



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**SÍNTESIS DE *p*-PEROXIQUINOLES Y *p*-QUINOLES
EMPLEANDO OXONO COMO FUENTE DE
OXÍGENO SINGLETE.
ESTUDIO METODOLÓGICO Y APLICACIONES SINTÉTICAS**

Silvia Barradas Mora

Directores: Dra. M^a Carmen Carreño García
Catedrática (UAM)

Dr. Antonio Urbano Pujol
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2011

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de la Dra. M^a Carmen Carreño García y del Dr. Antonio Urbano Pujol.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia e Innovación y de la UAM-Comunidad de Madrid (CCG07-UAM/PPQ-1451 y CCG08-UAM/PPQ-3980). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPU) del Ministerio de Ciencia e Innovación (2007-2011).

A lo largo de la vida las experiencias te marcan el camino a seguir. Por este motivo, quiero agradecer a la Dra. M^a del Carmen Carreño García y el Dr. Antonio Urbano Pujol la oportunidad que me brindaron hace algunos años para continuar formándome, aquí, en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid. A Carmen quiero darle las gracias por la confianza que ha depositado en mí y el entusiasmo que ha puesto siempre para que siguiese adelante. A Antonio quiero darle las gracias por enseñarme a solucionar los problemas y por su atención constante y cercana. Pero sobre todo, quiero agradecer a ambos su gran calidad humana, que me han mostrado en los momentos difíciles.

Me gustaría agradecer muy especialmente a Alfonso todo lo que me ha enseñado y la gran paciencia que ha mostrado. Gracias por estar en todo momento, no solo como “*jefe*” sino también como amigo.

A Miguel, como no, porque no solo se ha convertido en la persona con la que comparto mi vida sino porque forma parte de mi hasta tal punto que me ha dado toda la fuerza necesaria para poder con todo, *GRACIAS*.

Y porque los últimos siempre son los primeros, a las personas más importantes de mi vida, a mis padres y a mi hermana, quiero agradecerles el estar siempre siempre a mi lado, su cariño y las palabras de apoyo que siempre me han regalado para que pueda continuar. *OS QUIERO*.

*"Uno de los mayores talentos,
es el de reconocer y desarrollar el talento en otros"*
Frank Tyger.

A mi familia

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	4
1.2.1. Estudio de la reacción de desaromatización oxidante con Oxono® de nuevos fenoles <i>p</i> -alquil sustituidos	5
1.2.2. Síntesis de derivados de hidrobenzopirano e hidrobenzofurano	6
1.2.3. Síntesis de macrolactonas naturales	8
CAPÍTULO 2: DESAROMATIZACIÓN OXIDANTE DE FENOLES <i>p</i>-ALQUIL SUSTITUIDOS CON OXONO®	13
2.1. Desaromatización oxidante de fenoles <i>p</i> -alquil sustituidos con Oxono®: síntesis de <i>p</i> -peroxiquinoles y <i>p</i> -quinoles	13
2.1.1. <i>p</i> -Peroxiquinoles y <i>p</i> -quinoles en la naturaleza	13
2.1.2. Reacciones de <i>p</i> -alquilfenoles con oxígeno singlete (¹ O ₂): Antecedentes bibliográficos	16
2.1.2.1. El oxígeno singlete (¹ O ₂)	16
2.1.2.2. Fuentes de oxígeno singlete (¹ O ₂)	17
2.1.2.3. Síntesis de <i>p</i> -peroxiquinoles	19
2.1.2.4. Síntesis de <i>p</i> -quinoles	23
2.1.3. Síntesis de <i>p</i> -quinoles y <i>p</i> -peroxiquinoles: Antecedentes del grupo de investigación	29
2.1.3.1. El Oxono® como fuente de oxígeno singlete	29
2.1.3.2. Reacciones de <i>p</i> -alquilfenoles con Oxono®	30
2.1.4. Discusión de resultados	33
2.2. Síntesis de Cochinchinenona	40
2.2.1. Antecedentes bibliográficos	40
2.2.2. Análisis retrosintético	42
2.2.3. Discusión de resultados	43
2.3. Resumen	60
2.4. Parte Experimental	63
CAPÍTULO 3: SÍNTESIS DE HIDROBENZOPIRANOS E HIDROBENZOFURANOS	83
3.1. Hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos en la naturaleza	83
3.2. Síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos: Antecedentes bibliográficos	85
3.2.1. Desimetrización de 2,5-ciclohexadienonas	87
3.2.2. Síntesis de 2,3-dihidro-6-benzofuranos y 7-cromanos 2-sustituidos	91

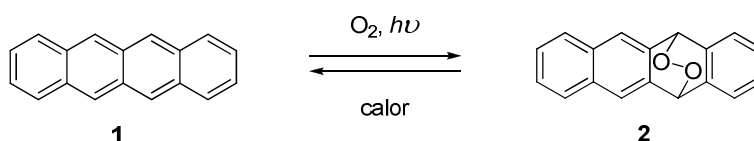
3.3. Síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos:	
Antecedentes del grupo de investigación	92
3.4. Discusión de resultados	95
3.4.1. Síntesis de precursores: Fenoles <i>para</i> hidroxialquil sustituidos	95
3.4.2. Reacciones de <i>p</i> -hidroxialquilfenoles con Oxono®	99
3.4.3. Reacciones secuenciales de <i>p</i> -hidroxialquilfenoles con Oxono® y Na ₂ S ₂ O ₃	103
3.4.4. Síntesis de 2-metil hidrofuranos polioxigenados	107
3.4.5. Síntesis de hidropiranos polioxigenados	114
3.4.6. Síntesis de 2,3-dihidro-6-benzofuranos y 7-cromanos	122
3.5. Propuesta mecanística	127
3.6. Resumen	130
3.7. Parte Experimental	132
CAPÍTULO 4 : SÍNTESIS DE MACROLACTONAS	157
4.1. Síntesis de macrolactonas	157
4.1.1. Macrolactonas en la naturaleza	157
4.1.2. Síntesis de Macrolactonas: Antecedentes bibliográficos	158
4.1.3. Discusión de resultados	165
4.1.3.1. Síntesis de precursores: Derivados policíclicospolioxigenados	165
4.1.3.2. Ruptura Oxidativa de β-hidroxiéteres bicíclicos	173
4.1.3.2.1. Reacción con RuCl ₃ /NaIO ₄	173
4.1.3.2.2. Reacción con PIDA ((diacetoxiiodo)benceno)	183
4.1.3.2.3. Reacción con PCC (Cloro cromato de piridinio) y AcONa	192
4.1.4. Propuesta Mecanística	195
4.2. Síntesis de Cefalosporólido G y epímero 3-epi- Cefalosporólido	196
4.2.1. Antecedentes bibliográficos	196
4.2.2. Análisis retrosintético	199
4.2.3. Discusión de resultados	201
4.3. Resumen	212
4.4. Parte experimental	216
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	239
ANEXO 1: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	243
ANEXO 2: RAYOS-X	255

Capítulo 1:
Introducción y Objetivos

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción.

En el año 1867,¹ Fritzsche descubrió una transformación en la que la irradiación del naftaceno **1** en presencia de oxígeno (**Esquema 1.1**), originaba un nuevo compuesto que incorporaba el oxígeno. Debido a su temprano descubrimiento, poco pudo conocerse acerca de la estructura del compuesto obtenido, exceptuando la posibilidad de regenerar **1** tras someter el producto **2** a calefacción. Este ejemplo constituye la primera reacción descrita con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), aunque en aquel momento se desconocía la naturaleza del agente oxidante.



Esquema 1.1

La naturaleza de la especie de oxígeno implicada en la reacción permaneció desconocida hasta 1931, año en el que Kautsky demostró la existencia de un estado metaestable de oxígeno.² En cuanto a la naturaleza del aducto obtenido, no fue hasta 1976 cuando se le asignó la estructura de endoperóxido **2**.³

Hoy en día se sabe que el oxígeno molecular presenta dos estados excitados de tipo singlete próximos en energía, $^1\Delta_g$ y $^1\Sigma_g^+$ hallándose 22.5 kcal mol⁻¹ y 31.5 kcal mol⁻¹ respectivamente sobre el estado triplete ($^3\Sigma_g^+$), más estable. El hecho de que la transición desde el estado $^1\Delta_g$ al estado $^1\Sigma_g^+$ no esté permitida, pero sí a la inversa, hace que el tiempo de vida del primer estado sea más largo que el del segundo, atribuyéndose por ello al estado $^1\Delta_g$ la reactividad química del oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) en disolución.⁴ A efectos de reactividad química, el oxígeno es más oxidante en su estado excitado que en su estado fundamental, lo que se traduce en un incremento de su electrofilia. Así, mientras que el oxígeno en su estado fundamental (triplete) presenta una reactividad con un marcado comportamiento radicalico, el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) puede dar lugar a una serie de

1. M. Fritzsche, *Compt. Rend.* **1867**, 64, 1035.

2. a) H. Kautsky, *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 216. b) H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth, W. Baumeister, *Chem. Ber.* **1933**, 66, 1588. c) H. Kautsky, H. de Bruijn, *Naturwissenschaften* **1931**, 19, 1043.

3. A. P. Schaap *In Singlet Molecular Oxygen*, VanderWerf, C. A., Ed.; Dowden, Hutchinson & Ross: Stroudsburg, Pennsylvania, **1976**; 5, p 399.

4. El tiempo de vida del oxígeno singlete en disolución depende, en gran medida, de la naturaleza del disolvente: a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685. b) A. A. Frimer, *Singlet O₂*, CRC: Boca Raton, FL, **1985**.

reacciones con características pericíclicas como son cicloadiciones [2+2],⁵ cicloadiciones [4+2]⁶ y reacciones de tipo énica,⁷ así como reacciones de oxidación de sulfuros⁸ y fosfinas.⁹

La irradiación de oxígeno en presencia de un fotosensibilizador es el método más empleado para generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$).¹⁰ Dicho método requiere únicamente oxígeno molecular, en su estado fundamental, luz de una determinada longitud de onda y un fotosensibilizador capaz de absorber la energía de la luz y cederla al oxígeno en su estado fundamental triplete ($^3\Sigma_g^+$), para transformarlo en singlete ($^1\Delta_g$). La presencia de un fotosensibilizador es imprescindible ya que el tránsito directo desde el estado triplete ($^3\Sigma_g^+$), que corresponde al estado más estable, hacia el estado singlete ($^1\Delta_g$), es un proceso prohibido por la regla de conservación del espín. Entre los fotosensibilizadores empleados, los colorantes orgánicos como el Rosa de Bengala y el Azul de metileno, los compuestos aromáticos como el 9,10-dicianoantraceno y los compuestos quinónicos son los que gozan de una mayor popularidad (**Figura 1.1**).¹¹ Recientemente se han desarrollado nuevos fotosensibilizadores¹² con estructura de calixareno, porfirina y ftalocianina (**Figura 1.1**), que debido a su baja toxicidad, se han aplicado con éxito en el campo de la química médica.^{11d,13}

5. E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6665.

6. W. Adam, M. Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 275.

7. a) A.G. Leach, K.N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 1243. b) E.L. Clennan, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9151.

8. a) T. Tsuboi, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *Chem. Commun.* **2008**, 76. b) E. L. Clennan, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 875. c) H. H. Wasserman, R. W. Murray In *Synglet Oxygen*, H. H. Wasserman, Ed.; Academic: New York, 1979; Vol. 40.

9. K. Ohkubo, T. Nanjo, S. Fukuzumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1489.

10. M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 351.

11. a) W. Tang, H. Xu, E. J. Park, M. A. Philbert, R. Kopelman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 579. b) W. J. Kinart, A. Kinart, M. Kozak, *Physics and Chemistry of Liquids* **2007**, 45, 663. c) j. Baier, T. Fub, C. Pollmann, C. Wiesmann, K. Pindl, R. Engl, D. Baumer, M. Maier, M. Landthaler, W. Baumler, *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, 87, 163. d) T. Wu, S. Xu, J. Shen, A. Song, S. Chwn, M. Zhang, T. Shen, *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 287. e) R. W. Redmond, J. N. Gamlin, *Photochem. Photobiol.* **1999**, 70,391. f) F. Wilkinson, A. A. Abdel-Shafi, *J. Phys. Chem. Sect. A.* **1999**, 103, 5425. g) I. Gutierrez, S. G. Bertolotti, M. A. Biassutti, A. T. Soltermann, N. A. García, *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 423. h) A. E. Alegría, A. Ferrer, G. Santiago, E. Sepúlveda, W. Flores, *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, 61, 529. i) Z. J. Diwu, *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, 61, 529. j) A. F. Olea, F. Wilkinson, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 4518. k) C. Grewer, H. Brauer, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 4230. l) D. J. McGarvey, P. G. Szekeres, F. Wilkinson, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 199, 314.

12. a) M. Pineiro, S. M. Ribeiro, A. C. Serra *Arkivoc* **2010**, 51. b) S. M. Ribeiro, A. C. Serra, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Journal of Catalysis* **2008**, 256, 331. c) J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, P. L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 152.

13. a) S.-W. Lai, Y. Liu, D. Zhang, B. Wang, C.-N. Lok, C.-M. Che, M. Selke, *Photochemistry and Photobiology* **2010**, 86, 1414. b) T. Zoltan, F. Vargas, C. Rivas, V. Lopez, J. Perez, A. Biasutto, *Scientia Pharmaceutica* **2010**, 78, 767. c) W. M. Sharman, G. M. Allen, J. E. VanLier, *Drug Discov. Today* **1999**, 4, 507. d) D. Wohrle, A. Hirth, T. Bogdahn-Rai, G. Schnurpfeil, M. Shopova, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 807. e) A. K. Haylett, F. I. McNair, D. McGarvey, N. J. F. Dodd, E. Forbes, T. G. Truscott, J. V. Moore, *Cancer Lett.* **1997**, 112, 233. f) C.C. Leznoff, A.B.P. Lever (Eds.), *Phtalocyanines: Properties and Applications*, VCH, Publishing, New York, **1996**. g) D. A. James, D. P. Arnold, P. G. Parsons, *J. Photochem. Photobiol.* **1994**, 59, 441. h) A. Villanueva, L. Caggiari, G. Jori, C. Milanese, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1994**, 33, 49. i) T. J. Dougherty, *J. Photochem.*

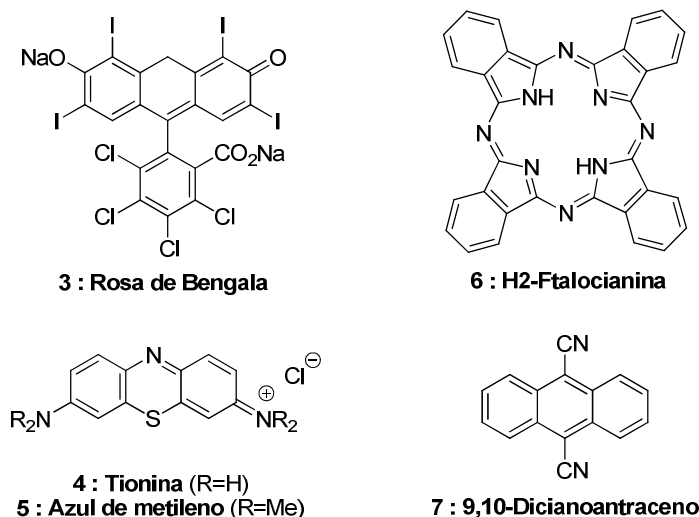


Figura 1.1

Además de los métodos físicos citados, existen algunos procedimientos químicos con los que es posible generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), fundamentalmente a través de la reacción de descomposición de peróxido de hidrógeno en presencia de distintos agentes.

Sin embargo, la principal aplicación en síntesis orgánica del oxígeno singlete, que corresponde a la reacción de oxidación de fenoles *para*-sustituídos para producir *p*-peroxiquinoles por apertura de los endoperóxidos de estructura análoga a **2**, continúa basada en la generación fotoquímica del reactivo^{14,15} en presencia de un fotosensibilizador. La reducción de los *p*-peroxiquinoles, así formados, permite acceder a estructuras de *p*-quinoles.

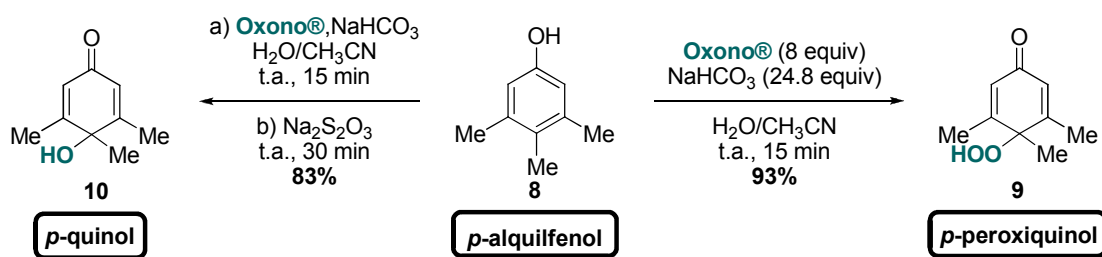
En el año 2006,¹⁶ se descubrió en nuestro grupo de investigación, un método para sintetizar *p*-peroxiquinoles a partir de fenoles *para* alquil sustituidos, que hacía uso del reactivo comercial Oxono® (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), como oxidante. Se trataba de un proceso de desaromatización oxidativa del anillo fenólico (**Esquema 1.2**), que permitía también sintetizar *p*-quinoles a partir de *p*-alquilfenoles, por tratamiento de la solución resultante de la reacción con Oxono® con un agente reductor.

Photobiol. **1987**, *45*, 879. j) J. R. Darwent, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter, M. C. Richoux, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 83. k) R. Bonett, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *44*, 83.

14. a) T. Matura, A. Nishinaga, K. Matsuo, K. Omura, Y. Oishi, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3457. b) T. Matsuura, K. Omura, R. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1358.

15. D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.

16. M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2737.



Esquema 1.2

La ausencia de antecedentes relativos al uso de Oxono® para la obtención de *p*-quinoles, determinó también el interés por conocer el mecanismo de esta transformación. El estudio mecanístico que se llevó a cabo permitió establecer que la formación de los *p*-peroxiquinoles transcurría a través de una reacción de tipo hetero-Diels-Alder con oxígeno singlete (¹O₂) como heterofilodieno. Este tipo de oxígeno reactivo se produce en la descomposición del Oxono® en las condiciones básicas de reacción utilizadas y es capturado por el *p*-alkilfenol, que actúa como dieno, generándose un endoperóxido intermedio que da lugar a los productos de desaromatización oxidante. La formación de ¹O₂ en este proceso ya había sido puesta de manifiesto en 1956 cuando Edwards publicó un estudio cinético de la descomposición del Oxono® en función del pH del medio.¹⁷ Sin embargo, esta forma de producir el ¹O₂ no había sido desde entonces explotada en Síntesis Orgánica. Se inició de este modo en el grupo de investigación una nueva línea de trabajo centrada en el estudio de este método de preparación de *p*-quinoles y su explotación sintética. Los primeros resultados relativos al uso de Oxono® como fuente de oxígeno singlete (¹O₂), ya pusieron de manifiesto el potencial de la metodología.¹⁸

Con el fin de completar este estudio y avanzar en la búsqueda de aplicaciones sintéticas de interés, se planteó desarrollar lo que constituye el trabajo de esta tesis doctoral. En ella se ha investigado a fondo la reacción del Oxono® con distintos fenoles *p*-alquil sustituidos, para establecer el alcance del método y sus limitaciones. También se han considerado distintas transformaciones sobre los *p*-peroxiquinoles formados inicialmente en la reacción, que han permitido describir un método directo para acceder tanto a *p*-quinoles como a epoxi-*p*-quinoles.

1.2. Objetivos.

Los objetivos concretos planteados en esta Tesis Doctoral se pueden dividir en tres partes bien diferenciadas.

17. D. L. Ball, J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1125.

18. M. González-López (Tesis Doctoral **2006**, UAM).

1.2.1. Estudio de la reacción de desaromatización oxidante con Oxono® de nuevos fenoles *p*-alquil sustituidos.

La primera parte de este trabajo, se centró en extender los excelentes resultados anteriormente obtenidos utilizando la reacción de desaromatización oxidante de fenoles *p*-alquil sustituidos con Oxono® a nuevos sistemas con diferente sustitución en la cadena alquílica. El estudio se enfocó hacia los fenoles indicados en la **Figura 1.2**, que darían acceso a los correspondientes *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles.

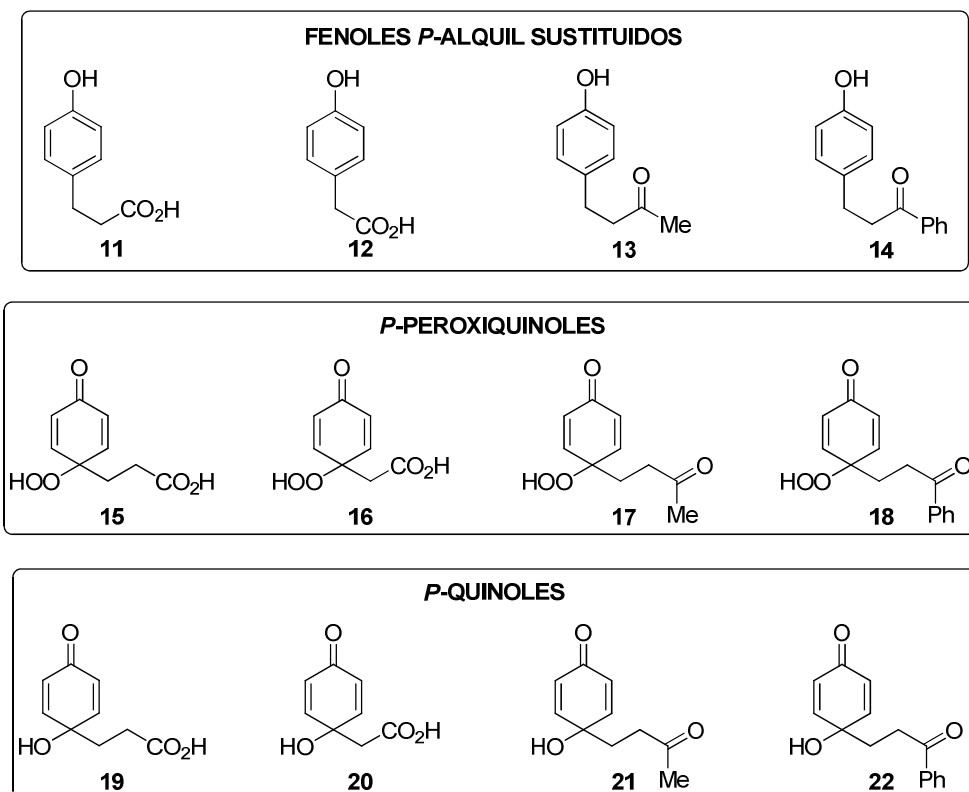
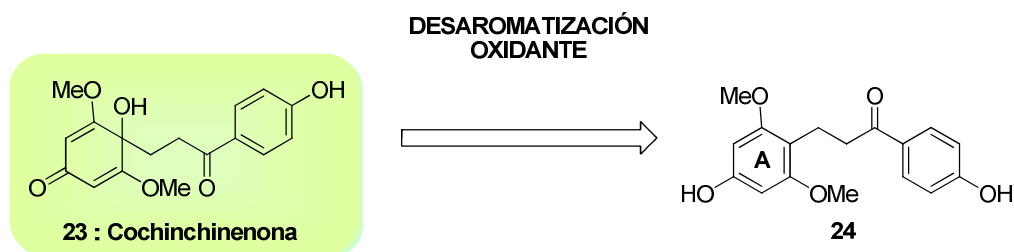


Figura 1.2

Los antecedentes de que se disponía habían revelado que la reacción toleraba la presencia de varios sustituyentes de naturaleza alquílica y aromática en el fenol, así como grupos alquilamino protegidos y cadenas alifáticas con sustituyentes de tipo éster y alcohol. Sin embargo, hasta el momento de iniciar este trabajo, se carecía de información sobre la compatibilidad de los grupos carboxilo y carbonilo en la cadena alquílica situada en posición *para*, con las condiciones de reacción.

Otro objetivo de este trabajo se enfocó hacia la síntesis total de un producto natural con estructura de *p*-quinol, la Cochinchinenona **23**, cuya síntesis no había sido descrita

hasta este momento. La reacción de desaromatización oxidante con Oxono® podría resultar una herramienta fundamental en esta síntesis para generar el fragmento de *p*-quinol funcionalizado. De acuerdo con el análisis retrosintético indicado en el **Esquema 1.3**, la Cochinchinenona **23** podría ser directamente accesible a partir del precursor **24** si se lograba la desaromatización oxidante quimioselectiva del anillo **A** y reducción “*in situ*” del *p*-peroxiquinol intermedio. La síntesis del precursor, no debería plantear serias dificultades, por lo que el acceso al producto natural podría resultar muy corto.

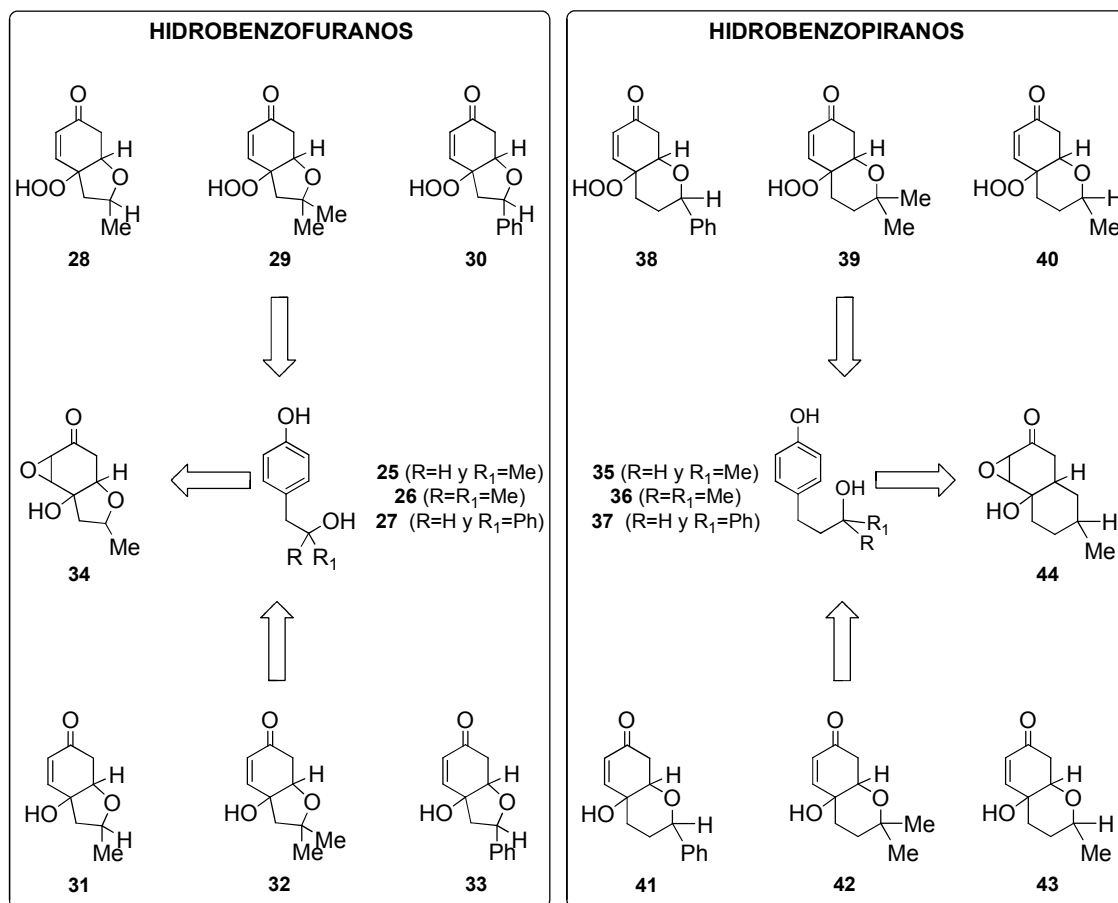


Esquema 1.3

1.2.2. Síntesis de derivados de hidrobenzopirano e hidrobenzofurano.

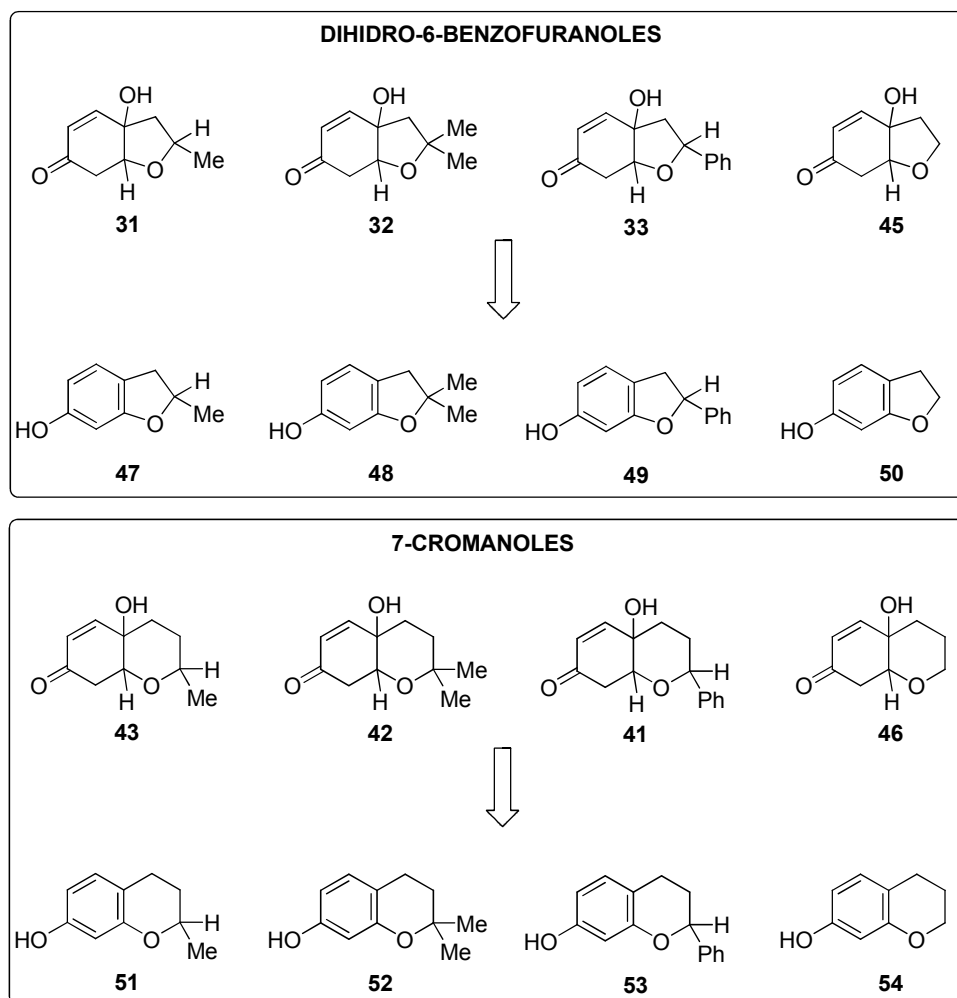
La segunda parte del trabajo que se presenta en esta memoria se ha centrado en el diseño de una nueva metodología que permita acceder al esqueleto de hidrobenzopirano sustituido (cromano) e hidrobenzofurano.

Así, se planteó el estudio del comportamiento de los fenoles **25**, **26**, **27**, **35**, **36** y **37**, con cadenas hidroxialquílicas de distinto tamaño y alcoholes diferentemente sustituidos, en la secuencia de reacción que implica el tratamiento con Oxono® seguido de la transformación de los *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles resultantes en los esqueletos heterocíclicos, a través de un proceso de ciclación intramolecular. Sería de este modo posible acceder a los derivados de hidrobenzofurano **28**, **29**, **30**, **31**, **32** y **33** y de hidrobenzopirano **38**, **39**, **40**, **41**, **42** y **43** a partir de los correspondientes fenoles (**Esquema 1.4**). Además, en los derivados que poseen un resto de metil carbinol, se ensayarían las reacciones para obtener los compuestos **34** y **44** altamente oxigenados. Se trabajaría en primer lugar sobre los compuestos racémicos, para establecer las mejores condiciones de reacción y estudiar la estereoquímica relativa de las transformaciones. Posteriormente, se desarrollaría una aplicación sobre alguno de los derivados en forma enantiopura. La síntesis de los precursores enantiopuros, también habría de ponerse a punto en esta parte del trabajo.



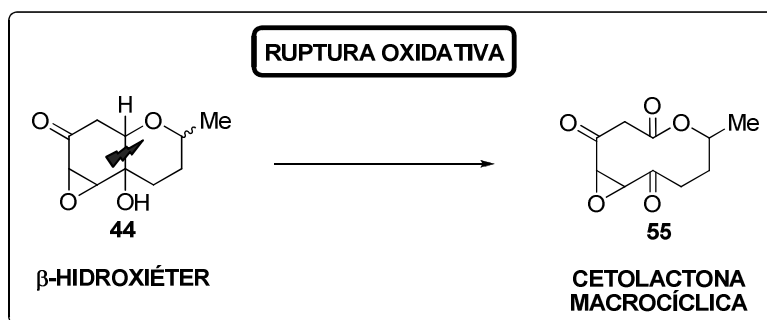
Finalmente, sobre los derivados de hidrobenzofurano **31**, **32**, **33** y **45** e hidrobenzopirano **41**, **42**, **43** y **46**, se estudiaría la posibilidad de sintetizar los compuestos con un anillo aromatizado (**Esquema 1.5**), cuyo esqueleto se encuentra en algunas importantes familias de productos naturales, entre las que cabe destacar el grupo de la Vitamina E.¹⁹

19. P. M. Dewick, "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach" 2^a Ed. Wiley, Chichester 2001.



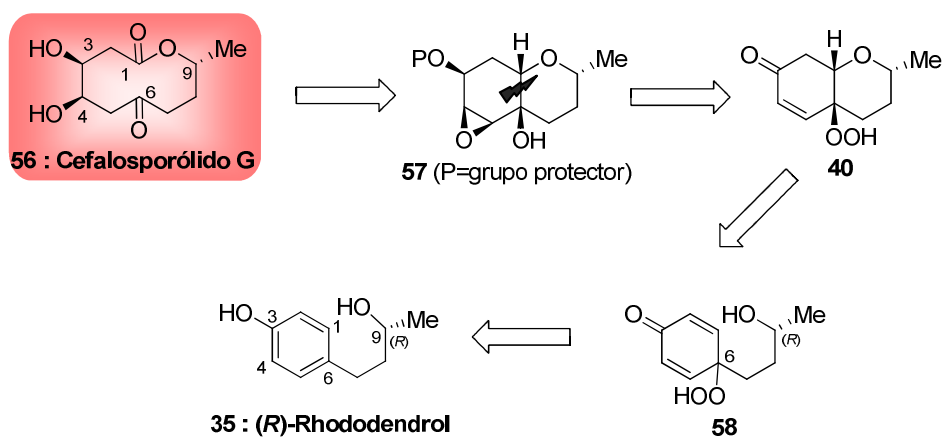
1.2.3. Síntesis de macrolactonas naturales.

En la última parte de esta tesis doctoral se fijó como objetivo la puesta a punto de una metodología general que permitiera acceder a sistemas macrocíclicos con estructura de lactona, utilizando algunos de los derivados de β -hidroxiéter que se obtendrían en el apartado anterior. Según se indica en el siguiente esquema, había que encontrar condiciones que permitieran llevar a cabo una ruptura oxidativa controlada de los derivados heterocíclicos.



Esquema 1.6

La aplicación sintética de esta nueva metodología que se consideró corresponde a la síntesis total del Cefalosporólido G 56 (Esquema 1.7), un producto natural con esqueleto de macrocetolactona.



Esquema 1.7

El esquema retrosintético hacia el Cefalosporólido G 56 recogido en el Esquema 1.7, revela que la estructura macrocíclica del producto natural podría provenir del β -hidroxiéter 57 tras la ruptura oxidativa del enlace señalado. Este derivado sería a su vez accesible a partir del hidroperóxido bicíclico 40, cuya síntesis resultaría de la ciclación del *p*-peroxiquinol 58, a su vez procedente del fenol natural enantiopuro 35 (Rhododendrol).

*Capítulo 2:
Desaromatización Oxidante
de Fenoles *p*-Alquil Sustituidos con Oxono®*

2.1. DESAROMATIZACIÓN OXIDANTE DE FENOLES *p*-ALQUIL SUSTITUIDOS CON OXONO®: SÍNTESIS DE *p*-PEROXIQUINOLES Y *p*-QUINOLES

2.1.1. *p*-Peroxiquinoles y *p*-quinoles en la naturaleza.

Las estructuras de *p*-peroxiquinol (4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadienona) y *p*-quinol (4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona) presentan un enorme interés puesto que forman parte del esqueleto de muchos productos naturales,²⁰ además de ser componentes básicos utilizados en síntesis orgánica²¹ y como nuevos agentes terapéuticos.²²

Aunque existe un elevado número de productos naturales que presentan en su estructura el grupo funcional hidroperóxido (-OOH),²³ tan solo una pequeña parte posee una estructura de *p*-peroxiquinol. Entre estos derivados naturales, cabe destacar el Hidroperoxicacalonol **59** (Figura 2.1), un furanoeremofilano empleado con fines medicinales en la medicina natural ecuatoriana y aislado a partir de las especies *Cacalia*²⁴ y *Senecio canescens*.²⁵ Íntimamente relacionado con el peróxido natural anterior, se encuentra el furanoeremofilano hidroaromático Hidroperoxicacalona **60**, aislado a partir del género *Psacalium decompositum*.²⁶

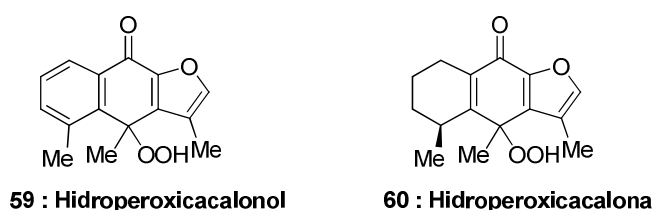


Figura 2.1

Otro ejemplo de *p*-peroxiquinol natural corresponde al diterpenoide de origen marino **61** representado en la Figura 2.2.²⁷ Este derivado fue aislado en 1988 a partir de un coral del género *Pseudopterogorgia* presente en las aguas del Caribe. El fragmento de 4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadienona también se encuentra en el diterpeno Glutinosina C **62** (Figura 2.2),

20. X. Wang, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3127.

21. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. W.-W. Sham, R. Márquez, P. G. Bulger, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353.

22. J. M. Berry, T. D. Bradshaw, I. Fichtner, R. Ren, C. H. Schwalbe, G. Wells, E.-H. Chew, M. F. G. Stevens, A. D. Westwell, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 639.

23. D. A. Casteel, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 55.

24. K. Naya, Y. Miyoshi, H. Mori, K. Takai, M. Nakanishi, *Chemistry Lett.* **1976**, 73.

25. a) S. Abdo, M. de Bernardi, G. Marinoni, G. Mellerio, S. Samaniego, G. Vidari, P.V. Finzi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3937. b) F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2537.

26. M. Jiménez-Estrada, A. Navarro-Ocaña, E. Villanueva, B. Paredes-González, R. Reyes-Chilpa, R. Román-Ramos, F. Alarcón, *Planta Med.* **1997**, *63*, 387.

27. C. A. Harvis, M. T. Burch, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *35*, 4361.

obtenido en 2002 a partir de las hojas de *Isodon glutinosa*,²⁸ y cuya estructura y estereoquímica relativa fueron confirmadas a partir de estudios de difracción de rayos-X.

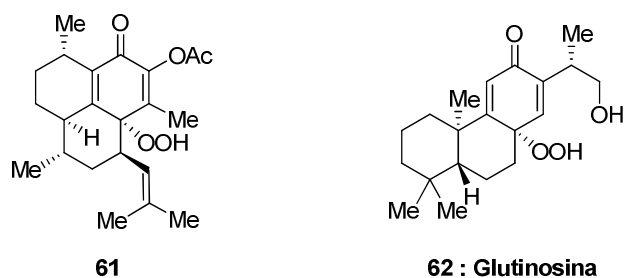


Figura 2.2

El fragmento de 4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona, o *p*-quinol, se encuentra ampliamente representado en el esqueleto de un gran número de productos naturales que, en general, poseen importantes propiedades biológicas. Algunos de estos *p*-quinoles naturales presentan estructuras relativamente sencillas, como los representados en la siguiente figura.

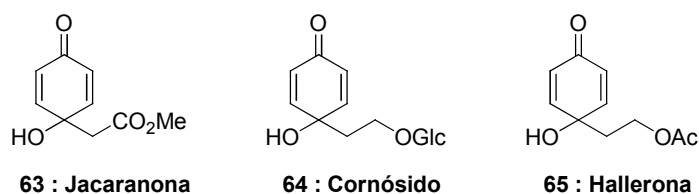


Figura 2.3

Así, el *p*-quinol Jacaranona **63**, se aisló en 1999 de las hojas de *Ajuga pasiflora*,²⁹ una planta endémica de Afganistán, Kashmir y Pakistán que ha sido utilizada para tratar un gran número de enfermedades e infecciones, y presenta una elevada actividad citotóxica y antitumoral. Este *p*-quinol **63**, ha sido también aislado de varias especies del género *Jacaranda caucana*.³⁰

El glicósido **64**, conocido con el nombre de Cornósido, ha sido aislado a partir de las hojas de distintas plantas, como las especies *Tecota capensis*,³¹ *Abeliophyllum Distichum*,³² *Cornelius canadensis*,³³ *Polypremum procumbens*³⁴ y *Tetrachondra hamiltonii*.³⁴ Directamente relacionado con este glicoderivado **64**, se encuentra el *p*-quinol natural **65**, conocido con el

28. X. Niu, S. Li, Q. Zhao, Z. Lin, H. Sun, Y. Lu, L. Zhang, Q. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5277.

29. P. Muhammad, S. Ahmad, H. R. Nawaz, N. Ullah, A. Malik, *Fitoterapia* **1999**, 70, 229.

30. a) M. C. M. Da Silva, G. A. de A. B. e Selva, N. C. S. de Siqueira, C. T. M. Bacha, B. M. S. Sant'Ana, *Cienc. Nat.* **1981**, 41. b) M. Ogura, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, *Lloydia* **1976**, 39, 225.

31. M. Guiso, C. Marra, F. Piccioni, M. Nicoletti, *Phytochemistry* **1997**, 45, 193.

32. H. Yamamoto, K. Yoshida, Y. Kondo, K. Inoue, *Phytochemistry* **1998**, 48, 273.

33. F. R. Stermitz, R. E. Krull, *Biochemical Systematics and Ecology* **1998**, 26, 845.

34. S. R. Jensen, *Biochemical Systematics and Ecology* **2000**, 28, 45.

nombre de Hallerona. Este compuesto **65** ha sido obtenido de las hojas de *Halleria lucida*³⁵ y *Phyla nodiflora*.³⁶

Otro grupo de *p*-quinoles naturales incluye derivados que poseen una arquitectura de una complejidad superior a la de los anteriormente indicados (**Figura 2.4**). Entre estos compuestos cabe destacar, en primer lugar, la Frondosina **66**, aislada en 1997 de una esponja marina del género *Dysidea frondosa*,³⁷ que posee actividad antiinflamatoria y anti-VIH.

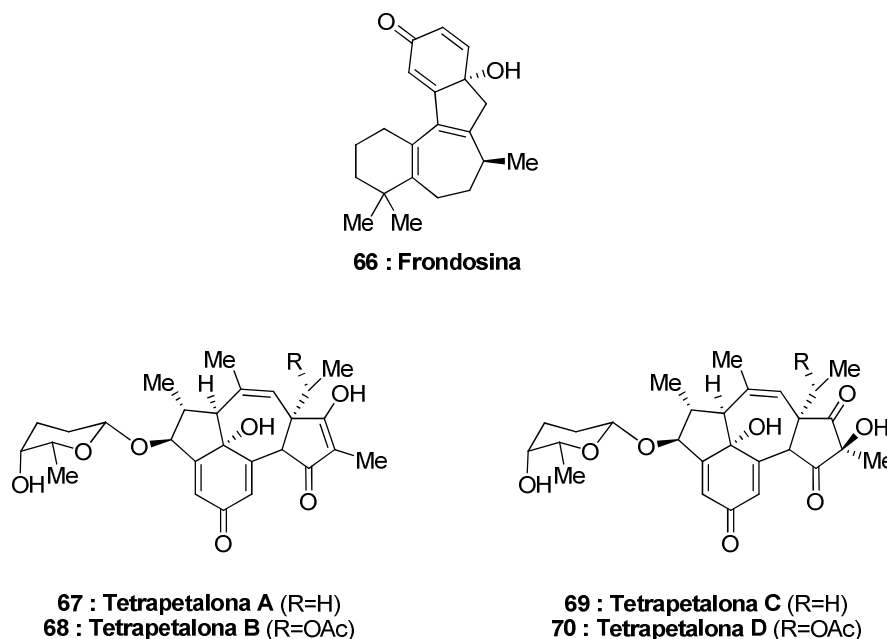


Figura 2.4

Otros ejemplos de *p*-quinoles naturales de estructura compleja lo constituyen las Tetrapetalonas A **67**, B **68**, C **69** y D **70** (**Figura 2.4**), que fueron aisladas en el año 2003 por el grupo de Hirota a partir de *Streptomyces sp.*,³⁸ y presentan una acción inhibidora de lipooxigenasa.

Existen *p*-quinoles naturales con probada actividad biológica como son el Elisabethol **71** y la Coproverdina **72**, cuyas estructuras se muestran en la **Figura 2.5**. El Elisabethol **71** fue

35. I. Messana, M. Sperandei, G. Multari, C. Galeffi, G. B. M. Bettolo, *Phytochemistry* **1984**, *11*, 2619.

36. V. Ravikanth, P. Ramesh, P. V. Diwan, Y. Venkateswarlu, *Biochemical Systematics and Ecology* **2000**, *28*, 905.

37. A. D. Patil, A. J. Freyer, L. Killmer, P. Offen, B. Carte, A. J. Jurewicz, R. K. Johnson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5047.

38. T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1659.

aislado en 2003 a partir de *P. Elisabethae*, y presenta actividad antiinflamatoria.³⁹ La Coproverdina **72**, alcaloide de origen marino que fue aislado en Nueva Zelanda en el año 2002 a partir de un ascidiano desconocido, ha generado también interés durante los últimos años debido a su actividad citotóxica.⁴⁰

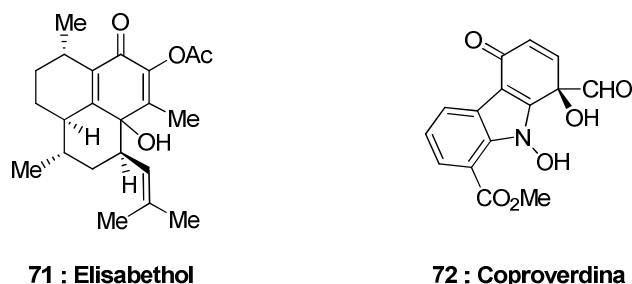


Figura 2.5

Por último, señalar la estructura de 4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona, que también forma parte del esqueleto de un de los productos naturales objetivo de este trabajo, la Cochinchinenona **23** (Figura 2.6).⁴¹

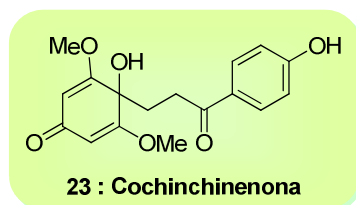


Figura 2.6

2.1.2. Reacciones de *p*-alquilfenoles con oxígeno singlete (¹O₂): Antecedentes bibliográficos.

2.1.2.1. El oxígeno singlete (¹O₂).

Como se indicó en el capítulo de Introducción, el oxígeno molecular presenta dos estados excitados de tipo singlete próximos en energía, ¹Δ_g y ¹Σ_g⁺ hallándose 22.5 kcal·mol⁻¹ y 31.5 kcal·mol⁻¹ respectivamente sobre el estado triplete (³Σ_g⁺), más estable. El hecho de que la transición desde el estado ¹Δ_g al estado ¹Σ_g⁺ no esté permitida, pero sí a la inversa, hace

39. A. Ata, R. G. Kerr, C. E. Moya, R. S. Jacobs, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4215.

40. S. Urban, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* **2002**, 9, 1371.

41. Y. Zhu, P. Zhang, H. Yu, J. Li, M. W. Wang, W. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1570.

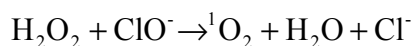
que el tiempo de vida del primer estado sea más largo que el del segundo, atribuyéndose por ello al estado $^1\Delta_g$ la reactividad química del oxígeno singlete (1O_2) en disolución.⁴²

El oxígeno singlete (1O_2) es altamente electrófilo y reactivo y puede dar lugar a una serie de reacciones con características pericíclicas como son cicloadiciones $[2+2]$,⁵ cicloadiciones $[4+2]$ ⁶ y reacciones de tipo énica,⁷ así como reacciones de oxidación de sulfuros⁸ y fosfinas.⁹

2.1.2.2. Fuentes de oxígeno singlete (1O_2).

Como se ha indicado anteriormente el método más empleado para generar oxígeno singlete (1O_2) es la irradiación de oxígeno en presencia de un fotosensibilizador.¹⁰ Dicho método requiere únicamente oxígeno molecular, en su estado fundamental, luz de una determinada longitud de onda y un fotosensibilizador capaz de absorber la energía de la luz y cederla al oxígeno en su estado fundamental triplete ($^3\Sigma_g^+$), para transformarlo en singlete ($^1\Delta_g$). La presencia de un fotosensibilizador es imprescindible ya que el tránsito directo desde el estado triplete ($^3\Sigma_g^+$), que corresponde al estado más estable, hacia el estado singlete ($^1\Delta_g$), es un proceso prohibido por la regla de conservación del espín.

Entre los procedimientos químicos con los que es posible generar oxígeno singlete (1O_2), debido a su eficacia, la reacción de descomposición de peróxido de hidrógeno es uno de los métodos más utilizados. La reacción de peróxido de hidrógeno con hipoclorito, que corresponde al primer método químico descrito para generar oxígeno singlete (1O_2),⁴³ se encuentra entre los procesos más eficaces conocidos, ya que permite llegar a generar hasta un 100% de 1O_2 (**Esquema 2.1**).⁴⁴



Esquema 2.1

42. El tiempo de vida del oxígeno singlete en disolución depende, en gran medida, de la naturaleza del disolvente: a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685. b) A. A. Frimer, *Singlet O₂*, CRC: Boca Raton, FL, **1985**.

5. E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665.

6. W. Adam, M. Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 275.

7. a) A.G. Leach, K.N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 1243. b) E.L. Clennan, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9151.

8. a) T. Tsuboi, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *Chem. Commun.* **2008**, 76. b) E. L. Clennan, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 875. c) H. H. Wasserman, R. W. Murray In *Singlet Oxygen*, H. H. Wasserman, Ed.; Academic: New York, 1979; Vol. 40.

9. K. Ohkubo, T. Nanjo, S. Fukuzumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1489.

10. M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 351.

43. M. Blanchetierre, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **1913**, 157, 118.

44. a) A. M. Held, D. J. Halko, J. K. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5732. b) C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 975.

La reacción de descomposición de H₂O₂ catalizada por iones metálicos también permite obtener grandes cantidades de ¹O₂. Entre los catalizadores metálicos más empleados se encuentran los de Mo(VI),⁴⁵ W(VI),^{44b,45f} Cr(VI),⁴⁶ Ca(II),⁴⁷ V(V),⁴⁸ La(III),⁴⁹ Eu(II),⁵⁰ Fe(II) y Fe(III).⁵¹ Con el fin de superar algunas de las principales limitaciones del uso de metales,⁵² se han desarrollado nuevos métodos basados en microemulsiones que permiten la oxigenación en ausencia de luz de moléculas hidrófobas.⁵³

El ion superóxido (O₂⁻) es capaz de generar oxígeno singlete (¹O₂) a partir de H₂O₂ empleándose tetracloruro de carbono o acetonitrilo como disolvente.⁵⁴ El empleo de reacciones de oxidación enzimáticas (lactoperoxidasas, catalasas y cloroperoxidasas) ha sido igualmente efectivo en la degradación de peróxido de hidrógeno.⁵⁵ La descomposición de hidroperóxidos en presencia de base⁵⁶ o de dioxiranos (dimetildioxirano y metil-(trifluorometil)dioxirano) en presencia de aminas⁵⁷ y por acción de aniones con carácter nucleófilo (Cl⁻, Br⁻, I⁻, O₂⁻, OH⁻ y ^tBuO⁻) ha resultado ser un método igualmente eficaz, pudiendo llegar a generarse, en ciertos casos, hasta un 100% de ¹O₂.⁵⁸ Los trióxidos (ROOOH) y dialquiltrióxidos (ROOOR), son compuestos lábiles que exigen ser manipulados

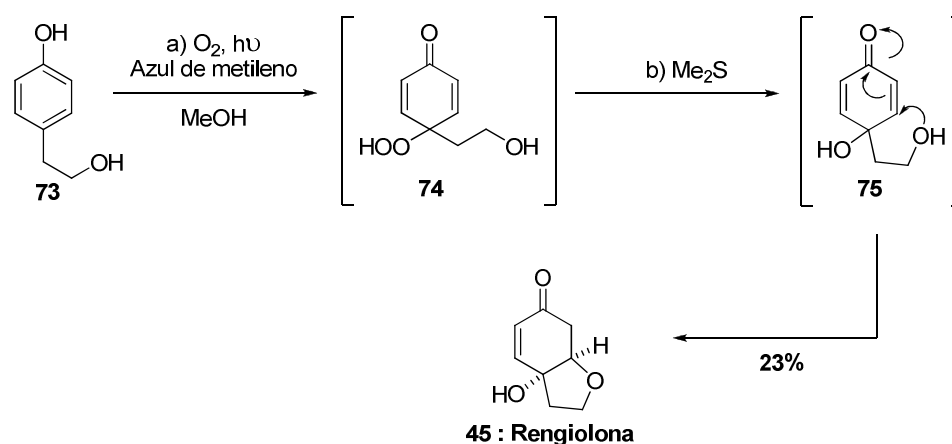
-
45. a) V. Nardello, S. Bogaert, P. L. Alsters, J.-M. Aubry, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8731. b) T. Kawatani, J. M. Lin, M. Yamada, *Analyst* **2000**, 125, 2075. c) F. S. Bert, E. De Vos Dirk, P. J. Grobet, F. Pierard, F. Kirsch-De Mesmaeker, P. A. Jacobs, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 11114. d) V. Nardello, G. Marko, G. Vermeersch, J.-M. Aubry, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4950. e) Q. J. Niu, C. S. Foote, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3472. f) K Böhme, H.-D. Brauer, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3468.
44. b) C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 975.
46. a) A. Bokare, W. Choi, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44. b) J. S. Golden, C. A. Arrington Jr., D. A. Vander Griend, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 7042. c) J. W. Peters, P. J. Bekowies, A. M. Winer, J. N. Pittis Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3299. d) J. W. Peters, J. N. Pittis Jr., I. Rosenthal, H. Fuhr, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4348.
47. C. Pierlot, V. Nardello, J. Schrive, C. Mabile, J. Barbillat, B. Sombret, J.-M. Aubry, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2418.
48. A. E. Gekham, I. P. Stolarov, N. I. Moiseeva, V. L. Rubaijlo, M. N. Vargaftik, I. I. Moiseev, *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 453.
49. a) C. Pierlot, J. Barbillat, V. Nardello-Rataj, D. Mathieu, M. Sergent, J. Marko, J.-M. Aubry, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 1024. b) V. Nardello, J. Barbillat, J. Marko, P.T. Witte, P.L. Alsters, J.M. Aubry, *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 435.
50. M. Elbanowski, K. Staniski, M. Kaczmarek, *Spectrochim. Acta, A* **1998**, 5A, 2223.
51. a) J. Wierzchowski, D. Slawinska, J.Z. Slawinskim *Phys. Chem. Munchen*, **1986**, 148, 197. b) B. R. Anderson, L. Harvath, *Biochim. Biophys. Acta*, **1979**, 164, 584.
52. V. Nardello, J.-M. Aubry, T. Linker, *Photochem. Photobiol.* **1999**, 70, 524. b) V. Nardello, S. Bouttemy, J.-M. Aubry, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1997**, 117, 439. c) J.-M. Aubry, B. Cazin, F. Duprat, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 726. d) J.-M. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5844.
53. J.-M. Aubry, S. Bouttemy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5286.
54. A. U. Khan M. Kasha, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 12365.
55. A. U. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7195.
56. P. Ghorai, P. H. Dussault, *Org Lett.* **2009**, 15, 11, 4572.
57. Es el N-óxido generado "in situ" la especie activa en la degradación: a) M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, W. Adam, D. Golsch, F. Görth, W. Kiefer, V. Ángel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2527. b) W. Adam, K. Briviba, F. Duschek, D. Golsch, W. Kiefer, H. Sies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1831.
58. W. Adam, W. Kiefer, D.V. Kazakov, P.V. Kazakov, R.R. Latypova, S. Schlücker, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, 3, 182.

a baja temperatura, cuya descomposición térmica resulta igualmente efectiva en la producción de $^1\text{O}_2$.⁵⁹ Finalmente, la reacción de ciertas aminas, compuestos de azufre, fenoles, y aniones nucleófilos con ozono, conlleva la formación de $^1\text{O}_2$ como producto de degradación.⁶⁰

2.1.2.3. Síntesis de *p*-peroxiquinoles.

El método más comúnmente empleado en la síntesis de *p*-peroxiquinoles consiste en la reacción de oxidación de fenoles *para* sustituidos con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) generado fotoquímicamente.^{14,15,61}

Un ejemplo claro del uso de este método se recoge en la síntesis biomimética del producto natural Rengiolona **45**, llevada a cabo por el grupo de Endo en 1989.⁶² Así, haciendo uso de oxígeno molecular, luz de una determinada longitud de onda y un fotosensibilizador como el Azul de metileno se generó $^1\text{O}_2$ que produjo la fotooxigenación del fenol **73** para dar lugar al *p*-peroxiquinol **74** que no se aisló. Éste fue reducido en el mismo medio de reacción por tratamiento con dimetil sulfuro para originar el *p*-quinol **75** que presentaba una alta tendencia a ciclarse y evolucionaba hacia el producto natural Rengiolona **45** con un 23% de rendimiento global para el proceso que implicaba tres etapas (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

59. E. J. Corey, M. M. Mehrotra, A. U. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2472.

60. F. Muñoz, E. Mvula, S. E. Braslavsky, C. Sonntag, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1109.

15. D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.

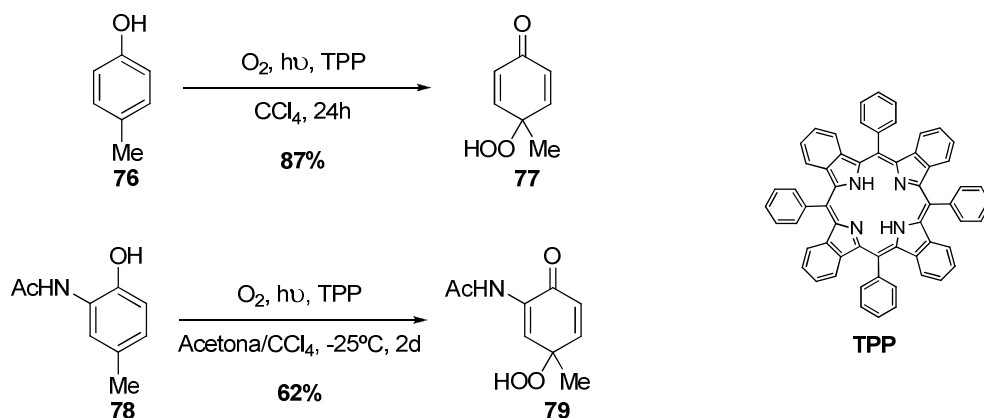
14. a) T. Matsuura, A. Nishinaga, K. Matsuo, K. Omura, Y. Oishi, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3457. b) T. Matsuura, K. Omura, R. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1358.

61. a) K. A. Muszkat, M. Weinstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 143. b) T. Matsuura, N. Yoshimura, A. Nishinaga, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1669.

62. K. Endo, K. Seya, H. Hikino, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673.

Llevando a cabo una estrategia similar, Bretón y colaboradores lograron la síntesis de los productos naturales Hallerona y Rengiolona.⁶³

La elevada reactividad del oxígeno singlete (¹O₂) generado fotoquímicamente, se ha empleado en la síntesis de *p*-peroxiquinoles sencillos como **77** y **79**, en el grupo de Adam en 1988, con buenos rendimientos. En estas reacciones, la fotooxigenación de los correspondientes *p*-alquilfenoles se realizó empleando tetrafenilporfirina (TPP) como fotosensibilizador (**Esquema 2.3**).⁶⁴



Esquema 2.3

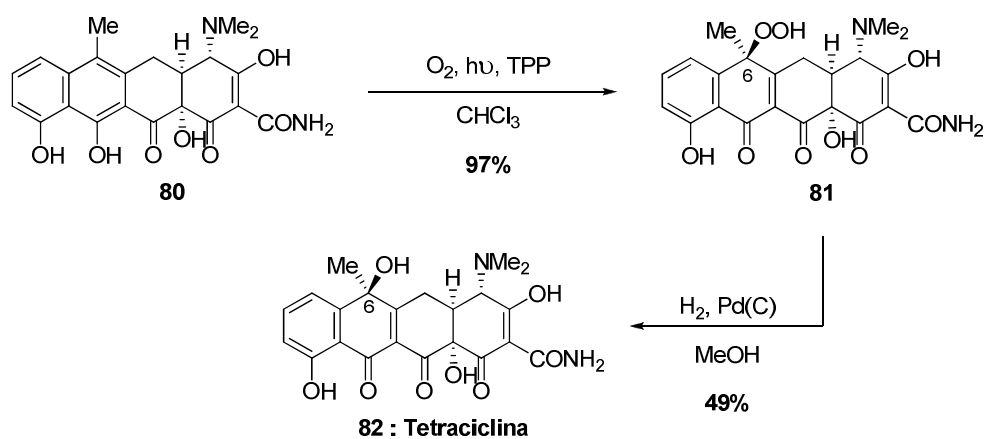
También se ha llevado a cabo este tipo de reacciones sobre derivados con mayor complejidad estructural. En la síntesis total de la Tetraciclina **82**, realizada por el grupo de Wasserman,⁶⁵ la función oxigenada presente en C₆ fue introducida inicialmente como hidropéroxido mediante la fotooxigenación del fenol **80** en presencia de TPP para obtener el *p*-peroxiquinol **81**. La posterior reducción del *p*-peroxiquinol **81** al correspondiente *p*-quinol utilizando hidrógeno como reductor, permitió obtener la tetraciclina **82** con un 49% de rendimiento (**Esquema 2.4**). El grupo de Fujioka, ha aplicado con éxito una estrategia sintética similar dirigida a la síntesis total de varios productos naturales pertenecientes a la familia de las avermectinas.⁶⁶

63. J. L. Bretón, L. D. Llera, E. Navarro, J. Trujillo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4447.

64. a) W. Adam, H. Kiliç, C. R. Saha-Möller, *Synlett*, **2002**, 510. b) M. Prein, M. Maurer, E. M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, W. Adam, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 89. a) W. Adam, P. Lupón, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 21.

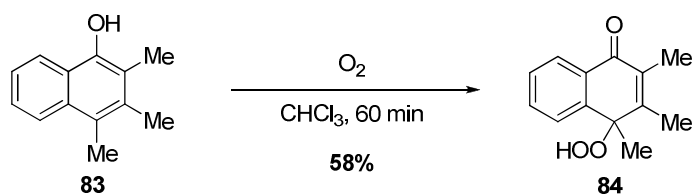
65. a) H. H. Wasserman, T.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4237. b) H. H. Wasserman, J. E. Pickett, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2155.

66. H. Fujioka, S. Kitagaki, N. Ohno, H. Kitagawa, Y. Kita, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 333.



Esquema 2.4

Existen casos en los que no es necesaria la activación fotoquímica del oxígeno. Pinhey describió la oxidación del 2,3,4-trimetilnaftol **83** en presencia de oxígeno a presión atmosférica para generar el *p*-peroxiquinol **84** con un 58% de rendimiento (Esquema 2.5).⁶⁷



Esquema 2.5

Además de la reacción de fotooxigenación de fenoles, existen otros procesos que haciendo uso de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), permiten acceder a compuestos con estructura de *p*-peroxiquinol. Ciertos complejos metálicos de Cr(IV),⁶⁸ Co(II),⁶⁹ Mo(V),⁷⁰ Ti(IV),⁷¹ Ru(III)⁷² y I(III)⁷³ han sido empleados con éxito como catalizadores en la síntesis de *p*-peroxiquinoles

67. H. Greenland, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 325.

68. J. Muzart, *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 96.

69. a) A. Nishinaga, H. Iwasaki, T. Shimizu, Y. Toyoda, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2257. b) A. Nishinaga, H. Nogusa, T. Shimoyama, T. Matsuura, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1985**, *3*, 378. c) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5293. d) P.A. Ganeshpure, A. Sudalai, S. Satish, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5929. e) C.M. Coppinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2758.

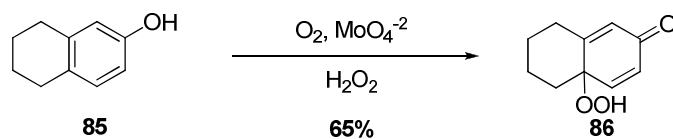
70. a) M. Shimizu, H. Orita, T. Hayakawa, Y. Watanabe, K. Takehira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2583. b) E. C. McGorgan, M. Wyborne, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 783. c) E. C. McGorgan, M. Wyborne, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 783. d) D. H. R. Barton, P. D. Magnus, J. C. Quinney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1610. c) Y. Hayashi, S. Shiori, M. Togami, T. Sakau, *Chem. Lett.* **1973**, 651.

71. R. G. R. Bacon, L.C. Kuan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3397.

72. a) R. C. Cambie, L. H. Mitchell, P. S. Rutledge, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 931. b) S. I. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, S. Noda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2509.

73. M. Ochiai, A. Nakanishi, A. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3927.

utilizando peróxido de hidrogeno en presencia de oxígeno, o peróxidos orgánicos (**Esquema 2.6**).

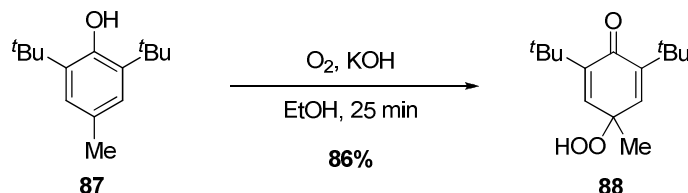


Esquema 2.6

El uso de este tipo de catalizadores presenta importantes limitaciones, ya que favorecen la obtención de productos de acoplamiento y/o sobreoxidación. En la mayor parte de los casos, su aplicabilidad está limitada a la transformación de fenoles sustituidos en posiciones 2 y 6 con grupos voluminosos con el fin de limitar los procesos que compiten.^{69a,74}

Aparte de las reacciones de desaromatización oxidante con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), otros métodos permiten obtener *p*-peroxiquinoles a partir de *p*-alquilfenoles como se detalla en los siguientes ejemplos.

En 1957 el grupo de Kharasch llevó a cabo la síntesis de *p*-peroxiquinoles a partir de fenoles altamente impedidos, empleando oxígeno molecular como oxidante en condiciones fuertemente alcalinas.⁷⁵ Debido a que esta reacción tiene lugar a través de un mecanismo radicalario, fue necesaria la utilización de los sustituyentes *terc*-butilo en las posiciones *orto* al grupo hidroxilo del fenol, con el fin de suprimir la formación de subproductos provenientes del acoplamiento entre radicales (**Esquema 2.7**).



Esquema 2.7

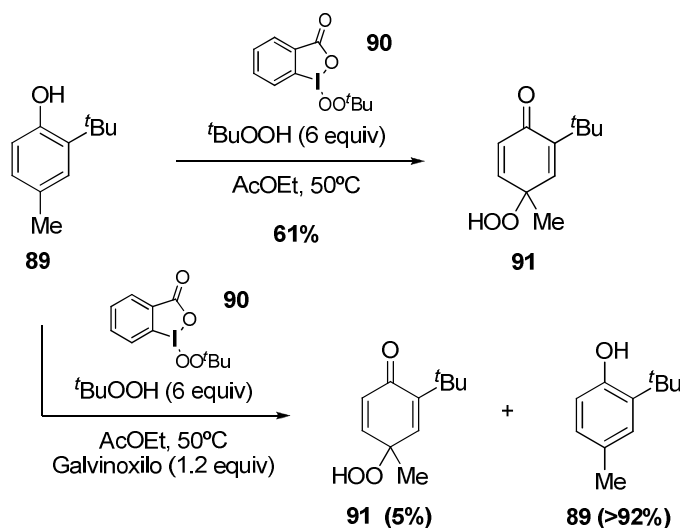
Otra de las alternativas es la utilización de los reactivos de iodo hipervalente. La reacción de **89** con un exceso de hidroperóxido de *terc*-butilo ($t\text{BuOOH}$) en presencia de una cantidad estequiométrica del derivado de iodo (III) **90**, permitió aislar el *p*-peroxiquinol **91**

69. a) A. Nishinaga, H. Iwasaki, T. Shimizu, Y. Toyoda, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2257.

74. a) K. U. Ingold. *In Free Radicals*; E.J. Kochi, Ed. John Wiley & Sons: New York, **1973**; Vol. 1, p 37. b) W. I. Taylor, A. R. Battersby, *Oxidative Coupling of Phenols*; Marcel Dekker: New York, **1967**.

75. M. S. Karasch, B. S. Joshi, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1439.

con un 61% de rendimiento (**Esquema 2.8**).⁷³ Cuando esta reacción se repitió en presencia de 1.2 equivalentes de galvinoxilo, un inhibidor de radicales, únicamente pudo aislarse un 5% del producto de oxidación **91**, recuperándose el material de partida con más de un 92% de rendimiento (**Esquema 2.8**). Este resultado mostraba que, aunque las reacciones de oxidación de fenoles utilizando reactivos de I(III) tienen lugar normalmente a través de un mecanismo iónico, la desaromatización del fenol **89** se produce a través de un mecanismo radicalico.



Esquema 2.8

2.1.2.4. Síntesis de *p*-quinoles.

La síntesis de *p*-quinoles se consigue mediante la reducción del grupo hidropéroxido presente en los *p*-peroxiquinoles. Entre los métodos de reducción de *p*-peroxiquinol a *p*-quinol descritos en la bibliografía, cabe destacar el uso de trifenilfosfina,^{64,65,76} NaBH_4 ,⁷⁷ Me_2S ,⁶² $\text{Me}_2\text{S-TiO}^i\text{Pr}$ ⁷⁸ y Zn-AcOH ,⁷⁵ así como la hidrogenación catalítica.^{63,65,79} La

73. M. Ochiai, A. Nakanishi, A. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3927.

64. a) W. Adam, H. Kiliç, C. R. Saha-Möller, *Synlett*, **2002**, 510. b) M. Prein, M. Maurer, E. M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, W. Adam, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 89. a) W. Adam, P. Lupón, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 21.

65. a) H. H. Wasserman, T.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4237. b) H. H. Wasserman, J. E. Pickett, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2155.

76. a) M. Fujita, M. Ohshiba, Y. Yamasaki, T. Sugimura, A. Tai, *Chem. Lett.* **1999**, 139. b) A. G. Rowley, *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**, 295.

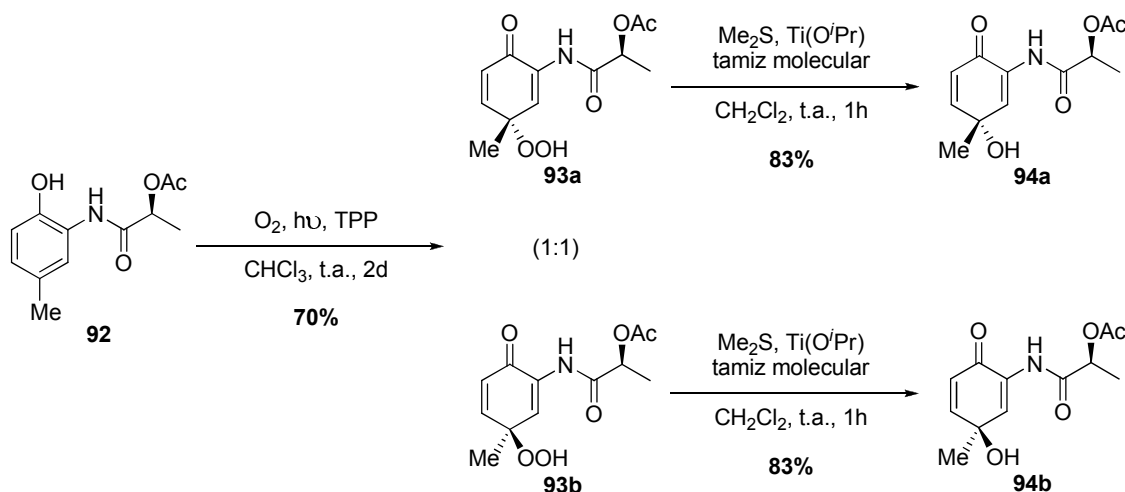
77. C. A. Harvis, M.T. Burch, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 25, 4361.

62. K. Endo, K. Seya, H. Hikino, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3673.

78. W. Adam, M. Balci, H. Kelic, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5926.

combinación de alguno de estos procesos con la desaromatización oxidante de fenoles con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) ha sido ampliamente utilizada para sintetizar de forma directa los correspondientes *p*-quinoles, como ya se ha recogido en algunos ejemplos de esta memoria.

Kilic recurrió a la fotooxigenación del fenol **92** y posterior reducción de los *p*-peroxiquinoles **93a** y **93b** obtenidos para sintetizar los *p*-quinoles **94a** y **94b** precursores de los análogos de anilinas *meta* sustituidas.⁸⁰ El oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), obtenido por irradiación de oxígeno en presencia de un fotosensibilizador (TPP), reacciona con el fenol **92** para dar lugar a los *p*-peroxiquinoles diastereoisómeros **93a** y **93b** cuyo grupo hidroperóxido se reduce en presencia de dimetil sulfuro (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

Un procedimiento similar ha seguido recientemente Hoye en la síntesis total de una subunidad de (+)-Scifostatina.⁸¹ La desaromatización oxidante en presencia de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), generado fotoquímicamente, y el posterior tratamiento “*in situ*” de la mezcla de reacción anterior con dimetil sulfuro transformó el fenol **95** en el *p*-quinol **96** (Esquema 2.10). La otra alternativa que emplea el autor, y que también se recoge en el esquema, hace uso de uno de iodo hipervalente, PIDA.

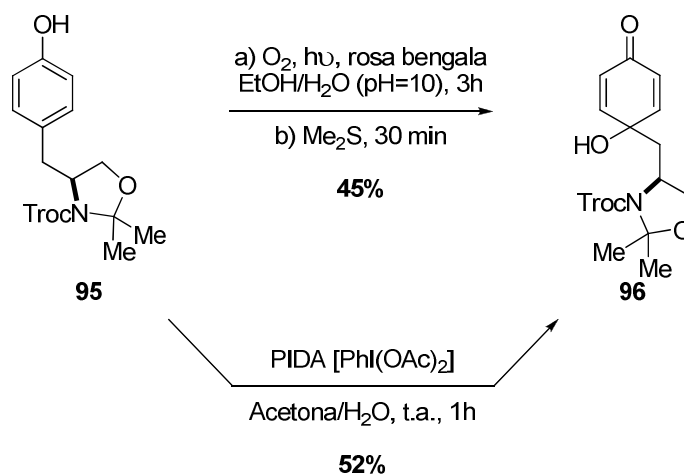
75. M. S. Karasch, B. S. Joshi, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1439.

63. J. L. Bretón, L. D. Llera, E. Navarro, J. Trujillo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4447.

79. L. M. Engelhardt, F. R. Hewgill, J. M. Stewart, A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1845.

80. K. Zilbeyaz, E. Sahin, H. Kilic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 791.

81. T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, D. P. Nelson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 52.



Esquema 2.10

Como se acaba de mencionar, en algunas ocasiones también se recurre a los reactivos de I(III) para obtener *p*-quinoles a partir de fenoles y dada la importancia de esta opción en este campo, y aunque no sea el oxígeno singlete (¹O₂) la base de este tipo de procesos, se resumirá a continuación los puntos más relevantes de esta reacción.

Los oxidantes de I(III) como el PIDA ((diacetoxiiodo)benceno) y PIFA ((bis-(trifluoroacetoxi)-iodo)benceno), se han convertido en los principales reactivos empleados hoy día para la síntesis de *p*-quinoles y sus derivados.^{15,82} La suavidad y alta quimioselectividad con la que es posible llevar a cabo estas oxidaciones, unido a su naturaleza poco contaminante y alta disponibilidad comercial, justifican el enorme interés que estos reactivos de iodo hipervalente han generado.^{83,84}

El primer antecedente bibliográfico encontrado relativo a la desaromatización oxidante de fenoles, empleando el reactivo de iodo hipervalente PIFA, se remonta al año 1987, con la publicación de los resultados obtenidos por el grupo de Kita sobre la transformación de *p*-alcoxfenoles, como **97**, en monoacetales de *p*-benzoquinona, **98**, así

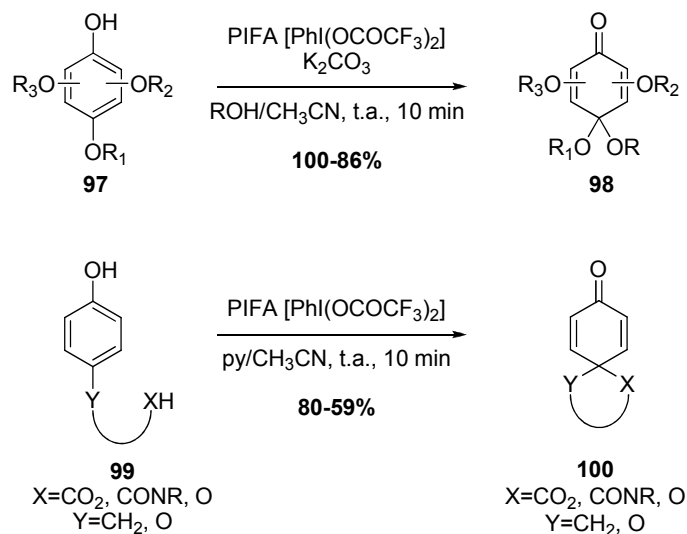
15. D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.

82. a) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235. b) M. A. Ciufolini, S. Canesi, M. Ousmer, N. A. Braun, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5318. c) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383. d) S. Rodriguez, P. Wipf, *Synthesis* **2004**, 2767. e) H. Tohma, Y. Kita en *Hypervalent Iodine Chemistry-Modern Development in Organic Synthesis*; T. Wirth, Ed.; Top. Curr. Chem.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 209. f) P. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. g) R. M. Moriarty, O. Prakash en *Organic Reactions Vol. 57*, **2001**, John Wiley and Sons, p. 327. h) G. Pohnert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 731. i) D. F. Bansks, *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243.

83. El primero compuesto de iodo hipervalente conocido, el (dicloroiodo)benceno fue sintetizado por Willgerodt en 1886: C. J. Willgerodt, *Prkt. Chem.* **1886**, *33*, 155.

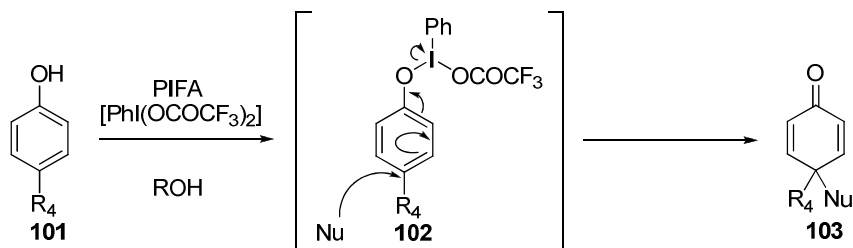
84. M. Traoré, S. Ahmed-Ali, M. Peuchmaur, Y.-S. Wong, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5863. b) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1.

como la versión intramolecular de esta reacción, en sustratos que poseen grupos carboxilo, amida o hidroxilo en el sustituyente de la posición *para* del fenol, **99**, que conducía a la formación de compuestos espirocíclicos **100** (Esquema 2.11).⁸⁵



Esquema 2.11

El mecanismo propuesto por Kita para explicar estas reacciones (Esquema 2.12), implicaba en primer lugar el ataque nucleófilo del átomo de oxígeno fenólico a una molécula de PIFA, desplazando un resto de trifluoroacetato (CF₃COO⁻), para dar lugar al intermedio altamente reactivo **102**. El posterior ataque de un nucleófilo, como el alcohol (ROH) presente en el medio, a la posición *para* de este intermedio, daría lugar al monoacetal de *p*-benzoquinona observado, **98** (R₄=OR). Si el ataque del nucleófilo tiene lugar de forma intramolecular, se generarían los espirocompuestos **100**.

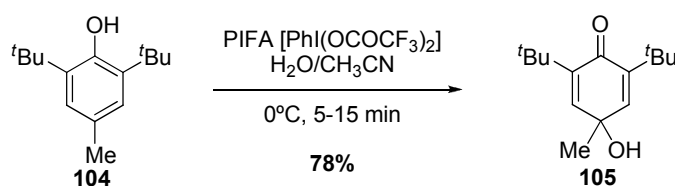


Esquema 2.12

Así mismo, en 1994, McKillop y Taylor describieron la síntesis de *p*-quinoles a partir de *p*-alquilfenoles, empleando PIFA como agente oxidante y agua como nucleófilo. De esta

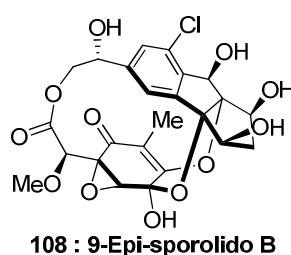
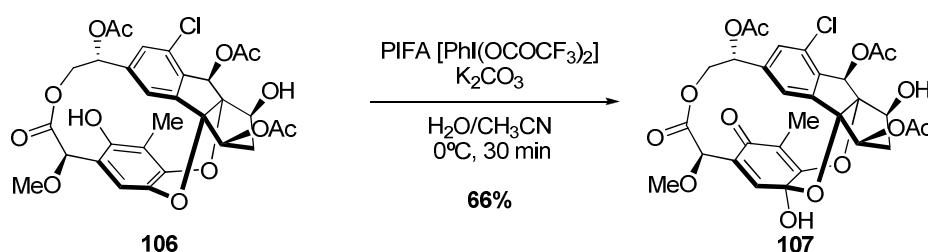
85. Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.

forma se sintetizaron *p*-alquilquinoles con sustituyentes alquilo, bromo y ester en su estructura y con rendimientos entre moderados y buenos (**Esquema 2.13**).⁸⁶



Esquema 2.13

Desde su descubrimiento, la desaromatización oxidante de fenoles con PIFA y PIDA ha sido empleada en numerosas ocasiones en alguna etapa de la síntesis de moléculas complejas. Recientemente, el grupo de Nicolaou describió la síntesis total del 9-epi-Sporolido **108** y aplicó esta metodología, empleando PIFA como oxidante y agua como nucleófilo para llevar a cabo la desaromatización oxidante del fenol **106** y generar el *p*-quinol **107** presente en la estructura final (**Esquema 2.14**).⁸⁷



Esquema 2.14

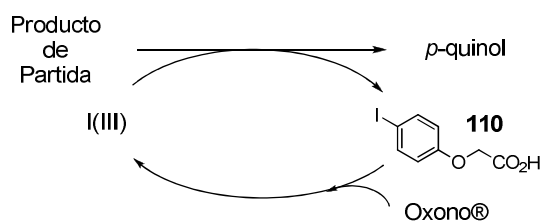
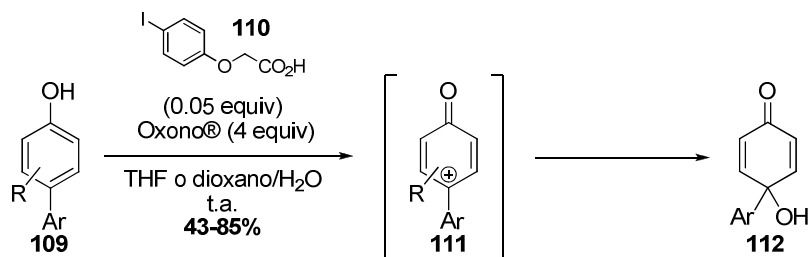
Además de estos reactivos convencionales de iodo hipervalente, PIDA y PIFA, existe un nuevo método, publicado por Yakura en 2009, que permite acceder a la estructura de *p*-quinol mediante el uso de cantidades catalíticas del reactivo de iodo hipervalente.⁸⁸ Como se recoge en el siguiente esquema, una cantidad catalítica del compuesto iodado **110** en presencia de Oxono® se oxida para dar lugar a una especie de I(III), no determinada, que

86. A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 2047.

87. K. C. Nicolaou, J. Wang, Y. Tang, L. Botta, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11350.

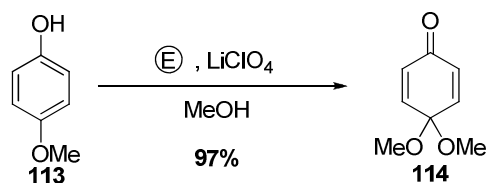
88. T. Yakura, M. Omoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 643.

según sugiere el autor actuaría como los reactivos de iodo hipervalente citados generando *p*-quinoles con buenos rendimientos y recuperándose la especie de iodo inicial que iniciaría de nuevo el ciclo (**Esquema 2.15**).



