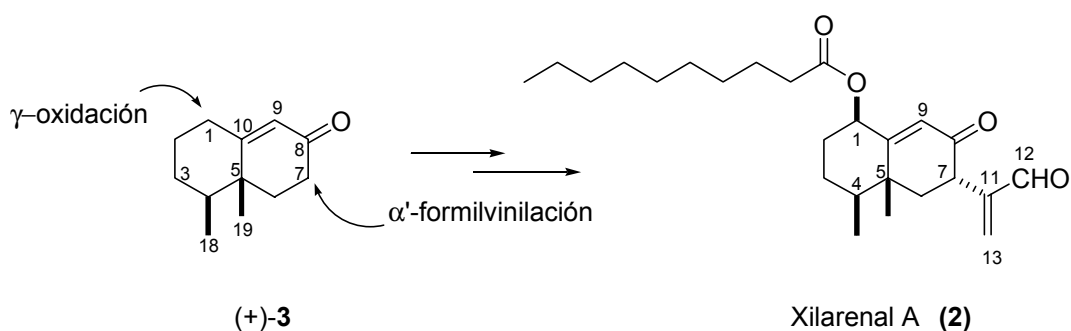


4. SÍNTESIS DEL XILARENAL A

4.1 Introducción

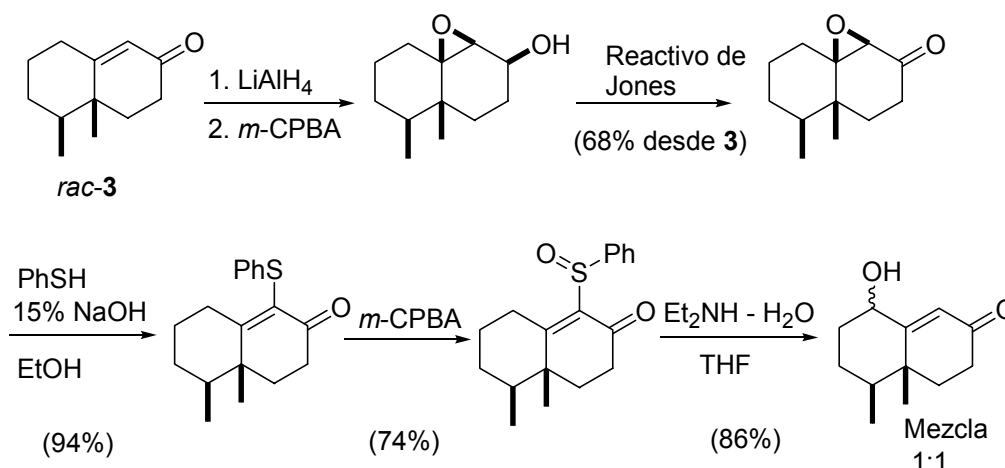
Tal como se ha comentado en la introducción, el segundo objetivo de la presente Tesis Doctoral ha sido la síntesis del sesquiterpenoide xilarenal A, utilizando como intermedio avanzado la decalona (+)-**3**.

En los apartados 4.1.1 (página 72) y 4.1.2 (página 77) se detallan los precedentes hallados en la bibliografía para llevar a cabo los dos tipos de transformación que se requieren a partir de la agrupación enona: la γ -oxidación en C1 y la α' -formilvinilación en C7. En este proceso se generarían dos nuevos centros estereogénicos, formándose el núcleo bicíclico con cuatro centros quirales.



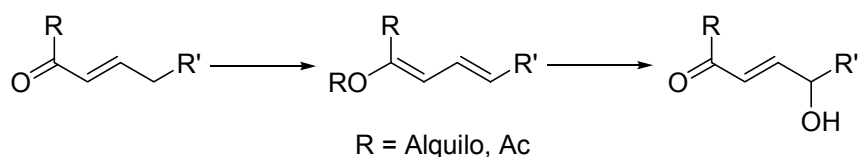
4.1.1 Precedentes para la γ -oxidación de cetonas α,β -insaturadas en sistemas de octahidronaftalenona

Hagiwara⁹⁹ ha descrito la única síntesis que existe en la bibliografía del alcohol **83**, en su forma racémica, que podría ser de interés en la síntesis del xilarenal A. El proceso se inicia en la naftalenona *rac*-**3**^{31a} y tras una serie de etapas se prepara la α -fenilsulfinilona necesaria para efectuar la transposición del alilsulfóxido formado *in situ* en el medio básico de la reacción. La obtención del alcohol transcurre con un rendimiento global del 20%. Ésta es una vía bastante larga y además el proceso carece de estereoselectividad obteniéndose los alcoholes α y β en una proporción prácticamente equimolecular.



Esquema 26. Síntesis de (±)-83 descrita por Hagiwara

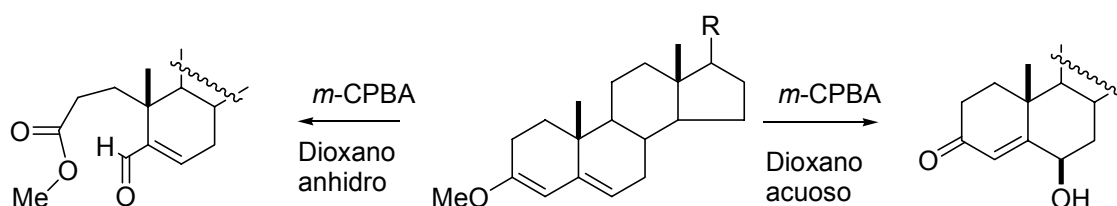
Una revisión de la literatura nos reveló la existencia de varios procedimientos para efectuar la oxidación en la posición γ de una enona. La mayor parte se basan en la oxidación del correspondiente dienol, en forma de éter metílico, etílico o acetato.



Esquema 27. Oxidación en la posición γ de una enona

⁹⁹ Hagiwara; H.; Uda, H.; Kodama, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 963-977.

En un estudio de oxidación de esteroides, Kirk¹⁰⁰ oxida el éter metílico de dienol utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico. La modificación que introduce con respecto al método original^{101,102} es de gran utilidad sintética ya que demuestra que la regioselectividad de esta oxidación depende en gran medida de las condiciones experimentales en las que se realice el ensayo de manera que en disolventes anhidros y una velocidad rápida de adición del perácido, el alqueno que se oxida es el más cercano al átomo de oxígeno del éter de dienol para proporcionar un éster y utilizando disolventes con agua y una velocidad lenta de adición del perácido se oxida el alqueno más alejado, proporcionando un γ -hidroxienona¹⁰³, si bien el rendimiento no superó el 50% en este estudio inicial. Este método de Kirk también es de aplicación a partir del correspondiente acetato de enol¹⁰⁴.



Esquema 28. Oxidación de esteroides por el método de Kirk

Posteriormente Fuchs¹⁰⁵ introdujo una nueva modificación en el método al oxidar este tipo de compuestos con Oxone[®] (2KHSO₅·K₂SO₄·KHSO₄) poniendo a punto unas condiciones experimentales que se muestran superiores a los métodos anteriores en el contexto de la síntesis de la bruceantina.

¹⁰⁰ Kirk, D. N.; Wiles, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1015-1016.

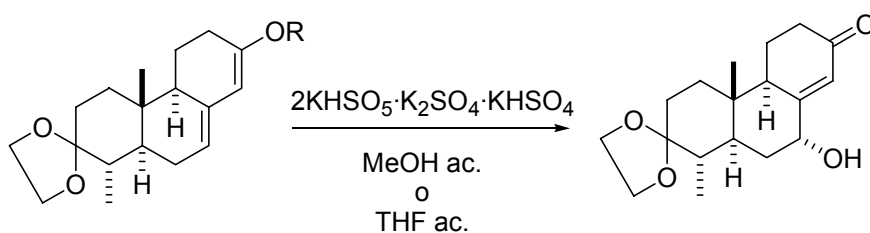
¹⁰¹ Dusza, J. P.; Joseph, J. P.; Bernstein, S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4046-4049.

¹⁰² Para otros métodos clásicos de γ -hidroxilación de cetonas α,β -insaturadas en el campo de los esteroides, véase: a) *Reino, J.; Reinkenanz, G.; Djerassi, C.; Sondheimer, F. J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1509-1515. (b) Howe, R.; McQuillin, F. J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1513-1518. (c) Camerino, B.; Patelli, B.; Sciaky, R. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *16*, 554-559.

¹⁰³ Para una aplicación de esta metodología, véase: Wege, P. M.; Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3144-3148.

¹⁰⁴ Tagat, J. R.; McCombie, S. W.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8459-8462.

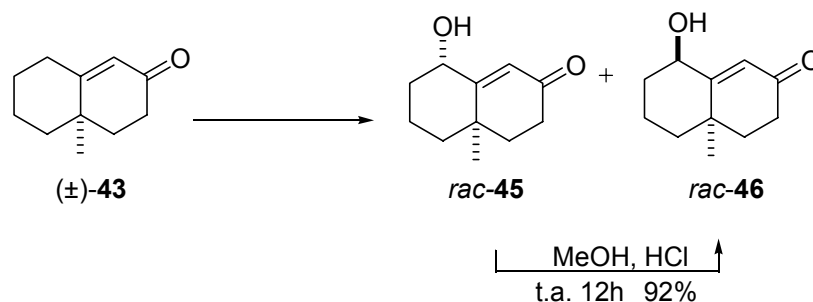
¹⁰⁵ (a) Suryawanshi, S. N.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4201-4204. (b) Suryawanshi, S. N.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 902-921.



Esquema 29. Oxidación de esteroides por el método modificado por Fuchs

El método de Kirk ha sido aplicado a la oxidación de la enona (\pm)-**43** por diversos autores (Tabla 3, página 75), siendo el rendimiento, utilizando un acetato de dienol como intermedio y *m*-CPBA como oxidante, de un 50% para el isómero con una relación *cis* entre el hidroxilo y el metilo (*rac*-**45**) y 17,5% para el isómero *trans* (*rac*-**46**).

La γ -hidroxilación directa de enonas es factible microbiológicamente. En concreto para la enona **43**, la acción del *Rhizopus arrhizus* ATCC 11145 rinde los alcoholes **45** y **46** en una relación 13:1, pero con un rendimiento global inferior al 40%^{106,107}. La reacción del correspondiente éter de dienol con *m*-CPBA rinde los mismos alcoholes en una relación 4:1 y un rendimiento global del 80%. También es de destacar la transformación del alcohol axial en el ecuatorial por tratamiento en medio ácido acuoso.



Esquema 30. γ -Hidroxilación directa de enonas microbiológicamente

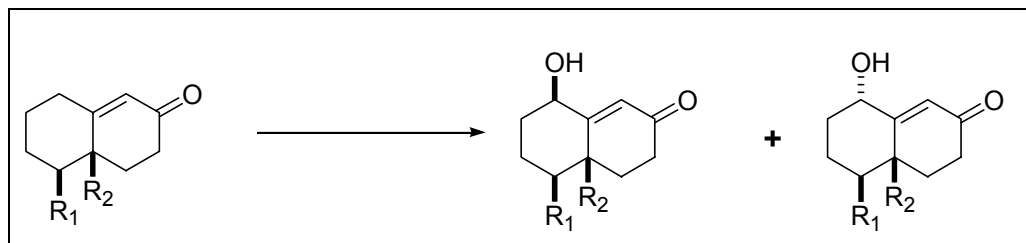
La obtención del alcohol con el grupo hidroxilo en disposición axial como producto mayoritario es fruto del control cinético de la reacción en la que el estado de transición conducente a este epímero es menos energético que

¹⁰⁶ (a) Holland, H.; Auret, B. J. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2041-2044. (b) Holland, H.; Diakow, P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 694-702.

¹⁰⁷ Para otros ejemplos de hidroxilación microbiana, véase: Hammoumi, A.; Girault, J.; Azerad, R.; Revial, G.; d'Angelo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1295-1306.

aquel conducente al isómero con el grupo hidroxilo ecuatorial. (Para una discusión de este tema véase ref.106a).

