

## **2. SÍNTESIS DE LA DECALONA 3**

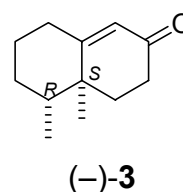
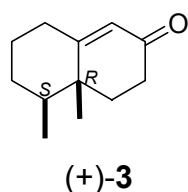


Tal como se ha indicado en los objetivos de esta Tesis, el punto de partida para las síntesis propuestas requiere la preparación de la enona bicíclica **3** en su forma enantiopura ya que este compuesto se contempla como intermedio avanzado para la síntesis total del nakamurool A y del xilarenal A. Teniendo en cuenta que no estaba establecida la configuración absoluta de ninguno de estos terpenoides, la disponibilidad de ambos enantiómeros de **3** podría ser de interés.

## 2.1 Precedentes en la síntesis estereoselectiva de la decalona 3

Diversos métodos han sido descritos para preparar la 4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona (*cis*-**3**) en forma racémica pero únicamente se han descrito cuatro rutas para la preparación del producto ópticamente activo.

Dos de ellas conducen al producto de configuración 4a*R*,5*S*, (+)-**3**<sup>26,27</sup>, y las más recientes acceden a su enantiómero 4a*S*,5*R*, (-)-**3**<sup>28,29</sup>.



<sup>26</sup> Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Filippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367-3374.

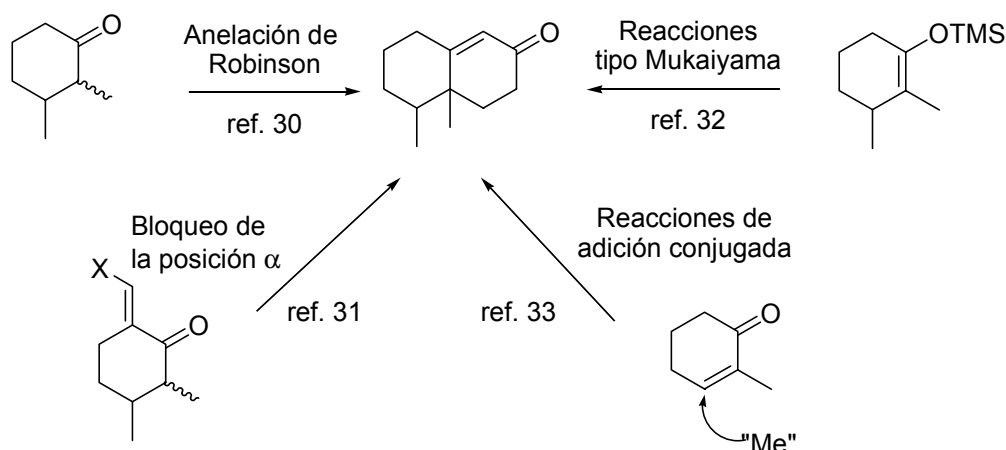
<sup>27</sup> Jenniskens, L. H. D.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5617-5622.

<sup>28</sup> Cuesta, X.; González, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3365-3370.

<sup>29</sup> Schenato, R.; dos Santos, E.; Tenius, B.; Costa, P.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 579-584.

Los primeros métodos descritos para acceder a la decalona objetivo **3**, permiten acceder a la forma racémica<sup>30,31,32,33</sup>. Generalmente parten de derivados funcionalizados de la ciclohexanona y plantean o resuelven los problemas de regioselectividad y diastereoselectividad que surgen durante el proceso.

Aunque en éste capítulo nos centraremos solamente en las vías de síntesis que conducen a uno u otro enantiómero, se adjunta el siguiente esquema de los precedentes en la síntesis de la decalona ( $\pm$ )-**3**.



**Esquema 4. Vías de acceso a la decalona ( $\pm$ )-3**

Las rutas de Paquette y de de Groot son vías sintéticas de preparación de (+)-**3** enantiopuro y utilizan como productos de partida la cetona de Wieland-Miescher y la carvona respectivamente. La ruta de Paquette fue la primera síntesis enantioselectiva, descrita en 1994. La ruta de de Groot se publicó en 1998 y representa una alternativa aunque sin evidentes mejoras en lo referente al número de pasos sintéticos o al rendimiento de los mismos.

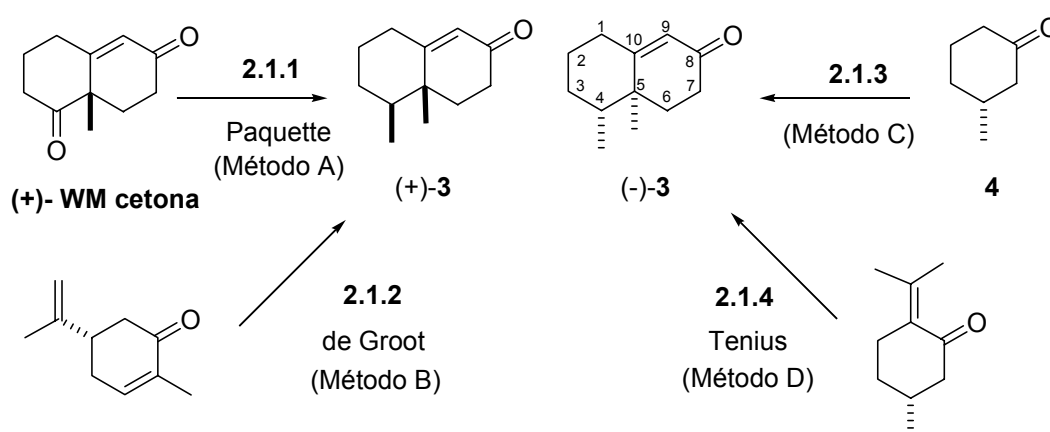
<sup>30</sup> (a) Berger, C.; Franck-Neuman, M.; Ourisson, G. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *30*, 3451-3452. (b) Kelly, R. B.; Zamecnik, J.; Beckett, B. A. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3455-3464. (c) Zoretic, P. A.; Golen, J. A.; Saltzman, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3554-3555.