Esquema 2.15

La oxidación electroquímica de *p*-alcoxfenoles es otro de los métodos más generales para sintetizar *p*-quinoles. Este método físico fue empleado por Nilsson y Ronlán cuando llevaron a cabo la electrolisis del *p*-metoxifenol **113** en presencia de LiClO₄ como electrolito y MeOH como disolvente, utilizando un ánodo de Pt y un cátodo de W, y obteniendo el monoacetal dimetílico de la *p*-benzoquinona **114** con excelente rendimiento (**Esquema 2.16**).⁸⁹



Esquema 2.16

89. A. Nilsson, A. Ronlán, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1107.

2.1.3. Síntesis de *p*-quinoles y *p*-peroxiquinoles: Antecedentes del grupo de investigación.

2.1.3.1. El Oxono® como fuente de oxígeno singlete.

El reactivo comercial Oxono®, sólido cristalino estable, fácil de manejar, no tóxico, soluble en agua, barato y manufacturado por la empresa Dupont, es una sal triple $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, cuyo componente principal, monopersulfato potásico (KHSO_5), es el ingrediente activo de la mezcla y la base conjugada del reactivo comúnmente conocido como ácido de Caro.⁹⁰

En 1956 Edwards llevó a cabo un estudio cinético sobre el comportamiento del ácido de Caro en disolución a distintos valores de pH del medio.¹⁷ En la **Figura 2.7** se han representado las diferentes especies predominantes.

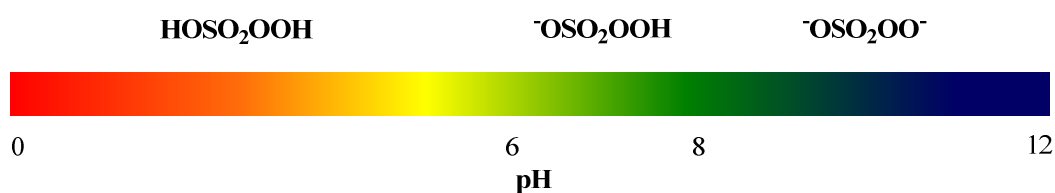


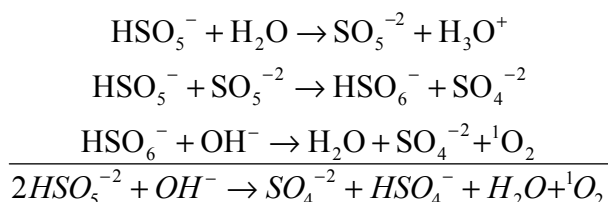
Figura 2.7

Como puede observarse, es el compuesto diprótico (ácido persulfúrico, H_2SO_5) la especie mayoritaria a pH ácido. En medio neutro y ligeramente básico, es el anión monopersulfato (HSO_5^-) la especie predominante, como consecuencia de la primera ionización del ácido de Caro que tiene lugar entre pH 6 y 8. La segunda ionización se produce a valores de pH cercanos a 8, siendo entonces el correspondiente dianión (OSO_4^{2-}) la especie principal.

De acuerdo con este estudio, en medio básico se produce la reacción de descomposición de la base conjugada del ácido de Caro, cuyos productos finales corresponden a los aniones sulfato y bisulfato, agua y oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$). En el mecanismo de descomposición propuesto, recogido a continuación, una vez formados los iones monopersulfato (HSO_5^-) y persulfato (SO_5^{2-}) en los equilibrios iniciales de desprotonación, tiene lugar el segundo paso y etapa limitante de la velocidad, que implica el ataque nucleófilo de una molécula de SO_5^{2-} sobre una molécula de HSO_5^- . En este proceso, se genera una especie, que evoluciona dando lugar al anión HSO_6^- , cuya reacción con los iones hidróxido del medio provoca la formación de los productos finales y el desprendimiento de oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$).

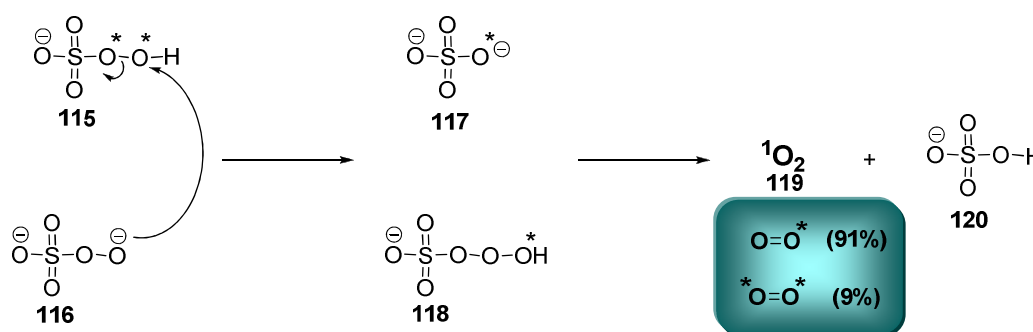
90. H. Caro, *Angew. Chem.* **1898**, 845.

17. D. L. Ball, J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1125.



Esquema 2.17

Posteriormente, Evans publicó una serie de resultados relativos a la descomposición de diversos perácidos en medio básico,⁹¹ entre los que se encontraba el Oxono® como fuente de monopersulfato potásico (KHSO₅). Sus resultados, confirmaron la propuesta mecanística anteriormente realizada por Edwards¹⁷ casi treinta años antes. Llevando a cabo un estudio basado en el marcaje isotópico, Evans llegó a la conclusión de que la descomposición del monopersulfato potásico en medio básico tenía lugar a través del ataque nucleófilo de una molécula de SO₅⁻² **116** sobre una molécula de HSO₅⁻ **115** dando lugar al compuesto **118** que evoluciona desprendiendo oxígeno. El **Esquema 2.18** muestra el mecanismo propuesto para su formación así como el estudio de marcaje isotópico empleado que avaló esta propuesta mecanística.



Esquema 2.18

2.1.3.2. Reacciones de *p*-alquilfenoles con Oxono®.

Aunque la formación del oxígeno singlete (¹O₂) en la descomposición básica del Oxono® era conocida, su utilización en síntesis no fue descrita hasta 2006. En este momento se inició en nuestro grupo de investigación un estudio encaminado a utilizar el oxígeno singlete (¹O₂) que proporciona el Oxono® en las condiciones descritas por Edwards como reactivo.¹⁷ Este estudio puso de manifiesto la posibilidad de obtener una gran variedad de *p*-

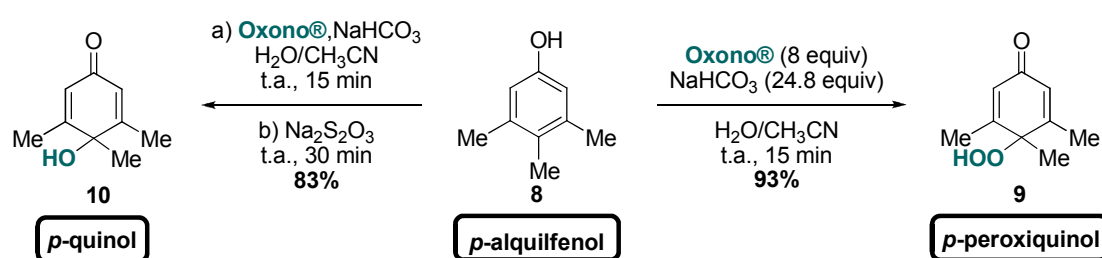
91. D.F. Evans, M.W. Upton, *J. Chem. Soc. Dalton Tans.* **1985**, 6, 1151.

17. D. L. Ball, J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1125.

peroxiquinoles (4-hidroperoxi-4-alkuil-2,5-ciclohexadienonas) con buenos rendimientos,¹⁶ en un proceso de desaromatización oxidante que tiene lugar al tratar fenoles *para* alquil sustituidos con el reactivo comercial Oxono®, en medio básico. Los *p*-peroxiquinoles así sintetizados se pudieron transformar en los correspondientes *p*-quinoles por simple reducción con tiosulfato sódico (Na₂S₂O₃).

Por ejemplo como ya se comentó en la introducción, la reacción del 3,4,5-trimetoxifenol **8** con Oxono® en presencia de NaHCO₃, en una mezcla de H₂O y CH₃CN, condujo al correspondiente *p*-peroxiquinol **9** con un 93 % de rendimiento. Este proceso también permitió acceder de forma directa al *p*-quinol **10** mediante la posterior reducción “*in situ*” de la mezcla de reacción anteriormente obtenida con Na₂S₂O₃ (

Esquema 2.19).



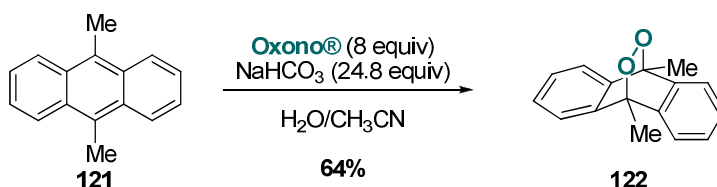
Esquema 2.19

El alcance de esta reacción resultó bastante general habiéndose podido oxidar en estas condiciones fenoles *para* sustituidos con sustituyentes alquílicos y aromáticos, con grupos alquilamino protegidos y cadenas alifáticas con sustituyentes de tipo éster y alcohol. En todos los casos los correspondientes *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles se pudieron obtener, con excelentes rendimientos. Cabe destacar que la reacción es también posible en α -naftoles y es compatible con la presencia de sustituyentes en otras posiciones del fenol lo que permite el acceso a gran variedad de estructuras con el fragmento de 2,5-ciclohexadienona convenientemente sustituido en posición 4 por funciones -OH o -OOH.¹⁸

Teniendo en cuenta la presencia de oxígeno singlete (¹O₂) por la degradación del Oxono® en las condiciones básicas empleadas en la síntesis de *p*-peroxiquinoles, se propuso un mecanismo de cicloadición [4+2] para la desaromatización oxidante observada. Este mecanismo se vio avalado por la reacción recogida en el **Esquema 2.20**. El tratamiento del 9,10-dimetilantraceno con Oxono® y NaHCO₃ permitió el aislamiento del endoperóxido **122** procedente de la cicloadición entre el ¹O₂ y el antraceno.

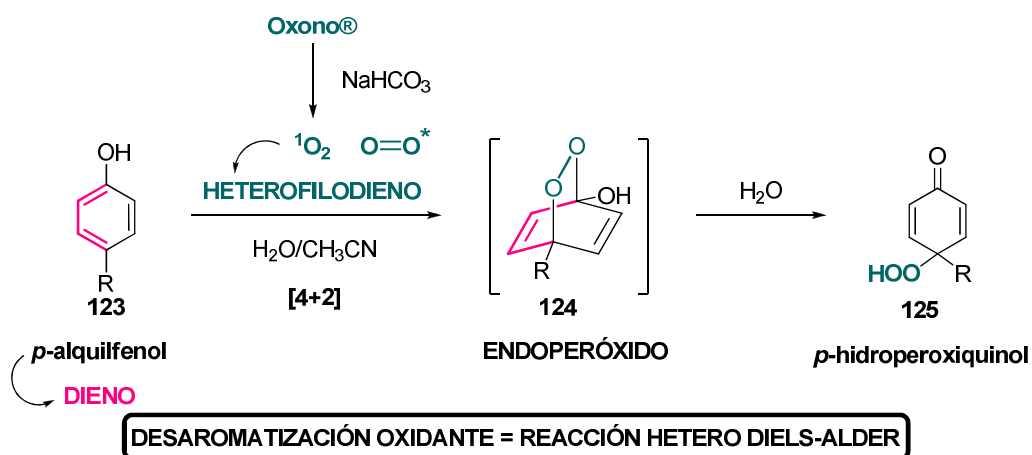
16. M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2737.

18. M. González-López (Tesis Doctoral **2006**, UAM).



Esquema 2.20

Como consecuencia se pudo proponer el siguiente mecanismo (**Esquema 2.21**) para la formación de *p*-peroxiquinolas a partir de fenoles. Así, la cicloadición de tipo [4+2] del fenol **123**, que actúa como componente 4π , y el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), que se comporta como heterofilodieno, debe originar en una reacción que se podría considerar de tipo hetero Diels-Alder, el 1,4-endoperóxido intermedio **124** altamente inestable dada su naturaleza hemiacetalica. El endoperóxido evoluciona hacia el correspondiente *p*-peroxiquinol **125** en presencia de agua, que tiene una doble función, ya que, además de permitir la solubilización del Oxono® y del NaHCO_3 en el medio de reacción, asiste a la apertura del peroxihemiacetal **124**.



Esquema 2.21

Si la etapa clave del mecanismo es una cicloadición [4+2], la reactividad del fenol que actúa como componente 4π debía verse incrementada al aumentar la riqueza electrónica del sistema. En este sentido, los fenolatos resultaron ser más reactivos que los propios fenoles, hecho que de nuevo apoya el mecanismo propuesto. Así, la sustitución de NaHCO_3 , una base débil, por K_2CO_3 ó KOH , bases más fuertes que permiten lograr la formación de fenolatos en una mayor extensión, aumentó la reactividad de los *p*-alkilfenoles que habían resultado menos reactivos.

Además, en algunos casos un incremento en el volumen de los sustituyentes presentes en el fenol de partida se tradujo en la inhibición de la reacción debido a efectos estéricos, a los que la cicloadición [4+2] es muy sensible.¹⁸

Este estudio inicial permitió concluir que la reacción de desaromatización oxidante de *p*-alquilfenoles con Oxono®, descubierta y desarrollada por nuestro grupo de investigación, tiene lugar a través de un mecanismo que implica una reacción de cicloadición [4+2] entre el fenol y el oxígeno singlete (¹O₂) generado a partir de la degradación bimolecular del Oxono® en presencia de base. La publicación preliminar de estos resultados,¹⁸ supuso la primera aplicación sintética descrita del Oxono® como fuente de oxígeno singlete (¹O₂).

2.1.4. Discusión de resultados: Reacciones de *p*-alquilfenoles con grupos carboxilo y carbonilo en la cadena alquílica.

Con el fin de ampliar la metodología anteriormente detallada, en el trabajo correspondiente a esta tesis doctoral se decidió estudiar la reacción de desaromatización oxidante con Oxono® sobre fenoles *para* sustituidos que incorporaban distintos grupos funcionales como grupos carboxilo y carbonilo, sobre una cadena alquílica de distinta longitud.

Los nuevos fenoles *para* alquil sustituidos objeto de este estudio se indican en la siguiente figura.

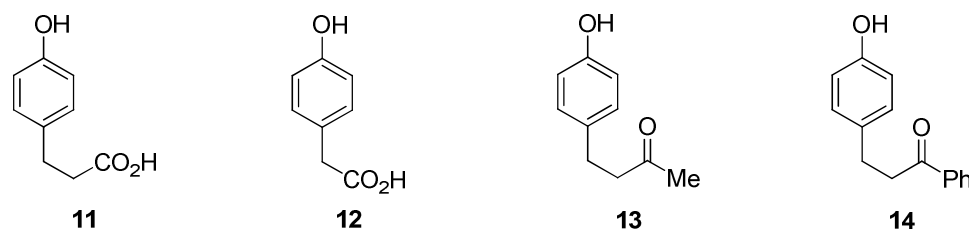
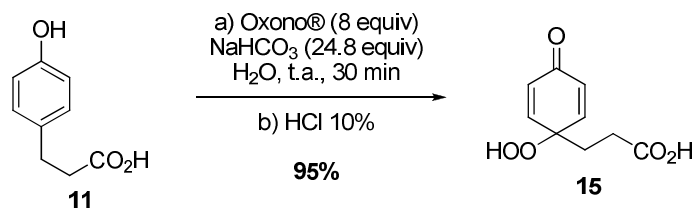


Figura 2.8

La reacción de desaromatización oxidante sobre el ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico comercial **11**, que contiene un grupo ácido en la cadena alquílica de la posición relativa *para* con respecto al fenol, se llevó a cabo en las condiciones preestablecidas para estos procesos, por tratamiento de una disolución de **11**, en agua, con 8 equivalentes Oxono® y 24.8 equivalentes NaHCO₃. En estas condiciones se obtuvo el *p*-peroxiquinol **15** al cabo de 30 minutos de reacción (**Esquema 2.22**).

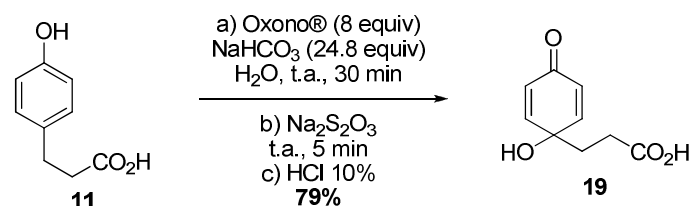
18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).



Esquema 2.22

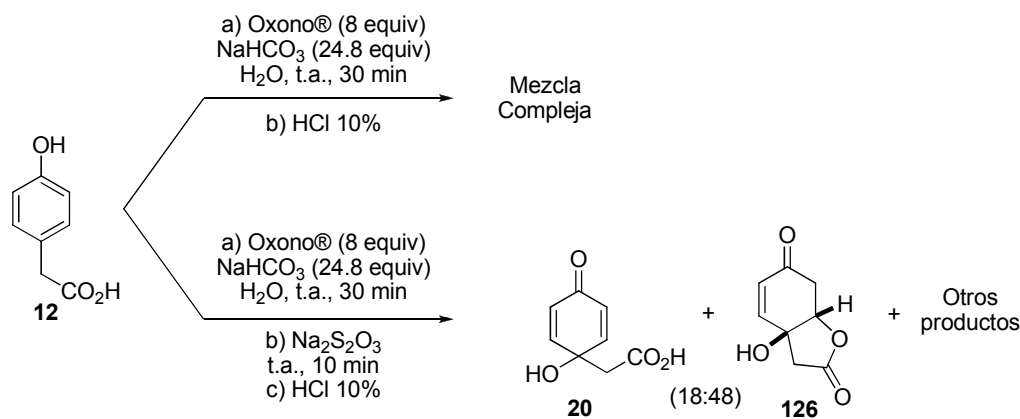
Los primeros ensayos realizados condujeron a muy bajos rendimientos, en torno al 3%, debido, probablemente, a una pérdida considerable de masa en el proceso de extracción porque el producto final **15** se encontraba en forma de anión carboxilato en las condiciones básicas de reacción utilizadas. Este rendimiento se aumentó hasta un 95% cuando se extrajo la fase acuosa, después de acidular con una disolución al 10% de HCl, para recuperar la función ácida del producto final.

La transformación del fenol **11** en el *p*-quinol **19** se pudo lograr de forma directa con un 79% de rendimiento, cuando sobre la mezcla de reacción anterior, conteniendo el *p*-peroxiquinol **15**, se adicionaron 10 equivalentes del reductor N₂S₂O₃, que actúa como reductor del grupo hidroperoxido (-OOH), y acidulando antes del proceso de aislamiento (Esquema 2.23).



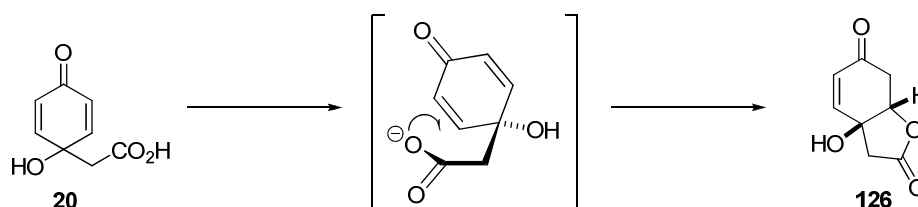
Esquema 2.23

Cuando el ácido 2-(4-hidroxifenil)acético **12**, con una estructura similar a la del fenol **11** anterior pero con un carbono menos en la cadena, se sometió a las condiciones típicas de reacción de desaromatización oxidante con Oxono® y NaHCO₃ en agua y a temperatura ambiente, se observó la formación de una mezcla compleja de productos que no se pudieron separar ni caracterizar. Posteriormente se ensayó la formación directa del *p*-quinol, después de tratar con Na₂S₂O₃ la mezcla resultante de la reacción de desaromatización oxidante inicial de **12** con Oxono® y NaHCO₃. Aunque nuevamente se obtuvieron varios productos, la purificación cromatográfica y posteriores estudios de resonancia magnética nuclear permitieron determinar la estructura de dos productos mayoritarios, **20** y **126**, y su proporción en el crudo de reacción pero no el rendimiento, ya que solo se consiguieron muestras analíticas de ambos (Esquema 2.24).



Esquema 2.24

Las estructuras **20**⁹² y **126**⁹³ propuestas, se asignaron después de comparar sus datos espectroscópicos con los ya descritos en la bibliografía para los mismos. Así, el compuesto **20** se caracterizó como el *p*-quinol resultante de la desaromatización oxidante y reducción “*in situ*” del fenol **12**. La estructura de **126** corresponde a una lactona bicíclica con fusión *cis* entre los anillos de cinco y seis eslabones que podría haberse formado por adición conjugada del anión carboxilato del *p*-quinol **20** al fragmento de ciclohexadienona, según se indica en el **Esquema 2.25**. La formación de un único diastereoisómero *cis*-disustituido en este proceso de adición conjugada se puede explicar teniendo en cuenta el estado de transición representado en el esquema. El ataque del anión carboxilato sobre la posición conjugada por la cara en que se encuentra el sustituyente, opuesta a la que contiene el grupo -OH, debe ser más favorable debido a la formación de un ciclo de cinco eslabones que debe adoptar una conformación de “sobre abierto” muy estable.



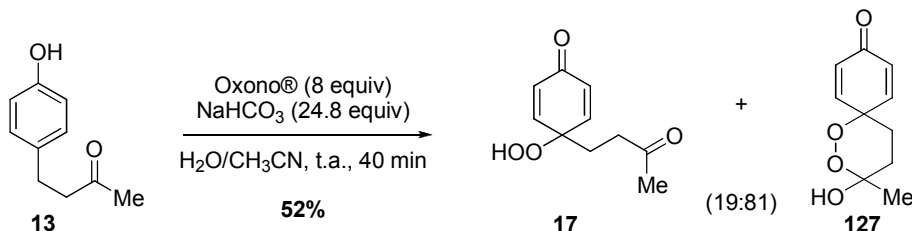
Esquema 2.25

La 3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1-propanona **13** también se sometió al tratamiento con Oxono® con el fin de determinar la influencia de la función cetona en el proceso de desaromatización oxidante (**Esquema 2.26**). Bajo las condiciones estándar de reacción, el

92. I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamane, T. Matsuura, H. J. Cahnmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5272.

93. a) R. Alibes, M. Canto, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *ARKIVOC* **2007**, 120. b) G. Massanet, F. Rodríguez-Luis, C. V. Chozas, F. M. Guerra, J. M. Dorado, *Phytochemistry* **1993**, 34, 1565. c) J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, V. Castro, *Fitoterapia* **1987**, 58, 187.

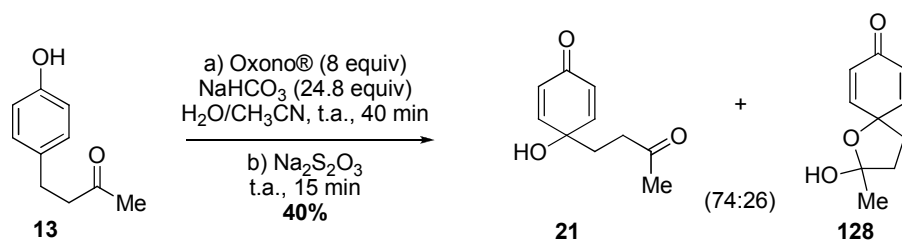
fenol **13** dio lugar, tras 40 minutos, al esperado *p*-peroxiquinol **17** y al espirociclo **127**, en proporción 19:81 con un rendimiento del 52%. Aunque no se pudieron separar, la formación de **127** se puede explicar considerando que el grupo hidroperóxido del derivado **17** puede actuar como nucleófilo atacando al grupo carbonilo presente en la cadena alquímica conduciendo a la formación del espirociclo **127**, de naturaleza peroxihemiacetal.



Esquema 2.26

El empleo de una base más fuerte como K₂CO₃ en la reacción de **13** con Oxono® o prolongados tiempos de reacción, hasta de 2 días, no produjeron cambio alguno en la proporción relativa de la mezcla, **17** y **127**, en la que siempre predominaba la forma de peroxihemiacetal cíclica **127**.

También se originó una mezcla de productos cuando después de la reacción de desaparomatización oxidante del fenol **13**, con Oxono® y NaHCO₃, se añadieron 10 equivalentes de N₂S₂O₃ al medio de reacción (Esquema 2.27). Así, se generó una mezcla 74:26 de *p*-quinol **21** y hemiacetal **128**, que se pudo aislar con un 40% de rendimiento.



Esquema 2.27

En este caso el proceso que conduce a la formación del hemiacetal **128** corresponde al ataque nucleofílico del OH del *p*-quinol al grupo carbonilo de la cadena alquímica de **21**.

Las proporciones relativas, opuestas entre los productos abiertos y heterocíclicos de los dos ejemplos anteriores que se encuentran recogidas en la **Tabla 2.1**, muestran el diferente comportamiento en el medio de reacción de los grupos alcohol del *p*-quinol **21** e hidroperóxido del derivado **17**, probablemente debido a la diferente acidez relativa de sus

protones ($pK_{a_{OOH}} < pK_{a_{OH}}$).⁹⁴ La mayor acidez del grupo hidropéroxido (-OOH) ($pK_a \approx 11.5$) en comparación con el grupo alcohol (-OH) ($pK_a \approx 15.5$), podría explicar que el *p*-peroxiquinol **17** en presencia de la base débil del medio origine una cierta proporción de anión hidropéroxido (-OO-) que puede atacar a la cetona. De este modo, y tras la posterior hidrólisis del intermedio, se obtendría mayoritariamente el peroxi derivado hemiacetálico **127**. En el caso del producto de reducción, el *p*-quinol **21**, puede encontrarse en equilibrio con la forma hemiacetálica cíclica **128**, por lo que parece razonable suponer que la proporción 74:26 observada corresponde a la mezcla en equilibrio.

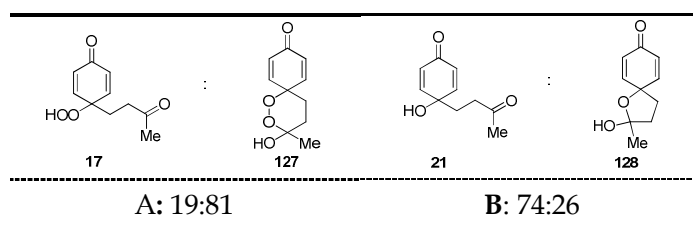
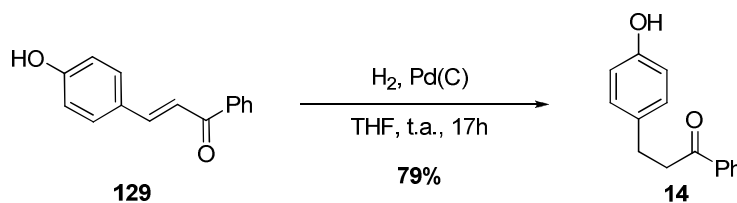


Tabla 2.1. Proporción relativa de los productos en las reacciones **A**: Oxono®-NaHCO₃ y **B**: i) Oxono®-NaHCO₃ ; ii) Na₂S₂O₃.

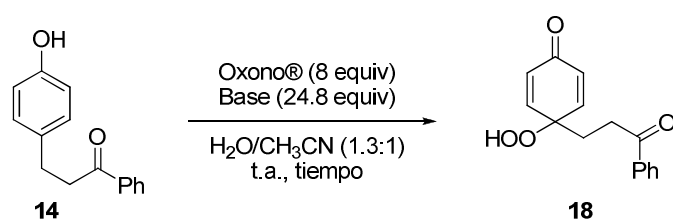
También se estudió el comportamiento de la 3-(4-hidroxifenil)-1-fenil-1-propanona **14**, con estructura de fenilcetona, como sustrato en la reacción con Oxono®. La preparación de **14** se llevó a cabo por hidrogenación del doble enlace de la 4-hidroxichalcona **129** comercial (**Esquema 2.28**). Burbujeando H₂, durante 17 horas, sobre una disolución del producto comercial **129** en THF y Pd(C) en suspensión a temperatura ambiente, se consiguió el fenol **14**, tras purificación cromatográfica, con un rendimiento del 79%.



Dada la baja solubilidad de la 3-(4-hidroxifenil)-1-fenil-1-propanona **14** sintetizada en agua, y siendo necesaria la disolución completa del fenol de partida para su completa conversión en la reacción con Oxono®, se utilizó una gran cantidad de acetonitrilo como codisolvente. La presencia del disolvente orgánico en tan elevada proporción, 12.3 mL de acetonitrilo por 16.7 mL de agua, afectó considerablemente a la reactividad del proceso (**Tabla 2.2**). Así, la reacción de **14** en la mezcla de disolventes indicada, con Oxono® en las

94. Lista de pKa: http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf.

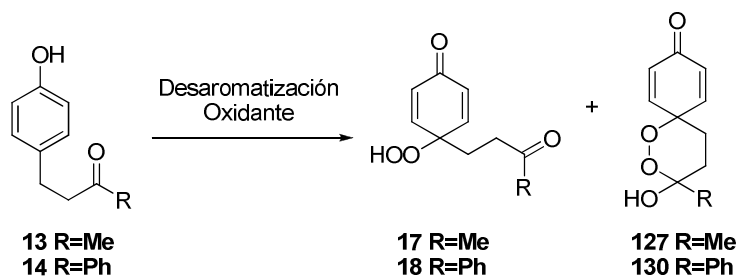
condiciones normalmente utilizadas, con NaHCO₃ como base, no condujo a la formación del *p*-peroxiquinol **18** (Tabla 2.2, entradas 1 y 2), incluso después de prolongados tiempos de reacción. Para aumentar la reactividad del fenol **14**, se aumentó la fuerza de la base (K₂CO₃) con el fin de aumentar la proporción de ion fenolato, más reactivo que el fenol inicial, en el medio de reacción. Sin embargo, en presencia de K₂CO₃ la reacción de oxidación tampoco tuvo lugar (Tabla 2.2, entrada 3). La baja reactividad observada en estos casos se atribuyó a la baja solubilidad del Oxono® en esta mezcla de agua/acetonitrilo y, por tanto, a la heterogeneidad del medio. Finalmente, el uso de KOH como base permitió obtener el *p*-peroxiquinol **18** con un 62% de rendimiento (Tabla 2.2, entrada 4). En estas condiciones de reacción, la formación del correspondiente fenolato por adición de KOH se debe producir de forma cuantitativa, aumentándose considerablemente la reactividad del sustrato en la reacción de desaromatización oxidante. Esta observación es coherente con el mecanismo de reacción propuesto para este tipo de procesos que supondría una cicloadición [4+2] entre el anión fenolato y el oxígeno singlete.



Entrada	Base	Tiempo	Rdto ^b
1	NaHCO ₃	1 hora	---
2	NaHCO ₃	2 horas	---
3	K ₂ CO ₃	1 hora	---
4	KOH	2 horas	62%

Tabla 2.2. Optimización de las condiciones de reacción sobre el fenol **14**.

La comparación de los resultados finales de la reacción anterior con el *p*-hidroxifenil derivado **14**, que contiene una fenilcetona como sustituyente de la posición *para*, con el obtenido anteriormente en la reacción análoga sobre el *p*-hidroxifenil derivado **13**, con un resto metilcetona en la cadena, recogidos en el siguiente esquema, muestran la influencia del sustituyente en α a la cetona sobre el resultado del proceso.

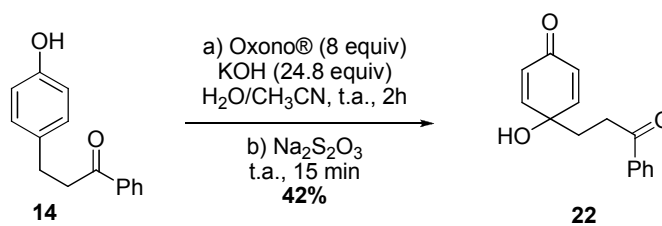


Sustituyente	<i>p</i> -peroxyquinol:derivado cíclico
Me	19 : 81
Ph	100 : 0

Esquema 2.29

En la reacción de la metilcetona **13**, el producto mayoritario corresponde al peroxihemiacetal **127** cuya formación se debe producir a partir del *p*-peroxyquinol **17** por la reacción entre el grupo carbonilo de la metilcetona y el grupo hidroperóxido. En cambio, el sustituyente fenilo del derivado **14**, más dador de electrones, debe disminuir la electrofilia del carbono del grupo carbonilo correspondiente hasta hacerlo inerte frente al anión hidroperóxido, por lo que en la reacción de la fenilcetona **14** con Oxono® solo se origina un producto cuya estructura corresponde a la del *p*-peroxyquinol **18**.

Las condiciones óptimas de reacción sobre el sustrato **14**, 8 equivalentes de Oxono® y 24.8 equivalentes KOH, seguidas del tratamiento “*in situ*” con el reductor Na₂S₂O₃ permitieron la transformación del fenol **14** en el correspondiente *p*-quinol **22** con un rendimiento del 42% (Esquema 2.30).



Esquema 2.30

2.2. SÍNTESIS DE COCHINCHINENONA

2.2.1. Antecedentes bibliográficos.

Desde hace varias décadas se viene realizando la extracción de la resina roja de la planta del género *Dracaena cochinchinensis*, denominada también Sangre de Dragón, utilizada en la medicina tradicional china para facilitar la circulación de la sangre y tratar hemorragias. También han resultado de interés los extractos de plantas de otros géneros (*Daemonorops*, *Calamus*, *Pterocarpus* y *Croton*) por servir en el tratamiento de heridas, fracturas, y úlceras.⁹⁵ Un estudio detallado de la resina de las plantas del género *Dracaena* ha suministrado compuestos biactivos como esteroides⁹⁶ y flavonoides,⁹⁷ con efectos antiproliferantes y propiedades antibacterianas, antioxidantes y contra el dolor de estómago.⁹⁸ Entre los compuestos aislados se encuentran el esteroide denominado Draconina A **131** y el flavonoide **132** (Figura 2.9).

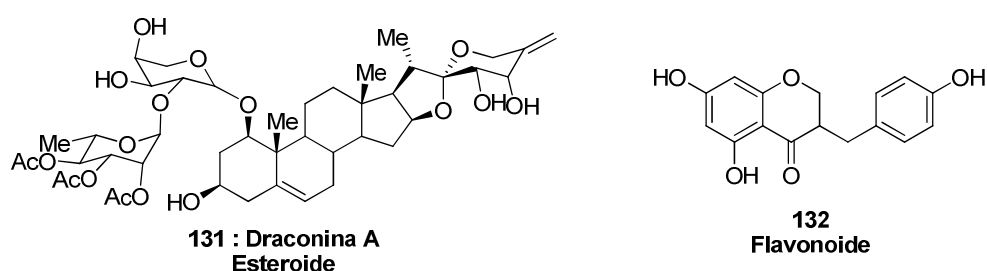


Figura 2.9

La extracción y aislamiento de los componentes existentes en los tallos de la *Dracaena cochinchinensis* recogida en China permitió identificar ocho nuevos derivados junto con

95. X. T. Cai, Z. F. Xu, *Acta. Bot. Yunnan* **1979**, 1, 1.

96. a) Q. A. Zheng, Y. J. Zhang, H. Z. Li, C. R. Yang, *Steroids* **2004**, 69, 111. b) A. G. Gonzalez, J. C. Hernandez, F. Leon, J. I. Padron, F. Estevez, J. Quintana, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 793. c) Q. L. Tran, Y. Tezuka, A. H. Banskota, Q. K. Tran, I. Saiki, S. Kadota, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1127. d) M. Yoshihiro, K. Minpei, I. Atsushi, K. Aiko, Y. Akihito, S. Yutaka, *Phytochemistry* **1999**, 50, 805. e) M. Yoshihiro, K. Minpei, T. Yoko, S. Yutaka, *Phytochemistry* **1998**, 47, 1351-1356.

97. a) A. G. Conzalez, F. Leon, S. P. Lazaro, J. I. Padron, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1297. b) M. Mohamed, R. Helmut, P. Andrea, A. Guenter, *Phytochemistry* **1995**, 38, 745. c) M. Mohamed, H. Uwe, R. Helmut, A. Guenter, *Planta Med.* **1995**, 61, 341.

98. En esteroides: a) X. J. He, A. M. Qiao, X. L. Wang, B. Liu, M. M. Jiang, L. N. Su, X. S. Yao, *Steroids* **2006**, 71, 828. b) A. G. Gonzalez, J. C. Hernandez, F. Leon, J. I. Padron, F. Estevez, J. Quintana, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 793. c) Q. L. Tran, Y. Tezuka, A. H. Banskota, Q. K. Tran, I. Saiki, S. Kadota, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1127. En flavonoides: a) E. M. Ahn, N. Nakamura, T. Akao, T. Nishihara, M. Hattori, *M. Bio. Pharm. Bull.* **2004**, 27, 548. b) H. Tsutomu, S. Yasushi, A. Yasuhiro, S. Sumiko, T. Tomofusa, Y. Takashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1286. c) K. Ichikawa, M. Kitaoka, M. Taki, S. Takaishi, Y. Iijima, *Planta Med.* **1997**, 63, 540. d) I. Juranek, V. Suchy, D. Stara, I. Masterova, Z. Grancaiova, *Pharmazie* **1993**, 48, 310.

catorce compuestos ya conocidos. Las estructuras de los nuevos compuestos se encuentran recogidas en la **Figura 2.10**.⁹⁹

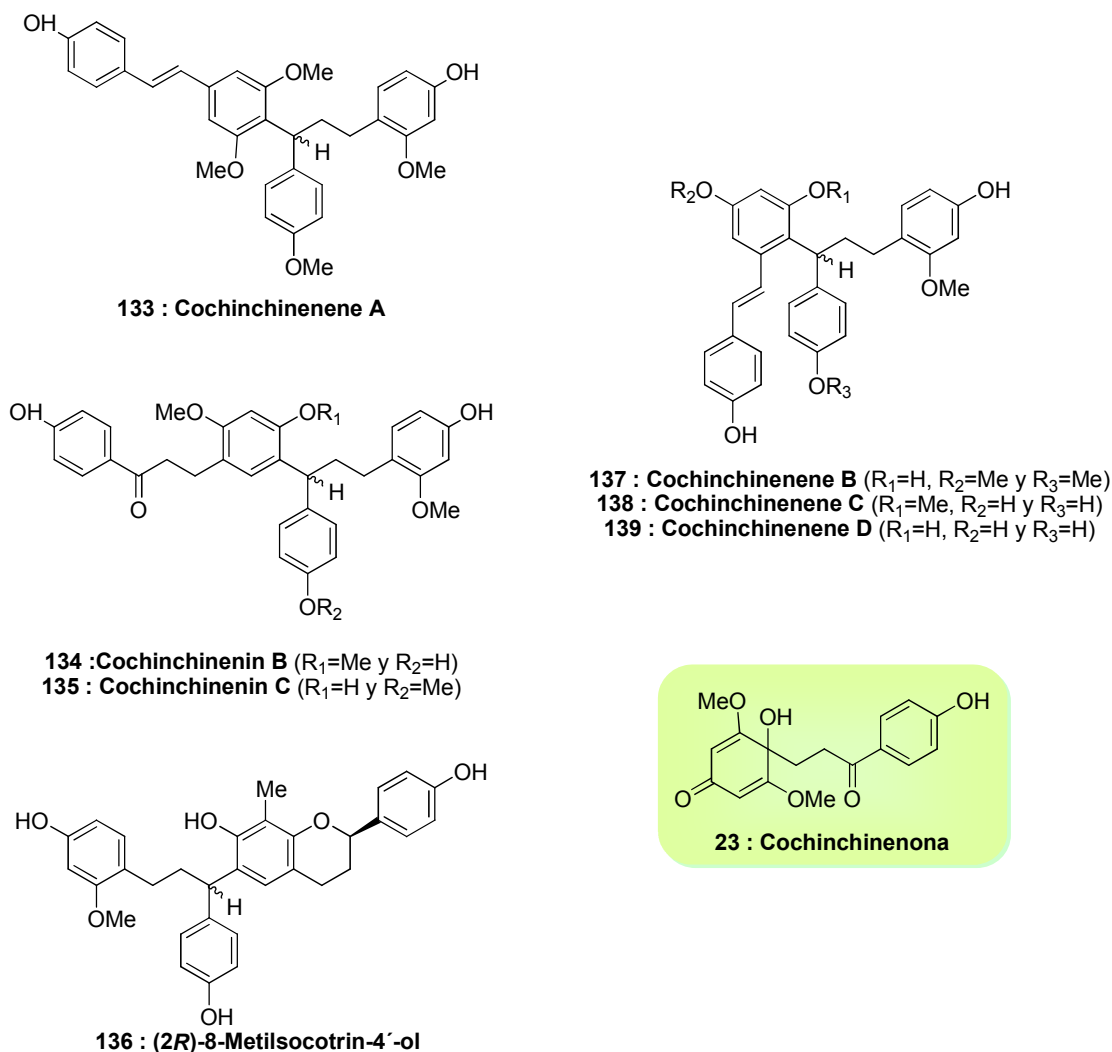


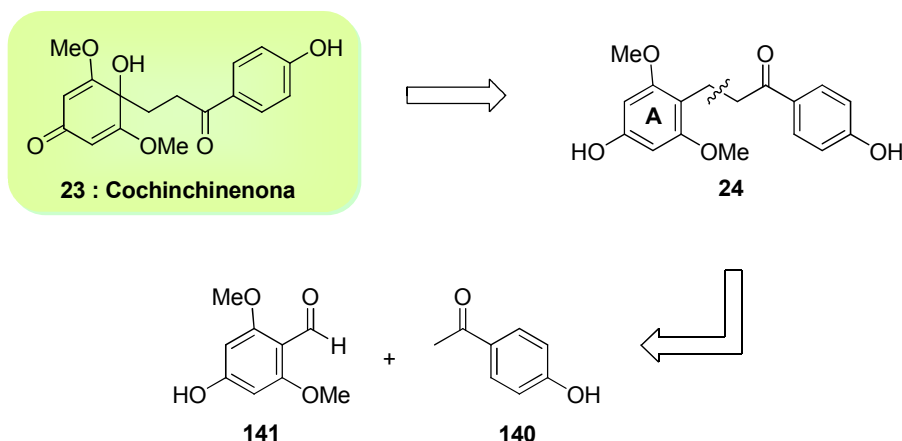
Figura 2.10

Entre todos, se encuentra la Cochinchinenona **23**, cuya estructura fue determinada por las técnicas espectroscópicas analíticas habituales (resonancia magnética nuclear, masas e IR). Como se puede observar la Cochinchinenona **23** posee un fragmento de 4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona en su estructura.⁹⁹ Teniendo en cuenta estas características estructurales, así como la ausencia de una síntesis total de la Cochinchinenona **23**, que permitiera confirmar su estructura, se decidió abordar esta síntesis total como objetivo de esta parte del trabajo.

99. Y. Zhu, P. Zhang, H. Yu, J. Li, M.-W. Wang, W. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1570.

2.2.2. Análisis retrosintético.

El proceso de desaromatización oxidante de *para* alquil fenoles con Oxono® estudiado que implica la formación inicial de un *p*-peroxiquinol, cuya reducción “*in situ*” con Na₂S₂O₃ genera un *p*-quinol, podría ser empleado como etapa clave en la síntesis del producto natural Cochinchinenona **23**, cuya estructura de *p*-quinol sería fácilmente accesible aplicando este proceso sobre el derivado **24**.



Esquema 2.31

De acuerdo con el esquema retrosintético indicado (**Esquema 2.31**), la Cochinchinenona **23** podría proceder del difenol **24**, a través de la transformación quimioselectiva del anillo aromático sustituido con grupos -OMe (**A**), más rico en electrones. Parecería razonable suponer que la selectividad del proceso sería en este sentido, teniendo en cuenta las características mecánicas de esta reacción.

A su vez, la estructura base del producto **24** podría construirse a través de la desconexión indicada mediante la unión del *p*-hidroxibenzaldehído **141** y la *p*-hidroxifenilmetilcetona **140** en un proceso de condensación aldólica seguido de la hidrogenación del doble enlace que se produciría en la misma.

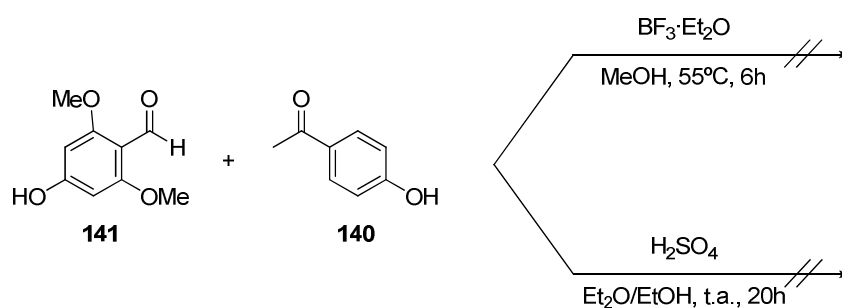
Si se lograra completar la síntesis de acuerdo con este análisis retrosintético, se trataría de una síntesis muy corta, con dos etapas clave que corresponderían a la creación de un enlace C-C, para la formación del esqueleto base del producto natural, y la desaromatización oxidante quimioselectiva con Oxono®.

2.2.3. Discusión de resultados.

Inicialmente, se abordó la síntesis a partir de los fenoles sin hacer uso de grupos protectores ante la posibilidad de que todas las reacciones se pudieran completar y hacer posible la síntesis en un número de etapas mínimo.

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto, la síntesis de la Cochinchinenona **23**, se inició con la obtención de la 4,4'-dihidroxi-2,6-dimetoxichalcona **142**, por condensación aldólica entre 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído **141** y 4-hidroxiacetofenona **140**, ambos comerciales.

Cuando la condensación aldólica se llevó a cabo en medio ácido se recuperaron inalterados los productos de partida **140** y **141** (Esquema 2.32). En ninguno de los ensayos realizados, tanto utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{100}$ como con $\text{H}_2\text{SO}_4^{101}$ durante largos tiempos de reacción, se detectó ningún producto nuevo de reacción tras el análisis del crudo por resonancia magnética nuclear de protón.



Esquema 2.32

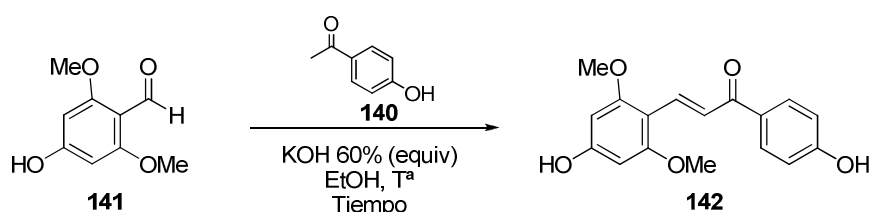
La condensación aldólica en medio básico¹⁰², siguiendo las condiciones empleadas en otras síntesis de derivados similares a la chalcona **142**, si produjo el resultado esperado, aunque fueron necesarias algunas modificaciones, que se recogen en la **Tabla 2.3**, para encontrar las condiciones de reacción idóneas. Los primeros ensayos realizados, tomando como referencia las condiciones descritas por Tzeng,¹⁰² se llevaron a cabo con cantidades estequiométricas del aldehído **141** y la cetona **140**, en presencia de KOH (17.8 equivalentes) y etanol como disolvente a temperatura ambiente. Sin embargo, estas condiciones no produjeron la reacción deseada después de largos tiempos de reacción (**Tabla 2.3**, entrada 1). Cuando esta misma mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 24 horas (**Tabla 2.3**, entrada 2) se formó la chalcona **142**, pero solo se logró un 30% de conversión. Teniendo en cuenta que la formación del fenolato del aldehído **141** en el medio de reacción se debe

100. K. Kaniappan, S. C. Murugavel, *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *111*, 1606.

101. A. M. Diniz, R. Gomes, A. J. Parola, C. A. T. Laia, Cesar, F. Pina, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 719.

102. Y. K. Rao, S. Fang, Y. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2679.

producir rápidamente al añadir la base (se observó un cambio de color de rojo a amarillo), la reactividad del grupo carbonilo del aldehído debe verse disminuida drásticamente. Con el fin de favorecer la reacción de condensación se llevaron a cabo ensayos aumentando el número de equivalentes del enolato nucleófilo. De esta forma la reacción se realizó con una proporción de equivalentes de la metilcetona **140**, KOH y aldehído **141** de 2:2:1 (Tabla 2.3, entrada 3). Al cabo de 2 días a 85°C, el material de partida se había transformado en el producto final **142**, aunque la conversión no superó el 45%. El producto **142** se pudo aislar de forma cuantitativa respecto a la conversión, después de purificación cromatográfica. Cuando se triplicó la cantidad relativa de **140** y de base (Tabla 2.3, entradas 4 y 5) se observó un incremento de la conversión del producto de partida en la 4,4'-dihidroxi-2,6-dimetoxichalcona **142** que llegó hasta el 85% al cabo de 3 días. A partir de esta mezcla se pudo aislar **142** con un rendimiento del 73%. Cuando se emplearon 4 equivalente de la metilcetona **140** (Tabla 2.3, entrada 6), sin variar las proporciones del resto de componentes de la reacción (**141**:**140**:KOH; 1:4:3), el resultado fue similar al anterior, 85% de conversión y 77% de rendimiento.



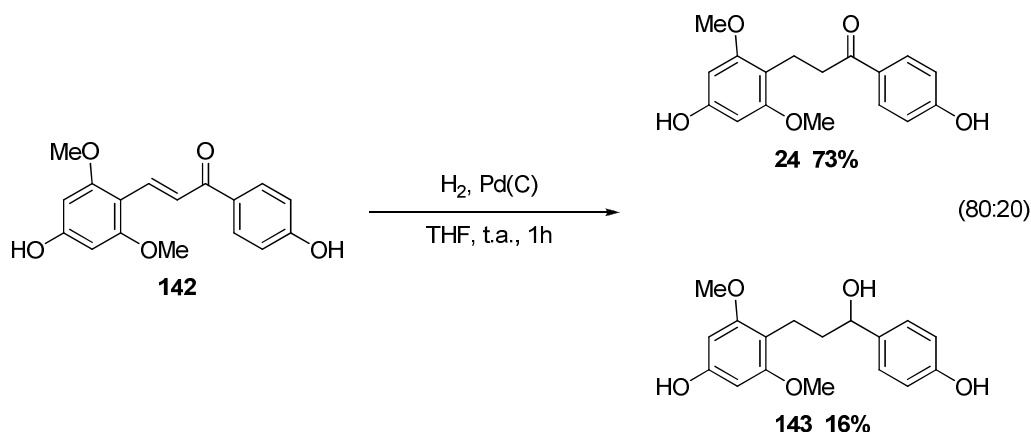
Entrada	17 (equiv)	KOH(equiv)	T ^a	Tiempo	Conversión ^a	Rdto ^b
1	1	17.8	25°C	20 horas	0%	---
2	1	17.8	85°C	1 día	30%	---
3	2	35.6	85°C	2 días	45%	100%
4	3	53.4	85°C	1 día	77%	---
5	3	53.4	85°C	3 días	85%	73%
6	4	53.4	85°C	2 días	85%	77%

a) Conversión determinada en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. b) Rendimientos tras purificación cromatográfica.

Tabla 2.3. Optimización de las condiciones de reacción de condensación aldólica entre **140** y **141**.

Una vez obtenida la chalcona **142** se procedió a la hidrogenación de su doble enlace. El tratamiento de una disolución de **142** en THF con una cantidad catalítica de Pd(C) e H₂ (gas) dio lugar, después de una hora de agitación a temperatura ambiente, a la formación de una

mezcla de dos compuestos que se pudieron identificar como los difenoles **24** y **143** en proporción 80:20 respectivamente (**Esquema 2.33**).

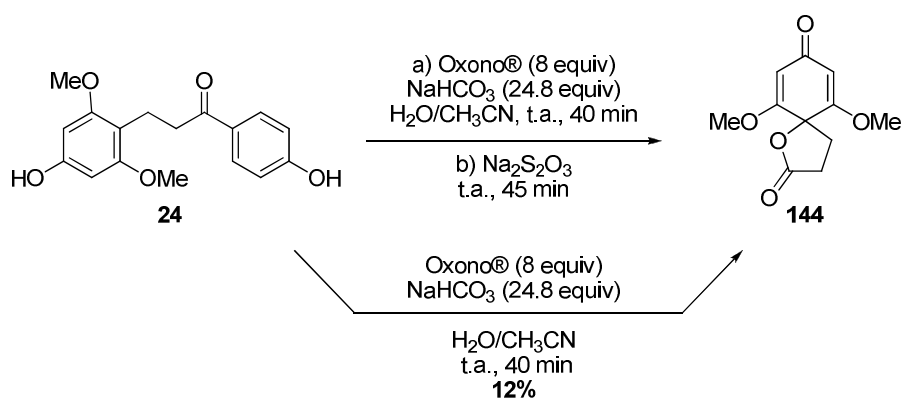


Esquema 2.33

La separación cromatográfica de ambos condujo al aislamiento de la cetona mayoritaria **24** con un rendimiento del 73%, lo que permitió continuar hacia la síntesis de la Cochinchinenona **23** empleando el esquema retrosintético planteado inicialmente.

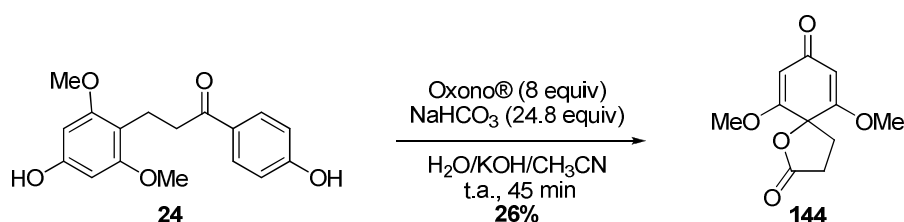
La síntesis de la Cochinchinenona **23** debía completarse finalmente con la etapa clave de desaromatización oxidante quimioselectiva del anillo de fenol rico en electrones (A), que actuaría como dieno frente al oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) procedente de la descomposición del Oxono® en medio básico. Este anillo debería reaccionar más fácilmente que el anillo sustituido por la cetona, más pobre en electrones.

Cuando se hizo reaccionar el compuesto **24**, disuelto en acetonitrilo y agua previa agitación durante 30 minutos a 40°C, con la mezcla Oxono®- NaHCO_3 , se detectó la aparición de un nuevo compuesto, **144**, que permaneció inalterado después de añadir $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sobre la mezcla resultante, una vez observada la desaparición total del producto de partida **24**. Este nuevo compuesto **144** se pudo aislar con un rendimiento del 12% cuando se repitió la primera parte del proceso citado, sin añadir el reductor (**Esquema 2.34**).



Esquema 2.34

Se logró incrementar el rendimiento de la reacción cuando se llevó a cabo la solubilización del difenol **24** en agua con 3 equivalentes de KOH y una cantidad inferior de acetonitrilo a la utilizada inicialmente. Así, la adición de 8 equivalentes de Oxono® y 24.8 equivalentes de NaHCO₃ sobre la disolución anterior del fenol **24** generó el espirociclo **144**, con un rendimiento del 26% para las tres reacciones (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

La estructura del nuevo compuesto **144** formado se asignó a partir de sus datos de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C y fue confirmada de forma inequívoca por difracción de rayos-X (Figura 2.11).

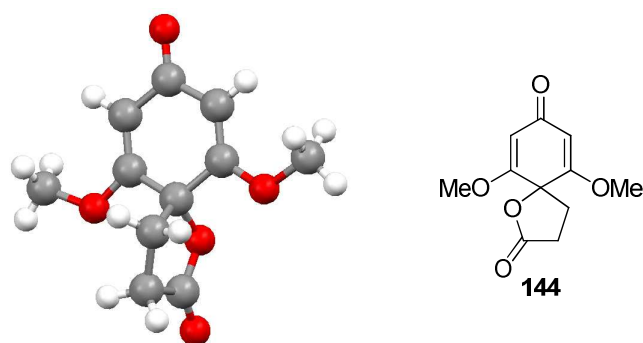
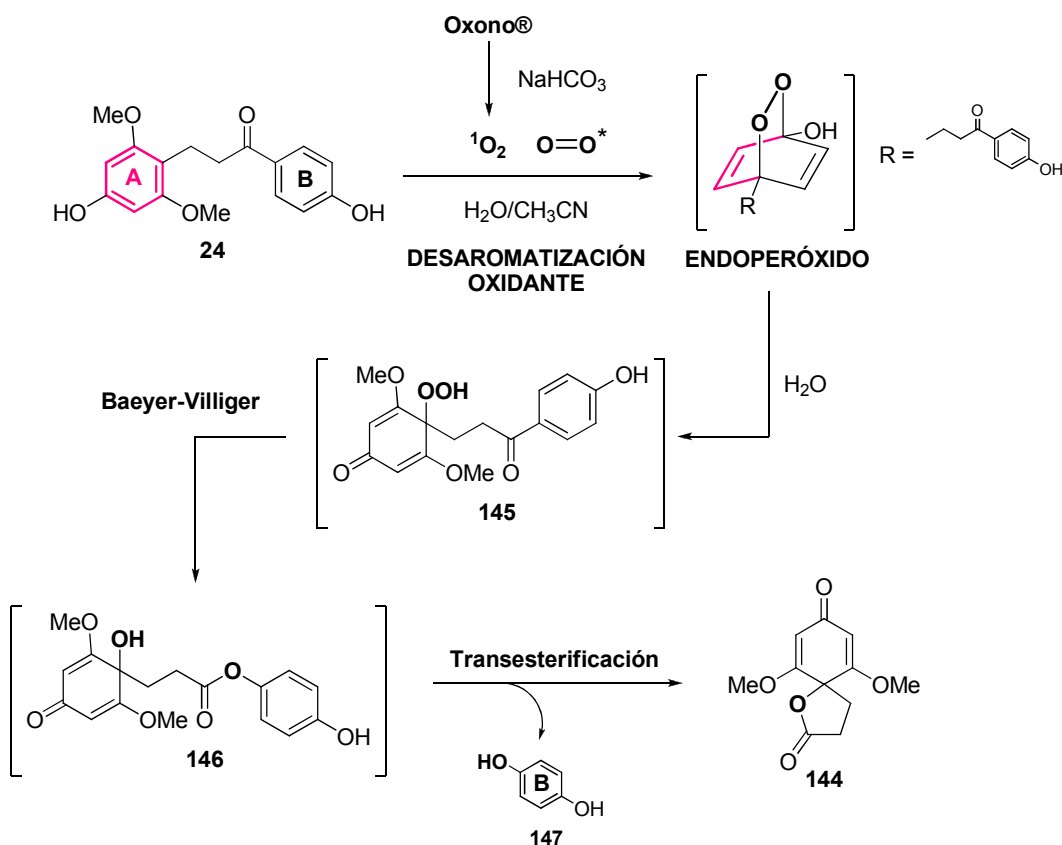


Figura 2.11

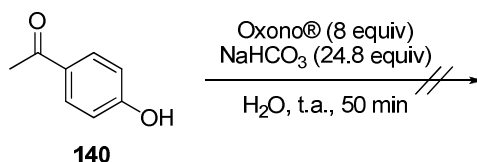
La determinación de la estructura del espirociclo **144** permitió proponer un mecanismo para explicar su formación. La transformación de la 3-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanona **24** en el derivado final **144** podría iniciarse, según se indica en el (Esquema 2.36), con la desaromatización oxidante del anillo **A**, a través de la formación inicial del endoperóxido indicado, cuya hidrólisis conduciría a la formación del *p*-peroxiquinol **145**. La acción del grupo hidroperoxido como agente oxidante en una reacción de tipo Baeyer-Villiger explicaría la evolución hacia el éster **146**, que por transesterificación con el grupo -OH del fragmento de *p*-quinol daría lugar al espirociclo **144** observado y a hidroquinona **147**. Por tanto, en este proceso han ocurrido tres reacciones en un solo paso.



Aunque hay precedentes en la bibliografía de reacciones de Baeyer-Villiger llevadas a cabo con Oxono® o con monopersulfato potásico (KHSO_5),¹⁰³ componente principal del

103. a) S. Baj, A. Chrobok, A. Siewniak, *Applied Catalysis A: General* **2011**, 395, 49. b) A. Chrobok, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6212. c) M. E. Gonzalez-Nunez, R. Mello, A. Olmos, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6432. d) B. Wang, Y.-. Shen, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9519. e) M. E. Gonzalez-Nunez, R. Mello, A. Olmos, G.

Oxono®, en este caso la reducción del grupo hidropéroxido (-OOH) observada sugiere que es el propio hidropéroxido inicialmente formado el que actúa como agente oxidante. Además, cuando el fenol **140**, que posee un fragmento estructural de cetona similar a la parte de la molécula afectada **24** por la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger, se trató con Oxono® y NaHCO₃, no se observó alteración alguna en el sustrato. Esto demuestra que bajo las condiciones empleadas, este tipo de cetonas, no dan la reacción de Baeyer-Villiger ni la desaparomatización oxidante (**Esquema 2.37**).



Esquema 2.37

Este resultado negativo, apoya la hipótesis de que la reacción de Baeyer-Villiger observada en el sustrato **24** puede ser provocada por la actuación del hidropéroxido **145**, que actúa como oxidante.

Por último, la reacción de transesterificación explica la pérdida de la parte fenólica que contiene el anillo **B** de la molécula original.

Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos previos con las cetonas **13** y **14** (**Figura 2.12**), la oxidación de Baeyer-Villiger sobre la cetona **24** podría encontrar explicación en la presencia del sustituyente *p*-hidroxifenólico. La gran capacidad migratoria de este sustituyente, respecto a un grupo metilo o al fenilo existente en los otros dos compuestos estudiados **13** y **14**, se debe a la gran densidad electrónica en el anillo aromático sustituido con un -OH, que haría posible esta reacción de Baeyer-Villiger.

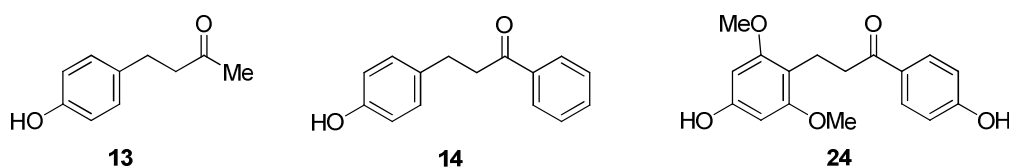
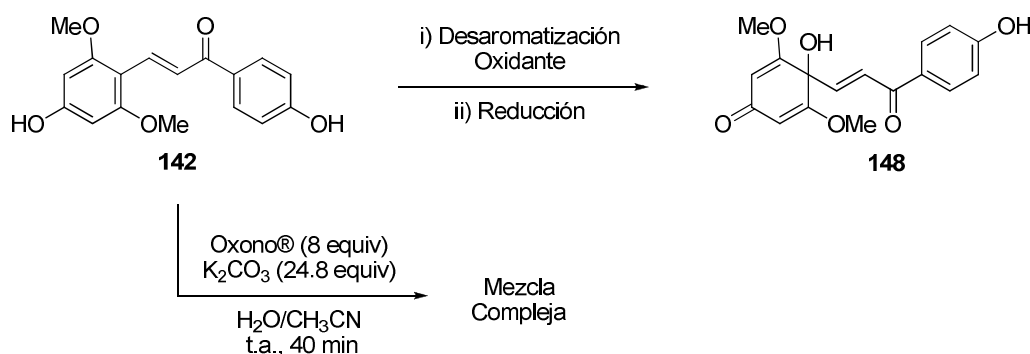


Figura 2.12

En vista de este resultado, se consideró la posibilidad de cambiar el orden de las reacciones inicialmente planteado, realizándose primero la desaparomatización oxidante sobre

Asensio, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10879. f) A. V. Narsaiah, *Synlett* **2002**, *7*, 1178. g) M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737. h) M. Yoshida, M. A.-H. Ismail, H. Nemoto, M. Ihara, *Heterocycles* **1999**, *50*, 673. i) S. E.; Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288. j) R. J. Kennedy, A. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1901. k) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625.

el producto de la condensación aldólica, la 4,4'-dihidroxi-2,6-dimetoxichalcona **142** y posteriormente la reducción del doble enlace del *p*-quinol resultante con el sustituyente cetónico α,β -insaturado resultante (**Esquema 2.38**). Desafortunadamente este cambio tampoco permitió obtener el *p*-quinol deseado. Cuando el compuesto **142** se trató con Oxono® (8 equivalentes) y K_2CO_3 (24.8 equivalentes), en una disolución de acetonitrilo y agua, se obtuvo una mezcla compleja de productos de la que no se pudo aislar ningún compuesto.



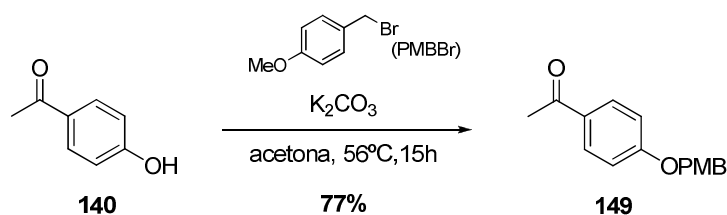
Esquema 2.38

A la vista de estos resultados fallidos y considerando que las dificultades encontradas parecían ser debidas a la presencia del resto $-OH$ en el anillo **B** del derivado **24**, se decidió realizar la síntesis a partir de un derivado con este grupo $-OH$ fenólico protegido.

Inicialmente se pensó utilizar la 1-(4-(*p*-metoxibenciloxi)fenil)etanona **149** como sustrato de partida.

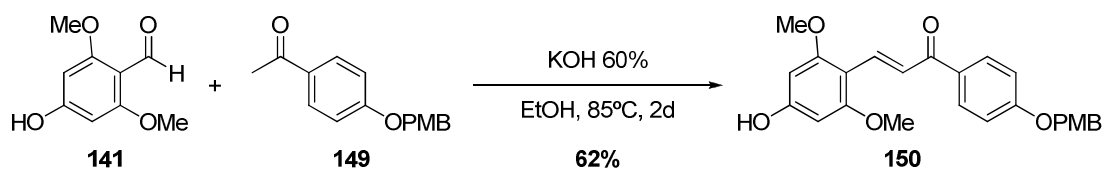
La elección de este grupo protector se basó en la posibilidad de desproteger posteriormente el fenol protegido con un grupo *p*-metoxibencilo (PMB) en condiciones de oxidación suaves que no afectarían a los otros grupos funcionales existentes en la molécula final.

Antes de comenzar esta síntesis, fue necesaria la preparación de la 1-(4-(*p*-metoxibenciloxi)fenil)etanona **149** (**Esquema 2.39**). La reacción de la 4-hidroxiacetofenona **140** con bromuro de *p*-metoxibencilo y K_2CO_3 a reflujo de acetona durante 15 horas, proporcionó el producto protegido **149**, que se aisló puro con un 77% de rendimiento después de recristalizado en AcOEt.



Esquema 2.39

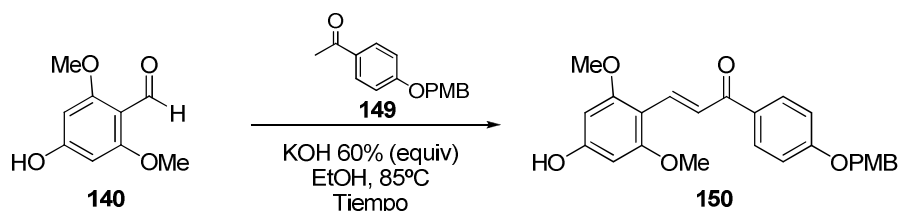
A continuación, se llevó a cabo la condensación aldólica en medio básico entre el 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído **141** y el derivado protegido **149** (Esquema 2.40). Las condiciones anteriormente optimizadas, para este tipo de condensación, se emplearon con éxito. La mezcla del aldehído **141** (1 equivalente) y la metilcetona **149** (4 equivalentes) en etanol se calentó a reflujo en presencia de potasa (disolución de KOH al 60%, 53.4 equivalentes) completándose la reacción al cabo de 2 días. Tras la purificación cromatográfica se obtuvo la chalcona **150** con un 62% de rendimiento.



Esquema 2.40

La causa del moderado rendimiento de la reacción se encontró en la purificación cromatográfica de la chalcona **150**. El espectro de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción mostró únicamente el exceso del reactivo **149** y el producto final **150**. La gran cantidad de reactivo **149** frente al producto a purificar **150** dificultó sensiblemente su purificación.

Se ensayaron diferentes condiciones de reacción con el fin de disminuir la cantidad de metilcetona protegida **149** y KOH (Tabla 2.4).



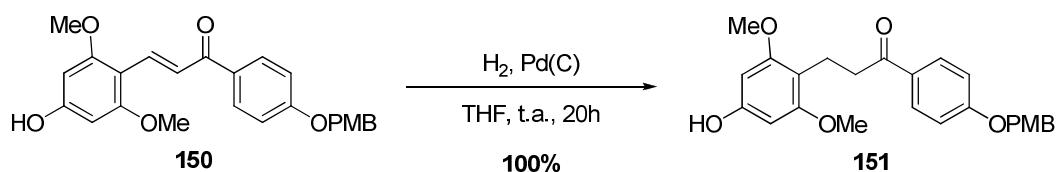
Entrada	149 (equiv)	KOH(equiv)	Tiempo	Conversión ^a
1	1	17.8	1 día	47%
2	2	35.6	2 días	60%
3	3	53.4	2 días	85%

a) Conversión determinada en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Tabla 2.4. Optimización de las condiciones de reacción de condensación.

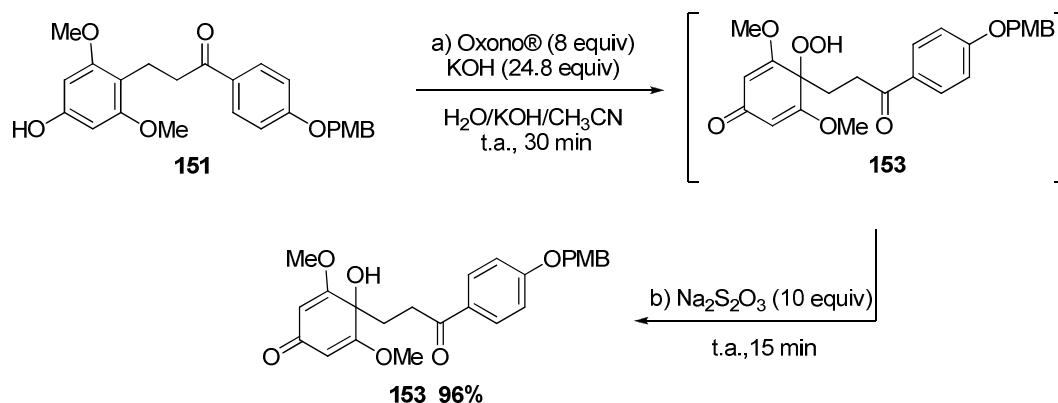
Todas estas modificaciones no condujeron a la transformación total del aldehído **140** limitante. Cuando se emplearon 1 o 2 equivalentes de cetona **149** y 1 equivalente de aldehído **140** (Tabla 2.4, entradas 1 y 2), cantidades idóneas para llevar a cabo la purificación final, las conversiones observadas fueron inferiores al 60%.

Una vez sintetizada la chalcona protegida **150**, el siguiente paso consistía en la hidrogenación del doble enlace presente en estructura y así disponer del fenol *p*-alquil sustituido **151**. Esta transformación fue llevada a cabo por tratamiento con H₂ y una cantidad catalítica de Pd(C) a temperatura ambiente durante 20 horas. En estas condiciones se obtuvo el fenol **151** puro con un 100% de rendimiento, sin que fuera necesaria ninguna purificación (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

La reacción de desaromatización oxidante de fenol **151** con Oxono® se vio afectada por la baja solubilidad del producto de partida. La solubilización del compuesto **151** en agua sólo se consiguió en presencia de 3 equivalentes de KOH. La base fuerte utilizada permitió la formación del anión fenolato del producto **151** soluble. Sobre esta disolución se añadió una pequeña cantidad de acetonitrilo y una mezcla de Oxono® y KOH según se indica en el Esquema 2.42. Una vez comprobada por TLC la transformación total del producto de partida **151** en el correspondiente *p*-peroxiquinol **152**, se añadió al medio de reacción Na₂S₂O₃. El *p*-quinol resultante **153** se aisló con un 96% de rendimiento. Este rendimiento disminuyó tras la cromatografía en columna, en AcOEt:MeOH (9:1), hasta el 45% debido a la elevada polaridad del producto.

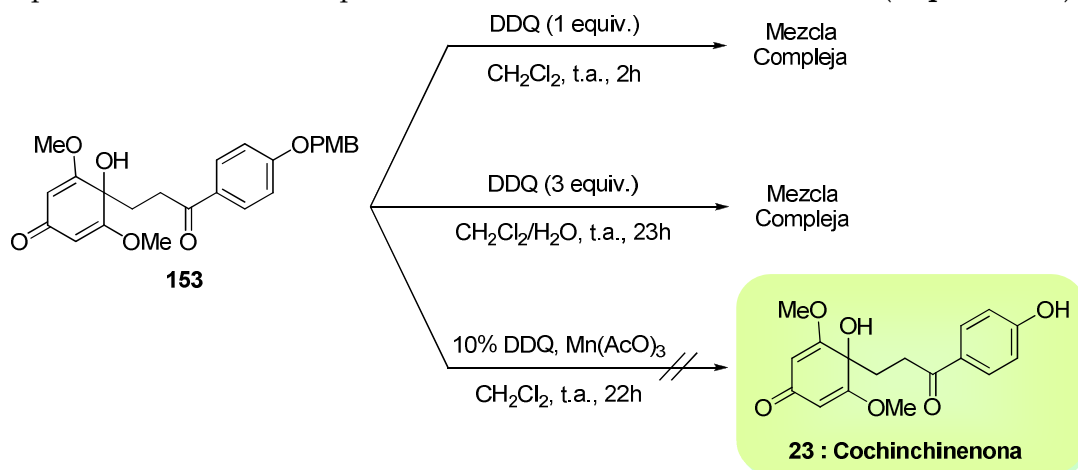


Esquema 2.42

La presencia del grupo protector *p*-metoxibencilo resultó crucial para el éxito de la reacción de desaromatización oxidante ya que no se detectó ningún producto de reacción de Baeyer-Villiger, pudiéndose aislar el *p*-quinol **153**, precursor inmediato de la Cochinchinenona **23**, con excelente rendimiento (96%).

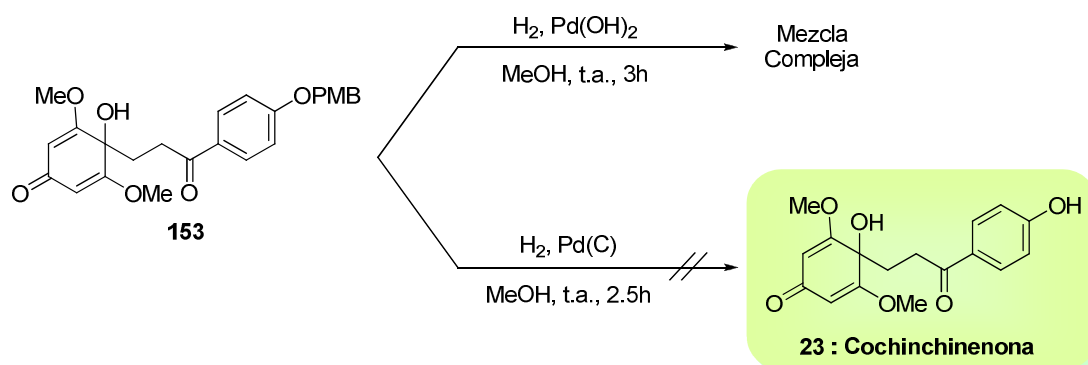
Para completar la síntesis de la Cochinchinenona **23** solamente se requería la eliminación del grupo *p*-metoxibencilo del *p*-quinol **153**. La desprotección de este grupo hidroxilo fenólico no resultó sencilla.

En principio, se ensayó la eliminación del grupo *p*-metoxibencilo con DDQ. Cuando se utilizaron 1 ó 3 equivalentes de DDQ, el proceso evolucionó hacia una mezcla compleja de productos según el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, entre los que no se distinguió ninguna señal que pudiera corresponder al producto final buscado. El uso de una cantidad catalítica de DDQ y Mn(AcO)₃ tampoco condujo al resultado esperado, recuperándose el sustrato de partida inalterado tras 22 horas de reacción (Esquema 2.43).

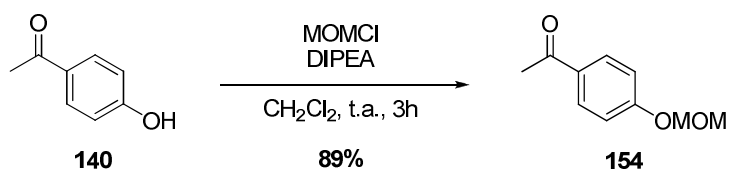


Esquema 2.43

Teniendo en cuenta estos fallidos resultados en condiciones oxidantes se consideró llevar a cabo la desprotección del grupo *p*-metoxibencilo por hidrogenolisis. El tratamiento del *p*-quinol **153** con H₂, en presencia de Pd(OH)₂ o de Pd(C), no dio lugar al producto desprotegido (**Esquema 2.44**), recuperándose incluso el sustrato de partida inalterado.



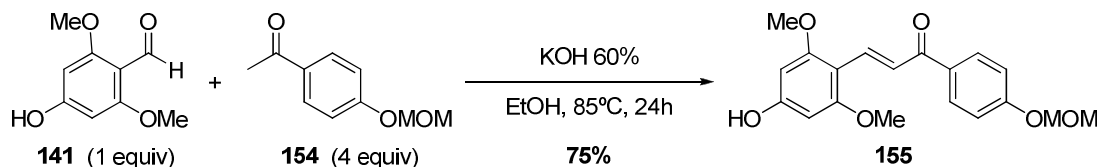
En vista de las dificultades encontradas en la etapa de desprotección del grupo *p*-metoxibencilo, se decidió utilizar el grupo protector MOM, que podría ser posteriormente eliminado en condiciones de hidrólisis ácida. Así, la síntesis de la Cochinchinenona **23** hubo de iniciarse de nuevo con la obtención de la 1-(4-(metoximetiloxi)fenil)etanona **154**, que no era un producto comercial. La protección de la 4-hidroxiacetofenona **140** comercial en forma de -MOM, se llevó a cabo aplicando las condiciones descritas,¹⁰⁴ por tratamiento del fenol derivado **140** con diisopropiletilamina (1.1 equivalentes) y cloruro de metoximetano (2 equivalentes) en diclorometano. En estas condiciones, y tras purificación cromatográfica, se obtuvo el derivado protegido **154** con un rendimiento del 89% (**Esquema 2.45**).



De acuerdo con el diseño retrosintético anteriormente propuesto, una vez sintetizado el derivado protegido **154** había que hacerlo reaccionar con el aldehído **141**, a través de una condensación aldólica, para construir el esqueleto carbonado existente en el producto natural (**Esquema 2.46**). De esta forma, la 1-(4-(metoximetiloxi)fenil)etanona **154** y el 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído **141** se sometieron a las condiciones previamente optimizadas para la condensación aldólica: 4 equivalentes de la metilcetona **140** frente a 1

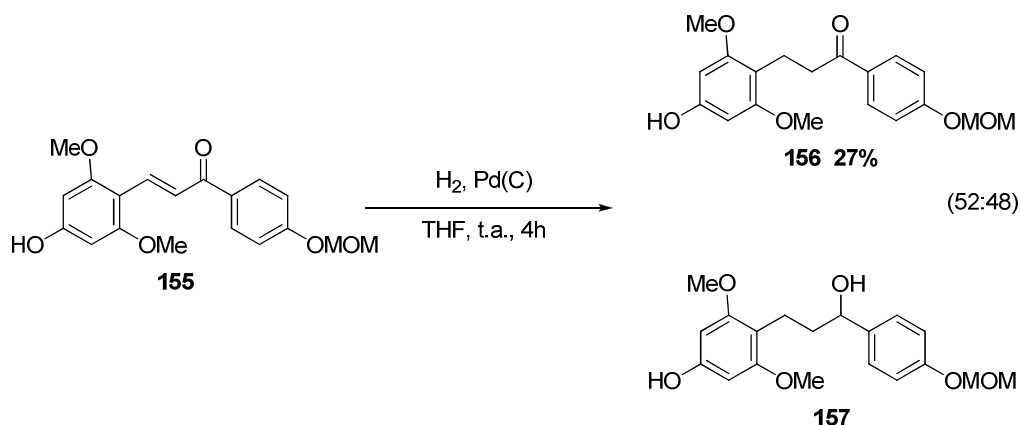
104. M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9618.

equivalente de aldehído **141** y 53.4 equivalentes de KOH (como disolución al 60%) en etanol a 85°C. Así se observó, después de 24 horas, la desaparición del sustrato limitante de partida. En la mezcla resultante se pudo identificar la presencia de exceso de la 1-(4-(metoximetiloxi)fenil)etanona **154** y la chalcona **155**. La purificación cromatográfica de la mezcla anterior permitió obtener la chalcona **155** con un rendimiento del 75%.



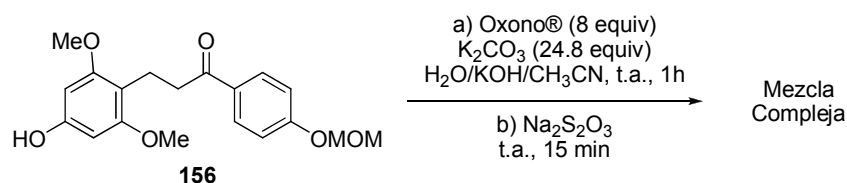
Esquema 2.46

La hidrogenación de la chalcona **155** en disolución de THF con H₂ (gas) y en presencia de una cantidad catalítica de Pd(C), condujo, al cabo de 4 horas, a una mezcla de los productos **156** y **157** resultantes de la hidrogenación del doble enlace C-C y de la reducción del grupo carbonilo, en proporciones del 52% y 48% respectivamente (**Esquema 2.47**). Tras la separación cromatográfica de los dos compuestos, se consiguió aislar el fenol con el grupo carbonilo **156** con un rendimiento del 27%, pero en cantidad suficiente para realizar un ensayo de desaromatización oxidante.



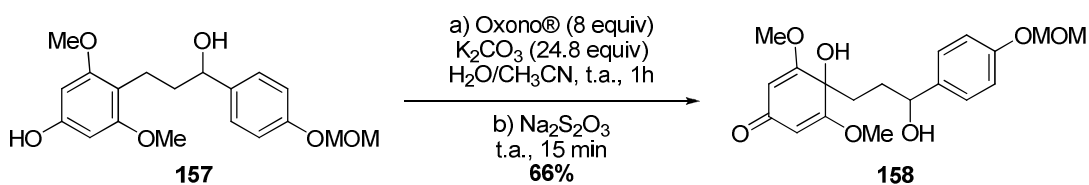
Esquema 2.47

A continuación se estudió la reacción de desaromatización oxidante (**Esquema 2.48**). La adición lenta a temperatura ambiente de la mezcla de reactivos, Oxono® y K₂CO₃, sobre el fenol **156**, previamente disuelto en acetonitrilo, agua y en medio básico (3 equivalentes de KOH), y el tratamiento final de esta mezcla de reacción con Na₂SO₃, condujo a una mezcla compleja de compuestos, según el análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de protón del crudo de reacción, de la que no se pudo caracterizar ninguna estructura.