Tabla 3. Precedentes para obtener el correspondiente 1-hidroxiderivado



R ₁	R ₂		Etapas	Método*	<i>cis</i>	rd	<i>trans</i>	Ref.
CH ₃	CH ₃	(±)- 3	6	---	20,5%	1:1	20,5%	99
H	CH ₃	(±)- 43	1	A	37%	14:1	3%	106
		(<i>R</i>)- 43	1	A	23%	---	---	107
		(<i>S</i>)- 43	1	A	62%	---	---	107
		(±)- 43	1	B	---	14:1	---	108
		(±)- 43	2	C	64%	4:1	16%	106, 103
			2	D	---	4,5:1	---	109
			2	D	50%	2,8: 1	17,5%	110
H	H	(<i>rac</i>)	2	---	---	---	---	106
		(<i>rac</i>)	2	D	45%	7:3	20%	111
		(<i>rac</i>)	2	D	42%	7:3	18%	112

*Método: A) Enzimático; B) Electroquímico; C) Dienoléter + *m*-CPBA; D) Dienolacetato + *m*-CPBA.

En los esquemas 31 y 32, se detallan otras aproximaciones para la síntesis de γ -hidroxienonas. En ellas el producto de partida no es una enona y por tanto no son de aplicación para nuestros intereses de síntesis.

¹⁰⁸ Shono, T.; Toda, T.; Oshino, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 91-94.

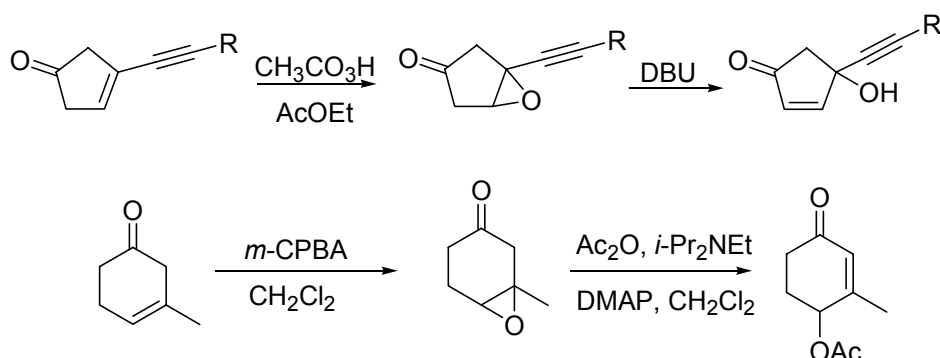
¹⁰⁹ Rubenstein, S. M.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7215-7223.

¹¹⁰ Wijnberg, J.; Vader, J.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4380-4387.

¹¹¹ Lejeune, J.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2977-2980.

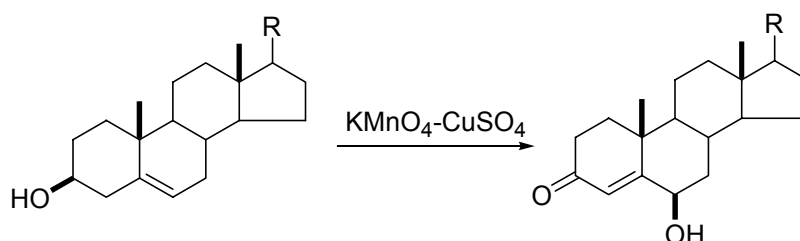
¹¹² Ito, M.; Kobayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3393-3397.

La peroxidación de una β,γ -enona, seguida de una posterior eliminación con apertura del epóxido genera la funcionalización α,β -enona¹¹³.



Esquema 31. Síntesis de γ -hidroxienonas

Se han utilizado otros métodos pero tienen problemas asociados como la falta de selectividad o el elevado número de etapas que se necesitarían para tener un sustrato adecuado para aplicar el método de oxidación, como por ejemplo la oxidación de alcoholes homoalílicos¹¹⁴. En nuestro caso deberíamos reducir estereoselectivamente el grupo carbonilo, proveniente de la desconjugación de la enona **3**, antes de proceder a la oxidación.



Esquema 32. Síntesis de γ -hidroxienonas

En resumen, utilizando como sustratos la enona **3**, el 15-norderivado **43** o la naftalenona no sustituida, los precedentes para obtener el correspondiente 1-hidroxiderivado se detallan en la tabla 3 (página 75), todos los resultados en los que la oxidación es con reactivos químicos, se han descrito sobre sustratos racémicos.

¹¹³ (a) Corey, E. J.; Mehrotra, M. *Tetrahedron. Lett.* **1985**, 26, 2411-2414. (b) Piers, E.; Oballa, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8439-8447.

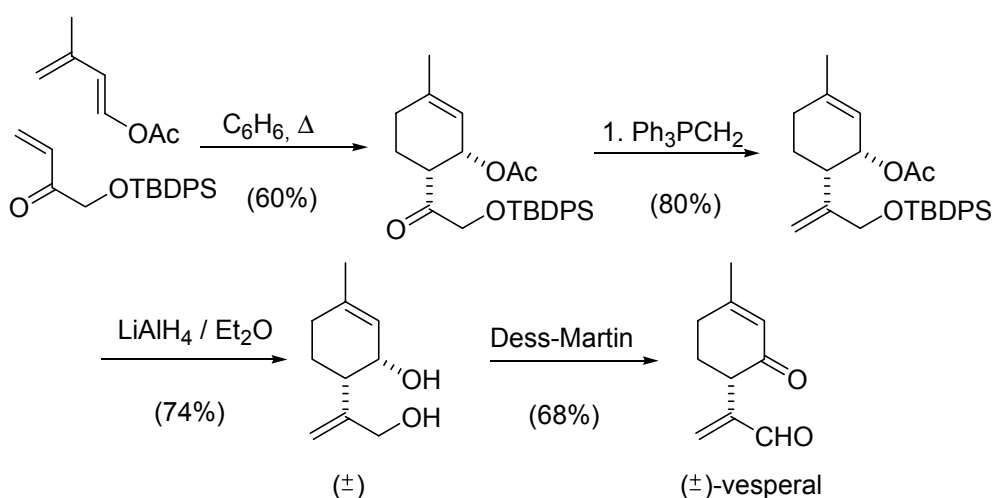
¹¹⁴ (a) Parish, E. J.; Li, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5665-5666. Utilizando dicromato de piridinio se forma la correspondiente cetona: (b) Hector, M.; Hartmann, R. W.; Njar, V. C. O. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1075-1082.

4.1.2 Precedentes para la obtención de α' -vinilaldehídos en cetonas α,β -insaturadas

La unidad de enona con un sustituyente α' -formilvinilo se encuentra en un número limitado de productos naturales entre los que podemos destacar: la feromona vesperal (estructura de monoterpenoide cíclico, relacionada con la familia de *p*-mentanos) y los eremofilanos ya comentados: el ácido intégrico²⁰, el agente citotóxico 07H239-A²¹ y los xilarenales A y B¹⁷.

Mientras no se ha descrito ninguna síntesis para estos eremofilanos, se conocen tres síntesis para el vesperal, que se esquematizan a continuación (Esquemas 33, 34 y 35). En ninguna de ellas se accede al motivo estructural de α' -formilvinil enona a partir de una enona, sino por oxidación del correspondiente alcohol alílico.

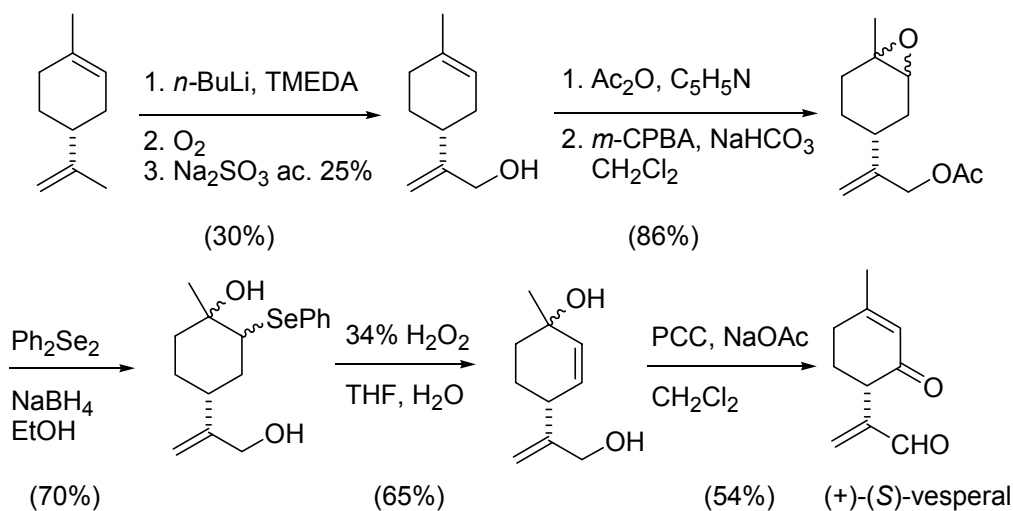
El aislamiento y la primera síntesis de vesperal se publicaron en 1997¹¹⁵.



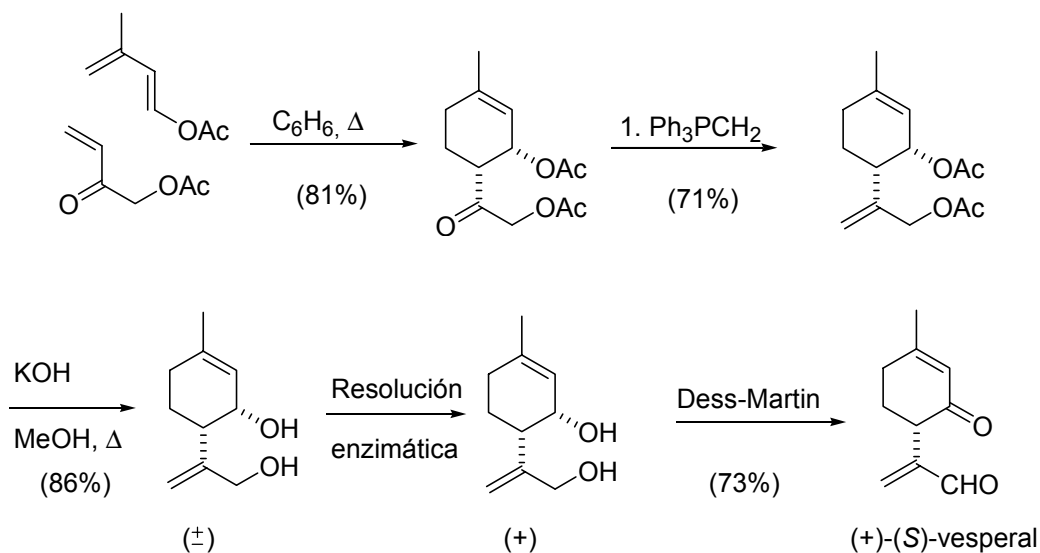
Esquema 33. Síntesis de (\pm)-vesperal descrita por Boyer

¹¹⁵ Boyer, F. D.; Malosse, C.; Zagatti, P.; Einhorn, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 757-764.

Más recientemente Mori¹¹⁶ y Serra¹¹⁷ han descrito síntesis enantioselectivas de (+)-(S)-vesperal. La aproximación más reciente utiliza la reacción de Diels-Alder para formar el esqueleto de vesperal.



Esquema 34. Síntesis de (+)-(S)-vesperal descrita por Mori



Esquema 35. Síntesis de (+)-(S)-vesperal descrita por Serra

¹¹⁶ Domon, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3783-3785.

