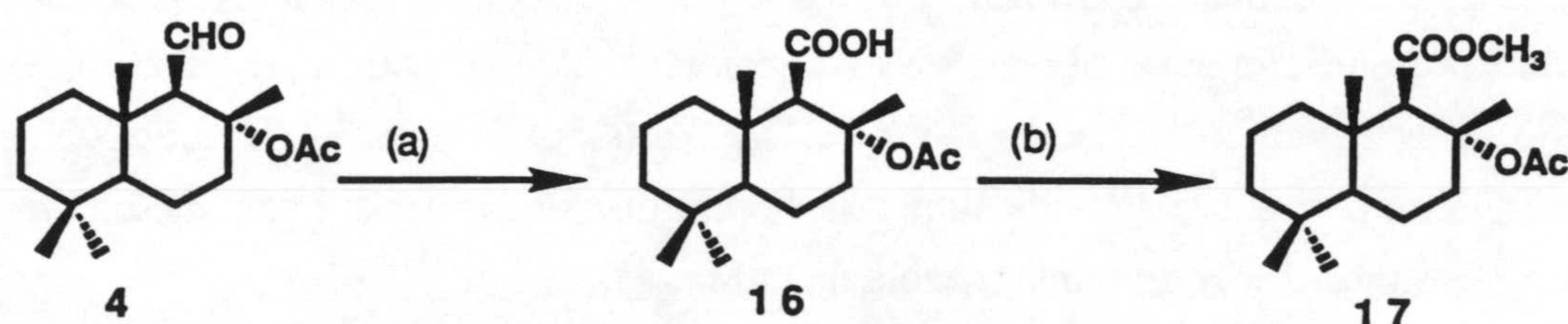
(a) [O], (b) CH_2N_2 , (c) colidina, reflujo, (d) Base, (e) [H], (f) [ox], (g) Base

Esquema 8

Como ya se ha puesto de manifiesto con anterioridad (esquema 3) la eliminación de ácido acético en el acetoxialdehído **4** transcurre con elevada regioselectividad, proporcionando el aldehído α,β -insaturado **5**. Estudios previos realizados por nosotros indican que cuando en C-9 hay una función éster, en lugar de aldehído, la regioselectividad de esa eliminación es mucho menor, sin embargo los antecedentes encontrados en la literatura para ésteres insaturados similares hacen pensar en la posibilidad de efectuar una isomerización posterior hacia el alqueno derivado.¹⁰²

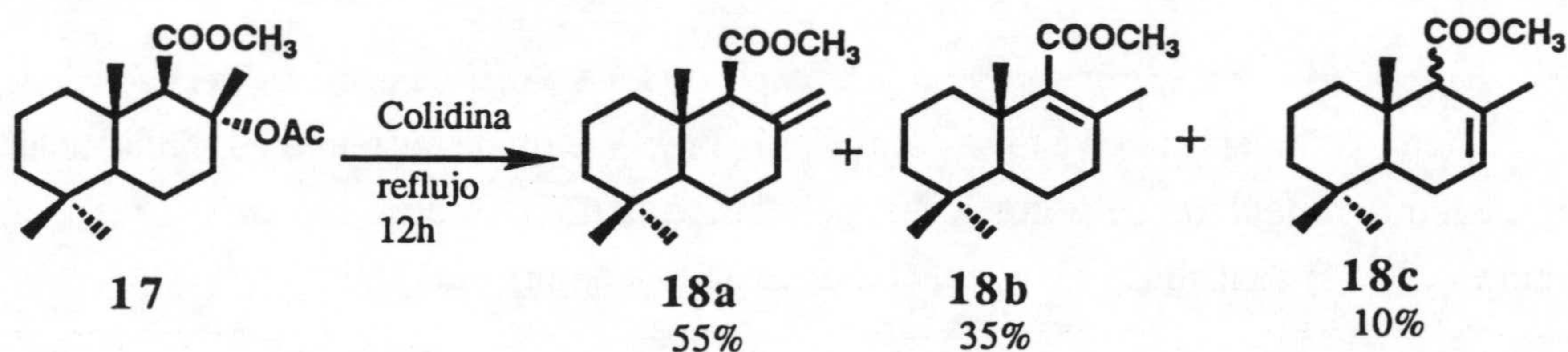
Tanto el acetoxiacido **16** como el correspondiente éster metílico **17** han sido descritos previamente por nuestro grupo como subproductos de la degradación oxidativa de la cadena lateral del esclareol (**1**).

Con objeto de mejorar el rendimiento en 17 se ha procedido a su preparación a partir del aldehído 4. Mediante tratamiento de 4 con el reactivo de Jones en acetona a 0°C se obtuvo 16 con un 87% de rendimiento. La esterificación de este ácido con diazometano por el procedimiento usual, rindió un 98% del éster metílico 17.



(a) Jones, acetona, 0°C, 87%. (b) CH₂N₂

El calentamiento a reflujo de una disolución del éster 17 en colidina proporciona una mezcla de los tres regioisómeros 18a (55%), 18b (35%) y 18c (10%), fácilmente separables mediante cromatografía en columna. Sus propiedades espectroscópicas coinciden con los descritas en la literatura.¹⁰³



Con objeto de seleccionar las condiciones más favorables para la obtención del éster 18c, posible precursor de driminal (15), se han realizado diversos ensayos sobre la mezcla de ésteres 18a-c. Los dos más representativos se recogen en la siguiente tabla.

PARTE TEÓRICA

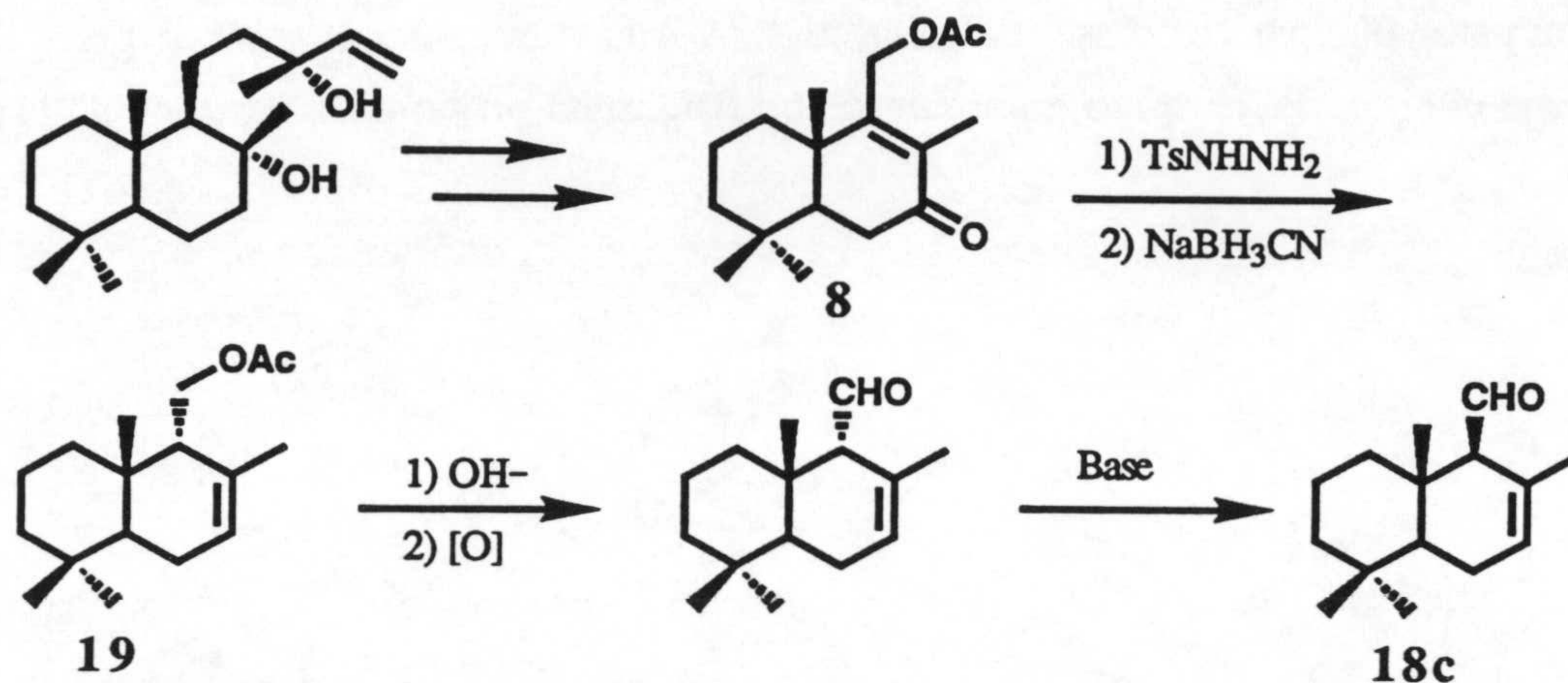
Como puede observarse, el resultado obtenido depende marcadamente de la concentración de base en el medio. La transformación de **18a** en **18b** puede explicarse considerando la tensión alílica que presenta el primero. La conversión de **18b** en **18c** implica la desprotonación del C- γ , seguida de protonación cinética en C- α .

Como se deduce de los datos anteriores se puede seleccionar el alqueno deseado, utilizando las condiciones experimentales adecuadas. Así, el calentamiento de una disolución de la mezcla de alquenos **18a-c** en DME a 60°C durante 30 min con KH, en una proporción molar doble de la de alquenos de partida, produce casi exclusivamente el isómero trisustituído **18c**, como una mezcla de epímeros.

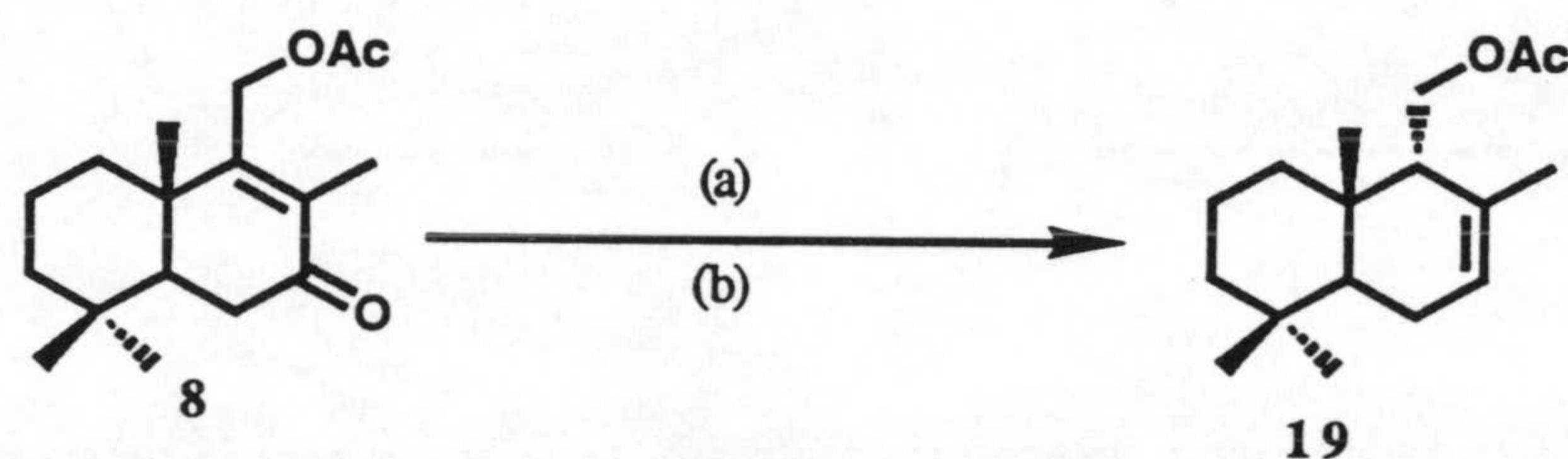
18c puede transformarse en **15** mediante una serie de reacciones inmediatas, tal y como se recoge en el esquema 8.

2ª RUTA HACIA DRIMENAL (15).

El segundo procedimiento para la síntesis de **15** a partir de esclareol (**1**) se recoge en el esquema 9. La etapa clave en la misma es la preparación de acetato de 9-epidrimenilo (**19**) mediante reducción de la tosihidrazona derivada de **8**, intermedio en la síntesis de warburganal (**14**) a partir de esclareol (**1**), descrita con anterioridad.



La reducción con NaBH_3CN de la tosilhidrazona de **8** rinde un 87% de acetato de 9-epidrimenilo (**19**). Esta sustancia muestra en su espectro de RMN- ^1H un singlete ancho a δ 5.44 del proton olefínico, y señales dobles dobles a δ (J=12.0 y 6.7 Hz) y 4.04 (J=12.0 y 2.6 Hz) del metileno oxigenado. La asignación de la configuración en C-9 se hizo en base a los antecedentes bibliográficos.⁷²



(a) TsNHNH_2 , DMF, 70°C , 2h. (b) NaBH_3CN , 70°C , 10h, 87%

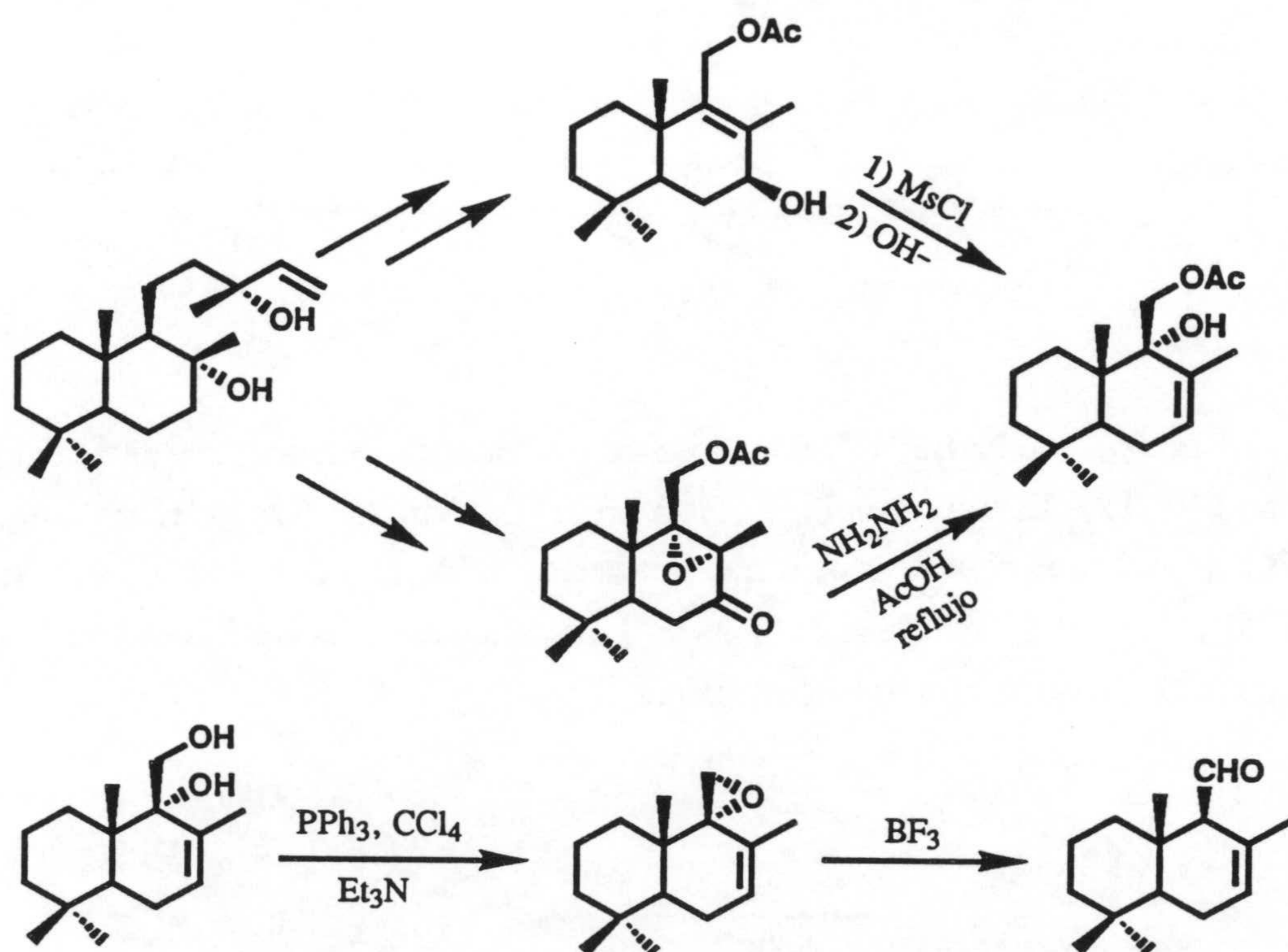
La transformación de **19** en drimenal (**15**) puede llevarse a cabo tal y como se muestra en el esquema 9.⁴⁷

3ª RUTA HACIA DRIMENAL (**15**).

Otra secuencia desarrollada para la obtención de **15** a partir de esclareol (**1**) se recoge en el esquema 10. El intermedio clave es el glicol **10** que, como ya se ha descrito,

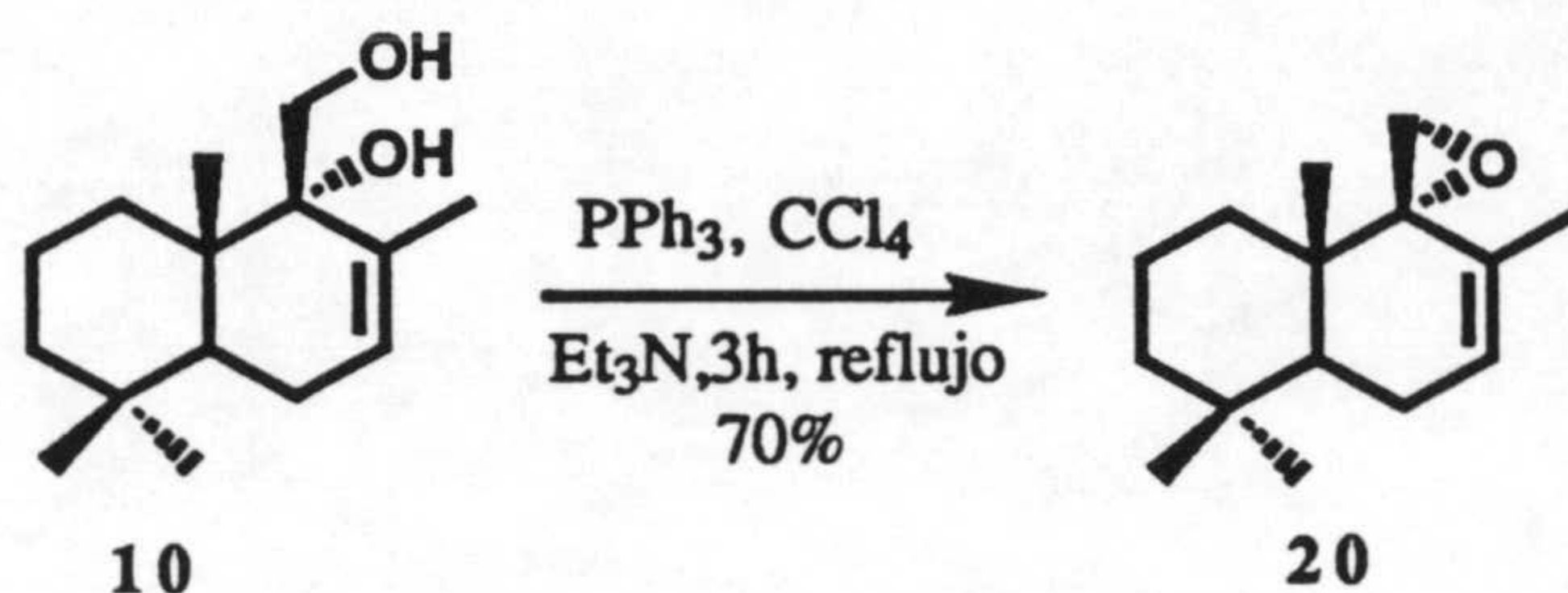
PARTE TEÓRICA

se puede preparar fácilmente a partir del acetoxialcohol **12** o la epoxicetona **9**. A partir de **10** se obtiene el epóxido **20**, cuyo tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ proporciona driminal (**15**).



Cuando se ensayó el procedimiento tradicional de transformación de glicoles en epóxidos para obtener **20** a partir de **10**, consistente en el tratamiento con TsCl y Py, no se obtuvieron resultados satisfactorios. Bajos las diferentes condiciones ensayadas se recuperó siempre el producto de partida inalterado.

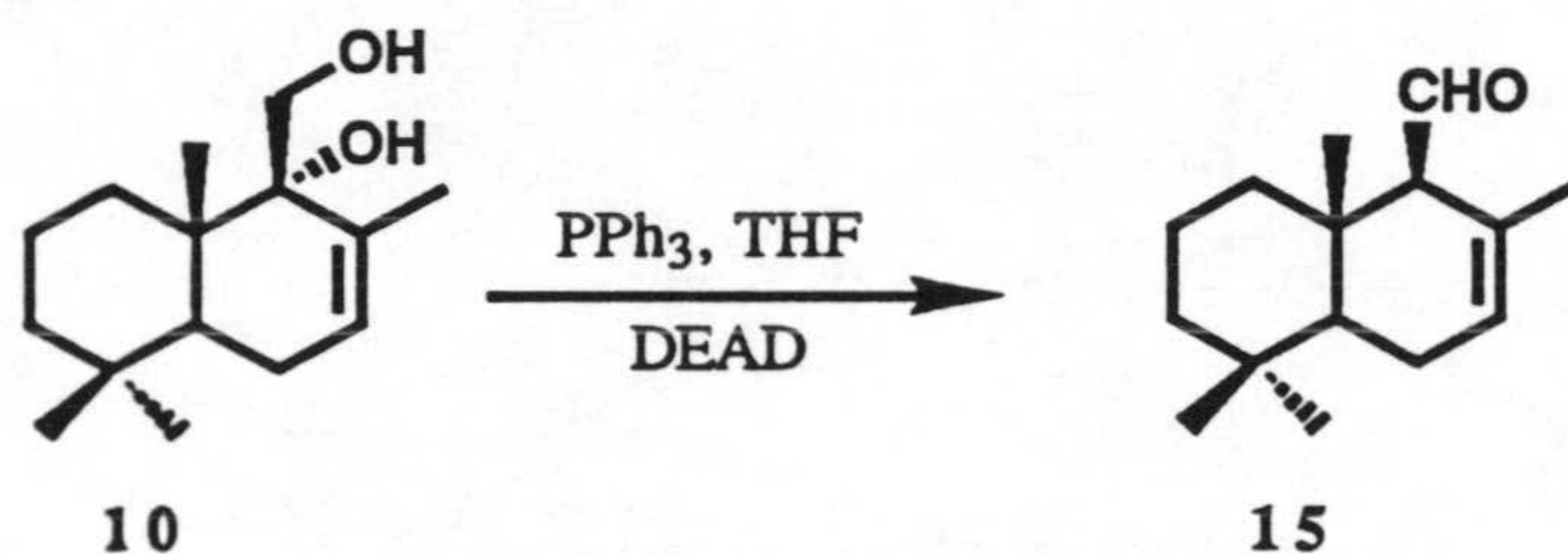
Se logra el objetivo perseguido utilizando PPh₃ en CCl₄. Así, el calentamiento a reflujo de una disolución de **10** en CCl₄ con PPh₃ y Et₃N proporciona **20** con un rendimiento del 70%. En el espectro de RMN-¹H de esta sustancia aparece, además del singlete a δ 5.89 del proton olefínico, señales dobles ($J=4.2$ Hz) a 2.83 y 2.94 ppm, de los protones del anillo oxiránico.



La transformación del epóxido **20** en drimenal (**15**), mediante tratamiento con BF_3 , resulta inmediata.⁶⁹

Habida cuenta de las dificultades encontradas para lograr la preparación del epóxido **20** a partir del glicol **10**, mediante los procedimientos clásicos, se ensayaron otros menos usuales. Un ejemplo lo constituye la reacción de Mitsunobu, que en ocasiones se ha empleado para preparar éteres cíclicos.¹⁰⁴

Cuando se trata una disolución de **10** en THF con PPh_3 y DEAD se obtiene drimenal (**15**) con un 75%. Cuando se acorta el periodo de reacción se aísla, junto al aldehído **15**, una pequeña proporción de epóxido **20**.

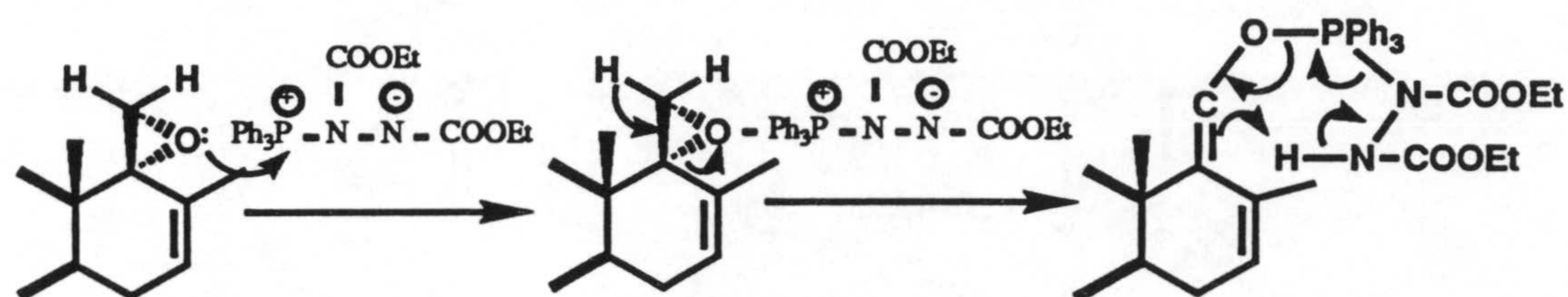


Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia coinciden con las descritas en la literatura. Es característica en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ la señal doblete ($J=5.2 \text{ Hz}$) del proton aldehídico a $\delta 9.70$.⁷³

Este procedimiento de transformación de **10** en **15** es ventajoso obviamente frente al proceso en dos etapas, que transcurre a través del epóxido **20**, no solo por el hecho de transcurrir en una única reacción, sino además porque, a diferencia del tratamiento con BF_3 , origina un único epímero en C-9,

Un posible mecanismo que explique esta transformación se recoge en el esquema 11.

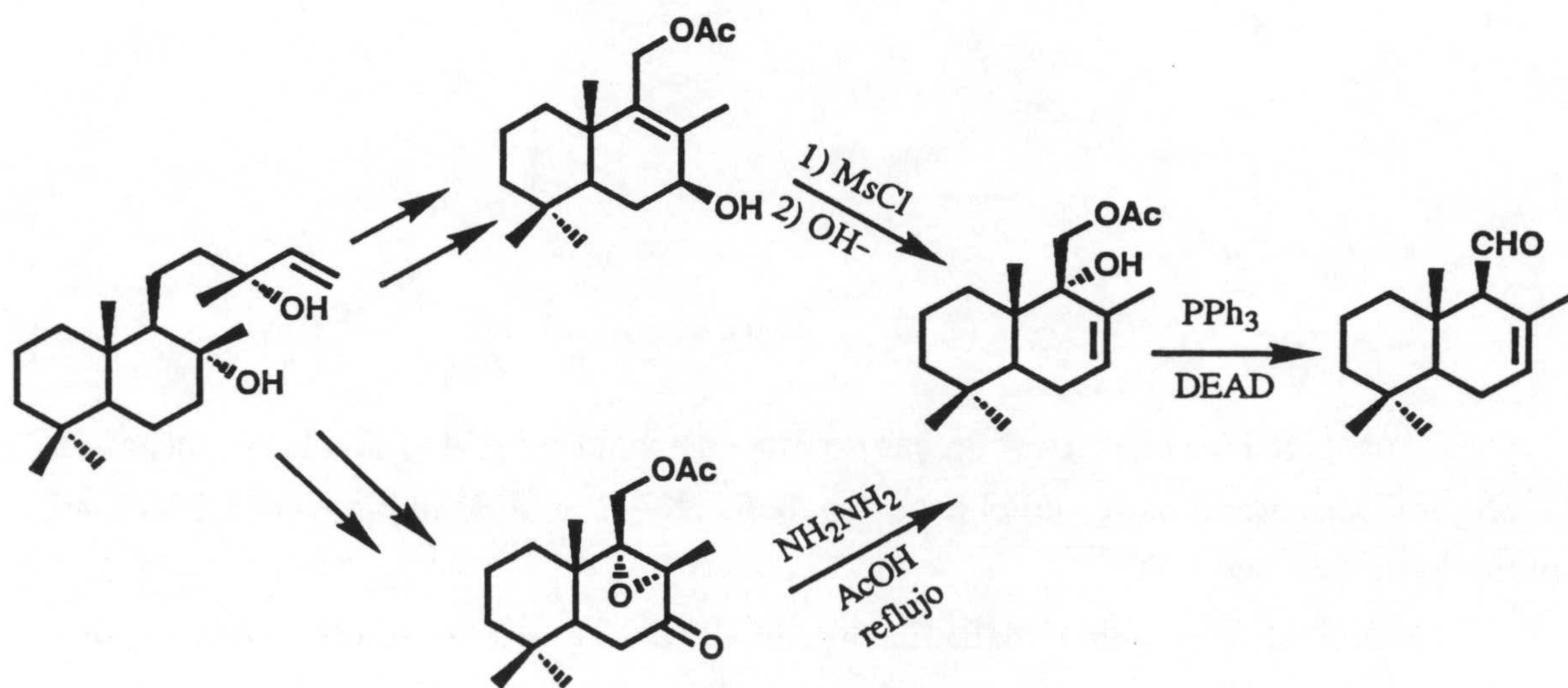
PARTE TEÓRICA



Esquema 11

La betaína formada a partir de la PPh_3 y el azodicarboxilato de etilo facilita la apertura del anillo de epóxido y la posterior formación del enolato de aldehído. El fósforo cargado positivamente actúa como un ácido de Lewis frente al oxígeno oxiránico, mientras que el nitrógeno cargado negativamente facilita la abstracción de un protón del metileno oxiránico durante la formación del enolato. La ausencia de epimerización observada durante el proceso hace pensar que la formación del doble enlace del grupo carbonilo se produzca mediante un mecanismo concertado, a través de un estado de transición cíclico.

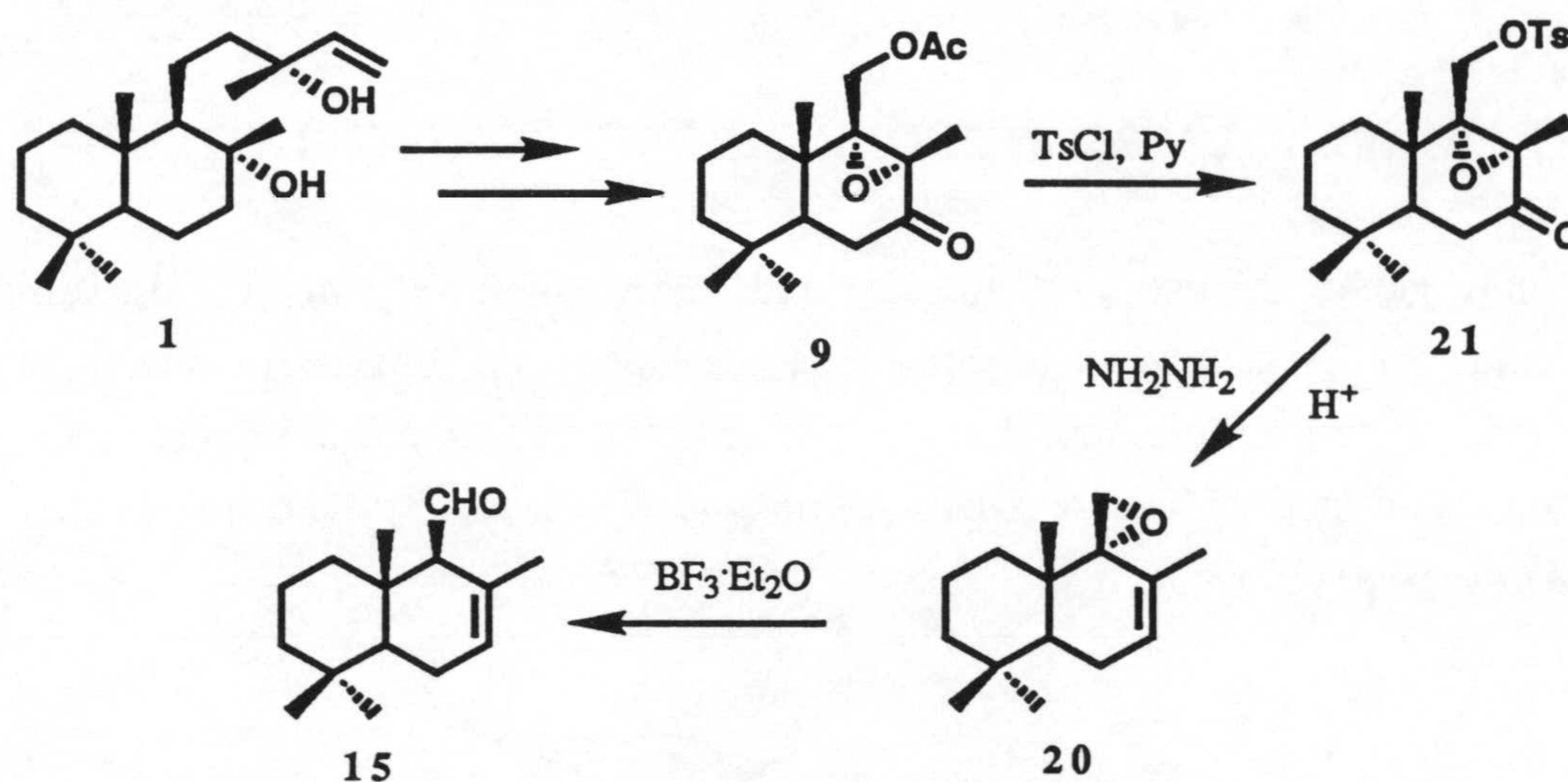
A la vista de los anteriores resultados la 3ª ruta hacia drimenal se puede simplificar considerablemente, tal y como se resume en el esquema 12.



Esquema 12

4ª RUTA HACIA DRIMENAL (15).

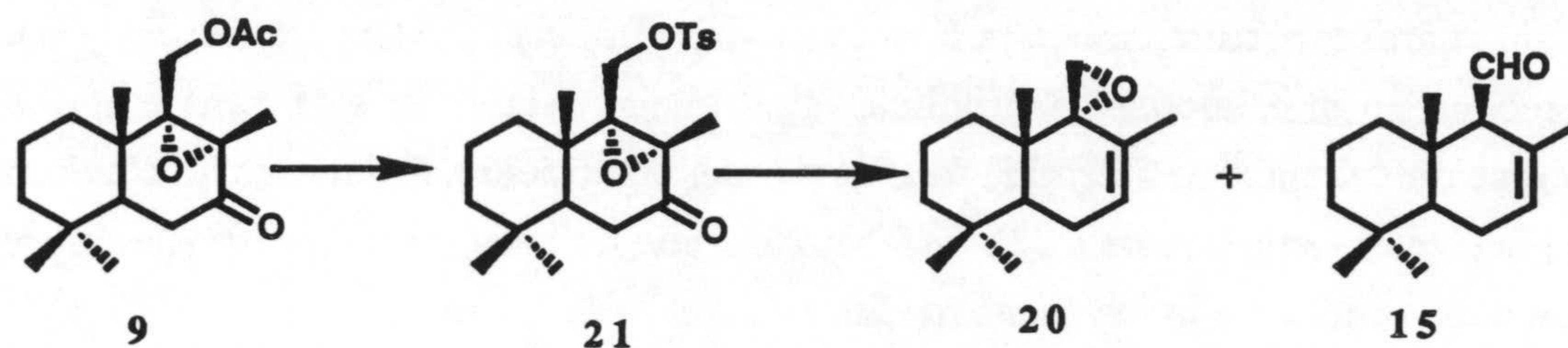
Un cuarto procedimiento para la obtención de drimenal (**15**) a partir de esclareol (**1**) se recoge en el esquema 13. Implica, igual que la ruta 3, en su última etapa la transformación del epóxido **20** en **15**, mediante tratamiento ácido. El intermedio clave en la secuencia es la epoxicetona **21**, que bajo las condiciones de la transposición de Wharton debe conducir a la formación de **20**.



La tosilación del epoxialcohol **9** por el procedimiento convencional, con TSCl y Py durante 12 h a temperatura ambiente, rinde un 98% del correspondiente tosilderivado **21**.

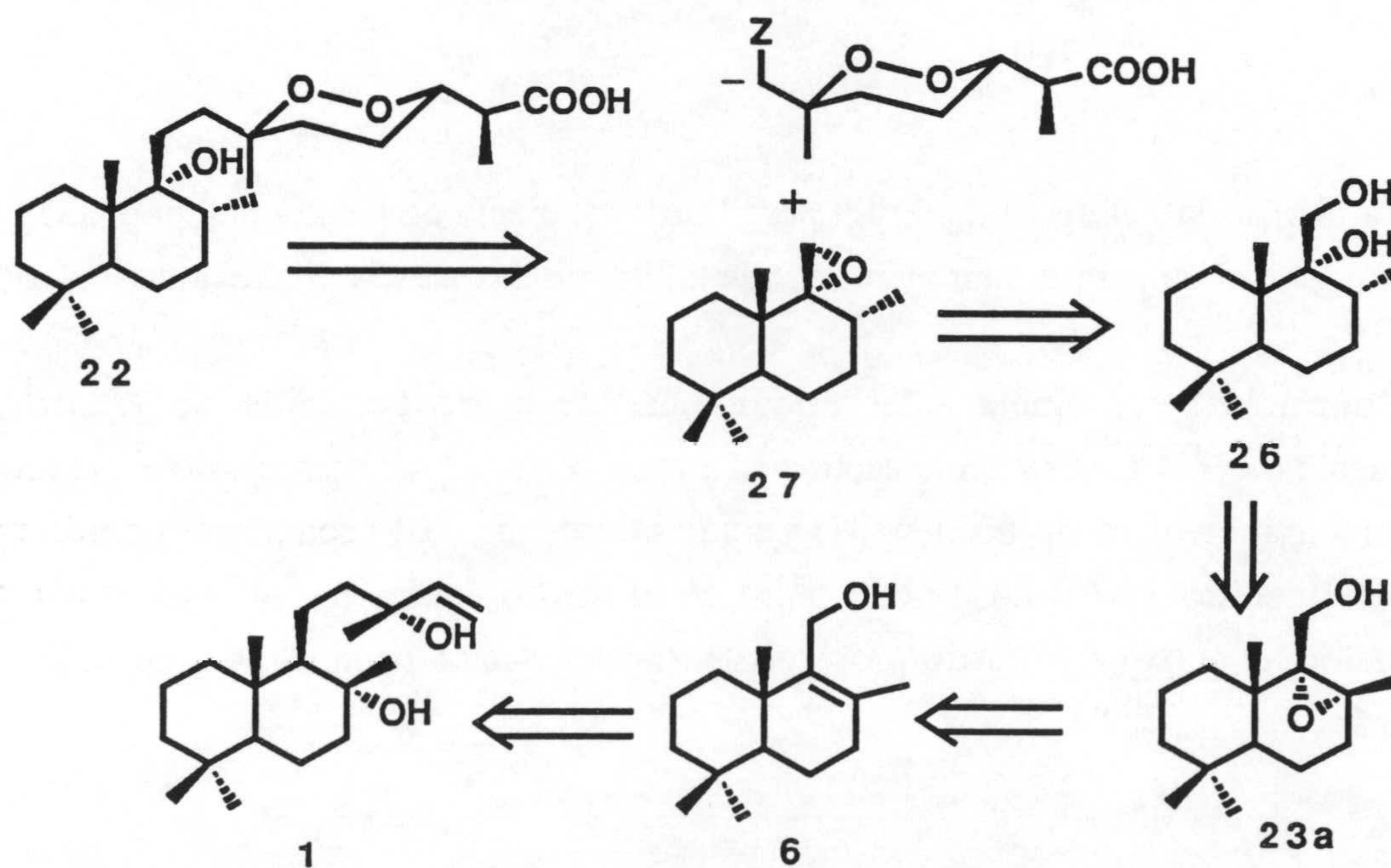
Cuando **21** se somete a las condiciones de la transposición de Wharton, calentamiento con hidrazina y ácido acético en etanol, con el objeto de preparar el epóxido **20**, precursor inmediato de drimenal (**15**), se obtiene, junto al producto esperado **20** (20%), el aldehído **15** (54%). Por lo tanto en el medio ácido en que tiene lugar la transposición, el epóxido formado prosigue su transformación hacia el correspondiente aldehído **15**.

PARTE TEÓRICA



CONTRIBUCION A LA SINTESIS DE MYCAPEROXIDO B (22).

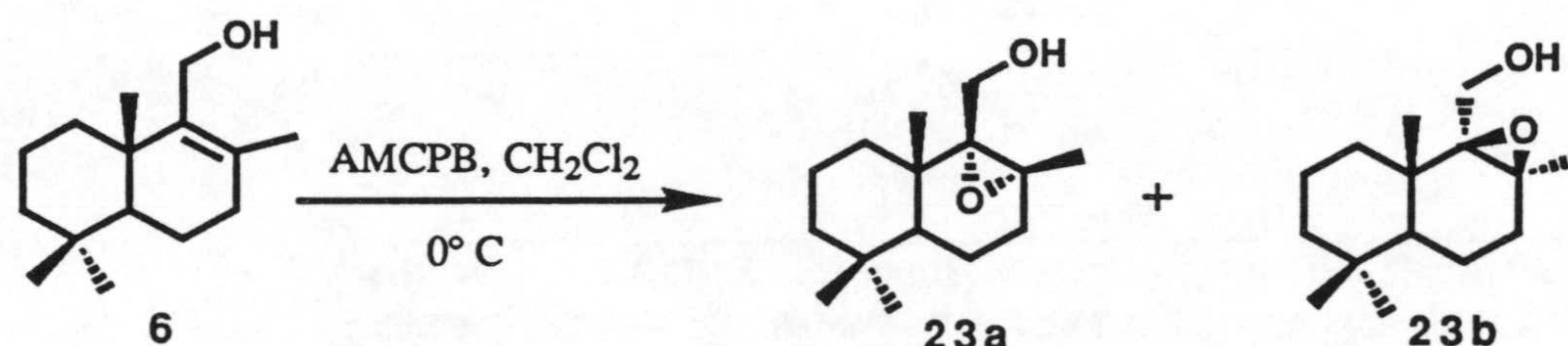
Como ya se expuso con anterioridad, el norsesterterpeno 1,2-dioxánico Mycaperóxido B (22), aislado recientemente de una esponja del mar pacífico, constituye un prometedor agente antitumoral. A la vista de su estructura, se puede emplear para su preparación un sintón drimánico, similar a los utilizados en la síntesis de drimenal (15). En el esquema 14 se recoge un plantamiento retrosintético.



Esquema 14

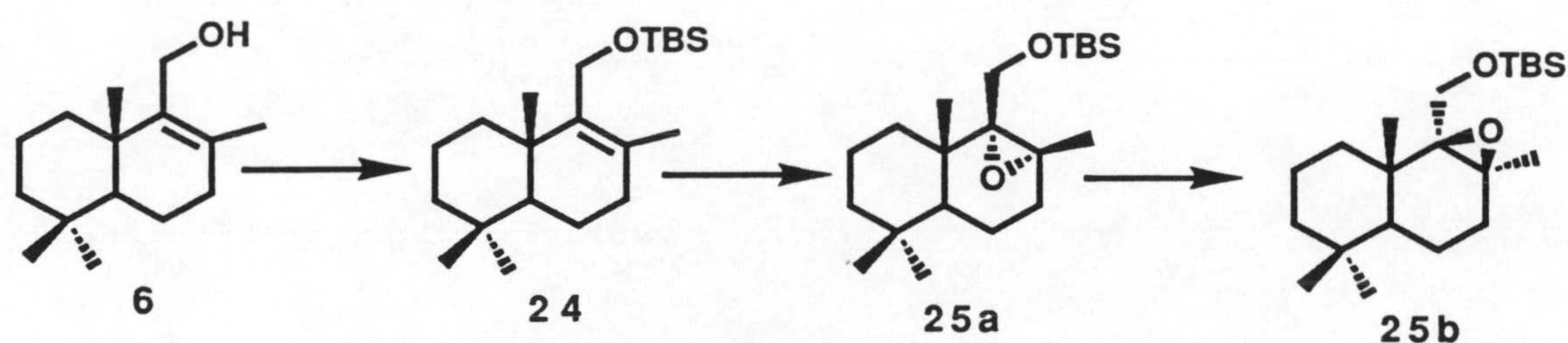
La última etapa en la secuencia de preparación de **22** implica la apertura del epóxido **27** mediante el adecuado sintón nucleofílico correspondiente al resto de endoperóxido. La formación de **27** es inmediata a partir del glicol **26**, fácilmente obtenible mediante apertura con hidruro del epóxido **23a**, derivado del alcohol alílico **6**, intermedio en la síntesis de warburganal (**14**) y drimenal (**15**) a partir de esclareol (**1**), descritas en anteriores apartados.

La epoxidación del alcohol **6** por el procedimiento convencional, con AMCPB en CH₂Cl₂ a 0°C rinde un 94% de la mezcla de los epóxidos diastereoisómeros **23a** y **23b**, en la proporción relativa 3:1. El metileno oxigenado del isómero α **23a** da lugar en el espectro de RMN-¹H a dos dobletes (J=10.8 Hz) a δ 3.55 y 3.87 ppm. Por su parte, el epóxido β **23b** presenta los dobletes (J=12.1 Hz) a δ 3.83 y 3.74 ppm.



Con objeto de mejorar la estereoselectividad de la epoxidación del alcohol alílico **6** se procede a proteger el grupo hidroxilo con un grupo voluminoso.

Utilizando el procedimiento usual se obtuvo el *t*-butil-dimetilsililéter **24**, con un rendimiento del 97%. La epoxidación del *t*-butil-dimetilsililéter **24**, en condiciones similares a las empleadas con **6** proporciona un 94% de la mezcla de epóxidos diastereoisómeros **25a** y **25b**, en la proporción relativa 5:1. Las señales del metileno oxigenado aparecen como señales dobletes (J=10.8Hz) a δ 3.45 y 3.91ppm, para el epóxido α, y a 3.40 y 4.10 ppm, para el epóxido β.

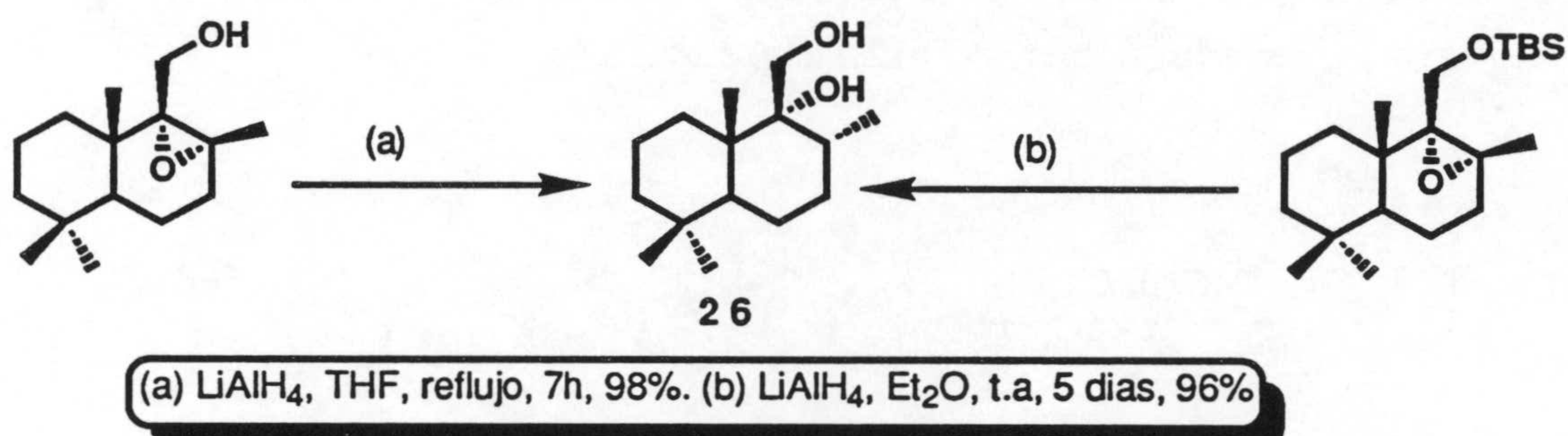


PARTE TEÓRICA

El tratamiento de una disolución de **23a** en THF con LiAlH_4 a reflujo durante 7 h proporciona un 95% del glicol **26**.

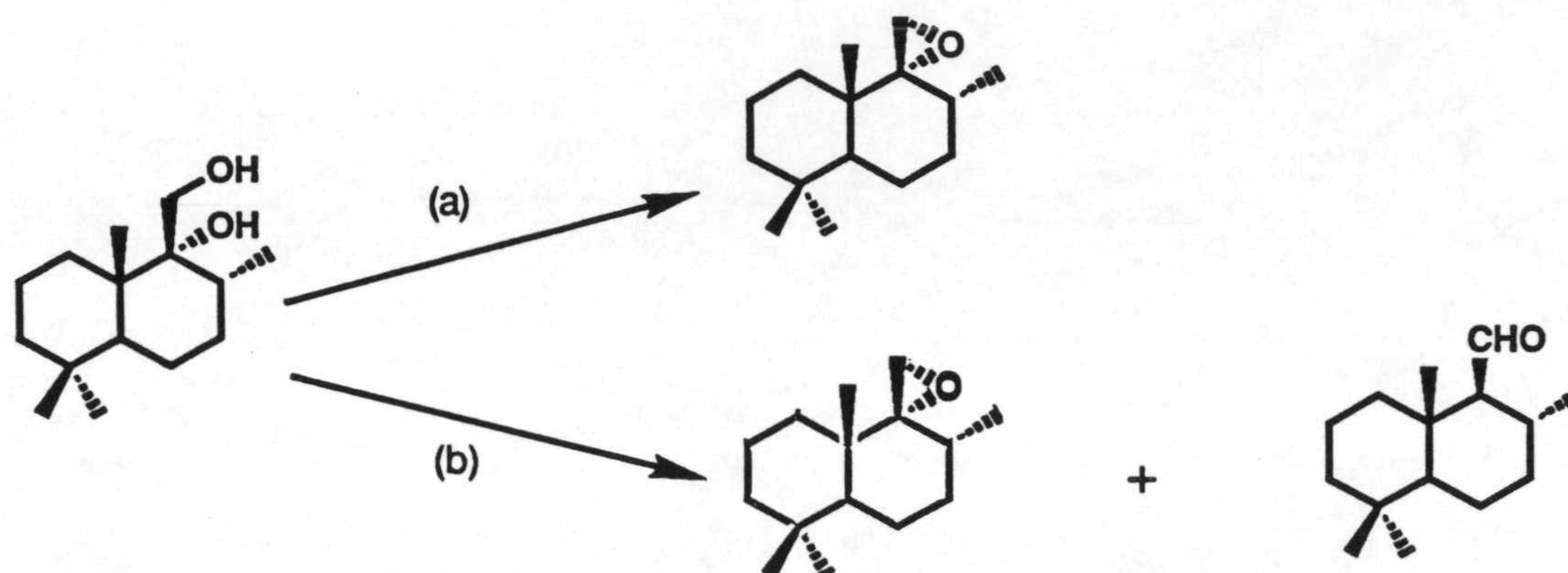
En el espectro de RMN- ^1H de esta sustancia, en lugar del singlete de metilo oxigenado a δ 1.31 ppm, característico del epóxido de partida, aparece un doblete de metilo ($J=$) a δ ...

El glicol **26** se obtuvo con un 96%, mediante tratamiento del sililéter **25a** con LiAlH_4 en éter durante 5 días a temperatura ambiente. El epóxido **25b** que impurifica el anterior se aísla inalterado en estas condiciones de reacción.



La regioselectividad y estereoselectividad observada en la apertura de estos epóxidos viene determinada por la tendencia del hidruro a efectuar el ataque axial, como es usual en los óxidos de ciclohexeno.

Se han utilizado dos procedimientos para preparar el epóxido **27**, sintón drimánico de Mycaperóxido B, a partir del glicol **26**.

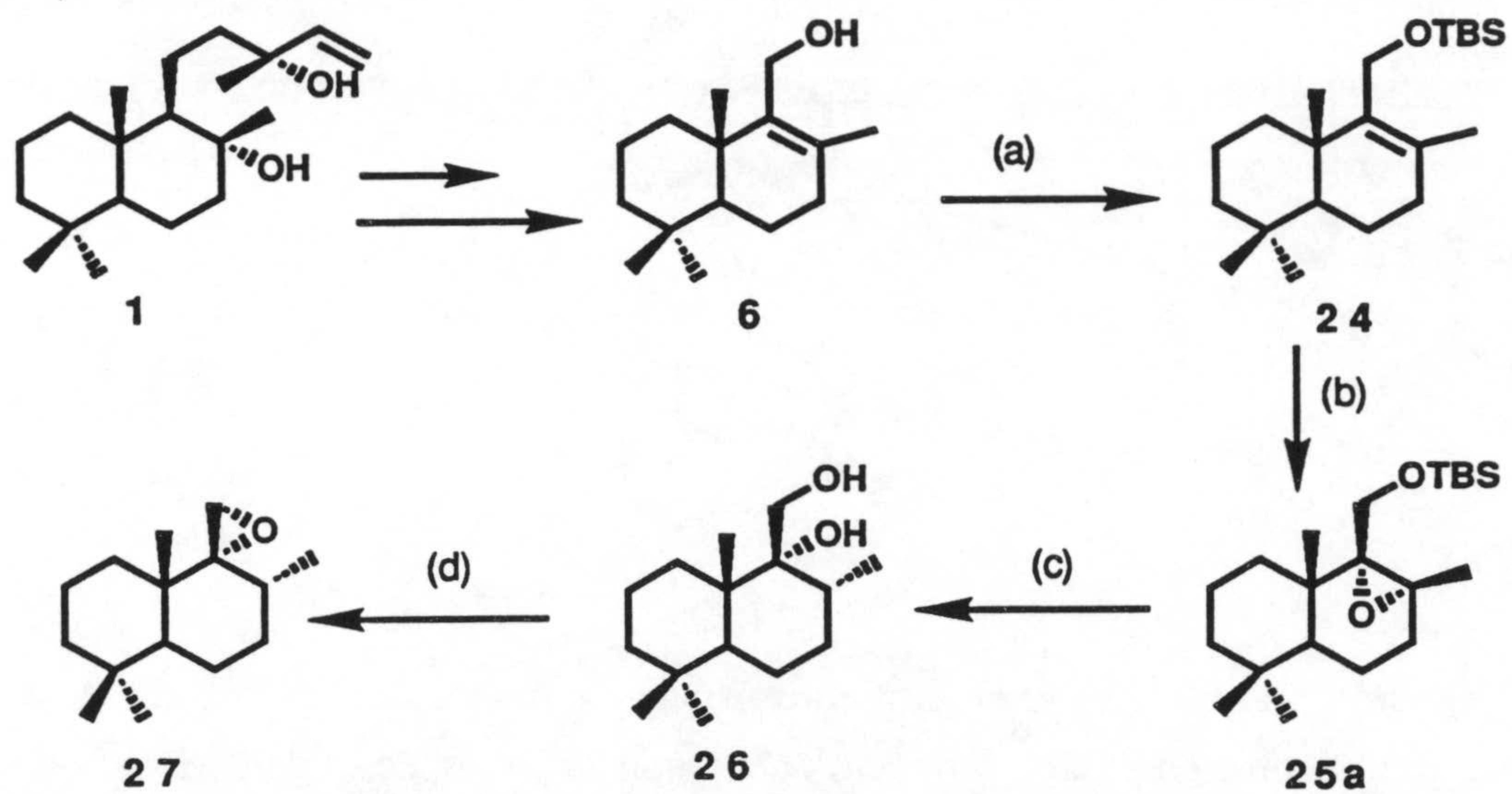


Cuando se utiliza el procedimiento usual, tratamiento del glicol con MsCl en piridina, se obtiene como único producto el epóxido **27**. El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra las señales doblete ($J=4.2\text{Hz}$) a δ 2.68 y 2.58ppm. El metilo sobre C-8 origina un doblete ($J=6.6\text{Hz}$) a δ 0.681ppm.

Cuando el glicol **26** se somete a las condiciones de la reacción de Mitsunobu, usadas previamente en la síntesis de drimenal (**15**), se obtiene, además del epóxido **27** (15%), el aldehído **28** (66%) cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.^{ref} El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra un doblete ($J=4.9\text{ Hz}$) de próton aldehídico a δ 9.64 ppm, el metilo-C-8 resuena como un doblete ($J=6.4\text{ Hz}$) a δ 0.78 ppm.

En el esquema 15 se recoge la secuencia sintética desarrollada para la preparación del sintón drimánico **27**, a partir de esclareol (**1**).

PARTE TEÓRICA

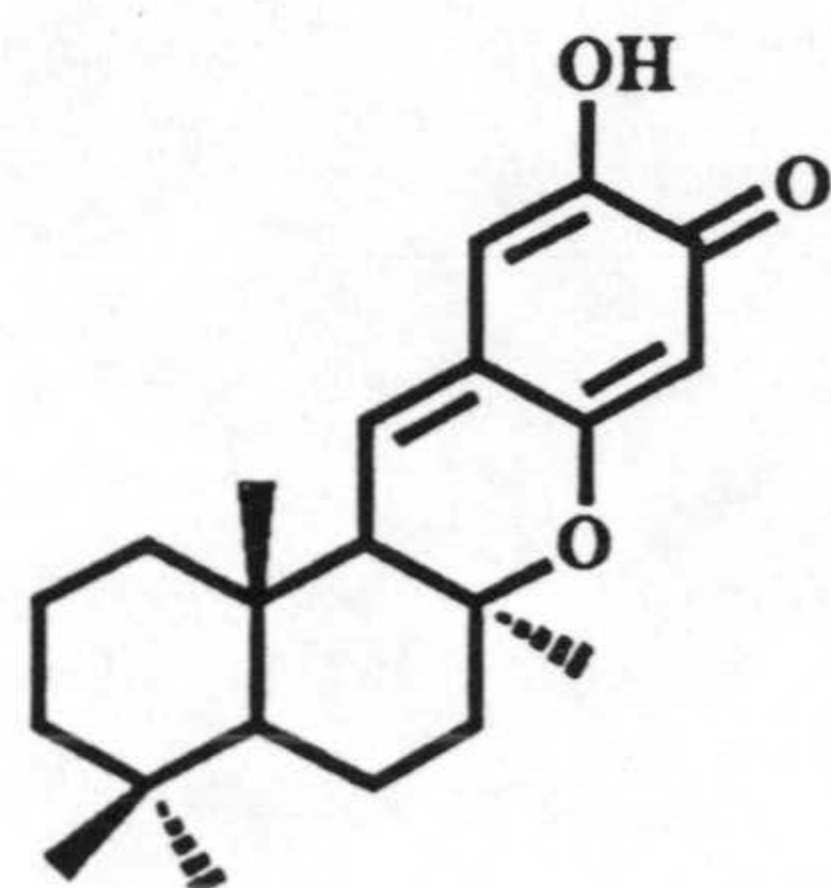
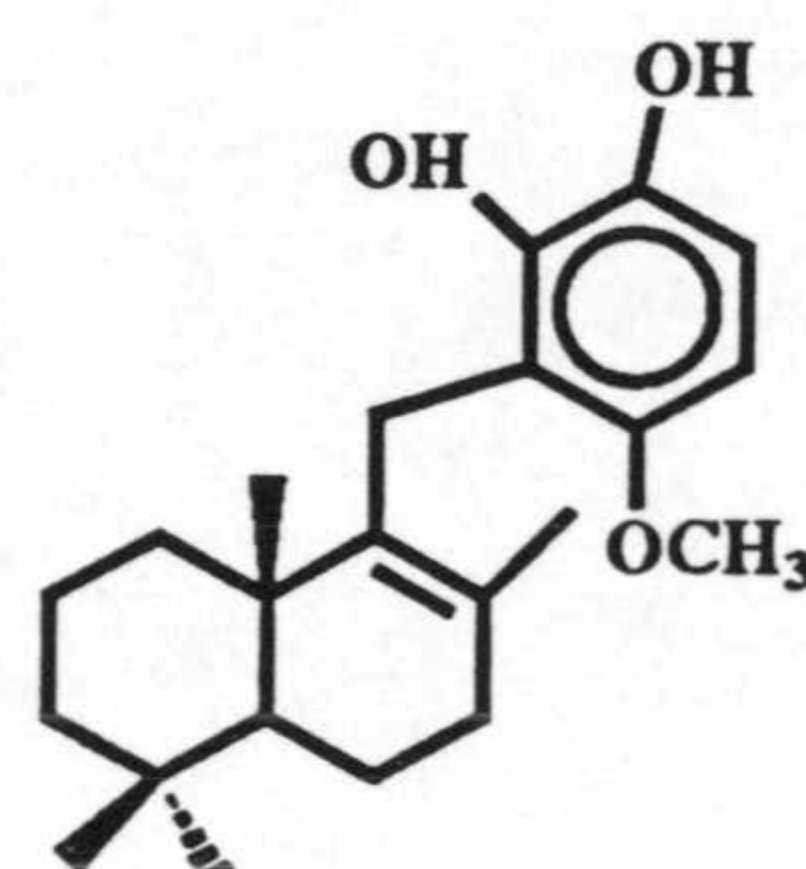


(a) TBSCl, DMF, Imidazol, t.a, 6h, 97%. (b) AMCPB, CH₂Cl₂, -78°C a 0°C, 1h, 94%. LiAlH₄, Et₂O, t.a, 5días, 96%. (d) MsCl, Piridina, t.a, 3h

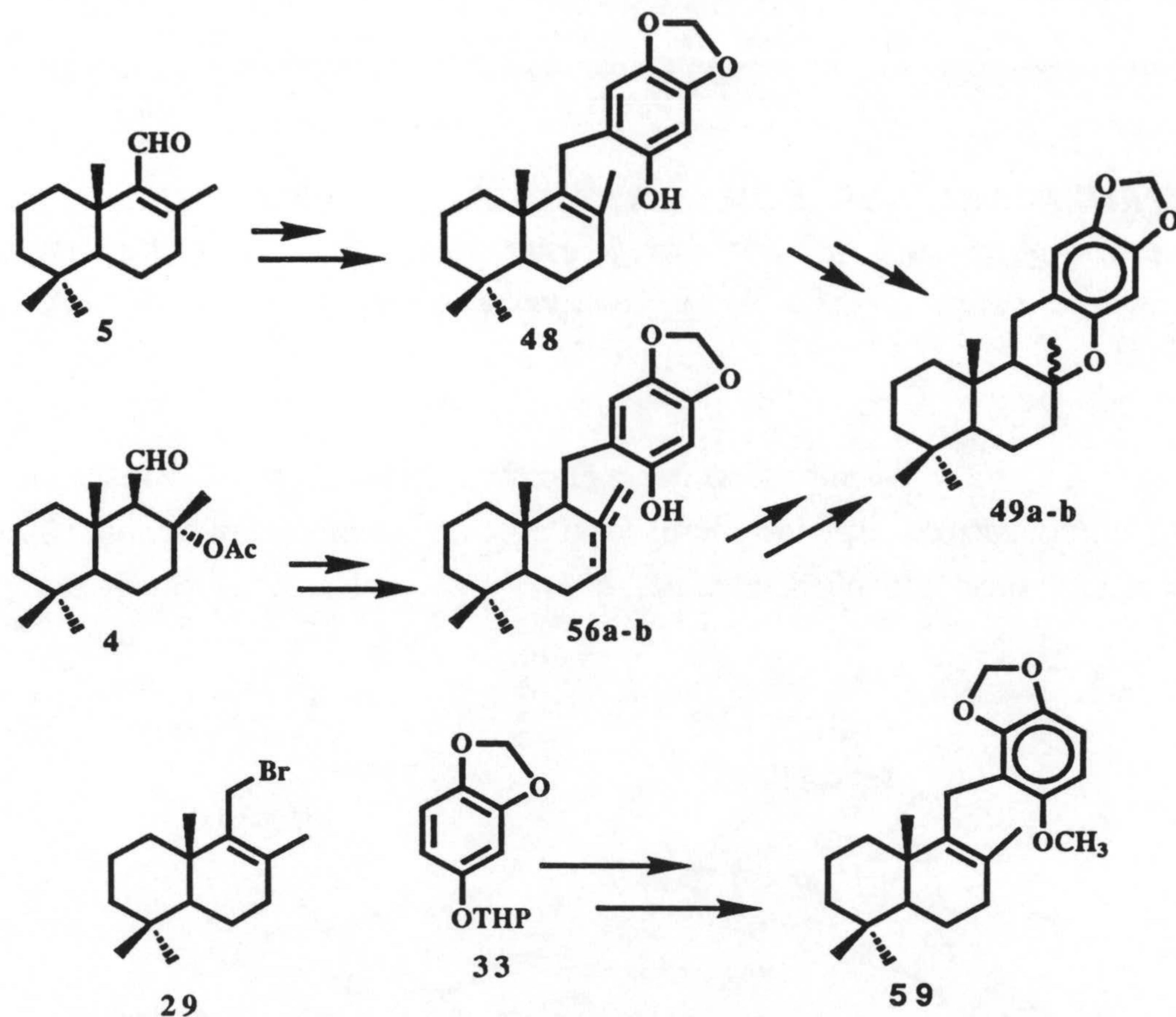
PARTE II

**APROXIMACIONES A LA SINTESIS DE PUUPEHENONA Y
COMPUESTOS REALACIONADOS. UTILIZACION DE SESAMOL
COMO SINTON AROMATICO**

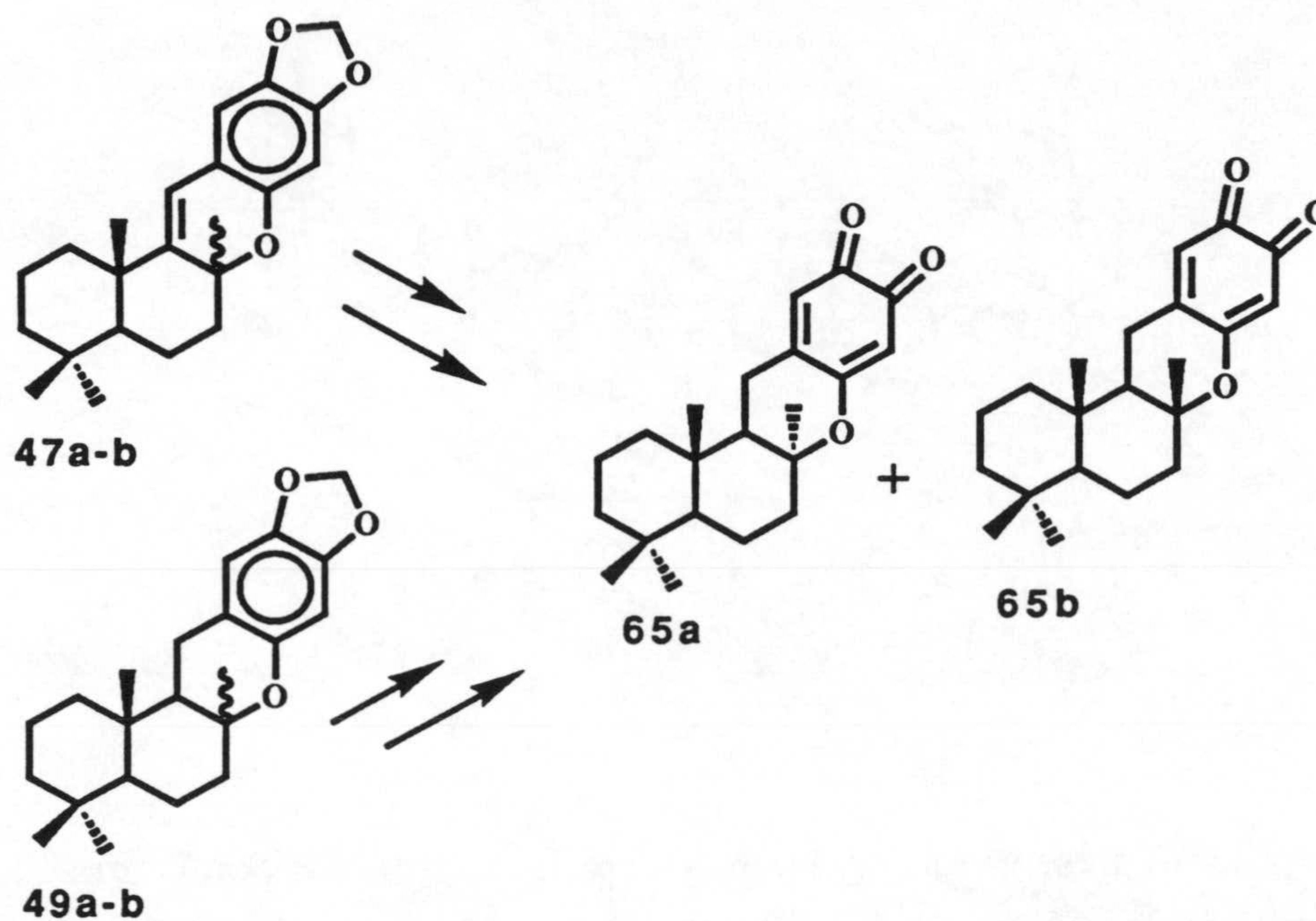
En esta segunda parte se inicia el estudio de los procesos de reacción del esqueleto carbonado de algunos merosesquiterpenos, como puupehenona **80a** y compuestos relacionados, y Wiedendiol **92**.

**80a****90**

Se describen los ensayos de condensación de algunos sintones drimánicos, como **4**, **5**, **29** y **42**, con las sales de litio derivadas de **33** y del bromuro **39**, y se estudian los procesos de ciclación electrofílica sobre los fenoles **48** y **56a-b**, preparados a partir de **5** y **4**.



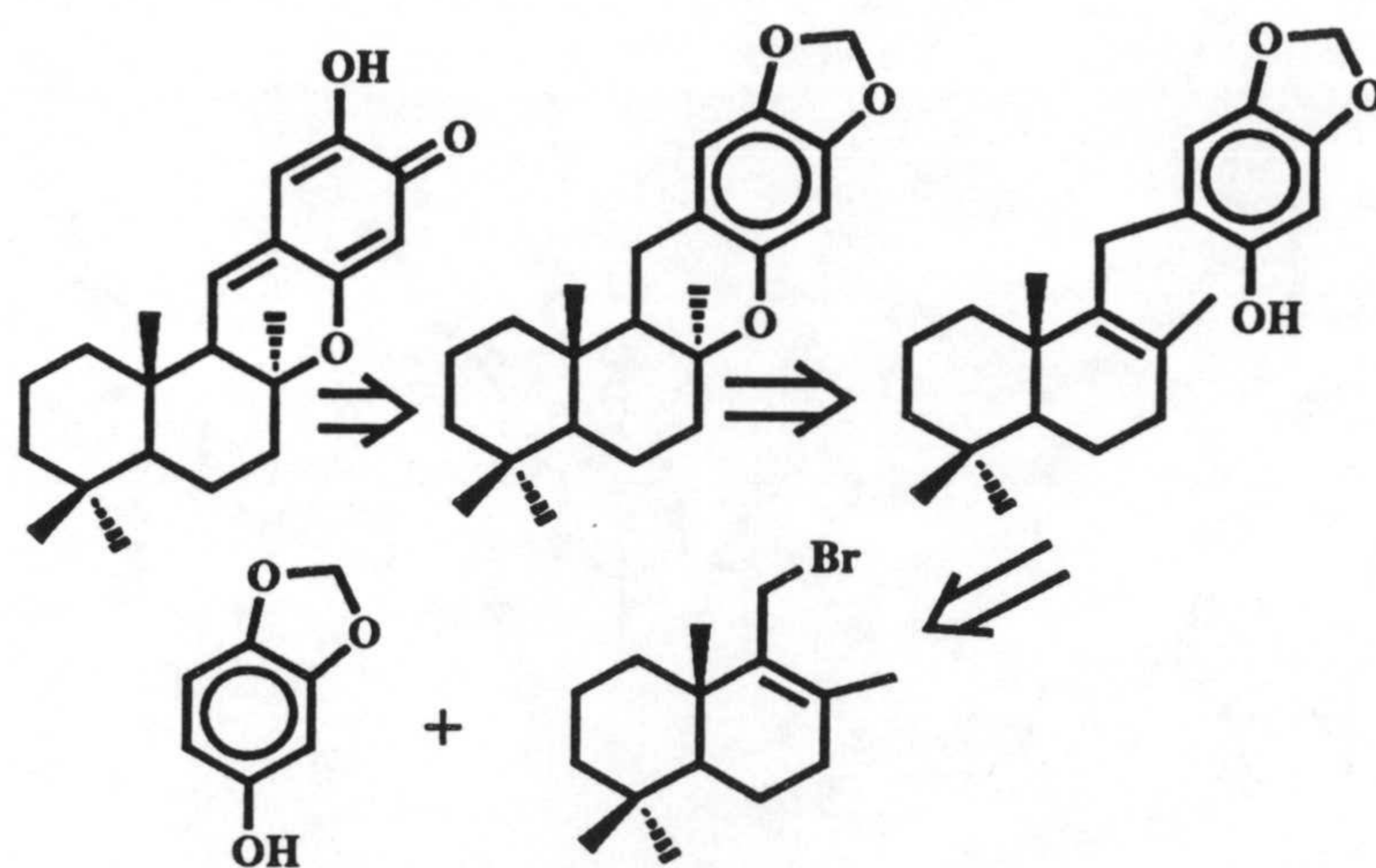
Finalmente se describen procesos de desprotección de la agrupación metilendioxi sobre productos finales, como 49a-b y 59, desarrollándose un procedimiento oxidativo que permite obtener puupehendiona 65a y 8-epipuupehendiona a partir de los metilendioxi derivados 47a-b y 49a-b.



1ª APROXIMACION. UTILIZACION DE 29 COMO SINTON DRIMANICO.

Un planteamiento inicial de la síntesis de puupehenona (**80a**) se recoge en el esquema 16.

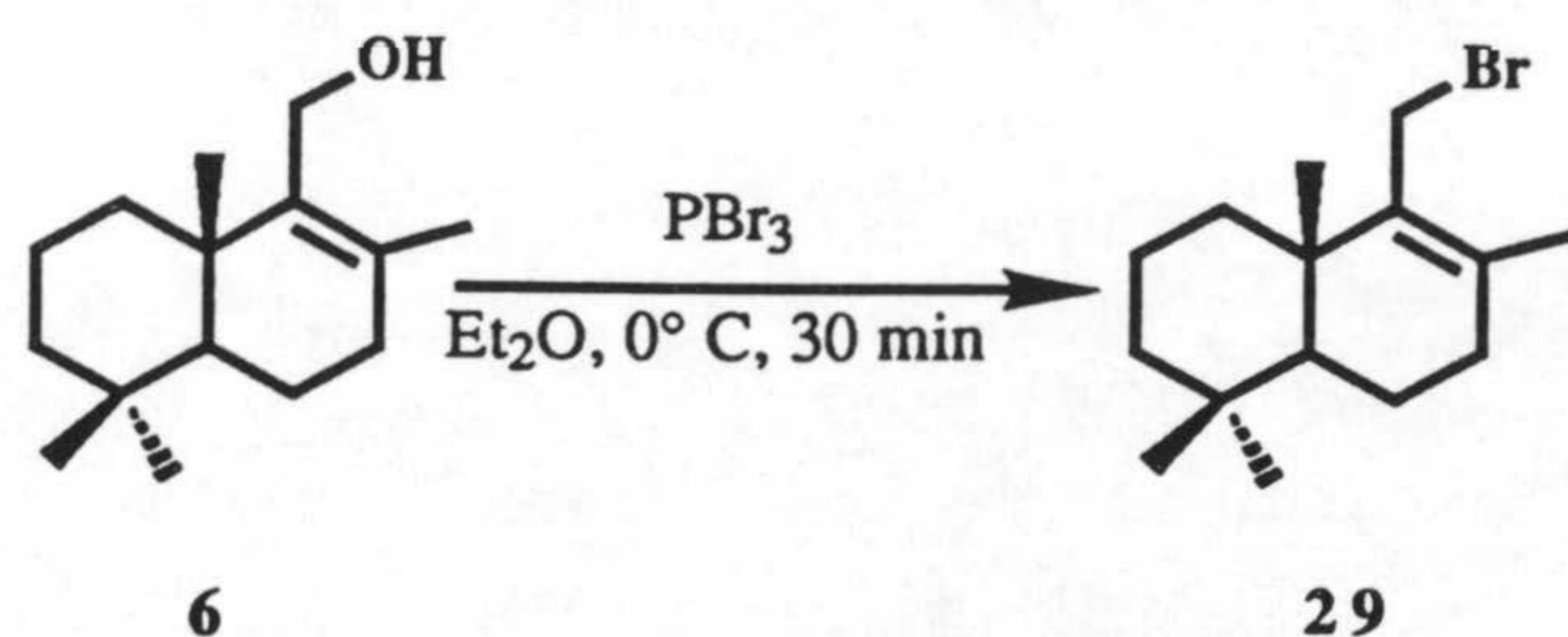
Esquema 16



El proceso presenta analogía con la síntesis desarrollada por Trammell.⁹⁶ La diferencia estriba en la utilización del bromuro alílico **29**, como sintón drimánico, en lugar del bromuro de farnesilo. La alquilación de este bromuro con la sal de litio de sesamol (**30**) conduce al derivado fenólico **48**, idéntico al obtenido por Trammell en su forma racémica. El resto de la secuencia es la misma desarrollada por este autor: ciclación electrofílica hasta **49a**, desprotección de la agrupación metilendioxi y oxidación.

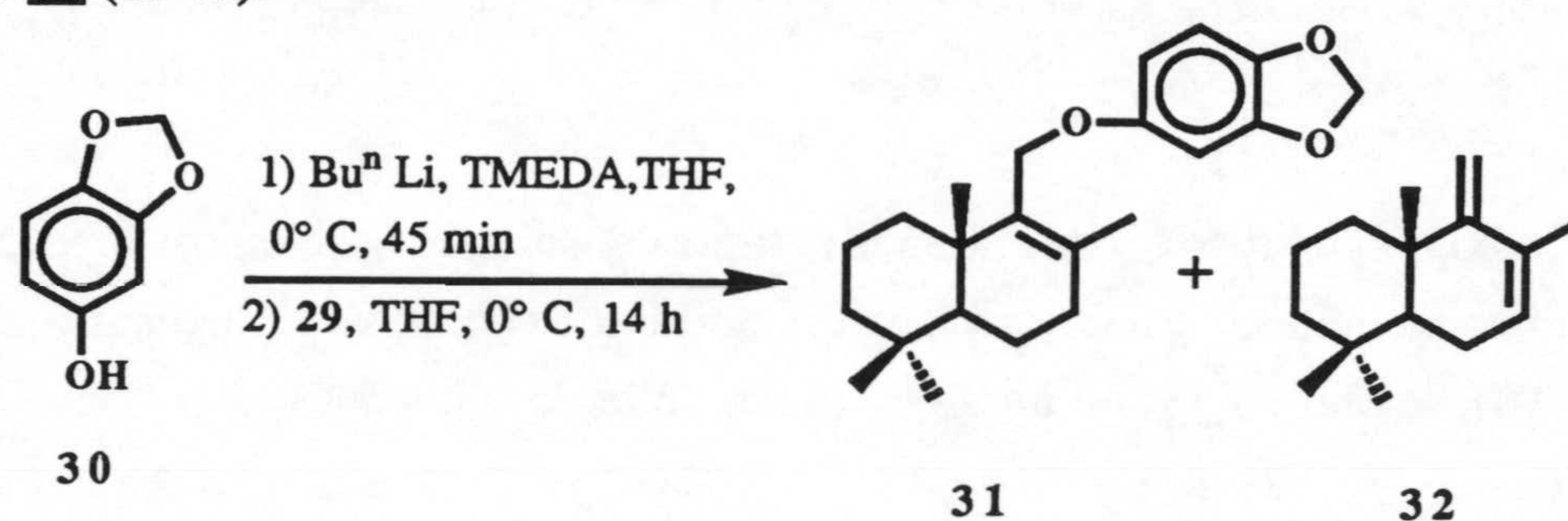
Preparación del bromuro **29**.

El tratamiento del alcohol **6** con PBr_3 en éter etílico a 0°C proporciona un 97% de **29**. El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ presenta como más característico se ndos dobletes ($J = 11.6 \text{ Hz}$) a δ 4.17 y 4.03 ppm del metileno alílico geminal a bromo.



Ensayo de condensación de **29** con la sal de litio de sesamol (**30**).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito por Trammell⁹ se hizo reaccionar el bromuro **29** con la sal de litio de sesamol (**30**), preparada mediante tratamiento de una disolución de éste en THF con n-BuLi a 0°C. Después de 14 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla constituida por el éter **31** (51 %) y el dieno **32** (25 %).

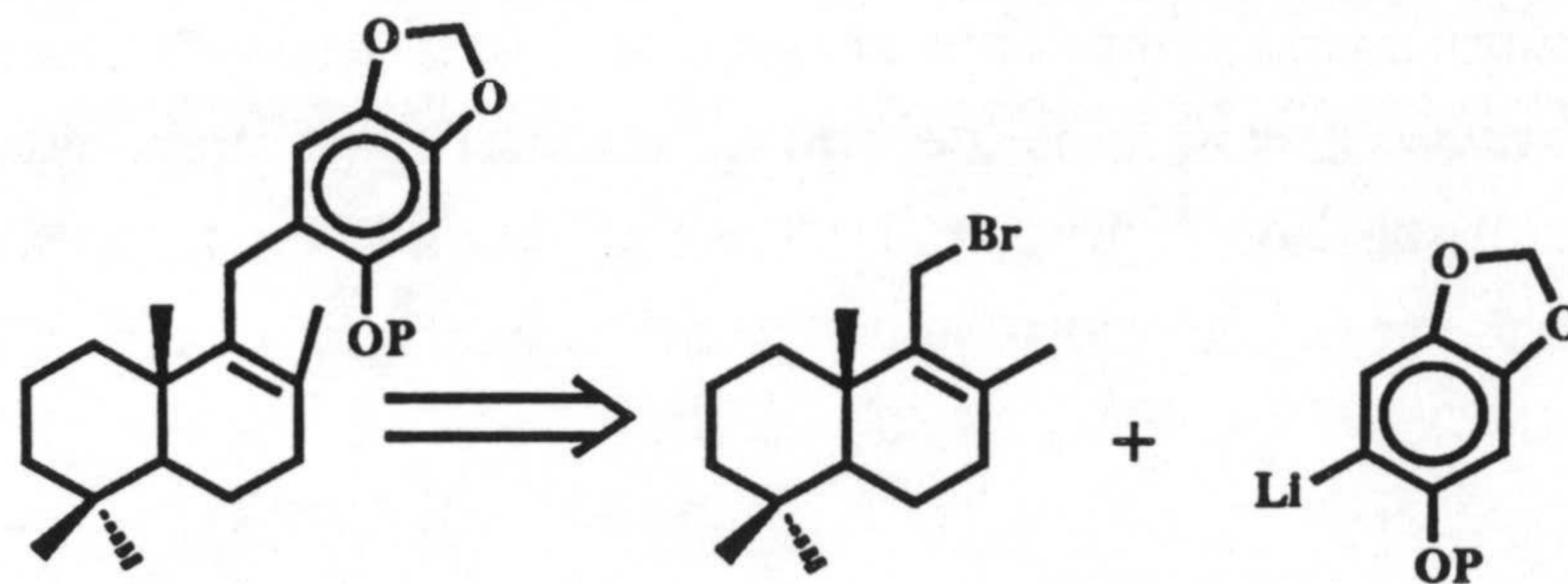


El espectro RMN-¹H de **31** muestra tres señales de protones aromáticos, dobletes a 6.70 ($J = 8.4$ Hz) y 6.54 ppm ($J = 2.4$ Hz) y doble doblete a 6.37 ppm ($J = 8.4$ y 2.4 Hz); el metileno alílico oxigenado origina sendos dobletes ($J = 9.8$ Hz) a 4.40 y 4.23 ppm.

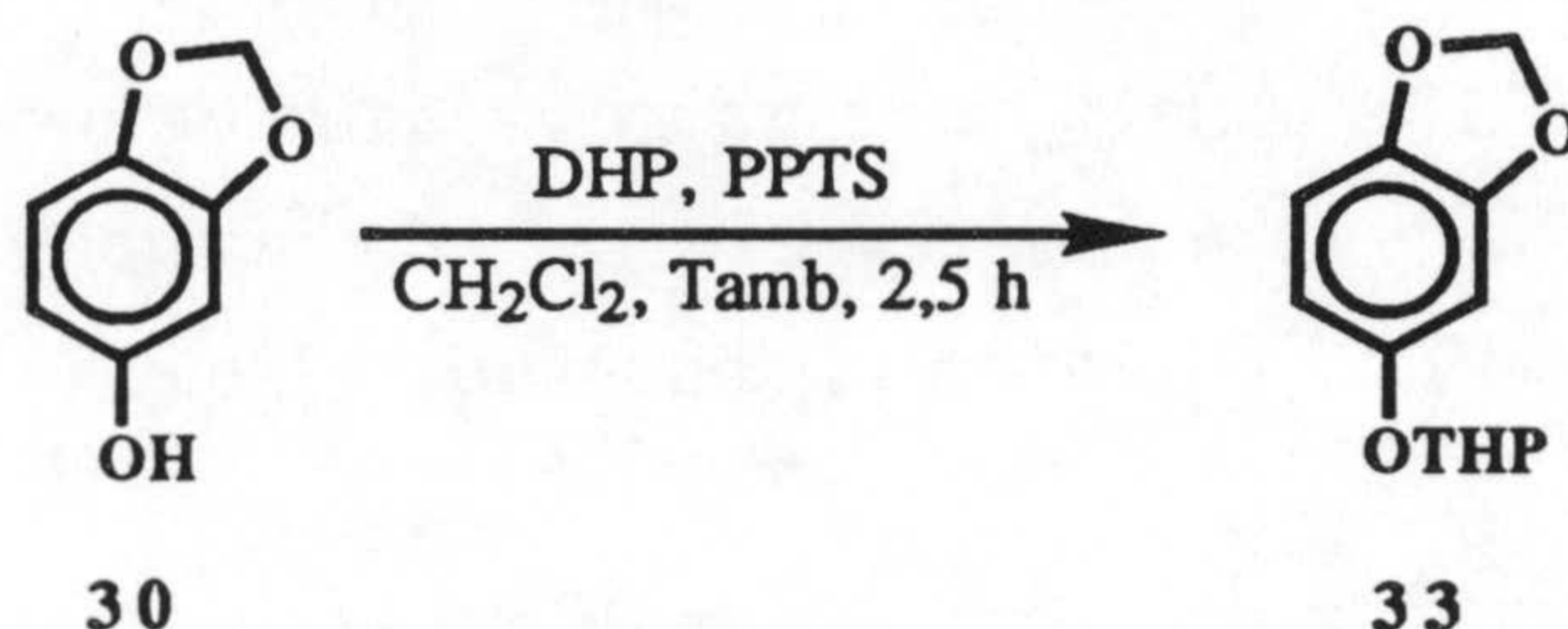
El hecho de que en esta reacción se dé exclusivamente γ -alquilación, a diferencia de lo descrito por Trammell⁹⁶ para el bromuro de farnesilo, cabe atribuirlo a un mayor impedimento estérico en el carbono alílico C-11.

Ensayo de condensación de **29 con la sal de litio derivada del tetrahidropiranilderivado de sesamol (**33**).**

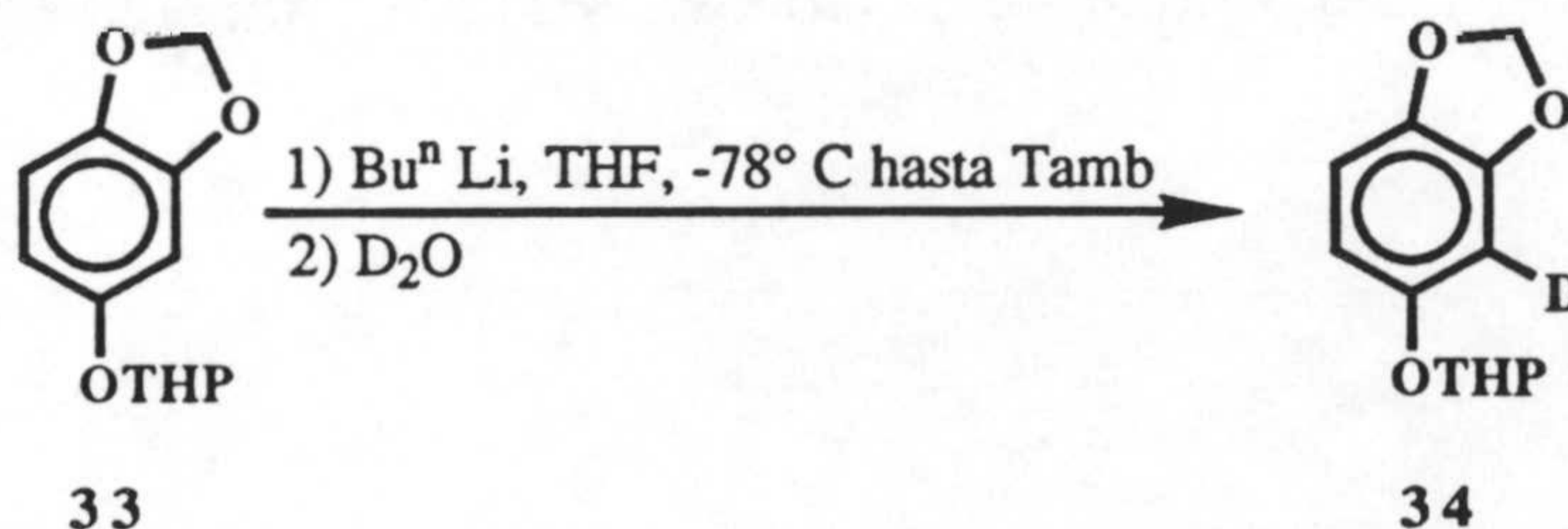
A la vista del anterior resultado se modificó parcialmente el planteamiento inicial, utilizando como nucleófilo la sal de litio del sesamol protegido en su hidroxilo fenólico.



Como grupo protector se utilizó la agrupación tetrahidropiránlica. Mediante el procedimiento convencional, tratamiento con dihidropirano (DHP) y p-toluensulfonato de piridinio (PPTS), se obtuvo **33** con un 93 % de rendimiento.

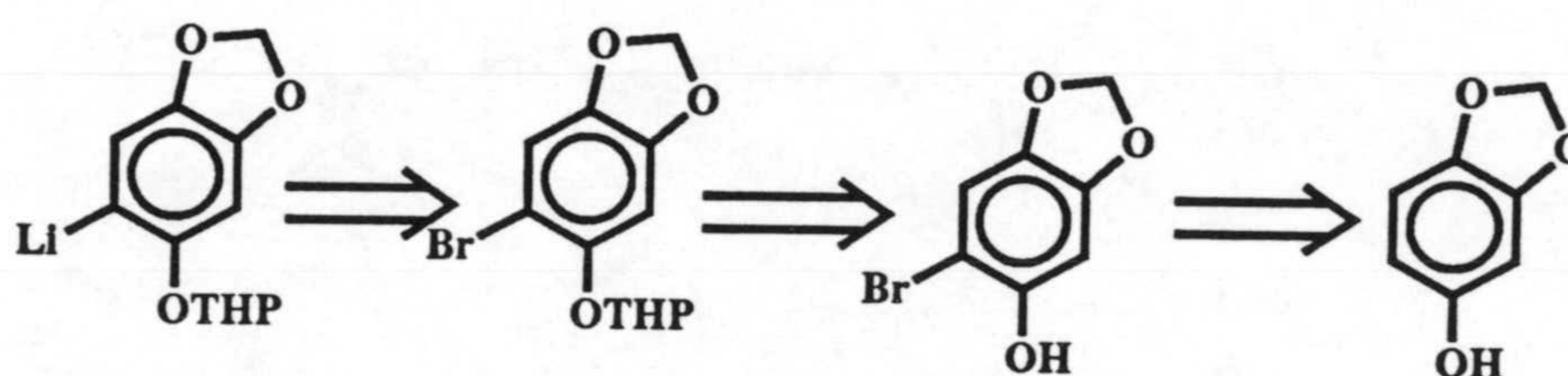


De acuerdo con lo descrito en la literatura¹⁰⁵ la O-litiación de **33** debe proporcionar el correspondiente 3-litioderivado, en lugar del compuesto litiado en C-5, necesario en este caso. Con objeto de confirmar esta suposición se hizo un ensayo de deuteración. El tratamiento de una disolución de **33** en THF, enfriada a -78°C, con n-BuLi y la posterior adición de D₂O permitió obtener el 3-deuteroderivado **34**, como único producto. Esta sustancia muestra en su espectro de RMN-¹H sólo dos señales de protones aromáticos, sendos dobletes (J = 8.5 Hz) a 6.70 y 6.50 ppm.

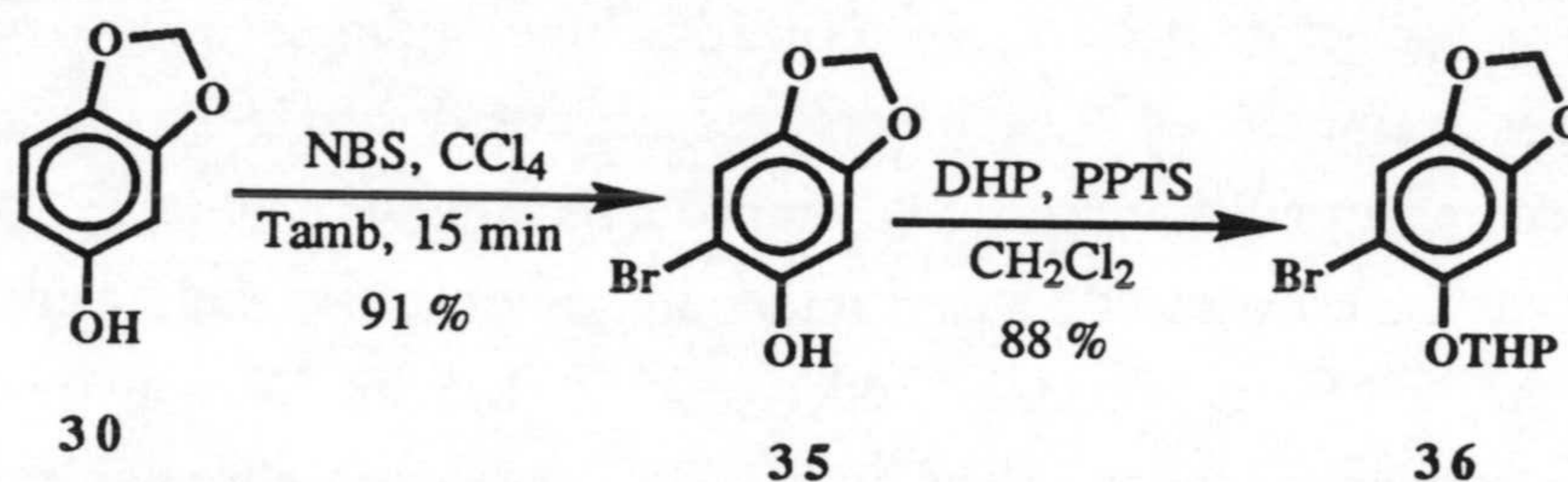


El compuesto **34** presenta el modelo de sustitución de Wiedendiol-A (**92**), por lo que la O-litiación del anillo aromático 1,2,4-tri-O-sustituido del sesamol (**30**) o compuestos relacionados es el procedimiento adecuado para preparar el sintón aromático de dicho merosesquiterpeno.

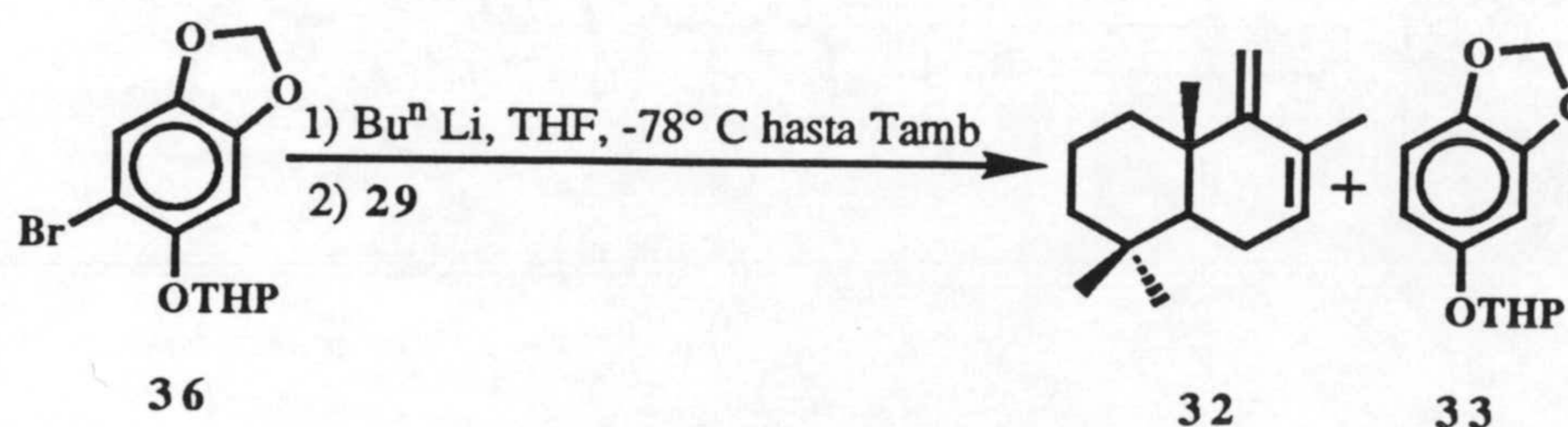
Consecuentemente, la introducción del Li en la posición requerida ha de hacerse previa bromación y posterior sustitución del halógeno por el metal.



El bromoderivado **35** se obtiene con un 91 % de rendimiento, mediante tratamiento de **30** con NBS en CCl_4 . **35** se transforma en **36** mediante el procedimiento habitual.



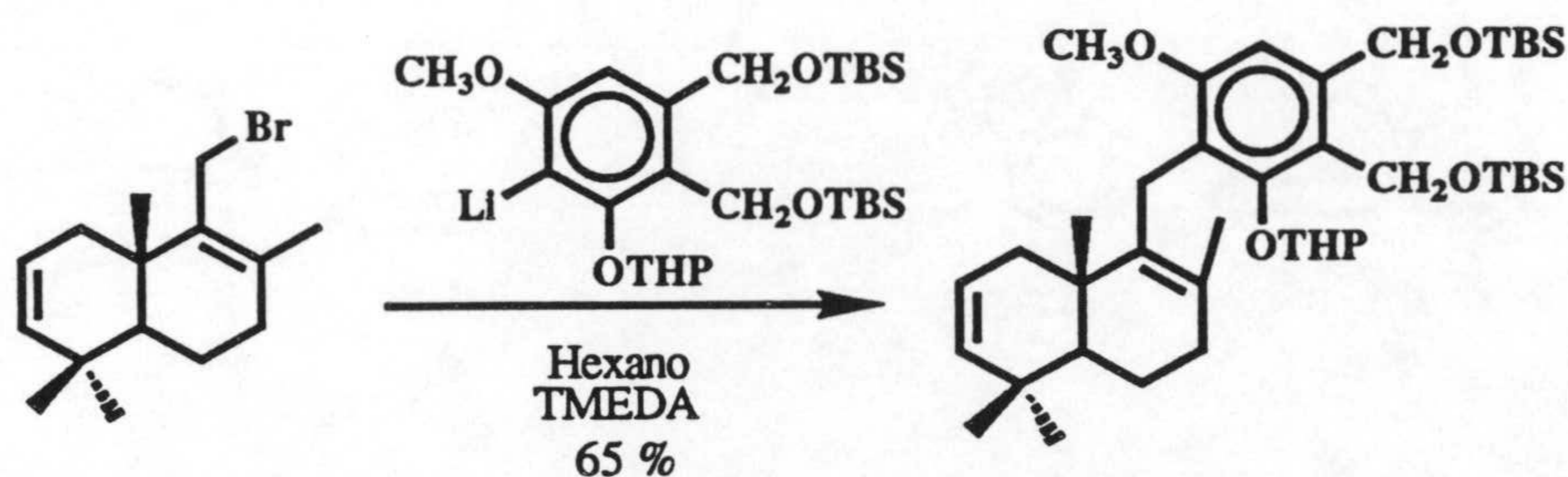
A continuación se ensayó la reacción de condensación del bromuro alílico **29** con el organolítico derivado de **36**, generado in situ mediante tratamiento de éste con $n\text{-BuLi}$.¹⁰⁶ En esta ocasión se aísla el dieno **32** y el tetrahidropiranilderivado de sesamol (**33**).



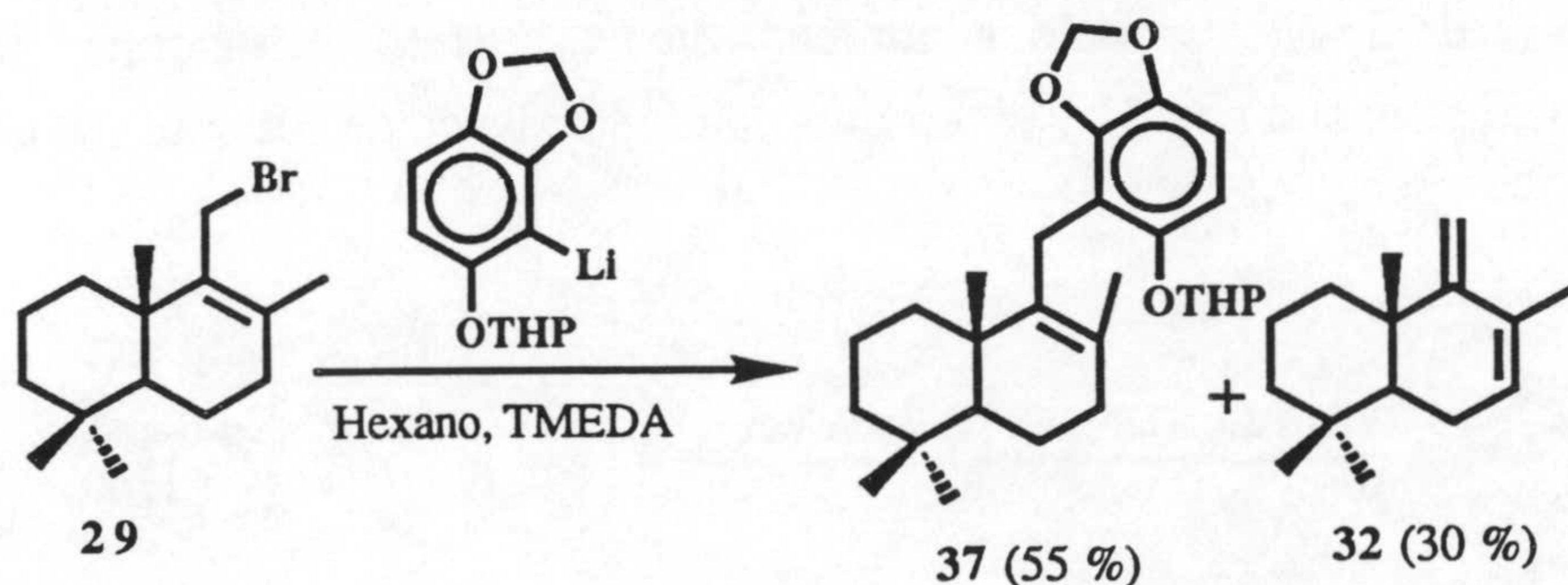
PARTE TEÓRICA

Se obtiene un resultado similar cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de tetrametiletilendiamina (TMEDA).

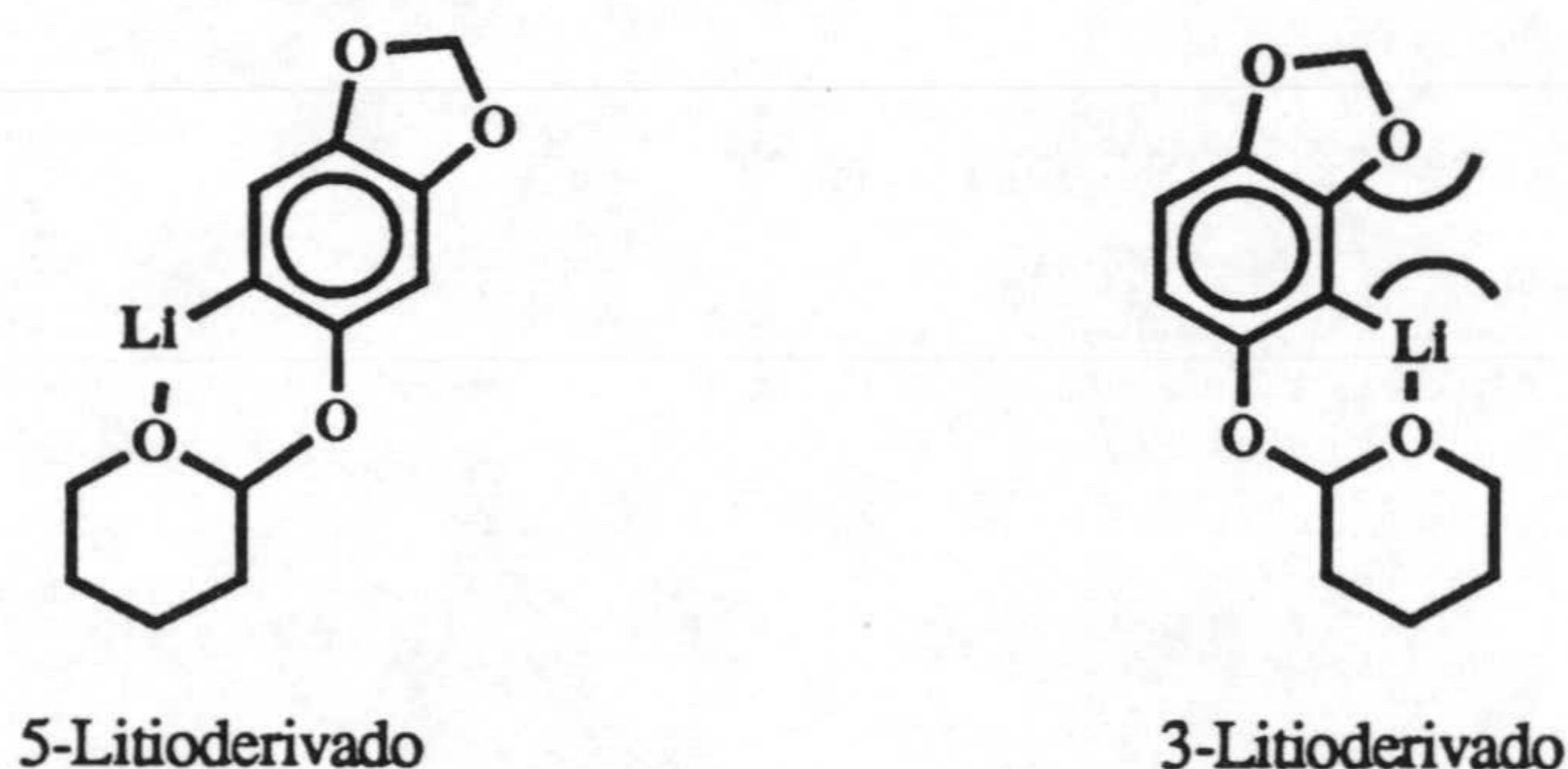
Este resultado de nuevo pone de manifiesto el impedimento estérico que parece presentar el C-11 en el bromuro alílico **29**. Sin embargo, se ha descrito en la literatura un proceso de alquilación sobre un derivado muy parecido, mediante un arillitio similar.¹⁰²



Este resultado revela que, además de un relativo impedimento estérico en el bromuro, influye la estructura del arillitio utilizado. En el ejemplo que nos ocupa, el derivado litiado posee el metal en posición orto respecto de dos oxígenos, y se asemeja más al arillitio preparado mediante litiación directa del sesamol protegido **33**. Con objeto de establecer la causa del proceso de eliminación experimentado por el bromuro **29**, se ensayó la condensación de éste con el 4-litioderivado de sesamol. De nuevo se produce eliminación, pero en mucha menor extensión, siendo mayoritario ahora el producto de condensación **37**, posible precursor de wiedendiol-A (**92**).



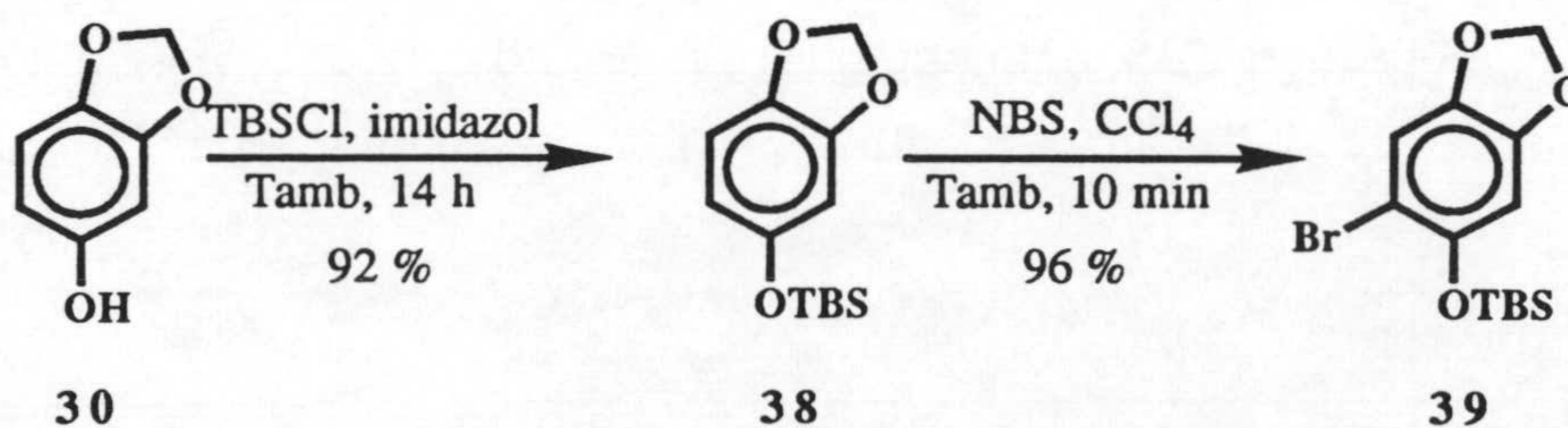
Evidentemente, el diferente comportamiento del bromuro **29** frente al 5-litio- y al 3-litioderivado no puede justificarse en términos de impedimento estérico, ya que éste favorecería más la eliminación en el segundo caso. Una posible explicación podría darse considerando que en el 5-litioderivado el metal se encuentra ligado al átomo de oxígeno de la agrupación THP, lo que disminuye la nucleofilia del carbanión. Sin embargo, en el caso del 3-litioderivado, esta quelación se da en menor extensión, debido a la presencia en orto de otro oxígeno de la agrupación metilendioxi.



Ensayo de condensación de **29** con la sal de litio derivada de **39**, en THF.

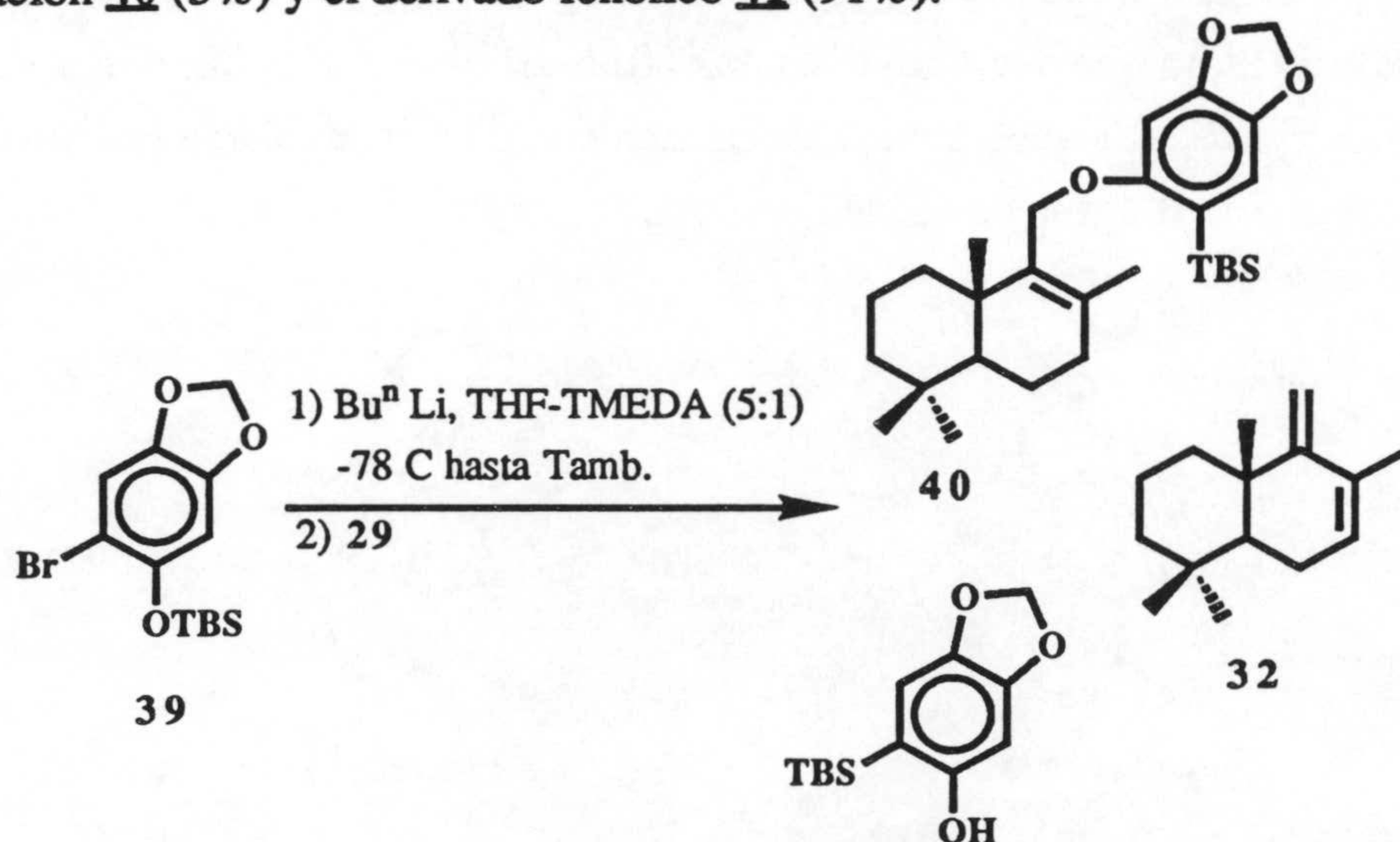
Prosiguiendo con el mismo planteamiento sintético inicial y, de acuerdo con los resultados obtenidos, se seleccionó como grupo protector del hidroxilo fenólico la agrupación *t*-butildimetilsilil, estable en medio alcalino y que no presenta la posibilidad de asociarse con el Li. El

El tratamiento de sesamol (**30**) con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) e imidazol en DMF proporciona un 92% de **38**, que se transforma en su bromoderivado **39** (96%) mediante tratamiento con NBS.



PARTE TEÓRICA

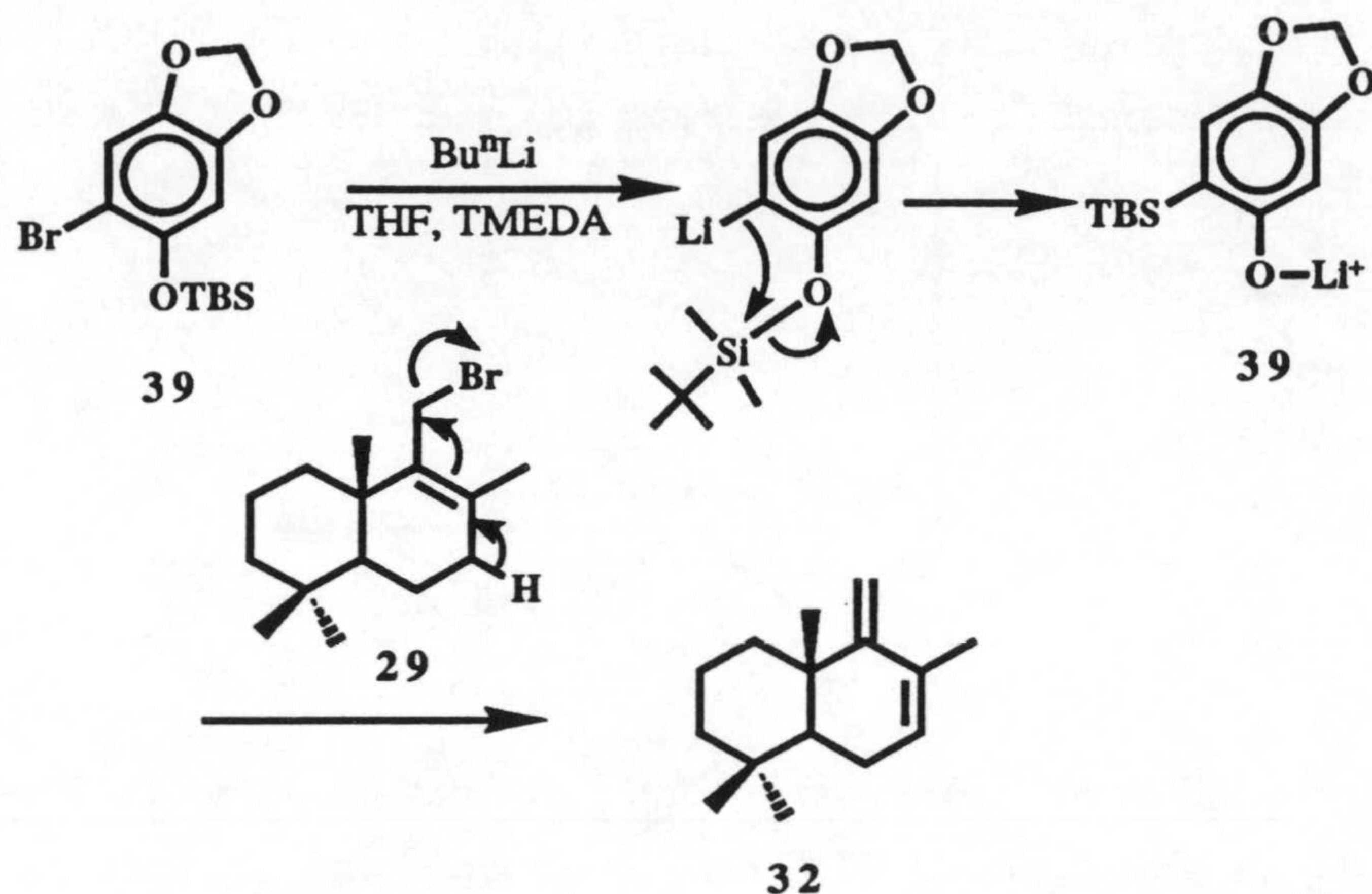
A continuación se ensayó la condensación de **29** con el organolítico derivado de **39**, empleando condiciones similares a las descritas con anterioridad. Tras procesar la mezcla de reacción se aislaron tres productos, además del dieno **32** (87%), el producto de O-alkilación **40** (5%) y el derivado fenólico **41** (91%).



El espectro de RMN-¹H del compuesto **40** muestra similitud con el de **37**. Así, es característica la presencia de dos dobletes ($J = \dots$) a δ 4.32 y 4.24 ppm del metileno oxigeando alílico. El espectro de **41** muestra, además de las señales características de la agrupación *t*-butildimetilsililo, dos singletes a δ 6.31 y 6.74, de los protones aromáticos, y otro a 4.65 ppm, intercambiable con D₂O, del protón fenólico.

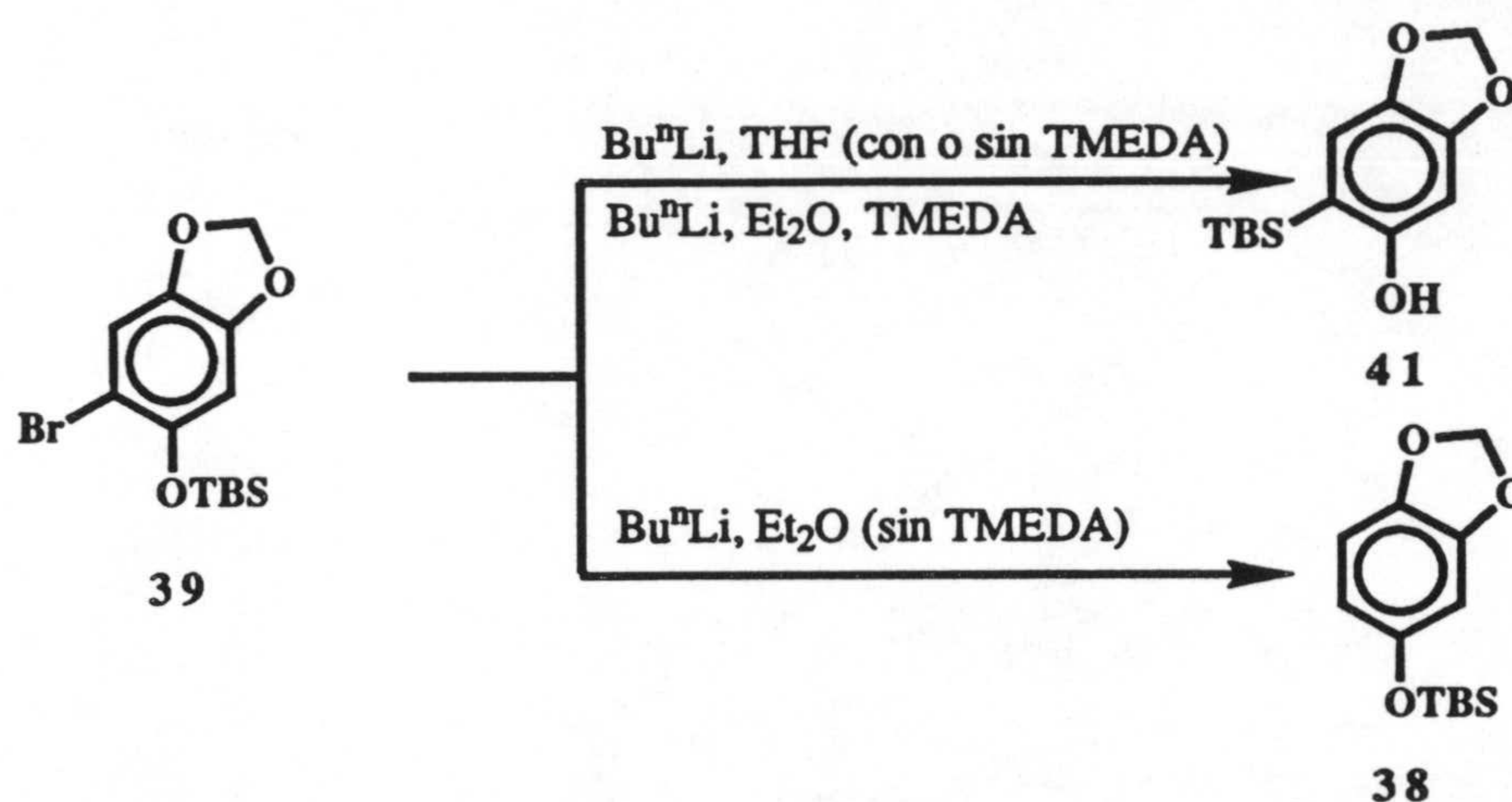
De nuevo, los resultados obtenidos pueden justificarse en términos del impedimento estérico que experimenta el C-11 en el derivado bromado **29**. Una vez se ha formado el arillitio, debido a la dificultad de ataque sobre el bromuro, éste evoluciona hacia el derivado **41**, mediante migración de la agrupación *t*-butildimetilsililo. La baja proporción de O-alkilación observada en este caso, cabe atribuirle al impedimento estérico que ejerce el grupo TBS, de modo que el fenóxido derivado de **41** actúa como base, desprotonando el C-7 del bromuro alílico **29**, antes que como nucleófilo (Esquema 17).

Esquema 17



Se ha estudiado la formación de **41** a partir del bromoderivado **39**, en medio básico, y la influencia de algunos factores, como el disolvente empleado o la utilización de TMEDA. Cuando se trata una disolución de **39** en THF con n-BuLi, en presencia de TMEDA, se obtiene **41**, de un modo cuantitativo; en ausencia de TMEDA la reacción procede de un modo similar. Cuando el ensayo anterior se lleva a cabo en éter etílico, en ausencia de TMEDA, se aísla, después de procesar, el *t*-butildimetilsililéter derivado de sesamol **38**; en presencia de TMEDA se obtiene el mismo resultado que cuando la reacción se efectúa en THF. En el esquema 18 se resumen estos ensayos.

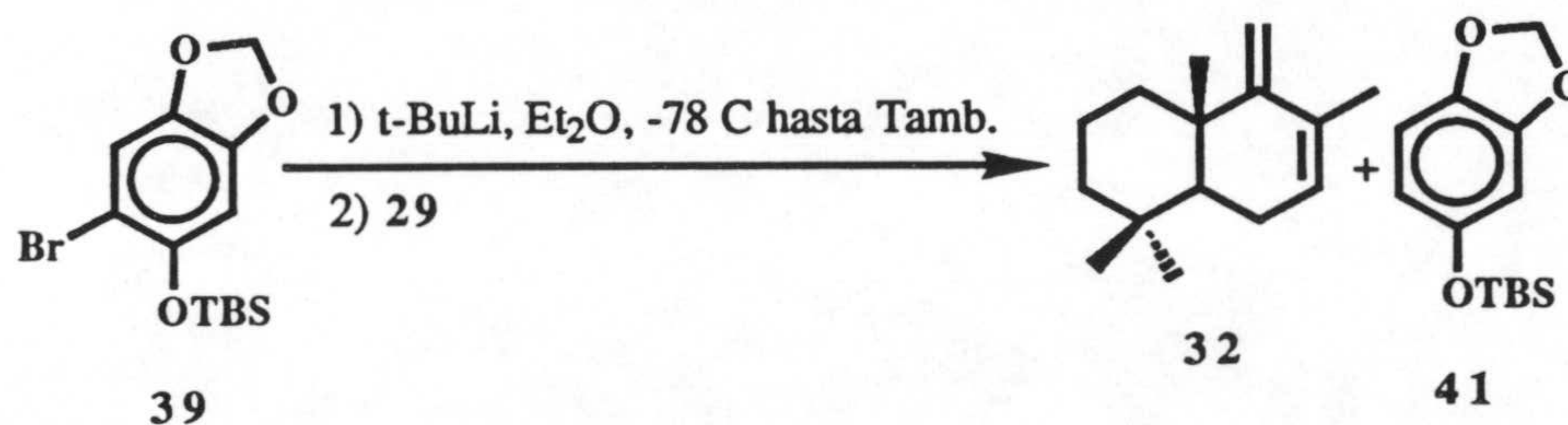
Esquema 18



Los resultados anteriores se pueden justificar de un modo sencillo. La formación de **41** en disolución de THF está de acuerdo con la capacidad de este disolvente para disociar el par iónico del arillito. En disolución de Et₂O esta disociación es menos efectiva, siendo necesaria la adición de TMEDA para alcanzarla.

Ensayo de condensación de 29 con la sal de litio derivada de 39, en disolución de Et₂O.

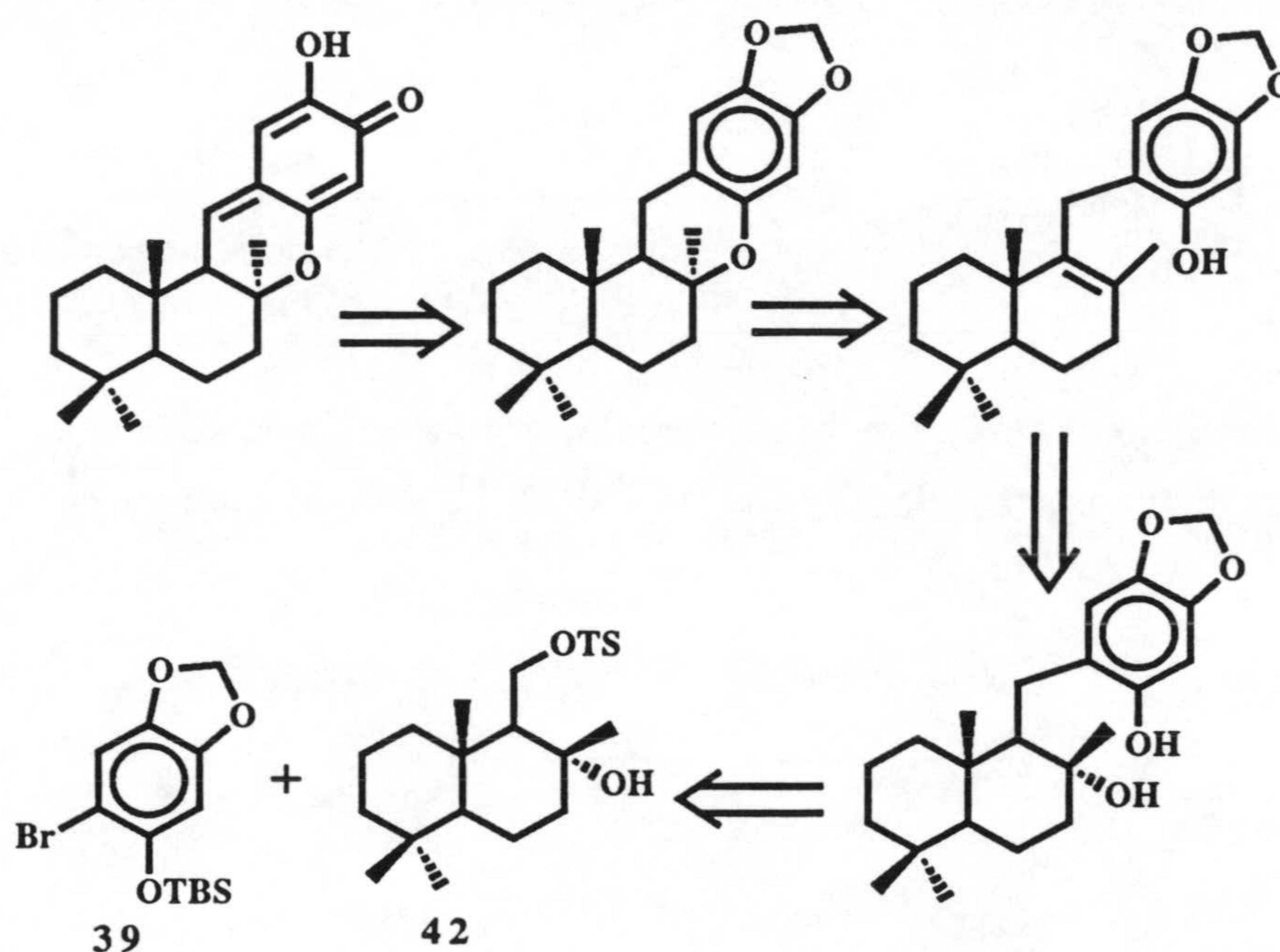
Cuando se trata una disolución de **29** en éter etílico con una suspensión de la sal de litio derivada de **39**, generada en el seno del mismo disolvente, se obtiene el dieno **32** y el *tert*-butildimetilsililderivado del sesamol (**38**), de un modo casi cuantitativo.



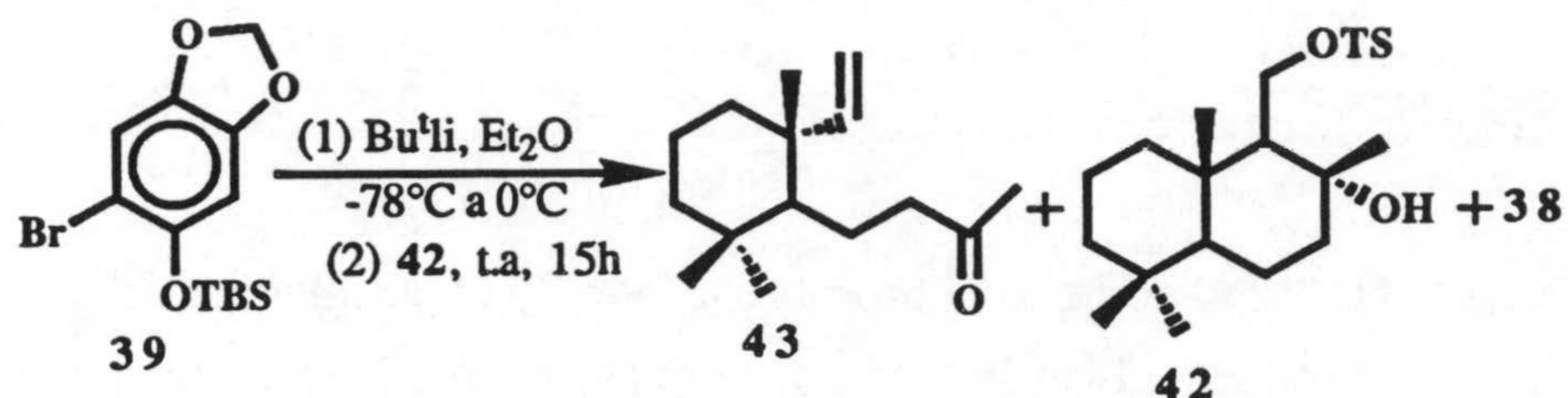
2ª APROXIMACION. UTILIZACION DE **42** COMO SINTON DRIMANICO.

Dada la facilidad con que el bromuro alílico **29** experimenta eliminación, en lugar de sustitución, se plantea la utilización de sintones drimánicos, en los que el doble enlace se pueda generar después de haber efectuado la reacción de condensación. Para este propósito se puede utilizar el tosionato **42**, previamente preparado por nuestro grupo.⁷² El nuevo planteamiento retrosintético se recoge en el esquema 19.

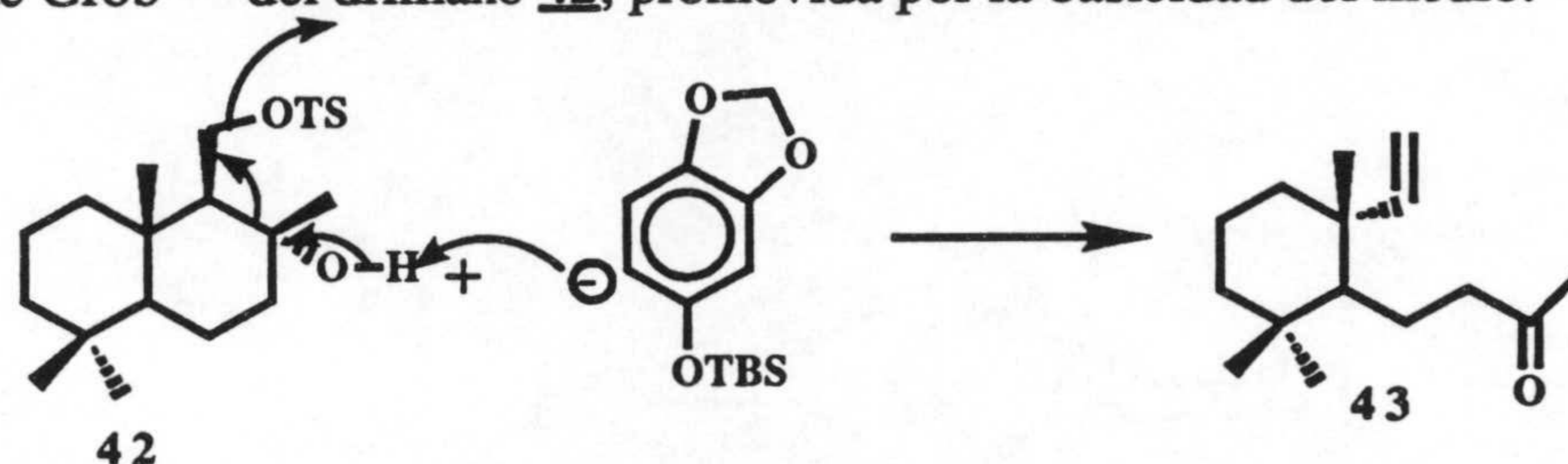
Esquema 19



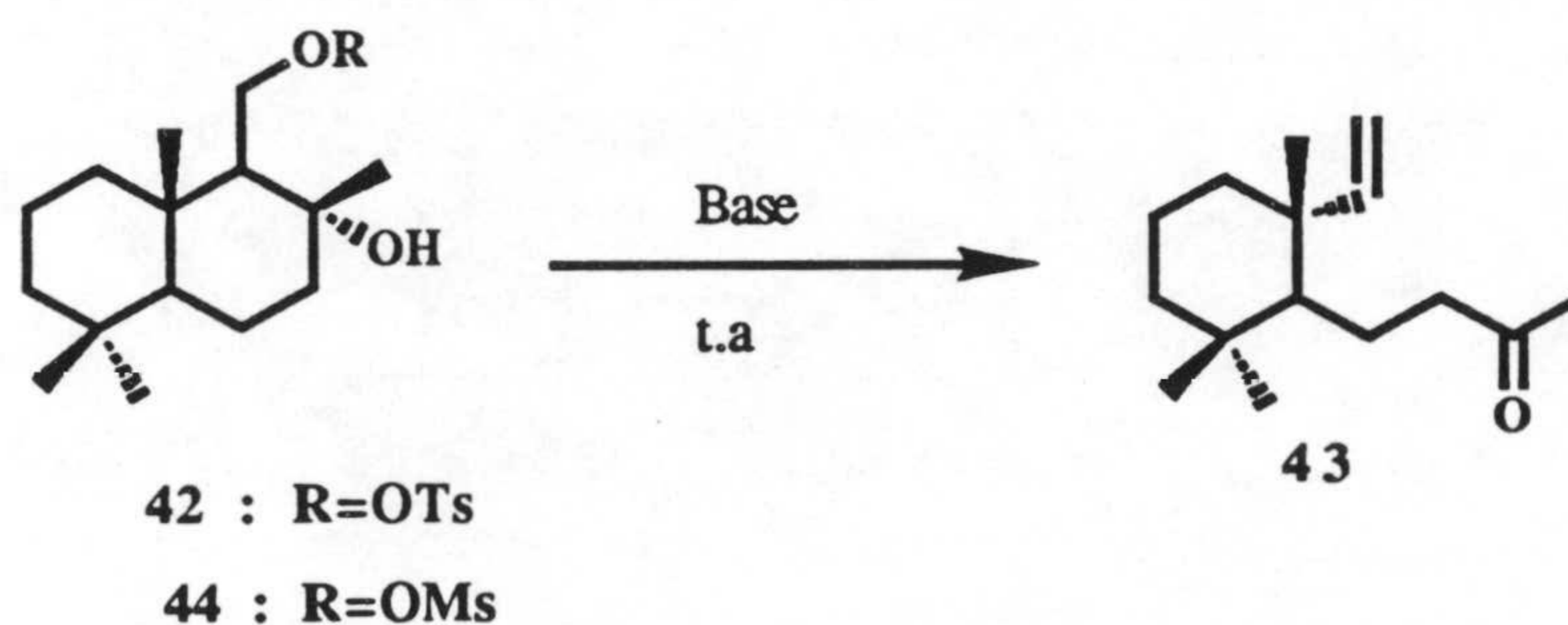
Cuando se trata la sal de litio derivada de **39**, generada del modo usual utilizando *t*-BuLi, con el tosilderivado **42** durante 15 h a temperatura ambiente, se recupera el derivado drimánico casi en su totalidad, junto con el derivado de sesamol **39** y un 10% del seco-sesquiterpeno **43**, aislado previamente de *Nicotiana tabacum* L.^{109,111} El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra como más característico tres dobles dobletes a δ 5.63 ($J = 7.8$ y 10.5 Hz), 4.92 ($J = 10.5$ y 1.2 Hz) y 4.89 ($J = 17.8$ y 1.2 Hz), de los protones olefínicos, y un singlete a 2.09 del grupo acetilo.



De nuevo el impedimento estérico, y la tendencia del drimano a experimentar eliminación determina el curso de la reacción. La formación de **43** tiene lugar mediante excisión de Grob¹¹⁰ del drimano **42**, promovida por la basicidad del medio.



Con objeto de corroborar el mecanismo de formación de **43**, se han realizado algunos ensayos de tratamiento de **42** y del mesilato **44**¹¹³ con distintas bases.



Reacción de **42** y **44** con KOH y NaH

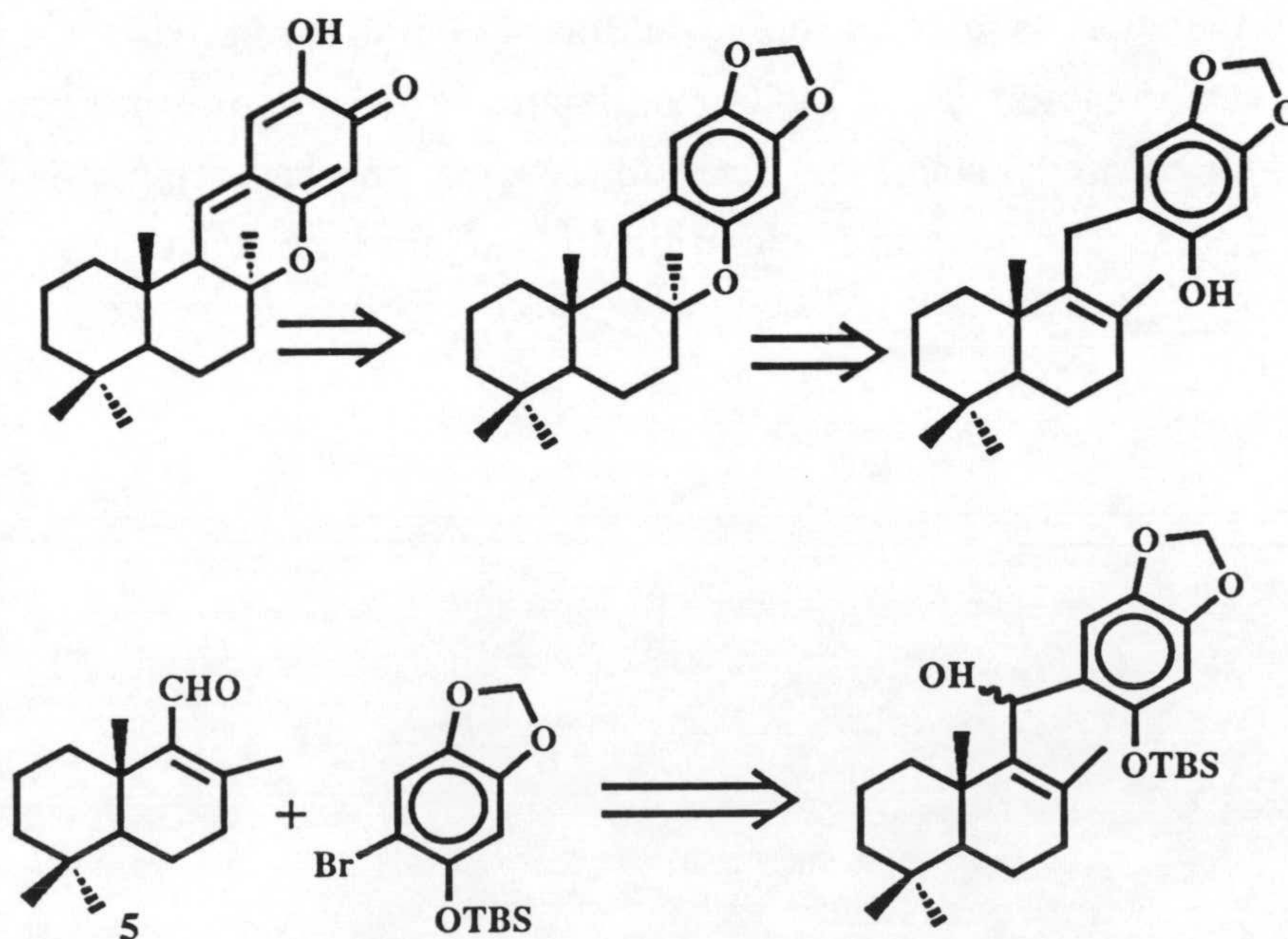
Ensayo	Base	Sustrato	Disolvente	Tiempo	% de 43
1	NaH	42	DME	12 h	98
2	NaH	44	DME	15 h	89
3	KOH	42	MeOH	25 h	81
4	KOH	44	MeOH	35 h	75

Como puede apreciarse la naturaleza del ester sulfónico influye sobre el tiempo de reacción. Sin embargo, la fortaleza de la base afecta considerablemente el tiempo y el rendimiento de la reacción. El procedimiento seguido en el ensayo 4, constituye un eficiente método de síntesis de **43**, que hasta la fecha no ha sido afrontado de un modo satisfactorio.^{111,112}

3ª APROXIMACION. UTILIZACION DEL ALDEHIDO **5** COMO SINTON DRIMANICO.

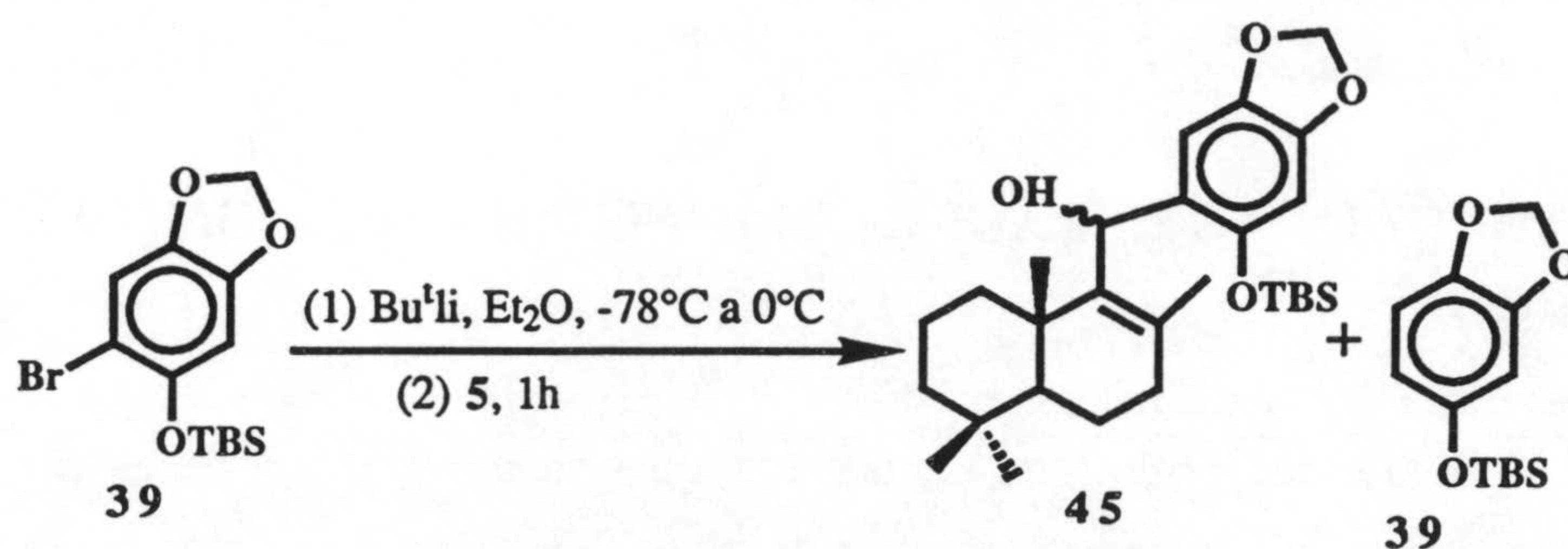
Los resultados obtenidos en las dos aproximaciones anteriores ponen de manifiesto que las reacciones de sustitución nucleofílica sobre derivados bromados y tosilados no proceden satisfactoriamente, por lo que se plantean métodos de condensación que impliquen reacciones de adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo de aldehidos. Se han descrito en la literatura reacciones de este tipo que transcurren de un modo satisfactorio sobre sustratos similares.¹¹⁴ El nuevo planteamiento retrosintético se recoge en el esquema 20.

Esquema 20



PARTE TEÓRICA

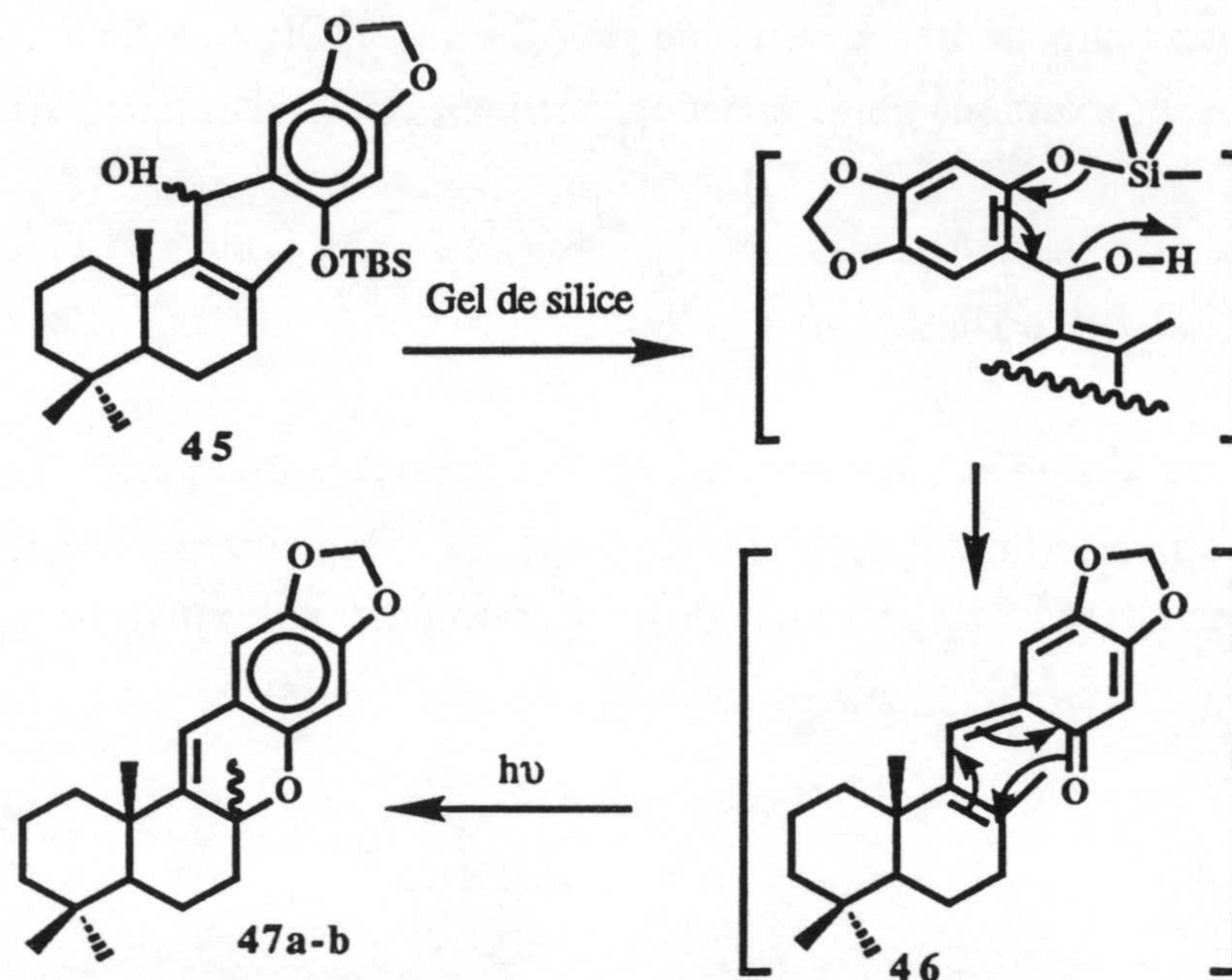
La condensación del aldehido **5** con la sal de litio derivada de **39**, en condiciones similares a las descritas con anterioridad, rinde la mezcla de alcoholes epímeros **45**, impurificada por el *t*-butildimetilsilil derivado de sesamol **38**, resultante del exceso de bromuro **39** empleado.



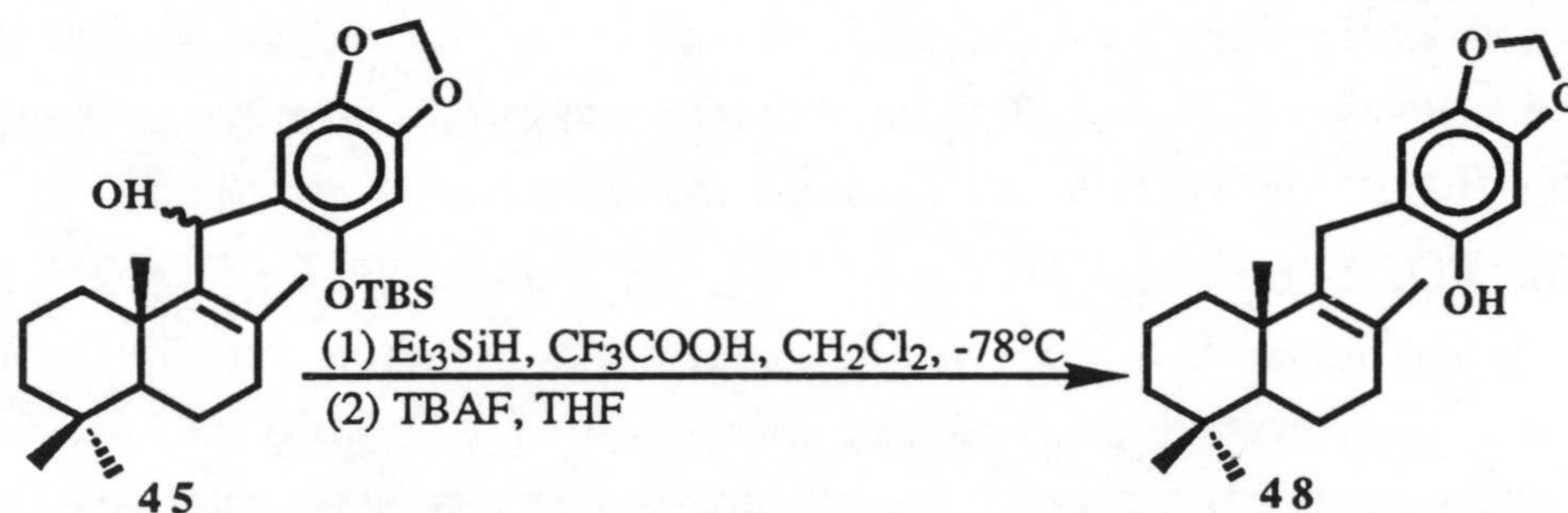
Cuando se intenta purificar **45** mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene un producto amarillo, que expuesto a la luz se decolora. El espectro de RMN-¹H del producto final incoloro presenta seis señales singlete a δ 6.50, 6.46, 6.40, 6.38, 6.04 y 6.02 ppm, asignándosele la estructura **47**.

La transformación de **45** en **47** durante el tratamiento con gel de sílice se puede justificar a través de los procesos recogidos en el esquema 21. La deshidratación y simultánea desprotección de la agrupación *t*-butildimetilsililo, promovida por la gel de sílice, lleva a la formación de la ciclohexadienona **46**, que presenta coloración amarilla. Esta sustancia inmediatamente se transforma en la mezcla de epímeros **47a-b**, en proporción 1:1, mediante un proceso de cicloadición [4+2] intramolecular.

Esquema 21



La conversión de la mezcla de alcoholes **45** en el fenol **48** se efectuó mediante una secuencia de dos reacciones. El tratamiento con Et_3SiH , en presencia de CF_3COOH , en CH_2Cl_2 a -78°C , permitió la reducción del alcohol; la subsiguiente reacción con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) efectúa la desprotección del *t* butildimetilsililéter.



ENSAYOS DE CICLACION SOBRE **48**.

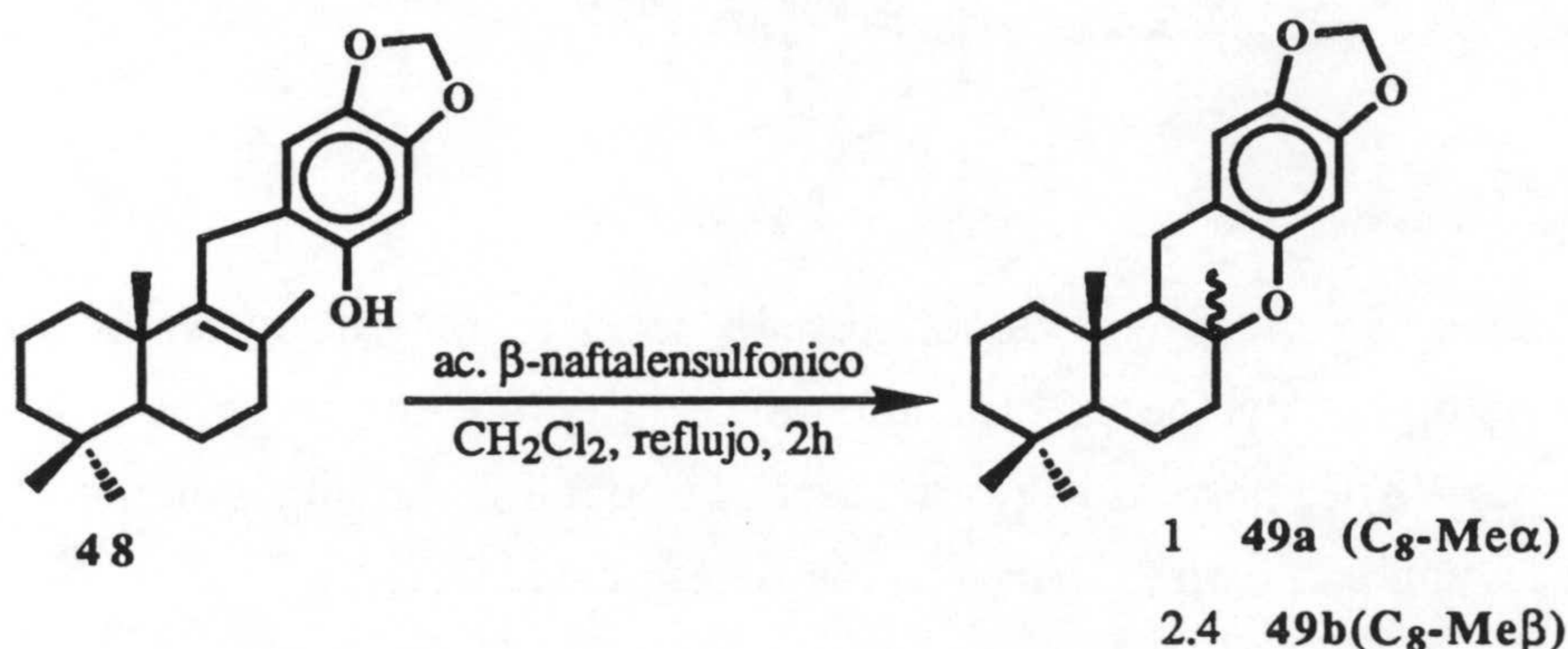
Ensayo de ciclación con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

PARTE TEÓRICA

El tratamiento de una disolución de **48** en CH_2Cl_2 con $\text{BF}_2\cdot\text{OEt}_2$, a 0°C durante 15 minutos, proporciona un 85% del epímero **49b**, prácticamente puro.

Ciclación con ácido β -naftalensulfónico.

El primer agente ciclante ensayado fue el ácido β -naftalensulfónico, utilizado por Trammell en su síntesis de puupehenona (**80a**). El calentamiento a reflujo de una disolución de **48** en CH_2Cl_2 , en presencia de ácido β -naftalensulfónico, proporcionó un 85% de la mezcla de epímeros **49a-b**.



Al contrario de lo indicado por Trammell,⁹⁶ el epímero **49a** (C₈-Me α), que sería el precursor de puupehenona (**80a**), se obtiene como minoritario. La asignación de la disposición β del Me en C-9 del isómero mayoritario se estableció mediante experiencias de NOE diferencia, COSY y NOESY sobre la mezcla. Es característico de cada epímero la aparición de las señales de los protones bencílicos en el espectro de RMN-¹H. Así el epímero **49a** muestra un doblete ($J = 17.3$ Hz) a δ 2.62 y un doblete ($J = 17.3$ y 8.0 Hz) a δ 2.82 ppm, el Me-C₈ presenta desplazamientos químicos similares, resuena a δ 1.15 para **49a** y a 1.17 ppm para **49b**.

Ciclación con ácido *p*-toluensulfónico (APTS).

Cuando se refluje durante 50 h una disolución de **48** en benceno, con una cantidad equimolar de APTS se obtiene un 90% de la mezcla **49a-b**, en la proporción relativa 1:4.

Ciclación con ácido sulfúrico-nitropropano.

La reacción se efectúa adicionando SO_4H_2 97% sobre una disolución de **48** en nitropropano, enfriada a -78°C . Comienza a observarse transformación cuando la temperatura se encuentra entre 0°C y 10°C . Transcurridos 30 minutos se obtiene un 93% de la mezcla **49a-b**, en una proporción relativa 1:9.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en los diferentes ensayos de ciclación.

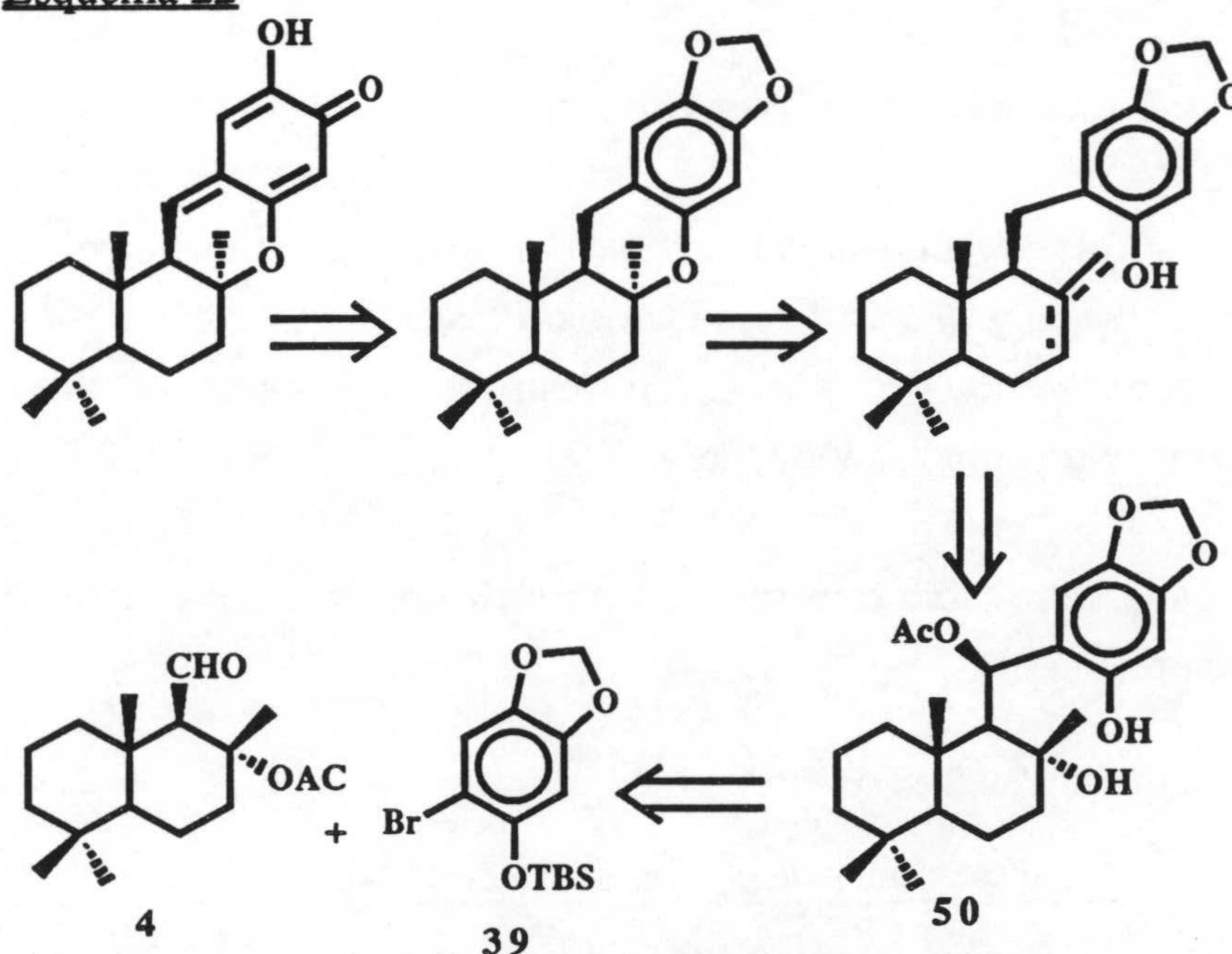
Reacciones de 48 con distintos ácidos					
Sustrato	Ácido	Disolvente	T ^a	Tiempo	% de 49 (a:b)
48	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	CH_2Cl_2	0°C	15 min	85 (49b)
48	β -naftalen-sulfónico	CH_2Cl_2	Reflujo	2 h	76 (1:2.4)
48	APTS	Benceno	Reflujo	50 h	90 (1:4)
48	SO_4H_2 97 %	Nitropropano	$0-10^\circ\text{C}$	30 min	93 (1:9)

4^a APROXIMACION. UTILIZACION DE **4** COMO PRECURSOR DRIMANICO.

Los resultados recién descritos ponen de manifiesto que la ciclación electrofílica sobre Δ^8 -drimenilderivados, como **48**, transcurre con la estereoselectividad contraria a la necesaria para acceder a los derivados de puupehenona (**80a**). Con objeto de comprobar si esta estereoselectividad es la adecuada cuando la ciclación se efectúa

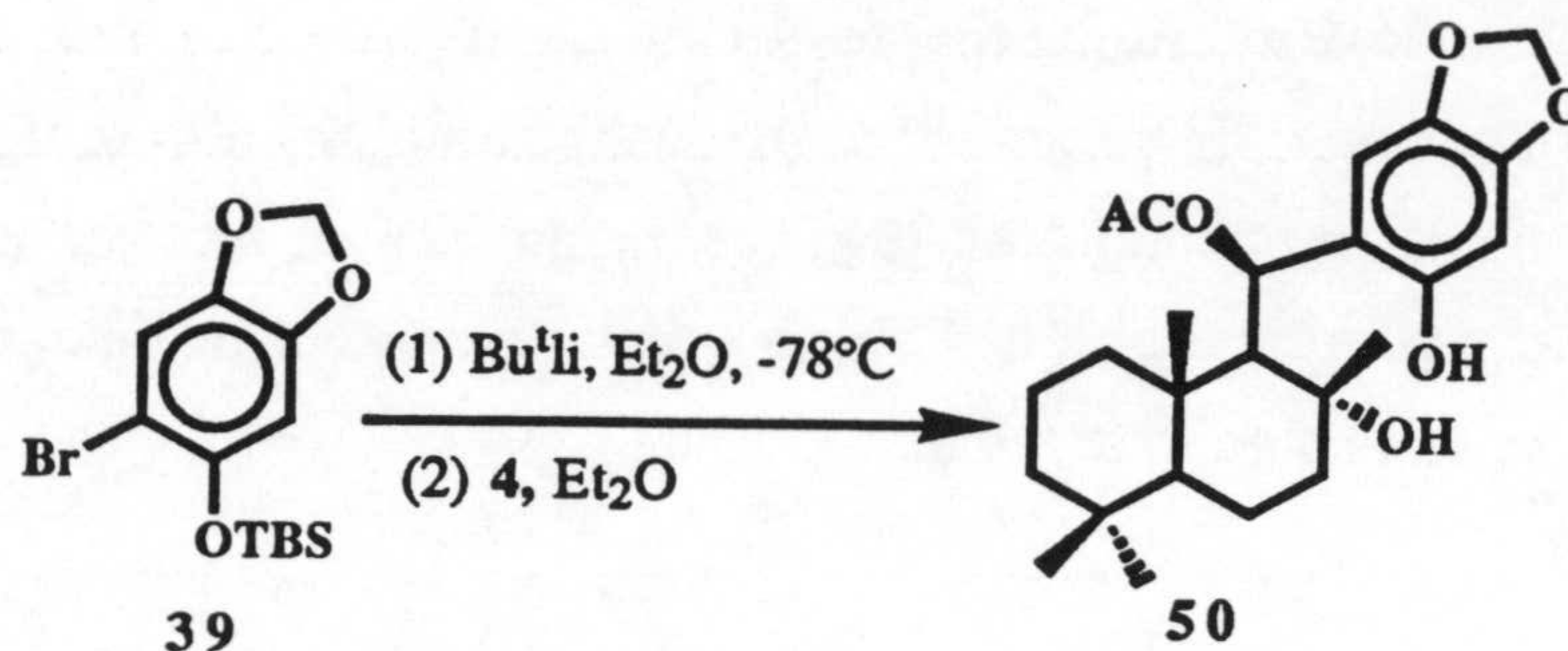
sobre alguno de los dos regioisómeros (Δ^7 ó $\Delta^{8,12}$) de **48**, se ha planteado una cuarta aproximación, cuyo esquema retrosintético se recoge a continuación (Esquema 22).

Esquema 22



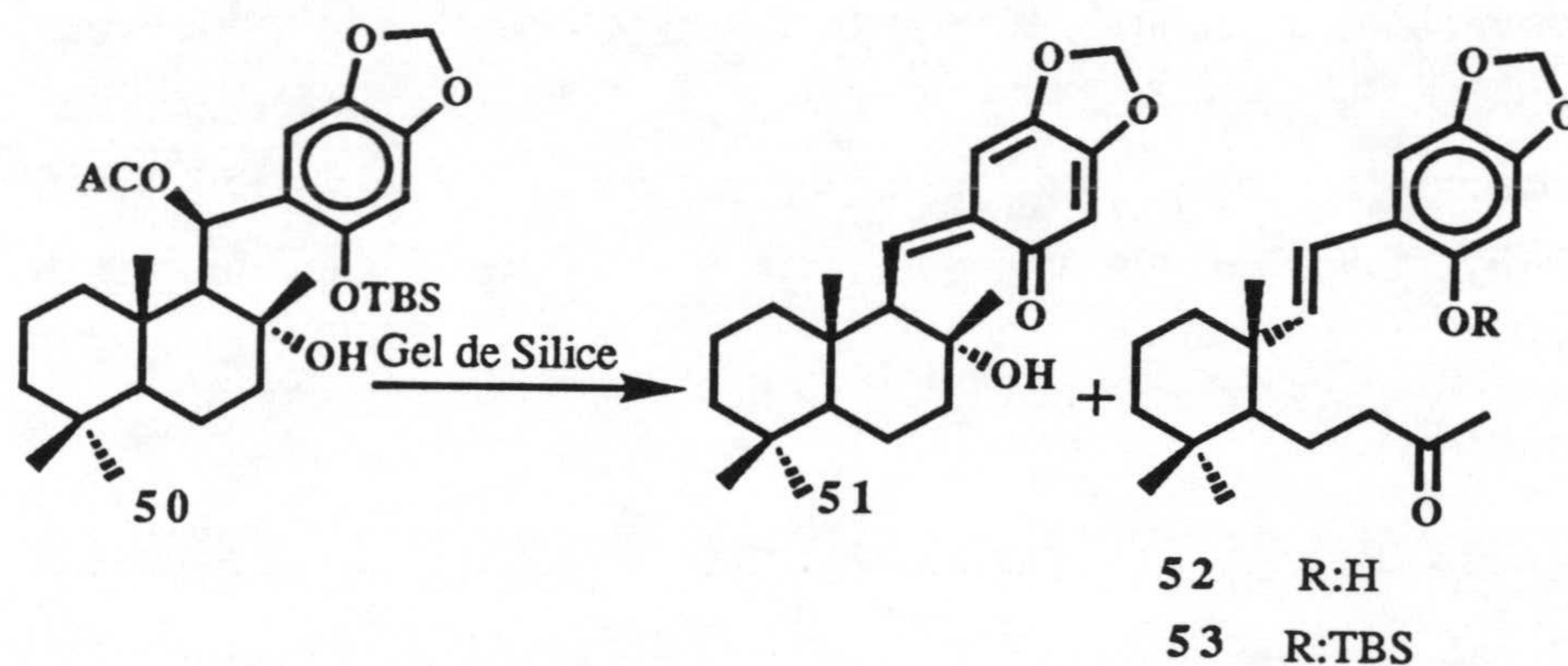
En este nuevo planteamiento se utiliza como precursor drimánico el acetoxialdehido **4**, fácilmente accesible a partir de esclareol (**1**). La condensación de **4** con la sal de litio derivada de **39** debe proporcionar en este caso el acetoxialcohol **50**, cuya deshidratación y eliminación de ácido acético, según los procedimientos ya conocidos^{71,72} debe rendir como productos principales los regioisómeros **54a-b**, cuya ciclación se pretende ensayar.

Cuando se lleva a cabo la condensación del acetoxialdehido **4** con la sal de litio derivada de **39**, siguiendo el procedimiento habitual, se obtiene el acetoxialcohol **50** con un 78% de rendimiento. Esta sustancia es el resultado de la migración del grupo acetilo desde el hidroxilo en C-8, terciario, hasta el hidroxilo secundario, proceso ya descrito por nuestro grupo en sustancias similares.^{71,72}



El espectro de RMN- ^1H de **50** revela la existencia de un único diastereoisómero, siendo característico el doblete ($J = 5.5$ Hz) a 6.23 ppm, originado por el protón bencílico geminal a acetato. La adición nucleofílica al grupo carbonilo de **4** transcurre con total estereoselectividad, obteniéndose sólo el epímero resultante del ataque por la cara α , no impedida por el Me-C $_{10}$, como se ha descrito para reacciones con sustratos similares.¹²¹

Cuando se intentó purificar **50** mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron los productos **51** y **52**.



El espectro de RMN- ^1H de **51** muestra, como más característica, una señal doblete ($J = 11.9$ Hz) a δ 7.24, originada por el protón olefínico exocíclico. En su espectro de RMN- ^{13}C aparece el carbono cuaternario de cetona α,β -insaturada a 184.3 ppm. Por su parte **52** muestra en su RMN- ^1H sendos dobletes ($J = 16.2$ Hz) a 6.43 y 5.76 ppm, de los protones olefínicos, además del singlete a 1.99 ppm del grupo acetilo.

PARTE TEÓRICA

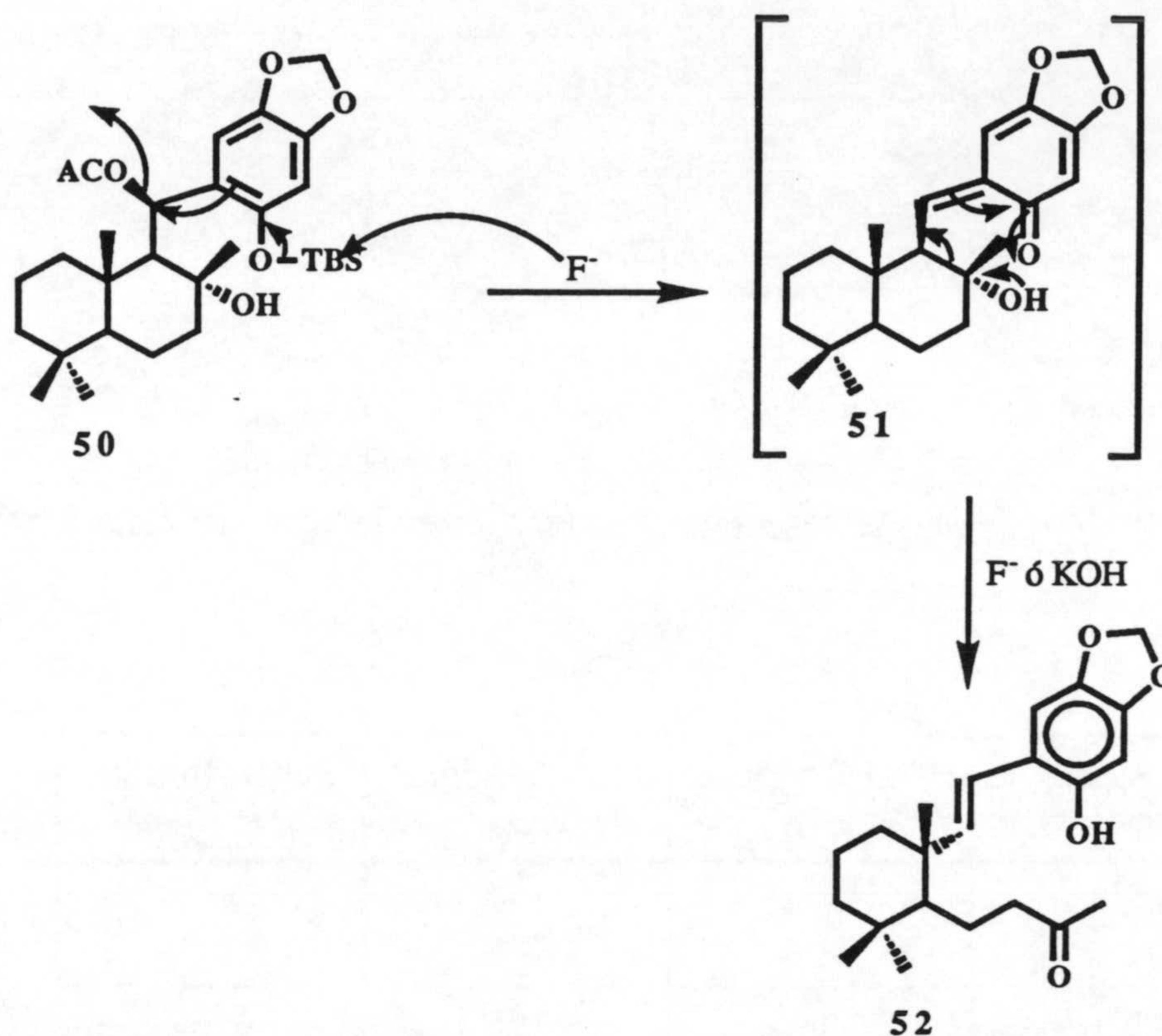
A la vista de los anteriores resultados, que revelan una considerable inestabilidad de **50**, y antes de proceder a su deshidratación, siguiente etapa en la secuencia sintética hacia puupehenona (**80a**) (esquema 22), se han realizado algunos ensayos para estudiar su comportamiento frente a distintos reactivos de carácter ácido o básico, que se recogen en la siguiente tabla.

Ensayos de reactividad de **50**

Reactivo	TBAF	Resina H ⁺	KOH	Et ₃ N	Piridina
Disolvente	THF	THF	MeOH	DME	Piridina
Temperatura	T amb.	Reflujo	T amb.	Reflujo	T amb.
Tiempo	1 h	45 min	30 min	2 h	10 h
Producto	52	52	52	53	No reaccion
Rto. %	87	95	86	92	-

Como puede apreciarse, cuando se trata **50** con Et₃N se produce excisión de Grob,¹¹⁰ formándose la metilcetona **53**. En presencia de bases más fuertes, o en medio ácido, este proceso va acompañado de la desprotección del *t*-butildimetilsililéter, obteniéndose **52**. En el esquema 23 se recoge el posible mecanismo de estas transformaciones.

Esquema 23

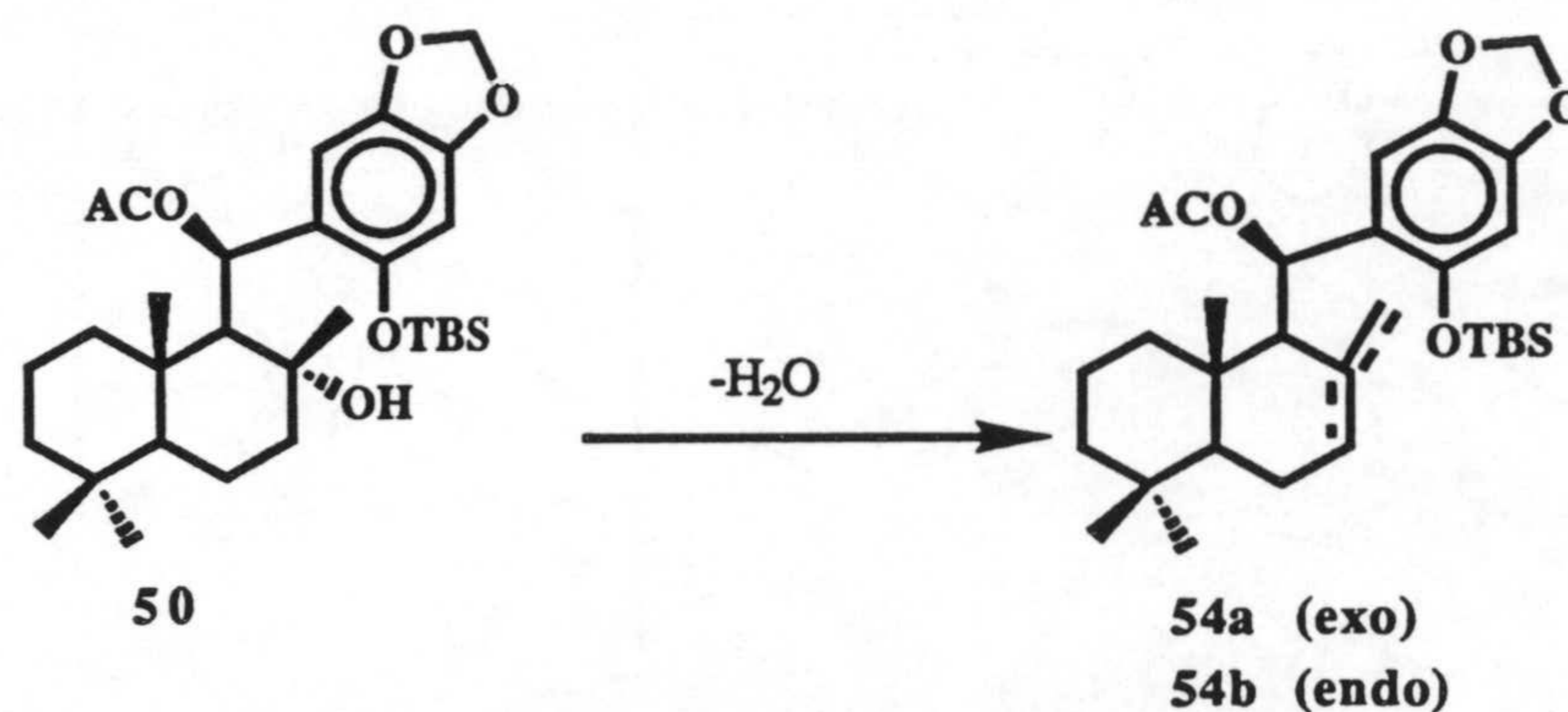


A pesar de no haber sido aislado durante estas transformaciones, se postula como intermedio el compuesto **51**. En apoyo de esta suposición está el hecho de que cuando se trata **51**, obtendría mediante tratamiento de **50** con gel de sílice, con base se obtiene **52**.

Ensayos de deshidratación de **50**.

De acuerdo con la inestabilidad que presenta **50** en medio ácido o básico, se han ensayado procedimientos de deshidratación en condiciones prácticamente neutras. Con este fin se eligieron como reactivos $POCl_3$, $MsCl$ y $SOCl_2$ en disolución en disolución de piridina, obteniéndose en todos los casos la mezcla de regioisómeros **54a** (exo) y **54b** (endo), y nada de alqueno tetrasustituído.

PARTE TEÓRICA



Algunos ejemplos representativos se recogen en la siguiente tabla.

Reacciones de deshidratación de **50**

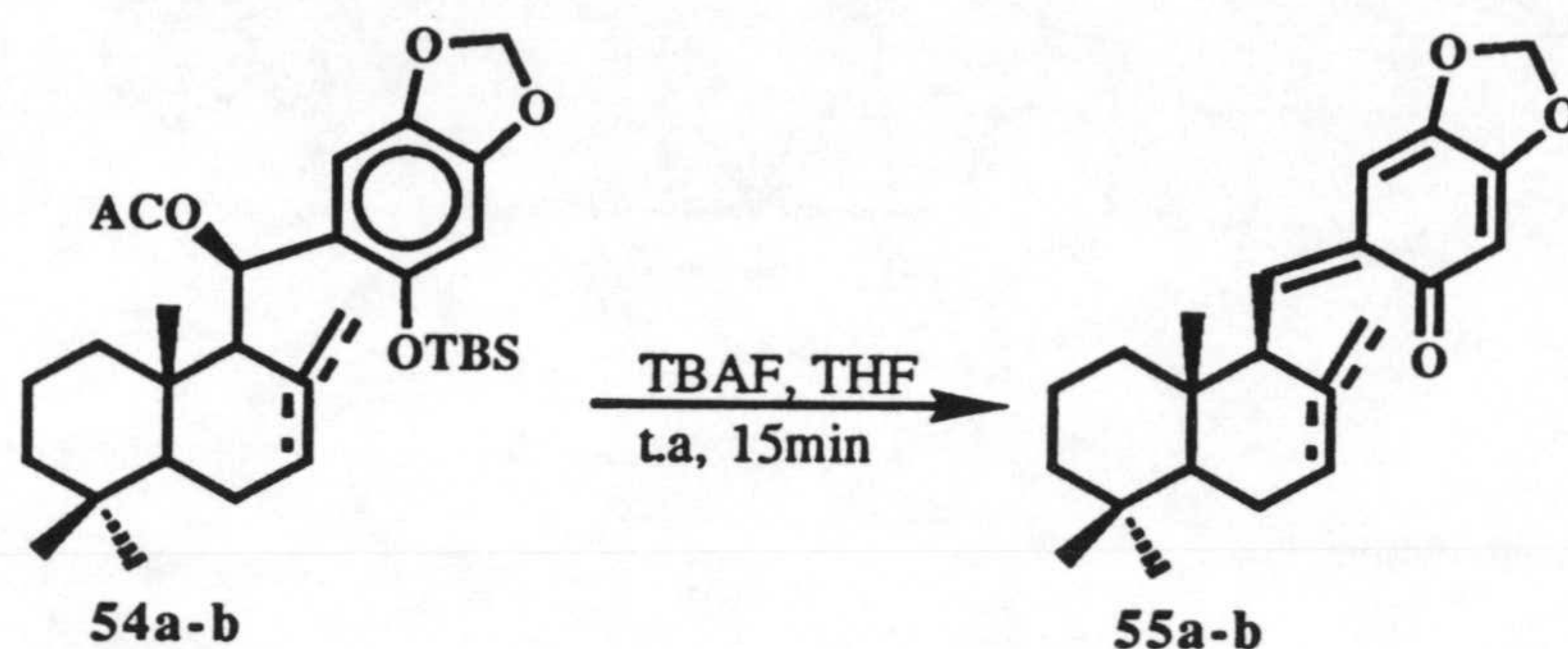
Reactivo	POCl ₃ /Piridina* 0.5ml/3ml	MsCl/Piridina* 0.5ml/3ml	SOCl ₂ /Piridina 0.5ml/3ml
Productos 54a:54b	3 : 2	3 : 1	2 : 1
Tiempo	2h	12h	1h
Rendimiento	70%	55%	92%

* Volúmenes utilizados para deshidratar 100 mg de **50**.

Como puede observarse, la relación en que se obtienen los dos regioisómeros depende de la proporción relativa de piridina y cloruro utilizado. La utilización de POCl₃ conduce a una mayor proporción de isómero endo, mientras que el uso de SOCl₂ conduce a una mayor cantidad de isómero exo. En cualquier caso, la desigual proporción en que se obtienen **54a** y **54b** ofrece la ventaja de poder evaluar la regioselectividad que exhibe cada isómero durante la ciclación, sin necesidad de separarlos.

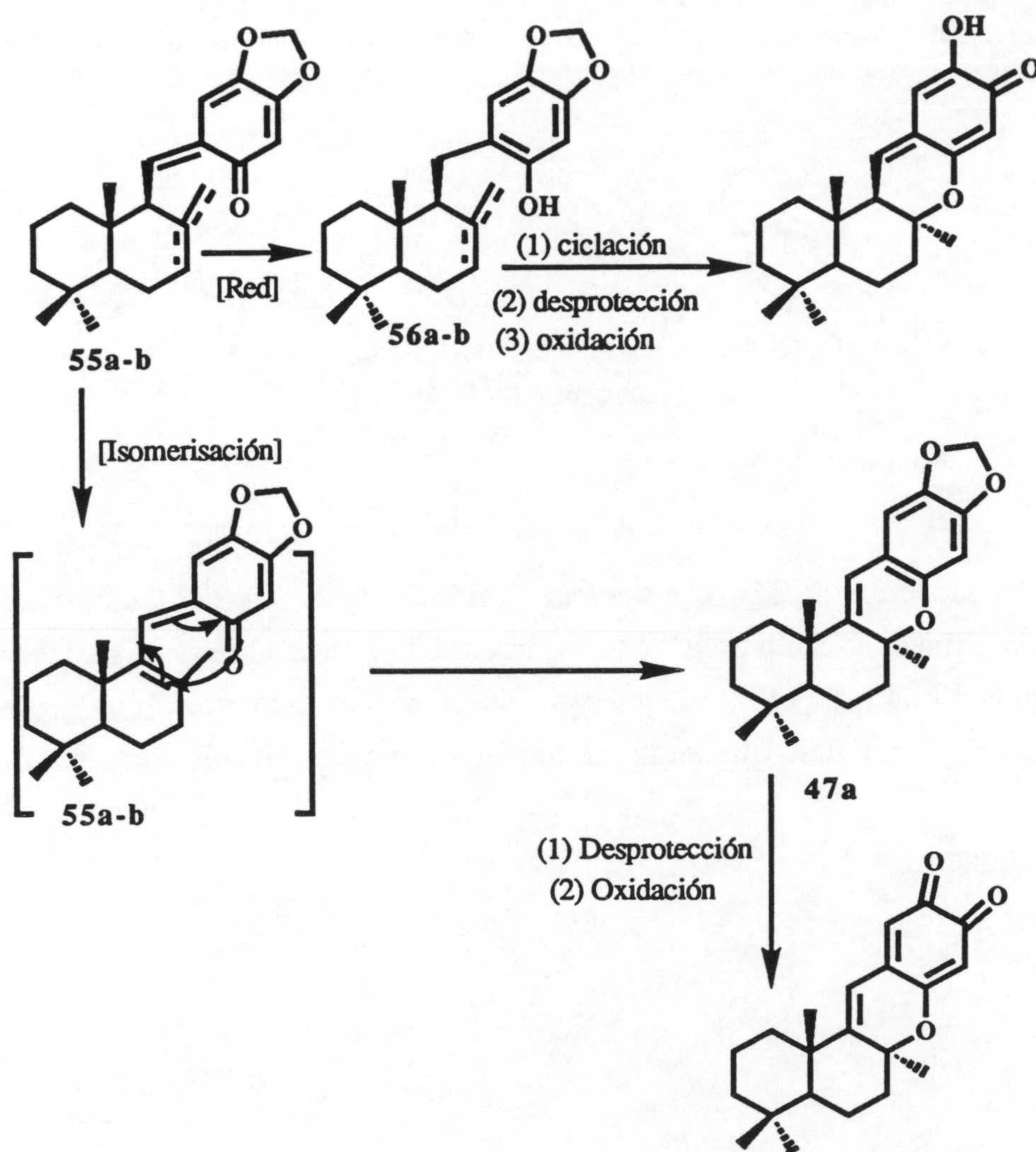
Con objeto de desproteger el hidroxilo fenólico, que se encuentra como *t*-butildimetilsililéter, se trató la mezcla **54a-b** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), obteniéndose las ciclohexadienonas regioisómeras **55a-b**, con un 95% de rendimiento. Este resultado está de acuerdo con el obtenido cuando el acetoxialcohol **50** se somete a

cromatografía en columna sobre gel de sílice y apoya el mecanismo propuesto en el esquema 23.

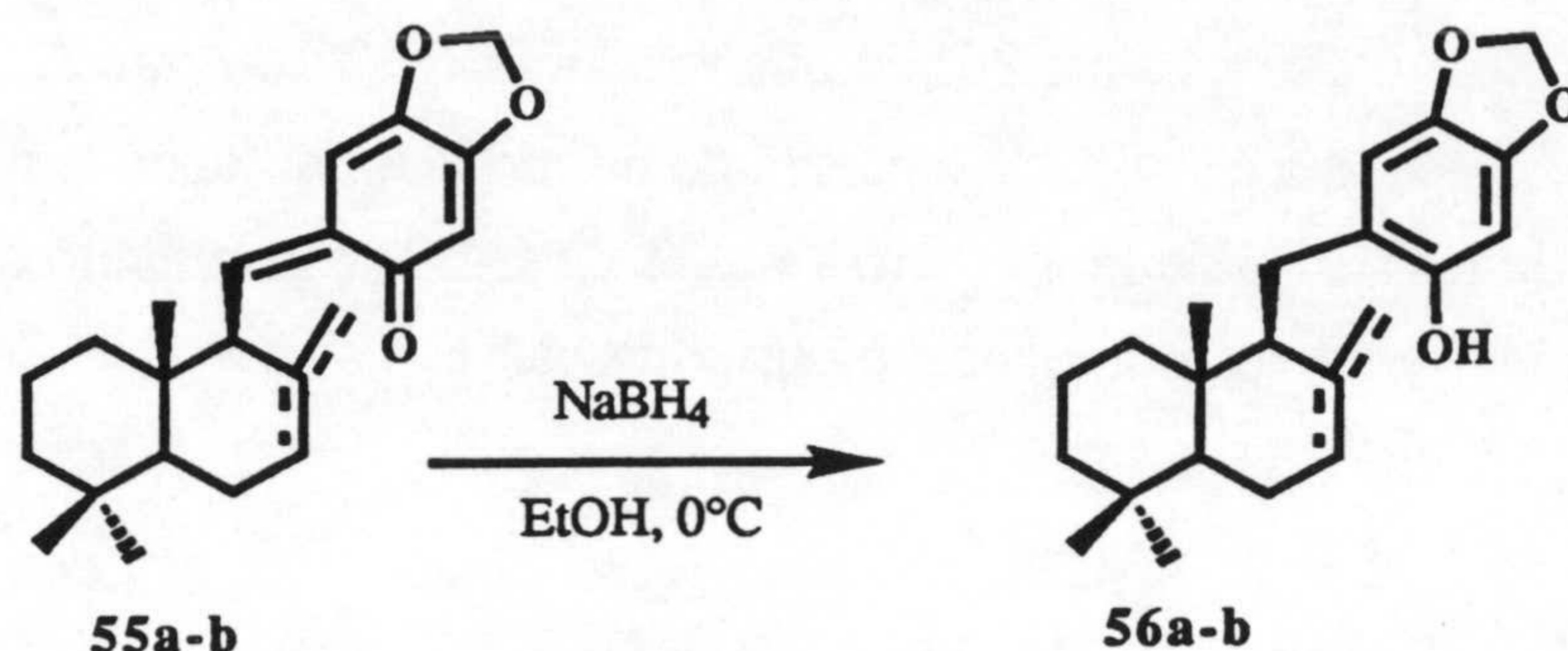


Los espectros de **55a-b** muestran similitud con los de la ciclohexadienona **51**. Estas cetonas pueden resultar claves como intermedios en la síntesis de puupehenona (**80a**) y puupehediona (**65a**). Su reducción proporcionarían los fenoles **56a-b**, posibles precursores de **80a**, mientras que su isomerización conduciría a **46**, precursor de **65a** (esquema 24).

Esquema 24



Cuando se trata la mezcla de enonas **55a-b** con NaBH₄ en EtOH a 0°C se obtiene la mezcla de fenoles **56a-b**, con un rendimiento del 89%.

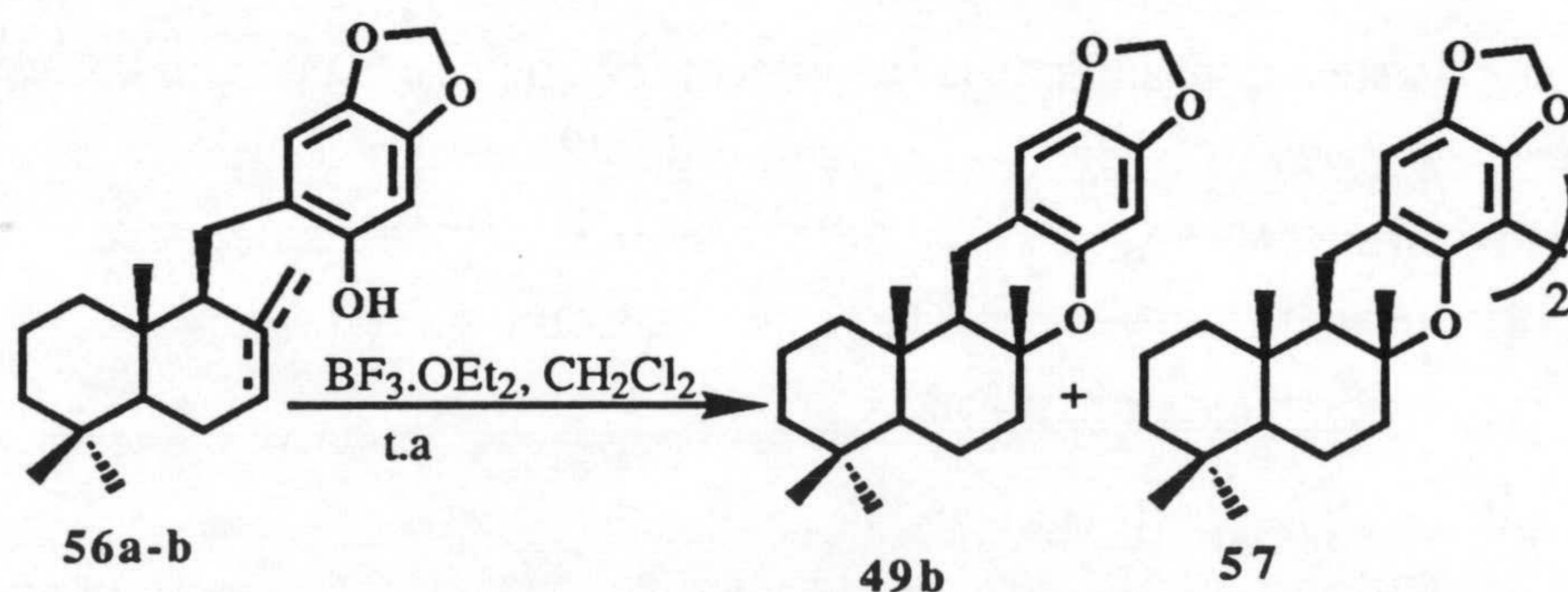


ENSAYOS DE CICLACION DE **56a-b**.

A continuación se procedió a estudiar el proceso de ciclación de **56a-b**, utilizando diferentes reactivos electrofílicos, con objeto de comprobar la estereoselectividad del mismo.

Ciclación con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

El tratamiento de una disolución de **56a-b** en CH_2Cl_2 con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, a temperatura ambiente, proporciona una mezcla constituida por **49b** (86%), ya aislado con anterioridad, y el dímero **57** (6%).



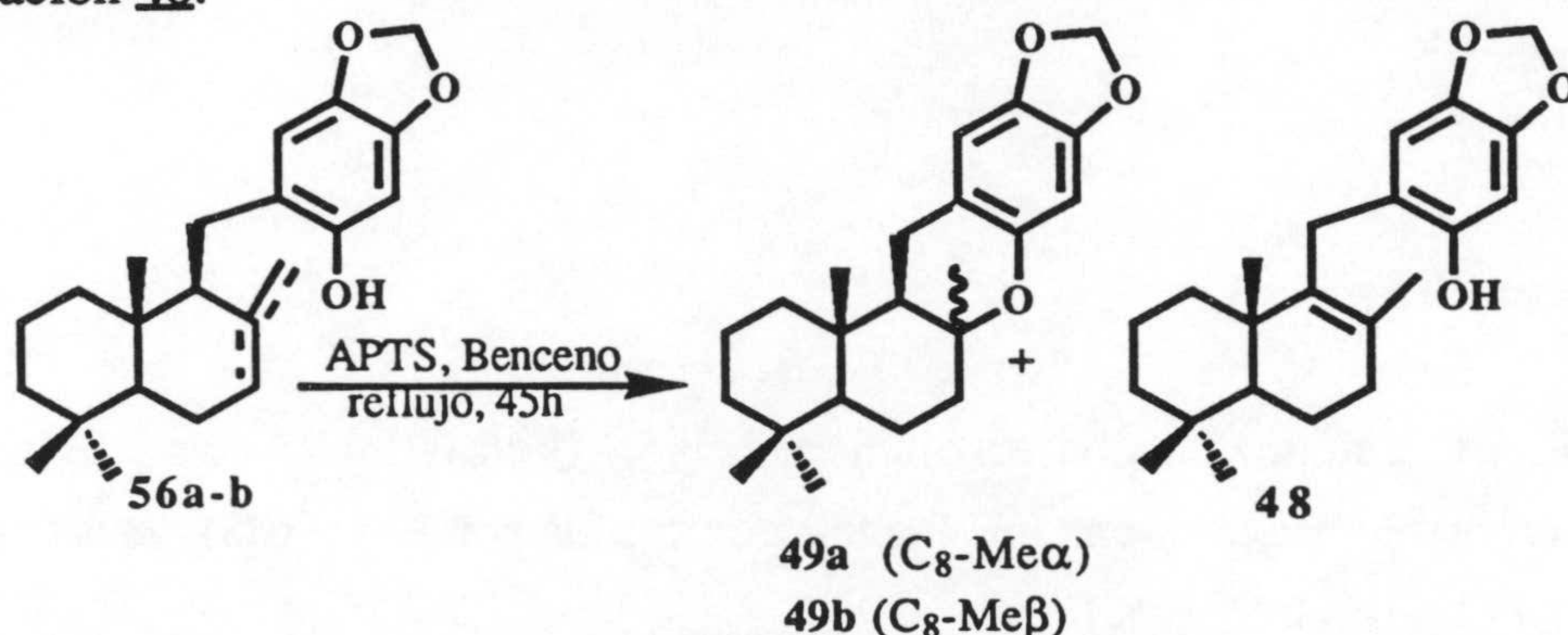
El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de **57** muestra bastante similitud con el de **49b**, salvo en que solo presenta una señal de protón aromático. Así mismo el $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ exhibe señales similares, excepto en que en el de **57** ha desaparecido un metino aromático

PARTE TEÓRICA

y ha aparecido un nuevo carbono aromático cuaternario a δ 121.0 ppm. El espectro de masas, con el ión molecular a m/z 682, demuestra de un modo inequívoco la naturaleza de dímero. La unión de los restos de monómero a través de C-20 se estableció en base a los datos espectroscópicos y a los antecedentes bibliográficos.^{ref}

Ciclación con ácido p-toluensulfónico (APTS).

Cuando se refluje durante 45 horas una disolución de **56a-b** en benceno, con una cantidad equimolar de APTS, se obtiene un 85% de la mezcla de productos de cicación **49a-b**, en la proporción relativa 1:4, junto con un 10% del producto de isomerización **48**.



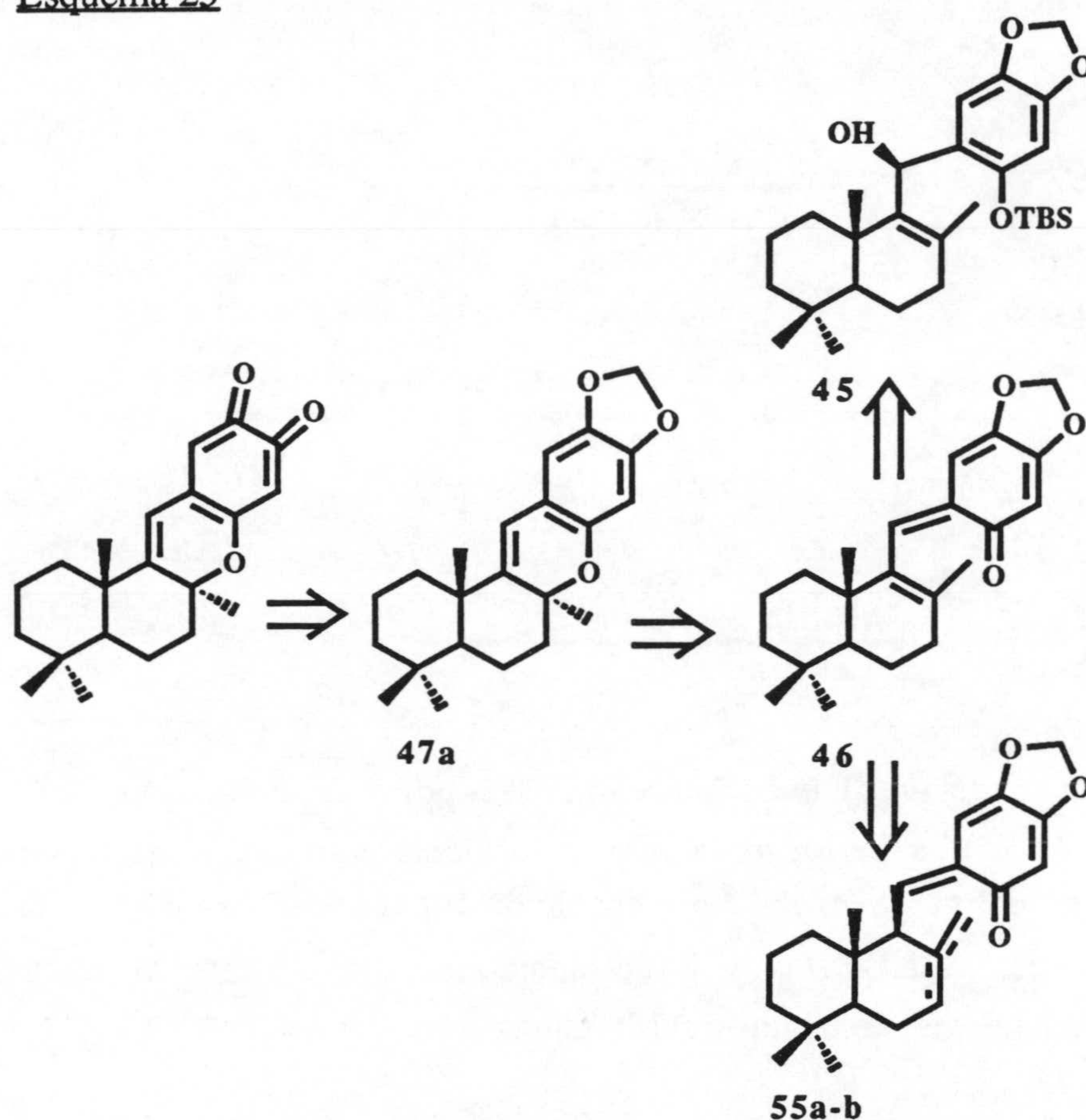
Una posible explicación de la mayor lentitud con que transcurre la ciclación de **56a-b** en este caso nos la ofrece el aislamiento de **48** durante la reacción. En estas condiciones, los isómeros **56a** (exo) y **56b** (endo) se isomerizan hacia el alqueno tetrasustituído **48**, antes de experimentar la ciclación. Como ya se ha descrito, **48** sufre el proceso de ciclación con mayor dificultad.

APROXIMACION A LA SINTESIS DE PUUPEHEDIONA (**65a**).

Como ya se ha comentado con anterioridad, el compuesto **47a** puede ser un intermedio adecuado para la preparación de puupehediona (**65a**). **47a-b** se aislaron

cuando el alcohol **45** se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (esquema 21); también puede prepararse, vía **46**, mediante isomerización de la mezcla de cetonas **55a-b** (esquema 24). Consecuentemente, se puede plantear un esquema retrosintético para la preparación de **65a** a partir de **45** ó **55a-b** (esquema 25).

Esquema 25

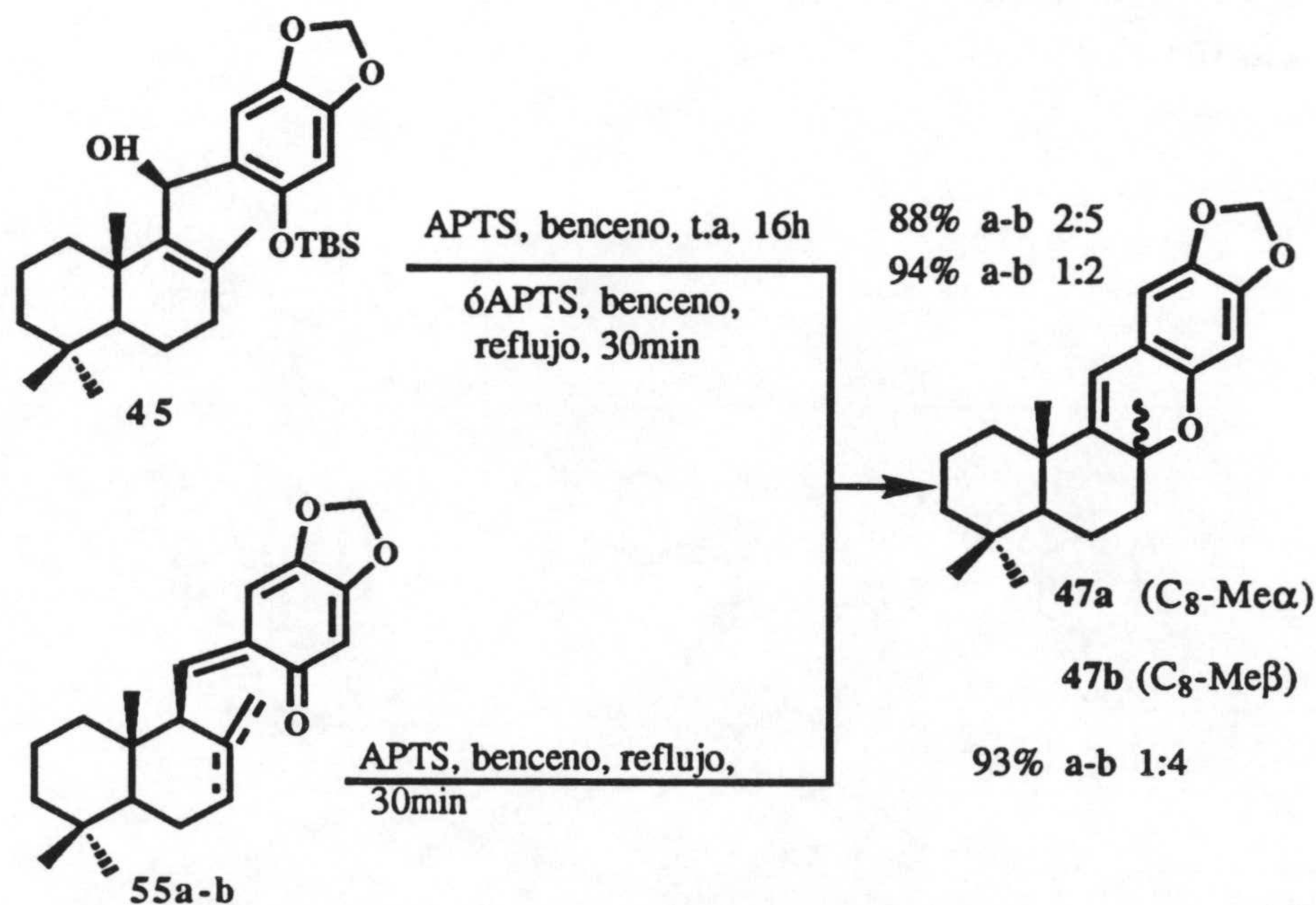


La transformación de **45** en **47a-b**, lograda de modo fortuito mediante tratamiento con gel de sílice, se consiguió de omodo casi cuantitativo en medio ácido. Así, el tratamiento durante 16 h de una disolución de **45** en benceno con ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente proporcionó un 80% de **47a-b**, en proporción relativa 2:5. Cuando la reacción se realiza a reflujo se obtiene, después de 30 min, un 94% de **47a-b**, en proporción relativa 1:2.

La isomerización hacia **48** observada durante el ensayo de ciclación de **56a-b** con APTS, permite pensar que este ácido puede ser adecuado para llevar a cabo la

PARTE TEÓRICA

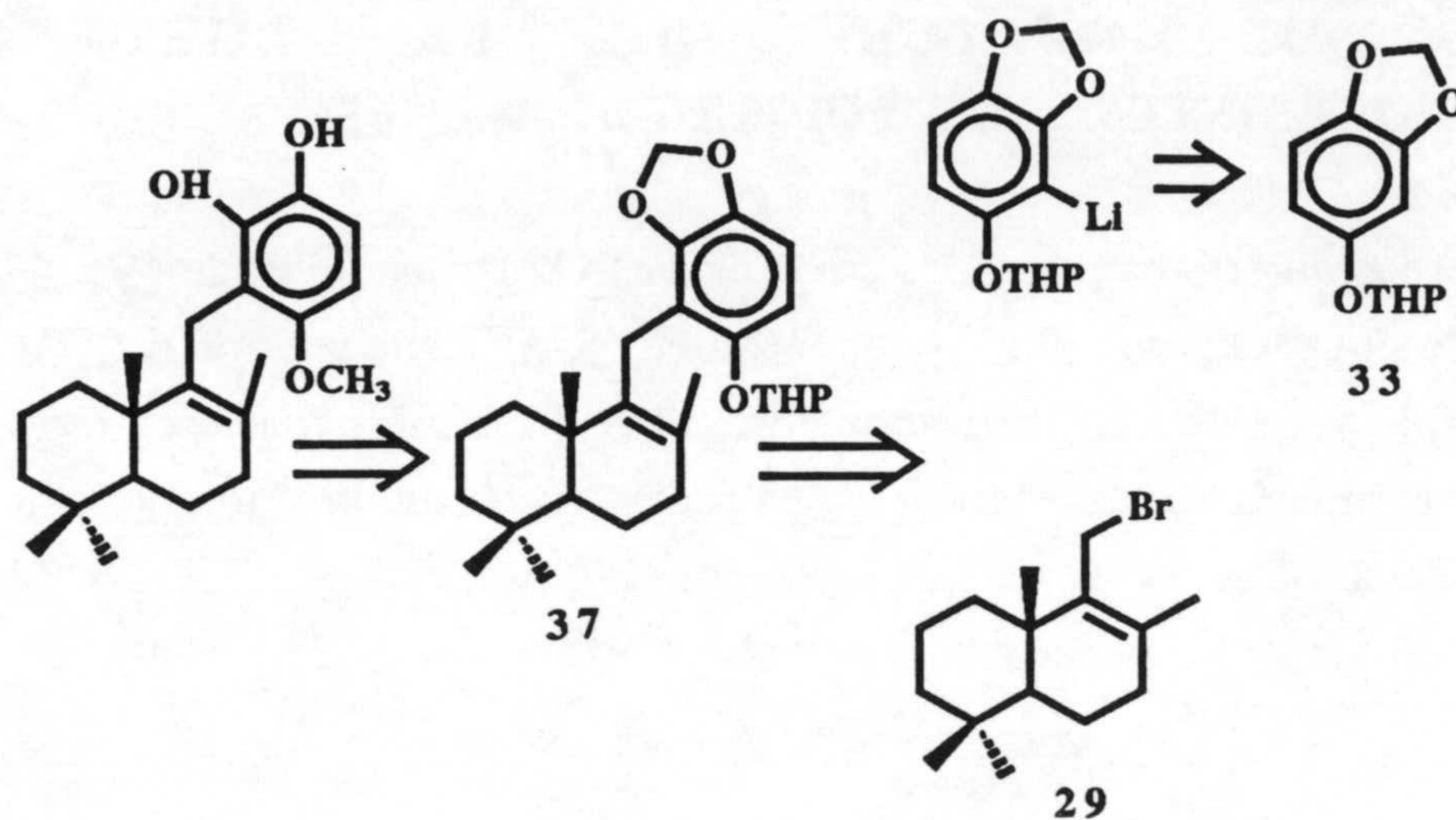
transformación de **55a-b** en **47a-b**, vía **46**. En efecto el calentamiento durante 15 min a reflujo de una disolución de **55a-b** en benceno con APTS rinde un 93% de **47a-b**, en la porporción relativa 1:4. Este resultado confirma el mecanismo propuesto en el esquema 21.



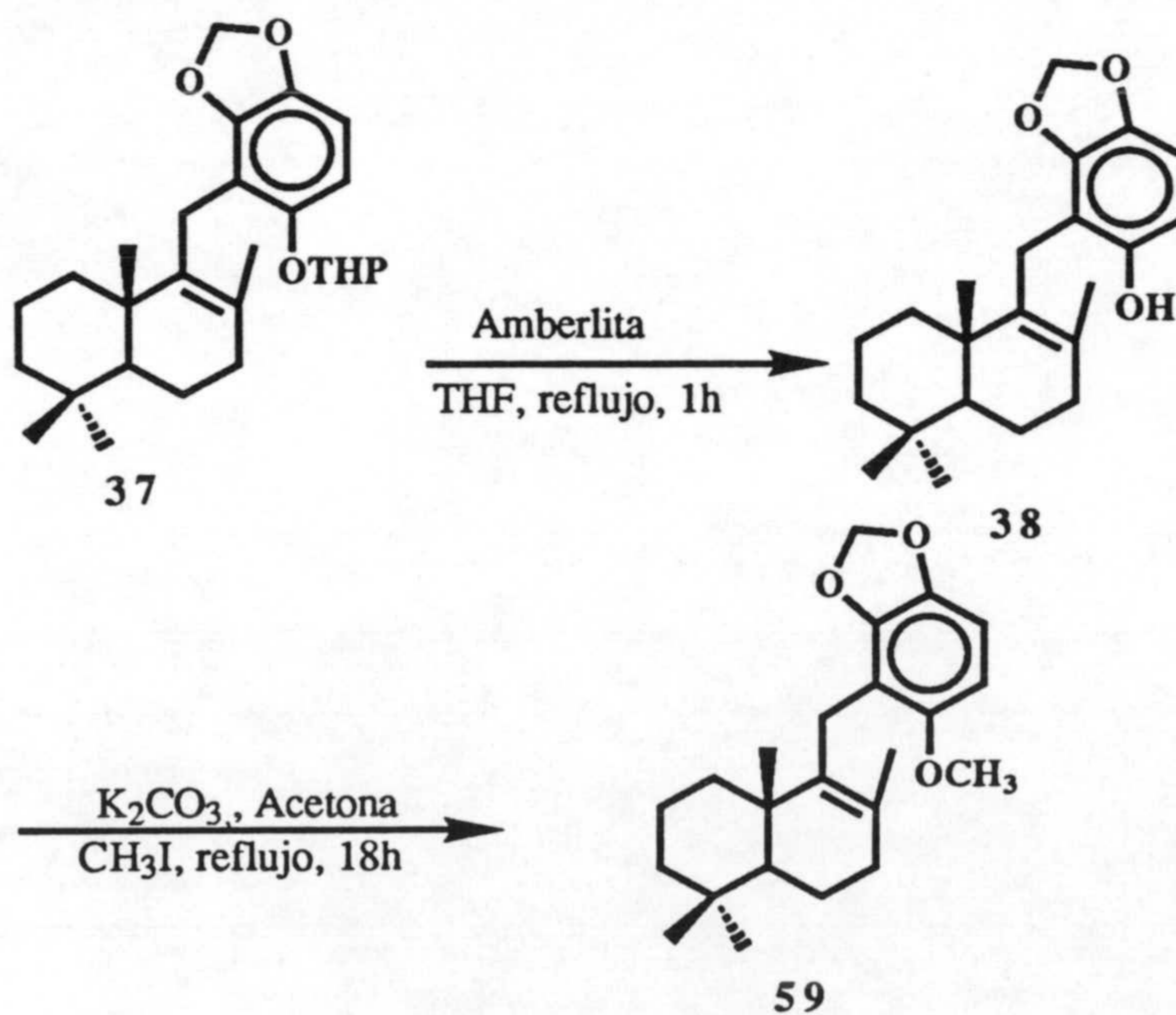
El hecho de que algunos de los anteriores ensayos se obtenga el epímero **47b** en una proporción muy superior ha facilitado considerablemente la asignación de sus señales en los espectros de RMN. La disposición β del Me-C₈ en **47b** se estableció mediante experimentos NOE mono y bidimensionales, que ponen de manifiesto la proximidad espacial entre este metilo y el Me-C₁₀.

APROXIMACION A LA SINTESIS DE WIEDENDIOL-A (**92**).

La presente aproximación se plantea considerando los resultados obtenidos durante la condensación del bromuro drimánico **29** con la sal de litio formada a partir del tetrahidropiranilderivado **33** de sesamol, que proporciona **37** en un 55%.

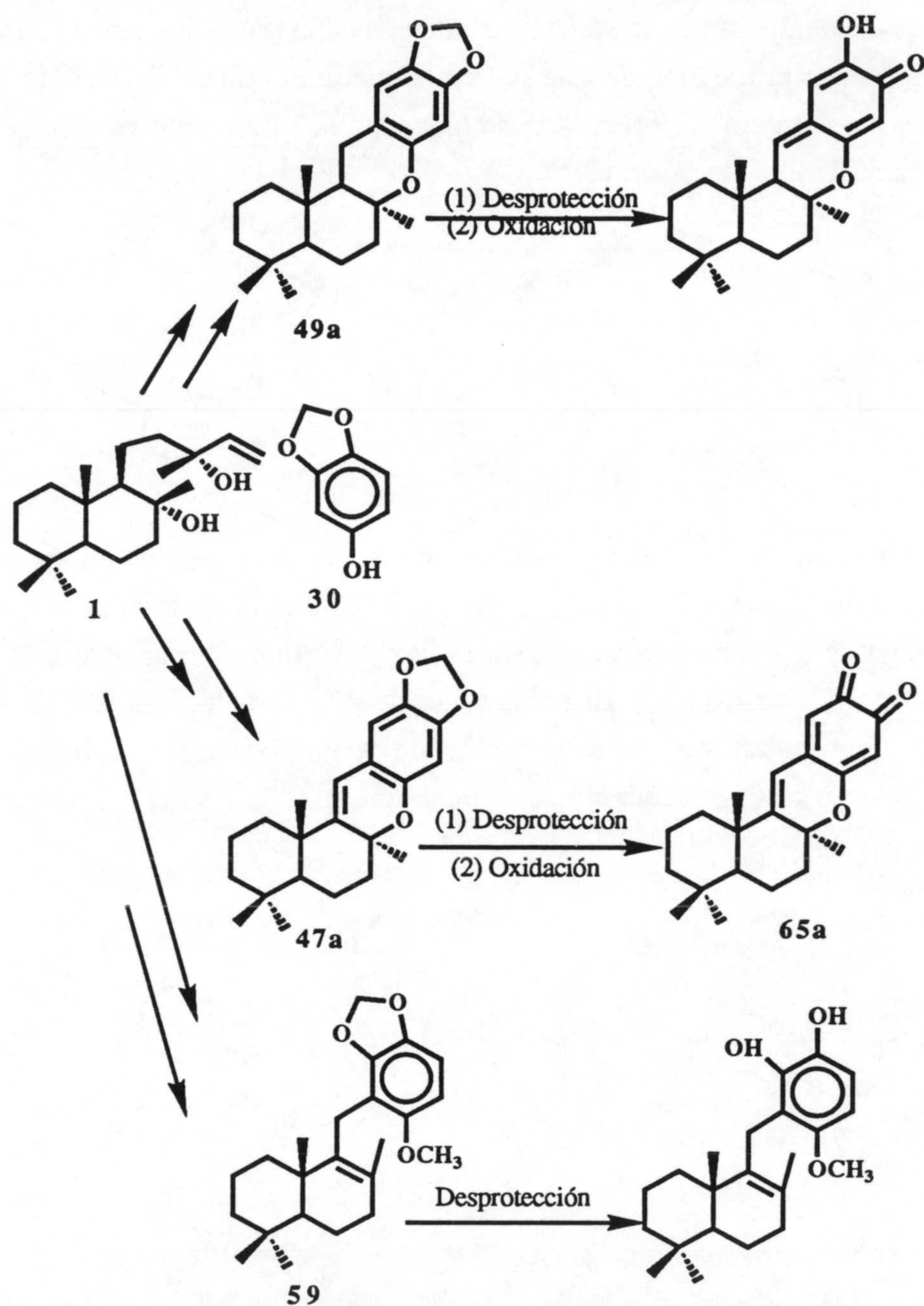


La desprotección del tetrahidropiranyléter en **37** se logra con elevado rendimiento (95%) mediante calentamiento a reflujo durante 1 h de una disolución en THF con resina catiónica (Amberlita A-15). La metilación del hidroxilo fenólico de **58** se logra de un modo casi cuantitativo cuando se calienta a reflujo durante 18 h una disolución en acetona que contiene CH₃I y K₂CO₃.



