

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE GUAYANOS Y
NORGUAYANOS NATURALES A PARTIR DE (+) –
DIHIDROCARVONA

EVA MOLINA I PALONÉS

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 17 de Desembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Ramón Mestres Quadreny
- D. Gonzalo Blay Llenares
- D. Pedro M. Carda Usó
- D. Isidro González Collado
- D. Jaime Primo Millo

Va ser dirigida per:

D. José Ramón Pedro Llinares

D^a. Begoña García Rodríguez

©Copyright: Servei de Publicacions
Eva Molina i Palonés

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6244-6

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE GUAYANOS Y NORGUAYANOS
NATURALES A PARTIR DE (+)-DIHIDROCARVONA

Tesis Doctoral presentada por:
EVA MARÍA MOLINA PALONÉS
València, 2004.

Memoria presentada para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas

Eva María Molina Palonés

DIRECTORES

Dr. D. José Ramón Pedro Llinares

Dr. Dña. Begoña García Rodríguez

*Tú que em coneixes, saps que sóc aquell que estima
la vida per damunt de qualsevol riquesa,
l'èxtasi i el turment, el foc i la pregunta.
Cridat a viure, visc, i poso la mà plana
damunt aquest ponent que el ponent magnifica.
Solemnement batega la sang en cada cosa.*

Tot és camí des d'ara.

Miquel Martí i Pol.

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar el presente trabajo quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas e instituciones que de una forma u otra han contribuido a su realización.

En primer lugar a mis directores, el Dr. D. José Ramón Pedro y la Dra. Dña. Begoña García, sin los cuales este trabajo no se habría llevado a cabo.

A los demás miembros del grupo de investigación, el Dr. D. Gonzalo Blay, la Dra. M^a Luz Cardona y la Dra. Isabel Fernández, por sus consejos y ayuda en el laboratorio.

A la Universitat de València, por la concesión de una beca de doctorado “V Segles”.

Al Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València donde se ha realizado este trabajo.

Y a todos los compañeros del laboratorio y a todos mis amigos que a lo largo de estos años me han demostrado su amistad.

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACIÓN..... | VII |
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS..... | IX |
| INTRODUCCIÓN GENERAL..... | 1 |
| PARTE A: SÍNTESIS DE 7αH-GUAYA-4,11-DIENOS NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS | |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| 2. OBJETIVOS..... | 15 |
| 3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS..... | 18 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 29 |
| 4.1. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREÓMEROS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIEN-3-ONA 7-10 | 29 |
| 4.1.1. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (4)..... | 29 |
| 4.1.2. Desoxigenación radicalaria en C ₁₀ del compuesto 4 : Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (7) y su C ₁₀ epímero (+)- 8 | 32 |
| 4.1.3. Epimerización en C ₁ del compuesto 7 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (9)..... | 42 |
| 4.1.4. Desoxigenación con metales del compuesto 4 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (10)..... | 45 |
| 4.2. SÍNTESIS DE (+)-ÁCIDO PECHUELOICO (14) Y (+)-PECHUELOATO DE METILO (15). OXIDACIÓN ALÍLICA DE LAS GUAYADIENONAS 7 Y 10 | 52 |
| 4.2.1. Oxidación alílica del compuesto 7 : Síntesis de (+)-13-hidroxi-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (11) y (+)-7 β -hidroxi-1 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (13)..... | 54 |
| 4.2.2. Oxidación alílica del compuesto 10 : Síntesis de (-)-7 α -hidroxi,1 β H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (16a)..... | 57 |
| 4.2.3. Oxidación del alcohol alílico 11 : Síntesis de Ácido (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oico [(+)-ácido pechueloico] (14)..... | 60 |
| 4.2.4. Esterificación del ácido 14 : Síntesis de (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oato de metilo [(+)-pechueloato de metilo] (15)..... | 62 |

| | |
|---|----|
| 4.3. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17 , 18 Y 19 . DESOXIGENACIÓN EN C ₃ DE LAS GUAYADIENONAS 7 , 8 Y 10 . REVISIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL ACIFILENO..... | 63 |
| 4.3.1. Desoxigenación del compuesto 10 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (17)..... | 63 |
| 4.3.2. Desoxigenación del compuesto 8 : Síntesis de (-)-1 α H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (18)..... | 64 |
| 4.3.3. Desoxigenación del compuesto 7 : Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dieno (19) y revisión de la estructura del (+)-Acifileno.. | 65 |
| 4.4. SÍNTESIS DE (-)-CLAVUKERINA A (25), UN <i>trinor</i> -GUAYANO NATURAL..... | 67 |
| 4.4.1. Degradación de la cadena lateral del compuesto 7 : Síntesis de (+)-5 β -hidroxi-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (21) y su acetato (20)..... | 67 |
| 4.4.2. Formación de la agrupación dienona: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (24)..... | 70 |
| 4.4.3. Desoxigenación en C ₃ del compuesto 24 : Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dieno [(-)-Clavukerina A] (25)..... | 73 |
| PARTE B: SÍNTESIS DE GUAYA-6-ENOS NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS. | |
| 5. INTRODUCCIÓN..... | 75 |
| 6. OBJETIVOS..... | 83 |
| 7. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS..... | 87 |
| 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 93 |
| 8.1. SÍNTESIS DE LAS GUAYA-4,6-DIEN-3-ONAS DIASTEREÓMERAS 32 y 33 | 93 |
| 8.1.1. Síntesis de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (28)..... | 93 |
| 8.1.1.1. Vía 1 : Síntesis de la trienona 28 vía (+)- β -ciperona (26)..... | 94 |
| 8.1.1.2. Vía 2 : Síntesis de la trienona 28 por isomerización de (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (3)..... | 96 |
| 8.1.2. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (29)..... | 97 |
| 8.1.3. Hidrólisis del acetato en C ₁₀ del compuesto 29 : Síntesis de (-)-10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (30)..... | 98 |
| 8.1.4. Desoxigenación radicalaria en C ₁₀ del compuesto 30 : Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (32) y su C ₁₀ epímero (-)- 33 ... | 98 |

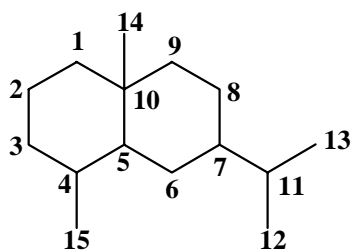
| | |
|--|-----|
| 8.2. SÍNTESIS DE LOS DIENOS 34 , 35 , 40 Y 43 . DESOXIGENACIÓN EN C ₃ DE LAS GUAYADIENONAS 32 , 33 , 30 Y 42 | 101 |
| 8.2.1. Desoxigenación de los compuestos 32 y 33 : Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dieno (34) y de (-)-1 α H,10 β H-guaya-4,6-dieno (35)..... | 102 |
| 8.2.2. Desoxigenación del compuesto 30 : Síntesis de 10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dieno (40)..... | 104 |
| 8.2.3. Desoxigenación del compuesto 42 : Síntesis de 10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dieno (43)..... | 105 |
| 8.3. SÍNTESIS DE LOS HIDROXIPEROXOCOMPUESTOS DIASTEREÓMEROS 36-39 . FOTOXIGENACIÓN DE LOS GUAYA-4,6-DIENOS 34 , 35 , 40 Y 43 | 108 |
| 8.3.1. Fotoxigenación del dieno 34 : Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (36) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (37)..... | 109 |
| 8.3.2. Fotoxigenación del compuesto 35 : Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (38) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (39)..... | 111 |
| 8.3.3. Fotoxigenación del hidroxidieno 40 : Síntesis de 4 α ,10 α -dihidroxi-1 α ,7 α -peroxoguaya-5-eno (45)..... | 113 |
| 8.3.4. Fotoxigenación (descomposición) del hidroxidieno 43 | 114 |
| 8.4. SÍNTESIS DE 4 ξ ,10 α -DIHIDROXI-1 α H,5 β H-GUAYA-6-ENOS: (+)-4- <i>EPI</i> -ALISMÓXIDO (50) Y (+)-ALISMÓXIDO (55)..... | 116 |
| 8.4.1. Modificación del anillo A: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (47)..... | 116 |
| 8.4.2. Síntesis de (+)-4- <i>epi</i> -alismóxido (50)..... | 120 |
| 8.4.2.1. Vía 1 : Reducción del acetato del compuesto 47 : Síntesis del (-)-10 α -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (48)..... | 120 |
| 8.4.2.2. Vía 1 : Epoxidación del doble enlace C ₃ -C ₄ del compuesto 48 : Síntesis de (+)-3 α ,4 α -epoxi-10 α -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (49)..... | 121 |
| 8.4.2.3. Vía 1 : Apertura reductiva del anillo de oxirano: Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4- <i>epi</i> -alismóxido] (50)..... | 122 |
| 8.4.2.4. Vía 2 : Epoxidación del doble enlace C ₃ -C ₄ del compuesto 47 : Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-3 α ,4 α -epoxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (51)..... | 123 |

| | |
|---|-----|
| 8.4.2.5. Vía 2: Reducción del compuesto 51 : Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4- <i>epi</i> -alismóxido] (50)..... | 123 |
| 8.4.3. Síntesis de (+)-alismóxido (55)..... | 124 |
| 8.4.3.1. Introducción del grupo 4 β -OH: Síntesis de 10 α -acetoxi-3 α -fenilselenil-4 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (52)..... | 124 |
| 8.4.3.2. Ruptura del enlace C-Se del compuesto 52 : Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-4 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (54)..... | 128 |
| 8.4.3.3. Reducción del acetilderivado 54 : Síntesis de (+)-4 β ,10 α -dihidroxi-1 α H, 5 β H-guaya-6-eno [(+)-alismóxido] (55)..... | 129 |
| PARTE EXPERIMENTAL | |
| 9. TÉCNICAS GENERALES..... | 131 |
| 10. PARTE A: SÍNTESIS DE 7αH-GUAYA-4,11-DIENOS NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS. | |
| 10.1. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREÓMEROS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIEN-3-ONA..... | 135 |
| 10.1.1. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (4)..... | 135 |
| 10.1.2. Desoxigenación radicalaria en C ₁₀ del compuesto 4 : Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (7) y su C ₁₀ epímero (+)- 8 | 137 |
| 10.1.3. Epimerización en C ₁ del compuesto 7 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (9)..... | 139 |
| 10.1.4. Desoxigenación con metales del compuesto 4 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (10)..... | 140 |
| 10.2. SÍNTESIS DE (+)-ÁCIDO PECHUELOICO (14) Y (+)-PECHUELOATO DE METILO (15). OXIDACIÓN ALÍLICA DE LAS GUAYADIENONAS 7 Y 10 | 141 |
| 10.2.1. Oxidación alílica del compuesto 7 : Síntesis de (+)-13-hidroxi-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (11), (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-al (12) y (+)-7 β -hidroxi-1 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (13)..... | 141 |
| 10.2.2. Oxidación alílica del compuesto 10 : Síntesis de (-)-7 α -hidroxi-1 β H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (16a)..... | 143 |
| 10.2.3. Oxidación del alcohol alílico 11 : Síntesis de Ácido (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oico [(+)-ácido pechueloico] (14)..... | 143 |

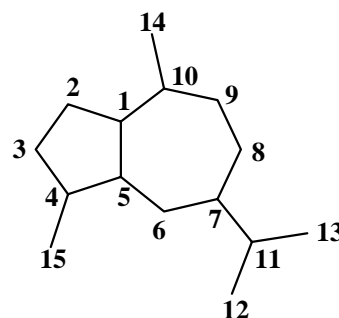
| | |
|---|------------|
| 10.2.4. Esterificación del ácido 14 : Síntesis de (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oato de metilo [(+)-pechueloato de metilo] (15)..... | 145 |
| 10.3. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17, 18 Y 19. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 7, 8 Y 10. REVISIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL ACIFILENO..... | 146 |
| 10.3.1. Desoxigenación del compuesto 10 : Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (17)..... | 146 |
| 10.3.2. Desoxigenación del compuesto 8 : Síntesis de (-)-1 α H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (18)..... | 146 |
| 10.3.3. Desoxigenación del compuesto 7 : Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dieno (19) y revisión de la estructura del (+)-Acifileno..... | 147 |
| 10.4. SÍNTESIS DE (-)-CLAVUKERINA A (25), UN <i>trinor</i>-GUAYANO NATURAL..... | 148 |
| 10.4.1. Degradación de la cadena lateral del compuesto 7 : Síntesis de (+)-5 β -acetoxi-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (20), (+)-5 β -hidroxi-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (21) y 5 β -acetil-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (22)..... | 148 |
| 10.4.2. Formación de la agrupación dienona: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (24)..... | 149 |
| 10.4.3. Desoxigenación en C ₃ del compuesto 24 : Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dieno [(-)-Clavukerina A] (25)..... | 151 |
| 11. PARTE B: SÍNTESIS DE GUAYA-6-ENOS NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS. | |
| 11.1. SÍNTESIS DE LAS GUAYA-4,6-DIEN-3-ONAS DIASTEREÓMERAS 32 y 33..... | 153 |
| 11.1.1. Síntesis de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (28)..... | 153 |
| 11.1.2. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (29)..... | 156 |
| 11.1.3. Hidrólisis del acetato en C ₁₀ del compuesto 29 : Síntesis de (-)-10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (30)..... | 156 |
| 11.1.4. Desoxigenación radicalaria en C ₁₀ del compuesto 30 : Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (32) y su C ₁₀ epímero (-)- 33 | 157 |
| 11.2. SÍNTESIS DE LOS DIENOS 34, 35, 40 Y 43. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 32, 33, 30 Y 42..... | 159 |

| | |
|---|-----|
| 11.2.1. Desoxigenación de los compuestos 32 y 33 : Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dieno (34) y de (-)-1 α H,10 β H-guaya-4,6-dieno (35)..... | 159 |
| 11.2.2. Desoxigenación del compuesto 30 : Síntesis de 10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dieno (40) y 10 α -hidroxi-1 α H,5 α H-guaya-3,6-dieno (41)..... | 160 |
| 11.2.3. Síntesis de (+)-10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dien-3-ona (42)..... | 161 |
| 11.2.4. Desoxigenación del compuesto 42 : Síntesis de 10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dieno (43) y del compuesto 44 | 162 |
| 11.3. SÍNTESIS DE LOS HIDROXIPEROXOCOMPUESTOS DIASTEREÓMEROS 36-39. FOTOXIGENACIÓN DE LOS GUAYA- 4,6-DIENOS 34, 35, 40 Y 43 | 163 |
| 11.3.1. Fotoxigenación del dieno 34 : Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (36) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (37)..... | 163 |
| 11.3.2. Fotoxigenación del compuesto 35 : Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (38) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (39)..... | 164 |
| 11.3.3. Fotoxigenación del hidroxidieno 40 : Síntesis de 4 α ,10 α -dihidroxi-1 α ,7 α -peroxoguaya-5-eno (45)..... | 166 |
| 11.3.4. Fotoxigenación (descomposición) del hidroxidieno 43 | 166 |
| 11.4. SÍNTESIS DE 4ξ,10α-DIHIDROXI-1αH,5βH-GUAYA-6-ENOS: (+)- 4-EPI-ALISMÓXIDO (50) Y (+)-ALISMÓXIDO (55) | 167 |
| 11.4.1. Modificación del anillo A: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (47)..... | 167 |
| 11.4.2. Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4- <i>epi</i> -alismóxido] (50)..... | 168 |
| 11.4.3. Síntesis de (+)-4 β ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-alismóxido] (55)..... | 171 |
| RESUMEN Y CONCLUSIONES | 175 |
| BIBLIOGRAFÍA | 179 |
| ANEXO. ESPECTROS DE ¹H RMN | 191 |

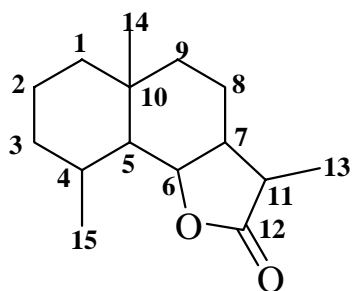
ESQUELETOS CARBONADOS Y NUMERACIÓN



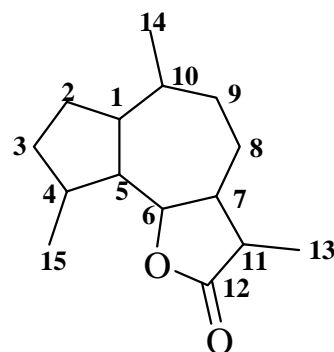
EUDESMANO



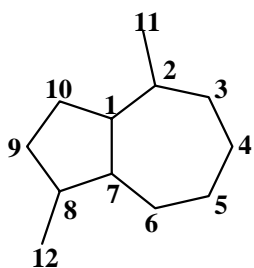
GUAYANO



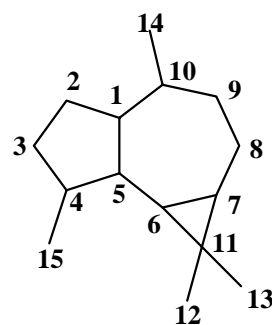
6, 12-EUDESMANÓLIDA



6, 12-GUAYANÓLIDA



NOR-GUAYANO



AROMADENDRANO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

| | |
|---------------------------------------|--|
| AcOEt | Acetato de etilo |
| aq. | acuoso |
| AcOH | Ácido acético |
| anh. | anhidro |
| Ac ₂ O | Anhídrido acético |
| AIBN | azo- <i>bis</i> -isobutironitrilo |
| aprox. | aproximadamente |
| Bz | Benceno |
| Bu ₄ NF | Fluoruro de tetrabutilamonio |
| <i>t</i> -BuSH | <i>tert</i> -butil mercaptano/2-metil,2-propanotiol |
| <i>t</i> -BuLi | <i>tert</i> -butil litio |
| <i>t</i> -BuOH | <i>tert</i> -butanol |
| <i>t</i> -BuOOH, TBHP | <i>tert</i> -butilhidroperóxido |
| <i>n</i> -Bu ₃ P | <i>n</i> -tributilfosfina |
| Bu ₃ SnH | hidruro de <i>n</i> -tributilestaño |
| CCF | cromatografía de capa fina |
| <i>m</i> -CPBA | ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico |
| col. | colaborador/res |
| conc. | concentrado |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| CuBr.DMS | bromuro de cobre dimetilsulfuro |
| Cu(OTf) ₂ | trifluorometansulfonato de cobre (II) /triflato de cobre |
| (CH ₃) ₃ SnOAc | acetato de trimetilestaño |
| DBU | 1,8-diazabibiclo[5.4.0] undeca-7-eno |
| DCC | <i>N, N</i> -díciclohexilcarbodiimida |
| DDQ | 2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona |
| DEPT | Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DHP | 3,4-dihidro-2H-pirano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | <i>N, N</i> -dimetilformamida |
| 3,5-DMP | 3,5-dimetilpirazol |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| EM | Espectroscopía de Masas |
| EtOH | etanol |
| eq. | equivalentes |
| EVC | etil vinil cetona |
| Et ₂ Zn | dietil zinc |
| Et ₂ O | éter dietílico |
| FAB | Fast Atom Bombardment |
| CG | Cromatografía de gases |

| | |
|----------------------|--|
| h. | hora/s |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HMPA | hexametilfosfotriamida |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography / Cromatografía Líquida de Alta Eficacia |
| HRMS | High-Resolution Mass Spectroscopy/ Espectroscopía de Masas de Alta Resolución |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Correlation |
| Hz | hertzios |
| IE | Impacto electrónico |
| IQ | Ionización química |
| IR | infrarrojo |
| <i>i</i> -PrMgBr | bromuro de isopropilmagnesio |
| <i>J</i> | constante de acoplamiento (RMN) |
| LDA | diisopropilamiduro de litio |
| lit. | literatura |
| LiHMDS | hexametildisilazano de litio |
| M | molar |
| MeLi | metil litio |
| MeOCOCOCI | cloruro de metiloxalilo |
| MeOH | metanol |
| MeI | ioduro de metilo |
| MeMgBr | bromuro de metilmagnesio |
| min. | minutos |
| MMPP | monoperoxiftalato de magnesio |
| MsCl | cloruro de metansulfonilo |
| Ms ₂ O | anhídrido metansulfónico |
| NaCN | cianuro de sodio |
| NaOAc | acetato de sodio |
| NaOMe | metóxido sódico |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida |
| NMO | <i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina |
| NOE | Nuclear Overhauser Enhancement |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| págs. | páginas |
| PCC | clorocromato de piridinio |
| PDC | dicromato de piridinio |
| Pd(OAc) ₂ | acetato de paladio (II) |
| p.ej | por ejemplo |
| p.f. | punto de fusión |
| Pir. | piridina |
| PivCl | cloruro de pivaloilo/ cloruro de trimetilacetilo |

| | |
|-------------------------------|---|
| PPh ₃ | trifenilfosfina |
| ppm | partes por millón |
| <i>n</i> -PrNH ₂ | <i>n</i> -Propilamina |
| ref. | referencia |
| RMN ¹ H | Resonancia Magnética Nuclear de H ¹ |
| RMN ¹³ C | Resonancia Magnética Nuclear de C ¹³ |
| sat. | saturado |
| t.a. | temperatura ambiente |
| THF | tetrahidrofurano |
| TMSCl | cloruro de trimetilsililo |
| TMSOTf | trifluorometansulfonato de trimetilsililo |
| TPAP | perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamonio |
| <i>p</i> -TsOH | ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| <i>p</i> -TsCl | cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo |
| <i>p</i> -TsNHNH ₂ | <i>p</i> -toluensulfonilhidrazina |
| UV | Espectroscopía ultravioleta |
| var. | variedad |
| Δ | reflujo |

INTRODUCCIÓN GENERAL

La química de los productos naturales es en sus diferentes aspectos una ciencia antigua. La preparación de medicinas, venenos, estimulantes, colorantes, etc. ya aparecía recogida en las primeras fuentes escritas de varias culturas. En el siglo XVIII, con las bases de la ciencia moderna en desarrollo, la curiosidad de los estudiosos se alejó de los mitos y apoyada por la mejora en los métodos de separación, purificación y análisis, se centró en las aplicaciones, utilidades y propiedades de los extractos naturales.

De esta forma la química orgánica se ha desarrollado paralelamente al aislamiento y estudio de las sustancias naturales. Ahora bien, sólo durante la segunda mitad del siglo XX ha sido posible la investigación de productos puros gracias al gran avance de las técnicas cromatográficas, espectroscópicas y de síntesis orgánica.

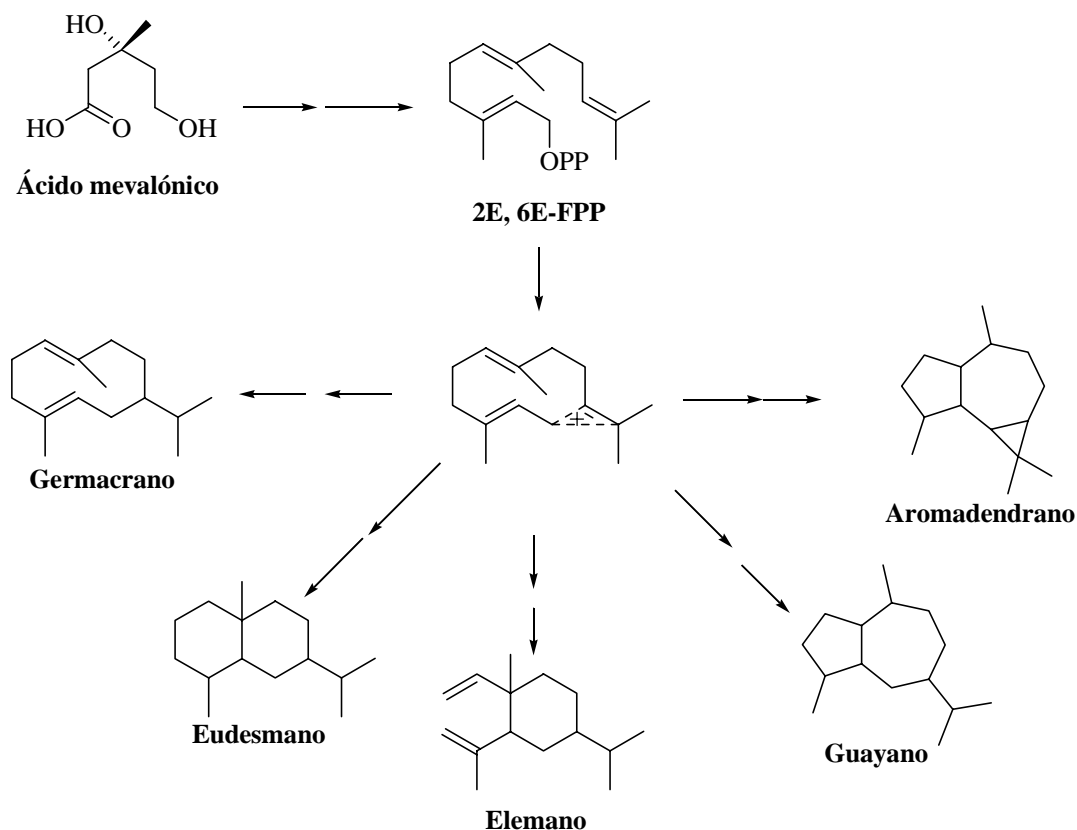
Todos los organismos vivos sintetizan y utilizan unos compuestos químicos comunes a todos ellos cuya función es esencial (azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos...) llamados metabolitos primarios, pero además de éstos muchos producen otra serie de compuestos más específicos conocidos como metabolitos secundarios, generalmente característicos de una especie o un número limitado de especies relacionadas, y que desempeñan funciones importantes de comunicación¹ y defensa.²

Entre los metabolitos secundarios se pueden diferenciar distintas clases de compuestos. La más numerosa está constituida por los terpenos o terpenoides, que pueden encontrarse tanto en plantas como en animales, insectos o microorganismos.

Principalmente los terpenos derivan biogénicamente del ácido mevalónico, cumpliendo en su mayoría la regla del isopreno,³ y se clasifican por el número de unidades C₅ que integran su estructura como: hemiterpenos (C₅), monoterpenos (C₁₀),

sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}), tetraterpenos (C_{40}) y politerpenos.

El grupo de los sesquiterpenos es por su abundancia y variedad estructural uno de los más importantes. Constituye casi la cuarta parte de los terpenos conocidos y entre sus miembros se han identificado más de 200 clases de esqueletos carbonados diferentes, siendo los más abundantes los de eudesmano, germacrano, elemano y guayano.^{3,4}



Esquema 1. Biosíntesis de algunos esqueletos sesquiterpénicos.

Estos compuestos se encuentran fundamentalmente en las plantas, si bien también se han aislado de otras fuentes como algas, esponjas marinas, hongos o insectos.^{3,4} Su importancia en las relaciones planta-planta y planta-insecto (actúan como reguladores del crecimiento de las plantas, como antiapetentes o como inhibidores de la hormona juvenil de los insectos) los hace interesantes como pesticidas ecológicos para el control de plagas.^{5,6}

Aparte de la función que desempeñan en los organismos que los producen, estos compuestos han sido utilizados por el hombre desde tiempos ancestrales y se

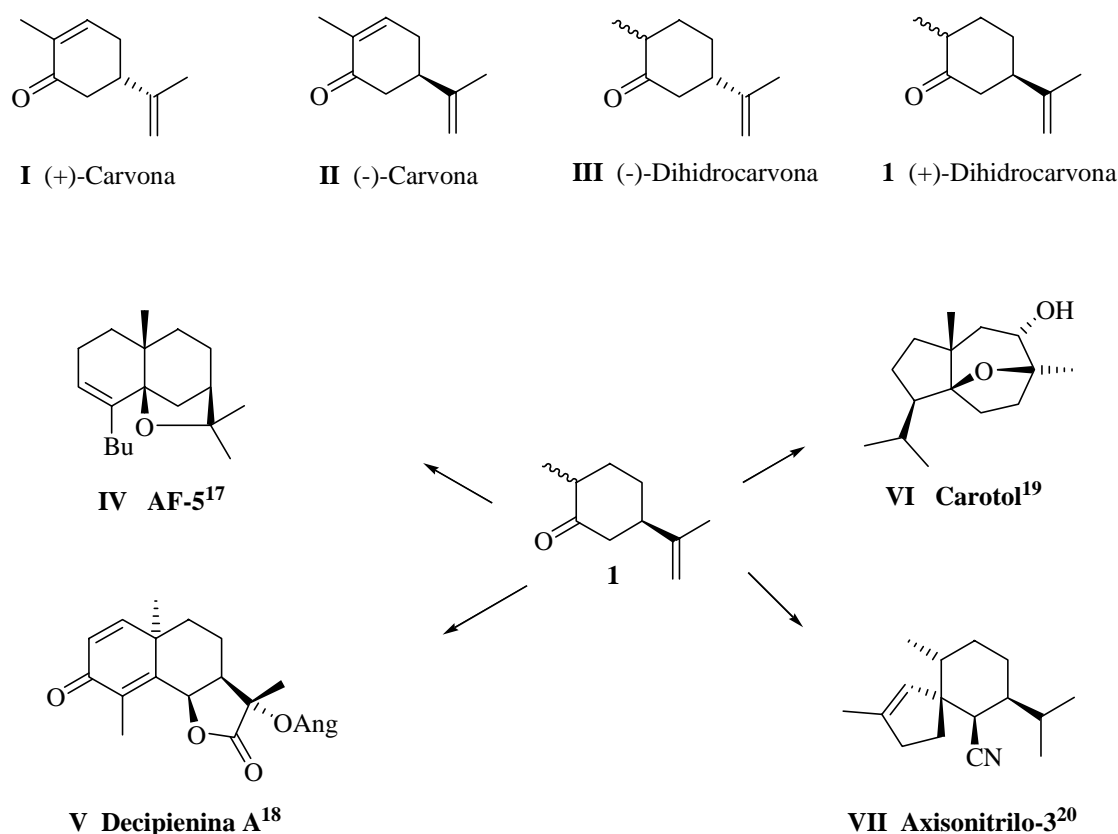
continúan utilizando en la industria alimentaria, cosmética, médica etc. como aromatizantes, perfumes, condimentos, destacando su actividad farmacológica como agentes antitumorales, citotóxicos, antifúngicos etc. Todos estos aspectos han incrementado el interés por estos compuestos como demuestra el gran número de artículos científicos referidos a su aislamiento y síntesis que han aparecido durante los últimos años.^{4,7}

La síntesis constituye un método alternativo para su obtención, ya que se encuentran en la naturaleza en cantidades muy pequeñas, y permite confirmar definitivamente las estructuras elucidadas por métodos espectroscópicos o bien poner de manifiesto la necesidad de revisar dichas estructuras. Estos estudios, además de proporcionar compuestos relacionados que también pueden ser activos, permiten profundizar en los conocimientos de síntesis, aportan datos sobre la reactividad de los distintos sistemas carbonados y sobre la relación estructura-actividad permitiendo, por tanto, realizar estudios estructurales y la posibilidad de realizar posteriores estudios de biogénesis.

Concretamente se ha llevado a cabo un gran esfuerzo en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros ya que la pureza óptica, en muchos casos, influye de manera decisiva sobre la actividad biológica.

Entre los métodos encaminados a conseguir síntesis enantioselectivas se encuentran aquellos que parten de sustratos aquirales y emplean auxiliares quirales, reactivos quirales o catalizadores quirales.⁸ Sin embargo, la síntesis parcial a partir de precursores quirales naturales asequibles comercialmente constituye la estrategia más útil para la obtención de sesquiterpenos enantioméricamente puros.⁷

En este contexto se sitúa el trabajo de nuestro grupo, que ha centrado una parte importante de su investigación en la síntesis de sesquiterpenos a partir de productos naturales ópticamente activos como santonina⁹⁻¹⁵ y (-)-carvona.¹⁶ La (+) o (-)-carvona (**I** y **II**) o sus correspondientes dihidroderivados obtenidos por reducción (**III** y **1**) constituyen el producto de partida central en la síntesis de un gran número de productos naturales y compuestos con propiedades biológicas con esqueletos muy diferentes. Algunos ejemplos se exponen en el Esquema 2.



Esquema 2. Algunos compuestos sintetizados a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**).

En esta línea de investigación se enmarca la presente Tesis Doctoral que tiene como objetivo la obtención de guayanos naturales y compuestos relacionados a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**).

Debido a los problemas sintéticos que conlleva la presencia del anillo de siete miembros (especialmente si comparamos con anillos de seis eslabones o más pequeños), sólo se conocen un número restringido de síntesis enantioselectivas del esqueleto de guayano, por lo que la primera finalidad de este trabajo es diseñar estrategias sintéticas dirigidas a la obtención de guayanos naturales.

Por otra parte, su síntesis permitirá la confirmación o corrección de las estructuras propuestas en base a datos espectroscópicos, y profundizar al mismo tiempo en el estudio estereoquímico y conformacional.

Los objetivos generales de esta Tesis pueden agruparse de acuerdo con las características estructurales de los compuestos sintetizados en dos grandes bloques:

La **Parte A** está dirigida a la síntesis de 7α H-guaya-4,11-dienos naturales y productos relacionados. Tras una Introducción, Objetivos y Antecedentes Bibliográficos sobre las síntesis de interés, se ha dividido la parte de Resultados y discusión en cuatro capítulos, de los cuales el primero está dedicado a la síntesis de cuatro 7α H-guaya-4,11-dien-3-onas diastereoméricas, el segundo y el tercero a la transformación de dos de estos compuestos en otros productos naturales y el cuarto capítulo a la síntesis de *trinor*-guayanos naturales que se obtienen por degradación de la cadena lateral.

La **Parte B** está dirigida a la síntesis de guaya-6-enos naturales y productos relacionados. Comienza con una Introducción, Objetivos y Antecedentes Bibliográficos sobre las síntesis de interés. La parte de Resultados y discusión se ha dividido en cuatro capítulos, de los cuales el primero está dedicado a la síntesis de dos guaya-4,6-dien-3-onas diastereoméricas, el segundo trata sobre su transformación en guaya-4,6-dienos, el tercero sobre el estudio de las reacciones de éstos con oxígeno para acceder a hidroxiperoxo derivados, mientras que el cuarto capítulo aborda la síntesis de $4\xi,10\alpha$ -dihidroxi-guaya-6-enos.

**PARTE A: SÍNTESIS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIENOS
NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS.**

1. INTRODUCCIÓN.

A lo largo de los años se han aislado de fuentes naturales, tanto terrestres como marinas, un gran número de guayanos con una gran diversidad estructural y estereoquímica.^{3,4} Más recientemente y aunque en número menor también se han aislado distintos *trinor*-guayanos, compuestos que se caracterizan por tener el mismo esqueleto básico de los guayanos pero sin la cadena lateral en C₇.

Los guayanos, de los que nos vamos a ocupar en primer lugar, presentan características generales bastante comunes como son la funcionalización en la cadena isopropílica en forma de exometileno, alcohol, éter, ácido, etc y funciones oxigenadas en C₁₀ como alcohol, éster o éter o dobles enlaces en los que este carbono C₁₀ está implicado.

Sin embargo, debido probablemente a una etapa de protonación o reducción en su ruta metabólica, ciertos guayanos naturales se caracterizan por la saturación en las posiciones C₁ y C₁₀ presentando hidrógenos en estas posiciones tanto con disposición relativa *cis* como *trans*. Dentro de este grupo nos centraremos en algunos compuestos representativos con dobles enlaces en distintas posiciones de los anillos y cadena isopropenílica en C₇ o funciones oxigenadas en la misma. Este tipo de compuestos han sido aislados tanto de plantas superiores como inferiores y se encuentran también en fuentes marinas.

Los primeros guayanos naturales conocidos de este tipo (Figura 1) fueron los compuestos **VIII** [(+)- γ -gurjuneno]²¹ y **IX** [(+)-5-guaien-11-ol]²² aislados de la resina de árboles del género *Dipterocarpus*. Sus enantiómeros son también conocidos como productos naturales y han sido descritos recientemente en *Conocephalum conicum*.²³ Un diastereómero de **VIII**, el (+)-*epi*- γ -gurjuneno (**X**) ha sido aislado recientemente de la esponja tropical *Cymbastela hooperi*.²⁴ Compuestos relacionados con **VIII** y **IX** son los compuestos **XI**, **XII** y el dienol **XIII**, principios activos de la fracción termiticida de la resina de *Dipterocarpus kerrii*.^{25,26}

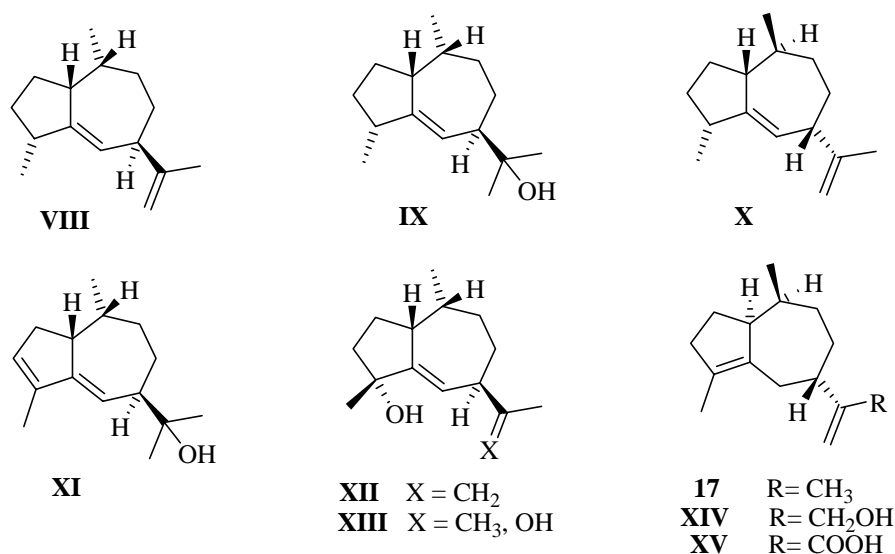


Figura 1

Por otra parte, la estructura **17** ha sido asignada al acifileno aislado por primera vez en el aceite esencial de las raíces de *Lindera glauca* junto a su hidroxiderivado **XIV** (alcohol acifílico).²⁷ Posteriormente (+)-**17** ha sido identificado en el aceite esencial de *Dumortiera hirsuta*,²⁸ y el ácido correspondiente **XV** (ácido acifílico) en *Anthemis aciphylla* var. *discoidea*.²⁹

Un número significativo de estos 1H,10H-guayanos presentan una agrupación enona en el anillo A. La primera guayenona natural conocida (Figura 2) fue la (-)-torilina (**XVI**), presente en los frutos de *Torilis japonica*,³⁰ una planta utilizada en medicina tradicional china de la que posteriormente se han aislado una serie de compuestos relacionados entre los que destacaremos **XVII** [(+)-torilolona],³¹ y su desangeloiloxiderivado **XVIII**.³² Los compuestos **XVI** y **XVII** han sido identificados recientemente en *Cnidium monnieri* mostrando un importante efecto hepatoprotectivo.³³

Silva y col. aislaron de *Pleocarphus revolutus*³⁴ dos enonas relacionadas con las anteriores a las que asignaron las estructuras **XIX** y **XX**. Sin embargo, Zdero y Bohlmann³⁵ en un estudio posterior sobre esta planta aíslan estos mismos compuestos junto a la enona base levógira a la que asignan la estructura **10**, sugiriendo para las hidroxicetonas aisladas previamente por Silva y col. las estructuras corregidas **XIXa** y **XXa**. Con el núcleo base de **10** han sido descritos una serie de derivados con grupos

aciloilo en C₁₃ como el acetato **16** aislado de *Jungia stuebelii*,³⁶ y los ésteres **XXI** y **XXII** de *Moscharia pinnatifida*.^{37,38}

Bohlmann y col. aislaron de *Baccharis boliviensis*³⁹ un diastereómero dextrógiro de **10**, la guayadienona **7**, de la que se conocen derivados funcionalizados en C₁₃ como el ácido pechueloico (**14**) y su éster metílico **15** obtenidos de *Decachaeta scabrella*⁴⁰ y *Pechuel-Loeschea leibnitziae*,⁴¹ respectivamente. El ácido rupestrónico (**XXIII**), un diastereómero de **14**, ha sido descrito posteriormente en *Artemisia rupestris*.⁴²

Algunas guayenonas presentan un grupo hidroxilo en C₁₁ en lugar del doble enlace exometilénico, como la (+)-hidrocolorenona (**XXIV**) aislada por primera vez de *Euryops pedunculatus*.⁴³ Sus derivados **XXV** y **XXVI** han sido identificados posteriormente en el coral blando *Nephtea chabrolii*⁴⁴ y en *Haplopappus foliosus*,⁴⁵ respectivamente. La hidrocolorenona (**XXIV**) exhibe actividad insecticida frente a las larvas de *Spodoptera littoralis*.⁴⁴

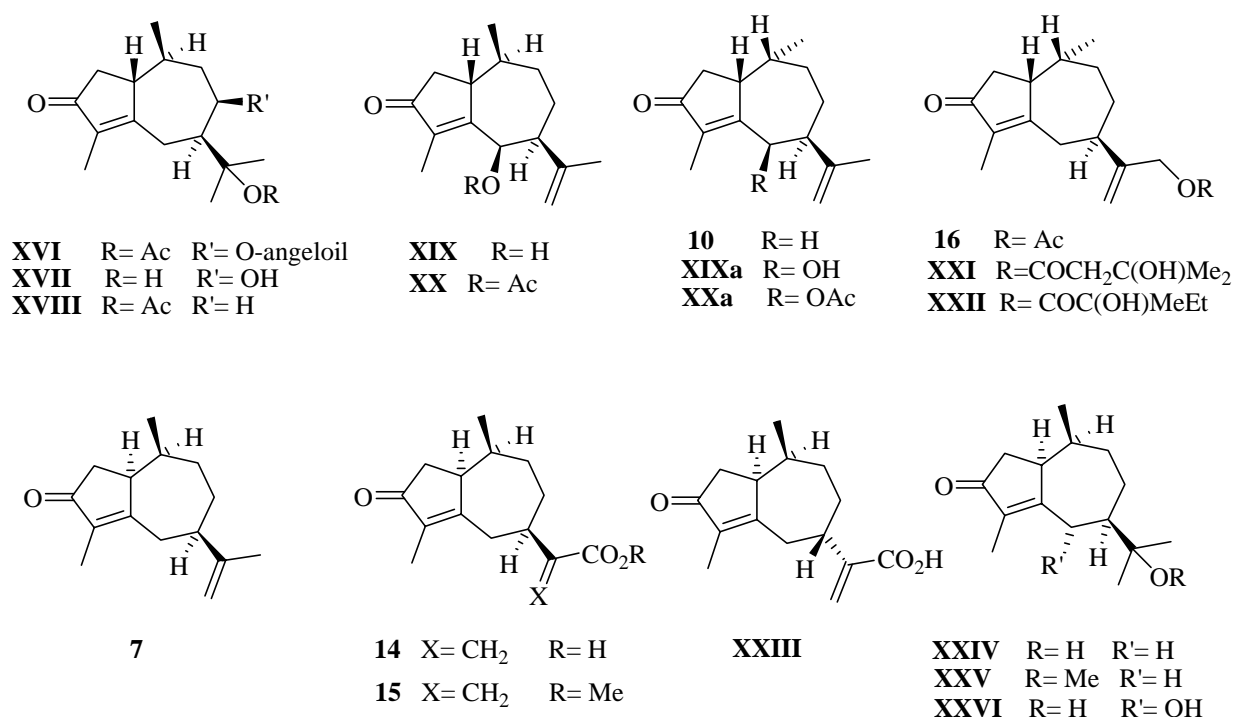


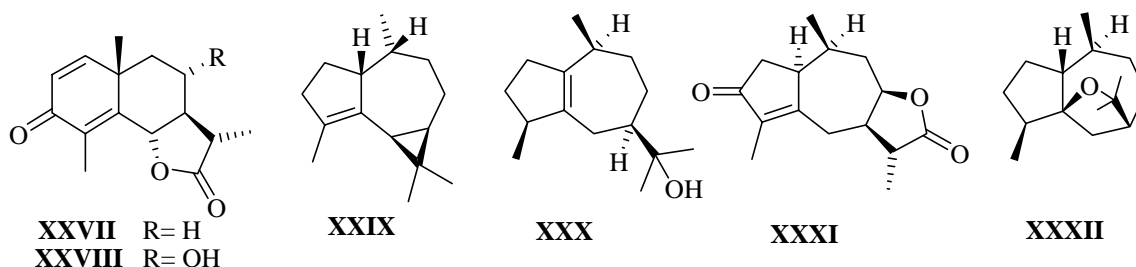
Figura 2

Un problema que presenta la determinación estructural de este tipo de compuestos es el de fijar su estereoquímica, especialmente en C₁ y C₁₀. En muchos casos se les atribuye una disposición β de la cadena en C₇ en base a razones

biogénicas, y se deduce la estereoquímica relativa por experimentos de resonancia magnética nuclear y comparando con compuestos previamente descritos. Sólo en algunos casos su síntesis estereoselectiva a partir de santonina (**XXVII**) ha permitido un conocimiento exacto de su estructura. Lowenthal⁴⁶ y col. obtuvieron la cetona (-)-**10** en su aproximación a la síntesis del aromadendreno colerenona y más recientemente nuestro grupo ha descrito la de su diastereómero natural (+)-**7** y su conversión en (+)-hidrocolorenona (**XXIV**).¹⁰

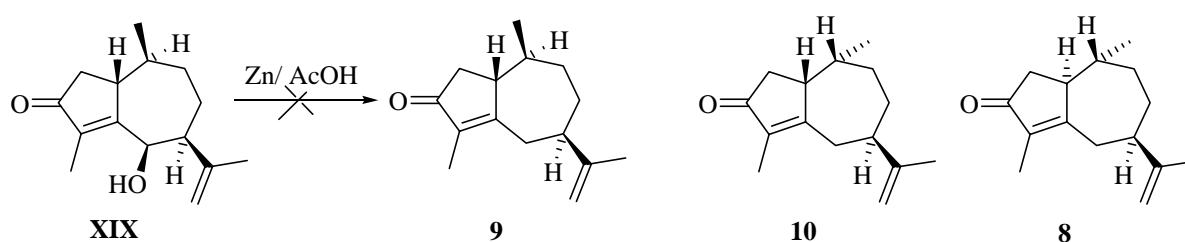
En algunos casos las estructuras y configuraciones absolutas se han fijado por comparación con compuestos ya conocidos, normalmente a través de un derivado común obtenido por transformaciones químicas, o análisis de curvas de dicroísmo circular (efecto Cotton). Así, la estructura del (+)- γ -gurjuneno (**VIII**) fue determinada, junto a la del aromadendreno α -gurjuneno (**XXIX**), por laboriosas correlaciones químicas con el (-)-guayol (**XXX**)²¹ y los compuestos termiticidas **XI-XIII** fueron identificados por comparación con productos obtenidos por oxidación de **XXIX** con SeO_2 o *m*-CPBA.²⁶

Por otra parte, la estructura de la (-)-torilina (**XVI**) se determinó por comparación del compuesto **XXXI**, obtenido por transformaciones químicas de su producto de hidrólisis **XVII**,³⁰ con un compuesto idéntico sintetizado previamente por Barton y col. a partir de artemisina (**XXVIII**).⁴⁷ Esta correlación permitió fijar la estereoquímica en C₇, C₈ y C₁₀, pero la configuración en C₁ se dedujo al comparar su curva de dispersión óptica rotatoria con la de otros compuestos relacionados. A partir de este estudio se ha determinado la estereoquímica de compuestos directamente relacionados con **XVI** como **XVII** y **XVIII**,³¹ pero también de otras estructuras como el guayóxido (**XXXII**)⁴⁸ que a su vez han servido de referencia para las de otros compuestos.⁴⁹⁻⁵¹



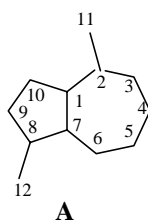
Un riesgo importante en este tipo de determinación estructural por comparación con compuestos previamente conocidos es que, en ocasiones, los razonamientos

pueden conducir a conclusiones erróneas. Así, Silva y col. asignaron las estructuras **XIX** y **XX** a los compuestos aislados de *P. revolutus* basándose en datos espectroscópicos y de dicroísmo circular.³⁴ Partiendo de la disposición β para la cadena lateral en C_7 asignaron la esteoquímica de C_1 y C_6 y para determinar la configuración en C_{10} compararon el producto de reducción de **XIX** con Zn/AcOH con la enona **10** sintetizada previamente por Lowenthal y col.⁴⁶ Al no coincidir sus datos espectroscópicos y el signo de rotación óptica dedujeron que eran epímeras en C_{10} atribuyendo al producto de reducción la estructura **9** y en base a ésta las de **XIX** y **XX** a los productos naturales.



Posteriormente, al asignar Zdero y Bohlmann³⁵ la estructura **10** al desoxiderivado, aislado junto a estos mismos compuestos, señalan que aunque no hay datos de RMN disponibles, probablemente la cetona aislada **10** es idéntica a la preparada por Lowenthal y col.⁴⁶ y atribuyen las diferencias entre **10** y el compuesto sintetizado por Silva³⁴ a epimerización en C_1 en el proceso de reducción con Zn, por lo que su estructura real sería **8** y no **9**. El compuesto **10** ha servido de referencia para la determinación de la estructura de los ésteres **16**,³⁶ **XXI**³⁷ y **XXII**,³⁸ aunque curiosamente las referencias indicadas en estas publicaciones son las de la publicación de Silva y col.³⁴

Compuestos relacionados con los anteriores, pero resultado de la degradación de la cadena isopropenífica en C_7 son los *trinor*-guayanos (esqueleto **A**), metabolitos poco frecuentes aunque se han hallado también en fuentes terrestres y marinas.



Los primeros compuestos descritos fueron el norpechuelol (**XXXIII**) y la norpechuelona (**XXXIV**) aislados por Bolmann y Borthakur de las partes aéreas de *Pechuel-Loeschea leibnitziae*⁴¹ (Figura 3). Los autores sugieren que estos compuestos son resultado de la degradación del pechueloato de metilo (**15**) presente también en la planta.

Un estudio más riguroso fue llevado a cabo por Takeda y Katoh⁵² que aislaron de cultivos celulares de *Calypogeia granulata* (“liverwort”) el 1,4-dimetilazuleno (**XXXV**) y su lábil precursor **XXXVI** y comprobaron su origen sesquiterpenoideo estudiando la incorporación de acetato marcado con ¹³C en su biosíntesis. Posteriormente asignaron la configuración absoluta del compuesto **XXXVI** basándose en cálculos teóricos y comparando con modelos.⁵³ De la misma fuente aislaron más tarde el compuesto tricíclico **XXXVII**, al que denominaron *trinor-anastrepteno*.⁵⁴

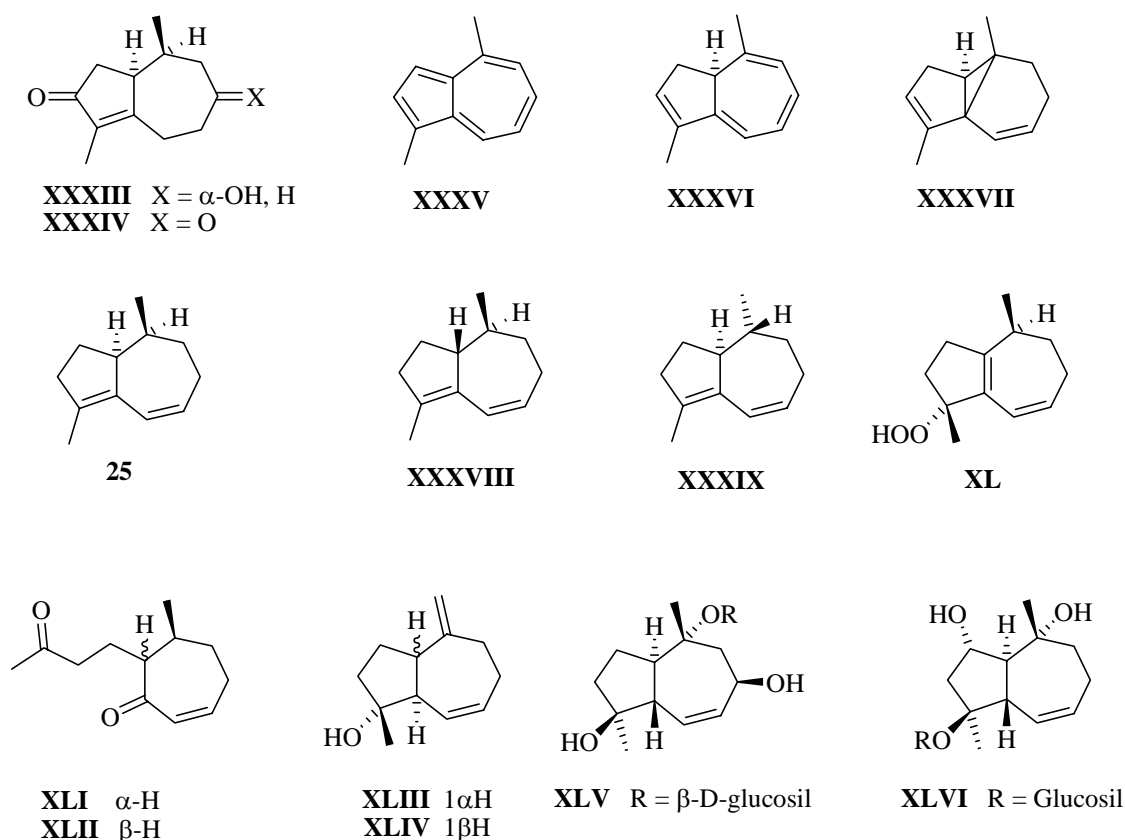


Figura 3

Una serie de *trinor*-guayanos han sido aislados de fuentes marinas, especialmente de los corales blandos del género *Clavularia*. El compuesto **25**, un

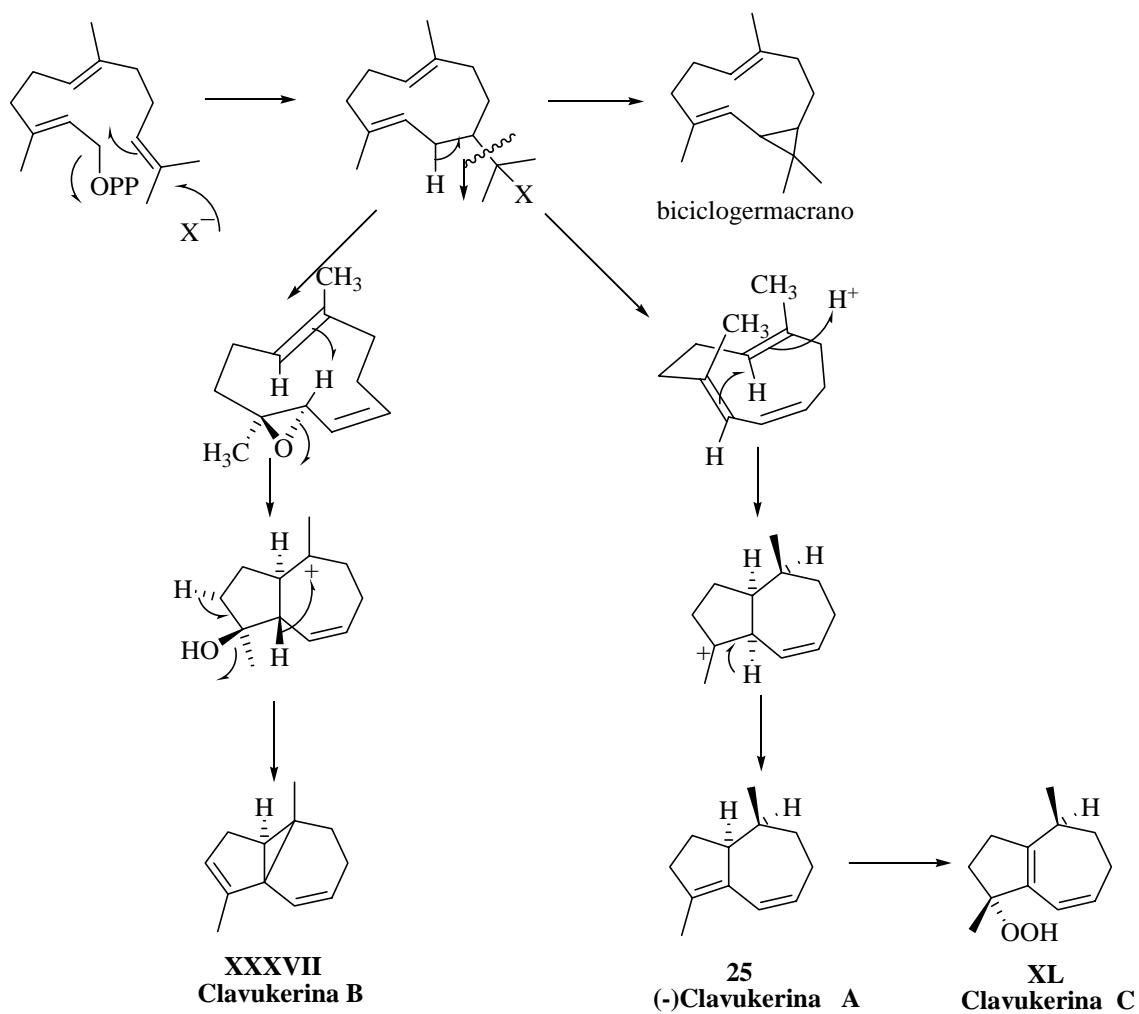
dieno muy inestable, fue descrito simultáneamente por dos grupos de investigadores. Kitagawa y col.⁵⁵ lo obtuvieron de *Clavularia koellikeri*, le dieron el nombre de (-)-clavukerina A (**25**) y dedujeron su estructura por análisis químico y espectroscópico y por análisis cristalográfico de rayos X de su diepóxido. Al mismo tiempo Bowden y col.⁵⁶ propusieron para un producto aislado de un coral australiano de la especie *Cespitularia* la estructura **XXXVIII** con H₁ y H₂ en disposición *trans*. Ambos compuestos presentaron los mismos datos físicos y espectroscópicos y su síntesis total⁵⁷ confirmó posteriormente que eran idénticos y que la estructura correcta era **25**. Más tarde el grupo de Kakisawa⁵⁸ aisló de una especie de *Clavularia* de Okinawa el compuesto **XXXIX**, enantiómero de **XXXVIII**, al que denominaron (-)-isoclavukerina A.

Del género *Clavularia* ha sido aislado también un compuesto con la estructura **XXXVII** que debía ser idéntico o antípoda del *trinor*-anastrepteno ya que presenta las mismas características espectroscópicas. Kitagawa y col.⁵⁹ le dieron el nombre de (+)-clavukerina B y Wright y col.⁶⁰ le denominaron (+)-inflateno, señalando también su ictiotoxicidad frente a *Pomacentrus coeruleus*.

Otros *trinor*-guayanos aislados de *Clavularia koellikeri* son (-)-clavukerina C (**XL**)⁵⁹ y dos 4,5-*seco*-derivados citotóxicos, (-)-clavulerina A (**XLI**) y (-)-clavulerina B (**XLII**).^{61,62} La coexistencia de **XL** con **25**, **XLI** y **XLII** hizo pensar que estaban relacionados biogénicamente (aunque también podían resultar de degradación durante el aislamiento). El grupo de Kitagawa⁵⁹ propuso el siguiente camino biogénico para la formación de las tres clavukerinas que aparece resumido en la página siguiente (Esquema 3).

Varios *trinor*-guayanos han sido aislados de las raíces de *Dictamnus dasycarpus*,⁶³ un ingrediente activo en medicina tradicional china. El primero de ellos fue el (+)-dictamnol A para el que se propuso inicialmente la estructura **XLIII** con fusión de anillos *cis* en base a datos espectroscópicos. Su síntesis estereoselectiva pareció confirmar esta estructura.⁶⁴ Sin embargo, la síntesis del producto **XLIV** racémico llevada a cabo por de Groot y col.⁶⁵ contradecía estos resultados y un análisis detallado de sus características espectroscópicas indicaba que el dictamnol natural tenía una fusión de anillos *trans* **XLIV**. Una epimerización no controlada en la síntesis estereoselectiva anterior parecía ser la causa del error cometido en la primera

asignación. Derivados del dictamnol aislados de la misma fuente son los dictamnósidos E (XLV)⁶⁶ y N (XLVI).⁶⁷



Esquema 3. Biogénesis de las clavukerinas A, B y C.

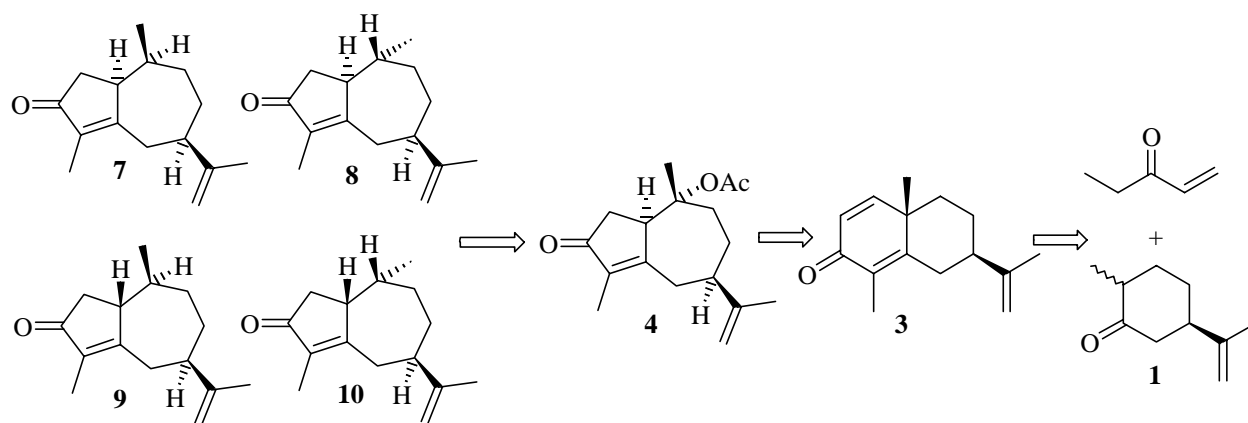
2. OBJETIVOS.

Por todo lo indicado anteriormente pensamos que sería interesante llevar a cabo la síntesis de 1,10-dihidroguayadienonas diastereoméricas y de compuestos derivados a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**), cuyo grupo isopropenilo nos permitiría fijar de partida la configuración en C₇. Por otra parte, la degradación selectiva de la cadena isopropenilica de las enonas nos permitiría acceder a *trinor*-guayanos naturales.

En esta Parte A nos hemos planteado cuatro objetivos:

2.1. Síntesis de todos los diastereómeros de 7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona 7-10.

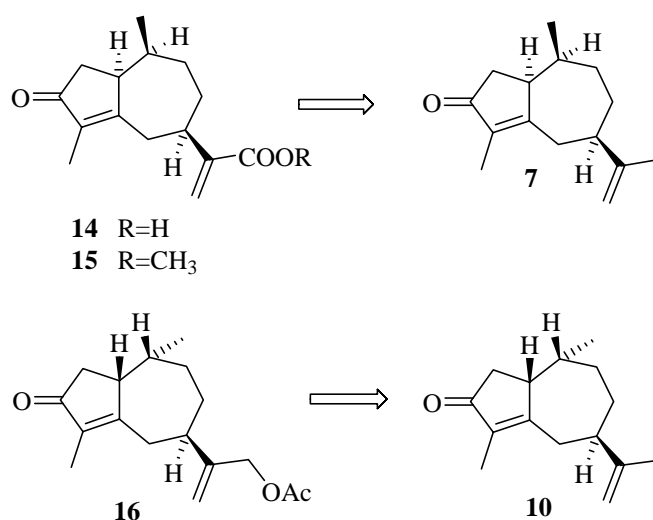
Como primer objetivo se planteó la síntesis de las dos cetonas diastereoméricas **7** y **10**, aisladas respectivamente de *Baccharis boliviensis*³⁹ y *Pleocarphus revolutus*,³⁵ así como de sus diastereómeros **8** y **9** con objeto de confirmar o corregir las estructuras asignadas a las dienonas naturales y al mismo tiempo realizar un exhaustivo estudio de sus características espectroscópicas y la correlación de estos datos con las distintas configuraciones en C₁, C₇ y C₁₀.



Un precursor adecuado para su síntesis sería el compuesto **4**, fácilmente accesible por transposición fotoquímica de 1,2-dehidro- α -ciperona (**3**), la cual puede obtenerse a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**) y etilvinil cetona por una secuencia de anelación de Robinson-deshidrogenación. Desoxigenación en C₁₀ del acetato **4** y/o epimerización en caso necesario permitiría obtener los cuatro diastereómeros **7-10**.

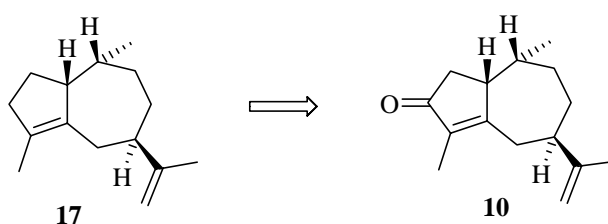
2.2. Síntesis de (+)-Ácido Pechueloico (14) y (+)-Pechueloato de metilo (15). Oxidación alílica de las guayadienonas 7 y 10.

Los guayanos naturales **7** y **10** son intermedios adecuados para la síntesis de otros guayanos naturales. Como segundo objetivo nos propusimos sintetizar el ácido pechueloico (**14**) y su éster metílico **15**, guayanos naturales aislados de *Decachatea scabrella*⁴⁰ y *Pechuel-loeschea leibnitziae*⁴¹ respectivamente, mediante la oxidación de la cadena isopropenífica de **7**. De forma similar, se podría sintetizar el compuesto **16** por oxidación de **10** seguida de acetilación. El compuesto **16** presenta la estructura asignada a un guayano natural aislado de *Jungia stuebelii*.³⁶



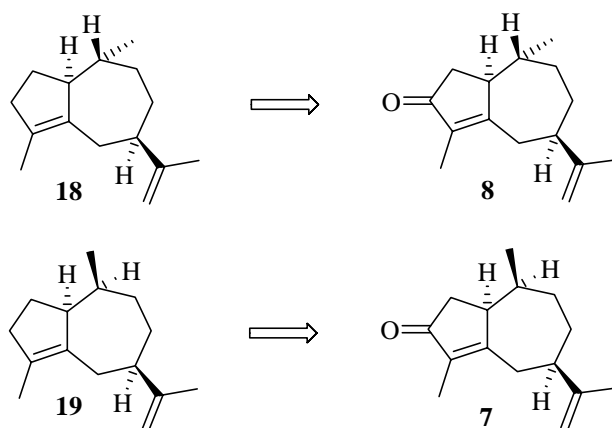
2.3. Síntesis de los compuestos 17, 18 y 19. Desoxigenación en C₃ de las guayadienonas 7, 8 y 10. Revisión de la estructura del Acifileno.

El guayano **10** parecía también un intermedio adecuado para la síntesis del compuesto **17** cuya estructura ha sido asignada al acifileno, un guayadieno aislado recientemente de *Dumortiera hirsuta*.²⁸ Mediante la desoxigenación en C₃ del compuesto **10** debía obtenerse el acifileno (**17**).



Sin embargo, las propiedades espectroscópicas del producto sintético **17** no coincidieron con las del acifileno natural, por lo que se planteó la revisión de la estructura de este producto.

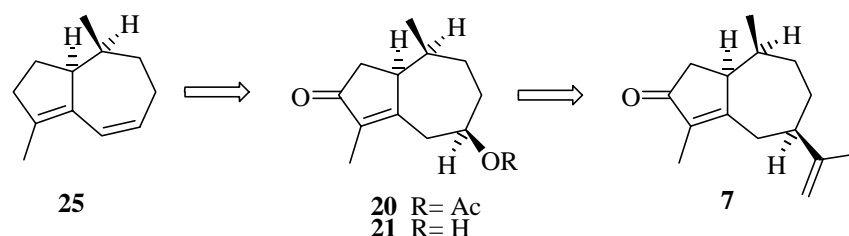
Para ello se planteó la síntesis de los compuestos **18** y **19** por desoxigenación en C₃ a partir de **8** y **7** respectivamente.



2.4. Síntesis de (-)-Clavukerina A (**25**), un *trinor*-guayano natural.

La degradación de la cadena isoprenílica de las enonas abría también la posibilidad de acceder a *trinor*-guayanos, es decir, estructuras similares pero que presentan un esqueleto de sólo 12 átomos de carbono.

Nos planteamos como objetivo la síntesis de (-)-clavukerina A (**25**), un compuesto aislado por primera vez del coral blando *Clavularia koellikeri*,⁵⁵ mediante una secuencia de ozonólisis-transposición sobre la enona **7** seguida de eliminación de los derivados **20** y **21** y posterior desoxigenación en C₉ que conducirá a **25** en forma enantioméricamente pura.



3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

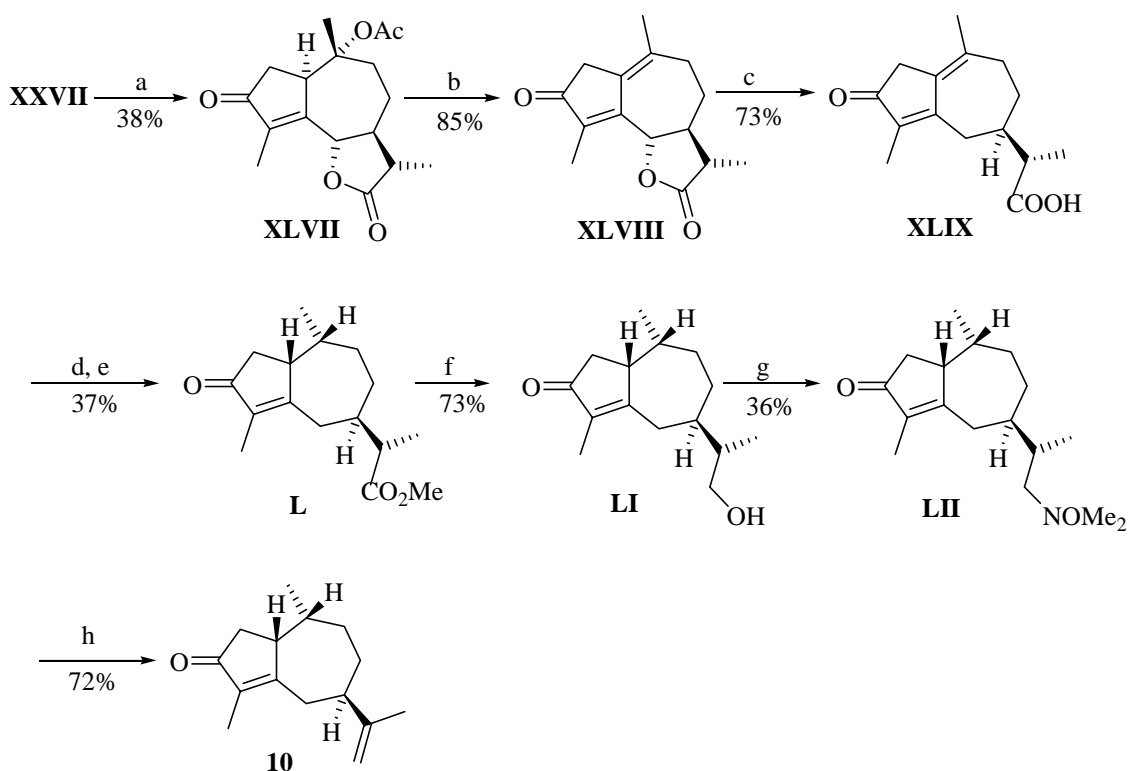
En la bibliografía se encuentran descritas únicamente dos síntesis estereoselectivas de 1H,10H-guaya-4,11-dien-3-onas a partir de santonina (**XXVII**). Sin embargo, recientemente ha sido publicada una síntesis racémica por lo que en este apartado describiremos brevemente las estrategias utilizadas en cada una de ellas.

Por otra parte, la síntesis de *trinor*-guayanos es un gran desafío sintético que ha interesado a un gran número de investigadores por lo que se han desarrollado distintas estrategias conociéndose tanto síntesis racémicas como estereoselectivas de este tipo de compuestos. Así, tenemos síntesis racémicas de clavukerina A (**25**),⁶⁸⁻⁷⁰ de isoclavukerina A (**XXXIX**)^{69,70} y del dictamnol (**XLIV**),^{65,71} aunque son mucho más interesantes las síntesis enantioselectivas. En este apartado comentaremos brevemente las síntesis de (-)-clavukerina A (**25**),^{57,72-75} (-)-isoclavukerina A (**XXXIX**),^{75,76} su enantiómero **XXXVIII**⁵⁷ y el (+)-dictamnol (**XLIV**).⁷⁷

En cuanto a la clavukerina C (**XL**) y las clavularinas A (**XLI**) y B (**XLII**) su obtención a partir de **25** es conocida.^{59,68} Las síntesis independientes de los 4,5-*secoderivados* **XLI** y **XLII** tanto racémicas^{68,78-80} como enantioméricas^{81,82} no se incluyen en este apartado.

3.1.a. Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (**10**):

Loewenthal y col.⁴⁶ han sintetizado el compuesto **10** a partir de santonina (**XXVII**). Para ello, el compuesto **XLVII** obtenido por transposición fotoquímica de **XXVII** se sometió a una secuencia de eliminación del acetato e hidrogenólisis del anillo de lactona para dar el ácido **XLIX**. Su hidrogenación selectiva seguida de esterificación condujo al compuesto **L** con los hidrógenos en C₁ y C₁₀ orientados hacia la cara β de la molécula, cuya reducción-reoxidación selectiva permitió obtener la hidroxiketona **LI**. Esta hidroxiketona se transformó en varias etapas en un *N*-óxido **LII** que por pirólisis les condujo al compuesto **10** con un rendimiento global del 1,5 % a partir de santonina (**XXVII**).