<sup>31</sup> (a) Piers, E.; Britton, R. W.; de Waal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4307-4312. (b) Pinder, A. R.; Torrence, A. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 3410-3414.

<sup>32</sup> (a) Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4266-4270. (b) Duhamel, P.; Dujardin, G.; Hennequin, L.; Poirier, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1992**, 387-396.

<sup>33</sup> (a) Boeckman Jr. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 925-934. (b) Boeckman Jr. R.; Blum, D. M.; Ganem, B. *Org. Synth.* **1978**, *58*, 158-163. (c) Dancer, R. J.; Haynes, R. K.; Loughlin, W. A.; Vonwiller, S. C. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1375-1389.

Las rutas que permiten acceder a (-)-**3** son actualmente dos: La descrita por nuestro grupo de investigación en 1999<sup>28</sup>, utiliza como material de partida la (*R*)-3-metilciclohexanona comercial y aprovecha los resultados de Piers<sup>31</sup> descritos en la serie racémica. Y finalmente la ruta de Tenius<sup>29</sup> que apareció durante el desarrollo de esta Tesis y que utiliza la (+)-pulegona como producto de partida. A continuación se ofrece una visión más detallada de los distintos procedimientos enumerados.



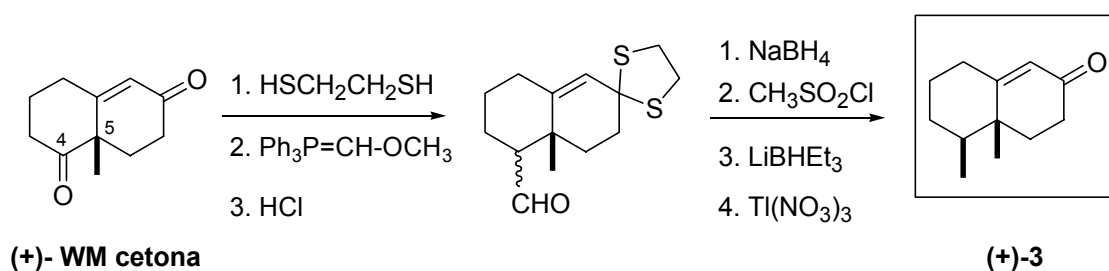
**Esquema 5. Rutas enantioselectivas para la cetona 3**

### 2.1.1 Síntesis de la decalona (+)-**3** vía la cetona de Wieland-Miescher (Método A)

En el contexto de la síntesis de (+)-cleomeolida, un terpeno macrocíclico, Paquette<sup>26</sup> utiliza (+)-**3** como intermedio clave. La síntesis de (+)-**3** se consigue a través de una vía de 8 pasos de reacción con un rendimiento global de un 20% desde 1,3-ciclohexanodiona comercial. La estereoquímica del carbono C5 se define durante la síntesis de la (+)-cetona de Wieland-Miescher<sup>34,35</sup>, intermedio clave de esta vía de síntesis. La estereoquímica del centro C4 queda definida en la etapa de hidrólisis del éter de enol procedente de la reacción de Wittig, como se puede observar en el esquema siguiente.

<sup>34</sup> (a) Buchschacher, P.; Fürst, A. *Org. Synth.* **1985**, 63, 37-43 (Coll Vol. VII, **1990**, 53-56). (b) Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; Fürst, A. *Synthesis* **1977**, 167-168.

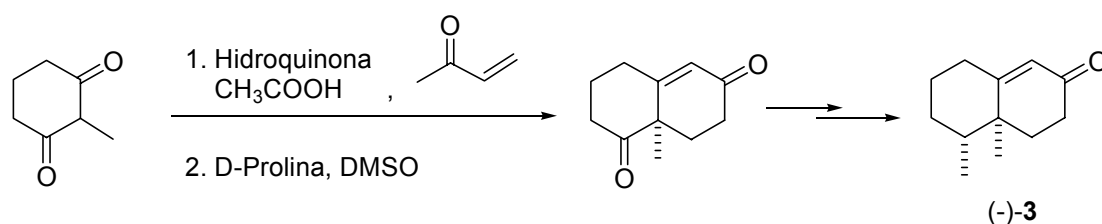
<sup>35</sup> Harada, N.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kuriki, T. *Synthesis* **1990**, 53-56.