Esquema 2.48

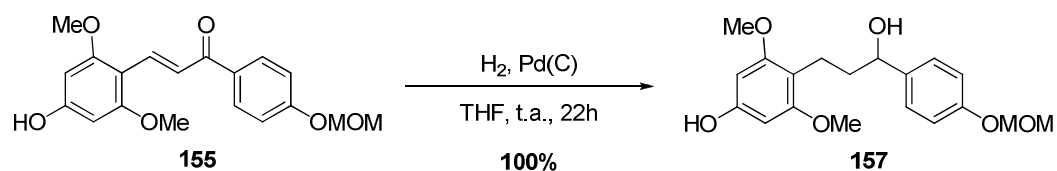
La reacción de desaromatización oxidante con Oxono[®] también se ensayó sobre el derivado **157** análogo al **156** pero con el grupo carbonilo reducido. Así, el tratamiento del fenol **157**, disuelto en agua y una cantidad mínima de acetonitrilo, con Oxono[®] (8 equivalentes) y K₂CO₃ (24.8 equivalentes) originó, al cabo de 1 hora, una mezcla cuya reducción “*in situ*” con Na₂S₂O₃, durante 15 minutos, derivó en la formación del *p*-quinol **158** (Esquema 2.49). El rendimiento calculado sobre el crudo de reacción, que sólo presentaba el compuesto **158**, resultó del 66%. Este rendimiento disminuyó hasta el 42% después de la purificación cromatográfica, empleando una mezcla de AcOEt:MeOH (9:1) como eluyente y gel sílice neutralizada con 3% de trietilamina como fase estacionaria.



Esquema 2.49

Este resultado sugirió la posibilidad de acceder al producto natural Cochinchinenona **23** a partir de **158**, ya que, después de la transformación de **157** en el *p*-quinol **158**, se podría reoxidar el carbinol bencílico y obtener posteriormente **159**, lo que solo alargaría en una etapa la síntesis total.

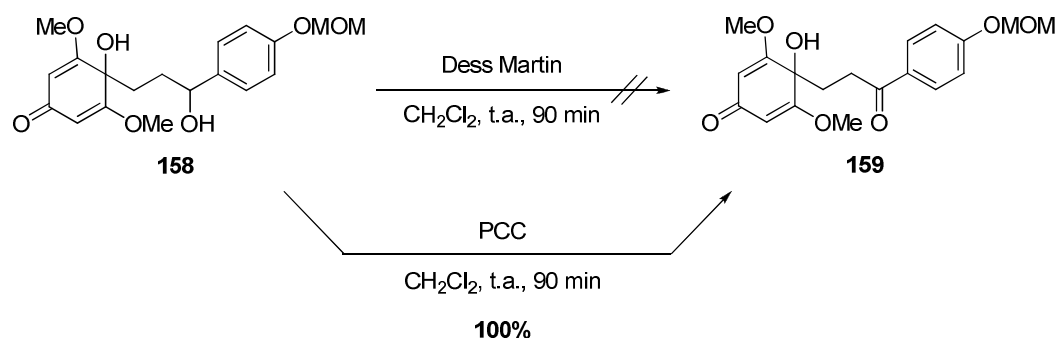
Con el fin de mejorar el rendimiento del producto **157**, que se había generado en el proceso de hidrogenación de la chalcona **155**, se intentó la reacción como se indica a continuación. La síntesis del alcohol **157** se logró a partir de la enona **155** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 2.50), empleando H₂ (gas) y una cantidad catalítica de Pd(C) y dejando la reacción evolucionar durante 22 horas. La filtración sobre Celita[®] de la mezcla y eliminación del disolvente a presión reducida condujo al producto **157**, cuya purificación cromatográfica no fue necesaria por la alta pureza que se reflejaba en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón y porque la elevada polaridad del producto haría descender considerablemente el rendimiento.



Esquema 2.50

Una vez optimizada la síntesis de **157**, su desaromatización oxidante con Oxono® ya había sido puesta a punto para acceder al *p*-quinol **158**, según se indicó en el Esquema 2.49. Para completar la síntesis de la Cochinchinenona **23** a partir del *p*-quinol **158** solo restaba oxidar el alcohol benílico a grupo carbonilo y eliminar el grupo protector.

La oxidación de **158** se ensayó en principio con el reactivo de Dess Martin que degradó completamente el *p*-quinol **158**, en tan solo 90 minutos. Sin embargo, el uso de PCC como oxidante solucionó este problema. Después de agitar la mezcla del *p*-quinol **158** y PCC en diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, la disolución resultante se filtró sobre Celita®, para eliminar los restos de cromo, y tras la eliminación del disolvente, el derivado quinólico **159** pudo ser aislado puro con un rendimiento cuantitativo (Esquema 2.51).



Esquema 2.51

Finalmente, la desprotección del grupo protector -MOM del derivado **159** permitiría completar la síntesis total de la Cochinchinenona **23**. Sin embargo, después de numerosos ensayos (Tabla 2.5), en los que se utilizaron distintos procedimientos de desprotección para este grupo acetal, no se pudo establecer un método que culminase en el objetivo marcado. Todos los medios ácidos empleados para desproteger el fenol **159**, tanto ácidos de Bronsted (Tabla 2.5, entradas 1, 2 y 4) como ácidos de Lewis (Tabla 2.5, entrada 3), produjeron la descomposición del sustrato de partida.



Entrada	Condiciones de reacción
1	<i>p</i> -TsOH (cat.), MeOH, 2 horas a reflujo
2	<i>p</i> -TsOH (cat.), MeOH, 2 horas a t.a.
3	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 2 horas 0°C
4	H ₅ IO ₆ , CH ₃ CN, 5 horas a t.a.

Tabla 2.5. Ensayos de desprotección del grupo -MOM de **159**.

Aunque por el momento no se ha logrado la primera síntesis total de la Cochinchinenona **23**, se encuentra muy avanzada a falta de encontrar las condiciones de desprotección de los grupos funcionales en los derivados **153** y **159**, que respeten la estructura del producto final.

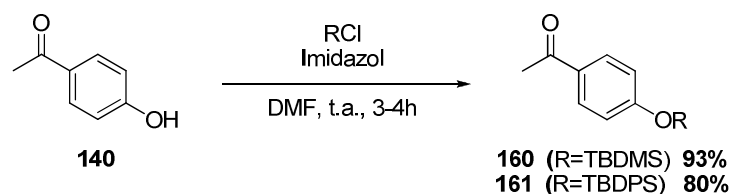
A la vez que se avanzaba hacia la síntesis de la Cochinchinenona **23** a través de la chalcona **155** -MOM protegida, se ensayó la síntesis de análogos de **155** con otros grupos protectores.

Los grupos protectores sililados se estudiaron debido a su fácil desprotección en presencia de fluoruros.

Para aplicar la ruta retrosintética comentada hubieron de sintetizarse los derivados protegidos **160**¹⁰⁵ y **161**¹⁰⁶ que ya se encontraban descritos (**Esquema 2.52**). Así, el tratamiento de una disolución de la 4-hidroxiacetofenona **140**, con imidazol y cloruro de *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo, dio lugar a los correspondientes productos protegidos **160** y **161**, con rendimientos del 93% y 80% respectivamente.

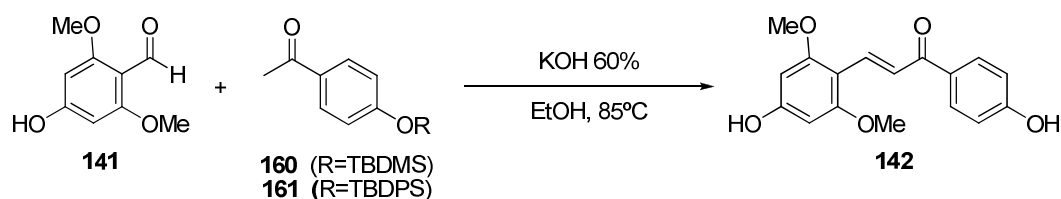
105. M. Kirihara, A. Harano, H. Tsukiji, R. Takizawa, T. Uchiyama, A. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6377.

106. Ch. Ma, W. M. Kwok, W. S. Chan, Y. Du, J. T. Wai Kan, P. H. Toy, D. L. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2558.



Esquema 2.52

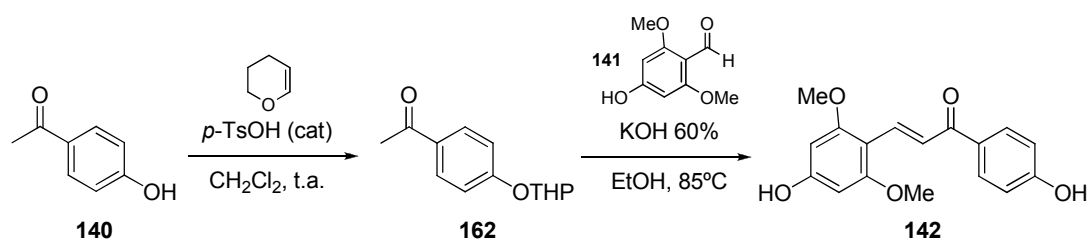
La reacción de condensación entre los derivados anteriormente sintetizados, **160** y **161**, y el 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído **141** se llevó a cabo en etanol en presencia de KOH y calentando a 85°C (Esquema 2.53). La condensación aldólica en ambos casos condujo a la formación de la chalcona desprotegida **142**, ya descrita en esta memoria.



Esquema 2.53

Este resultado aconsejó de nuevo intentar la síntesis del producto natural **23** con la metil cetona protegida en el resto fenólico con un grupo tetrahidropirano (THP).

Con este fin, se procedió a proteger el grupo hidroxilo de la 4-hidroxiacetofenona comercial **140** con 3,4-dihidropirano (DHP) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico para obtener el derivado **162** con un 75% de rendimiento.¹⁰⁷ Este compuesto **162** se sometió a las condiciones habituales de condensación utilizadas con el aldehído **141** pero el producto obtenido resultó de nuevo la chalcona **142** con el grupo -OH desprotegido, por lo que también se descartó esta opción (Esquema 2.54).

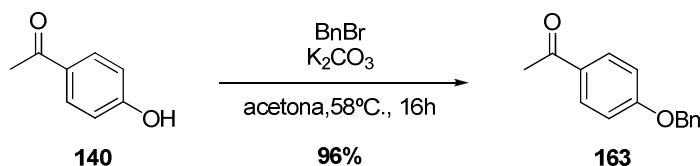


Esquema 2.54

Como última tentativa se pensó en la protección del grupo -OH, de la 4-hidroxiacetofenona **140**, como -OBn (Esquema 2.55). La preparación de este sustrato de partida **163** se realizó a partir de la 4-hidroxiacetofenona **140** en disolución de acetona con

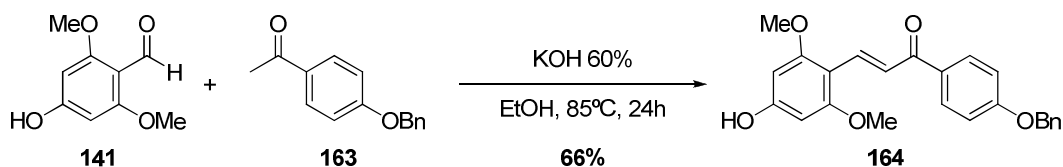
107. M. D. Bowman, M. M. Jacobson, H. E. Blackwell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1645.

bromuro de bencilo en presencia de K_2CO_3 . Al cabo de 16 horas a reflujo, se trató la mezcla de reacción para obtener el producto bencilado **163** con un 96% de rendimiento.



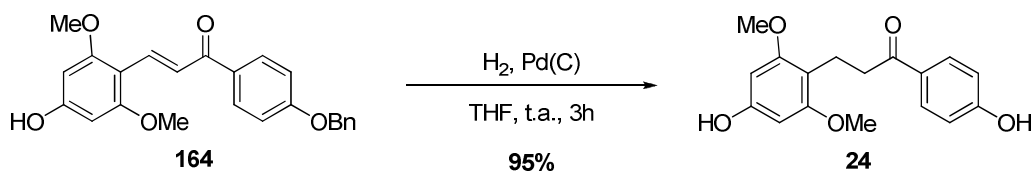
Esquema 2.55

A continuación, se llevó a cabo la condensación aldólica con el aldehído **141** con el fin de conseguir el esqueleto carbonado final. Así, sobre la mezcla de 1 equivalente del 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído **141** y 3 equivalentes del derivado -OBn protegido **163** en etanol, se adicionó una disolución de KOH al 60% (53.4 equivalentes). Después de calentar a 85°C la mezcla anterior, durante 24 horas, se obtuvo la chalcona **164** con un 66% de rendimiento tras purificación cromatográfica, para eliminar la cetona **163** en exceso (Esquema 2.56).



Esquema 2.56

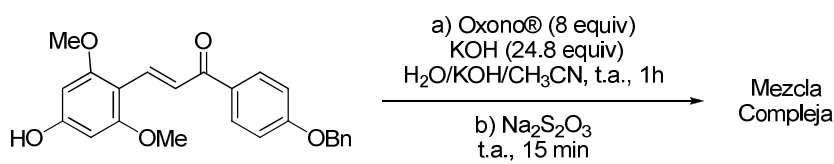
La hidrogenación del doble enlace de **164** empleando el procedimiento habitual, burbujeando H_2 (gas) sobre una disolución del producto y Pd(C) en suspensión a temperatura ambiente, eliminó también al grupo protector (Esquema 2.57).



Esquema 2.57

Los resultados obtenidos anteriormente hacían arriesgada la desaromatización oxidante de la chalcona **164**, por la presencia de la insaturación susceptible de reaccionar en las condiciones de reacción, pero fue la única alternativa posible. Aun así, se ensayó la desaromatización oxidante de la chalcona **164**, en agua y acetonitrilo, con Oxono® y KOH (8 y 24.8 equivalentes respectivamente). Después de agitar 1 hora, se observó por TLC la desaparición total del producto de partida y se agregaron 10 equivalentes de Na_2SO_3 . Tras 15 minutos más de reacción, el tratamiento estándar de la mezcla y el análisis del crudo de

reacción mostró una mezcla compleja de la que no se consiguió aislar ningún producto de interés (Esquema 2.58).



Esquema 2.58

2.3. RESUMEN

En este capítulo se ha extendido el proceso de desaromatización oxidante de *para* alquilfenoles con Oxono®, que da acceso a *p*-peroxiquinoles, a otro tipo de sustratos como los fenoles **11**, **12**, **13** y **14**. Del mismo modo, tras la reducción “in situ” de los *p*-peroxiquinoles así sintetizados se obtuvieron los *p*-quinoles correspondientes. Los resultados indican que la reacción transcurre, en la mayoría de los casos, sin ningún problema pero que la presencia de algunos grupos funcionales, como ácidos o cetonas debidamente sustituidas, desencadenan reacciones colaterales de interés (Tabla 2.6).

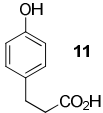
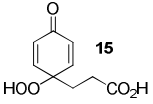
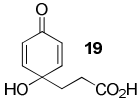
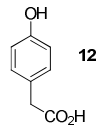
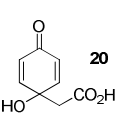
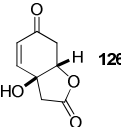
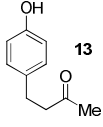
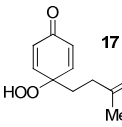
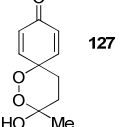
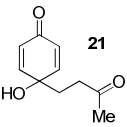
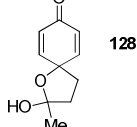
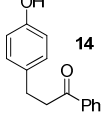
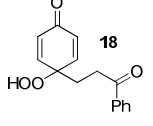
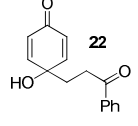
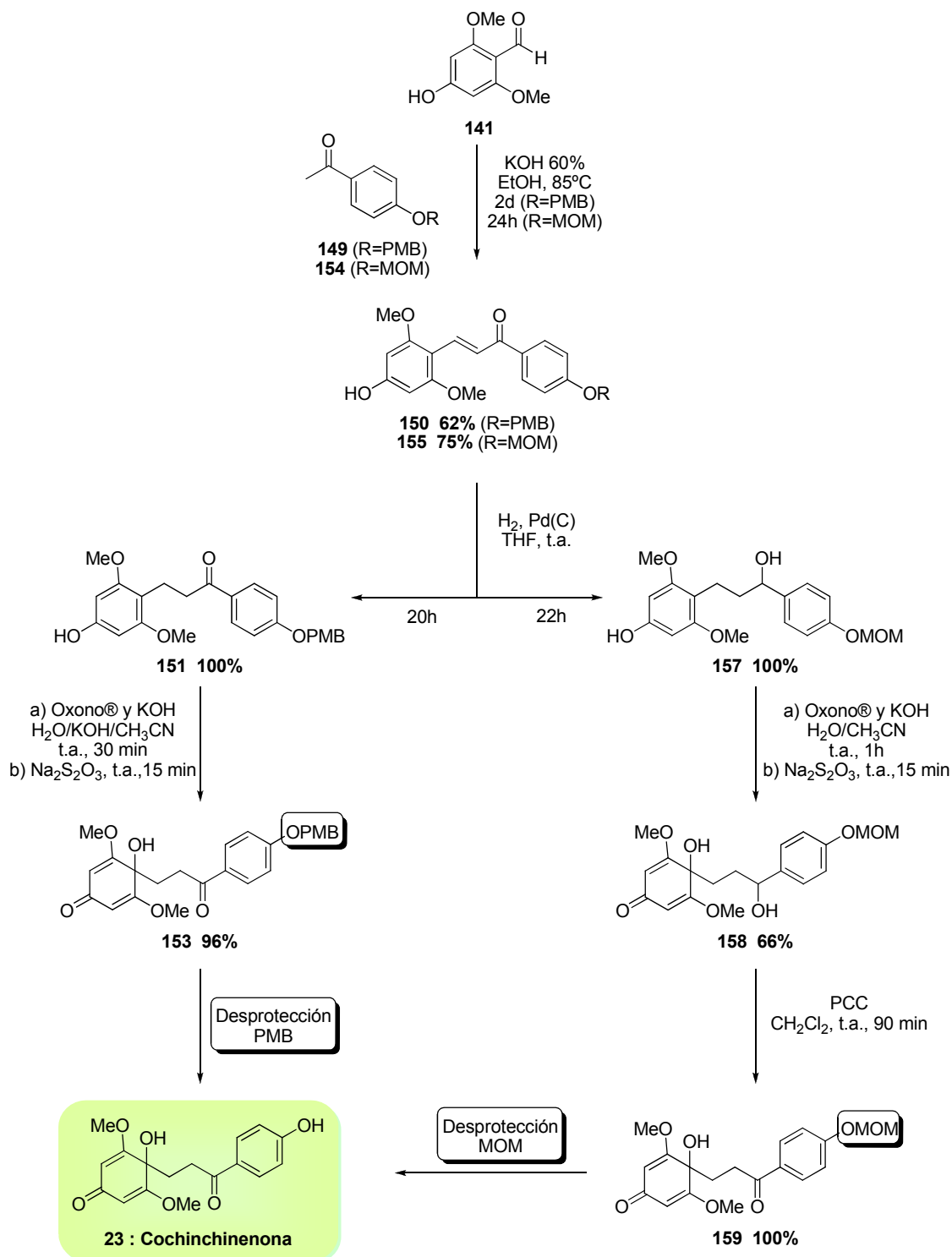
Fenol de partida	Reacción de Desaromatización oxidante	Reacción de Desaromatización oxidante y reducción
 11	 15	 19
 12	---	 20 +  126
 13	 17 +  127	 21 +  128
 14	 18	 22

Tabla 2.6. Resumen de reacciones con Oxono®.

Además la explotación sintética de esta metodología se ha puesto de manifiesto en la primera síntesis total del producto natural Cochinchinenona **23** con el grupo fenol protegido, cuyo esqueleto carbonado se ha generado mediante condensación aldólica seguida de hidrogenación y posterior transformación de un fragmento fenólico en el p-quinol existente en el producto natural.

La elección de los grupos protectores de uno de los fenoles de la estructura ha sido crucial para desarrollar la síntesis.

En el **Esquema 2.59** se resumen las síntesis a partir de los derivados protegidos 1-(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)etanona **149** y 1-(4-(metoximetiloxi)fenil)etanona **154**. Como se puede observar, se ha logrado con éxito llegar a un estado avanzado de la síntesis y sólo un paso es necesario para terminarla.



Esquema 2.59

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

A. TÉCNICAS GENERALES.

Procedimientos cromatográficos.

Cromatografía en capa fina.

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (Merck-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor. El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de 254/365 nm y/o utilizando un revelador químico adecuado como el ácido fosfomolibdico, la 2,4-dinitrofenilhidracina o el permanganato potásico.

Cromatografía en columna.

Las cromatografías en columna (cromatografía flash)¹⁰⁸ se realizaron con gel de sílice (Merck, 230-400 mesh ASTM) o con Florisil®. El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Los excesos enantioméricos (*ee*) se han determinado por experimentos llevados a temperatura ambiente, empleando un aparato *Agilent 1100* equipado con un detector UV-visible de longitud de onda variable. La columna cromatográfica, el flujo (mL/min) y el eluyente se indica en cada caso, y en todos los casos se ha evaluado previamente el compuesto racémico.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se han realizado a temperatura ambiente en equipos *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente), del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, ó *Bruker AC-500* (500 y 125 MHz, respectivamente), del Servicio Interdepartamental de Investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleando: CDCl₃ (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes como acetona-d₆ (2.05 y 33.1 ppm), se indica entre paréntesis el disolvente deuterado utilizado.

108. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

Los espectros bidimensionales NOESY se han realizado en un espectrómetro *Bruker AC-300* ó *Bruker AC-500*, en el servicio interdepartamental de investigación (SidI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), quint. (quintete), sext. (sextete), sept. (septete), etc.

Espectrometría de masas.

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70 eV, bombardeo de átomos rápidos (FAB+) o Electrospray (ESI+). Los resultados obtenidos se expresan en función de la relación masa/carga (m/z) para los picos más importantes y los valores entre paréntesis (%) corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%).

Puntos de fusión (P.f.).

Se han determinado en los aparatos *GallenKamp* y *Büchi Melting Point B-540* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas.

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (cg/mL) utilizados.

B. DISOLVENTES, REACTIVOS Y AISLAMIENTO.

Disolventes.

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de nitrógeno o argón se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular de 3 ó 4Å. Previamente, el tamiz molecular se activó en microondas (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida, repitiendo este proceso tres veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante dos semanas antes de su utilización.

Reactivos.

Los reactivos comerciales utilizados provienen de la marca *Aldrich*, *Fluca*, *Acros* y *Fluorochem*.

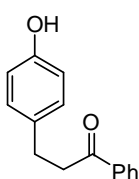
Aislamiento.

El término “proceso estándar de aislamiento” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH₂Cl₂, AcOEt o Et₂O), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ o MgSO₄ y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

2.4.1. Síntesis de *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles.

2.4.1.1. Síntesis de precursores.

3-(4-hidroxifenil)-1-fenil-1-propanona **14**.



Sobre una disolución de 4-hidroxichalcona **129** (1.00 g, 4.46 mmol) en THF (13.9 mL) y Pd(C) (10% en peso, 24.1 mg, 0.02 mmol), a temperatura ambiente, se burbujea H₂. Tras 17 horas de reacción a dicha temperatura la mezcla se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 3:1), obteniéndose **14**, como un sólido blanco con un 79% de rendimiento.

P.f.: 120.9-122.0 °C (bibl:¹⁰⁹ 119-120 °C).

RMN-¹H δ: 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

RMN-¹³C δ: 199.7, 153.9, 136.9, 133.4, 133.1, 129.5, 128.6, 128.1, 115.4, 40.7, 29.3.

EM (EI) *m/z* (%): 226 (M⁺, 43), 105 (85), 77 (100).

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₁₄O₂ [M⁺] 226.0994; encontrada 226.0988.

2.4.1.2. Síntesis de *p*-peroxiquinoles.

► **Procedimiento general A: Reacciones de desaromatización oxidante empleando NaHCO₃, como base.**

Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y NaHCO₃

109. R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 1109.

(2.08 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se añade agua hasta que se disuelven completamente las sales presentes. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente *p*-peroxiquinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

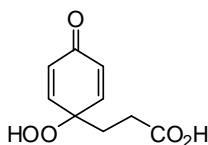
➤ **Procedimiento general B: Reacciones de desaromatización oxidante empleando K₂CO₃, como base.**

Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y K₂CO₃ (3.43 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se añade agua hasta que se disuelven completamente las sales presentes. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente *p*-peroxiquinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

➤ **Procedimiento general C: Reacciones de desaromatización oxidante empleando KOH, como base.**

Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y KOH (1.39 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se añade agua hasta que se disuelven completamente las sales presentes. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene el correspondiente *p*-peroxiquinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

Ácido 3-(1-hidroperoxi-4-oxociclohexa-1,2-dien)propanóico 15.



El compuesto **15** se obtiene a partir del ácido 3-(4-hidroxifenil)propanóico **11** siguiendo el procedimiento general A (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 30 minutos de reacción y acidulando la fase acuosa en el tratamiento, con una disolución de HCl al 10%, como un sólido blanco con un

95% de rendimiento.

P.f.: descompone a 88.9-90.9 °C.

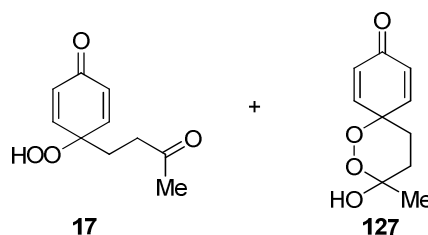
RMN-¹H (acetona d₆) δ: 6.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.08– 2.00 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona d₆) δ: 185.7, 173.8, 150.7, 150.0, 131.4, 130.5, 81.1, 31.4, 28.5.

EM (ESI+) m/z (%): 221 (M⁺ + Na, 18), 198 (M⁺ + H, 20), 163 (66), 139 (50), 59 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₉H₁₀O₅Na [M⁺ + Na] 221.0420; encontrada 221.0417. Calculada para C₉H₁₁O₅ [M⁺ + H] 199.0601; encontrada 199.0598.

4-Hidroperoxi-4-(3-oxobutil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 17 y 3-hidroxi-3-metil-1,2-dioxaspiro[5.5]undeca-7,10-dien-9-ona 127.



Los compuestos **17** y **127** se obtienen como una mezcla inseparable 19:81 a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1-propanona **13** siguiendo el procedimiento general B (3.7 mL de CH₃CN) después de 45 minutos de reacción, como un aceite incoloro con un 52% de rendimiento.

Derivado 17:

RMN-¹H δ: 9.55 (s, 1H), 6.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

Derivado 127:

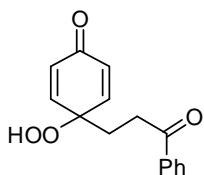
RMN-¹H δ: 7.41 (dd, J = 10.5 y 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.5 y 3.0 Hz, 1H), 6.27 (ddd, J = 10.5, 3.0 y 1.7 Hz, 2H), 2.28–2.13 (m, 1H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 13.6 y 5.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 185.3, 146.0, 145.3, 130.5, 128.7, 99.8, 75.4, 29.7, 29.0, 25.2.

Derivados 17 y 127:

EM (ESI+) m/z (%): 219 (M⁺ + Na, 49), 137 (61), 123 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₂O₄Na [M⁺ + Na] 219.0627; encontrada 219.0621.

4-Hidroperoxi-4-(3-oxo-3-fenilpropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 18.

El compuesto **18** se obtiene a partir de la **14** siguiendo el procedimiento general C (11.4 mL de CH₃CN) después de 2 horas de reacción, como un sólido blanco con un 62% de rendimiento.

P.f.: descompone a 84.6 °C.

RMN-¹H δ: 8.95 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4 y 1.3 Hz, 2H), 7.64–7.54 (m, 1H), 7.51–7.42 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

RMN-¹³C δ: 198.5, 185.3, 148.0, 136.3, 133.6, 131.28, 128.8, 128.0, 80.8, 32.3, 29.6.

EM (ESI+) *m/z* (%): 281 (M⁺ + Na, 57), 225 (26), 105 (100), 59 (70).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₅H₁₄O₄Na [M⁺ + Na] 281.0784; encontrada 281.0789.

2.4.1.3. Síntesis de p-quinoles.

➤ **Procedimiento general D: Reacciones de desaromatización oxidante empleando NaHCO₃ como base y Na₂S₂O₃ como reductor.**

Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y NaHCO₃ (2.08 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se diluye con H₂O (10.9 mL). A continuación, se adiciona lentamente Na₂S₂O₃ (1.58 g, 10.00 mmol) sólido en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Se adiciona agua para detener la reacción, la disolución resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente *p*-quinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

➤ **Procedimiento general E: Reacciones de desaromatización oxidante empleando K₂CO₃ como base y Na₂S₂O₃ como reductor.**

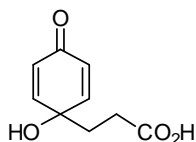
Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y K₂CO₃ (3.43 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un

septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se diluye con H₂O (10.9 mL). A continuación, se adiciona lentamente Na₂S₂O₃ (1.58 g, 10.00 mmol) sólido en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Se adiciona agua para detener la reacción, la disolución resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente *p*-quinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

➤ **Procedimiento general F: Reacciones de desaromatización oxidante empleando KOH como base y Na₂S₂O₃ como reductor.**

Sobre una disolución del correspondiente *p*-alquilfenol (1.00 mmol) en H₂O (16.7 mL) y CH₃CN (volumen indicado en cada caso), bajo fuerte agitación magnética, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (4.92 g, 8.00 mmol) y KOH (1.39 g, 24.80 mmol) previamente triturados en un mortero. La mezcla se agita tapada con un septum y un globo vacío acoplado a 25°C durante el tiempo indicado en cada caso y se diluye con H₂O (10.9 mL). A continuación, se adiciona lentamente Na₂S₂O₃ (1.58 g, 10.00 mmol) sólido en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Se adiciona agua para detener la reacción, la disolución resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene el correspondiente *p*-quinol que se utiliza sin posterior purificación, excepto que se indique lo contrario.

Ácido 3-(1-hidroxi-4-oxociclohexa-1,2-dien)propanóico 19.⁹²



El compuesto **19** se obtiene a partir del ácido 3-fenilpropanóico **11** siguiendo el procedimiento general D (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 30 minutos para el proceso de desaromatización, 5 minutos para la reacción de reducción y acidulando la fase acuosa en el tratamiento, con una disolución de HCl al 10%, como un sólido blanco con un 79% de rendimiento.

P.f.: descompone a 71.9 °C (bibli.⁹² 110-112 °C).

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 6.78 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.19 (dd, *J* = 8.9 y 7.0 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 8.9 y 7.0 Hz, 2H).

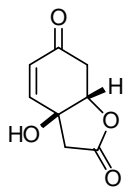
RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 185.7, 174.2, 152.5, 128.5, 69.5, 35.7.

EM (ESI+) *m/z* (%): 205 (M⁺ + Na, 100), 165 (79), 123(87).

92. I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamane, T. Matsuura, H. J. Cahnmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5272.

EMAR (ESI+): calculada para C₉H₁₀O₄Na [M⁺ + Na] 205.0471; encontrada 205.0473.

(3aS*,7aS*)-3a-Hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2,6-diona 126.⁹³

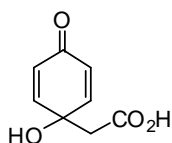


Una cantidad analítica del compuesto **126** se obtiene a partir del **12** siguiendo un procedimiento general D (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 30 minutos para el proceso de desaromatización, 10 minutos para la reacción de reducción y acidulando la fase acuosa en el tratamiento, con una disolución de HCl al 10%, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (AcOEt:MeOH, 9:1).

RMN-¹H (acetona d₆) δ: 6.87 (dd, J = 10.3 y 1.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.88 (ddd, J = 6.3, 5.0 y 1.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.7 y 5.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.72 (dd, J = 16.7 y 6.3 Hz, 1H).

RMN-¹³C (acetona d₆) δ: 194.7, 173.3, 147.7, 129.3, 83.1, 72.6, 42.7, 39.9.

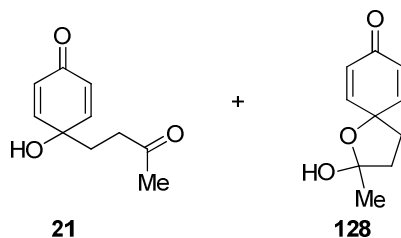
Ácido 2-(1-hidroxi-4-oxociclohexa-1,2-dien)acético 20.⁹²



Una cantidad analítica del compuesto **20** se obtiene a partir del **12** siguiendo un procedimiento general D (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 30 minutos para el proceso de desaromatización, 10 minutos para la reacción de reducción y acidulando la fase acuosa en el tratamiento, con una disolución de HCl al 10%, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (AcOEt:MeOH, 9:1).

RMN-¹H (acetona d₆) δ: 7.08 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H).

4-Hidroxi-4-(3-oxobutil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 21 y **2-hidroxi-2-metil-1-oxaspiro[4,5]-deca-6,9-dien-8-ona 128.**



93. a) R. Alibes, M. Canto, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *ARKIVOC* **2007**, 120. b) G. Massanet, F. Rodríguez-Luis, C. V. Chozas, F. M. Guerra, J. M. Dorado, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1565. c) J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, V. Castro, *Fitoterapia* **1987**, *58*, 187.

92. I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamane, T. Matsuura, H. J. Cahnmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5272.

Los compuestos **21** y **128** se obtienen como una mezcla inseparable 74:26 a partir de la 3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1-propanona **14** siguiendo el procedimiento general D (3.7 mL de CH₃CN) después de 45 minutos para el proceso de desaromatización y 15 minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro con un 40% de rendimiento.

Derivado 21:

RMN-¹H δ: 6.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

RMN-¹³C δ: 207.7, 185.4, 150.9, 128.3, 69.1, 37.8, 33.2, 30.1.

Derivado 128:

RMN-¹H δ: 6.98 (dd, *J* = 10.2 y 3.0 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.09 (ddd, *J* = 10.2, 6.8 y 2.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

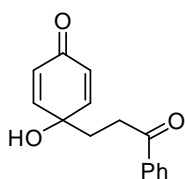
RMN-¹³C δ: 185.6, 152.1, 149.3, 126.9, 126.9, 107.3, 78.6, 38.1, 35.5, 27.5.

Derivados 21 y 128:

EM (ESI+) *m/z* (%): 381(100), 203 (M⁺ + Na, 22), 163 (26), 123 (54).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₂O₃Na [M⁺ + Na] 203.0678; encontrada 203.0673.

4-Hidroxi-4-(3-oxo-3-fenilpropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 22.



El compuesto **22** se obtiene a partir de la **14** siguiendo el procedimiento general F (11.4 mL de CH₃CN) después de 2 horas para el proceso de desaromatización y 15 minutos para la reacción de reducción, como un sólido blanco con un 42% de rendimiento.

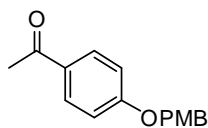
P.f.: descompone a 100.4 °C.

RMN-¹H δ: 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).

RMN-¹³C δ: 199.1, 185.3, 150.7, 136.5, 133.5, 128.7, 128.5, 128.1, 77.5, 77.0, 76.6, 69.3, 33.7, 32.9.

EM (ESI+) *m/z* (%): 243 (M⁺ + H, 31), 225 (100), 59 (82).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₅H₁₅O₃ [M⁺ + H] 243.1015; encontrada 243.1026.

2.4.2. Síntesis de Cochinchinenona.**2.4.2.1. Síntesis de precursores.****1-[4-(4-metoxibenciloxi)fenil]etanona 149.**

Sobre una disolución de 4-hidroxiacetofenona **140** (1.00 g, 7.30 mmol) en acetona (56.0 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona K_2CO_3 (2.03, 14.70 mmol) y bromuro de *p*-metoxibencilo (1.1 mL, 8.01 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y evapora a sequedad. El residuo resultante se disuelve en AcOEt y se lava con agua y con una disolución saturada de $NaHCO_3$. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante recristalización (AcOEt), obteniéndose **149**, como un sólido blanco con un 77% de rendimiento.

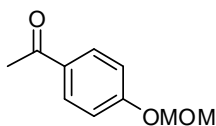
P.f.: 126.1-127.5°C.

RMN-¹H δ : 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

RMN-¹³C δ : 196.7, 162.7, 159.7, 130.6, 130.5, 129.3, 128.2, 114.5, 114.1, 69.9, 55.3, 26.3.

EM (EI) m/z (%): 256 (M^+ , 2), 121 (100).

EMAR (EI): calculada para $C_{16}H_{16}O_3$ [M^+] 256.1099; encontrada 247.1098.

1-[4-(metoximetiloxi)fenil]etanona 154.¹⁰⁴

Sobre una disolución de 4-hidroxiacetofenona **140** (2.00 g, 14.70 mmol) en CH_2Cl_2 (7.8 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona diisopropiletilamina (2.8 mL, 16.20 mmol) y cloruro de metoximetano (2.2 mL, 29.40 mmol). Tras 3 horas de reacción de reacción a dicha temperatura, se añade agua y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1), obteniéndose **154**, como un aceite incoloro con un 89% de rendimiento.

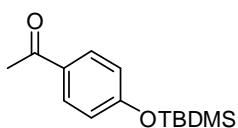
RMN-¹H δ : 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

RMN-¹³C δ : 196.5, 161.0, 131.1, 130.4, 115.6, 93.9, 56.1, 26.2.

EM (EI) m/z (%): 180 (M^+ , 54), 45 (100).

EMAR (EI): calculada para $C_{10}H_{12}O_3$ [M^+] 180.0786; encontrada 180.0793.9090

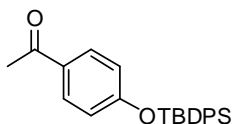
104. M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9618.

1-[4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)fenil]etanona 160.¹⁰⁵

Sobre una disolución de 4-hidroxiacetofenona **140** (1.00 g, 7.35 mmol), imidazol (1.24 g, 18.20 mmol) en DMF (8.0 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se adiciona cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1.33 g, 8.82 mmol). Tras 10 minutos de reacción a dicha temperatura, se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita 3 horas y 30 minutos. Seguidamente se añade AcOEt, la mezcla se trata con una disolución saturada de NaHCO₃, agua y con una disolución saturada de NaCl y se seca con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene la **160**, como un aceite incoloro con un 93% de rendimiento.

RMN-¹H δ: 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

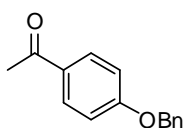
RMN-¹³C δ: 196.8, 160.3, 130.92, 130.5, 119.9, 26.3, 25.6, 18.2, -4.4.

1-[4-(*tert*-Butildifenilsililoxi)fenil]etanona 161.¹⁰⁶

Sobre una disolución de 4-hidroxiacetofenona **140** (0.50 g, 3.70 mmol) e imidazol (0.62 g, 9.20 mmol) en DMF (5.0 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona cloruro de *tert*-butildifenilsililo (1.4 mL, 5.50 mmol). Tras 3 horas de reacción a dicha temperatura, se añade AcOEt, la mezcla se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano), obteniéndose **161**, como un aceite incoloro con un 80% de rendimiento.

RMN-¹H δ: 7.77-7.67 (m, 8H), 7.49-7.33 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

RMN-¹³C δ: 196.8, 160.2, 135.4, 132.2, 130.7, 130.3, 130.2, 127.9, 119.6, 26.4, 26.2, 19.4.

1-[4-(Benciloxi)fenil]etanona 163.

Sobre una disolución de 4-hidroxiacetofenona **140** (1.00 g, 7.30 mmol) en acetona (7.8 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona K₂CO₃ (2.03 g, 14.70 mmol) y bromuro

105. M. Kirihara, A. Harano, H. Tsukiji, R. Takizawa, T. Uchiyama, A. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6377.

106. Ch. Ma, W. M. Kwok, W. S. Chan, Y. Du, J. T. Wai Kan, P. H. Toy, D. L. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2558.

de bencilo (0.95 mL, 8.00 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y rota a sequedad. El residuo resultante se disuelve en AcOEt y se lava con agua y con una disolución saturada de NaHCO₃. Tras el "proceso estándar de aislamiento", se obtiene **163**, como un sólido blanco con un 96% de rendimiento.

P.f.: 92.5-93.1 (bibl.¹¹⁰ 95-96 °C).

RMN-¹H δ: 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 196.7, 162.6, 136.2, 130.6, 128.7, 128.2, 127.5, 114.6, 70.2, 26.3.

EM (EI) m/z (%): 226 (M⁺, 6), 91 (100).

EMAR (EI): calculada para C₁₅H₁₄O₂ [M⁺] 226.0994; encontrada 226.1004.

2.4.2.2. Síntesis de Cochinchinenona.

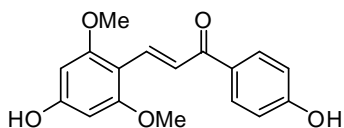
➤ Procedimiento general G: formación de chalconas.

Sobre una disolución de 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído **141** (50.0 mg, 0.27 mmol) y la correspondiente metil cetona (1.10 mmol) en EtOH (274 μL) se adiciona una disolución de KOH al 60% (14.6 mmol) y se calienta a 85°C el tiempo indicado en cada caso. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el "proceso estándar de aislamiento", el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ Procedimiento general H: hidrogenación de chalconas.

Sobre una disolución de la correspondiente chalcona (0.20 mmol) y Pd(C) (10% en peso, 10.8 mg) en THF (625 μL), a temperatura ambiente, se burbujea H₂. Tras el tiempo indicado en cada caso, la mezcla se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica, mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

4,4'-Dihidroxi-2,6-dimetoxichalcona **142**.



El compuesto **142** se obtiene a partir de 4-hidroxiacetofenona **140** siguiendo el procedimiento general G después de 3 días de reacción y 85% de

110. X. A. Dominguez, B. Gomez, E. Homberg, J. Slim, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1288.

conversión, como un sólido amarillo tras purificación cromatográfica (hexano; hexano:AcOEt, 2:1) con un 77% de rendimiento.

P.f.: descompone a 182°C.

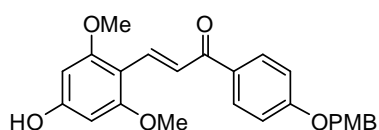
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 8.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.90 (s, 6H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 189.7, 162.8, 162.4, 162.2, 135.6, 132.1, 131.5, 121.2, 116.1, 106.1, 93.0, 56.2.

EM (ESI+) *m/z* (%): 323 (M⁺ + Na, 2), 301 (M⁺ + H, 100), 121 (67).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₇H₁₇O₅ [M⁺ + H] 301.1076; encontrada 301.1070.

4-Hidroxi-4'-(4-metoxibenciloxi)-2,6-dimetoxichalcona 150.



El compuesto **150** se obtiene a partir del compuesto **149** siguiendo el procedimiento general G después de 2 días de reacción, como un sólido amarillo tras purificación cromatográfica (hexano; hexano:AcOEt, 2:1) con un 62% de rendimiento.

P.f.: descompone a 171°C.

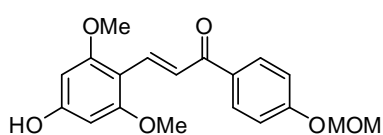
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 8.24 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.81 (s, 3H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 189.5, 163.1, 162.9, 162.4, 160.6, 135.7, 133.1, 131.1, 130.3, 129.7, 121.2, 115.4, 114.7, 106.1, 93.0, 70.5, 56.2, 55.6.

EM (ESI+) *m/z* (%): 443 (M⁺ + Na, 3), 421 (M⁺ + H, 36), 121 (45).

EMAR (ESI+): calculada para C₂₅H₂₄O₆Na [M⁺ + Na] 443.1465; encontrada 443.1460. Calculada para C₂₅H₂₅O₆ [M⁺ + H] 421.1645; encontrada 421.1637.

4-Hidroxi-4'-metoximetiloxi-2,6-dimetoxichalcona 155.



El compuesto **155** se obtiene a partir del compuesto **154** siguiendo el procedimiento general G después de 24 horas de reacción, como un sólido amarillo tras purificación cromatográfica (hexano; hexano:AcOEt, 2:1) con un 75% de rendimiento.

P.f.: descompone a 161°C.

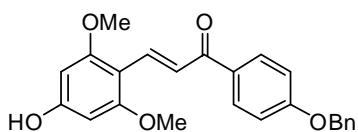
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 8.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.45 (s, 3H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 189.8, 162.9, 162.5, 161.5, 135.9, 133.9, 131.0, 121.1, 116.6, 106.1, 94.9, 93.0, 56.3, 56.2.

EM (ESI+) m/z (%): 345 ($M^+ + H$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{19}H_{21}O_6$ [$M^+ + H$] 345.1338; encontrada 354.1331.

4'-Benciloxi-4-hidroxi-2,6-dimetoxichalcona 164.



El compuesto **164** se obtiene a partir del compuesto **163** siguiendo el procedimiento general G después de 24 horas de reacción, como un sólido amarillo tras purificación cromatográfica (hexano; hexano:AcOEt, 2:1) con un 66% de rendimiento.

P.f.: descompone a 147 °C.

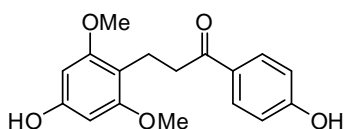
RMN- 1H (acetona d_6) δ : 8.26 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 7.60–7.26 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.24 (s, 2H), 5.22 (s, 3H), 3.90 (s, 6H).

RMN- ^{13}C (acetona d_6) δ : 191.7, 162.4, 162.0, 136.9, 136.3, 132.0, 130.9, 130.7, 128.69, 128.2, 127.5, 120.63, 114.6, 105.7, 92.3, 70.2, 55.7.

EM (FAB+) m/z (%): 391 ($M^+ + H$, 43), 91 (100).

EMAR (FAB+): calculada para $C_{15}H_{14}O_2$ [$M^+ + H$] 391.1545; encontrada 391.1550.

3-(4-Hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanona 24.



El compuesto **24** se obtiene a partir de la chalcona **142** siguiendo el procedimiento general H después de 1 hora de reacción, como un aceite amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) con un 73% de rendimiento.

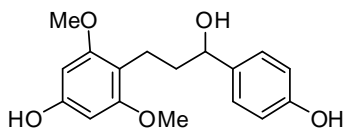
RMN- 1H (acetona d_6) δ : 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.00–2.82 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (acetona d_6) δ : 198.9, 162.5, 159.7, 158.2, 131.3, 130.2, 115.9, 108.9, 92.7, 55.8, 39.1, 19.4.

EM (ESI+) m/z (%): 325 ($M^+ + Na$, 3), 303 ($M^+ + H$, 8), 167 (100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{17}H_{18}O_5Na$ [$M^+ + Na$] 325.1046; encontrada 325.1038. Calculada para $C_{17}H_{19}O_5$ [$M^+ + H$] 303.1227; encontrada 303.1235.

4-[3-Hidroxi-3-(4-hidroxifenil)propil]-3,5-dimetoxifenol 143.



El compuesto **143** se obtiene a partir de la chalcona **142** siguiendo el procedimiento general H después de 1 hora de reacción, como un aceite amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) con un 16% de rendimiento.

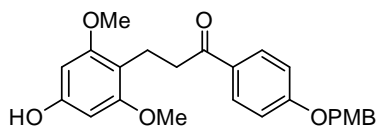
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 159.7, 157.8, 157.0, 137.9, 128.0, 115.5, 110.2, 92.7, 74.0, 55.8, 40.2, 19.9.

EM (ESI+) *m/z* (%): 327 (M⁺ + Na, 7), 167 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₇H₂₀O₅Na [M⁺ + Na] 327.1202; encontrada 327.1201.

3-(4-Hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-1-(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)-1-propanona **151**.



El compuesto **151** se obtiene a partir de la chalcona **150** siguiendo el procedimiento general H después de 20 horas de reacción, como un sólido blanco con un 100% de rendimiento. Tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) se obtiene con un 63% de rendimiento.

P.f.: 171.5-172.7°C.

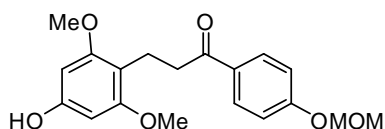
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.03-2.78 (m, 4H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 198.9, 163.4, 160.6, 159.7, 158.2, 131.1, 130.3, 129.6, 115.3, 114.7, 108.9, 92.7, 70.5, 55.8, 55.5, 39.2, 19.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 445 (M⁺ + Na, 26), 423 (M⁺ + H, 10), 167 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₂₅H₂₆O₆Na [M⁺ + Na] 445.1621; encontrada 445.1608. Calculada para C₂₅H₂₇O₆ [M⁺ + H] 423.1802; encontrada 423.1791.

3-(4-Hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-1-(4-(metoximetiloxi)fenil)-1-propanona **156**.



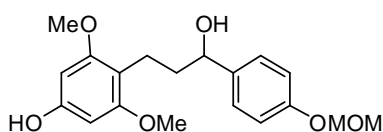
El compuesto **156** se obtiene a partir de la chalcona **155** siguiendo el procedimiento general H después de 4 horas de reacción, como un aceite amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) con un 27% de rendimiento.

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 199.0, 161.8, 159.7, 158.2, 131.9, 130.9, 116.5, 108.8, 94.8, 92.7, 56.3, 55.8, 39.2, 19.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 347 (M⁺ + H, 43), 167 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₉H₂₃O₆ [M⁺ + H] 347.1489; encontrada 347.1488.

4-[3-Hidroxi-3-(4-metoximetiloxifenil)propil]-3,5-dimetoxifenol 157.

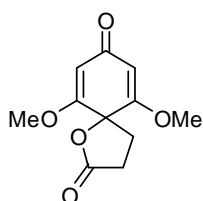
El compuesto **157** se obtiene a partir de la chalcona **155** siguiendo el procedimiento general H después de 22 horas de reacción, como un aceite amarillento con un 100% de rendimiento.

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.73 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 2.74-2.46 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 159.7, 157.8, 157.1, 140.4, 127.9, 116.6, 110.1, 95.2, 92.8, 73.8, 55.9, 55.8, 40.2, 19.8.

EM (ESI+) *m/z* (%): 371 (M⁺ + Na, 10), 167 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₉H₂₄O₆Na [M⁺ + Na] 371.1465; encontrada 34371.1478.

6,10-dimetoxi-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-diona 144.

Sobre una disolución de la **24** (22.0 mg, 0.07 mmol) en H₂O (1.2 mL), CH₃CN (230 μL) y KOH (12.3 mg, 0.22 mmol), bajo fuerte agitación magnética y a 30 °C, se añade lentamente pero de forma continua una mezcla de Oxono® (358.3 mg, 0.58 mmol) y NaHCO₃ (151.8 mg, 1.79 mmol) previamente triturados en un mortero. Tras 45 minutos de reacción de reacción tapada con un septum y un globo vacío acoplado a dicha temperatura, se añade agua hasta que se disuelven completamente las sales presentes. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **144**, como un sólido incoloro con un 26% de rendimiento.

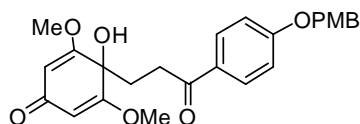
P.f.: descompone a 60°C.

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 185.7, 176.8, 169.3, 101.5, 79.8, 57.0, 30.6, 29.0.

EM (ESI+) *m/z* (%): 247 (M⁺ + Na, 32), 225 (M⁺ + H, 99), 181 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₂O₅Na [M⁺ + Na] 247.0576; encontrada 247.0589. Calculada para C₁₁H₁₃O₅ [M⁺ + H] 225.0757; encontrada 225.0754.

4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-4-(3-(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)-3-oxopropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 153.

Sobre una disolución de la **151** (42.0 mg, 0.10 mmol) en H₂O (1.6 mL), CH₃CN (1.1 mL) y KOH (16.7 mg, 0.29 mmol), bajo fuerte agitación magnética y a 40 °C, se añade lentamente pero de forma continua una

mezcla de Oxono® (489.5 mg, 0.79 mmol) y KOH (138.4 mg, 2.47 mmol) previamente triturados en un mortero. Tras 30 minutos de reacción de reacción tapada con un septum y un globo vacío acoplado a temperatura ambiente, se diluye con H₂O (1.1 mL) y se adiciona lentamente Na₂S₂O₃ (157.3 mg, 1.00 mmol) sólido en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos y se adiciona agua para detener la reacción. La disolución resultante se extrae cuatro veces con AcOEt y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene la **153**, como un aceite blanco con un 96% de rendimiento. Tras purificación cromatográfica (AcOEt:MeOH, 9:1) se obtiene con un 45% de rendimiento.

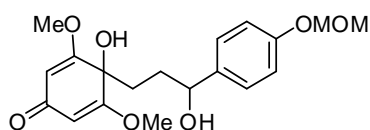
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 9.2 y 6.7 Hz, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 197.2, 186.8, 172.1, 163.6, 160.6, 130.9, 130.8, 130.3, 129.5, 115.4, 114.7, 101.6, 73.2, 70.5, 56.5, 55.7, 33.5, 32.6.

EM (ESI+) *m/z* (%): 461 (M⁺ + Na, 95), 439 (M⁺ + H, 50), 121 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₂₅H₂₆O₇Na [M⁺ + Na] 461.1570; encontrada 461.1556. Calculada para C₂₅H₂₇O₇ [M⁺ + H] 439.1751; encontrada 439.1742.

4-Hidroxi-4-(3-hidroxy-3-(4-(metoximetiloxi)fenil)propyl)-3,5-dimetoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 158.



El compuesto **158** se obtiene a partir del fenol **157** siguiendo el procedimiento general E (9.0 mL de CH₃CN) después de 1 hora para el proceso de desaromatización, 15 minutos para la reacción de reducción y acidulando la fase acuosa en el tratamiento, con una disolución de HCl al 10%, como un sólido blanco con un 66% de rendimiento. Tras purificación cromatográfica (AcOEt:MeOH, 9:1) y gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina se obtiene con un 42% de rendimiento.

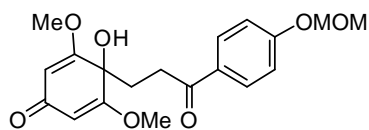
P.f.: 131.5-132.6°C.

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 10.3 y 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 2H), 1.51-1.23 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 185.5, 171.1, 155.9, 138.4, 126.5, 115.3, 100.0, 93.8, 72.3, 72.0, 54.9, 54.5, 33.2, 32.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 365 (M⁺ + H, 100).

EMAR (ESI+): calculada C₁₇H₂₅O₇ [M⁺ + H] 265.1594; encontrada 365.1606.

4-Hidroxy-3,5-dimethoxy-4-(3-(4-(metoximetiloxi)fenil)-3-oxopropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona 162.**-2,5-**

Sobre una disolución de *p*-quinol **158** (36 mg, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente, se adiciona PCC (42.6 mg, 0.19 mmol). Tras 90 minutos de reacción a dicha temperatura, la mezcla se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el **159**, como un aceite incoloro con un 100% de rendimiento.

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 197.3, 186.7, 172.1, 161.9, 131.6, 130.8, 116.5, 101.6, 94.9, 73.2, 56.5, 56.3, 33.5, 32.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 385 (M⁺ + Na, 75), 363 (M⁺ + H, 100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₉H₂₂O₇Na [M⁺ + Na] 385.1257; encontrada 385.1254. Calculada para C₁₉H₂₃O₇ [M⁺ + H] 363.1438; encontrada 363.1440.

Capítulo 3:
Síntesis de Hidrobenzofuranos e Hidrobenzopiranos

3.1. Hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos en la naturaleza.

Los esqueletos de hidrobenzofurano e hidrobenzopirano presentan un enorme interés debido a la presencia de este tipo de estructuras en numerosos productos naturales¹¹¹ que, con frecuencia, poseen importantes propiedades biológicas.

En 1997 Sun y colaboradores aislaron a partir de *Clerodendrum indicum* un metabolito con esqueleto de hidrobenzofurano polioxygenado al que denominaron Cleroindicina D **165** (Figura 3.1).¹¹² La síntesis total de este producto natural realizada por nuestro grupo de investigación¹⁸ proporcionó información sobre la disposición relativa de los sustituyentes que permitió realizar una revisión estructural del compuesto inicialmente errónea como se recoge en la siguiente figura.

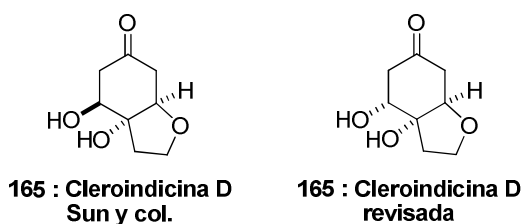


Figura 3.1

Posteriores síntesis totales de este producto natural avalan nuestra propuesta de la disposición relativa de los sustituyentes.¹¹³

La estructura de hidrobenzofurano también está presente en las Livinvolonas A-D (Figura 3.2) aisladas recientemente de la raíz de *Lingisticum involucreatum*,¹¹⁴ utilizada en china por sus propiedades antiinflamatorias.

111. Hidrobenzofuranos: a) Q.-H. Wu, Ch.-M. Liu, Y.-J. Chen, K. Gao, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 915. b) Q.-H. Wu, Ch.-M. Wans, S.-G. Cheng, K. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8855. c) N. Vongvanich, P. Kittakoop, J. Kramyu, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5420. d) Y.-J. Zhang, T. Tanaka, Y. Iwamoto, Ch.-R. Yang, I. Kouno, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1507. Hidrobenzopiranos: e) Y. Kashiwada, K. Yamzaki, Y. Ikeshiro, T. Yamagashi, T. Fujioko, K. Miáis, K. Mizuki, L. M. Cosentino, K. Fowke, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Tetrahedron.* **2001**, 57, 1559. f) M. Isaka, M. Tanticharoen, P. Kongsaree, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4803. g) H. B. Bode, M. Walker, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 18, 3185. h) K. Ootoguro, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, N. Arai, T. Sunazuka, R. Masuma, Y. Iwai, S. Omura, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 50.

112. J. Tian, Q.-S. Zhao, H.-J. Zhang, Z.-W. Lin, H.-D. Sung, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 766.

18. González-López (Tesis Doctoral **2006**, UAM).

113. a) Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4056. b) Z.-S. Huang, Y.-H. Pei, Y.-H. Shen, S. Lin, C.-M. Liu, Min. Lu, W.-D. Zhang, *Journal of Asian Natural Products Research* **2009**, 11, 522. c) T. A. Wenderski, S. Huang, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4104. d) Z. You, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, 48, 547.

114. M. Shibano, A. Okuno, M. Taniguchi, K. Baba, N.-H. Wang, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1445.

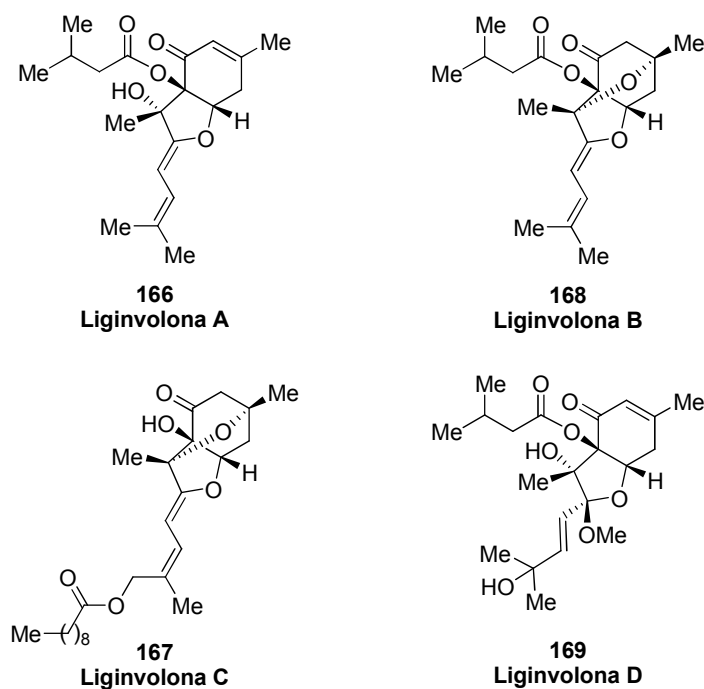


Figura 3.2

En la familia de phorbacetales A-C la unidad de hidrobenzopirano forma parte del esqueleto principal (Figura 3.3). Estos derivados se han obtenido a partir de la esponja marina *Phorbasp. sp.* y presentan actividad citotóxica.¹¹⁵

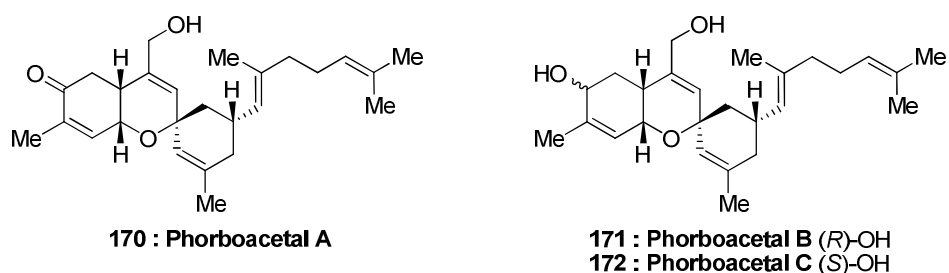


Figura 3.3

También, la unidad de cromano (3,4-dihidrobenzopiranos) es un valioso objetivo en sí mismo, ya que se han descrito numerosos cromanos sintéticos con potente y determinada actividad biológica. Forman parte de este grupo los 7-cromanoles 2-sustituidos, y sus derivados, cuya estructura es la base del esqueleto de numerosos productos naturales. Por ejemplo, el derivado LLD253 α **173** presenta actividad antibiótica, el Pinostrobin **174** es un

115. J.-R. Rae, B. S. Hwang, C. J. Sim, S. Joung, H.-Y. Lee, H.-J. Kim. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5590.

inhibidor de la aromatasas o el Ro 23-3544¹¹⁶ **174** es un potente antagonista del leucotrieno y un inhibidor biosintético, además de poseer una potencial utilidad para el tratamiento del asma (**Figura 3.4**).

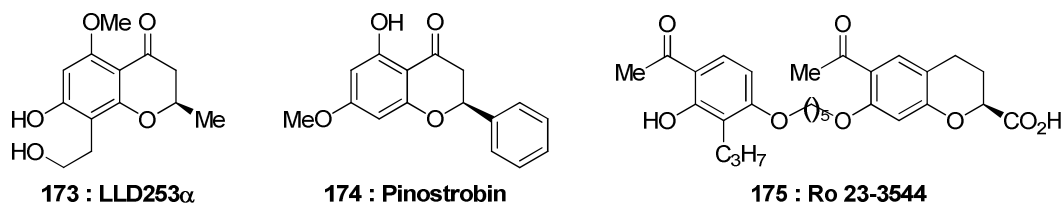


Figura 3.4

De igual modo ocurre con la unidad de 2,3-dihidro-6-benzofuranol. Este fragmento forma parte de la estructura del Liderol A **176**, producto natural aislado en 1995 que inhibe la producción de melanina en el crecimiento del melanoma B16 (**Figura 3.5**).¹¹⁷

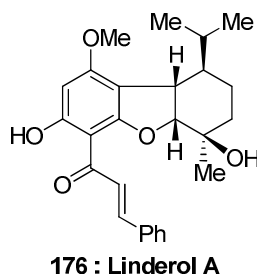


Figura 3.5

3.2. Síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos: Antecedentes bibliográficos.

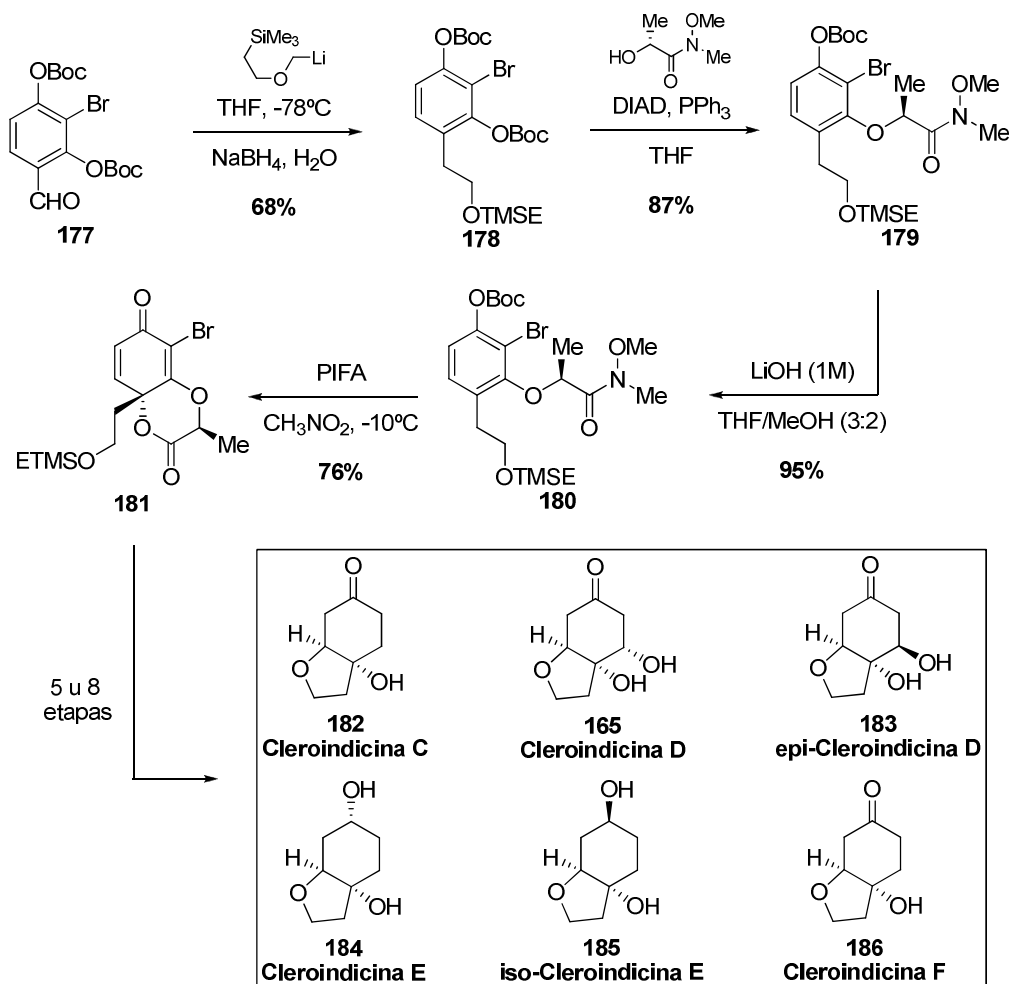
Son muchas las estrategias sintéticas que se han utilizado para la obtención de sistemas cíclicos y heterocíclicos fusionados pero cuando se trata de derivados con un gran número de sustituyentes, normalmente, se requieren muchas etapas de síntesis.¹¹⁸

116. N. Cohen, G. Weber, B. L. Banner, R. J. Lopresti, B. Schaer, A. Focella, G. B. Zenchoff, A. Chiu, L. Todaro, M. O'Donnell, A. F. Welton, D. Brown, R. Garippa, H. Crowley, D. W. Morgan, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1842.

117. Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, Y. Miyata, A. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 893.

118. Hidrobenzopiranos: Revisión: a) Y. Tang, J. Oppenheimer, Z. Song, L. You, X. Zhang, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10785. Hidrobenzofuranos: Trabajos recientes: b) M. Yamashita, N. Ohta, T. Shimizu, K. Matsumoto, Y. Matsuura, I. Kawasaki, T. Tanaka, N. Maezaki, S. Ohta, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1216. c) D. L. J. Clive, S. P. Fletcher, *Chem. Commun.* **2003**, 2464. d) K. I. Booker-Milburn, P. Hirst, J. P. H. Charmant, L. H. J. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1642. e) D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.

Un ejemplo claro de secuencia sintética larga, aunque no para sintetizar productos muy elaborados, es el trabajo publicado recientemente por Pettus.^{113c} Tras una tediosa ruta sintética de 4 pasos consigue obtener el derivado bicíclico **181** de forma diastereoselectiva (**Esquema 3.1**). Alargar la secuencia con 5 u 8 etapas más permitió aislar una gran variedad del hidrobenzofuranos naturales.



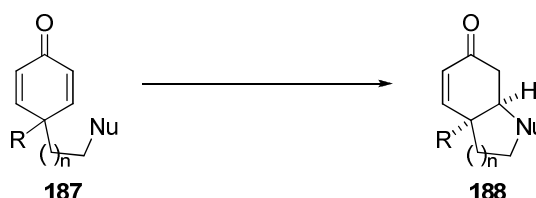
Esquema 3.1

Así, la búsqueda de nuevas alternativas, que permitan tanto acortar el número de etapas como controlar la estereoquímica, constituye hoy día un objetivo prioritario en el acceso a estos sistemas.

113. c) T. A. Wenderski, S. Huang, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4104.

3.2.1. Desimetrización de 2,5-ciclohexadienonas.

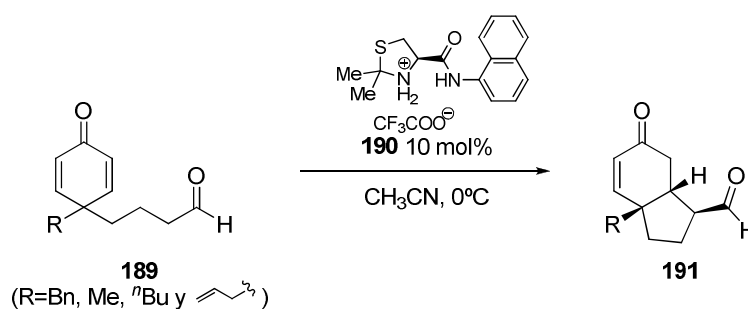
Una de las posibilidades más atractiva para la síntesis de este tipo de compuestos es la desimetrización de ciclohexadienonas. En una reacción modelo (**Esquema 3.2**), la ciclación de un sustrato de tipo **187** daría lugar a la formación de compuestos **188** con dos nuevos estereocentros, uno de ellos cuaternario si la sustitución es adecuada, de forma eficiente y mostrando una gran economía atómica.¹¹⁹ Si en el proceso de ciclación se produce la diferenciación de las dos caras y de los dos dobles enlaces enantiotópicos de la ciclohexadienona **187** se obtendría enantioselectivamente el producto bicíclico **188**.



Esquema 3.2

Existe una amplia variedad de sustratos de partida **187**, que difieren en el sustituyente R y en el nexo de unión Nu, átomo de carbono o heteroátomos como nitrógeno u oxígeno, de reacciones y de elementos quirales para inducir la síntesis asimétrica de los productos finales.

La reacción de Michael intramolecular organocatalítica es una de las herramientas empleadas para llevar a cabo la desimetrización de fragmentos de ciclohexadienona, que ha experimentado en los últimos años un gran desarrollo. Hayashi y colaboradores han estudiado este proceso en ciclohexadienonas 4-butiraldehído sustituidas **189** en presencia de un catalizador quiral **190** (**Esquema 3.3**),¹²⁰ obteniendo productos bicíclicos **191** con excelentes rendimientos, diastereoselectividades y excesos enantioméricos.

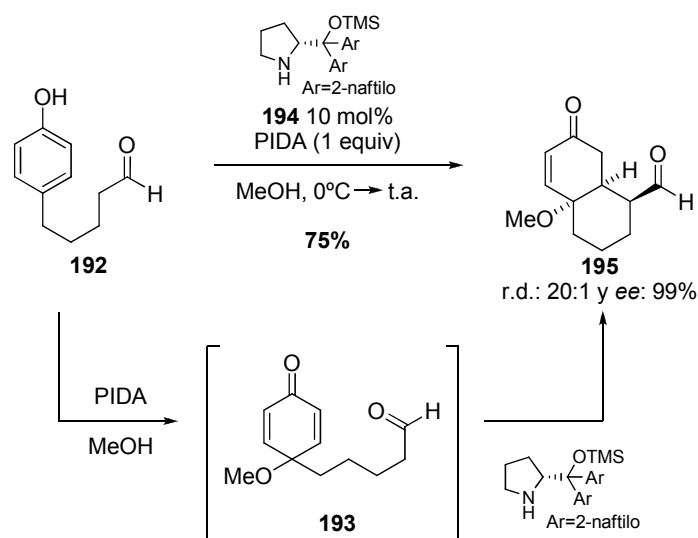


Esquema 3.3

119. B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

120. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16028.

En este mismo campo Gaunt va un paso más allá con una estrategia catalítica en la que fenoles *para* sustituidos se convierten directamente en derivados bicíclicos enantioméricamente enriquecidos.¹²¹ Este proceso implica la desaromatización oxidante del fenol **192** por reacción con un reactivo de iodohipervalente, PIDA, seguida de la desimetrización del producto intermedio **193** por reacción de Michael intramolecular catalizada por una amina secundaria **194** (Esquema 3.4). De este modo, se forman un enlace C-C y la consecuente molécula bicíclica **195** funcionalizada con excelente selectividad y buen rendimiento.

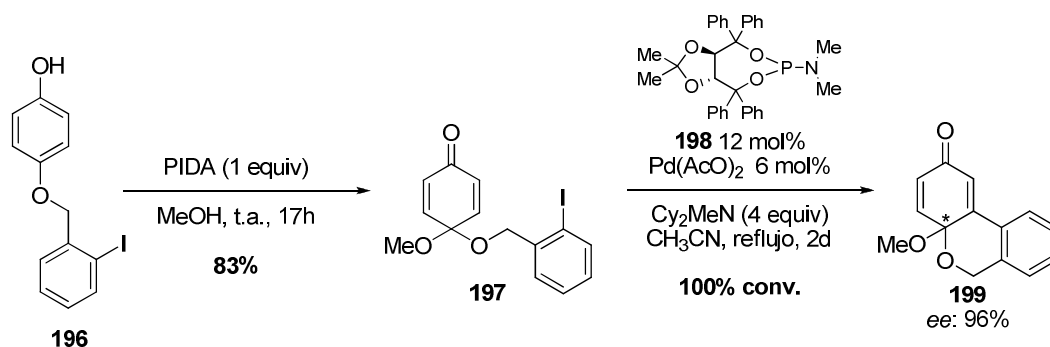


Esquema 3.4

Las transformaciones de ciclohexadienonas catalizadas por metales de transición también se han desarrollado recientemente. En 2002 Feringa publicó la desimetrización de ciclohexadienonas mediante reacción intramolecular de Heck asimétrica usando fosforamiditos monodentados como ligandos quirales.¹²² En este caso, la desaromatización oxidante del 4-(2-iodo)enciloxifenol **196** por reacción con PIDA en metanol dio lugar al compuesto quinólico **197**, cuya transformación mediante reacción de Heck intramolecular tuvo lugar en presencia del ligando quiral monodentado **198** para formar un nuevo enlace C-C. Este procedimiento, diferente de la reacción modelo (Esquema 3.2) por dejar inalterado el fragmento de ciclohexadienona, permitió sintetizar enantioselectivamente el hidrobenzopirano **199** (Esquema 3.5).

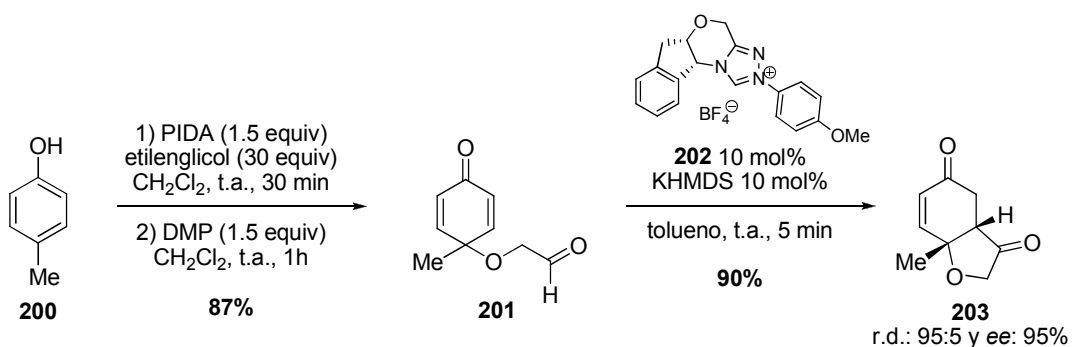
121. N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404.

122 R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 184.



Esquema 3.5

Uno de los métodos más cortos descritos hasta este momento para sintetizar hidrobencofuranos ha sido publicado recientemente por Rovis¹²³ y se basa en la desaromatización de un fenol como **200**, por tratamiento con PIDA en presencia de etilenglicol, seguida de la oxidación del alcohol resultante para dar el *p*-quinol éter **201**, que tras reacción de Stetter intramolecular en presencia del catalizador quiral **202** conduce a la formación de un enlace C-C y del heterociclo **203** (Esquema 3.6). Esta secuencia de tres reacciones permite obtener hidrobencofuranonas como **203** con un sustituyente alquílico en la fusión de anillo con buenos rendimientos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos.



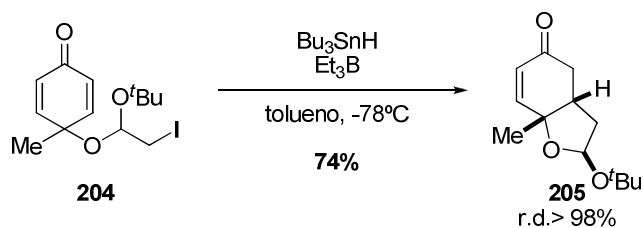
Esquema 3.6

Aunque no se trata de un proceso enantioselectivo, la ciclación radicalica de Stork¹²⁴ en iodoacetales **205** sobre ciclohexadienonas también ha permitido sintetizar hidrobencofuranos de forma diastereoselectiva, según se recoge en el siguiente esquema.¹²⁵

123. Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552-2553.

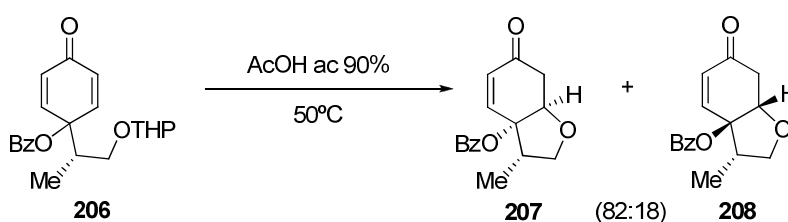
124. G. Stork, R. Mook, S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741.

125. R. Sunasse, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 701.



Esquema 3.7

El primer antecedente encontrado en la bibliografía, estrechamente relacionado con uno de los objetivos de esta tesis doctoral y relativo al uso de *p*-quinoles ópticamente activos en síntesis asimétrica, corresponde a la reacción de adición 1,4 intramolecular del *p*-quinol 206 para obtener hidrobenzofuranos (Esquema 3.8).¹²⁶



Esquema 3.8

En este trabajo se observó la formación mayoritaria del producto resultante de adición sobre el doble enlace pro-*R* tras la diferenciación de las dos caras y los dos dobles enlaces diastereotópicos del fragmento de ciclohexadienona. La explicación que los autores proponen para la selectividad observada se basa en la estabilidad relativa de los conformeros **A** y **B**, resultantes del giro en torno al enlace C-C exocíclico. El rotámero reactivo es el aquel que dispone el sustituyente voluminoso benzoilo en posición ecuatorial y el grupo R alejado del fragmento cíclico. El conformero **A**, por motivos está más favorecido frente a **B**, de forma que el ataque 1,4 del grupo hidroxilo se produce mayoritariamente por el doble enlace pro-*R* (Figura 3.6).

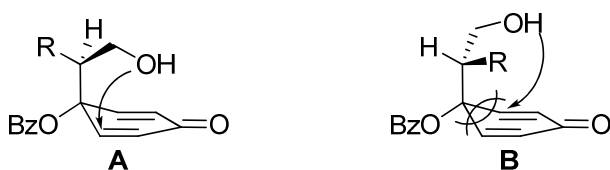
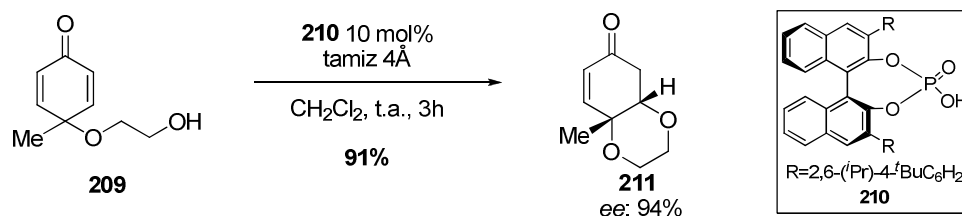


Figura 3.6

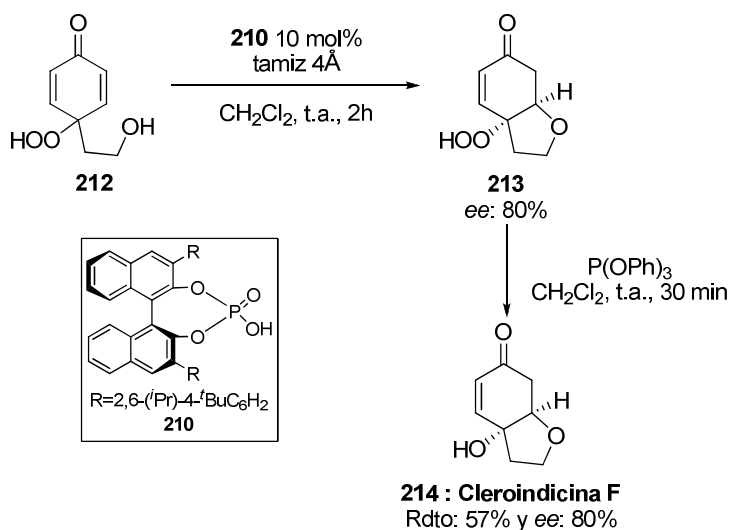
126. H. Fujioka, S. Kitagaki, N. Ohno, H. Kitagawa, Y. Kita, K. Matsumoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 333.

Cuando esta reacción de oxo Michel se ve influenciada por un auxiliar quiral se obtienen derivados heterobíclicos enantioméricamente enriquecidos. Así, la adición 1,4 de una cadena hidroxialquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona promovió la formación de un nuevo enlace C-O y la presencia del ligando quiral **210** hizo posible la total desimetrización de la estructura inicial proquiral **209** (Esquema 3.9).^{113a}



Esquema 3.9

Esta nueva metodología se utilizó para llevar a cabo la síntesis del producto natural con esqueleto de hidrobenzofurano Cleroindicina F **214** con moderados rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

3.2.2. Síntesis de 2,3-dihidro-6-benzofuranos y 7-cromanos 2-sustituídos.

Como se ha indicado anteriormente, el fragmento de hidrobenzopirano u hidrobenzofurano con del anillo carbonado de seis miembros, común en ambas estructuras,

113. a) Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4056.

aromatizado forma parte del esqueleto de productos naturales que posee propiedades biológicas de enorme interés.

Desde un punto de vista sintético, el mayor reto de la formación de estas estructuras es la generación del centro quiral en la posición 2 con la configuración absoluta adecuada. Hasta ahora en la bibliografía se encuentran descritos numerosos métodos para la síntesis de derivados de cromanos 2-sustituidos enantiopuros. Así, se han estudiado el uso de procesos de catálisis asimétrica, reacciones basadas en el empleo de auxiliares quirales así como la utilización de sustratos de partida enantiopuros comerciales o resoluciones enzimáticas.¹²⁷ Por el contrari, esto no sucede con los derivados de 2,3-dihidrobenzofurano.

3.3. Síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos: Antecedentes del grupo de investigación.

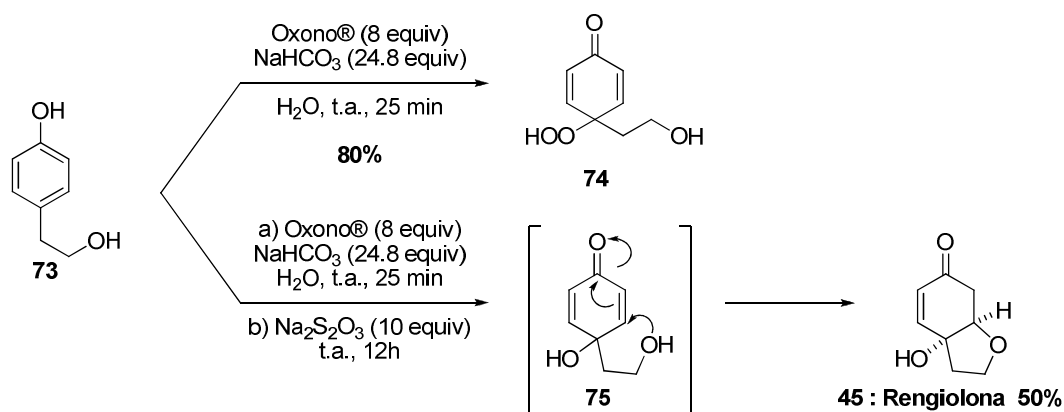
Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, el proceso de desaromatización oxidante de fenoles *p*-alquil sustituidos, con Oxono® como fuente de oxígeno singlete, conduce de forma directa a *p*-peroxiquinoles, o a *p*-quinoles, si se trata “*in situ*” la mezcla de reacción con Na₂S₂O₃.