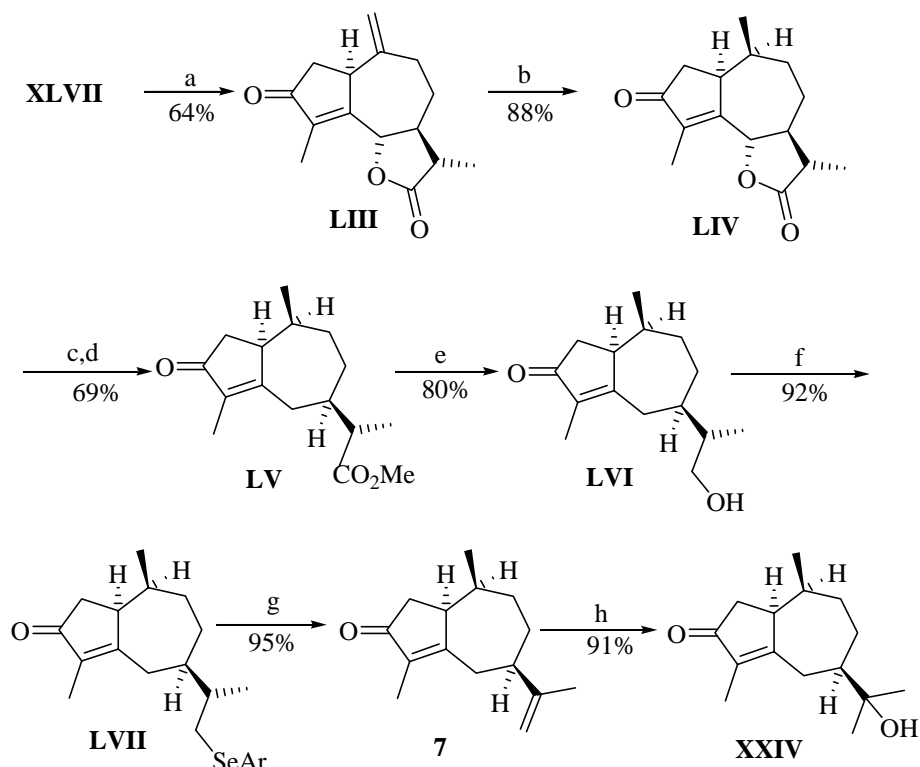


a. AcOH, hv; **b.** H₂SO₄; **c.** CrCl₂, AcOH; **d.** H₂, Pd/SrCO₃ 7%; **e.** CH₂N₂; **f.** i) LiAlH₄, ii) Al(*i*-PrO)₃; **g.** i) anhídrido de brosilto, ii) (CH₃)₂NH, iii) ácido perbenzoico; **h.** 100-150 °C.

3.1.b. Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**7**) y (+)-hidrocolorenona (**XXIV**).

Recientemente, como aplicación de un nuevo método de ruptura reductiva de enonas con Zn/AcOH/H₂O puesto a punto por nuestro grupo,¹⁰ llevamos a cabo la síntesis de la enona **7** y de hidrocolorenona (**XXIV**) a partir de **XLVII** siguiendo una estrategia similar a la de Lowenthal y col. con las modificaciones y optimizaciones oportunas. El compuesto **XLVII** por hidrólisis del acetato seguida de eliminación regioselectiva e hidrogenación, nos proporcionó el compuesto **LIV**, cuya ruptura reductiva seguida de esterificación y reducción-reoxidación condujo a **LVI**. La eliminación del hidroxilo por oxidación-eliminación de su selenoderivado **LVII** condujo a la dienona **7** con un rendimiento global del 8% a partir de santonina (**XXVII**). La hidroximercuriación-desmercuriación de **7** permitió obtener hidrocolorenona (**XXIV**) con un rendimiento del 91%. Ambos compuestos presentaron

características físicas y espectroscópicas idénticas a la de los compuestos aislados de fuentes naturales.^{39,43,44}



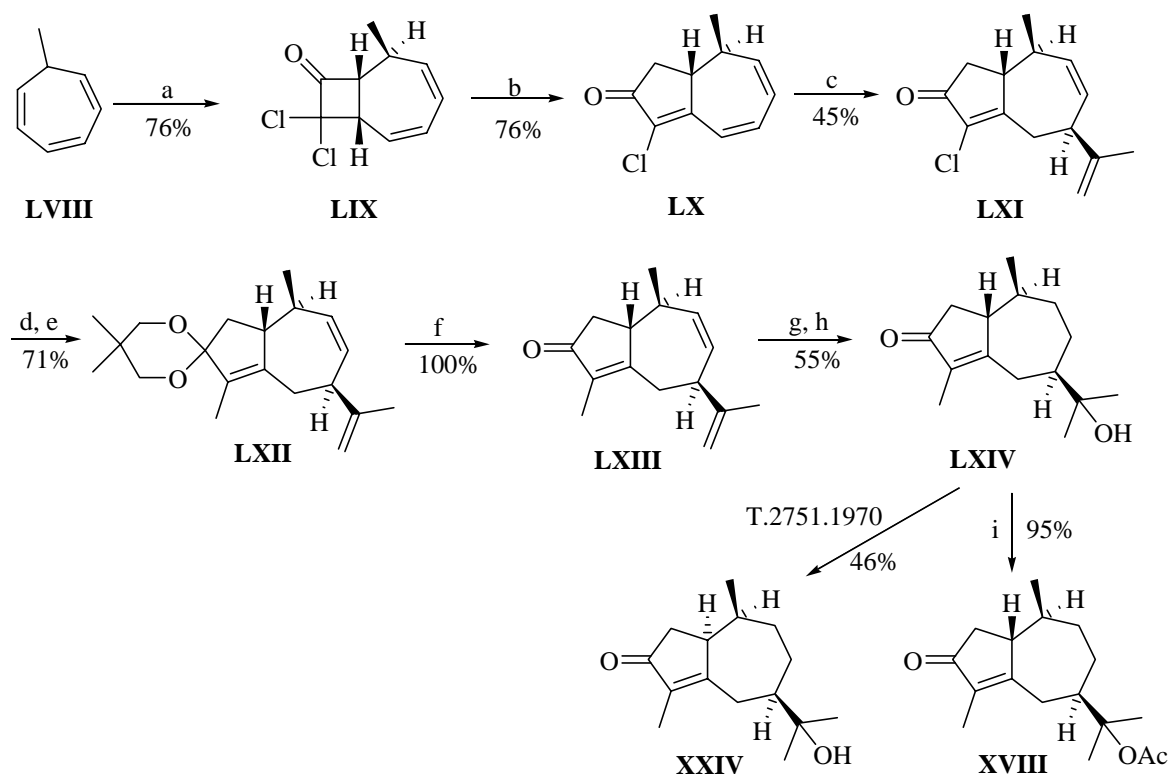
a. i) KOH, H₂O, ii) SOCl₂, Pir; **b.** H₂, Pd/C 5%; **c.** Zn,)); **d.** CH₂N₂; **e.** i) LiAlH₄, ii) MnO₂; **f.** *o*-NO₂C₆H₄SeCN, *n*-Bu₃P; **g.** H₂O₂ 30%; **h.** i) Hg(OAc)₂, NaOH, ii) NaBH₄ aq.

3.1.c. Síntesis de (±)-hidrocolorenona (XXIV) y (±)-8-desangeloiloxitorilina (XVIII).

Recientemente Greene y col.⁸³ han desarrollado un método para construir biciclo[5.3.0]decanos que les ha permitido llevar a cabo la síntesis estereoselectiva, aunque racémica, de guayanos naturales a partir de 7-metilheptatrieno (**LVIII**). Este compuesto reacciona con diclorocetena para dar la α,α -diclorociclobutanona **LIX** que por reacción con diazometano sufre expansión de anillo regioselectiva conduciendo tras deshidrocloración a la hidrozulenona **LX**.

La adición conjugada a esta trienona de bromuro de isopropenilmagnesio dió la cetona C₇-sustituída **LXI** que se convirtió en **LXIII** *via* su derivado **LXII** por una secuencia de protección del grupo carbonilo, intercambio halógeno-metal, metilación e hidrólisis del acetal. La hidroximercuriación-desmercuración del doble enlace

exocíclico seguida de hidrogenación selectiva del doble enlace no conjugado les condujo al producto **LXIV**, cuya epimerización en medio básico para dar **XXIV** había sido previamente descrita⁴⁸ y cuya acetilación les condujo a 8-desangeloiloxitorilina (**XVIII**).



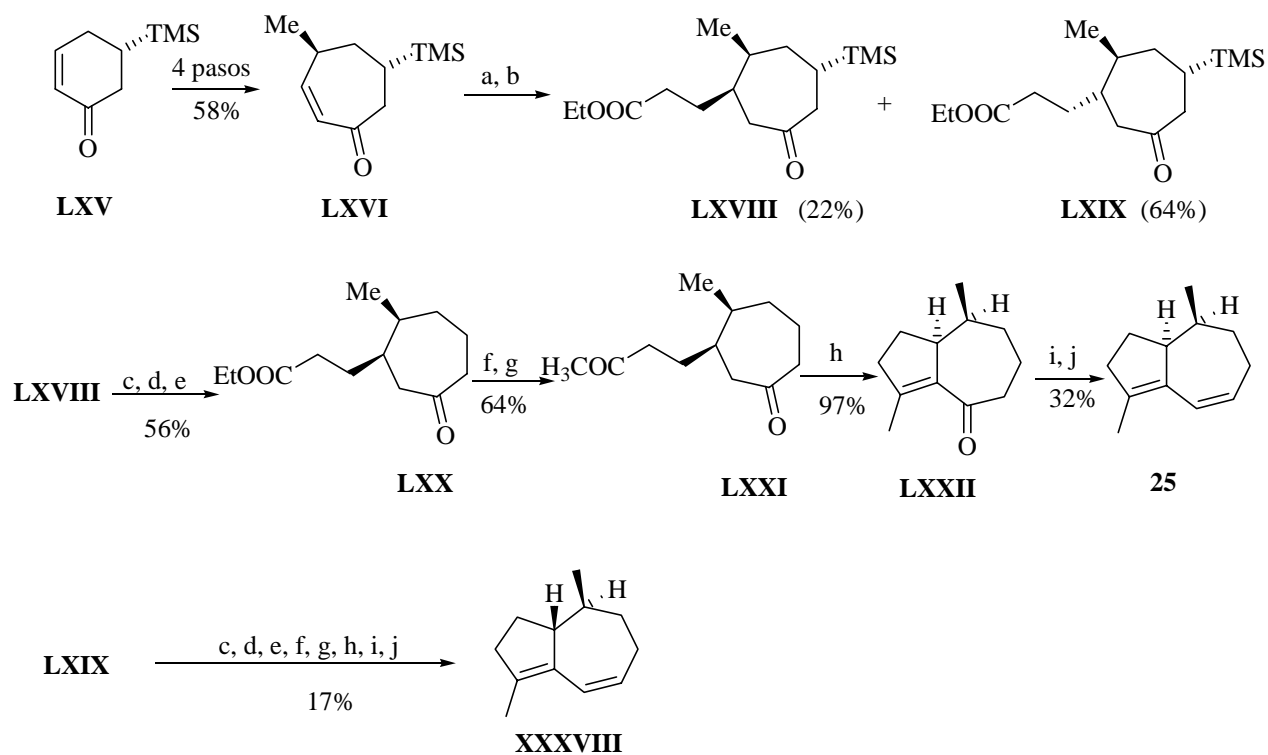
a. Cl_3CCOCl , Zn-Cu, POCl_3 ; **b.** CH_2N_2 ; **c.** $\text{BrMgC}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, CuBr.DMS, TMSCl, $-80\text{ }^\circ\text{C}$; **d.** $(\text{HOCH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, TsOH; **e.** i) *N,N*-dimetil-1-naftilamina, Li, ii) CH_3I ; **f.** HCl 10%; **g.** i) $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$, ii) NaOH- NaBH_4 ; **h.** H_2 Pd/C; **i.** $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$.

3.2.a. Síntesis de (-)-clavukerina A (25) y (+)-isoclavukerina A (XXXVIII) de Asaoka y col.

La primera síntesis enantioselectiva de (-)-clavukerina A (**25**) la llevó a cabo el grupo de Asaoka y col.⁵⁷ Estos autores utilizaron como producto de partida el compuesto **LXVI**, obtenido en 4 pasos a partir del sintón quiral **LXV** según un método ya conocido.⁸⁴ A su vez, **LXV** se obtiene a partir de anisol en una secuencia de tres pasos con un rendimiento global del 65-70%.⁸⁵ Así, la adición conjugada del homoenolato **LXVII** a **LXVI** condujo al compuesto **LXVIII** junto a su epímero **LXIX**

en proporción 1:3. A partir de **LXVIII** por tratamiento con Br₂, reducción e hidrogenación de la enona resultante se obtuvo el éster **LXX**. Hidrólisis, formación de un anhídrido mixto, adición de metilmagnesio y condensación aldólica intramolecular de la dicetona resultante condujo a la enona **LXXII**. Su transformación en (-)-clavukerina A (**25**) se llevó a cabo por reacción de Shapiro a través de su tosilhidrazona. El rendimiento global de (-)-clavukerina A (**25**) a partir de anisol fue del 1%.

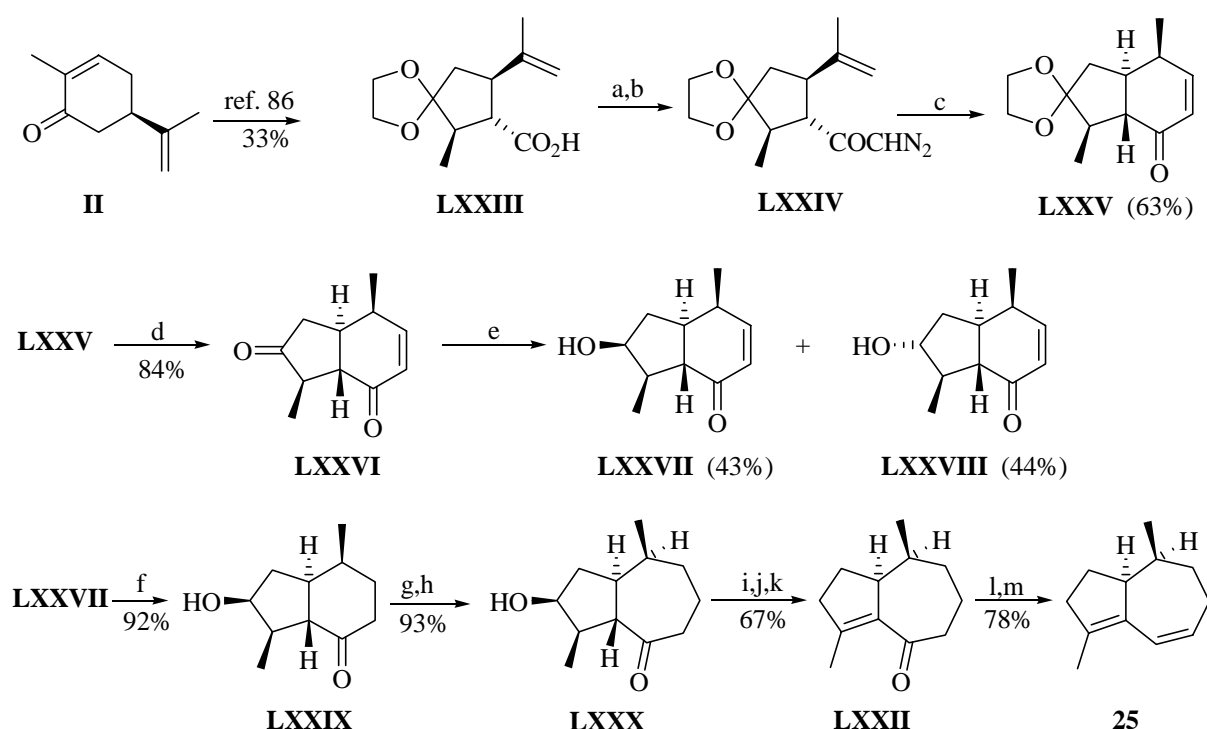
Por una secuencia similar a partir de **LXIX** obtuvieron (+)-isoclavukerina A (**XXXVIII**), enantiómero del producto natural con un rendimiento global del 4% a partir de anisol.



a. LXVII: Cu(CN)ZnICH₂CH₂CO₂Et, 2LiCl, TMSCl; **b.** KF; **c.** Br₂; **d.** Zn, EtOH; **e.** H₂, Pd-C; **f.** LiOH; **g. i)** PivCl, Et₃N, ii) MeMgI; **h.** 6 M HCl; **i.** *p*-TsNHNH₂; **j.** BuLi.

3.2.b. Síntesis de (-)-clavukerina A (**25**) a partir de (-)-carvona (**II**) de Honda y col.

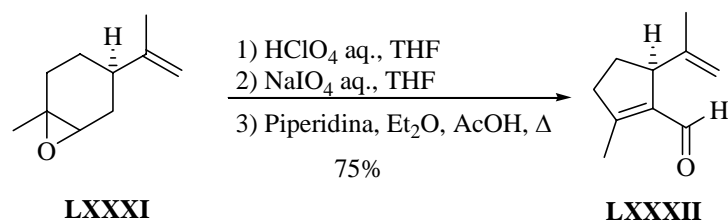
Honda y col.⁷² utilizaron como producto de partida para la síntesis de **25** el compuesto **LXXV**, que ya habían utilizado con anterioridad en la síntesis de (-)-neonepetalactona a partir (-)-carvona (**II**). La obtención de **LXXV** implica epoxidación de la (-)-carvona seguida de reacción de Favorskii del monoepóxido para dar el compuesto **LXXIII** con un rendimiento del 33% a partir de **II**.⁸⁶ La ciclación catiónica de su diazoderivado **LXXIV** les permitió obtener **LXXV** cuya desprotección seguida de reducción condujo a una mezcla 1:1 de los alcoholes epímeros **LXXVII** y **LXXVIII**. La hidrogenación catalítica de **LXXVII** dió la ciclohexanona **LXXIX** y su posterior expansión de anillo con diazoacetato de etilo en presencia de trifluoruro de boro les permitió construir el esqueleto de *trinor*-guayano. La eliminación posterior del hidroxilo de **LXXX** seguido de isomerización del doble enlace en medio básico les condujo a la enona **LXXII** que transformaron en (-)-clavukerina A por la reacción de Shapiro ya descrita.⁵⁷ El rendimiento global de (-)-clavukerina A (**25**) a partir de (-)-carvona (**II**) fue del 3%.



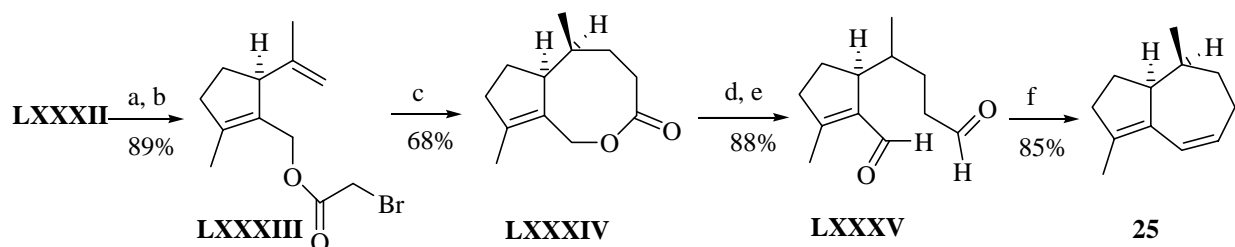
a. cloroformiato de etilo; b. CH_2N_2 ; c. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; d. HClO_4 70%; e. NaBH_4 ; f. H_2 Pd-C 10%; g. α -diazacetato de etilo, $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$; h. $\text{NaCl-H}_2\text{O-DMSO}$; i. Ms_2O ; j. SiO_2 ; k. DBU; l. *p*-TsNHNH₂; m. MeLi.

3.2.c. Síntesis de (-)-clavukerina A (25) a partir de óxido de (+)-limoneno (LXXXI) de Lee y Yoon y de Grimm y col.

Dos grupos de investigadores, Lee y Yoon⁷³ y Grimm y col.⁷⁴ han descrito síntesis alternativas de (-)-clavukerina A a partir del (+)-óxido de limoneno (LXXXI) a través de un mismo intermedio, el compuesto LXXXII obtenido a partir de LXXXI por una secuencia conocida de 3 etapas.⁸⁷



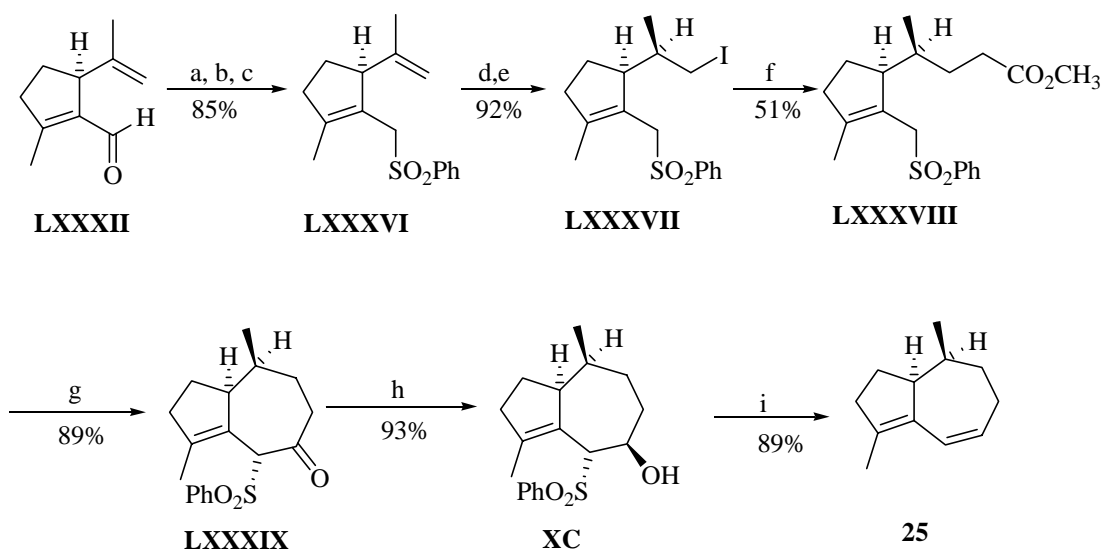
En la síntesis de Lee y Yoon⁷³ la reducción de LXXXII seguida de esterificación les permitió obtener el bromoacetato LXXXIII, que por una ciclación radicalaria 8-*endo* del radical generado con tributilestaño condujo a la heptanolactona LXXXIV. Reducción de la lactona a diol seguida de oxidación dió el dialdehído LXXXV que por reacción de acoplamiento intramolecular de McMurry les permitió obtener (-)-clavukerina A (25).



a. LiAlH_4 ; b. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DCC; c. 1,2 eq. Bu_3SnH , AIBN; d. LiAlH_4 ; e. Oxidación de Swern; f. TiCl_4 , Zn.

Recientemente el grupo de Grimm⁷⁴ ha descrito una alternativa a esta secuencia sintética. Tras reducción de LXXXII al alcohol correspondiente se transformó en el yoduro LXXXVII vía la sulfona LXXXVI. Reacción de LXXXVII con la sal sódica del malonato de metilo y descarboxilación posterior les permitió obtener LXXXVIII, cuya condensación posterior generó el esqueleto de noruguayano. Reducción del

carbonilo y tratamiento de la β -hidroxisulfona resultante **XC** con amalgama de sodio les condujo a (-)-**25**.



a. NaBH_4 ; **b.** $\text{PBr}_3\text{-Et}_2\text{O}$; **c.** PhSO_2Na ; **d.** $(\text{Me}_2\text{CHCHMe})_2\text{BH}$; **e.** MsCl, NaI ; **f.** $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$, 160°C ; **g.** LiHMDS ; **h.** NaBH_4 ; **i.** Na/Hg .

Estas secuencias son hasta el momento las más eficientes ya que permiten obtener el compuesto **25** a partir del óxido de limoneno (**LXXXI**) con rendimientos globales del 34% y del 22% respectivamente.

3.2.d. Síntesis formal de (-)-clavukerina A (**25**) y (-)-isoclavukerina (**XXXIX**) a partir de ciclohexanona de Alexakis y col.

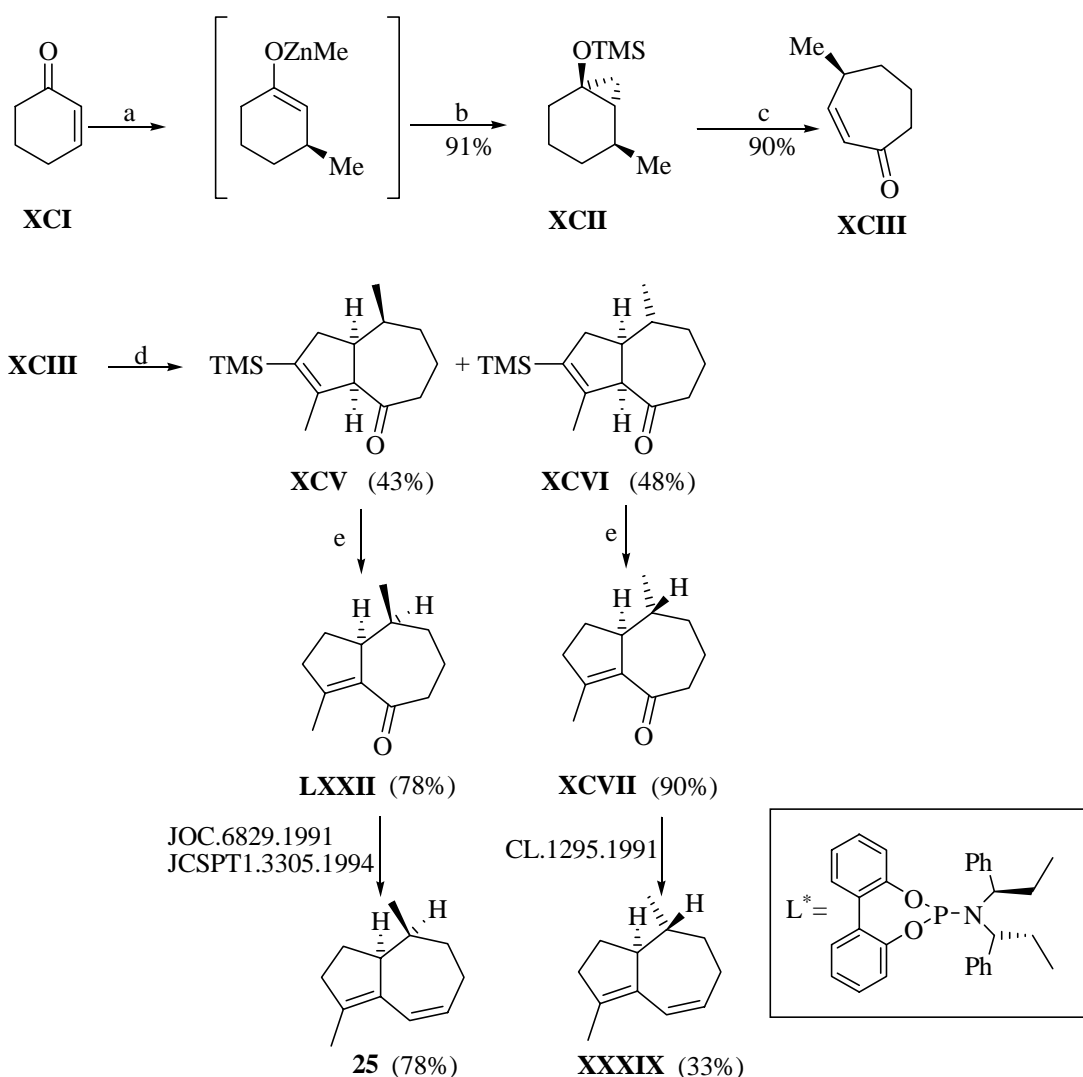
Alexakis y col.⁷⁵ han descrito recientemente la síntesis enantioselectiva de la 4-metil-2-cicloheptenona (**XCIII**), un compuesto utilizado por Schäfer y col.⁷⁰ en su síntesis de (\pm)-**LXXII** y (\pm)-**XCVII**, precursores conocidos de **25** y **XXXIX** como hemos visto anteriormente.^{57,72}

Estos autores utilizaron como producto de partida ciclohexenona e introdujeron la quiralidad en la adición a la enona de Me_2Zn catalizada por una sal de cobre en presencia de una fosfina quiral. La siliación *in situ* del enolato de Zn seguida de ciclopropanación les permitió obtener al compuesto **XCII** el cual por ruptura

radicalaria inducida por FeCl_3 seguida de eliminación de la correspondiente β -clorocetona condujo a **XCIII** con un rendimiento del 90% (96% ee).

La transformación del compuesto **XCIII** en **LXXII** descrita con anterioridad por Schäfer y col.⁷⁰ implica la anelación de Danheiser de **XCIII** con el trimetilsililaleno **XCIV** en presencia de TiCl_4 que conduce con un rendimiento del 91% a una mezcla aproximadamente 1:1 de los diastereómeros **XCV** y **XCVI**, los cuales tras separación se transformaron independientemente en las enonas **LXXII** y **XCVII**. Como se ha indicado anteriormente la reacción de Shapiro de estas enonas conduce a **25** y **XXXIX** respectivamente.^{57,72}

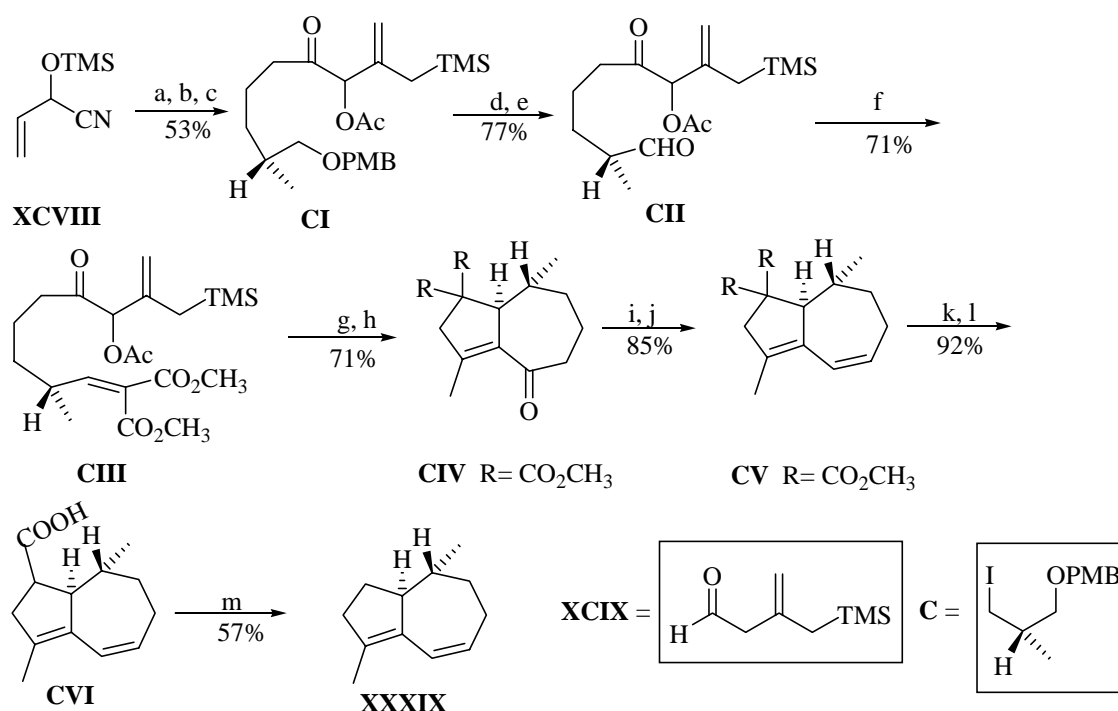
Teniendo en cuenta todas estas etapas el rendimiento global de **25** y **XXXIX** sería del 21% y 11% respectivamente a partir de **XCI**.



a. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, Me_2Zn , L^* ; **b.** TMSOTf , CH_2I_2 , Et_2Zn ; **c.** FeCl_3 , NaOAc ; **d.** **XCIV**: $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{Me})\text{SiMe}_3$, TiCl_4 ; **e.** K_2CO_3 , Bu_4NF .

3.2.e. Síntesis de (-)-isoclavukerina A (XXXIX) de Trost e Higuchi.

Trost e Higuchi⁷⁶ obtuvieron los anillos condensados de 5 y 7 eslabones por una ciclación catalizada por Pd y Sn del intermedio **CIII** que se sintetizó por una serie de elongaciones de cadena a partir de acroleína. La reacción sucesiva de la base conjugada de la cianohidrina protegida **XCVIII**⁸⁸ con el aldehído **XCIX**, hidrólisis de la cianohidrina y adición conjugada del organocuprato de **C** dió tras acetilación el compuesto **CI**. Su desprotección con DDQ, oxidación al aldehído **CII** y condensación con malonato de dietilo en presencia de TiCl₄-piridina les condujo al compuesto **CIII**. Este compuesto por ciclación catalizada por una combinación de acetatos de Pd y trimetilestaño e isomerización posterior del doble enlace condujo a la cetona α,β -insaturada **CIV** con los anillos condensados de 5 y 7 eslabones, que en condiciones de reacción de Bamford-Stevens dió el compuesto **CV**, que por descarboxilación e hidrólisis condujo al ácido carboxílico **CVI**. La descarboxilación de éste por irradiación de su éster hidroxámico generado *in situ* les llevó a (-)-isoclavukerina A (**XXXIX**).

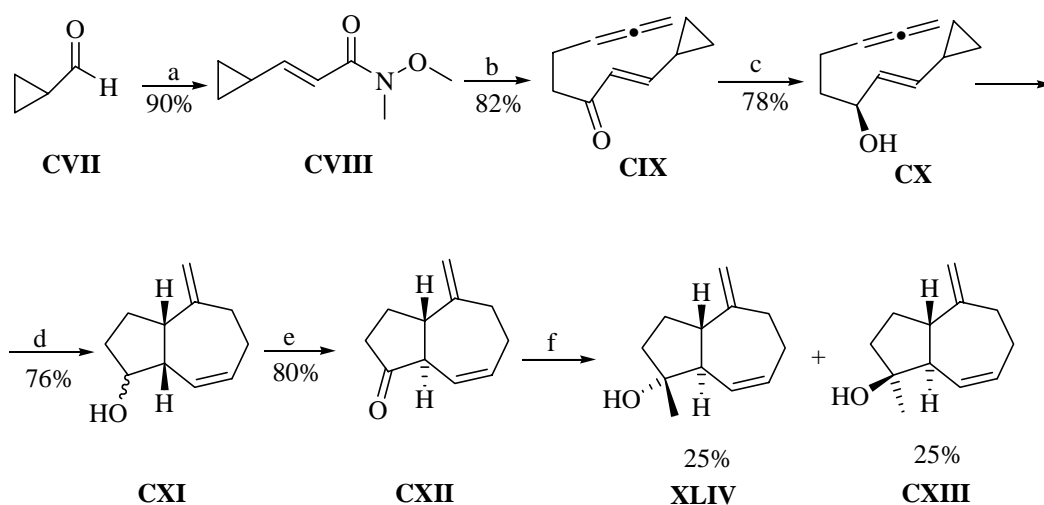


a LDA, **XCIX**; **b**, **C**, *t*-BuLi, CuCN; **c**. Ac₂O, DMAP; **d**. DDQ; **e**. Dess-Martin periodinano; **f**. TiCl₄, Pir., CH₂(CO₂Me)₂; **g**. Pd(OAc)₂, (CH₃)₃SnOAc, tamiz 3 Å, (*i*-C₃H₇O)₃P, **h**. DBU; **i**. tosilhidrazona; **j**. LiH; **k**. NaI, NaHCO₃; **l**. LiOH-CH₃OH-H₂O; **m**. i: (COCl)₂, C₃H₅N, ii: sal sódica del *N*-óxido de 2-mercaptopiridina, *t*-BuSH; iii: hv.

3.2.f. Síntesis de (+)-dictamnol (XLIV) de Wender y col.

Wender y col.⁷⁷ describen la síntesis enantioselectiva de (+)-dictamnol basada en una cicloadición [5+2] intramolecular de los grupos aleno y vinilciclopropano presentes en **CX**. La preparación de éste se llevó a cabo por una síntesis convergente a partir de **CVII**. Este compuesto se convirtió en la amida de Weinreb **CVIII** bajo condiciones estándar de Horner-Emmons. Su reacción posterior con el anión del 1-iodo-3,4-butadieno les condujo a **CIX** cuya reducción asimétrica permitió obtener el intermedio **CX**.

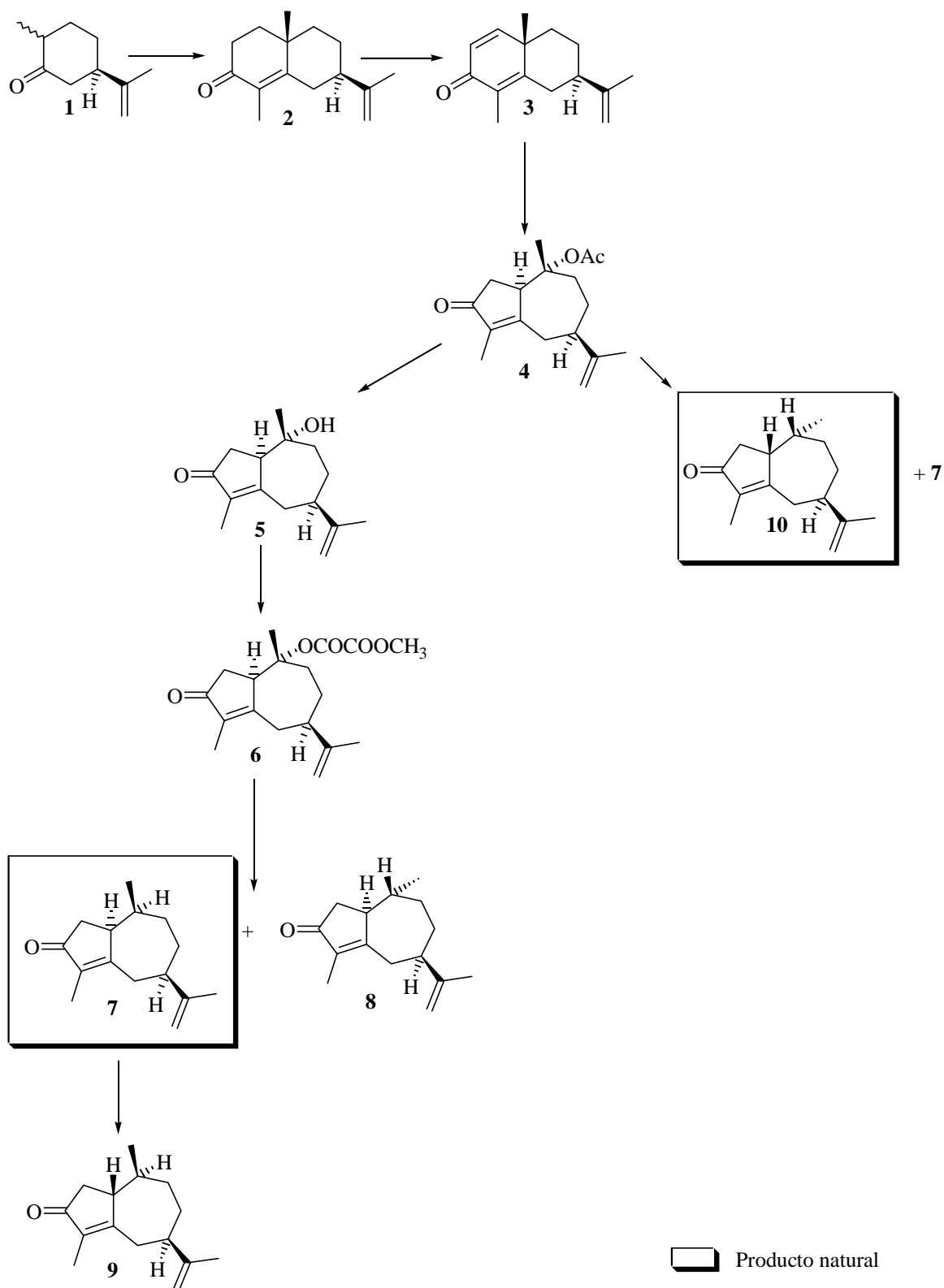
La cicloadición de **CX** condujo a una mezcla de alcoholes **CXI** que posteriormente se sometieron a oxidación. Tratamiento con sílica gel de esta cetona produjo la isomerización de la fusión *cis* a la fusión *trans* de anillos conduciendo a **CXII** que por adición de bromuro de metilmagnesio dió con un 50% de rendimiento una mezcla 1:1 de (+)-dictamnol (**XLIV**) y 4-*epi*-dictamnol (**CXIII**).



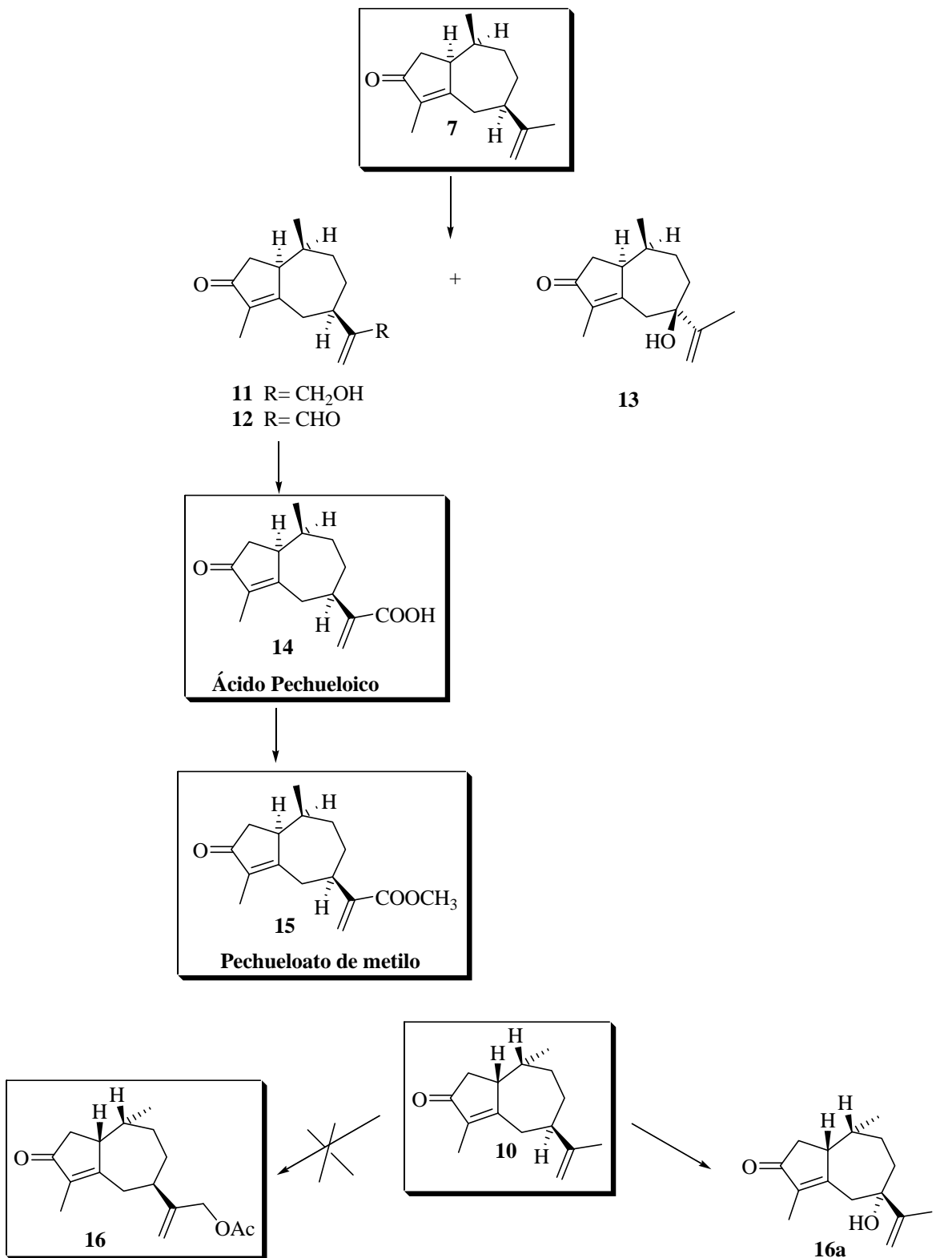
a. (EtO)₂POCH₂CON(Me)OMe, NaH; b. *t*-BuLi, 1-iodo-3,4-butadieno; c. (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, BH₃; d [Rh(CO)₂Cl]₂; e. Dess-Martin periodinano, SiO₂; f. MeMgBr.


4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESQUEMA I

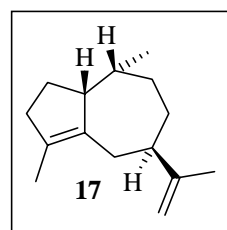
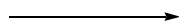
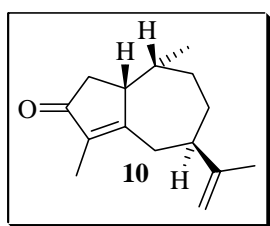


ESQUEMA II

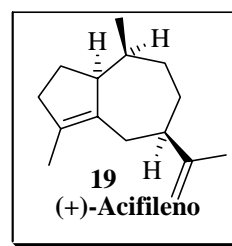
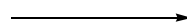
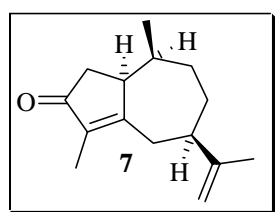
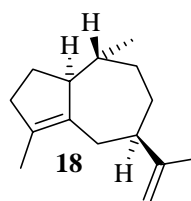
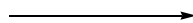
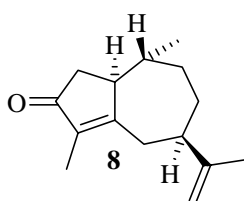


 Producto natural

ESQUEMA III



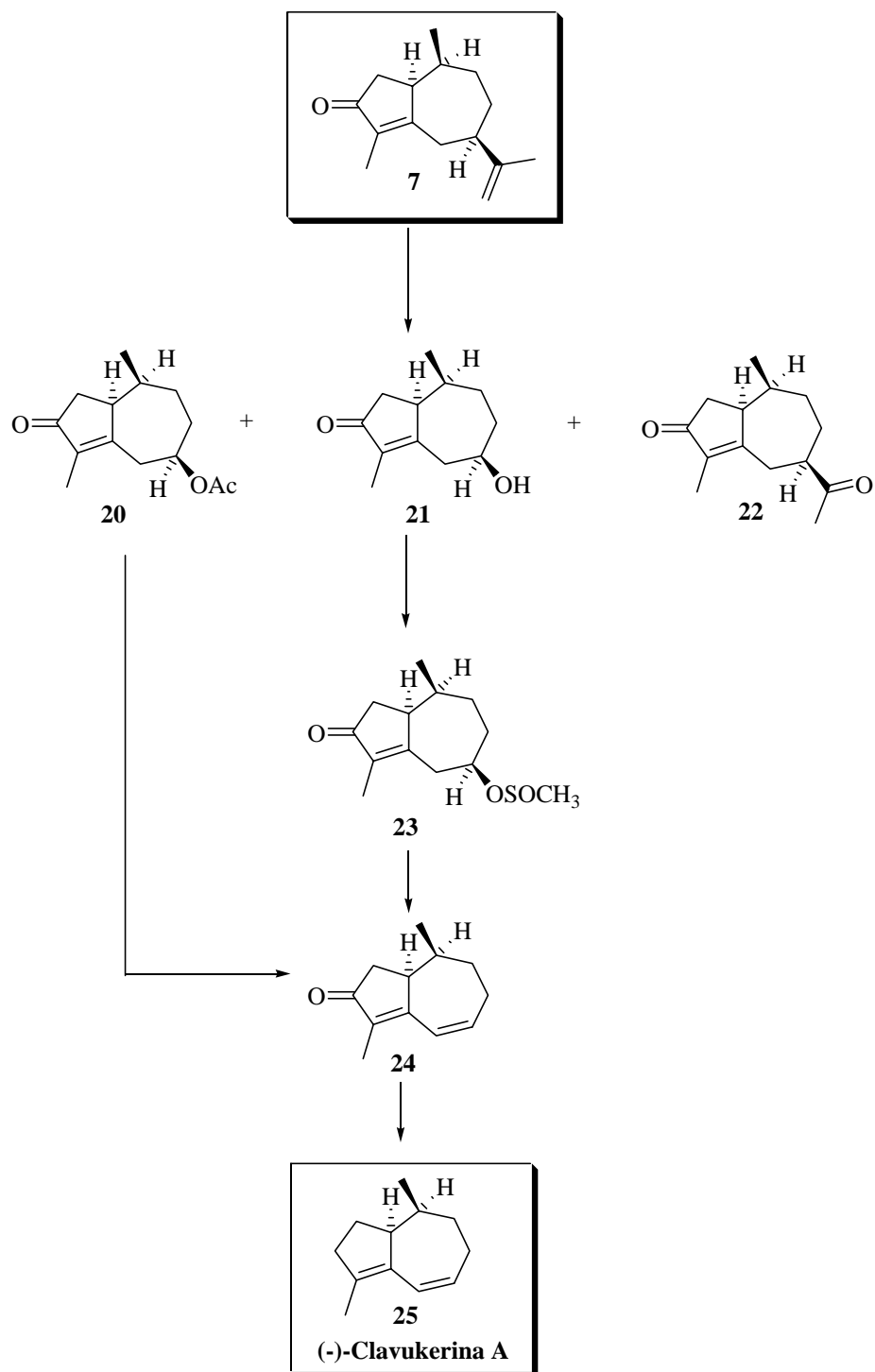
Estructura propuesta acifileno



Estructura corregida

 Producto natural

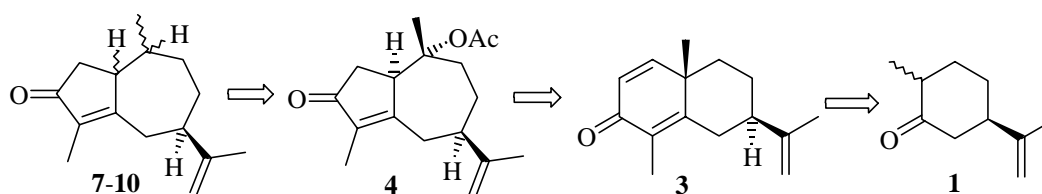
ESQUEMA IV



4.1. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREÓMEROS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIEN-3-ONA 7-10.

Los compuestos **7-10** se diferencian únicamente en la configuración de los átomos de carbono C₁ y C₁₀ por lo que un análisis retrosintético indicaba como precursor adecuado para su síntesis la guayadienona **4**, ya que la reducción directa o indirecta de su acetato en C₁₀ y/o epimerización en C₁ permitiría obtener los cuatro diastereómeros.

Puesto que el esqueleto de guayano se puede generar por transposición fotoquímica de eudesmadienonas,^{7,89} su precursor inmediato sería la 1,2-dehidro- α -ciperona (**3**), que podía obtenerse fácilmente a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**) y etil vinil cetona por una secuencia de anelación de Robinson y deshidrogenación posterior.



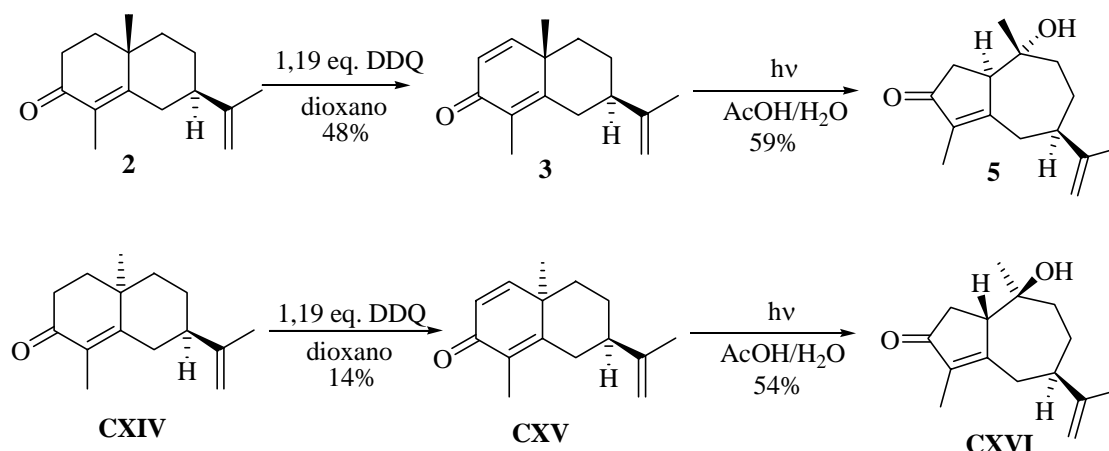
4.1.1. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**4**).

Piers y col.⁹⁰ habían descrito la síntesis del hidroxiderivado **5** y de un diastereómero **CXVI** por transposición fotoquímica en AcOH-H₂O de 1,2-dehidro-(+)- α -ciperona (**3**) o su 10-*epi*-derivado (**CXV**) respectivamente. Ambos compuestos los prepararon por deshidrogenación con DDQ de α -ciperona (**2**) o el correspondiente 10-*epi*-derivado **CXIV**.

En estas síntesis es de destacar la influencia de la disposición espacial del metilo en C₁₀ que determina la configuración de los carbonos 1 y 10 en el esqueleto de guayano.

Esta transposición fotoquímica se observó por primera vez en la santonina (**XXVII**) y como hemos visto en los Antecedentes Bibliográficos se puede obtener el correspondiente acetato **XLVII** utilizando como disolvente únicamente AcOH.⁹¹ Los buenos resultados de esta reacción han hecho que se aplique frecuentemente en la síntesis de guayanos naturales a partir de eudesmadienonas,⁷ y nuestro grupo la ha

utilizado con éxito en la síntesis de distintas 8,12-guayanólidas y compuestos relacionados.^{11,12}



En términos generales nos resultaba más conveniente disponer del acetilderivado **4**, cuya síntesis se podría llevar a cabo a partir de 1,2-dehidro-(+)- α -ciperona (**3**) utilizando AcOH como disolvente en la etapa de transposición.

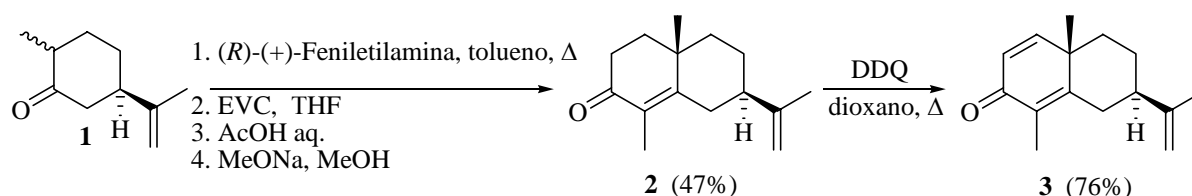
Sin embargo, tanto el dehidroderivado **3** como su precursor (+)- α -ciperona (**2**) no son comercialmente accesibles. No obstante, el compuesto **2** es un intermedio clásico en la síntesis de otros productos naturales⁷ y por ello se han desarrollado distintos métodos para su obtención a partir de las carvonas **I** y **II** o de sus dihidroderivados **III** y **1**, aunque en general los rendimientos son bajos y las secuencias sintéticas complejas. Afortunadamente, en la última década con el avance de la síntesis asimétrica y la utilización de auxiliares quirales han sido descritos métodos de anelación asimétrica que conducen a eudesmenonas, dos de los cuales se han aplicado a la síntesis de (+)- α -ciperona (**2**).^{92,93}

El más eficiente utiliza (*R*)-(+)-feniletilamina como auxiliar quiral según un procedimiento desarrollado por Xiong y col.⁹⁴ y que ha sido optimizado por el grupo de A. de Groot en su síntesis de (+)- y (-)-allohediciariol.⁹⁵

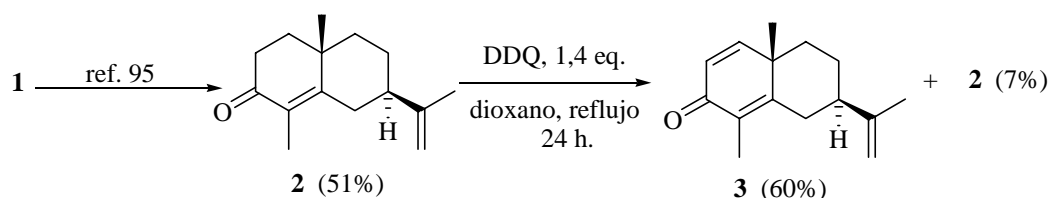
La condensación de **1** con (*R*)-(+)-feniletilamina seguida de adición de Michael a etil vinil cetona, hidrólisis y condensación aldólica les permitió obtener **2** con un rendimiento del 47% a una escala apreciable (10 g de **1**) y sin necesidad de aislar los productos intermedios.

En este mismo trabajo sintetizaron también el producto de deshidrogenación **3** que obtuvieron por tratamiento con DDQ en dioxano según el método descrito por

Piers y Cheng,⁹⁰ pero acortando el tiempo de reacción a 24 h, con lo que obtuvieron un rendimiento muy superior (76%).



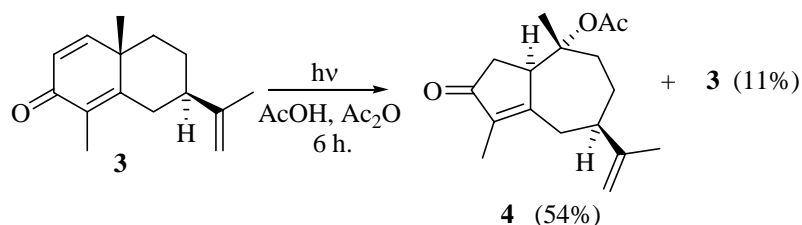
En nuestra síntesis hemos utilizado esta secuencia, obteniendo para la primera etapa un rendimiento similar o incluso algo superior al descrito (51%) trabajando a una escala tres veces superior. Sin embargo, en la etapa de deshidrogenación se nos presentaron varios problemas y a pesar de intentar reproducir las condiciones descritas los mejores rendimientos oscilaron en torno al 60% recuperándose pequeñas cantidades de **2** (aprox. 10%). Los intentos de forzar la reacción para consumir completamente el producto de partida (tiempos de reacción más largos, mayor cantidad de DDQ) resultaron perjudiciales y observamos que tanto el tiempo de reacción como el rendimiento podían variar de una reacción a otra. Por otra parte, al aumentar la escala descrita las mezclas de reacción eran difícilmente manejables, problema que se soslayó en parte lavando con NaOH aq. y Na₂SO₃ aq., aunque en ningún caso se consiguió superar el 60%.



El compuesto **3**, un sólido amarillo, presentó características físicas y espectroscópicas acordes con su estructura y coincidentes con las descritas en la bibliografía.^{90,95}

Finalmente, la irradiación de **3** con luz ultravioleta utilizando AcOH glacial como disolvente⁹¹ debía conducirnos a la guayadienona **4**. En los primeros ensayos observamos que la adición de una pequeña cantidad de Ac₂O minimizaba los subproductos que podían formarse durante la reacción o en el tratamiento posterior. Los mejores resultados se obtuvieron por irradiación de una disolución de **3** en una mezcla AcOH-Ac₂O bajo argón durante 6 h obteniéndose, tras destilación azeotrópica

y cromatografía, un sólido amarillo que fue identificado como el compuesto **4** (54%) y recuperándose un 11% de producto de partida **3**. Los intentos de consumir completamente el producto de partida alargando el tiempo de reacción no mejoraron los resultados anteriores y por el contrario condujeron a mezclas más complejas.

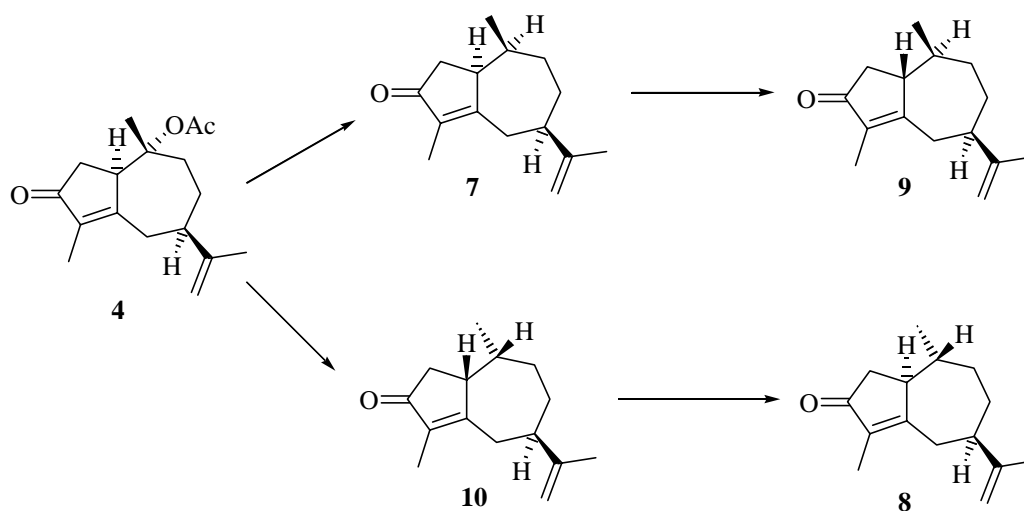


El compuesto **4** fue identificado por sus propiedades espectroscópicas. El cambio en el esqueleto carbonado se puso de manifiesto por la ausencia de las señales de los CH olefínicos del sistema de dienona en los espectros de RMN ^{13}C y ^1H . Una mayor complejidad en las señales a campo alto en el espectro de RMN ^1H así como la presencia en el espectro de RMN ^{13}C de un nuevo CH_2 y un carbono cuaternario unido a oxígeno a 86,2 ppm asignable a C_{10} indican que ha tenido lugar la transposición. La presencia del grupo acetato se puso de manifiesto en el espectro de IR por una nueva banda de carbonilo a 1726 cm^{-1} , y en los espectros de RMN por las señales adicionales a 171,5 δ y 22,4 δ en ^{13}C y a 1,96 ppm en ^1H .

4.1.2. Desoxigenación radicalaria en C_{10} del compuesto **4**: Síntesis de (+)-1 αH ,7 αH ,10 αH -guaya-4,11-dien-3-ona (**7**) y su C_{10} epímero (+)-**8**.

Existen descritos en la bibliografía dos métodos alternativos para obtener a partir de un mismo precursor (**XLVII**) los derivados que presentan los hidrógenos en C_1 y C_{10} en disposición *cis* por la cara β ó α de la molécula (**L** y **LV** respectivamente). (págs. 19 y 20)

Aparentemente de forma similar, a partir de **4** podríamos obtener los diastereómeros **7** y **10**. La epimerización posterior en C_1 , favorecida por la agrupación enona, conduciría a los epímeros con disposición *trans* de los hidrógenos, **9** a partir de **7** y **8** a partir de **10**.



Sin embargo, la presencia del exometileno en C₁₁ imposibilitaba la aplicación directa de estos métodos al compuesto **4** puesto que implican hidrogenaciones catalíticas que saturarían esta posición. La posibilidad de proteger el doble enlace exometilénico fue descartada ya que alargaría innecesariamente la secuencia y además generaría un nuevo centro quiral (C₁₁) en la molécula.⁹⁶

Era pues necesario encontrar nuevos métodos en los que, bien directamente a partir de **4**, bien a través de un derivado apropiado, se pudiera llevar a cabo la desoxigenación de forma quimio- y estereoselectiva.

Este tipo de reacciones son de gran utilidad sintética, ya que permiten la modificación de productos naturales complejos, y han sido frecuentemente utilizadas para obtener sintones quirales a partir de compuestos polifuncionales naturales fácilmente accesibles. Descartada la hidrogenólisis catalítica por las razones aducidas anteriormente y la reducción con hidruros de derivados de alcoholes (sulfonatos, haluros, tiolatos, etc.) ya que con sustratos impedidos se suelen obtener bajos rendimientos debido a la aparición de productos de transposición y de eliminación, nos quedaban dos posibilidades: reducciones con metales en disolución o reducciones radicalarias con hidruros de estaño o silicio.

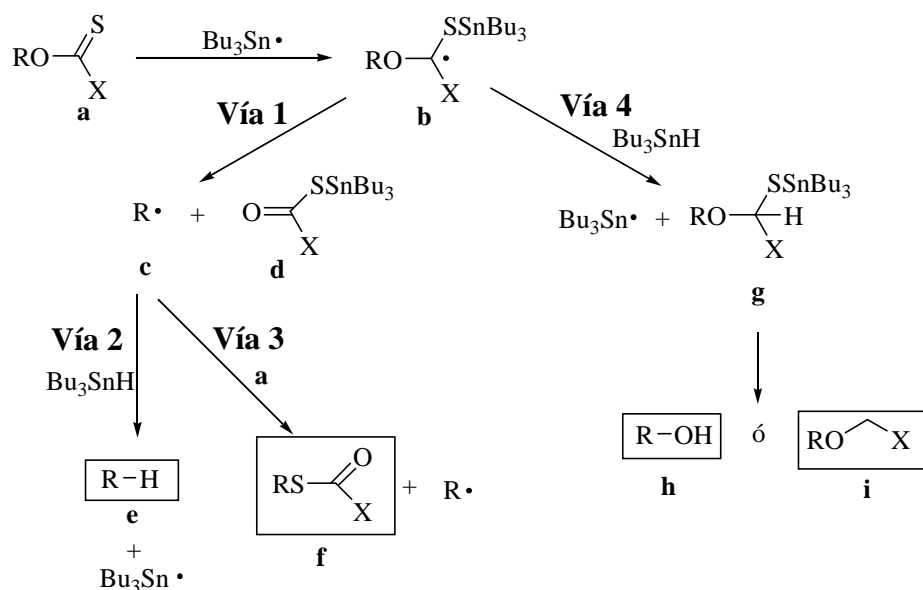
La presencia de la enona en el anillo A aconsejaba ensayar en primer lugar estos últimos métodos ya que las reacciones tienen lugar en condiciones neutras y en general relativamente suaves y presentan la ventaja de ser poco susceptibles a los factores estéricos como consecuencia de la no solvatación de los radicales. Como contrapartida la propia naturaleza del intermedio podía conducir a mezclas de epímeros.⁹⁷

El prototipo para estas reacciones es el método desarrollado por Barton y McCombie para la desoxigenación radicalaria de alcoholes por tratamiento de sus *O*-tio-carbonil derivados con hidruro de tributilestano (Bu_3SnH).⁹⁸ Los derivados, de fórmula general ROCSX suelen ser xantatos ($\text{X}=\text{SR}'$) o tioésteres ($\text{X}=\text{R}'$) y su preparación suele llevarse a cabo en condiciones básicas o prácticamente neutras mientras que la reducción tiene lugar por calentamiento en disolventes neutros apróticos en presencia de un iniciador.^{99,100}

En el proceso de reducción (Esquema 4), la adición inicial (que puede ser reversible) del radical $\text{Bu}_3\text{Sn}\bullet$ al enlace $\text{C}=\text{S}$ del sustrato **a** conduce al radical estabilizado **b** el cual puede evolucionar por distintos caminos para dar hidrocarburos **e**, *S*-tioésteres **f** isómeros de los productos de partida, alcoholes **h** o éteres **i**. La facilidad para la fragmentación deseada (Vía 1) depende de la temperatura y de la naturaleza de **R**, y en cierta medida de la naturaleza de **X**. La compresión estérica alrededor del enlace $\text{C}-\text{O}$ favorece la fragmentación sin afectar al paso de adición, lo que hace especialmente adecuado este método para sistemas impedidos. Tras la fragmentación, el radical $\text{R}\bullet$ abstrae normalmente un hidrógeno del Bu_3SnH (Vía 2) para dar el compuesto desoxigenado **e** y $\text{Bu}_3\text{Sn}\bullet$ que reinicia la cadena. Menos frecuente es la captura de $\text{R}\bullet$ por el azufre del sustrato de partida **a** (Vía 3) que conduce al *S*-tioéster **f** y un nuevo radical $\text{R}\bullet$. Las reacciones secundarias más frecuentes (aunque minoritarias) son la abstracción del **H** antes de la fragmentación (Vía 4) para generar el intermedio **g** que por fragmentación conduce al alcohol de partida **h** o al éter **i**, dependiendo del sustrato en particular.⁹⁷

Este método ha sido ampliamente utilizado en la desoxigenación de alcoholes impedidos muy funcionalizados ya que es compatible con ésteres, cetonas, alcoholes, epóxidos y otros grupos funcionales. En el caso de dobles y triples enlaces estos no se ven afectados siempre que sus posiciones relativas no permitan la ciclación del radical intermedio.^{97,99,100}

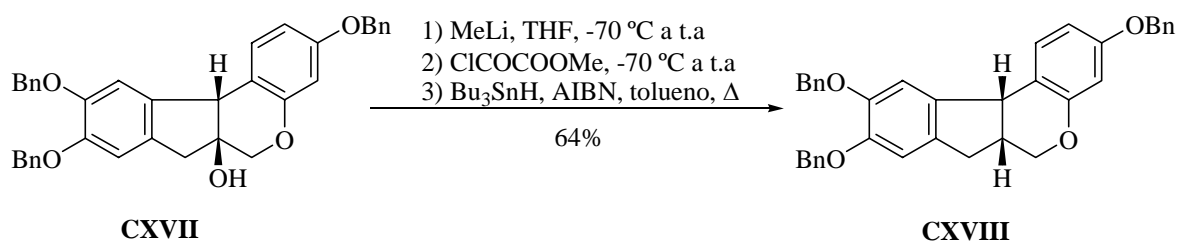
Diversos silanos se han mostrado también como buenas fuentes de hidrógeno^{97,101,102} e incluso cantidades catalíticas de Bu_3SnH y polimetilhidrosiloxano (PMHS).¹⁰³ También se ha explorado la utilidad de distintos compuestos de fósforo como $(\text{RO})_2\text{PH}$ y sales del ácido hipofosforoso,^{104,105} R_2PO ,¹⁰⁶ ó $\text{R}_3\text{P}\cdot\text{BH}_3$.¹⁰⁷



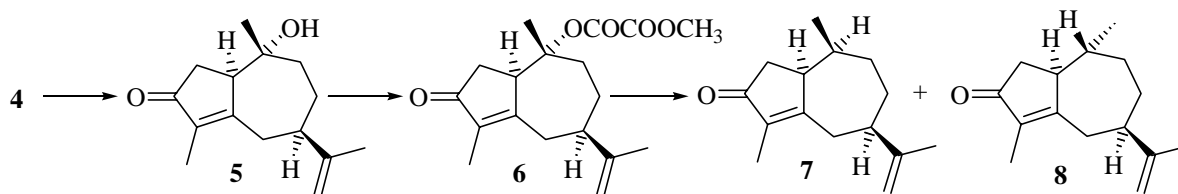
Esquema 4. Mecanismo de desoxigenación radicalaria con Bu_3SnH .

Otros métodos relacionados son la reducción con Bu_3SnH de otros ésteres^{97,99} como cloroformatos, benzoatos, acetatos o fenilselenocarbonatos y especialmente los oxalatos mixtos de metilo;¹⁰⁸ la desoxigenación con Ph_2SiH_2 ¹⁰⁹ de trifluoroacetatos o de metoximetiléteres y la de oxalatos mixtos del alcohol y *N*-hidroxi-2-tiopiridona con tioles.^{110,111}

Un método que da, en general, buenos resultados es la activación del alcohol por formación del oxalato mixto de metilo y reducción posterior del oxalato con Bu_3SnH .¹⁰⁸ Este procedimiento da buenos resultados con alcoholes secundarios y terciarios por lo que ha sido utilizado satisfactoriamente en desoxigenaciones en las que otros métodos resultaron infructuosos como, por ejemplo, en la desoxigenación de (+)-brazilina (**CXVII**) que transcurrió con buen rendimiento y retención de la configuración para dar (+)-brazilano (**CXVIII**).¹¹²

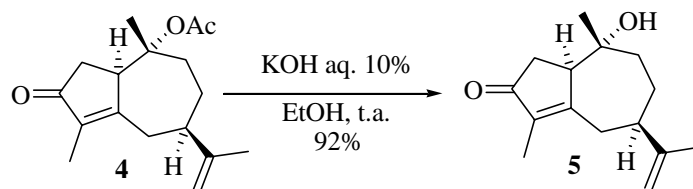


Este método parecía prometedor y decidimos aplicarlo a la desoxigenación del compuesto **4**. Las transformaciones a realizar son: hidrólisis del grupo acetato, esterificación de **5** y desoxigenación radicalaria del oxalato mixto **6**.



En principio dada la disposición espacial de H₁ que condiciona la conformación del anillo de siete miembros era de esperar el acceso del H• por la cara α de la molécula para dar preferentemente el compuesto **7** frente a su epímero **8**.

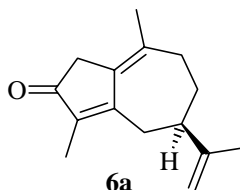
El alcohol **5** se obtuvo con un rendimiento del 92% por tratamiento de una disolución del acetato **4** en etanol con KOH aq. al 10% a temperatura ambiente durante 40 minutos. La ausencia de las señales características de acetato en los espectros de RMN ¹³C y ¹H así como la banda ancha de tensión OH en su espectro de IR (3550-3250 cm⁻¹) confirmaban la hidrólisis del acetato.