ENSAYOS DE RUPTURA DE LA AGRUPACION METILENDIOXI.SINTESIS DE PUUPEHEDIONA (65a).

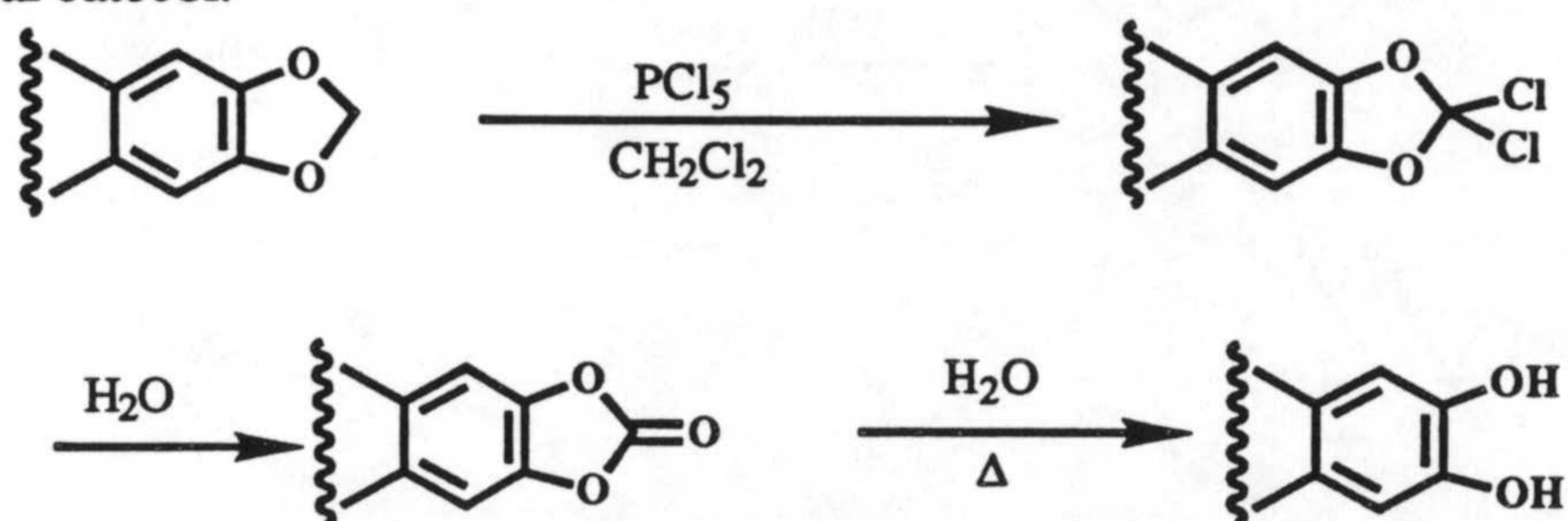
En los anteriores apartados se ha descrito la preparación de 49a, 47a y 59, precursores de puupehenona (80a), puupehediona (65a) y wiedendiol-A (92), a partir de sesamol (30) y de diferentes sintones drimánicos obtenidos de esclareol (1). La ruptura de la agrupación metilendioxi es, en todos los casos, la siguiente etapa en la secuencia sintética.



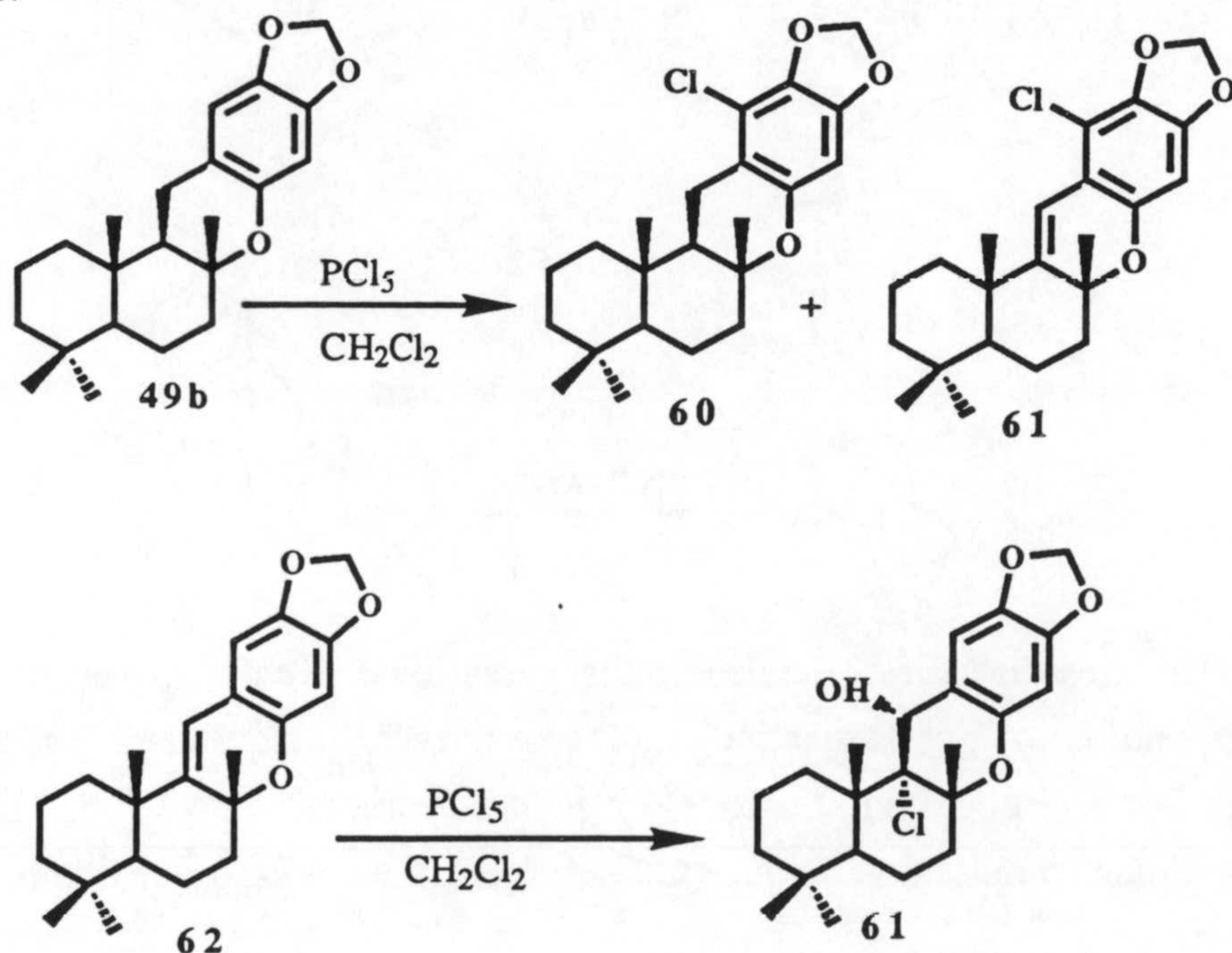
Se han descrito diferentes métodos para llevar a cabo la ruptura de la agrupación metilendioxi. Algunos reactivos utilizados para la desalquilación nucleofílica son tricloruro de boro,¹²² tioetóxido de litio¹²³ y yoduro de trimetilsililo;¹²⁴ sin embargo, estos reactivos actúan rompiendo el enlace C-O, por lo que en el caso que nos ocupa no

PARTE TEÓRICA

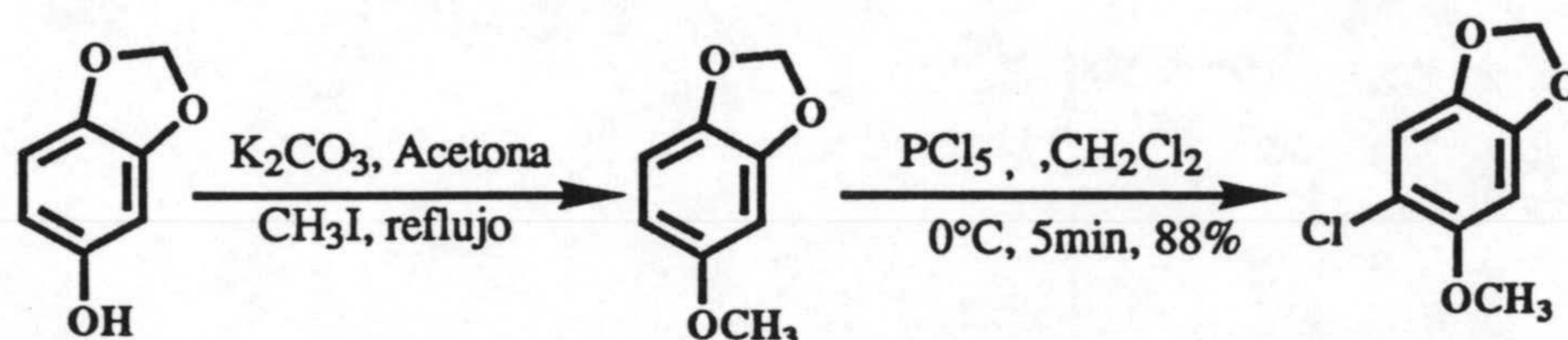
serían aplicables. Trammell⁹⁶ en su síntesis de puupehenona (**80a**) describe el empleo de PCl_5 para lograr este propósito, sin que se vea afectado el enlace C₈-O. La reacción transcurre a través del gem-dicloruro, que se hidroliza al correspondiente carbonato y finalmente al catecol.



Cuando se ensaya este procedimiento sobre una disolución de **49b** en CH_2Cl_2 , en diferentes condiciones que van desde 0°C hasta el reflujo, se obtuvo una mezcla compleja de productos, cuya estructura más probable corresponde a la de los derivados monoclorados **60** y **61**. El tratamiento de **47b** con PCl_5 en CH_2Cl_2 a 0°C también rinde una mezcla compleja, en la que puede caracterizarse la clorhidrina **62**. En condiciones similares, **59**, precursor de wiedendiol-A (**92**) da lugar a una mezcla irresoluble.



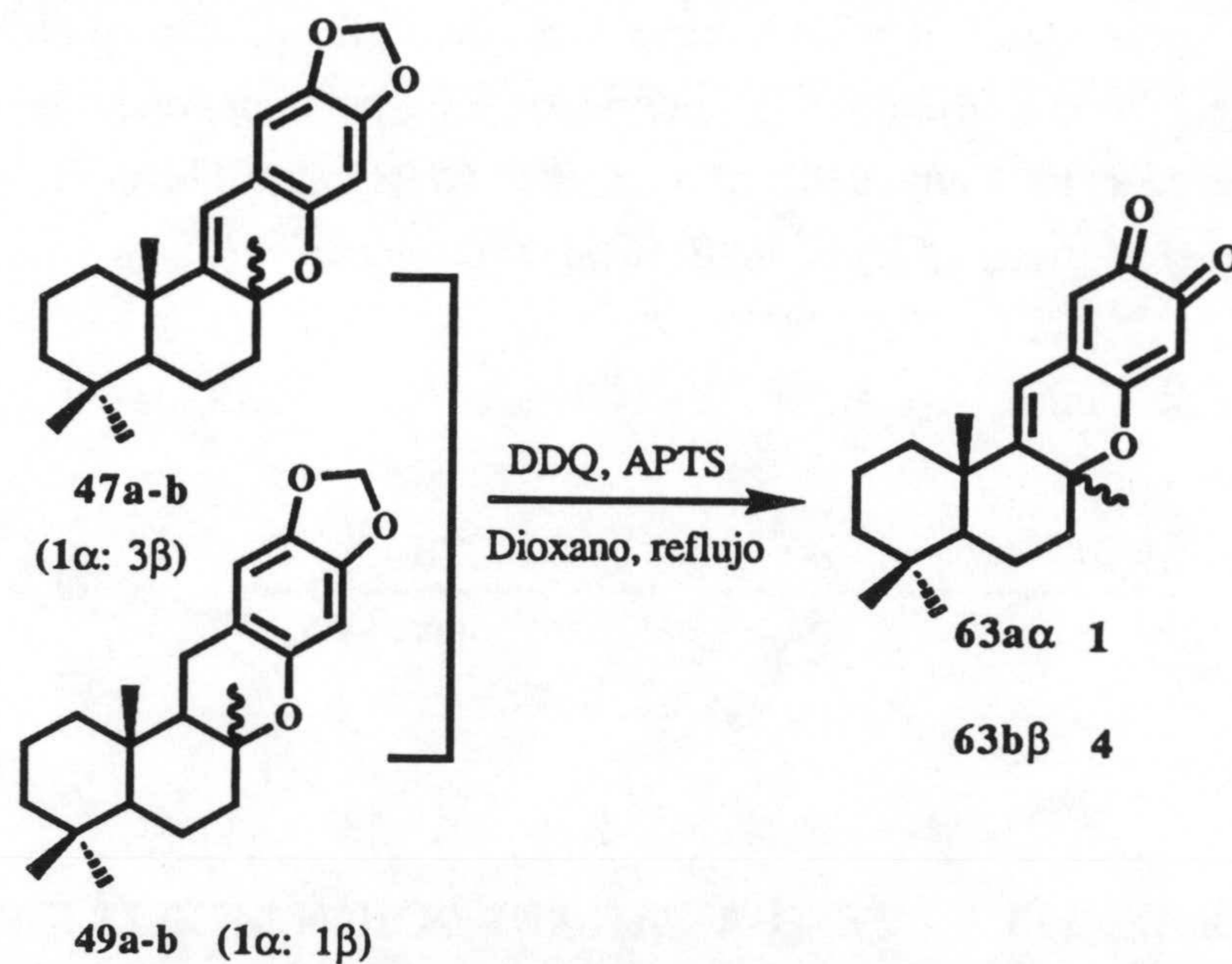
Con objeto de confirmar los anteriores resultados, se realizó un último ensayo sobre el *O*-metilderivado de sesamol (**63**), preparado del modo convencional a partir de sesamol (**30**). Cuando se trata una disolución de **63** en CH₂Cl₂ a 0°C con PCl₅ durante 5 min se obtiene el cloroderivado **64**, con un 81% de rendimiento.



RUPTURA OXIDATIVA DE LA AGRUPACION METILENDIOXI. SINTESIS DE PUPEHEDIONA (**65a**).

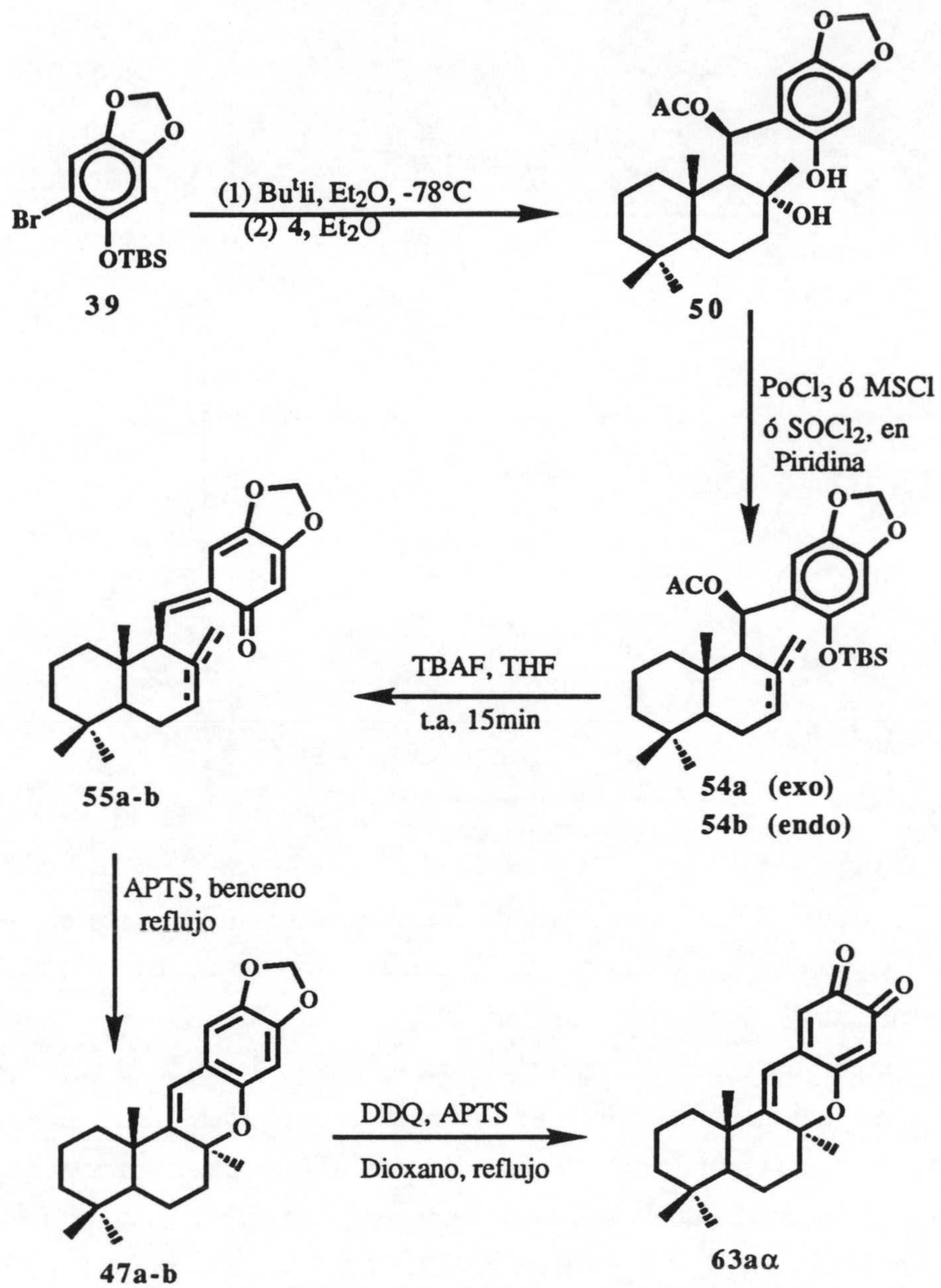
Se han descrito en la literatura algunos procedimientos que permiten llevar a cabo la ruptura oxidativa de la agrupación metilendioxi, mediante el tratamiento con agentes oxidante en medio fuertemente ácido.^{125,126} Basándonos en estos antecedentes hemos desarrollado un método más suave que permite generar el sistema orto-quinónico de la pupehediona (**65a**).

Cuando se calienta a reflujo una disolución de **47a-b** (proporción relativa 1:3) en dioxano con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (2 equivalentes) y ác. *p*-toluensulfónico (APTS) (1 equivalente) se obtiene **65a-b** (proporción relativa 1:4), con un rendimiento del 85%. Si se somete **49a-b** (proporción relativa 1:1) a estas condiciones de reacción se obtiene un resultado idéntico, se aísla **65a-b** en una proporción relativa 1:4.

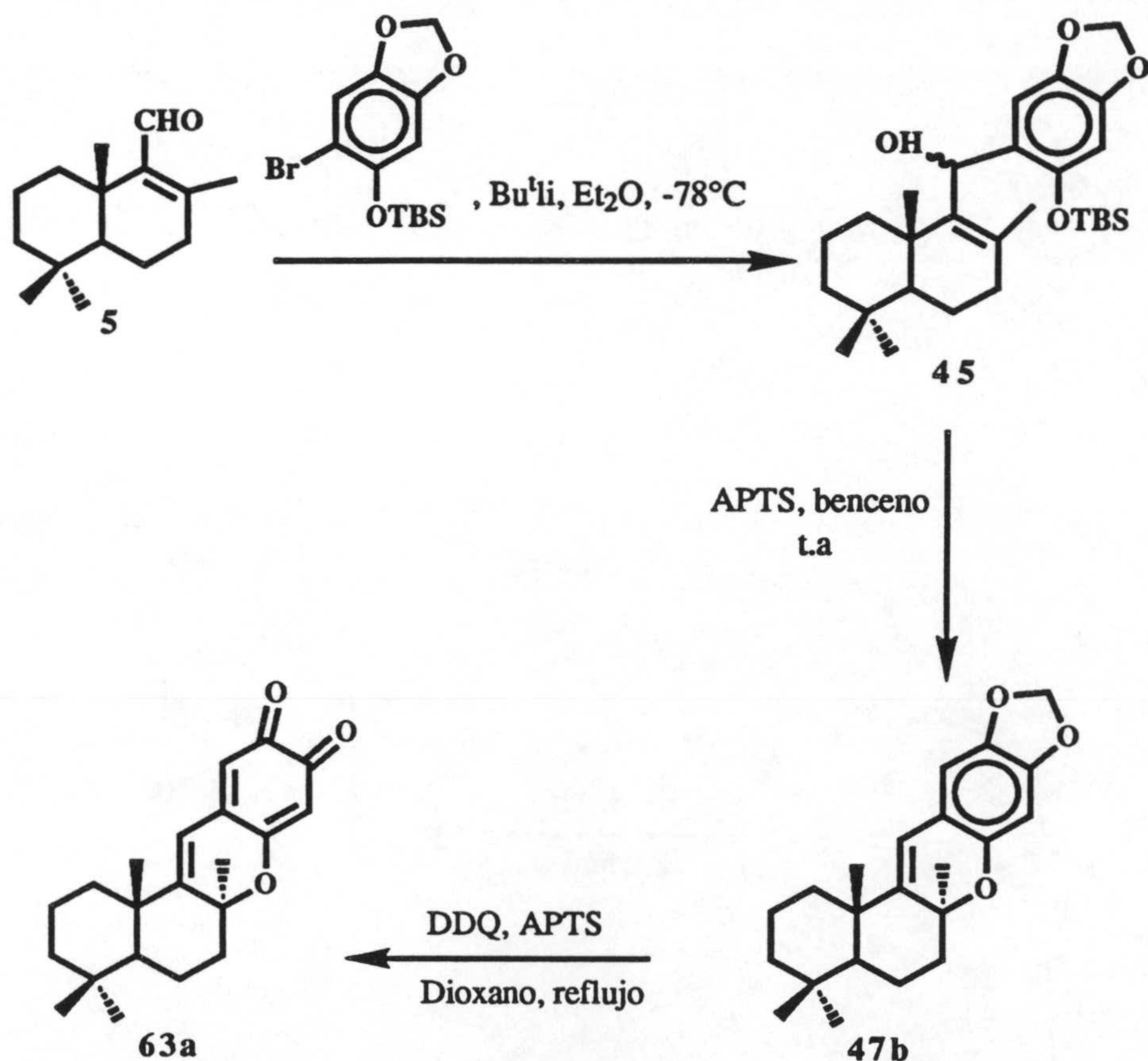


Los anteriores resultados demuestran que la ruptura de la agrupación metilendioxi en estas condiciones va acompañada de la ruptura del enlace C₈-O, con el consiguiente cambio en la configuración del carbono oxigenado. En los esquemas 26 y 27 se recogen las dos secuencias sintéticas más favorables para la preparación de puupehediona (**65a**) a partir de sintones drimánicos derivados de esclareol (**1**), empleando como sintón aromático un derivado de sesamol (**30**).

Esquema 26

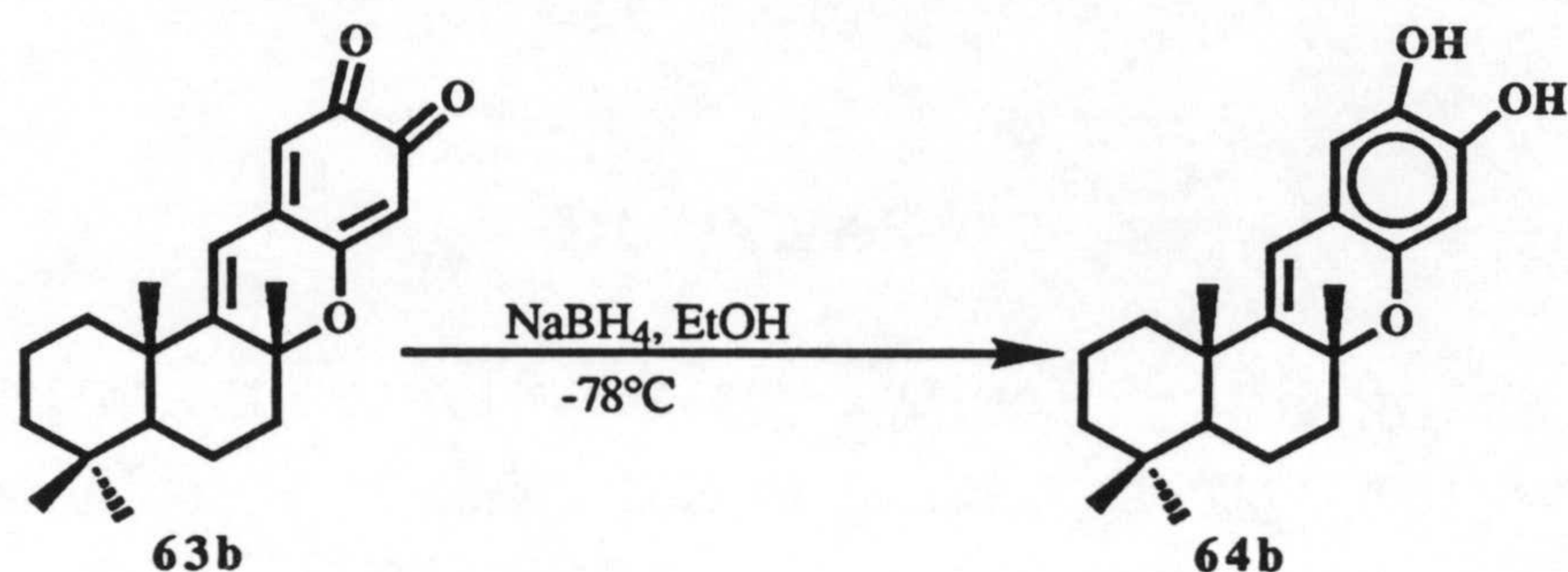


Esquema 27



Habida cuenta que el acetoxialdehido **4** puede transformarse con elevado rendimiento en el aldehido α,β -insaturado **5**, en una única etapa, el procedimiento descrito en el esquema 27 resulta más eficiente.

Ya que el único procedimiento que ha resultado de utilidad para efectuar la ruptura de la agrupación metilendioxi es un método oxidativo, se ha ensayado la posibilidad de acceder a la preparación de puupehenona (**80a**) o de su epímero en C-8, 8-epipuupehenona (**80b**), mediante reducción de puupehediona (**65a**) ó 8-epipuupehediona (**65b**). El tratamiento de **65b** con NaBH_4 en EtOH a 0°C proporciona una mezcla compleja de productos, de difícil caracterización. Cuando la reacción se lleva a cabo a -78°C se obtiene un 87% de **66b**. El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de esta sustancia muestra, además de las señales singlete de los protones aromáticos a δ 6.52 y 6.27, otra debida al protón olefínico a δ 6.03 ppm.

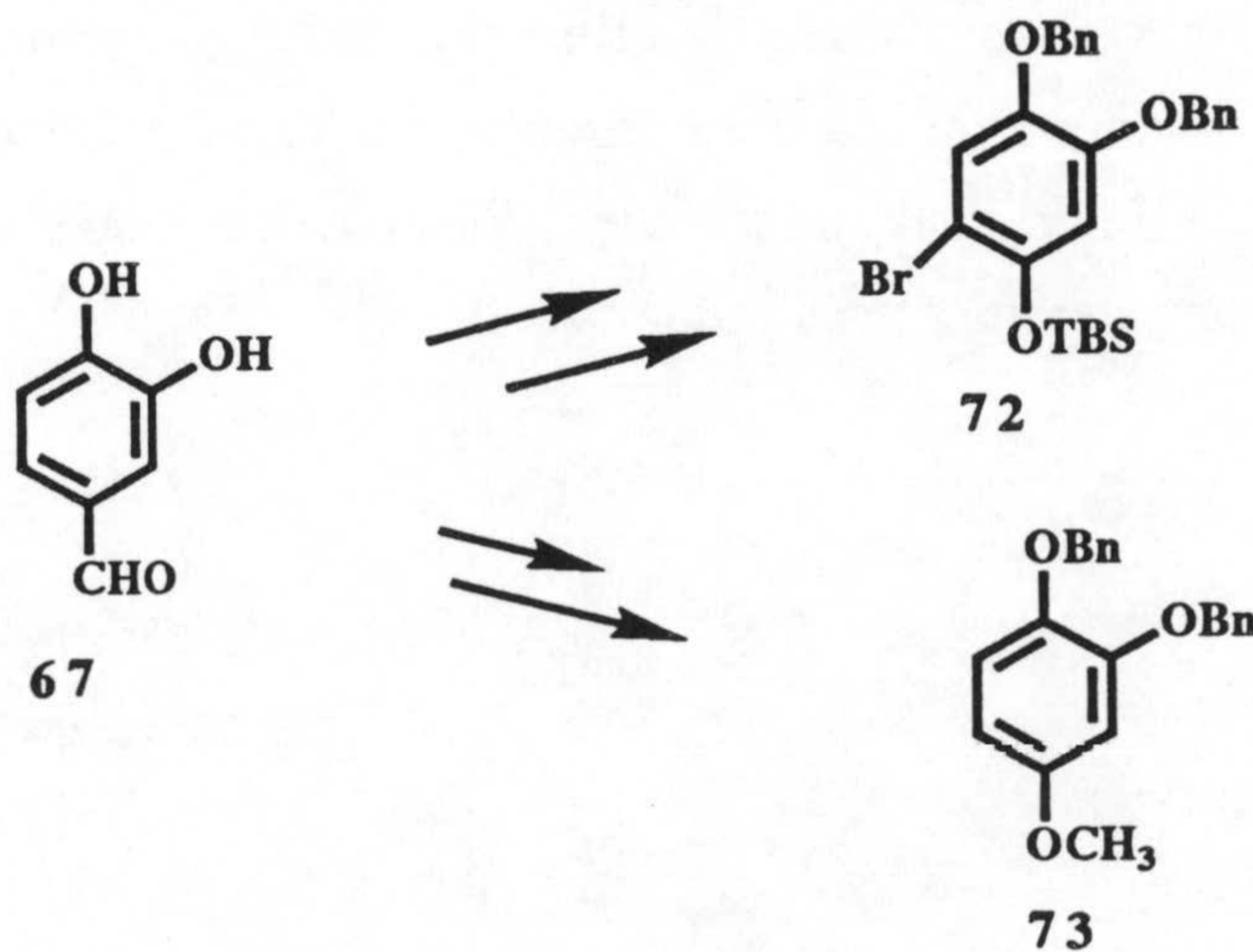


Antes de finalizar esta segunda parte de la Memoria, conviene exponer algunas conclusiones que se extrae de los resultados obtenidos. La utilización de sesamol (**30**) como precursor del sintón aromático no es adecuada para la preparación de puupehenona (**80a**) o wiedendiol-A (**92**), debido a la dificultad de la ruptura de la agrupación metilendioxi, y sólo es aplicable a la síntesis de puupehediona (**65a**), aunque con pobre rendimiento. Tampoco es de utilidad práctica el uso de procesos de ciclación electrofílica para obtener el anillo tetrahidropiránico característico de **80a** y **65a**, ya que tal ciclación procede de un modo poco estereoselectivo, rindiendo además como isómeros mayoritarios los correspondientes 8-epiderivados.

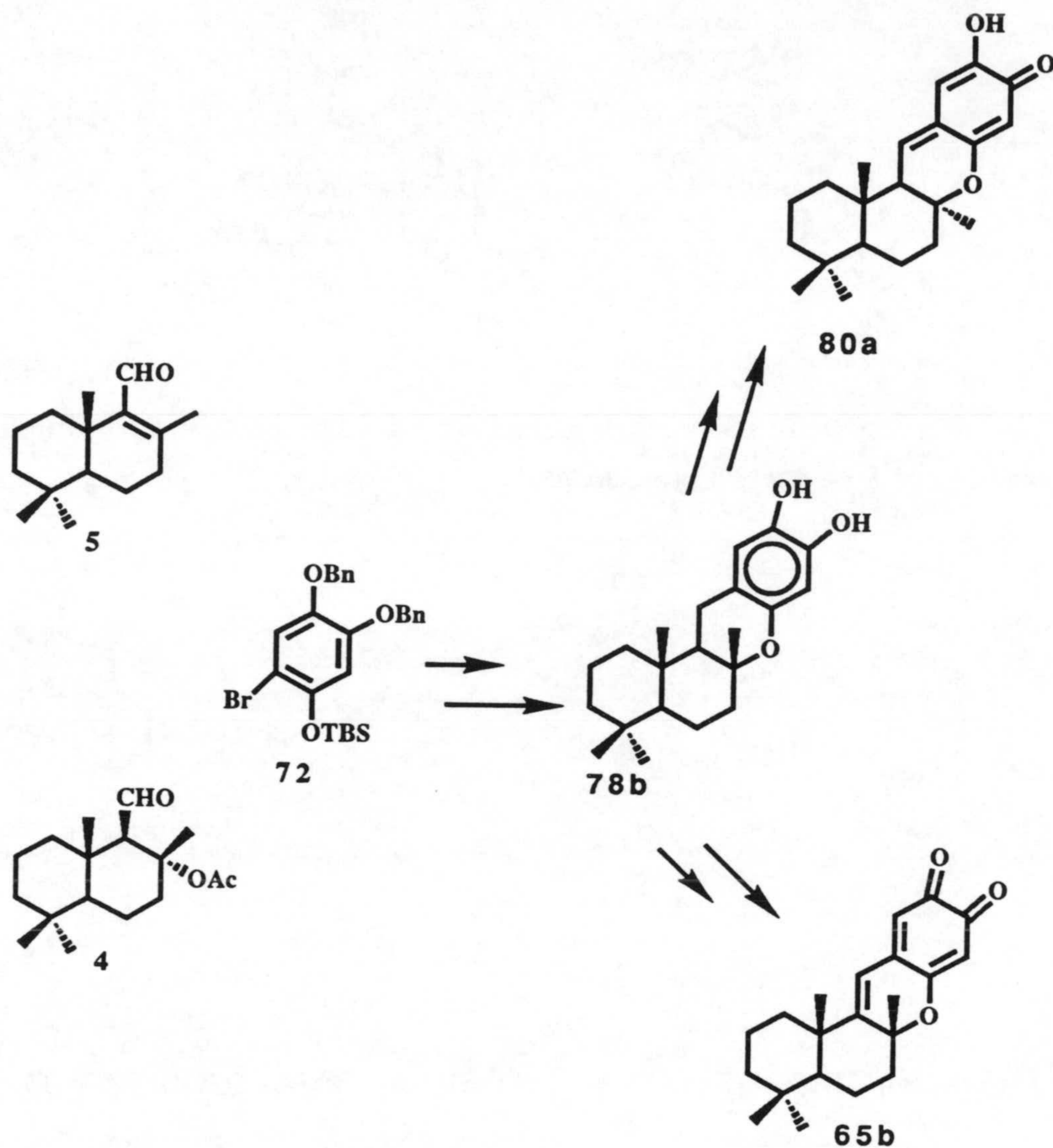
PARTE III

SINTESIS DE PUUPEHENONA (80a), 8-EPIPUUPEHENONA (80b) Y WIEDENDIOL (92). UTILIZACION DE 3,4-DIBENCIOLOXIFENOL (70) COMO SINTON AROMATICO

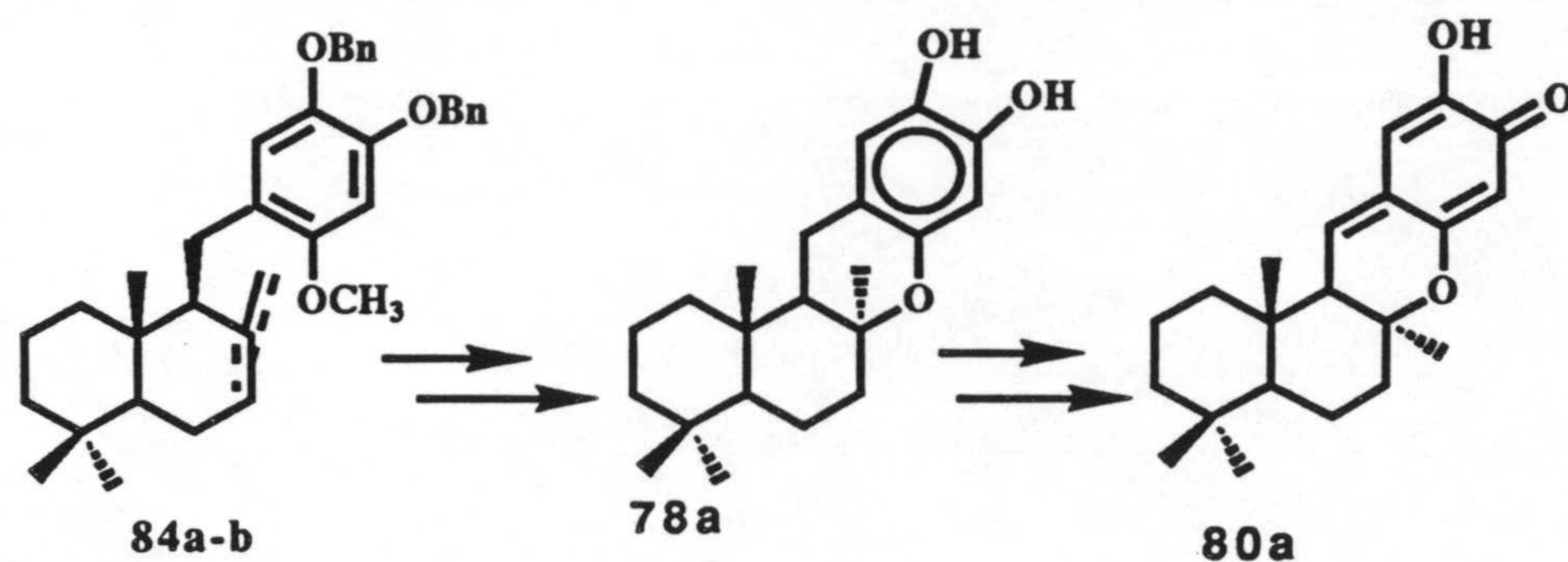
En esta tercera parte se describe la preparación a partir de aldehído protocatecúico 67, de los sintones aromáticos 72 y 73 en los que los hidroxilos fenólicos presentan grupos protectores más fácilmente eliminables



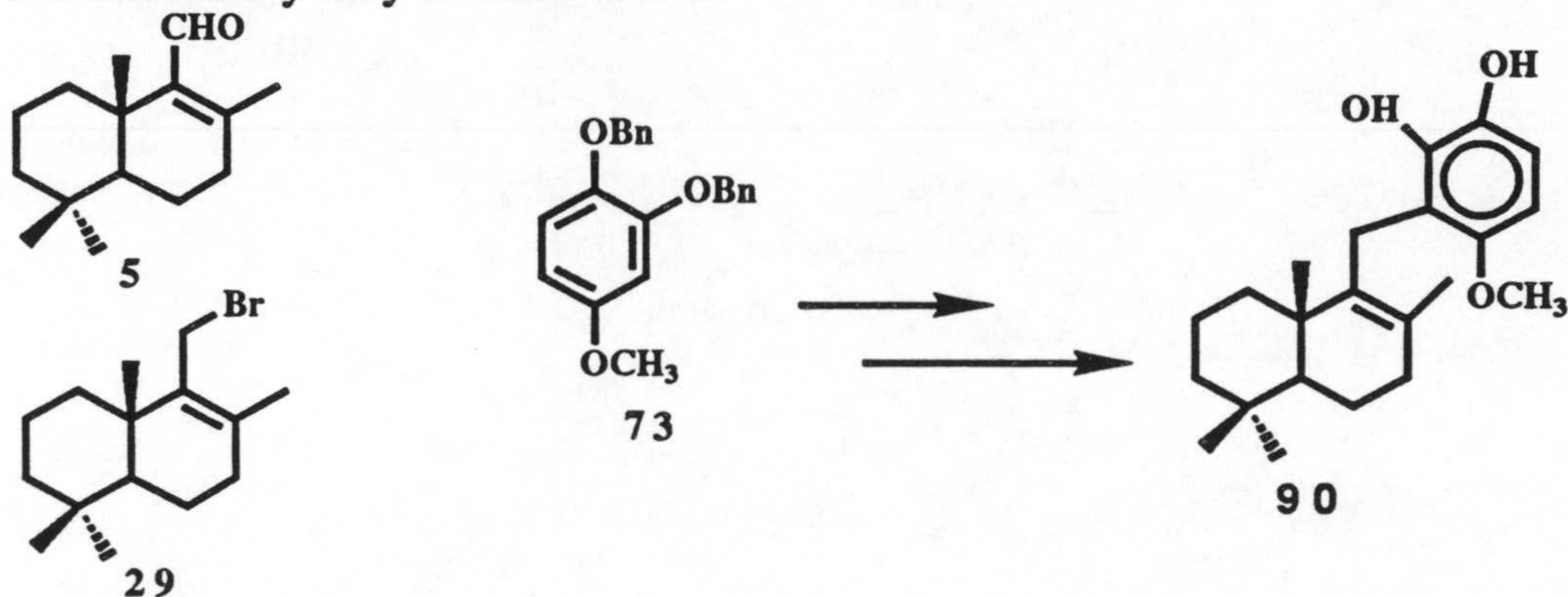
Siguiendo una metodología similar a la descrita en la parte II se aborda la preparación, a partir de los sintones drimánicos 4 y 5 y la sal de litio derivada de 72, de los 8-epiderivados 8-epipuupehenona 80b y 8-epipuhehediona 65b.



Se prepara asimismo el producto natural puupehenona **80a** mediante la ciclación estereo- y regioselectiva de los fenoles **84a-b**, inducida mediante Se.



Finalmente se aborda la preparación de wiedindiol-A **90** a partir de los sintones drimánicos **5** y **29** y el aromático **73**

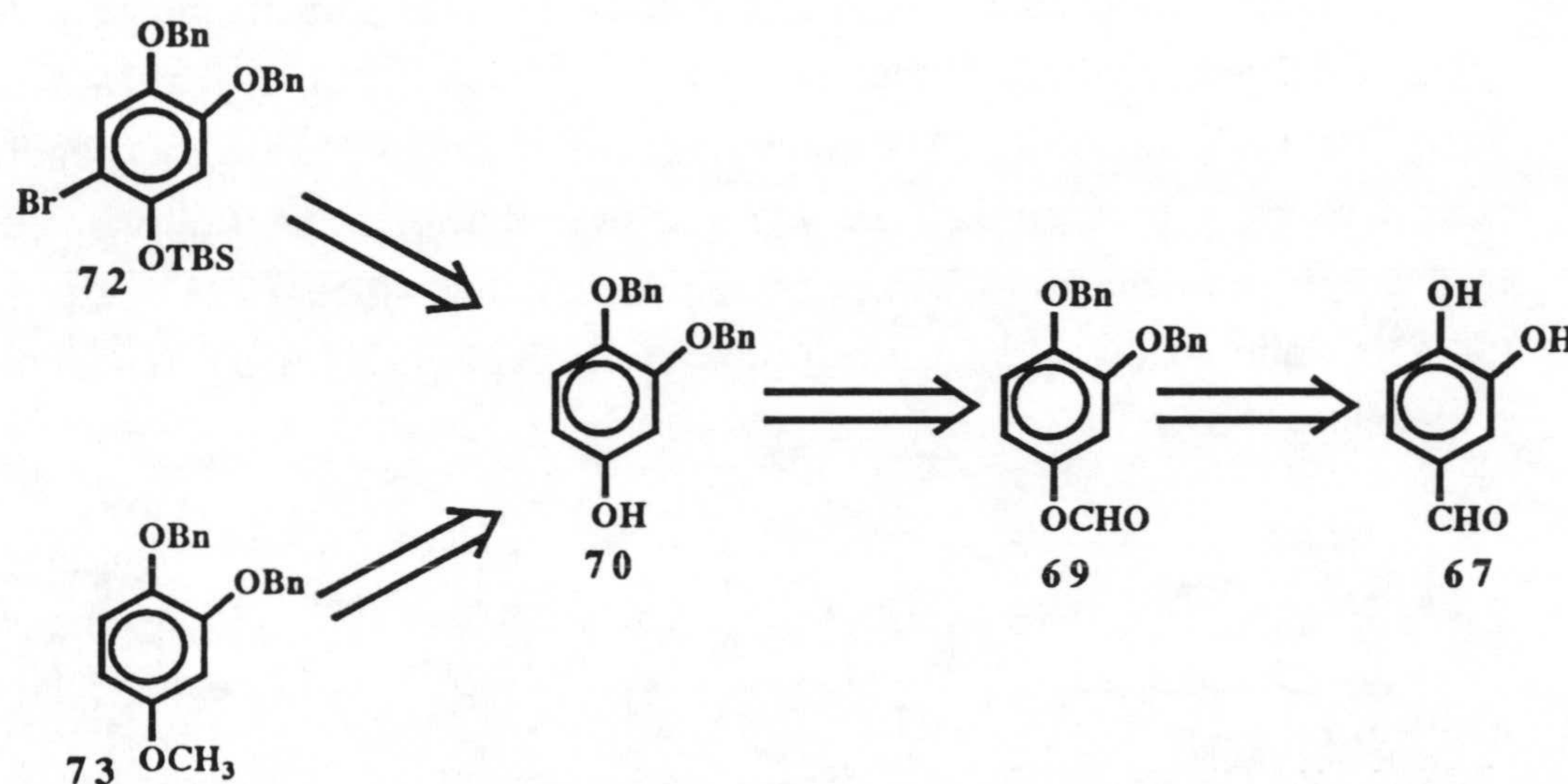


PREPARACION DE LOS SINTONES AROMATICOS **72** Y **73**.

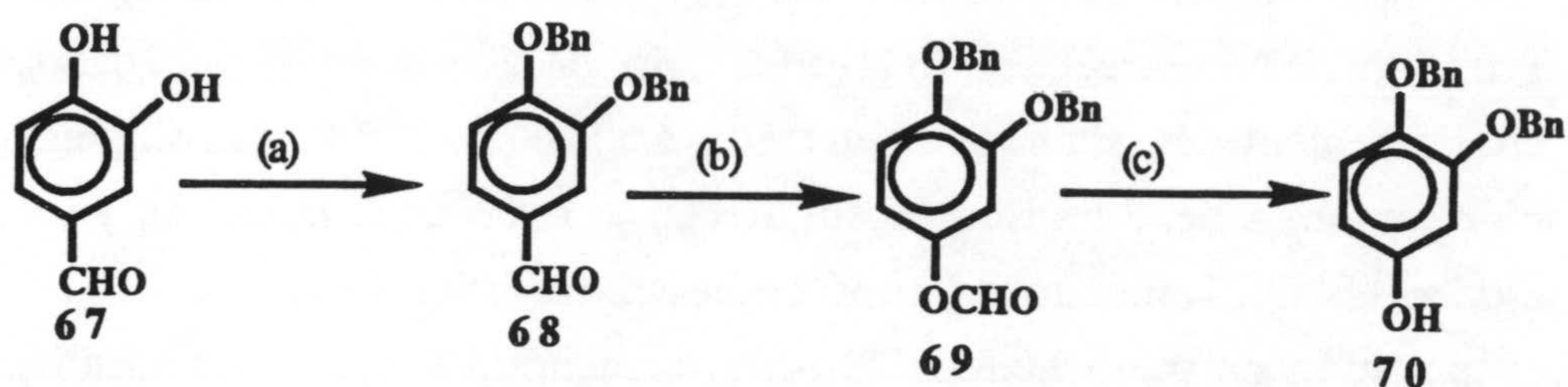
Como se ha puesto de manifiesto en la parte II de esta Memoria, el uso de sesamol (**30**) como precursor de los sintones aromáticos tiene grandes inconvenientes por la dificultad que presenta la ruptura de la agrupación metilendioxi. Por tanto, una secuencia sintética eficiente para la preparación de puupehenona (**80a**) o wiedindiol-A (**92**) debe emplear un sintón aromático, que permita en el momento preciso efectuar la desprotección de un modo sencillo.

Entre los distintos grupos protectores disponibles para hidroxilos fenólicos, el grupo bencilo parece el más adecuado en función de su reactividad.¹²⁷ Es considerablemente estable tanto en medio ácido como básico y su eliminación mediante hidrogenolisis debe transcurrir sin afectar al resto de la molécula y en particular al enlace Cg-O. Teniendo en cuenta nuestra experiencia previa en los métodos de preparación de puupehenona (**80a**) y wiedendiol-A (**92**), dos sintones adecuados serían **72** y **73**. En el siguiente esquema se recoge un planteamiento retrosintético a partir del aldehido protocatecuico (**67**), fácilmente accesible (esquema 28).

Esquema 28

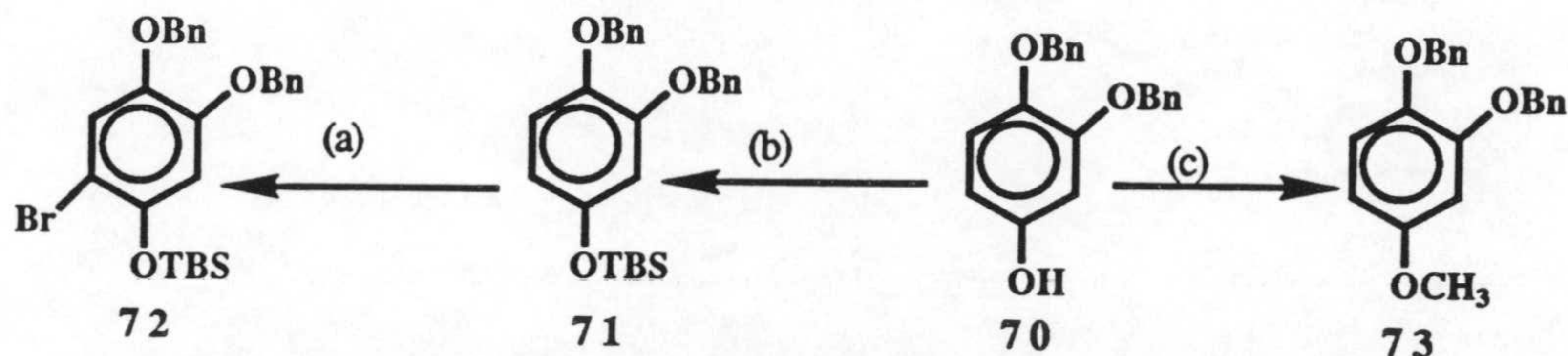


La bencilación de **67** por el método convencional, con bromuro de bencilo en presencia de K_2CO_3 , rinde **68** con un 92% de rendimiento. Este aldehido experimenta la transposición de Baeyer-Villiger con muy elevado rendimiento cuando se trata su disolución en CH_2Cl_2 con ácido m-cloroperbenzoico, proporcionando el éster **69**, que sufre rápida saponificación cuando se trata con NaOH-MeOH 6N, rindiendo el fenol **70**.



(a) BnBr, K₂CO₃, Acetona, Reflujo, 15h, 92%. (b) AMCPB, CH₂Cl₂, 12h, t.a, 95%.
 (c) NaOH, MeOH 6N, t.a, 5 min

La preparación de los sintones **72**, adecuado para la preparación de puupehenona (**80a**) y derivados, y **73**, precursor de wiedendiol-A (**92**) se realiza de un modo inmediato. La sililación de **70** con cloruro de *t*-butildimetilsililo, en las condiciones ya descritas, proporciona un 92% de **71**, que se transforma cuantitativamente en **72**, mediante tratamiento con NBS, en presencia de gel de sílice. El *O*-metilderivado **73** (94%) se obtuvo calentando a reflujo una disolución de **70** en THF, con MeI en presencia de NaH.



(a) NBS, Silica gel, CCl₄, t.a, 15 min, 97%. (b) TBSCl, Imidazol, DMF, t.a, 15h, 92%.
 (c) MeI, NaH, THF, Reflujo

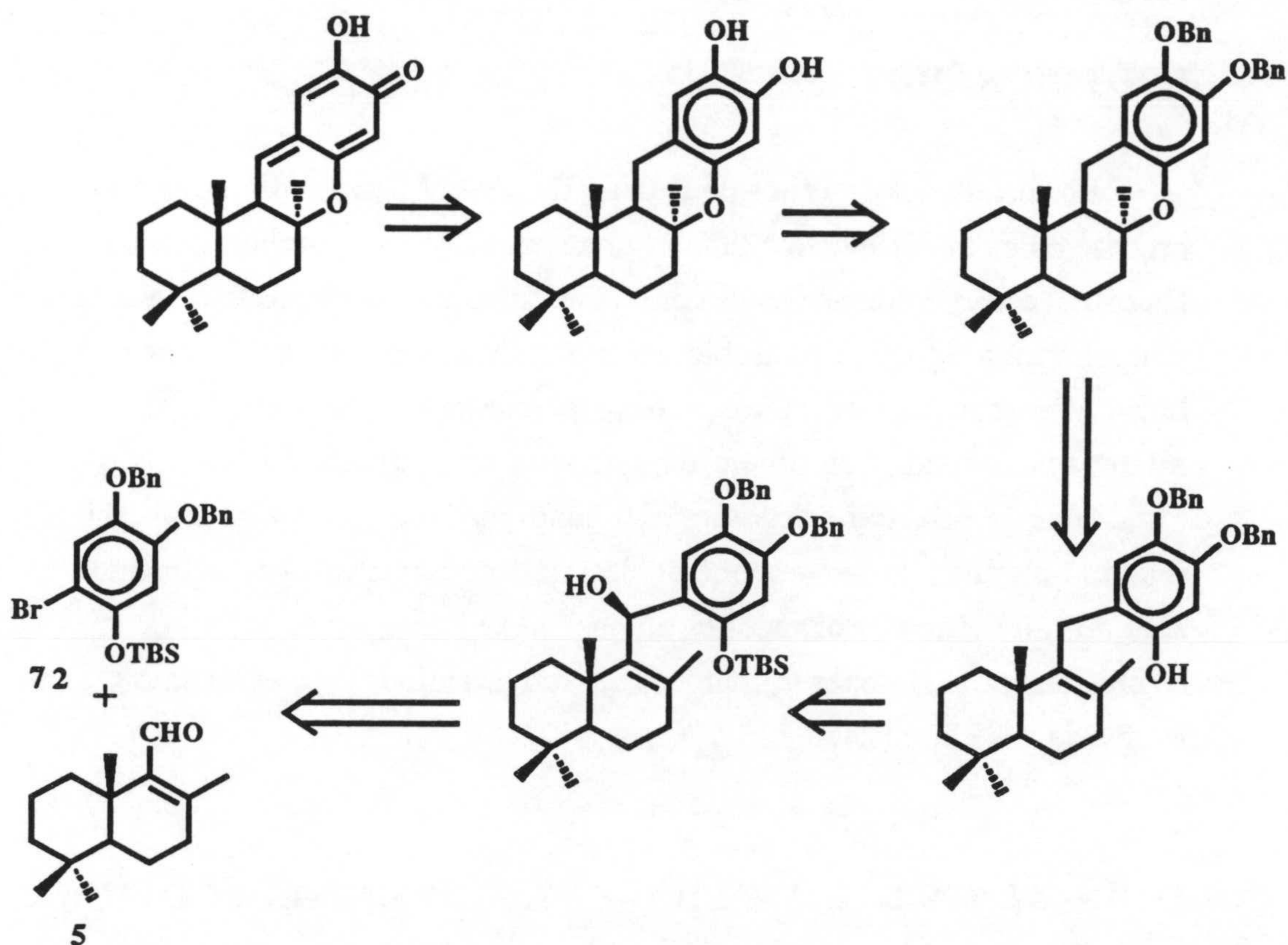
PREPARACION DE 8-EPIPUUPEHENONA (80b) Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

Los resultados descritos en la parte II de esta Memoria ponen de manifiesto que el proceso de ciclación electrofílica no es estereoselectivo y proporciona en la mayoría de los casos, como producto mayoritario el epímero en C-8 el correspondiente derivado de puupehenona (80a). El cambio en la naturaleza de los grupos protectores de los hidroxilos fenólicos en el sustrato no parece que vaya a afectar demasiado a esta estereoselectividad. Con objeto de corroborar esta suposición, así como completar el estudio de la relación estructura-actividad para todo este tipo de sustancias se han repetido algunas de las secuencias descritas con anterioridad, utilizando los nuevos sintones aromáticos. Por razones obvias, no se han repetido las secuencias en las que se utilizan como sintones drimánicos el bromuro alílico 29 y el tosilato 42, con elevada tendencia a la eliminación.

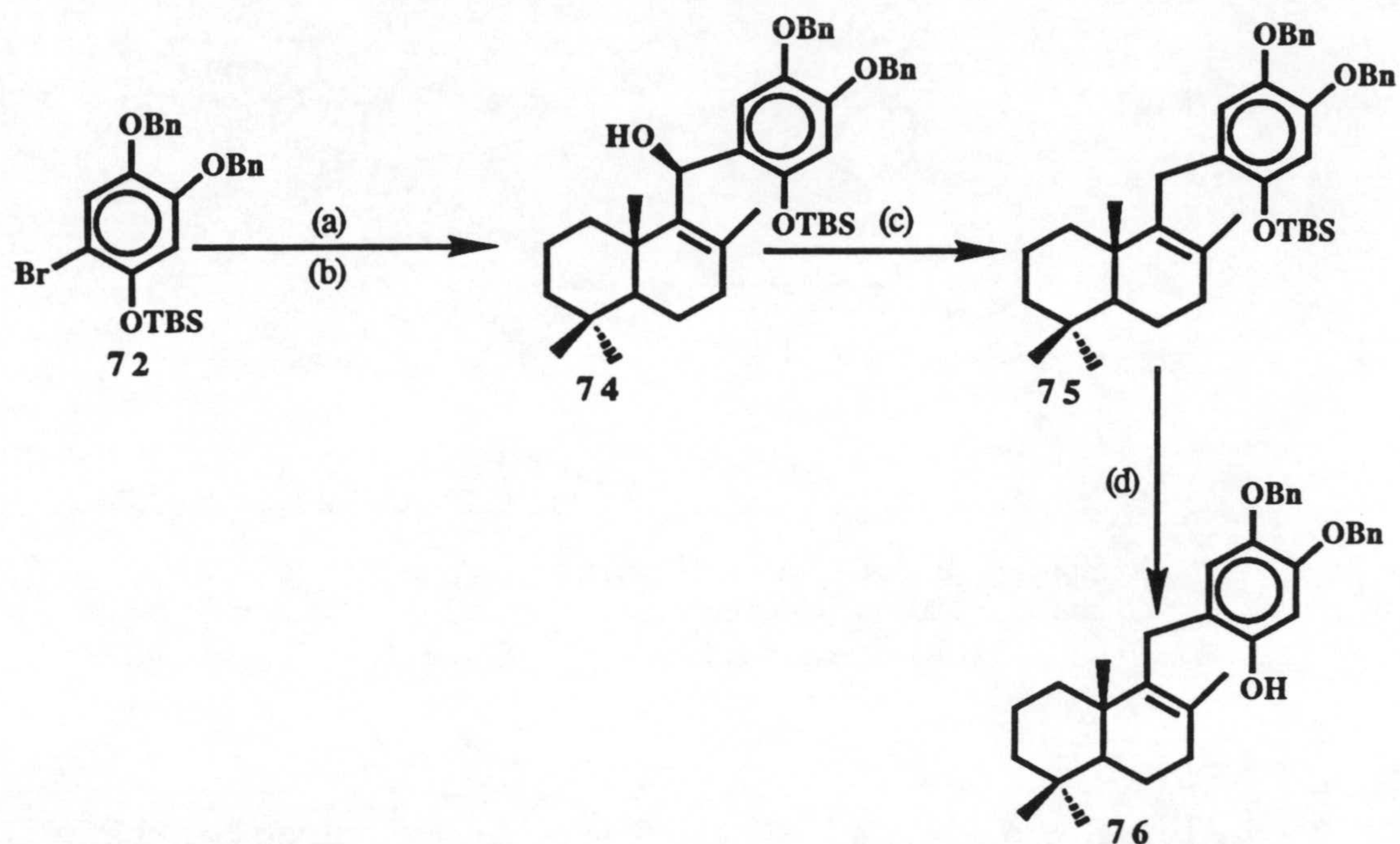
UTILIZACION DEL ALDEHIDO 5 COMO SINTON DRIMANICO.

En la primera secuencia sintética se utiliza el aldehido α,β -insaturado 5. El correspondiente planteamiento retrosintético, similar al recogido en el esquema 20, se muestra a continuación (esquema 29).

Esquema 29



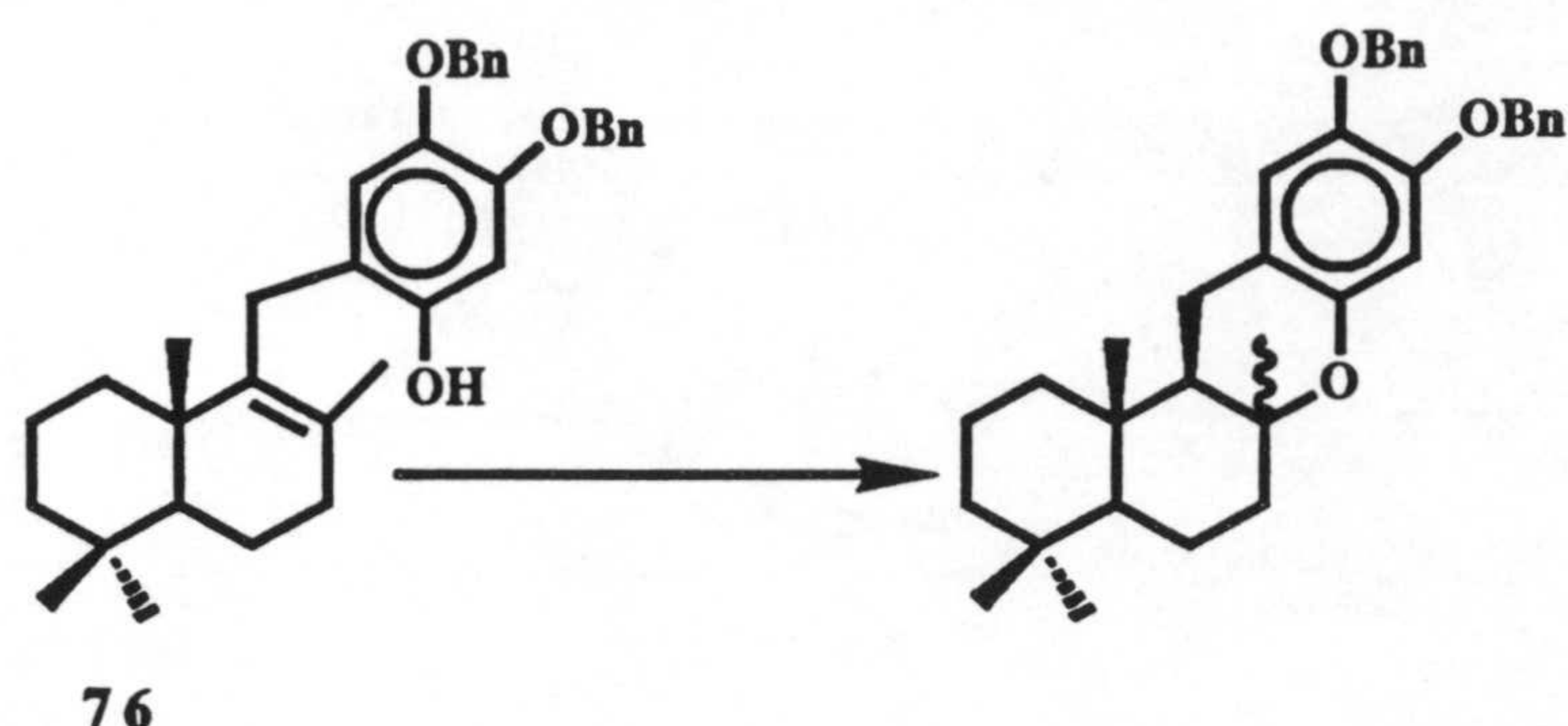
Siguiendo un procedimiento similar al descrito para el derivado de sesamol **39**, se condensó **5** con la sal de litio derivada de **72**, obteniéndose un crudo constituido por el alcohol alílico **74** y por el compuesto **71**, resultante del exceso de **72** empleado. La condensación nuevamente es estereoselectiva. La reducción de **74** se efectúa también de un modo similar al ya descrito, utilizando Et_3SiH y ácido trifluoroacético (TFA). La desprotección del grupo *t*-butildimetilsililéter en **75** se llevó a cabo del modo convencional, con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), obteniéndose **76** con un 71% de rendimiento.



(a) *t*-Butil, Et₂O, -78°C, 50min. (b) **5**, 40min. (c) Et₃Si, CF₃COOH, CH₂Cl₂.
 (d) TBAF, THF, t.a., 15min

Ensayos de ciclación sobre **76**.

El compuesto **76** se ha sometido a procesos de ciclación electrofílica, en condiciones similares a las descritas en la parte II de esta Memoria. Cuando se utiliza ácido β-naftalensulfónico se obtiene un 92% de **77a-b**, en la proporción relativa 1:9. La ciclación con ácido *p*-toluensulfónico proporciona un 88% del epímero **77b**, prácticamente puro. El mismo resultado se obtiene con ácido sulfúrico concentrado.

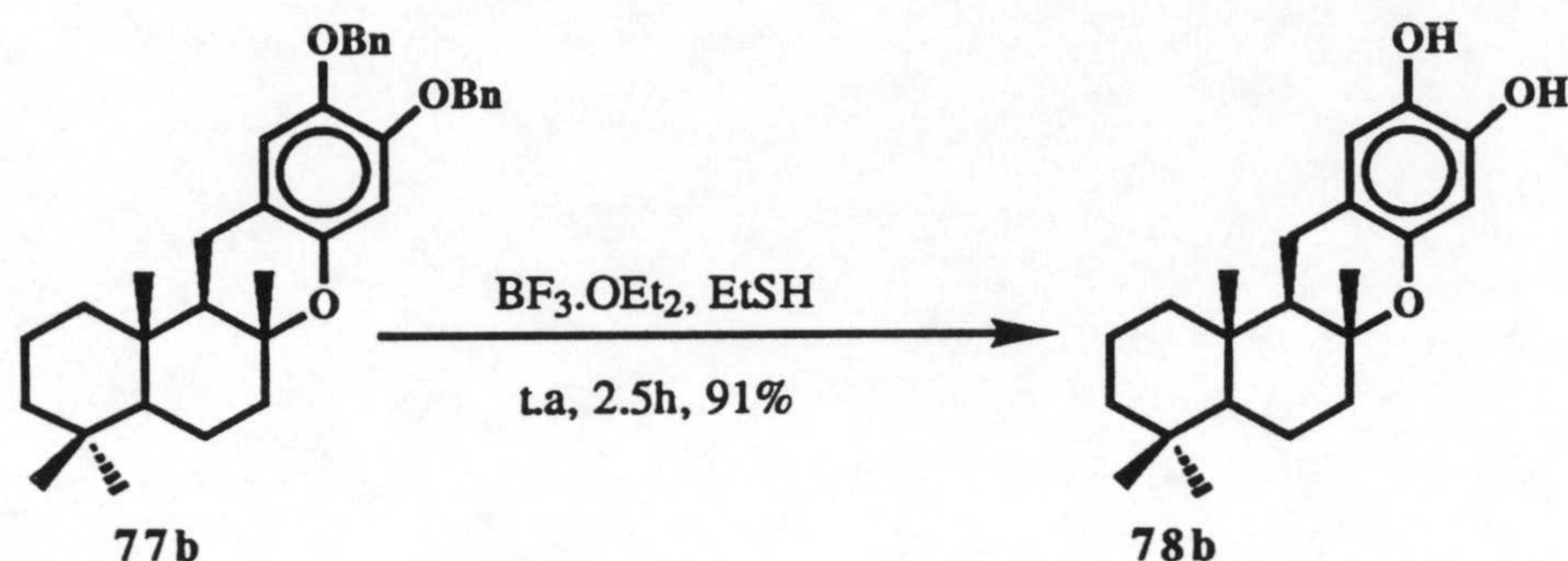


		77a(C ₈ -Me α) +77b(C ₈ -Me β)	
30 min	ácido β -naftalensulfónico	10 %	90 %
60 min	ácido sulfúrico conc.	-	100 %
70 min	ácido p-toluensulfónico	-	100 %

Al igual que en los análogos derivados de sesamol, ambos epímeros pueden distinguirse fácilmente mediante el espectro de RMN-¹H, observando las señales originadas por los protones metilénicos del anillo piránico. En el caso de **77b** éstos dan lugar a sendos singletes a δ 2.52 y 2.49 ppm.

Cuando se comparan los anteriores resultados con los obtenidos para el metilendioxiderivado **48**, se observa que la ciclación lectrofílica del di-O-bencilderivado **76** transcurre más rápidamente y casi con completa estereoselectividad, proporcionando el epímero C₈-Me β .

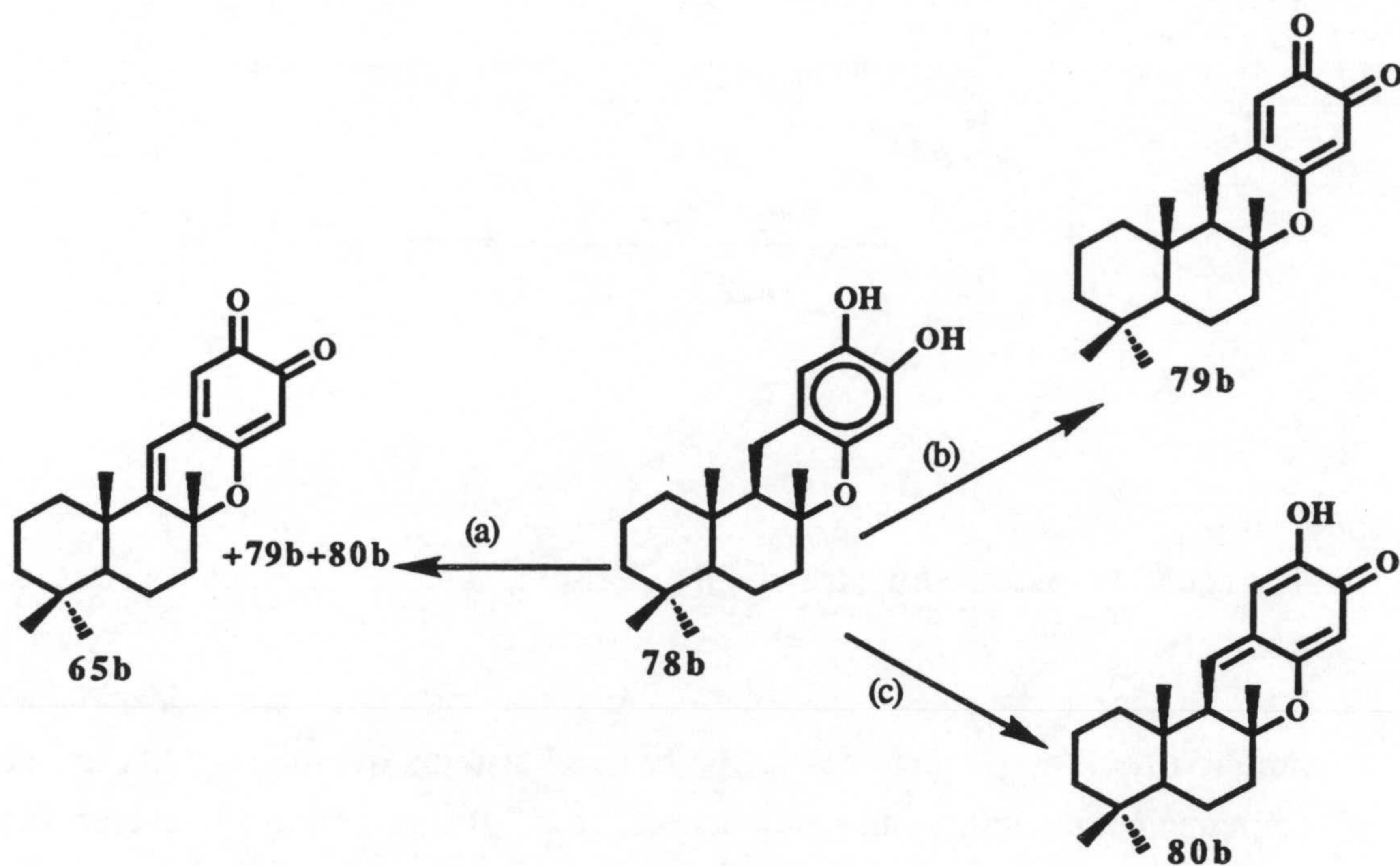
El tratamiento de **77b** con BF₃.OEt₂ en disolución de EtSH rindió un 91% de 8-epipuupehenol (**78b**).



Ensayos de oxidación sobre 78b.

La última etapa de la secuencia sintética planteada implica la oxidación del sistema fenólico de 8-epipuupehenol (78b) hasta el sistema quinónico característico de 8-epipuupehenona (80b) y 8-epipuupehediona (65b). Se ha ensayado el comportamiento de este fenol frente a tres agentes oxidantes.

El tratamiento de 78b con el reactivo de Jones durante 30 min a 0°C proporciona un 87% de 8-epi-9-dihidropuupehediona (79b). El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra sendos singletes a δ 6.20 y 5.78 ppm, de los protones olefínicos. El metileno C-15 origina un doblete ($J = 8.4$ Hz) a 2.64 ppm. La oxidación de 78b con PCC rinde un 65% de 8-epipuupehenona (80b). Su espectro de RMN-¹H muestra un doblete ($J = 6.8$ Hz) a 6.82 ppm, y dos singletes a 6.23 y 5.63 ppm, debidos a los protones olefínicos; el metilo oxigenado resuena como un singlete a δ 1.06. Cuando la oxidación de 78b se lleva a cabo con DDQ en dioxano a temperatura ambiente se obtiene una mezcla de tres sustancias: 8-epipuupehediona (65b), 8-epi-9-dihidropuupehediona (79b) y 8-epipuupehenona (80b), en la proporción relativa 1:5:4.

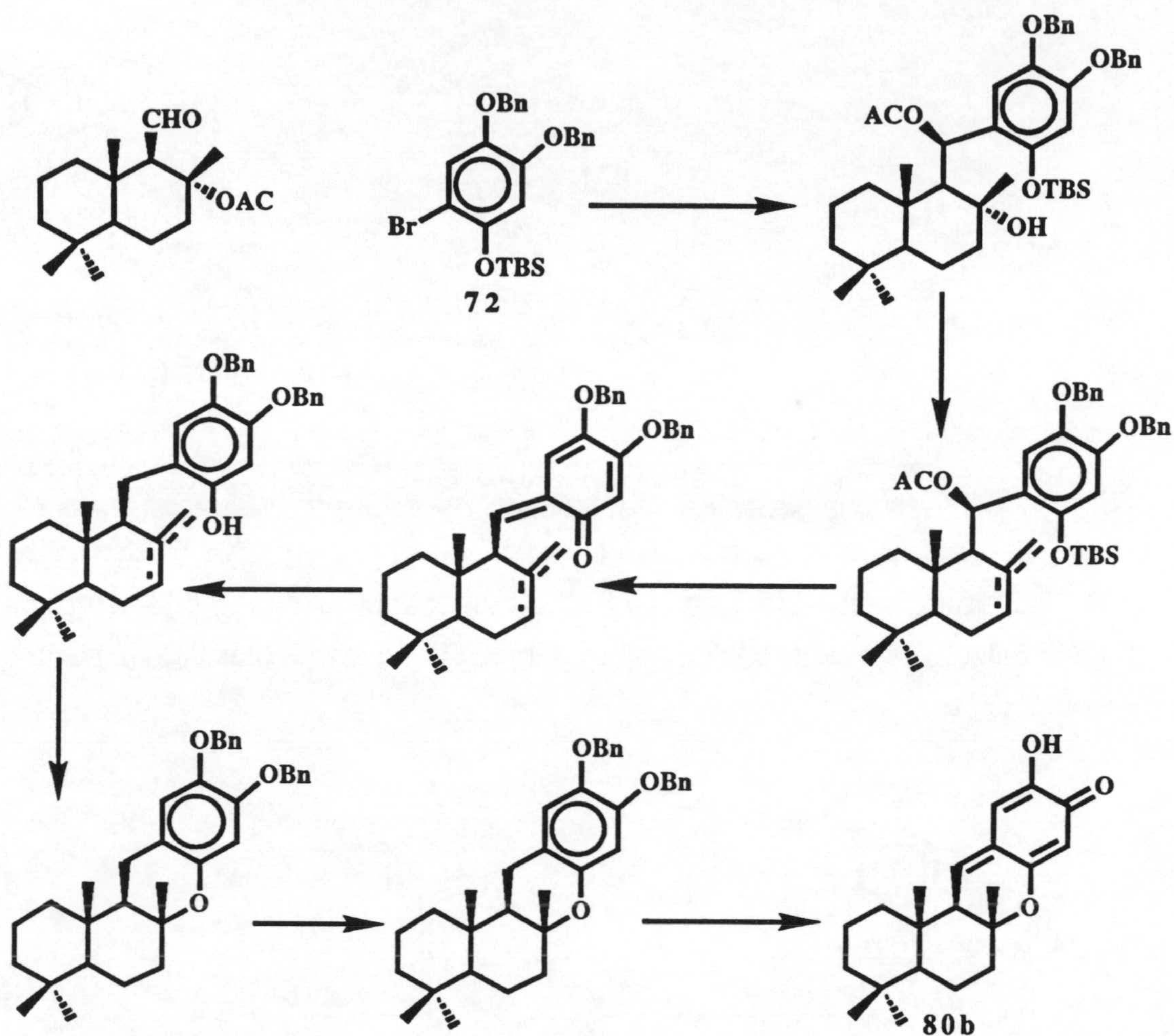


DDQ, Dioxano, t.a, 25min.(b) Jones, 0°C, 30min. (c) PCC, CH₂Cl₂, t.a, 1h 30min

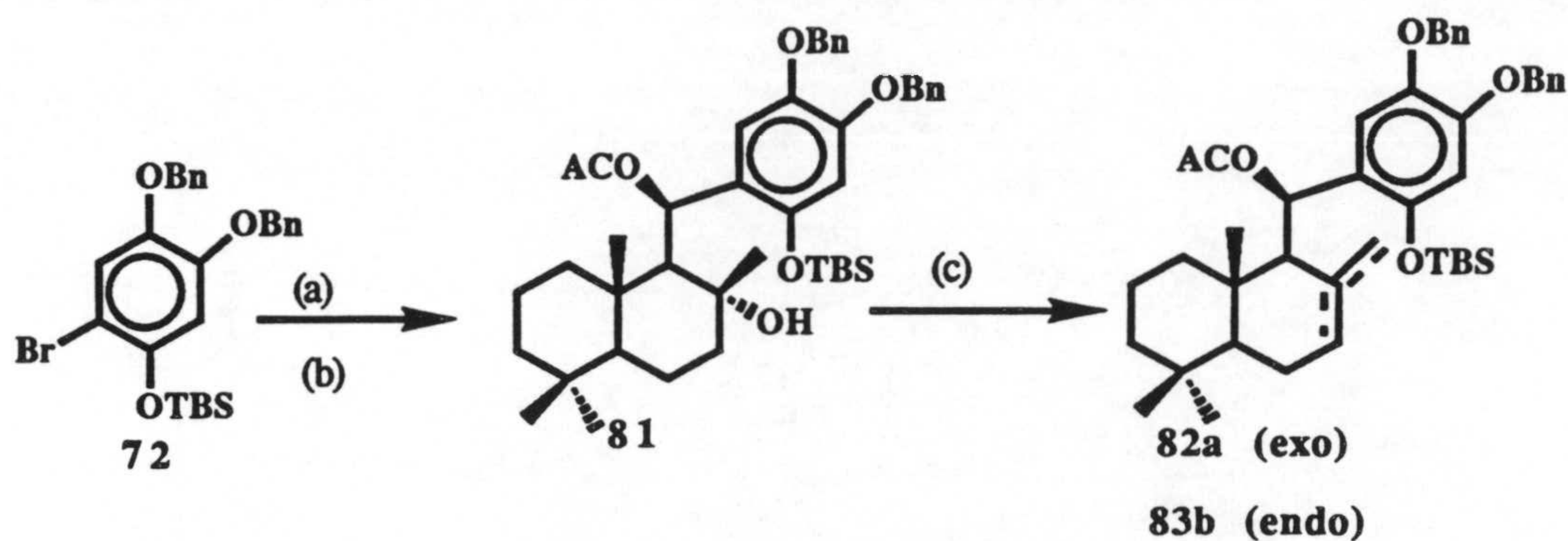
UTILIZACION DEL ALDEHIDO 4 COMO SINTON DRIMANICO.

Con objeto de completar el estudio de la reactividad con los diferentes sintones drimánicos, se ha desarrollado la correspondiente secuencia sintética hacia los derivados de 8-epipuupehenona (**80b**), utilizando como sinton drimánico el acetoxialdehido **4**. De acuerdo con los resultados obtenidos para los análogos metilendioxidoderivados, la secuencia sintética sería la que se recoge en el esquema 30.

Esquema 30

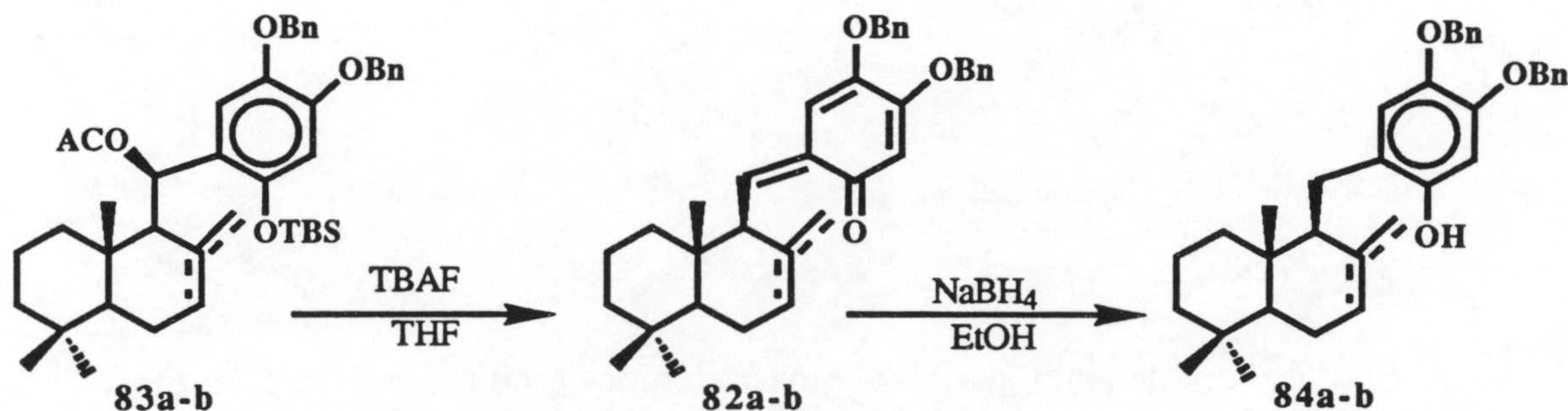


La condensación del acetoxialdehido **4** con la sal de litio derivada de **72**, siguiendo el procedimiento ya descrito, conduce al acetoxialcohol **81** (91%), que se deshidrata con SOCl_2 en piridina, dando la mezcla de alquenos **82a-b**.



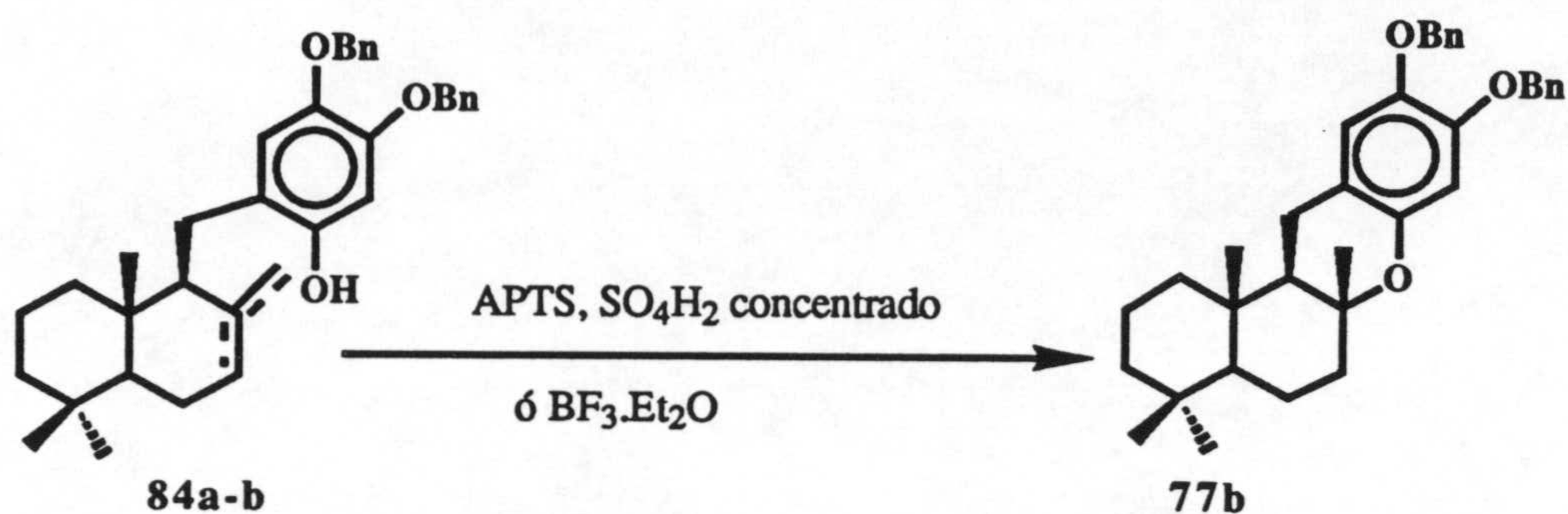
(a) $t\text{-buli}$, Et_2O , -78°C , 50min. (b) **4**, Et_2O , 45min. (c) SOCl_2 , Piridina

El tratamiento de **82a-b** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) rinde un 90% de la mezcla de enonas **83a-b**, que se reducen hasta los fenoles **84a-b**, por tratamiento con NaBH_4 .



Ensayos de ciclación sobre **84a-b**.

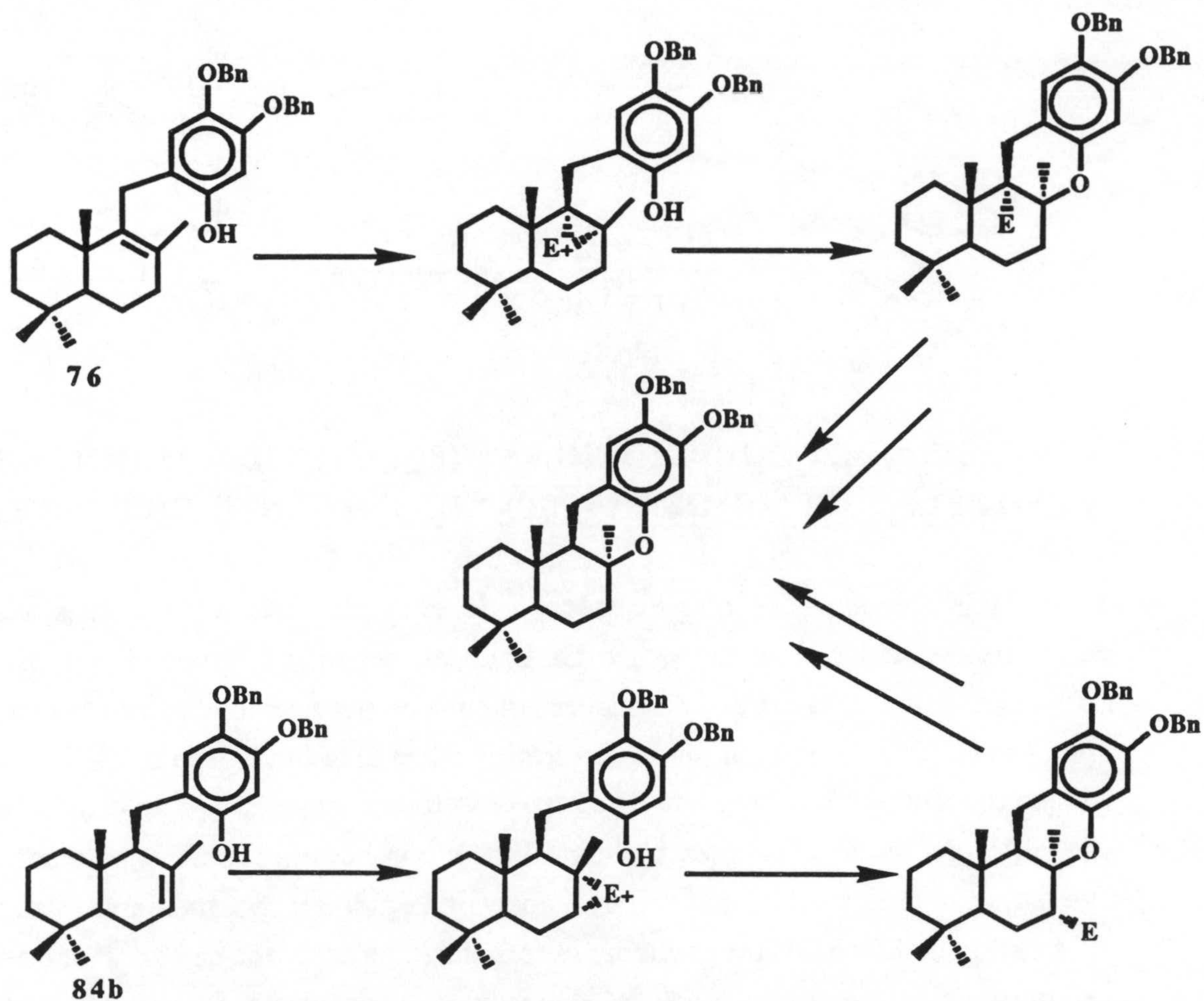
Se han llevado a cabo ensayos de ciclación electrofílica sobre **84a-b**, utilizando ácido *p*-toluensulfónico concentrado y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en condiciones similares a las descritas en el apartado anterior. En todos los casos se obtiene con elevado rendimiento el epímero **77b**, prácticamente puro.



SINTESIS DE PUUPEHENONA (80a). UTILIZACION DE N-FENILSELENOFTALIMIDA (NPSP) COMO AGENTE CICLANTE.

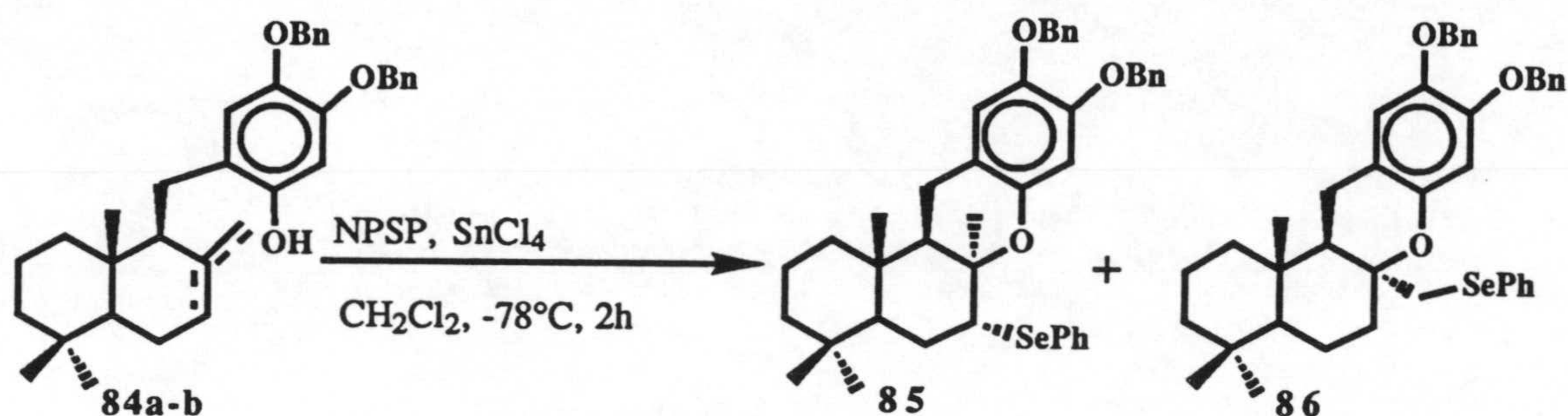
Habida cuenta de que el proceso de ciclación electrofílica presenta baja estereoselectividad o en todo caso contraria a nuestros objetivos sintéticos, se ha planteado una alternativa que permite esperar una estereoselectividad más favorable. El proceso implica la adición de un electrófilo sobre el doble enlace de 76 o 84b, que debe proceder con un alto grado de estereoselectividad por la cara α de la molécula, de acuerdo con los antecedentes bibliográficos y con nuestra propia experiencia, para generar un intermedio cíclico, cuya apertura regioselectiva mediante ataque del hidroxilo fenólico ha de proporcionar la configuración adecuada en C-8. Finalmente, la eliminación del electrófilo conducirá al precursor de puupehenona (esquema 31).

Esquema 31



Entre los reactivos electrofílicos que se han utilizado con propósitos similares merecen destacarse los derivados de selenio, que además exhiben una gran potencialidad sintética, gracias a la posibilidad que presenta el Se de someterse a una posterior eliminación oxidativa o reductora. Se han utilizado como fuente de PhSe^+ : PhSeCl o PhSeBr ,¹²⁸ PhSeCN ¹²⁹ y más recientemente *N*-fenilselenoftalimida (NPSP).¹³⁰ Se ha optado por este último reactivo, a la vista de los excelentes resultados que se describen en la literatura.

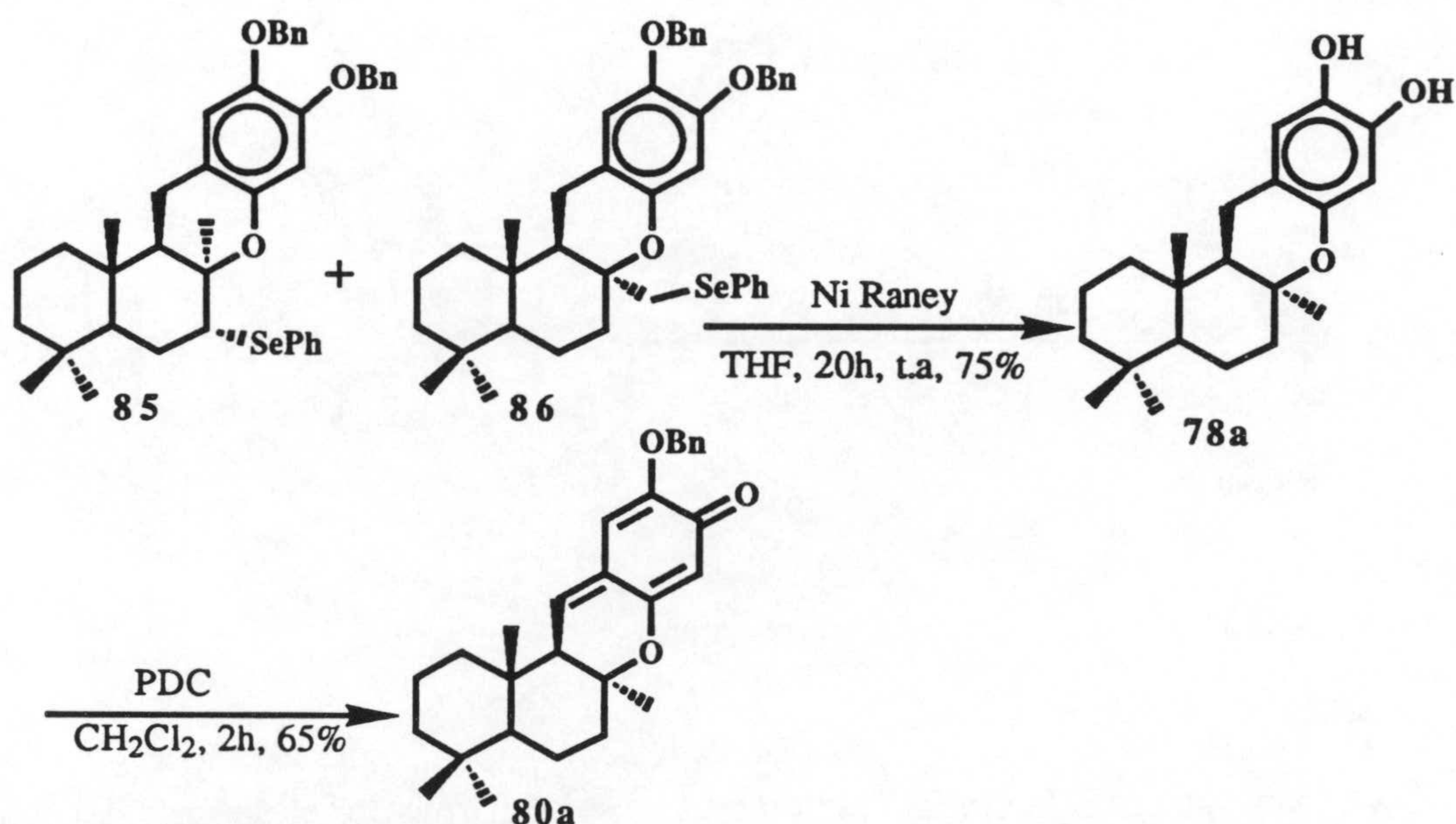
Cuando se trata **76** con NPSP en presencia de SnCl₄ se recupera inalterado el producto de partida. El tratamiento de una disolución de **84b**, ligeramente impurificado por el regioisómero **84a**, en CH₂Cl₂ con NPSP y SnCl₄ a -78°C, bajo atmósfera de argón, proporciona la mezcla (75%) de *N*-fenilselenilderivados **85** y **86**.



Una vez más la configuración en C-8 se confirma por el análisis del espectro de RMN-¹H. Los protones del metileno del anillo piránico aparecen como un doble doblete ($J = 17.5$ y $.5$ Hz) y undoblete ($J = 17.5$ Hz) a 2.77 y 2.60 ppm para **85**, y a 2.75 y 2.60 ppm para **86**. El protón geminal a Se origina un multiplete a δ 2.23, en el caso de **85**, y a δ para **86**. El espectro de RMN-¹³C muestra el $\underline{\text{C}}\text{H-Se}$ a 46.9 ppm y el $\text{CH}_2\text{-Se}$ a 36.5 ppm.

La reacción transcurre con completa estereoselectividad y regioselectividad. La entrada del electrófilo PhSe⁺ por la cara α exclusivamente pone de manifiesto el considerable impedimento que ejerce el Me-C₁₀ y el anillo fenólico al ataque por la cara superior. La regioselectividad observada, ataque en el carbono más impedido, se ve favorecida por la formación del anillo piránico.

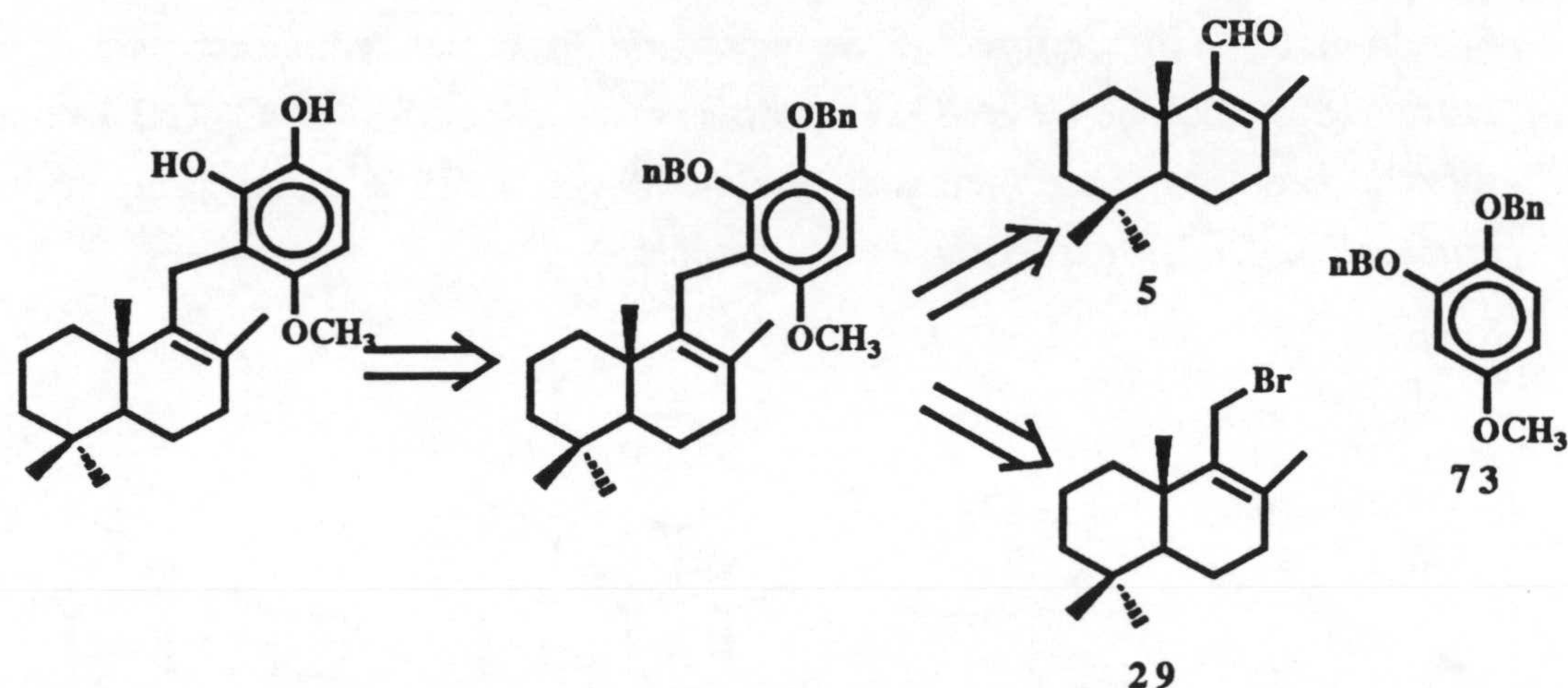
El tratamiento de la mezcla de **85** y **86** con Ni Raney en THF durante 20 h rinde un 75% de puupehenol (**78a**). Mediante oxidación con PDC en CHCl₃ se obtuvo un 75% de puupehenona (**80a**).



SINTESIS DE WIEDENDIOL-A (**92**).

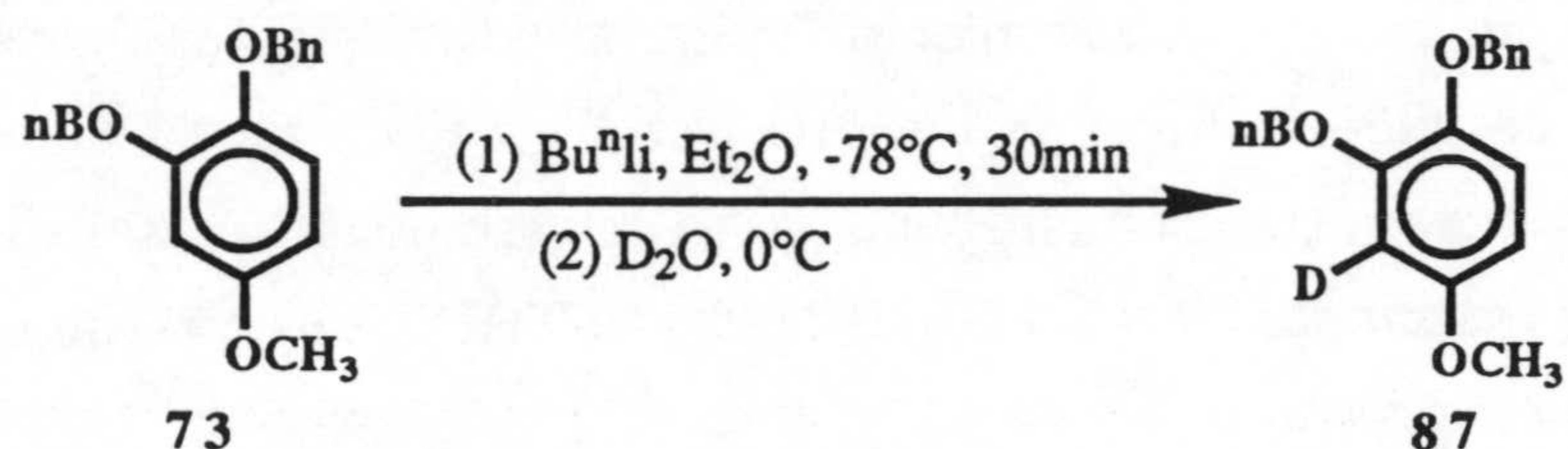
Una vez preparado el correspondiente sintón aromático **73**, la preparación de Wiedendiol-A **90** se presenta bastante asequible. Se han desarrollado las secuencias sintéticas que confluyen en **89**, precursor de Wiedendiol-A, en las que se utilizan como sintones drimánicos el aldehído α,β -insaturado **5** y el bromuro alílico **29** (Esquema 32).

Esquema 32



Antes de proceder a la condensación del sintón aromático con el correspondiente sintón drimánico se realizó un ensayo de deuteración del arillitio derivado, con objeto de comprobar si el comportamiento químico de **73** frente al Bu^nLi es similar al del metilendioxiderivado análogo **33**.

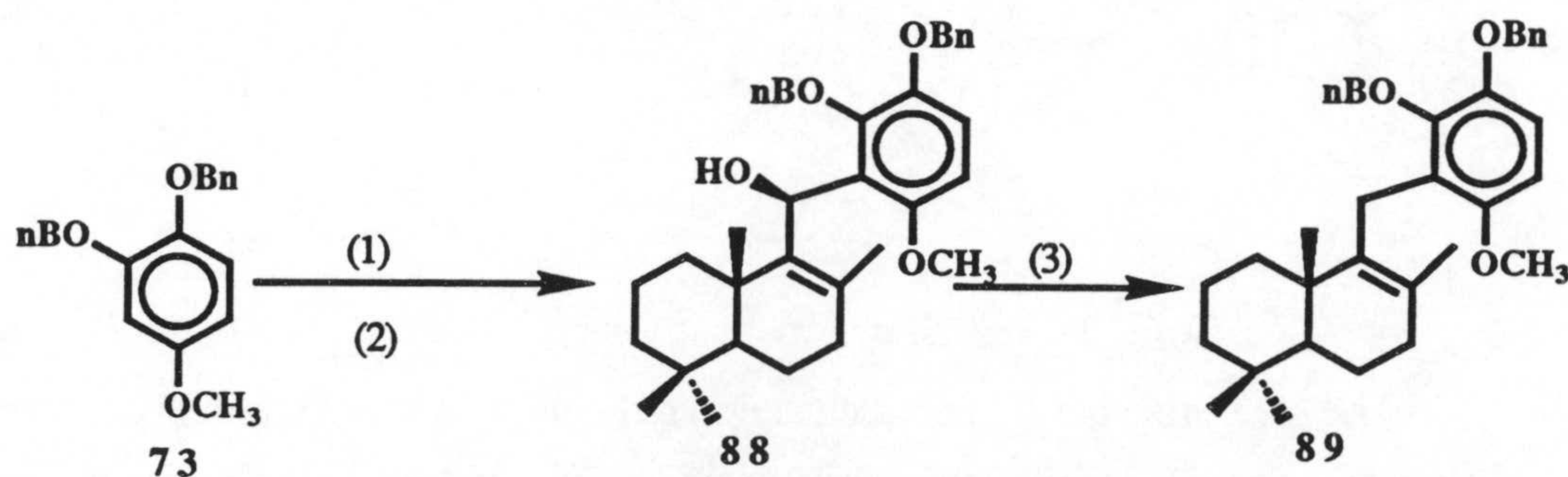
Cuando se trata una disolución de **73** en éter etílico con otra de Bu^nLi en hexano a -78°C y a continuación con D_2O se obtiene cuantitativamente el 3-deuteroderivado **87**. El espectro de RMN- ^1H de esta sustancia muestra dos dobletes ($J=8.8\text{ Hz}$) a δ 6.91 y 6.43 ppm, de los protones del anillo deuterado.



1ª ruta hacia Wiedendiol-A (**92**).

La condensación del aldehído **5** con la sal de litio derivada de **73**, en disolución de éter etílico-TMEDA, siguiendo el procedimiento usual, proporciona el alcohol alílico

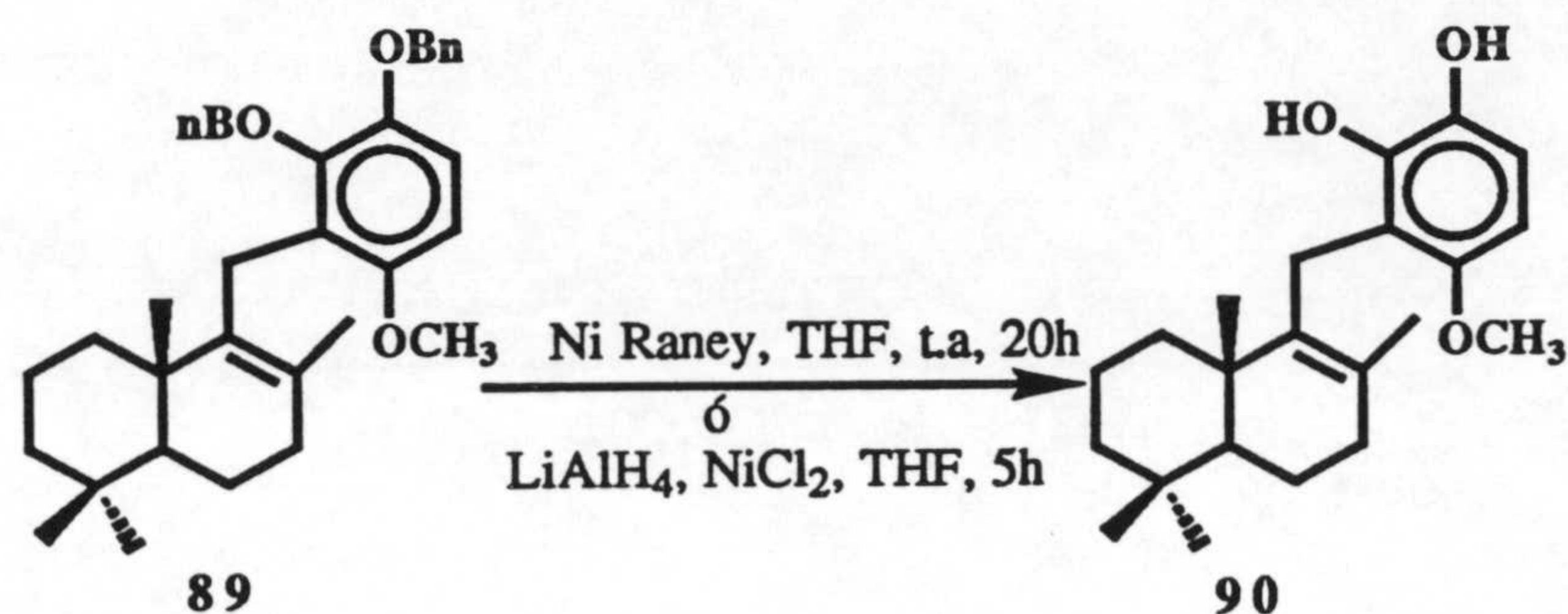
88 con un 65 % de rendimiento. Se ensayaron diferentes reductores para llevar a cabo la transformación de **88** en **89**. Cuando se emplea $\text{Et}_3\text{SiH}-\text{CF}_3\text{COOH}$ se obtiene una mezcla compleja de productos. Se obtiene **89** con un 75 % de rendimiento, cuando se emplea $\text{ZnI}_2/\text{NaBH}_3\text{CN}$ como agente reductor.



(1) Bu^nLi , Et_2O , TMEDA, -78°C . (2) 5, 0°C , 1h. (3) ZnI_2 , NaBH_3CN , CH_2Cl_2

La última etapa en la síntesis de Wiedendiol-A (**92**) implica la ruptura de la agrupación benciléter en **89**. Con este fin se han ensayado diversos procedimientos.

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado anterior para la síntesis de puupehenona, se logró la transformación de **89** en Wiedendiol-A (**92**), mediante tratamiento con Ni Raney en THF. Otro método ensayado con éxito consiste en hacer reaccionar **89** con $\text{LiAlH}_4/\text{NiCl}_2$ en THF; de este modo se obtiene **92** con un 85 % de rendimiento.



Las propiedades espectroscópicas de 92 coinciden con las descritas en la bibliografía.⁹³

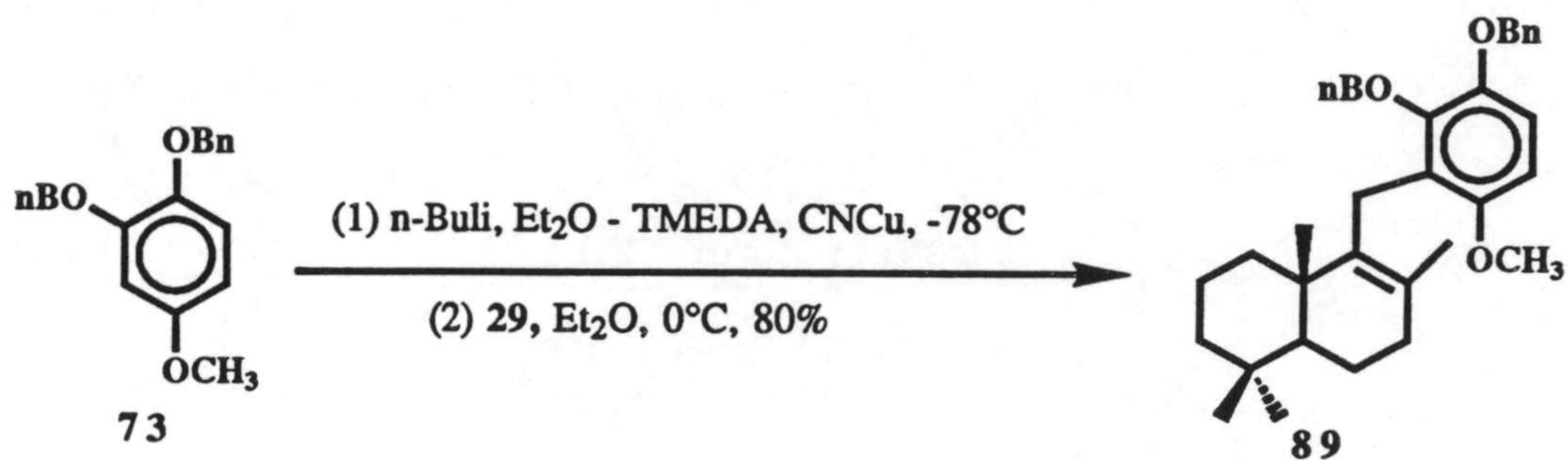
2ª ruta hacia Wiedendiol-A (90).

De acuerdo con el planteamiento retrosintético recogido en el esquema 32, se ha llevado a cabo la preparación de 89 en un único paso a partir del bromuro alílico 29 y el sintón aromático 73.

Aun cuando, como se indicó con anterioridad, 29 presenta una gran tendencia a experimentar eliminación, cuando el nucleófilo es la sal de litio derivada de 33 se obtiene con un rendimiento aceptable el producto de condensación 37. Se ha descrito que este tipo de reacciones transcurren de un modo más favorable en presencia de CNCu, a través del correspondiente arilcobre derivado.¹⁰²

El tratamiento de la sal de litio derivada de 73, generada del modo usual, con 29 en disolución de éter etílico-TMEDA 6:1, y en presencia de CNCu rinde un 80 % del producto de condensación 89

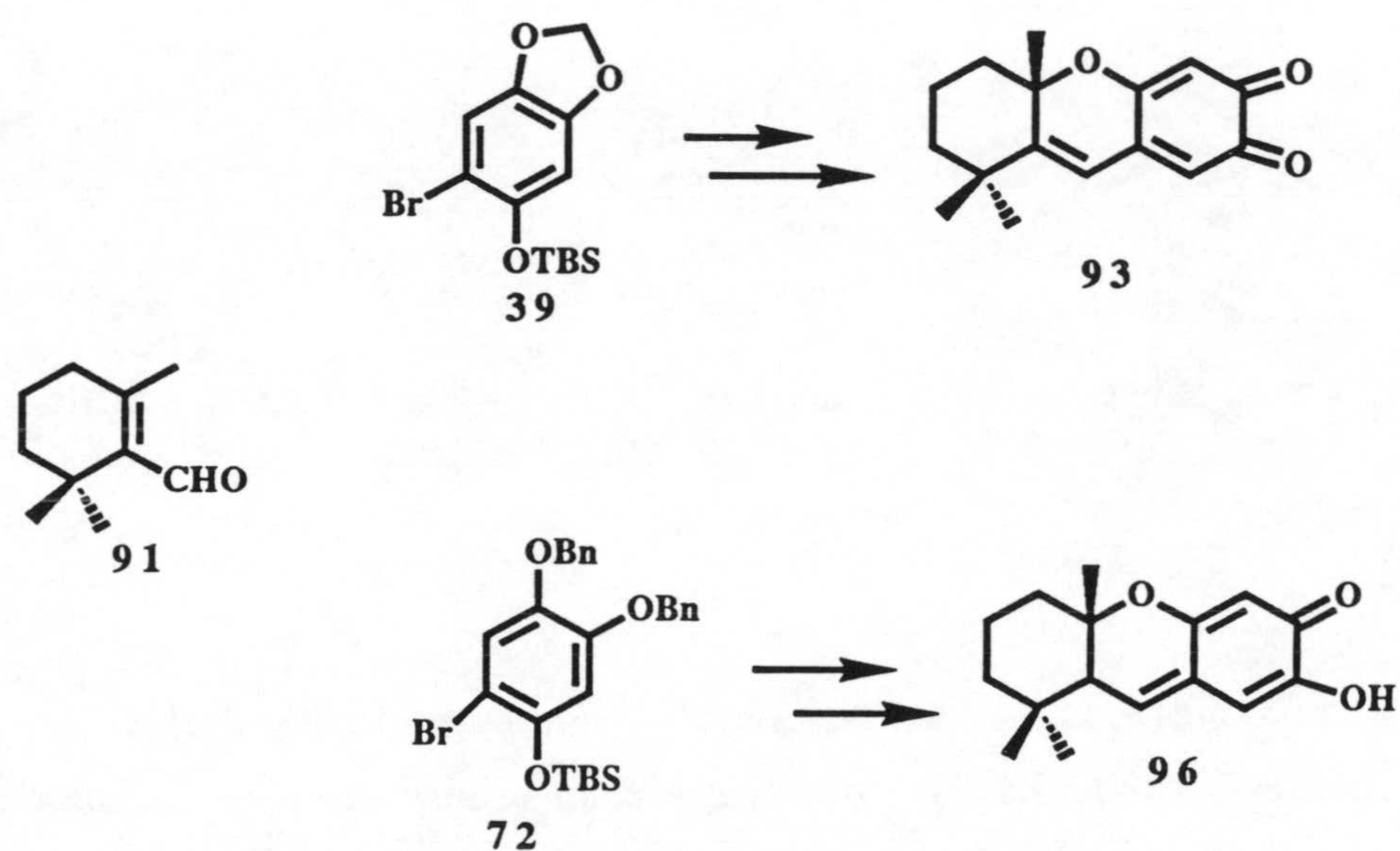
PARTE TEÓRICA



PARTE IV

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS MONOTERPÉNICOS DE PUUPEHENONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

En esta parte de la Memoria se describe la preparación, a partir de β -ciclocitral **91** y las sales de litio derivadas de **39** y **72**, de meromonoterpenos relacionados estructuralmente con puupehenona **80a** y derivados, como **93**.

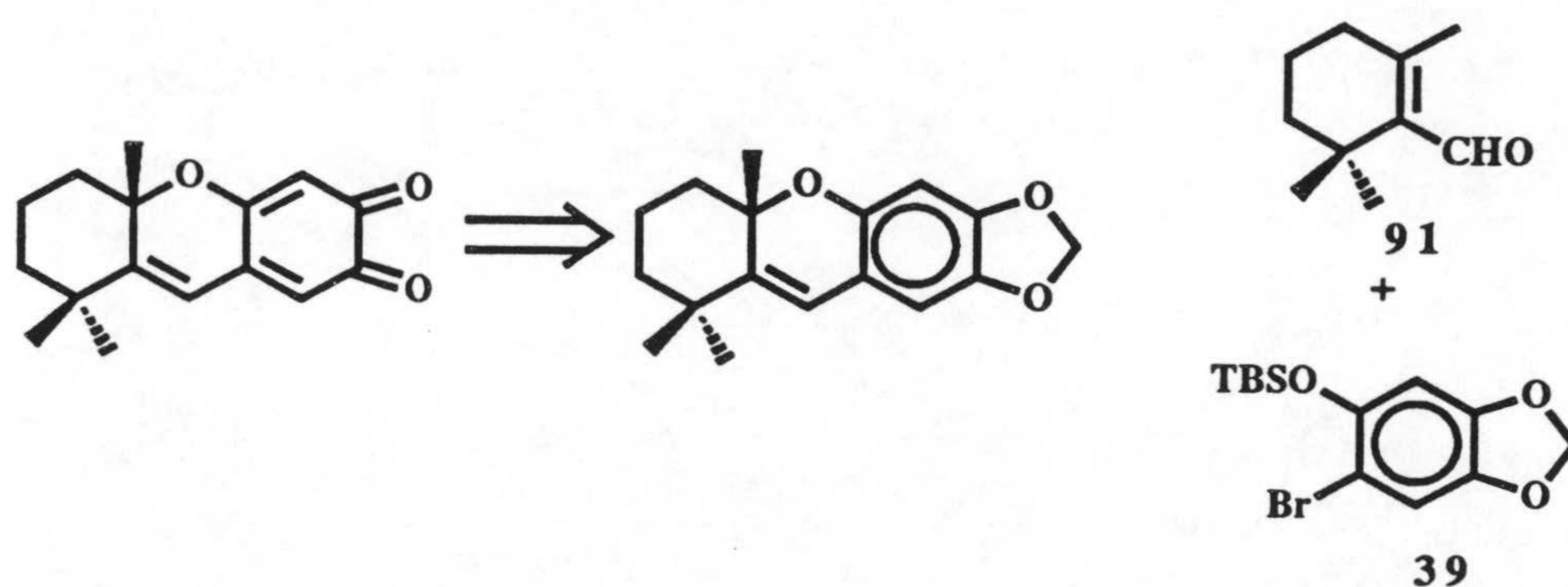


SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE PUUPEHENONA. UTILIZACIÓN DE SESAMOL COMO SINTÓN AROMÁTICO.

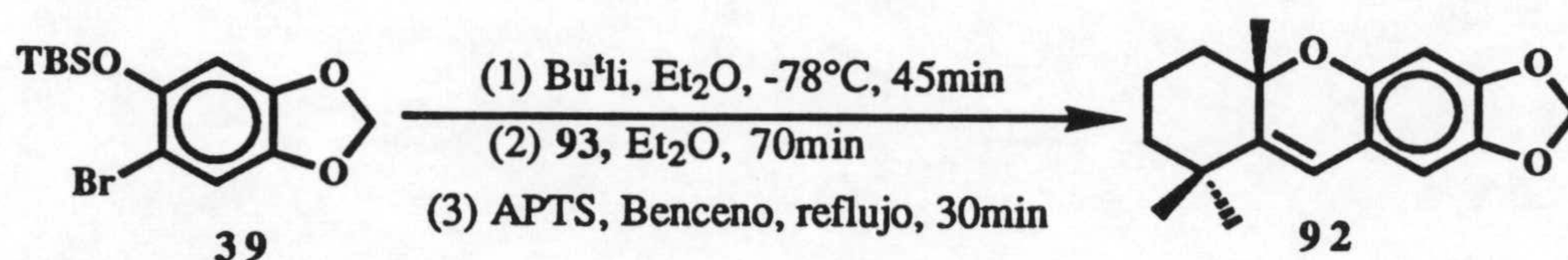
Con objeto de completar el estudio de la relación estructura-actividad para estos metabolitos mixtos, se ha planteado la preparación de meromonoterpenos, relacionados estructuralmente con puupehenona y puupehediona.

Además de dar luz sobre esta relación entre la actividad biológica que exhiben los compuestos y su estructura, este estudio puede permitir la preparación de compuestos activos mediante secuencias sintéticas mucho más sencillas, a partir de precursores muy baratos.

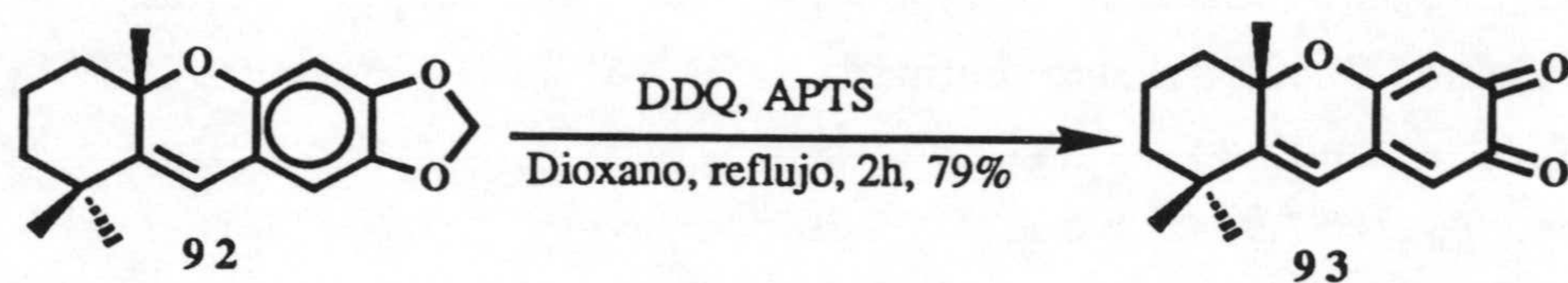
Siguiendo una metodología similar a la desarrollada a lo largo de este trabajo, se ha planteado la síntesis del análogo de la puupehediona a partir de β -ciclocitral **91** y la sal de litio derivada del bromuro **39**.



La condensación de β -ciclocitral¹³¹ con la sal de litio derivada de **39**, realizada mediante el procedimiento usual, rinde un crudo, que tras calentar con ácido p-toluensulfónico en benceno proporciona **94**. El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra, como más significativo, tres singletes a δ 6.48, 6.39 y 6.14 ppm, debidos a los protones aromáticos y al olefínico



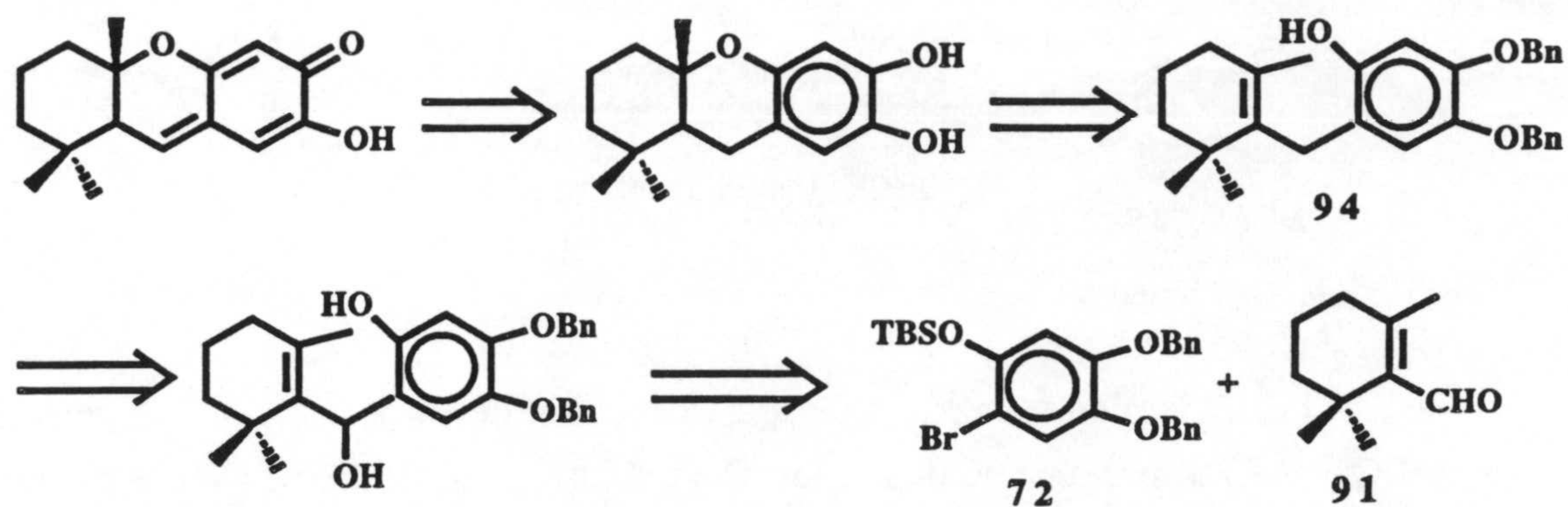
El calentamiento a reflujo de una disolución de **94** en dioxano, en presencia de DDQ y APTS, produce su desprotección oxidativa, rindiendo **95** (79 %), análogo de puupehediona. El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra singletes de protones olefínicos a δ 6.39, 6.14 y 5.96 ppm. En el espectro de RMN-¹³C aparecen señales de carbonilo a 179.5 y 181.1 ppm.



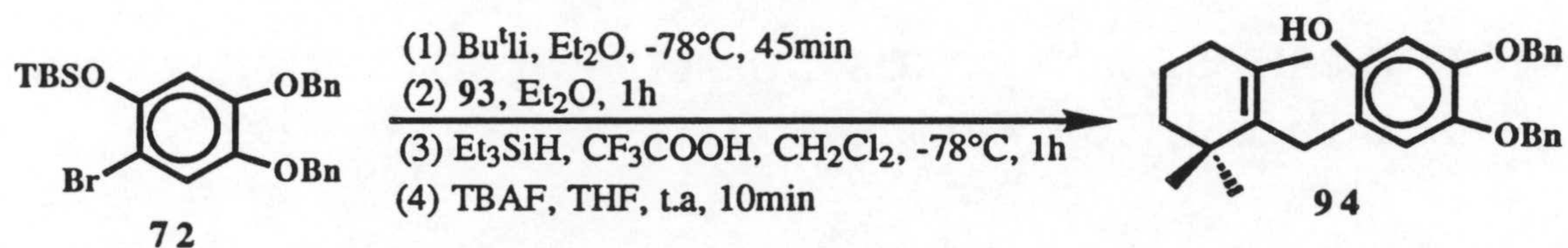
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE PUUPEHENONA. UTILIZACIÓN DE 72 COMO SINTÓN AROMÁTICO.

Análogamente a la secuencia sintética desarrollada para puupehenona a partir de sintones drimánicos, se ha planteado la síntesis del correspondiente análogo monoterpénico, partiendo de β -ciclocitral **91** y del sintón aromático **72** (Esquema 34).

Esquema 34

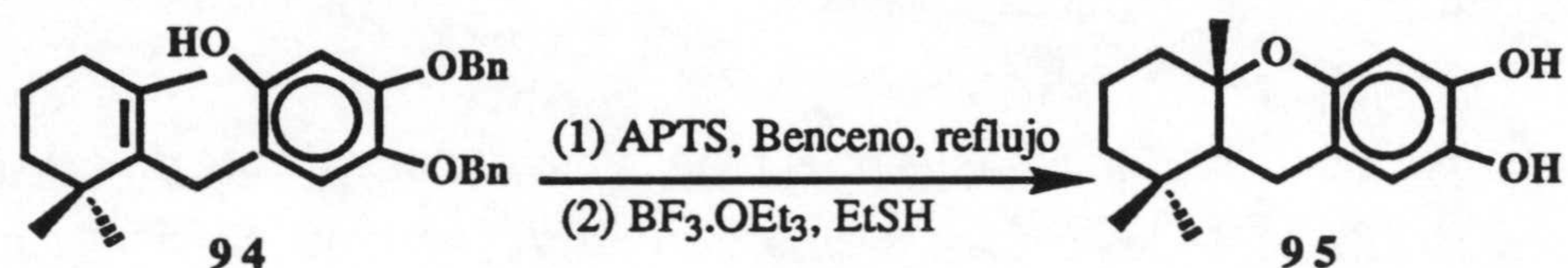


La preparación de **94** a partir de β -ciclocitral se realizó mediante una secuencia de tres etapas, sin purificación del crudo obtenido en cada una. El crudo resultante de la condensación de **91** con la sal de litio de **72**, se trató con Et_3SiH y CF_3COOH , en CH_2Cl_2 , para reducir el correspondiente hidroxilo bencílico. El tratamiento del nuevo crudo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF rinde **94** (77 %). El metileno alílico y bencílico origina en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ un sistema AB con sendos dobletes ($J=17.9$ Hz) a δ 3.25 y 3.19 ppm.

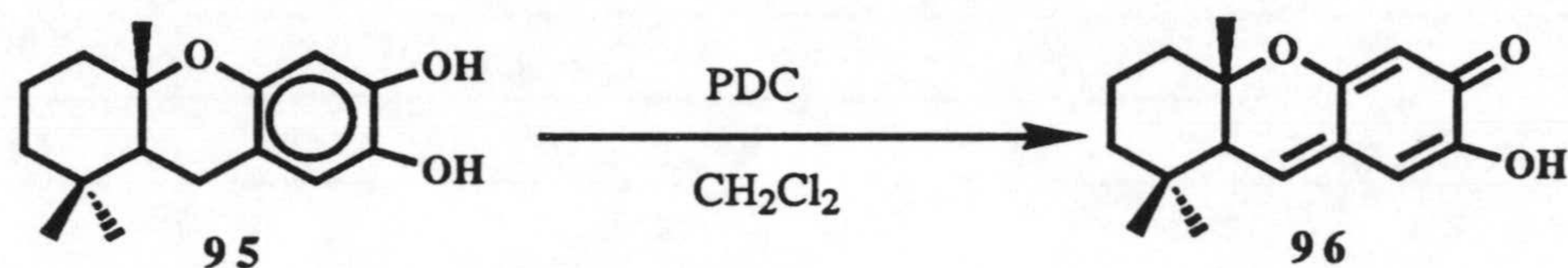


El calentamiento a reflujo de una disolución bencénica de **94** con APTS proporciona un crudo que, sin purificar, se somete a reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y EtSH , aislándose, tras cromatografiar, **95**, análogo de puupehenol. En el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de **95** aparece el metilo oxigenado como un singlete a δ 1.13; los protones del

metileno bencílico dan lugar a un sistema AB, con sendos dobletes ($J=17.3$ Hz) a δ 2.87 y 2.61 ppm.



El análogo de pupehenona **96** se obtuvo con un 55 % de rendimiento mediante oxidación de **95** con PDC en CH_2Cl_2 . El espectro de RMN- ^1H de esta sustancia presenta señales de protones olefínicos a δ 6.74 (d, $J=6.7$ Hz), 6.21 (s) y 6.14 ppm (d, $J=6.7$ Hz).

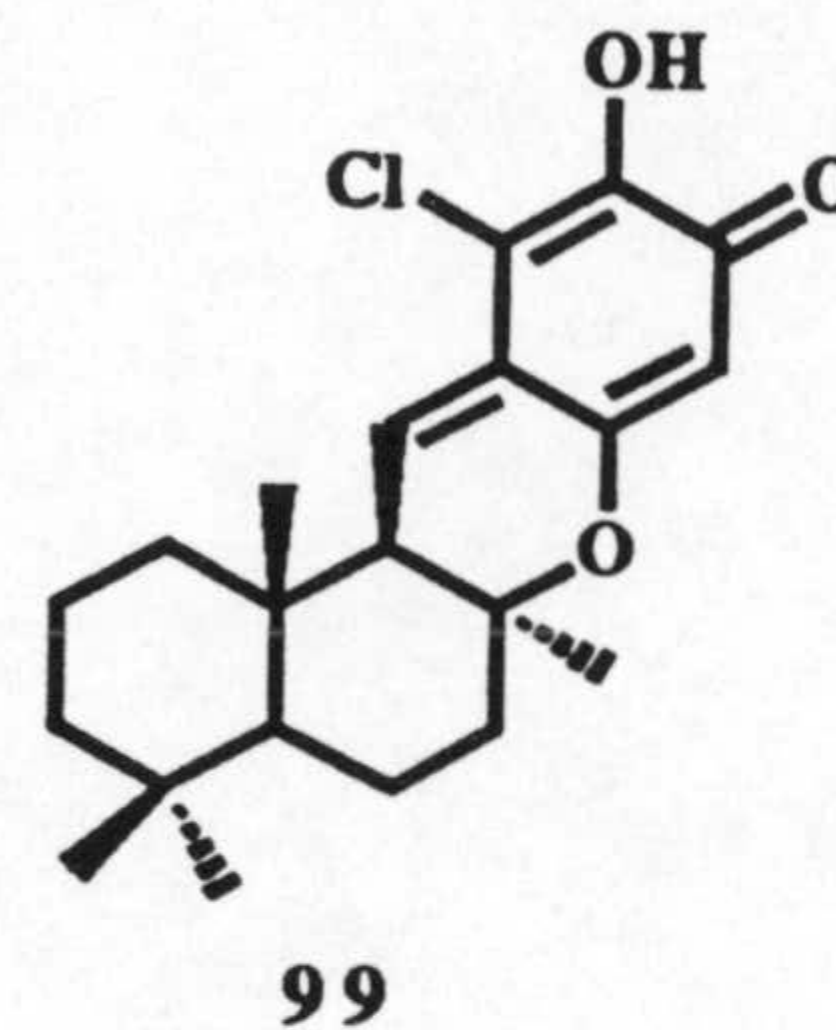
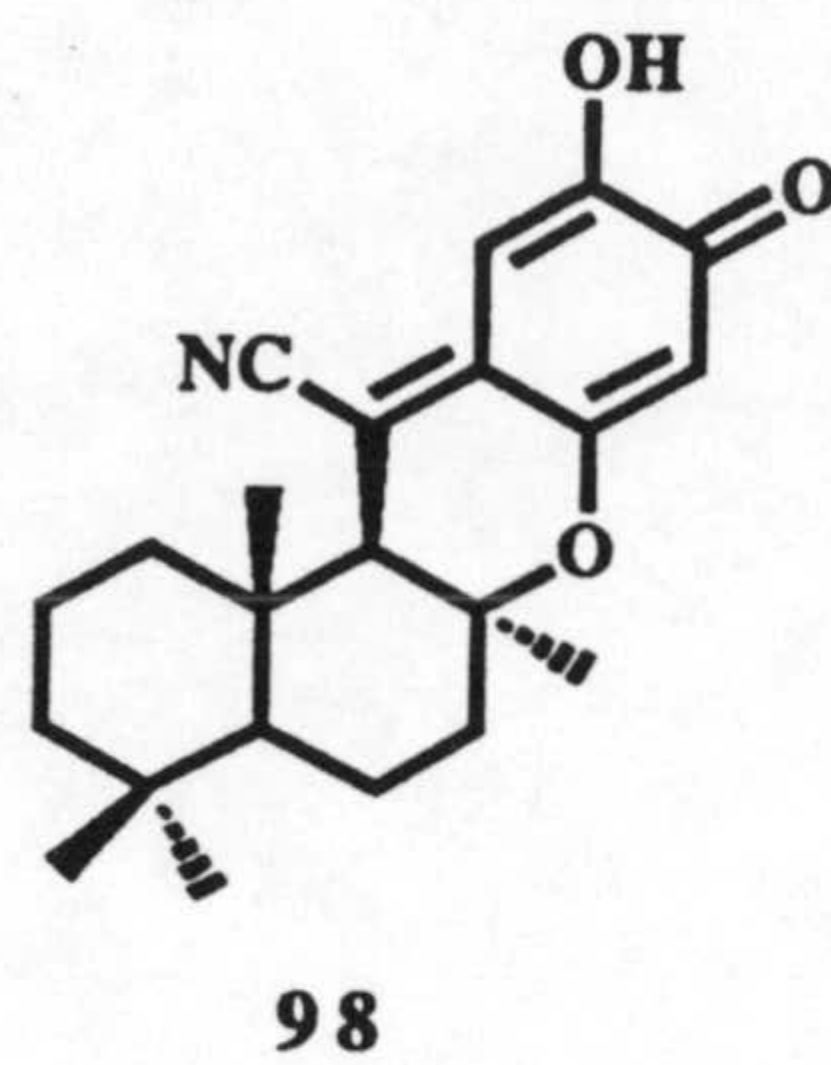
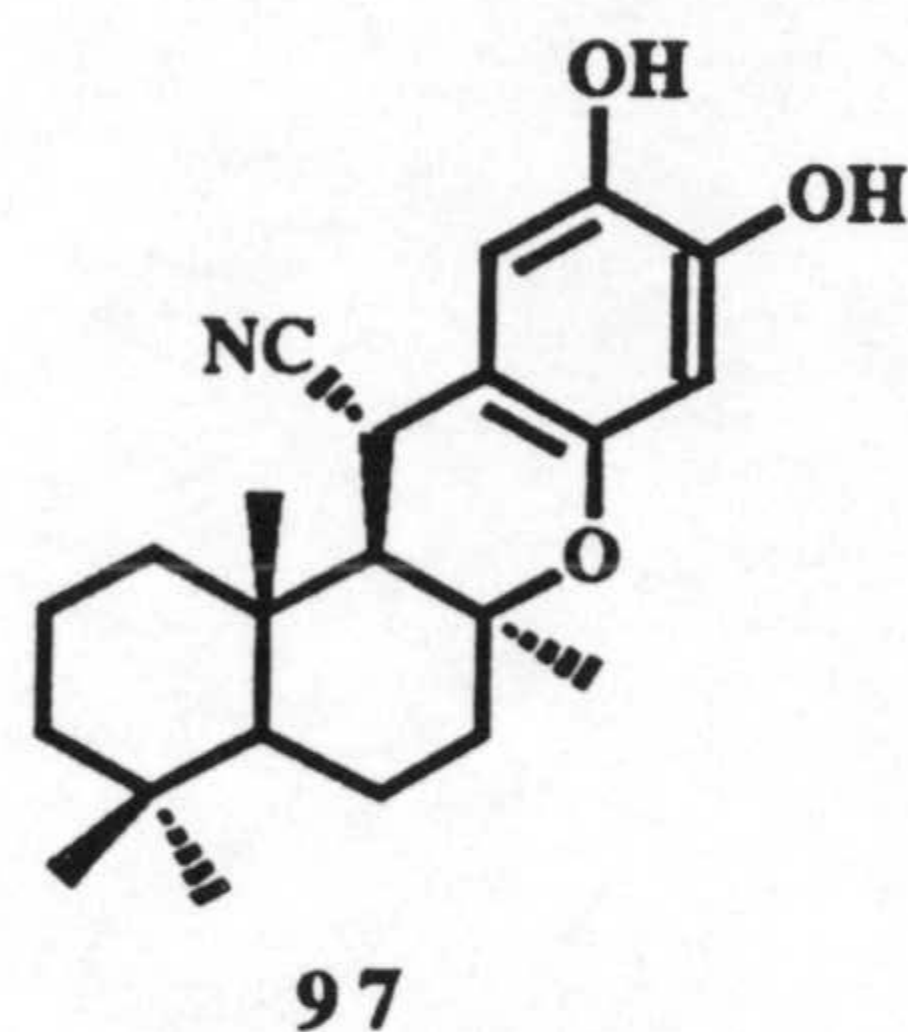


PARTE V

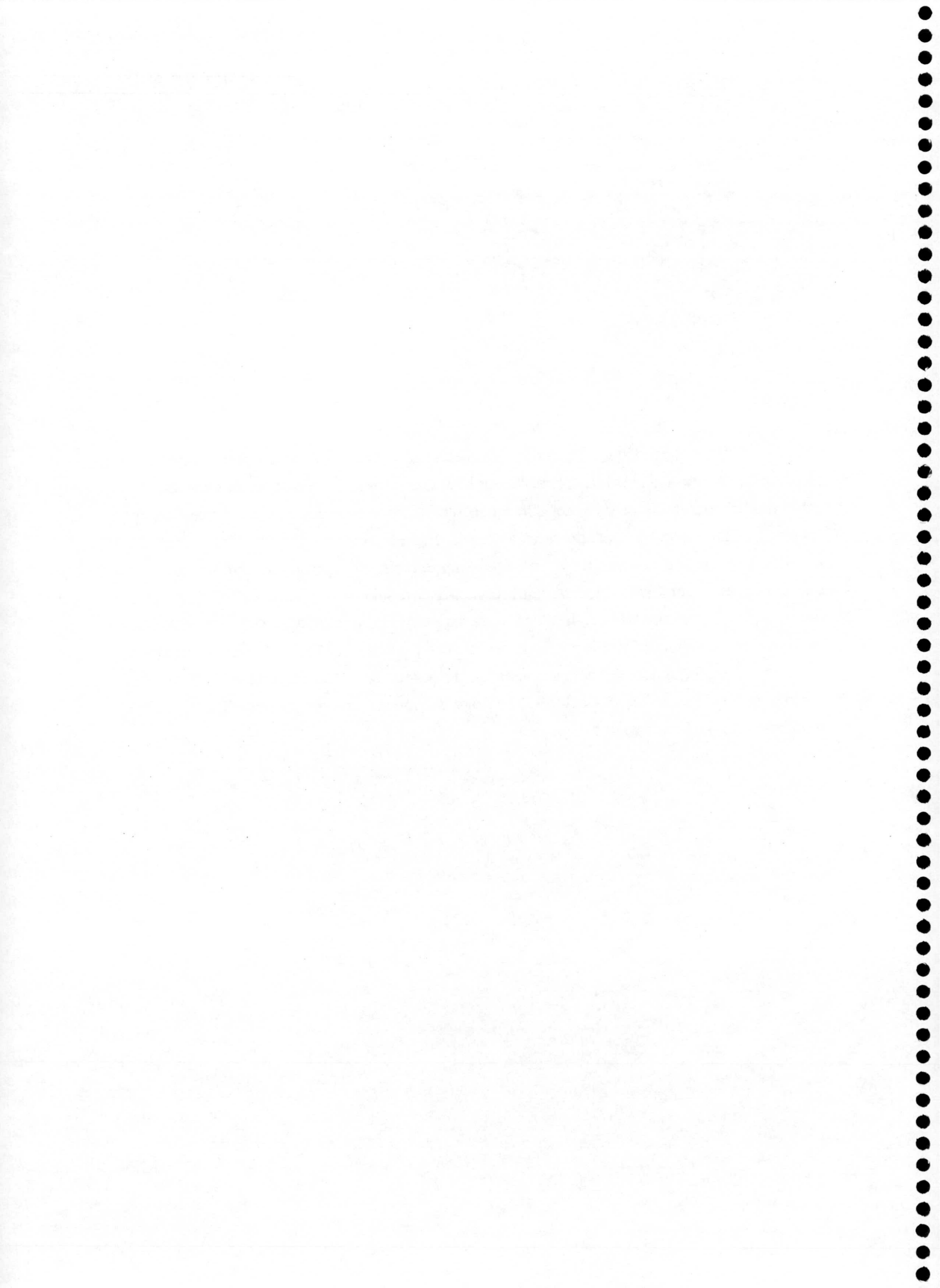
ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se han realizado ensayos de actividad antitumoral de algunos de los compuestos más representativos de los descritos en los anteriores apartados. En la siguiente tabla se recogen los valores IC₅₀ (µg/ml) frente a cuatro líneas celulares: P-388 (linfoma de ratón), A-549 (carcinoma de pulmón humano), HT-29 (carcinoma de colon humano) y MEL-28 (melanoma humano). También se recogen los valores descritos en la literatura¹⁰⁰ para algunos productos naturales, como 15-cianopuupehenol (97), puupehenona (80a), 15-cianopuupehenona (98), 21-cloropuupehenona (99) y puupehediona (65a).

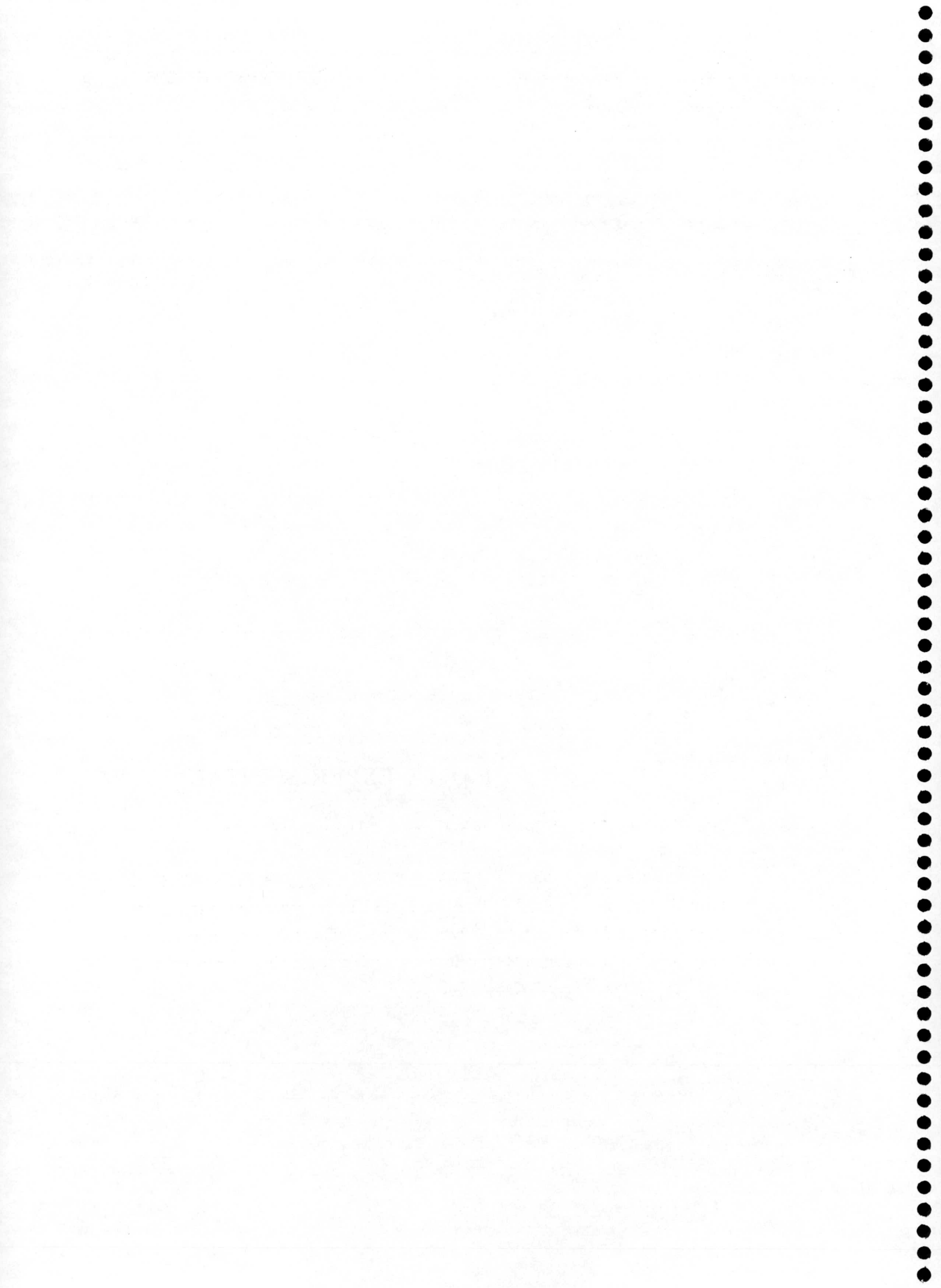
compuesto	IC ₅₀ (µg/ml)			
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
52	5	5	5	5
59	>10	>10	>10	>10
48	1	1	1	1
51	2.5	2.5	2.5	2.5
55a-b	1	2.5	2.5	2.5
55b	1	1	1	1
47a	5	5	5	5
49b	5	5	5	5
65b	1	1	1	1
92	2.5	2.5	2.5	5
95	0.5	1	1	1
97	2	2	2	-
80a	0.25	0.5	0.5	-
98	5	5	1-2.5	-
99	0.2	0.5	0.5	-
65a	1	1-2	1-2	-



Del análisis de los datos anteriores se pueden extraer algunas conclusiones de la relación estructura-actividad. La primera, por lo demás previsible, es que los compuestos que presentan los oxígenos de tipo éter son menos activos que aquellos que los poseen de tipo fenólico, más hidrófilos. Cuando éstos se encuentran en un grado de oxidación superior la actividad resultante no cambia de un modo apreciable, aunque en determinados casos aumenta ligeramente. Una importante observación es que la configuración en C-8 no afecta de un modo importante a la actividad biológica, así puupehediona (65a) y 8-epipuupehediona (65b) poseen actividades similares. También merece destacarse el hecho de que la naturaleza del fragmento terpenico del meroterpenoide no parece ser determinante en la actividad biológica del compuesto, de hecho 95, análogo monoterpénico de puupehediona (65a) se muestra tanto o más activo que ésta.



PARTE EXPERIMENTAL



4.1. TECNICAS GENERALES.-

Instrumentación.

Puntos de fusión.

Determinados en un microscopio de platina caliente REICHERT, tipo KOFLER o en un aparato BUCHI, tipo TOTTOLI, en un tubo capilar y baño de aceite de silicona. Están sin corregir.

Poderes rotatorios.

Determinados en un polarímetro PERKIN-ELMER, modelo 141, en tubos de 1 dm de longitud y utilizando CHCl_3 como disolvente. La concentración de la disolución se expresa en centigramos/ml.

Espectros de masas.

Realizados en un espectrofotómetro HEWLETT-PACKARD 5988 A, con inyección directa, empleando una energía de ionización de 70 eV, o por ionización química empleando gas metano.(ENIQ) (EMIQ NEGATIVA) , o bien mediante impacto electrónico, empleando, energías de ionización de 70 eV(EMIE)

Espectros de IR.

Realizados en espectrómetros PERKIN-ELMER, modelos 782 y 983 G, en película líquida, disolución de CHCl_3 , pastillas de KBr o suspendiendo la muestra pulverizada en nujol. La posición de las bandas de absorción se expresa en número de ondas (cm^{-1}), indicando solamente aquellas más significativas, sin hacer mención de vibraciones de enlaces alifáticos (C-H y C-C).

Espectros de RMN-¹H.

Realizados en espectrómetros BRUKER AM 300 (300 MHz), utilizando TMS como referencia interna y CDCl₃ (con grado de deuteración del 99.0%) como disolvente. Los desplazamientos químicos (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Para expresar la multiplicidad de las señales se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dddd (doble doble doble doblete), dt (doble triplete), dq (doble cuadruplete) y m (multiplete), empleando la letra a para indicar que la señal es ancha. Los multipletes se definen como un intervalo de valores de δ .

Espectros de RMN-¹³C.

Realizados en espectrómetros BRUKER AM 300 (75 MHz), utilizando TMS como referencia interna y CDCl₃ (con grado de deuteración del 99.0%) como disolvente. El grado de sustitución de los carbonos se establece con la ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Cromatografía.

Disolventes.

Se emplean como eluyentes hexano (H), éter metil terbutílico (E) y mezclas de éstos en diferentes proporciones. El tratamiento de los disolventes para cromatografía y uso general, se lleva a cabo según se indica en bibliografía [215].

Cromatografía en columna convencional.

Se utilizó sílicagel MERCK 60 con un diámetro de partícula de 0.063-0.200 mm (70-230 mallas ASTM), empleando de 40 a 100 g de sílicagel por gramo de muestra. La columna se empaqueta con una papilla de sílicagel en hexano (eluyente inicial); la muestra se introduce disuelta en este mismo eluyente o bien adsorbida sobre una cantidad doble de sílicagel. La elución se realiza, normalmente, en gradiente de polaridad creciente, siguiendo el curso de la separación por cromatografía en capa fina (CCF) y pesada de las distintas fracciones.

La cromatografía sobre sílicagel impregnada de AgNO_3 se ejecuta de la manera análoga, haciendo un seguimiento de la misma basado en el peso de las fracciones y en la espectroscopía de RMN- ^1H . La proporción máxima de AgNO_3 empleada es del 20% en peso. La preparación de este soporte consiste en llevar a casi sequedad (en rotavapor) la suspensión de sílicagel y AgNO_3 en agua; a continuación se activa la papilla obtenida durante 12 h a 120°C . Los disolventes usados en este tipo de cromatografía deben estar especialmente libres de agua.

Cromatografía en columna a presión (flash)

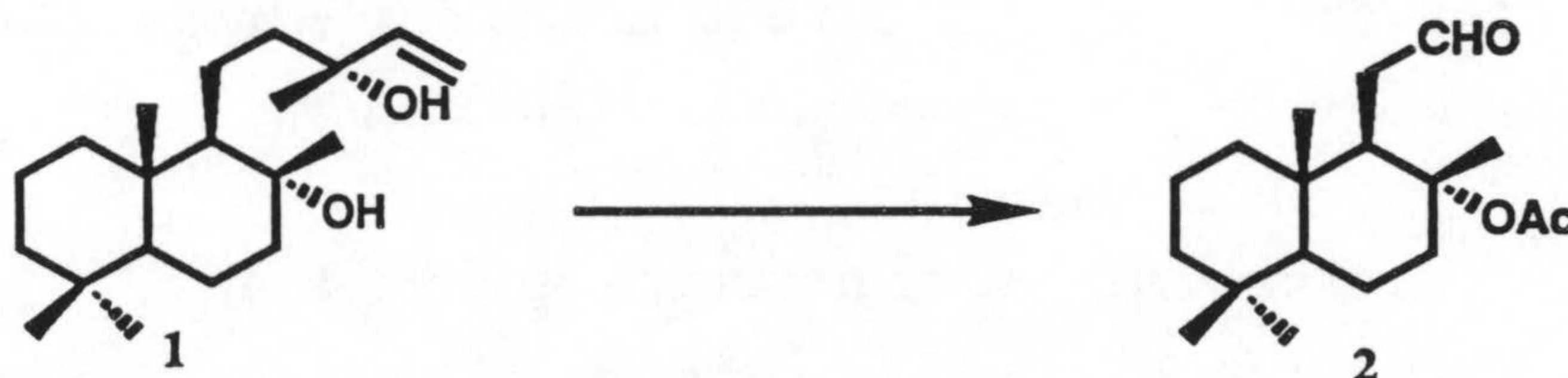
Se utilizó sílicagel MERCK 60, con un tamaño de partícula inferior a 0.063 mm (230 mallas ASTM), empleando proporciones de 10 a 20 g de sílicagel por gramo de muestra y presiones entre 0.3 y 0.6 Kg/cm^2 . El empaquetado de las columnas se lleva a cabo con la ayuda del vacío proporcionado por una trompa de agua y un aparato de barra vibradora (MK 2), no sobrepasándose en ningún caso los 15 cm de altura de capa de sílicagel. A continuación se humedece la sílicagel con hexano, o la mezcla hexano-éter a usar como primer eluyente. Finalmente se introduce la muestra y se opera de forma similar a lo indicado para columnas convencionales.

PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizan capas de silicagel MERCK 60 de 0.25 mm de espesor, activadas durante 2 h a 120°C. La preparación de estas capas se consigue con ayuda de una bancada con nivelador automático, empleando una papilla homogénea de silicagel/agua (1g/2ml). La visualización de las manchas se lleva a cabo pulverizando con una disolución etenólica de ácido fosfomolibdico al 7% y calentando durante unos minutos.

SINTESIS DE WARBURGANAL

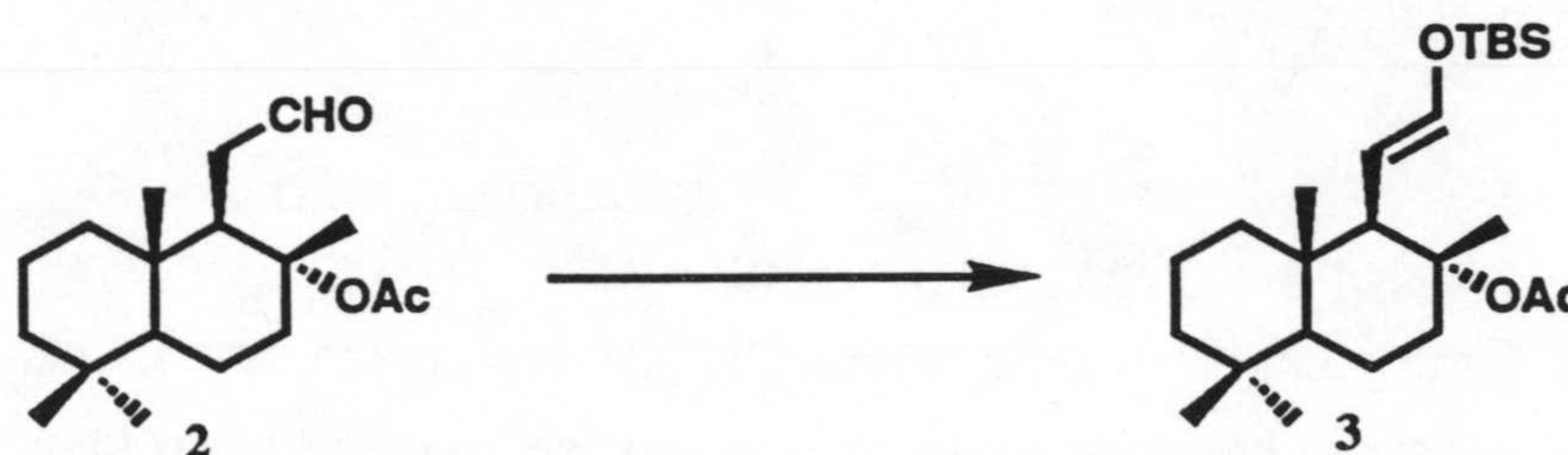
Preparación de 2.



Sobre una disolución de esclareol (1) (4 g, 13 mmoles) en *t*-BuOH (127 ml) y H₂O (14 ml), calentada a 45°C y bajo agitación, se añade una disolución acuosa de OsO₄ 0.2% (1.7 ml, 0.013 mmoles) y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 15 min. A continuación se adiciona NaIO₄ (16.7 g, 78 mmoles) y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante 2h y 30 min. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla y se evapora el disolvente, el residuo obtenido se fracciona entre agua (40 ml) y éter (140 ml), y la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 40 ml), se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 3.45 g del acetoxialdehido **2** (90%).

Preparación del sililenoléter **3**



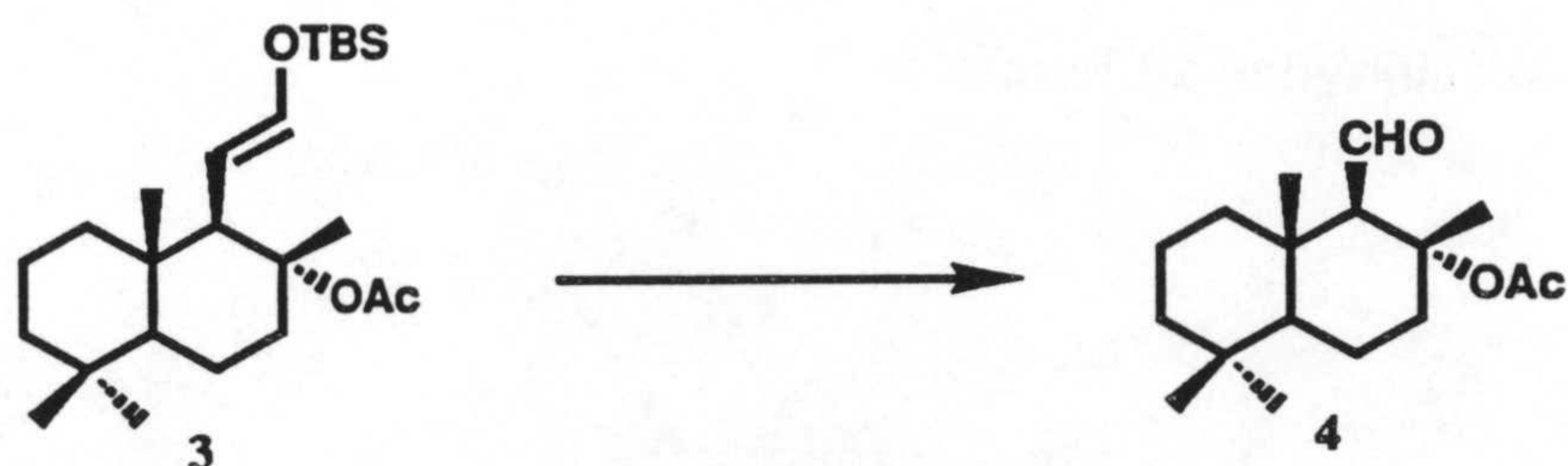
Método A:

Sobre una disolución del acetoxialdehido **2** (2 g, 6.8 mmoles) en THF anhidro (70 ml) se añade 1.028 g (7 mmoles) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl). Se enfría la disolución a -78°C y se le añade 916 mg (21 mmoles) de una suspensión de NaH al 55% en aceite mineral, manteniéndose la agitación 3h más a -78°C, 4h entre -78°C y 0°C, y 6h entre 0°C y 25°C. Se filtra el crudo de reacción sobre gel de sílice y se evapora el disolvente, obteniéndose, después de filtrar sobre gel de sílice, 2.5 g de (**3**) (en la proporción E /Z 6:1).

Método B:

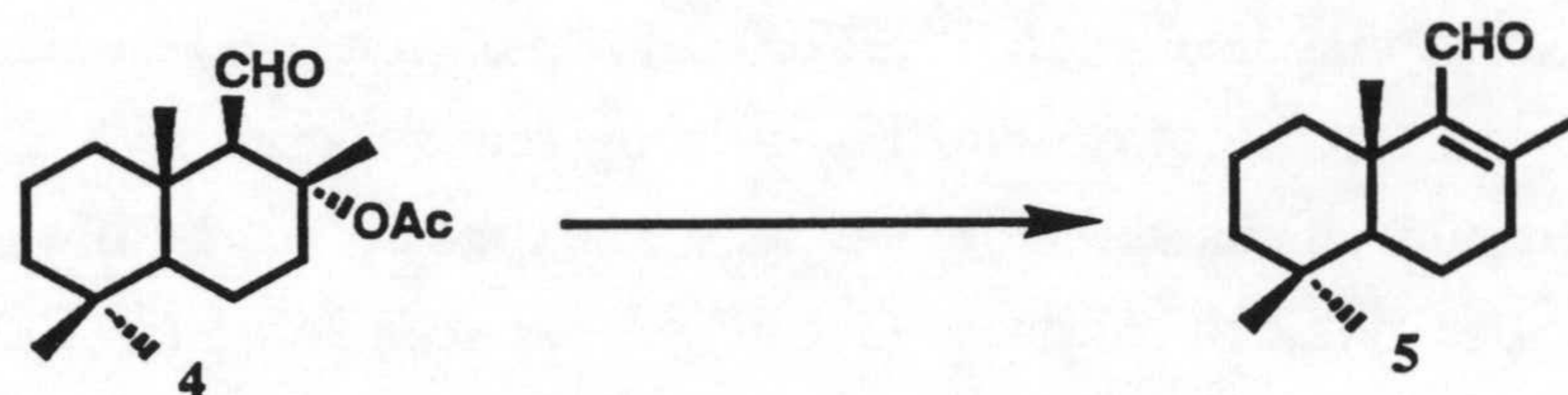
Sobre una disolución del acetoxialdehido **2** (2 g, 6.8 mmoles) en THF anhidro (70 ml) se añaden 1.03 g (7 mmoles) de TBSCl, se enfría a -78°C, y se añaden 2 g (0.0133 mmoles) de una suspensión de KH al 50% en aceite mineral. Después de agitar durante 1h a temperatura ambiente, se procesa del mismo modo que la reacción anterior, obteniéndose 2.5 g (91 %) de la mezcla E/Z de **3**, en la proporción 1:1.

Preparación de **4**.



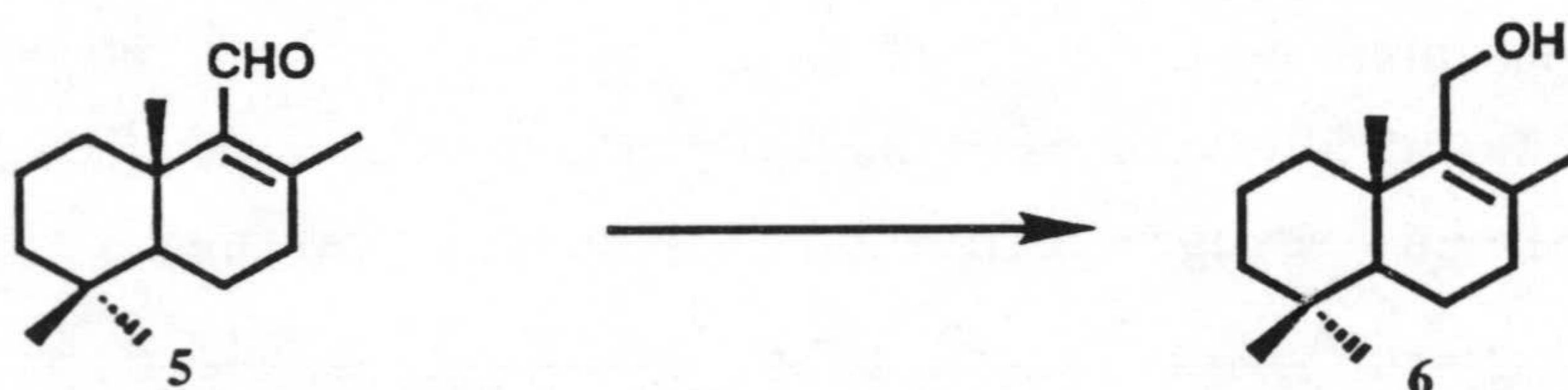
Se hace pasar una corriente de ozono durante 1h a través de una disolución de **3** (1 g, 2.6 mmoles) en CH₂Cl₂-MeOH 3:2 (50 ml), enfriada a -78°C. A continuación se burbujea argon durante un par de minutos, se añade sulfuro de dimetilo (7 ml) y se continúa agitando durante 4h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a vacío y se cromatografía en columna (H-E 9:1), obteniéndose 698 mg de 8 α -acetoxi-drimanal **4** (94%). IR (película) (espectro pg 258) ν_{max} : 2930, 1731, 1720, 1457, 1388, 1367, 1243, 1187, 1130, 1081, 779. cm⁻¹. EMIE, (espectro pg 258) m/z (int. rel.): 265 [M⁺] (3), 251 (3), 237 (55), 219 (33), 191 (34), 177 (7), 155 (8), 139 (9), 109 (22). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz), (espectro 257) δ : 9.92 (1H, d, J=3.1, H-11), 2.45 (1H, dt, J = 9.6, 2.5, H-7eq), 2.41 (1H, d, J=3.1, H-9), 1.89 (3H, s, OAC-C₈), 1.76 (3H, s, Me-12), 1.13 (3H, s, Me-14), 0.93 (dd, J=9.3 y 1.7, H-5), 0.84 (3H, s, Me-13) 0.78 (3H, s, Me-15) ¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz), (espectro pg 257), tabla 1

Preparación de 8-drimenal **5**.



Una disolución del acetoxialdehído **4** (1.5 g, 5.4 mmoles) en colidina (10 ml) se calienta durante 3h a 200°C, bajo atmósfera de argón. Se deja enfriar la mezcla y se diluye con éter (100 ml), lavando a continuación con HCl 2N (3 x 30 ml) y con salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente, rindiendo 1.07 g de *8-drimenal* **5**, impurificado en 10% por el 7-drimenal y su epímero en C-8. IR (película) (espectro **260**) ν_{\max} : 2924, 1724, 1673, 1458, 1374, 1281, 1133, 805, cm^{-1} . EMIQ, (espectro **260**) m/z (int. rel.): 220. $[M^+]$ (55), 205 (34), 191 (100), 163 (34), 147 (73), 135 (73), 123 (81), 121 (96), 109 (82), 107 (59), 95 (98), 91 (69). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg **259**) δ : 10.1 (1H, s, H-11), 2.53 (1H, d, $J = 12.8$, H-7), 2.25 (1H, d, $J=4.0$, H), 2.23 (1H, d, $J=4.5$, H), 2.01 (3H, s, Me-C₈) 1.15 (3H, s, Me-15), 1.08 (dd, $J=12.8$, 2.1, H-5), 0.87 (3H, s, Me-14) 0.83 (3H, s, Me-13) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg **259**), tabla 1

Reducción del 8-drimenal **5**.

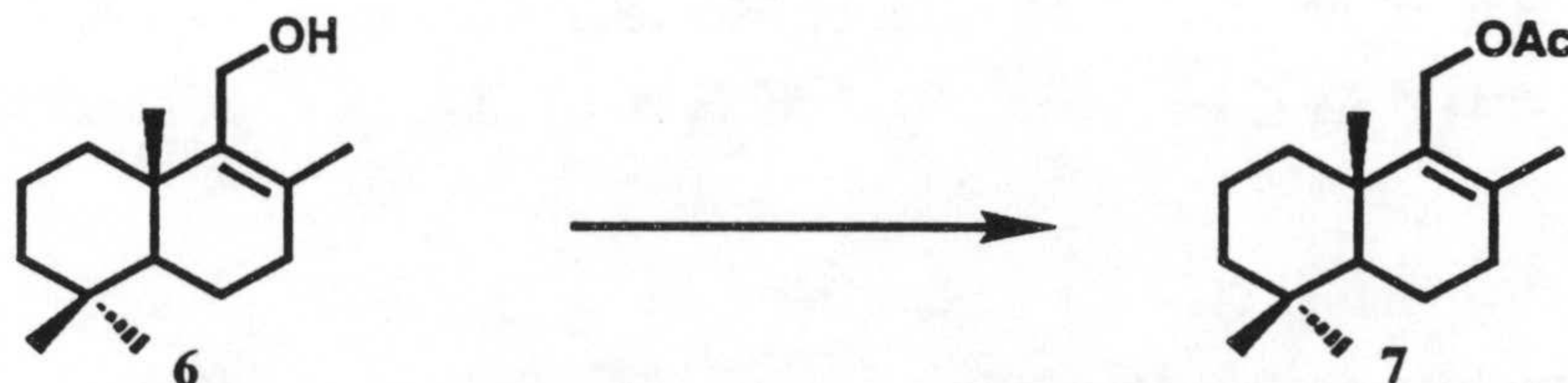


PARTE EXPERIMENTAL

Sobre una disolución de **5** (200 mg, 0.909 mmoles) en etanol (8 ml) se añaden 60 mg (1.6 mmoles) de NaBH₄, y la mezcla se agita a -8°C durante 30 min. A continuación, se añaden 5 ml de agua y se extrae con éter etílico (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 187 mg de **6** (92%).

IR (película) (espectro 262) ν_{\max} : 3805, 1652, 1541, 1490, 1261, 1203, 1016, 998 cm⁻¹. EMIQ, (espectro 262) m/z (int. rel.): 222 [M⁺] (10), 204 (11), 191 (100), 133 (35), 121 (55), 105 (45), 95 (68), 91 (69). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz), (espectro 261) δ : 4.18 (1H, d, J = 11.5, H_A-11), 4.02 (1H, d, J=11.5, H_B-11), 2.04 (2H, m, H-7), 1.70 (3H, s, Me-12), 0.94 (3H, s, Me-13), 0.87 (3H, s, Me-14) 0.82 (3H, s, Me-15) ¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz), (espectro 261) tabla 6

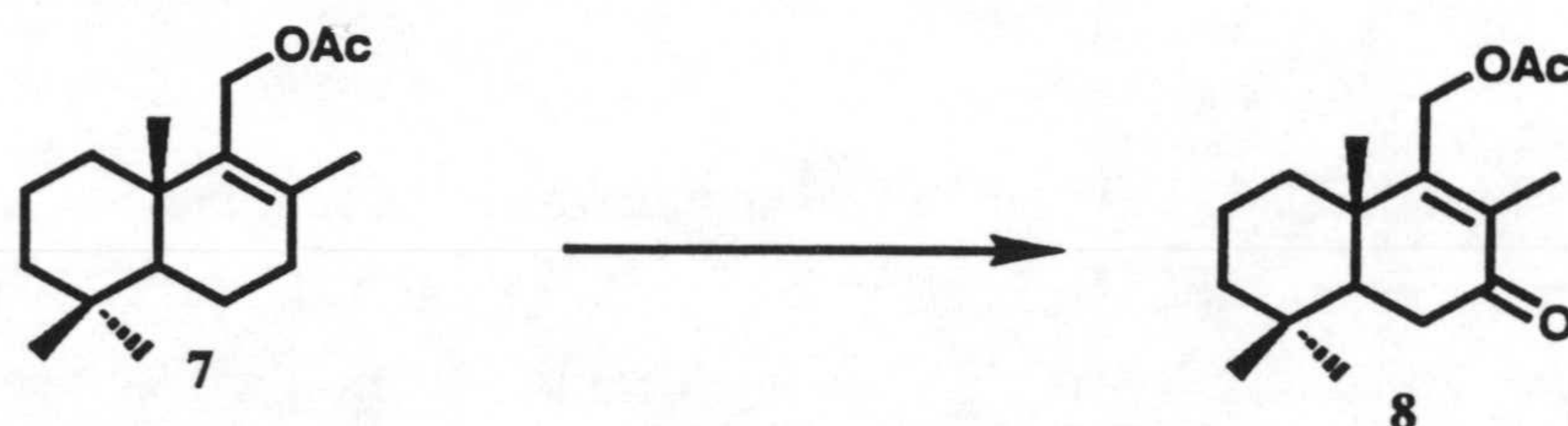
Acetilación de 8-drimen-11-ol (**6**)



Sobre una disolución de **6** (700 mg, 3.15 mmoles) en piridina (10 ml) se añaden 5 ml de anhídrido acético y la mezcla se deja agitando durante 1h a temperatura ambiente. Se diluye con éter (150 ml) y se lava con HCl 2N (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca y evapora proporcionando 796 mg de 11-acetoxy-8-drimenal **7** (96 %). IR (película) (espectro pg 264) ν_{\max} : 2928, 1736, 1673, 1645, 1458, 1365, 1259, 1239, 1075, 1021, 804, .cm⁻¹. EMIQ, (espectro pg 264) m/z (int. rel.): 264. [M⁺] (1), 204 (42), 189 (100), 176 (5), 161 (21), 147 (16), 133 (33), 119 (34), 105 (35). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz), (espectro pg 263) δ : 4.57 (2H, s,

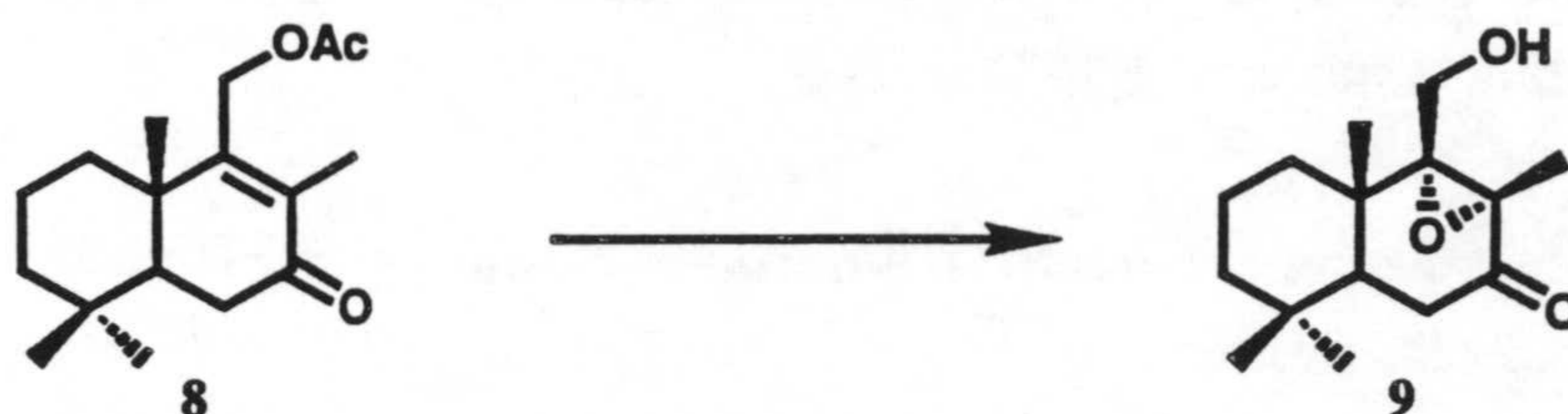
H-11), 2.08 (2H, m, H-7), 2.05 (3H, s, OAc-C₈), 1.65 (3H, s, Me-12), 0.96 (3H, s, Me-13), 0.84 (3H, s, Me-14) 0.83 (3H, s, Me-C₁₅) ¹³C RMN (CDC₁₃, 100MHZ), (espectro pg 263) tabla 3

Preparación de 11-acetoxi-8-drimen-7-ona (**8**).



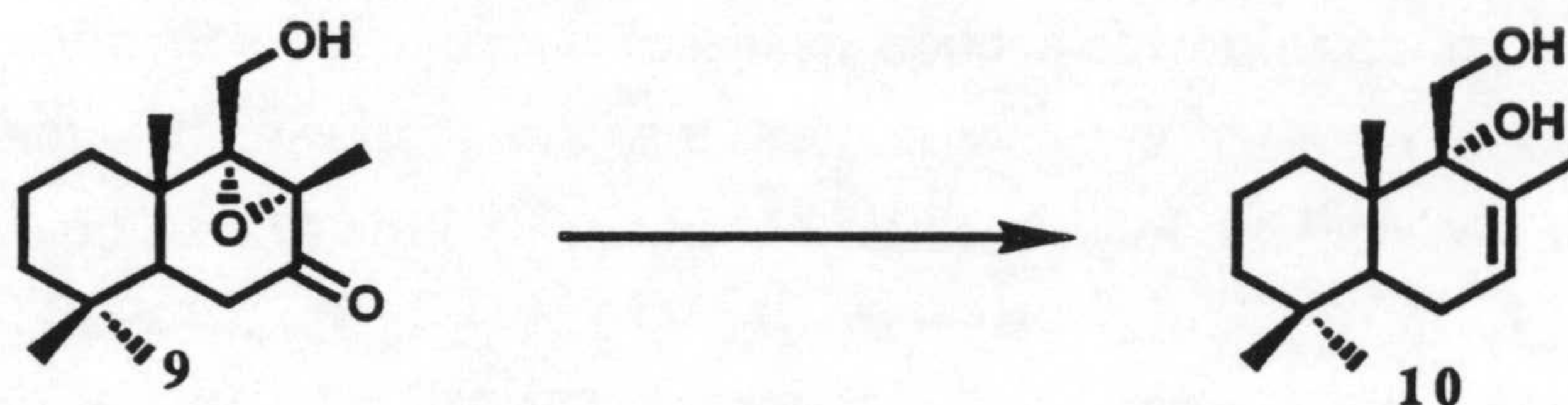
Sobre una disolución de **7** (500 mg, 1.89 mmoles) en benceno (17 ml) se añade cromato sódico (1.7 g, 3.5 mmoles), acetato sódico (1.27 g, 15.4 mmoles), anhídrido acético (5 ml) y ácido acético glacial (3 ml), y la mezcla se calienta a 70°C durante 3 h y media. Al cabo de este tiempo, se vierte sobre hielo y se extrae con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora a vacío, rindiendo un crudo que, tras cromatografía en columna (H-E 7:3), proporciona 480 mg de 11-acetoxi-8-drimen-7-ona **8** (91 %). IR (película) (espectro 266) ν_{\max} : 2931, 1742, 1671, 1376, 1320, 1230, 1027 .cm⁻¹ EMIQ, (espectro 266) m/z (int. rel.): 279. [M⁺⁺¹] (61), 247 (9), 221 (32), 219 (90), 205 (31), 191 (16), 177 (20), 163 (15), 149 (9). ¹H RMN (CDC₁₃, 300MHZ), (espectro pg 265) δ : 4.79 (1H, d, J = 12.0, H_A-11), 4.72 (1H, d, J=12.0, H_B-11), 2.55 (1H, dd, J=13.2, 2.8, H_A-6), 2.41 (1H, dd, J=13.2, 10.7, H_B-6), 2.06 (3H, s, OAc-C₈), 1.73 (1H, dd, J=10.7, 2.8, H-5), 1.78 (3H, s, Me-12), 1.10 (3H, s, Me-15), 0.90 (3H, s, Me-14) 0.83 (3H, s, Me-13) ¹³C RMN (CDC₁₃, 100MHZ), (espectro pg 265) tabla 3.

Epoxidación de 11-acetoxi-8-drimen-7-ona (8).



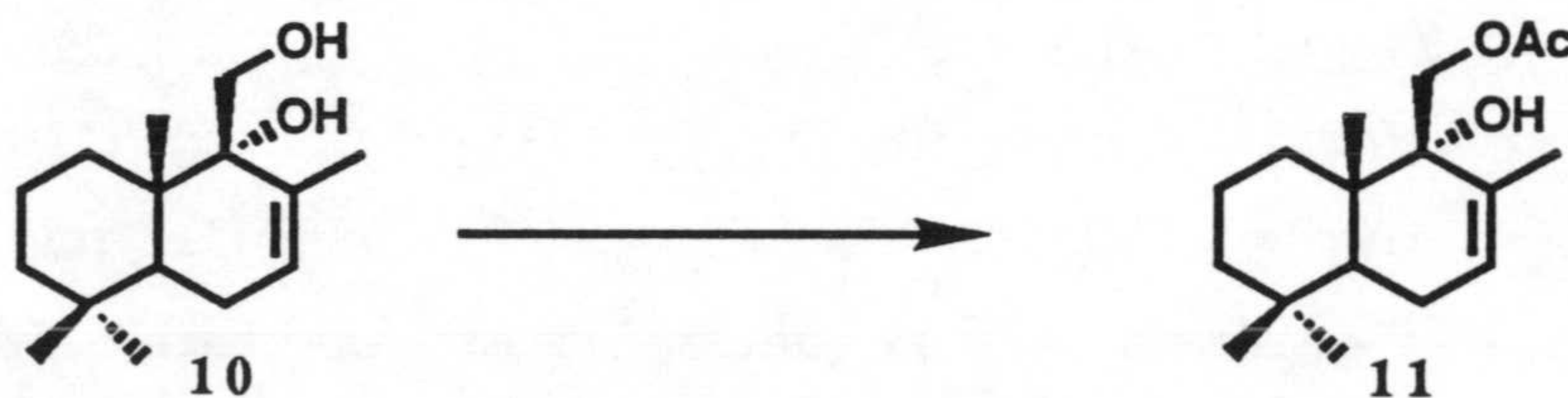
0.8 ml de NaOH 6N en MeOH se adicionan sobre una disolución de **8** (100 mg, 0.36 mmoles) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se enfría la solución a 0°C y se añaden 0.8 ml de H₂O₂ al 30% y se prosigue agitando durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla se fracciona entre agua (20 ml) y éter (750 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca y evapora, proporcionando un crudo que, tras cromatografiar en columna (H-E 6:4), rinde 80 mg de *11-hidroxi-8,9-epoxi-driman-7-ona* **9** (88%). IR (película) (espectro pg 268) ν_{\max} : 3466, 2930, 1688, 1457, 1436, 1084, 1054, 1044 cm⁻¹ EMIQ, (espectro pg 268) *m/z* (int. rel.): 252.[M⁺] (83), 221 (6), 209 (60), 191 (13), 149, (44), 179 (9), 163 (14), 149 (44), 135 (25), 123 (35). ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 267) δ : 3.96 (1H, d, J = 12.1, H_A-11), 3.85 (1H, d, J = 12.1, H_B-11), 2.47 (1H, dd, J = 19.0, 6.8, H_A-6), 2.20 (1H, dd, J = 19.0, 12.2, H_B-6), 2.05 (1H, dd, J = 12.2, 6.8, H-5), 1.89 (1H, d, J = 11.0, H-1_{eq}), 1.49 (3H, s, Me-12), 1.10 (3H, s, Me-15), 0.90 (3H, s, Me-13) 0.83 (3H, s, Me-14) ¹³C RMN (CDC1₃, 100 MHz), (espectro pg 267). tabla 3.

Transposición de Wharton sobre 2. Preparación de 7-drimen-9 α ,11-diol (10).



Sobre una disolución de **9** (90 mg, 0.357 mmoles) en EtOH (8 ml) se añade sucesivamente hidrato de hidrazina (1.3 ml) y ácido acético glacial (0.3 ml), y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. Se diluye con agua (5 ml) y se extrae con éter (3 x 30 ml). Reunidas las fases orgánicas, se lava con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Tras evaporar el disolvente se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 1:1), proporciona 80 mg de 7-drimen-9 α ,11-diol **10** (95%). IR (película) (espectro pg 270) ν_{\max} : 3422, 2924, 1653, 1457, 1365, 1333, 1261, 1189, 1080 .cm⁻¹. EMIQ, (espectro pg 270) m/z (int. rel.): 264. [M⁺] (1), 204 (42), 189 (100), 176 (5), 161 (21), 147 (16), 133 (33), 119 (34), 105 (35). ¹H RMN (CDCl₃, 500MHZ), (espectro pg 269) δ : 5.58 (1H, m, H-7_{eq}), 3.77 (1H, d, J=11.0, H-11), 3.60 (1H, d, J=11.0, H-9), 1.80 (3H, sa, Me-12), 0.93 (3H, s, Me-15), 0.89 (3H, s, Me-14), 0.83 (3H, s, Me-13) ¹³C RMN (CDCl₃, 100MHZ), (espectro pg 269) tabla3.

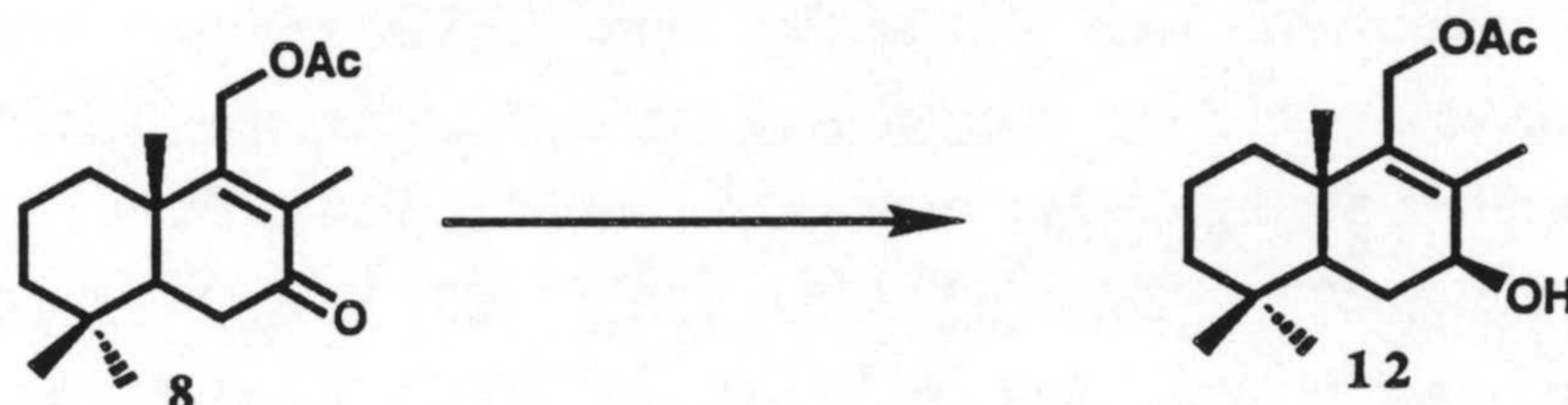
Acetilación de 7-drimen-9 α ,11-diol (**10**).



PARTE EXPERIMENTAL

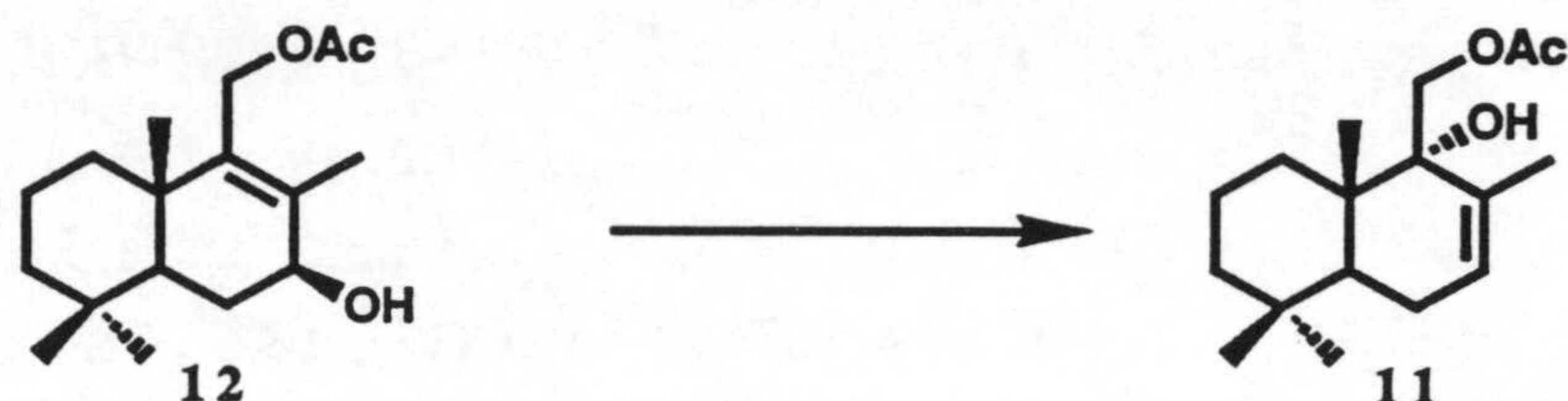
0.5 ml de anhídrido acético se añaden sobre una disolución de **10** (80 mg, 0.336 mmoles) en piridina (2 ml), y la mezcla se agita durante 1h a temperatura ambiente. Tras procesar del modo ya descrito se obtienen 86 mg (92 %) de *11-acetoxi-7-drimen-9 α -ol* **11**. IR (película) (espectro pg 271) ν_{\max} : 3510, 2929, 1736, 1672, 1457, 1331, 1239, 1156, 1088 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), (espectro pg 271) δ : 5.62 (1H, m, H-7), 4.20 (1H, d, $J=11.9$, H_A -11), 4.20 (1H, d, $J=11.0$, H_B -11), 2.08 (3H, s, OAc- C_{11}), 1.74 (3H, s, Me-12), 1.65 (dd, $J=12.0$ y 4.7, H-6), 0.93 (3H, s, Me-15), 0.89 (3H, s, Me-14) 0.83 (3H, s, Me-13)

Reducción de 11-acetoxi-8-drimen-7-ona (**8**) con NaBH_4 .



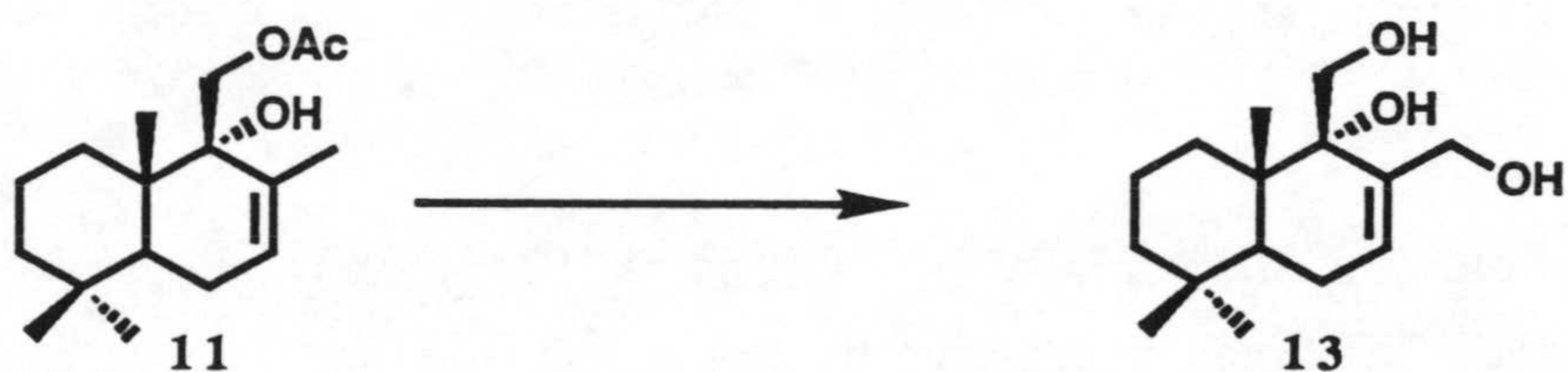
Sobre una disolución de **8** (100 mg, 0.36 mmoles) en EtOH (5 ml), enfriada a 0°C , se añaden 30 mg (0.88 mmoles) de NaBH_4 , y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutraliza el medio por adición de resina catiónica (Amberlita A-15) a 0°C y se añade agua (5 ml), extrayendo a continuación con éter (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (3 x 30 ml), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora, rindiendo 96 mg (96 %) de **12**. IR (película) (espectro pg 273) ν_{\max} : 3446, 2929, 1735, 1457, 1375, 1241, 1141, 1071, 1024 cm^{-1} . EMIQ, (espectro pg 273) m/z (int. rel.): 280 [M^+] (1), 220 (24), 207 (14), 177 (4), 156 (54), 149 (11), 123 (15), 114 (100). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), (espectro pg 272) δ : 4.52 (2H, s, H-11), 4.09 (1H, dd, $J=9.5$ y 7.4 Hz, H-7), 2.02 (3H, s, Me-OAc), 1.72 (3H, s, Me-12), 1.00 (3H, s, Me-15), 0.86 (3H, s, Me-14), 0.83 (3H, s, Me-13). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 272) tabla3.

Reordenamiento alílico de **12**. Preparación de 11-acetoxi-7-drimen-9 α -ol (**11**).



Sobre una disolución de **12** (120 mg, 0.428 mmoles) en THF anhidro (15 ml) se añade sucesivamente Et₃N (1 ml), MsCl (0.5 ml) y dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg), y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y se fracciona entre éter (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase acuosa se extrae con más éter (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos se lavan con salmuera (3 x 20 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora. Tras la cromatografía del crudo en columna (H-E 7:3) se aíslan 97 mg (81 %) de **11**.

Oxidación de **11** con SeO₂. Preparación de 7-drimen-9,11,12-triol (**13**)



47 mg (0.42 mmoles) de SeO₂ se adicionan sobre una disolución de **11** (80 mg, 0.28 mmoles) en EtOH anhidro (8 ml) y la mezcla se refluye durante 1h 20 min. Se añade agua (5 ml) y se extrae con éter etílico (3 x 30 ml). Reunidas las fases orgánicas se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora, proporcionando un crudo que se disuelve en MeOH (2 ml), y se le añade a

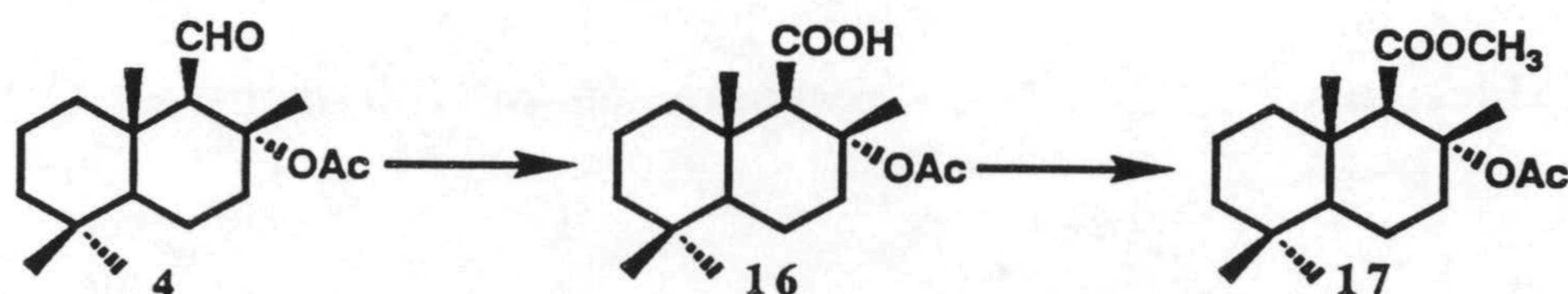
PARTE EXPERIMENTAL

continuación 2 ml de KOH 2N en MeOH. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se diluye con éter (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca y evapora, rindiendo 50.5 mg de **13** (71%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 275) δ : 5.90 (1H, dd, $J=4.7, 2.3$, H-7), 4.31 (1H, d, $J = 12.2$, H_A -12), 4.13 (1H, d, $J=12.2$, H_B -12), 3.75 (1H, d, $J=11.5$, H_A -11), 3.74 (1H, d, $J=11.5$, H_B -11), 0.92 (3H, s, Me- C_{15}), 0.90 (3H, s, Me- C_{14}), (3H, s, Me- C_{13}). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 275). 15.3 (CH₃), 18.6 (CH₂), 22.3 (CH₃), 24.1 (CH₂), 30.9 (CH₃), 31.1 (CH₂), 33.0 (C), 33.4 (CH₂), 40.5 (C), 41.6 (CH₂), 42.3 (CH), 62.6 (CH₂), 66.9 (CH₂), 75.7 (C), 131.8 (CH), 138.2 (C)

SINTESIS DE DRIMENAL (**15**)

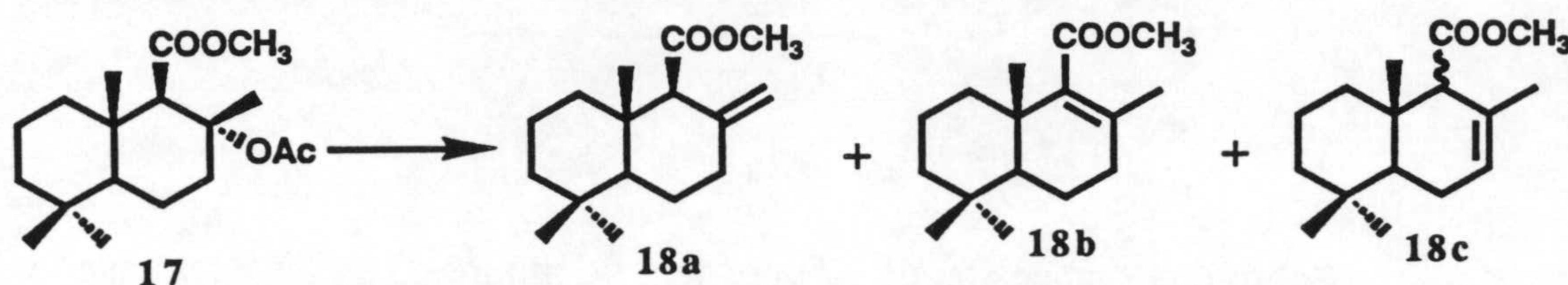
1ª RUTA .

Oxidación de **4**. Preparación de **17**.



Sobre una disolución de **4** (100 mg, 0.357 mmoles) en acetona, enfriada a 0°C, se añaden dos gotas de reactivo de Jones y se mantiene la mezcla durante 45 min a temperatura ambiente. Se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (3 x 20 ml), se secan y se filtran. Al filtrado se añade una disolución de diazometano en éter (5 ml), preparado según el procedimiento general descrito, y se mantiene la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. Después de evaporar a presión reducida, se obtienen 96 mg de **17** (87 %).

Tratamiento de **17** con colidina. Preparación de **18a-c**.

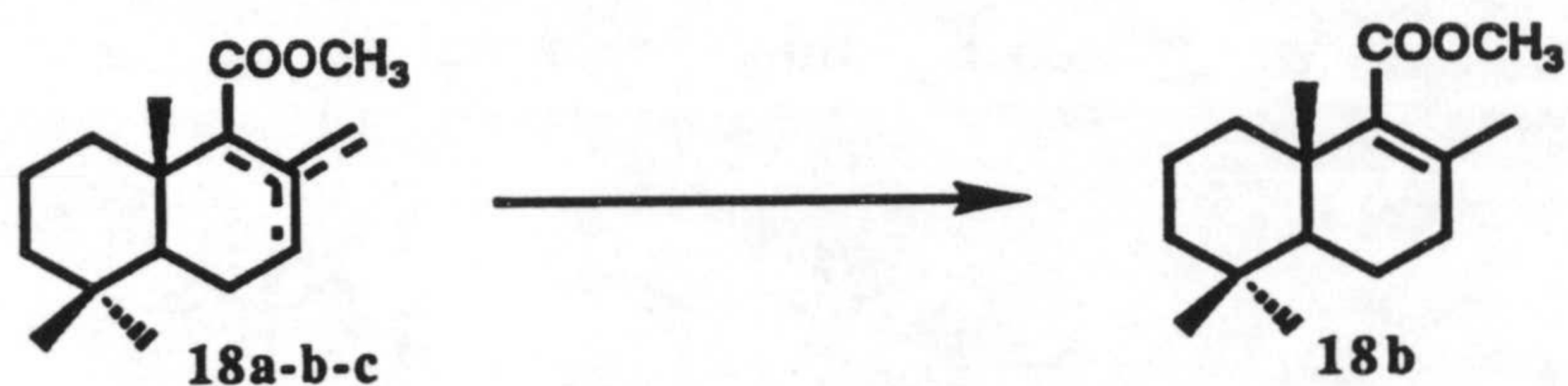


Una disolución de **17** (0.4 g, 1.29 mmoles) en colidina (5 ml) se calienta a 200°C durante 14 h. Después de procesar del mismo modo descrito para la pirólisis de **4** se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 95:5), proporciona 148 mg (55 %) de **18a**. IR (película) (espectro pg 278) ν_{\max} : 2929, 1740, 1646, 1435, 1388, 1267, 1190, 966. cm^{-1} . EMIQ, (espectro pg 278) m/z (int. rel.): 251 [$M^{+}+1$] (1), 235 (28), 219 (30), 191 (77), 176 (17), 137 (100), 123 (36), 109 (61) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), (espectro pg 277) δ : 4.81 (1H, sa, H-12), 4.64 (1H, s, H-12), 3.63 (3H, s, COOCH_3), 2.78 (1H, s, H-9), 2.40 (1H, ddd, $J=13.4$, 4.5 y 2.2 Hz), 2.05 (1H, m, H-7), 1.68 (1H, dq, $J=13.1$ y 2.4 Hz), 1.57 (1H, dt, $J=13.5$ y 3.1 Hz), 1.06 (1H, dd, $J=12.6$ y 2.8 Hz), 0.93 (3H, s, Me-15), 0.86 (3H, s, Me-14) 0.82 (3H, s, Me-13) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 277)

96 mg (35 %) de **18b** IR (película) (espectro pg 280) ν_{\max} : 2946, 1717, 1661, 1456, 1367, 1298, 1262, 1236, 1071, 1051, 1040, 864 cm^{-1} . EMIQ, (espectro pg 280) m/z (int. rel.): 251 [$M^{+}-1$] (100), 235 (50), 219 (87), 203 (52), 191 (77), 175 (28), 153 (41), 121 (35), 109 (35) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), (espectro pg 279) δ : 3.70 (3H, s, COOCH_3), 2.08 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-7), 2.05 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-7), 1.61 (3H, s, Me-12), 1.20 (3H, s, Me-15), 0.89 (3H, s, Me-14) 0.86 (3H, s, Me-13) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 279) y 29 mg (10%) de **18c**.

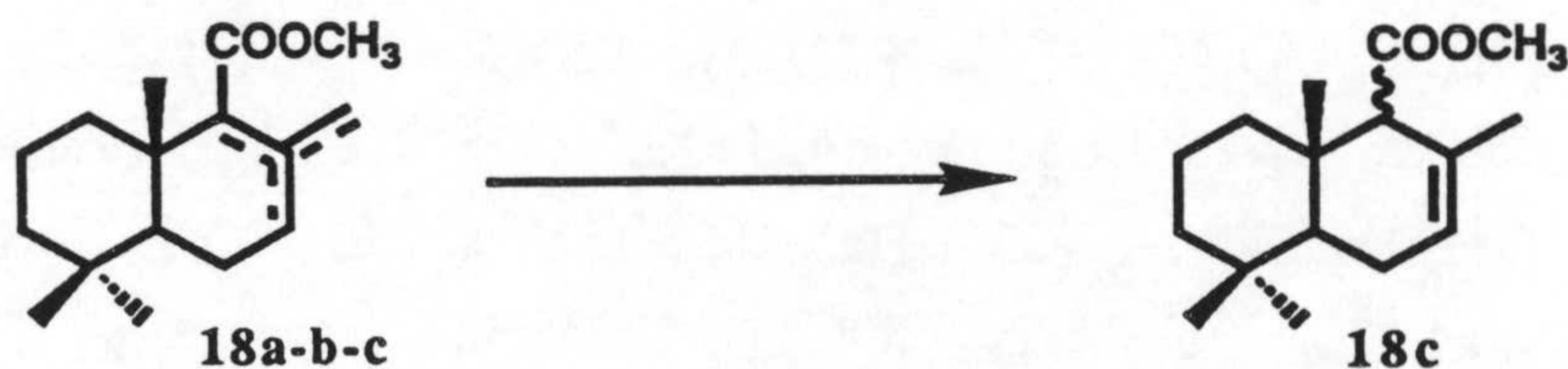
Tratamiento de **18a-c** con KH (1 eq). Obtención de **18b**.

PARTE EXPERIMENTAL



Sobre una suspensión de KH (12 mg, 0.3 mmoles) en dimetoxietano (DME) (3 ml) se añade la mezcla **18a-c** (65 mg, 0.26 mmoles) disuelta en el mismo disolvente (2 ml) y se calienta la mezcla durante 30 min a 60°C. Se deja enfriar, se añade *t*-BuOH (0.4 ml) y se vierte la solución sobre agua hielo (5 g), extrayendo a continuación con éter (3 x 20 ml). Reunidas las fases orgánica, se lava con salmuera (3 x 10 ml), se seca y evapora, proporcionando 52 mg (80%) de **18b**.

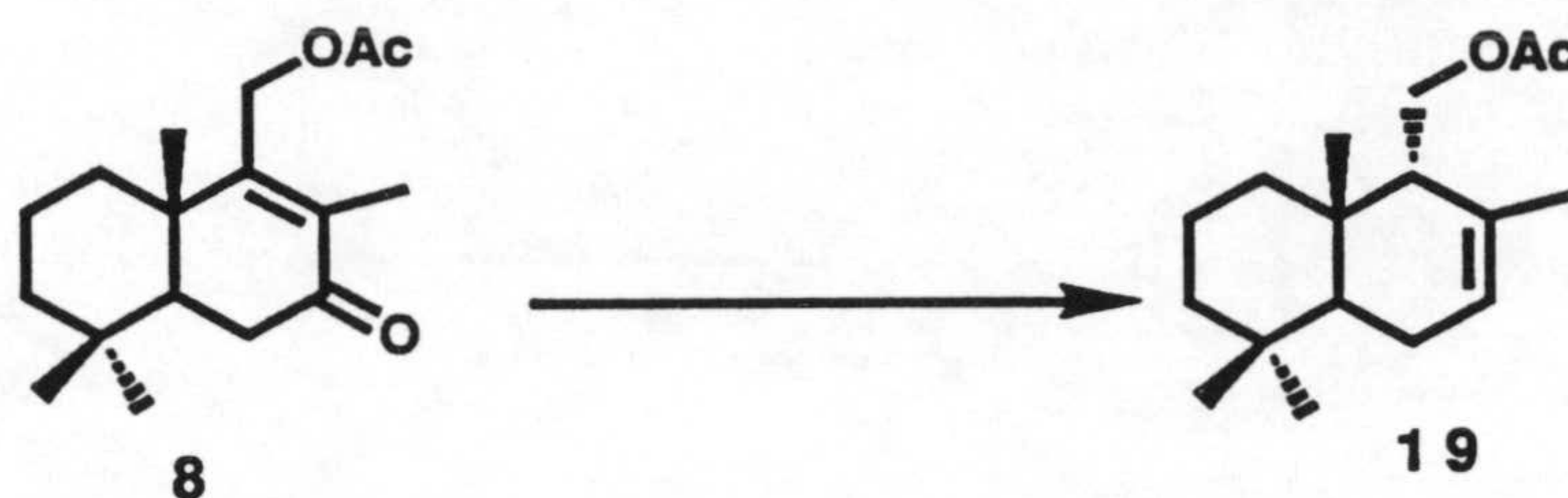
Tratamiento de **18a-c** con KH (2 eq). Obtención de **18c**.



Siguiendo el mismo procedimiento del apartado anterior, pero empleando 2 equivalentes de KH, se obtuvo un 81% de **18c**. (espectro pg 281)

2ª RUTA.

Transformación de **8** en **19**.



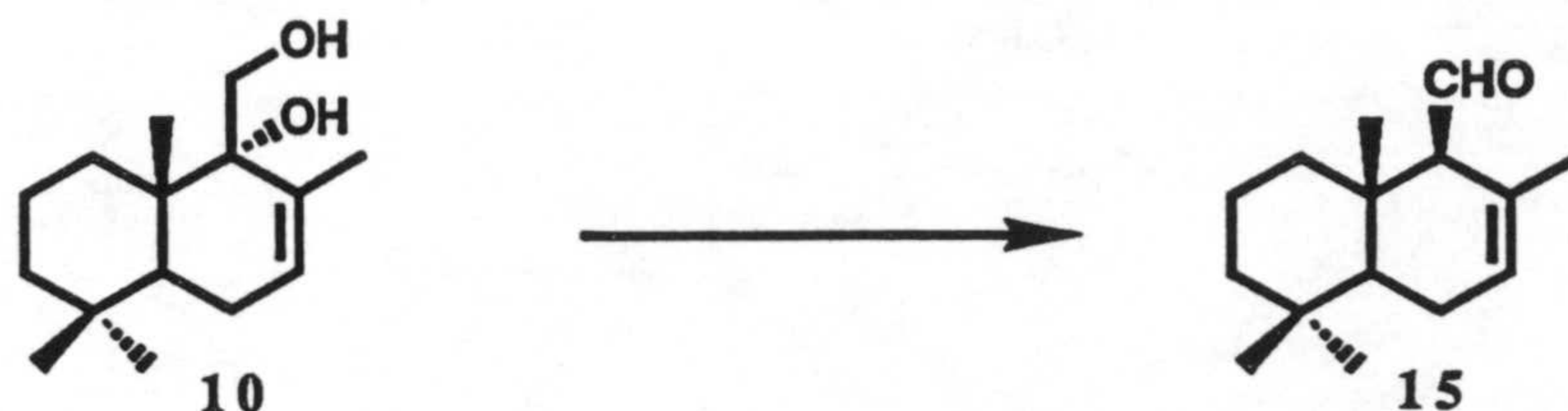
Sobre una disolución de la cetona **8** (50 mg, 0.18 mmoles) en DMF (3 ml) se añade 0.2 ml de AcOH y 1 ml de sulfolano, y se calienta la mezcla durante 2 h a 70°C. A continuación se añade NaBH₃CN (25 mg, 0.43 mmoles) y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante 10 h. Transcurrido este tiempo se añade agua (5 ml) y se extrae con éter (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 50 ml). Después de secar y evaporar a vacío se aislan 37 mg (87 %) de **19**. EMIQ, (espectro pg 283) *m/z* (int. rel.): 221 [M⁺+1] (1), 205 (31). ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 283) δ: 5.44 (1H, sa, H-7), 4.13 (1H, d, J=12.0 Hz, H-11), 4.04 (1H, dd, J=12.0 y 2.6 Hz, H-11), 2.04 (3H, s, Me-OAc), 1.73 (3H, s, Me-12), 1.08 (3H, s, Me-13), 0.89 (3H, s, Me-14) 0.86 (3H, s, Me-15)

¹³C RMN (CDC1₃, 100 MHz), (espectro pg 282) 18.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 33.0 (C), 33.3 (CH₃), 36.1 (C), 36.6 (CH₂), 42.8 (CH), 42.8 (CH₂), 54.0 (CH₂), 64.3 (CH₂), 123.7 (CH), 131.7 (C)

3^a RUTA.

Transformación de **10** en **20**

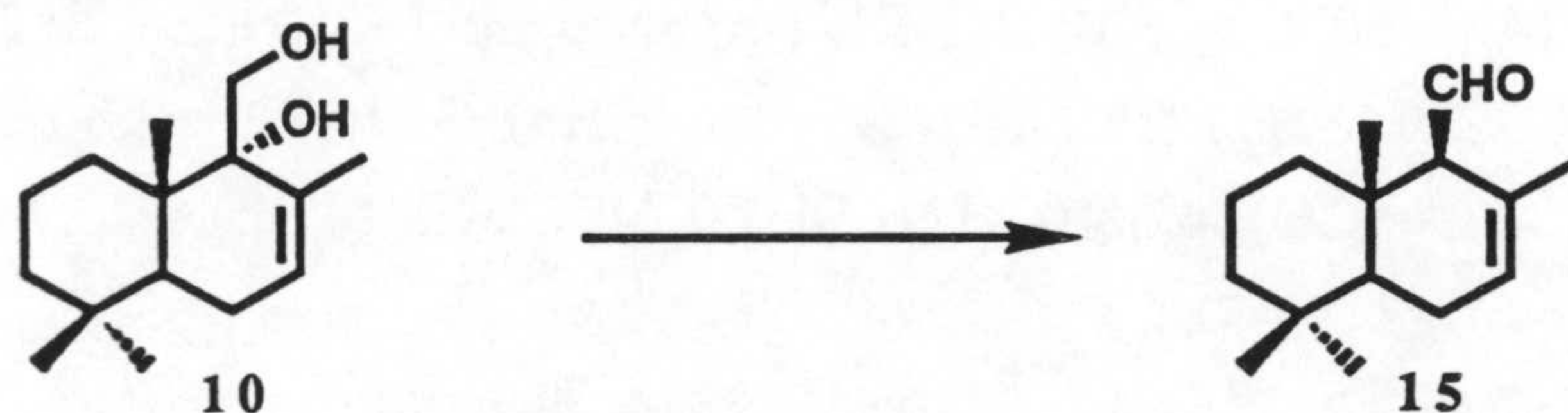
PARTE EXPERIMENTAL



80 mg (0.305 mmoles) de PPh_3 se añaden sobre una disolución de **10** (70 mg, 0.294 mmoles) en CCl_4 (10 ml), que contiene Et_3N (0.3 ml), y se calienta durante 3 h a 65°C . Se evapora el disolvente, se diluye con H_2O (10 ml) y se extrae con éter (3 x 15 ml). Tras lavar la fase orgánica con salmuera (3 x 20 ml), secar y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo del que, mediante cromatografía en columna (H-E 9:1), se aíslan 38 mg (58 %) de **20**.

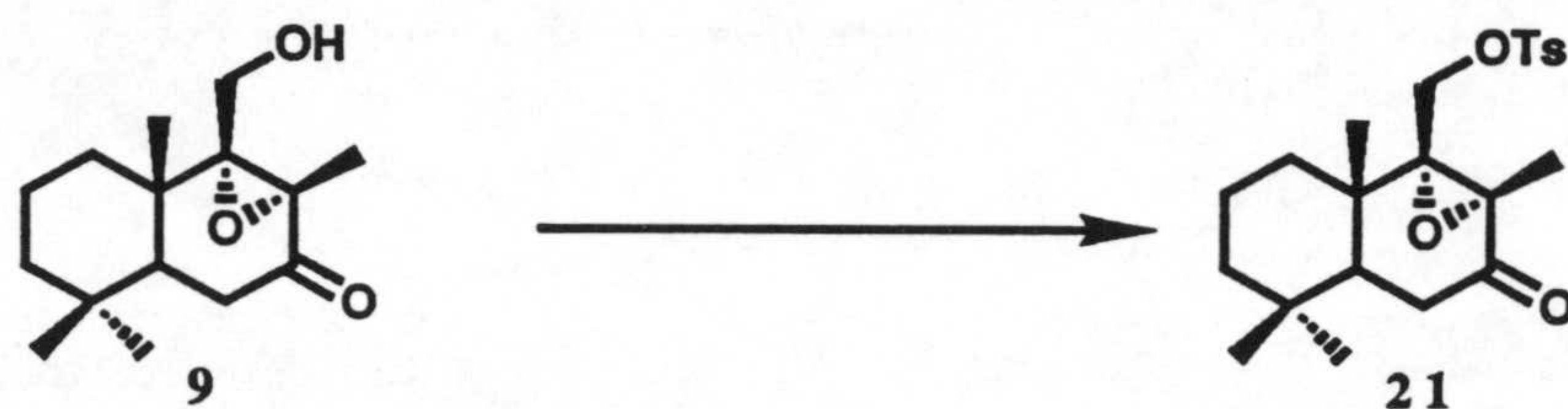
^1H RMN (CDCl_3 , 500MHz), (espectro pg 276) δ : 5.89 (1H, sa, H-7), 2.94 (1H, d, $J=4.2$ Hz, H-11), 2.83 (1H, d, $J=4.2$ Hz, H-11), 1.58 (3H, sa, Me-12), 1.00 (3H, s, Me-15), 0.91 (3H, s, Me-14), 0.89 (3H, s, Me-13)

Síntesis directa de driminal (**15**) a partir de **10**.



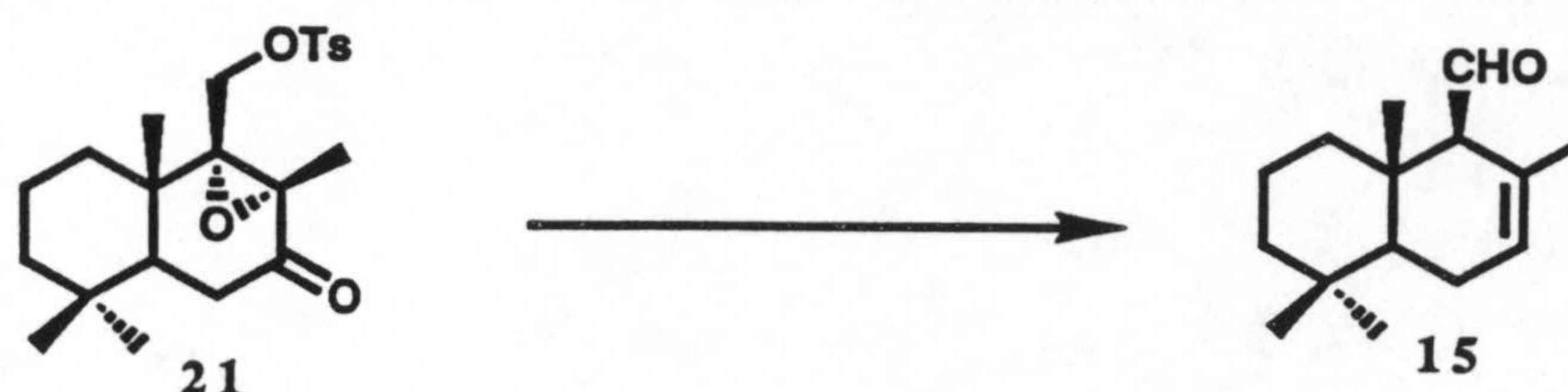
58 mg (0.22 mmoles) de PPh_3 y 40 mg (0.23 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) se añaden sobre una disolución de **10** (25 mg, 0.105 mmoles) en THF (10 ml), y la mezcla se agita durante 10 h a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Se evapora el disolvente y el crudo se cromatografía en columna (H-E 95:5), proporcionando 17 mg (75 %) de **15**. (espectro pg 276)

4ª RUTA.

Tosilación de **9**.

Se añaden 58 mg (0.307 mmoles) de cloruro de tosilo sobre una disolución de **9** (56 mg, 0.158 mmoles) en piridina (5 ml) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se adicionan 5 ml de H₂O y se extrae con éter (3 x 20 ml). Los extractos etéreos reunidos se lavan con HCl 2N (3 x 10 ml) y con salmuera hasta pH neutro, se secan y evaporan, rindiendo un crudo del que, mediante cromatografía en columna (H-E 6:4) se separan 82 mg (78 %) de **21**. ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 284) δ: 7.78 (2H, d, J=8.4, H-OTS), 7.36 (2H, d, J=8.4, H-OTS), 4.50 (1H, d, J=10.8, H_A-11), 3.86 (1H, d, J=10.8, H_B-11), 2.44 (3H, s, Me-OTS), 2.40 (1H, dd, J=19.0 y 6.9, H_A-6), 2.19 (1H, dd, J=19.0 y 12.0, H-5), 1.97 (1H, dd, J=12.0 y 6.9, H_B-6), 1.27 (3H, s, Me-C₁₂), 0.98 (3H, s, Me-C₁₅), 0.82 (3H, s, Me-C₁₃), 0.80 (3H, s, Me-C₁₄). ¹³C RMN (CDC1₃, 100 MHz), (espectro pg 284) 11.8 (CH₃), 17.4 (CH₃), 18.3 (CH₂), 20.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 32.5 (CH₃), 33.2 (C), 34.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 37.5 (C), 40.9 (CH₂), 41.7 (CH), 65.8 (C), 67.3 (CH₂), 70.0 (C), 123.7 (CH), 131.7 (C), 128.0 (2CH), 129.9 (2CH), 132.2 (C), 145.4 (C), 206.8 (C)

Reacción de Wharton sobre **21**. Síntesis de drimenal (**15**).