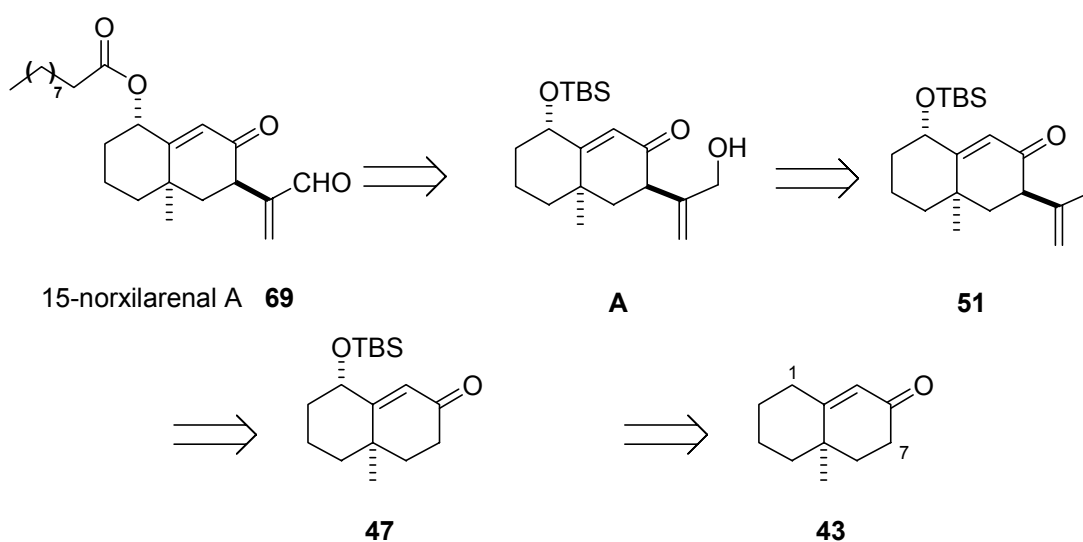
¹¹⁷ Fuganti, C.; Serra, S. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2489-2502.

4.2 Resultados propios: Síntesis del 15-norxilarenal A

Los estudios para la síntesis del xilarenal A se encaminaron inicialmente hacia la síntesis del 15-norxilarenal A **69**, por cuanto la enona bicíclica **43** es accesible comercialmente y sobre la misma pueden estudiarse diferentes aproximaciones para la génesis de los dos apéndices en C1 y C7 que deben introducirse en el esqueleto carbonado.

4.2.1 Vía oxidación en C1 e "isopropenilación" en C7

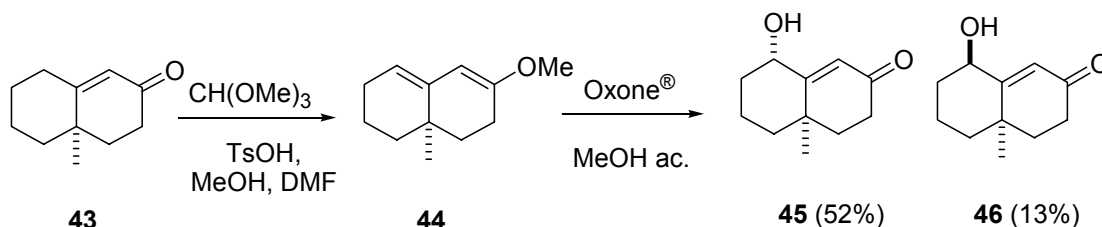
La primera vía que se estudió se basaba en la γ -oxidación de la enona **43** para instalar el grupo hidroxilo en C1 y una vez protegido proceder a la introducción de la cadena en C7 a partir de la enona **47**. La preparación del isopropenil derivado **51** permitiría estudiar el acceso a su producto de oxidación A que sería la puerta de entrada para el compuesto **69**, objetivo de esta primera fase.



Esquema 36. Retrosíntesis del 15-norxilarenal A

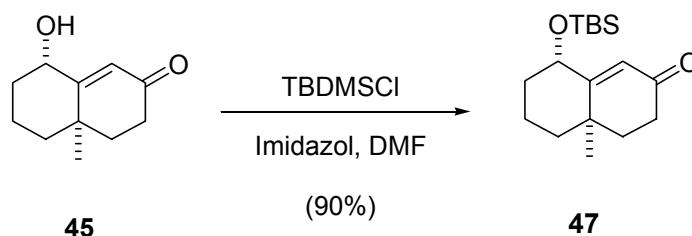
Los estudios de oxidación de la enona **43** para conseguir la hidroxienona **45** se focalizaron en la extensión del procedimiento de Fuchs¹⁰⁵ desarrollado en esteroides. Las diferencias sobre los métodos químicos previamente

utilizados^{103,106,109,110} en la transformación de **43** a **45** residen en el uso del metiléter de dienol en lugar del acetato de dienol y el uso de Oxone[®] en vez de *m*-CPBA como oxidante. Tanto el rendimiento global como la relación diastereoselectiva 4:1 de los alcoholes **45** y **46** es similar a los descritos mediante el método convencional (véase tabla 3, página 75).



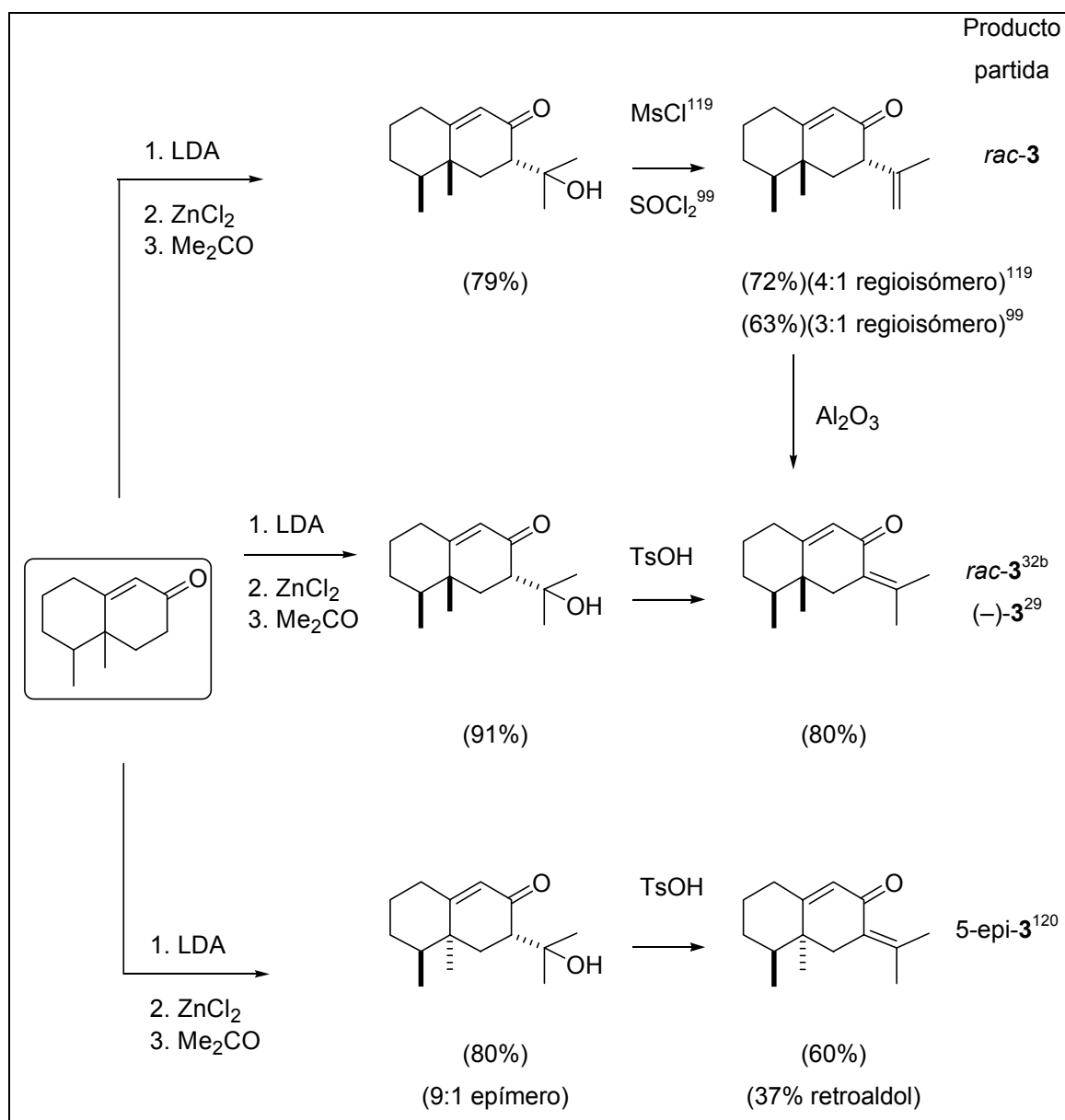
Esquema 37. Extensión del procedimiento de Fuchs

La siguiente etapa del proceso consistía en la introducción de una cadena lateral en C7, que permitiese en último término acceder a la agrupación de formilvinilo, por lo que se procedió a la protección del grupo hidroxilo en C1. El sililéter **47** mostró datos espectroscópicos coincidentes con los descritos para el producto racémico¹⁰⁹.



Para la síntesis del intermedio **51** con la cadena de isopropenilo a partir de la enona **47**, se trataría de preparar inicialmente el carbinol **50**, cuya posterior deshidratación regioselectiva debería conducir al isopropenil derivado **51** (Esquema 36, página anterior). Este tipo de secuencia se ha utilizado con excelentes rendimientos en la síntesis de diversos eremofilanos, aunque usualmente para generar isopropiliden derivados, tal como se refleja en el esquema 38 (página 81). La primera etapa consiste en la generación del enolato cinético de una enona con LDA y atrapado del mismo con acetona en

presencia de ZnCl_2 para formar un alcohol terciario, según la metodología introducida simultáneamente por Torii¹¹⁸ y Hagiwara⁹⁹.

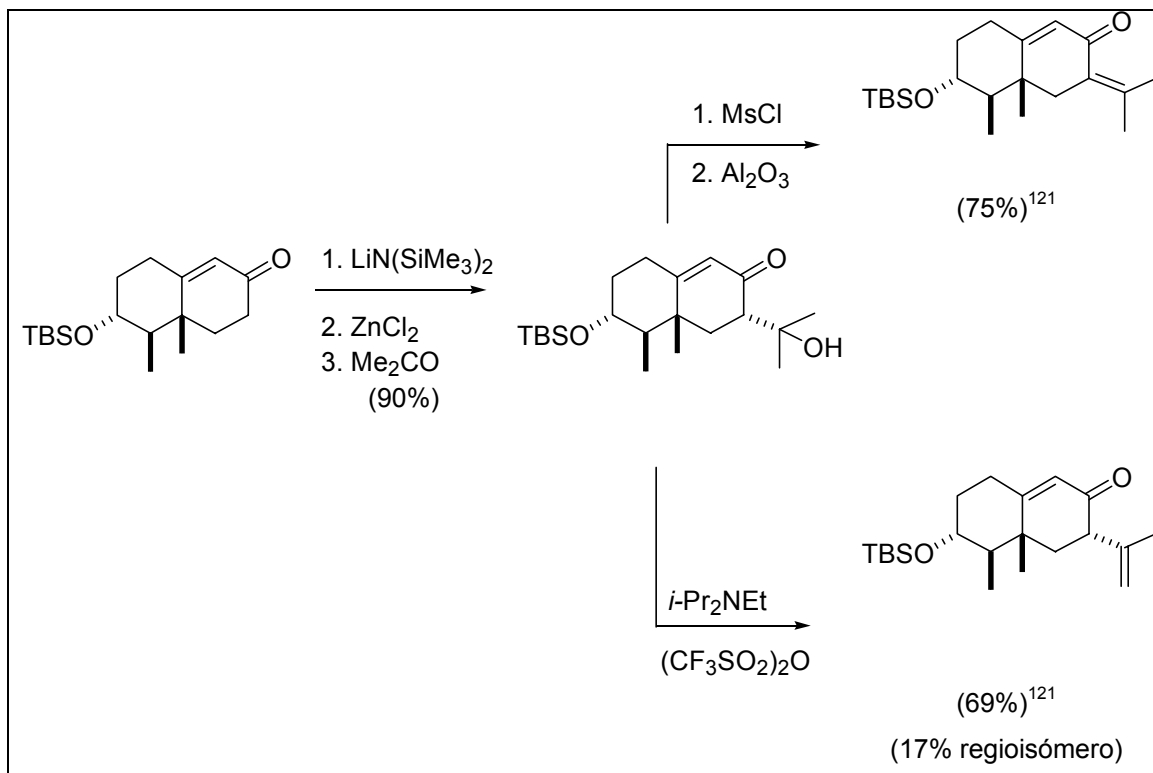


Esquema 38. Precedentes en la funcionalización de C7

¹¹⁸ Inokuchi, T.; Kiyoto, K.; Torii, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 861-866.

