

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 Introducción

Los terpenoides son productos naturales derivados biogénicamente del ácido mevalónico¹, ampliamente distribuidos en la naturaleza (plantas, hongos, insectos y organismos marinos) y que presentan variedades estructurales y comportamientos biológicos de amplio espectro. Dentro de la gran diversidad de estructuras carbocíclicas que se hallan en los terpenoides, existen algunos motivos estructurales que pueden reconocerse en los diversos tipos esqueléticos y que utilizados en intermedios de síntesis podrían permitir el acceso a diferentes tipos de terpenoides a través de un intermedio común. La unidad de decalina con grupos metilo en C4 y C5 (a lo largo de esta Memoria se utilizará la numeración biogénica) se encuentra en los eremofilanos (sesquiterpenos) y en sus variantes tricíclicas (aristolanos e ishwaranos), en los clerodanos (diterpenoides) y en sus variantes tricíclicas (eritroxilanos), así como en diversos ejemplos de sesterterpenoides y triterpenoides. Un estudio exhaustivo llevado a cabo por Gloer sobre los metabolitos secundarios del esclerocio del hongo *Aspergillus nomius*, condujo a una serie de publicaciones en el quinquenio 1988-1992 en las que se describió una nueva serie de productos naturales caracterizados como diterpenoides indólicos², entre los que la aspernomina³ y la nominina⁴ llamaron nuestra atención. Dichos compuestos presentaban tipos de esqueleto inéditos y una bioactividad interesante. Su complejidad estructural reside en la existencia de una unidad de decalina

¹ (a) Heathcock, C. H.; Graham, S. L.; Pirrung, M. C.; Plavac, F.; White, C. T. Total Synthesis of Natural Products, ApSimon, J. ed., Wiley, New York, **1983**, vol 5, pp 180-212. (b) Ho, T-L. Carbocycle Construction in Terpene Synthesis, VCH, Weinheim, **1988**. (c) Connolly, J. D.; Hill, R. A. Dictionary of Terpenoids, Chapman & Hall; London, **1991**, vol 1-3. (d) Dewick, P. M. Medicinal Natural Products, Wiley, Chichester, **1997**, pp 152-269.

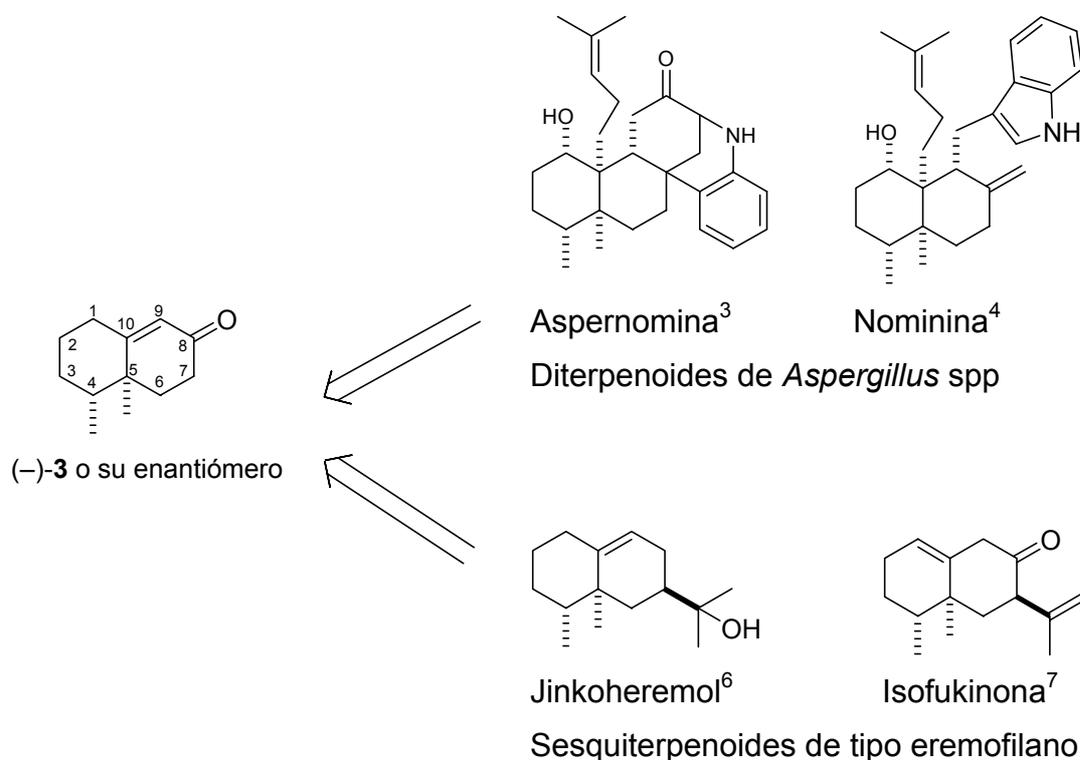
² Gloer, J. B. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 343-350.