Sobre una disolución de **21** (30 mg, 0.073 mmoles) en EtOH (5 ml) se añaden 0.5 ml de hidrazina y una gota de AcOH, calentando a continuación durante 10 min a 85 °C. Se diluye con 30 ml de éter y se lava sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml). Tras secar y evaporar el disolvente se obtiene un crudo del que se separan, mediante cromatografía en columna (H-E 95:5) **15** (9 mg, 54 %) y **20** (3 mg, 20 %). (espectro pg 276)

CONTRIBUCION A LA SINTESIS DE MYCAPEROXIDO B.

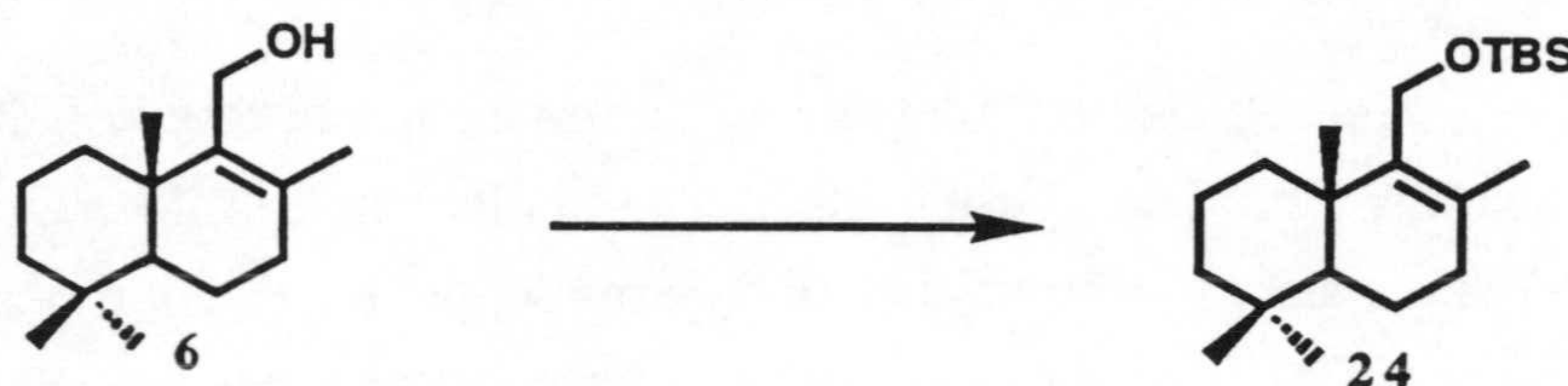
Epoxidación de 8-drimenol (**6**).



103 mg (0.51 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico se añaden sobre una disolución de **6** (100mg, 0.45 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), enfriada a 0°C, y la mezcla se deja agitando durante 45 min, hasta que se alcanza la temperatura ambiente, prosiguiendo la agitación durante 30 min más. Se diluye con éter (80 ml) y se lava con

disolución saturada de K_2CO_3 (2 x 30 ml), y con salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca y evapora, obteniéndose un crudo del que, mediante cromatografía en columna (H-E 7:3) se aislan **23a** (63 mg) Pf:42-44 °C. $[\alpha]_D^{23}+66$. ($CHCl_3$, 0.491) IR (película) (espectro pg 286) $\nu_{max}(NaCl):3390$ (OH). cm^{-1} EMIQ ,(espectro pg 286) m/z (int. rel.) 238, 207, 177, 163, 149, 137, 123, 109, 95.: 1H RMN ($CDCl_3$,300MHZ),(espectro pg 285) δ : 3.87 (1H, d, $J=10.8$, H-11), 3.55 (1H, d, $J=10$, H), 1.30 (3H, s, Me-12), 0.97 (3H, s, Me-15), 0.81 (3H, s, Me-13) 0.83 (3H, s, Me-14) ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHZ),(espectro pg 285) y **23b** (27 mg) $[\alpha]_D^{23}+380$. ($CHCl_3$, 0.137) 1H RMN ($CDCl_3$,300MHZ),(espectro pg 287) δ : 3.83 (1H, d, $J=10.8$, H-11), 3.74 (1H, d, $J=10.8$, H-11), 1.37 (3H, s, Me-12), 1.08 (3H, s, Me-15), 0.84 (3H, s, Me-13) 0.78 (3H, s, Me-14) ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHZ), (espectro pg 287)

Reacción de **6** con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl).

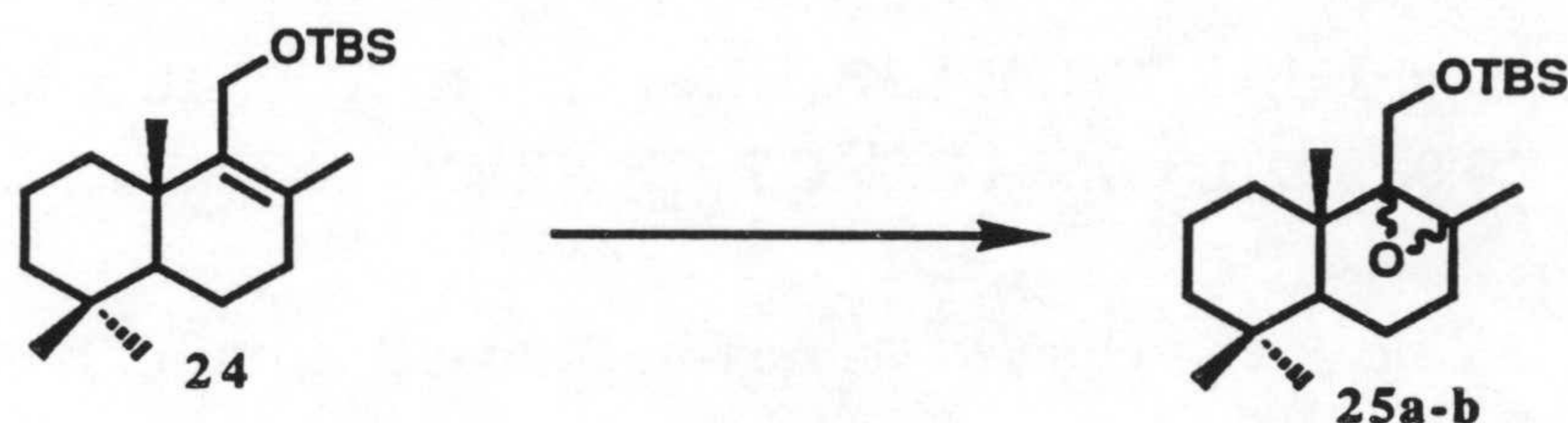


Sobre una disolución de **6** (500 mg, 2.25 mmoles) en DMF (20 ml) se añaden 165 mg de imidazol y 372 mg (2.47 mmoles) de TBSCl, y se deja agitando durante 6 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua (20 ml) y se extrae con éter (3 x 30 ml). La fase etérea se lava con HCl 2N (3 x 30 ml) y con salmuera (3 x 30 ml), se seca y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 95 :5) rinde 756 mg (97 %) de **24**. EMIQ ,(espectro pg 288) m/z (int. rel.) 337 $[M^{++1}]$, 321 (2), 279 (32), 211 (19), 203 (34), 198 (19), 189 (13). 1H RMN ($CDCl_3$,300MHZ),(espectro pg 288) δ : 4.12 (1H, d, $J=10.8$, H_A -11), 4.02 (1H, d, $J=10$, H_B -11), 1.64 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, s, Me-15), 0.89 (9H, s, *t*-

PARTE EXPERIMENTAL

butil-Si), 0.86 (3H, s, Me-13) 0.82 (3H, s, Me-14), 0.06 (3H, s, Me-Si), 0.05 (3H, s, Me-Si) ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 289). -5.3 (CH₃), -5.1 (CH₃), 18.5 (C), 19.0 (CH₂), 19.1 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 26.2 (CH₂), 33.3 (C), 33.3 (CH₃), 33.8 (CH₂), 36.6 (CH₂), 38.1 (C), 41.8 (CH₂), 51.4 (CH), 58.6 (CH₂), 130.9 (C), 140.0 (C)

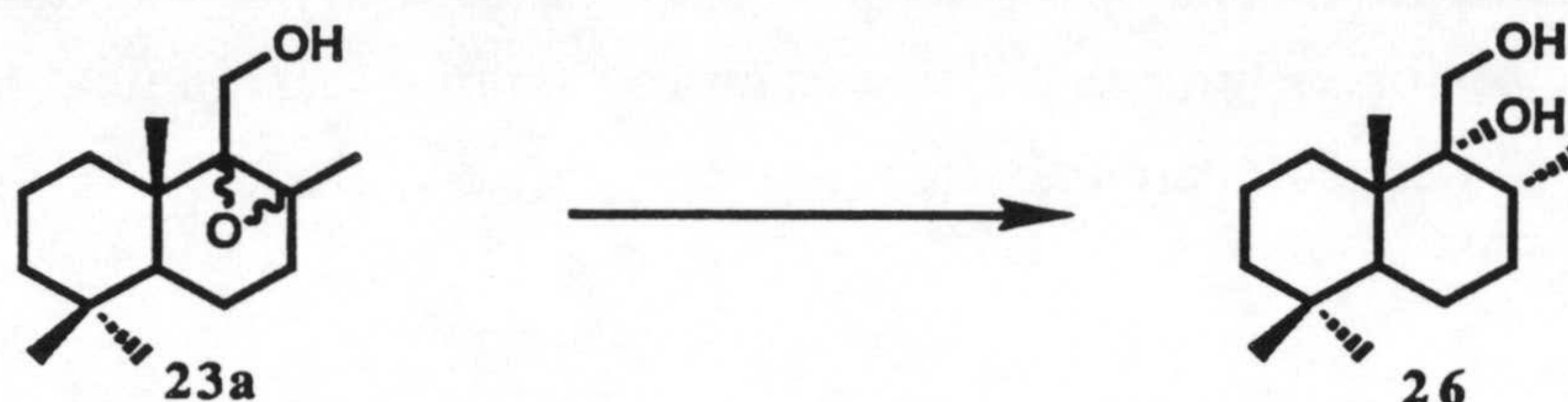
Epoxidación de **24**.



259 mg (1.5 mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) se añaden sobre una disolución de **24** (400 mg, 1.19 mmoles) en 20 ml de CH_2Cl_2 a -78°C . La temperatura se deja ascender hasta 0°C , y se mantiene a esta temperatura durante 1 h. Se diluye con 100 ml de éter y se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 20 ml) y luego con salmuera (3 x 30 ml). La fase orgánica se seca y se evapora, obteniéndose, después de cromatografiar en columna (H-E 95:5), 390 mg (93 %) de la mezcla de epóxidos **25a-b**, en la proporción relativa 5:1

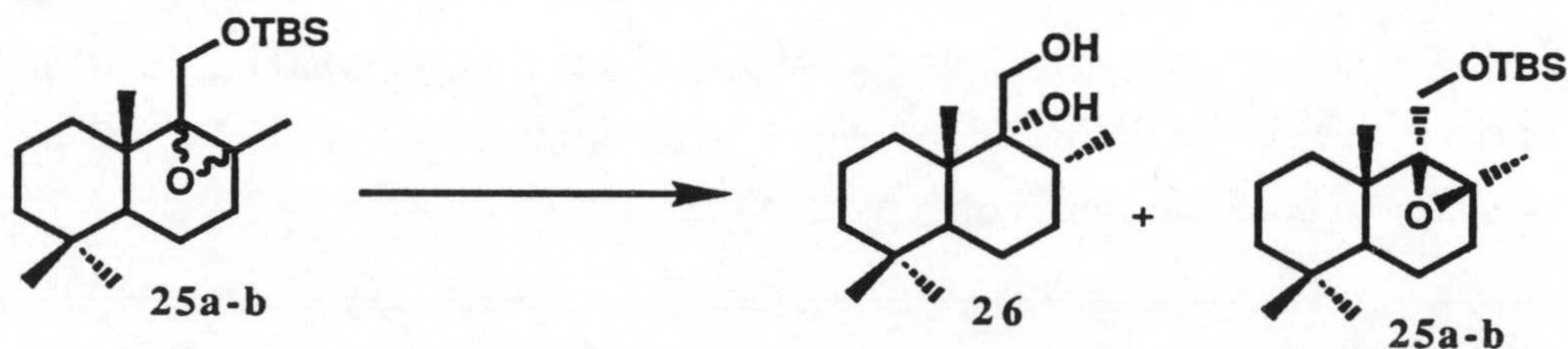
^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 291) de **25a** δ : 4.10 (1H, d, $J=11.2$, H_A -11), 3.40 (1H, d, $J=11.2$, H_B -11), 1.31 (3H, s, Me-12), 1.13 (3H, s, Me-15), 0.87 (9H, s, *t-butyl-Si*), 0.81 (3H, s, Me-13) 0.80 (3H, s, Me-14), 0.04 (3H, s, Me-Si), 0.01 (3H, s, Me-Si) ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 290) de **25b** δ : 3.91 (1H, d, $J=10.9$, H_A -11), 3.45 (1H, d, $J=10.9$, H_B -11), 1.30 (3H, s, Me-12), 1.03 (3H, s, Me-15), 0.88 (9H, s, *t-butyl-Si*), 0.82 (3H, s, Me-13) 0.76 (3H, s, Me-14), 0.03 (3H, s, Me-Si), 0.02 (3H, s, Me-Si)

Reducción del epóxido **23a**.



Sobre una disolución de **23** (70 mg, 0.294 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añaden 50 mg (1.3 mmoles) de LiAlH_4 , y se refluxe la mezcla durante 5 h. Después de enfriar, se vierte sobre hielo (10 g) y se extrae con éter (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 20 ml), se seca y evapora a vacío, proporcionando 65 mg (93 %) de **26**. IR (película) (espectro pg 293) ν_{max} : 3370 (OH), 2934, 2866, 1652, 1457, 1379, 1238, 1205, 1144, 1080, 1023, 978, 943, 899, 817, cm^{-1} . EMIQ, (espectro pg 293) m/z (int. rel.) 240 [M^+], 223, 221, 205, 191, 123. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro pg 292) δ : 3.71 (1H, d, $J=11.0$, H_A -11), 3.48 (1H, d, $J=11.0$, H_B -11), 0.88 (3H, d, $J=6.7$, Me-12), 0.86 (6H, s, Me-15y14), 0.82 (3H, s, Me-13), ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 292)

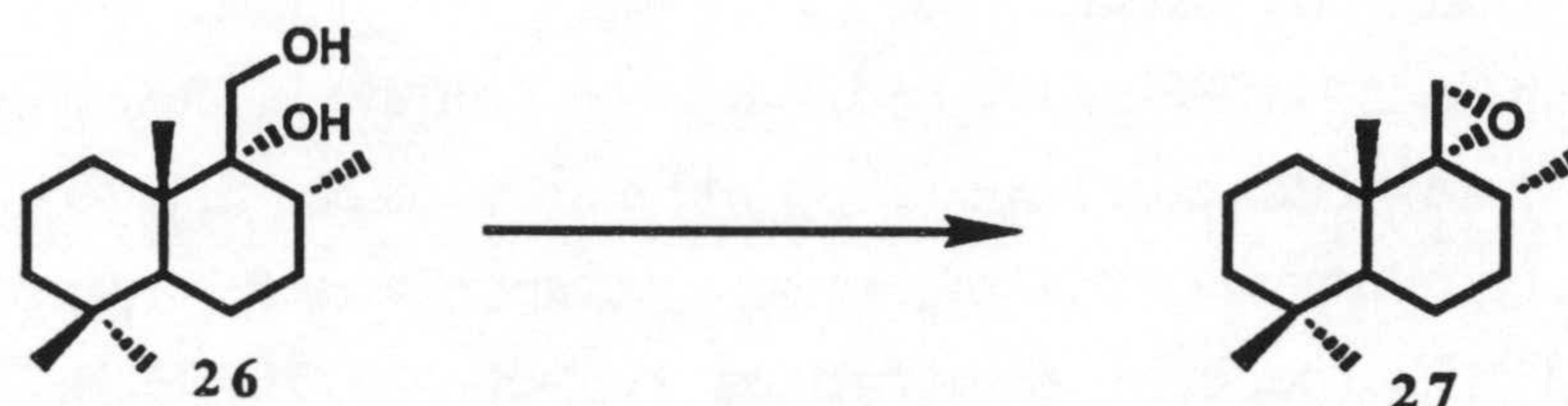
Reducción del epóxido **25a**.



PARTE EXPERIMENTAL

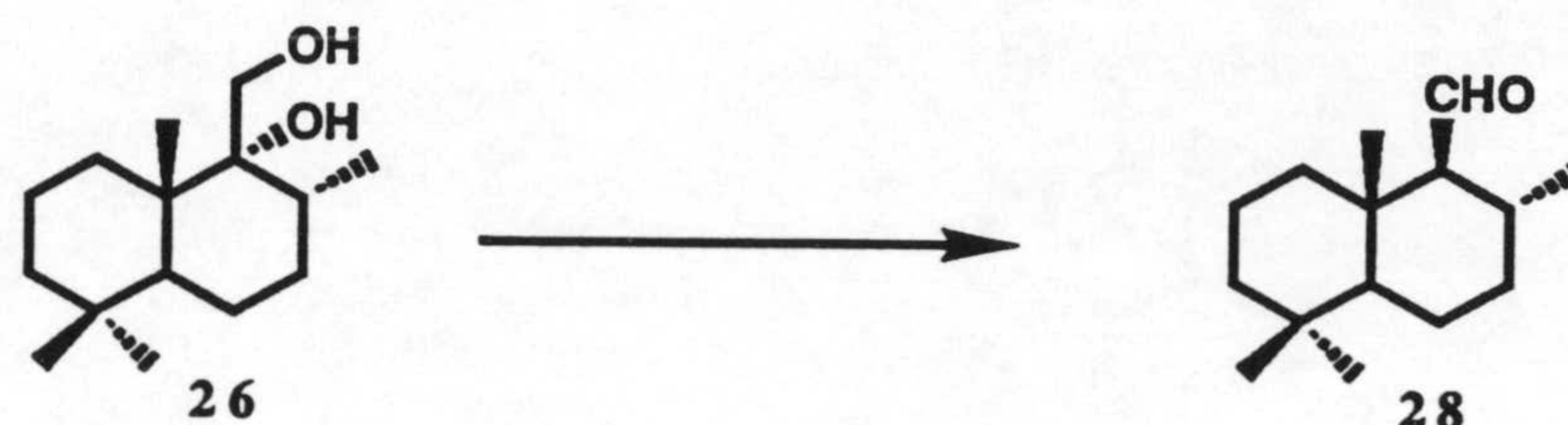
500 mg (13.14 mmoles) de LiAlH_4 se añaden sobre una disolución de **25a** (300 mg, 0.85 mmoles) en THF (15 ml), y la mezcla se mantiene en agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Después de procesar de idéntico modo al descrito en el apartado anterior se obtiene un crudo que, tras cromatografiar en columna (H-E 4:6), rinde 185 mg (96 %) de **26**, recuperándose .2.mg de **25b** inalterado.

Tratamiento de **26** con cloruro de mesilo (MsCl). Preparación de **27**.



0.2 ml de MsCl se adicionan sobre una disolución de **26** (90 mg, 0.375 mmoles) en piridina (5 ml) y se calienta durante 3 h a 45°C. se diluye con 5 ml de agua y se extrae con éter (3 x 20 ml). Reunidos los extractos etéreos, se lavan con HCl 2N (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secan y evaporan a vacío, dando un crudo que, tras cromatografiar en columna (H-E 9:1), proporciona 55 mg (66 %) de **27**. IR (película) (espectro pg 295) ν_{max} : 2934, 2866, 1652, 1457, 1378, 1047, 941, 912, 821. cm^{-1} . EMIQ ,(espectro pg 295) m/z (int. rel.) 222 [M^+] (1), 205 , 191(5), 151 (3), 149 (8), 123.(9) ^1H RMN (CDCl_3 ,300MHZ),(espectro pg 294) δ : 2.68 (1H, d, $J=4.2$, H-11), 2.58 (1H, d, $J=4.2$, H-11), 2.20 (2H, m),.1.09 (3H, s, Me-15), 0.87 (3H, s, Me-14), 0.83 (3H, s, Me-13) 0.68 (3H, d, $J=6.6$, Me-12), ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHZ), (espectro pg 294)

Reacción de **26** con PPh_3/DEAD .



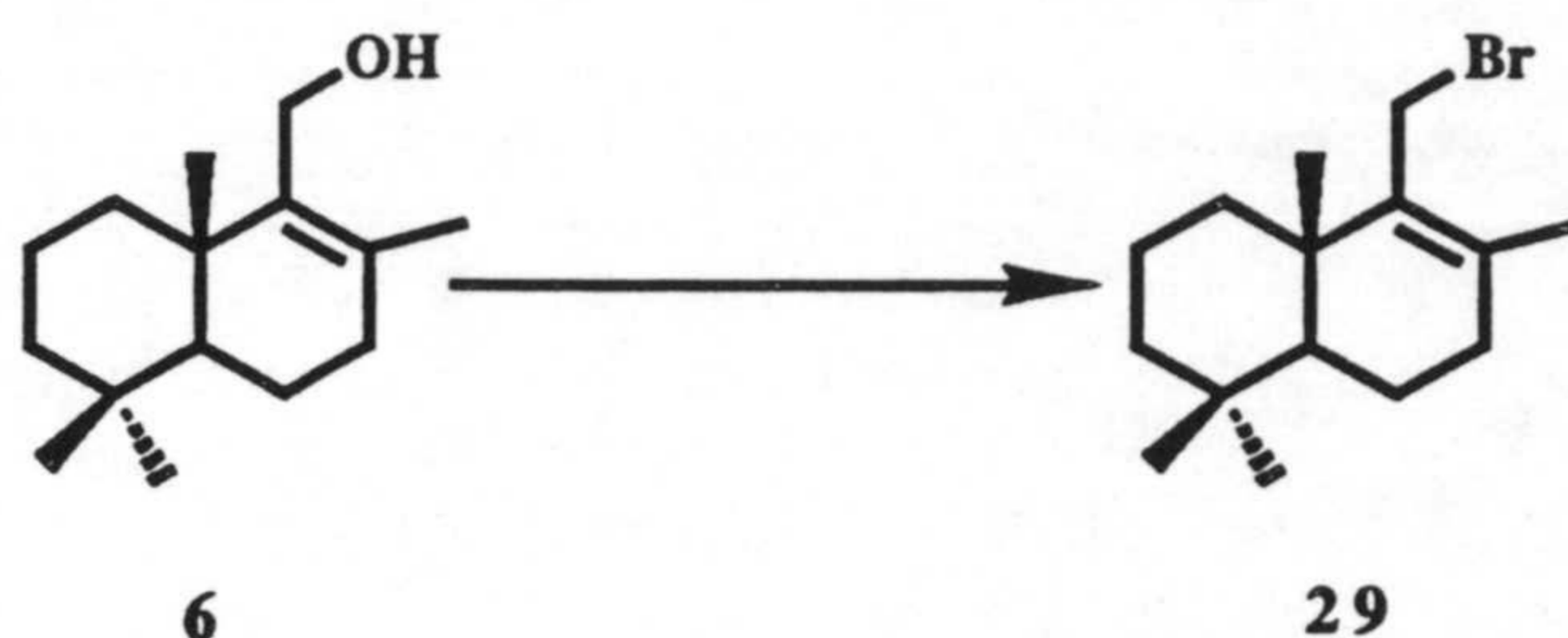
44 mg (0.168 mmoles) de PPh_3 y 52 mg (0.30 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) se añaden sobre una disolución de **26** (20 mg, 0.082 mmoles) en THF (10 ml), y se agita la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Se evapora el disolvente y se cromatografía el crudo en columna (H-E 95:5), dando lugar a 12 mg (66 %) de **28** y 3 mg (15 %) de **27.28**. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro pg 291) δ : 9.68 (1H, d, $J=4.1$ Hz, H-11) 2.07 (1H, m), 1.89 (1H, dq, $J=12.1$ y 2.2 Hz, H-8), 1.08 (3H, s, Me-15), 0.85 (3H, s, Me-13), 0.83 (3H, s, Me-14) 0.78 (3H, d, $J=6.4$ Hz, Me-12).

APROXIMACIONES A LA SINTESIS DE PUUPEHENONA (**80a**). UTILIZACION DE SESAMOL (**30**) COMO SINTON AROMATICO.

1^a APROXIMACION. UTILIZACION DE **29** COMO SINTON DRIMANICO

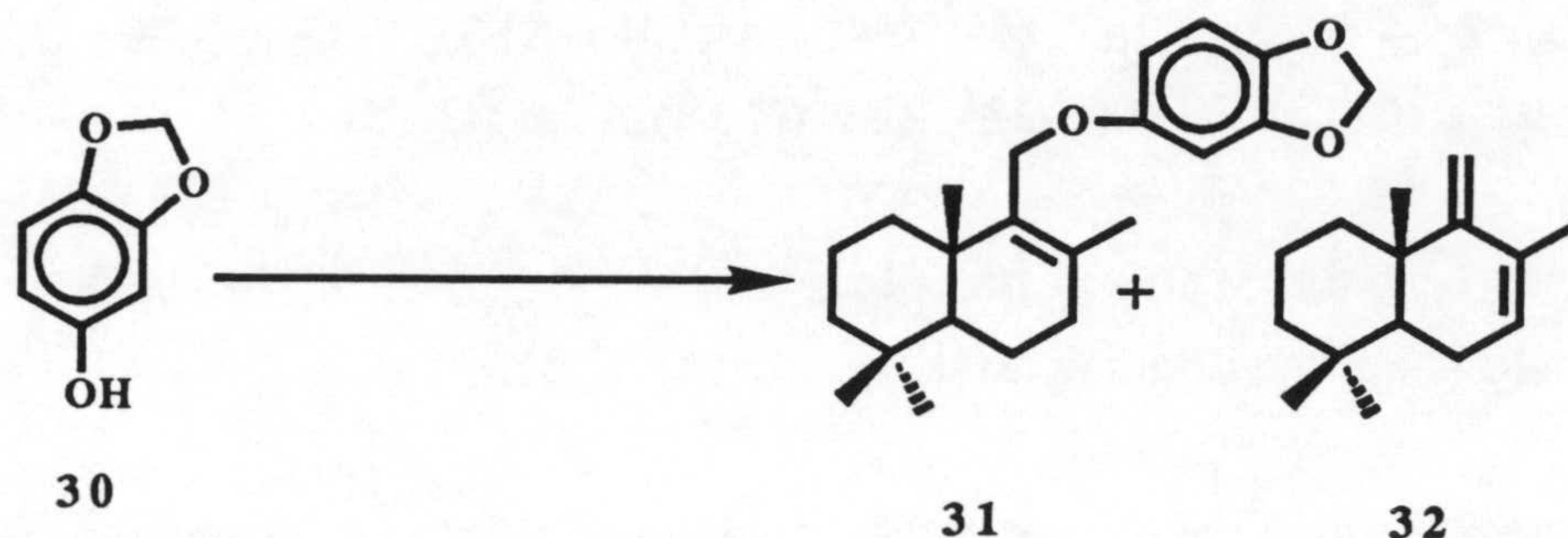
Preparación de 11-bromo-8-drimeno (**29**).

PARTE EXPERIMENTAL



Sobre una disolución de **6** (440 mg, 1.98 mmoles) en éter etílico (20 ml), previamente enfriada a 0°C, se añaden 0.1 ml de PBr₃ recién destilado. Después de agitar durante 30 min a esa temperatura, se añade gota a gota 0.25 ml de MeOH y a continuación se diluye con éter etílico (80 ml). La mezcla se vierte sobre agua-hielo y la fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO₃ al 5% (3 x 50 ml) y con salmuera (3 x 50 ml). Se seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se evapora a vacío, obteniéndose 550 mg de **29** (97%). IR (película) (espectro pg 297) ν_{\max} : 2925, 1777, 1638, 1440, 1388, 1375, 1254, 1239, 1203, 1039.cm⁻¹. EMIQ, (espectro pg 297) m/z (int. rel.): 284 [M⁺] (0), 204 (84), 189 (42), 161 (66), 148 (30), 133 (72), 119 (93), 105 (100). ¹H RMN (CDC1₃, 300MHz), (espectro pg 296) δ : 4.17 (1H, d, J = 11.6, H_A-11), 4.03 (1H, d, J=11.6, H_B-11), 2.14 (2H, m, H-7), 1.73 (3H, s, Me-12), 1.01 (3H, s, Me-13), 0.90 (3H, s, Me-14) 0.85 (3H, s, Me-15) ¹³C RMN (CDC1₃, 100MHz), (espectro pg 296)

Ensayo de condensación de **29** con sesamol (**30**), en presencia de n-BuLi.



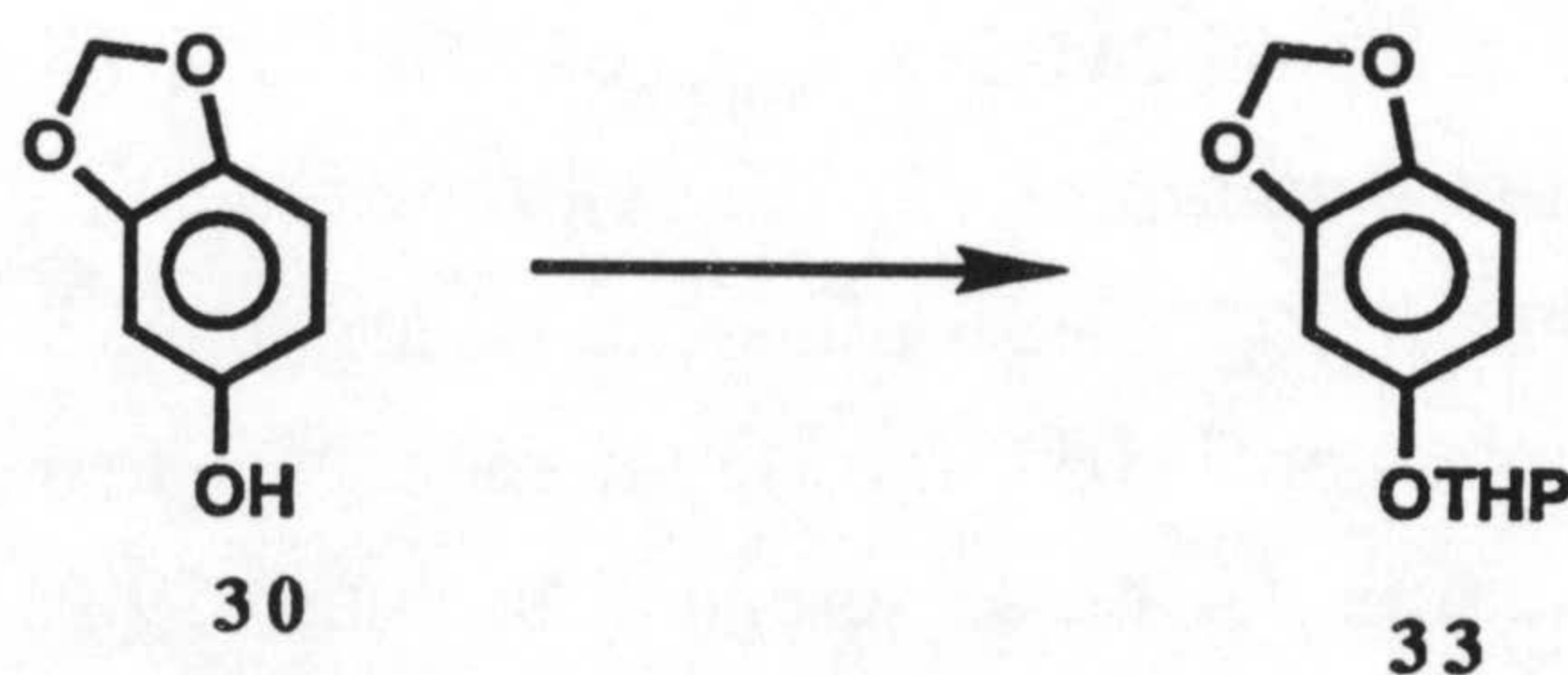
Sobre una disolución 2M de n-BuLi en hexano (1.75 ml) se adicionan gota a gota 2 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA), recién destilada sobre sodio. a la anterior disolución, enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argon, se le añade otra de sesamol (**30**) (480 mg, 3.5 mmoles) en THF (20 ml), y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 45 min a 0°C. A continuación se agrega el bromuro **29** (0.5 g, 1.75 mmoles) disuelto en THF (15 ml) y se prosigue la agitación durante 14 h a temperatura ambiente. Se diluye con Et₂O (100 ml) y se lava con HCl 2N (2 x 25 ml) y salmuera (3 x 30 ml). La fase orgánica se seca y se evapora a vacío, rindiendo un crudo que, tras someter a cromatografía en columna (H-E 95:5), proporciona 305 mg de **31** (51%) y 85 mg de **32** (26%). **31**, IR (película) (espectro pg 299) ν_{\max} : 2925, 1607, 1499, 1239, 1182, 1132, 1095, 1041, 1000, 943. cm⁻¹. EMIQ, (espectro pg 299) *m/z* (int. rel.): 343. [M⁺⁺¹] (6), 294 (24), 275 (39), 234 (67), 150 (28), 136 (69), 122 (100). ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 298) δ : 6.70 (1H, d, J = 8.4, H-6), 6.54 (1H, d, J = 2.4, H-3), 6.37 (1H, dd, J = 8.4 y 2.4, H-5), 5.89 (2H, s, OCH₂O), 4.40 (1H, d, J = 9.8, H_A-11), 4.23 (1H, d, J = 9.8, H_B-11), 2.09 (2H, m, H-7), 1.68 (3H, s, Me-12), 0.99 (3H, s, Me-13), 0.89 (3H, s, Me-14), 0.84 (3H, s, Me-15). ¹³C RMN (CDC1₃, 100 MHz), (espectro pg 298). **32**, IR (película) (espectro pg 301) ν_{\max} : 2927, 1457, 1385, 1360, 1257, 1203 cm⁻¹. ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 300): 6.65 (sa, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C RMN (CDC1₃, 100 MHz), (espectro pg 300): 37.8 (C-1), 19.1 (C-2), 42.3 (C-3), 33.4 (C-4), 48.7

PARTE EXPERIMENTAL

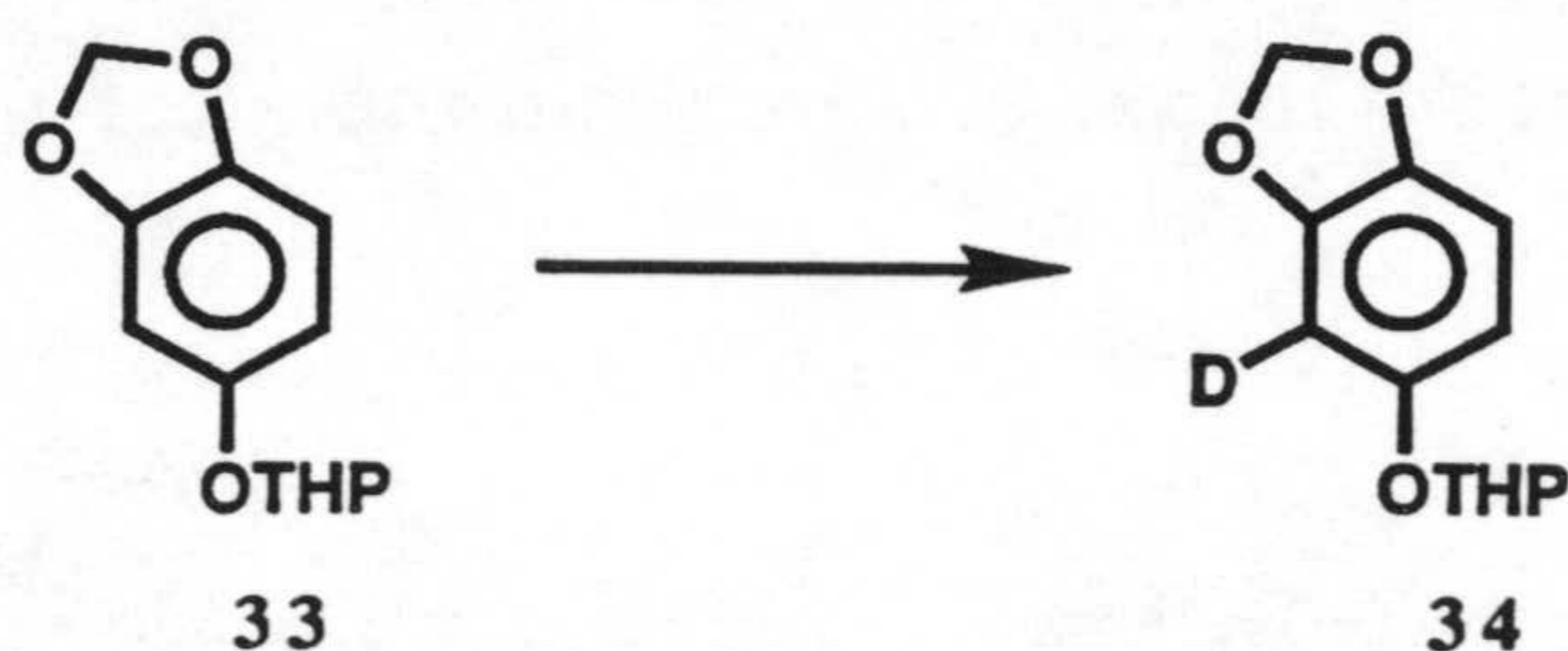
(C-5), 24.4 (C-6), 126.6 (C-7), 131.3 (C-8), 158.3 (C-9), 37.9 (C-10), 101.8 (C-11), 21.2 (C-12). 33.0 (C-13), 22.2 (C-14), 20.6 (C-15)

Ensayo de condensación de 29 con la sal de litio del tetrahidropiranilderivado de sesamol (33).

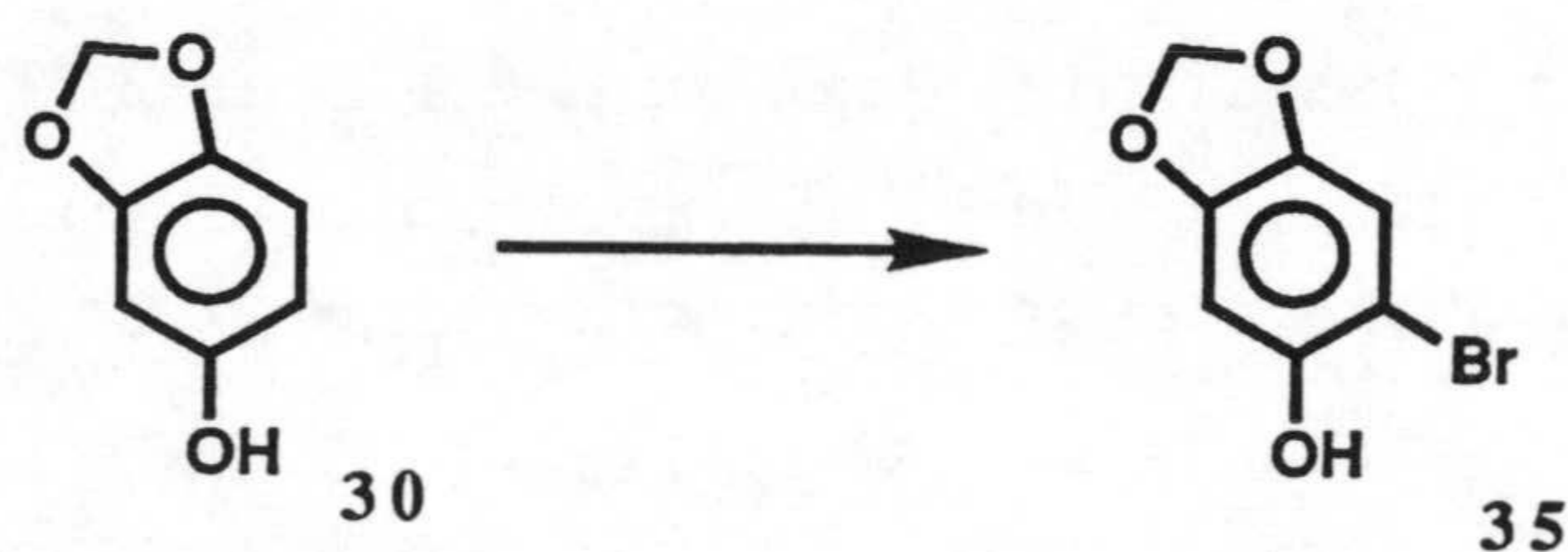
Preparación de 1,2-metilendioxi-4-tetrahidropiraniloxibenceno (33).



Sobre una disolución de sesamol (30), (espectro pg 302) (1g, 7.24 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) se añade p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) (106 mg, 0.064 mmoles) y dihidropirano (DHP) (840 mg, 10 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se diluye con éter etílico (80 ml) y se lava con NaOH 1N (20 ml) y salmuera (3 x 25 ml). La fase orgánica se seca y se evapora a vacío, obteniéndose un crudo que, tras filtrar en gel de sílice, rinde 1.4 g de 33 (93%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 304) δ : 6.71 (1H, d, $J = 8.5$, H-6), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$, H-3), 6.53 (1H, dd, $J = 8.5$ y 2.4 , H-5), 5.93 (2H, s, OCH₂O), 5.27 (1H, t, $J = 3.2$, H-2'), 3.94 (1H, d, m, H_A-6'), 3.60 (1H, m, H_B-6'), 2.01 (2H, m, H-3'), 1.83 (2H, m, H-3'), 1.66 (2H, m, H-4').

Reacción de deuteración de **33**.

Sobre una disolución agitada de **33** (200 mg, 0.9 mmoles) en THF (10 ml), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade otra 2M de n-BuLi en hexano (0.2 ml). Se deja subir la temperatura hasta 0°C y se añaden 0.5 ml de D_2O y a continuación 40 ml de éter etílico. La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se filtra, rindiendo, tras evaporar el disolvente, 186 mg de **34** (93%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 304) δ : 6.70 (1H, d, $J = 8.5$, H-6), , 6.50 (1H, d, $J = 8.5$, H-5), 5.89 (2H, s, OCH_2O), 5.24 (1H, t, $J = 3.2$, H-2'), 3.93 (1H, m, $\text{H}_{\text{A}}\text{-6}'$), 3.59 (1H, m, $\text{H}_{\text{B}}\text{-6}'$), 1.89 (2H, m, H-3'), 1.80 (2H, m, H-5'), 1.64 (2H, m, H-4').

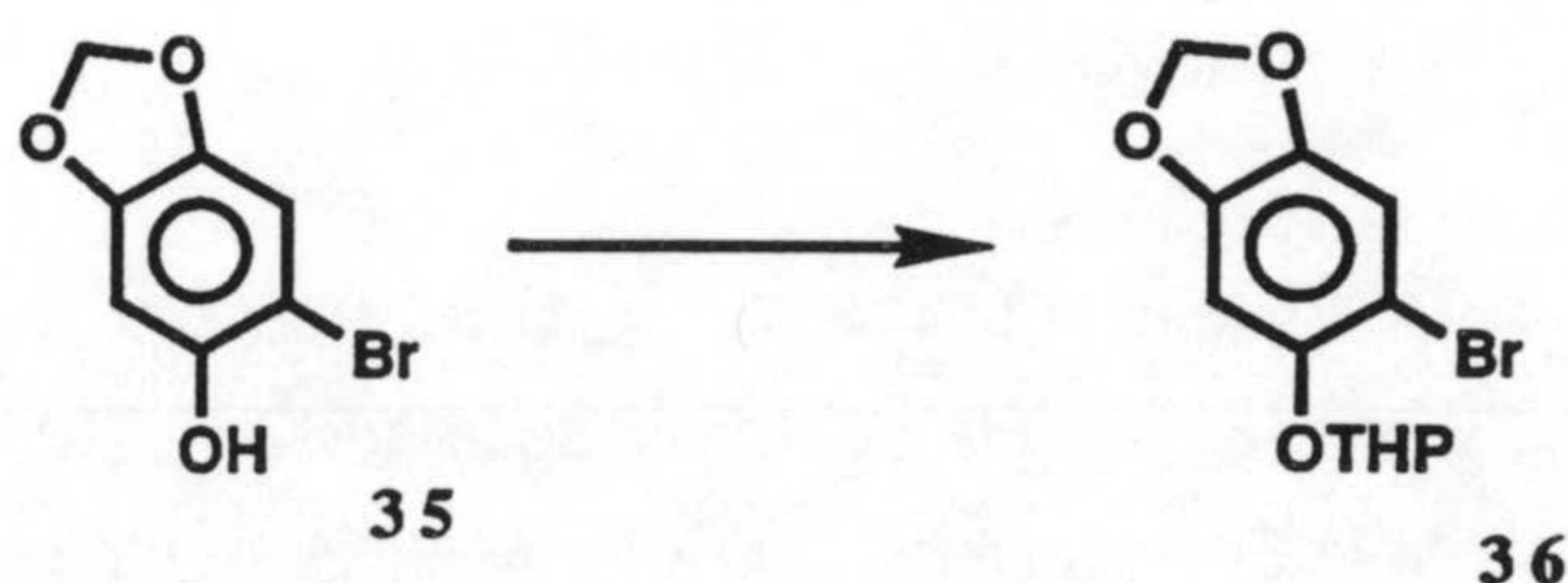
Preparación de 2-bromo-4,5-metilendioxfenol (**35**).

Sobre una disolución de sesamol (**30**) (260 mg, 1.89 mmoles) en CCl_4 (10 ml) se añaden 356 mg (2.0 mmoles) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido que se separa se

PARTE EXPERIMENTAL

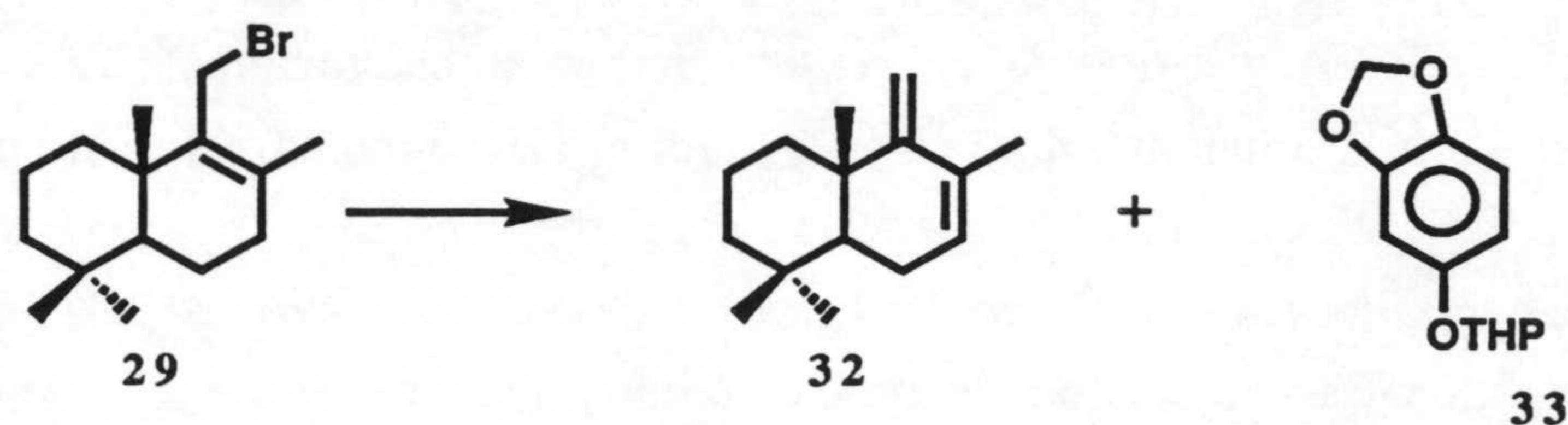
filtra, lavando con pequeñas porciones de hexano, y el filtrado se evapora a vacío, proporcionando 371 mg de **35** (91%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro pg 303) δ : 6.87 (1H, s, H-3), 6.57 (1H, s, H-6), 5.91 (2H, s, CH_2).

Preparación de 4-bromo-1,2-metilendioxi-5-tetrahidropiranióxibenceno (**36**).

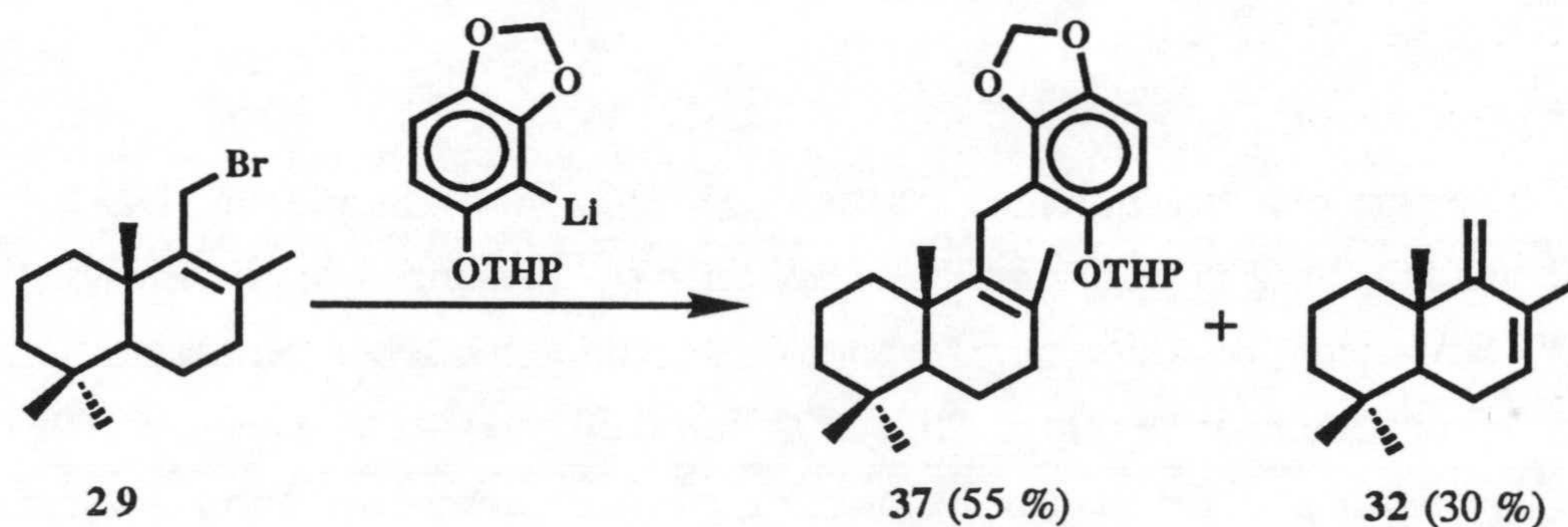


Sobre una disolución del fenol **35** (0.5 g, 2.31 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) se añade sucesivamente p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) (50 mg) y dihidropirano (DHP) (252 mg, 3 mmoles), y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluye con éter (80 ml) y se lava con NaOH 1N (15 ml) y con salmuera (3 x 25 ml). La fase orgánica se seca y evapora, obteniéndose un crudo que, tras filtración sobre gel de sílice, rinde 609 mg de **36** (88%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro pg 305) δ : 6.77 (1H, H-3), 6.70 (1H, s, H-6), 5.92 (2H, s, OCH_2O), 5.29 (1H, t, $J=2.8$, H-2'), 3.92 (1H, dddd, $J=10.3$, 11.2 y 3.2, H_A-6'), 3.59 (1H, m, H-6'), entre 2.11-1.53 (6H, m, H-3', 4' y 5'). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 305) 18.5 (CH_2 , C-4'), 25.3 (CH_2 , C-5'), 30.3 (CH_2 , C-3'), 61.9 (C-6'), 98.1 (CH, C-2'), 100.5 (CH, C-3), 101.8 (CH_2 , OCH_2O), 103.5 (C, C-1), 112.2 (CH, C-6), 142.9 (C, C-5), 147.6 (C, C-4), 148.5 (C, C-5)

Ensayo de condensación del bromuro **29** con **36**, en presencia de n-BuLi.



Se adicionan 4 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA), recién destilada, sobre una disolución de **36** (1 g, 3.33 mmoles) en THF (20 ml), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón. A continuación, se añaden 0.7 ml de una disolución 2M de n-BuLi en hexano y, tras mantener durante 45 min con agitación a -78°C , se agrega en frío la disolución del bromuro **29** (560 mg, 1.97 mmoles) en THF (15 ml) y se prosigue agitando a temperatura ambiente durante 13h. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de éter y se lava con HCl 2N (2 x 25 ml) y salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca y evapora a vacío, rindiendo 390 mg de 7,9-drimadieno (**32**) (97%).
Reacción de condensación de **29 con **33**, en presencia de n-BuLi y TMEDA.**

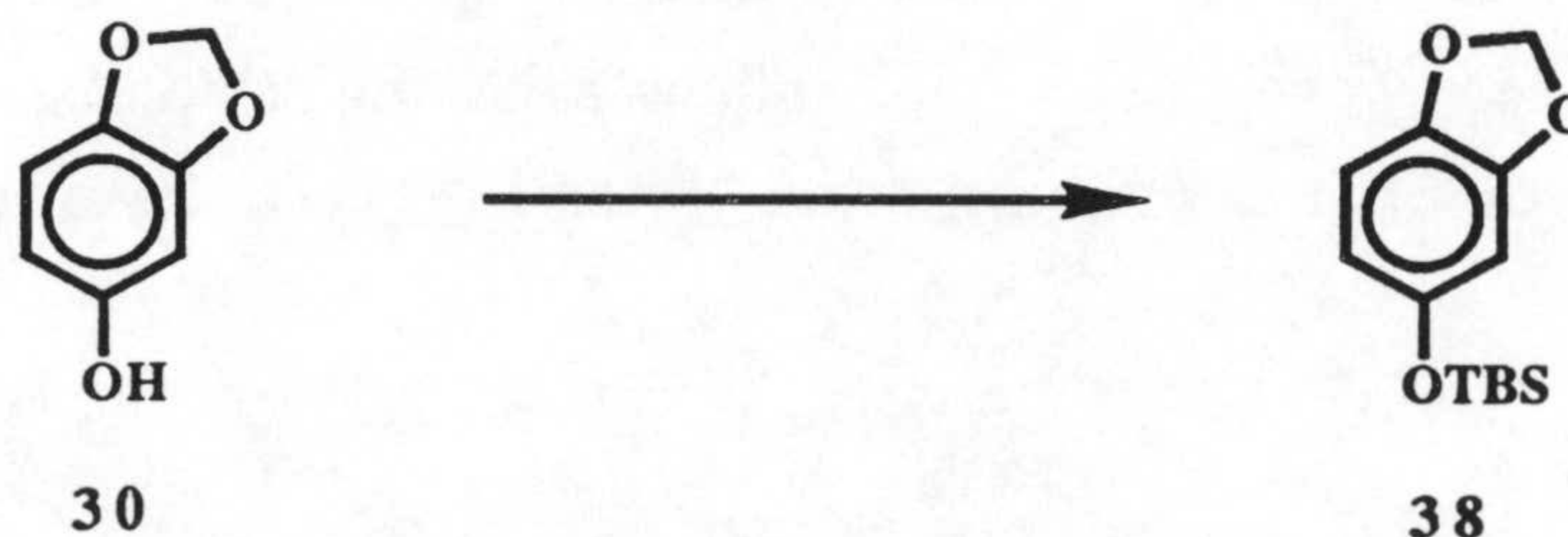


PARTE EXPERIMENTAL

0.7 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA) recién destilada se añade gota a gota sobre una disolución 2M de n-BuLi en hexano (1.5 ml), bajo una corriente de argon. Se enfría la mezcla a 0°C y se adiciona una disolución de **33** (1.9 g, 8.56 mmoles) en hexano (20 ml), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1h. A continuación, se añade la disolución del bromuro **29** (0.5 g, 1.76 mmoles) en 15 ml de hexano y se prosigue agitando durante 16h a temperatura ambiente. Se diluye con éter (100 ml) y se lava con salmuera (3 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un crudo que, tras cromatografiar en columna (H-E 95:5), rinde 420 mg de **37** (55 %) (espectro pg 306) y 107mg de **32** 30 %).

Ensayo de condensación de **29** con la sal de litio derivada de **39**

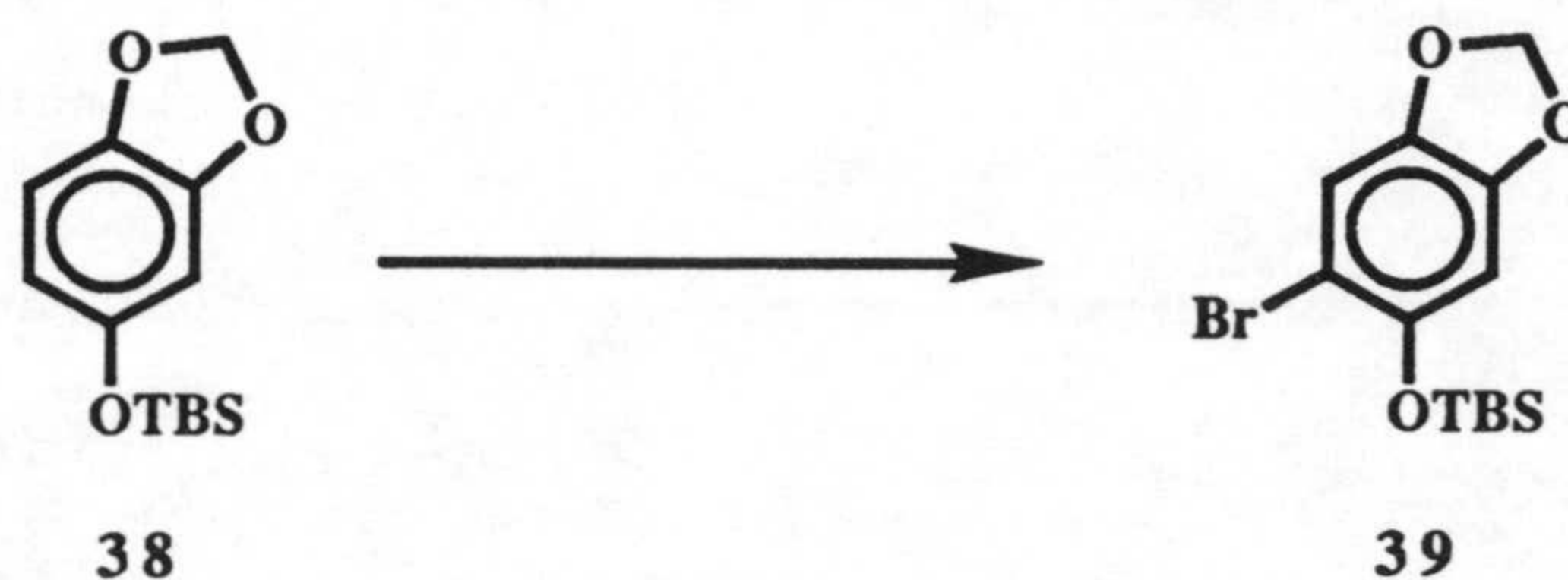
Preparación de 1,2-metilendioxi-4-*tert*-butildimetilsililoxibenceno (**38**).



Sobre una disolución de sesamol (**30**) (2 g, 14.49 mmoles) en DMF seca (25 ml) se añaden 2.6 g (17.38 mmoles) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) y 1 g (14.6 mmoles) de imidazol. Después de 14h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con éter etílico (120 ml) y se lava con HCl 2N (3 x 30 ml) y salmuera hasta pH neutro. La fase orgánica se seca y se evapora a vacío, rindiendo un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 95:5), proporciona 3.36 g de **38** (92%). ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz), (espectro pg 303) δ: 6.64 (1H, d, J=8.4,

H-6) 6.38 (1H, d, J=3.8, H-3), 6.26 (1H, dd, J=8.4y3.8, H-5), 5.91 (2H, s, OCH₂O), 0.95 (9H, s, *t*-butil-Si) 0.17 (6H, s, Me₂-Si).

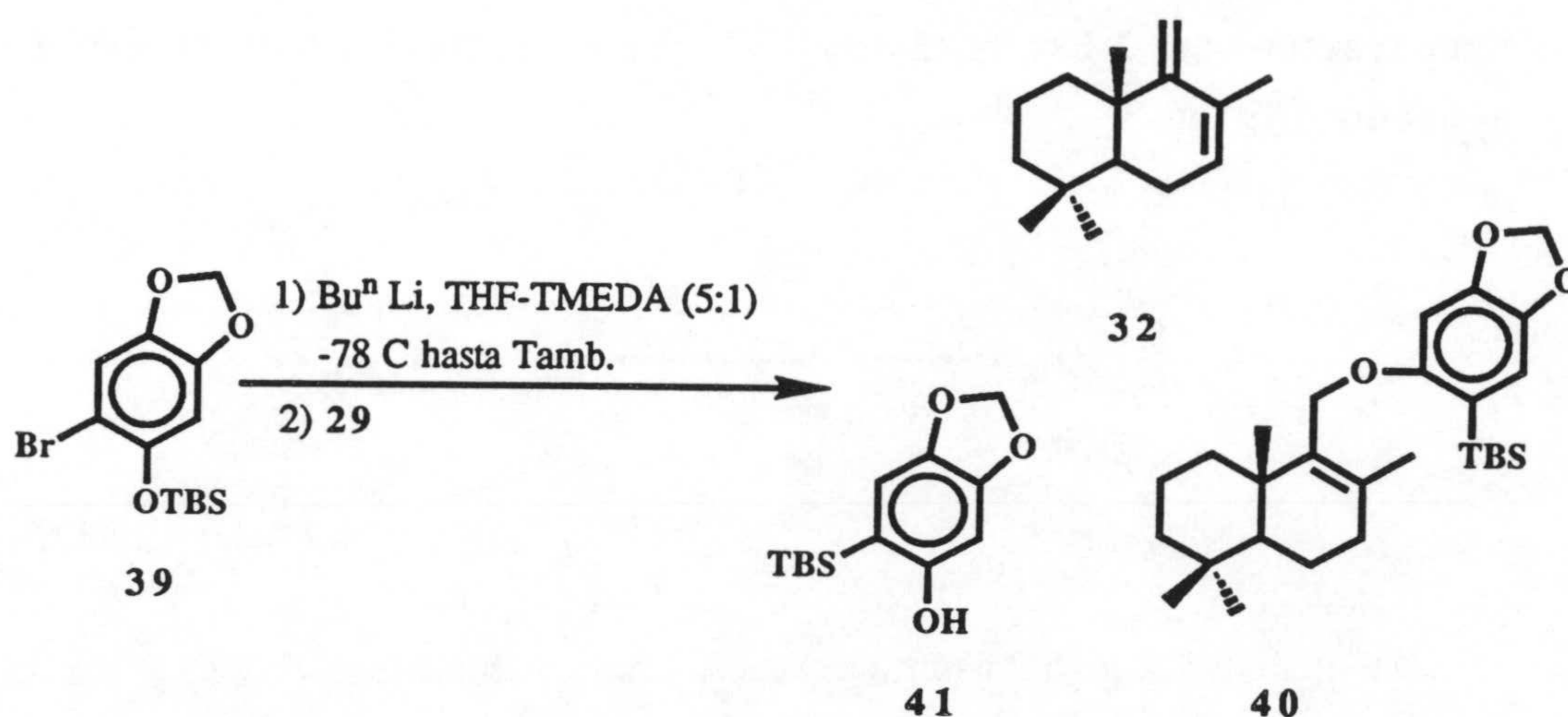
Preparación de 2-bromo-1-*tert*-butildimetilsililoxi-4,5-metilendioxi-benceno (**39**).



Se añaden 1.2 g (6.74 mmoles) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 1 g de gel de sílice sobre una disolución de **38** (1.65 g, 6.54 mmoles) en CCl₄ (25 ml), y la mezcla se deja agitando durante 10 min a temperatura ambiente. Se filtra el sólido que se separa, lavando con pequeñas porciones de hexano y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se filtra través de gel de sílice, proporcionando 2.09 g de **39** (96%). IR (película) (espectro pg 308) ν_{\max} : 2956, 2931, 1624, 1500, 1473, 1253, 1187, 1120, 1039, 994, 939, 873. EMIQ, (espectro pg 308) m/z (int. rel.): [M⁺], 332(19), 330 (20), 275 (100), 273 (100), 245 (34), 243 (34) 217 (12), 214 (12), 194 (23), 163 (84), 137 (28). ¹H RMN (CDC1₃, 300MHz), (espectro pg 307) δ : 6.94 (1H, s, H-6), 6.44 (1H, s, H-3) 5.91 (2H, s, OCH₂O) 1.02 (9H, s, *t*-butil-Si) 0.22 (6H, s, Me₂-Si). ¹³C RMN (CDC1₃, 100MHz), (espectro pg 307). -4.2 (CH₃, -Si(CH₃)₂), 18.4 (C, C-*t*-butilSi), 25.8 (CH₃, 3CH₃-*t*-butil), 101.7 (CH₂, OCH₂O), 102.3 (CH, C-3), 104.9 (C, C-1), 112.2 (CH, C-6), 142.4 (C, C-5), 147.2 (C, C-4), 147.5 (C, C-2)

PARTE EXPERIMENTAL

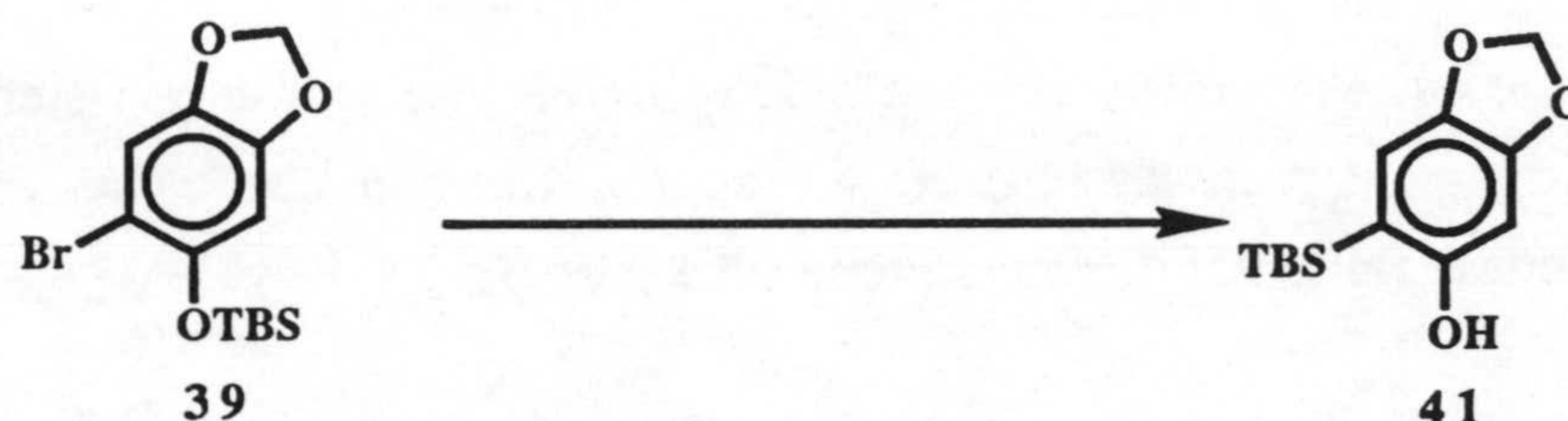
Ensayo de condensación de **29** con **39** en THF-TMEDA, en presencia de *n*-BuLi.



Se sigue el mismo procedimiento descrito para la condensación con **33**. A partir de 0.4 g (1.41 mmoles) de **29** y 0.6 g (2.0 mmoles) de **39** se obtienen 250 mg de **32** (87%), 32 mg de **40** (5 %) y 458 mg de **41** (91%) . **40**, IR (película) (espectro pg 310) ν_{\max} ., 2926, 1609, 1468, 1405, 1382, 1248, 1223, 1178, 1019, 993, 974, 938, 836. EMIQ (-),(espectro pg 310) m/z (int. rel.)455 [M-1] (91), 438 (36), 437 (100),426 (16), 264 (39), 236 (25), 222 (56) composición elemental: C₂₂H₄₄O₃Si ¹H RMN (CDC₁₃,300MHZ),(espectro pg 309) δ : 6.85 (1H, s, H-6), 6.57 (1H, s, H-5), 5.92 (2H, m, OCH₂O) 4.32 (1H, d, J=16.5Hz, H_A-15), 4.24 (1H, d,J=16.5 Hz H_B-15) 1.62 (3H, s, Me-12), 1.04 (3H, s, Me-15), 0.99 (3H, s, Me-14), 0.86 (9H, s, *t*-butil-Si) 0.85 (3H, s, Me-13), 0.23 (3H, s, Me-Si), 0.22 (3H, s, Me-Si) ¹³C RMN (CDC₁₃, 100MHZ), (espectro pg 309): 36.2 (C-1'), 18.9 (C-2'), 41.8 (C-3'), 33.4 (C-4'), 51.6 (C-5'), 18.9 (C-6'), 33.6 (C-7'), 134.2 (C-8'), 136.3 (C-9'), 38.0 (C-10'), 63.8 (C-11'), 21.6 (12'), 33.3 (C-13'), 21.2 (C-14'), 20.8 (C-15'), 140.4 (C-1), 115.6 (C-2), 115.1 (C-3), 149.3 (C-5 Ó C-4), 160.1 (C-4 ó C-5), 93.7 (C-6), 101.0 (OCH₂O). **41**, IR (película) (espectro pg 312) ν_{\max} : 3461, 2949, 2928, 2894,

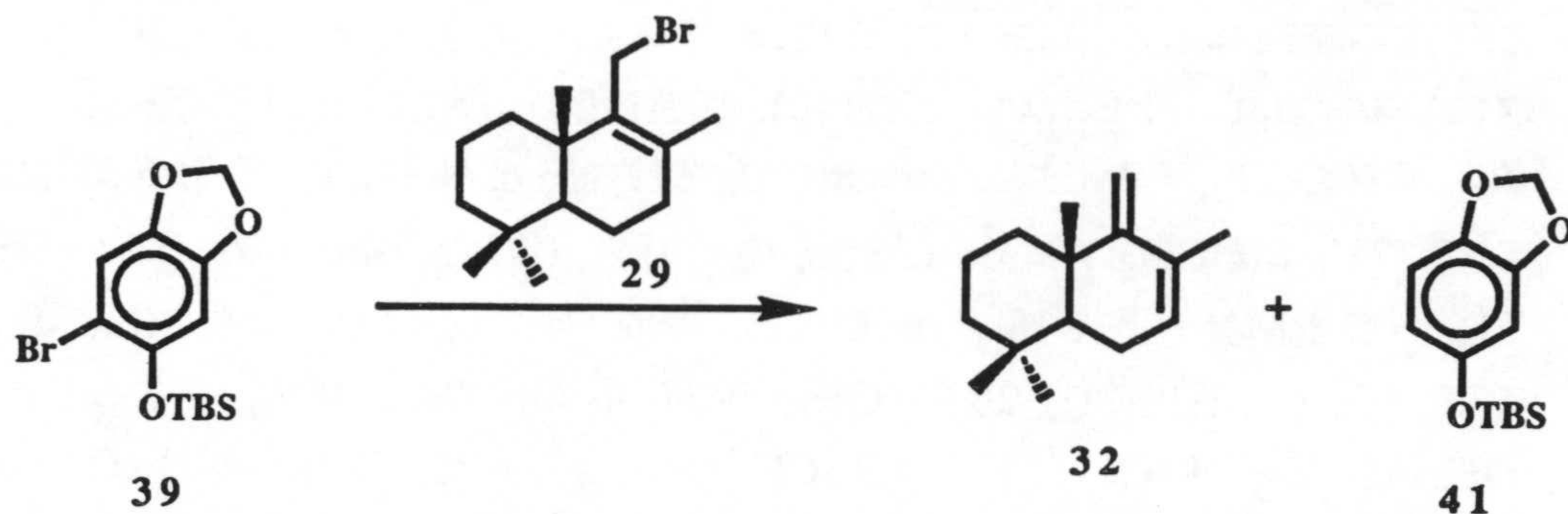
1611, 1499, 1410, 1282, 1245, 1228, 1039, 934, 771, 686. EMIQ, (espectro pg 312) m/z (int. rel.): $[M^+]$, 252 (49), 195 (100), 165 (42), 137 (24), 97 (100). 1H RMN ($CDCl_3$, 300MHZ), (espectro pg 311) δ : 6.74(1H, s., H-3) 6.31 (1H, s, H-6) 5.89 (2H, s, OCH_2O) 4.65 (2H, s, OH) 0.89 (9H, s, t-butil-Si) 0.28 (6H, s, Me_2 -Si).. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHZ), (espectro pg 311): -4.6(CH_3 , $-Si(CH_3)_2$), 17.8 (C, C-t-butilSi), 26.9 (CH_3 , $3CH_3$ -t-butil) 98.1 (CH, C-6), 101.1 (CH_2 , OCH_2O), 113.3 (C, C-2), 114.9 (CH, C-3), 141.4 (C, C-4), 149.3 (C, C-4), 156.0 (C, C-2)

Tratamiento de **39** con n-BuLi en THF.



Se añaden 2 ml de una disolución 2M de n-BuLi en hexano sobre otra de **39** (1.5 g, 4.5 mmoles) en THF (20 ml), a $-78^\circ C$ y bajo atmósfera de argón. Después de agitar durante 30 min se añade agua (10 ml) y se extrae con éter (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 30 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y eliminar el disolvente a vacío se obtienen 1.04 g de 2-*tert*-butildimetilsilil-4,5-metilendioxfenol (**41**) (91%).

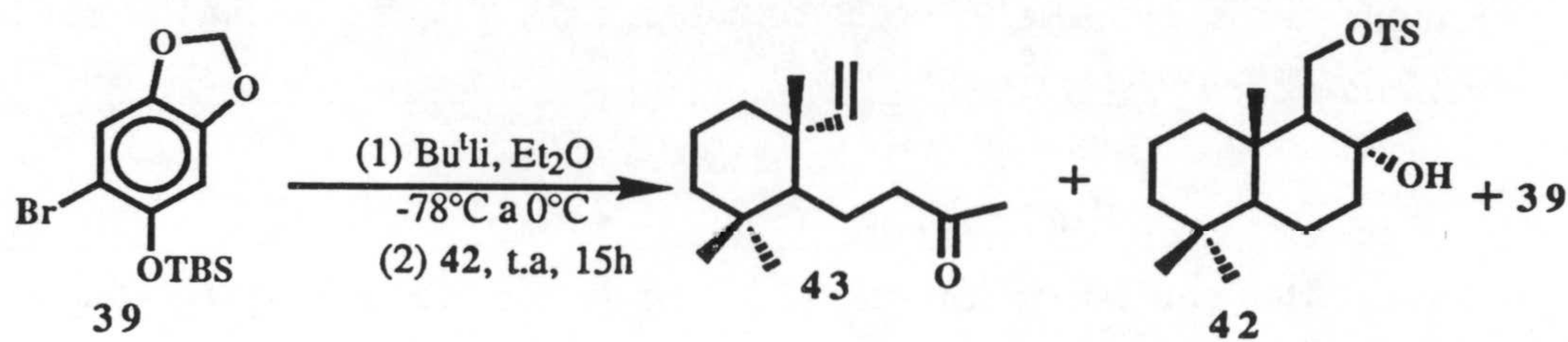
Ensayo de condensación de **29** con la sal de litio derivada de **39**, en Et_2O .



Sobre una disolución de **39** (1.5 g, 4.8 mmoles) en éter etílico (40 ml), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona otra 2.4 M de *n*-BuLi en hexano (22 ml), realizando agitación. Tras 45 min, se procede a adicionar el bromuro **29** (0.8 g, 2.81 mmoles) y se continúa agitando 3 h más a -78°C y 10 h a temperatura ambiente. Se añade agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se extrae con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan y evaporan dando un crudo que, tras cromatografiar en columna (H-E 95:5), proporciona 0.51 g de **32** y 1.17 g de **38**.

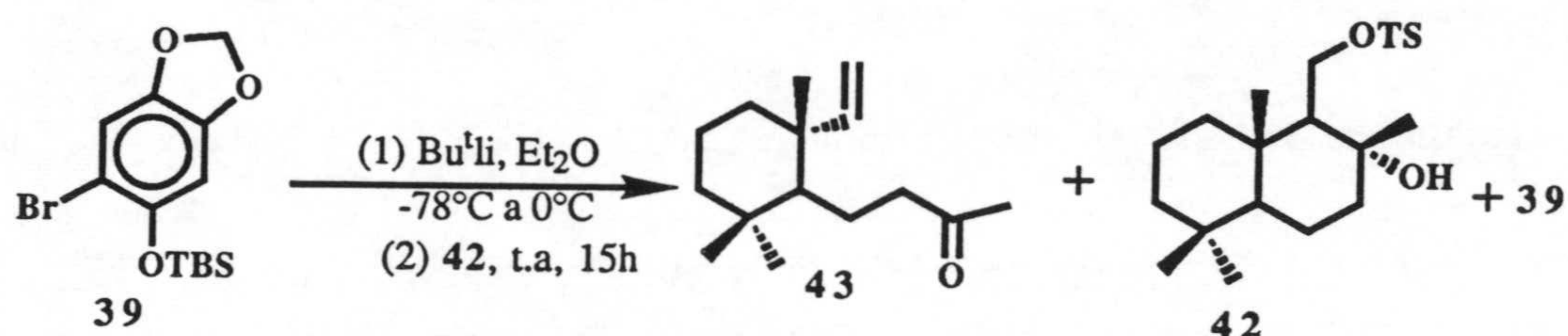
2ª APROXIMACION. UTILIZACION DE **42** COMO SINTON DRIMANICO.

Ensayo de condensación de **42** con la sal de litio derivada de **39**.



Se sigue un procedimiento análogo al descrito en las anteriores condensaciones. A partir de 0.2 g (0.5 mmoles) de **42**⁷² (espectro pg 313) 0.5 g (1.51 mmoles) de **39** y 0.9 ml de disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano se obtiene, tras la cromatografía del crudo en columna (H-E 8:2), 12 mg (10 %) de **43**, recuperándose 185 mg de producto de partida **42**, inalterado, y .0.43.g de **38**.

Tratamiento de **42** en medio básico. Obtención de **43**.



Reacción con NaH.

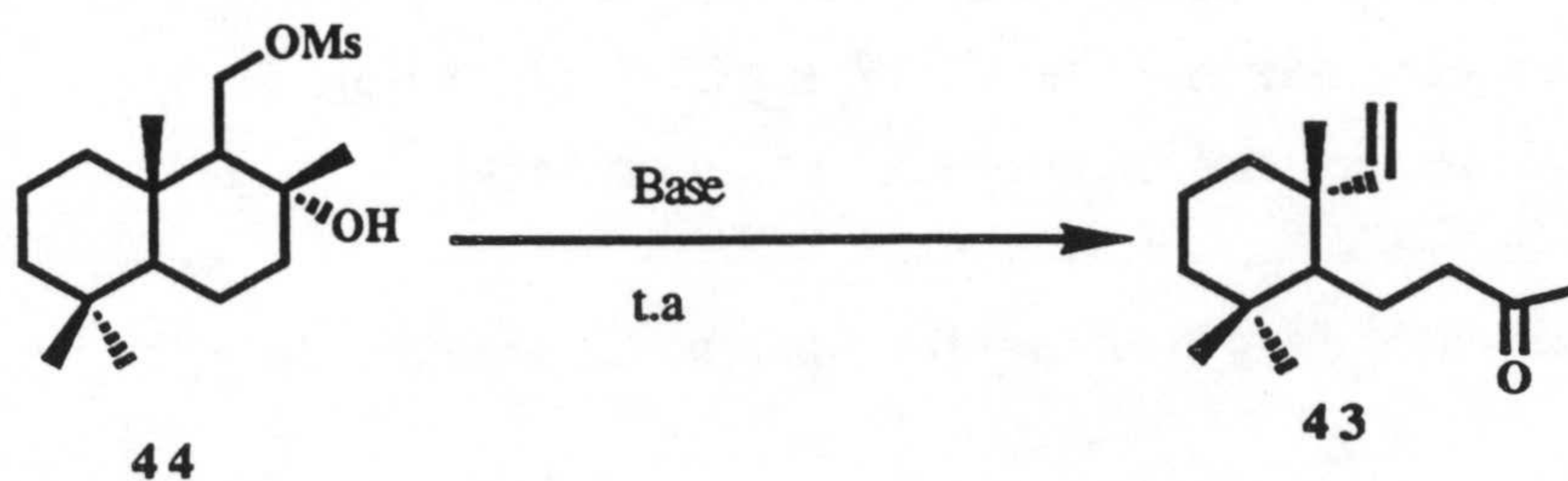
Sobre una disolución de **42** (0.2 g, 0.5 mmoles) en dimetoxietano (DME) (10 ml) se añade 100 mg (2.5 mmoles) de una suspensión al 60 % de NaH en aceite mineral, y se mantiene agitando durante 12 h a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre gel de sílice y evaporar el disolvente, se obtienen 108 mg (98 %) de **43**.

Reacción con KOH.

Sobre una disolución de **42** (0.2g, 0.5 mmoles) en metanol (6ml) se añade (1ml) de KOH/MeOH (2N) y se refluxe la mezcla durante 3h transcurrido este tiempo se diluye con eter (25ml) y se lava con salmuera 3 veces (3 10ml) La fase orgánica se seca, se filtra y evapora, proporcionando 89 mg (81%) de **43**

PARTE EXPERIMENTAL

Tratamiento de **44** en medio básico. Obtención de **43**.



Reacción con NaH.

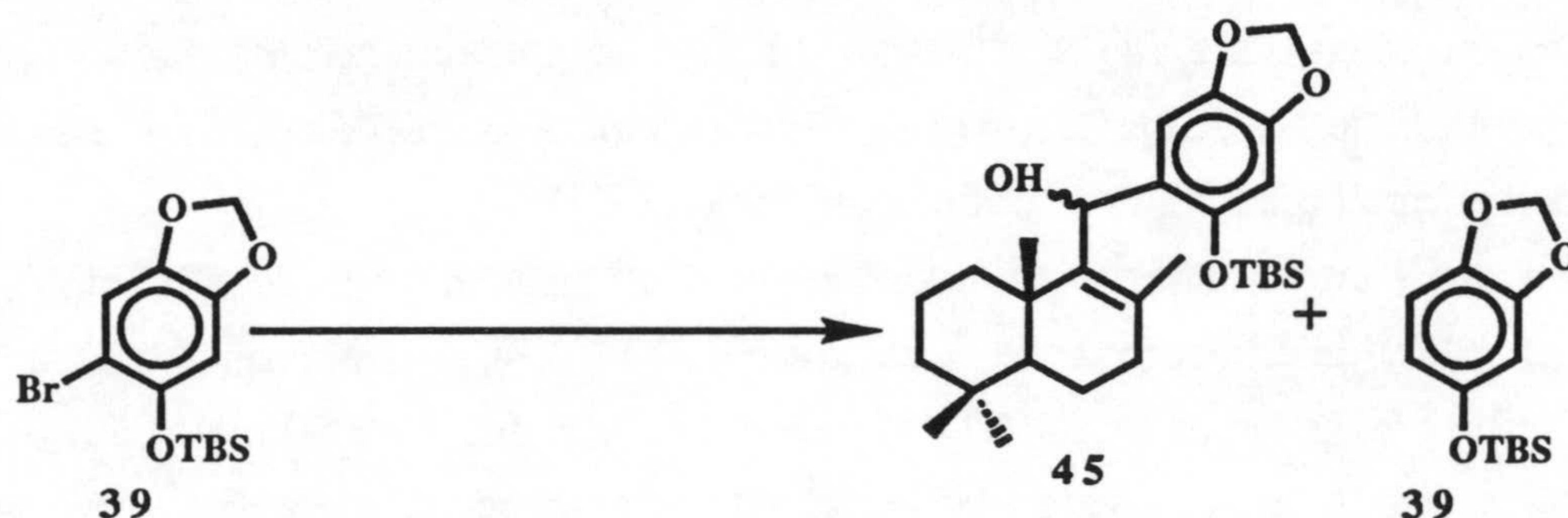
Se usa **44** preparado según la referencia 113.(espectro pg 215) Sobre una disolución de **44** (0.2 g, 0.5 mmoles) en dimetoxietano (DME) (10 ml) se añade 100 mg (2.5.mmoles) de una suspensión al 60 % de NaH en aceite mineral, y se mantiene agitando durante 12 h a temperatura ambiente. Tras filtrar sobre gel de sílice y evaporar el disolvente, se obtienen 98 mg (89%) de **43**.

Reacción con KOH.

Sobre una disolución de **44** (0.2g, 0.5 mmoles) en metanol (6ml) se añade (1ml) de KOH/MeOH (2N) y se refluje la mezcla durante 3h transcurrido este tiempo se diluye con eter (25ml) y se lava con salmuera 3 veces (3 10ml) La fase orgánica se seca, se filtra y evapora, proporcionando 82 mg (75%) de **43**

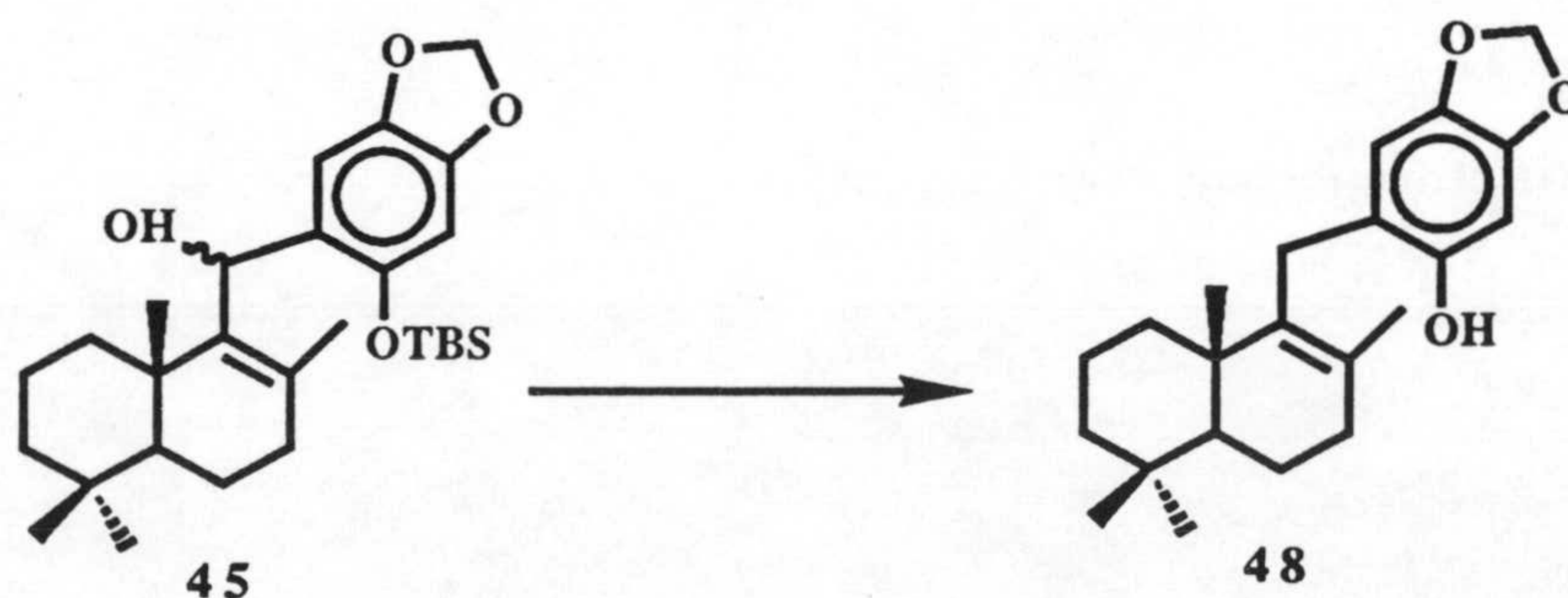
3ª APROXIMACION. UTILIZACION DE 5 COMO SINTON DRIMANICO.

Condensación del aldehído 5 con la sal de litio derivada de 39.



Sobre una disolución de 39 (1.5 g, 5 mmoles) en 40 ml de éter se añade otra 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (3.1 ml), a -78°C y bajo atmósfera de argón. Después de agitar a esa temperatura durante 45 min, se agrega 5 (450 mg, 2.04 mmoles) y se prosigue la agitación a -78°C durante 1 h. A continuación, se añade agua (10 ml) y se extrae con éter (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca, se filtra y evapora, proporcionando 45 impurificado por 38. Cuando la mezcla anterior se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice, se obtiene 46 (amarillo) e inmediatamente 47a-b.

Transformación de 45 en 48.



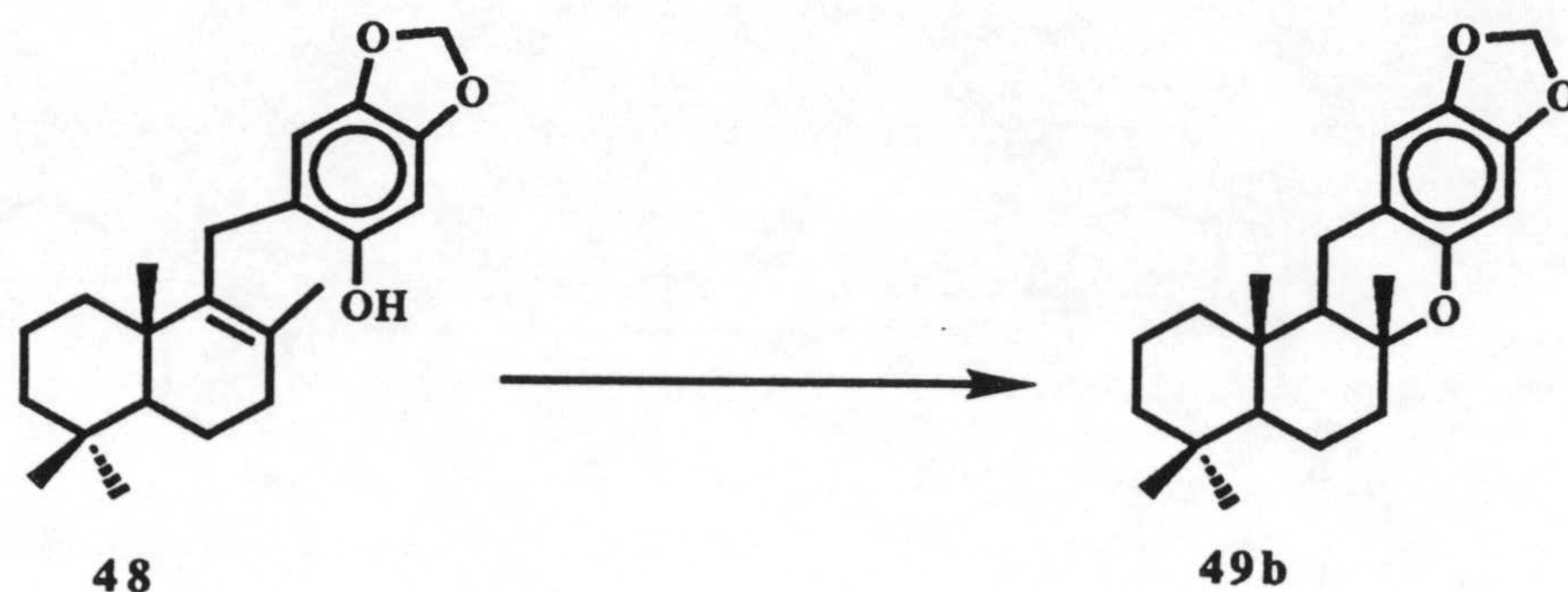
PARTE EXPERIMENTAL

Sobre una disolución de la mezcla anterior **45** y **38** en CH₂Cl₂ (50 ml), enfriada a -78 °C, se añaden sucesivamente otras de Et₃SiH (0.58 g, 5.0 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) y de ácido trifluoroacético (0.55 g) en el mismo disolvente (5 ml). Después de agitar durante 45 min a -78°C, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava de nuevo con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y con salmuera hasta pH neutro. Después de secar y evaporar el disolvente se obtiene un crudo (1.7g).

El crudo anterior se disuelve en THF (20 ml) y se le añaden 700 mg (2.22 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Tras agitar 10 min a temperatura ambiente, se añade agua (20 ml) y se extrae con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca y se evapora a vacío, proporcionando un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 8:2), rinde 2-(8'-drimen-11'-il)-4,5-metilendioxfenol (**48**) (495 mg, 71%). EMIQ, (espectro pg 316) *m/z* (int. rel.): [M⁺-1] 341 (24), 312 (17), 303 (15), 166 (63), 155 (62), 150 (100). composición elemental: 342.219 C₂₂H₃₀O₃. ¹H RMN (CDC1₃, 300 MHz), (espectro pg 316) δ: 6.53 (1H, s, H-3), 6.36 (1H, s, H-6), 5.87 (2H, s, OCH₂O), 5.38 (1H, s, OH), 3.27 (1H, d, J=16.7, H_A-11), 3.22 (1H, d, J=16.7, H_B-11), 2.13 (2H, m, H-7), 1.55 (3H, s, Me-12), 0.98 (3H, s, Me-15), 0.90 (3H, s, Me-14), 0.83 (3H, s, Me-13)

ENSAYOS DE CICLACION SOBRE **48**.

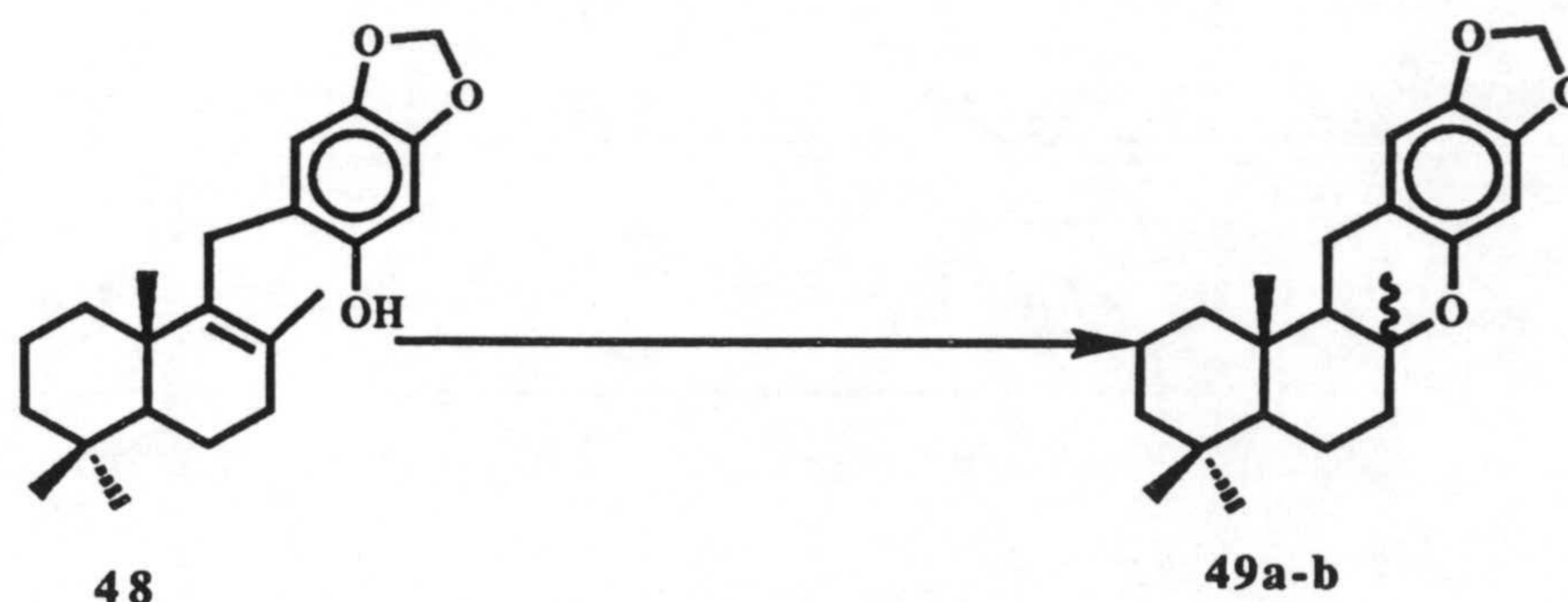
Tratamiento de **48** con BF₃.Et₂O.



0.02 g (0.14 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se adicionan sobre una disolución de **48** (40 mg, 0.117 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml), enfriada a 0°C . Tras agitar la mezcla a esa temperatura, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se lava con disolución acuosa de NaHCO_3 (2 x 10 ml) y a continuación con salmuera hasta pH neutro, se seca y evapora, rindiendo 34 mg de *19, 20-di-O-metilen-8-epi-puupehenol* (**49b**) (85%). IR (película) (espectro pg 318) ν_{max} : 2925, 1628, 1478, 1240, 1128, 1081, 938, 768, 699. EMIQ, (espectro pg 318) m/z (int. rel.): $[\text{M}^++1]$ 342 (38), 237 (6), 205 (16), 191 (27), 151 (100), composición elemental: 342.219 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$

^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 317) δ : 6.50 (1H, s., H-21), 6.32 (1H, s, H-18) 5.85 (1H, d, $J=1.3$, OCH_2O), 5.48 (1H, d, $J=1.3$, OCH_2O), 2.50 (2H, d, $J=9.1$, H-15), 2.02 (dt, $J=12.2$, 3.0, H-7), 1.17 (3H, s, Me-13), 1.01 (1H, dd, $J=12.2$, 2.2, H-5), 0.90 (3H, s, Me-11), 0.87 (3H, s, Me-12), 0.84 (3H, s, Me-14). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 317)

Tratamiento de **48** con ácido β -naftalensulfónico.



Sobre una disolución del fenol **48** (100 mg, 0.29 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se adicionan 516 mg (0.3 mmoles) de ácido y se calienta areflujo durante 2 h. Se diluye con éter (40 ml) y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 ml) y con salmuera hasta pH neutro. Tras secar y evaporar el disolvente se obtienen 91mg de **49a-b** (en la proporción 1:2.4). *19, 20-di-O-metilen--puupehenol (49a)*. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHZ), (espectro pg 317) δ : 6.48 (1H, s., H-21), 6.30 (1H, s, H-18), 5.84 (1H, d, $J=1.3$, OCH_2O), 5.83 (1H, d, $J=1.3$, OCH_2O), 2.82 (1H, dd, $J=17.3, 8.0$, H_A-15), 2.62 (1H, d, $J=17.3$, H_B-15), 1.15 (3H, s, Me-13), 0.89 (3H, s, Me-11), 0.82 (3H, s, Me-12), 0.72 (3H, s, Me-14). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHZ), (espectro pg 317)

Tratamiento de **48** con ácido p-toluensulfónico.

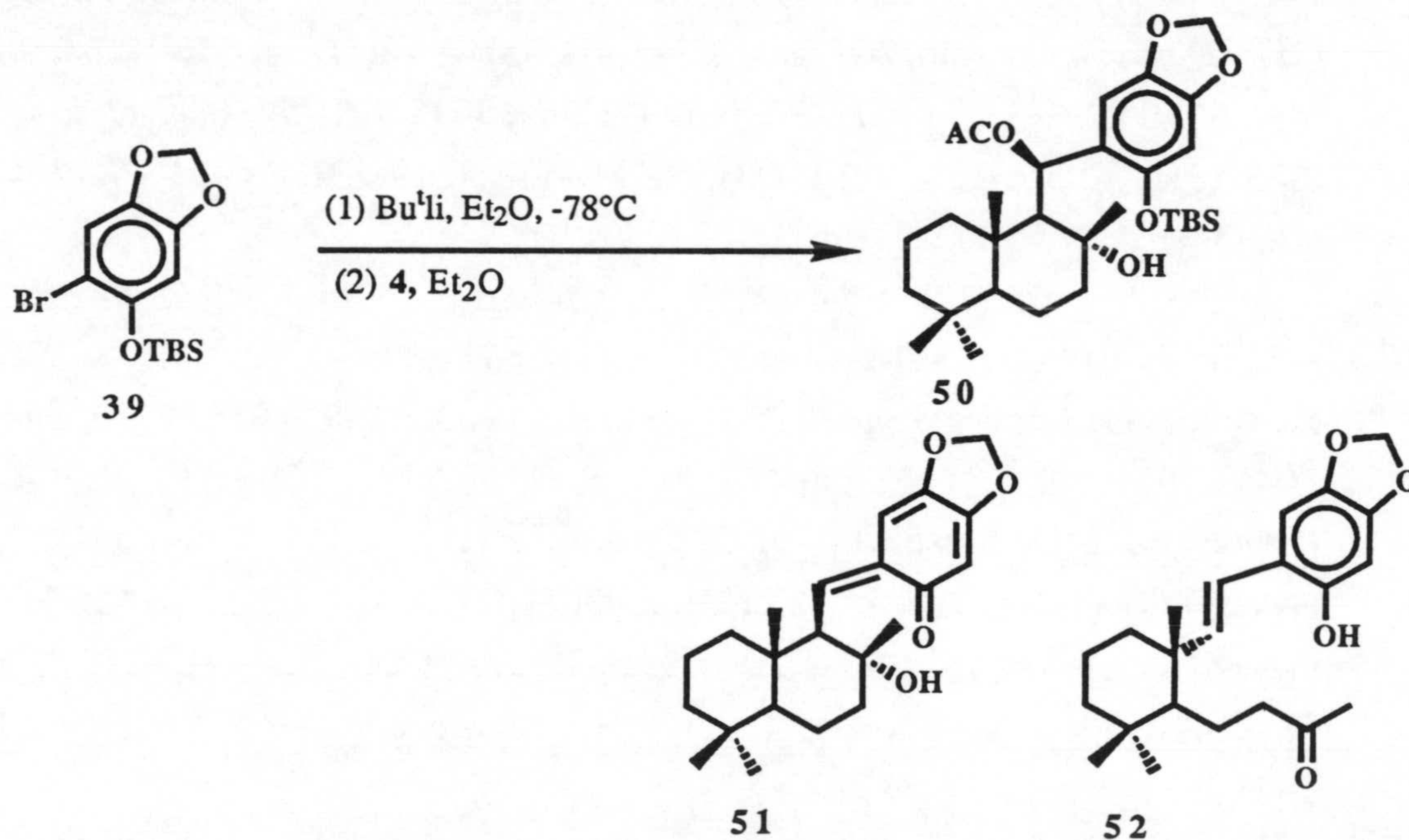
Sobre una disolución del fenol **48** (50 mg, 0.146 mmoles) en benceno (5 ml) se añaden 22 mg (0.146 mmoles) de ácido y se calienta a 85°C durante 50 h. Transcurrido este tiempo, se introduce la mezcla en una columna de gel de sílice y se eluye con H-E 9:1, proporcionando 45 mg de **49a-b** (en la proporción 1:4).

Tratamiento de **48** con ácido sulfúrico concentrado.

Sobre una disolución de **48** (30 mg, 0.08 mmoles) en nitropropano (5 ml), enfriada a -78°C y bajo agitación, se añade una gota de ácido sulfúrico concentrado, y se deja agitando a esa temperatura durante 1h y 30 min entre 0°C y 10°C . Se diluye con éter (40 ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se seca y se evapora, rindiendo 28 mg de **49a-b** (en la proporción 1:9).

4ª APROXIMACION. UTILIZACION DE 4 COMO SINTON DRIMANICO.

Reacción de condensación de 8α -acetoxidriman-11-al (**4**) con **39**.



PARTE EXPERIMENTAL

Sobre una disolución de **39** (1.5 g, 4.8 mmoles) en éter etílico (30 ml), enfriada a -78°C , se adiciona bajo corriente de argón y con agitación continua otra de t-BuLi 1.7 M en pentano (3 ml). Después de agitar durante 45 min a baja temperatura, se adicionan 0.8 g (2.8 mmoles) del aldehído **4** disueltos en éter etílico (25 ml) y se continúa la agitación a la misma temperatura durante 45 min. Se añade H_2O (10 ml) y se extrae con éter (2 x 75 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh. y se evapora a vacío, proporcionando un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 7:3) da lugar a 1.16 g de **50** (78%). IR (película) (espectro pg 319) ν_{max} : 3583, 2931, 1736, 1625, 1499, 1482, 1426, 1388, 1365, 1236, 1177, 1119, 1084, 1040, 971, 940, 897, 844, 785, 757.

composicion elemental: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), (espectro pg 319) δ : 6.82 (1H, s, H-6) 6.27 (1H, s, H-3), 6.23 (1H, d, $J=5.5$, H-11'), 5.82 (1H, d, $J=1.4$, OCH_2O), 5.80 (1H, d, $J=1.4$, OCH_2O), 2.46 (1H, s, OH), 1.93 (3H, s, OAc-C8'), 1.89 (2H, m, H-7'), 1.66 (1H, da, $J=12.4$), 1.56 (2H, m), 1.33 (4H, m), 1.18 (3H, s, Me-12') 0.98 (3H, s, Me-15'), 0.97 (9H, s, *t*-butil-Si), 0.89 (1H, da, $J=11.9$, H-5'), 0.80 (3H, s, Me-14'), 0.75 (3H, s, Me-13'), 0.31 (3H, s, Me-Si), 0.19 (3H, s, Me-Si). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 320),

100 mg de (1'S, 6')-4-[2', 2', 6'-trimetil-3'-(4"-hidroxi-6, 7'-metilendioxi-estireno-1"-il) ciclohexil]-2-butanona (**52**) (10%)

IR (película) (espectro pg 321) ν_{max} : 3362, 2925, 1699, 1625, 1480, 1442, 1173, 1040, 977, 938, 761.cm^{-1} . E M A R : 358.213 : $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz), (espectro pg 321) δ : 6.77 (1H, s, H-8"), 6.43 (1H, d, $J=16.2$, H-1"), 6.41 (1H, s, H-5"), 5.85 (2H, s, OCH_2O), 5.76 (1H, d, $J=16.2$, H-2"), 2.40 (1H, d, $J=7.1$, H-3), 2.38 (1H, $J=7.1$, H-3), 1.99 (3H, s, Me-1), 1.12 (3H, s, Me-6'), 0.90 (3H, s, Me-2'), 0.88 (3H, s, Me-2'). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 322)

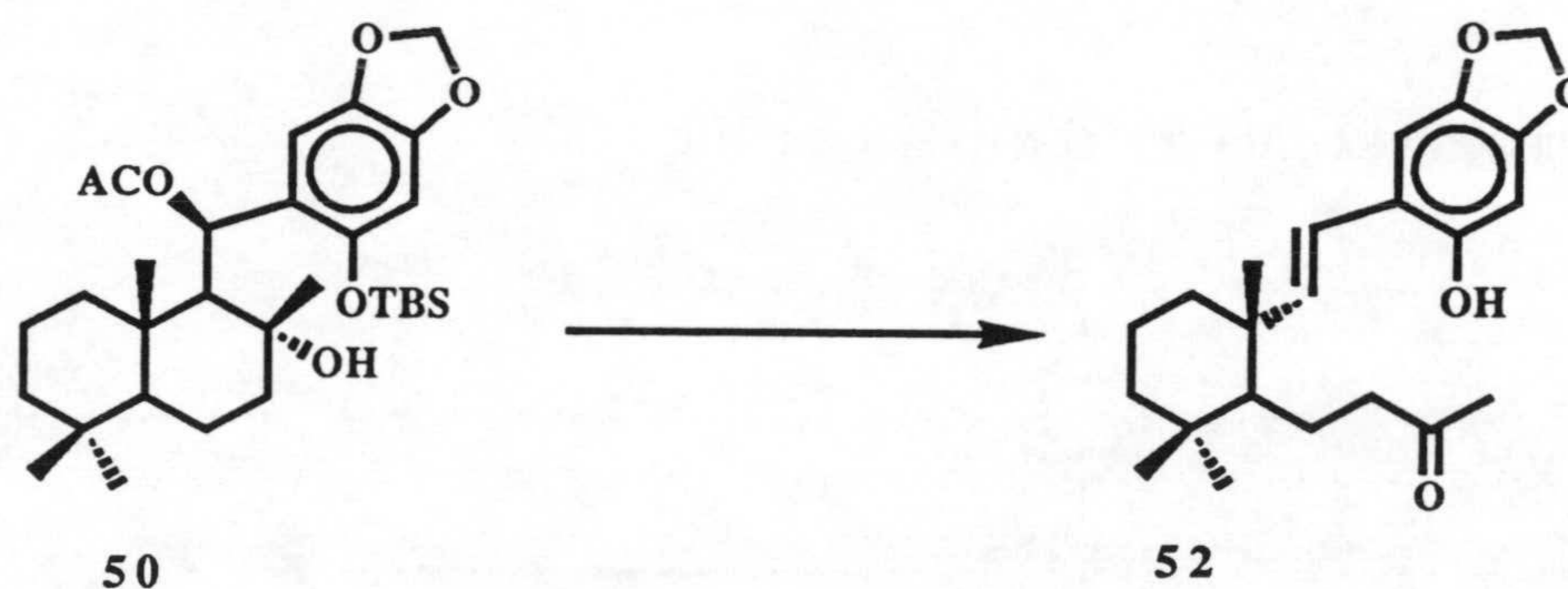
50 mg de 2-[8' α -hidroxi-drimano-11'-ilideno]-4,5-metilendioxi-3,5-ciclohexadienona (**51**) IR (película) (espectro pg 324) ν_{max} : 3402, 2925, 1625,

1549, 1419, 1222, 1033, 975, 863, 836, 757. cm^{-1} EMIE, (espectro pg 324) m/z :: 358 [M^+] (83), 343 (10), 325 (8), 217 (55), 189, (95),151 (100). EMAR: 358.213, $C_{22}H_{30}O_4$.

1H RMN ($CDCl_3$, 400MHZ), (espectro pg 323) δ : 7.24 (1H, d, $J=11.9$, H-11'), 6.44 (1H, s, H-3), 5.82 (1H, s, H-6), 5.80 (1H, s, OCH_2O), 5.79 (1H, s, OCH_2O), 2.36 (1H, d, $J=11.9$, H-9'), 2.12 (1H, s, OH), 1.90 (1H, dt, $J=12.5y3.5$, H-7), 1.29 (3H, s, Me-12'), 0.96 (dd, $J=12.1y2.1$, H-5'), 0.89 (3H, s, Me-15'), 0.83 (3H, s, Me-13'), 0.72 (3H, s, Me-14'). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHZ), (espectro pg 323)

ENSAYOS DE REACTIVIDAD DE 50.

Tratamiento de 50 con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).



Sobre una disolución de 50 (100 mg, 0.188 mmoles) en THF (7 ml) se añaden 60 mg (0.191 mmoles) de TBAF, y la mezcla se mantiene durante 1h a temperatura ambiente con agitación. Se adiciona agua (1 ml) y se extrae con éter (2 x 50 ml). La

PARTE EXPERIMENTAL

fase orgánica se lava con salmuera (2 x 10 ml), se seca y evapora, proporcionando 585 mg de **52** (87%).

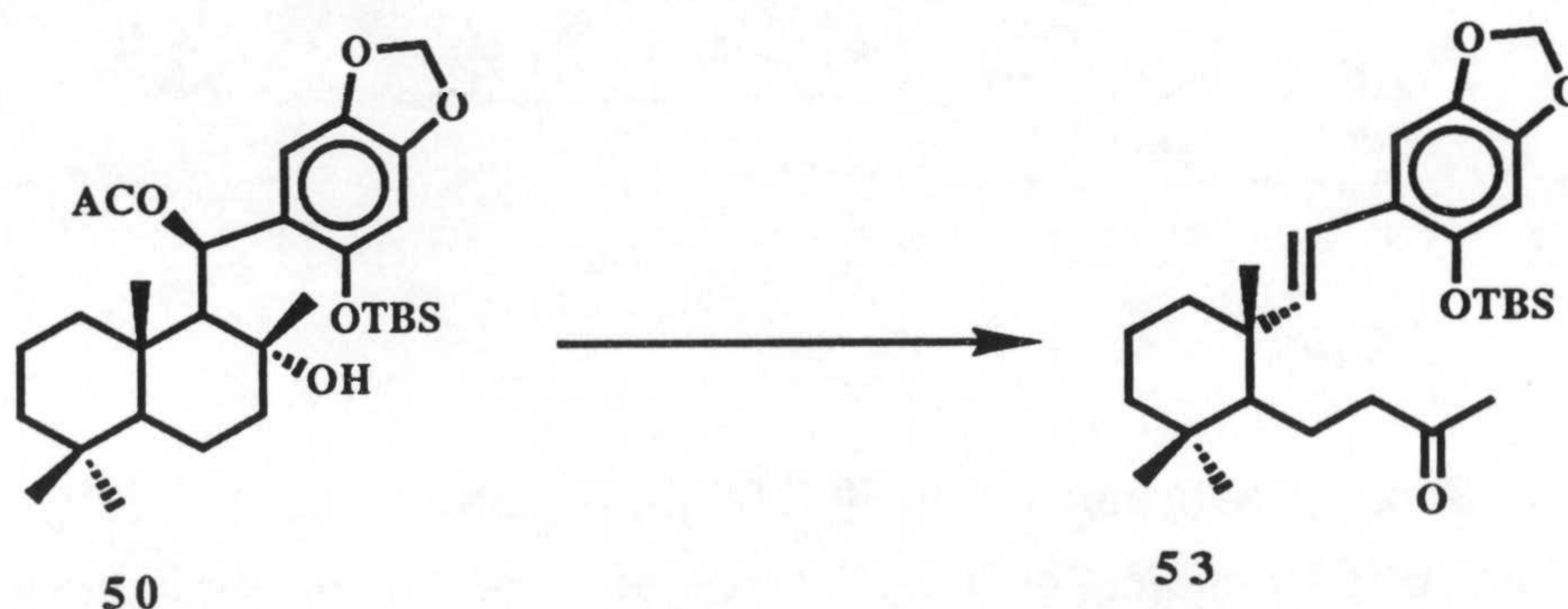
Tratamiento de **50** con resina Amberlita A-15.

Sobre una disolución de **50** (50 mg, 0.094 mmoles) en THF (10 ml) se añaden 100 mg de resina Amberlita A-15, y se refluje durante 45 min. Tras filtrar y eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 32 mg de **52** (95%).

Tratamiento de **50** con KOH/MeOH.

1 ml de KOH en MeOH 2N se adiciona sobre una disolución de **50** (50 mg, 0.094 mmoles) en el mismo disolvente (5 ml) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se acidifica con HCl 2N (5 ml) y se extrae con éter (2 x 30 ml). Tras lavar la fase orgánica con salmuera hasta pH neutro, secar sobre Na₂SO₄ anh. y evaporar el disolvente, se obtienen 29 mg de **52** (86%).

Tratamiento de **50** con trietilamina.



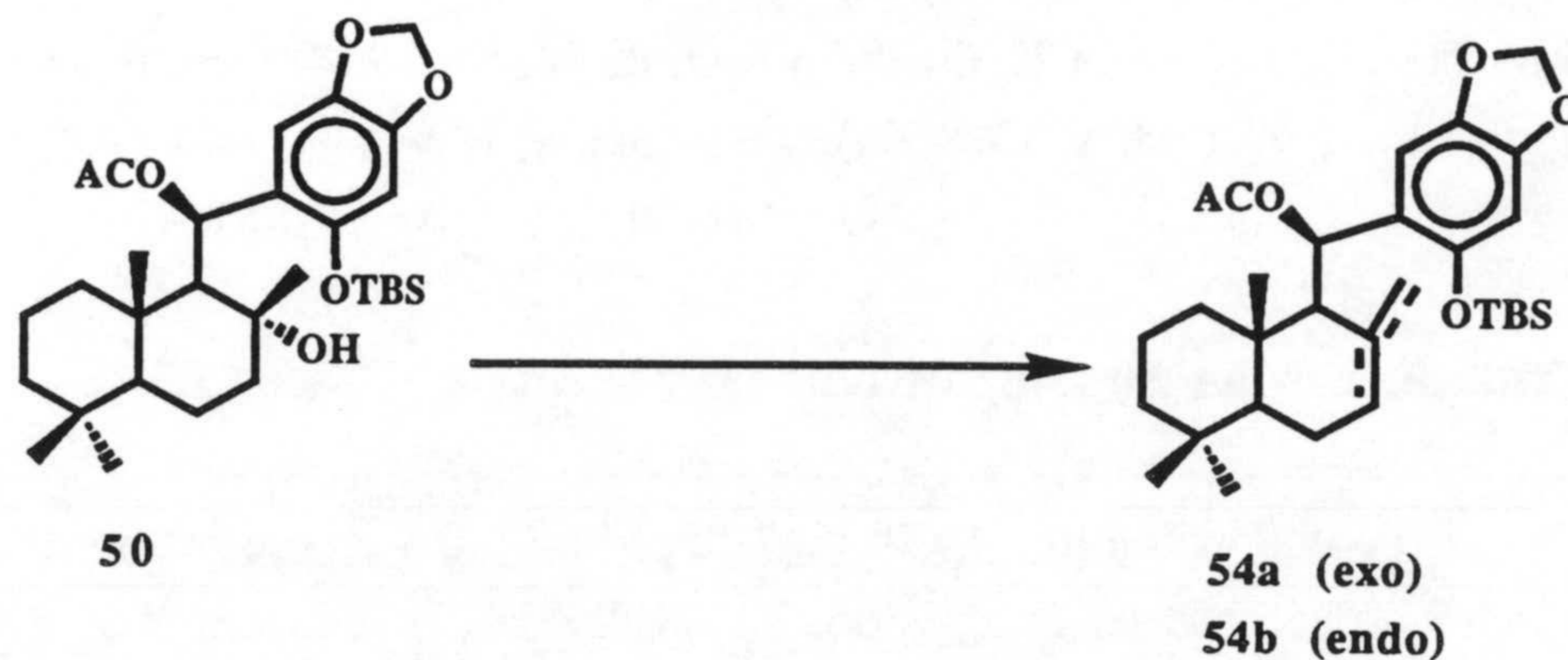
Una disolución de **50** (50 mg, 0.092 mmoles) en DMF (8 ml), que contiene 1 ml de Et₃N, se calienta a 60°C durante 2h. Después de evaporar el disolvente a vacío, se obtienen 41 mg de (**53**) (92 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz), (espectro pg 325) δ: 6.91 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=16.4), 6.34 (1H, s), 5.90 (1H, d, J=1.3, OCH₂O), 5.89 (1H, d, J=1.3, OCH₂O), 5.75 (1H, d, J=16.4), 2.40 (1H, d, J=7.1), 2.38 (1H, d, J=7.1), 1.97 (3H, s, COCH₃), 1.19 (3H, s, Me-C_{4β}), 1.01 (9H, s, t--butil-Si), 0.93 (3H, s, Me-C_{4α}), 0.90 (3H, s, Me-C₁₅), 0.17 (6H, s, Me-Si).

Tratamiento de **50** con piridina.

Una disolución de **50** (10 mg) en piridina (0.5 ml) se mantiene durante 10h a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, se recupera el producto de partida inalterado.

ENSAYOS DE DESHIDRATACION DE **50**.

Tratamiento de **50** con POCl₃ en piridina.



Sobre una disolución de **50** (100 mg, 0.188 mmoles) en piridina seca (3 ml) se añaden 0.5 ml de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente, y bajo atmósfera de argon, durante 2h. A continuación se vierte sobre hielo picado y se extrae con éter (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 20 ml) y con salmuera hasta neutralidad. Después de secar y evaporar el disolvente se obtienen 67 mg de (**54a-b**) (en la proporción 3:2) (70%).

¹H RMN (CDCl₃,300MHz),(espectro de **54-a** pg 326) δ: 6.65 (1H, s) 6.29 (1H, s) 5.84 (2H, m), 4.64 (1H, s), 4.35 (1H, sa), 2.52 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.95 (3H, s, COCH₃), 1.01 (9H, s, *t*-butil-Si), 0.96 (3H, s, Me-C_{4β}), 0.85 (3H, s, Me-C_{4α}), 0.81 (3H, s, Me-C₁₅), 0.27 (3H, s, Me-Si), 0.25 (3H, s, Me-Si)

¹H RMN (CDCl₃,300MHz),(espectro de **54-b** pg 326) δ: 6.77 (1H, s,) 6.34 (1H, s) 6.30 (1H, d, J=3.8), 5.76 (2H, m), 5.58 (1H, m), 2.73 (1H, sa) , 2, 1.95 (3H, s, COCH₃), 1.73 (3H, s, Me-C₈), 0.99 (9H, s, *t*-butil-Si), 0.93 (3H, s, Me-C_{4β}), 0.83 (3H, s, Me-C_{4α}), 0.82 (3H, s, Me-C₁₅), 0.28 (3H, s, Me-Si), 0.26 (3H, s, Me-Si).

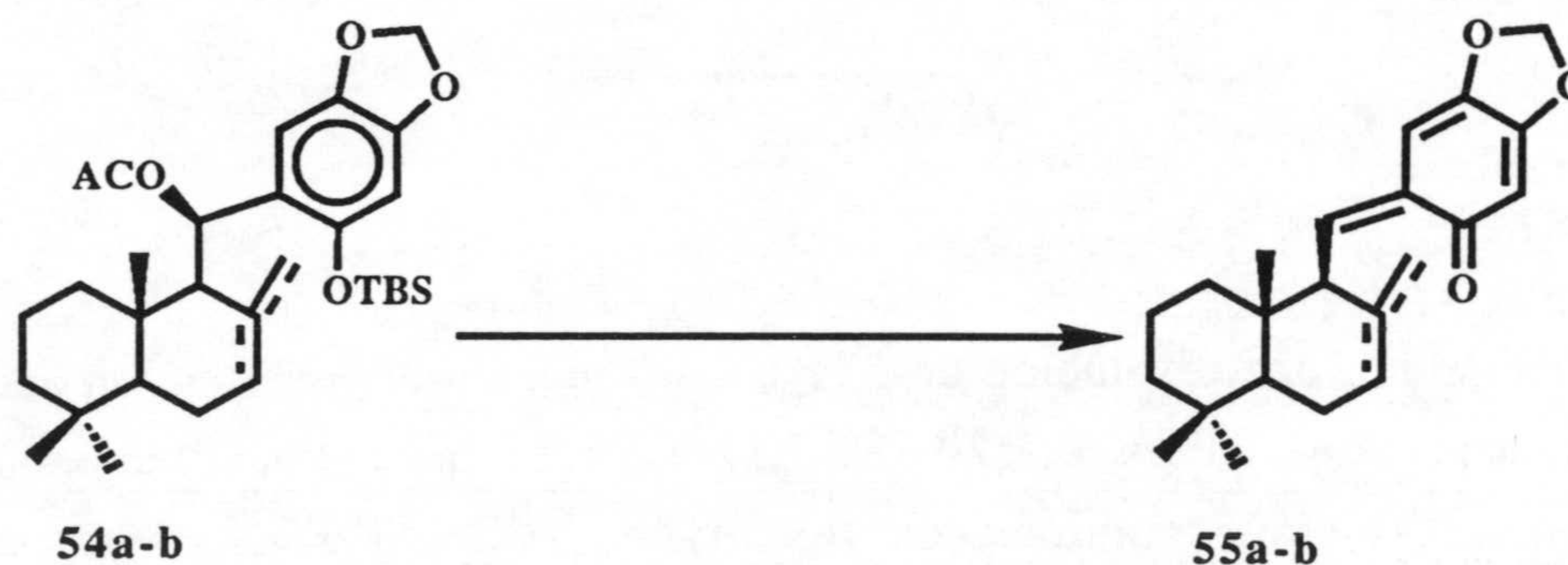
Tratamiento de **50** con MsCl en piridina.

0.5 ml de cloruro de mesilo (MsCl) se añaden sobre una disolución de **50** (100 mg, 0.188 mmoles) en piridina (3 ml), y la mezcla se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Se le añade agua (5 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 10 ml) , con salmuera hasta pH neutro , se seca y evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 8:2), rinde 53 mg de **54a-b** (en la proporción 2:1) (55%).

Tratamiento de 50 con SOCl₂ en piridina.

Sobre una disolución agitada de **50** (100 mg, 0.188 mmoles) en piridina (3 ml) se añaden 0.5 ml de cloruro de tionilo y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 1h. Después de procesar, siguiendo el mismo procedimiento descrito para el tratamiento con POCl₃, se obtienen 89 mg de **54a-b** (en la proporción 5:2) (92%).

**Tratamiento de 54a-b con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).
Obtención de (55a-b).**



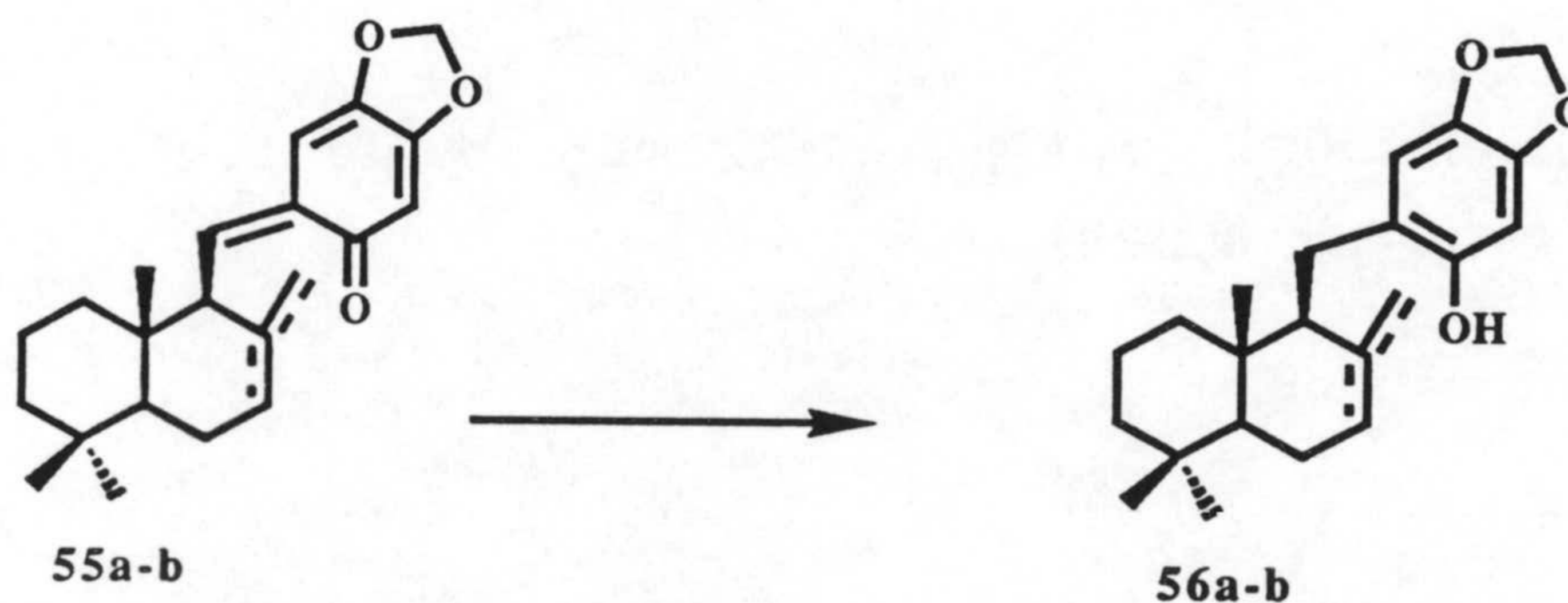
PARTE EXPERIMENTAL

53 mg (0.17 mmoles) de TBAF se añaden sobre una disolución de **54a-b** (80 mg, 0.155 mmoles) en THF (5 ml), y la mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla se somete a cromatografía en columna (H-E 7:3), obteniéndose 50 mg de **55a-b** (94%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro de **55-b** pg 327) δ : 7.28 (1H, d, $J=10.8$, H-11) 6.23 (1H, s, H-), 5.89 (1H, s, H-7), 5.85 (1H, s, OCH₂O), 5.84 (1H, s, OCH₂O), 4.77 (1H, sa, H-12), 4.38 (1H, s, H-12) 2.80 (1H, d, $J=10.8$, H-9), 2.47 (1H, m, H-), , 0.98 (3H, s, Me-C₄ β), 0.89 (3H, s, Me-C₄ α), 0.85 (3H, s, Me-C₁₅).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro de **55-a** pg 327) δ : 7.10 (1H, d, $J=12.7$, H-11) 6.39 (1H, s, H-) 5.89 (1H, s, H-), 5.86 (2H, s, OCH₂O), 5.57 (1H, sa, H-7), 2.95 (1H, d, $J=12.7$, H-9), 1.57 (3H, s, Me-C₈), 0.97 (3H, s, Me-C₄ β), 0.91 (3H, s, Me-C₄ α), 0.88 (3H, s, Me-C₁₅).

Reducción de **55a-b** con NaBH_4 . Obtención de **56a-b**.



Sobre una disolución de **55a-b** (140 mg, 0.411 mmoles) en etanol (8 ml) se añaden 30 mg (0.8 mmoles) de NaBH_4 , y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se enfría a -10°C , se añaden 5 ml de HCl 2N y se extrae con éter etílico (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml), se

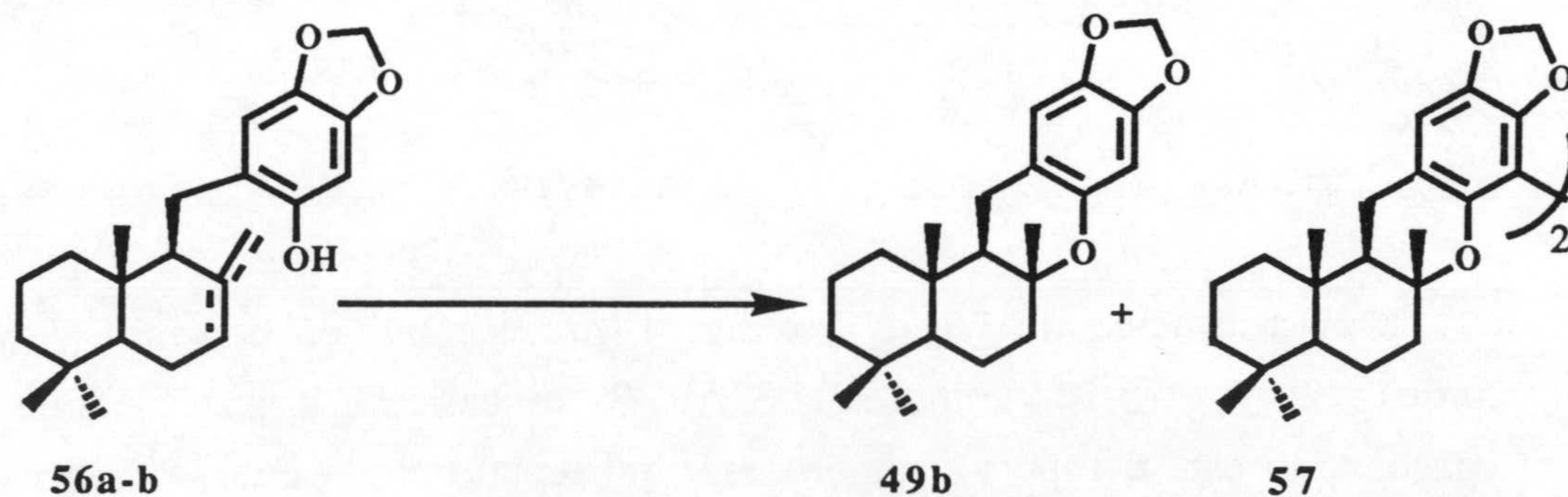
seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se evapora a vacío, rindiendo 125 mg de **56a-b** (89%).

¹H RMN (CDCl₃,300MHZ),(espectro pg 328) de **56a** δ: 6.57 (1H, s) 6.34 (1H, s) 5.83.(2H, s, OCH₂O), 4.81 (1H, s, H-12'), 4.68 (1H, s, H-12') 2.60 (2H, m, H-11'), 2.37 (1H, m, H-11'), 0.82 (3H, s, Me-C_{4β}), 0.77 (3H, s, Me-C_{4α}), 0.74 (3H, s, Me-C15).

¹H RMN (CDCl₃,300MHZ),(espectro pg 329) de **56b** δ: 6.68.(1H, s, H-) 6.32 (1H, s, H-), 5.85.(2H, s, OCH₂O), 5.38 (1H, sa, H-7), 2.50 (H,m, H-11), 2.25 (1H, m, H-) 1.45 (3H, sa, Me-C8), 0.82 (6H, s, Me-C_{4β} y Me-C_{4α}), 0.85 (3H, s, Me-C15).³C RMN (CDCl₃ , 100MHZ),(espectro pg 329).

ENSAYOS DE CICLACION DE **56a-b**.

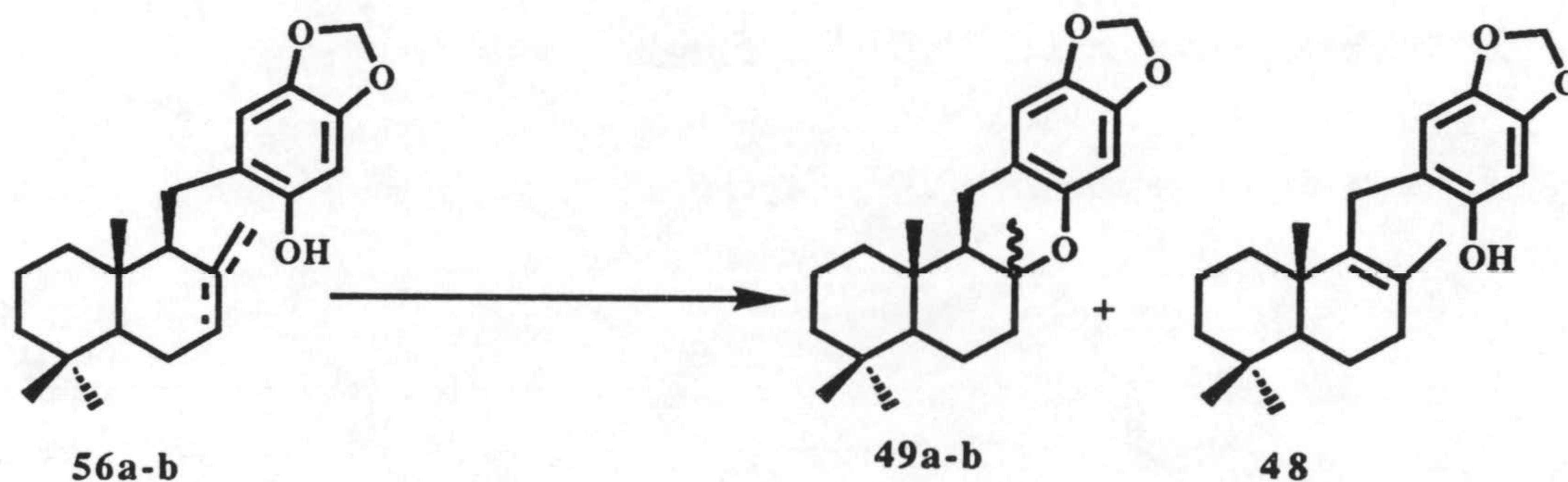
Ensayo de ciclación con BF₃.Et₂O.



PARTE EXPERIMENTAL

0.04 g (0.28 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se adicionan sobre una disolución de **56a-b** (50 mg, 0.146 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Después de procesar siguiendo un procedimiento análogo al utilizado en la reacción de **48** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna, proporciona 6 mg de **57** (6%) (eluyente H) IR (película) (espectro pg 331) ν_{max} : 2925, 1450, 1407, 1261, 1128, 1080, 972, 947, 839, 802 cm^{-1} EMIQ N, (espectro pg 331) m/z (int. rel.): 682 [$\text{M}^+ - 1$](2), 517(3), 397(35), 370(30), 248(53), composición elemental: 342.219 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$
 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), (espectro pg 330) δ : 6.39 (1H, s, H-6) 5.74 (1H, d, $J=1.3$, OCH₂O), 5.48 (1H, d, $J=1.3$, OCH₂O), 2.50 (2H, d, $J=9.1$, H-15), 2.02 (1H, dt, $J=12.2, 3.0$, H-7), 1.17 (3H, s, Me-C8), 1.01 (1H, dd, $J=12.2, 2.2$), 0.90 (3H, s, Me-C₄ β), 0.87 (3H, s, Me-C₄ α), 0.84 (3H, s, Me-C15). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), (espectro pg 330) y 43 mg de **49b** (86%) (H-E 95:5).

Ensayo de ciclación con ácido p-toluensulfónico (APTS).

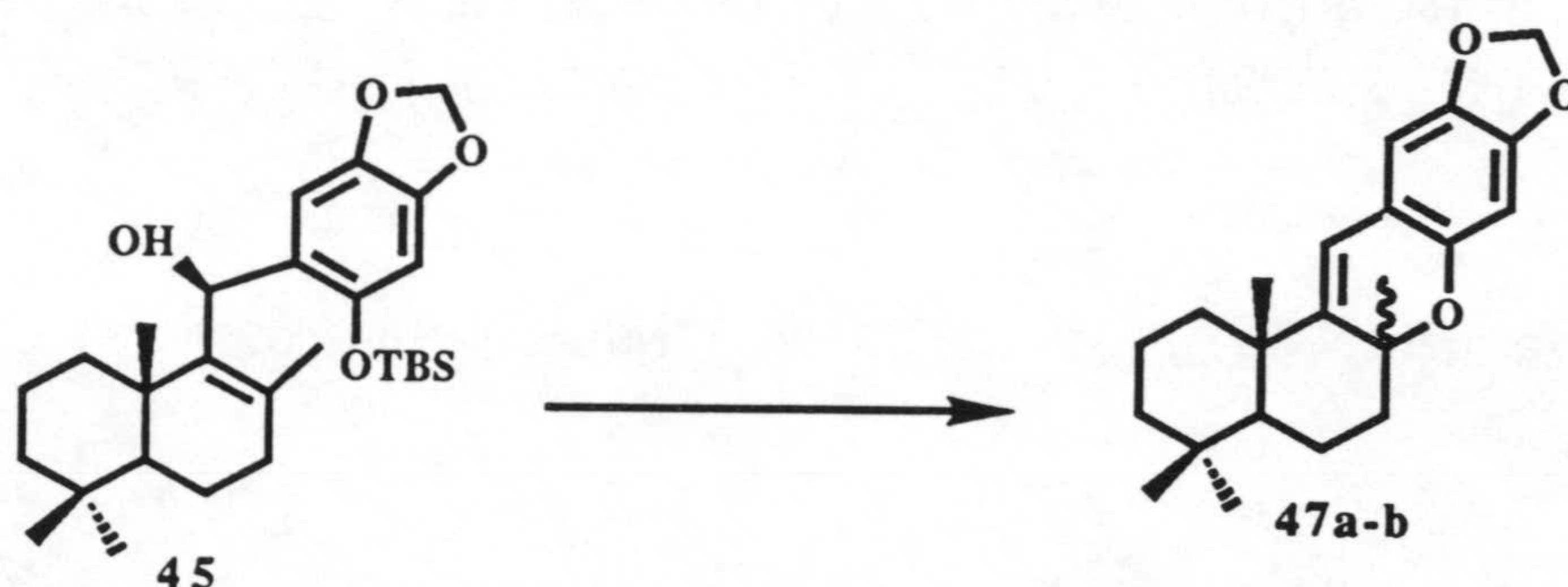


Una disolución de **56a-b** (50 mg, 0.146 mmoles) en benceno (5 ml), que contiene 22 mg (0.146 mmoles) de APTS, se calienta a 85°C durante 45 h. Transcurrido este tiempo y, tras procesar del mismo modo que se describió en el

ensayo de **48** con este mismo ácido, se obtienen 42 mg de **49a-b** (en la proporción 1:4) (85%) y 5 mg de **48** (10%).

APROXIMACION A LA SINTESIS DE PUUPEHEDIONA(65a).

Tratamiento del alcohol **45** con ácido p-toluensulfónico a 25°C.



Sobre una disolución del alcohol **45** (100 mg, 0.211 mmoles) en benceno (3 ml) se añaden 33 mg (0.212 mmoles) de ácido p-toluensulfónico (APTS), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16h. Después de procesar de un modo similar al utilizado en la reacción de **48** con este ácido, se obtienen 63 mg de (**47a-b**) (en la proporción 2:5) (88%). composición elemental: 340.205 C₂₂H₂₈O₃

¹H RMN (CDC1₃, 400MHZ), (espectro pg 331) de **47b** δ: 6.50 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.87 (2H, s, OCH₂O), 1.37 (3H, s, Me-C₈), 1.13 (3H, s, Me-C_{4β}), 0.91 (3H, s, Me-C_{4α}), 0.86 (3H, s, Me-C₁₅). ¹³C RMN (CDC1₃, 100MHZ), (espectro pg 331).

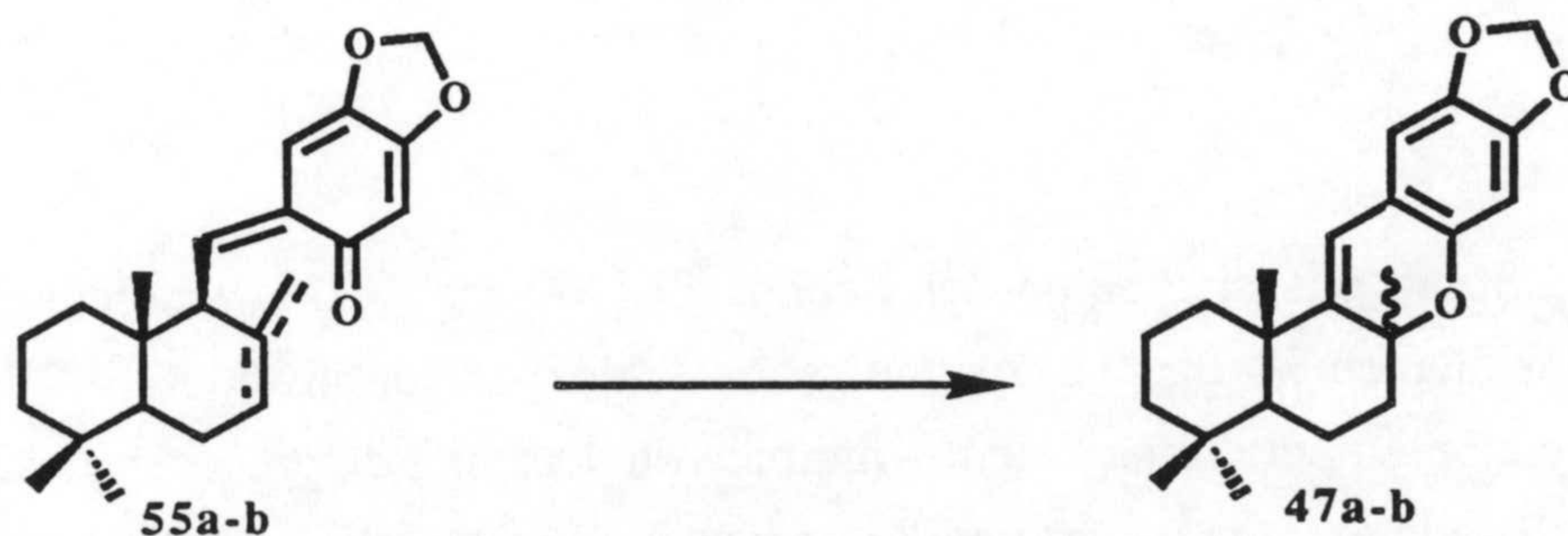
PARTE EXPERIMENTAL

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **47a** δ : 6.46 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.04 (1H, s), 5.87 (2H, s, OCH₂O), 1.34 (3H, s, Me-C₈), 1.20 (3H, s, Me-C_{4 β}), 0.94 (3H, s, Me-C_{4 α}), 0.86 (3H, s, Me-C₁₅).

Tratamiento de **45** con ácido p-toluensulfónico a reflujo.

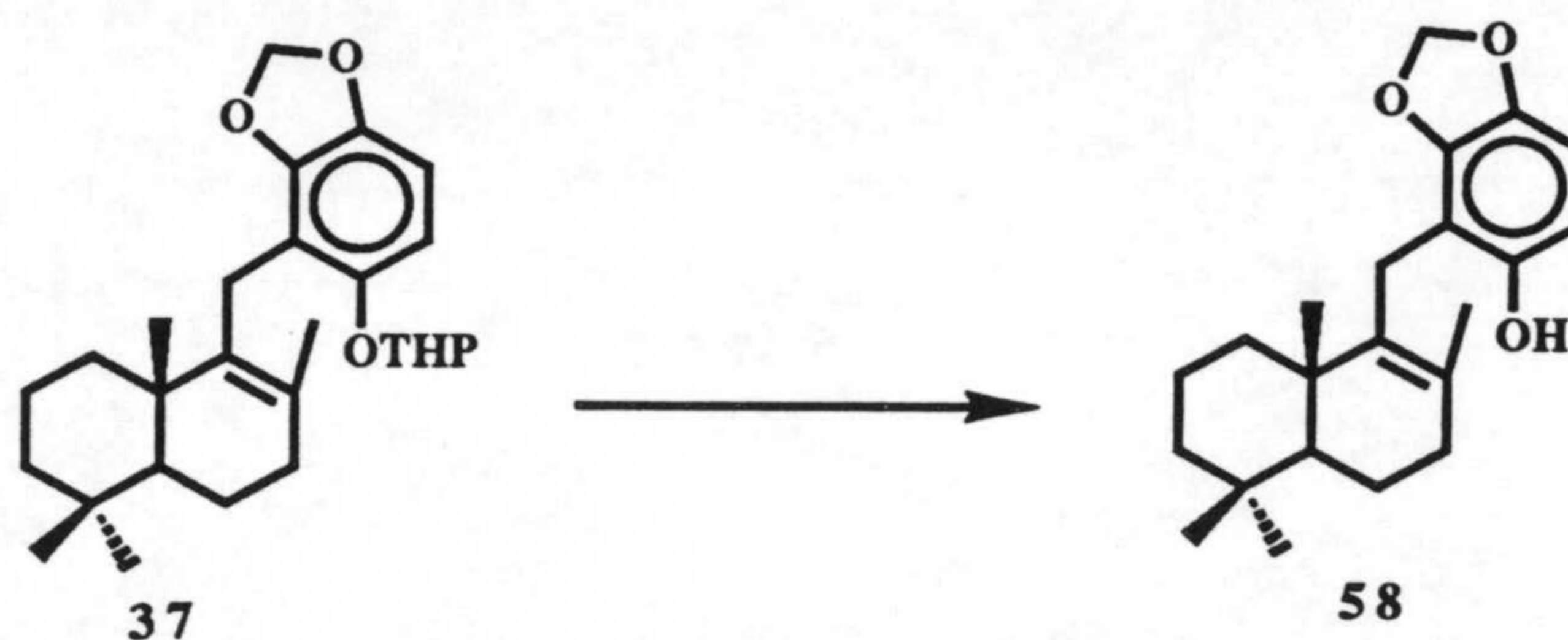
Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior. Después de 30 min de reflujo se obtuvieron, a partir de 50 mg de **45**, 33 mg de **47a-b** (en la proporción 1:2) (93%).

Tratamiento de **55a-b** con ácido p-toluensulfónico.



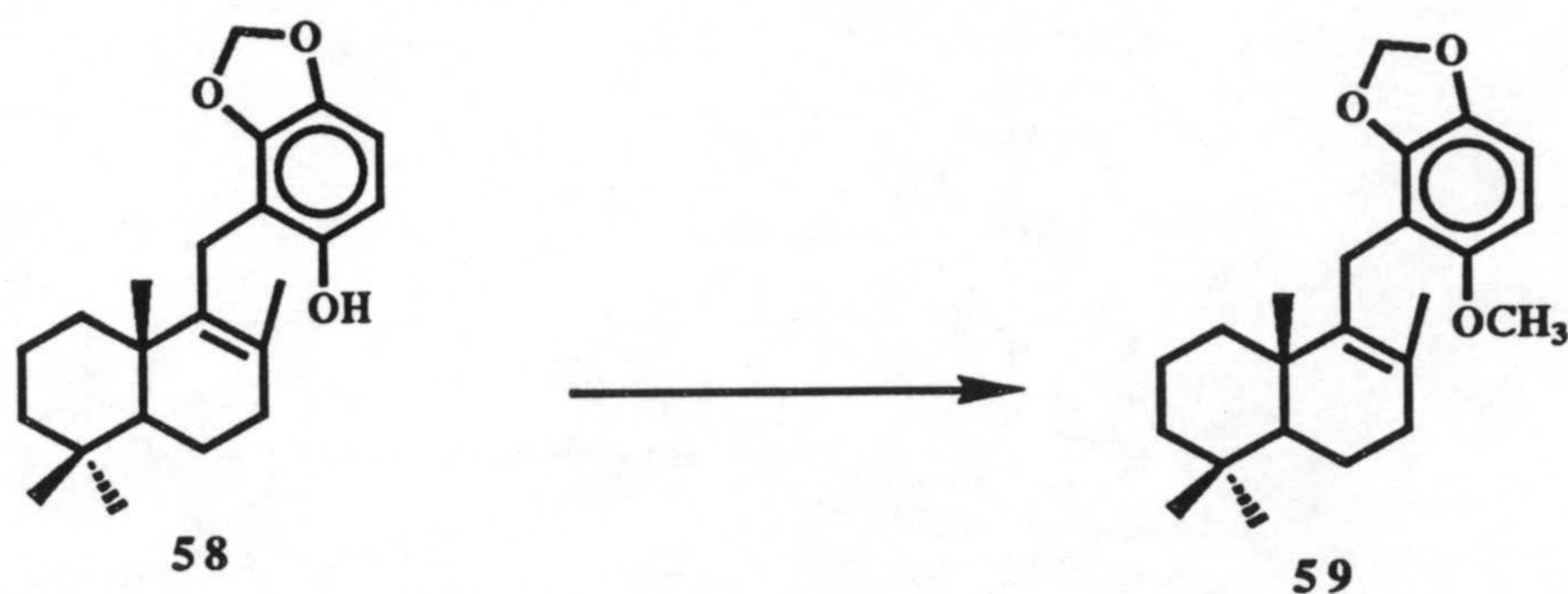
Se añaden 15 mg (0.096 mmoles) de ácido p-toluensulfónico sobre una disolución de **55a-b** en benceno, y se calienta a 85°C durante 15 min. A continuación, se procesa del mismo modo que en la reacción de **48**, obteniéndose 37 mg de **47a-b** (en la proporción 1:4) (93 %).

APROXIMACION A LA SINTESIS DE WIEDENDIOL-A (**92**).

Reacción de desprotección del tetrahidropiraniéter de **37**.

Sobre una disolución de **37** (100 mg, 0.234 mmoles) en THF-H₂O 1:1 (20 ml) se añaden 50 mg de resina catiónica Amberlita A-15 y se calienta a reflujo durante 1h. Tras enfriar, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 76 mg de (**58**) (95%). IR (película) (espectro pg 332) ν_{\max} : 3402, 2934, 1736, 1638, 1457, 1362, 1232, 1232, 1191, 1057 composición elemental: 342.22 C₂₂H₃₀O₃ ¹H RMN (CDC₁₃, 300MHZ), (espectro pg 332) δ : 6.54, (1H, d, J=8.4, H-3), 6.45 (1H, s, OH), 6.21 (1H, d, J=8.4, H-6), 5.90 (1H, d, J=1.4, OCH₂O), 5.87 (1H, d, J=1.4, OCH₂O), 3.47 (1H, d, J=16.8, H-11'), 3.40 (1H, d, J=16.8, H-11'), 2.14 (2H, m, H-7), 1.74 (3H, s, Me-C₈), 0.99 (3H, s, Me-C_{4 β}), 0.88 (3H, s, Me-C_{4 α}), 0.83 (3H, s, Me-C₁₅). ¹³C RMN (CDC₁₃, 100MHZ), (espectro pg 333).

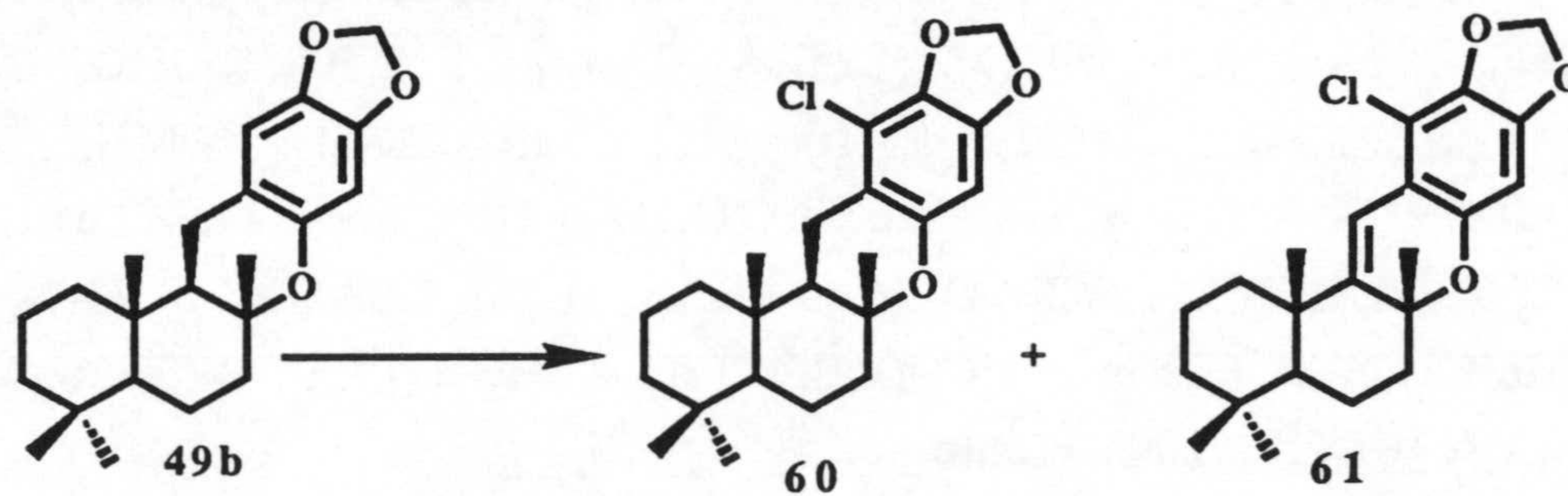
Metilación del fenol **58**.



92 mg de K₂CO₃ y 0.7 ml de yoduro de metilo se añaden sobre una disolución de **58** (115 mg, 0.336 mmoles) en acetona (10 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 18 h. Se enfría, se filtra y se evapora el disolvente, y al residuo resultante se le añade agua (15 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml). Reunidos los extractos, se secan y evaporan, rindiendo 116 mg de (**59**) (97%). IR (película) (espectro Pg 335) ν_{\max} : 2938, 1736, 1631, 1457, 1242, 1085, 894, 786, 758. EMIQ N, (espectro Pg 335) m/z (int. rel.): 355 [M⁺-1](36), 326(61), 311(24), 279(10), 251(12), 205(8), 148(22), 127(100) composición elemental: 356.23 C₂₃H₃₂O₃
¹H RMN (CDC1₃, 300MHZ), (espectro pg 334) δ : 6.56, (1H, d, J=8.4, H-3), 6.24 (1H, d, J=8.4, H-6), 5.89 (1H, s, OCH₂O), 5.85 (1H, s, OCH₂O), 3.75 (3H, s, OMe), 3.34 (1H, d, J=16.8, H-11'), 3.30 (1H, d, J=16.8, H-11'), 2.03 (2H, m, H-7), 1.52 (3H, s, Me-C₈), 0.92 (3H, s, Me-C₄ β), 0.88 (3H, s, Me-C₄ α), 0.82 (3H, s, Me-C₁₅). ¹³C RMN (CDC1₃, 100MHZ), (espectro pg 334).

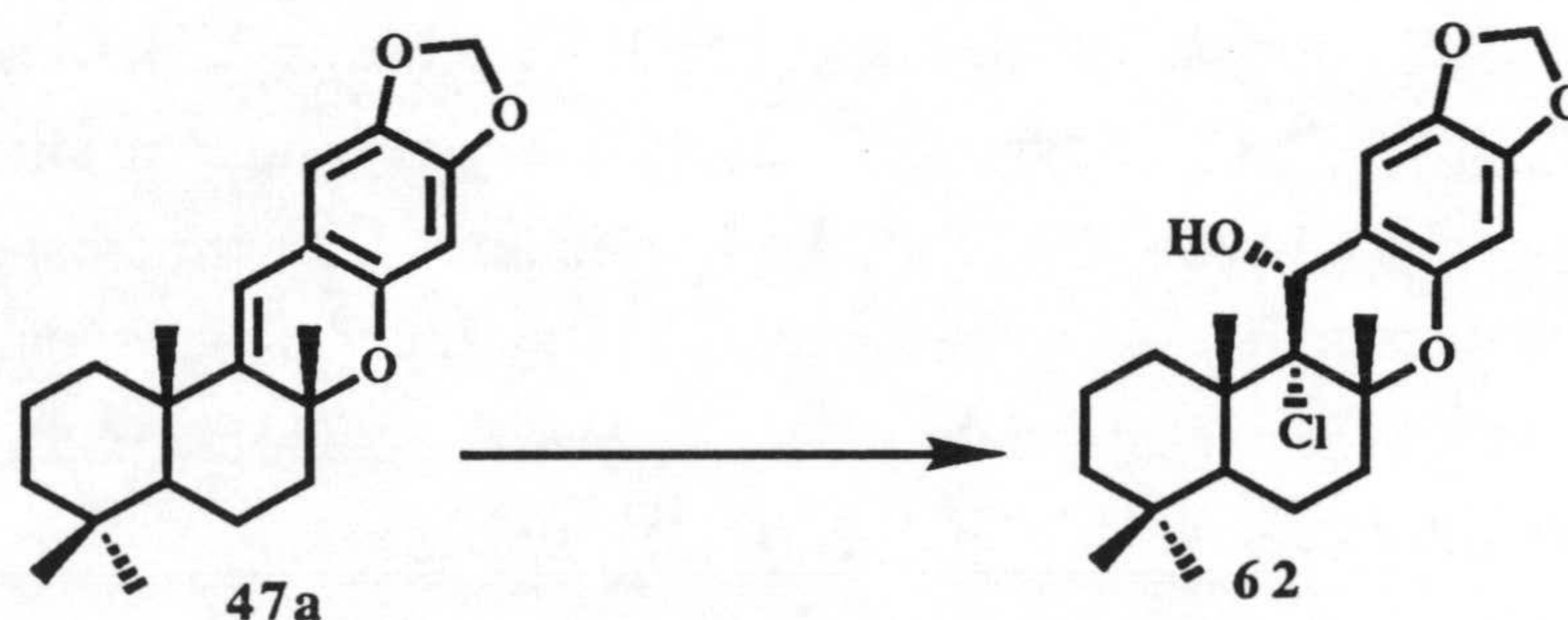
ENSAYOS DE DESPROTECCION DEL GRUPO METILENDIOXI.

Tratamiento de **49b** con PCl_5 , en presencia de NaHCO_3 .



Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior. Cuando la reacción se efectúa a temperatura ambiente se obtiene una mezcla constituida por **60** y **61** confirmados por comparación de sus datos espectroscopicos ^1H RMN, EMIE (espectro pg 335) con los correspondientes de **57** y **49**. A reflujo se forma una mezcla compleja de productos, que no pudo identificarse.

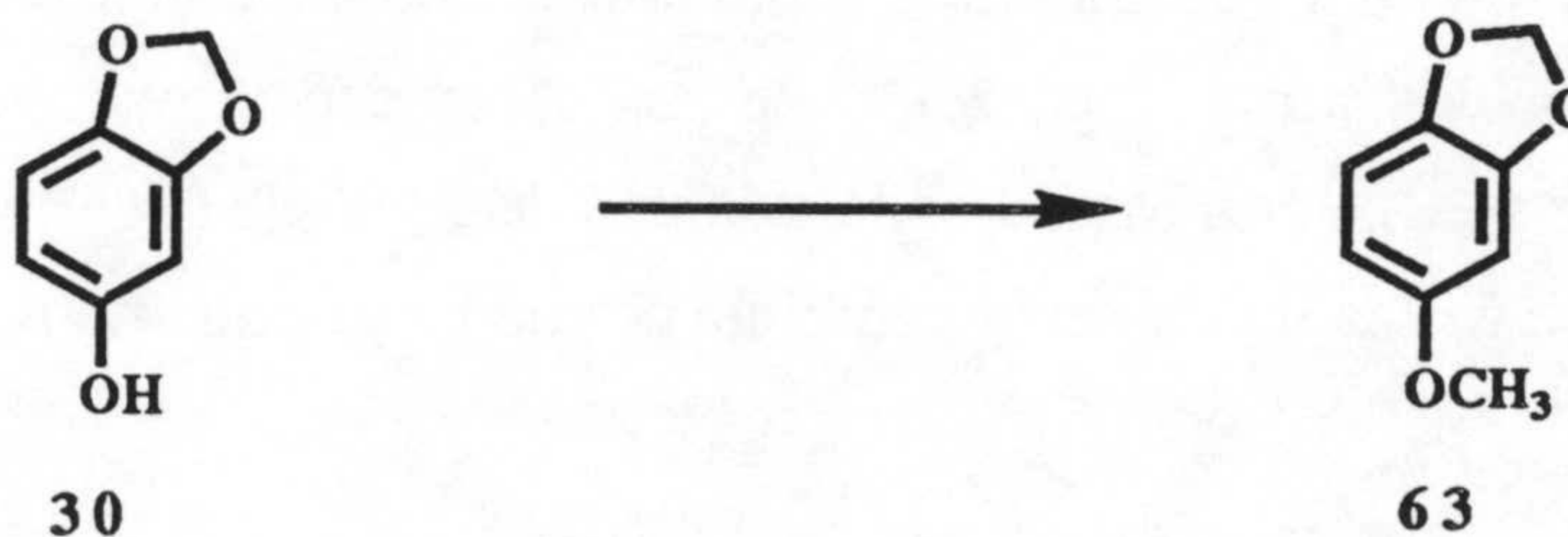
Tratamiento de **47b** con PCl_5 a 0°C .



PARTE EXPERIMENTAL

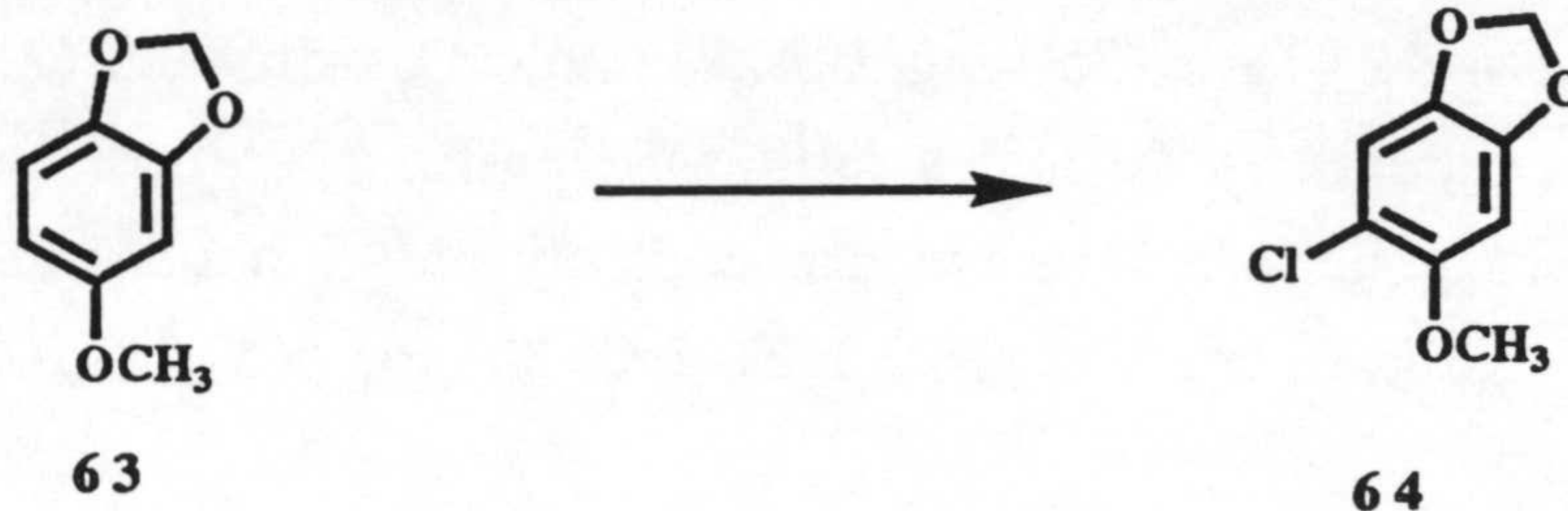
Se repite el mismo procedimiento, obteniéndose, a partir de 50 mg (0.15 mmoles) de **47h** y 31 mg (0.15 mmoles) de PCl_5 , 8 mg de **62** (14%). IR (película) (espectro pg 337) ν_{max} : 3461, 2950, 1715, 1629, 1480, 1250, 1208, 1192, 1151, 1126, 1095, 1072, 1040, 973, 940, 864, 834, 794, 758, 665. EMIE, (espectro pg 337) m/z (int. rel.): 392 $[\text{M}^+]$ (28), 341(28), 325(98), 238(28), 225(50), 223(100), 215 (38), 175 (49), 167 (94), 148(22), 127(100). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 336) δ : 6.56, (1H, s, H-21), 6.38 (1H, s, H-18), 5.91 (1H, d, $J=1.4$, OCH_2O), 5.90 (1H, d, $J=1.4$, OCH_2O), 4.99 (1H, s, H-15), 2.03 (2H, m, H-7), 1.70 (3H, s, Me-C8), 1.53 (3H, s, Me-C $_{4\beta}$), 0.94 (3H, s, Me-C $_{4\alpha}$), 0.90 (3H, s, Me-C15). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 336).

Preparación de *O*-metilsesamol (**63**)



100 mg de K_2CO_3 y 1 ml de yoduro de metilo se añaden sobre una disolución de **30** (100 mg, 0.336 mmoles) en acetona (10 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 18 h. Se enfría, se filtra y se evapora el disolvente, y al residuo resultante se le añade agua (15 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml). Reunidos los extractos, se secan y evaporan, rindiendo 116 mg de (**63**): ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz), (espectro pg 338) δ : 6.73, (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-6), 6.70 (1H, dd, $J=8.5$ y 2.5 Hz, H-5), 6.51 (1H, d, $J=2.5$ Hz, H-3), 5.92 (2H, s, OCH_2O), 3.76 (3H, s, OMe)

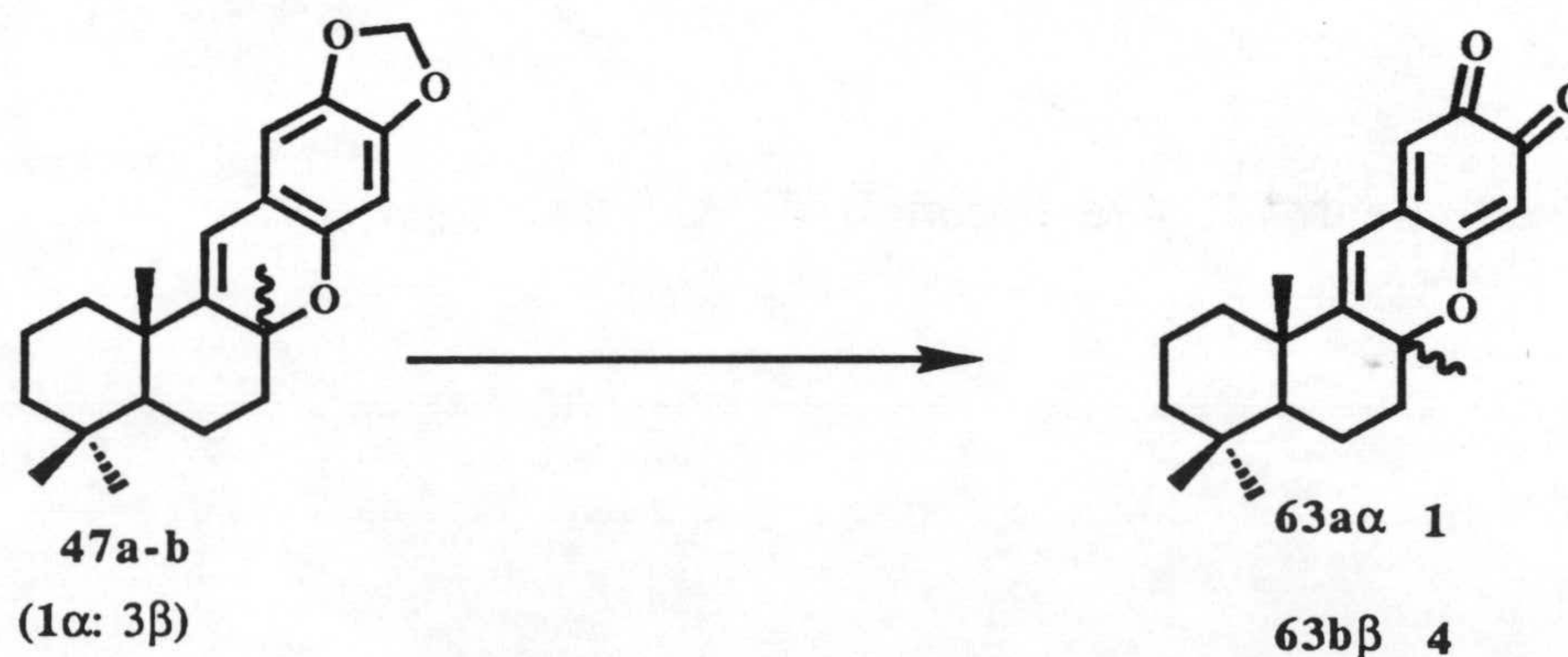
Tratamiento de *O*-metilsesamol (**63**) con PCl_5 a 0°C .



Sobre una disolución de **63** (100 mg, 0.657 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añaden 146 mg (0.7 mmoles) de pentacloruro de fósforo a 0°C y se agita la mezcla durante 5 min a esa temperatura. A continuación se añade una disolución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se continúa agitando durante 5 min más. Se extrae con éter (3 x 10 ml), y la fase orgánica se lava con salmuera (2 x 10 ml), se seca con Na_2SO_4 anh., se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 99 mg de (**64**)(81%) (espectro Pg 339)

RUPTURA OXIDATIVA DE LA AGRUPACION METILENDIOXI. SINTESIS DE PUUPEHEDIONA (65a**).**

Tratamiento de **47a-b** con DDQ/APTS.



PARTE EXPERIMENTAL

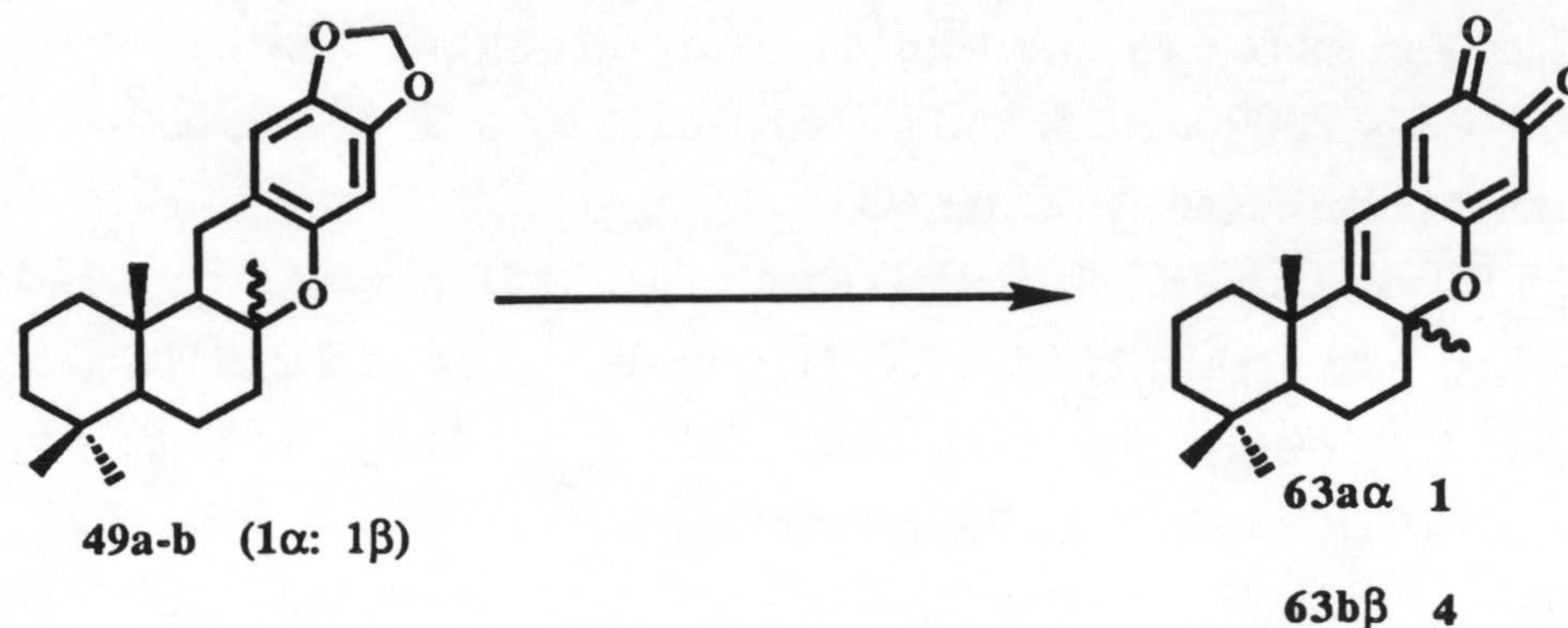
332 mg (2 eq) de DDQ y 114 mg (1 eq) de APTS se añaden sobre una disolución de 47a-b (250 mg, 0.735 mmoles) en dioxano (25 ml), y la mezcla se calienta durante 1h 40 min a reflujo. Se enfría y se filtra, lavando con pequeñas porciones de hexano. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 1:1), rinde 203 mg de (65a-b) (en la proporción 4:1) (85%).

IR (película) (espectro pg 340) ν_{\max} : 2938, 1639, 1602, 1559, 1460, 1400, 1239, 1159, 1114, 1059, 920, 838, 755 .composicion elemental: C₂₁H₂₆O₃

¹H RMN (CDC₁₃,300MHZ),(espectro pg 340) de 65b δ : 6.28 (1H, s, H-15) 6.41 (1H, s, H-21), 5.94 (1H, s, H-18), 2.25 (1H, m, H-1), 2.09 (2H, m, H-7), 1.62 (3H, s, Me-C8), 1.19 (3H, s, Me-C₄ β), 1.11 (1H, dd, J=12.1,2.0), 0.94 (3H, s, Me-C₄ α), 0.90 (3H, s, Me-C15).¹³C RMN (CDC₁₃ , 100MHZ),(espectro pg 341)

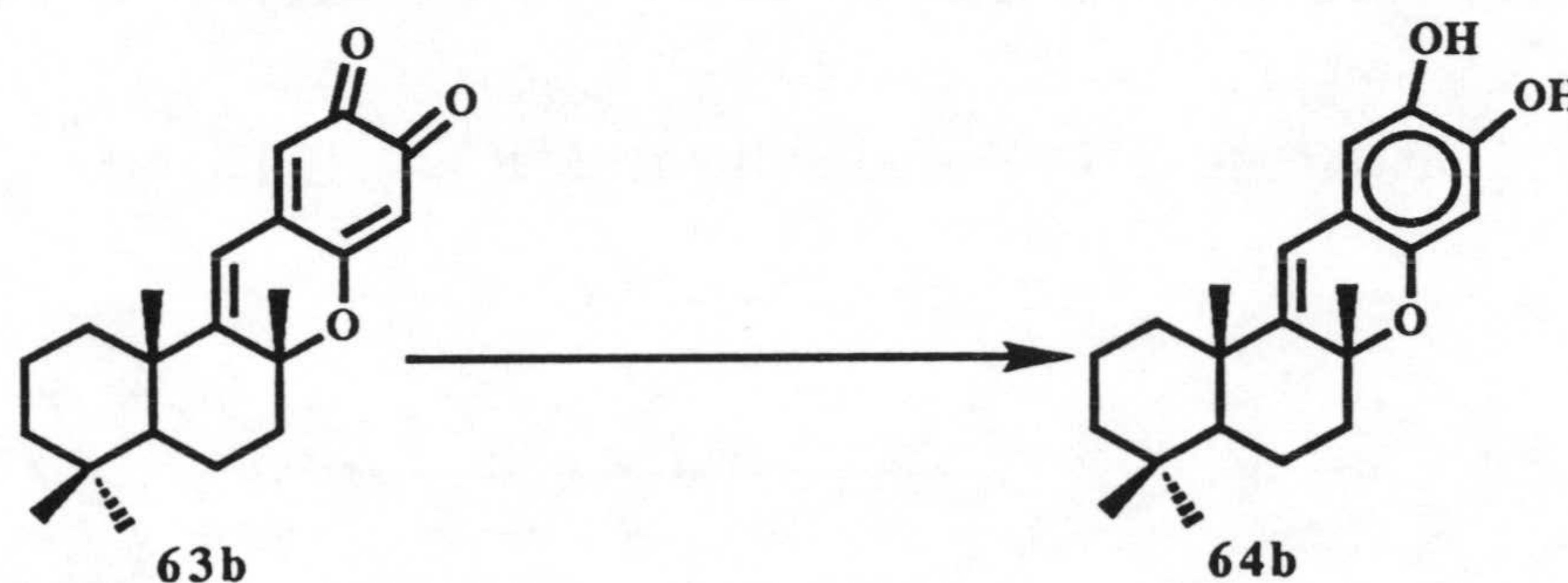
¹H RMN (CDC₁₃,300MHZ) de 65a δ : 6.32 (1H, s, H-15) 6.13 (1H, s, H-21), 5.97 (1H, s, H-18), 2.07(1H, m, H-1, 2.04 (2H, m, H-7), 1.54 (3H, s, Me-C8), 1.25 (3H, s, Me-C₄ β), 0.96 (3H, s, Me-C₄ α), 0.88 (3H, s, Me-C15)

Tratamiento de 49a-b con DDQ/APTS.



Se sigue el procedimiento descrito en el apartado anterior. A partir de 150 mg (0.438 mmoles) de **49a-b**, 300 mg de DDQ, 100 mg de APTS y 20 ml de dioxano se obtienen, después de 2h de reacción, 105 mg de **65a-b** (en la proporción de 4:1).

Tratamiento de **65b** con $NaBH_4$.



Sobre una disolución de **65b** (60 mg, 0.184 mmoles) en etanol (5 ml) se añaden 20 mg de $NaBH_4$, a $-78^\circ C$ y bajo atmósfera de argón. Después de agitar durante 45 min a esa temperatura, se añade en frío 5 ml de HCl 2N y se extrae con éter (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 20 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh., se

PARTE EXPERIMENTAL

filtra y evapora a vacío, rindiendo 52 mg de(66b) (86%).IR (película) (espectro pg 319) ν_{\max} : 3370, 1625, 1507, 1451, 1031, 1005, 976, 758, 650 .

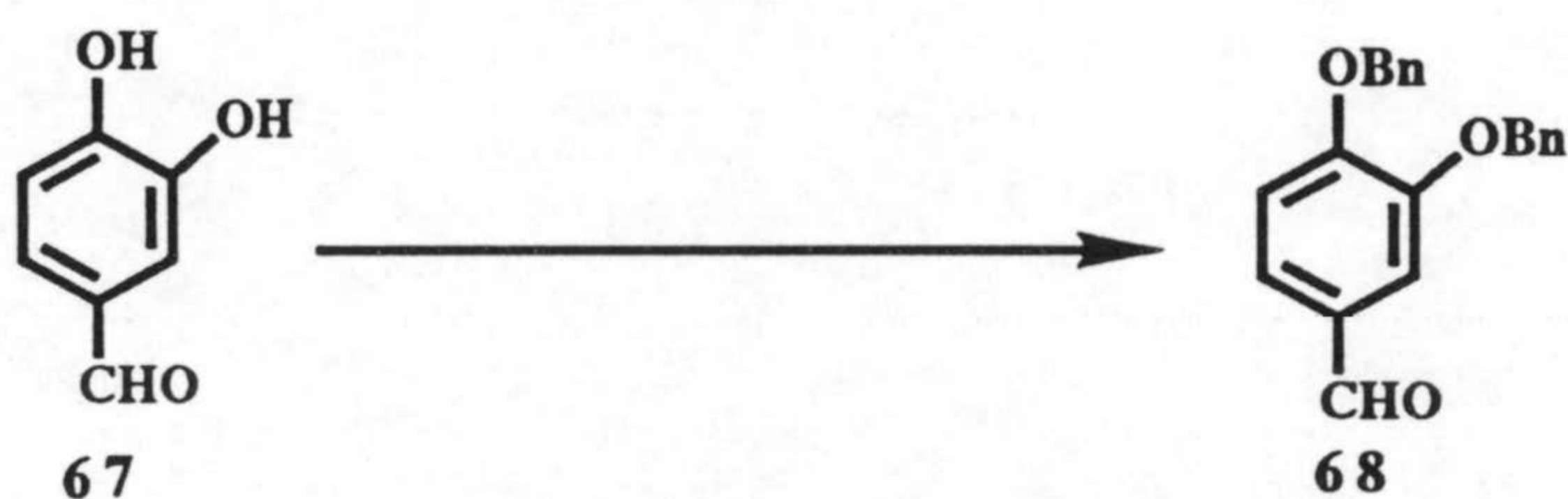
composicion elemental: C₂₁H₂₆O₃

¹H RMN (CDCl₃,300MHZ),(espectro pg 343) δ : 6.32 (1H, s, H-15) 6.13 (1H, s, H-21), 5.97 (1H, s, H-18), 2.07(1H, m, H-1, 2.04 (2H, m, H-7), 1.54 (3H, s, Me-C8), 1.25 (3H, s, Me-C₄ β), , 0.96 (3H, s, Me-C₄ α), 0.88 (3H, s, Me-C15).¹³C RMN (CDCl₃, 100MHZ),(espectro pg 343).

SINTESIS DE PUUPEHENONA (80a), 8-EPIPUUPEHENONA (80b) Y WIEDENDIOL-A (92). UTILIZACION DE 3,4-DIBENCILOXIFENOL (70) COMO SINTON AROMATICO.

PREPARACION DE LOS SINTONES AROMATICOS 72 Y 73.

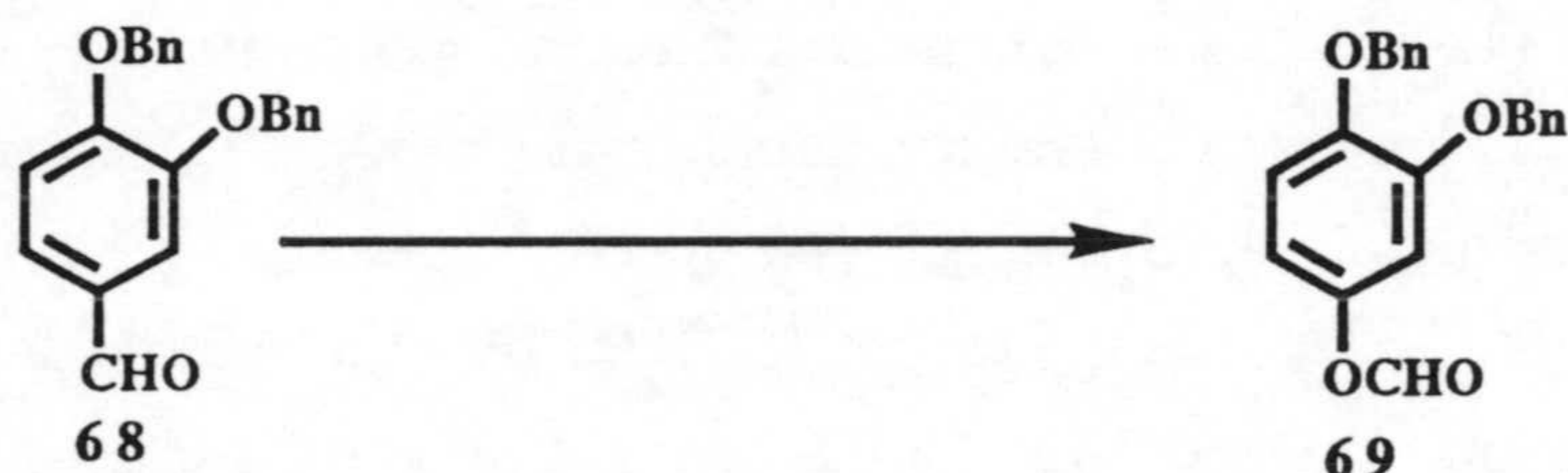
Preparación de 3,4-dibenciloxibenzaldehido (68).



Sobre una disolución de aldehido protocatecuico (67) (6.9 g, 50 mmoles) en acetona (150 ml) se adicionan 14.5 g de K₂CO₃, y se agita durante 45 min. A continuación, se añade bromuro de bencilo (17.2 g, 101 mmoles) y se calienta a reflujo durante 15h, 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 Na_2SO_4 anh., se filtra y evapora, proporcionando 14.6 g de **68** (92%). IR: (espectro pg 345) 3026, 2934, 2856, 2819, 1676, 1595, 1580, 1508, 1433, 1245, 1135, 1080, 1023 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz) (espectro pg 344): δ 9.81 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.39 (12H, m), 5.24 (2H, s), 5.20 (2H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 344), 70.7 (CH_2 , Bn), 70.8 (CH_2 , Bn), 112.4 (CH, C-2), 113.0 (CH, C-5), 126.5 (CH, C-6), 130.2 (C, C-1), 136.2 (C, C-Bn), 136.5 (C, C-Bn), 149.1 (C, C-3), 154.2 (C, C-4), 190.6 (CH, CHO), entre 127.0 y 128.5 (10CH. 2Bn)

Reacción de Baeyer-Villiger sobre **68**.

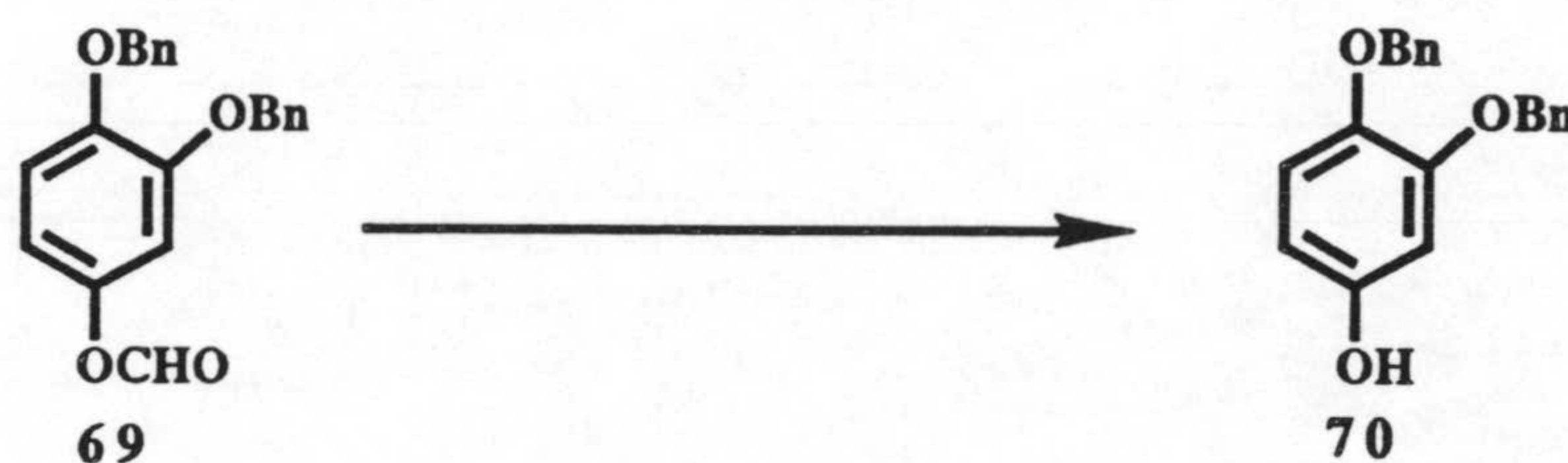


Sobre una disolución de **68** (2.0 g, 6.3 mmoles) en CH_2Cl_2 (75 ml) se añaden 1.2 g (6.9 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico y se mantiene agitando durante 12h a temperatura ambiente. Se diluye con éter etílico (150 ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de K_2CO_3 (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca y se evapora proporcionando 1.98 g de (**69**) (95%). IR (espectro pg 346), 3063, 3032, 1759, 1736, 1602, 1500, 1452, 1264, 1161, 1013 cm^{-1} ; EMIE, m/z (int. rel.): 306 [M^+] (6), 215 (5), 91 (100). ^1H RMN (300 MHz) (espectro pg 346) : δ 8.25 (s,

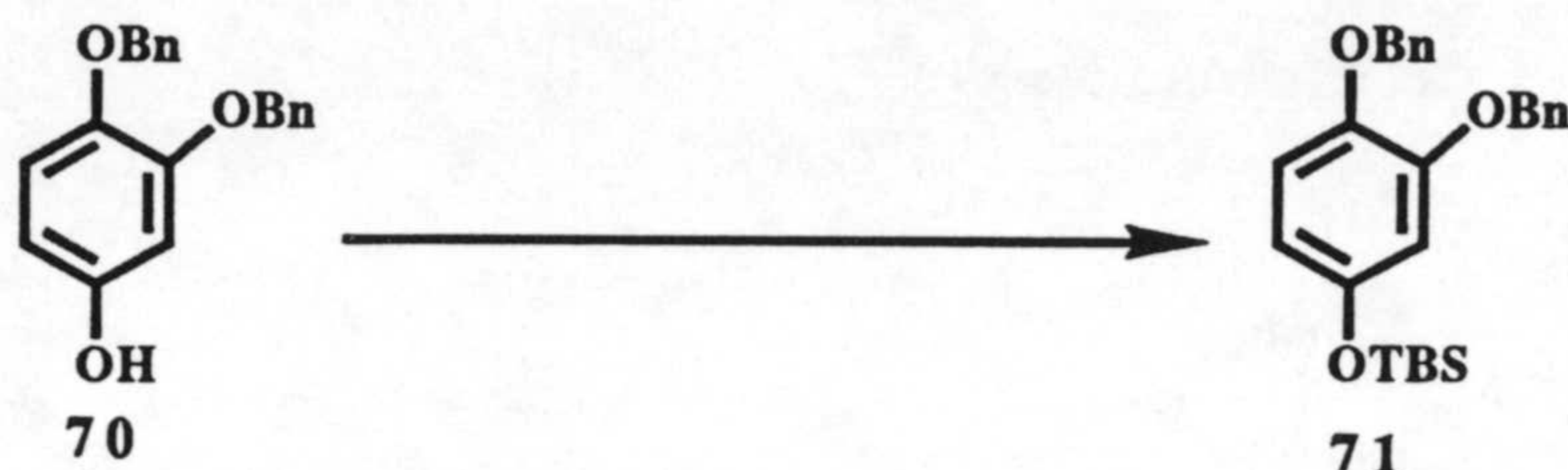
PARTE EXPERIMENTAL

1H), 7.38 (m, 10H), 6.92 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J= 8.7 y 2.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 347) 71.2 (CH_2 , Bn), 71.7 (CH_2 , Bn), 108.3 (CH, C-3), 113.2 (CH, C-5), 115.4 (CH, C-6), 136.5 (C, C-Bn), 137.0 (C, C-Bn), 144.0 (C, C-1), 147.0 (C, C-4), 149.6 (C, C-2), 159 (CH, OCHO), entre 127.2-128.5 (10CH, 2Bn)

Preparación de 3,4-dibenciloxifenol (**70**).

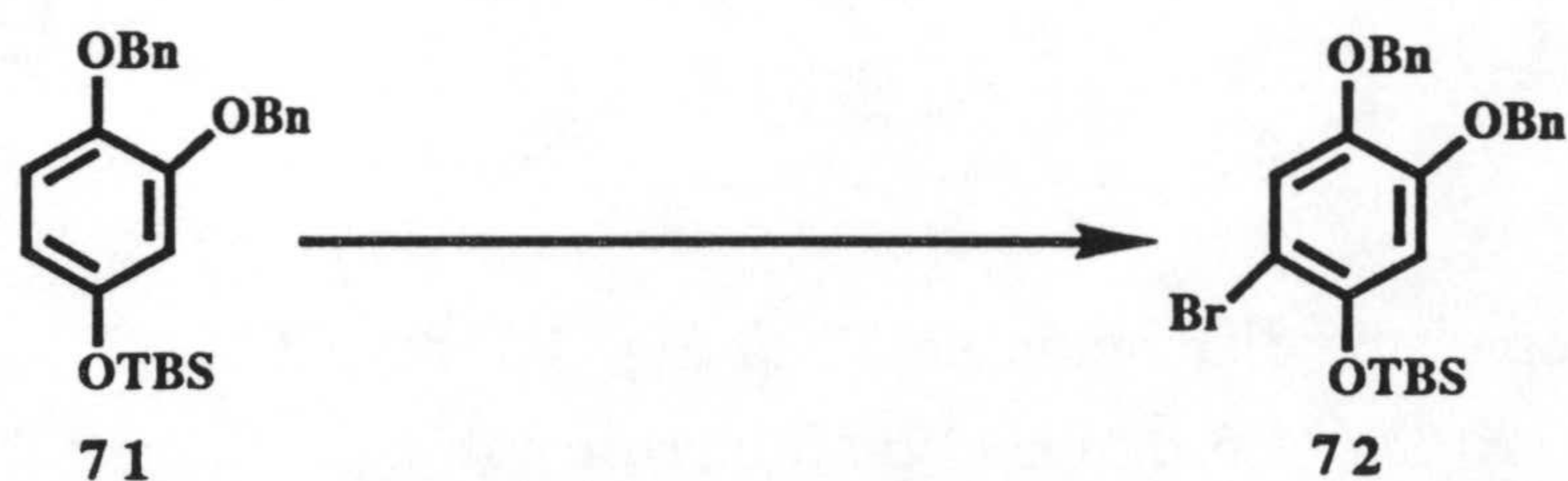


2 ml de NaOH 6N se adicionan sobre una disolución de **69** (2.0 g, 6 mmoles) en MeOH (15 ml) y se agita la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente. Se diluye con éter (150 ml) y se lava con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca y evapora rindiendo 1.75 g de **70** (96%). IR (espectro pg 349) : 3320, 1607, 1505, 1452, 1378, 1311, 1283, 915 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz) (espectro pg 348) : δ 7.38-7.30 (m, 10H), 6.7 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J= 2.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J= 8.0 y 2.9 Hz), 5.44 (s, 1H), 4.99 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 348) 71.0 (CH_2 , Bn), 72.9 (CH_2 , Bn), 103.3 (CH, C-3), 107.1 (CH, C-6), 117.8 (CH, C-5), 136.9 (C, C-Bn), 137.5 (C, C-Bn), 142.5 (C, C-4), 150.3 (C, C-3), 151.0 (C, C-1). entre 127.4-128.7 (10CH, 2Bn)

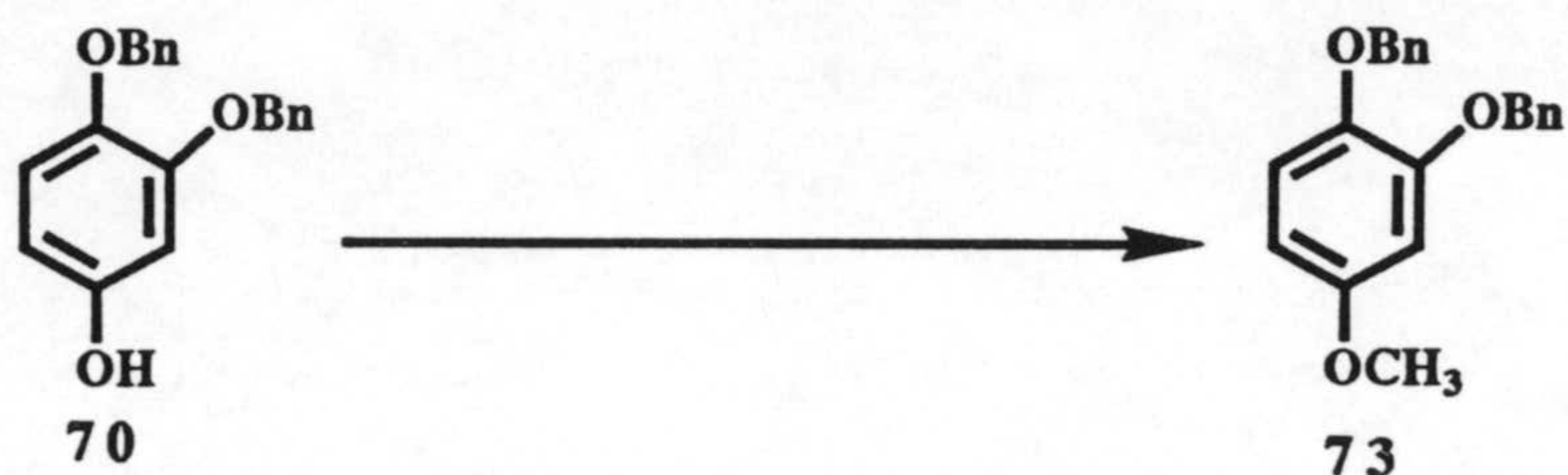
Reacción de **70** con TBSCl.

Sobre una disolución de **70** (1.5 g, 4.9 mmoles) en DMF anhidra (50 ml) se añaden 370 mg (5.5 mmoles) de imidazol y se agita durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, se adicionan 755 mg (5 mmoles) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) y se prosigue la agitación durante 15h. La mezcla de reacción se fracciona entre éter etílico (150 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 40 ml) y con salmuera hasta pH neutro. Después de secar y evaporar el disolvente se obtienen 1.9 g de (**71**) (92%). IR (espectro pg 351) : 3033, 2954, 2930, 2857, 1591, 1500, 1455, 1378, 1283, 986 cm^{-1} . EMIQ, (espectro pg 351) m/z (int. rel.) : 421 [M^{++1}] (88), 405 (12), 387 (2), 343 (8), 329 (32), 301 (12), 181 (9). ^1H RMN (300 MHz) (espectro pg 350): δ 7.40-7.24 (m, 10H), 6.76 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J= 2.7$ Hz, 1H),, 6.30 (dd, $J= 8.6$ y 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 0.91 (s, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 350) .-4.5 (CH_3 , Si(CH_3)), 18.2 (C, *t*-butilSi), 25.7 (CH_3 , *t*-butilSi), 71.2 (CH_2 , Bn), 72.5 (CH_2 , Bn), 108.1 (CH, C-3), 111.9 (CH, C-5), 116.9 (CH, C-6), 137.2 (C, Bn), 137.7 (C, Bn), 143.6 (C, C-1), 149.7 (C, C-2), 150.5 (C, C-4). entre 127.2-128.5 (10H, 2Bn)

Reacción de bromación de **71**.



890 mg (5.0 mmoles) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 1.0 g de gel de sílice (Merck 60, 0.063 mm, 230 mesh ASTM) se añaden sobre una disolución de **71** (2.0 g, 4.76 mmoles) en CCl₄ anhidro (45 ml), y la mezcla se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Se filtra, lavando con pequeñas porciones de hexano, y el filtrado se evapora a vacío, rindiendo 2.3 g de (**72**) (97%). IR (espectro pg 352): 3031, 1495, 1460, 1384, 1254, 1204, 993 cm⁻¹, ¹H RMN (300 MHz) (espectro pg 352) δ 7.35 (m, 10H), 7.08 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100MHZ), (espectro pg 353). -4.6 (CH₃, Si(CH₃)), 18.3 (C, t-butylSi), 26.0 (CH₃, t-butylSi), 71.5 (CH₂, Bn), 72.4 (CH₂, Bn), 105.2 (CH, C-1), 108.5 (CH, C-3), 120.1 (CH, C-6), 136.9 (C, Bn), 137.0 (C, Bn), 144.0 (C, C-5), 147.1 (C, C-4), 148.7 (C, C-2). entre 127.2-128.5 (10H, 2Bn)

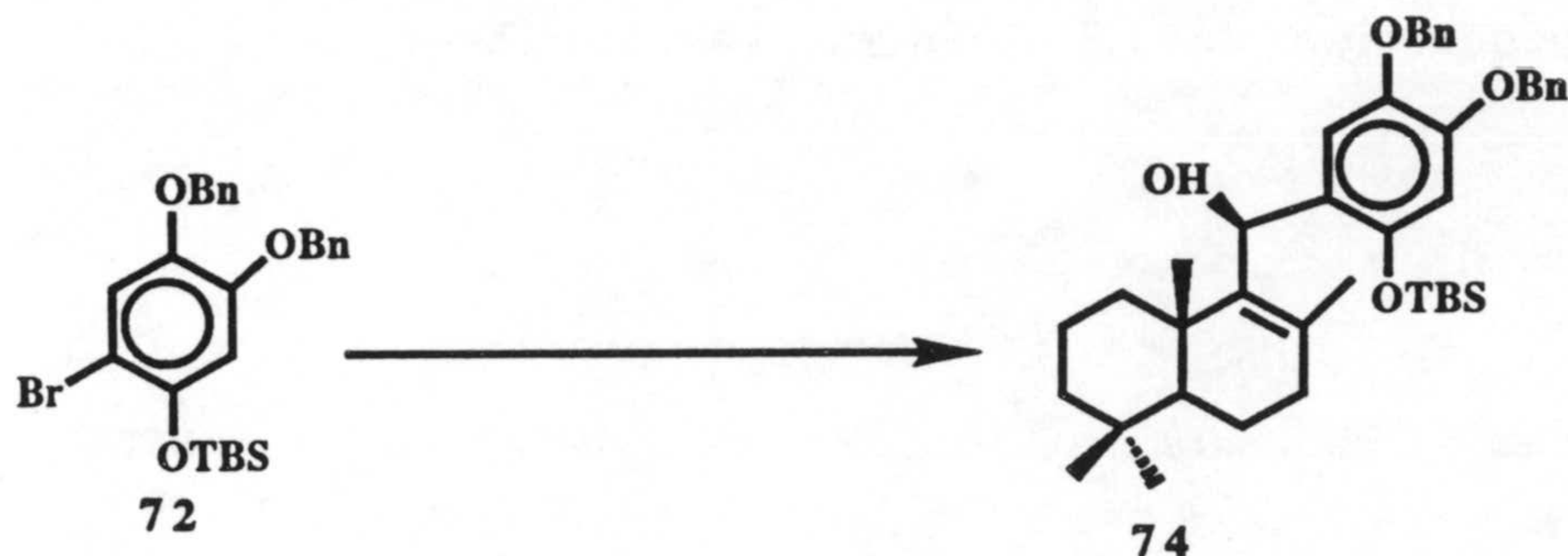
Preparación de 1,2-dibenciloxi-4-metoxibenceno (**73**).

Se sigue el mismo procedimiento que para la metilación del fenol **35** a partir de **70** con un rendimiento cuantitativo. IR (espectro pg 355): 1609, 1595, 1506, 1452, 1379, 1260, 1218, 1080 cm^{-1} . EMIE, (espectro pg 355) m/z (int. rel.): 320 [M^+](7), 229 (14), 91(100), 65 (8). ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 354): δ 7.44-7.31 (m, 10H, CH-OBn), 6.86 (d, $J= 8.8$ Hz, H-6), 6.56 (1H, d, $J= 2.9$ Hz, H-3), 6.37 (1H, dd, $J= 8.8$ y 2.9 Hz, H-5), 5.13 (1H, s, 2H-OBn), 5.08 (2H, s, 2H-OBn), 3.72 (3H, s, OMe). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz) (espectro pg 354) 55.6 (CH_3 , OCH_3), 71.2 (CH_2 , Bn), 72.7 (CH_2 , Bn), 103.0 (CH, C-3), 104.5 (CH, C-6), 117.2 (CH, C-6), 137.2 (C, C-Bn), 137.7 (C, C-Bn), 143.1 (C, C-1), 150.3 (C, C-2), 155.0 (C, C-4). entre 127.4-128.5 (10CH, 2Bn)

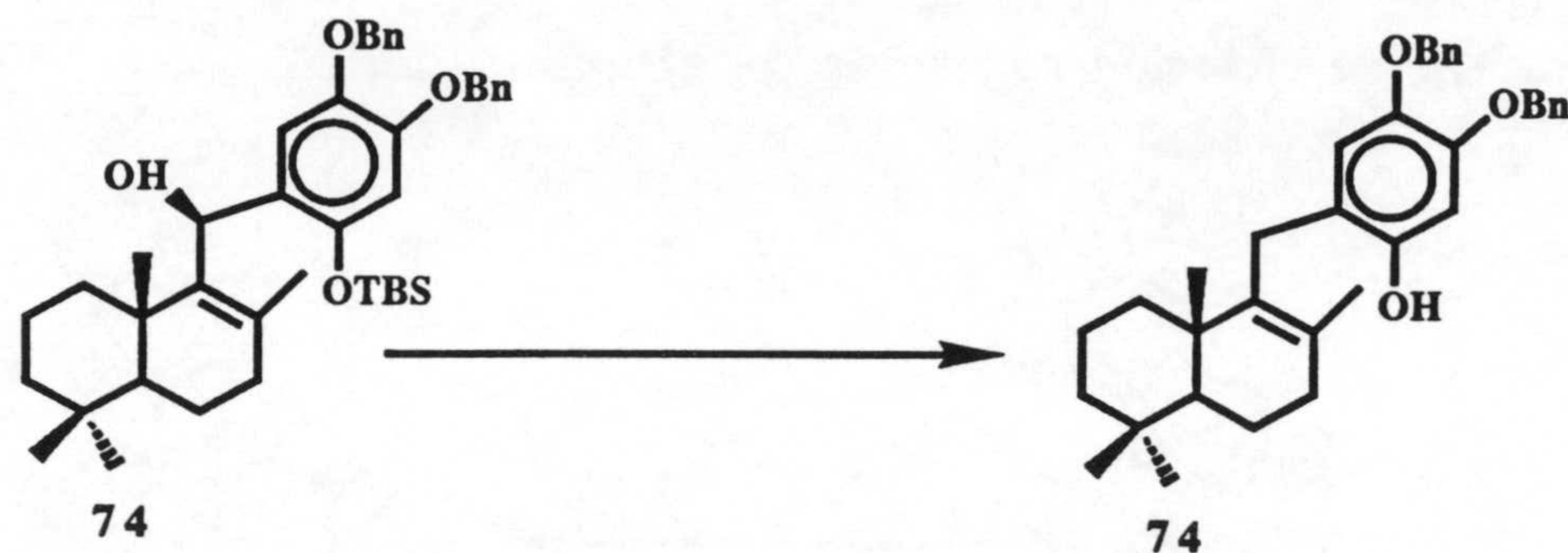
PREPARACION DE 8-EPIPUPEHENONA (**80b**) Y COMPUESTOS RELACIONADOS.1^a RUTA. UTILIZACION DEL ALDEHIDO **5** COMO SINTON DRIMANICO

Condensación del aldehido **5** con la sal de litio derivada de **72**.

PARTE EXPERIMENTAL



Sobre una disolución de **72** (1.3 g, 2.6 mmoles) en éter etílico (30 ml), enfriada a -78°C , se adicionan con agitación y bajo atmósfera de argón 1.6 ml de disolución 1.7 M de *t*-BuLi en pentano. Después de agitar durante 50 min a -78°C , se adiciona a baja temperatura una disolución del aldehido **5** (0.4 g, 1.81 mmoles) en éter etílico (15 ml) y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante 40 min. La mezcla se procesa del mismo modo que se describió para la reacción de este aldehido con la sal de litio de **39**, rindiendo 1.6 g de un crudo constituido por (**74**), impurificado por **71**, resultante del exceso de bromuro.

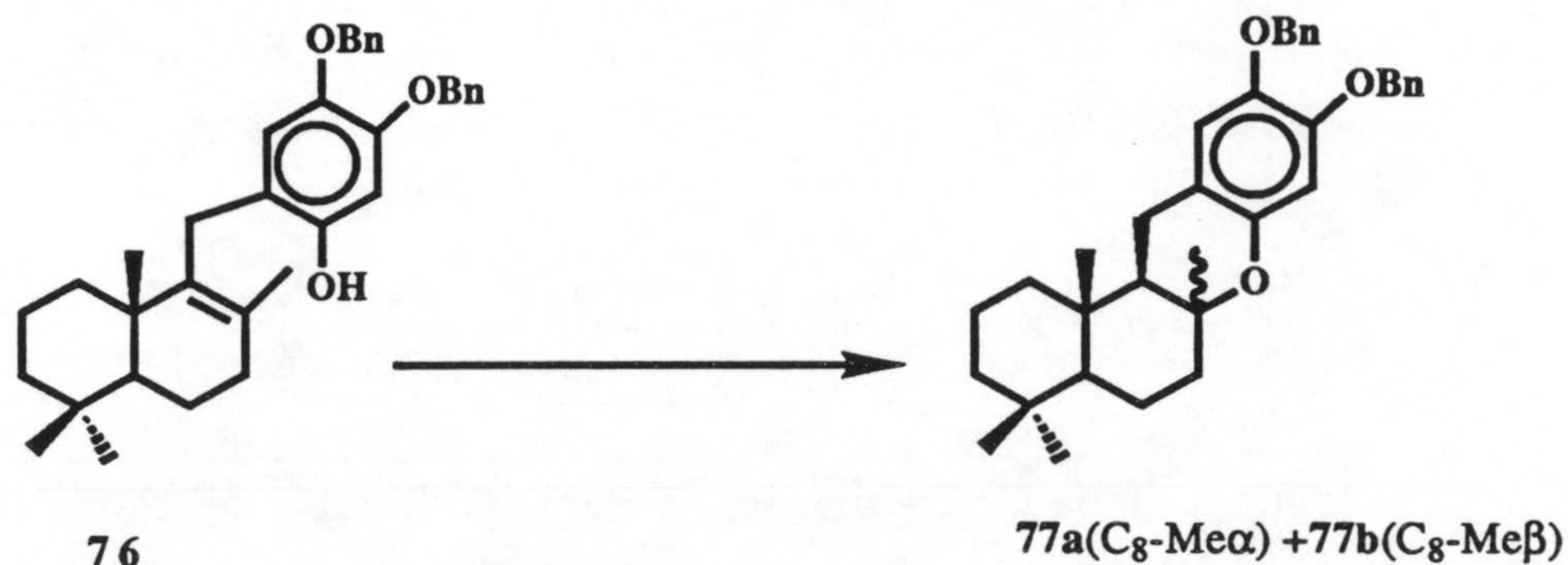
Transformación de **74** en **76**.

El crudo de la reacción anterior se trató con hidruro de trietilsilano (Et_3SiH) (6.29 mg, 5.43 mmoles) y ácido trifluoroacético (513 mg, 4.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml), siguiendo el mismo procedimiento descrito para **45**. Se obtienen 1.5 g de un crudo constituido por (**75**), impurificado por **71**.

El crudo anterior se disuelve en THF (20 ml) y se le añaden 810 mg de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Después de 15 min de reacción, se procesa del mismo modo descrito para **45**, obteniéndose 660 mg de 2-(8'-drimen-11'-il)-4,5-dibencilloxi-fenol. (**76**) (71%). IR (espectro pg 358): 3033, 2954, 2930, 2857, 1591, 1500, 1455, 1378, 1283, 986 cm^{-1} ; ^1H RMN 300 (MHz) (espectro pg 357): δ 7.26-7.44 (m, 10H), 6.56 (1H, s, H-2), 6.44 (1H, s, H-5), 5.11 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 5.08 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 3.26 (1H, d, $J=16.6$, H-11'), 3.20 (1H, d, $J=16.6$ Hz, H-11), 1.42 (3H, s, Me-12'), 0.93 (3H, s, Me-15). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz), (espectro pg 357)

ENSAYOS DE CICLACION SOBRE **76**.

Ensayo de ciclación con ácido β -naftalensulfónico.



Se sigue el procedimiento descrito para la reacción de **48** con este ácido. Utilizando 100 mg (0.196 mmoles) de **76**, 34 mg (0.2 mmoles) de ácido y 10 ml de CH_2Cl_2 , se obtienen, después de 30 min de reacción, 92 mg (92%) de (**77a-b**), en la proporción relativa 1:9.

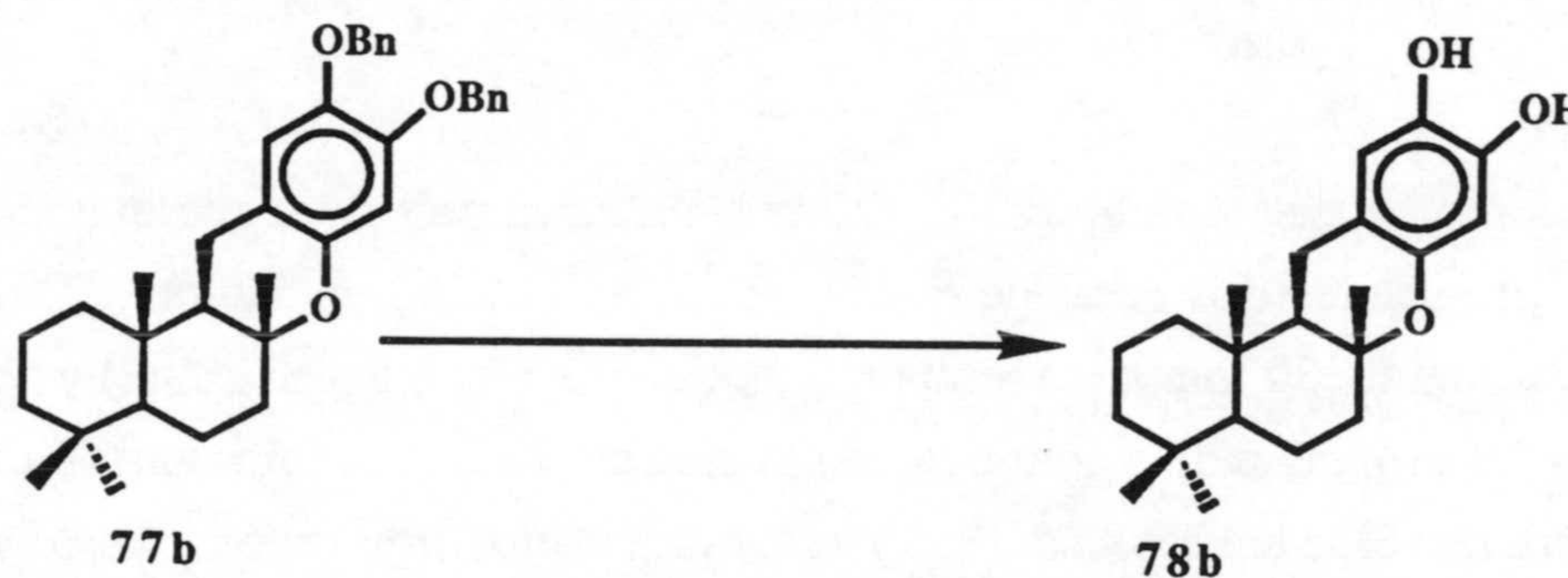
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) de **77b** (espectro pg 359): δ 7.40 (10H, m, 2.OBn), 6.68 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.07 (m, 4H) 2.52 (d, $J=8.2Hz$, 2H), 2.05 (dt, $J=12.1$ y $3.3 Hz$, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 359)

Ensayo de ciclación con ácido p-toluensulfónico (APTS).

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para **48**. Se hacen reaccionar 60 mg (0.117 mmoles) de **76** y 28 mg (0.18 mmoles) de APTS en 10 ml de benceno, durante 70 min, proporcionando 52 mg de **77b** (88%).

Ensayo de ciclación con ácido sulfúrico concentrado.

50 mg (0.098 mmoles) de **76** y una gota de ácido sulfúrico concentrado, en 6 ml de nitropropano, se hacen reaccionar durante 1h, siguiendo el procedimiento descrito para **48**. Se obtienen 43 mg de **77b** (87%).

Tratamiento de **77b con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{EtSH}$. Preparación de 8-epipuupehenol (**78b**).**

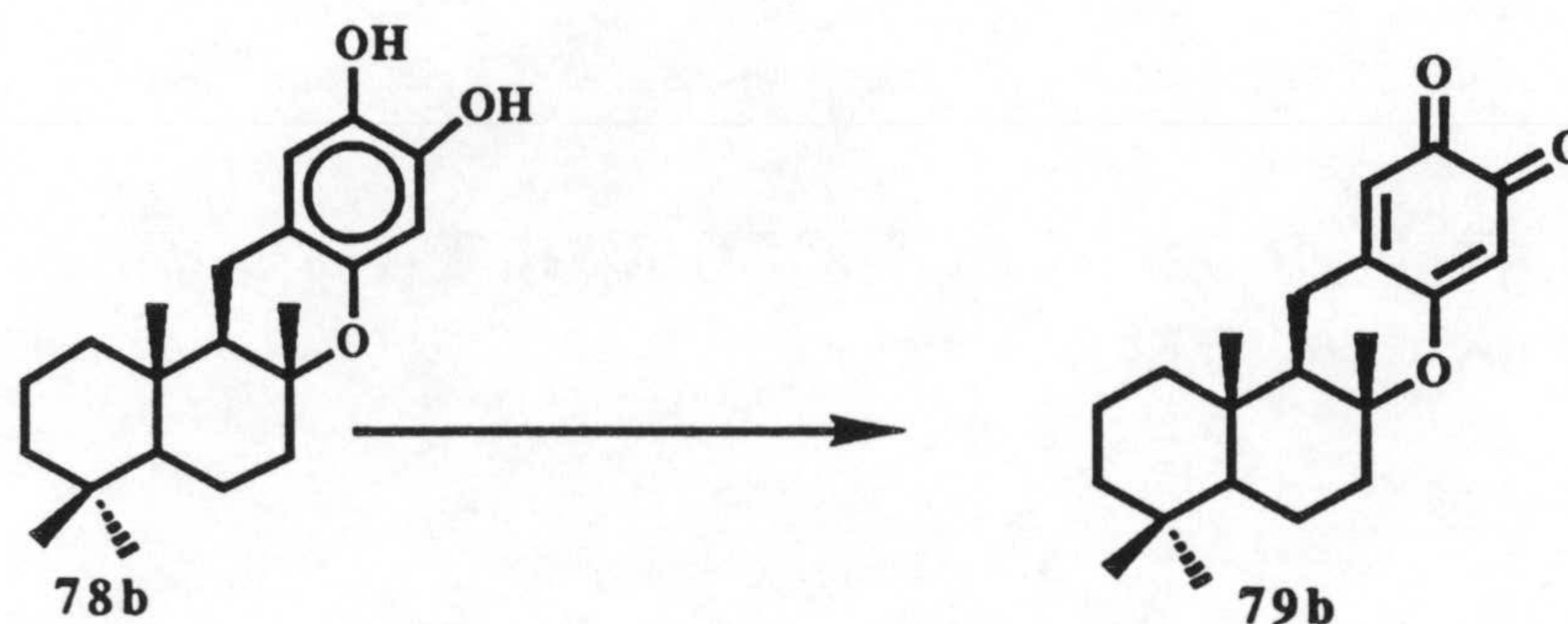
Sobre una disolución de **77b** (300 mg, 0.58 mmoles) en EtSH (10 ml) se añade 1 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y la mezcla se deja agitando durante 2.5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con éter (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 50 ml), se seca y se evapora el disolvente, proporcionando, después de filtrar a través de gel de sílice, 177 mg de (**78b**) (91%). RMN ^1H (CD_3COCD_3 , 300 MHz) (espectro pg 360) de **77b**: δ 7.60

PARTE EXPERIMENTAL

(sa, 1H), 7.20 (sa, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (dt, J=12.2y 2.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89 (s, 6H). ^{13}C RMN (espectro pg 361)

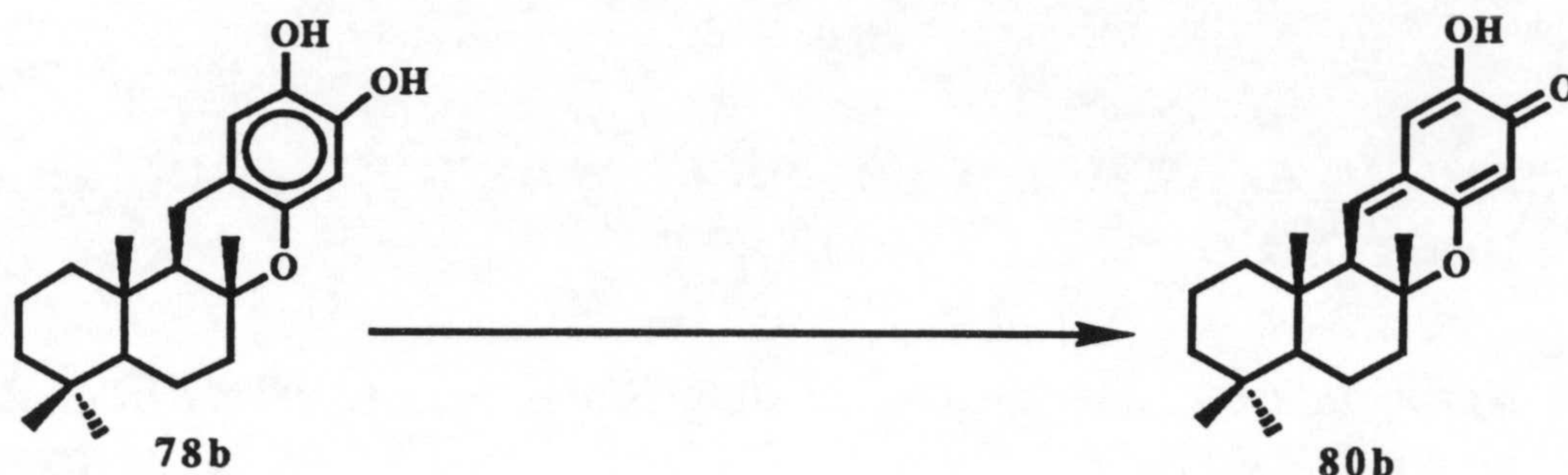
ENSAYOS DE OXIDACION SOBRE 78b. OBTENCION DE 8-EPIPUUPEHENONA (80b).

Tratamiento de 78b con reactivo de Jones.



Sobre una disolución de 78b (70 mg, 0.212 mmoles) en acetona (5 ml), enfriada a 0°C , se añaden dos gotas de reactivo de Jones diluído en acetona (1 ml en 1 ml), y se agita durante 30 min a esa temperatura. Se diluye con agua (10 ml) y se extrae con éter (3 x 20 ml), lavando a continuación la fase orgánica con salmuera (3 x 20 ml). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora a vacío, proporcionando 61 mg (87%) de 9-dihidro-8-epipuupehediona (79b). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (espectro pg 362): δ 6.20 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.10 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 363)

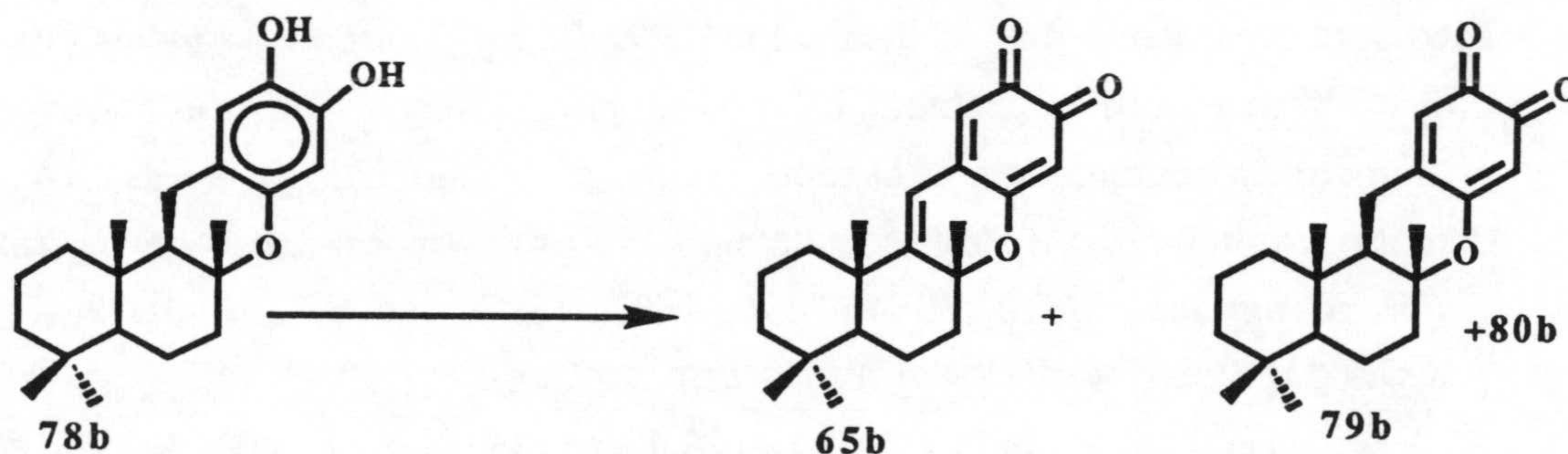
Tratamiento de 78b con PCC.