**Esquema 6. Síntesis de (+)-3 a partir de la (+)-cetona de Wieland-Miescher**

El inconveniente de esta secuencia de síntesis reside en el precio elevado de los productos de partida y de los reactivos que utiliza, cuando se lleva a término a escala lo suficientemente grande para acceder en cantidad superior a 5 g de (+)-3.

Este proceso permitiría acceder a la decalona enantiómera (–)-3 efectuando la misma secuencia con la cetona de Wieland-Miescher enantiómera<sup>36</sup> (Esquema 7).



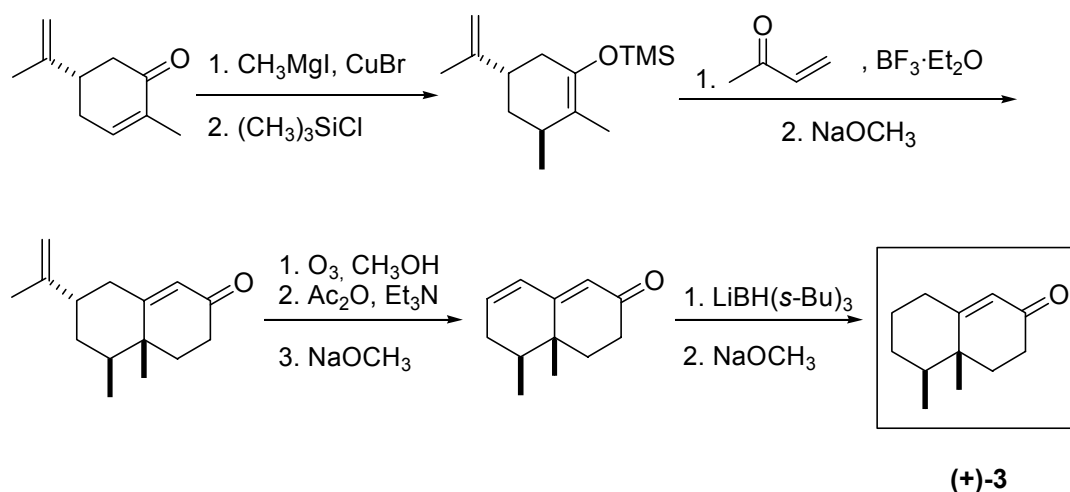
**Esquema 7. Síntesis de (–)-3 a partir de la (–)-cetona de Wieland-Miescher**

<sup>36</sup> (a) Yajima, A.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4079-4091. (b) Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843-8853.

### 2.1.2 Síntesis de la decalona (+)-3 a partir de la S-(+)-carvona (Método B)

En el transcurso de la síntesis del sesquiterpenoide del tipo eremofilano (–)-ligularenolida, de Groot describió<sup>27</sup> una segunda vía para la preparación de (+)-3. El proceso tiene dos fases bien definidas: en primer lugar se elabora el sistema bicíclico de decalona a partir de la (+)-carvona<sup>37</sup> y en una segunda fase se elimina el inductor quiral, un grupo isopropenilo<sup>38</sup>.

La reacción de anelación se efectúa según una modificación del método de Duhamel a partir de un sililenoléter preparado por adición conjugada del yoduro de metilmagnesio en presencia de sulfuro de dimetilo y bromuro cuproso y atrapado del enolato con cloruro de trimetilsilicio. El tratamiento del sililenoléter con metilvinilcetona en presencia de trifluoruro de boro eterato rinde la correspondiente 1,5-dicetona y por tratamiento con metóxido sódico se induce la condensación aldólica. El rendimiento global para las tres etapas es del 46% y el exceso diastereomérico del 98%.



Esquema 8. Síntesis de (+)-3 a partir de la (+)-carvona

La eliminación del grupo isopropenilo se lleva a cabo vía una transposición de Criegee. Así, la ozonólisis seguida de adición de anhídrido acético, trietilamina

<sup>37</sup> Verstegen-Haaksma, A. A.; Swarts, H. J.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10073-10082.

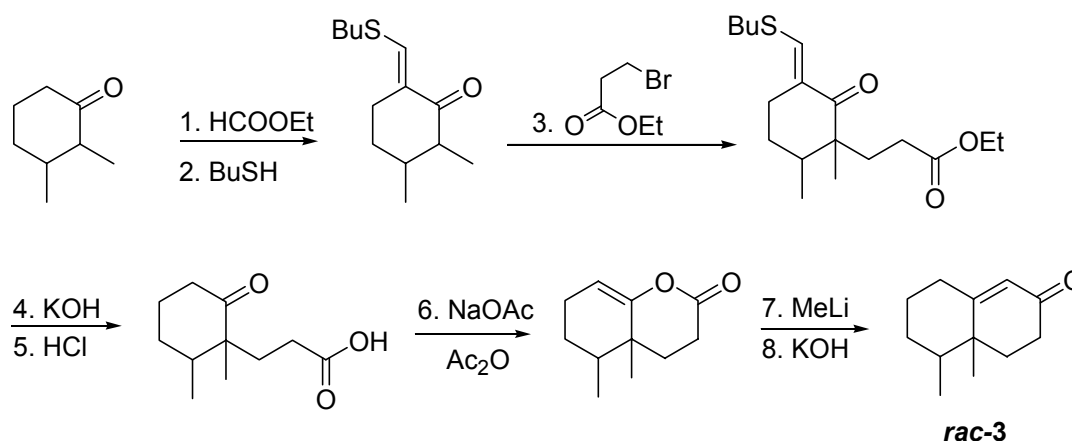
<sup>38</sup> Jenniskens, L. H. D.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7463-7464.

y DMAP rinde una  $\delta$ -acetoxienona, que por tratamiento con metóxido sódico da lugar a una dienona que se reduce de manera conjugada con L-selectride ( $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ ) (Esquema 8).