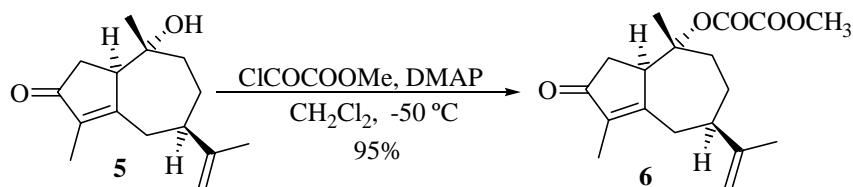
En estas condiciones el compuesto no experimentó epimerización en C₁ ya que en su espectro de RMN ¹H se observa el desplazamiento usual a campo alto de las señales de H₁ y H₁₄ (4,12-4,05 y 1,03 δ en **4**; 3,19-3,13 y 0,90 δ ppm en **5**) que habíamos observado previamente en compuestos relacionados al pasar de acetato a alcohol.^{10,12,13}

Los primeros ensayos de esterificación de este alcohol se llevaron a cabo según el procedimiento usual,¹¹² es decir, adición a baja temperatura de cloruro de metil oxalilo (ClCOCOOME) y DMAP a **5** disuelto en CH₂Cl₂, evolución hasta temperatura ambiente, filtración de la sal formada y extracción posterior. En estas condiciones observamos la formación de un producto de eliminación que fue identificado como **6a**

en base a sus espectros de RMN ^1H [dos singletes a 1,81 δ (3H) y 1,73 δ (6H)] y RMN ^{13}C [23,9, 20,3 y 8,3 δ (CH_3), 167,1, 149,5, 138,0, 136,4 y 131,2 (C) y 109,4 (CH_2)].



Por otra parte, durante el proceso de extracción se producía en parte la hidrólisis del oxalato y por ello modificamos el procedimiento experimental suprimiendo este tratamiento. Los mejores resultados se obtuvieron al tratar el alcohol **5** disuelto en CH_2Cl_2 con ClCOCOOMe y DMAP durante 40 min a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose tras filtración sobre sílica gel el compuesto **6** con un rendimiento del 95%.

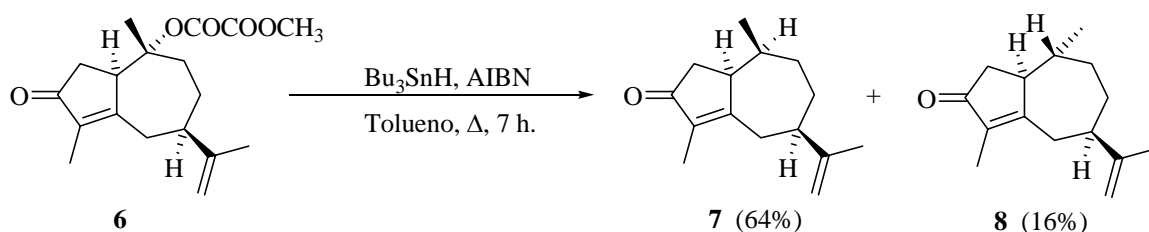


Su espectro IR muestra dos nuevas señales a 1766 y 1739 cm^{-1} de los carbonilos del grupo oxalilo y en su espectro de RMN ^{13}C destaca la aparición de dos singletes a 158,5 y 156,5 δ y un carbono cuadruplete a 53,3 ppm asignable al metoxilo. En su espectro de RMN ^1H un singlete a 3,82 δ asignable al metoxilo y el desplazamiento a campo más bajo de H_1 (3,19-3,13 δ en **5**; 4,04-3,98 δ en **6**) y de H_{14} (0,90 δ en **5**; 1,17 δ en **6**), inverso al mostrado en la hidrólisis del acetato **4** a **5**, confirman la estructura.

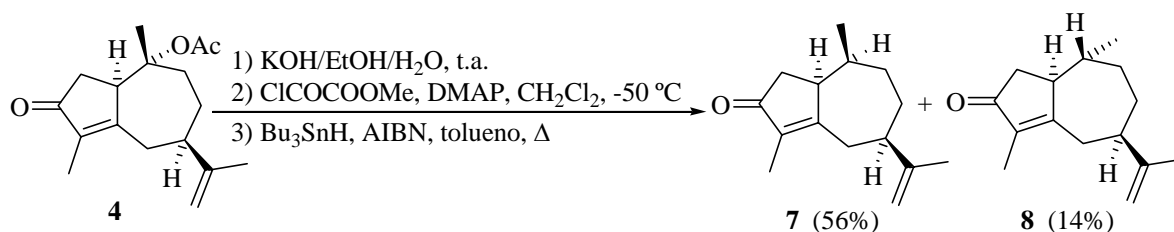
En las condiciones usuales, es decir, calentamiento del oxalato mixto **6** a reflujo de tolueno con 1,5 eq. de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0,25 eq. de AIBN como iniciador se formaban únicamente dos nuevos productos menos polares de características muy similares, uno de ellos mayoritario. Sin embargo, llegado a un punto la reacción tendía a bloquearse por lo que era necesario añadir cantidades adicionales de reactivos o prolongar la calefacción observándose producto de descomposición. Los intentos de utilizar mayor cantidad de reactivo de partida para acortar los tiempos de reacción resultaron infructuosos. Los mejores resultados se obtuvieron con la adición de los reactivos en porciones menores a intervalos de tiempo hasta un total de 2 eq. de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 1 eq. de AIBN con un tiempo de reacción total de 5-7 horas.

Por otra parte la presencia de subproductos de Sn hacía muy difícil la purificación de los productos de la reacción, hecho frecuente cuando se utiliza *n*-Bu₃SnH^{113,114} y que ha motivado la búsqueda de distintas soluciones: tratamiento con DBU-I₂, con KF en MeOH o tratamiento reductor con NaBH₃CN en *t*-BuOH a reflujo.¹¹⁵ Teniendo en cuenta las características de nuestro sustrato pensamos que un procedimiento sencillo sería lavar la mezcla de reacción con una disolución reductora y posteriormente con NaOH aq. de forma análoga al método propuesto por Renaud y col.¹¹⁵ para eliminar haluros de tributilestaño de mezclas de reacción.

Este procedimiento facilitó notablemente la purificación y finalmente los mejores resultados se obtuvieron tratando el oxalato **6** en tolueno a reflujo con AIBN y Bu₃SnH hasta un total de 1 y 2 eq. respectivamente repartidos en cuatro adiciones a intervalos de 1,5 h. El lavado posterior de la mezcla de reacción con disoluciones acuosas de Na₂SO₃ y NaOH seguido de cromatografía permitió la separación de dos compuestos que fueron identificados como las cetonas epiméricas **7** (64%) y **8** (16%) en base a sus datos espectroscópicos.



Las tres etapas necesarias para la desoxigenación de **4** se pueden llevar a cabo sin necesidad de aislar los productos intermedios aunque no se observa aumento en el rendimiento global (56% para **7** y 14% para **8** a partir de **4**).



Los compuestos **7** y **8** presentan características espectroscópicas muy similares. Los aspectos más significativos en sus espectros de RMN ¹³C son las señales de CH (35,3 δ para **7** y 40,0 δ para **8**) en lugar del carbono cuaternario unido a oxígeno del

precursor y el diferente desplazamiento de los CH₃ asignables a C₁₄ (a 12,0 δ para el compuesto **7** y a 22,6 δ para **8**). En sus espectros de RMN ¹H ambos compuestos muestran la agrupación CH₃CH por las señales a 0,61 δ (3H, d, *J* = 7,2 Hz) y 2,15-2,00 δ (1H, m) para **7** y 1,01 δ (3H, d, *J* = 6,0 Hz) y 1,45-1,25 δ (1H, m) para el compuesto **8**.

Con el objeto de establecer de forma inambigua la configuración de los carbonos C₁ y C₁₀ se ha llevado a cabo un análisis espectroscópico exhaustivo, que incluye HSQC ¹H-¹³C, desacoplamiento ¹H-¹H y especialmente NOE.

La disposición α de H₁ del compuesto **7** se establece por su NOE con H₇. Por su parte NOEs de los protones H₁₄ con H₂, H₆, H₈ y H₉ indican una disposición de estos hidrógenos por la misma cara de la molécula. Como H₆ presenta NOE con C₄-CH₃ (mayor que el de H_{6'}) podemos establecer que H₂, H₆, H₈, H₉ y CH₃-C₁₀ deben tener disposición β y por lo tanto H₂, H₆, H₉ y H₁₀ disposición α.

Una estructura 3D del compuesto **7** fue generada por modelización molecular usando el programa CS ChemDraw Pro Version 6,0 y aplicando el campo de fuerzas MM2 para minimizar la energía. La estereoquímica relativa mencionada y una conformación favorable del compuesto **7** proporcionada por el programa de modelización molecular fueron consistentes con la estructura que se muestra en la Figura 4 para el compuesto **7**.

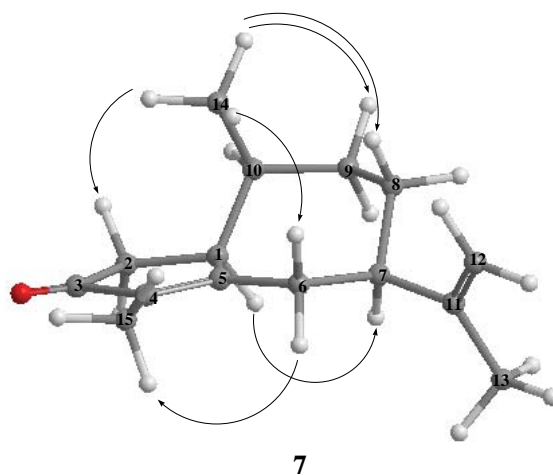


Figura 4

El compuesto **7** presentó características físicas y espectroscópicas totalmente coincidentes con las del producto natural aislado de *Baccharis boliviensis*³⁹ y con las del producto sintetizado anteriormente por nuestro grupo a partir de santonina (**XXVII**).¹⁰ La obtención de **7** a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**) implica al mismo tiempo una síntesis formal de hidrocolorenona (**XXIV**).¹⁰

El producto minoritario de la reacción **8** debía ser epímero de **7** con una disposición α del metilo C₁₄ y con H₁ y H₁₀ en disposición *trans*. Además de las diferencias de desplazamiento ya indicadas cabe señalar las correspondientes a H₁, que no varía apreciablemente al pasar de **5** (3,19-3,13 δ) a **7** (3,15-3,00 δ) y que aparece a campo significativamente más alto en **8** (2,60-2,55 δ).

Teniendo en cuenta su procedencia y las disposiciones de H₁, H₇, H₁₀ y el C₁₀-CH₃ del compuesto **7**, la disposición de estos protones en el compuesto **8** debe ser H₁ α , H₇ α , H₁₀ β y el C₁₀-CH₃ α , pero poco más se puede añadir como resultado de los experimentos NOE debido a la superposición de señales. Hemos asignado las disposiciones H₆ α y H₆ β en base a sus valores δ y sus constantes de acoplamiento con H₇ (Figura 5).

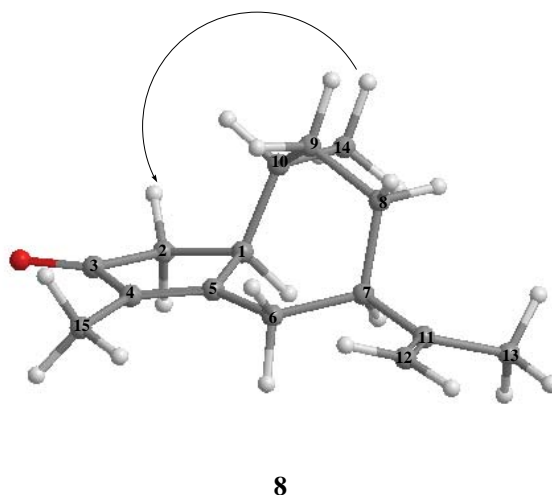
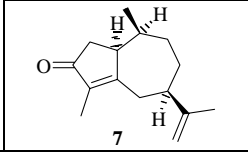
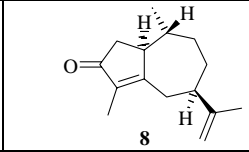


Figura 5

A pesar de la pobre descripción espectroscópica hecha por Silva y col.³⁴ para un producto de síntesis [4,80 δ (2H, m); 2,00 δ (3H, s); 1,95 δ (3H, d, $J = 2$ Hz); 1,00 δ (3H, d, $J = 7$ Hz)] éstos parecen coincidir suficientemente con los datos del compuesto **8**.

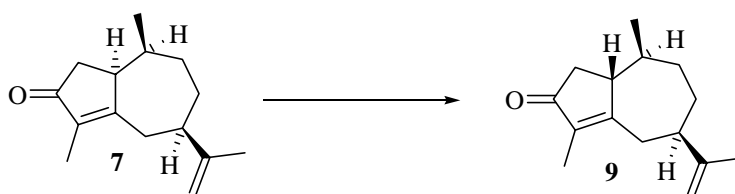
Tabla 1. Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **7** y **8** en RMN de ^1H y ^{13}C .^(a)

| | |  | |  | |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|--|--|
| ^1H | | | | | |
| H ₁ | 3,15-3,00 m | α | 2,60-2,55 m | α | |
| H ₂ | 2,54 dd (6,4, 18,8) | α | 2,52 ddd (0,8, 6,4, 17,6) | | |
| H _{2'} | 2,00 d ancho (18,8) | β | 2,16 (d ancho (17,6) | | |
| H ₆ | 2,73 d ancho (19,2) | α | 2,71 dd ancho (3,2, 18,4) | α | |
| H _{6'} | 2,42 dd ancho (12,0, 19,2) | β | 2,60 dd ancho (10,4, 18,4) | β | |
| H ₇ | 2,28 dd ancho (10,8, 12,0) | α | 2,34 td ancho (3,6, 10,4) | α | |
| H ₈ | 1,75-1,65 m | α | 1,95-1,80 m | | |
| H _{8'} | 1,65-1,50 m | β | 1,45-1,25 m | | |
| H ₉ | 1,75-1,65 m | α | 1,95-1,80 m | | |
| H _{9'} | 1,85-1,76 m | β | 1,45-1,25 m | | |
| H ₁₀ | 2,15-2,00 m | α | 1,45-1,25 m | β | |
| CH ₃ -C ₁₀ | 0,61 d (7,2) | β | 1,01 d (6,0) | α | |
| ^{13}C | | | | | |
| C ₁ | 45,9 | | 48,7 | | |
| C ₂ | 41,3 | | 41,6 | | |
| C ₃ | 208,2 | | 208,0 | | |
| C ₄ | 137,6 | | 136,7 | | |
| C ₅ | 175,2 | | 175,9 | | |
| C ₆ | 37,9 | | 37,2 | | |
| C ₇ | 44,5 | | 43,9 | | |
| C ₈ | 31,3 | | 34,4 | | |
| C ₉ | 36,7 | | 38,5 | | |
| C ₁₀ | 35,3 | | 40,0 | | |
| C ₁₁ | 150,8 | | 150,4 | | |
| C ₁₂ | 109,1 | | 109,1 | | |
| C ₁₃ | 20,1 | | 20,4 | | |
| C ₁₄ | 12,0 | | 22,6 | | |
| C ₁₅ | 8,1 | | 8,1 | | |

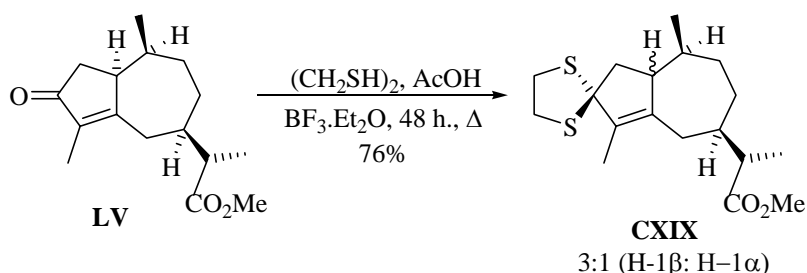
^(a) La asignación se basó en experimentos DEPT, HSQC y desacoplamiento ^1H - ^1H . Entre paréntesis se indica el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz).

4.1.3. Epimerización en C₁ del compuesto **7**: Síntesis de (-)-1βH,7αH,10αH-guaya-4,11-dien-3-ona (**9**).

La síntesis del compuesto **9** (1βH, 10αH), se presumía inmediata a partir de **7** por epimerización del 1αH a 1βH. El protón H₁ está en disposición γ y respecto al grupo carbonilo del sistema de enona lo que permitiría en principio su epimerización por tratamiento ácido o básico.

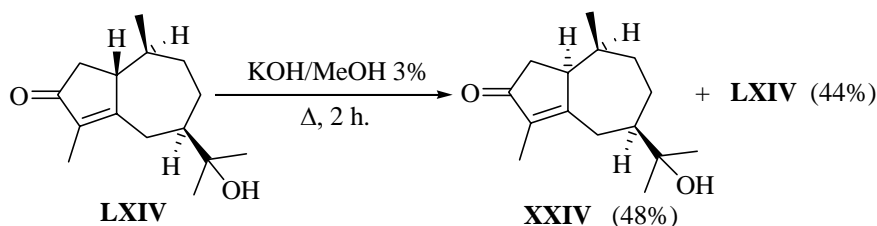


Intentamos en primer lugar la epimerización en medio ácido, ya que con anterioridad¹⁰ habíamos observado epimerización en C₁ (H-1β: H-1α 3:1) al intentar obtener el tiocetal de **LV** lo que atribuimos al medio ácido de la reacción.

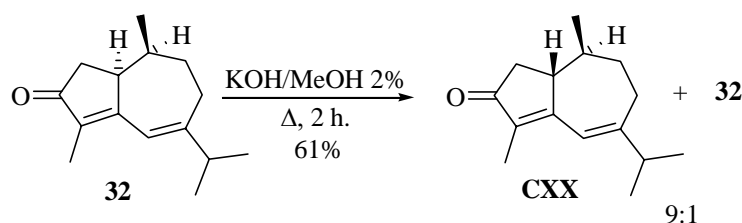


Sin embargo, al tratar el compuesto **7** durante 24 h. con AcOH glacial y BF₃.Et₂O se recuperó el producto de partida sin reaccionar por lo que pasamos a considerar los tratamientos en medio básico descritos en la bibliografía para sustratos similares.

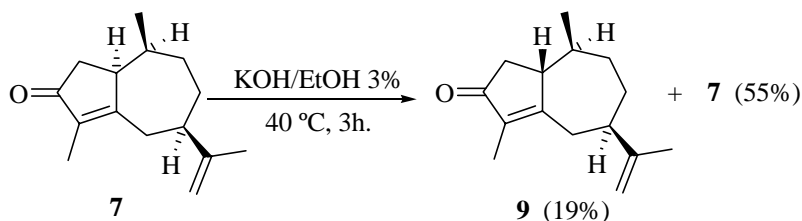
Minato y col.⁴⁸ en la determinación de la estructura del guayóxido (**XXXII**) observaron que el calentamiento a reflujo del compuesto **LXIV** con KOH/MeOH durante 2 horas conducía a una mezcla 1:1 de **LXIV** y su epímero **XXIV**, lo que indica una estabilidad similar de ambos compuestos.



Por otra parte, Takahashi y col.¹¹⁶ analizaron por RMN ^1H los resultados de un tratamiento similar de dos derivados relacionados, las guaya-4,6-dien-3-onas **32** y **CXX**. En estas condiciones **CXX** no sufría epimerización, en cambio el compuesto **32** conducía a una mezcla **CXX:32** en una proporción 9:1, (55% y 6% respectivamente). Es decir, en este sustrato la disposición $1\beta\text{H}$ estaba favorecida frente a la $1\alpha\text{H}$.



Basándonos en estos antecedentes, el compuesto **7** se trató con KOH (entre el 3% y el 5%) en MeOH o EtOH y a temperaturas que oscilaron entre la ambiente y la de reflujo del disolvente, obteniéndose los mejores resultados con una disolución de KOH/EtOH al 3% a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Tras el tratamiento usual se separó **9** con un rendimiento del 19% y se recuperó un 55% del compuesto de partida **7** lo que indica una proporción en el equilibrio entre ambos 1:3 y por tanto una mayor estabilidad de **7** frente a su epímero **9**.



El compuesto **9** presenta características espectroscópicas similares a las de sus isómeros **7** y **8**, con variaciones coherentes con el cambio de configuración en C_1 y la disposición *trans* de H_1 y H_{10} .

En su espectro de RMN ^1H presenta el doblete característico del metilo en C_{10} desplazado a campo más bajo ($1,02 \delta$, $J = 6,6 \text{ Hz}$) con respecto al precursor **7** ($0,61 \delta$, $J = 7,2 \text{ Hz}$) y en cambio los protones H_1 y H_{10} aparecen a campo más alto ($2,38$ - $2,23 \delta$ y $1,31$ - $1,20 \delta$, respectivamente). Esta variación parece característica del cambio de la disposición relativa de los hidrógenos en C_1 y C_{10} de *cis* a *trans* ya que se observan desplazamientos similares al comparar **7** con el *trans*-diastereómero **8** [$1,01 \delta$ (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, H_{14}); $2,60$ - $2,55 \delta$ (m, H_1); $1,45$ - $1,25 \delta$ (m, H_{10})].

La diferencia fundamental entre los diastereómeros *trans* **8** y **9** y el *cis* **7** se aprecia al comparar sus espectros de RMN ^{13}C . Los desplazamientos de los carbonos C_{10} y C_{14} aparecen a valores muy similares en los compuestos **8** y **9** ($40,0$ y $22,6 \delta$ en el primero y $40,9$ y $22,8 \delta$ en el segundo), mientras que en el compuesto **7** aparecen a campos más altos ($35,3$ y $12,0 \delta$ respectivamente). Por su parte la señal correspondiente a C_1 aparece en el compuesto **9** a $50,4 \delta$, un valor similar al del compuesto **8** ($48,7 \delta$) mientras que en el compuesto **7** aparece a campo más alto ($45,9 \delta$).

Su procedencia, resultado de la epimerización del compuesto **7**, nos permite asignar de partida la configuración α para H_7 y H_{10} y β para el $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$. Como en el compuesto **7** se deduce una disposición $\text{H}_6\alpha$ y $\text{H}_6\beta$ ya que sólo H_6 muestra NOE con H_{15} . En este compuesto el $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$ ya no muestra NOE con H_6 , observándose en cambio un NOE más intenso de este metilo con H_2 , respecto a H_2 y NOE de H_2 con H_{10} de los que se deduce una disposición $\text{H}_2\beta$ y $\text{H}_2\alpha$.

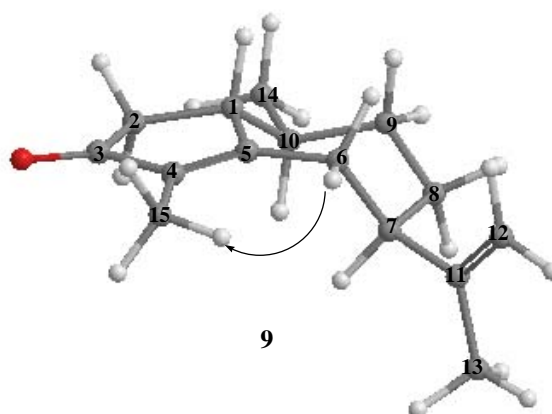
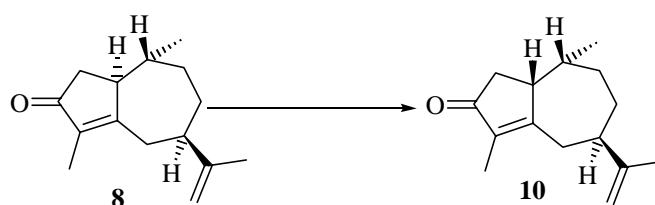


Figura 6

4.1.4. Desoxigenación con metales del compuesto 4: Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (10).

Para completar el primer objetivo nos faltaba preparar el compuesto **10**, es decir, el isómero 1 β H, 10 β H.

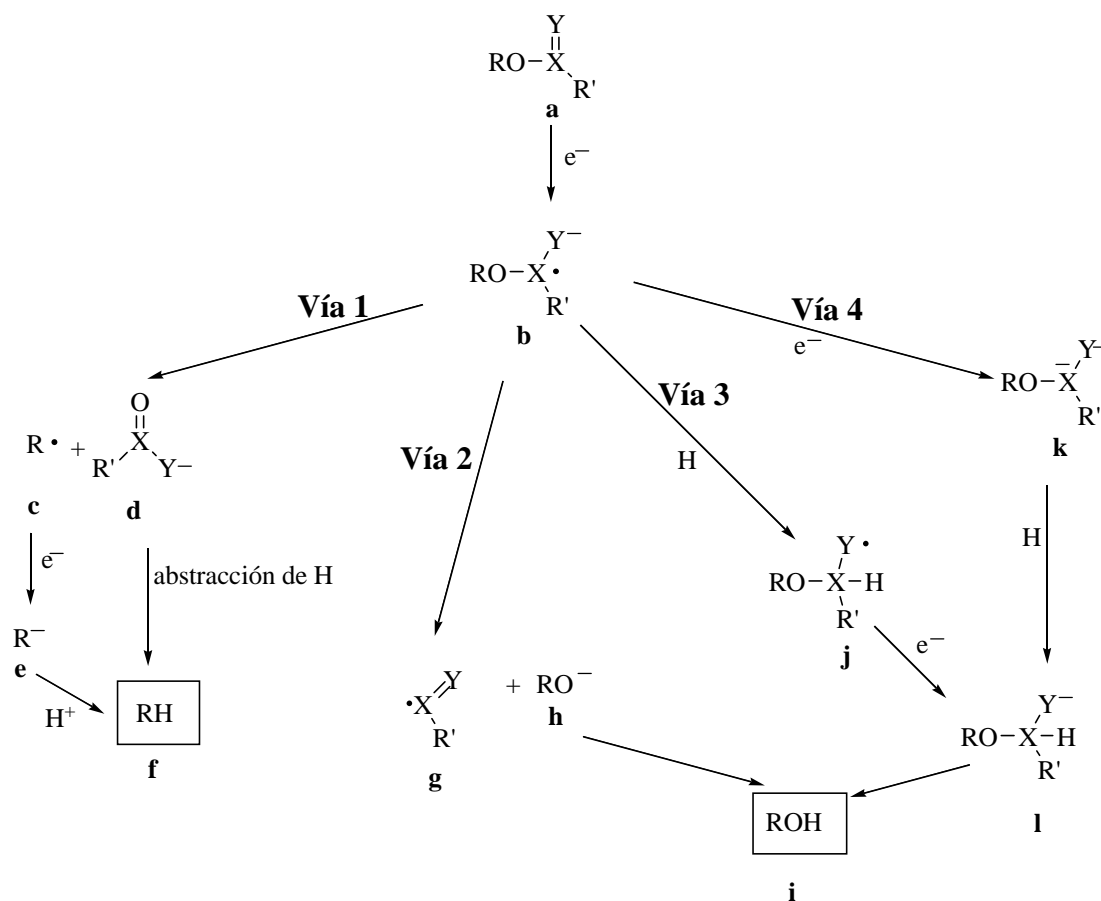
En principio la epimerización en medio básico del diastereómero **8** debería conducir a **10** de forma análoga al paso de **7** a **9**, pero los bajos rendimientos obtenidos en esta última nos animaron a explorar un método alternativo, la reducción del compuesto **4** con metales en disolución.



El Esquema 5 ilustra un método general para desoxigenar alcoholes que consiste en la reducción de sus ésteres (**a**) (X= C, P y S; Y= O) con metales alcalinos en disolución.^{97,99}

Es sabido que los ésteres de alcoholes alifáticos con ácidos carboxílicos, fosfóricos o sulfónicos aceptan electrones generando radicales aniones que pueden evolucionar posteriormente por distintas vías para reducirse a hidrocarburo **f** (Vía 1) o regenerar el alcohol **i** (Vías 2-4). Cuando las condiciones de reacción son las adecuadas, el anión radical **b** formado por transferencia electrónica se fragmenta para dar un radical alquilo **c** y un anión carboxilato **d**. Una abstracción de hidrógeno o la reducción del radical alquilo a carbanión **e** y posterior protonación dan lugar al hidrocarburo **f**.^{97,117}

Por tanto, estos métodos tienen en común con la desoxigenación ya descrita la formación de un radical intermedio que en principio podría dar lugar a los mismos productos. Sin embargo, a diferencia de la desoxigenación radicalaria, las reducciones con metales en disolución transcurren en un medio polar fuertemente básico que puede afectar a la estabilidad de las distintas especies intermedias.



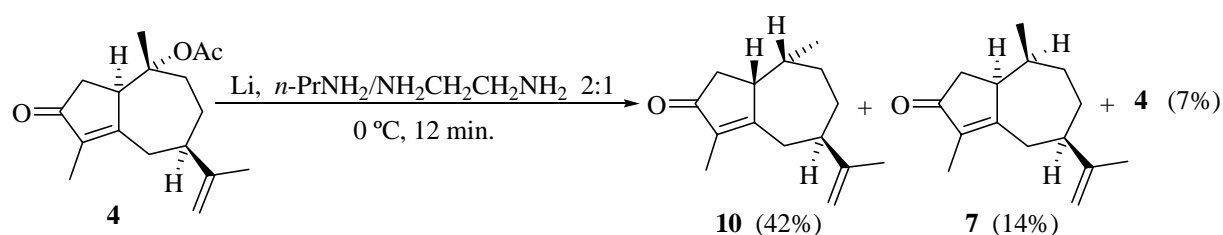
Esquema 5. Evolución del radical anión de un éster generado por transferencia de electrones.

Varios grupos han explorado la reducción de ésteres con metales en disolución y mostrado su utilidad en la desoxigenación de alcoholes terciarios y secundarios impedidos. Así, Ireland y col.¹¹⁸ desarrollaron un método por el que los fosfatos y fosforamidatos de alcoholes se reducen a los correspondientes hidrocarburos por tratamiento con Li/EtNH_2 . Pete y Deshayes¹¹⁹ desarrollaron un sistema alternativo con $\text{Na}/\text{HMPA}/t\text{-BuOH}$ para la reducción de acetatos que da buenos resultados con acetatos terciarios, aunque en estas condiciones se reducen los dobles enlaces. Barton y col.¹¹⁷ encontraron que los ésteres carboxílicos, especialmente acetatos de alcoholes terciarios y secundarios estéricamente impedidos, se desoxigenan con buenos rendimientos por tratamiento con Li/RNH_2 a temperatura ambiente en ausencia de nucleófilos. Otros sistemas reductores como $\text{K}/1,2\text{-dimetoxietano}$ o $\text{K}/t\text{-BuNH}_2$ con éter-18-corona-6 o mejor hexametilaza-18-corona-6, son más adecuados para sustratos primarios o secundarios no impedidos.

En estos sistemas la temperatura juega un papel importante en el transcurso de la reacción. Así, a temperatura ambiente se favorece el camino que conduce al compuesto de desoxigenación, frente a la regeneración del alcohol favorecida a bajas temperaturas.

Aunque la agrupación enona podía verse afectada por el tratamiento, habíamos observado con anterioridad¹¹ que este tipo de agrupaciones eran bastante inertes a la reducción. Por ejemplo, el compuesto **4** se mostró inerte frente a NaTeH/EtOH, Zn/NaOH, Al/NiCl₂·6H₂O, por lo que decidimos ensayar el comportamiento de **4** frente al sistema Li/RNH₂ de Barton y col.¹¹⁷

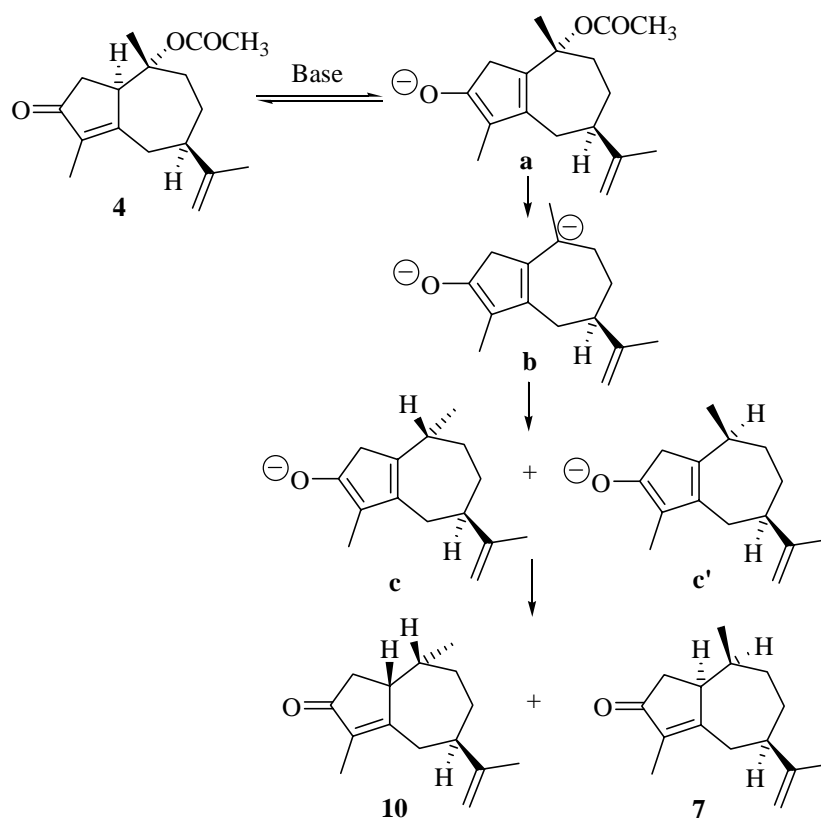
En primer lugar ensayamos la reacción con Li/etilendiamina a temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos **10** y **7** con rendimientos relativamente bajos (23% y 14% respectivamente) junto con distintos productos de reducción de la enona. La utilización de un sistema binario de dos aminas (*n*-propilamina-etilendiamina) en proporciones variables y a 0 °C parecía mejorar los resultados (la utilización de *n*-propilamina es imprescindible, ya que la etilendiamina congela a 0 °C). Así con una relación de aminas 1:1 los rendimientos de **10** y **7** fueron de 30% y 14% respectivamente, obteniéndose los mejores resultados disolviendo el acetato **4** en una mezcla de *n*-propilamina-etilendiamina 2:1 y añadiéndolo sobre una disolución azul de Li metálico disuelto en una mezcla de aminas de idéntica composición. Tras 12 minutos a 0 °C se bloqueó la reacción con *t*-BuOH y NH₄Cl y tras extracción y cuidadosa cromatografía de columna se separaron el compuesto **10** (42%) y su diastereómero **7** (14%) recuperándose una pequeña cantidad del producto de partida **4** (7%).



Hay que indicar que con la utilización de este método de reducción se obtiene fácilmente el compuesto **10** con un rendimiento global del 7% a partir de dihidrocarvona (**1**).

La obtención de **10** como producto mayoritario, con la configuración en C₁ invertida con relación al producto de partida **4** merece algún comentario.

En el medio de reacción polar y fuertemente básico, el compuesto **4** debe estar en equilibrio con su enolato termodinámico **a**. La formación de este enolato, con elevada densidad electrónica, debe proteger al sistema de dienona durante el transcurso de la reducción que debe conducir finalmente al dianión **b**. La protonación de este dianión en C₁₀ tiene lugar fundamentalmente por la cara β de la molécula, conduciendo a una relación *trans* entre el C₁₀-Metilo y la cadena isopropenífica (enolato **c**) y en menor extensión por la cara α (enolato **c'**). La protonación posterior de estos enolatos se da por la cara opuesta al grupo C₁₀-metilo (es decir, por la cara β en el caso de **c**, y por la cara α en el caso de **c'**) conduciendo finalmente a los compuestos **10** y **7**.



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **10**.

El compuesto **10** mostró características espectroscópicas acordes con su estructura. En su espectro de RMN ¹H aparece un metilo doblete (0,93 δ *J* = 6,8 Hz) asignable a H₁₄ y un protón como un doble cuadruplete ancho (2,12 δ *J* = 6,8, 8,0 Hz) asignable a H₁₀.

Su espectro de RMN ^{13}C presenta un carbono doblete a 34,2 δ asignable a C_{10} . Esto unido al hecho de que desaparecen las señales asignables al grupo acetato y al desplazamiento a campo más bajo de C_1 (de 43,4 δ en **4** a 46,8 δ en **10**) confirma que ha tenido lugar la transformación deseada.

La secuencia de NOEs (Figura 7) de H_6 con H_1 , H_8 y H_{10} y de H_8 con H_{10} indica que estos protones están en la misma cara de la molécula. Como en el compuesto **7**, H_6 debe de tener una disposición α ya que es el único protón sobre este carbono que muestra noe con el $\text{CH}_3\text{-C}_4$ y por tanto la disposición de los protones H_1 , H_6 , H_8 y H_{10} debe ser β . En consecuencia podemos asignar la estructura de $1\beta\text{H},7\alpha\text{H},10\beta\text{H}$ -guaya-4,11-dien-3-ona al compuesto **10**.

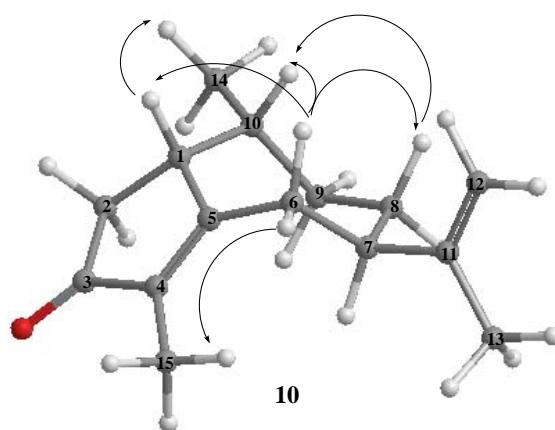
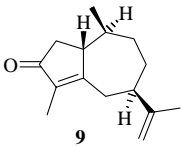
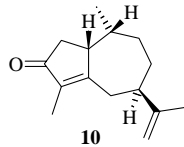


Figura 7

Las características físicas y espectroscópicas del compuesto **10** coincidieron plenamente con las descritas en la bibliografía para el producto natural aislado por Bohlmann y col. de *Pleocarphus revolutus*.³⁵

Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **9** y **10** en RMN de ^1H y ^{13}C .^(a)

| | |  9 | |  10 | |
|-----------------------------------|------------------------|---|-------------------------------------|---|--|
| ^1H | | | | | |
| H ₁ | 2,38-2,23 m | β | 3,02-2,94 m | β | |
| H ₂ | 2,57 dd (6,4, 18,4) | β | 2,36(dd (6,4, 18,0) | β | |
| H _{2'} | 2,02 dd (2,1, 18,4) | α | 2,01 dd (3,6, 18,0) | α | |
| H ₆ | 2,72 dd (2,8, 11,7) | α | 2,71 (d ancho (12,8) | α | |
| H _{6'} | 2,37 t (12,0) | β | 2,35 dd (11,2, 12,8) | β | |
| H ₇ | 2,38-2,23 m | α | 1,94 tdd (2,8, 3,6, 11,2) | α | |
| H ₈ | 1,84-1,70 m | | 1,85-1,77 m | α | |
| H _{8'} | 1,62-1,50 m | | 1,48 tdd (2,4, 11,6, 14,0) | β | |
| H ₉ | 1,62-1,50 m | | 1,31 dd ancho (6,4, 14,4) | β | |
| H _{9'} | 1,62-1,50 m | | 1,10 dddd (2,0, 9,2, 11,6, 14,4) | α | |
| H ₁₀ | 1,31-1,20 m | α | 2,12 dq ancho (6,8, 8,0) | β | |
| CH ₃ -C ₁₀ | 1,02 d (6,6) | β | 0,93 d (6,8) | α | |
| ^{13}C | | | | | |
| C ₁ | 50,4 | | 46,8 | | |
| C ₂ | 42,4 | | 37,5 | | |
| C ₃ | 208,9 | | 208,9 | | |
| C ₄ | 136,1 | | 136,8 | | |
| C ₅ | 175,7 | | 176,9 | | |
| C ₆ | 33,4 | | 34,2 | | |
| C ₇ | 42,4 | | 47,9 | | |
| C ₈ | 30,3 | | 35,2 | | |
| C ₉ | 31,5 | | 30,1 | | |
| C ₁₀ | 40,9 | | 34,2 | | |
| C ₁₁ | 149,5 | | 149,5 | | |
| C ₁₂ | 109,4 | | 109,5 | | |
| C ₁₃ | 20,5 | | 20,5 | | |
| C ₁₄ | 22,8 | | 19,8 | | |
| C ₁₅ | 7,7 | | 7,6 | | |

^(a)La asignación se basó en experimentos DEPT, HSQC y desacoplamiento ^1H - ^1H . Entre paréntesis se indica el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz).

A la vista de las Tablas 1 y 2 donde se recogen los valores de desplazamiento químico de los compuestos **7-10** se pueden extraer algunas conclusiones.

Se observa que las señales de H_1 y H_{10} se desplazan a campo más alto al pasar de los isómeros *cis* **7** y **10** a los *trans* **8** y **9** y que H_1 presenta un mayor valor δ en **7** y **8** en los que posee disposición α . En cuanto al $C_{10}-CH_3$ en **7** su desplazamiento a campo más alto respecto a los otros isómeros debe estar directamente relacionado con su disposición β hacia la zona de apantallamiento del doble enlace C_4-C_5 . Un efecto similar debe sufrir H_7 en el compuesto **10** ya que en este compuesto H_7 aparece desplazado a campo más alto.

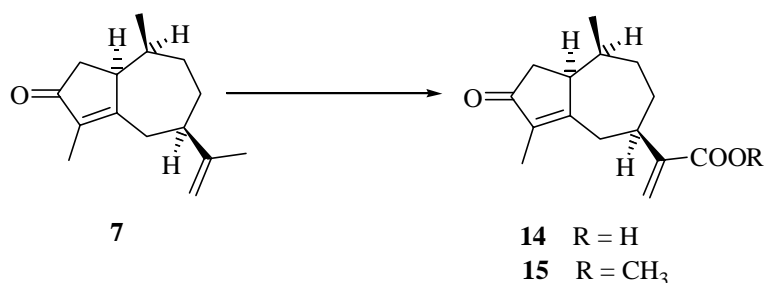
Por otra parte, los protones H_6 muestran pequeñas variaciones de δ entre sus isómeros, excepto en el compuesto **8** en el que H_6 está desplazado a campo más bajo, debido probablemente al cambio de su disposición espacial hacia el C_4-CH_3 .

También se observa que la disposición α ó β de H_1 y H_{10} no afecta especialmente a los desplazamiento químicos de C_1 y C_{10} cuando su disposición relativa es *cis*, en cambio se observa un desplazamiento a campo más bajo de estos carbonos al pasar de una disposición *cis* (**7** y **10**) a *trans* (**8** y **9**). En cuanto a C_{14} , se observa para el compuesto **7** un desplazamiento a campo más alto similar al observado para los protones H_{14} en RMN 1H y atribuible también al efecto apantallante del doble enlace C_4-C_5 .

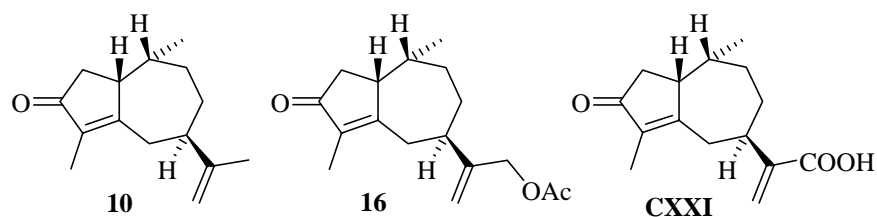
En cuanto al resto de las señales se observan una serie de paralelismos. Los carbonos C_6 y C_9 se presentan a campo más bajo en los isómeros $H_{1\alpha}$ (**7** y **8**) y en cambio C_8 aparece a campo más bajo en los isómeros $H_{10\beta}$ (**8** y **10**). Además C_2 y C_7 aparecen a campo más bajo en el compuesto **10** ($1\beta H$, $10\beta H$).

4.2. SÍNTESIS DE (+)-ÁCIDO PECHUELOICO (14) Y (+)-PECHUELOATO DE METILO (15). OXIDACIÓN ALÍLICA DE LAS GUAYADIENONAS 7 Y 10.

En este segundo apartado nos planteamos llevar a cabo un estudio sobre la oxidación alílica de las guayadienonas **7** y **10**, ya que la oxidación a ácido del C₁₁-Me de la cadena isoprenílica de **7** permitiría obtener al ácido pechueloico (**14**) que por esterificación posterior conduciría al pechueloato de metilo (**15**), dos guayanos naturales aislados respectivamente de *Decachatea scabrella*⁴⁰ y *Pechuel-loeschea leibnitziae*.⁴¹

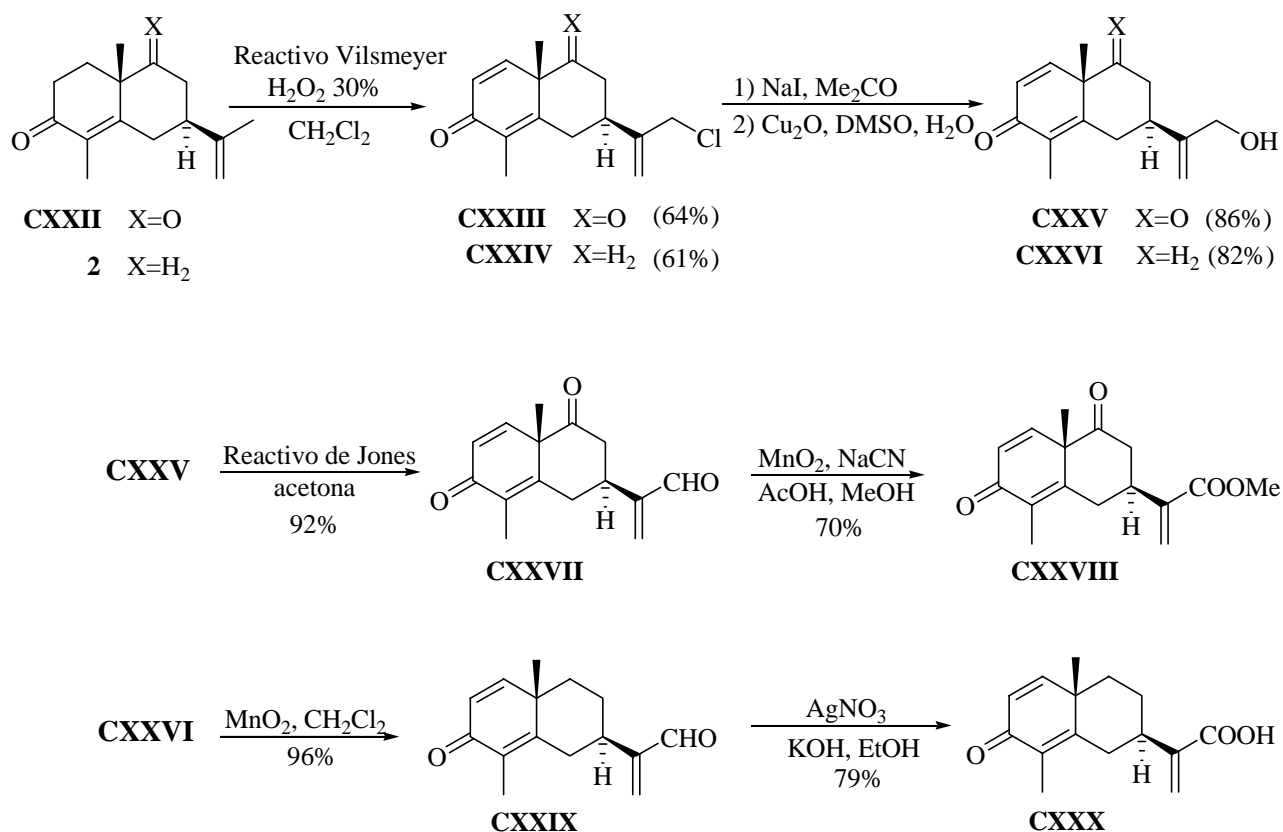


De forma similar, la oxidación de **10** a alcohol seguida de acetilación permitiría obtener el compuesto **16**, estructura asignada a un guayano natural aislado de *Jungia stuebelii*.³⁶ Una oxidación más enérgica de **10** conduciría al compuesto **CXXI**, enantiómero del ácido rupestrónico **XXIII** aislado de *Artemisia rupestris*.⁴²



La oxidación de las guayadienonas **7** y **10** requería condiciones de oxidación cuidadosas ya que por sus características estructurales (varias posiciones alílicas, activación de la posición 2 por el carbonilo) podían dar lugar con los métodos oxidativos usuales^{120,121} a mezclas complejas de reacción.

Li y col. han aplicado un método indirecto para la funcionalización de este tipo de cadenas en la eudesmenona **CXXII**¹²² y en (+)- α -ciperona (**2**)⁹⁴ obteniendo respectivamente los compuestos **CXXVIII** y **CXXX**. En estas secuencias podemos distinguir dos partes, la introducción de un hidroxilo en C₁₃ y su transformación posterior en éster metílico o ácido respectivamente.

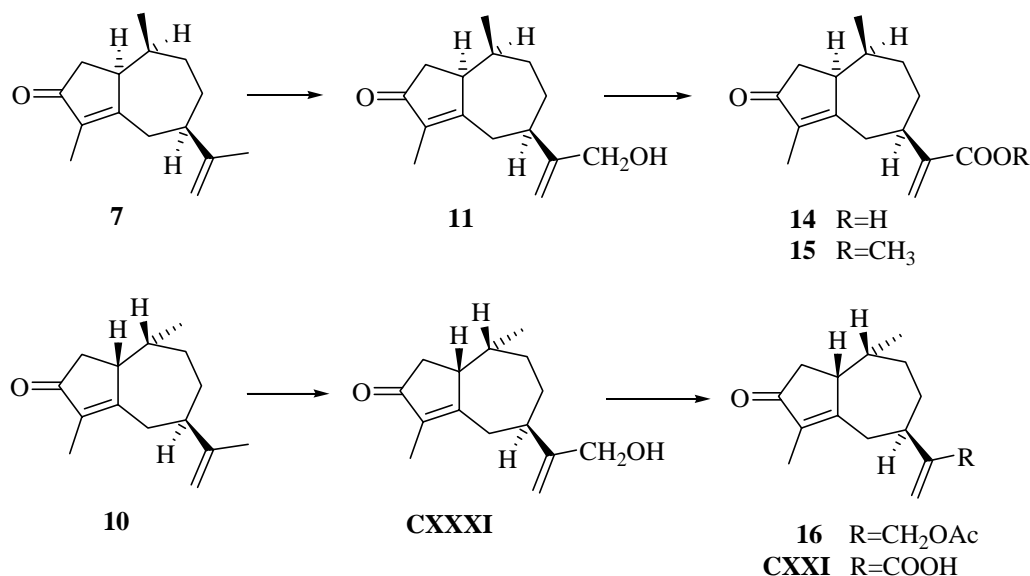


La funcionalización en C₁₃ se llevó a cabo en ambos casos por halogenación tipo eno con H₂O₂/reactivo de Vilsmeier y sustitución posterior del Cl por OH vía los ioduros correspondientes. De este modo obtuvieron los alcoholes alílicos **CXXV** y **CXXVI** con rendimientos globales del 56 y el 50%, respectivamente, para las tres etapas.

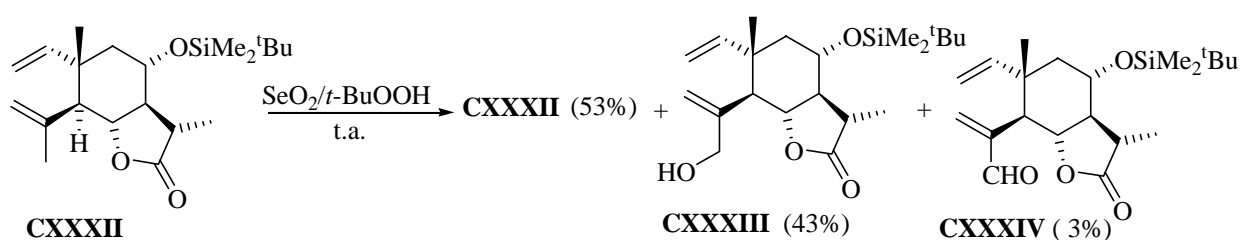
La oxidación posterior de **CXXV** con reactivo de Jones les condujo al aldehído **CXXVII** que se transformó en el éster metílico **CXXVIII** por el método de Corey con un rendimiento para las dos etapas de 81%.¹²² Por otra parte, oxidaciones sucesivas de **CXXVI** con MnO₂ y AgNO₃ les condujo a **CXXX** con un rendimiento de 76%.⁹⁴

Para la funcionalización de las guayadienonas **7** y **10** parecía aconsejable un enfoque similar, es decir, obtención de los alcoholes alílicos **11** y **CXXXI** y

posteriores modificaciones para obtener **14** y **15** a partir del compuesto **11** y **16** y **CXXI** a partir del compuesto **CXXXI**.



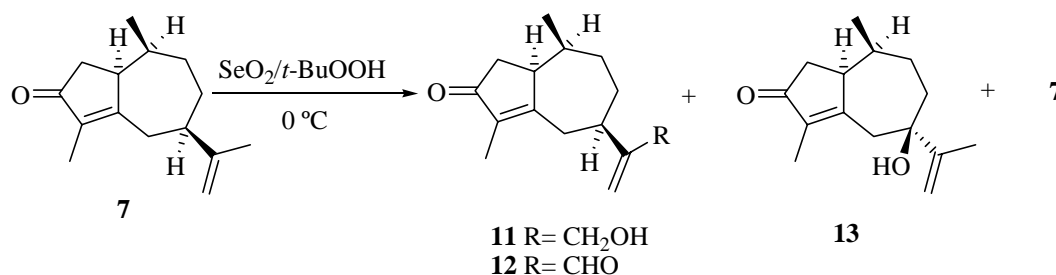
Sin embargo, la aplicación directa de las condiciones mencionadas a las guayadienonas **7** y **10** hacía prever complicaciones debido a la naturaleza alílica de H₁. Decidimos abordar la obtención de **11** y **CXXXI** por oxidación directa de **7** y **10** ya que en una síntesis anterior de nuestro grupo¹²³ el tratamiento con SeO₂/t-BuOOH de **CXXXII** nos había permitido obtener **CXXXIII** en una sola etapa con un rendimiento del 43%, ligeramente inferior al descrito por Li y col. pero con la ventaja de recuperar cantidades significativas de producto de partida.



4.2.1. Oxidación alílica del compuesto **7**: Síntesis de (+)-13-hidroxi-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**11**) y (+)-7 β -hidroxi-1 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**13**).

En general la reacción del compuesto **7** con SeO₂/TBHP era muy lenta, se bloqueaba con facilidad y conducía a mezclas de productos de oxidación en C₁₃

(Compuestos **11** y **12**) y C₇ (Compuesto **13**). En la Tabla 3 aparecen resumidos algunos resultados.



En el primer ensayo con 0,5 eq. de SeO₂ y 3,75 eq. de TBHP en CH₂Cl₂ a 0-5 °C (Entrada 1) la reacción avanzaba lentamente observándose por CCF dos nuevos productos minoritarios más polares que el de partida. A partir de las 24 h. ya no se observaron cambios apreciables por lo que se adicionó una pequeña cantidad de TBHP (1,85 eq.) que en contra de lo esperado provocó la formación de productos más polares por lo que después de tres horas en estas condiciones se bloqueó la reacción obteniéndose el alcohol terciario **13** (20%), el alcohol alílico deseado **11** (22%) y recuperándose un 54% de producto de partida **7**. La relación entre los isómeros **11:13** era por tanto aproximadamente 1:1 y el rendimiento del compuesto **11** respecto a producto consumido del 48%. Tiempos de reacción más largos así como temperatura ambiente no mejoraron los resultados.

Tabla 3. Oxidaciones de **7** con SeO₂/t-BuOOH.

| Entrada | eq. SeO ₂ | eq. t-BuO ₂ H | t(h) | 11 (%) ^a | 12 | 13 | 7 | 11+12 ^a |
|---------|----------------------|--------------------------|------|----------------------------|-----------|-----------|----------|---------------------------|
| 1 | 0.5 | 3,75 | 24 | 22(48) | --- | 20 | 54 | 22(48) |
| | | 1,85 | 3 | | | | | |
| 2 | 1 | 3,75 | 48 | 25(33) | 15 | 6 | 24 | 40(53) |
| | | 1,85 | 5 | | | | | |
| 3 | 1 | 7,5 | 96 | 15 | 32 | 6 | -- | 47(47) |
| 4 | 0.5 | 3,75 | 16 | 28(56) | --- | --- | 50 | 28(56) |
| | 0.5 | 3,75 | 24 | | | | | |

^aEntre paréntesis se indica el rendimiento respecto a producto de partida **7** consumido.

En otros ensayos se duplicó inicialmente la cantidad de SeO_2 manteniendo la de TBHP (Entrada 2) y se alargó el tiempo de reacción, observándose por CCF que el alcohol terciario **13** desaparecía con el tiempo y se formaba un tercer producto de naturaleza carbonílica. La adición de TBHP (1,85 eq.) a las 48 h. parecía no mejorar el aspecto de la mezcla de reacción (CCF) por lo que se bloqueó obteniendo en este caso los compuestos **7** (24%), **13** (6%), el alcohol deseado **11** (25%), el aldehído **12** (15%) y una mezcla de productos más polares (14%) que por RMN ^1H parecía estar constituida por productos de dihidroxilación de **7**. En nuestro caso la formación de **12** no suponía un problema ya que el objetivo final era el ácido **14**. Así pues, la oxidación en C_{13} (**11+12**) tenía lugar con un rendimiento del 40 % (53% respecto a producto de partida consumido).

La utilización desde el inicio de mayores cantidades de reactivos y tiempos de reacción largos hasta que se consumió todo el producto de partida no mejoró los resultados, observándose simplemente un aumento en la proporción del aldehído **12** (Entrada 3).

El mejor rendimiento en el compuesto **11** (28%, 56% respecto a producto de partida **7** consumido) se obtuvo adicionando dos porciones de 0,5 eq. de SeO_2 y 3,75 eq. de TBHP con un intervalo de 16 h. y tiempo de reacción total de 40 h. (Entrada 4). En estas condiciones no se aislaron ni el aldehído **12** ni el alcohol alílico terciario **13**.

Todos los compuestos se identificaron en base a sus características espectroscópicas. Los alcoholes **11** y **13** presentaban ambas bandas características de tensión OH a $3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ en sus espectros de IR. Los espectros de RMN del compuesto **11** indicaban la presencia de una agrupación CH_2OH por la señal a 65,1 ppm de CH_2 unido a oxígeno en su RMN ^{13}C y el singlete de dos protones a 4,14 δ en RMN ^1H , en lugar de las ya indicadas de metilo unido a carbono olefínico. En cambio, en los espectros correspondientes del compuesto **13** se mantenía el número de metilos y en su espectro de RMN ^{13}C la presencia de un carbono singlete de C-O a 76,4 ppm indicaba que la oxidación había tenido lugar en una posición terciaria. Puesto que no se observaban señales asignables a H_7 y el espectro mostraba el multiplete característico de H_1 a 3,05-2,95 δ el grupo hidroxilo debía estar situado en C_7 . La presencia del hidroxilo en esta posición desplaza a campo más bajo las señales de los protones sobre C_6 (2,84 y 2,78 δ ; 2,73 y 2,42 δ en el compuesto **7**) y sobre C_{12} (4,97 y 4,89 δ ; 4,71 y 4,65 δ en el precursor **7**).

El compuesto **12** mostró dos bandas de tensión C=O α,β -insaturado en su espectro de IR (1692 y 1632 cm^{-1}) y en sus espectros de RMN se observaba la presencia de un carbonilo de aldehído por el doblete a 194,0 ppm en RMN ^{13}C y el singlete a 9,51 δ en RMN ^1H en lugar de las correspondientes al metilo en C_{11} del precursor **7** (20,1 δ y 1,73 δ respectivamente). Los desplazamientos a campo bajo de C_{12} (133,2 ppm, 108,9 δ en **7**) y de los protones olefínicos H_{12} y $\text{H}_{12'}$ (6,32 y 6,02 δ ; 4,71 y 4,65 δ en el precursor **7**) coherentes con la presencia de un carbonilo en esta posición confirman la estructura.

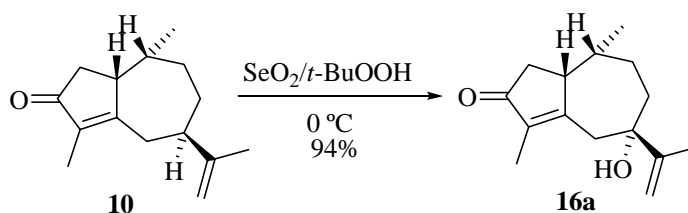
La configuración en C_7 para el compuesto **13** se estableció por experimentos de NOE que mostraban un efecto NOE entre H_1 y H_{12} indicando que el isopropenilo estaba situado por la cara α de la molécula.

4.2.2. Oxidación alílica del compuesto **10**: Síntesis de (-)-7 α -hidroxi,1 β H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (**16a**).

Basándonos en el comportamiento del compuesto **7** abordamos la oxidación alílica de la guayadienona **10** esperando obtener resultados similares que nos hubieran conducido al compuesto **16** y al ácido rupestrónico (**XXIII**). Sin embargo, el comportamiento de **10** en las mismas condiciones ($\text{SeO}_2/t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2 , 0-5 $^\circ\text{C}$) mostró desde el primer momento diferencias significativas respecto al de **7**.

Con este sustrato la reacción era mucho más rápida consumiéndose completamente el producto de partida en 8 h. y el análisis por CCF de la mezcla de reacción mostró en todo momento la formación de un único compuesto más polar. Tras el tratamiento habitual se aisló con un rendimiento del 94% un único producto, **16a**, que sorprendentemente presentó características espectroscópicas idénticas en RMN ^1H y RMN ^{13}C a las del alcohol alílico terciario **13** obtenido por oxidación de **7**. Esta coincidencia en sus propiedades espectroscópicas sugería que **13** y **16a** eran enantiómeros, lo que se confirmó por determinación de sus valores de rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +144,0$ para **13** y $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -140,9$ para **16a**.

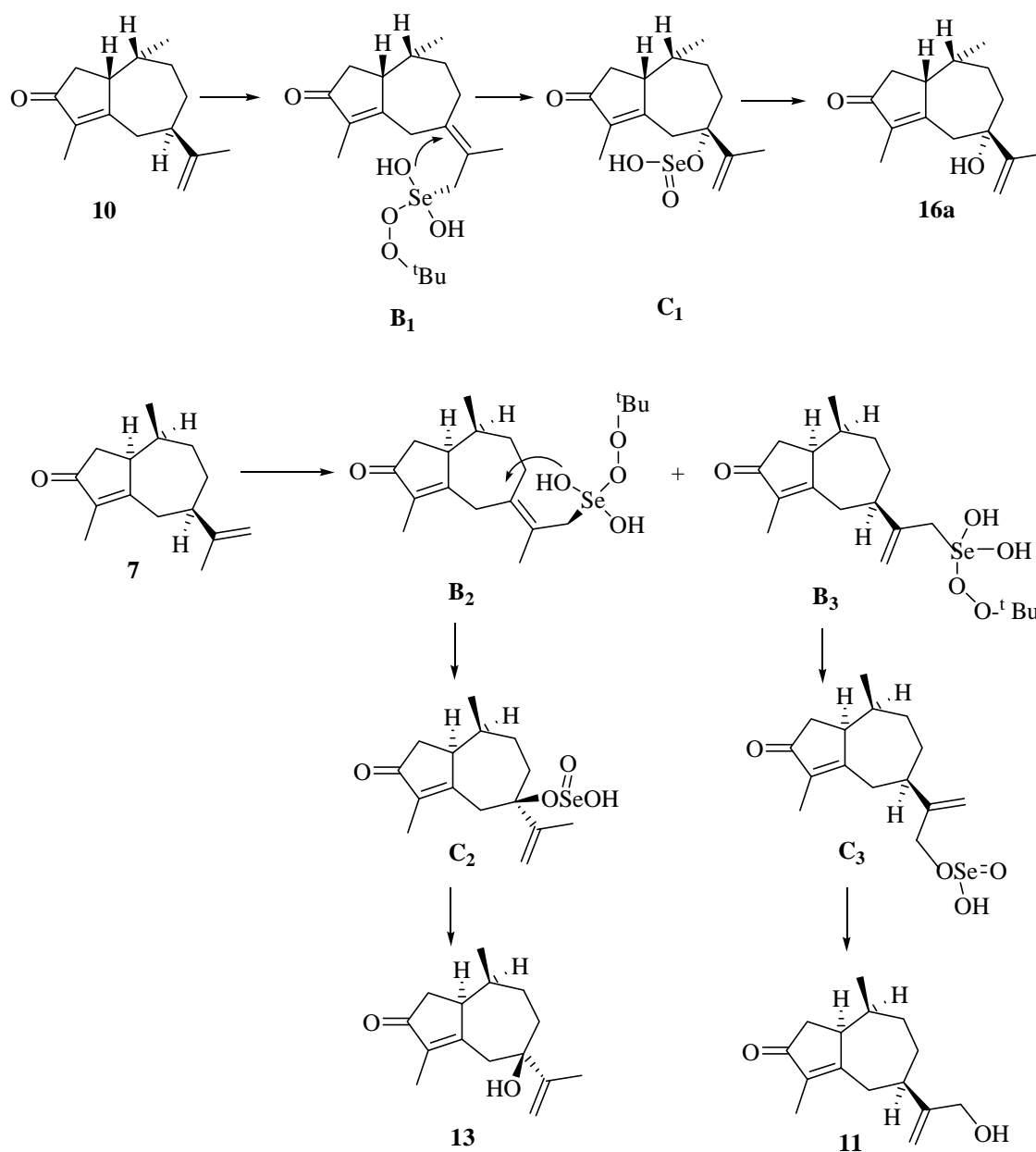
Por tanto, la hidroxilación del compuesto **10**, a diferencia de **7**, tenía lugar con completa regioselectividad y con la entrada del grupo hidroxilo por la cara α de la molécula.



Teniendo en cuenta la existencia de dos posiciones alílicas (C_7 y C_{13}) es bastante sorprendente la formación exclusiva del compuesto **16a** a partir de **10**. Según el mecanismo generalmente aceptado para este tipo de oxidaciones, la formación de **16a** debe tener lugar a través de una reacción eno que debe conducir a un único éster alilselenínico **B₁**, que por transposición 2,3-sigmatrópica se transforma en **C₁** del cual se libera el compuesto **16a**.

En el caso del compuesto **7** se deben formar los dos ésteres alilselenínicos **B₂** y **B₃**, cuya trasposición 2,3-sigmatrópica conduce a **C₂** y **C₃** respectivamente. A partir de estos ésteres se liberan los alcoholes alílicos **13** y **11**.

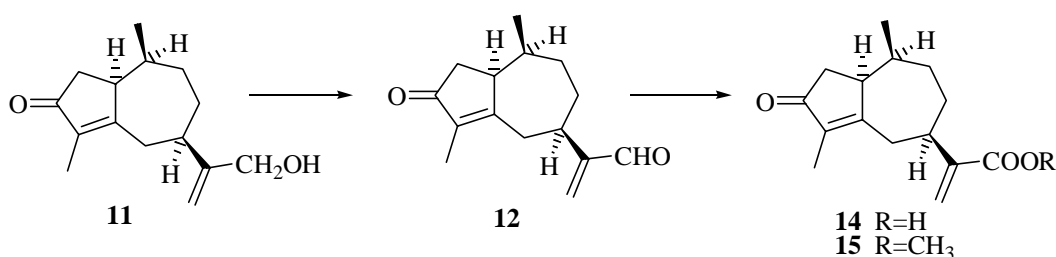
Aunque el buen rendimiento en la síntesis de **16a** abría la posibilidad de someterlo a una transposición alílica para obtener el alcohol primario correspondiente, el medio ácido requerido para realizar la trasposición podía generar nuevos problemas por lo que decidimos centrarnos en la síntesis de **14** y **15** a partir de **7**.



Esquema 7. Formación de los alcoholes **16a** a partir de **10** y **11** y **13** a partir de **7**.

4.2.3. Oxidación del alcohol alílico **11**: Síntesis de Ácido (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oico [(+)-ácido pechueloico] (**14**).

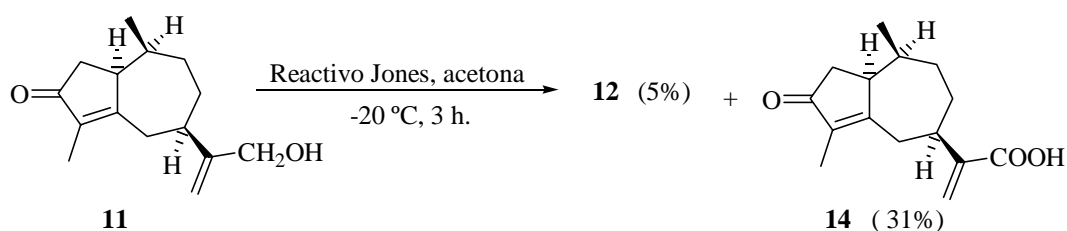
Una vez obtenido el alcohol **11**, para la síntesis del ácido pechueloico (**14**) bastaría en principio utilizar el método de Li y col., es decir, oxidar el grupo hidroxilo a aldehído y a partir de éste obtener el ácido por una oxidación adicional⁹⁴ o el éster por el método de Corey.¹²²



En nuestro caso llevar a cabo dos secuencias nos parecía innecesario ya que la metilación con diazometano de **14** debería conducir a **15** con buen rendimiento, por lo que bastaba llevar a cabo la síntesis de **14** a partir de **11**. Intentamos en primer lugar la oxidación directa de **11** a **14** con el reactivo de Jones.

Según se observaba por CCF, el tratamiento del compuesto **11** a -20 °C con 4 eq. del reactivo de Jones 2,7 M condujo rápidamente (10 min.) al aldehído **12**. Su oxidación posterior al ácido **14** resultó mucho más lenta y fueron necesarias cantidades adicionales de reactivo (4 eq.) para consumir totalmente el aldehído. El aislamiento de los productos por cromatografía de columna sobre sílica gel resultó complicado y fue acompañado de una gran pérdida de masa obteniéndose finalmente una mezcla de ácidos, uno de ellos minoritario y probablemente epímero del deseado **14**.

Mejores resultados se obtuvieron tratando el compuesto **11** con 8 eq. de reactivo a -20 °C durante 3 h. lo que condujo al ácido **14** con un 31% de rendimiento acompañado de una pequeña cantidad del aldehído intermedio **12** (5%) que presentó las mismas características que el obtenido por oxidación alílica de **7** con SeO₂.

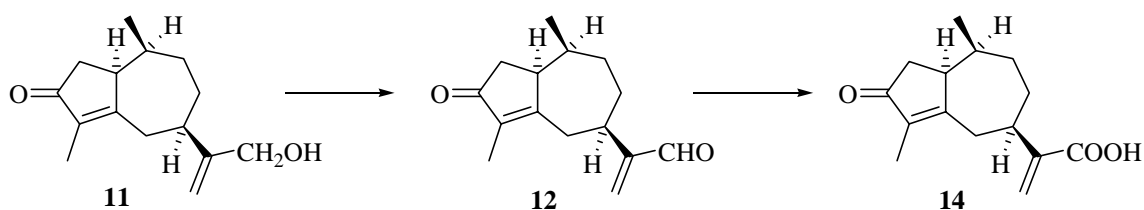


El compuesto **14** fue identificado por sus características espectroscópicas. En su espectro de RMN ^{13}C la ausencia de la señal del CH_2OH a 65,1 ppm del compuesto **11** junto a la nueva señal de carbonilo a 170,6 ppm y las bandas de tensión de ácido carboxílico (3300 y 1716 cm^{-1}) en su espectro de IR indican que ha tenido lugar la oxidación.

En su espectro de RMN ^1H no se observan las señales características de los protones del CH_2OH a $4,14\ \delta$ del precursor **11** y el desplazamiento a campo bajo de los protones H_{12} ($6,36\text{ ppm}$ y $5,74\text{ ppm}$ respecto a $5,05\text{ ppm}$ y $4,95\text{ ppm}$ en el alcohol **11**) confirma la estructura.

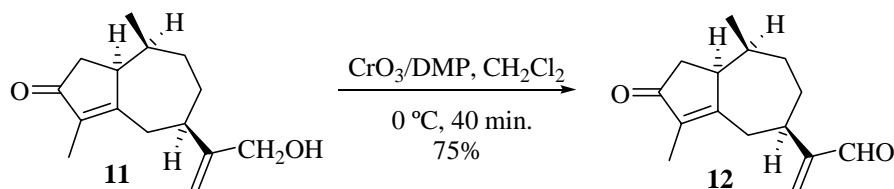
El compuesto **14** presentó características espectroscópicas totalmente coincidentes con las del ácido pechueloico natural aislado de *Decachatea scabrella*.⁴⁰

En vista del bajo rendimiento obtenido en la oxidación directa del alcohol **11** pasamos a considerar el camino indirecto, es decir, vía el aldehído **12**.



Llevamos a cabo la oxidación de **11** con el reactivo $\text{CrO}_3/3,5$ -dimetilpirazol (DMP),¹²⁴ ampliamente utilizado con buenos resultados para este tipo de oxidaciones.

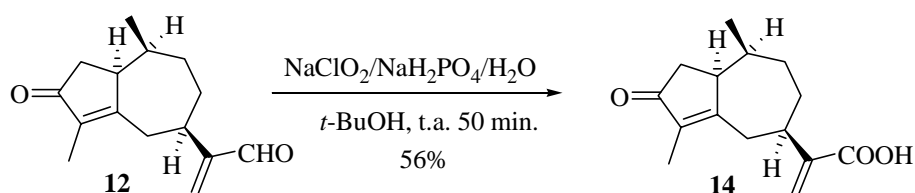
Así, el tratamiento del alcohol **11** con CrO_3/DMP a $0\text{ }^\circ\text{C}$ condujo con un rendimiento del 75% al aldehído **12** con las mismas características espectroscópicas que el obtenido por oxidación de **7** con SeO_2 .