44 mg (0.18 mmoles) de clorocromato de piridinio (PCC) se añaden sobre una disolución de **78b** (20 mg, 0.06 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se filtra sobre Celita y se cromatografía sobre gel de sílice (H-E 3:7), obteniéndose 13 mg (66%) de *8-epipuupehenona* (**80b**).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) (espectro pg 363): δ 6.82 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.20 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

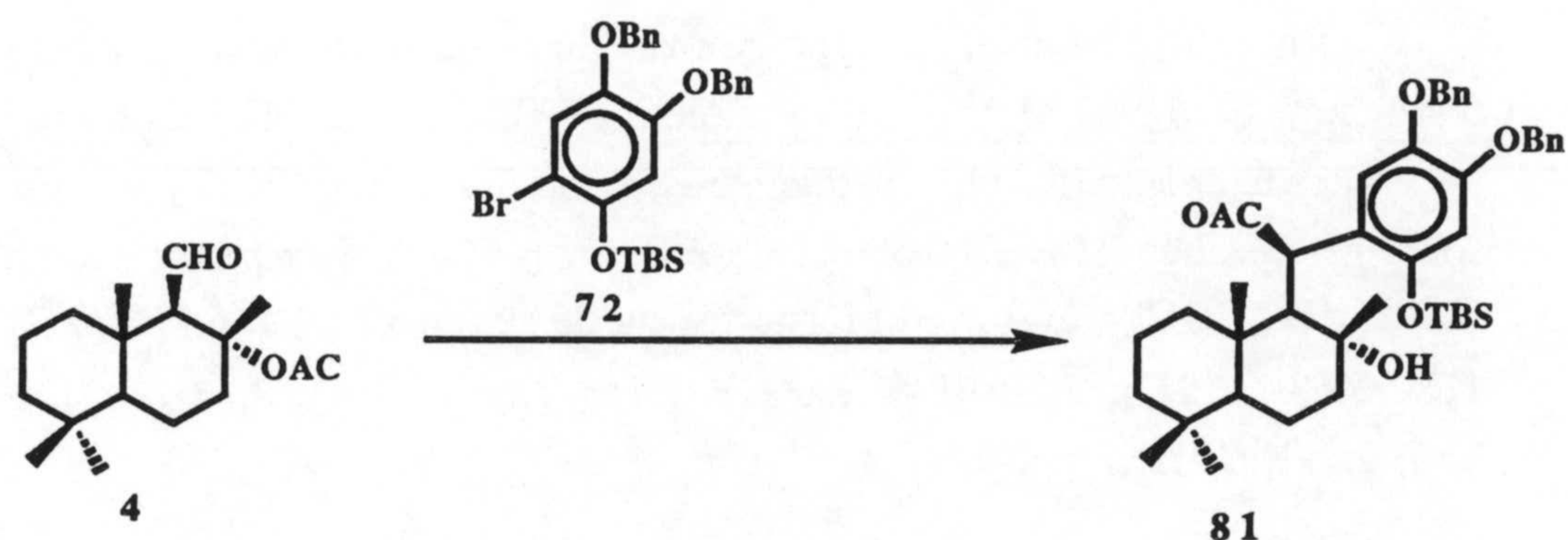
Tratamiento de **78b** con DDQ.



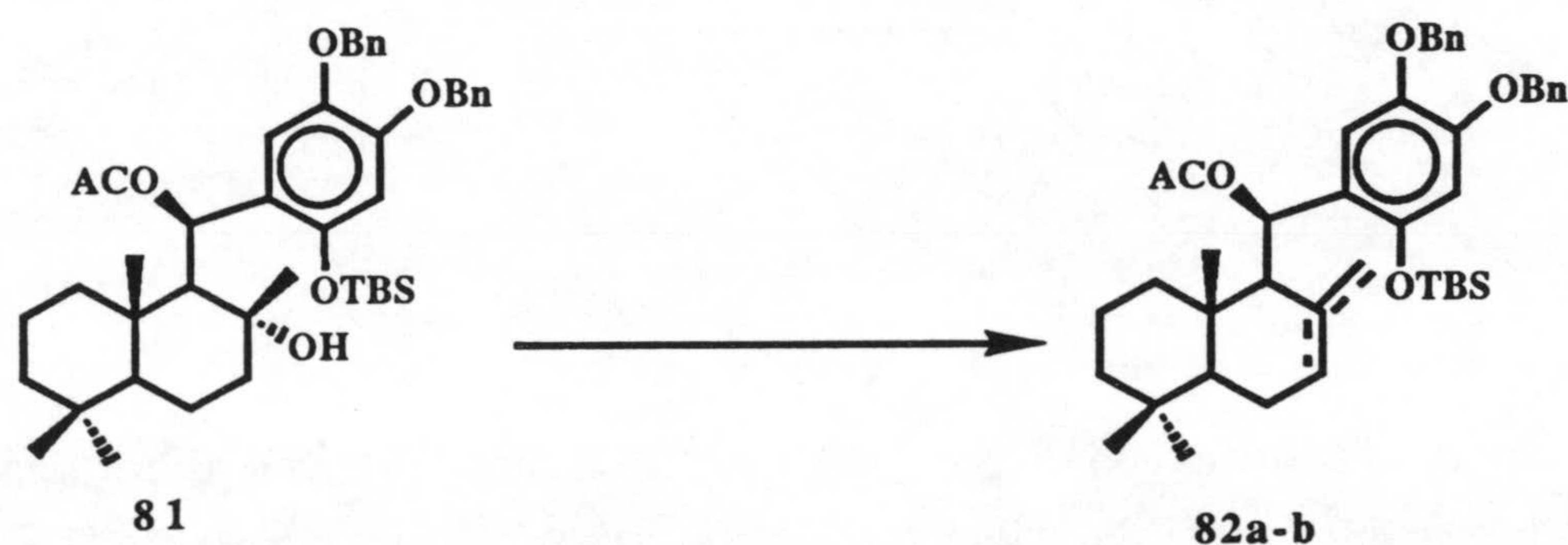
Se añaden 23 mg (0.101 mmoles) de DDQ sobre una disolución de **78b** (30 mg, 0.091 mmoles) en dioxano (3 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 25 min. Tras evaporar el disolvente y cromatografiar el crudo en columna (H-E 4:6) se obtiene una mezcla de *8-epipuupehediona* (**65b**), **79b** y **80b**, en la proporción relativa 1:5:4.

2ª RUTA. UTILIZACION DEL ALDEHIDO 4 COMO SINTON DRIMANICO

Reacción de condensación del aldehido 4 con la sal de litio derivada de 72.

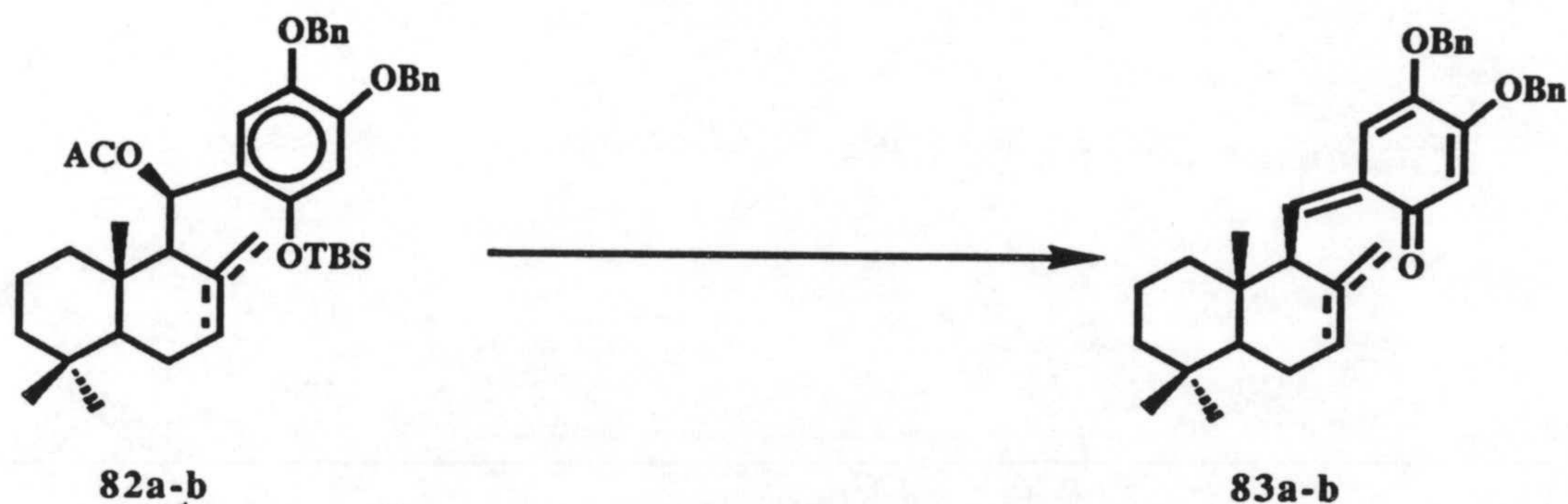


Se sigue un procedimiento similar al descrito en anteriores condensaciones. Mediante tratamiento de una disolución de **72** (1.5 g, 3 mmoles) en éter (40 ml) con otra 1.7 M de *t*-BuLi en pentano (1.7 ml), durante 50 min, se forma el correspondiente arillitio, que a continuación se hace reaccionar con el aldehido **4** (0.6 g, 2.14 mmoles) disuelto en éter (20 ml), durante 45 min. Se obtienen así 1.3 g de **81** (88%). IR (espectro pg 365): 3510, 3064, 1736, 1607, 1500, 1460, 1236, 1083, 1018 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (espectro pg 364): δ 7.35 (m, 10H), 6.91 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.26 (d, $J= 5.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J= 13.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J= 12.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J= 13.1$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J= 12.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 364)

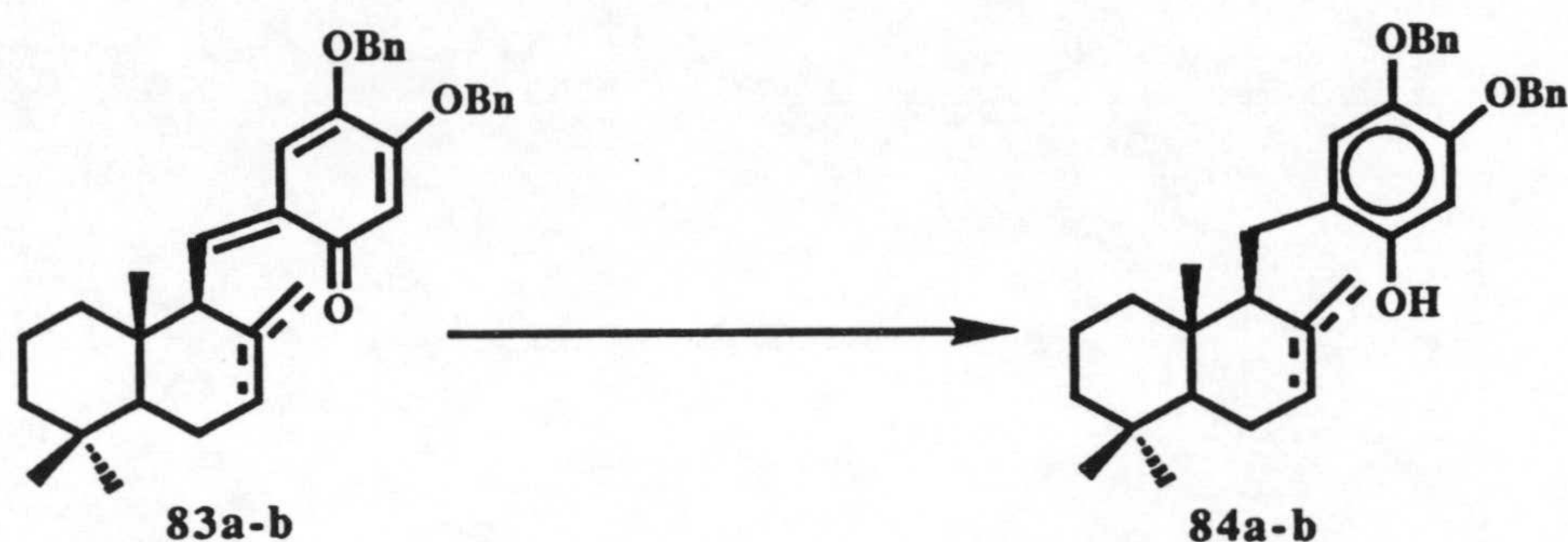
Tratamiento de **81** con SOCl_2 .

1ml de cloruro de tionilo se adiciona, bajo atmósfera de argon, sobre una disolución de **81** (0.5 g, 0.71 mmoles) en piridina recién destilada (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y media, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo (50 g), y se extrae con éter (3 x 50 ml), con HCl 2N (3 x 50 ml) y con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 0.45 g (94%) de **82a-b**. IR (espectro pg 366) (disolución de CHCl_3): 3064, 3029, 2929, 2859, 1946, 1736, 1645, 1609, 1586, 1500, 1455, 1234, 1122, 1080, 1015, 910, 840 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (espectro pg 366): δ 7.50-7.25 (m, 20H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.20 (d, $J= 6.7$ Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 367)

Tratamiento de **82a-b** con TBAF.

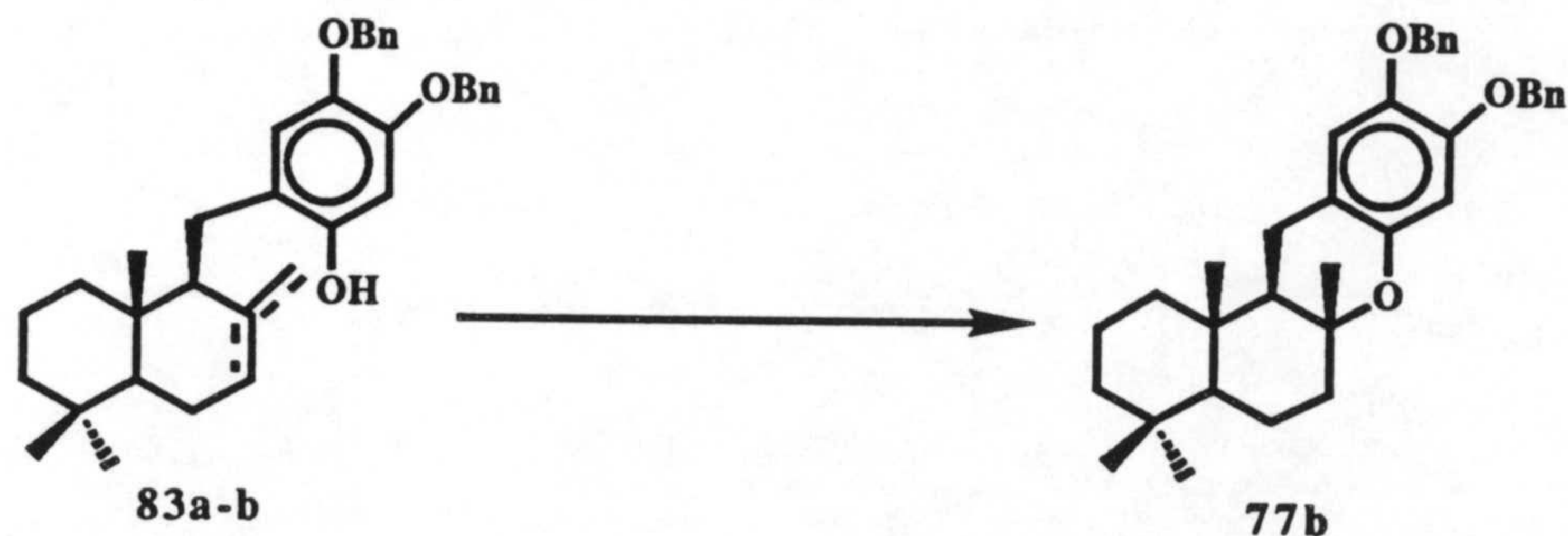


Sobre una disolución de **82a-b** (0.2 g, 0.29 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se adicionan 0.11 g (1.2 equivalentes) de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Tras 20 minutos de permanecer la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con H₂O (10 ml) y se extrae con éter etílico (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Mediante evaporación a vacío del disolvente se obtiene un crudo que, tras cromatografía de gel de sílice en columna, rinde 0.12 g (81%) de **83a-b**. IR (espectro pg 369): 3065, 2925, 1647, 1613, 1431, 1360, 894, 833 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (espectro pg 368): δ 7.41 (m, 20H), 7.22 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 12.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.15 (d, J= 12.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.86 (d, J= 12.1 Hz, 1H), 2.69 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, J= 13.5 y 2.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ¹³C RMN (espectro pg 368)

Reducción de **83a-b** con NaBH₄.

30 mg (0.8 mmoles) de NaBH₄ se añaden sobre una disolución de **83a-b** (0.15 g, 0.29 mmoles) en etanol (8 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se enfría a -10°C y se añade 1 ml de HCl 2N. Se extrae con éter etílico (3 X 30 ml) y se lava con salmuera (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evaporan a vacío, proporcionando 0.14 mg (91%) de **84a-b**. IR (espectro pg 371): 3388, 3062, 3030, 1611, 1513, 1452, 1188, 1112, 1080, 912, 735 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) (espectro pg 370): δ 7.45-7.25 (m, 20H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.43 (dd, J= 15.3 y 2.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J= 15.3 y 8.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ¹³C RMN (espectro pg 370)

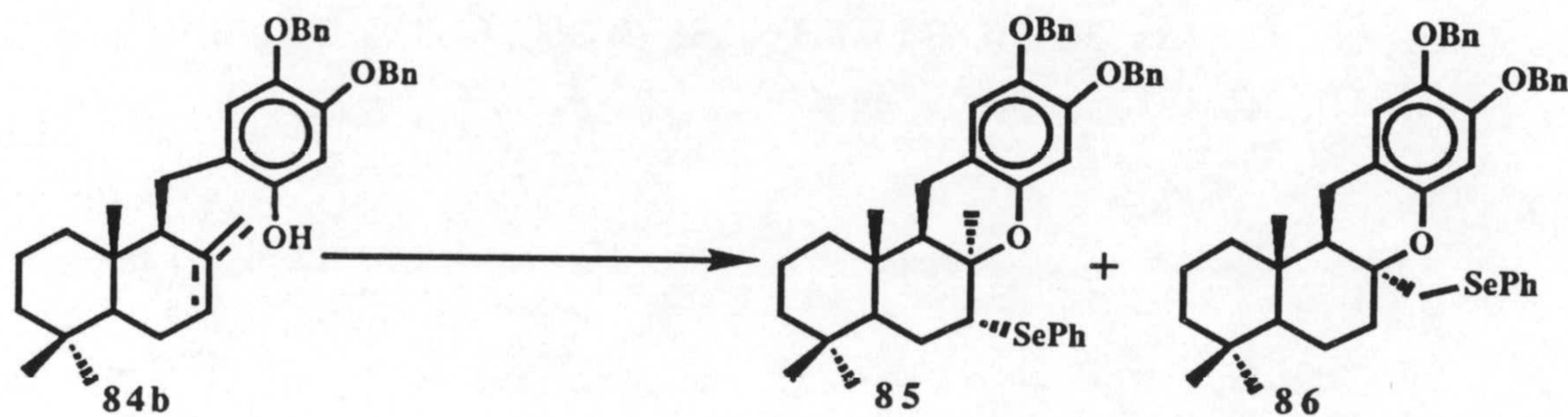
Ensayos de ciclación sobre **84a-b**.



Los ensayos de ciclación de la mezcla **84a-b** con los ácidos APTS, H₂SO₄ y β-naftalensulfónico en las mismas condiciones que para **24** condujeron a la obtención de **77b** con un rendimiento del 88-92 % en todos los casos.

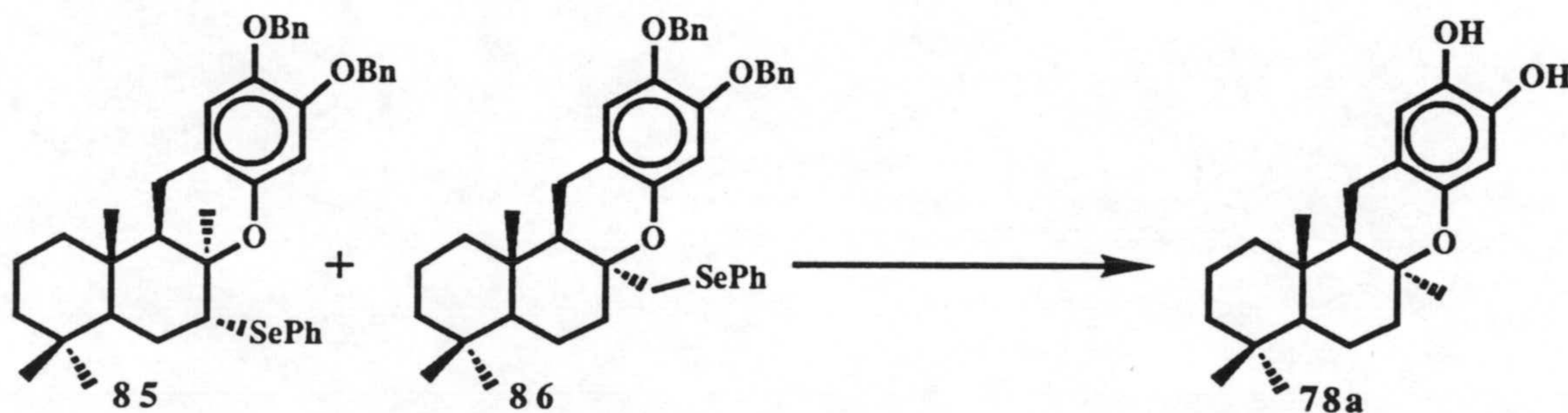
SINTESIS DE PUUPEHENONA (**80a**). UTILIZACION DE *N*-FENILSELENOFTALIMIDA COMO AGENTE CICLANTE.

Reacción de **84a-b** con *N*-fenilselenoftalimida.



Sobre una disolución de **84a-b** (0.1 g, 0.196 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 0.07 g (0.25 mmoles) de N-fenilselenoftalimida (NPSP) y cinco gotas de cloruro estánnico. Tras agitar durante 2 h a -78°C se adicionan 3 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . A continuación se extrae con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se lava con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 0.15 g de crudo que, mediante cromatografía de gel de sílice en columna, rinde 0.12 g (91%) de la mezcla de **85** y **86**, en una proporción relativa 5:1. **85**: IR (espectro pg 373): 3386, 2925, 1628, 1580, 1519, 1455, 1384, 1280, 1157, 1082 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (espectro pg 372): δ 7.60-7.25 (m, 20H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=17.5$ y 7.5 Hz), 2.60 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 372)

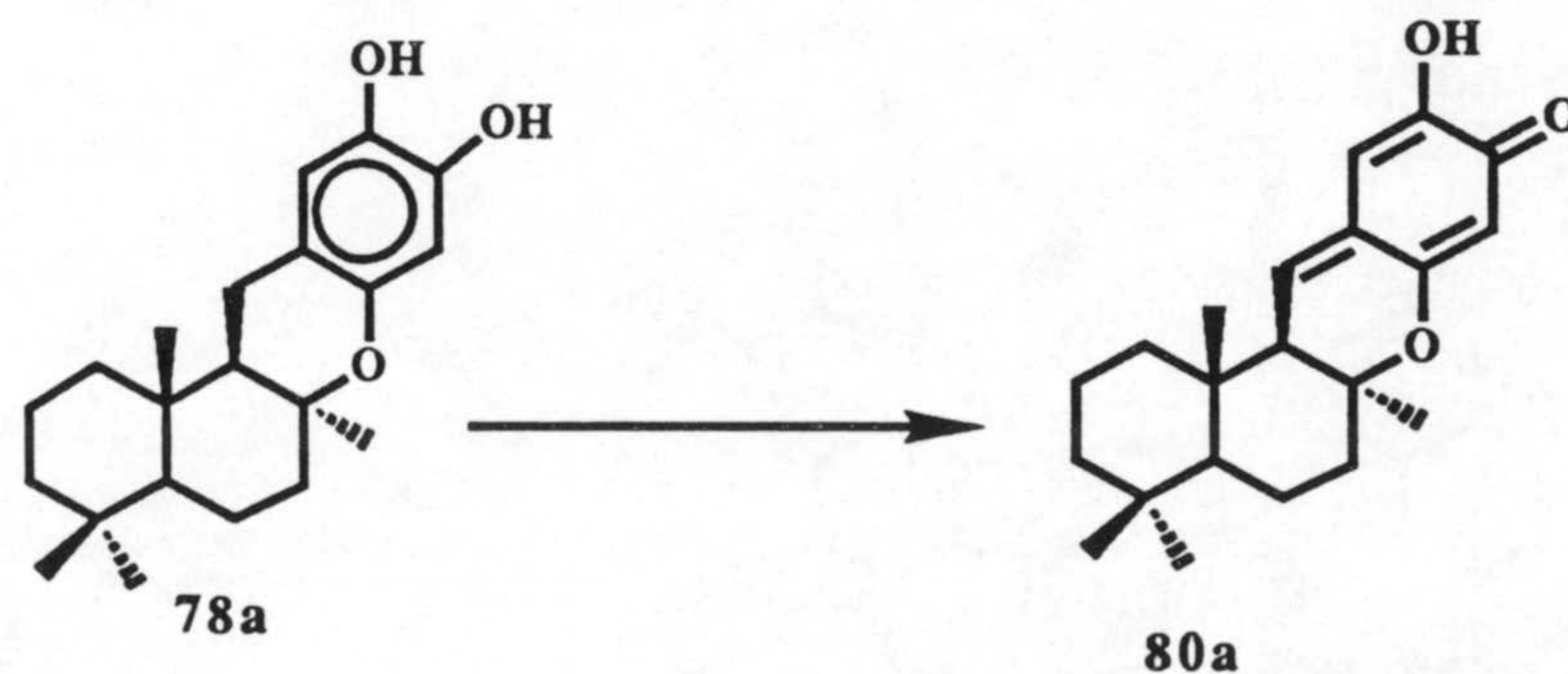
Tratamiento de la mezcla de **85** y **86** con Ni Raney. Obtención de puupehenol (**78a**).



PARTE EXPERIMENTAL

90 mg (0.135 mmoles) de la mezcla constituida por **85** y **86** se disuelven en tetrahidrofurano (8 ml), y se le añade una suspensión de níquel Raney en agua (0.8 g). Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre 10 g de gel de sílice gruesa (Merck 60, 0.063-0.200 mm, 70-230 mallas ASTM). Mediante evaporación a vacío del disolvente se separan 34 mg (75%) de **78a**. IR:(espectro pg 375) 3386, 1580, 1519, 1455, 1280, 1256, 1082 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (espectro pg 374): δ 6.39 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.65 (dd, $J=17.5$ y 8.03 Hz, 1H), 2.48 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ^{13}C RMN (espectro pg 374)

Tratamiento de **78a** con PDC. Obtención de puupehenona (**80a**).

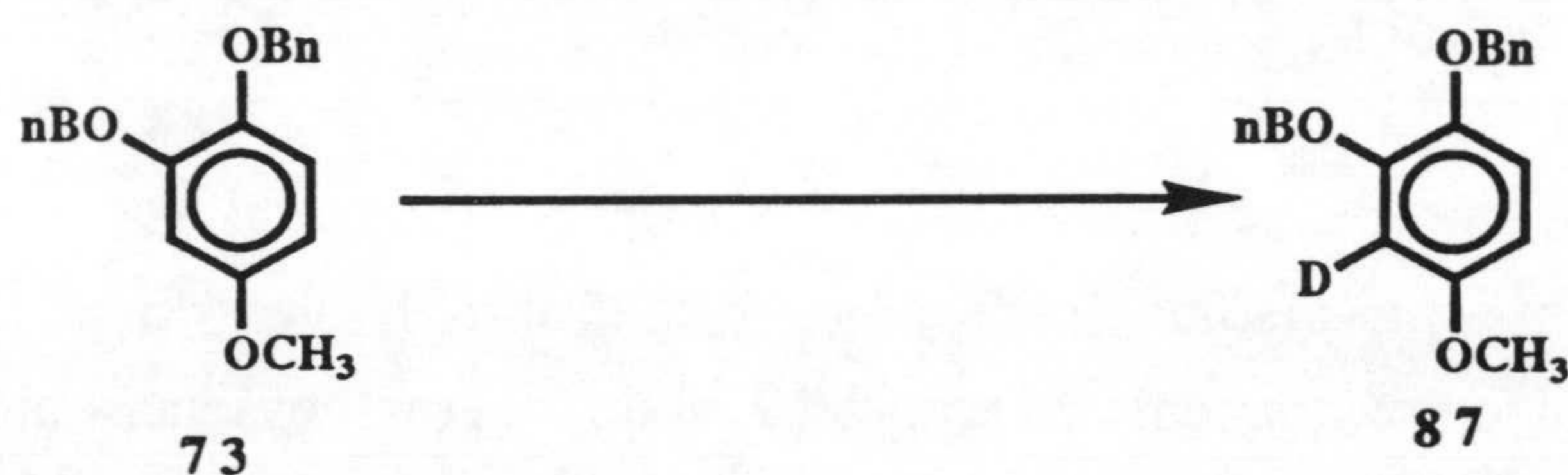


Sobre una disolución de **78a** (20 mg, 0.06 mmoles) en CH_2Cl_2 (5ml) se añaden 55 mg de PDC y se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 3h. Transcurrido este tiempo se filtra sobre celite y se percola en gel de sílice eluyente (H-E

4:6) obteniéndose 9mg de la(+)-*Puupehenona* (**80a**) IR: 3380, 1630, 1615 1472, 1380 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (espectro pg 363)
 : δ 6.70 (s, 1H), 6.62 (dd, $J= 7.0$ y 1.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J= 7.0$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 1H).

SINTESIS DE WIEDENDIOL-A (**92**).

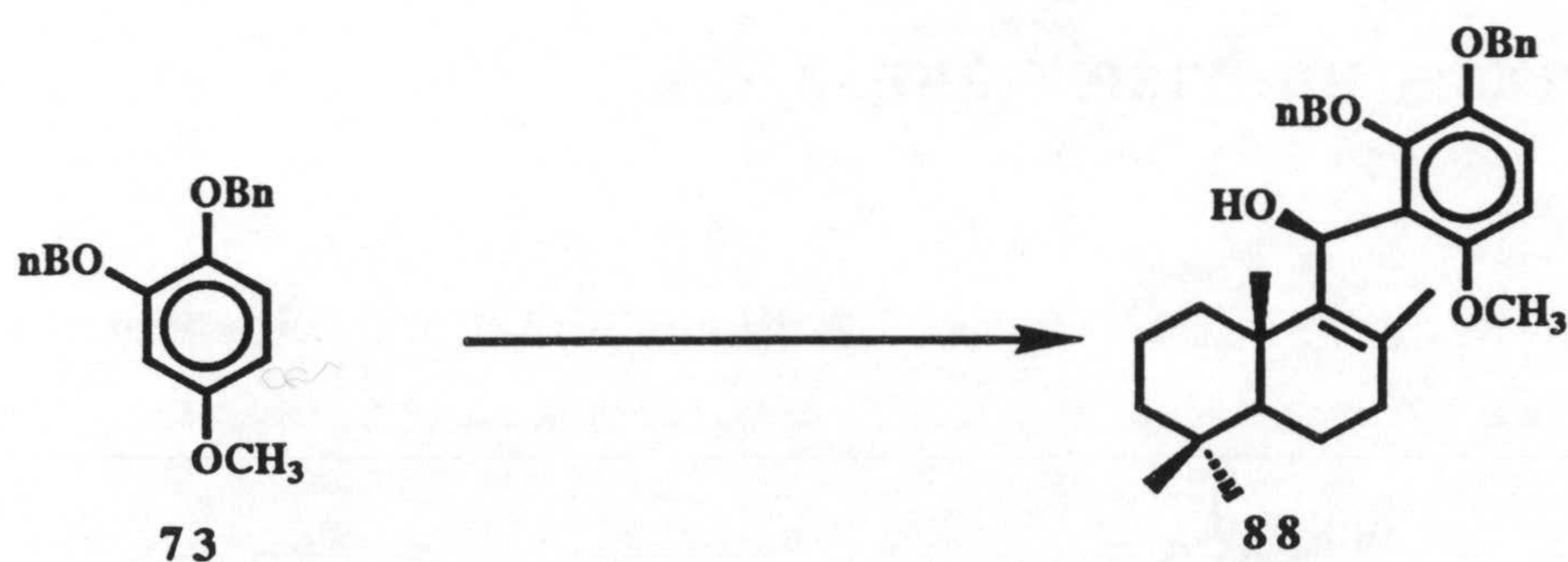
Ensayo de deutерación de 1,2-dibenciloxi-4-metoxibenceno (**73**).



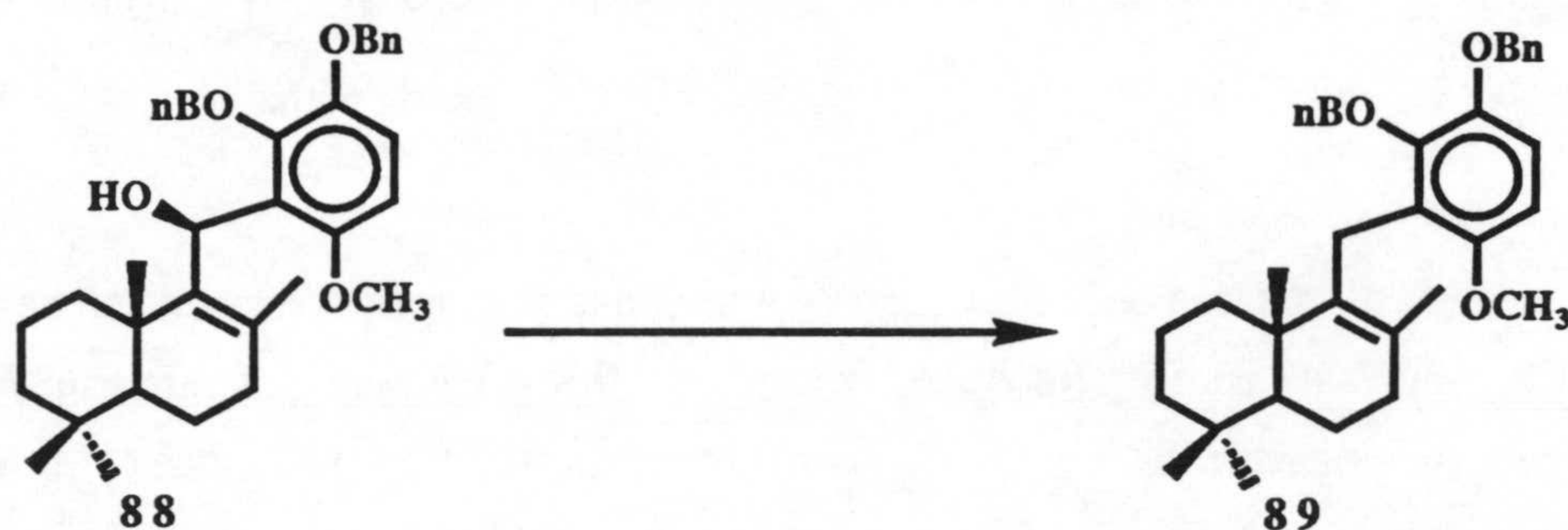
Sobre una disolución de **73** (140 mg, 0.43 mmoles) en éter, enfriada a -78°C , se añade otra 2 M de *n*-BuLi en hexano (0.2 ml) bajo una corriente de argón, y se agita durante 30 min, dejando la temperatura subir hasta 0°C . Se añaden 0.5 ml de D_2O y se extrae con éter (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (2 x 20 ml), se secan y evaporan a vacío, proporcionando 135 mg (97%) de **87**. EMIE m/z (int. rel.): 321 [M^+](64), 231 (100), 230 (100), 91 (100), 65 (100). ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 375) δ 7.44-7.31 (m, 10H, CH-OBn), 6.86 (d, $J= 8.8$ Hz, H-6), 6.37 (1H, d, $J= 8.8$ Hz, H-5), 5.13 (2H, s, 2H-OBn), 5.08 (2H, s, 2H-OBn), 3.72 (3H, s, OMe). ^{13}C RMN (espectro pg 375) 55.6 (CH_3 , OCH_3), 71.2 (CH_2 , Bn), 72.7 (CH_2 , Bn), 103.0 (C, C-3), 104.5 (CH, C-6), 117.2 (CH, C-6), 137.2 (C, C-Bn), 137.7 (C, C-Bn), 143.1 (C, C-1), 150.3 (C, C-2), 155.0 (C, C-4). entre 127.4-128.5 (10CH, 2Bn)

:1ª RUTA HACIA WIEDENDIOL-A (92).

Condensación del aldehído 5 con la sal de litio derivada de 73.



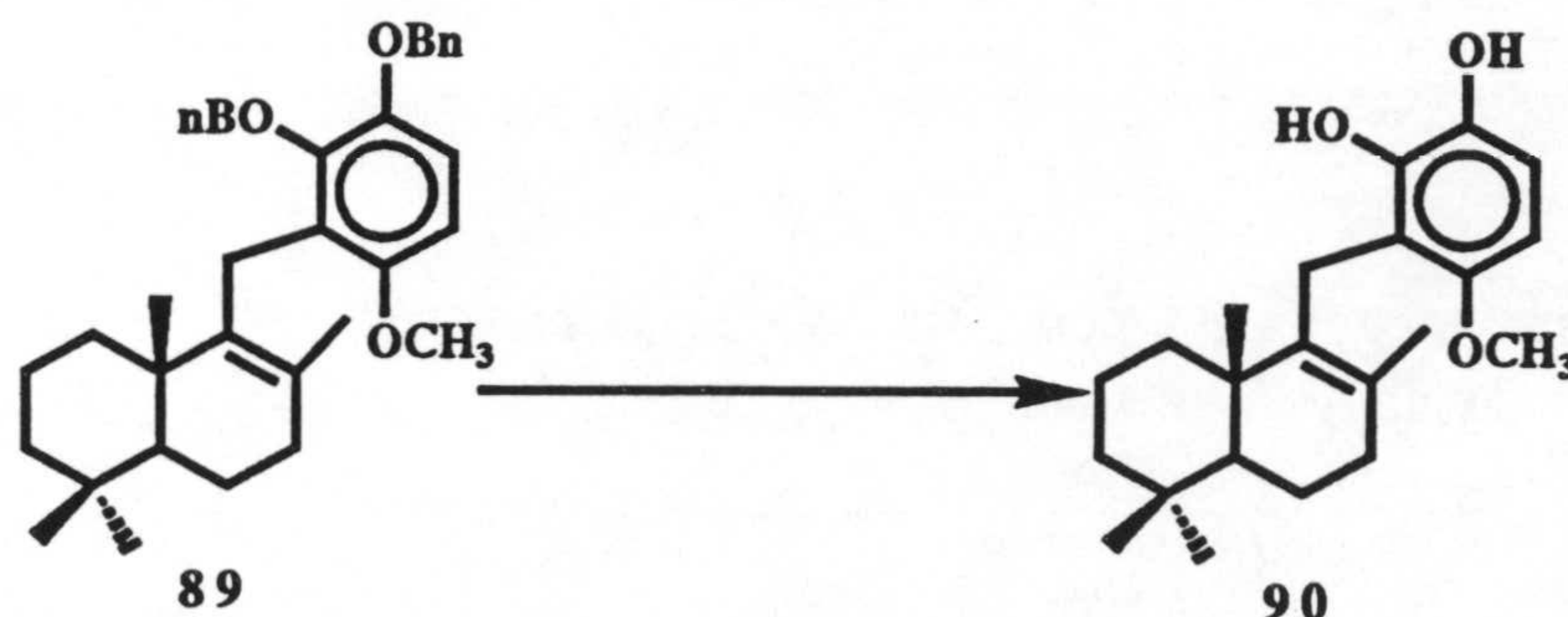
Sobre una disolución de **73** (2 g, 6.25 mmoles) en 45 ml de éter se añade, a -78°C y bajo una corriente de argón, 10 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA) y 3.1 ml de una disolución 2 M de *n*-BuLi en hexano. Se deja ascender la temperatura hasta 0°C , durante 30 min, y se añaden 0.8 g (3.6 mmoles) de **5**. Después de agitar durante 1 h a 0°C , se diluye con éter (100 ml) y se lava con HCl 2 N (2 x 30 ml) y salmuera (3 x 40 ml). Reunidas las fases orgánicas, se secan y evaporan a vacío, proporcionando un crudo que, tras cromatografía en columna (H-E 7:3), rinde 1.2 g (65%) de **88**. IR (espectro pg 377): 3544, 2938, 1736, 1589, 1475, 1369, 1257, 1159, 1090, 1015, 790, 784. cm^{-1} . EMIE, (espectro pg 377) m/z (int. rel.): 540 [M^+](0), 307 (82), 277 (48), 230 (83) 217 (55), 139(89), 91 (100). ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 376): δ 7.42-7.29 (10H, m, 2OBn), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, H-6), 6.55 (1H, d, $J=8.9$ Hz, H-5), 5.69 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-), 5.28 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-), 5.08 (1H, s, H-), 5.06 (1H, s, H-), 5.03 (1H, d, $J=10.0$, H-), 4.91 (1H, d, $J=9.0$, H-) 3.75 (3H, s, OMe), 2.03 (2H, m, H-7'), 1.33 (3H, s, Me-12'), 1.13 (0.88 (3H, s, Me-13), 0.88 (3H, s, Me-14), 0.86 (3H, s, Me-15). ^{13}C RMN (espectro pg 376)

Tratamiento de **88** con $\text{ZnI}_2/\text{NaBH}_3\text{CN}$.

76.5 g (0.24 mmoles) de ZnI_2 y 93 mg (1.5 mmoles) de NaBH_3CN se adicionan sucesivamente sobre una disolución de **88** (90 mg, 0.16 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agita durante 50 min a temperatura ambiente. A continuación se filtra sobre Celita y se evapora el disolvente, rindiendo un crudo que, mediante cromatografía en columna (H-E 95:5), proporciona 62.5 mg (71%) de **89**. IR (espectro pg 378): 3060, 1946, 1802, 1742, 1599, 1370, 1257, 1093, 1028, 844, 786, 694 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz)(espectro pg 378): δ 7.42-7.29 (m, 10H, 2OBn), 6.76 (d, $J=8.9$ Hz, H-6), 6.44 (1H, d, $J=8.9$ Hz, H-5), 5.01 (2H, m), 3.69 (3H, s, H-OMe), 3.49 (1H, d, $J=15.8$, H-11'), 3.41 (1H, d, $J=15.8$, H-11'), 1.45 (3H, s, Me-12'), 0.88 (3H, s, Me-15'), 0.83 (3H, s, Me-14'), 0.80 (3H, s, Me-13'). ^{13}C RMN (espectro pg 379)

ENSAYOS DE DESPROTECCION DEL GRUPO BENCILO DE **89**.

Tratamiento de **89** con Ni Raney. Obtención de Wiedendiol-A (**92**).



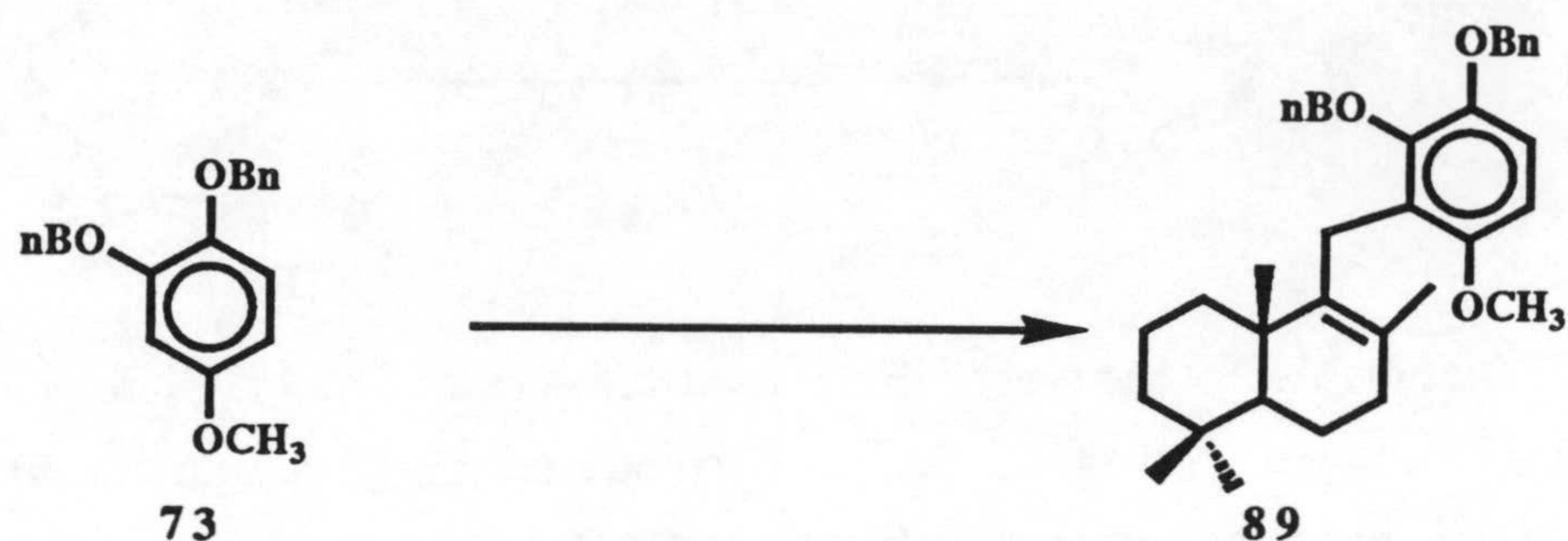
Mediante el procedimiento descrito para la reducción de la mezcla de 16 y 19 100 mg (0.19 mmol) de **89** se tratan con 0.8 g de una suspensión de Ni Raney en agua. Se obtienen 53 mg (81 %) de Wiedendiol-A **92**. ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 380): δ 7.48 (1H, s, OH), 6.69 (d, $J=8.8$ Hz, H-6), 6.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-5), 5.14 (1H, s, OH), 3.77 (3H, s, H-OMe), 3.50 (1H, d, $J=17.6$, H-11'), 3.41 (1H, d, $J=17.6$, H-11'), 2.17 (2H, m, H-7'), 1.72 (3H, s, Me-12'), 1.03 (3H, s, Me-15'), 0.93 (3H, s, Me-14'), 0.86 (3H, s, Me-13'). ^{13}C RMN (espectro pg 381)

Tratamiento de **89** con $\text{LiAlH}_4/\text{NiCl}_2$.

298 mg (0.57 mmoles) de LiAlH_4 y 26 mg (0.2 mmoles) de NiCl_2 se añadieron sobre una disolución de **89** (100 mg, 0.19 mmoles) en THF (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Se deja enfriar, se vierte sobre hielo y se acidifica con HCl 2N, extrayendo a continuación con éter (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (3 x 20 ml), se seca y evapora a vacío, dando un crudo que, después de cromatografiar en columna (H-E 7:3), proporciona 52 mg (80%) de Wiedendiol-A (**92**)

2ª RUTA HACIA WIEDENDIOL-A (**92**).

Condensación del bromuro **29** con la sal de litio derivada de **73**.



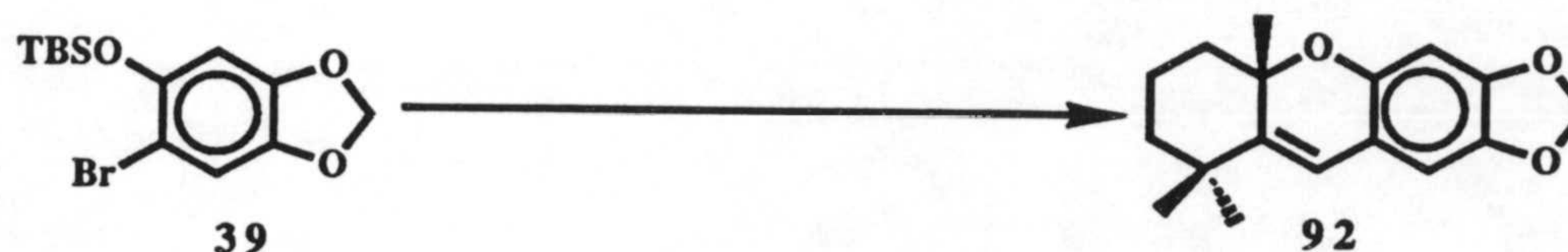
Sobre una disolución de **73** (1 g, 3.1 mmoles) en éter (..ml), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 5 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA) recién destilada y 1.6 ml de una disolución 2M de *n*-BuLi. Durante 20 min se deja la temperatura ascender hasta 0°C . Se añaden 280 mg de CuCN, y se deja ascender la temperatura durante 15 min hasta 15°C , añadiendo a continuación el bromuro **29** (350 mg, 1.23 mmoles). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se fracciona el crudo de reacción entre agua (30 ml) y éter (100 ml), y la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 30 ml), se seca y evapora a vacío, proporcionando, después de cromatografiar en columna (H), 510 mg (80%) de **89**.

SINTESIS DE ANALOGOS MONOTERPENICOS DE PUUPEHENONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

SINTESIS DE ANALOGOS DE PUUPEHEDIONA. UTILIZACION DE SESAMOL COMO SINTON AROMATICO.

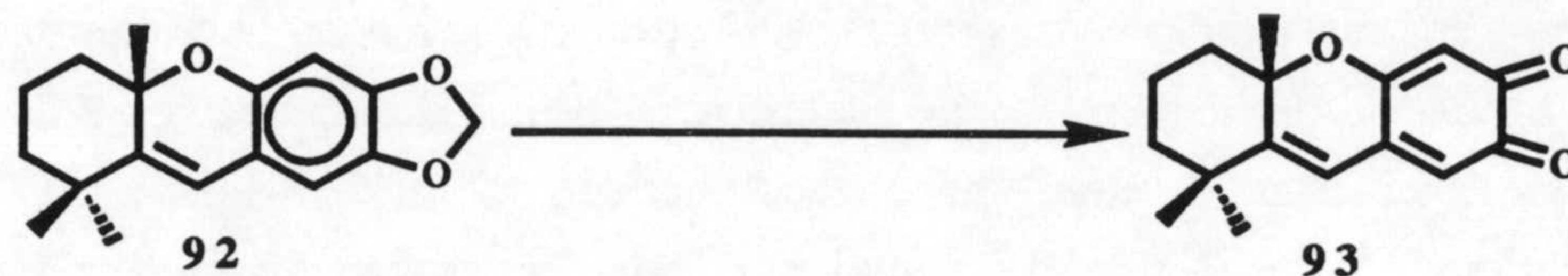
Síntesis de **24** a partir de β -ciclocitral (**23**) y la sal de lito derivada de **39**.

PARTE EXPERIMENTAL



Se efectúa en dos etapas. En primer lugar se realiza la condensación de **91** (1.2 g, 7.89 mmoles) con la sal de lito derivada de **39** (3 g, 9.6 mmoles), preparada siguiendo el procedimiento habitual con *t*-BuLi en éter durante 45 min. El crudo obtenido después de 1 h y 10 min de reacción se disuelve en benceno (30 ml) y se le añaden 550 mg (3.2 mmoles) de ácido *p*-toluensulfónico, refluendo la mezcla durante 30 min. Tras evaporar el disolvente, se somete el crudo a cromatografía en columna (H), obteniéndose 1.9 g (89%) de **92**. ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 382) δ : 6.48 (1H, s) 6.39 (1H, s), 6.14 (1H, s), 5.87 (2H, s), 1.96 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 1.86 (1H, dt, $J=13.0$ y 4.9 Hz), 1.37 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.14 (3H, s). ^{13}C RMN (espectro pg 383). 19.0 (CH₂), 24.9 (CH₃), 30.6 (CH₃), 30.7 (CH₃), 35.4 (C), 39.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 78.1 (C), 98.9 (CH), 100.8 (CH₂), 105.3 (C), 105.4 (CH), 116.5 (C), 141.5 (C), 145.4 (C), 146.9 (C).

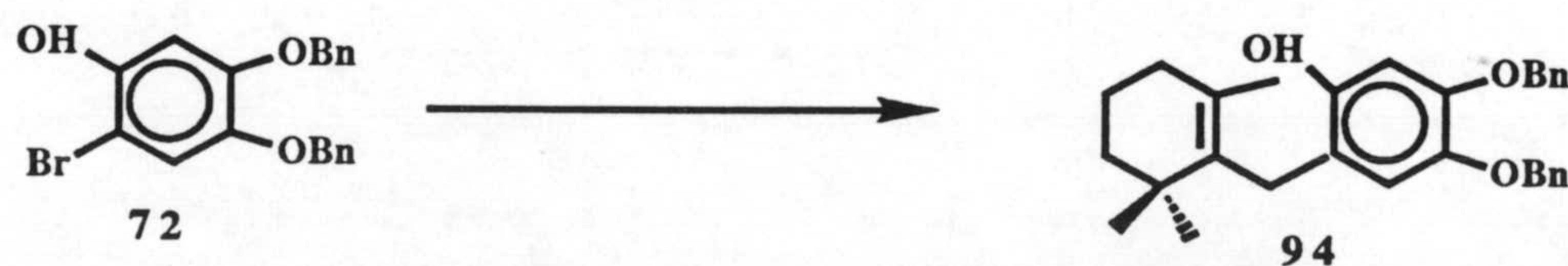
Tratamiento de **92** con DDQ/APTS.



Se sigue el mismo procedimiento descrito para 47a-b y 49a-b. Después de calentar a reflujo durante 2 h una disolución de 92 (180 mg, 0.66 mmoles) en 15 ml de dioxano, que contienen 115 mg (0.66 mmoles) de ácido p-toluensulfónico (APTS) y 300 mg (1.32 mmoles) de DDQ, se obtienen 134mg (79%) de 93. IR (película) (espectro pg 384) ν_{\max} : 2938, 1639, 1602, 1563, 1496, 1478, 1440, 1399, 1240, 1217, 1155, 1067. ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 384) δ : 6.39 (1H, s) 6.14 (1H, s), 5.96 (1H, s), 1.96 (2H, d, J=8.9), 1.59 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.22 (3H, s). ^{13}C RMN (espectro pg 385). 18.8(CH₂), 28.7(CH₃), 29.8(CH₃), 30.4(CH₃), 37.7(C), 38.9(CH₂), 39.8 (CH₂), 82.9 (C), 108.2 (CH), 116.3 (CH), 121.9 (CH), 137.5 (C), 163.5 (C), 164.4 (C), 179.5 (C), 181.1 (C).

SINTESIS DE ANALOGOS DE PUUPEHENONA. UTILIZACION DE 72 COMO SINTON AROMATICO.

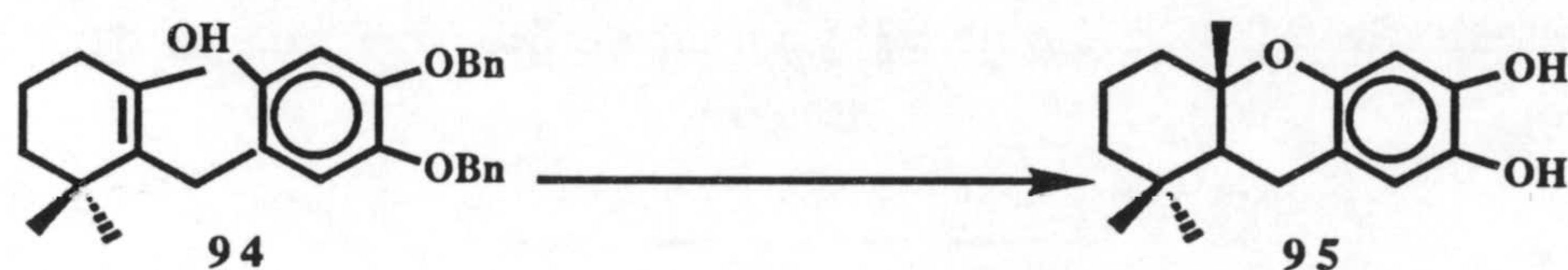
Síntesis de 94 a partir de 91 y la sal de lito derivada de 72.



PARTE EXPERIMENTAL

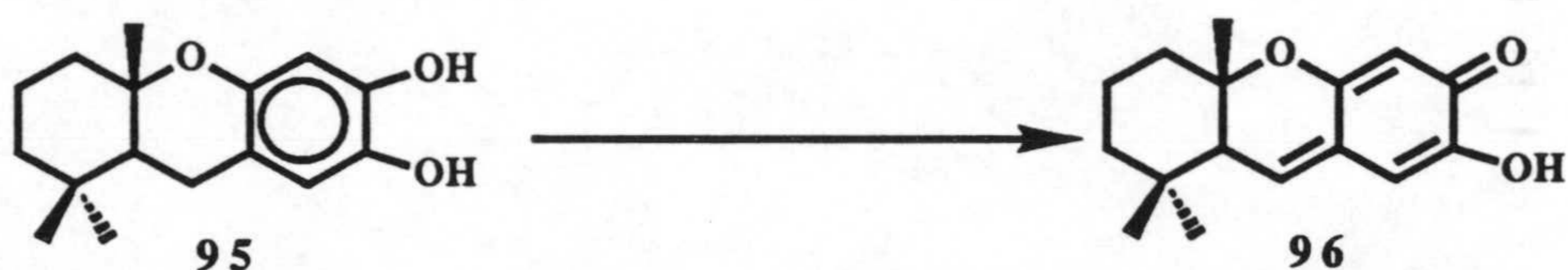
Se lleva a cabo en tres etapas. En la primera se realiza la condensación de **91** con la sal de lito derivada de **72**, de acuerdo con el método usual. 1 g (2.0 mmoles) de **72** disuelto en 20 ml de éter se hace reaccionar con 1.2 ml de disolución 1.7 M de *t*-BuLi, añadiendo luego 2.28 g (1.5 mmoles) de **91**, disueltos en 20 ml de CH₂Cl₂. El crudo obtenido tras 1 h de reacción se disuelve en CH₂Cl₂ (20 ml) y se le añade, a -78°C, 0.5 ml de Et₃SiH y 0.4 ml de CF₃COOH y se mantiene a la misma temperatura durante 1 h. Tras procesar, siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **74**, se aísla un crudo que se disuelve en THF (10 ml), y se le añade 482 mg (2.0 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), agitando a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se procesa de igual modo que en la desprotección de **75**, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna, rindiendo 510 mg (77%) de **94**. IR (película) (espectro pg 386) ν_{\max} : 3422, 2925, 1605, 1510, 1452, 1412, 1185, 1092, 734, 696. ¹H NMR (300 MHz) (espectro pg 386) δ : Entre 7.45-7.20 (10H, m, 2OBn) 6.56 (1H, s, H-6) 6.44 (1H, s, H-3), 5.08 (2H, s, CH₂-OBn), 5.07 (2H, s, CH₂-OBn), 5.01 (1H, s, H-OH), 3.25 (1H, d, J=17.9, CH₂-Bn), 3.19 (1H, d, J=17.9, CH₂-Bn), 1.96 (2H, t, J=6.2, H-5'), 1.40 (3H, s, Me-6'), 0.84 (6H, s, Me-2'). ¹³C RMN (espectro pg 387). 19.4 (CH₂), 20.4 (CH₃), 27.9 (CH₂), 28.4 (2CH₃), 32.7 (CH), 35.0 (C), 39.8 (CH₂), 71.5 (CH₂), 72.6 (CH₂), 103.5 (CH), 117.9 (CH), 118.6 (C), Entre 127.3-128.5 (CH), 131.1 (C), 134.0 (C), 137.4 (C), 138.0 (C), 143.0 (C), 147.9 (C), 148.4 (C).

Transformación de **94** en **95**.



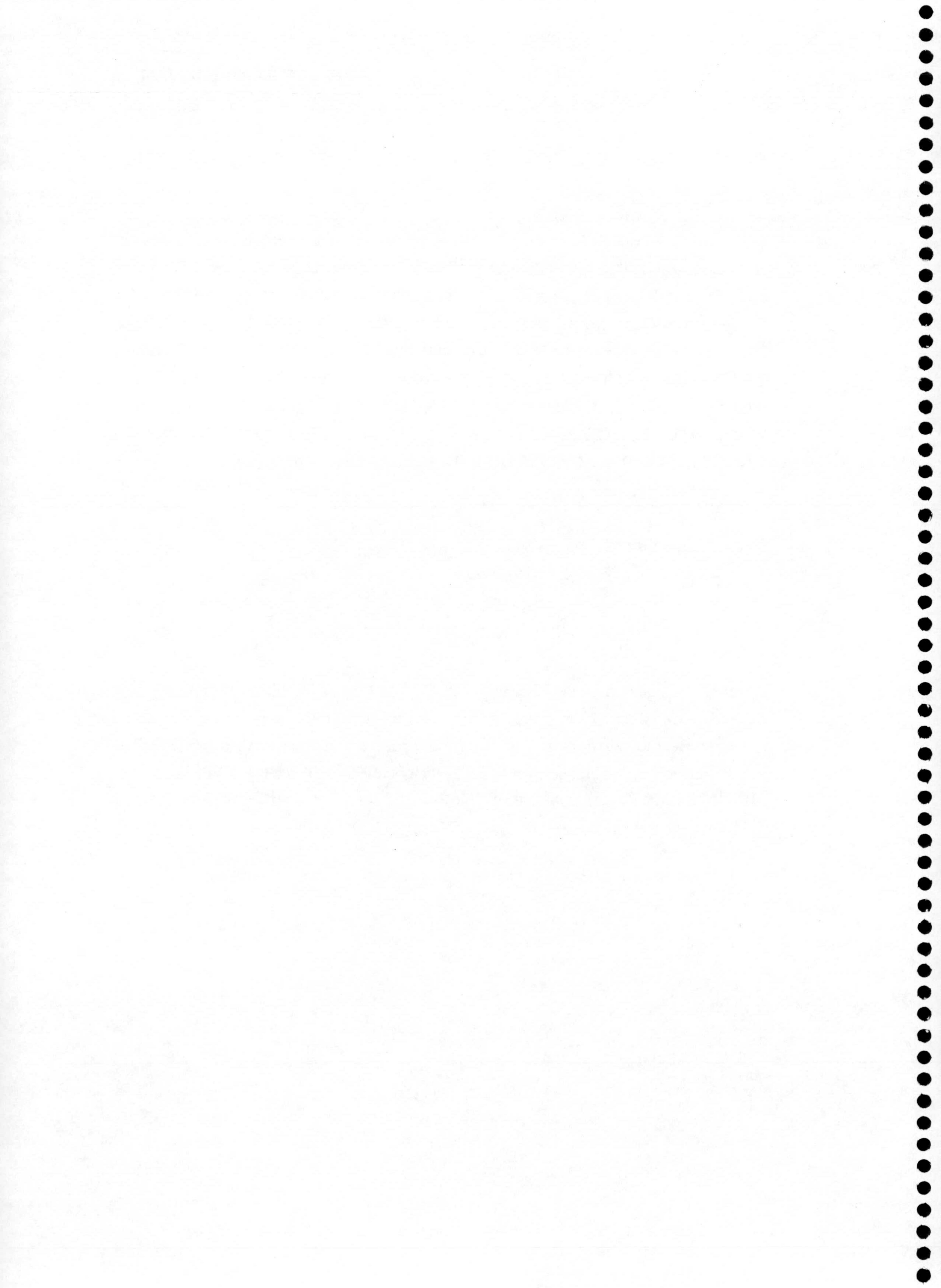
Partiendo de 50 mg (0.11 mmol) de **94** y siguiendo el mismo procedimiento descrito en la ciclación de **32a-b** y en la desbencilación de **49**, se obtienen 15 mg (0.05 mmol) de **95** (53 %) después de la purificación del crudo mediante cromatografía en columna. IR (película) (espectro pg 387) ν_{\max} : 3366, 2930, 1628, 1449, 1375, 1112, 1140, 1054, 972. ^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 387) δ : 6.50 (1H, s) 6.19 (1H, s), 2.87 (1H, dd, $J=17.3$ y 7.4 Hz), 2.61 (1H, d, $J=17.3$ Hz), 1.13 (3H, s), 0.92 (3H, s) 0.65 (3H, s). ^{13}C RMN (espectro pg 388). 18.7 (CH₂), 21.8 (CH₃), 23.6 (CH₂), 27.0 (CH₃), 32.5 (CH), 34.5 (C), 40.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 45.0 (CH), 75.1 (c), 104.5 (CH), 112.9 (c), 115.5 (CH), 139.4 (C), 144.6 (C), 148.1 (C).

Transformación de **95** en **96**.



En un matraz que contiene 55.5 mg de PDC (0.147 mmol) se introduce una solución del hidroxifenol **95** (19 mg, 0.07 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y se deja agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra sobre celita y se purifica en gel de sílice (eluyente H:E 1:1), obteniéndose 9 mg (48 %) de **96**.

^1H NMR (300 MHz) (espectro pg 389) δ : 6.74 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.21 (1H, s), 5.86 (1H, s), 1.02 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.75 (3H, s)



TABLAS DE ^{13}C RMN

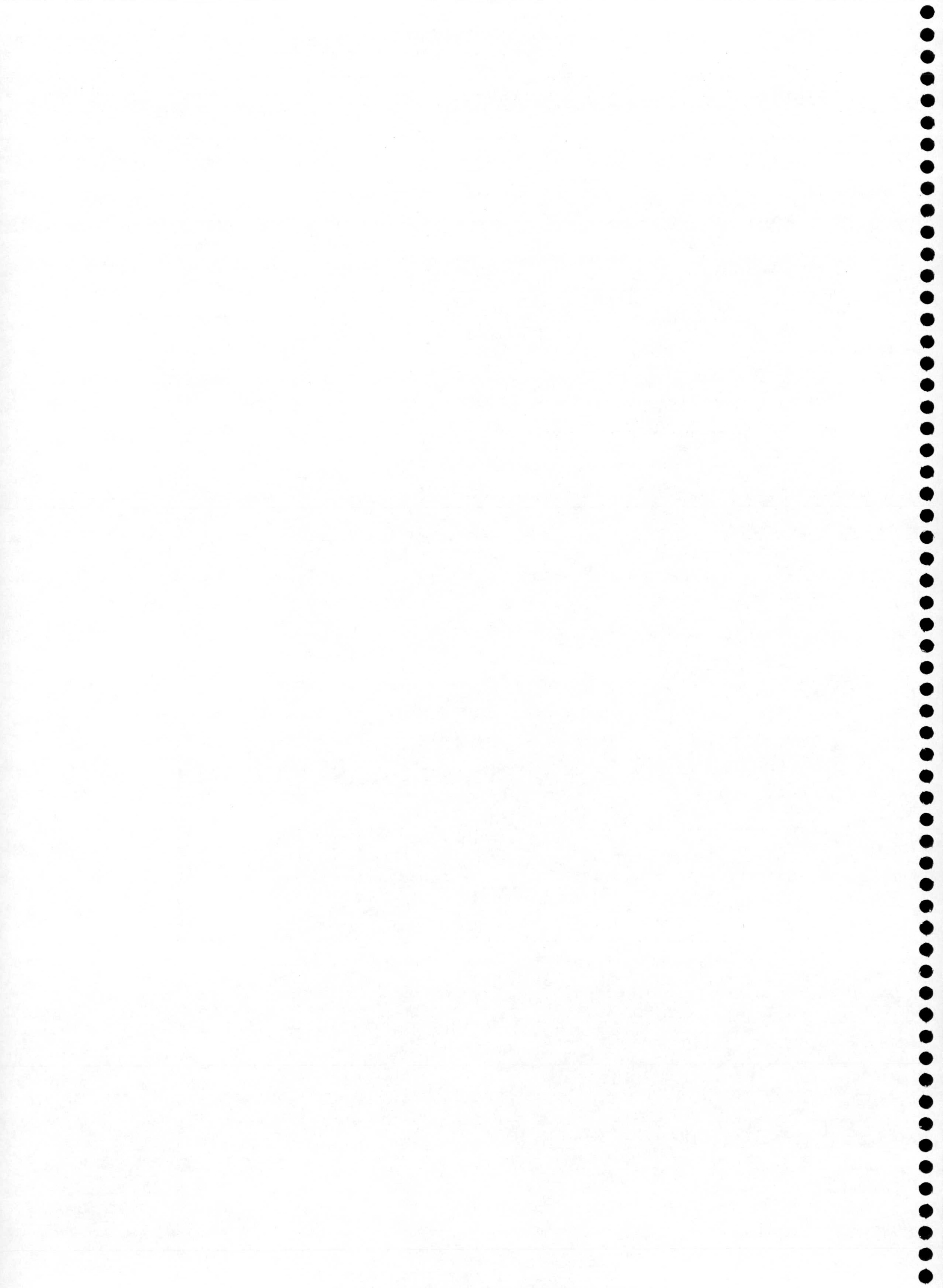


TABLA 1 ^{13}C RMN DE C15-DRIMANOS				
C	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>29</u>
1	39.4	36.8	36.8	36.6
2	17.9	18.4	18.9	18.7
3	41.5	41.7	41.7	41.5
4	33.2	33.4	33.35	33.2
5	54.8	51.6	51.7	51.4
6	19.8	18.8	19.0	18.9
7	39.3	36.3	33.7	34.0
8	84.4	153.5	132.5	136.6
9	68.5	143.8	141.0	137.3
10	38.6	37.6	38.1	38.7
11	204.3	192.7	58.3	30.2
12	22.5	21.7	21.6	21.6
13	33.1	33.3	33.3	33.3
14	21.8	20.2	20.7	20.8
15	17.0	18.9	19.3	19.7
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	170.0			
$\text{O}\text{C}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$	21.4			

TABLAS DE ^{13}C RMN

TABLA 2 ^{13}C RMN DE C_{15} -DRIMANOS					
C	23a	23b	26	27	28
1	33.9	35.9	31.6	33.5	35.6
2	17.2	16.8	18.3	18.2	18.4
3	41.5	41.3	41.2	41.5	41.9
4	32.9	33.7	33.4	33.5	33.1
5	43.2	53.6	46.1	50.1	54.3
6	18.3	19.4	21.2	22.1	21.6
7	29.4	35.5	31.0	31.3	40.3
8	64.4	64.9	35.2	29.8	27.6
9	71.2	71.9	75.6	66.9	70.4
10	37.1	37.7	42.1	38.0	38.5
11	56.9	61.2	63.3	45.9	207.6
12	21.4	20.1	16.1	19.7	20.6
13	33.5	33.1	33.3	32.8	33.5
14	21.5	21.9	21.7	21.7	21.8
15	16.2	16.7	15.3	15.1	15.9
COOCH ₃	52.0	52.0	52.0	52.1	51.7

TABLA 3. ^{13}C RMN DE C_{15} -DRIMANOS					
C	7	8	9	10	12
1	36.3	35.4	35.7	31.6	36.0
2	18.9	18.5	18.5	18.6	18.6
3	41.6	41.1	41.2	41.8	41.3
4	33.3	33.1	33.3	32.1	32.8
5	51.4	50.1	41.9	42.9	49.6
6	18.8	35.3	34.7	24.1	29.5
7	33.8	200.4	207.7	127.5	72.8
8	135.3	134.5	66.5	135.3	136.8 [#]
9	135.5	158.2	73.2	75.6	138.7 [#]
10	38.0	40.0	37.7	40.7	38.9
11	60.7	60.0	58.5	62.4	60.4
12	21.3	18.3	17.1	20.3	21.5
13	33.3	32.5	32.5	33.5	33.0
14	21.6	21.2	20.7	22.3	21.1
15	19.5	11.5	12.4	15.3	15.0
$\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$	171.5	170.7			171.0
$\text{O}\text{C}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$	20.7	20.9			20.5

intercambiables

TABLAS DE ^{13}C RMN

TABLA 4. ^{13}C RMN					
C	49b	62	78b	79b	57
1	39.3	34.1	39.8	38.6	39.1
2	18.6	18.4	19.2	18.3	18.2
3	41.0	41.2	41.9	41.6	41.2
4	33.3	33.8	34.0	33.4	33.2
5	52.1	47.3	53.4	51.6	51.9
6	19.8	19.6	21.0	19.7	19.8
7	41.9	43.5	42.5	40.7	42.0
8	77.2	79.1	76.5	82.1	76.5
9	56.2	89.1	56.8	55.8	56.2
10	36.8	37.4	37.4	37.2	35.7
11	33.5	33.2	33.7	33.2	33.5
12	20.6	21.6	21.9	21.5	20.3
13	21.7	23.6	21.9	22.1	21.6
14	14.9	19.4	15.2	14.8	14.8
15	22.5	71.8	22.3	23.7	23.2
16	113.7	116.1	115.2	145.4	114.2
17	140.9	142.1	139.2	165.4	140.6
18	98.8	99.1	104.5	108.0	121.0
19	146.3#	146.0#	144.8#	178.9	143.6#
20	147.6#	148.6#	147.0#	180.5	146.6#
21	108.4	107.7	116.2	128.4	106.4
OCH ₂ O	100.7	101.2			99.2

valores intercambiables

TABLA 5. ¹³ C RMN			
C	47b	65a	65b
1	38.1	38.4	38.4
2	18.9	18.7	18.6
3	41.6	41.2	41.5
4	33.7	34.0	33.8
5	52.2	53.1	43.2
6	19.4	16.6	16.6
7	41.6	40.4	29.4
8	78.1	83.0	81.8
9	114.3	166.3	169.5
10	39.2	41.1	40.8
11	33.4	33.2	32.6
12	23.5	32.6	21.0
13	25.9	30.7	30.8
14	21.7	25.0	25.0
15	114.4	114.4	115.2
16	116.3	137.8	138.3
17	141.6	164.2	164.6
18	98.7	108.1	109.0
19	146.8#	179.6#	179.4#
20	149.6#	181.0	180.9#
21	105.5	122.1	122.0
OCH ₂ O	100.8		

valores intercambiables

TABLAS DE ^{13}C RMN

TABLA 6. ^{13}C RMN DE C_{15} -DRIMANOS				
C	40	31	50	81
1'	36.2	36.4	40.2	40.1
2'	18.9	18.9	18.8	18.5
3'	41.8	41.7	41.7	41.6
4'	33.4	32.0	33.6	33.7
5'	51.6	51.4	56.2	56.1
6'	18.9	18.9	20.1	20.0
7'	33.6	33.8	44.0	43.9
8'	134.2	134.6	73.3	73.3
9'	136.3	136.6	65.3	65.1
10'	38.0	38.1	40.4	40.2
11'	63.8	65.0	70.7	70.1
12'	21.2	20.8	25.4	25.2
13'	33.3	33.3	33.7	33.6
14'	21.6	21.6	21.6#	21.6#
15'	20.8	19.5	17.1	16.9
1	140.4	141.5	125.1	124.9
2	115.6	105.8#	141.9	143.0
3	115.1	107.9#	100.8	106.6
4	160.1	154.9	147.1	148.5
5	149.3	148.2	146.7	146.6
6	93.7	98.4	108.1	116.2
OCH ₂ O	101.7	101.1	101.2	
OCOCH ₃			21.7#	21.5#
O _C OCH ₃			169.4	169.3
SiCH ₃	-3.1		-3.6	-3.9
SiCH ₃	-4.1		-4.4	-4.6
SiC(CH ₃) ₃	17.6	170.7	18.6	18.5
SiC(CH ₃) ₃	27.2	20.9	26.1	26.0

valores intercambiables

TABLA 7. ¹³ C RMN				
C	56b	76	84b	84a
1'	39.7	36.3	39.6	39.1
2'	19.0	18.9	19.2	19.4
3'	42.3	41.7	42.3	42.1
4'	33.2	33.4	33.1	33.1
5'	50.4	51.8	50.3	55.6
6'	23.8	19.0	23.8	24.4
7'	122.4	33.5	122.4	38.2
8'	135.5	137.4*	135.4	137.3
9'	54.6	138.1*	54.3	56.9
10'	37.0	39.1	36.9	39.6
11'	26.2	27.4	25.9	25.9
12'	22.3#	20.3#	22.0#	107.5
13'	33.4	33.3	33.4	33.6
14'	22.0#	21.8	22.3#	21.8
15'	14.0	20.2#	13.9	14.5
1	121.8	130.0	121.6	120.9
2	141.5	142.3	142.5	141.3
3	98.1	103.5	103.7	103.6
4	147.4*	147.9&	147.7*	148.1*
5	145.9*	148.4&	147.9*	149.2*
6.	109.1	118.2		107.5
OCH ₂ O	100.9			

& * valores intercambiables

TABLAS DE ^{13}C RMN

TABLA 8. ^{13}C RMN				
C	51	55b	83b	83a
1'	41.1	38.5	40.7	38.9
2'	18.4	18.7	18.6	19.0
3'	41.9	42.4	42.3	42.1
4'	33.5	33.5	33.2	33.5
5'	55.9	49.9	49.9	49.5
6'	20.2	23.8	23.7	23.3
7'	42.9	123.2	123.0	40.5
8'	73.8	133.6	136.4*	133.4
9'	61.0	54.6	54.5	54.5
10'	39.1	41.0	38.6	36.9
11'	145.6	149.8	148.8	147.5
12'	25.4	22.2	22.1	110.0
13'	33.4	33.5	33.4	33.6
14'	21.7	22.5	22.5	22.6
15'	15.8	15.1	15.1	15.0
1	135.3	131.8	135.2*	135.2
2	184.3	184.3	184.0	184.1
3	99.0	98.2	103.1	103.0
4	162.2*	162.1	164.1	164.0
5	145.6*	145.3	146.8	146.0
6.	101.5	101.9	105.4	107.5
OCH ₂ O	101.8	101.8		

* valores intercambiables

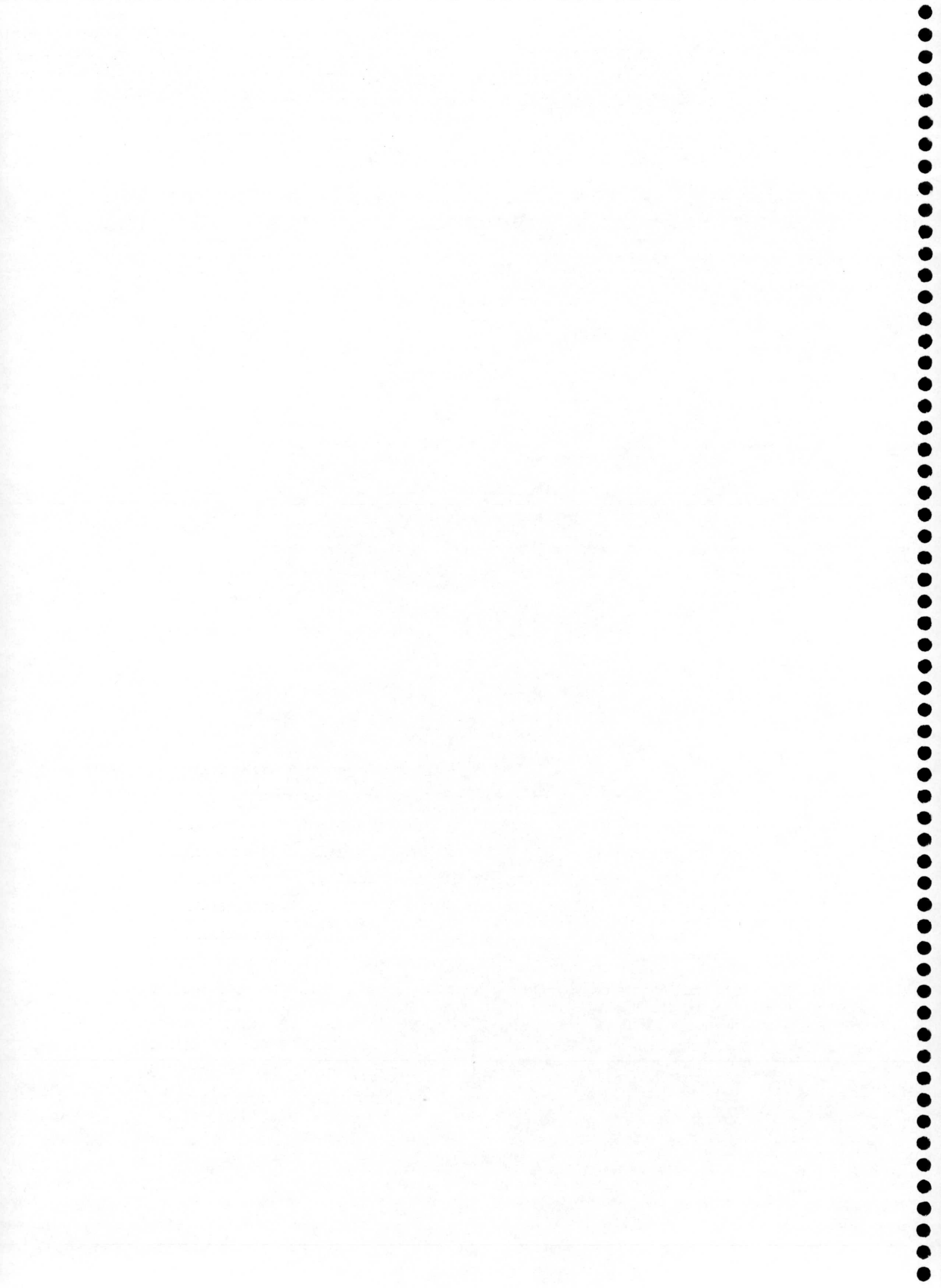
TABLA 9 DE ¹³ C RMN				
C	77b	77a	86	66a
1	39.3	39.9	40.2	40.6
2	18.6	18.6	18.1	18.9
3	41.9	41.8	41.9	41.3
4	33.8	33.0	33.0	33.7
5	52.3	50.3	47.1	50.3
6	19.8	22.4	21.8	19.1
7	41.2	46.9	37.9	42.6
8	76.9	79.4	77.8	75.3
9	56.2	56.3	55.1	55.8
10	36.9	38.9	38.6	39.0
11	33.5	33.4	33.4 *	34.0
12	20.8	22.3	22.0	22.2
13	21.7	27.1	36.5	27.3
14	14.9	14.8	14.4	14.7
15	21.9	25.5	25.5	22.6
16	113.9	114.8	114.2	113.6
17	148.9*	142.8	142.8	139.4
18	103.8	103.9	104.0	104.7
19	148.0*	148.7	149.6	148.4
20	142.4	149.6	148.7	144.6
21	117.8	116.9	116.9	115.2

* valores intercambiables

TABLAS DE ¹³C RMN

TABLA 10 ¹³ C RMN (WIEDINDIOL)					
C	58	59	88	89	90
1'	36.3	36.3	37.1	36.9	35.8
2'	18.8	19.1	19.2	19.3	18.8
3'	41.4	41.9	41.7	41.8	41.5
4'	33.3	33.4	33.5	33.4	33.4
5'	51.4	51.5	51.7	51.8	51.7
6'	21.8	23.6	19.3	23.9	18.8
7'	34.1	33.9	36.1	34.8	33.6
8'	132.7	127.7	129.1	126.9	133.2
9'	138.6	136.3	143.4	137.4	140.3
10'	39.4	39.0	39.8	39.5	39.6
11'	24.6	23.6	68.9	23.9	24.8
12'	20.6	20.4	20.6	20.7	20.6
13'	33.2	33.5	33.6	33.3	33.3
14'	21.8	21.8	22.0	21.9	21.8
15'	20.1	20.3	69.1	20.3	18.7
1	109.4	114.7	127.5	126.1	113.5
2	151.3	153.3	151.9	153.5	150.7
3	106.3	102.0	106.0	105.9	101.5
4	107.6	104.3	113.0	112.2	110.7
5	140.1	141.6	146.3	146.4	139.1
6	145.5	146.5	147.6	147.9	143.7
OCH ₃		56.3	55.5	55.9	15.0
OCH ₂ O	100.7	100.5			20.5

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

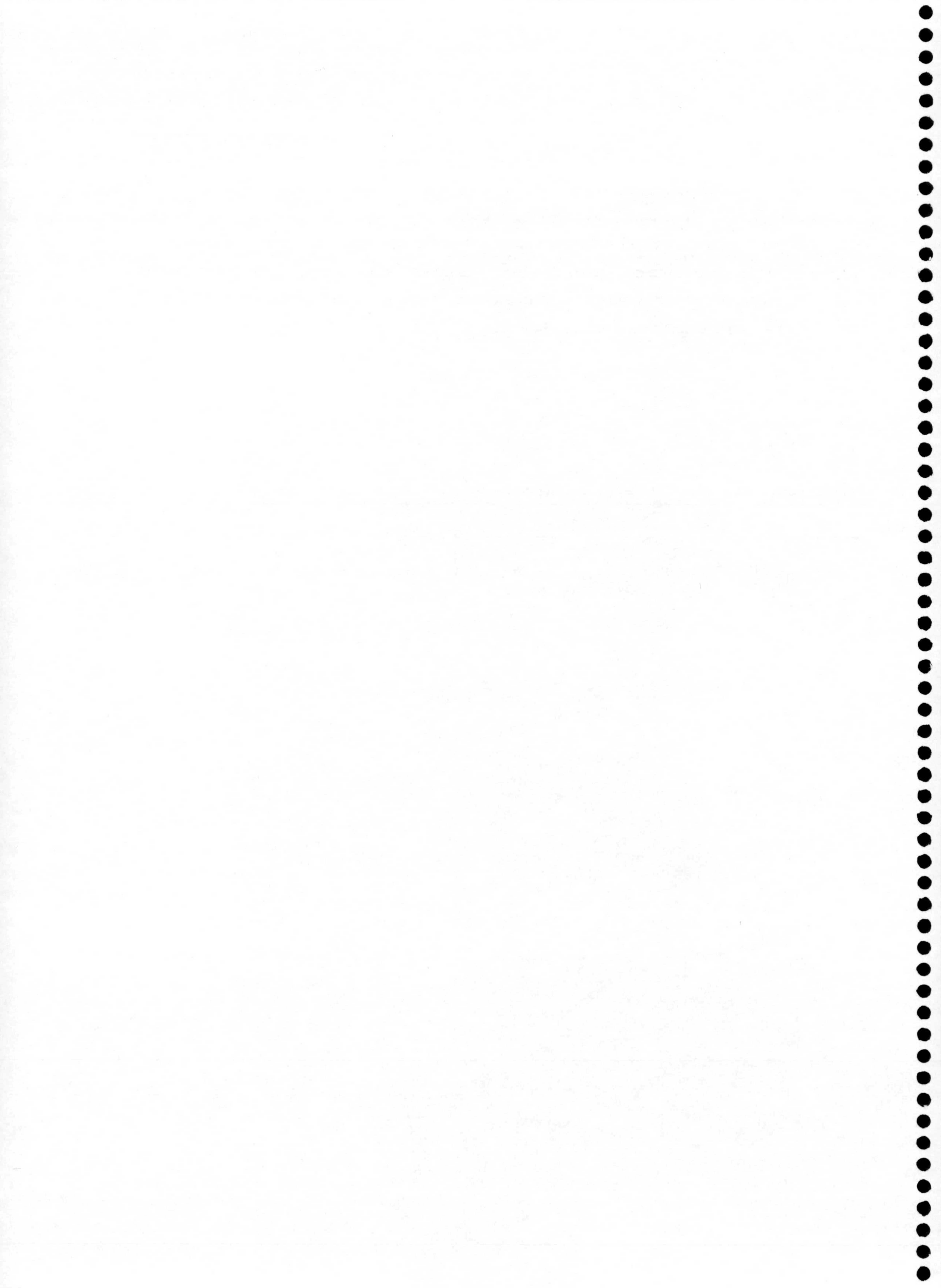
- 1^a) Se han desarrollado dos eficientes síntesis de (-)-warburganal (**14**) a partir de (-)-esclareol (**1**), vía la enona **8**. En una de las rutas se crea la agrupación 7-en-9-ol, característica de **14**, mediante transposición de Wharton de la α,β -epoxienona **9**, y en la otra mediante reordenamiento alílico del alcohol **12**, a través de su mesilato.
- 2^a) Se describen cuatro rutas sintéticas desde (-)-esclareol (**1**) hasta drimenoal (**15**). En la última etapa de las dos primeras se efectúa la epimerización en medio básico de la agrupación enal, creada mediante reducción y oxidación, respectivamente, del correspondiente éster y alcohol β,γ -insaturado. En la tercera ruta se emplea como intermedio el glicol **10**, preparado a partir de **12** o **9**. Dicho glicol se transforma en el epóxido **20**, cuya apertura con BF_3 rinde drimenaal (**15**). También se ha logrado la transformación directa de **10** en **15**, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu. En la cuarta ruta, el epóxido **20** se obtiene mediante transposición de Wharton de la epoxicetona **21**.
- 3^a) Se ha preparado el epóxido **27**, sintón drimánico de Mycaperóxido B, a partir de (-)-esclareol (**1**). La etapa clave en la secuencia sintética es la apertura regio y estereoselectiva del epóxido **25a** mediante LiAlH_4 .
- 4^a) Con objeto de crear el esqueleto carbonado de meroesquiterpenoides relacionados con los metabolitos marinos puupehenona y wiedendiol-A, se han ensayado procesos de condensación entre diferentes sintones drimánicos y sales de litio derivadas de sesamol. Cuando se trata el bromuro **29** o el tosiltao **42** con la sal derivada de **39**, se produce eliminación y escisión de Grob, respectivamente, obteniéndose el dieno **32** y la cetona **43**. Sin embargo, los aldehidos drimánicos **5** y **4** experimentan condensación con el mismo arillitio, conduciendo, tras algunas etapas, a los derivados fenólicos **48** y **56a-b**. Por su parte, el bromuro alílico **29** condensa con la sal de litio derivada de **33**, proporcionando derivados relacionados con wiedendiol-A.
- 5^a) Se ha ensayado la ciclación electrofílica de **48** y **56a-b**, utilizando diferentes ácidos de Lewis y protónicos. Tal proceso es poco estereoselectivo, proporcionando como isómeros mayoritarios, los 8-epiderivados de puupehenona y compuestos relacionados.
- 6^a) Cuando se intenta la ruptura de la agrupación metilendioxi con PCl_5 se obtienen productos de cloración antes de que se afecte el sistema acetálico. Se ha desarrollado un procedimiento que permite efectuar la ruptura oxidativa de tal agrupación. Así, el

CONCLUSIONES

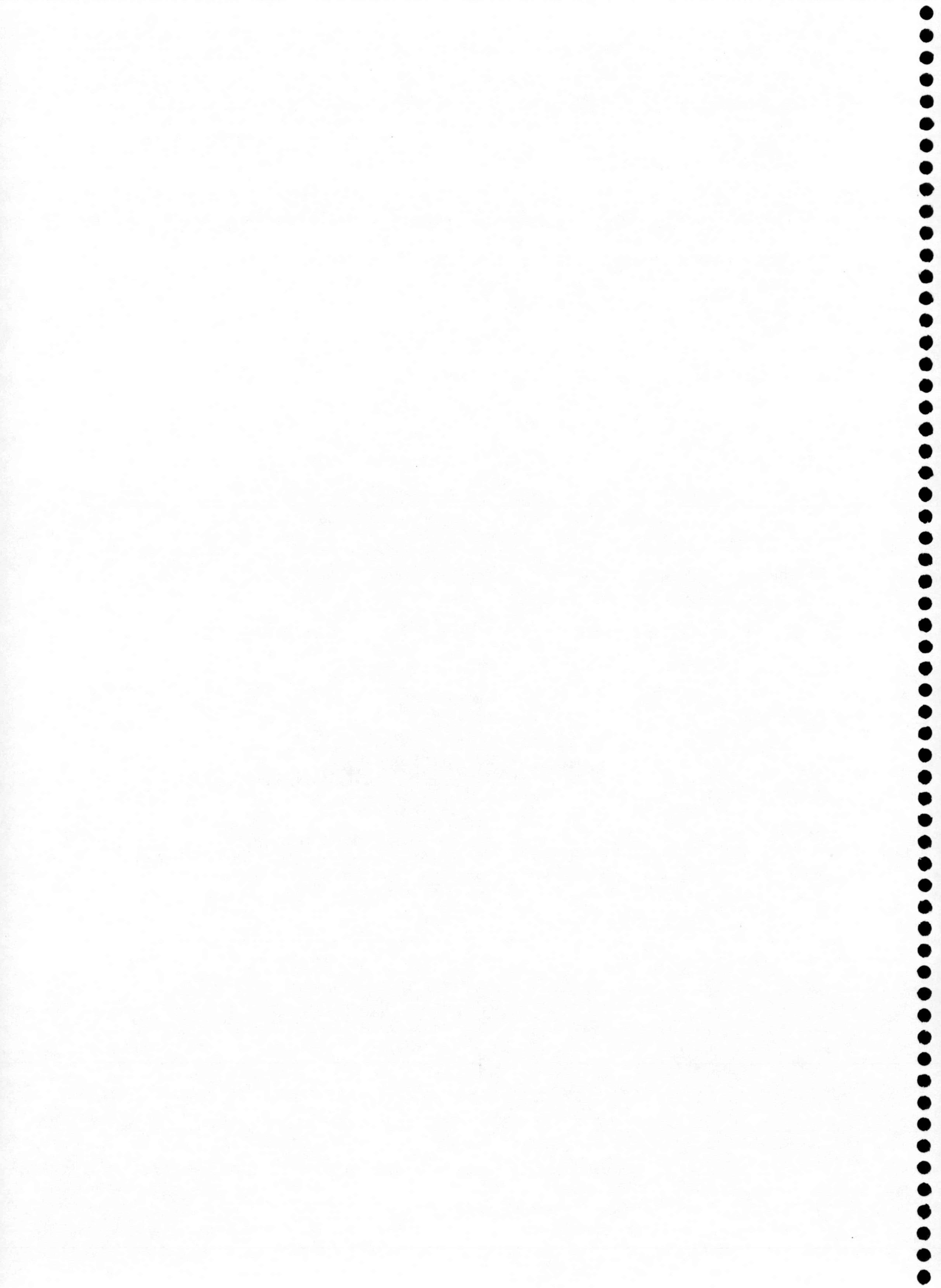
- tratamiento de **47a-b** y **49a-b** con DDQ y APTS proporciona puupehediona (**65a**) y 8-epipuupehediona (**65b**).
- 7^a)** Se han preparado los sintones aromáticos **72** y **73** a partir del aldehído protocatecuico (**67**). El uso de estos sintones permite soslayar la dificultad de la desprotección del grupo metilendioxi. A partir de los sintones drimánicos **4** y **5**, y del arillitio derivado de **72** se obtiene 8-epipuupehenol (**78b**), que se transforma fácilmente en 8-epipuupehenona (**80b**), mediante oxidación con PCC, y en 8-epipuupehediona (**65b**), por tratamiento con DDQ en dioxano.
- 8^a)** Se ha desarrollado un procedimiento que permite la preparación de los compuestos naturales con estructura de merosesquiterpenos. Se consigue la ciclación regio y estereoselectiva de los fenoles **84a-b**, mediante reacción con *N*-fenilselenoftalimida en presencia de SnCl₄. El tratamiento con Ni Raney de los *N*-fenilselenilderivados **85** y **86** ocasiona la simultánea ruptura de los benciléters y la eliminación del resto *N*-fenilselenuro, proporcionando puupehenol (**78a**), que se oxida con buen rendimiento hasta puupehenona (**80a**).
- 9^a)** Se describen dos eficientes métodos de síntesis de wiedendiol-A (**92**) a partir de los sintones drimánicos **5** y **29**, y del arillitio derivado de **73**. En la primera ruta, la condensación de aldehído **5** con la sal de litio derivada de **73** proporciona el alcohol alílico **88**, que se convierte en **89**, mediante reducción con ZnI₂ y NaBH₃CN. En la segunda ruta se prepara **89** directamente, mediante condensación del bromuro alílico **29** con la sal de litio derivada de **73**, en presencia de CNCu. La conversión de **89** en wiedendiol-A (**92**) se lleva a cabo mediante tratamiento con Ni Raney, o con LiAlH₄.
- 10^a)** Con objeto de completar el estudio de la relación estructura-actividad, y, en su caso, preparar compuestos bioactivos mediante secuencias más sencillas y a partir de precursores muy baratos, se ha llevado a cabo la preparación de meromonoterpenos, relacionados estructuralmente con puupehenona y derivados. Utilizando como sintón terpénico β-ciclocitral (**91**) y como aromático el arillitio derivado de **39** se obtuvo **95**, análogo de puupehediona. Empleando como sintón aromático **32** se sintetizó **95**, análogo de puupehenol, que se oxidó con PDC hasta **6**, análogo de puupehenona.
- 11^a)** Se ha ensayado la actividad antitumoral de algunos compuestos representativos frente a las líneas celulares P-388, A-549, HT-29 y MEL-28. Las dos conclusiones más importantes que se extraen de los resultados obtenidos son que ni la

CONCLUSIONES

configuración en C-8, ni la naturaleza del fragmento terpénico de la molécula juegan un papel decisivo en la actividad biológica de ésta. Ello hace suponer que se puedan preparar derivados tan potentes como los naturales, utilizando productos de aptitud baratos y secuencias sintéticas sencillas.



BIBLIOGRAFIA



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

- 1- Appel, H.H., Brooks, C.J.V. y Overton, K.H., *J. Chem. Soc.*, 1955, 3322.
- 2- Appel, H.H., Rotman, B. y Thorton, F., *Scientia (Chile)*, 1956, 23, 19.
- 3- Jansen, B.J.M. y de Groot, A., *Nat. Prod. Reports*, 1995, 8, 309.
- 4- Pelletier, S.W., *Tetrahedron*, 1977, 33, 1021.
- 5- Appel, H.H., *Scientia (Chile)*, 1948, 15, 31.
- 6- Nichnewsky, W., Kulanthairrel, P. y Herz, W., *Phytochemistry*, 1986, 25, 1476.
- 7- Al-Said, M.S., Khalifa, S.I. y El-Feraly, F.S., *Phytochemistry*, 1989, 28, 297.
- 8- Focuyama, Y., Sato, T. y Asakawa, Y., *Phytochemistry*, 1982, 21, 2895.
- 9- Barnes, C.S. y Loder, J.W., *Aust. J. Chem.*, 1962, 15, 322.
- 10- Wada, K., Tanaka, S. y Marumo, S., *Agric. Biol. Chem.*, 1983, 1075.
- 11- De Bernardi, M., Mellerio, G. y Fronza, G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 2739.
- 12- De Bernardi, M., Mellerio, G. y Fronza, G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1980, 221.
- 13- Hashimoto T., Tori, M. y Asakawa, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 258.

BIBLIOGRAFIA

- 14- King, T.J., Roberts, J.C. y Thompsom, D.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1973, 78.
- 15- Turner, W.B., "Fungal Metabolites", Ed. Academic Press, London, 1971, 230.
- 16- Tori, M., Hashimoto, T. y Asakawa, Y., *Tetrahedron Letters*, 1987, 28, 6302.
- 17- Kaida, T., Shibai, H. y Seto, H., *J. Antibiot.*, 1986, 39, 613.
- 18- Ley, S.V. y Mahon, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 1739.
- 19- Okuda, R.K. y Shener, P.J., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1866.
- 20- Cimino, G., De Rosa, S. y Sodano, G., *Tetrahedron*, 1985, 41, 1093.
- 21- Kubo, I., Miura, I., Pettei, M.J. y Nakanishi, K., *Tetrahedron Letters*, 1977, 52, 4553.
- 22- Kubo, I., Miura, I., Pettei, M.J. y Nakanishi, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1976, 1013.
- 23- Van Beek, T.A. y De Grood, A., *Recl. Trab. Chim. Pays-Bas*, 1986, 105, 513.
- 24- Scott, G.C., Pickett, J.A. y Smith, M.C., Proceedings 1984 British Crop Protection Conference Pests and Disease, 1984, 133.
- 25- Caprioli, V., Cimino, G., Colle, R. y Sodano, G., *J. Nat. Prod.*, 1987, 50, 146.
- 26- Shishido, K., Tokunaga, Y. y Omachi, N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 1093.
- 27- Jalali-Naini, M., Guillerm, D. y Lallemand, J.Y., *Tetrahedron*, 1983, 39, 749.

BIBLIOGRAFIA

- 28- Kubo, I. y Taniguchi, M., *J. Nat. Prod.*, 1988, 51, 22.
- 29- Harytwell, J.L., *Lloydia*, 1970, 33, 228.
- 30- Takahashi, H., Toyota, M. y Asakawa, Y., *Phytochemistry*, 1993, 33, 1055.
- 31- Jalali-Naini, M., Boussac, C.G., Lemaitre, P., Larcheveque, M., Guillerm, D. y Lallemand, J.Y., *Tetrahedron Letters*, 1981, 22, 2995.
- 32- Marston, A. y Hostettmann, K., *Phytochemistry*, 1985, 24, 639.
- 33- Asakawa, Y., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1984, 14, 109.
- 34- Asakawa, Y., Hunck, S., Toyota, M., Takemoto, T., *J. Hattori. Bot. Lab.*, 1979, 46, 163.
- 35- Fucuyama, Y., Sato, T., Miura, I. y Asakawa, Y., *Phytochemistry*, 1985, 24, 1521.
- 36- Plumet, J. (Pharma-Mar S.A.), Comunicación personal (Abril 1995).
- 37- Jansen, B.J.M. y de Groot, A., *Nat. Prod. Reports*, 1995, 8, 319.
- 38- Tanis, S.P. y Nakanishi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 4398.
- 39- Nakata, T., Akita, H., Naito, T. y Oishi, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 4400.
- 40- Akita, H., Naito, T. y Oishi, T., *Chem. Lett.*, 1979, 1365.
- 41- Akita, H., Naito, T. y Oishi, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28, 2166.

BIBLIOGRAFIA

- 42- Armstrong, R.J., Harris, F.L. y Wesler, L., *Can. J. Chem.* , 1982, 60, 673.
- 43- Armstrong, R.J., Harris, F.L. y Wesler, L., *Can. J. Chem.* , 1982, 64, 1002
- 44- Nakata, T., Akita, H. y Oishi, T., *Chem. Pharm. Bull.* , 1980, 28, 2172.
- 45- Ohsuka, K. y Matsukawa, A., *Chem. Lett.* 1979, 635.
- 46- Burgess, E.M., Penton, H.R. Jr. y Taylor, E.A., *J. Org. Chem.* 1973, 38, 26.
- 47- Jansen, B.J.M., Sengers, H.H., Bos, H.J.T. y de Groot, A., *J. Org. Chem.* 1988, 53, 855.
- 48- Jansen, B.J.M., Krenger, J.A. y de Groot, A., *Tetrahedron* 1989, 45, 1447.
- 49- Mori, K. y Takaishi, H., *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 695.
- 50- Brieger, G., *Tetrahedron Letters*, 1965, 4429.
- 51- Snowden, R.L., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3835.
- 52- Snowden, R.L., Brauchli, R. y Wüst, M., *Helv. Chim. Acta*, 1990, 73, 640.
- 53- Howell, S.C., Ley, S.V. y Mahon, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 507.
- 54- Ley, S.V. y Mahon, M., *Tetrahdron Letters*, 1981, 22, 3909.
- 55- Hollinshead, D.M., Howell, S.C., Ley, S.V. y Mahon, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1983, 1579.

BIBLIOGRAFIA

- 56- Riglauder, P.N., *Aldrichimica Acta*, 1979, 12, 53.
- 57- Burton, L.P.J. y White, J.D., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3226.
- 58- He, J.F. y Wu, Y.L., *Tetrahedron*, 1988, 44, 1933.
- 59- Wender, P.A. y Eck, S.L., *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 1871.
- 60- Okawara, H., Nakai, H. y Ohno, M., *Tetrahedron Letters*, 1982, 23, 1087.
- 61- Wenkert, E. y Strike, D., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 2044.
- 62- Pelletier, S.W., *Tetrahedron*, 1977, 33, 1021.
- 63- Akita, H., *Tetrahedron Letters*, 1978, 39, 3733.
- 64- Ayer, W.A. y Talamas, F.X., *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 1675.
- 65- Barrero, A.F., Sanchez, J.F. y Altarejos, J., *Tetrahedron Letters*, 1989, 30, 5515.
- 66- Nakano, T. y Martin, A., *J. Chem. Research (S)*, 1989, 52.
- 67- Leite, M.A., Sarragioto, M.H., Imamura, P.M. y Marsaoli, A.J., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 5409.
- 68- Pelletier, S.W., Laysic, S., Ohtsuka, Y. y Djarmati, Z., *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1607.
- 69- Urones, J.G., Marcos, I.S., Pérez, B.G., Lithgow, A.M., Diez, D., Gómez, P.M., Basabe, P. y Garrido, N.M., *Tetrahedron* 1995, 51, 1845.

BIBLIOGRAFIA

- 70- Schenk, H.R., Gutman, H., Jeger, O. y Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35, 817.
- 71- Barrero, A.F., Alvarez-Manzaneda, E., Altarejos, J., Salido, S. y Ramos, J.M., *Tetrahedron Letters* 1994, 35, 2945.
- 72- Barrero, A.F., Alvarez-Manzaneda, E., Altarejos, J., Salido, S., Ramos, J.M., Simmonds, M.S.J. y Blaney, W.M., *Tetrahedron* 1995, 51, 7435.
- 73- Razmilic, I., Sierra, J.R. y Cortés, M., *Chem. Letters*, 1985, 1113.
- 74- Cortés, M., Razmilic, I., Sierra, J.R. y López, J., *Chemistry and Industry*, 1985, 735.
- 75- Ichihara, A., Kawakami, Y. y Sakamura, S., *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 61.
- 76- Oyarzun, M.L., Cortés, M. y Sierra, J.R., *Synthetic Commun.*, 1982, 12, 951.
- 77- Minale, L., *Marine Natural Products - Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 1 (P.J. Scheuer, Ed.), Academic Press, New York, pg 175-240 (1978).
- 78- Krebs, H.C., *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, Springer-Verlag, ..., 151.
- 79- Faulkner, D.J., *Nat. Prod. Reports*, 1994, 355.
- 80- Pathirana, C., Jensen, P.R. y Fenical, W., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7663.
- 81- Rovirosa, J., Sepúlveda, M., Quezada, E. y San-Martin, A., *Phytochemistry*, 1992, 31, 2679.

BIBLIOGRAFIA

- 82- Hu, T., Marr, J., de Freitas, A.S.W., Quilliam, M.A., Walter, J.A., Wright, J.L.C. y Pleasance, S., *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1631.
- 83- Mc Carthy, P.J., Pitts, T.P., Gunawardana, G.P., Kelly-Borges, M. y Pomponi, S.A., *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1664.'
- 84- Angerhofer, C.K., Pezzuto, J.M., König, G.M., Wright, A.D. y Sticher, O., *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1787.
- 85- Ishibashi, M., Ohizumi, Y., Sasaki, T., Nakamura, H., Hirata, Y. y Kobayashi, J., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 450.
- 86- Tanaka, J., Higa, T., Suwanborirux, K., Kokpol, V., Bernardinelli, G. y Jefford, C.W., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2999.
- 87- Plumet Ortega, J. (Pharma-Mar S.A.), Comunicación personal.
- 88- Fenical, W. y McConnell, O., *Experientia* **1975**, *31*, 1004.
- 89- Fenical, W., Sims, J.J., Squatrito, D., Wing, R.M. y Radlick, P., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2383.
- 90- Cimino, G., De Luca, P., De stefano, S. y Minale, M., *Tetrahedron* **1975**, *31*, 271.
- 91- Welch, S.C. y Prakasa, Rao, A.S.C., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1957.
- 92- Kurata, K., Taniguchi, K. y Suzuki, M., *Phytochemistry* **1996**, *41*, 749.
- 93- Coval, S.J., Conover, M.A., Mierzwa, R., King, A., Puar, M.S., Phife, D.W., Pai, J-K, Burrier, R.E., Anh, H-S, Boykow, G.C., Patel, M. y Pomponi, S.A., *Bioorganic and Medicinal Letters* **1995**, *5*, 605.

BIBLIOGRAFIA

- 94- Chackalamannil, ., Wang, Y., Xia, Y. y Czarniccki, M., *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 5315.
- 95- Navi, B.N., Ph. D. Thesis, The University of Hawaii at Manoa, Honolulu, Hawaii, 1976.
- 96- Trammell, G.L., *Tetrahedron Letters* 1978, 18, 1525.
- 97- Navi, B.N., Perzanowski, H.P., Ross, R.A., Erdman, T.R., Scheuer, P.J., Finar, J. y Clardy, J., *Pure and Appl. Chem.* 1979, 51, 1893.
- 98- Amade, P., Chevelot, L. Perzanowski, H.P. y Scheuer, P.J., *Helvetica Chimica Acta* 1983, 66, 1673.
- 99- Hamann, M.T. y Scheuer, P.J., *Tetrahedron Letters* 1991, 32, 5671.
- 100- Hamann, M.T., Scheuer, P.J. y Kelly-Borges, M., *J. Org. Chem.* 1993, 58, 6565.
- 101- Chu, M. y Coates, R.M., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4590.
- 102- McMurry, J.E. y Erion, M.D., *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2712.
- 103- (Ref 103, ésteres, ver Nat. Prod. Reports)
- 104- Varasi, M., Walker, K.A.M. y Maddox, M.L., *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4235.
- 105- Besson, T., Hretani, M., Coudert, G. y Guillaumet, G., *Tetrahedron* 1993, 49, 1421.
- 106- Swenton, J.S., Callinan, A. y Wang, S., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 78.

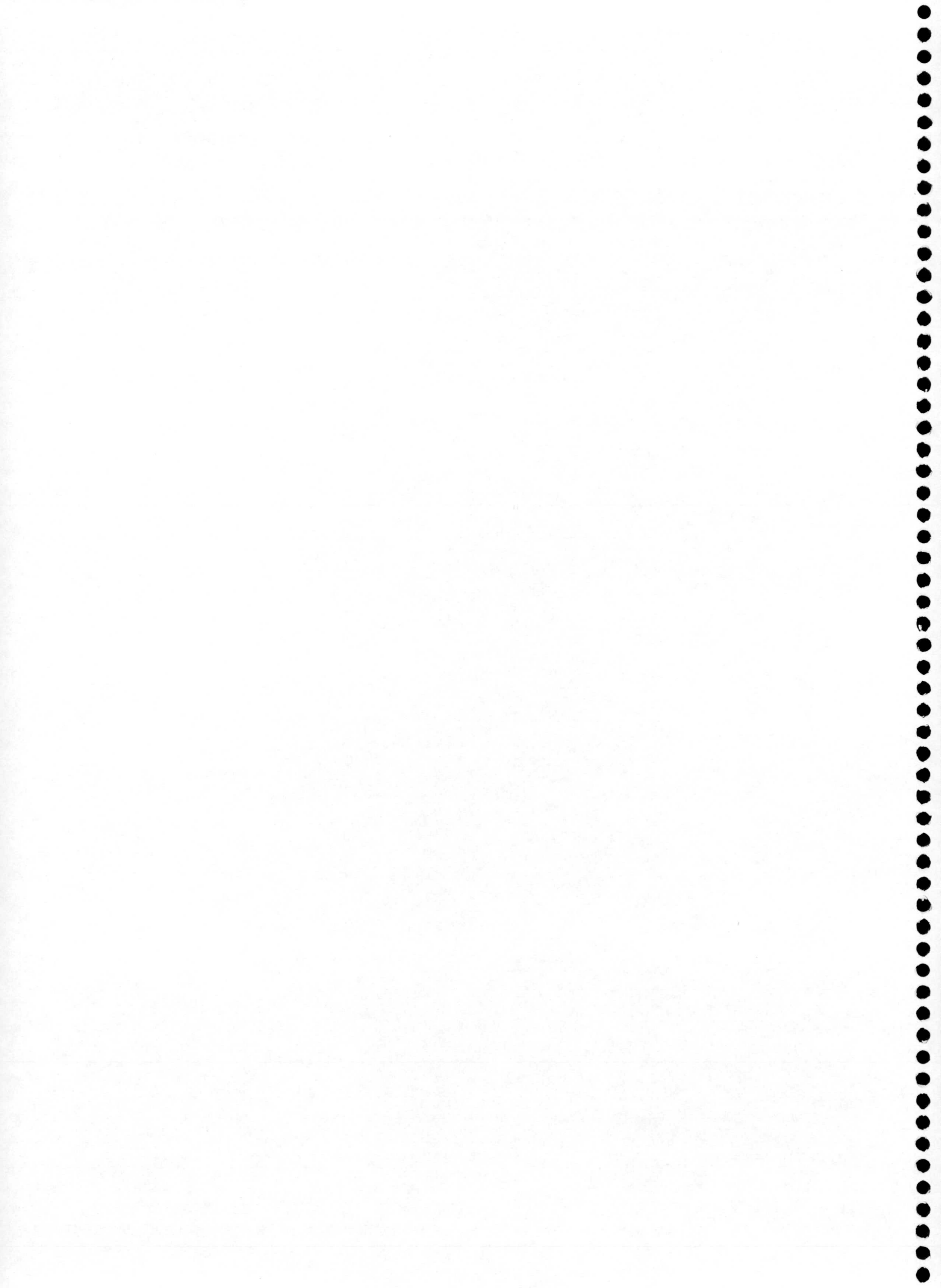
BIBLIOGRAFIA

- 107- Wharton, P.S. y Fritzberg, J., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1899.
- 108- Simmons, D.P., Reichlin, D. y Skuy, D., *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1000.
- 109- Hlubuceck, J.R., Aasen, A.J., Kimland, B. y Enzell, C.R., *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2555.
- 110- Grob, C.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 535.
- 111- Hlubuceck, J.R., Aaren, A.J., Almqvist, S.O. y Enzell, C.R., *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28*, 18.
- 112- Kato, M., Tooyama, Y. y Yoshikoshi, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 50.
- 113- Hlubuceck, J.R., Aaren, A.J., Almqvist, S.O. y Enzell, C.R., *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28*, 289.
- 114- Nozoe, S. y Hirai, K., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6325.
- 115- Kato, M., Heima, K., Matsumura, Y. y Yoshikoshi, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2434.
- 116- Mc Murry
- 117- Buchi, G. y Wüest, H., *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 996.
- 118- Salido Ruiz, S., Tesis Doctoral, Granada, 1994.
- 119- Schultz, A.G. y Sundararaman, P., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2455.
- 120- Retien, F.Ch. y Chapleur, Y., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3615.

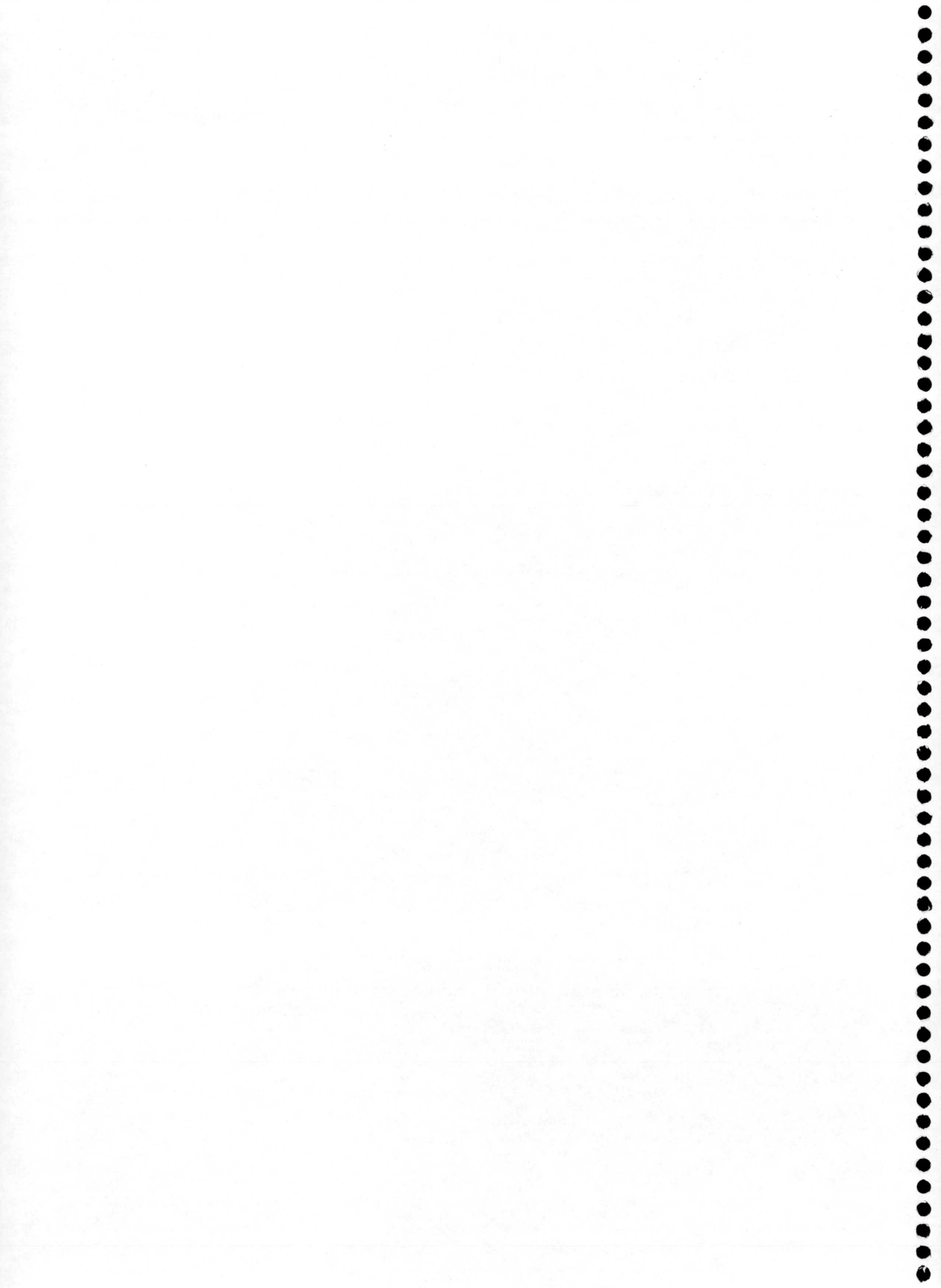
BIBLIOGRAFIA

- 121- Kato, M., Heima, K., Matsumura, Y., Yoshikoshi, A. y Fukamiya, N., *Tetrahedron*, 1987, 43, 711.
- 122- Teite, S. y O'Brien, J.P., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1657.
- 123- Feutrill, G.I. y Mirrington, R.N., *Tetrahedron Letters* 1970, 1827.
- 124- Jung, M.E. y Lyster, M.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 968.
- 125- Snyder, C.D. y Rapoport, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 227.
- 126- Hudlicky, M., "*Oxidations in Organic Chemistry*", ACS Mnograph 186, 1990.
- 127- Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 1991, John Wiley and Sons.
- 128- Sharpless, K.B. y Lauer, R.F., *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 429.
- 129- Toshimitsu, A., Aoai, T., Himura, S. y Okano, M., *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1953.
- 130- Nicolau, K. C., Petasis, N.A. y Claremon, D.A., *Tetrahedron*, 1985, 41, 4835.
- 131- Gedye, R.N., Arora, P.C. y Deek, K., *Can. J. Chem.*, 1971, 49, 1764.

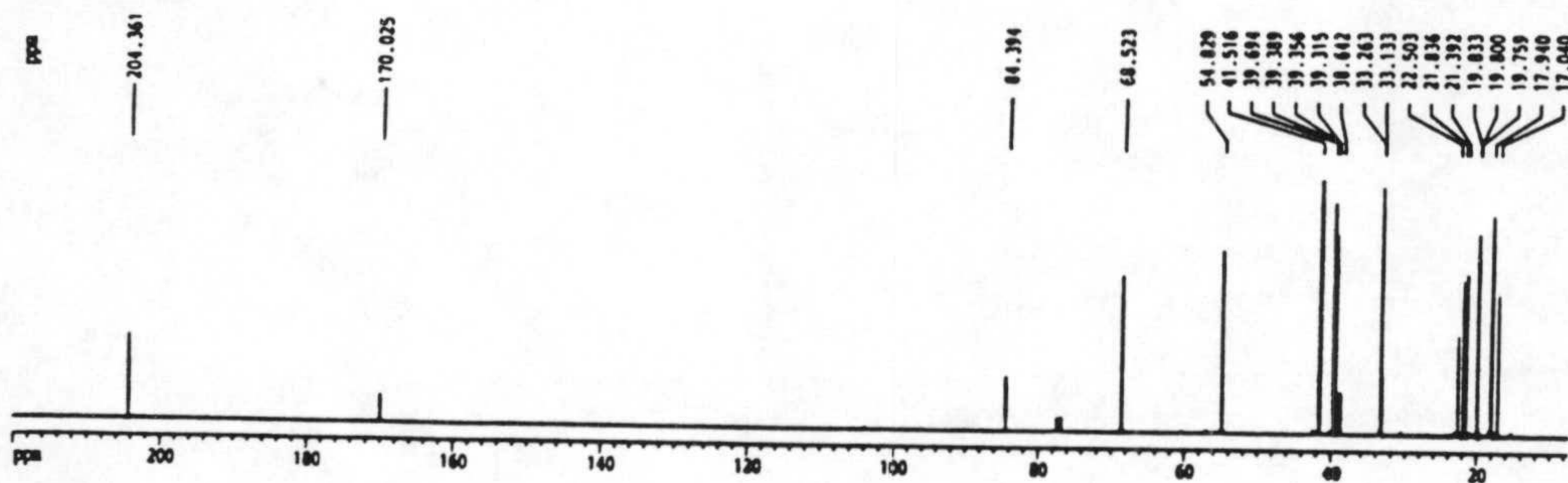
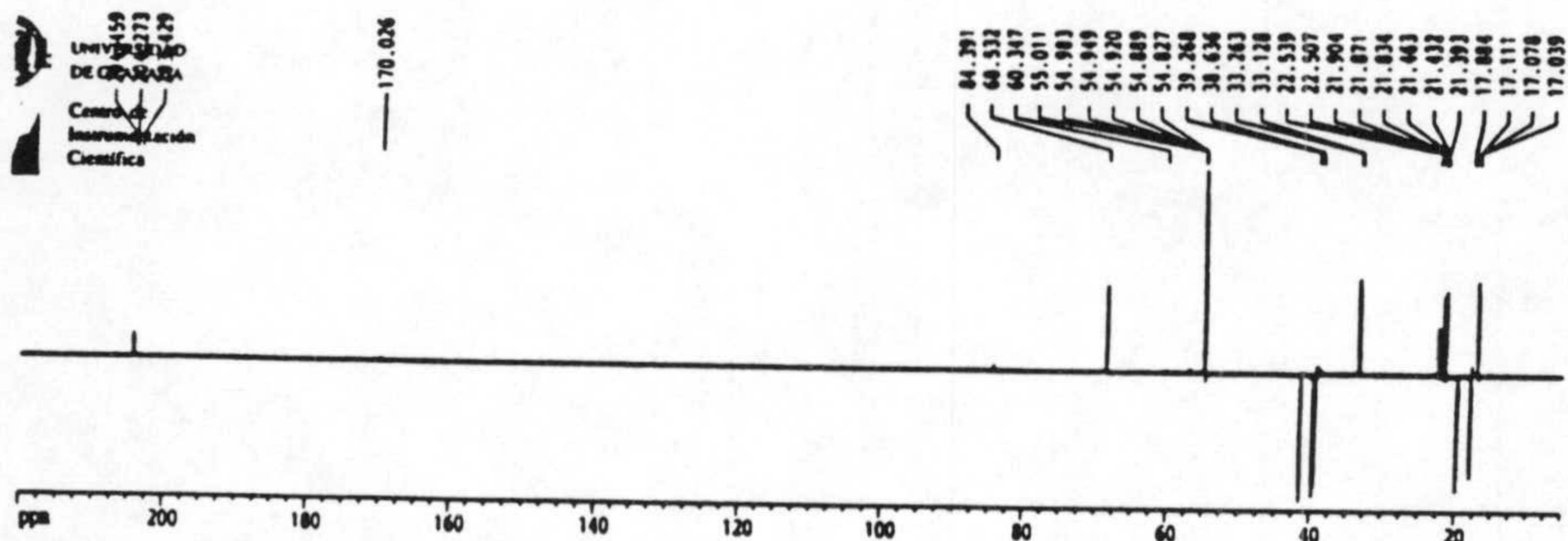
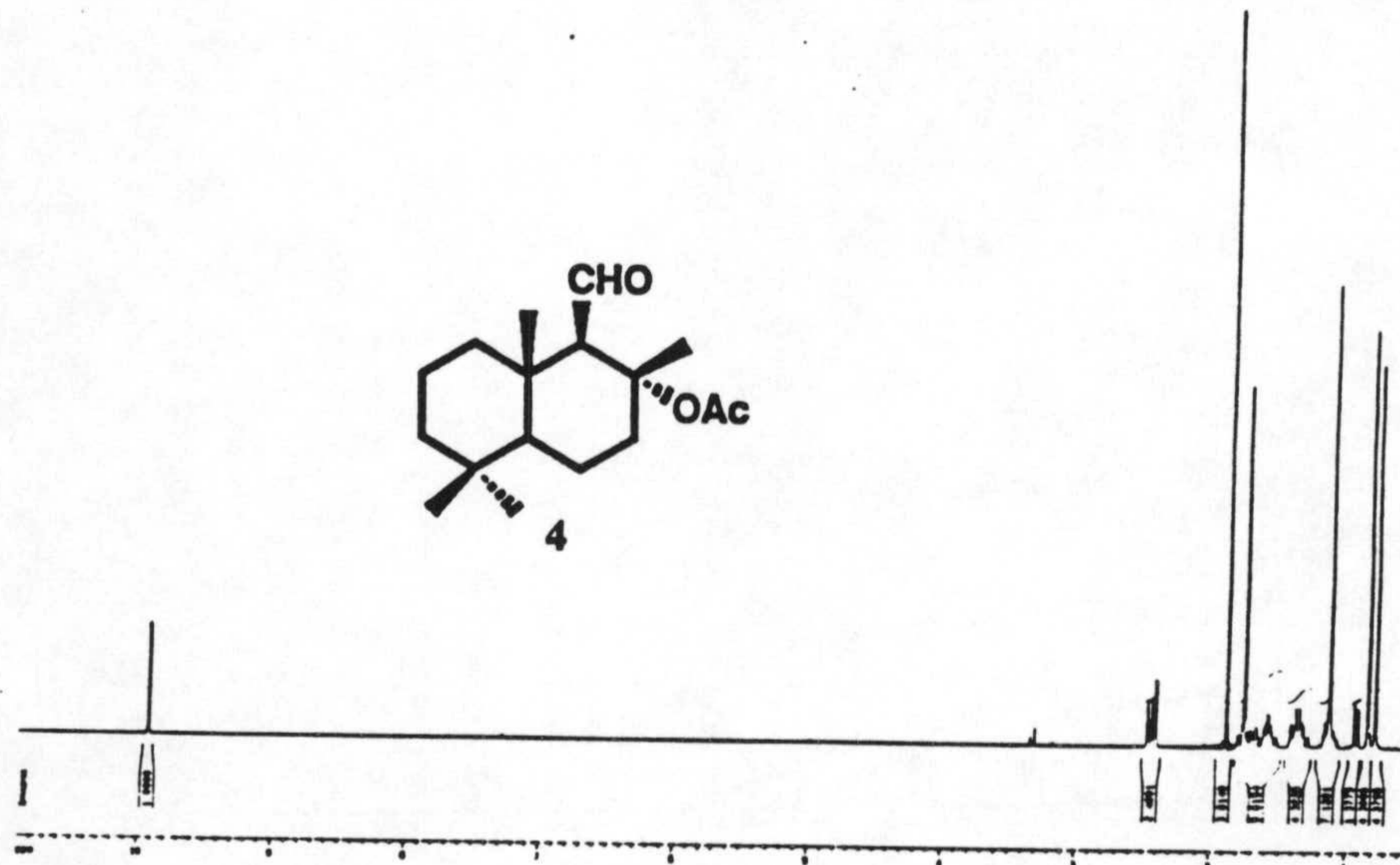
BIBLIOGRAFIA



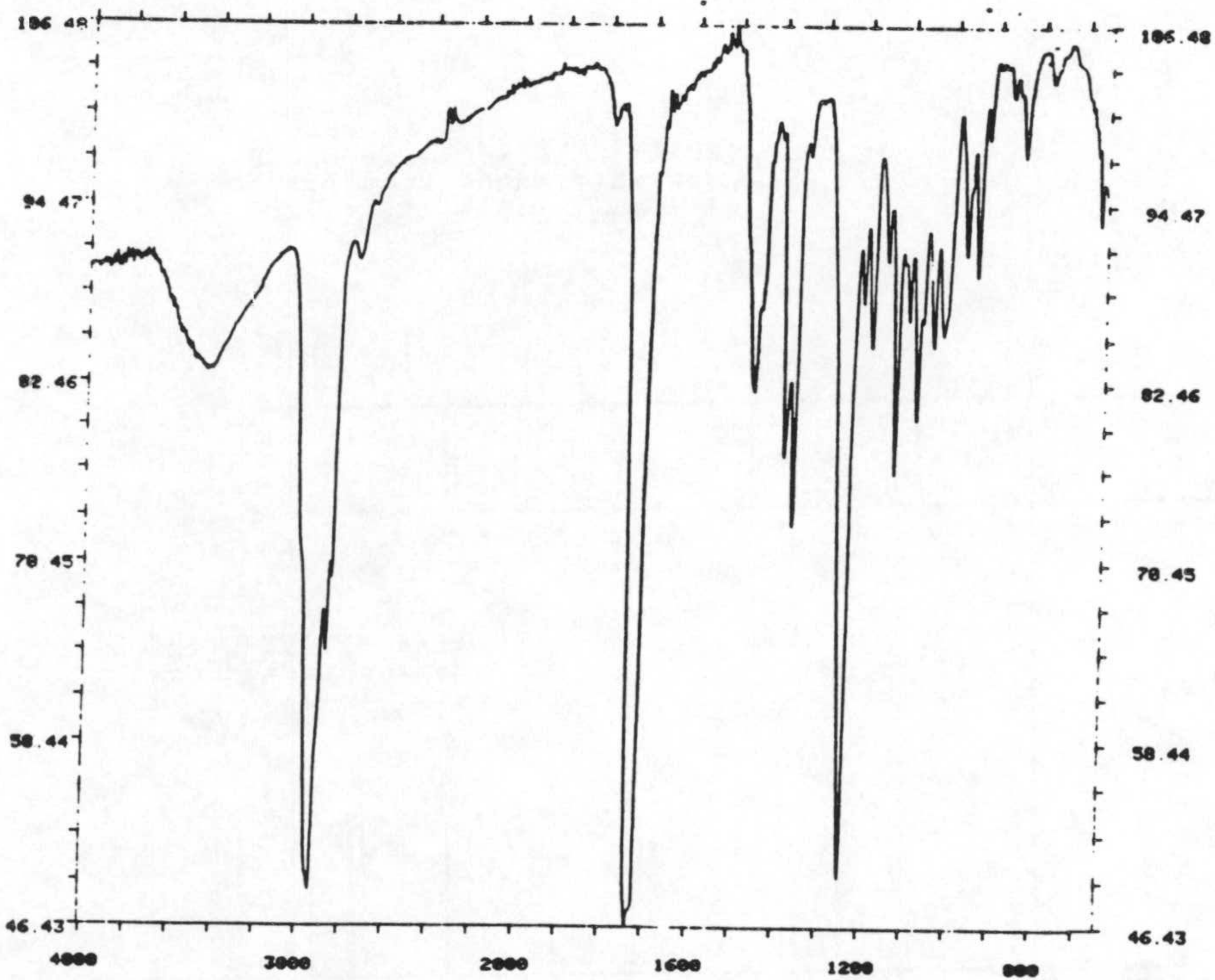
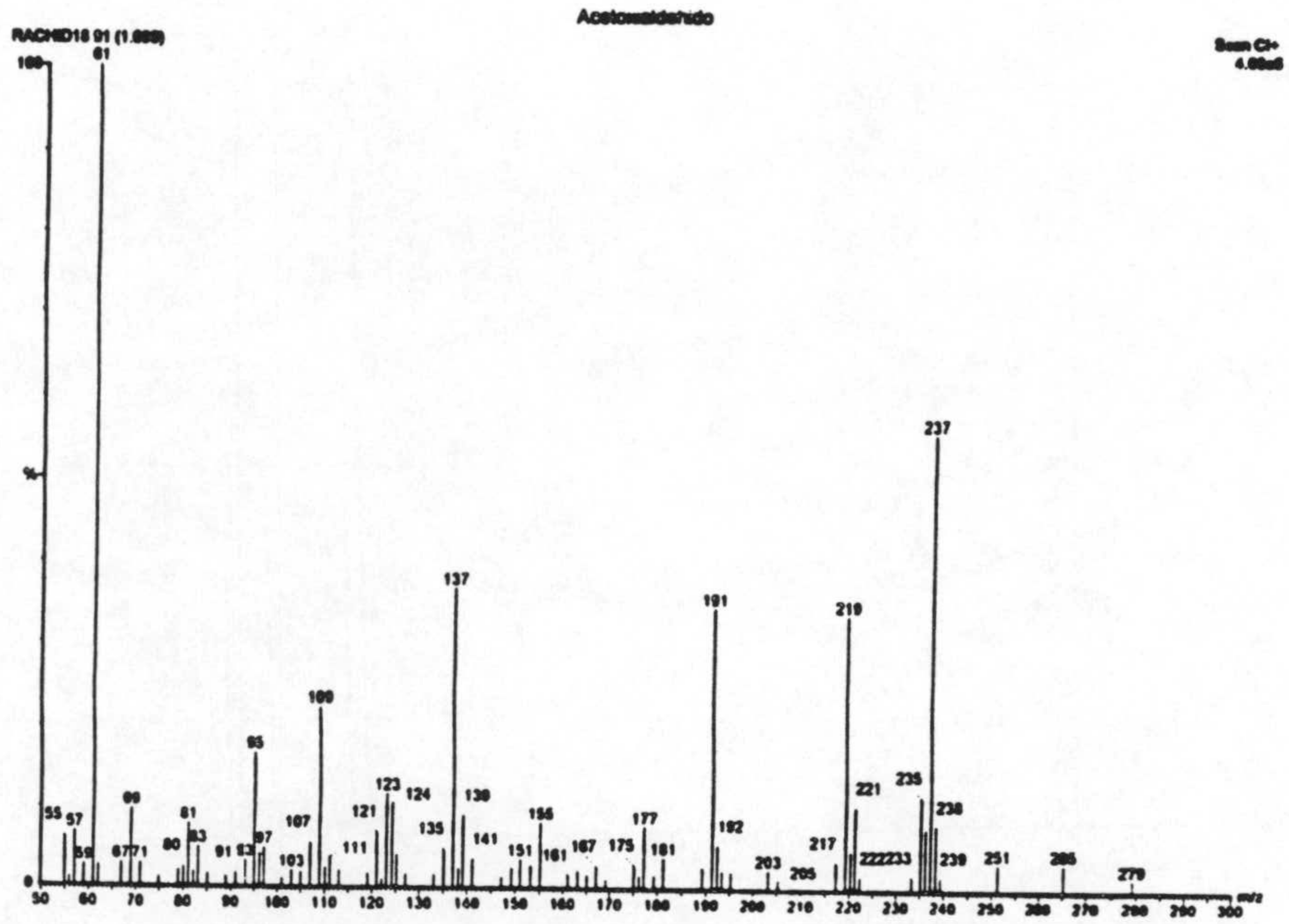
ESPECTROS



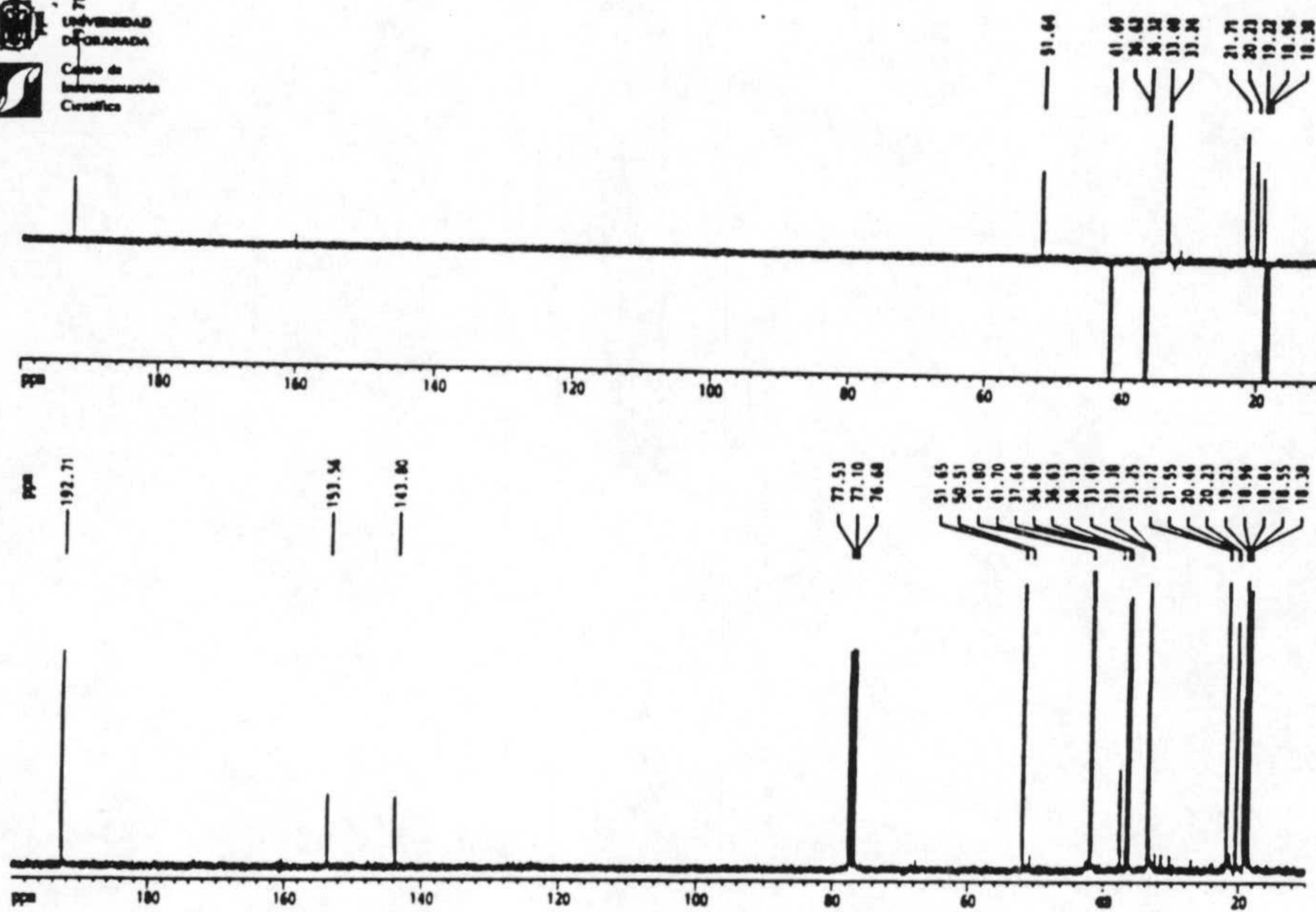
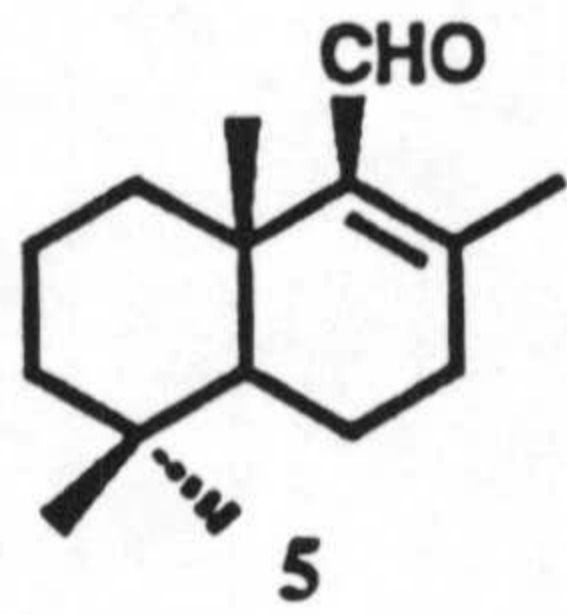
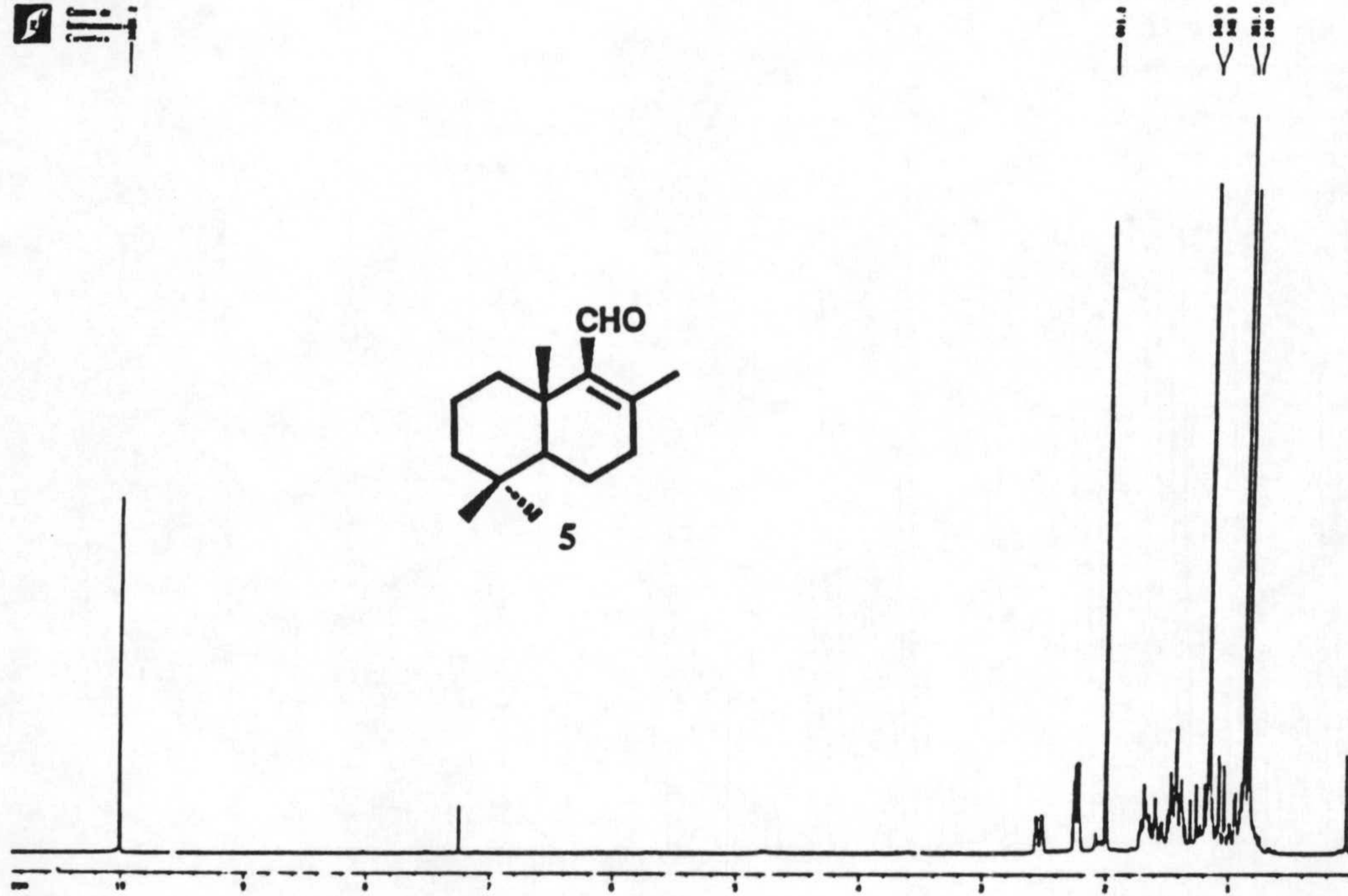
ESPECTROS



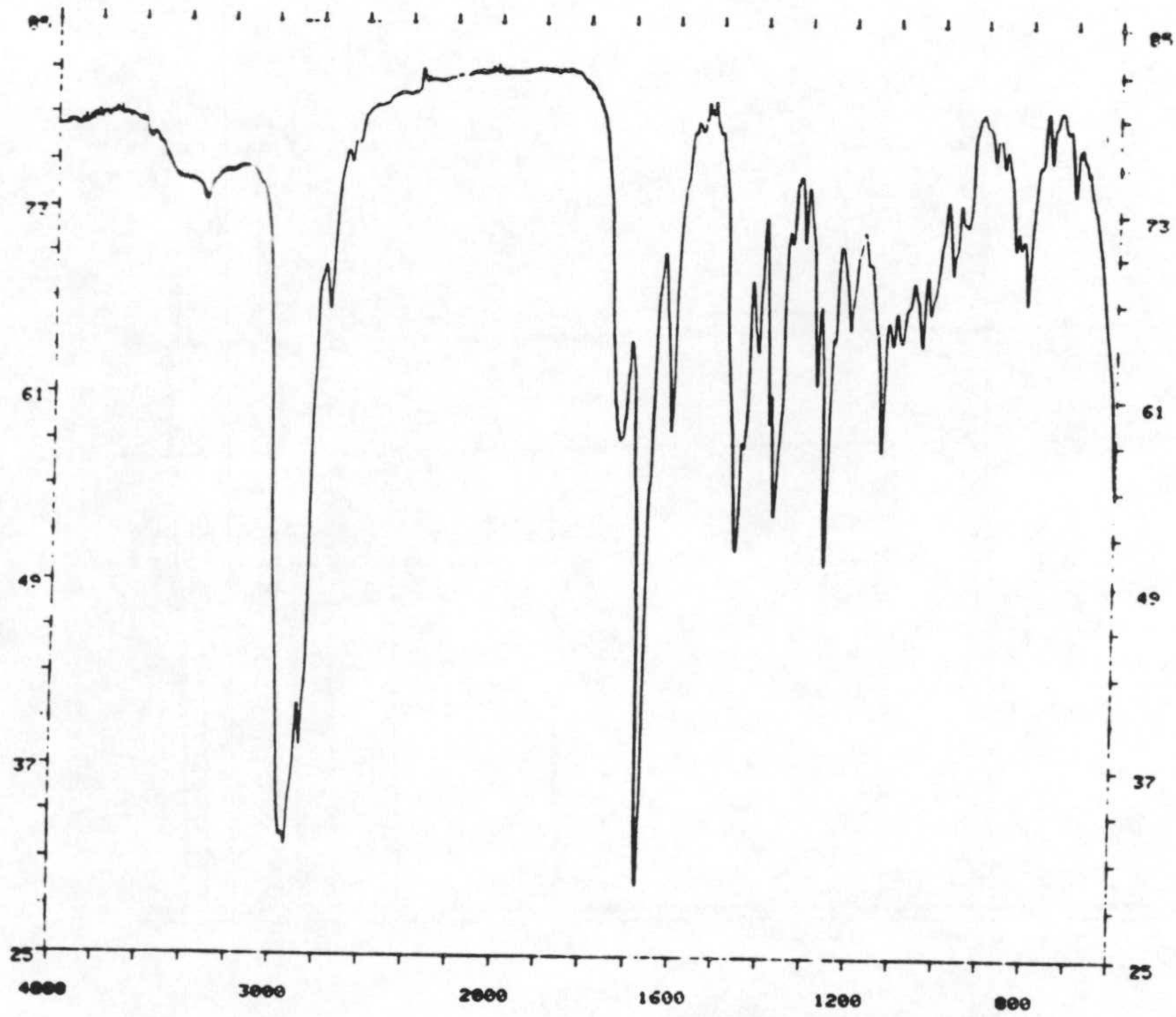
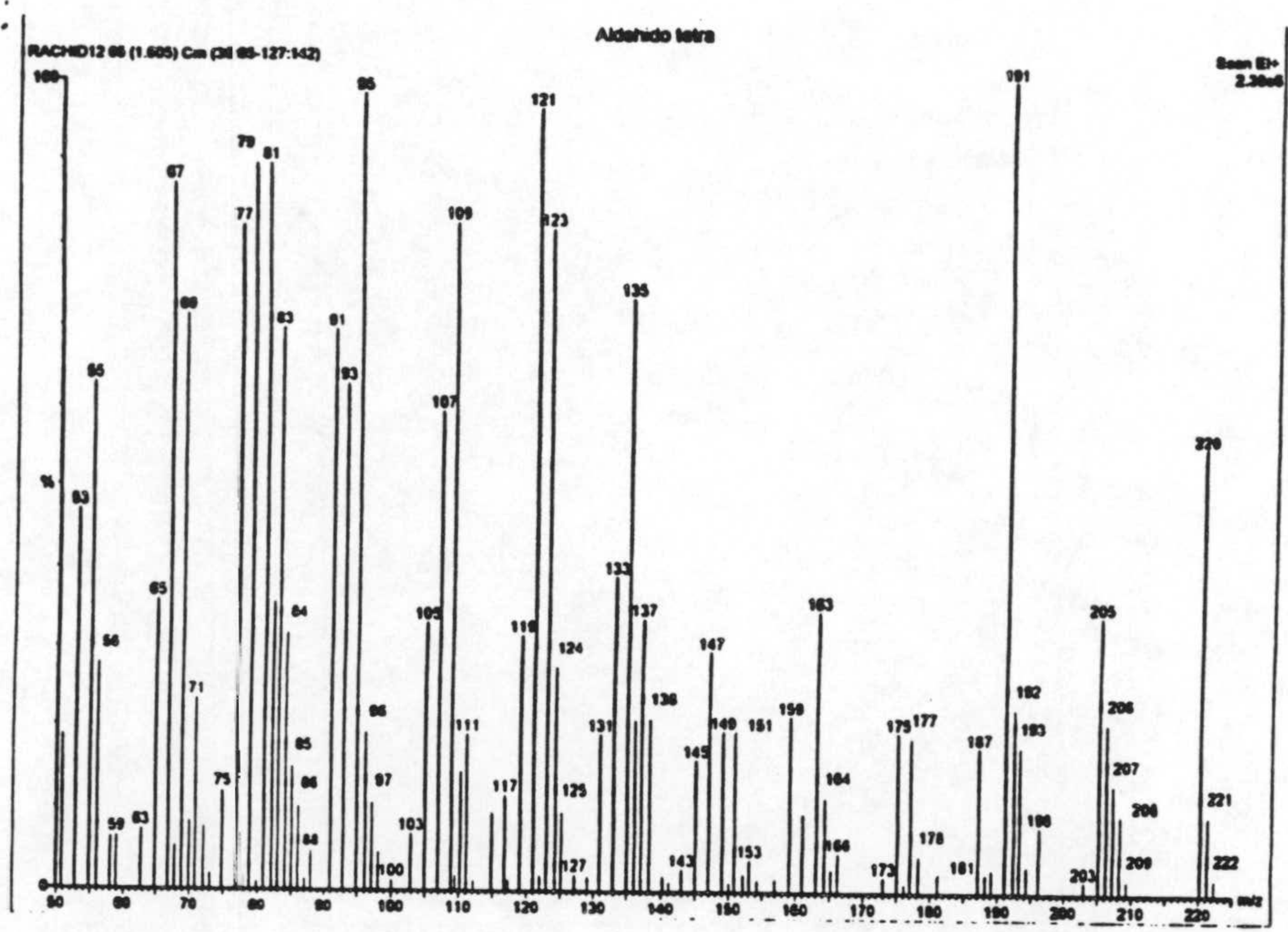
ESPECTROS

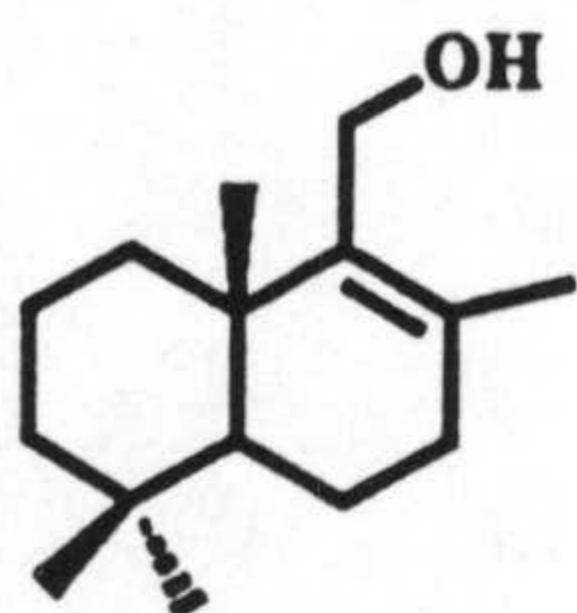


ESPECTROS

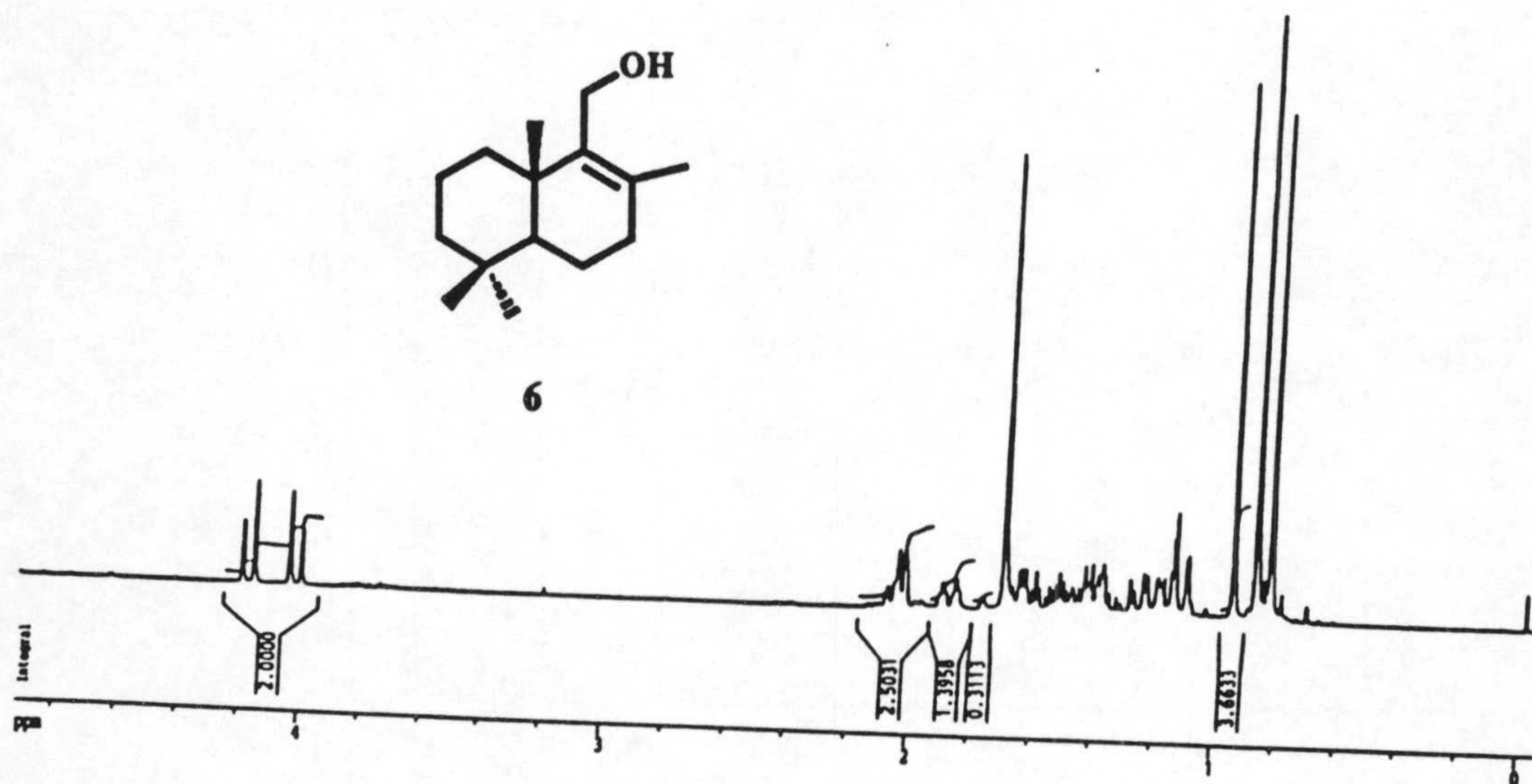


ESPECTROS

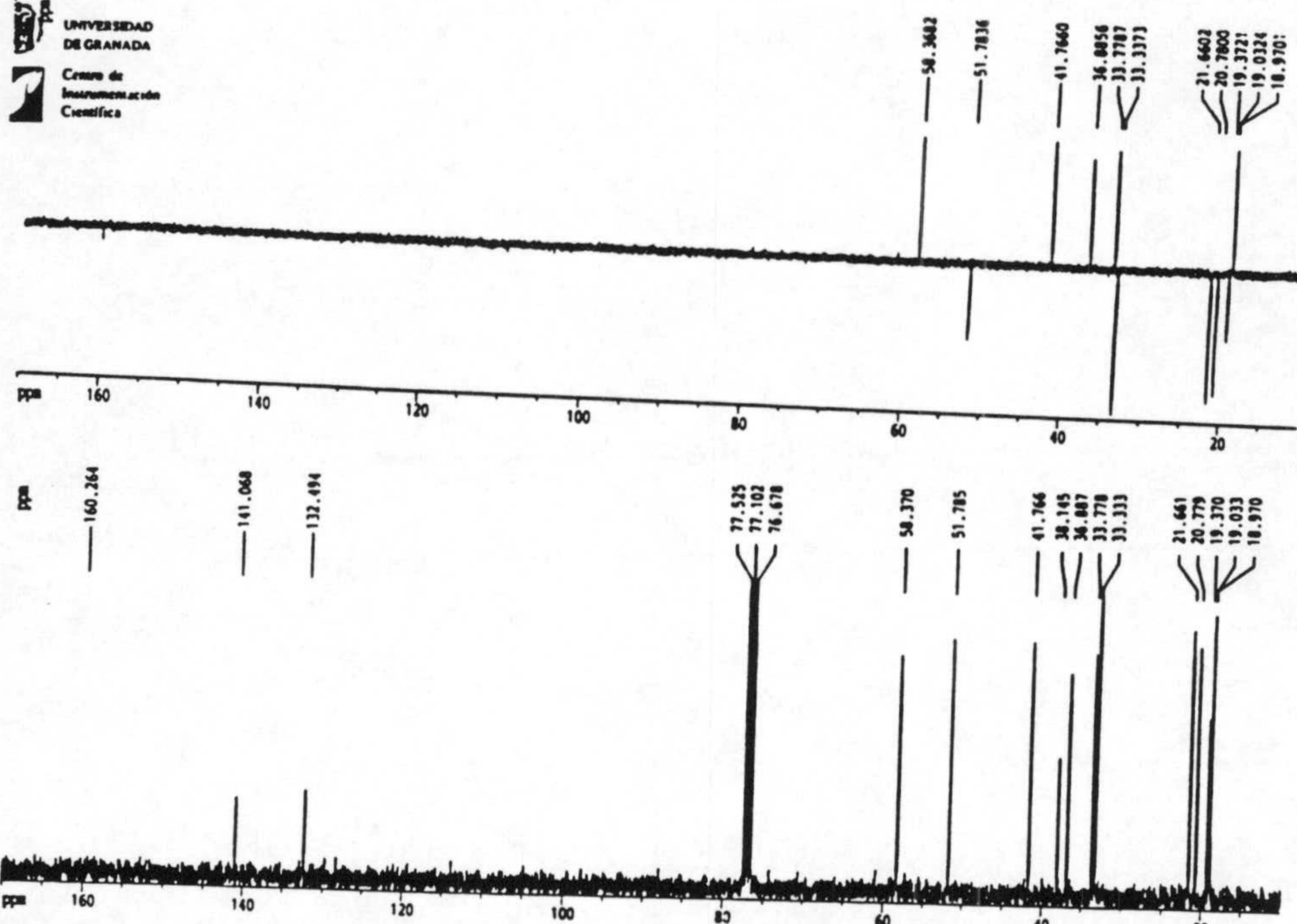




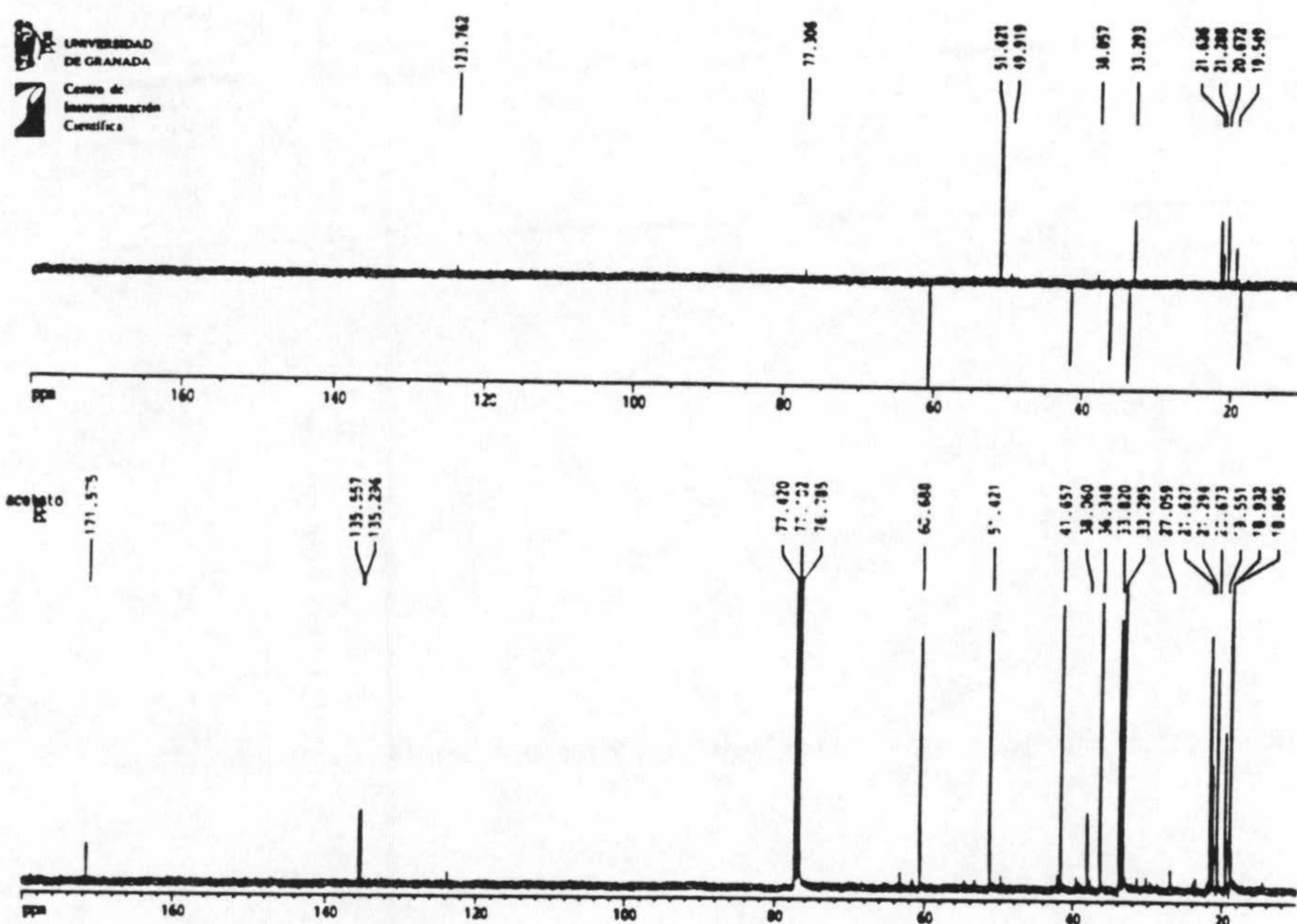
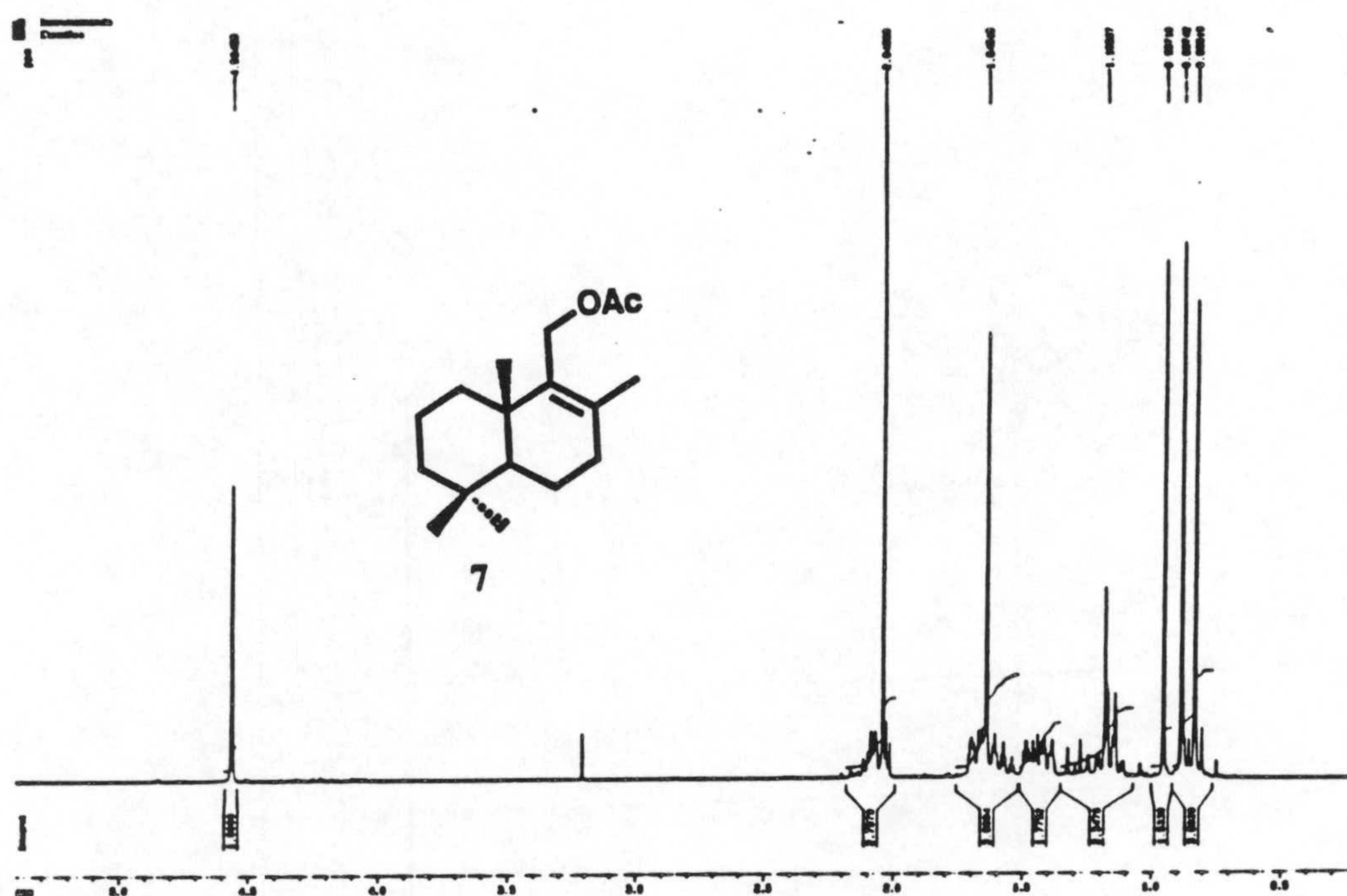
6



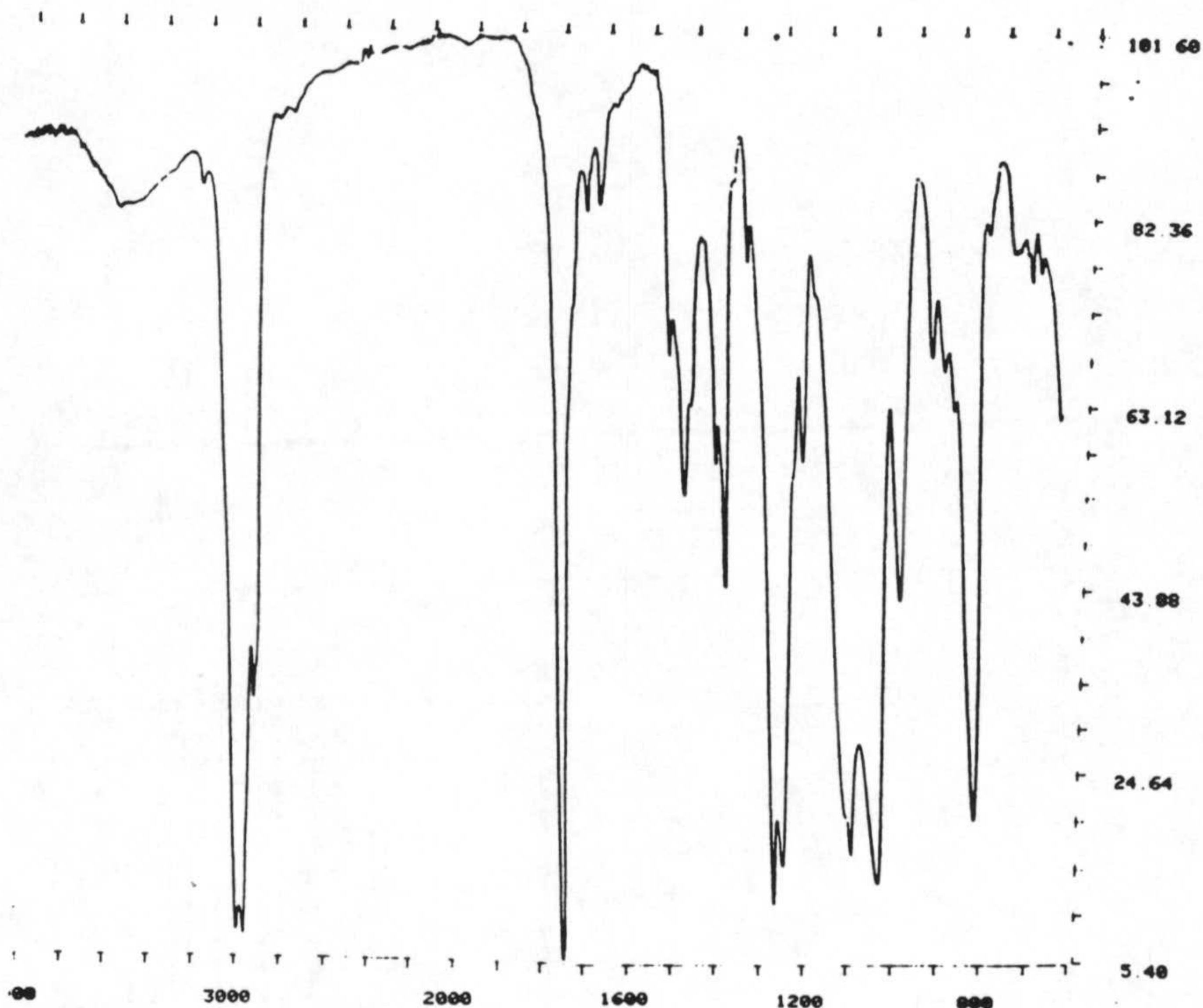
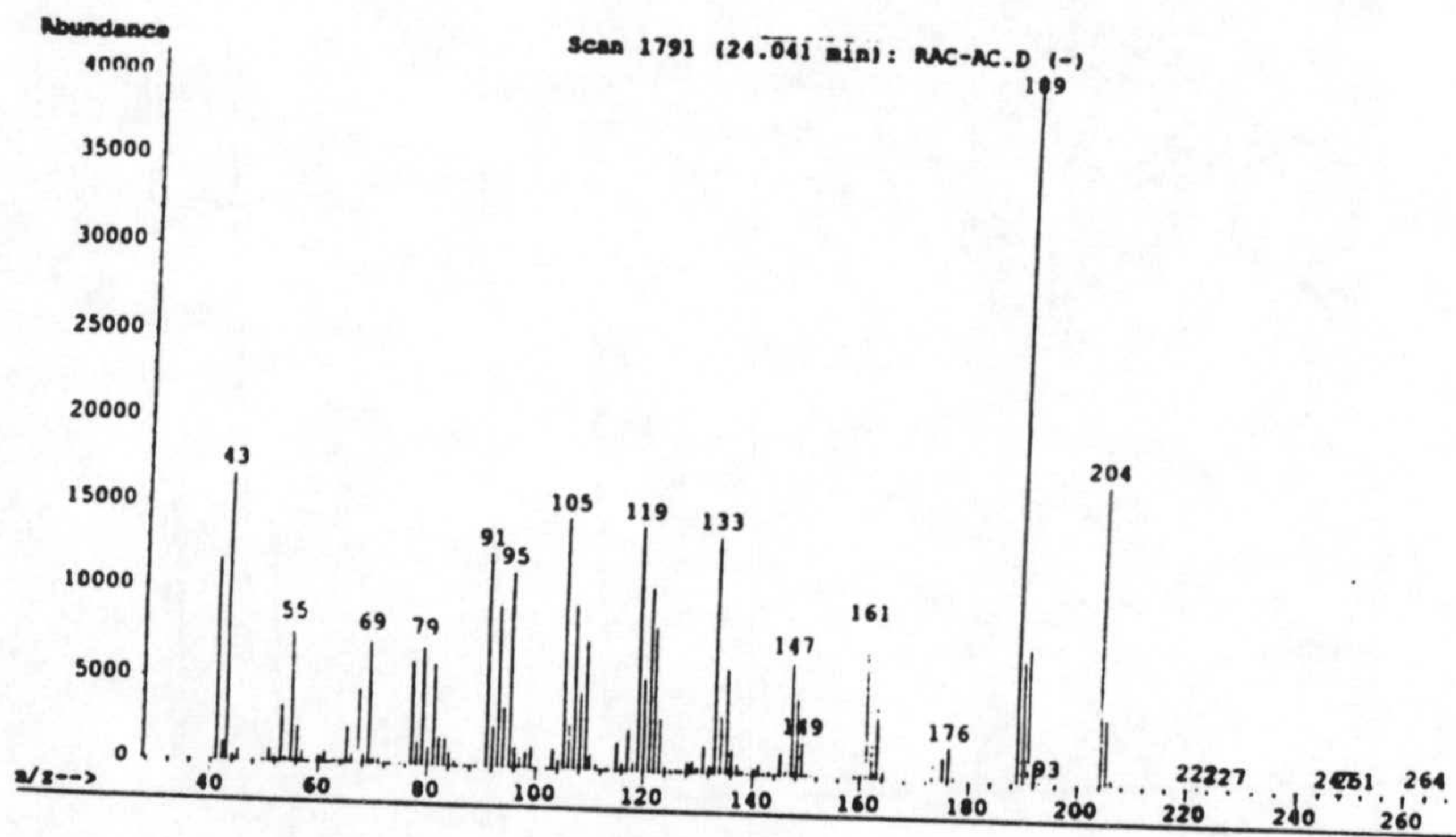
UNIVERSIDAD DE GRANADA
 Centro de Instrumentación Científica



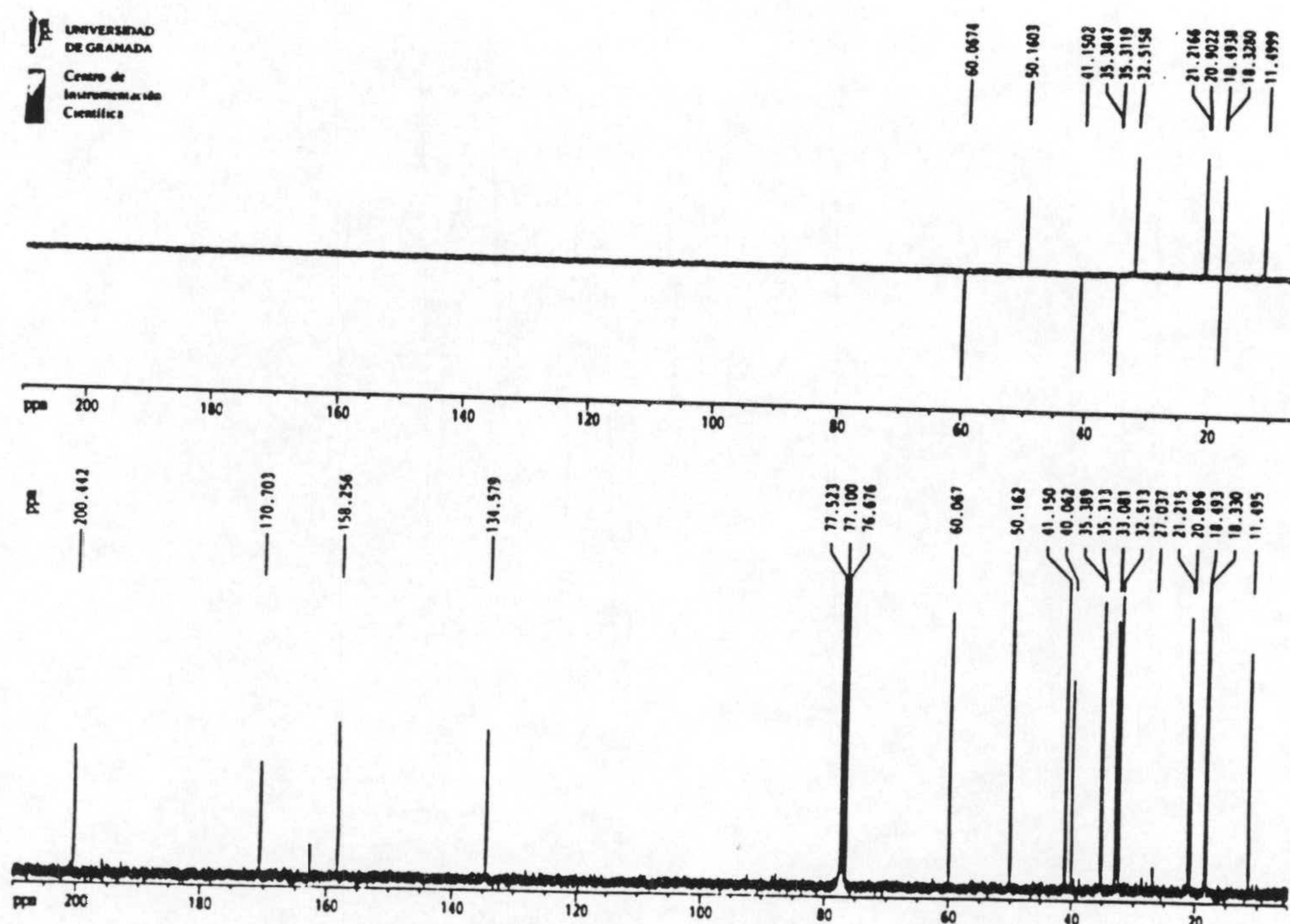
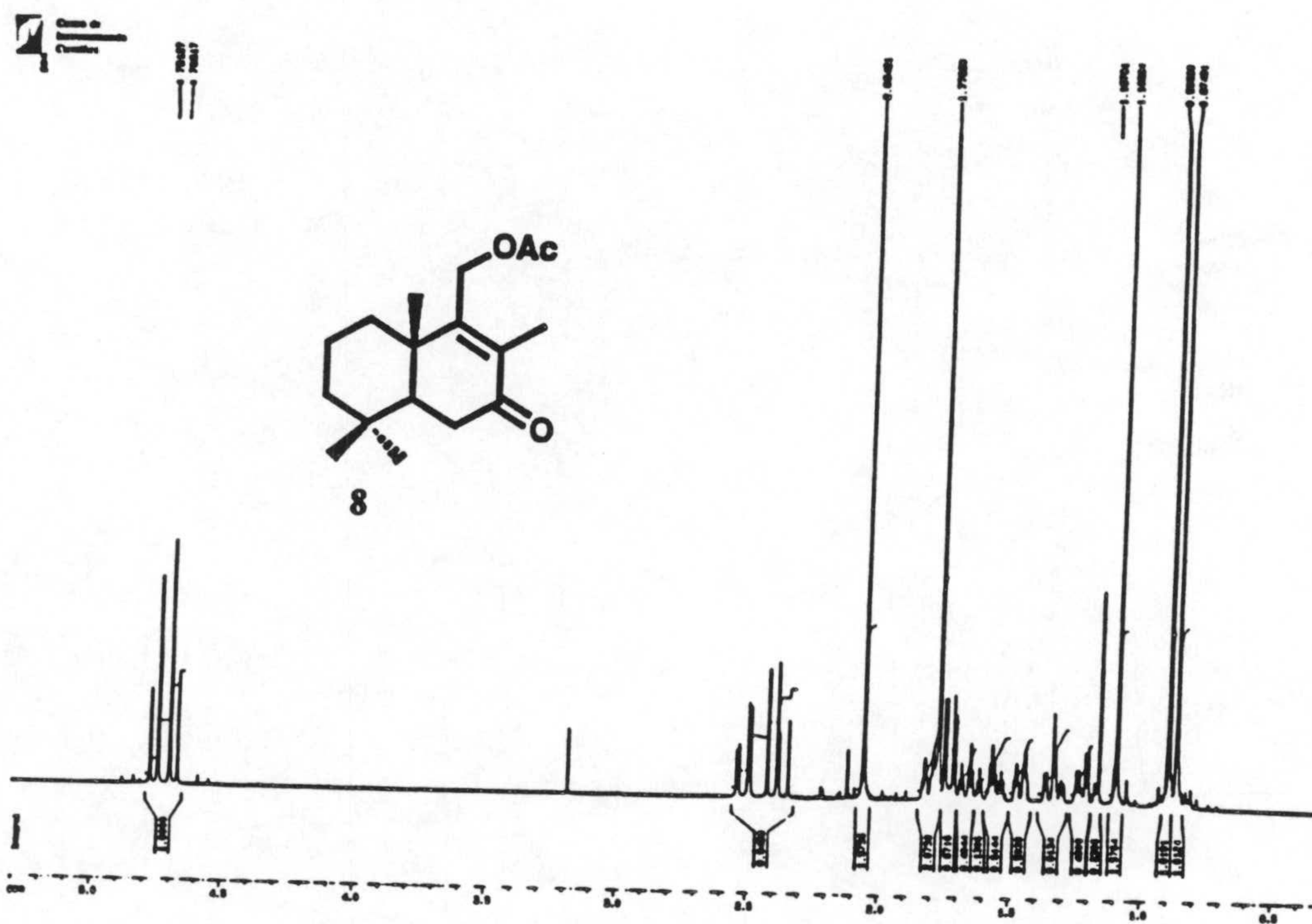
ESPECTROS



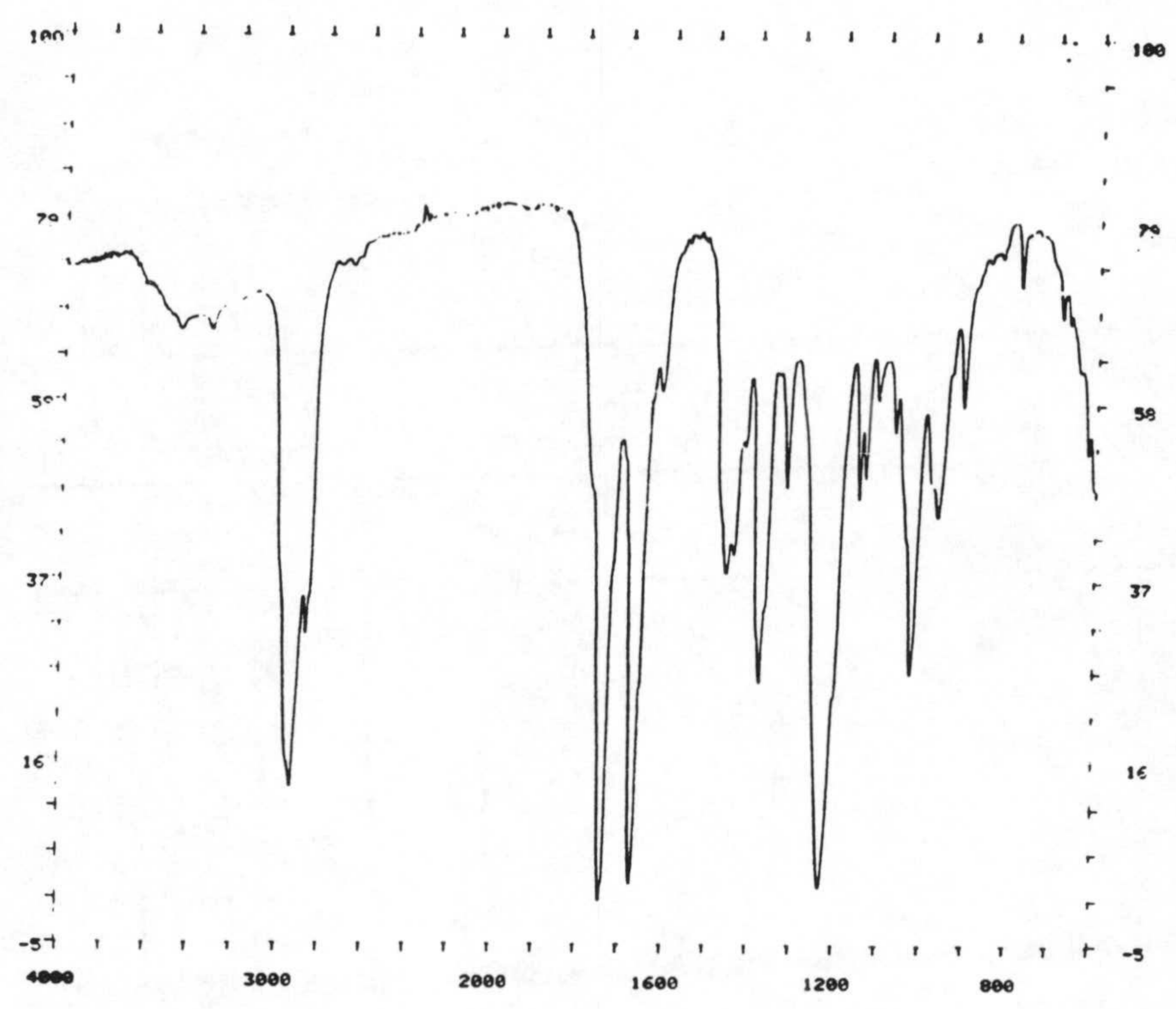
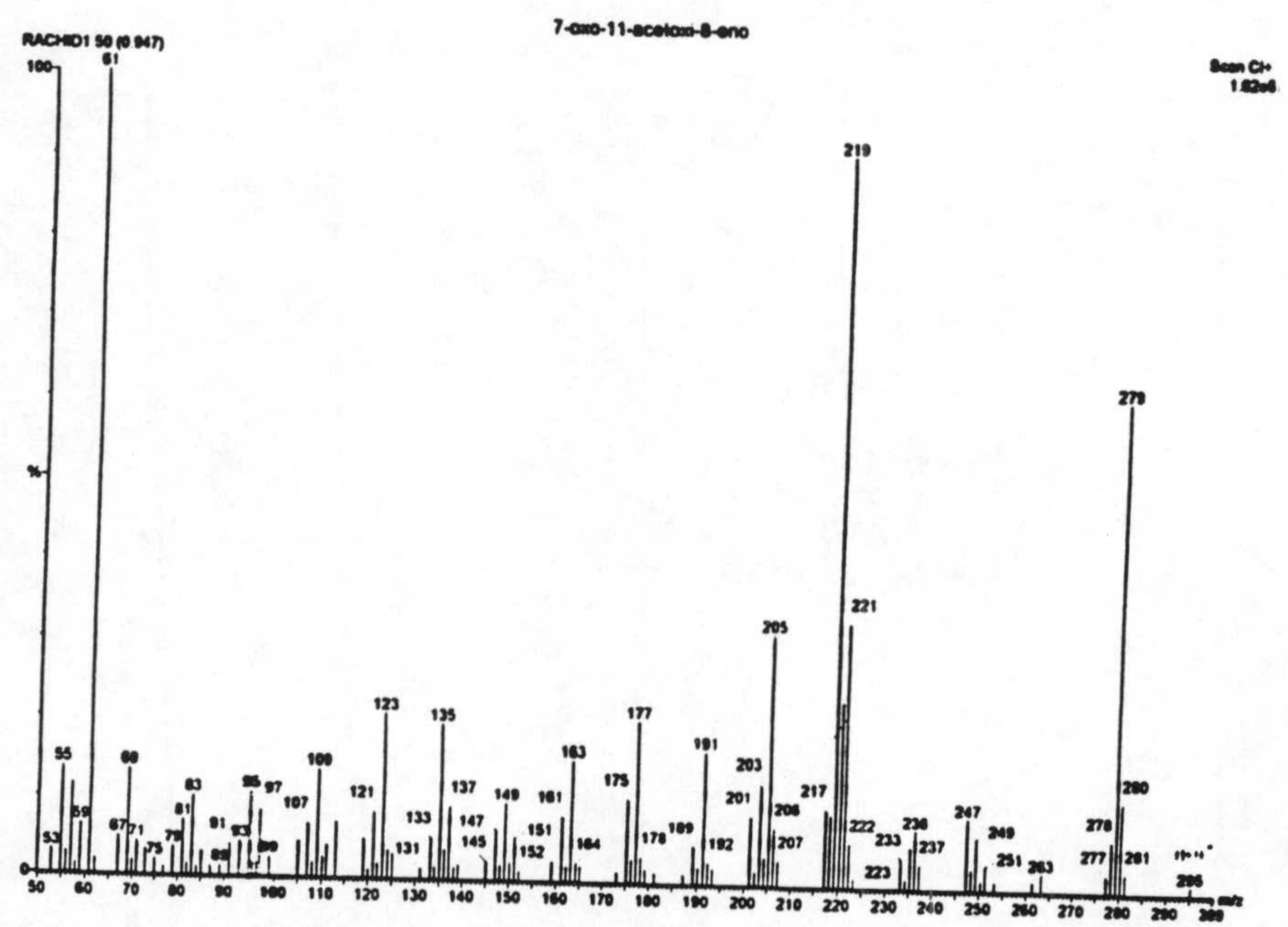
ESPECTROS



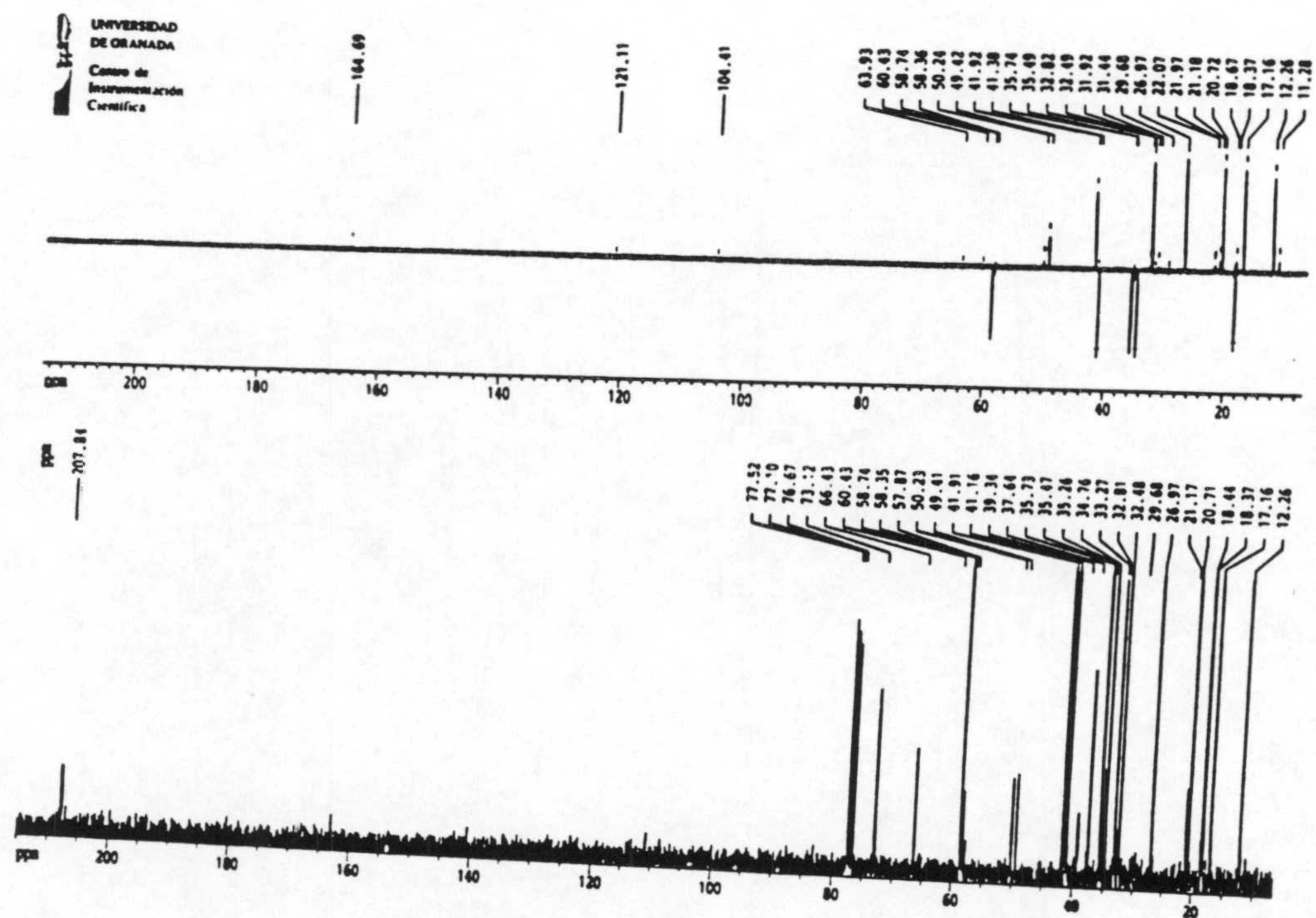
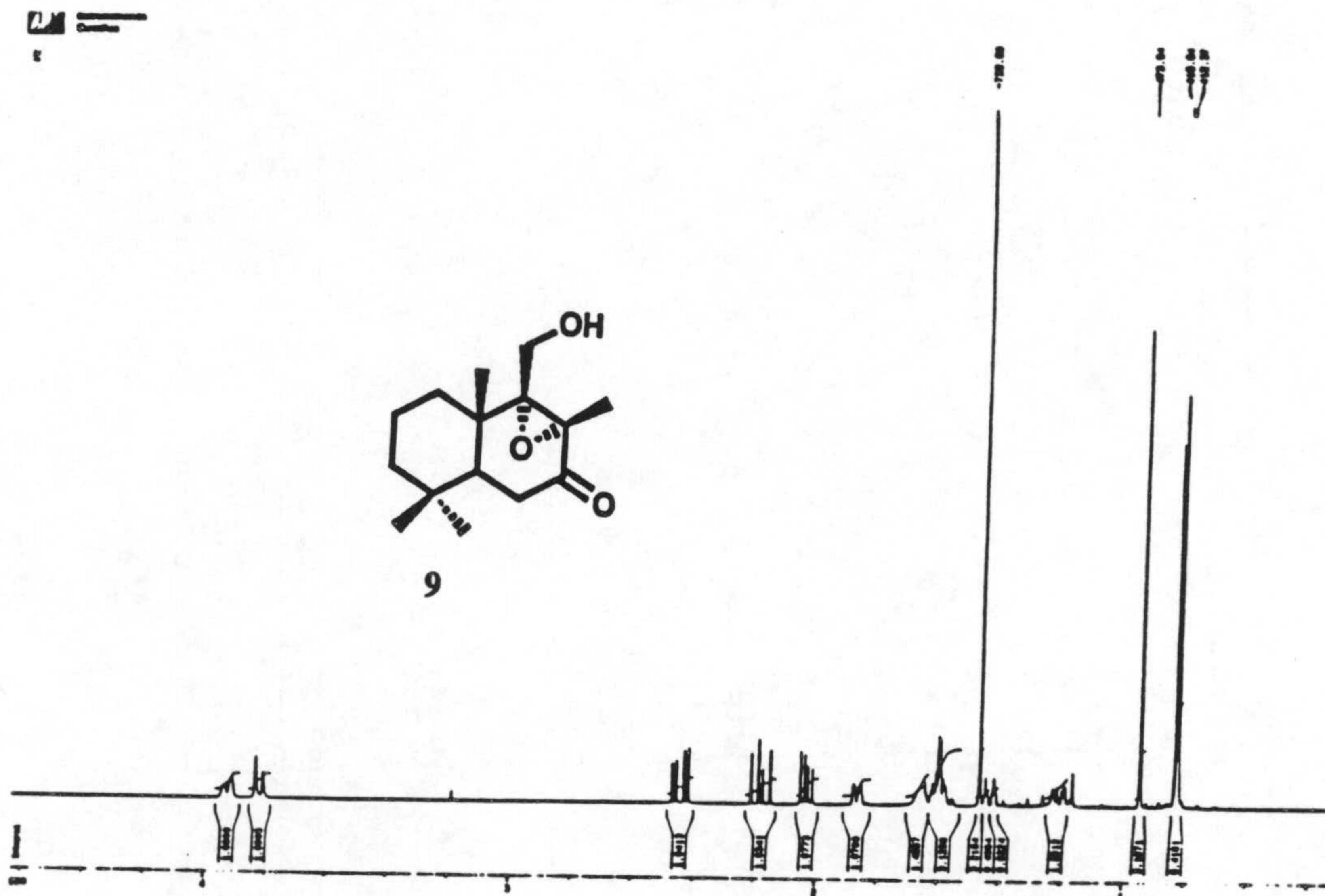
ESPECTROS



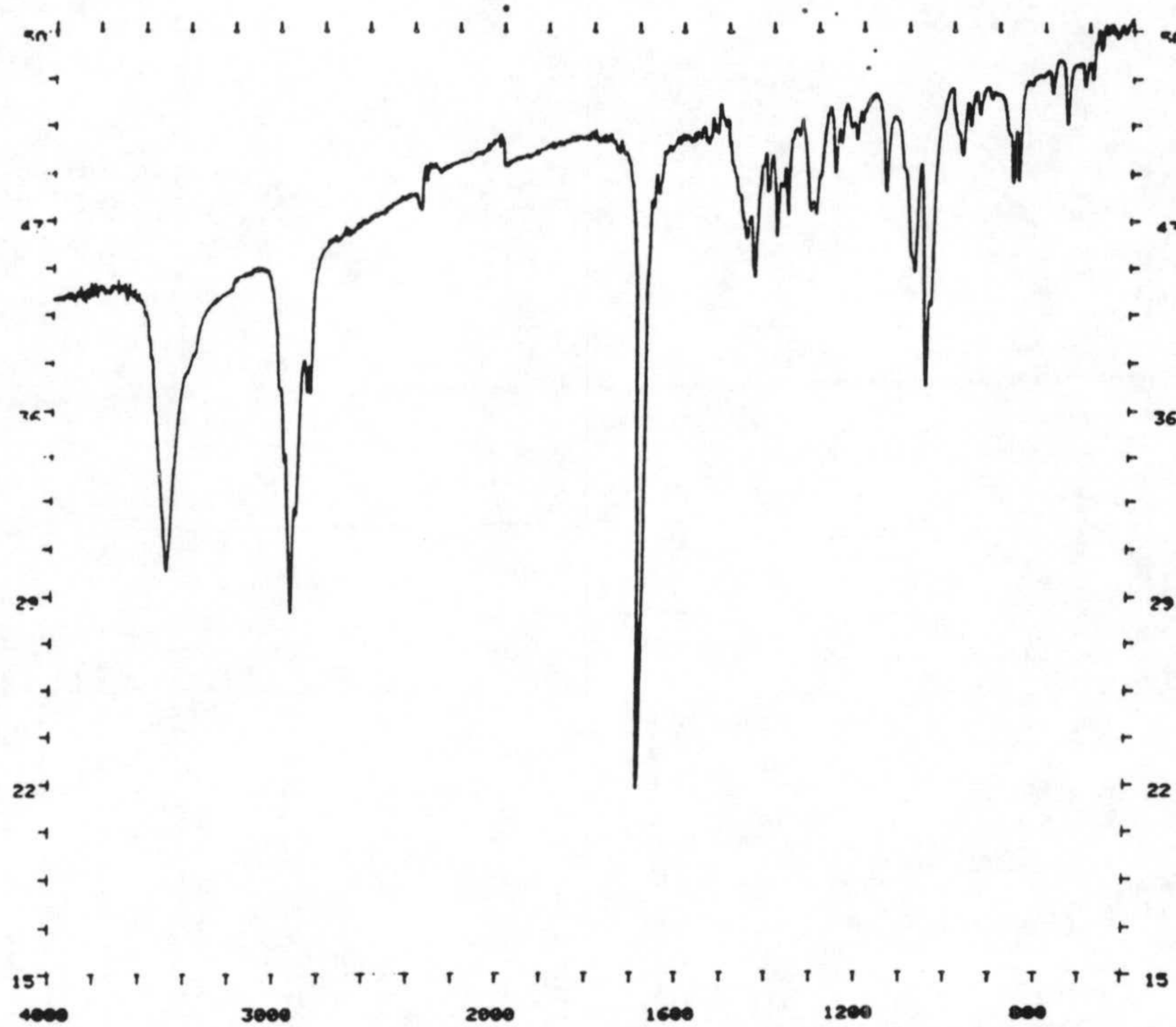
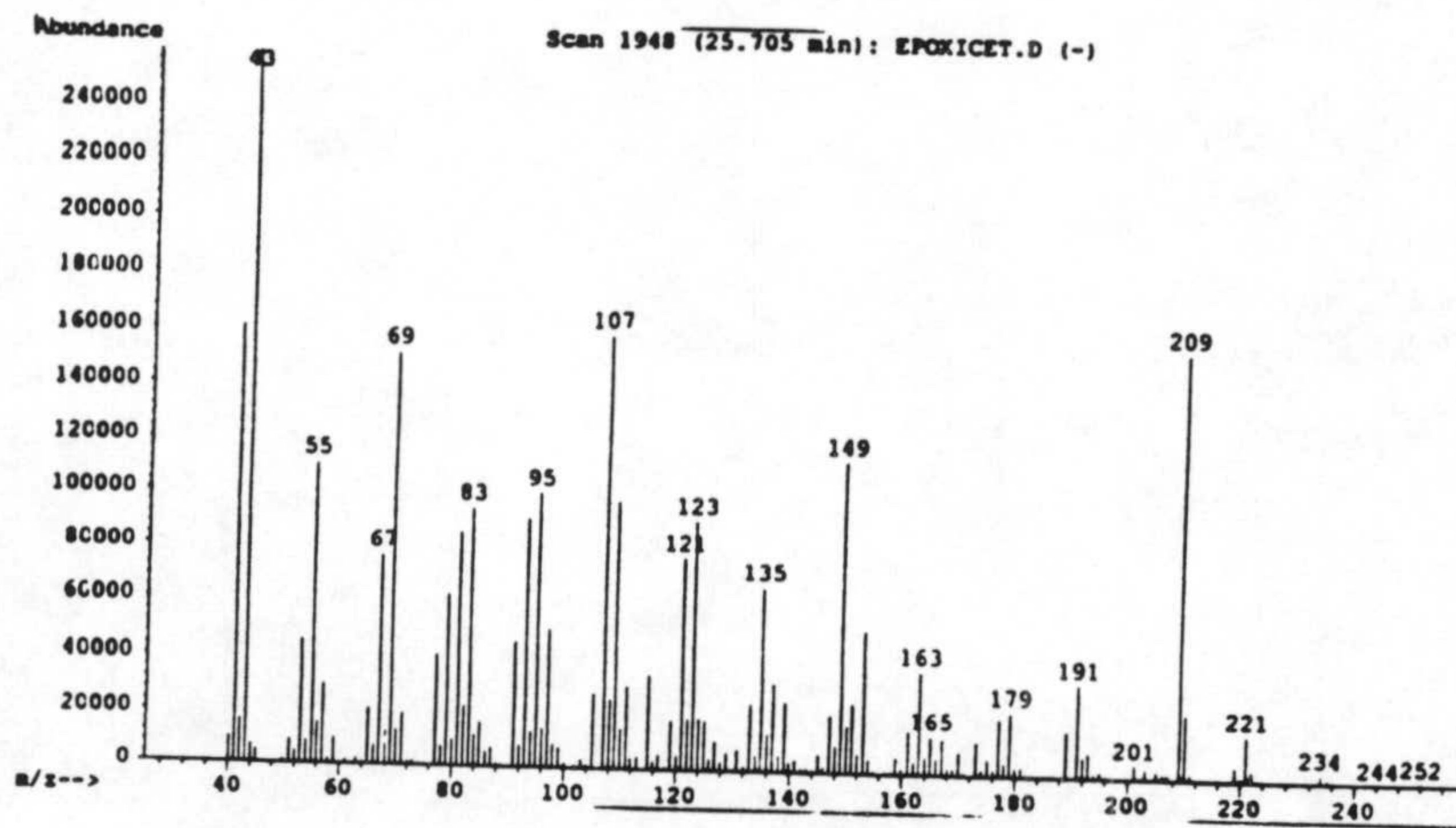
ESPECTROS



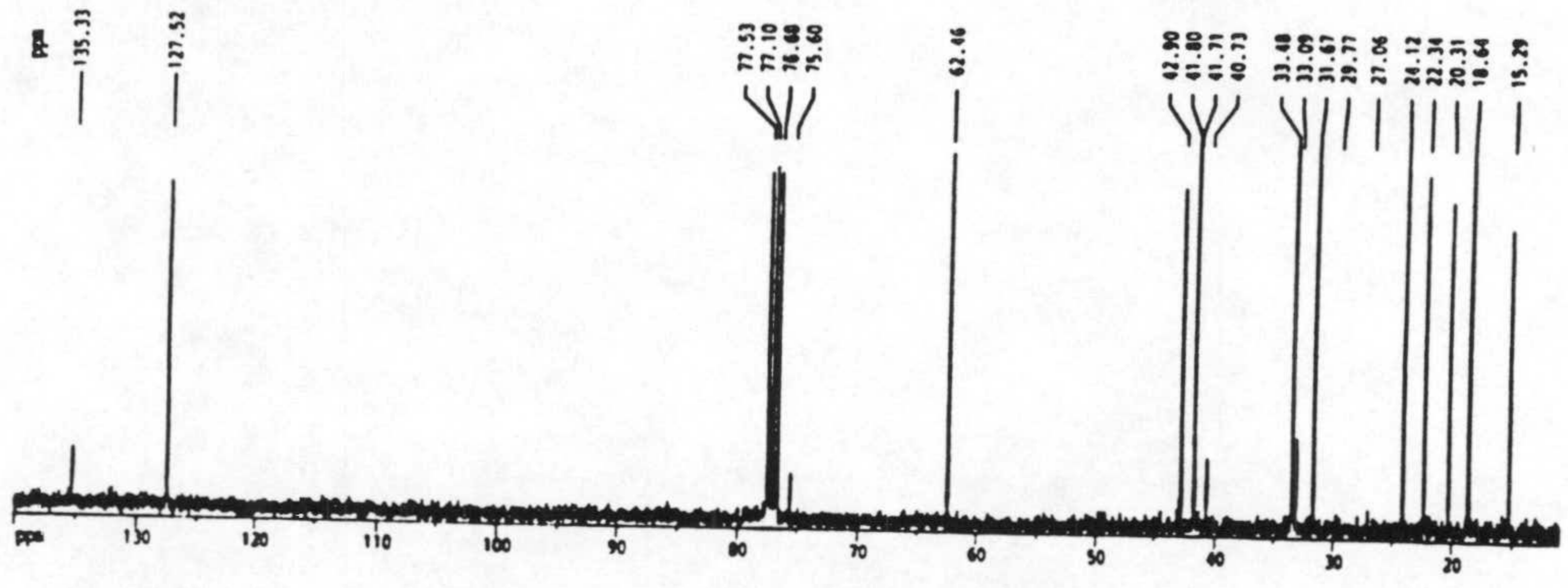
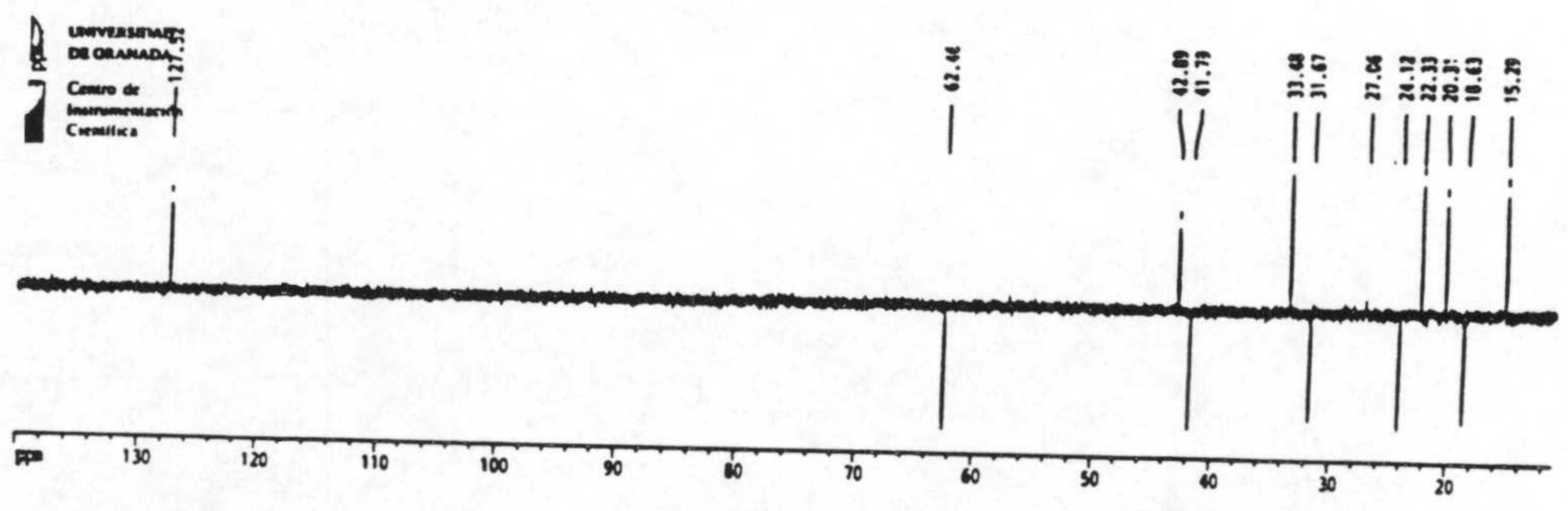
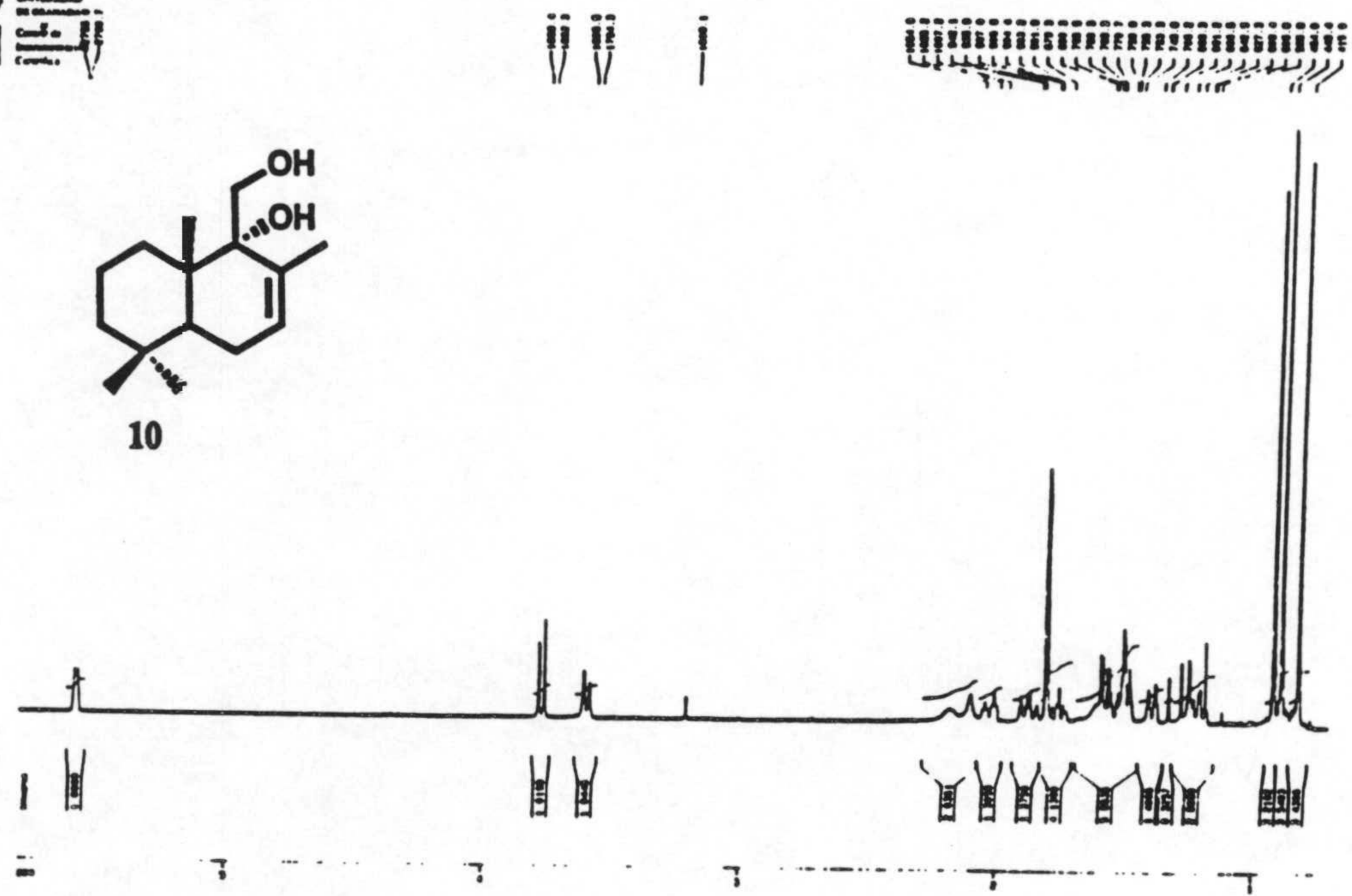
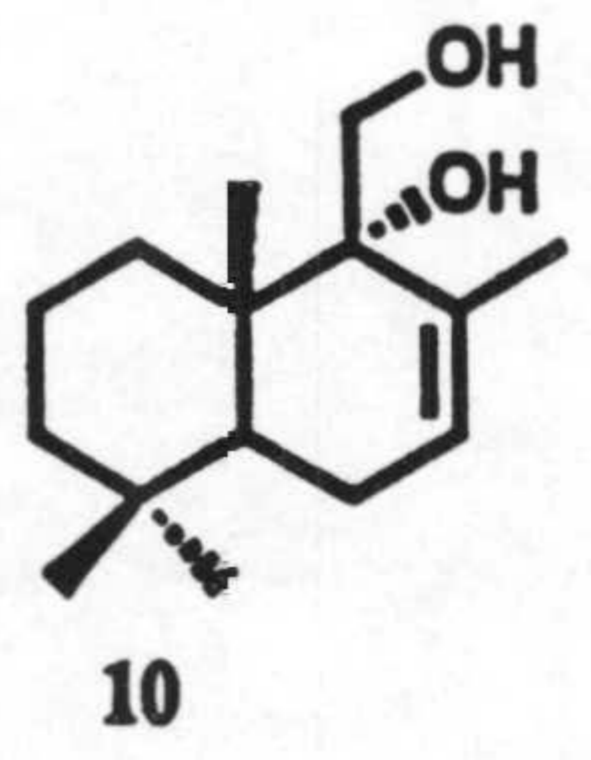
ESPECTROS



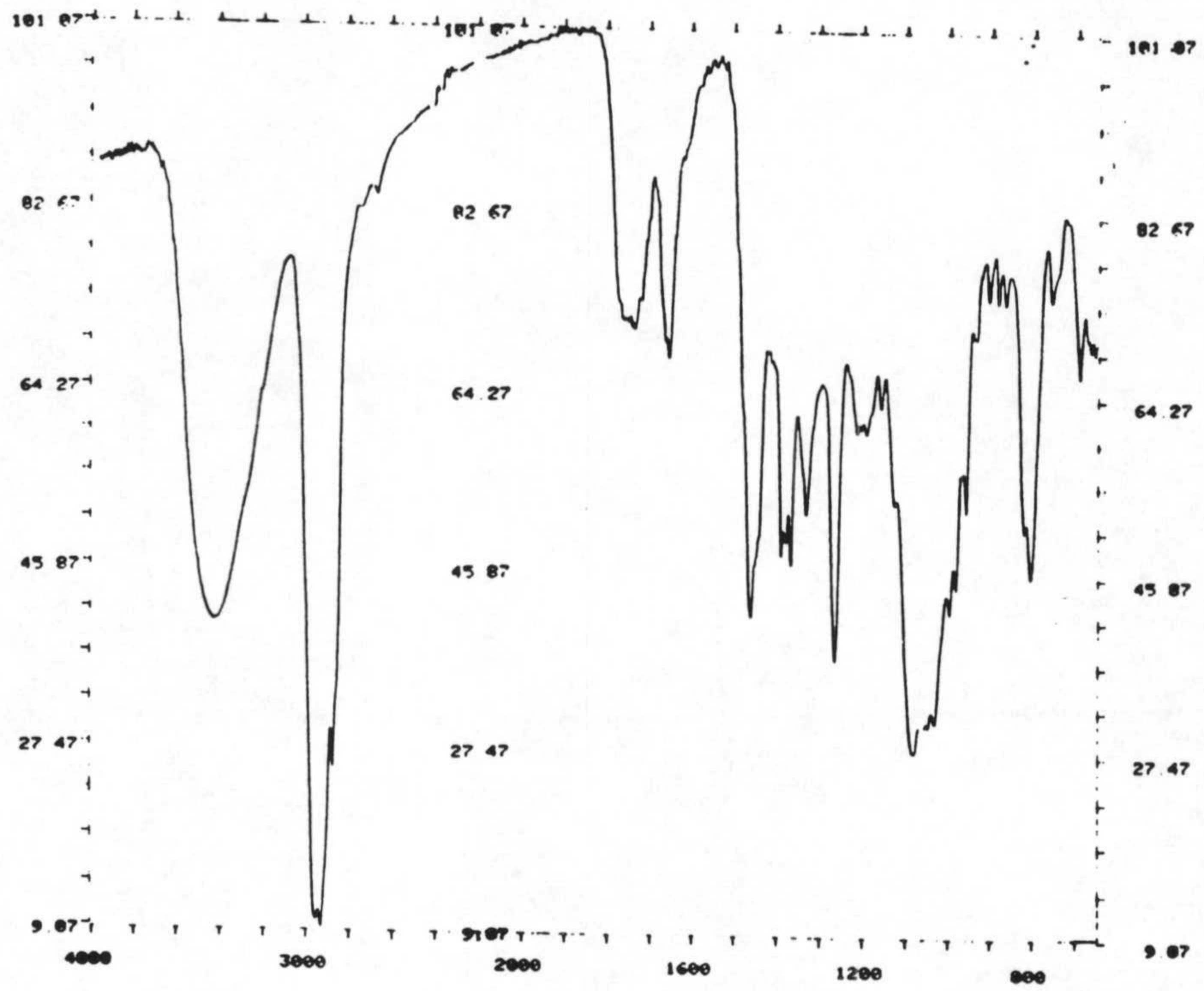
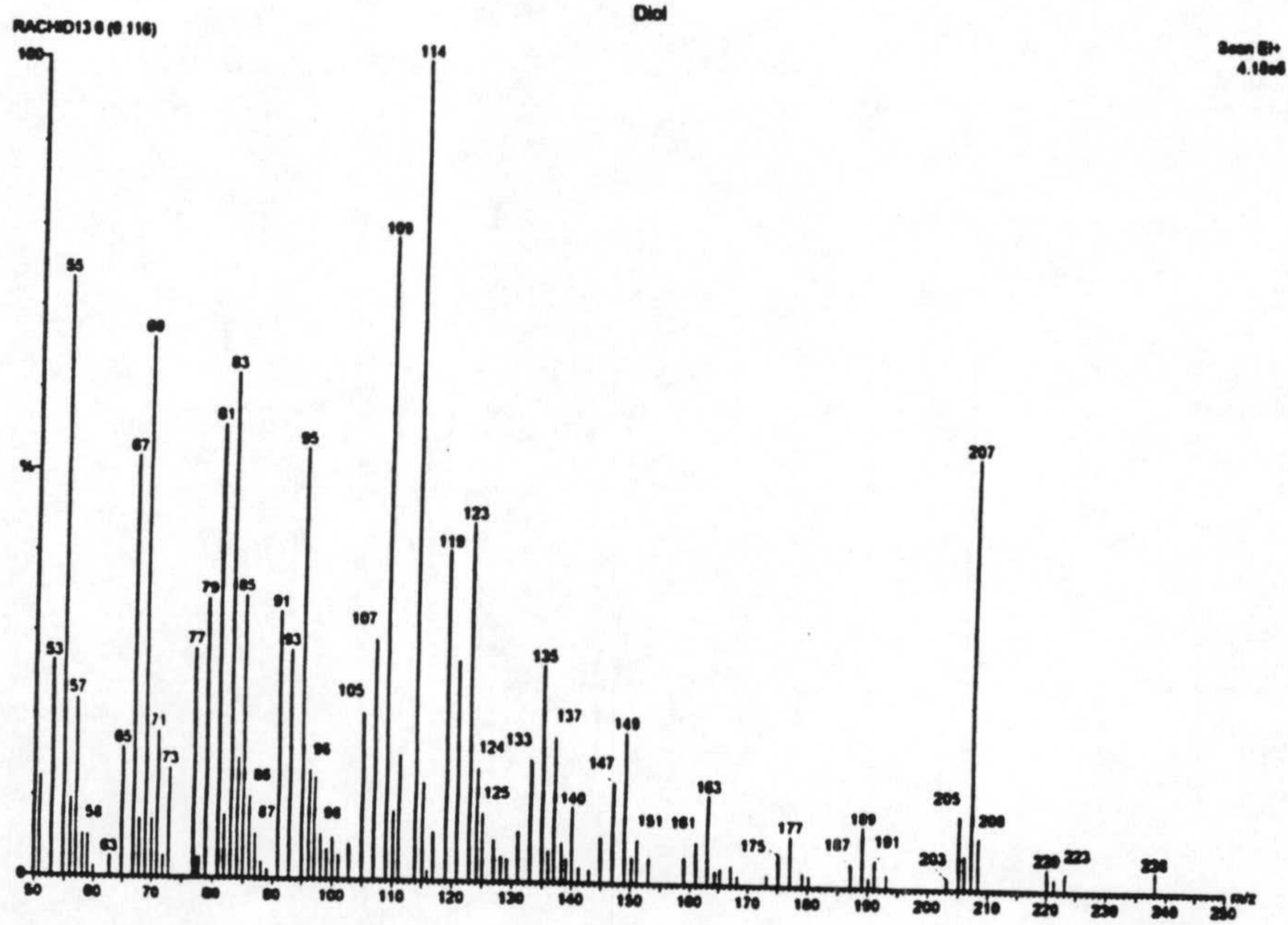
ESPECTROS