Esta vía de síntesis requiere ocho etapas, diversas separaciones cromatográficas y tiene un rendimiento global del 16%.

### 2.1.3 Síntesis de la decalona (–)-3 vía la lactona de enol de Piers (Método C)

Para solventar uno de los problemas que presenta la anelación de Robinson, como es la regioselectividad, Piers<sup>31</sup> ya en 1969 consideró que el bloqueo reversible de la posición  $\alpha'$  de la cetona de partida podría mejorar ostensiblemente el acceso a la decalona **3** racémica.



**Esquema 9. Síntesis de (±)-3 vía la lactona de enol de Piers**

En efecto, el bloqueo en forma de butilioéter de enol de la posición  $\alpha$  menos sustituida permite una reacción de alquilación en la posición  $\alpha$  más sustituida de manera limpia y eficiente. El proceso que utilizan los autores no es una anelación de Robinson sino la alquilación con un derivado del ácido propiónico. La posterior conversión del cetoácido a una lactona de enol como intermedio de síntesis y cristalización selectiva permite una excelente separación del isómero *cis* mayoritario del *trans* minoritario. Así pues, la anelación final se efectúa sobre un producto íntegramente *cis*, mediante el ataque de metil-litio a la lactona de enol y posterior aldolización de la 1,5-dicetona resultante. El



proceso si bien largo en cuanto a etapas, es altamente eficiente. Dos años más tarde, Pinder<sup>31b</sup> introdujo una ligera modificación en esta vía de síntesis de Piers, consistente en el bloqueo de la posición  $\alpha$  menos sustituida en forma de  $\alpha$ -aminometileno derivado. Esta última modificación permite la alquilación selectivamente con un rendimiento muy similar al procedimiento original. La primera síntesis de (-)-**3** se presenta a continuación y se basa en la vía descrita por Piers.

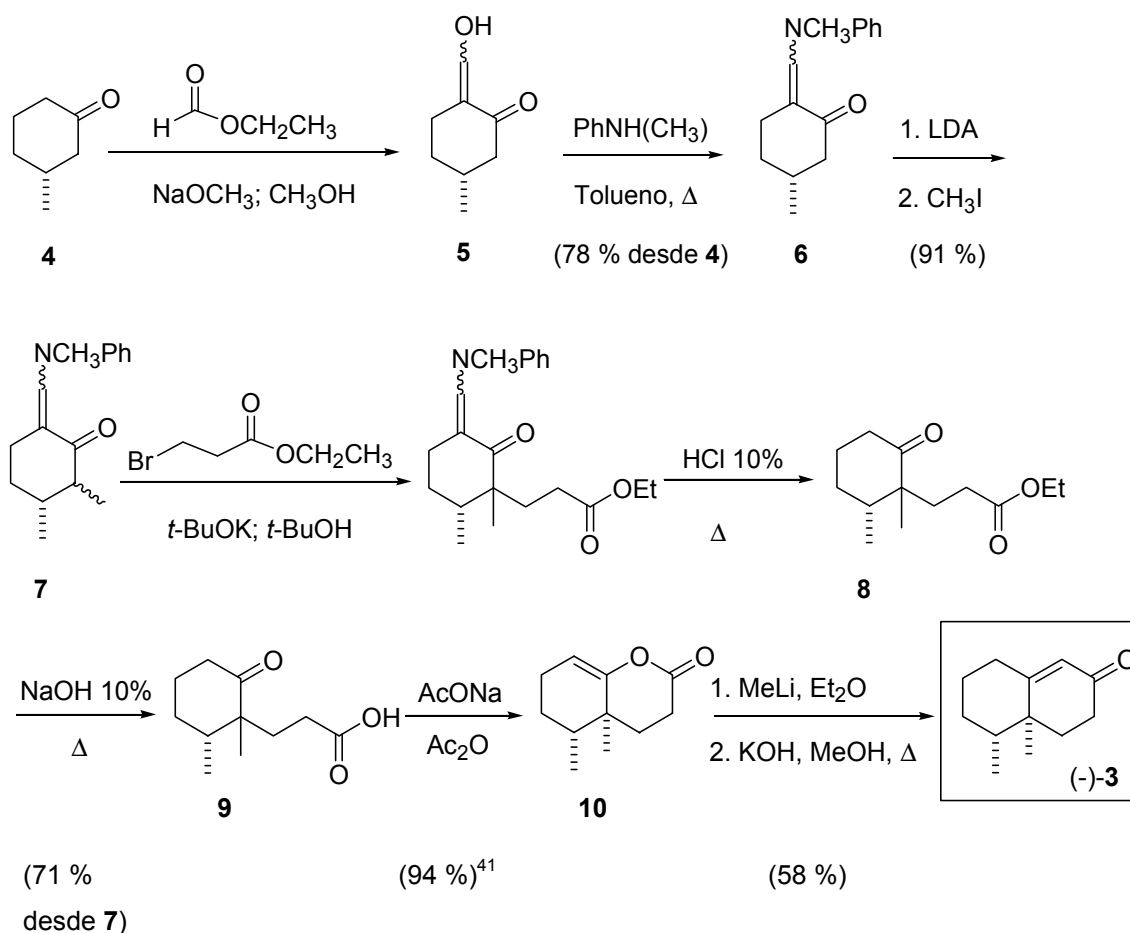
#### *Extensión de la vía de Piers a una versión enantioselectiva*