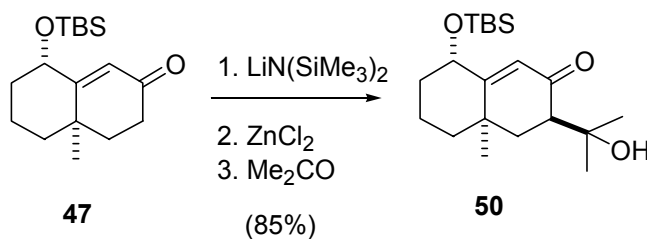
¹¹⁹ Inokuchi, T.; Yamafuji, T.; Torii, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2640-2645.

¹²⁰ Herradón, B. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 977-980.



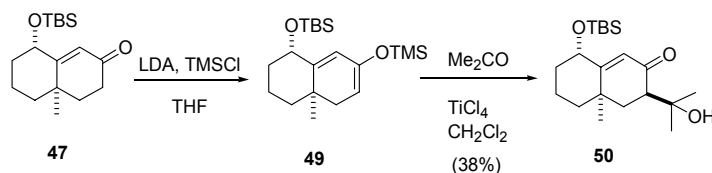
Esquema 39. Precedentes en la funcionalización de C7 (II)

En nuestro sustrato **47** la reacción transcurrió de forma satisfactoria aislándose estereoselectivamente el carbinol **50**. El mejor resultado para la preparación del alcohol terciario **50**¹²² se obtuvo cuando se generó el enolato cinético de la enona **47** con $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ y posteriormente el enolato formado se trató con acetona en presencia de ZnCl_2 .



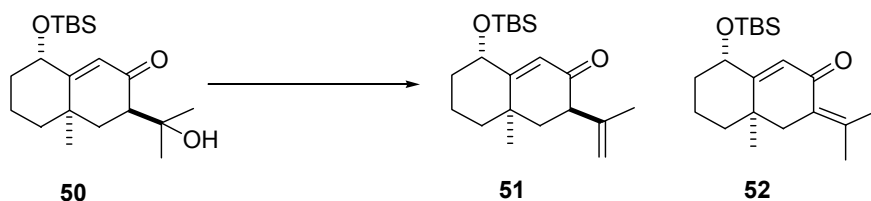
¹²¹ (a) Witschel, M. C.; Bestmann, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3325-3328. (b) Witschel, M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107-112.

¹²² El carbinol **50** se sintetizó también a partir del sililenoléter **49**, aunque con peor rendimiento, en un proceso promovido por Ti(IV). Para un ejemplo de esta metodología, véase: Burkard, S.; Looser, M.; Borschberg, H-J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 209-217.



Para la deshidratación del alcohol **50** se probaron varios métodos descritos en la literatura. Los resultados se esquematizan en la tabla 4.

Tabla 4. Ensayos para la obtención de 51



			Ref.
DIPEA / (CF ₃ SO ₂) ₂ O	21% (mezcla)		121
PCl ₅	24% (mezcla)		123
MsCl / DIPEA / DMAP	39%	4%	118,123
Ph ₂ S[OC(CF ₃) ₂ Ph] ₂	----	----	124
SOCl ₂ / Piridina	50%	31%	125

Los primeros ensayos trataron de reproducir los resultados reportados por Bestmann¹²¹ en 1995 sobre una decalona con la misma funcionalización. Lamentablemente los resultados obtenidos por éste (69% y 17% del regioisómero) no se reprodujeron sobre el alcohol **50**, que en presencia de diisopropiletilamina y anhídrido triflico sólo proporcionó mezclas que no excedieron el 21% de rendimiento químico. Paralelamente los ensayos de deshidratación sobre **50** utilizando pentacloruro de fósforo, fueron igualmente insuficientes desde el punto de vista del rendimiento. La reacción mejoró significativamente cuando el alcohol **50** se trató con cloruro de mesilo y disopropiletilamina en presencia de dimetilaminopiridina. En estas condiciones obtuvimos un 39% del alqueno deseado **51** y un 4% de su regioisómero **52** que pudimos separar por cromatografía en columna con gel de sílice. También recuperamos un 48% de material de partida inalterado (lo que supone un 73% de rendimiento sobre el producto consumido).

¹²³ Hanessian, S.; Claridge, S.; Johnstone, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4261-4274.

¹²⁴ Mori, en el contexto de la síntesis de (1*R*,4*R*,5*S*)-(+)-Acoradieno deshidrató con un rendimiento del 93% el alcohol al correspondiente alqueno, utilizando el sulfurano de Martin. véase: Kurosawa, S.; Bando, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4395-4399.

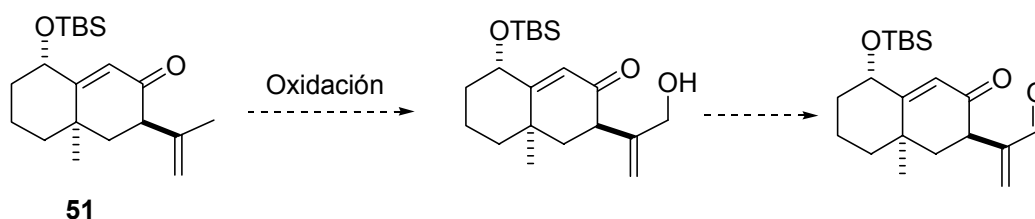
¹²⁵ Piers, E.; Geraghty, M. B. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2166-2173.

Se intentó también llevar a cabo la conversión utilizando el sulfurano de Martin¹²⁴ $\text{Ph}_2\text{S}[\text{OC}(\text{CF}_3)_2\text{Ph}]_2$ aunque en este caso no se obtuvo el producto **51** y se recuperó un 86% del producto de partida.

Por último la reacción que dio mayor rendimiento global, aunque a expensas de la regioselectividad, fue la que emplea como agente deshidratante el cloruro de tionilo en presencia de piridina. En este caso el rendimiento ascendió hasta el 50% (**51**) aunque se obtuvo un 31% de **52**. La cantidad de producto de partida recuperado fue solamente del 14%. En cualquier caso tras diversos ensayos obtuvimos suficiente cantidad de **51** para proseguir con los estudios de oxidación.

La oxidación de la posición alílica nos proporcionaría el motivo estructural de α' -formilvinil enona presente en el producto natural objetivo.

En primer lugar pensamos que la secuencia podía llevarse a cabo sobre el compuesto **51** tal como ilustra el esquema 40, usando dióxido de selenio y *tert*-butilhidroperóxido^{126,127}.

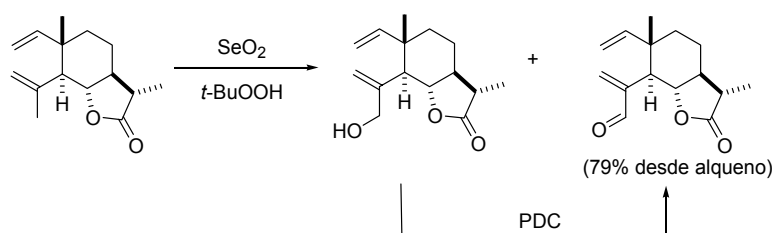


Esquema 40. Propuesta para la obtención de α' -formilvinil enona por oxidación de la posición alílica

Ni en estas condiciones ni utilizando dióxido de selenio en el seno de etanol a 60 °C¹²⁸ los resultados fueron satisfactorios ya que transcurrieron con oxidación

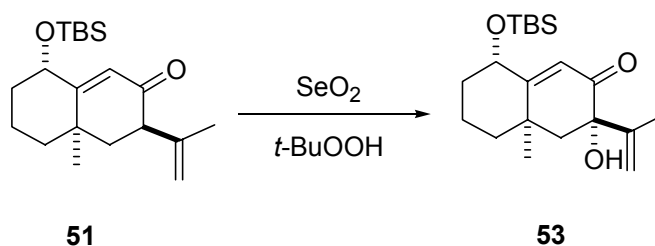
¹²⁶ Para estudios mecanísticos en la hidroxilación alílica con SeO_2 , véase: Ra C. S.; Park, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1099-1102 y referencias citadas.

¹²⁷ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5461-5469.

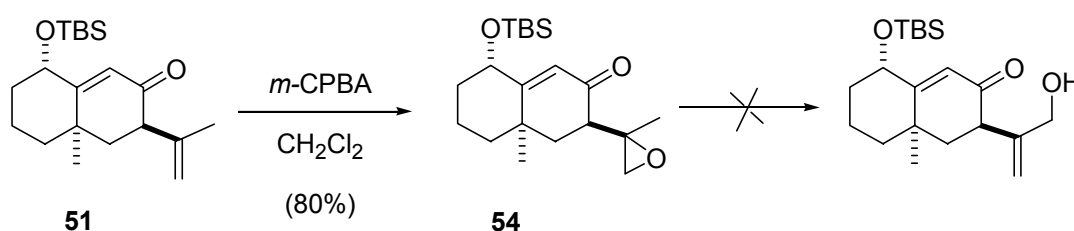


¹²⁸ Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Álvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Cuerva, J. M.; Aparicio, M.; Romera, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 647-650.

de la posición alílica más sustituida, obteniendo pequeñas cantidades del producto **53**, y en ningún caso el producto deseado.



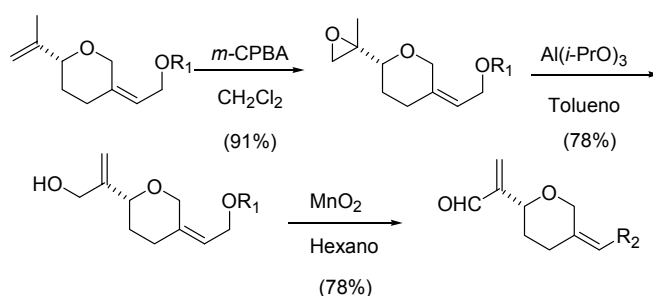
Una alternativa a la oxidación directa podría ser formación del epóxido **54** y su apertura en medio básico. Aunque el epóxido **54** se sintetizó con buen rendimiento¹²⁹, los intentos de apertura del mismo con isopropóxido de aluminio fueron infructuosos¹³⁰, no identificándose ningún producto. La misma complejidad se observó al intentar la apertura con $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



Esquema 41. Aplicación de la estrategia de Hioki sobre el epóxido 54

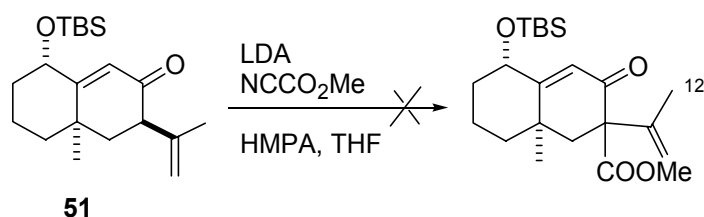
¹²⁹ Pinder, R. A.; Anglea, T. A, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5537-5543.

¹³⁰ Para el uso de esta estrategia, véase: Hioki, H.; Ooi, H.; Hamano, M.; Mimura, Y.; Yoshio, S.; Kodama, M.; Ohta, M.; Yanai, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1235-1246.



Los resultados infructuosos en la apertura del epóxido **54** determinaron el abandono de esta aproximación. Quizás si la reacción de apertura se efectuase sobre el correspondiente alcohol en vez de sobre la enona **54** pudiera favorecerse la desprotonación en C13 en vez de C7, al disminuir la acidez del protón metínico. En cualquier caso, no se exploró esta posibilidad¹³¹. Tampoco se estudió la condensación del enolato de **47** con piruvato de metilo¹³² que podría abrir otro camino de estudio.