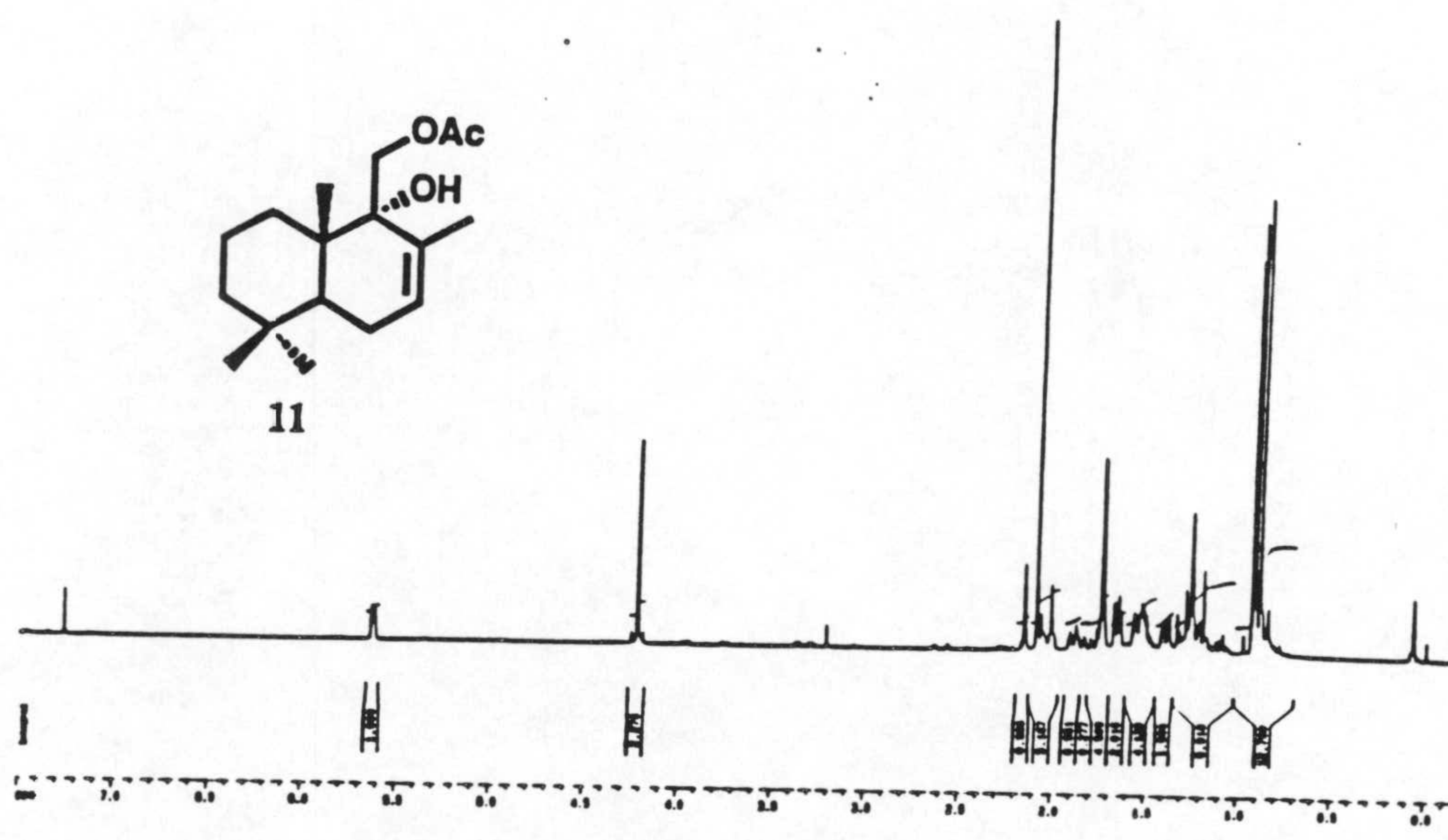
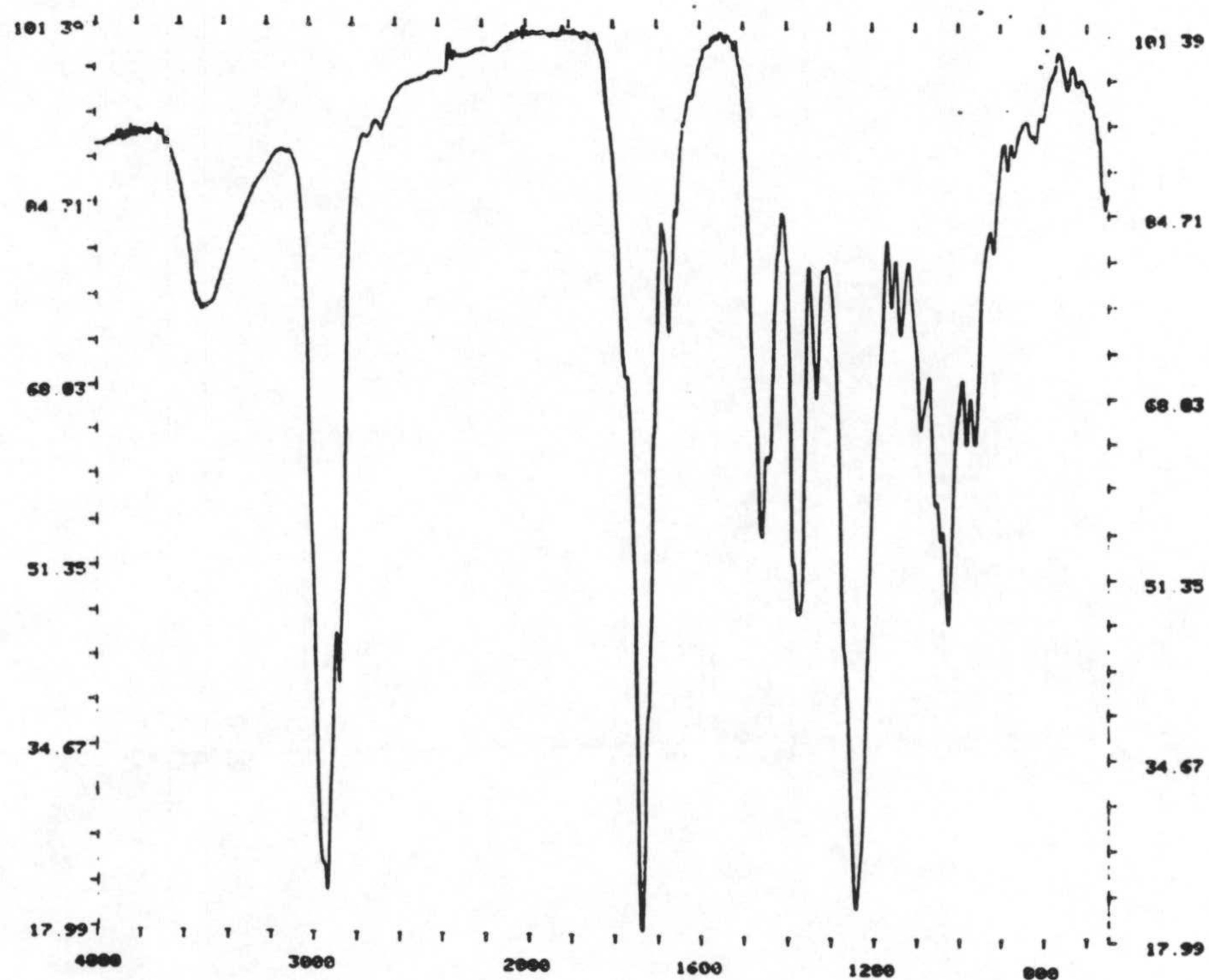
ESPECTROS



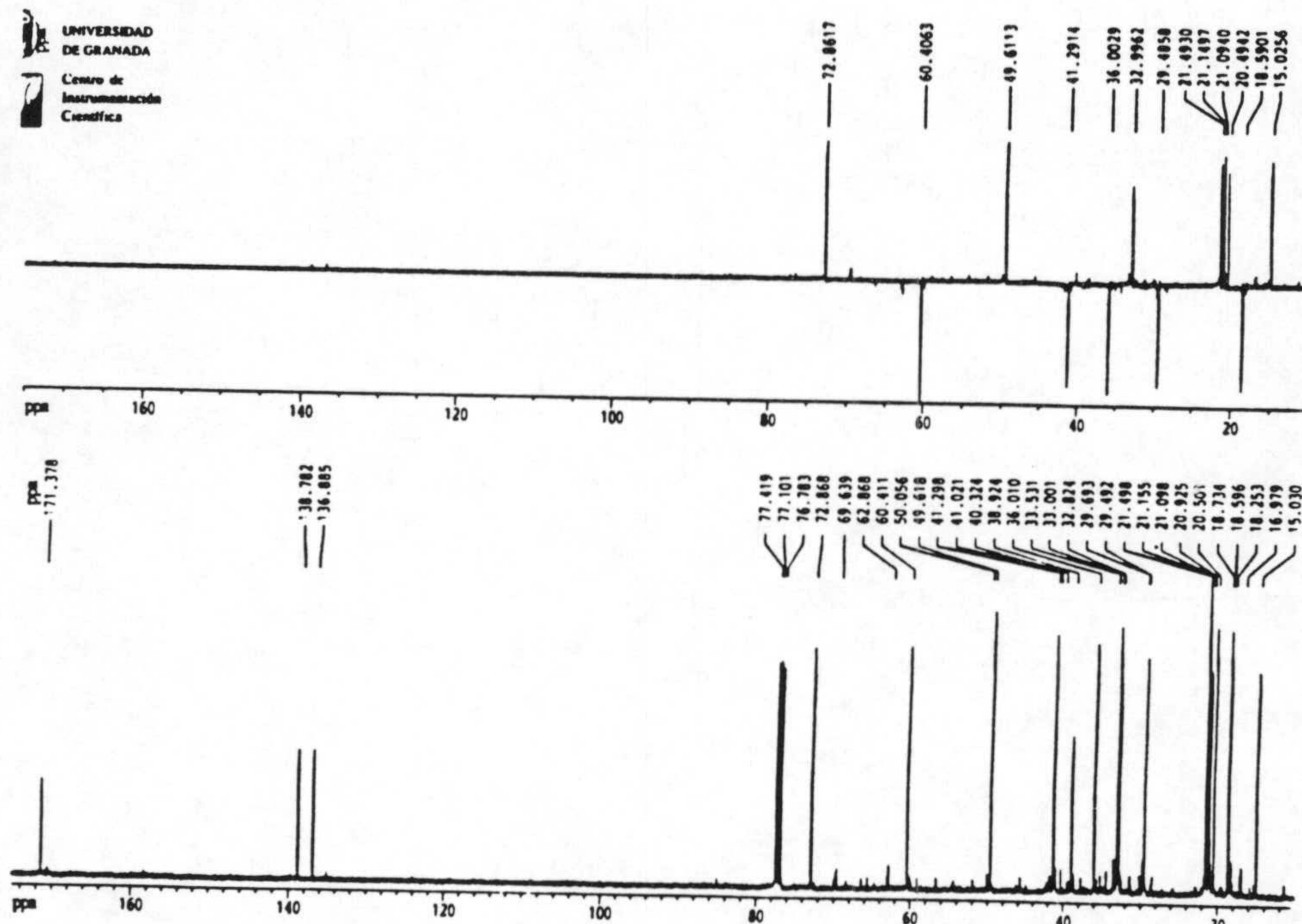
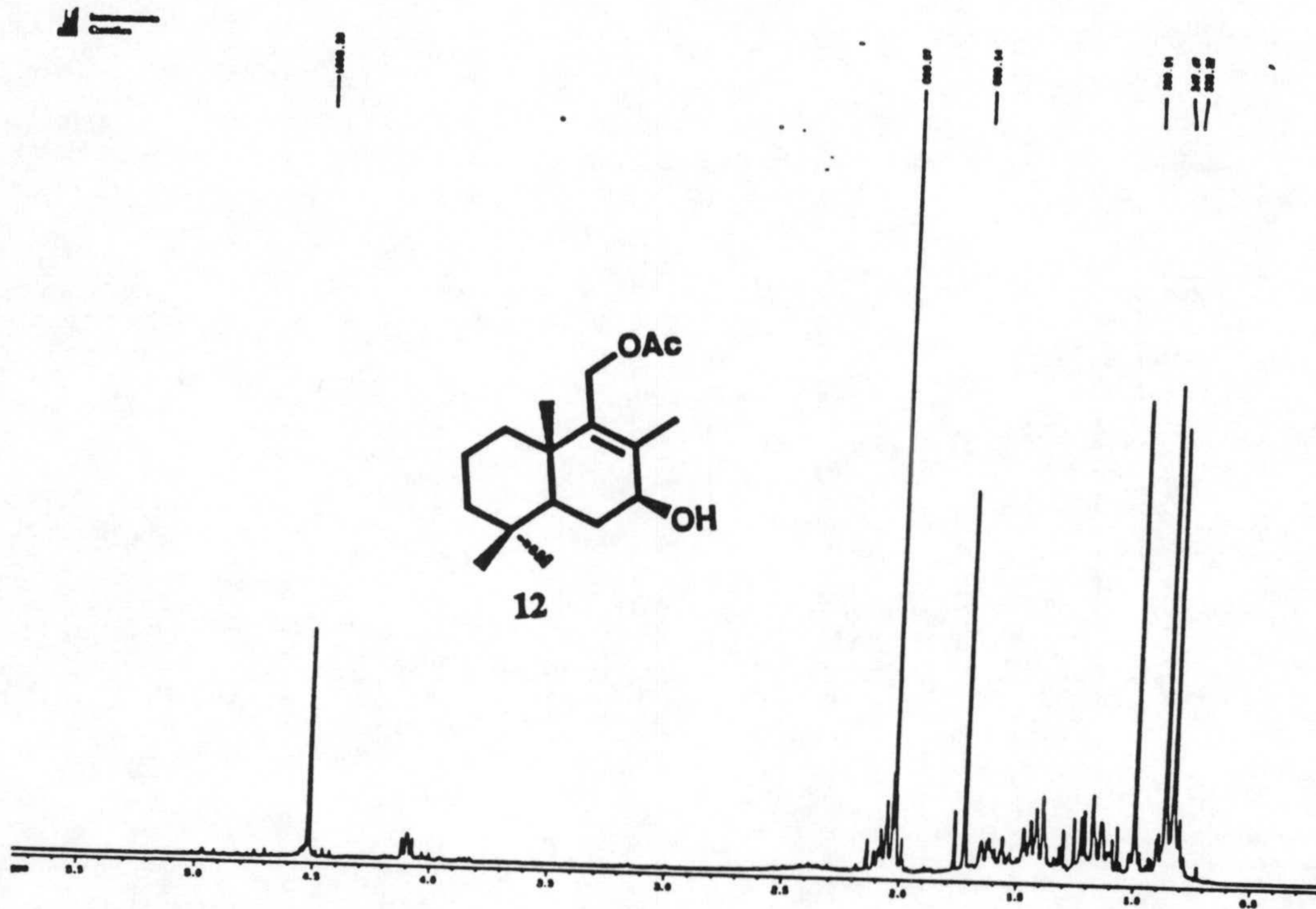
ESPECTROS



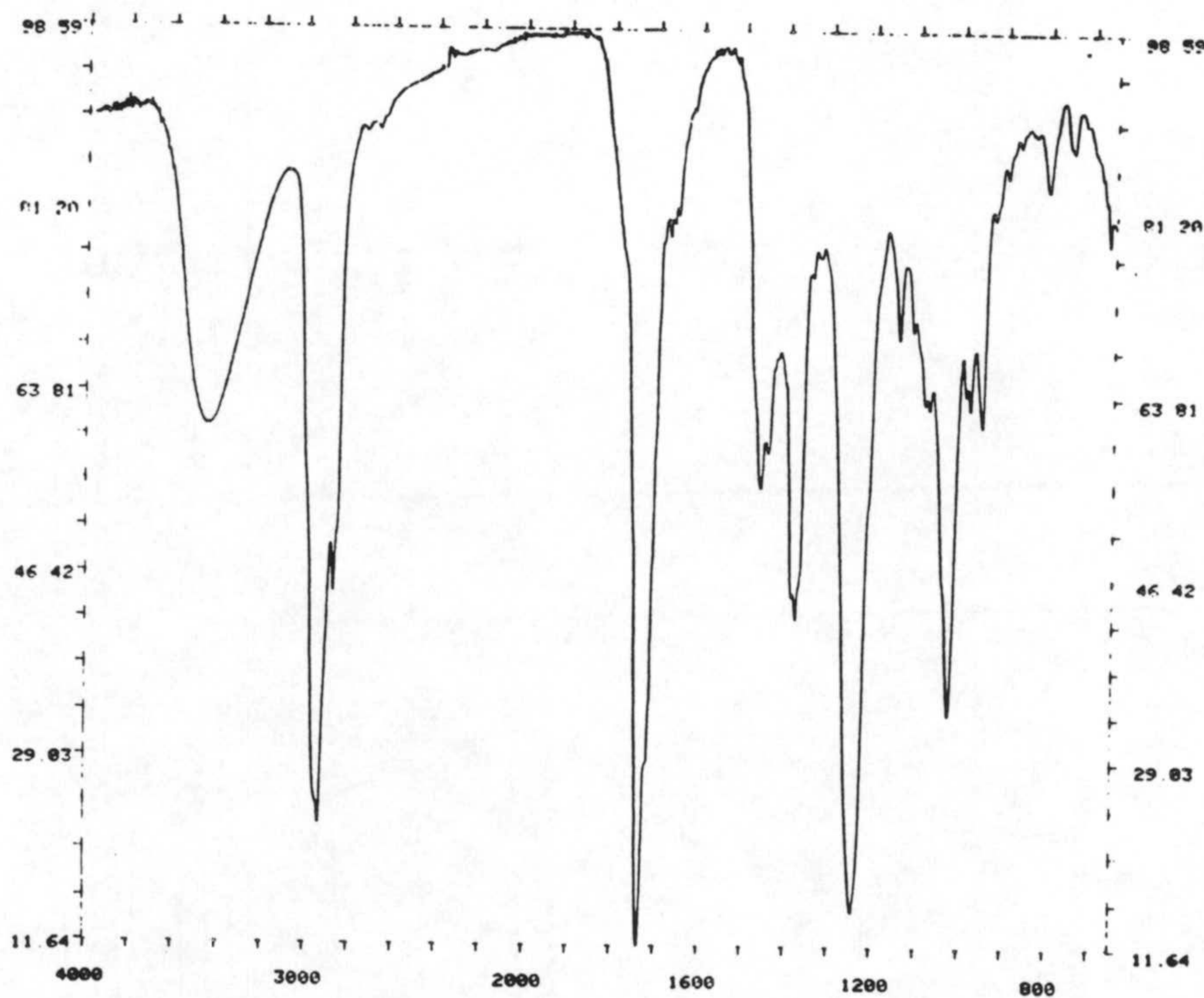
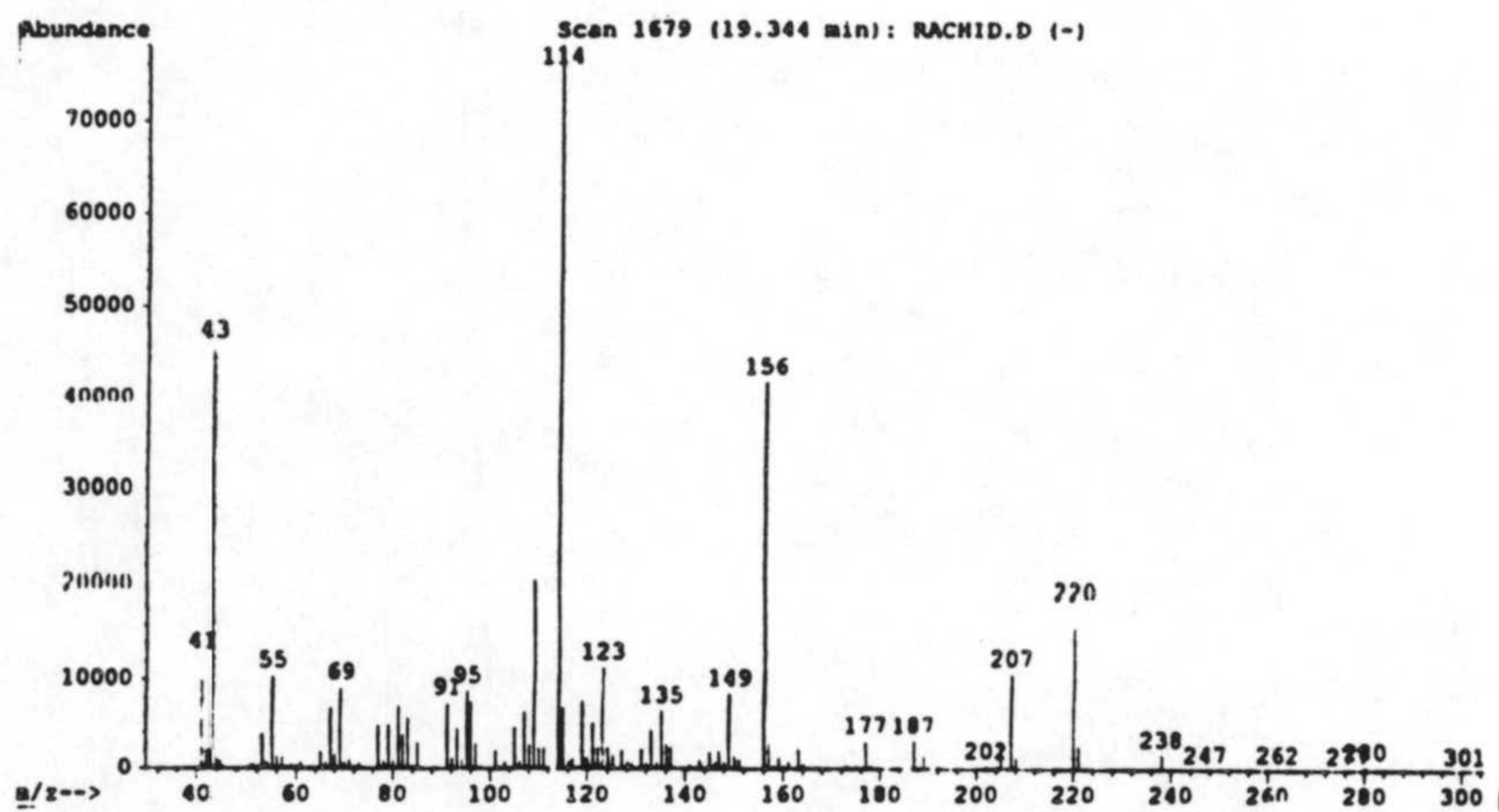
ESPECTROS



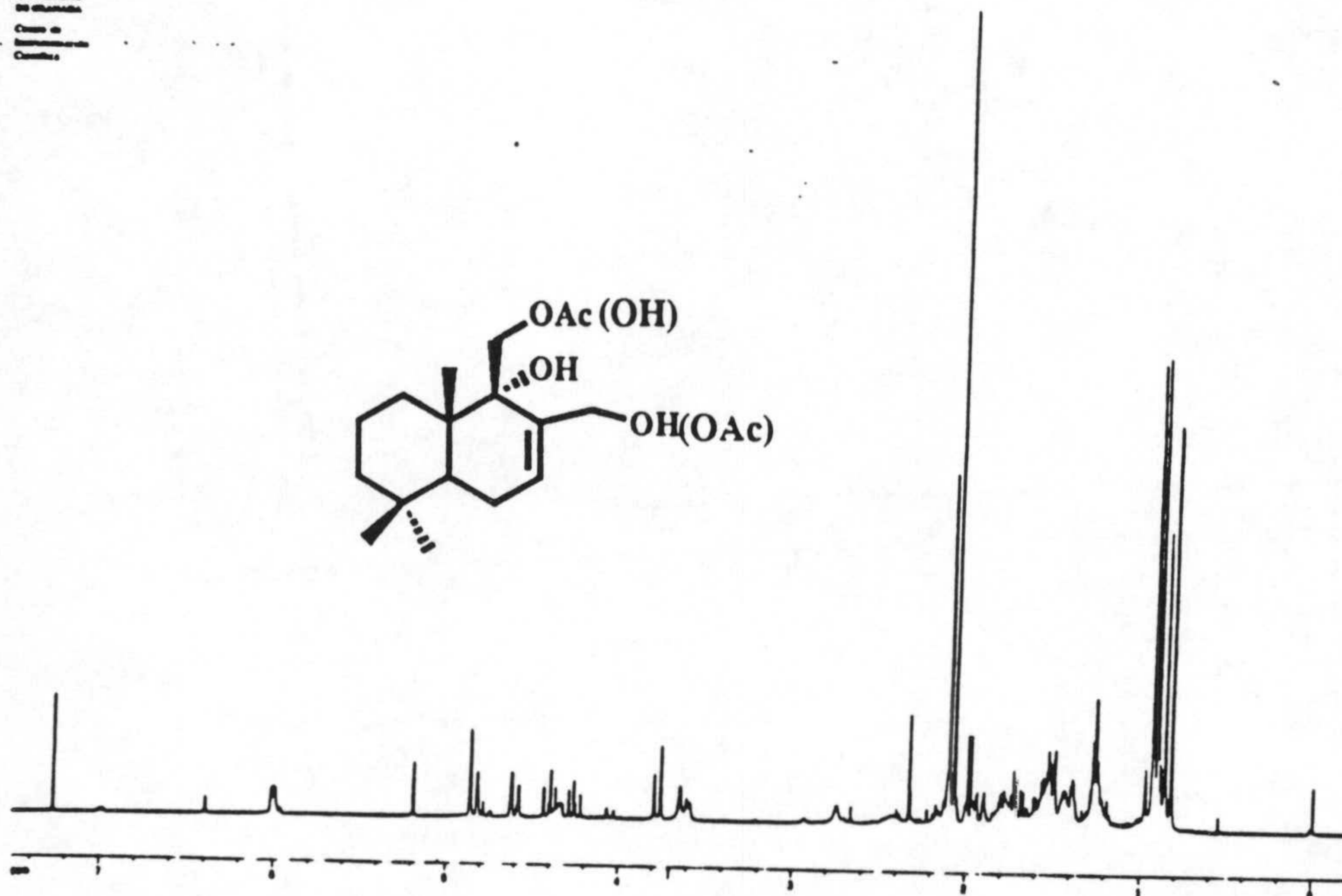
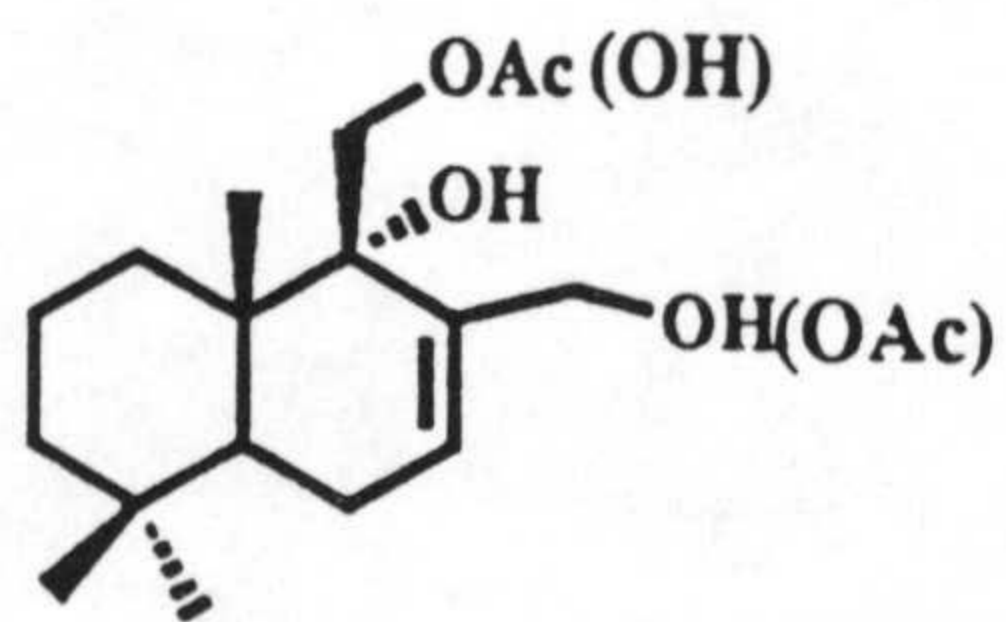
ESPECTROS



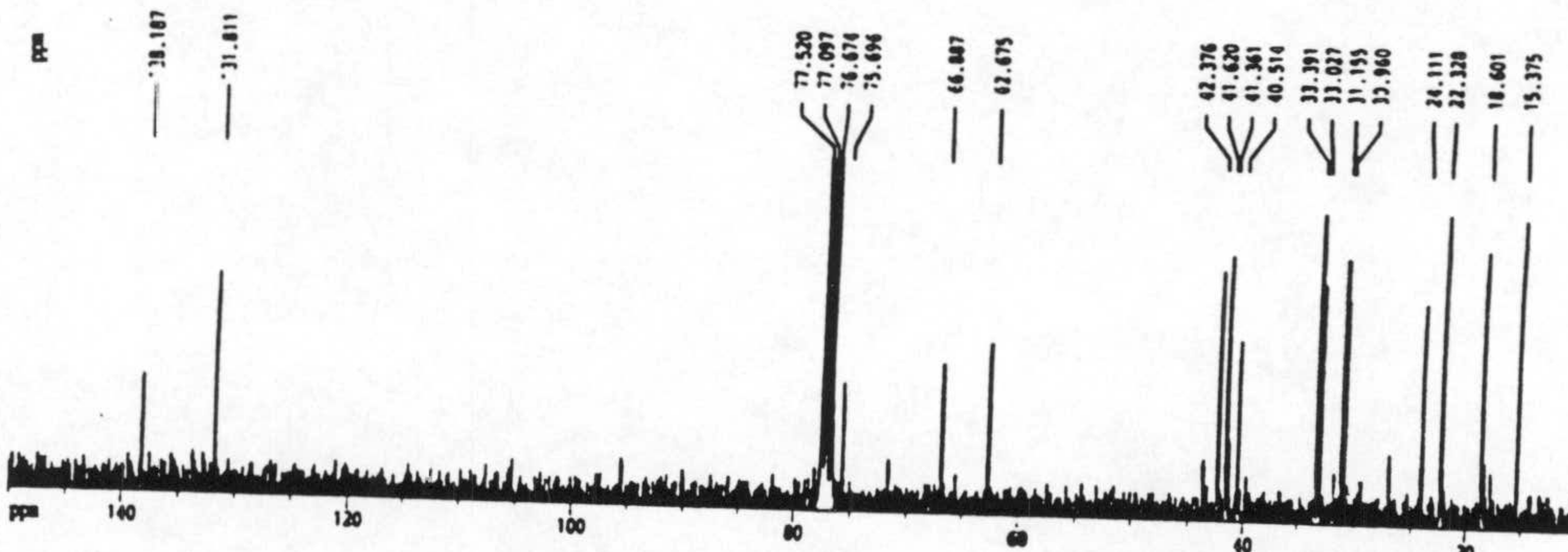
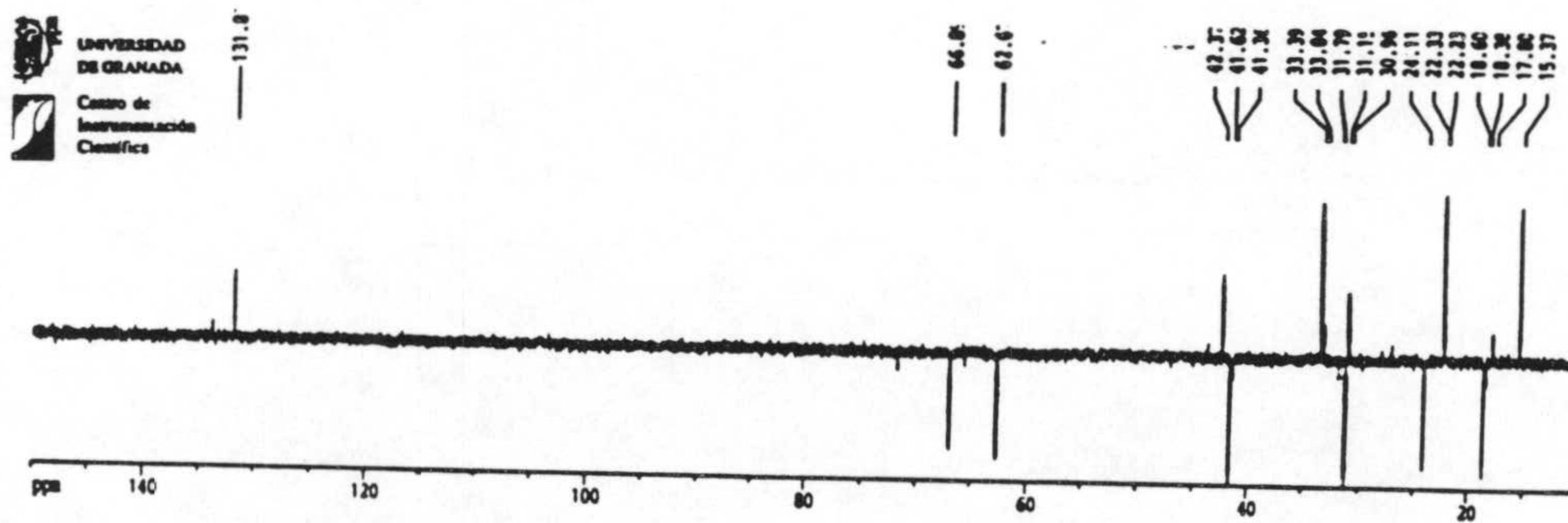
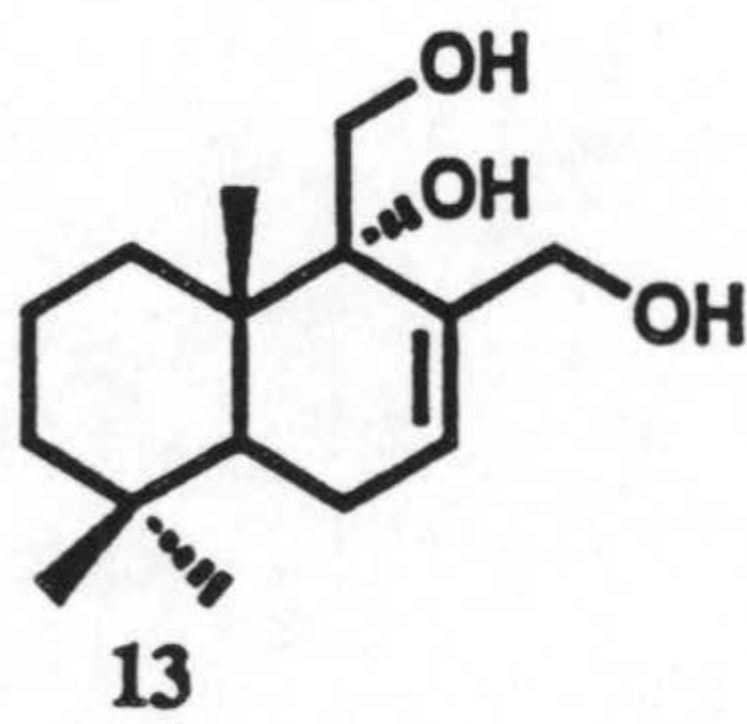
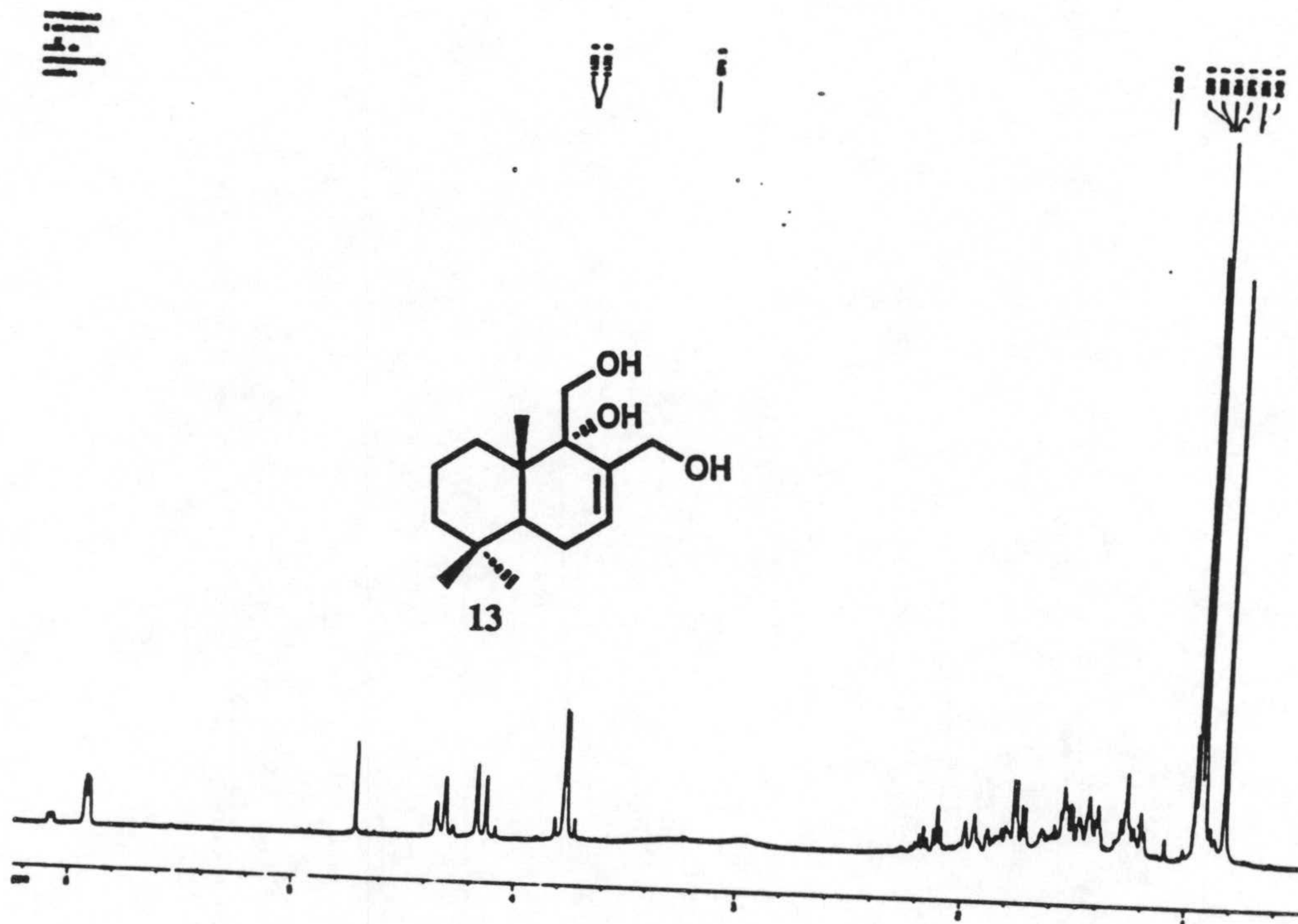
ESPECTROS



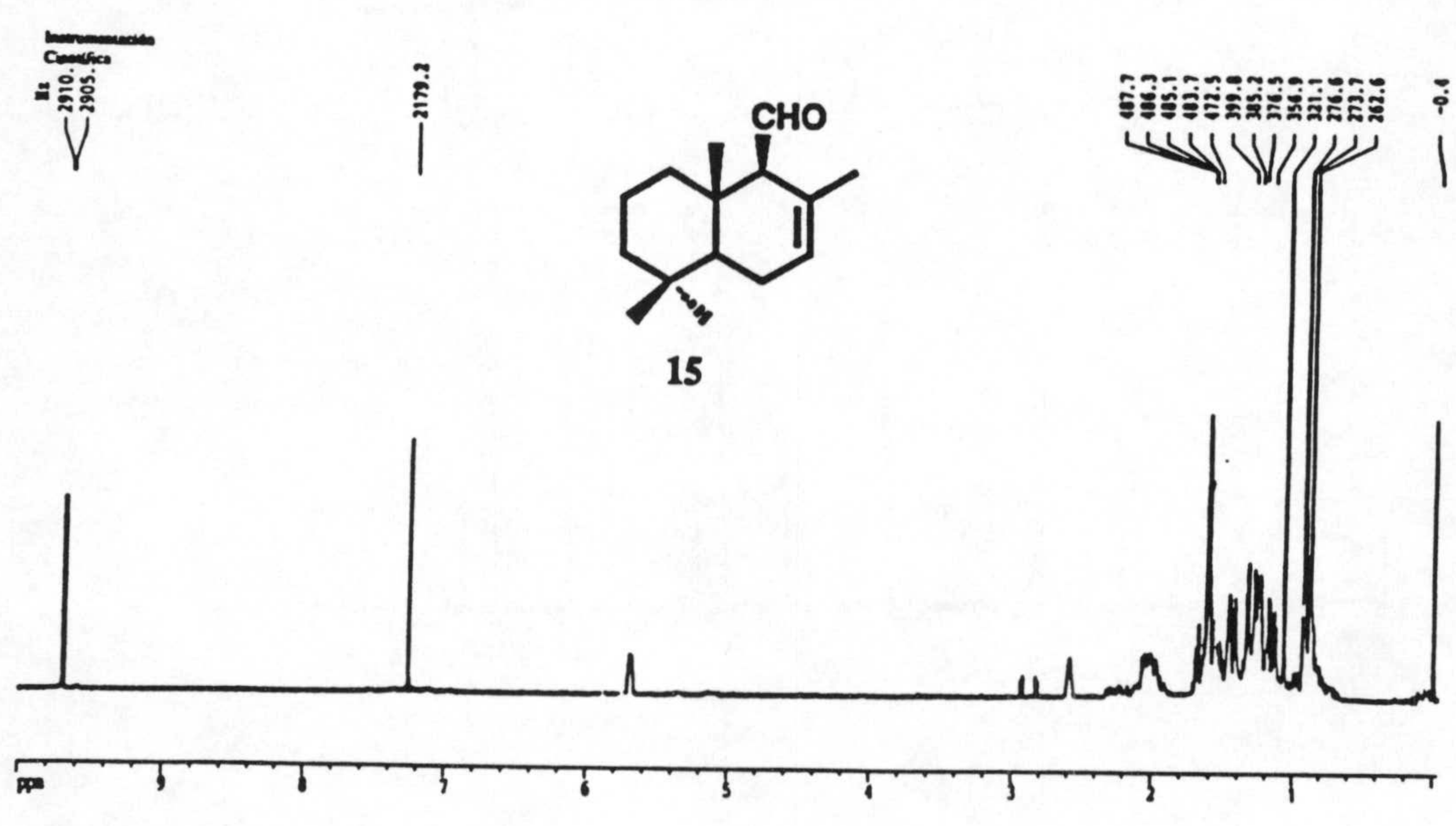
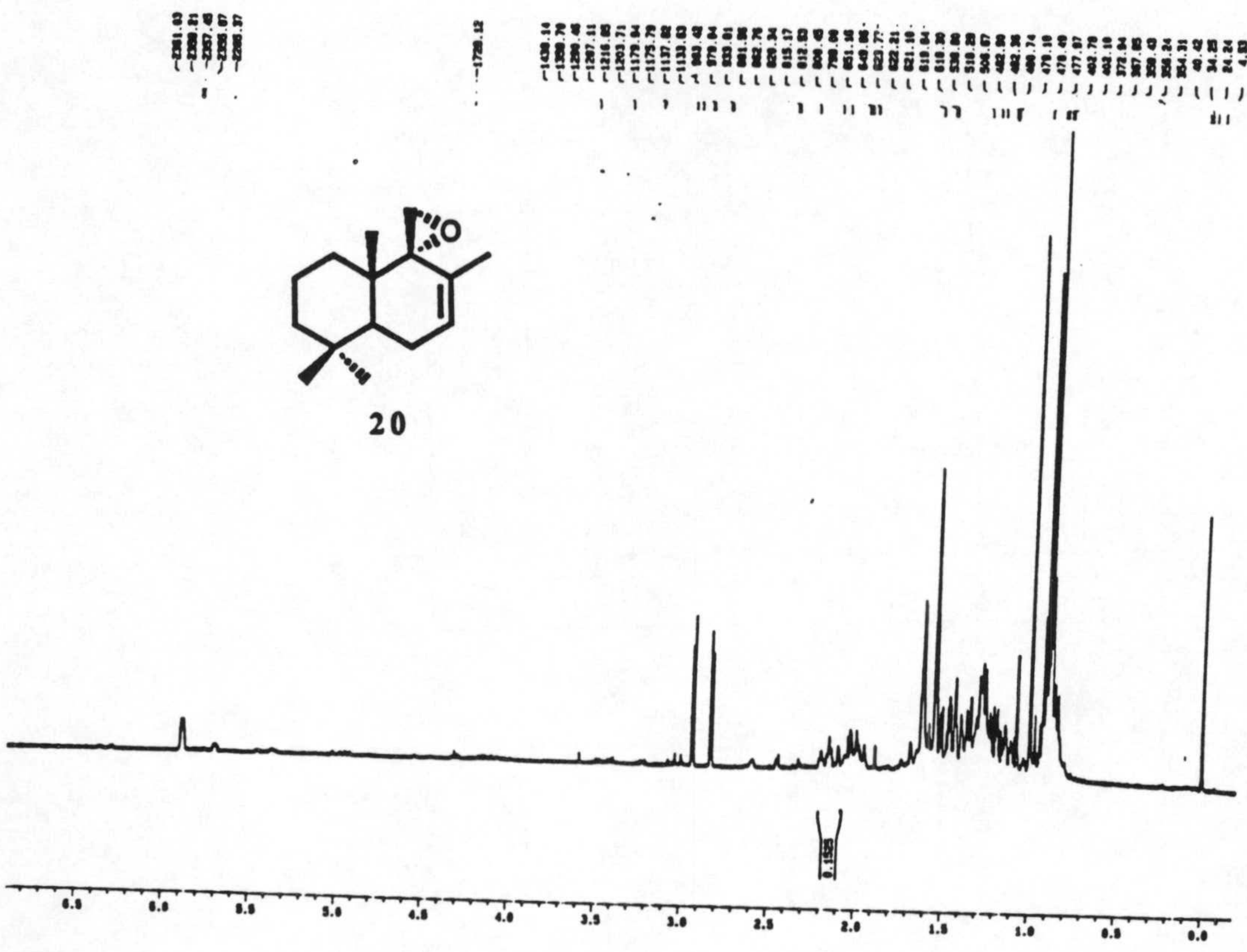
100
80
60
40
20



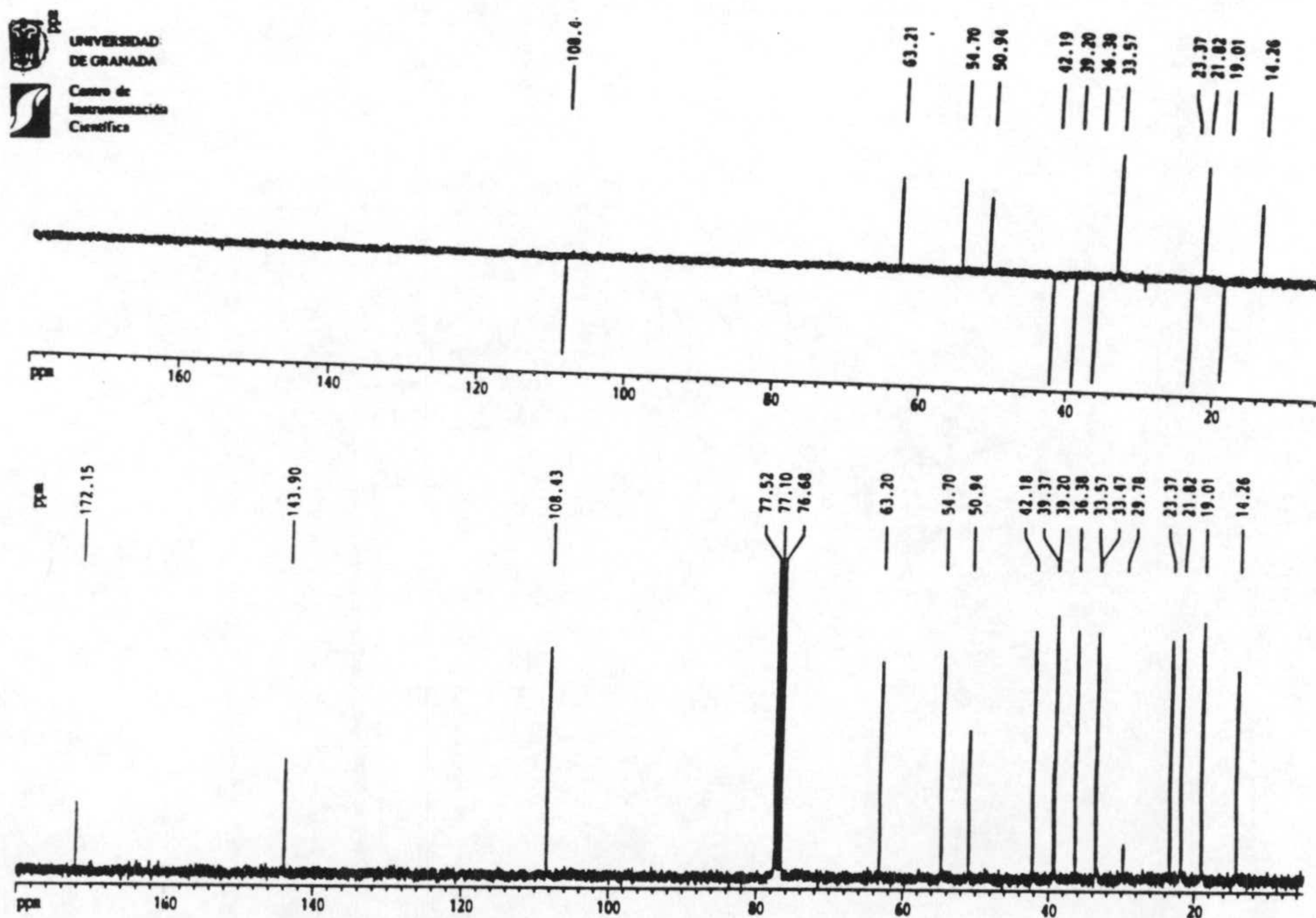
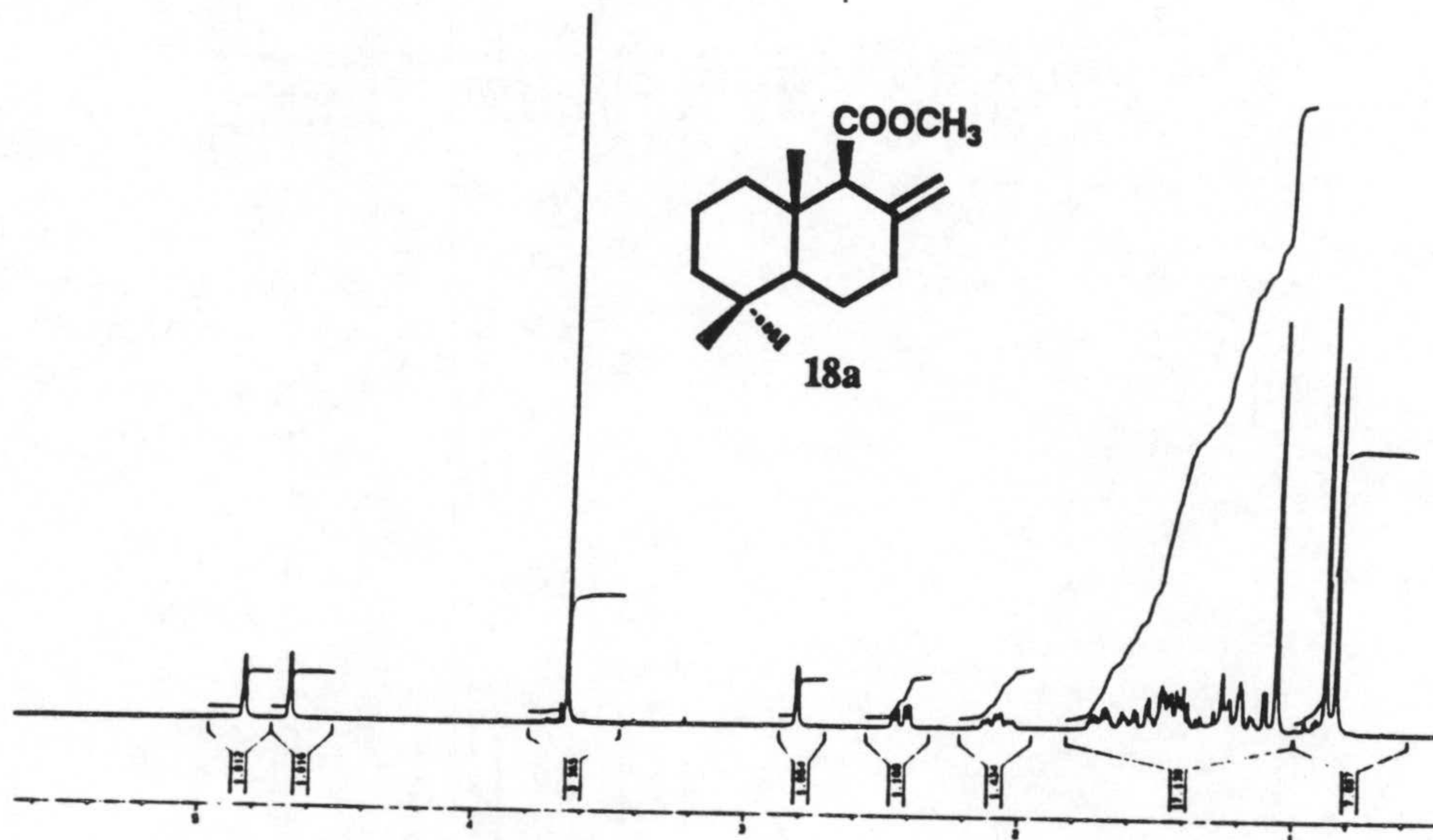
ESPECTROS



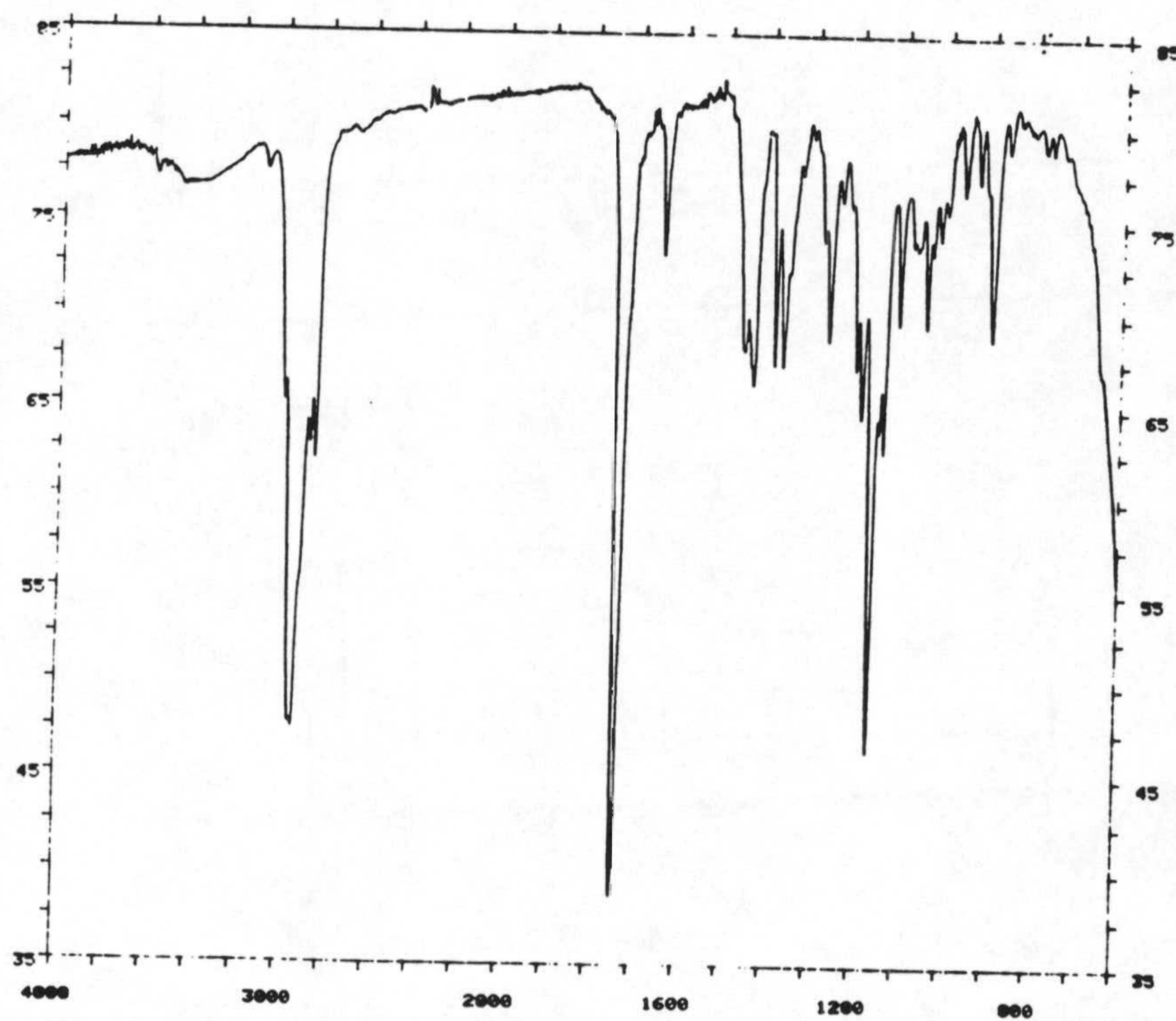
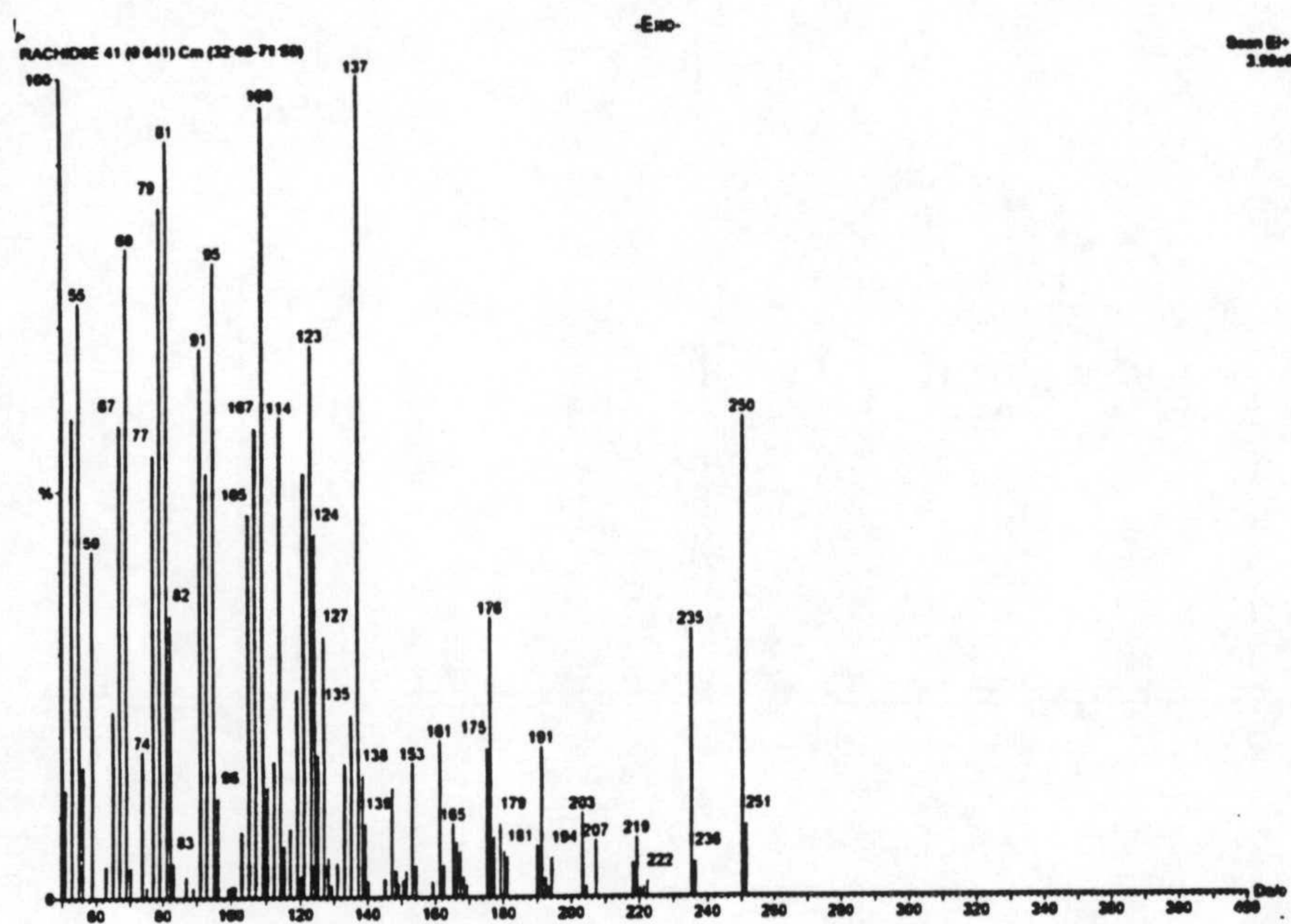
ESPECTROS



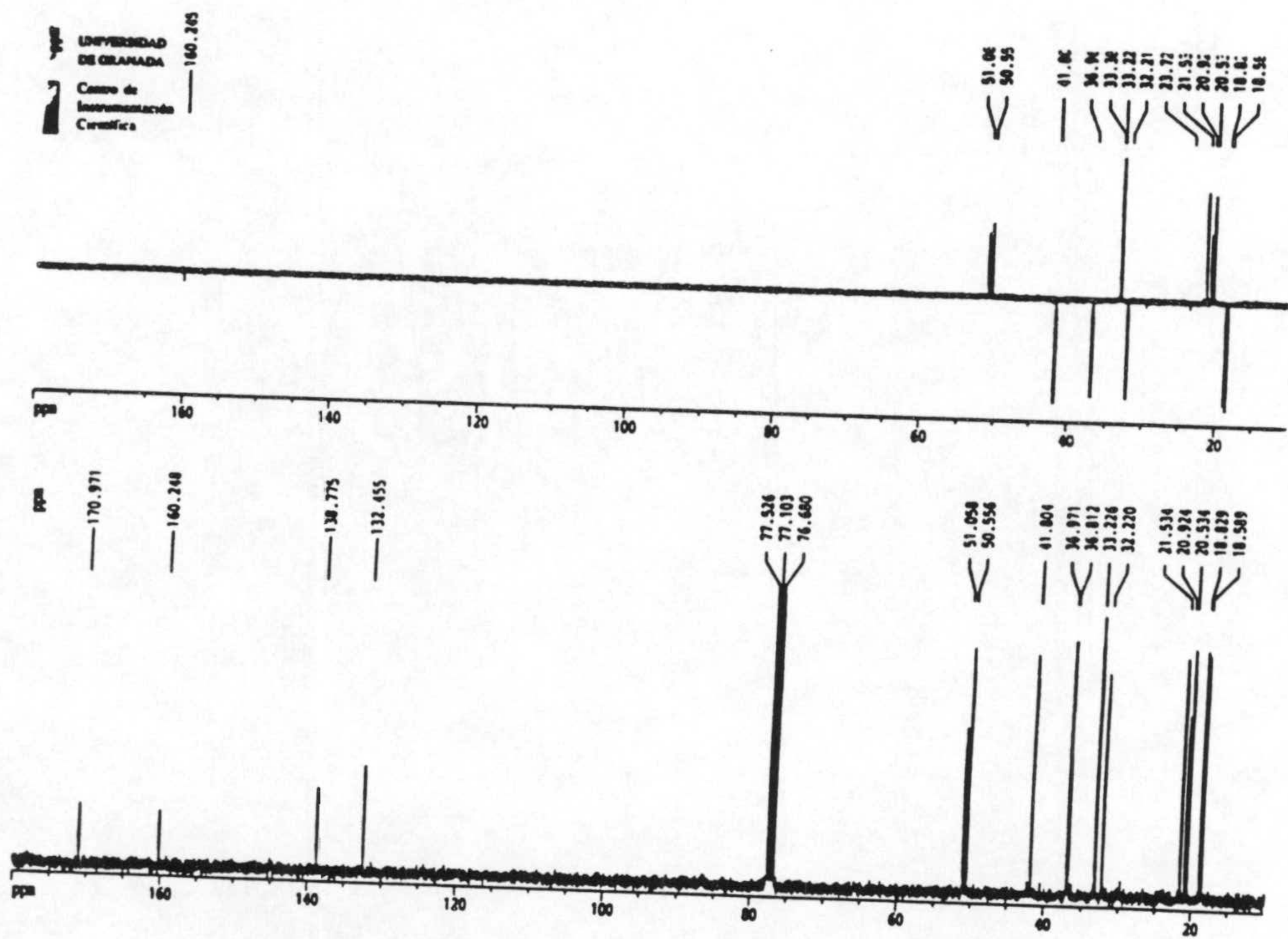
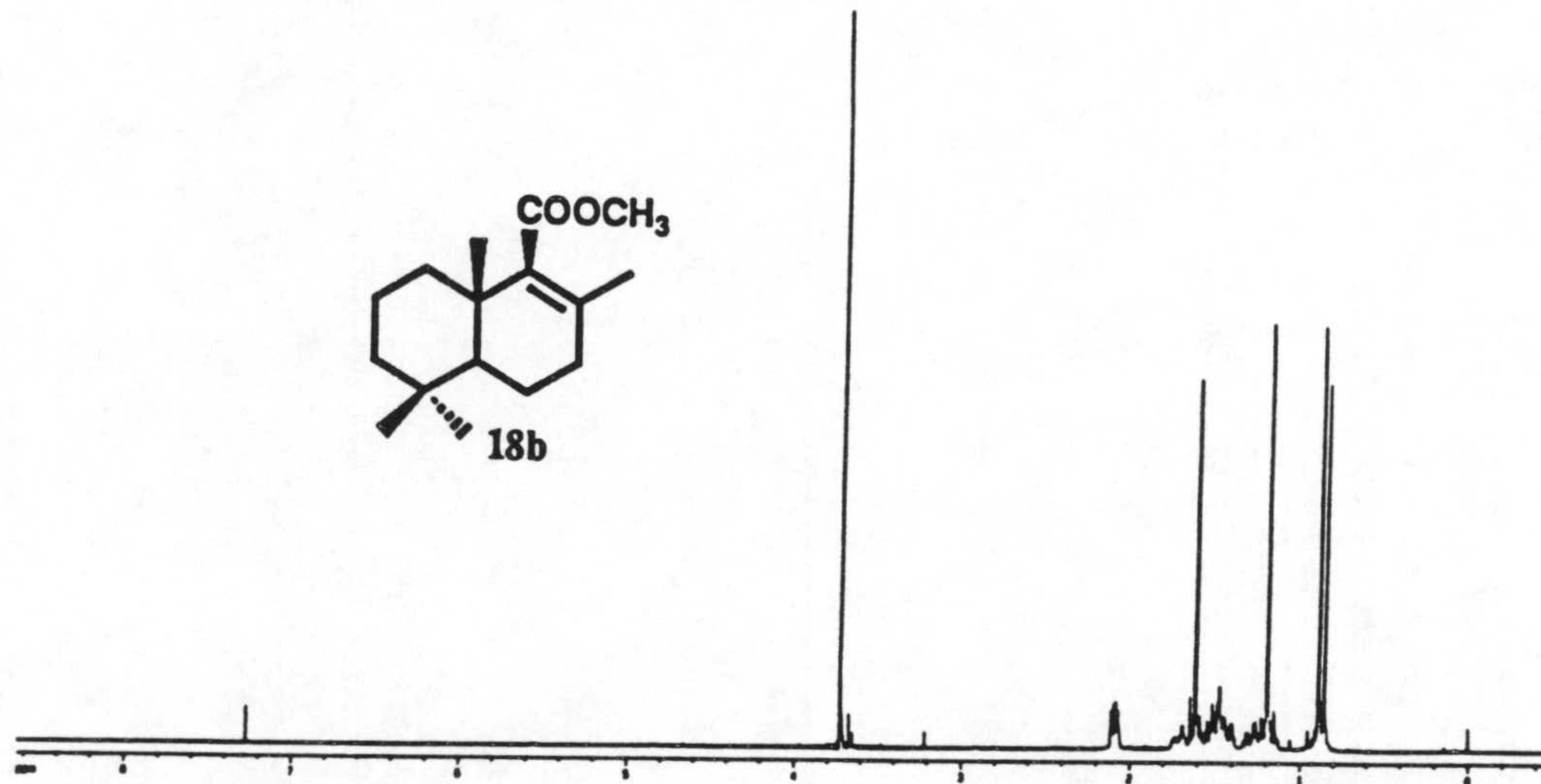
ESPECTROS



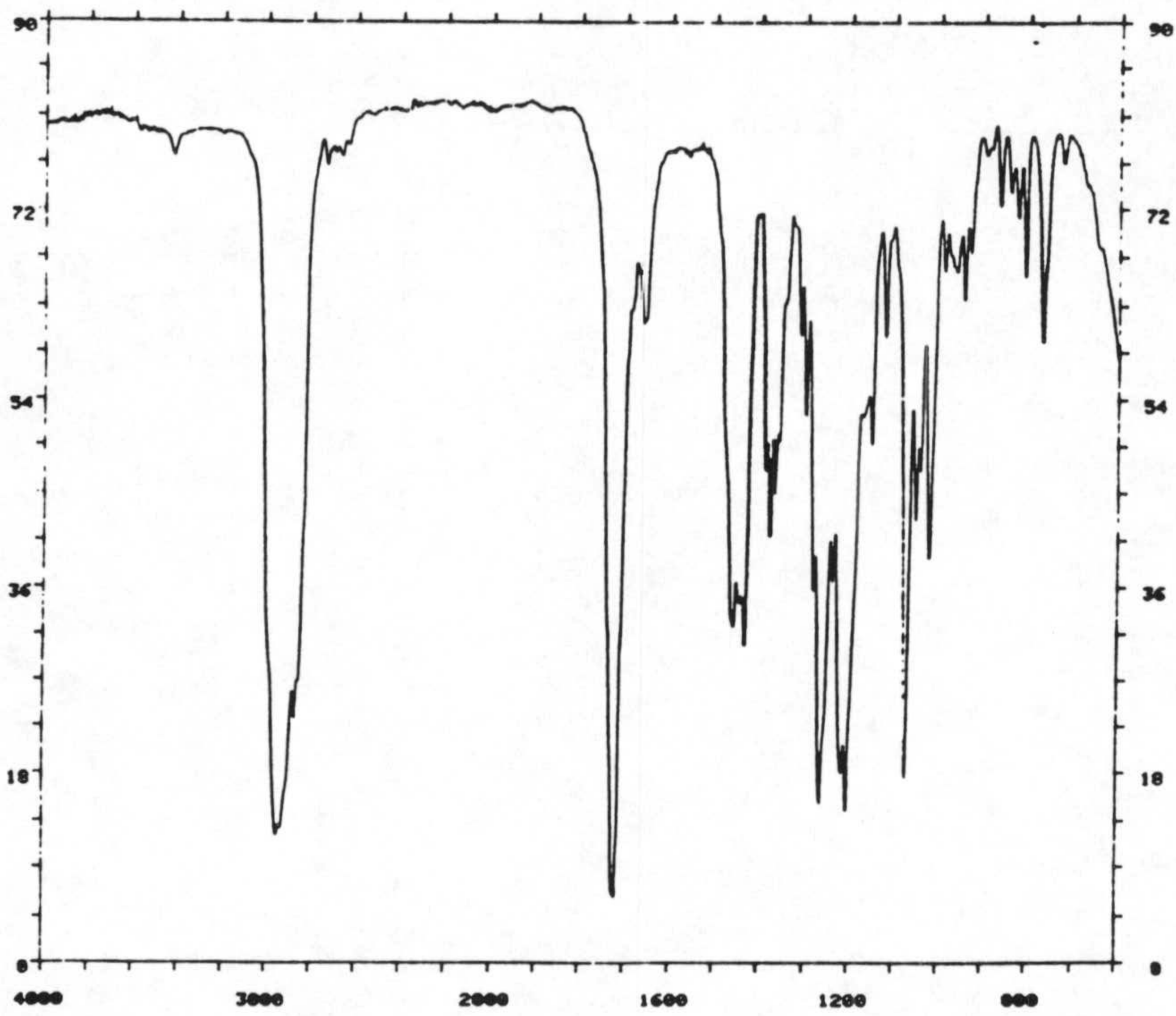
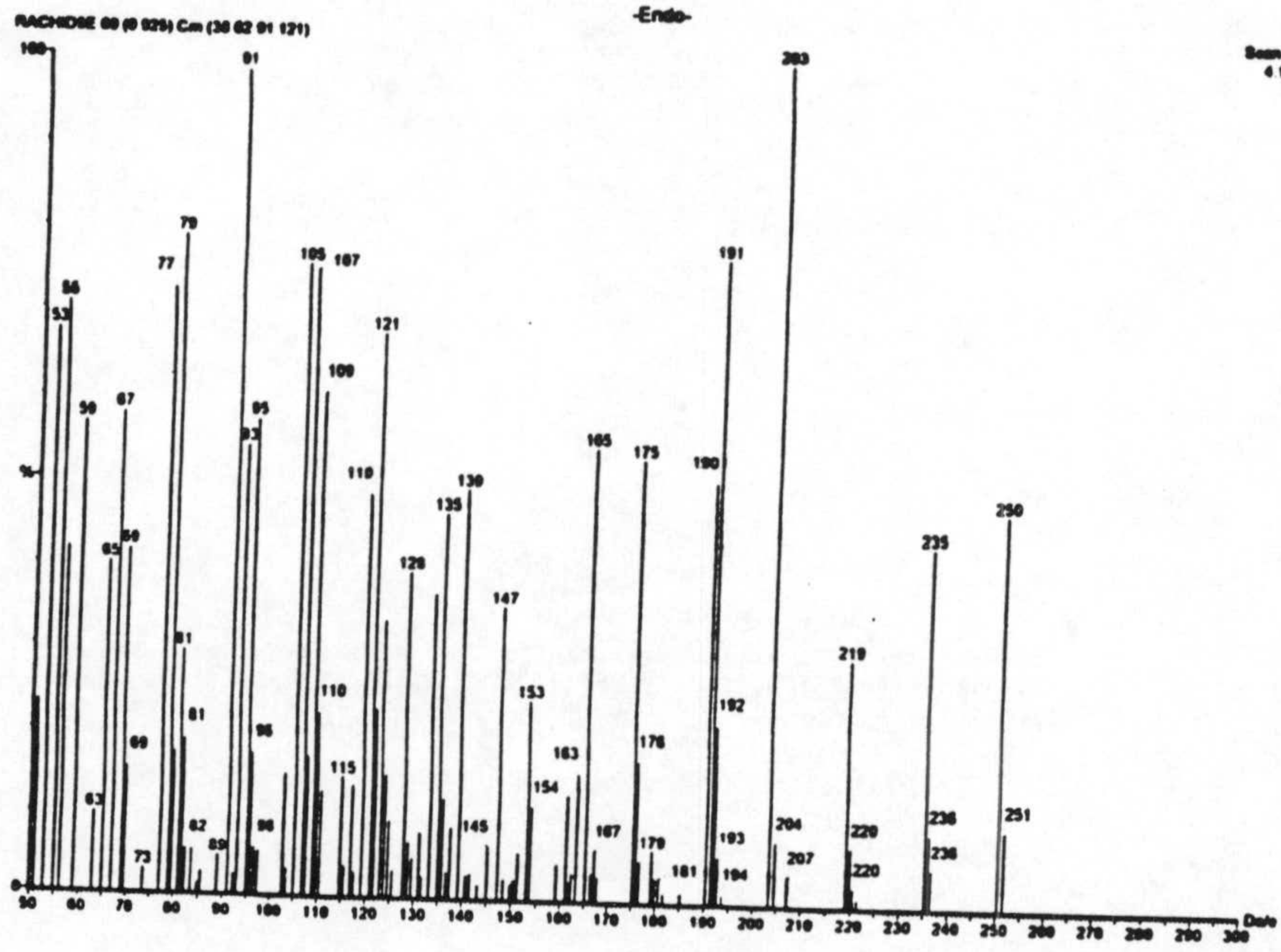
ESPECTROS



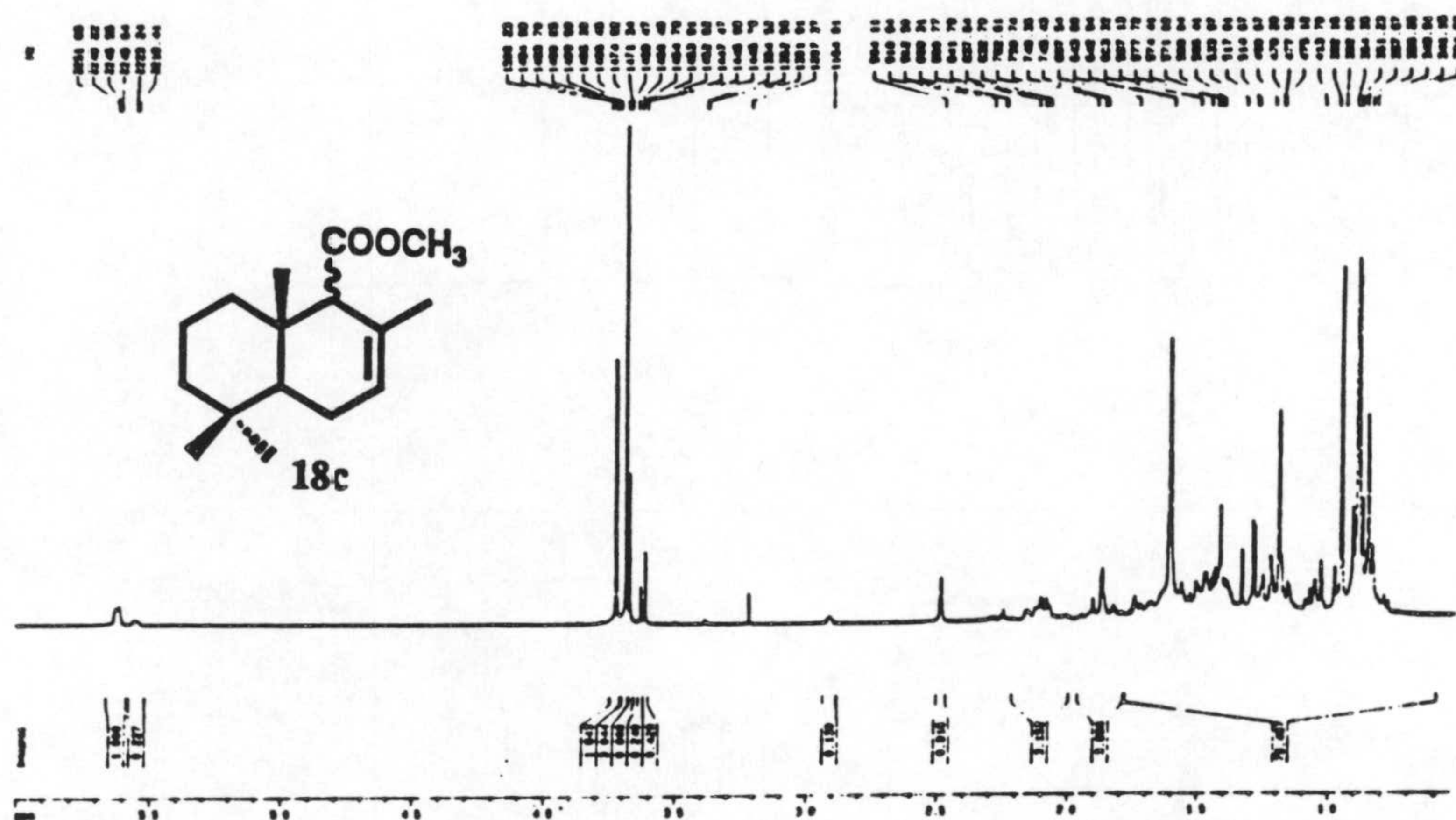
ESPECTROS

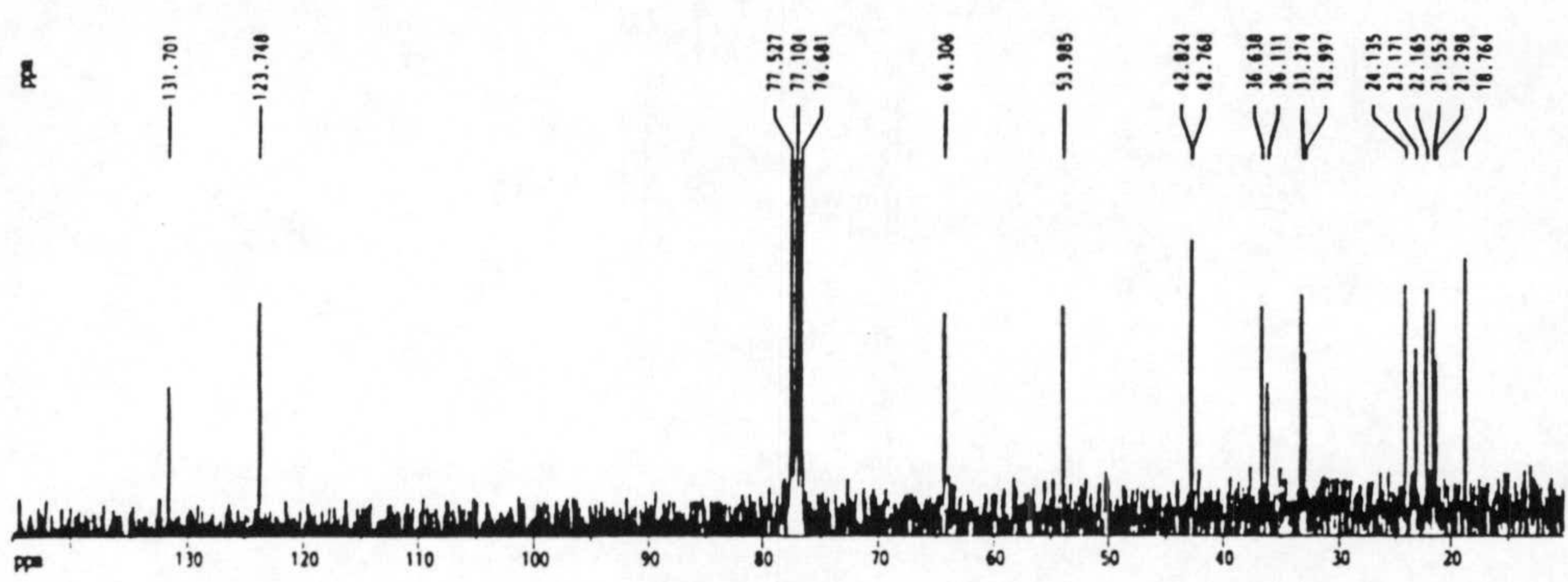
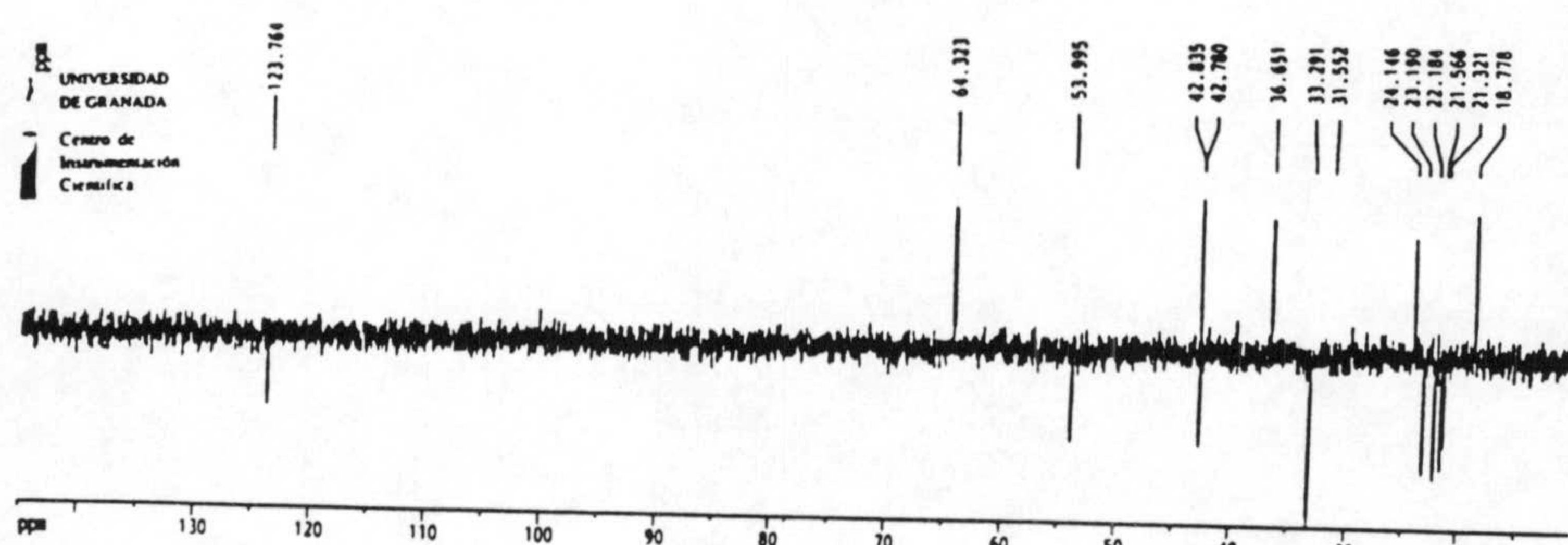
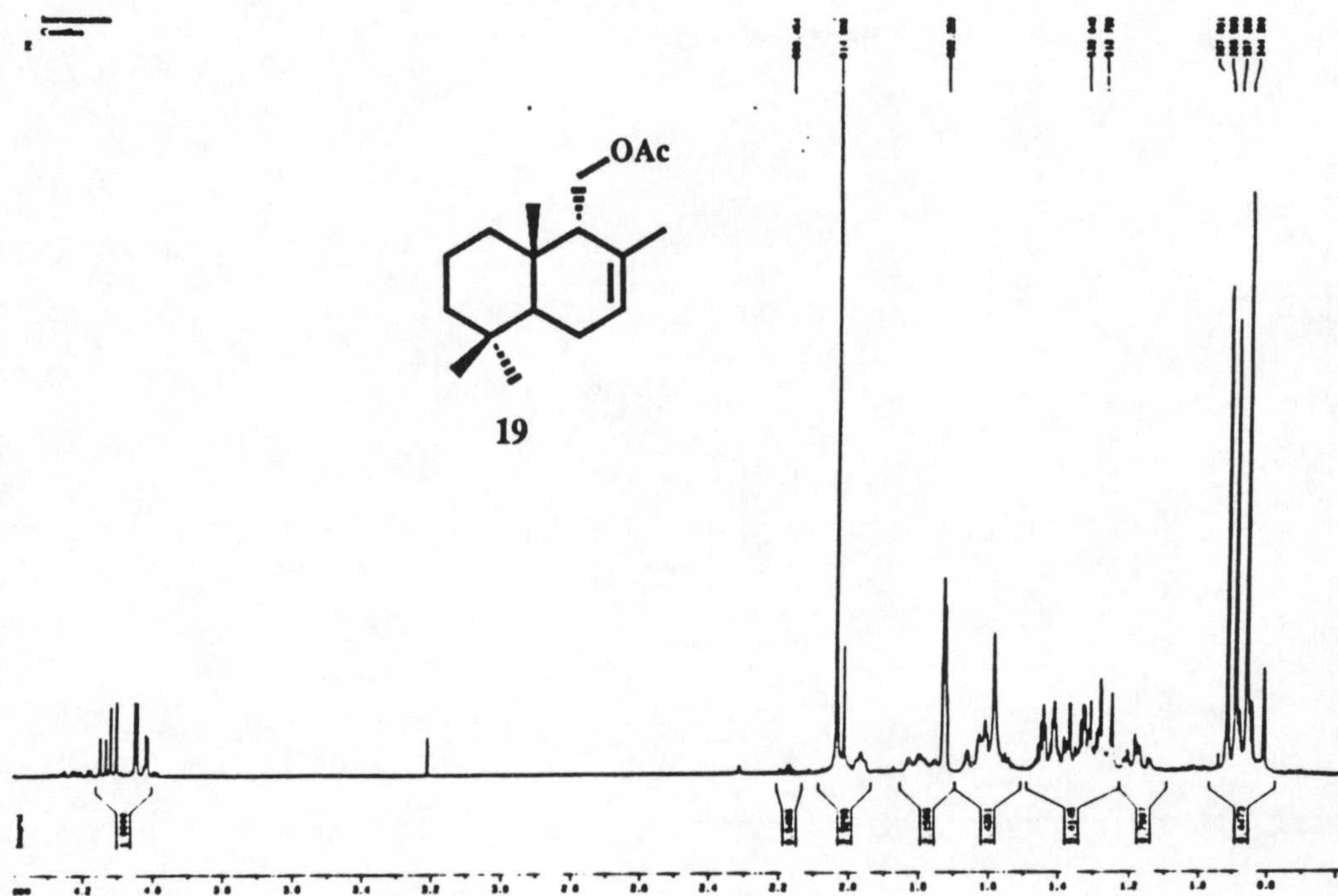


ESPECTROS

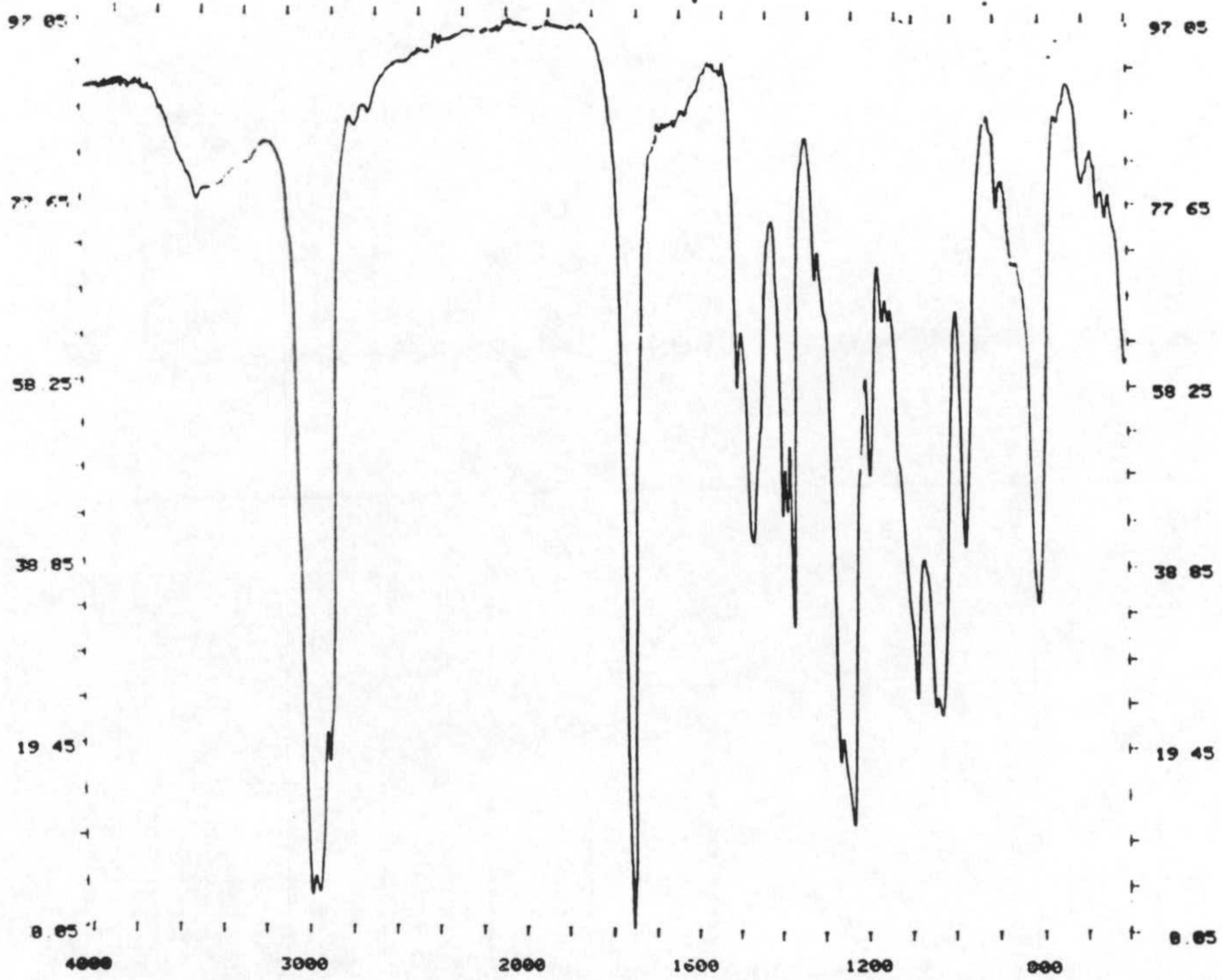
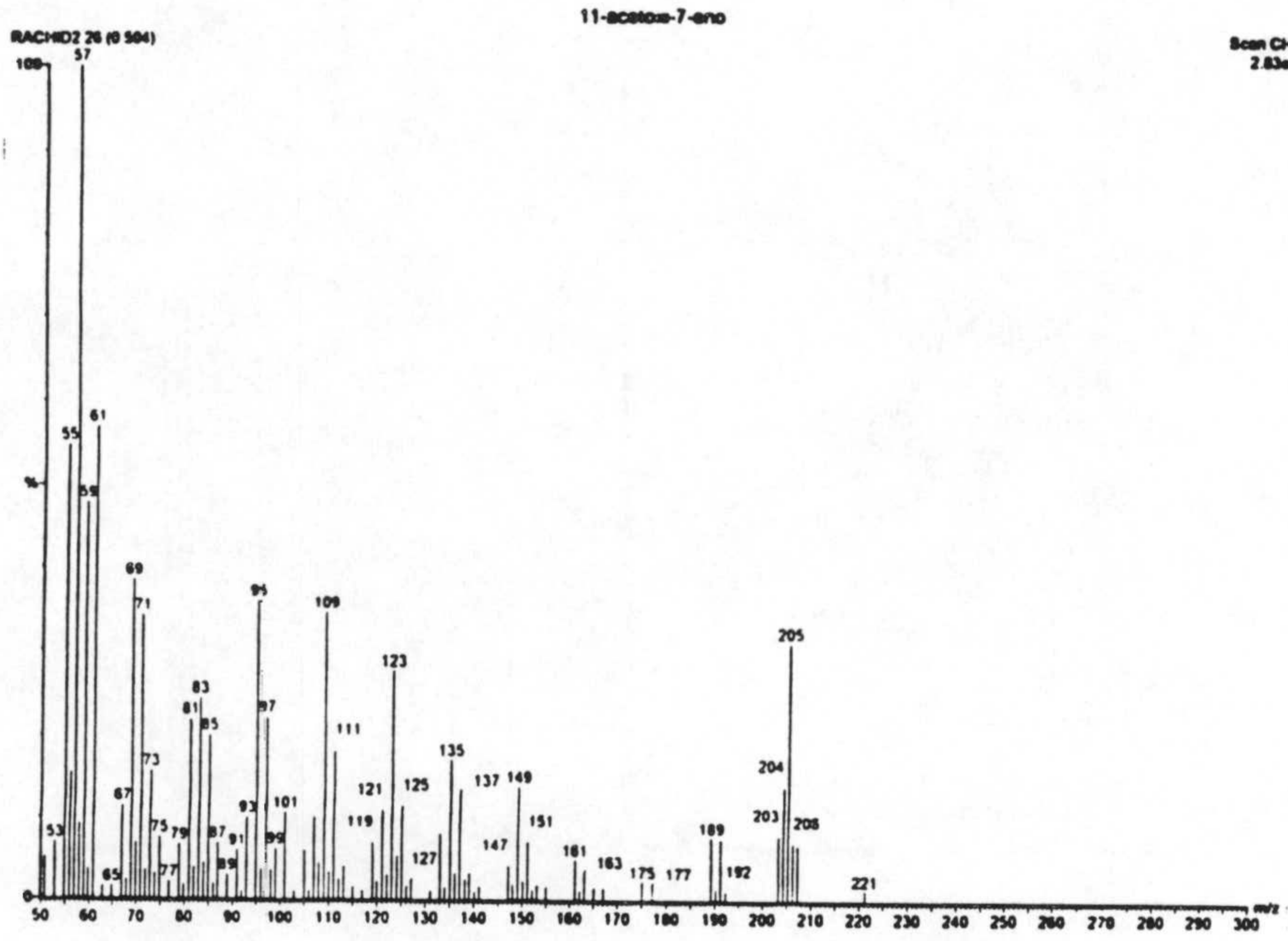


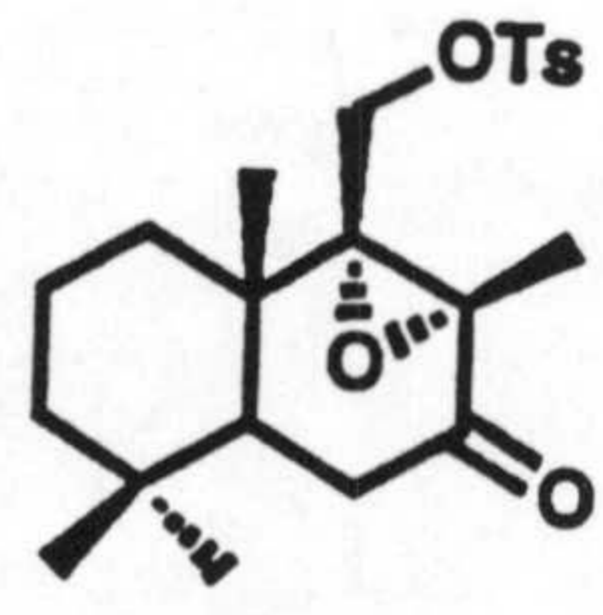
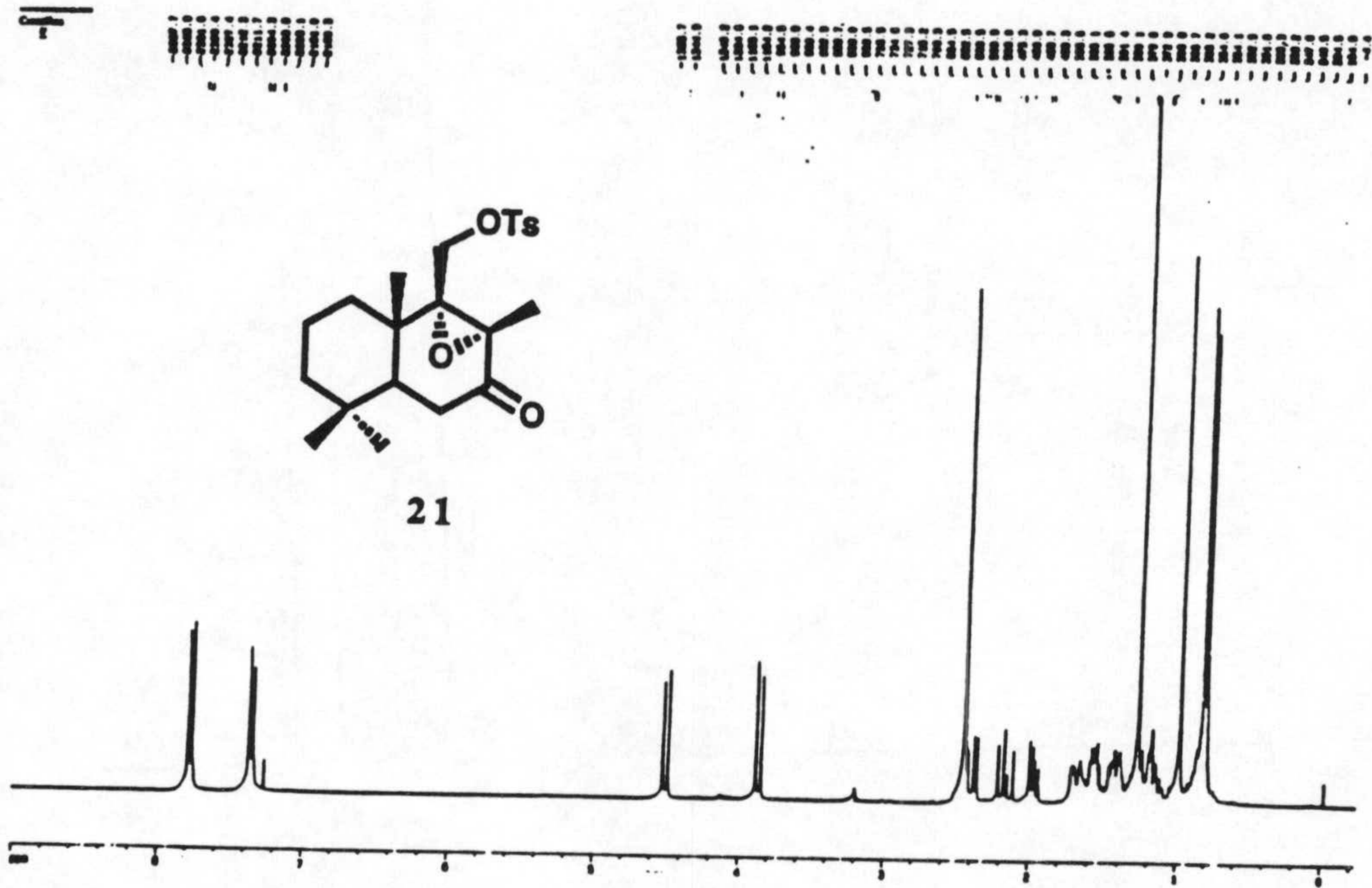
ESPECTROS



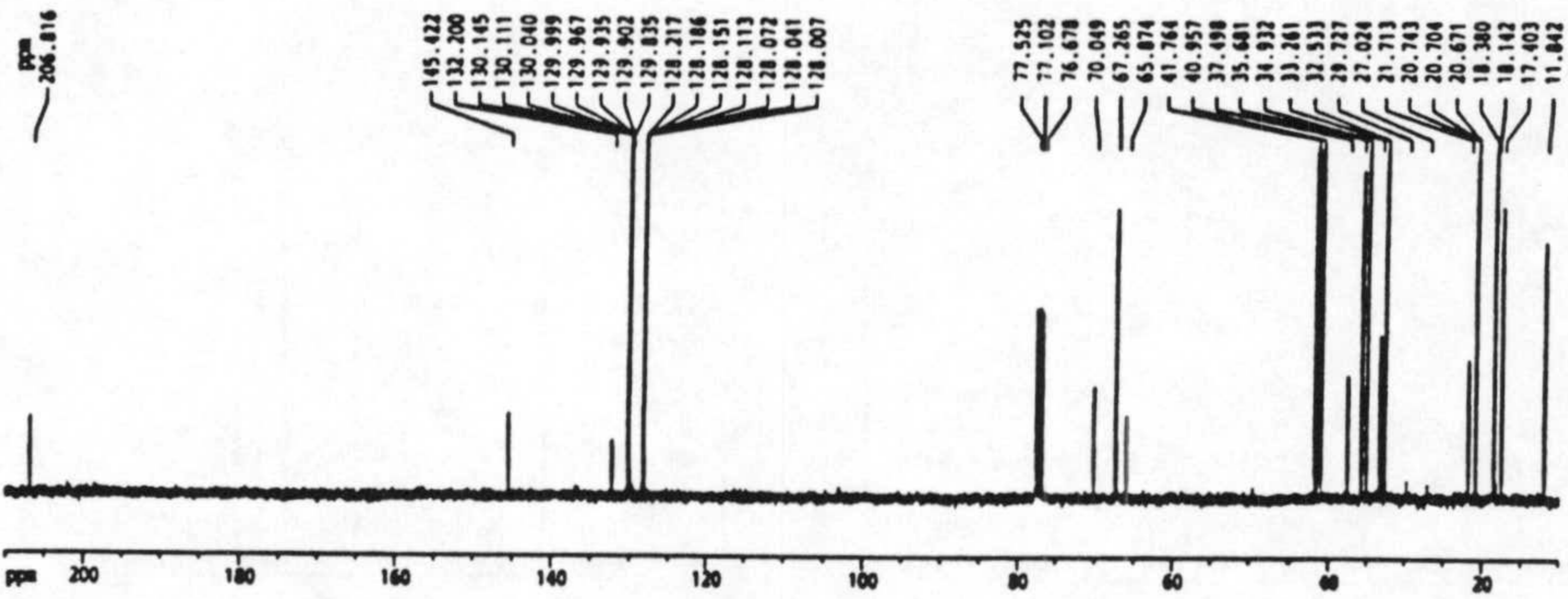
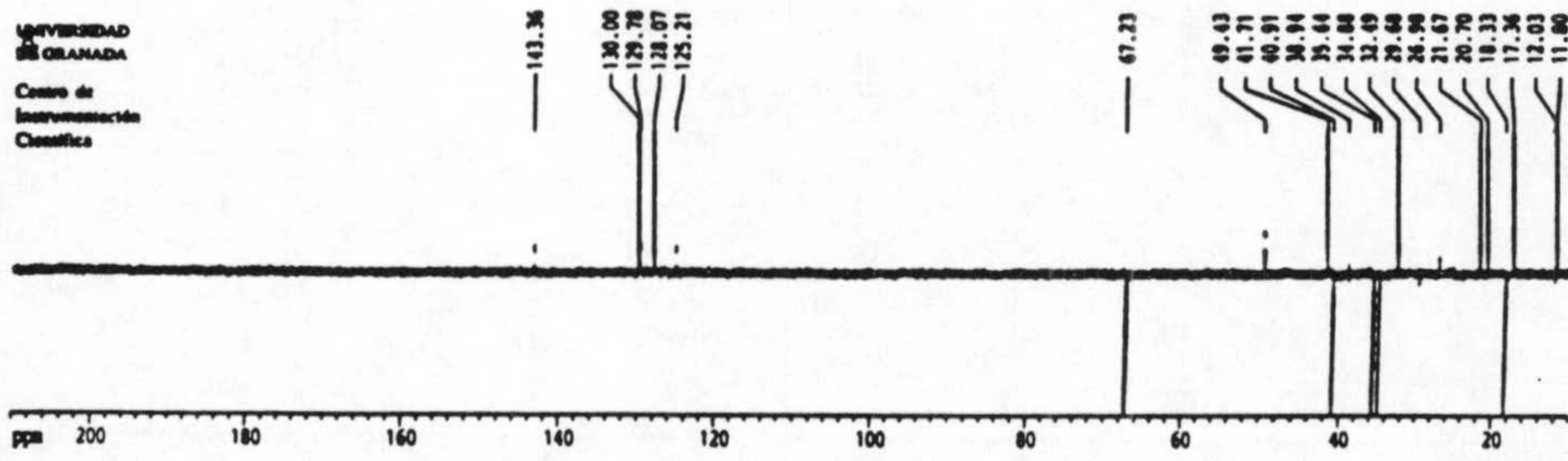


ESPECTROS



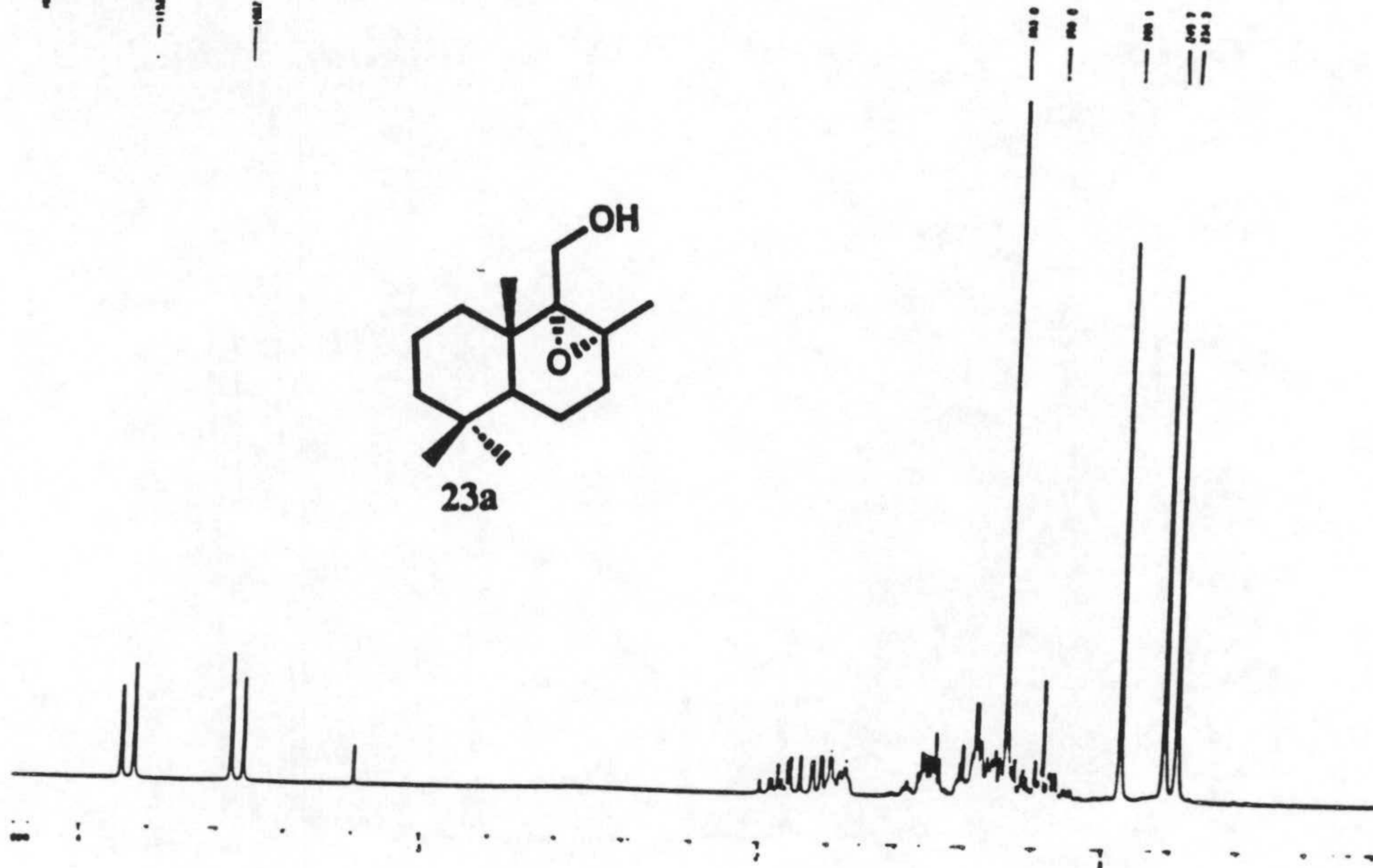
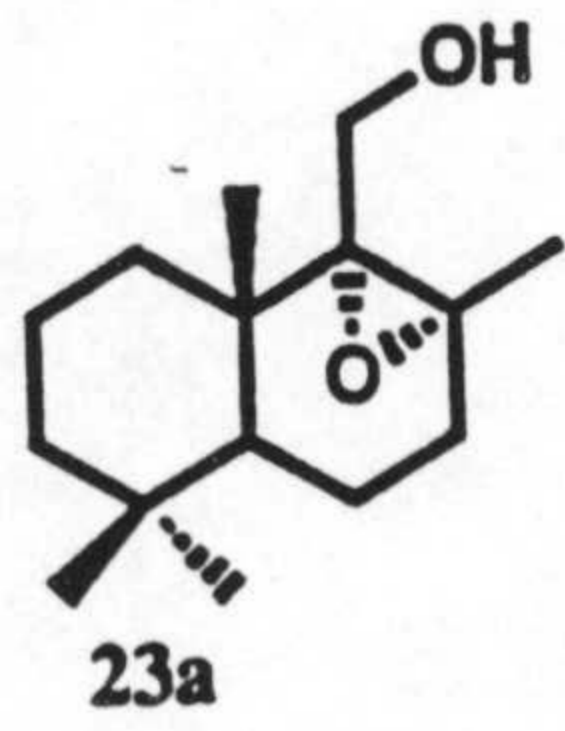


21

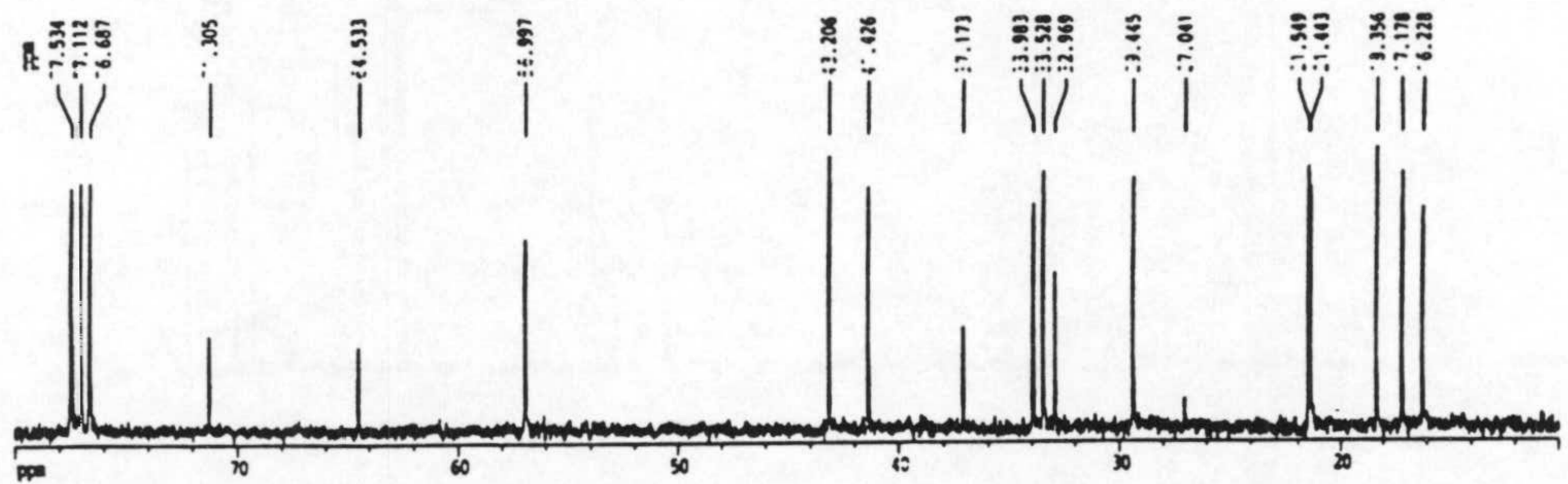
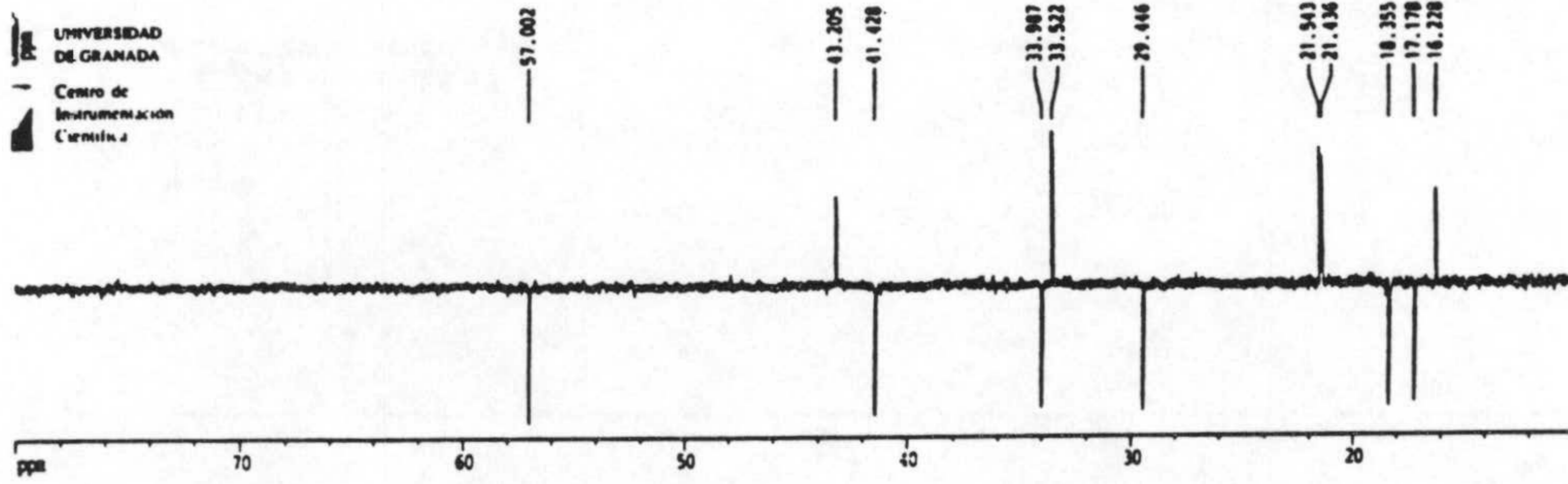


ESPECTROS

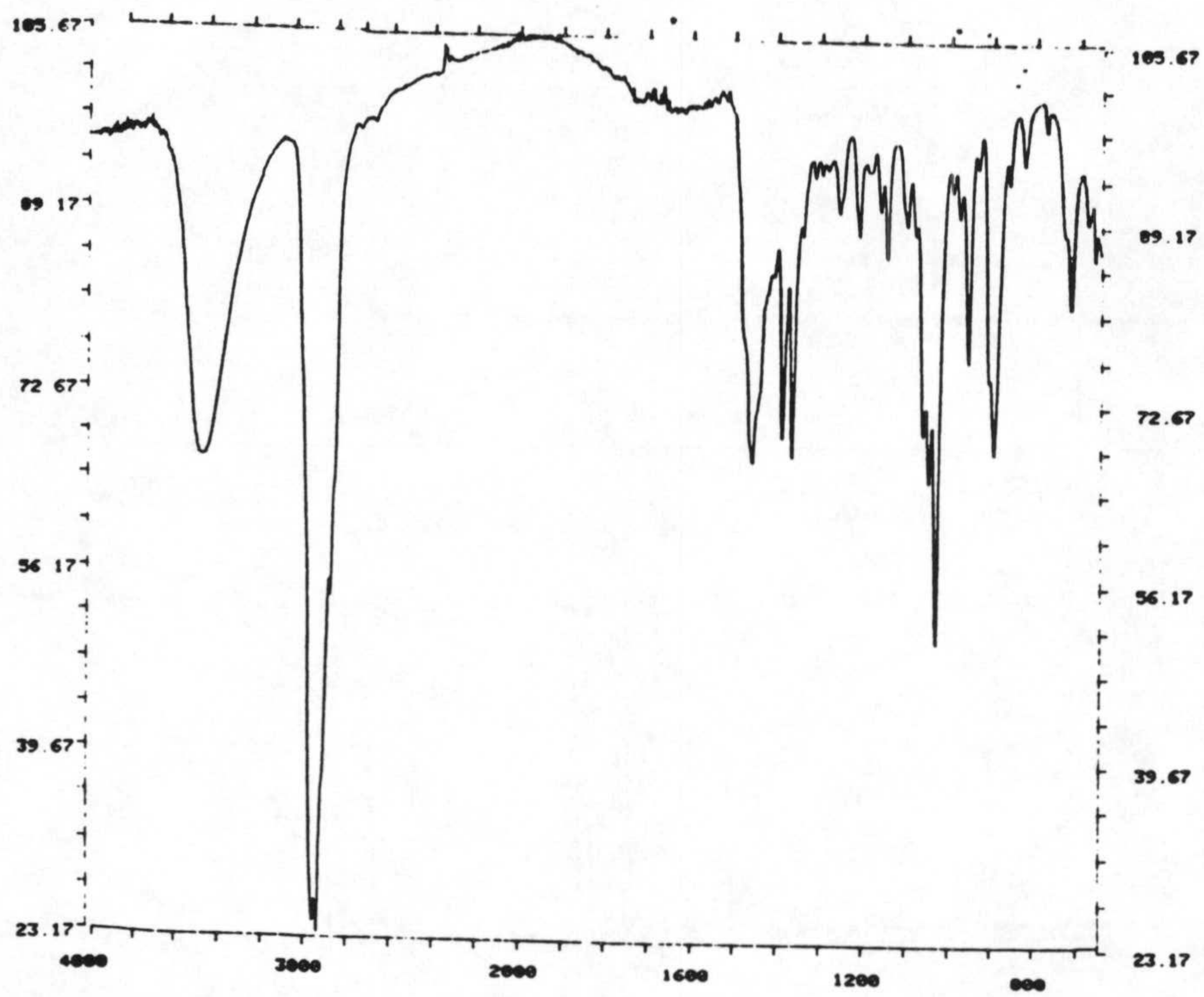
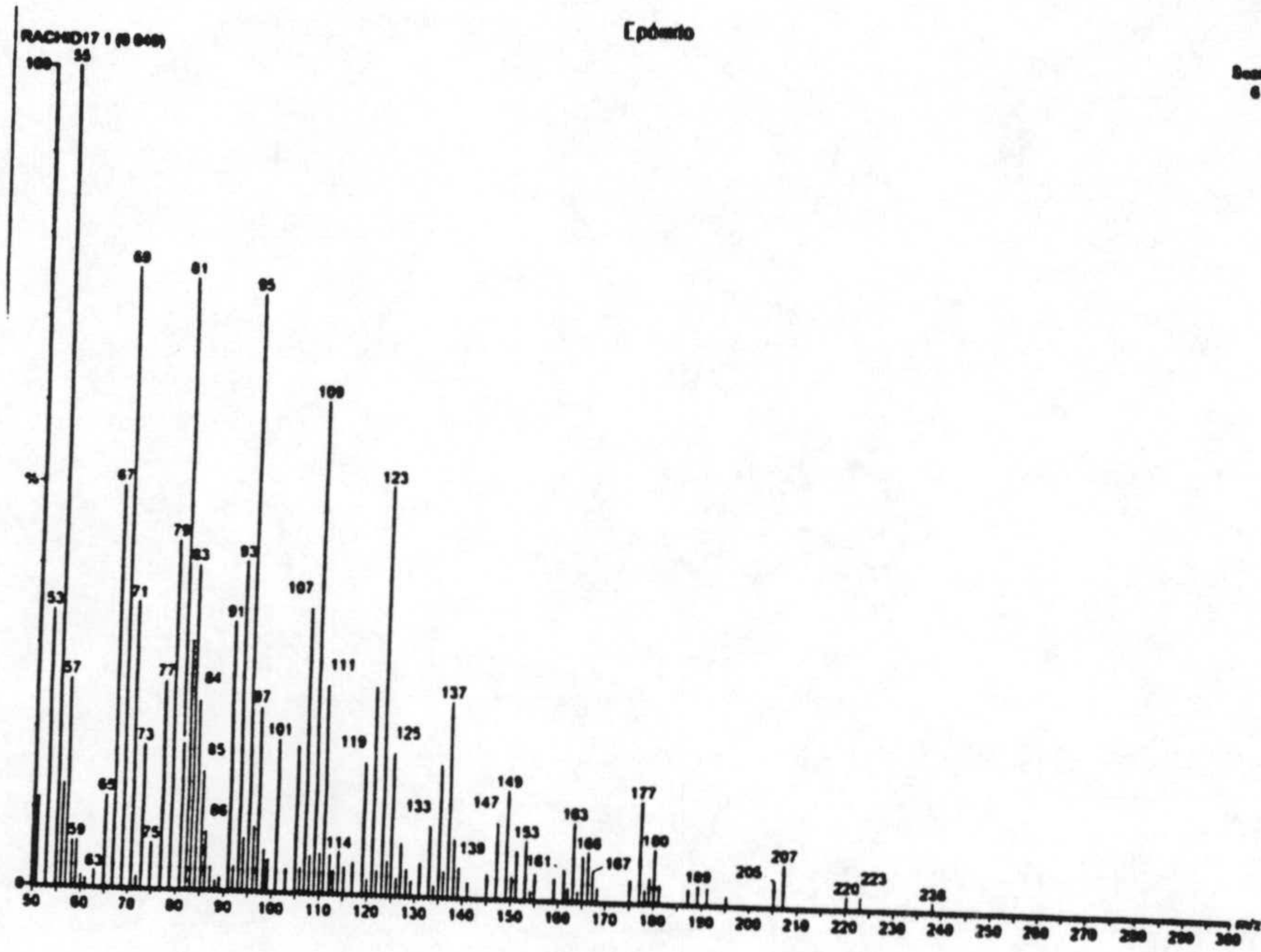
COMITÉ TECNICO DE APOYO A LA INVESTIGACION
UNIVERSIDAD DE GRANADA



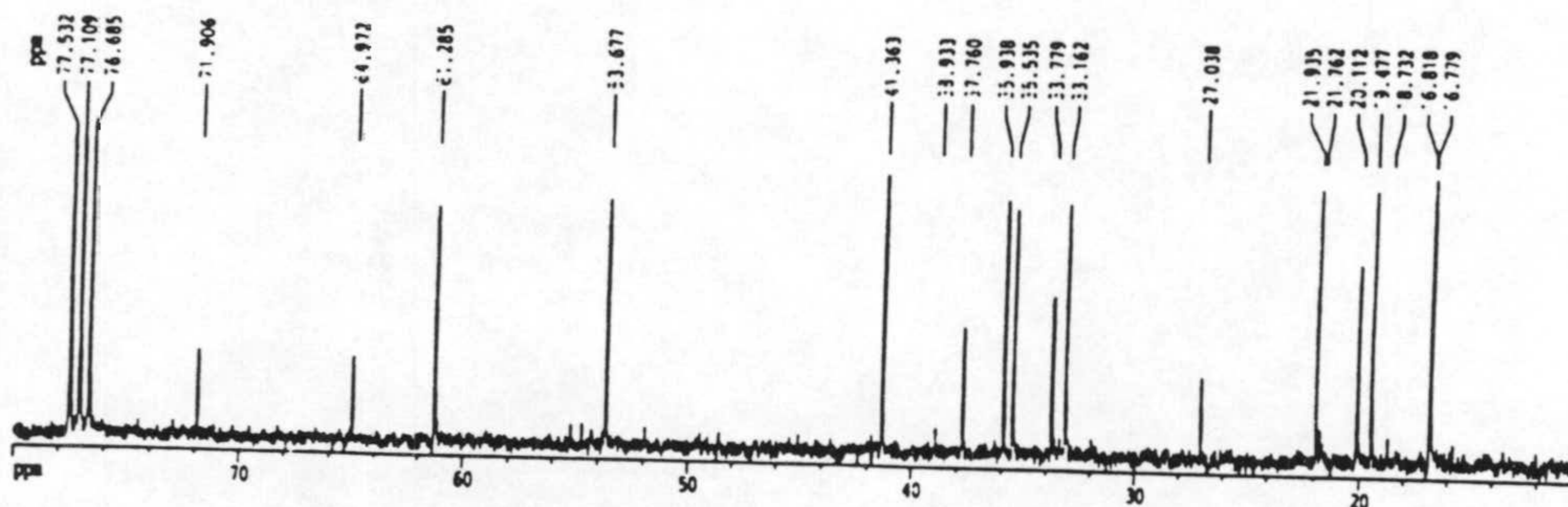
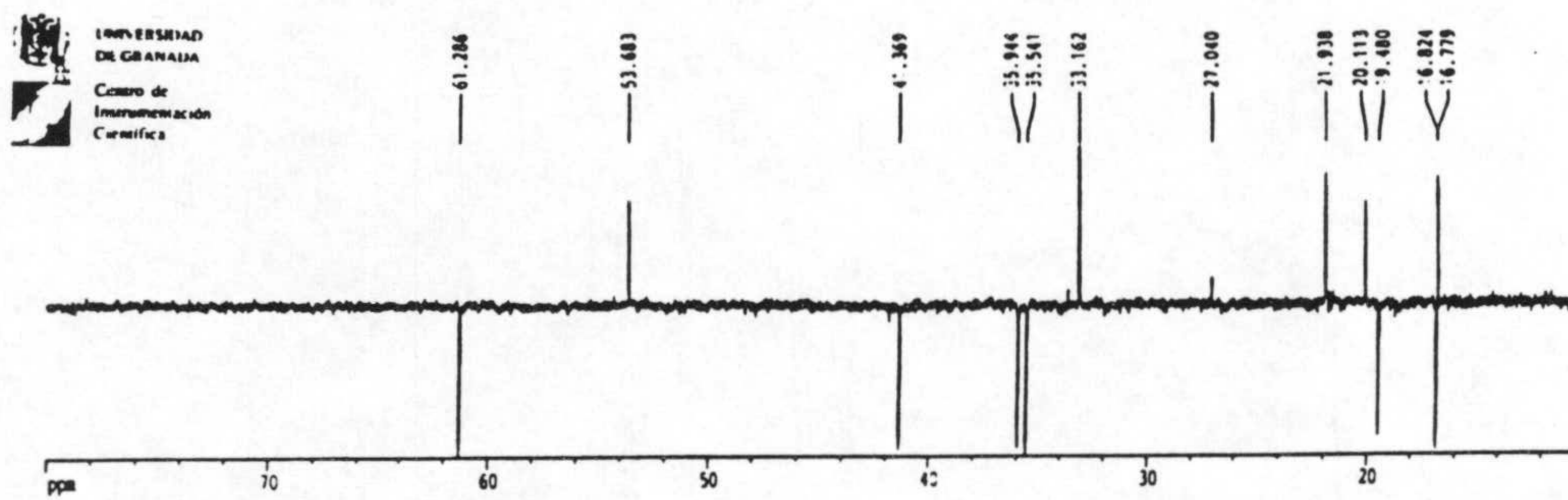
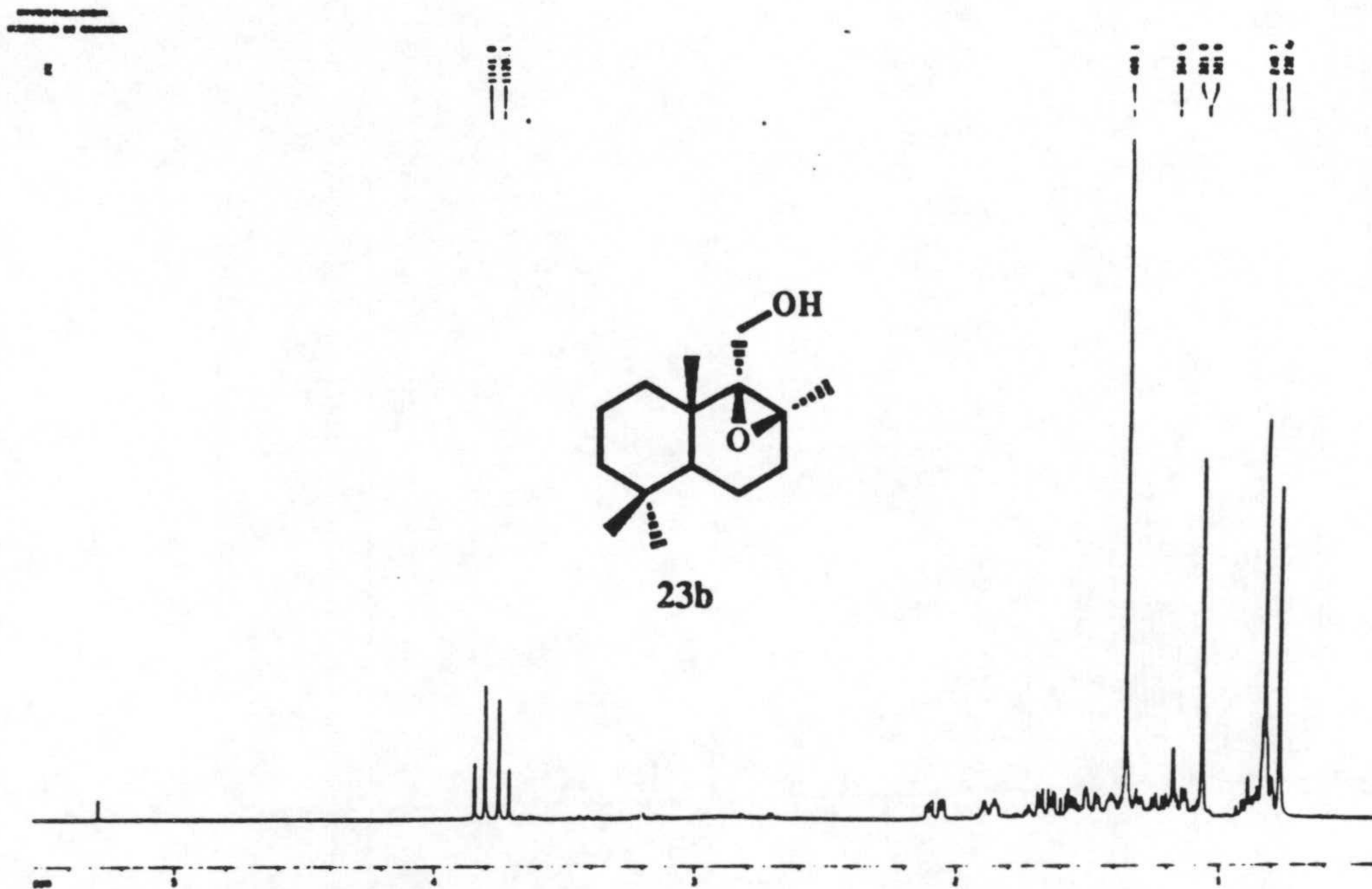
UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica



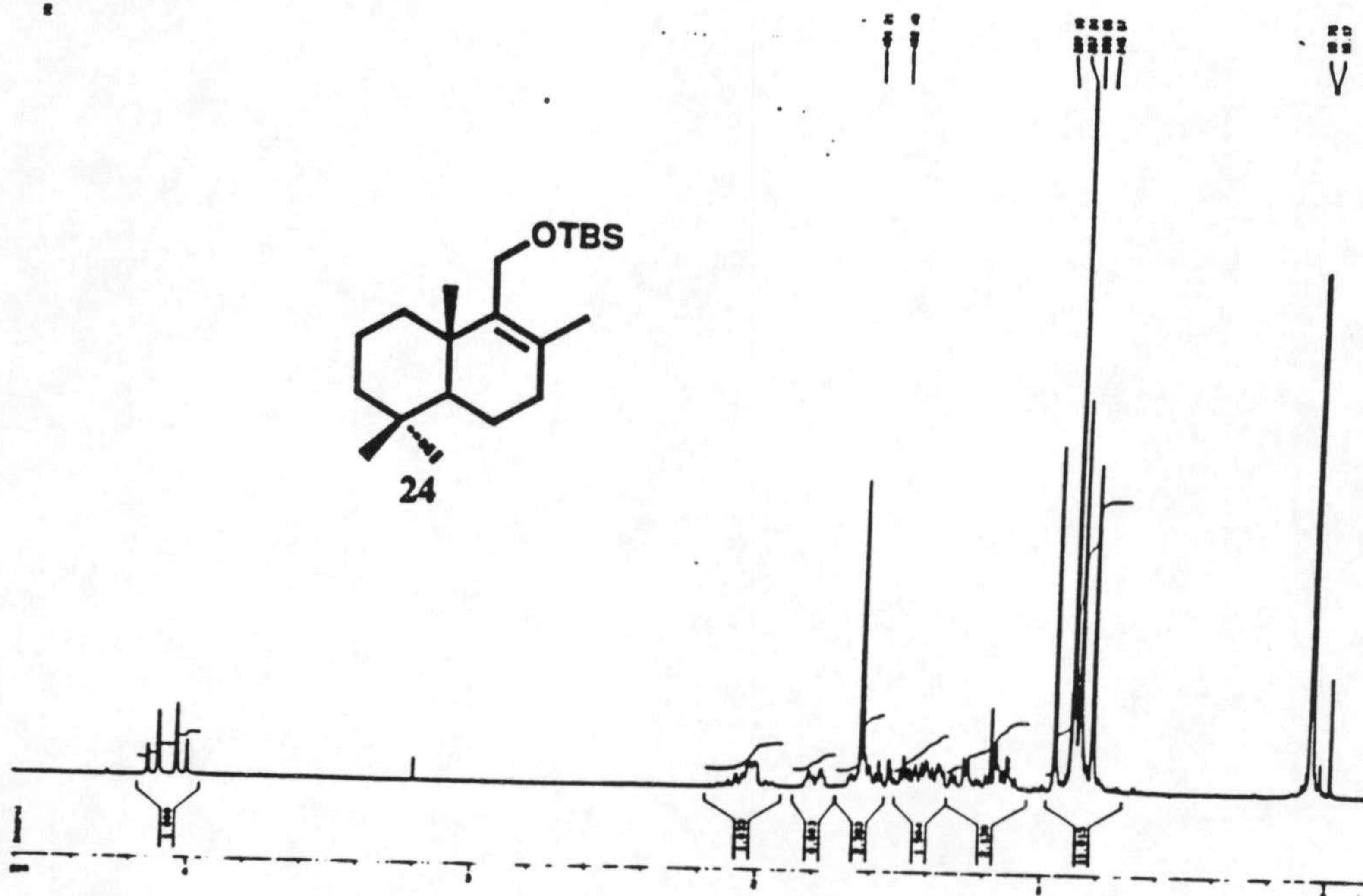
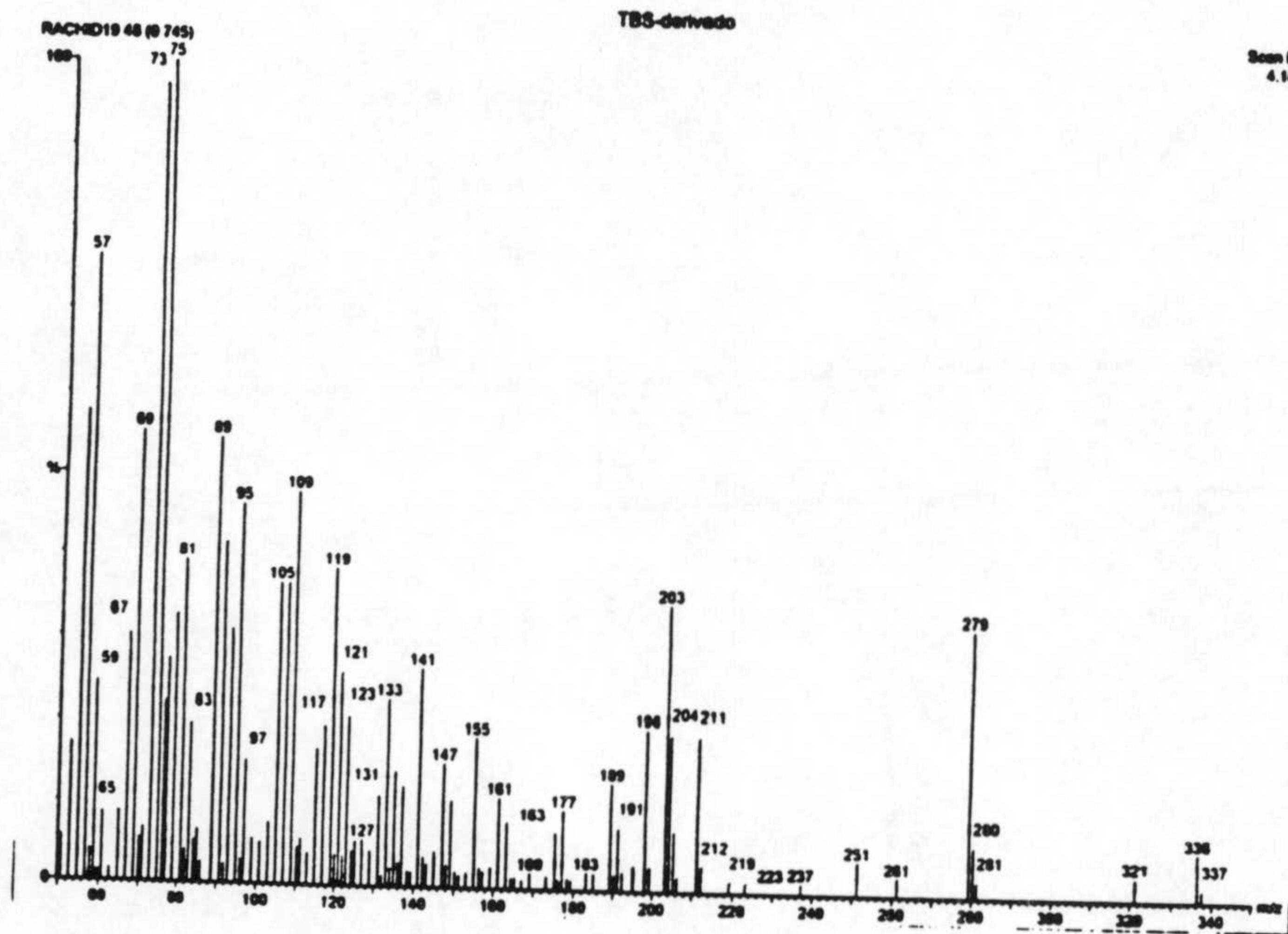
ESPECTROS



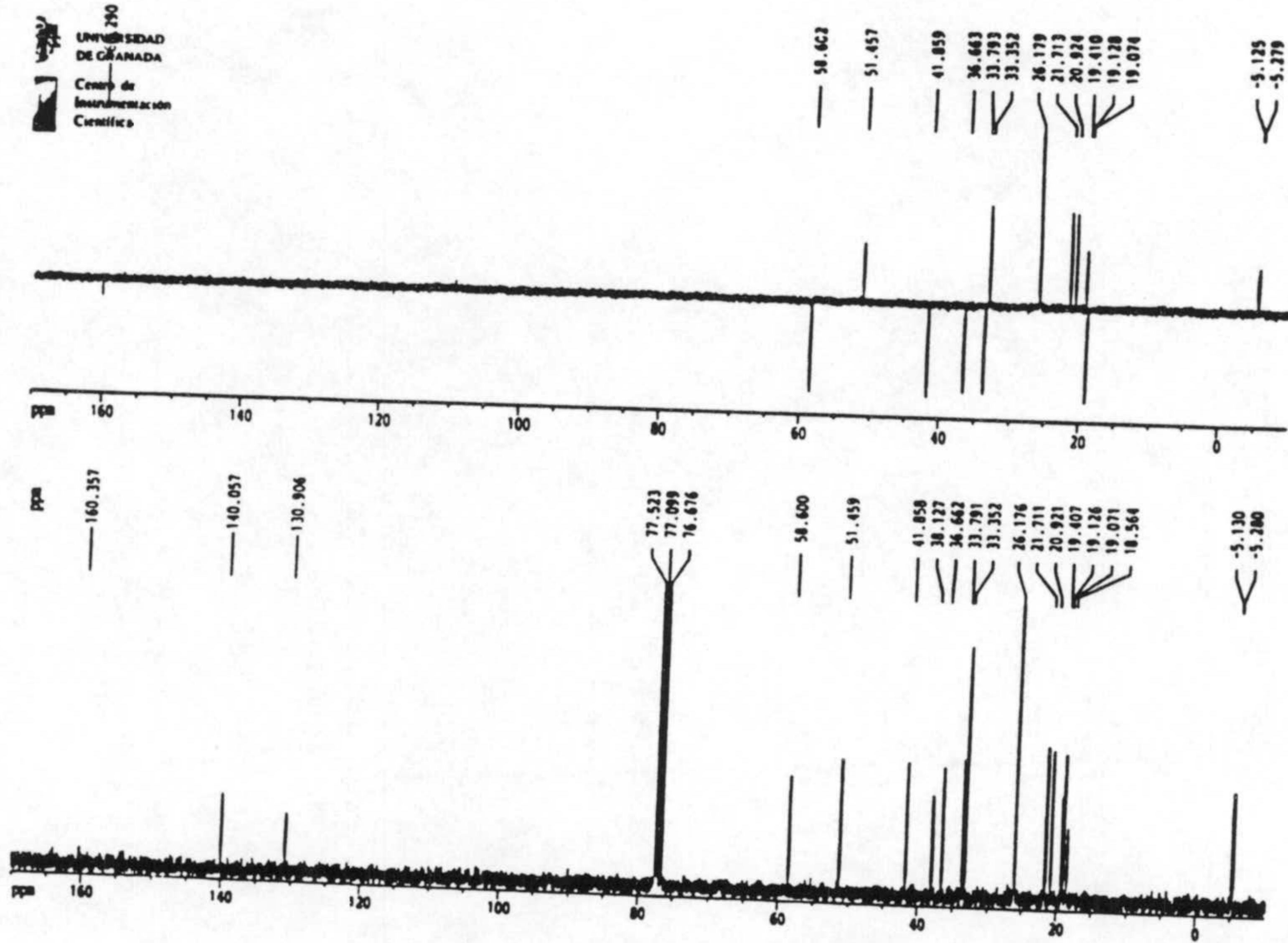
ESPECTROS



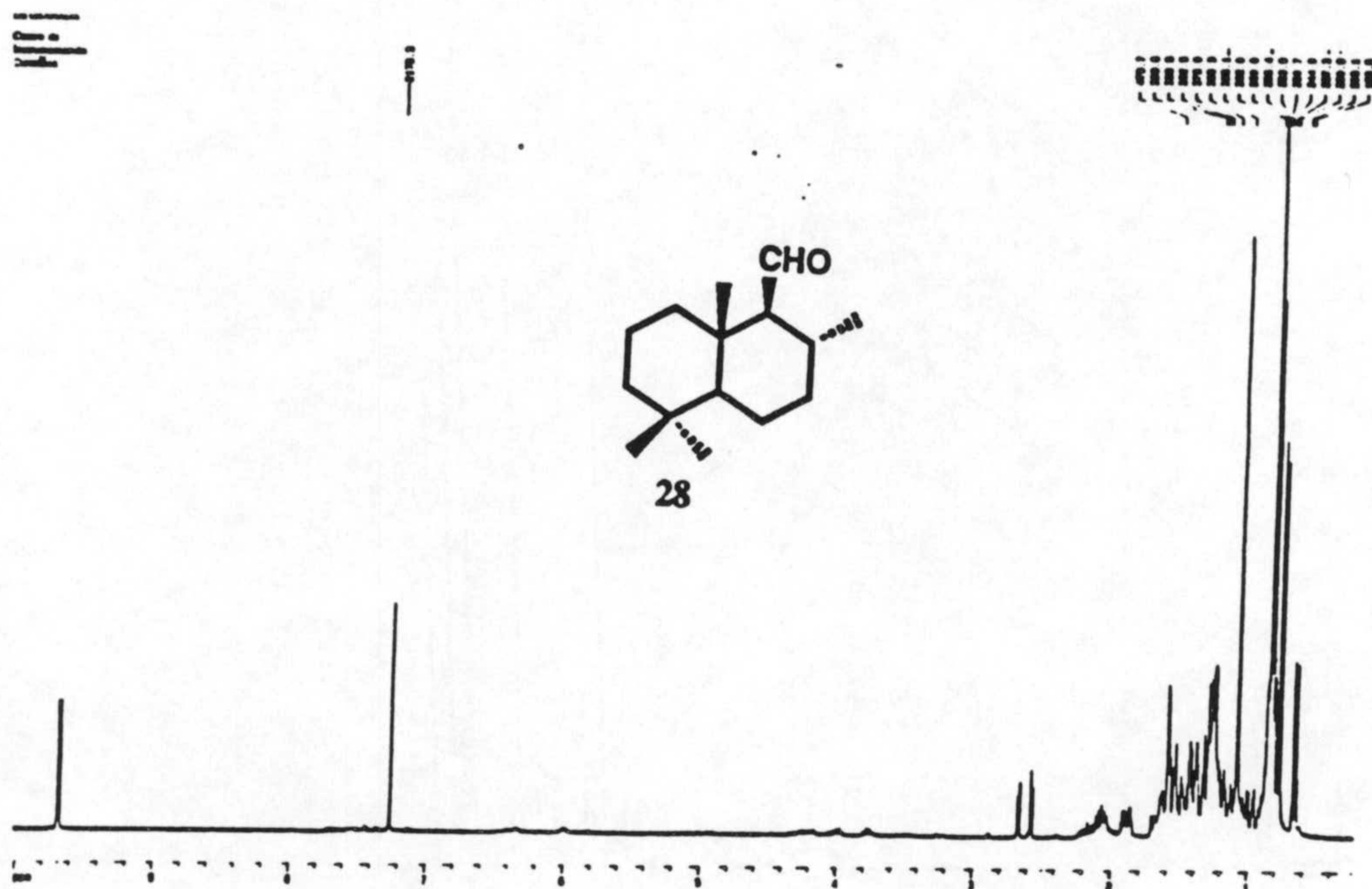
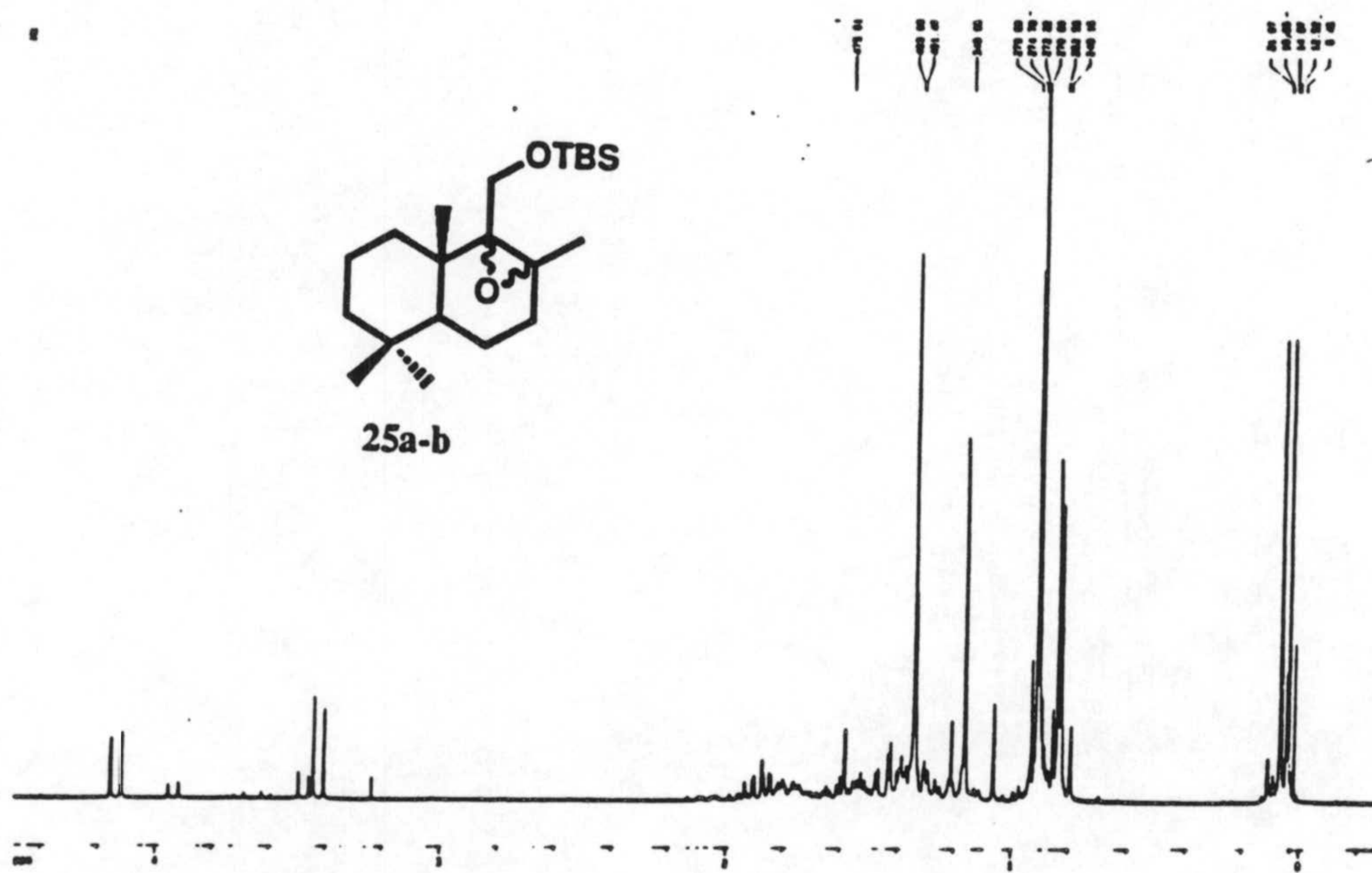
ESPECTROS



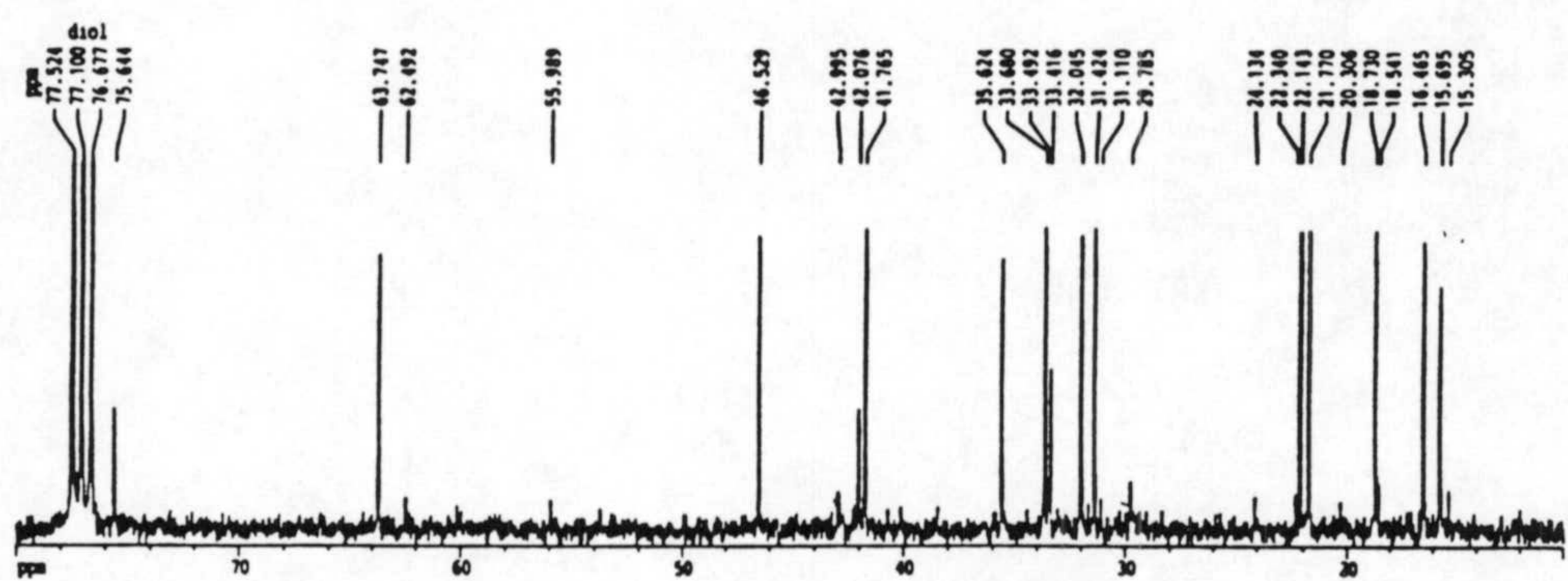
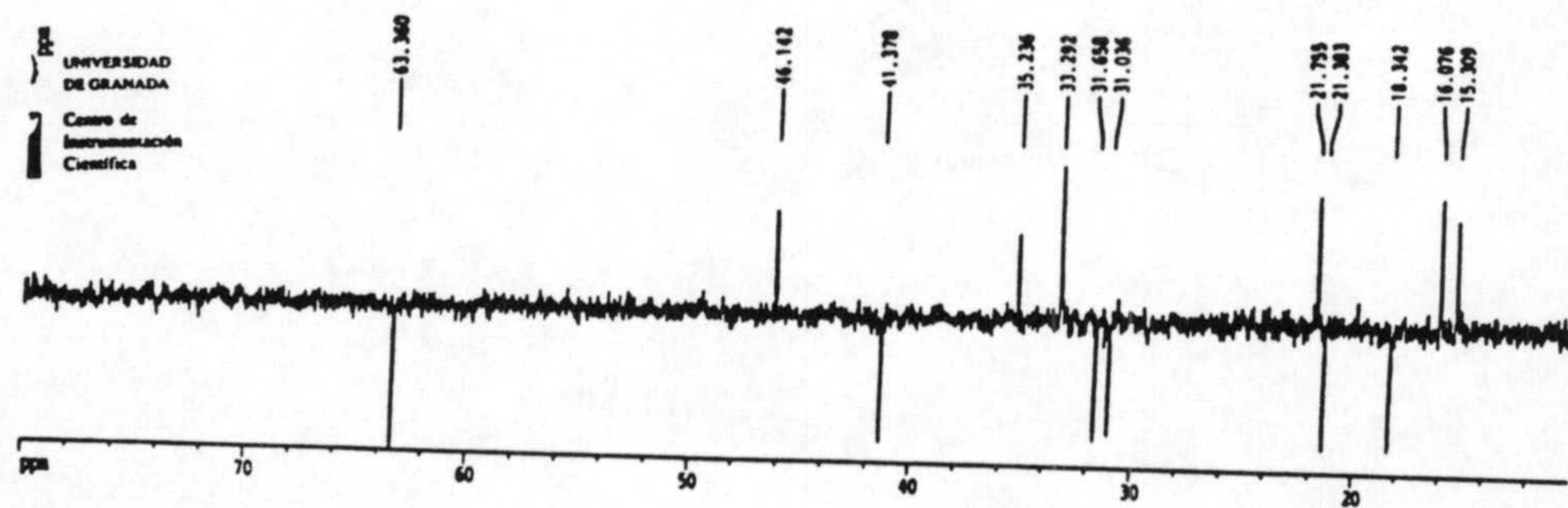
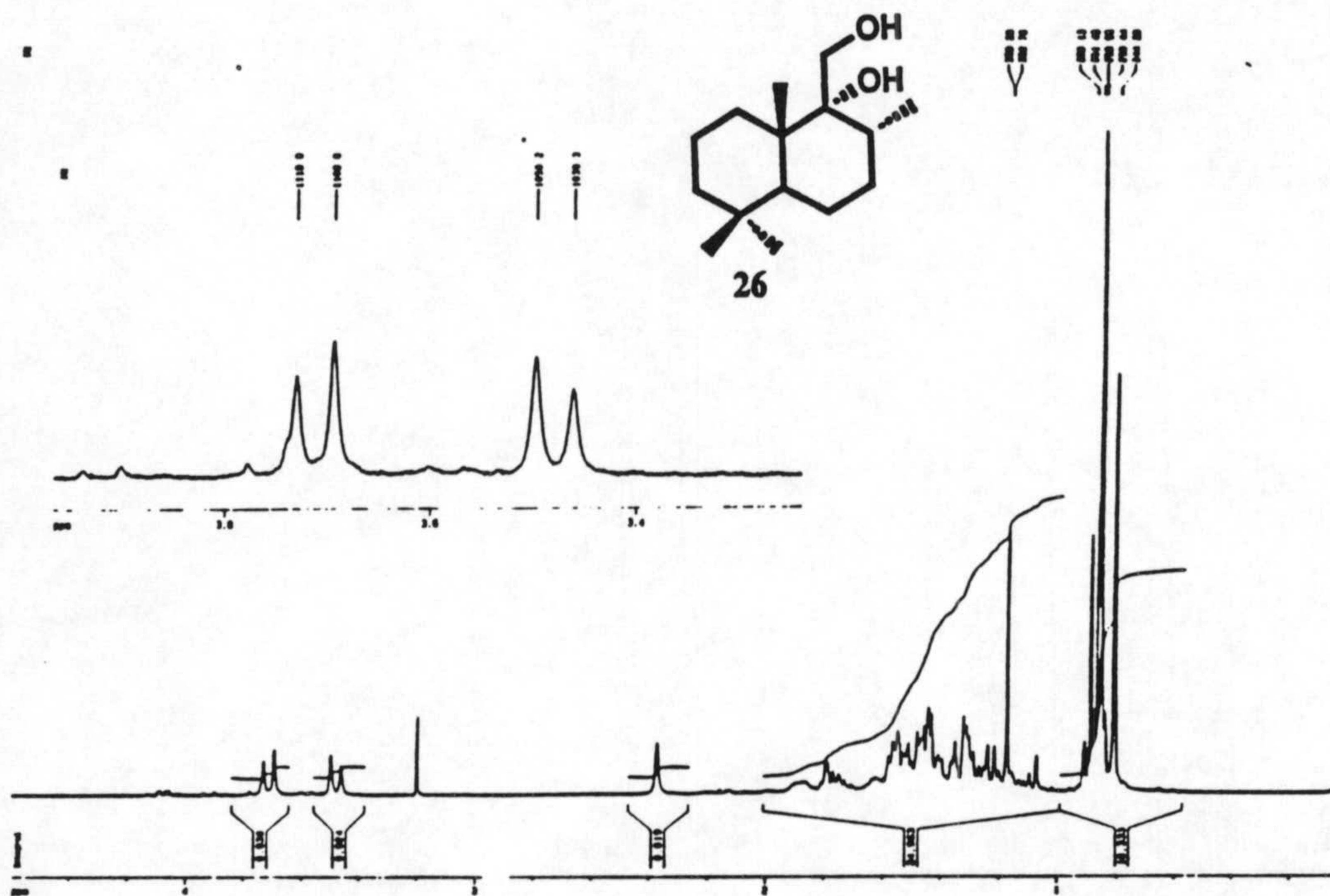
ESPECTROS



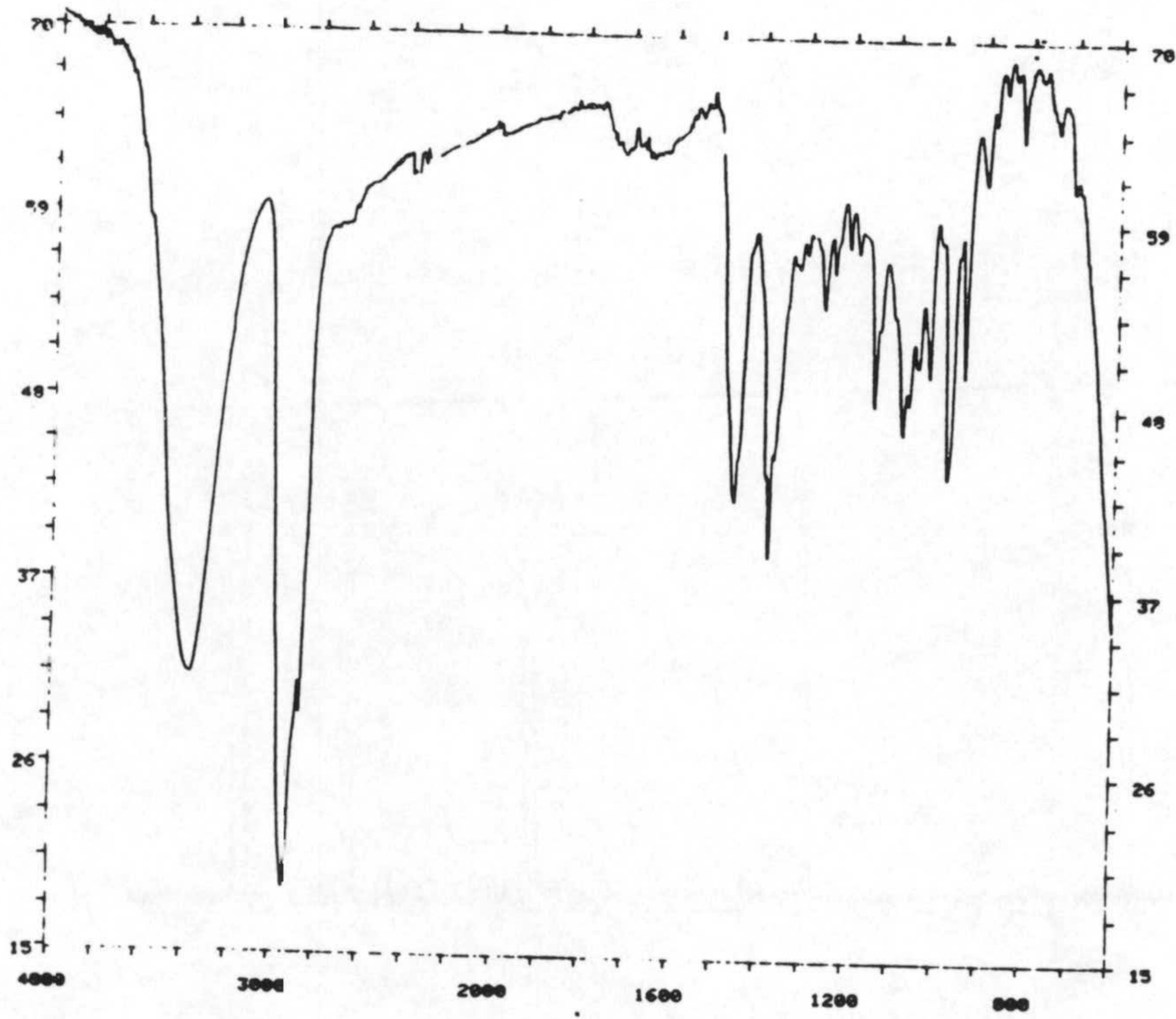
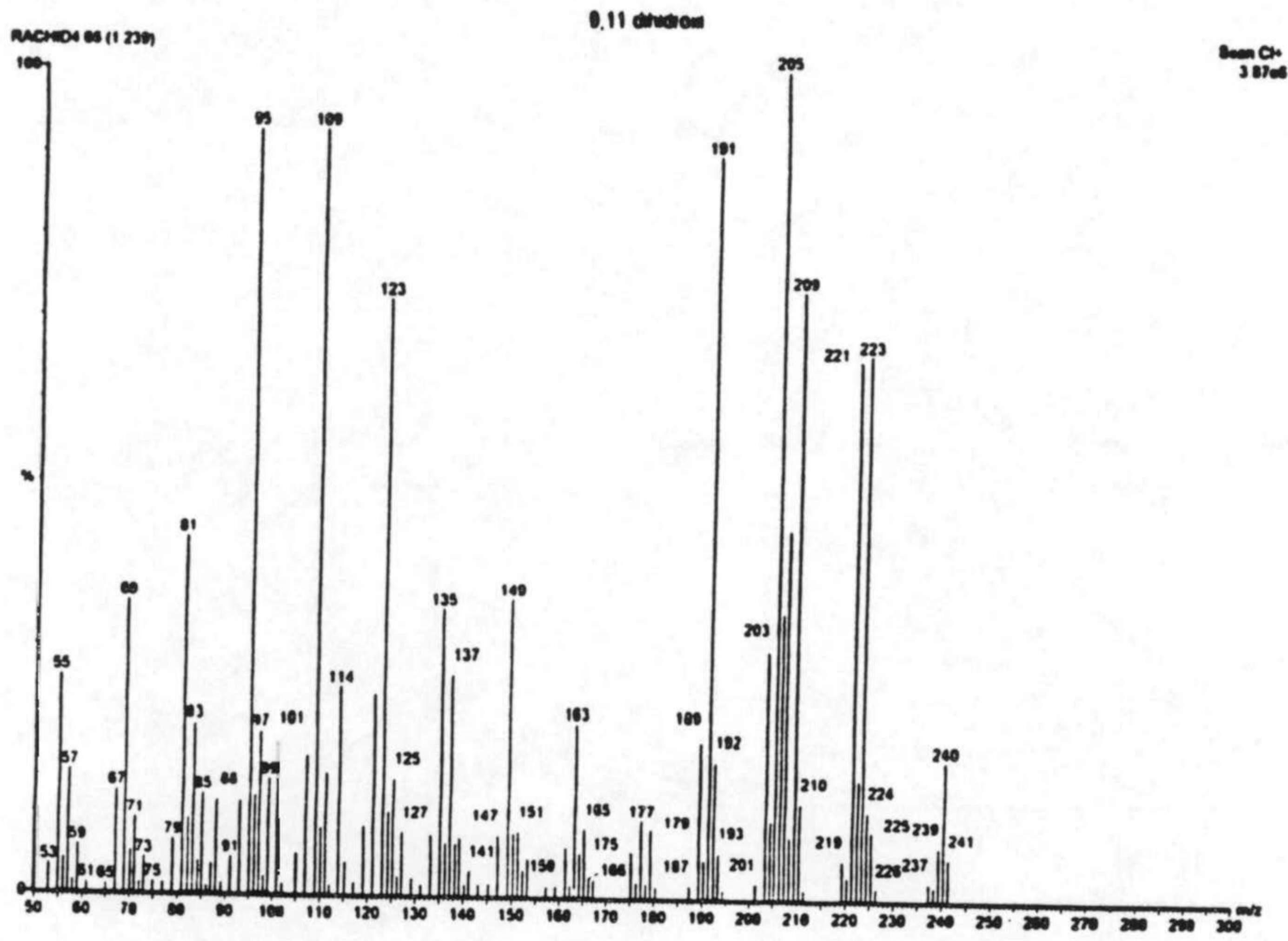
ESPECTROS

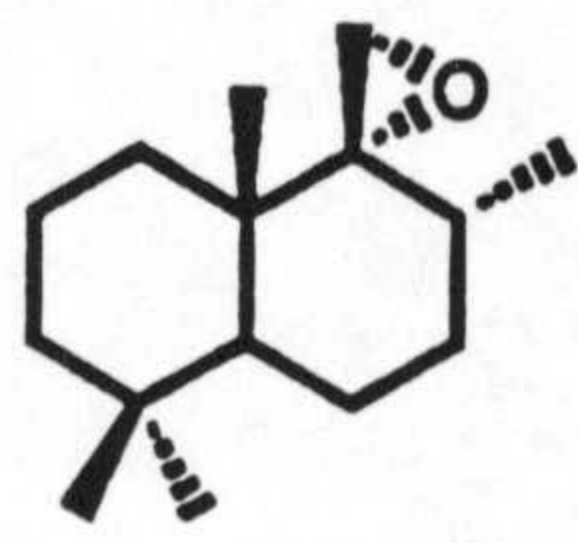


ESPECTROS

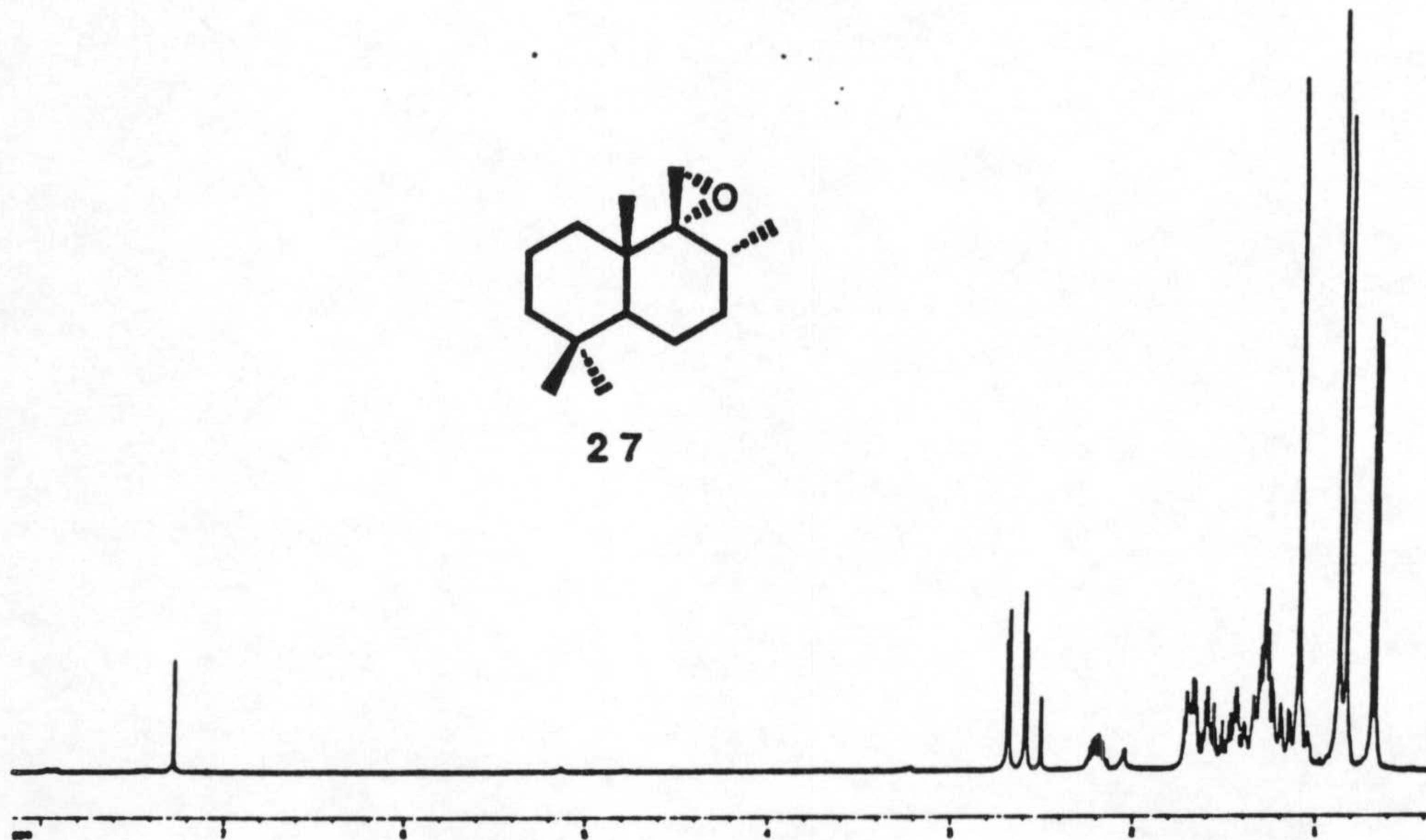


ESPECTROS

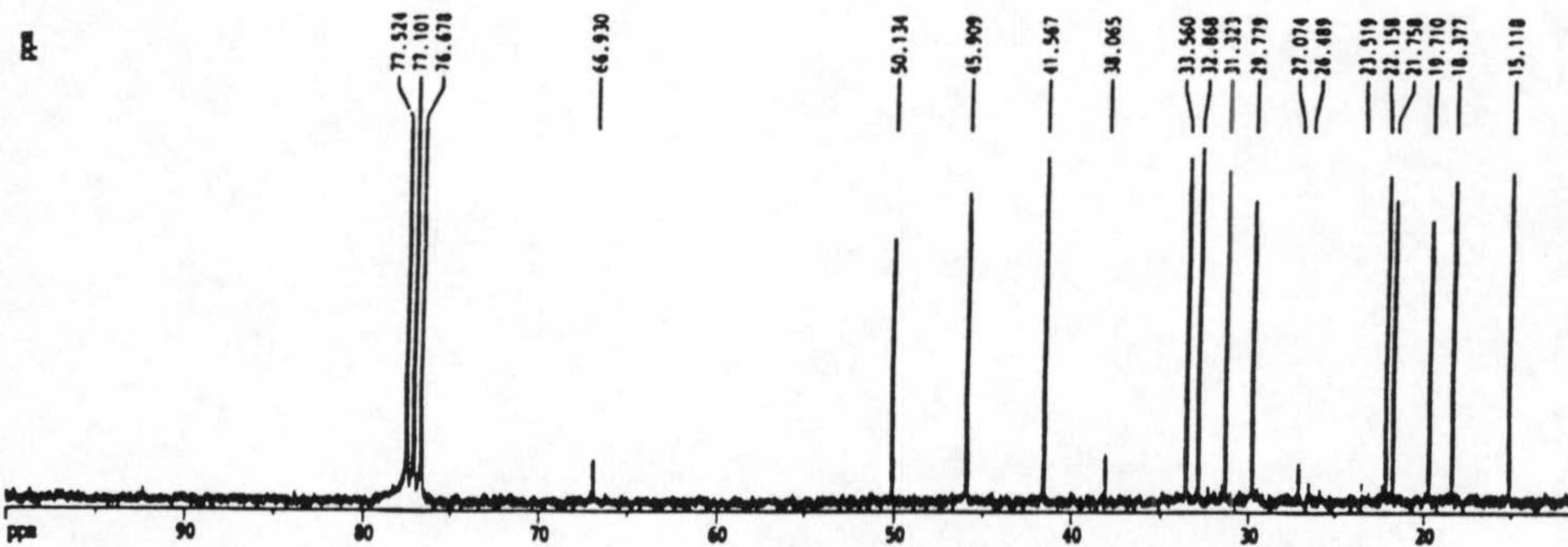
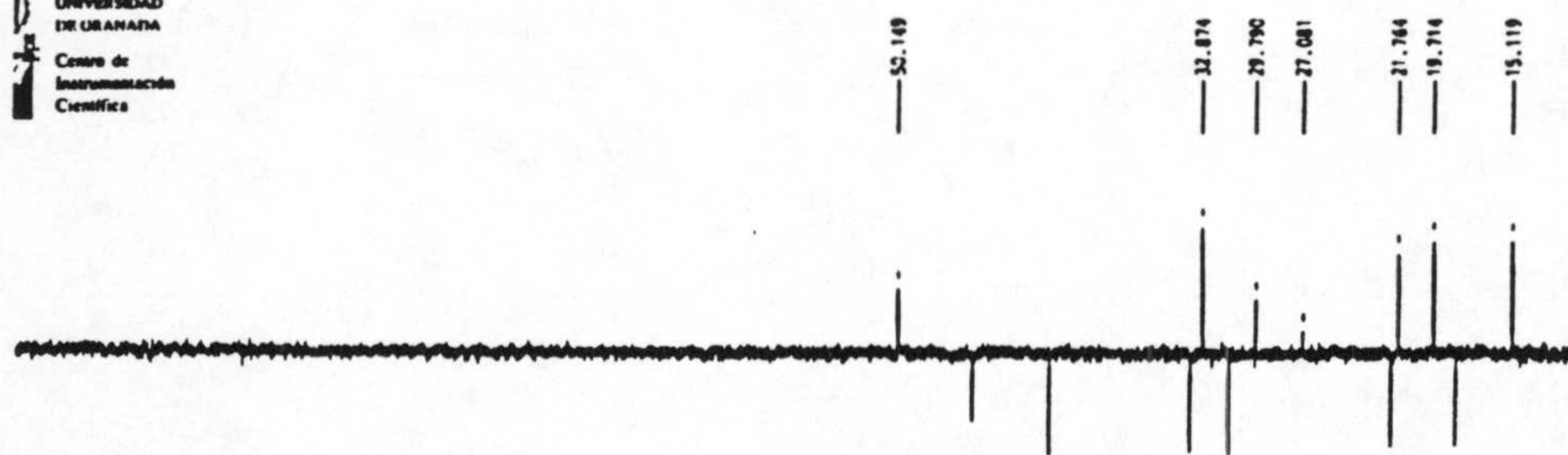




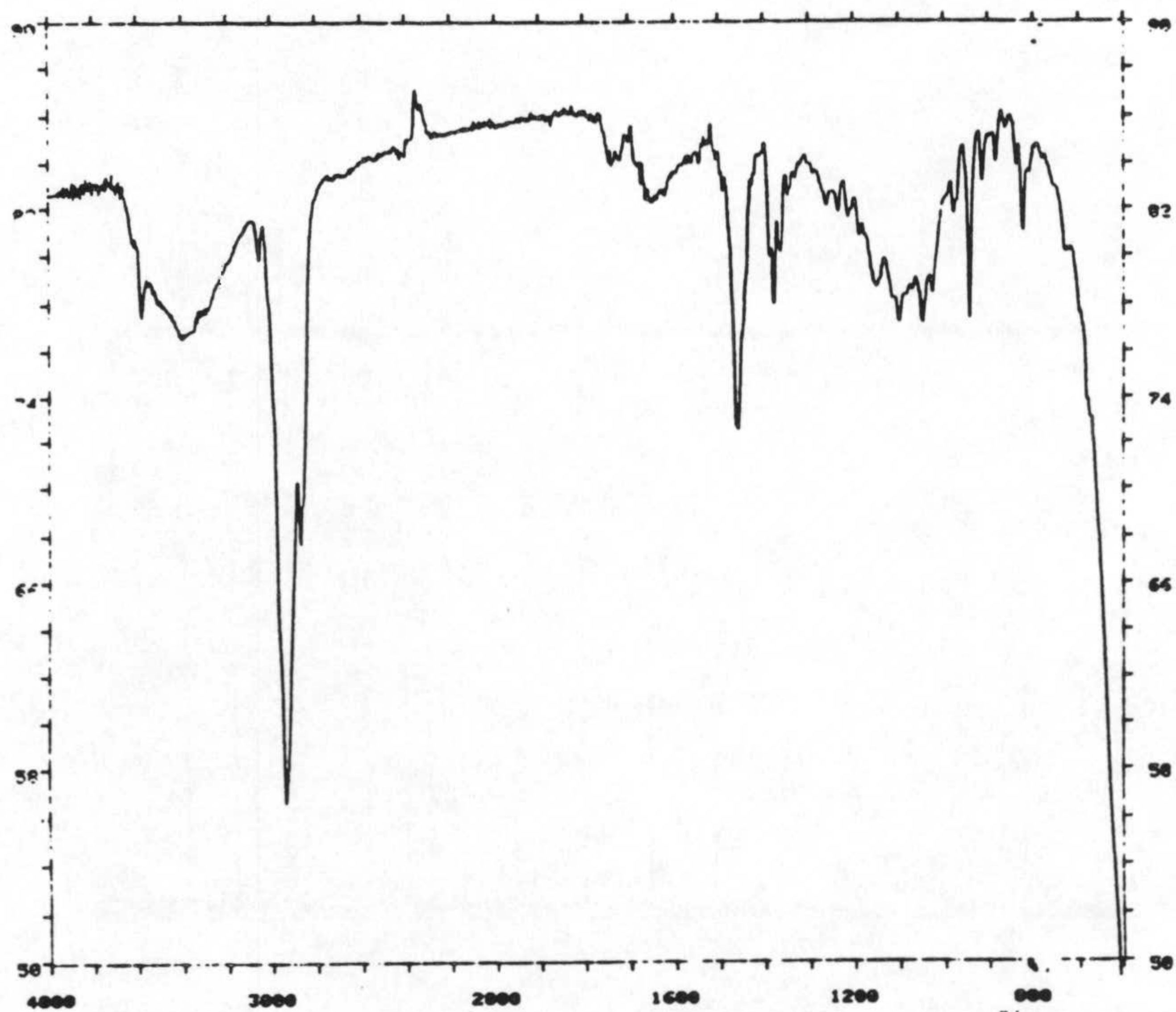
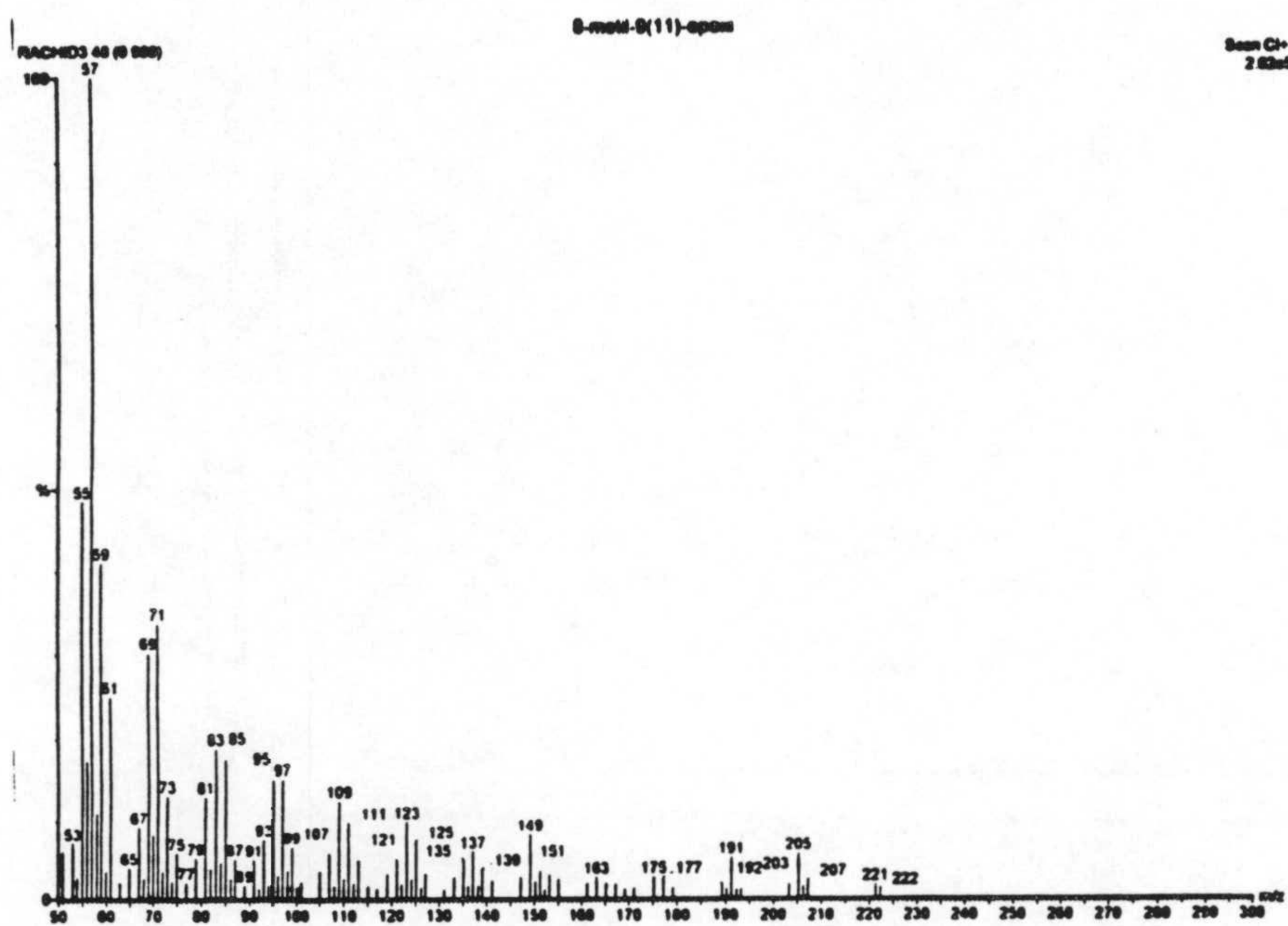
27

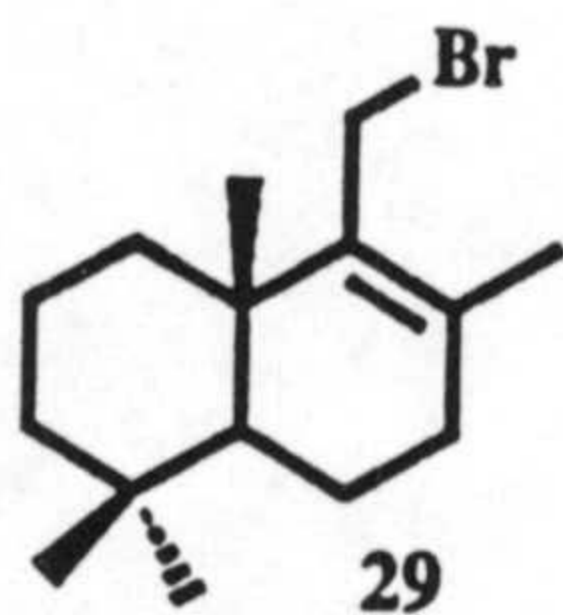
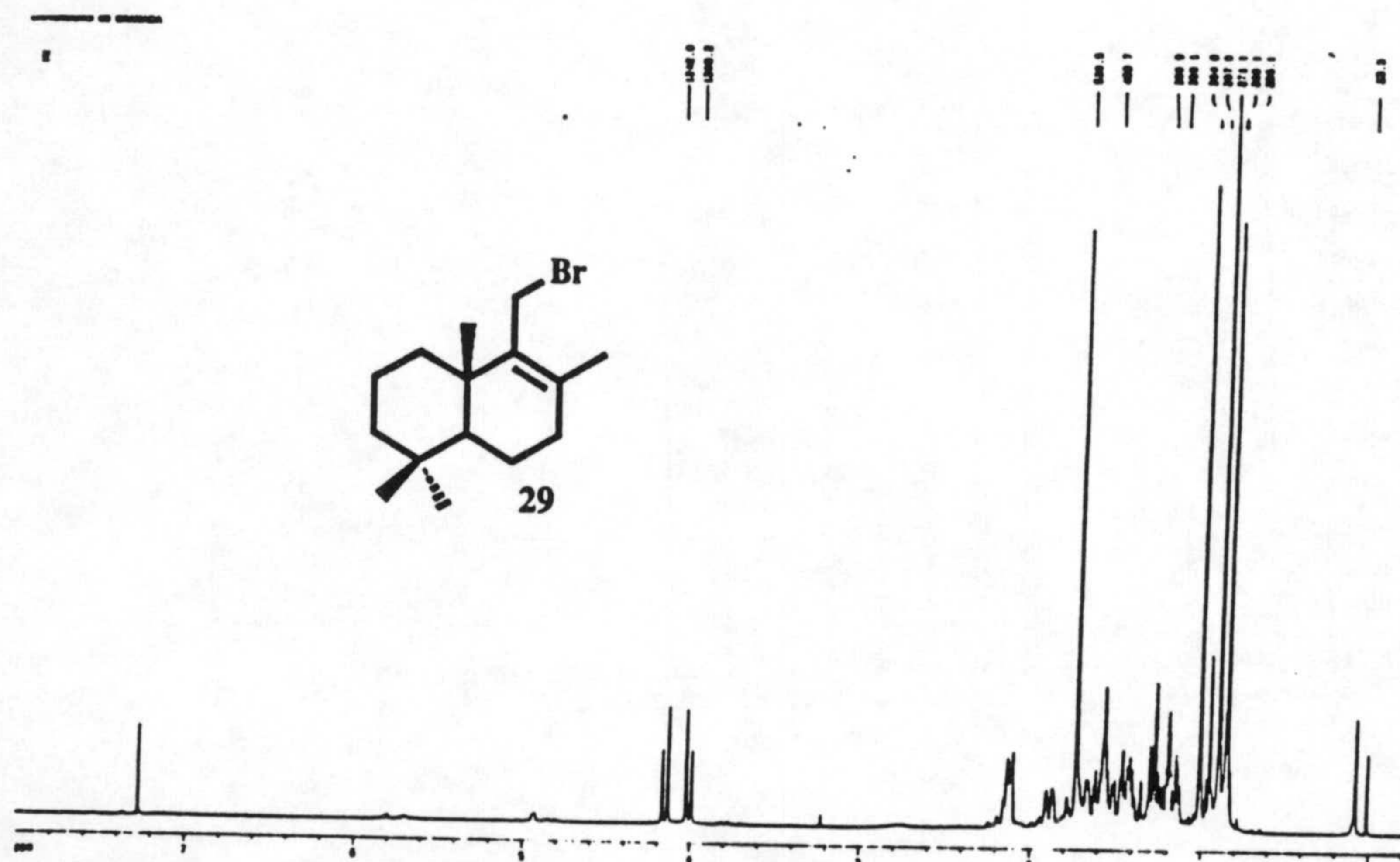


UNIVERSIDAD
DE URUQUAY
Centro de
Instrumentación
Científica



ESPECTROS

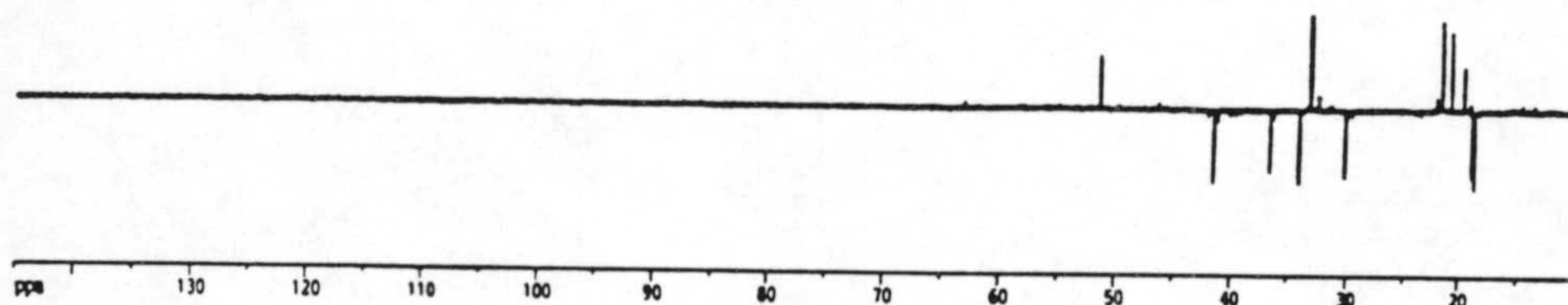




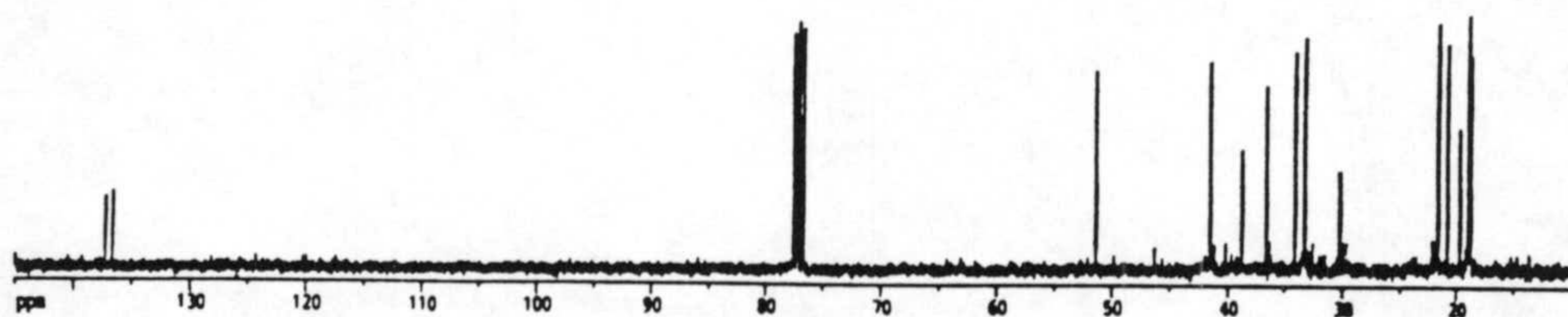

 UNIVERSIDAD
 DE GRANADA

 Centro de
 Instrumentación
 Científica

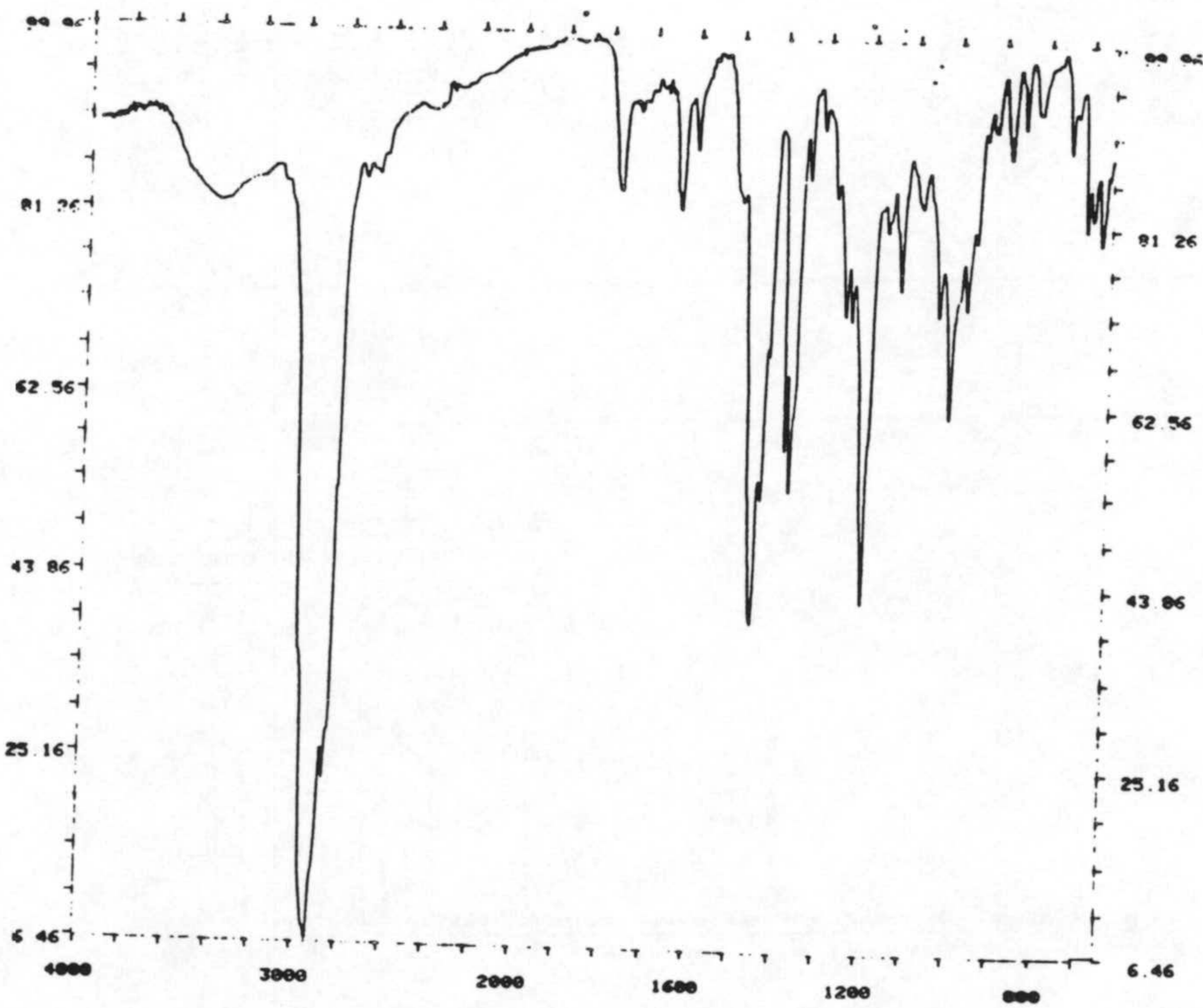
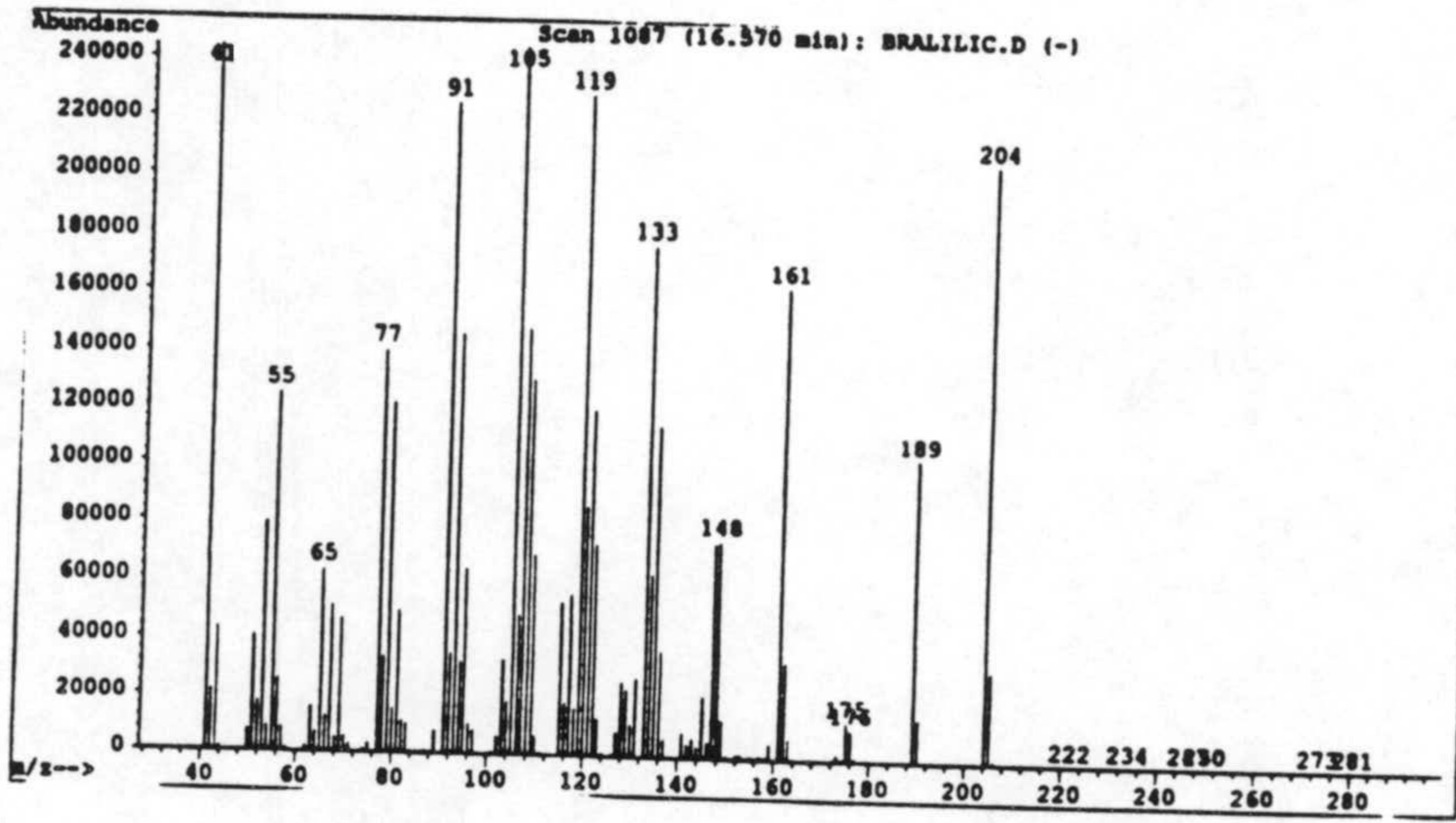
63.0544
 51.4259
 46.3195
 42.0416
 41.5725
 41.3121
 40.1908
 38.6105
 38.3046
 34.0848
 33.2293
 32.5170
 30.2804
 30.1649
 29.7287
 22.1505
 21.9831
 21.7779
 21.6607
 20.8048
 19.7048
 19.2195
 18.9644
 18.7054
 18.6568

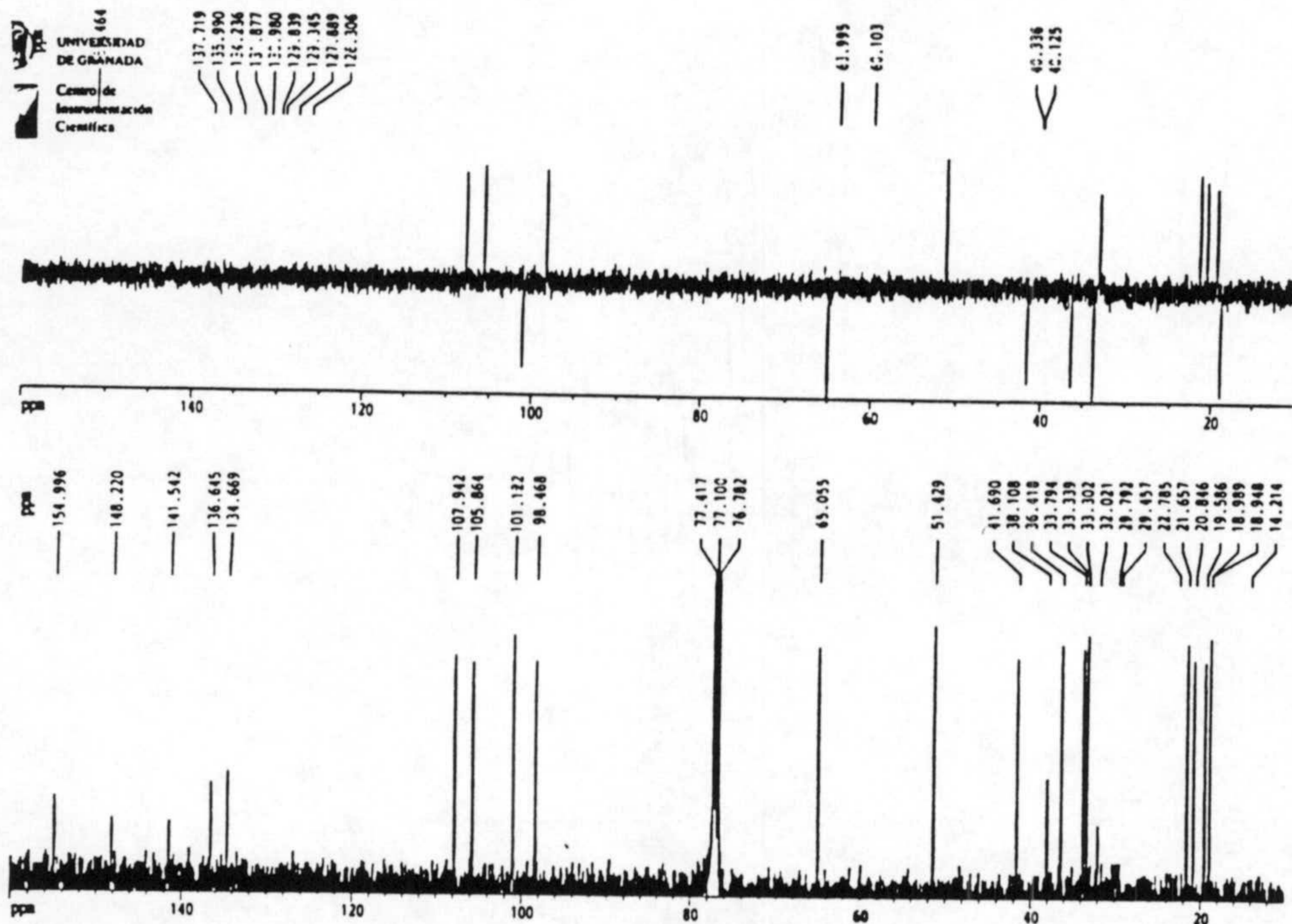
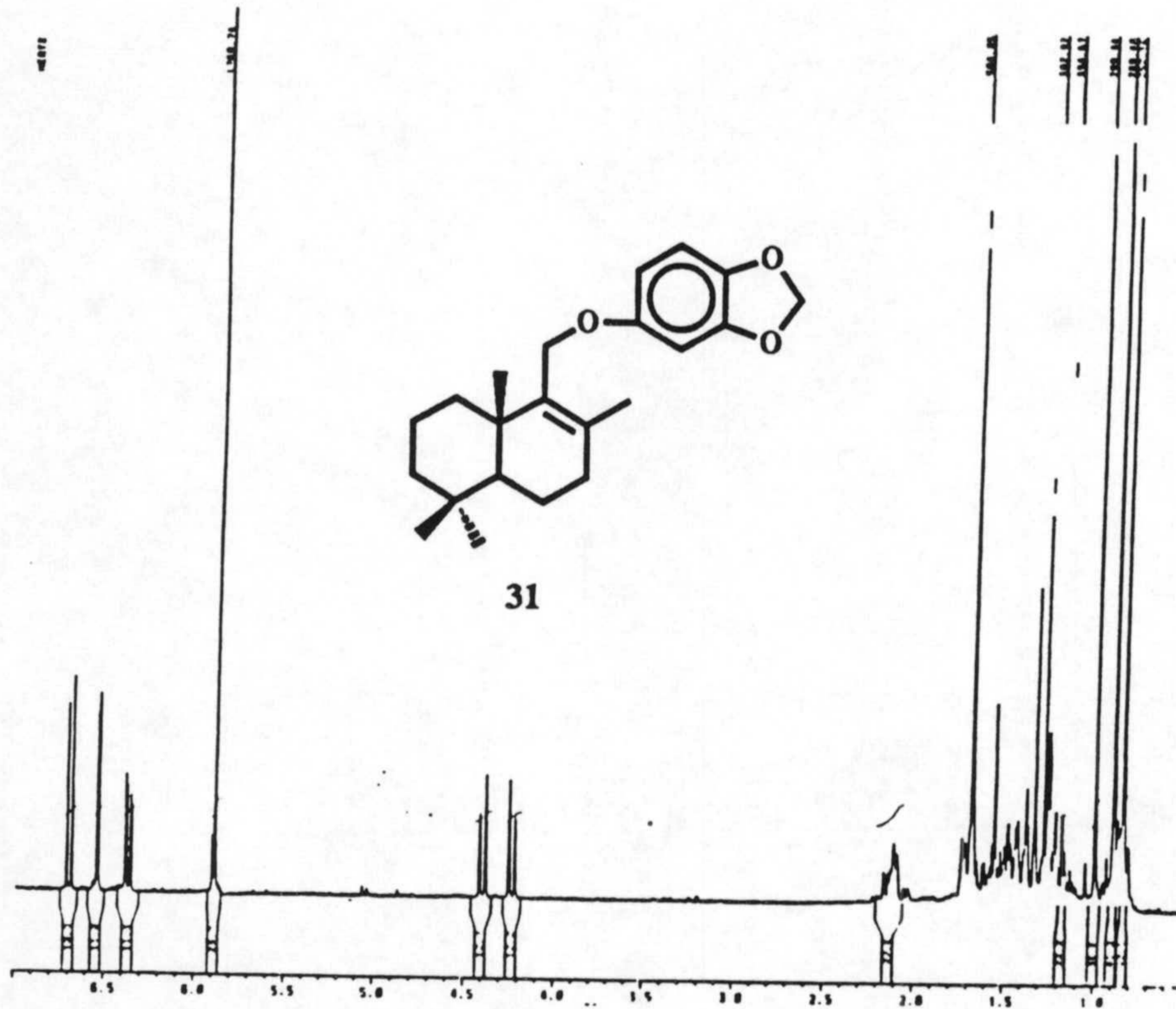


137.268
 136.634
 77.523
 77.099
 76.674
 51.428
 46.325
 41.575
 41.220
 40.198
 38.766
 36.613
 36.310
 34.091
 33.294
 33.241
 32.765
 32.537
 30.279
 30.171
 29.742
 22.159
 21.671
 20.812
 19.718
 19.230
 18.972
 18.710

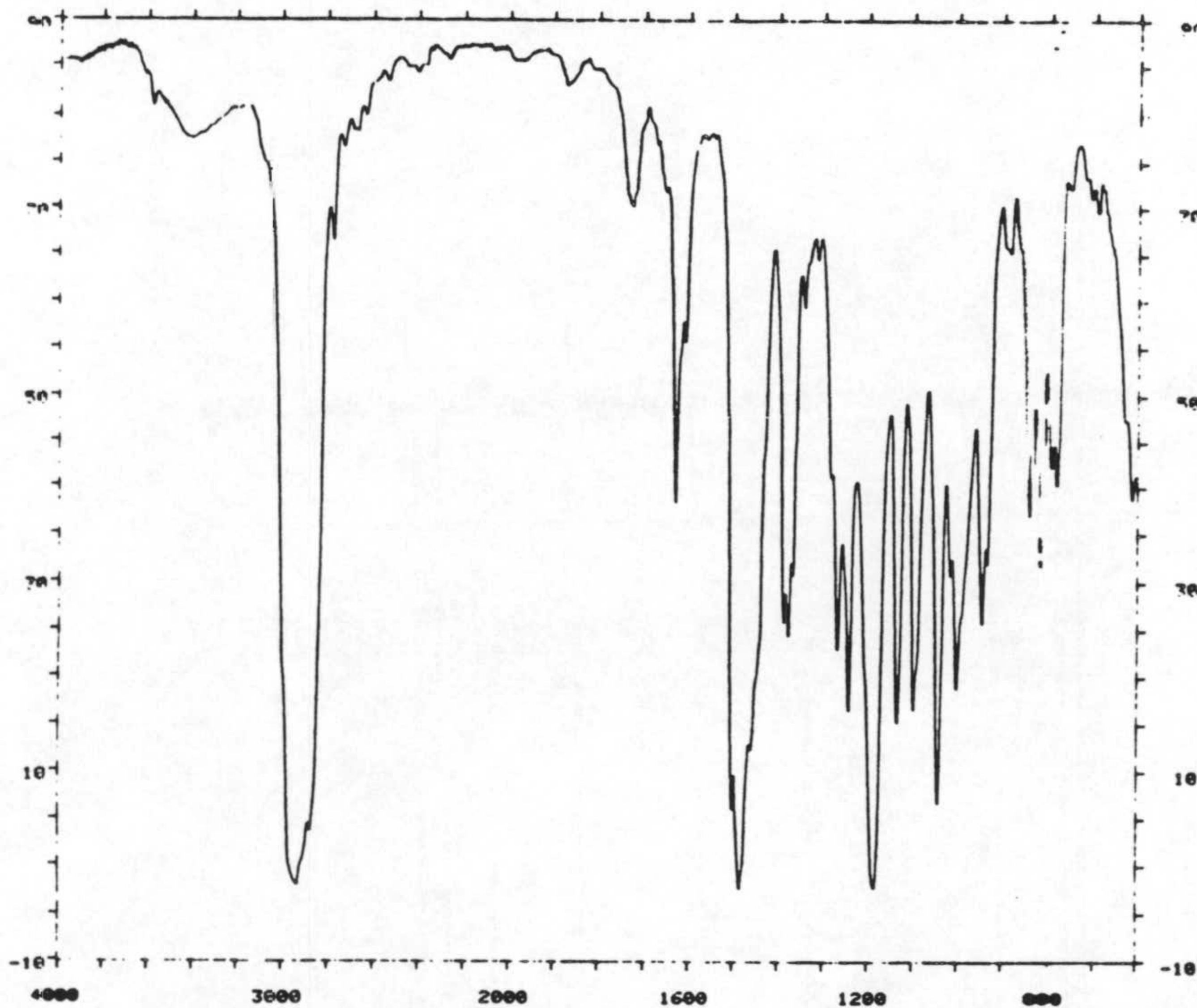
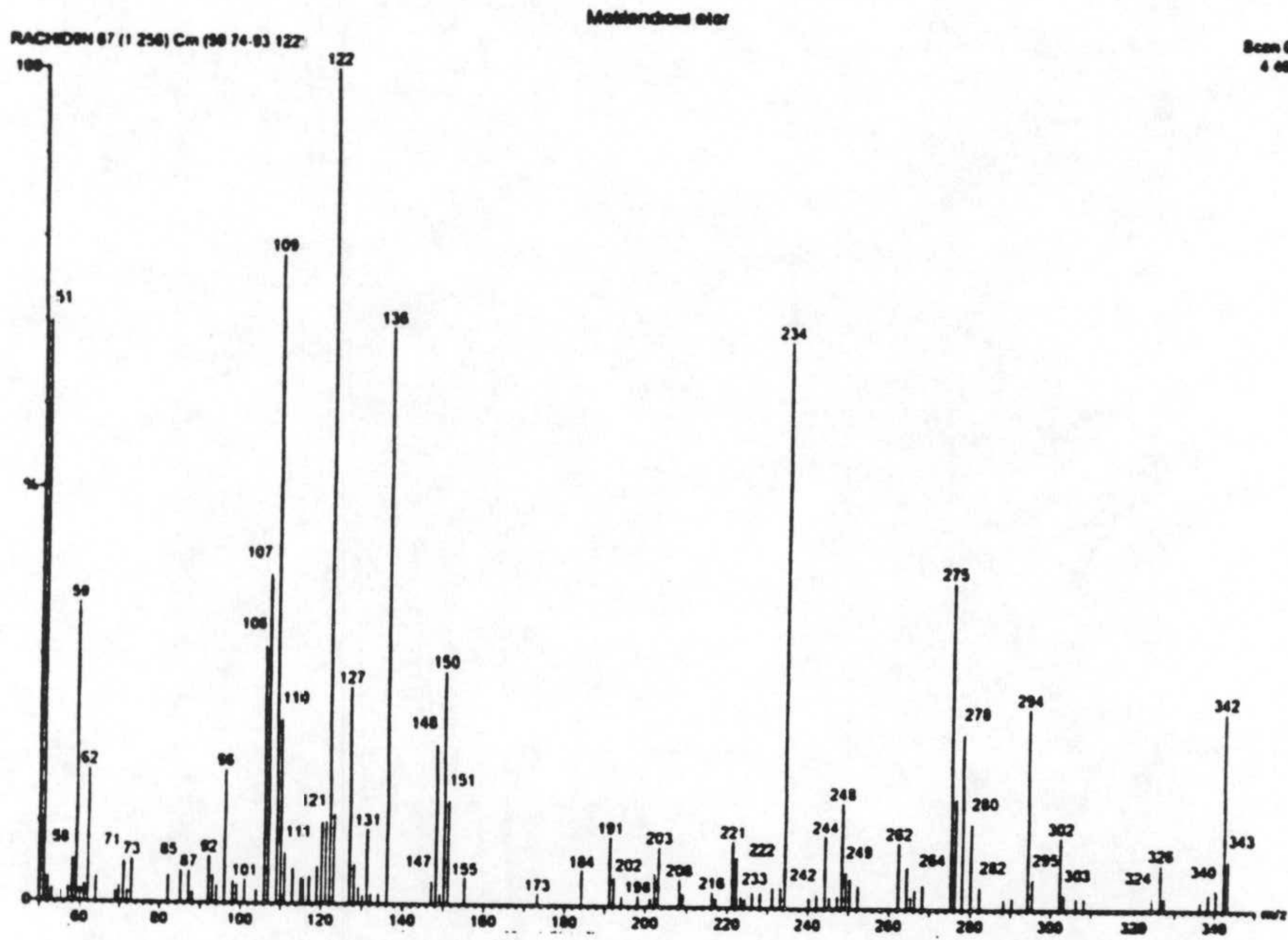


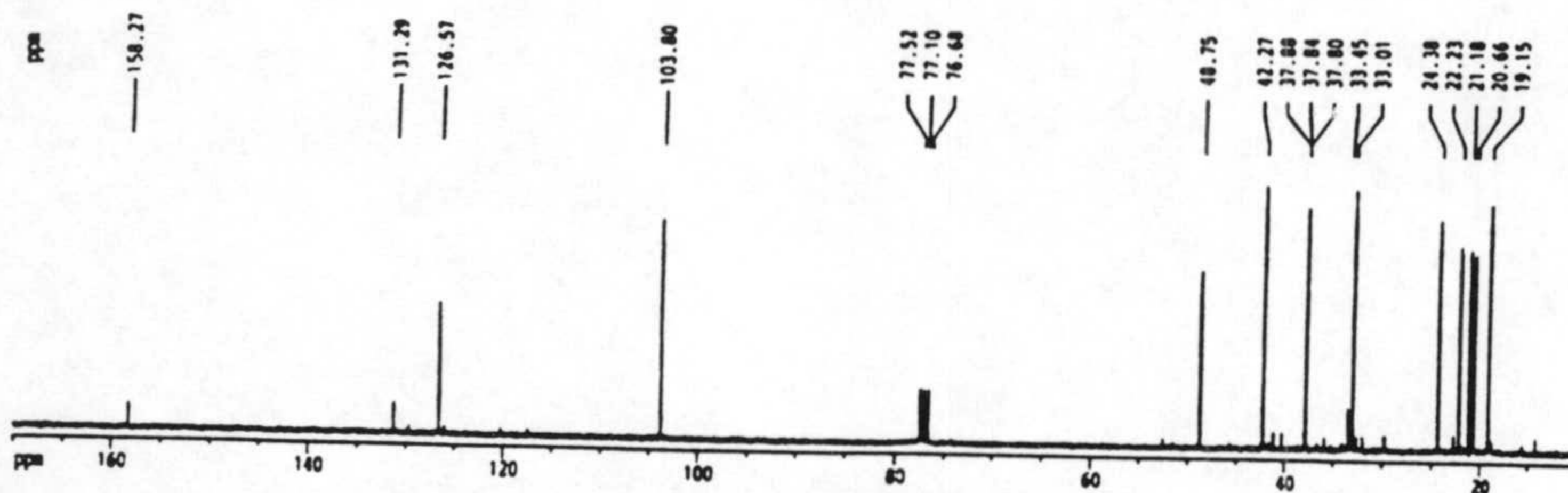
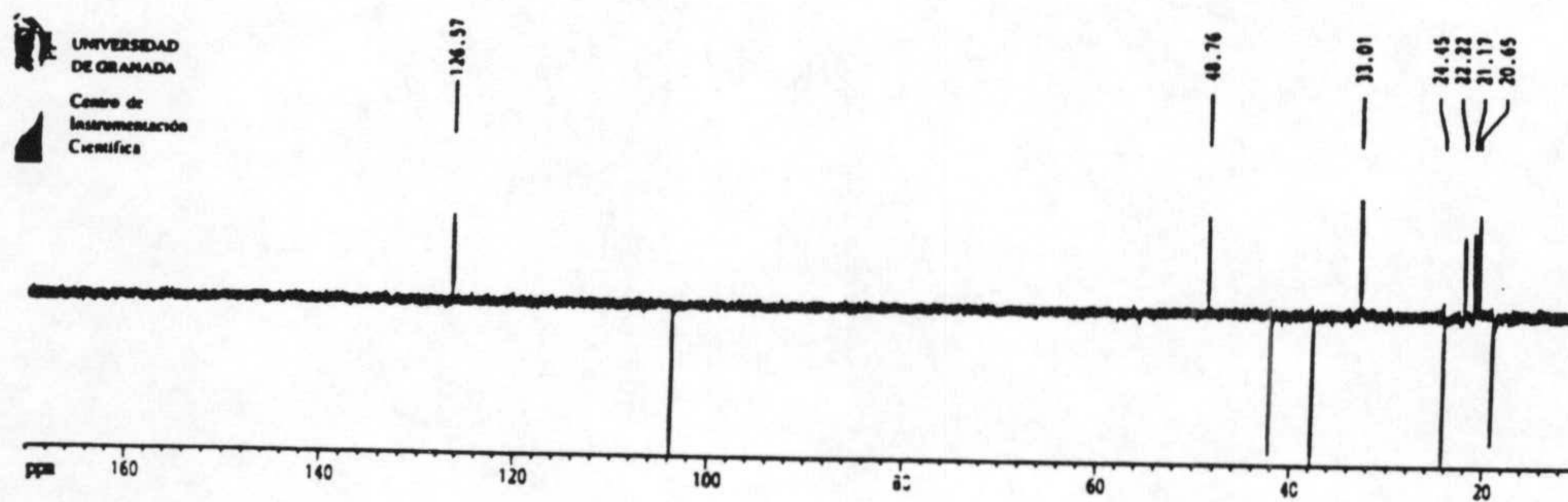
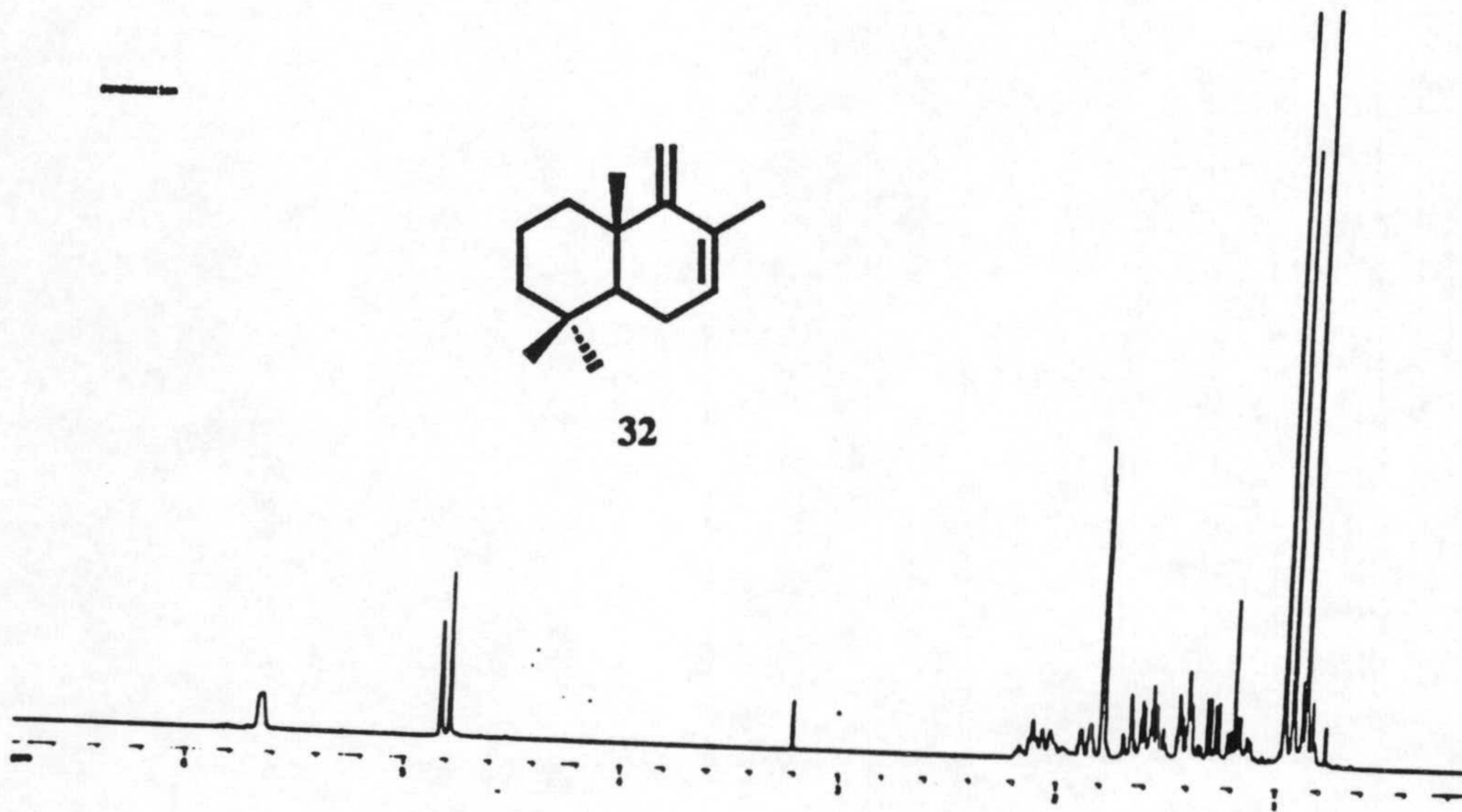
ESPECTROS