La primera vía de síntesis conducente a (-)-**3** fue la desarrollada en nuestro grupo de investigación en 1999<sup>28</sup>. La manera más segura y quizás en el fondo más eficiente de afrontar la síntesis se creyó que sería aquella que implicase el bloqueo de la posición  $\alpha'$  a fin de asegurar la regioselectividad correcta e incluso lograr un buen control estereoquímico. La vía escogida consistiría en la preparación de la cetona intermedia **7** a partir de la (*R*)-3-metilciclohexanona<sup>39</sup> comercial y aplicar posteriormente el procedimiento de Piers para obtener la lactona de enol **10** enantioméricamente pura, ya que era conocida la facilidad de purificación en este estadio del producto *cis* deseado respecto a las cantidades minoritarias de *trans* formadas.

La síntesis llevada a cabo se refleja en el esquema 10 (página 24) y como se ha dicho aprovecha los resultados de Piers reportados en la serie racémica, descritos hace ya más de treinta años pero no explotados en el campo de la síntesis de terpenos<sup>40</sup>. Se ha utilizado la modificación con *N*-metilanilina en vez de *n*-butantioil por motivos experimentales.

<sup>39</sup> Oppolzer describió la sulfenilación regioselectiva en C6 de este sustrato (Oppolzer, W.; Petzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2755-2762). El correspondiente sulfóxido ha permitido la preparación de ciclohexanonas 2,3-disustituidas enantioméricamente puras, mediante alquilación del correspondiente dianión y posterior desulfuración. Nosotros consideramos que la vía podría ser el punto de partida a la preparación de ciclohexanonas 2,2,3-trisustituidas tales como **8**, pero los resultados iniciales mostraron mayor complejidad de la esperada y en cualquier caso la vía desarrollada en este trabajo es altamente eficiente, más económica y permite un trabajo a mayor escala.

<sup>40</sup> Para la aplicación del método de Piers a la síntesis racémica de derivados 6-oxigenados, véase: Kitahara, T.; Kurata, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4339-4349.



Esquema 10. Primera síntesis de (-)-3

El  $\alpha$ -*N*-metilanilinometilen derivado de la (*R*)-3-metilciclohexanona, producto **6**, se obtuvo con un rendimiento del 78% para las etapas de formilación<sup>42</sup> y tratamiento con *N*-metilanilina. El enolato de litio de **6** se alquiló con yoduro de metilo para obtener el intermedio **7**<sup>43</sup> como una mezcla de diastereómeros en proporción 2,5:1, siendo el diecuatorial (2*S*,3*R*) el isómero mayoritario. La cetona **7** se sometió nuevamente a una alquilación, esta vez con bromopropionato de etilo en presencia de *t*-BuOK para dar la correspondiente

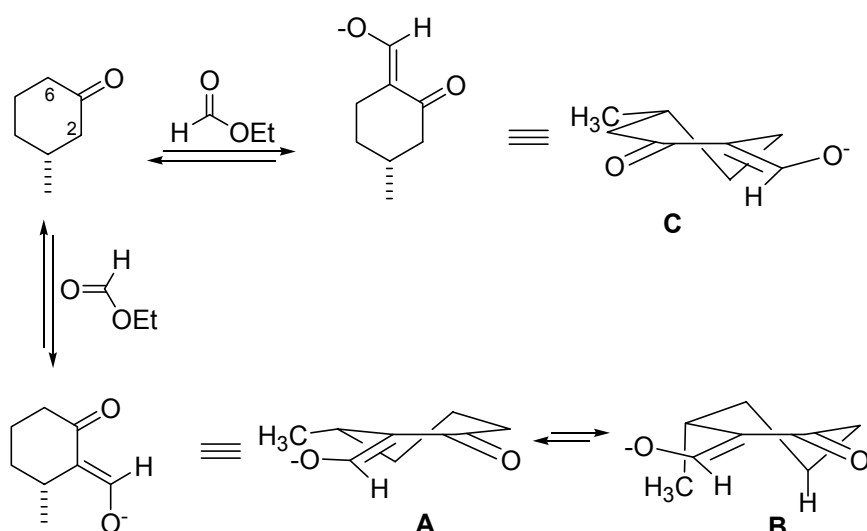
<sup>41</sup> Mezcla 7:1 de epímeros en C5 que se separan por cristalización, lo que representa un 82 % del isómero **10**.