La oxidación del aldehído **12** a ácido **13** se llevó a cabo con NaClO_2 tamponado con NaH_2PO_4 ,¹²⁵ un método que ofrece oxidaciones limpias y rápidas y que se ha mostrado muy eficiente para la oxidación en presencia de la unidad α -metilénica.¹²⁶ La reacción se suele llevar a cabo en presencia de 2-metil-2-buteno o SO_3HNH_2 ¹²⁷ cuya

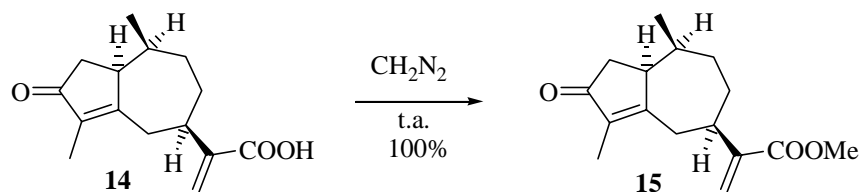
finalidad es atrapar el cloro que se genera en la reacción y que puede dar lugar a reacciones secundarias.

Así, el tratamiento a temperatura ambiente de una mezcla del aldehído **12** y 2-metil-2-buteno en *t*-BuOH con una disolución acuosa de NaClO₂ y NaH₂PO₄ durante 50 min. condujo con un rendimiento del 56% al ácido **14** con las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido por oxidación directa de **11** con reactivo de Jones, aunque mejorando sensiblemente el rendimiento, 42% frente al 31% de la oxidación directa.



4.2.4. Esterificación del ácido **14**: Síntesis de (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oato de metilo [(+)-pechueloato de metilo] (**15**).

La esterificación del compuesto **14** por tratamiento con una disolución etérea de diazometano condujo a un aceite incoloro que se identificó por sus características espectroscópicas como el éster metílico **15**.

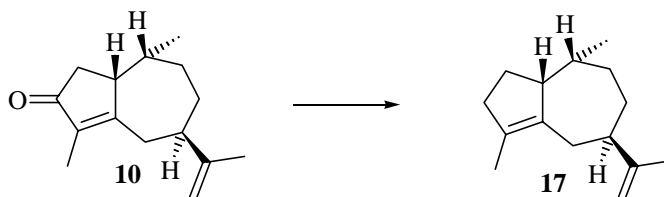


La formación del éster se puso de manifiesto en sus espectros de RMN por las nuevas señales características de un grupo metoxilo a 51,9 ppm (CH₃O) en el RMN ¹³C y un singlete de tres protones a 3,76 ppm en su RMN ¹H, así como la ausencia de la banda de tensión O-H en su espectro de IR. El paso de ácido a éster se refleja también en el desplazamiento a campo ligeramente más alto de los protones H₁₂ y H_{12'} (6,20 y 5,61 ppm respectivamente en **15** respecto a 6,36 y 5,74 ppm en **14**).

El compuesto **15** presentó características físicas y espectroscópicas coincidentes con las descritas en la bibliografía para el pechueloato de metilo aislado por Bohlmann y col. de *Pechuel-loeschea leibnitziae*.⁴¹

4.3. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17, 18 Y 19. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 7, 8 Y 10. REVISIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL ACIFILENO.

La estructura **17** ha sido propuesta para el (+)-acifileno aislado de *Dumortiera hirsuta*²⁸ por König y col. por lo que para su obtención bastaría llevar a cabo la desoxigenación del carbonilo C₃ del compuesto **10**.

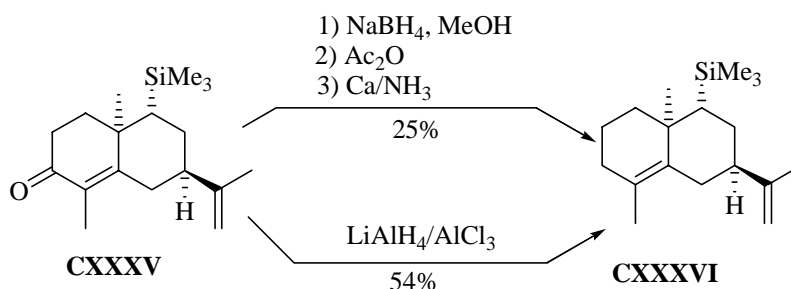


4.3.1. Desoxigenación del compuesto 10: Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (**17**).

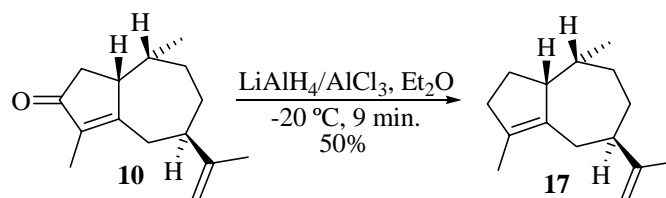
La desoxigenación de una enona es una reacción clásica en química orgánica para la que se han desarrollado varias estrategias. En el campo de los sesquiterpenos una de las más utilizadas es la formación del tiocetal y su reducción posterior.⁷ Sin embargo, la epimerización en C₁ observada en la formación del tiocetal **CXIX** a partir de **LV** en la síntesis de **7**¹⁰ hacía aconsejable la utilización de otros métodos.

Un método alternativo también muy utilizado consiste en la desoxigenación del acetato alílico, obtenido por reducción de la enona y acetilación, con metales en disolución o LiAlH₄ en presencia de AlCl₃.⁷

Sin embargo, en un trabajo reciente de nuestro grupo¹⁶ con la enona **CXXXV** se obtuvieron mejores resultados por reducción directa con LiAlH₄/AlCl₃. No obstante, la aplicación de este método está limitada por la migración del doble enlace que se observa frecuentemente con distintos sustratos.^{128,129}



En nuestro caso, el tratamiento del compuesto **10** a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con una disolución de $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 1:4,5 condujo en un tiempo muy corto (9 min.) al alqueno **17** que se aisló con un rendimiento del 50% y fue identificado por sus características espectroscópicas.



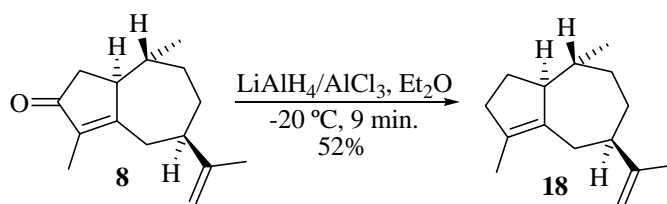
La desoxigenación se ponía de manifiesto en los espectros de IR y de RMN ^{13}C por la ausencia de las señales características de la función carbonilo. Un nuevo CH_2 a $36,5\ \delta$ en el espectro de RMN ^{13}C junto a una mayor complejidad de las señales a campo alto en el espectro de RMN ^1H confirmaban el resultado de la reacción.

Sin embargo, sus características espectroscópicas mostraron diferencias significativas con las del producto natural aislado de *Dumortiera hirsuta*²⁸ y *Lindera glauca*²⁷ fundamentalmente en el desplazamiento de C_{14} en RMN ^{13}C ($20,3\ \delta$ en el compuesto **17**, $12,9\ \delta$ en el producto natural)²⁸ así como en el desplazamiento de los protones H_1 y H_{14} en RMN ^1H ($2,71\text{-}2,68$ y $0,87\ \delta$ en el compuesto **17** respectivamente; $2,95\ \delta$ y $0,75\ \delta$ en el producto natural).²⁸

Estas diferencias indicaban que la estructura del acifileno debía ser revisada, a no ser que durante la desoxigenación hubiera ocurrido un cambio adicional no esperado. Puesto que el único punto en la molécula que podía haberse modificado en las condiciones de reacción era el carbono C_1 decidimos llevar a cabo esta misma transformación sobre la guayadienona **8** epímera de **10** en C_1 .

4.3.2. Desoxigenación del compuesto **8**: Síntesis de (-)- $1\alpha\text{H},7\alpha\text{H},10\beta\text{H}$ -guaya-4,11-dieno (**18**).

El tratamiento del compuesto **8** en las condiciones ya descritas condujo con un 52% de rendimiento al nuevo dieno **18** que fue identificado por sus características espectroscópicas, que se mostraron distintas a las del compuesto **17**, lo que descartaba la posible epimerización en C_1 durante la desoxigenación del compuesto **10**.



Las diferencias fundamentales entre los compuestos **17** y **18** se encontraban en sus espectros de RMN, especialmente en las señales correspondientes a los núcleos en las posiciones C_1 y C_{14} . Las características espectroscópicas del compuesto sintetizado **18** tampoco coincidieron con las descritas en la bibliografía para el producto natural lo que confirmaba que la estructura del acifileno debía ser revisada.

4.3.3. Desoxigenación del compuesto **7**: Síntesis de (+)- $1\alpha\text{H},7\alpha\text{H},10\alpha\text{H}$ -guaya-4,11-dieno (**19**) y revisión de la estructura del (+)-Acifileno.

Muy posiblemente, la revisión de la estructura del (+)-acifileno debía suponer una diferente configuración en los carbonos C_1 y C_{10} que justificara la diferencia entre sus características espectroscópicas de RMN y las de los productos **17** y **18**.

El estudio comparativo de las guayadienonas **7-10** nos había permitido observar unas pautas en las variaciones de los desplazamientos en RMN según la disposición relativa de H_1 y H_{10} por lo que pensamos que el análisis de estas variaciones junto a las observadas al pasar de **10** y **8** a los correspondientes dienos **17** y **18** nos permitiría deducir la disposición de estos hidrógenos en el acifileno natural.

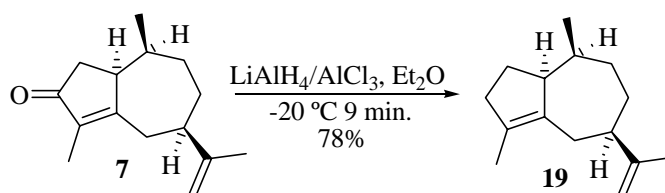
En la Tabla 4 se observa que los dienos **17** y **18**, con H_1 y H_{10} en disposiciones *cis* y *trans* respectivamente, presentan diferencias de desplazamiento coherentes con las observadas entre las guayadienonas correspondientes **10** y **8**. Por otra parte, en el dieno *cis* **17** estos protones aparecen a campo más bajo que en el isómero *trans* **18**, por lo que el valor de H_1 en el acifileno a $2,95\ \delta$ sugería que en este compuesto los protones H_1 y H_{10} debían estar también en disposición *cis* y su precursor debía ser por tanto la guayadienona **7**.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **7-10**, **17**, **18** y el acifileno natural en RMN de ^1H y ^{13}C .^(a)

| Dienonas | H ₁ | H ₁₀ | H ₁₄ | C ₁ | C ₁₀ | C ₁₄ |
|---|----------------|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 7 (H ₁ α ,H ₁₀ α) | 3,15-3,00 m | 2,15-2,00 m | 0,61 d (7,2) | 45,9 | 35,3 | 12,0 |
| 8 (H ₁ α ,H ₁₀ β) | 2,60-2,55 m | 1,45-1,25 m | 1,01 d (6,0) | 48,7 | 40,0 | 22,6 |
| 10 (H ₁ β ,H ₁₀ β) | 3,02-2,94 m | 2,12 dq (6,8, 8,0) | 0,93 d (6,8) | 46,8 | 34,2 | 19,8 |
| 9 (H ₁ β ,H ₁₀ α) | 2,38-2,23 (m) | 1,31-1,20 m | 1,02 d (6,6) | 50,4 | 40,9 | 22,8 |
| Dienos | | | | | | |
| 17 (H ₁ β ,H ₁₀ β) | 2,71-2,68 m | 2,00-1,88 (m) | 0,87 d (7,2) | 53,2 | 36,3 | 20,3 |
| 18 (H ₁ α ,H ₁₀ β) | 2,40-2,23 m | 1,47-1,10 (m) | 0,87 d (6,4) | 55,7 | 39,2 | 21,6 |
| Acifileno ²⁸ | 2,95 m | 1,80-1,90 (m) | 0,75 d (7,0) | 53,2 | 36,3 | 12,9 |

^(a)La asignación se basó en experimentos DEPT, HSQC, desacoplamiento ^1H - ^1H . Entre paréntesis se indica el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz).

En consecuencia se hizo reaccionar el compuesto **7** con $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ en las condiciones ya descritas, lo que condujo con un rendimiento del 78% al dieno **19**, que presentó características espectroscópicas acordes con su estructura e idénticas a las del (+)-acifileno natural aislado de *Dumortiera hirsuta*²⁸ y *Lindera glauca*²⁷ lo que nos permite corregir la estructura del producto natural de la estructura **17** asignada inicialmente, a la estructura **19** incluyendo la configuración absoluta.

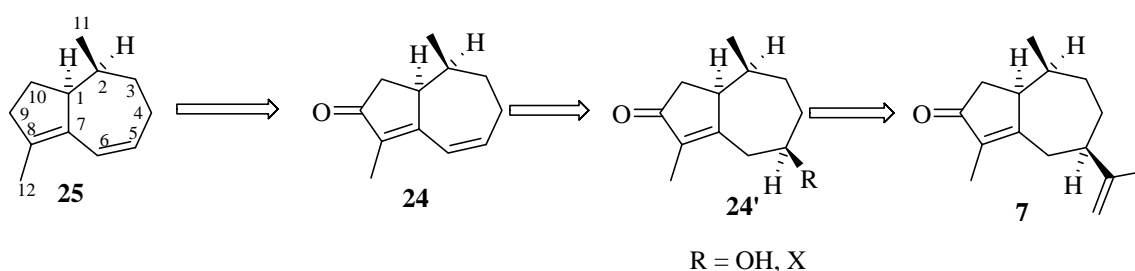


Hasta el momento no aparece descrita en la bibliografía ninguna síntesis del (+)-acifileno (**19**) por lo que este trabajo constituye la primera síntesis total de este tipo de compuestos.

4.4. SÍNTESIS DE (-)-CLAVUKERINA A (25), UN *trinor*-GUAYANO NATURAL.

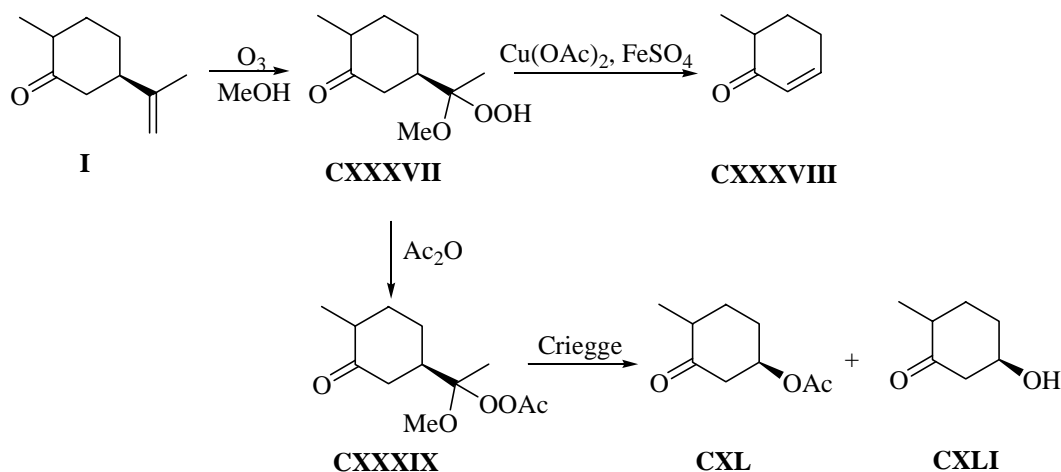
4.4.1. Degradación de la cadena lateral de la guayadienona 7: Síntesis de (+)-5 β -hidroxi-1 α H,2 α H,5 α H-*trinorguaya*-7-en-9-ona (21) y su acetato (20).

El primer paso en la síntesis de la (-)-clavukerina A (25) a partir de la guayadienona 7 implicaba la degradación de la cadena isopropenílica para obtener el esqueleto de *trinor*-guayano. La presencia de un doble enlace $\Delta^{5,6}$ hacía pensar que lo más idóneo sería la sustitución de dicha cadena por una funcionalización que condujera con facilidad al doble enlace, como podría ser un grupo hidroxilo o uno de sus derivados. Posteriormente la desoxigenación del carbonilo en C₉ conduciría al compuesto deseado 25.



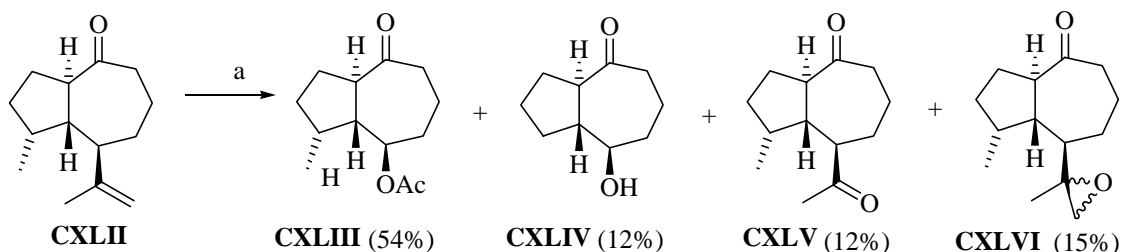
Una estrategia muy sencilla para esta degradación fue descrita por primera vez por Schreiber y Liew,^{130,131} a través del α -metoxihidroperóxido **CXXXVII** obtenido por ozonólisis de (+)-dihidrocarvona (**1**) en presencia de MeOH. La oxidación de **CXXXVII** con Cu(AcO)₂/FeSO₄ les condujo a la dienona **CXXXVIII**,¹³⁰ mientras que la transposición de Criegee¹³²⁻¹³⁴ de su acetilderivado **CXXXIX** transcurría con facilidad para dar una mezcla del acetato **CXL** y su alcohol correspondiente **CXLI** con la misma disposición espacial que la cadena isopropenílica inicial.¹³¹

Esta estrategia ha sido utilizada posteriormente por distintos grupos que utilizan (+)- o (-)-carvona (**I** ó **II**) como producto de partida quiral y que llevan a cabo la degradación de la cadena isopropenílica cuando ésta ya no es necesaria.^{7,135-137}



Con algunos sustratos se ha observado que la transposición de Criegee conduce, además de a los acetatos y alcoholes correspondientes, a las metilcetonas resultantes de la ozonólisis usual del doble enlace.

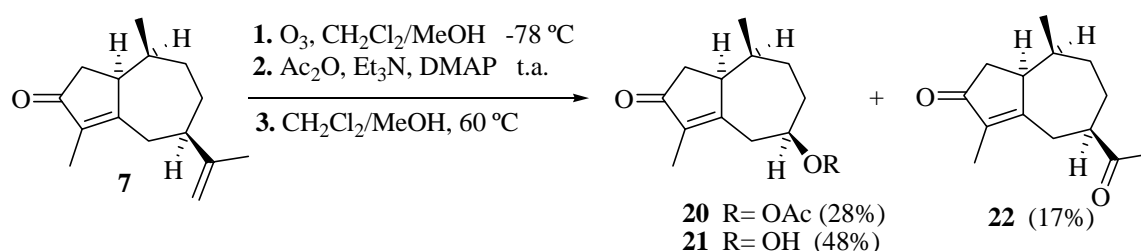
Un ejemplo próximo a nuestro sustrato es la ozonólisis de **CXLII** llevada a cabo por de Groot y col. en la conversión del (+)-aromadendreno natural en sintones quirales.¹³⁷ La degradación de la cadena isopropenilica del compuesto **CXLII** les condujo a una mezcla del acetato **CXLIII** y su alcohol **CXLIV** junto a la metil cetona **CXLV** e, inesperadamente, la mezcla de epóxidos **CXLVI**. En este caso observaron que era determinante una temperatura de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante la acetilación, ya que en condiciones estandar ($40\text{ }^\circ\text{C}$) el principal producto de reacción era la cetona **CXLV**.



a) 1. O_3 , 5:1 CCl_4/CH_3OH , $-30\text{ }^\circ\text{C}$; 2. Ac_2O , Et_3N , DMAP, $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

En vista de las condiciones sorprendentemente suaves para la transposición de los alquilhidroperoxiésteres decidimos aplicar este método a nuestro sustrato, ya que para nuestro objetivo final podíamos utilizar indistintamente tanto el acetato como el alcohol.

Así, el compuesto **7** se ozonizó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (5:1) hasta ausencia del producto de partida (CCF) y la mezcla resultante se trató *in situ* con $\text{Ac}_2\text{O/Et}_3\text{N/DMAP}$ a temperatura ambiente. A las 19 h. de reacción parte del acetilhidroperóxido había ya transpuesto pero fue necesario calentar a 60° durante 2 h. 30 min. para que se consumiera completamente. Tras el tratamiento usual se separaron 28% del acetato **20**, 48% del alcohol **21** y un 17% de la cetona **22**. El rendimiento de productos oxigenados en C_5 (**20+21**) era por tanto del 76%. Un método alternativo consistente en aislar por extracción el acetilhidroperóxido intermedio y calentarlo en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (5:1) a reflujo durante 2 h condujo a resultados similares.



La pérdida de la cadena isoprenílica se hacía evidente en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **21** ya que mostraba únicamente 12 señales, una de ellas un CH a 70,0 ppm asignable a C_5 unido a OH. En su espectro de IR se observa la banda característica de tensión OH a $3250\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$. En su espectro de RMN ^1H la ausencia de las señales asignables al exometileno así como la del metilo olefínico a 1,73 δ de H_{13} del precursor **7** junto a la señal a 4,08-3,94 δ asignable a H_5 en **21** confirman la estructura.

El compuesto **20** presentó características espectroscópicas en RMN similares a las del compuesto **21** siendo las diferencias fundamentales en RMN ^{13}C las dos señales adicionales correspondientes a un grupo acetato [170,1 δ (C); 21,3 δ (CH_3)] y en RMN ^1H un singlete a 2,02 ppm del metilo del acetato así como el desplazamiento a campo más bajo del protón H_5 que aparece a 5,08-4,95 ppm al estar el hidroxilo acetilado.

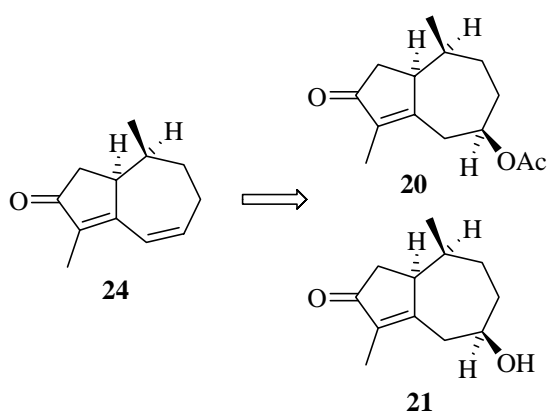
La configuración de la función oxigenada en C_5 se confirmó por el NOE observado entre H_5 y H_1 en el compuesto **20** que establece una disposición α para H_5 y por lo tanto β para la función oxigenada.

Por su parte el compuesto **22** presentó en su espectro de RMN ^{13}C 14 señales cuyo análisis indicaba la pérdida del doble enlace exometilénico del precursor y un nuevo grupo carbonilo a 210,5 δ . En RMN ^1H la ausencia de protones olefínicos y el

desplazamiento del metilo en C₁₁ a 2,18 ppm característico de un grupo acetilo confirman la estructura.

4.4.2. Formación de la agrupación dienona: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (**24**).

La eliminación de la función oxigenada en C₅ para obtener la dienona **24** implica la extensión de la conjugación del sistema de enona y por lo tanto era de prever que tanto el acetato **20** como el alcohol **21** fueran precursores potenciales de **24**.



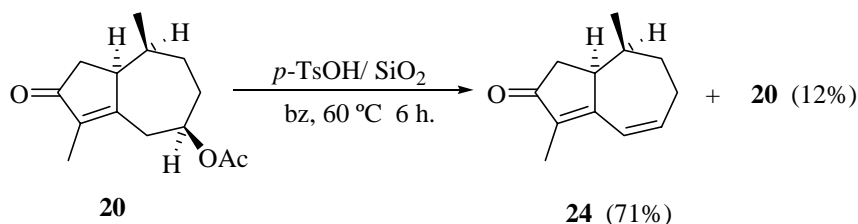
Descartada la pirólisis directa del acetato, se ensayó en primer lugar una eliminación del mismo en condiciones básicas.

Así, el compuesto **20** disuelto en EtOH se trató con KOH 5% acuoso a temperatura ambiente durante 3 h. Sin embargo la mezcla de reacción estaba constituida fundamentalmente (RMN ¹H) por el alcohol **21** resultante de la hidrólisis, acompañado de trazas del producto de eliminación **24** observándose además una pérdida significativa de masa (30%) por lo que pasamos a considerar las reacciones de eliminación en medio ácido.

Consideramos en primer lugar llevar a cabo la eliminación del acetato con *p*-TsOH adsorbido sobre sílice en tolueno húmedo, tal como había descrito nuestro grupo en un trabajo anterior,¹¹ pero reemplazando el tolueno por benceno, de menor punto de ebullición, por la posible volatilidad del compuesto resultante **24**. Por calentamiento a reflujo (2 h.) la reacción se completaba, pero aparecían productos secundarios más polares así como un compuesto de R_f similar a **24**. El análisis de la

mezcla por RMN ^1H indicaba una proporción 4:1 entre **24** y un posible epímero en C_1 , por lo que se llevaron a cabo distintos ensayos variando la temperatura de reacción.

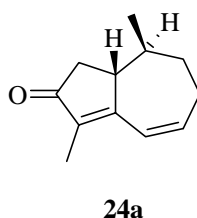
Los mejores resultados se consiguieron por calentamiento del acetato **20** a 60°C con $p\text{-TsOH}/\text{SiO}_2$ en benceno durante 6 h. Se obtuvo así una mezcla de la dienona **24** y el posible epímero en C_1 en una proporción 7,5:1 de la que tras cuidadosa cromatografía de columna sobre sílica gel se aisló el compuesto **24** con un rendimiento del 71% recuperándose un 12% del producto de partida **20** sin reaccionar.



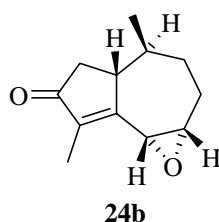
El compuesto **24** se caracterizó por sus datos físicos y espectroscópicos. Su espectro IR presentó una única banda de tensión $\text{C}=\text{O}$ (1695 cm^{-1}) y en su espectro de RMN ^{13}C se observaban únicamente las señales de 12 átomos de carbono, cuatro de ellos olefínicos, dos singletes a 166,8 y 137,5 ppm y dos dobletes a 140,3 y 124,7 ppm, así como la señal del grupo carbonilo (209,0 ppm).

En su espectro de RMN ^1H la ausencia de la señal del metilo del acetato así como dos nuevos protones olefínicos a 6,46 ppm (d, $J = 12\text{ Hz}$) y 6,13 ppm (ddd, $J = 4,1, 6,2, 12,1\text{ Hz}$), asignables respectivamente a H_5 y H_6 confirman que ha tenido lugar la eliminación y el doble enlace se ha introducido en la posición deseada.

Debido a la poca cantidad de muestra y la volatilidad del producto secundario observado por RMN ^1H no fue posible su aislamiento y caracterización completa aunque las señales a 6,42 δ (d, $J = 11,8\text{ Hz}$), 6,28 δ (ddd, $J = 5,5, 11,8\text{ Hz}$), y 1,04 δ (d, $J = 6,4\text{ Hz}$) asignables a H_6 , H_5 y H_{11} , respectivamente, son coherentes con la estructura **24a** ya que presenta un desplazamiento a campo más bajo del metilo H_{11} observado en las guayadienonas **7-9** al pasar de una disposición *cis* a una *trans*.



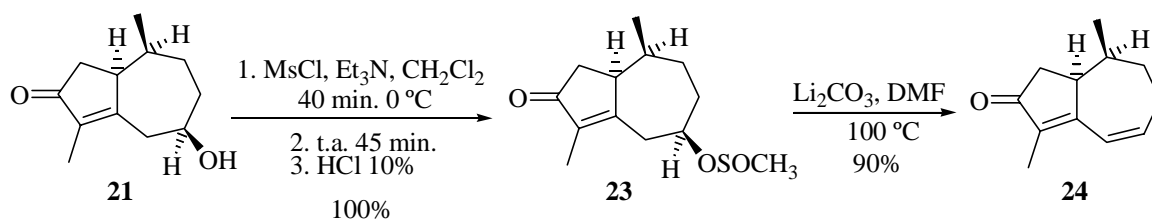
La dienona **24** resultó ser un compuesto muy volátil e inestable. A pesar del cuidado en su manejo descompuso almacenada en el frigorífico dando un producto más polar al que se asignó la estructura **24b** por sus características espectroscópicas en RMN ^1H . (H_6 : 3,84 δ (d, $J = 4,5$ Hz); H_5 : 3,49 δ (t, $J = 4,52$ Hz); H_1 : 3,03 δ (m); H_{10} : 2,52 δ (dd, $J = 7,1, 18,8$ Hz); $\text{H}_{10'}$: 2,15 δ (dd, $J = 1,3, 18,8$ Hz); H_{12} : 1,87 δ (d, $J = 1,7$ Hz); H_{11} : 0,52 δ (d, $J = 7,0$ Hz). Los experimentos NOE mostraron NOE positivo entre H_6 y H_{11} determinando por tanto una configuración α para el anillo de oxirano.



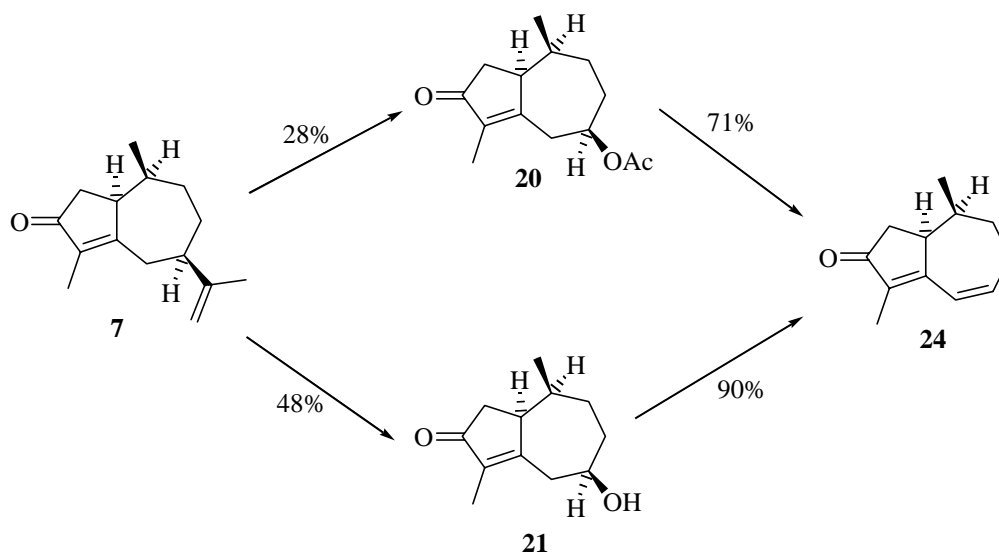
La deshidratación del alcohol **21** en medio ácido (*p*-TsOH, benceno, CH_2Cl_2 temperatura ambiente o *p*-TsOH/ SiO_2 , benceno, 60 °C) no condujo a resultados satisfactorios, por lo que pasamos a considerar métodos indirectos de eliminación. Los ensayos realizados con SOCl_2 en piridina-THF¹³⁹ condujeron a descomposición de la mezcla y con anhídrido triflico-piridina en CH_2Cl_2 se obtuvieron rendimientos bajos (30-36%) de **24**. Sin embargo la eliminación a través del mesilato dió muy buenos resultados.

El mesilato **23** se obtuvo con un rendimiento prácticamente cuantitativo por tratamiento del alcohol **21** con $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ en CH_2Cl_2 a 0 °C durante 1 h.¹² En el espectro de RMN ^{13}C , la señal cuadruplete a 13,2 δ y en RMN ^1H la señal singlete a 3,00 δ así como el desplazamiento a campo más bajo de H_5 (4,08-3,94 δ en el alcohol **21**; 4,95 δ en **23**) confirman su estructura.

La eliminación del mesilato se llevó a cabo por tratamiento con Li_2CO_3 en DMF ¹³⁹ a 100 °C durante 21 h. lo que condujo con un rendimiento del 90% al compuesto **24** que presentó las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido a partir del acetato **20**.

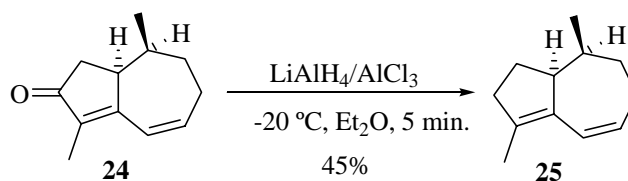


El rendimiento global de la dienona **24** a partir de **7** es por tanto del 63%.



4.4.3. Desoxigenación en C₃ del compuesto **24**: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dieno [(-)-Clavukerina A] (**25**).

La desoxigenación del compuesto **24** se llevó a cabo por el método ya descrito en la síntesis de los guayadienos **17**, **18** y **19**. El tratamiento de la dienona **24** con LiAlH₄/AlCl₃ a -20 °C durante 5 min. condujo con un rendimiento del 45% a un aceite volátil y muy inestable que fue identificado como (-)-clavukerina A (**25**) por sus características físicas y espectroscópicas.



Su espectro de RMN ¹³C presenta las señales características de un dieno ya que se observan únicamente cuatro señales de carbono *sp*² asignables a los cuatro carbonos olefínicos [138,8 y 134,9 δ (s), 128,8 y 123,7 δ (d)]. Un nuevo carbono metilénico a 37,8 ppm asignable al nuevo CH₂ unido al desplazamiento de C₁ a campo más bajo (46,6 δ en **24**; 54,5 δ en el dieno **25**) indicaba que había tenido lugar la transformación deseada.

En su espectro de RMN ^1H destaca el desplazamiento a campo más alto de los protones H_1 [2,82-2,79 (m)], H_5 [5,52 (dt, $J = 4,9, 12,4$ Hz)] y H_6 [6,19 (d ancho, $J = 12,0$ Hz)] al perderse el efecto desapantallante del carbonilo.

Los datos físicos y espectroscópicos del compuesto **25** se mostraron plenamente coincidentes con los de (-)-clavukerina A aislada del coral *Clavularia koellikeri*⁵⁵ así como con los de la (-)-clavukerina A sintetizada previamente.^{57,72, 73, 75}

La clavukerina A (**25**) se obtuvo por tanto con un rendimiento del 28% a partir de la guyadienona **7**, o lo que es lo mismo con un rendimiento del 2,5% a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**).

La síntesis del compuesto **25** llevada a cabo en esta Tesis ofrece un rendimiento global similar al de Honda y col.⁷² (3%) pero en un menor número de etapas, lo que la hace más interesante como secuencia sintética.

**PARTE B: SÍNTESIS DE GUAYA-6-ENOS NATURALES
Y COMPUESTOS RELACIONADOS.**

5. INTRODUCCIÓN

En la primera parte de esta Tesis hemos llevado a cabo la síntesis de los cuatro diastereómeros de 7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona **7-10** y mostrado su utilidad en la síntesis de otros productos naturales. En esta segunda parte nos planteamos la obtención de sus isómeros con un doble enlace C₆-C₇ y cadena isopropílica en C₇, en lugar de la isopropenílica, así como su transformación en distintos compuestos relacionados.

Como primer objetivo nos planteamos la síntesis de distintos productos que presentan una agrupación dieno conjugado entre C₄ y C₇ y con un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo en la posición C₁₀. Estos compuestos están presentes tanto en plantas superiores e inferiores como en organismos marinos, sin embargo, el número de productos que poseen estas características estructurales es reducido. Los productos naturales más sencillos con estas características son los 4,6-guayadienos **34** y **35** y los 1(5),6-guayadienos **CXLIX** y **CL** (Figura 8).

Bohlmann y col. aislaron de plantas de la familia Compositae dos 4,6-guayadienos diastereómeros, el compuesto **34** [(+)-isoguayeno] de *Phartenium hysterophorus*¹⁴⁰ y un diastereómero levógiro de **34** al que no asignaron estereoquímica pero que debía ser **35** o su enantiómero de *Athanasia dregeana*.¹⁴¹ El dieno **35**, o bien su enantiómero, se encuentra también en *Baccharis latifolia*.¹⁴² En base a estos datos König y col. identificaron posteriormente como (-)-isoguayeno (**CLI**), enantiómero de **34**, a un compuesto de *Dumortiera hirsuta*.²⁸ Cullmann y Becker aislaron el compuesto **34** junto a su 4,5-secoderivado **CLII** de *Pellia epiphylla*.¹⁴³

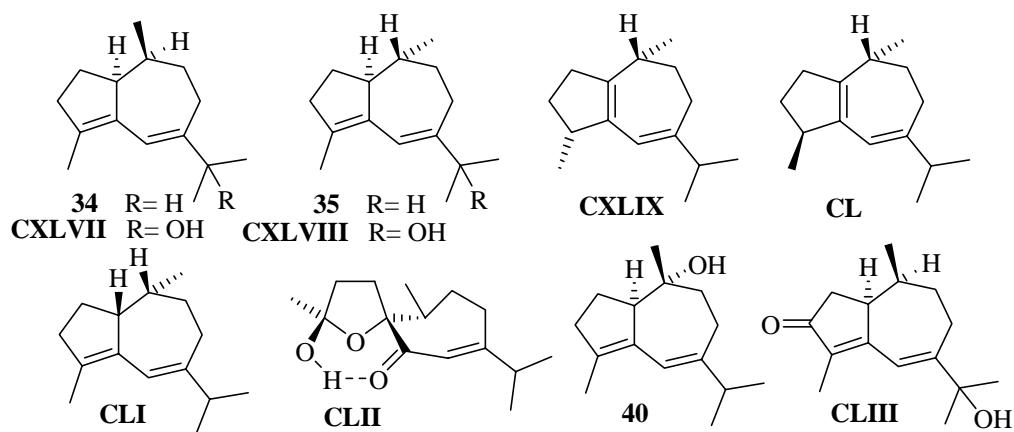


Figura 8

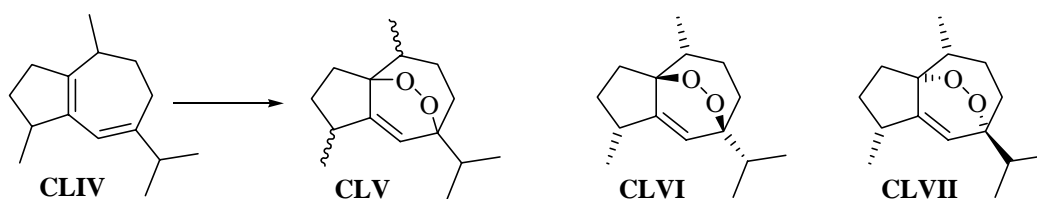
Los autores justifican la formación de **CLII** por ruptura oxidativa C₄-C₅ de **34** seguido de oxidación en C₁ y formación del acetal, proceso que recuerda la formación de las clavulinas **XLI** y **XLII** a partir de clavukerina A (**25**) ya comentada.

También son conocidos algunos derivados hidroxilados de los anteriores. La estructura **CXLVII** fue asignada por Bohlmann y col. a un hidroxidieno dextrógiro aislado junto a **34** de *Phartenium hysterophorus*.¹⁴⁰ Posteriormente, Lee y Yoon describieron una síntesis estereoselectiva del compuesto **CXLVII** del que dicen que presenta diferentes propiedades fisicoquímicas a las del natural y sugieren que la estructura del producto natural debía ser revisada.⁷³ Recientemente Achenbach y col. han aislado de *Lettowianthus stellatus* un hidroxidieno levógiro al que asignaron la estructura **CXLVIII**.¹⁴⁴ La estructura **40**, un isómero de los anteriores con el grupo hidroxilo en C₁₀, ha sido asignada recientemente a un hidroxidieno aislado del coral blando *Nephthea chabrollii*.¹⁴⁵

A diferencia de los compuestos comentados en la Parte A, sólo se conoce una 4,6-guayadien-3-ona relacionada con los productos anteriores, la sootepdienona (**CLIII**) aislada de *Gardenia sootepensis*.¹⁴⁶

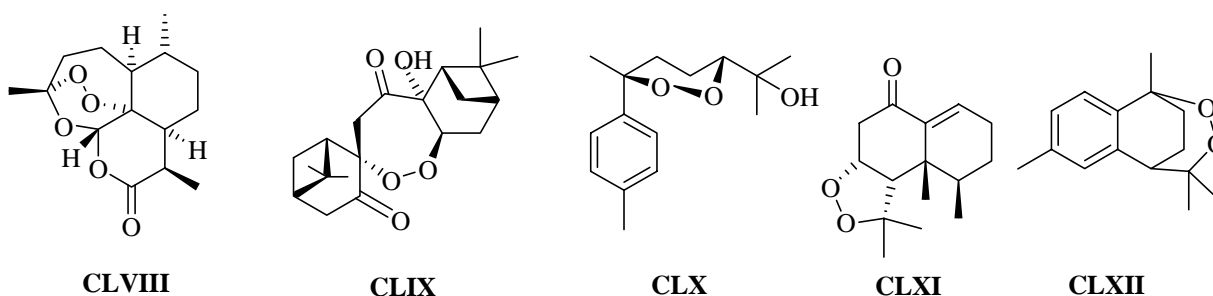
Por otra parte Friedel y Matusch¹⁴⁷ aislaron de *Myroxylon balsamum* var. *balsamum* (Balsamo Tolú) dos 1(5),6-guayadienos dextrógiros a los que asignaron las estructuras **CXLIX** y **CL** por comparación con los productos de isomerización en medio ácido del dieno natural **VIII** (γ -gurjuneno).²¹ Esta transformación les condujo a (+)-**CXLIX**, (+)-**CL**, (-)-**34** y (+)-**35**, pero como describen los espectros de RMN en C₆D₆ no hemos podido comparar sus características espectroscópicas con las de los dienos naturales **34** y **35** para confirmar la estereoquímica relativa de éstos. Posteriormente, Nagashima y col.¹⁴⁸ asignaron la estructura **35** a un producto natural aislado de *Bryopteris filicina* en base al trabajo sobre *Phartenium hysterophorus*¹⁴⁰ y los resultados de Friedel y Matusch¹⁴⁷ aunque no dan sus datos espectroscópicos ni hacen ningún comentario al respecto.

Por otra parte, Sullivan y Faulkner aislaron de una esponja marina del género *Halichondria*.¹⁴⁹ un (-)-1(5),6-guayadieno que inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* y al que asignaron la estructura **CLIV** sin especificar la estereoquímica. En sus intentos por determinarla sometieron al dieno a reacción con oxígeno singlete lo que les condujo a dos 1,7-peroxocompuestos isómeros tipo **CLV**.



Años más tarde el grupo de Hirota¹⁵⁰ aisló de una esponja marina del género *Axinyssa* un compuesto con características espectroscópicas idénticas a las de uno de estos peroxocompuestos al que asignaron la estructura **CLVI** en base a experimentos de RMN. Esto indica que el dieno aislado por Sullivan y Faulkner debía ser el dieno **CXLIX** o su enantiómero y que las estructuras de sus peroxoderivados debían ser **CLVI** y **CLVII** o los correspondientes enantiómeros.

La fácil obtención de estos peroxocompuestos ha llamado nuestra atención debido al gran interés que han despertado como agentes antimalaria, ya que existe una especial urgencia en investigar nuevos agentes quimioterapéuticos por la resistencia mostrada por el parásito a los fármacos convencionales. Desde el descubrimiento del fuerte efecto y baja toxicidad de la artemisinina (**CLVIII**) un producto aislado de *Artemisia annua*,¹⁵¹ (utilizada en medicina tradicional china) este compuesto ha recibido una considerable atención en la literatura tanto médica como química.¹⁵² Su mecanismo de acción implica, al parecer, una acción oxidante a la que los parásitos de la malaria son especialmente sensibles, y no depende del esqueleto carbonado ya que otros peroxocompuestos naturales presentan esta actividad, como el diterpeno **CLIX**, el derivado del bisaboleno **CLX**, la nardosinona (**CLXI**) y el 10,12-peroxicalamaneno (**CLXII**).¹⁵³



En la bibliografía se recoge el aislamiento de un número reducido de guayanos con una función endoperóxido (Figura 9). Son en su mayoría 6,10-endoperóxidos como los compuestos **CLXIII-CLXV** aislados de *Alpinia japonica*¹⁵⁴ y **CLXVI-CLXVIII** de *Alpinia intermedia*¹⁵⁴ aunque también se conocen derivados con el puente

peroxo en otras posiciones como el 1,7-endoperóxido **CLVI** ya comentado y el 7,10-endoperóxido **CLXIX** y el hidroxiperoxoguayeno **38** ambos aislados de las hojas de *Liabum floribundum*.¹⁵⁵

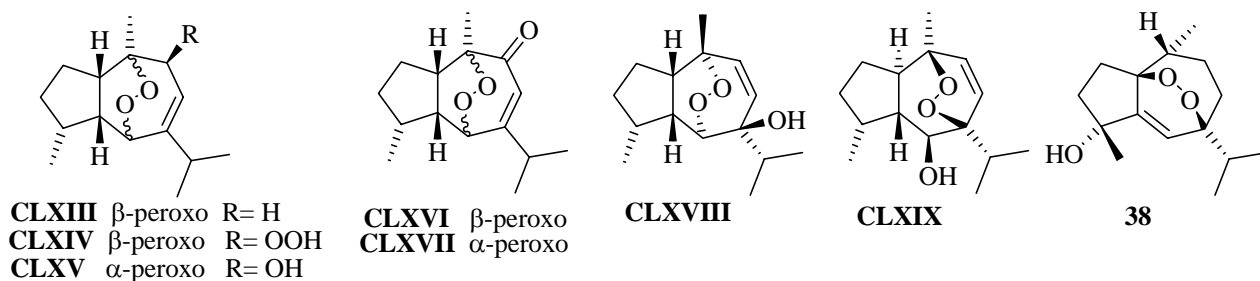


Figura 9

Otros compuestos relacionados con los dienos anteriores que presentan un solo doble enlace en las posiciones C₆-C₇ y que resultan formalmente de la hidratación del doble enlace C₄-C₅ son una serie de hidroxiguaya-6-enos que han sido aislados también de fuentes terrestres y marinas.

Las primeras descripciones se deben al grupo de Bohlmann,^{141,156} que en 1979 aislaron de plantas del género *Silphium* (*S. perfoliatum* y *S. terebinthinaceum*) una serie de compuestos a los que asignaron en base a sus características espectroscópicas las estructuras **50**, **CLXX**, **CLXXI** y **CLXXII**. El compuesto **CLXX** había sido aislado previamente por los mismos autores de *Athanasia dregeana*,¹⁴¹ y lo describen posteriormente en *Bahianthus viscidus*.¹⁵⁷ Conviene señalar que estos autores obtuvieron un valor de $[\alpha]_D -2,0$ para el compuesto **50** y de cero para **CLXX**, lo que sugería que este último se había aislado como una mezcla racémica. Basándose en estos trabajos Almedia y col.¹⁵⁸ describen posteriormente el aislamiento de un 4 α ,10 α -dihidroxiguaya-6-eno a partir de *Sparattanthelium botocudorum* al que asignaron la estructura **50**.

Los compuestos **CLXXIII** y **55** fueron descritos un año más tarde por Bowden y col. que los aislaron de los corales blandos *Nephthea chabrolii*¹⁵⁹ y *Lemnalia africana*.¹⁶⁰ La determinación estructural del compuesto **55** se basó fundamentalmente en una comunicación personal de Faulkner y Clardy que habían aislado **55** del coral gorgonia *Pacificorgia eximia*¹⁶¹ y determinado su configuración relativa por difracción de rayos X. No obstante, no aparece ninguna referencia concreta al respecto en la bibliografía porque, como indica el propio Clardy, el cristal tenía dos moléculas por

celda unidad y sólo una de éstas se observaba claramente mientras que la segunda estaba extensamente desordenada.¹⁶² La estructura **CLXXIII** se correlacionó por transformaciones químicas con el compuesto **55**. Ambos compuestos presentaron valores de $[\alpha]_D$ de 0, como en el caso de **CLXX** por lo que con objeto de simplificar hemos preferido dibujar el enantiómero con H_5 en disposición β .

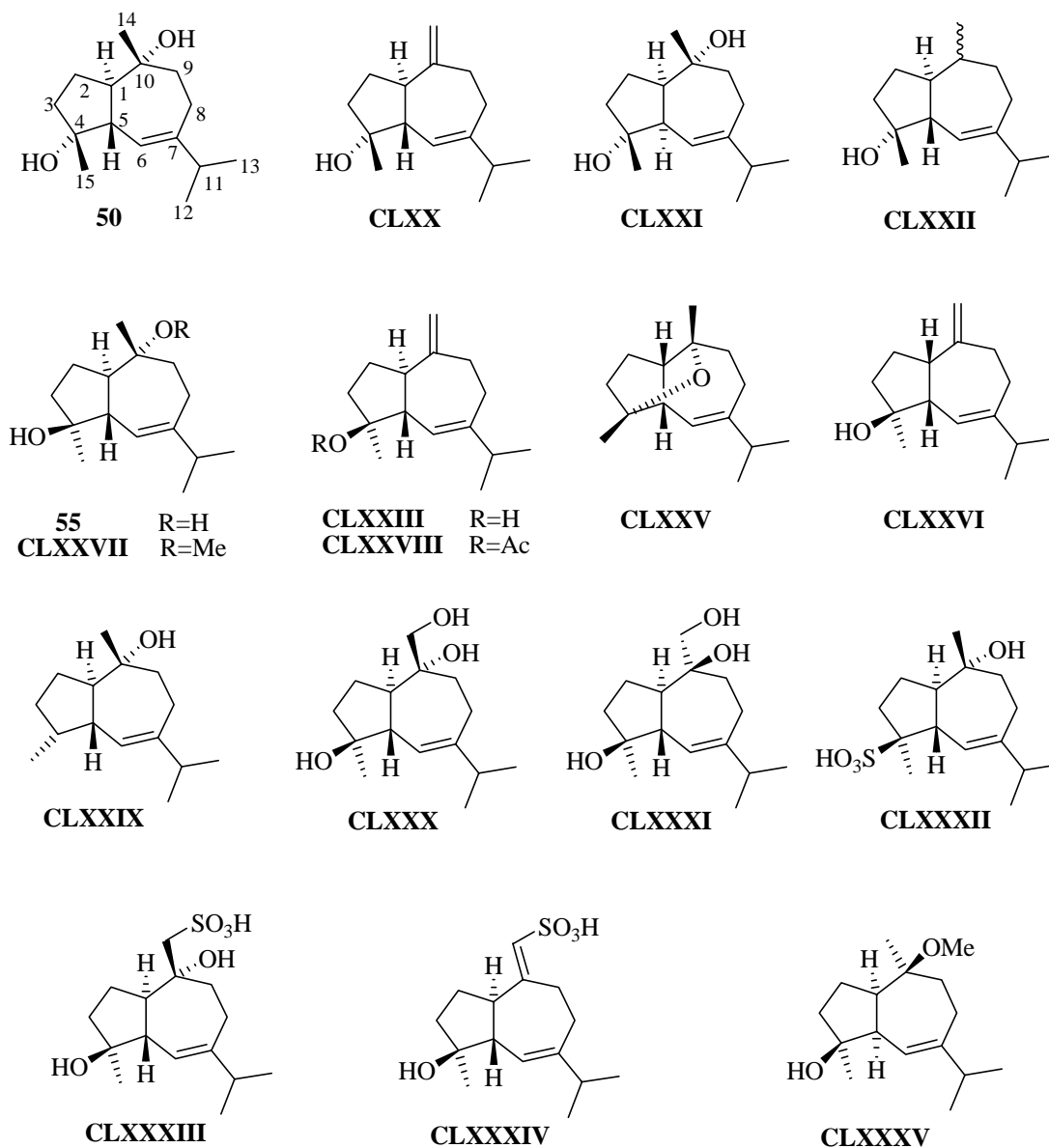


Figura 10

Bowden y col. sugirieron que ambos guayanos se formaban a partir del germacreno C (**CLXXIV**) presente también en la muestra. Esta posibilidad fue

estudiada por el grupo de Kitagawa¹⁶³ que en un estudio sobre un coral blando del género *Xenia* aislaron entre otros los compuestos **55**, **CLXXIII** y **CLXXIV** y observaron que a pesar de que **CLXXIV** se convertía rápidamente en **CLXXIII** al aire y en **55** en acetona acuosa (lo que confirma la propuesta de Bowden y col.), una manipulación rápida del extracto permitía aislar el compuesto **CLXXIII** con una rotación óptica de $[\alpha]_D +2$, por lo que era presumible que en parte **55** y **CLXXIII** eran biosintetizados por el coral.

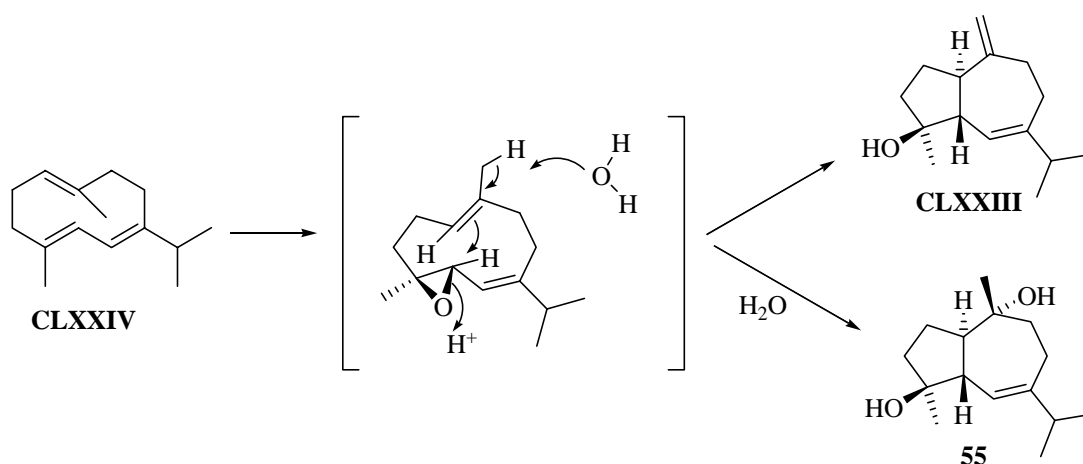


Figura 11

Por otro lado, en 1983 Oshima y col.¹⁶⁴ aislaron de los rizomas de la planta acuática *Alisma orientale* (usada como diurético y antiinflamatorio en medicina oriental) dos compuestos con valores de $[\alpha]_D$ de +3,1 y +8,7 a los que asignaron las estructuras **CLXXV** y **CLXXVI** y denominaron alismóxido y alismol respectivamente. En un estudio posterior sobre la misma planta el grupo de Yoshikawa¹⁶⁵ aisla, entre otros, estos mismos compuestos y corrige sus estructuras a **55** para el alismóxido y **CLXXIII** para el alismol, estableciendo su identidad con los productos aislados de los corales. Estos autores señalan también la presencia de germacreno C en la planta, que era el componente mayoritario del rizoma fresco en el que no se encuentran **55** y **CLXXIII**.

Con el objeto de simplificar a partir de este punto nos referiremos a las estructuras **50**, **55** y **CLXXIII** como 4-*epi*-alismóxido, alismóxido y alismol respectivamente.

Posteriormente el compuesto **55** ha sido identificado en el coral *Sinularia gardineri*¹⁶² en el que presentó un valor $[\alpha]_D -3,5$, en la planta medicinal china *Ligularia duciformis*¹⁶⁶ y en el rizoma de *Curcuma zedoaria*.¹⁶⁷

Otras fuentes de **CLXXIII** son *Melampodium divaricatum*,¹⁶⁸ el aceite canagerana del Brasil,¹⁶⁹ *Preissia quadrata*,¹⁷⁰ el aceite esencial de *Aglaia odorata*¹⁷¹ y el de la planta medicinal *Solidago gigantea*.¹⁷²

Es interesante señalar que las características espectroscópicas descritas para el compuesto **50** aislado de *Silphium terebinthinaceum*¹⁴¹ y de *Sparattanthelium botocudorum*¹⁵⁸ son aparentemente idénticas a las del compuesto **55** aislado de los corales y del rizoma de *Alisma orientale*, lo que implicaría la identidad de ambos compuestos a pesar de que ningún autor hace referencia a este hecho.

Los compuestos **55** y **CLXXIII** han servido de base para la asignación estructural de otros productos como el metilderivado **CLXXVII** aislado del rizoma de *Alisma orientale*,¹⁷³ el acetilderivado **CLXXVIII** de *Lemnalia africana*¹⁷⁴ y el 4-desoxiderivado **CLXXIX** de *Guarea macrophylla* y *Guarea guidonia*.¹⁷⁵ Compuestos relacionados con **55** y **CLXXIII** han sido aislados también del rizoma de *Alisma orientale*¹⁶⁵ entre los que destacaremos los orientaloles A y B (**CLXXX** y **CLXXXI**, respectivamente)^{165,176,177} y los sulfoorientaloles A-C (**CLXXXII-CLXXXIV**).¹⁷⁷ La determinación de la estructura de los nuevos productos se realizó por comparación de los datos espectroscópicos y transformaciones químicas a partir de **55** y **CLXXIII**.

Un caso particular es un compuesto aislado de la esponja *Diacarnus erythraenus*¹⁷⁸ al que los autores asignaron la estructura **CLXXXV** que presenta una fusión de anillos *cis* como la del compuesto **CLXXI**.

Finalmente incluimos algunas citas referentes a compuestos con estructuras idénticas a **55** y **CLXXIII** o relacionadas con ellas aunque no ha sido posible comparar sus datos. La estructura del enantiómero de **55** ha sido asignada recientemente al nephalbidol de *Nephthea albida*¹⁷⁹ y la estructura de guaya-6-eno-4 α ,10 α -diol (no se especifica la configuración en C₁ y C₅)¹⁸⁰ ha sido asignada a un producto aislado de *Amoora yunnanensis*. La estructura **CLXXIII** ha sido asignada al lactiflorenol, un componente antiasmático aislado por un grupo de investigadores chinos¹⁸¹ del aceite volátil de la planta medicinal *Artemisia lactiflora*, y posteriormente por Bohlmann y col. de *Chromolaena laevigata*¹⁸² (“Sanalotodo en medicina tradicional en Paraguay). Esta estructura ha sido también asignada por Konovalova y

col.¹⁸³ al valerol, aislado del rizoma de *Valeriana wolgensis* y *Valeriana officinalis*. Por otra parte, Sakuda y col.¹⁸⁴ han descrito entre los componentes del aceite de las hojas de *Xanthium canadense* un 4-hidroxi-guaya-6-10(14)-dieno aunque no indican la configuración en los carbonos C₁, C₅, C₄.

En cuanto a la actividad biológica, tanto el alismóxido¹⁸⁵ (**55**) como el alismol (**CLXXIII**) han mostrado actividad vasorrelajante e inhibición de respuestas alérgicas¹⁸⁶ y son el objeto de una patente por la Tokio Tanabe Seiyaku K. K. (1992) por su formulación y uso en el tratamiento de desórdenes hepáticos.¹⁸⁷

El alismóxido (**55**) ha mostrado actividad citotóxica frente a leucemia murina (P-388), carcinomas de pulmón humano (A-549) y de colon humano (HT-29) y melanoma (MEL-28).¹⁶² El alismol (**CLXXIII**) ha mostrado actividad antiapetente frente a *Atta cephalotes*, aumenta el flujo coronario sin cambios cardíacos,¹⁸⁸ actúa como antihipertensor en ratas¹⁸⁹ y ha sido patentado por la Otuska Pharmaceutical Co.Ltd. (1988) como diurético y vasorrelajante.¹⁹⁰

En el curso de los estudios de caracterización de los constituyentes bioactivos de los extractos naturales utilizados en China se ha descrito que los sesquiterpenos constituyentes de *Curcuma zedoaria*, entre los que se encuentra el alismóxido (**55**), tienen actividad vasorrelajante y son hepatoprotectores. Por su parte, el rizoma de esta planta se utiliza ampliamente como estimulante, diurético, antipirético, depurador y para limpiar y curar úlceras, heridas y otros desórdenes de la piel en países de la India y el sureste asiático.

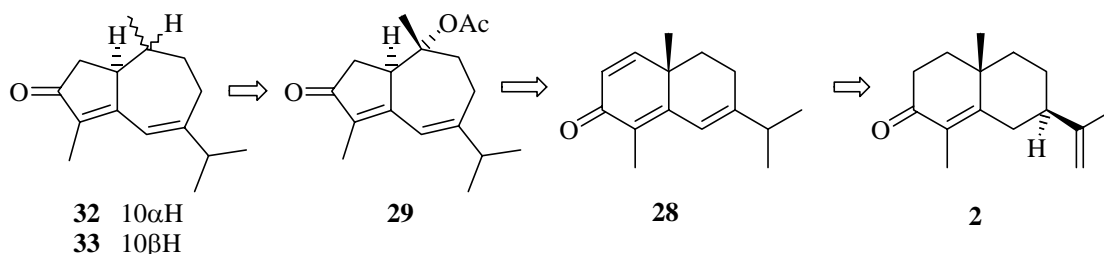
Finalmente tanto el alismóxido (**55**) como el alismol (**CLXXIII**), los orientaloles A-B (**CLXXX-CLXXXI**) y los sulfoorientaloles A-C (**CLXXXII-CLXXXIV**) presentan propiedades diuréticas e inhiben la contracción del músculo blando de vejiga del cerdo guineano.^{176,177}

6. OBJETIVOS.

Siguiendo un sistema similar al de la Parte A este bloque está también dividido en cuatro capítulos:

6. 1. Síntesis de las guaya-4,6-dien-3-onas diastereómeras **32** y **33**.

El primer objetivo fue la obtención de 1 α H,10 ξ H-guaya-4,6-dien-3-onas diastereómeras **32** y **33**. El precursor adecuado para su síntesis sería en este caso el compuesto **29**, fácilmente accesible por transposición fotoquímica de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (**28**), la cual se debe obtener a partir de (+)- α -ciperona (**2**).

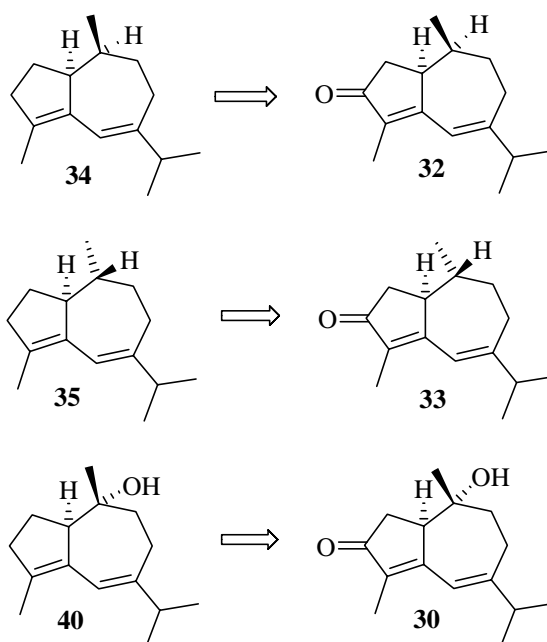


Aunque estas dienonas no han sido descritas como naturales son intermedios adecuados para la síntesis de guayanos naturales, y su obtención nos permitirá también llevar a cabo un estudio de sus características espectroscópicas para correlacionar estos datos con las distintas configuraciones en C₁ y C₁₀.

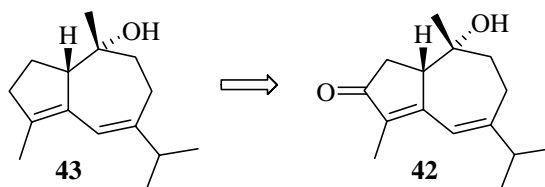
6.2. Síntesis de los dienos **34**, **35**, **40** y **43**. Desoxigenación en C₃ de las guayadienonas **32**, **33**, **30** y **42**.

Las estructuras **34**, **35** y **40** corresponden a tres guayadienos naturales aislados por primera vez de *Phartenium hysterophorus*,¹⁴⁰ de *Athanasia dregeana*¹⁴¹ y del coral *Nephtea chabrollei*,¹⁴⁵ respectivamente.

De forma similar a la síntesis de los dienos **17-19**, llevada a cabo en la Parte A de esta Tesis, la desoxigenación en C₃ de las dienonas **32**, **33** y **30** debería conducir a estos dienos naturales respectivamente.



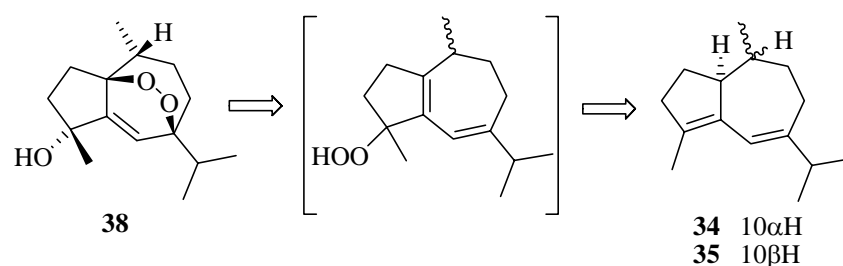
Tal como veremos en Resultados y Discusión, a la vista de los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **40**, la estructura del producto natural aislado de *Nephthea chabrollii* debía revisarse (epímero en C₁ o C₁₀), por lo que planteamos un objetivo adicional: la síntesis de **43** por desoxigenación selectiva en C₃ de **42** (epímero en C₁ de **30**).



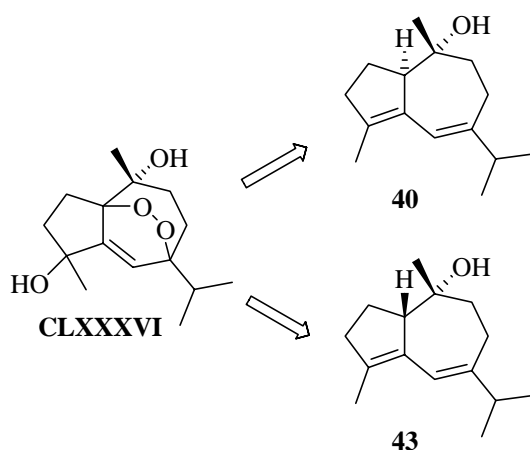
6.3. Síntesis de los hidroxiperoxocompuestos diastereómeros 36-39. Fotoxigenación de los guaya-4,6-dienos 34, 35, 40 y 43.

Los dobles enlaces conjugados de **34** y **35** están situados en posiciones tales que su reacción con el oxígeno puede conducir a hidropoxidados de dienos homoanulares tipo **CLIV** capaces de adicionar oxígeno para dar peroxocompuestos. Así, aunque el resultado estereoquímico de estas dos reacciones es *a priori* difícilmente predecible, se planteó el tercer objetivo esperando que la reducción de los productos de reacción de los dienos **34** y **35** con el oxígeno condujera entre otros al

compuesto **38** con la funcionalización y estereoquímica asignada al peroxoguayeno natural aislado de *Liabum floribundum*¹⁵⁵ o a su enantiómero.



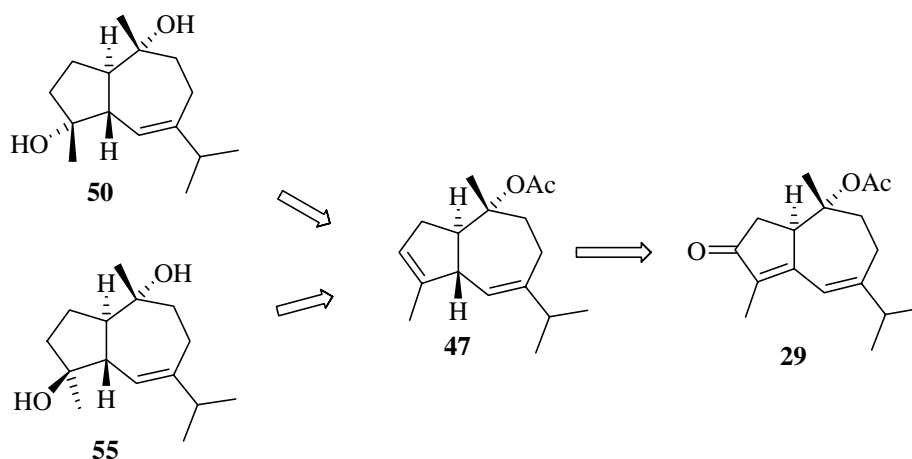
Una secuencia similar a partir de los hidroxidienos **40** y **43** conduciría, en principio, a los correspondientes dihidroxiperoxoguayenos tipo **CLXXXVI** y nos permitiría estudiar la influencia del hidroxilo en C₁₀ así como la influencia de la estereoquímica en C₁ en el resultado de estas reacciones.



6.4. Síntesis de 4ξ,10α-dihidroxi-1αH,5βH-guaya-6-enos: (+)-4-epi-alismóxido (**50**) y (+)-alismóxido (**55**).

Finalmente, y con el objetivo de explorar nuevos aspectos de la utilidad sintética de la guayadienona **29**, nos propusimos utilizarla como precursor de los compuestos **50** y **55**. La estructura **50** ha sido asignada a compuestos aislados de plantas del género *Silphium*¹⁵⁶ y de *Sparattanthelium botocudorum*.¹⁵⁸ La estructura **55**, su epímero en C₄, corresponde a la de un guayenodiol aislado de varios corales marinos (*Lemnalia africana*,^{160,174} *Nephthea chabrollei*,¹⁵⁹ *Pacifigorgia eximia*,¹⁶¹ *Sinularia gardineri*,¹⁶² *Xenia* sp.¹⁶³) así como de la planta acuática *Alisma orientale*^{164,165} y que se conoce actualmente con el nombre de alismóxido.

Curiosamente, los datos espectroscópicos de RMN ^1H descritos en la bibliografía para **50** y **55** son muy similares, aunque aparentemente no se ha establecido comparación entre ellos, por lo que la síntesis de ambas estructuras permitiría confirmar o descartar su identidad.



Puesto que ambos productos presentan una serie de características idénticas un intermedio común para ellos podría ser el guayadieno **47**. Este dieno puede obtenerse a partir de **29** por reducción de su tosilhidrazona y posterior descomposición de la hidrazina formada, una secuencia que permite eliminar la función oxigenada en C₃ desconjugando al mismo tiempo los dobles enlaces e introducir un hidrógeno en C₅ previsiblemente con disposición β . Hidrólisis del acetato y adición selectiva de H₂O al doble enlace C₃-C₄ conduciría a 4-*epi*-alismóxido (**50**) o alismóxido (**55**), según el método utilizado en la adición.

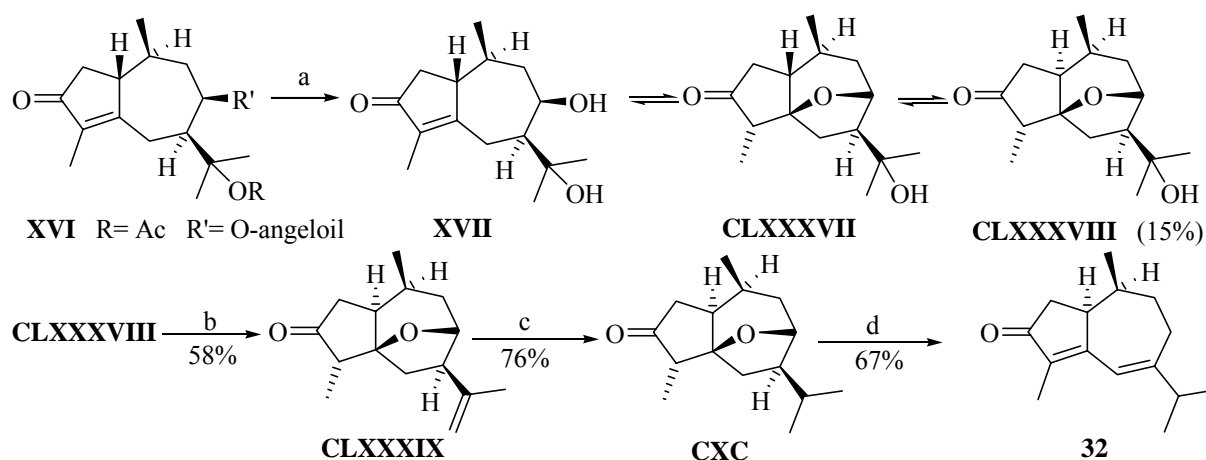
7. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Aunque en la bibliografía aparecen distintas referencias que describen la obtención de guaya-4,6-dien-3-onas y de guaya-4,6-dienos, sólo una de ellas corresponde a una síntesis total, la del hidroxidieno **CXLVII** de Lee y Yoon.⁷³ Normalmente estos compuestos han sido obtenidos como resultado de transposiciones o isomerizaciones de otros productos naturales o sus derivados y los primeros datos publicados son muy limitados por lo que nos centraremos en las descripciones más recientes resumiendo brevemente estas transformaciones.

Por otra parte, la transformación de germacreno C (**CLXXIV**) en alismóxido (**55**) y alismol (**CLXXIII**) ya ha sido comentada, y puesto que no se conoce ninguna síntesis específica de **55** describiremos brevemente la síntesis racémica de Lange y Guelph-Waterloo¹⁹¹ del alismol (**CLXXIII**), ya que está directamente relacionado con el alismóxido (**55**).