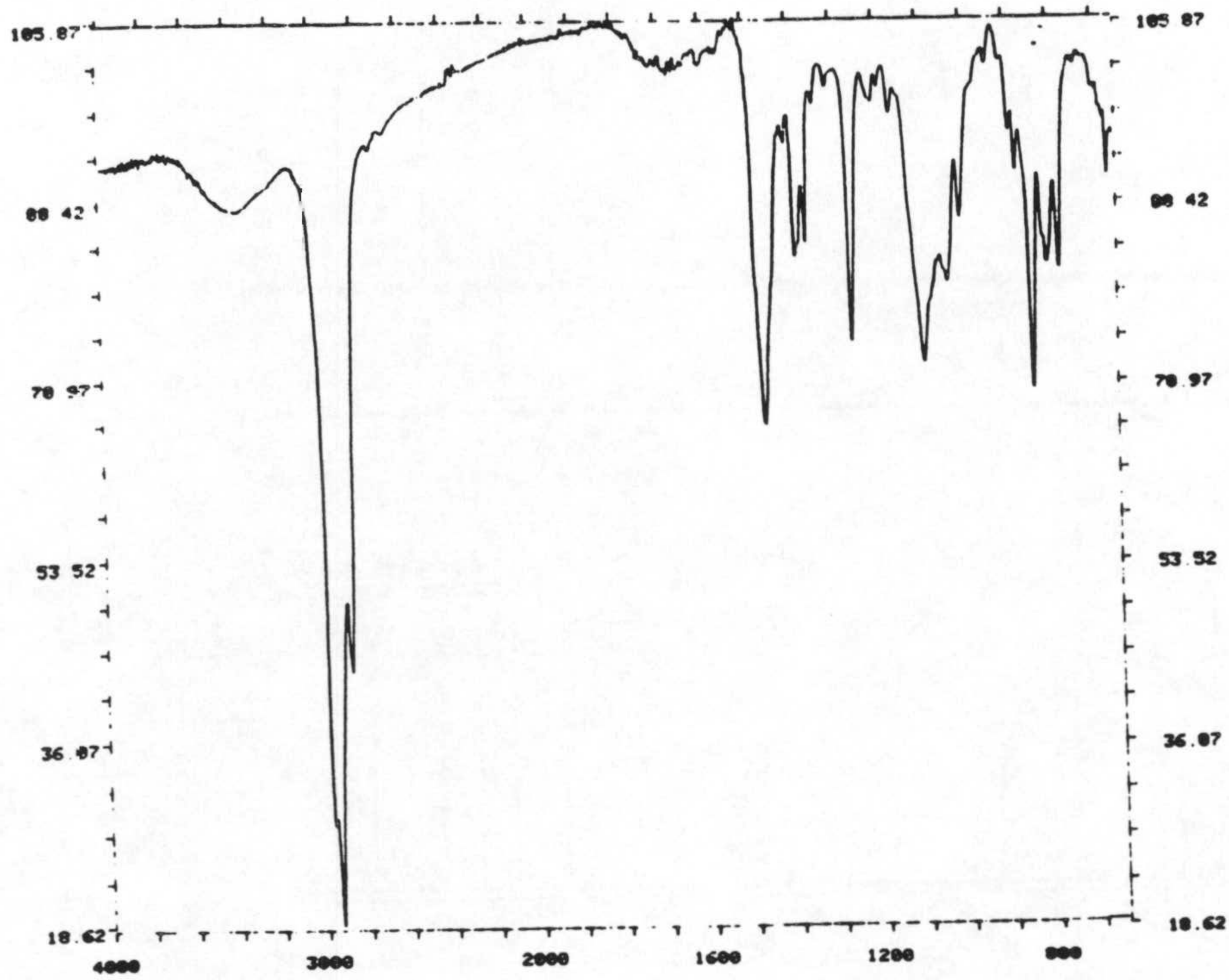
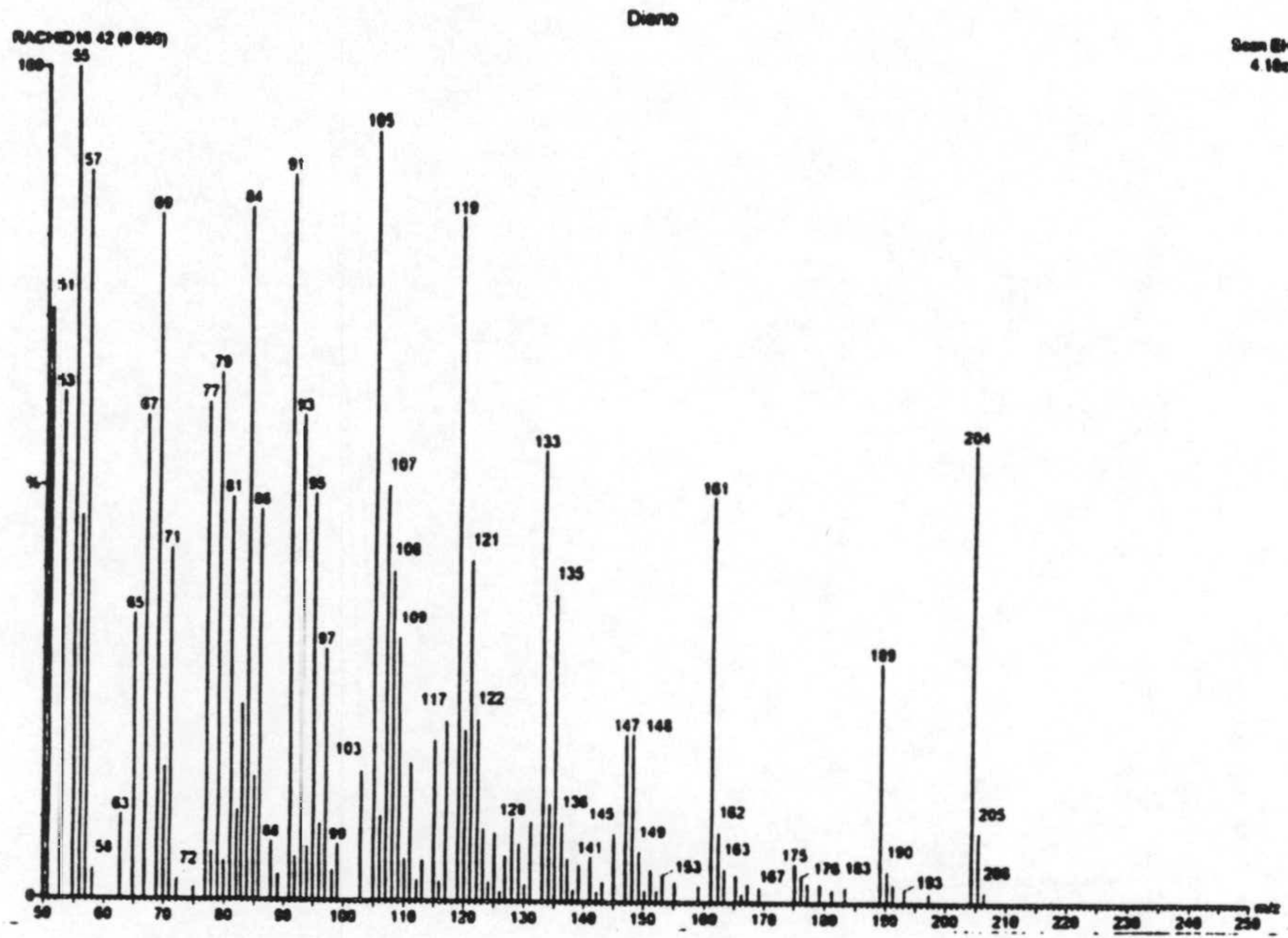


ESPECTROS

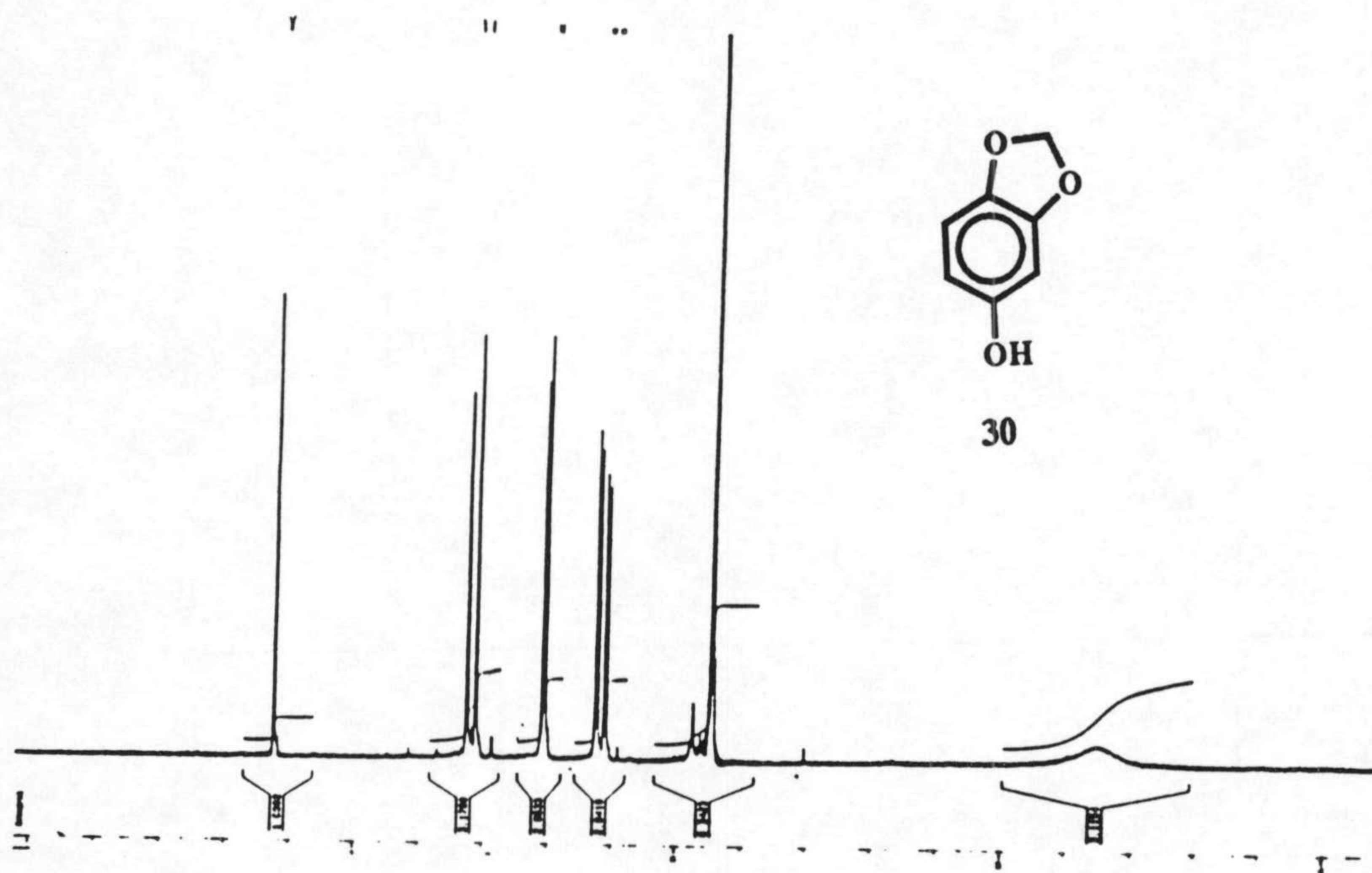




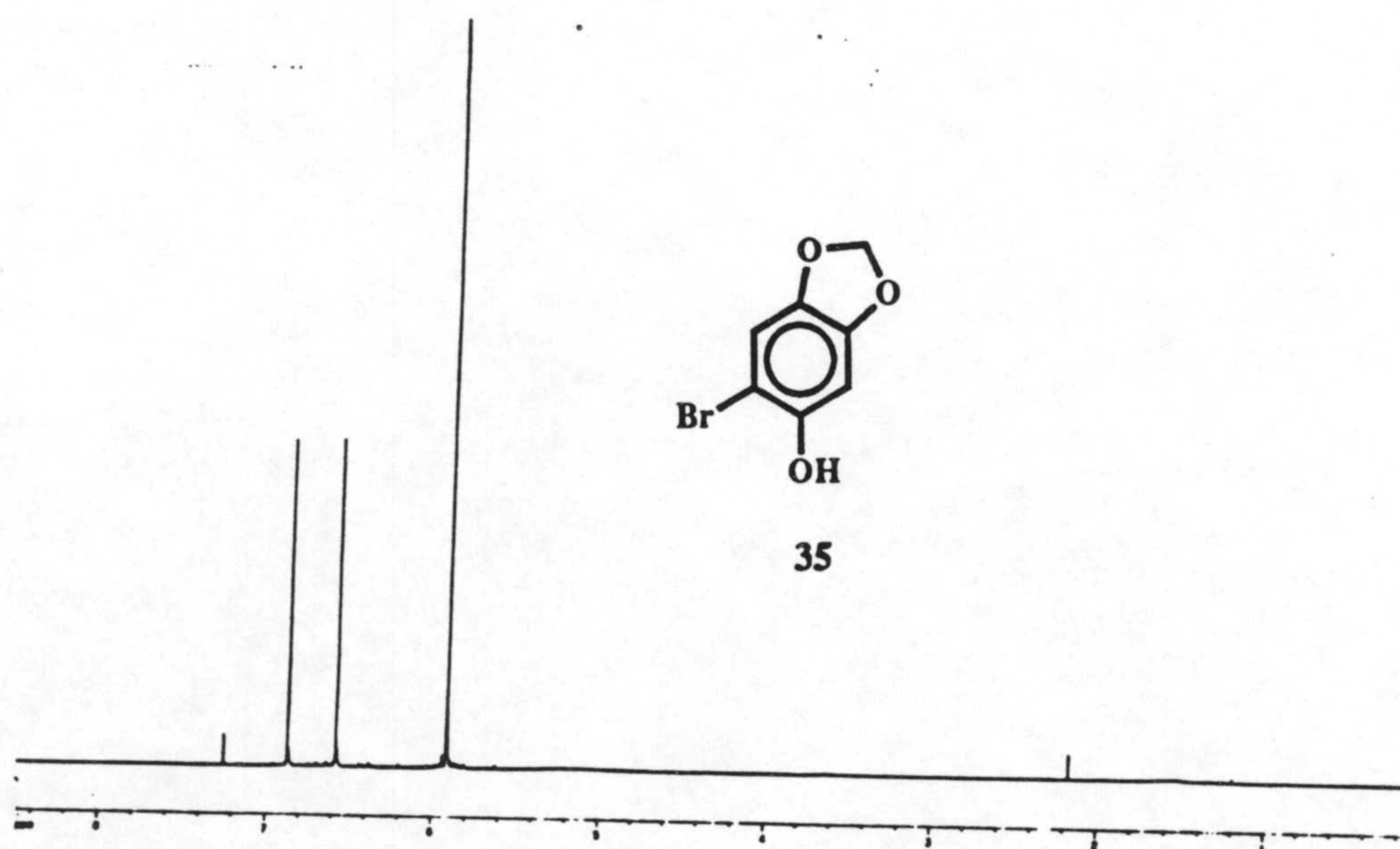
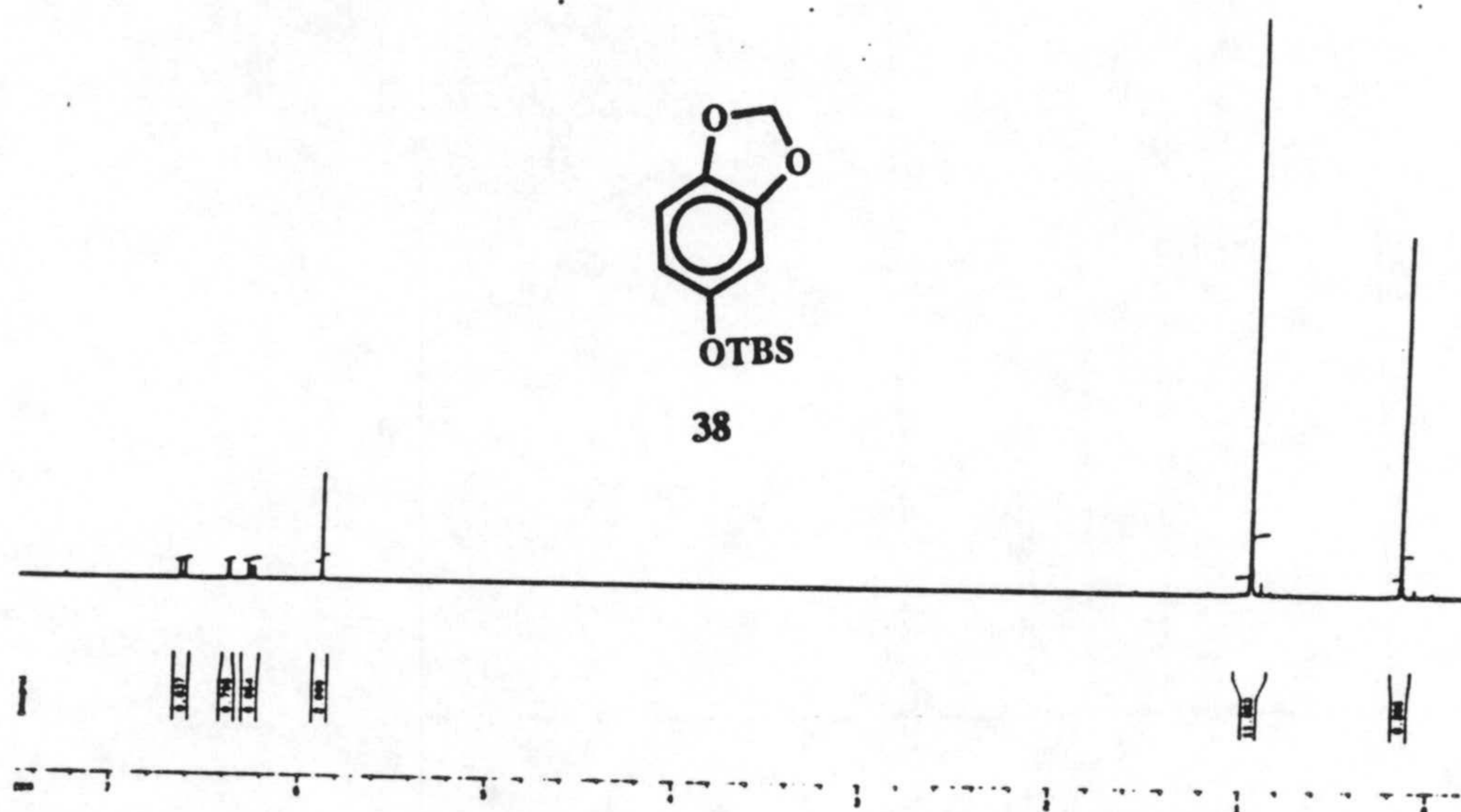
ESPECTROS

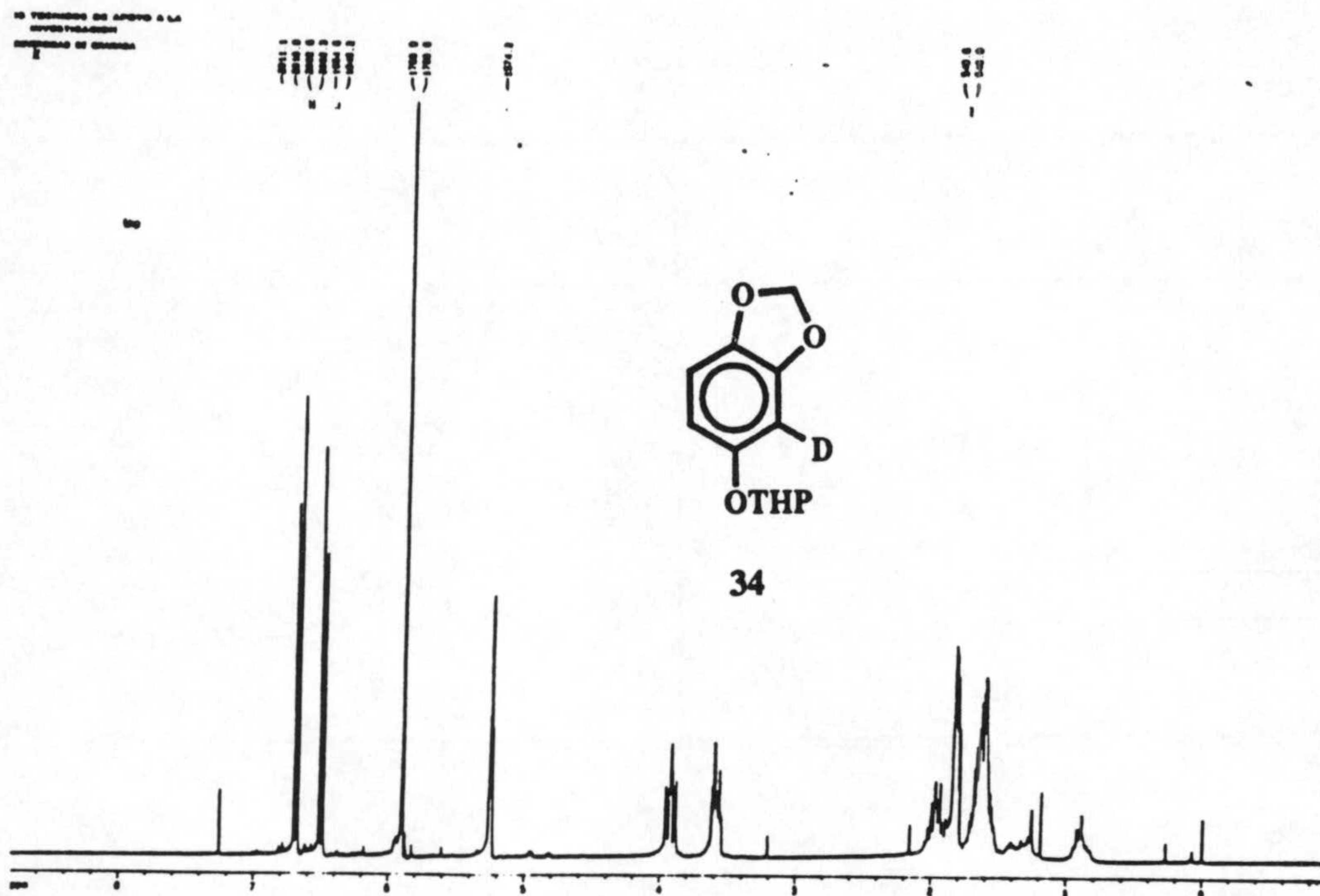
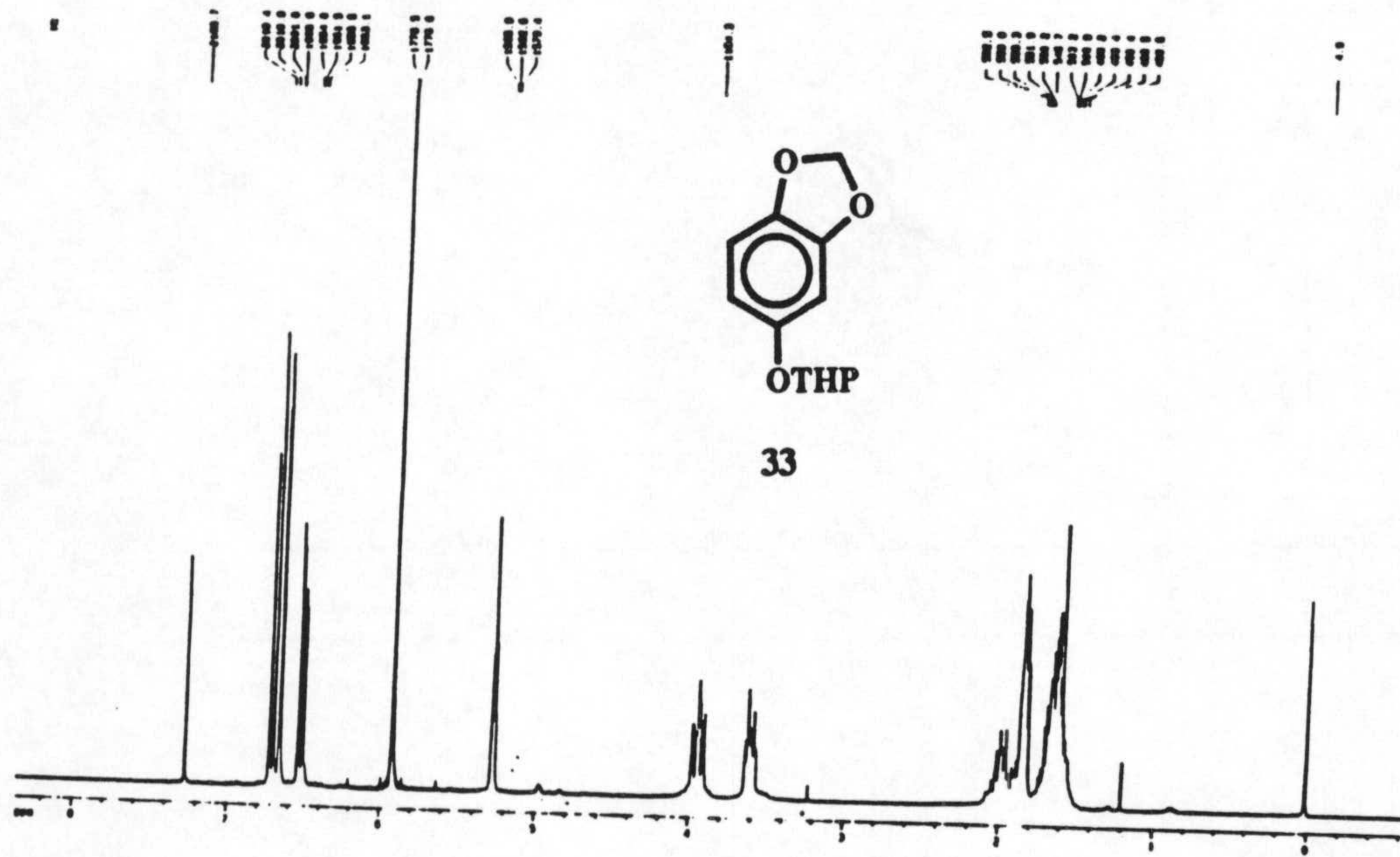


ESPECTROS

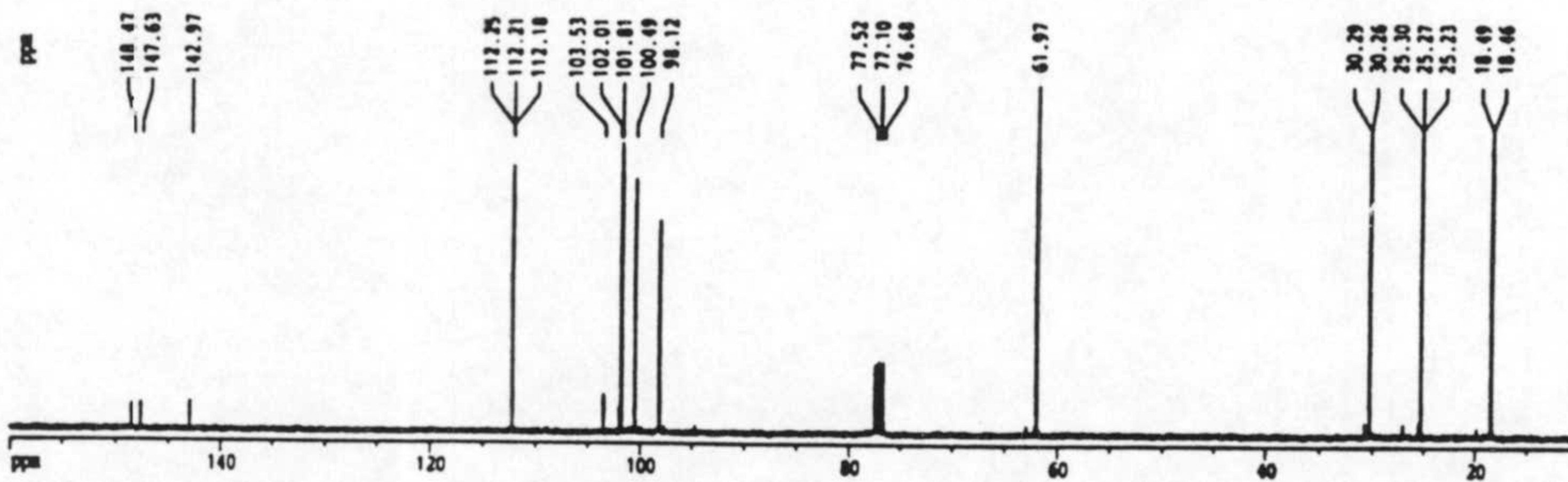
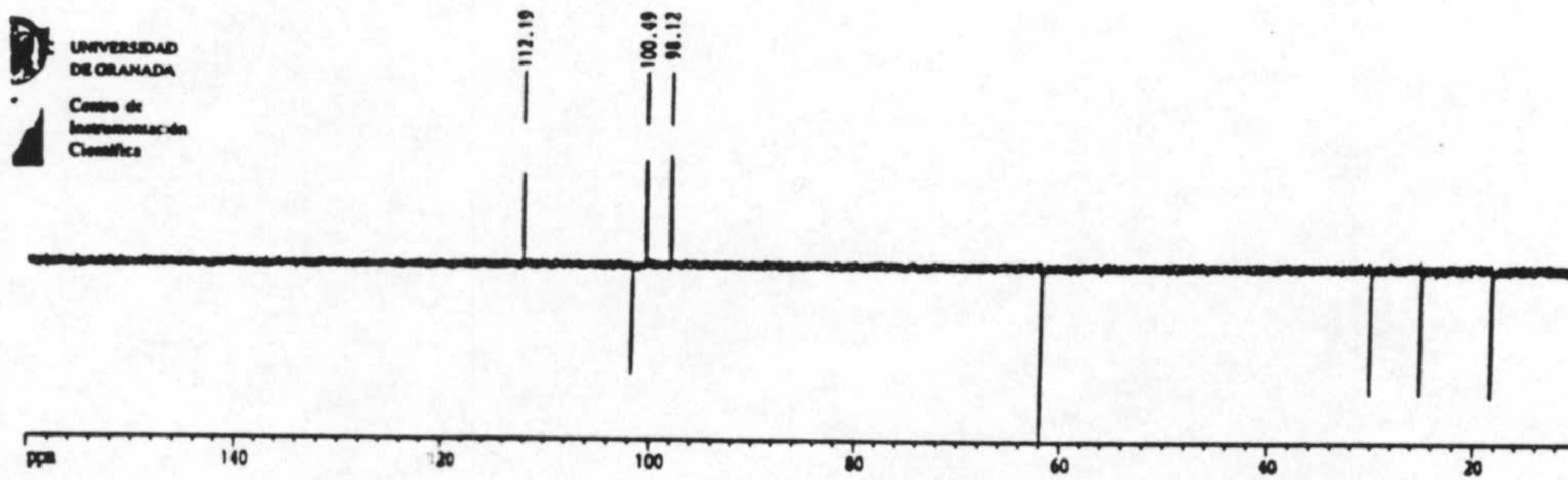
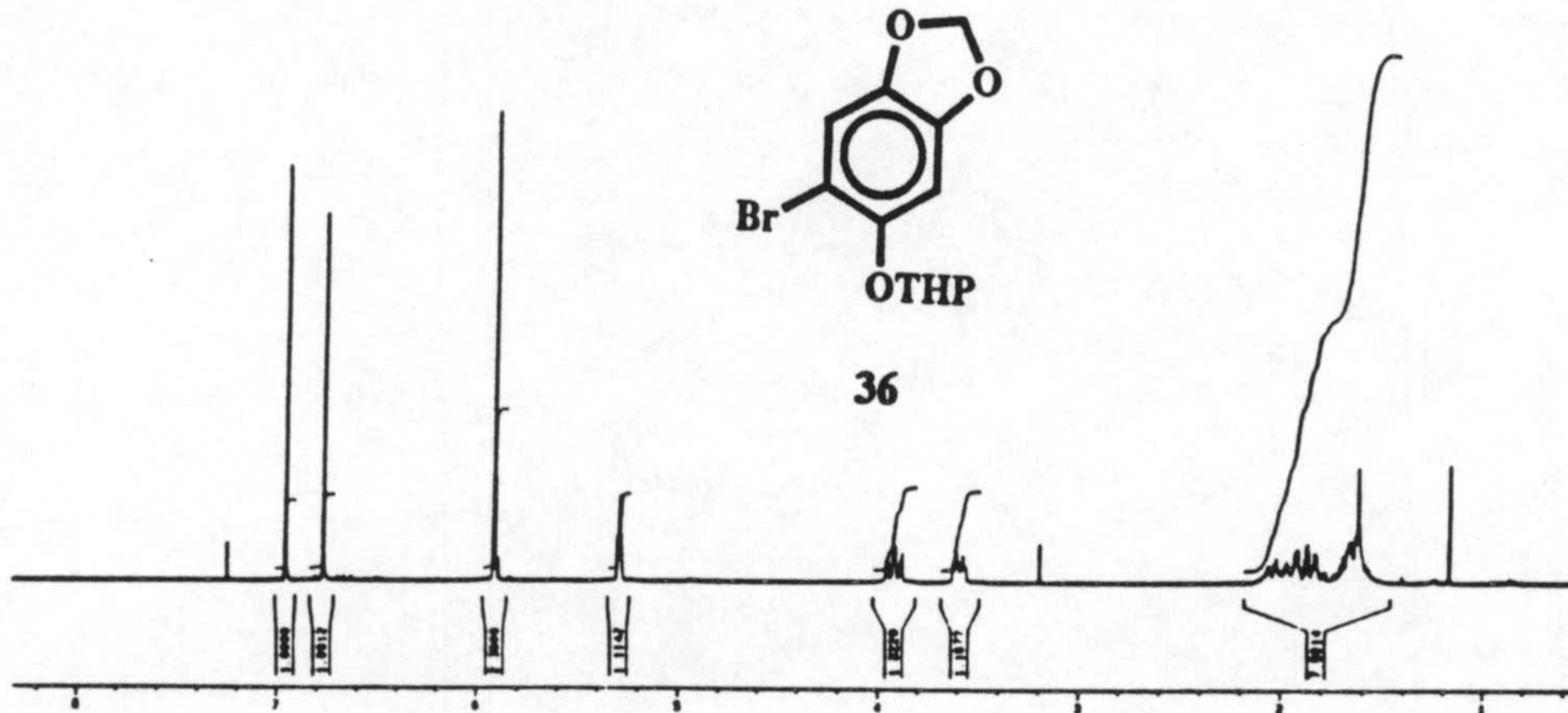


ESPECTROS

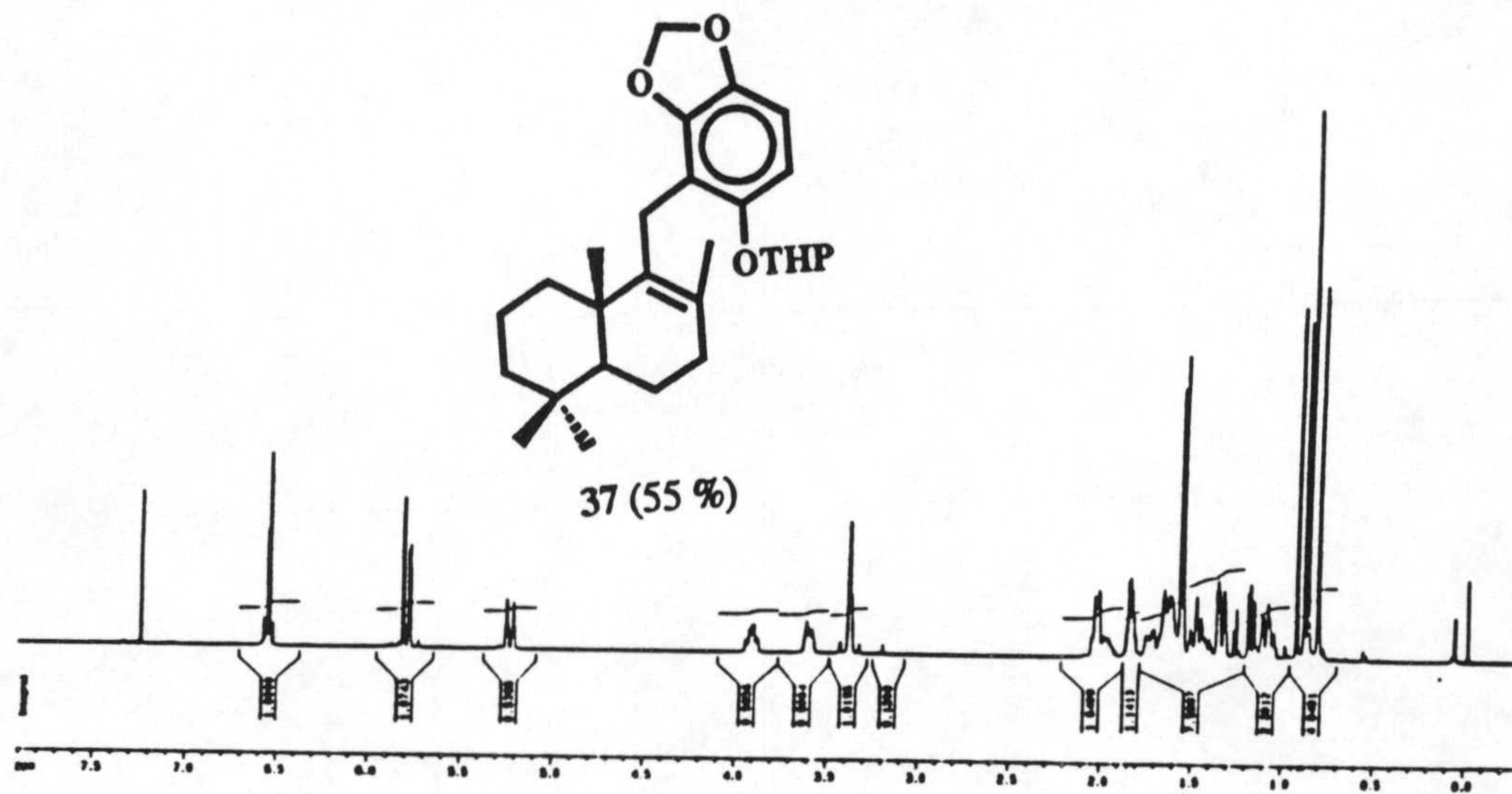




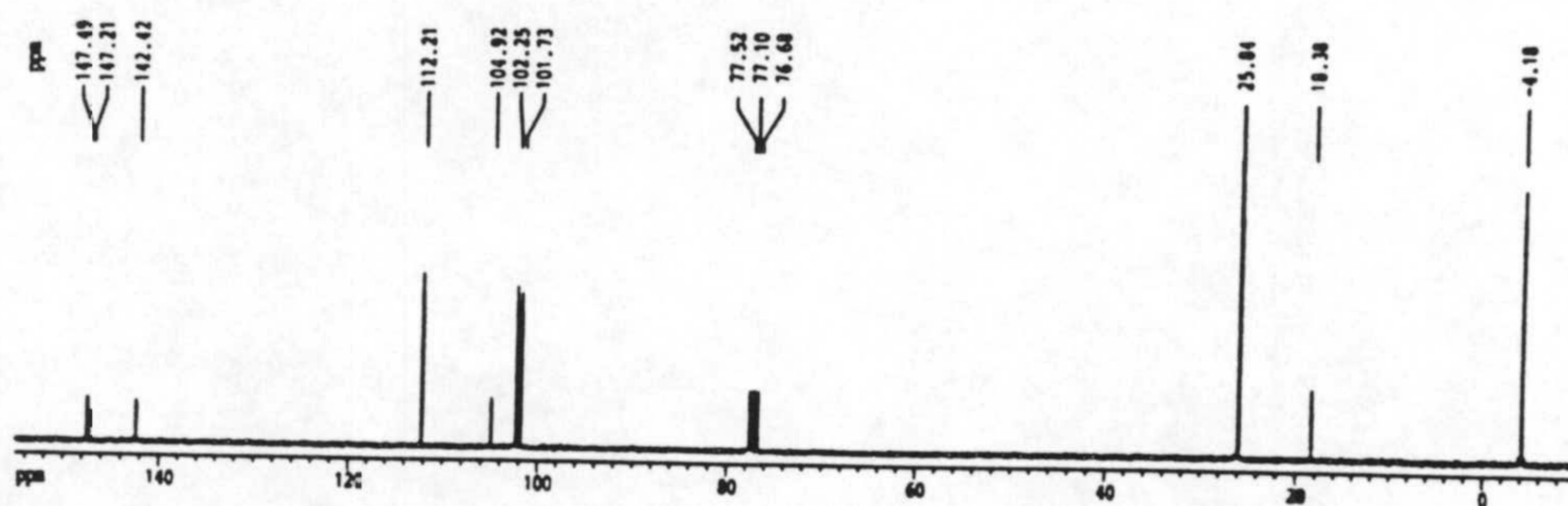
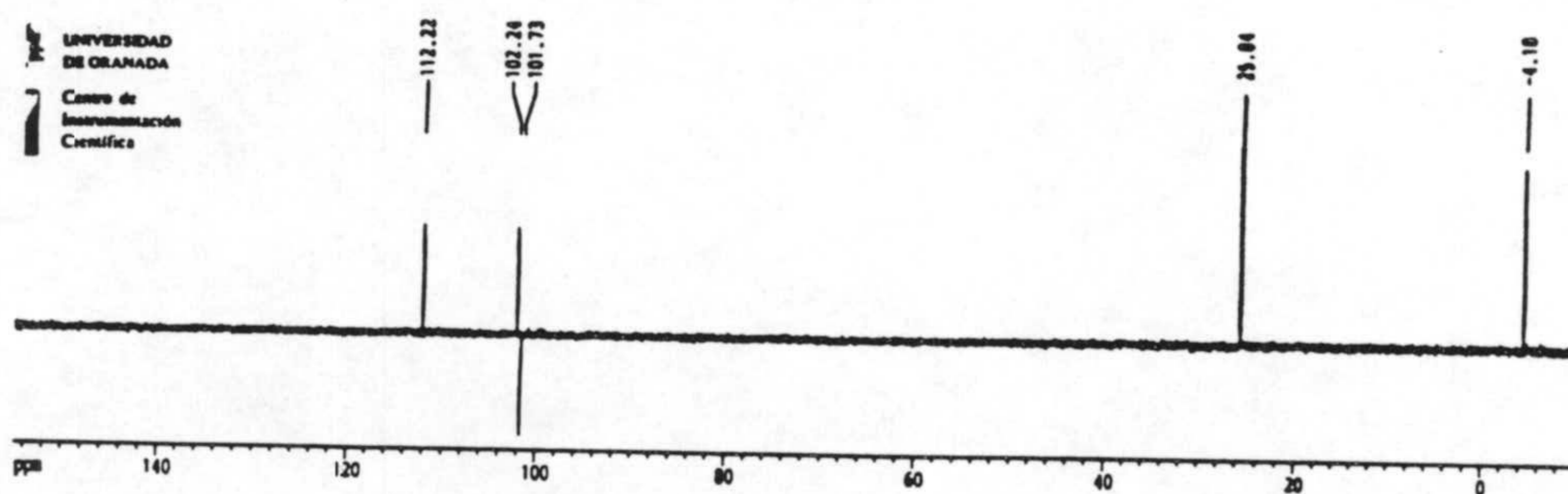
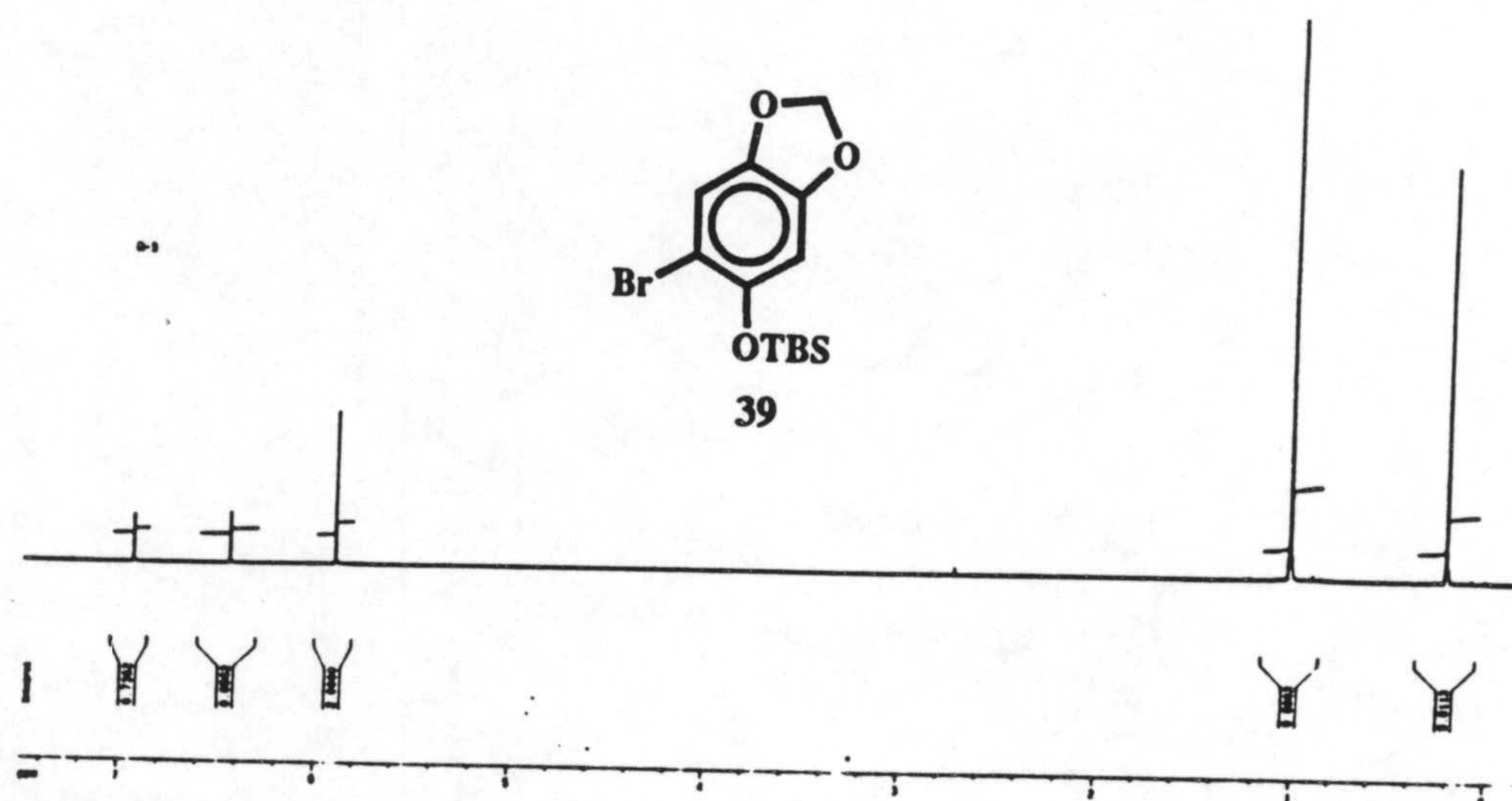
ESPECTROS



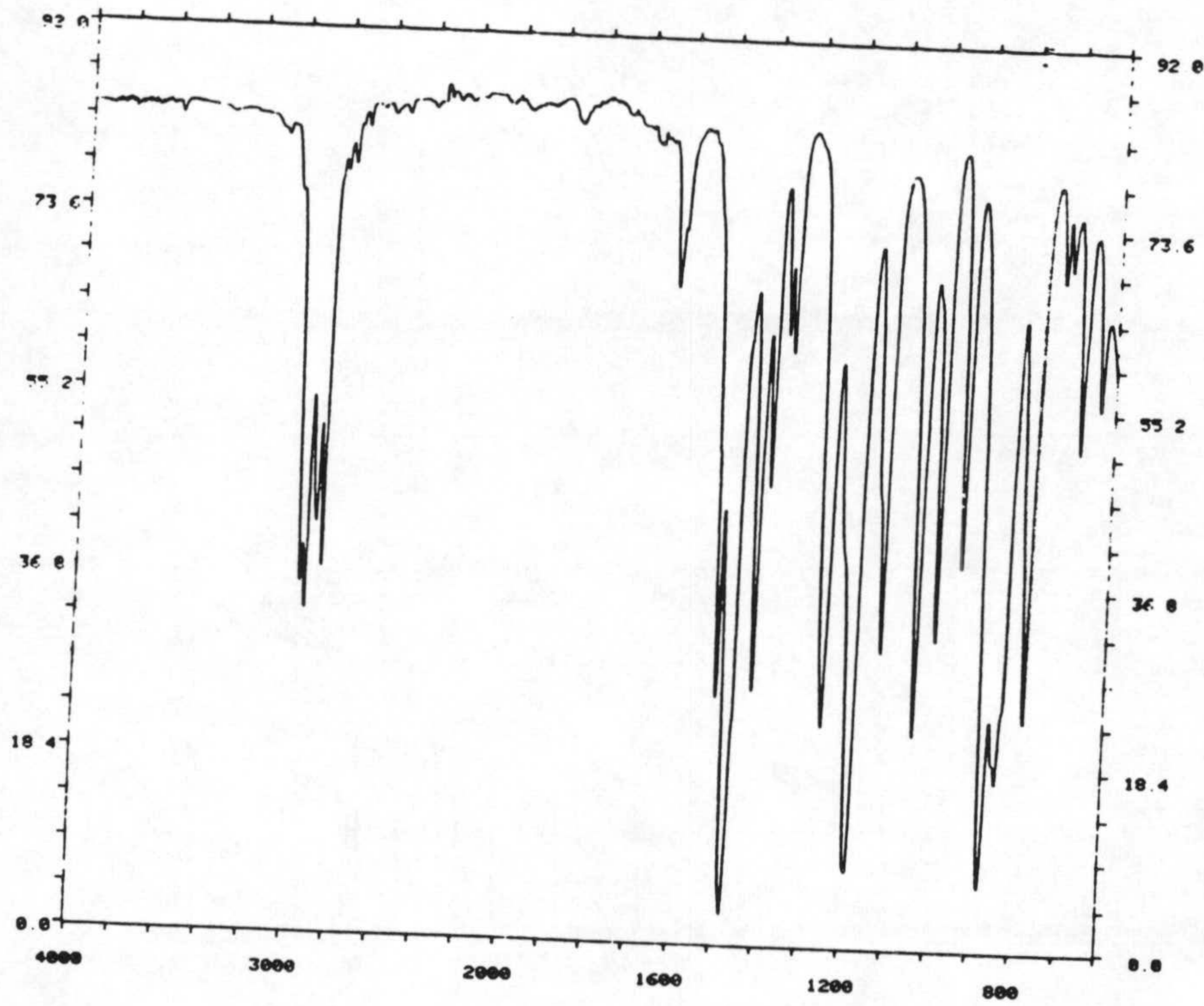
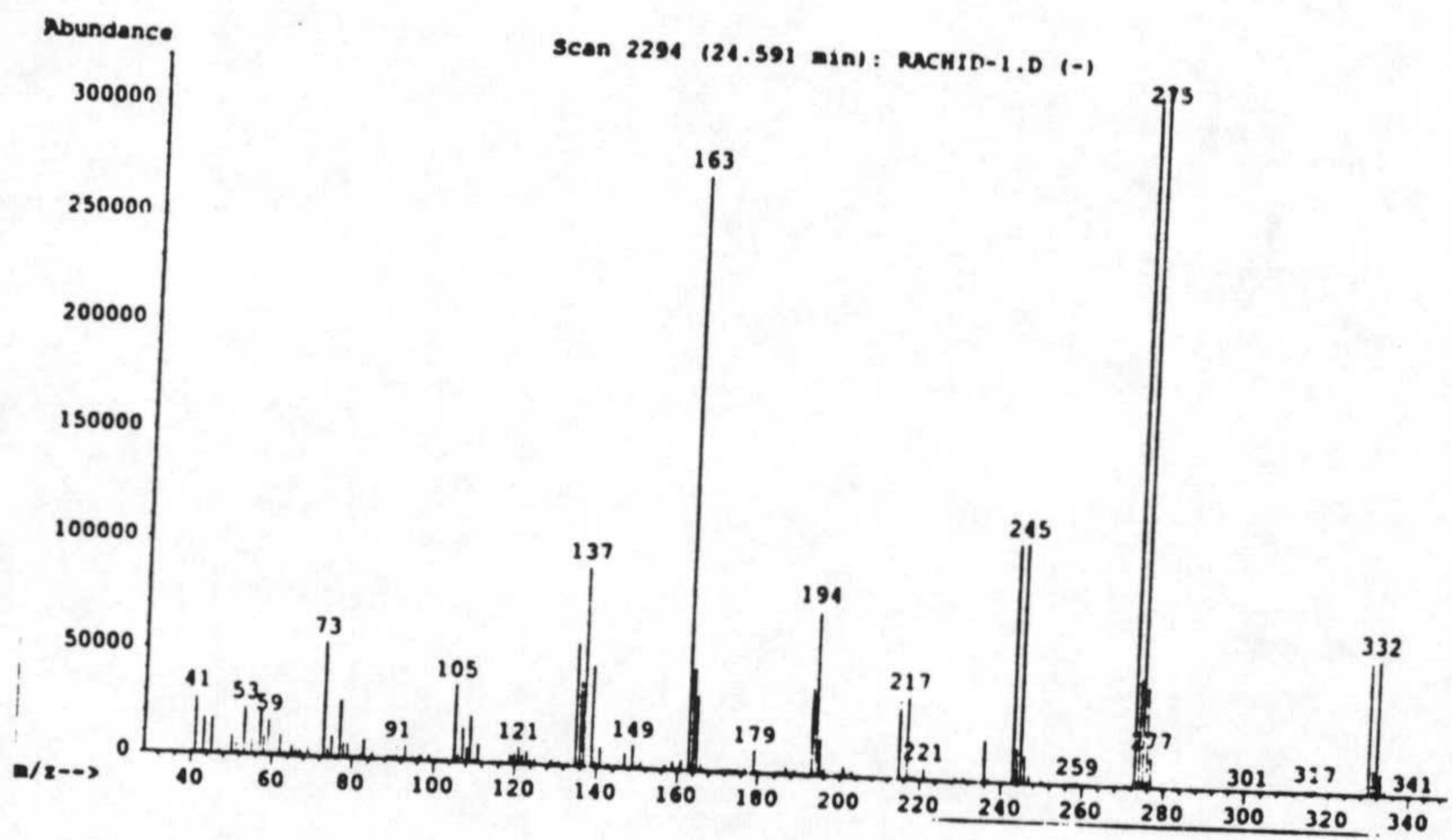
ESPECTROS



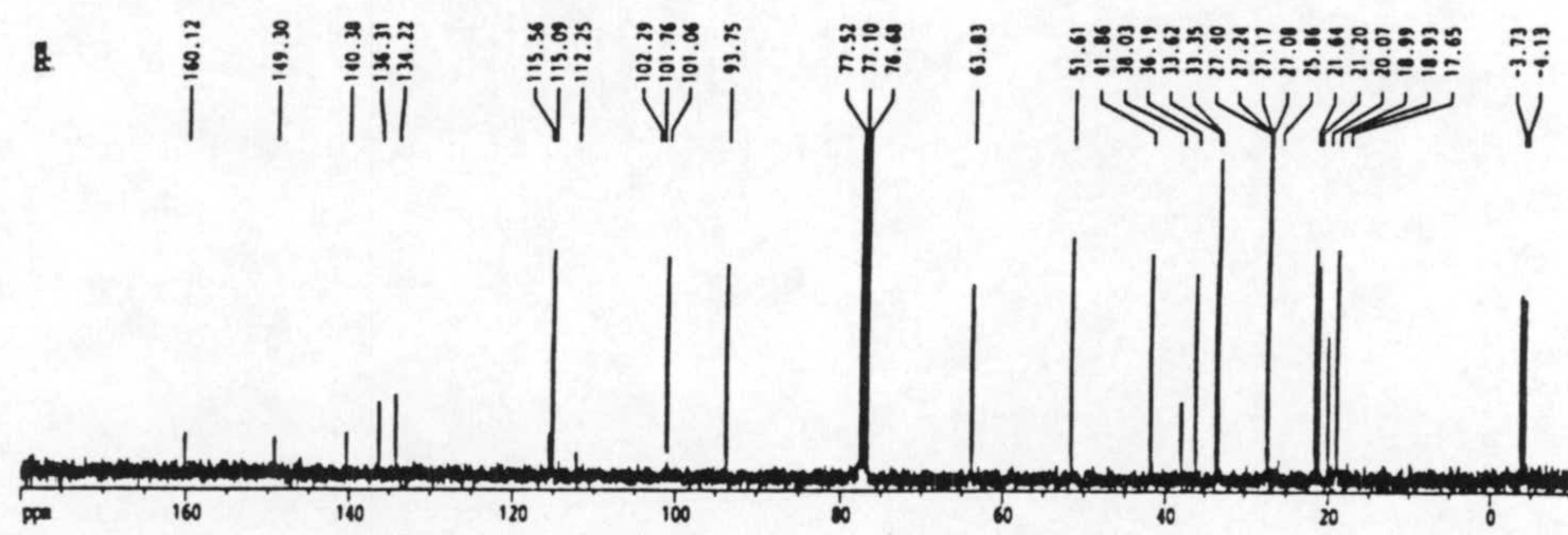
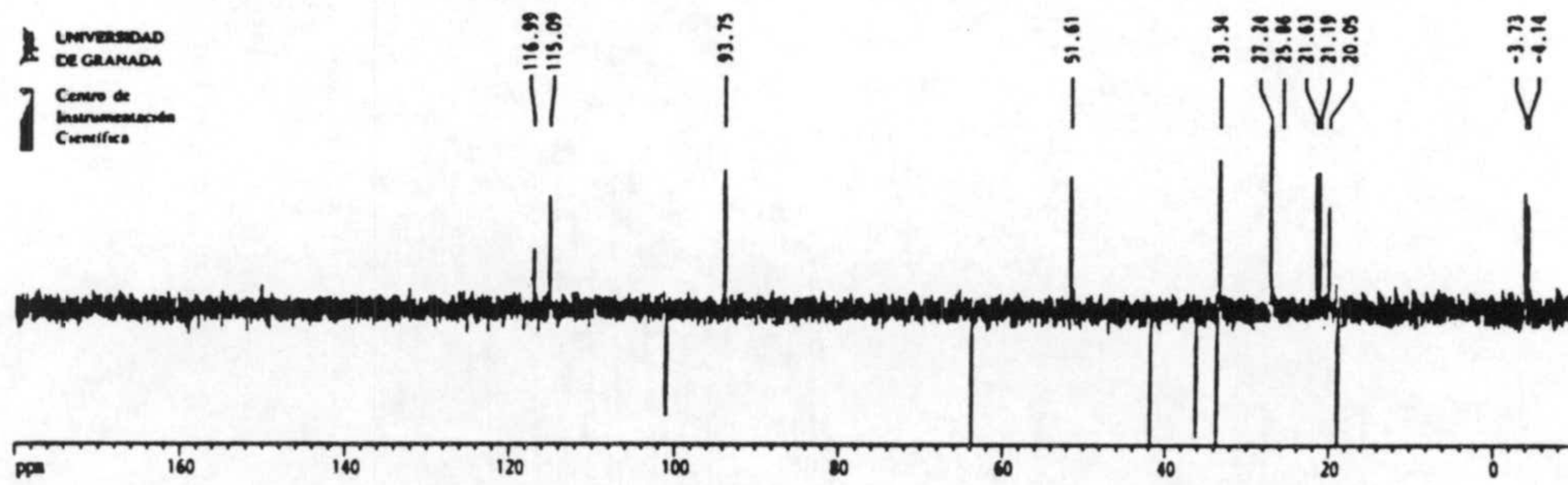
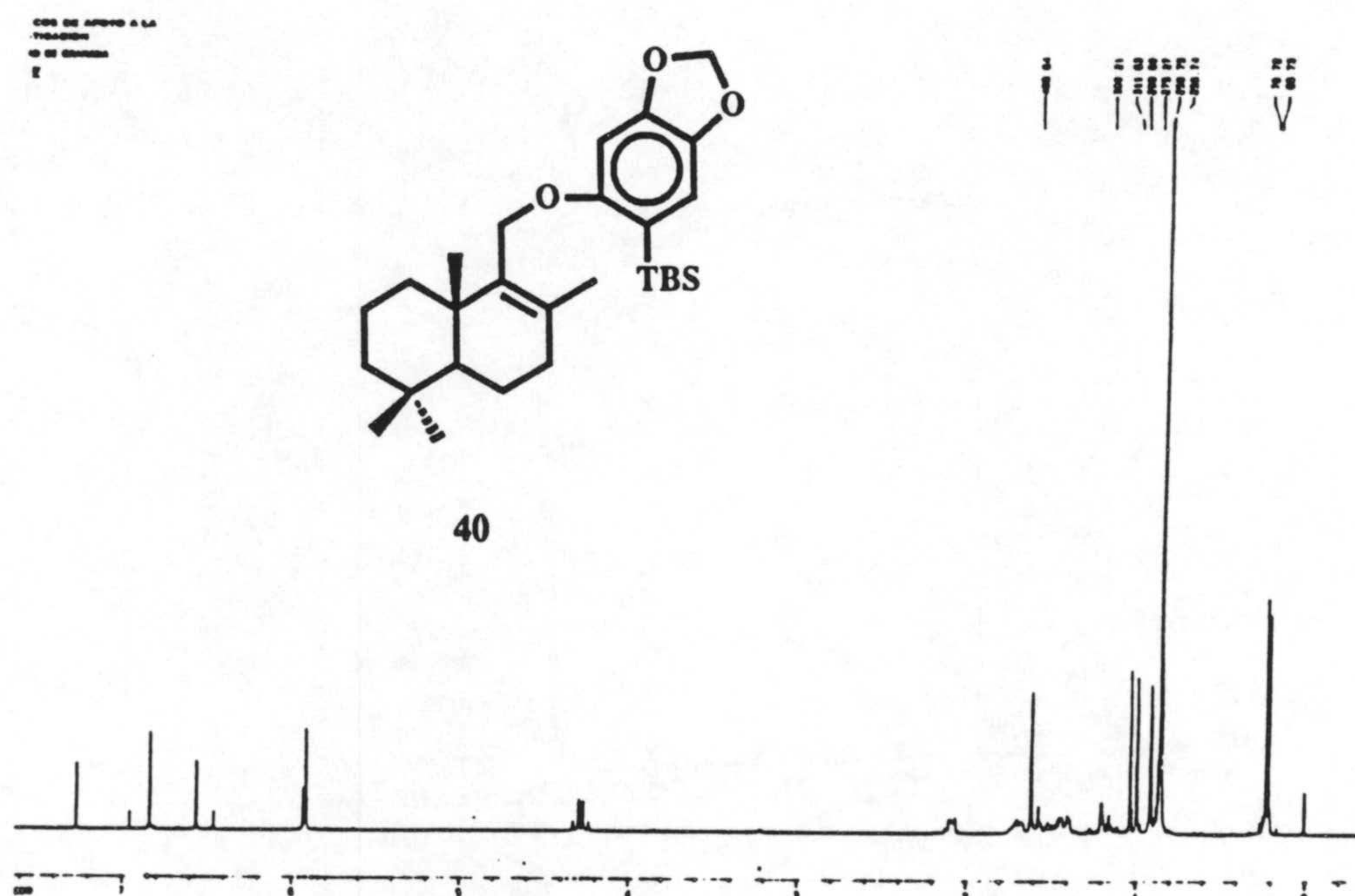
ESPECTROS



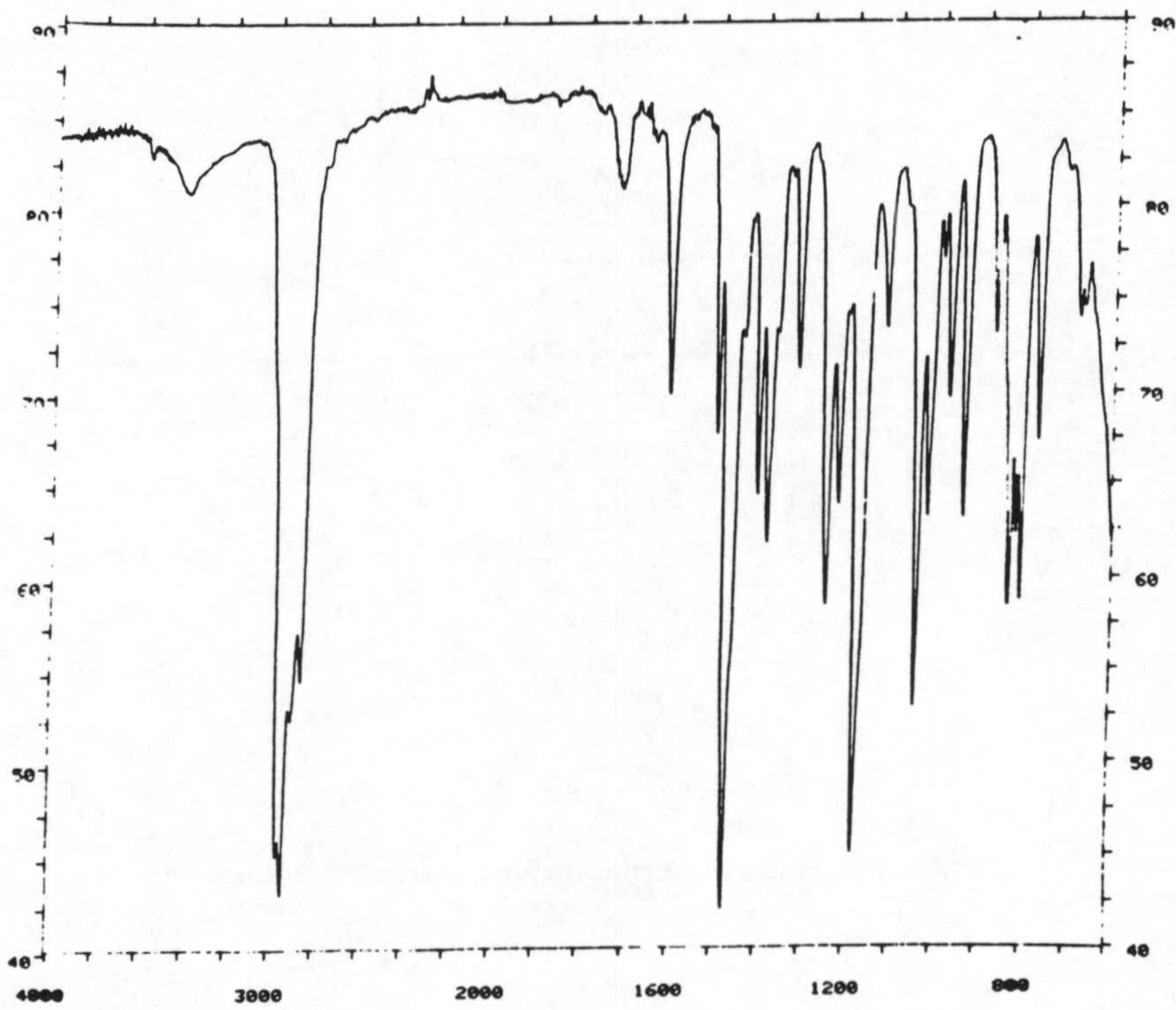
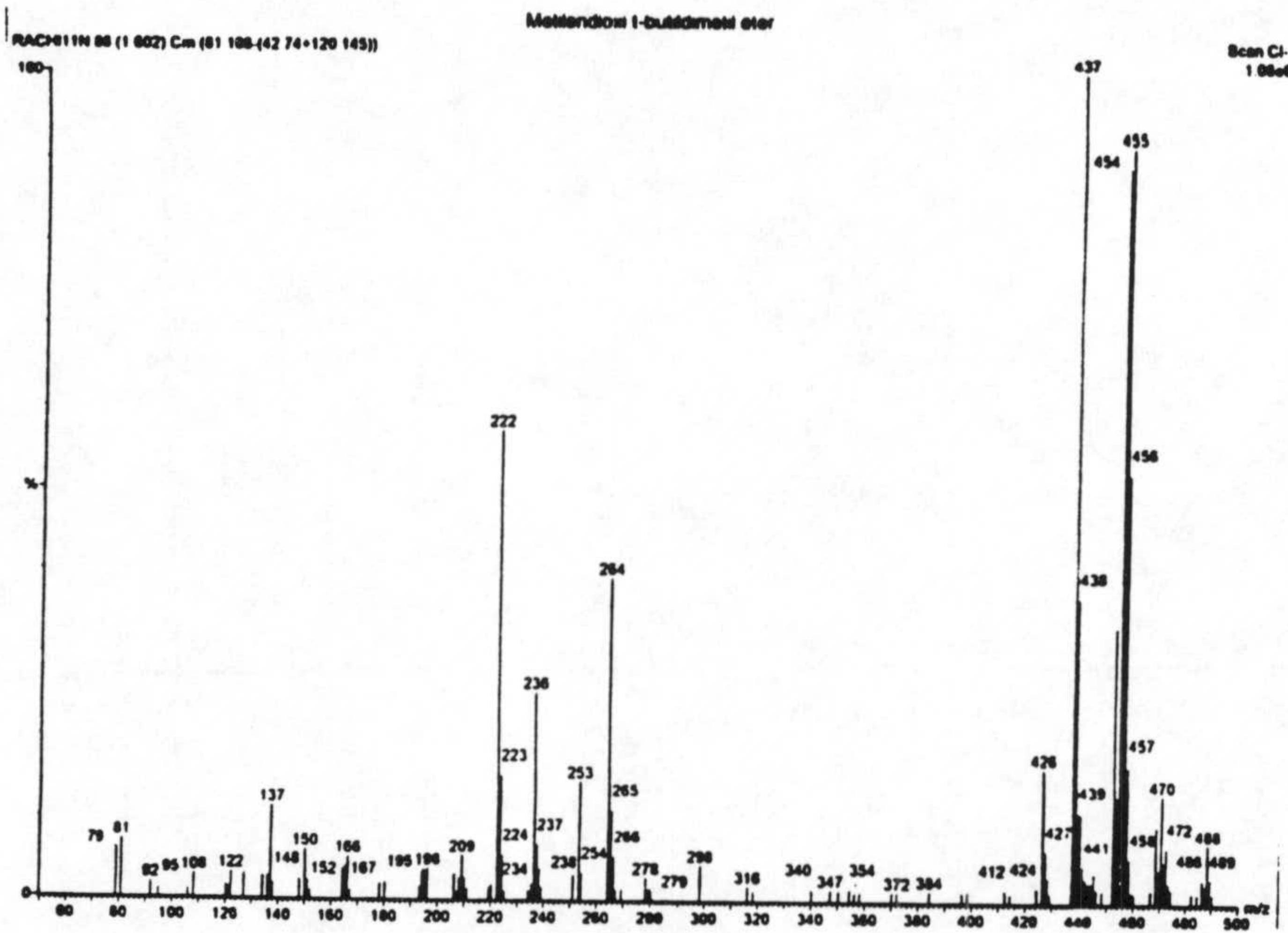
ESPECTROS



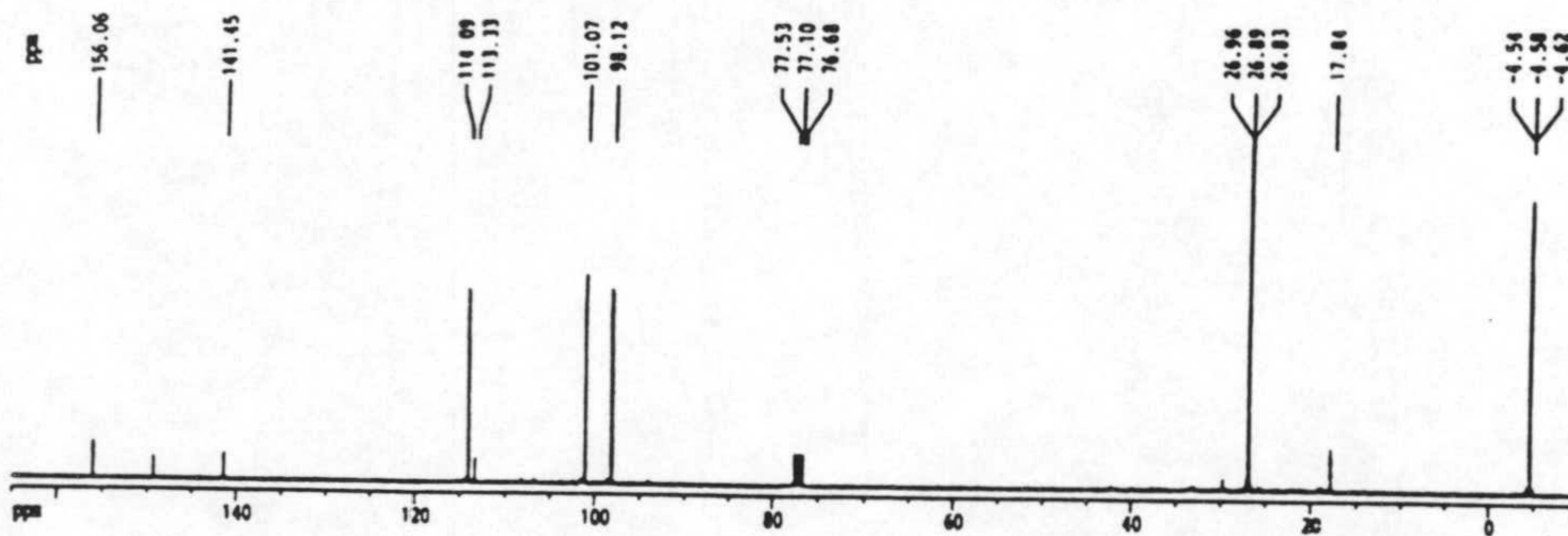
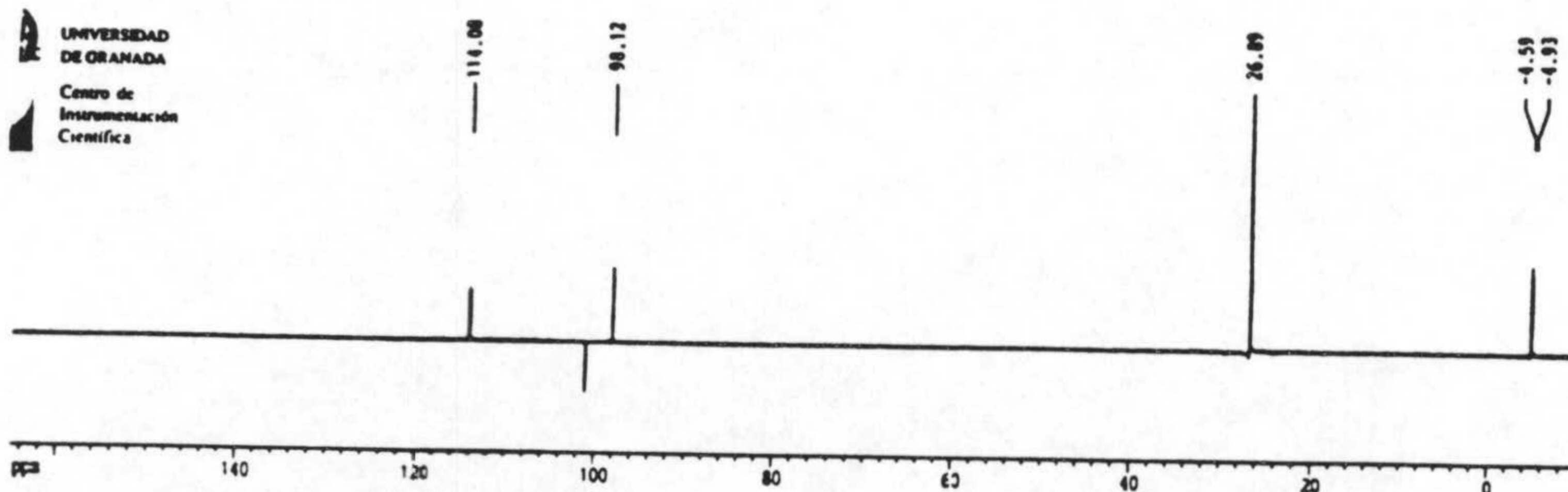
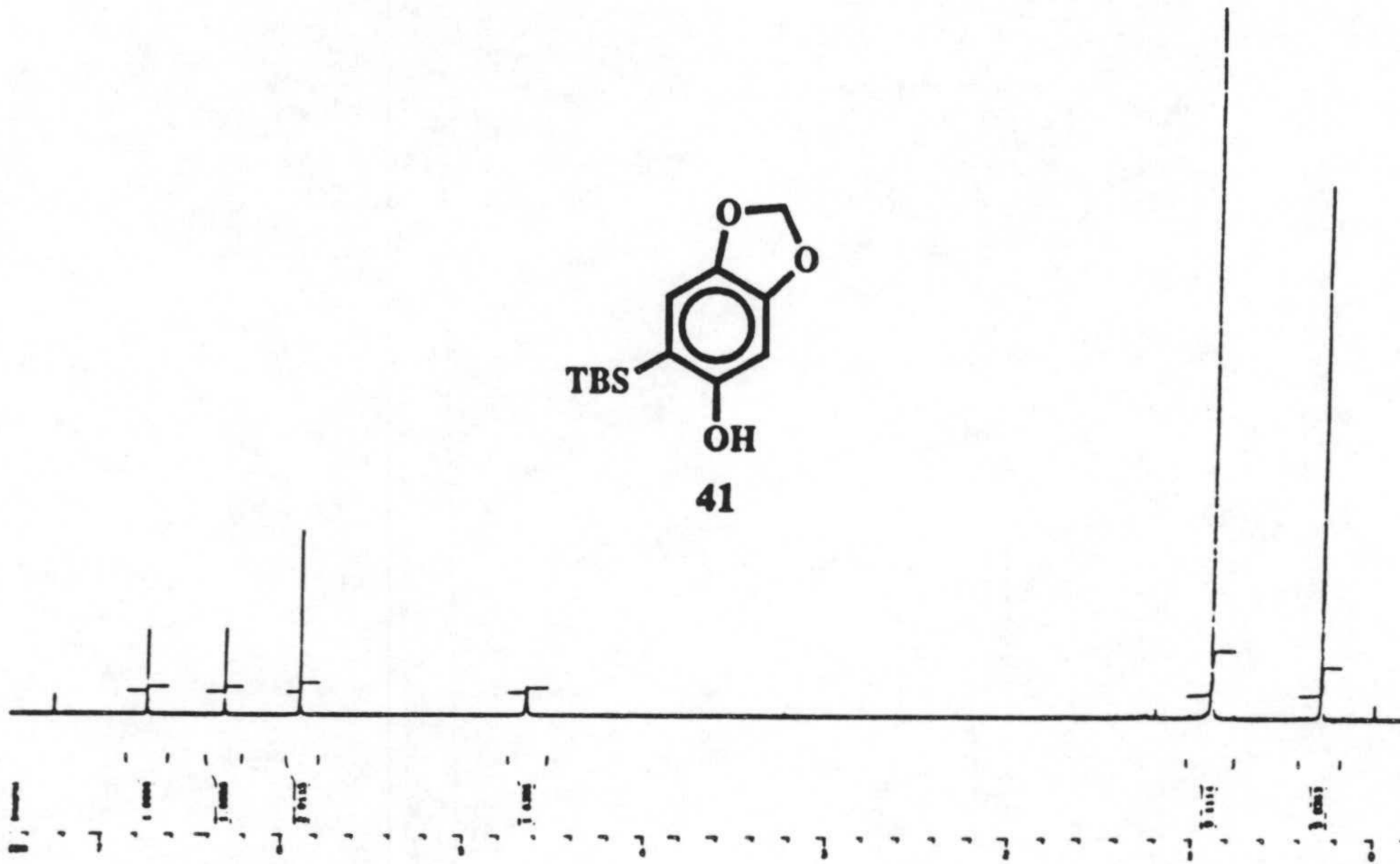
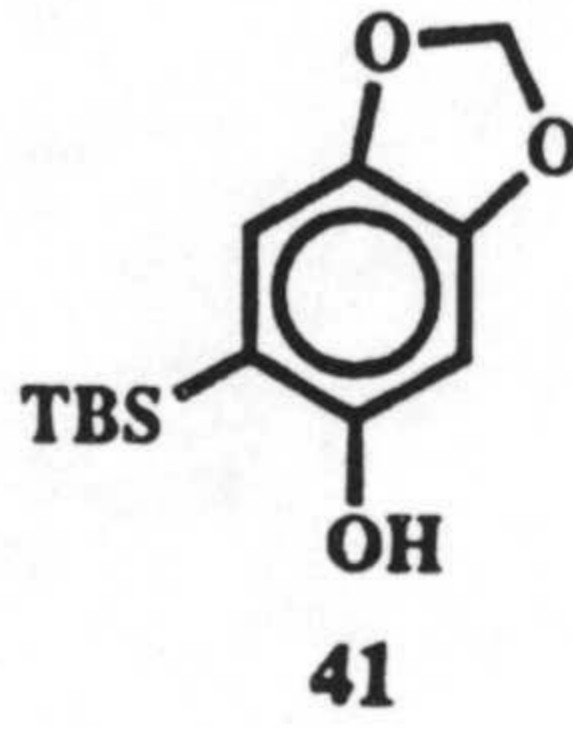
ESPECTROS



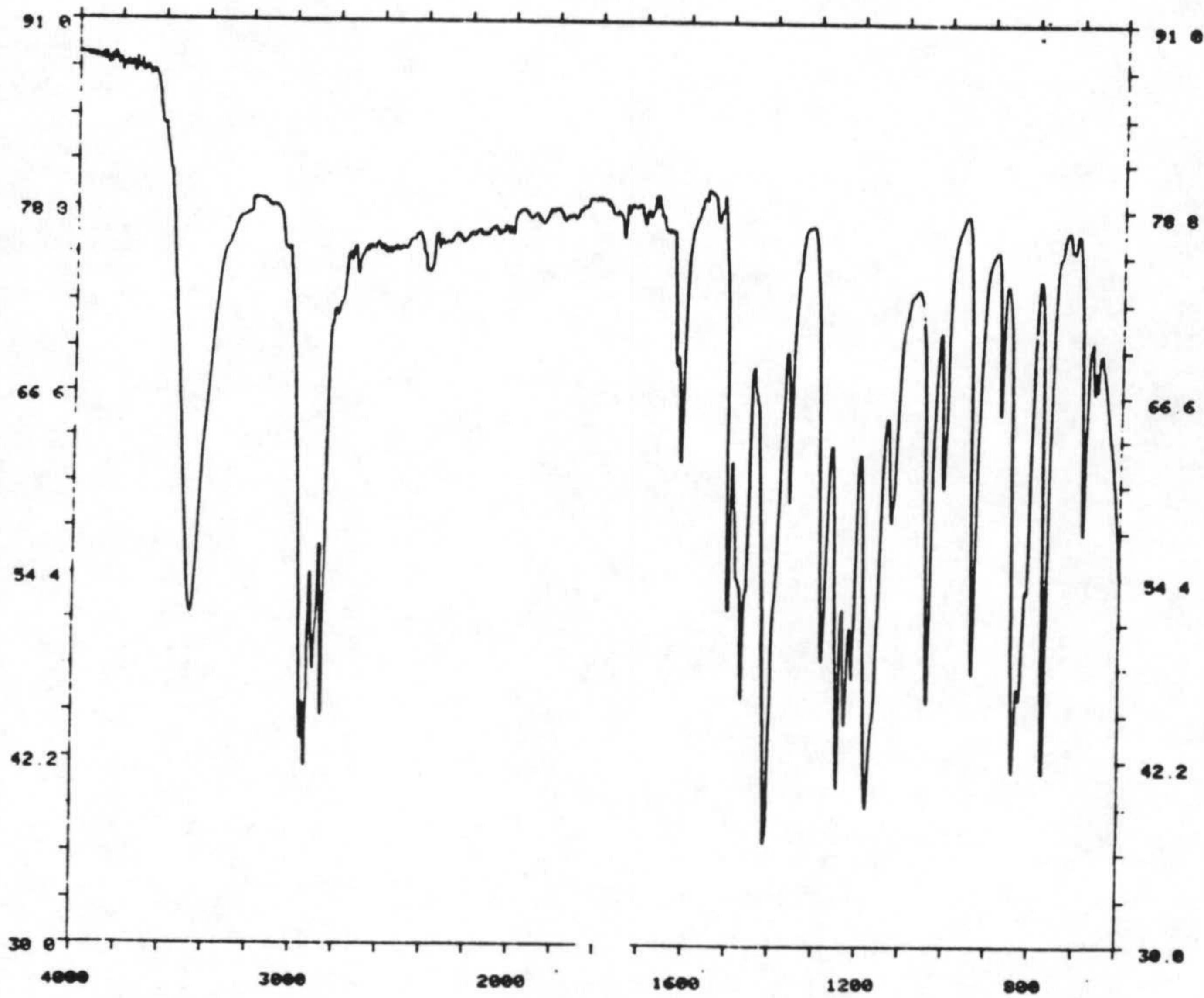
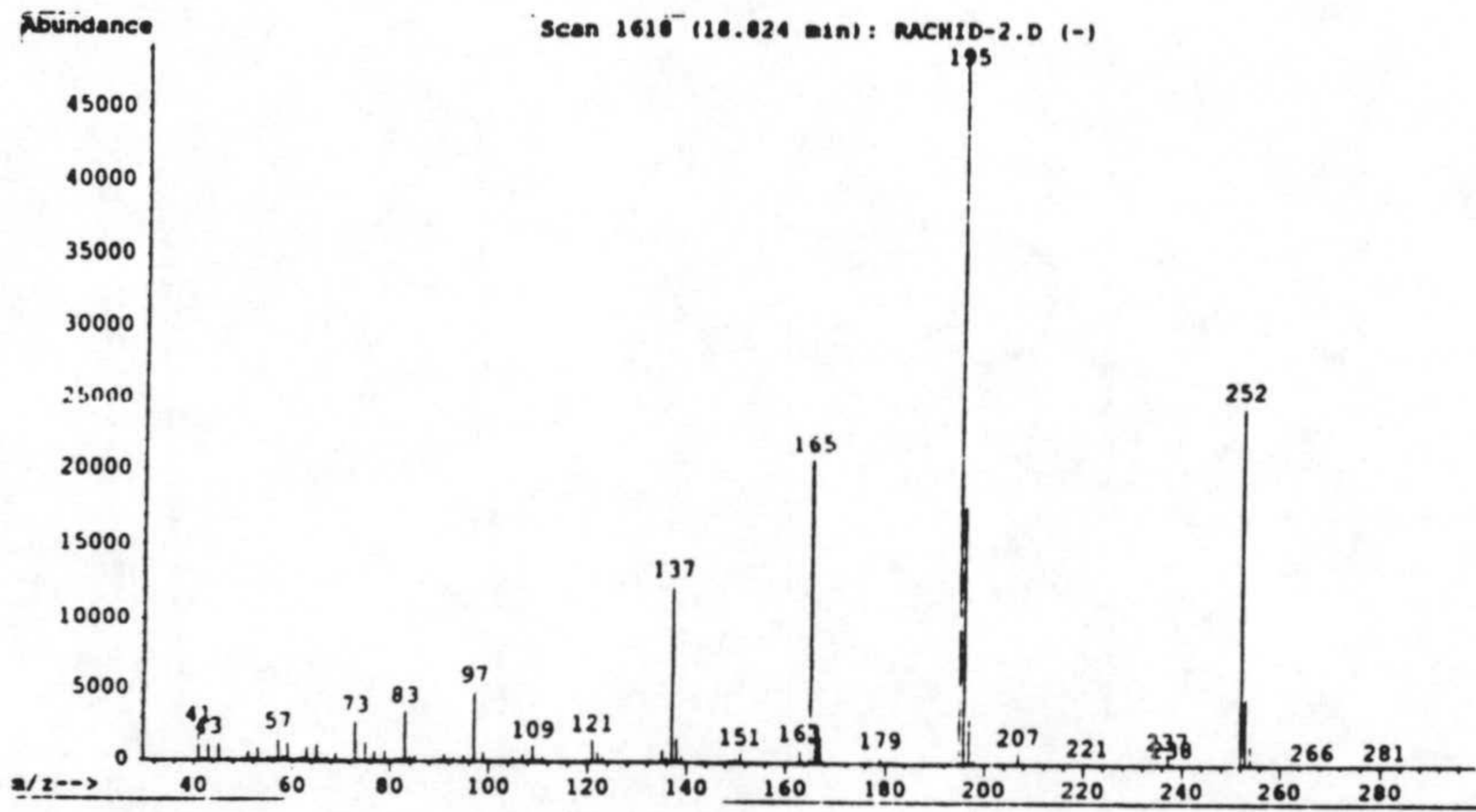
ESPECTROS



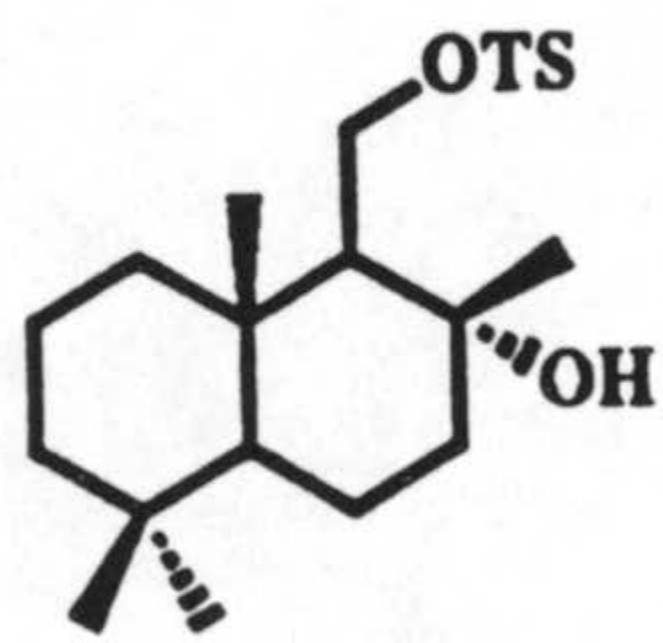
ESPECTROS



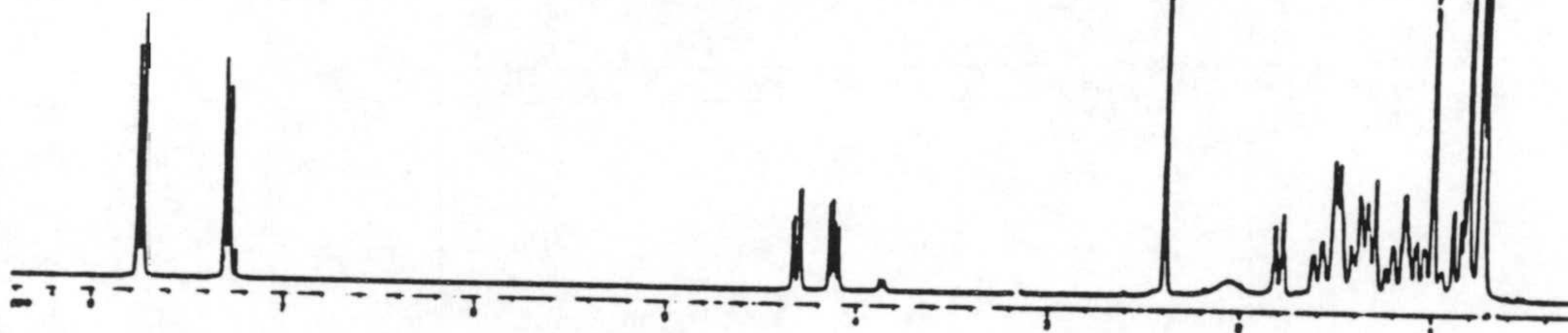
ESPECTROS



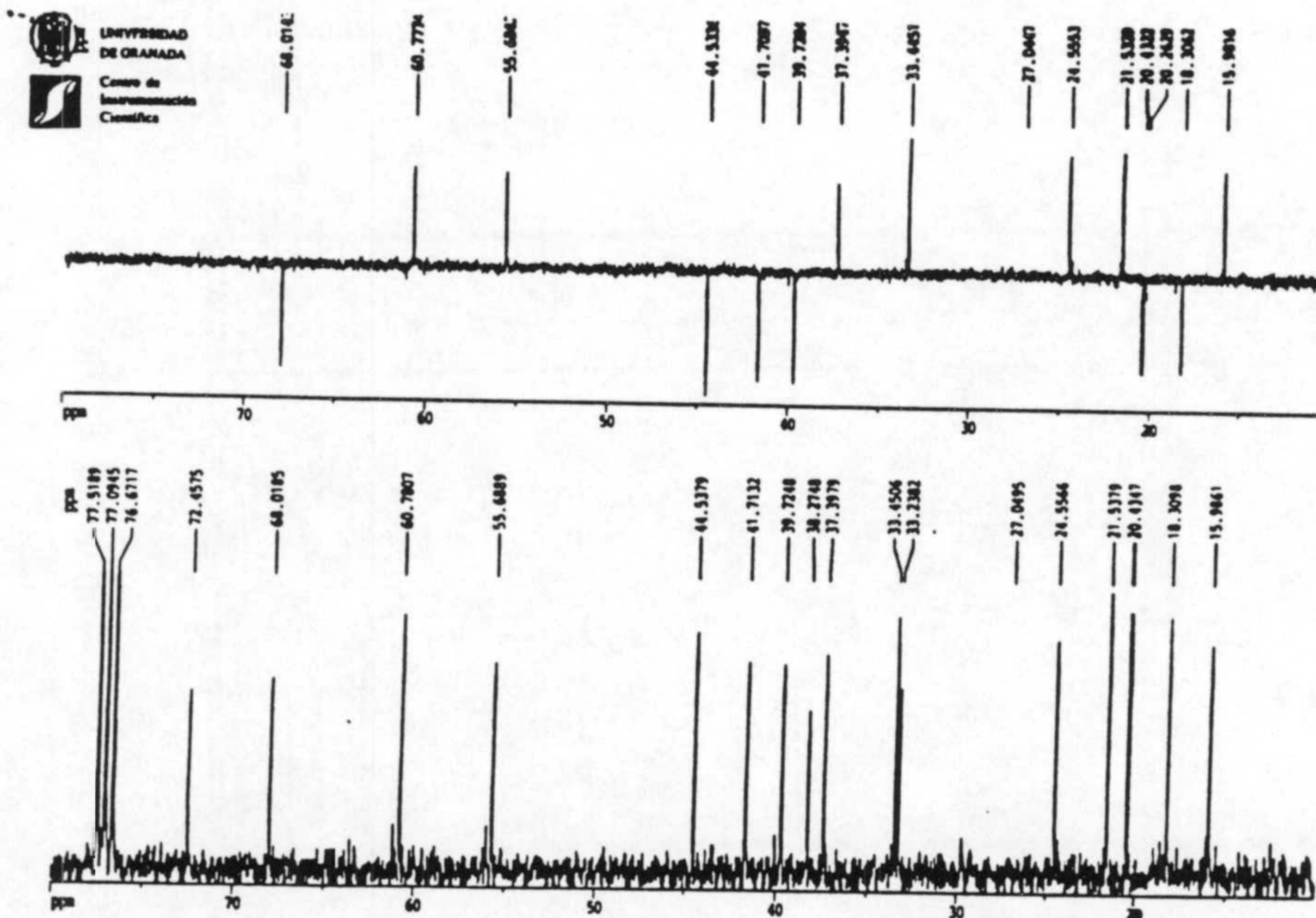
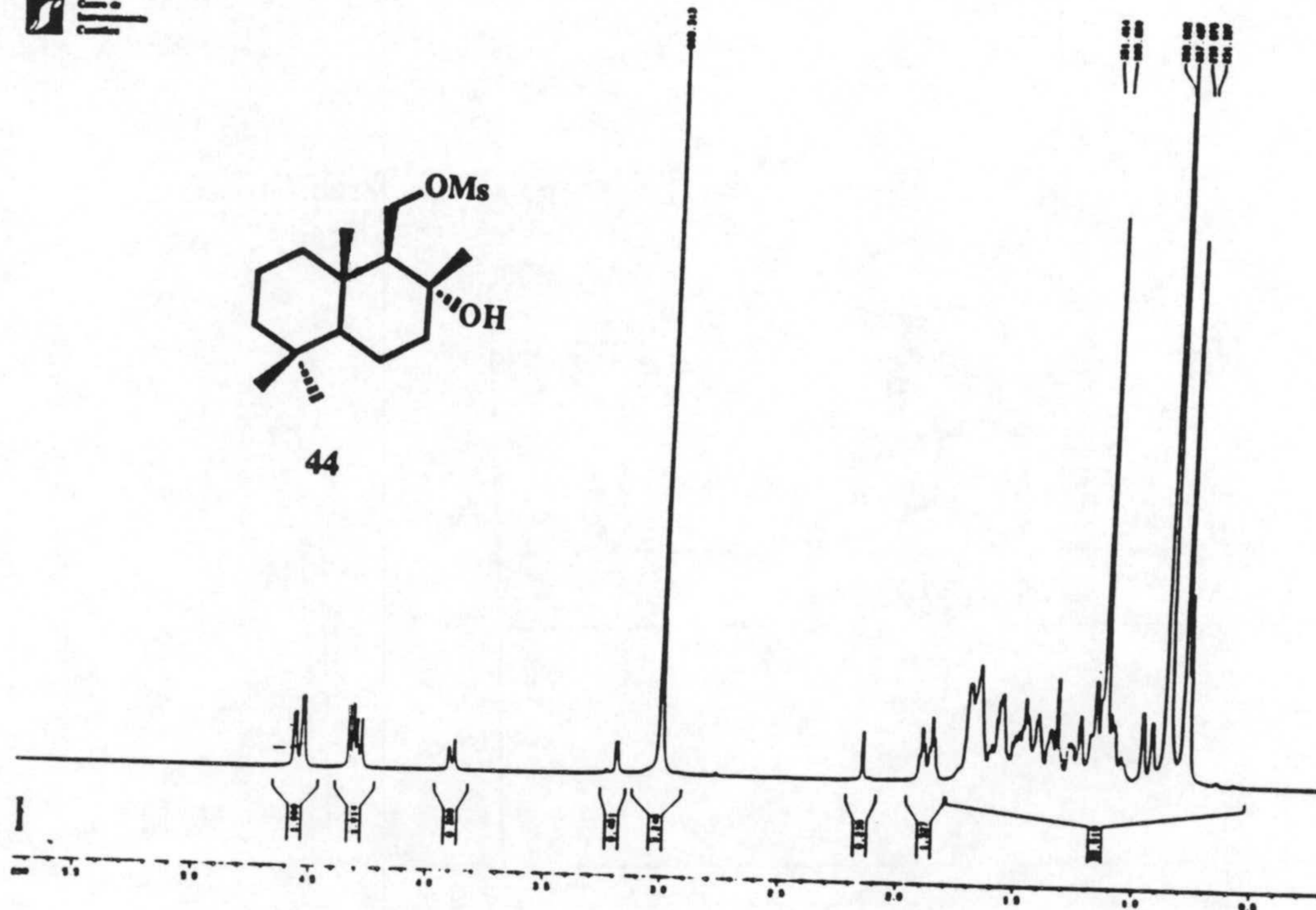
ESPECTROS



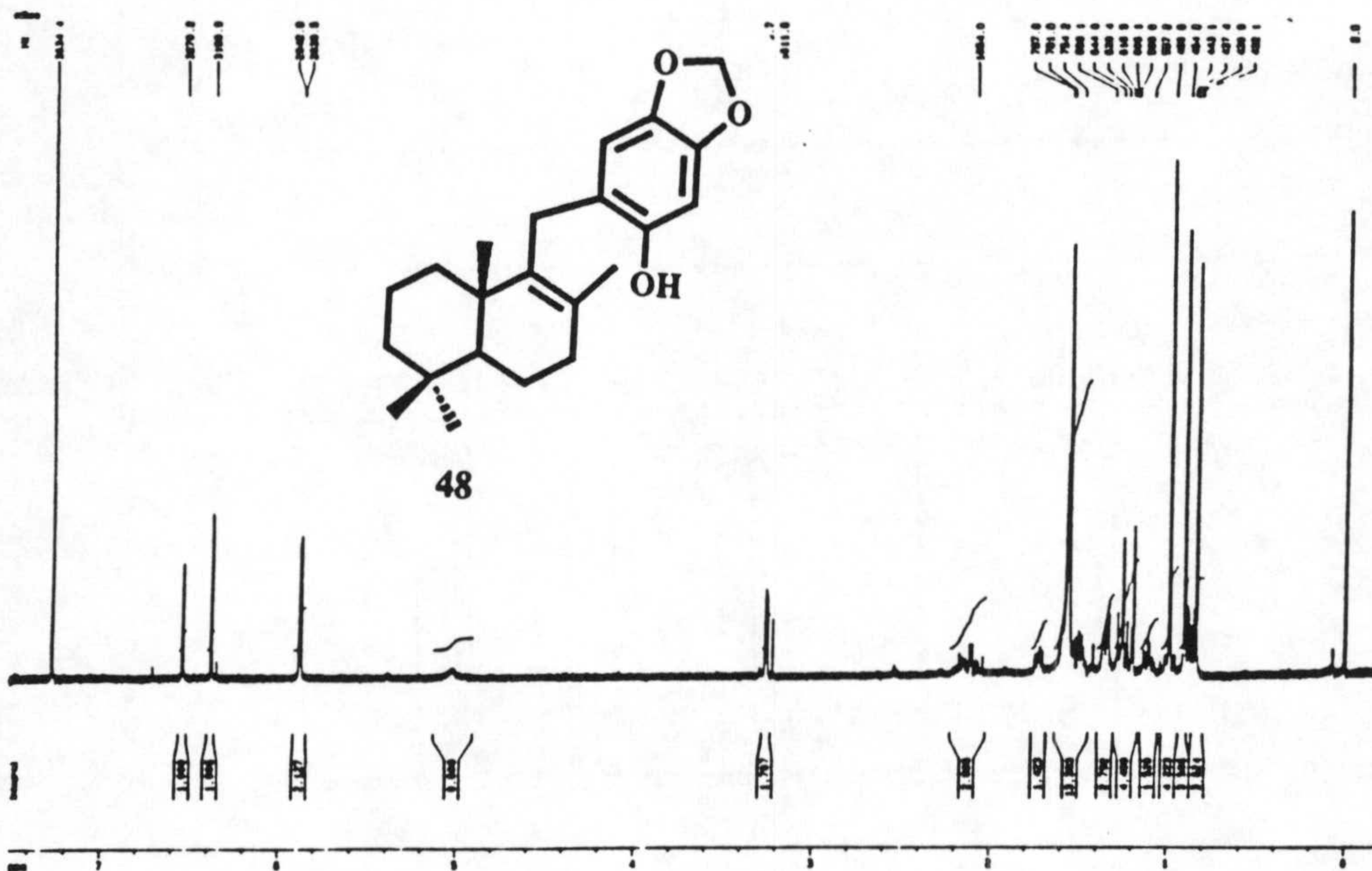
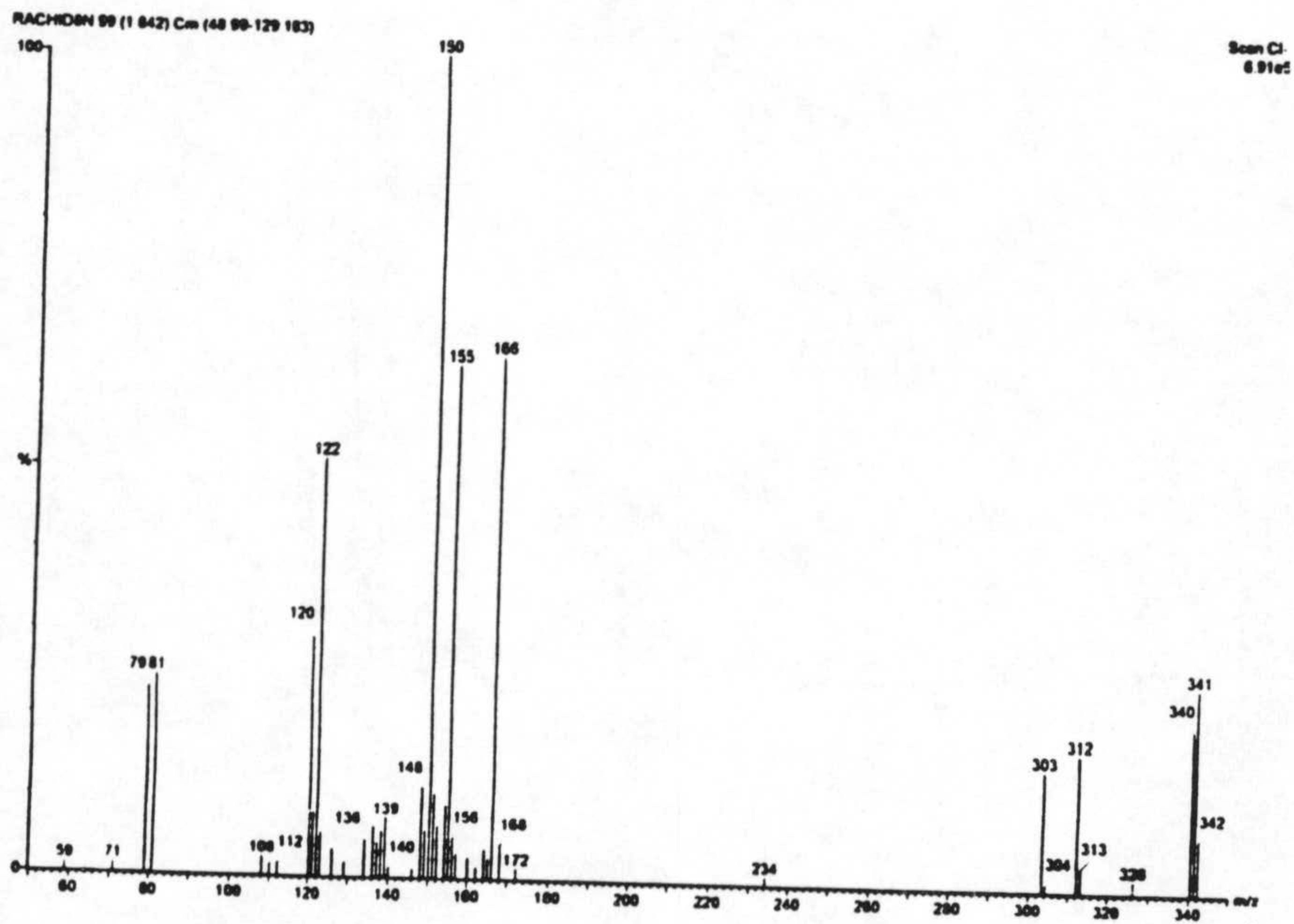
42



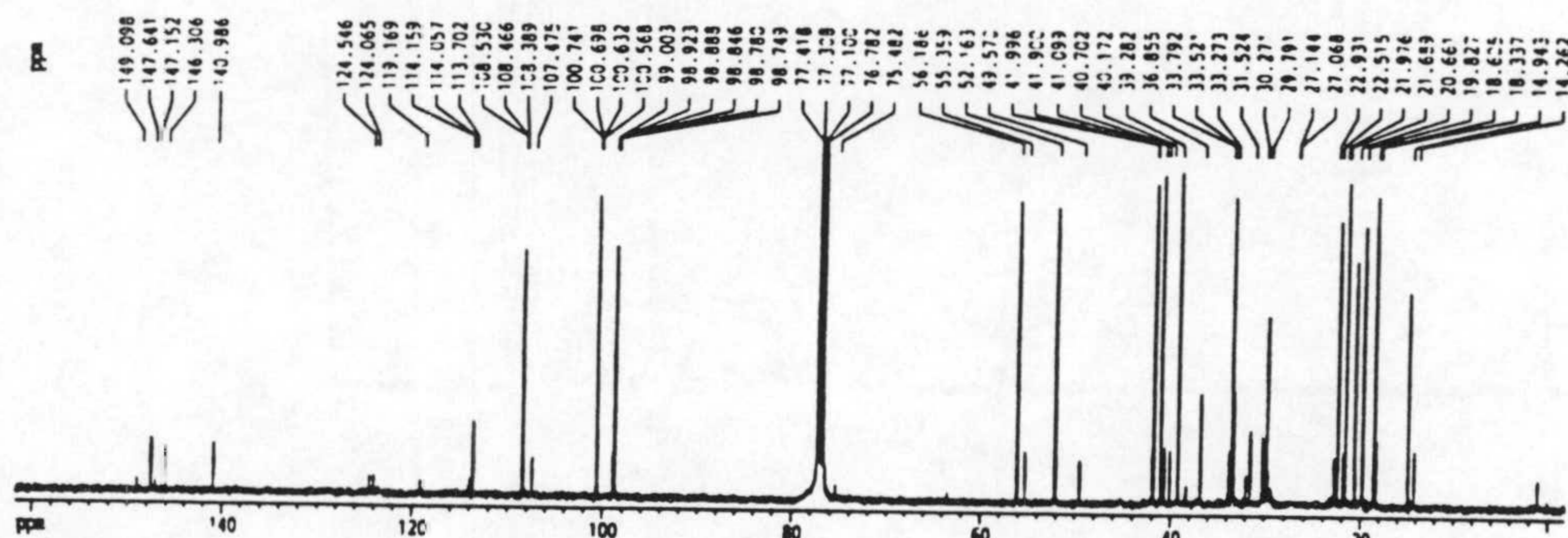
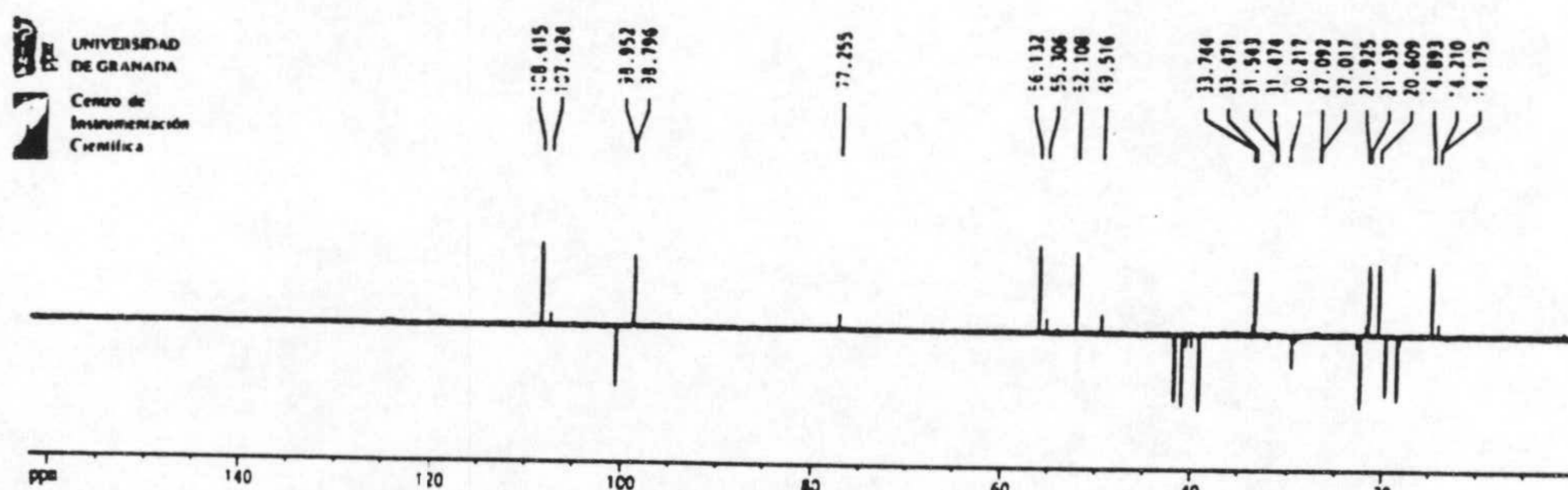
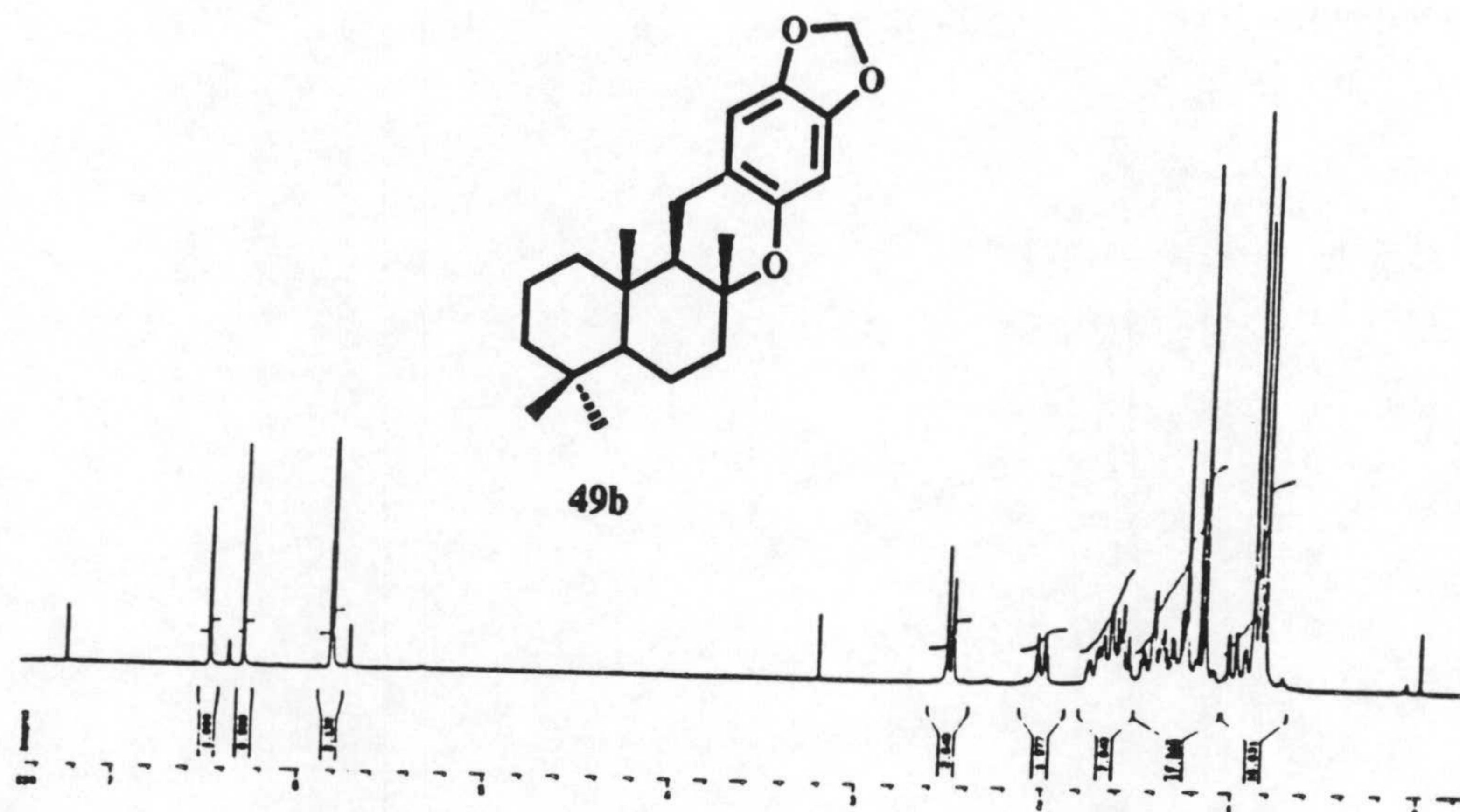
ESPECTROS



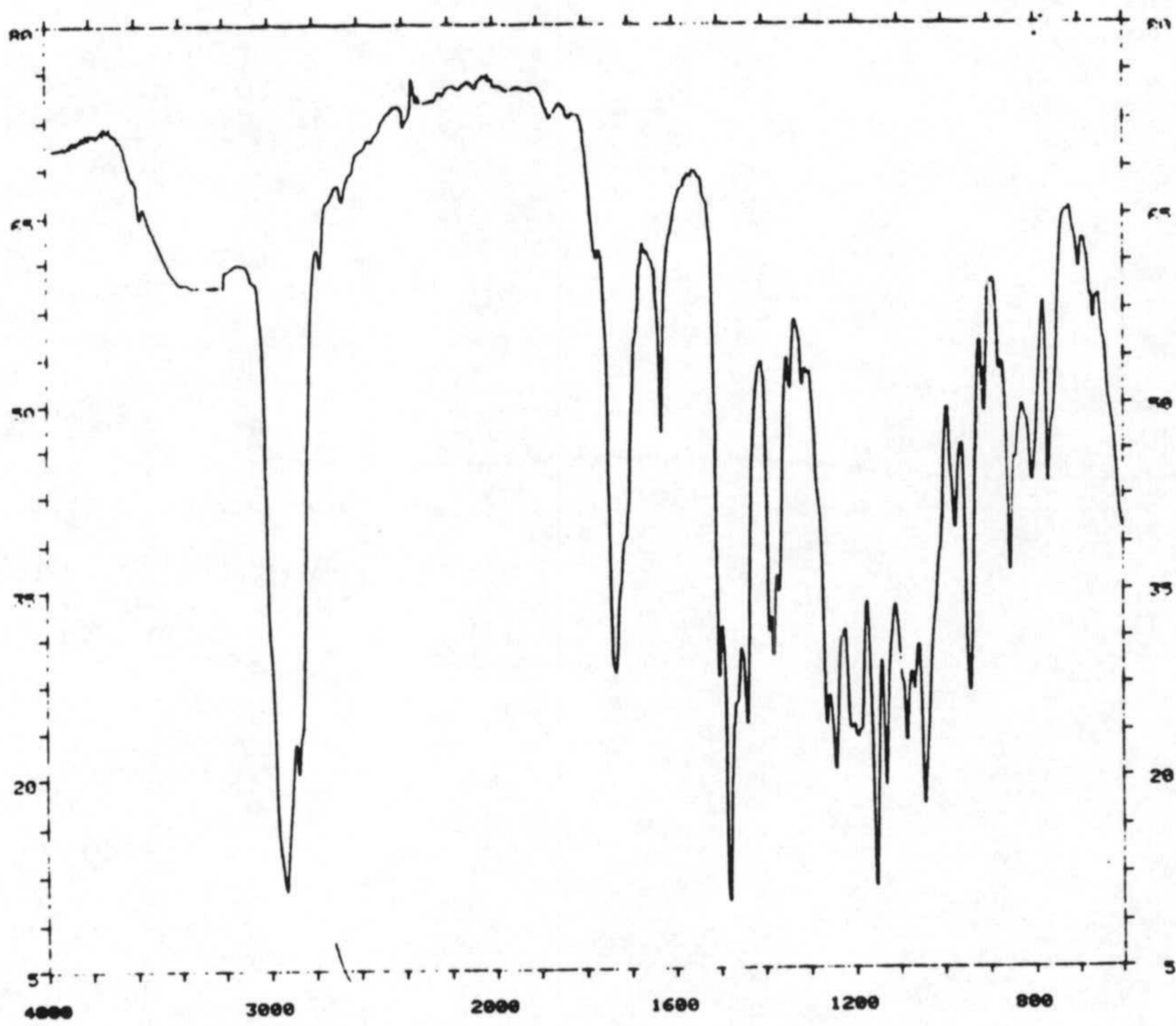
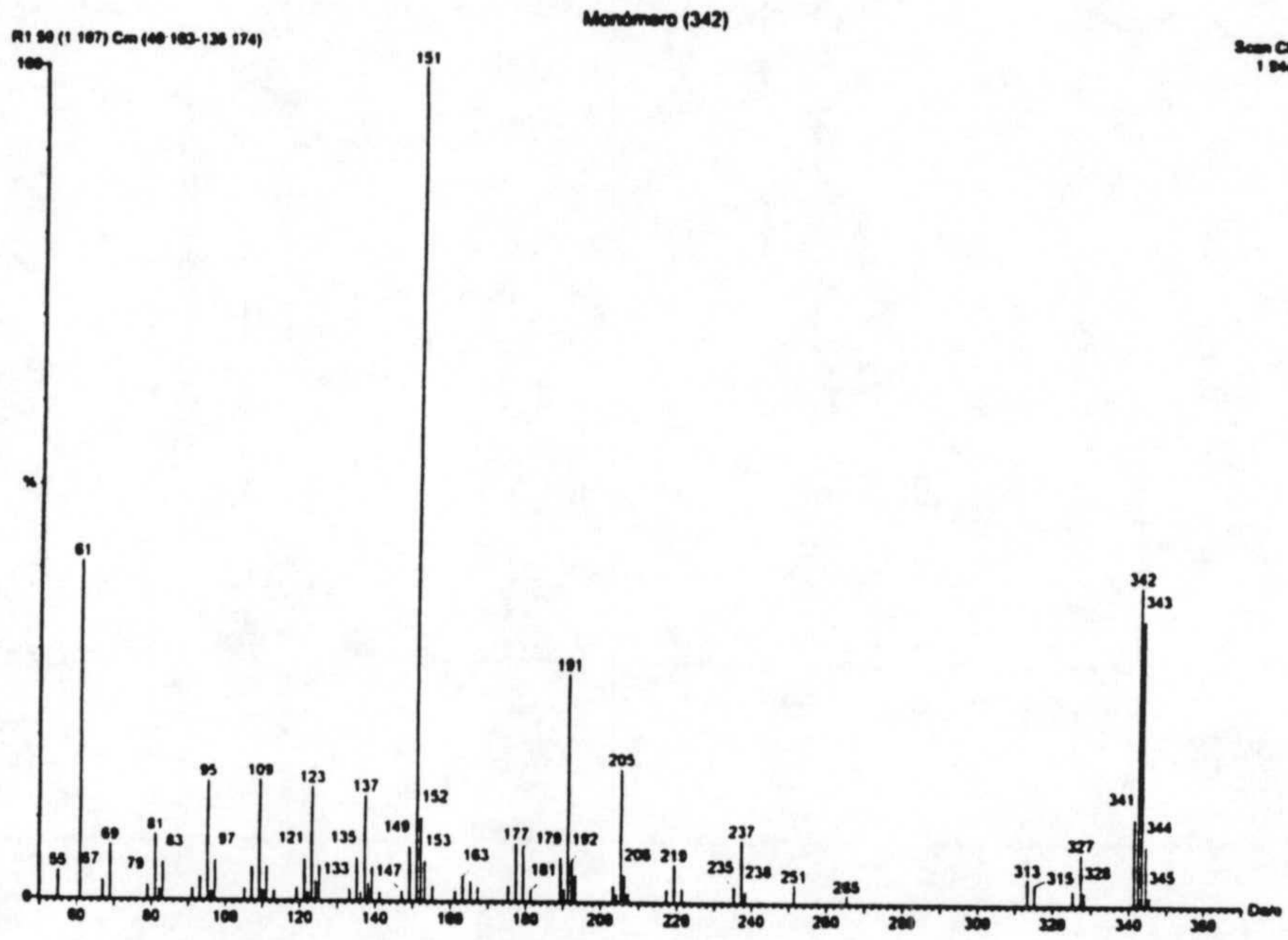
ESPECTROS



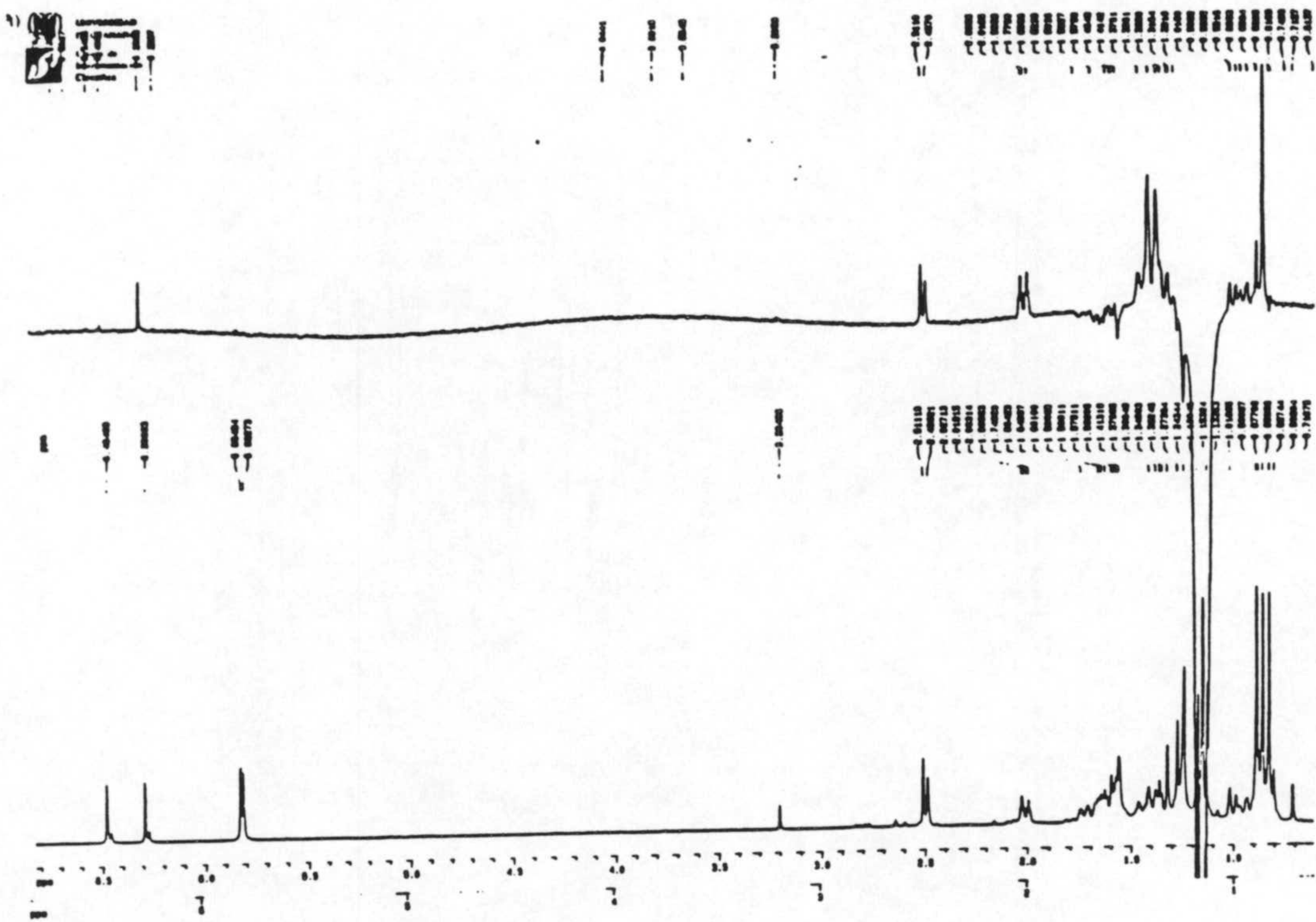
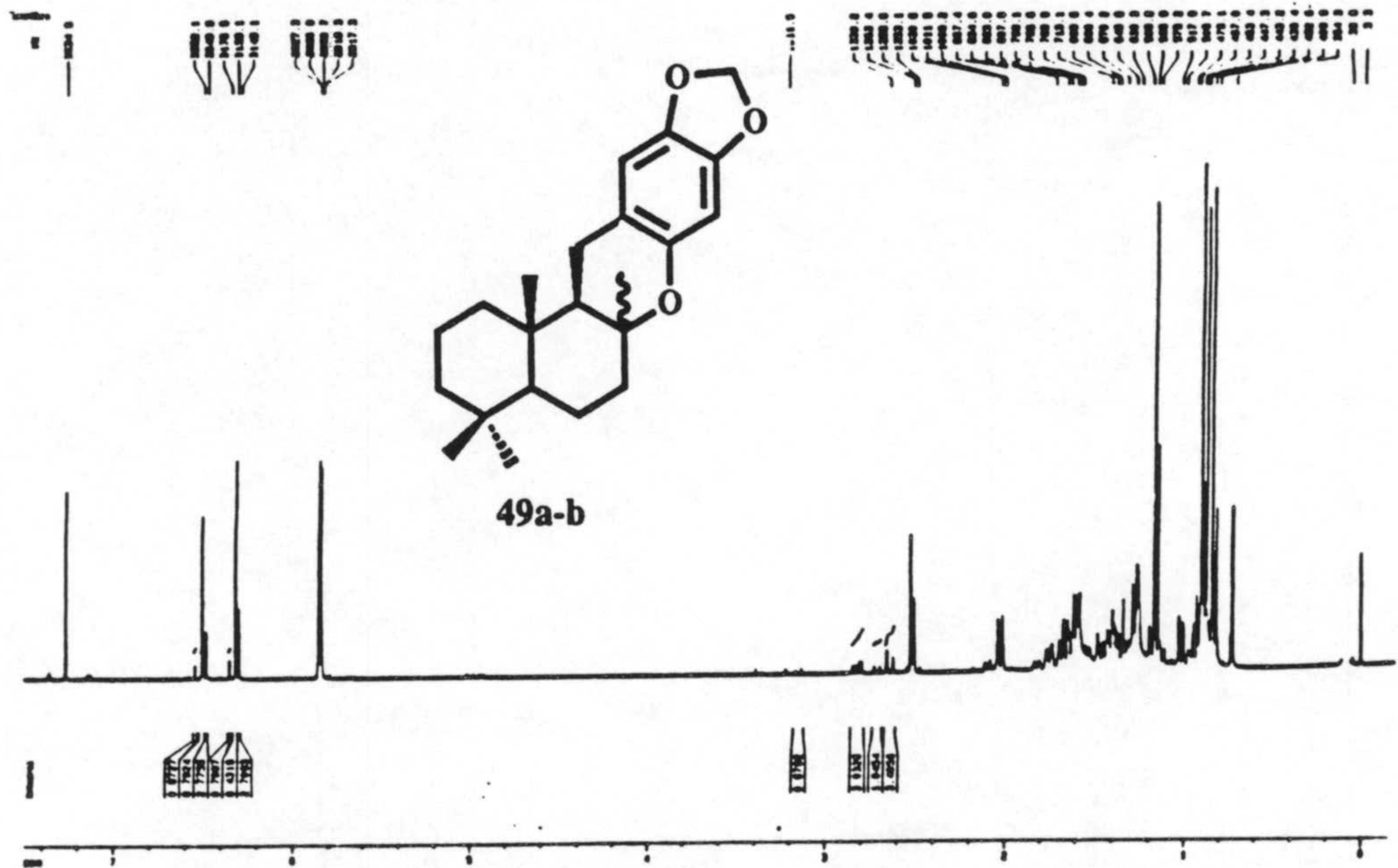
ESPECTROS



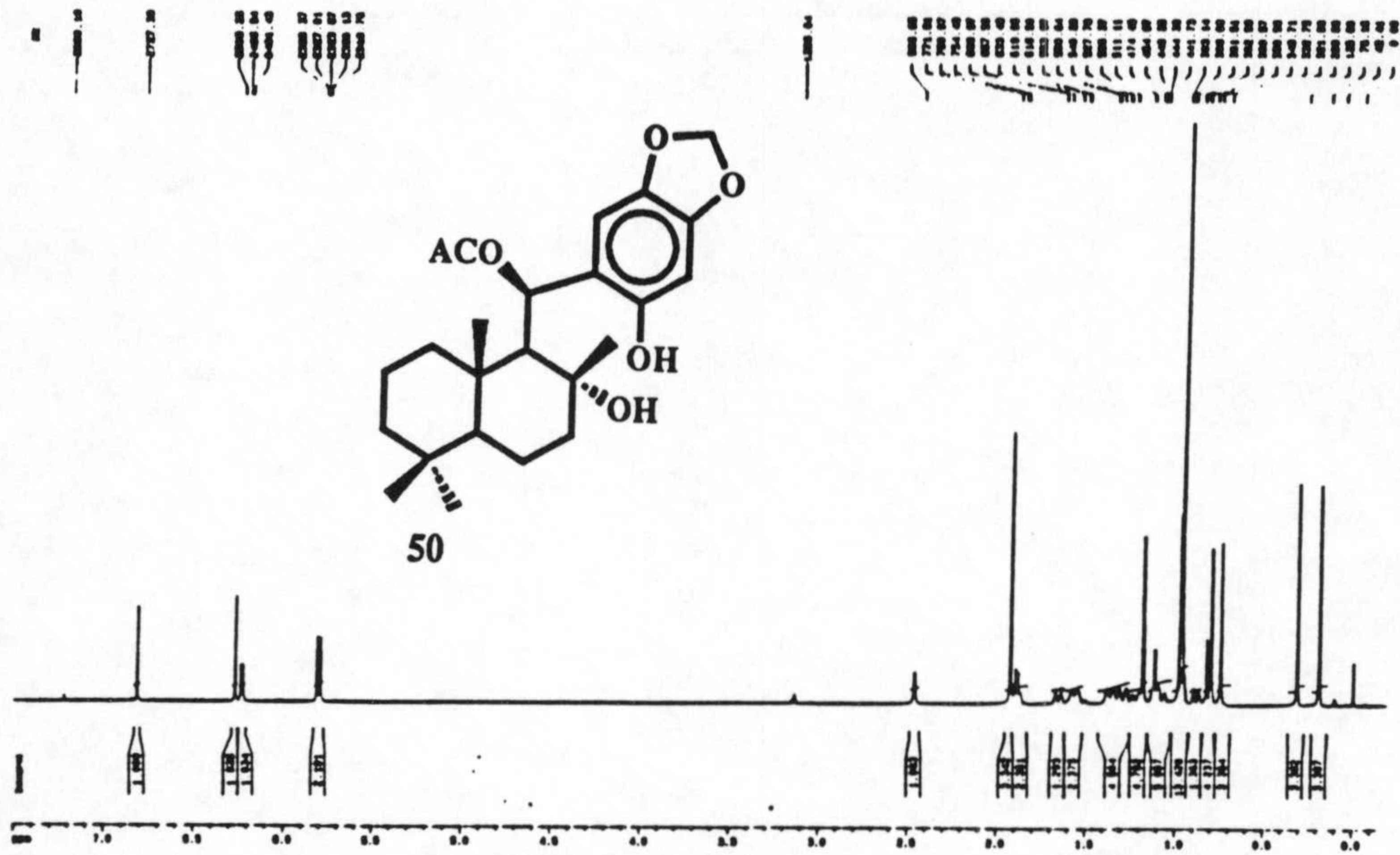
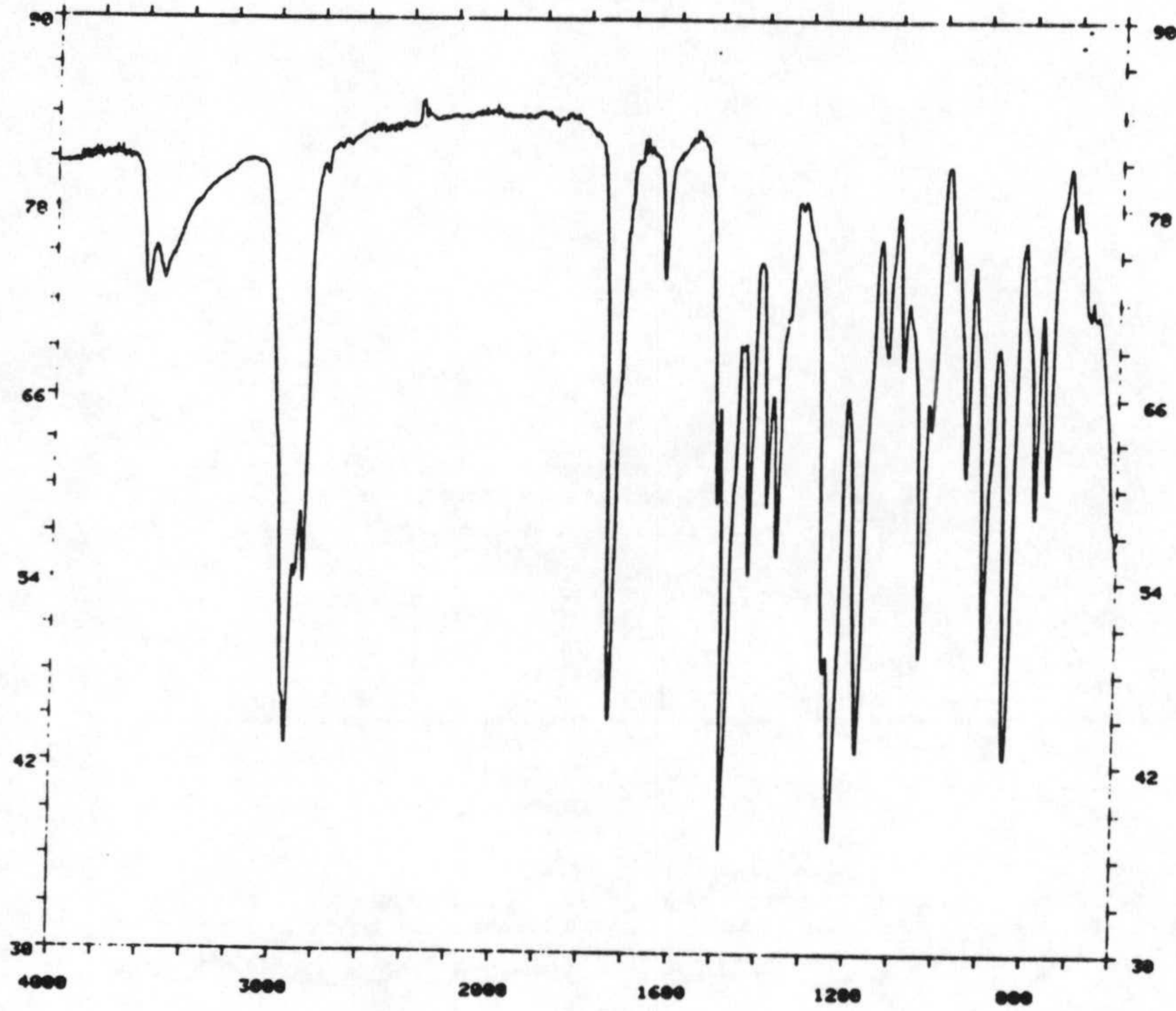
ESPECTROS



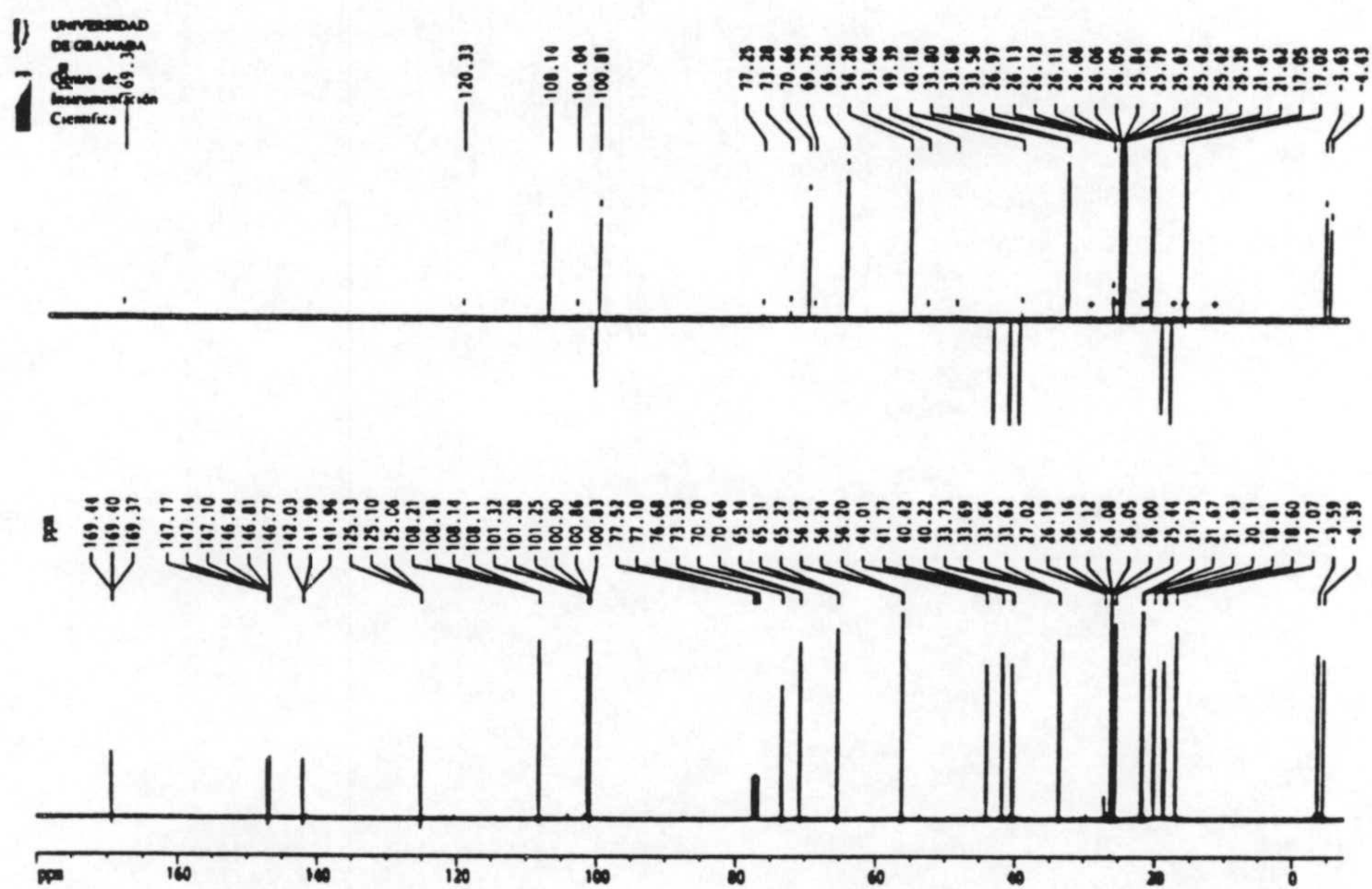
ESPECTROS



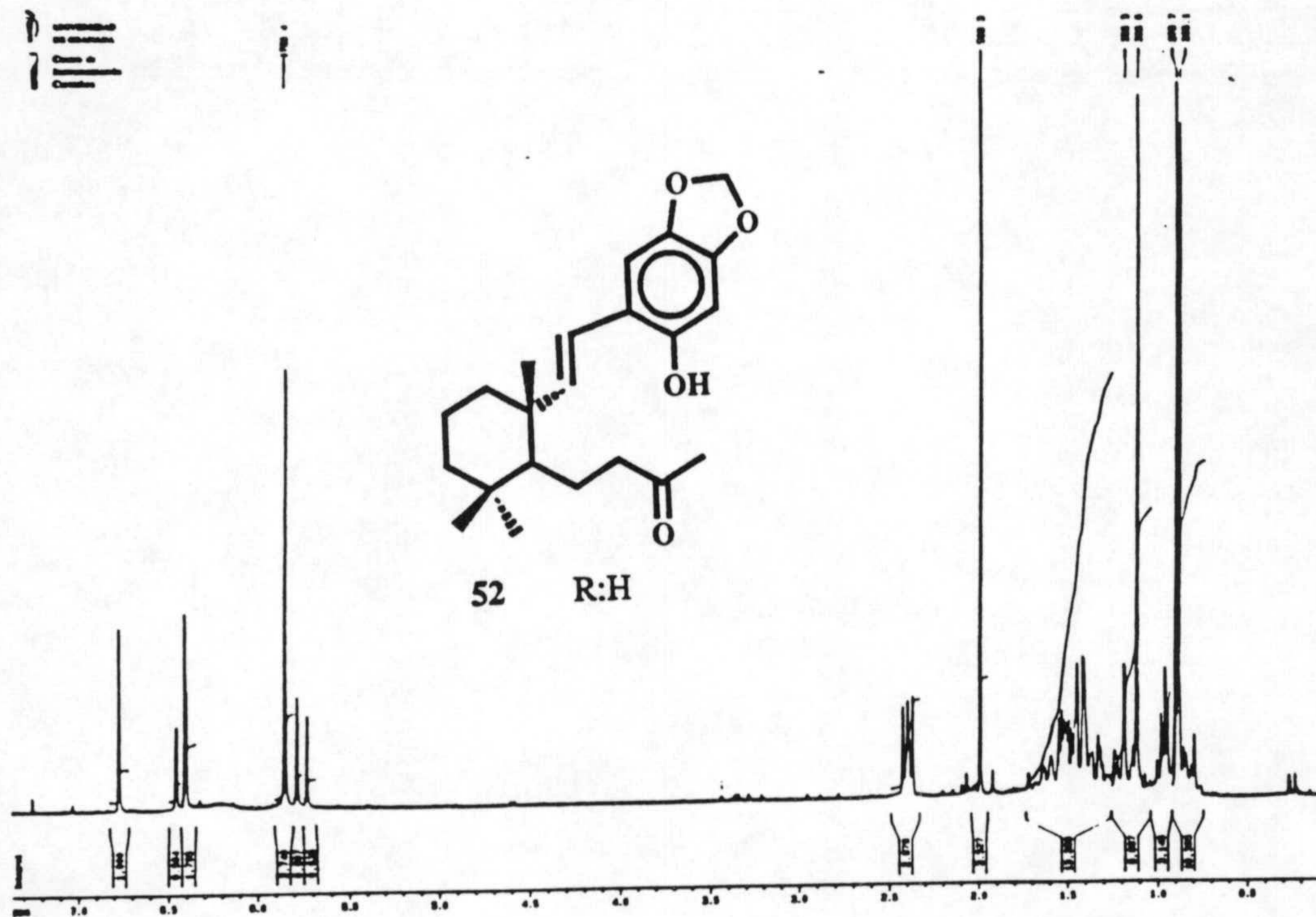
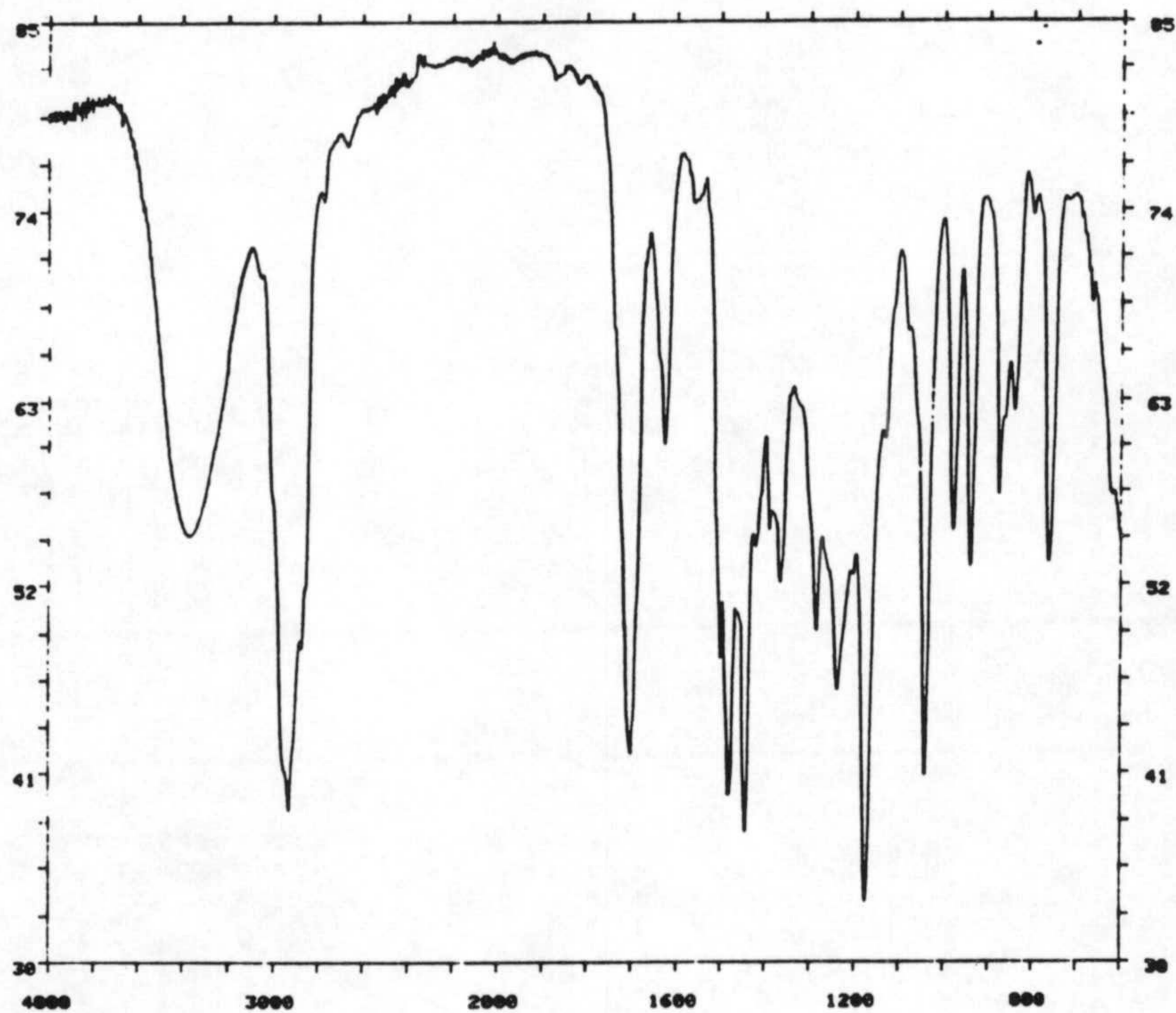
ESPECTROS



ESPECTROS

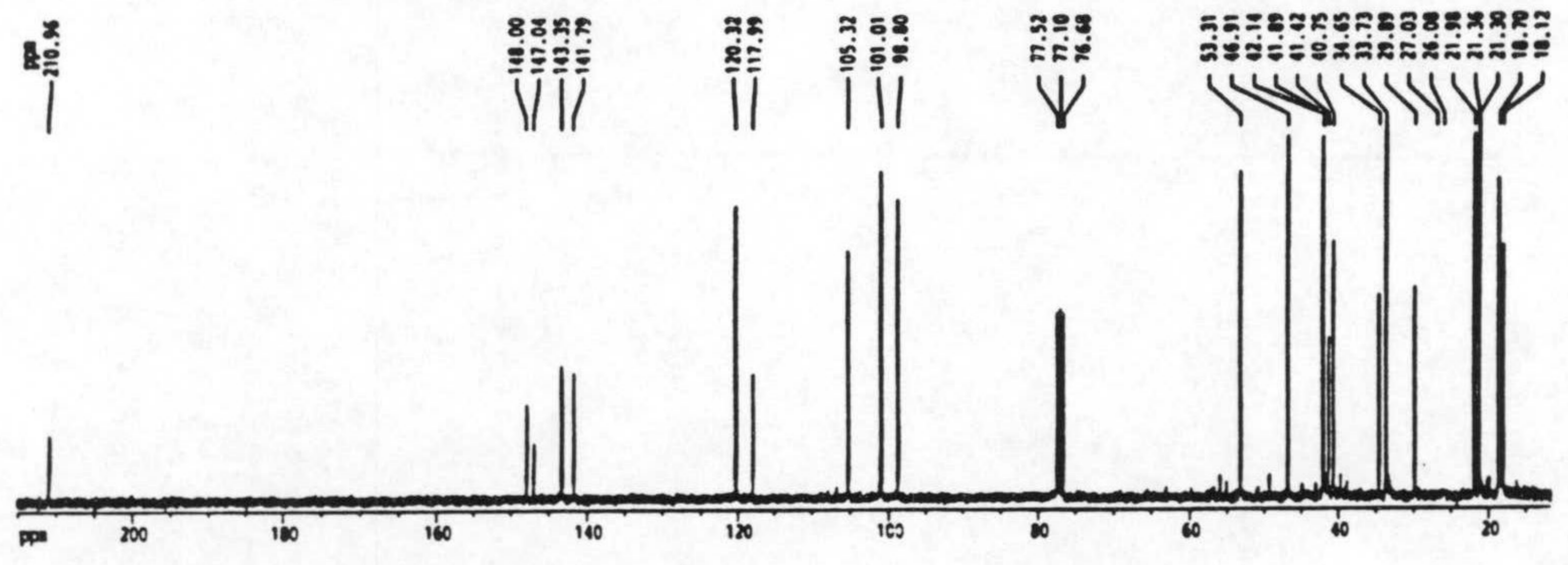
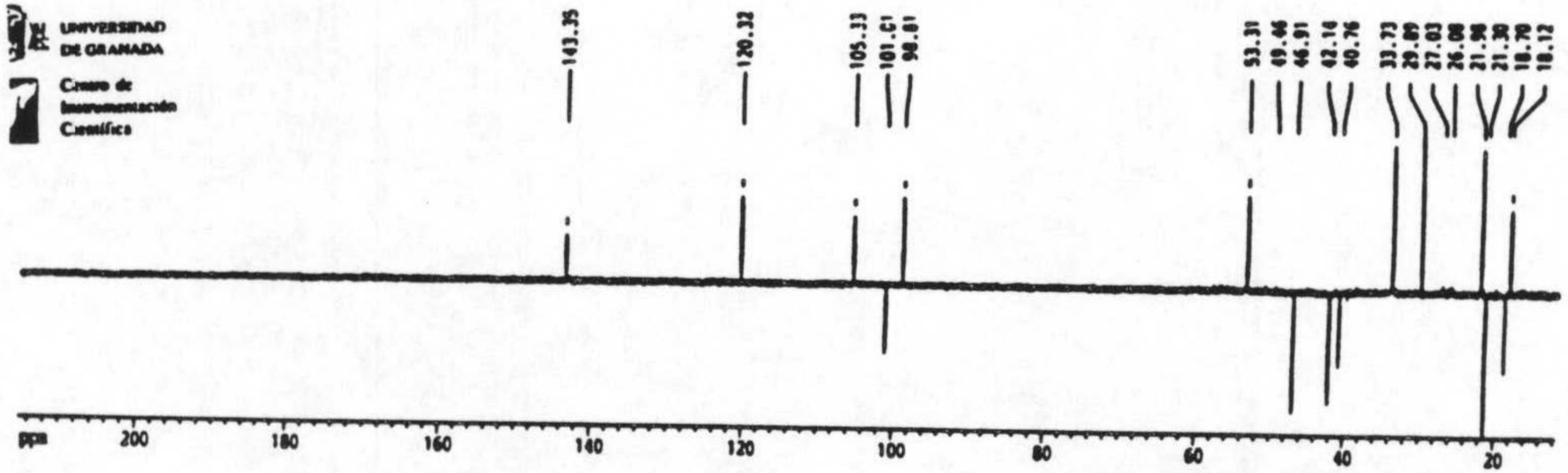


ESPECTROS

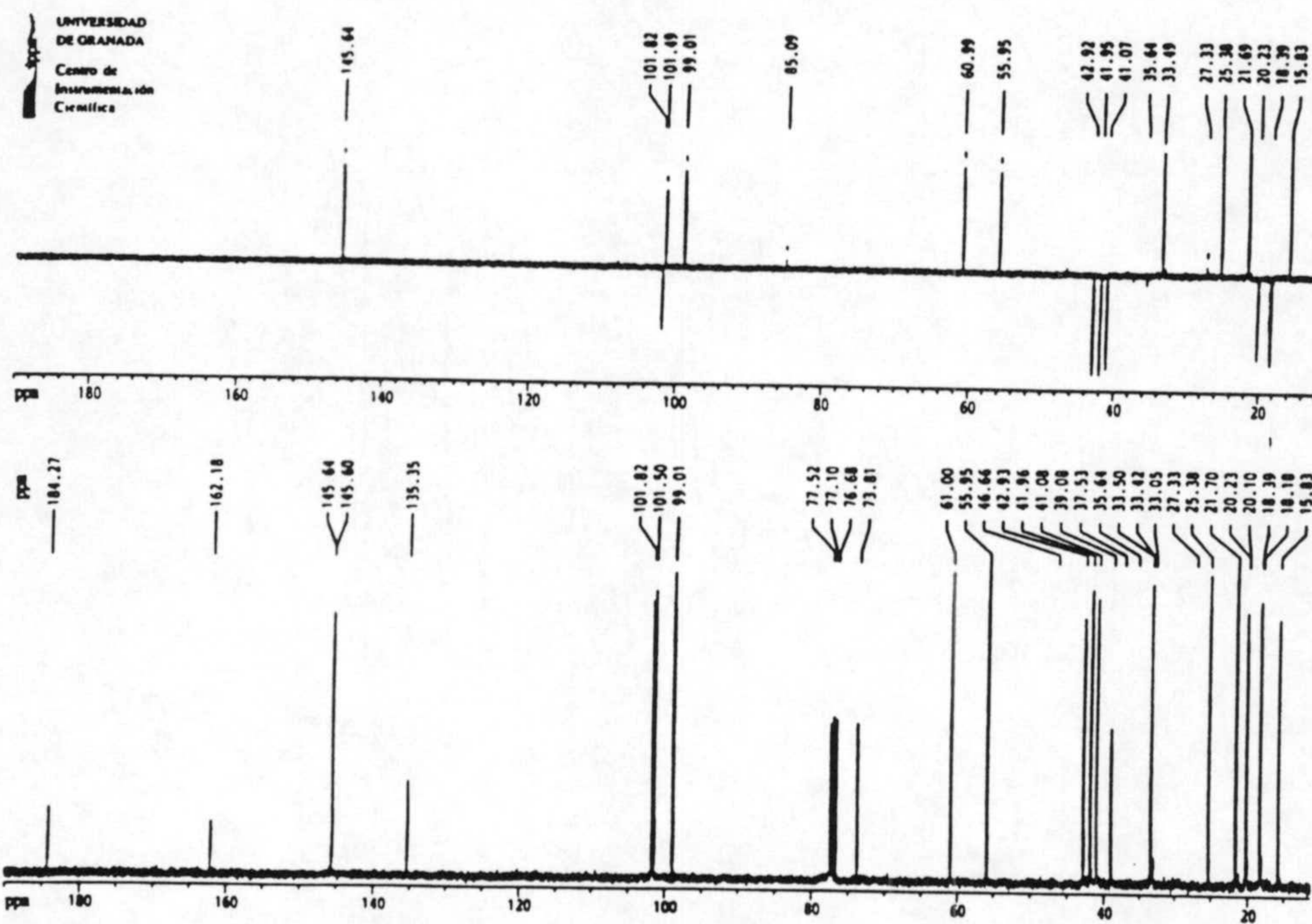
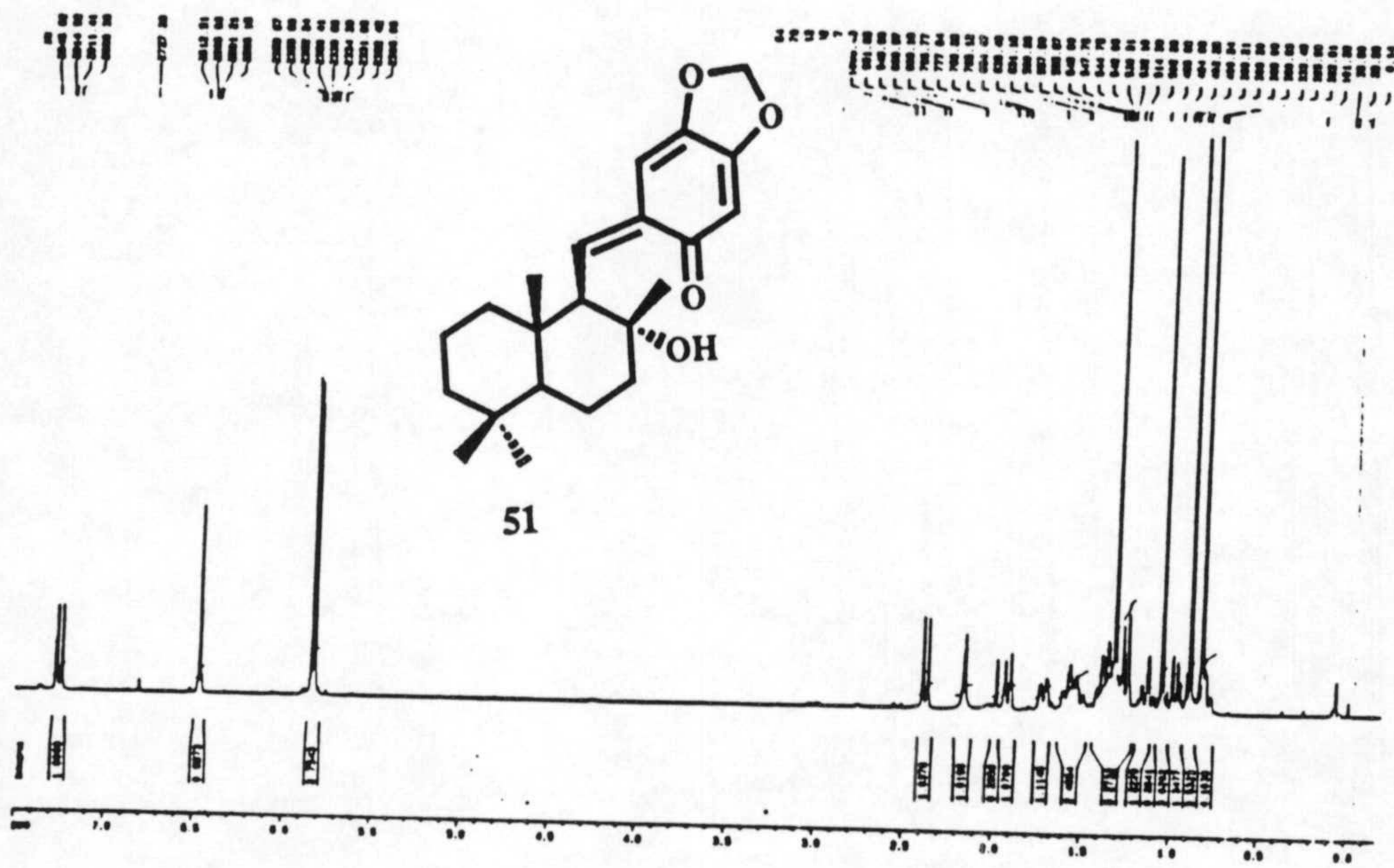


ESPECTROS

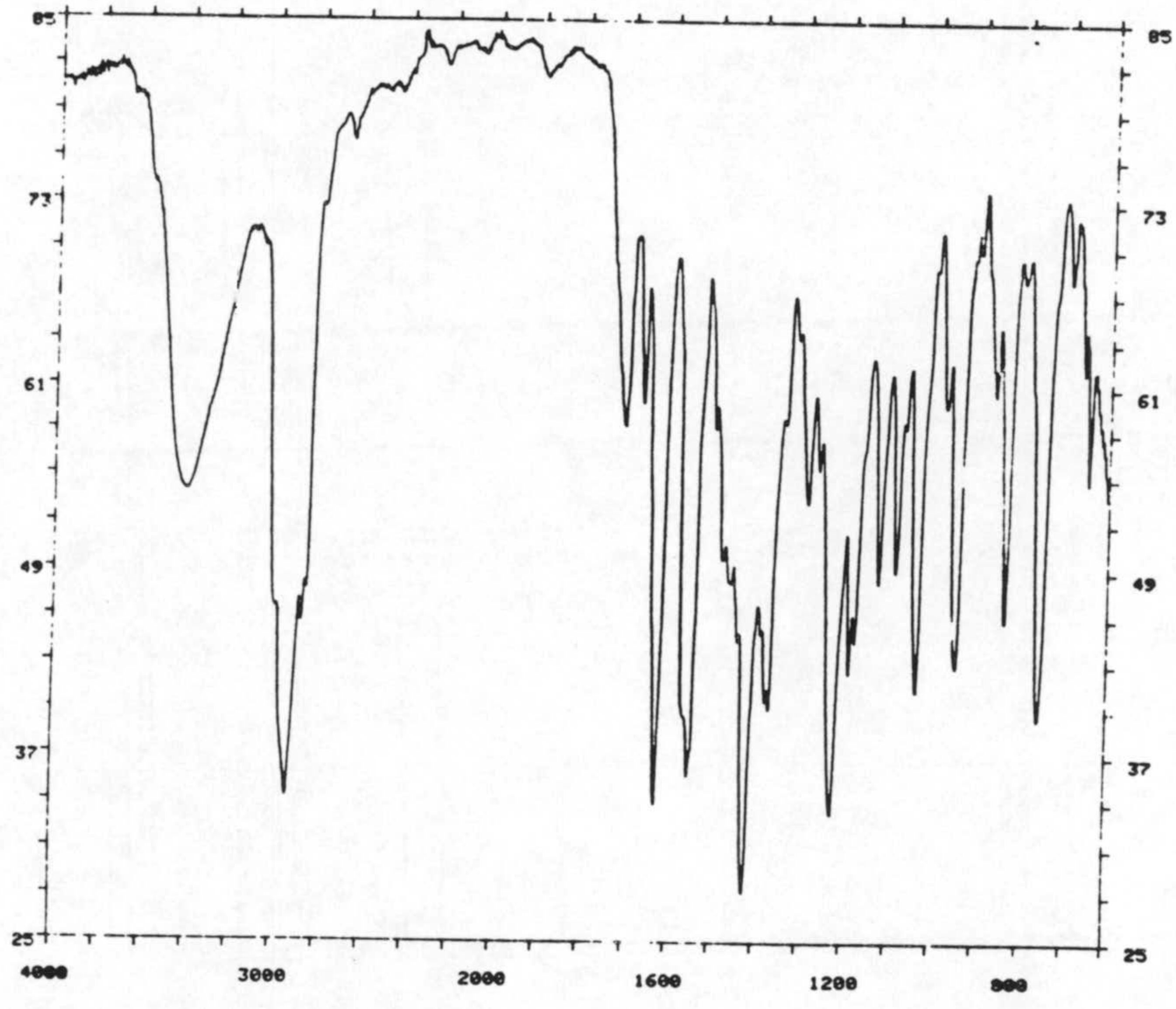
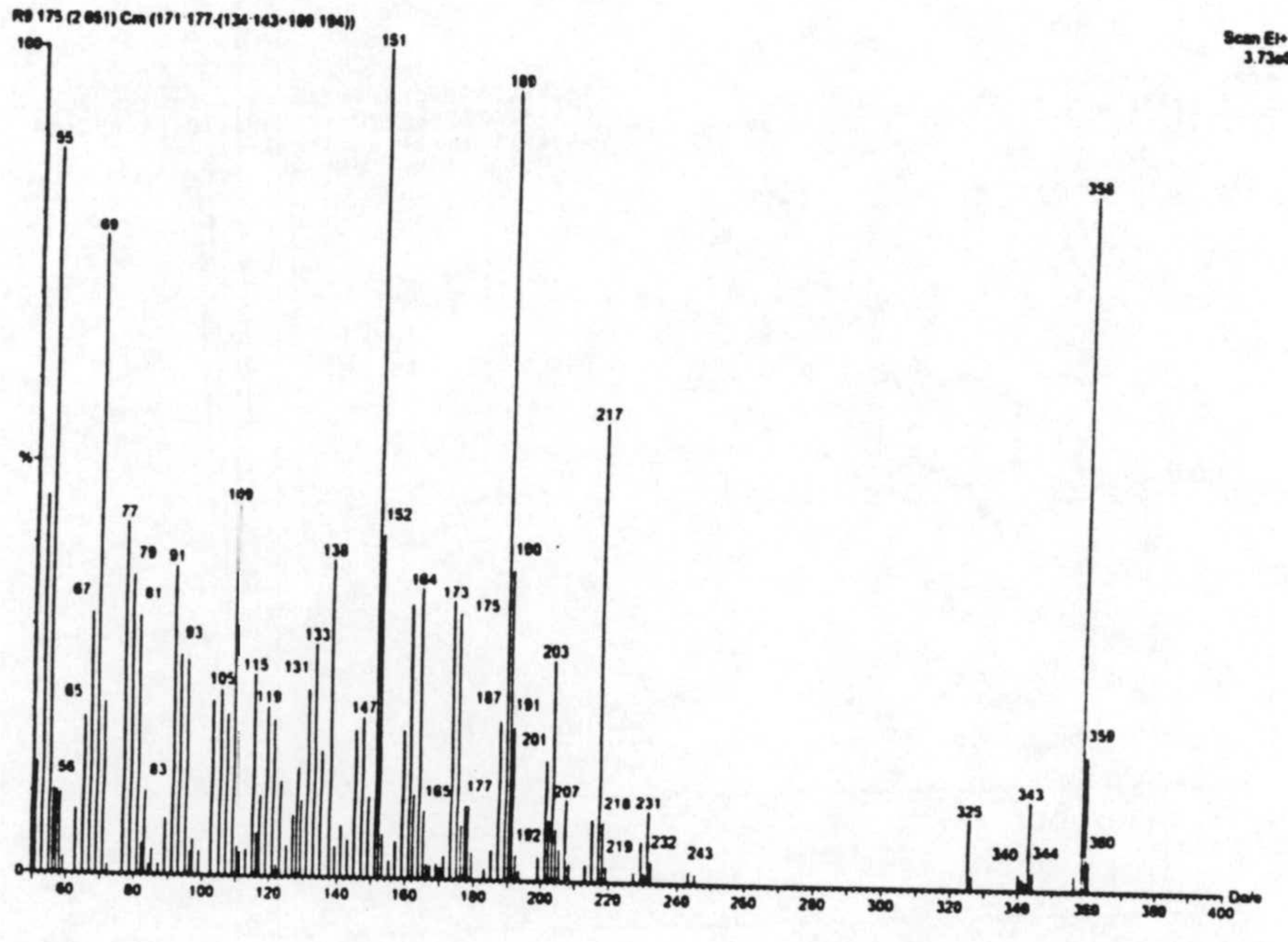
UNIVERSIDAD DE GRANADA
 Centro de Instrumentación Científica



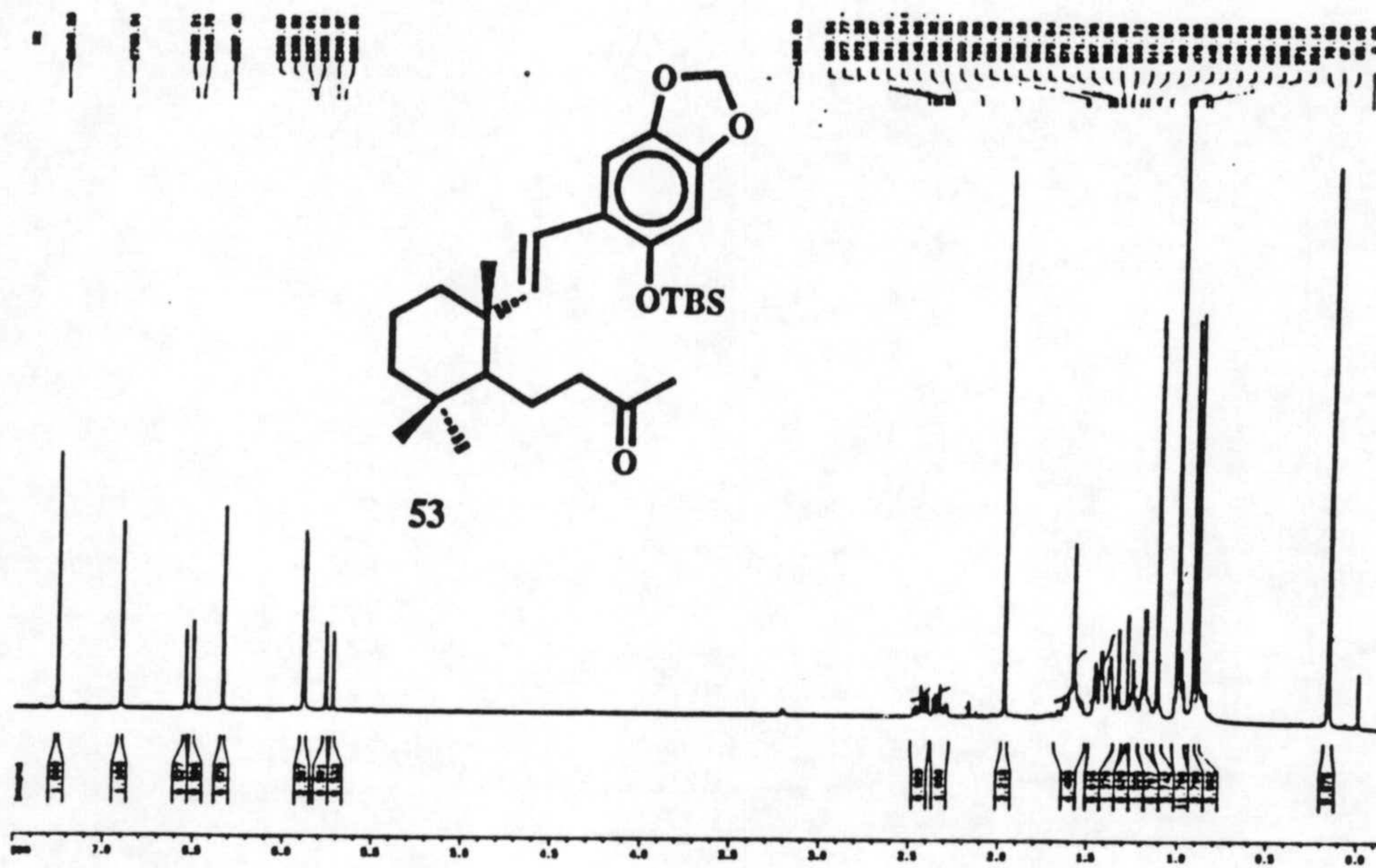
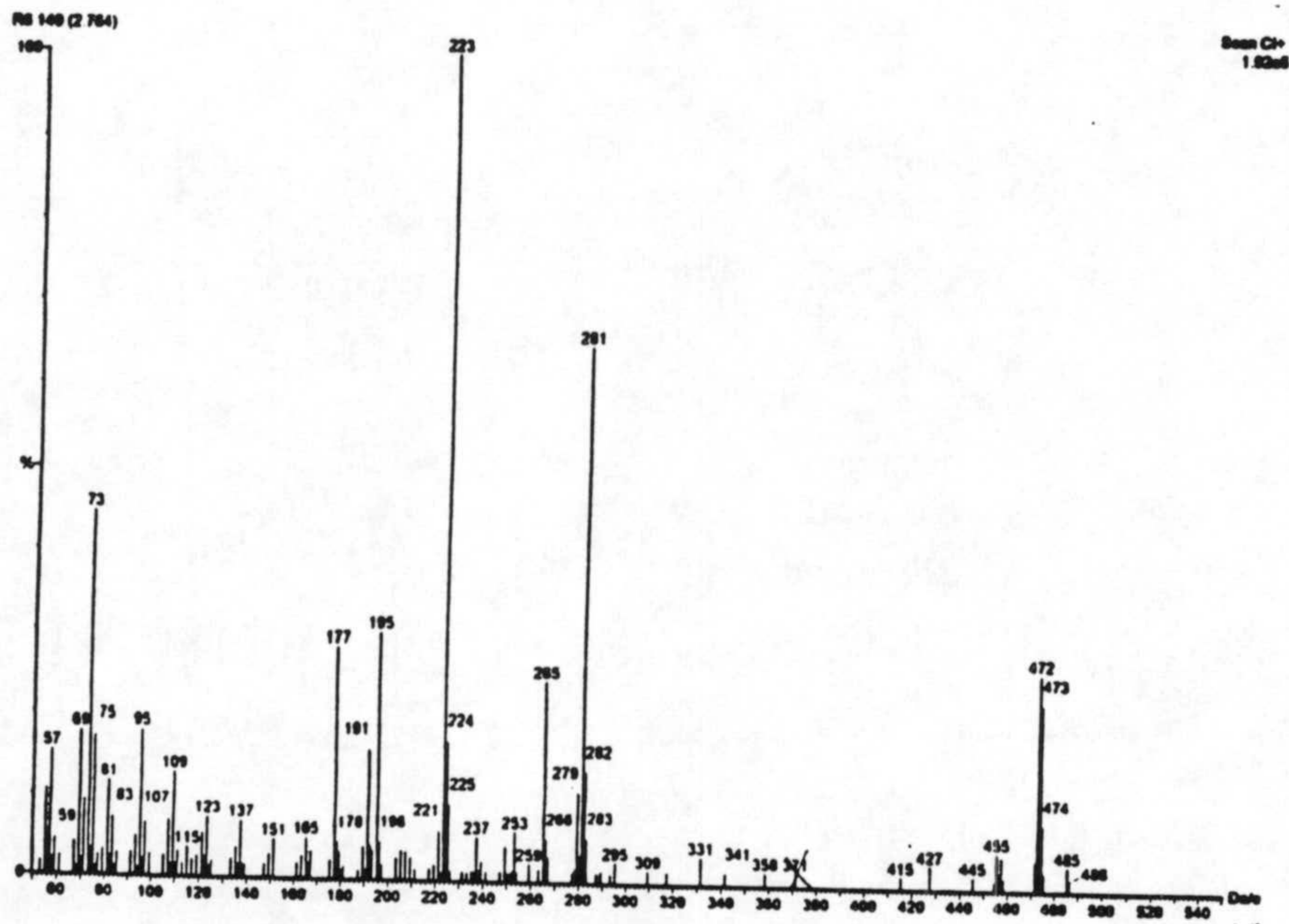
ESPECTROS



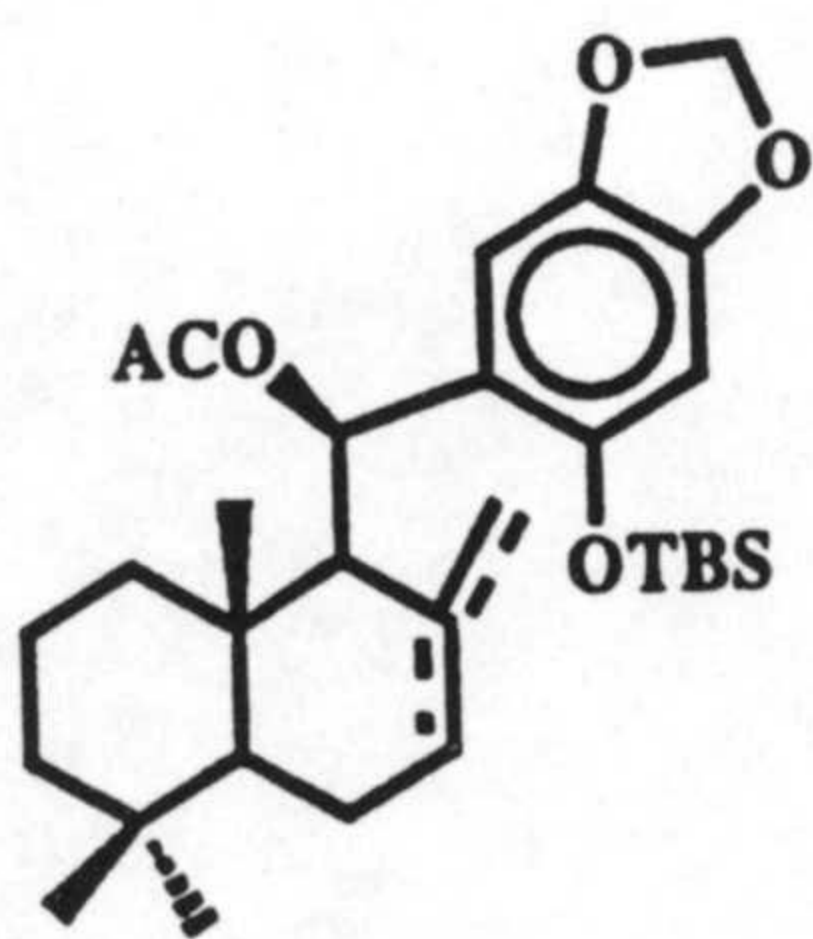
ESPECTROS



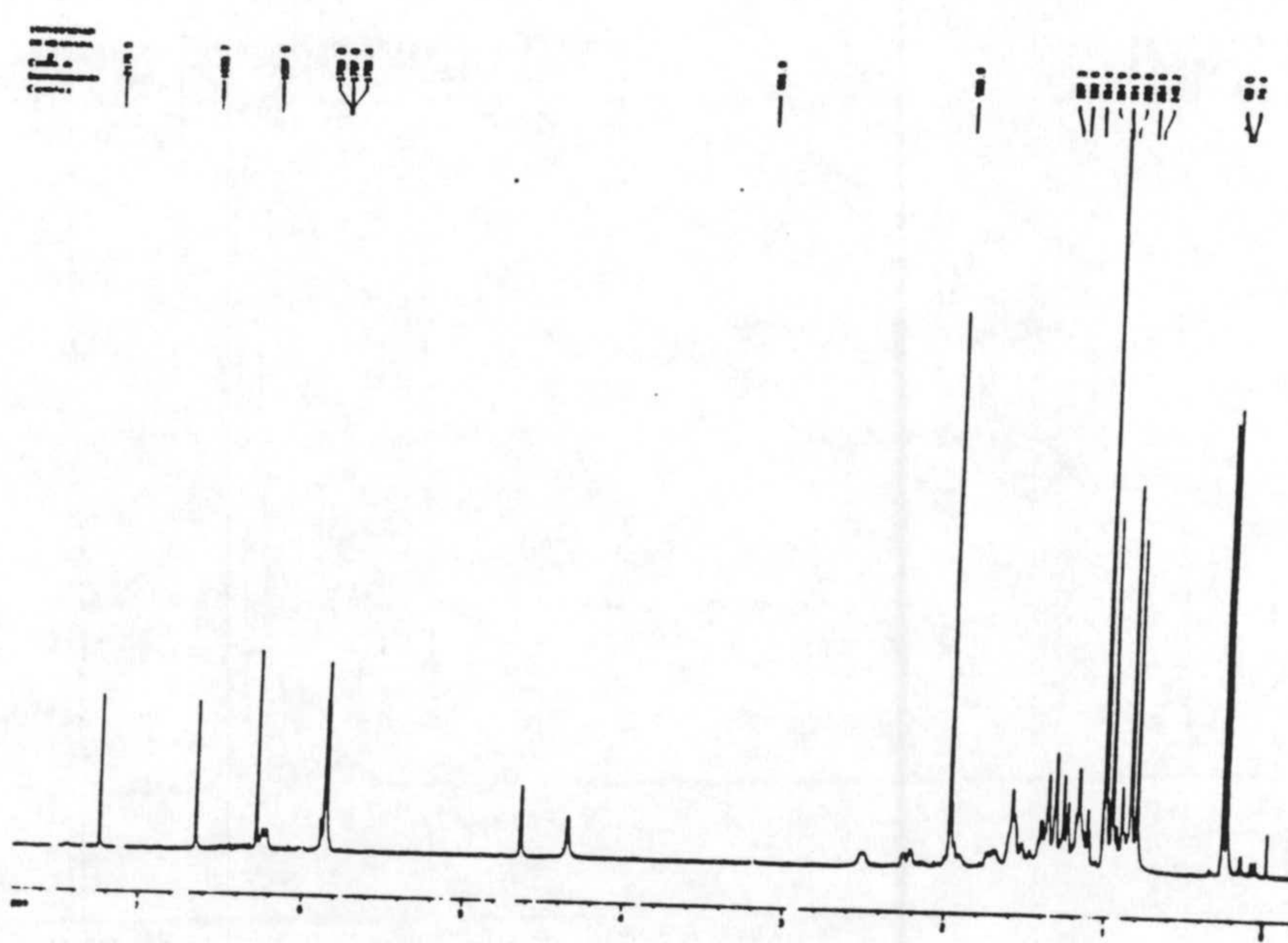
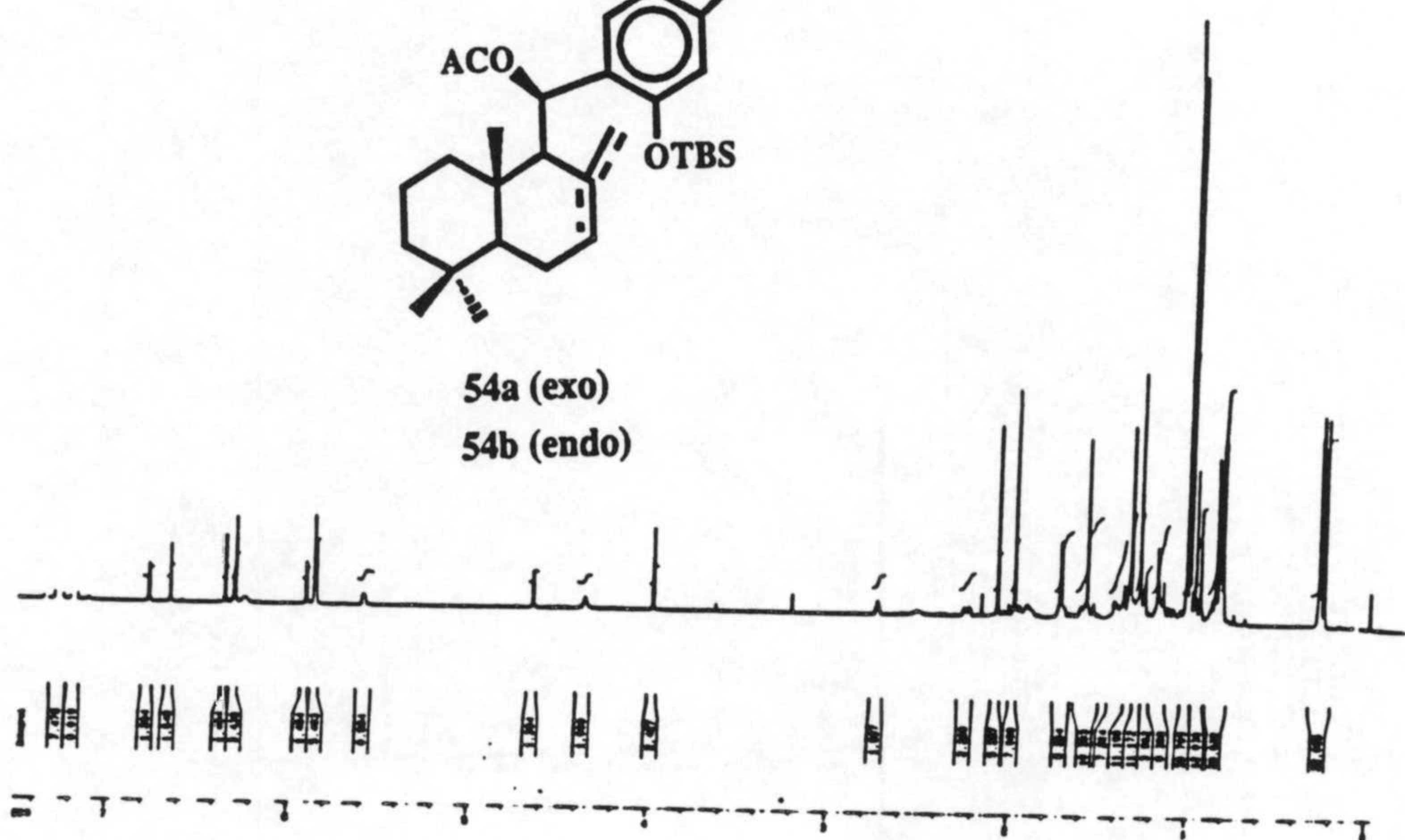
ESPECTROS

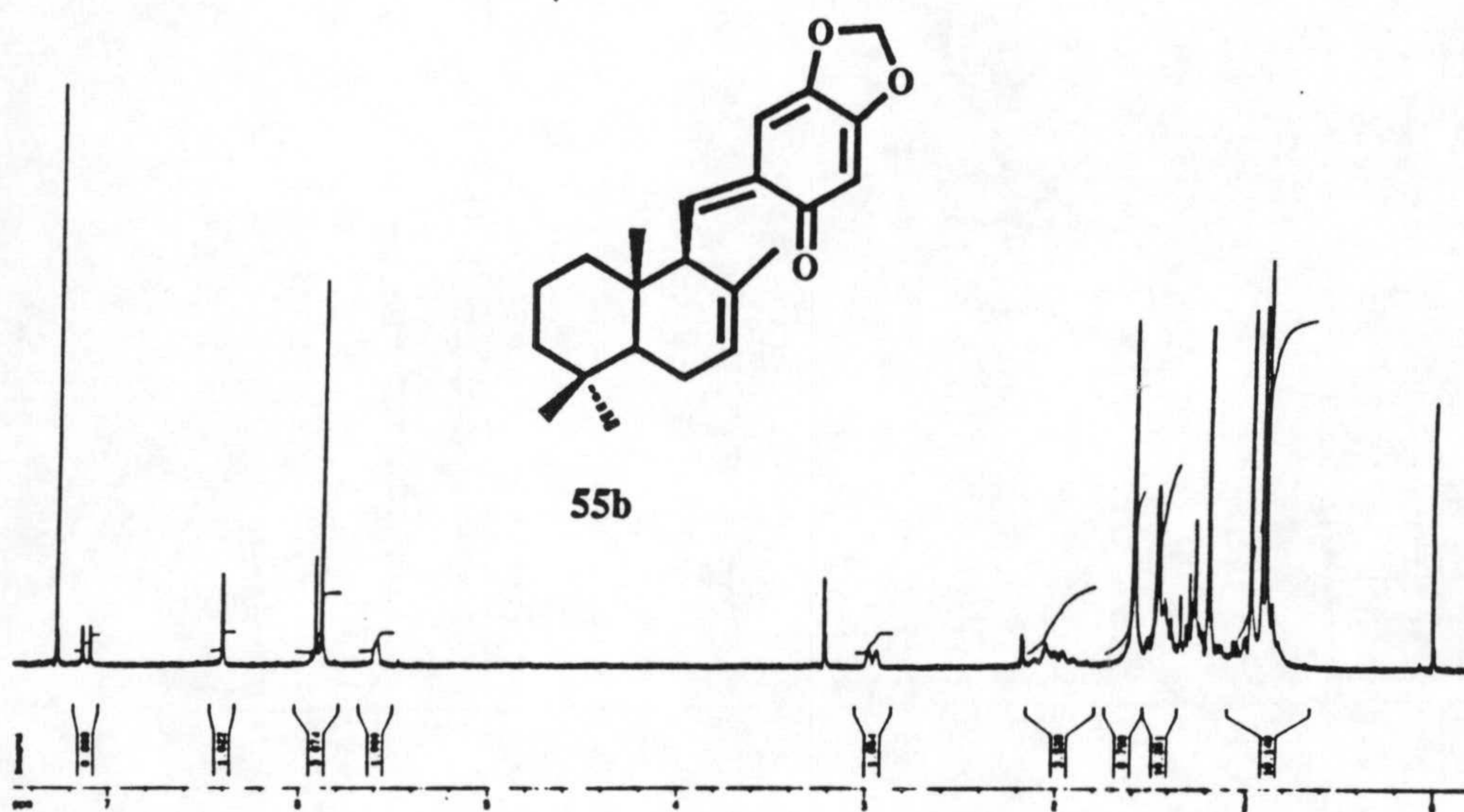
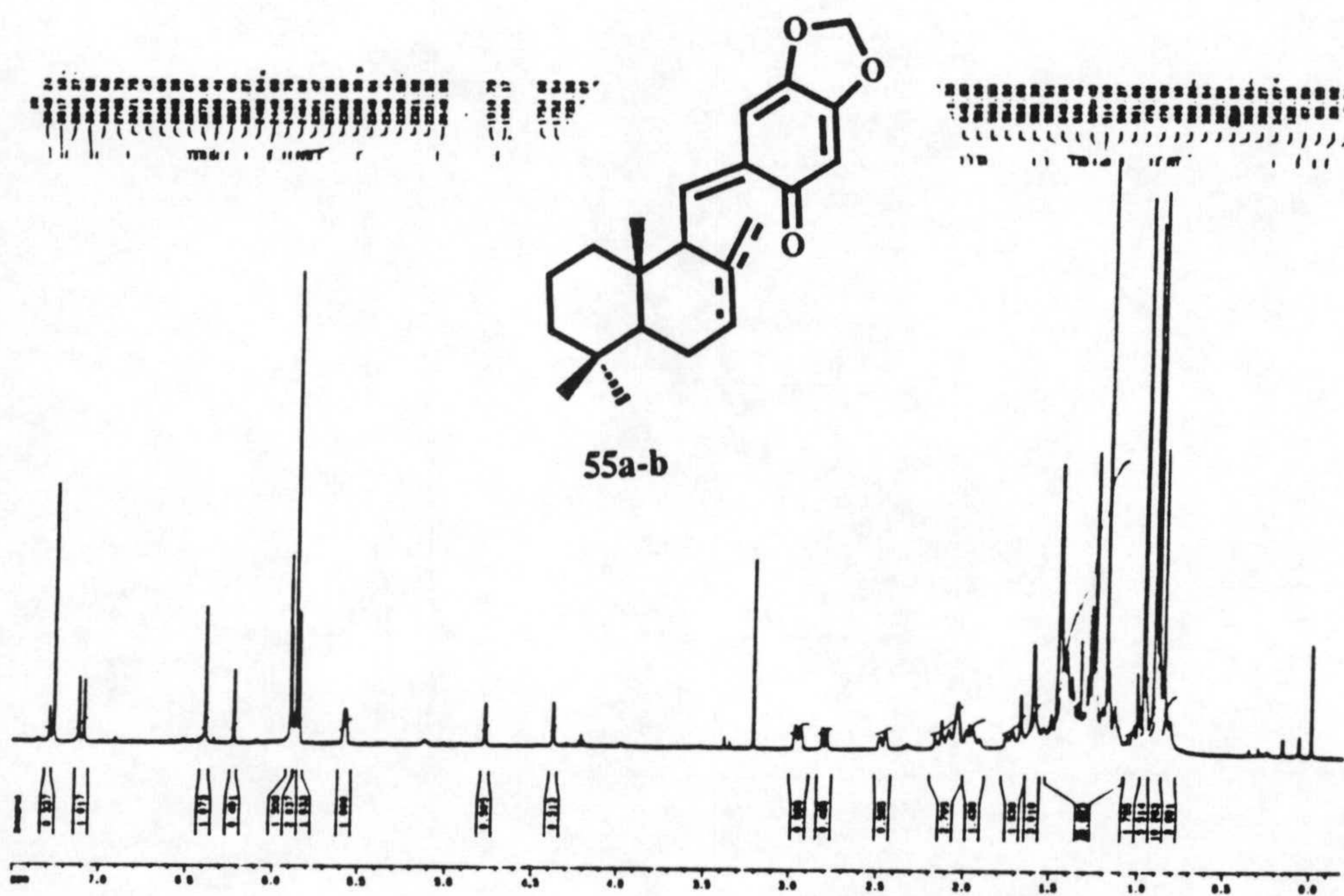


ESPECTROS

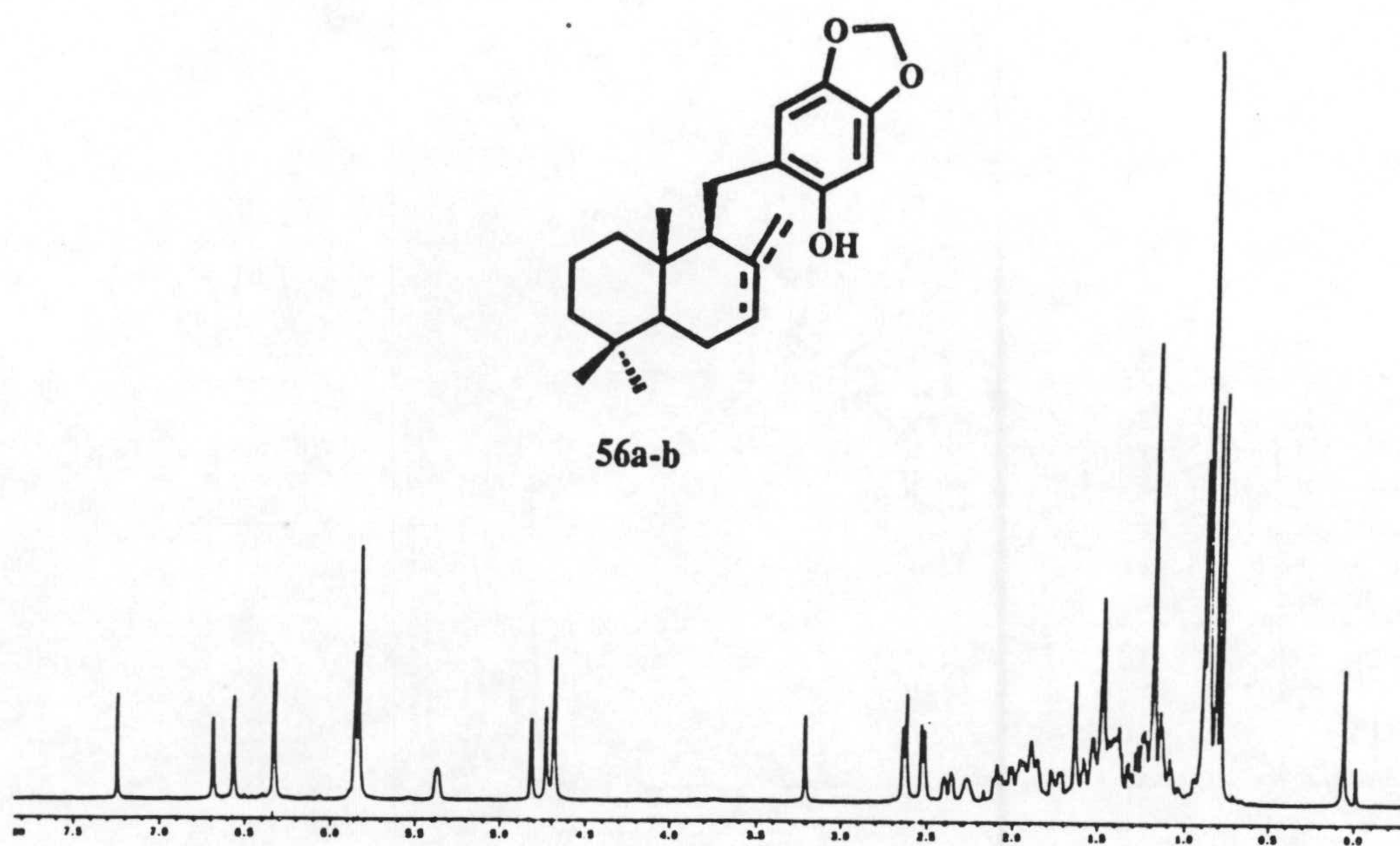
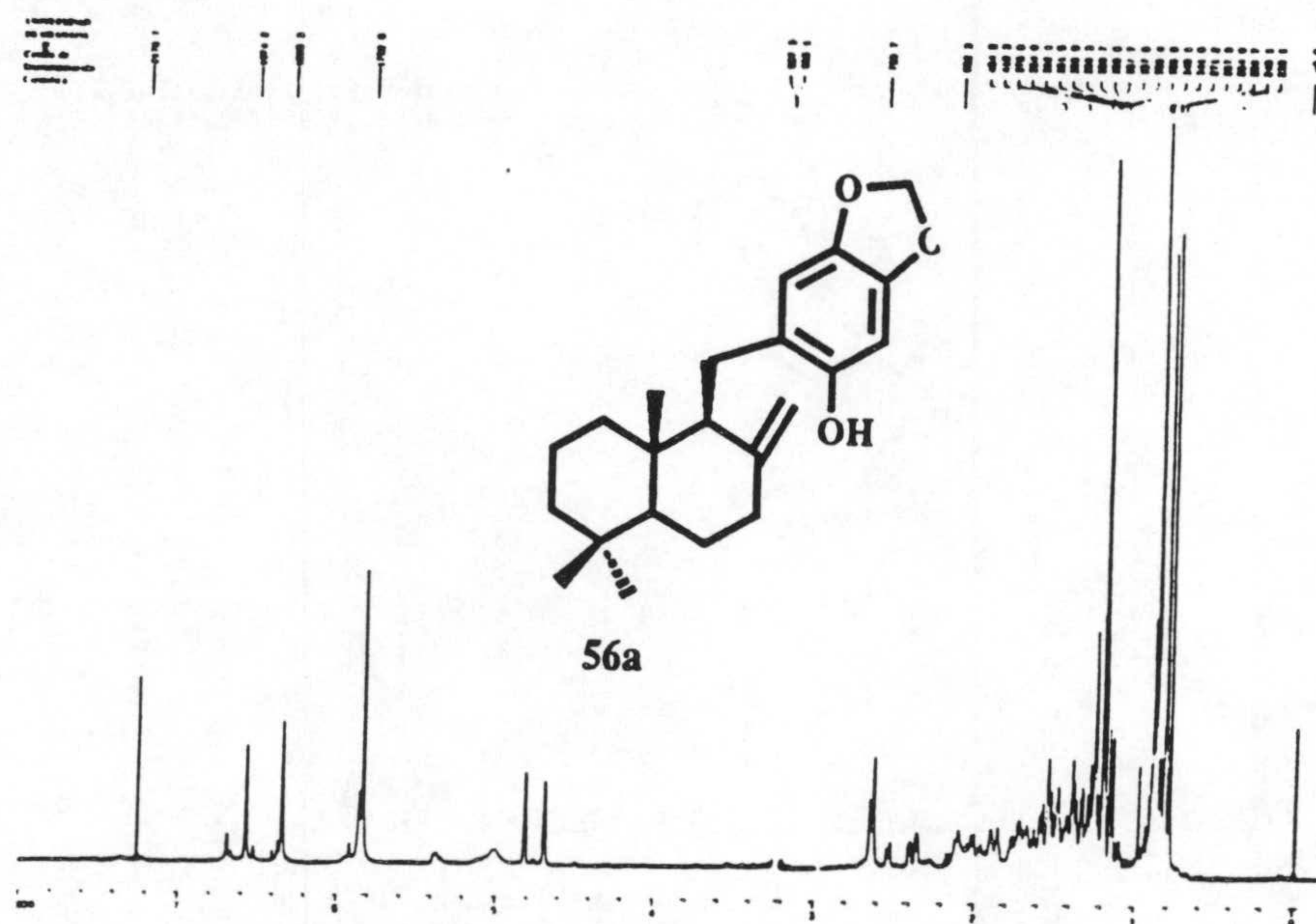


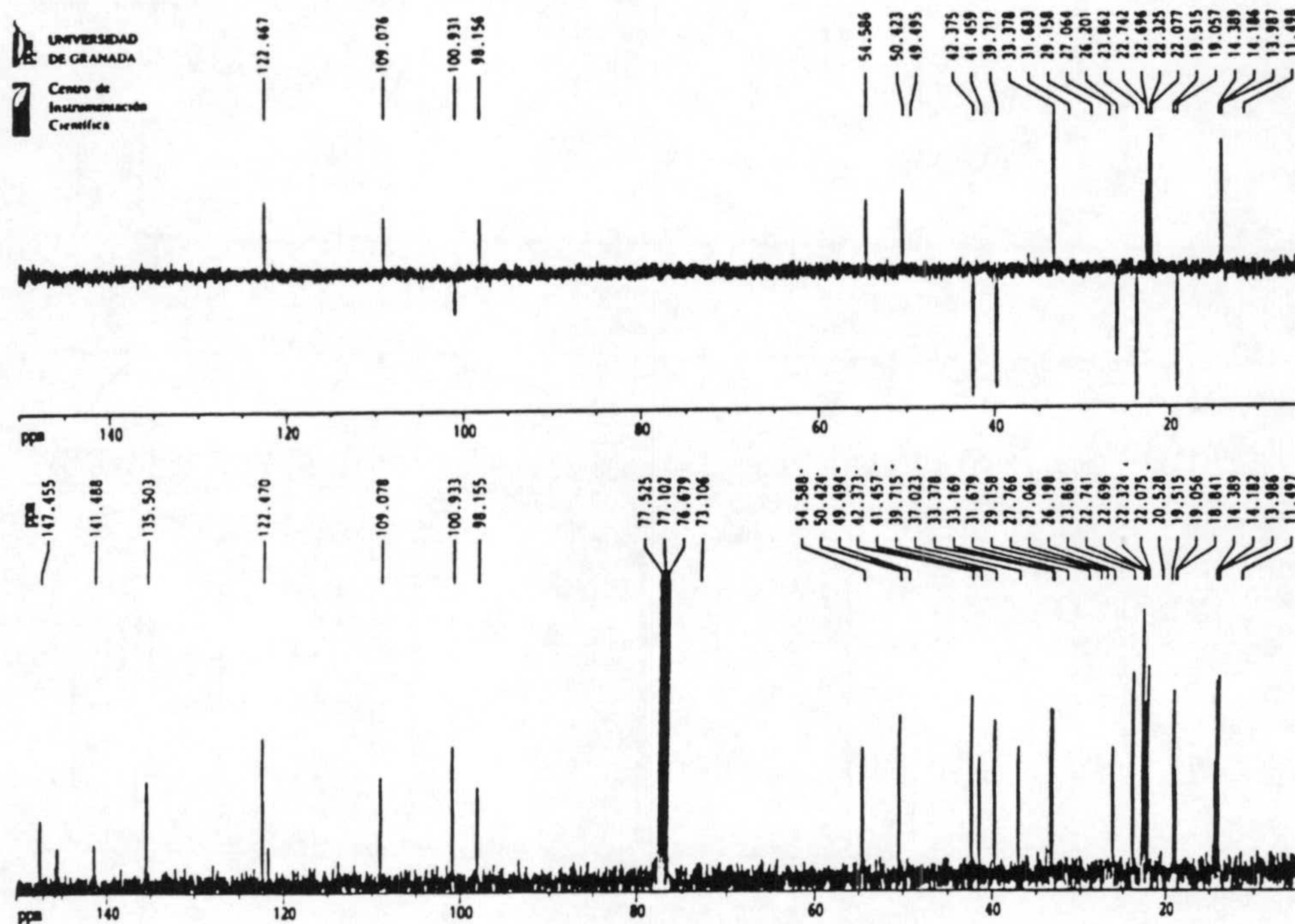
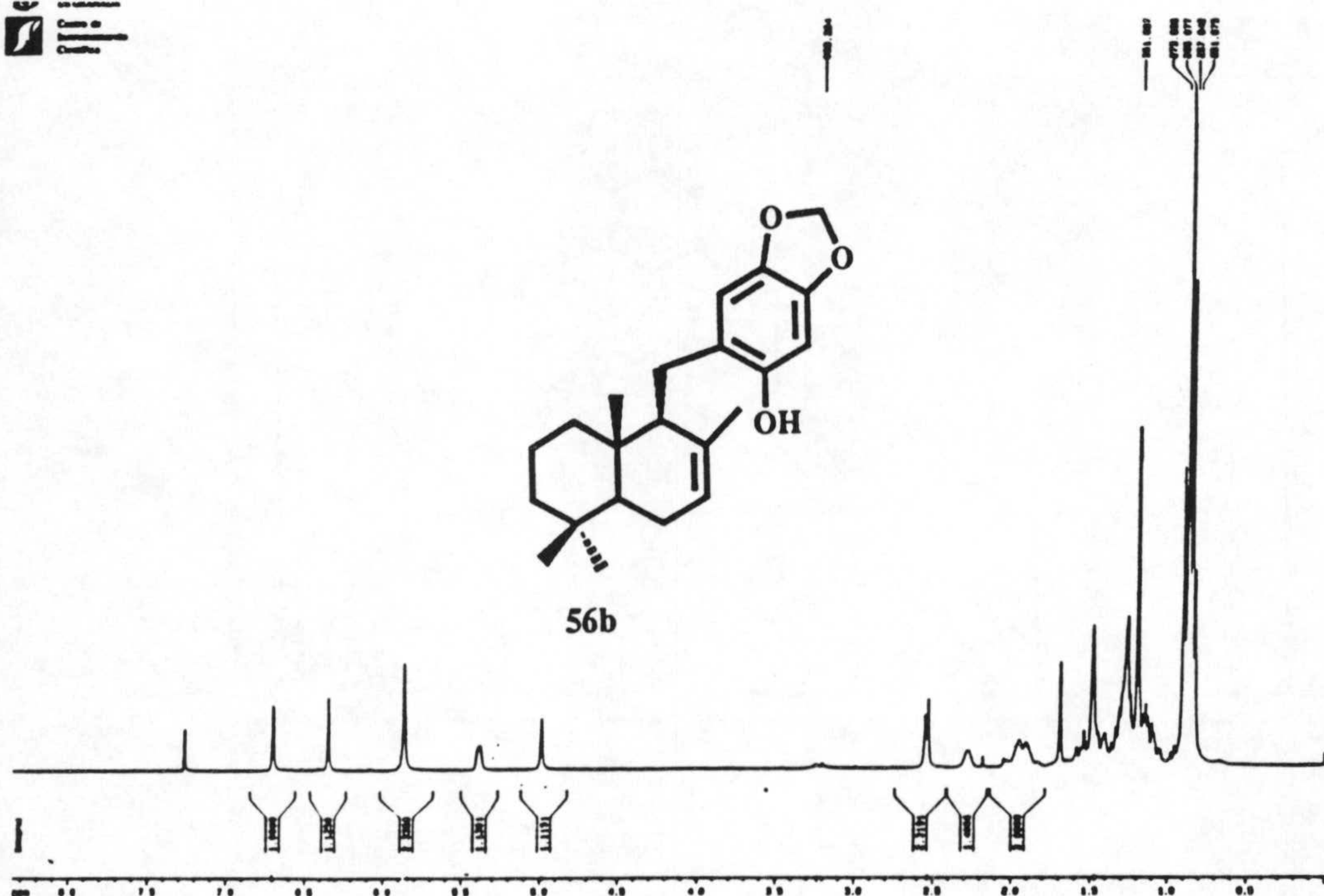
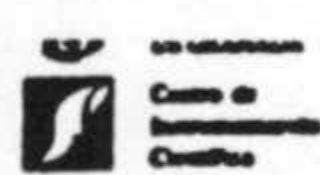
54a (exo)
54b (endo)



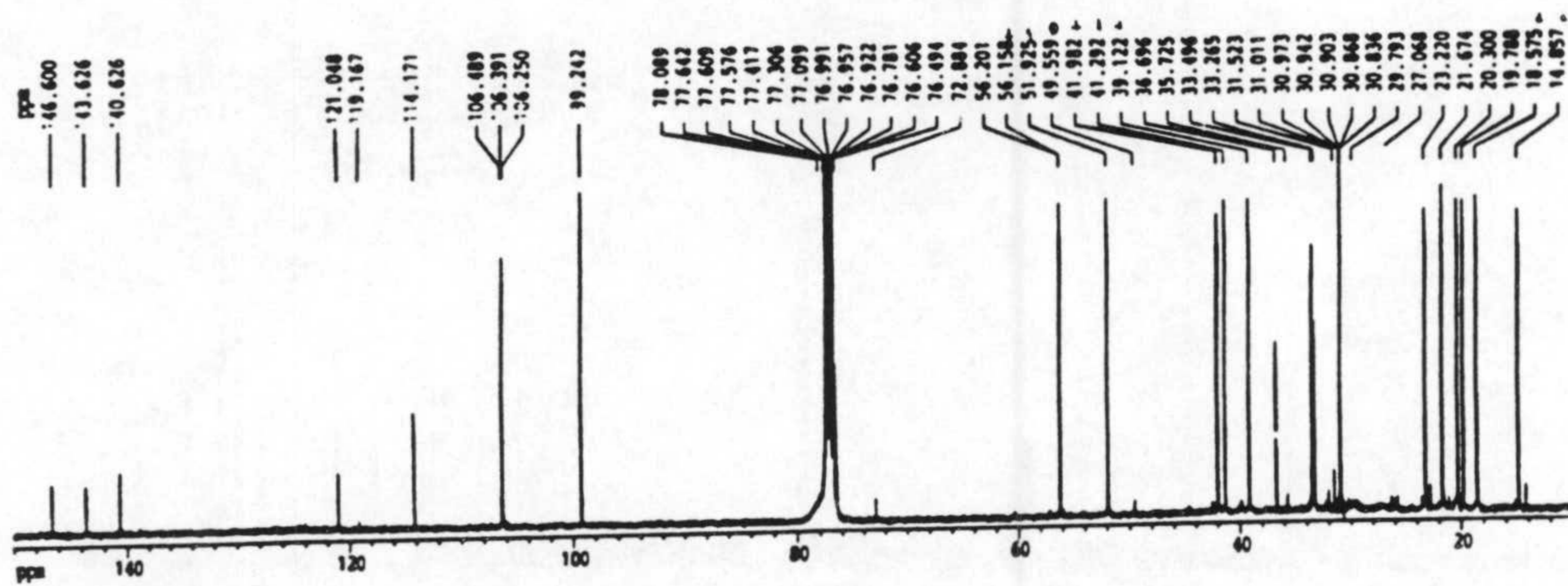
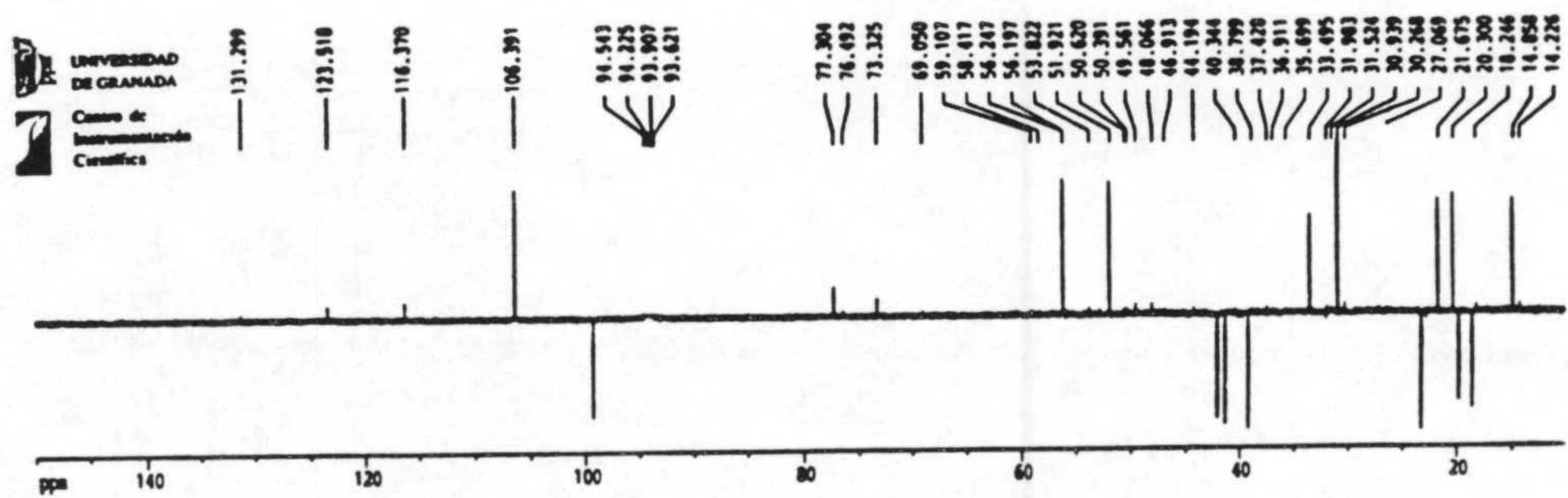
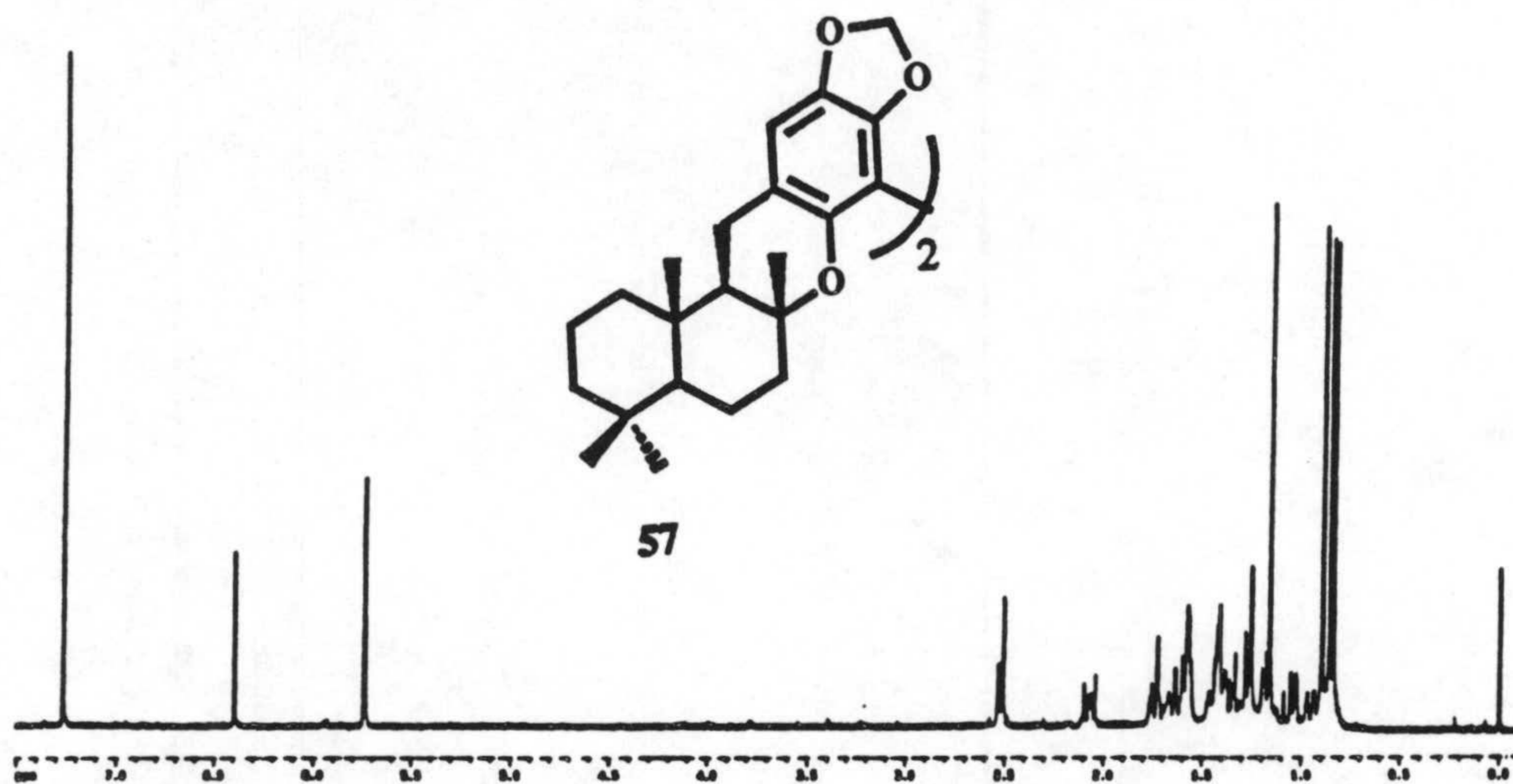


ESPECTROS

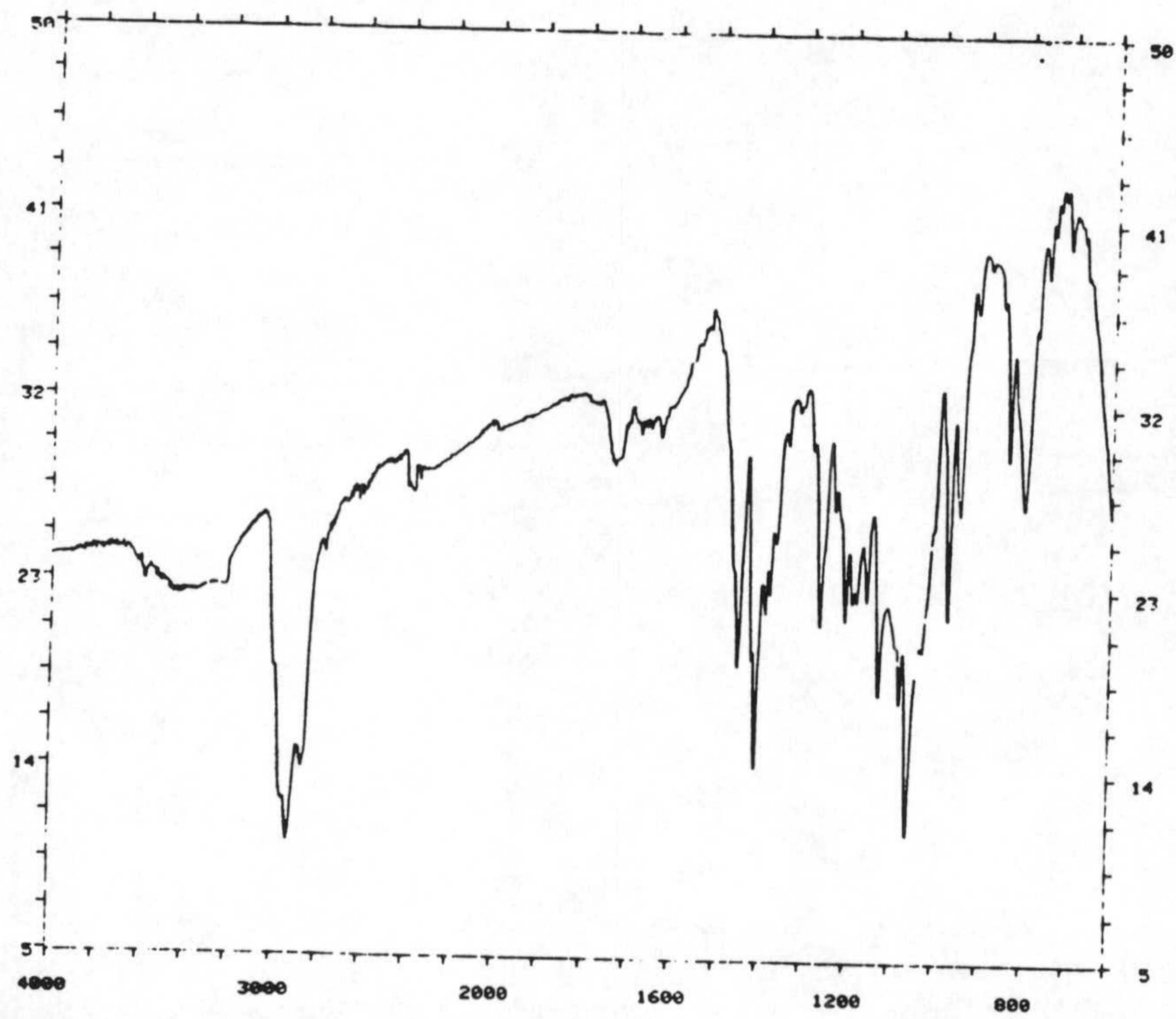
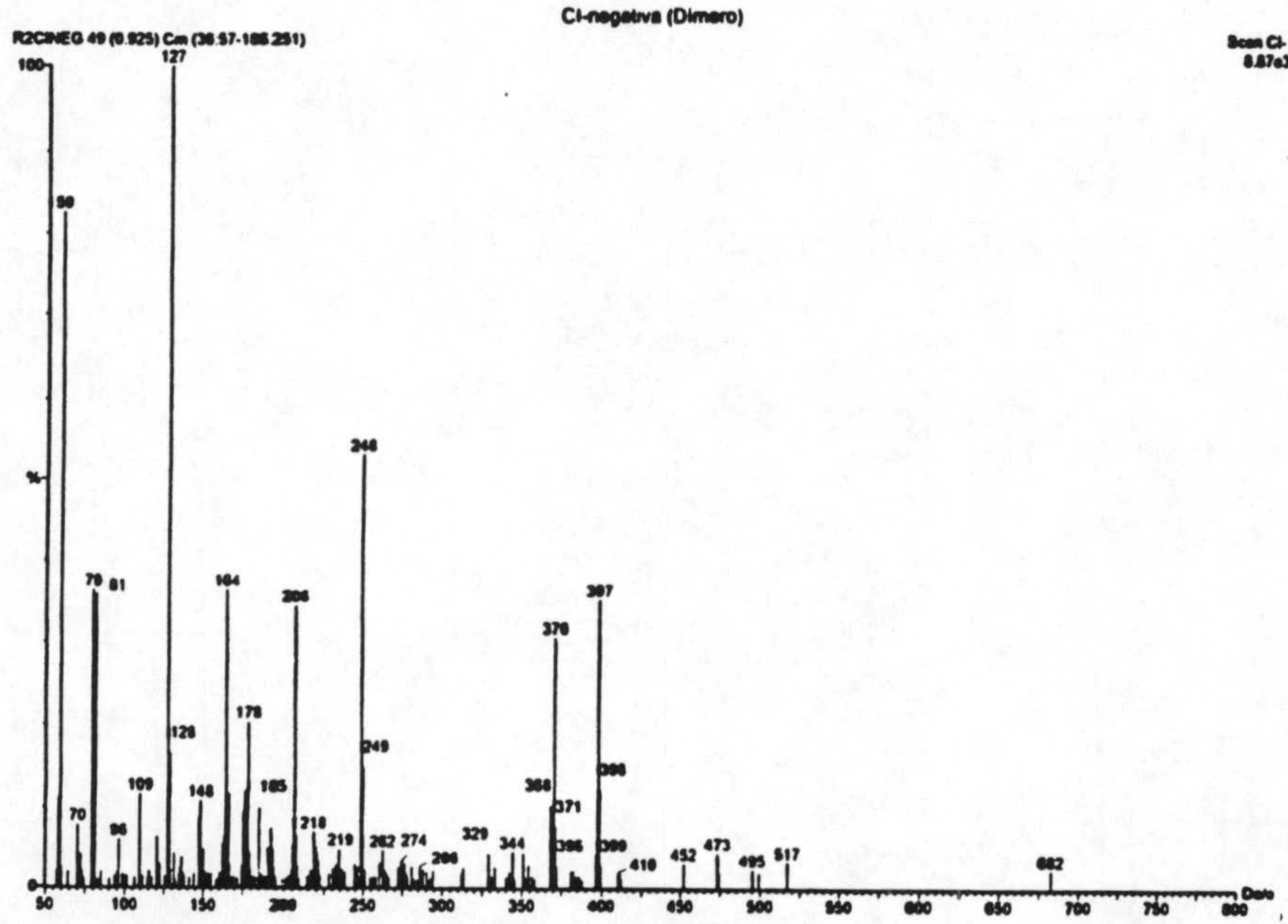