³ Staub, G. M.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1015-1017.

⁴ (a) Gloer, J. B.; Rinderknecht, B. L.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2530-2532. (b) Nozawa, K.; Nakajima, S.; Kawai, K.-I.; Udagawa, S.-I.; Miyaji, M. *Phytochemistry* **1994**, 35, 1049-1051.

polisustituida con diversos estereocentros adyacentes y la funcionalización en las cadenas laterales o la presencia de anillos adicionales. Con anterioridad a los estudios de Gloer sólo se había descrito, aislado de *Aspergillus flavus*, el terpenoide aflavinina⁵ con una similitud estructural.

Estas observaciones sugieren que el uso de la enona bicíclica **3** que incorpora dos centros estereogénicos y una funcionalización que permite la activación de los carbonos 1, 7, 8, 9 y 10 podría ser un "building block" para afrontar la síntesis de una amplia gama de terpenoides.



La investigación acerca de sistemas azabíclicos con puente y de alcaloides indólicos que se desarrollaba en el período 1990-95 en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta Tesis, junto con el hallazgo en 1994 de un nuevo método de síntesis para el sistema tricíclico con puente de hexahidro-2,6-metano-1-

⁵ Gallagher, R. T.; McCabe, T.; Hirotsu, K.; Clardy, J.; Nicholson, J.; Wilson, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 243-246.

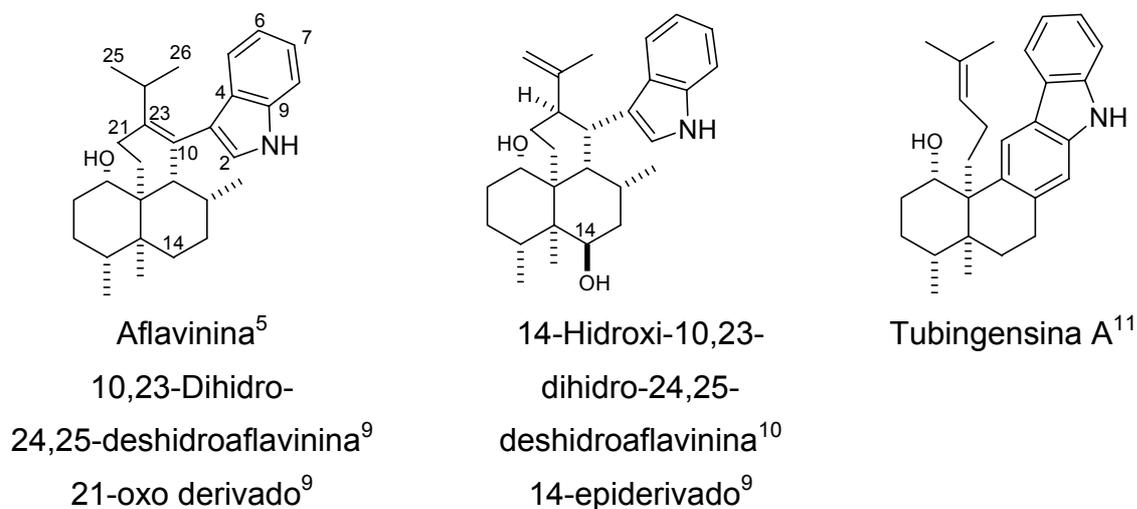
⁶ Nakanishi, T.; Yamagata, T.; Yoneda, K.; Miura, I.; Mori, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 601-604.