7.1. Síntesis de **32** a partir de torilina (**XVI**).

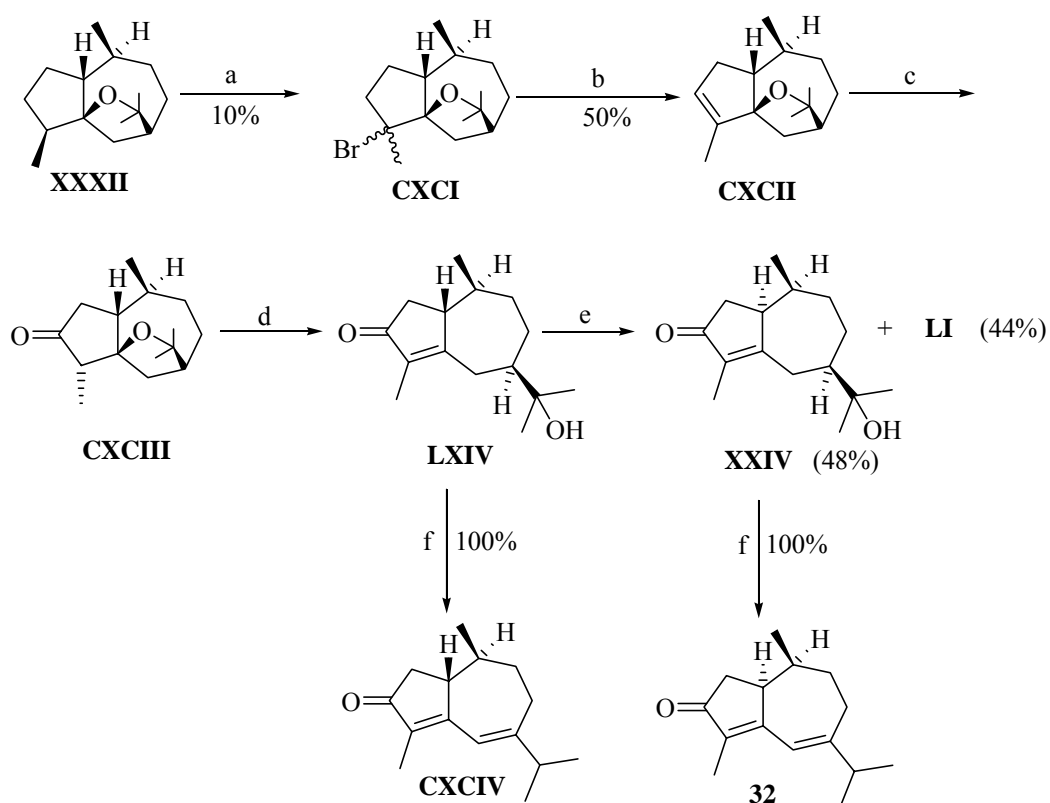
En la determinación de la estructura de la torilina (**XVI**) Nakazaki y col.³⁰ sometieron este compuesto a tratamiento con KOH/MeOH obteniendo una mezcla de productos en equilibrio siendo el más estable el compuesto **CLXXXVIII** (*epi*-allotorilolona). Su deshidratación e hidrogenación posterior seguida de un drástico tratamiento ácido con HBr les condujo a una dienona dextrógira que identificaron como **32**.



a. KOH/MeOH 2%, Δ; b. POCl₃, Pir; c. H₂ Pd-C 5%; d. HBr 47%, Δ.

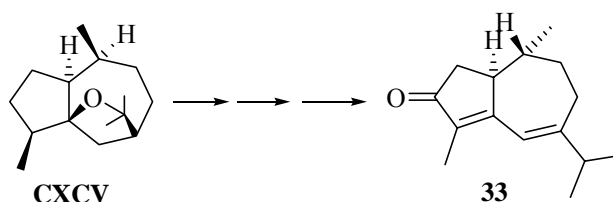
7.2. Síntesis de CXCIV y 32 a partir de guayóxido (XXXII) y de 33 a partir de CXCIV.

La química del guayóxido (**XXXII**) despertó mucha atención entre distintos grupos de investigadores en la década de los 70. Takahashi y col.¹¹⁶ en sus estudios sobre la química de **XXXII** sometieron al compuesto a una secuencia de bromación-deshidrobromación que les condujo a **CXCII** el cual transformaron en las dienonas **LXIV** y **XXIV** por un procedimiento descrito previamente por Ishii y col.⁴⁸ La adición de agua al doble enlace de **CXCII** seguido de oxidación les condujo a la cetona **CXCIII** cuyo puente éter se abría con facilidad al cromatografiar sobre Al_2O_3 conduciendo a la enona **LXIV**. Su epimerización en medio básico para dar una mezcla de **XXIV** y **LXIV** ya ha sido comentada anteriormente. Tratamiento a reflujo en medio ácido de ambas enonas condujo cuantitativamente a las dienonas diastereoméricas **CXCIV** y **32** respectivamente.



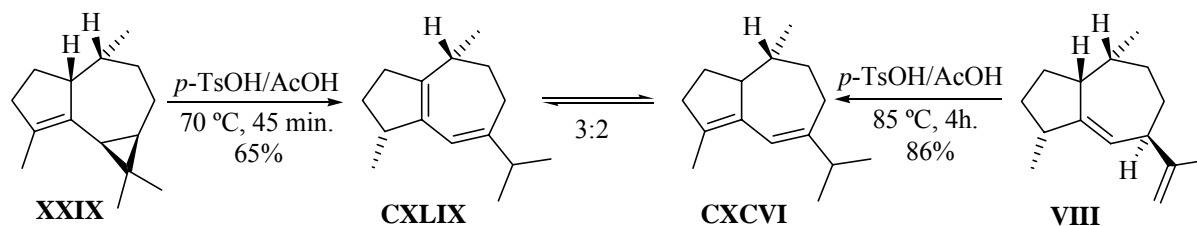
a. NBS; b. KOH-EtOH; c. i) B_2H_6 , ii) Reactivo de Jones; d. Al_2O_3 ; e. KOH-MeOH 3%; f. $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

En un trabajo posterior sobre la determinación estructural del compuesto **CXCV**, diastereómero del guayóxido, Takahashi y col.⁵¹ aplicaron esta misma estrategia sintética obteniendo como producto final el enantiómero de **CXCIV**, es decir, el compuesto **33**.

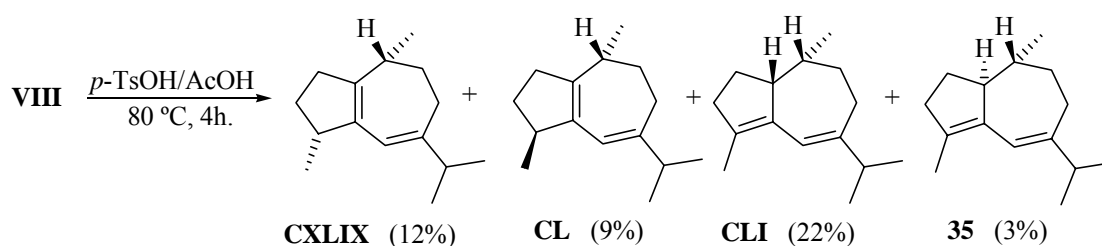


7.3. Síntesis de los guayadienos **34** y **35** por tratamiento en medio ácido de aromadendrenos y guayadienos.

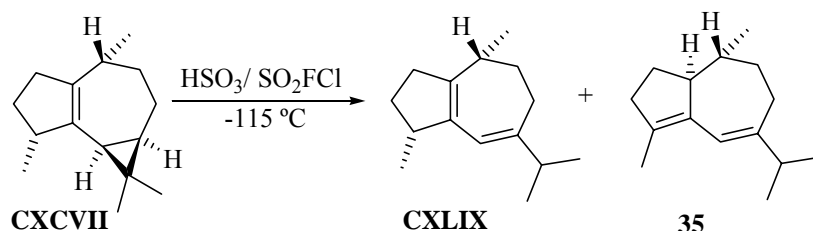
La primera obtención de uno de estos dienos corresponde a Ourisson y col.²¹ Como hemos comentado en la Parte A, en sus estudios sobre la resina de árboles del género *Dipterocarpus* aislaron, entre otros, el (+)- γ -gurjuneno (**VIII**) y el (-)- α -gurjuneno (**XXIX**) y determinaron sus estructuras por correlaciones químicas con el (-)-guayol (**XXX**). En este trabajo una de las transformaciones consistió en tratar **VIII** ó **XXIX** con una mezcla de ácidos (*p*-TsOH/AcOH) a 70 °C u 85 °C lo que les condujo en ambos casos a mezclas de dos dienos conjugados a los que denominaron (+)-isogurjuneno A (**CXLIX**) y (-)-iso- α -gurjuneno B (**CXCVI**).



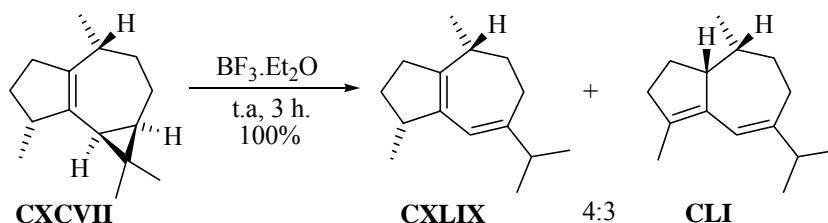
Años más tarde Friedel y Matusch¹⁴⁷ para llevar a cabo la determinación estructural de los compuestos **CXLIX** y **CL** trataron de nuevo el compuesto **VIII** con *p*-TsOH/AcOH obteniendo (+)-**CXLIX**, (+)-**CL**, (-)-**CLI** y (+)-**35**.



Recientemente otros autores se han interesado por estas transformaciones. Así, Polivinka y col.¹⁹² han estudiado la isomerización de (+)- γ -gurjuneno (**VIII**) con $\text{TiO}_2\text{-SO}_4^{-2}$ en CH_2Cl_2 a 20 °C obteniendo entre otros **CL** y **35** (25% y 7% respectivamente por CG). En este mismo trabajo la isomerización del (-)-isoleveno (**CXCVII**) con superácido ($\text{HSO}_3\text{F}/\text{SO}_2\text{FCl}$) a -115 °C les condujo entre otros a **CXLIX** y **35** como productos minoritarios.



Recientemente de Groot y col.¹⁹³ en su trabajo dirigido a transformar aromadendrenos en guayazuleno, un producto natural de interés industrial, obtuvieron con rendimiento cuantitativo una mezcla 4:3 de **CXLIX** y (+)-**CLI** al tratar (-)-isoleveno (**CXCVII**) con $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 .

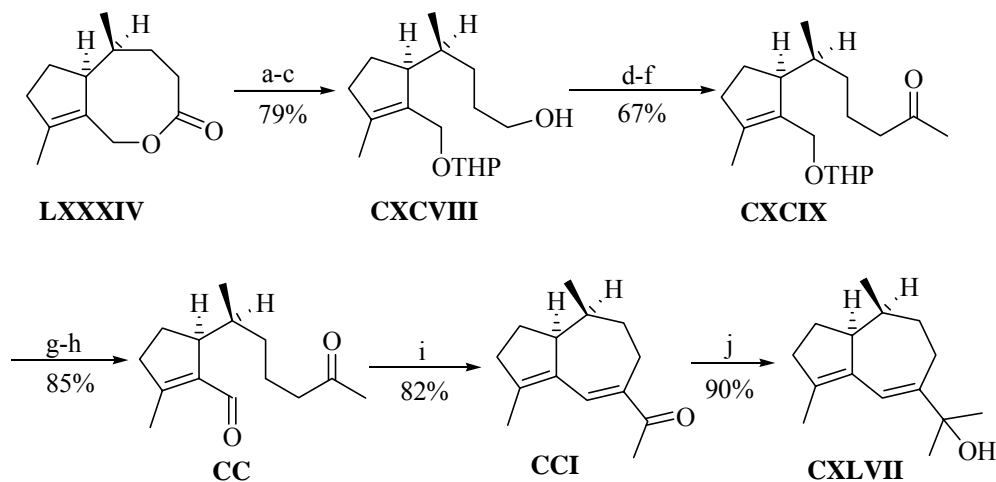


Es de señalar que estos dienos se han aislado en muy pocas ocasiones ya que son muy inestables por lo que la descripción de sus características físicas y espectroscópicas en la literatura no es muy completa.

7.4. Síntesis total del hidroxidieno CXLVII de Lee y Yoon.⁷³

Lee y Yoon⁷³ describieron una síntesis estereoselectiva de **CXLVII** a partir de **LXXXIV** un intermedio en su síntesis de la (-)-clavukerina A (**25**) (ver apartado 3.2.c. Parte A). Metanólisis básica de la lactona **LXXXIV** seguida de protección y reducción dió el diol monoprottegido **CXCVIII** cuya tosilación, sustitución del tosilo por cianuro y adición de metil litio condujo a la cetona **CXCIX**. Por desprotección del

THP-éter y oxidación se obtuvo el cetoaldehído **CC** que por una condensación aldólica intramolecular permitió obtener la dienona **CCI** que por adición de metil litio condujo al hidroxidieno deseado **CXLVII**.



a. NaOMe, MeOH; b. DHP, *p*-TsOH; c. LiAlH₄; d. *p*-TsCl, Pir.; e. NaCN, DMSO; f. MeLi; g. *p*-TsOH, MeOH; h. PCC, NaOAc, tamiz molecular 4 Å; i. 1,2 eq. NaOH, dibenzo-18-corona-6; j. MeLi.

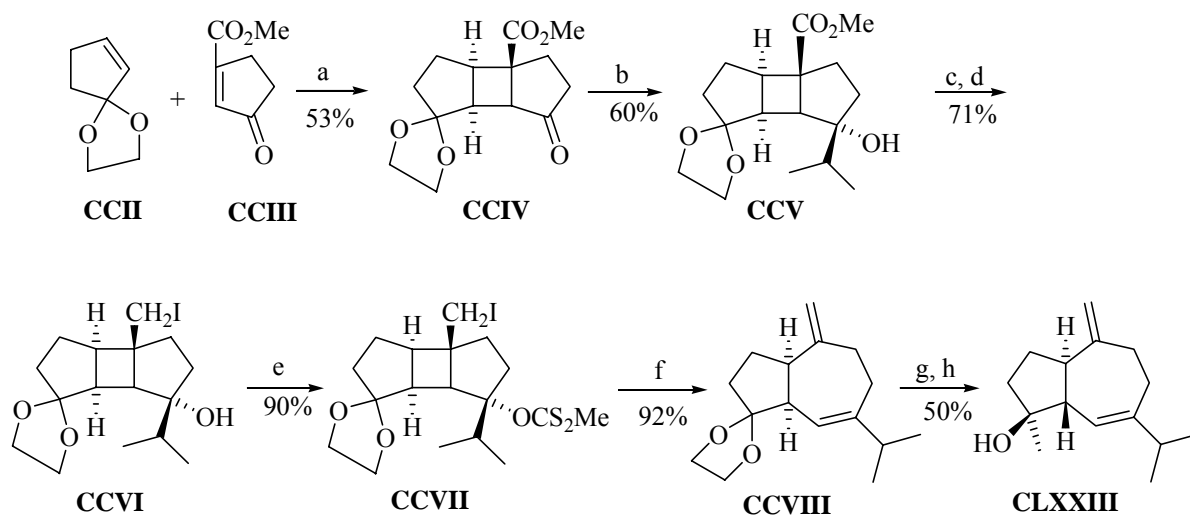
Los autores indican que el producto sintético presenta diferentes propiedades fisicoquímicas a las del hidroxidieno aislado por Bohlmann y col. de *Phartenium hysterothorus*¹⁴⁰ y sugieren que la estructura del producto natural debe ser revisada.⁷³

7.5. Síntesis de (±)-alismol (CLXXIII).

Lange y Gottardo¹⁹¹ han descrito una síntesis total del (±)-alismol (**CLXXIII**) en la que el paso clave para la obtención del esqueleto de hidroazuleno es una fragmentación-eliminación radicalaria del iodoxantato **CCVII**.

Para la obtención de **CCVII** utilizaron como productos de partida el etilencetal de la 2-ciclopentanona **CCII** y la enona **CCIII** que por fotocicloaddición [2+2] rindieron el aducto tricíclico **CCIV**. Su reacción con bromuro de isopropilmagnesio y posterior reducción y halogenación les condujo al ioduro **CCVI**. La transformación de su hidroxilo terciario en xantato y tratamiento de **CCVII** con hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN les condujo a **CCVIII**. Finalmente la desprotección del grupo

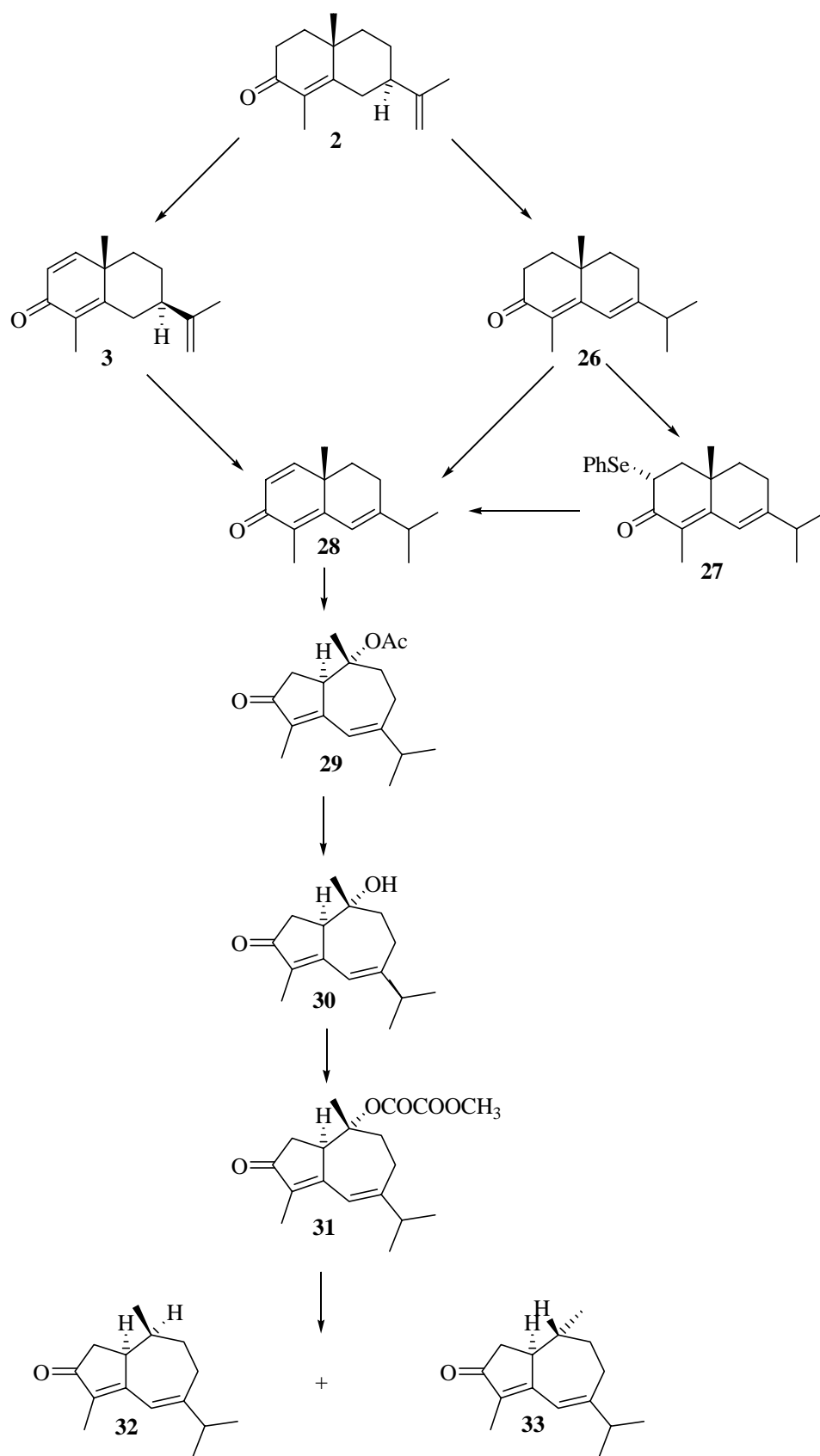
carbonilo y adición del bromuro de metilmagnesio al mismo introdujo la funcionalización adecuada en C₄ y condujo a (±)-alísmol (**CLXXIII**).



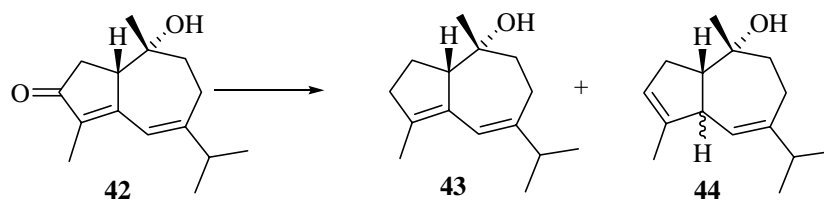
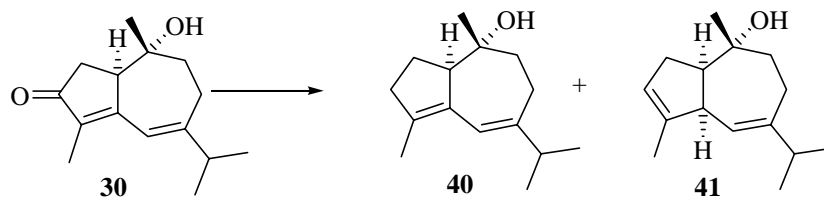
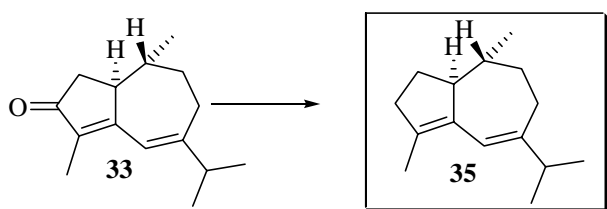
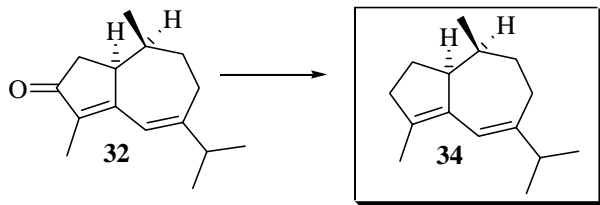
a. $h\nu$; **b.** *i*-PrMgBr, CeCl₃; **c.** LiAlH₄; **d.** Ph₃P/I₂, imidazol; **e.** i) MeLi, ii) CS₂, iii) MeI; **f.** Bu₃SnH, AIBN; **g.** acetona, H⁺; **h.** MeMgBr, CeCl₃.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESQUEMA V

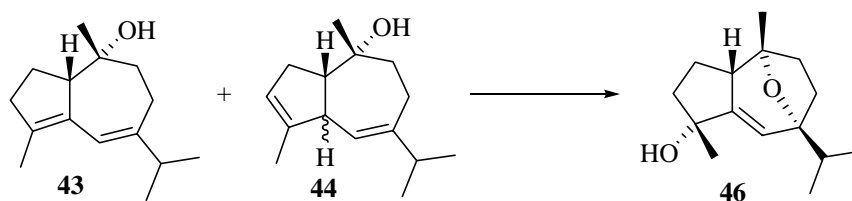
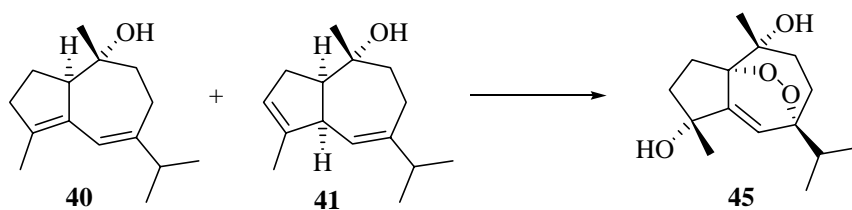
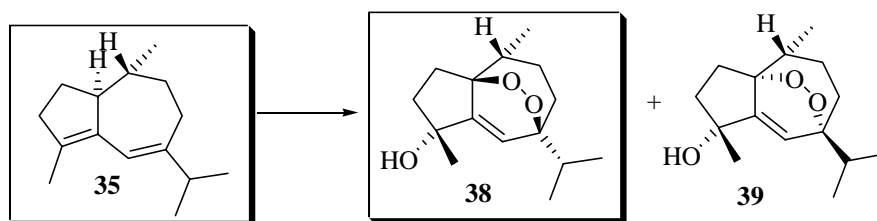
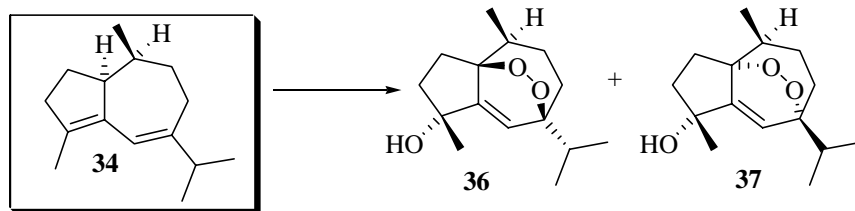


ESQUEMA VI



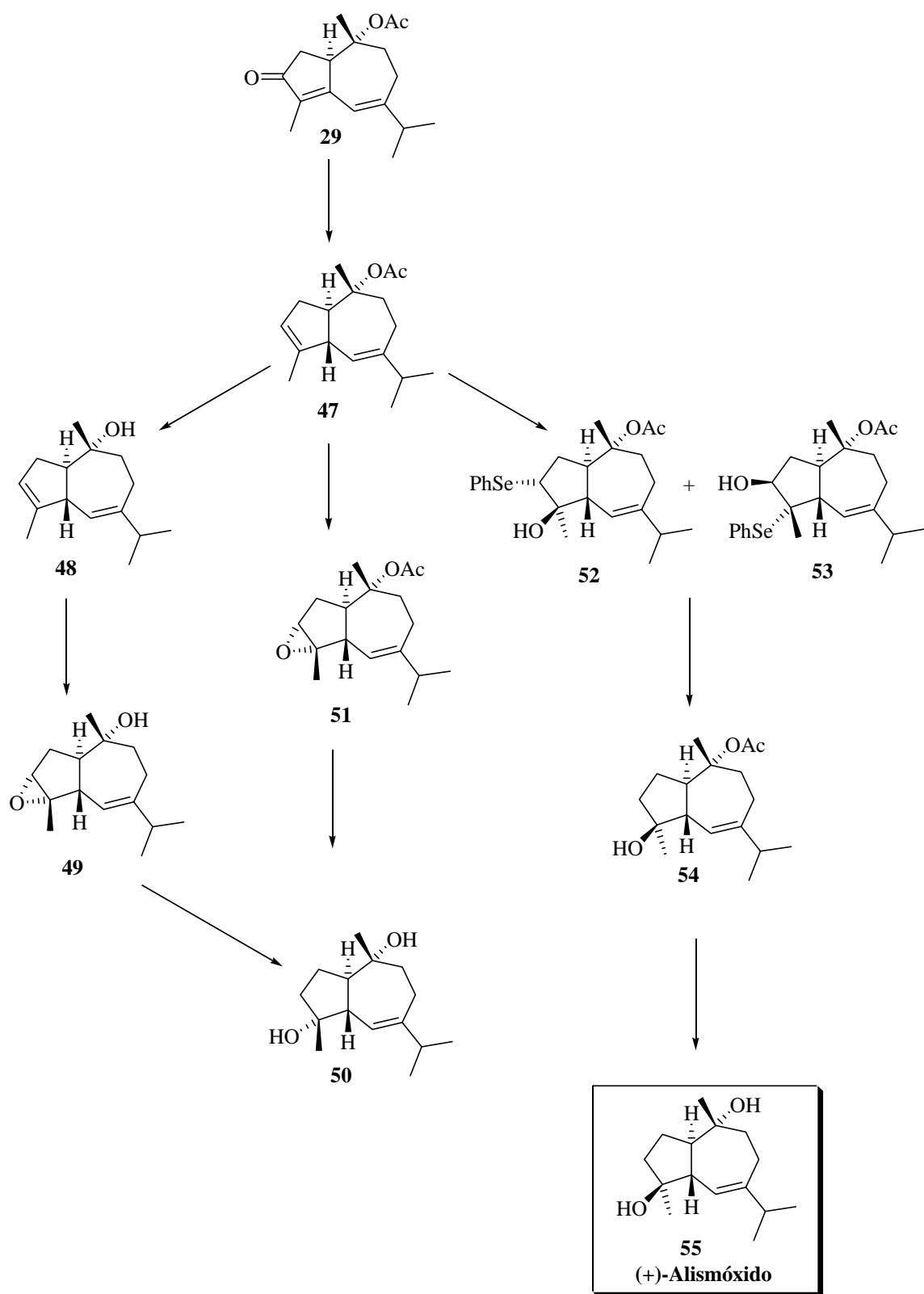
 Producto natural


ESQUEMA VII



 Producto natural

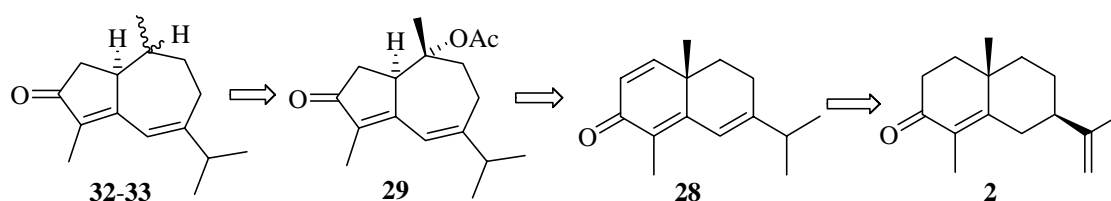
ESQUEMA VIII



 Producto natural

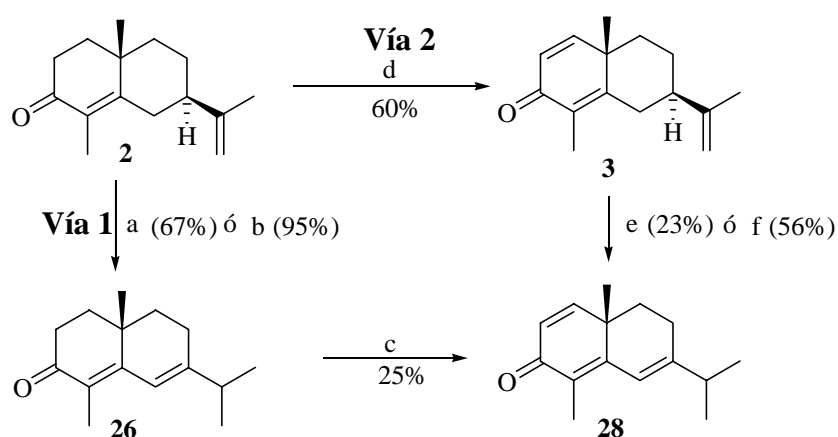
8.1. SÍNTESIS DE LAS GUAYA-4,6-DIEN-3-ONAS DIASTEREÓMERAS **32 Y 33**.

Como se ha señalado en los Objetivos abordamos la síntesis de las dienonas **32** y **33** por desoxigenación de la guayadienona **29**, compuesto que se obtiene como resultado de la transposición fotoquímica de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (**28**), la cual puede obtenerse fácilmente a partir de (+)- α -ciperona (**2**).



8.1.1. Síntesis de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (**28**).

La síntesis de **28** a partir de **2** había sido descrita por Naya y col.¹⁹⁴ por dos vías: isomerización de (+)- α -ciperona (**2**) a (+)- β -ciperona (**26**) seguido de introducción del doble enlace C₁-C₂ (**Vía 1**) o deshidrogenación de **2** a (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (**3**) e isomerización posterior (**Vía 2**).



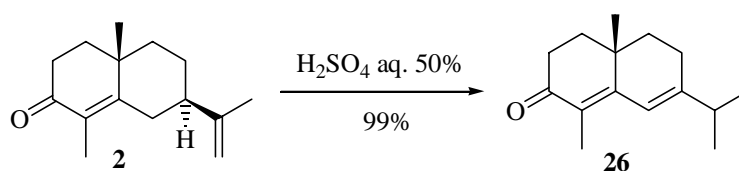
a. H₂SO₄-H₂O 50%, 0 °C, 10 h.; **b.** Amberlist 15, bz, 70 °C, 1,5 h.; **c.** DDQ, dioxano, Δ , 20 h.; **d.** DDQ, dioxano, Δ , 20 h.; **e.** H₂SO₄-H₂O 50%, t.a. 2 h.; **f.** Amberlist 15, bz, 70°C, 2 h.;

Estos autores estudiaron las isomerizaciones de **2** y **3** por dos métodos. El tratamiento con H₂SO₄-H₂O 50% les condujo a **26** y **28** con rendimientos de 67% y 23% respectivamente, mientras que con Amberlist 15 a reflujo de benceno se obtuvieron resultados claramente superiores (95% para **26** y 56% para **28**). Para la introducción del doble enlace C₁-C₂ utilizaron el tratamiento clásico con DDQ en dioxano a reflujo. Así la deshidrogenación de **2** para dar **3** transcurrió con un rendimiento del 60% mientras que la deshidrogenación de **26** condujo a **28** con un rendimiento bastante más bajo (25%) y una pérdida de masa importante. El rendimiento global para la dos etapas era por tanto de 24% para la Vía 1 y 34% para la Vía 2.

A la vista de estos resultados, bastante similares, nos pareció conveniente explorar ambas vías.

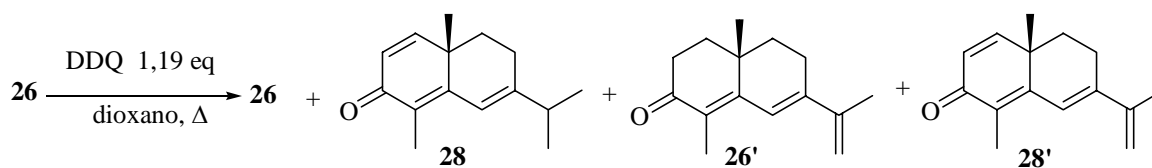
8.1.1.1. Vía 1: Síntesis de la trienona **28** vía (+)- β -ciperona (**26**).

Ensayamos en primer lugar la isomerización de **2** en medio H₂SO₄-H₂O en las condiciones de McQuillin,¹⁹⁵ obteniendo después de 9 h. un rendimiento prácticamente cuantitativo (99%) de **26**, un aceite que presentó idénticas propiedades físicas y espectroscópicas a las descritas en la bibliografía para la (+)- β -ciperona (**26**).^{194,195}

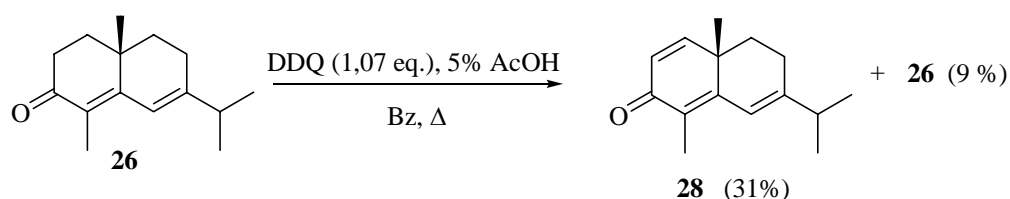


Es de señalar que la (+)- β -ciperona es un eudesmano natural bien conocido,³ utilizado como intermedio en la síntesis de distintos productos naturales⁷ y cuya utilización como herbicida (du Pont de Nemours, E. I. and Co., USA, 1993) o antagonista del Ca⁺² tipo P/q (Shionogi & Co. Ltd., Japón, 1998) ha sido patentada.

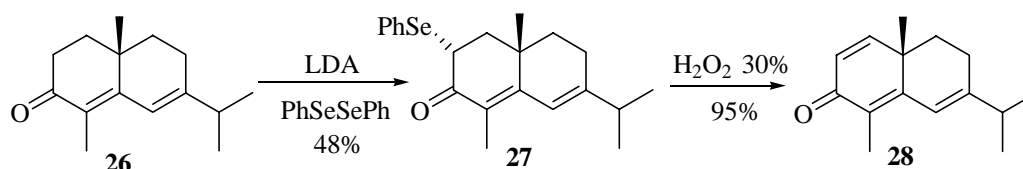
La deshidrogenación de la (+)- β -ciperona (**26**) se llevó a cabo con DDQ (1,19 eq. en dioxano a reflujo) aislándose un aceite incoloro (36%) que al ser analizado por espectroscopía RMN de ¹H presentó las señales correspondientes a una mezcla de varios compuestos: el producto de partida **26**, el 1,2-dehidroderivado **28** y los 11,12-dehidroderivados correspondientes **26'** y **28'**.



En algunos casos es posible mejorar los resultados en presencia de ácidos como *p*-TsOH,¹⁹⁶ PhCOOH¹⁹⁷ o AcOH.¹⁹⁸ Así, con DDQ en benceno a reflujo en presencia de AcOH glacial¹⁹⁸ pudimos obtener un rendimiento del 31% de la trienona **28** pura que presentó idénticas características físicas y espectroscópicas que las descritas en la bibliografía para la (+)-1,2-dehidro-β-ciperona (**28**).¹⁹⁴



Intentamos después mejorar los resultados de esta etapa mediante una deshidrogenación indirecta a través de un fenilselenoderivado y oxidación-eliminación posterior del selenóxido.¹⁹⁹ La introducción del grupo PhSe- se intentó en primer lugar con PhSeCl, pero éste se mostró excesivamente reactivo conduciendo a mezclas complejas por lo que se recurrió al tratamiento del enolato de **26** con PhSeSePh. Ensayos en distintas condiciones mostraban un avance muy pobre de la reacción obteniéndose un rendimiento máximo del 48% en el fenilselenuro **27** aunque recuperándose cantidades significativas de producto de partida (28-48%). La oxidación-eliminación posterior en las condiciones usuales conducía al compuesto **28** con un rendimiento del 95%, por lo que el rendimiento global de las dos etapas era del 45%.

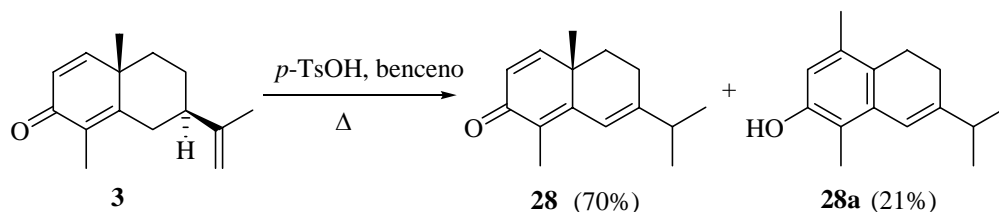


A pesar de que este método suponía una mejora respecto a la reacción con DDQ era necesario una etapa adicional en la secuencia y por este motivo decidimos pasar a explorar la Vía 2.

8.1.1.2. Vía 2: Síntesis de la trienona **28** por isomerización de (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (**3**).

Los primeros ensayos de isomerización de (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (**3**) a **28** con H₂SO₄ acuoso a 0 °C que nos había dado resultados excelentes en la isomerización de **2** a **26** condujeron en este caso a mezclas complejas.

Con ácido *p*-TsOH en cantidad catalítica²⁰⁰ y benceno como disolvente la reacción no tenía lugar a temperatura ambiente, mientras que con calentamiento a reflujo sí que se observaba reacción (CCF), pero ésta tendía a bloquearse. Los mejores resultados se obtuvieron con calentamiento a reflujo de benceno y mediante la adición de porciones de ácido *p*-TsOH a intervalos cortos de tiempo lo que condujo a una mezcla de la trienona **28** (70%) y el compuesto **28a** (21%). El compuesto **28** presentó características espectroscópicas idénticas a las del compuesto obtenido por la Vía 1.



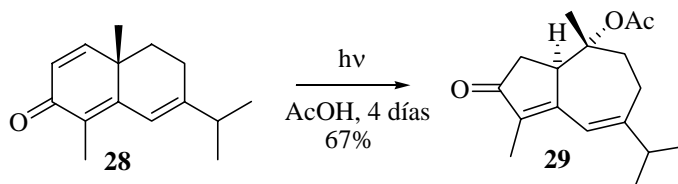
El compuesto **28a** fue identificado en base a sus características espectroscópicas. Así, la banda a 3400-3250 cm⁻¹ de OH en su espectro de IR y las ocho señales de carbono (6 singletes y dos dobletes) en su RMN ¹³C en la zona de carbonos olefínicos aromáticos indicaban que había tenido lugar la aromatización del anillo A junto a la migración del doble enlace. Esto se confirmó por la presencia en su RMN ¹H de un singlete de dos protones a 6,44 δ , dos metilos doblete de una agrupación isopropilo (1,11 y 1,10 δ) y dos metilos singlete a campo más bajo (2,22 y 2,29 δ) asignables a los metilos sobre el anillo aromático. El compuesto **28a** es el resultado de la aromatización con transposición del metilo de la agrupación dienona en el anillo A.²⁰¹

El rendimiento global para la obtención de **28** a partir de **2** por esta vía es del 42%, similar al obtenido mediante la fenilselenilación de la β -ciperona (**26**) pero que por su mayor facilidad experimental y menor número de etapas fue elegida como la vía más apropiada.

8.1.2. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**29**).

Los resultados de transposiciones fotoquímicas obtenidos previamente por nuestro grupo¹² sobre trienonas del tipo de **28** con un doble enlace C₆-C₇ nos indicaban que en principio este doble enlace no interfería en la reacción y que podía obtenerse la guayadienona correspondiente con buenos resultados.

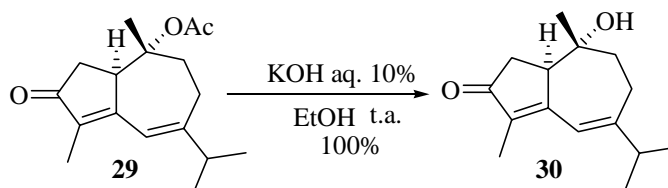
No obstante, la trienona **28** se mostró especialmente poco reactiva frente a la irradiación con luz ultravioleta en medio AcOH glacial necesitando tratamientos prolongados (4 días) para que se consumiera completamente el producto de partida. Se obtuvo así el compuesto **29** con un rendimiento del 67%.



El cambio de la estructura carbonada se pone de manifiesto de la forma usual. En sus espectros de RMN ¹H y ¹³C no se observan las señales correspondientes a H₁ y H₂ en el espectro de protón y de los correspondientes CH en el de carbono. La incorporación de un grupo acetato [1,96 δ en RMN ¹H; 170,4 δ (C) y 22,2 δ (CH₃) en RMN ¹³C] y el desplazamiento a 84,7 δ del carbono cuaternario C₁₀ indican que el acetato se ha introducido en esta posición. El resto de las señales que se observan en ambos espectros concuerdan con la estructura propuesta para **29**.

8.1.3. Hidrólisis del acetato en C₁₀ del compuesto **29**: Síntesis de (-)-10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**30**).

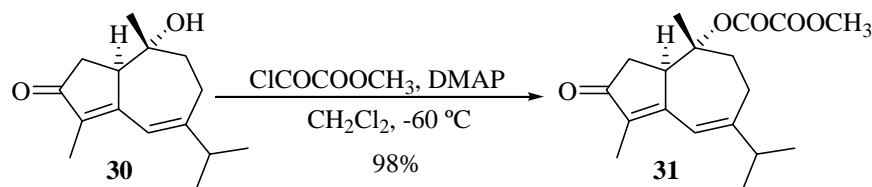
La hidrólisis del compuesto **29** con KOH aq. 10% a temperatura ambiente durante una hora condujo con rendimiento cuantitativo a la hidroxidienona **30** que presentó características espectroscópicas acordes con su estructura.



La ausencia de las señales características de acetato en sus espectros de RMN ¹³C y ¹H así como la banda ancha de tensión OH en su espectro de IR (3400-3250 cm⁻¹), y el desplazamiento usual a campo más alto de las señales de H₁ y H₁₄ (4,13 y 1,09 δ en **29**; 3,26 y 1,00 δ en **30**) confirman el cambio acetato-alcohol.

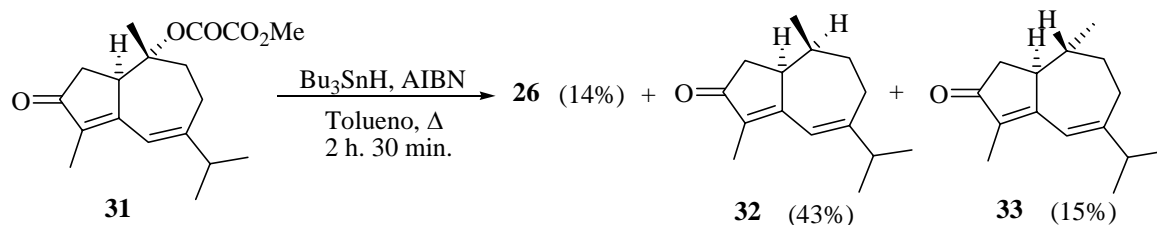
8.1.4. Desoxigenación radicalaria en C₁₀ del compuesto **30**: Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**32**) y su C₁₀ epímero (-)-**33**.

La síntesis de las dienonas **32** y **33** se abordó, como la de sus isómeros **7** y **8**, por desoxigenación con Bu₃SnH y AIBN del metiloxalato del compuesto **30**. La esterificación de **30** con cloruro de metoxalilo y DMAP según el método ya descrito condujo con un 98% al metiloxalato **31** como un aceite incoloro que presentó características espectroscópicas acordes con su estructura.



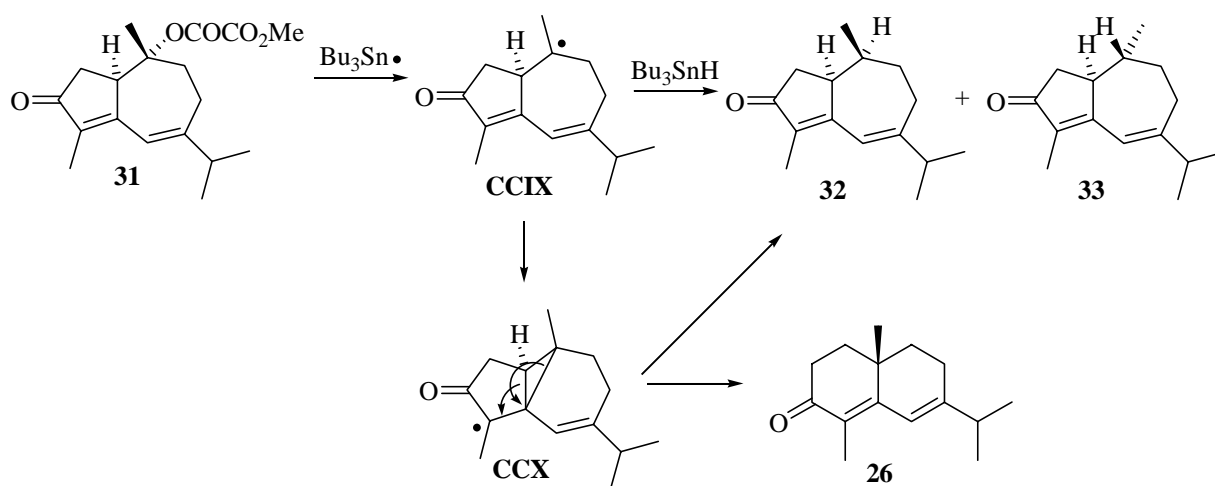
Sin embargo, en el tratamiento con Bu₃SnH y AIBN en tolueno a reflujo el compuesto **31** presentó diferencias significativas con respecto a su isómero **6**. En primer lugar, la reacción era más rápida y tiempos de reacción largos conducían a

mezclas complejas de descomposición. Por otra parte, en todos los ensayos se obtenían mezclas en las que además de las dos dienonas diastereoméricas **32** y **33** estaba presente la (+)- β -ciperona (**26**).



La formación de la β -ciperona (**26**), que aparecía en cantidades variables (6-17%) no era fácil de controlar. Tras varios ensayos los mejores resultados se obtuvieron añadiendo a intervalos de una hora dos porciones de 0,75 eq. de Bu_3SnH y 0,13 eq. de AIBN y manteniendo la calefacción un tiempo total de dos horas y media. Se obtuvo así una mezcla de (+)- β -ciperona (**26**) (14%) y las dos dienonas **32** (43%) y (**33**) (15%).

La obtención del compuesto **26** podía justificarse por un ataque del radical **CCIX** (Ver mecanismo Esquema 8) al doble enlace $\text{C}_4\text{-C}_5$ dando el nuevo radical **CCX**. Este radical por ruptura del enlace $\text{C}_1\text{-C}_5$ y reacción posterior con el $\text{H}\cdot$ debe conducir a la β -ciperona **26**. Las dienonas **32** y **33** se obtendrían bien por reacción del radical **CCIX** con $\text{H}\cdot$ o por ruptura del enlace $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ en **CCX**.



Esquema 8. Mecanismo de formación de los compuestos **26**, **32** y **33** en la reacción de desoxigenación radicalaria de **31** con Bu_3SnH .

La estructura del radical intermedio **CCX** con un anillo de ciclopropano recuerda al intermedio postulado para la reacción fotoquímica de eudesmadienonas a guayenonas y a nuestro entender es la primera vez que se tiene constancia de este tipo de transposición del esqueleto de guayano al de eudesmano.

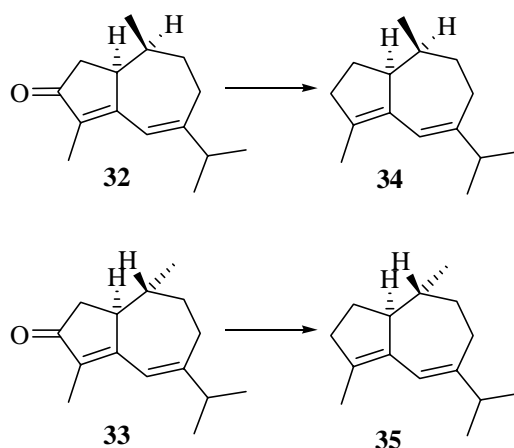
Los compuestos **32** y **33** presentaron características espectroscópicas muy similares en sus espectros de IR y RMN. Como se observaba en sus isómeros **7** y **8** los aspectos más significativos en RMN ^{13}C eran los nuevos CH (32,8 δ para **32** y 38,6 δ para **33**) y el diferente desplazamiento de los CH_3 asignables a C_{14} a 13,9 δ para el compuesto **32** y a 21,9 δ para **33**. La agrupación CH_3CH se refleja en RMN ^1H en las señales a 0,67 δ (3H, d, $J = 6,8$ Hz) y 2,16-2,12 δ (1H, m) para **32** y 1,03 δ (3H, d, $J = 6,4$ Hz) y 1,62-1,46 δ (1H, m) para el compuesto **33**. Como en los compuestos **7** y **8** H_1 prácticamente no cambia de posición al pasar de **30** (3,26 δ) a **32** (3,28-3,19 δ) y aparece a campo significativamente más alto en **33** (2,65-2,50 δ).

La disposición *cis* de H_1 y H_{10} por la cara α de la molécula en **32** y *trans* en **33** se confirmaron por experimentos NOE. El noe positivo de H_1 con H_{10} en el compuesto **32** frente al observado entre H_{14} y H_1 en **33** confirma la disposición del metilo en C_{10} α y β respectivamente en los dos compuestos.

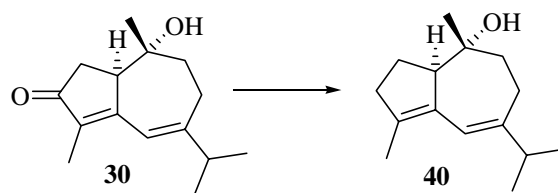
Por otra parte, los datos de RMN ^1H de **32** y **33** se muestran acordes con los descritos por el grupo de Takahashi para las dienonas obtenidas a partir de **XVII**⁵¹ y **XXIV**¹¹⁶ respectivamente. Sin embargo, los datos publicados por Nakazaki y col. para el producto obtenido a partir de torilina (**XVI**)³⁰ en los que el metilo en C_{10} presenta un desplazamiento de 1,04 δ (d, $J = 8$ Hz) contrastan marcadamente con el valor de 0,67 δ observado en nuestro producto sintético **32**.

8.2. SÍNTESIS DE LOS DIENOS 34, 35, 40 Y 43. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 32, 33, 30 Y 42.

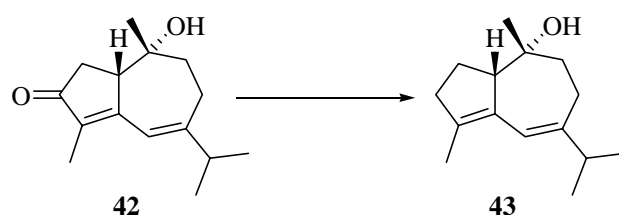
La síntesis de los dienos **34** y **35** se presumía inmediata como resultado del tratamiento de las correspondientes guayadienonas **32** y **33** con LiAlH₄/AlCl₃. Así, **32** conduciría a **34** con la estructura del dieno natural aislado de *Phartenium hysterophorus*¹⁴⁰ y a partir de **33** se obtendría su isómero **35**, idéntico del compuesto aislado de *Athanasia dregeana*.¹⁴¹



Por su parte la síntesis del hidroxiguayadieno **40** aislado de *Nephtea chabrollii*¹⁴⁵ podría plantearse por desoxigenación selectiva en C₃ de **30** aunque no era fácil predecir si la función oxigenada en C₁₀ podría verse afectada por las condiciones de reacción.

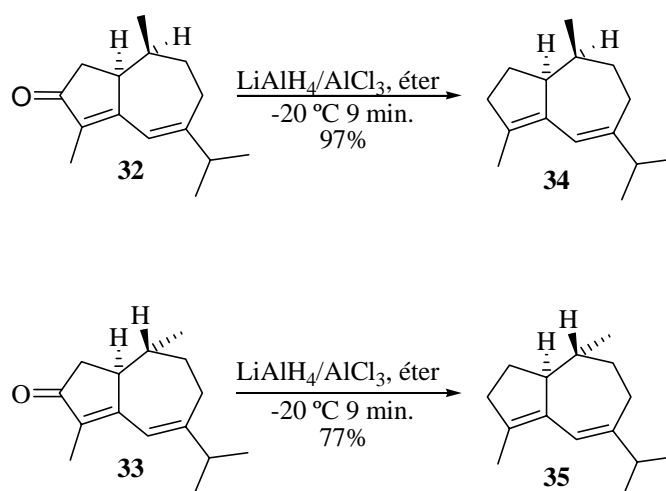


A la vista de los datos espectroscópicos obtenidos para el producto **40** la estructura del producto natural aislado de *Nephtea chabrollii* debía revisarse (epímero en C₁ o C₁₀). En consecuencia también llevamos a cabo la desoxigenación selectiva en C₃ de **42** (epímero en C₁ de **30**).



8.2.1. Desoxigenación de los compuestos **32** y **33**: Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dieno (**34**) y de (-)-1 α H,10 β H-guaya-4,6-dieno (**35**).

El tratamiento del compuesto **32** con $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ condujo con un rendimiento del 97% al alqueno **34** que presentó características espectroscópicas acordes con su estructura. El mismo tratamiento a partir de la dienona **33** condujo al dieno **35** con un rendimiento del 77%.



Los compuestos **34** y **35** presentaron características espectroscópicas muy similares. En ambos la desoxigenación se ponía de manifiesto en sus espectros de IR y de RMN ^{13}C por la ausencia de las señales características de la función carbonilo. Los aspectos más significativos en sus espectros de RMN ^{13}C eran un nuevo CH_2 a $37,7\ \delta$ en el compuesto **34** y $36,6\ \text{ppm}$ en **35** y el diferente desplazamiento de los CH_3 asignables a C_{14} , a $13,6\ \delta$ para el compuesto **34** y a $21,5\ \delta$ para **35**. Estos datos junto a una mayor complejidad de las señales a campo alto en su espectro de RMN ^1H confirmaba el resultado de la reacción.

Por otra parte, en sus espectros de RMN ^1H se observa para el compuesto **34** el desplazamiento de los protones H_{14} a campo más bajo (0,75 ppm) que en su precursor **32** (0,67 δ) y el desplazamiento a campo alto de H_1 y H_{10} (3,09-3,01 ppm y 1,97-1,88 ppm respectivamente en **34**; 3,28-3,19 ppm y 2,26-2,12 ppm en **32**) similares a los observados entre la enona **7** y el acifileno (**19**). Para el compuesto **35** H_{14} y H_1 aparecen a campo más alto (0,92 δ y 2,43-2,10 δ respectivamente) que en su precursor **33** (1,03 δ y 2,65-2,50 δ respectivamente) y H_{10} se desplaza a campo más alto (1,50-1,30 δ en **35** y 1,62-1,46 δ en **33**) al igual que se observó anteriormente en la reducción de **8** a **18**.

Las diferencias entre las características espectroscópicas de RMN de **34** y **35** son coherentes con las pautas observadas entre los dienos **17-19** según la disposición relativa *cis* o *trans* de los protones H_1 y H_{10} . En el dieno **34** estos protones aparecen a campo más bajo que en el isómero **35** lo que indica una configuración *cis* $1\alpha\text{H}, 10\alpha\text{H}$ para el compuesto **34** [3,09-3,01 (m, H_1), 1,97-1,88 (m, H_{10})] y *trans* $1\alpha\text{H}, 10\beta\text{H}$ para **35** [2,43-2,10 (m, H_1), 1,49-1,17 (m, H_{10})].

El compuesto **34** presentó características espectroscópicas acordes con las del dieno natural aislado de *Phartenium hysterophorus*.¹⁴⁰ Sin embargo, presentó una rotación óptica de signo opuesto $[[\alpha]_{\text{D}}^{24} -45,9$ (*c* 1,05, CHCl_3) para el compuesto **34**, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +36$ (*c* 1,7, CHCl_3) para el producto natural] por lo que el producto natural aislado por Bolhmann y col. es el enantiómero del compuesto **34**.

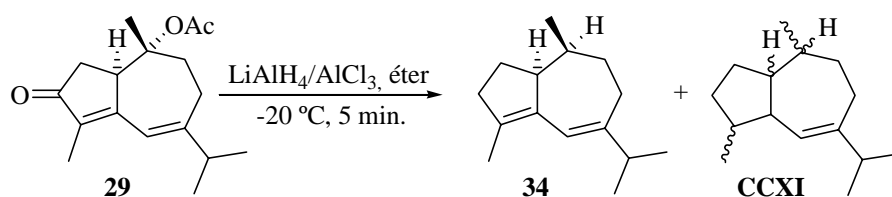
Por otra parte, su isómero **35** presentó las mismas características espectroscópicas y el mismo signo de rotación óptica $[[\alpha]_{\text{D}}^{24} -63,1$ (*c* 0,85, CHCl_3) para **35**, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -27,5$ (*c* 2, CHCl_3) para el natural] que el compuesto aislado de *Athanasia dregeana*.¹⁴¹

Como se ha comentado en Parte B: Antecedentes, Friedel y Matusch¹⁴⁷ en la determinación estructural de los compuestos **CXLIX** y **CL** aislados del bálsamo de Tolú, llevaron a cabo la isomerización en medio ácido de **VIII** obteniendo entre otros compuestos, **CLI** (enantiómero de **34**) y **35**. La comparación de los datos espectroscópicos de RMN ^1H (en C_6D_6) y rotación óptica (en pentano) de estos compuestos con los nuestros indica que el compuesto al que asignan la estructura **CLI** es en realidad **35** y el compuesto al que le asignan la estructura **35** es en realidad el enantiómero de **34**, es decir, **CLI**.

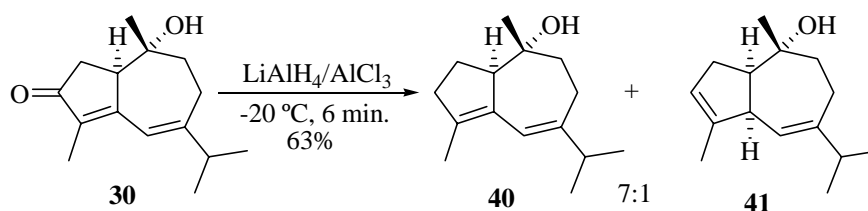
8.2.2. Desoxigenación del compuesto **30**: Síntesis de **10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dieno (40)**.

La síntesis del hidroxidieno **40** se podría abordar mediante la reacción de desoxigenación selectiva de **30** o bien por desoxigenación de su acetilderivado **29** y desprotección posterior del grupo hidroxilo.

En unos primeros ensayos, el tratamiento del compuesto **29** en las condiciones usuales ($\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$, éter, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min.) condujo a mezclas complejas resultado de la desoxigenación tanto en C_3 como en C_{10} como se deducía por la presencia en RMN ^1H de señales características del compuesto **34** [6,02 δ (1H, s, H_6), 3,09-3,01 δ (1H, m, H_1), 1,71 δ (3H, d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 3H_{15}), 1,01 δ (3H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H_{12}), 0,99 δ (3H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H_{13}), 0,75 δ (3H, d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H_{14})], junto a dihidroderivados del tipo **CCXI**, por la gran complejidad en la zona de metilos a campo alto así como la presencia de un protón olefínico a 5,51 ppm (d, $J = 3\text{ Hz}$).



Sin embargo, la desoxigenación de la hidroxidienona **30** condujo con un 63% de rendimiento a una mezcla de dos hidroxidienos isómeros en proporción 7:1. Debido a su inestabilidad no fue posible separarlos por los métodos cromatográficos usuales, pero sí pudieron ser identificados como **40** y **41** por análisis espectroscópico de la mezcla.

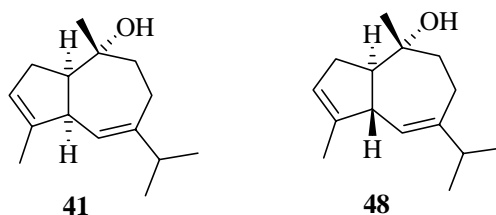


El compuesto mayoritario **40** en su espectro de RMN ^{13}C mostró la ausencia del grupo carbonilo y un nuevo carbono triplete a 37,2 ppm, lo que confirma que ha tenido lugar la transformación deseada. En su espectro de RMN ^1H destaca el desplazamiento

a campo más alto de H₆ (de 6,29 δ en el precursor **30** a 6,00 ppm en **40**) y de H₁ (de 3,26 δ en **30** a 3,07-2,98 δ en **40**).

La estereoquímica del compuesto **40** se confirmó por el NOE existente entre H₁ y H_{8 α} y H_{9 α} , lo que indica que no hay epimerización en H₁ durante el transcurso de la reacción.

La estructura **41** para el compuesto minoritario se dedujo por comparación de sus datos espectroscópicos con los de su epímero en C₅ **48** (ver apartado 8.4.2.1) ya que presentaban pautas similares con valores diferentes de desplazamiento que sólo podían ser debido a una diferente configuración en C₅, ya que C₁ y C₁₀ están fijados en ambos compuestos. La formación de **41** podría explicarse mediante una transposición del alcohol alílico formado por reducción del carbonilo de la enona previa a la desoxigenación.



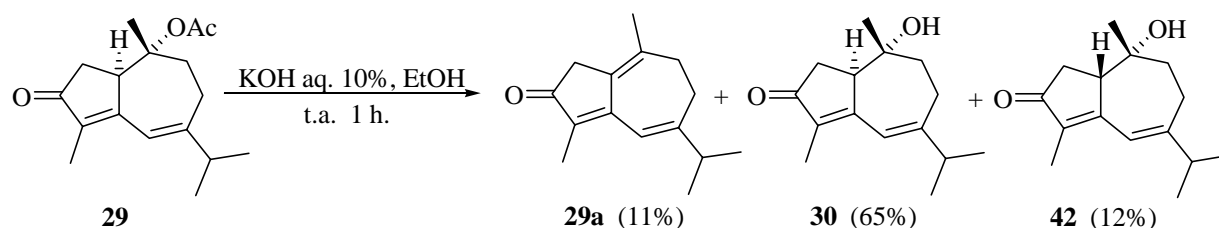
Los datos espectroscópicos del compuesto **40** no coincidieron con los datos descritos en la bibliografía para el hidroxidieno natural aislado del coral blando *Nephthea chabroltii*¹⁴⁵ sobre todo en el desplazamiento de H₆ [6,25 δ (s ancho) para el natural, 6,00 δ (s) para el compuesto **40**] y el valor de los desplazamientos de los metilos [1,80 (s, 3H₁₅), 1,24 (s, 3H₁₄) y 1,10 δ (6H, d, J = 6,8 Hz, 3H₁₂ y 3H₁₃)] para el hidroxidieno natural, [1,70 (s, 3H₁₅), 1,06 (s, 3H₁₄), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H₁₂) y 0,99 δ (d, J = 6,8 Hz, 3H₁₃)] en el compuesto sintético **40**, por lo que la estructura del producto natural debería ser revisada.

8.2.3. Desoxigenación del compuesto **42**: Síntesis de 10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dieno (**43**).

A la vista de los datos espectroscópicos anteriores, cabía la posibilidad de que el producto natural aislado del coral *Nephthea chabroltii*¹⁴⁵ fuera el epímero en C₁ (o C₁₀)

de **40**. En consecuencia nos planteamos la síntesis del compuesto **43** (epímero en C₁ del compuesto **40**) mediante la reacción de desoxigenación de la hidroxidienona **42** (epímero en C₁ de **30**).

La hidroxidienona **42** se pudo preparar, aunque con bajo rendimiento (12%), directamente a partir de la dienona **29**. Puesto que la hidrólisis del acetato y la epimerización en C₁ requieren condiciones similares, se trató la dienona **29** con KOH-EtOH 3% a 25-35 °C con la idea de conseguir simultáneamente ambas transformaciones. Sin embargo, con tiempos de reacción cortos se obtenía fundamentalmente el producto de hidrólisis del acetato, mientras que con tiempos de reacción largos se obtenían mezclas de reacción complejas. Los mejores resultados en el producto **42** se obtuvieron con KOH aq. 10%/EtOH a 30 °C durante 1 hora, obteniéndose junto al producto de hidrólisis **30** (65%), cantidades menores del producto de eliminación **29a** (11%) y el 1-epímero **42** (12%).



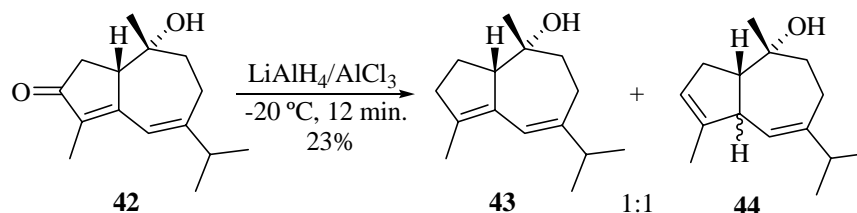
La trienona **29a** presentó 6 carbonos olefínicos y dos metilos olefínicos a 20,8 δ en su espectro de RMN ¹³C así como los correspondientes protones en su espectro de RMN ¹H.

Para la hidroxidienona **42** la banda característica del grupo OH en su espectro de IR (3550-3100 cm⁻¹) y en su espectro de RMN de ¹³C el desplazamiento a campo más bajo de las señales correspondientes a C₁₀ y C₁ (73,2 y 49,6 ppm respectivamente) así como el desplazamiento a campo más alto de la señal de C₁₄ (29,0 δ) respecto a su 1 α H isómero **30** confirman que se trata de su 1 β -epímero. En su espectro de RMN de ¹H destaca el desplazamiento a campo más alto de H₁ a 3,05 δ (d ancho) y el desplazamiento a campo más bajo de H₁₄ a 1,28 δ (s) lo que confirma que ha tenido lugar la epimerización.

La desoxigenación del compuesto **42** en las condiciones usuales condujo en todos los casos con bajo rendimiento a mezclas inseparables mucho más inestables que las provenientes de **30**. Su análisis por RMN ¹H indicaba que estaban constituídas por

dos hidroxiguayadienos isómeros **43** y **44** cuyas señales más características se observan a 6,03 δ (s, H₆), 2,90 ppm (s ancho, H₁), 1,73 ppm (s, H₁₅), 1,18 (s, H₁₄) y 1,00, 0,99 ppm (dos d, $J = 6,8$ Hz, H₁₂, H₁₃) para el compuesto **43** y a 5,6 δ (s, H₆), 5,29 ppm (s, H₃), 3,34 ppm (s ancho, H₁), 1,72 (s, H₁₅), 1,16 (s, H₁₄), 0,97, 0,96 (dos d, $J = 6,8$ Hz, H₁₂, H₁₃) para el compuesto **44**. Es evidente que los datos espectroscópicos del compuesto **43** tampoco coinciden con los del hidroxidieno natural aislado de *Nephthea chabrolii*¹⁴⁵ por lo que la estructura del compuesto natural debe ser revisada.

En el mejor de los casos la mezcla se aisló con un rendimiento del 23% presentando una proporción 1:1 de ambos compuestos.



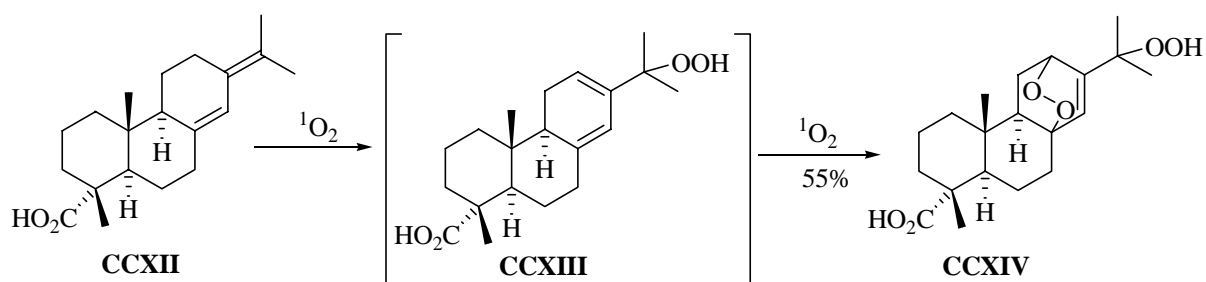
Una característica de esta mezcla era su gran inestabilidad ya que observamos su descomposición en CDCl₃ tras la realización del análisis por RMN ¹H (Véase págs. 114-115).

8.3. SÍNTESIS DE LOS HIDROXIPEROXOCOMPUESTOS DIASTEREÓMEROS 36-39. FOTOXIGENACIÓN DE LOS GUAYA-4,6-DIENOS 34, 35, 40 Y 43.

Es sabido que el oxígeno singlete reacciona con alquenos pudiendo dar hidroperóxidos alílicos por reacciones tipo *eno*, o peroxocompuestos por cicloadiciones 1,4 con dienos 1,3-*cisoides* o cicloadiciones 1,2 con alquenos con elevada densidad electrónica.

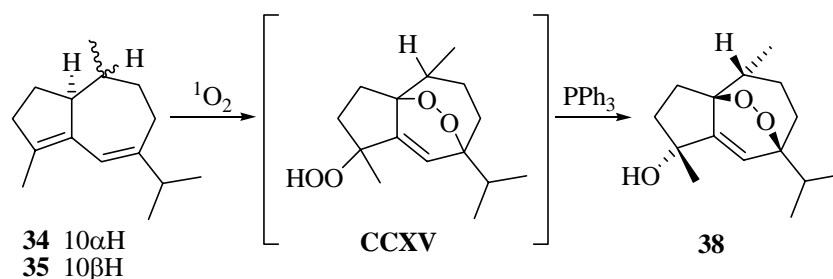
El método más común de generar O_2 singlete en disolución es la excitación fotoquímica, normalmente irradiando con luz visible en presencia de un sensibilizador (p. ej. azul de metileno o rosa de bengala) con un estado triplete M (T_1) de baja energía, de forma que los compuestos tales como los alquenos, que no adquieren fácilmente su propio estado triplete, puedan ser convenientemente oxidados.

Ha sido descrito por Schuller y Lawrence²⁰² que el ácido neobiético (**CCXII**) experimenta por irradiación, en presencia de eritrosina B como sensibilizador, una reacción *eno* con O_2 sobre el doble enlace más sustituido conduciendo al hidroperóxido **CCXIII**, el cual por adición [4+2] con el oxígeno singlete da lugar al hidroperoxiperoxocompuesto **CCXIV**.

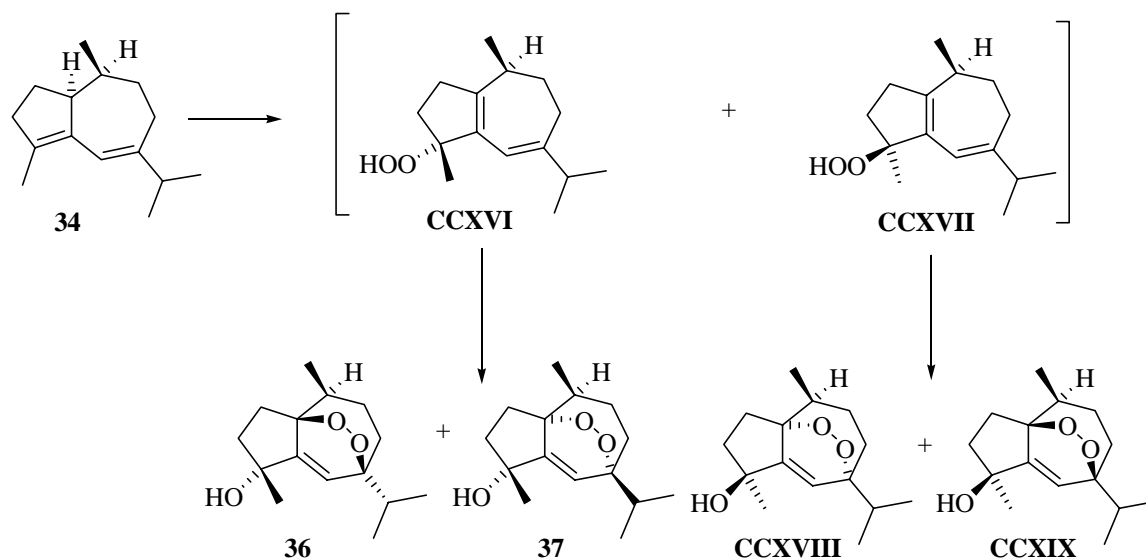


Una secuencia similar a partir de los dienos **34** y **35** debería conducir en principio a hidroperoxiperoxoderivados tipo **CCXV** que por tratamiento con PPh_3 conducirían a compuestos tipo **38**. Esta estructura se corresponde con la de un producto natural aislado por Bohlmann y col. de *Liabum floribundum*.¹⁵⁵

La misma secuencia aplicada a los dienos **40** y **43**, epímeros en C_1 permitiría obtener hidroperoxiperoxoderivados tipo **CCXV** con un grupo hidroxilo en C_{10} y estudiar al mismo tiempo la influencia de la estereoquímica en C_1 y C_{10} en el resultado de estas reacciones.



