

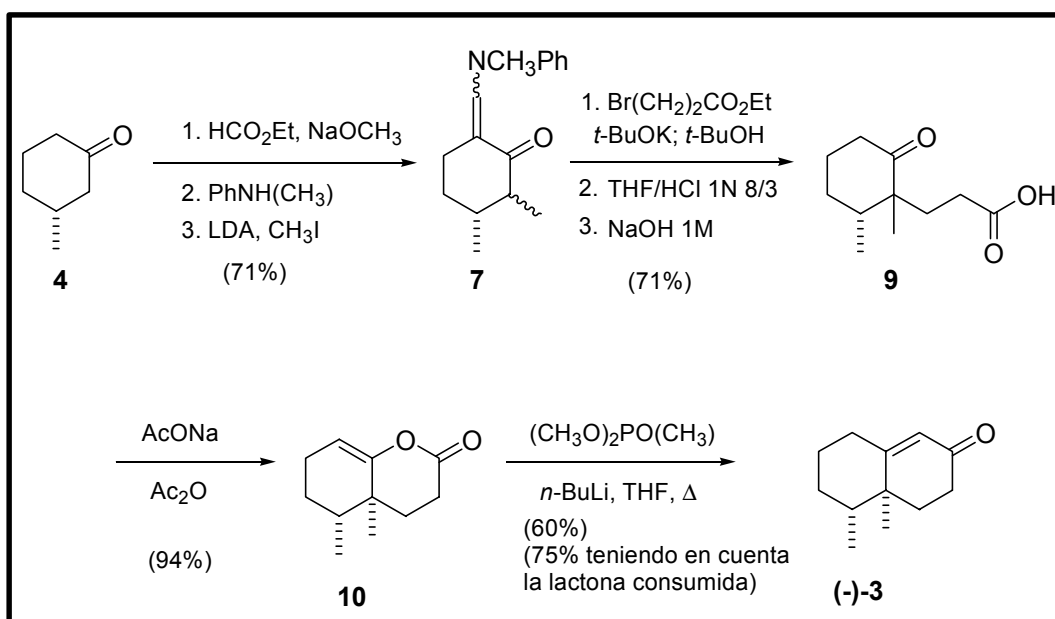
## **6. RESUMEN Y CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

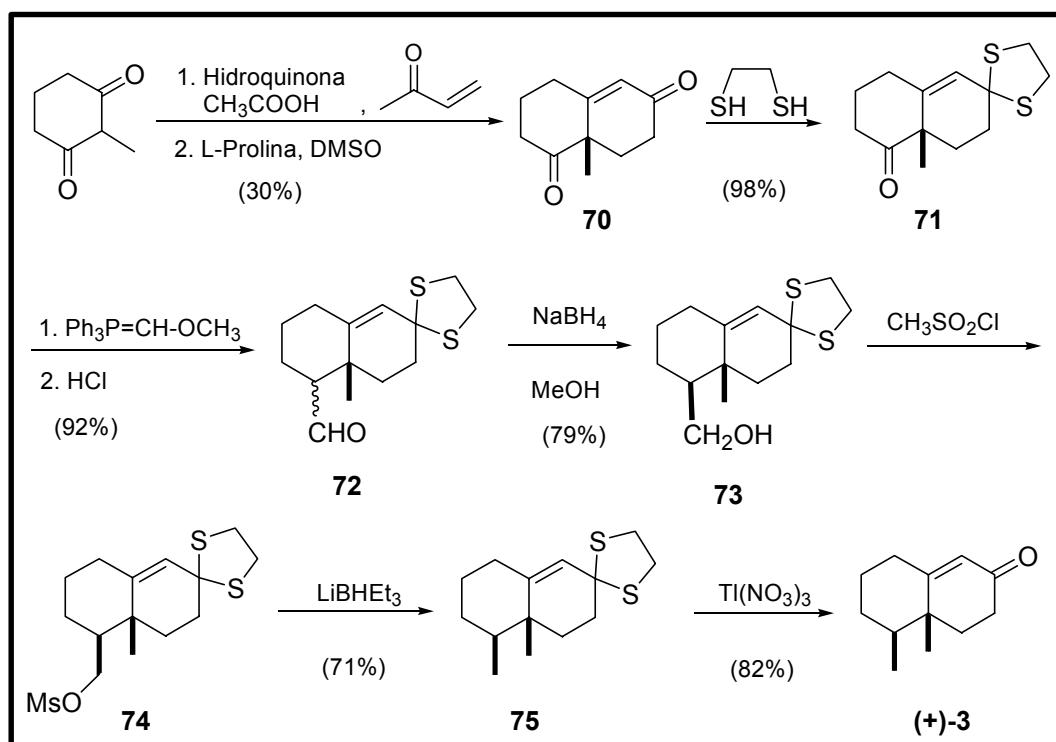
**6.1** El método más eficiente para la síntesis de la (4a*S*,5*R*)-4a,5-dimetil-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3*H*)-ona (-)-**3** desarrollado hasta el presente consiste en la doble alquilación de la (*R*)-3-metilciclohexanona para generar un precursor de la lactona de enol bicíclica de Piers. La apertura de la misma por reacción con el derivado lítico del metilfosfonato de dimetilo y subsiguiente reacción de Wadsworth-Emmons intramolecular rinde la enona (-)-**3** de manera satisfactoria.