⁷ Bohlmann, F.; Fritz, U. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2471-2472.

benzazocina⁸, presente en la aspernomina, están sin duda en el origen de nuestro inicial interés en los compuestos anteriormente mencionados.

En la figura 1 se detallan las estructuras de otros diterpenoides relacionados aislados de hongos *Aspergillus*, indicando la referencia de su aislamiento y elucidación estructural en cada caso. Asimismo en la página 6 se detalla el trabajo de Danishefsky acerca de la síntesis de la desmetilaflavinia que es la única aproximación sintética aparecida en la literatura hasta el presente en este campo. (Esquema 1). Como puede observarse esta serie de compuestos terpénicos de origen fúngico incorporan un grupo hidroxilo en C1 y un anillo indólico o heterocíclico derivado biogenéticamente del mismo, con una subunidad de todo *cis*-9,10-dialquil-4,5-dimetildecalina. No se conoce la configuración absoluta de ninguno de estos diterpenoides. Así pues, la representación gráfica en todos los casos sólo describe la estereoquímica relativa de los compuestos

Figura 1. Diterpenoides aislados de hongos *Aspergillus*

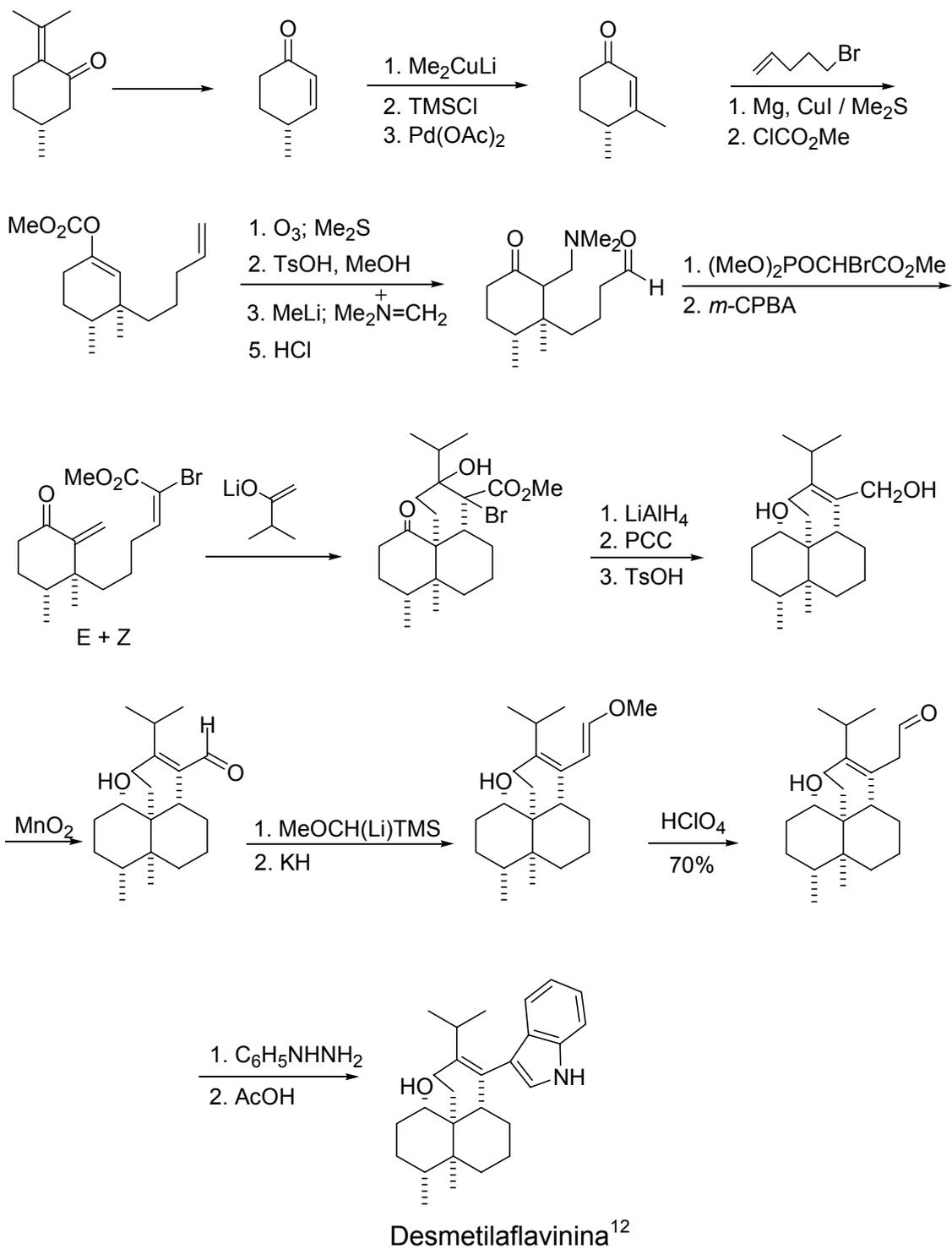


⁸ Solé, D.; Parés, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9769-9774.

⁹ TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4961-4968.

¹⁰ Gloer, J. B.; TePaske, M. R.; Sima, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5457-5460.

¹¹ TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743-4746.



Esquema 1. Síntesis de la desmetilflavinina

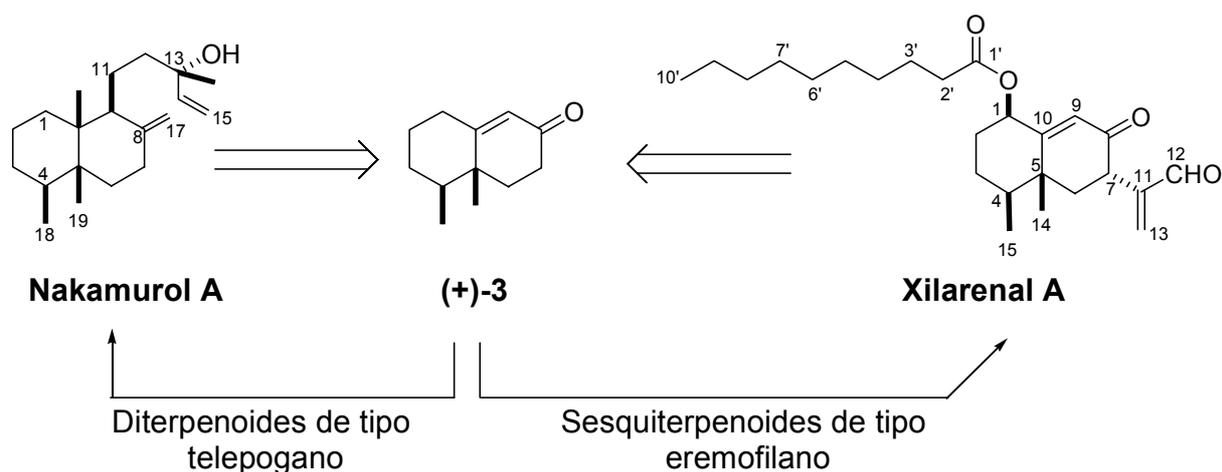
¹² Danishefsky, S.; Chackalamannil, S.; Harrison, P.; Silvestri, M.; Cole, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2474-2484.

En 1996 se planteó el inicio de una línea de investigación que permitiese a partir de un intermedio común, la decalina **3**, el acceso en último término a los diterpenoides aislados de *Aspergillus nomius*.

En una primera fase se estudiaron vías de acceso a la decalina **3** en sus formas racémica y enantiopura, tanto para el isómero dextrógiro como levógiro, se iniciaron los estudios encaminados a la síntesis de la nominina y se abrió el espectro de objetivos sintéticos a nuevos terpenoides que presentasen una unidad de *cis*-4,5-dimetildecilina¹³.