Entre los fenoles *para* sustituidos que se habían estudiado antes de iniciar el trabajo de esta tesis doctoral se encontraba el derivado de *p*-(2-hidroxietil)fenol comercial **73**, que posee un resto de carbinol en la cadena del sustituyente alquílico.¹⁸ Su reacción con Oxono® y NaHCO₃ dio lugar al *p*-peroxiquinol **74**. Cuando después de la reacción de desaromatización oxidante se añadió el agente reductor Na₂S₂O₃ al medio, se observó la formación directa del producto bicíclico **45**, que se caracterizó como la Rengiolona,⁶² un producto natural con esqueleto de hidrobenzofurano con fusión *cis* entre los dos anillos y un grupo -OH en posición angular. Este compuesto se debía generar en un proceso de adición conjugada intramolecular por ataque del grupo hidroxilo de la cadena hidroxialquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona del *p*-quinol **75** inicialmente formado, que no pudo ser aislado en las condiciones de reacción empleadas (**Esquema 3.11**).

127. a) M. G. Nuñez, P. García, R. F. Moro, D. Díez, *Tetrahedron* 2010, 66, 2089. b) H. C. Shen, *Tetrahedron* 2009, 65, 3931.

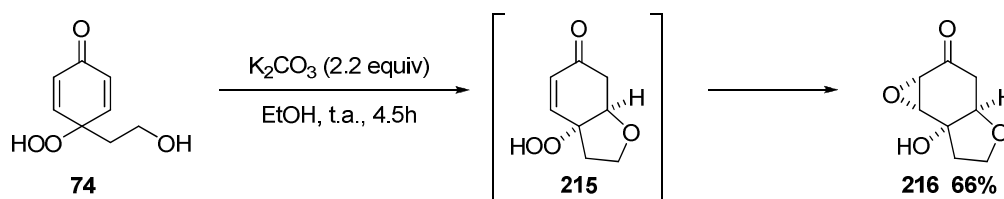
18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).

62. K. Endo, K. Seya, H. Hikino, *Tetrahedron* 1989, 45, 3673.



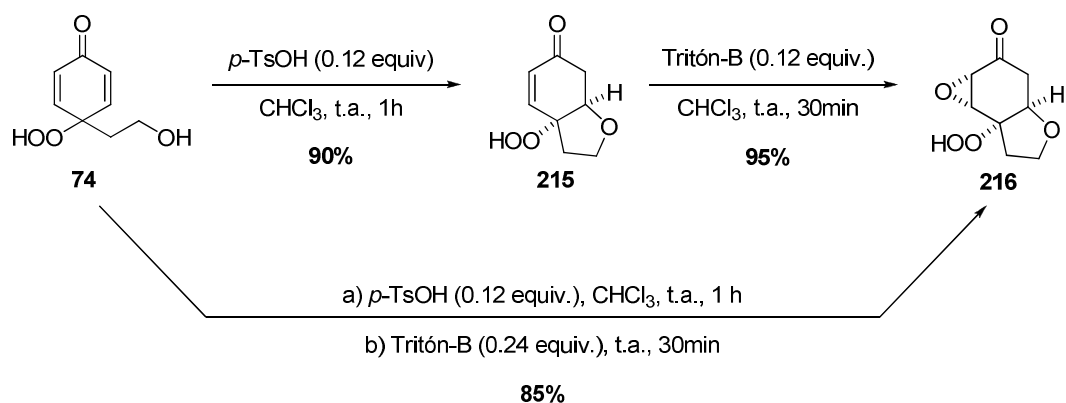
Esquema 3.11

Por otro lado, se había observado que el tratamiento del *p*-peroxiquinol **74**, inicialmente formado, con K₂CO₃ en etanol generaba de forma diastereoselectiva el epóxido tricíclico **216** (Esquema 3.12), en un proceso dominó que implicaba la adición conjugada intramolecular de la cadena hidroxialquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona seguida de epoxidación intramolecular en la que el grupo hidroperóxido del derivado inicialmente formado **215** actuaría como agente de epoxidación intramolecular.¹⁸



Esquema 3.12

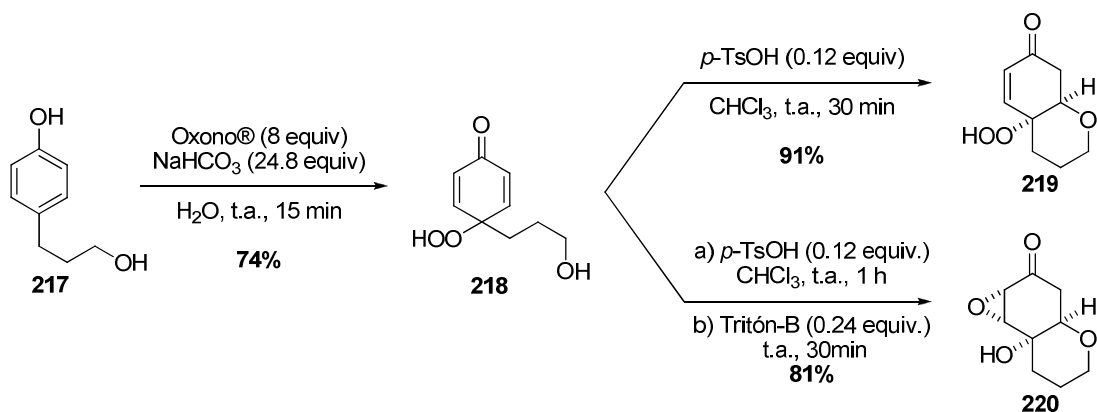
Esta hipótesis mecanística se vio avalada por el aislamiento del *p*-peroxiquinol cíclico **215** al tratar el peróxido **74** con una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. Por otra parte el compuesto **215** en presencia de una base como el Tritón-B evolucionaba hasta el *p*-epoxiquinol **216**, lo que demostraba que el hidrobenzofurano **215** debía ser un intermedio de reacción (Esquema 3.13). Dada la elevada tendencia del *p*-peroxiquinol **74** a ciclarse en medio ácido, así como la resistencia del fragmento de hidroperóxido en estas condiciones, se pudo describir la síntesis del correspondiente epóxido bicíclico **216** en una sola etapa de reacción mediante una secuencia que implicaba una primera ciclación en medio ácido y posterior transformación en el epóxido por tratamiento con base. El compuesto triciclo **216** también pudo sintetizarse directamente a partir del *p*-peroxiquinol **74**, mediante el proceso catalítico ácido-base en tándem, con un rendimiento global del 85%.



Esquema 3.13

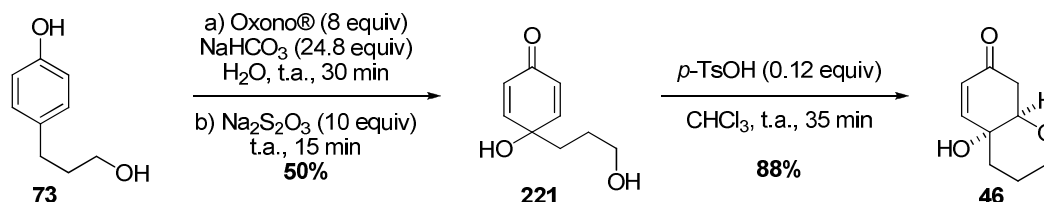
Cabe destacar que tanto el compuesto bicíclico **215** como el tricíclico **216** se obtuvieron como únicos productos de reacción indicando que los procesos de adición conjugada intramolecular se produjeron de forma totalmente estereoselectiva.

El comportamiento del *p*-(3-hidroxipropil)fenol **217**, cuya diferencia estructural con respecto al fenol **73** reside en la distancia existente entre el grupo hidroxilo localizado en el extremo de la cadena alifática y el anillo aromático, en las reacciones análogas resultó prácticamente referible. Así, la transformación del fenol **217** en el *p*-peroxiquinol **218**, se logró con el proceso de desaromatización oxidante, con Oxono® y NaHCO_3 . El tratamiento del *p*-peroxiquinol **218** sintetizado, con ácido *p*-toluenosulfónico, permitió su evolución estereoselectiva hacia el hidroperoxihidrobenzopirano **219**, mientras que la reacción secuencial del mismo *p*-peroxiquinol **218** con ácido *p*-toluenosulfónico y Triton-B permitió acceder diastereoselectivamente al epoxiquinol tricíclico **220** con excelente rendimiento (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

La única diferencia apreciable en el comportamiento de los fenoles *p*-(2-hidroxietil) y *p*-(2-hidroxipropil) sustituidos **73** y **217** se observó en el proceso secuencial de tratamiento con el Oxono® y el Na₂S₂O₃. En el caso del compuesto **217**, el derivado de *p*-quinol **221** se consiguió aislar con un 50% de rendimiento, mientras que el *p*-quinol derivado del fenol **73** no se pudo aislar porque evolucionaba en las condiciones de reacción hasta la Rengiolona **45**. La ciclación en medio ácido catalítico de este compuesto **221** condujo al hidrobenzopirano **46** (Esquema 3.15).



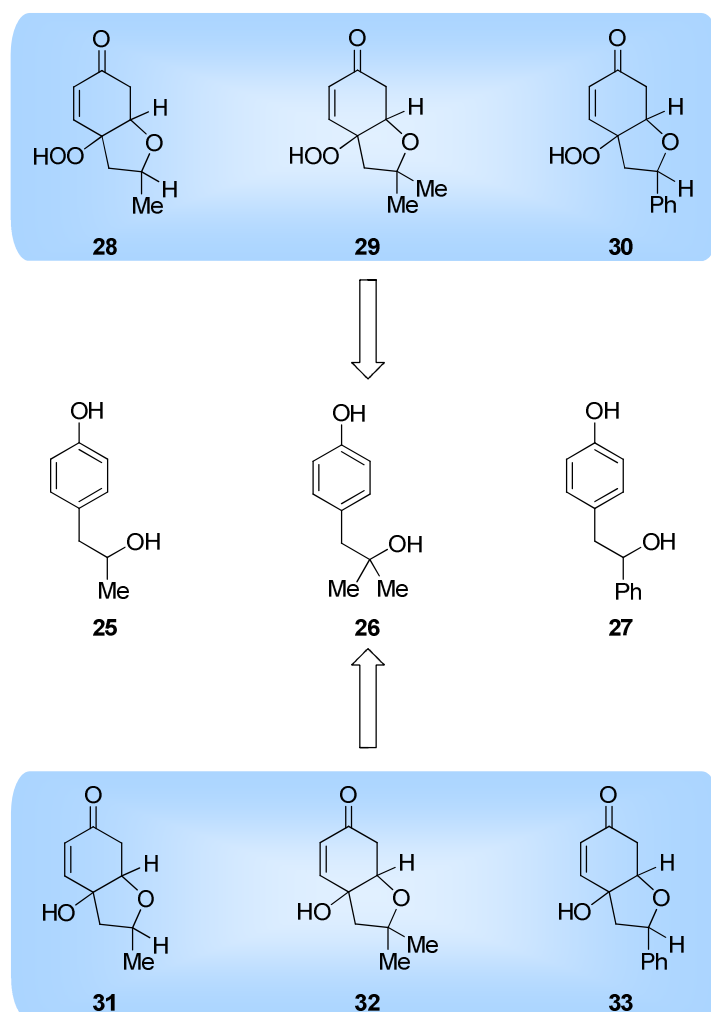
Esquema 3.15

3.4. Discusión de resultados.

Los objetivos de esta parte del trabajo se centran en el estudio del comportamiento frente al Oxono® de los fenoles *p*-alquil sustituidos con grupos hidroxilo secundarios y terciarios en la cadena mencionada así como en la aplicación sintética de los productos resultantes.

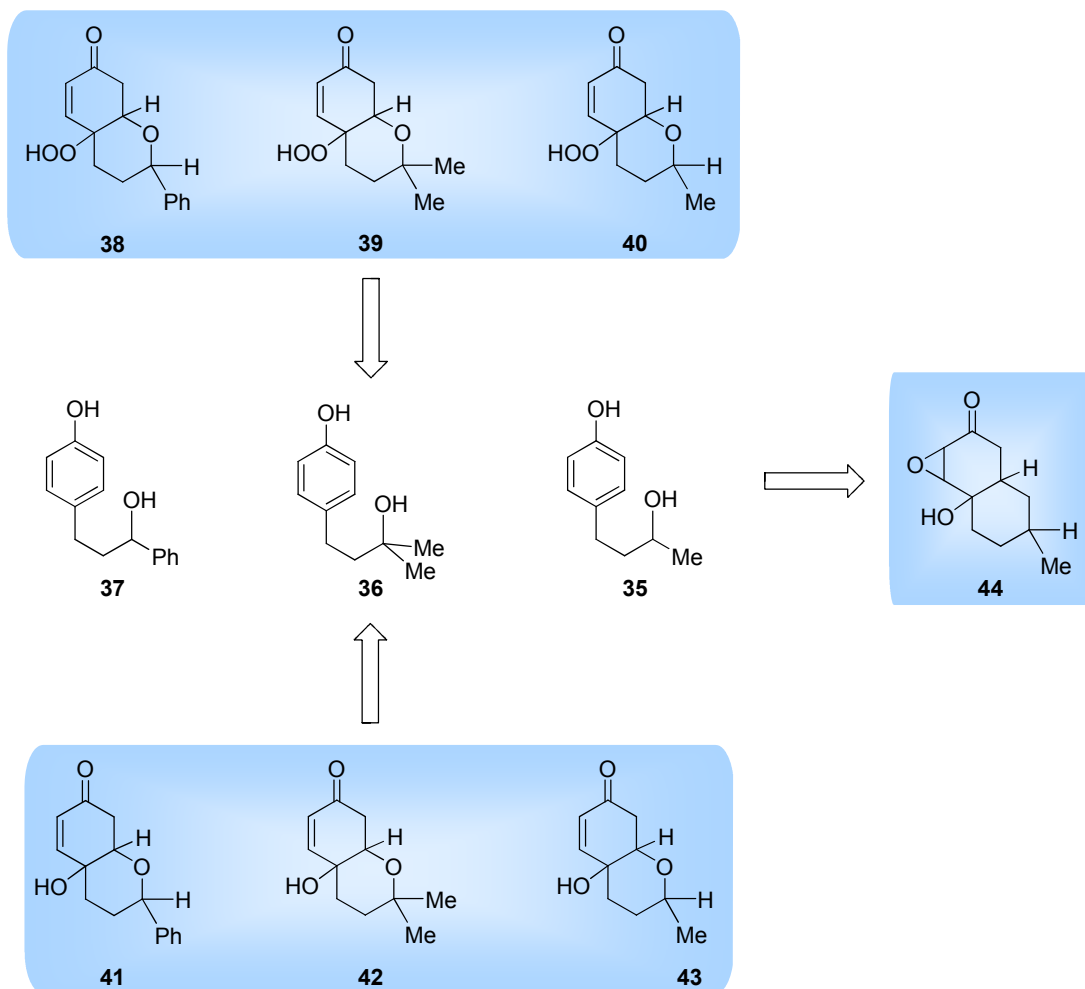
3.4.1. Síntesis de precursores: Fenoles *para* hidroxialquil sustituidos.

La obtención de los derivados con estructura de hidrobenzofurano polioxigenado, **28**, **29**, **30**, **31**, **32** y **33**, constituían así el objetivo de esta parte del trabajo. Este estudio requería la síntesis previa de los fenoles *para* hidroxialquil sustituidos precursores correspondientes, **25**, **26** y **27** (Esquema 3.16).



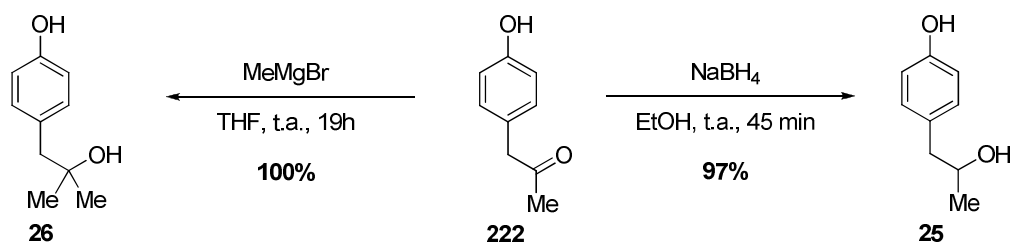
Esquema 3.16

Para sintetizar los hidrobenzopiranos polioxigenados, 38, 39, 40, 41, 42, 43 y 44 fue necesaria la preparación de los fenolesprecursores, 35, 36 y 37 (Esquema 3.17).



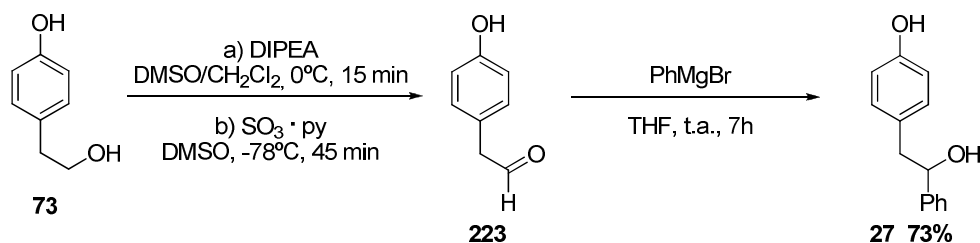
Esquema 3.17

La síntesis del 4-(2-hidroxipropil)fenol **25** y del 4-(2-hidroxipropil)fenol **26** se llevó a cabo a partir de la metilcetona comercial **222**, según se indica en el Esquema 3.18. Así, el tratamiento de **222** con NaBH_4 en etanol condujo, con un 97% de rendimiento, al carbinol secundario **25** puro, después de una simple filtración sobre gel de sílice. Por otro lado, la reacción de la metilcetona **222** en disolución de THF con 3 equivalentes de MeMgBr , a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, permitió obtener el alcohol **26**, con un rendimiento cuantitativo.



Esquema 3.18

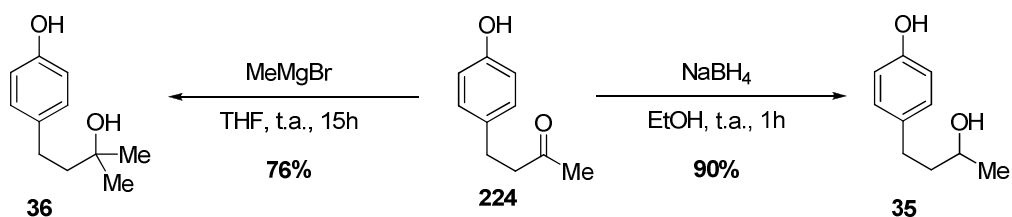
La preparación del 4-(2-hidroxi-2-feniletil)fenol **27** se llevó a cabo, según se indica en el Esquema 3.19, a partir del aldehído **223**, obtenido por oxidación del fenol comercial **73** con $\text{SO}_3 \cdot \text{piridina}$. Este aldehído **223** hubo de utilizarse rápidamente debido a la degradación del mismo con el tiempo y sin purificación previa, debido a su inestabilidad en gel de sílice y otras fases estacionarias. La adición de 3 equivalentes de PhMgBr sobre el aldehído **223**, tras 7 horas de reacción a temperatura ambiente, dio lugar al fenol **27**, el cual pudo ser aislado por cromatografía en columna con un 73% de rendimiento global.



Esquema 3.19

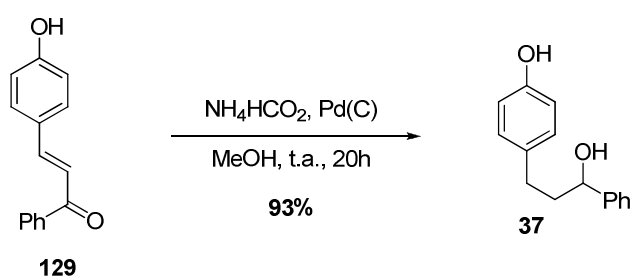
Aplicando procedimientos análogos, se realizó la transformación de la 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona **224** en los *p*-hidroxialquilfenoles **35** y **36** (Esquema 3.20). La reducción del fenol comercial **224** con NaBH_4 dio lugar, tras 1 hora de reacción, al 4-(3-hidroxibutil)fenol **35**¹²⁸ con un 90% de rendimiento, después de una simple filtración sobre gel de sílice. Por otro lado, el 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenol **36** se sintetizó, también como un sólido blanco y con un rendimiento del 76%, por tratamiento del fenol comercial **224** con MeMgBr (2.5 equivalentes) durante 15 horas.

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.



Esquema 3.20

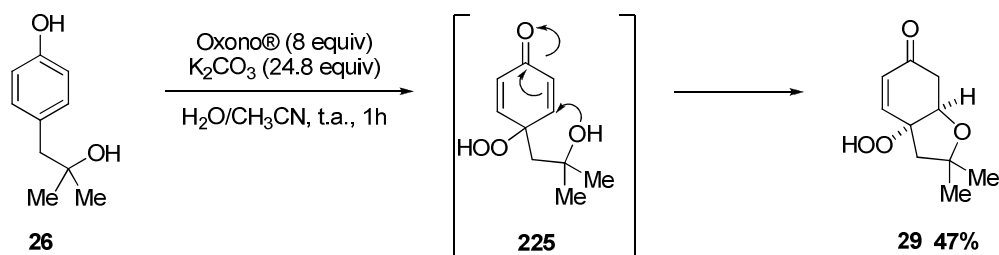
La preparación del 4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenol **37** se llevó a cabo por hidrogenación del doble enlace y del grupo carbonilo existente en la 4-hidroxichalcona **129** comercial (Esquema 3.21). Agitando una disolución del producto comercial **13** en MeOH y formiato amónico junto con Pd(C) en suspensión durante 20 horas, a temperatura ambiente, se consiguió el fenol **37**, tras purificación cromatográfica, con un rendimiento del 93%.



Esquema 3.21

3.4.2. Reacciones de *p*-hidroxialquilfenoles con Oxono®.

Cuando el fenol **26** se sometió a la reacción de desaromatización oxidante con Oxono® y NaHCO₃, no se observó prácticamente evolución alguna en el crudo de reacción tras 90 minutos, siendo el fenol de partida **26** el producto mayoritario. Sin embargo, el uso de una base más fuerte como el K₂CO₃ en la reacción con Oxono® sí produjo la conversión total del producto de partida **26** en el derivado bicíclico **29**, tras 1 hora de reacción. Este derivado **29** se obtuvo con un 47% de rendimiento, después de varias extracciones de la mezcla de reacción con AcOEt, como único producto de la reacción que, en este caso, implica dos procesos: la desaromatización oxidante del fenol de partida y la adición conjugada intramolecular de la cadena hidroxialquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

Los datos más significativos del espectro de protón del producto **29**, que permitieron determinar la configuración relativa se muestran en la siguiente figura. En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H , dos protones como un sistema AB a δ : 6.69 y 6.17 ppm, se asignaron al doble enlace sobre C_4 - C_5 en la estructura de la ciclohexadienona. Los valores de las constantes de acoplamiento de la señal correspondiente al H_{7a} , que aparece a 4.66 ppm como un triplete de dobletes con J de 3.4 y 4.7 Hz, sólo son compatibles con la disposición ecuatorial de dicho hidrógeno. Los pequeños valores de estos acoplamientos sugieren que el H_{7a} se encuentra en disposición ecuatorial que sólo es posible en una fusión de tipo *cis* entre los dos anillos.

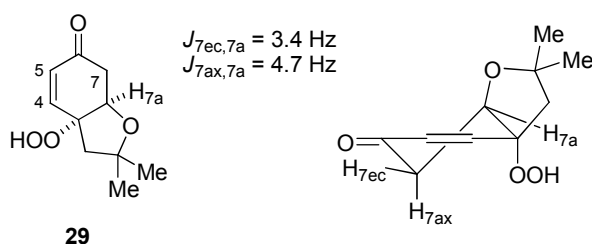


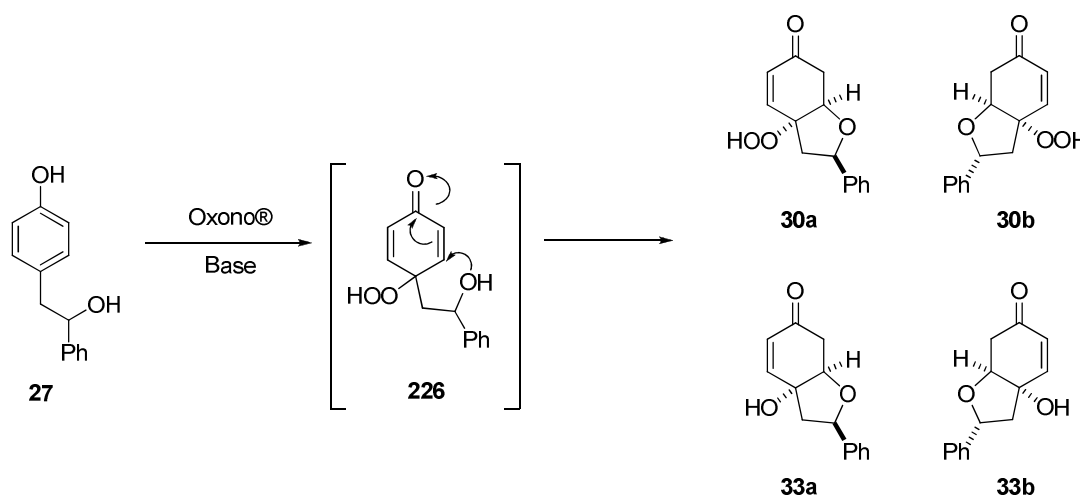
Figura 3.7

Esta estereoquímica de fusión *cis* entre los dos ciclo indica que en el proceso de adición conjugada se ha producido el ataque exclusivamente por una de las caras diastereotópicas del fragmento de ciclohexadienona. La presencia del grupo hidropérido favoreció el ataque del grupo hidroxilo de la cadena alquílica por la cara opuesta, probablemente para eliminar las interacciones electrostáticas que se originarían si el ataque se produjera por la misma cara.

Hay que tener en cuenta que la existencia de una cadena hidroxialquílica, en la posición *para* del fenol, con un centro estereogénico, podría influir en la estereoquímica de las adiciones conjugadas sobre el fragmento de ciclohexadienona.

El tratamiento del 4-(2-hidroxi-2-feniletil)fenol **27** con Oxono® y diferentes bases (NaHCO_3 , K_2CO_3 y KOH), condujo, después de prolongados tiempos de reacción, a una mezcla compleja de reacción. En ella se observó, además del producto de partida **27**, la

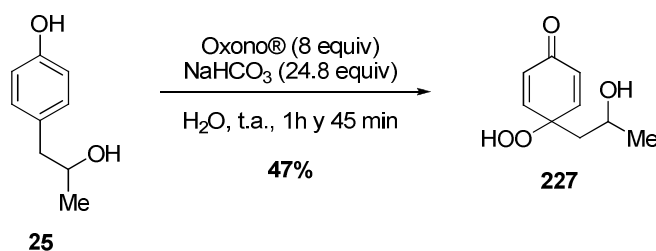
presencia de cuatro derivados de hidrobenzofurano que posteriormente se pudieron caracterizar como **30a**, **30b**, con estructuras de *p*-peroxiquinol diastereoméricas, **33a** y **33b**, con estructura de *p*-quinoles diastereoméricos (**Esquema 3.23**). En los diferentes intentos de purificación cromatográfica de los distintos productos no se consiguió la separación de ninguno de estos productos debido a la coelución de los mismos en las fases estacionarias utilizadas.



Esquema 3.23

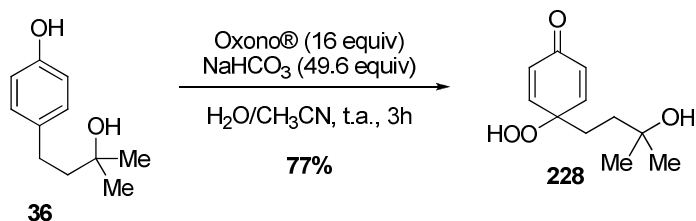
Con el fin de conseguir la conversión completa del fenol de partida **27**, se llevó a cabo la reacción con Oxono® y K_2CO_3 , como base, previa disolución del fenol en agua y acetonitrilo a $45^\circ C$. Después de 90 minutos, el análisis por TLC de la mezcla de reacción reveló que, aunque el producto de partida se había consumido totalmente, los hidrobenzofuranos **33a** y **33b** ya aparecían junto con los hidroperóxidos **30a** y **30b**.

La desaromatización oxidante del *p*-alquilfenol **25**, que posee un metilcarbinol en la cadena alquílica de la posición *para*, se llevó a cabo empleando 8 equivalentes de Oxono®, 24.8 equivalentes de $NaHCO_3$ y agua como disolvente único de la reacción. Así, se pudo obtener el *p*-peroxiquinol **227** con un rendimiento del 47% y sin necesidad de purificación cromatográfica (**Esquema 3.24**).



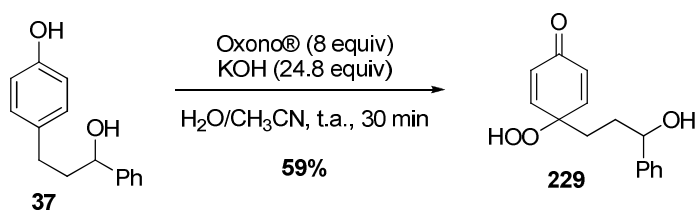
Esquema 3.24

El estudio del comportamiento del fenol **36**, con un carbinol terciario en la cadena alquílica requirió una variación de las condiciones de reacción (**Esquema 3.25**). Después de numerosos ensayos, se pudo establecer la formación del hidroperóxido **228** tras la disolución del fenol **36**, en una mezcla de agua y acetonitrilo, y 3 horas de agitación con Oxono® y NaHCO₃ (16 y 49.6 equivalentes respectivamente). En estas condiciones se produjo la conversión total del producto de partida. El *p*-peroxiquinol **228** así sintetizado se aisló, sin necesidad de purificación cromatográfica, con un rendimiento del 77%.



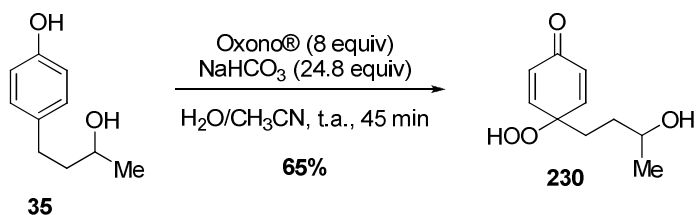
Esquema 3.25

En el caso del 4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenol **37**, fue preciso usar KOH como base para que la reacción con Oxono® culminase (**Esquema 3.26**). Así, la adición de una mezcla Oxono® y KOH sobre el fenol **37** y agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, condujo al *p*-peroxiquinol **229** con un 59% de rendimiento.



Esquema 3.26

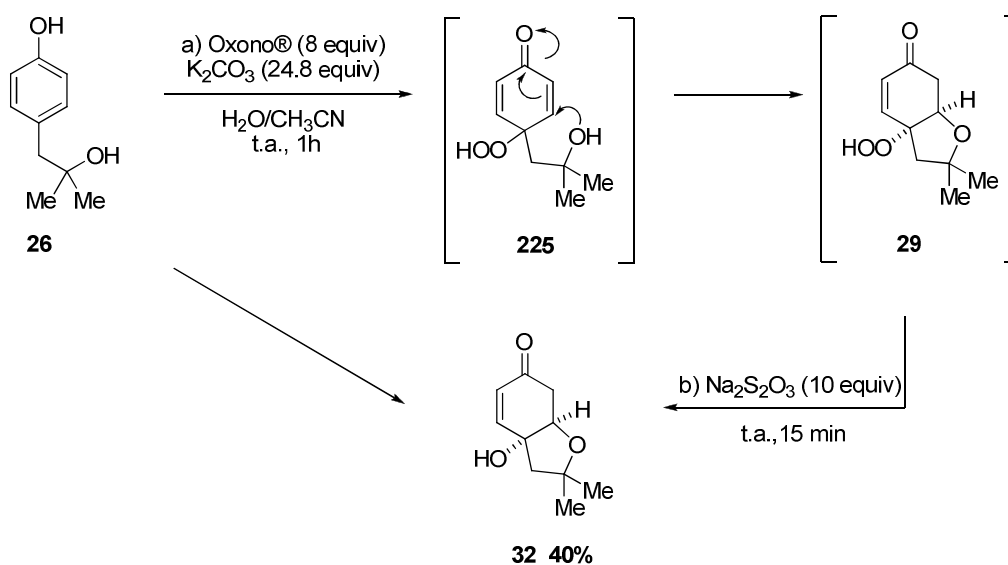
Finalmente, las condiciones estándar de desaromatización oxidante, Oxono® y NaHCO₃, permitieron la transformación del 4-(3-hidroxi-3-metil)fenol **35** el *p*-peroxiquinol **230** con un 65% de rendimiento (**Esquema 3.27**).



Esquema 3.27

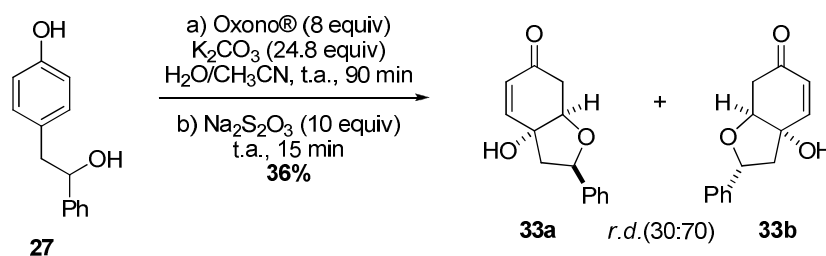
3.4.3. Reacciones secuenciales de *p*-hidroxialquilfenoles con Oxono® y Na₂S₂O₃.

El tratamiento del fenol **26** con Oxono® y K₂CO₃ durante 1 hora y posterior adición de Na₂S₂O₃ a la mezcla resultante dio lugar únicamente al compuesto bicíclico **32** con un 40% de rendimiento. La formación directa de **32** debe tener lugar a través de un proceso de tres transformaciones: desaromatización oxidante, ciclación del *p*-peroxiquinol intermedio **225** y reducción del hidroperóxido bicíclico resultante **29** (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

El tratamiento secuencial del fenol **27** con Oxono® y K₂CO₃ seguido de la adición del reductor, Na₂S₂O₃, una vez consumido el sustrato de partida, condujo a la formación de los derivados de tetrahidrobenzofurano diastereoisoméricos **33a** y **33b**, en proporción 30:70, como un conjunto del 36% de rendimiento (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

Aunque los diastereoisómeros **33a** y **33b** no se pudieron separar, el diferente desplazamiento químico de los hidrógenos H₂ y H_{7a} (Figura 3.8) permitió conocer la proporción relativa de ambos por integración de las señales correspondientes. Como se

puede observar, los H_{7a} aparecen a 4.40 y 4.54 ppm respectivamente, como td y con constantes de acoplamiento de 5.2 y 1.5 Hz y 3.5 y 2.0 Hz. Estos valores indican de nuevo la disposición ecuatorial del H_{7a} , solamente posible si la fusión de los ciclos es *cis*. El espectro bidimensional NOESY de la mezcla puso de manifiesto la existencia de una correlación intensa entre el H_{7a} y el anillo aromático del diastereoisómero mayoritario **33b**, lo que sólo es posible si existe una disposición *sin* entre ambos. En el diastereoisómero **33a** no se detecta dicha correlación. Adicionalmente el efecto NOE entre los protones H_2 y H_{7a} en el compuesto mayoritario **33b** avala la esteoquímica 1,3-*sin* de estos hidrógenos.

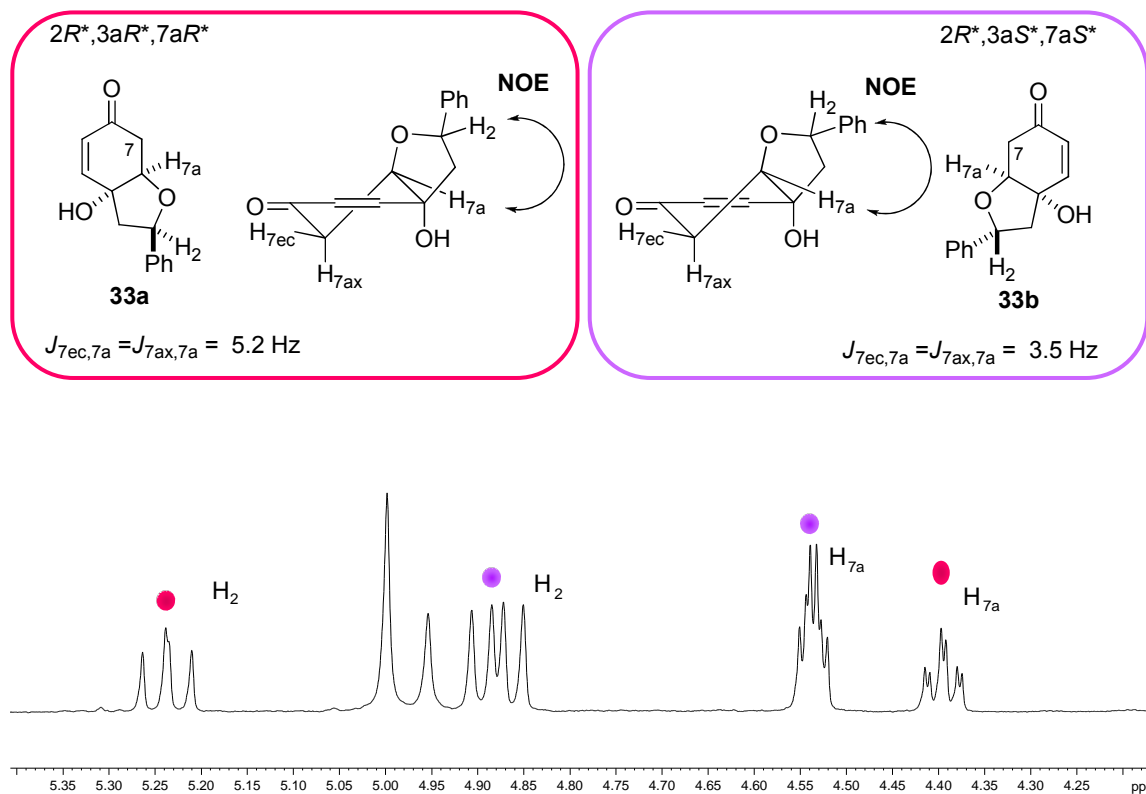


Figura 3.8

De nuevo, la fusión *cis* entre los dos ciclo indica que la reacción de ciclación se ha producido por una de las dos caras diastereotópicas del fragmento de ciclohexadienona. Además, la formación mayoritaria de **33b** revela que el centro estereogénico presente en la cadena alquílica del fenol **27** debe también producir una diferenciación entre los dos dobles enlaces diastereotópicos del fragmento de ciclohexadienona (Figura 3.9).

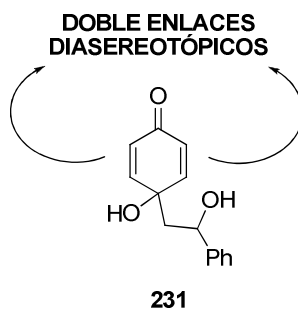
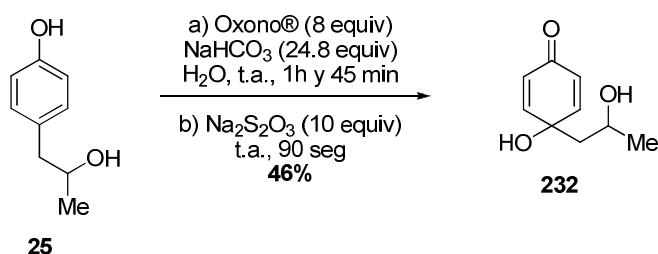


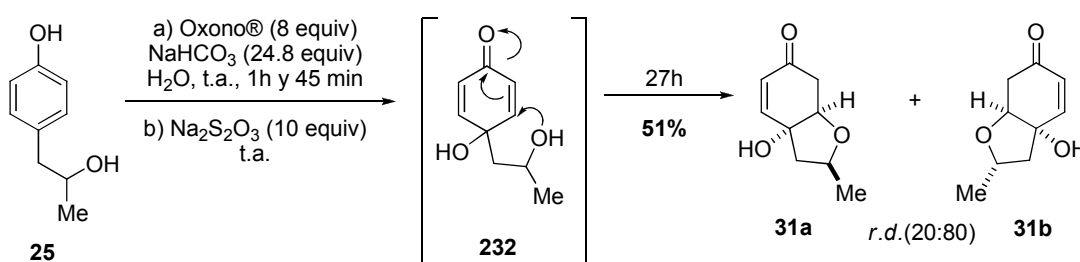
Figura 3.9

La reacción de desaromatización oxidante del fenol **25** con Oxono® y NaHCO₃, seguida de la adición lenta a temperatura ambiente de 10 equivalentes de Na₂S₂O₃, una vez comprobada la desaparición completa del sustrato de partida, originó el *p*-quinol **232**, que se pudo aislar con un 46% de rendimiento, sin necesidad de purificación cromatográfica (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

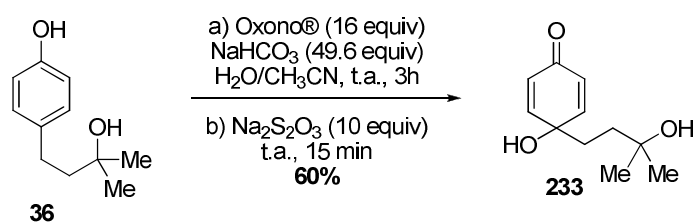
El producto **232** pudo obtenerse así después de hidrolizar la mezcla de reacción y extracción inmediata. Si tras añadir Na₂S₂O₃, se deja la mezcla resultante agitando durante 27 horas, se genera una mezcla 20:80 de los tetrahydrobenzofuranos diastereoisómeros **31a** y **31b** (Esquema 3.31), según se pudo estimar mediante la integración en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de las señales de los protones olefinicos que aparecen bien diferenciadas a 6.68 y 6.72 ppm. La mezcla de **31a** y **31b** se pudo aislar tras varias extracciones con un rendimiento del 51%.



Esquema 3.31

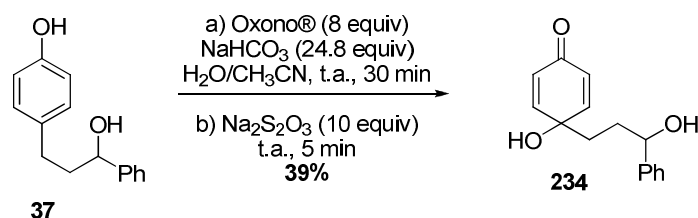
Este resultado mostraba que la preparación de los hidrobenzofuranos se podía llevar a cabo de nuevo en una sola etapa, después de alargar el tiempo de reacción, probablemente debido a la menor nucleofilia del alcohol alquílico en comparación con el de los fenoles **26** y **27** que poseen un alcohol terciario y bencílico, respectivamente, en la cadena en posición *para*. En en los dos casos anteriores, fue imposible aislar los correspondientes *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles de los fenoles **26** y **27**, porque se producía la adición del alcohol alquílico sobre el doble enlace de forma inmediata.

La reproducción exacta de las condiciones de reacción de desaromatización oxidante del fenol **36**, Oxono® (16 equivalentes) y NaHCO₃ (49.6 equivalentes), y el tratamiento posterior de la mezcla resultante con Na₂S₂O₃ durante 15 minutos promovió la formación del *p*-quinol **233**, con un 60% de rendimiento (Esquema 3.32).



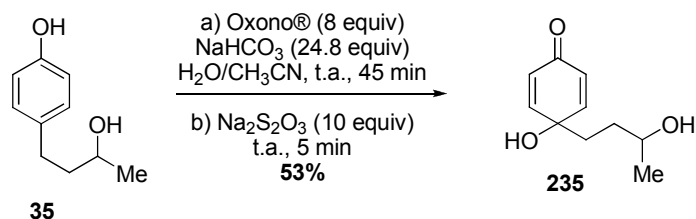
Esquema 3.32

La reacción de desaromatización oxidante con Oxono® y NaHCO₃ del fenol **37** y la adición posterior de Na₂S₂O₃, una vez que la conversión total del sustrato de partida se ha producido, permitió obtener, al cabo de 5 minutos, el correspondiente *p*-quinol **234** con un 39% de rendimiento (Esquema 3.33).



Esquema 3.33

Cuando fue el fenol **35** el que se sometió al tratamiento secuencial con Oxono® y Na₂S₂O₃, se aisló el *p*-quinol **235** con un rendimiento del 53%, siendo necesarios solamente 5 minutos para que la reducción del intermedio peróxido **230** se produjera (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

3.4.4. Síntesis de 2-metil hidrofuranos polioxygenados.

A continuación se estudió el proceso de adición conjugada intramolecular sobre el fragmento de ciclohexadienona presente en el *p*-peroxiquinol **227** y *p*-quinol **232** (Figura 3.10). En ambos caso se evaluó la influencia que ejerce, sobre la estereoquímica de las adiciones conjugadas y epoxidaciones, la presencia de un centro estereogénico en la cadena hidroxialquílica situada sobre la posición *para* del sustrato de partida. El control estereoquímico de estas reacciones resulta esencial para las futuras aplicaciones sintéticas de las mismas.

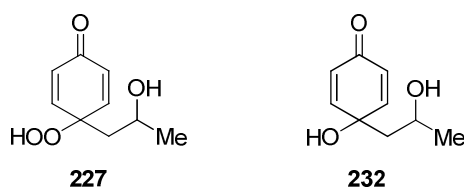
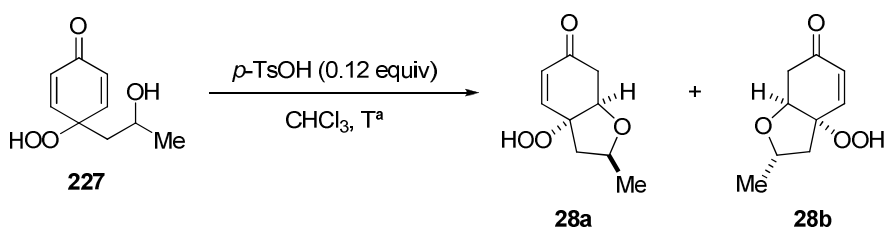


Figura 3.10

El tratamiento del *p*-peroxiquinol **227** anteriormente obtenido, con ácido *p*-toluenosulfónico en cloroformo, condujo a la formación de una mezcla de hidroperóxidos diastereoisómeros con estructura de tetrahidrobenzofurano, **28a** y **28b**, cuya proporción relativa variaba ligeramente con la temperatura. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados, a distinta temperatura, se encuentran recogidos en la Tabla 3.1. La proporción relativa de **28a** y **28b** se determinó por integración de las señales correspondientes a los protones olefínicos, 6.768 y 6.82 ppm, que aparecen bien diferenciadas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón.



Entrada	T ^a	Productos ^a 28a : 28b
1	-20°C	75 : 25
2	-30°C	80 : 20
3	-40°C	85 : 15
4	-50°C	78 : 22
5	-60°C	70 : 30

a) Proporciones determinadas en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

Tabla 3.1. Optimización de la reacción de adición conjugada del *p*-peroxyquinol **227**.

Como puede observarse, a -20°C se generó una mezcla 75:25 de los diastereoisómeros **28a** y **28b** (Tabla 3.1, entrada 1). La proporción del diastereoisómero mayoritario **28a** pudo aumentarse hasta el 85% al disminuir la hasta -40°C la temperatura de reacción (Tabla 3.1, entrada 3). Al disminuir aún más la temperatura, la diastereoselectividad empeoró.

Ambos diastereoisómeros **28a** y **28b** debían proceder de la adición conjugada de la cadena hidroxialquílica sobre los dos dobles enlaces diastereotópicos del *p*-peroxyquinol **227** y, como puede verse, la mejor relación diastereomérica, 85:15, se consiguió a -40°C, después de 12 horas de reacción y con un rendimiento del 47%.

Aunque los diastereoisómeros **28a** y **28b** no se pudieron separar, su configuración relativa se pudo determinar mediante el estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de la mezcla (Figura 3.11). La estereoquímica *cis* de la fusión entre los dos anillos en los biclos **28a** y **28b** se asignó teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento del hidrógeno H_{7a}. En ambos compuestos los valores de *J*_{7a,7ec} y *J*_{7a,7ax}, indicados en la figura, son inferiores a 5.6 Hz. Este pequeño valor sólo es compatible con la disposición ecuatorial de dicho hidrógeno, que sólo es posible en una fusión de tipo *cis* entre los dos anillos. Por otro lado, en el análisis del experimento NOESY de la mezcla de ambos diastereoisómeros, representado en la figura, se observó una correlación intensa entre los protones H₂ y H_{7a} en el compuesto mayoritario **28a**, que no se detecta en el diastereoisómero

28b. Este dato permitió asignar la estereoquímica *sin* para los protones H₂ y H_{7a} en el diastereoisómero **28a**.

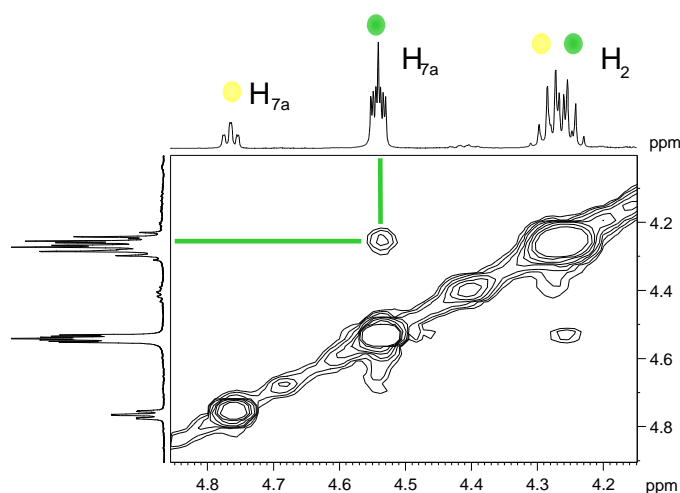
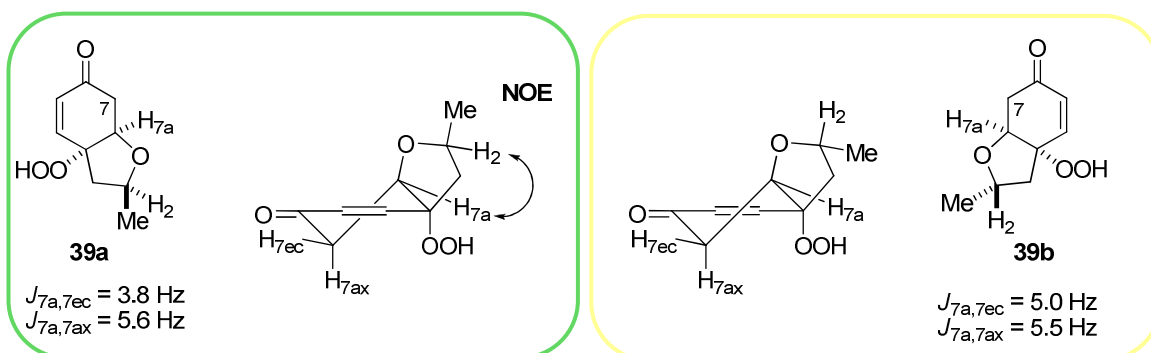
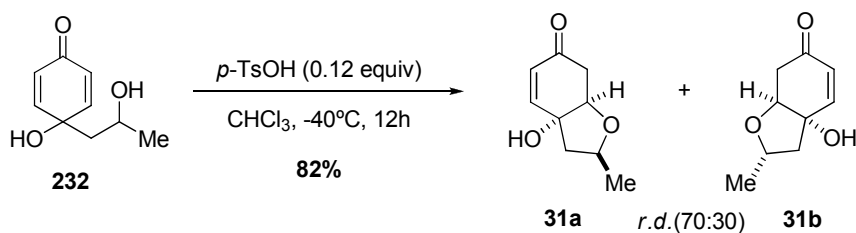


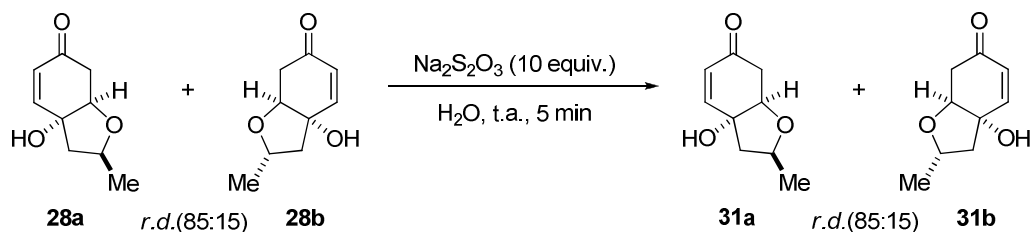
Figura 3.11

Una vez encontrada la temperatura óptima para llevar a cabo la reacción de ciclación con ácido *p*-toluensulfónico del *p*-peroxiquinol **227**, se decidió aplicarla sobre el *p*-quinol **232**. Así, se hizo reaccionar al compuesto **232** con ácido *p*-toluenosulfónico, en disolución de cloroformo a -40°C (**Esquema 2.35**), produciéndose una mezcla 70:30 de los diastereoisómeros **31a** y **31b** con un 82% de rendimiento. Desafortunadamente la mezcla de ambos compuestos tampoco se pudo separar por cromatografía. Con el fin de mejorar la diastereoselectividad obtenida en las condiciones indicadas, se efectuaron nuevamente varios ensayos a distintas temperaturas. Sin embargo ninguno de ellos condujo a una mejora sustancial de la proporción relativa de los diastereoisómeros.



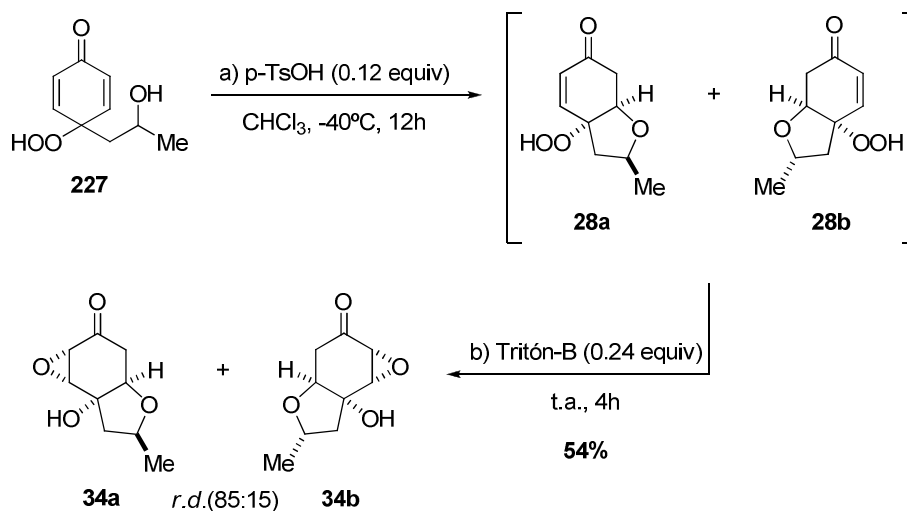
Esquema 3.35

La configuración relativa de los compuestos bicíclicos **31a** y **31b** se determinó mediante reducción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ de una mezcla 85:15 de los hidroperóxidos **28a** y **28b**, obtenidos y caracterizados anteriormente (Esquema 3.36).



Esquema 3.36

También se ensayaron distintas condiciones de reacción para establecer finalmente el proceso catalítico tandem indicado en el Esquema 3.37. Así, el tratamiento del p -peroxiquinol **227** con 0.12 equivalentes de ácido p -toluenosulfónico a -40°C seguido de la adición al medio de 0.24 equivalentes de Tritón-B, dio lugar de forma directa a una mezcla 85:15 de los compuestos **34a** y **34b**, que se aislaron con un rendimiento del 54%, tras purificación cromatográfica.



Esquema 3.37

Los compuestos **34a** y **34b** deben formarse a partir de los hidroperóxidos bicíclicos **28a** y **28b**, inicialmente formados en el medio ácido, en los que el grupo hidroperóxido -OOH actúa como agente de epoxidación intramolecular.¹²⁹ La estereoquímica propuesta, que se confirma a continuación, indica que la reacción ocurre por la misma cara en la que se encuentra el agente epoxidante.

La estereoquímica relativa del derivado **34a** fue asignada de forma inequívoca mediante un estudio de difracción de rayos-X (**Figura 3.12**), pudiéndose confirmar así la fusión *cis* de los ciclos y la disposición *sin* entre H_{7a} y H₂, deducidas anteriormente por resonancia magnética nuclear. Dicho compuesto fue conseguido por cristalización en hexano:acetona de una pequeña alícuota de la mezcla 85:15 obtenida en el proceso tandem anterior.

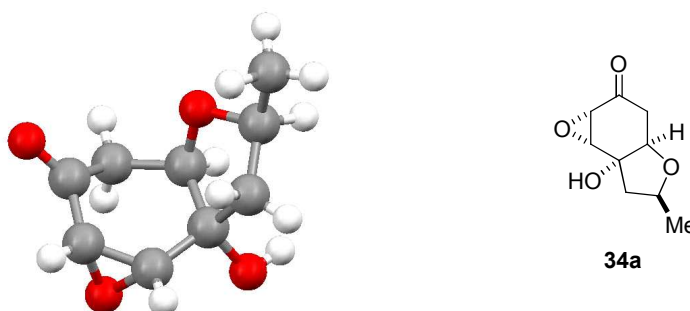
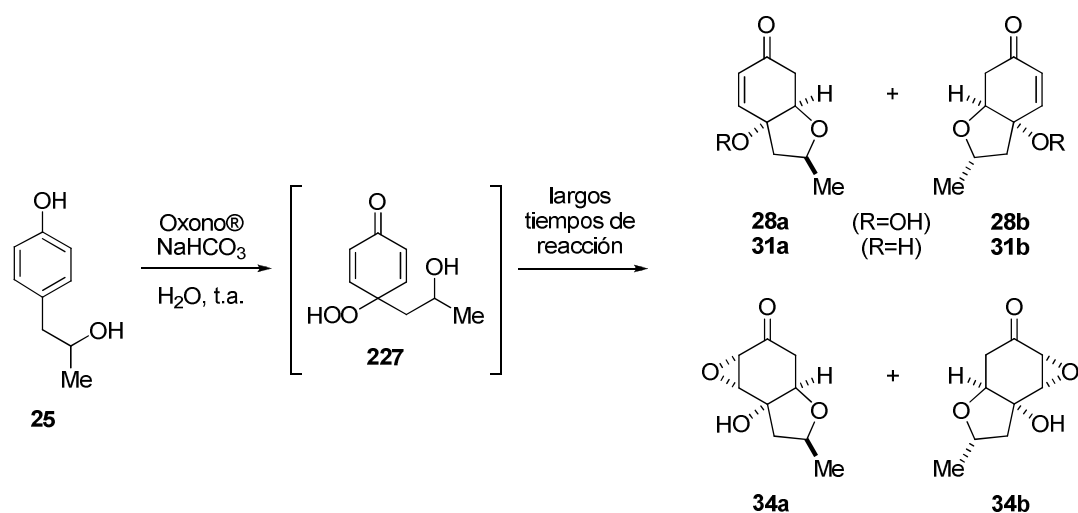


Figura 3.12

En la preparación del *p*-peroxiquinol **227** mediante desaromatización oxidante con Oxono® del 4-(1-hidroxipropil)fenol **25** se detectó la formación de distintos productos de reacción cuando el proceso se prolongaba más tiempo del estrictamente necesario (**Esquema 3.38**).

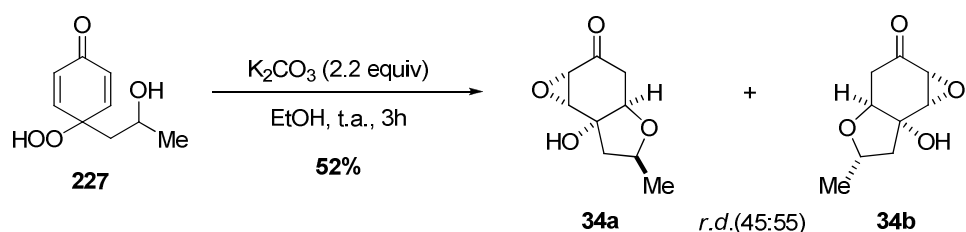
129. a) Y. Hu, H. G. Floss, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3837. b) R. A. Flowers II, S. Naganathan, P. Dowd, E. M. Arnett, S. W. Ham, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9409. c) E. M. Arnett, P. Dowd, R. A. Flowers II, S. W. Ham, S. Naganathan, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9209. d) P. Dowd, S. W. Ham, S. J. Geib, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7734. e) R. Thiericke, A. Zeeck, A. Nakagawa, S. Omura, R. E. Herrold, S. T. S. Wu, J. M. Beale, H. G. Floss, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3979. f) S. W. Ham, P. Dowd, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1660. g) S. W. Ham, P. Dowd, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1660. h) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, J. Org. Chem. 1979, 44, 2983.



Esquema 3.38

El estudio detallado de resonancia magnética nuclear de protón del crudo de reacción, permitió observar la evolución de la mezcla. En este caso, además de los correspondientes productos de ciclación **28a** y **28b**, se observó tanto la reducción de los mismos hacia los hidrobenzofuranos **31a** y **31b** como los epóxidos **34a** y **34b**.

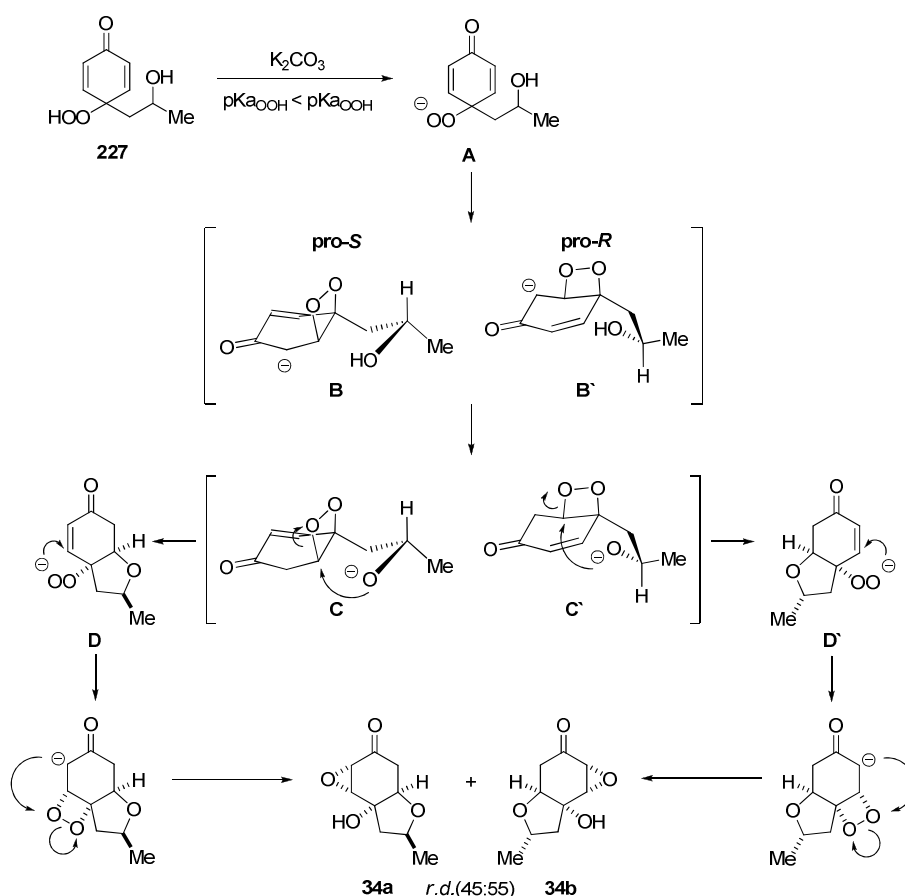
Con el fin de conseguir un proceso sintéticamente útil que condujera a la formación mayoritaria de los epóxidos **34a** y **34b**, se decidió someter el *p*-peroxyquinol **227**, obtenido en la reacción directa de **25** con Oxono® durante 1 hora y 45 minutos, a diferentes condiciones básicas. Después de muchos ensayos se pudo establecer que el tratamiento de **227** con 2.2 equivalentes de K₂CO₃ en etanol durante 3 horas a temperatura ambiente conducía a una mezcla 45:55 de los epoxihidrobenzofuranos diastereoisómeros **34a** y **34b**, con un 52% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.39).



Esquema 3.39

La obtención de **34a** y **34b**, compuestos con fusión *cis*, indica que la reacción ha sido estereoselectiva pero no se ha producido diferenciación entre los dobles enlaces del fragmento de ciclohexadienona. Para explicar la transformación observada cuando el *p*-peroxyquinol **227** se somete a un tratamiento básico se propone el mecanismo indicado en el Esquema 3.40. Así, el tratamiento del *p*-peroxyquinol **227** con base daría lugar al anión

hidroperóxido **A**, debido a la mayor acidez del grupo hidroperóxido (-OOH) en comparación con el grupo alcohol (-OH). Este anión debe de atacar a la posición conjugada generando los enolatos intermedios **B** y **B'**, que poseen un anillo de dioxetano con una elevada tensión angular. En este ataque se debe producir la diferenciación de las dos caras diastereotópicas del fragmento de ciclohexadienona. El ataque se produce por la misma cara por la que se encuentra el anión originando el *cis* dioxetano, más estable que el *trans*. Sin embargo, la adición sobre los dobles enlaces diastereotópicos de la cadena hidroalquímica se produce con la misma probabilidad para originar la mezcla 45:55 observada. De nuevo la acidez relativa de los distintos protones permite suponer que los enolatos **B** y **B'** puede actuar como bases dando lugar a un ion alcóxido ($pK_{a_{CH_2CO}} < pK_{a_{OH}}$), **C** y **C'**. A continuación el ion alcóxido es capaz de dar un ataque nucleófilo sobre el anillo de dioxetano, que se abriría, liberando la tensión y originando los aniones hidroperóxido **D** y **D'**. La evolución posterior de estos intermedios mediante una adición conjugada del grupo hidroperóxido sobre el doble enlace enónico, conduciría a un nuevo dioxetano. La evolución de los dioxetanos, según se muestra en el esquema, a través del ataque del enolato sobre el anillo de dioxetano, explicaría la formación de los compuesto tricíclicos finales **34a** y **34b**.

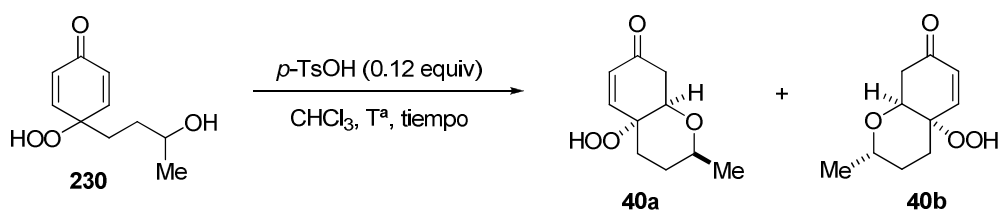


Esquema 3.40

3.4.5. Síntesis de hidropiranos polioxigenados.

Con los *p*-peroxiquinoles **228**, **229** y **230** los *p*-quinoles **233**, **234** y **235** sintetizados se procedió al estudio de las reacciones de adición conjugada intramolecular de la cadena hidroxialquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona. Se decidió analizar detalladamente los derivados, que poseen un grupo metilo en el centro estereogénico, como modelo. Aun así a modo de ejemplo se ensayaron la adición conjugada intramolecular medio ácido de los *p*-quinoles, ya que la estabilidad inherente de estos, y que algunos hidroperóxidos no poseen, facilita su manejo así como el de los productos obtenidos, permitiendo incluso su purificación.

En primer lugar, se llevó a cabo el tratamiento del *p*-peroxiquinol **230** con 0.12 equivalentes de ácido *p*-toluenosulfónico a distintas temperaturas (Tabla 3.2). En este caso, se observó, mediante el análisis del crudo de reacción por resonancia magnética nuclear de protón, la formación de una mezcla de dos diastereoisómeros, **40a** y **40b**. La proporción diastereomérica de ambos mostró ser dependiente de la temperatura. La mejor proporción diastereomérica (95:5) se consiguió a -20°C tras 3 horas y media de reacción, pudiéndose aislar el compuesto mayoritario **30a** con un 56% de rendimiento, tras purificación cromatográfica con gel de sílice neutralizada con trietilamina.



Entrada	T ^a	Tiempo	Productos ^a 40a : 40b
1	t.a.	40 min	87 : 13
2	0°C	90 min	92 : 8
3	-20°C	3.5 horas	95 : 5
4	-40°C	---	---

a) Proporciones determinadas en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

Tabla 3.2. Optimización de la reacción de adición conjugada del *p*-peroxiquinol **230**.

Los parámetros de resonancia magnética nuclear de protón y experimentos NOESY, permitieron de nuevo determinar la configuración relativa del hidroperóxido **40a** (Figura 3.13). El pequeño valor de las constantes de acoplamiento que muestra el hidrógeno H_{8a}

($J_{8a,8ec} = 2.5$ Hz y $J_{8a,8ax} = 3.4$ Hz) permiten afirmar que este hidrógeno se encuentra en posición ecuatorial en el ciclo **I**, lo que únicamente es posible si la fusión de los dos anillos es *cis*. Además, la existencia de un efecto NOE, señalado en el espectro, entre H_{8a} y H_2 permite confirmar que ambos hidrógenos se encuentran en disposición *sin* situándose así el grupo metilo en la posición ecuatorial, mucho más estable. La disposición axial del hidrógeno H_2 concuerda perfectamente con el valor de las constantes de acoplamiento de la señal a la que da lugar a 3.51 ($J = 2.0, 6.2$ y 11.1 Hz).

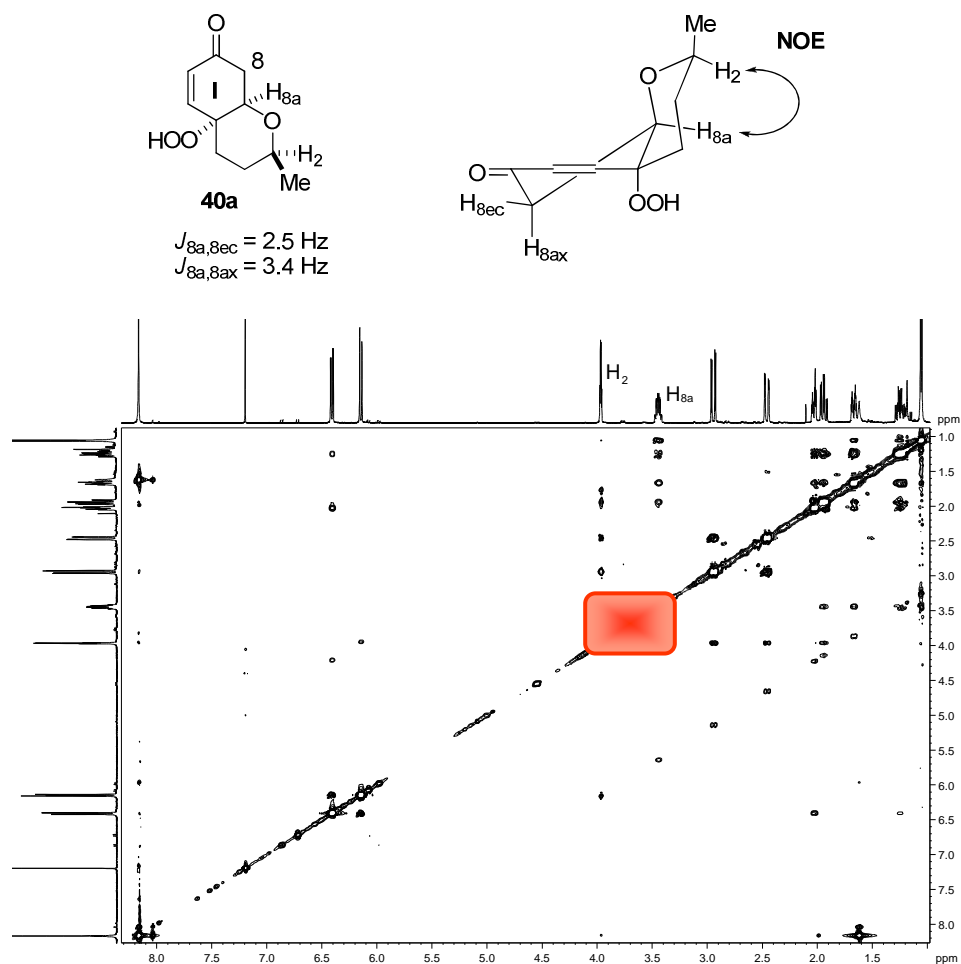


Figura 3.13

En el caso del diastereoisómero minoritario **40b**, aislado del ensayo realizado a temperatura ambiente, suponiendo que el proceso de adición conjugada ha originado de nuevo la fusión *cis* entre los dos ciclos, se puede establecer la estequiometría relativa representada en la **Figura 3.14**. La conformación mostrada dejaría situado a H_{8a} ($J_{8a,8ec} = 5.1$ Hz y $J_{8a,8ax} = 12.4$ Hz) en posición axial en el ciclo **I**, coincidiendo sus constantes de

acoplamiento con las de un protón en esta disposición. En este caso el grupo metilo se encuentra en la posición ecuatorial, más estable.

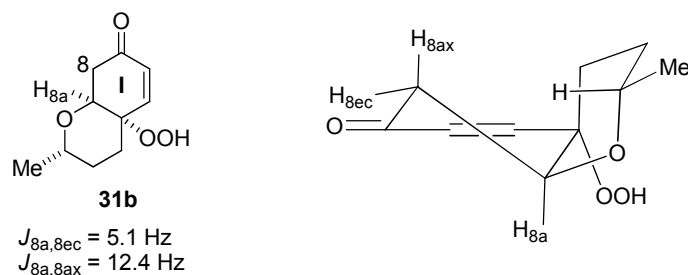
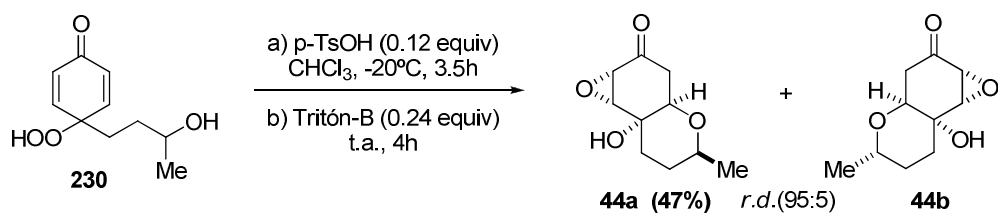


Figura 3.14

La secuencia catalítica ácido-base tandem también se aplicó al *p*-peroxiquinol **230**, según se indica en el Esquema 3.41. Así, el tratamiento de una disolución de **230** en cloroformo con ácido *p*-toluenosulfónico, a -20°C durante 3 horas y media, produjo la conversión total del producto de partida. Tras dejar que la mezcla de reacción anterior alcanzase la temperatura ambiente, se adicionaron de 0.24 equivalentes de Tritón-B. Después de 4 horas se consiguió una mezcla 95:5 de los epoxihidrobenzopiranos **44a** y **44b**. Mediante purificación cromatográfica, se pudo aislar únicamente el compuesto **44a** como un sólido blanco, con un 47% de rendimiento.



Esquema 3.41

El estudio de difracción de rayos-X del sólido obtenido permitió establecer la configuración relativa de los cinco centros estereogénicos presentes en el compuesto **4a** (Figura 3.15) y verificar las asignaciones configuracionales de los hidroperóxidos precursores.

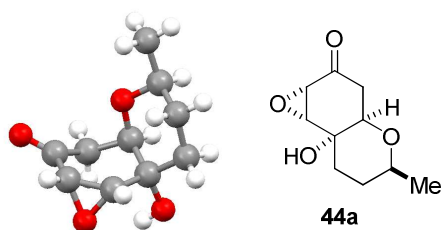
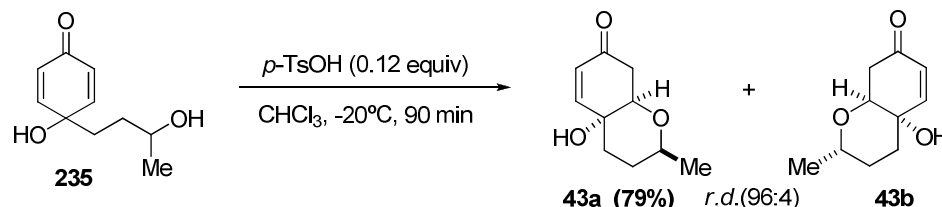


Figura 3.15

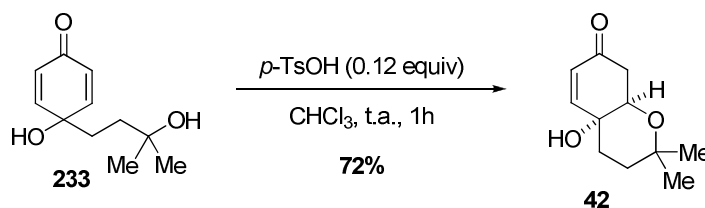
A continuación, se sometió al *p*-quinol **235** a las condiciones ácidas típicas para inducir el proceso de ciclación (**Esquema 3.42**). El tratamiento de **235** disuelto en cloroformo con ácido *p*-toluenosulfónico condujo, tras 90 minutos a -20°C , a una mezcla de hidrobenzopiranos **43a** y **43b** en proporción 96:4. Después de purificación cromatográfica se pudo aislar el diastereoisómero mayoritario **43a** con un rendimiento del 79%.



Esquema 3.42

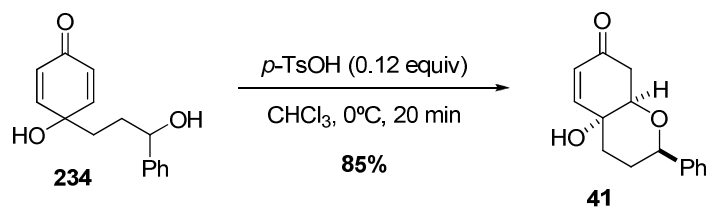
La configuración relativa de los centros estereogénicos se asignó teniendo en cuenta los resultados anteriores para este tipo de sustratos.

El tratamiento del *p*-quinol **233** con una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico y a temperatura ambiente dio lugar únicamente al hidrobenzopirano **42** (**Esquema 3.43**), que se aisló como un sólido blanco y con un rendimiento del 72%, una vez purificado mediante cromatografía en columna con gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina.



Esquema 3.43

La evolución del *p*-quinol **234** en medio ácido, pero a una temperatura a 0°C , también fue satisfactoria. En tan solo 20 minutos se observó por TLC que todo el producto de partida **234** había desaparecido. El espectro de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción reveló la formación de un solo producto. La purificación cromatográfica permitió aislar el derivado de hidrobenzopirano **41** con un 85% rendimiento (**Esquema 3.44**).



Esquema 3.44

En ambos casos se da un proceso de adición conjugada intramolecular completamente diastereoselectivo (**Figura 3.16**) ya que sólo se obtiene un diastereoisómero entre los 2 posible en el caso del derivado **233** y entre los 3 posibles del derivado **234**.

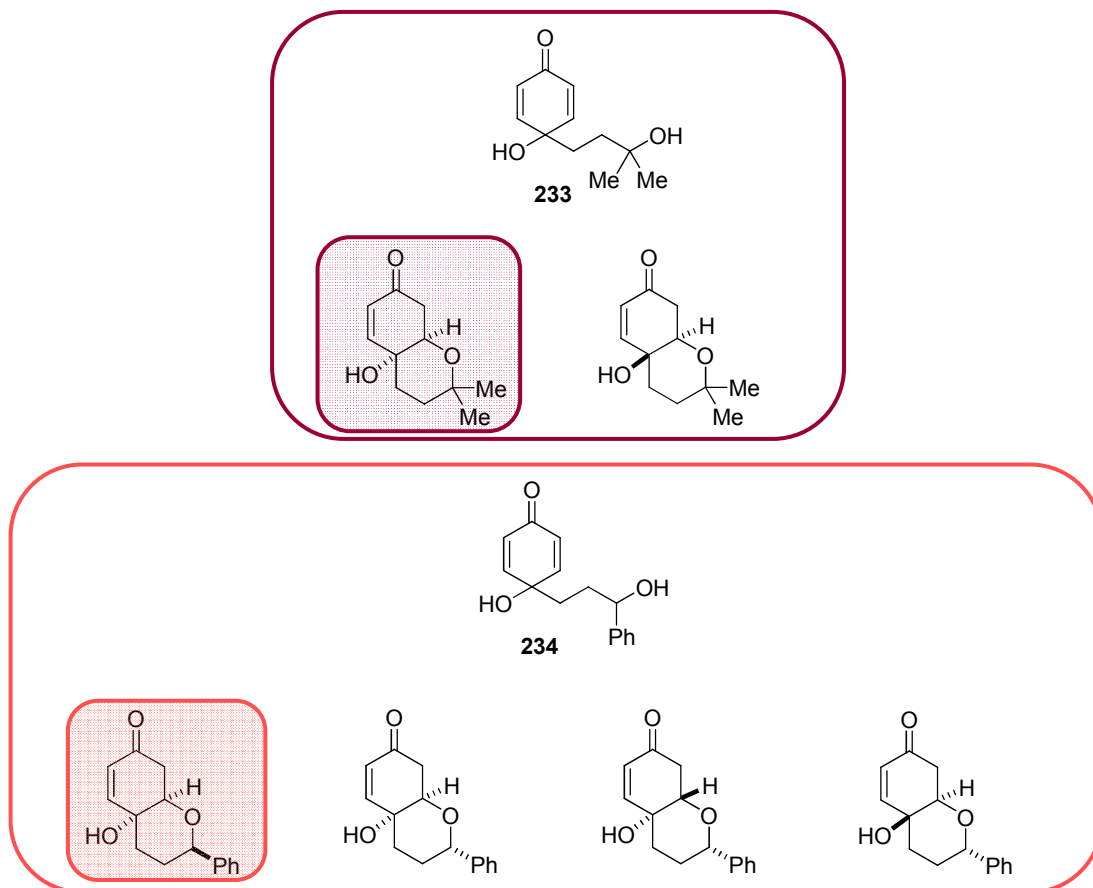


Figura 3.16

La configuración relativa de los estereocentros comunes en los **41** y **42** se asignó tras el análisis minucioso de la señal correspondiente al hidrógeno H_{8a} en espectro de protón, a 3.98 y 4.03 ppm respectivamente. El valor de las constantes de acoplamiento entre el H_{8a} y los protones vecinales H_{8ax} y H_{8ec} ($J_{8a,8ax}$ y $J_{8a,8ec}$), de 2.8 Hz en el derivado **41** y de 2.9 Hz en el

derivado **42**, indican que en el ciclo **I** el H_{8a} está situado en posición ecuatorial. Ante esta premisa solo cabe la posibilidad de que la fusión de los dos ciclos presentes en los tetrahydrobenzofuranos sea *cis* (**Figura 3.17**).

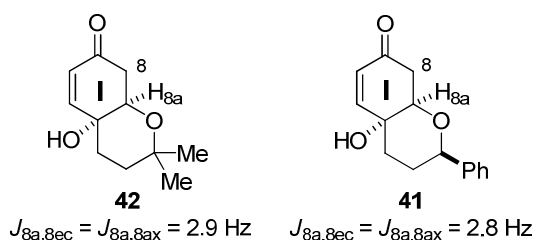


Figura 3.17

La asignación cofiguracional basada en los datos de RMN-¹H se vio confirmada por la resolución de la estructura del hidrobenzopirano **41** por difracción de Rayos-X (**Figura 3.18**).

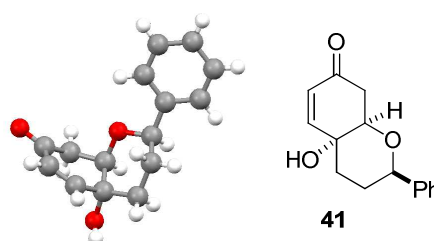


Figura 3.18

Como puede verse, la fusión de los dos anillos es *cis* y el sustituyente fenilo se encuentra en disposición ecuatorial.