La secuencia sintética se refleja en el esquema adjunto.



**Esquema 48. Primera síntesis de (-)-3**

Por contra, para el acceso al enantiómero (+)-**3**, considerando la dificultad en la obtención del isómero dextrógiro de la 3-metilciclohexanona, el método más eficiente consiste en la preparación de la cetona de Wieland-Miescher y la transformación del grupo carbonilo aislado en un grupo metilo mediante un proceso de integración diastereoselectivo.



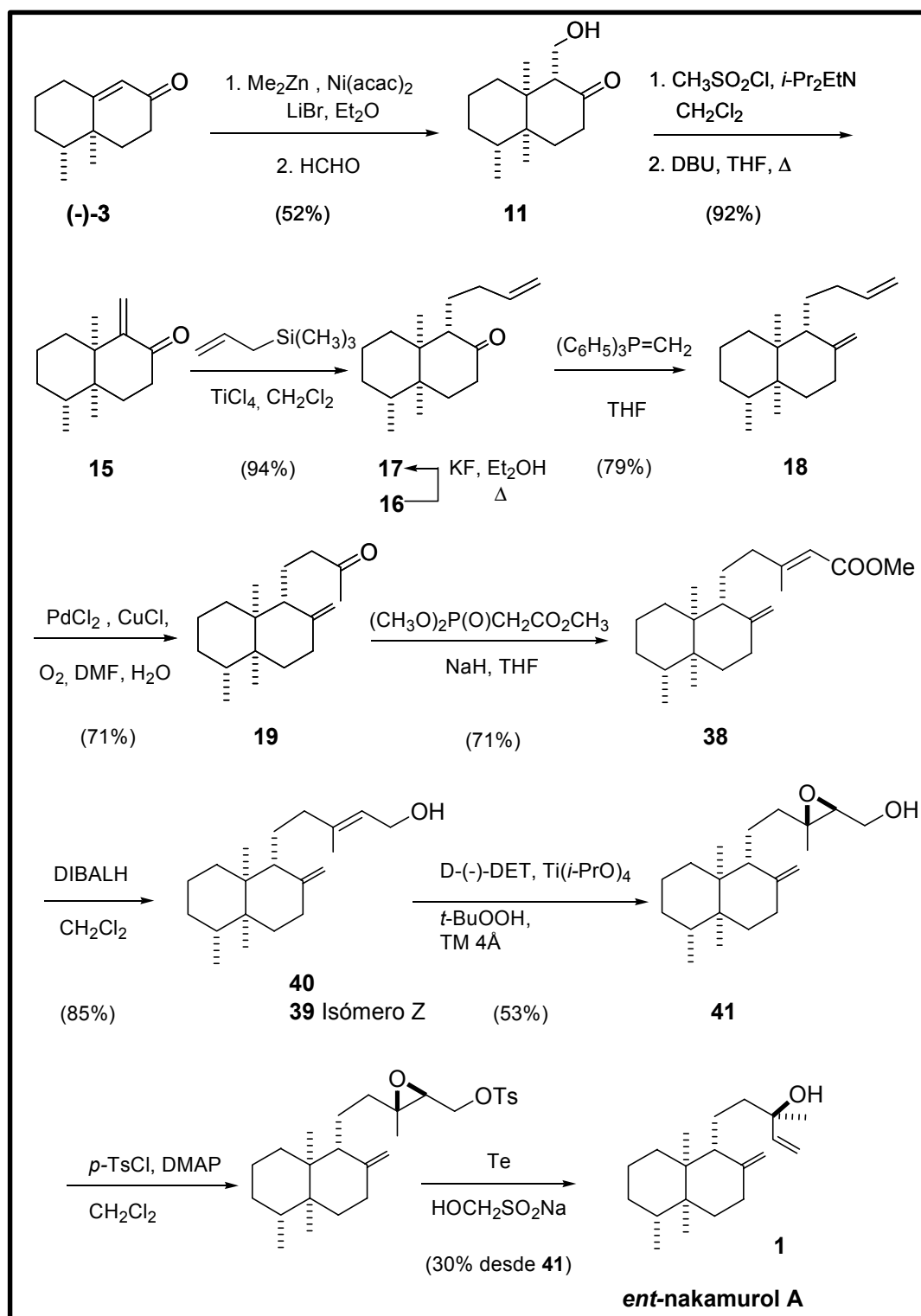
Esquema 49. Síntesis de (+)-3