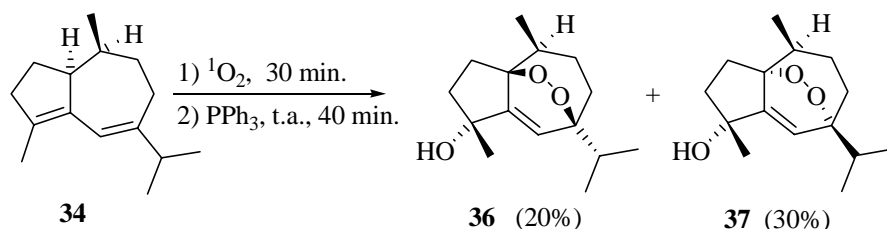
Ahora bien, teniendo en cuenta que la reacción *eno* de los alquenos con el oxígeno no es estereoselectiva y que por lo tanto puede conducir a mezclas de α y β -hidroperóxidos y que la reacción de cicloadición también puede tener lugar por las caras α ó β de la molécula, a partir del compuesto **34** se podrían obtener, en principio, cuatro diastereómeros, y a partir de **35** los enantiómeros correspondientes.



8.3.1. Fotoxigenación del dieno **34**: Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (**36**) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (**37**).

La irradiación con luz visible de una disolución saturada en oxígeno del compuesto **34** en CH_2Cl_2 a una temperatura controlada de 15 °C en presencia de azul de metileno como sensibilizador consumió rápidamente el producto de partida. A los 30 min. la mezcla de reacción se filtró sobre sílica gel y tras eliminar el disolvente y redissolver el aceite resultante en acetona se trató con PPh_3 a temperatura ambiente

durante 40 min. lo que condujo a una mezcla de dos únicos productos que fueron identificados como los compuestos **36** (20%) y **37** (30%) en base a sus características espectroscópicas.



Ambos compuestos presentaron la banda de tensión OH ($3500\text{-}3250 \text{ cm}^{-1}$) en sus espectros de IR y un mismo tipo de señales en sus espectros de RMN.

La presencia de dos únicas señales de carbono olefínico a $152,3 \text{ (C)}$ y $120,0 \text{ (CH)}$ ppm en **36** y $153,3$ y $123,7 \delta$ en **37** junto a tres señales de carbono cuaternario unidos a oxígeno en sus espectros de RMN ^{13}C [$89,3$, $83,1$ y $78,5 \delta$ en el compuesto **36** y $90,6$, $83,6$ y $79,1$ ppm en **37**] estaba de acuerdo con el cambio estructural propuesto.

Por otra parte, en sus espectros de RMN ^1H se observaba la ausencia del multiplete de H_1 ($3,09\text{-}3,01$ ppm) del precursor **34** junto al desplazamiento de las señales de los protones H_6 ($6,02 \delta$ en **34**; $5,97 \delta$ y $6,23 \delta$ en **36** y **37** respectivamente) y H_{14} (de $0,75 \delta$ en **34** a $1,06 \delta$ en **36** y $0,89 \delta$ en **37**) y del $\text{C}_4\text{-CH}_3$ (de $1,71$ ppm en **34** a $1,51$ ppm en **36** y $1,39$ ppm en **37**).

La presencia del puente peroxo se confirmó al observar en sus espectros de masas registrados utilizando la técnica FAB un pico a m/z $253,1736$ en el compuesto **36** y a m/z $253,1743$ en el compuesto **37** correspondiente a una fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3$. Un pico base a m/z 220 por la pérdida característica de O_2 por impacto electrónico en ambos compuestos confirma la presencia del grupo peroxo.

Un estudio detallado de ambos compuestos por RMN (HSQC, COSY, HMBC, NOE) en CDCl_3 y DMSO-d_6 permitió asignar su estereoquímica tomando como referencia H_{10} y H_{14} , ya que la configuración de C_{10} ya había sido fijada previamente en el compuesto de partida.

La determinación de la estereoquímica de **37** resultó especialmente sencilla. El NOE observado en su espectro de CDCl_3 entre los metilos en C_4 y C_{10} indica una proximidad espacial entre ambos que sólo es posible si el metilo en C_4 tiene

configuración β , el hidroxilo en C₄ tiene una disposición α y el puente peroxo está situado en la cara α de la molécula.

Para el compuesto **36** fue necesario realizar los experimentos en DMSO-d₆ en los que la señal correspondiente a la función hidroxilo en C₄ aparecía diferenciada como un singlete a 4,72 ppm. El NOE observado entre este hidroxilo y H₁₀ (Figura 12) indica una proximidad espacial entre ambos, sólo posible si el OH está situado en la cara α de la molécula y el puente peroxo en la cara β .

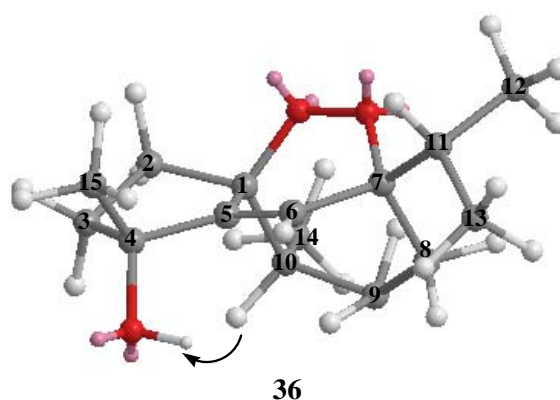
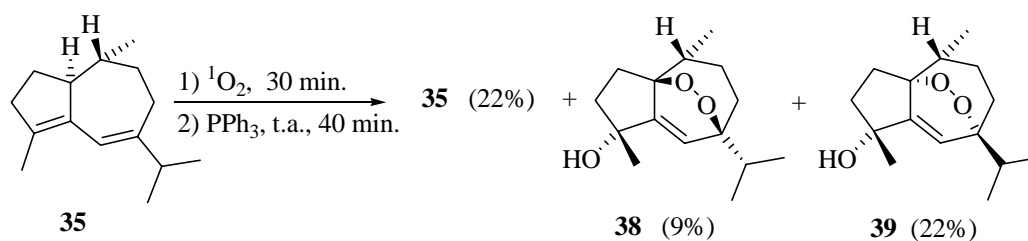


Figura 12

8.3.2. Fotoxigenación del compuesto 35: Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (38**) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (**39**).**

La fotoxidación del dieno **35** en las condiciones descritas para el dieno **34** condujo a una mezcla de la que se recuperó un 22% de producto de partida **35** junto a dos productos que fueron identificados como los diastereómeros **38** (9%) y **39** (22%) en base a sus características espectroscópicas.



Ambos compuestos presentaron características espectroscópicas similares a las de los hidroxiperoxoderivados **36** y **37**, pero con diferencias significativas que indicaban una estereoquímica distinta.

Como en los compuestos anteriores, en sus espectros de RMN ^{13}C se observan las señales de carbono olefínico (150,5 y 123,6 δ en **38** y 154,4 y 119,6 δ en **39**) y las tres señales de carbono cuaternario unidos a oxígeno (91,8, 83,1 y 78,4 ppm en **38** y 88,1, 83,5 y 78,4 ppm en **39**).

En sus espectros de RMN ^1H la ausencia del multiplete de H_1 del precursor **35** y el desplazamiento a campo más bajo de los protones H_6 (6,01 δ en **35**; 6,09 δ y 6,06 δ en **38** y **39** respectivamente) y H_{14} (de 0,92 ppm en **35** a 0,97 ppm en **38** y 1,05 ppm en **39**), así como el desplazamiento a campo más alto del $\text{C}_4\text{-CH}_3$ (de 1,71 ppm en **35** a 1,50 ppm en **38** y 1,40 ppm en **39**) están de acuerdo con la transformación propuesta.

Un pico en su espectro de masas registrado utilizando la técnica FAB en el compuesto **38** a m/z 252,1738 y un pico a m/z 252,1643 utilizando impacto electrónico en el compuesto **39** correspondientes ambos a una fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ confirmaban la presencia del puente peroxo.

De nuevo el estudio de ambos compuestos por RMN (HSQC, COSY, HMBC, NOE) en CDCl_3 y DMSO-d_6 permitió asignar su estereoquímica tomando como referencia la configuración de C_{10} . La estereoquímica del peroxocompuesto **39** se dedujo del NOE entre el metilo en C_4 y H_{10} en su espectro de CDCl_3 que indicaba una disposición espacial β para el metilo en C_4 y por lo tanto una disposición α para el hidroxilo sobre el mismo carbono, deduciéndose de todo ello que la disposición del puente peroxo es también α (Figura 13).

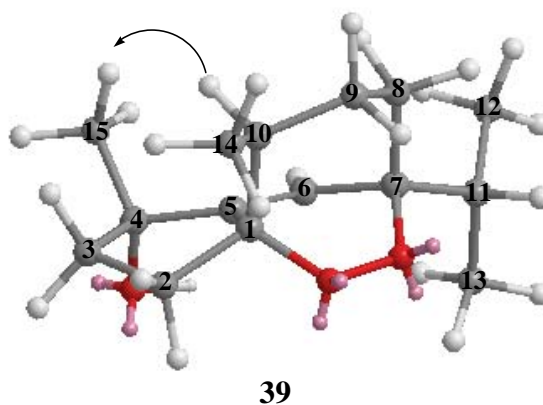


Figura 13

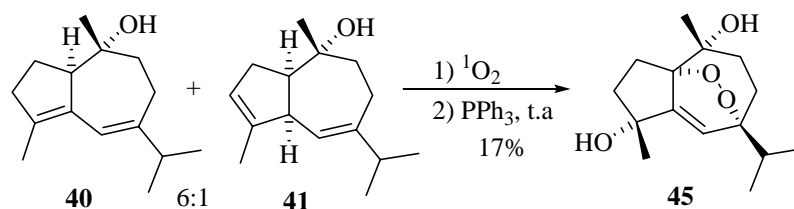
Para el compuesto **38** el NOE entre el el metilo C₁₄ (0,92 ppm) y el OH a 4,61 ppm en su espectro en DMSO-d₆ indican que el hidroxilo está situado en la cara α de la molécula y el puente peroxo en la cara β .

Por lo tanto, podemos concluir que en el caso de los dienos **34** y **35** la aproximación del oxígeno en la reacción *eno* ha tenido lugar de forma estereoselectiva por la cara α de la molécula, independientemente de la configuración en C₁₀, y que la reacción de cicloadición tiene lugar por ambas caras de la molécula dando lugar a dos de los cuatro diastereómeros posibles en cada caso, aunque según se observa al comparar los rendimientos el ataque está favorecido por la cara α .

Las características físicas y espectroscópicas del compuesto **38** se mostraron plenamente coincidentes con las descritas por Bohlmann y col.¹⁵⁵ para el endoperóxido natural aislado de *Liabum floribundum*. Sin embargo no podemos afirmar que la estereoquímica asignada por estos autores sea la estereoquímica absoluta ya que no indican el valor del poder rotatorio del compuesto.

8.3.3. Fotoxigenación del hidroxidieno **40**: Síntesis de **4 α ,10 α -dihidroxi-1 α ,7 α -peroxoguaya-5-eno (45)**.

Debido a su inestabilidad, una mezcla (6:1) de los hidroxidienos **40** y **41** obtenida por desoxigenación de **30** se sometió inmediatamente a la secuencia de fotoxigenación y reducción ya descrita para los dienos **34** y **35**. En estas condiciones se obtuvo una mezcla compleja de la que se aisló con un 17% de rendimiento un único producto que fue identificado como el compuesto **45** en base a sus características espectroscópicas.



Sus espectros de RMN, en los que se observa la presencia de un doble enlace trisustituído [153,4 δ (C), 125,4 δ (CH)] así como el desplazamiento de las señales de

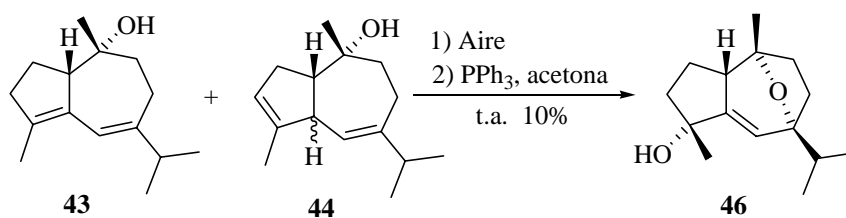
C₁, C₄ y C₇ a la zona característica de C-O en RMN ¹³C junto al desplazamiento a campo más bajo del protón H₆ (de 6,00 ppm en **40** a 6,33 δ en **45**), la ausencia de la señal asignable a H₁ y el desplazamiento a campo más alto del metilo en H₁₅ (de 1,70 ppm en **40** a 1,44 ppm en **45**) indican que ha tenido lugar la reacción deseada.

La presencia del puente peroxo se confirmó al observar en su espectro de masas por impacto electrónico un pico a *m/z* 267,1612 correspondiente a una fórmula C₁₅H₂₃O₄ (M⁺-1). Un pico a *m/z* 236 debido a la pérdida característica de O₂ por impacto electrónico confirma la presencia del grupo peroxo.

La estereoquímica absoluta se asignó a partir de los resultados obtenidos por experimentos NOE siendo el más significativo el NOE existente entre los metilos H₁₄ y H₁₅ que indica que ambos metilos ocupan la cara β de la molécula y por tanto el OH en C₄ y el puente peroxo están situados en la cara α.

8.3.4. Fotoxigenación (descomposición) del hidroxidieno **43**.

Como ya se ha indicado en el apartado 8.2.3, la mezcla de los dienos **43** y **44** era muy inestable, descomponiéndose rápidamente al aire, dando un único producto mayoritario como resultado de la incorporación de la molécula de O₂ a la estructura del hidroxiguayadieno. Teniendo en cuenta la inestabilidad de este tipo de compuestos, se trató la mezcla de descomposición con PPh₃ de la forma usual obteniéndose con muy bajo rendimiento un compuesto al que se asignó la estructura **46** en base a sus características espectroscópicas.



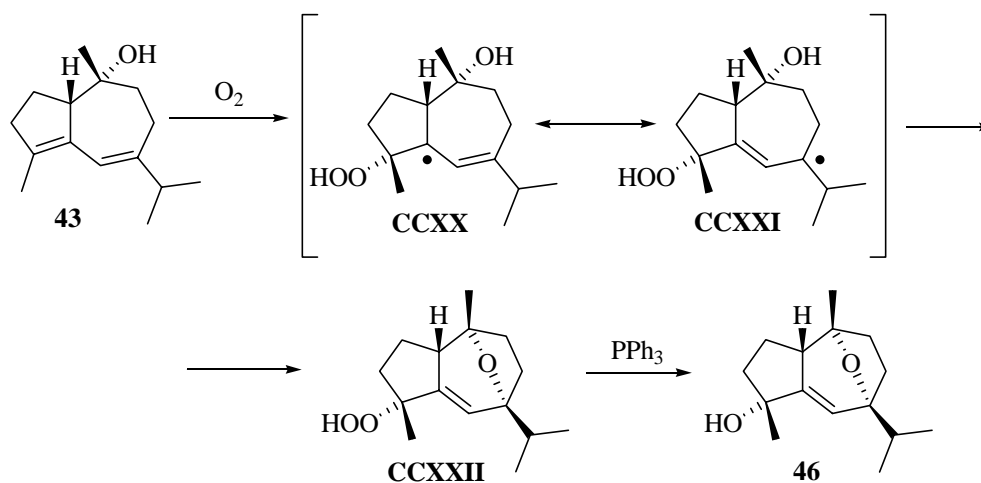
Su espectro de IR presentaba la banda típica de tensión OH a 3500-3200 cm⁻¹ observada en los hidroxiperoxoderivados ya descritos. Sin embargo, su espectro de RMN ¹³C presentaba unas diferencias significativas: tres carbonos en la región de C-O (84,4, 78,9 y 76,4 ppm) y tres CH (122,5, 51,6 y 34,6 ppm) en lugar de cuatro C-O y dos CH como era de esperar.

Por otra parte, en su espectro de RMN ^1H se observaba el singlete asignable al $\text{C}_4\text{-CH}_3$ cuando C_4 soporta un OH (1,72 δ en **42**; 1,33 ppm en **46**) así como la señales usuales de H_6 y H_{11} [6,06 δ (d, $J = 2,0$ Hz), 1,90 (hept., $J = 6,8$ Hz), respectivamente] pero aparecía también a 1,99 δ una señal asignable a H_1 que indicaba que no se había formado el puente entre C_1 y C_7 .

Por otra parte, en su espectro de masas (impacto electrónico) un pico molecular a m/z 236,1722 correspondiente a una fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ indicaba que el compuesto no podía ser un hidroxiperoxocompuesto.

Para la determinación de su estructura se llevaron a cabo distintos experimentos de RMN (COSY, HSQC, HMBC y NOE) que nos permitieron asignar a este compuesto la estructura **46**. El NOE del protón H_1 con los metilos H_{14} y H_{15} nos permite fijar la disposición espacial de estos átomos por la cara β de la molécula.

La formación del puente éter $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ se podría explicar mediante un ataque del grupo hidroxilo en C_{10} sobre el carbono C_7 del radical generado por reacción del O_2 con el doble enlace $\text{C}_4\text{-C}_5$ ²⁰³ (Esquema 9).



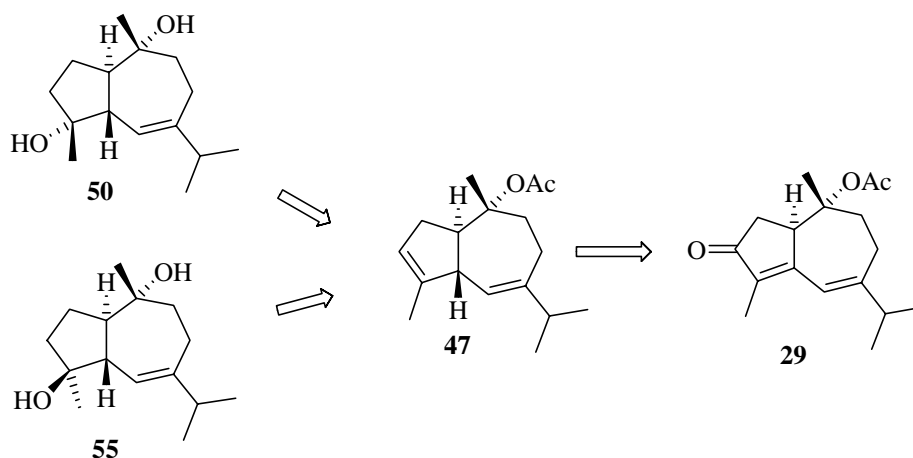
Esquema 9. Formación del compuesto **46** a partir del hidroxidieno **43**.

Es evidente que la diferente disposición espacial de H_1 (α en el dieno **40**, β en su isómero **43**) influye marcadamente en su reactividad, aunque como en los casos anteriores el grupo hidroxilo en C_4 se ha introducido por la cara α de la molécula independientemente de la sustitución en C_{10} y la estereoquímica en C_1 y C_{10} .

8.4. SÍNTESIS DE 4 ξ ,10 α -DIHIDROXI-1 α H,5 β H-GUAYA-6-ENOS: (+)-4-EPI-ALISMÓXIDO (50) Y (+)-ALISMÓXIDO (55)

Como ya se ha indicado en los Objetivos en este capítulo abordamos la síntesis de los compuestos **50** y **55**, relacionados con los dienos anteriores, pero que presentan sólo un doble enlace en las posiciones C₆-C₇ y que han sido aislados tanto de fuentes terrestres como marinas. La síntesis de estas estructuras permitirá, además, confirmar o descartar la identidad de ambos productos naturales, ya que las características espectroscópicas descritas en la bibliografía son muy similares.

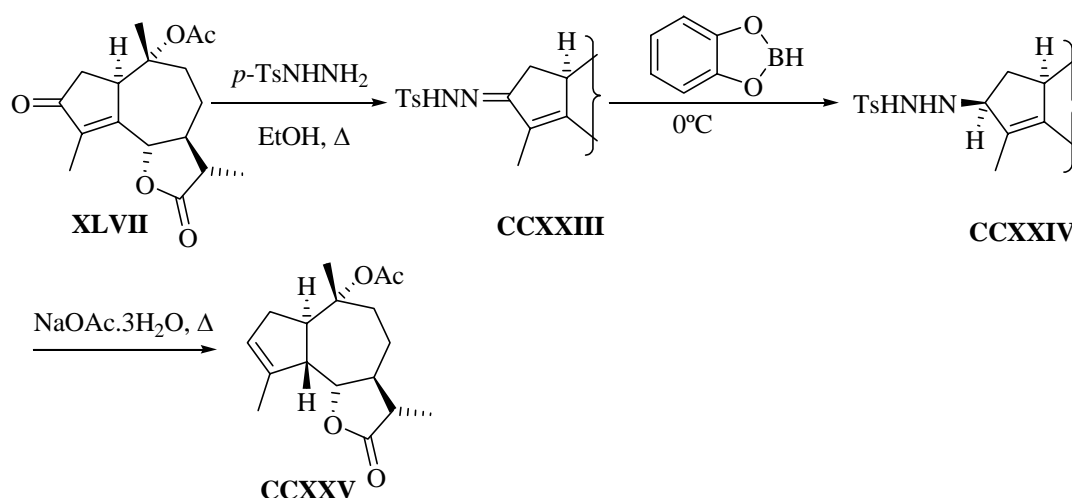
La síntesis de los dihidroxiguayenos **50** y **55** a partir de la guayadienona **29** requería la sustitución de la agrupación enona del anillo A por un doble enlace C₃-C₄ y la introducción de un protón en H₅ con disposición β , para posteriormente llevar a cabo la hidratación de dicho doble enlace.



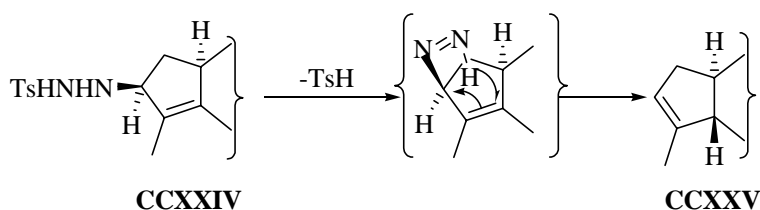
8.4.1. Modificación del anillo A: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (47).

La síntesis del producto intermedio **47** a partir de la guayadienona **29** requería la sustitución de la agrupación enona del anillo A por un doble enlace C₃-C₄ y la introducción de un protón en C₅ con disposición β . Esta transformación ha sido descrita por Greene en su síntesis de patchidictiol a partir de santonina (**XXVII**)²⁰⁴ en un sustrato similar mediante la descomposición de una tosilhidrazina alílica,²⁰⁵ La reducción de la tosilhidrazona de **XLVII** con catecolborano y tratamiento posterior *in*

situ de la tosilhidrazina **CCXXIV** con NaOAc.3H₂O a reflujo le condujo al alqueno **CCXXV** con un rendimiento del 70%.



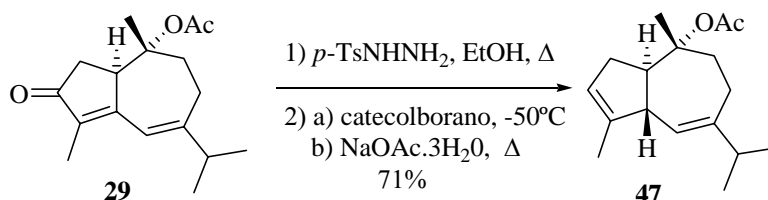
En este tipo de reacciones la fusión de anillos viene determinada por el mecanismo de la última etapa, ya que el intermedio diazeno que se forma por reacción de **CCXXIV** con NaOAc sufre una transposición 1,5 sigmatrópica con migración del doble enlace que introduce un hidrógeno en el carbono β por la parte superior de la molécula.



El doble enlace C₆-C₇ conjugado con la agrupación enona en principio no debería plantear problemas, ya que según está descrito en la bibliografía las enonas conjugadas con un anillo aromático^{206,207} y las dienonas lineales dan lugar a dobles enlaces desconjugados con bastante buen rendimiento.

El tratamiento de la tosilhidrazona de **29** disuelta en CHCl₃ en las condiciones de Greene con catecolborano a 0 °C o temperatura ambiente condujo a mezclas complejas en las que se observaba la presencia del compuesto **47** con bajo rendimiento además de un dieno conjugado resultante de la migración del doble enlace C₃-C₄ a su posición original. Para evitar la migración y aumentar el rendimiento del dieno **47** se ensayaron distintas modificaciones en la etapa de reducción y aislamiento.

Las mejores condiciones consistieron en el tratamiento de la tosilhidrazona durante 30 min. con 4 eq. de catecolborano a -50°C en CHCl_3 (filtrado sobre Al_2O_3 básica), adición posterior de 7,4 eq. de $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y calentamiento a reflujo durante 1 h. lo que condujo con un rendimiento global del 71% a un aceite inestable que fue identificado como el guayadieno **47**.



En su espectro de RMN ^{13}C se observan las señales de los cuatro carbonos olefínicos característicos de dos dobles enlaces trisustituídos [$148,2$ y $140,6$ δ (C), $124,4$ y $123,4$ δ (CH)] no observándose en cambio la señal correspondiente al grupo carbonilo de cetona. En el espectro de RMN ^1H el desplazamiento a campo más alto del protón H_6 ($5,61$ δ , $6,26$ δ en el compuesto **29**), un nuevo protón olefínico a $5,31$ δ asignable a H_3 y el desplazamiento a campo más alto del protón H_1 ($2,57$ δ , cuadruplete, $J = 9,6$ Hz; $4,13$ δ , singlete ancho en **29**) que acopla con un doblete ancho a $2,96$ δ asignable a H_5 , así como el resto de señales del espectro se mostraron acordes con la estructura **47**. Un NOE entre H_5 y el metilo H_{14} situado en la cara β de la molécula confirman la fusión de anillos *trans*.

Con el objeto de analizar el entorno estérico del doble enlace $\text{C}_3\text{-C}_4$ que tiene que ser modificado para la obtención de los guayenos **50** y **55**, se llevó a cabo un estudio por modelización molecular del dieno **47**.

Se observó (Figura 14) que el compuesto podía existir en las dos conformaciones de mínima energía (A) y (B), con una barrera energética entre ellas bastante baja (aprox. $10 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). En ambas conformaciones, la aproximación al doble enlace en $\text{C}_3\text{-C}_4$ está sometida a impedimento estérico por la cara superior debido a la disposición espacial del metilo en C_{10} y los dos protones $\text{H}_{2\beta}$ y H_5 , lo que debía tenerse en cuenta para las transformaciones siguientes.

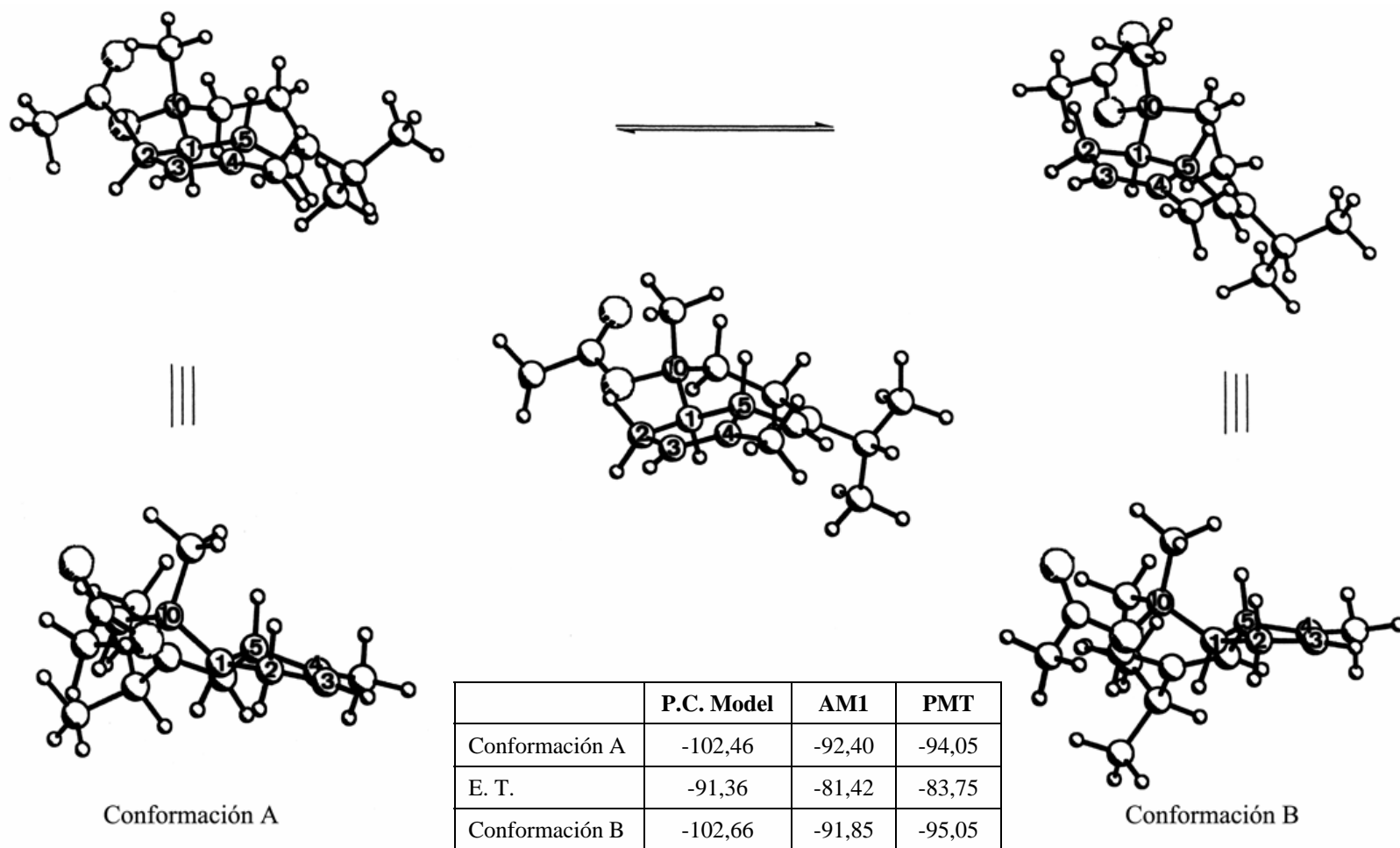
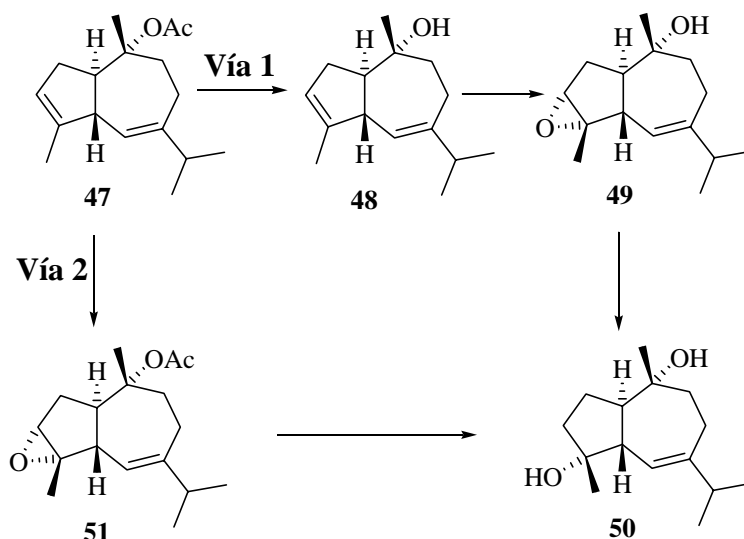


Figura 14. Conformaciones de mínima energía (Kcal.mol^{-1}) mediante cálculos de mecánica molecular con el programa PC Model y cálculos semiempíricos mediante el programa MOPAC (AM1 y PM3).

8.4.2. Síntesis de (+)-4-*epi*-alismóxido (50).

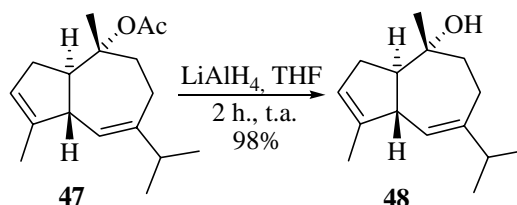
Para la síntesis del compuesto **50** teníamos en principio dos posibilidades, la epoxidación de hidroxidieno **48** obtenido a partir de **47** y posterior apertura reductiva del epóxido **49** (Vía 1) o la epoxidación de **47** y reducción posterior de **51** para abrir el epóxido y liberar el hidroxilo en C₁₀ al mismo tiempo (Vía 2).



En ambos casos consideramos que la epoxidación ocurrirá preferentemente por la cara α menos impedida y que la posterior apertura reductiva del anillo de oxirano nos permitirá obtener el guayadiol **50**.

8.4.2.1. Vía 1: Reducción del acetato del compuesto **47**: Síntesis del (-)-10 α -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (**48**).

La reducción del grupo acetato se llevó a cabo con LiAlH₄ en THF a temperatura ambiente. Tras 2 horas de reacción se obtuvo el alcohol **48** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (98%) como un sólido blanco que fue identificado en base a sus características espectroscópicas.



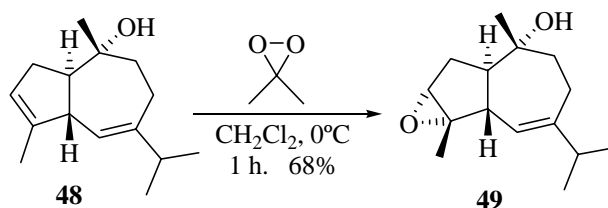
La ausencia de las señales características de acetato en sus espectros de RMN ^{13}C y ^1H así como la banda ancha de tensión OH en su espectro de IR ($3500\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$) confirmaban el cambio acetato-alcohol.

8.4.2.2. Vía 1: Epoxidación del doble enlace $\text{C}_3\text{-C}_4$ del compuesto **48**: Síntesis de (+)- $3\alpha,4\alpha$ -epoxi- 10α -hidroxi- $1\alpha\text{H},5\beta\text{H}$ -guaya-6-eno (**49**).

Los dobles enlaces $\text{C}_3\text{-C}_4$ y $\text{C}_6\text{-C}_7$ presentes en **48** tienen características similares ya que ambos son trisustituídos. Sin embargo, era de esperar que el impedimento estérico que ejerce el grupo isopropilo en C_7 dificultara el ataque del agente epoxidante al doble enlace $\text{C}_6\text{-C}_7$. Además, la epoxidación debería tener lugar preferentemente por la cara inferior menos impedida estéricamente como ya se ha comentado anteriormente.

Las características del alcohol **48**, que podía mostrarse sensible al medio de reacción en el caso de utilizar ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA)²⁰⁸ o monoperftalato de magnesio (MMPP),²⁰⁹ nos animaron a ensayar en primer lugar el dimetildioxirano. Este reactivo, aunque menos voluminoso y en principio menos selectivo que los anteriores, proporcionaba unas condiciones de reacción muy suaves, apróticas y apolares. La forma de aproximación del dimetildioxirano perpendicular al doble enlace también hacía pensar en una mayor selectividad por el doble enlace $\text{C}_3\text{-C}_4$.

Así, el tratamiento del compuesto **48** con una disolución de dimetildioxirano $0,062\text{ M}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. condujo como único producto al α -epoxialcohol **49** con un rendimiento del 68% .



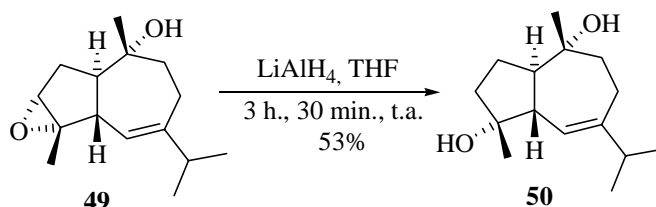
En su espectro de RMN ^{13}C no se observan los dos carbonos olefínicos [$141,0$ (s), $124,8$ (d)] observándose en cambio dos nuevos carbonos unidos a oxígeno C_3 y C_4 de **49** a $65,3$ y $62,2\ \delta$ que indicaban la presencia de un anillo de oxirano. En el espectro de RMN ^1H el singlete de un protón asignable a H_3 a $3,25\ \delta$ ($5,31\ \delta$ en **48**) y el

desplazamiento a campo más alto del metilo en C₄ (1,43 δ, 1,71 δ en **48**), indicaban que el anillo de oxirano estaba situado en C₃-C₄.

NOE entre el metilo en C₄, H₅, el metilo en C₁₀ y H₃ indican que se sitúan por la cara β de la molécula y confirman que la epoxidación ha tenido lugar por la cara α.

8.4.2.3. Vía 1: Apertura reductiva del anillo de oxirano: Síntesis de (+)-4α,10α-dihidroxi-1αH,5βH-guaya-6-eno [(+)-4-*epi*-alismóxido] (**50**).

La apertura del epóxido **49** se llevó a cabo con LiAlH₄ en THF a temperatura ambiente y condujo con un rendimiento del 53% al guayenodiol **50** que presentó características espectroscópicas acordes con su estructura.



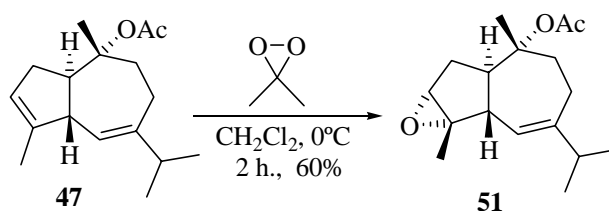
En su espectro de RMN ¹³C un nuevo CH₂ a 40,0 ppm en lugar del metino asignable a C₃ (62,2 δ) en el precursor **49** así como el desplazamiento del metilo C₁₅ de 16,5 δ en **49** a 26,1 δ en **50** confirmaron la transformación. Las diferencias más significativas respecto al precursor **49** en su espectro de RMN ¹H eran la ausencia del singlete asignable a H₃ a 3,25 δ en **49** y el desplazamiento a campo alto del metilo en C₄ de 1,43 δ en **49** a 1,28 δ en **50**.

Las características espectroscópicas del producto sintetizado mostraban diferencias significativas con las de los productos naturales aislados de *Silphium terebinthinaceum*¹⁴¹ y de *Sparattanthelium botocudorum*¹⁵⁸ fundamentalmente en el desplazamiento del carbono C₁₅ en RMN ¹³C (26,1 δ en **50**; 21,5 δ en el compuesto natural¹⁵⁸) así como en el desplazamiento de los singletes de los metilos unidos a C-O en RMN ¹H (1,19 y 1,28 δ para **50**; 1,22 y 1,28 δ en el natural¹⁴¹). Estas diferencias entre el producto sintetizado y el natural indicaban que la estructura del producto natural debía ser corregida.

Esperando mejorar el rendimiento global del 35% del compuesto **50** a partir de **47** pasamos a abordar la síntesis de dicho compuesto por la Vía 2.

8.4.2.4. Vía 2: Epoxidación del doble enlace C₃-C₄ del compuesto **47**: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-3 α ,4 α -epoxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (**51**).

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en la epoxidación del alcohol **48** con dimetildioxirano, la epoxidación del acetato **47** se llevó a cabo en idénticas condiciones con una disolución de dimetildioxirano 0,062 M lo que condujo al 3 α ,4 α -epóxido **51** con un rendimiento del 60%, ligeramente inferior al obtenido en la epoxidación de **48**.

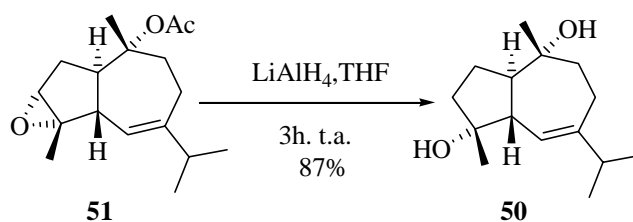


En el espectro de RMN ¹³C las dos señales de carbono unido a oxígeno y la ausencia de las señales de los carbonos de uno de los dobles enlaces indicaban la presencia del anillo de oxirano. La posición del oxirano se dedujo por el singlete de un protón asignable a H₃ a 3,25 δ (5,31 δ en **47**) y el desplazamiento a campo más alto del metilo en C₄ (1,44 δ , 1,73 δ en **47**) en su espectro de RMN ¹H. La disposición α del epóxido se confirmó por experimentos de NOE diferencial que indicaban que tanto H₅ y H₁₄ como H₃ y H₁₅ se encuentran en la cara β de la molécula.

8.4.2.5. Vía 2: Reducción del compuesto **51**: Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4-*epi*-alismóxido] (**50**).

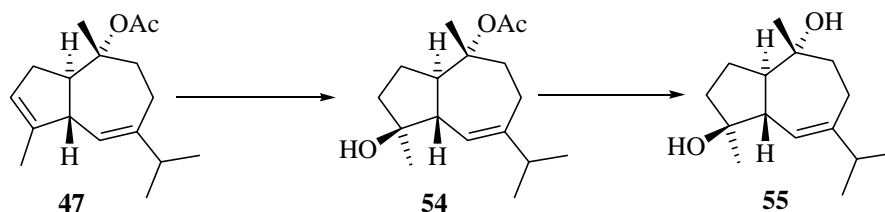
El tratamiento del compuesto **51** con LiAlH₄ en THF durante 3 horas a temperatura ambiente condujo con un rendimiento del 87% al guayenodiol **50** que presentó las mismas características espectroscópicas que el compuesto obtenido por apertura reductiva del oxirano del compuesto **49**.

El rendimiento global de **50** a partir del acetato **47** por esta vía (2 etapas) fue del 52%, superior al obtenido por la Vía 1 (3 etapas, 35%). Por este motivo se establece por tanto la Vía 2 como la más adecuada para la síntesis del guayenodiol **50**.



8.4.3. Síntesis de (+)-alismóxido (55).

Para la obtención del compuesto **55** a partir del dieno **47** era también necesario realizar una adición selectiva de agua al doble enlace C₃-C₄ que condujera al hidroxiacetato **54**. Su tratamiento posterior para liberar el grupo hidroxilo en C₁₀ nos llevaría al alismóxido (**55**).



8.4.3.1. Introducción del grupo 4β-OH: Síntesis de 10α-acetoxi-3α-fenilselenil-4β-hidroxi-1αH,5βH-guaya-6-eno (52).

En la adición de agua al compuesto **47** para obtener **55** había que tener en cuenta que la cara superior del anillo A en el dieno está muy impedida estéricamente y que la adición neta de agua debía de ser Markovnikov para que el grupo hidroxilo se situara en C₄.

Era necesario, por tanto, recurrir a los métodos de adición *anti*^{210,211} y además era deseable un electrófilo más bien voluminoso para que el ataque se produjera exclusivamente por la cara α del anillo A y evitar la posible reacción del doble enlace C₆-C₇, más impedido. Las hidroximercuriaciones así como las adiciones de ArSeX (X = Cl, Br, OH) parecían procedimientos adecuados ya que transcurren normalmente con una elevada estereoespecificidad *anti*.

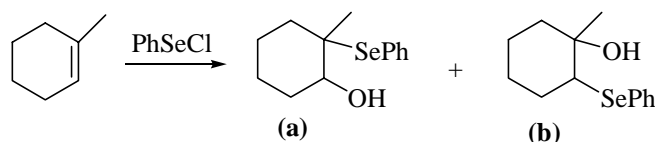
Las hidroximercuriaciones-desmercuriaciones suelen dar rendimientos elevados para alquenos terminales o trisustituídos,²¹² y la etapa de desmercuriación se suele llevar a cabo por tratamiento *in situ* del producto de adición con NaBH₄ 0,5 M en

NaOH 3 M²¹³ por lo que este tratamiento presentaría la ventaja adicional de hidrolizar al mismo tiempo el acetato en C₁₀ conduciendo directamente al alismóxido (**55**).

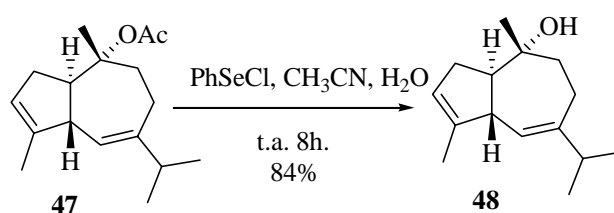
Con este objetivo y siguiendo el procedimiento descrito por Brown y col.,²¹⁴ se trató el compuesto **47** con Hg(OAc)₂ (1,03 eq.) en THF-H₂O a 0°C y a las dos horas se sometió a desmercuriación con NaBH₄ 0,5 M en NaOH 4,5 M. En estas condiciones se obtuvo una mezcla compleja que por RMN ¹H mostraba la presencia de producto de partida, un isómero con la agrupación 4,6-dieno y productos más polares aparentemente formados por reacción de ambos dobles enlaces ya que no presentaban señales de protones olefínicos en RMN ¹H.

Distintas modificaciones en las condiciones de reacción condujeron a resultados similares por lo que pasamos a considerar electrófilos de Se (II).

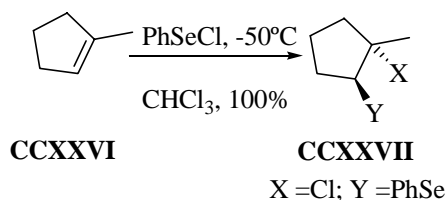
A diferencia de las hidroximercuraciones, en las adiciones de ArSeX (X = Cl, Br, OH) a alquenos hay que tener en cuenta tanto la temperatura como el disolvente ya que la regioquímica de la reacción puede variar según las condiciones. Así, a partir del metilciclohexeno se obtiene preferentemente el producto (**a**), con el grupo hidroxilo en el carbono menos sustituido a bajas temperaturas (-78°C, control cinético) mientras que a temperatura ambiente (control termodinámico) predomina el producto (**b**) con el hidroxilo en la posición más sustituida.^{211,215}



Un primer ensayo en las condiciones descritas por Uemura y col.²¹⁶ consistió en tratar el compuesto **47** con PhSeCl en CH₃CN/H₂O a temperatura ambiente lo que condujo tras 8 h. de reacción al hidroxidieno **48** con un rendimiento del 84%, curiosamente superior al obtenido por reducción de **47**. Parece que la adición al doble enlace C₃-C₄ es muy lenta y que el electrófilo cataliza la hidrólisis del grupo acetato.

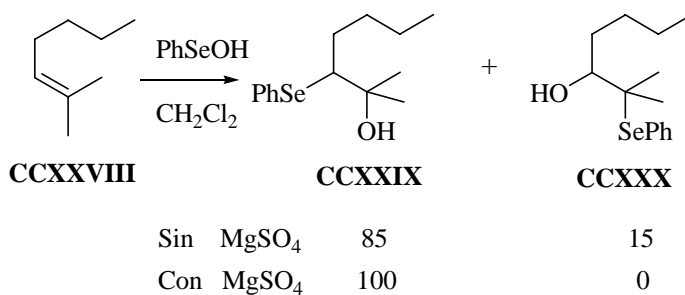


La escasa reactividad del doble enlace C₃-C₄ también se puso de manifiesto en la reacción con PhSeCl a -50°C que según Liotta y col.²¹⁷ da un rendimiento cuantitativo en la adición al compuesto **CCXXVI**. En estas condiciones no se observó avance significativo de la reacción, ni siquiera a temperatura ambiente. Sustitución de PhSeCl por PhSeBr, más reactivo, no dió tampoco resultados satisfactorios.



Intentamos a continuación la adición de ácido fenilselenénico (PhSeOH), un ácido inestable que tiende a descomponerse para dar PhSeSePh y PhSeO₂H por lo que se suele generar *in situ*.²¹⁸ Generalmente el procedimiento consiste en tratar PhSeSePh con una cantidad adecuada de H₂O₂ 30% para obtener una mezcla 1:1 de PhSeSePh y PhSeO₂H. Esta mezcla está en equilibrio con PhSeOH y si al medio de reacción se añade un alqueno, éste sufre la adición y el equilibrio se desplaza.²¹⁸

Hori y Sharpless²¹⁸ comprobaron que la adición de MgSO₄ anh. a la mezcla de las distintas especies de selenio antes de añadir el alqueno tiene dos efectos importantes en el curso de la reacción: aumenta la velocidad y aumenta también el rendimiento del producto Markovnikov en el caso de las olefinas trisustituídas.



Se ensayaron en primer lugar las condiciones de Hori y Sharpless²¹⁸ (PhSeSePh 1,5 eq.; H₂O₂ 30%, 1,5 eq.; CH₂Cl₂, MgSO₄ anh. a temperatura ambiente) observándose que la reacción avanzaba muy lentamente y que se formaban dos productos más polares por lo que se detuvo a las 8 h. con el objeto de analizarlos.

De sus espectros de RMN ¹H y ¹³C se deducía que estos compuestos eran los dos regioisómeros **52** y **53** resultado de la adición de PhSeOH al doble enlace C₃-C₄.

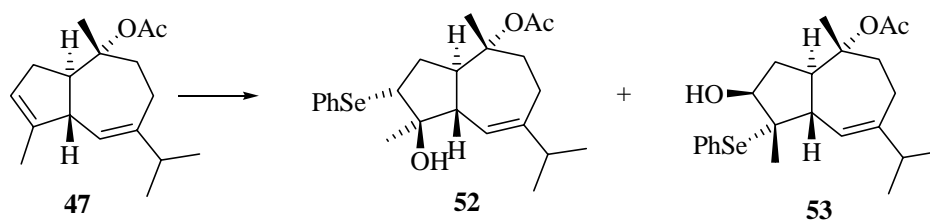
En ambos casos se observaban las señales correspondientes al grupo PhSe-, así como el desplazamiento a campo más alto del metilo en C₄ en RMN ¹H (1,22 δ en **52**, 1,50 δ en **53**, 1,73 δ en **47**) y dos únicas señales en la zona de carbonos olefínicos (CH y C) en el espectro de RMN ¹³C.

Al compuesto menos polar (10%) se le asignó la estructura **52** y al más polar (6%) la de su regioisómero **53** en base al distinto efecto desapantallante de los sustituyentes OH- y PhSe- que se reflejaban en las señales de H₃, C₃ y C₄. Para el compuesto **52** las señales asignables a C₃ y C₄ aparecían a 55,6 δ (CH) y 81,3 δ (C) mientras que en **53** se presentaban a 78,3 δ (CH) y 63,3 δ (C), por lo que en el compuesto **52** el grupo hidroxilo debía estar situado en C₄ y el PhSe- en C₃ mientras que en el compuesto **53** debían estar situados a la inversa. Las señales de H₃ en los espectros de RMN ¹H confirman esta disposición ya que H₃ ha de presentarse a campo más bajo en **53** al estar unido a C-OH (3,90 δ, *J* = 5,5 Hz) que en **52** (3,33 δ, dd, *J* = 9,2 Hz y 12,3 Hz).

A pesar de que este ensayo nos había permitido comprobar que la adición selectiva de PhSeOH a C₃-C₄ era viable, el tiempo de reacción excesivamente largo, los bajos rendimientos, y la baja regioquímica nos animaron a explorar otras posibilidades para generar PhSeOH, como el tratamiento de PhSeO₂H con H₃PO₂ 50% aq.²¹⁹ o PPh₃.²²⁰

La utilización de PPh₃²²⁰ como reductor no dió buen resultado ya que se recuperó el producto de partida inalterado a pesar de que se detectaba en la mezcla de reacción el óxido de la fosfina y PhSeSePh lo que sugería que se había generado el electrófilo PhSeOH.

En cambio, con H₃PO₂ 50% acuoso en THF a temperatura ambiente²¹⁹ la reacción tenía lugar rápidamente observándose la formación de los compuestos **52** y **53**. A pesar de que posteriormente se bloqueaba la reacción, por adición de nuevas cantidades de reactivos a diferentes intervalos de tiempo hasta un total de 9 eq. de H₃PO₂ y 6 eq. de PhSeSePh, se conseguía consumir el producto de partida aislándose los compuestos **52** y **53** con rendimientos de 21% y 10% respectivamente, lo que duplicaba los obtenidos por el método anterior aunque seguía observándose una regioselectividad baja.

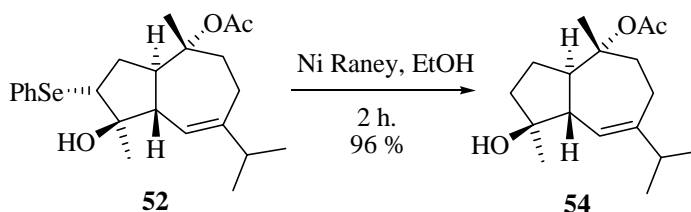


| | | |
|---|-----|-----|
| A) PhSeSePh(1,5 eq.), H ₂ O ₂ 33% CH ₂ Cl ₂ , MgSO ₄ , t.a. | 10% | 6% |
| B) H ₃ PO ₂ 50% aq (9 eq.), THF PhSeO ₂ H (6eq.) | 21% | 10% |

Intentos posteriores de mejorar estos resultados modificando la cantidad total de reactivos, los intervalos de adición y la temperatura fueron infructuosos por lo que se decidió pasar a la etapa siguiente.

8.4.3.2. Ruptura del enlace C-Se del compuesto **52**: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-4 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (**54**)

La ruptura reductiva del enlace C-Se se llevó a cabo por tratamiento del hidroselenuro **52** con níquel Raney,²²¹ un método que nos había dado anteriormente muy buenos resultados en sustratos similares,^{12, 222} y que nos permitió obtener con un rendimiento prácticamente cuantitativo (96%) un compuesto al que se asignó la estructura **54** en base a sus características espectroscópicas.



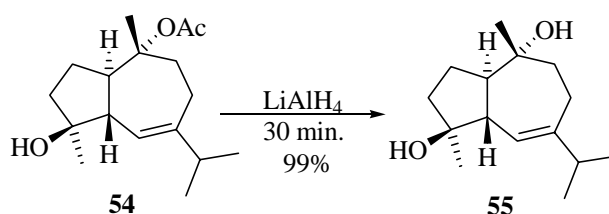
En los espectros de RMN ¹H y ¹³C del compuesto **54** se observa que han desaparecido las señales correspondientes al grupo PhSe-. En el espectro de RMN de ¹H destacar el desplazamiento a campo ligeramente más alto del metilo en C₄ (1,22 δ en **52**, 1,20 δ en **54**) y el desplazamiento a campo más alto de los dos protones H₃ [(1,75-1,50 δ (m) para el compuesto **54**, 3,33 δ (dd, J = 9,2 Hz y 12,3 Hz) para el compuesto **52**]. En el espectro de RMN de ¹³C las señales asignables a C₃ y C₄ en **54**

aparecen a campo más alto a 37,5 δ (t) y 80,5 δ (s) respectivamente (55,6 δ (d) y 81,3 δ (s) respectivamente en **52**).

Un tratamiento similar sobre el isómero **53** dió lugar a una mezcla de descomposición muy compleja.

8.4.3.3. Reducción del acetilderivado **54**: Síntesis de (+)-4 β ,10 α -dihidroxi-1 α H, 5 β H-guaya-6-eno [(+)-alismóxido] (**55**).

El tratamiento con LiAlH₄ del acetato **54** condujo, tras de un período corto de reacción (30 min.), con un rendimiento del 99% a un compuesto al que se asignó la estructura **55** en base a sus datos espectroscópicos.



Las diferencias más significativas respecto al precursor **54** en su espectro de RMN ¹H eran la ausencia del singlete asignable al metilo del grupo acetato en C₁₀ a 1,93 δ en **54** así como el desplazamiento a campo más alto del metilo en C₁₀ (1,52 δ en **54**, 1,25 δ en **55**). En el espectro de RMN de ¹³C destaca el desplazamiento a campo más alto de C₁₀ (88,1 δ en **54**, 75,5 δ en **55**).

Sus características espectroscópicas se mostraron plenamente de acuerdo con las descritas en la bibliografía para el guayenodiol aislado tanto de corales blandos^{160,162,163,174} como de plantas,^{157,164,165,170} lo nos permite confirmar la estructura de este producto natural así como su estereoquímica relativa.

Estas características espectroscópicas se mostraron también acordes con las descritas por Bohlmann y col. para el producto aislado de *Silphium terebinthinaceum*¹⁴¹ por lo que la estructura de este producto natural debe ser corregida de la **50** asignada previamente a la **55**. La misma corrección debe hacerse con la estructura del producto natural aislado de *Sparattanthelium botocudorum*.¹⁵⁸

Se ha comentado previamente (Parte B: Introducción) que la formación de este compuesto se atribuye a una descomposición del germacreno C, pero al mismo tiempo

el aislamiento en algunos casos de muestras con $[\alpha]_D$ distinto de 0 indicaba que en parte debe haber sido biosintetizado por el organismo vivo.¹⁶³

Al comparar los valores descritos para las distintas muestras naturales con los obtenidos para el producto sintético **55** (Tabla 5), podemos observar que el producto natural aislado de *Alisma orientale* presenta la misma estereoquímica absoluta que el sintetizado por nosotros, mientras que los productos aislados de *Silphium sp.* y de los corales *Xenia sp.* y *Sinularia gardineri* están constituídos por una mezcla de los dos enantiómeros en las que predomina el enantiómero del producto **55** sintetizado por nosotros.

Tabla 5. Valores de $[\alpha]_D$ descritos para el alismóxido aislado de diversas fuentes naturales y para el sintético **55**.

| $[\alpha]_D$ (CHCl ₃) | Origen | Autores |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| -2,0 (c 0,9) | <i>Silphium terebenthinaceum</i> | Bolhmann y Jakupovic. ¹⁴¹ |
| +8,7 (c 0,29) | <i>Alisma orientale</i> | Nakajima y col. ¹⁷³ |
| -0,3 (c 1,2) | <i>Xenia sp</i> | Kitagawa y col. ¹⁶³ |
| -3,5 (c 0,24) | <i>Sinularia gardineri</i> | El Sayed y Hamann. ¹⁶² |
| +8,6 (c 1,16) | Compuesto 55 | Esta Tesis |

Hasta el momento no aparece descrita en la bibliografía ninguna síntesis del (+)-alismóxido (**55**) por lo que este trabajo constituye la primera síntesis total de este compuesto.

PARTE EXPERIMENTAL

9. TÉCNICAS GENERALES

PUNTOS DE FUSIÓN.

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares en un aparato Buchi 535 o mediante un microscopio “Thermopan” y no han sido corregidos.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.

Cromatografía de capa fina.

Para cromatografía analítica de capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄ (ref. 5554 Merck) con un espesor de 0,2 mm.

Los cromatofolios una vez desarrollados se observaron a la luz ultravioleta y/o se revelaron según los casos con los siguientes reactivos:

-Anisaldehído: Disolución recién preparada de 0,5 mL de anisaldehído y 1 mL de ácido sulfúrico (conc.) en 50 mL de ácido acético glacial. Las placas se sumergieron en la disolución y posteriormente se calentaron a 100-105 °C hasta obtener la máxima intensidad de color en las manchas.

-Ce(SO₄)₂: Disolución recién preparada de 10 g de Ce(SO₄)₂, 25 g de ácido fosfomolibdico en 80 mL de sulfúrico conc. y H₂O hasta un litro. Las placas se sumergieron en la disolución y después se calentaron.

-2, 4-Dinitrofenilhidrazina: 25 g de 2, 4-dinitrofenilhidrazina disueltos en 300 mL de ácido fosfórico y 200 mL de etanol. Una vez pulverizadas las placas se calentaron ligeramente.

-Permanganato potásico: Disolución acuosa al 0,05% para la inmersión de las placas.

-Ácido sulfúrico: Disolución acuosa al 50% para la pulverización o al 5% para la inmersión. Una vez tratados los cromatofolios se calentaron a 110 °C.

Cromatografía de columna.

Para cromatografía preparativa de columna se utilizaron:

-Sílica gel 60 de 0,035-0,070 mm de tamaño de partícula (ref. 200 SDS).

-Sílica gel 60 de 0,04-0,063 mm de tamaño de partícula (ref. 9385 Merck).

La muestra se depositó adsorbida sobre sílica gel de las mismas características o disuelta en un disolvente adecuado. Los eluyentes se pasaron a presión a una velocidad aproximada de 5 cm/min.

Para la cromatografía preparativa de HPLC se ha utilizado un aparato Könik 500-A con una columna semipreparativa μ porosil de Waters de 7,8 x 300 mm (part No 84175).

La filtración de algunas mezclas de reacción se llevó a cabo empleando Celite 535 (ref. 22138 Fluka).

TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS.

Espectroscopía infrarroja (IR).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Satellite FTIR o en un Nicolet Avatar 320 FT-IR, que abarcan la región entre 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de sustancias sólidas se han realizado en pastillas de KBr y los de las sustancias líquidas en películas de líquido puro entre cristales de NaCl.

Resonancia magnética nuclear (RMN).

La mayoría de los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance 300 DPX (300,13 MHz para RMN ^1H y 75,48 MHz para ^{13}C), no obstante también se emplearon los espectrómetros Bruker Avance 400 (399,95 MHz para RMN ^1H y 100,58 MHz para ^{13}C), Varian Unity 400 (399,95 MHz para RMN ^1H y 100,58 MHz para ^{13}C) o Varian Unity 300 (299,95 MHz para RMN ^1H y 75,43 MHz para ^{13}C).

El disolvente que se utilizó, excepto cuando se indique otro disolvente, es CDCl_3 , sin referencia interna, tomando la señal de este disolvente como referencia (7,24 ppm para ^1H y 77,0 ppm para ^{13}C).

Los valores de desplazamiento se indican en unidades δ (ppm), y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

PODER ROTATORIO.

La medida de los poderes rotatorios se ha llevado a cabo, salvo que se indique otro disolvente, en disoluciones de CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 243 con una celda de 10 cm de longitud o en un polarímetro Polartronic D de la firma Schmidt and Haensch con una celda de 5 cm de longitud. Las concentraciones se expresan en g/100 mL.

Espectroscopía de masas (EM).

Todos los espectros han sido registrados en un espectrómetro Fisons Instruments VG Autospec GC 8000 series a 70 V ó 30 V por impacto electrónico salvo que se especifique lo contrario (FAB).

DISSOLVENTES Y REACTIVOS.

Disolventes para cromatografía.

Para cromatografía y operaciones generales se utilizaron disolventes de grado técnico previamente secados y destilados.

Disolventes de reacción.

Los siguientes disolventes se sometieron a operaciones de purificación ó secado dependiendo de la reacción que se deseaba llevar a cabo.²²³

-Acetona : Destilada de KMnO_4 para las reacciones de epoxidación con dimetildioxirano.

-Benceno: refluído y destilado de Na metálico, almacenado sobre tamiz molecular de 4 Å.

-Cloroformo (CHCl_3): secado sobre tamiz de 4 Å.

-Diclorometano: destilado de P_2O_5 y almacenado sobre tamiz molecular de 4 Å.

-Éter dietílico: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona.

-Dioxano: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona.

- Etanol: se empleó etanol absoluto secado sobre tamiz molecular de 3 Å.
- Metanol: destilado de CaO y almacenado sobre tamiz de 3 Å.
- Piridina: destilada de Na metálico y almacenada sobre tamiz de 4 Å.
- Tetrahidrofurano: recién destilado bajo argón de Na-benzofenona .
- tert*-Butilamina: destilada de CaH₂ y almacenada sobre KOH.
- Trietilamina: destilada de CaH₂ y almacenada sobre tamiz de 3 Å.
- Tolueno: secado con tamiz de 4 Å.

Reactivos.

En general se han utilizado reactivos comerciales sin purificación ni tratamiento adicional, excepto en los casos que a continuación se especifica:

- Ni Raney W-2 se obtuvo por el procedimiento descrito por Mozingo²²⁴ y para su utilización fue desactivado expulsando el hidrógeno adsorbido por calefacción a 80-85°C durante 10-11 horas antes de realizar los lavados correspondientes.

-Dimetildioxirano en acetona: ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía.²²⁵

-Reactivo de Jones: Preparado según el procedimiento de Moriarty y col.²²⁶

APARATOS.

La reacción fotoquímica con irradiación de luz ultravioleta se realizó con la muestra disuelta en un recipiente de cuarzo con una camisa de refrigeración de cuarzo. La irradiación se hizo con una lámpara externa de media presión de vapor de mercurio (Mazda 400 W).

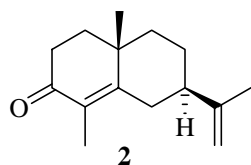
La reacción de ozonólisis se realizó con un aparato FISCHER OZON 500.

**10. PARTE A: SÍNTESIS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIENOS
NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS.**

10.1. SÍNTESIS DE TODOS LOS DIASTEREÓMEROS DE 7 α H-GUAYA-4,11-DIEN-3-ONA.

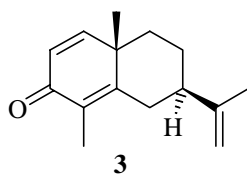
10.1.1. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (4).

Obtención de (+)- α -ciperona (2).



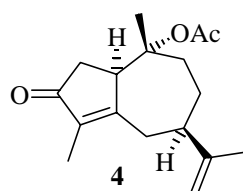
A una disolución de 29,9 g (0,19 mol) de (+)-dihidrocarvona (1) en 210 mL de tolueno seco bajo atmósfera de argón se añadieron 27,8 mL (215,82 mmol) de *R*-(+)-1-feniletilamina y la mezcla se calentó a reflujo protegida de la luz con un Dean-Stark durante 72 h. El aceite viscoso que se obtuvo después de concentrar a presión reducida se disolvió en 225 mL de THF seco y se adicionaron 23,6 mL de EVC (236,00 mmol). La mezcla se agitó 3 días a 40°C en la oscuridad y bajo atmósfera de argón y pasado este tiempo se adicionaron 75 mL de AcOH 10% aq. y se mantuvo agitando vigorosamente durante 1 h. Finalmente la mezcla se vertió sobre 150 mL de NaCl aq. sat. y se extrajo con hexano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 0,2 M, NaHCO₃ aq. sat. y NaCl aq. sat. y se secaron con MgSO₄ anh. El crudo obtenido se disolvió en 300 mL de MeOH bajo atmósfera de argón y se adicionaron *via* jeringa 12 mL de NaOMe 1M en MeOH (12,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 h., posteriormente se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt secándose con MgSO₄ anh. El extracto se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre sílica gel (hexano-AcOEt 95:5 a 8:2) obteniéndose 22 g (51%) del compuesto 2: $[\alpha]_D^{21} +90,2$ (*c* 1,17) [lit.⁹² $[\alpha]_D + 87,9$ (*c* 1,5); lit.⁹⁴ $[\alpha]_D +112,5$ (*c* 0,8)]; IR (NaCl) ν_{\max} 1660, 900 cm⁻¹; RMN ¹H: δ 4,75 (2H, s), 2,75-2,66 (1H, m), 2,49 (1H, ddd, *J* = 6,4, 13,6, 16,8 Hz), 2,37 (1H, ddd, *J* = 3,6, 4,8, 16,8 Hz), 2,06-1,96 (2H, m), 1,80-1,55 (5H, m), 1,75 (3H, s ancho), 1,74 (3H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,45-1,35 (1H, m), 1,19 (3H, s); RMN ¹³C: δ 199,2 (s), 162,2 (s), 149,3 (s), 128,7 (s), 109,2 (t), 45,8 (d), 41,8 (t), 37,4 (t), 35,8 (s), 33,7 (t), 32,9 (t), 26,8 (t), 22,6 (q), 20,6 (q), 10,9 (q).

Obtención de (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (**3**).



Una mezcla de 4,00 g (18,35 mmol) del compuesto **2** y 5,80 g (25,49 mmol) de DDQ en 150 mL de dioxano seco bajo argón se calentó a reflujo durante 24 h. Después de este tiempo la mezcla se vertió sobre agua, la fase acuosa se extrajo tres veces con hexano y las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con disoluciones de NaOH 1M, Na₂SO₃ 1M, agua y NaCl aq. sat. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt, 9:1) aislándose 265 mg del producto de partida **2** (7%) y 2,40 g (60%) del compuesto **3**: sólido, p.f. 48-50 °C (hexano-AcOEt) [lit.⁹⁵ 50-51 °C (pentano)]; [α]_D²² -170,7 (*c* 1,19) [lit.¹⁹⁴ [α]_D²² -167 (*c* 0,27), lit.⁹⁵ [α]_D²² -161,5 (*c* 1,37)]; IR (KBr) ν_{\max} 1659, 1624, 1600 cm⁻¹; EM *m/z* 216, (M⁺, 100), 201 (76), 173 (58), 145 (65), 105 (59), 91 (52); HRMS: 216,1520 (M⁺), C₁₅H₂₀O requiere 216,1514; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,75 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 6,23 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 4,78 (2H, s ancho), 2,82 (1H, ddd, *J* = 1,6, 2,8, 13,4 Hz), 2,16 (1H, t, *J* = 13,4 Hz), 1,95 (1H, tt, *J* = 3,6, 13,4 Hz), 1,90 (3H, d, *J* = 0,8 Hz), 1,82 (1H, ddd, *J* = 2,8, 3,6, 13,2 Hz), 1,80-1,70 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,67 (1H, qd, *J* = 3,6, 13,2 Hz), 1,34 (1H, td, *J* = 4,8, 13,2 Hz), 1,22 (3H, s); RMN ¹³C (75 MHz) δ 186,4 (s), 159,6 (s), 156,7 (d), 148,6 (s), 129,3 (s), 126,4 (d), 109,5 (t), 46,6 (d), 40,2 (s), 37,9 (t), 32,8 (t), 26,2 (t), 23,5 (q), 20,8 (q), 10,5 (q).

Obtención de (-)-10 α -acetoxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**4**).

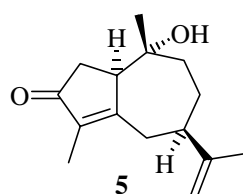


Una disolución de 2,00 g (9,26 mmol) del compuesto **3** en 100 mL de AcOH glacial y 10 mL de Ac₂O se irradió con luz ultravioleta durante 6 h. bajo atmósfera de argón y al cabo de este tiempo el AcOH se eliminó por destilación azeotrópica con hexano a presión reducida. Del aceite resultante se aislaron por cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1-7:3) 218 mg (11%) del producto de partida **3** sin reaccionar y 1,37 g (54%) de un sólido amarillo que fue identificado como el compuesto **4**: p.f. 40-42 °C (hexano-AcOEt); [α]_D²⁴ -25,6 (*c* 0,93); IR (KBr) ν_{\max} 1726, 1689, 1624, 1240 cm⁻¹; EM *m/z* 276 (M⁺, 0,2), 234 (17), 216 (13), 176 (18), 160 (72), 110 (100); HRMS:

276,1722 (M^+), $C_{17}H_{24}O_3$ requiere 276,1725; RMN 1H (300 MHz) δ 4,72 (1H, s ancho), 4,70 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 4,12-4,05 (1H, m), 2,84-2,68 (1H, m), 2,54 (1H, td, $J = 3,6, 13,4$ Hz), 2,41-2,35 (4H, m), 2,13 (1H, ddd, $J = 3,0, 4,7, 11,7$ Hz), 1,96 (3H, s), 1,85 (1H, d ancho, $J = 16$ Hz), 1,74 (3H, s), 1,62 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,47-1,32 (1H, m), 1,03 (3H, s); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 207,4 (s), 171,5 (s), 170,4 (s), 150,0 (s), 138,3 (s), 109,4 (t), 86,2 (s), 48,6 (d), 43,4 (d), 39,1 (t), 37,4 (t), 37,1 (t), 31,4 (t), 22,4 (q), 20,2 (q), 19,3 (q), 8,2 (q).

10.1.2. Desoxigenación radicalaria en C_{10} del compuesto 4: Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (7) y su C_{10} epímero (+)-8.

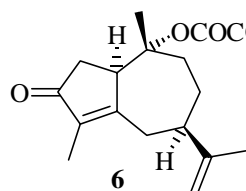
Obtención de (+)-10 α -hidroxi-1 α H,7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (5).



A una disolución de 493 mg (1,786 mmol) del compuesto **4** en 12,4 mL de EtOH absoluto se añadieron 12,4 mL de una disolución de KOH aq. al 10% y se dejó agitando a t.a. durante 40 min. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se diluyó abundantemente con agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 2N, $NaHCO_3$ sat. y salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ anh. El extracto se concentró en el rotavapor obteniéndose 386 mg (92%) de un sólido blanco que no necesitó purificación posterior y fue identificado como el compuesto **5**: p.f. 169-171 °C (hexano-AcOEt) [lit.⁹⁰ 175-177 °C ($CHCl_3$ -éter de petróleo)]; $[\alpha]_D^{24} +47,5$ (c 0,80) [lit.⁹⁰ +166 (c 0,09, MeOH)]; IR (KBr) ν_{max} 3550-3250, 3060, 1675, 1608, 1091 cm^{-1} ; EM m/z 234 (M^+ , 12), 219 (3), 176 (13), 163 (16), 110 (100); HRMS: 234,1621 (M^+), $C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1619; RMN 1H (300 MHz) δ 4,73 (1H, s ancho), 4,70 (1H, t, $J = 1,5$ Hz), 3,19-3,13 (1H, m), 2,76 (1H, d ancho, $J = 17,5$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 1,9, 19,2$ Hz), 2,50-2,30 (3H, m), 2,05-1,95 (1H, m), 1,90-1,73 (2H, m), 1,74 (3H, s), 1,62 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,46-1,31 (1H, m), 0,90 (3H, s); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,2 (s), 172,1 (s), 150,2 (s), 138,1 (s), 109,3 (t), 74,5 (s), 51,9 (d), 46,5 (t), 43,7 (d), 37,6 (t), 37,4 (t), 31,7 (t), 20,8 (q), 20,2 (q), 8,1 (q).