Finalmente comentar que se intentó la α' -metoxicarbonilación en C7 de la cetona **51** a fin de bloquear esta posición y favorecer la posterior oxidación en C12 ya fuese con SeO_2 o bien a través de la formación de un epóxido. En las condiciones descritas en la figura sólo se recuperó el producto de partida¹³³.



¹³¹ Para un ejemplo relacionado véase: Jung, M.E.; Piizzi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2572-2582.

¹³² Para ejemplos relacionados en la síntesis de terpenoides, véase: Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Aladro, F. J.; Bustamante, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 934-938.

¹³³ Para un ejemplo, véase: Sheehan, S. M.; Lalic, G.; Chen, J. S.; Shair, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2714-2715.

4.2.2 Estudios para la síntesis del 15-norxilarenal A vía alilación y posteriores procesos oxidativos

Una segunda aproximación que se estudió implicaba invertir el orden en la formación de los enlaces C1-OH y C7-C11, afrontándose ahora la formación del enlace C-C a partir de la enona **43**.

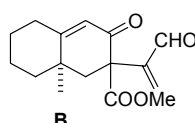
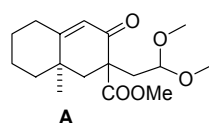
Los estudios llevados a cabo inicialmente para la génesis de la cadena de formilvinilo se reflejan en el esquema 42 (página 89).

- i. La metoxicarbonilación de **43** se efectuó tanto para activar el C7 como para evitar la presencia de protones ácidos en esta posición en el transcurso de la secuencia sintética. El β -cetoéster **55**¹³⁴ se obtuvo satisfactoriamente, pero los intentos de alquilación con el dimetilacetal del acetaldehído en presencia de hidruro sódico¹³⁵ condujeron a mezclas complejas de reacción, sin que fuera posible aislar el compuesto A¹³⁶. En cambio la reacción de alilación sí permitió el aislamiento del compuesto **56** que mediante un proceso de ruptura oxidativa¹³⁷ proporcionó el aldehído **57**. Éste en las condiciones de metilación con formaldehído en presencia de K₂CO₃¹³⁸ no rindió el producto deseado B¹³⁶, formándose mezclas complejas de reacción. Esquem a 42).

¹³⁴ (a) Para la síntesis de un producto análogo a **55** mediante α' -metoxicarbonilación de una enona, véase: Broka, C. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 575-583. (b) Para la síntesis del análogo dimetilado por un proceso alternativo, véase ref. 125.

¹³⁵ Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J. *Synlett.* **1994**, 733-735.

¹³⁶ Los compuestos A y B no se obtuvieron:



¹³⁷ Hagiwara, H.; Sakai, H.; Uchiyama, T.; Ito, Y.; Morita, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 5, 583-591.

¹³⁸ Herdewijn, P.; Claes, P. J.; Vanderhaeghe, H. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 661-664.

- ii. Se estudió someramente la posibilidad de utilizar el nitroacetal **60**¹³⁹ como precursor del grupo formilvinilo¹⁴⁰. Los intentos de acoplar el sililenoléter **58** con el nitroacetal **60** fueron infructuosos y no se prosiguió en esta línea de aproximación, que hubiese implicado la hidrólisis del acetal **C** y la posterior β -eliminación de nitrito para generar **63**¹⁴¹. (Esquema 42).
- iii. Los primeros resultados fructíferos se obtuvieron cuando se introdujo directamente el grupo alilo en la posición α' de la enona **43** utilizando LDA como base y una cantidad controlada de bromuro de alilo^{142,143}. El compuesto **61** se obtuvo de manera diastereoselectiva, pero no pudo evitarse la formación parcial de producto dialilado o en su defecto la recuperación de cetona de partida. A continuación el producto se oxidó¹³⁷ obteniendo el cetoaldehído **62**. Sobre este sustrato sí que pudo aislarse por vez primera un compuesto que incorporaba la unidad de formilvinilo en C7. La reacción se llevó a cabo utilizando LDA como base y la sal de Eschenmoser ($\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{I}^-$)¹⁴⁴. El posterior tratamiento del intermedio formado con exceso de yoduro de metilo en el seno de metanol rindió el análogo simplificado del 15-norxilarenal A **63**. (Esquema 42).

¹³⁹ Duursma, A.; Minnaard, J.; Feringa, B.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700-3701.

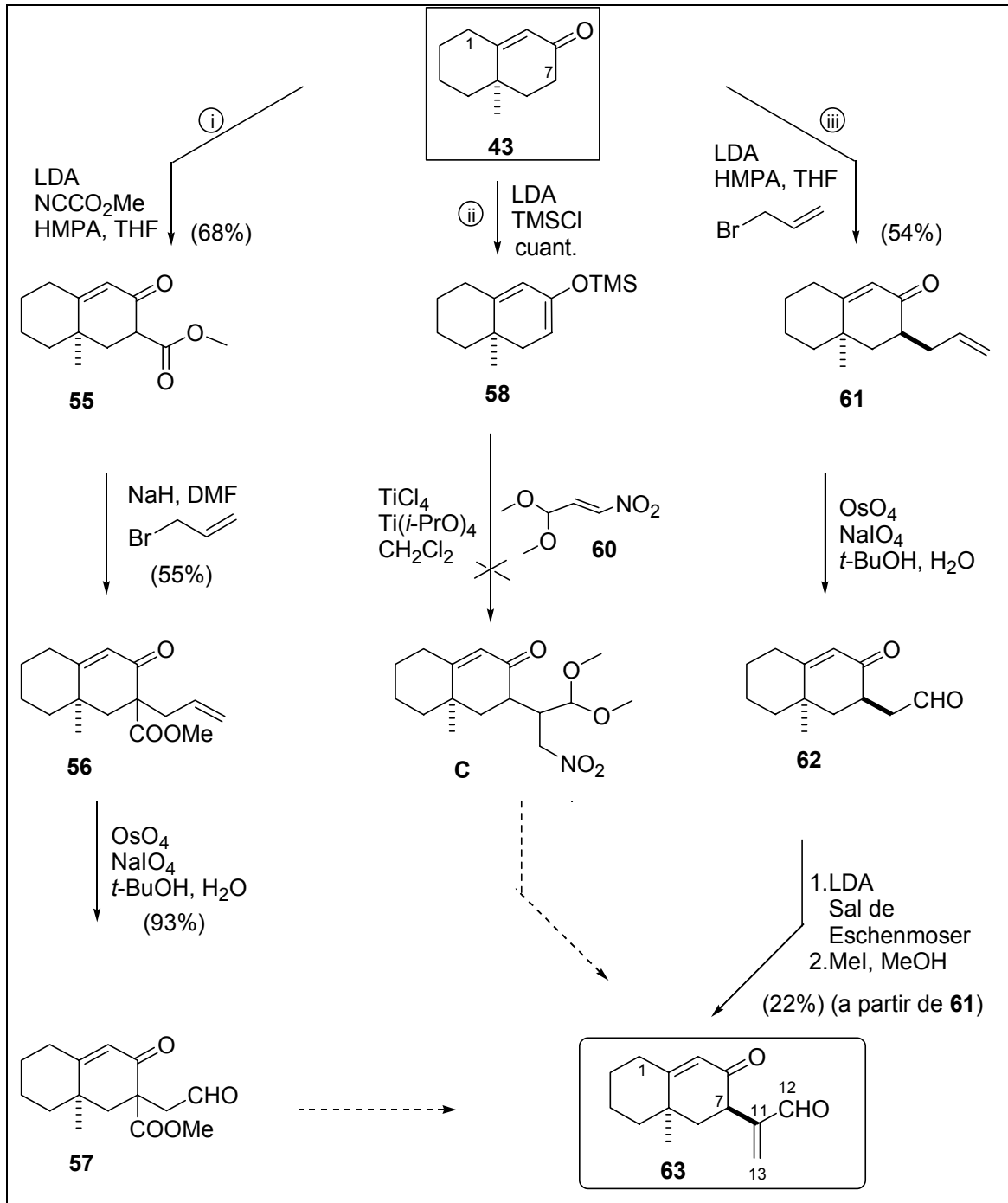
¹⁴⁰ Rowley, M.; Leeson, P. D.; Williams, B. J.; Moore, K. W.; Baker, R. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3557-3570.

¹⁴¹ Para procesos de β -eliminación de β -nitrocarbonilos, véase: Ono, N. *The nitro group in organic synthesis*, Wiley-VCH, USA, **2001**.

¹⁴² Kenny, M. J.; Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *33*, 3923-3926.

¹⁴³ Bell, R. P.; Wijnberg, J.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2350-2357.

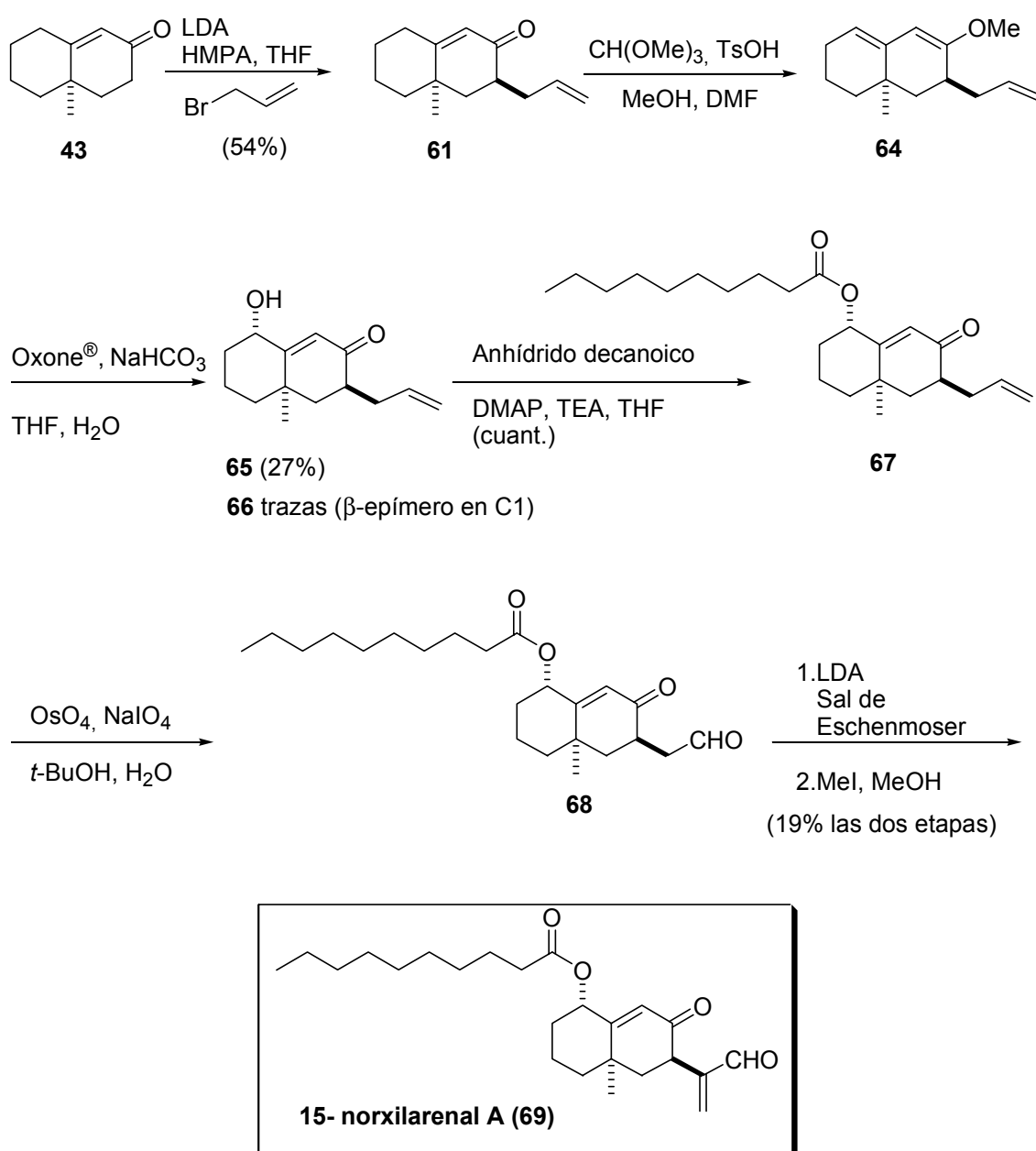
¹⁴⁴ Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *19*, 1621-1624.