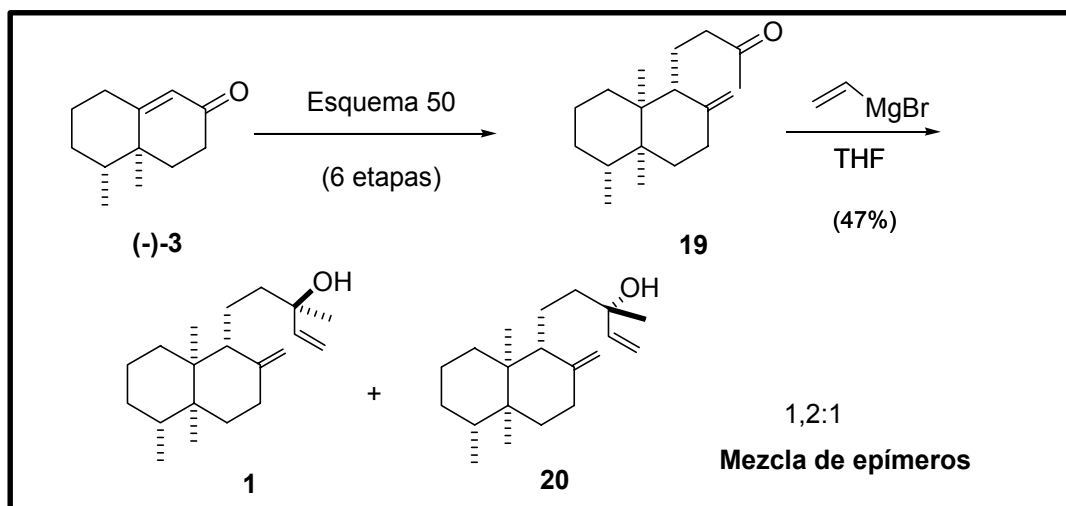
**6.2** Se ha establecido la configuración relativa del C13 y la configuración absoluta del diterpenoide (+)-nakamurool A, mediante síntesis total del (-)-nakamurool A. La identificación de los datos de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) comparando los descritos para el producto natural y el sintetizado así como la medida del poder rotatorio del producto sintetizado permiten elucidar en base al proceso de síntesis la configuración absoluta del producto natural.