1.2 Objetivos

En este marco, en el momento del inicio de esta Tesis Doctoral el primer objetivo fue la síntesis enantioselectiva del diterpenoide de origen marino nakamurol A (**1**) y posteriormente se incorporó un segundo objetivo sintético que fue el xilarenal A (**2**), a raíz de la publicación de su aislamiento en 2002 por la compañía farmacéutica Merck. En ambos casos el intermedio sintético común sería la decalina **3**.



¹³ Javier Cuesta, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 2000.

1.2.1 Nakamurol A¹⁴

Las esponjas marinas *Agelas nakamurai* han resultado ser un sustrato rico en nuevos diterpenoides con interesantes actividades biológicas así como estructuras únicas. El nakamurol A se aisló de *Agelas nakamurai* Hoshino recolectada en la isla de Okinawa, y su estructura fue elucidada en 1996¹⁴ (Figura 2, página 9), aunque ni la configuración relativa en el C13 ni su configuración absoluta fueron establecidas. El diterpenoide nakamurol A se construye a partir de la *cis*-decalina y presenta cuatro centros estereogénicos contiguos y una cadena lateral que contiene un alcohol alílico terciario. Este tipo esqueletal previamente desconocido¹⁵, que se denominó telepogano por su similitud con el alcaloide telepogina¹⁶, está relacionado con los labdanos [donde el metilo Me-19 está unido al C5 en lugar del C4] y con los clerodanos [donde el metilo Me-20 está unido al C10 en lugar de C9]⁴. Cabe destacar que esta unidad esqueletal de *cis*-decalina, que contiene cadenas laterales en C4, C5, C8, C9, y C10 se encuentra también en la familia de productos naturales aislados de *Aspergillus* spp,² comentada en el apartado 1.1.

¹⁴ Shoji, N.; Umeyama, A.; Teranaka, M.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 448-450.

¹⁵ Iwagawa, T.; Kaneko, M.; Okamura, H.; Nakatani, M.; van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1310-1312.

¹⁶ El esqueleto de decalina 1,4a,5,8a-tetraalquilsustituida se ha identificado en el alcaloide telepogina (Crow, W. D. *Aust. J. Chem.* **1962**, *15*, 159-161). Por este motivo se ha sugerido que se asigne el nombre de telepogano al esqueleto de los diterpenos marinos que mantienen esta característica estructural.

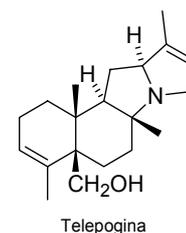
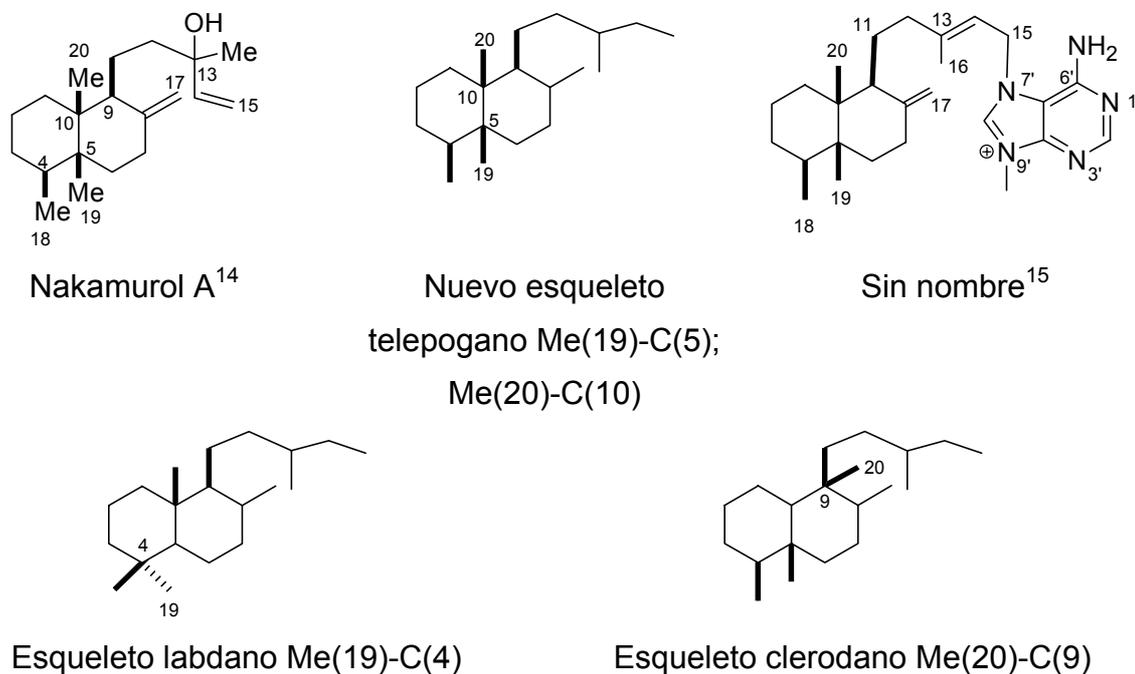