Esquema 42. Estudios para la génesis de la cadena de formilvinilo

4.2.3 Síntesis del 15-norxilarenal A (69)

Una vez habíamos constatado la viabilidad de la oxidación en el carbono 1 (4.2.1, página 79) y de la génesis de una cadena de formilvinilo (4.2.2, página 87) estábamos en disposición de conjugar ambos procesos para la obtención del 15-norxilarenal A **69**.



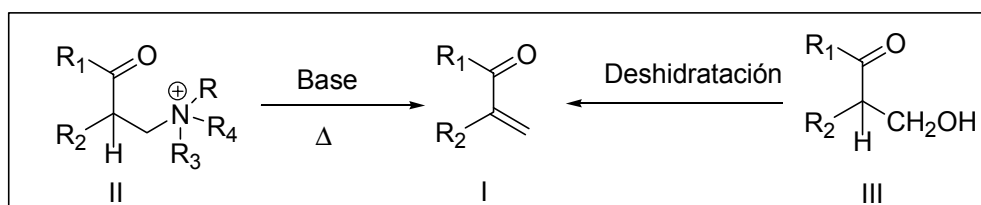
Esquema 43. Síntesis del 15-norxilarenal A

Como ya hemos comentado la formación del enolato cinético de **43** y el atrapado con bromuro de alilo genera el compuesto **61**. La formación de su metiléter de dienol **64** y la oxidación en las condiciones estudiadas para el compuesto **43** (página 79), es decir, tratamiento de éste con Oxone® (2KHSO₅·K₂SO₄·KHSO₄) e hidrogenocarbonato de sodio en el seno de tetrahidrofurano y agua, proporcionaron el alcohol deseado **65** (27% en un proceso no optimizado) junto con trazas de su epímero en el C1, **66**. Una vez separados ambos diastereómeros, se procedió a la formación del éster presente en el xilarenal A por tratamiento del alcohol **65** con anhídrido decanoico en el seno de tetrahidrofurano a reflujo.

La síntesis del 15-norxilarenal A continuó mediante la transformación del grupo alilo en el grupo formilvinilo según la metodología estudiada previamente (apartado iii, página 88). La oxidación de **67** por tratamiento con tetraóxido de osmio y periodato de sodio en el seno de *tert*-butanol y agua, proporcionó el aldehído **68** que se utilizó directamente en la etapa de metilación.

Métodos de α -metilación de compuestos carbonílicos:

Una revisión bibliográfica previa nos había mostrado diferentes métodos para la obtención de compuestos α -metilencarbonílicos mediante introducción directa de metileno. Muchas rutas conducentes a compuestos tipo I (α -metilencetonas¹⁴⁵, aldehídos, ésteres o lactonas¹⁴⁶) consisten en la β -eliminación de sales tipo Mannich II, o bien de la deshidratación de α -hidroximetilencetonas como III.



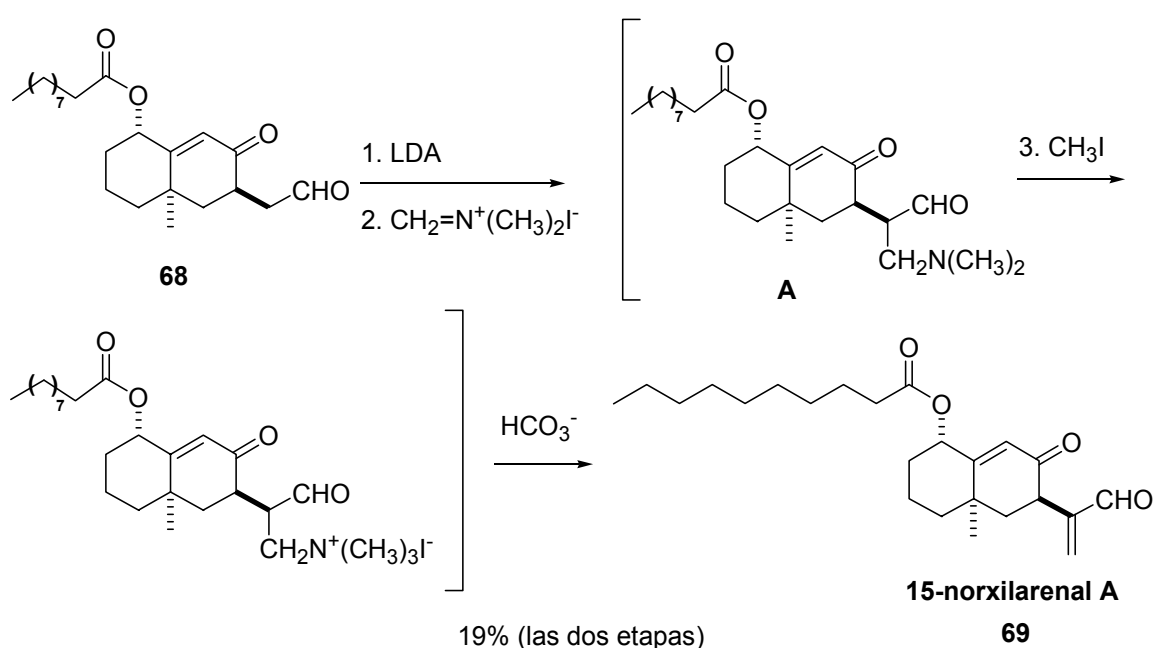
Uno de los métodos válidos para la introducción de metilenos en posición α utiliza grupos salientes de tipo $-\text{N}^+\text{R}_3$. Éstos pueden introducirse atrapando el enolato generado con sales de dimetil(metilen)amonio. Tras la cuaternización

¹⁴⁵ Gras, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 24, 2111-2114.

¹⁴⁶ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 94-110.

del átomo de nitrógeno, la eliminación de éste proporciona el doble enlace^{144,147}. Sin embargo los ejemplos para la obtención de α -metilaldehydos son escasos^{138,148}.

Para la obtención de **69** a partir del aldehído **68** pensamos que podía ser apropiada la vía que implica a intermedios de tipo bases de Mannich. El tratamiento con LDA en el seno de tetrahidrofurano y la sal de Eschenmoser produjo un intermedio de tipo A, que tras el tratamiento con exceso de yoduro de metilo y eliminación de la sal amónica generada rindió el 15-norxilarenal A, aunque con bajo rendimiento.



Esquema 44. Etapa final para la síntesis del 15-norxilarenal A

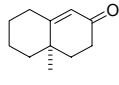
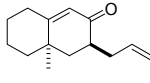
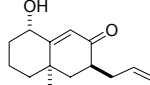
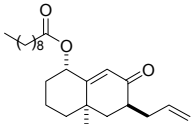
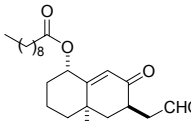
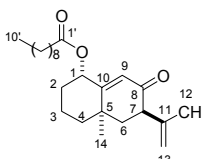
La estereoquímica de los centros estereogénicos C1 y C7 que se generan en las etapas de alilación (**43** a **61**) y oxidación (**61** a **65**) se ha establecido en base a los datos espectroscópicos de los compuestos **61** y **65** y se corroboran por la excelente correlación entre los datos para los metinos H-1 y H-7 y los carbonos C1 y C7 del 15-norxilarenal A (**69**) y los correspondientes al producto natural.

¹⁴⁷ Rodrigues, J. A. R.; Siqueira-Filho, E. P.; Mancilha, M.; Moran, P. J. S. *Synth. Commun.* **2003**, 3, 331-340.

¹⁴⁸ White, J.; Jayasinghe, L. R.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2139-2142.

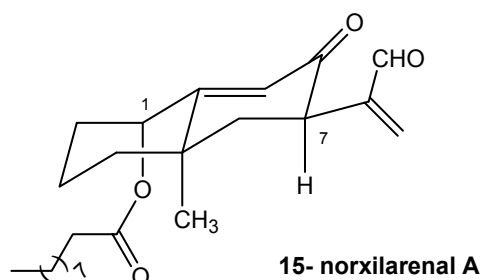
En la tabla adjunta se detallan los valores de RMN de ^{13}C para todos los intermedios significativos en la síntesis del 15-norxilarenal A en los que se observa el característico apantallamiento en C3 una vez se ha producido la oxidación en C1 que implica la introducción de una función oxigenada en disposición axial.

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos

	43	61	65	67	68	69	
C-1	32,8	32,3	72,2	73,2	73,1	73,3	
C-2	27,2	27,2	33,5	31,4*	31,4	31,7	
C-3	21,8	21,7	16,1	16,7	16,7	17,0	43
C-4	41,5	41,8	41,3	40,9	40,9	41,0	
C-5	35,9	36,5	36,6	35,9	38,2	36,8	
C-6	38,0	43,8	45,2	45,2	46,0	45,1	61
C-7	34,0	41,5	42,1	42,0	43,6	43,8	
C-8	199,6	200,2	201,5	201,0	200,5	197,9	
C-9	124,0	123,8	126,3	128,6	127,9	128,7	65
C-10	170,6	169,4	166,8	161,0	161,9	161,8	
C-11	---	33,4	33,4	33,3	34,0	148,8	
C-12	---	136,3	136,0	136,0	200,0	193,5	
C-13	---	116,3	116,6	116,6	---	136,0	67
C-14	22,1	22,1	24,3	23,4	23,4	23,4	
C-1'	---	---	---	172,4	172,0	172,5	
C-2'	---	---	---	34,7	34,7	34,9	
C-3'	---	---	---	24,7	24,7	25,0	68
C-4'	---	---	---	29,4	29,4	29,7	
C-5'	---	---	---	29,2	29,3	29,5	
C-6'	---	---	---	29,1	29,1	29,4	
C-7'	---	---	---	29,0	29,1	29,3	69
C-8'	---	---	---	22,7	22,7	23,0	
C-9'	---	---	---	31,8*	31,9	32,2	
C-10'	---	---	---	14,1	14,1	14,2	

*CH₂ intercambiables.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del producto de alilación **61** se observa para el protón H-7 una multiplicidad dddd ($J = 12, 11, 6,5, 4$ Hz) que es acorde con una disposición axial para el mismo y consecuentemente el grupo alilo se dispone ecuatorialmente. El patrón de acoplamiento se mantiene a lo largo de los siguientes compuestos en ruta hacia el 15-norxilarenal A, lo que pone de manifiesto que no se producen procesos de epimerización en el decurso de la síntesis.



En el compuesto **65**, en el que aparece el centro estereogénico C1, el protón metínico H-1 resuena a δ 4,34 y su multiplicidad es de triplete ($J = 2,7$ Hz) acorde a su disposición ecuatorial que implica la orientación axial para el grupo hidroxilo en C1.