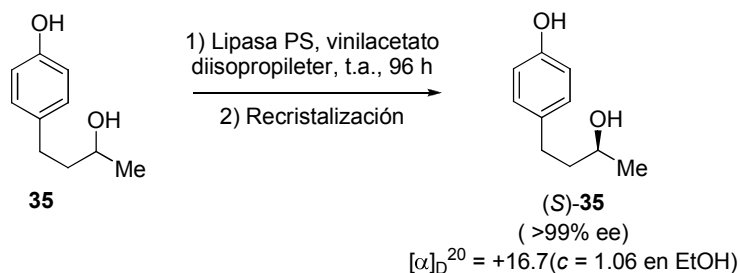
3.4.5.1. Síntesis de hidrobenzopiranos polioxigenados 2-metil sustituidos ópticamente puros.

A la vista de los resultados obtenidos en la síntesis de los hidrobenzopiranos polioxigenados 2- metil sustituidos se decidió repetir el proceso con compuestos ópticamente puros. Para ello se necesitaba como requisito comenzar a partir del fenol **35** enantiomericamente puro.

La síntesis del 4-(3-hidroxibutil)fenol **35** en forma enantiopura se llevó a cabo aplicando un proceso de resolución enzimática, que utiliza lipasa PS, enzima específica en procesos de acetilación de alcoholes de forma enantioselectiva.¹²⁸ Para ello se disolvió el fenol **35** en diisopropil éter y se adicionó acetato de vinilo y la lipasa a temperatura ambiente (**Esquema 3.45**). Después de 96 horas de reacción con agitación mecánica, se obtuvo el (+)-

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.

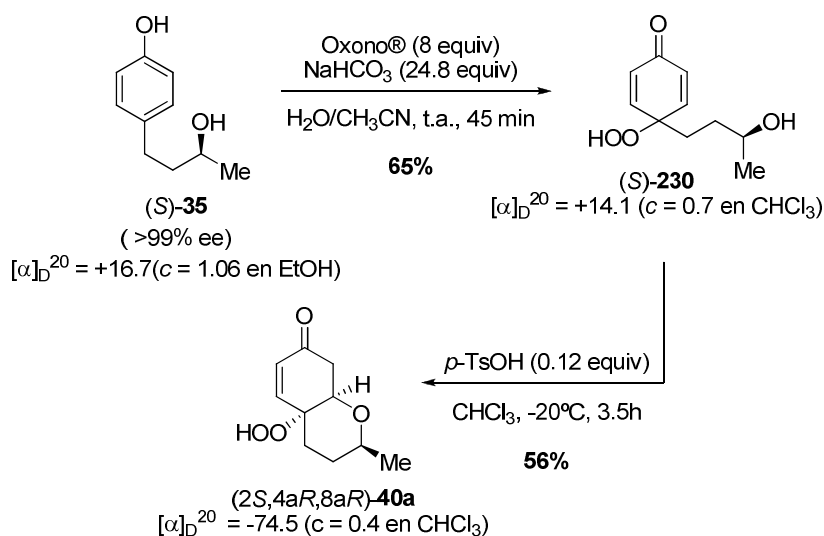
Rhododendrol **35** con un 42% de rendimiento y 85% de *ee*, determinado por HPLC. Después de una recristalización en cloroformo se logró aumentar la pureza óptica de (*S*)-**35** hasta el 99%.



Esquema 3.45

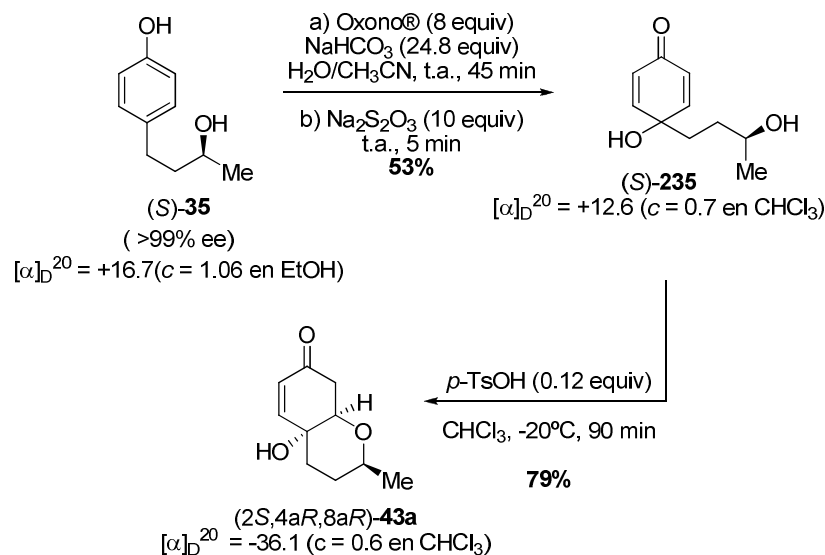
Una vez obtenido el (+)-Rhododendrol **35** ópticamente puro se procedió a la síntesis de los hidrobenzopiranos **40a**, **43a** y **44a** enantiopuros siguiendo un esquema de reacciones similar al establecido anteriormente para los racémicos.

En primer lugar, se efectuó la desaromatización oxidante del (+)-Rhododendrol **35** con Oxono® y NaHCO₃, y en tan solo 45 minutos se aisló el *p*-peroxiquinol (*S*)-**230** con un 65% de rendimiento. Este compuesto, sin previa purificación, se sometió a las condiciones optimizadas de adición conjugada, que suponen el tratamiento con 0.12 equivalentes de ácido *p*-toluenosulfónico, para dar lugar de forma altamente diastereoselectiva al tetrahidrobenzopirano (*2S,4aR,8aR*)-**40a** (Esquema 3.46).



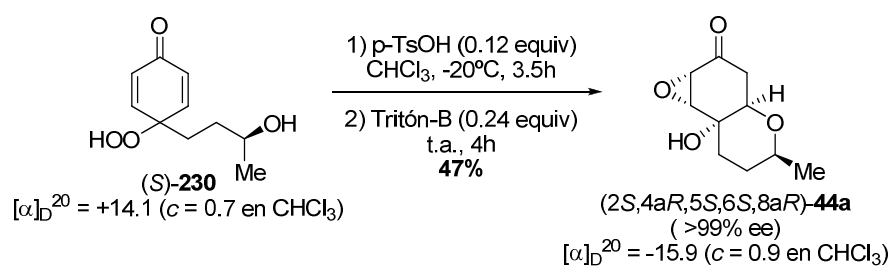
Esquema 3.46

A continuación, el mismo proceso de oxidación de (S)-**35** (Oxono®, NaHCO₃) seguido de reducción “*in situ*” (Na₂S₂O₃) del peróxido resultante permitió aislar el *p*-quinol (S)-**235** con un 53% de rendimiento. Seguidamente el proceso de adición conjugada, catalizado por ácido *p*-toluenosulfónico, dio lugar de forma enantio- y diastereoselectiva al tetrahidrobenzopirano (2*S*,4*aR*,8*aR*)-**43a** con un 79% de rendimiento y un *ee* >99% (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

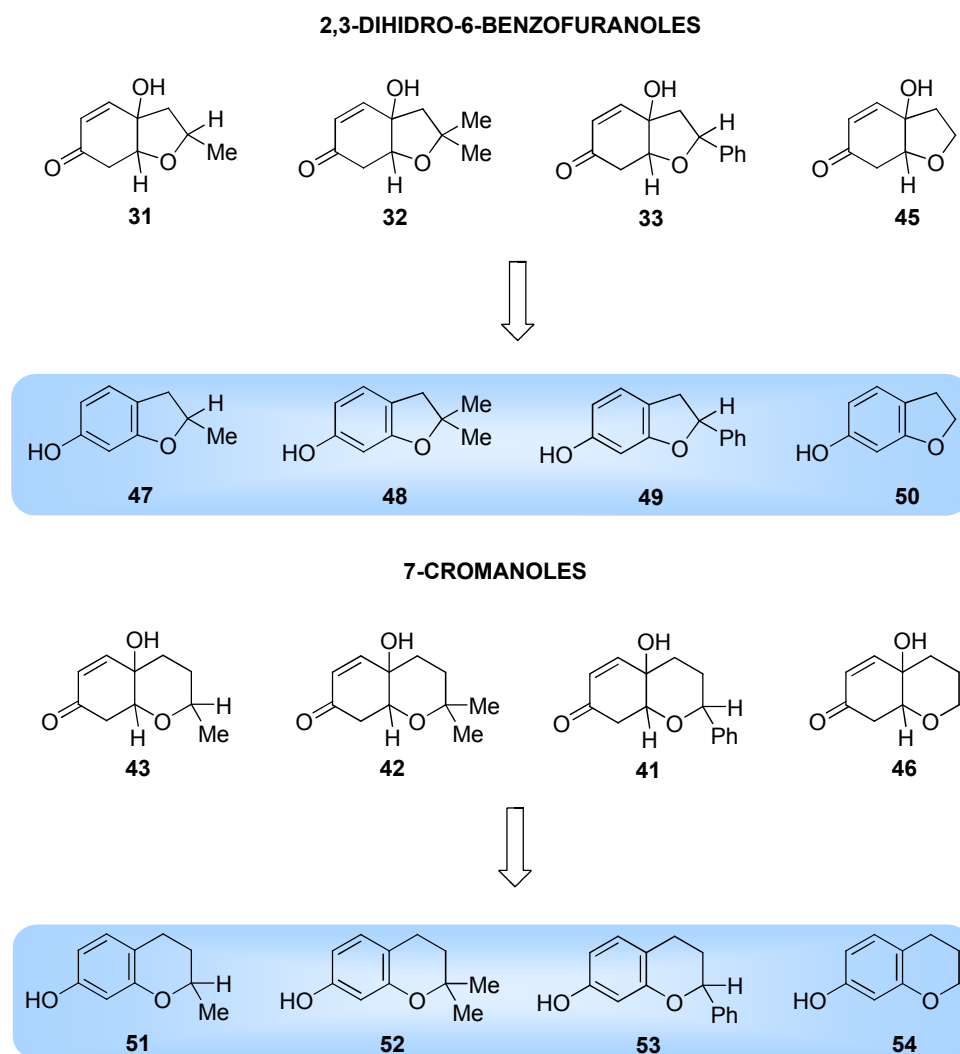
El tratamiento catalítico ácido-base en tándem del hidroperóxido (S)-**230** originó el *p*-epoxiquinol (2*S*,4*aR*,5*S*,6*S*,8*aR*)-**44a**, con un 47% de rendimiento y un 99% de *ee*. En dicho proceso tándem (Esquema 3.48) se genera una molécula con cinco centros quirales de forma totalmente diastereoselectiva.



Esquema 3.48

3.4.6. Síntesis de 2,3-dihidro-6-benzofuranos y 7-cromanoles.

La síntesis de los derivados fenólicos, 6-benzofuranos y 7-cromanoles 2 sustituidos, a partir de los se llevará a cabo fácilmente mediante aromatización del anillo caronado de seis miembros común en el esqueleto de los correspondientes compuestos bicíclicos (**Esquema 3.49**).



Esquema 3.49

La aromatización del anillo de seis miembros se estudió en primer lugar en los derivados bicíclicos con esqueleto de tetrahydrobenzopirano (**Figura 3.19**), y de entre todos ellos se eligió el derivado **43a** como sustratos modelo.

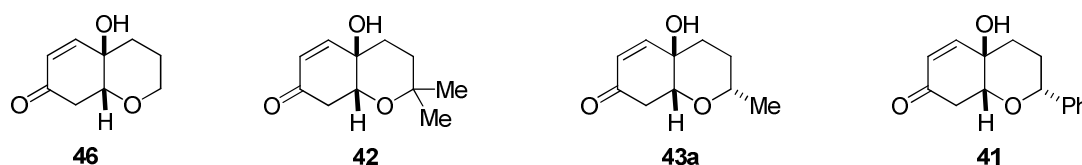
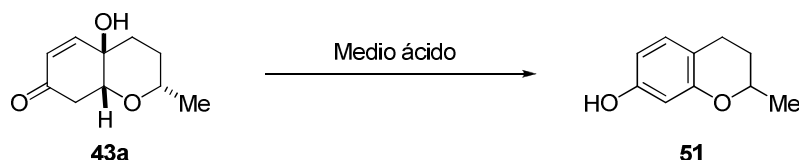


Figura 3.19

La aromatización de derivados de *p*-quinol se llevan a cabo en medio ácido.¹³⁰ Ante esta premisa, los ensayos preliminares sobre el biciclo **43a** se realizaron en condiciones ácidas y los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla.



Entrada	Condiciones de reacción	Rdto	Observaciones
1	HCl, CHCl ₃ , 3 horas a 15°C	---	Adición 1,4 del anión cloruro.
2	H ₂ SO ₄ , CHCl ₃ , 10 minutos a 15°C	---	Mezcla compleja de reacción por degradación.
3	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 24 hora a t.a.	24%	---
4	<i>p</i> -TsOH (cat), CHCl ₃ , varios días a t.a.	---	Recuperación del producto de partida 43a inalterado.
5	<i>p</i> -TsOH (0.8 equiv), CHCl ₃ , 16 horas a t.a.	---	Recuperación del producto de partida 43a inalterado.
6	<i>p</i> -TsOH (0.8 equiv), CHCl ₃ , 1 día a 62°C	40%	Productos de reacción secundarios
7	<i>p</i> -TsOH (1.2 equiv), CHCl ₃ , 5 horas a 62°C	100%	---

a) Recuperación del producto de partida **43a** inalterado.

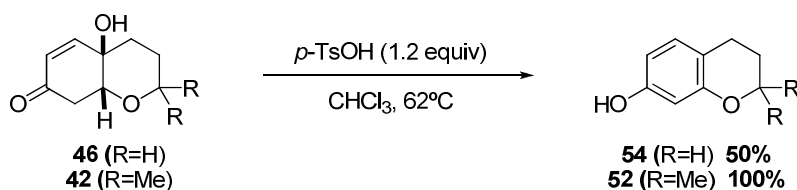
Tabla 3.3. Optimización de las condiciones de aromatización del derivado bicíclico **43a**.

Inicialmente se utilizó el HCl como fuente de protones pero aunque el espectro de protón del crudo de la reacción mostró un único producto no era el deseado (**Tabla 3.3**, entrada 1), la existencia de una cetona α,β insaturada en el derivado de partida **43a** dio lugar a la adición 1,4 del anión cloruro del reactivo, que actuó como nucleófilo. Para evitar la formación de este tipo de productos se probó la reacción empleando como ácido inorgánico el H₂SO₄, cuyo anión no actúa nunca como nucleófilo en procesos de adición, generándose una mezcla compleja de productos (**Tabla 3.3**, entrada 2). Cuando se intentó la reacción en

130. a) D. L. J. Clive, J. Peng, S. P. Fletcher, V. E. Ziffle, D. Wingert, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2330. b) A. D. Mance, B. Borovicka and K. Jakopcic, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 277. c) A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4088. d) P. KoEovsky, R. S. Baines, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5439.

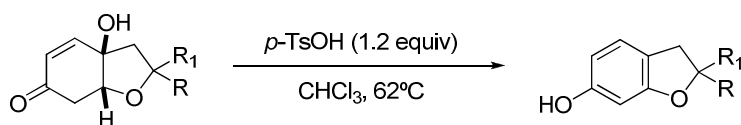
presencia de un ácido de Lewis, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se detectó el cromano **51** deseado pero fue aislado con un 24% de rendimiento (Tabla 3.3, entrada 3). En las condiciones catalíticas habituales que dan lugar al proceso de adición conjugada no se observó apenas transformación del sustrato de partida después de varios días de reacción (Tabla 3.3, entradas 4). Esta misma reacción se repitió utilizando 0.8 equivalentes de ácido obteniéndose idénticos resultados (Tabla 3.3, entrada 5). Sin embargo, cuando la misma mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 día se produjo la aromatización **43a** (Tabla 3.3, entrada 6). El 2-metil-7-cromanol **51** resultante se aisló con un 40% de rendimiento, al no ser el único producto de la reacción probablemente por el prolongado calentamiento de la muestra. Esta reacción pudo ser optimizada cambiando la cantidad de equivalentes de ácido que minimizaría tanto el tiempo de reacción y como los productos secundarios. Así, fueron añadidos 1.2 equivalentes de *p*-TsOH y la mezcla se calentó a reflujo de cloroformo a lo largo de 5 horas, formándose el producto **51**, que tras simple filtración sobre Florixil® se aisló cuantitativamente (Tabla 3.3, entrada 7).

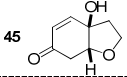
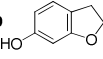
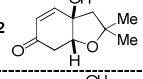
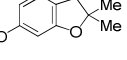
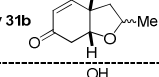
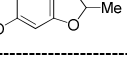
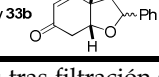
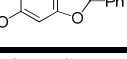
Una vez encontradas las condiciones de aromatización idóneas se probaron sobre los tetrahidrobenzofuranos polioxygenados **46** y **42**. Así, el tratamiento de dichos compuestos **46** y **42** con 1.2 equivalentes de *p*-TsOH en cloroformo a reflujo, condujo a la obtención de los cromanos **54** y **52** con rendimientos del 50% y 100% respectivamente (Esquema 3.50).



Esquema 3.50

En vista de los resultados conseguidos, se procedió de la misma manera para conseguir la síntesis de los 6-benzofuranos sustituidos. Para ello, los tetrahidrobenzofuranos polioxygenados **45**, **32** y las mezclas de epímeros **31a-31b** y **33a-33b** se sometieron a calentamiento de cloroformo en presencia de *p*-TsOH (1.2 equivalentes) (Tabla 3.4).



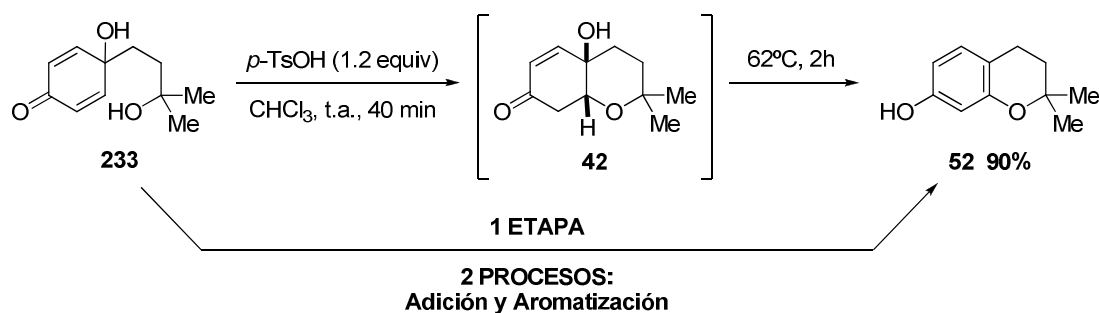
Entrada	Producto de Partida	Tiempo	Producto Final	Rdto ^a
1	45 	20 horas	50 	66%
2 ^b	32 	23 hora	48 	62%
3	31a y 31b 	20 horas	47 	73%
4	33a y 33b 	90 minutos	49 	55%

a) Rendimientos tras filtración sobre Florixil®. b) Empleando 5 equivalentes de *p*-TsOH.

Tabla 3.4. Alcance de las condiciones de reacción.

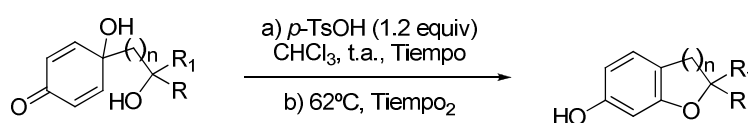
En todos los casos se pudo observar la formación de los diferentes 6-benzofuranos sustituidos **47-50** con moderados rendimientos (del 55-73%). Para lograr la conversión completa del compuesto **32**, y obtener el 2,2-dimetil-2,3-dihidro-6-benzofuranol **48** con un 62% de rendimiento, fue necesario aumentar la cantidad de equivalentes de *p*-TsOH hasta 5 (Tabla 3.4, entrada 2).

Como se ha detallado anteriormente, cuando la 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **233** se trató con una cantidad catalítica de ácido *para*-toluenosulfónico, éste *p*-quinol evolucionó hacia el derivado bicíclico **42**. Puesto que se ha comprobado que este derivado aromatiza con cantidades superiores del mismo ácido y a altas temperaturas, se abordó la síntesis del correspondiente 7-cromanol en una sola etapa de reacción mediante una secuencia que implicase una primera ciclación en medio ácido y posterior transformación en el derivado aromático por simple calentamiento de la mezcla de reacción. Según se indica en el Esquema 3.51, el tratamiento del *p*-quinol **233** con *p*-TsOH (1.2 equivalentes) en cloroformo a temperatura ambiente, seguido del aumento de temperatura hasta el reflujo de la muestra, produjo el 2,2-dimetil-7-cromanol **52** con un 90% de rendimiento.



Esquema 3.51

Con el fin de determinar si este proceso era una vía de evolución común a todos los *p*-quinoles que poseen una cadena alquílica sobre C₄ con sustituyentes hidroxilo sobre ella, se ensayó la reacción sobre todos los derivados con esta estructura (Tabla 3.5).



Entrada	Producto de Partida	Tiempo	Tiempo ₂	Producto Final	Rdto ^a
1		1 hora	2 horas		71%
2		1 hora	3 horas		80%
3 ^b		---	2.5 días		63%
4		30 minutos	2 horas		29%

a) Rendimientos tras filtración sobre Florixil®. b) Empleando 10 equivalentes de *p*-TsOH.

Tabla 3.5. Alcance de las condiciones de reacción.

Estos resultados ponen de manifiesto la reproducibilidad de la reacción, obteniéndose siempre los derivados aromáticos. Los mejores rendimientos se consiguieron en los *p*-quinoles **221** y **235** (Tabla 3.5, entradas 1 y 2). En el caso de la 4-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona **234** fueron precisos 10 equivalentes de ácido y un largo tiempo de reacción a reflujo constante para transformarse completamente y con buen rendimiento en el 2-fenil-7-cromanol **53** (Tabla 3.5, entrada 3). El compuesto **232** fue el único *p*-quinol sintetizado que podría dar lugar de forma directa a un 2,3-dihidro-6-benzofuranol

2-sustituido y finalmente se aisló el producto **47** con un 29% de rendimiento (Tabla 3.5, entrada 4).

3.5. Propuesta mecanística.

La excelente diastereoselectividad conseguida en la síntesis de los hidrobenzofuranos e hidrobenzopiranos, **31a**, **31b**, **28a**, **28b**, **43a**, **43b**, **40a**, **40b**, **41** y **42**, se debe a una eficaz diferenciación en el proceso de adición conjugada en medio ácido tanto de las dos caras de las olefinas como de los dos dobles enlaces diastereotópicos del fragmento de ciclohexadienona existente en los *p*-peroxiquinoles y el *p*-quinoles precursores.

De acuerdo con la estructura *cis* de la fusión de los compuestos obtenidos (Figura 3.20), la siguiente explicación podría justificar los resultados. El ataque nucleofilo del OH presente en la cadena alifática sobre la ciclohexadienona debe tener lugar por la cara opuesta al grupo OR situado sobre C-4, para evitar las interacciones electrostáticas desestabilizantes que se darían entre ambos oxígenos si el ataque se diera por la cara en la que se encuentra el grupo OR.

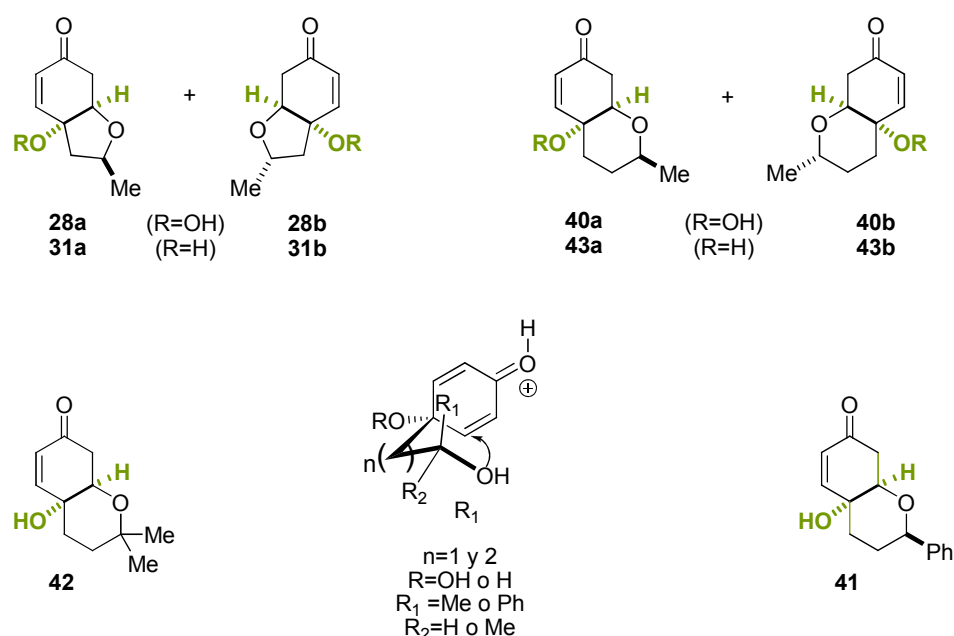
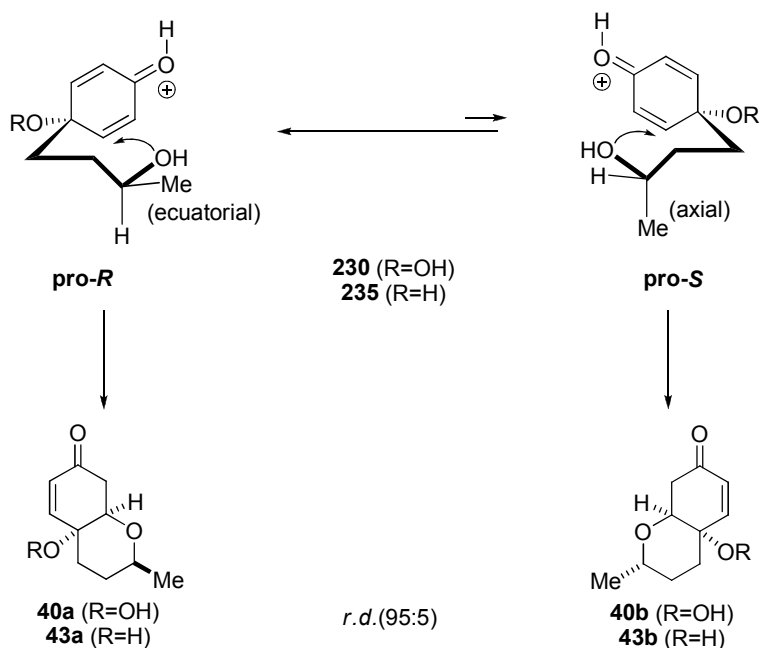


Figura 3.20

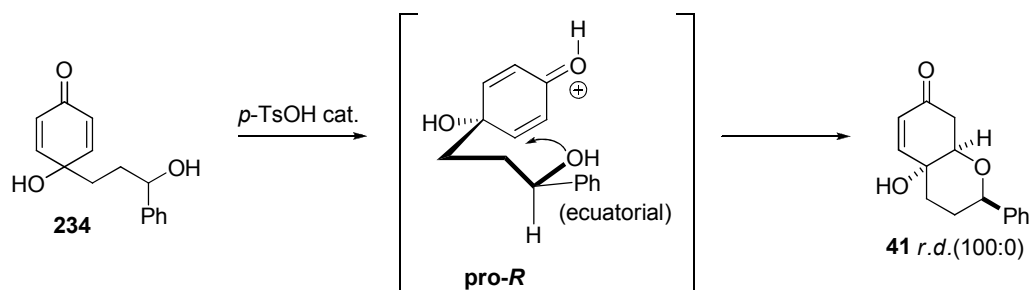
La diferenciación de los dobles enlaces de la ciclohexadienona, únicamente posible en los derivados que poseen un centro estereogénico en su estructura como **227**, **230**, **232**, **234** y **235**, se debe a un ataque selectivo del grupo hidroxilo sobre el doble enlace *pro-R*. En el caso de la síntesis de los hidrobenzopiranos **40a** y **43a** el grupo metilo situado sobre el carbono

hidroxílica quedaría dispuesto en posición ecuatorial, mucho más favorable que la posición axial que ocuparía si el ataque se produjera sobre el doble enlace *pro-S* (Esquema 3.52).



Esquema 3.52

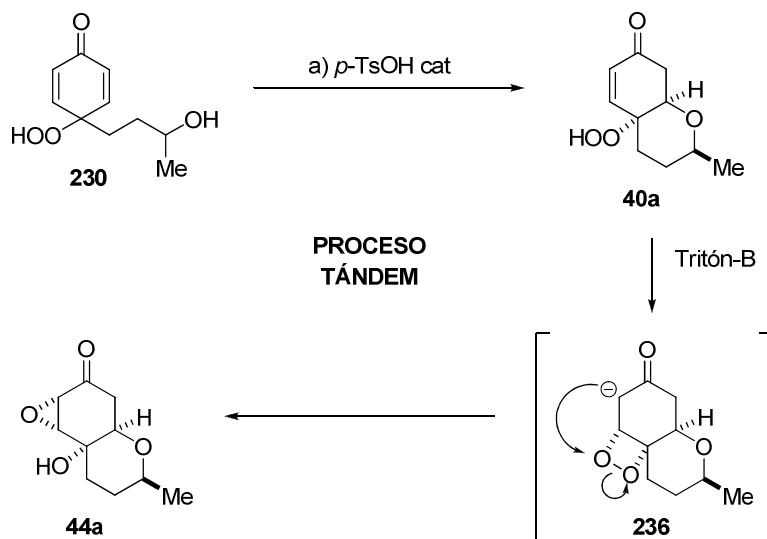
Así, el mayor volumen del sustituyente fenilo en el *p*-quinol **234** implicaría una mayor diferenciación de los dobles enlaces (Esquema 3.53). Este hecho se refleja en la obtención del hidrobenzopirano **41** como único producto de la reacción a partir de **234**.



Esquema 3.53

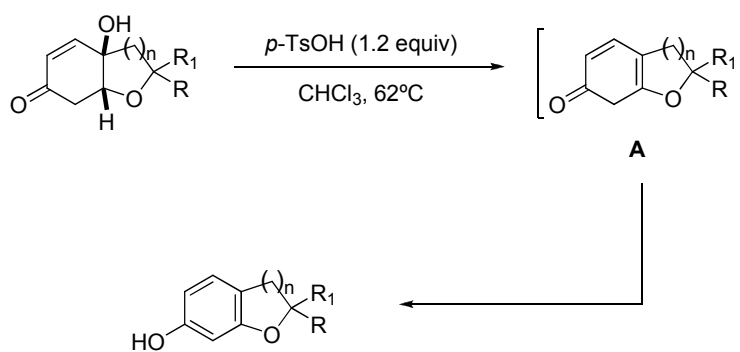
En la síntesis del epóxido **44a**, los dos centros estereogénicos situados sobre C₅ y C₆ se forman de manera selectiva al tratar, en secuencia catalítica en tándem, los peroxihidrobenzopirano **40a** intermedio con Tritón-B. El anión hidropéroxido formado en el medio básico debe atacar por la misma cara al único doble enlace presente en la molécula para generar el dióxetano intermedio **236**, que evoluciona hacia el derivado **44a** (Esquema 3.54). De este modo tanto el epóxido como el grupo -OH situado en el C₄ deben quedar del

mismo lado. Esta aproximación es extrapolable al resto de hidroperóxidos bicíclicos recogidos en este trabajo.



Esquema 3.54

Las reacciones de aromatización de derivados bicíclicos polioxigenados en presencia de *p*-TsOH podrían desarrollarse según se resume en el Esquema 3.55. Inicialmente, la calefacción en el medio ácido promovería la pérdida de H₂O con la consecuente formación del doble enlace más sustituido. De esta forma y según se indica en el esquema se originaría el intermedio A que tras tautomería cetoenólica del grupo carbonilo hacia el enol generaría irreversiblemente la aromatización del anillo de seis miembros.



Esquema 3.55

La propuesta mecanística que podría explicar los resultados del proceso dominó de adición seguido de aromatización de los *p*-quinoles tendría en cuenta que una vez finalizada la de adición conjugada intramolecular de la cadena hidroxialquílica sobre el fragmentos de

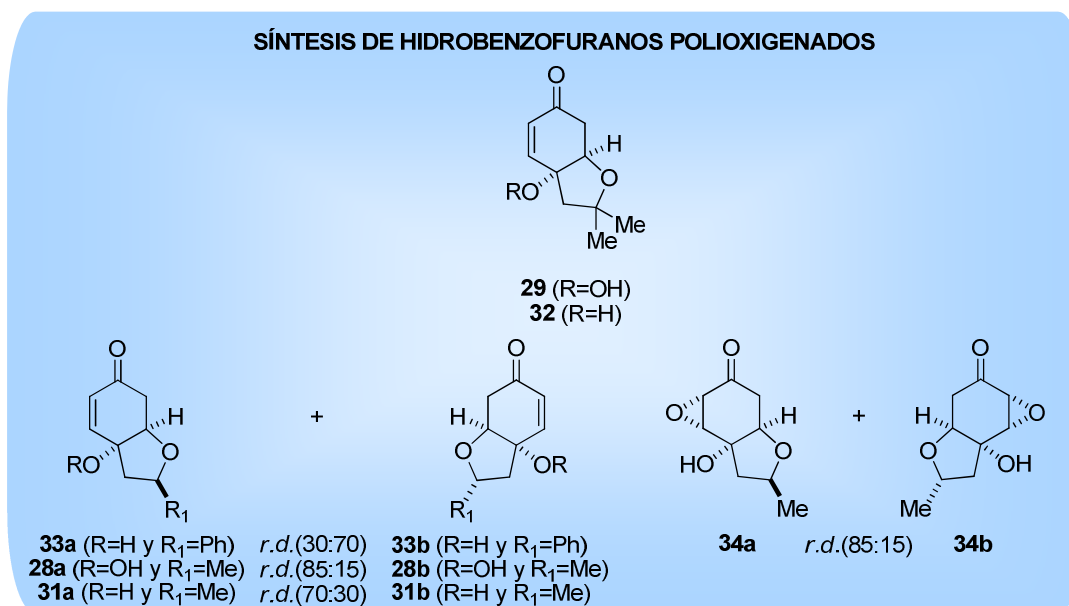
ciclohexadienona, el derivado bicíclico evolucionaría, evidentemente, de forma idéntica a la anterior.

3.6. Resumen.

En este capítulo se ha descrito un nuevo protocolo para la síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos altamente sustituidos en el que puede llegar a generar 3 anillos y cuatro estereocentros de forma altamente estereoselectiva a partir de fenoles *para* sustituidos por una cadena hidroxialquílica.

El proceso supone la incorporación de oxígeno singlete al fenol dando lugar al grupo hidroperóxido de los *p*-peroxiquinoles que tras posterior reducción origina los mismos compuestos en forma de *p*-quinol. La misma función hidroperóxido actúa como oxidante interno en la reacción de epoxidación, tratándose por tanto de una secuencia con una elevada economía atómica.

La formación de los derivados polioxigenados (**Figura 3.21**), representados en la siguiente figura, implica la adición conjugada intramolecular del alcohol presente en la cadena alquílica sobre la estructura base de ciclohexadienona presente en los correspondiente *p*-quinoles y *p*-peroxiquinoles, bien en el medio de reacción de desaromatización o mediante catálisis ácida. Un proceso catalítico ácido-base en tándem que provoca ciclación y epoxidación del *p*-peroxiquinol generado en presencia de Oxono®.



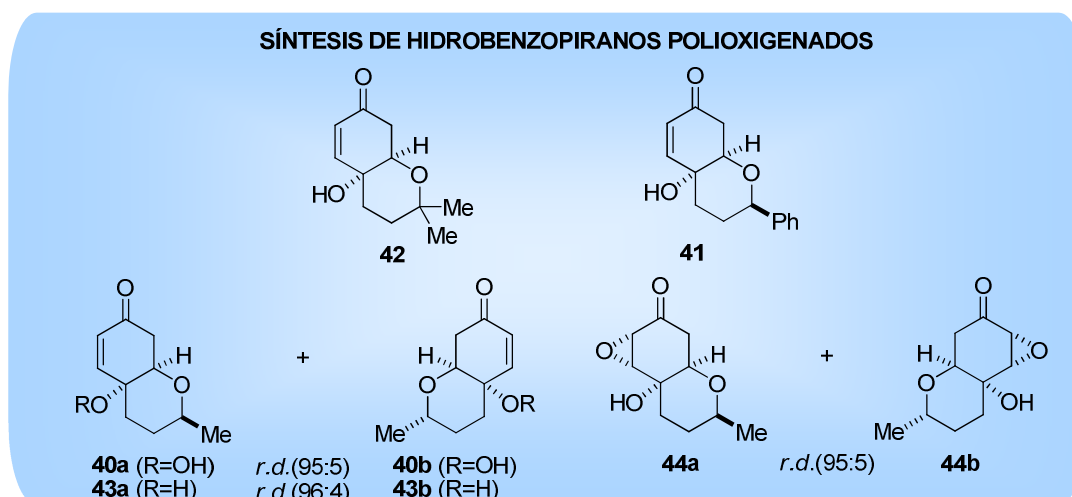


Figura 3.21

También se han sintetizados 7-cromanoles y 6-dihidrobenzofuranoles 2-sustituidos (Figura 3.22) mediante una secuencia sintética que bien parte de los compuestos bicíclicos mediante aromatización del anillo de seis eslabones presente en todos los sustrato. Además los 7-cromanoles pueden prepararse directamente cuando los *p*-quinoles sufren un proceso consecutivo de adición y aromatización. En la Figura 3.22 se recogen los compuestos sintetizados empleando esta metodología.

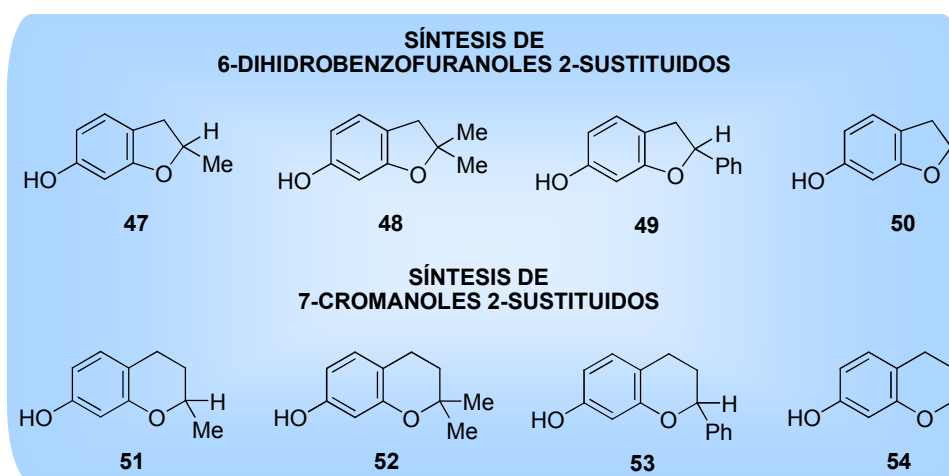


Figura 3.22

3.7. Parte Experimental.

Las técnicas generales empleadas son las mismas que las descritas en la parte 2.4.A¹³¹ del capítulo anterior.

A menos que se indique específicamente, los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se registraron en CDCl₃ en un equipo Bruker AC-300 (300 MHz y 75 MHz respectivamente).

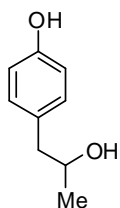
Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de nitrógeno o argón se prepararon mediante las técnicas descritas en la parte 2.4.B¹³² del capítulo anterior. Los reactivos utilizados fueron indicados en ese mismo apartado.

3.7.1. Síntesis de precursores

➤ Procedimiento general I: reducción de metilcetonas.¹²⁸

Sobre una disolución de la correspondiente cetona (30.51 mmol) en EtOH (12.5 mL), bajo atmosfera de argón, se añade NaBH₄ (0.87 g, 23.11 mmol) en pequeñas porciones y se agita durante el tiempo indicado. Se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua (5 mL), disolución de HCl al 10% (6.3 mL) y se extrae varias veces con AcOEt (12.5 mL). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

4-(2-Hidroxiopropil)fenol **25**



El compuesto **25** se obtiene a partir de 4-hidroxifenilacetona **222** siguiendo el procedimiento general I después de 45 minutos de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt) con un 97% de rendimiento.

P.f.: 84-85 °C.

RMN-¹H δ: 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.58 (sa, 1H), 3.99 (dcd, *J* = 8.1, 6.2 y 4.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.6 y 4.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.6 y 8.1 Hz, 1H), 1.74 (sa, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 154.5, 130.5 (2C), 130.2, 115.5 (2C), 69.2, 44.8, 22.6.

EM (EI) *m/z* (%): 152 (M⁺, 7), 134 (73), 133 (66), 108 (45), 107 (100), 77 (39).

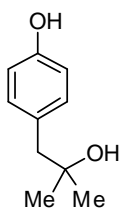
131. Para consultar este apartado véase página 63.

132. Para consultar este apartado véase página 64.

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.

EMAR (EI): calculada para C₉H₁₂O₂ [M⁺] 152.0837; encontrada 152.0844.

4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)fenol **26**.



Una disolución de 4-hidroxifenilacetona **222** (100.0 mg, 0.66 mmol) en THF (660 μL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona vía cánula a una disolución de MeMgBr (3M en hexano, 660 μL, 2.00 mmol) en THF (1.8 mL). Tras 19 horas de reacción la mezcla se hidroliza con una disolución de HCl al 10% y se extrae varias veces con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃, una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose **26**, como un sólido blanco con un 100% de rendimiento.

P.f.: 132.3-134.5°C.

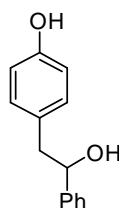
RMN-¹H δ: 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

RMN-¹³C δ: 154.3, 131.6, 129.9, 115.1, 70.9, 48.8, 29.1.

EM (ESI+) *m/z* (%): 189 (M⁺ + Na, 100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₄O₂Na [M⁺ + Na] 189.0886; encontrada 189.0890.

4-(2-Hidroxi-2-feniletíl)fenol **27**.



Sobre una disolución de 4-(2-hidroxietil)fenol **73** (0.50 g, 3.62 mmol) en CH₂Cl₂ (14.4 mL) y DMSO (7.2 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona diisopropiletilamina (1.9 mL, 10.80 mmol). Sobre la disolución resultante, enfriada a -15°C, se adiciona vía cánula una disolución de SO₃·piridina (1.73 g, 10.80 mmol) en DMSO (7.2 mL) y se baja a -78°C. Tras 45 minutos de reacción, se deja alcanzar temperatura ambiente, se hidroliza con agua y se extrae varias veces con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃, una disolución de CuSO₄ al 10%, se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Sobre una disolución del aceite incoloro obtenido (0.41 g, 3.01 mmol) en THF (3.0 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona vía cánula una disolución de PhMgBr (3M en THF, 9.0 mL, 9.04 mmol) en THF (8.4 mL). Tras 7 horas de reacción la mezcla se neutraliza con una disolución de saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt. La fase acuosa se acidula con una disolución de HCl al 10% y se extrae varias veces con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose **27**, como un sólido blanco con un 73% de rendimiento.

P.f.: 139-141°C.

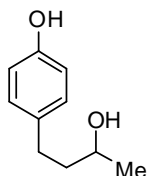
RMN-¹H (acetone *d*₆) δ: 8.06 (s, 1H), 7.39–7.14 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.81 (ddd, *J* = 7.1, 6.0 y 4.1 Hz 1H), 4.19 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.00–2.77 (m, 2H).

RMN-¹³C (acetone *d*₆) δ: 156.6, 146.5, 131.4, 130.6, 128.7, 127.6, 126.9, 115.7, 75.9, 46.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 237 (M⁺ + Na, 17), 197 (100), 119 (20).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₄H₁₄O₂Na [M⁺ + Na] 237.0886; encontrada 237.0894.

4-(3-Hidroxibutil)fenol **35**.



El compuesto **35** se obtiene a partir de 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona **224** siguiendo el procedimiento general I después de 1 hora de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt), con un 90% de rendimiento.

P. f.: 71–72 °C (bibl.¹²⁸ 71°C)

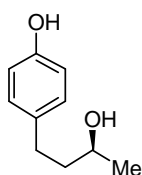
RMN-¹H (acetona *d*₆) δ: 8.02 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (sept., *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.70–2.48 (m, 2H), 1.74–1.55 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C (acetona *d*₆) δ: 156.2, 134.2, 130.0 (2C), 115.9 (2C), 66.9, 42.4, 31.9, 24.0.

EM (EI) *m/z* (%): 166 (M⁺, 33), 148 (32), 133 (84), 107 (100), 94 (14), 77 (27).

EMAR (EI): calculada para C₁₀H₁₄O₂ [M⁺] 166.0994; encontrada 166.0990.

(+) Rododendrol (S)-**35**.



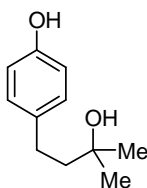
Sobre una disolución de 4-(3-hidroxibutil)fenol **35** (2.00 g, 12.00 mmol) en diisopropileter (30.3 mL), se añade acetato de vinilo (1.50 g, 17.21 mmol) y Lipasa PS (1.00 g). Después de 96 horas de agitación mecánica la mezcla de reacción se filtra sobre Florisil®, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose (S)-**35**, como un sólido

blanco con un 42% de rendimiento y 85% de *ee*. Después de una recristalización en CHCl₃ se logró (S)-**35** con un 39% de rendimiento y 99% de *ee*, determinado por HPLC (Diacel Chiralpack OD chiral colum, 93/7 Hexano/2-Propanol, 0.8 mL/min, 230; *r*_t = 37.5 min, T = 25°C).

[α]_D²⁰: +16.7 (*c* = 1.06 en EtOH) (bibl.¹²⁸ **[α]_D²⁰**: +16.9 (*c* = 1.06 en EtOH)).

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469–1475.

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469–1475.

4-(3-Hidroxi-3-metilbutil)fenol 36.

Sobre una disolución de 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona **224** (5.00 g, 30.53 mmol) en THF (30.5 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona vía cánula una disolución de MeMgBr (3M en hexano, 25.3 mL, 75.91 mmol) en THF (70.3 mL). Tras 15 horas de reacción la mezcla se hidroliza con una disolución de HCl al 10% y se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃, una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se recristaliza en CHCl₃, obteniéndose **36**, como un sólido blanco con un 76% de rendimiento.

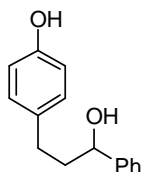
P.f.: 130.8-132.0°C.

RMN-¹H δ: 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.73–2.50 (m, 2H), 1.93–1.65 (m, 2H), 1.28 (s, 6H).

RMN-¹³C δ: 153.6, 134.7, 129.4, 115.2, 70.9, 45.9, 29.8, 29.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 203 (M⁺ + Na, 100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₆O₂Na [M⁺ + Na] 203.1042; encontrada 203.1034.

4-(3-Hidroxi-3-fenilpropil)fenol 37.

Sobre una disolución de 4-hidroxichalcona **129** (1 g, 4.46 mmol) en MeOH (13.5 mL) y Pd(C) (0.7145 g, 0.67 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añade formiato amónico (2.2517, 35.7 mmol). Tras 20 horas de reacción a dicha temperatura la mezcla se filtra sobre Celita® y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:3), obteniéndose **37**, como un sólido amarillento con un 93% de rendimiento.

P.f.: 84.7-58.9°C.

¹H-RMN δ: 7.48–7.11 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.59 (dd, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 2.69–2.43 (m, 2H), 2.12–1.82 (m, 2H).

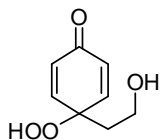
¹³C-RMN δ: 153.9, 144.2, 133.5, 129.5, 128.6, 127.7, 126.1, 115.4, 74.1, 40.5, 31.1, 30.9.

EM (ESI+) *m/z* (%): 479 (2M⁺ + Na, 37), 251 (M⁺ + Na, 100), 107 (64).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₅H₁₆O₂Na [M⁺ + Na] 251.1042; encontrada 251.1050.

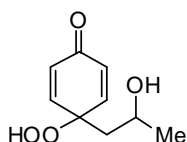
3.7.2. Síntesis de *p*-peroxiquinoles.

Los procedimientos generales a seguir se encuentran detallados en el apartado 2.4.1.2 del capítulo anterior.¹³³

4-(2-Hidroxietil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 74.¹⁸

El compuesto **74** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxietil)fenol **73** siguiendo el procedimiento general A (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 25 minutos de reacción, como un aceite amarillo con un 80% de rendimiento.

RMN-1H (D₂O) δ : 6.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 4.60 (sa, 2H), 3.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H).

4(2-Hidroxipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 227.

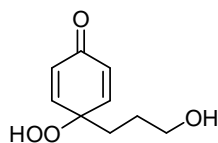
El compuesto **227** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxipropil)fenol **25** siguiendo el procedimiento general A (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 1 hora y 45 minutos de reacción, como un aceite amarillo con un 47% de rendimiento.

RMN-1H δ : 9.77 (sa, 1H), 7.07 (dd, $J = 10.2$ y 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 10.2$ y 3.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 10.2$ y 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 10.2$ y 2.0 Hz, 1H), 4.13 (dcd, $J = 9.6$, 6.3 y 1.9 Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 14.9$ y 9.6 Hz, 1H), 1.71 (dd, $J = 14.9$ y 1.9 Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

RMN-13C δ : 185.6, 148.7, 147.4, 130.7, 129.8, 80.2, 64.4, 45.3, 24.8.

EM (ESI+) m/z (%): 207 (M⁺ + Na, 67), 174 (25), 123 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₉H₁₂O₄Na [M⁺ + Na] 207.0627; encontrada 207.0617. Calculada para C₉H₁₃O₄ [M⁺ + H] 185.0808; encontrada 185.0807.

4-(3-Hidroxipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 218.¹⁸

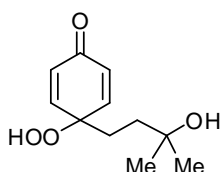
El compuesto **218** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxipropil)fenol **217** siguiendo el procedimiento general A (empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 15 minutos de reacción, como un aceite incoloro con un 74% de rendimiento.

133. Para consultar este apartado véase página 65.

18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).

RMN-¹H δ: 8.68 (sa, 1H), 6.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.04 (sa, 1H), 1.91-1.48 (m, 4H).

4-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 228.



El compuesto **228** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenol **36** siguiendo el procedimiento general A (con 16.00 mmol de Oxono®, 49.6 mmol de NaHCO₃ y 6.28 mL de CH₃CN) después de 3 horas de reacción, como un sólido blanco con un 77% de rendimiento.

P.f.: 119-121°C.

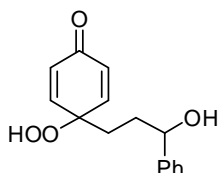
RMN-¹H δ: 6.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.21 (s, 6H).

RMN-¹³C δ: 206.9, 148.3, 131.2, 81.3, 77.4, 77.0, 76.6, 70.5, 36.4, 30.9, 30.5, 29.4.

EM (ESI+) *m/z* (%): 447 (2M⁺ + Na, 100), 235 (M⁺ + Na, 79).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₆O₄Na [M⁺ + Na] 235.0940; encontrada 235.0935.

4-(3-Hidroxi-3-fenilpropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 229.



El compuesto **229** se obtiene a partir del 4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenol **37** siguiendo el procedimiento general C (4.09 mL de CH₃CN) después de 30 minutos de reacción, como un aceite blanco con un 59% de rendimiento.

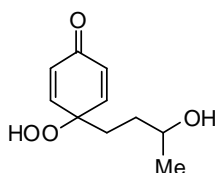
RMN-¹H δ: 7.36-7.10 (m, 5H), 6.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 7.1 y 4.8 Hz, 1H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 3H).

RMN-¹³C δ: 185.7, 148.7, 148.7, 143.6, 131.1, 128.7, 128.0, 125.7, 81.2, 74.1, 32.5, 32.0.

EM (ESI+) *m/z* (%): 283 (M⁺ + Na, 29), 226 (74), 117 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₅H₁₆O₄Na [M⁺ + Na] 283.0940; encontrada 283.0939.

4-(3-Hidroxibutil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 230.



El compuesto **230** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxibutil)fenol **35** siguiendo el procedimiento general A (1.62 mL de CH₃CN) después de 45 minutos de reacción, como un aceite incoloro con un 65% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 10.16 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.76 (sext., $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.87 (ddd, $J = 13.3, 9.7$ y 7.3 Hz, 1H), 1.71 (ddd, $J = 13.3, 9.9$ y 6.9 Hz, 1H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 185.8, 148.9 (2C), 131.0 (2C), 81.1, 67.8, 32.4, 31.9, 23.6.

EM (ESI+) m/z (%): 221 ($M^+ + Na$, 100), 181 (69), 164 (59).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{14}O_4Na$ [$M^+ + Na$] 221.0784; encontrada 221.0775.

Calculada para $C_{10}H_{15}O_4$ [$M^+ + H$] 199.0964; encontrada 199.0977.

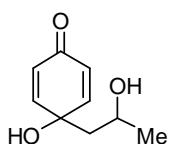
El compuesto (S)-**230** se obtiene mediante el mismo procedimiento a partir de (S)-**35**.

$[\alpha]_D^{20}$: +14.1 ($c = 0.74$ en $CHCl_3$).

3.7.3. Síntesis de *p*-quinoles.

Los procedimientos generales a seguir se encuentran detallados en el apartado 2.4.1.3 del capítulo anterior.¹³⁴

4-(2-Hidroxiopropil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **232**.



El compuesto **232** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxiopropil)fenol **25** siguiendo el procedimiento general D (empleando en este caso H_2O como único disolvente) después de 1 hora y 45 minutos para el proceso de desaromatización y 90 segundos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro con un 46% de rendimiento.

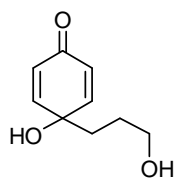
RMN-¹H δ : 7.13 (dd, $J = 10.1$ y 3.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 10.0$ y 3.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 10.1$ y 1.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 10.0$ y 1.9 Hz, 1H), 4.25 (dcd, $J = 10.7, 6.1$ y 2.0 Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 14.6$ y 10.6 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 14.6$ y 2.0 Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 186.1, 152.6, 151.0, 129.3, 127.6, 69.9, 66.4, 47.3, 25.0.

EM (ESI+) m/z (%) 1:91 ($M^+ + Na$, 64), 169 ($M^+ + H$, 22), 151 (100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_9H_{12}O_3Na$ [$M^+ + Na$] 191.0678; encontrada 191.0678.

4-(3-Hidroxiopropil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **75**.¹⁸



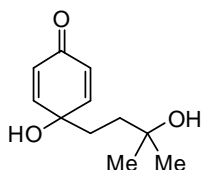
El compuesto **75** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxiopropil)-fenol **73** siguiendo el método general D (empleando en este caso H_2O como único disolvente) después de 30 minutos para el proceso de desaromatización y 15 minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro, con un 50% de rendimiento.

134. Para consultar este apartado véase página 68.

18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).

RMN-¹H δ: 6.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.83 (sa, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.60 (sa, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H).

4-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **233**.



El compuesto **233** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenol **36** siguiendo el procedimiento general D (con 16.00 mmol de Oxono®, 49.6 mmol de NaHCO₃ y 6.28 mL de CH₃CN) después de 3 horas para el proceso de desaromatización y 15 minutos para la reacción de reducción, como un sólido blanco, con un 60% de rendimiento.

P.f.: 59-61°C.

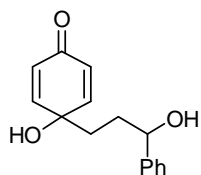
RMN-¹H δ: 6.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

RMN-¹³C δ: 185.6, 151.4, 128.1, 70.5, 69.5, 37.1, 34.8, 29.4.

EM (ESI+) *m/z* (%): 219 (M⁺ + Na, 79), 179(100), 123(97).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₆O₃Na [M⁺ + Na] 219.0991; encontrada 219.0984.

4-Hidroxi-4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)- 2,5-ciclohexadien-1-ona **234**.



El compuesto **234** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenol **37** siguiendo el procedimiento general F (4.09 mL de CH₃CN) después de 30 minutos para el proceso de desaromatización y 5 minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro, con un 39% de rendimiento.

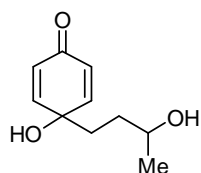
RMN-¹H δ: 7.38-7.05 (m, 5H), 6.73 (ddd, *J* = 11.9, 10.3 y 3.4 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.92-1.58 (m, 4H).

RMN-¹³C δ: 185.5, 151.2, 151.1, 143.9, 128.7, 128.2, 127.9, 125.7, 74.3, 69.4, 36.4, 33.1.

EM (ESI+) *m/z* (%): 511 (2M⁺ + Na, 44), 267 (M⁺ + Na, 37), 227(100), 123 (96).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₅H₁₆O₃Na [M⁺ + Na] 267.0991; encontrada 267.1003.

4-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **235**.



El compuesto **235** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenol **35** el procedimiento general D (1.62 mL de CH₃CN) después de 45 minutos para el proceso de desaromatización y 5 minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro, con un 50% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 6.87 (dd, $J = 10.0$ y 2.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 10.0$ y 2.9 Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.80 (sext., $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 13.6, 9.1$ y 7.0 Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 13.6, 9.2$ y 6.2 Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 185.5, 151.4, 151.2, 128.1 (2C), 69.4, 67.9, 36.5, 33.0, 23.7.

EM (EI) m/z (%): 164 ($M^+ - 18, 23$), 133 (10), 122 (20), 110 (100), 91 (11), 81 (22).

EMAR (EI): calculada para $C_{10}H_{14}O_3$ [M^+] 182.0943; encontrada 182.0935.

El compuesto (S)-**235** se obtiene mediante el mismo procedimiento a partir de (S)-**35**.

$[\alpha]_D^{20}$: +12.6 ($c = 0.66$ en $CHCl_3$).

3.7.4. Síntesis de hidrobenzofuranos e hidrobenzopiranos.

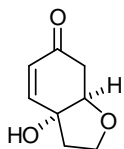
➤ Procedimiento general J: adición catalizada por ácido.

Sobre una disolución de *p*-peroxiquinol o *p*-quinol (0.22 mmol) en $CHCl_3$ (5.2 mL), bajo atmósfera inerte y a la temperatura indicada en cada caso, se adiciona ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (5.0 mg, 0.03 mmol). Transcurrido el tiempo indicado en cada caso, la mezcla de reacción se filtra sobre Florisil® y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener el producto de ciclación puro, a menos que se indique lo contrario.

➤ Procedimiento general K: adición catalizada consecutivamente por ácido y base.

Sobre una disolución de *p*-peroxiquinol (0.22 mmol) en $CHCl_3$ (5.2 mL), bajo atmósfera inerte y a la temperatura indicada en cada caso, se adiciona ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (5.0 mg, 0.03 mmol). La mezcla se agita hasta observar por cromatografía en capa fina la total desaparición del material de partida. Se deja alcanzar temperatura ambiente, se adiciona lentamente una disolución de Tritón B al 40% en MeOH (23.6 μ L, 0.05 mmol) y la mezcla se agita hasta la total desaparición del producto intermedio generado en el tratamiento ácido (tiempo indicado en cada caso). La mezcla se filtra sobre Florisil® y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener el producto de ciclación puro, a menos que se indique lo contrario.

(3aR*,7aR*)-3a-Hidroxi-3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-6(2H)-ona: Rengiolona **45**.¹⁸

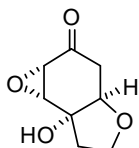


El compuesto **45** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxietil)-fenol **73** siguiendo el método general D (empleando en este caso H_2O como único disolvente), después de 12 horas de reacción, como un aceite incoloro con un 50% de rendimiento tras purificación por cromatografía (AcOEt).

18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).

RMN-¹H δ: 6.76 (dd, *J* = 10.2 y 1.3 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.22 (td, *J* = 5.0 y 1.3 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 8.5 y 6.5 Hz, 1H), 3.93 (td, *J* = 8.5 y 6.5 Hz, 1H), 2.97 (sa, 1H), 2.81 (dd, *J* = 16.9 y 4.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.9 y 5.7 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.0, 8.5 y 6.5 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 13.0, 8.5 y 6.5 Hz, 1H).

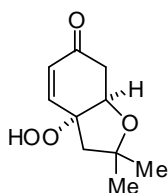
(3aR*,4S*,5R*,7aS*)-4,5-Epoxi-3a-hidroxi-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-benzofuran-6(7H)-ona 216.¹⁸



El compuesto **216** se obtienen a partir de 4-(2-hidroxietil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **74** siguiendo el procedimiento general K después de 1 hora para el proceso de adición a temperatura ambiente y de 35 minutos, como un sólido blanco, con un 85% de rendimiento..

RMN-¹H δ: 3.98-3.82 (m, 3H), 3.62 (dd, *J* = 4.2 y 2.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 4.2 y 1.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.9 y 3.8 Hz, 1H), 2.68 (sa, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.9, 2.9 y 1.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 13.4, 7.4 y 4.3 Hz, 1H), 2.16 (dt, *J* = y Hz, 1H).

(3aR*,7aR*)-3a-Hidroperoxi-2,2-dimetil--3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-6(2H)-ona 29.



El compuesto **29** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenol **26** siguiendo el procedimiento general B¹³³ (1.62 mL de CH₃CN) después de 1 hora de reacción, como un aceite incoloro con un 47% de rendimiento.

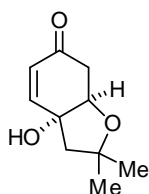
RMN-¹H δ: 8.51 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 10.2 y 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 4.7, 3.4 y 2.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.1 y 4.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.1 y 3.4 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 196.9, 146.5, 130.8, 86.6, 79.6, 48.9, 40.9, 29.6, 28.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 221 (M⁺ + Na, 100), 199 (M⁺ + H, 93).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₄O₄Na [M⁺ + Na] 221.0784; encontrada 221.0778. Calculada para C₁₀H₁₅O₄ [M⁺ + H] 199.0964; encontrada 199.0959.

(3aR*,7aR*)-3a-Hidroxi-2,2-dimetil--3,3a,7,7a-tetrahidrobenzofuran-6(2H)-ona 32.



El compuesto **32** se obtiene a partir de 4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenol **26** siguiendo el procedimiento general E (1.62 mL de CH₃CN) después de 1 hora para el proceso de oxidación-adición y de 15

minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro con un 40% de rendimiento.

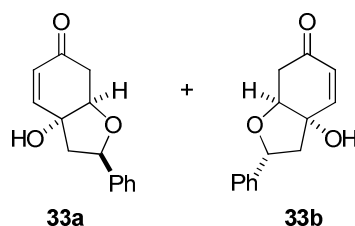
RMN-¹H δ: 6.64 (dd, *J* = 10.1 y 2.2 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.35 (td, *J* = 3.7 y 2.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 17.1 y 3.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.1 y 3.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 196.8, 148.2, 128.3, 79.6, 79.2, 75.3, 52.4, 38.8, 29.5, 29.4.

EM (ESI+) *m/z* (%): 205 ($M^+ + Na$, 100), 181 ($M^+ + H$, 27), 149(30).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{14}O_3Na$ [$M^+ + Na$] 205.0835; encontrada 205.0832. Calculada para $C_{10}H_{15}O_3$ [$M^+ + H$] 183.1015; encontrada 183.1015.

(2*R,3*aR**,7*aR**)-** y **(2*R**,3*aS**,7*aS**)-3*a*-Hidroxi-2-fenil-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-6(2*H*)-ona **33a** y **33b**.**



Los diastereoisómeros **33a** y **33b** se obtienen como una mezcla inseparable 30:70 a partir de 4-(2-hidroxi-2-feniletíl)fenol **27** siguiendo el procedimiento general E¹³⁴ (6.25 mL de CH₃CN y disolución del compuesto a 45°C) después de 90 minutos para el proceso de oxidación-adición y de 15 minutos para la reacción de reducción, como un aceite incoloro con un 36% de rendimiento.

Diastereoisómero **33a**:

RMN-¹H (*acetona d*₆) δ: 7.42-7.20 (m, 5H), 6.79 (dd, *J* = 10.2 y 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 8.4 y 7.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.40 (td, *J* = 5.2 y 1.5 Hz, 1H), 2.95-2.55 (m, 3H), 2.12 (dd, *J* = 13.3 y 8.7 Hz, 1H).

Diastereoisómero **33b**:

RMN-¹H (*acetona d*₆) δ: 7.42-7.20 (m, 5H), 6.85 (dd, *J* = 10.2 y 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.3 y 6.5 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 3.5 y 2.0 Hz, 1H), 2.93-2.52 (m, 3H), 2.31 (dd, *J* = 12.6 y 10.3 Hz, 1H).

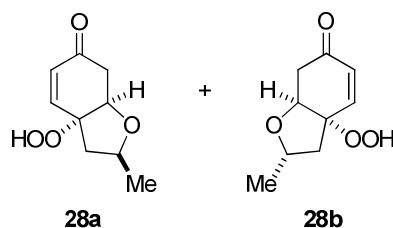
Diastereoisómeros **33a** y **33b**:

RMN-¹³C (*acetona d*₆) δ: 182.4, 182.2, 136.0, 134.3, 130.1, 128.9, 115.3, 114.8, 114.7, 113.8, 113.8, 113.0, 112.4, 112.2, 69.2, 67.5, 65.7, 65.2, 60.9, 60.8, 35.0, 34.9, 34.8, 27.2, 25.1.

EM (ESI+) *m/z* (%): 253 ($M^+ + Na$, 32), 231 ($M^+ + H$, 72), 213 (100), 121(80).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{14}H_{14}O_5Na$ [$M^+ + Na$] 253.0835; encontrada 253.0840. Calculada para $C_{14}H_{15}O_5$ [$M^+ + H$] 231.1015; encontrada 231.1012.

(2*S**,3*aR**,7*aR**)- y (2*S**,3*aS**,7*aS**)-3*a*-Hidroperoxi-2-metil-3,3*a*,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-6(2*H*)-ona **28a** y **28b**.



Los diastereoisómeros **28a** y **28b** se obtienen como una mezcla inseparable 85:15 a partir de 4-(2-hidroxipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **227** siguiendo el procedimiento general J después de 12 horas de reacción a -40°C , como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, con un 47% de rendimiento.

Diastereoisómero **28a**:

RMN- ^1H δ : 8.90 (sa, 1H), 6.76 (dd, $J = 10.3$ y 1.8 Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 5.6$, 3.8 y 1.8 Hz, 1H), 4.22 (ddc, $J = 9.1$, 6.5 y 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.2$ y 5.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 17.2$ y 3.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.9$ y 6.5 Hz, 1H), 1.69 (dd, $J = 13.9$ y 9.1 Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 197.1, 147.0, 129.9, 86.8, 79.1, 73.8, 44.4, 41.5, 20.8.

Diastereoisómero **28b**:

RMN- ^1H δ : 8.90 (sa, 1H), 6.82 (dd, $J = 10.3$ y 1.3 Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 5.5$, 5.0 y 1.3 Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 16.8$ y 5.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.8$ y 5.5 Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 13.4$ y 6.9 Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.4$ y 7.7 Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

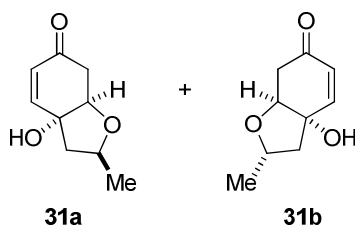
RMN- ^{13}C δ : 197.6, 146.6, 131.5, 67.1, 78.0, 73.7, 43.2, 41.2, 21.7.

Diastereoisómeros **28a** y **28b**:

EM (ESI+) m/z (%): 207 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 185 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 68).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 207.0627; encontrada 207.0619. Calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 185.0808; encontrada 185.0805.

(2*S*^{*},3*aR*^{*},7*aR*^{*})- y (2*S*^{*},3*aS*^{*},7*aS*^{*})3*a*-Hidroxi-2-metil--3,3*a*,7,7*a*-tetrahidrobenzofuran-6(2*H*)-ona **31a** y **31b**.



Mediante reacción de adición catalizada por ácido.

Los diastereoisómeros **31a** y **31b** se obtienen como una mezcla inseparable 70:30 a partir de 4-(2-hidroxipropil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **232** siguiendo el procedimiento general J después de 12 horas de reacción a -40°C , como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (AcOEt), con un 82% de rendimiento.

Mediante reacción de adición en condiciones de desaromatización oxidante.

Los diastereoisómeros **31a** y **31b** se obtienen como una mezcla inseparable 20:80 a partir de 4-(2-hidroxipropil)fenol **25** siguiendo el procedimiento general D¹³⁴ empleando en este caso H₂O como único disolvente) después de 1 hora y 45 minutos para el proceso de oxidación y de 27 horas para la reacción de reducción-adición, como un sólido blanco, con un 51% de rendimiento.

Diastereoisómero 31a:

RMN-¹H δ : 6.68 (dd, $J = 10.2$ y 1.8 Hz, 1H), 6.0 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.33 (ddd, $J = 4.2, 4.0$ y 1.8 Hz, 1H), 4.09 (dcd, $J = 9.0, 6.4$ y 6.2 , 1H), 2.71 (dd, $J = 17.0$ y 4.0 Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 17.0$ y 4.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 12.7$ y 6.4 Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 12.7$ y 9.0 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 197.3, 147.6, 129.3, 80.0, 75.4, 73.6, 47.2, 39.0, 22.1.

Diastereoisómero 31b:

RMN-¹H δ : 6.72 (dd, $J = 10.0$ y 1.5 Hz, 1H), 5.9 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.42-4.29 (m 1H), 4.22 (ddd, $J = 5.2, 5.1$ y 1.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.0$ y 5.1 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.0$ y 5.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 13.2$ y 7.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 13.2$ y 8.2 Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

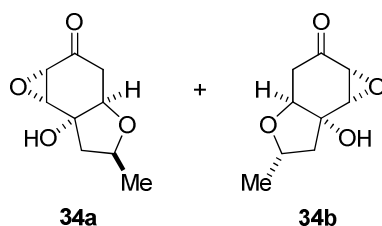
¹³C-RMN δ : 197.0, 149.0, 127.4, 82.1, 76.0, 74.0, 47.1, 41.0, 21.4.

Diastereoisómeros 31a y 31b:

EM (ESI+) m/z (%): 191 ($M^+ + Na$, 100), 169 ($M^+ + H$, 26).

EMAR (ESI+): calculada para C₉H₁₂O₃Na [$M^+ + Na$] 191.0678; encontrada 191.0670. Calculada para C₉H₁₃O₃ [$M^+ + H$] 169.0859; encontrada 169.0851.

(2*S**,3*aR**,4*S**,5*S**,7*aR**)- y (2*S**,3*aS**,4*R**,5*R**,7*aS**)-4,5-Epoxi-3*a*-hidroxi-2-metil-3,3*a*,4,5,7,7*a*-hexahidrobenzofuran-6(2*H*)-ona **34a** y **34b**.



Mediante reacción de adición catalizada consecutivamente por ácido y base.

Los diastereoisómeros **34a** y **34b** se obtienen como una mezcla inseparable 85:15 a partir de 4-(2-hidroxipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **227** siguiendo el procedimiento general K después de 12 horas para el proceso de adición a -40°C y de 4 horas para la reacción de epoxidación, tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, como un sólido blanco, con un 54% de rendimiento. Tras recristalización (hexano/acetona) se pudo conseguir una cantidad analítica del compuesto **34a** puro.

Mediante reacción de ciclación empleando K_2CO_3 como base.

Sobre una disolución de 4-(2-hidroxipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **227** (50.0 mg, 0.27 mmol) en EtOH (2.7 mL), se añade K_2CO_3 (82.0 mg, 0.59 mmol). Después de 3 horas de agitación, la mezcla de reacción se filtra sobre Florisil®, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, obteniéndose una mezcla 45:55 de los diastereoisómeros **34a** y **34b**, como un sólido blanco, con un 52% de rendimiento.

Diastereoisómero 34a:

P.f.: 104-105 $^{\circ}\text{C}$.

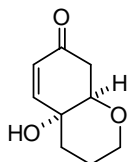
RMN- ^1H δ : 4.21-4.07 (m, 1H), 3.99 (ddd, $J = 4.0, 2.7$ y 2.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.1$ y 2.3 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 4.1$ y 0.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.7$ y 4.0 Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 14.7, 2.7$ y 0.9 Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.6$ y 6.3 Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 13.6$ y 8.9 Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C δ : 203.9, 85.7, 76.8, 73.5, 63.4, 56.5, 46.2, 36.6, 20.3.

Diastereoisómero 34b:

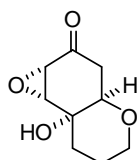
RMN- ^1H δ : 4.21-4.07 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 4.0$ y 1.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.8$ y 3.1 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.03 (dd, $J = 13.2$ y 8.2 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C δ : 203.9, 82.7, 76.1, 73.3, 63.1, 56.8, 44.9, 36.6, 21.6.

Diastereoisómeros 34a y 34b:EM (ESI+) m/z (%): 207 ($M^+ + Na$, 100), 167 (38).EMAR (ESI): calculada para $C_9H_{12}O_4Na$ [$M^+ + Na$] 207.0627; encontrada 207.0618.**(4aR*,8aR*)-4a-Hidroxi-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 46.**¹⁸

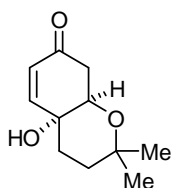
El compuesto **46** se obtiene a partir de 4-[3-hidroxiopropil]-4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona **221** siguiendo el procedimiento general J después de 35 minutos de reacción a temperatura ambiente, como un aceite incoloro, con un 88% de rendimiento.

RMN-1H δ : 6.55 (dd, $J = 10.1$ y 2.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 10.1$ y 0.7 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.44 (td, $J = 10.9$ y 3.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.9$ y 3.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 16.9$ y 4.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 3H).

(4aS*,5R*,6S*,8aR*)-5,6-Epoxi-4a-hidroxi-3,4,4a,5,6,8a-hexahidro-benzopiran-7(8H)-ona 54.¹⁸

El compuesto **54** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxiopropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **218** siguiendo el procedimiento general K después 30 minutos para el proceso de adición a temperatura ambiente y de 20 minutos para la reacción de epoxidación, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, con un 81% de rendimiento.

RMN-1H δ : 3.87 (ddt, $J = 11.4$, 4.2 y 2.0 Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 4.6$ y 2.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 3.7$ y 1.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 3.7$ y 2.4 Hz, 1H), 3.32 (td, $J = 11.4$ y 3.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.0$ y 1.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 15.0$ y 4.6 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.82 (td, $J = 13.1$ y 4.7 Hz, 1H), 1.78-1.56 (m, 2H).

(4aR*,8aR*)-4a-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3,4,4a,8,8a-pentahidrobenzopiran-7(8H)-ona 42.

El compuesto **42** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **233** siguiendo el procedimiento general J después de 1 hora de reacción a temperatura ambiente, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, con un 72% de rendimiento.

18. M. González-López (Tesis Doctoral 2006, UAM).

P.f.: 103-105 °C.

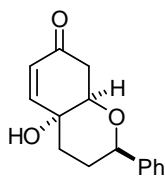
RMN-¹H δ: 6.45 (dd, *J* = 10.1 y 2.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.03 (c, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.9 y 2.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 16.9 y 2.9 Hz, 1H), 1.98 (td, *J* = 13.2 y 4.8 Hz, 1H), 1.85 (dt, *J* = 13.2 y 3.7 Hz, 1H), 1.62-1.38 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 197.5, 147.9, 131.3, 72.5, 71.7, 66.4, 39.9, 34.0, 33.8, 30.8, 21.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 219 (M⁺ + Na, 100), 197 (M⁺ + H, 45), 179 (47).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₆O₃Na [M⁺ + Na] 219.0991; encontrada 219.0985. Calculada para C₁₀H₁₇O₃ [M⁺ + H] 197.1172; encontrada 197.1167.

(2S*,4aS*,8aS*)-4a-Hidroxi-2-fenil-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 41.



El compuesto **41** se obtiene a partir de 4-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-fenipropil)-2,5-ciclohexadien-1-ona **234** siguiendo el procedimiento general J después de 20 minutos de reacción a 0°C, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3) con un 85% de rendimiento.

P.f.: 173.9-174.6 °C.

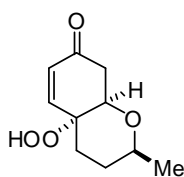
RMN-¹H δ: 7.47-7.12 (m, 5H), 6.57 (dd, *J* = 10.1 y 2.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.3 y 2.0 Hz, 1H), 3.98 (c, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.06 (dd, *J* = 16.9 y 2.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.9 y 2.9 Hz, 1H), 2.16 (dt, *J* = 14.2 y 3.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.4 y 4.0 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 1H).

RMN-¹³C δ: 197.4, 148.2, 141.6, 131.5, 128.3, 127.6, 125.6, 79.2, 79.1, 65.9, 39.9, 37.7, 32.0.

EM (ESI+) *m/z* (%): 267 (M⁺ + Na, 100), 245 (M⁺ + H, 28), 117 (59).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₇H₁₆O₃Na [M⁺ + Na] 267.0991; encontrada 267.0998. Calculada para C₁₅H₁₇O₃ [M⁺ + H] 245.1172; encontrada 245.1182.

(2S*,4aR*,8aR*)-4a-Hidroperoxi-2-metil-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 40a.



El compuesto **40a** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxi-3-fenipropil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **230** siguiendo el procedimiento general J después de 3 horas y media de reacción a -20°C, como un aceite incoloro tras separación cromatográfica (hexano:AcOEt, 2:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, de la mezcla 95:5 con su diastereoisómero **40b**, con un

56% de rendimiento.

RMN-¹H δ: 8.55 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 10.1 y 2.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.1 y 0.7 Hz, 1H), 4.03 (dt, *J* = 3.4 y 2.5 Hz, 1H), 3.51 (dcd, *J* = 11.1, 6.2 y 2.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.2 y 3.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.2 y 2.5 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.3, 4.4 y 2.9 Hz, 1H), 1.99 (td, *J* = 13.2 y 4.4

Hz, 1H), 1.73 (dddd, $J = 13.6, 4.4, 2.9$ y 2.0 Hz, 1H), 1.30 (tdd, $J = 13.6, 11.1$ y 4.4 Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 197.6, 144.8, 134.1, 77.1, 75.3, 73.3, 41.2, 32.1, 30.5, 21.1.

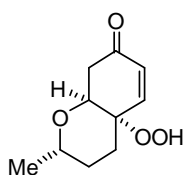
EM (ESI+) m/z (%): 221 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 59), 199 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 165 (28).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 221.0784; encontrada 221.0781. Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 199.0964; encontrada 199.0958.

El compuesto (2*S*,4*aR*,8*aR*)-**40a** se obtiene mediante el mismo procedimiento a partir de (S)-**230**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -74.5 ($c = 0.40$ en CHCl_3).

(2*S*^{*},4*aS*^{*},8*aS*^{*})-4a-Hidroperoxi-2-metil-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 40b.



El compuesto **40b** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxibutil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **230** siguiendo el procedimiento general J a temperatura ambiente, como un aceite incoloro y en cantidades analíticas tras separación cromatográfica (hexano:AcOEt, 2:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, de la mezcla 85:15 con su diastereoisómero **40a**.

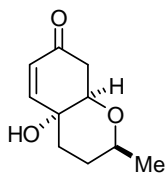
RMN- ^1H δ : 8.22 (sa, 1H), 6.93 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 0.6$ y 10.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.4$ y 5.1 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 16.1$ y 12.4 Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 16.1, 5.1$ y 0.6 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m 1H), 1.81 (ddd, $J = 14.4, 12.4$ y 5.1 Hz, 1H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 197.7, 152.2, 130.3, 79.7, 69.9, 65.5, 39.8, 27.4, 26.9, 21.1.

EM (ESI+) m/z (%): 221 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 51), 199 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 165 (38).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 221.0784; encontrada 221.0780. Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 199.0964; encontrada 199.0960.

(2*S*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*})-4a-Hidroxi-2-metil-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 43a.



El compuesto **43a** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxibutil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **235** siguiendo el procedimiento general J después de 90 minutos de reacción a -20°C , como un sólido blanco tras separación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:2) de la mezcla 96:4 con su diastereoisómero **43b**, con un 71% de rendimiento.

P.f.: 103-104 $^\circ\text{C}$.

RMN-¹H δ : 6.49 (dd, $J = 10.1$ y 2.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 10.1$ y 0.8 Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 2.9$ y 2.5 Hz, 1H), 3.51 (dcd, $J = 10.9$, 6.2 y 2.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 16.9$ y 2.9 Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 16.9$, 2.9 y 0.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.02 (ddd, $J = 12.5$, 3.8 y 3.0 Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 13.8$, 12.5 y 4.3 Hz, 1H), 1.67 (dddd, $J = 13.8$, 4.3 , 3.0 y 2.0 Hz, 1H), 1.30 (tdd, $J = 13.8$, 10.9 y 3.8 Hz, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 197.4, 148.3, 1131.3, 78.7, 73.5, 65.9, 40.0, 37.5, 31.1, 21.2.

EM (ESI+) m/z (%): 205 ($M^+ + Na$, 100), 183 ($M^+ + H$, 60), 165 (53).

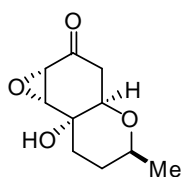
EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{14}O_3Na$ [$M^+ + Na$] 205.0835; encontrada 205.0844. Calculada para $C_{10}H_{15}O_3$ [$M^+ + H$] 183.1015; encontrada 183.1012.

El compuesto (2*S*,4*aR*,8*aR*)-**43a** se obtiene mediante el mismo procedimiento a partir de (S)-**235**.

$[\alpha]_D^{20}$: -74.5 ($c = 0.40$ en $CHCl_3$).

ee >99% determinado por HPLC (*Diacel Chiralpack IA* chiral colum, 93/7 hexano/2-Propanol, 0.7 mL/min, 230; $r_t = 17.2$ min, $T = 25^\circ C$).

(2*S*^{*},4*aR*^{*},5*S*^{*},6*S*^{*},8*aR*^{*})-5,6-Epoxi-4*a*-hidroperoxi--2-metil-2,3,4,4*a*,5,6,8,8*a*-octahidrobenzopiran7(8*H*)-ona **44a.**



El compuesto **44a** se obtiene a partir de 4-(3-hidroxibutil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona **230** siguiendo el procedimiento general K después de 3 horas y media para el proceso de adición a $-20^\circ C$ y de 4 horas para la reacción de epoxidación, como un sólido blanco tras separación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), empleando como fase estacionaria gel de sílice neutralizada con un 3% de trietilamina, de la mezcla 95:5 con su diastereoisómero **44b**, con un 47% de rendimiento.

P.f.: 96-98 $^\circ C$.

RMN-¹H δ : 3.57 (ddd, $J = 4.4$, 2.4 y 1.7 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 3.7$ y 1.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 3.7$ y 2.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 14.9$ y 1.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.28 (ddd, $J = 14.9$, 4.4 y 1.0 Hz, 1H), 2.12 (td, $J = 13.9$ y 4.3 Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J = 13.9$, 3.7 y 2.9 Hz, 1H), 1.75 (dddd, $J = 13.9$, 4.3 , 2.9 y 2.2 Hz, 1H), 1.33 (tdd, $J = 13.9$, 10.7 y 3.7 Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 202.8, 81.5, 73.4, 65.1, 62.3, 56.4, 36.9, 34.8, 30.8, 21.1.

EM (ESI+) m/z (%): 221 ($M^+ + Na$, 100), 199 ($M^+ + H$, 13), 181 (45).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{14}O_4Na$ [$M^+ + Na$] 221.0784; encontrada 221.0765. Calculada para $C_{10}H_{15}O_4$ [$M^+ + H$] 199.0964; encontrada 199.0962.

El compuesto (2*S*,4*aR*,5*S*,6*S*,8*aR*)-**44a** se obtiene mediante el mismo procedimiento a partir de (S)-**230**.

$[\alpha]_D^{20}$: -15.9 ($c = 0.93$ en CHCl_3).

$ee >99\%$ determinado por HPLC (Diacel Chiralpack IA chiral colum, 85/15 hexano/2-Propanol, 0.6 mL/min, 210; $r_t = 21.5$ min, $T = 25^\circ\text{C}$).

3.7.5. Síntesis de 6-benzofuranos y 7-cromanos 2-sustituidos.

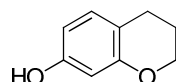
➤ Procedimiento general L: aromatización en medio ácido.