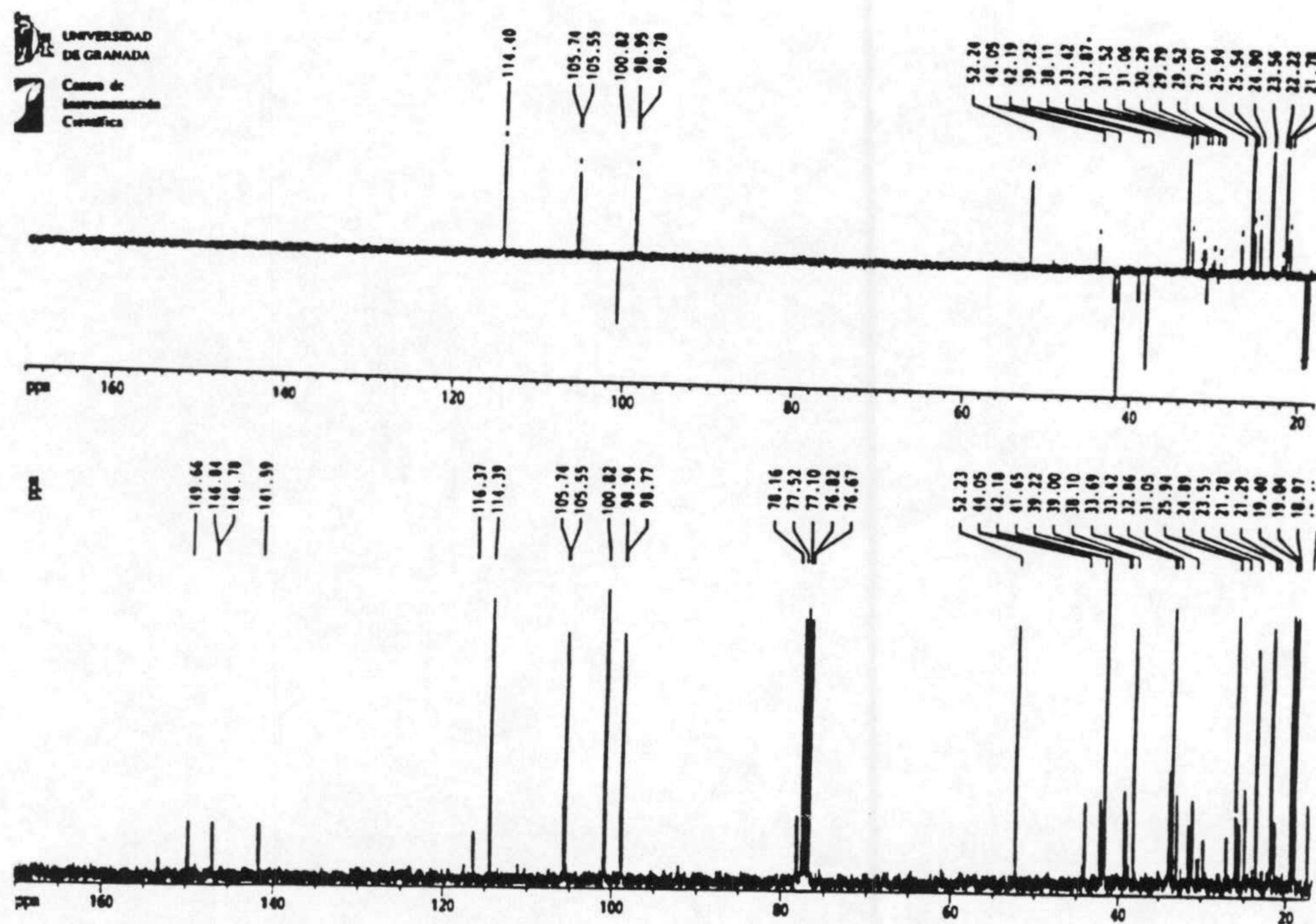
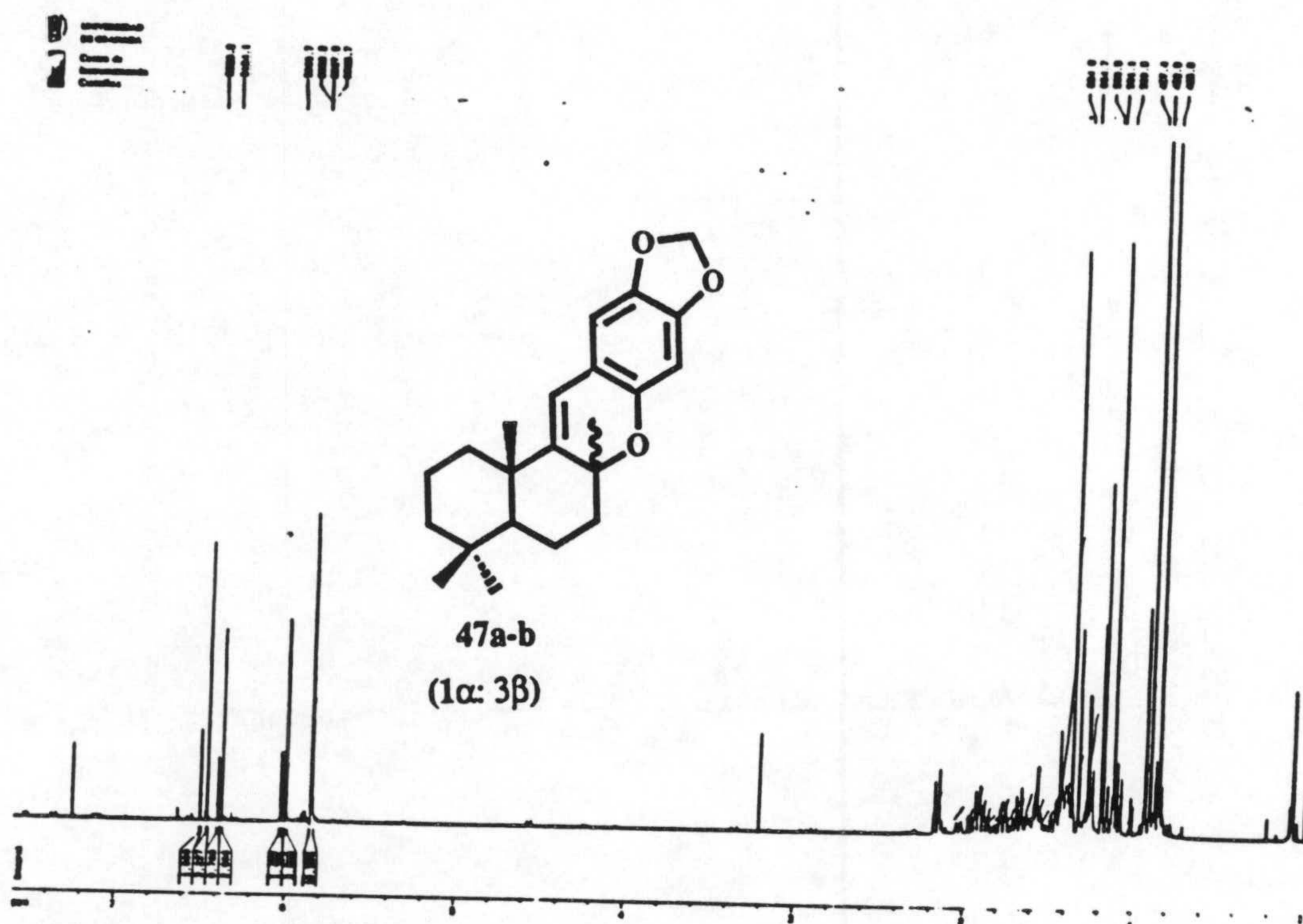
ESPECTROS



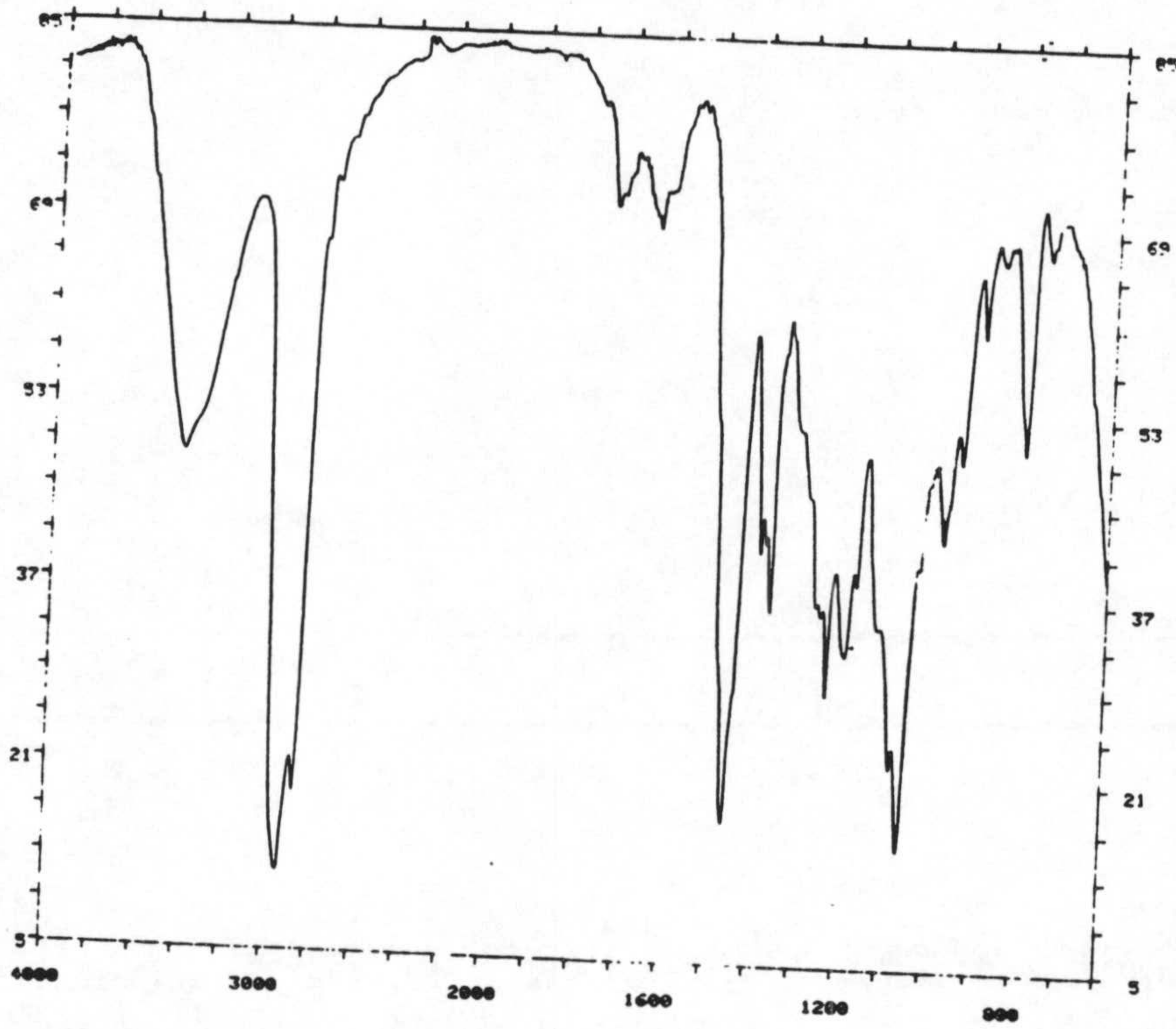
ESPECTROS



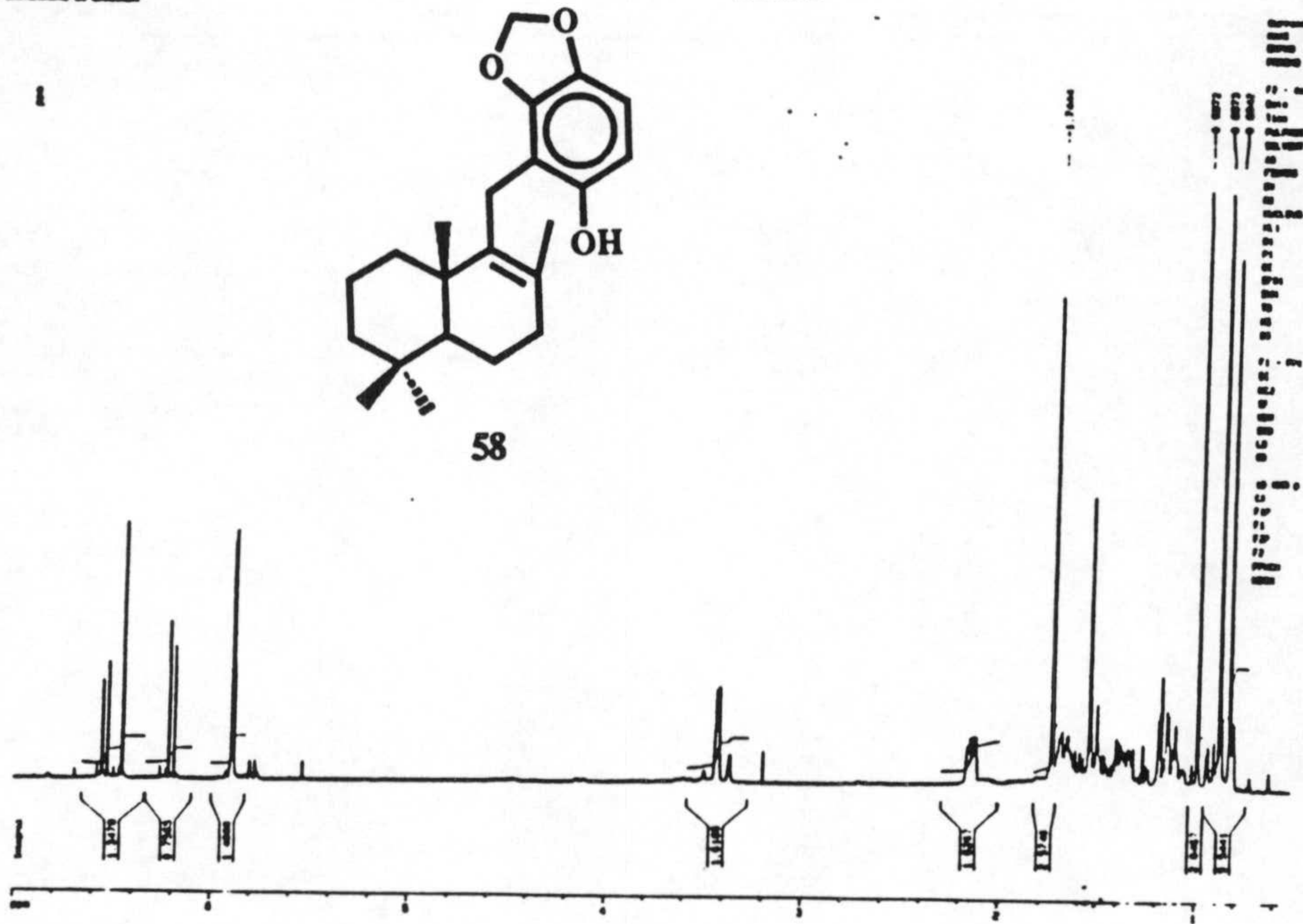
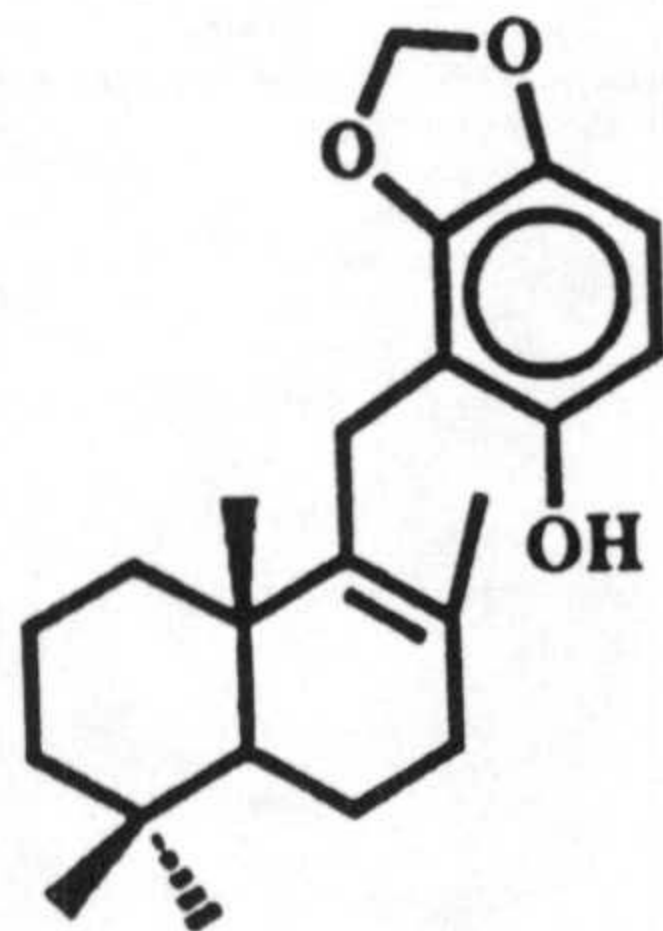
ESPECTROS



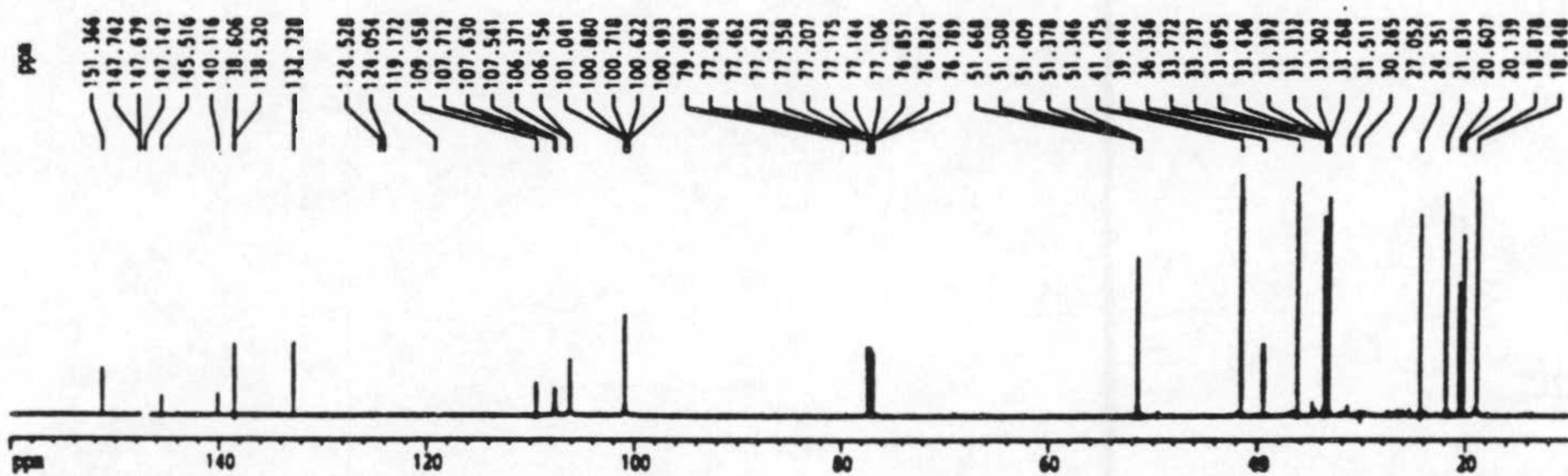
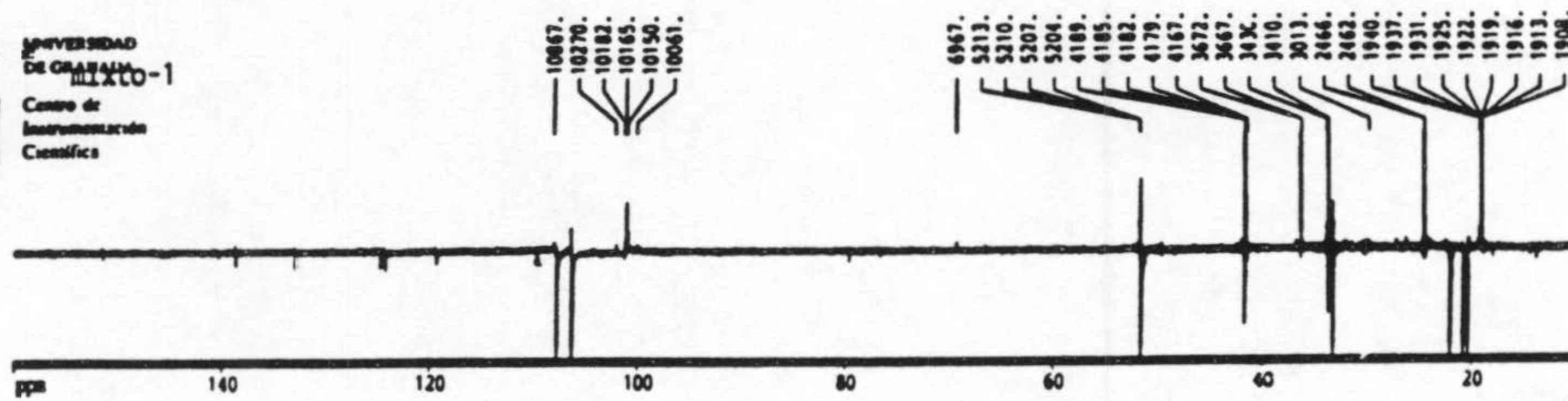
ESPECTROS



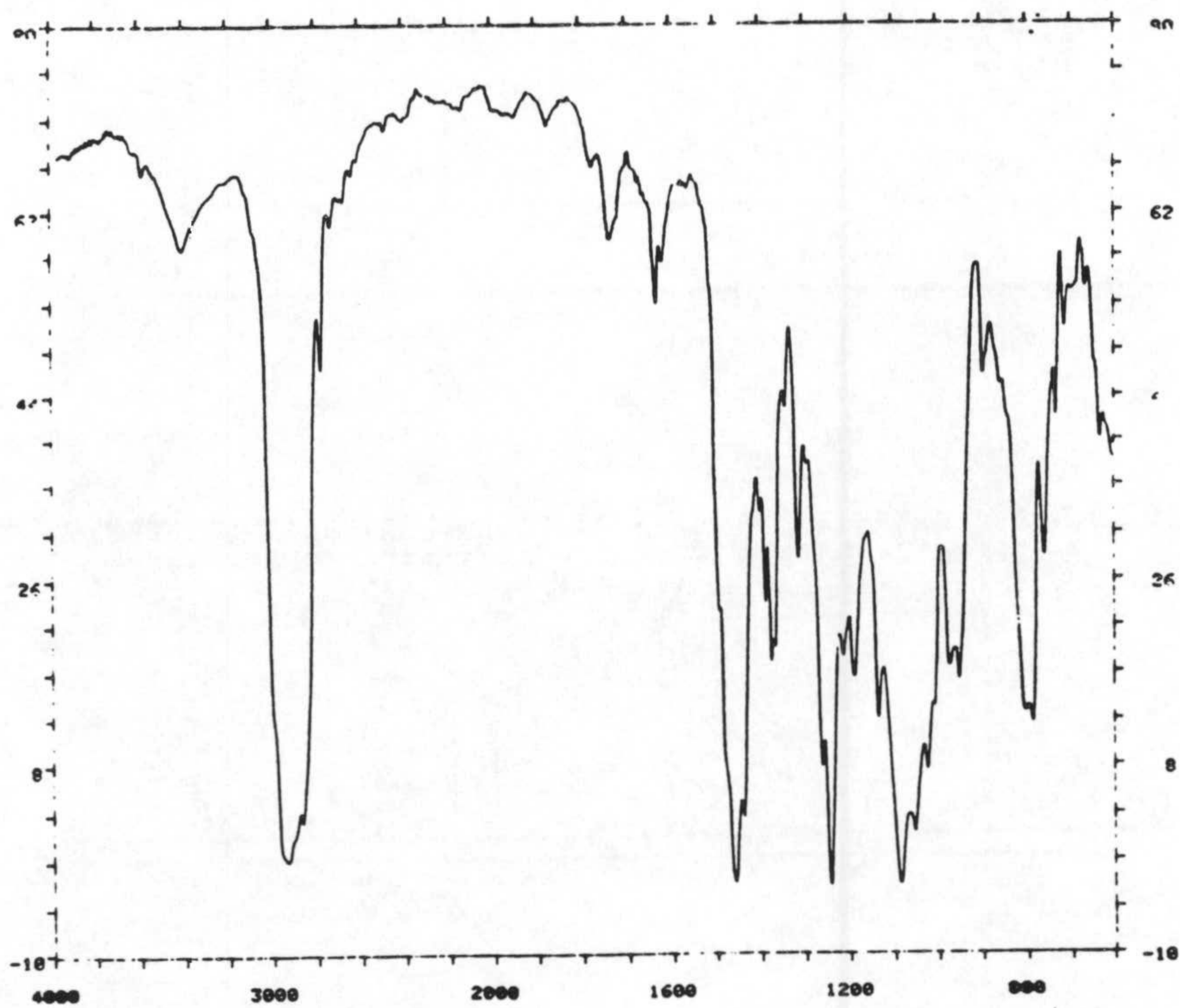
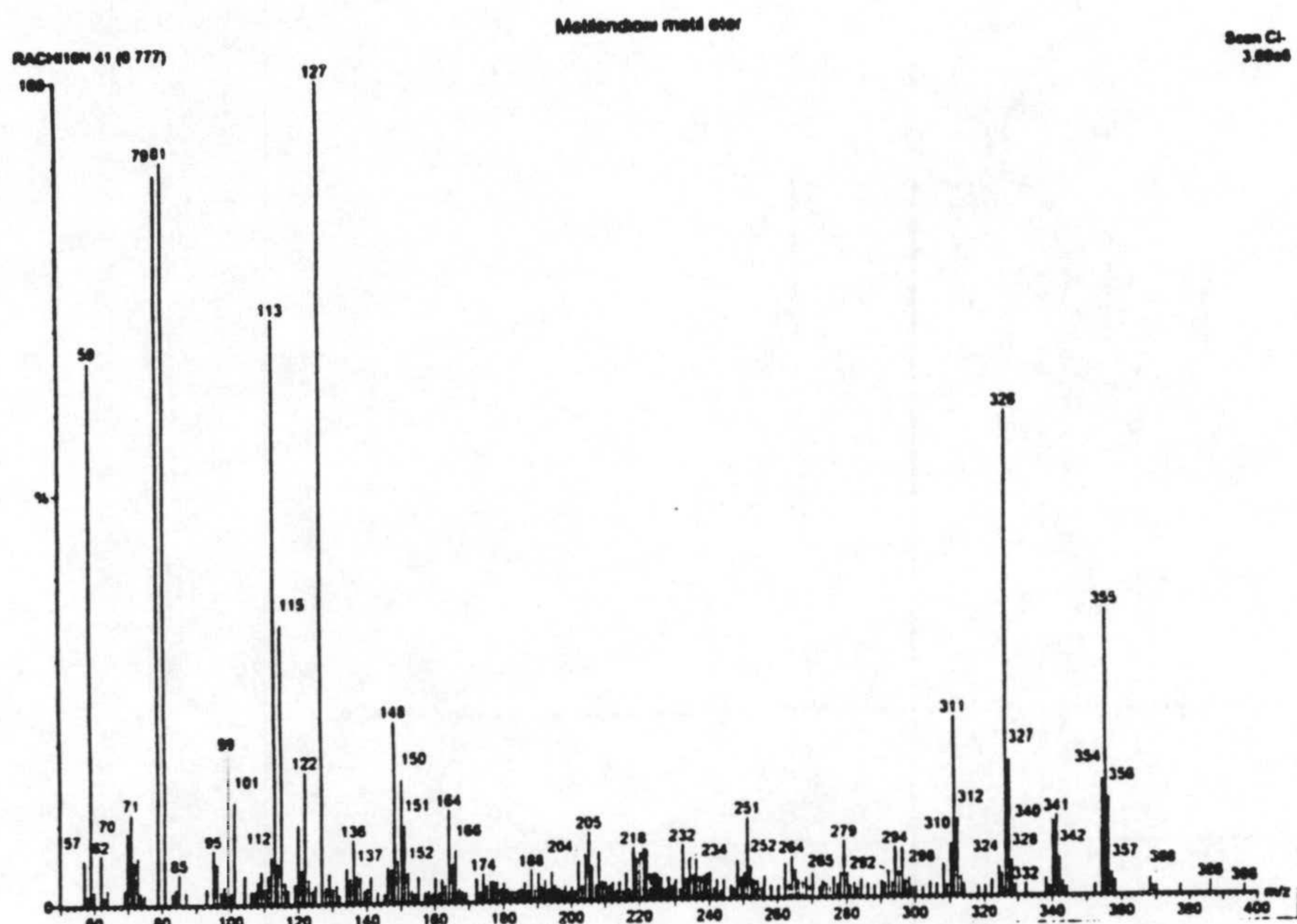
161
 CENTRO TECNICO DE APoyo A LA
 INVESTIGACION
 UNIVERSIDAD DE CHILE



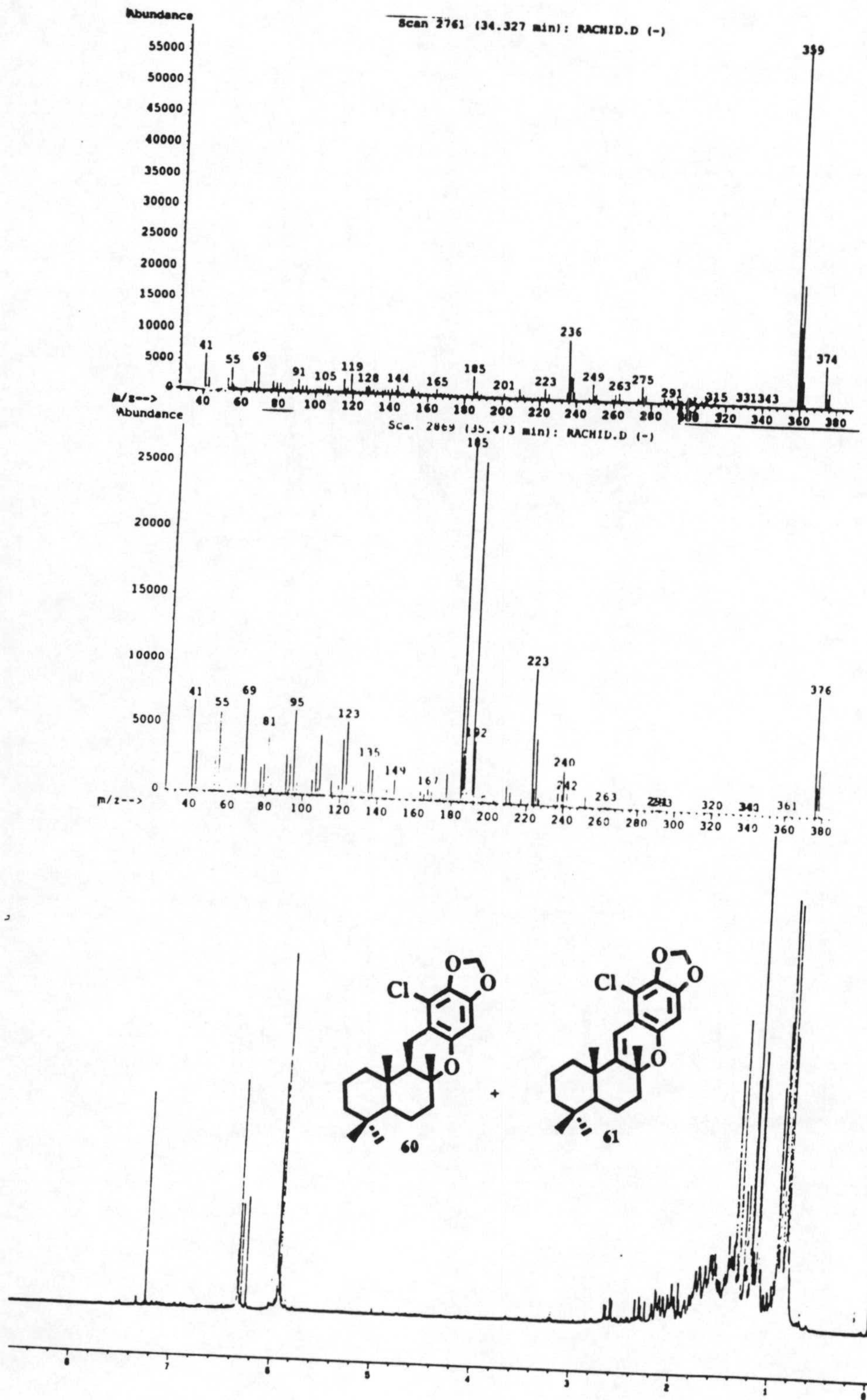
ESPECTROS



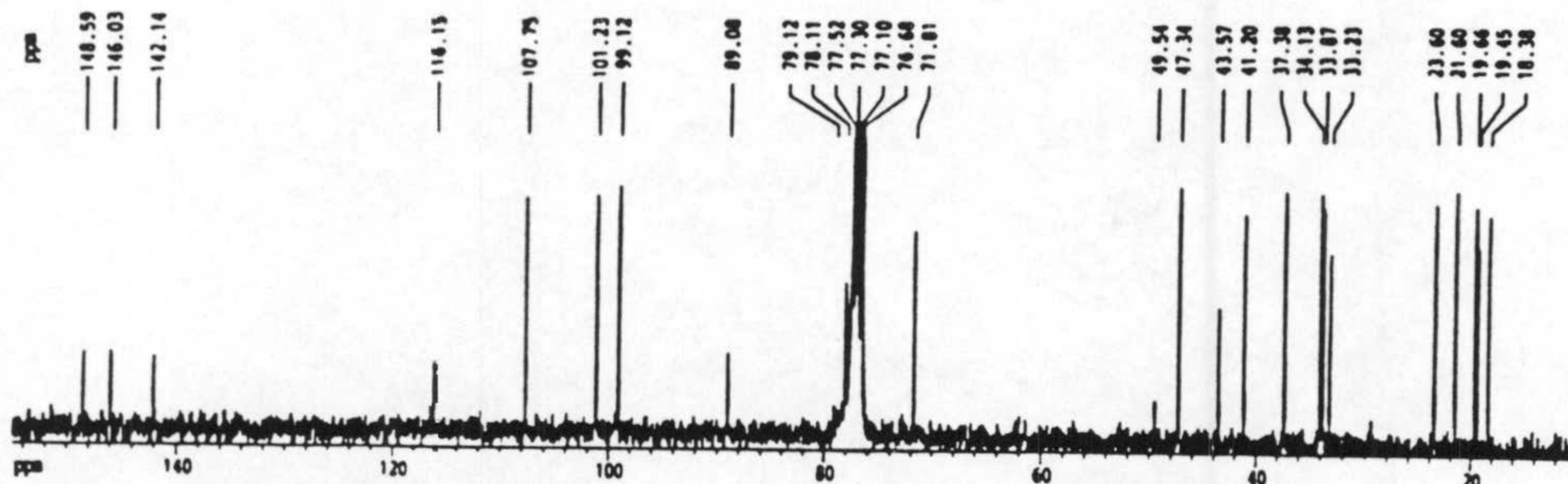
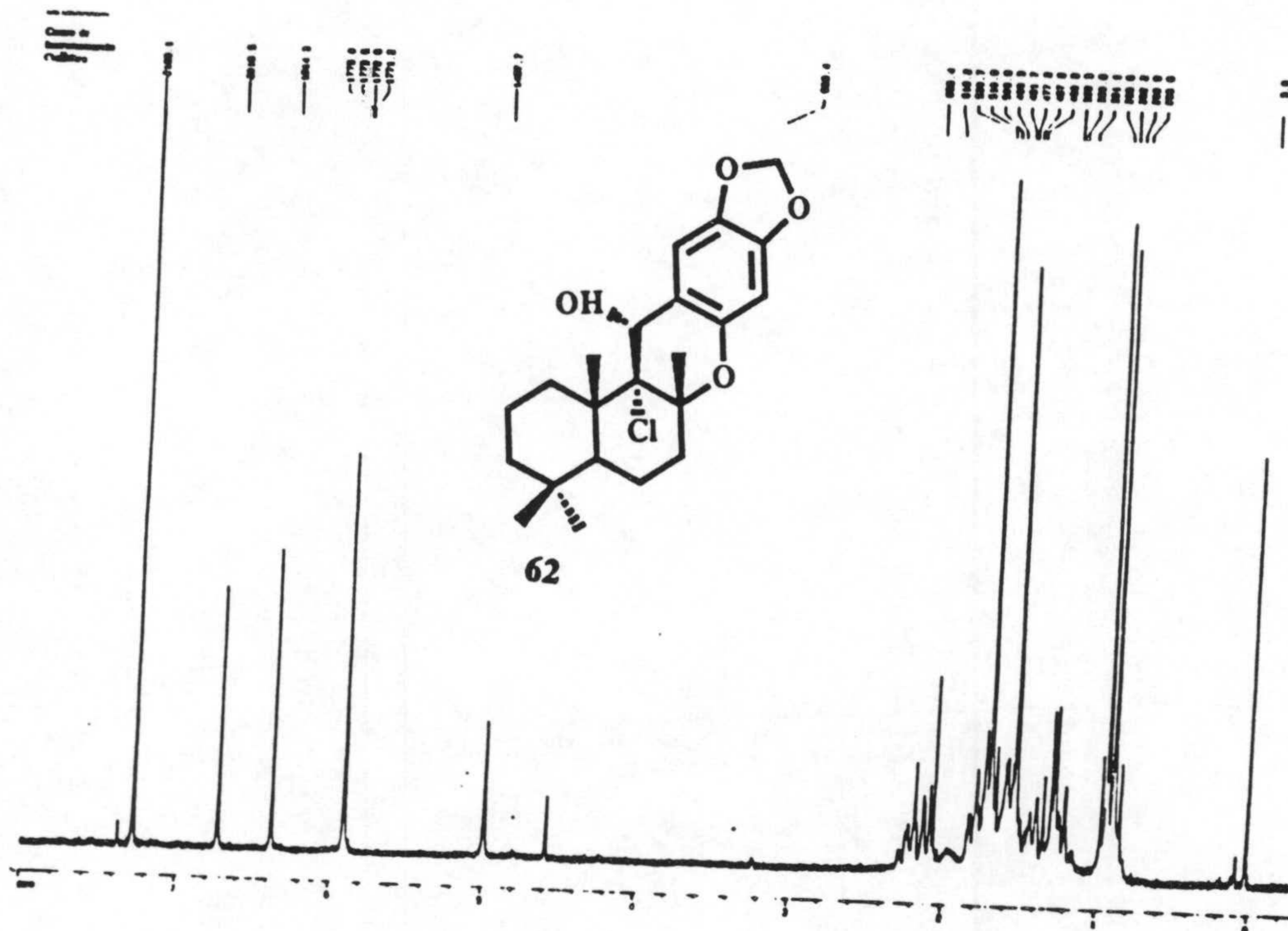
ESPECTROS



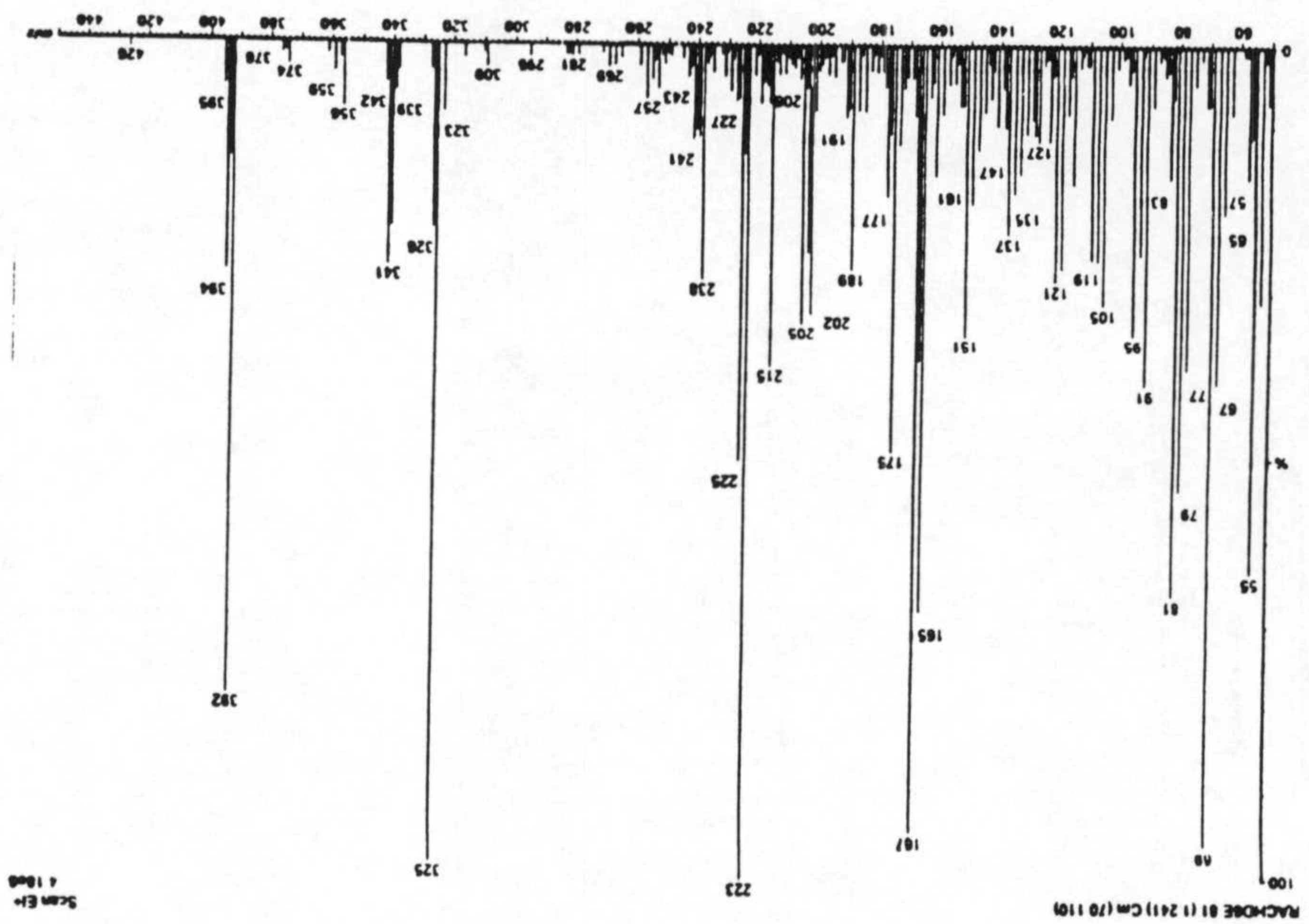
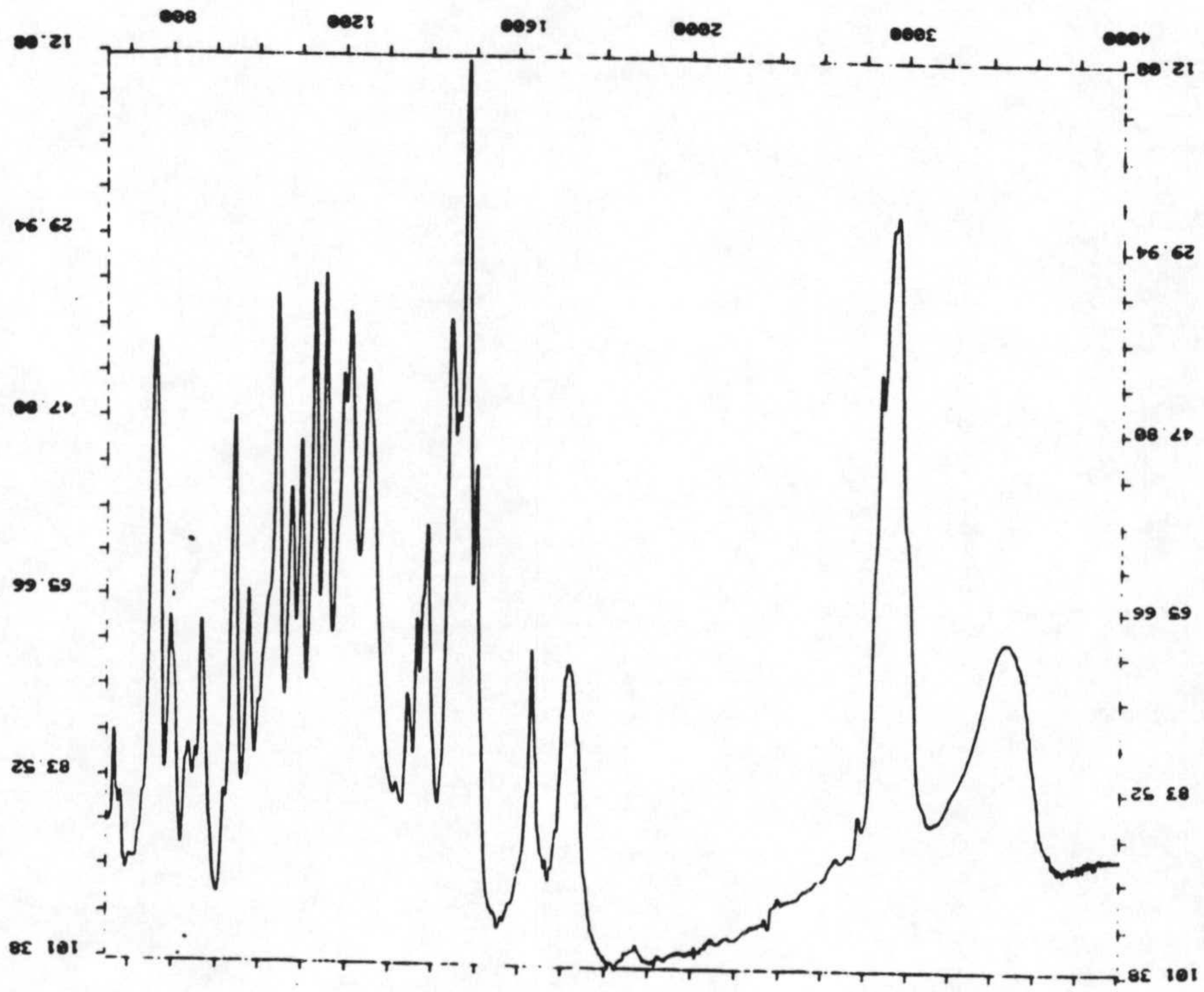
ESPECTROS



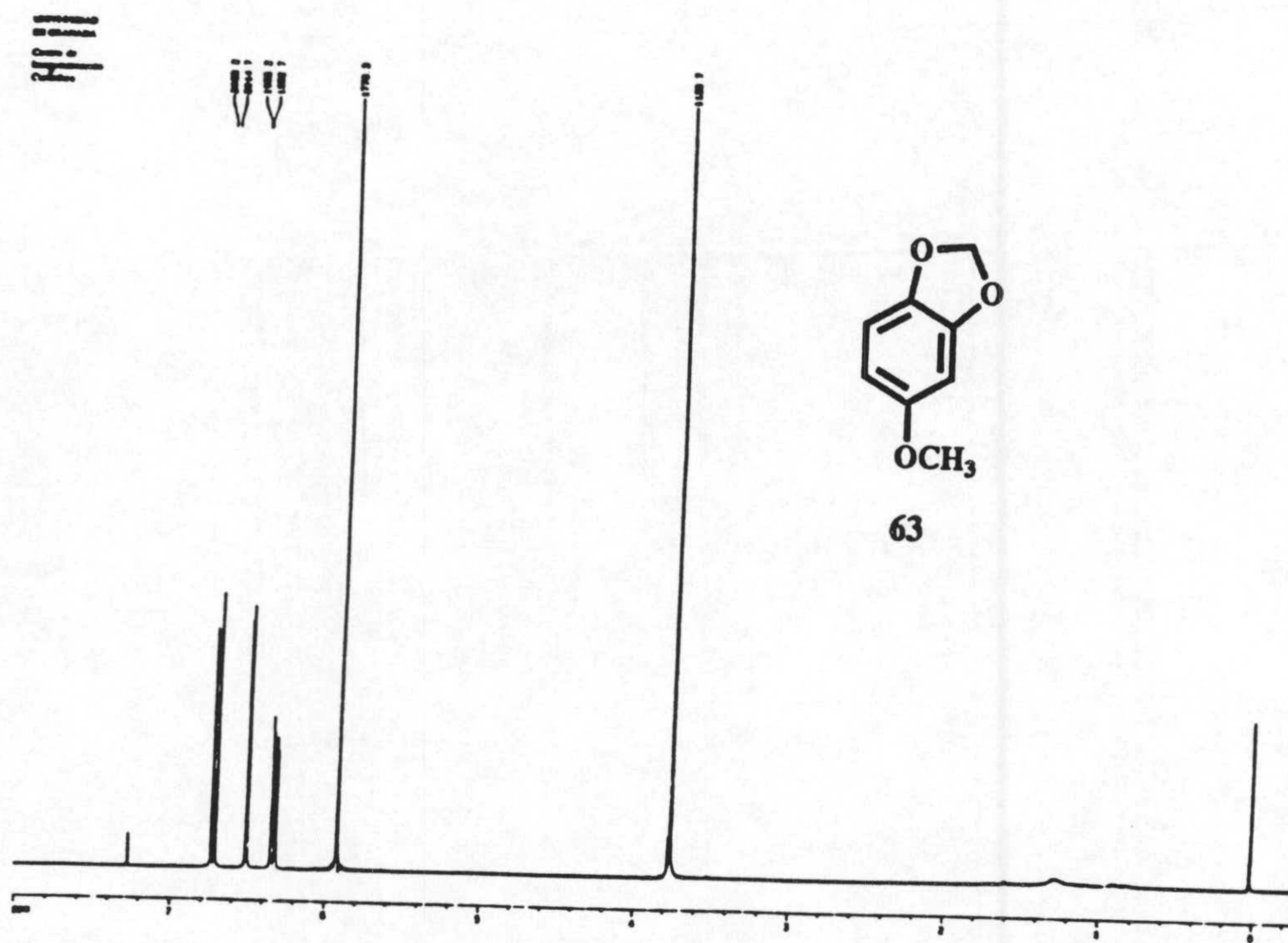
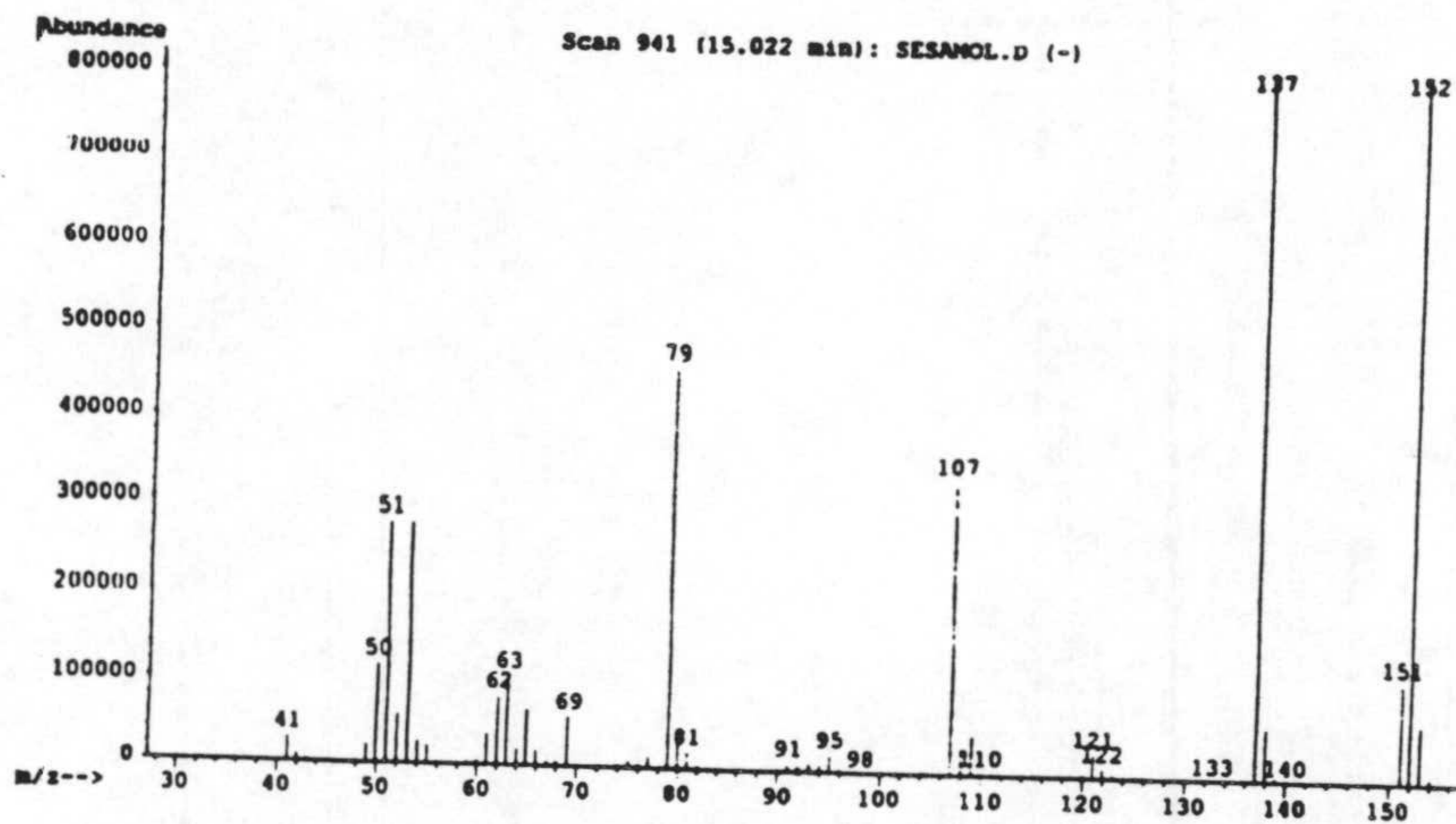
ESPECTROS



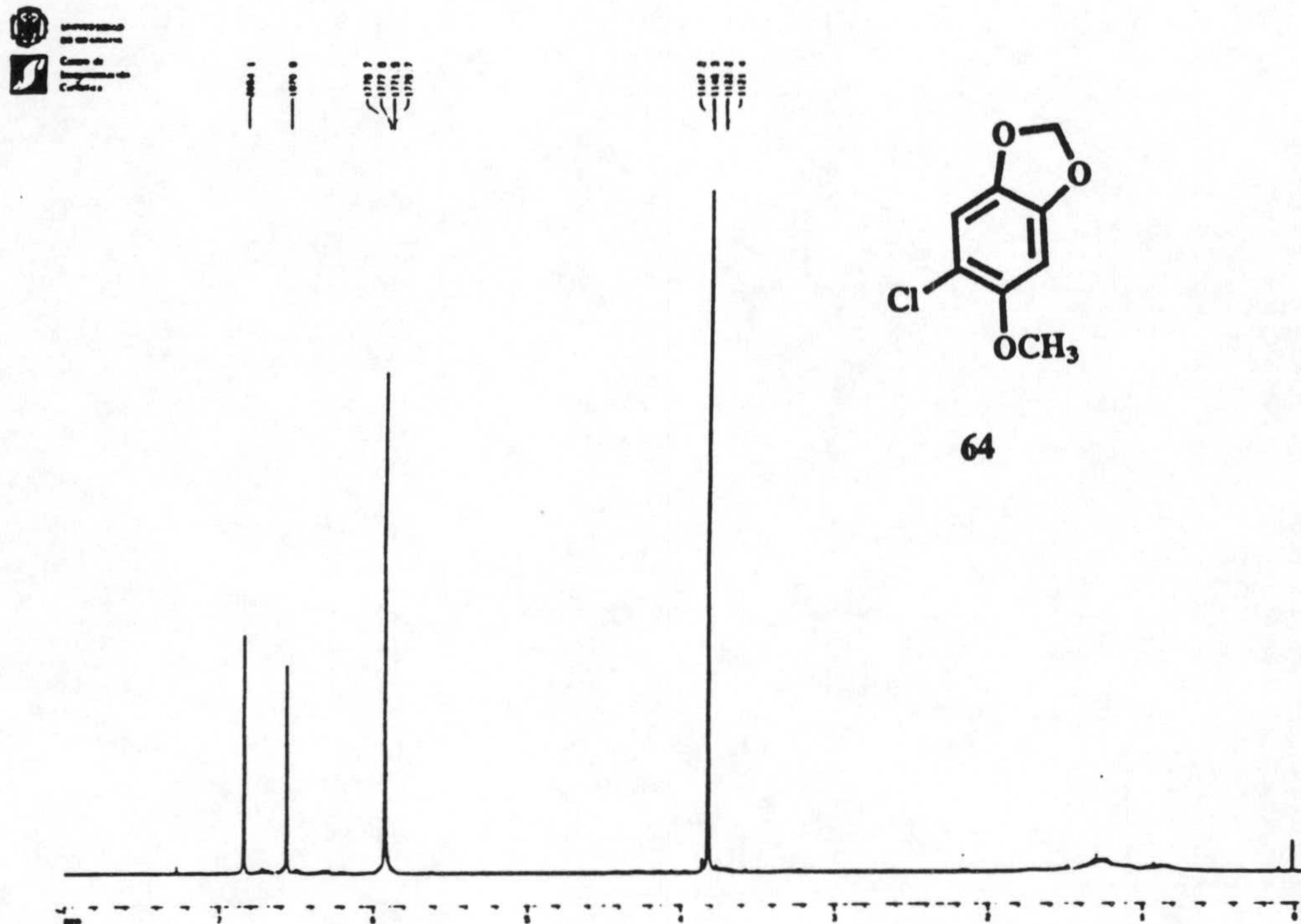
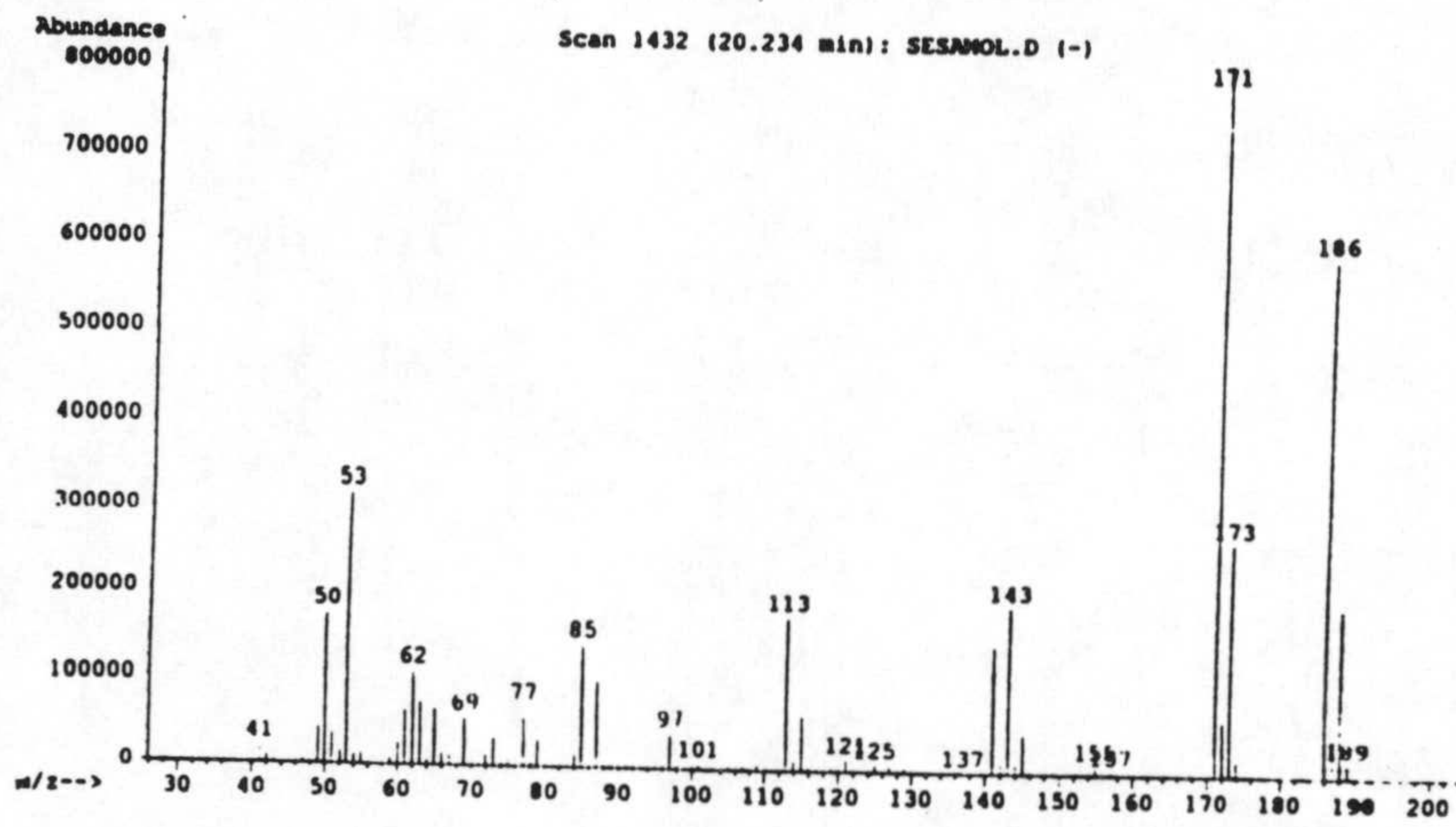
ESPECTROS



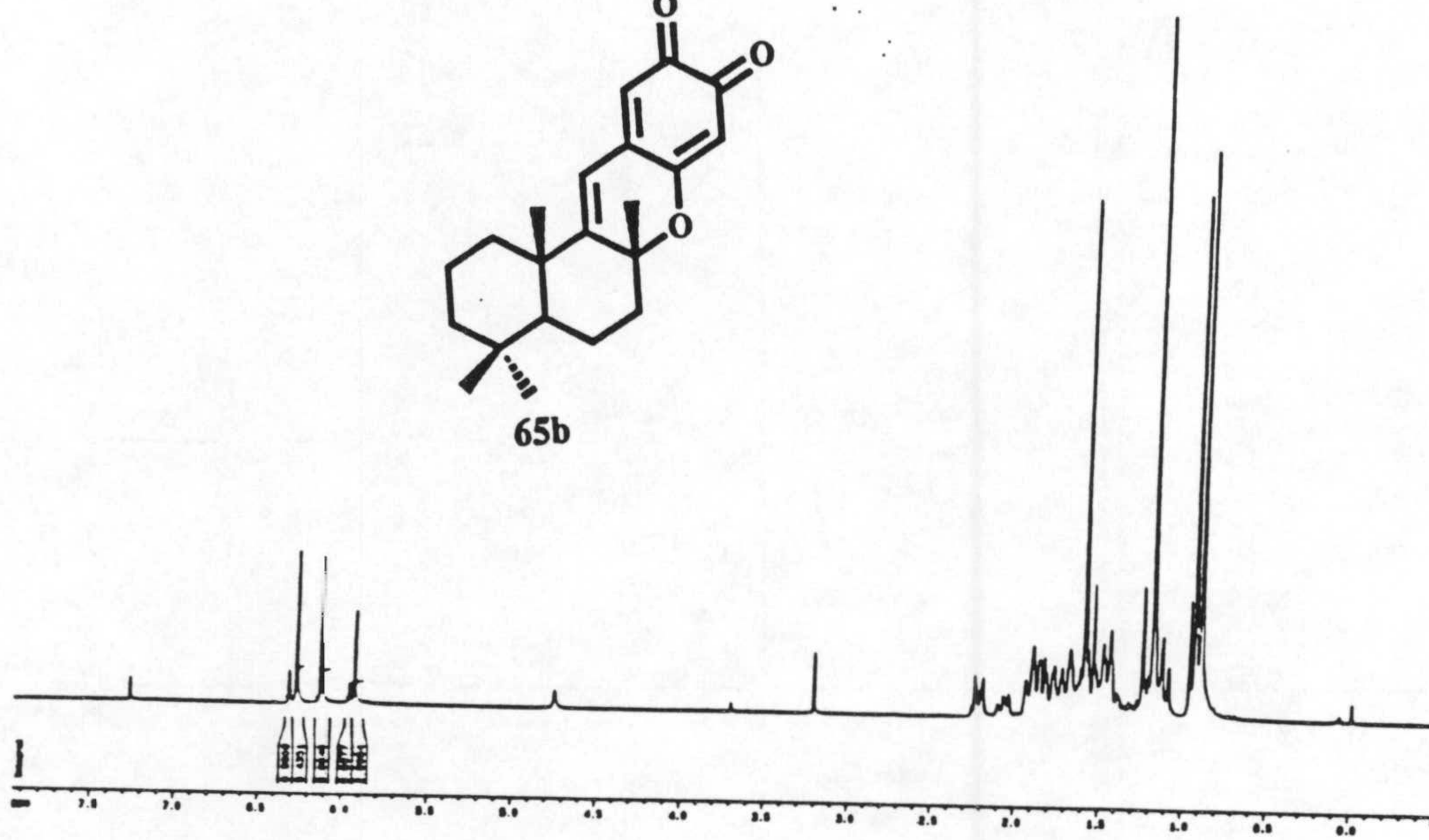
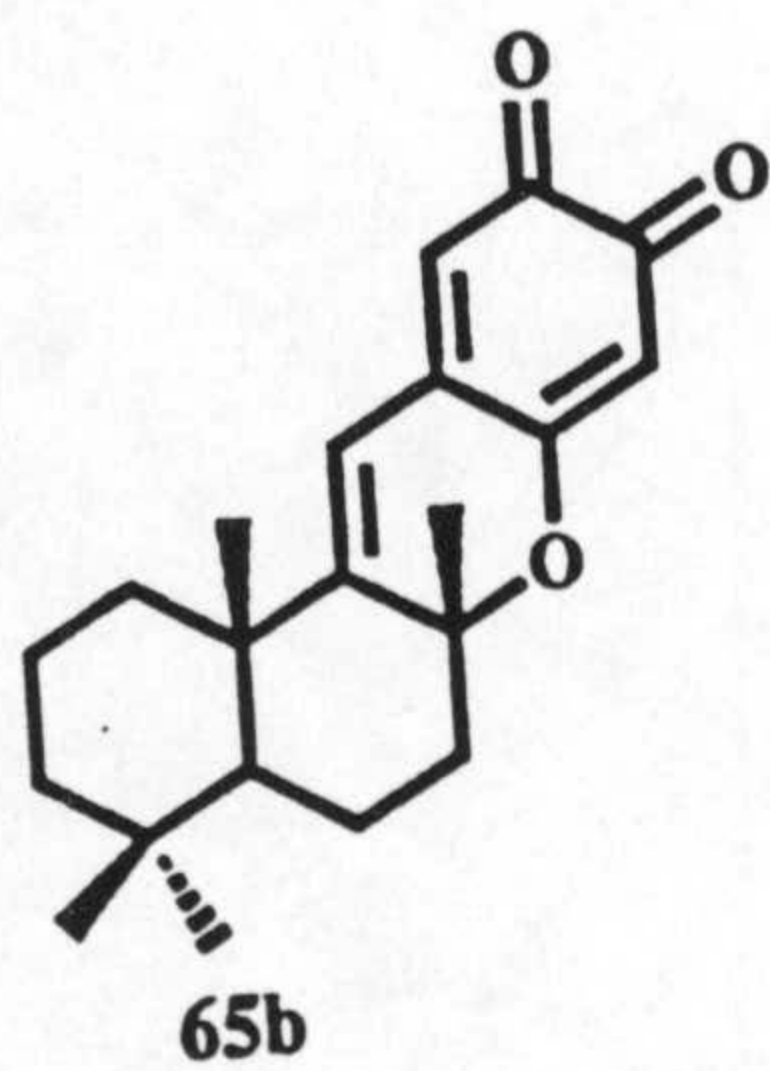
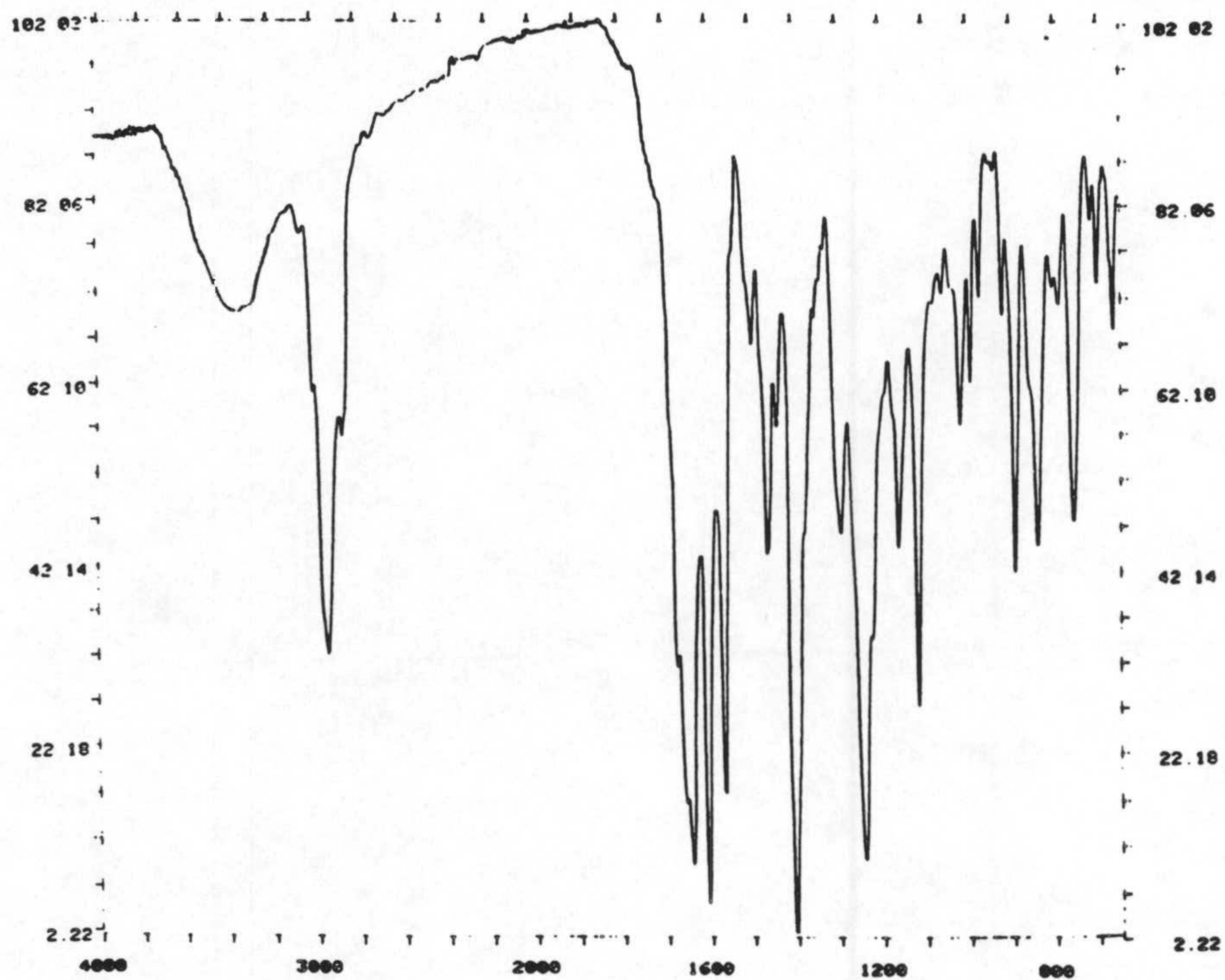
ESPECTROS



ESPECTROS

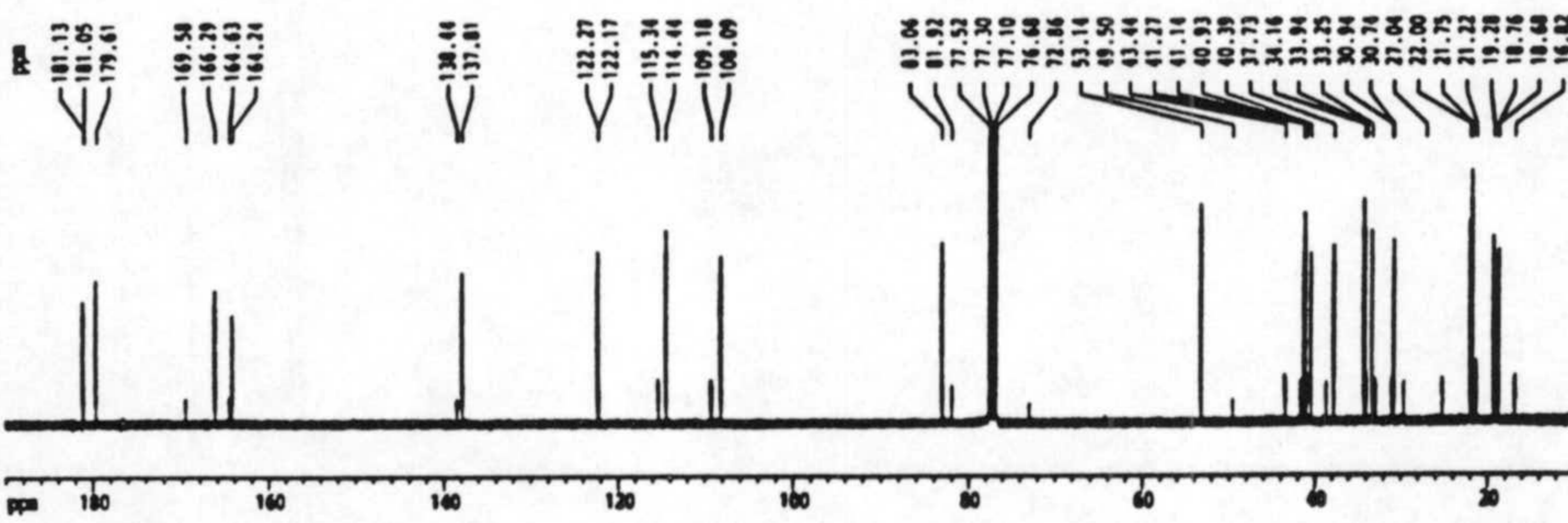
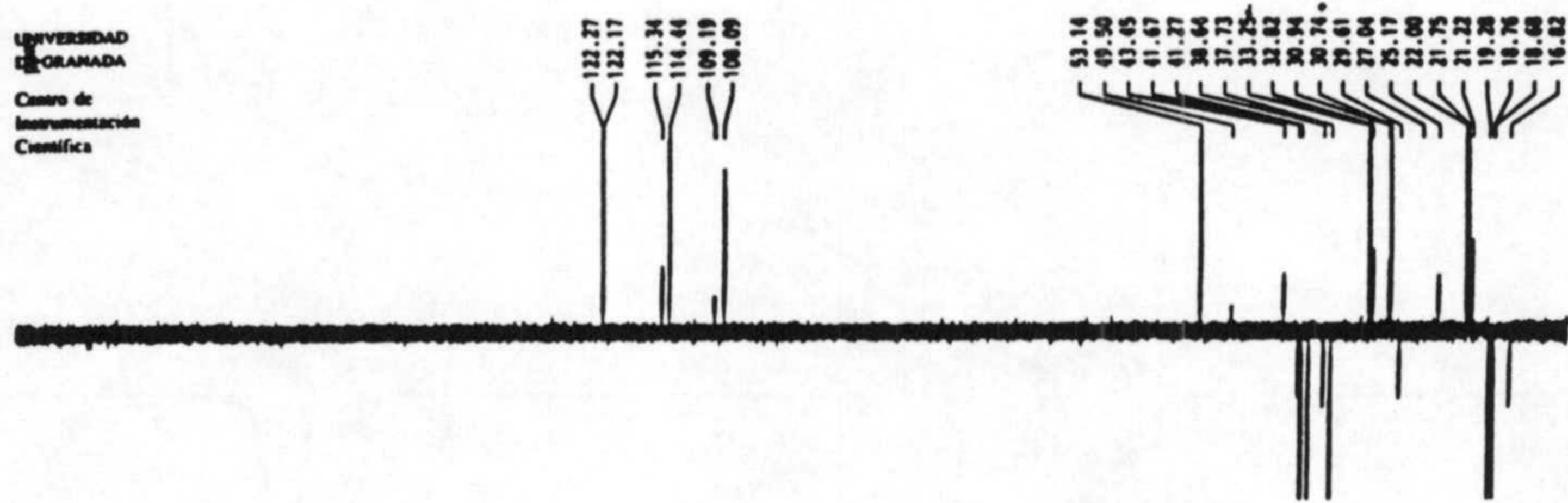


ESPECTROS

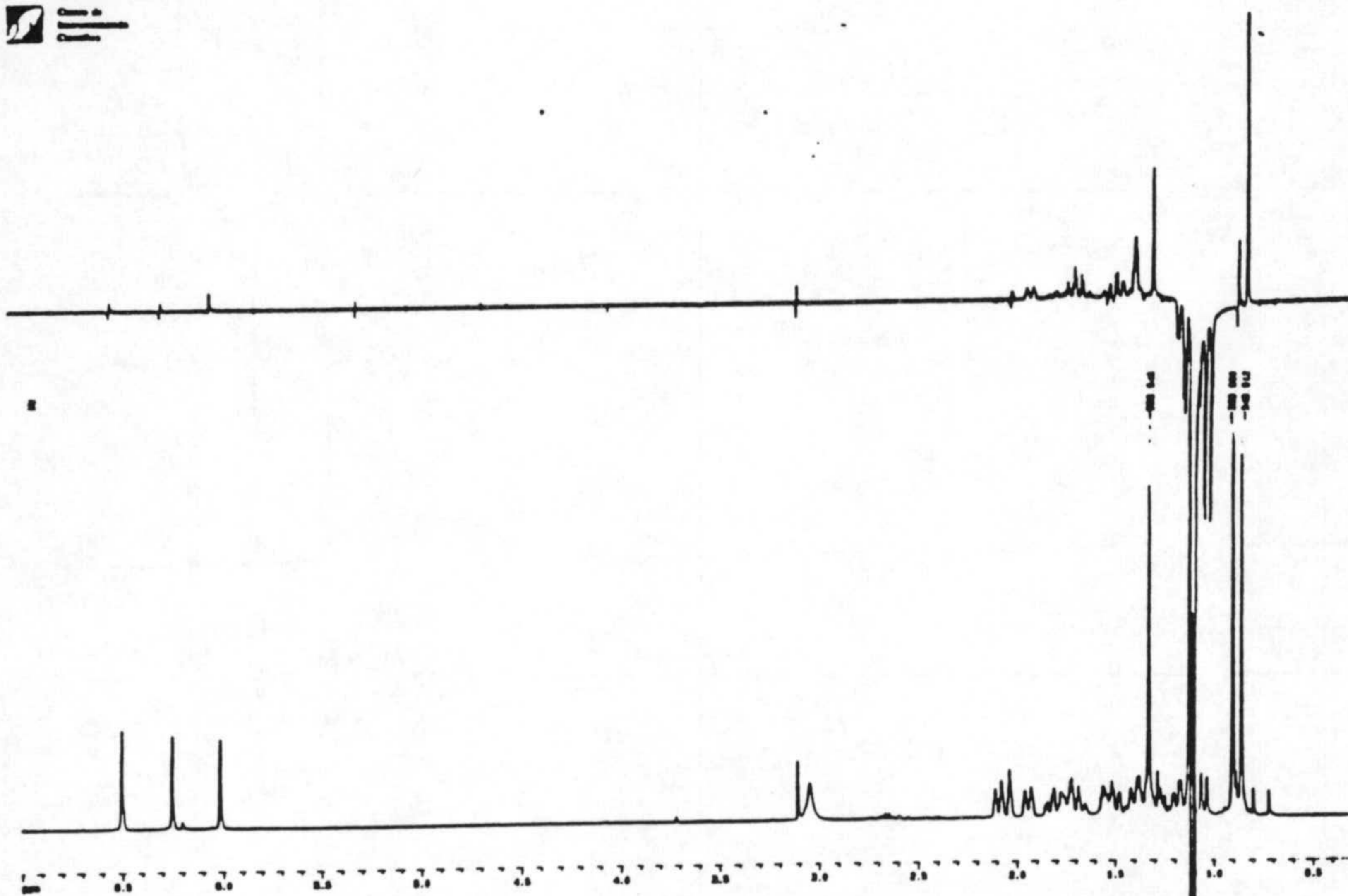


ESPECTROS

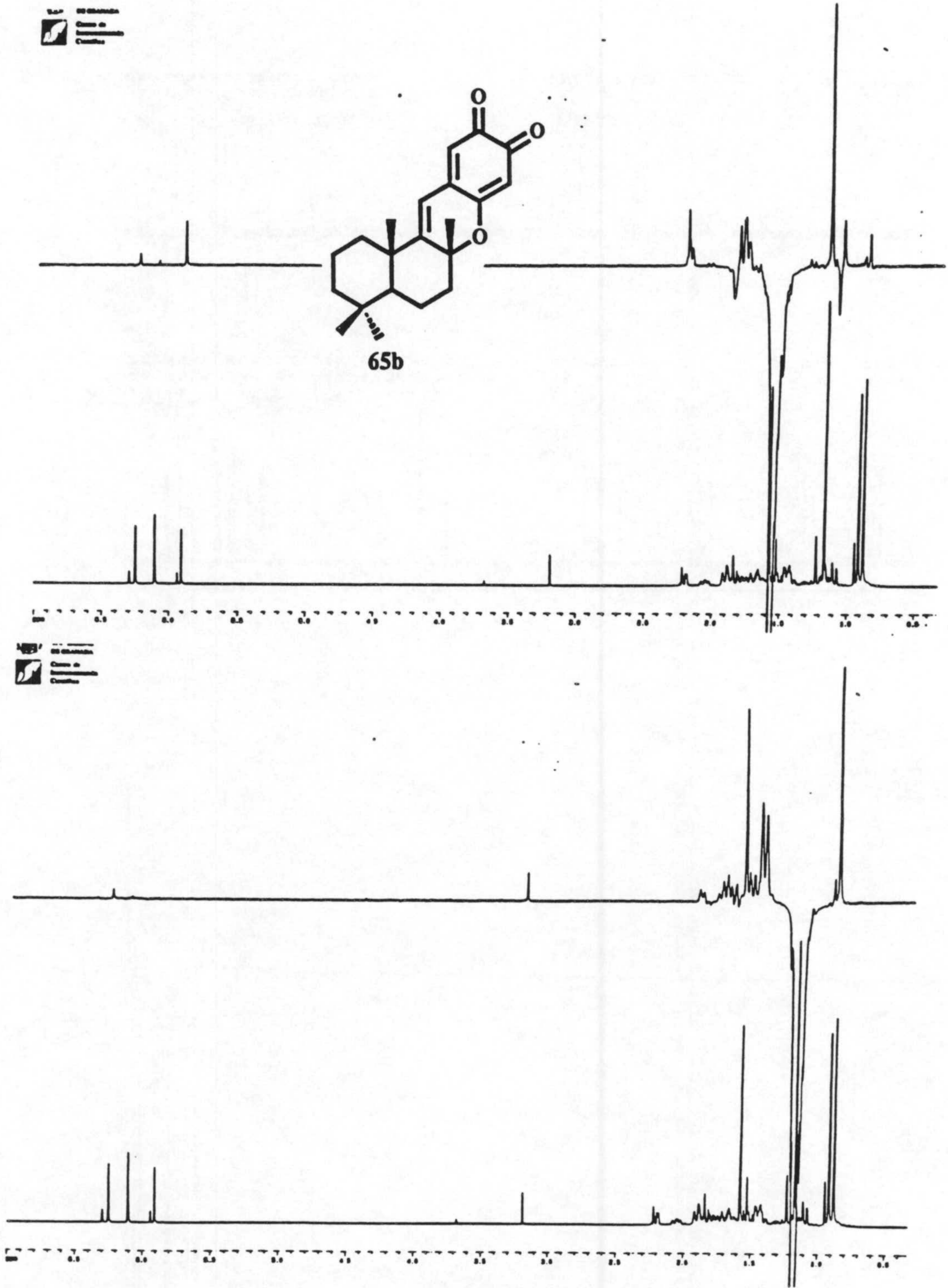
UNIVERSIDAD
de GRANADA
Centro de
Instrumentación
Científica

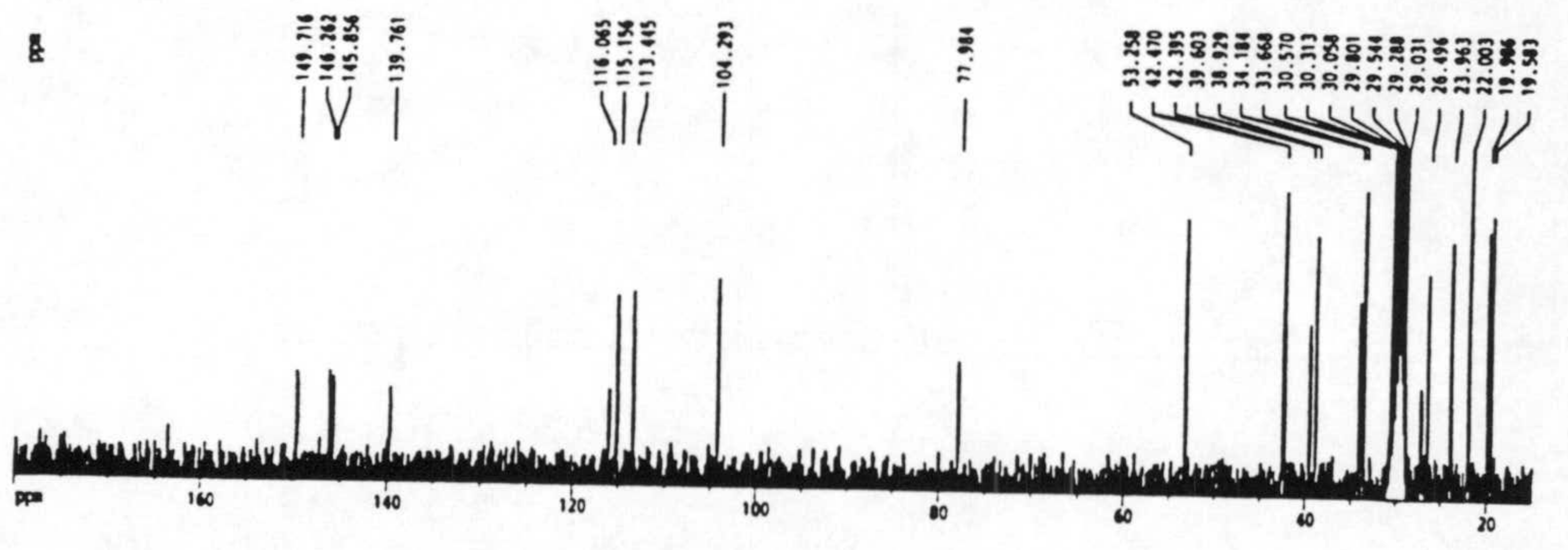
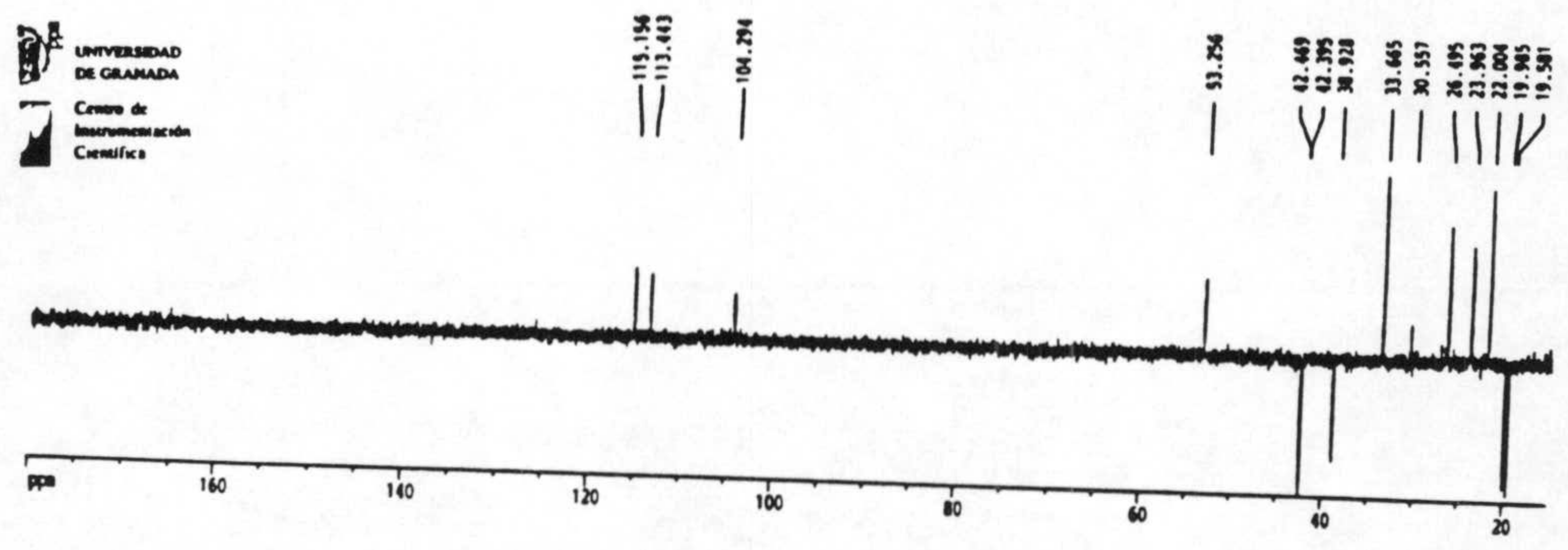
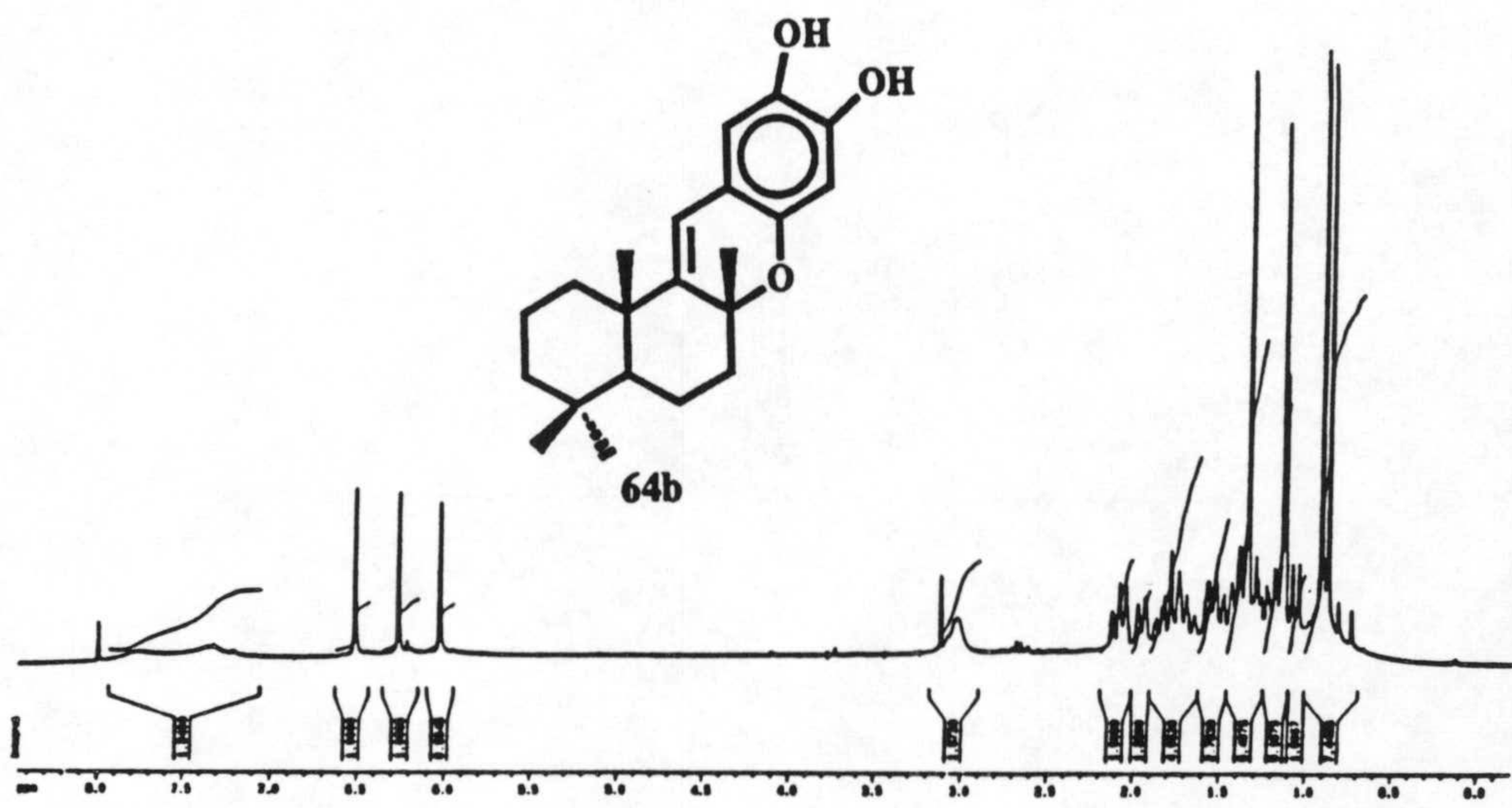


UNIVERSIDAD
de GRANADA
Centro de
Instrumentación
Científica

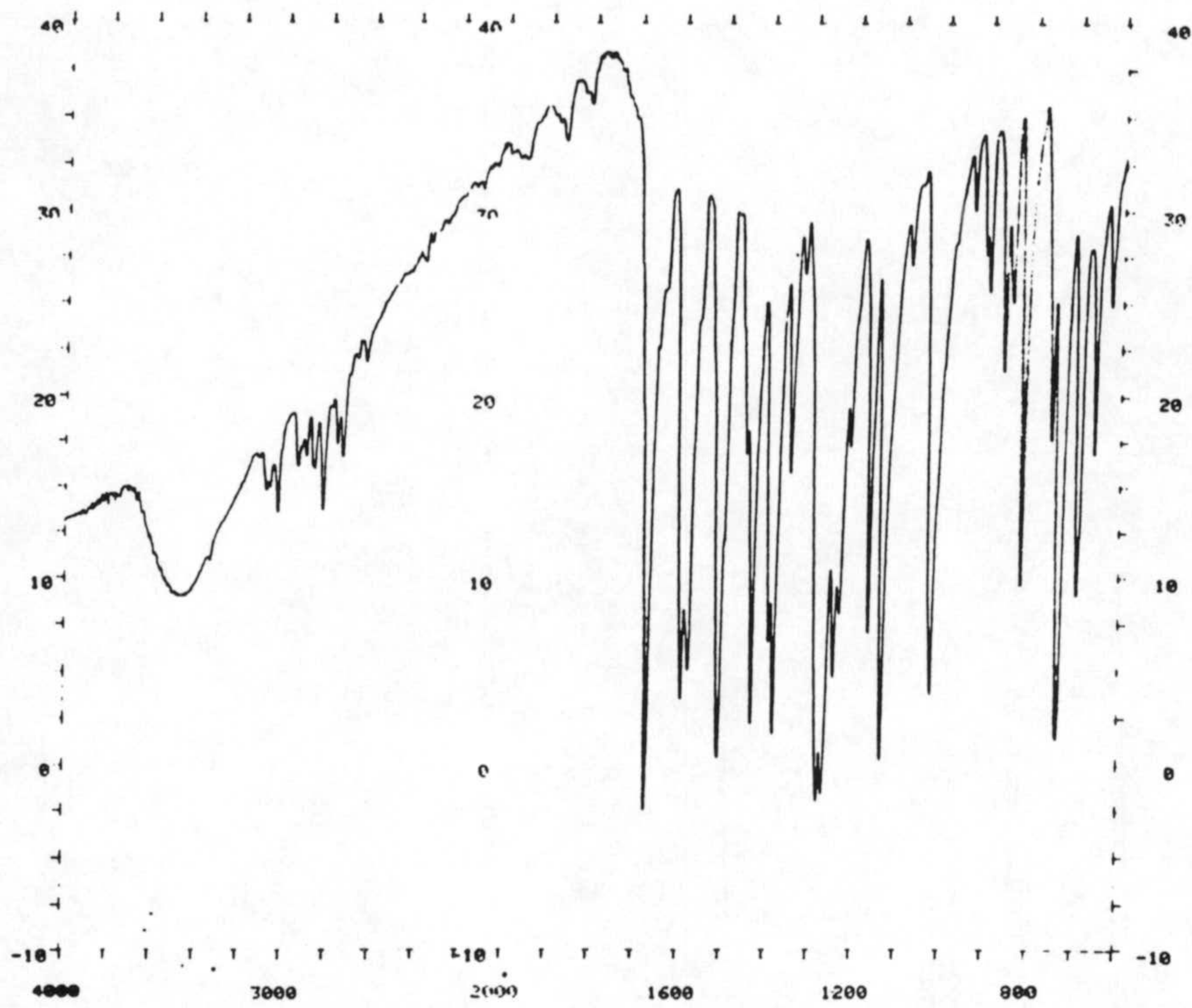
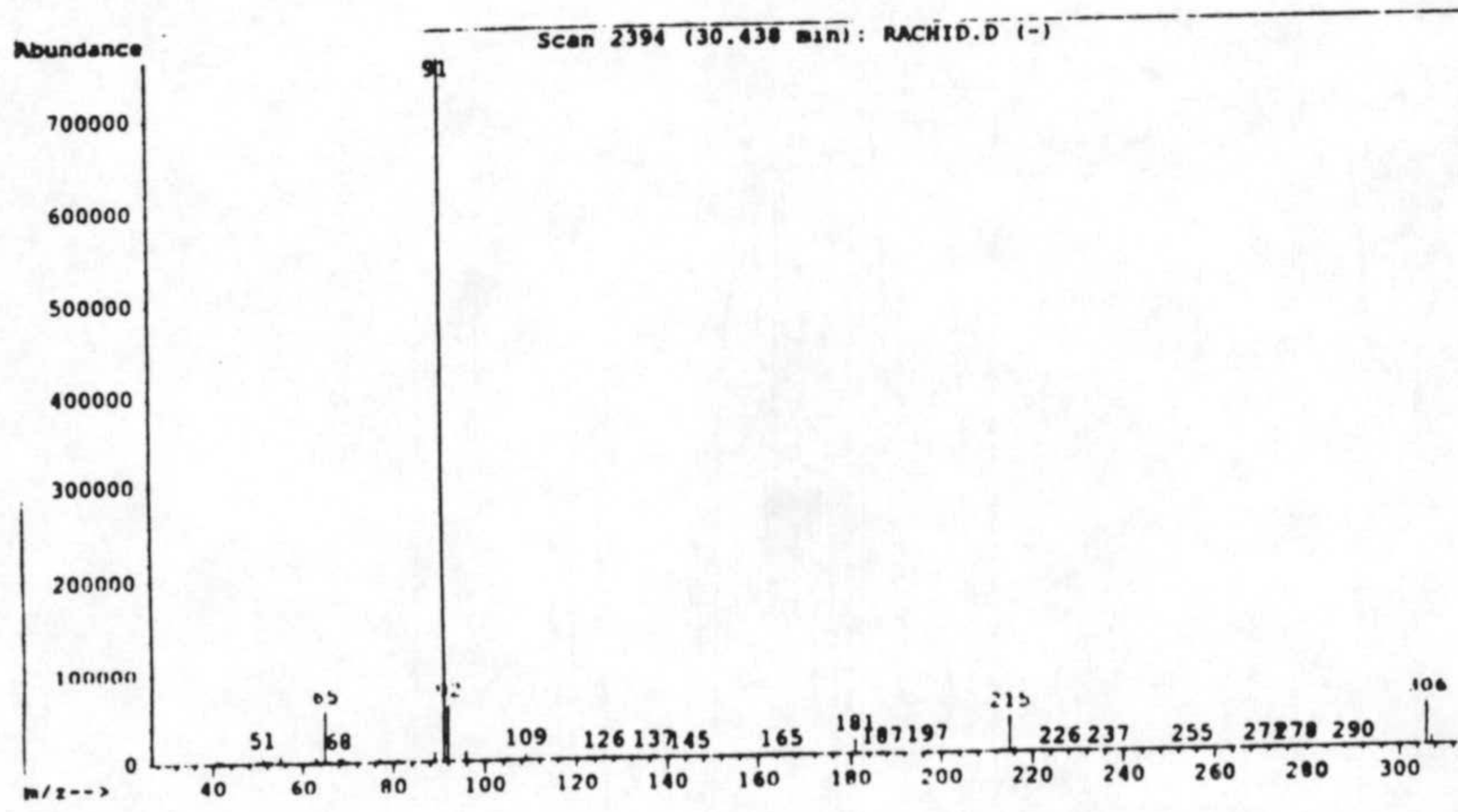


ESPECTROS

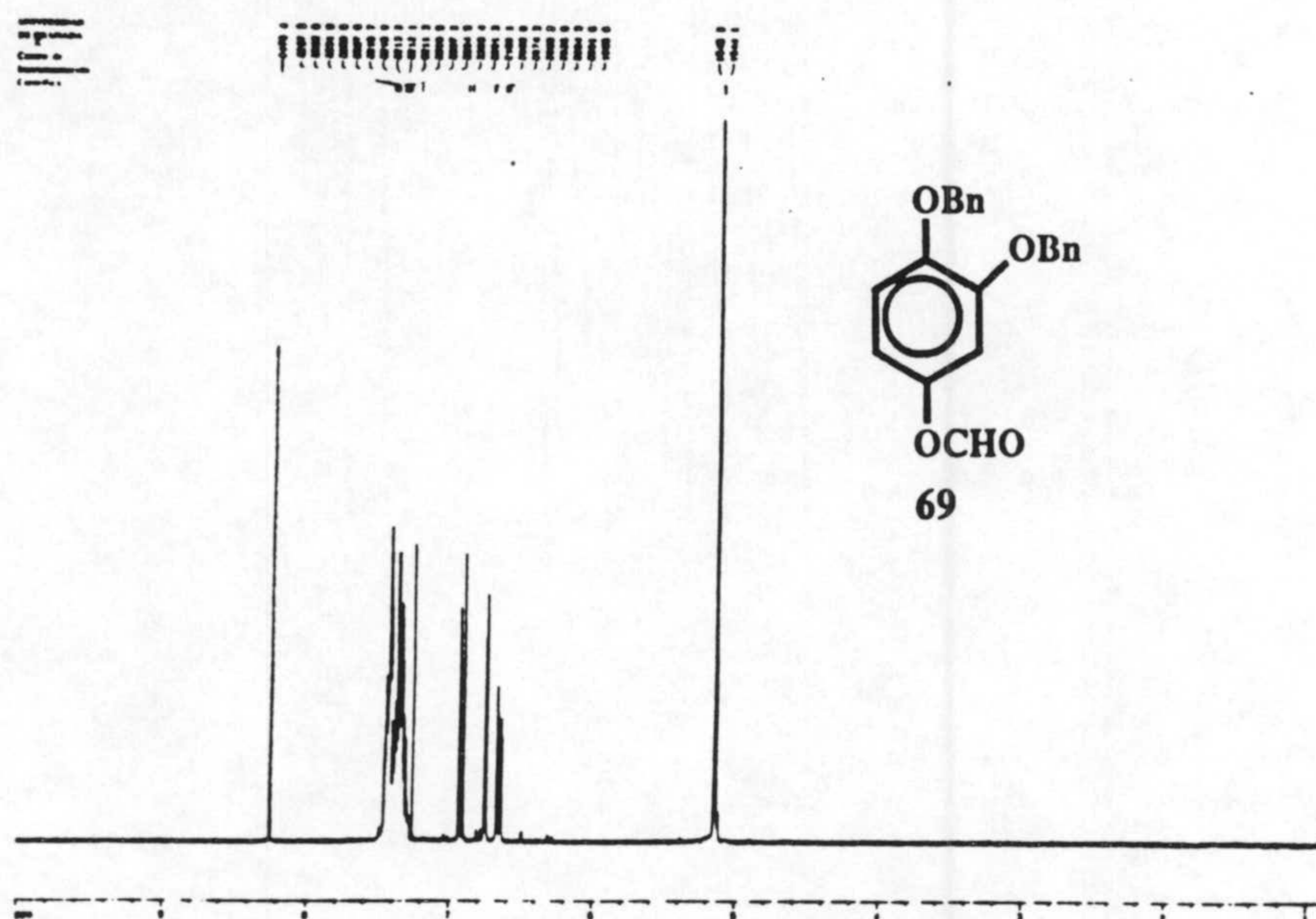
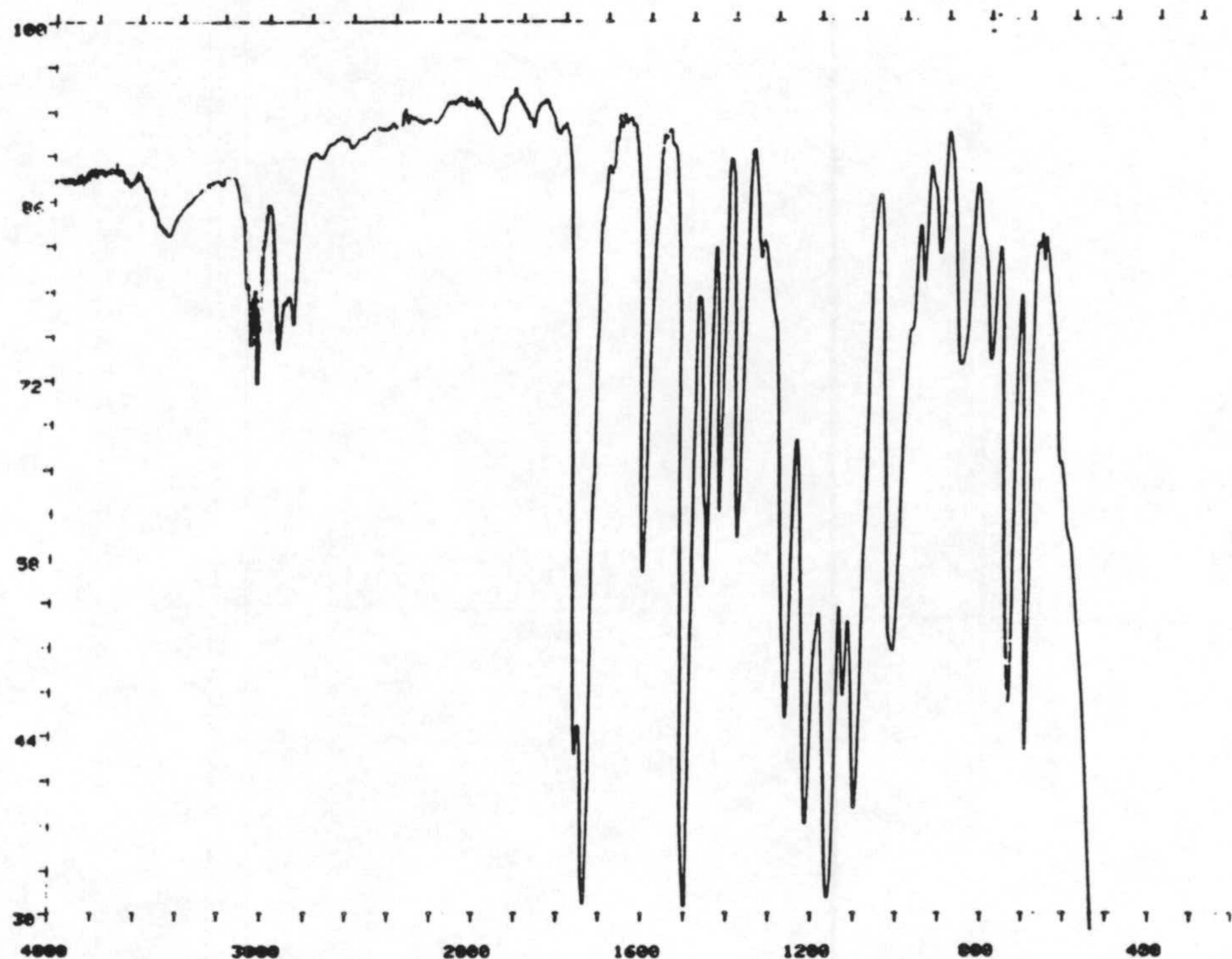




ESPECTROS



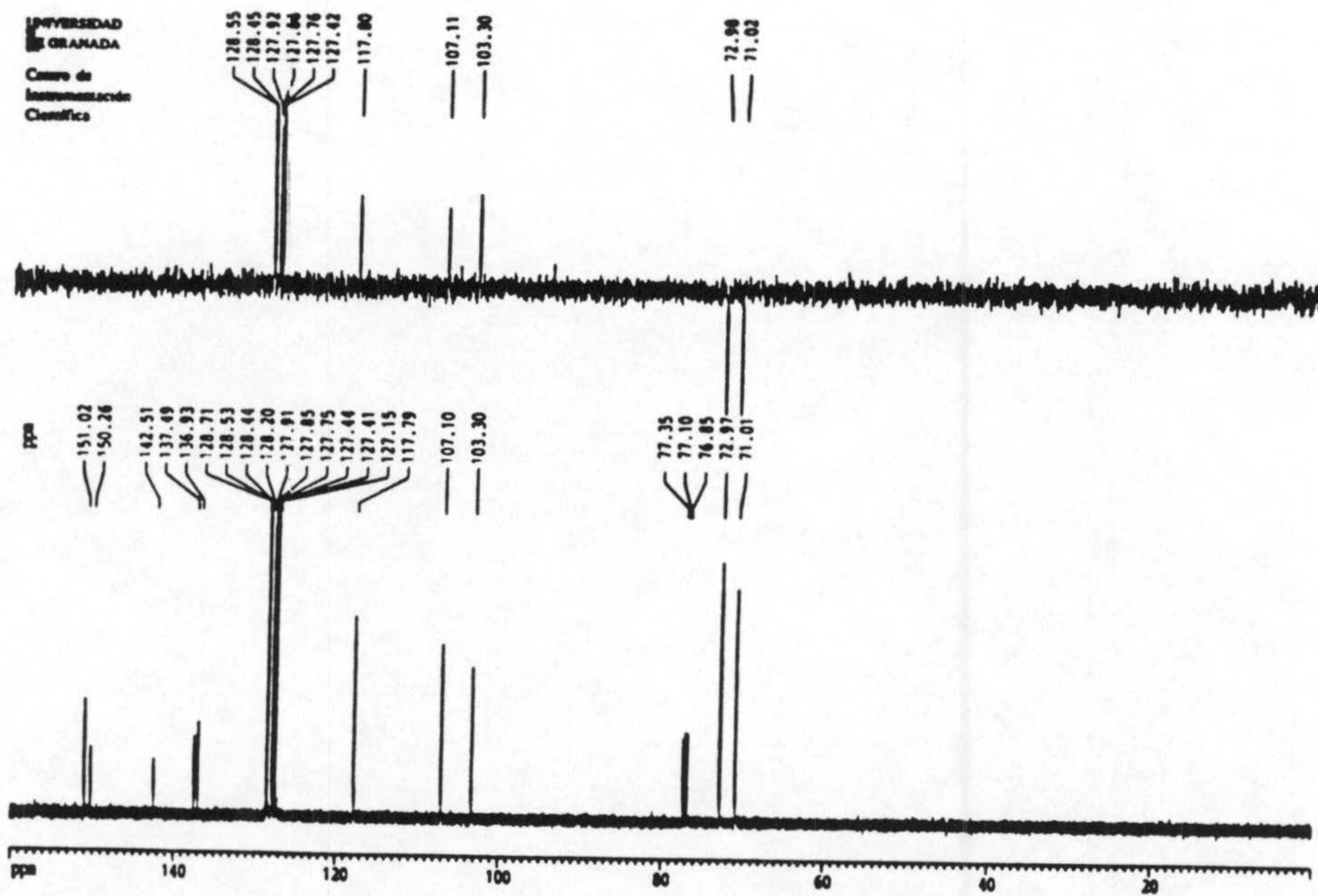
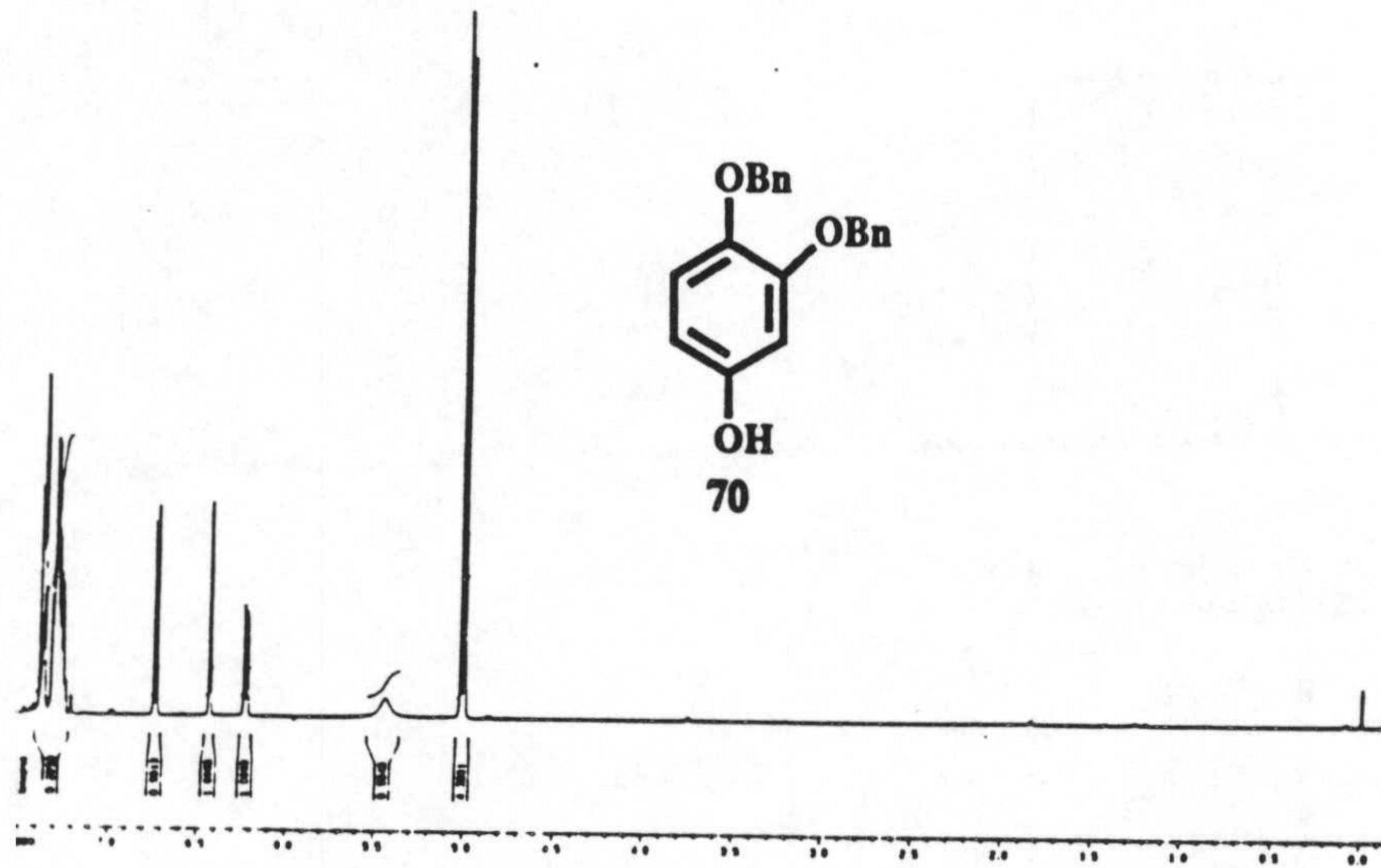
ESPECTROS



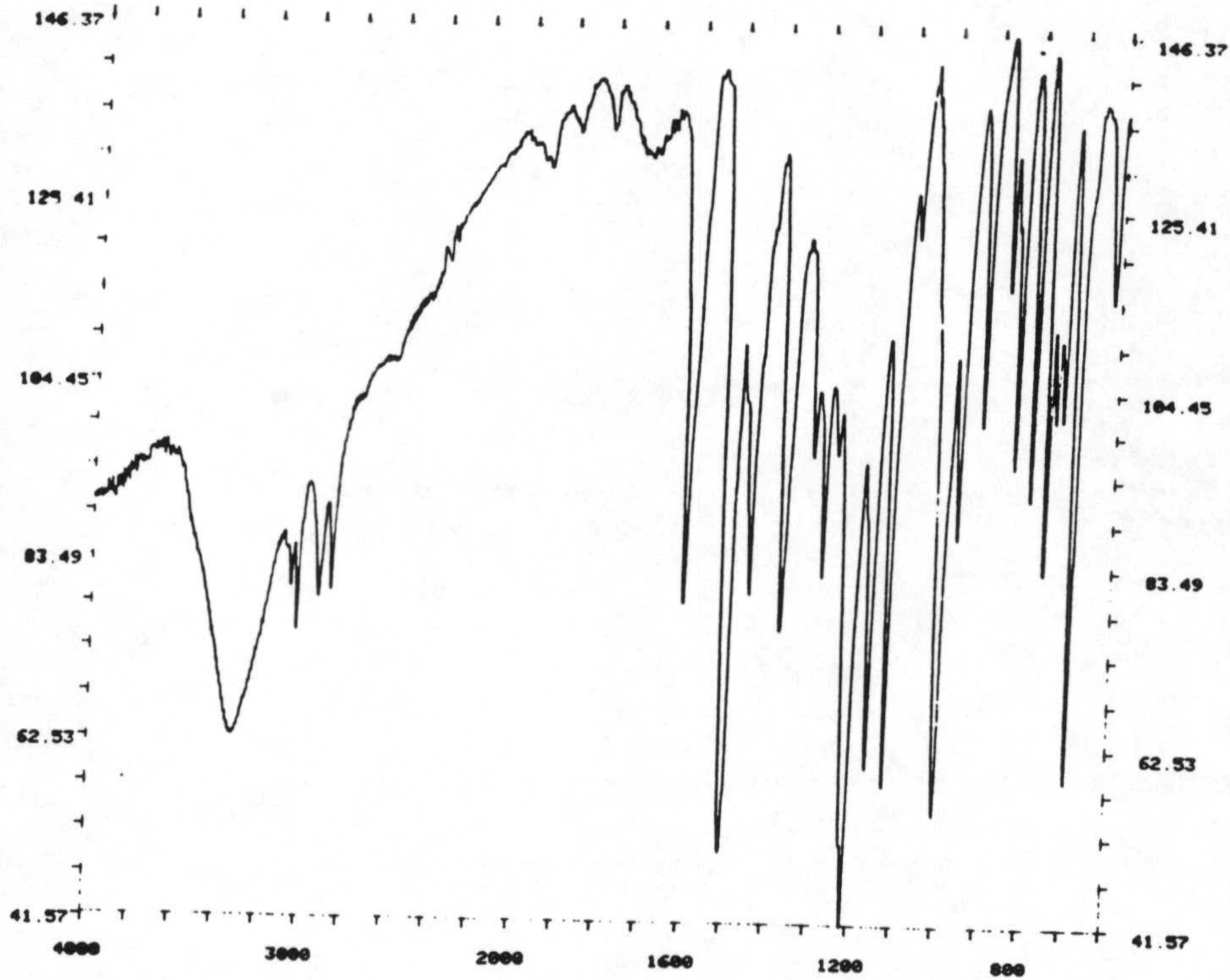
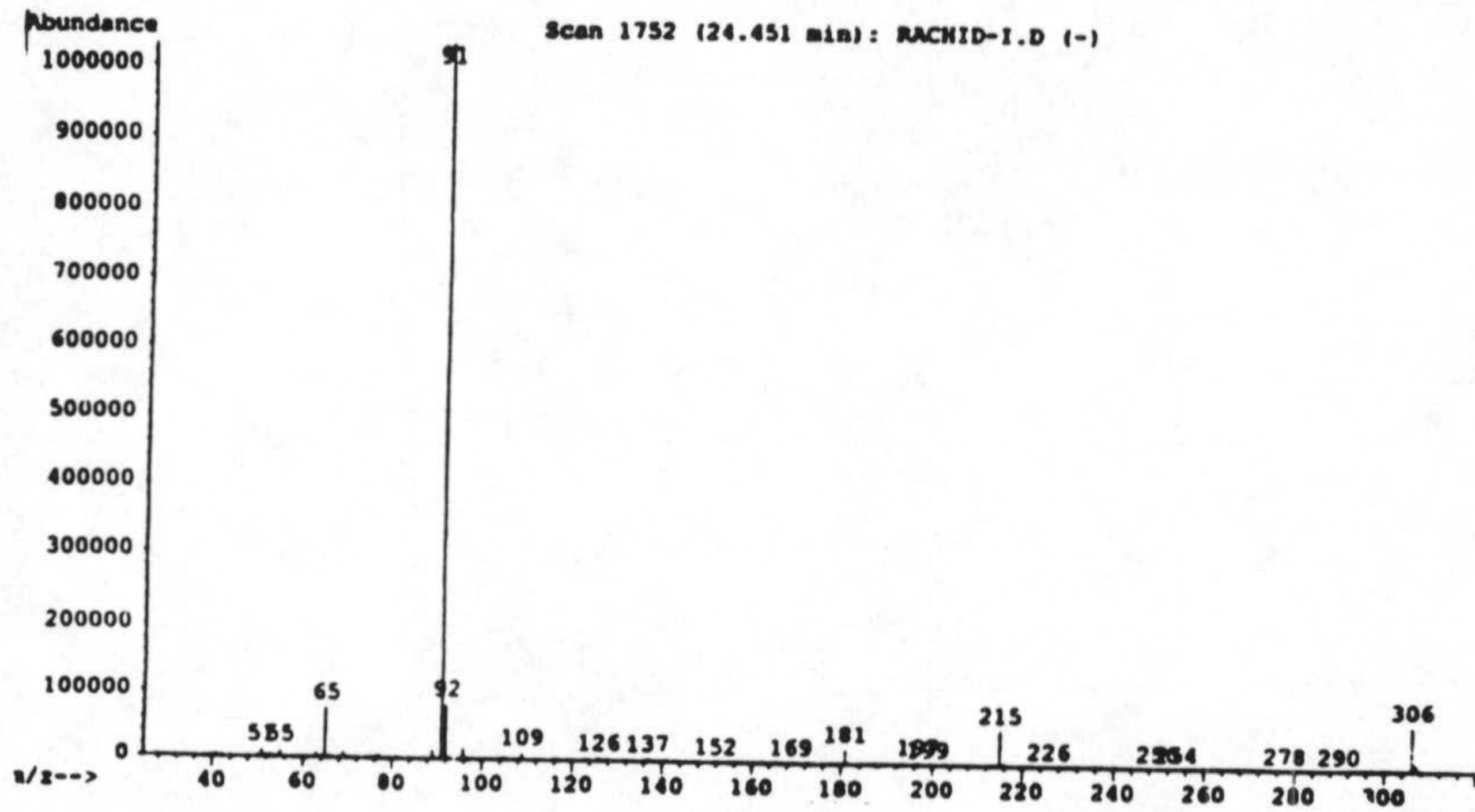
ESPECTROS



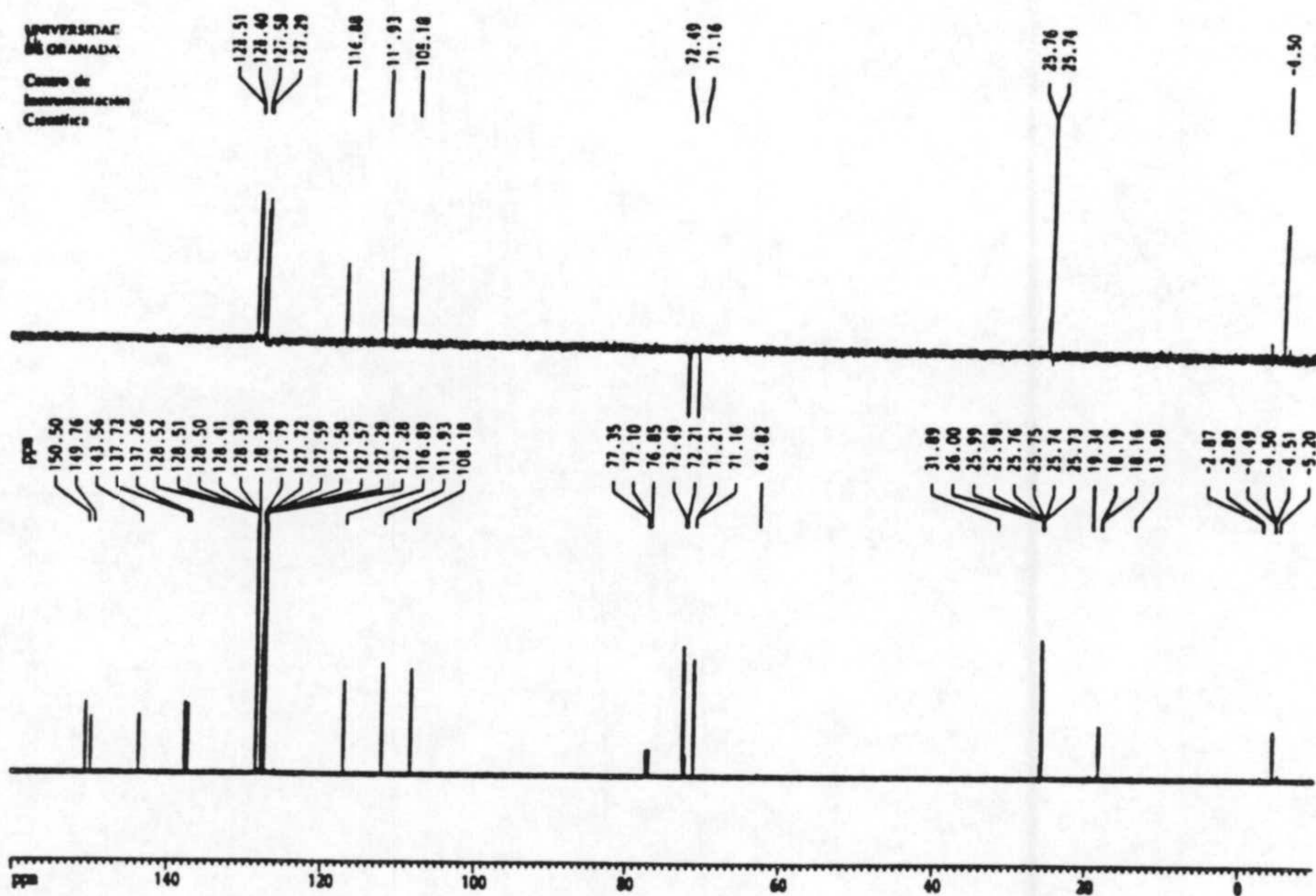
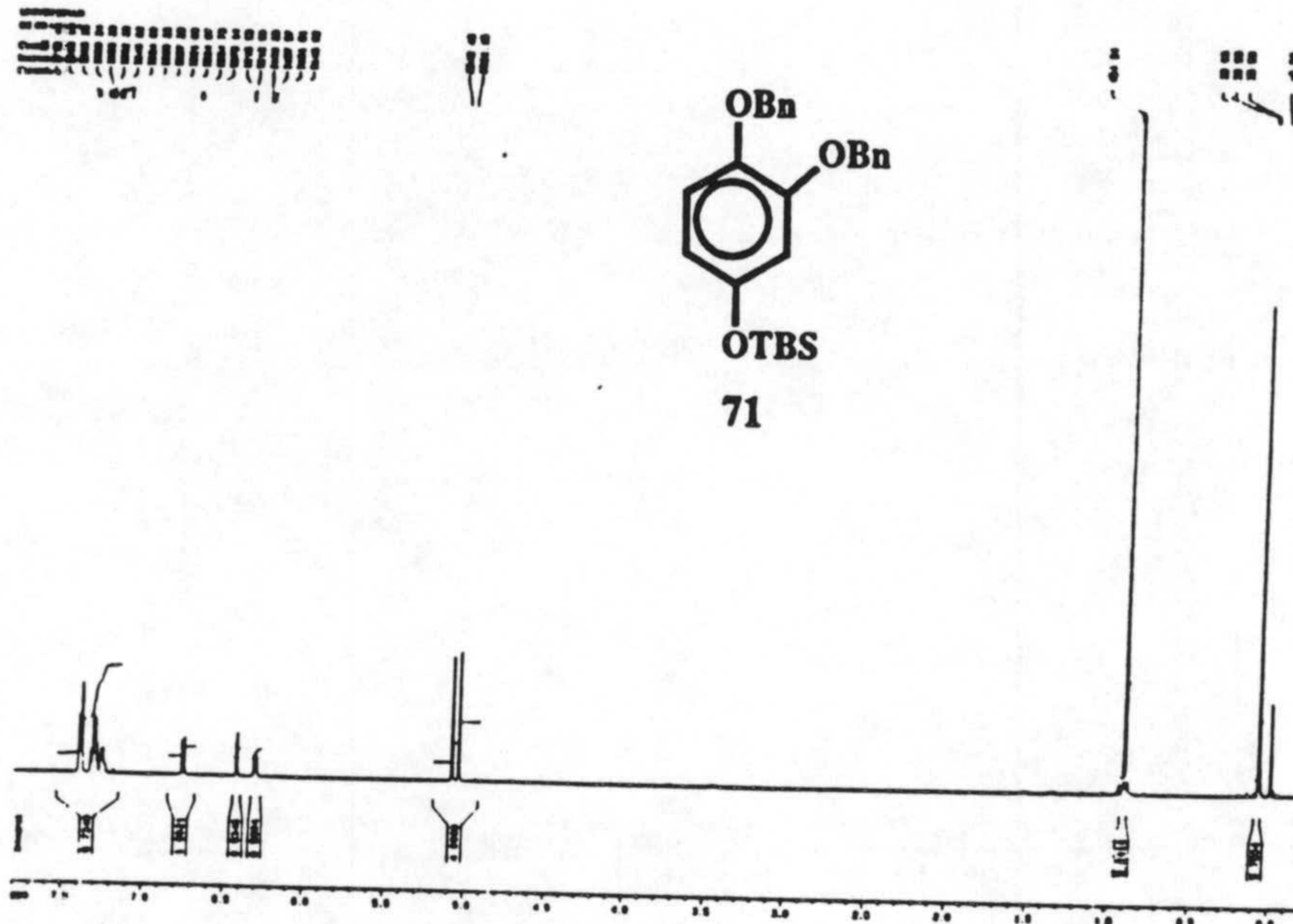
ESPECTROS



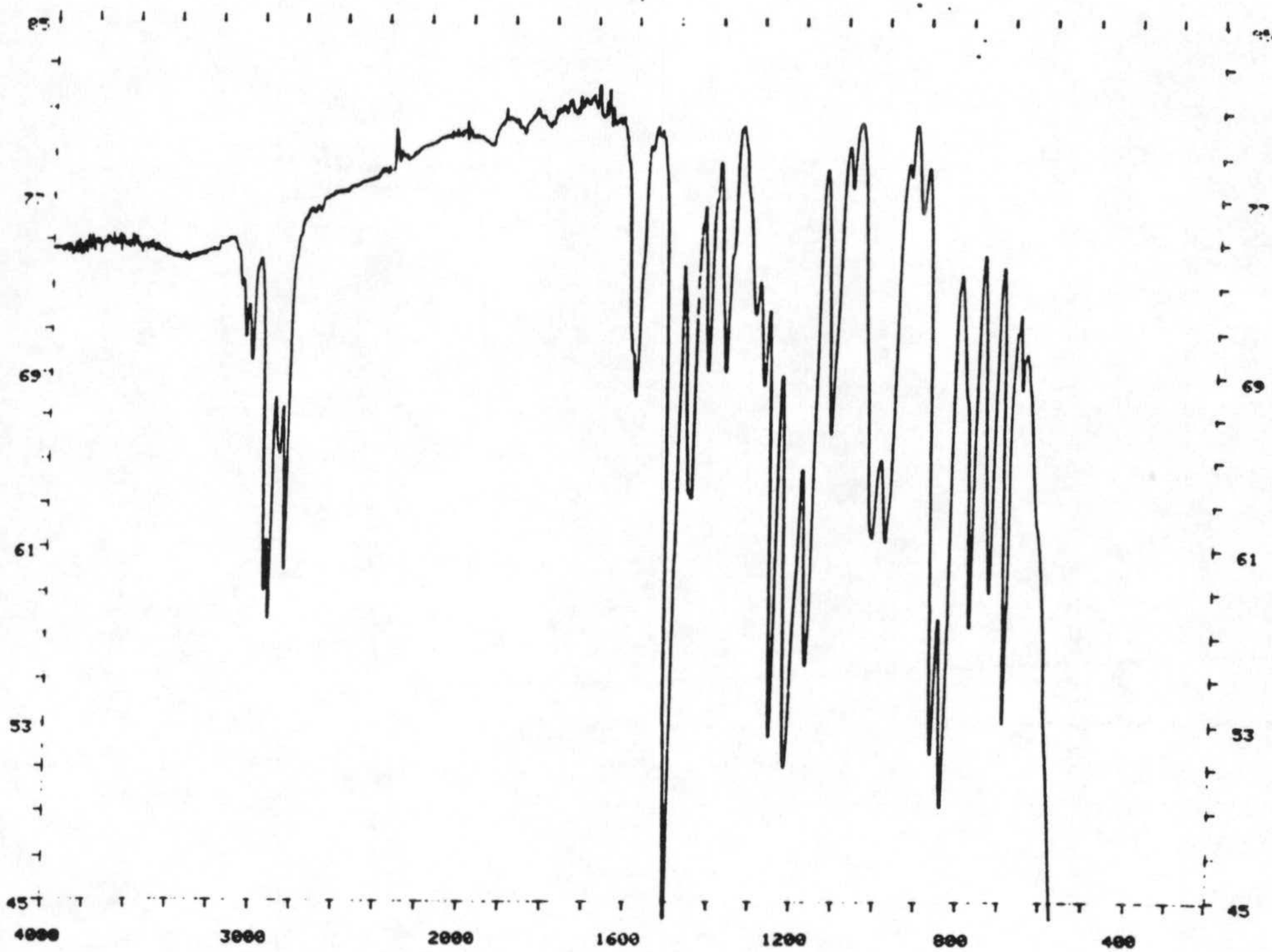
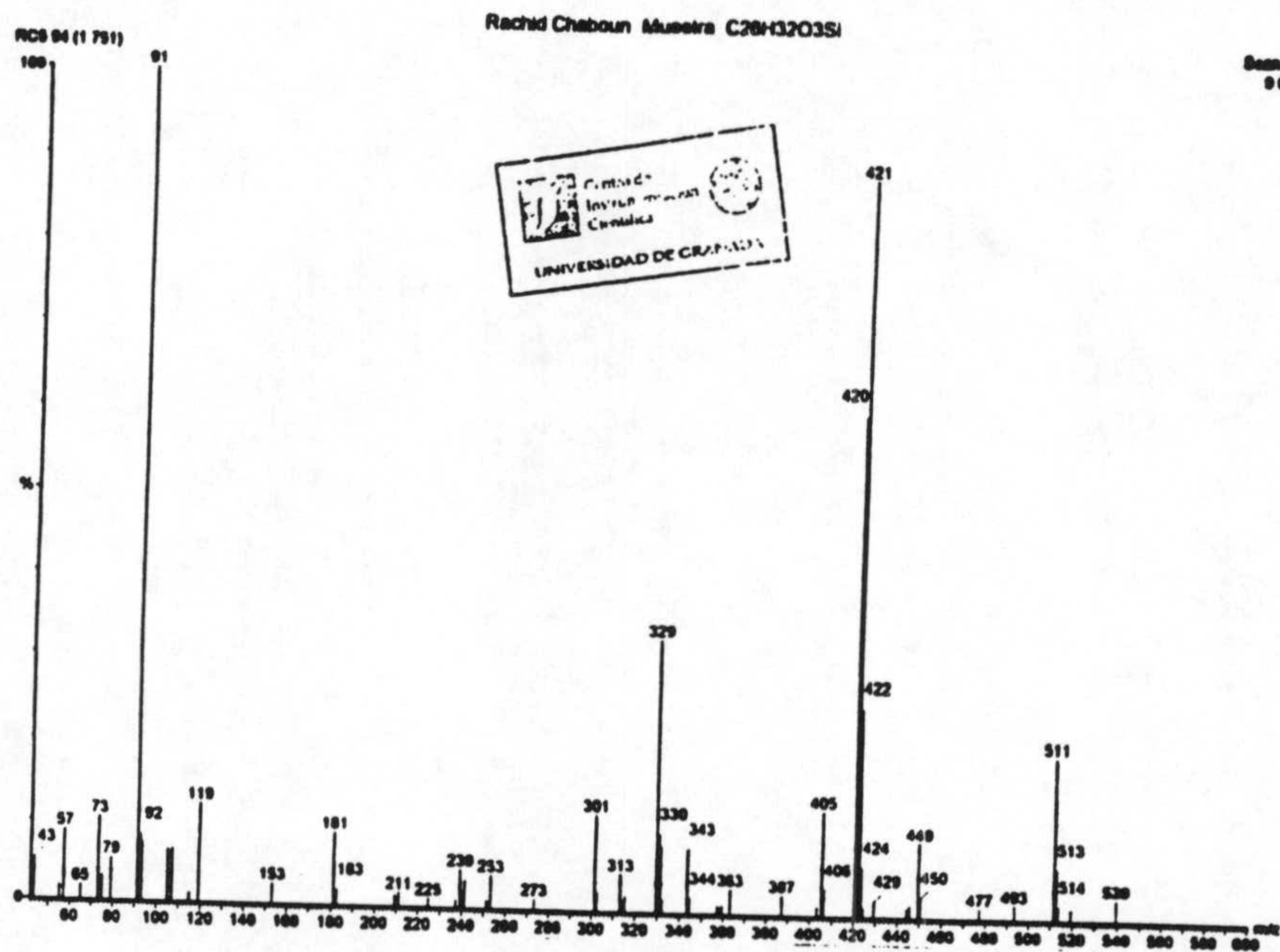
ESPECTROS



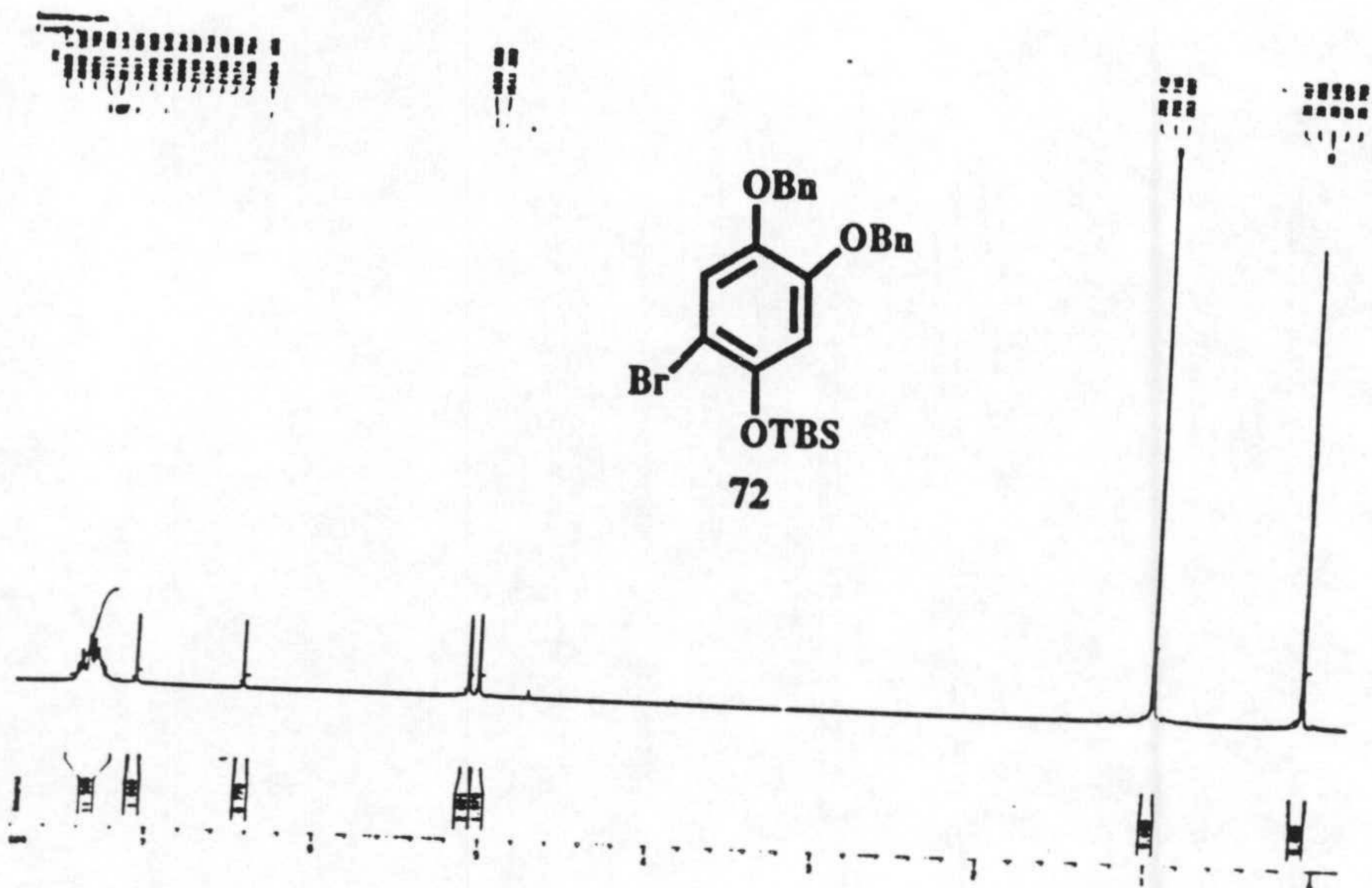
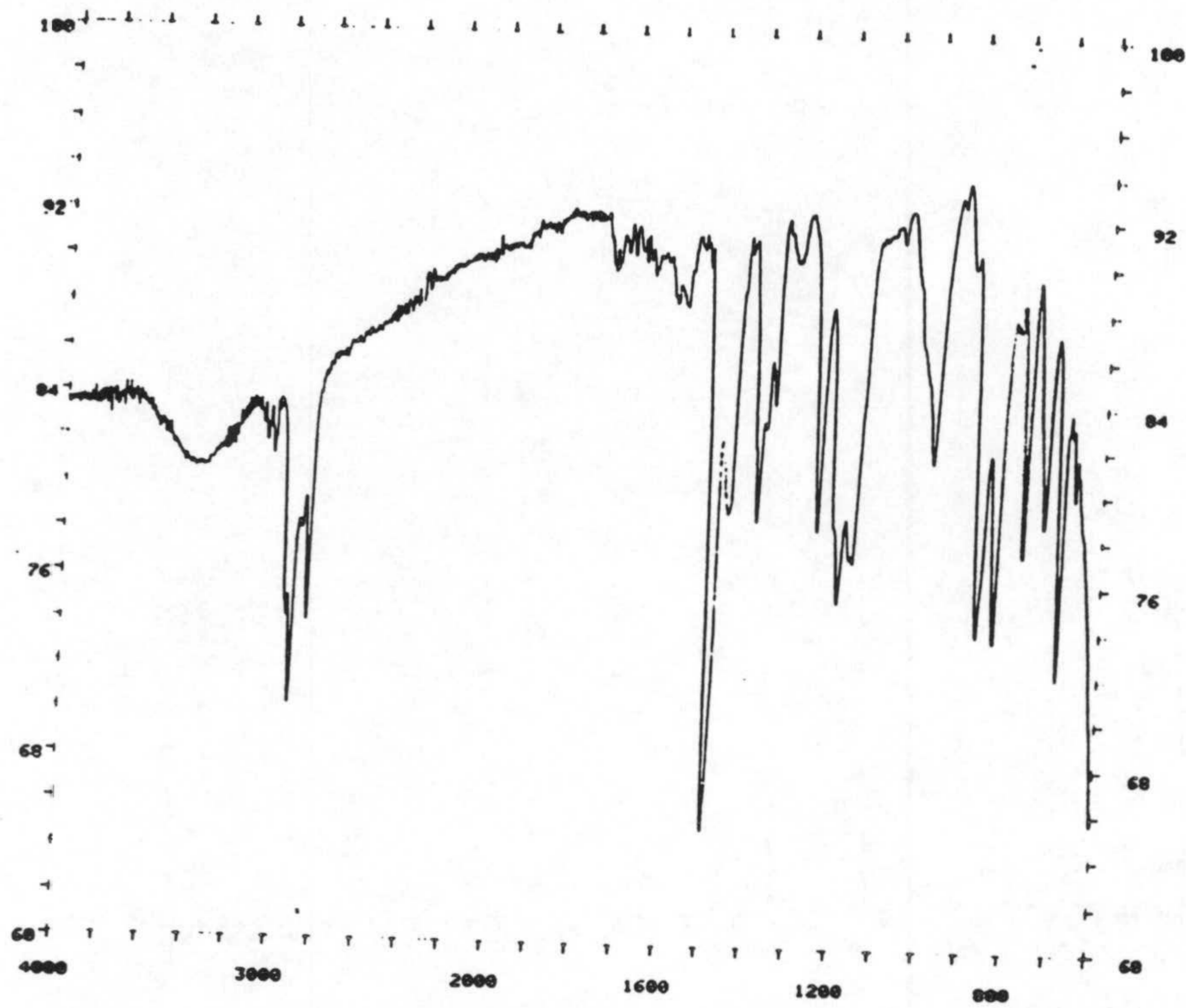
ESPECTROS



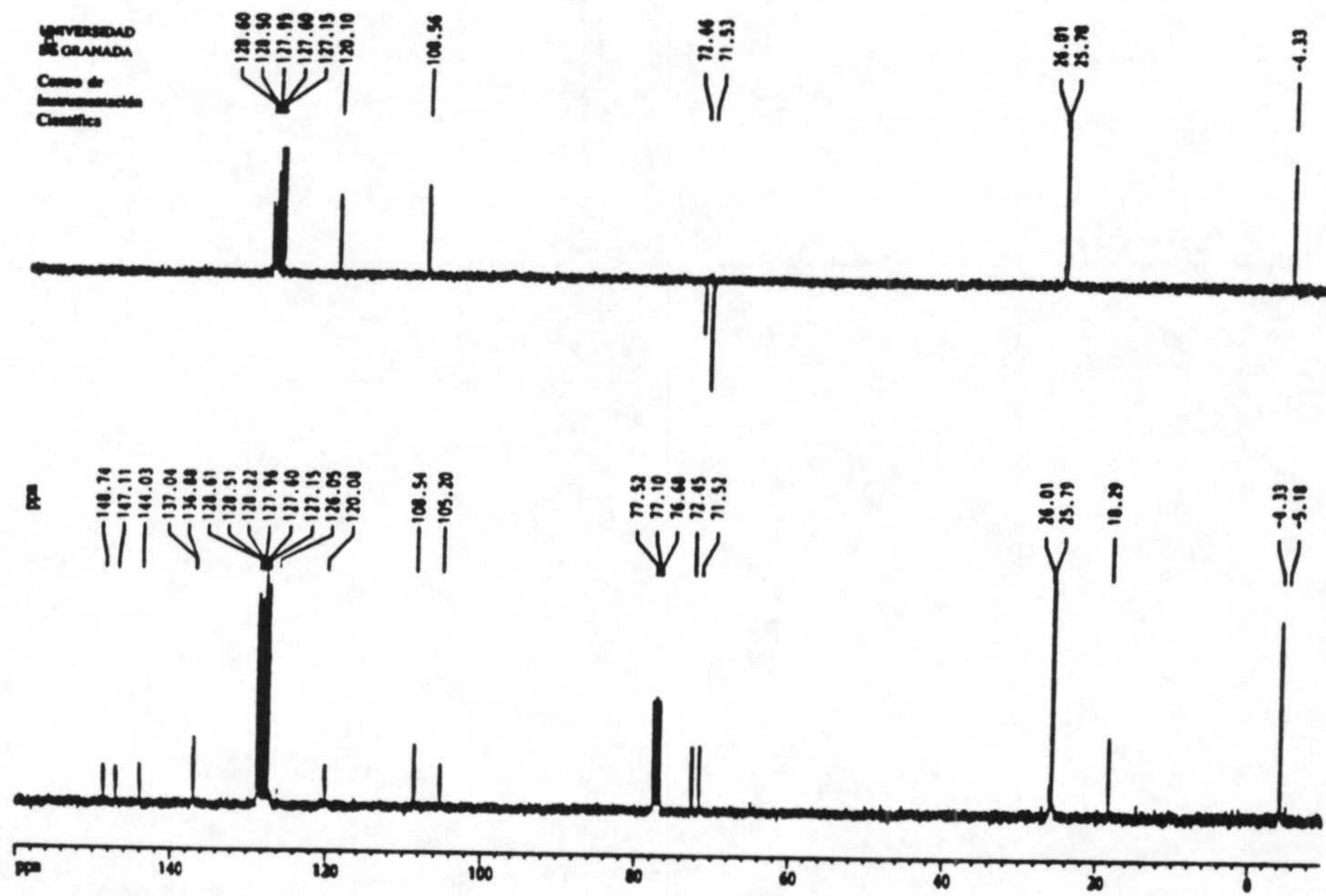
ESPECTROS



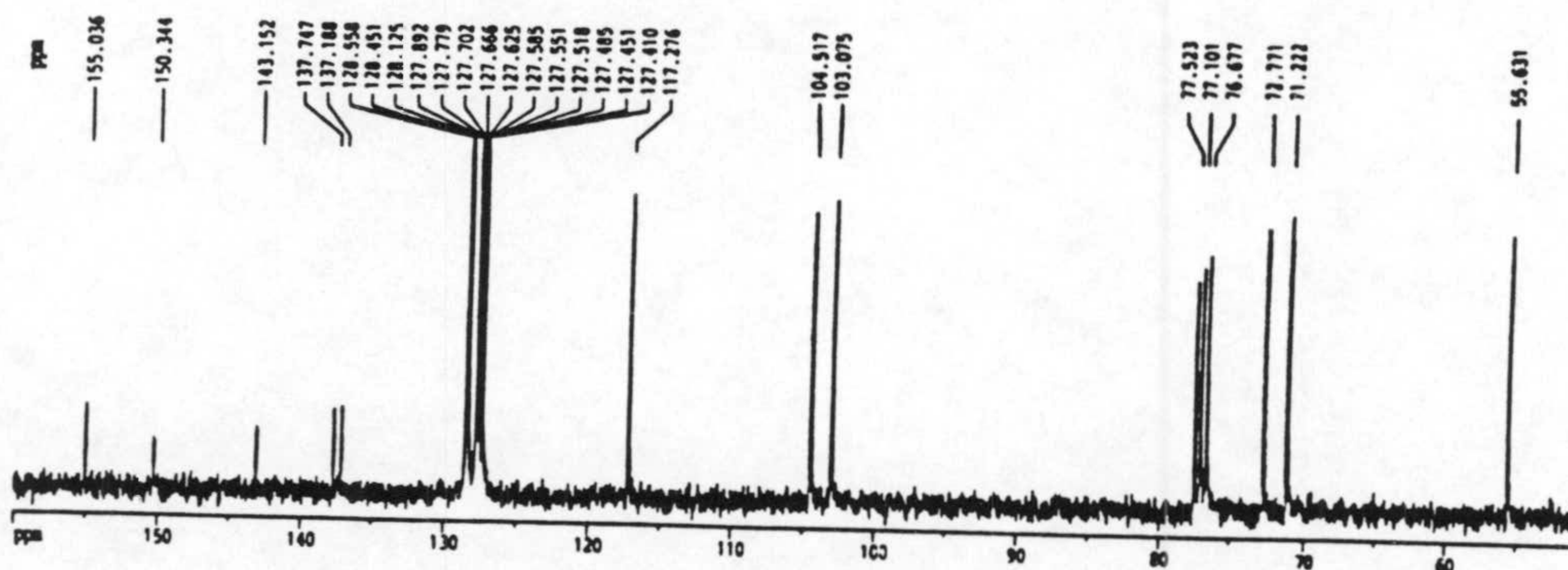
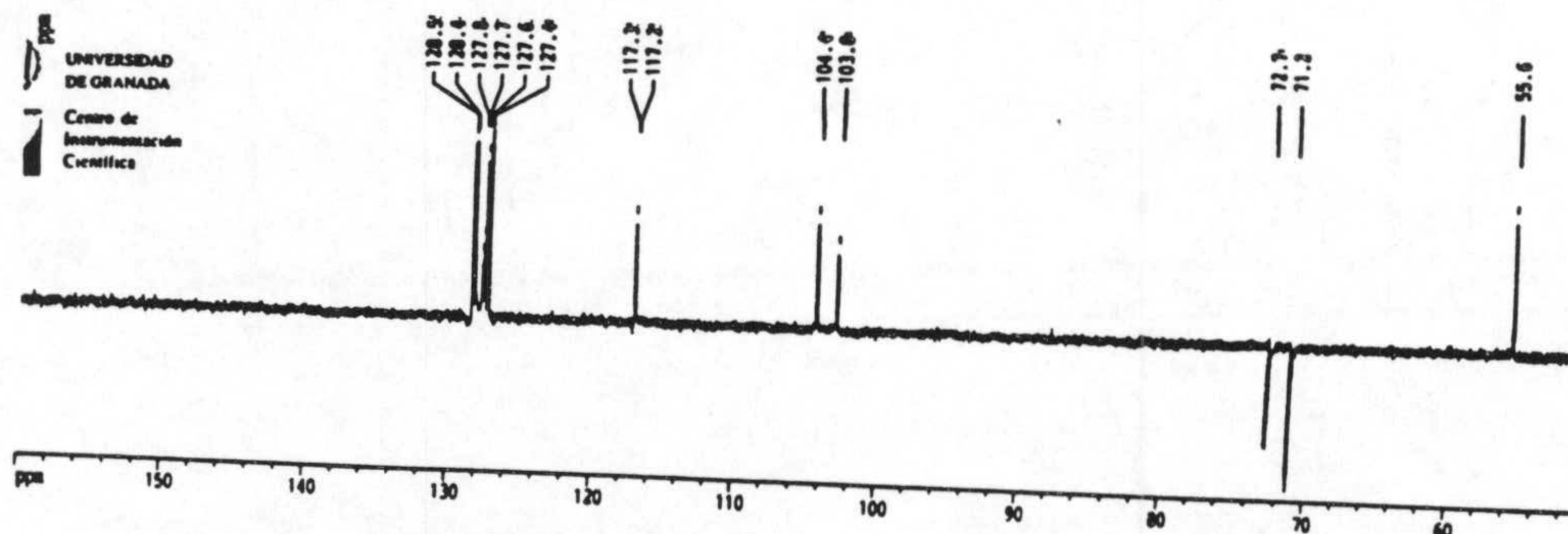
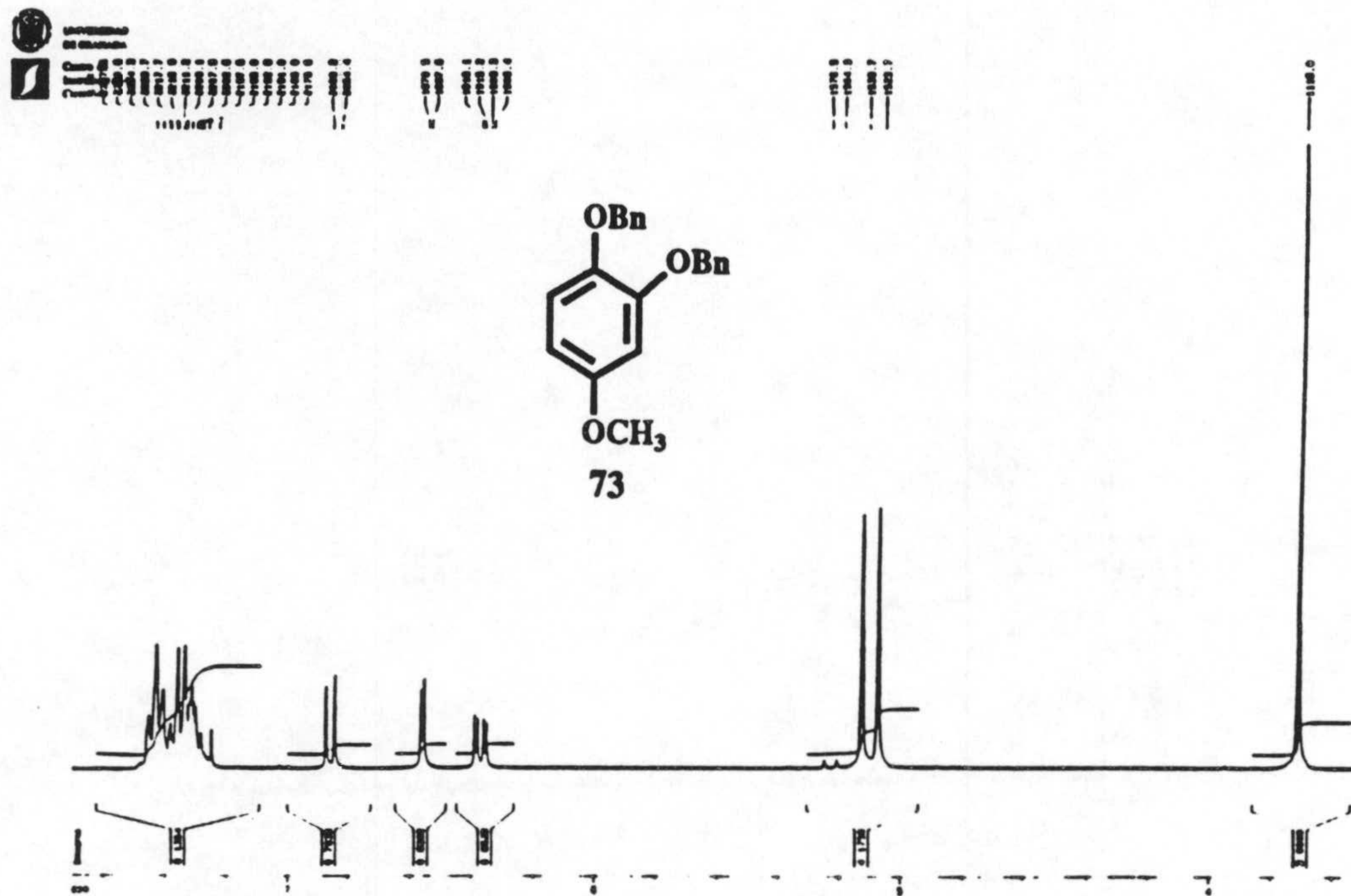
ESPECTROS



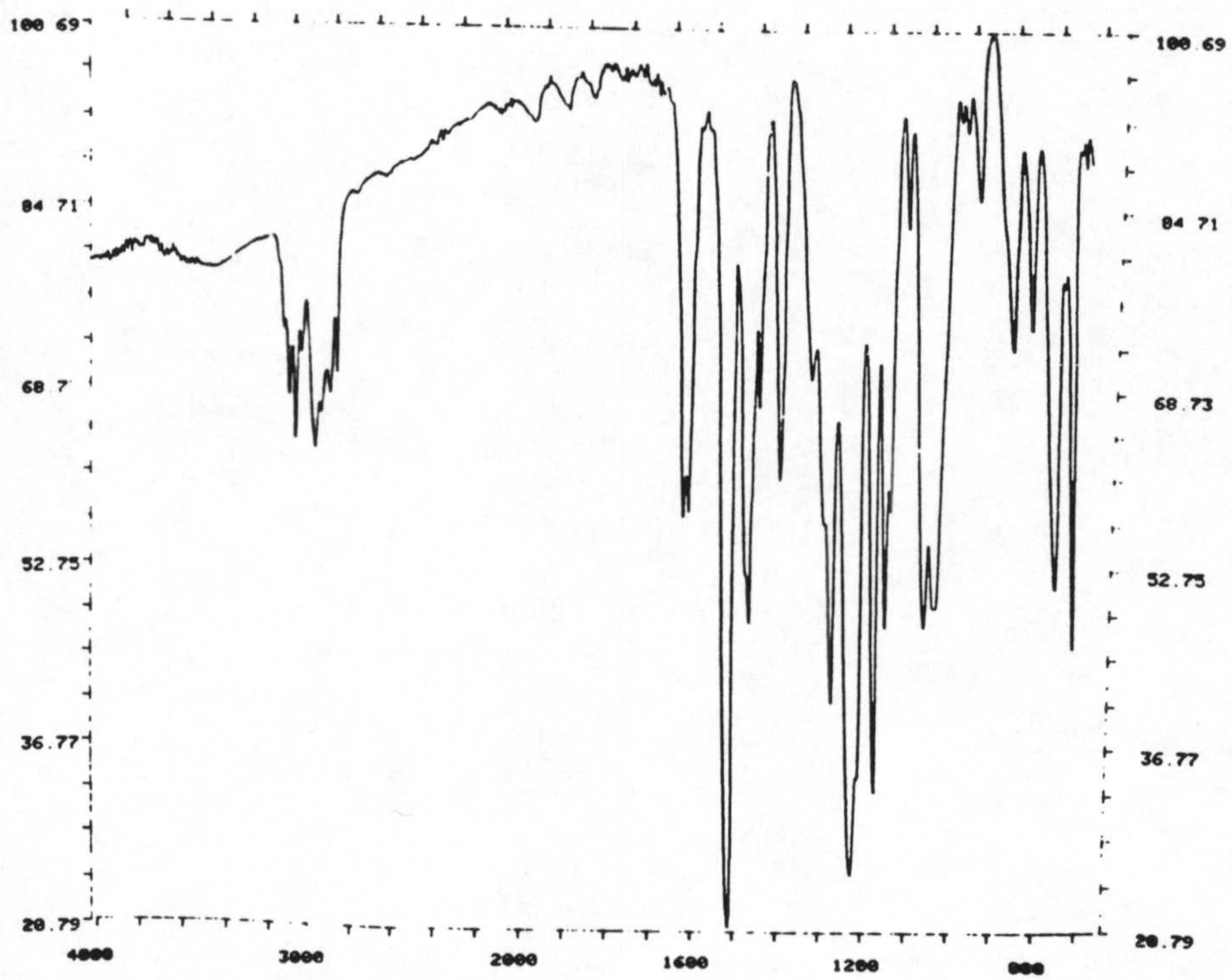
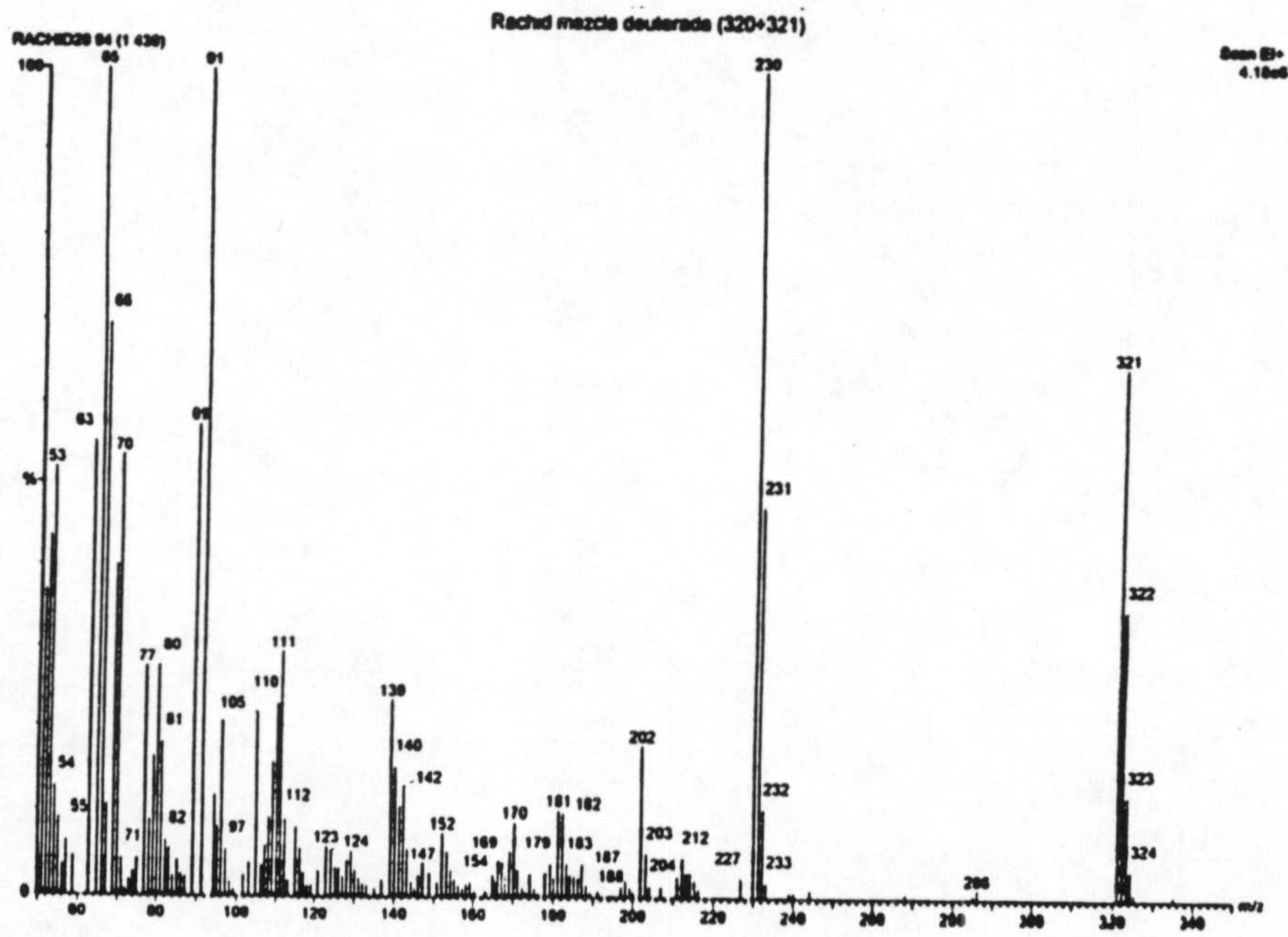
ESPECTROS



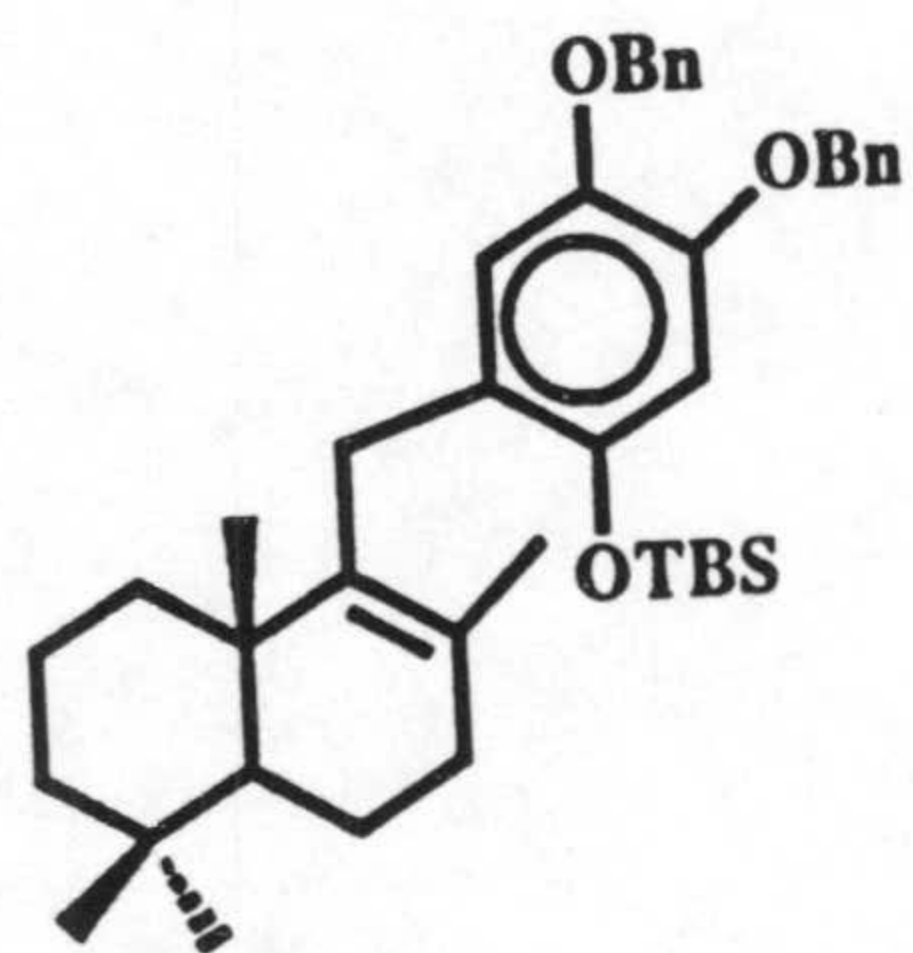
ESPECTROS



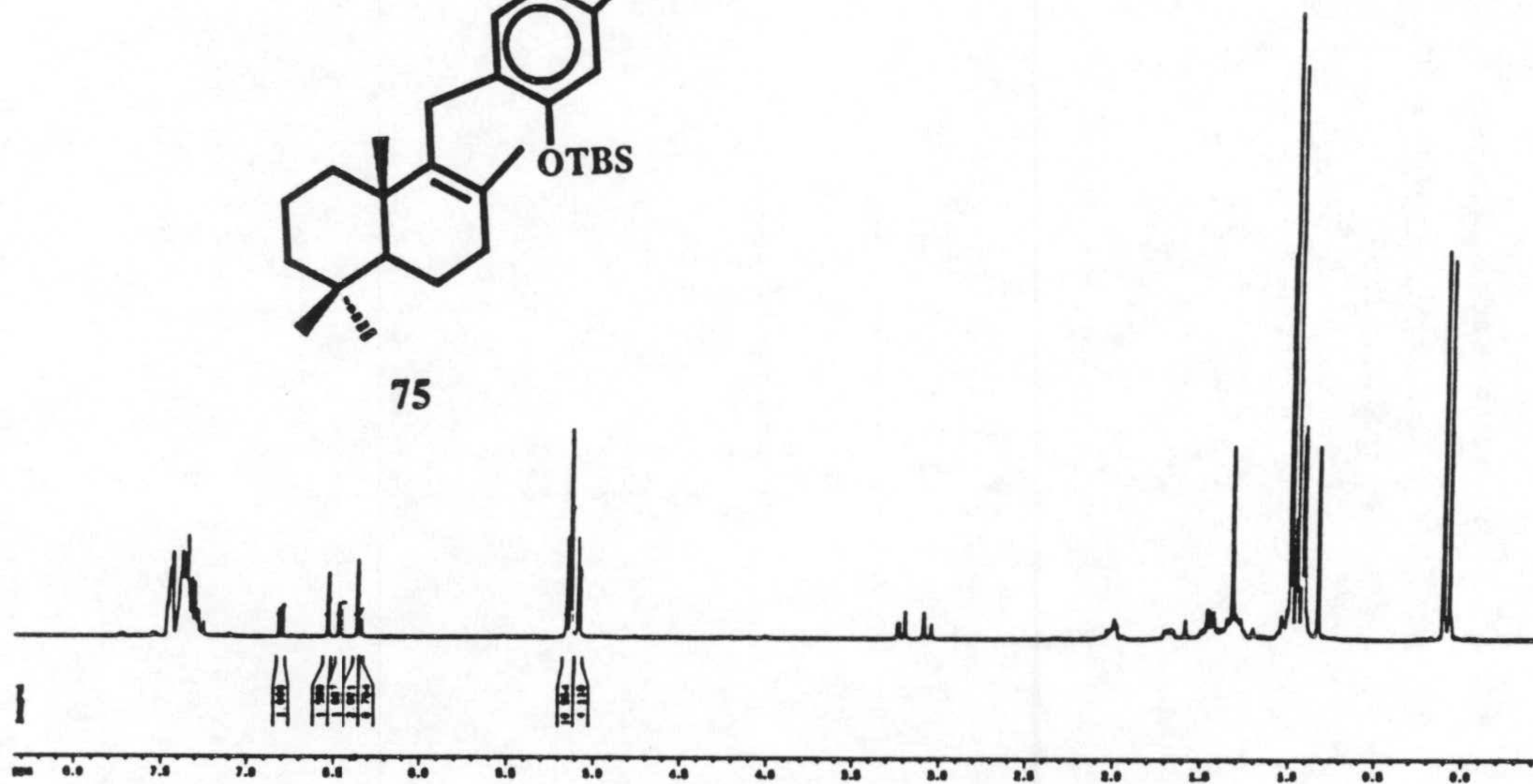
ESPECTROS

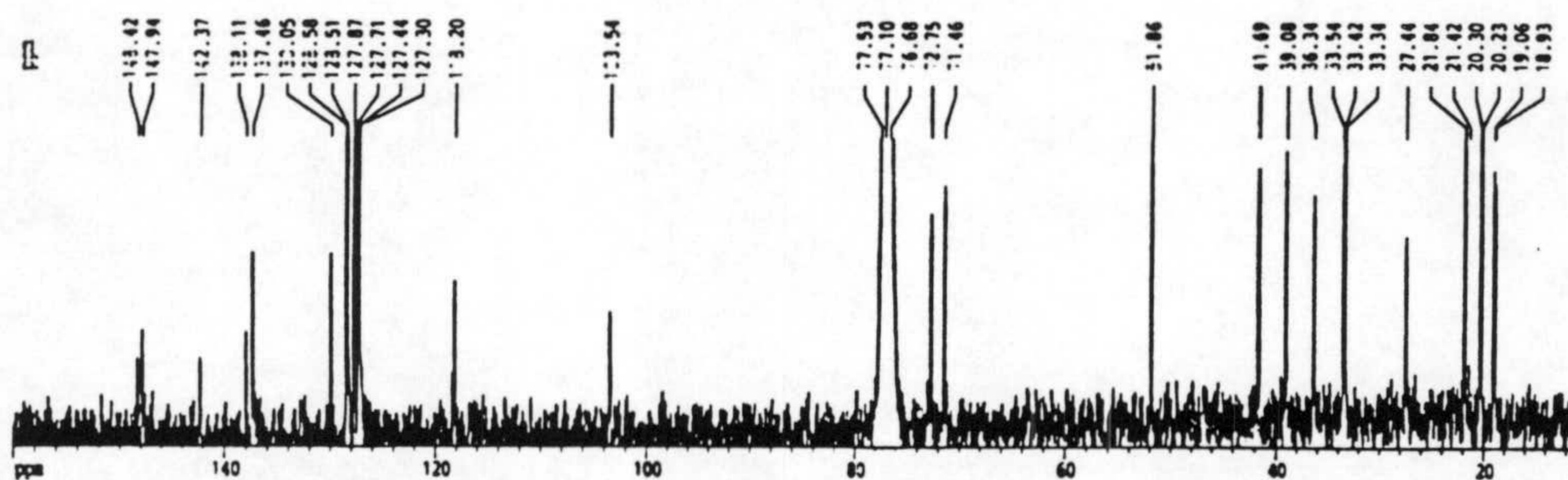
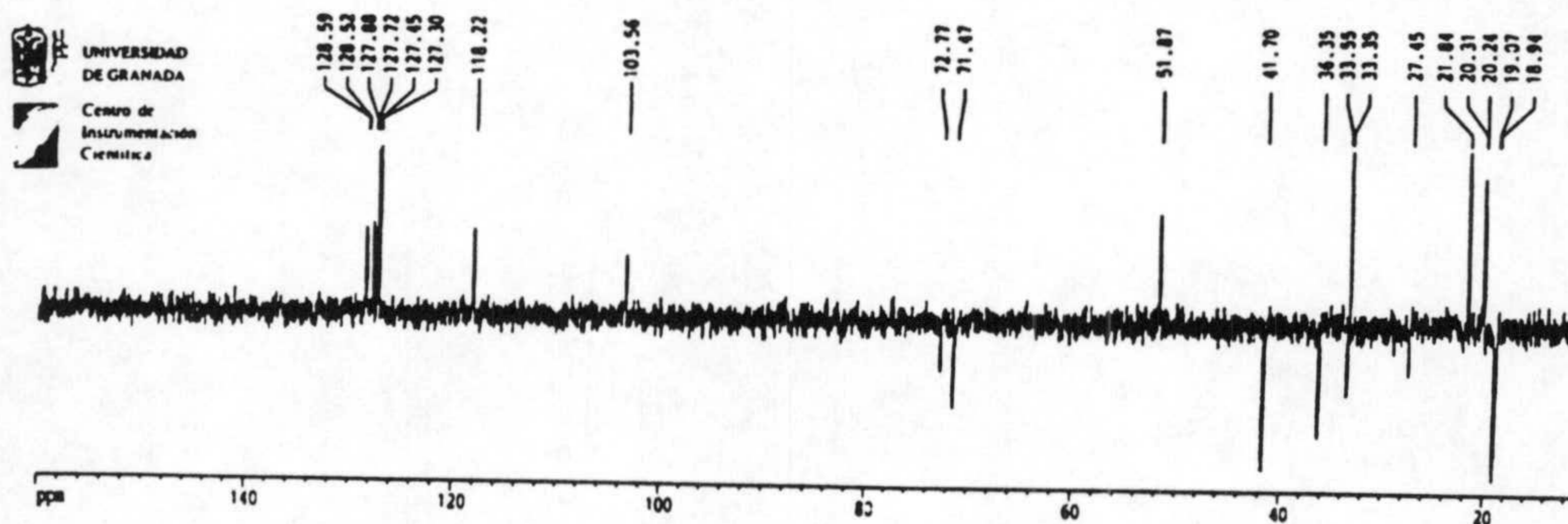
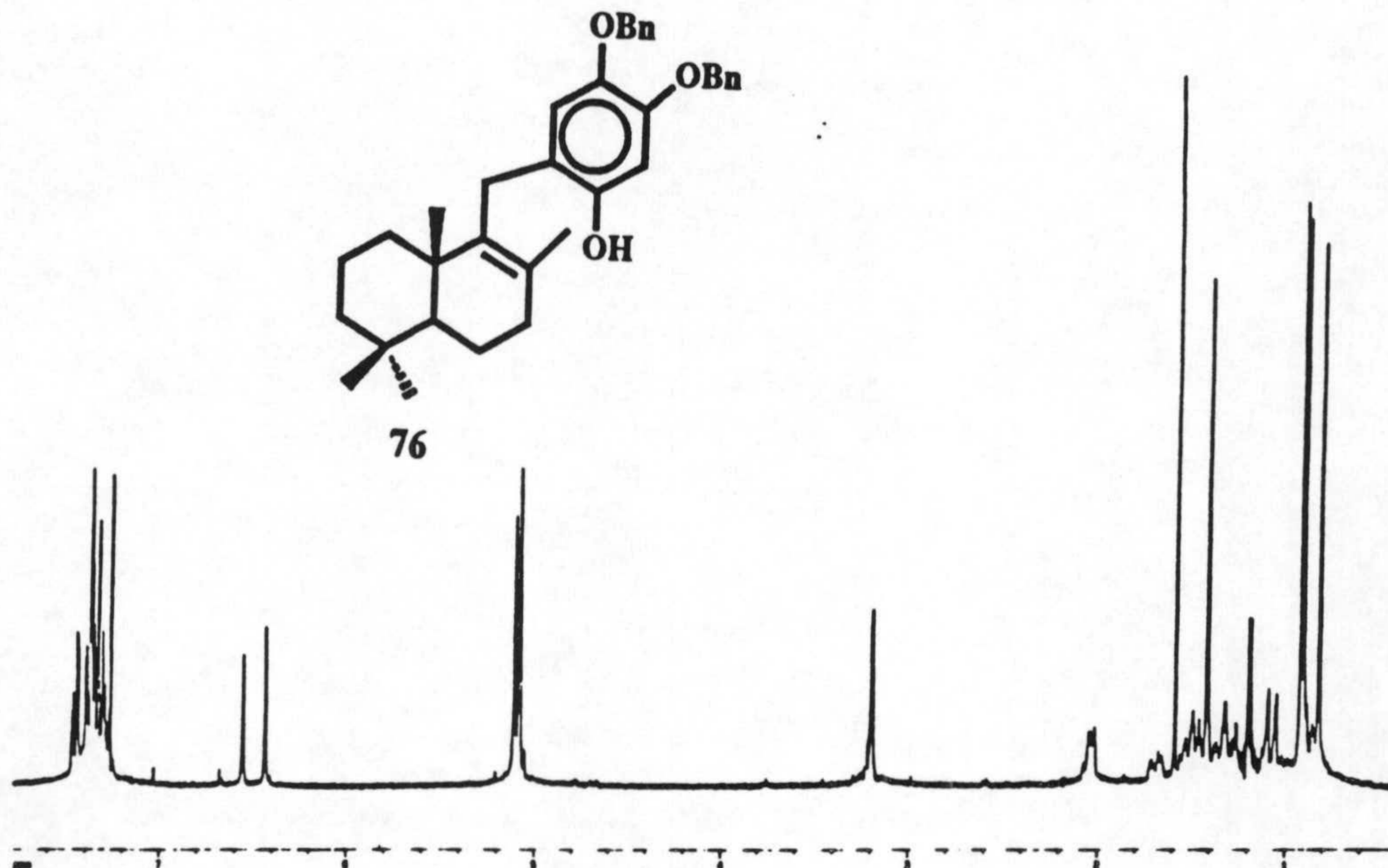


ESPECTROS

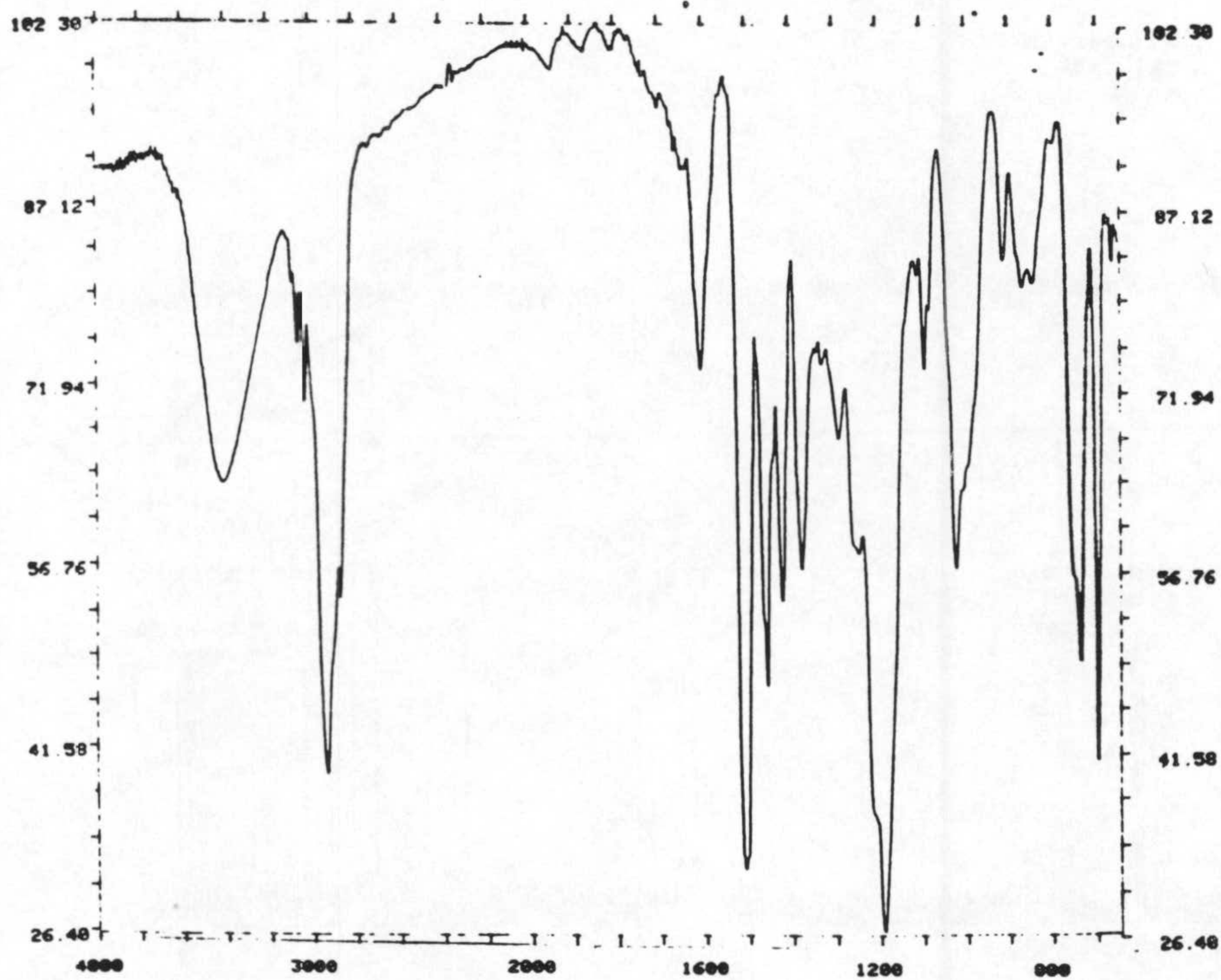
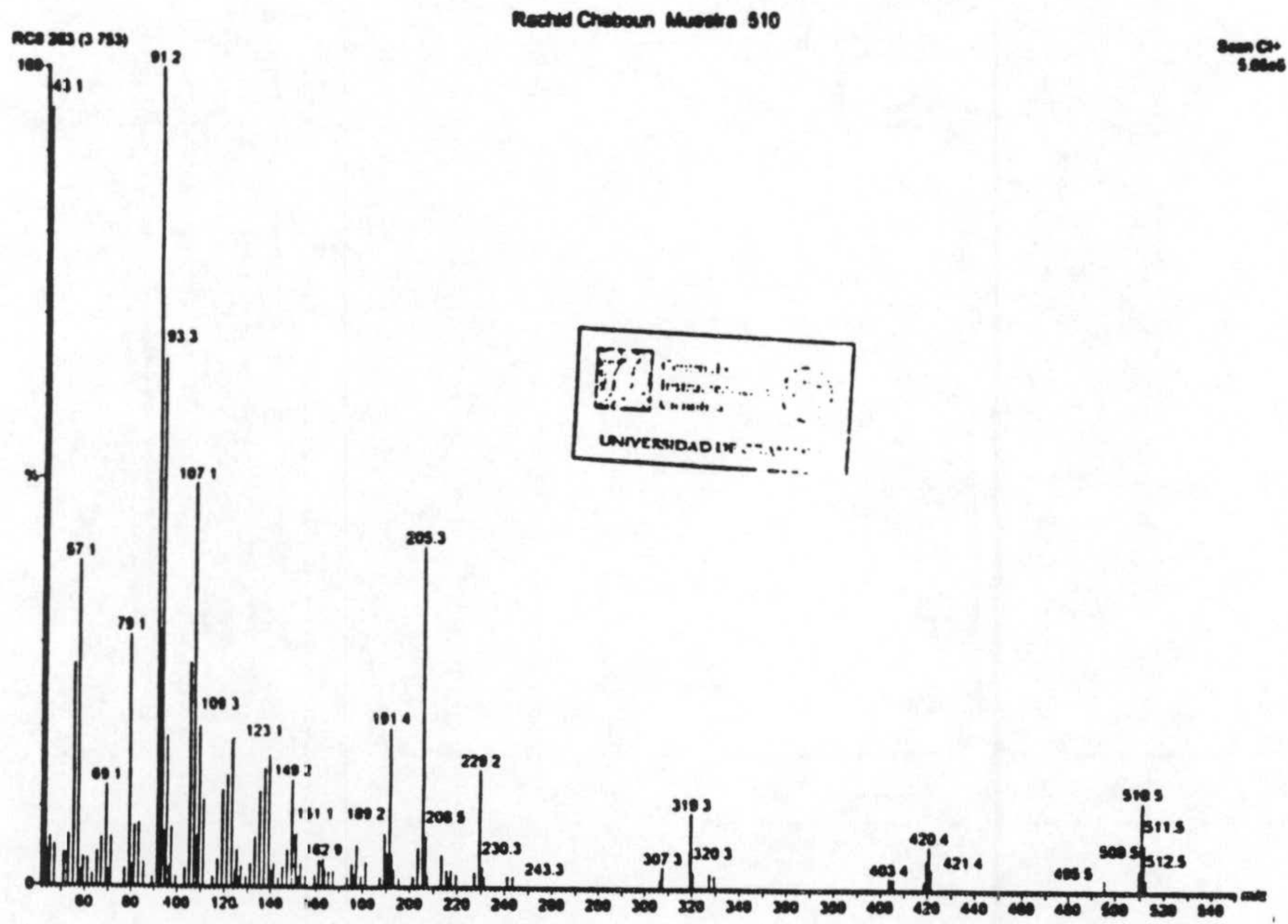


75

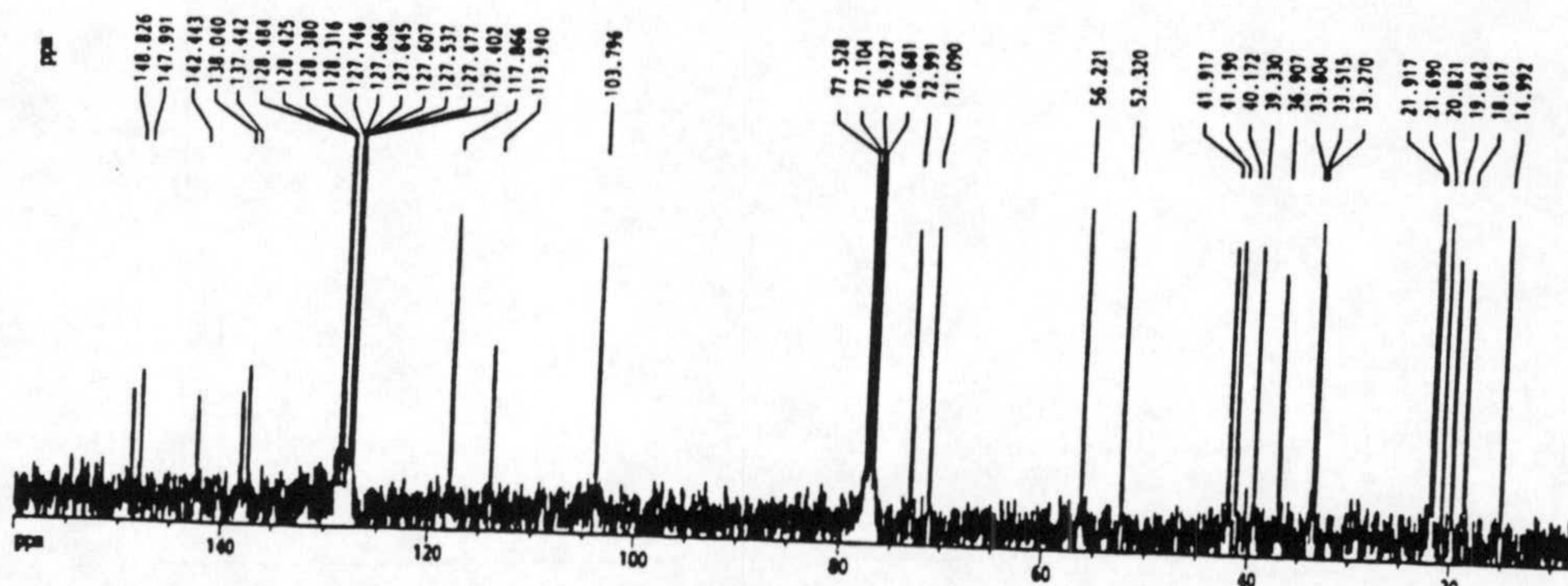
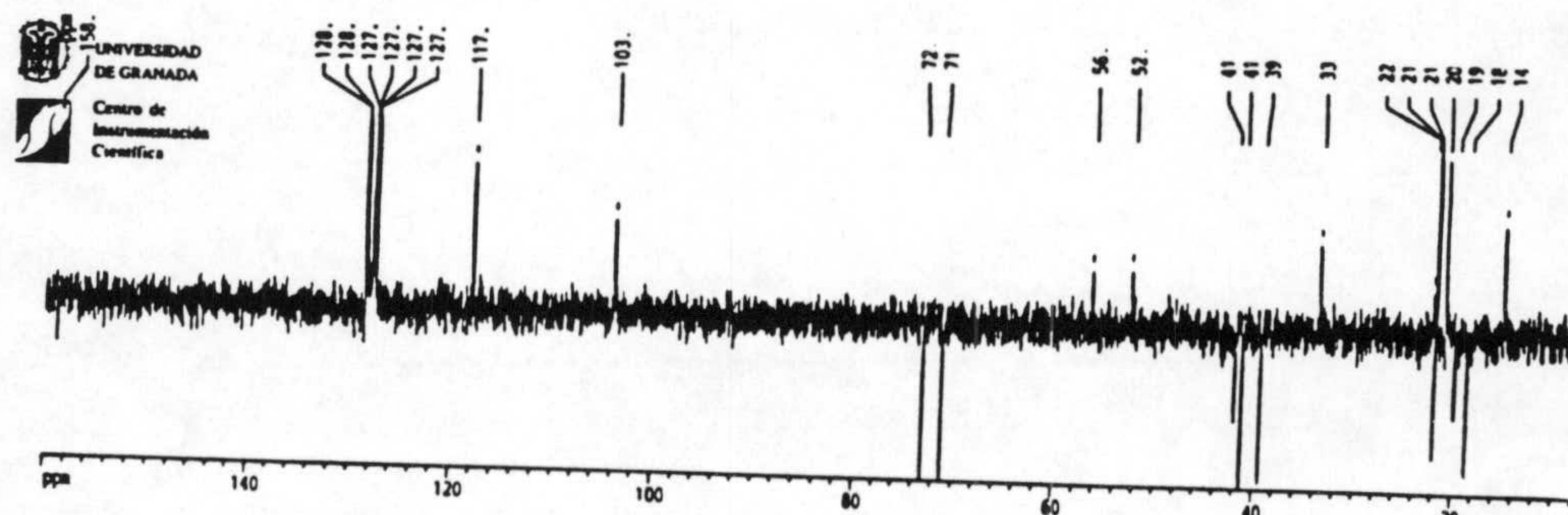
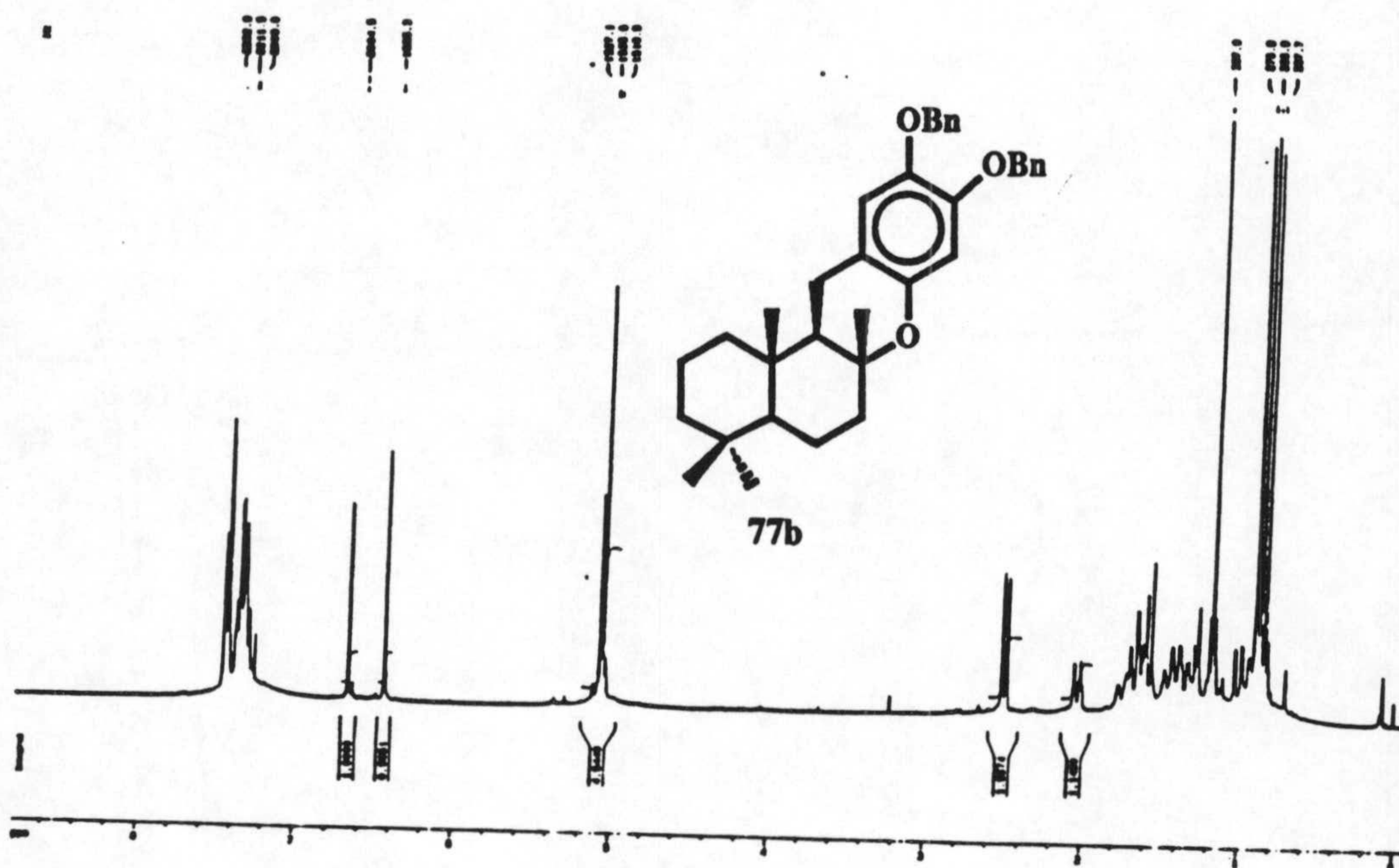




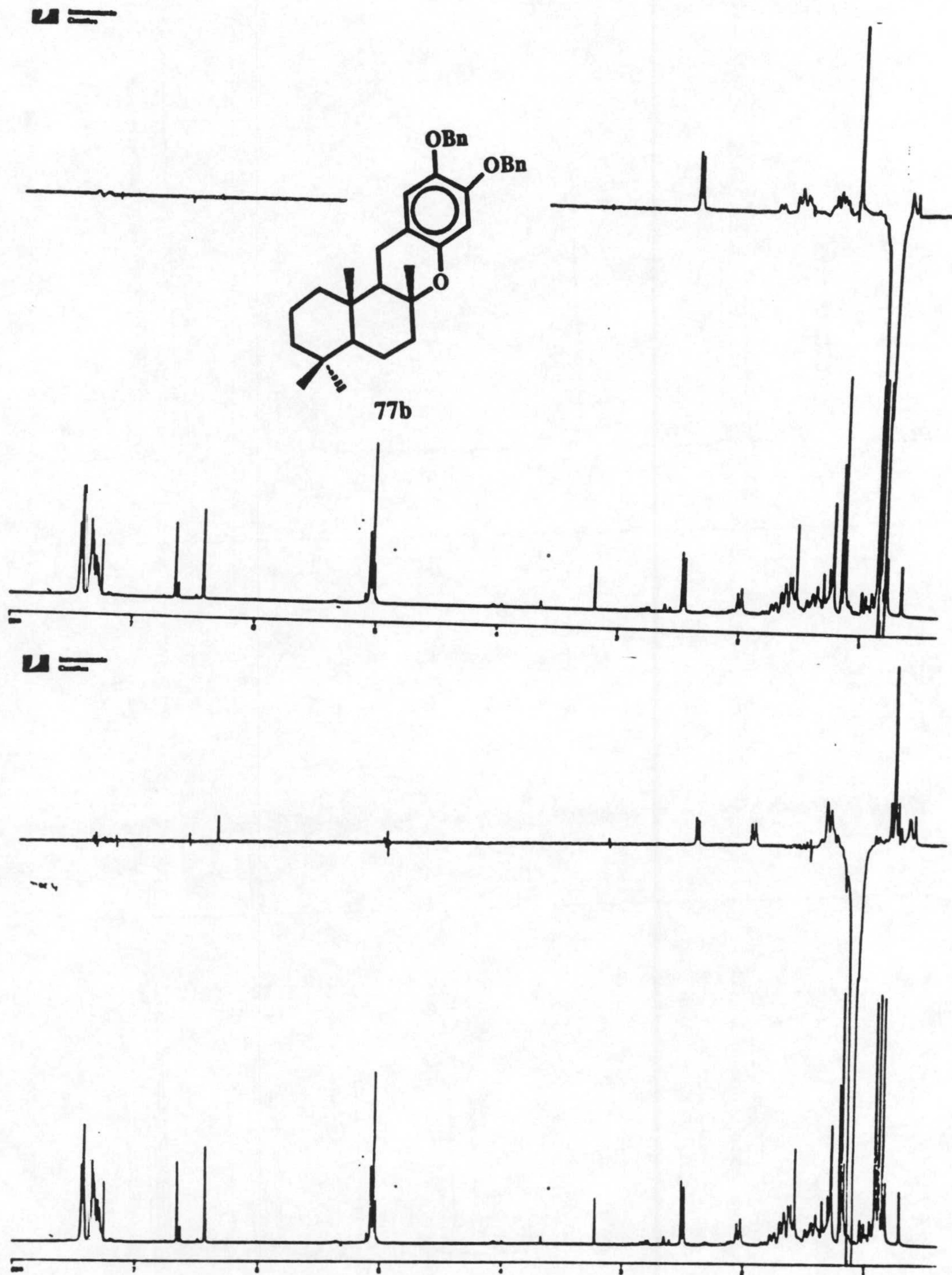
ESPECTROS

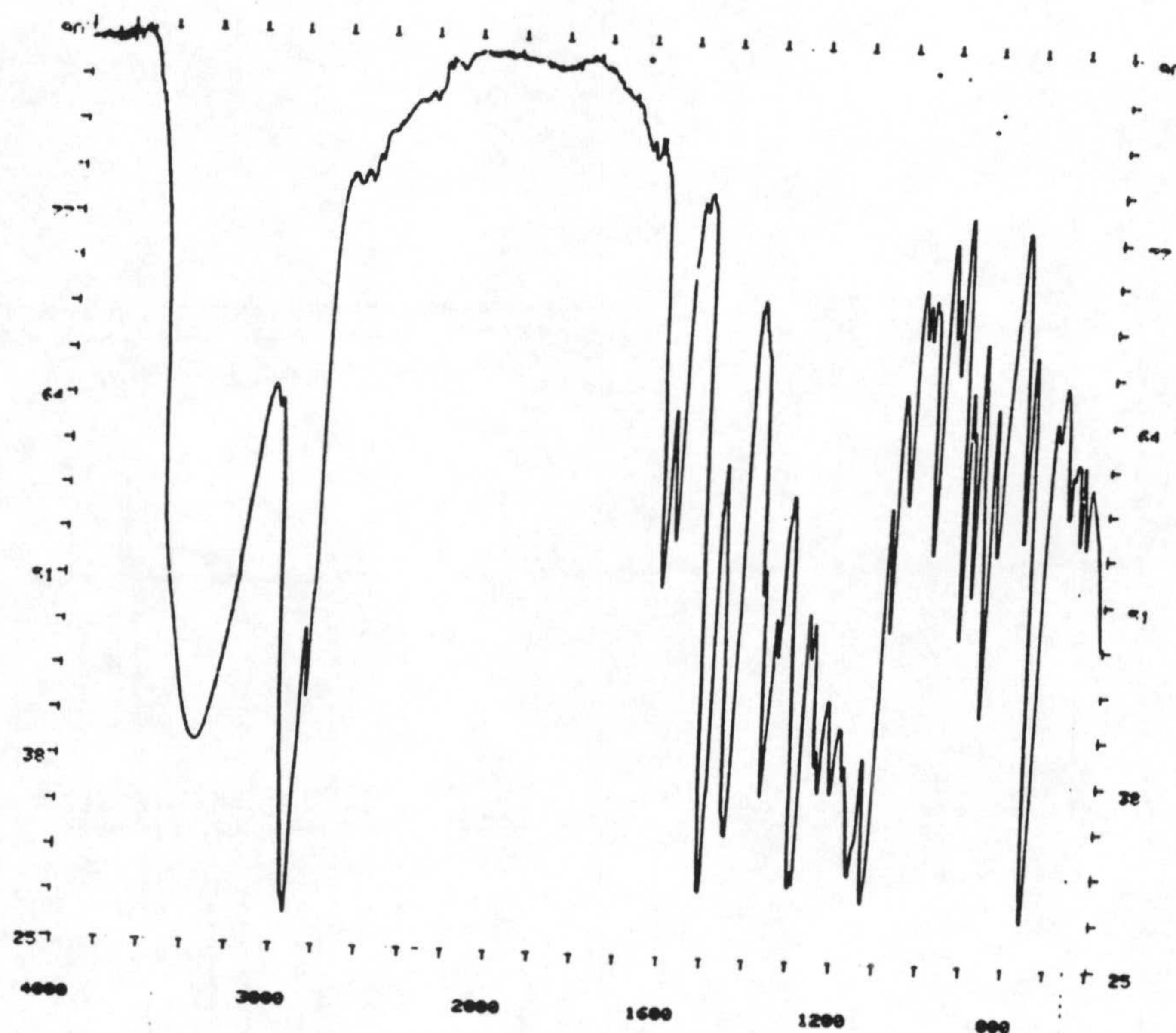


ESPECTROS

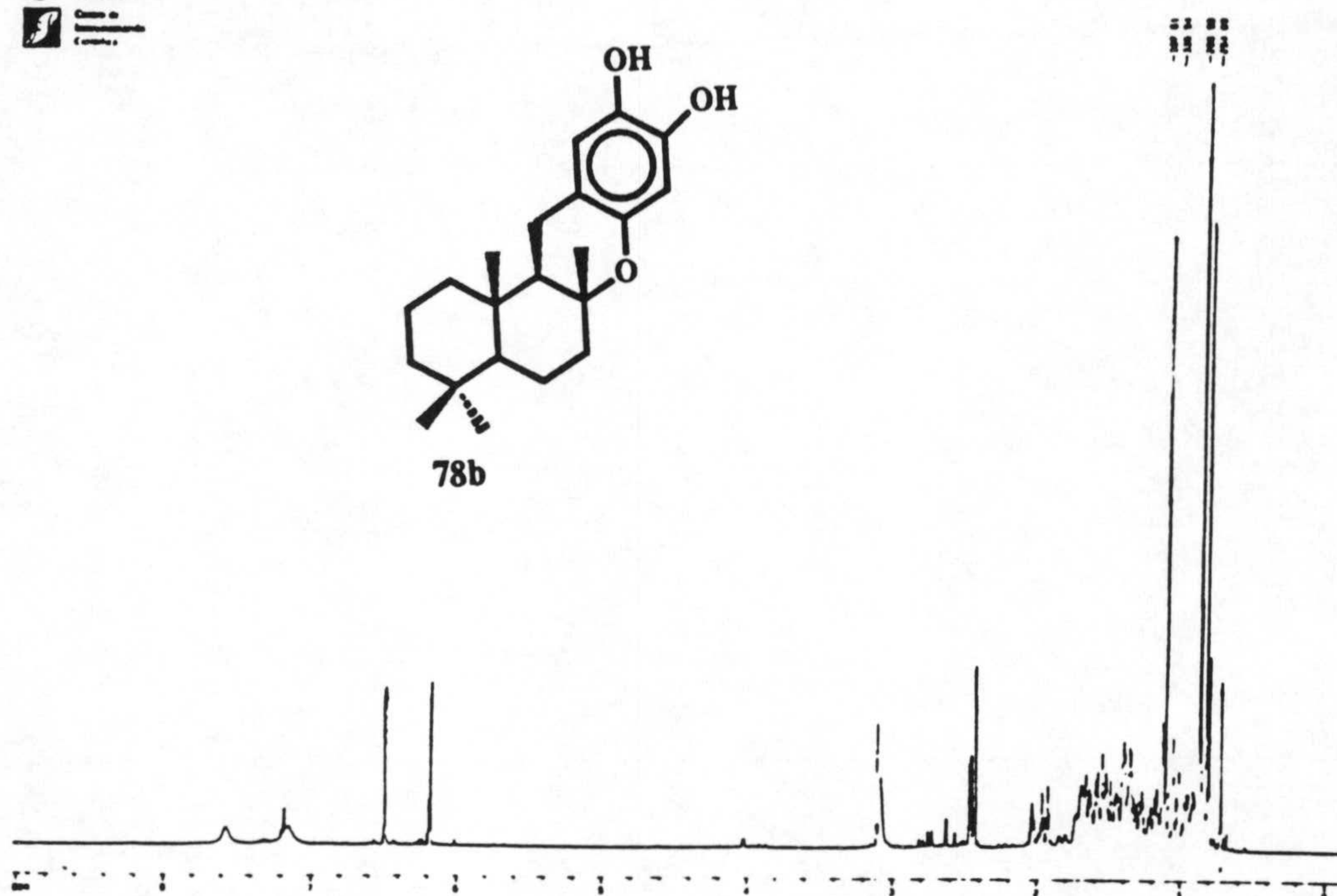
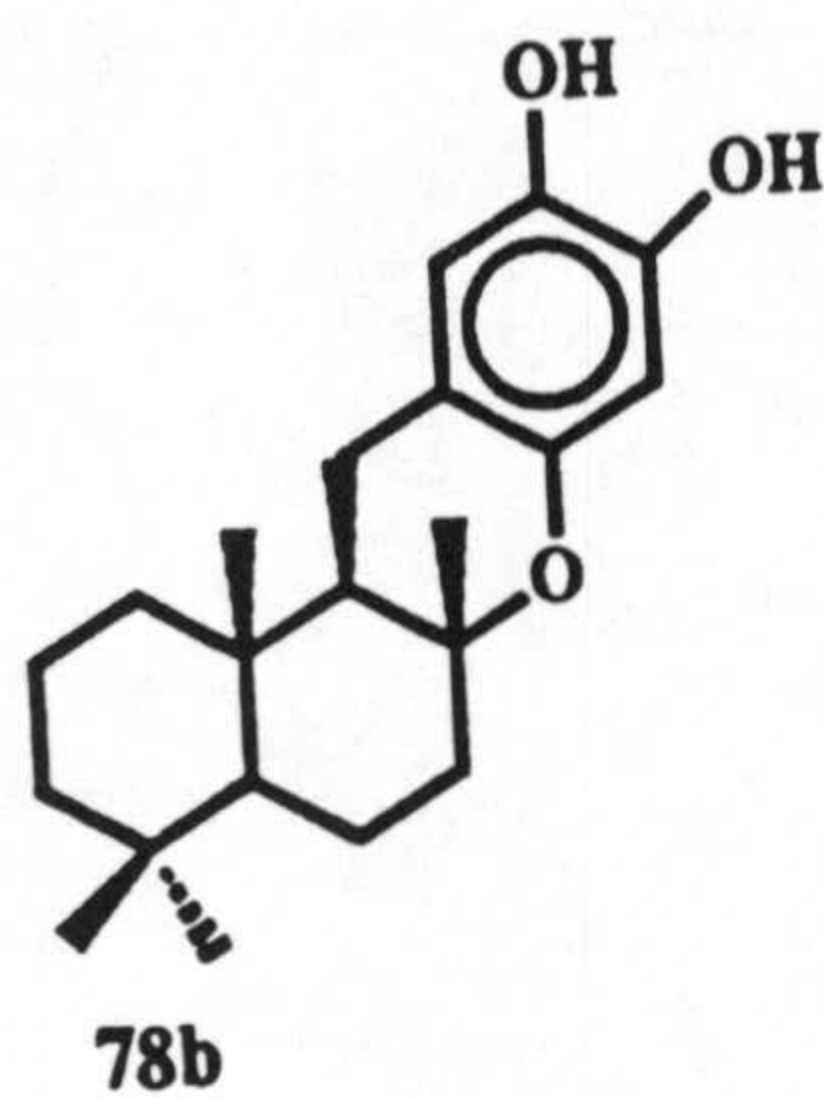


ESPECTROS

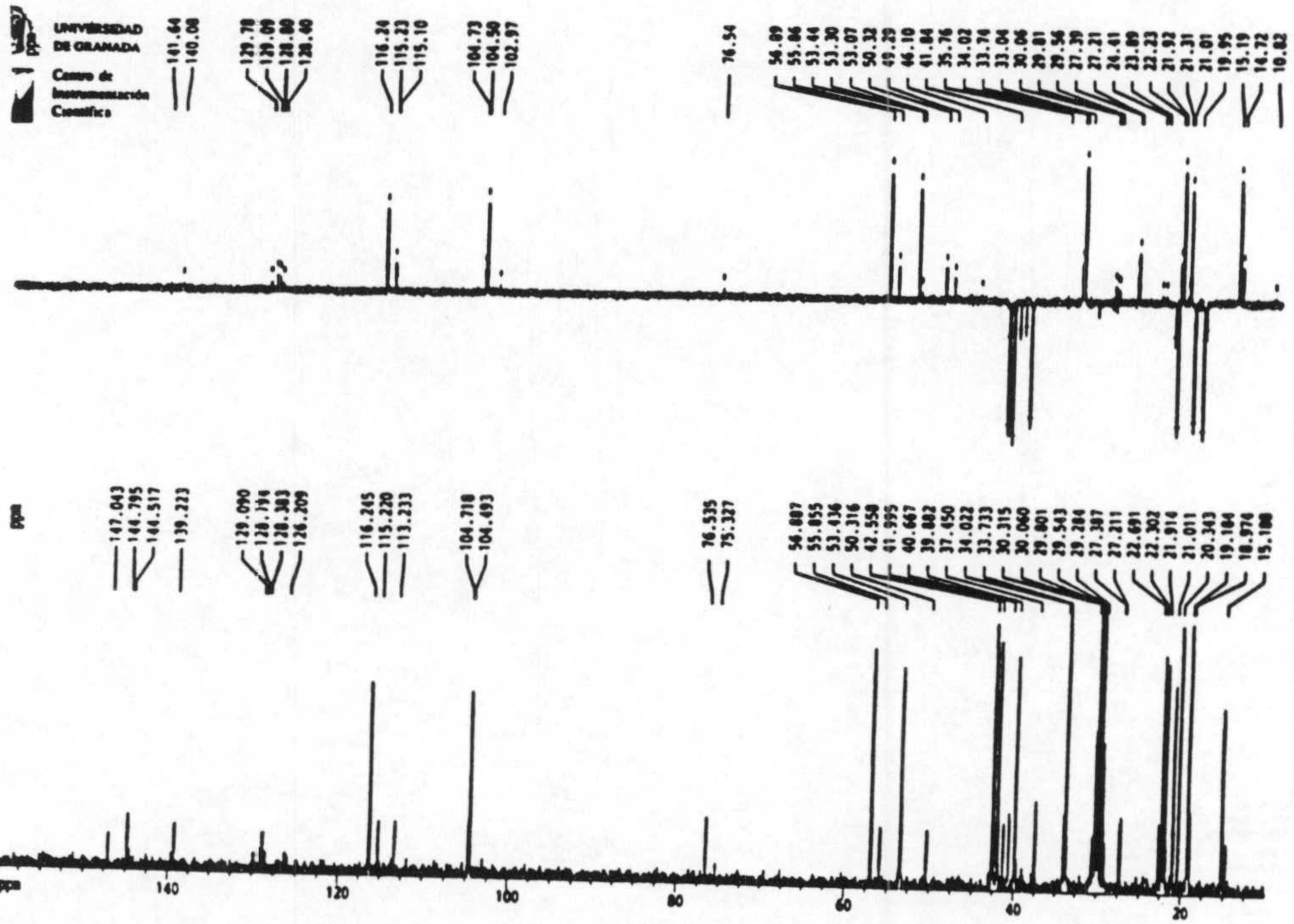




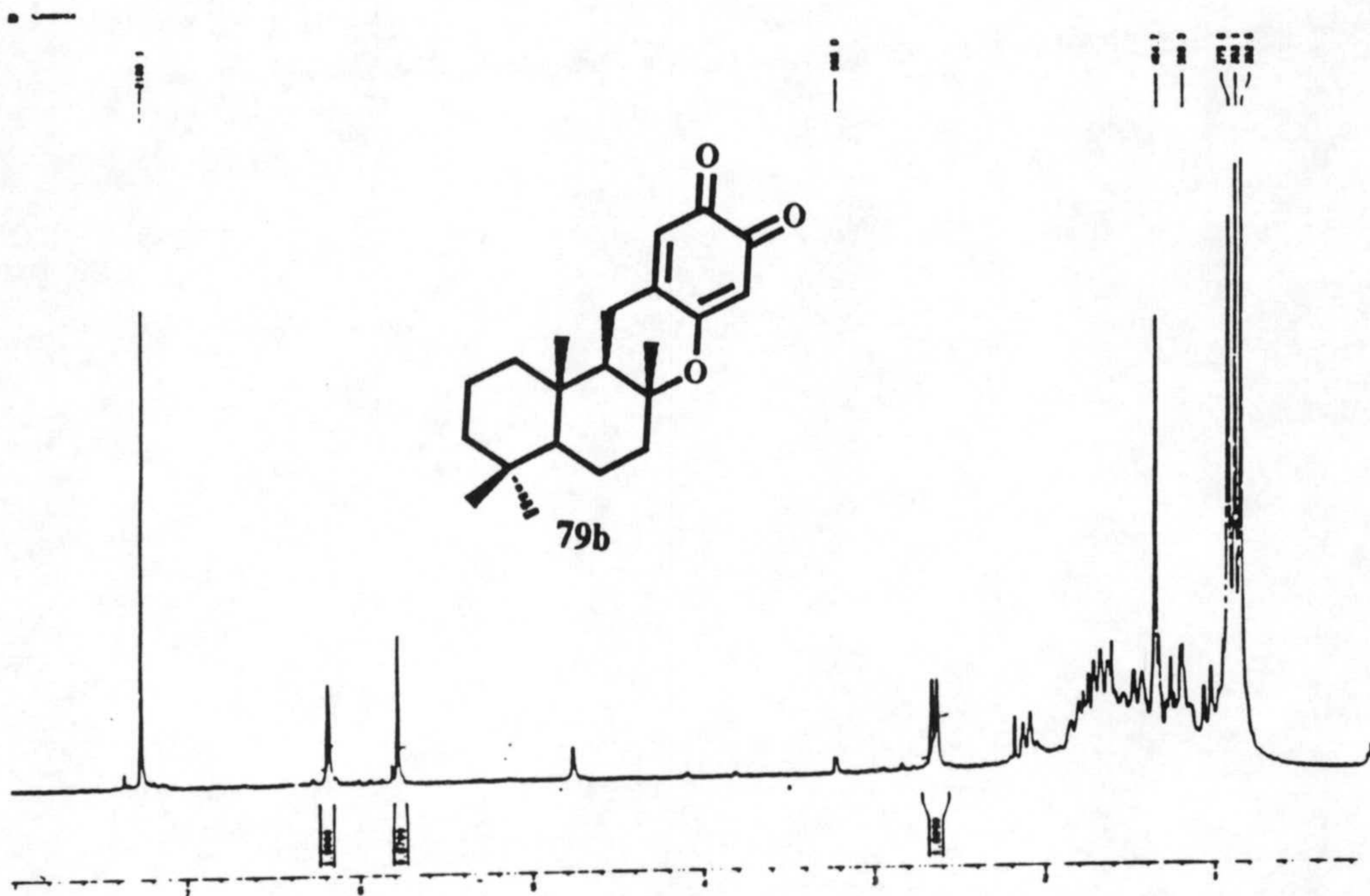
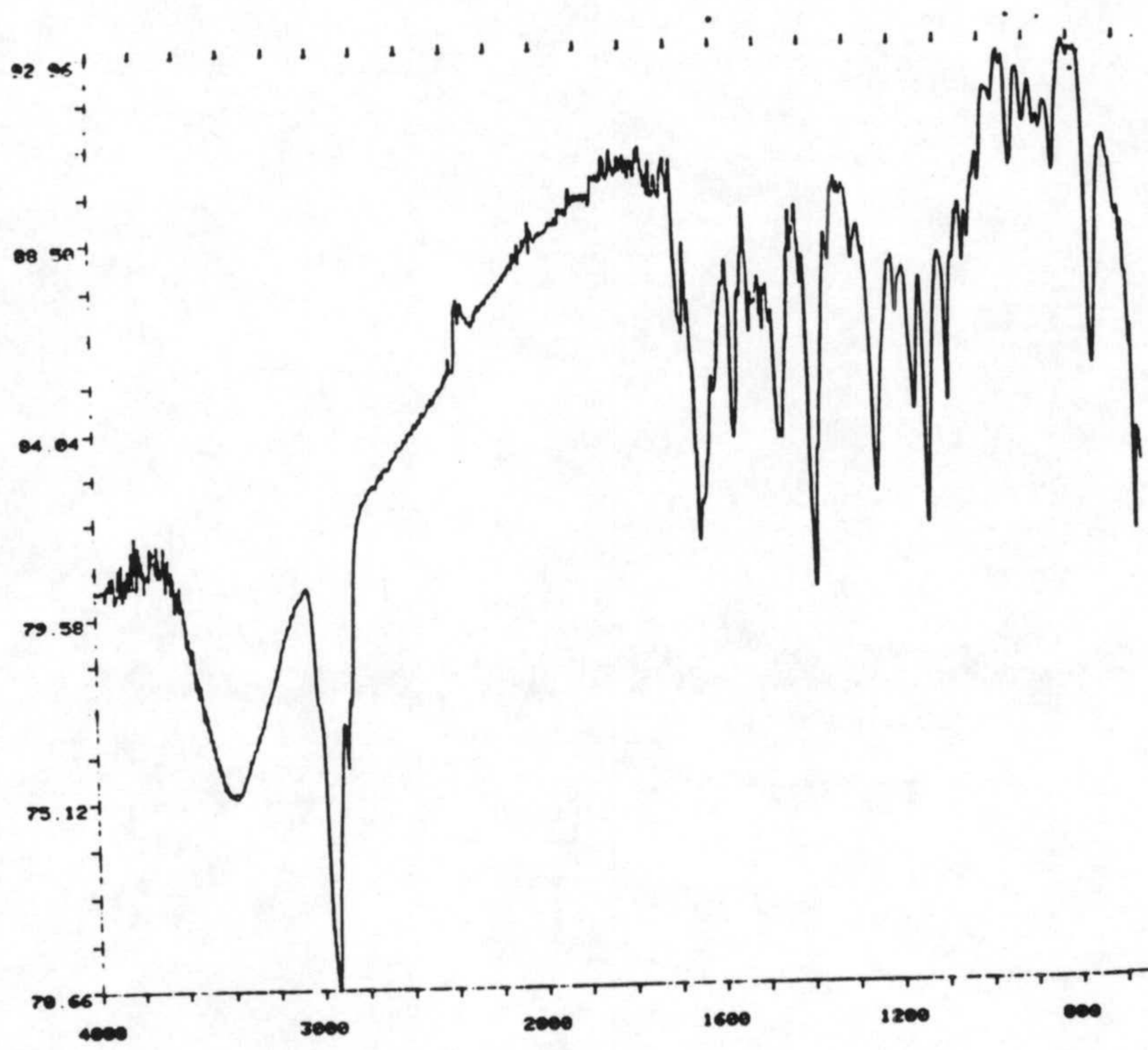
UNIVERSIDAD DE CALDAS
Carrera de Farmacia
Cali, Colombia