<sup>42</sup> Guest, I. G.; Hugues, C. R.; Ramage, R.; Sattar, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 526-527.

<sup>43</sup> (a) El compuesto **7** fue sintetizado en nuestro grupo también a partir de (*R*)-(+)-pulegona por metilación<sup>43b</sup> y posterior reacción aldólica, siguiendo el procedimiento de Tori<sup>43c</sup> (50% para las dos etapas), formilación del metileno  $\alpha'$  y tratamiento con *N*-metilanilina (77% para las dos etapas, operando en una escala de 0,22 mol). El rendimiento total es menor que el obtenido a partir de (*R*)-3-metilciclohexanona y la secuencia supone 4 pasos en vez de los 3 de la nueva aproximación. (b) Lee, R. A.; McAndrews, C.; Patel, K. M.; Reusch, W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 12, 965-968. (c) Tori, M.; Uchida, N.; Sumida, A.; Furuta, H.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1995**, 1513-1517.

cetona  $\alpha,\alpha$ -disustituida. La hidrólisis ácida del grupo enaminometileno y la saponificación del éster con hidróxido sódico transcurrieron adecuadamente generando el cetoácido **9** sin necesidad de ningún tipo de purificación.

La formación regioselectiva de **5** se puede explicar considerando que, dado que la reacción de formilación es un proceso reversible y ésta se efectúa bajo condiciones termodinámicas, el producto de formilación en la posición 2 sería de más alta energía que el formado en la posición 6 debido a la tensión alílica 1,3 entre el metilo y el oxígeno o bien tensión 1,3 diaxial entre el metilo y el protón en C5, cualquiera que sea la conformación que adopte el enolato (**A** o **B**). En cambio en el producto de formilación en la posición 6 ninguna de estas tensiones aparece (conformación **C**).



La alquilación de la cetona **7** da lugar a una mezcla de diastereómeros 7:1 *cis-trans*. De este resultado se puede inferir que el equilibrio en el que se encuentran las dos conformaciones del enolato está desplazado hacia la izquierda según la figura 4. La conformación **A**, en la que el metilo de la posición 3 se encuentra en disposición pseudoaxial, estaría favorecida respecto a la **B**, debido a la tensión alílica 1,2 que se da entre los metilos<sup>44</sup>. De todas maneras no se puede descartar que la reacción ocurra vía eliminación E1cB y posterior adición de Michael y por tanto bajo control termodinámico.

<sup>44</sup> Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375-413.

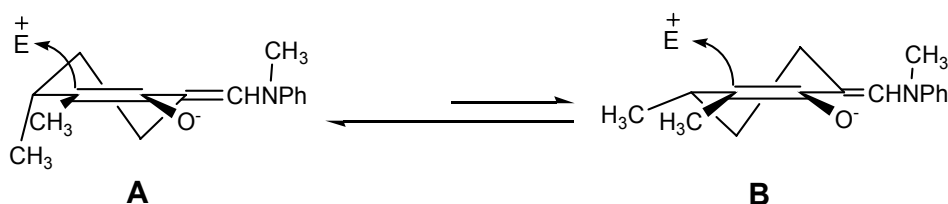
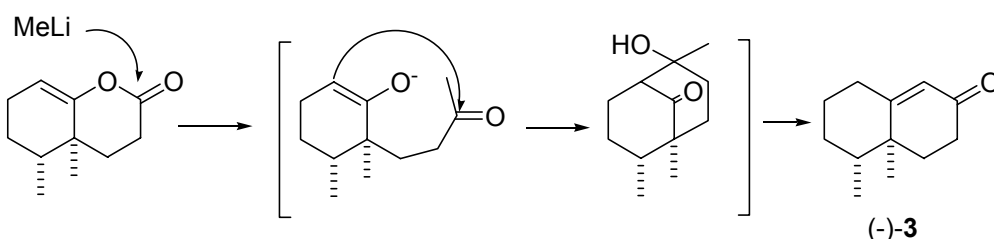


Figura 4. Alquilación de la cetona 7

La mezcla de diastereómeros 7:1 del cetoácido **9** se pudo separar mediante su transformación a lactona de enol. El uso de la lactona de enol de Piers como precursor de **3** permite una purificación excelente del diastereómero *cis*, eliminando por cristalización en hexano el epímero *trans* minoritario, que en otras aproximaciones supone la imposibilidad de acceder a (-)-**3** en la cantidad y la pureza necesaria para proseguir una ruta sintética.

El tratamiento de la lactona de enol **10** enantioméricamente pura con metil-litio seguido de una condensación aldólica dio como resultado la decalona (-)-**3**. El rendimiento del paso final es del 58%. Además se obtiene en un 9% el cetoácido **9** como producto secundario a consecuencia del carácter básico del metil-litio.



En la figura adjunta se detallan los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la enona (-)-**3**, establecidos a partir de los espectros bidimensionales COSY y HSQC de este compuesto.