Sobre una disolución de hidrobenzofurano o hidrobenzopirano (0.30 mmol) en CHCl_3 (7.5 mL), bajo atmósfera inerte, se adiciona ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (68.5 mg, 0.36 mmol) y se calienta a 62°C el tiempo indicado en cada caso. La mezcla de reacción se enfría y el disolvente se elimina parcialmente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna, empleando Florisil® como fase estacionaria, eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ Procedimiento general M: adición y aromatización en medio ácido.

Sobre una disolución del correspondiente *p*-quinol (0.20 mmol) en cloroformo (4.9 mL), bajo atmósfera inerte, se adiciona ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (45.6 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y seguidamente a 62°C en los tiempos indicados en cada caso respectivamente. La mezcla de reacción se enfría y el disolvente se elimina parcialmente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna, empleando Florisil® como fase estacionaria, eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

7-Cromanol 54.



Mediante reacción de aromatización a partir del biciclo 46.

El compuesto **54** se obtiene a partir del hidrobenzopirano **46** siguiendo el procedimiento general L después de 5 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3), con un 50% de rendimiento.

Mediante reacción de adición y aromatización a partir del *p*-quinol 221.

El compuesto **54** se obtiene a partir del *p*-quinol **221** siguiendo el procedimiento general M después de 1 hora para el proceso de adición y de 2 horas para la reacción de aromatización, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3), con un 71% de rendimiento.

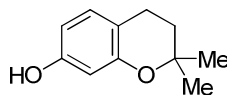
RMN-¹H δ: 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.6 y 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.03–1.93 (m, 2H).

RMN-¹³C δ: 148.0, 147.8, 122.0, 116.3, 114.8, 113.3, 65.3, 23.9, 21.4.

EM (EI+) *m/z* (%): 150 (M⁺, 100), 122 (39).

EMAR (EI+): calculada para C₉H₁₀O₂ [M⁺] 150.0681; encontrada 150.0685.

2,2-Dimetil-7-cromanol 52.



Mediante reacción de aromatización a partir del biciclo 42.

El compuesto **52** se obtiene a partir del hidrobenzopirano **42** siguiendo el procedimiento general L después de 90 minutos de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), con un 100% de rendimiento.

Mediante reacción de adición y aromatización a partir del *p*-quinol 233.

El compuesto **52** se obtiene a partir del *p*-quinol **233** siguiendo el procedimiento general M después de 40 minutos para el proceso de adición y de 2 horas para la reacción de aromatización, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), con un 90% de rendimiento.

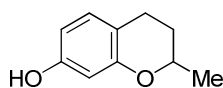
RMN-¹H δ: 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61–6.51 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H).

RMN-¹³C δ: 148.5, 147.9, 121.8, 117.8, 115.4, 114.5, 73.8, 32.8, 26.7, 22.6.

EM (EI+) *m/z* (%): 178 (M⁺, 89), 163 (31), 123 (100).

EMAR (EI+): calculada para C₁₁H₁₄O₂ [M⁺] 178.0994; encontrada 178.0994.

2-Metil-7-cromanol 51.



Mediante reacción de aromatización a partir del biciclo 43a.

El compuesto **51** se obtiene a partir del hidrobenzopirano **43a** siguiendo el procedimiento general L después de 5 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (AcOEt), con un 100% de rendimiento.

Mediante reacción de adición y aromatización a partir del *p*-quinol 235.

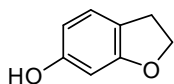
El compuesto **51** se obtiene a partir del *p*-quinol **235** siguiendo el procedimiento general M después de 1 hora para el proceso de adición y de 3 horas para la reacción de aromatización, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3), con un 80% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.59-6.51 (m, 2H), 4.07 (dcd, $J = 10.1, 6.2$ y 2.1 Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 16.6, 11.4$ y 6.1 Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 16.6, 5.7$ y 3.0 Hz, 1H), 1.95 (dddd, $J = 13.5, 6.1, 3.0$ y 2.1 Hz, 1H), 1.69 (dddd, $J = 13.5, 11.4, 10.1$ y 5.7 Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 149.1, 148.7, 122.7, 117.3, 115.6, 114.3, 72.0, 29.2, 24.9, 21.3.

EM (EI) m/z (%): 164 (M^+ , 100), 123 (84).

EMAR (EI): calculada para $C_{10}H_{12}O_2$ [M^+] 164.0837; encontrada 164.0838.

2,3-Dihidrobenzofun-6-ol 50.

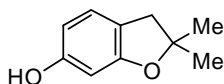
El compuesto **50** se obtiene a partir del hidrobenzofurano **45** siguiendo el procedimiento general L después de 20 horas de reacción, como un aceite amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) con un 66% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 6.77-6.50 (m, 3H), 4.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H).

¹RMN-¹³C δ : 154.1, 149.5, 128.1, 114.1, 112.3, 109.2, 71.2, 30.2.

EM (EI+) m/z (%): 136 (M^+ , 100), 107(30).

EMAR (EI+): calculada para $C_8H_8O_2$ [M^+] 136.0524; encontrada 136.0528.

2,2-Dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ol 48.

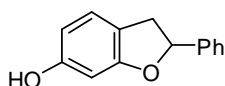
El compuesto **48** se obtiene a partir del hidrobenzofurano **32** siguiendo el procedimiento general L (con 5 equivalentes de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado, 285.3 mg, 1.50 mmol) después de 23 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) con un 62% de rendimiento.

RMN-¹H (*acetona d₆*) δ : 7.62 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.4$ y 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).

RMN-¹³C (*acetona d₆*) δ : 152.3, 151.0, 128.0, 113.7, 112.3, 108.9, 85.6, 42.9, 27.3.

EM (ESI+) m/z (%): 219 (100), 165 ($M^+ + H$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{13}O_2$ [$M^+ + H$] 165.0910; encontrada 165.0907.

2-Fenil-2,3-dihidrobenzofuna-6-ol 49.

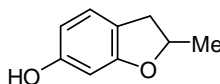
El compuesto **49** se obtiene a partir de la mezcla inseparable de hidrobenzofuranos **33a** y **33b** siguiendo el procedimiento general L después de 90 minutos de reacción, como un aceite amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1) con un 55% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 7.50–7.28 (m, 6H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4 y 2.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.3 y 8.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 15.8 y 9.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 15.8 y 8.2 Hz, 1H).

RMN-¹³C δ : 153.8, 149.8, 141.9, 128.6, 128.0, 127.7, 125.8, 114.5, 112.3, 109.3, 84.3, 38.8.

EM (EI+) m/z (%): 212 (M^+ , 100), 210 (47), 165(34).

EMAR (EI+): calculada para $C_{14}H_{12}O_2$ [M^+] 212.0837; encontrada 212.0846.

2-Metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ol 47.**Mediante reacción de aromatización a partir de los biciclos 31a y 31b.**

El compuesto **47** se obtiene a partir de la mezcla inseparable de hidrobenzofuranos **31a** y **31b** siguiendo el procedimiento general L después de 20 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) con un 73% de rendimiento.

Mediante reacción de adición y aromatización a partir del *p*-quinol 232.

El compuesto **47** se obtiene a partir del *p*-quinol **232** siguiendo el procedimiento general M después de 30 minutos para el proceso de adición y de 2 horas para la reacción de aromatización, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1), con un 29% de rendimiento.

RMN-¹H (acetona d_6) δ : 7.66 (s, 1H), 6.73–6.36 (m, 3H), 4.95–4.70 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 15.6 y 8.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 15.6 y 7.7 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

RMN-¹³C (acetona d_6) δ : 154.1, 149.3, 128.3, 114.1, 112.4, 109.2, 79.6, 37.5, 21.6.

EM (EI+) m/z (%): 150 (M^+ , 100), 135 (37), 107 (31).

EMAR (EI+): calculada para $C_9H_{10}O_2$ [M^+] 150.0681; encontrada 150.0682.

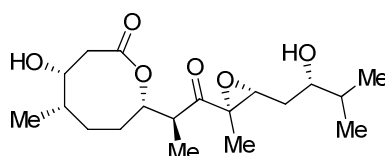
Capítulo 4:
Síntesis de Macrolactonas

4.1. SÍNTESIS DE MACROLACTONAS

4.1.1. Macrolactonas en la naturaleza.

Las macrolactonas se definen como estructuras cíclicas cuyo esqueleto posee 8 o más eslabones. Su importancia se debe al amplio abanico de propiedades que presentan, como por ejemplo su actividad insecticida, citotóxica o como antibiótico.

Entre las macrolactonas, las que poseen tamaños que oscilan entre 8 y 11 eslabones se consideran lactona macrocíclicas de tamaño medio¹³⁵. Este tipo de estructuras forman parte del esqueleto base de productos naturales que se encuentran en plantas, insectos y bacterias tanto de origen marino como terrestre. Por ejemplo, la Octalactina A **237** (Figura 4.1) es el metabolito de la bacteria *Streptomyces sp.*, recogida de la superficie de la gorgonia *Pacifigorgia sp.* en el Mar de Cortés, México, muestra actividad citotóxica contra el cáncer humano.¹³⁶



237 : Octalactina A

Figura 4.1

Macrolactonas de 9, 10 y 11 eslabones se representan en la siguiente figura. El metabolito marino Halicholactona **238** se aisló de la esponja marina *Halichondria okadai* que se encuentra en las costas de Japón.¹³⁷ Mientras el esteroide Diplodialida S **239** se obtuvo a partir del hongo *Diplodia pinea* e inhibe la acción de la hidrolasa.¹³⁸ Por último el alcaloide Crotalanana **240** se consigue a partir de plantas leguminosas de la especie *Crotalaria* y presenta una gran toxicidad siendo responsable incluso de la muerte del ganado y humana.¹³⁹

135. H. C. Brown, R. S. Fletcher, R. B. Johansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 214.

136. D. M. Tapiolas, M. Roman, W. Fenical, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4682.

137. H. Niwa, K. Wakamatsu, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4543.

138. a) M. Nukina, T. Sassa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 301. b) M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2761.

139. a) D. J. Robins, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1982**, 41, 115. b) L. W. Smith, C. C. J. Culvenor, *J. Nat. Prod.* **1981**, 44, 129.

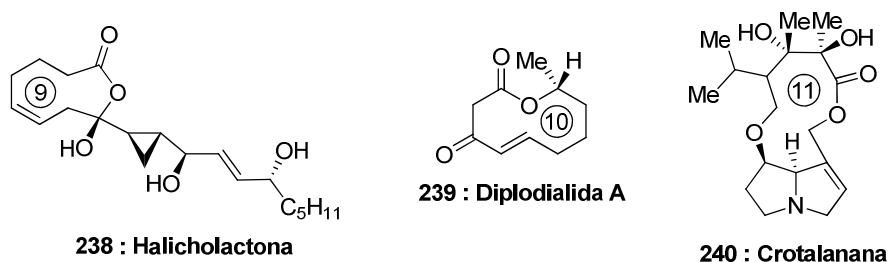
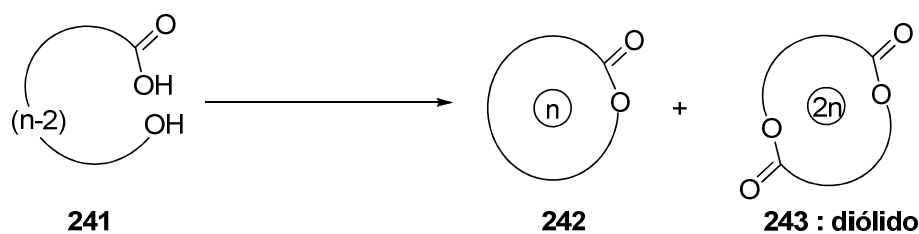


Figura 4.2

4.1.2. Síntesis de Macrolactonas: Antecedentes bibliográficos.

La síntesis de macrocíclos es uno de los procesos más importantes en química orgánica para obtener productos naturales y derivados sintéticos.¹⁴⁰ Por este motivo son muchos los métodos que permiten obtener lactonas macrocíclicas, superando incluso factores entálpicos y entrópicos desfavorables¹⁴¹ que podrían dar lugar incluso a diólido por reacciones intermoleculares (**Esquema 4.1**).¹⁴²



Esquema 4.1

Muchas son las técnicas propuestas que sirven para evitar las reacciones intermoleculares en la formación de lactonas como las altas diluciones,¹⁴³ la utilización de iones metálicos como plantillas,¹⁴⁴ soportes sólidos,¹⁴⁵ agentes catalíticos de transferencia de fase o reacciones en zeolitas o micelas.¹⁴⁶

140. a) G. Lukacs, M. Ohno *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Springer-Verlag: Berlin, 1990. b) S. Omura, *Macrolide Antibiotics*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, CA, 2002.

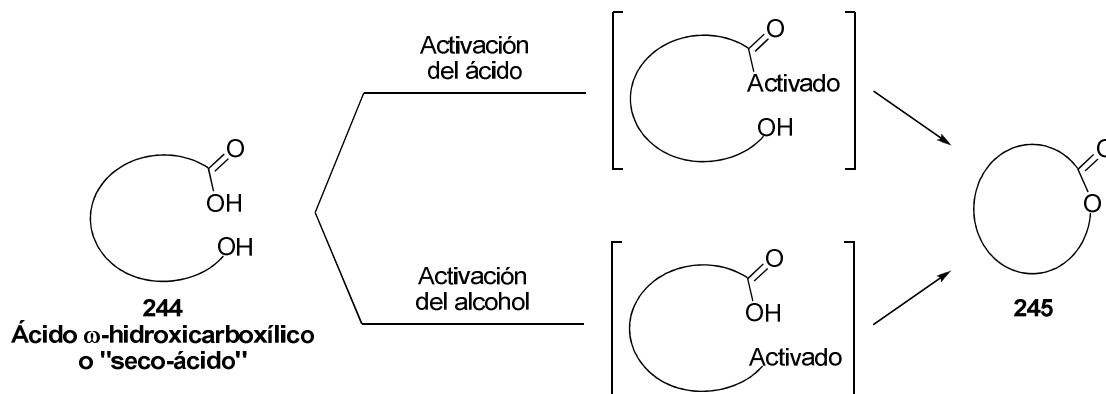
141. a) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

142. C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251.

143. C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251.

144. a) R. Carrillo, V. S. Martin, T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5215. b) S. D. Burke, T. S. McDermott, C. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2715. c) P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237. d) A. Nakamura, S. Nagai, T. Ueda, N. Murakami, J. Sakakibara, H. Shibuya, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1726. e) J. Otera, T. Yano, Y. Himeno, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4501. f) W. H. Rastetter, D. P. Phillion, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3209.

Entre las reacciones más empleados para obtener macrolactonas se encuentra la macrolactonización de ácidos ω -hidroxicarboxílicos (seco-ácidos) activados, o de sus derivados.¹⁴⁷ Teniendo en cuenta la estructura de los seco-ácidos, la activación que minimiza la formación de diólido podría producirse tanto en el grupo hidroxilo como en el carboxilo (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

Aunque existe una gran variedad de protocolos en los que se utilizan ácidos ω -hidroxicarboxílicos activados solo algunos de ellos son muy utilizados en la síntesis total de productos naturales. Así, la macrolactonización de Corey-Nicolaou,¹⁴⁸ en la que inicialmente mediante el método de Mukaiyama¹⁴⁹ se forma un tioéster **247** doblemente activante que cicla por calefacción, se usó en la síntesis del Recifeolodo **248** (Esquema 4.3),¹⁵⁰ producto natural extraído del hongo *Cephalosporium recifei*.¹⁵¹

145 a) T. Takahashi, S.-I. Kusaka, T. Doi, T. Sunazuka, S. Omura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5230. b) S. Mohanraj, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1616. c) R. A. Amos, R. W. Emblidge, N. Havens, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3598. d) S. L. Regen, A. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2064.

146 a) T. Tatsumi, H. Sakashita, K. Asano, *Chem. Commun.* **1993**, 1264. b) Y. Kimura, S. L. Regen, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1533. c) A. Gonzalez, S. L. Holt, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2594. d) D. A. Jaeger, J. T. Ippoliti, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4964.

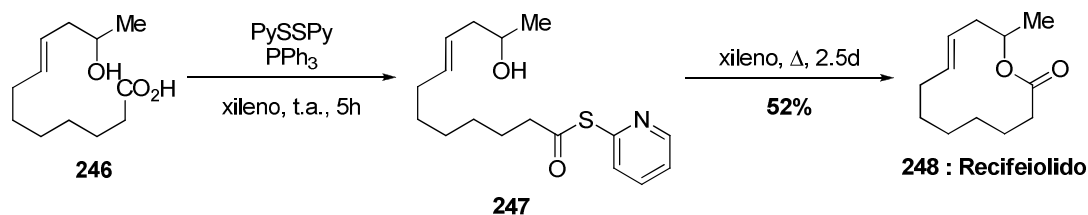
147. a) I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239. b) A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911. c) T. Nakata, In *Macrolide Antibiotics*, 2nd ed.; S. Omura, Ed.; Academic Press: San Diego, CA, **2002**; pp 181-284. d) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777. e) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041. f) J. Mulzer, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 6, pp 323-380. g) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569. h) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, 33, 683. i) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 585.

148. E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.

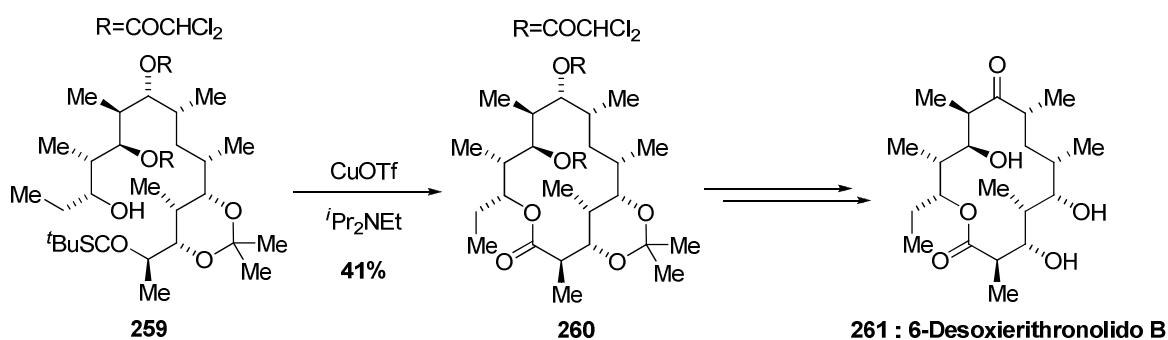
149. T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707.

150. E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 222.

151. R. F. Vesonder, F. H. Stodola, L. J. Wickerham, J. J. Ellis, W. K. Rohwedder, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2029.



Tioésteres de *tert*-butilo o bencilo, preparados y aislados previamente, pueden actuar también como agentes activantes de ácidos ω -hidroxicarboxílicos en presencia de iones metálicos como Hg(II),¹⁵² Ag(I)¹⁵³ y Cu(II).¹⁵⁴ Esta reacción, conocida como reacción de Massamune, dio lugar a la macrolactona **250** durante la síntesis total del 6-Desoxierithronolido B **251** (Esquema 4.4).^{154d}



Las sales de iodo 1-metil-2-cloropiridinio y derivados, sales de Mukaiyama,¹⁵⁵ también promueven la macrolactonización de seco-ácidos en presencia de trietilamina. Así, Barlett fue el primero en utilizar esta metodología en la síntesis total de moléculas complejas como

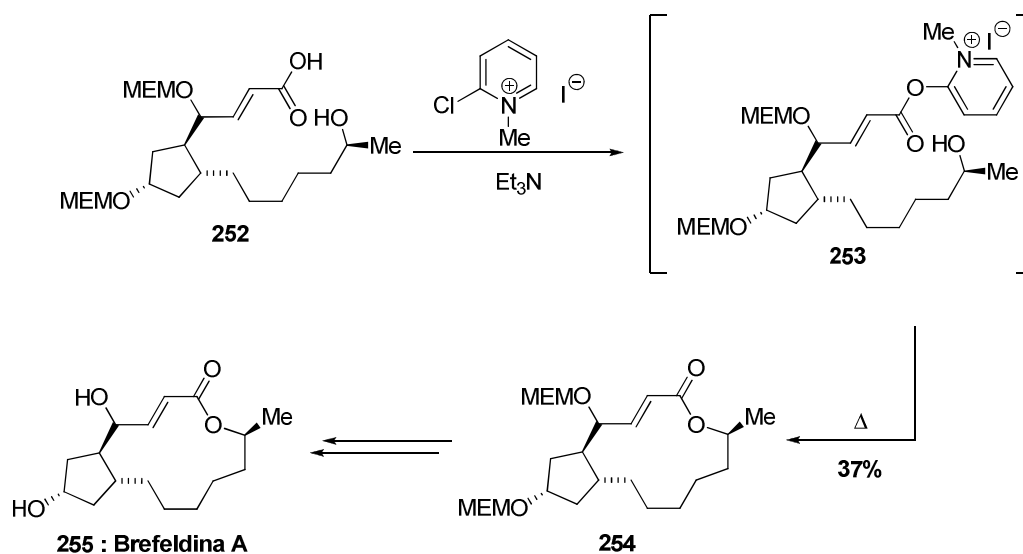
152. a) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3513. b) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515.

153. S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756.

154. a) P. M. Booth, H. B. Broughton, M. J. Ford, C. M. J. Fox, S. V. Ley, et al., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7565. b) S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345. c) C. M. J. Fox, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1985**, 1805. d) S. Masamune, M. Hiramata, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568.

155. a) T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 707. b) K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863. c) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49. d) T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1045.

Brefeldina A **255** (Esquema 4.5).¹⁵⁶ Posteriormente, otros autores también hicieron uso de ella con el mismo fin.¹⁵⁷



Esquema 4.5

Probablemente, la metodología desarrollada por Yamaguchi¹⁵⁸ y ampliada por Yonemitsu¹⁵⁹ sea una de las más empleadas. En ella se lleva a cabo la activación del grupo ácido mediante su transformación en el anhídrido por reacción con cloruro de 2,4,6-triclorobencilo. El anhídrido así formado evoluciona en presencia de DMAP para dar lugar a macrolactonas. De este modo, Wills en 1995 pudo sintetizar el intermedio macrocíclico **257** durante la síntesis total de (-)-Halicholactona **258**¹³⁷ (Esquema 4.6).¹⁶⁰

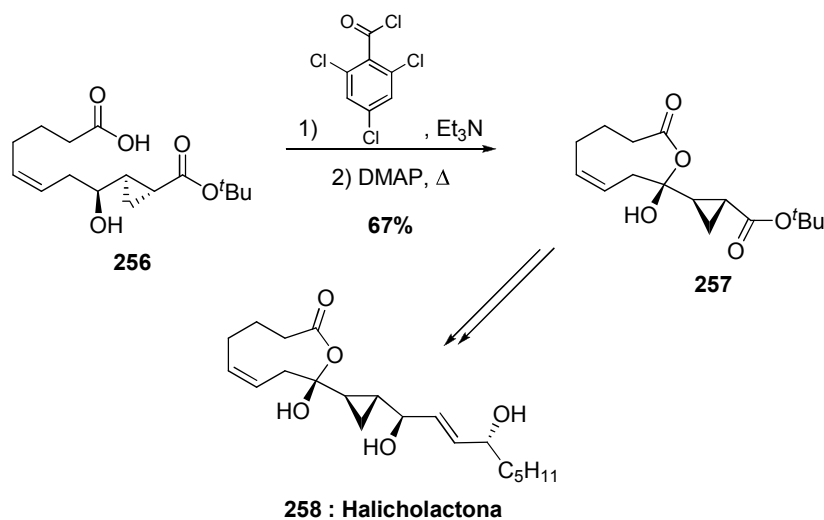
156. P. A. Bartlett, F. R. III. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4858.

157. a) S. Garcia-Rubio, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1082. b) H. Yuan, D. G. I. Kingston, D. L. Sackett, E. Hamel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9707. c) D. Damour, G. Doerflinger, G. Pantel, R. Labaudiniere, J.-P. Leconte, S. Sable, M. Vuilhorgne, S. Mignani, *Synlett* **1999**, 189. d) J. D. White, G. L. Bolton, A. P. Dantanarayana, C. M. J. Fox, R. N. Hiner, R. W. Jackson, K. Sakuma, U. S. Warriar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908.

158. a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

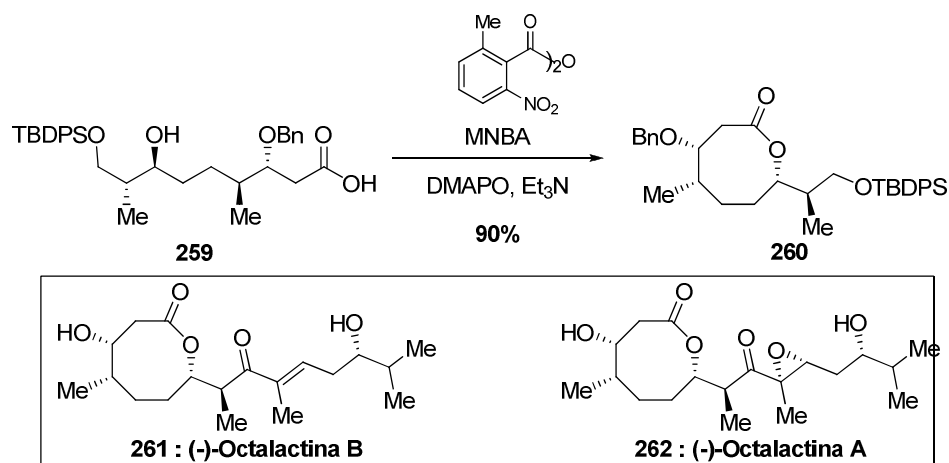
159. a) M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367. b) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7. c) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613.

160. a) D. J. Critcher, S. Connolly, M. F. Mahon, M. Wills, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1995**, 139. b) D. J. Critcher, S. Connolly, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3763.



Esquema 4.6

Shiina también ha desarrollado recientemente un proceso de macrolactonización a través de la formación de anhídridos que después podrían ciclar en presencia de base¹⁶¹ o de ácidos de Lewis.¹⁶² Como se recoge en el siguiente esquema, el mismo autor ha empleado esta metodología en la síntesis total de las Octalactinas B y A,¹³⁶ 261 y 262 respectivamente.¹⁶³



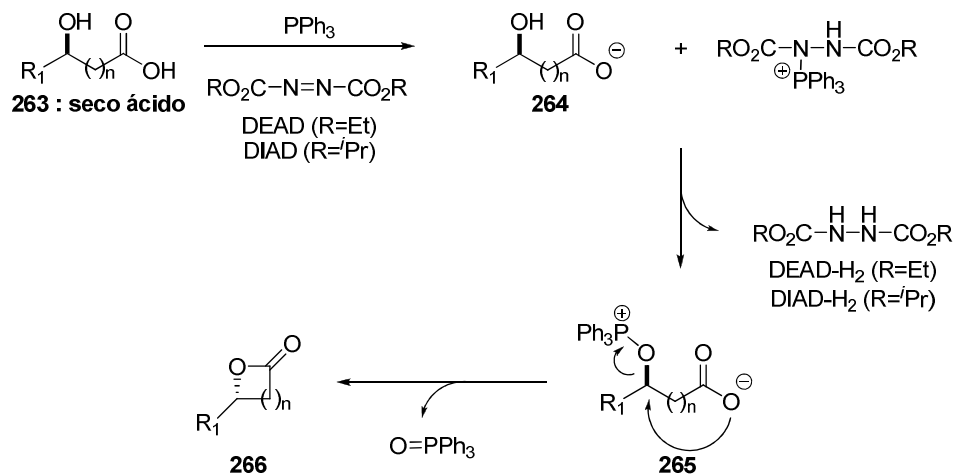
Esquema 4.7

161. a) I. Shiina, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 2. b) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822. c) I. Shiina, Y. Kawakita, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4729. d) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535. e) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 286.

162. a) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587. b) T. Mukaiyama, J. Izumi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1997**, 187. c) T. Mukaiyama, J. Izumi, M. Miyashita, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1993**, 907.

163. a) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601. b) I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543.

La activación de seco-ácidos también puede producirse en el grupo hidroxilo de la molécula. Varias son las metodologías que se basan en esta alternativa pero la reacción de Mitsunobu es una de las más empleadas.¹⁶⁴ Esta metodología se basa en la activación del alcohol del seco-ácido **263** usando azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo, DEAD o DIAD respectivamente, y trifenilfosfina (**Esquema 4.8**). De este modo se forma "in situ" una sal de alcoxifosfonio **265** que lactoniza mediante reacción S_N² intramolecular y con inversión de la configuración del alcohol.



Esta reacción ha sido utilizada en la síntesis de lactonas de 11 y 16 eslabones¹⁶⁵ y de diversos productos naturales como (+)-Amfidinolido K,¹⁶⁶ Citroefurano,¹⁶⁷ Hipotemicina¹⁶⁸ o Leucascandrolida A.¹⁶⁹

La macrolactonización de seco-ácidos no es la única metodología que permite sintetizar lactonas, de tamaño medio o superior, a partir de derivados acíclicos. En esta línea, en los últimos años se han estudiado ampliamente las reacciones de formación de enlaces C-

164. a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1. b) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455.

165. a) S. Kuwahara, T. Tsuruta, W. S. Leal, O. Kodama, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1998**, 62, 1261. b) Y. Noda, H. Kashin, *Heterocycles* **1998**, 48, 5. c) L. Kaisalo, J. Koskimies, T. Hase, *Synthesis* **1996**, 1122. d) E. Ghera, N. G. Ramesh, A. Laxer, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1333. d) C. D. J. Boden, J. Chambers, I. D. R. Stevens, *Synthesis* **1993**, 411. e) F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, Y. C. Martin, R. D. Dyer, G. W. Carter, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 254.

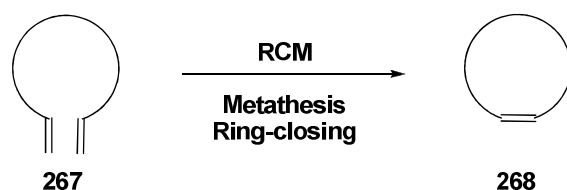
166. D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 765.

167. F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Res.* **2003**, 17, 293.

168. P. Selles, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4627.

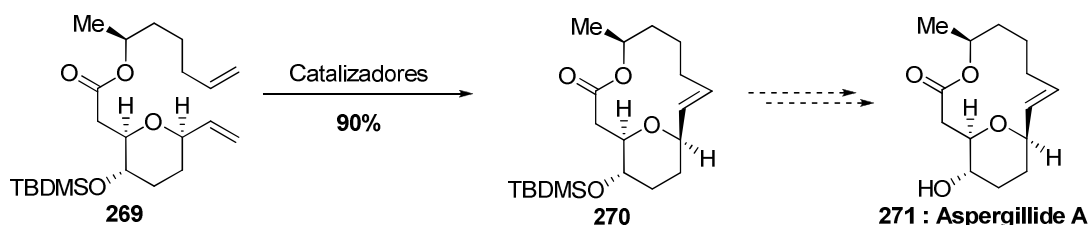
169. a) I. Paterson, M. Tudge, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 343. b) I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6833. c) P. Wipf, J. T. Reeves, *Chem. Commun.* **2002**, 2066.

C, como la metátesis de olefinas (RCM) (Esquema 4.9).¹⁷⁰ Numerosas macrolactonas naturales con efecto antibiótico se han sintetizado haciendo uso de RCM como PF1163B,¹⁷¹ Roseofilina,¹⁷² Fluvirucina B1,¹⁷³ (+)-Migrastatina,¹⁷⁴ (-)-Pirenoforina,¹⁷⁵ (+)-Aspicilina¹⁷⁶ o (-)-Griseopiridina.¹⁷⁷



Esquema 4.9

Un ejemplo significativo que emplea esta metodología es el trabajo realizado por Shabita y colaboradores durante la síntesis formal de Aspergillide A **271**.¹⁷⁸ En este caso para llevar a cabo la reacción de metátesis se utilizaron tanto los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación como el catalizador de Hoveyda-Grubbs con excelentes resultados como se recoge en el siguiente esquema.¹⁷⁹



170. a) S. E. Denmark, J. M. Muhuhi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11768. b) A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086. c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490. d) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117. e) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900. f) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.

171. F. Bouazza, B. Renoux, C. Bachmann, J.-P. Gesson, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4049.

172. a) D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8515. b) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509.

173. J. H. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-Y. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8584.

174. C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6042.

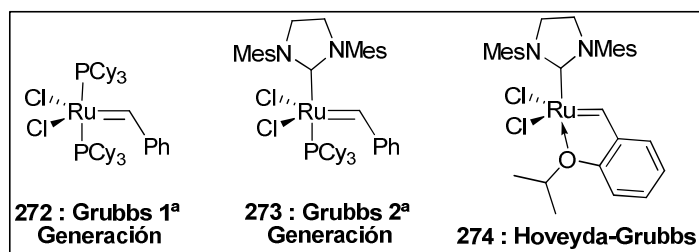
175. C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7155.

176. D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, 2, 123.

177. C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1730; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1664.

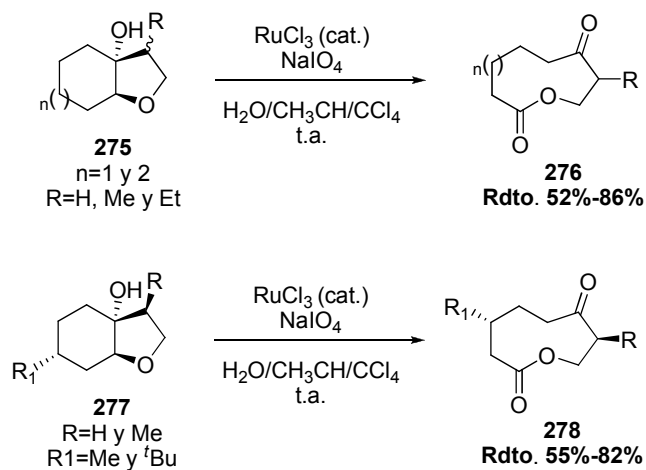
178. K. Kito, R. Ookura, S. Yoshida, M. Namikoshi, T. Ooi, T. Kusumi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 225.

179. G. Sabitha, D. Vasudeva Reddy, A. Senkara Rao, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4195.



Esquema 4.10

La ruptura de derivados bicíclicos también permite sintetizar compuestos macrocíclicos de tamaño medio. En este campo se enmarca el trabajo realizado por Ferraz y colaboradores en 2006.¹⁸⁰ Los autores desarrollaron la ruptura oxidativa de β -hidroxiéteres, **275** y **277**, en presencia de RuO_4 , generado *in situ* mediante la oxidación de RuCl_3 con NaIO_4 , que da lugar a cetolactonas macrocíclicas, como **276** y **278**, con buenos rendimientos (Esquema 4.11).



Esquema 4.11

4.1.3. Discusión de resultados.

4.1.3.1. Síntesis de precursores: Derivados policíclicospolioxygenados.

Para acceder de forma eficiente a las macrolactonas objeto de este trabajo por ruptura oxidativa del enlace C-C del sistema bicíclico central era necesario disponer de una serie de derivados que permitieran evaluar la generalidad del procedimiento que se iba a estudiar.

180. H. M. C. Ferraz, L. S. Longo Jr., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2945.

Como banco de pruebas se eligieron algunos compuestos anteriormente obtenidos como los derivados **43a** y **44a** (Figura 4.3), que poseen una estructura bicíclica de *p*-quinol con dos ciclos de seis miembros fusionados en *cis* y un sustituyente metilo en *trans*. Con el fin de evaluar la influencia de los distintos sustituyentes en el esqueleto de la reacción de ruptura oxidativa que se iba a ensayar, se sintetizaron los derivados **279-287**, fácilmente accesibles a partir de los compuestos **43a** y **44a**.

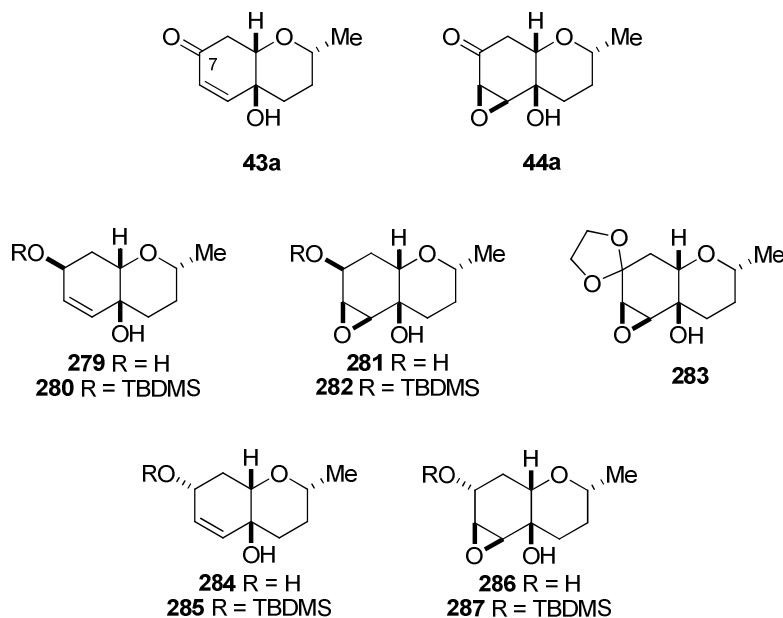


Figura 4.3

La versatilidad en grupos funcionales, carbonilos, acetales, alcoholes, alcoholes protegidos, dobles enlaces y epóxidos, es amplia en sustratos con la misma estructura base. Los biciclos **43a**, **279**, **284**, **280** y **285** son un claro ejemplo de ello ya que, en todos ellos, la posición 7 del anillo se encuentra sustituida por distintos grupos funcionales.

La estructura básica de los sustrato **44a** con dos anillos de 6 miembros fusionados en *cis*, un grupo metilo en la posición 2 y un epóxido, también se modificó (Figura 4.4). Se eligieron los compuestos ya descritos **220** y **216**, ambos carecen de sustitución en el carbono 2 y difieren en el tamaño del heterociclo, cinco y seis miembros respectivamente. La transformación pertinente del grupo carbonilo común en los tres sustratos también se protegería como acetal para ampliar los posibles ensayos de la reacción de ruptura oxidativa.

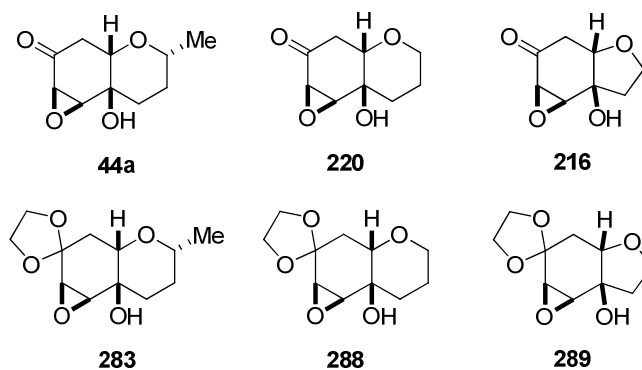
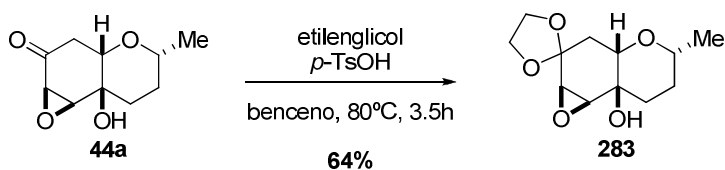


Figura 4.4

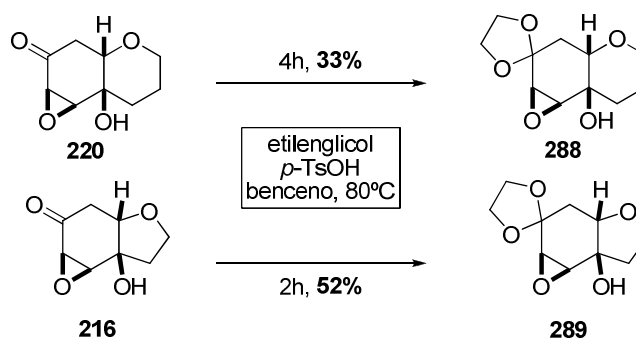
Además algunos de estos productos pueden ser de elevado interés en la síntesis total del producto natural objetivo de este trabajo como intermediarios claves o precursores directos del macrociclo.

Así, el compuesto tricíclico **44a** se transformó en el dioxolano **283**. Para ello se calentó a reflujo una mezcla del compuesto **44a**, etilenglicol y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico en benceno durante 3 horas. De este modo se pudo aislar el compuesto **5**, con el grupo carbonilo como acetal, con un 64% de rendimiento (Esquema 4.12).



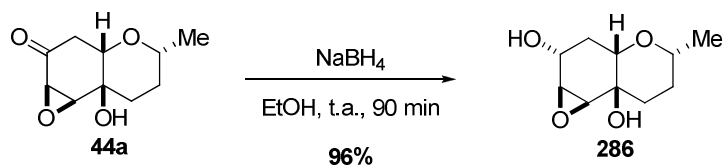
Esquema 4.12

También se sintetizaron los correspondientes acetales de los derivados **220** y **216** empleando las mismas condiciones de protección que en el caso anterior y se aislaron los compuestos **288** y **289** con rendimientos moderados, como se muestra en el Esquema 4.13.



Esquema 4.13

Posteriormente, se transformó el compuesto **44a** en el alcohol **286** por reducción del grupo carbonilo como se muestra en el **Esquema 4.14**. Así, el tratamiento de **44a** con NaBH_4 en etanol dio lugar a la formación de un único diaestereoisómero, el alcohol **286**, con un 96% de rendimiento. El empleo de otros reductores, como L-selectride o la mezcla $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, para obtener el alcohol de configuración opuesta condujo siempre al mismo diastereoisómero.



Esquema 4.14

El análisis de la estructura de rayos-X del compuesto **44a** permitió explicar la diastereoselectividad de esta reducción. De acuerdo con esta estructura, la fusión *cis* de los dos ciclos de seis miembros determina una forma para esta molécula en la que sólo la cara convexa superior es accesible para el agente reductor. En la parte interna de la estructura, la otra cara del grupo carbonilo se encuentra estéricamente congestionada para la aproximación del hidruro, lo que determina la formación exclusiva del diastereoisómero **286**, resultante del ataque del hidruro por la cara exterior (**Figura 4.5**).

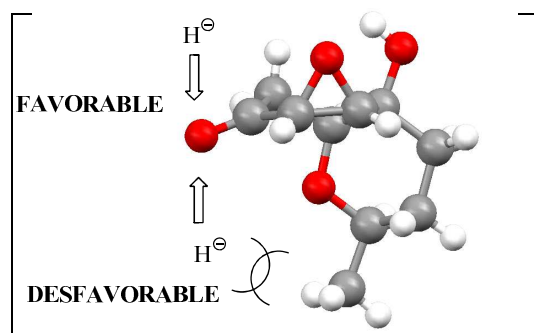
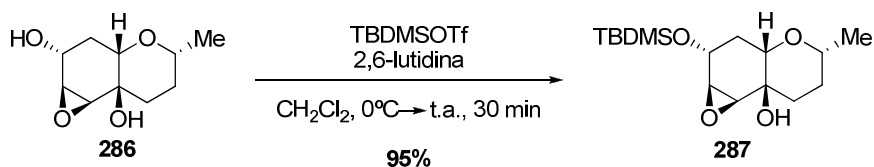


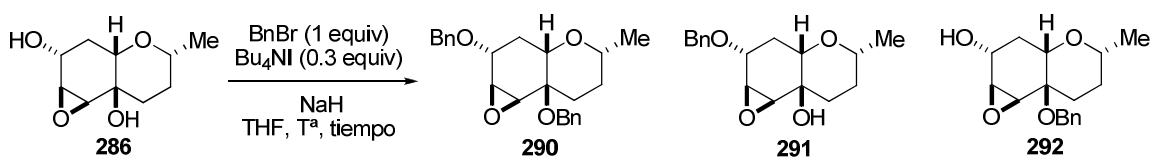
Figura 4.5

También se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo secundario del derivado **286** sintetizado. Esta protección no resultó sencilla. Después de ensayar distintos métodos de protección (MOMCl y DIPEA ; MOMCl y NaH ; Ac_2O y piridina; Ac_2O , DEAD y Et_3N ; BnBr y NaH) sólo se pudo obtener el derivado protegido empleando 2,6-lutidina y triflato de *tert*-butildimelsililo. Tras 30 minutos se pudo aislar en con un 95% de rendimiento, el producto TBDMS protegido **287** (**Esquema 4.15**).



Esquema 4.15

Cuando se empleó bromuro de bencilo, como grupo protector, y NaH, como base, se obtuvo una mezcla de todos los productos posibles, el doblemente protegido **290** y los protegidos únicamente en alcohol secundario **291** o en el alcohol terciario **292**. Intentos realizados para mejorar las proporciones hacia la obtención única del producto monoprotegido en el carbinol secundario, se encuentran recogidos en la siguiente tabla variando las condiciones de reacción, en cuanto a cantidad de equivalente de base y temperatura se refiere (**Tabla 4.1**).



Entrada	NaH (equiv)	T ^a	Tiempo	Productos ^a
				286 : 290 : 291 : 292
1	3	t.a.	4 días	0 : 60 : 33 : 7
2	2.8	50°C	30 min	0 : 44 : :34 : 22
3	1	t.a.	3 días	79 : 0 : 0 :21
4	1	50°C	5 días	60 : 0 : 23 : 17

a) Proporciones determinadas en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Tabla 4.1. Optimización de la reacción de protección como Bn del derivado **286**.

La reacción con 3 equivalentes de NaH a temperatura ambiente y durante 4 días (**Tabla 4.1**, entrada 1) originó la conversión total del producto de partida **286** pero en el análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de protón se detectó la formación de los productos **290**, **291** y **292** en proporción 60:33:7. Para minimizar el tiempo de reacción, que favoreciera la doble protección del producto **286**, se aumentó la temperatura hasta 50°C pero en tan sólo 30 minutos se observó en el espectro el producto dibencilado **300** (**Tabla 4.1**, entrada 2). Se disminuyó la cantidad de base para que únicamente se formase el anión del alcohol secundario (**Tabla 4.1**, entradas 3 y 4). Tanto a temperatura ambiente como a 50°C se observó una pequeña conversión del producto de partida **286** y la presencia del producto **292** no deseado. Puesto que todos los ensayos muestran una baja conversión hacia el

producto **291** y la formación de los subproductos **290** y **292**, se descartó como alternativa este tipo de protección.

La separación cromatográfica de la mezcla 60:33:7 obtenida (Tabla 4.1, entrada 1) permitió aislar con un 60% de rendimiento el producto doblemente protegido **290**. Su posterior recristalización en cloroformo deuterado a 25°C proporcionó cristales que fueron adecuados para estudios de difracción de rayos-X. De esta manera se pudo confirmar de forma inequívoca la configuración relativa de los diferentes sustituyentes. Consecuentemente esta disposición relativa pudo extrapolarse al alcohol precursor **286** (Figura 4.6).

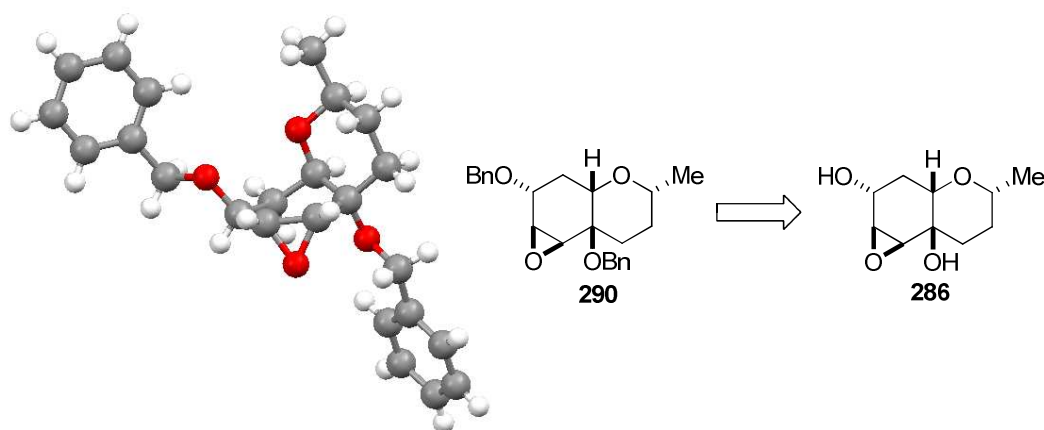
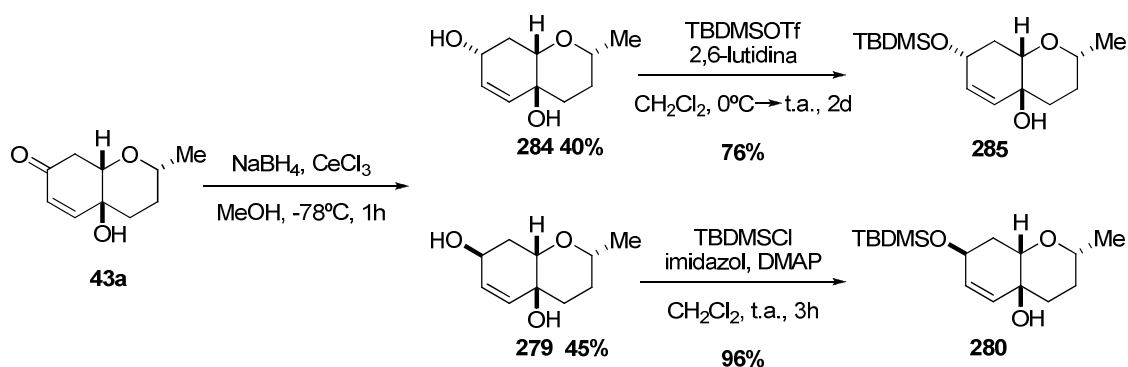


Figura 4.6

Con el fin de obtener el otro alcohol diastereoisómero, se llevó a la reducción del carbonilo del compuesto **43a** con NaBH_4 y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en metanol durante 1 hora a -78°C . De este modo se obtuvo una mezcla 45:55 de los diastereoisómeros **284** y **279** que pudieron separarse tras cromatografía en columna y aislarse con rendimientos del 40% y 45% respectivamente. Posteriormente se procedió a la protección de los dos alcoholes diastereoisómeros con triflato de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSOTf) y 2,6-lutidina en diclorometano. Sorprendentemente, sólo se consiguió la conversión total del diastereoisómero **284** en **285** con un 76% de rendimiento (Esquema 4.16). El diastereoisómero **279** pudo ser finalmente protegido con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCl), imidazol y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano, dando lugar con un 96% de rendimiento al compuesto **280**.



Esquema 4.16

La configuración relativa del nuevo centro quiral del diastereoisómeros **279** se asignó de forma inequívoca mediante el estudio de difracción de rayos-X del sólido obtenido (Figura 4.7).

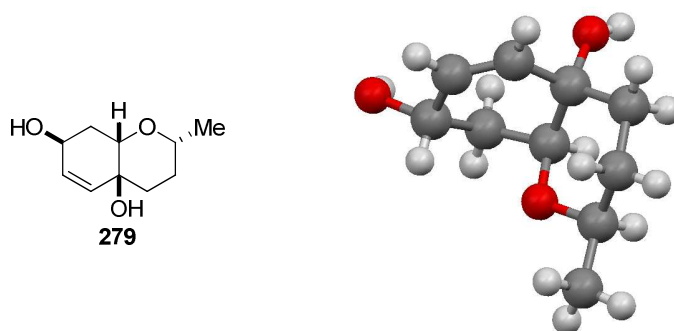


Figura 4.7

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del diastereoisómero **284** el hidrógeno que aparece como doblete a 3.34 ppm ($J = 11.1$ Hz) se asignó al grupo hidroxilo de la posición 7, ya que dicha señal desaparece cuando se agita la disolución en el tubo de RMN con agua deuterada y se simplifica la multiplicidad de la señal que aparece a 3.98 ppm asignada al H_7 . El pequeño valor de las restantes constantes de acoplamiento que muestra H_7 ($J_{7,6} = 1.3$ Hz y $J_{7,8\text{ax}} = J_{7,8\text{ec}} = 4.7$ Hz) es consistente con la disposición ecuatorial de este hidrógeno en el ciclo **I**. El $\text{H}_{8\text{a}}$ aparece a 3.73 ppm como un quintete con constante de acoplamiento 1.9 Hz característica de la disposición ecuatorial del hidrógeno. Por otro lado, tanto la fusión *cis* de los ciclos y la disposición *cis* de $\text{H}_{8\text{a}}$ y H_2 , discutida en el capítulo anterior, como la disposición axial H_2 , avalada por las constantes de acoplamiento características ($J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 1.9$ Hz y $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 11.1$ Hz), permiten finalizar el estudio conformacional del diastereoisómero **284**. Además, la asignación inequívoca del grupo hidroxilo de la posición 7 del derivado **279** permitió establecer la configuración opuesta de

ese mismo centro en su epímero. Todos estos datos junto con los parámetros de su espectro de resonancia magnética nuclear de protón detallados permitieron proponer la conformación indicada en la **Figura 4.8**.

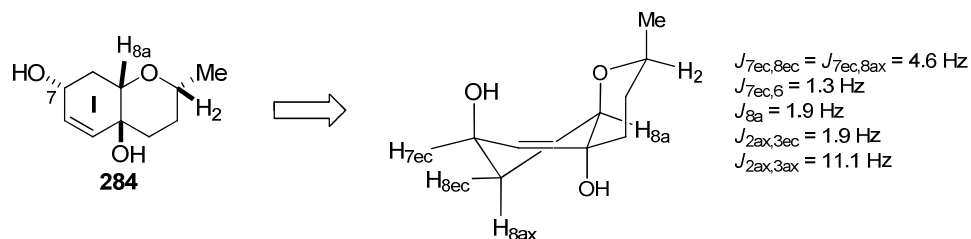
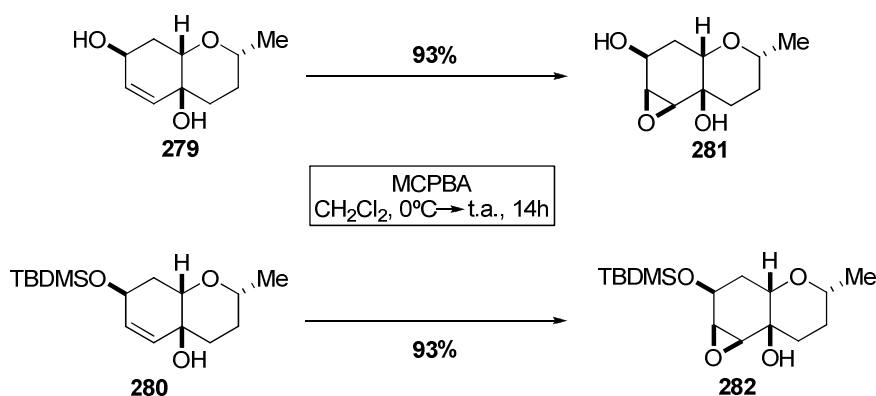


Figura 4.8

Puesto que los epímeros en el C₇ de los compuestos **286** y, por consiguiente de, **287** no se habían podido obtener por reducción diastereoselectiva de **44a** (**Esquema 4.14**) se procedió a la epoxidación de los derivados **279** y **280** para obtener los compuestos **281** y **282**. Así, una simple epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA) en diclorometano de **279** y **280** permitió conseguirlos con rendimientos excelentes y de forma estereoselectiva por la misma cara en que se encuentra el hidroxilo del C_{4a}, que controla la estereoquímica del proceso debido a las interacciones entre el hidrógeno del alcohol y los oxígenos del perácido (**Esquema 4.17**).¹⁸¹



Esquema 4.17

181. a) H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93,1307. b) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1958. c) P. D. Bartlett, *Rec. Prog. Chem.* **1950**, 11, 47.

4.1.3.2. Ruptura Oxidativa de β -hidroxiéteres bicíclicos.

4.1.3.2.1. Reacción con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$.

Tanto la alta reactividad como selectividad que posee el RuO_4 hacen que sea un reactivo de oxidación muy útil en química orgánica.¹⁸² Entre sus múltiples aplicaciones se encuentra la capacidad de este reactivo para oxidar enlaces C-H en posición α a un heteroátomo, que, como ya se comentó anteriormente, ha sido explotado por el grupo de Ferraz y colaboradores en la síntesis de cetolactonas de tamaño medio.¹⁸⁰ La similitud entre el trabajo citado y el objetivo perseguido en este capítulo supuso el punto de partida del estudio que se llevó a cabo en esta parte de la tesis doctoral y que se comentará a continuación.

El esqueleto principal de los Cefalosporólidos G **56** y B **293** presente en la periferia del hidrobencopirano polioxigenado **286**, anteriormente sintetizado, determinó su elección como sustrato modelo (**Figura 4.9**).

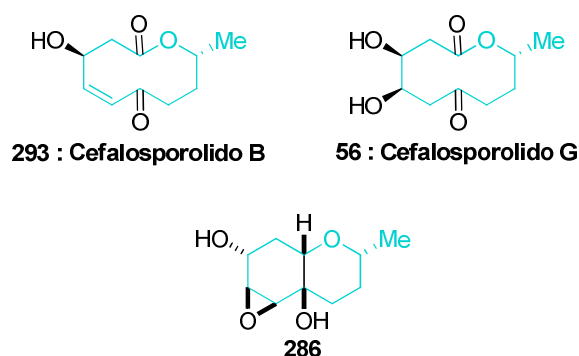
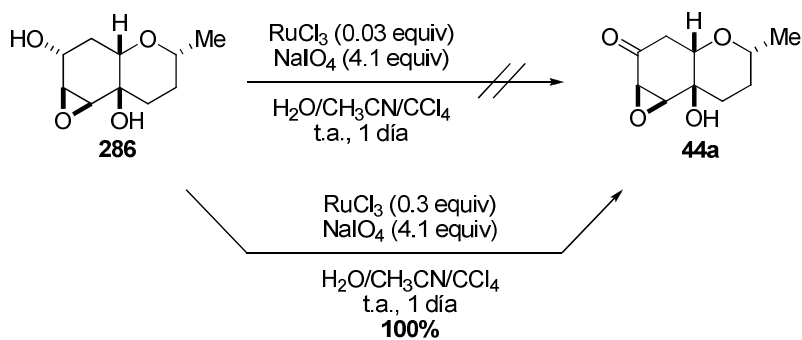


Figura 4.9

Así, la reacción del derivado **286** se llevó a cabo en una mezcla de tres disolventes, H_2O , CH_3CN y CCl_4 en proporción 3:2:2 respectivamente, y generando *in situ* RuO_4 mediante oxidación de RuCl_3 (0.3 equiv) con NaIO_4 (4.1 equiv). En estas condiciones tuvo lugar la oxidación del alcohol secundario de la posición 7 originándose, de forma cuantitativa, la cetona **44a**, anteriormente caracterizada (**Esquema 4.18**). El empleo de 0.3 equivalentes de catalizador es necesario ya que menores cantidades, como los 0.03 equivalentes indicados por Ferraz, se utilizaron sin éxito.

182. B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 15, 2453.

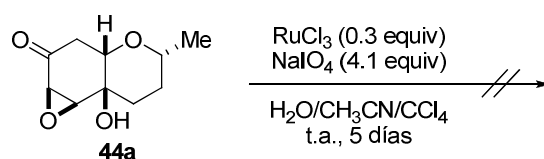
180. H. M. C. Ferraz, L. S. Longo Jr., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2945.



Esquema 4.18

Teniendo en cuenta que el grupo carbonilo del compuesto **44a** siempre podría reducirse para regenerar el carbinol, se decidió emplear directamente el compuesto carbonílico **44a** en la búsqueda de condiciones que permitieran llevar a cabo la ruptura oxidativa con éxito.

Sin embargo, la reacción del derivado **44a** con RuCl_3 (0.3 equivalentes) y NaIO_4 (4.1 equivalentes) no originó ningún producto de evolución, incluso después 5 días a temperatura ambiente. En estas condiciones se recuperó el producto de partida totalmente inalterado (Esquema 4.19).



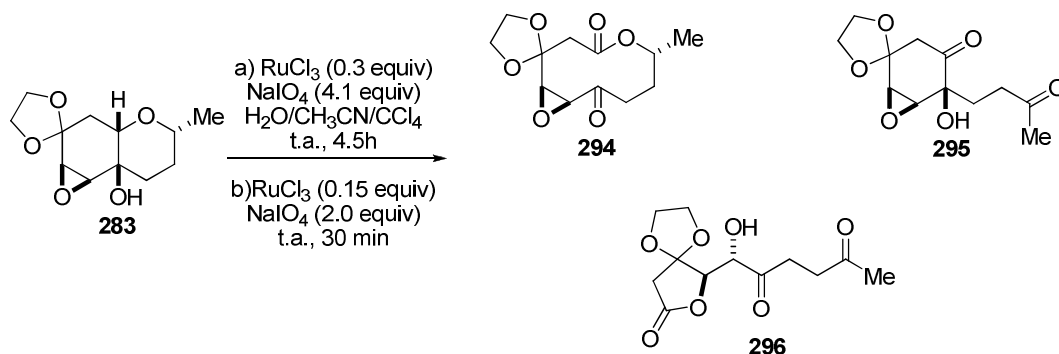
Esquema 4.19

La falta de reactividad del sustrato carbonílico **44a** frente a las condiciones oxidantes de ruptura puede ser debida a una fuerte interacción entre el oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de rutenio del RuCl_3 , o del RuO_4 , que se utiliza en cantidades catalíticas. Esta fuerte asociación impide no solo la regeneración del RuO_4 sino que determina su uso.

Teniendo en cuenta estos resultados, se pensó como nueva alternativa el empleo del derivado carbonílico protegido como acetal **283**, como sustrato modelo.

El tratamiento del acetal **283**, con RuCl_3 (0.3 equiv) y NaIO_4 (4.1 equiv) durante 4 horas y media, solo produjo una pequeña conversión en el sustrato de partida, observada por TLC. Por esta razón se adicionaron más cantidades de reactivos, 0.15 equivalentes de RuCl_3 y 2.0 equivalentes de NaIO_4 . Al cabo de 30 minutos se interrumpió la reacción obteniéndose una mezcla de los productos que pudieron ser separados por cromatografía en columna y aislados en cantidades analíticas que permitieron su caracterización (Esquema 4.20).

Además del producto de partida **283** sin reaccionar y de macrocetolactona **294**, se había formado la dicetona **295**. El análisis del espectro de RMN de protón del producto caracterizado como **296** y del crudo obtenido permitió establecer que este compuesto se había formado durante la purificación en columna ya que sus señales no se encontraban inicialmente en la mezcla de reacción.



Esquema 4.20

Además de describirse la macrocetonolactona **294** perfectamente mediante diferentes técnicas analíticas (resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas), su configuración relativa se estableció mediante difracción de rayos-X. La recrystalización de una muestra en cloroformo deuterado a 25 °C proporcionó cristales adecuados para los estudios de difracción. De esta manera se pudo confirmar de manera inequívoca la estructura de cetolactona macrocíclica que se muestra a continuación.

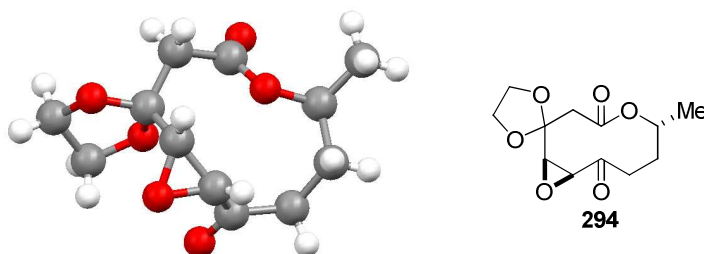


Figura 4.10

El análisis de espectrometría de masas indicó que el derivado **295** presentaba la siguiente fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$. En los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono se observó que de los 12 carbonos que constituían en compuesto **295**, 4 eran cuaternarios, 2 terciarios, 5 secundarios y 1 primario (**Figura 4.11**). 4 de ellos tenían el desplazamiento químico típico de carbono unido a oxígeno (65.6, 65.2, 57.5 y 55.5), así como otros dos aparecía un poco más desapantallados por la acción de un grupo atractor adicional (106.9 y 76.8 ppm). Además, 2 de los carbonos cuaternarios tenían el desplazamiento, 207.4 y 206.1

ppm respectivamente, característico de una función cetona. El análisis del espectro de protón del compuesto **295** reveló que tanto el grupo acetal (multiplete entre 4.19 y 3.96 ppm que integraba para 4 hidrógenos) como el epóxido (sistema AB a 3.43 y 3.37 ppm con $J = 4.3$ Hz) seguían presentes en la nueva estructura. El singlete de 3.67 desaparece al adicionar al tubo de resonancia agua deuterada, característica propia de un grupo $-OH$. Por otro lado, el grupo metilo aparecía muy desapantallado ($\delta = 2.12$ ppm) y como un singlete indicando que se encontraba unido a uno de los dos grupo carbonilo del producto. También se identificaron otros dos sistemas AB propios de hidrógenos en α a un carbonilo. Finalmente, dos multipletes (en torno a 2 ppm) cuyas integrales sumaban 2 se asignaron al CH_2 en α al alcohol presente en la molécula. Todos los datos comentados permitieron deducir la estructura propuesta para el derivado **295**.

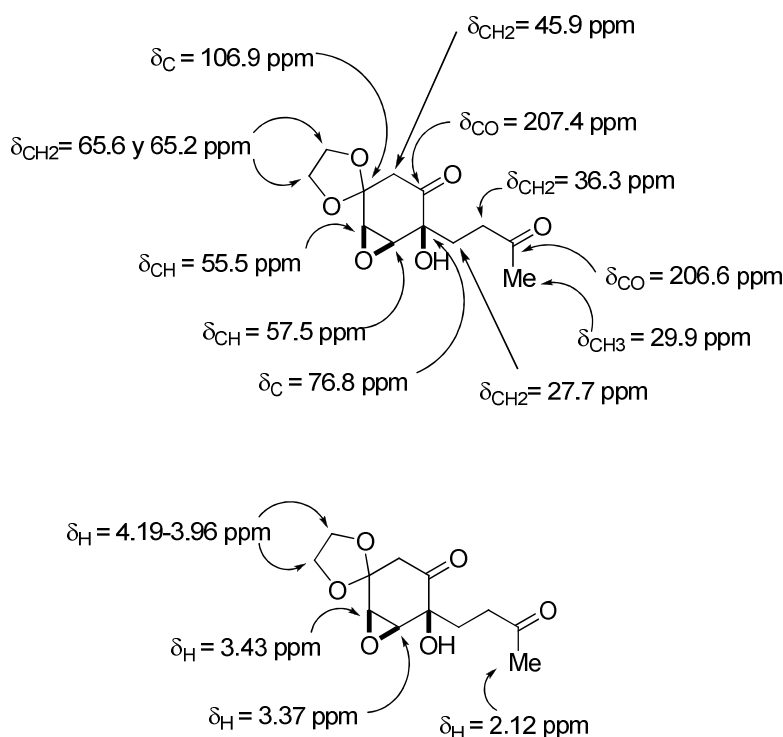


Figura 4.11

El derivado **296** presentó la fórmula $C_{12}H_{16}O_7$. De nuevo el compuesto estaba formado por 12 carbonos que según los espectros de resonancia magnética de carbono se dividían en 4 cuaternarios, 2 terciarios, 5 secundarios y 1 primario (**Figura 4.12**). La diferencia principal radica en que en este caso 3 de los 4 carbonos cuaternarios poseían un desplazamiento químico de carbono carbonílico (205.7, 205.6 y 171.3 ppm). El desplazamiento de los carbonos indicó que algunos se encontraban unidos a oxígeno (66.2 y 64.8 ppm) y que otros poseían algún motivo estructural adicional que los hacía desapantallarse en mayor medida (109.8, 84.7 y 74.1 ppm). El estudio del espectro de resonancia de protón reveló que el grupo

acetal (multiplete entre 4.16 y 3.99 ppm) y el metilo en α a una cetona (singlete a 2.20 ppm) se encontraban en la estructura. También se observó un multiplete cuya señal integraba para 4 hidrógenos y desplazamiento químico entre 3.00 y 2.68 ppm, propio de protones en α a un carbonilo, que se asignó a los CH_2 que se encuentran entre las cetonas. El sistema AB ($J = 17.6$ Hz) que aparecía a 3.05 y 2.60 ppm reveló la disposición en α a un carbonilo de estos protones y que en su entorno químico nos había más hidrógenos con los que acoplarse. Por último, al añadir agua deuterada al tubo de resonancia la señal de 4.78 ppm desapareció, lo que confirmó que se trataba de un alcohol, y además se simplificó el doble doblete ($J = 3.9$ y 1.3 Hz) con desplazamiento químico de 3.77 ppm (doblete, $J = 3.9$ Hz). Este hecho permitió establecer, junto con los datos de la señal que aparece a 4.56 ppm (doblete, $J = 3.9$ Hz), que el epóxido ya no formaba parte de la estructura. La estructura finalmente propuesta concuerda con la discusión anterior.

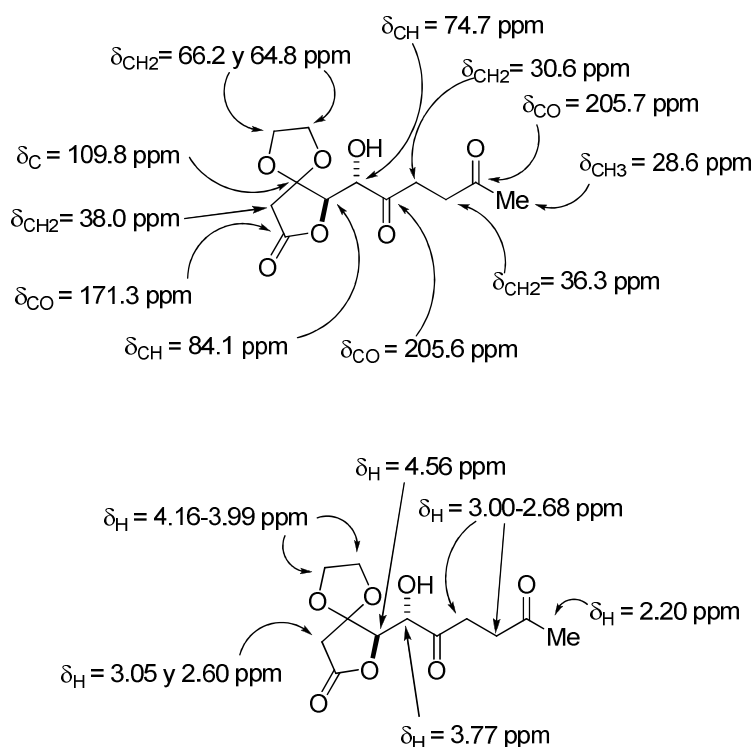
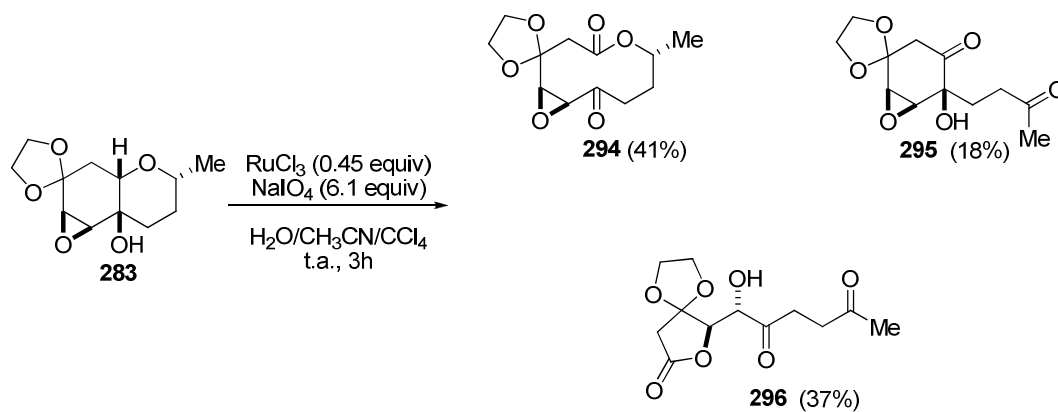


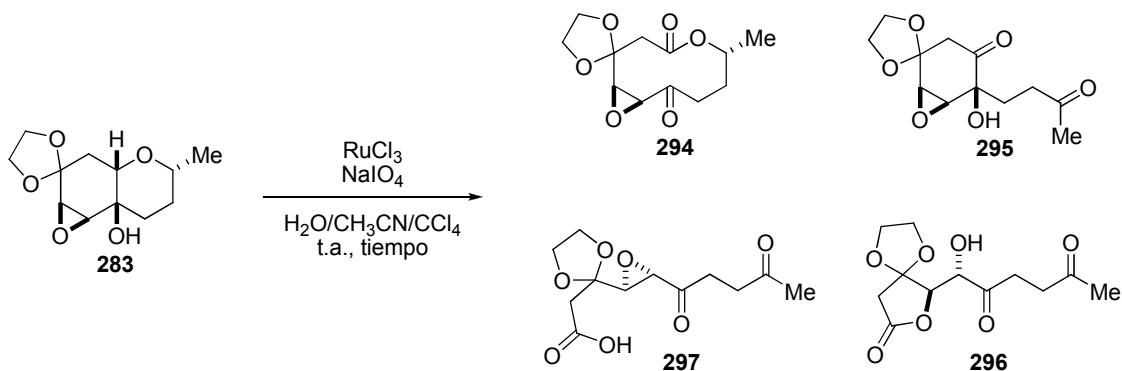
Figura 4.12

Ante el resultado anterior, con la adición sucesiva de 0.3 y 0.15 equivalentes de RuCl_3 , se decidió llevar a cabo la reacción directa con 0.45 equivalentes de RuCl_3 y 6.1 equivalentes NaIO_4 . La agitación de la mezcla de reacción durante 3 horas, para que se consumiese totalmente el producto de partida **283**, dio lugar a una mezcla similar de compuestos en las proporciones indicadas en el **Esquema 4.21**.



Esquema 4.21

Con el fin de mejorar el resultado obtenido y aumentar la cantidad relativa de la lactona macrocíclica **294** en la mezcla de reacción se llevaron a cabo una serie de ensayos modificando las condiciones de reacción, así como las cantidades relativas de catalizador y cooxidante y el tiempo. Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

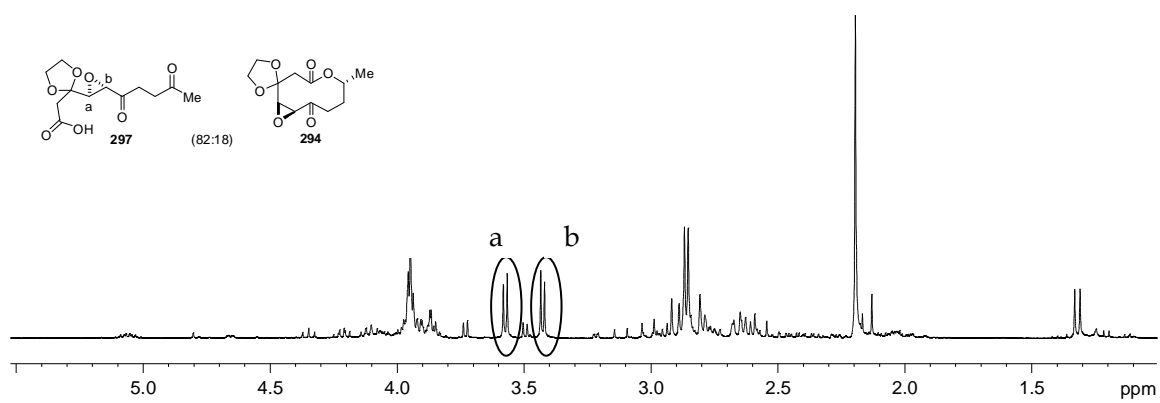


Entrada	RuCl ₃ (equiv)	NaIO ₄ (equiv)	T ^a	Tiempo	Productos ^a
					294 : 295 : 297 : 296
1	0.03	4.1	t.a.	2 días	---
2	0.1	4.1	t.a.	2 días	18 : 0 : 82 : 0
3	0.1	4.1	t.a.	4 días	21 : 0 : 79 : 0
4	0.1	4.1	80°C	3 días	---
5	0.35	4.1	t.a.	7 horas	21 : 0 : 32 : 47
6	0.35	15	t.a.	8 horas	49 : 0 : 51 : 0
7	1	4.1	t.a.	2 horas	20 : 80 : 0 : 0
8	1	1	t.a.	1 día	---
9	1	8	t.a.	3 días	19 : 0 : 81 : 0
10	1	8	80°C	2 horas	---
11	1.3	4.1	t.a.	2 horas	14 : 48 : 10 : 0
12	1.3	20	t.a.	8 horas	38 : 13 : 48 : 0

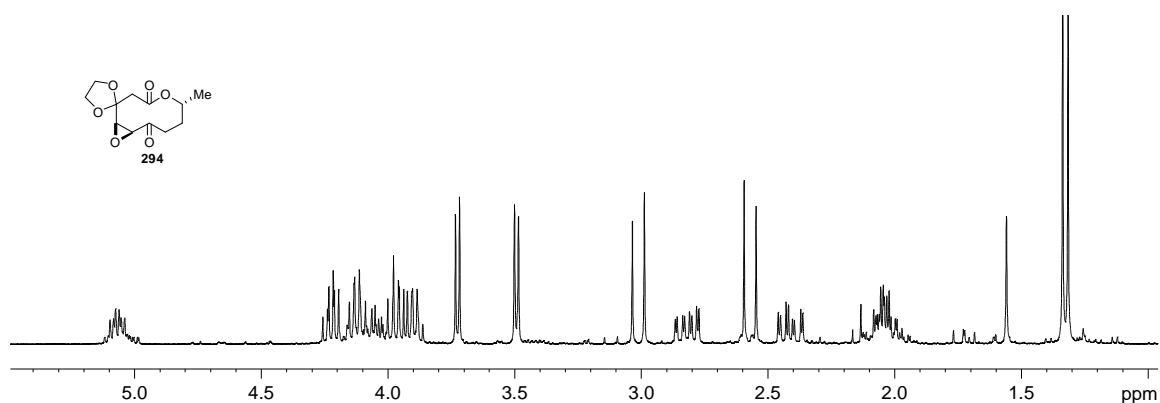
a) Proporciones determinadas en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Tabla 4.2. Optimización de la reacción de ruptura oxidativa.

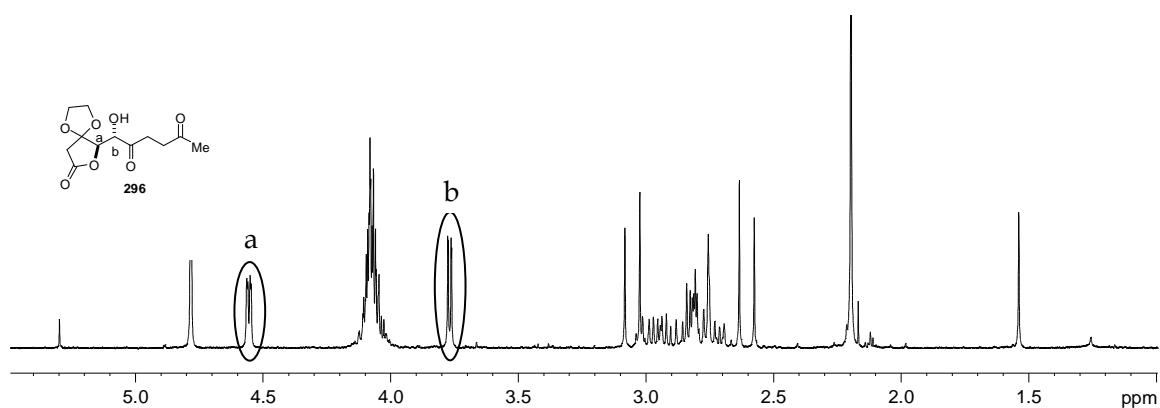
En primer lugar indicar que se obtuvo un nuevo producto, caracterizado como **297** por el análisis, mediante técnicas de resonancia, de uno de los ensayos realizados con 0.1 equivalentes de RuCl₃ en el que se encontraba de forma mayoritaria (Tabla 4.2, entrada 3). Como puede verse en la Figura 4.13, el espectro del crudo de reacción de este ensayo (a) muestra una mezcla 82:18 de los productos **297** y **294** respectivamente. Con el fin de obtener puro este nuevo producto se realizó la purificación cromatográfica de la mezcla, incluso en sílica neutralizada, y se aislaron dos productos. Al analizar las señales de resonancia magnética nuclear de proton del producto mayoritario **297** se observó que no se identificaban en la mezcla de reacción inicial. Los dos dobletes a 3.57 y 3.43 ppm del espectro de la mezcla de reacción desaparecen claramente, indicando la transformación inminente del epóxido, y los nuevos desplazamientos químicos, 4.56 y 3.77 ppm, de estos protones encaja perfectamente con la ya caracterizada la lactona de cinco miembros **296**. Esto se debe probablemente a que el ácido inicial del producto **297** ataca espontáneamente al epóxido presente en su estructura para dar lugar a la lactona **296**, por tanto el producto **296** deriva de **297**.



a) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción. Mezcla 82:18 de los productos **297** y **294** respectivamente.



b) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del producto **294** tras purificación cromatográfica.



c) Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del producto **297** tras purificación cromatográfica, obtención del producto **296**.

Figura 4.13

Una vez identificado el producto **297**, pasamos a detallar los resultados expuestos en la tabla.

Cuando se emplearon cantidades catalíticas de RuCl_3 inferiores a los 0.45 equivalentes utilizados hasta el momento se produjo, excepto cuando la cantidad de catalizador

empleada fue de 0.03 equivalentes (**Tabla 4.2**, entrada 1), la transformación completa del producto de partida **283** después de largos tiempos de reacción (**Tabla 4.2**, entradas 2, 3, 5 y 6). En todos los ensayos se obtuvo la macrocetonolactona **294** deseada aunque nunca de forma mayoritaria ya que siempre se detectó en los espectros la formación de un nuevo producto **297**, o de su derivado **296**, en proporciones entre el 51% y el 82%.

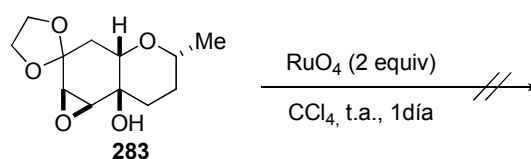
La utilización de una cantidad estequiométrica de RuCl_3 (**Tabla 4.2**, entrada 7) disminuyó el tiempo de reacción, ya que en tan solo 2 horas se dio la reacción, pero se obtuvo una mezcla 20:80 de la macrolactona deseada **294** y la dicetona **295**. Duplicar la cantidad de cooxidante, 8 equivalentes de NaIO_4 (**Tabla 4.2**, entrada 9) produjo los productos **294** y **297** en proporción 19:81, resultado similar a los logrados con RuCl_3 catalítico.

Aumentar la cantidad de RuO_3 hasta 1.3 equivalentes condujo a la formación de los productos **294**, **295** y **297** (**Tabla 4.2**, entradas 11 y 12).

La calefacción de las mezclas más prometedoras en las que se obtenía mayoritariamente un producto de forma conjunta con el deseado (**Tabla 4.2**, entradas 3 y 9), con el fin de disminuir el tiempo de reacción que evitase la formación del producto **297**, no evolucionaron recuperándose el β -hidroxiéter **233** inicial inalterado (**Tabla 4.2**, entradas 4 y 10).