Se ha determinado de forma inequívoca la configuración del C13 mediante un proceso de síntesis enantioespecífico que consiste en la epoxidación asimétrica de Sharpless del alcohol alílico **40** de configuración (*E*) utilizando D-(-)-tartrato de dietilo para generar el epóxido 13*R*,14*R*. La configuración queda establecida no sólo en base de la esperada selectividad en base al reactivo empleado, sino también por análisis pormenorizado de los datos del espectro NOESY en un espectro registrado a 600 MHz.

Teniendo en cuenta que el proceso de síntesis conduce al *ent*-nakamurool A, la configuración absoluta del C13 en el producto natural es 13*S*.

En el esquema adjunto se detalla la primera síntesis total del nakamurol A, en una secuencia sintética de 20 etapas. También se ha establecido un ruta más corta (16 etapas) pero que carece de estereoselectividad en la formación del centro estereogénico en C13.

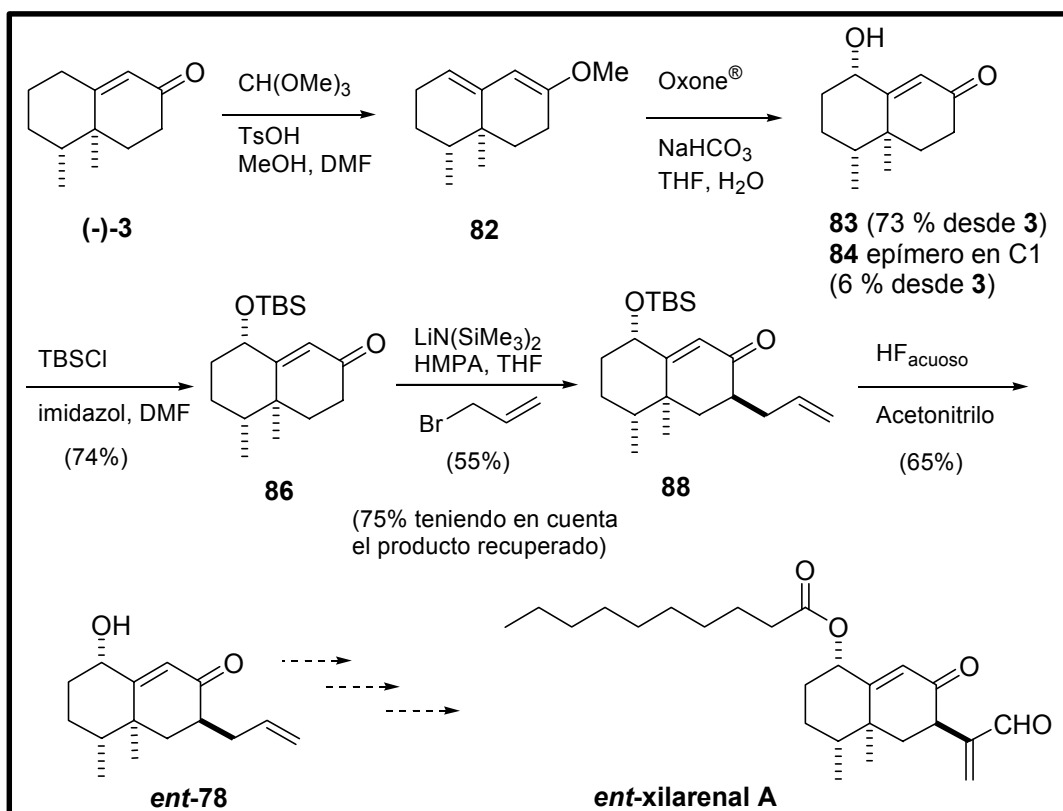
Esquema 50. Síntesis del *ent*-nakamurol A