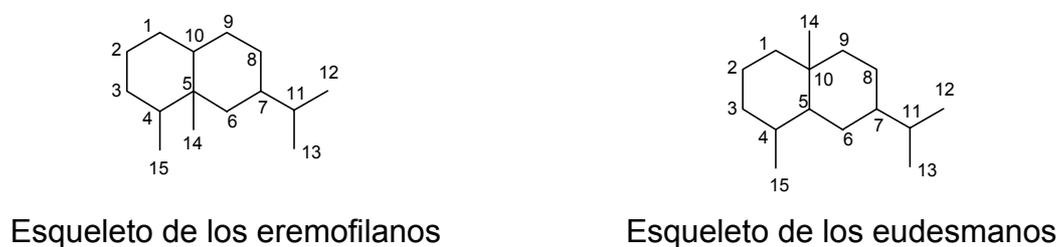
Figura 2. Tipos esqueletales de diterpenos: telepogano, labdano, y clerodano



1.2.2 Xilarenal A¹⁷

Los eremofilanos son sesquiterpenos que derivan biogénicamente de los eudesmanos por migración del grupo metilo en C10 al carbono C5¹⁸. Su numeración biogénica se refleja en la figura adjunta (Figura 3).

Figura 3. Sesquiterpenoides

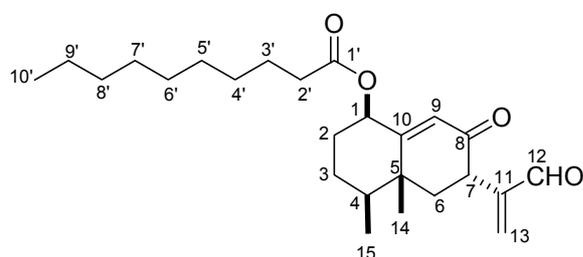


¹⁷ Smith, C. J.; Morin, N. R.; Bills, G. F.; Dombrowski, A. W.; Salituro, G. M.; Smith, S. K; Zhao, A.; MacNeil, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5001-5004.

¹⁸ Pinder A. R. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1977**, *34*, 81-186.

El xilarenal A junto con su producto de oxidación xilarenal B son dos nuevos sesquiterpenoides eremofilanos que se han aislado mediante fermentación de hongos *Xylaria persicaria*, aislados en la zona este de Norteamérica. Este nuevo diterpenoide está estructuralmente relacionado con la 9,11-eremofiladien-8-ona¹⁹ y su producto de desconjugación la 1(10),11-eremofiladien-8-ona⁷, para los que no se halla descrita ninguna síntesis hasta el presente.

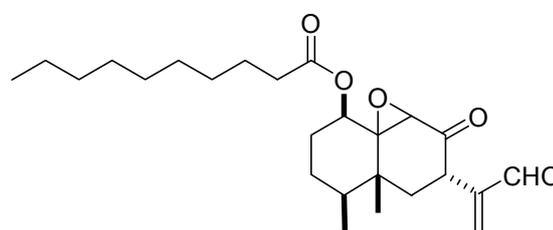
Recientemente también se han aislado otros eremofilanos biogenéticamente relacionados (ácido intégrico²⁰ y el agente citotóxico 07H239-A²¹) con el mismo tipo de estructura de xilarenal A, con ligeras variaciones en la cadena lateral en C1 y oxidados en C15.