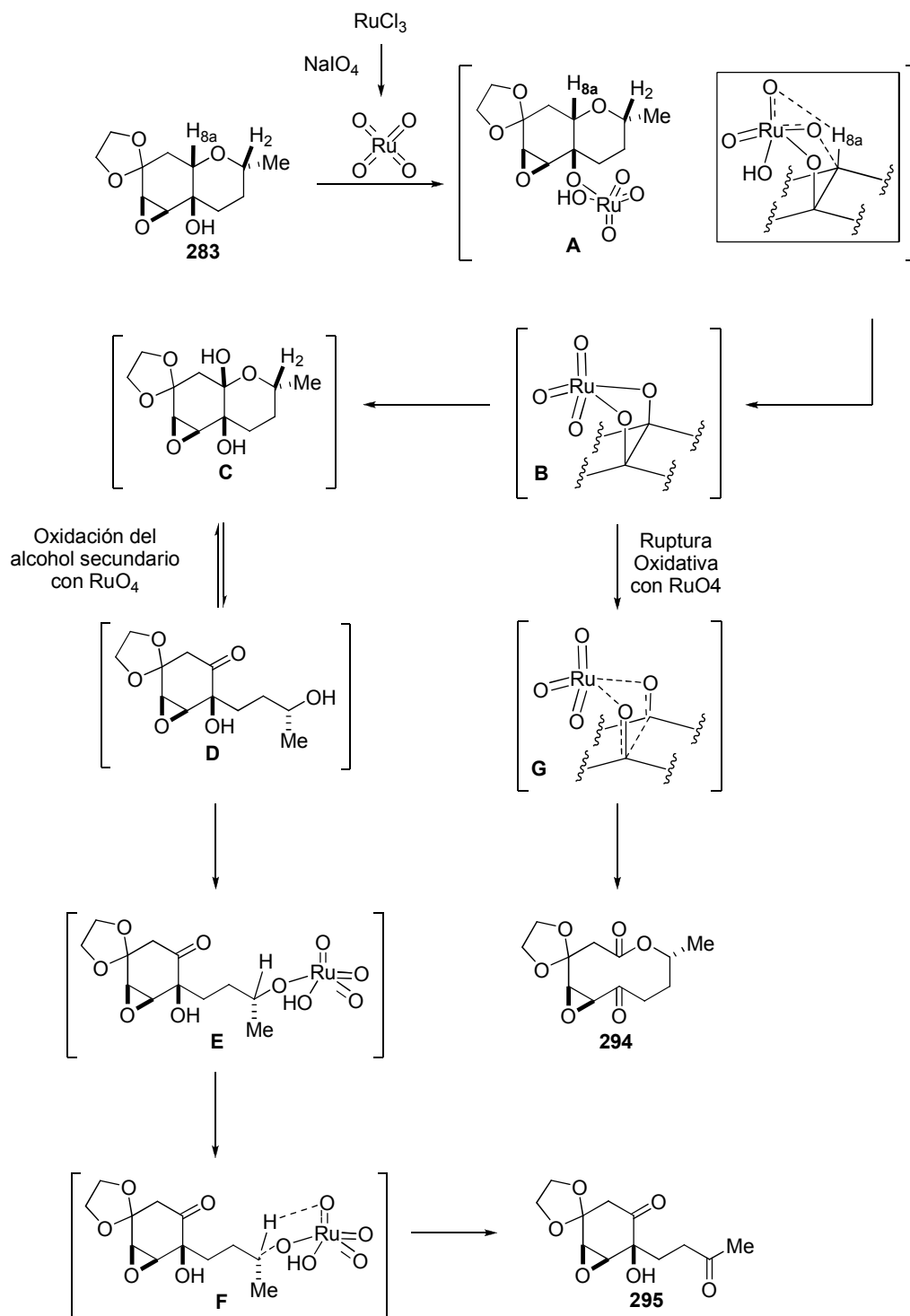
Exceptuando las reacciones en las que el producto de partida permanece inalterado (**Tabla 4.2**, entradas 1, 4, 8 y 10), en todos los casos estudiados, independientemente de las condiciones utilizadas, se observó el producto deseado **294** pero no de forma exclusiva ni mayoritaria.

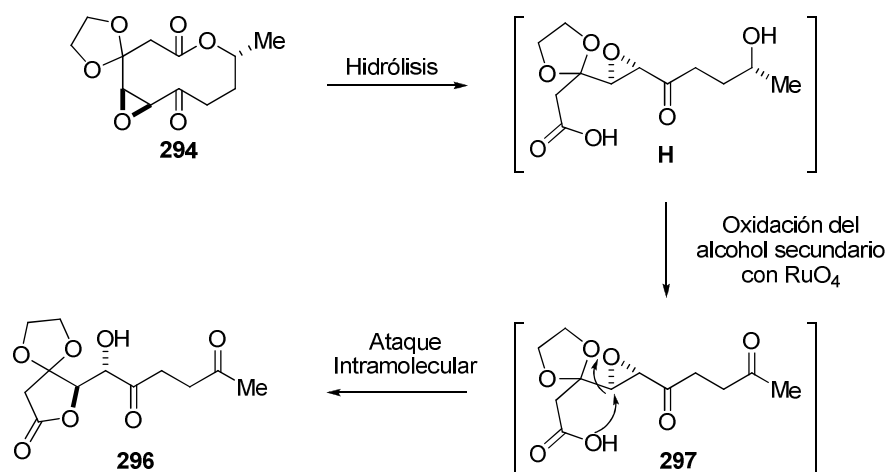
Como última tentativa se llevó a cabo la reacción en un solo disolvente mediante un procedimiento diferente (**Esquema 4.22**). El RuO_4 se generó "in situ", por oxidación RuCl_3 (1 equiv) con NaIO_4 (6 equiv) en un sistema bifásico, H_2O y CCl_4 , y tras la separación de las dos fases se encontró disuelto en CCl_4 . Esta disolución se añadió, en dos ocasiones, gota a gota sobre una disolución del producto de partida **283** en el mismo disolvente pero no se obtuvo ningún resultado satisfactorio, ya que se recuperó el derivado **283**.



Esquema 4.22

La formación de los distintos compuestos que se han ido obteniendo, **294**, **295**, **296** y **297** se puede explicar mediante la siguiente propuestamecanística (**Esquema 4.23**).





Esquema 4.23

El tratamiento del β -hidroxiéter tricíclico **283** con RuO_4 generado “*in situ*” debe conducir, en una primera fase, a la oxidación quimioselectiva del hidrógeno terciario H_{8a} determinada por el éster de rutenio **A** formado inicialmente con el grupo hidroxilo angular. La abstracción del hidrógeno en *sin*, H_{8a} , y la posterior oxidación de dicha posición daría acceso al intermedio **B** que podría evolucionar de dos maneras diferentes. Por un lado, la hidrólisis de este intermedio **B** conduciría al diol **C**, en equilibrio con la hidroxicetona **D**, que tras oxidación del alcohol secundario daría lugar a **295**. Por otro lado, el proceso de ruptura oxidativa del intermedio **B** proporcionaría el macrociclo **294**. Finalmente, la hidrólisis de la lactona cíclica **294** y oxidación del alcohol **H** resultante generaría el ácido intermedio **297** que ciclaría espontáneamente en el medio de reacción para dar **296**.

La posible oxidación del otro hidrógeno en posición α , H_2 , podría quedar descartada por dificultades estéricas, ya que se encuentra muy lejos del presumible éster de rutenio, considerado el centro de reacción.

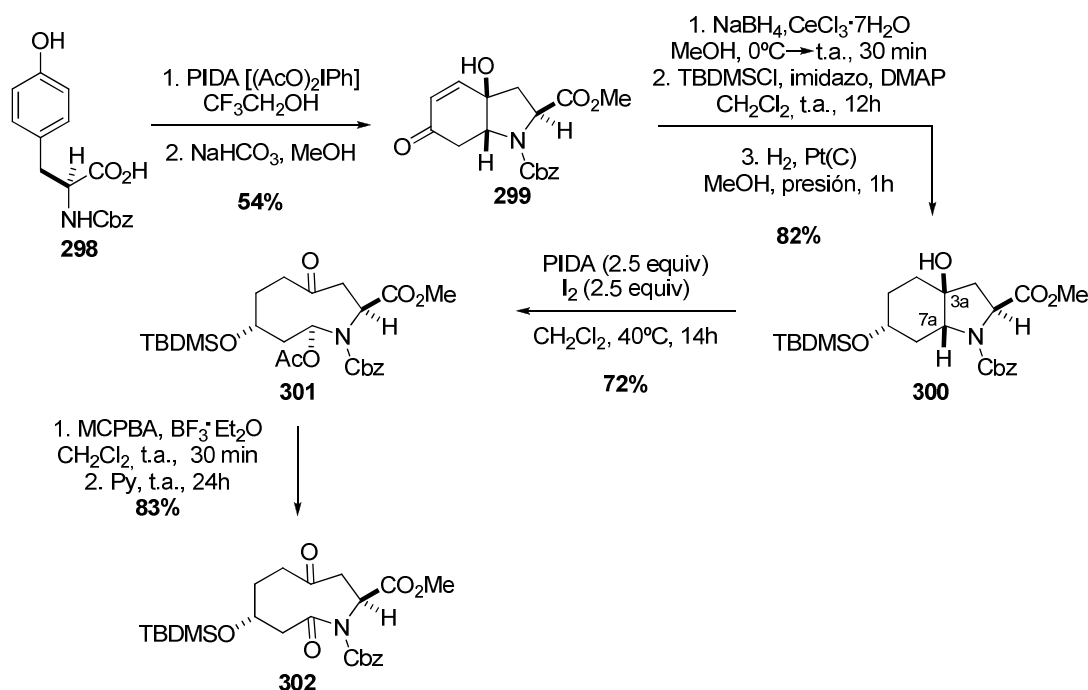
4.1.3.2.2. Reacción con PIDA ((diacetoxiiodo)benceno).

Teniendo en cuenta los problemas obtenidos en la ruptura oxidativa con RuO_4 que da acceso a la macrocetilactona **294** a partir del acetal **283**, se planteó una nueva alternativa que había permitido a Wipf y Li transformar 4-hidroxiindoles en macrocetilantamas.¹⁸³ Durante su investigación el esqueleto base de 4-hidroxiindol **309** fue sintetizado mediante la desaromatización oxidante del fenol **308** con un reactivo de yodo hipervalente como el PIDA, (diacetoxiiodo)benceno, seguida de la adición 1,4 sobre el fragmento de ciclo hexadienona y esterificación de grupo ácido con un 54% de rendimiento (Esquema 4.24).¹⁸⁴

183. P. Wipf, W. Li, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576.

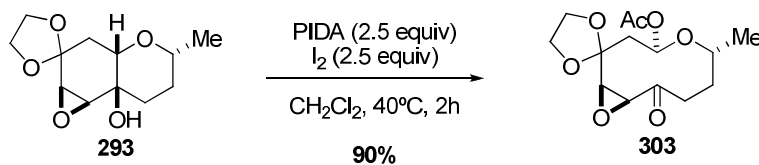
184. P. Wipf, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477.

Entre las transformaciones a las que se sometió al compuesto **299** obtenido, antes de proceder a la ruptura oxidativa del enlace, se encuentra la detallada en el esquema para dar lugar al producto **300**. Finalmente al tratar una disolución del producto **300** en diclorometano con PIDA y I₂ a reflujo durante 14 horas se produjo la ruptura oxidativa del enlace C_{3a} y C_{7a} y se pudo aislar el macrociclo **301** con un 72% de rendimiento. La posterior reacción de **301** con MCPBA y BF₃·Et₂O seguida de la adición de piridina condujo a la macrocitolactama **302**.



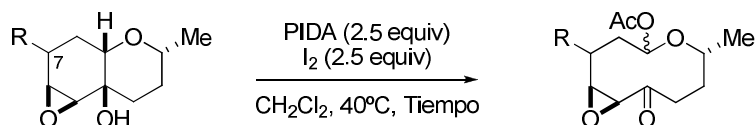
Esquema 4.24

En primer lugar se abordó la escisión ya estudiada del enlace C_{4a} y C_{8a} del β-hidroxiéter tricíclico **283**, calentándolo a reflujo una disolución del acetal **283** en diclorometano con 2.5 equivalentes de (diacetoxiiodo)benceno (PIDA) y 2.5 equivalentes de I₂ durante 2 horas. El posterior lavado de la mezcla de reacción con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y proceso estándar de aislamiento dio lugar exclusivamente al compuesto macrocíclico **303**, con buen rendimiento y sin necesidad de purificación cromatográfica (Esquema 4.25).



Esquema 4.25

Una vez encontradas las condiciones de ruptura oxidativa, se extendió su uso a los sustratos **44a**, **286**, **281** y **282** diferentemente funcionalizados en el C₇ por grupos carbonilo, alcohol y alcohol protegido (Tabla 4.3).



Entrada	Producto de Partida	Tiempo	Producto Final	<i>r.d.</i> ^a	Rdto ^b
1		45 min		100:0	78 %
2		2 horas		54:46	78 %
3		1 hora	mezcla compleja	---	---
4		45 min	mezcla compleja	---	---

a) Relación diastereomérica determinada en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

b) Rendimientos tras purificación cromatográfica.

Tabla 4.3. Alcance de las condiciones de reacción.

Sobre el derivado **44a**, que contiene un grupo carbonilo, la reacción de escisión generó el compuesto **304** como producto único con un 78% de rendimiento (Tabla 4.3, entrada 1).

Cuando el producto de partida posee un grupo hidroxilo en disposición ecuatorial como sustituyente, **286**, la reacción correspondiente con I₂ y PIDA originó una mezcla inseparable de los productos de ruptura **305** y **306** que se pudieron aislar con un 78% de rendimiento y una diastereoselectividad de 46:54 (Tabla 4.3, entrada 2). Aunque ambos diastereoisómeros pudieron caracterizarse solo uno de ellos pudo hacerlo de forma independiente, después de aislarse una pequeña cantidad pura del producto durante la purificación cromatográfica.

Sorprendentemente, cuando el sustrato que se somete al tratamiento con I₂ y PIDA es el alcohol de configuración opuesta **281** (Tabla 4.3, entrada 3), se obtiene una mezcla compleja de productos entre los que no se identifican los correspondientes macrociclos. Idénticos resultados se consiguieron al utilizar como producto de partida **282** (Tabla 4.3, entrada 4), con el grupo hidroxilo protegido como *tert*-butildimetilsilano. Probablemente el estereocentro común de estos dos compuestos, **281** y **282**, de la posición 7 dificulte el

acercamiento de los reactivos para que tenga lugar la ruptura del enlace C_{4a} y C_{8a} , produciéndose la degradación de los mismos en la mezcla de reacción.

La configuración relativa propuesta del nuevo centro estereogénico creado en la reacción de ruptura se asignó mediante el estudio de los espectros bidimensionales de RMN del macrociclo **305**. El espectro NOESY reveló una correlación intensa entre el H_1 , con desplazamiento químico 5.68 ppm, y los protones H_3 y H_9 , que aparecen conjuntamente como un multiplete entre 3.81-3.62 ppm. Este efecto NOE indica la disposición *cis* de estos tres hidrógenos, H_1 , H_3 y H_9 , como se muestra en la **Figura 4.14**.

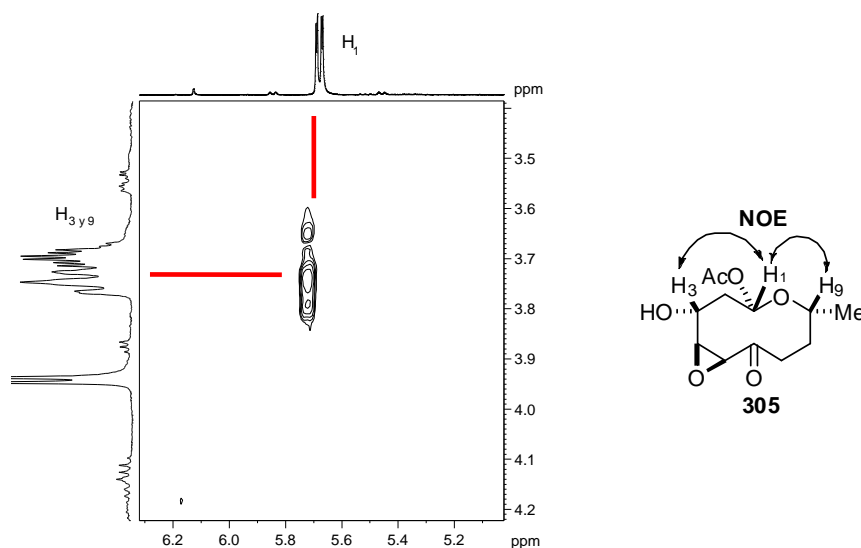


Figura 4.14

Además, las señales originadas por el H_1 en los compuestos **303** y **304** poseen un desplazamiento, una multiplicidad y un valor de las constantes de acoplamiento similar a las del mismo hidrógeno en el macrociclo **305** (**Figura 4.15**) lo que hizo extrapolar la configuración anterior a estos compuestos.

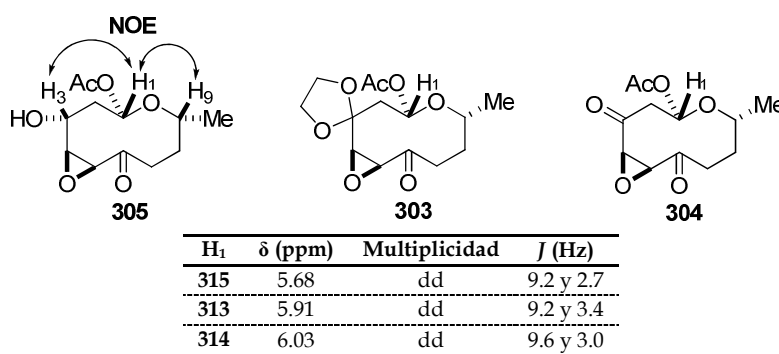
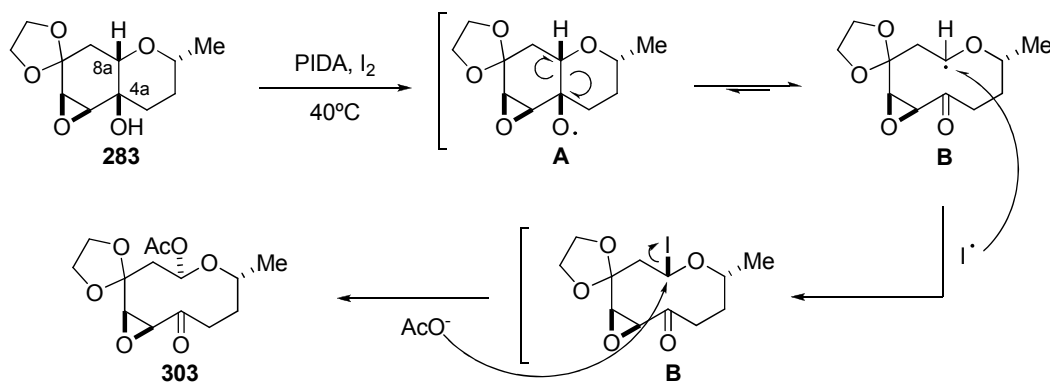


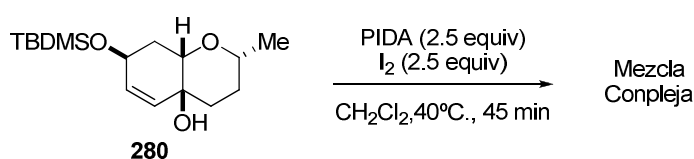
Figura 4.15

El posible mecanismo radicalico propuesto por Wipf y Li¹⁸³ podría explicar también el curso de la reacción con nuestros sustratos y su configuración (**Esquema 4.26**). Así, bajo las condiciones descritas, el hidrobenzopirano **283** podría evolucionar formando un radical alcóxido **A** muy reactivo que promovería la ruptura homolítica del enlace entre el C_{4a} y el C_{8a} para dar lugar al producto radicalico **B**. Por otro lado, se debe producir también la ruptura homolítica del I₂ utilizado, por la calefacción a 40°C de la mezcla de reacción, originándose radicales ioduro. Ambos radicales, ioduro y **B**, podrían colisionar, produciéndose la incorporación de los radicales ioduros por el lado menos impedido y opuesto al sustituyente metilo cercano para dar un compuesto de tipo **C**. Finalmente una sustitución nucleofila S_N² del yodo por el ion acetato culminaría en el producto **303**.



Esquema 4.26

A continuación se ensayaron las condiciones de ruptura oxidativa con el compuesto sobre el derivado protegido **280**, que posee un doble enlace en su estructura en lugar de un epóxido (**Esquema 4.27**). Después de 45 minutos de reacción se detectó por TLC la desaparición del producto de partida **280** pero el crudo se observó una mezcla compleja de varios productos totalmente saturados, puesto que las señales propias de un doble enlace no aparecían. Probablemente se habría producido reacción entre la insaturación del producto **280** y el yodo.

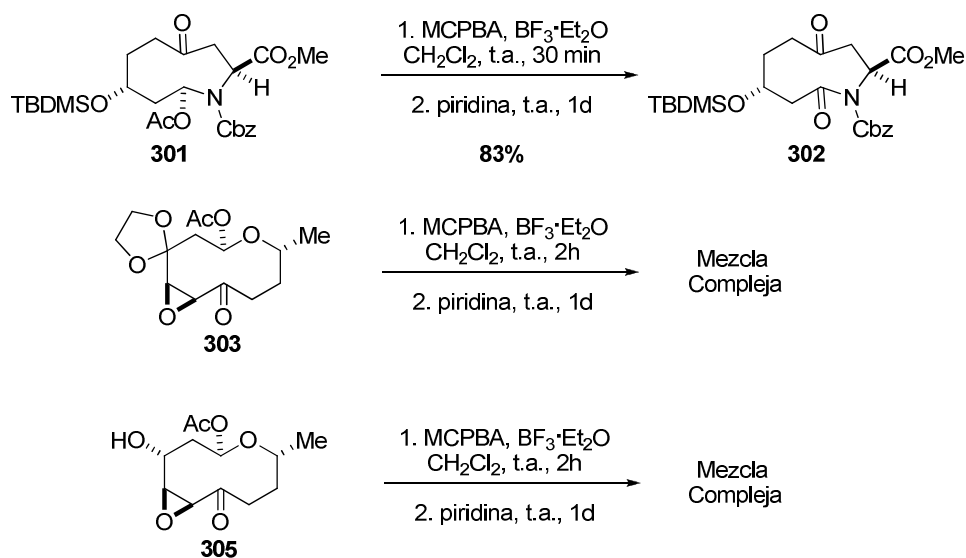


Esquema 4.27

De acuerdo con el trabajo tomado como referencia,¹⁸³ el siguiente paso del estudio consiste en la oxidación de la función acetoxilo a la correspondiente lactona. Puesto que ellos

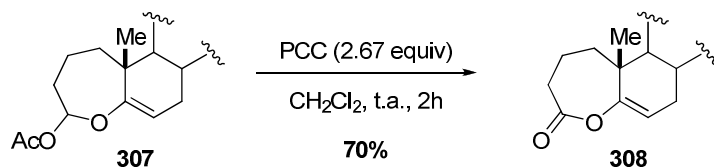
183. P. Wipf, W. Li, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576.

lo lograron utilizando MCPBA y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y adición posterior de piridina, según se muestra en la primera reacción del **Esquema 4.28**, nosotros decidimos emplear las mismas condiciones con los sustratos **303** y **305**. En ambos casos la evolución dio lugar a mezclas complejas.



Esquema 4.28

Como consecuencia de este fallido resultado y ante la imposibilidad de obtener cetolactonas macrocíclicas empleando MCPBA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y posteriormente piridina, esta vía fue abandonada. Entonces se decidió tomar como alternativa clorocromato de piridinio (PCC),¹⁸⁵ ya que habían dado buenos resultados en este tipo de reacciones con derivados similares a los nuestros (**Esquema 4.29**).

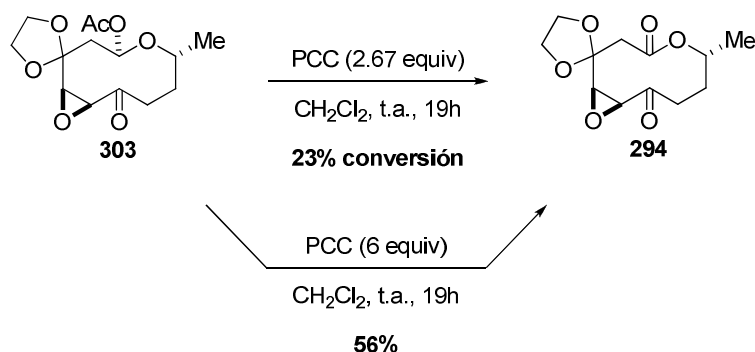


Esquema 4.29

Así, la adición de PCC (2.67 equiv) sobre el compuesto **303** disuelto en diclorometano condujo, tras 19 horas de reacción a temperatura ambiente, a la conversión del 23% del sustrato de partida **303** en la macrolactona **294** (**Esquema 4.30**). La transformación total del producto de partida **303** se consiguió en las mismas condiciones pero aumentando el

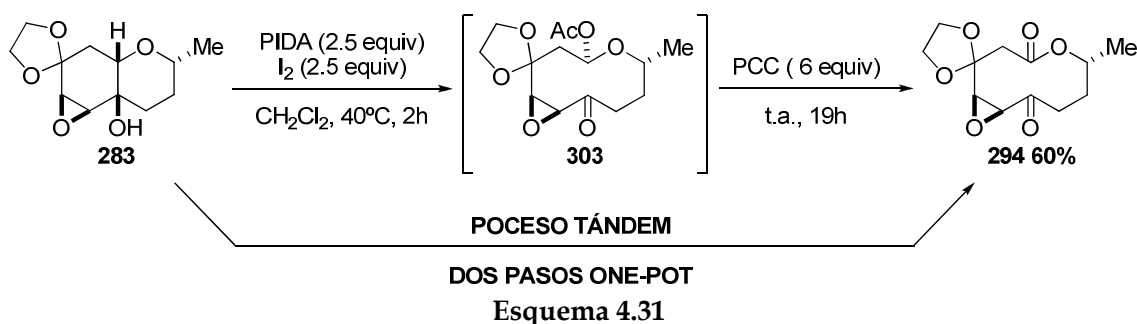
185. H. Suginome, H. Washiyama, S. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 1071.

número de equivalentes de PCC hasta 6 y con un rendimiento para el producto final **294** del 56%.

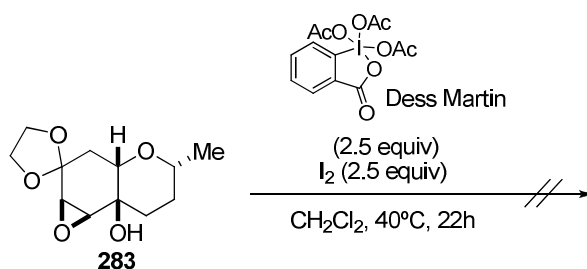


Esquema 4.30

Teniendo en cuenta la transformación conseguida del compuesto **303** en el **294** en presencia de PCC, así como la fácil formación del macrólido **303** a partir de **283** por tratamiento con I_2 y PIDA, parecía razonable la transformación de **283** en la macrolactona **294** en un proceso secuencial que pudiera llevarse a cabo sin aislar el producto intermedio **303**. Así, según se indica en el siguiente esquema, una vez detectada por TLC la conversión total del producto de partida **283**, en las condiciones de ruptura con I_2 y PIDA, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se añadieron 6 equivalentes de PCC. Después de 20 horas, filtración sobre sílica neutralizada, lavado del filtrado con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y eliminación del disolvente, se obtuvo la macrolactona **294**, que se purificó mediante cromatografía en columna y pudo aislarse con un rendimiento del 60%.



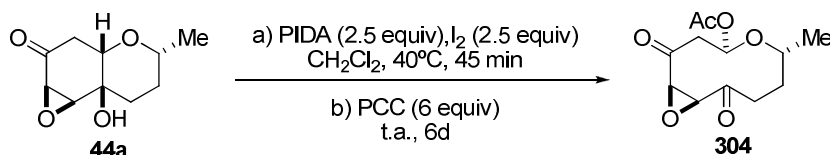
Con el fin de simplificar el proceso, y teniendo en cuenta que el reactivo de iodo hipervalente Dess Martin podría actuar simultáneamente como dador de grupos acetoxilo y oxidante, se cambiaron las condiciones empleando solo I_2 y reactivo de Dess Martin pero tras 22 horas a reflujo el producto de partida **283** se recuperó inalterado (**Esquema 4.32**).



Esquema 4.32

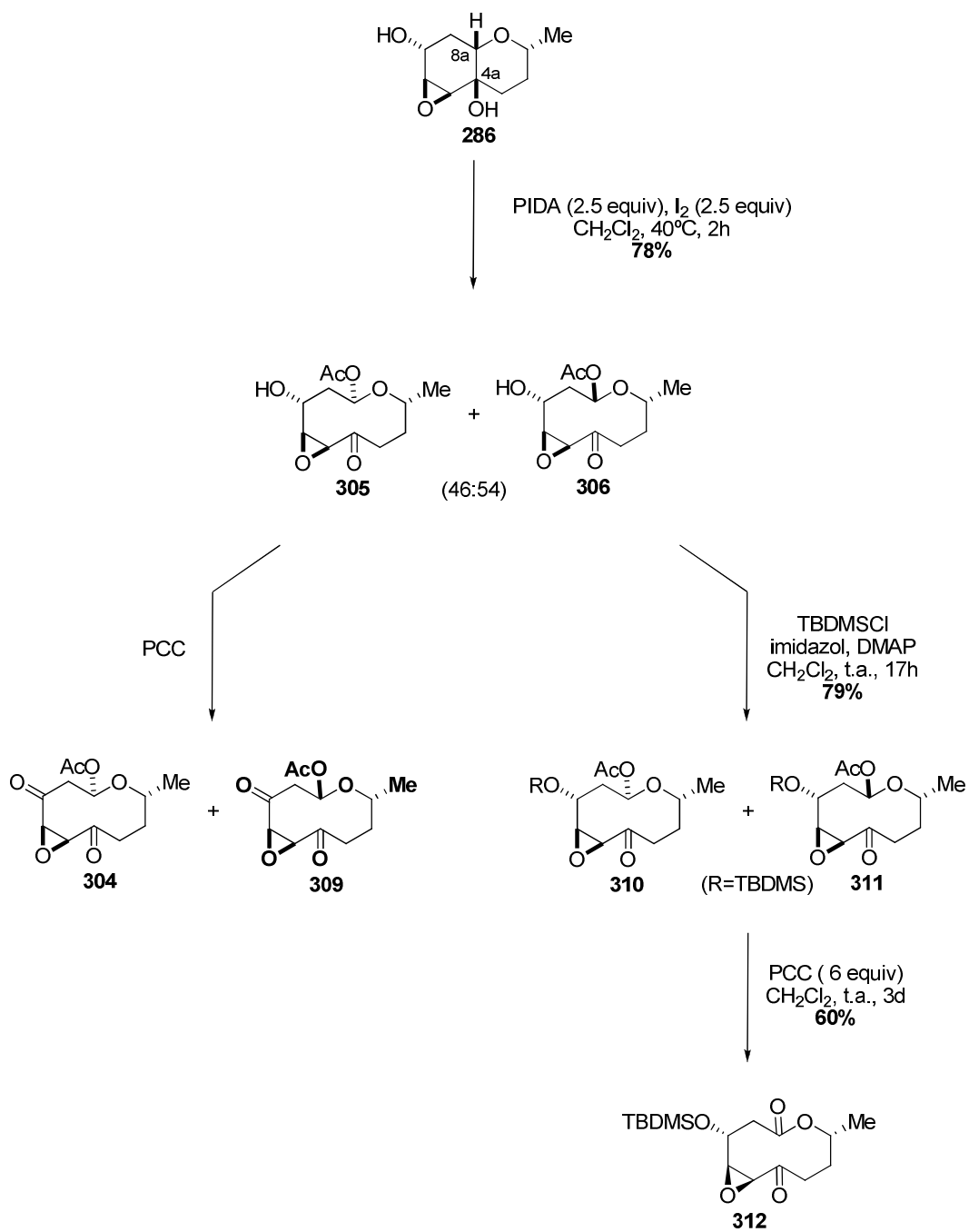
Ampliar esta metodología conllevaba a evaluarla con más sustratos, como **44a** y **286**, que ya han sido probados en el primer paso del proceso en tándem con excelentes resultados.

En el caso de la cetona tricíclica **44a** (Esquema 4.33), una vez generado el intermedio **304**, por tratamiento de **44a** con I_2 y PIDA, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se añadió PCC. Tras 6 días de reacción no se observó evolución alguna por TLC y se confirmó a continuación en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón que mostraba únicamente las señales de la dicetona macrocíclica **304**. Incluso cambiando la PCC por PDC (dicromato de piridinio), oxidante mucho más energético, la reacción no tuvo lugar.



Esquema 4.33

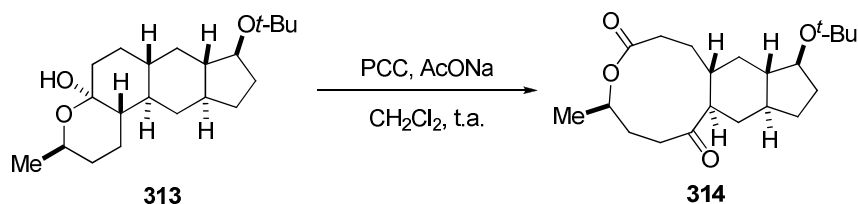
En el otro caso, donde el producto de partida era **286** el proceso tándem no se podía llevar a cabo directamente. Una vez conseguida la ruptura del enlace C_{4a} y C_{8a} del derivado **286** mediante la reacción con I_2 y PIDA, el grupo hidroxilo libre de los productos resultantes **305** y **306** se oxidaría en el segundo paso, debido a la presencia de PCC, para dar lugar a las cetonas intermedias **304** y **309**, de las cuales, como se comenta en el párrafo anterior, la **304** no evoluciona bajo estas condiciones. Para evitar este problema, la mezcla inseparable de los epímeros intermedios **305** y **306** se protegió con cloruro de *tert*-butildimetilsililo, imidazol y DMAP en diclorometano. Los compuestos **310** y **311** se obtuvieron tras purificación cromatográfica con un 79% de rendimiento pero no se pudieron separar, aunque si se consiguieron muestras analíticas puras de ambos que permitieron su caracterización por separado. Una vez protegidos los OH la oxidación con PCC se produjo sin ningún problema con un 60% de rendimiento (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

4.1.3.2.3. Reacción con PCC (Cloro cromato de piridinio) y AcONa.

Una búsqueda exhaustiva en la bibliografía, considerando las condiciones que nos habían permitido acceder a las macrolactonas, reveló la formación de la cetolactona **314**,¹⁸⁶ como subproducto minoritario, a partir del α -hidroxiéter cíclico **313** por tratamiento con PCC y acetato sódico (AcONa) como se observa en **Esquema 4.35**.



Esquema 4.35

Aunque la posición del grupo hidroxilo varía en nuestros sustratos, β en lugar de α , se tomaron estas condiciones como punto de partida en la nueva tentativa de formación de macrolactonas.

Los primeros ensayos se realizaron en las condiciones descritas por Covey sobre el β -hidroxiéter **283** (**Tabla 4.4**), puesto que se conocía perfectamente el producto final deseado en el que debería derivar la reacción si fuese fructífera. Cuando sobre una disolución de este compuesto en diclorometano se añadió una mezcla de 7.9 equivalentes de PCC y 11.7 equivalentes de AcONa la reacción, después de 2 días, no se completó aunque se observó la formación del producto **294** deseado en una conversión del 72% (**Tabla 4.4**, entrada 1). En el ensayo llevado a cabo duplicando el número de equivalentes se consiguió, de forma exclusiva y con un excelente rendimiento del 75%, el producto final **294** (**Tabla 4.4**, entrada 2). También se intentó utilizar PCC o PDC (**Tabla 4.4**, entradas 3) como único reactivo. Así, tras varios días de agitación no se observó evolución alguna del producto **283**, haciéndose patente la necesidad del AcONa. El otro reactivo, PCC, también es imprescindible (**Tabla 4.4**, entrada 4), al cambiarlo por otro oxidante de similares características como el PDC el producto de partida se recuperó intacto. Destacar en todos los casos el sencillo tratamiento de la reacción, puesto que los subproductos no están disueltos se eliminan sin complicación mediante filtración.



186. I. Jastrzebska, J. B. Scaglione, G. T. DeKoster, N. P. Rath, D. F. Covey, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4837.

Entrada	PCC (equiv)	AcONa (equiv)	Tiempo	Conversión ^a	Rdto ^b
1	7.9	11.7	2 días	72%	---
2	15.8	23.4	18 horas	100%	75%
3	6	0	2.5 días	0%	---
4	7.9 ^c	11.7	1 día	0%	---

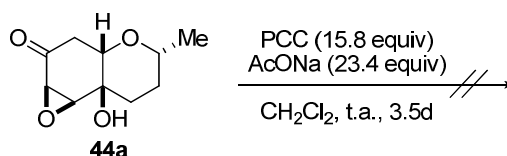
a) Conversión determinada en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

b) Rendimientos tras purificación cromatográfica. c) Utilización de PDC.

Tabla 4.4. Optimización de las condiciones de reacción de ruptura oxidativa sobre **283**.

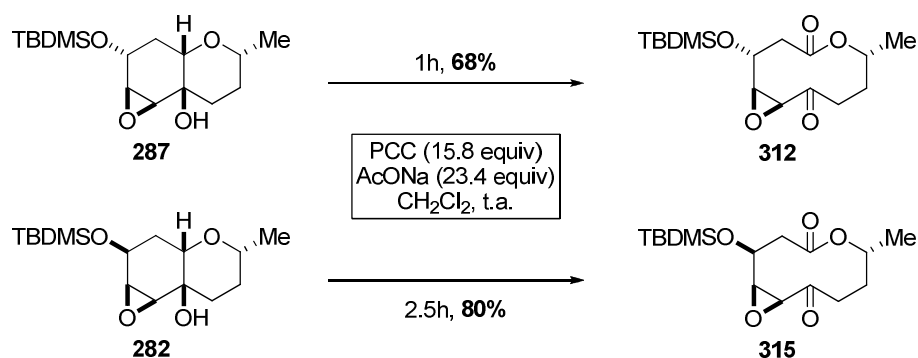
Una vez conseguido el objetivo, una reacción directa y sencilla que permite acceder a la macrolactona con buen rendimiento, solamente hace falta demostrar la aplicabilidad de estas condiciones, a otros sustratos.

De nuevo, el producto derivado de la ruptura oxidativa del hidrobenzopirano polioxygenado **44a**, que contiene un grupo carbonilo en C₇, no se consiguió incluso después de un prolongado tiempo de reacción (**Esquema 4.36**).



Esquema 4.36

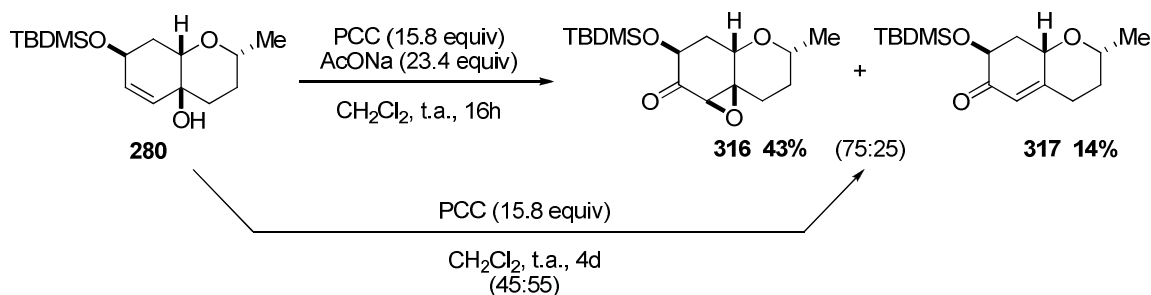
Puesto que los compuestos con grupos hidroxilos libres se verían alterados en presencia del oxidante, se estimó oportuno probar solo con derivados protegidos, como **287** y **282** (**Esquema 4.37**). La reacción del compuesto protegido **287** con PCC y AcONa transcurrió limpiamente en tan solo 1 hora con buen rendimiento. Mejores resultados se alcanzaron con su epímero **282**, ya que, en las mismas condiciones y en 2 horas dio lugar al macrociclo **315** con un rendimiento del 80%.



Esquema 4.37

Destacar que estas dos macrolactonas **312** y **315** podrán ser objeto de estudio en el apartado siguiente “Síntesis de Cefalospolido G **56** y epímeros”, debido a que comparten parte de la complejidad estructural de los productos naturales.

En lo que concierne a la presencia de insaturaciones, y dado los buenos resultados conseguidos con el compuesto **282**, se escogió el derivado bicíclico **280** para probar la reacción de ruptura oxidativa. En este caso la combinación de PCC y AcONa dio lugar a una mezcla de dos productos **316** y **317**, en proporción 75:25, que se separaron cromatográficamente, y pudieron aislarse con rendimientos del 43% y 14% respectivamente (**Esquema 4.38**). Probablemente ambos productos derivaron de la oxidación alílica del alcohol terciario por la acción de PCC.¹⁸⁷ Para confirmar esta hipótesis se llevó a cabo la misma reacción pero en ausencia de AcONa obteniéndose un resultado similar, pero en proporción diferente (45:55) de los productos **316** y **317**.



Esquema 4.38

La configuración relativa del epóxido del derivado **316** fue asignada mediante el estudio de su espectro bidimensional NOESY (**Figura 4.16**). En el análisis se detectó una

187. a) A. Fernandez-Mateos, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio Gonzalez, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7809. b) F.A. Luzzio, W. J. Moore, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2966. c) W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682. d) P. Sundararaman, W. Herz, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 813. e) J. H. Babler, M. J. Coghlin, *Synth. Commun.* **1976**, 6469.

correlación intensa entre H₅ (3.04 ppm) y el sustituyente metilo de la posición 2 (1.24 ppm) que permite establecer que ambos se encuentran en disposición *sin*.

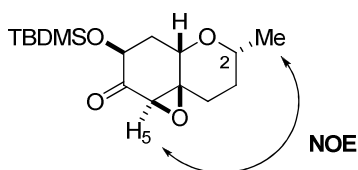
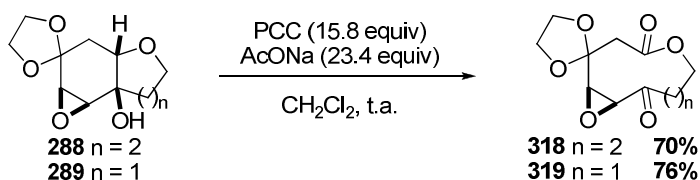


Figura 4.16

Para finalizar el estudio (**Esquema 4.39**), la estructura de todos los sustratos se modificó ligeramente, eligiéndose los compuestos ya sintetizados **288** y **289**, que difieren en el tamaño del heterociclo, seis y cinco miembros respectivamente, y ambos carecen de sustitución en el carbono 2. Cuando la reacción de **288** y **289** se llevó a cabo con los 15.8 equivalentes de PCC y 23.4 equivalentes de AcONa, se produjo con el acetal **288** la formación de la macrocetolactona de 10 miembros no sustituida en el carbono 2, **318** con 70% de rendimiento. En las mismas condiciones el acetal **289** también dio lugar a la reacción de ruptura oxidativa pudiéndose aislar el compuesto **319**, macrociclo en este caso de 9 miembros, con un rendimiento del 76%.

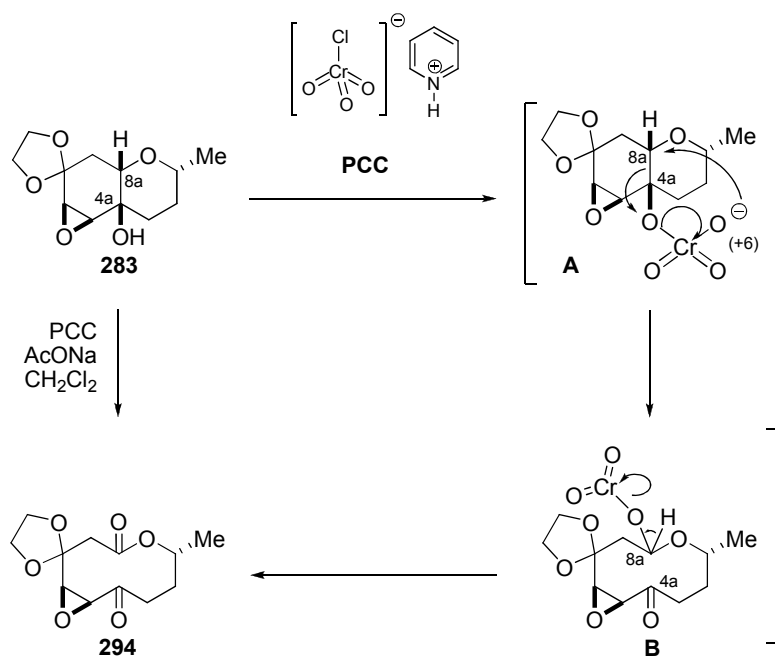


Esquema 4.39

Una vez demostrada la eficacia del proceso de ruptura oxidativa de estos derivados con PCC y AcONa se dio por concluido el estudio.

4.1.4. Propuesta Mecanística.

En el **Esquema 4.40** se muestra un posible mecanismo para el proceso de ruptura oxidativa del derivado bicíclico polioxygenado **283** con PCC. La primera etapa del proceso debe generar un éster crómico, **A**, por la reacción entre el alcohol terciario del C_{4a} y el reactivo oxidante PCC. El ataque intramolecular del anión cromato al C_{8a} con la consecuente ruptura del enlace simple entre el C_{4a}-C_{8a} debe promover la generación de un grupo carbonilo en C_{4a} dandi lugar al intermedio de cromo **B**. Ahora, la deshidrogenación y expulsión de la unidad de cromo conduciría a la macrocetolactona **294**.



Esquema 4.40

4.2. SÍNTESIS DE CEFALOSPORÓLIDO G Y EPÍMERO 3-EPI- CEFALOSPORÓLIDO.

La ruptura oxidativa de β -hidroxiéteres cíclicos puesta a punto en este trabajo ha sido aplicada como etapa clave en la síntesis total del Cefalosporolido G **56** y de su epímero en el C₃.

4.2.1. Antecedentes bibliográficos.

Las macrolactonas se encuentran ampliamente distribuidas en la estructura de distintos grupos de productos naturales.¹⁸⁸ Entre ellas tienen una especial relevancia las lactonas de diez miembros¹⁸⁹, denominadas Decanólidos, debido a su abundancia y actividad biológica. Entre las propiedades biológicas de esta familia de productos naturales

188. a) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777; b) L. S. Longo, Jr., F. I. Bombonato, H. M. C. Ferraz, *Quim. Nova* **2007**, 30, 415; c) I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239; d) H. M. C. Ferraz, F. I. Bombonato, M. K. Sano, L. S. Longo, Jr., *Quim. Nova* **2008**, 31, 885.

189. Revisiones bibliográficas: a) G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 365; b) M. C. Ferraz, F. I. Bombonato, L. S. Longo, Jr., *Synthesis* **2007**, 3261; c) V. B. Riatto, R. A. Pilli, M. M. Victor, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2279.

destacan su capacidad para la inhibición de la biosíntesis del colesterol y su actividad antibacteriana y antifúngica.

Este tipo de compuestos posee una serie de sustituyentes oxigenados, fundamentalmente -OH, además de algunas insaturaciones. Además del esqueleto de lactona macrocíclica tienen otro rasgo estructural común, un grupo metilo en C₉ (**Figura 4.17**).

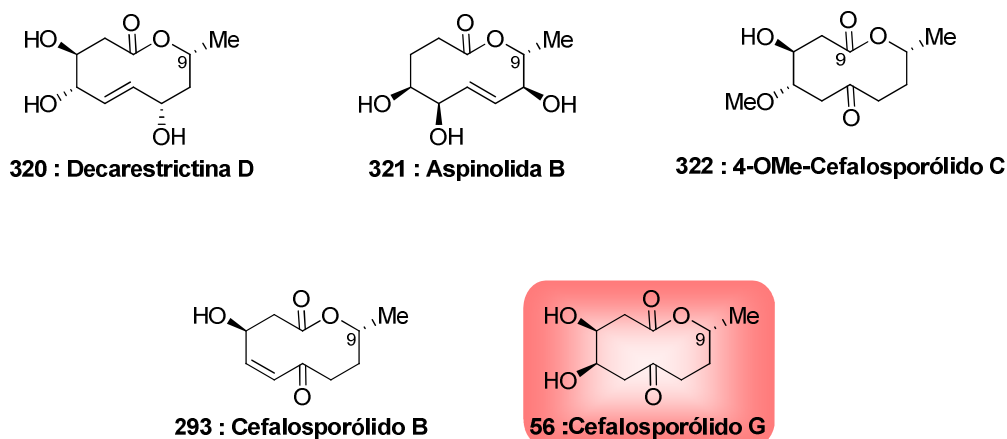


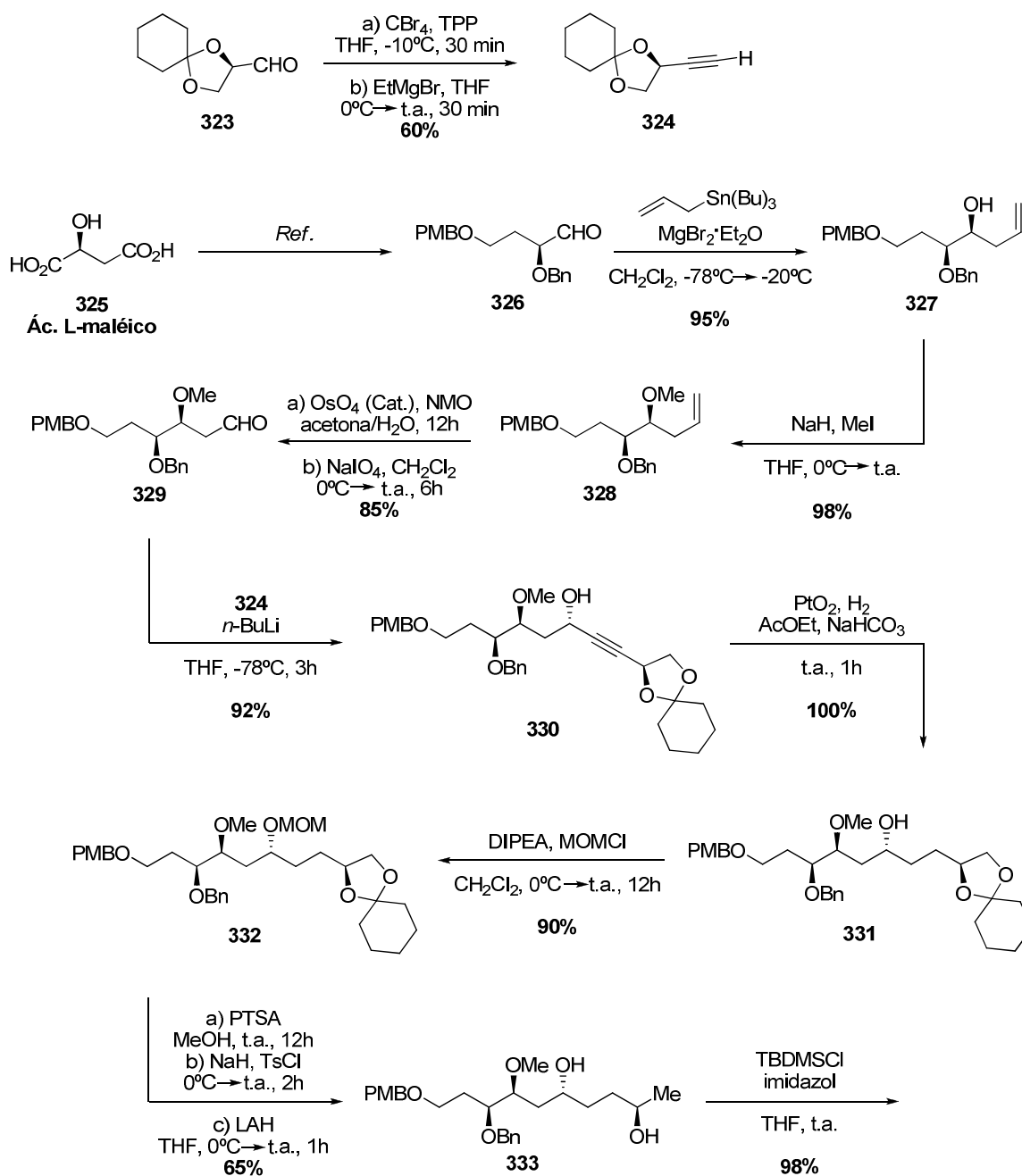
Figura 4.17

El Cefalosporólido G **56**, representado en el esquema anterior y objetivo sintético de esta tesis doctoral, fue aislado por primera vez en 1995,¹⁹⁰ a partir de un cultivo del hongo *Cephalosporium apícola*. En este trabajo se caracterizó el decanólido mediante resonancia magnética nuclear de protón y carbono, espectrometría de masas y estudios de IR, aunque no se asignó la configuración absoluta ni el valor de rotación específica.

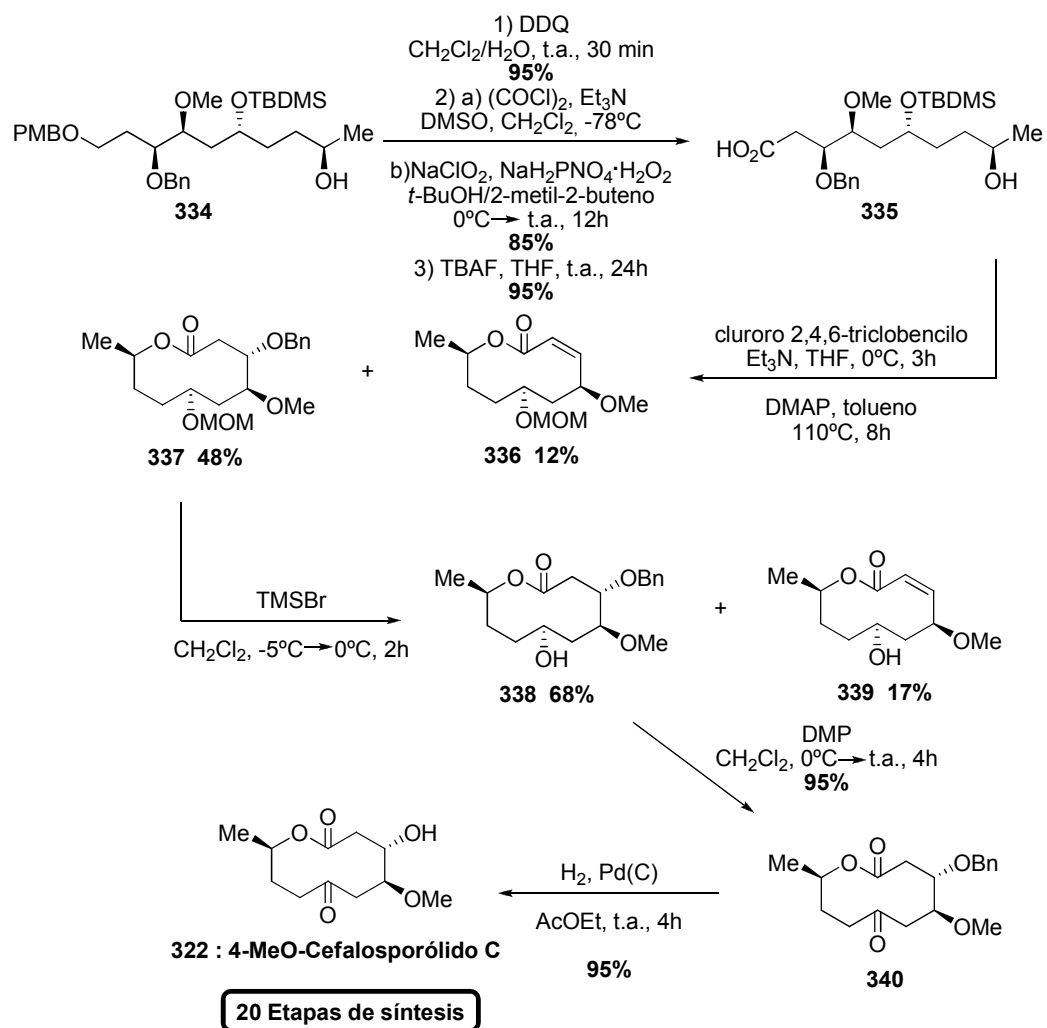
Hasta el momento en que se desarrolló este trabajo no se había publicado ninguna síntesis total de este compuesto. Si se encontraban descritas algunas síntesis totales de otros miembros de la familia de decanólidos, grupo al que pertenece el Cefalosporólido G **56**. En el año 2008 se publicó la primera síntesis total del 4-MeO-Cefalosporólido C **322** por Krishna y Sreeshailam mediante una larga secuencia de 20 pasos, recogida en el **Esquema 4.41**, que incluía una serie de protecciones y desprotecciones de grupos hidroxilo y cuyo proceso de macrolactonización se llevó a cabo empleando el método de Yamaguchi.¹⁹¹

190. A. Farocq, J. Gordon, J. R. Hanson, J. A. Takahashi, *Phytochemistry* **1995**, 38, 557.

191. P. R. Krishna, A. Sreeshailam, *Synlett* **2008**, 2795.



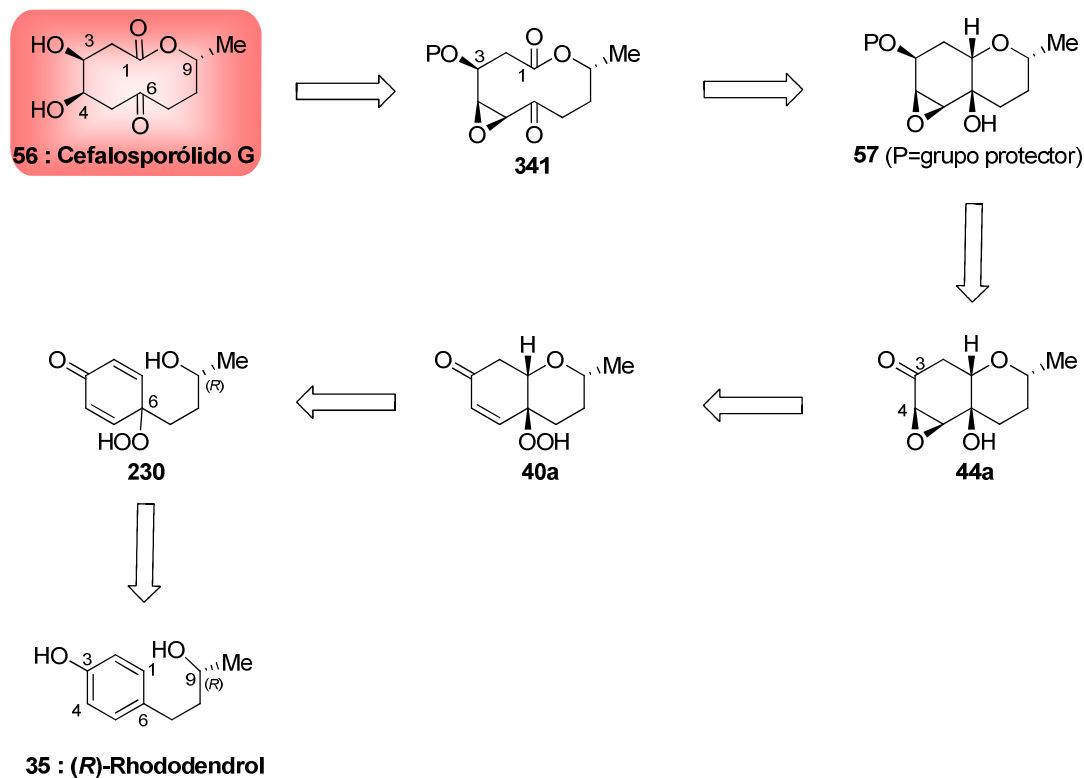
Ref.: P. Radha Krishna, P. V. Narasimha Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7473.



Esquema 4.41

4.2.2. Análisis retrosintético.

El esquema retrosintético considerado en esta tesis doctoral para acceder al Cefalosporólido G 56 se encuentra recogido en el Esquema 4.42.



Esquema 4.42

De acuerdo con este análisis, el Cefalosporólido G **56** sería accesible a partir de la macroceto lactona **341** a través de la apertura reductora regioselectiva del epóxido existente en su estructura. El otro estero centro hidroxílico podría obtenerse gracias a una simple desprotección del mismo.

La formación de la ceto lactona macrocíclica **341**, podría lograrse a partir del β -hidroxiéter tricíclico **57**, adecuadamente protegido, mediante la ruptura oxidativa del enlace C₁-C₆ puesta a punto en este trabajo utilizando como reactivos de oxidación la combinación PCC-AcONa.

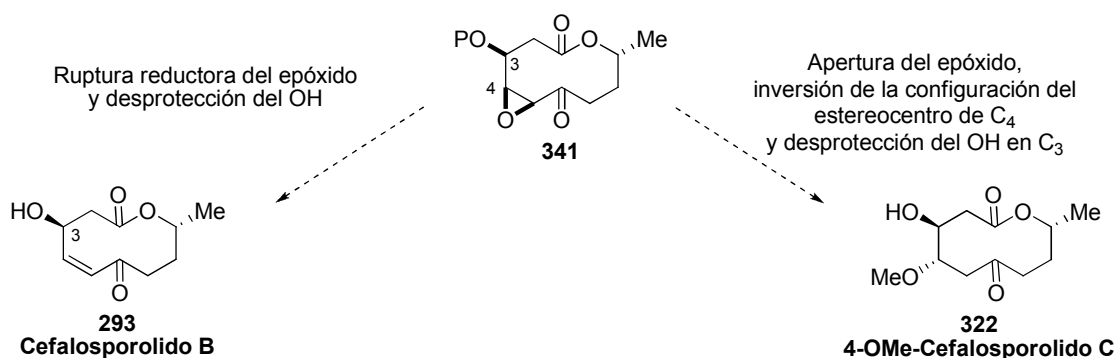
El alcohol existente en el C₃ podría proceder de la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo del hidrobencopirano polioxigenado **44a**.

El derivado polioxigenado de hidrobencopirano **44a** podría ser accesible a través de un proceso secuencial, a partir del *p*-peroxiquinol **40a**, según se pudo demostrar anteriormente en este trabajo. De este modo, el *p*-peroxiquinol **40a**, que contiene un sustituyente (*R*)-2-butanol en el C₆, podría evolucionar por la adición conjugada intramolecular catalizada por ácido del alcohol del C₉ sobre el fragmento de ciclohexadienona para originar, de forma diastereoselectiva, el esqueleto bicíclico. En una

segunda secuencia, el grupo hidropéroxido de C₆ actuaría como agente de epoxidación estereoselectivo del doble enlace que permanece en el intermedio bicíclico **40a**. En esta secuencia se generarían cinco estereocentros, de los cuales dos, (C₉ y C₄), se encuentran en la estructura final del producto natural. Si el carbinol existente posee la configuración absoluta *R*, que posteriormente corresponderá al centro de C₉ en el Cefalosporólido G **56**, y la secuencia sintética transcurriera de forma estereocontrolada, el producto **56** se obtendría de forma altamente estereoselectiva.

El *p*-peroxiquinol **230** de configuración absoluta *R* en el carbinol podría ser fácilmente sintetizado mediante la desaromatización oxidante con Oxono® en medio básico del producto natural (*R*)-Rhododendrol **35** ópticamente puro.

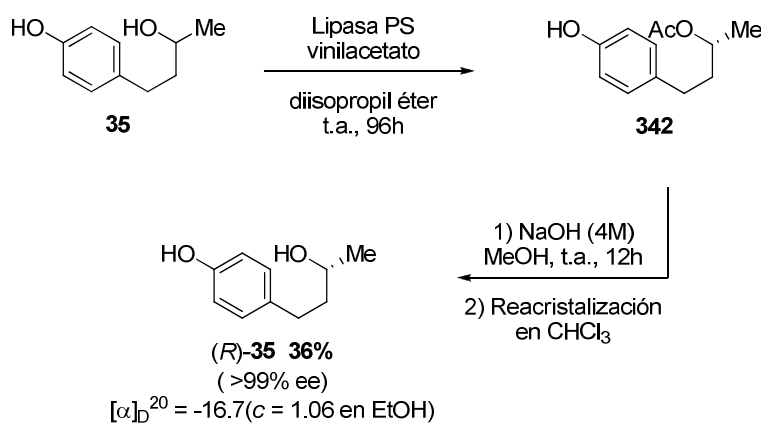
Este diseño de síntesis propuesto permitiría acceder a otros Cefalosporólidos naturales, tales como el 4-OMe-Cefalosporólido C **322** o el Cefalosporólido B **293**, a partir de un intermedio común, el derivado macrocíclico **341**. Aunque el acceso a estos compuestos no se ha completado en esta tesis doctoral, en el **Esquema 4.43** se resumen las transformaciones que habría que realizar sobre el compuesto macrocíclico **341** para sintetizar de forma sencilla estos productos naturales.



4.2.3. Discusión de resultados.

Antes de comenzar la síntesis total del Cefalosporólido G **56** siguiendo el esquema retrosintético propuesto fue necesaria la obtención del (*R*)-4-(3-hidroxibutil)fenol (Rhododendrol) **35**. La preparación del 4-(3-hidroxibutil)fenol **35** en forma enantiopura se llevó a cabo a partir del compuesto racémico aplicando un proceso de resolución enzimática en presencia de lipasa PS, enzima específica que cataliza procesos de acetilación de alcoholes

(Esquema 4.44).¹²⁸ La resolución enzimática del fenol **35** se consiguió por tratamiento del compuesto racémico en disolución de éter diisopropílico con acetato de vinilo y la lipasa PS a temperatura ambiente. Después de 96 horas de reacción con agitación mecánica, se obtuvo el (*R*)-Rhododendrol monoacetilado **342**, tras separación cromatográfica, cuya hidrólisis,¹⁹² en NaOH acuosa y metanol a temperatura ambiente, condujo al (*R*)-Rhododendrol **35** con 36% de rendimiento global para las dos reacciones y 98% de *ee*, determinado por HPLC.¹⁹³ Con una recristalización en cloroformo se logró aumentar la pureza óptica del (*R*)-**35** hasta el 99%.



Esquema 4.44

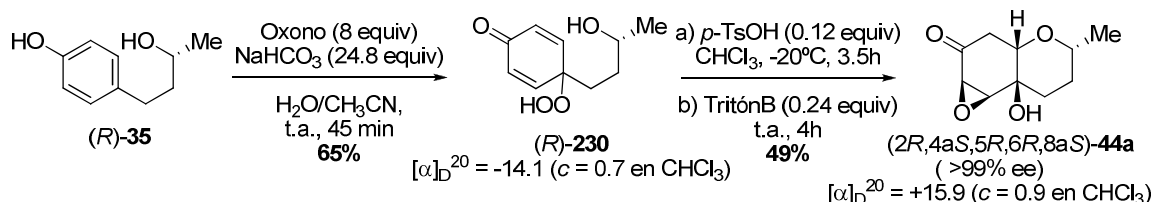
Una vez conseguido el (*R*)-Rhododendrol **35** ópticamente puro se procedió a la síntesis del hidrobenzopirano polioxigenado **44a** enantiopuro.

La reacción de desaromatización oxidante del (*R*)-Rhododendrol **35** con Oxono® y NaHCO₃ en acetonitrilo/agua, condujo en 45 minutos al *p*-peroxiquinol (*R*)-**230** que se aisló tras el proceso estándar de aislamiento con un 65% de rendimiento. Una disolución del compuesto **230**, en cloroformo, se sometió al tratamiento con 0.12 equivalentes de *p*-TsOH a -20°C. Una vez observada por cromatografía en placa fina la desaparición total del *p*-peroxiquinol **230**, se añadieron sobre la disolución anterior 0.24 equivalentes de Tritón-B. De este modo se obtuvo el hidrobenzopirano polioxigenado (2*R*,4*aS*,5*R*,6*R*,8*aS*)-**44a**, como único diastereoisómero, con un rendimiento del 47% para las dos etapas de reacción (Esquema 4.45). En este proceso se generó una molécula con cinco centros quirales, de forma diastereoselectiva.

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.

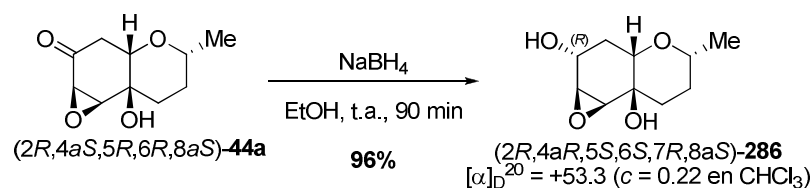
192. W. Szymanski, R. Ostaszewski *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2667.

193. Diacel Chiralpack OD chiral colum, 93/7 Hexano/2-Propanol, 0.8 mL/min, 230; *r*_t = 40.3 min, T = 25°C.



Esquema 4.45

La reducción del grupo carbonilo del derivado (*2R,4aS,5R,6R,8aS*)-44a (Esquema 4.46), por tratamiento con NaBH_4 en etanol, dio lugar a la formación de un único alcohol (*2R,4aR,5S,6S,7R,8aS*)-286 de forma diastereoselectiva con 96% de rendimiento tras separación cromatográfica de la mezcla bruta de reacción.



Esquema 4.46

El nuevo centro estereogénico creado presentaba la configuración absoluta *R*, opuesta a la requerida para la síntesis del Cefalosporólido natural. El análisis de la estructura de rayos-X del compuesto 44a permitió explicar la estereoselectividad de esta reducción. De acuerdo con esta estructura, la fusión *cis* de los dos biciclos de seis miembros determina una forma para la molécula en la que solo la cara convexa superior es accesible para el agente reductor (Figura 4.18). La otra cara del grupo carbonilo se encuentra estéricamente congetionada, para la aproximación del hidruro, lo que determina la formación exclusiva del distereoisómero 286, resultante del ataque del hidruro por la cara opuesta.

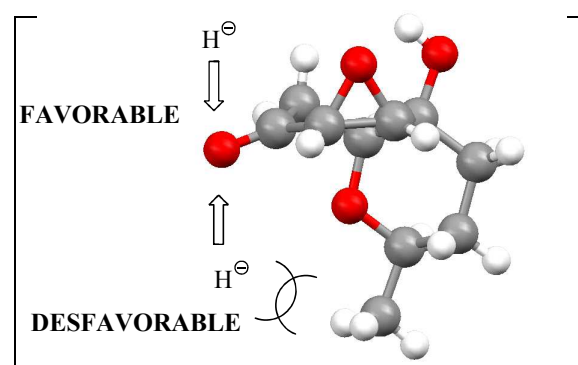
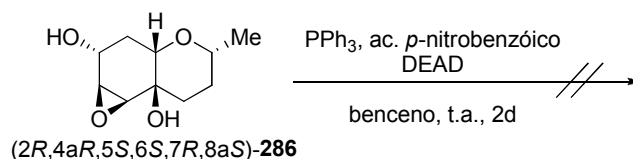


Figura 4.18

En vista del resultado obtenido, se consideró un cambio en el diseño sintético para la preparación del alcohol protegido **282**. La inversión de la configuración absoluta del alcohol obtenido en el compuesto **286** a través de una reacción de Mitsunobu.

Así, a partir del sustrato (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*R*,8*aS*)-**286**, se ensayó la reacción de Mitsunobu siguiendo un protocolo previamente descrito en la bibliografía para un sustrato similar.¹⁹⁴ Sobre una disolución de benceno que contenía el compuesto **286**, se adicionó trifetilfosfina (PPh₃), ácido *p*-nitrobenzónico gota a gota y, después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, azodicarboxilato de dimetilo (DEAD). En estas condiciones, tras 2 días de agitación, se recuperó el producto de partida inalterado (**Esquema 4.47**).



Esquema 4.47

Probablemente, de nuevo la explicación de la falta de reactividad observada puede encontrarse en la estructura y geometría del derivado **286** (**Figura 4.19**). La disposición de alcohol secundario en C₃ en el interior de la parte concava de la cavidad, creada entre los dos ciclos, dificulta enormemente la acción de los reactivos hasta el punto de que la reacción no tiene lugar.

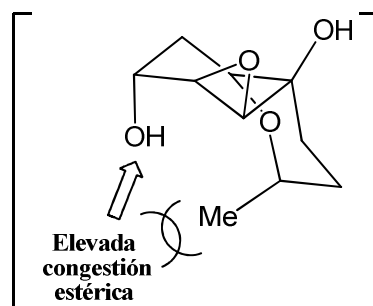


Figura 4.19

Con el fin de aprovechar la excelente selectividad en la reducción del grupo carbonilo anteriormente observada, se consideró, por tanto, la síntesis del epímero en el C₃ del Cefalosporólido G **56** (**Figura 4.20**).

194. G. Piizzi, M. E. Jung, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2572.

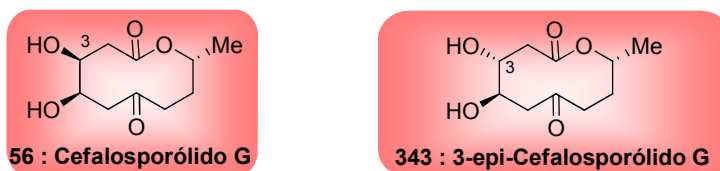
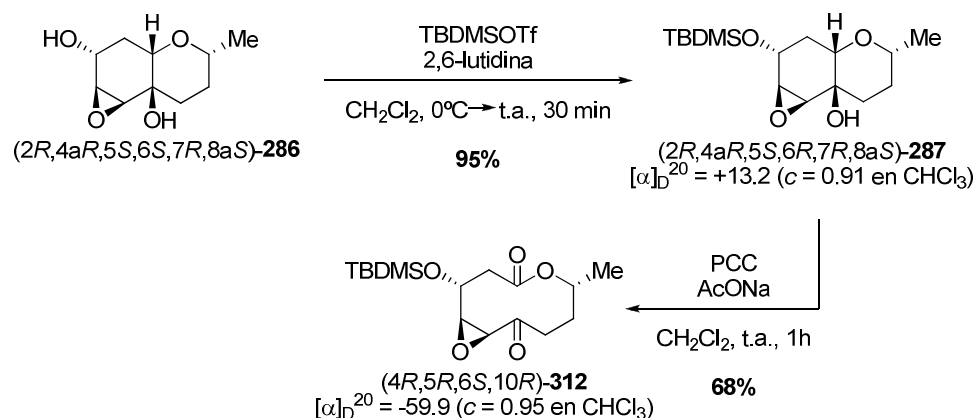


Figura 4.20

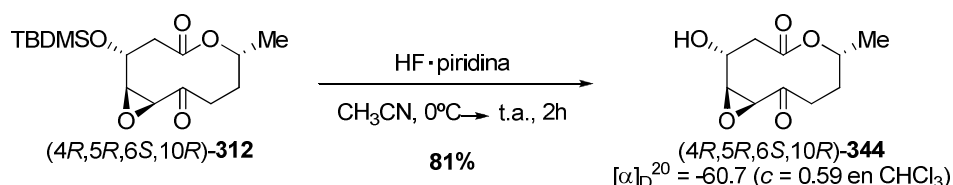
Para aplicar la metodología de ruptura oxidativa puesta a punto con anterioridad, era necesario proteger el grupo hidroxilo en C₃ del compuesto **286** (Esquema 4.48). Así, en tan solo 30 minutos, a partir del derivado (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*R*,8*aS*)-**286** y mediante protección con 2,6-lutidina y triflato de terbutildimetilsililo, pudo ser sintetizado el compuesto **287**, con el -OH protegido, con un rendimiento del 95%. La transformación de este β-hidroxiéter **287** en el macrociclo **312** se realizó aplicando la metodología desarrollada previamente. Así, el tratamiento de **287** con PCC y AcONa en diclorometano durante 1 hora condujo con a la macrocetolactona **312**, que se aisló con un rendimiento del 68%.



Esquema 4.48

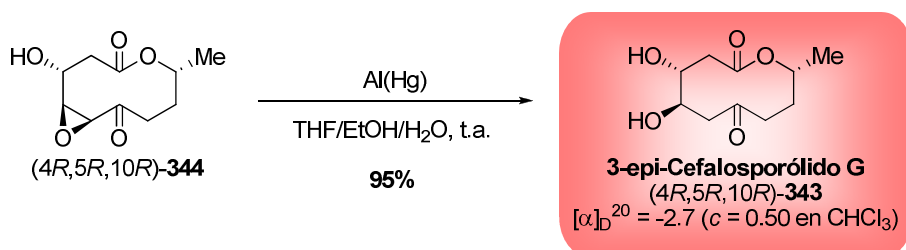
Una vez sintetizado el esqueleto de cetolactona macrocíclica con los tres estereocentros en la configuración absoluta del epímero del producto natural 3-Epi-Cefalosporólido G **343**, sólo se requería la transformación del compuesto (4*R*,5*R*,6*S*,10*R*)-**312** en el mismo mediante la desprotección del grupo hidroxilo situado sobre C₃ y la apertura reductora regioselectiva del epóxido de la macrocetolactona.

La conversión del la macrocetolactona (4*R*,5*R*,6*S*,10*R*)-**312** en el correspondiente derivado desprotegido (4*R*,5*S*,6*S*,10*R*)-**344**, se consiguió por tratamiento con HF·piridina. Según se indica en el Esquema 4.49, la reacción transcurre en 2 horas tras adición lenta a 0°C del reactivo HF·piridina sobre una disolución de la macrocetolactona **312** disuelta en acetonitrilo seco y posterior agitación a temperatura ambiente. Así se pudo aislar el hidroxiepóxido (4*R*,5*S*,6*S*,10*R*)-**344** con un 81% de rendimiento.



Esquema 4.49

Para finalizar la síntesis y acceder al 3-epi-Cephalosporólido G **343** no quedaba más que abrir regioselectivamente el epóxido del derivado **344**. Su reacción con amalgama de aluminio, preparada en el momento, dio lugar únicamente al epímero deseado $(4R,5R,10R)$ -**343** con un excelente rendimiento del 95% y sin necesidad de purificación cromatográfica (Esquema 4.50).



Esquema 4.50

El estudio de difracción de rayos-X de unos cristales del 3-epi-Cephalosporólido G **343**, obtenidos por la cristalización del compuesto en el tubo de resonancia, permitió corroborar la configuración propuesta (Figura 4.21). Además, puesto que la configuración absoluta del metil carbinol precursor del centro estereogénico en C_9 no tiene que verse afectada a lo largo de la síntesis, la configuración absoluta de **343** se puede asignar como $4R,5R,10R$.

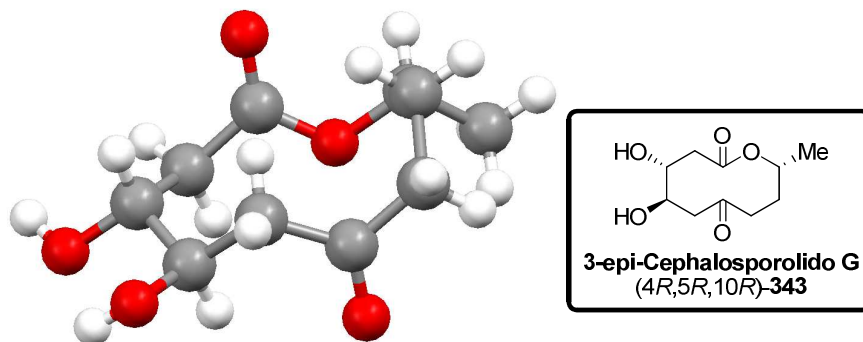
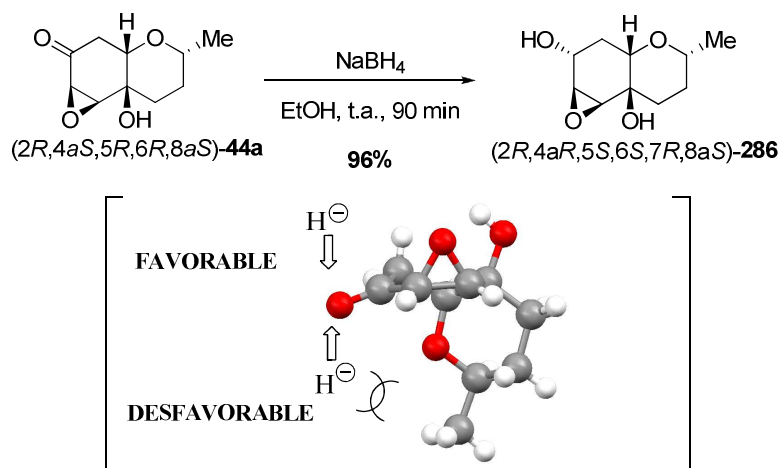


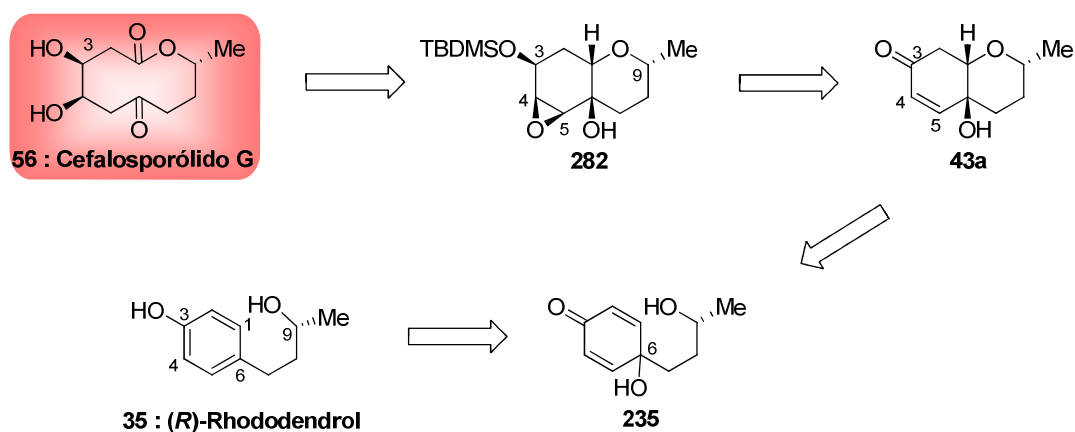
Figura 4.21

Una vez culminada con éxito esta síntesis, se volvió a considerar el objetivo sintético inicial de trabajo o del Cephalosporólido G **56** natural. Teniendo em cuenta los anteriores

resultados era necesario efectuar un cambio en la ruta sintética que permitiera conseguir el derivado **282**. Como se indicó anteriormente, la estereoselectividad en el proceso de reducción del compuesto **44a**, opuesta a la deseada, parecía deberse a la geometría de la epoxicetona, que dificultaba la aproximación del hidruro por la cara cóncava (**Esquema 4.51**).

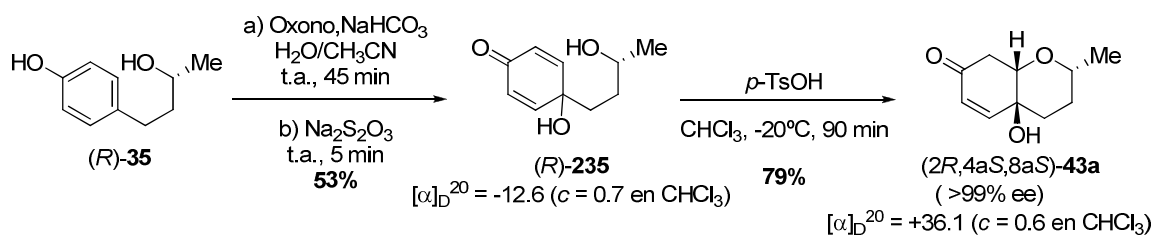


Por consiguiente, parecía sensato planificar esta etapa de reducción en un derivado que no tuviera el epóxido, con el fin de invertir la estereoselectividad de la reducción del grupo carbonilo en C₃. En este sentido, parecía razonable intentar acceder al precursor **282** del Cefalosporólido G **56** mediante la reducción de la enona bicíclica representada en el **Esquema 4.52**, que procedería de adición conjugada intramolecular del carbinol **235** sobre el fragmento de ciclohexadienona. A su vez el *p*-quinol **235** se obtendría a partir del (*R*)-Rododendrol **35** por desaromatización oxidante y reducción del *p*-peroxiquinol intermedio.



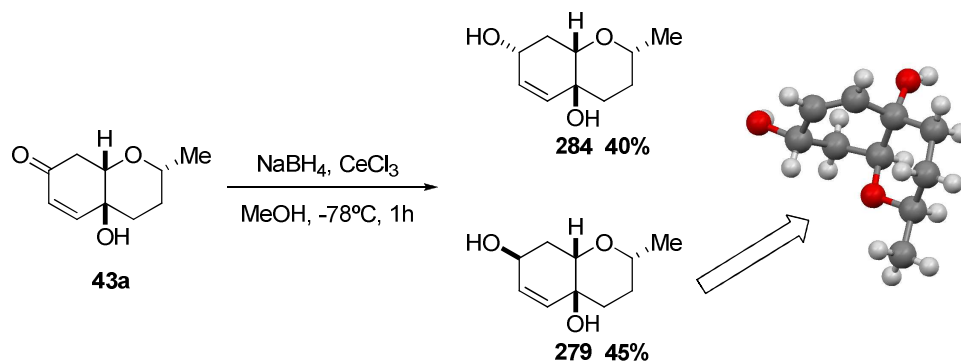
Llegados a este punto nuevamente nos encontramos con el avanzado estado de esta síntesis, todas las reacciones siguientes, así como los intermedios, se estudiaron en la puesta a punto de la metodología, aunque en algún caso no con buenos resultados y haciéndose precisa su optimización.