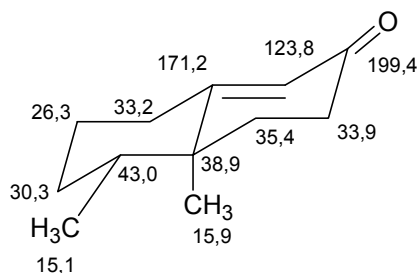
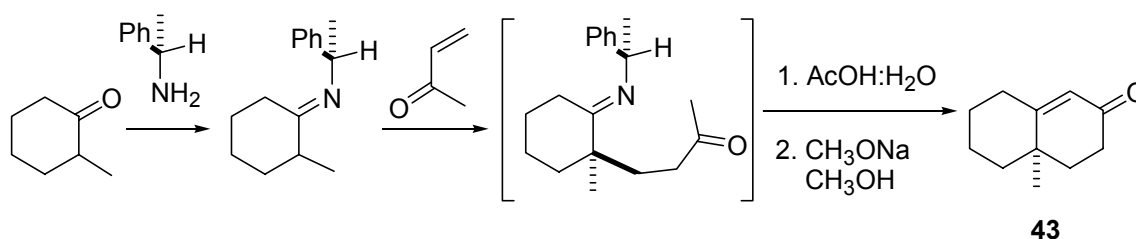


Figura 5

### 2.1.4 Síntesis de la decalona (–)-3 a partir de la R-(+)-pulegona (Método D)

En el contexto de la síntesis del sesquiterpeno del tipo eremofilano (–)-dehidrofukinona, Tenius<sup>29</sup> ha descrito recientemente la segunda vía de acceso al enantiómero (–)-3.

Esta aproximación utiliza como producto de partida quiral la (+)-pulegona que se transforma en (3R)-2,3-dimetilciclohexanona mediante un proceso de alquilación y retroaldolización<sup>45</sup>. La síntesis se basa en los estudios de Angelo y Pfau<sup>46</sup> sobre la capacidad de las iminas de reaccionar, vía tautomería a la correspondiente enamina, sobre dobles enlaces empobrecidos electrónicamente y que le permitieron sintetizar la decalona **43** según el siguiente esquema<sup>47</sup>.



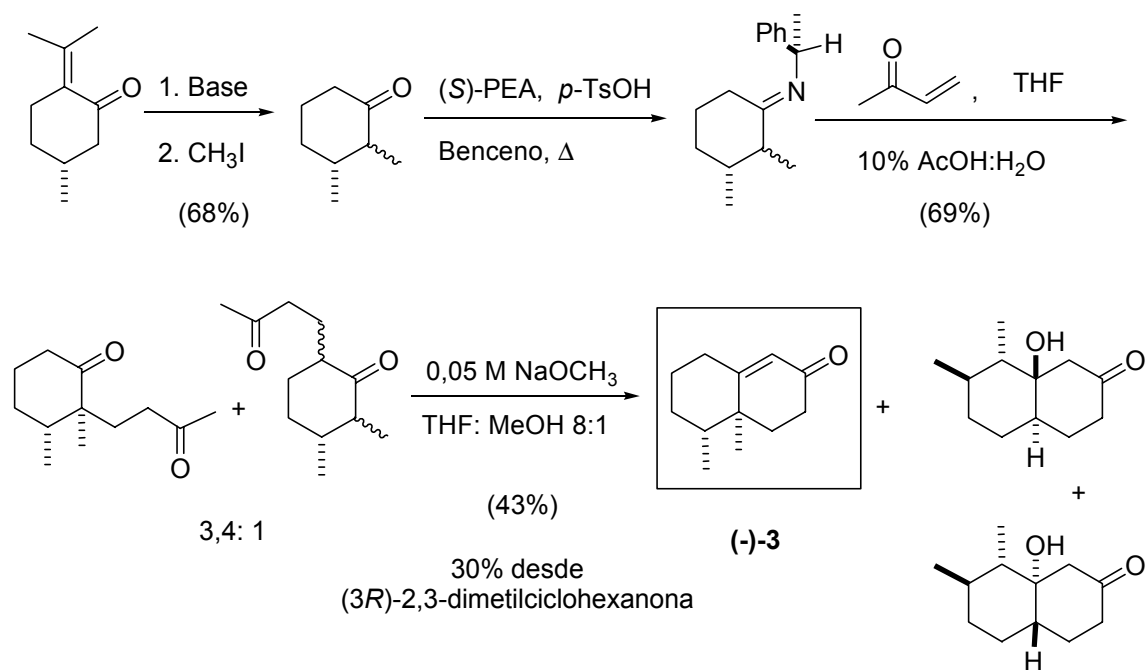
Tenius describe que la imina resultante de la reacción entre la (3R)-2,3-dimetilciclohexanona y la (S)-feniletilamina, reacciona con la metilvinilcetona y tras la hidrólisis obtiene las dicetonas representadas en el esquema 11, página siguiente. Éstas se obtienen en una relación 3,4:1 favorable a sus intereses. Lleva a cabo la condensación aldólica en presencia de la solución 0,05 M de NaOMe en THF:MeOH (8:1) a baja temperatura (0 °C). En estas condiciones los cetoes intermedios se comportan de forma distinta, siendo más fácil la deshidratación del precursor de (–)-3.

<sup>45</sup> Djerassi, C.; Krakower, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 237-242.

<sup>46</sup> (a) Pfau, M.; Reval, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273-274. (b) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459-505.