Xilarenal A

8-oxo-9,11(13)-eremofiladien-12-al

Y5 IC₅₀ = 6,8 ± 1,5 μM



Xilarenal B

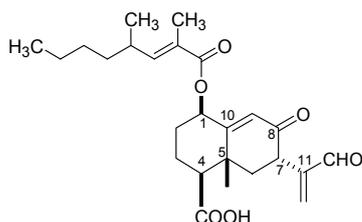
Y5 IC₅₀ = 3,6 ± 0,3 μM

Ambos xilarenales se unen de forma selectiva al receptor Y5 del neuropéptido Y. El neuropéptido Y (NPY) es un polipéptido endógeno de 36 aminoácidos ampliamente distribuido en el sistema nervioso, tanto a nivel central como periférico. Tiene funciones a nivel de neurotransmisor, neuromodulador y neurohormona.

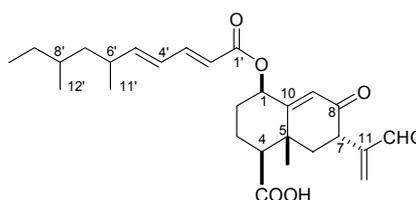
¹⁹ Neuenschwander, M.; Neuenschwander, A.; Steinegger E.; Engel, P. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 609-626.

²⁰ (a) Singh, S. B.; Zink, D.; Polishook, J.; Valentino, D.; Shafiee, A.; Silverman, K.; Felock, P.; Teran, A.; Vilella, D.; Hazuda, D. J.; Lingham, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8775-8779. (b) Singh, S. B.; Felock, P.; Hazuda, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 235-238.

²¹ McDonald, L. A.; Barbieri, L. R.; Bernan, V. S.; Janso, J.; Lassota, P.; Carter, G. T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 000.



Ácido intégrico-ref.20



07H239-A-ref.21

Por todo ello se ha asociado a gran variedad de funciones fisiológicas tales como: regulación del balance metabólico, la vasoconstricción, la liberación de hormonas, la secreción gástrica y el control de los ritmos circadianos, además del control sobre comportamientos como el apetito, la ansiedad, la memoria o el aprendizaje

Se incluye dentro de la familia de péptidos con función endocrina por su similitud estructural con el polipéptido pancreático (PP) y el péptido YY (PYY)²². Estos tres péptidos se unen con distintas afinidades a seis tipos distintos de receptores NPY, de los cuales cinco han sido clonados (Y1, Y2, Y4, Y5 y y6). Los seis receptores se encuentran en el cerebro si bien el receptor Y4 se halla principalmente en tejidos periféricos y el receptor y6 se encuentra mutado en los primates.

Estudios genéticos y farmacológicos realizados en 1999 sugirieron que el receptor Y5 está implicado en la regulación del apetito y el peso corporal²³. Por ello sus antagonistas tomaron especial interés para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, estudios publicados recientemente²⁴, ponen en duda la hipótesis de que el neuropéptido Y actúe exclusivamente a través del receptor Y5 para regular la ingesta.

1.2.3 Plan de síntesis

El primer objetivo que nos planteamos fue la optimización de la preparación del intermedio clave: 4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona, **3**. Esta decalina polisustituida con la funcionalización y estereoquímica adecuada es un intermedio sintético que permite afrontar tanto la síntesis de diterpenoides marinos con esqueleto de telepogano¹⁶, tal como el nakamurol A, como la síntesis de sesquiterpenoides de tipo eremofilano, como el xilarenal A.

²² Gelhert, D. R. *Neuropeptides* **1999**, 33, 329-338.

²³ (a) Marsh, D. J.; Holloper, G.; Kafer, K. E.; Palmiter, R. D. *Nature Med.* **1998**, 4, 718-721. (b) Stanley, B. G.; Magdalin, W.; Seirafi, A.; Nguyen, M. M.; Leibowitz, S. F. *Peptides* **1992**, 13, 581-7. (c) Gerald, C.; Walker, M. W.; Criscione, L.; Gustafson, E. L.; Batzl-Hartmann, C.; Smith, K. E.; Vaysse, P.; Durkin, M. M.; Laz, T. M.; Linemeyer, D. L.; Schaffhauser, A. O.; Whitebread, S.; Hofbauer, K. G.; Taber, R. I.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L. *Nature* **1996**, 382, 168-171.