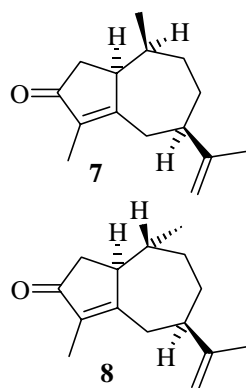
Obtención de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (7) y (+)-1 α H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (8):

a) Obtención del oxalato 6.



A una disolución de 428 mg (1,829 mmol) del compuesto **5** en 11 mL de CH₂Cl₂ seco a -50 °C y bajo atmósfera de argón, se adicionaron 405 mg (3,294 mmol) de DMAP y 260 μ L (2,725 mmol) de ClCOCOOEt y la mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 40 min. A continuación se filtró sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano-AcOEt (7:3) obteniéndose 556 mg del oxalato **6** (95%) como un aceite incoloro: IR (NaCl) ν_{\max} 1766, 1739, 1694,1632, 1209, 1173 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz) δ 4,72 (1H, s ancho), 4,69 (1H, t, *J* = 1,5 Hz), 4,04-3,98 (1H, m), 3,82 (3H, s), 2,84-2,70 (1H, m), 2,92-2,22 (6H, m), 1,96-1,84 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,62 (3H, s ancho), 1,48-1,32 (1H, m), 1,17 (3H, s); RMN ¹³C (75 MHz) δ 206,6 (s), 169,9 (s), 158,5 (s), 156,5 (s), 149,6 (s), 139,0 (s), 109,6 (t), 90,8 (s), 53,3 (q), 48,6 (d), 43,3 (d), 38,9 (t), 37,2 (t), 37,0 (t), 31,1 (t), 20,2 (q), 18,8 (q), 8,2 (q).

b) Reducción del oxalato 6.

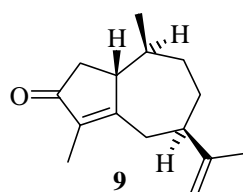


A una disolución de 530 mg (1,656 mmol) del compuesto **6** en 12 mL de tolueno seco a reflujo y bajo atmósfera de argón, se le añadieron a intervalos de 1h. 30 min. 4 porciones de 80 mg (0,417 mmol) de AIBN y 231 μ L (0,851 mmol) de Bu₃SnH. Tras un tiempo global de reacción de 7 h. la mezcla se enfrió a t.a. y se lavó con disoluciones acuosas de Na₂SO₃ 1M y NaOH 1M. Posterior cromatografía de columna sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (98:2-8:2) condujeron al aislamiento de 232 mg (64%) del compuesto **7** y 60 mg (16%) del compuesto **8**.

7: aceite, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +182,8$ (c 0,74) [lit.³⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +63$ (c 0.23), lit.¹⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +157,1$ (c 0,84)]; IR (NaCl) ν_{max} 1703,1626 cm^{-1} ; EM m/z 218 (M^+ , 100), 203 (25), 175 (13), 161 (27), 109 (15); HRMS: 218,1672 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ requiere 218,1670; RMN ^1H (400 MHz) δ 4,71 (1H, s ancho, H_{12}), 4,65 (1H, s ancho, H_{12}'), 3,15-3,00 (1H, m, H_1), 2,73 (1H, d ancho, $J = 19,2$ Hz, H_6), 2,54 (1H, dd, $J = 6,4, 18,8$ Hz, H_2), 2,42 (1H, dd ancho, $J = 12,0, 19,2$ Hz, H_6'), 2,28 (1H, dd ancho, $J = 10,8, 12,0$ Hz, H_7), 2,15-2,00 (1H, m, H_{10}), 2,00 (1H, d ancho, $J = 18,8$ Hz, H_2'), 1,85-1,76 (1H, m, H_9), 1,73 (3H, s ancho, 3H_{13}), 1,75-1,65 (2H, m, H_8, H_9), 1,62 (3H, d, $J = 1,2$ Hz, 3H_{15}), 1,65-1,50 (1H, m, H_8'), 0,61 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, 3H_{14}); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,2 (s, C_3), 175,2, 150,8, 137,6 (s, $\text{C}_5, \text{C}_{11}, \text{C}_4$), 108,9 (t, C_{12}), 45,9 (d, C_1), 44,5 (d, C_7), 41,3 (t, C_2), 37,9 (t, C_6), 36,7 (t, C_9), 35,3 (d, C_{10}), 31,3 (t, C_8), 20,1 (q, C_{13}), 12,0 (q, C_{14}), 7,9 (q, C_{15}).

8: aceite, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +38,1$ (c 1,10); IR (NaCl) ν_{max} 1693, 1630 cm^{-1} ; EM m/z : 218 (M^+ , 100), 203 (25), 175 (18), 162 (22), 119 (22), 109 (24); HRMS: 218,1607 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ requiere 218,1670; RMN ^1H (400 MHz) δ 4,71 (1H, t, $J = 0,8$ Hz, H_{12}), 4,68 (1H, t, $J = 1,4$ Hz, H_{12}'), 2,71 (1H, dd ancho, $J = 3,2, 18,4$ Hz, H_6), 2,60-2,55 (1H, m, H_1), 2,60 (1H, dd ancho, $J = 10,4, 18,4$ Hz, H_6'), 2,52 (1H, ddd, $J = 0,8, 6,4, 17,6$ Hz, H_2), 2,34 (1H, td ancho, $J = 3,6, 10,4$ Hz, H_7), 2,16 (1H, d ancho, $J = 17,6$ Hz, H_2'), 1,95-1,80 (2H, m, H_8, H_9), 1,73 (3H, d, $J = 0,8$ Hz, 3H_{13}), 1,62 (3H, d, $J = 1,2$ Hz, 3H_{15}), 1,45-1,25 (3H, m, $\text{H}_8', \text{H}_9', \text{H}_{10}$), 1,01 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, 3H_{14}); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,0 (s, C_3), 175,9, 150,4, 136,7 (s, $\text{C}_5, \text{C}_{11}, \text{C}_4$), 109,1 (t, C_{12}), 48,7 (d, C_1), 43,9 (d, C_7), 41,6 (t, C_2), 40,0 (d, C_{10}), 38,5 (t, C_9), 34,4 (t, C_8), 37,2 (t, C_6), 22,6 (q, C_{14}), 20,4 (q, C_{13}), 8,1 (q, C_{15}).

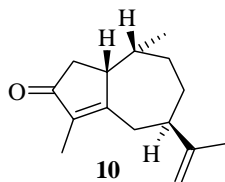
10.1.3. Epimerización en C_1 del compuesto **7**: Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**9**).



A 96 mg (0,440 mmol) del compuesto **7** se añadieron 36 mL de una disolución de KOH/EtOH al 3% y la mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. Tras enfriar a 0 °C se le añadió HCl 2N hasta pH neutro, se eliminó el EtOH a presión reducida y se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl sat., y se secaron sobre MgSO_4

anh. La evaporación del disolvente en el rotavapor condujo a un aceite que se separó por HPLC obteniéndose 52,6 mg (55%) del producto de partida **7** sin reaccionar y 18 mg (19%) de un aceite incoloro que se identificó como **9**: $[\alpha]_D^{24} -68,1$ (c 1,00); IR (NaCl) ν_{\max} 1701, 1643 cm^{-1} ; EM m/z 218 (M^+ , 100), 203 (15), 175 (21), 162 (20), 161 (19); HRMS: 218,1656 (M^+), $C_{15}H_{22}O$ requiere 218,1670; RMN 1H (300 MHz) δ 4,71 (2H, s ancho, $2H_{12}$), 2,72 (1H, dd, $J = 2,8, 11,7$ Hz, H_6), 2,57 (1H, dd, $J = 6,4, 18,4$ Hz, H_2), 2,38-2,23 (2H, m, H_1, H_7), 2,37 (1H, t, $J = 12,0$ Hz, H_6), 2,02 (1H, dd, $J = 2,1, 18,4$ Hz, H_2), 1,84-1,70 (1H, m, H_8), 1,74 (3H, s ancho, $3H_{13}$), 1,66 (3H, d, $J = 1,9, 3H_{15}$), 1,62-1,50 (3H, m, $H_8, 2H_9$), 1,31-1,20 (1H, m, H_{10}), 1,02 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $3H_{14}$); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,9 (s, C_3), 175,7, 149,5, 136,1 (s, C_5, C_{11}, C_4), 109,4 (t, C_{12}), 50,4 (d, C_1), 42,4 (t, C_2), 42,4 (d, C_7), 40,9 (d, C_{10}), 33,4 (t, C_6), 31,5 (t, C_9), 30,3 (t, C_8), 22,8 (q, C_{14}), 20,5 (q, C_{13}), 7,7 (q, C_{15}).

10.1.4. Desoxigenación con metales del compuesto **4**: Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (**10**).



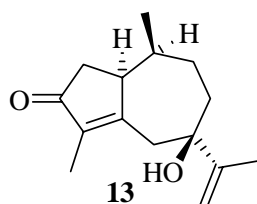
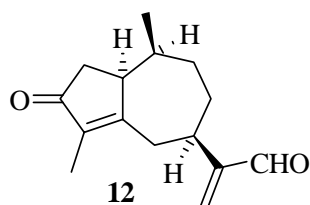
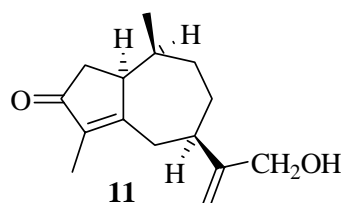
50 mg (0,181 mmol) del compuesto **4** disuelto en 1,74 mL de una mezcla de $n\text{-PrNH}_2/\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (2:1) se añadió sobre una disolución azul de 18 mg (2,520 mmol) de Litio metal en 2,5 mL de $n\text{-PrNH}_2/\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (2:1) a 0 °C. Tras 12 min. de reacción a esta temperatura se añadieron unas gotas de $t\text{-BuOH}$ y de NH_4Cl para destruir el exceso de Li y la mezcla de reacción se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 2N, NaHCO_3 sat., y NaCl sat. hasta pH neutro y se secaron sobre MgSO_4 anh. La eliminación del disolvente a presión reducida y la posterior separación por cuidadosa cromatografía de columna condujo a 3,5 mg (7%) de producto de partida **4** recuperado, 16,5 mg (42%) de un aceite incoloro identificado como **10** y 5,5 mg (14%) del compuesto **7** que presentó las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido por desoxigenación radicalaria.

10: aceite, $[\alpha]_D^{24} -95,9$ (c 0,75) [lit.⁴⁶ $[\alpha]_D^{24} -132$ (c 1,13), lit.³⁵ $[\alpha]_D^{24} -63$ (c 0,75)]; IR (NaCl) ν_{\max} 1701, 1643 cm^{-1} ; EM m/z 218 (M^+ , 100), 203 (16), 175 (24), 161 (38), 119 (20), 109 (18); HRMS: 218,1694 (M^+), $C_{15}H_{22}O$ requiere 218,1670;

RMN ^1H (400 MHz) δ 4,72 (1H, s ancho, H_{12}), 4,71 (1H, s ancho, $\text{H}_{12'}$), 3,02-2,94 (1H, m, H_1), 2,71 (1H, d ancho, $J = 12,8$ Hz, H_6), 2,36 (1H, dd, $J = 6,4, 18,0$ Hz, H_2), 2,35 (1H, dd, $J = 11,2, 12,8$ Hz, H_6), 2,12 (1H, dq ancho, $J = 6,8, 8,0$ Hz, H_{10}), 2,01 (1H, dd, $J = 3,6, 18,0$ Hz, H_2'), 1,94 (1H, tdd, $J = 2,8, 3,6, 11,2$ Hz, H_7), 1,85-1,77 (1H, m, H_8), 1,75 (3H, s ancho, 3H_{13}), 1,68 (3H, d, $J = 2,4, 3\text{H}_{15}$), 1,48 (1H, tdd, $J = 2,4, 11,6, 14,0$, H_8'), 1,31 (1H, dd ancho, $J = 6,4, 14,4$ Hz, H_9), 1,10 (1H, dddd, $J = 2,0, 9,2, 11,6, 14,4$ Hz, H_9'), 0,93 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H_{14}); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,9 (s, C_3), 176,9, 149,5, 136,8 (s, $\text{C}_5, \text{C}_{11}, \text{C}_4$), 109,5 (t, C_{12}), 47,9 (d, C_7), 46,8 (d, C_1), 37,5 (t, C_2), 35,2 (t, C_8), 34,2 (t, C_6), 34,2 (d, C_{10}), 30,1 (t, C_9), 20,5 (q, C_{13}), 19,8 (q, C_{14}), 7,6 (q, C_{15}).

10.2. SÍNTESIS DE (+)-ÁCIDO PECHUELOICO (14) Y (+)-PECHUELOATO DE METILO (15). OXIDACIÓN ALÍLICA DE LAS GUAYADIENONAS 7 Y 10.

10.2.1. Oxidación alílica del compuesto 7: Síntesis de (+)-13-hidroxi-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (11), (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-al (12) y (+)-7 β -hidroxi-1 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (13).



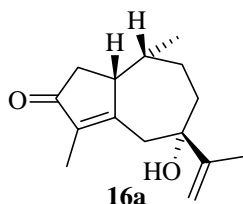
A una suspensión a 0 °C y bajo atmósfera de argón de SeO_2 (26 mg, 0,234 mmol) y *t*-BuOOH (170 μL , 1,744 mmol) en CH_2Cl_2 (0,97 mL) agitada a 0 °C durante 30 min. se le añadió una disolución de 49 mg (0,224 mmol) del compuesto **7** en 1,3 mL de CH_2Cl_2 . Tras agitar la mezcla resultante durante 48 h. a 0-6 °C, se añadieron 100 μL (1,025 mmol) más de *t*-BuOOH y la agitación se prolongó 5 h. tras lo cual se bloqueó la reacción con una disolución sat. de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 de la forma usual. Cromatografía de columna del aceite resultante sobre sílica gel con hexano-AcOEt (98:2-6:4) separó 11,6 mg (24%) del compuesto **7** sin reaccionar, 13 mg (25%) del alcohol **11**, 7,6 mg (15%) del aldehído **12** y 3,4 mg (6%) del alcohol **13**.

11: aceite, $[\alpha]_D^{24} +139,6$ (*c* 0,60); IR (NaCl) ν_{\max} 3600-3200, 3090, 1690, 1626, 1059 cm^{-1} ; EM m/z 234 (M^+ , 52), 219 (5), 216 (100), 201 (37), 188 (31), 174 (46), 159 (58), 132 (61), 110 (44); HRMS: 234,1537 (M^+), $C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1619; RMN 1H (300 MHz) δ 5,05 (1H, s), 4,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 3,16-3,07 (1H, m), 2,82 (1H, d ancho, $J = 18,3$ Hz), 2,56 (1H, ddd, $J = 1,2, 6,6, 18,6$ Hz), 2,47 (1H, dd ancho, $J = 11,2, 18,3$ Hz), 2,36 (1H, t ancho, $J = 11,2$ Hz), 2,16-2,05 (1H, m), 2,01 (1H, d ancho, $J = 18,6$ Hz), 1,90-1,50 (4H, m), 1,62 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 0,63 (3H, d, $J = 7,5$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,2 (s), 174,8 (s), 154,5 (s), 137,7 (s), 108,6 (t), 65,1 (t), 45,9 (d), 41,3 (t), 39,9 (d), 38,5 (t), 36,8 (t), 35,3 (d), 31,9 (t), 12,1 (q), 8,0 (q).

12: aceite, $[\alpha]_D^{24} +122,3$ (*c* 0,34); IR (NaCl) ν_{\max} 2810, 2720, 1692, 1632 cm^{-1} ; EM m/z 232 (M^+ , 100), 217 (15), 204 (18), 189 (21), 161 (26), 105 (27); HRMS: 232,1468 (M^+), $C_{15}H_{20}O_2$ requiere 232,1463; RMN 1H (400 MHz) δ 9,51 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,02 (1H, s), 3,22-3,14 (1H, m), 2,91 (1H, dd ancho, $J = 10,0, 12,0$ Hz), 2,73 (1H, d ancho, $J = 19,2$ Hz), 2,58 (1H, ddd, $J = 1,2, 6,4, 18,8$ Hz), 2,41 (1H, dd ancho, $J = 12,0, 19,2$ Hz), 2,19-2,08 (1H, m), 2,03 (1H, ddd, $J = 1,2, 1,6, 18,8$ Hz), 1,90-1,73 (2H, m), 1,73-1,53 (2H, m), 1,60 (3H, s ancho), 0,65 (3H, d, $J = 7,2$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,1 (s), 194,0 (d), 173,9 (s), 155,6 (s), 137,9 (s), 133,2 (t), 45,8 (d), 41,3 (t), 37,7 (t), 36,5 (t), 35,3 (d), 34,6 (d), 31,1 (t), 12,1 (q), 8,0 (q).

13: sólido blanco, p. f 104-106 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} +144,0$ (*c* 0,44); IR (KBr) ν_{\max} 3600-3200, 1685, 1638 cm^{-1} ; EM m/z 234 (M^+ , 17), 219 (3), 150 (43), 137 (45), 110 (100); HRMS: 234,1606 (M^+), $C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1619; RMN 1H (400 MHz) δ 4,97 (1H, s), 4,89 (1H, s), 3,05-2,95 (1H, m), 2,84 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 2,78 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 6,3, 18,2$ Hz), 2,10-2,02 (1H, m), 2,03 (1H, dd, $J = 3,6, 18,2$ Hz), 1,90 (1H, dddd, $J = 0,8, 3,2, 9,6, 14,6$ Hz), 1,84 (3H, s), 1,80-1,73 (1H, m), 1,71 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 1,40 (1H, dddd, $J = 2,4, 7,6, 10,0, 14,8$ Hz), 1,35-1,27 (1H, m), 0,89 (3H, d, $J = 7,2$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,5 (s), 171,3 (s), 150,1 (s), 140,0 (s), 111,1 (t), 76,4 (s), 46,6 (d), 40,5 (t), 39,8 (t), 38,5 (t), 34,5 (d), 27,8 (t), 18,9 (q), 17,5 (q), 8,5 (q).

10.2.2. Oxidación alílica del compuesto 10: Síntesis de (-)-7 α -hidroxi-1 β H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (16a).

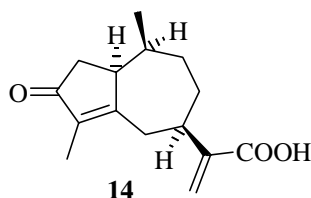


A una suspensión a 0 °C y bajo atmósfera de argón de SeO₂ (4 mg, 0,034 mmol) y *t*-BuOOH (21 μ L, 0,214 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 mL) preparada de la forma descrita en la síntesis de **11**, **12** y **13** se le añadieron 6 mg (0,027 mmol) del compuesto **10** disueltos en 0,2 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 0 °C, se adicionaron de nuevo las cantidades de reactivos indicadas y se continuó la agitación hasta las 8h. La mezcla de reacción se bloqueó y extrajo de la forma ya descrita obteniéndose tras eliminación del disolvente a presión reducida 6 mg (94%) de un sólido blanco que no necesitó purificación posterior y fue identificado como el compuesto **16a**: p. f 103-105°C (hexano: AcOEt); [α]_D²⁴ -140,9 (*c* 0,53); HRMS: 234,1606 (M⁺), C₁₅H₂₂O₂ requiere 234,1619. Sus características espectroscópicas en IR, EM, RMN ¹H y ¹³C se mostraron idénticas a las del compuesto **13** ya descrito.

10.2.3. Oxidación del alcohol alílico 11: Síntesis de Ácido (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oico [(+)-ácido pechueloico] (14).

A) Oxidación directa del alcohol 11:

Obtención de Ácido (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-oico [(+)-Ácido pechueloico] (14).

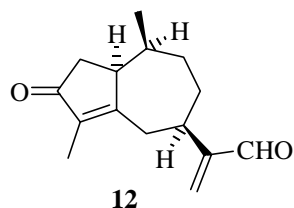


Una disolución de 7,9 mg (0,034 mmol) del compuesto **11** en 0,9 mL de acetona se trató con una disolución de 44 μ L (0,119 mmol) de reactivo de Jones²²⁶ (2,7M) disuelto en 0,3 mL de acetona gota a gota y lentamente a -20 °C y bajo atmósfera de argón. Tras 2 h. la reacción requirió una segunda adición de 0,119 mmol de reactivo de Jones, prolongándose la agitación a -20 °C durante 1 h. más. La reacción se detuvo añadiendo una disolución de Na₂S₂O₃ sat. y se concentró la acetona en el rotavapor extrayendo después con AcOEt. Tratamiento habitual seguido de purificación sobre sílica gel con hexano-AcOEt (8:2-4:6) condujo a 0,4 mg (5%) de

aldehído **12** y a 2,6 mg (31%) de un compuesto que fue identificado como el ácido **14**: aceite, $[\alpha]_D^{24} +67,6$ (c 0,25); IR (NaCl) ν_{\max} 3300-2800, 1716, 1691, 1621, 1150 cm^{-1} ; EM m/z 248 (M^+ , 100), 230 (36), 202 (24), 175 (16), 145 (19), 109 (39); HRMS: 248,1422 (M^+), $C_{15}H_{20}O_3$ requiere 248,1412; RMN 1H (400 MHz) δ 6,36 (1H, s, H_{12}), 5,74 (1H, s, $H_{12'}$), 3,22-3,14 (1H, m, H_1), 2,90 (1H, t, $J = 10,4$ Hz, H_7), 2,85 (1H, d ancho, $J = 19,6$ Hz, H_6), 2,59 (1H, dd, $J = 6,8, 18,8$ Hz, H_2), 2,45 (1H, dd, $J = 13,2, 18,8$ Hz, H_6), 2,18-2,09 (1H, m, H_{10}), 2,04 (1H, d ancho, $J = 19,2$ Hz, H_2), 1,87-1,74 (3H, m, $H_8, 2H_9$), 1,72-1,58 (1H, m, H_8), 1,63 (3H, s ancho, $3H_{15}$), 0,65 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, $3H_{14}$); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 209,6, 174,1, 170,6, 145,4, 137,9 (s, $C_3, C_5, C_{13}, C_{11}, C_4$), 125,6 (t, C_{12}), 45,8 (d, C_1), 41,3 (t, C_2), 38,3 (t, C_6), 37,7 (d, C_7), 36,6 (t, C_9), 35,3 (d, C_{10}), 31,6 (t, C_8), 12,1 (q, C_{14}), 8,0 (q, C_{15}).

B) Oxidación indirecta a través del aldehído **12**:

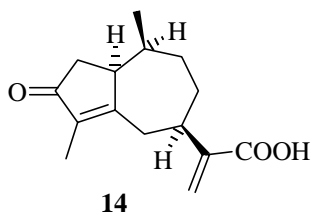
Obtención de (+)-3-oxo-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-13-al (**12**).



El reactivo se preparó de la forma usual¹²⁴ por agitación a -20 °C bajo argón durante 30 min. de una mezcla de CrO_3 (21,2 mg, 0,212 mmol), 3,5-DMP (20,3 mg, 0,212 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (0,3 mL). La temperatura de esta mezcla se subió a 0 °C y se le añadió una disolución de 9 mg (0,038 mmol) del compuesto **11** en 0,2 mL de CH_2Cl_2 seco y se dejó agitar durante 40 min. a 0 °C. La filtración posterior sobre una columna de sílica gel con un lecho de celite eluyendo con éter y eliminación del disolvente en el rotavapor permitieron obtener 6,7 mg (75%) del compuesto **12** como un aceite amarillo que no necesitó purificación posterior y cuyas características espectroscópicas coincidieron con las del aldehído obtenido por oxidación alílica de la cetona **7**.

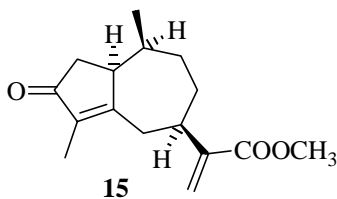
C) Oxidación del aldehído **12**:

Obtención de (+)-Ácido pehueloico (**14**).



A una disolución de 6,2 mg (0,027 mmol) del aldehído **12** disuelto en 0,56 mL de *t*-BuOH a t.a. se le añadieron 0,133 mL (1,255 mmol) de 2-metil-2-buteno y tras unos minutos de agitación la mezcla se trató con una disolución de NaClO₂ (22 mg, 0,244 mmol) y NaH₂PO₄ (22 mg, 0,185 mmol) en 222 μL de H₂O. Después de 50 min. de agitación se eliminó el exceso 2-metil-2-buteno a presión reducida y la mezcla se diluyó con agua, se acidificó hasta pH = 4 aprox. y se extrajo con éter de la forma usual. El crudo de reacción obtenido tras la eliminación del disolvente en el rotavapor se cromatografió sobre sílica gel con hexano-AcOEt (8:2-4:6) obteniéndose 3,7 mg (56%) del compuesto **14** que presentó las mismas características que el compuesto obtenido por oxidación del hidroxiderivado **11**.

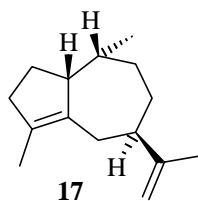
10.2.4. Esterificación del ácido **14**: Síntesis de (+)-3-oxo-1αH,7αH,10αH-guaya-4,11-dien-13-oato de metilo [(+)-pechueloato de metilo] (**15**).



A una disolución del compuesto **14** (2,6 mg, 0,010 mmol) en unas gotas de éter se le añadió una disolución etérea de CH₂N₂ hasta persistencia del color amarillo. La mezcla se dejó agitar durante 2 h. hasta pérdida completa del color amarillo y se eliminó el éter en el rotavapor obteniéndose 2,7 mg (100%) del éster metílico **15** que no necesitó purificación posterior: aceite, [α]_D²⁴ +35,5 (*c* 0,05)[lit.⁴¹ [α]_D²⁴ +24 (*c* 0,40)]; IR (NaCl) ν_{max} 1717, 1695, 1629, 1145 cm⁻¹; EM *m/z* 262 (M⁺, 100), 247 (11), 230 (85), 202 (35), 176 (37), 110 (32); HRMS: 262,1595 (M⁺), C₁₆H₂₂O₃ requiere 262,1569; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,20 (1H, s, H₁₂), 5,61 (1H, s, H_{12'}), 3,76 (3H, s, CH₃O), 3,23-3,14 (1H, m, H₁), 2,90 (1H, t, *J* = 11,2 Hz, H₇), 2,81 (1H, d ancho, *J* = 19,4 Hz, H₆), 2,58 (1H, ddd, *J* = 1,2, 6,6, 18,8 Hz, H₂), 2,43 (1H, dd, *J* = 12,2, 18,4 Hz, H₆'), 2,18-2,08 (1H, m, H₁₀), 2,03 (1H, d ancho, *J* = 18,8 Hz, H₂'), 1,87-1,70 (3H, m, H₈, 2H₉), 1,68-1,47 (1H, m, H₈'), 1,62 (3H, d, *J* = 1,5 Hz, 3H₁₅), 0,64 (3H, d, *J* = 7,2 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz) δ 209,0, 174,0, 167,2, 146,3, 137,7 (s, C₃, C₅, CH₃OCO, C₁₁, C₄), 123,1 (t, C₁₂), 51,9 (q, CH₃OCO), 45,8 (d, C₁), 41,3 (t, C₂), 38,3 (t, C₆), 38,0 (d, C₇), 36,6 (t, C₉), 35,3 (d, C₁₀), 31,6 (t, C₈), 12,0 (q, C₁₄), 7,9 (q, C₁₅).

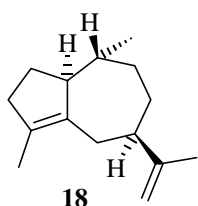
10.3. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 17, 18 Y 19. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 7, 8 Y 10. REVISIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL ACIFILENO.

10.3.1. Desoxigenación del compuesto 10: Síntesis de (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (17).



A una suspensión de 15,7 mg (0,414 mmol) de LiAlH₄ en 0,3 mL de éter seco a 0 °C bajo atmósfera de argón se le adicionó una disolución previamente preparada en las mismas condiciones de AlCl₃ (249 mg, 1,863 mmol) en éter seco (1 mL). Tras agitar 5 min. (cese del desprendimiento de H₂) se enfrió a -20 °C y se le añadieron 15 mg (0,069 mmol) del compuesto **10** disueltos en 0,3 mL de Et₂O seco. La mezcla de reacción se dejó agitar a -20 °C durante 9 min. tras lo cual se bloqueó la reacción por adición de hielo y se extrajo con éter de la forma usual. El aceite inestable resultante se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con pentano como eluyente, lo que condujo a 7 mg (50%) del compuesto **17** como aceite incoloro: $[\alpha]_D^{24} -13,2$ (*c* 0,35); IR (NaCl) ν_{\max} 3070, 1641, 880 cm⁻¹; EM *m/z* 204 (M⁺, 61), 189 (43), 161 (39), 147 (48), 119 (59), 95 (100); HRMS 204,1859 (M⁺), C₁₅H₂₄ requiere 204,1878; RMN ¹H (400 MHz) δ 4,66 (1H, s, H₁₂), 4,63 (1H, s ancho, H_{12'}), 2,71-2,68 (1H, m, H₁), 2,38 (1H, d ancho, *J* = 11,3 Hz, H₆), 2,25-2,12 (1H, m, H₃), 2,07 (1H, dd ancho, *J* = 9,2, 14,8 Hz, H_{3'}), 2,00-1,88 (1H, m, H₁₀), 1,90-1,63 (4H, m, H₂, H₆, H₇, H₈), 1,71 (3H, s, 3H₁₃), 1,61 (3H, s, 3H₁₅), 1,41-1,10 (4H, m, H_{2'}, H_{8'}, 2H₉), 0,87 (3H, d, *J* = 7,2 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz) δ 151,9, 139,4, 132,8 (s, C₅, C₁₁, C₄), 108,2 (t, C₁₂), 53,2 (d, C₁), 50,4 (d, C₇), 36,9 (t, C₈ ó C₉), 36,5 (t, C₃), 36,3 (d, C₁₀), 31,9 (t, C₆), 30,3 (t, C₈ ó C₉), 25,5 (t, C₂), 20,9 (q, C₁₃), 20,3 (q, C₁₄), 14,0 (q, C₁₅).

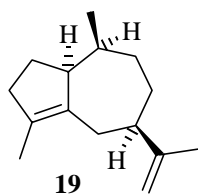
10.3.2. Desoxigenación del compuesto 8: Síntesis de (-)-1 α H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dieno (18).



A partir de 15,8 mg (0,072 mmol) del compuesto **8** y siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **17** se obtuvieron 7,5 mg (52%) del compuesto **18** como un aceite incoloro:

$[\alpha]_D^{24}$ -22,1 (*c* 0,41); IR (NaCl) ν_{\max} 1635, 893 cm^{-1} ; EM m/z 204 (M^+ , 100), 189 (73), 161 (50), 147 (60), 133 (45), 95 (99); HRMS: 204,1888 (M^+), $C_{15}H_{24}$ requiere 204,1878; RMN 1H (300 MHz) δ 4,64 (1H, s ancho, H_{12}), 4,58 (1H, s ancho, $H_{12'}$), 2,45 (1H, d ancho, $J = 14,3$ Hz, H_6), 2,40-2,23 (1H, m, H_1), 2,23-1,97 (4H, m, $2H_3$, H_7 , H_6'), 1,97-1,83 (1H, m, H_2), 1,83-1,59 (2H, m, H_8 , H_9), 1,70 (3H, s, $3H_{13}$), 1,57 (3H, s, $3H_{15}$), 1,47-1,10 (4H, m, H_2 , H_8 , H_9 , H_{10}), 0,87 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, $3H_{14}$); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 152,5, 138,0, 132,1 (s, C_5 , C_{11} , C_4), 107,6 (t, C_{12}), 55,7 (d, C_1), 45,2 (d, C_7), 39,8 (t, C_8 ó C_9), 39,2 (d, C_{10}), 36,3 (t, C_3), 36,1 (t, C_8 ó C_9), 34,5 (t, C_6), 30,1 (t, C_2), 21,6 (q, C_{14}), 20,3 (q, C_{13}), 14,5 (q, C_{15}).

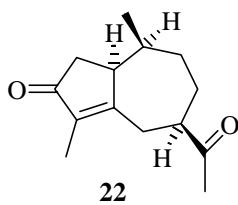
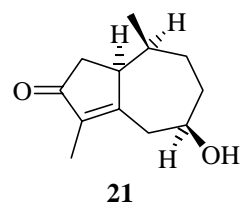
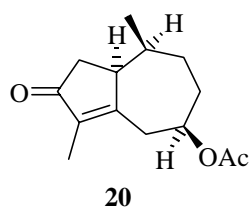
10.3.3. Desoxigenación del compuesto 7: Síntesis de (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dieno (19) [(+)-Acifileno].



A partir de 15,1 mg (0,069 mmol) del compuesto **7** y siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del compuesto **17** se obtuvieron 11,2 mg (78%) del compuesto **19** como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{24}$ +52,2 (*c* 0,53); IR (NaCl) ν_{\max} 3080, 1640, 887 cm^{-1} ; EM m/z 204 (M^+ , 60), 189 (67), 161 (41), 147 (58), 133 (40), 95 (71), 83 (90); HRMS: 204,1914 (M^+), $C_{15}H_{24}$ requiere 204,1878; RMN 1H (400 MHz) δ 4,65 (1H, s ancho, H_{12}), 4,57 (1H, s ancho, $H_{12'}$), 3,00-2,87 (1H, m, H_1), 2,39 (1H, d ancho, $J = 17,6$ Hz, H_6), 2,28-2,15 (2H, m, $2H_3$), 2,15-2,02 (2H, m, H_6' , H_7), 1,93 (1H, ddt, $J = 12,8, 5,2, 8,8$ Hz, H_2), 1,88-1,78 (1H, m, H_{10}), 1,75-1,50 (4H, m, $2H_8$, $2H_9$), 1,70 (3H, s, $3H_{13}$), 1,55 (3H, s, $3H_{15}$), 1,43 (1H, ddt, $J = 12,8, 9,4, 6,6$ Hz, H_2), 0,74 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, $3H_{14}$); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 152,8, 135,1, 132,5 (s, C_5 , C_4 , C_{11}), 107,5 (t, C_{12}), 53,2 (d, C_1), 45,7 (d, C_7), 37,4 (t, C_3), 37,1 (t, C_8 ó C_9), 36,9 (d, C_{10}), 35,1 (t, C_6), 31,9 (t, C_8 ó C_9), 28,5 (t, C_2), 20,2 (q, C_{13}), 14,1 (q, C_{15}), 12,9 (q, C_{14}).

10.4. SÍNTESIS DE (-)-CLAVUKERINA A (25), UN *trinor*-GUAYANO NATURAL.

10.4.1. Degradación de la cadena lateral del compuesto 7: Síntesis de (+)-5 β -acetoxi-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (20), (+)-5 β -hidroxi-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (21) y (+)-5 β -acetil-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (22).



Una disolución de 100 mg (0,459 mmol) del compuesto **7** en 8,4 mL de una mezcla CH₂Cl₂:MeOH secos 5:1 se ozonizó durante 54 min. a -78 °C y bajo atmósfera de argón. Pasado este tiempo se añadieron 2,28 mL (24,283 mmol) de Ac₂O, 2,28 mL de Et₃N y 0,017 g (0,140 mmol) de DMAP y se agitó a t.a. durante 19 h. EL hidroperóxido acetilado se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se lavaron con HCl 2N, NaHCO₃ sat. y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anh. El extracto se concentró en el rotavapor y después se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂:MeOH 5:1 y se calentó a 60 °C durante 2 h. y 30 min. La eliminación del disolvente a presión reducida y posterior separación por cromatografía sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (9:1-5:5) condujo a 30 mg (28%) del acetato **20**, 43 mg (48%) del alcohol **21** y 17 mg (17%) de la cetona **22**.

20: aceite, $[\alpha]_D^{24} +151,5$ (*c* 1,30); IR (NaCl) ν_{\max} 1740, 1700, 1641, 1249 cm⁻¹; EM *m/z* 236 (M⁺, 8), 176 (100), 161 (17), 137 (30); HRMS: 236,1409 (M⁺), C₁₄H₂₀O₃ requiere 236,1412; RMN ¹H (400 MHz) δ 5,08-4,95 (1H, tt, *J* = 2,8, 10,4 Hz), 3,02-2,94 (1H, m), 2,89 (1H, d ancho, *J* = 18,4 Hz), 2,64 (1H, dd ancho, *J* = 11,0, 18,2 Hz), 2,53 (1H, dd, *J* = 6,6, 18,6 Hz), 2,14-2,05 (1H, m), 2,05-1,97 (1H, m), 2,02 (3H, s), 1,92-1,82 (1H, m), 1,82-1,72 (1H, m), 1,74-1,66 (2H, m), 1,62 (3H, s ancho), 0,67 (3H, d, *J* = 7,2 Hz); RMN ¹³C (75 MHz) δ 207,7 (s), 170,1 (s), 169,4 (s), 138,9 (s), 72,2 (d), 46,2 (d), 40,6 (t), 36,9 (t), 34,6 (d), 32,1 (t), 31,9 (t), 21,3 (q), 13,1 (q), 8,0 (q).

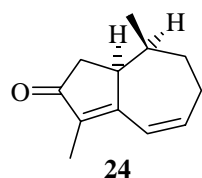
21: aceite, $[\alpha]_D^{24} +98,3$ (*c* 1,75); IR (NaCl) ν_{\max} 3500-3250, 1694, 1622, 1037 cm^{-1} ; EM *m/z* 194 (M^+ , 44), 176 (8), 166 (18), 137 (100), 110 (61); HRMS: 194,1306 (M^+), $C_{12}H_{18}O_2$ requiere 194,1307; RMN 1H (300 MHz) δ 4,08-3,94 (1H, m), 2,94 (1H, d ancho, *J* = 19,2 Hz), 2,91 (1H, s ancho), 2,58 (1H, dd ancho, *J* = 10,5, 18,6 Hz), 2,51 (1H, dd, *J* = 7,2, 18,3 Hz), 2,10-1,99 (1H, m), 2,00 (1H, d ancho, *J* = 18,4 Hz), 1,93-1,84 (2H, m), 1,84-1,70 (1H, m), 1,72-1,62 (2H, m), 1,64 (3H, s ancho), 0,67 (3H, d, *J* = 6,9 Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,1 (s), 171,2 (s), 138,5 (s), 70,0 (d), 46,4 (d), 40,7 (t), 40,5 (t), 35,7 (t), 34,7 (d), 32,2 (t), 12,9 (q), 8,0 (q).

22: aceite, $[\alpha]_D^{24} +128,8$ (*c* 0,74); IR (NaCl) ν_{\max} 1684, 1623 cm^{-1} ; EM *m/z* 220 (M^+ , 100), 205 (13), 177 (44), 163 (17), 135 (17), 107 (19); HRMS: 220,1474 (M^+), $C_{14}H_{20}O_2$ requiere 220,1463; RMN 1H (300 MHz) δ 3,06-2,97 (1H, m), 2,86 (1H, d ancho, *J* = 19,4 Hz), 2,70 (1H, t ancho, *J* = 11,7 Hz), 2,55-2,40 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 2,05-1,88 (2H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,72 (1H, tt, *J* = 3,4, 17,3 Hz), 1,62 (3H, d, *J* = 1,5 Hz), 1,60-1,39 (1H, m), 0,60 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 210,5 (s), 207,8 (s), 172,8 (s), 138,4 (s), 50,3 (d), 45,9 (d), 41,1 (t), 36,4 (t), 35,1 (d), 33,5 (t), 28,2 (q), 27,7 (t), 11,9 (q), 7,9 (q).

10.4.2. Formación de la agrupación dienona: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (**24**).

10.4.2.1. A partir del acetato **20**:

Obtención de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (**24**).

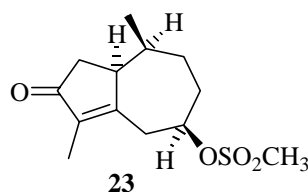


A una disolución de 42 mg (0,178 mmol) del compuesto **20** en 3,62 mL de benceno seco se añadió 268 mg de catalizador de *p*TsOH.SiO₂ y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. bajo atmósfera de argón. Posteriormente la reacción se filtró sobre una columna de sílica gel y se eluyó con mezcla hexano-AcOEt (95:5-6:4) lo que permitió obtener 5 mg (12%) de producto de partida **20** sin reaccionar y 22 mg (71%) de un sólido identificado como **24**: p.f. 34-36 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{24} -337$ (*c* 1,36); IR (KBr) ν_{\max} 3080, 1695, 1634 cm^{-1} ; EM *m/z* 176 (M^+ , 100), 161 (22), 147 (13), 133

(29), 105 (32), 91 (47); HRMS: 176,1193 (M^+), $C_{12}H_{16}O$ requiere 176,1201; RMN 1H (400 MHz) δ 6,46 (1H, d, $J = 12$ Hz), 6,13 (1H, ddd, $J = 4,1, 6,2, 12,1$ Hz), 3,05-3,00 (1H, m), 2,53 (1H, dd, $J = 6,8, 18,8$ Hz), 2,52-2,42 (1H, m), 2,41-2,28 (1H, m), 2,18 (1H, dd, $J = 2,8, 18,8$ Hz), 2,20-2,10 (1H, m), 1,94-1,76 (2H, m), 1,73 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 0,69 (3H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 209,0 (s), 166,8 (s), 140,3 (d), 137,5 (s), 124,7 (d), 46,6 (d), 39,7 (t), 34,2 (t), 33,2 (d), 27,0 (t), 11,2 (q), 8,1 (q).

10.4.2.2. A partir del alcohol 21.

A) Obtención de 5 β -mesil-1 α H,2 α H,5 α H-trinorguaya-7-en-9-ona (23).

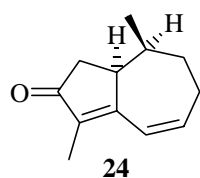


A una disolución de 31 mg (0,159 mmol) del compuesto **21** en 1 mL de CH_2Cl_2 seco se añadieron 134 μ L (0,954 mmol) de Et_3N y 57 μ L (0,699 mmol) de $MsCl$ y se agitó la mezcla durante 40 min. a 0 °C bajo argón. Transcurrido este tiempo se subió la temperatura hasta t.a. y se agitó durante 45 min. más.

Después se añadió HCl 10% hasta pH ácido y se extrajo con $AcOEt$, se lavó con $NaHCO_3$ sat. y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anh. El extracto se concentró a presión reducida obteniéndose el compuesto **23** con un rendimiento del 100%:

RMN 1H (300 MHz) δ 4,95 (1H, tt, $J = 3,2, 10,4$ Hz), 3,00 (3H, s), 1,66 (3H, d, $J = 0,84$ Hz), 0,68 (3H, d, $J = 7,2$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 207,5 (s), 79,8 (d), 33,4 (d), 13,2 (q).

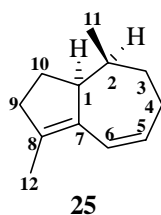
B) Obtención de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dien-9-ona (24).



El mesilato **23** obtenido se disolvió en 4 mL de DMF seca y se añadieron 100 mg (1,325 mmol) de Li_2CO_3 y la mezcla se calentó a 100 °C durante 21 h. bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se detuvo la reacción añadiendo una disolución saturada de NH_4Cl . Tras añadir agua abundantemente y extraer de forma habitual con $AcOEt$ las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ anh. Después de eliminar el disolvente en el rotavapor se obtuvieron 29 mg (90%) del

compuesto **24** que presentó las mismas características físicas y espectroscópicas que el producto obtenido por deshidratación del acetato **20**.

10.4.3. Desoxigenación en C₃ del compuesto **24**: Síntesis de (-)-1 α H,2 α H-trinorguaya-5,7-dieno [(-)-Clavukerina A] (**25**).



La desoxigenación se llevó a cabo a partir de 37 mg (0,210 mmol) del compuesto **24** siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de los dienos **17-19** y se obtuvieron, tras cromatografía por columna de sílica gel con pentano, 15,4 mg (45%) de un aceite incoloro que fue identificado como (-)-clavukerina A (**25**): $[\alpha]_D^{24} -43,3$ (*c* 0,09) [lit.⁵⁵ $[\alpha]_D^{24} -53$ (*c* 0,30), lit.⁷² $[\alpha]_D^{22} -50,3$ (*c* 0,10), lit.⁷³ $[\alpha]_D^{22} -50$ (*c* 0,55)]; IR (NaCl) ν_{\max} 1660, 1600 cm^{-1} ; EM *m/z* 162 (M^+ , 100), 147 (76), 133 (31), 119 (37), 105 (76); HRMS 162,1417 (M^+), C₁₂H₁₈ requiere 162,1408; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,19 (1H, d ancho, *J* = 12,0 Hz, H₆), 5,52 (1H, dt, *J* = 4,9, 12,4 Hz, H₅), 2,82-2,79 (1H, m, H₁), 2,35-2,12 (4H, m, 2H₉, 2H₄), 1,98-1,80 (2H, m, H₂, H₃), 1,71 (3H, s, 3H₁₂), 1,80-1,45 (3H, m, 2H₁₀, H₃), 0,73 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₁); RMN ¹³C (75 MHz) δ 138,8, 134,9 (s, C₇, C₈), 128,8, 123,7 (d, C₆, C₅), 54,5, 34,2 (d, C₁, C₂), 37,8, 34,4, 27,2, 26,7 (t, C₉, C₃, C₄, C₁₀), 14,5, 11,4 (q, C₁₂, C₁₁).

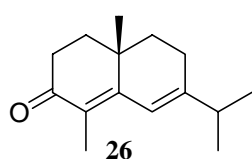
**11. PARTE B: SÍNTESIS DE GUAYA-6-ENOS
NATURALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS.**

11.1. SÍNTESIS DE LAS GUAYA-4,6-DIEN-3-ONAS DIASTEREÓMERAS 32 y 33.

11.1.1. Síntesis de (+)-1,2-dehidro- β -ciperona (28).

11.1.1.1. Vía 1: Síntesis de la trienona 28 vía (+)- β -ciperona (26).

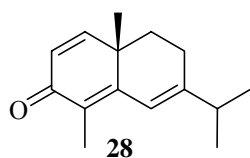
Obtención de (+)- β -ciperona (26).



A 4,82 g (22,11 mmol) del compuesto **2** se añadió, a 0 °C, 58 mL de H₂SO₄ 50% acuoso frío y la mezcla se agitó a la temperatura aproximada de 6 °C durante 9 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl aq. sat. y se secaron con MgSO₄ anh. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo a 4,75 g (99%) del compuesto **26**: aceite, $[\alpha]_D^{26} +499,5$ (*c* 4,00) [lit.²²⁷ $[\alpha]_D^{20} +377$ (*c* 1,50)]; lit.¹⁹⁴ $[\alpha]_D^{20} +232,0$ (*c* 0,50)]; IR (NaCl) ν_{\max} 1650, 1610 cm⁻¹; EM *m/z* 218 (M⁺, 100), 203 (44), 190 (18), 175 (21); HRMS: 218,1671 (M⁺), C₁₅H₂₂O requiere 218,1670; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,27 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 2,63 (1H, ddd, *J* = 6,0, 14,4, 18,0 Hz), 2,48-2,38 (2H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 2,16 (1H, dd ancho, *J* = 5,2, 18,4 Hz), 1,83-1,75 (1H, m), 1,81 (3H, s ancho), 1,70 (1H, ddd, *J* = 2,4, 6,0, 13,2 Hz), 1,60 (1H, ddd, *J* = 1,6, 5,2, 13,2 Hz), 1,50 (1H, ddd, *J* = 5,6, 12,0, 19,6 Hz), 1,09 (6H, d, *J* = 5,6 Hz), 1,08 (3H, s); RMN ¹³C (75 MHz) δ 199,2 (s), 156,2 (s), 156,0 (s), 126,3 (s), 118,2 (d), 37,1 (t), 36,4 (t), 36,1 (d), 33,8 (t), 33,2 (s), 23,6 (t), 21,5 (q), 21,1 (q), 21,0 (q), 10,1 (q).

Deshidrogenación de (+)- β -ciperona (26):

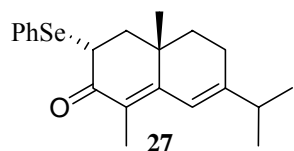
a) Tratamiento con DDQ.



A una disolución de 1,80 g (8,25 mmol) del compuesto **26** en 107 mL de benceno y 5,2 mL de AcOH bajo atmósfera de argón, se añadieron 2,00 g (8,81 mmol) de DDQ. La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h., posteriormente se adicionó agua para favorecer la

separación de fases y se extrajo tres veces con hexano. Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con NaOH 1M, Na₂SO₃ aq. sat., NaCl aq. sat. y se secaron sobre MgSO₄ anh. El extracto se concentró en el rotavapor y el aceite que se obtuvo se cromatografió sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1-8:2), lo que permitió aislar 164 mg (9%) de producto de partida **26** y 561 mg (31%) del compuesto **28**: p.f. 51-54 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{26} +333,8$ (*c* 0,72) [lit.¹⁹⁴ $[\alpha]_D^{22} +321,0$ (*c* 0,40)]; IR (KBr) ν_{\max} 1650, 1605 cm⁻¹; EM *m/z* 216 (M⁺, 83), 201 (100), 173 (54), 145 (21), 128 (15); HRMS; 216,1513 (M⁺), C₁₅H₂₀O requiere 216,1514; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,70 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 6,39 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 6,21 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 2,42 (1H, sept, *J* = 6,8 Hz), 2,40-2,30 (1H, m), 2,23 (1H, dd, *J* = 6,0, 18,8 Hz), 1,93 (3H, s), 1,76 (1H, ddd, *J* = 1,6, 5,6, 12,8 Hz), 1,55 (1H, td, *J* = 6,0, 12,8 Hz), 1,12 (3H, s), 1,11 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,10 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN ¹³C (75 MHz) δ 186,8 (s), 154,8 (d), 154,0 (s), 153,4 (s), 127,3 (s), 127,0 (d), 118,6 (d), 37,5 (s), 35,7 (d), 32,3 (t), 25,1 (q), 23,5 (t), 21,4 (q), 21,2 (q), 9,9 (q).

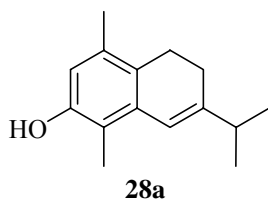
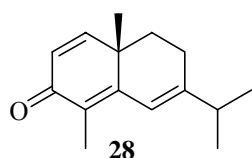
b) Vía α -fenilseleno-(+)- β -ciperona (**27**).



A una disolución de diisopropilamido de litio generada *in situ* a partir de 0,17 mL *i*-Pr₂NH (1,238 mmol), 0,45 mL (1,6 M en hexano) de *n*-BuLi (1,140 mmol) y 1,12 mL de THF seco, a -78 °C y bajo atmósfera de argón, se inyectaron 100 mg (0,458 mmol) del compuesto **26** disuelto en 0,4 mL de THF seco y se agitó durante 20 min. A la disolución anterior se le añadieron 215 mg (0,687 mmol) de PhSeSePh en 0,45 mL de THF seco y al cabo de 1 h. y 30 min. se bloqueó la reacción añadiendo HCl 2 M y se extrajo con hexano. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con NaCl aq. sat. y se secó con MgSO₄ anh. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo que se obtuvo se separó sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1-8:2) para obtener 37 mg del compuesto **26** (21%) y 82 mg (48%) del compuesto **27**: aceite, RMN ¹H (300 MHz) δ 7,61-7,60 (2H, m, 2Ar-H), 7,30-7,23 (3H, m, 3Ar-H), 6,25 (1H, s ancho), 4,48 (1H, dd, *J* = 6,6, 13,2 Hz), 2,41 (1H, sept, *J* = 6,9 Hz), 1,86 (3H, s), 1,08 (6H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,04 (3H, s); RMN ¹³C (75 MHz) δ 196,2 (s), 156,9 (s), 155,9 (s), 135,1 (d, 2C), 128,9 (d, 2C), 128,7 (s), 127,6 (d), 126,0 (s), 118,1 (d), 45,5 (d), 44,8 (t), 36,7 (t), 36,1 (d), 35,0 (s), 23,6 (t), 21,5 (q), 21,4 (q), 21,0 (q), 10,7 (q).

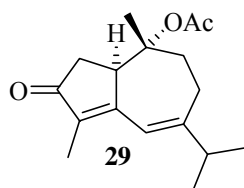
A una disolución a 0 °C de 136 mg del compuesto **27** en 4 mL de THF seco se adicionaron 81 μ L (7,213 mmol) de H₂O₂ al 33%. Después de 20 min. a esta temperatura se retiró el baño y se agitó durante 1 h. 10 min. más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con NaCl aq. sat. y se secó con MgSO₄ anh. El extracto se concentró en el rotavapor y el aceite que se obtuvo se purificó sobre sílica gel (hexano-AcOEt 8:2) para obtener 75 mg (95%) del compuesto **28** con las características físicas y espectroscópicas ya descritas.

11.1.1.2. Vía 2: Síntesis de la trienona **28** por isomerización de (-)-1,2-dehidro- α -ciperona (**3**).



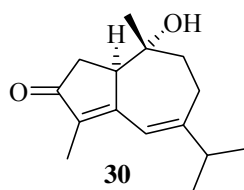
A una disolución de 4,15 g (19,20 mmol) del compuesto **3** en 220 mL de benceno seco se añadieron 1,41 g (7,411 mmol) de *p*-TsOH.H₂O y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón. Pasada 1 h. y 20 min. de reacción se añadieron 801 mg (4,207 mmol) más de *p*-TsOH.H₂O y continuamos calentando durante dos horas. Posteriormente, la mezcla se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ sat., NaCl aq. sat. y después de secar con Na₂SO₄ anh. se eliminó el disolvente en el rotavapor. El crudo obtenido fue cromatografiado sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1), separándose 2,88 g (70%) del compuesto **28**, con las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido por la **Vía 1**, y 885 mg del compuesto **28a** (21%): p.f. 58-60 °C (hexano-AcOEt); IR (KBr) ν_{\max} 3500-3300, 1642, 1584 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz) δ 6,44 (2H, s), 4,88 (1H, s ancho), 2,70-2,60 (2H, m), 2,51 (1H, sept, *J* = 6,8 Hz), 2,22 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,25-2,15 (2H, m), 1,15 (6H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN ¹³C (75 MHz) δ 152,0 (s), 148,8 (s), 134,7 (s), 132,9 (s), 126,1 (s), 117,4 (d), 117,2 (s), 115,1 (d), 35,9 (d), 25,3 (t), 25,1 (t), 21,6 (q, 2C), 19,7 (q), 11,1 (q).

11.1.2. Obtención del esqueleto de guayano: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**29**).



Una disolución de 2,67 g (12,36 mmol) del compuesto **28** en 120 mL de AcOH glacial se irradió con luz ultravioleta durante 4 días bajo atmósfera de argón y al cabo de este tiempo el AcOH se eliminó por destilación azeotrópica con hexano a presión reducida. Del aceite resultante se aisló por cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1-8:2) 2,30 g (67%) de un sólido amarillo que fue identificado como el compuesto **29**: p.f. 83-86 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{26}$ -118,0 (*c* 0,89); IR (KBr) ν_{\max} 1725, 1683, 1630 cm^{-1} ; EM *m/z* 276 (M^+ , 0,1), 216 (100), 201 (17), 173 (56), 145 (54); HRMS: 276,1730 (M^+), $C_{17}H_{24}O_3$ requiere 276,1725; RMN 1H (400 MHz) δ 6,26 (1H, s ancho), 4,13 (1H, s ancho), 2,89 (1H, dd ancho, $J = 12,0, 16,8$ Hz), 2,55 (1H, ddd, $J = 2,8, 7,1, 14,9$ Hz), 2,42 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,40-2,30 (2H, m), 2,15 (1H, ddd, $J = 2,8, 7,0, 16,8$ Hz), 1,96 (3H, s), 1,92 (1H, ddd, $J = 2,8, 12,0, 14,8$ Hz), 1,71 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 1,09 (3H, s), 1,04 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 208,2 (s), 170,4 (s), 164,2 (s), 161,3 (s), 136,1 (s), 118,3 (d), 84,7 (s), 46,2 (d), 39,7 (t), 39,0 (d), 37,0 (t), 26,6 (t), 22,2 (q), 22,0 (q), 20,9 (q, 2C), 8,2 (q).

11.1.3. Hidrólisis del acetato en C_{10} del compuesto **29**: Síntesis de (-)-10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**30**).

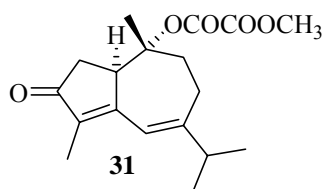


A una disolución de 196 mg (0,710 mmol) del compuesto **29** en 5,5 mL de EtOH absoluto se añadieron 5,5 mL de una disolución de KOH aq. al 10% y se dejó agitando a t.a. durante 1 h. Pasado este tiempo la mezcla se diluyó abundantemente con agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 2 N, NaHCO_3 sat. y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anh. El extracto se concentró en el rotavapor obteniéndose 161 mg (100%) de un sólido amarillo que no necesitó purificación posterior y fue identificado como **30**: p.f. 107-109 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{26}$ -367,6 (*c* 0,50); IR (KBr) ν_{\max} 3400-3250, 1665, 1613 cm^{-1} ; EM *m/z* 234 (M^+ , 64), 216 (40), 191 (100), 173 (16), 149 (19), 110 (35); HRMS: 234,1614 (M^+), $C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1619; RMN 1H (400 MHz) δ 6,29 (1H, s ancho), 3,26 (1H, d

ancho, $J = 6,4$ Hz), 2,62 (1H, dd ancho, $J = 9,4, 17,6$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 2,2, 18,8$ Hz), 2,48-2,38 (2H, m), 2,19 (1H, ddd, $J = 2,5, 8,8, 17,6$ Hz), 2,01 (1H, ddd, $J = 2,2, 8,8, 14,3$ Hz), 1,83 (1H, ddd, $J = 2,5, 9,4, 14,3$ Hz), 1,73 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 1,08 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,07 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,00 (3H, s); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,9 (s), 164,9 (s), 161,6 (s), 135,9 (s), 118,8 (d), 74,2 (s), 50,5 (d), 44,5 (t), 38,8 (d), 37,4 (t), 26,5 (t), 22,8 (q), 21,1 (q), 21,0 (q), 8,2 (q).

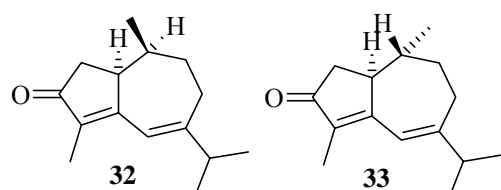
11.1.4. Desoxigenación radicalaria en C_{10} del compuesto **30**: Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dien-3-ona (**32**) y su C_{10} epímero (-)-**33**.

a) Obtención del oxalato de metilo **31**.



A una disolución de 225 mg (0,961 mmol) del compuesto **30** en 6,4 mL de CH_2Cl_2 seco a -60 °C y bajo atmósfera de argón se adicionaron 213 mg (1,730 mmol) de DMAP y 132 μL (1,432 mmol) de ClCOCOOMe y la mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 40 min. A continuación se filtró sobre una columna de sílica gel eluyendo con hexano-AcOEt 7:3 lo que proporcionó 302 mg (98%) de un aceite incoloro identificado como el oxalato **31**: IR (NaCl) ν_{max} 1669, 1618, 1582 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz) δ 6,30 (1H, s ancho), 4,11-4,03 (1H, m), 3,85 (3H, s), 2,92 (1H, dd, $J = 10,9, 17,1$ Hz), 2,61 (1H, ddd, $J = 2,6, 7,3, 15,1$ Hz), 2,50-2,30 (3H, m), 2,16 (1H, ddd, $J = 2,8, 7,3, 17,1$ Hz), 2,04 (1H, ddd, $J = 2,6, 10,9, 15,6$ Hz), 1,75 (3H, d, $J = 1,9$ Hz), 1,25 (3H, s), 1,07 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 207,7 (s), 162,9 (s), 161,1 (s), 158,6 (s), 156,7 (s), 136,8 (s), 118,4 (d), 89,5 (s), 53,4 (q), 46,4 (d), 39,4 (t), 38,9 (d), 37,0 (t), 26,3 (t), 21,4 (q), 20,9 (q), 20,8 (q), 8,2 (q).

b) Reducción del oxalato **31**: Obtención de los compuestos **32** y **33**.



A una disolución de 148 mg (0,462 mmol) del compuesto **31** en 3 mL de tolueno seco a reflujo y bajo atmósfera de argón, se le

añadieron a intervalos de 1 h. dos porciones de 11 mg (0,059 mmol) de AIBN y 100 μL (0,354 mmol) de Bu_3SnH . Finalmente a las 2 h. y 30 min. de reacción y cuando ésta ya se había terminado, se enfrió a t.a. y se lavó con disoluciones acuosas de Na_2SO_3 1M y NaOH 1M. Cromatografía de columna sobre sílica gel con mezclas de hexano-AcOEt (98:2-8:2) condujeron al aislamiento de 15 mg (14%) de β -ciperona (**26**) con las mismas características físicas y espectroscópicas que la obtenida anteriormente a partir de α -ciperona (**2**), 43 mg (43%) del compuesto **32** y 15 mg (15%) del compuesto **33**.

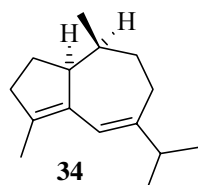
32: aceite, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -187,2$ (*c* 1,82); IR (NaCl) ν_{max} 1690, 1624 cm^{-1} ; EM m/z 218 (M^+ , 100), 203 (22), 175 (30), 147 (26), 133 (21), 105 (24); HRMS: 218,1668 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ requiere 218,1670; RMN ^1H (400 MHz) δ 6,30 (1H, s ancho, H_6), 3,28-3,19 (1H, m, H_1), 2,52-2,42 (1H, m, H_8), 2,48 (1H, dd, $J = 6,8, 18,8$ Hz, H_2), 2,42 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H_{11}), 2,26-2,12 (2H, m, H_8' , H_{10}), 2,18 (1H, dd, $J = 2,4, 18,8$ Hz, H_2'), 2,04 (1H, dddd, $J = 2,8, 6,4, 8,4, 14,0$ Hz, H_9), 1,72 (3H, d, $J = 1,6$ Hz, 3H_{15}), 1,49 (1H, dddd, $J = 3,2, 6,2, 9,4, 14,0$ Hz, H_9'), 1,07 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H_{12} ó 3H_{13}), 1,06 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H_{12} ó 3H_{13}), 0,67 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H_{14}); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 209,2 (s, C_3), 167,7 (s, C_5), 161,6 (s, C_7), 135,8 (s, C_4), 119,1 (d, C_6), 44,1 (d, C_1), 39,6 (t, C_2), 39,2 (d, C_{11}), 34,7 (t, C_9), 32,8 (d, C_{10}), 27,9 (t, C_8), 21,2, 21,1 (q, C_{12} , C_{13}), 13,9 (q, C_{14}), 8,1 (q, C_{15}).

33: aceite, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -377,9$ (*c* 0,50); IR (NaCl) ν_{max} 1690, 1631 cm^{-1} ; EM m/z 218 (M^+ , 100), 203 (28), 175 (23), 133 (20), 119 (25); HRMS: 218,1671 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ requiere 218,1670; RMN ^1H (400 MHz) δ 6,26 (1H, s, H_6), 2,65-2,50 (2H, m, H_1 , H_2), 2,50-2,35 (2H, m, H_8 , H_{11}), 2,20-2,05 (2H, m, H_2' , H_8'), 1,85-1,70 (1H, m, H_9), 1,71 (3H, d, $J = 1,6$ Hz, 3H_{15}), 1,62-1,46 (2H, m, H_9' , H_{10}), 1,06 (6H, d, $J = 6,4$ Hz, 3H_{12} , 3H_{13}), 1,03 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, 3H_{14}); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 208,9 (s, C_3), 168,9 (s, C_5), 162,7 (s, C_7), 134,8 (s, C_4), 119,0 (d, C_6), 46,5 (d, C_1), 42,1 (t, C_2), 38,7 (d, C_{11}), 38,6 (d, C_{10}), 35,2 (t, C_9), 26,8 (t, C_8), 21,9 (q, C_{14}), 21,2, 20,9 (q, C_{12} , C_{13}), 8,1 (q, C_{15}).

11.2. SÍNTESIS DE LOS DIENOS 34, 35, 40 Y 43. DESOXIGENACIÓN EN C₃ DE LAS GUAYADIENONAS 32, 33, 30 Y 42.

11.2.1. Desoxigenación de los compuestos 32 y 33: Síntesis de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dieno (34) y de (-)-1 α H,10 β H-guaya-4,6-dieno (35).

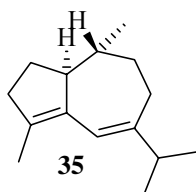
Obtención de (-)-1 α H,10 α H-guaya-4,6-dieno (34):



A una suspensión de 22 mg (0,578 mmol) de LiAlH₄ en 0,41 mL de éter seco a 0 °C y bajo atmósfera de argón se le adicionó una disolución previamente preparada en las mismas condiciones de AlCl₃ (345 mg, 2,600 mmol) en 1,4 mL de Et₂O seco. Una vez hubo cesado el desprendimiento gaseoso se enfrió a -20 °C y se le añadieron 21 mg (0,096 mmol) del compuesto 32 disueltos en 0,44 mL de Et₂O seco. La mezcla de reacción se dejó agitar a -20 °C durante 9 min. tras lo cual se bloqueó la reacción por adición de hielo y se extrajo con éter de la forma usual. El extracto se concentró en el rotavapor obteniéndose 20 mg (97%) de un aceite incoloro que no necesitó purificación posterior y fue identificado como el compuesto 34: $[\alpha]_D^{24} -45,9$ (*c* 1,05, CHCl₃), $[\alpha]_D^{24} -53,6$ (*c* 1,05, pentano); IR (NaCl) ν_{\max} 3044, 1631 cm⁻¹; EM *m/z* 204 (M⁺, 72), 203 (100), 189 (34), 161 (61), 147 (39), 119 (47); HRMS: 204,1870 (M⁺), C₁₅H₂₄ requiere 204,1878; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,02 (1H, s, H₆), 3,09-2,98 (1H, m, H₁), 2,36-2,12 (4H, m, 2H₃, H₁₁, H₈), 2,05 (1H, ddd, *J* = 3,2, 9,6, 16,8 Hz, H₈), 1,97-1,88 (1H, m, H₁₀), 1,86 (1H, tt, *J* = 3,6, 9,2 Hz, H₂), 1,77 (1H, dddd, *J* = 3,2, 5,2, 9,6, 13,6 Hz, H₉), 1,71 (3H, d, *J* = 1,5 Hz, 3H₁₅), 1,60-1,49 (2H, m, H₂, H₉), 1,01 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,99 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,75 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,8, 136,1, 134,6 (s, C₄, C₅, C₇), 118,0 (d, C₆), 52,1 (d, C₁), 38,5 (d, C₁₁), 37,7 (t, C₃), 35,3 (t, C₉), 34,6 (d, C₁₀), 27,0 (t, C₈), 26,9 (t, C₂), 21,7 (q, C₁₂ ó C₁₃), 21,6 (q, C₁₂ ó C₁₃), 14,4 (q, C₁₅), 13,6 (q, C₁₄); RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 6,35 (1H, s, H₆), 3,25-3,15 (1H, m, H₁), 2,47-2,25 (4H, m, 2H₃, H₁₁, H₈), 2,16 (1H, ddd, *J* = 3,2, 9,6, 16,8 Hz, H₈), 2,05-1,94 (2H, m, H₁₀, H₂), 1,90 (1H, dddd, *J* = 3,2, 4,8, 9,6, 13,6 Hz, H₉), 1,82 (3H, d, *J* = 1,3 Hz, 3H₁₅), 1,75-1,64 (2H, m, H₂, H₉), 1,15 (3H, d, *J* = 6,9 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 1,13 (3H, d, *J* = 6,9 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,98 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 147,4, 135,9, 135,1 (s, C₄, C₅, C₇), 119,0 (d,

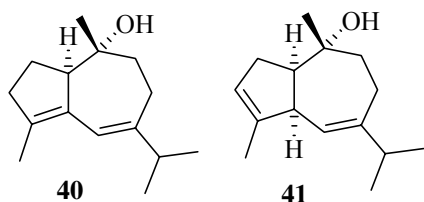
C₆), 52,6 (d, C₁), 38,9 (d, C₁₁), 38,0 (t, C₃), 35,6 (t, C₉), 35,1 (d, C₁₀), 27,4 (t, C₂), 27,2 (t, C₈), 21,9 (q, C₁₂ ó C₁₃), 21,8 (q, C₁₂ ó C₁₃), 14,5 (q, C₁₅), 13,9 (q, C₁₄).

Obtención de (-)-1 α H,10 β H-guaya-4,6-dieno (**35**).



A partir de 22,3 mg (0,102 mmol) del compuesto **33** y siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis del compuesto **34** se obtuvieron 16 mg (77%) del dieno **35** como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{24} -63,1$ (*c* 0,85, CHCl₃), [lit.¹⁴¹ -27,5 (*c* 2, CHCl₃)], $[\alpha]_D^{24} -90,5$ (*c* 0,65, pentano); IR (NaCl) ν_{\max} 1630 cm⁻¹; EM *m/z* 204 (M⁺, 100), 189 (60), 161 (78), 147 (29), 133 (45), 119 (59); HRMS: 204,1899 (M⁺), C₁₅H₂₄ requiere 204,1878; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (1H, s, H₆), 2,43-2,10 (5H, m, H₁, 2H₃, H₈, H₁₁), 2,10-2,02 (1H, m, H₂), 2,04-1,94 (1H, m, H_{8'}), 1,84-1,76 (1H, m, H₉), 1,71 (3H, d, *J* = 1,3 Hz, 3H₁₅), 1,50-1,30 (3H, m, H_{2'}, H₁₀, H_{9'}), 1,00 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,99 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,92 (3H, d, *J* = 6,4 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 148,1, 136,6, 136,1 (s, C₄, C₅, C₇), 117,8 (d, C₆), 54,4 (d, C₁), 39,5 (d, C₁₀), 38,2 (d, C₁₁), 36,6 (t, C₃), 36,1 (t, C₉), 29,9 (t, C₂), 28,5 (t, C₈), 21,7 (q, C₁₂ ó C₁₃), 21,6 (q, C₁₂ ó C₁₃), 21,5 (q, C₁₄), 14,6 (q, C₁₅); RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆) δ 6,33 (1H, s, H₆), 2,62-2,52 (1H, m, H₁), 2,46-2,34 (3H, m, H₃, H₈, H₁₁), 2,34-2,22 (1H, m, H_{3'}), 2,12 (1H, dtd, *J* = 4,0, 8,0, 12,4 Hz, H₂), 2,03 (1H, ddd ancho, *J* = 2,4, 9,6, 16,4 Hz, H_{8'}), 1,95-1,85 (1H, m, H₉), 1,81 (3H, d, *J* = 1,2 Hz, 3H₁₅), 1,66-1,56 (1H, m, H₁₀), 1,56-1,41 (2H, m, H_{2'}, H_{9'}), 1,16 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 1,14 (3H, d, *J* = 6,6 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 1,05 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 147,7, 137,2, 135,5 (s, C₄, C₅, C₇), 119,0 (d, C₆), 54,7 (d, C₁), 39,7 (d, C₁₀), 38,5 (d, C₁₁), 36,8 (t, C₃), 36,3 (t, C₉), 30,2 (t, C₂), 28,5 (t, C₈), 21,9 (q, C₁₄), 21,7 (2C, q, C₁₃, C₁₂), 14,7 (q, C₁₅).

11.2.2. Desoxigenación del compuesto **30**: Síntesis de 10 α -hidroxi-1 α H-guaya-4,6-dieno (**40**) y 10 α -hidroxi-1 α H,5 α H-guaya-3,6-dieno (**41**).



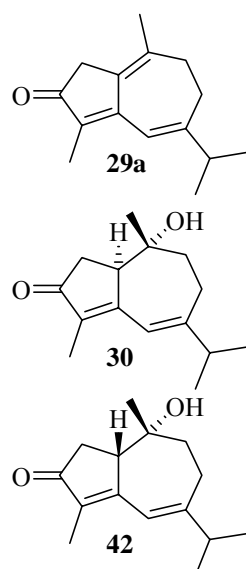
A partir de 15 mg (0,064 mmol) del alcohol **30** y siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis

de los guayadienos **34** y **35** se obtuvo tras cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano-éter, 98:2-8:2), una mezcla 7:1 (8,9 mg, 63%) del hidroxidieno **40** y su isómero **41**.