ESPECTROS

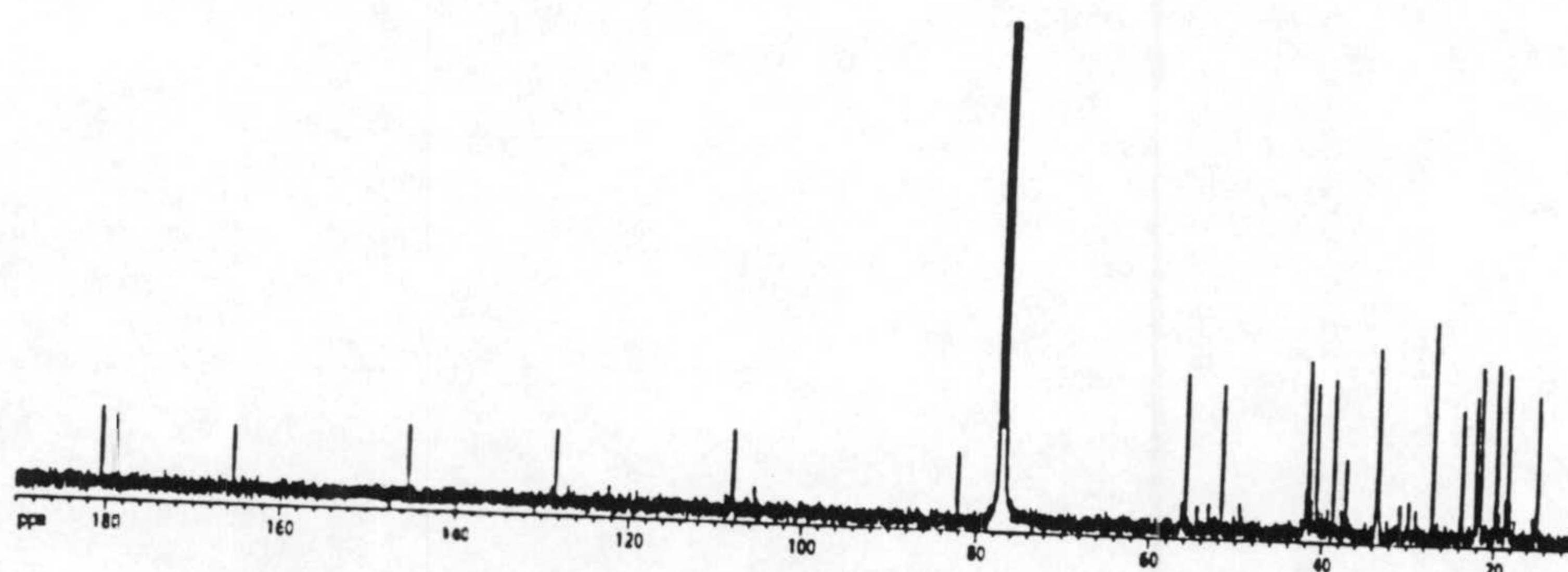
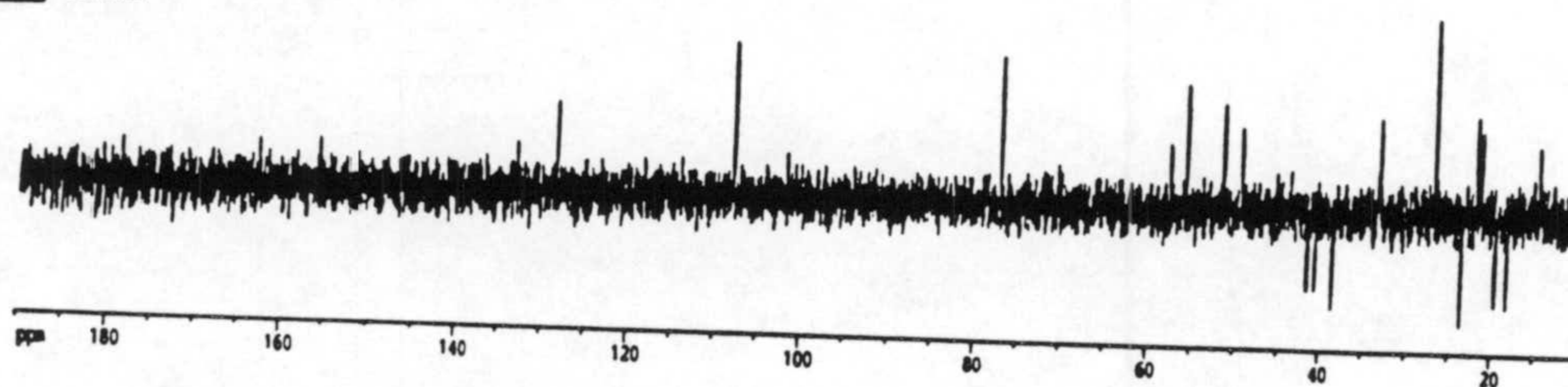


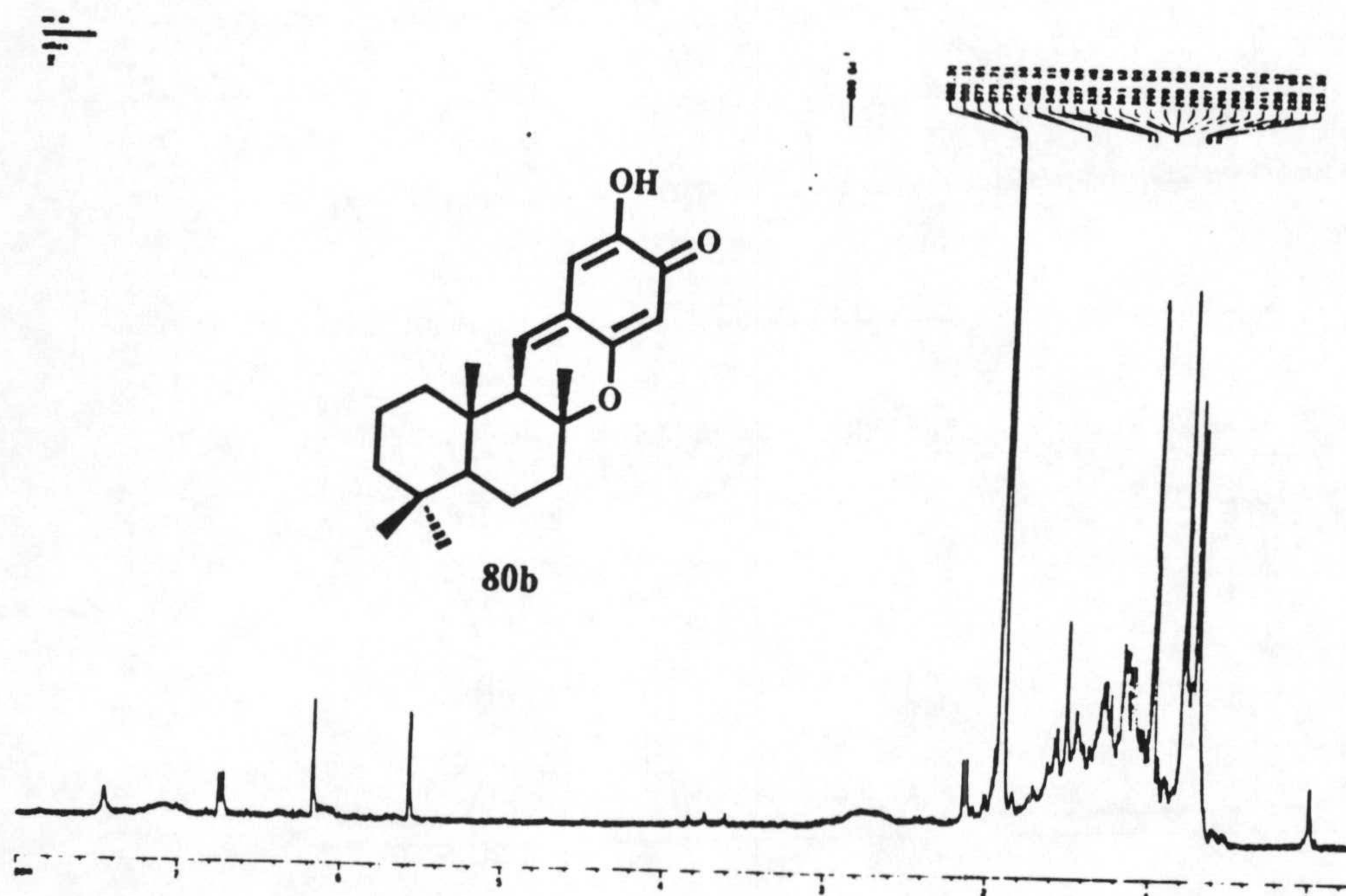
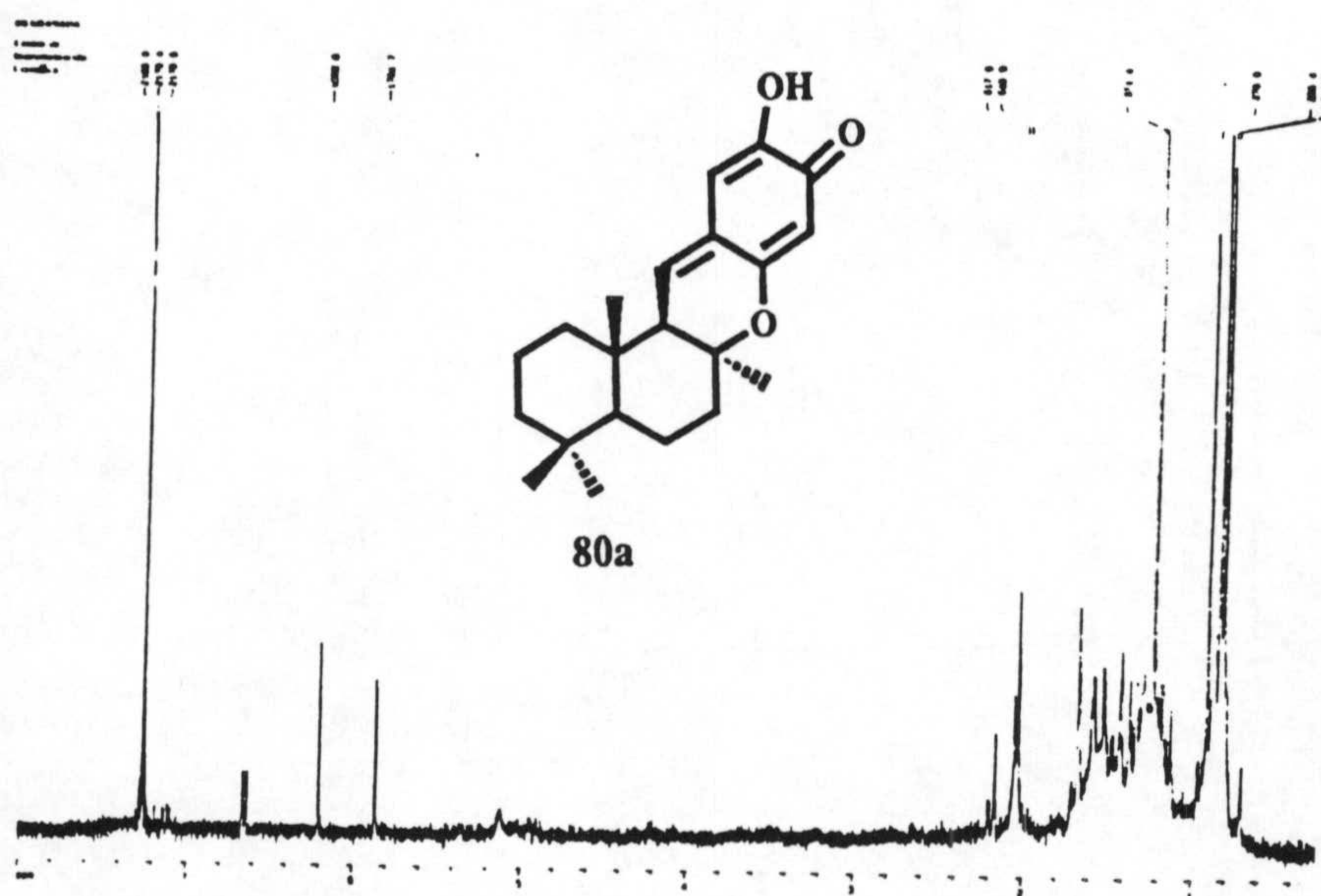
ESPECTROS



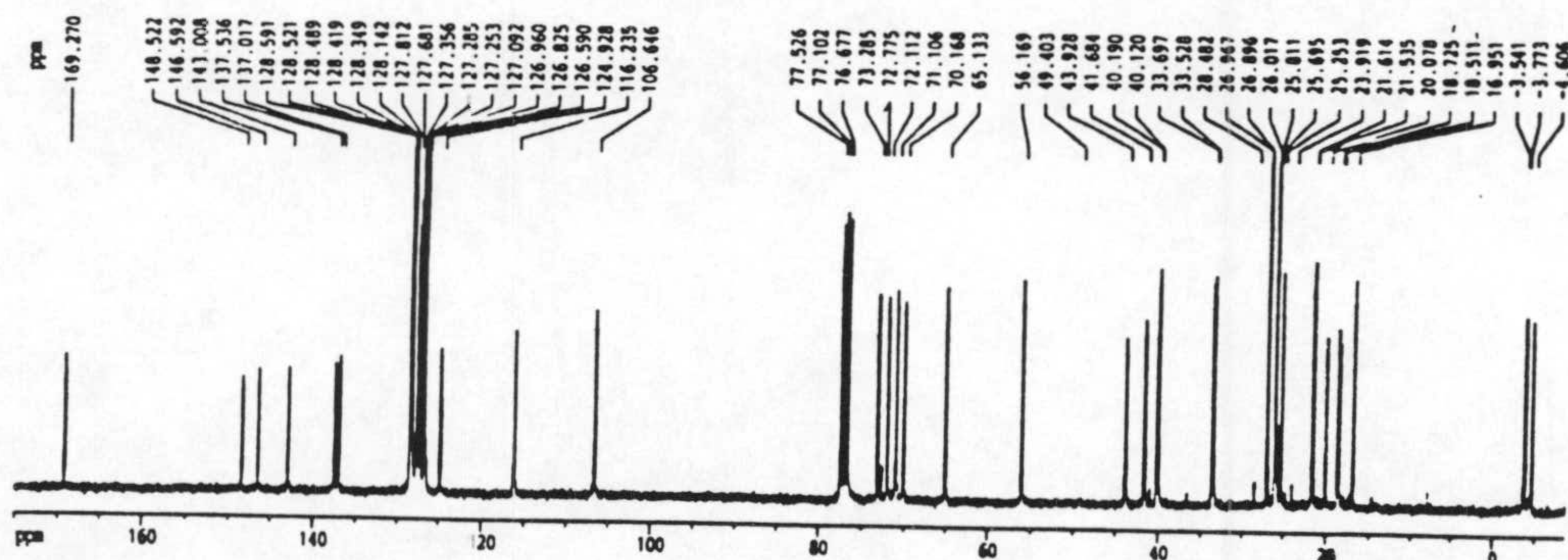
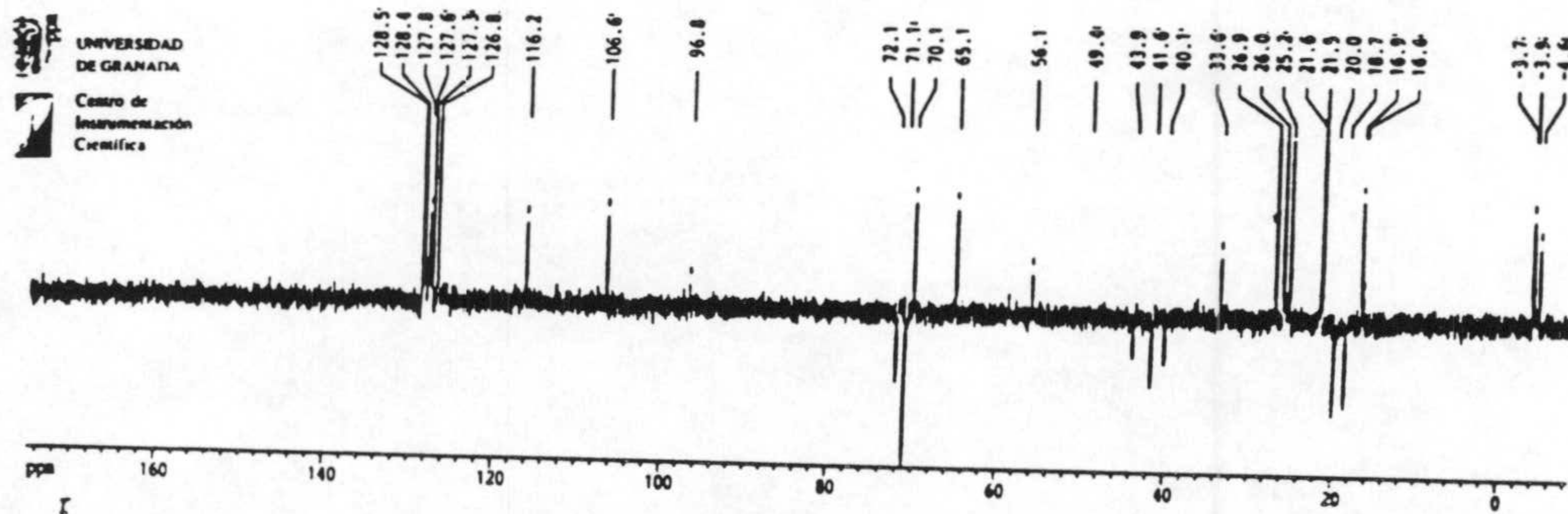
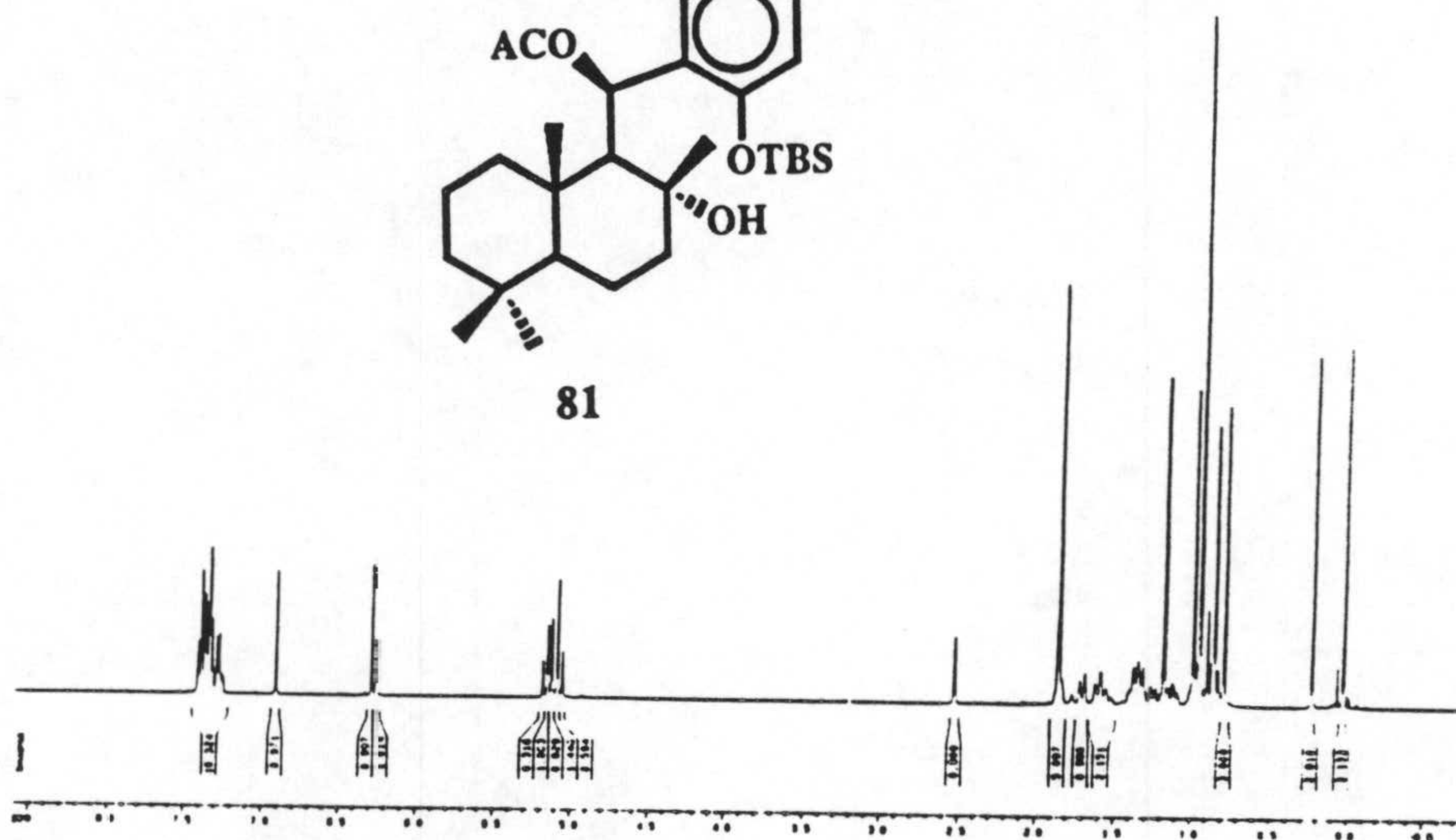
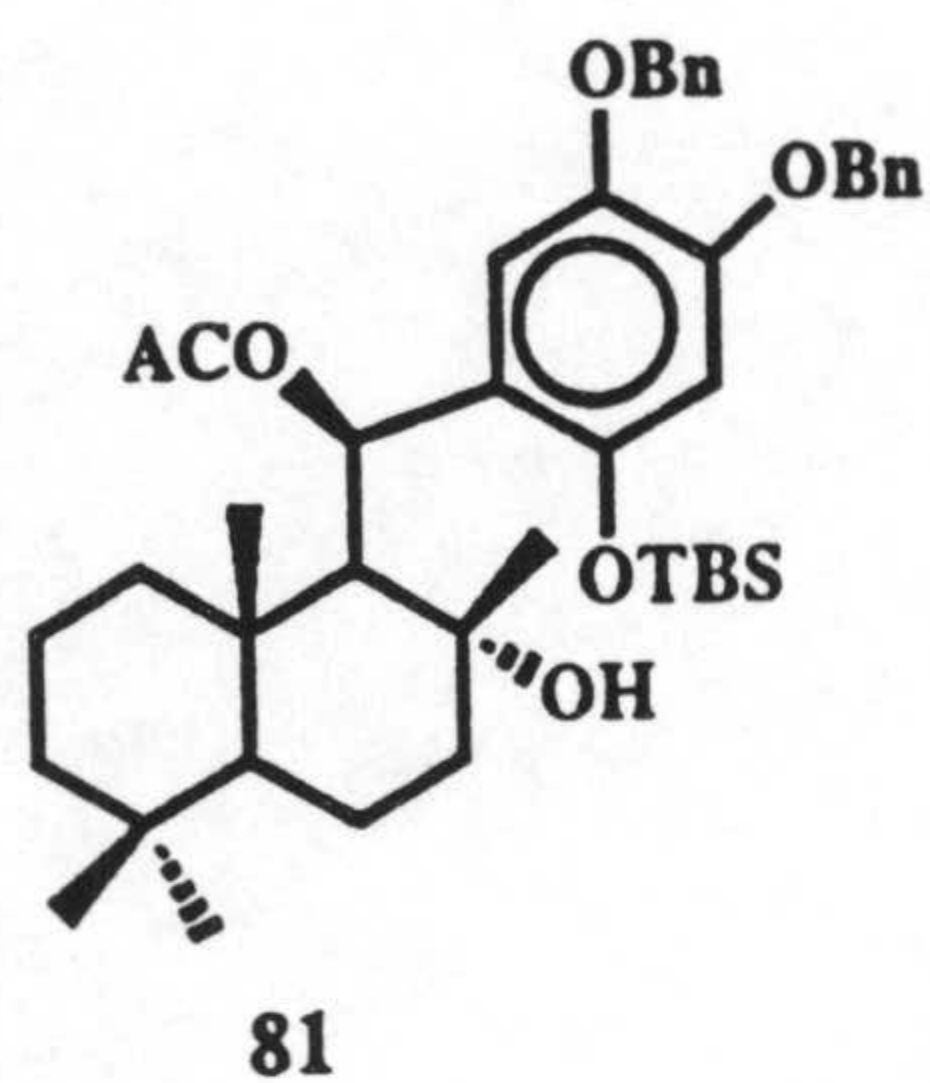
ESPECTROS

DE OLAMADA
Centro de
Instrumentación
Científica



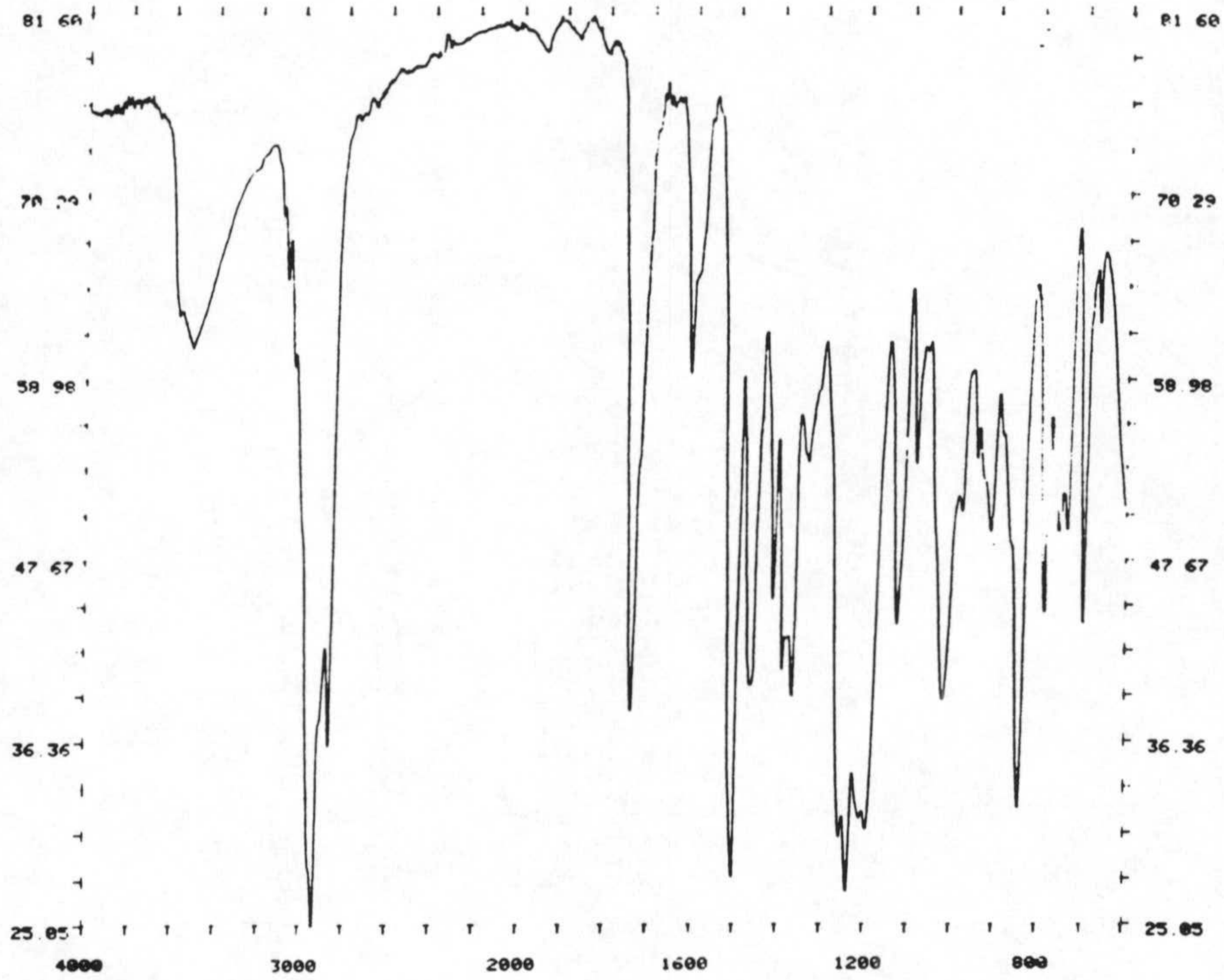
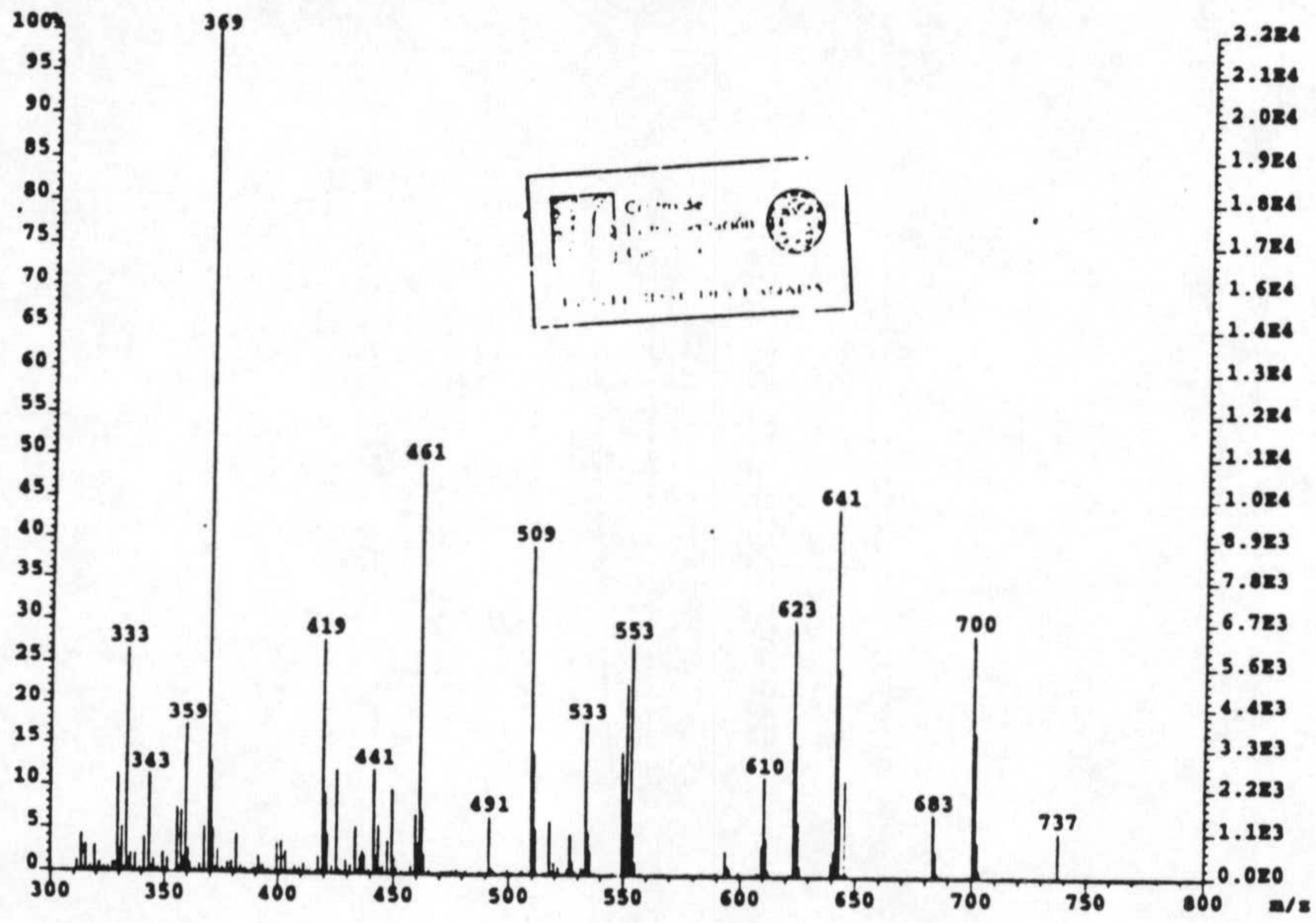


ESPECTROS

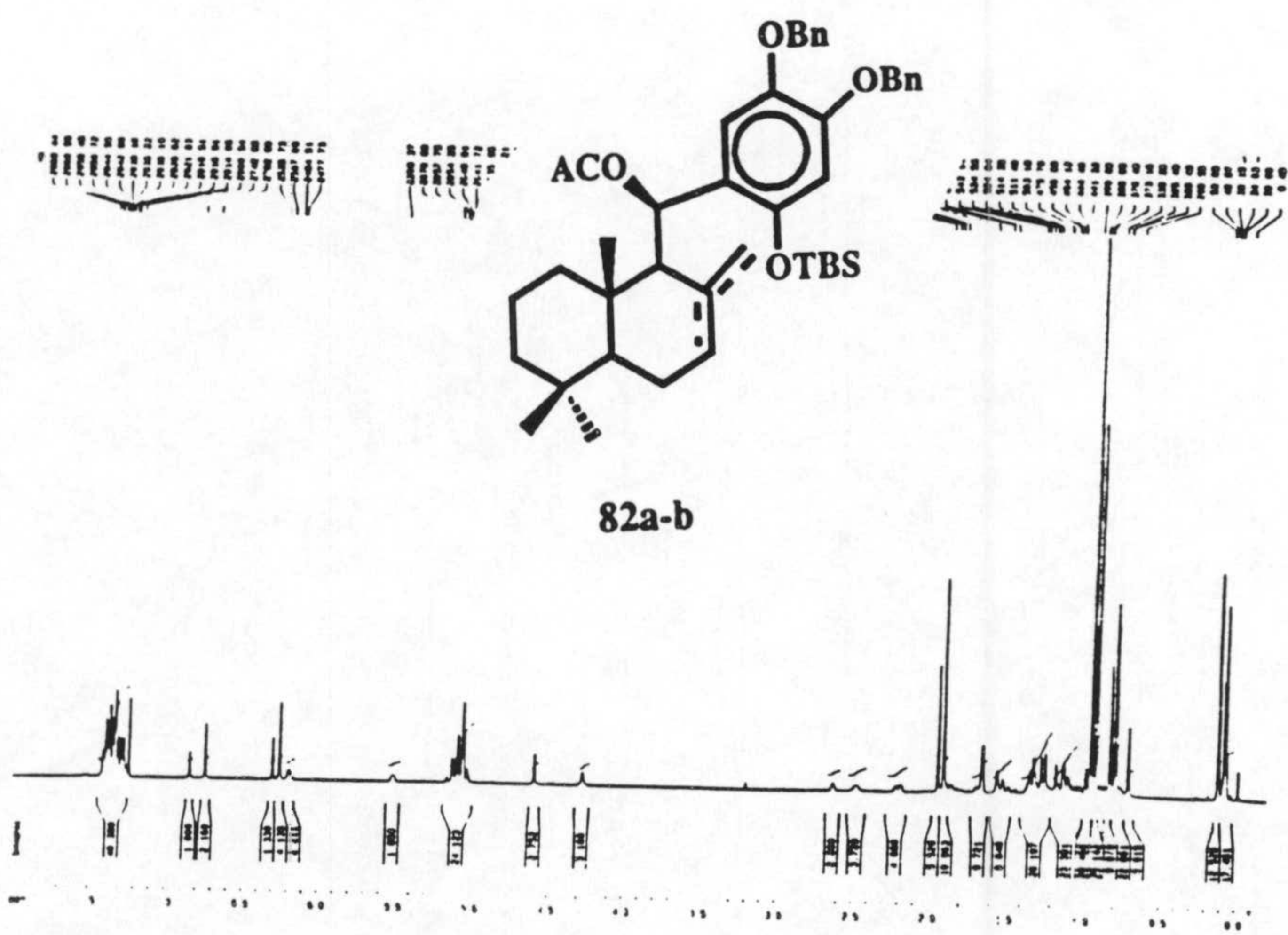
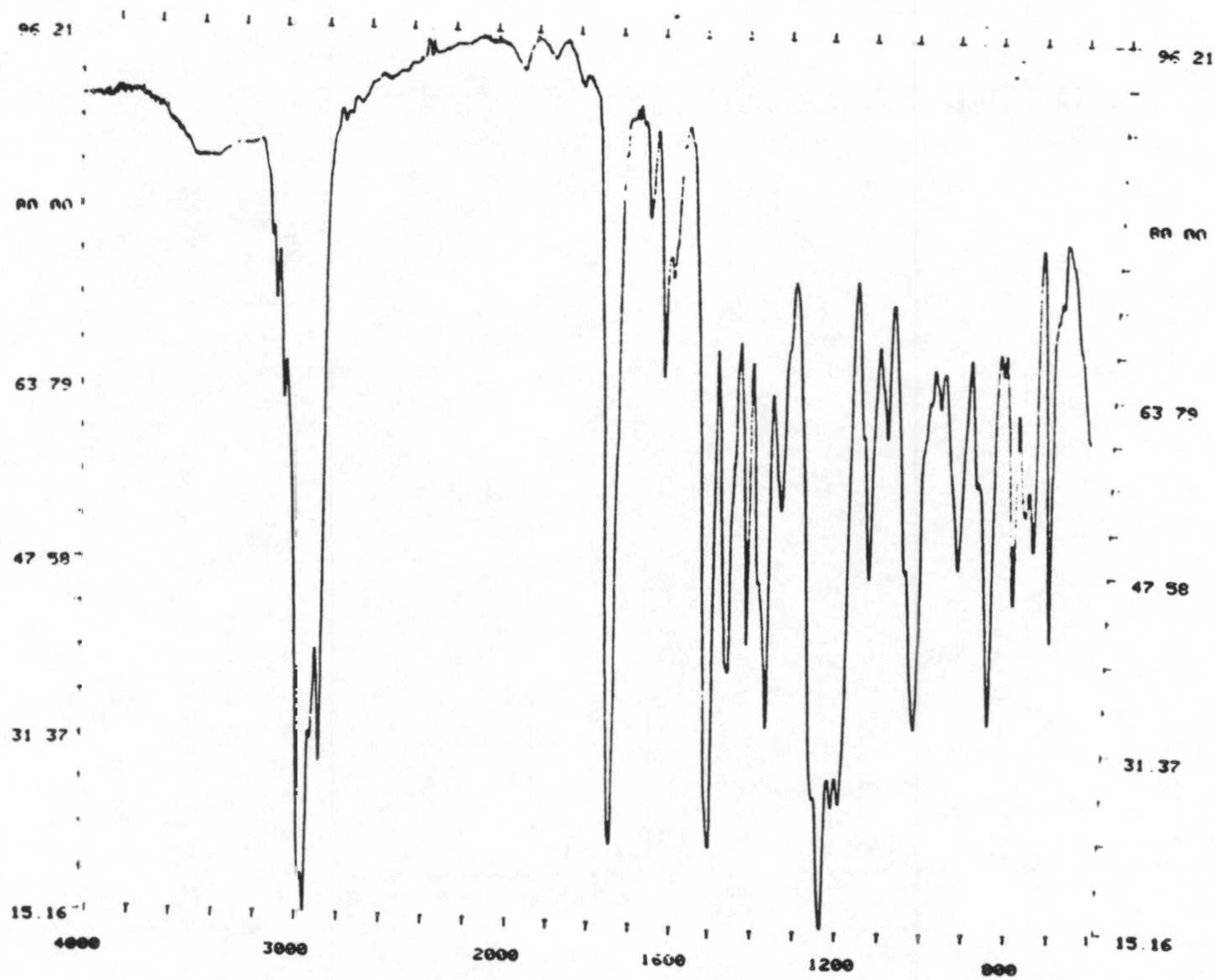


ESPECTROS

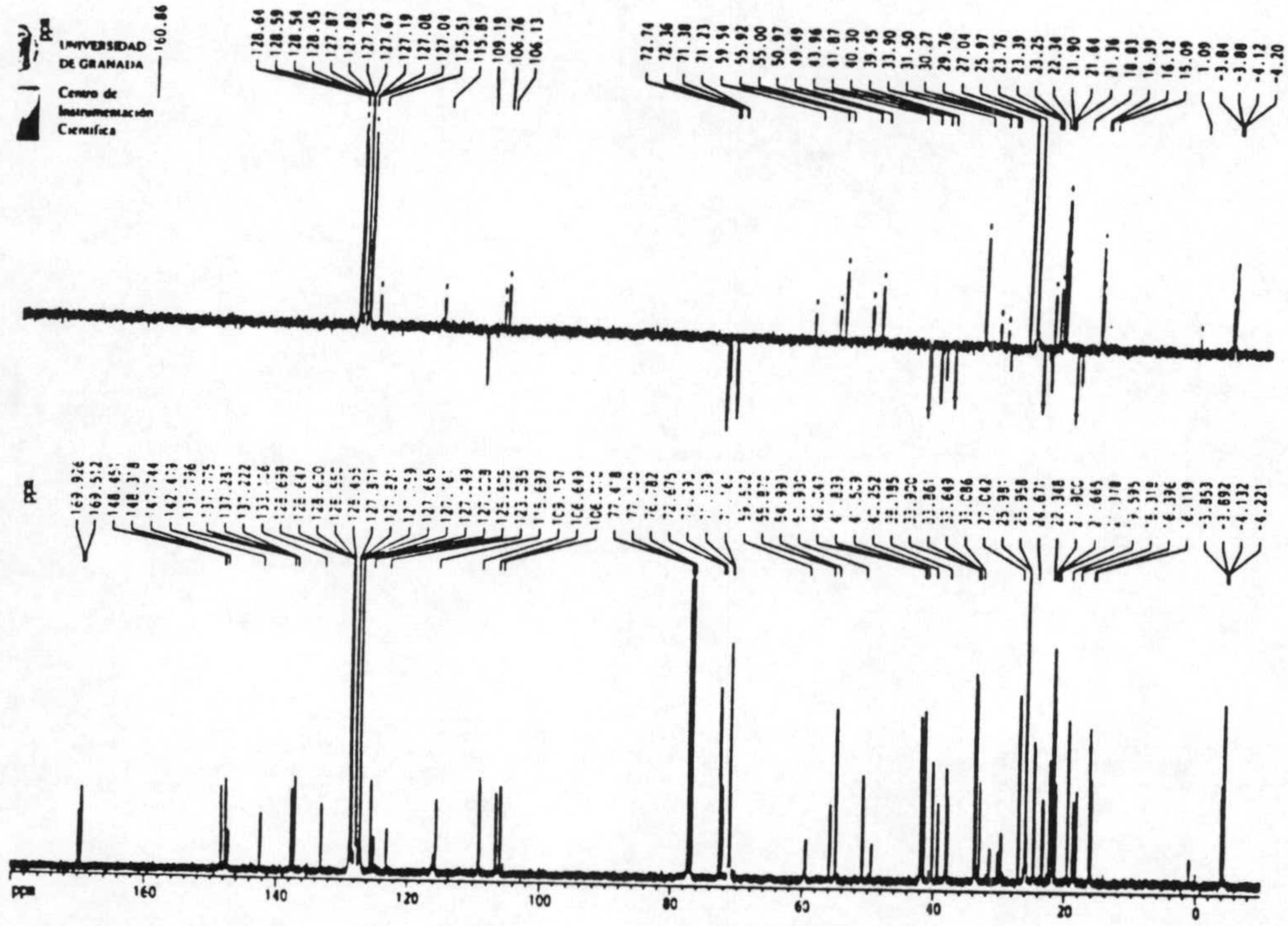
File:RACHID-LR Ident:142_153-42_54 Win 500PPM Acq:12-MAR-1996 12:32:59 +4:26 Cal:RACHID-LR
AutoSpecEQ FAB+ Magnet BpM:369 BpI:22241 TIC:208654 Flags:WORM



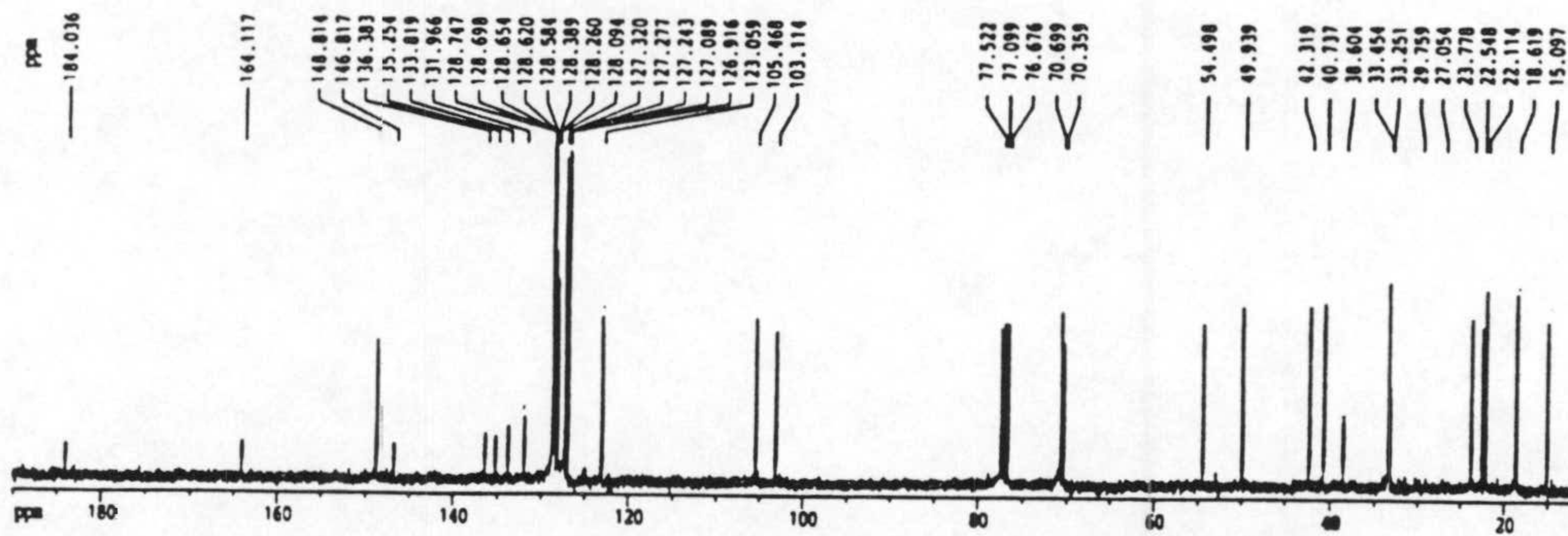
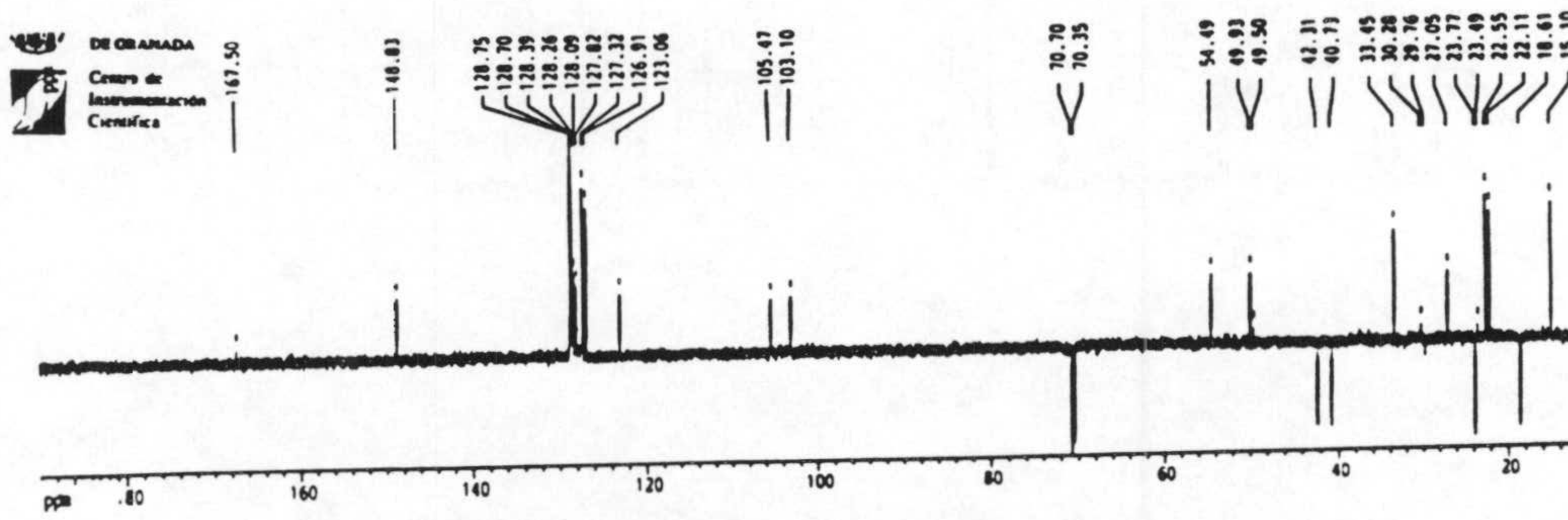
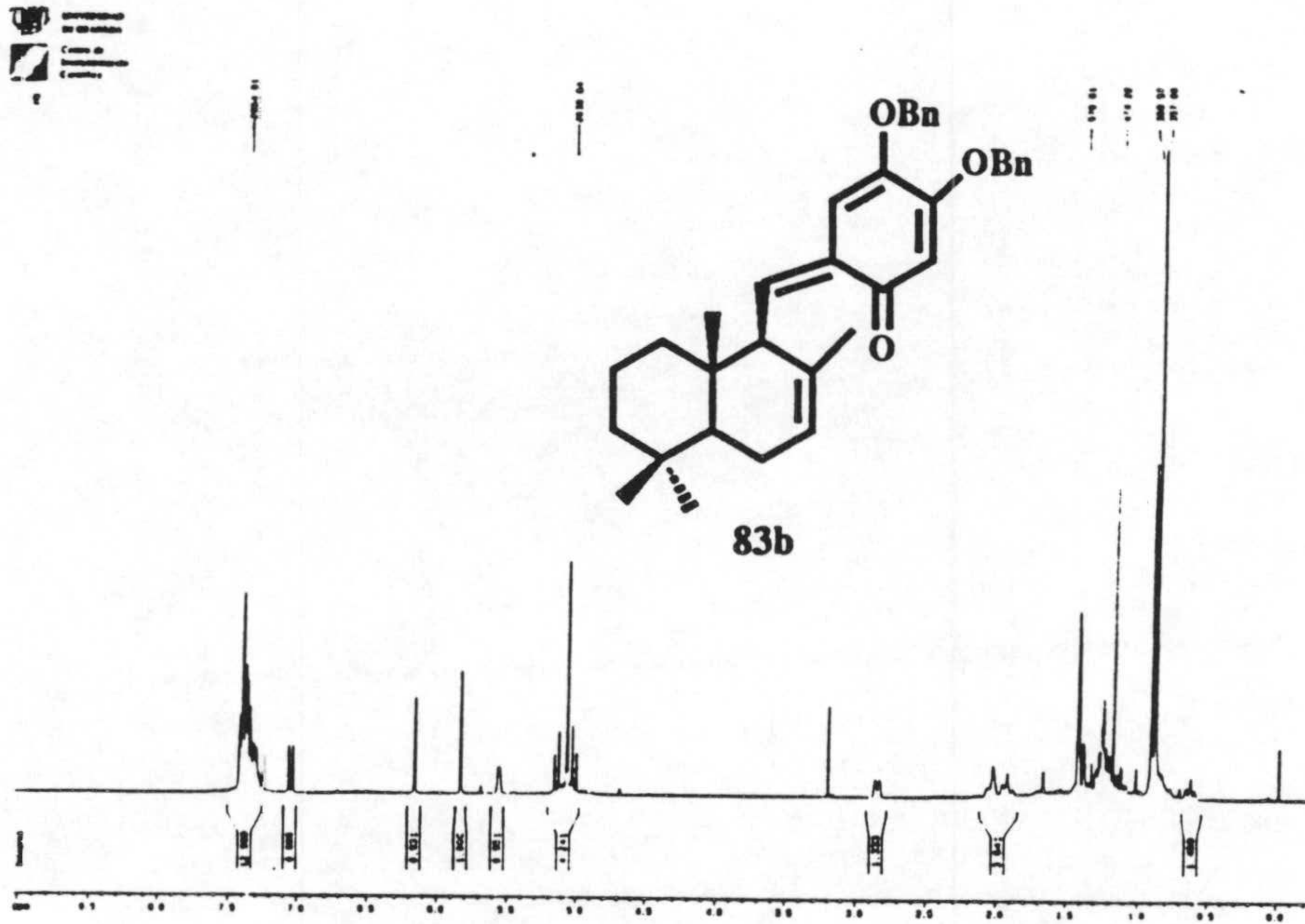
ESPECTROS



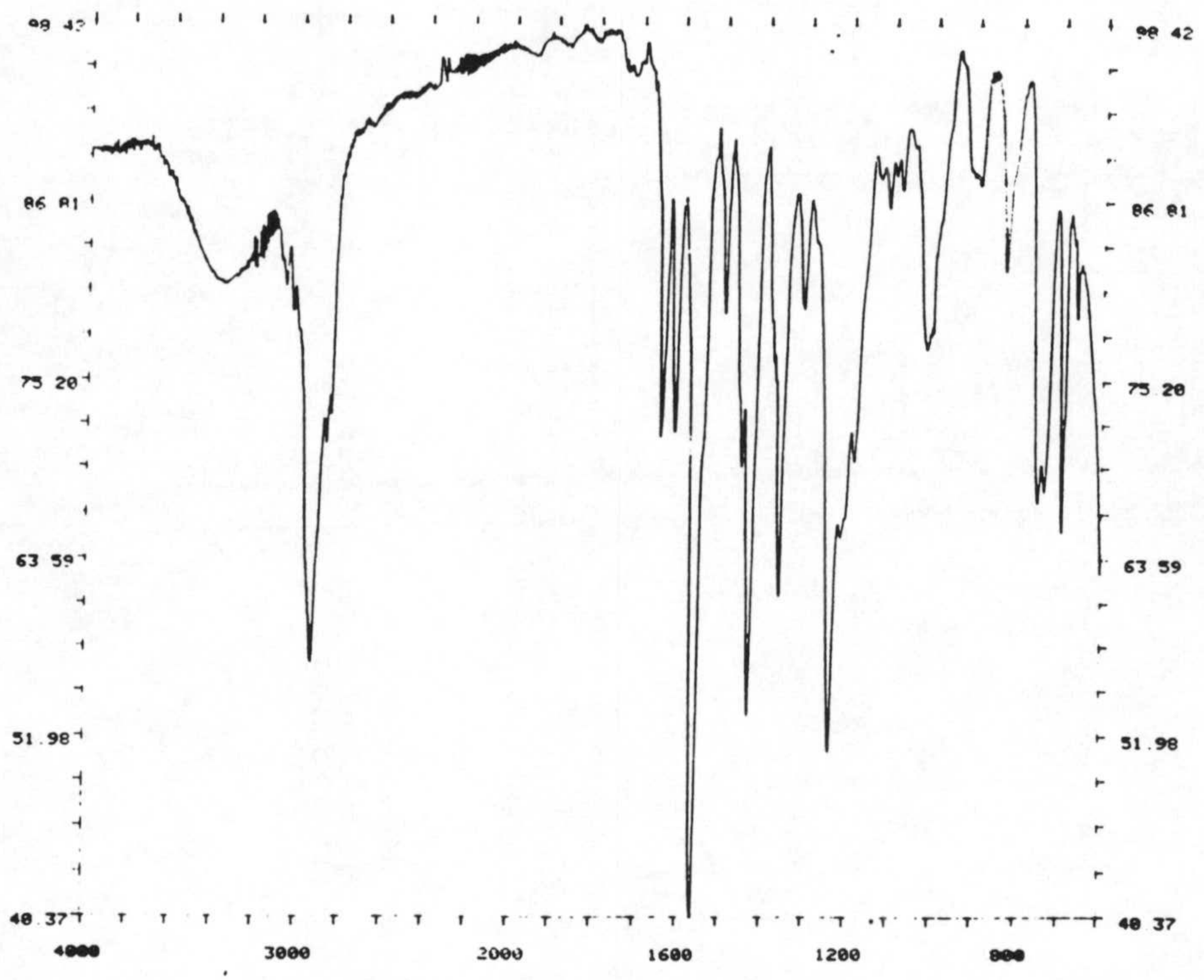
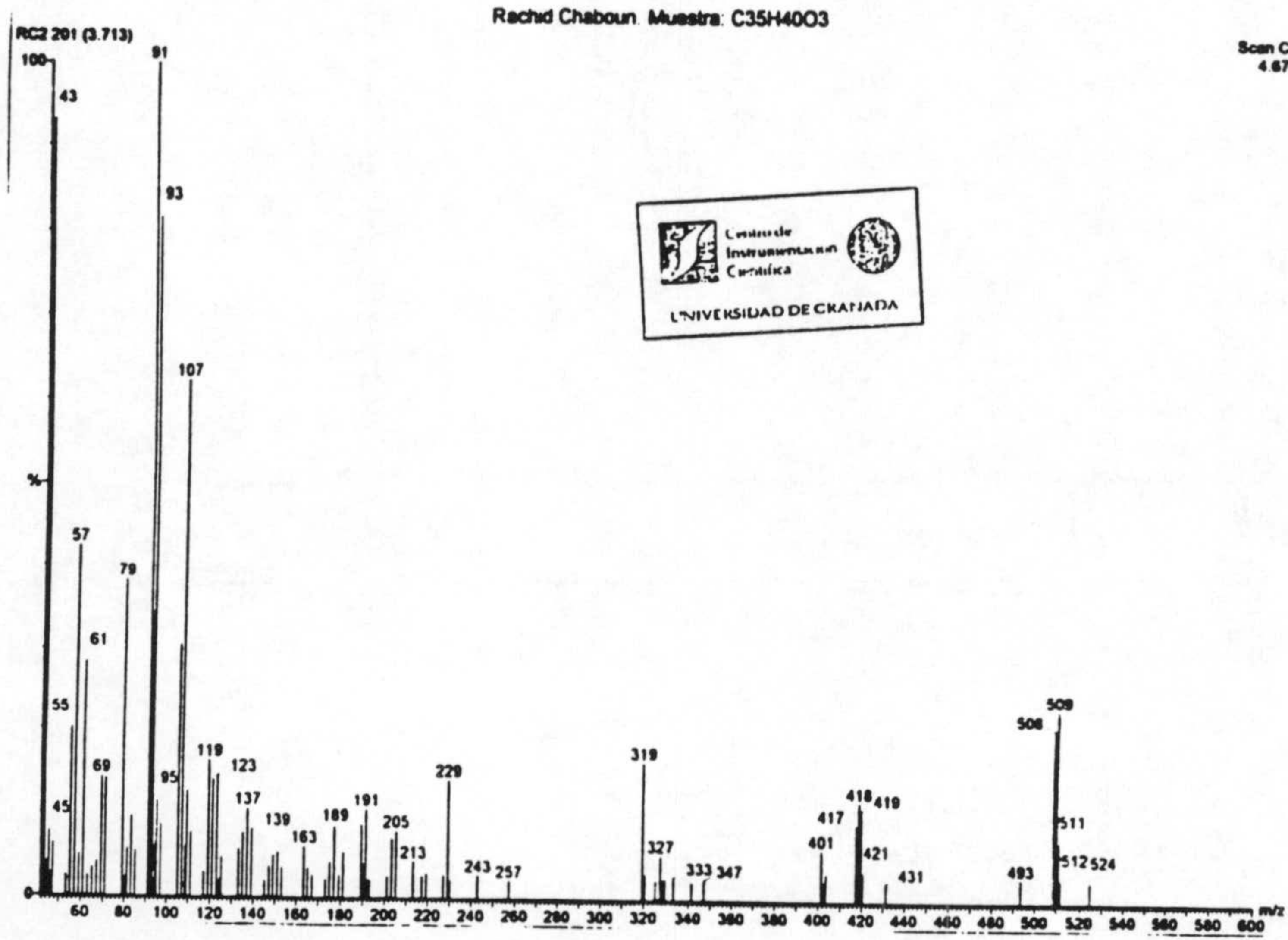
ESPECTROS



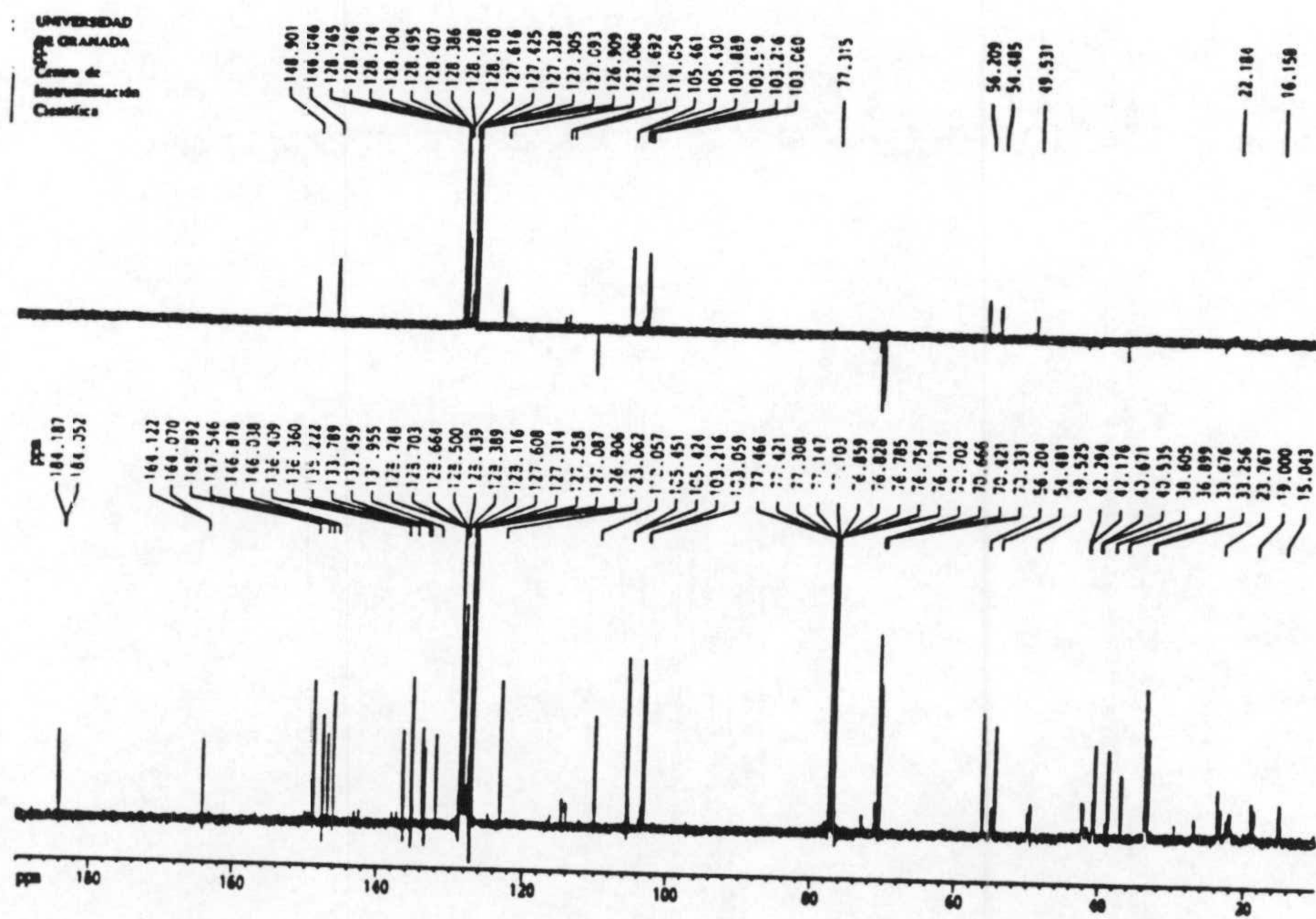
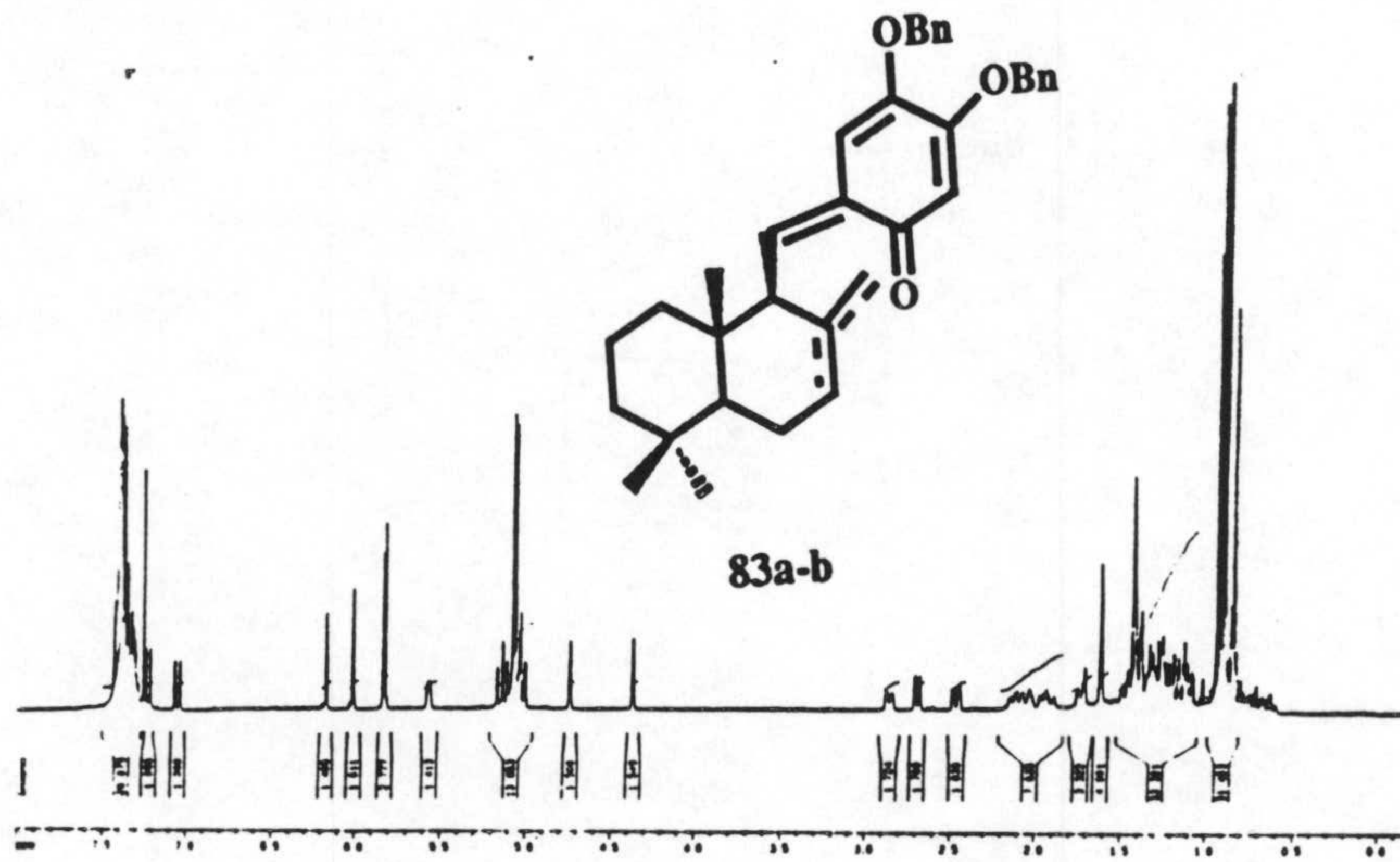
ESPECTROS

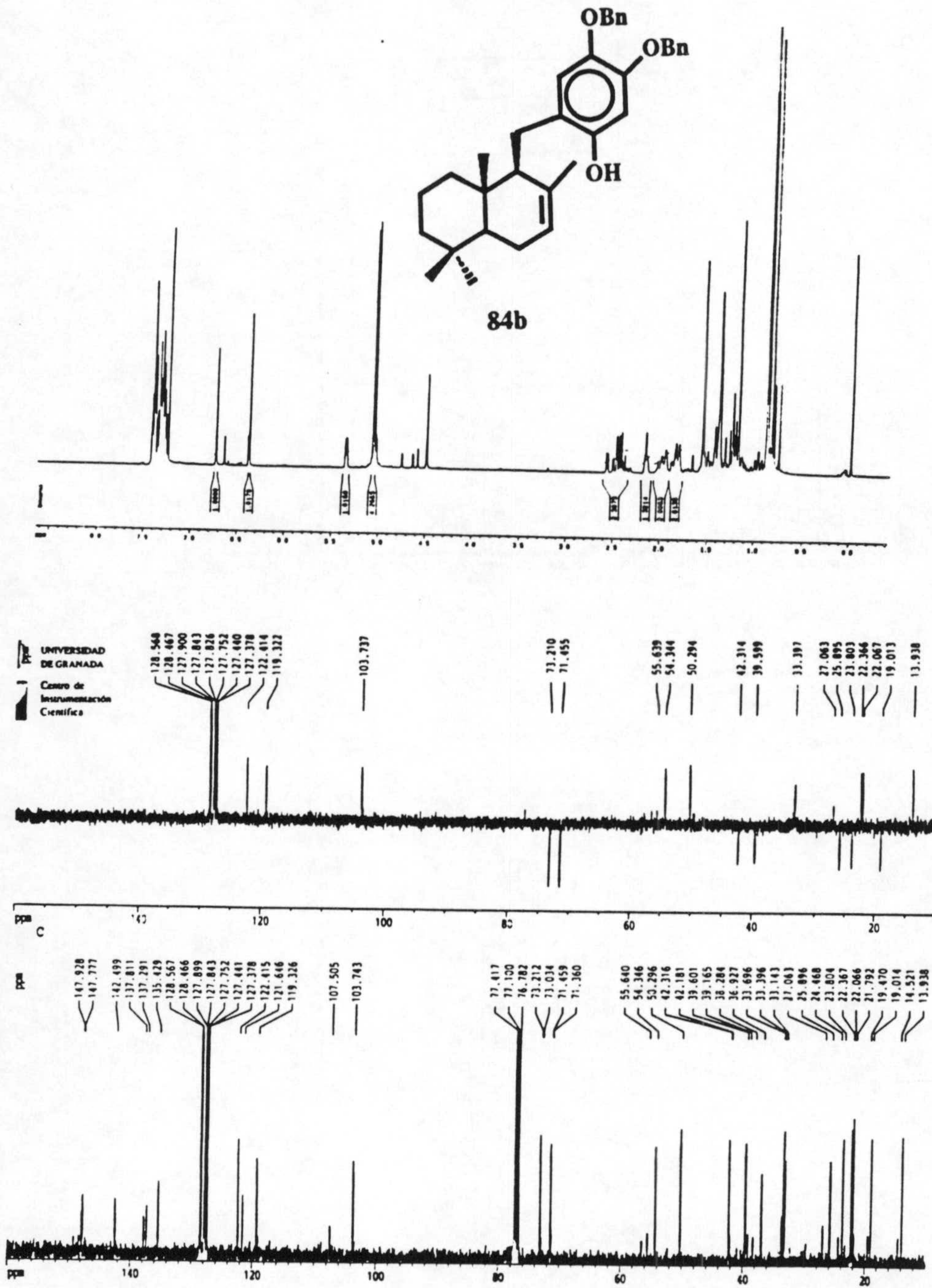


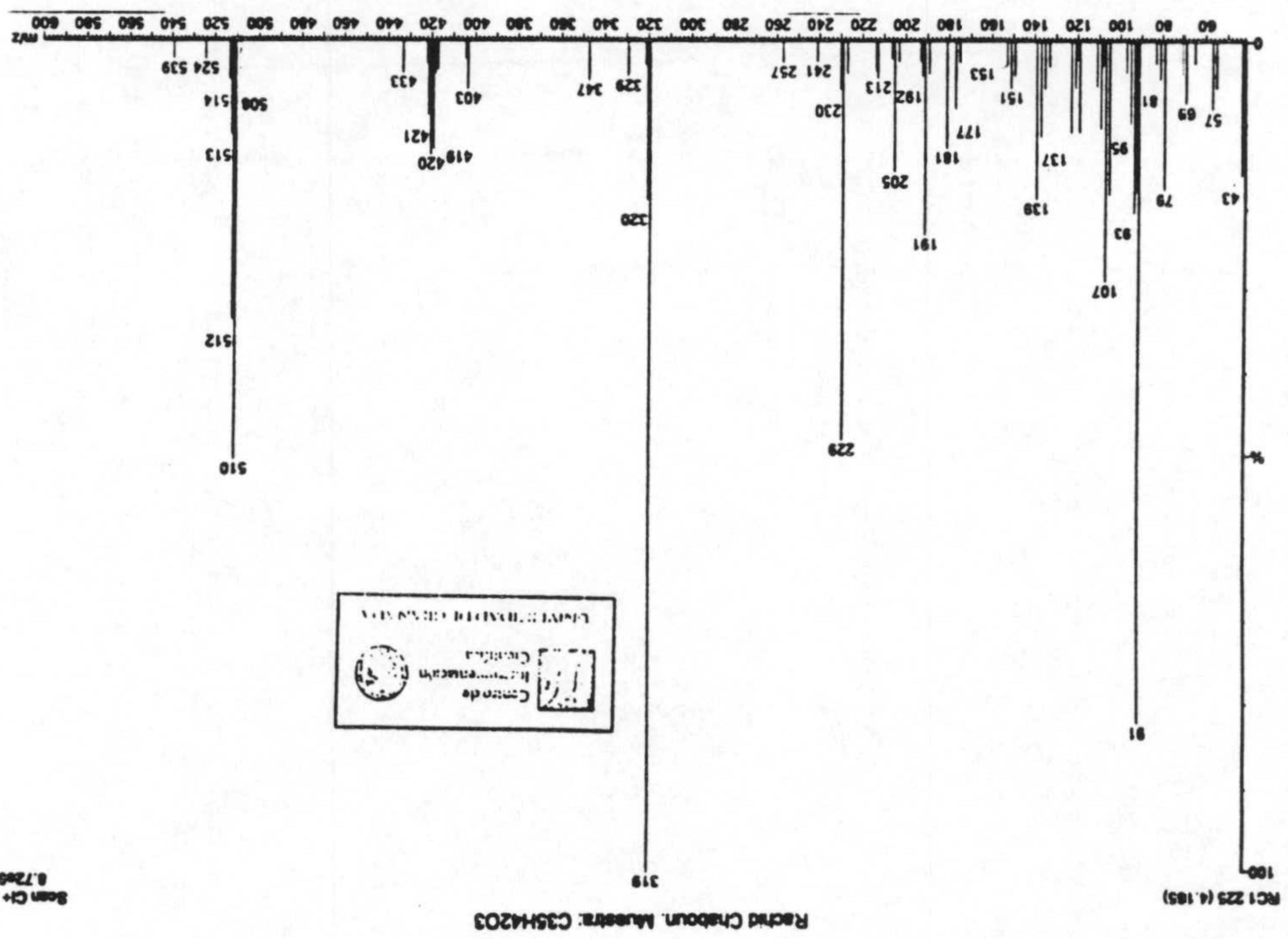
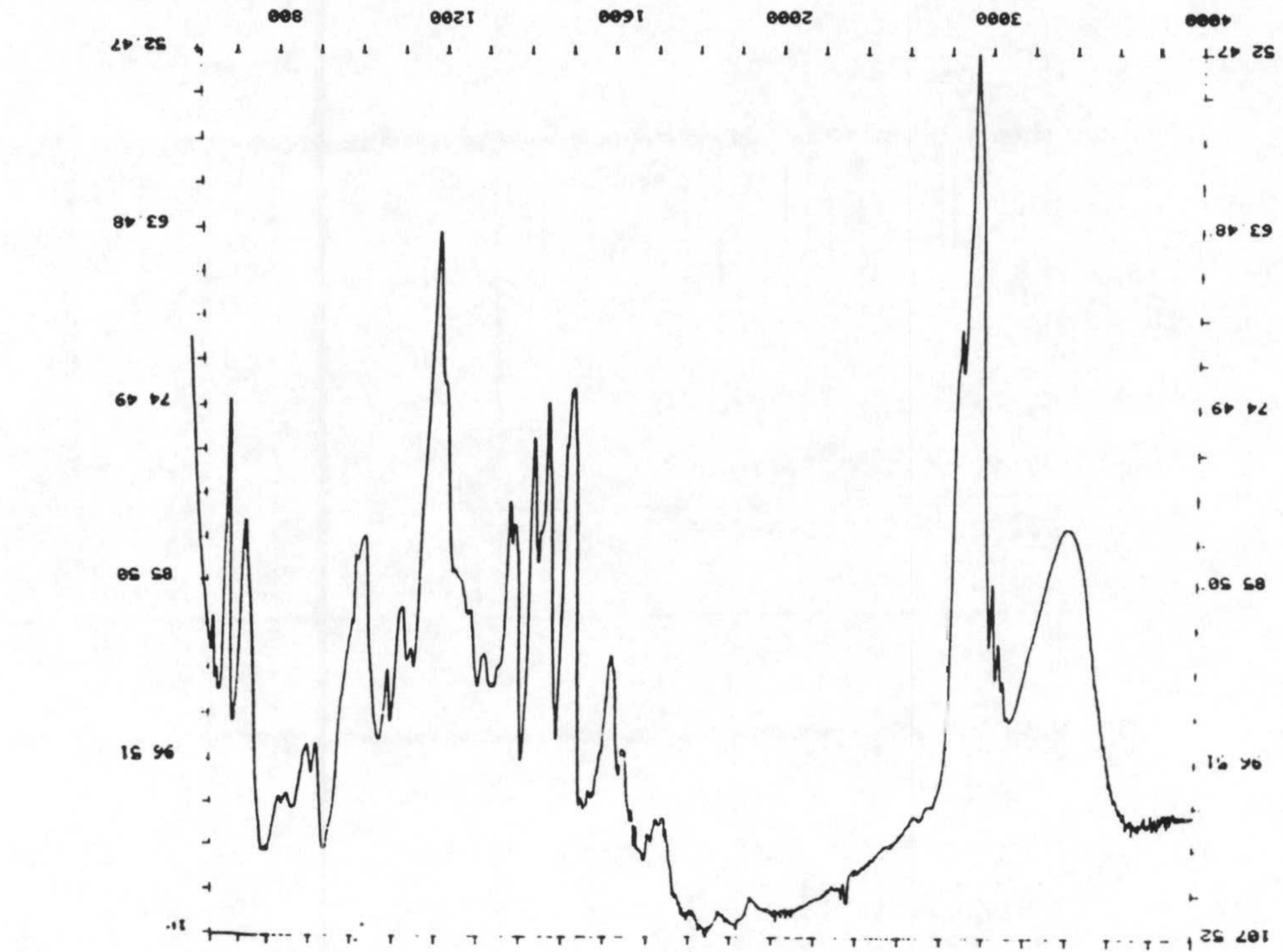
ESPECTROS



ESPECTROS

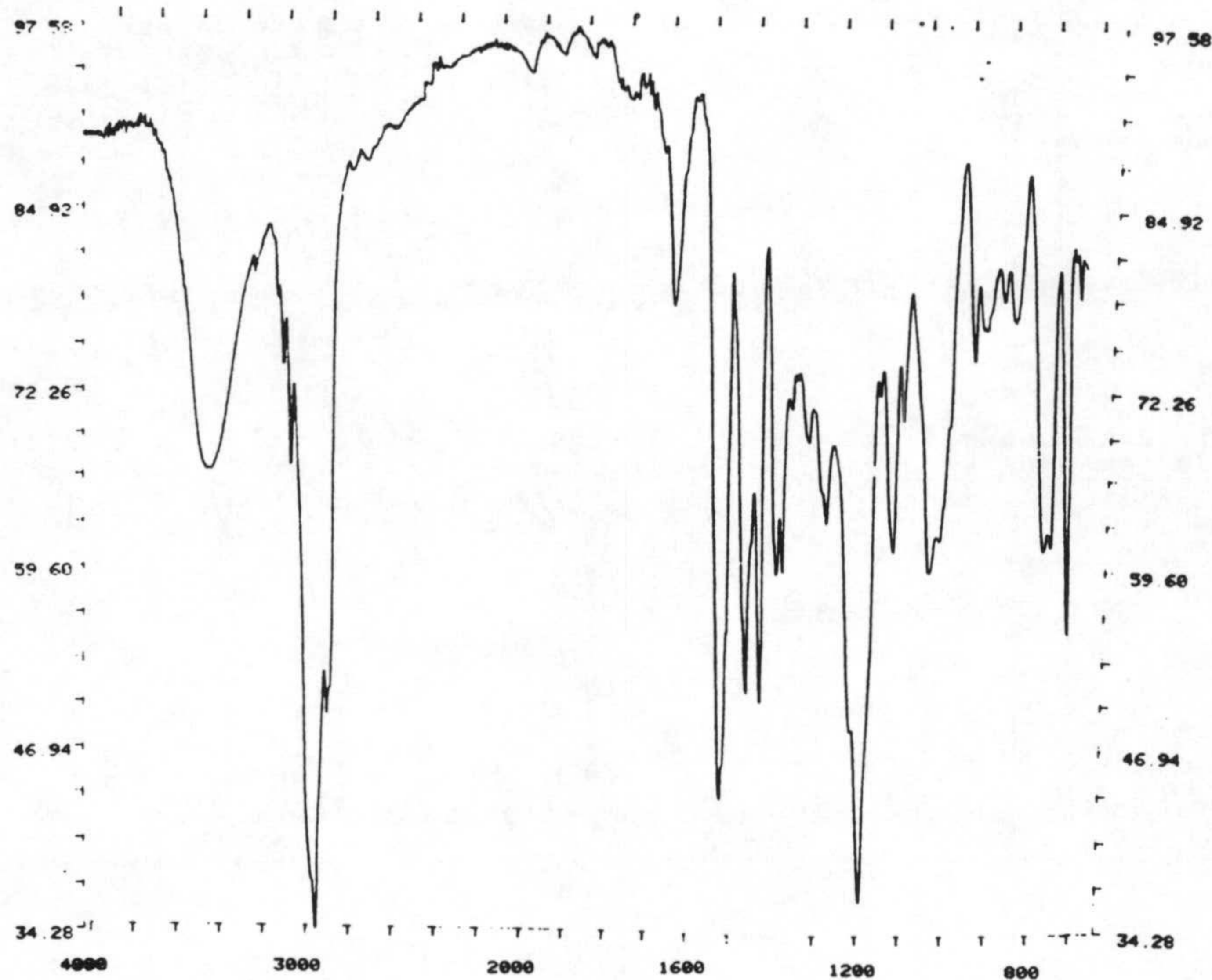
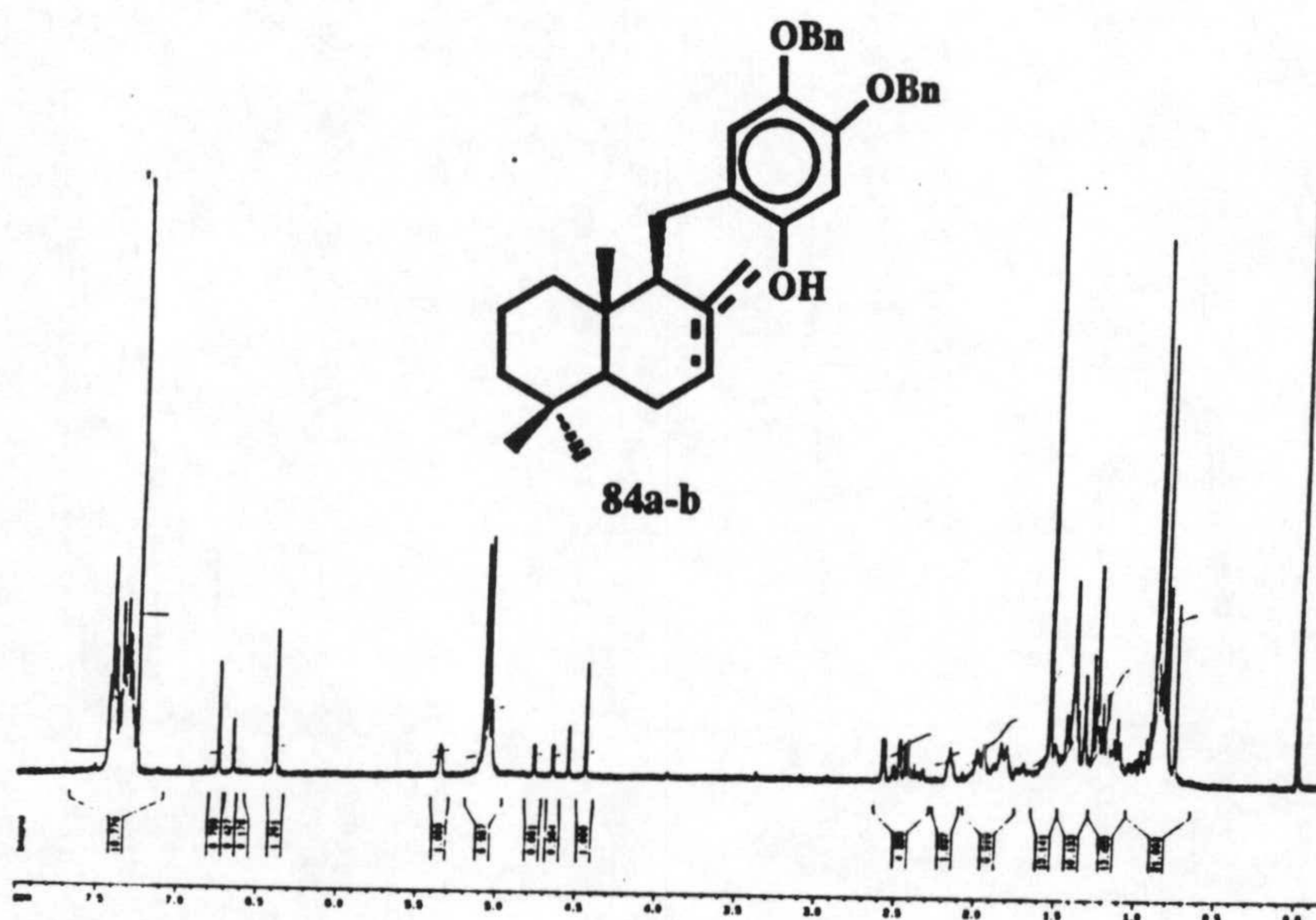




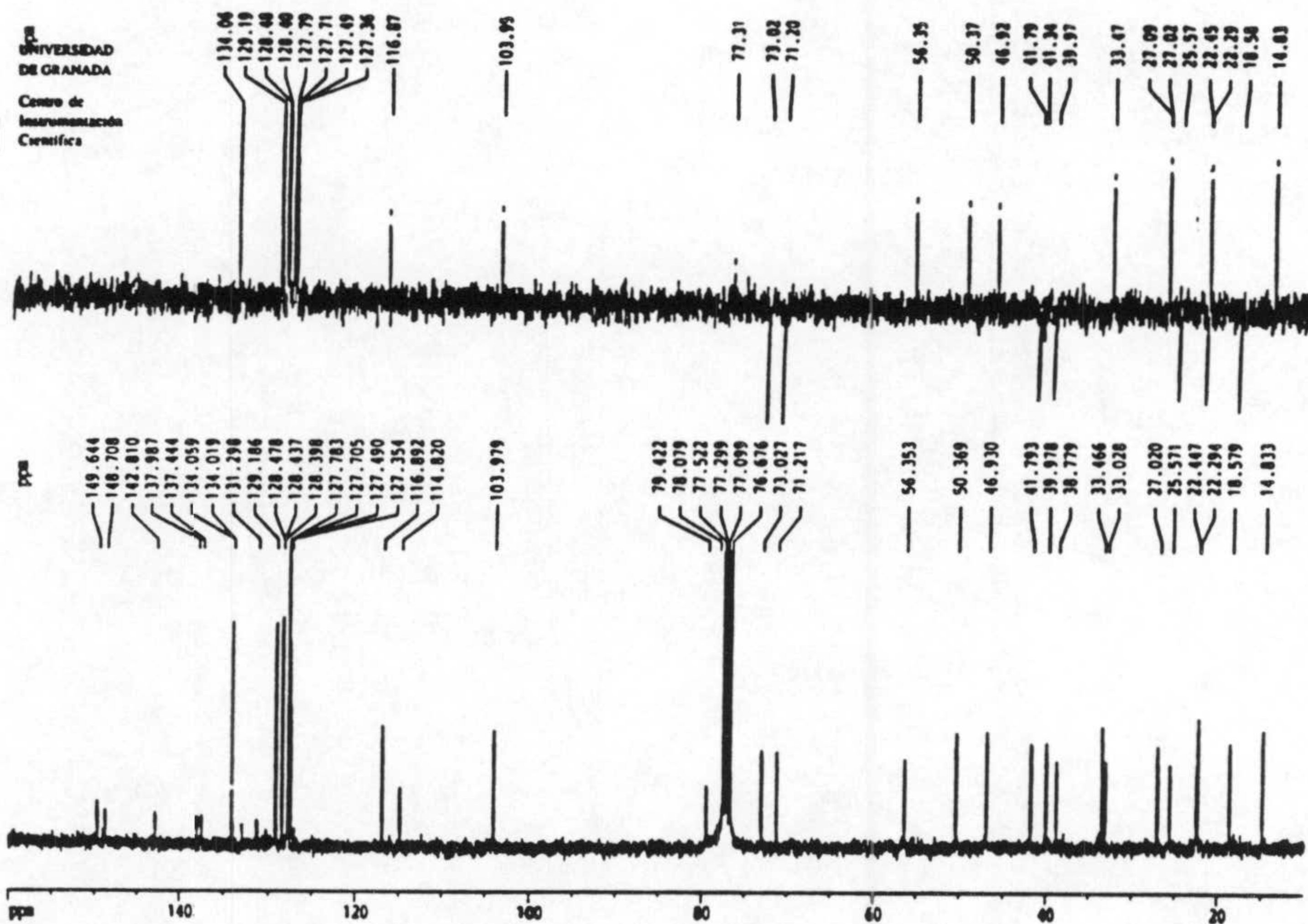
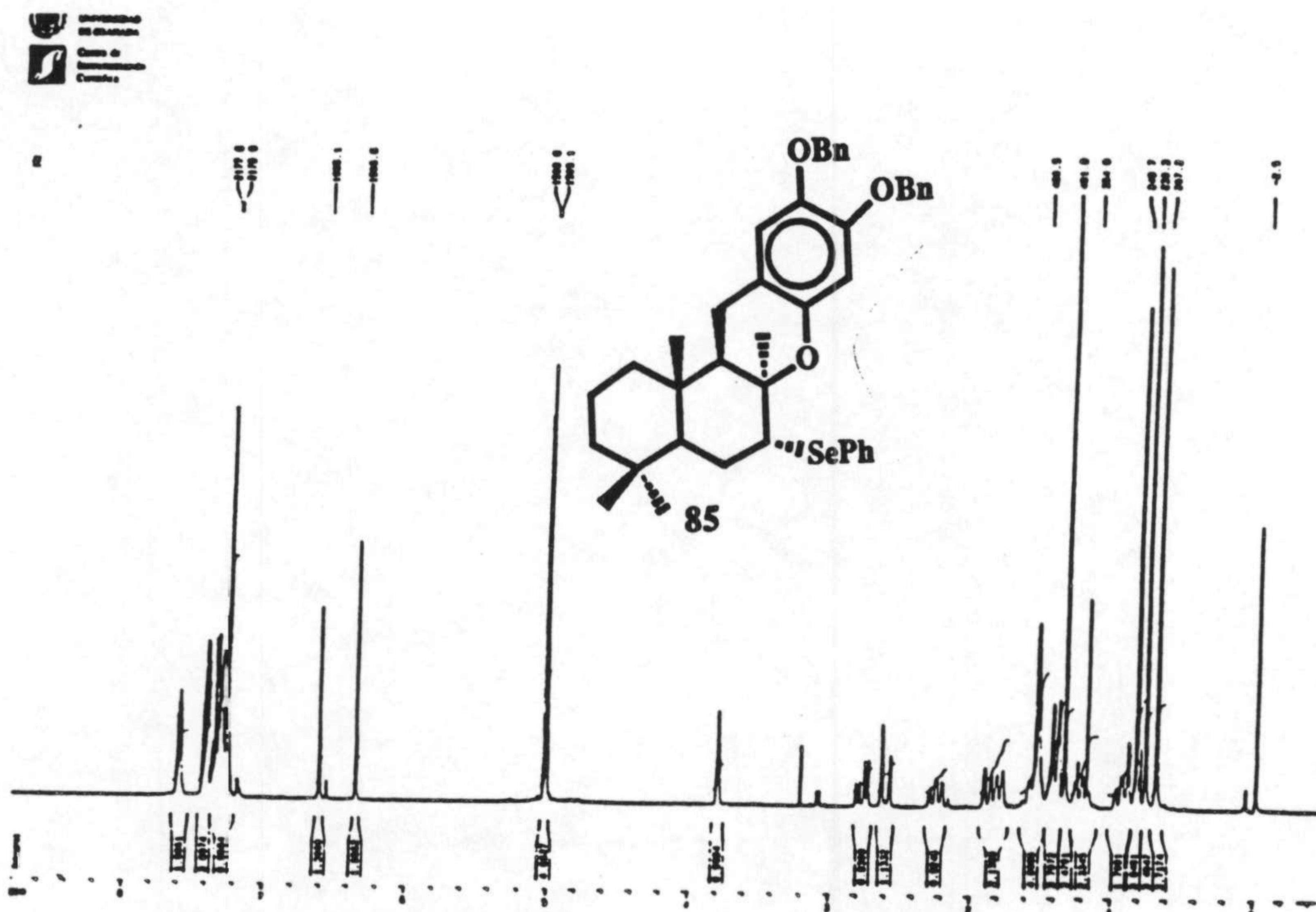


ESPECTROS

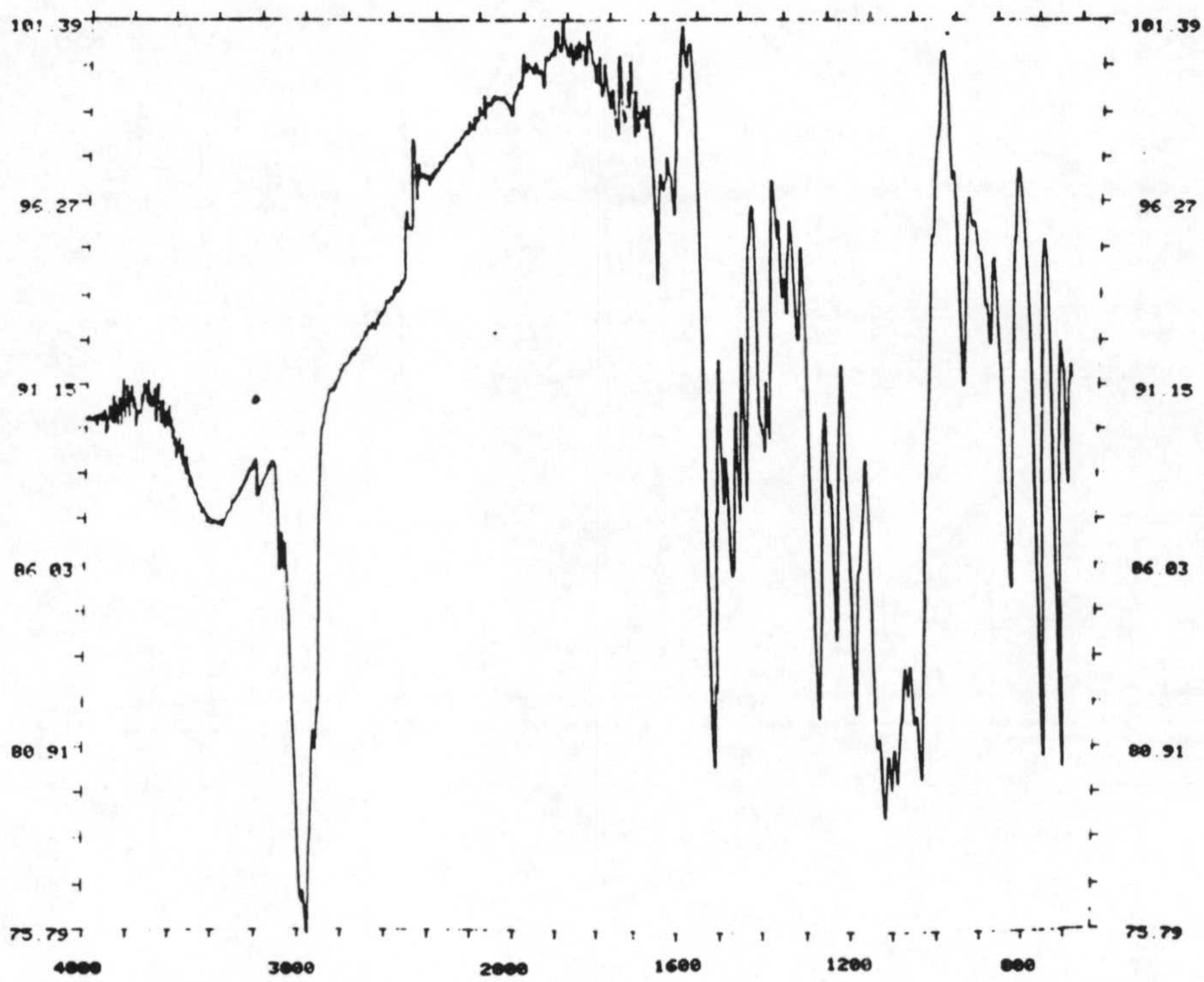
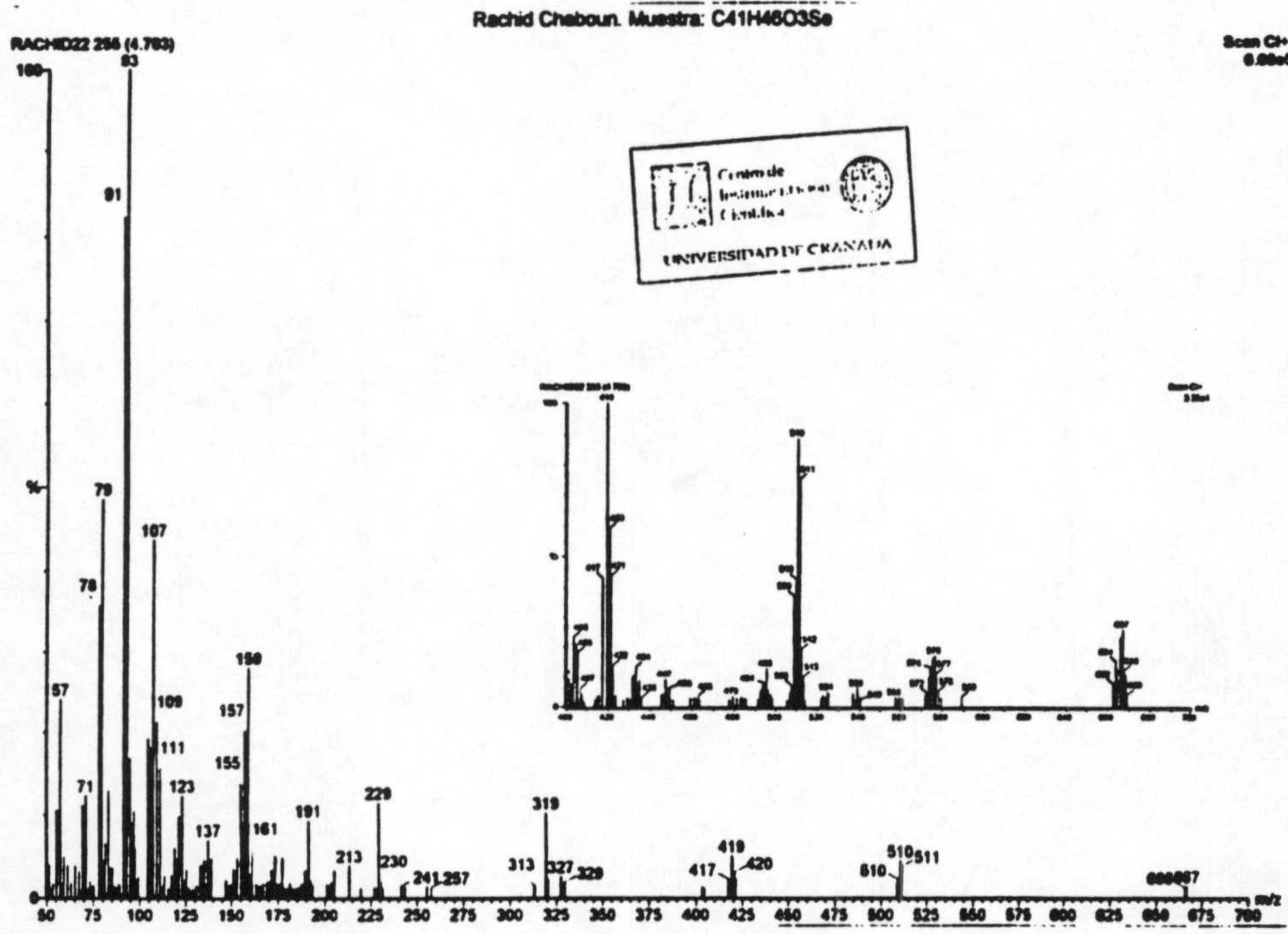
ESPECTROS



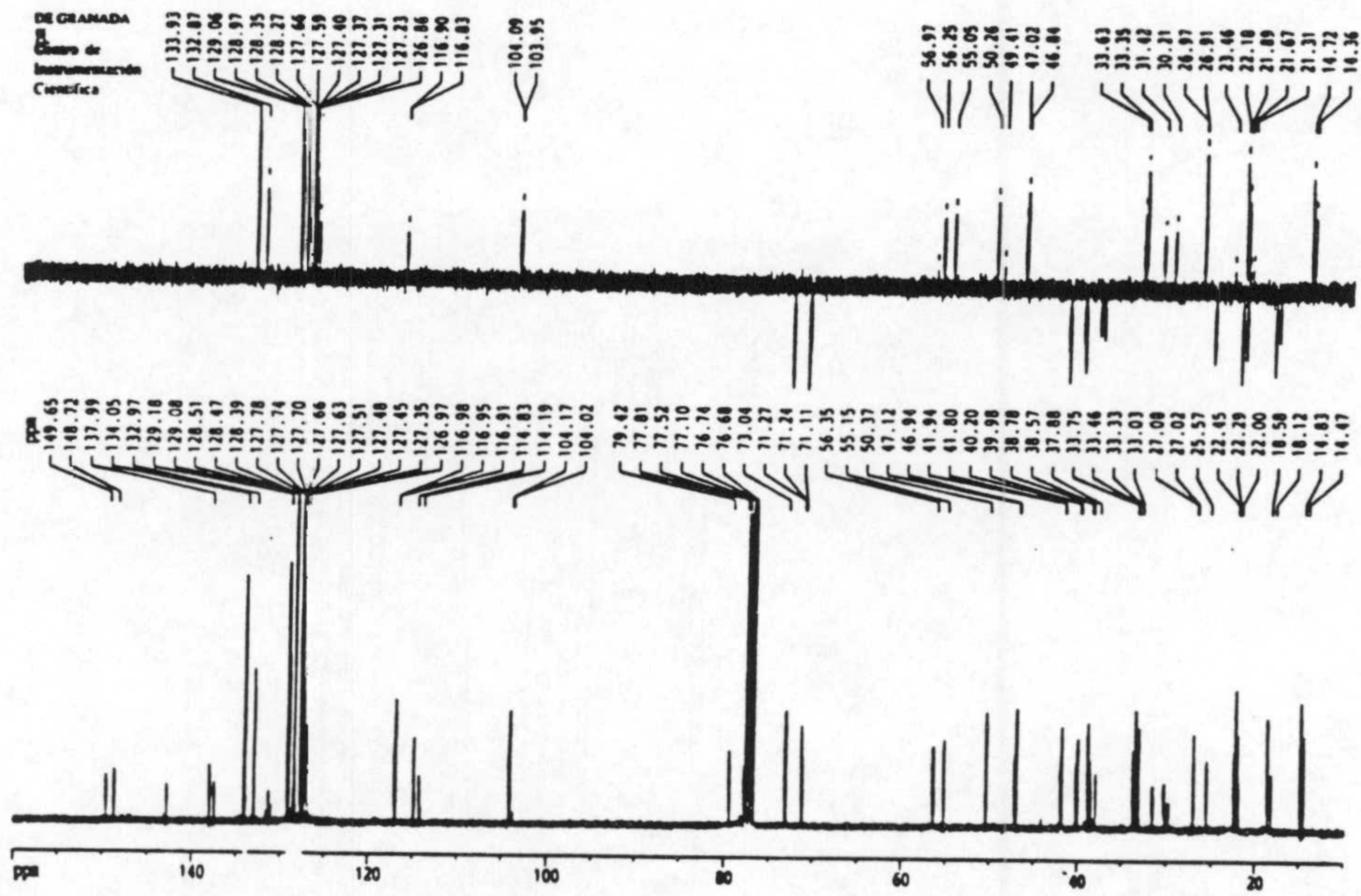
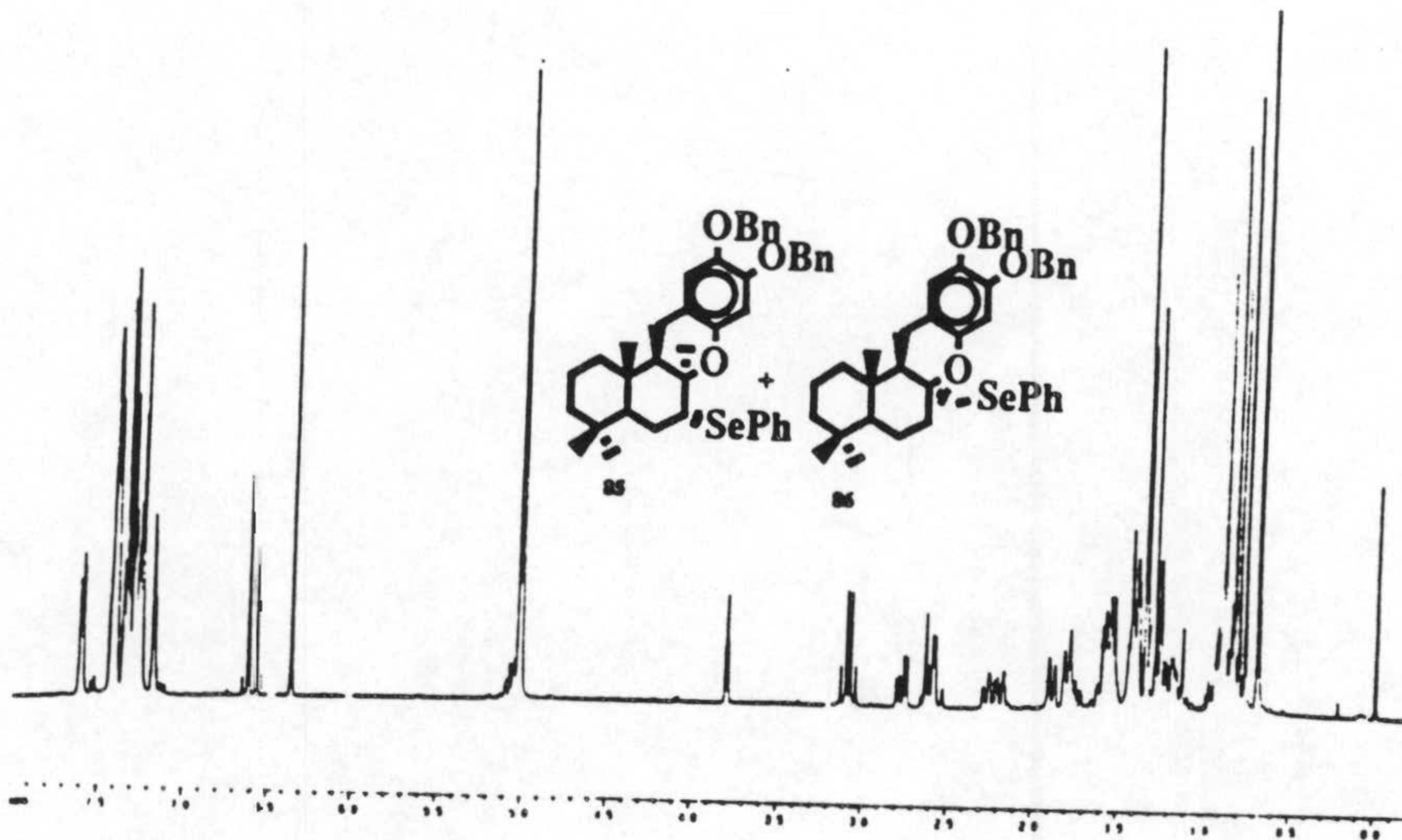
ESPECTROS



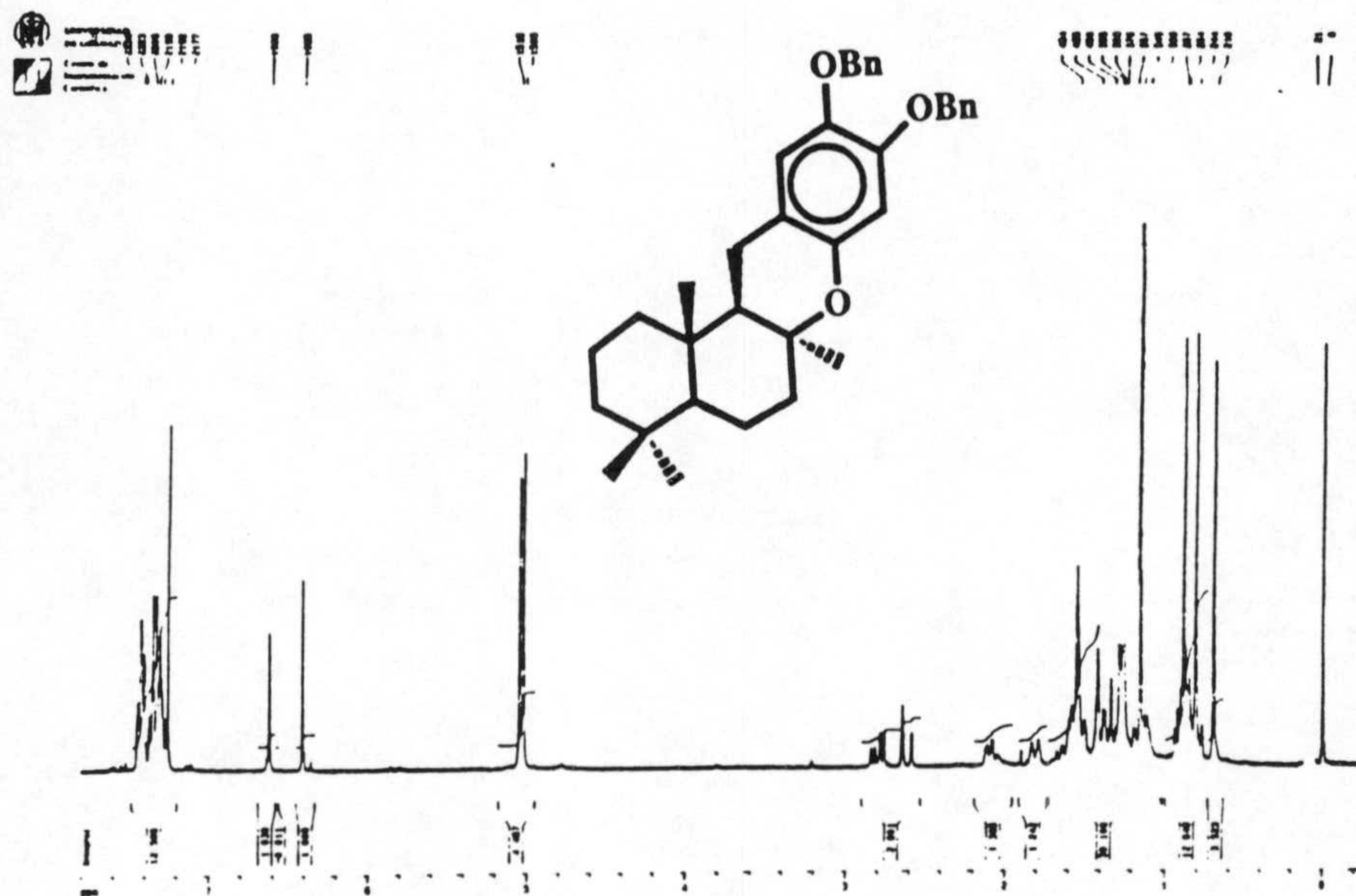
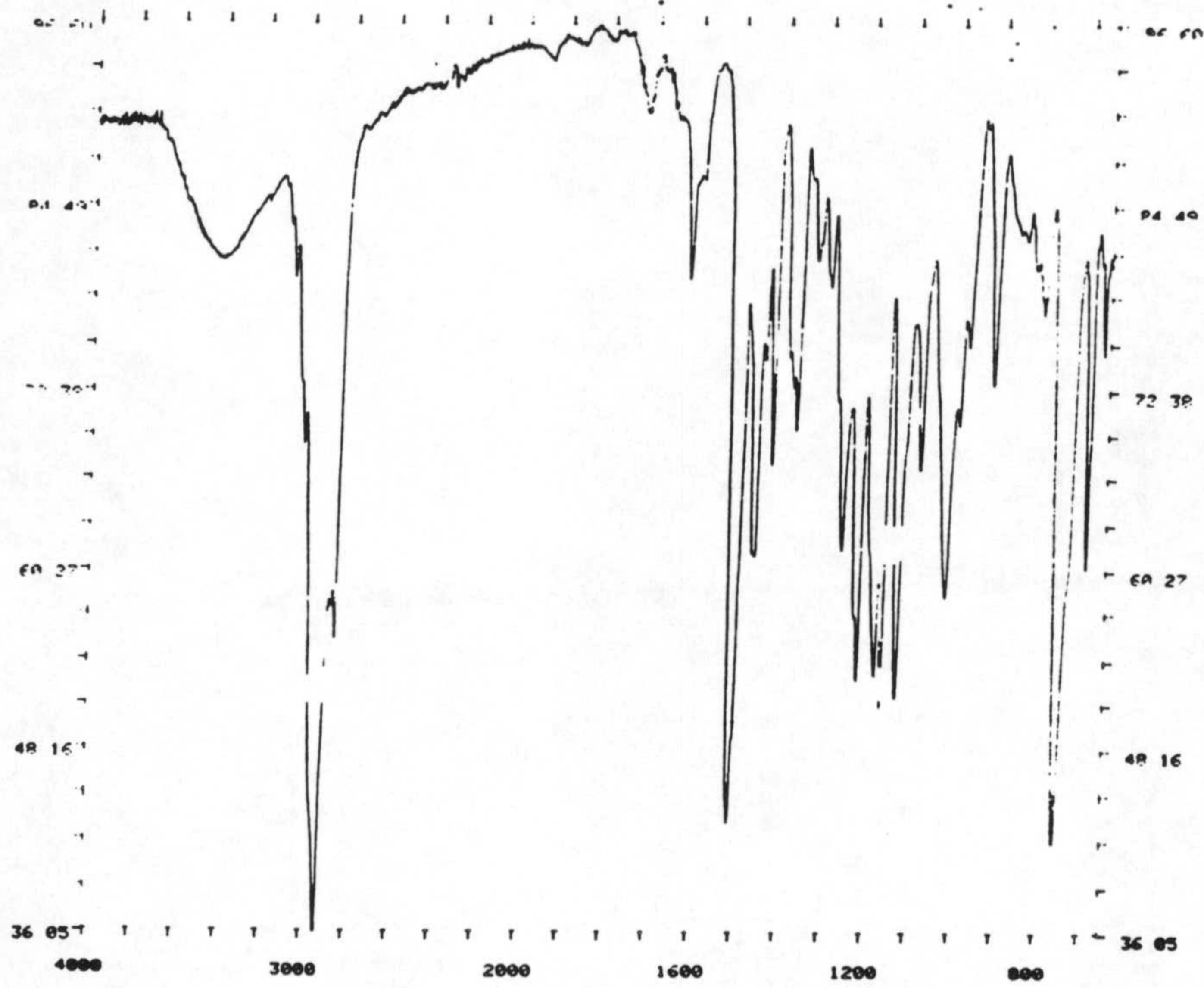
ESPECTROS



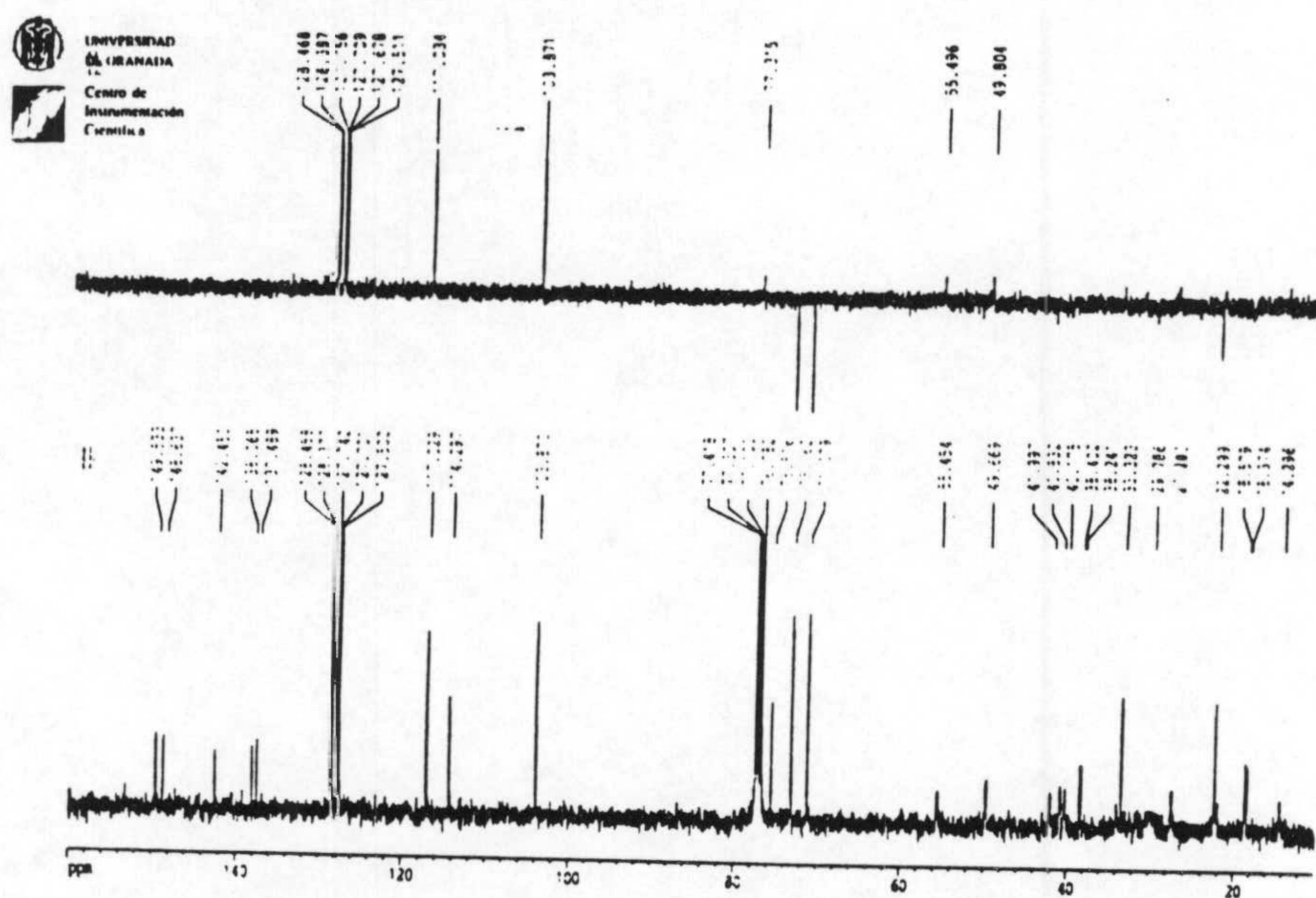
ESPECTROS



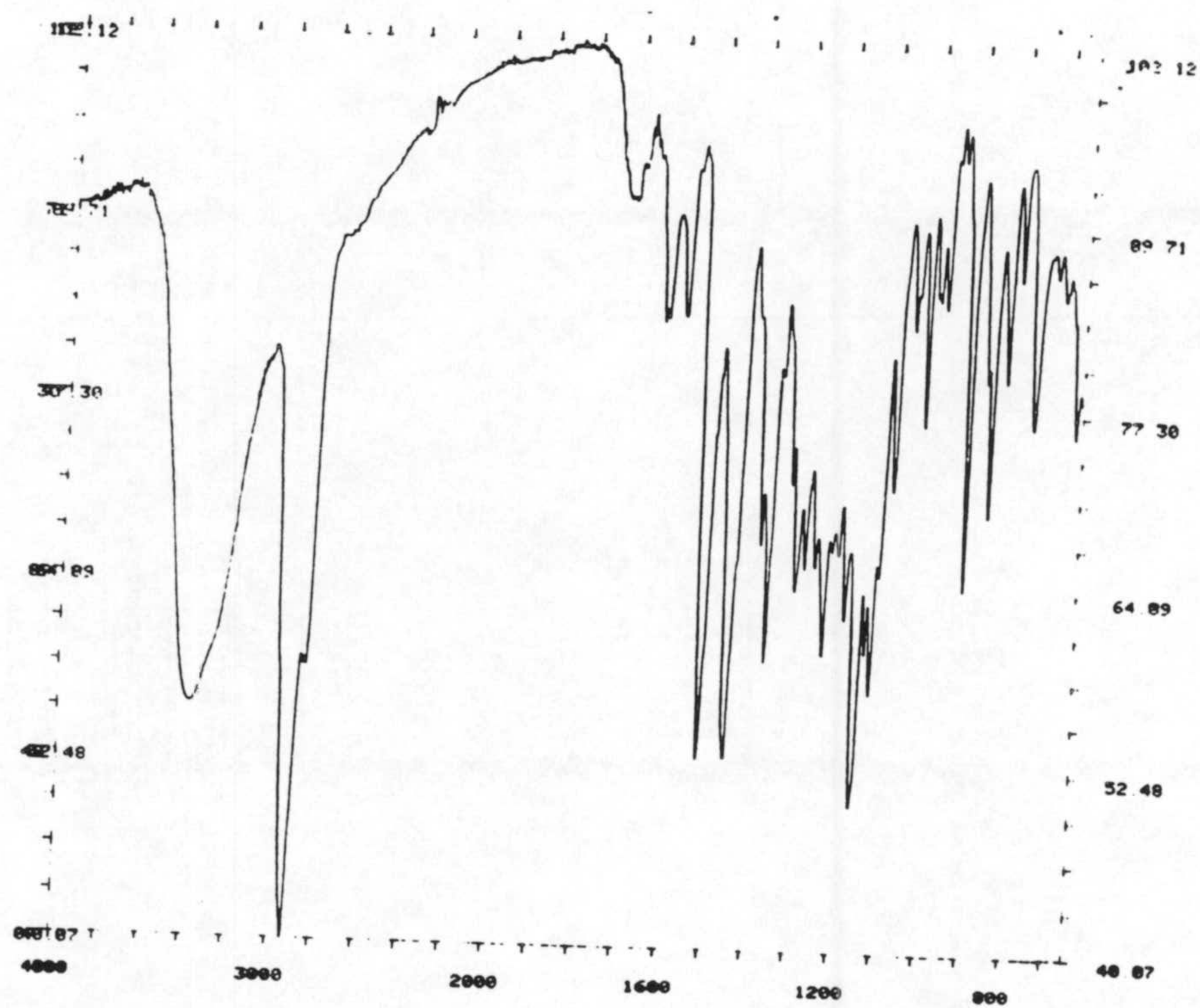
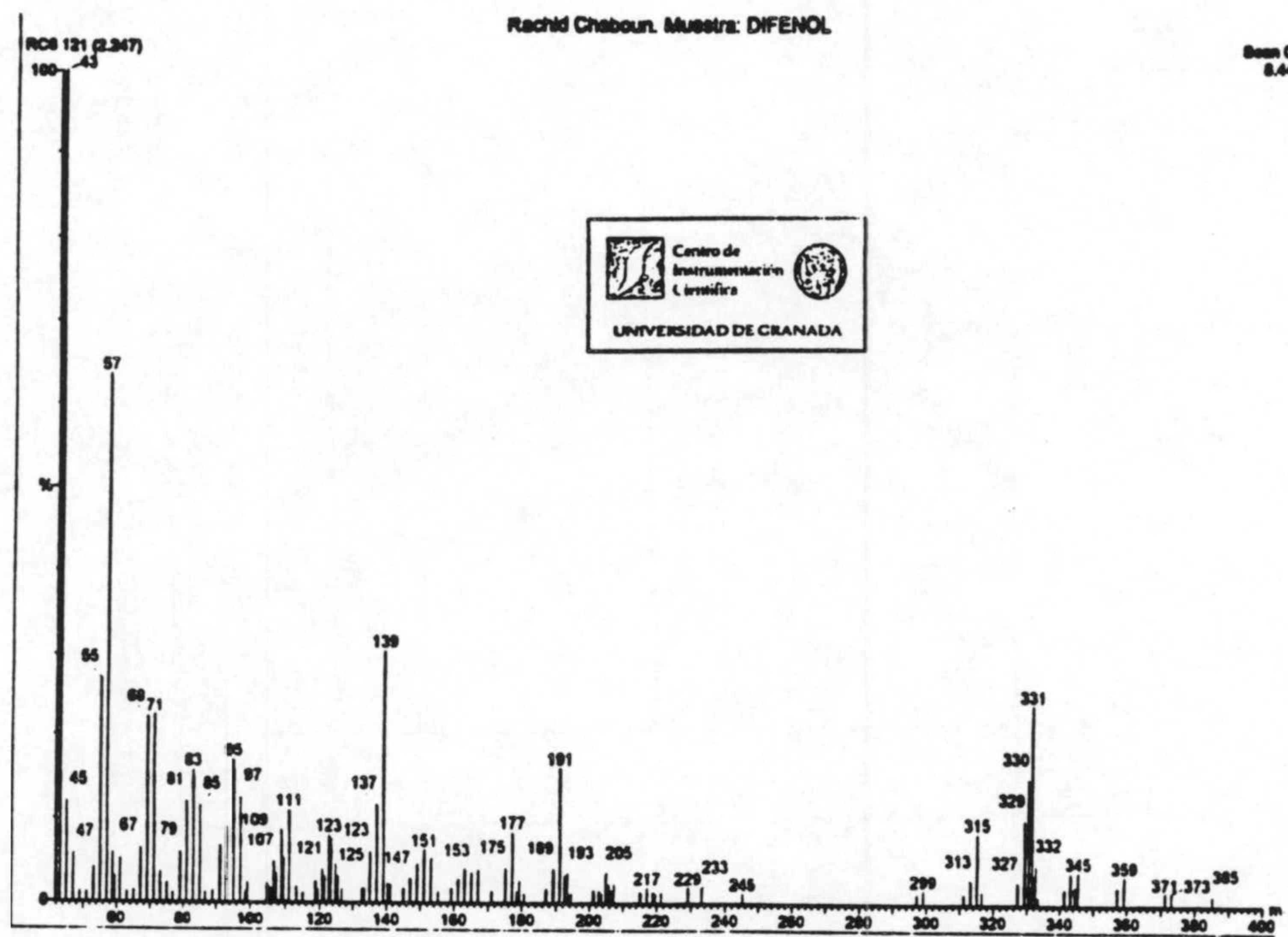
ESPECTROS



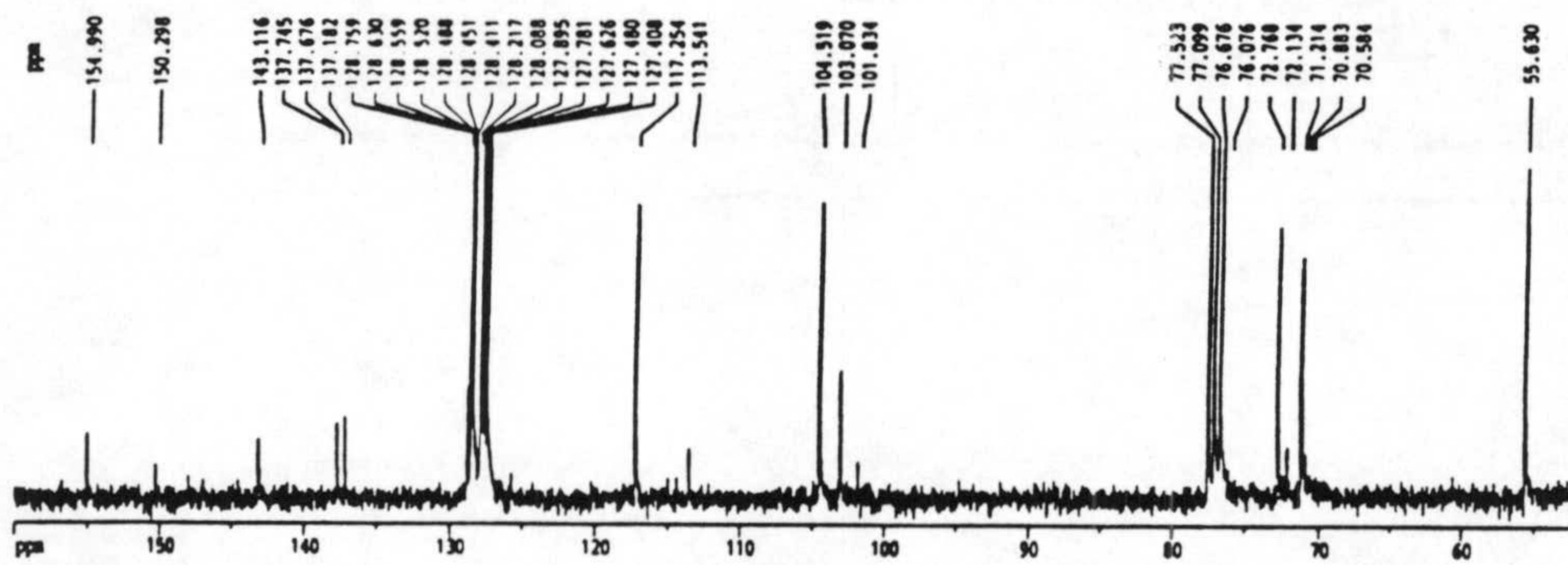
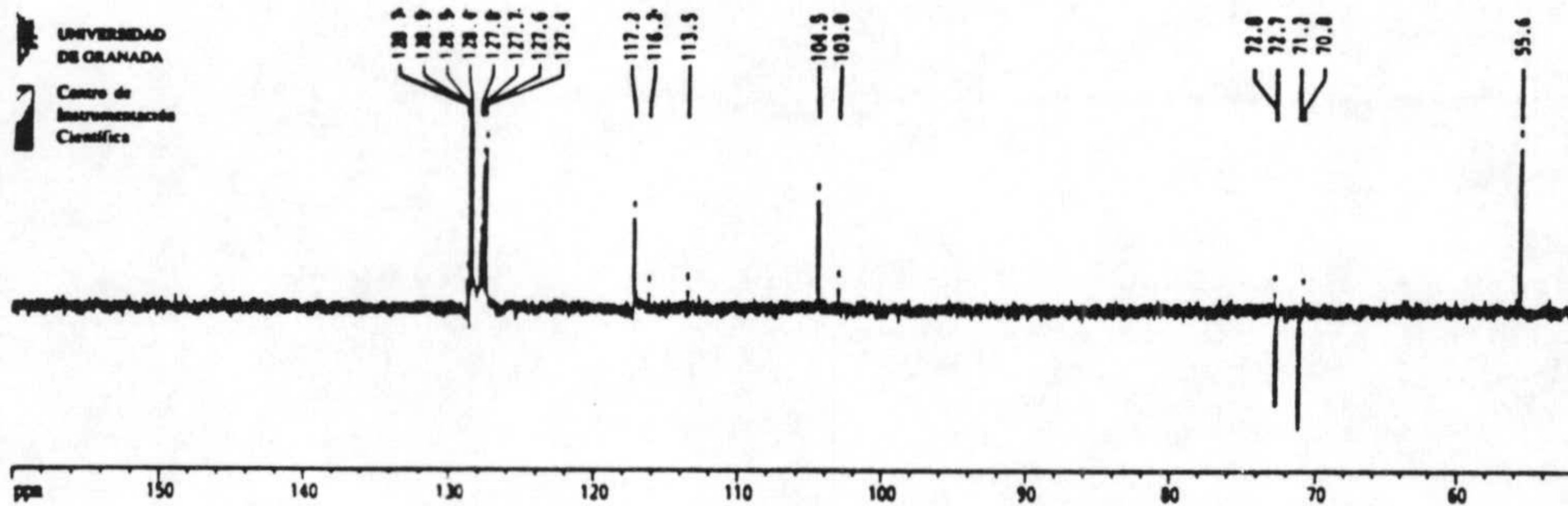
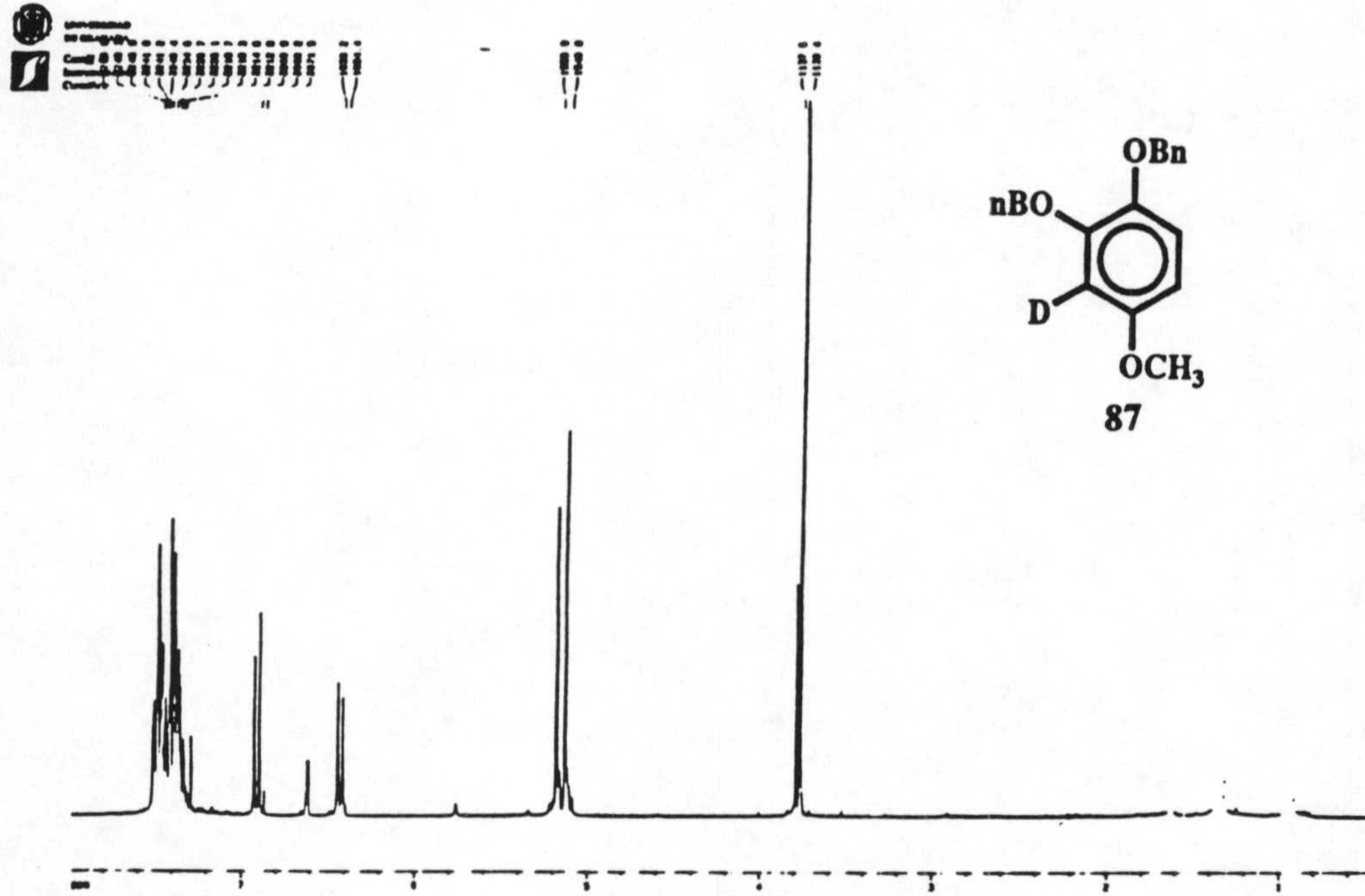
ESPECTROS



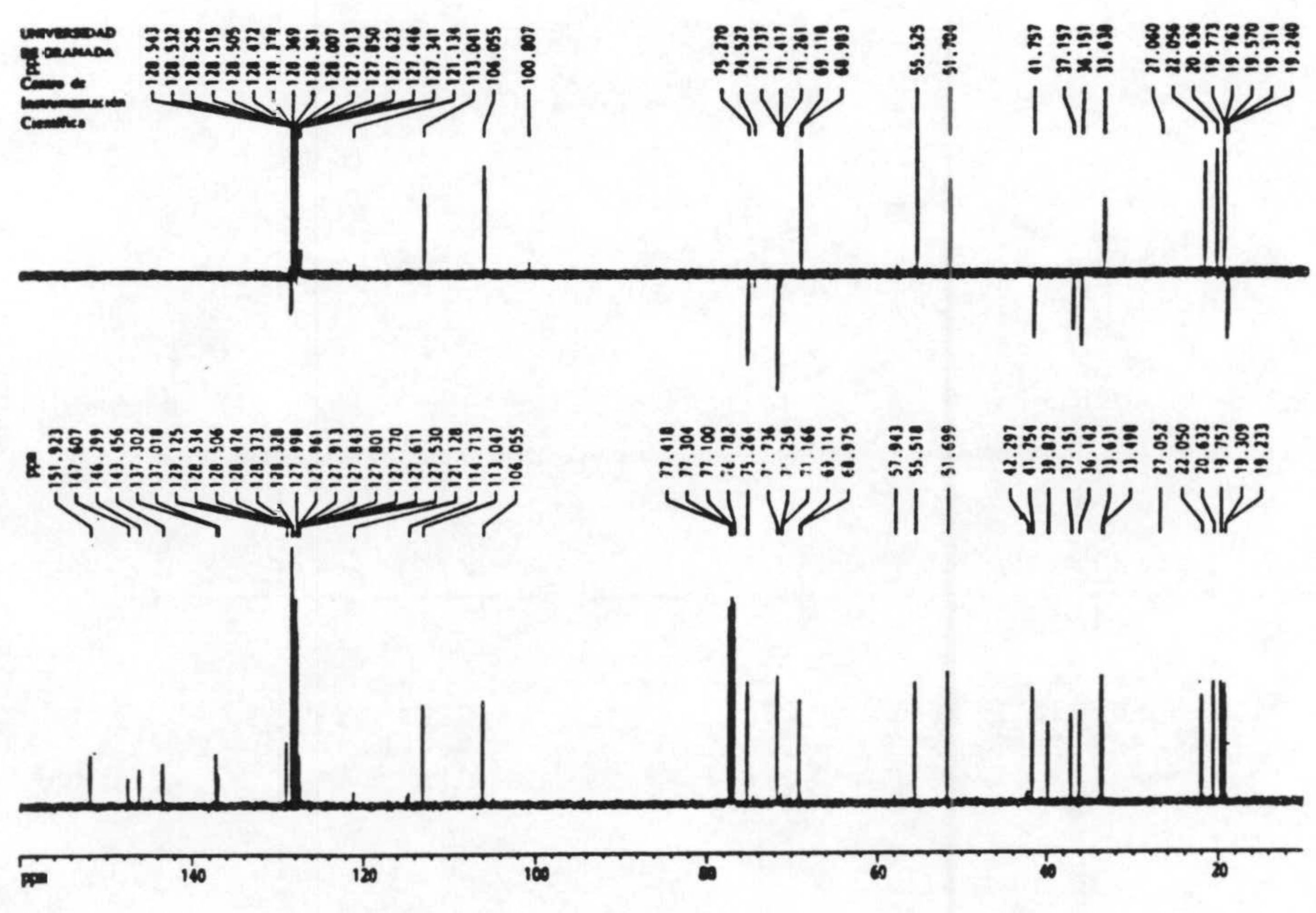
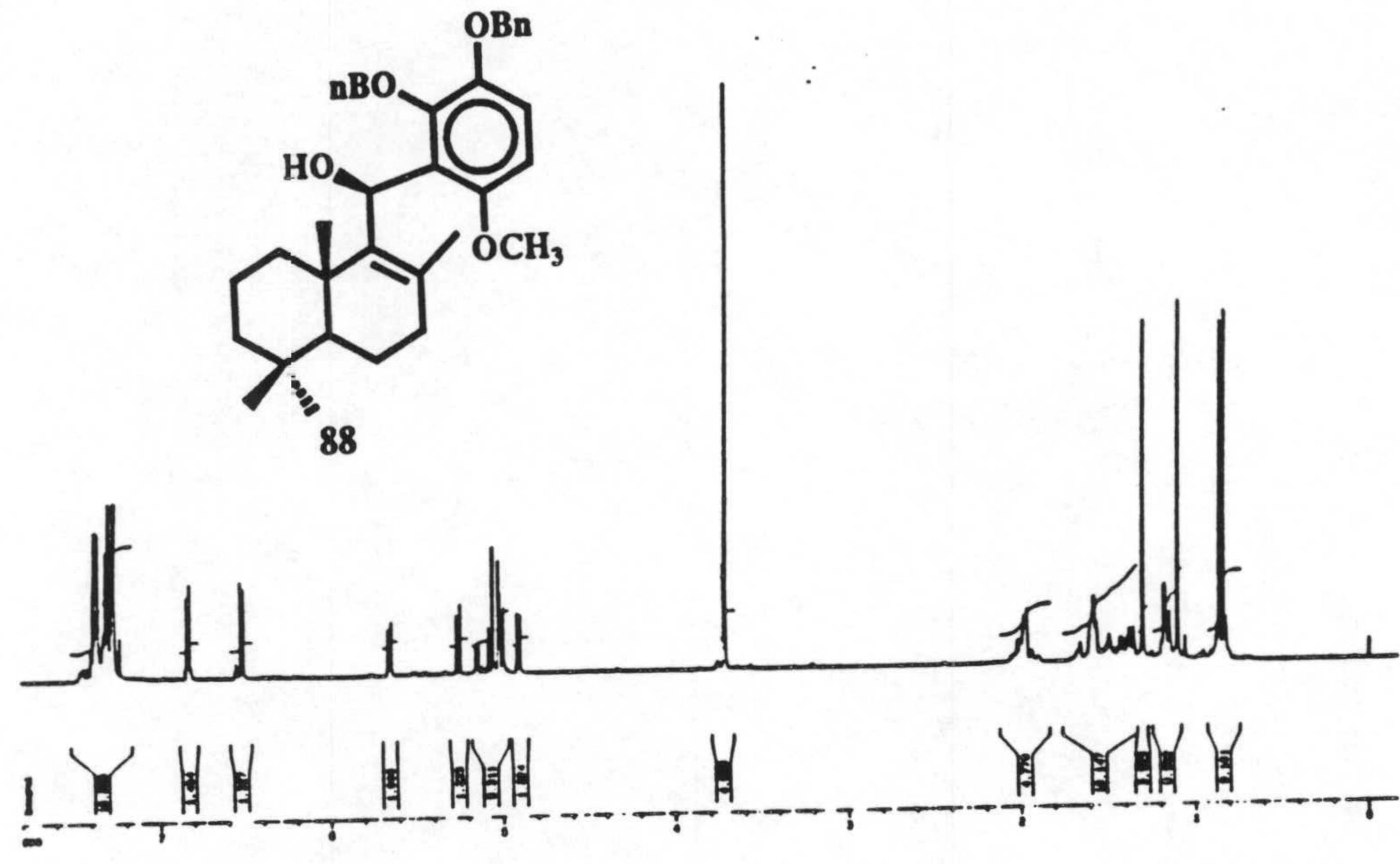
ESPECTROS



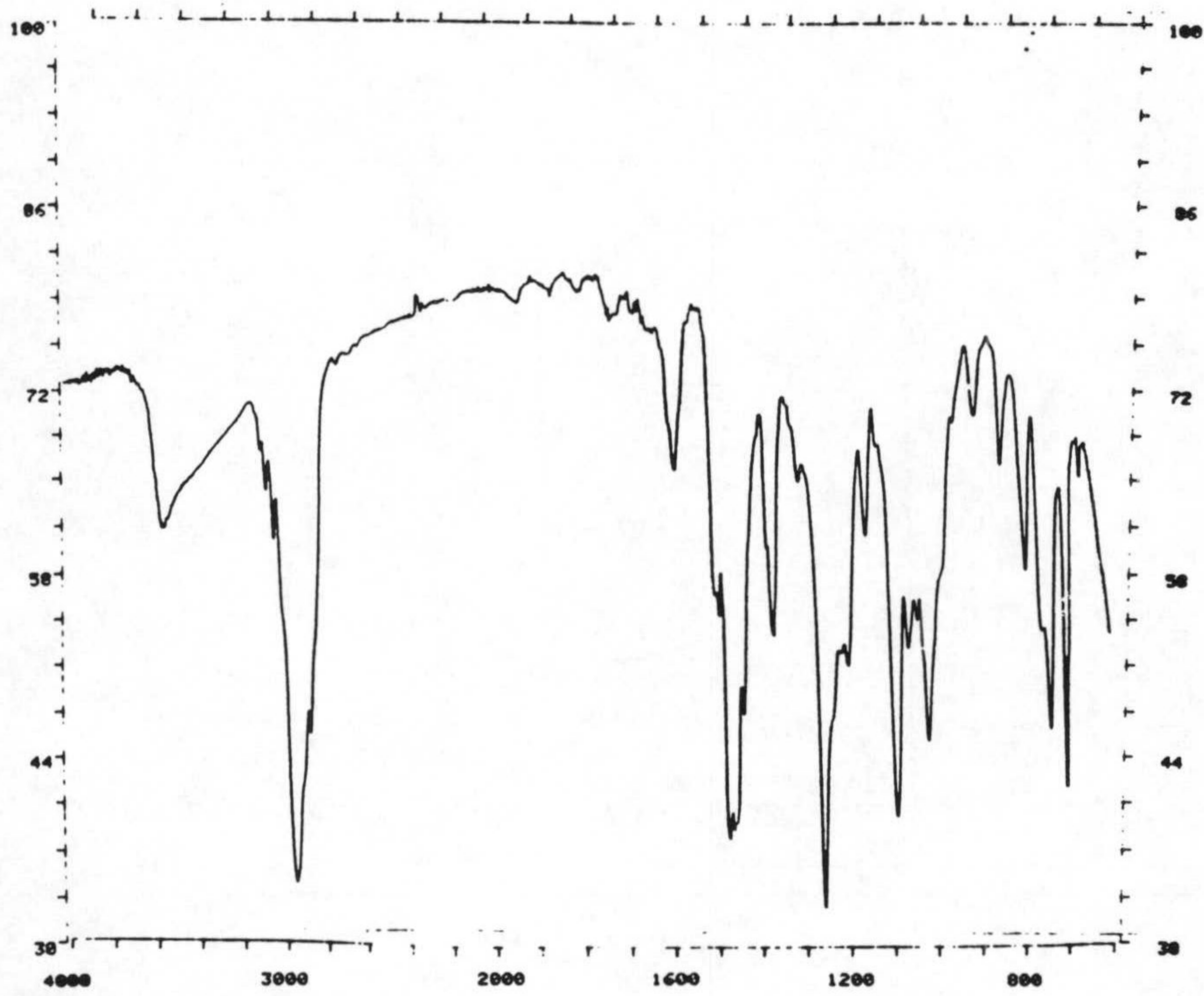
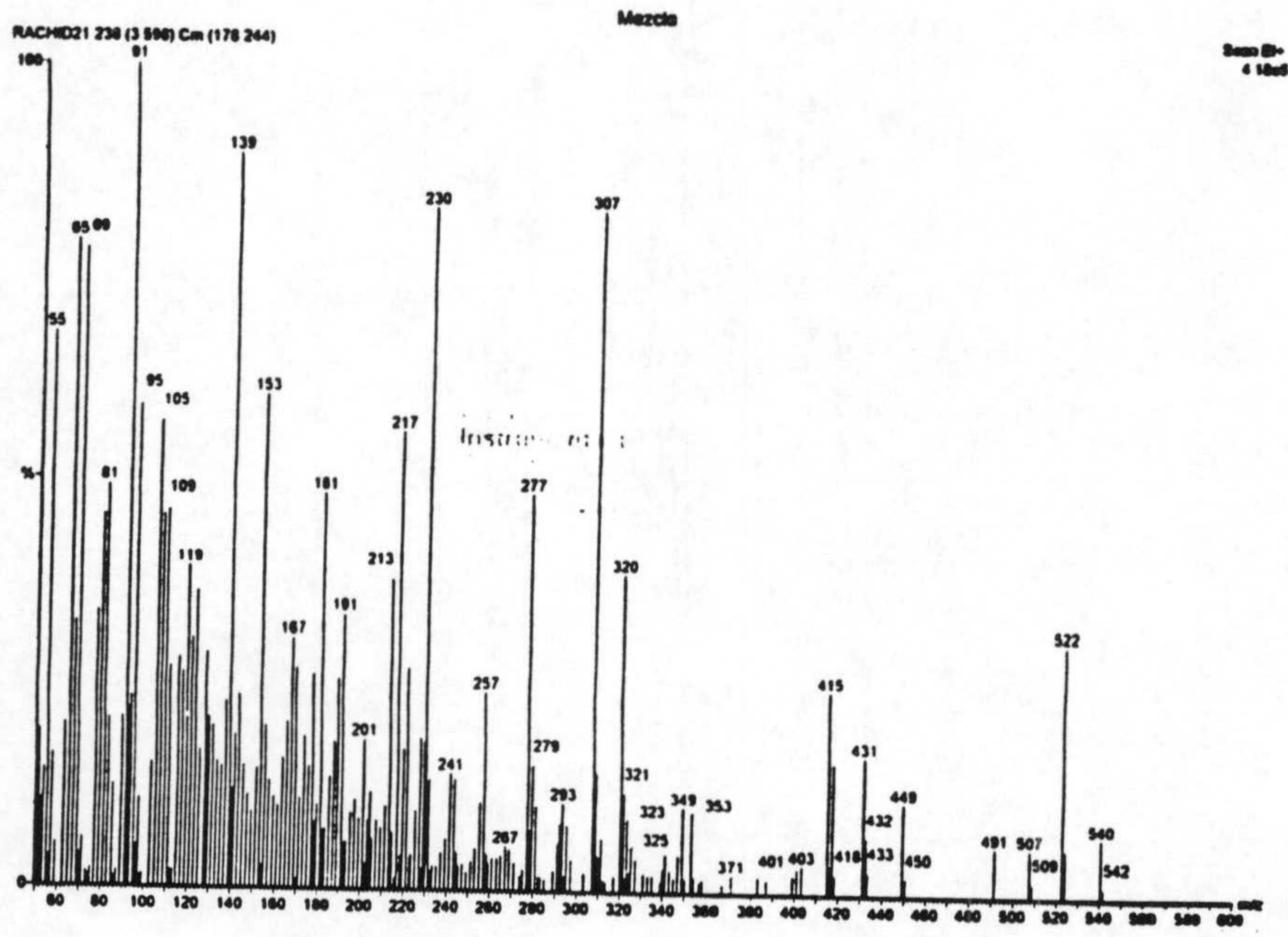
ESPECTROS



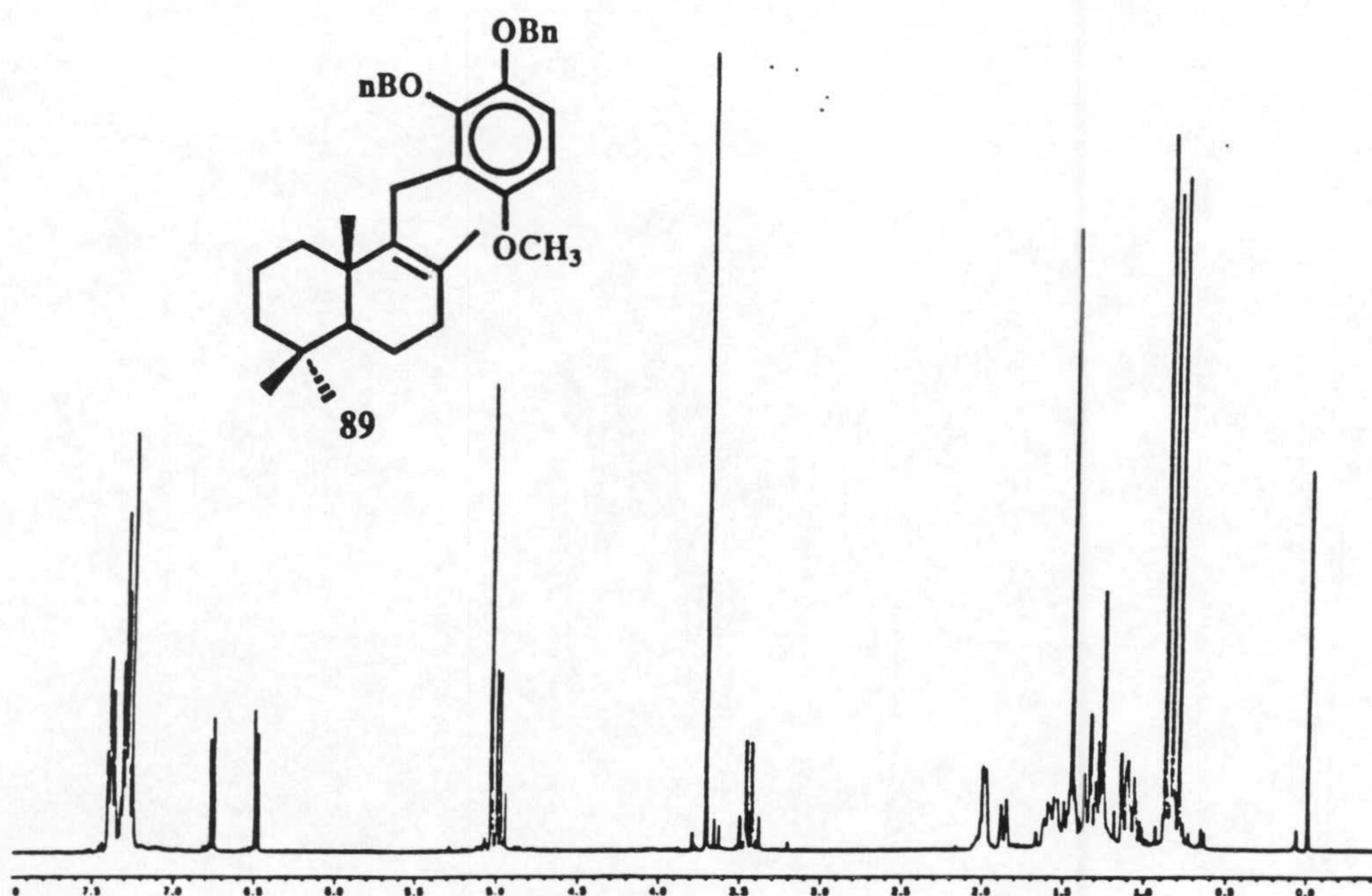
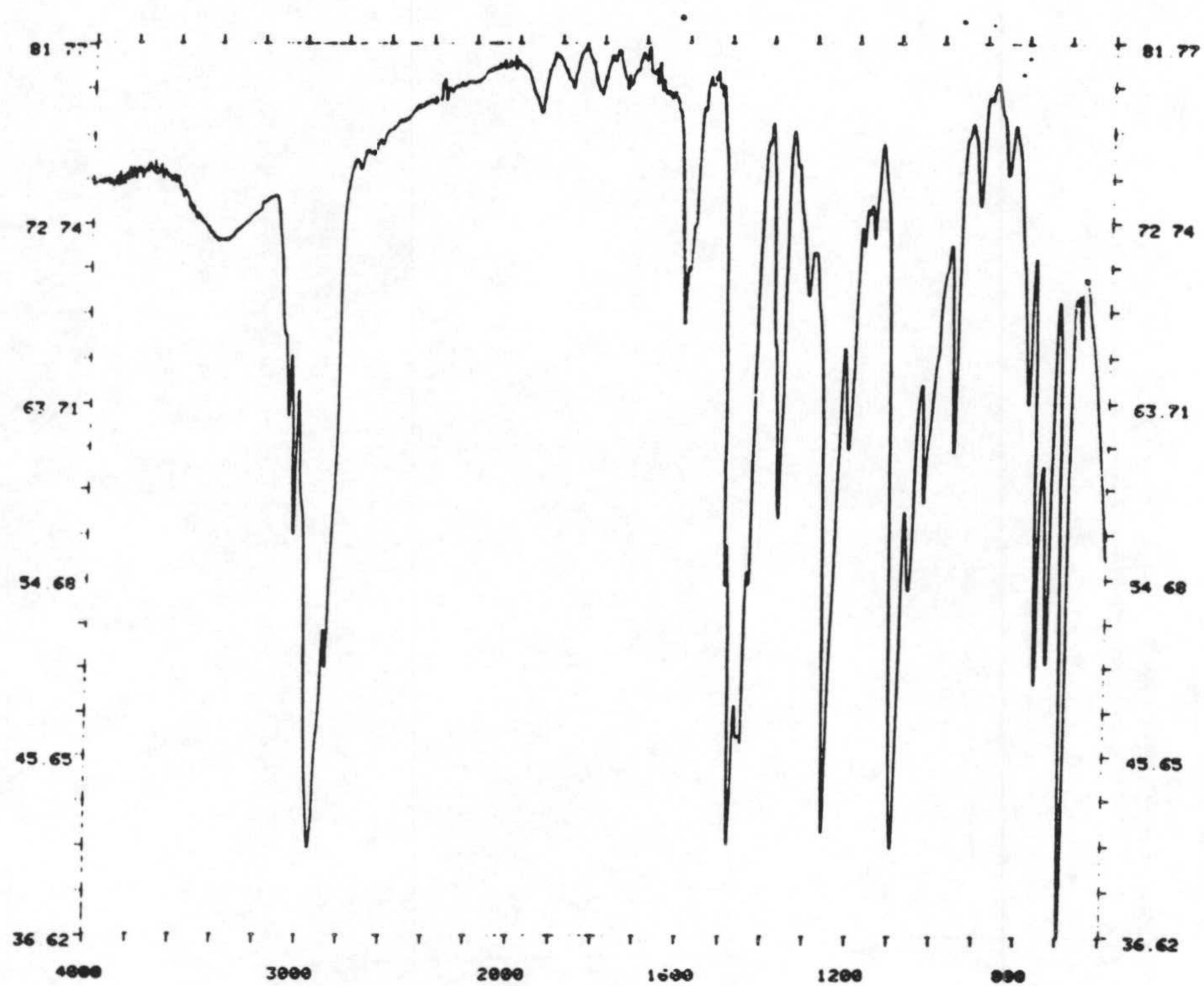
ESPECTROS

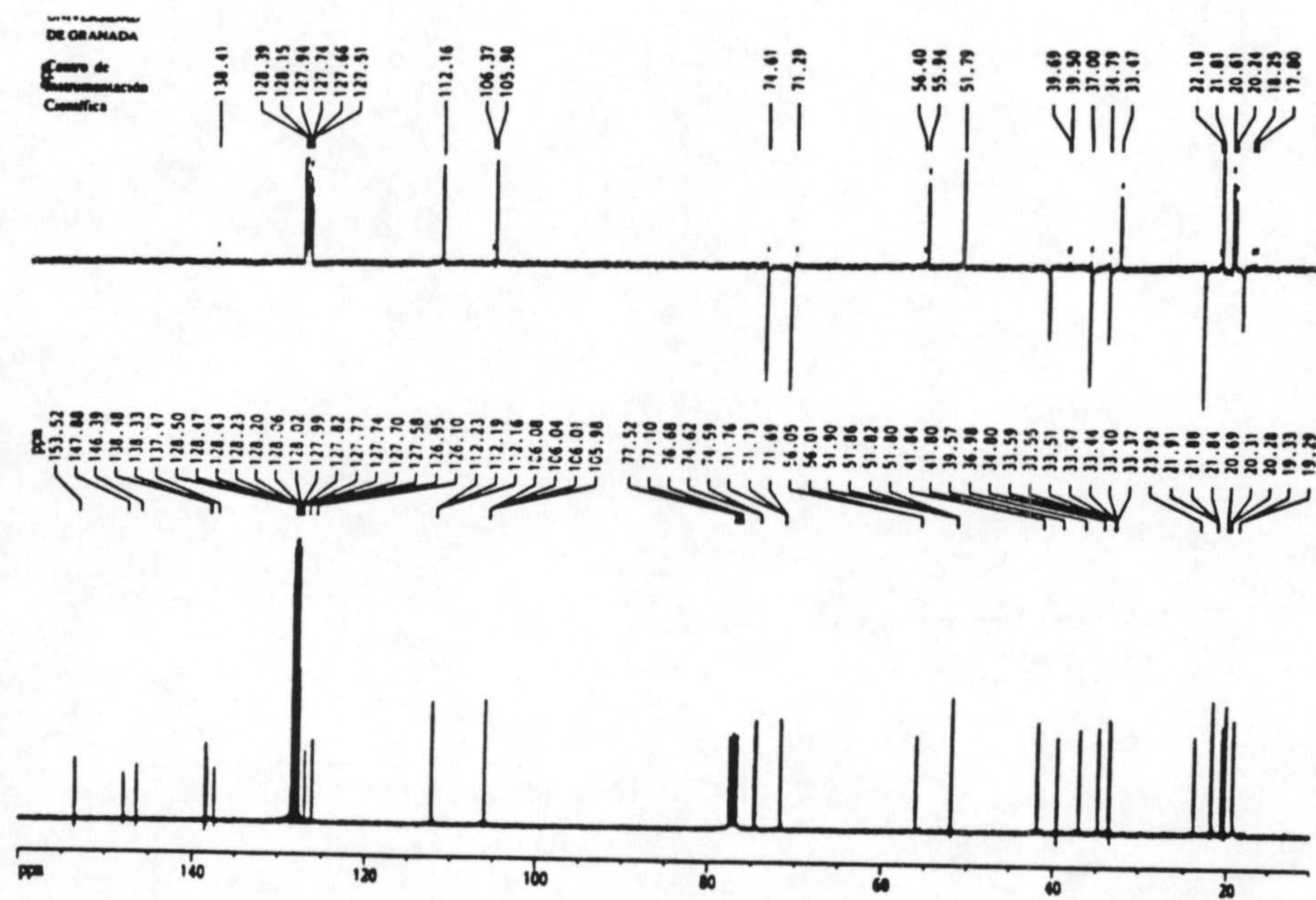


ESPECTROS

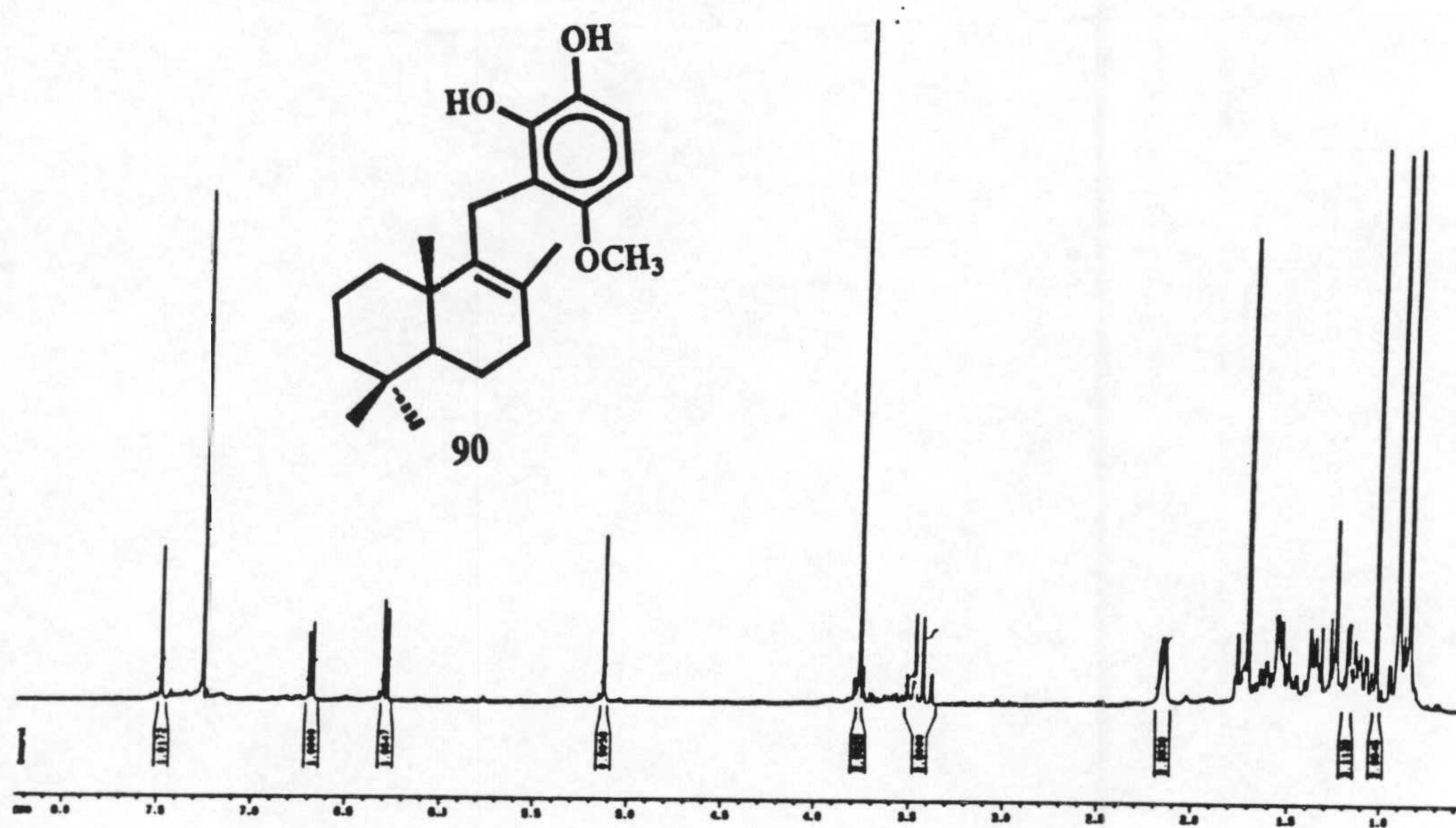
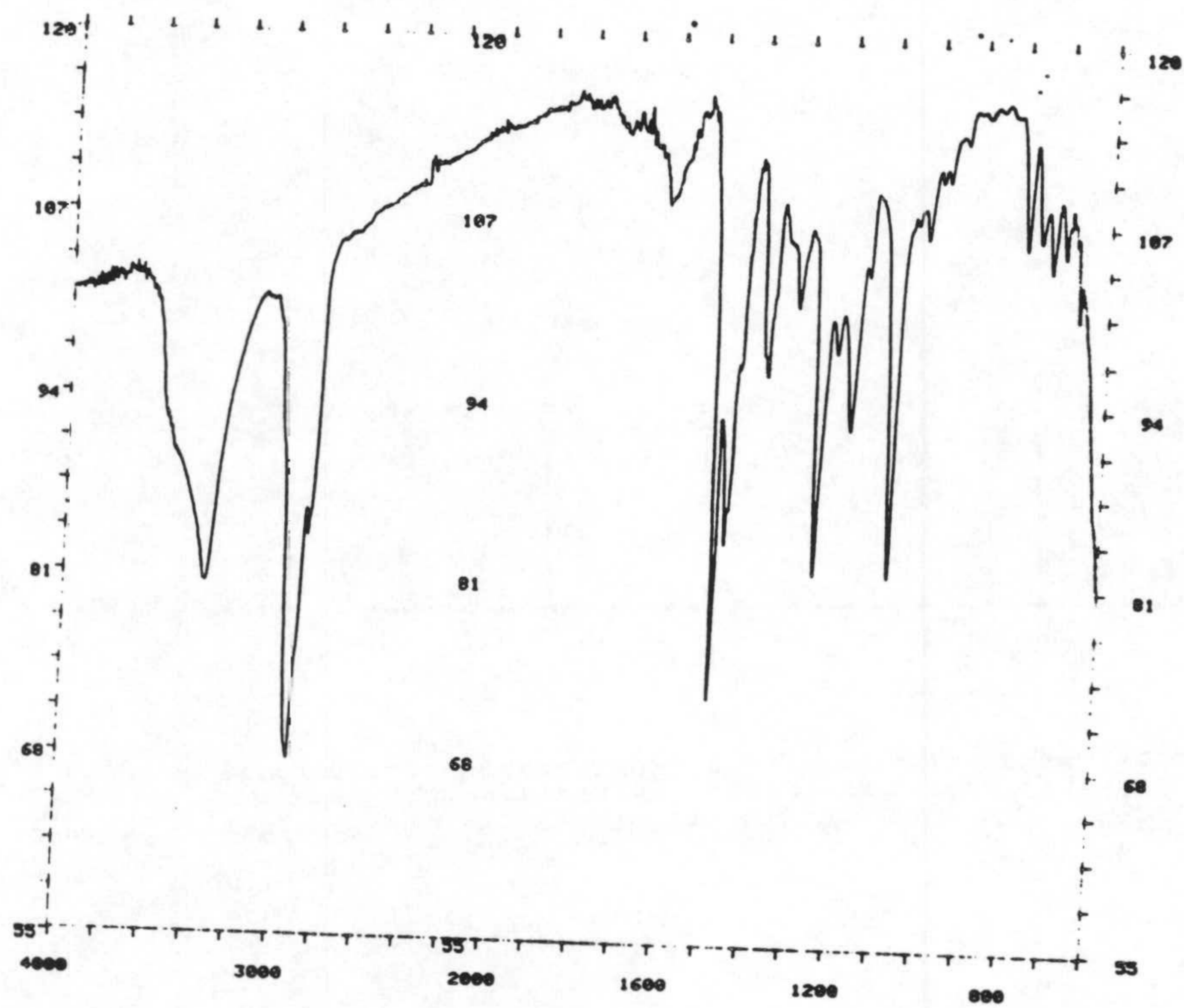


ESPECTROS

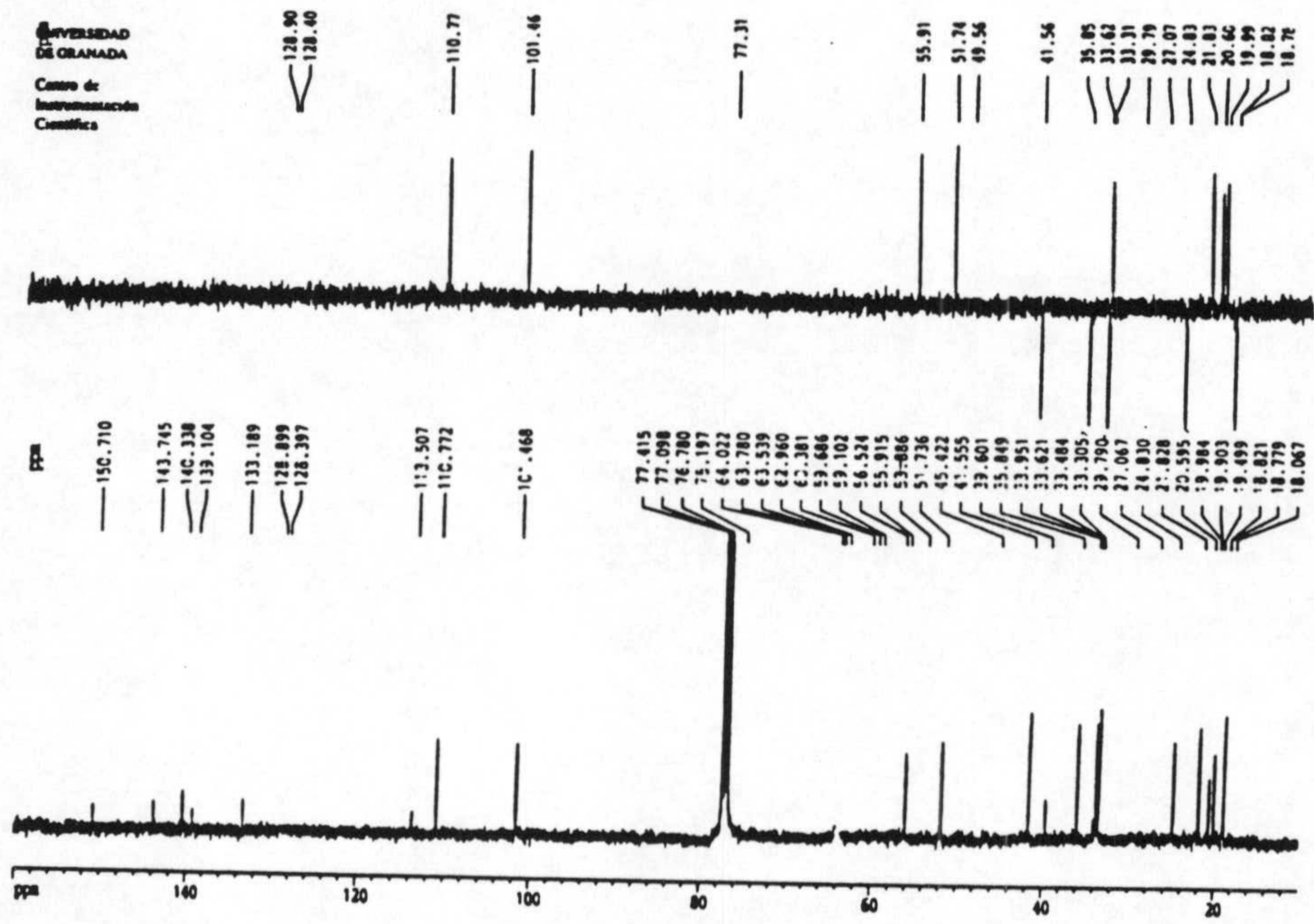




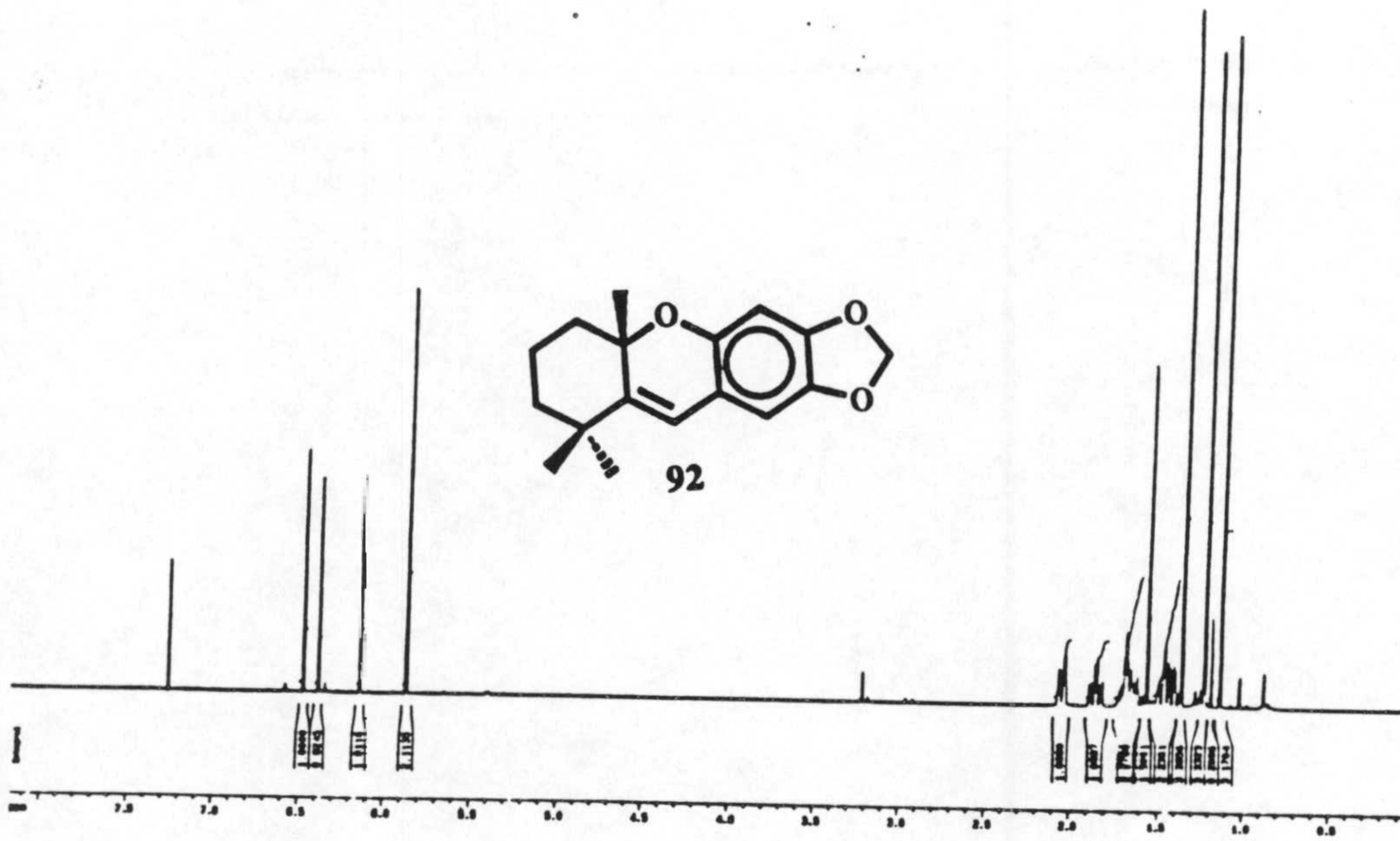
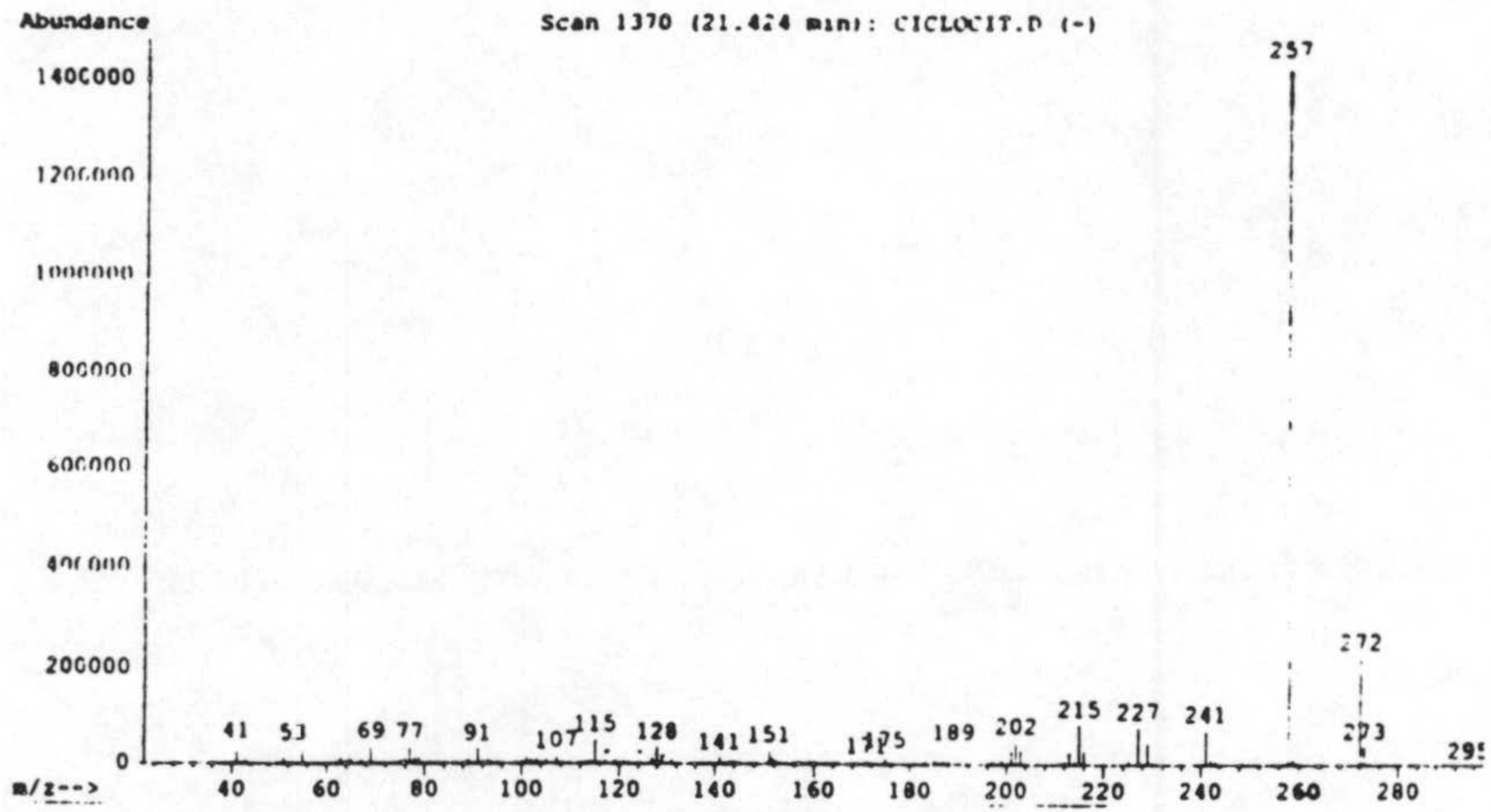
ESPECTROS



ESPECTROS

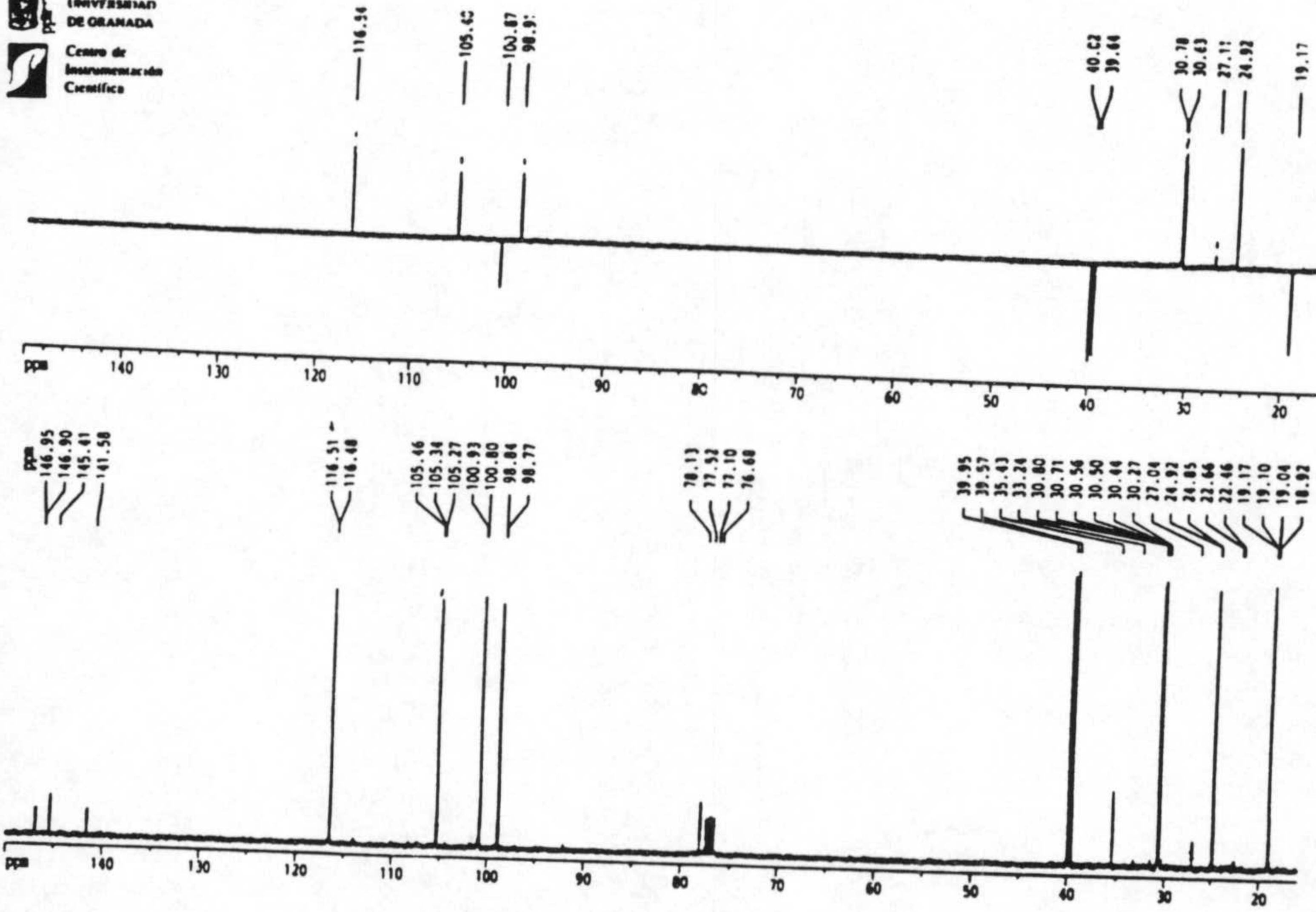


ESPECTROS

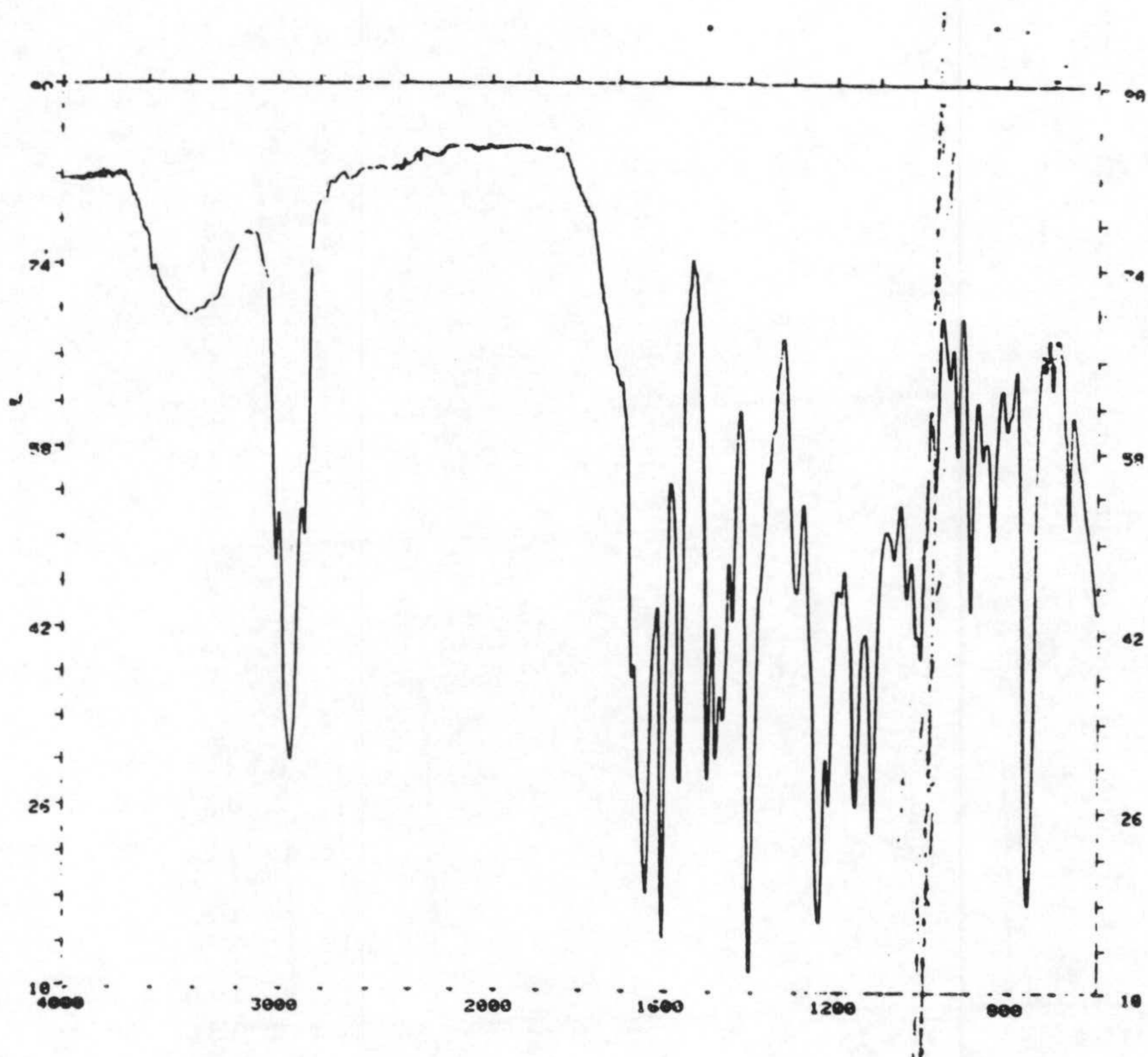


ESPECTROS

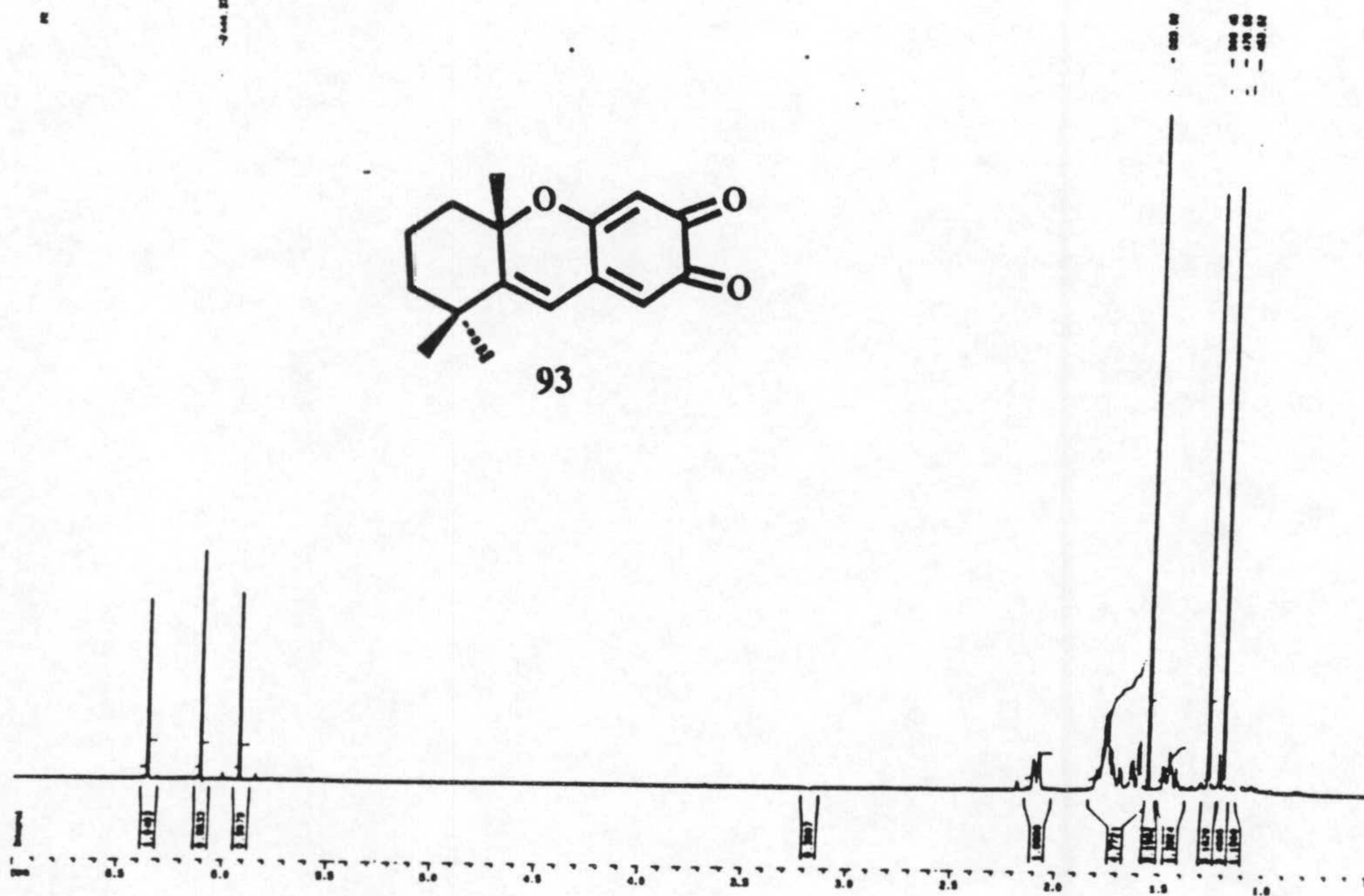
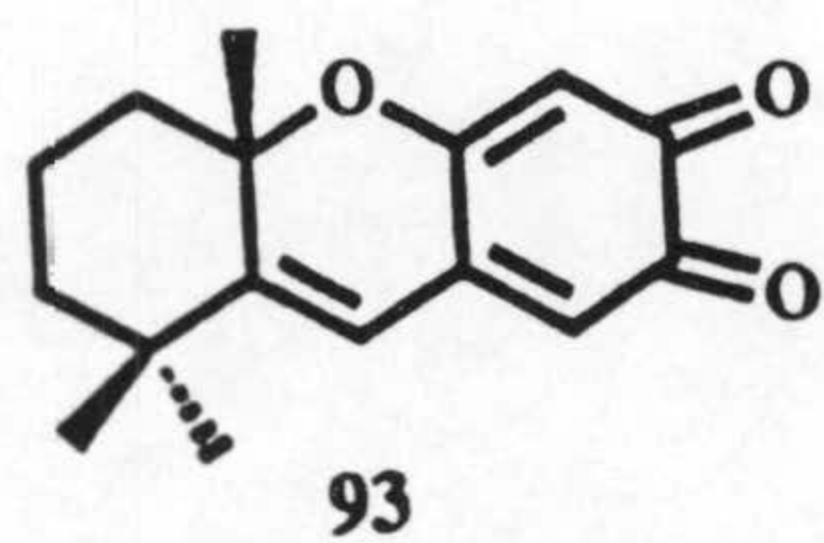

UNIVERSIDAD DE GRANADA
 Centro de Instrumentación Científica



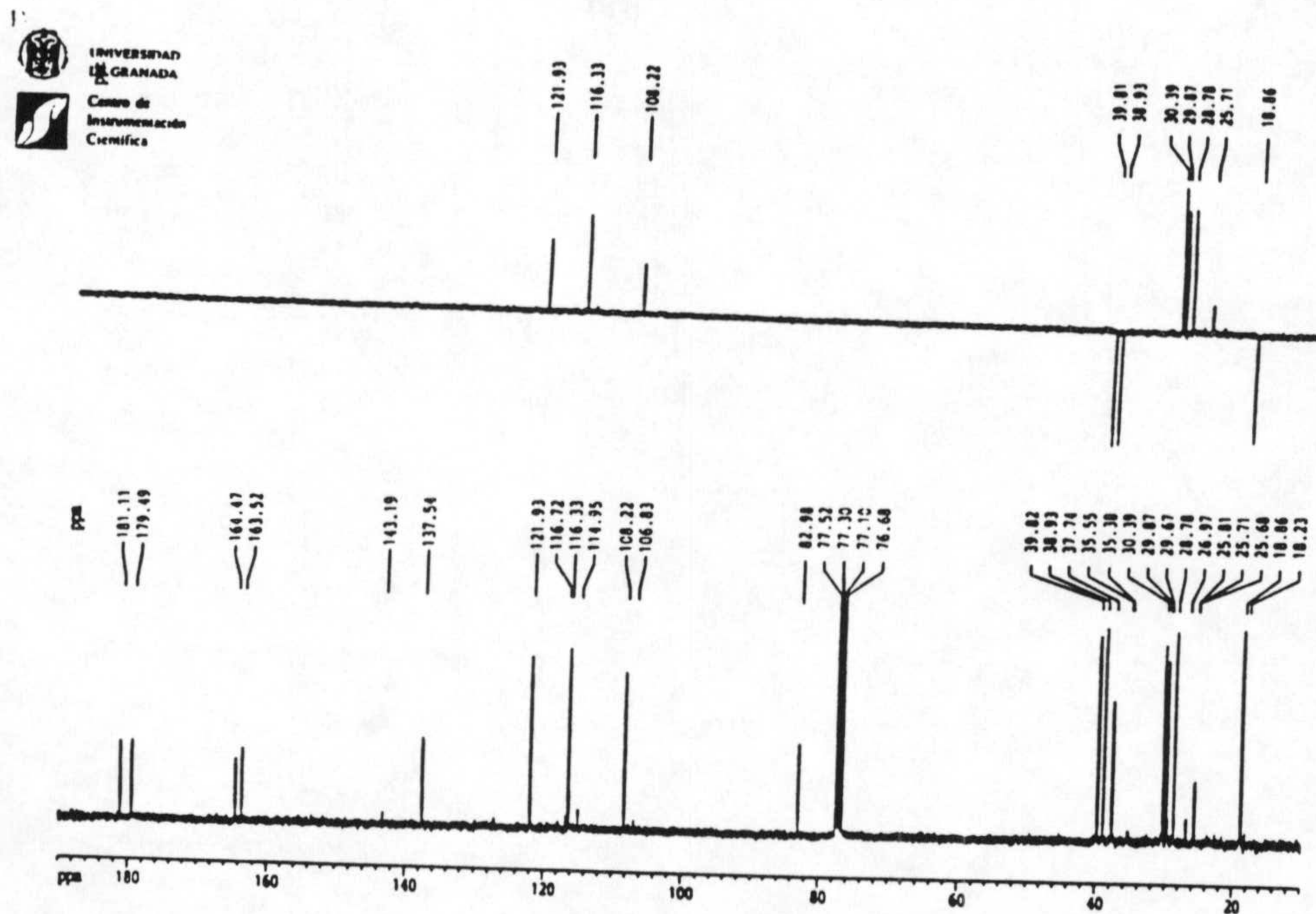
ESPECTROS



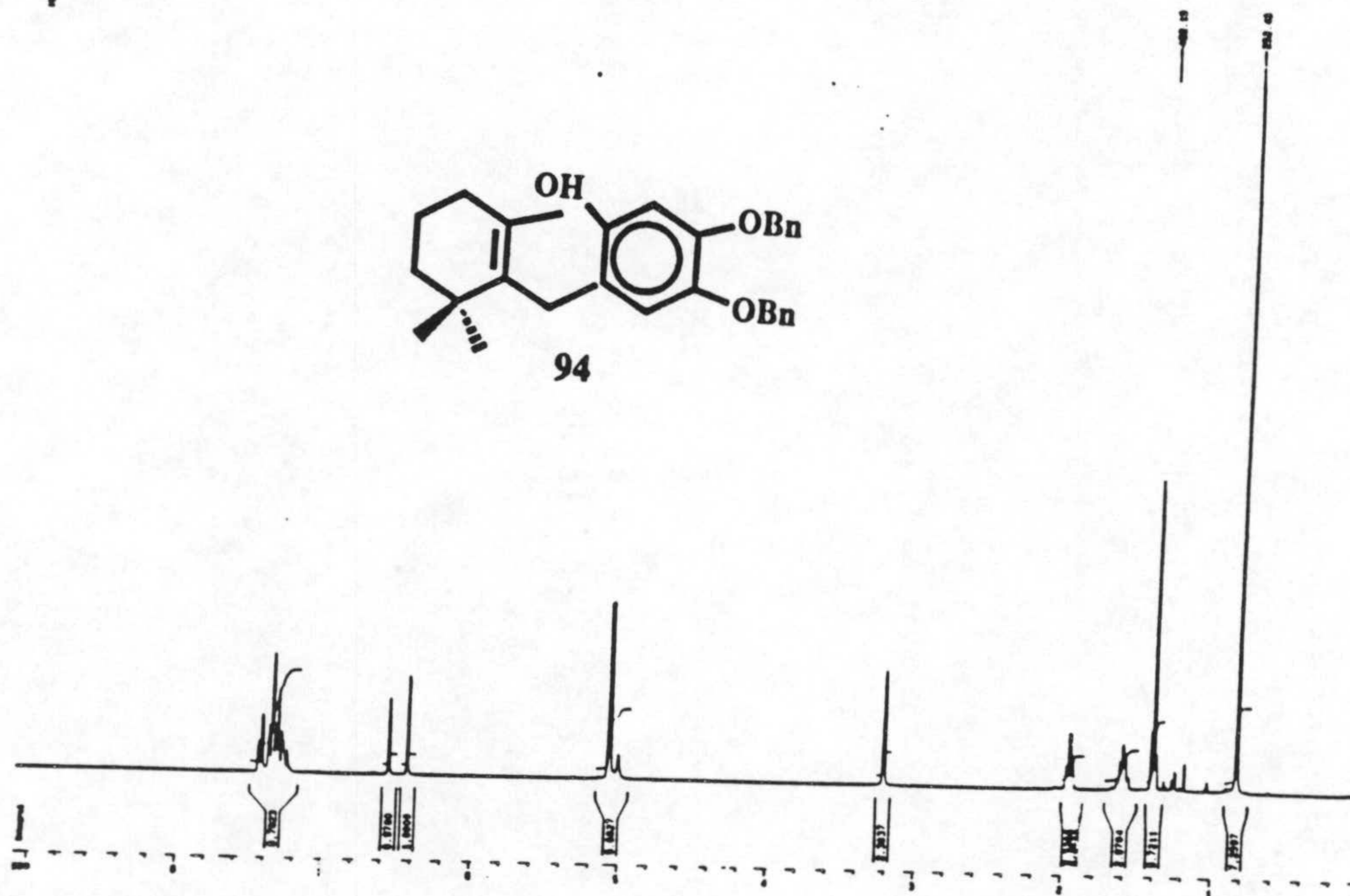
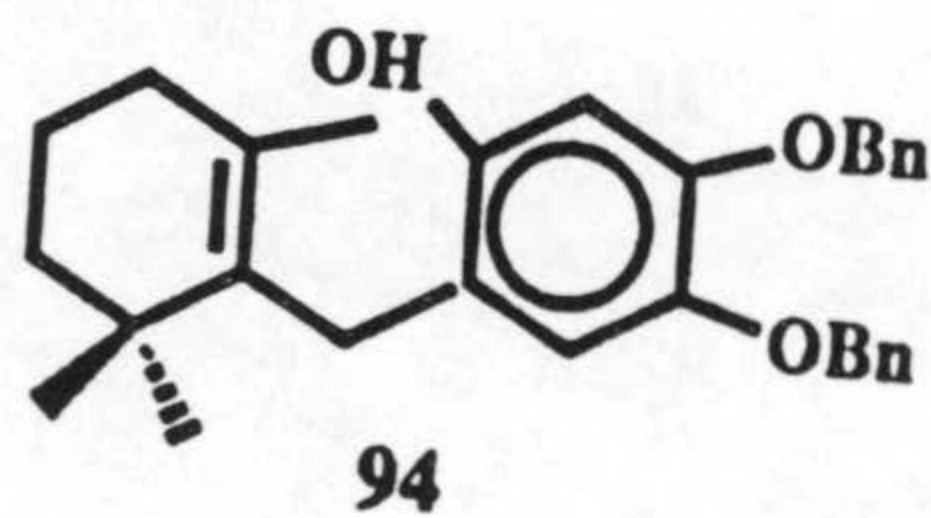
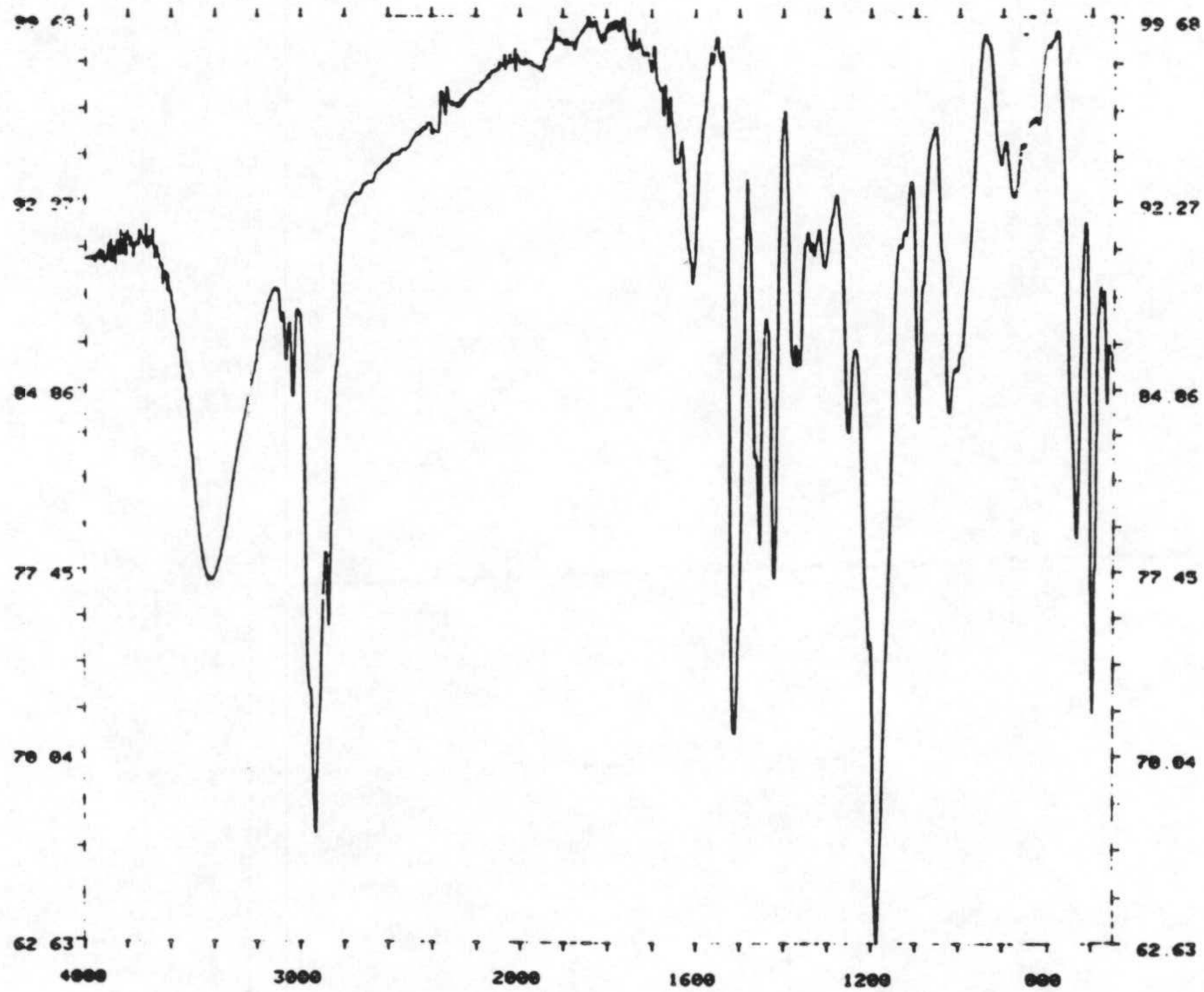
RACHID-1



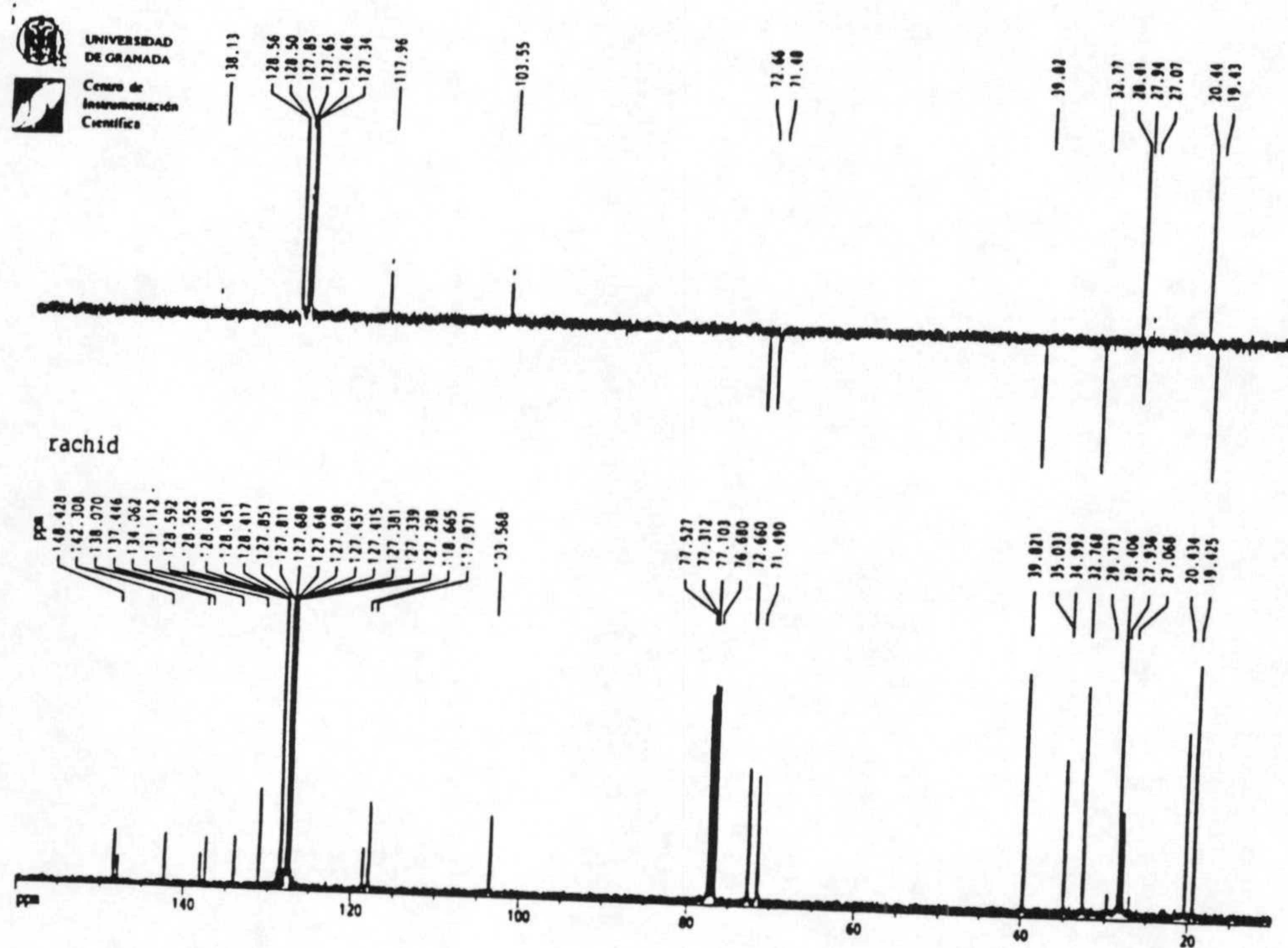
ESPECTROS



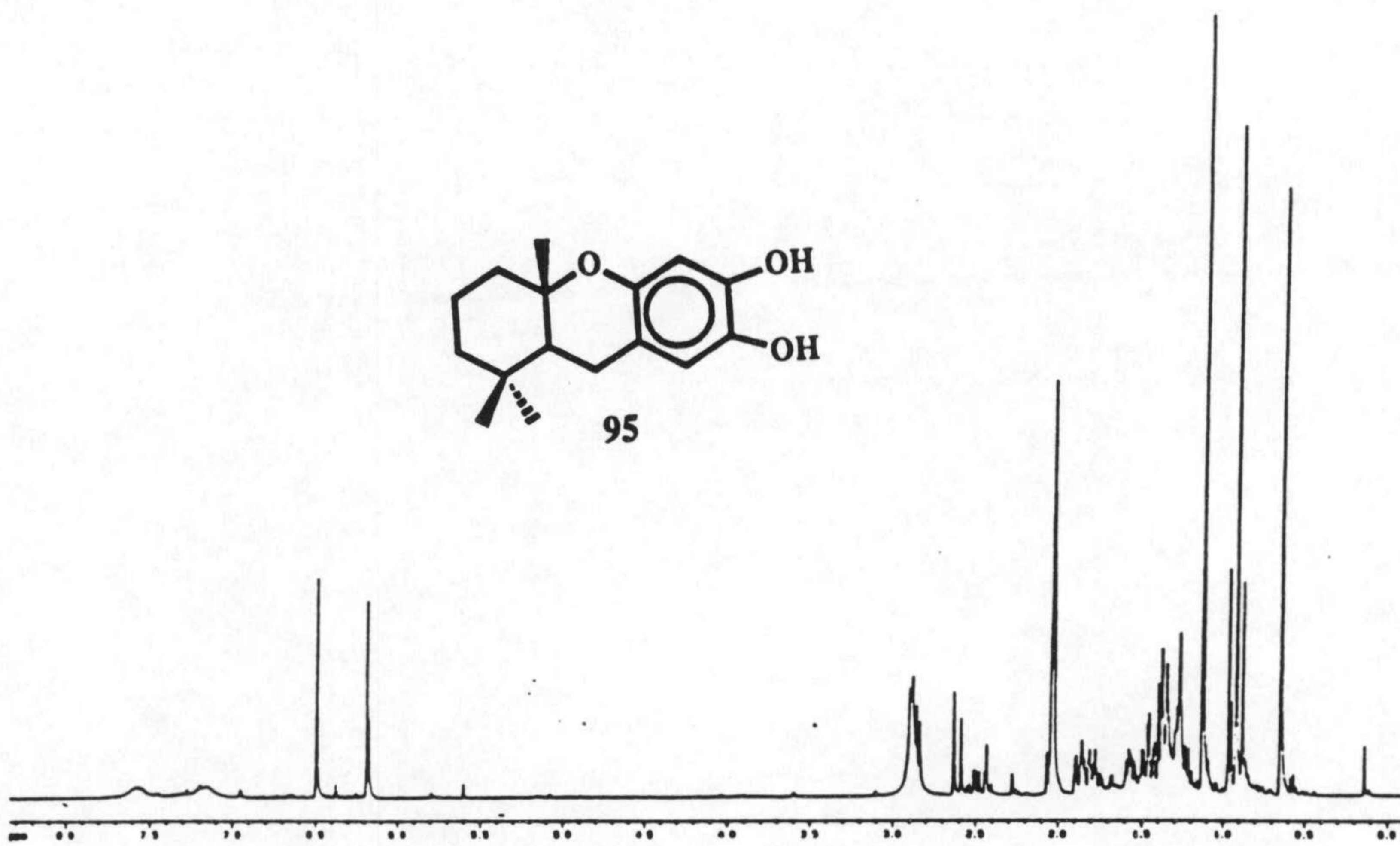
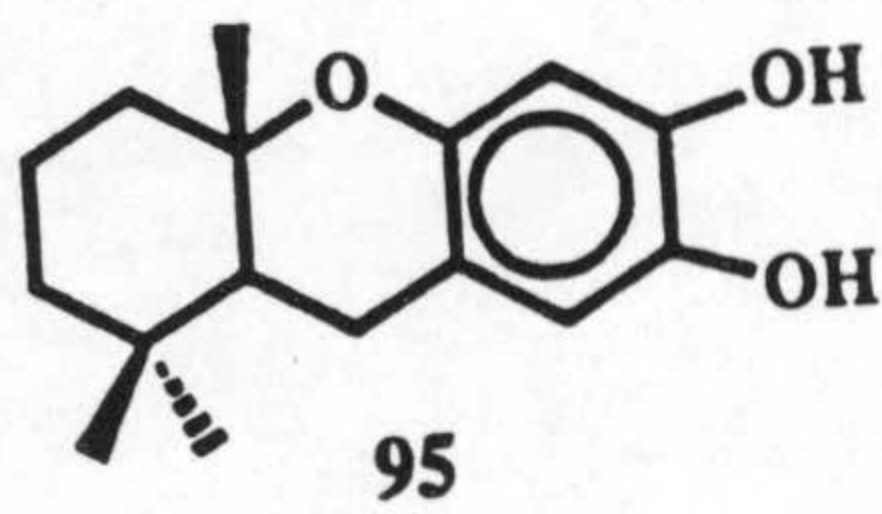
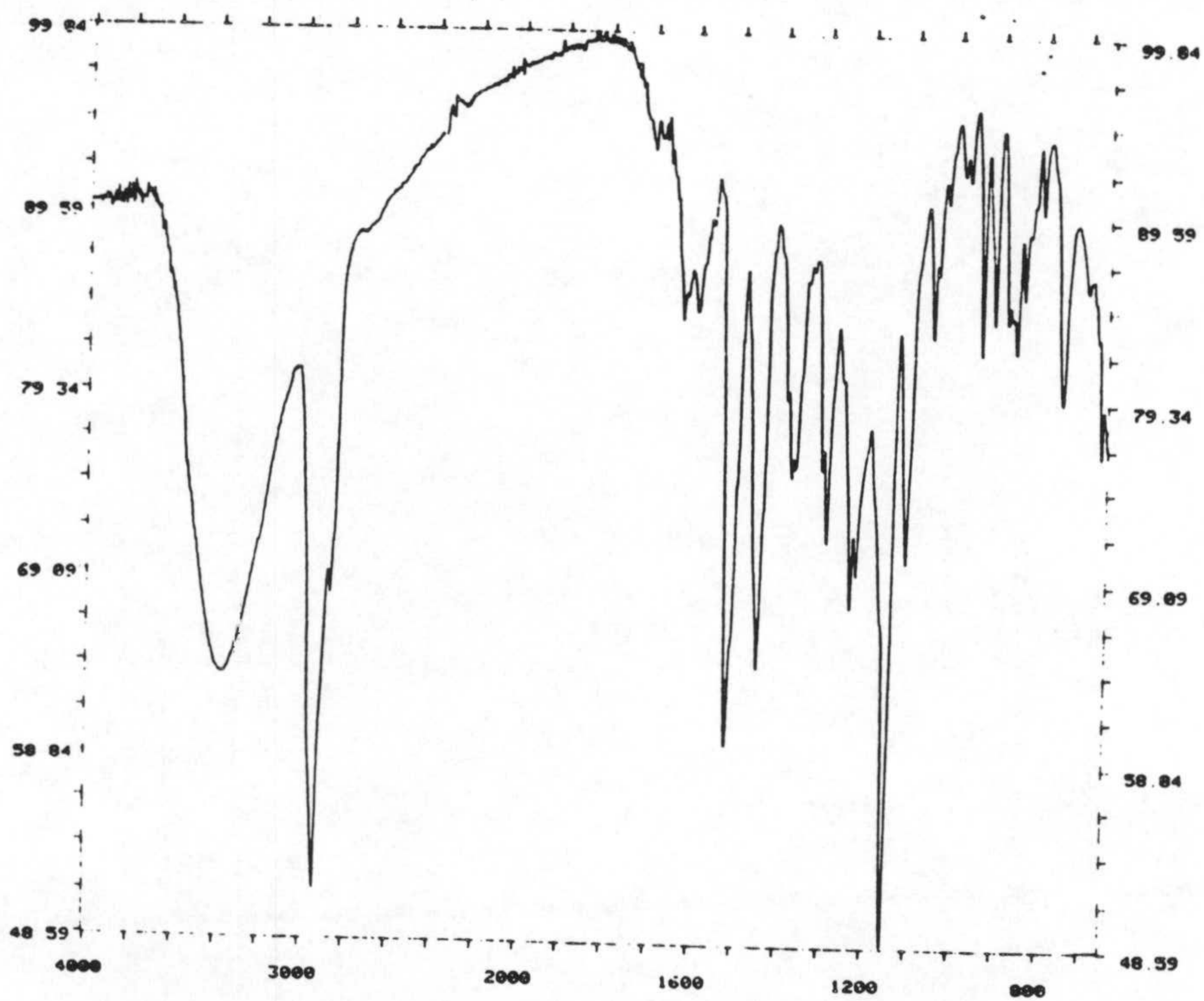
ESPECTROS



ESPECTROS

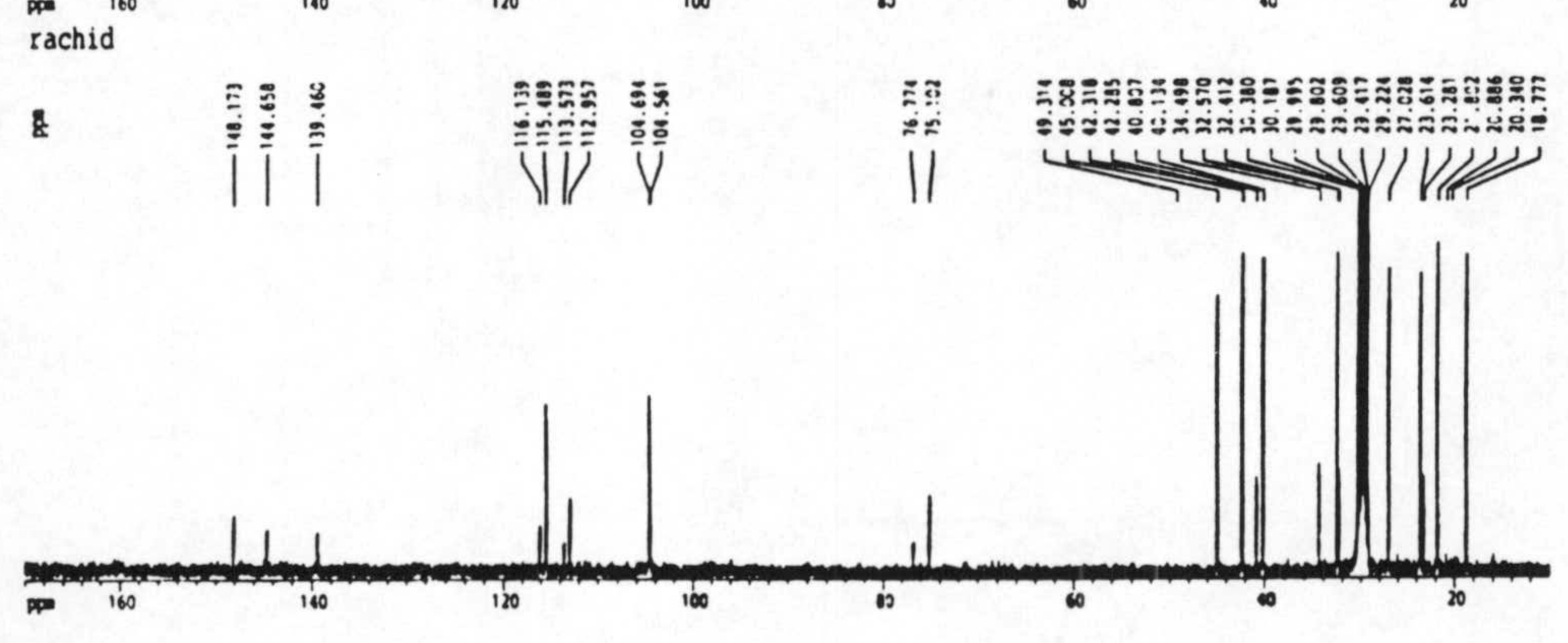
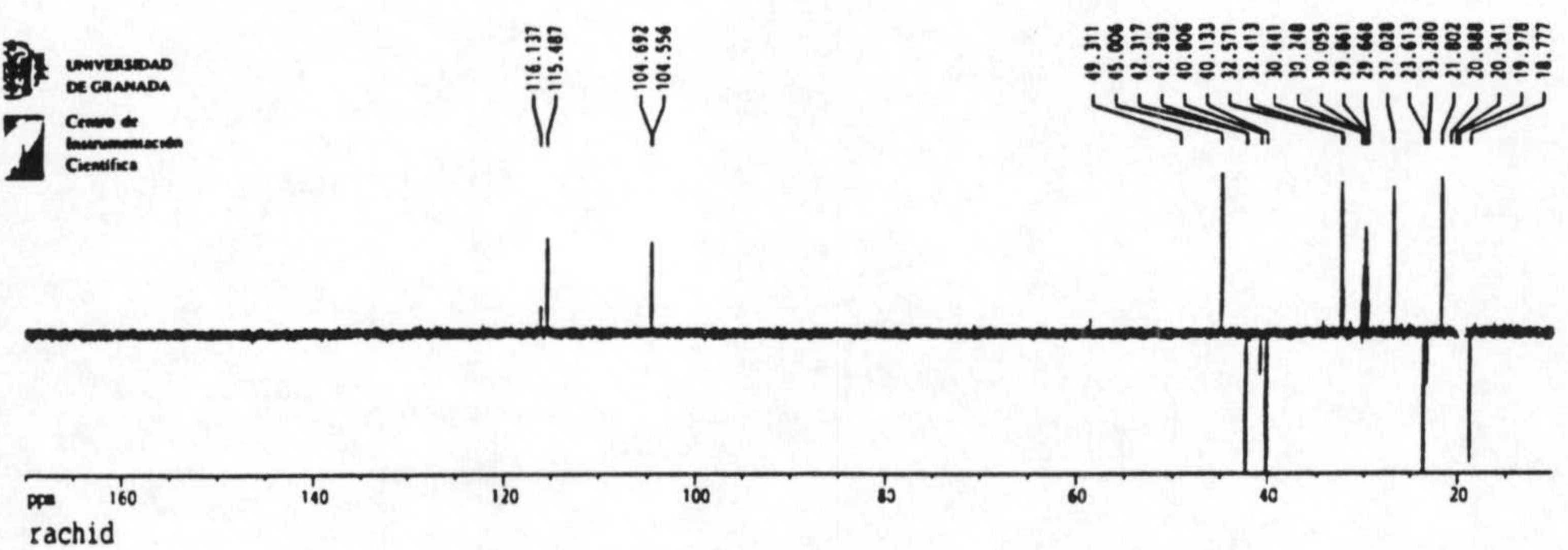


ESPECTROS



ESPECTROS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Centro de Instrumentación Científica



ESPECTROS