<sup>47</sup> (a) Reval, G.; Pfau, M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 35-45. (b) Para otras aplicaciones de esta metodología en el campo de la síntesis de decalonas, véase: Jabin, I.; Reval, G.; Melloul, K.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1101-1109 y referencias citadas.

El proceso consta de cinco etapas de síntesis, dos de ellas se llevan a cabo “one-pot”, lo que implica solo tres etapas operacionales con un rendimiento global del 20%.



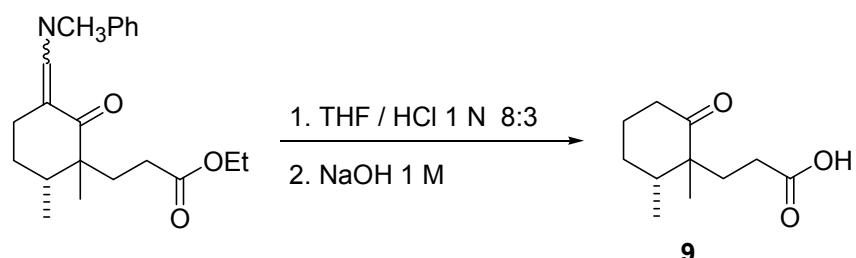
**Esquema 11. Síntesis de (-)-3 partir de la *R*(+)-pulegona**

## 2.2 Preparación de los dos enantiómeros de la decalona 3

### 2.2.1 Síntesis de (-)-3 utilizando el método C modificado

En la presente Tesis Doctoral para afrontar la síntesis de las especies terpénicas descritas en la introducción, era necesario, en primer lugar disponer de una cantidad suficiente del intermedio común, la decalona **3**. Por ello se reprodujo la vía sintética conducente a (-)-**3** descrita en nuestro grupo de investigación (Esquema 10, página 24). Esta ruta es económica tanto por el coste de los reactivos usados como por el hecho de que no se requieren purificaciones cromatográficas en los intermedios de síntesis, siendo adicionalmente la de mayor rendimiento global. Además, conseguimos mejorarla optimizando dos pasos, de manera que el rendimiento global pasó de ser del 24% al 30%<sup>48</sup>.

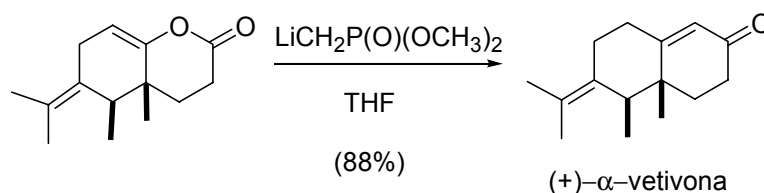
En primer lugar, decidimos suavizar las condiciones de la hidrólisis ácida del grupo enamino metileno tras la alquilación de **7**. Las condiciones usadas hasta el momento, aunque eficaces, nos parecieron excesivas a la vista de los resultados publicados por Buchwald<sup>49</sup>. Por ello en lugar de utilizar ácido clorhídrico al 10% a la temperatura de reflujo durante 30 minutos, se ensayó la hidrólisis a temperatura ambiente en una solución THF/HCl 1 N 8:3. De forma análoga se sustituyeron las condiciones enérgicas para la saponificación del éster con hidróxido sódico. En lugar de usar una solución acuosa NaOH al 10% a temperatura de reflujo durante 30 minutos, se trató con NaOH 1 M a 90 °C durante 2 horas.



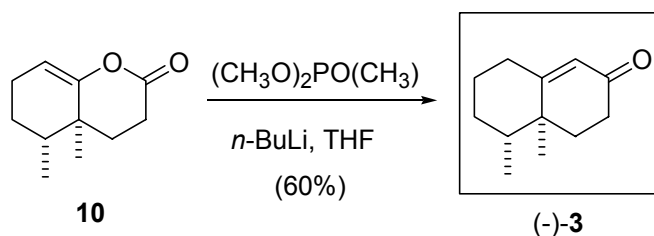
<sup>48</sup> La decalona (-)-**3** también se ha preparado en nuestro grupo a partir de la (-)-cetona de Wieland-Miescher, utilizando D-Prolina en su síntesis asimétrica.

<sup>49</sup> Buchwald, S. L.; Hamada, T.; Chieffi, A.; Åhman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261-1268.

Por otra parte, se optimizó la transformación de la lactona de enol **10** a la naftalenona (–)-**3**. La reacción llevada a cabo con metil-litio se mostró poco reproducible, obteniendo porcentajes variables de cetoácido **9** de partida. Así pues decidimos probar la reacción según las condiciones descritas por Revial<sup>50</sup>. Este autor describe una ciclación análoga en el contexto de la síntesis de la (+)- $\alpha$ -vetivona.



Cuando **10** se trató con una disolución de dimetoximetilfosforano utilizando como base *n*-butil-litio se obtuvo la naftalenona (–)-**3** con un rendimiento del 60% de manera reproducible. Cabe destacar que en este caso se recuperó producto de partida inalterado, lo que supone un 75% de rendimiento sobre la lactona consumida.



<sup>50</sup> (a) Revial, G.; Jabin, I.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4975–4983. (b) Revial, G.; Jabin, I.; Redolfi, M.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1683–1688.