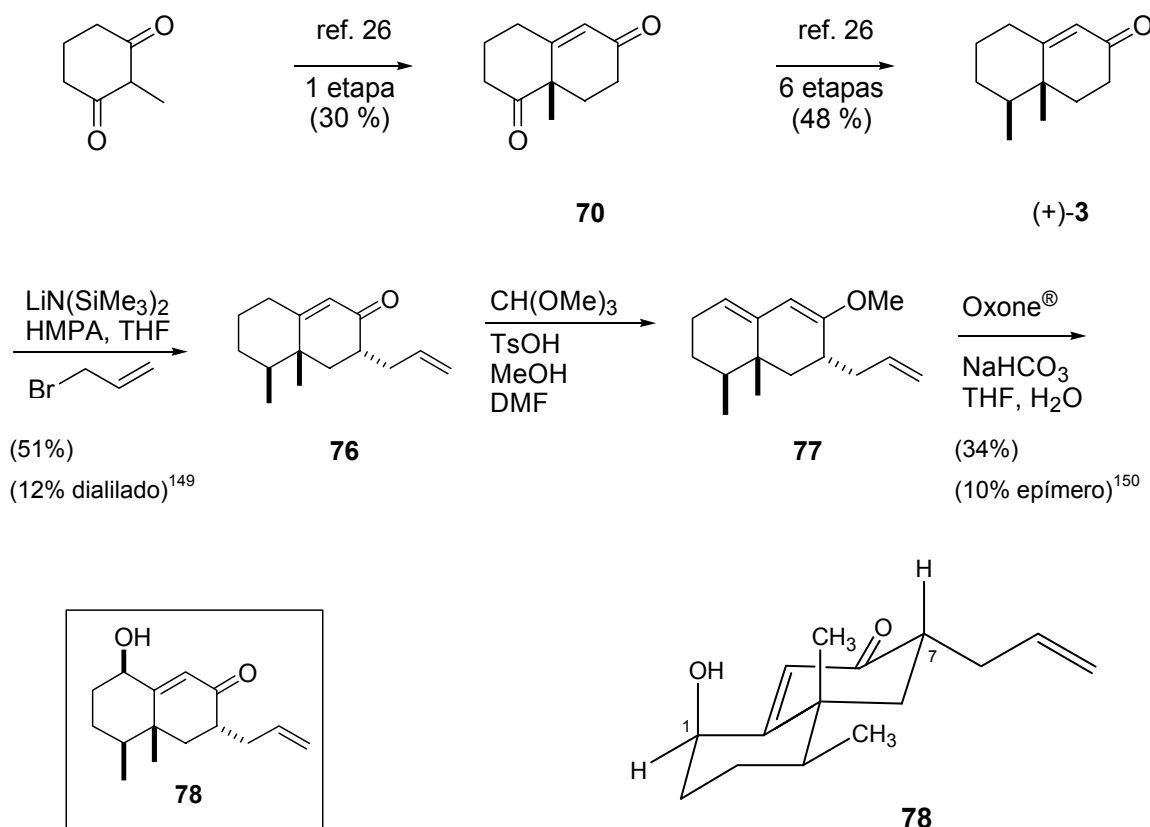
4.3 Síntesis del xilarenal A (2)

Llegados a este punto decidimos llevar a cabo la secuencia estudiada en el modelo **43**, sobre la decalona **3**. Teniendo en cuenta que la configuración absoluta del xilarenal A no está establecida, decidimos llevar a cabo su síntesis trabajando con la serie enantiómera a la escogida en el capítulo 3, por cuanto por motivos biogénicos la configuración 4aR,5S era más probable que la enantiomérica.

La síntesis de (+)-**3** se realizó según el método de Paquette²⁶ tal como se detalla en el capítulo 2.

La decalona α,β -insaturada (+)-**3** se funcionalizó en el carbono 7 mediante desprotonación y alquilación con bromuro de alilo en cantidades controladas, a fin de minimizar la formación del producto resultante de la dialilación. Las mejores condiciones proporcionaron el compuesto **76** con rendimiento moderado (51%) junto con un 12% de producto de dialilación. Tras la

separación cromatográfica de ambos compuestos se prosiguió aplicando la metodología para la γ -oxidación de cetonas α,β -insaturadas (4.2.1, página 79). El rendimiento en este caso fue del mismo orden que en la oxidación de **61**, y ello se atribuyó a la presencia del sustituyente en C7. La relación entre los epímeros en C1 **78:79** fue de 3,4:1 favorable a nuestros intereses.

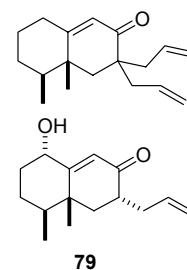


Esquema 45. Obtención de **78**

El alcohol **78** ya presenta los cuatro centros estereogénicos que se encuentran en el xilarenal A. La adecuación de la estereoquímica de **78** a la del producto natural se corrobora con los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C.

¹⁴⁹ En los ensayos en que se utilizó LDA, HMPA y bromuro de alilo, el rendimiento fue menor (36%) y del 53% teniendo en cuenta el producto de partida recuperado. También se aisló un 8% del producto representado.

¹⁵⁰ Se obtuvo también un 10% del epímero en el carbono 1, que se pudo separar por cromatografía en columna.

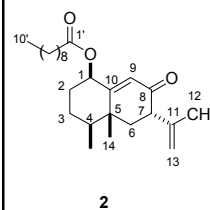
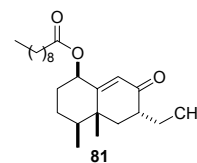
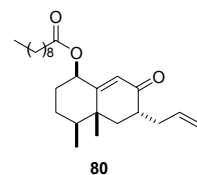
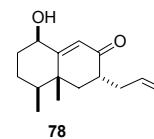
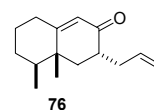
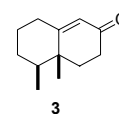


Existe una correlación excelente entre los datos de los productos **76** y **78** y los de sus análogos desmetilados **61** y **65**, que han sido comentados en páginas anteriores (apartado 4.2.3).

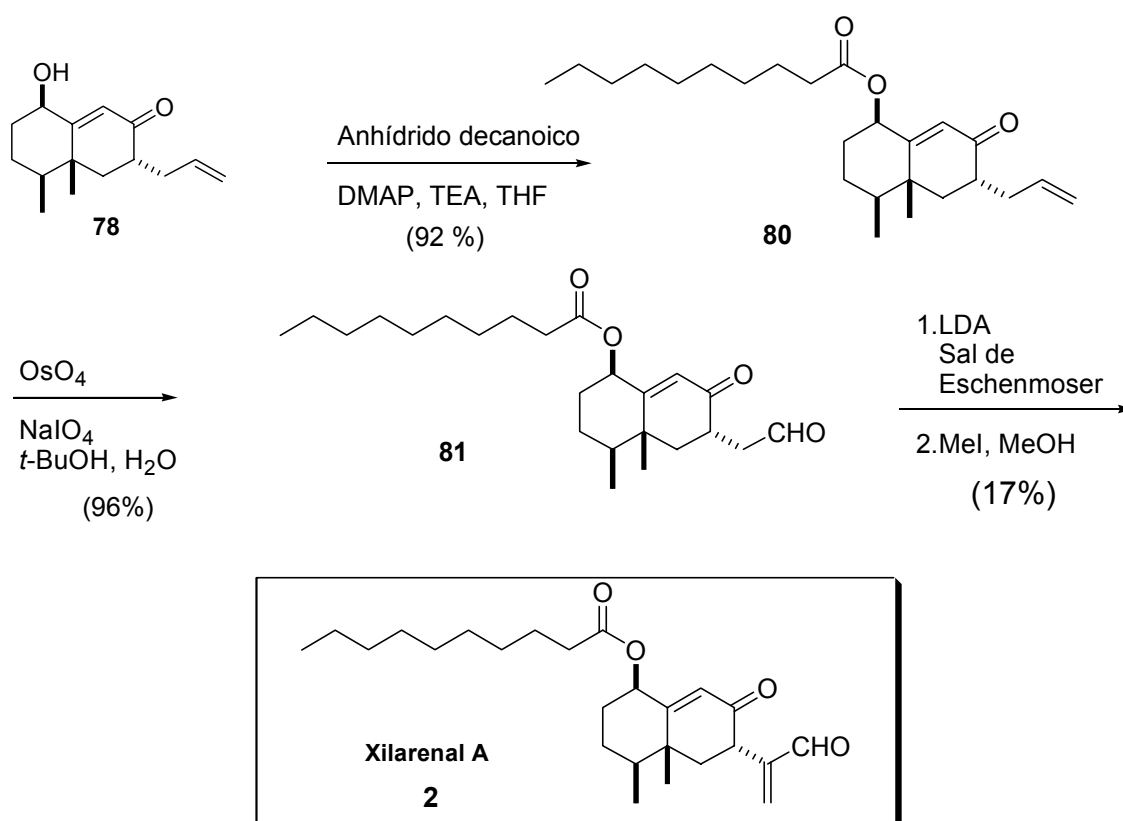
En la tabla 6 se detallan los datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN de los productos clave en la síntesis del xilarenal A.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN para los compuestos

	3	76	78	80	81	2
C-1	33,2	32,9	73,0	73,9	73,7	74,07
C-2	26,3	26,4	32,9	31,0	31,0	31,32
C-3	30,3	30,4	24,8	24,9	25,3	25,68
C-4	43,0	43,6	43,3	43,0	43,0	43,23
C-5	38,9	39,5	39,0	39,0	39,2	39,51
C-6	35,4	41,4	42,7	42,8	43,7	42,96
C-7	33,9	41,5	42,0	42,0	38,1	43,66
C-8	199,4	200,4	201,4	200,8	200,6	197,88
C-9	123,8	123,7	126,3	128,6	127,9	128,66
C-10	171,2	170,0	167,6	161,6	162,3	162,54
C-11	---	33,4	33,4	33,3	43,6	148,91
C-12	---	136,4	136,0	136,0	199,7	193,55
C-13	---	116,4	116,7	116,6	---	136,11
C-14	15,9	16,0	18,3	17,5	17,4	17,55
C-15	15,1	15,1	15,2	15,1	15,0	15,21
C-1'	---	---	---	179,5	172,3	172,59
C-2'	---	---	---	34,7	34,7	34,98
C-3'	---	---	---	25,4	24,9	25,24
C-4'	---	---	---	29,4	29,7	29,80
C-5'	---	---	---	29,3	29,4	29,64
C-6'	---	---	---	29,1	29,2	29,61
C-7'	---	---	---	29,1	29,1	29,48
C-8'	---	---	---	24,7	22,6	23,04
C-9'	---	---	---	31,8	31,8	32,25
C-10'	---	---	---	14,1	14,1	14,24



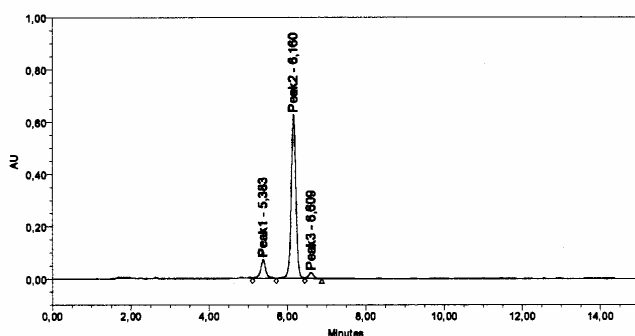
Una vez funcionalizados los carbonos 1 y 7 era necesario llevar a cabo las transformaciones que permitieran acceder a los grupos funcionales presentes en el producto natural. En primer lugar se esterificó el grupo hidroxilo con anhídrido decanoico en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina. Con el fin de elaborar el sustituyente α' -formilvinilo, se oxidó el grupo alilo presente en el compuesto **80**, previamente introducido en C7, con buen rendimiento. Finalmente se introdujo el metileno sobre el C11 por tratamiento con la sal de Eschenmoser, posterior cuaternización y eliminación. Tras la purificación cromatográfica del crudo se creyó oportuno analizar y separar mediante HPLC semipreparativo al detectarse una impureza en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz), aunque la pureza del xilarenal A era del orden del 80% (véase cromatograma adjunto), lo que representaba un rendimiento del 17% para el proceso final de metilénación.



Esquema 46. Síntesis del xilarenal A

La muestra se sometió a un proceso de purificación adicional mediante HPLC semipreparativo (70/30 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ a 100% CH_3CN en 30 minutos) λ utilizada 220 nm. Habiendo encontrado las condiciones de elución mediante HPLC PDA

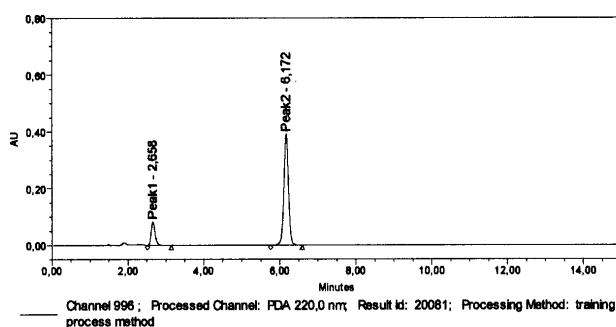
(gradiente 90 a 100 CH₃CN/ H₂O en 15 minutos). En la figura 9, se muestran los cromatogramas tras la purificación por cromatografía en Florisil® y HPLC.