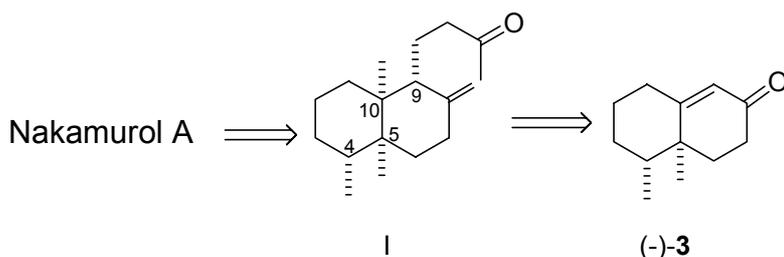
²⁴ (a) Della-Zuana, O.; Revereault, L.; Beck-Sickinger, A.; Monge, A.; Caignard, D-H.; Fauchère, J-L.; Henlin, J-M.; Audinot, V.; Boutin, J. A.; Chamorro, S.; Félétou, M.; Levens, N. *International Journal of Obesity*, **2004**, 28, 628-639. (b) Blum, C.; Zheng, X.; De Lombaert, S. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2318 - 2325.

Es necesario remarcar que no es conocida la configuración absoluta de ninguna de las especies terpénicas reseñadas en esta introducción. Consecuentemente, la elección del isómero (-)-**3** como intermedio de síntesis fue aleatoria.

Los precedentes y estudios sintéticos conducentes a la síntesis del biciclo **3** en sus formas enantiopuras se describen en el capítulo 2.

En el capítulo 3 se refieren los estudios encaminados a la síntesis del diterpenoide de origen marino nakamurol A, a partir de la enona (-)-**3** y el establecimiento de la configuración relativa en C13 y absoluta del diterpenoide.

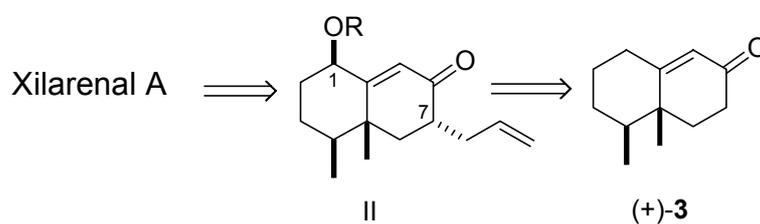
La síntesis total del nakamurol A²⁵, constituye la primera síntesis de un diterpeno con esqueleto de telepogano y permite establecer la configuración del producto natural (+)-nakamurol A. Nuestro plan de síntesis (Esquema 2) se basó en el uso de la enona bicíclica **3** enantiopura, como intermedio avanzado de la ruta sintética. Ésta no solo asegura la configuración en dos de los estereocentros C4 y C5, sino que además puede suponer un buen control en la formación de los nuevos estereocentros en C9 y C10 a través de un proceso en tándem de difuncionalización. La posterior elaboración de la cadena lateral y la metilación podría conducir a la cetona I, a partir de la cual se elaboraría estereoselectivamente el alcohol alílico terciario presente en el nakamurol A.



Esquema 2. Retrosíntesis del nakamurol A

²⁵ Para estudios preliminares en la serie racémica, véase: Bonjoch, J.; Cuesta, J.; Díaz, S.; González, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5669-5672.

En el capítulo 4 se describen los resultados obtenidos en las vías de síntesis para acceder al sesquiterpenoide xilarenal A, utilizando las enonas (+)-**3** y (-)-**3** como intermedios de síntesis y que implican los siguientes aspectos: (i) oxidación regio- y estereoselectiva de la decalona **3** en C1, (ii) introducción de una cadena hidrocarbonada funcionalizada en C7 de manera estereoselectiva y (iii) ajuste de las funcionalizaciones en C1 y C7 en la enona alilada II (Esquema 3).



Esquema 3. Retrosíntesis del xilarenal A