40: RMN ^1H (400 MHz) δ 6,00 (1H, s, H₆), 3,07-2,98 (1H, m, H₁), 2,44 (1H, dt ancho, $J = 6,0, 17,6$ Hz, H₈), 2,40-2,28 (1H, m, H₃), 2,27 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H₁₁), 2,24-2,14 (1H, m, H_{3'}), 2,00-1,90 (1H, m, H_{8'}), 1,90-1,80 (2H, m, H₂), 1,80-1,75 (2H, m, H₉), 1,70 (3H, s, 3H₁₅), 1,06 (3H, s, 3H₁₄), 1,00 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,99 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 148,1, 136,6, 133,1 (s, C₅, C₇, C₄), 117,7 (d, C₆), 75,6 (s, C₁₀), 57,9 (d, C₁), 44,3 (t, C₉), 38,0 (d, C₁₁), 37,2 (t, C₃), 25,5 (t, C₈), 24,1 (t, C₂), 22,3 (q, C₁₄), 21,5 (q, C₁₂ ó C₁₃), 21,3 (q, C₁₂ ó C₁₃), 14,4 (q, C₁₅).

41: RMN ^1H (400 MHz) δ 5,66 (1H, s, H₃), 5,41 (1H, s, H₆), 3,07 (1H, m, H₁), 1,68 (3H, s, 3H₁₅), 1,04 (3H, s, 3H₁₄), 0,89 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,88 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃).

11.2.3. Síntesis de (+)-10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dien-3-ona (**42**).

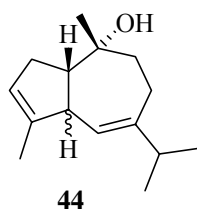
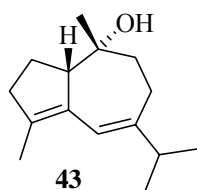


Una disolución de 393 mg (1,424 mmol) del acetato **29** en 11 mL de EtOH absoluto se trató con 11 mL de una disolución de KOH acuosa al 10% durante 1 h. a t.a. Tras diluir la mezcla de reacción con agua, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con disoluciones acuosas saturadas de HCl 2 M, NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y tras eliminar el disolvente se cromatografió con hexano-AcOEt (98:2-5:5) para dar 24 mg (11%) del producto **29a**, 216 mg (65%) del compuesto **30** y 40 mg (12%) del alcohol **42**.

29a: RMN ^1H (300 MHz) δ 6,27 (1H, s), 2,93 (2H, s), 2,46 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,36 (4H, s), 1,83 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,07 (6H, d, $J = 7,0$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 204,9 (s), 117,5 (d), 38,5 (d), 24,0 (q), 20,8 (q, 2C), 8,3 (q).

42: p.f. 87-90 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{26} +268,5$ (*c* 0,85); IR (KBr) ν_{\max} 3550-3100, 1665, 1620 cm^{-1} ; EM m/z 234 (M^+ , 54), 216 (40), 205 (32), 191 (100), 163 (34); HRMS: 234,1539 (M^+), $C_{15}H_{22}O_2$ requiere 234,1619; RMN 1H (300 MHz) δ 6,29 (1H, s ancho), 3,05 (1H, d ancho, $J = 6,8$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 2,1, 18,3$ Hz), 2,43 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,37-2,20 (3H, m), 2,09 (1H, ddd, $J = 3,0, 6,8, 14,0$ Hz), 1,76-1,64 (1H, m), 1,72 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,28 (3H, s), 1,06 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 209,0 (s), 164,9 (s), 162,5 (s), 136,9 (s), 119,1 (d), 73,2 (s), 49,6 (d), 44,1 (t), 38,5 (d), 37,1 (t), 29,0 (q), 26,8 (t), 21,2 (q), 20,8 (q), 8,3 (q).

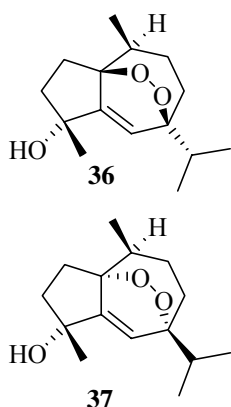
11.2.4. Desoxigenación del compuesto **42**: Síntesis de 10 α -hidroxi-1 β H-guaya-4,6-dieno (**43**) y del compuesto **44**.



A partir de 33 mg (0,141 mmol) del alcohol **42** y siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de los guayadienos **34** y **35** se obtuvo tras cromatografía de columna sobre sílica gel con pentano-éter (99:1-8:2), 7,1 mg (23%) de una mezcla 1:1 del hidroxiguayadieno **43**: [RMN 1H (300 MHz) δ 6,03 (1H, s, H_6), 2,95-2,85 (1H, m, H_1), 1,73 (3H, s ancho, $3H_{15}$), 1,18 (3H, s, $3H_{14}$), 1,00 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,99 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$)] y de su isómero **44** [RMN 1H (300 MHz) δ 5,60 (1H, d, $J = 4,3$ Hz, H_6), 5,29 (1H, s ancho, H_3), 3,40-3,30 (1H, m, H_1), 1,72 (3H, s, $3H_{15}$); 1,16 (3H, s, $3H_{14}$), 0,97, 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó H_{13})].

11.3. SÍNTESIS DE LOS HIDROXIPEROXOCOMPUESTOS DIASTEREÓMEROS 36-39. FOTOXIGENACIÓN DE LOS GUAYA-4,6-DIENOS 34, 35, 40 Y 43.

11.3.1. Fotoxigenación del dieno 34: Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (36) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 α H-guaya-5-eno (37).



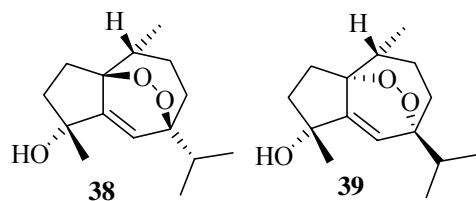
A 61 mg (0,299 mmol) del dieno **34** disuelto en 60 mL de CH₂Cl₂ se le añadieron 5,8 mg de azul de metileno y seguidamente se burbujeó oxígeno a través de la disolución. El tubo de reacción se sumergió en un baño termostataado a 15 °C y se irradió con dos lámparas OSRAM HQL (400 W cada una) durante 30 min. mientras proseguía el burbujeo de O₂. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de una columna de sílica gel eluyendo con AcOEt, se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en 4,9 mL de acetona añadiendo 89 mg (0,339 mmol) de PPh₃. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 40 min., se concentró a sequedad y se cromatografió sobre sílica gel con mezclas de hexano-éter (9:1-7:3) separándose 15,2 mg (20%) del compuesto **36** y 22,4 mg (30%) del producto **37**.

36: aceite, $[\alpha]_D^{24} +6,1$ (*c* 0,28), IR (NaCl) ν_{\max} 3495-3200, 1609 cm⁻¹; EM *m/z* 220 (M⁺-O₂, 100), 205 (55), 177 (20), 162 (21), 159 (25), 149 (21); HRMS (FAB): 253,1736 (M⁺+1), C₁₅H₂₅O₃ requiere 253,1804; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,97 (1H, s, H₆), 2,10-2,00 (1H, m, H₂), 1,93 (1H, ddq, *J* = 4,0, 5,1, 6,8 Hz, H₁₀), 1,90-1,75 (5H, m, H₂', 2H₃, H₈, H₁₁), 1,65 (1H, dt, *J* = 4,6, 14,4 Hz, H₈'), 1,51 (3H, s, 3H₁₅), 1,50-1,36 (2H, m, H₉), 1,06 (3H, d, *J* = 7,2 Hz, 3H₁₄), 0,95 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,94 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152,3 (s, C₅), 120,0 (d, C₆), 89,3 (s, C₁), 83,1 (s, C₇), 78,5 (s, C₄), 39,0 (d, C₁₀), 38,9 (t, C₃), 35,5 (d, C₁₁), 34,8 (t, C₂), 30,7 (t, C₈), 28,1 (t, C₉), 25,1 (q, C₁₅), 17,0 (q, C₁₂ ó C₁₃), 16,9 (q, C₁₂ ó C₁₃), 13,7 (q, C₁₄). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,89 (1H, s, H₆), 4,72 (1H, s, OH), 1,96-1,83 (2H, m, H₂, H₁₀), 1,77 (1H, sept, *J* = 6,8 Hz, H₁₁); 1,76-1,64 (2H, m, H₃, H₈), 1,64-1,52 (2H, m, H₂', H₃'), 1,56-1,44 (1H, m, H₉), 1,36 (3H, s,

3H₁₅), 1,30-1,10 (1H, m, H₉), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₄), 0,89 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,88 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 153,0 (s, C₅), 117,7 (d, C₆), 88,3 (s, C₁), 82,2 (s, C₇), 76,2 (s, C₄), 38,6 (t, C₃), 37,8 (d, C₁₀), 35,0 (d, C₁₁), 34,1 (t, C₂), 30,6 (t, C₈), 27,2 (t, C₉), 25,5 (q, C₁₅), 16,9 (q, C₁₂ ó C₁₃), 16,7 (q, C₁₂ ó C₁₃), 13,4 (q, C₁₄).

37: $[\alpha]_D^{24} -50,8$ (c 0,34), IR (NaCl) ν_{\max} 3550-3250, 1609 cm⁻¹; EM m/z 220 (M⁺-O₂, 100), 187 (19), 162 (27), 159 (29), 149 (37); HRMS (FAB): 253,1743 (M⁺+1), C₁₅H₂₅O₃ requiere 253,1804; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,23 (1H, s, H₆), 2,06-1,96 (3H, m, H₂, H₉, H₁₀), 1,96-1,87 (1H, m, H₂), 1,88-1,75 (3H, m, 2H₃, H₁₁), 1,74-1,66 (2H, m, 2H₈), 1,39 (3H, s, 3H₁₅), 1,14-1,04 (1H, m, H₉), 0,94 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,93 (6H, dos d, $J = 7,2$ Hz, 3H₁₂, 3H₁₃), 0,89 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 153,3 (s, C₅), 123,7 (d, C₆), 90,6 (s, C₁), 83,6 (s, C₇), 79,1 (s, C₄), 39,8 (t, C₃), 38,8 (d, C₁₀), 35,7 (d, C₁₁), 32,4 (t, C₂), 30,5 (t, C₈), 30,0 (t, C₉), 25,6 (q, C₁₅), 18,1 (q, C₁₄), 17,1 (q, C₁₂ ó C₁₃), 16,5 (q, C₁₂ ó C₁₃); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,09 (1H, s, H₆), 4,84 (1H, s, OH), 1,97-1,84 (3H, m, H₂, H₉, H₁₀), 1,75 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H₁₁), 1,74-1,52 (5H, m, H₂, 2H₃, 2H₈), 1,28 (3H, s, 3H₁₅), 1,06-0,96 (1H, m, H₉), 0,90 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,88 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,87 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, 3H₁₄); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 153,0 (s, C₅), 121,7 (d, C₆), 89,7 (s, C₁), 82,4 (s, C₇), 77,3 (s, C₄), 38,6 (t, C₃), 38,3 (d, C₁₀), 35,2 (d, C₁₁), 31,8 (t, C₂), 30,8 (t, C₈), 29,7 (t, C₉), 26,7 (q, C₁₅), 17,9 (q, C₁₄), 16,8 (q, C₁₂ ó C₁₃), 16,4 (q, C₁₂ ó C₁₃).

11.3.2. Fotoxigenación del compuesto 35: Síntesis de (+)-4 α -hidroxi-1 β ,7 β -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (38) y (-)-4 α -hidroxi-1 α ,7 α -peroxo-10 β H-guaya-5-eno (39).

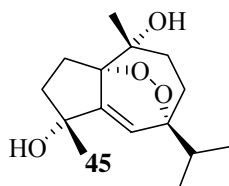


Siguiendo el procedimiento experimental utilizado para la síntesis de los peroxocompuestos **36** y **37**, a partir de 34 mg (0,166 mmol) del dieno **35** se obtuvieron 7,5 mg (22%) de producto de partida sin reaccionar **35**, 3,7 mg (9%) del endoperóxido **38** y 9,2 mg (22%) de su isómero **39**.

38: aceite, $[\alpha]_D^{24} +32,2$ (*c* 0,16), IR (NaCl) ν_{\max} 3600-3400, 1609 cm^{-1} ; EM m/z 220 ($M^+ - O_2$, 100), 205 (51), 177 (15), 162 (14), 149 (15); HRMS (FAB): 252,1738 (M^+), $C_{15}H_{24}O_3$ requiere 252,1725; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,09 (1H, s, H_6), 2,33-2,00 (3H, m, H_2 , H_9 , H_{10}), 1,83 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H_{11}), 1,82-1,65 (5H, m, H_2' , $2H_3$, $2H_8$), 1,50 (3H, s, $3H_{15}$), 1,19 (1H, dq, $J = 6,0$, 13,6 Hz, $H_{9'}$), 0,97 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, $3H_{14}$), 0,94 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,92 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,5 (s, C_5), 123,6 (d, C_6), 91,8 (s, C_1), 83,1 (s, C_7), 78,4 (s, C_4), 39,0 (t, C_3), 38,4 (d, C_{10}), 35,9 (d, C_{11}), 32,8 (t, C_2), 30,6 (t, C_8), 30,1 (t, C_9), 25,6 (q, C_{15}), 17,8 (q, C_{14}), 17,0 (q, C_{12} ó C_{13}), 16,4 (q, C_{12} ó C_{13}); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,00 (1H, s, H_6), 4,61 (1H, s, OH), 2,20-2,08 (1H, m, H_2), 1,96-1,86 (2H, m, H_9 , H_{10}), 1,73 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H_{11}), 1,72-1,62 (3H, m, H_3 , $2H_8$), 1,62-1,44 (2H, m, H_2' , H_3'), 1,36 (3H, s, $3H_{15}$), 1,20-1,08 (1H, m, $H_{9'}$), 0,92 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, $3H_{14}$), 0,89 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,86 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 151,1 (s, C_5), 120,9 (d, C_6), 90,8 (s, C_1), 82,1 (s, C_7), 76,2 (s, C_4), 38,8 (t, C_3), 38,0 (d, C_{10}), 35,2 (d, C_{11}), 32,1 (t, C_2), 30,8 (t, C_8), 29,6 (t, C_9), 25,6 (q, C_{15}), 17,3 (q, C_{14}), 16,7 (q, C_{12} ó C_{13}), 16,3 (q, C_{12} ó C_{13}).

39: aceite, $[\alpha]_D^{24} -42,6$ (*c* 0,43), IR (NaCl) ν_{\max} 3550-3200, 1609 cm^{-1} ; EM m/z 252 (M^+ , 0,1), 220 (100), 205 (57), 203 (18), 177 (13), 149 (14); HRMS: 252,1643 (M^+), $C_{15}H_{24}O_3$ requiere 252,1725; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,06 (1H, s, H_6), 2,00-1,91 (1H, m, H_2), 1,90-1,82 (3H, m, H_3 , H_8 , H_{11}), 1,82-1,72 (3H, m, H_2' , H_3' , H_{10}), 1,63 (1H, ddd, $J = 4,2$, 4,8, 14,8 Hz, $H_{8'}$), 1,40 (3H, s, $3H_{15}$), 1,40-1,32 (2H, m, $2H_9$), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, $3H_{14}$), 0,97 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154,4 (s, C_5), 119,6 (d, C_6), 88,1 (s, C_1), 83,5 (s, C_7), 78,4 (s, C_4), 39,5 (t, C_3), 38,0 (d, C_{10}), 35,5 (d, C_{11}), 33,9 (t, C_2), 30,4 (t, C_8), 27,7 (t, C_9), 26,1 (q, C_{15}), 17,1 (q, C_{12} ó C_{13}), 17,0 (q, C_{12} ó C_{13}), 13,2 (q, C_{14}); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,90 (1H, s, H_6), 4,91 (1H, s, OH), 1,84-1,74 (2H, m, H_{10} , H_{11}), 1,74-1,56 (6H, m, $2H_2$, $2H_3$, $2H_8$), 1,36-1,22 (2H, m, $2H_9$), 1,28 (3H, s, $3H_{15}$), 0,95 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, $3H_{14}$), 0,91 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,89 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 154,4 (s, C_5), 117,5 (d, C_6), 87,3 (s, C_7), 82,4 (s, C_1), 76,7 (s, C_4), 38,4 (t, C_3), 37,2 (d, C_{10}), 35,0 (d, C_{11}), 33,3 (t, C_2), 30,4 (t, C_8), 27,2 (t, C_9), 27,0 (q, C_{15}), 17,0 (q, C_{12} ó C_{13}), 16,8 (q, C_{12} ó C_{13}), 13,2 (q, C_{14}).

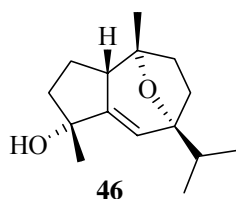
11.3.3. Fotoxigenación del hidroxidieno **40**: Síntesis de **4 α ,10 α -dihidroxi-1 α ,7 α -peroxoguaya-5-eno (45).**



Siguiendo el procedimiento experimental utilizado para la síntesis de los peroxocompuestos **36-39**, a partir de 17,3 mg (0,078 mmol) de una mezcla 6:1 de los compuestos **40** y **41** se obtuvieron tras tratamiento y purificación habitual 3,5 mg (17%) del aceite identificado como **45**: $[\alpha]_D^{24} -30,6$ (*c* 0,17); IR (NaCl) ν_{\max} 3580-3170, 1607 cm^{-1} ; EM m/z 236 (M^+-O_2 , 2), 218 (3), 201 (38), 199 (33), 183 (30); HRMS 267,1612 (M^+-1), $C_{15}H_{23}O_4$ requiere 267,1596; RMN 1H (400 MHz) δ 6,33 (1H, s, H₆), 2,26-2,14 (1H, m, H₂), 2,08-1,96 (1H, m, H₉), 1,94-1,76 (5H, m, H_{2'}, 2H₃, H₈, H₁₁), 1,74-1,50 (2H, m, H_{8'}, H_{9'}), 1,44 (3H, s, 3H₁₅), 1,15 (3H, s, 3H₁₄), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,94 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 153,4 (s, C₅), 125,4 (d, C₆), 92,3 (s, C₁), 83,6 (s, C₇), 79,2 (s, C₄), 74,1 (s, C₁₀), 39,5 (t, C₃), 38,6 (t, C₉), 35,4 (d, C₁₁), 30,3 (t, C₂), 30,2 (t, C₈), 26,0 (q, C₁₅), 24,8 (q, C₁₄), 17,1, 16,3 (q, C₁₂ ó C₁₃).

11.3.4. Fotoxigenación (descomposición) del hidroxidieno **43**.

Obtención de **4 α -hidroxi-1 β H-7 α ,10 α -oxa-guaya-4,6-dieno (46).**

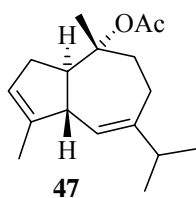


La mezcla de los dienos **43** y **44** descompone rápidamente por lo que tras descomponer se disolvió en 0,5 mL de acetona, se le añadieron 8,2 mg (0,031 mmol) de PPh₃ y se agitó a t.a. durante 1h. 30 min. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía sobre sílica gel con mezclas de hexano-éter (9:1-7:3) condujo a 3,5 mg (10%) del compuesto **46**: aceite $[\alpha]_D^{24} +32,2$ (*c* 0,15); IR (NaCl) ν_{\max} 3500-3300, 1466, 1459, 1368 cm^{-1} ; EM m/z 221 (15), 218 (3), 208 (14), 207 (100); HRMS 236,1763 (M^+), $C_{15}H_{24}O_2$ requiere 236,1776; RMN 1H (400 MHz) δ 6,06 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H₆), 2,00 (1H, ddd, $J = 2,4, 6,8, 12,4$ Hz, H₁), 1,91 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H₁₁), 1,84-1,70 (6H, m, 2H₃, 2H₈, 2H₉), 1,61 (1H, dtd, $J = 2,0, 6,8, 11,6$ Hz, H₂), 1,48-1,34 (1H, m, H_{2'}), 1,33 (3H, s, H₁₅), 1,32 (3H, s, H₁₄), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ^{13}C (100 MHz) δ 151,7

(s, C₅), 122,5 (d, C₆), 84,4 (s, C₇), 78,9 (s, C₁₀), 76,4 (s, C₄), 51,6 (d, C₁), 40,0 (t, C₃, C₉), 36,7 (t, C₈), 34,6 (d, C₁₁), 29,1 (q, C₁₅), 24,8 (t, C₂), 23,3 (q, C₁₄), 17,9 (q, C₁₂ ó C₁₃), 17,1 (q, C₁₂ ó C₁₃).

11.4. SÍNTESIS DE 4ξ,10α-DIHIDROXI-1αH,5βH-GUAYA-6-ENOS: (+)-4-EPI-ALISMÓXIDO (50) Y (+)-ALISMÓXIDO (55).

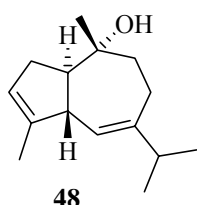
11.4.1. Modificación del anillo A: Síntesis de (-)-10α-acetoxi-1αH,5βH-guaya-3,6-dieno (47).



Una disolución de 400 mg (1,449 mmol) del compuesto **29** y 349 mg (1,898 mmol) de *p*-TsNHNH₂ en 2,4 mL de EtOH absoluto bajo atmósfera de argón, se calentó a reflujo durante 1h. 30 min. Pasado este tiempo se eliminó completamente el disolvente a presión reducida obteniéndose la tosilhidrazona bruta como un sólido amarillo esponjoso. Una disolución de este sólido a -50 °C y bajo atmósfera de argón, en 4,3 mL de CHCl₃ (seco y previamente filtrado sobre Al₂O₃ básica) se trató con 6 mL (6,00 mmol) de catecolborano 1M en THF. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min. a -50 °C se adicionaron 1,44 g (10,68 mmol) de NaAcO.3H₂O, se retiró el baño y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró por una columna de Al₂O₃ neutra y el filtrado se concentró en el rotavapor. El residuo que se obtuvo se cromatografió sobre sílica gel (hexano y hexano-éter hasta 98:2), lo que condujo al aislamiento de 271 mg (71%) de **47**: aceite, [α]_D²² -15,4 (c 0,52); IR (NaCl) ν_{max} 1730, 1610 cm⁻¹; EM *m/z* 262 (M⁺, 5), 202 (32), 187 (15), 159 (100), 131 (21), 105 (12), 91 (8), 77 (3); HRMS: 262,1939 (M⁺), C₁₇H₂₆O₂ requiere 216,1932; RMN ¹H (400 MHz) δ 5,61 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 5,31 (1H, s ancho), 2,96 (1H, d ancho, *J* = 9,2 Hz), 2,57 (1H, q, *J* = 9,6 Hz), 2,30-2,15 (6H, m), 2,00-1,90 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,73 (3H, t, *J* = 1,8 Hz), 1,52 (3H, s), 0,98 y 0,97 (6H, dos d, *J* = 6,8 Hz); RMN ¹³C (100 MHz) δ 170,2 (s), 148,2 (s), 140,6 (s), 124,4 (d), 123,4 (d), 87,4 (s), 54,1 (d), 47,1 (d), 36,8 (d), 36,6 (t), 32,0 (t), 24,8 (t), 22,7 (q), 21,4 (q), 21,0 (q), 19,7 (q), 15,0 (q).

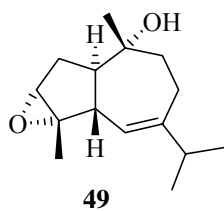
11.4.2. Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4-epi-alismóxido] (50).

11.4.2.1. Vía 1: Reducción del acetato del compuesto 47: Síntesis del (-)-10 α -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-3,6-dieno (48).



Sobre una suspensión de 137 mg (3,433 mmol) de LiAlH_4 en 2,5 mL de THF seco bajo atmósfera de argón, se adicionó a 0 °C y gota a gota una disolución de 108 mg (0,412 mmol) del compuesto **47** en 4,5 mL de THF seco. La mezcla se agitó 2 h. a t.a. y la reacción se bloqueó añadiendo NH_4Cl aq. sat. en pequeñas porciones. La mezcla se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl aq. sat. y se secaron con Na_2SO_4 anh. Por eliminación del disolvente y cromatografía sobre sílica gel (hexano- AcOEt 7:3) se obtuvieron 88 mg (97%) de un sólido blanco que fue identificado como el producto **48**: p.f. 65-67 °C (hexano- AcOEt); $[\alpha]_D^{24}$ -6,6 (*c* 0,06); IR (KBr) ν_{max} 3500-3250, 1610 cm^{-1} ; EM m/z 220 (M^+ , 7), 202 (46), 177 (23), 159 (100); HRMS: 220,1834 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ requiere 220,1827; RMN ^1H (400 MHz) δ 5,60 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 5,31 (1H, s), 2,87 (1H, d ancho, $J = 8,8$ Hz), 2,32-2,04 (4H, m), 2,23 (1H, sept, $J = 6,4$ Hz), 1,98 (1H, dd, $J = 11,0, 16,0$ Hz), 1,88-1,76 (1H, m), 1,71 (3H, s), 1,41 (1H, dd, $J = 11,0, 13,2$ Hz), 1,33 (1H, s ancho), 1,23 (3H, s), 0,98 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,97 (3H, d, $J = 6,4$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 148,2 (s), 141,0 (s), 124,8 (d), 123,9 (d), 74,9 (s), 56,6 (d), 48,1 (d), 42,5 (t), 36,8 (d), 31,6 (t), 25,2 (t), 22,2 (q), 21,3 (q), 21,0 (q), 14,9 (q).

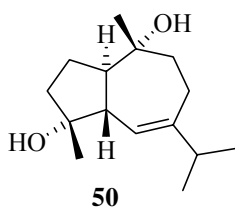
11.4.2.2. Vía 1: Epoxidación del doble enlace C₃-C₄ del compuesto 48: Síntesis de (+)-3 α ,4 α -epoxi-10 α -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (49).



A una disolución de 51 mg (0,232 mmol) del compuesto **48** en 1,60 mL de CH_2Cl_2 seco se adicionaron a 0 °C y bajo atmósfera de argón, 3,7 mL (0,230 mmol) de una disolución de dimetildioxirano 0,062 M en acetona y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se

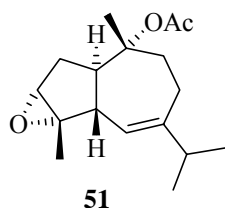
purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano-AcOEt 6:4) aislándose 37 mg (68%) de un aceite que se identificó como el compuesto **49**: $[\alpha]_D^{24} +52,7$ (*c* 0,91); IR (NaCl) ν_{\max} 3500-3250, 1610, 1261, 1241 cm^{-1} ; EM *m/z* 236 (M^+ , 5), 218 (32), 203 (14), 200 (23), 175 (41), 58 (100); HRMS: 236,1785 (M^+), $C_{15}H_{24}O_2$ requiere 236,1776; RMN 1H (400 MHz) δ 5,64 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,25 (1H, s), 2,24 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz), 2,18-2,02 (3H, m), 1,93 (1H, dd, $J = 11,2, 15,6$ Hz), 1,77 (1H, ddd, $J = 0,8, 8,2, 12,8$ Hz), 1,72-1,54 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,42-1,22 (2H, m), 1,18 (3H, s), 0,97 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 150,4 (s), 121,3 (d), 74,2 (s), 65,3 (s), 62,2 (d), 50,0 (d), 43,7 (d), 42,7 (t), 36,8 (d), 28,4 (t), 25,1 (t), 21,5 (q), 21,2 (q), 20,9 (q), 16,5 (q).

11.4.2.3. Vía 1: Apertura reductiva del anillo de oxirano: Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4-*epi*-alismóxido] (**50**).



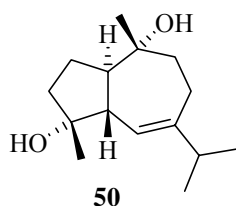
Sobre una suspensión de 24 mg (0,144 mmol) de $LiAlH_4$ en 0,8 mL de THF seco bajo atmósfera de argón, se adicionó a 0 °C y gota a gota una disolución de 32 mg (0,144 mmol) del compuesto **49** en 1,6 mL de THF seco. La mezcla se agitó 3 h. y 30 min. a t.a. y la reacción se bloqueó añadiendo NH_4Cl aq. sat. en pequeñas porciones. La mezcla se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con $NaCl$ aq. sat. y se secaron con Na_2SO_4 anh. Por eliminación del disolvente y cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt 4:6) se obtuvieron 17 mg (53%) de un sólido blanco que fue identificado como el producto **50**: p.f. 59-62 °C (hexano: AcOEt); $[\alpha]_D^{26} +39,7$ (*c* 0,80); IR (KBr) ν_{\max} 3600-3400, 1104, 1087 cm^{-1} ; EM *m/z* 238 (M^+ , 0,1), 220 (27), 205 (20), 162 (100), 147 (41), 119 (51); HRMS: 238,1928 (M^+), $C_{15}H_{26}O_2$ requiere 238,1932; RMN 1H (400 MHz) δ 5,49 (1H, d, $J = 1,2$ Hz, H_6), 2,24 (1H, sept, $J = 6,8$ Hz, H_{11}), 2,20-2,08 (2H, m, H_1, H_8), 1,96-1,88 (2H, m, H_5, H_8'), 1,88-1,66 (4H, m, $H_2, 2H_3, H_9$), 1,53 (1H, dt, $J = 10,4, 13,2$ Hz, H_2'), 1,42 (1H, dd ancho, $J = 11,2, 13,6$ Hz, H_9'), 1,28 (3H, s, $3H_{15}$), 1,19 (3H, s, $3H_{14}$), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, $3H_{12}$ ó $3H_{13}$); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 151,1 (s, C_7), 120,8 (d, C_6), 81,1, 75,5 (s, C_4, C_{10}), 52,7, 50,3 (d, C_1, C_5), 42,7, 40,0 (t, C_9, C_3), 37,5 (d, C_{11}), 26,1 (q, C_{15}), 25,2, 22,7 (t, C_8, C_2), 21,6, 21,3, 21,1 (q, C_{12}, C_{13}, C_{14}).

11.4.2.4. Vía 2: Epoxidación del doble enlace C₃-C₄ del compuesto 47: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-3 α ,4 α -epoxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (51).



Según el procedimiento experimental utilizado en la síntesis del epóxido **49**, 50 mg (0,192 mmol) del compuesto **47** se trataron con una disolución de dimetildioxirano 0,062 M en acetona y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano-AcOEt 7:3) aislándose 29 mg (60%) de un sólido que se identificó como el compuesto **51**: p.f. 76-79 °C (acetona); $[\alpha]_D^{26}$ -11,2 (*c* 1,07); IR (KBr) ν_{\max} 3032, 1726, 1261, 1240 cm^{-1} ; EM *m/z* 278 (M^+ , 0,1), 218 (79), 203 (45), 185 (31), 175 (100), 157 (71); HRMS: 278,1883 (M^+), C₁₇H₂₆O₃ requiere 278,1882; RMN ¹H (300 MHz) δ 5,61 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 3,25 (1H, d, *J* = 0,8 Hz), 2,30-2,15 (3H, m), 2,10-2,00 (4H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,70-1,60 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,44 (3H, s), 0,96 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,95 (3H, d, *J* = 6,8 Hz); RMN ¹³C (75 MHz) δ 170,2 (s), 150,6 (s), 120,8 (d), 86,5 (s), 66,1 (s), 62,1 (d), 47,9 (d), 42,8 (d), 36,7 (d), 36,7 (t), 28,7 (t), 24,6 (t), 22,5 (q), 21,3 (q), 20,9 (q), 19,4 (q), 16,5 (q).

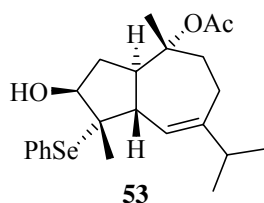
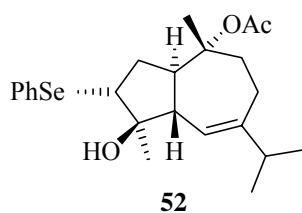
11.4.2.5. Vía 2: Reducción del compuesto 51: Síntesis de (+)-4 α ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-4-*epi*-alismóxido] (50).



Sobre una suspensión de 33 mg (0,824 mmol) de LiAlH₄ en 1,16 mL de THF seco bajo atmósfera de argón, se adicionó a 0 °C y gota a gota una disolución de 27 mg (0,097 mmol) del compuesto **51** en 1 mL de THF seco. La mezcla se agitó 3 h. a t.a. y la reacción se bloqueó añadiendo NH₄Cl aq. sat. en pequeñas porciones. La mezcla se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaCl aq. sat. y se secaron con Na₂SO₄ anh. Por eliminación del disolvente y cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt 7:3) se obtuvo 20 mg (87%) del compuesto **50** que presentó las mismas características físicas y espectroscópicas que el producto resultante de la reducción del epóxido **49**.

11.4.3. Síntesis de (+)-4 β ,10 α -dihidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno [(+)-alismóxido] (**55**).

11.4.3.1. Introducción del grupo 4 β -OH: Síntesis de 10 α -acetoxi-3 α -fenilselenil-4 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (**52**) y 10 α -acetoxi-4 α -fenilselenil-3 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (**53**):



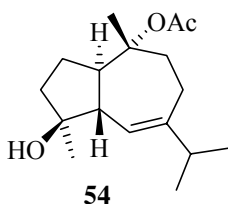
A una suspensión de 34 mg (0,129 mmol) del compuesto **47** y 37 mg (0,194 mmol) de PhSeO₂H en 2 mL de THF bajo atmósfera de argón y a t.a., se adicionó 32 μ L (0,291 mmol) de H₃PO₂. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente y después de 1h. 30 min. se adicionaron nuevas porciones de PhSeO₂H (37 mg, 0,194 mmol) y H₃PO₂ (32 μ L, 0,291 mmol) y se continuó con la agitación durante 3 h. Después de una nueva adición de PhSeO₂H (37 mg, 0,194 mmol) y H₃PO₂ (32 μ L, 0,291 mmol) la reacción se completó al cabo de 30 min., y se detuvo añadiendo una disolución de NaHCO₃ aq. sat. Tras extracción con AcOEt, eliminación del disolvente a presión reducida y cromatografía sobre sílica gel (hexano-AcOEt 9:1-7:3) se separó 12 mg (21%) del compuesto **52** y 5,5 mg (10%) de un producto más polar para el que se ha propuesto la estructura **53**.

52: p.f. 110-113 °C (hexano-AcOEt; IR (KBr) ν_{\max} 3550-3400, 3057, 1702, 1578 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz) δ 7,65-7,55 (2H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 5,49 (1H, s ancho), 3,33 (1H, dd, J = 9,2, 12,3 Hz), 1,94 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,22 (3H, s), 0,97 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,9 Hz); RMN ¹³C (75 MHz) δ 170,7 (s), 150,2 (s), 133,8 (d, 2C), 130,1 (d, 2C), 129,4 (d), 127,5 (s), 121,1 (d), 87,7 (s), 81,3 (s), 55,6 (d), 47,6 (d), 47,0 (d), 37,4 (d), 36,5 (t), 31,4 (t), 24,9 (t), 22,9 (q), 21,7 (q), 21,4 (q), 19,9 (q), 19,1 (q).

53: aceite; IR (NaCl) ν_{\max} 3500-3400, 3060, 1710, 1560 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz) δ 7,57-7,54 (2H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 5,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,90 (1H, d, J

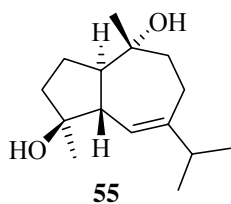
= 5,5 Hz), 2,71 (1H, td, $J = 5,3, 10,9$ Hz), 2,55 (1H, ddd, $J = 5,5, 10,9, 14,9$ Hz), 2,50 (1H, d ancho, $J = 11,1$ Hz), 2,28-2,10 (3H, m), 2,03 (1H, ddd, $J = 1,3, 9,6, 13,0$ Hz), 1,94-1,82 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,66 (1H, dd, $J = 5,3, 14,9$ Hz), 1,50 y 1,47 (6H, dos s), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 170,5 (s), 150,7 (s), 138,6 (d, 2C), 128,8 (d, 3C), 126,8 (s), 121,4 (d), 87,5 (s), 78,3 (d), 63,3 (s), 50,4 (d), 47,4 (d), 37,3 (d), 36,6 (t), 34,1 (t), 24,7 (t), 22,8 (q), 21,9 (q), 21,5 (q), 21,2 (q), 20,0 (q).

11.4.3.2. Ruptura del enlace C-Se del compuesto **52**: Síntesis de (-)-10 α -acetoxi-4 β -hidroxi-1 α H,5 β H-guaya-6-eno (**54**).



A una disolución de 26 mg (0,059 mmol) del producto **52** en 0,3 mL de EtOH absoluto seco y 0,3 mL de benceno seco se adicionaron a intervalos de tiempo de media hora, la cantidad total de 1,73 g de Ni Raney. A las 2 h. de reacción la mezcla se filtró sobre una columna de sílica gel con AcOEt como eluyente y después de eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 16 mg (96%) de un aceite incoloro que fue identificado como el producto **54**: $[\alpha]_D^{26} - 40,6$ (c 0,64); IR (NaCl) ν_{max} 3500-3350, 1720 cm^{-1} ; EM (IQ) m/z 221 (32), 203 (100), 159 (11); HRMS: 221,1904 (M^+ -AcO), $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}$ requiere 221,1905; RMN ^1H (400 MHz) δ 5,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 2,34 (1H, ddd, $J = 6,0, 9,2, 11,6$ Hz), 2,28-2,12 (3H, m), 2,00 (1H, ddd, $J = 1,6, 9,6, 14,0$ Hz), 1,93 (3H, s), 1,89 (1H, dd ancho, $J = 10,4, 16,8$ Hz), 1,75-1,50 (5H, m), 1,52 (3H, s), 1,20 (3H, s), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,8$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz) δ 170,7 (s), 148,8 (s), 121,3 (d), 88,1 (s), 80,5 (s), 49,6 (d), 48,7 (d), 40,6 (t), 37,5 (t), 36,8 (d), 25,0 (t), 22,9 (q, 2C), 21,9 (t), 21,7 (q), 21,4 (q), 19,2 (q).

11.4.3.3. Reducción del acetilderivado **54**: Síntesis de (+)-alismóxido (**55**).



Sobre una suspensión de 6,7 mg (0,166 mmol) de LiAlH_4 en 0,16 mL de THF seco a 0 °C y bajo atmósfera de argón se adicionó gota a gota una disolución de 11,2 mg (0,040 mmol) del compuesto **54** en 0,5 mL de THF seco. Después de estar 20 min. agitando a t.a. se paró la reacción añadiendo gota a gota NH_4Cl aq. sat. hasta que cesó el

desprendimiento gaseoso de hidrógeno. Posteriormente la mezcla se extrajo con AcOEt y el conjunto de las fases orgánicas se lavaron con NaCl aq. sat. y se secaron con Na₂SO₄ anh. La eliminación del disolvente y filtración sobre sílica gel (hexano:AcOEt 4:6) dió 9,4 mg (99%) de un sólido blanco que se identificó como el compuesto **55**: p.f 138-141 °C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{26} +8,6$ (*c* 1,16) [lit.¹⁷³ +8,7 (*c* 0,29)]; IR (KBr) ν_{\max} 3500-3350, 1100 cm⁻¹; EM (IQ) *m/z* 221 (M⁺-OH, 22), 219 (13), 203 (100), 202 (41), 187 (10), 159 (13); HRMS: 221,1896 (M⁺-OH), C₁₅H₂₅O requiere 221,1905; RMN ¹H (400 MHz) δ 5,48 (1H, d ancho, *J* = 2,8 Hz, H₆), 2,23 (1H, sept, *J* = 6,8 Hz, H₁₁), 2,16 (1H, dd *J* = 2,8, 9,2 Hz, H₅), 2,20-2,12 (1H, m, H₈), 1,91 (1H, ddd, *J* = 1,6, 10,8, 16,4 Hz, H_{8'}), 1,88-1,60 (6H, m, H₁, 2H₂, 2H₃, H₉), 1,45 (1H, dd ancho, *J* = 10,4, 13,2 Hz, H_{9'}), 1,25 (3H, s, 3H₁₄), 1,20 (3H, s, 3H₁₅), 0,97 (3H, d, *J* = 6,8 H 3H₁₂ ó 3H₁₃), 0,96 (3H, d, *J* = 6,8 H 3H₁₂ ó 3H₁₃); RMN ¹³C (75 MHz) δ 149,9 (s, C₇), 121,5 (d, C₆), 80,4, 75,5 (s, C₄, C₁₀), 50,9, 50,5 (d, C₁, C₅), 42,8, 40,7 (t, C₉, C₃), 37,5 (d, C₁₁), 25,3 (t, C₈), 22,8 (q, C₁₅), 21,7 (t, C₂), 21,6, 21,5, 21,4 (q, C₁₂, C₁₃, C₁₄).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

1. Se ha desarrollado una metodología eficiente que ha permitido la síntesis del guayacetato **4** a partir (+)-dihidrocarvona (**1**). Dicha metodología parte de (+)- α -ciperona (**2**), obtenida fácilmente a partir de (+)-dihidrocarvona (**1**), y consiste en la deshidrogenación regioselectiva en C₁-C₂ del compuesto **2** para dar la trienona **3** y transposición de ésta por irradiación con luz ultravioleta.

2. A partir del compuesto **4** se ha llevado a cabo la síntesis de todos los posibles diastereómeros de 7 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (compuestos **7-10**), de los cuales **7** y **10** presentan las estructuras correspondientes a dos guayadienonas naturales. La desoxigenación en C₁₀ del compuesto **4** por reducción radicalaria con Bu₃SnH del metiloxalato correspondiente condujo a (+)-1 α H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**7**) y su C₁₀ epímero (+)-**8**. La epimerización en medio básico de **7** condujo a la (-)-1 β H,7 α H,10 α H-guaya-4,11-dien-3-ona (**9**) y la desoxigenación en C₁₀ del compuesto **4** con Li/*n*-propilamina-etilendiamina (2:1) permitió obtener (-)-1 β H,7 α H,10 β H-guaya-4,11-dien-3-ona (**10**).

3. Los datos espectroscópicos de los compuestos **7** y **10** coinciden con los descritos en la bibliografía para los productos naturales. Además, la síntesis de **7** constituye al mismo tiempo una síntesis formal de (+)-hidrocolorenona (**XXIV**).

4. La oxidación alílica de las dienonas **7** y **10** nos ha permitido estudiar el comportamiento de las mismas frente al SeO₂/*t*-BuOOH. La oxidación de **7** conduce a mezclas de su 13-hidroxiderivado **11** y de su 7-hidroxiderivado **13**. En las mismas condiciones el compuesto **10** se oxida más rápidamente y conduce exclusivamente al 7-hidroxiderivado **16a**, enantiómero de **13**. A partir del compuesto **11** por oxidaciones sucesivas y metilación se han sintetizado los compuestos **14** y **15** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía para los productos naturales (+)-ácido pechueloico (**14**) y (+)-pechueloato de metilo (**15**).

5. Por desoxigenación con LiAlH₄/AlCl₃ de las dienonas **7**, **8** y **10** se han sintetizado los dienos diastereómeros **17-19**. La estructura **17** había sido asignada al guayadieno natural (+)-acifileno pero los datos espectroscópicos del producto sintético mostraron diferencias claras con las del producto natural. Sin embargo, los datos espectroscópicos del dieno **19** coinciden plenamente con los descritos para el acifileno

natural por lo que la estructura de éste debe ser corregida de la **17** asignada previamente a la estructura **19**.

6. A partir de la dienona **7** se ha desarrollado una secuencia para la obtención del esqueleto de *trinor*-guayano que se ha aplicado a la síntesis del dieno natural (-)-clavukerina A (**25**). La degradación de la cadena isopropenílica de **7** con sustitución de dicha cadena por una función oxigenada, eliminación de ésta y desoxigenación del grupo carbonilo condujo a (-)-**25** cuyos datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos para el producto natural.

7. Por una estrategia similar a la de la síntesis del compuesto **4** se ha llevado a cabo la síntesis de su isómero **29** a partir de (+)- α -ciperona (**2**), por transposición fotoquímica de la guayatrienona **28**. La isomerización del doble enlace C₁₁-C₁₂ a la posición C₆-C₇ puede llevarse a cabo antes o después de la deshidrogenación en C₁-C₂, aunque el rendimiento es más elevado en el segundo caso.

8. El compuesto **29** se transformó en las guayadienonas epímeras **32** y **33** por reducción radicalaria del metiloxalato correspondiente. Esta desoxigenación condujo además de a **32** y **33** a pequeñas cantidades de (+)- β -ciperona (**26**). A nuestro entender esta es la primera vez que se ha observado este tipo de transposición radicalaria de guayano a eudesmano.

9. Por desoxigenación con LiAlH₄/AlCl₃ de los compuestos **32** y **33** se obtuvieron, respectivamente, los dienos **34** y **35** que presentaron características espectroscópicas idénticas a las descritas para los dienos naturales. Sin embargo, la comparación entre los valores de rotación óptica de los productos sintéticos y los naturales indican que el compuesto aislado de *Phartenium hysterothorus* es el enantiómero del sintético **34** y el aislado de *Athanasia dregeana* posee la misma estereoquímica absoluta que el sintético **35**.

10. Las desoxigenaciones con LiAlH₄/AlCl₃ de la hidroxidienona **30** y su epímero en C₁ (obtenidos por hidrólisis o hidrólisis-epimerización de **29**) condujeron a mezclas inseparables de dienos, **40** y **41** (7:1) a partir de **30** y **43** y **44** (1:1) a partir de **42**. La estructura **40** ha sido propuesta para un producto natural aislado de *Nephthea chabrollii*, sin embargo, los datos espectroscópicos descritos en la bibliografía para el producto natural no coinciden con los del sintético **40** ni con los de su epímero **43** lo que indica un error en la determinación estructural del producto natural que va más allá de la asignación estereoquímica.

11. Se ha estudiado la reacción de los dienos **34**, **35** y de las mezclas **40** y **41** y **43** y **44** con oxígeno que condujeron, tras reducción con PPh_3 , a los hidroxiperoxocompuestos **36-37** a partir de **34**, **38-39** a partir de **35**, **45** a partir de la mezcla **40-41** y al oxacompuesto **46** a partir de la mezcla **43-44**. En todos los casos la reacción eno de O_2 al doble enlace $\text{C}_4\text{-C}_5$ tiene lugar por la cara α de la molécula. La cicloadición [4+2] da preferentemente también por la cara α de la molécula, siendo los compuestos mayoritarios los que tienen el puente peroxo en disposición α .

El compuesto **38** presentó características físicas y espectroscópicas plenamente coincidentes con las del producto natural aislado de *Liabum floribundum*.

13. Finalmente la guayadienona **29** se ha transformado en los compuestos **50** y **55** con las estructuras asignadas a dos dihidroxiguayenos naturales que presentan datos espectroscópicos muy similares aunque no se ha establecido comparación entre ellos. La reducción de la tosilhidrazona de **29** y descomposición de la hidrazina formada condujo al guayadieno **47** que se transformó en **50** y **55** por adición regio- y estereoselectiva de agua al doble enlace $\text{C}_3\text{-C}_4$. Epoxidación del hidroxidieno **48**, obtenido a partir de **47**, y apertura reductiva del epóxido **49** (Vía 1) o epoxidación de **47** y tratamiento posterior con LiAlH_4 (Vía 2) condujo al compuesto **50**, con rendimiento superior por la vía 2. La adición *anti* al dieno **47** de ácido fenilselenínico seguido de tratamiento con níquel Raney y reducción del acetato condujo a **55**. La síntesis de ambas estructuras permitió confirmar su identidad y asignar la estructura **55** al (+)-alismóxido natural aislado de diversas fuentes.

14. Hasta el momento no aparece descrita en la bibliografía la síntesis de los compuestos (-)- $1\beta\text{H},7\alpha\text{H},10\beta\text{H}$ -guaya-4,11-dien-3-ona (**10**), el (+)-ácido pechueloico (**14**), el (+)-pechueloato de metilo (**15**), el (+)-acifileno (**19**), los dienos (-)-**34** y (-)-**35**, el peroxocompuesto **38** y el (+)-alismóxido (**55**) por lo que esta Tesis constituye la primera síntesis total de todos ellos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Agosta W. C. *Chemical Communication. The language of Pheromones*; Scientific American Library: New York, **1992**.
2. M. Morimoto, K. Komai., *Recent Research Developments in Phytochemistry*, **2000**, *4*, 99-114. "Plant Secondary Metabolites as Plant Defense Systems".
3. J. D. Connolly y R. A. Hill. *Dictionary of Terpenoids*. Chapman and Hall. London 1991.
4. B. H. Fraga. *Nat. Prod. Reports*. **1999**, 21-38 y referencias allí citadas.
5. O. Sticher. *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmaceutical, Biological or Therapeutical Activity*. Proceedings of the First International Congress on Medicinal Plant Research, Section A, pag 157-176. De. H. Wagner y P. Wolff. Springer Verlag. Berlin **1977**.
6. K. Chuihua, *Journal of Applied Ecology*, **2002**, *13*, 349-353. "Frontier Fields of Plant Chemical Ecology in the 21st Century".
7. a) C. H. Heathcock. *The total Synthesis of Natural Products*. Ed. J. Apsimon. Wiley Interscience. New York **1973**. Vol. 2. b) C. H. Heathcock, S. L. Graham, M.C. Pirrung, F. Plavac y C.T. White. *The Total Synthesis of Natural Products*. Ed. J. Apsimon. Wiley Interscience. New York **1983**. Vol. 5. c) J. S. Roberts. *Nat.. Prod. Reports* **1985**, *2*, 97. d) J. S. Roberts I. Bryson. *Nat. Prod. Reports* **1984**, *1*, 105.
8. A-U Rahman y Z. Shah. *Stereoselective Synthesis in Organic Chemistry*. Springer Verlag. New York **1993**.
9. V. BARGUES, G. Blay, L. Cardona, B. García, J.R. Pedro. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1703-1706.
10. G. Blay, V. Vargues, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9719-9725.
11. G. Blay, V. BARGUES, L. Cardona, B. García, J. R. Pedro. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6703-6707.
12. G. Blay, V. BARGUES, L. Cardona, A. M. Collado, B. García, M. C. Muñoz y J. R. Pedro. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2138-2144.
13. G. Blay, L. Cardona, B. García, L. Lahoz, J.R. Pedro. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7700-7705.

14. G. Blay, L. Cardona, B. García, L. Lahoz, J. R. Pedro, *European J. Org. Chem.*, **2000**, *11*, 2145-2151.
15. G. Blay, L. Cardona, B. García, L. Lahoz, J. R. Pedro, *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 3079-3082.
16. "Trasposiciones de eudesmanos dirigidas por silicio. Aplicación a la síntesis de eremofilanos y sesquiterpenos espiránicos." Tesis de Doña Ana María Collado Pérez. Universitat de València. **2002**.
17. C. Li, D-L. Yin, H-Q. Huang, X-H. Wu, J-Y. Guo., *Chinese Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 881-882.
18. F. A. Macías, J. M. Aguilar, J. M. G. Molinillo, F. Rodríguez-Luis, I. G. Collado, G. M. Massanet, F. R. Fronczek. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3049-3414.
19. H. de Broissia, J. Levisalles, H. Rudler, *J. Chemm. Soc. Chem. Commun.* 855 **1972**.
20. D. Caine, H. Deutsch. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8030.
21. C. Ehret, G. Ourisson. *Tetrahedron.*, **1969**, *25*, 1785-1799.
22. G. Rücker, F. W. Hefendhel, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 809-810.
23. S. Melching, U. Warmers, W. A. König, H. Muhle, *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 277-280.
24. G. M. König, A. D. Wright, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3837-3840.
25. D. P. Richardson, A. C. Messer, B. A. Newton, N. I. Lindeman, *J. Chem. Ecol.*, **1991**, *17*, 663-685.
26. D. P. Richardson, S. Messer, S. Greenberg, H. H. Hagedorn, J. Meinwald, *J. Chem. Ecol.*, **1989**, *15*, 731.
27. H. Nii, K. Furukawa, M. Iwakiri, T. Kubota, *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **1983**, *57*, 733-741. *Chem. Abstr.* **99**, 200329v (**1983**).
28. Y. Saritas, N. Bülow, C. Fricke, W. A. König, H. Muhlet. *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 1019-1023.
29. F. Bohlmann, C. Zdero, *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 1902-1910.
30. C. Chikamatsu, M. Maeda, M. Nakazaki. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4751-65.
31. J. Kitajima, N. Suzuki, M. Satoh, M. Watanabe, *Phytochemistry*, **2002**, *59*, 811-815.
32. J-H. Ryu, Y. S. Jeong, *Archives of Pharmacal Research*, **2001**, *24*, 532-535. *Chem. Abstr.* **136**, 213620r (**2002**).

-
33. O. Hyuncheol, J-S. Kim, E-K. Song, H. Cho, D-H. Kim, S-E. Park, H-S. Lee, Y-C. Kim, *Planta Med.*, **2002**, *68*, 748-749.
34. M. Silva, A. Wiesenfeld, P. G. Sammes, T. W. Tyler, *Phytochemistry*, **1977**, *16*, 379-385.
35. F. Bohlmann, C. Zdero, H. M. Niemeyer. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 509-512.
36. F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson., *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 1201-1206.
37. P. Singh, J. Jakupovic, F. Bohlmann, *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1525-1529.
38. C. Zdero, F. Bohlmann, J. C. Solomon, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 531-542.
39. F. Bohlmann, C. Zdero, J. C. Solomon, R. M. King, H. Robinson. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 531-542.
40. M. Miski, D. H. de Luengo, T. Mabry. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 199-200.
41. F. Bohlmann, N. Borthakur. *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 1160-1162.
42. G. S. Xu, X. Y. Chen, D. Q. Yu, *Yaoxue Xuebao*, **1988**, *23*, 122-5. *Chem. Abstr.* **109**, 51699m (1988).
43. J. Jakupovic, V. P. Pathak, M. Grenz, S. Banerjee, C. Wolfrum, R. N. Baruah, F. Bohlmann. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1049-1052.
44. D. Handayani, R. A. Edrada, P. Proksch, V. Wray, L. Witte, L. van Ofwegwn, A. Kunzmann., *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 716-718.
45. C. Labré, F. Faini, J. Coll, P. Carbonell. *Phytochemistry.*, **1998**, *49*, 793-795.
46. G. Büchi, J. M. Kauffman, H. J. E. Loewenthal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 3403-3408.
47. D. H. R. Barton, J. T. Pinhey, R.J. Wells, *J. Chem.Soc.*, **1964**, 2518-2526.
48. I. Hiroshi, T. Takehiko, N. Masuhisa, M. Hitoshi. *Tetrahedron.*, **1970**, *26*, 2751-7.
49. H. Hishii, T. Tozyo, M. Nakamura, H. Minato, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 2911-2918.
50. E. Funke, T. Tozyo, H. Ishii, K. Takeda, *J. Chem. Soc.*, **1970**, 2548-2551.
51. H. Hirota, Y. Tanahashi, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 785-788.
52. R. Takeda, K. Katoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4056-4058.
53. R. Takeda, N. Harada, J. Kohori, H. Uda, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 423-428.
54. R. Takeda, K. Katoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1265-1266.

-
55. M. Kobayashi, B. W. Son, M. Kido, Y. Kyogoku, I. Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 2160-2163.
56. B. F. Bowden, J. C. Coll, D. M. Tapiolas, *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 211.
57. M. Asaoka, T. Kosaka, H. Itahana, H. Takei. *Chemistry Lett.*, **1991**, *8*, 1295-1298.
58. T. Kusumi, T. Hamada, M. Hara, M. O. Ishitsuka, H. Ginda, H. Kakisawa, *Tet. Lett.*, **1992**, *33*, 2019-2022.
59. M. Kobayashi, Byeng Wha Son, Yoshimasa Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 1667-1670.
60. R. R. Izac, W. Fenical, *Tet. Lett.*, **1984**, *25*, 1325-1328.
61. M. Endo, M. Nakagawa, Y. Hamamoto, T. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1983**, 980-981.
62. Jpn. Kokai. Tokkyo. Koho. JP. *Chem. Abstr.*, **99**, 70287s (1983).
63. N. Takeuchi, T. Fujita, K. Goto, N. Morisaki, N. Osone, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull*, **1993**, *41*, 923-925.
64. T. Koike, K. Yamazaki, N. Fukumoto, K. Yashiro, N. Takeuchi, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull*, **1996**, *44*, 646-652.
65. D. P. Piet, R. V. A. Orrü, L. H. D. Jenniskens, J. B. P. A. Wijnberg, A. de Groot, *Chem. Pharm. Bull*, **1996**, *44*, 1400-1403.
66. W. Zhao, J-L. Wolfender, K. Hostettmann, H-Y. Li, H. Stoeckli-Evans, R. Xu, G. Qin, *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 63-68.
67. J. Chang, L-J. Xuan, Y-M. Xu, J-S. Zhang, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 935-938.
68. S. K. Kim, C. S. Pak. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6829-6832.
69. I. Shimizu, T. Ishikawa. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1905-1908.
70. J. C. Friese, S. Krause, H. J. Schäfer. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2683-2685.
71. G. L. Lange, C. Gottardo, A. Merica, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6738-6744.
72. T. Honda, H. Ishige, H. Nagase, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1994**, 3305-3310.
73. E. Lee, C. H. Yoon. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5929-5930.
74. E. L. Grimm, J-L. Methot, M. Shamji, *Pure Appl. Chem.*, **2003**, *75*, 231-234.
75. A. Alexakis, S. March. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8753-8757.
76. B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10094-10105.
77. P. A. Wender, M. Fuji, C. O. Husfeld, J. A. Love, *Organic Lett.*, **1999**, *1*, 137-139.
78. R. Urech, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 989-990.
79. R. Urech, *Aust. J. Chem.*, **1986**, *39*, 433.

-
80. I. W. J. Still, Y. Shi, *Tet. Lett.*, **1987**, 28, 2489-2490.
81. H. Weinmann, E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1995**, 1097-1101.
82. K. Hiroya, H. Zhang, K. Ogasawara, *Synlett*, **1999**, 5, 529-532.
83. Y. Coquerel, A. E. Green, J-P. Deprés, *Organic Letters*, **2003**, 5, 4453-4455.
84. M. Asaoka, K. Takenouchi, H. Takei, *Chemistry Letters*, **1988**, 921-922.
85. M. Asaoka, K. Shima, H. Takei, *Tet. Lett.*, **1987**, 28, 5669-5672.
86. T. Kametani, Y. Suzuki, C. Ban, T. Honda, *Heterocycles*, **1987**, 26, 1491-1493.
87. J. Wolinsky, M. R. Slabaugh, T. Gibson, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3740-3742.
88. R. M. Jacobson, G. P. Lahm, J. W. Clader, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 395-405.
89. E. Piers, K. F. Cheng. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 2234.
90. E. Piers, K. F. Cheng. *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1591-1595.
91. D. Arigoni, H. Bosshard, H. Bruderer, G. Büchi, O. Jeger, L. J. Krebann. *Helv. Chem. Acta.* **1957**, 40, 1732.
92. C. Agami, C. Kadouri-Puchot, V. Le Guen. *Tetrahedron Asymmetry*. **1993**, 4, 641.
93. G. Revial, M. Pfau. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York. **1998**; Collect. Vol IX, p. 610.
94. Z. Xiong, J. Yang, Y. Li. *Tetrahedron Asymmetry.*, **1996**, 7, 2607-2612.
95. V. N. Zhabinskii, A. J. Minnaard, J. B. P. A. Wijnberg, Aede de Groot, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4022-4027.
96. H. Kunz, H. Waldmann: "Protecting Groups"; B. M. Trost, I. Fleming. Eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 6, pág. 631-701.
97. McCombie, S. W.: *Reduction of Saturated Alcohols and Amines to Alkanes in Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming. Eds.; Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 8, pág. 811-833.
98. D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1574.
99. W. Hartwig, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2609-2645 y referencias allí citadas.
100. D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1413-1432.
101. D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. C. Jaszberenyi. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7193.
102. H. Togo, S. Matsubayashi, O. Yamazaki, M. Yokohama, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2816-2819.
103. R. M. López, D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6949-6950.

104. D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. C. Jaszberenyi. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6838-6842.
105. A. E. Graham, A. V. Thomas, R. Yang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2583-2585.
106. D. O. Jang, D. H. Cho, D. H. R. Barton, *Synlett*, **1998**, 39-40.
107. D. H. R. Barton, M. Jacob, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1331.
108. S. C. Dolan, J. McMillan. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 1588.
109. D. O. Jang, J. Kim, D. H. Cho, C-M. Chung, *Tet. Lett.*, **2001**, 42, 1073-1075.
110. H-S. Dang, P. Franchi, B. P. Roberts, *Chem. Comm.*, **2000**, 499-500.
111. D. Crich, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 774-775.
112. J. Xu, J. C. Yadan, *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 2421-2424.
113. S. D. Burke, R. L. Danheiser. *Handbook Of Reagents For Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents*, pág. 473, **1999**.
114. D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7200-7201.
115. P. Renaud, E. Lacôte, L. Quaranta, *Tet. Lett.*, **1998**, 39, 2123-2126.
116. H. Hirota, Y. Moriyama, H. Shirashaki, T. Tsuyuki, T. Takahashi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 3755-3756.
117. A. G. M. Barret, C. R. A. Godfrey, D. M. Hollinshead, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, R. B. Boar, L. Joukhadar, J. F. McGhie, S. C. Misra, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1981**, 1501-1509.
118. R. E. Ireland, D. C. Muchmore, U. Hergatner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5098-5100.
119. H. Deshayes, J-P Pete, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1978**, 567-568.
120. P. C. Bulman, T. J. McCarthy: "*Oxidation Adjacent to C=C Bonds*"; B. M. Trost, I. Fleming. Eds.; Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 7, pág. 83-117.
121. "*Oxidations in Organic Chemistry*". Milos Hudlický. **1990**. ACS Monograph 186.
122. X. Chen, T. Li, F. Nan, S. Shao, Y. Li, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3075-3080.
123. M. Arnó, B. García, J. R. Pedro, E. Seoane, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5243-5248.
124. E. J. Corey, G. W. J. Fleet. *Tetrahedron Lett.* , **1973**, 45, 4499-4501.
125. G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4825-4830.
126. B. S. Bal, W. E. Childers, J. R. Harold, W. Pinnick, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2091-2096.
127. E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 567-569.
128. B. R. Brown, P. W. Trown, J. M. Woodhouse, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2478-2485.

-
129. J. H. Brewster, H. O. Bayer. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 116.
130. S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6163-6165.
131. Schreiber y col., *Tet. Lett.*, **1983**, 2363-2366.
132. Oyo Mitsunobo, "Synthesis of Alcohols and Ethers"; B. M. Trost, I. Fleming. Eds.; Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 6, pág. 1-32.
133. Donald G. Lee, Tao Chen, "Cleavage Reactions". B. M. Trost. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol. 7, 543.
134. A. F. Hegarty, "Peroxy Acids and Acyl Peroxides". *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*. D. Barton, W. David Ollis, Vol. 2.
135. G. Mehta, S. K. Chattopadhyay, J. D. Umarye, *Tet. Lett.*, **1999**, 40, 4881-4884.
136. T. M. Meulemans, G. A. Stork, B. J. M. Jansen, A. de Groot. *Tet. Lett.*, **1998**, 39, 6565-6568.
137. H. J. M. Gijsen, K. Kanai, G. A. Stork, J. B. P. A. Wijnberg, R. V. A. Orru, C. G. J. M. Seelen, S. M. van der Kerk, A. de Groot., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7237-7246.
138. V. Bargues, G. Blay, L. Cardona, B. García y J. R. Pedro *Tetrahedron* **1998**, 54, 1845.
139. E. J. Corey, A. G. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5736-5742.
140. Bohlmann, C. Zdero, M. Lonitz, *Phytochemistry*, **1977**, 16, 575-577.
141. F. Bohlmann, K. H. Knoll, *Phytochemistry*, **1979**, 16, 995-1001.
142. F. Bohlmann, W. Knauf, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry*, **1979**, 18, 1011-1014.
143. F. Cullmann, H. Becker, *Phytochemistry*, **1998**, 47, 237-245.
144. M. H. H. Nkonya, S. A. Jonker, J. J. Makangara, R. Waibel, H. Achenbach, *Phytochemistry*, **2000**, 53, 1067-1073.
145. M. Rama Rao, K. V. Sridevi, U. Venkatesham, T. Prabhaker Rao, S. S. Lee, Y. Venkateswarlu., *J. Chem. Research (Synopses)*, **2000**, 5, 245-247.
146. V. R. Ukachaisirikul, S-A Naovanit, W. C. Taylor, W. A. Bubb, P. Dampawan, *Phytochemistry*, **1998**, 48, 197-200.
147. H. D. Friedel, R. Matusch, *Helv. Chem. Acta*, **1987**, 70, 1616-1622.
148. F. Nagashima., H. Izumo, S. Takaoka, M. Tori, Y. Asakawa, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 433-439.
149. B. W. Sullivan, D. Jonh Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5134-5136.

150. H. Hirota, T. Okino, E. Yoshimura, N. Fusetani, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13971-13980.
151. Coordinating group for Research on the structure of Quing Hau Sau. *K' o Hsueh Hsueh Pao* (Acta Chimica Sinica) **1979**, *37*, 129. *Chem. Abstr.*, 93 (7), 71991 e, **1979**.
152. D. A. Casteel, "Antimalarian Agents" in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. M. E. Wolff, Wiley, New York, **1997**.
153. D. A. Casteel. "Peroxy Natural Products". *Natural Products Reports*, **1999**, *16*, 55-73 y ref. allí citadas.
154. D. A. Casteel. "Peroxy Natural Products". *Natural Products Reports*, **1992**, *9*, 289-312 y ref. allí citadas.
155. J. Jakupovic, A. Shuster, F. Bolhmann, M. O. Dillon. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 1771-1775.
156. F. Bohlmann, J. Jakupovic. *Phytochemistry*. **1979**, *18*, 1987.
157. F. Bohlmann, R. K. Gupta, R. M. King y H. Robinson. *Phytochemistry*. **1981**, *20*, 331.
158. R. N. de Almeida, J. M. Barbosa-Filho. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, *2*, 71.
159. B. F. Bowden, J. C. Coll, S. J. Mitchell. *Aust. J. Chem.*, **1980**, *33*, 1833.
160. B. F. Bowden, J. C. Coll, S. J. Mitchell, B. W. Skelton y A. H. White. *Aust. J. Chem.*, **1980**, *33*, 2737.
161. D. J. Faulkner. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551 y referencias allí citadas.
162. K. A. El Sayed, M. T. Hamann. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 687.
163. I. Kitagawa, M. Kobayashi, Z. Cui, Y. Kiyota, M. Ohnishi. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4590.
164. Y. Oshima, T. Iwakawa, H. Hkino. *Phytochemistry*. **1983**, *22*, 183.
165. M. Yoshikawa, S. Hatakeyama, N. Tanaka, J. Yamahara. *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 2582.
166. K. Gao, L. Yang, Z-J. Jia. *Journal of the Chinese Chemical Society* (**1999**). *46*, 619-622.
167. H. Matsuda, T. Morikawa, I. Toguchida, K. Ninomiya, Y. Masayuki. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 1558-1566.
168. T. D. Hubert, D. F. Wiemer, *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 1197-1198.
169. P. Werestalh, S. Schneider, H. Mars Chall. *Flavour Fragrance. J.* **1996**, *59*, 687. *Chem. Abstr.* **125**, 95497d (1996).

170. W. A. König, N. Bülow, C. Fricke, S. Melching, A. Rieck y H. Muhlet. *Phytochemistry*. **1996**, *43*, 629.
171. P. Weyerstahl, H. Marschall, P. T. Son, P. M. Giang, *Flavour Fragr. J.*, **1999**, *14*, 219-224.
172. D. Kalembe, H. Marschall, P. Bradesi, *Flavour. Fragr. J.*, **2001**, *16*, 19-26.
173. Y. Nakajima, Y. Satoh, M. Katsumata, K. Tsujiyama, Y. Ida, J. Shoji. *Phytochemistry*. **1994**, *36*, 119.
174. J. Jurek, P. J. Schener. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 508.
175. J. G. Lago, C. B. Brochini, Nidia F. Roque, *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 727-731.
176. M. Yoshikawa, S. Yamaguchi, H. Matsuda, Y. Kohda, H. Ishikawa, N. Tanaka, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1813-1816.
177. M. Yoshikawa, S. Yamaguchi, H. Matsuda, N. Tanaka, J. Yamahara, N. Murakami. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 2430.
178. D. T. A. Youssef, W. Y. Yoshida, M. Kelly, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 1332-1335.
179. J-Y. Su, Y-Y. Kuang, L. M. Zeng. *Huaxue Xuebao*. **2003**, *61*, 1097-1100.
180. L. Xiaodong, W. Shaohma, M. Yunbao, W. Dagang. *Zhiwu Xuebao*. **2001**, *43*, 426-430.
181. H. Fang, Q. Hu, C. Xu, Y. Zhou. *Zhoncaoyao*, **1984**, *15*, 99. *Chem. Abstr.* *Kn100n*, 179939w (1994).
182. L. N. Mirsa, J. Jakupovic, F. Bohlmann. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5353.
183. O. A. Konovalova, V. I. Sheichenko, K. S. Rybalko. *Kim. Prir. Soedin.*, **1991**, *1*, 141. *Chem. Abstr.*, **116**, 170151 (1992).
184. Sakura, Yoshitsugu, Tahara, Toshie. *Yukagaku.*, **1982**, *31*, 151. *Chem. Abstr.* **96**, 222993x (1982).
185. T. Kato, M. Tomita, M. Takigawa, H. Iwasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, *67*, 1394-1398.
186. Yoshikawa, Masayuki. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 511. *Chem. Abstr.*, **127**, 75688e (1997).
187. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 77, 420 [92 77, 420]. *Chem. Abstr.* **117**, 118490x (1992).
188. J. Yamahara, G. Kobayashi, H. Matsuda, H. Fujimora. *Phytother. Res.* **1989**, *3*, 57. *Chem. Abstr.* **111**, 126713p (1989).

- 189.** J. Yamahara, G. Kobayashi, H. Matsuda, H. Fujimora. *Phytother. Res.* **1989**, *3*, 72. *Chem. Abstr.* **111**, 126714q (1989).
- 190.** Jpn. Kokai Tokio Koho JP 63, 215, 649 [88, 215, 649]. *Chem. Abstr.*, **110**, 199187j (1989).
- 191.** G. L. Lange, C. Gotardo, A. Merica, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6738.
- 192.** M. P. Polovinka, A. A. Shal'ko, D. V. Korchagina, Y. V. Gatilov, V. V. Shcherbukhin, G. A. Zenkovets, V. A. Barkhash, *Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *36*, 40-54.
- 193.** F. J. Moreno-Dorado, Y. M. A. W. Lamers, G. Mironov, J. B. P. A. Wijnberg, A. de Groot, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7743-7750.
- 194.** K. Naya, T. Okayawa, M. Fujiwara, M. Nakata, S. Kurio. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2239.
- 195.** JCS.2423.1955. R. Howe, F. J. McQuillin. *J. Chem. Soc.*, 2423.
- 196.** B. Pelc, E. Kodiceck. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 859.
- 197.** A. B. Turner, H. J. Ringold. *J. Chem. Soc. (C)*. **1967**, 1720.
- 198.** P. J. Kropp. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3110.
- 199.** E. Block, A. L. Schwan, "Electrofilic Addition of X-Y Reagents to Alkenes and Alkynes"; B. M. Trost, I. Fleming. Eds.; Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 4, pág. 329-362.
- 200.** L. Cardona, B. García, J. R. Pedro, D. Ruíz., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 5227.
- 201.** N. H. Fisher, E. J. Olivier, H. D. Fisher. *Review: Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1979**, 38.
- 202.** W. H. Schuller, R. V. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2563.
- 203.** Handbook of Reagents for Organic Síntesis. "Oxidizing and Reducing Agents", pág. 372, **1999**.
- 204.** A. E. Green. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5337.
- 205.** R. O. Hutchins, "Reduction of C=X to CH₂ by Wolff-Kishner and other Hidrazone Methods". B. M. Trost. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 8, 327-362.
- 206.** G. W. Kabalka, D. T. C. Yang y J. D. Baker, Jr. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 574.
- 207.** G. W. Kabalka y S. T. Summers. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1217.
- 208.** A. A. Devreese, Dennuyuck, P. J. De Clerq y M. Vanderwalle. *Tetrahedron*. **1983**, *39*, 3049.

-
209. P. Grougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney y N. Thompson. *Synthesis*. **1987**, 1015.
210. J. March. *Advanced Organic Chemistry*. Ed. Robert H. Summersgill and Anne T. Vinnicombe. McGraw-Hill. **1977**.
211. R. C. Larock, W.W.Leong, "Addition of H-X Reagents to Alkenes and Alkynes". B. M. Trost. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 4, pag.269-362.
212. H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1937.
213. H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 1522.
214. H. C. Brown, G. J. Linch. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 531.
215. *Organoselenium Chemistry*. Ed. D. Liotta. Wiley-Interscience. New York, **1987**.
216. A. Totshimitsu, T. Aoai, H. Owada, S. Uemura, M. Okano. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 412.
217. D. Liotta, G. Zima. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 50, 4977.
218. T. Hori, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1689.
219. D. Labar, A. Krief, L. Hevesi. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 41, 3967.
220. T. G. Back, S. Collins, R. G. Kerr. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1564.
221. A. G. M. Barrett, "Reduction of Carboxylic Acid Derivatives to Alcohols, Ethers and Amines". B. M. Trost. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press Ltd. Oxford. **1991**, Vol 8, pag., 235-299.
222. G. Blay, L. Cardona, B. García and J. R. Pedro. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7204.
223. D. D. Perrin y W. L. F. Armarego. *Purification of Laboratori Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988.
224. R. Mozingo. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York. **1955**; Collect. Vol III, p.181.
225. R. W. Murray and R. Jeyaraman. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847.
226. R. M. Moriarty, M. P. Duncan, R. K. Vaid, O. Prakash, *Organic Synthesis*, **1993**, Collective Volume VIII, pág. 43.
227. G. Blay, L. Cardona, B. García, C. L. García, J. R. Pedro, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10507-10518.

ANEXO

ESPECTROS ^1H RMN