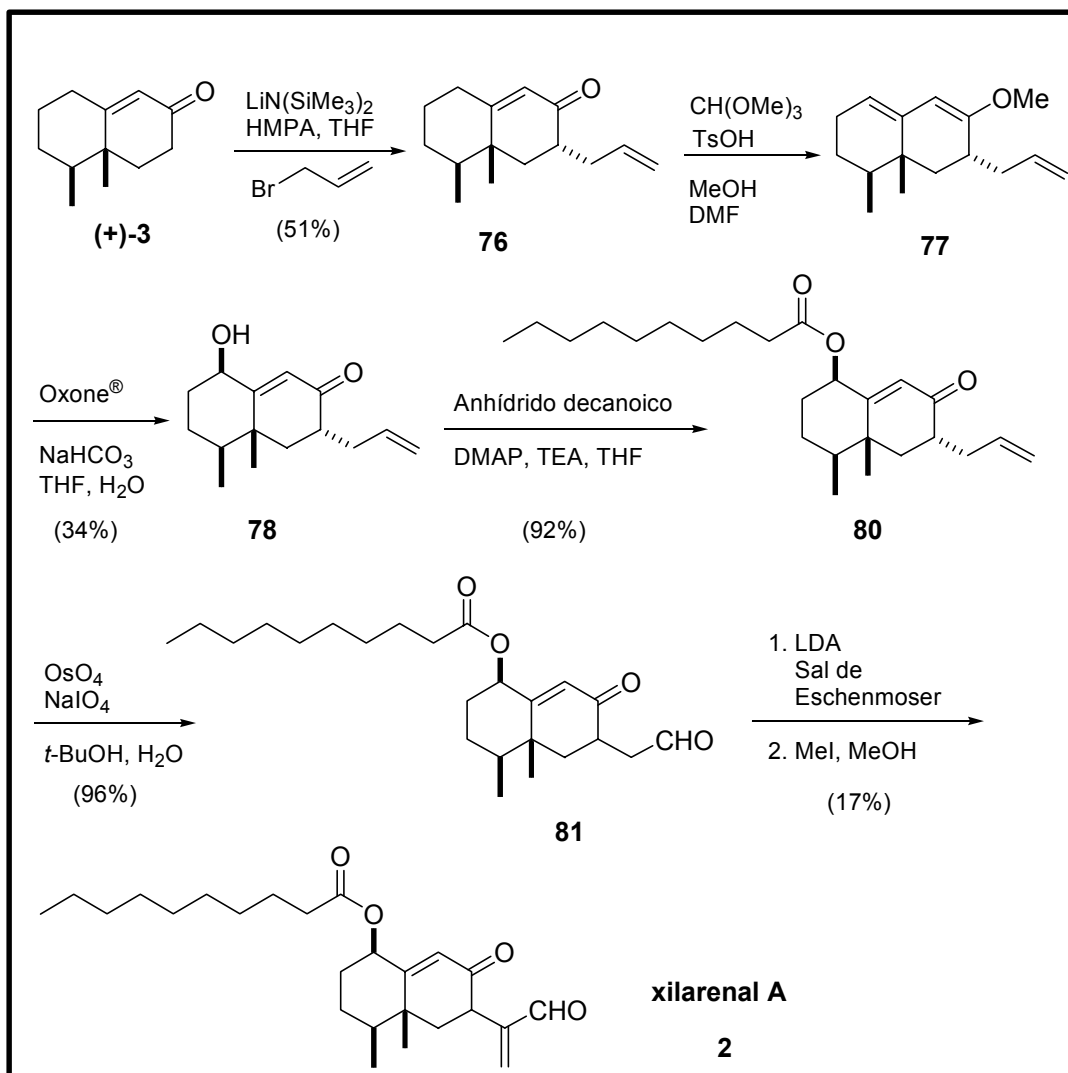
Esquema 51. Obtención de la mezcla de epímeros

**6.3** Se ha establecido la configuración absoluta del sesquiterpenoide xilarenal A mediante síntesis total y comprobación de la identidad en los datos de RMN y poder rotatorio entre los registrados a partir de la muestra sintetizada y los descritos para el producto natural.

Se ha establecido la estereoselectividad en las reacciones de  $\gamma$ -oxidación y  $\alpha'$ -alquilación en el compuesto bicíclico intermedio **3**.



Esquema 52. Síntesis formal del *ent*-xilarenal A



Esquema 53. Primera síntesis del xilarenal A