Processed Channel Descr.: PDA 220,0 nm

Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 220,0 nm	Peak1	5,383	665741	10,86	71869
2 PDA 220,0 nm	Peak2	6,180	5268150	85,85	625723
3 PDA 220,0 nm	Peak3	6,609	195729	3,19	22262

Tras la purificación por HPLC:



Processed Channel Descr.: PDA 220,0 nm

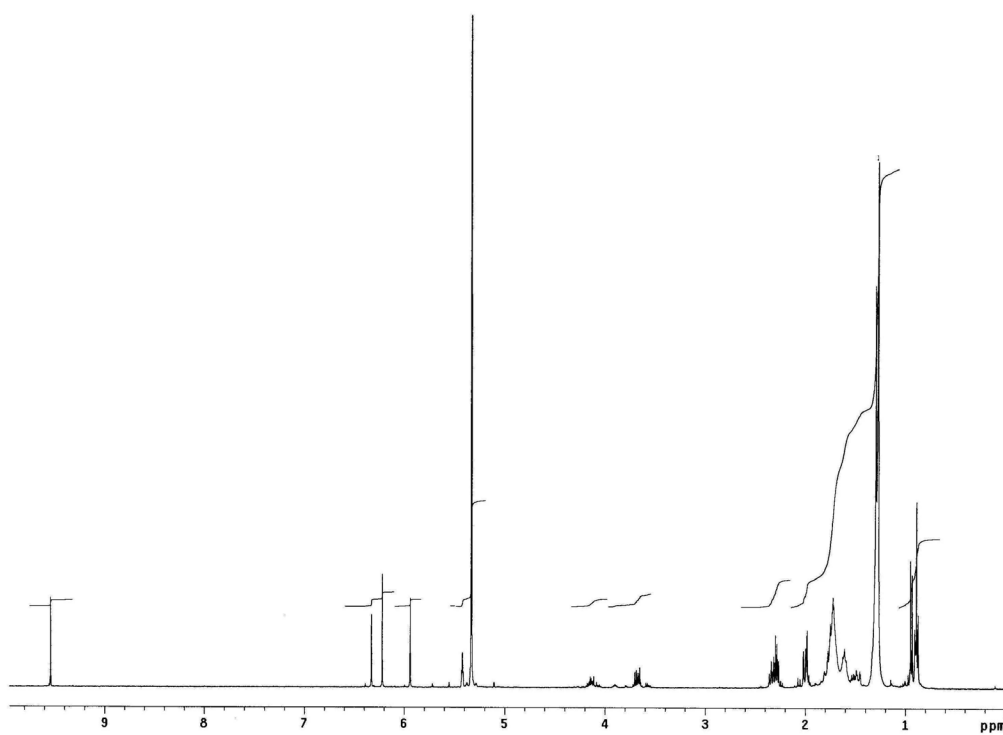
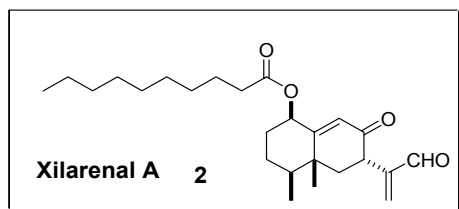
Processed Channel Descr.	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 220,0 nm	Peak1	2,658	582672	15,06	82534
2 PDA 220,0 nm	Peak2	6,172	3286433	84,94	390452

Figura 9. Cromatograma del xilarenal A

El poder rotatorio del producto sintetizado **2** fue $[\alpha]_D = +17$ ($c = 0,1$, CH₂Cl₂), valor del mismo signo al descrito por Merck¹⁷ para el producto natural $[\alpha]_D = +30$ ($c = 0,4$, CH₂Cl₂), aunque no coincidente en valor absoluto.

La concordancia entre los datos de RMN (¹H y ¹³C) descritos para el producto natural y el sintetizado, permiten elucidar en base al proceso de síntesis la configuración absoluta del producto natural como: (1*R*,4*S*,5*R*,7*S*). La presencia de una impureza que se detecta en el espectro de H-RMN (500 MHz) a $\delta = 3,6$ y $\delta = 4,2$ ppm permiten explicar la no identidad de los valores del poder rotatorio. Lamentablemente no fue posible la obtención de muestra del producto natural que nos hubiese permitido otras comprobaciones de identidad, debido a su elevada inestabilidad¹⁵¹.

¹⁵¹ A la solicitud de una muestra de xilarenal A a la compañía Merck (Rahway, N.J.), el investigador principal Dr. Cameron J. Smith en fecha 15 de Abril de 2004, nos comunicó que la muestra de xilarenal A que guardaba en el frigorífico se había degradado y que los intentos de obtención de una muestra pura a partir del producto degradado fueron infructuosos.

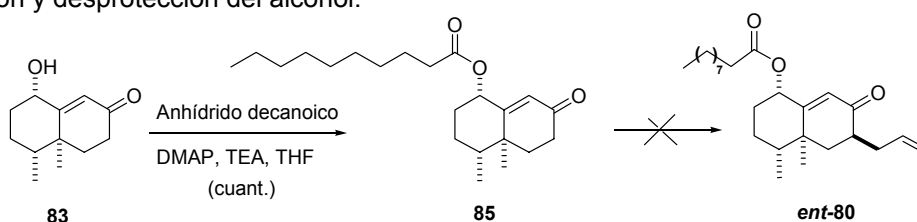


4.4 Síntesis de segunda generación del xilarenal A: Síntesis formal del *ent*-xilarenal A

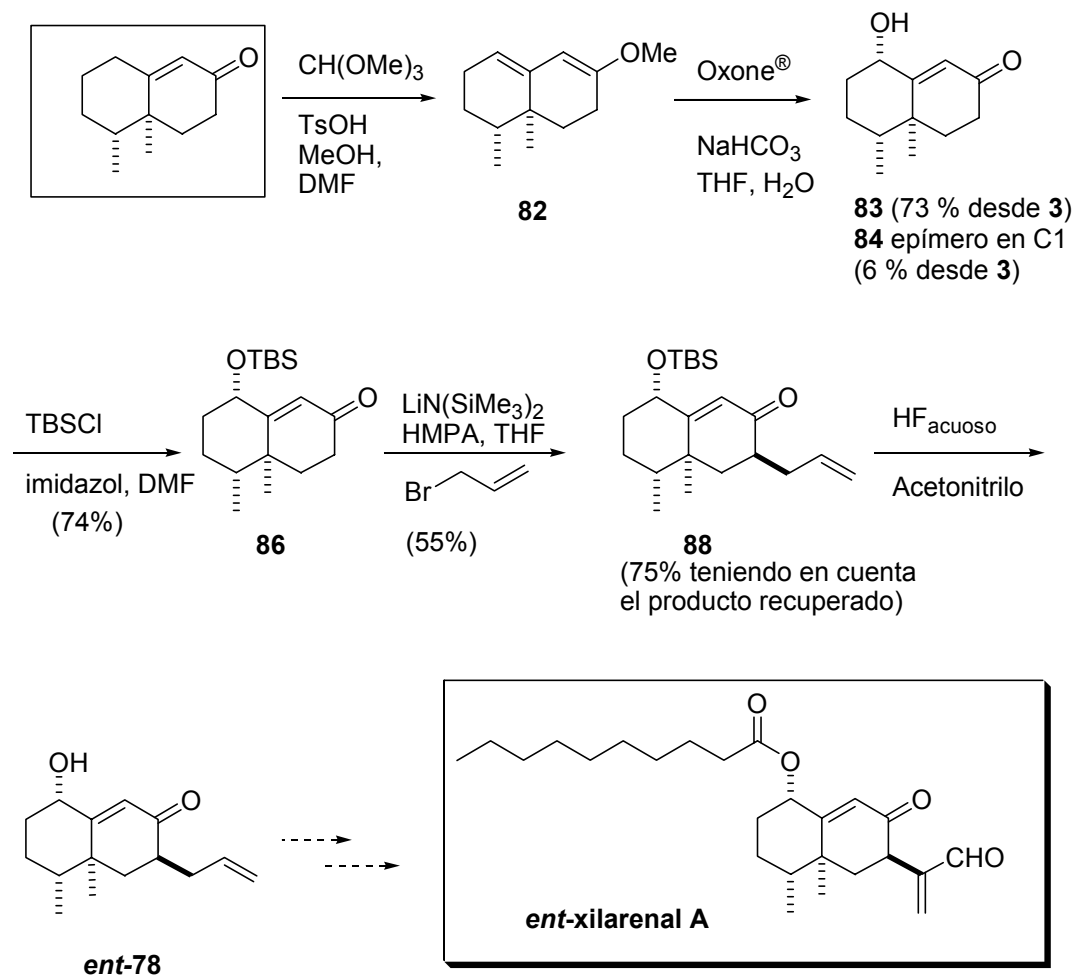
La primera síntesis del xilarenal A adolece de problemas de rendimiento en algunas etapas siendo las más relevantes la reacción de oxidación del éter de dienol **77** y obviamente la metilación final. Para resolver el primer problema decidimos apostar de nuevo por una oxidación inicial, aunque ello supuso dos etapas adicionales: una de protección del alcohol y la desprotección correspondiente. La secuencia de reacciones propuesta se llevó a cabo en la serie enantiomérica. La oxidación de la enona (–)-**3** transcurrió con buen rendimiento, debido probablemente a la alta eficiencia en la formación del dienoléter **82**, que en este caso está libre de la tensión A^{1,3} con el grupo alilo que sí estaba presente en **77**. Además se optimizaron las condiciones de oxidación llegándose a obtener un 73% del alcohol **83** requerido para la síntesis, mientras que el porcentaje de alcohol epímero fue mínimo (6%). Si bien el compuesto **83** se halla descrito en la literatura⁹⁹ su vía de acceso es menos eficiente que la descrita por oxidación en dos etapas de la enona **3** (Esquema 47).

Antes de proceder a la introducción del grupo alilo en C7 debía procederse a la protección del grupo hidroxilo¹⁵². En este caso el rendimiento en la formación del *tert*-butildimetilsililéter fue inferior a la obtenida para el producto **45**, probablemente por cuestiones estéricas. La reacción de alilación en este sustrato no presentó los problemas de dialilación observados sobre el compuesto **3**. Finalmente se ensayó la desprotección del grupo OTBS en las condiciones descritas para sustratos parecidos¹⁴³. Se alcanzó así la síntesis del intermedio *ent*-**78**, cuyo enantiómero ha sido transformado al xilarenal A en la

¹⁵² Se exploró sin éxito la posibilidad de funcionalizar el C7 del compuesto **85** a fin de evitar la protección y desprotección del alcohol.



presente Tesis Doctoral y por ello constituye una síntesis formal del *ent*-xilarenal A.



Esquema 47. Síntesis formal del *ent*-xilarenal A

4.5 Conclusiones

Se ha llevado a cabo la síntesis del xilarenal A, estableciéndose así inequívocamente la configuración absoluta del sesquiterpenoide eremofilano aislado mediante fermentación de hongos *Xylaria persicaria*.

La primera síntesis del xilarenal A requiere 5 etapas a partir de la (4aR,5S)-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona, (+)-**3**, y tiene un rendimiento global del 2,5%.

Se ha puesto de manifiesto en diversos sustratos que la reacción de γ -oxidación en C1 transcurre con rendimiento elevado si se parte de la decalona no alilada en posición C7, mientras que si el sustrato está sustituido, el alcohol deseado se obtiene con rendimiento moderado.

Por este motivo en la síntesis de segunda generación del xilarenal A se ha invertido el orden de introducción de los sustituyentes, primero γ -oxidación seguida de α' -alilación. El proceso global requiere dos etapas adicionales, la protección del alcohol en forma de sililenoéter y su posterior desprotección, y conduce formalmente al *ent*-xilarenal A con un rendimiento global del 3,7%. Las dos síntesis descritas en esta Tesis para el xilarenal A son las primeras para este sesquiterpenoide.