En este caso, la síntesis de **43a** se inició de nuevo con la oxidación del (*R*)-Rhododendrol **35** con Oxono® y NaHCO₃ seguida de reducción “*in situ*” con Na₂S₂O₃ del peróxido resultante. Este proceso secuencial permitió aislar el *p*-quinol **235** con un 53% de rendimiento. Seguidamente se llevó a cabo el proceso de adición conjugada del grupo -OH secundario, catalizado por *p*-TsOH, para dar lugar de forma diastereoselectiva al hidrobenzopirano (2*S*,4*aR*,8*aR*)-**43a** con un 79% de rendimiento (**Esquema 4.53**).



Esquema 4.53

Como ya se comentó, la reducción del carbonilo del compuesto **43a** se llevó a cabo con NaBH₄ y CeCl₃·7H₂O en metanol a -78°C, obteniéndose una mezcla 45:55 de los diastereoisómeros **284** y **279** que se pudieron separar y aislar diastereomericamente puros con rendimientos del 40% y 45% respectivamente. La estructura del diastereoisómero mayoritario **279** se confirmó mediante el estudio de sus cristales por difracción de rayos-X (**Esquema 4.54**).

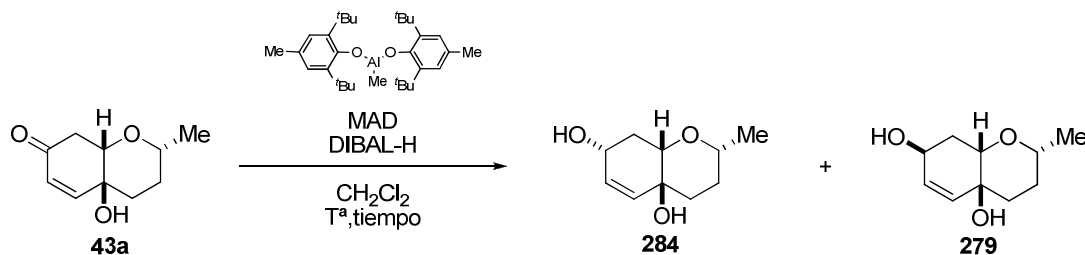


Esquema 4.54

Con el fin de aumentar la proporción del epímero **279**, necesario para acceder al Cefalosporólido G **56** se realizaron numerosas pruebas de reducción de **43a** tanto con

hidruros voluminosos como L-selectride como con hidruros de pequeño tamaño como DIBAL-H o NaBH₄ en diferentes condiciones. Desafortunadamente, en todos los ensayos realizados se observaron mezclas de los alcoholes **284** y **279** en proporciones similares.

Como última tentativa, se realizó la reducción de **43a** con DIBAL-H en presencia de MAD, bis(2,6-diterbutil-4-metilfenoxi)(metil)aluminio,¹⁹⁵ ácido de Lewis voluminoso preparado "in situ" con 2 equivalentes de 2,6-diterbutil-4-metilfenol y uno de Me₃Al (2M en hexano), con los resultados indicados en la siguiente tabla.



Entrada	MAD (equiv)	DIBAL-H(equiv)	T ^a	Tiempo	r.d. ^a 284 : 279
1	1.7	1.25	0°C	1 hora	46 : 54
2 ^b	1.7	1.25	-50°C	24 horas	40 : 60
3	1.7	5	-50°C	14 horas	40 : 60
4 ^b	1.7	5	-78°C	1 día	30 : 70
5 ^b	1.7	10	-78°C	2 días	30 : 70
6 ^d	1.7	10	-78°C	14 horas	30 : 70
7 ^d	2.5	10	-78°C	15 horas	42 : 58
8 ^d	1	10	-78°C	15 día	50 : 50

a) Proporciones determinadas en el espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. b) No se dió la conversión total del producto de partida. d) Cambio en el orden de adición de los reactivos, el producto de partida complejoado con MAD se añade vía cánula sobre una DIBAL-H (1M en hexano).

Tabla 4.5. Optimización de la reacción de reducción del grupo carbonilo de **43a** con DIBAL-H en presencia de MAD.

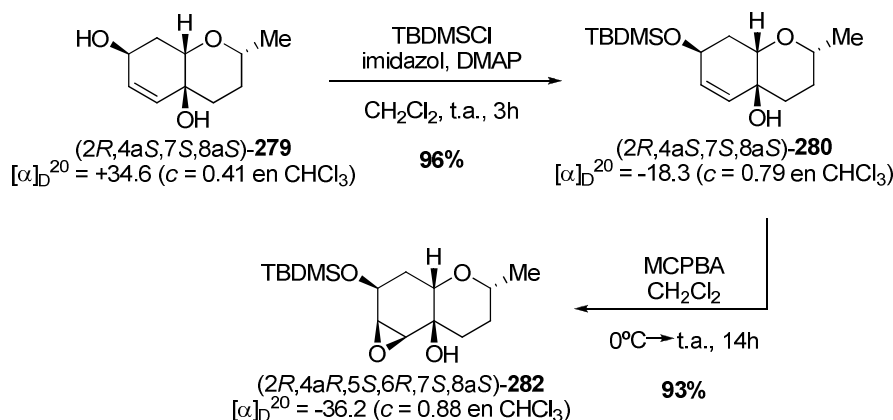
Inicialmente la obtención del alcohol **279** se ensayó a través de la adición del hidruro sobre el complejo formado por MAD y el bicyclo **43a**. A 0°C y tras 1 hora de reacción se

195. a) K. Maruoka, Y. Araki, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2650; b) K. Nonoshita, H. Banno, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316.

obtuvieron los alcoholes **284** y **279** en relación diastereomérica 46:54 (**Tabla 4.5**, entrada 1). Cuando la misma reacción se realizó a temperatura más baja, -50°C , después del aislamiento y análisis del crudo obtenido se pudo comprobar la formación de ambos alcoholes **284** y **279** y una pequeña mejora en la diastereoselectividad (**Tabla 4.5**, entrada 2). Ante este resultado y con el fin de conseguir la conversión total del producto de partida **43a** se aumentó la cantidad de hidruro, observándose a las 14 horas la misma proporción 40:60 de **284** y **279** (**Tabla 4.5**, entrada 3). Para aumentar la proporción de **279**, se bajó aun más la temperatura, -78°C , pero apenas se observó transformaciones del sustrato de partida **43a** después de un día pero si una buena relación diastereomérica, (30:70) de los producto finales **284** y **279** (**Tabla 4.5**, entrada 4). Este problema de reactividad no se solventó con 10 equivalentes de hidruro y tras 2 días de reacción (**Tabla 4.5**, entrada 5).

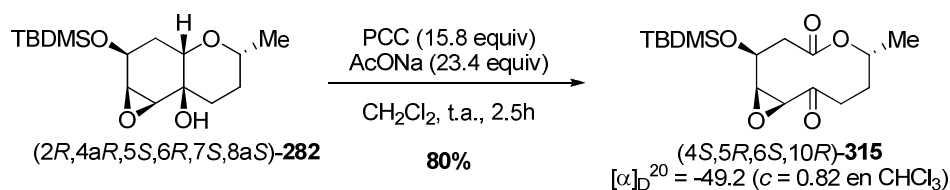
Esta reacción planteaba una serie de problemas de reactividad al disminuir la temperatura, siendo imprescindible esta premisa para lograr el objetivo perseguido. Por esta razón se efectuó la reacción cambiando el orden de adición de los reactivos y aumentando directamente la cantidad de DIBAL-H, de esta forma el producto de partida se consumiría rápidamente ante el gran exceso de hidruro presente en el medio. Así, fue añadida lentamente la disolución que contenía el derivado **43a** complejoado con MAD sobre 10 equivalentes del hidruro observándose una conversión completa después de 14 horas, una excelente diastereoselectividad (**Tabla 4.5**, entrada 6) y un rendimiento del 65% del producto (2*R*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-**279**. Esta misma reacción se repitió utilizando 1 y 2.5 equivalentes del ácido de Lewis obteniéndose peores resultados en los dos casos (**Tabla 4.5**, entradas 7 y 8).

Una vez conseguido con buen rendimiento el (2*R*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-**279**, dos son la posibilidades para llegar al compuesto **282**, protección-epoxidación o viceversa. Como puede verse en el **Esquema 4.55**, la protección y posterior epoxidación ya se había llevado a cabo con excelentes rendimientos en la preparación de precursores. Así, el derivado protegido **280** pudo ser sintetizado con un 96% de rendimiento a partir del (2*R*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-**279** mediante tratamiento con con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCl), imidazol y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano. La epoxidación diastereoselectiva del doble enlace, por la misma cara del grupo hidroxilo terciario libre que la dirige, del compuesto (2*R*,4*aS*,7*S*,8*aS*)-**280** con MCPBA condujo únicamente al (2*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*S*,8*aS*)-**282** con un excelente rendimiento del 93%.



Esquema 4.55

A continuación se llevó a cabo la ruptura oxidativa del enlace C-C del β -hidroxiéter **282** utilizando la metodología anteriormente puesta a punto en este capítulo (Esquema 4.56). El (2*R*,4*aS*,5*S*,6*R*,7*S*,8*aS*)-**282** se trató con 15.8 equivalentes de PCC y 23.4 equivalentes de AcONa en diclorometano a temperatura ambiente. Así se observó, al cabo de 2 horas y media la desaparición del sustrato de partida y la formación de la macrocetolactona (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**315** con un excelente rendimiento.



Esquema 4.56

El esqueleto macrocíclico de la cetolactona (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**315** obtenida y la configuración relativa correcta del C_9 para sintetizar el Cefalosporólido G **56**, se confirmó de forma inequívoca mediante el estudio de difracción de rayos-X de los cristales aislados tras purificación cromatográfica de este compuesto (Figura 4.22).

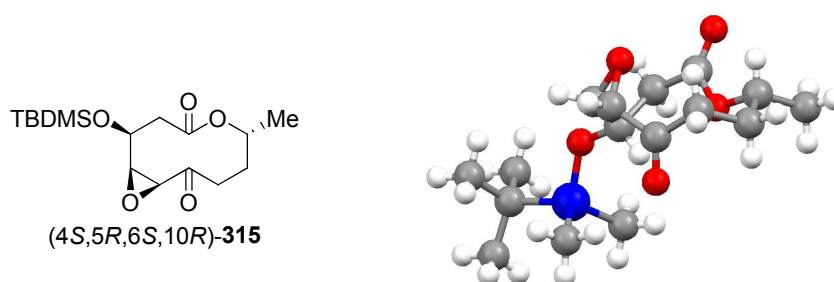
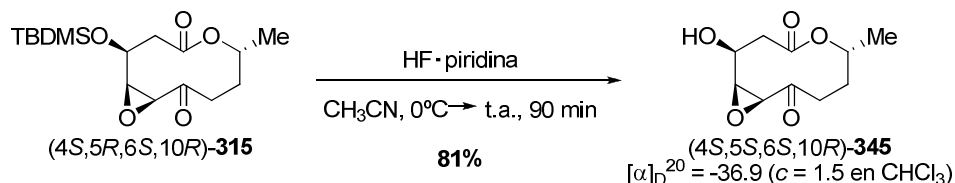


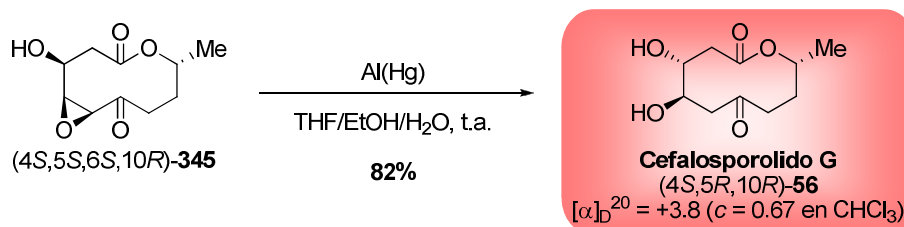
Figura 4.22

La desprotección del grupo *tert*-butildimetilsililo del compuesto (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**315** se realizó con HF·piridina (Esquema 4.57). Al cabo de 90 minutos a temperatura ambiente tuvo lugar la desprotección total del producto (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**315** y la correspondiente macrocetolactona desprotegida (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**345** se pudo aislar con un 81% de rendimiento.



Esquema 4.57

Por último, el precursor (4*S*,5*R*,6*S*,10*R*)-**357** se transformó en el producto natural por apertura reductora del epóxido presente en el compuesto. Así, la reacción de **345** con amalgama de aluminio a temperatura ambiente condujo a la apertura regioselectiva del epóxido y proporcionó el Cefalosporólido G **56** con un rendimiento del 82% (Esquema 4.58).



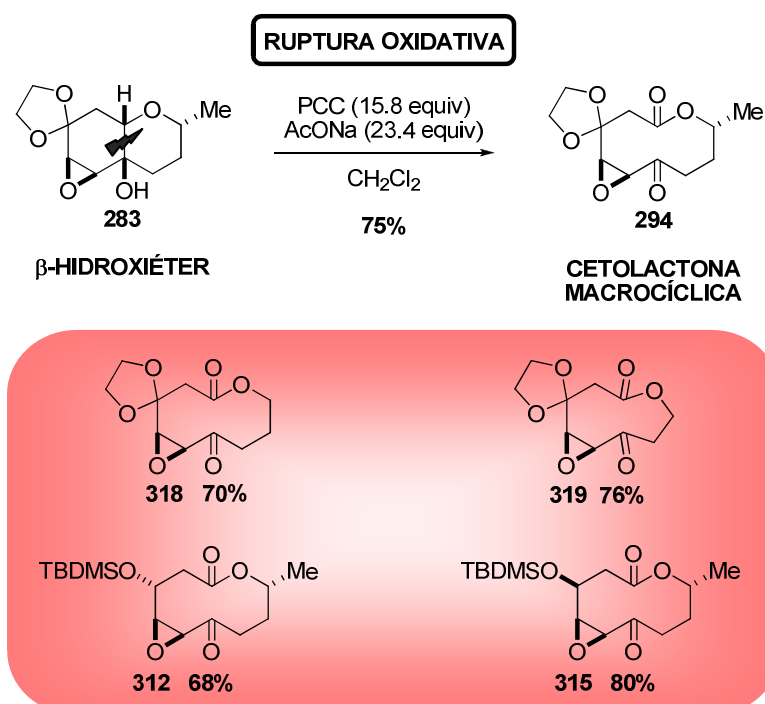
Esquema 4.58

El Cefalosporólido G **56** obtenido en este trabajo por primera vez, presentaba los siguientes valores de la rotación óptica específica: [α]_D²⁰: +1.39 (*c* = 0.79, Acetona), [α]_D²⁰: +3.8 (*c* = 0.67, C H Cl₃) y [α]_D²⁰: +1.2 (*c* = 0.67, MeOH). Estos valores no se había determinado anteriormente. El Cefalosporólido G **56** obtenido fue totalmente caracterizado, mostrando datos espectroscópicos y físicos idénticos a los descritos para el Cefalosporólido G natural.

4.3. RESUMEN

En esta última parte del proyecto de tesis doctoral se ha desarrollado una nueva metodología basada en la ruptura oxidativa de β -hidroxiéteres para acceder a macrolactonas de 9 y 10 eslabones. Este proceso implica el tratamiento del correspondiente β -hidroxiéter con PCC y AcONa en diclorometano, a temperatura ambiente, aislándose fácilmente las cetolactonas con buenos rendimientos y sin necesidad de purificación cromatográfica. En el

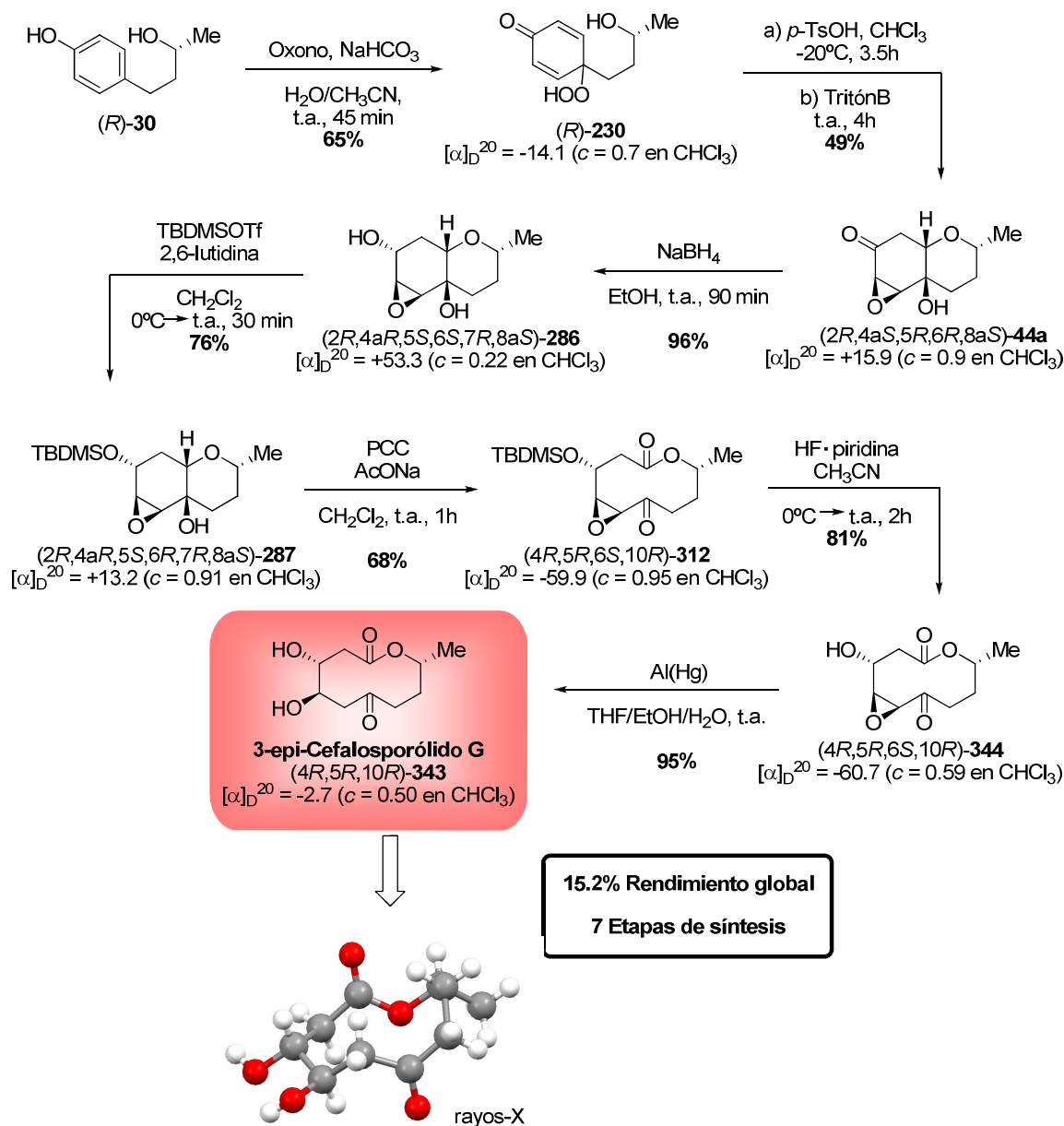
esquema siguiente se recoge la reacción modelo y las distintas cetolactonas macrocíclicas sintetizadas.



Esquema 4.59

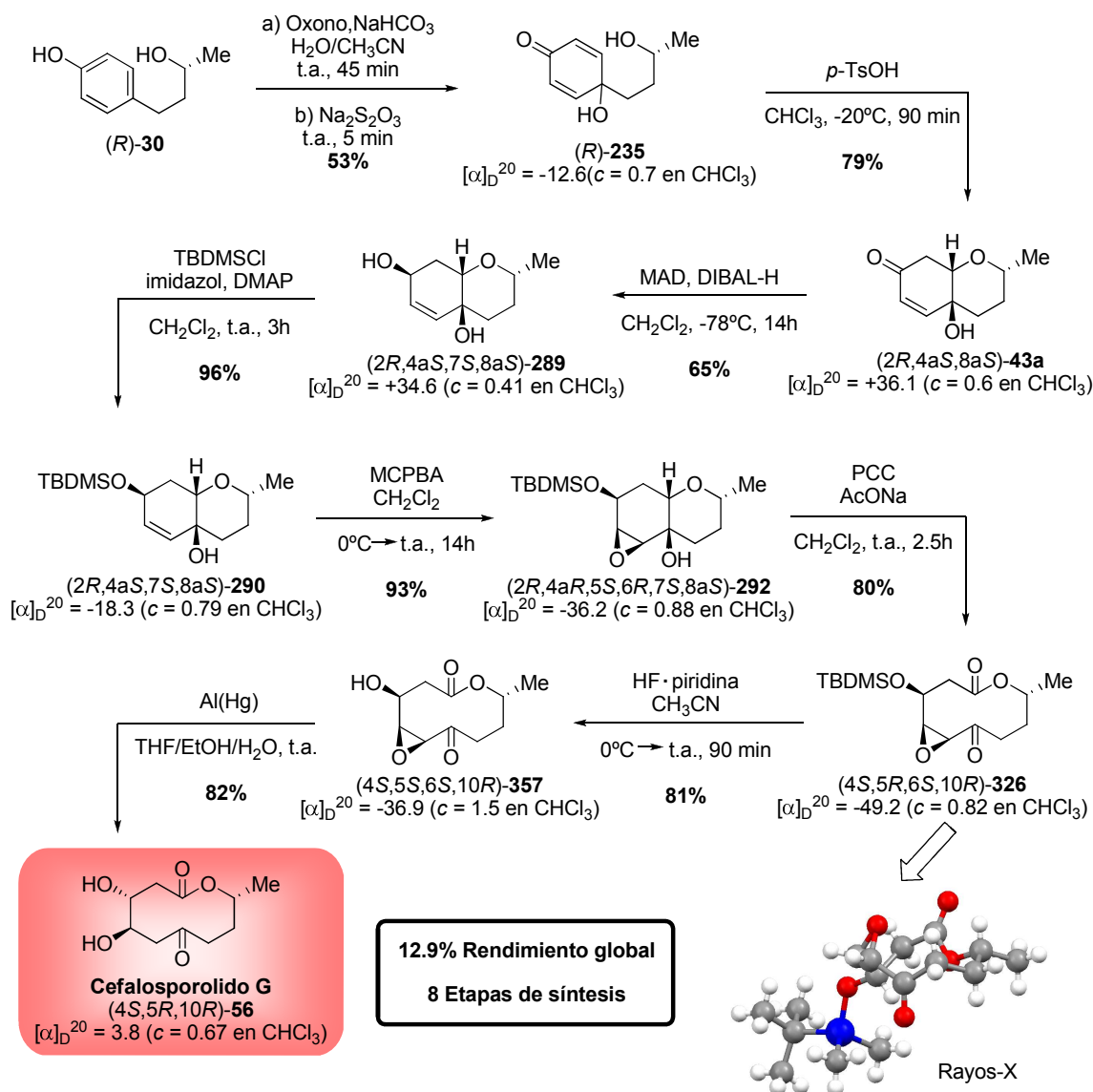
Como muestra de la utilidad de esta metodología se ha llevado a cabo por primera vez la síntesis del producto natural Cefalosporólido G **56** y de su epímero en el C₃ 3-epi-Cefalosporólido G **355**.

De este modo, se ha logrado la síntesis total del 3-epi-Cefalosporólido G **355** en tan solo 7 etapas y con un rendimiento global del 15.2% a partir del (*R*)-Rhododendrol-35 enantioméricamente puro como se resume en el **Esquema 4.60**



Esquema 4.60

Finalmente se consiguió obtener el Cefalosporólido G natural **56** ópticamente puro, a partir (R) -Rhododendrol-**35**, tras el proceso de síntesis que se resume en el **Esquema 4.61** y que consta de 8 etapas y con un rendimiento global del 12.9%.



Esquema 4.61

Este proceso de síntesis diseñado supone un gran avance en la síntesis del Cefalosporólido G **56**, ya que se trata del primer proceso de síntesis, de tan solo 8 etapas, a partir del producto natural, además de que el producto natural objetivo es obtenido con un excelente rendimiento.

Mencionar que las etapas clave de las secuencias sintéticas descritas en este trabajo corresponden a la desaromatización oxidante de *p*-alquifenoles con Oxono®, seguida o no de reducción según el compuesto de interés, y la ruptura oxidativa de β-hidroxiéter con PCC

y AcONa y se han realizado con gran éxito. Además, se encuentran involucrados una serie de procesos altamente enantio-, diastereo- y regioselectivos que aumentan el valor sintético del trabajo.

Es destacable que la elección del grupo protector para el grupo hidroxilo existente en el compuesto intermedio, ya que las reacciones sobre los productos intermedios se han mostrado independientes ante su presencia.

4.4. PARTE EXPERIMENTAL

Las técnicas generales empleadas son las mismas que las descritas en la parte 2.4.A¹³¹ del capítulo anterior.

A menos que se indique específicamente, los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se registraron en CDCl₃ en un equipo Bruker AC-300 (300 MHz y 75 MHz respectivamente).

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de nitrógeno o argón se prepararon mediante las técnicas descritas en la parte 2.4.B¹³² del capítulo anterior. Los reactivos utilizados fueron indicados en ese mismo apartado.

4.4.1. Síntesis de precursores.

➤ Procedimiento general L: formación de acetales.

En un matraz de dos bocas equipado con un Dean-Stark se coloca la correspondiente cetona (0.50 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (19.0 mg, 0.10 mmol) y se purga con nitrógeno. A continuación se añade benceno (1.1 mL), etilenglicol (56 µL, 1.00 mmol) y se calienta a reflujo el tiempo indicado en cada caso. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ Procedimiento general M: protección de alcoholes.

Sobre una disolución del correspondiente alcohol (1.00 mmol) en CH₂Cl₂ (17.5 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se adiciona 2,6-lutidina (232 µL, 2.0 mmol) y triflato de *tert*-butildimetilsililo (344 µL, 1.5 mmol). Se deja alcanzar temperatura ambiente y tras el tiempo indicado en cada caso, se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de

131. Para consultar este apartado véase página 63.

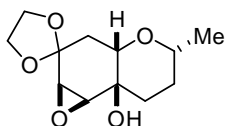
132. Para consultar este apartado véase página 64.

reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ **Procedimiento general N: epoxidación de alquenos.**

Sobre una disolución del correspondiente alqueno (1.52 mmol) en CH_2Cl_2 (7.2 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C , se adiciona vía cánula una disolución de MCPBA (525 mg, 3.04 mmol) en CH_2Cl_2 (8.9 mL). Se deja alcanzar temperatura ambiente y tras el tiempo indicado en cada caso, la mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

(1a'R*,3a'S*,5'R*,7a'R*,7b'S*)-5'-Metiloctahidroespiro[[1,3]dioxolan-2,2'-oxireno[2,3-f]croman]-7a'-ol 283.



El compuesto **283** se obtiene a partir de **44a** siguiendo el procedimiento general L después de 3 horas y 30 minutos de reacción, como un sólido incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3) con un 64% de rendimiento.

P.f.: 85.5-86.0°C.

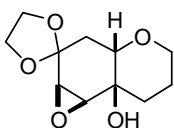
RMN- ^1H δ : 4.17–4.08 (m, 2H), 4.06–3.93 (m, 2H), 3.44 (dcd, $J = 10.8, 6.1$ y 1.9 Hz, 1H), 3.34 (quint., $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 3.7$ y 1.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 3.7$ y 1.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.10–2.06 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 4.2$ y 2.3 Hz, 1H), 1.93–1.78 (m, 2H), 1.72 (dddd, $J = 13.7, 4.7, 2.8$ y 2.1 , 1H), 1.36 (tdd, $J = 13.9, 10.8$ y 4.0 , 1H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 105.2, 78.2, 73.4, 66.32, 64.1, 63.7, 59.9, 56.6, 35.4, 31.1, 30.9, 21.3.

EM (FAB+) m/z (%): 243 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 38), 225 (100).

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 243.1232; encontrada 243.1242.

(1a'R*,3a'S*,7a'R*,7b'S*)-octahidroespiro[[1,3]dioxolan-2,2'-oxireno[2,3-f]croman]-7a'-ol 288.



El compuesto **288** se obtiene a partir de **220** siguiendo el procedimiento general L después de 4 horas de reacción, como un sólido amarillento tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1; AcOEt) con un 33% de rendimiento.

P.f.: 146.9-149.0°C.

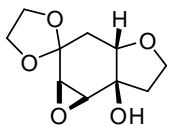
RMN- ^1H δ : 4.13–3.89 (m, 5H), 3.33–3.21 (m, 3H), 3.17 (dd, $J = 3.7$ y 1.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.01 (dd, $J = 15.1$ y 2.1 Hz, 2H), 1.84–1.54 (m, 4H).

RMN-¹³C δ: 105.2, 78.3, 67.1, 66.3, 64.2, 64.2, 59.7, 56.5, 34.6, 31.1, 23.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 479 (2M⁺ + Na, 60), 251 (M⁺ + Na, 100), 229 (M⁺ + H, 15), 211 (60).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₁H₁₆O₅Na [M⁺ + Na] 251.0889; encontrada 251.0881.

Derivado 289.



El compuesto **289** se obtiene a partir de **216** siguiendo el procedimiento general L después de 2 horas de reacción, como un sólido amarillento tras purificación cromatográfica (AcOEt) con un 52% de rendimiento.

P.f.: 82.1-84.4°C.

RMN-¹H δ: 4.12-3.93 (m, 5H), 3.80 (td, *J* = 8.9 y 7.1 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 4.4, 2.9 y 1.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 4.1 y 1.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 4.1 y 1.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 1.85 (ddd, *J* = 15.1, 2.9 y 1.2 Hz, 1H).

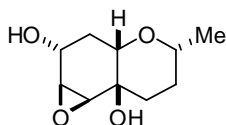
RMN-¹³C δ: 105.8, 82.9, 76.2, 66.0 (2C), 64.5, 59.2, 56.5, 38.7, 31.4.

EM (ESI+) *m/z* (%): 237 (M⁺ + Na, 58), 215 (M⁺ + H, 15), 197 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₄O₅Na [M⁺ + Na] 237.0733; encontrada 237.0737.

Calculada para C₁₀H₁₅O₅ [M⁺ + H] 215.0914; encontrada 215.0920.

(2R*,4aR*,5S*,6S*,7R*,8aS*)-5,6-Epoxi-4a,7-dihidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano **286**.



El compuesto **286** se obtiene a partir de la cetona **44a** siguiendo el procedimiento general A después de 90 minutos de reacción, como un sólido blanco, con un 96% de rendimiento.

P.f.: 102-103 °C.

RMN-¹H δ: 4.16-4.07 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.11 (dd, *J* = 3.3 y 0.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.04 (dt, *J* = 13.2 y 3.4 Hz, 1H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.37 (dtd, *J* = 24.9, 13.9 y 3.8 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

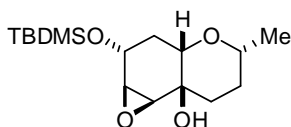
RMN-¹³C δ: 77.5, 73.8, 64.3, 64.1, 57.5, 57.1, 35.4, 31.1, 26.1, 21.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 223 (M⁺ + Na, 44), 201 (M⁺ + H, 28), 183 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₆O₄Na [M⁺ + Na] 223.0940; encontrada 223.0941.

Calculada para C₁₀H₁₇O₄ [M⁺ + H] 201.1121; encontrada 201.1117.

(2R*,4aR*,5S*,6R*,7R*,8aS*)-7-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano **287**.



El compuesto **287** se obtiene a partir de **286** siguiendo el procedimiento general M después de 30 minutos de reacción,

como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) con un 95% de rendimiento.

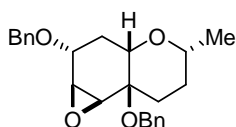
RMN-¹H δ : 4.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 3.8, 2.3 y 1.5 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 3.6, 1.3 y 0.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.00 (dt, J = 13.1 y 3.5 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 13.8 y 4.4 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 4.9 y 2.4 Hz, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.67 (ddd, J = 4.4, 3.1 y 2.2 Hz, 1H), 1.37 (tdd, J = 13.7, 10.7 y 4.1 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

RMN-¹³C δ : 75.7, 72.7, 63.8, 63.2, 58.6, 57.9, 35.8, 31.2, 28.4, 25.7, 21.6, 17.9, -4.7, -4.8.

EM (ESI+) m/z (%): 337 (M^+ + Na, 51), 315 (M^+ + H, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{16}H_{30}O_4NaSi$ [M^+ + Na] 337.1829; encontrada 337.1838. Calculada para $C_{16}H_{31}O_4Si$ [M^+ + H] 315.1986; encontrada 315.1978.

(2*R,4*aR**,5*S**,6*R**,7*R**,8*aS**)-4*a*,7-(Dibenciloxi)-5,6-epoxi-2-metil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidrobenzo-1(2*H*)-pirano 290.**



Sobre una disolución de **286** (40.0 mg, 0.20 mmol) en THF (1.1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona NaH (24.0 mg, 0.60 mmol) y se calienta a 50°C durante 30 minutos. Se deja alcanzar temperatura ambiente y sobre la disolución resultante se adiciona Bu_4NI (22.0 mg, 0.06 mmol) y bromuro de bencilo (47 μ L, 0.40 mmol) en DMSO (7.2 mL). Tras 4 días de reacción a dicha temperatura, la mezcla se hidroliza con agua y se extrae varias veces con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose **290**, como un sólido blanco con un 60% de rendimiento.

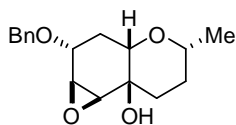
RMN-¹H δ : 7.39 - 7.14 (m, 10H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.47-3.31 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.33 (dt, J = 9.4 y 4.5 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 12.9 y 4.5 Hz, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.48-1.21 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 139.0, 138.9, 128.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 74.7, 72.7, 71.0, 70.6, 69.6, 64.7, 54.9, 54.2, 33.4, 30.4, 24.9, 21.7.

EM (FAB+) m/z (%): 381 (M^+ + H, 7), 273 (18), 91 (100).

EMAR (FAB+): calculada para $C_{24}H_{29}O_4$ [M^+ + H] 381.2066; encontrada 381.2076.

(2*R,4*aR**,5*S**,6*R**,7*R**,8*aS**)-7-(Benciloxi)-5,6-epoxi-4*a*-hidroxi-2-metil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidrobenzo-1(2*H*)-pirano 291.**



El compuesto **291** se obtiene siguiendo un procedimiento idéntico al anterior tras purificación mediante cromatografía en

columna (hexano:AcOEt, 5:1; hexano:AcOEt, 1:2), como un aceite incoloro con un 22% de rendimiento.

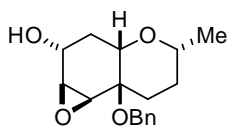
RMN-¹H δ : 7.36–7.07 (m, 5H), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.28 (dcd, $J = 10.7, 6.2$ y 2.1 Hz, 1H), 3.14 (quint, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 1.93–1.88 (m, 1H), 1.88–1.83 (m, 1H), 1.71 (td, $J = 13.5$ y 4.4 Hz, 1H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.24 (td, $J = 13.9$ y 4.0 Hz), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 138.6, 128.3, 127.6, 127.5, 75.7, 73.1, 71.1, 69.7, 63.9, 57.8, 56.7, 35.8, 31.1, 24.0, 21.5.

EM (FAB+) m/z (%): 291 ($M^+ + H$, 92), 283 (100).

EMAR (FAB+): calculada para $C_{17}H_{23}O_4$ [$M^+ + H$] 291.1596; encontrada 291.1602.

(2R*,4aR*,5S*,6R*,7R*,8aS*)-4a-(Benciloxi)-5,6-epoxi-7-hidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano 292.



Una cantidad analítica del compuesto **292** se obtiene siguiendo un procedimiento idéntico al anterior tras purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1; hexano:AcOEt, 1:2), como un aceite incoloro.

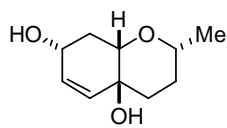
RMN-¹H δ : 7.42–7.31 (m, 6H), 4.93 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.40–3.31 (m, 1H), 3.28 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 16.4, 5.9$ y 2.8 Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.50–1.34 (m, 2H), 1.28–1.14 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 137.2, 128.6, 128.5, 128.3, 77.2, 75.0, 72.3, 71.7, 68.2, 52.6, 51.8, 33.9, 31.7, 26.7, 21.5.

EM (FAB+) m/z (%): 313 ($M^+ + Na$, 20), 107 (75).

EMAR (FAB+): calculada para $C_{17}H_{22}O_4Na$ [$M^+ + Na$] 313.1416; encontrada 313.1403.

(2R*,4aS*,7R*,8aS*)-4a,7-Dihidroxi-2-metil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidrobenczo-1(2H)-pirano 284.



Sobre una disolución de la **43a** (400.0 mg, 2.19 mmol) en metanol (44.0 mL), bajo atmosfera de argón y a 0°C, se adiciona $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1.39 g, 3.73 mmol) en pequeñas porciones y se agita a dicha temperatura ambiente durante 15 minutos. Sobre la mezcla resultante, enfriada a -78°C, se adiciona $NaBH_4$ (141.3 mg, 3.73 mmol) y tras 1 hora de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae varias veces con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante

cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:3), obteniéndose **284**, como un sólido blanco con un 40% de rendimiento.

P.f.: 62-63 °C.

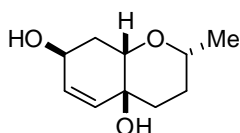
RMN-¹H δ: 6.13 (ddd, *J* = 9.9, 4.9 y 1.3 Hz, 1H), 5.56 (ddd, *J* = 9.9, 1.9 y 0.6 Hz, 1H), 3.98 (dtd, *J* = 11.1, 4.7 y 1.3 Hz, 1H), 3.73 (quint., *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.47 (dcd, *J* = 11.1, 6.2 y 1.9 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 14.9, 4.7 y 1.9 Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.90 (dt, *J* = 12.4 y 3.2 Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 133.7, 130.9, 78.4, 73.9, 65.4, 62.6, 37.1, 31.7, 30.9, 21.7.

EM (ESI+) *m/z* (%): 185 (M⁺ + H, 16), 167 (28), 150 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₇O₃ [M⁺ + H] 185.1172; encontrada 185.1171.

(2*R**,4*aS**,7*S**,8*aS**)-4*a*,7-Dihidroxi-2-metil-3,4,4*a*,7,8,8*a*-hexahidrobenczo-1(2*H*)-pirano **279**.



Sobre una disolución de 2,6-ditercbutil-4-metilfenol (406 mg, 0.92 mmol) en CH₂Cl₂ (4.7 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona Me₃Al (2M en hexano, 461 μL, 1.84 mmol). Tras 1 hora de reacción, se adiciona vía cánula una disolución de la **43a** (100 mg, 0.54 mmol) en CH₂Cl₂ (10.9 mL), a 0°C. Después de 1 hora, se baja

la temperatura a -78°C y se adiciona vía cánula la mezcla de reacción sobre DIBAL-H (1M en hexano, 5.49 mL, 5.49 mmol) también a -78°C. Tras 14 horas de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente, se hidroliza con MeOH y una disolución saturada de tartrato sódico y potásico durante 30 minutos. Se separan las fases de la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt y los extractos orgánicos se juntan. Tras el "proceso estándar de aislamiento", el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:3), obteniéndose **279**, como un sólido blanco con un 65% de rendimiento.

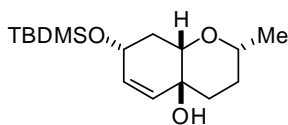
P.f.: 123-125 °C.

RMN-¹H δ: 5.96 (dt, *J* = 10.0 y 1.7 Hz, 1H), 5.51 (dt, *J* = 10.0 y 2.0 Hz, 1H), 4.46 (ddtd, *J* = 8.3, 6.2, 4.0 y 1.9 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 4.0 y 2.0 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 2.24 (dddd, *J* = 13.0, 5.6, 4.3 y 1.4 Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 13.6 y 4.3 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.29-1.14 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 135.9, 130.8, 78.6, 73.0, 65.3, 64.5, 36.8, 33.8, 31.3, 21.4.

EM (ESI+) *m/z* (%): 207 (M⁺ + Na, 7), 185 (M⁺ + H, 3), 167 (76), 149 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₆O₃Na [M⁺ + Na] 207.0991; encontrada 207.0986. Calculada para C₁₀H₁₇O₃ [M⁺ + H] 185.1172; encontrada 185.1177.

(2R*,4aS*,7R*,8aS*)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidrobenczo-1(2H)-pirano 285.

El compuesto **285** se obtiene a partir de **284** siguiendo el procedimiento general M después de 2 días de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1) con un 76% de rendimiento.

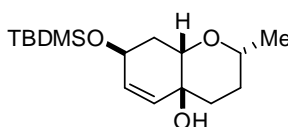
P.f.: 39-40 °C.

RMN-¹H δ: 5.90 (dd, *J* = 10.0 y 3.4 Hz, 1H), 5.56 (dt, *J* = 10.0 y 1.5 Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 14.8, 6.1 y 3.3 Hz, 1H), 1.87 (dt, *J* = 12.7 y 4.2 Hz, 2H), 1.71 (dd, *J* = 12.7 y 4.7 Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 134.4, 131.1, 72.5, 66.0, 62.7, 36.3, 33.7, 31.2, 25.8, 21.7, 18.09, -4.4, -4.5.

EM (ESI+) *m/z* (%): 321 (M⁺ + Na, 62), 299 (M⁺ + H, 43), 149 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₆H₃₀O₃NaSi [M⁺ + Na] 321.1856; encontrada 321.1844. Calculada para C₁₆H₃₁O₃Si [M⁺ + H] 299.2036; encontrada 299.2031.

(2R*,4aS*,7S*,8aS*)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidrobenczo-1(2H)-pirano 280.

Sobre una disolución de alcohol **279** (250 mg, 1.36 mmol) en CH₂Cl₂ (8.2 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona imidazol (139 mg, 2.03 mmol), DMAP (12 mg, 0.10 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (307 mg, 2.03 mmol). Tras 3 horas de reacción de reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de NaCl y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el "proceso estándar de aislamiento", se obtienen el **280**, como un sólido blanco con un 96% de rendimiento.

P.f.: 114-115 °C.

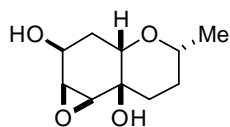
RMN-¹H δ: 5.84 (dt, *J* = 10.1 y 1.6 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 10.1 y 1.9 Hz, 1H), 4.43 (ddt, *J* = 9.6, 6.1 y 1.9 Hz, 1H), 3.55 (dt, *J* = 3.8 y 1.9 Hz, 1H), 3.42 (dcd, *J* = 12.3, 6.1 y 1.6 Hz, 1H), 2.24 (dddd, *J* = 13.0, 5.6, 4.3 y 1.4 Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 13.6 y 4.3 Hz, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 1H), 0.09 (s, 1H).

RMN-¹³C δ: 137.1, 130.0, 78.8, 73.0, 65.3, 65.0, 36.6, 34.3, 31.5, 25.9, 21.5, 18.2, -4.5, -4.6.

EM (ESI+) *m/z* (%): 321 (M⁺ + Na, 49), 149 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₆H₃₀O₃NaSi [M⁺ + Na] 321.1856; encontrada 321.1841.

(2*R*^{*},4*aR*^{*},5*S*^{*},6*S*^{*},7*S*^{*},8*aS*^{*})-5,6-Epoxi-4*a*,7-dihidroxi-2-metil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidrobenczo-1(2*H*)-pirano 281.



El compuesto **281** se obtiene a partir de **279** siguiendo el procedimiento general N después de 14 horas de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:4) con un 93% de rendimiento.

P.f.: 89-90 °C.

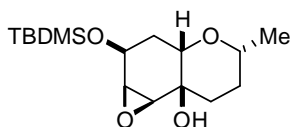
RMN-¹H δ: 4.33 (ddd, *J* = 10.6, 6.1 y 2.2 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.38 (dcd, *J* = 10.8, 6.1 y 1.9 Hz, 1H), 3.29 (dt, *J* = 4.6 y 1.6 Hz 1H), 3.17 (dd, *J* = 3.9 y 1.9 Hz 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.79 (td, *J* = 14.0 y 4.4 Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54 (ddd, *J* = 13.5, 10.6 y 1.3 Hz, 1H), 1.29 (td, *J* = 10.6 y 3.8 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 78.6, 72.9, 64.8, 63.8, 60.4, 58.5, 35.0, 31.2, 28.4, 21.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 223 (*M*⁺ + Na, 100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₀H₁₆O₄Na [*M*⁺ + Na] 223.0940; encontrada 223.0943.

(2*R*^{*},4*aR*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*},7*S*^{*},8*aS*^{*})-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-4*a*-hidroxi-2-metil-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidrobenczo-1(2*H*)-pirano 282.



El compuesto **282** se obtiene a partir de **280** siguiendo el procedimiento general N después de 14 horas de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 7:1) con un 93% de rendimiento.

P.f.: 71-72 °C.

RMN-¹H δ: 4.38 (ddd, *J* = 10.3, 6.1 y 2.1 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 3.7, 2.1 y 0.8 Hz, 1H), 3.38 (dcd, *J* = 10.8, 6.2 y 2.0 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 4.1 y 1.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 4.0 y 2.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.99 (dt, 1H, *J* = 13.2 y 3.4 Hz, 1H), 1.86-1.58 (m, 4H), 1.24 (tdd, *J* = 13.4, 10.9 y 3.9 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 77.8, 71.9, 64.5, 62.8, 58.7, 57.7, 33.9, 30.2, 27.6, 24.8, 20.4, 17.2, 13.2, -5.5, -5.6.

EM (ESI+) *m/z* (%): 651 (2*M*⁺ + Na, 32), 337 (*M*⁺ + Na, 82), 315 (*M*⁺ + H), 297 (50).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₆H₃₀O₄NaSi [*M*⁺ + Na] 337.1805; encontrada 337.1819. Calculada para C₁₆H₃₁O₄Si [*M*⁺ + H] 315.1986; encontrada 315.1987.

4.4.2. Síntesis de macrolactonas y derivados.

➤ **Procedimiento general Ñ: Reacciones de ruptura oxidativa empleando RuCl₃ y NaIO₄.**

Sobre una disolución del correspondiente β-hidroxiéter (0.18 mmol) en una mezcla de H₂O (540 μL), CH₃CN (360 μL) y CCl₄ (360 μL) a temperatura ambiente, se adiciona de

forma continua una mezcla de RuCl_3 (16.8 mg, 0.08 mmol) y NaIO_4 (236.8 mg, 1.41 mmol). Tras el tiempo de reacción indicado en cada caso a se separan las fases de la mezcla y la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt . Sobre los extractos orgánicos se añade 2-propanol y se elimina mediante filtración el RuO_2 generado. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

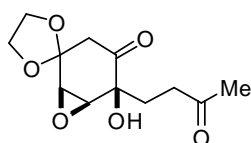
➤ **Procedimiento general O: Reacciones de ruptura empleando PIDA ((diacetoxiiodo)benceno) y I_2 .**

Una disolución del correspondiente β -hidroxiéter (0.20 mmol), PIDA (162.0 mg, 0.50 mmol) y I_2 (128 g, 0.50 mmol) en CH_2Cl_2 (8.4 mL) se calienta a 40°C . Tras el tiempo de reacción indicado en cada, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se lava con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae varias veces con AcOEt . Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ **Procedimiento general P: Reacciones de ruptura oxidativa empleando PCC (clorocromato de piridinio) y AcONa .**

Sobre una disolución del correspondiente β -hidroxiéter (1.00 mmol) en CH_2Cl_2 (41.7 mL), bajo atmosfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona de forma continua una mezcla de PCC (3.97 g, 15.80 mmol) y AcONa (1.92 g, 23.42 mmol). Tras el tiempo de reacción indicado en cada caso, la mezcla se filtra sobre sílica neutralizada y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

(1R*,5S*,6S*)-5-Hidroxi-5-(3-oxobutil)-7-oxaspiro[biciclo[4.1.0]heptan-2,2'-[1,3]dioxolan]-4-ona 295.



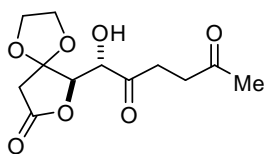
Una cantidad analítica de **295** se obtiene a partir del **283** siguiendo el procedimiento general Ñ después de 3 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano: AcOEt , 1:1).

RMN- ^1H δ : 4.19–3.96 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.43 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.32–2.19 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09–2.00 (m, 1H).

RMN- ^{13}C δ : 207.4, 206.1, 106.9, 76.8, 65.6, 65.2, 57.5, 55.5, 45.9, 36.3, 29.9, 27.7.

EM (ESI+) m/z (%): 279 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 51), 239 (100).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 279.0839; encontrada 279.0835.

(S*)-1-Hidroxi-1-((R*)-8-oxo-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)-2,5-hexanediona 296.

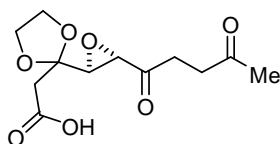
Una cantidad analítica de **306** se obtiene a partir del **283** siguiendo el procedimiento general Ñ después de 3 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:1).

RMN-¹H δ: 4.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 3.9 y 1.3 Hz, 1H), 4.16–3.99 (m, 4H), 3.77 (dd, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.00–2.68 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 205.7, 205.6, 171.3, 109.8, 84.1, 74.7, 66.2, 64.8, 38.0, 36.3, 30.6, 28.6.

EM (FAB+) *m/z* (%): 273 (*M*⁺ + H, 100).

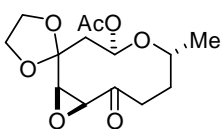
EMAR (FAB+) calculada para C₁₂H₁₇O₇ [*M*⁺ + H] 273.1000; encontrada 273.0830.

Ácido 2-(2-((2S*,3S*)-3-(4-oxopentanoyl)oxiran-2-il)-1,3-dioxolan-2-yl)acético 297.

El compuesto **297** se obtiene a partir del **283** siguiendo el procedimiento general Ñ, empleando RuCl₃ (3.7 mg, 0.018 mmol) y NaIO₄ (155.8 mg, 0.73 mmol), después de 2 días de reacción y se detecta por resonancia magnética nuclear antes de la purificación

RMN-¹H δ: 4.18–3.89 (m, 4H), 3.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.94–2.70 (m, 6H), 2.19 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 207.1, 204.4, 172.0, 105.0, 66.3, 61.4, 58.0, 36.8, 33.7, 29.9.

(1R*,4R*,6R*,10S*)-Acetato de 6-metil-9-oxo-5,11-dioxaspiro[biciclo[8.1.0]undecano-2,2'-[1,3]dioxolano]-4-ilo 303.

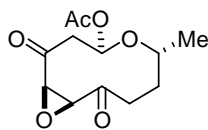
El compuesto **303** se obtiene a partir del compuesto **283** siguiendo el procedimiento general O después de 2 horas de reacción, como un aceite incoloro con un 90% de rendimiento, sin necesidad de purificación posterior

RMN-¹H δ: 6.03 (dd, *J* = 9.6 y 3.0 Hz, 1H), 4.27–4.17 (m, 1H), 4.14–4.04 (m, 1H), 3.98–3.77 (m, 3H), 3.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.91–2.74 (m, 1H), 2.56–2.40 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 13.9 y 9.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01–1.87 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 202.0, 170.3, 105.2, 96.5, 66.9, 65.7, 64.1, 59.5, 41.9, 37.9, 30.9, 21.8, 21.35.

EM (ESI+) *m/z* (%): 323 (*M*⁺ + Na, 100), 279 (66), 263 (31).

EMAR (ESI+) calculada para C₁₄H₂₀O₇Na [*M*⁺ + Na] 323.1101; encontrada 323.1106.

(1R*,4R*,6R*,10S*)-Acetato de 6-metil-2,9-dioxo-5,11-dioxabicyclo[8.1.0]undecan-4-ilo 304.

El compuesto **304** se obtiene a partir del compuesto **44a** siguiendo el procedimiento general O después de 45 minutos de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:2) con un 78% de rendimiento.

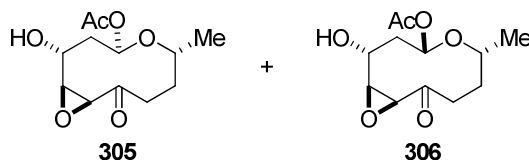
P.f.: 116-117°C.

RMN-¹H δ: 5.91 (dd, *J* = 9.2 y 3.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (dcd, *J* = 9.2, 6.2 y 3.9, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.8 y 9.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.8 y 3.4 Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 203.4, 197.8, 169.5, 96.0, 78.5, 60.9, 58.7, 44.9, 35.2, 31.4, 21.2, 21.0.

EM (ESI+) *m/z* (%): 279 (*M*⁺ + Na, 100).

EMAR (ESI+) calculada para C₁₂H₁₆O₆Na [*M*⁺ + Na] 279.0854; encontrada 279.0836.

(1S*,2R*,4R*,6R*,10S*)- y (1S*,2R*,4S*,6R*,10S*)- Acetato de 2-hidroxi-6-metil-9-oxo-5,11-dioxabicyclo[8.1.0]undecan-4-ilo 305 y 306.

Los compuestos **305** y **306** se obtienen como una mezcla inseparable 46:54 a partir del compuesto **286** siguiendo el procedimiento general O después de 2 horas de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:2) con un 78% de rendimiento. Una muestra analítica de 12a permitió la caracterización independiente de ambos.

Derivado 305:

P.f.: 117.6-119.0 °C.

RMN-¹H δ: 5.68 (dd, *J* = 9.2 y 2.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 8.2 y 4.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 14.7, 7.6 y 3.2 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 14.7, 10.6 y 3.8 Hz, 1H), 2.11-1.86 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ: 206.3, 170.2, 95.7, 75.9, 65.5, 63.0, 57.8, 39.4, 38.7, 32.5, 21.7, 21.3.

EM (ESI+) *m/z* (%): 281 (*M*⁺ + Na, 81), 276 (*M*⁺ + NH₄, 41), 221 (51), 181 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₂H₁₈O₆Na [*M*⁺ + Na] 281.0995; encontrada 281.0989.

Derivado 306:

RMN-¹H δ : 6.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 15.2, 6.8 y 3.2 Hz, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.09-1.84 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 204.5, 170.8, 90.6, 70.6, 64.7, 64.6, 58.6, 40.2, 38.2, 32.9, 21.1, 18.3.

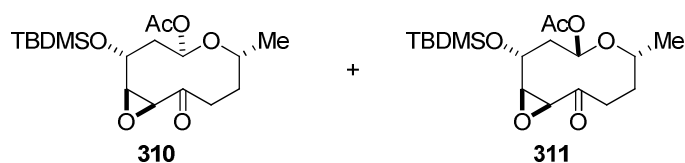
Derivados 305 y 306:

P.f.: 138.3-140.9 °C.

EM (ESI+) m/z (%): 281 (M^+ + Na, 95), 276 (M^+ + NH₄, 53), 221 (47), 181 (100).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₂H₁₈O₆Na [M^+ + Na] 281.0995; encontrada 281.0994.

(1R*,2R*,4R*,6R*,10S*)- y **(1R*,2R*,4S*,6R*,10S*)-** Acetato de 2-(terc-butildimetilsililo)-6-metil-9-oxo-5,11-dioxabicyclo[8.1.0]undecan-4-ilo **310** y **311**.



Sobre una disolución la mezcla **305** y **306** (25 mg, 0.096 mmol) en CH₂Cl₂ (580 μ L), bajo atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente, se adiciona imidazol (9.9 mg, 0.14 mmol), DMAP (0.9 mg, 0.007 mmol) y cloruro de terbutildimetilsililo (21.9 mg, 0.14 mmol). Tras 17 horas de reacción de reacción, la mezcla se trata con una disolución saturada de NaCl y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el "proceso estándar de aislamiento", se obtienen la **310** y **311**, como un sólido blanco con un 79% de rendimiento. Una muestra analítica de cada uno de ellos, obtenida tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1), permitió la caracterización independiente de ambos.

Derivado 310:

RMN-¹H δ : 5.60 (dd, J = 9.6 y 2.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 11.4, 7.9 y 2.4, 1H), 3.66 (quint.d, J = 6.3 y 3.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 7.9 y 4.8 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 14.5, 7.2 y 3.4 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 14.5, 10.5 y 4.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.75 (dt, J = 14.1 y 2.3 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

RMN-¹³C δ : 206.3, 170.2, 95.8, 75.8, 66.3, 63.0, 57.2, 40.8, 39.8, 32.6, 25.8, 21.8, 21.3, 18.1, -4.6, -5.0.

EM (ESI+) m/z (%): 767 ($2M^+$ + Na, 90), 395 (M^+ + Na, 100), 390 (M^+ + NH₄, 99).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₈H₃₂O₆NaSi [M^+ + Na] 395.1860; encontrada 395.1844.

Derivado 311:

RMN-¹H δ : 5.98 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 10.6, 8.2 y 1.9 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.63 (quint.d, J = 6.3 y 3.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.1 y 4.7 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.8, 7.4

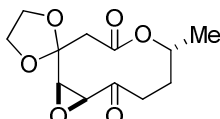
y 3.8 Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 15.1, 11.0$ y 3.4 Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 14.8, 8.0$ y 2.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (dc, $J = 7.2$ y 3.5 Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 14.3, 7.3$ y 3.2 Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 14.7$ y 1.9 Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 204.2, 170.7, 90.9, 70.4, 65.4, 64.4, 58.2, 40.3, 39.9, 32.9, 25.8, 21.0, 18.2, 18.2, -4.6, -5.1.

EM (ESI+) m/z (%): 395 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{NaSi}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 395.1860; encontrada 395.1853.

(1R*,6R*,10S*)-6-metil-5,11-dioxaspiro[biciclo[8.1.0]undecan-2,2'-[1,3]dioxolano]-4,9-dionae 294.



Mediante reacción de ruptura oxidativa con PIDA/I₂ y oxidación con PCC.

Una disolución del β -hidroxiéter **283** (48.2 mg, 0.2 mmol), PIDA (162 mg, 0.5 mmol) y I_2 (128 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (8.4 mL) se calienta a 40°C . Tras 2 horas, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se adiciona PCC (301.2 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 19 horas y se filtra sobre sílica neutralizada. La disolución resultante se lava con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el "proceso estándar de aislamiento", el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:3), obteniéndose **294**, como un sólido blanco con un 60% de rendimiento.

Mediante reacción de ruptura oxidativa con PCC/AcONa.

El compuesto **294** se obtiene a partir de **283** siguiendo el procedimiento general P después de 18 horas de reacción, como un sólido incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:3) con un 75% de rendimiento.

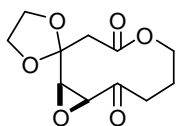
P.f.: 116.0-118.0°C.

RMN- ^1H δ : 5.00 (quint.d, $J = 6.5$ y 4.3 Hz, 1H), 4.29-3.82 (m, 4H), 3.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.4 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 16.9, 8.6$ y 2.4 Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 16.9, 9.6$ y 2.7 Hz, 1H), 2.15-1.91 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 200.9, 166.9, 105.3, 71.05, 67.0, 65.9, 63.7, 59.5, 43.7, 37.7, 30.5, 19.9.

EM (FAB+) m/z (%): 257 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_6$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 257.1025; encontrada 257.1020.

(1R*,10S*)-5,11-dioxaspiro[biciclo[8.1.0]undecano-2,2'-[1,3]dioxolano]-4,9-diona 318.

El compuesto **318** se obtiene a partir de **288** siguiendo el procedimiento general P después de 48 horas de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:7) con un 70% de rendimiento.

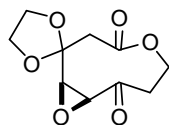
P.f.: 93.8-95.8°C.

RMN-¹H δ : 4.33–3.98 (m, 4H), 3.96–3.83 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 4.7$ y 0.5 Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.75–2.57 (m, 2H), 2.40 (ddd, $J = 15.1, 9.6$ y 1.5 Hz, 1H), 2.23–2.05 (m, 1H), 2.06–1.91 (m, 1H).

RMN-¹³C δ : 200.5, 167.6, 104.7, 67.3, 65.1, 64.2, 62.4, 58.9, 42.9, 39.0, 24.7.

EM (ESI+) m/z (%): 265 ($M^+ + Na$, 100), 243 ($M^+ + H$, 73), 201 (97).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{11}H_{14}O_6Na$ [$M^+ + Na$] 265.0682; encontrada 265.0678. Calculada para $C_{11}H_{15}O_6$ [$M^+ + H$] 243.0863; encontrada 243.0862.

(1R*,9S*)-5,10-dioxaspiro[biciclo[7.1.0]decano-2,2'-[1,3]dioxolano]-4,8-diona 319.

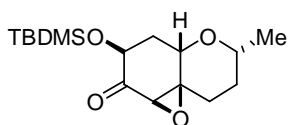
El compuesto **319** se obtiene a partir de **289** siguiendo el procedimiento general P después de 3 horas de reacción, como un aceite amarillo tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 1:7) con un 76% de rendimiento.

RMN-¹H δ : 4.60–4.41 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 2H), 4.03–3.90 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 14.2, 9.0$ y 6.6 Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 13.3$, 1H), 2.63 (dt, $J = 14.2$ y 4.9 Hz, 2H).

RMN-¹³C δ : 198.7, 168.5, 105.0, 66.9, 65.6, 61.7, 61.7, 59.9, 44.1, 38.8.

EM (ESI+) m/z (%): 251 ($M^+ + Na$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{12}O_6Na$ [$M^+ + Na$] 251.0562; encontrada 251.0516.

(1R*,4R*,5aS*,7S*,8aR*)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metilhexahidrooxireno[2,3-e]cromen-8(2H)-ona 316.

El compuesto **316** se obtiene a partir de **280** siguiendo el procedimiento general P después de 16 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) con un 43% de rendimiento.

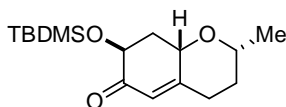
RMN-¹H δ : 4.25 (dd, $J = 11.8$ y 6.7 Hz, 1H), 4.07–4.02 (m, 1H), 3.65 (dcd, $J = 10.8, 6.2$ y 1.8 Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.21–1.84 (m, 4H), 1.64–1.22 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 202.3, 74.2, 74.0, 70.0, 61.7, 59.4, 34.0, 32.1, 30.0, 25.8, 21.3, 18.4, -4.5, -5.3.

EM (ESI+) m/z (%): 449 (76), 335 (M⁺ + Na, 100), 295 (38).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₆H₂₈O₄NaSi [M⁺ + Na] 335.1649; encontrada 335.1652.

(2R*,7S*,8aS*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metil-3,4,8,8a-tetrahidro-2H-cromen-6(7H)-ona 317.



El compuesto **317** se obtiene a partir de **280** siguiendo el procedimiento general P después de 16 horas de reacción, como un aceite incoloro tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 3:1) con un 14% de rendimiento.

RMN-¹H δ: 5.74-5.71 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 5.4, 3.2 y 0.8 Hz, 1H), 3.71 (dcd, *J* = 11.3, 6.1 y 2.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 8.5 y 3.3 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 13.7 y 5.4 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 13.7, 7.7 y 3.3 Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

RMN-¹³C δ: 196.6, 160.1, 121.8, 73.4, 71.6, 71.3, 37.7, 34.2, 25.7, 21.5, 18.2, -4.08, -5.2

EM (ESI+) m/z (%): 319 (M⁺ + Na, 100), 165 (16).

EMAR (ESI+): calculada para C₁₆H₂₈O₃NaSi [M⁺ + Na] 319.1699; encontrada 319.1691.

4.4.3. Síntesis de Macrolactonas Naturales.

➤ Procedimiento general Q: Eliminación del grupo TBDMS.

Sobre una disolución del correspondiente alcohol protegido (0.19 mmol) en acetonitrilo (5.9 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se adiciona HF·Py (589 μL). Se deja alcanzar temperatura ambiente y tras el tiempo indicado en cada caso, la mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae varias veces con AcOEt. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

➤ Procedimiento general R: Apertura de epóxido.

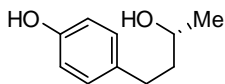
Sobre una disolución del correspondiente epóxido (0.19 mmol) en una mezcla 1:1:2 H₂O-EtOH-THF (15 mL), bajo fuerte agitación magnética, se adiciona en pequeñas cantidades amalgama de aluminio¹⁹⁶ hasta la conversión total del producto de partida por TLC (AcOEt). Seguidamente se filtra sobre Celita® y se lava con AcOEt. Se separan las fases de la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt y los extractos orgánicos se juntan. Tras el “proceso estándar de aislamiento”, el crudo de reacción se purifica

196. La preparación de la amalgama de aluminio se lleva a cabo sumergiendo de forma secuncial pequeños trozos de láminas de aluminio en disoluciones de HCl al 10% y de HgCl₂ al 5%, EtOH y Et₂O.

mediante cromatografía en columna eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

4.4.3.1. Síntesis de 3-epi-Cefalosporólido-G.

(-)- Rododendrol (R)- 35.

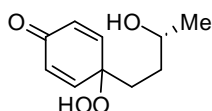


Sobre una disolución de 4-(3-hidroxibutil)fenol **35** (2.00 g, 12.00 mmol) en diisopropileter (30.3 mL), se añade acetato de vinilo (1.50 g, 17.21 mmol) y Lipasa PS (1.00 g). Después de 96 horas de agitación mecánica la mezcla de reacción se filtra sobre Florisil®, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose el derivado protegido (R)-**342** como un sólido blanco. Sobre una disolución del sólido obtenido (0.726 g, 3.49 mmol) en MeOH (70 mL) se adiciona una disolución de NaOH (4M, 9.3 mL). Tras 12 horas de reacción la mezcla se neutraliza con una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose (R)-**35**. Después de una recristalización en CHCl₃ se logró (R)-**35** con un 29% de rendimiento y 99% de *ee*, determinado por HPLC (Diacel Chiralpack OD chiral colum, 93/7 Hexano/2-Propanol, 0.8 mL/min, 230; *r_t* = 40.3 min, T = 25°C).

$[\alpha]_D^{20}$: -16.7 (*c* = 1.06 en EtOH) (bibl.¹²⁸ $[\alpha]_D^{20}$: -16.9 (*c* = 1.06 en EtOH).

RMN-¹H (acetona *d*₆) δ : 8.02 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (sept., *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.70-2.48 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

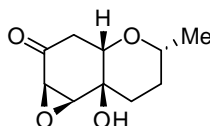
(R)-4-(3-Hidroxibutil)-4-hidroperoxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 230.



El compuesto (R)-**230** se obtiene al igual que **230**.

$[\alpha]_D^{20}$: -14.1 (*c* = 0.74 en CHCl₃).

(2R,4aS,5R,6R,8aS)-5,6-Epoxi-4a-hidroperoxi--2-metil-2,3,4,4a,5,6,8,8a-octahidrobenzopiran7(8H)-ona 44a.

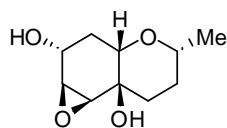


El compuesto (2R,4aS,5R,6R,8aS)-**44a** se obtiene al igual que (2R*,4aS*,5R*,6R*,8aS*)-**44a**.

128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +15.9 ($c = 0.93$ en CHCl_3).

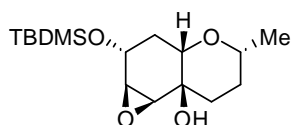
(2R,4aR,5S,6S,7R,8aS)-5,6-Epoxi-4a,7-dihidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano 286.



El compuesto **(2R,4aR,5S,6S,7R,8aS)-286** se obtiene al igual que **(2R*,4aR*,5S*,6S*,7R*,8aS*)-286**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +53.3 ($c = 0.22$, CHCl_3).

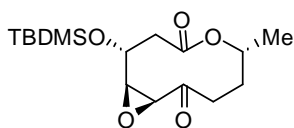
(2R,4aR,5S,6R,7R,8aS)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano 287.



El compuesto **(2R,4aR,5S,6R,7R,8aS)-287** se obtiene al igual que **(2R*,4aR*,5S*,6R*,7R*,8aS*)-287**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +13.2 ($c = 0.91$, CHCl_3).

(4R,5R,6S,10R)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-10-metiloxadecano-2,7-diona 312.



El compuesto **312** se obtiene a partir del **287** siguiendo el procedimiento general P después de 1 hora de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1) con un 68% de rendimiento.

P.f.: 94-95 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -59.9 ($c = 0.95$, CHCl_3).

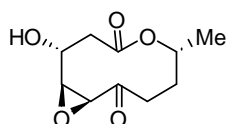
RMN¹H - δ : 4.93 (quint.d, $J = 6.3$ y 3.9 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.26 (ddd, $J = 7.8$, 4.7 y 0.5 Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 14.7$, 8.6 y 2.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.64 (dd, $J = 14.1$ y 11.6 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.21 (ddt, $J = 15.1$, 8.3 y 3.3 Hz, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

RMN-¹³C δ : 205.1, 167.9, 70.4, 66.4, 62.9, 57.5, 41.4, 38.5, 31.5, 25.7, 19.3, 18.0, -4.6, -5.1.

EM (ESI+) m/z (%): 351 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{NaSi}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 351.1598; encontrada 351.1604.

(4R,5S,6S,10R)-4-Hidroxi-5,6-epoxi-10-metiloxadecano-2,7-diona 344.



El compuesto **344** se obtiene a partir de **312** siguiendo el procedimiento general Q después de 2 horas de reacción, como un

sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt) con un 81% de rendimiento.

P.f.: 99-100 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -60.7 ($c = 0.59$, CHCl_3).

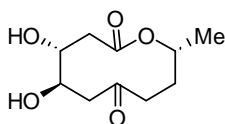
RMN- ^1H δ : 4.93 (quint.d, $J = 6.3$ y 4.3 Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.83 (ddt, $J = 11.5$, 8.2 y 3.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 8.2$ y 4.8 Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 14.7$, 9.4 y 2.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.9$ y 11.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.9$ y 3.2 Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 14.7$, 9.9 y 2.8 Hz, 1H), 2.24 (dddd, $J = 14.9$, 9.3 , 3.8 y 3.0 Hz, 1H), 1.95 (dddd, $J = 15.0$, 9.9 , 5.3 y 2.5 Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 205.1, 167.6, 70.4, 65.4, 62.9, 58.3, 39.3, 37.8, 31.6, 19.3.

EM (ESI+) m/z (%): 237 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 237.0733; encontrada 237.0730.

(4*R*,5*R*,10*R*)-4,5-Dihidroxi-10-metiloxadecano-2,7-diona 343.



El compuesto **343** se obtiene a partir de **344** siguiendo el procedimiento general R, como un sólido blanco sin necesidad de purificación cromatográfica con un 95% de rendimiento.

P.f.: 124-125 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +11.9 ($c = 0.91$, Acetone).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -2.7 ($c = 0.50$, CHCl_3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +27.2 ($c = 0.62$, MeOH).

RMN- ^1H δ : 5.04 (dcd, $J = 12.8$, 6.4 y 3.5 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 18.3$ y 7.6 Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.0$ y 2.4 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 3H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

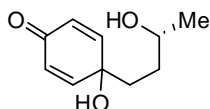
RMN- ^{13}C δ : 209.9, 169.9, 73.0, 72.3, 71.9, 46.8, 39.9, 39.5, 32.9, 19.4.

EM (ESI+) m/z (%): 237 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100).

EMAR (ESI+): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 237.0733; encontrada 237.0730.

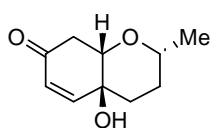
4.4.3.2. Síntesis de 3-(-)-Cefalosporólido-G.

(*R*)-4-(3-Hidroxi-butil)-4-hidroxi-2,5-ciclohexadien-1-ona 335.



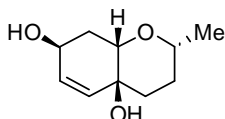
El compuesto (*R*)-**335** se obtiene al igual que **335**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -12.6 ($c = 0.66$ en CHCl_3).

(2R,4aS,8aS)-4a-Hidroxi-2-metil-2,3,4,4a,8,8a-hexahidrobenzopiran-7(8H)-ona 43a.

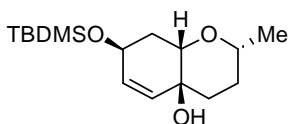
El compuesto (2R,4aS,8aS)-**43a** se obtiene al igual que (2S*,4aR*,8aR*)-**43a**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +36.1 ($c = 0.60$ en CHCl_3).

(2R,4aS,7S,8aS)-4a,7-Dihidroxi-2-metil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidrobenczo-1(2H)-pirano 279.

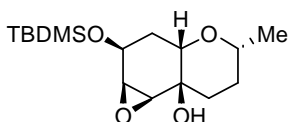
El compuesto (2R,4aS,7S,8aS)-**279** se obtiene al igual que (2S*,4aR*,7S*,8aS*)-**279**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +34.6 ($c = 0.41$, CHCl_3).

(2R,4aS,7S,8aS)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,7,8,8a-hexahidrobenczo-1(2H)-pirano 280.

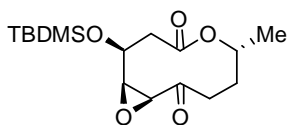
El compuesto (2R,4aS,7S,8aS)-**280** se obtiene al igual que (2S*,4aR*,7S*,8aS*)-**290**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -18.3 ($c = 0.79$, CHCl_3).

(2R,4aR,5S,6R,7S,8aS)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-4a-hidroxi-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidrobenczo-1(2H)-pirano 282.

El compuesto (2R,4aR,5S,6R,7S,8aS)-**282** se obtiene al igual que (2R*,4aR*,5S*,6R*,7S*,8aS*)-**282**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -36.2 ($c = 0.88$, CHCl_3).

(4S,5R,6S,10R)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-10-metiloxodecano-2,7-diona 315.

El compuesto **315** se obtiene a partir del **282** siguiendo el procedimiento general P después de 2 horas y 30 minutos de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (hexano:AcOEt, 4:1) con un 80% de rendimiento.

P.f.: 80-81 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -49.2 ($c = 0.82$, CHCl_3).

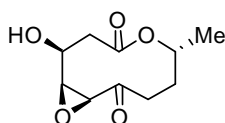
RMN- ^1H δ : 4.87 (dcd, $J = 12.4, 6.2$ y 3.2 Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 11.1$ y 3.8 Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 16.0$ y 3.6 Hz, 1H), 2.31-2.06 (m, 2H), 1.84 (dddd, $J = 14.4, 7.8, 7.8$ y 1.6 Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 205.7, 168.5, 71.7, 63.3, 62.9, 59.9, 41.3, 37.0, 37.0, 31.9, 25.8, 20.0, 17.9, -4.8, -5.0.

EM (FAB $^+$) m/z (%): 329 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

EMAR (FAB $^+$): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 329.1784; encontrada 329.1784.

(4S,5S,6S,10R)-4-Hidroxi-5,6-epoxi-10-metiloxodecano-2,7-diona 345.



El compuesto **345** se obtiene a partir de **315** siguiendo el procedimiento general Q después de 90 minutos de reacción, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt) con un 81% de rendimiento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -36.9 ($c = 1.5$, CHCl_3).

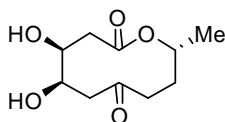
RMN- ^1H δ : 4.97 (quint.d, $J = 6.4$ y 4.2 Hz, 1H), 4.59-4.92 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 4.7$ y 2.8 Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C δ : 207.7, 168.1, 70.7, 65.4, 62.7, 59.2, 38.6, 38.5, 31.8, 19.9.

EM (ESI $^+$) m/z (%): 451 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$, 48), 237 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100).

EMAR (ESI $^+$): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 237.0733; encontrada 237.0732.

(4S,5R,10R)-4,5-Dihidroxi-10-metiloxodecano-2,7-diona: Cefalosporolido G 56.



El compuesto **56** se obtiene a partir de **357** siguiendo el procedimiento general R, como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (AcOEt) con un 82% de rendimiento.

P.f.: 158-159 °C (bibl.¹⁹⁰ 165-166 °C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.39 ($c = 0.79$, acetona).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.8 ($c = 0.67$, CHCl_3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.2 ($c = 0.67$, MeOH).

190. A. Farocq, J. Gordon, J. R. Hanson, J. A. Takahashi, *Phytochemistry* **1995**, 38, 557.

RMN-¹H (500 MHz) δ : 5.08 (dcd, $J = 9.5, 6.3$ y 3.1 Hz, 1H), 4.41 (ddd, $J = 10.6, 4.7$ y 2.2 Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 16.9$ y 11.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 17.9$ y 5.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 17.9$ y 10.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.9$ y 2.9 Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 13.0, 7.4$ y 3.2 Hz, 1H), 2.3 (ddd, $J = 13.0, 10.8$ y 3.2 Hz, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

RMN-¹³C δ : 209.5, 169.6, 72.1, 69.9, 67.4, 46.1, 40.4, 35.9, 33.9, 19.5.

EM (ESI+) m/z (%): 239 ($M^+ + Na$, 100), 199 (62).

EMAR (ESI+): calculada para $C_{10}H_{14}O_5Na$ [$M^+ + Na$] 239.0889; encontrada 239.0888.

***Capítulo 5:
Conclusiones***

El trabajo desarrollado en esta Tesis Doctoral se puede resumir señalando los siguientes puntos.

➤ El estudio detallado de la reacción de desaromatización oxidante de fenoles *p*-alquil sustituidos con oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), generado por descomposición, en medio básico, del reactivo comercial Oxono®, ha permitido sintetizar una gran variedad de *p*-peroxiquinoles con buenos rendimientos. A partir de estos *p*-peroxiquinoles, se han podido obtener los correspondientes *p*-quinoles, también con buenos rendimientos. Dependiendo del tipo de sustituyente presente en la cadena alquílica de la posición *para*, se ha accedido a diferentes estructuras, según se señala a continuación:

◆ Los fenoles que poseen grupos carboxilo o carbonilo en la cadena alquílica originaron *p*-peroxiquinoles y derivados heterocíclicos. La posterior reducción “*in situ*” de estos compuestos con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ permitió aislar los correspondientes *p*-quinoles o derivados heterocíclicos.

◆ Esta metodología ha sido empleada como etapa clave en la primera síntesis de derivados del producto natural Cochinchinina. La reacción de desaromatización oxidante de un fenol adecuadamente sustituido, sintetizado mediante un proceso de condensación aldólica, con Oxono® en medio básico, y reducción “*in situ*” del *p*-peroxiquinol resultante permitió obtener el fragmento de 4-hidroxi-2,5-ciclohexadienona (*p*-quinol) presente en el producto natural.

➤ Se ha desarrollado un método directo de síntesis de hidrobenzopiranos e hidrobenzofuranos polioxigenados a partir de *p*-peroxiquinoles y *p*-quinoles con cadenas hidroxialquílicas en posición 4, utilizando también el Oxono® como fuente de oxígeno singlete.

◆ El tratamiento de los *p*-peroxiquinoles o *p*-quinoles con una cantidad catalítica de ácido ha permitido llevar a cabo la reacción de adición conjugada intramolecular del grupo hidroxilo existente en la cadena alquílica sobre el fragmento de ciclohexadienona, de forma altamente diastereoselectiva, para generar derivados heterocíclicos polioxigenados en un proceso sintético muy corto.

◆ El tratamiento secuencial de *p*-peroxiquinoles con una cantidad catalítica ácido y base ha supuesto la puesta a punto de un proceso *tándem* que ha permitido generar de forma estereoselectiva cuatro nuevo centros quirales en derivados heterocíclicos polioxigenados.

◆ La aromatización del anillo carbonado de seis miembros de algunos de los derivados obtenidos ha conducido a estructuras de benzoheterocíclicas de interés.

➤ En la última parte del trabajo, se ha descrito un nuevo procedimiento de ruptura oxidativa de los β -hidroxiéteres existentes en los esqueletos de tetrahydrobenzofurano e tetrahydrobenzopirano obtenidos para sintetizar macrocetolactonas.

◆ La reacción con PCC y AcONa en los compuestos con estructura de β -hidroxiéter dio lugar a las cetolactonas macrocíclicas con buenos rendimientos.

◆ La nueva metodología de síntesis desarrollada de macrocetolactonas ha sido aplicada en la primera síntesis total del producto natural Cefalosporólido G y de su epímero en la posición 3. Las etapas clave de esta síntesis corresponden a la desaromatización oxidante de fenoles p-alquil sustituidos y a la ruptura oxidativa de β -hidroxiéteres.

Anexo 1:
Referencias bibliográficas

1. M. Fritzsche, *Compt. Rend.* **1867**, 64, 1035.
2. a) H. Kautsky, *Trans. Faraday Soc.* **1939**, 35, 216. b) H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth, W. Baumeister, *Chem. Ber.* **1933**, 66, 1588. c) H. Kautsky, H. de Bruijn, *Naturwissenschaften* **1931**, 19, 1043.
3. A. P. Schaap In *Singlet Molecular Oxygen*, VanderWerf, C. A., Ed.; Dowden, Hutchinson & Ross: Stroudsburg, Pennsylvania, **1976**; 5, p 399.
4. El tiempo de vida del oxígeno singlete en disolución depende, en gran medida, de la naturaleza del disolvente: a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685. b) A. A. Frimer, *Singlet O₂*, CRC: Boca Raton, FL, **1985**.
5. E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6665.
6. W. Adam, M. Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 275.
7. a) A.G. Leach, K.N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 1243. b) E.L. Clennan, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9151.
8. a) T. Tsuboi, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *Chem. Commun.* **2008**, 76. b) E. L. Clennan, *Acc. Chem. Res* **2001**, 34, 875. c) H. H. Wasserman, R. W. Murray In *Singlet Oxygen*, H. H. Wasserman, Ed.; Academic: New York, 1979; Vol. 40.
9. K. Ohkubo, T. Nanjo, S. Fukuzumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1489.
10. M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 351.
11. a) W. Tang, H. Xu, E. J. Park, M. A. Philbert, R. Kopelman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 579. b) W. J. Kinart, A. Kinart, M. Kozak, *Physics and Chemistry of Liquids* **2007**, 45, 663. c) j. Baier, T. Fub, C. Pollmann, C. Wiesmann, K. Pindl, R. Engl, D. Baumer, M. Maier, M. Landthaler, W. Baumler, *J. Photochem. Photobiol.* **2007**, 87, 163. d) T. Wu, S. Xu, J. Shen, A. Song, S. Chwn, M. Zhang, T. Shen, *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 287. e) R. W. Redmond, J. N. Gamlin, *Photochem. Photobiol.* **1999**, 70,391. f) F. Wilkinson, A. A. Abdel-Shafi, *J. Phys. Chem. Sect. A.* **1999**, 103, 5425. g) I. Gutierrez, S. G. Bertolotti, M. A. Biassutti, A. T. Soltermann, N. A. García, *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 423. h) A. E. Alegría, A. Ferrer, G. Santiago, E. Sepúlveda, W. Flores, *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, 61, 529. i) Z. J. Diwu, *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, 61, 529. j) A. F. Olea, F. Wilkinson, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 4518. k) C. Grewer, H. Brauer, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 4230. l) D. J. McGarvey, P. G. Szekeres, F. Wilkinson, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 199, 314.
12. a) M. Pineiro, S. M. Ribeiro, A. C. Serra *Arkivoc* **2010**, 51. b) S. M. Ribeiro, A. C. Serra, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Journal of Catalysis* **2008**, 256, 331. c) J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, P. L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 152.
13. a) S.-W. Lai, Y. Liu, D. Zhang, B. Wang, C.-N. Lok, C.-M. Che, M. Selke, *Photochemistry and Photobiology* **2010**, 86, 1414. b) T. Zoltan, F. Vargas, C. Rivas, V. Lopez, J. Perez, A. Biasutto, *Scientia Pharmaceutica* **2010**, 78, 767. c) W. M. Sharman, G. M. Allen, J. E. VanLier, *Drug Discov. Today* **1999**, 4, 507. d) D. Wohrle, A. Hirth, T. Bogdahn-Rai, G. Schnurpfeil, M. Shopova, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 807. e) A. K. Haylett, F. I. McNair, D. McGarvey, N. J. F. Dodd, E. Forbes, T. G. Truscott, J. V. Moore, *Cancer Lett.* **1997**, 112, 233. f) C.C. Leznoff, A.B.P. Lever (Eds.), *Phtalocyanines: Properties and Applications*, VCH, Publishing, New York, **1996**. g) D. A. James, D. P. Arnold, P. G. Parsons, *J. Photochem. Photobiol.* **1994**, 59, 441. h) A. Villanueva, L. Caggiari, G. Jori, C. Milanese, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1994**, 33, 49. i) T. J. Dougherty, *J. Photochem. Photobiol.* **1987**, 45, 879. j) J. R. Darwent, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter, M. C. Richoux, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 44, 83. k) R. Bonett, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 44, 83.
14. a) T. Matura, A. Nishinaga, K. Matsuo, K. Omura, Y. Oishi, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3457. b) T. Matsuura, K. Omura, R. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 1358.
15. D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1383.
16. M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2737.

17. D. L. Ball, J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1125.
18. M. González-López (Tesis Doctoral **2006**, UAM).
19. P. M. Dewick, "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach" 2^a Ed. Wiley, Chichester 2001.
20. X. Wang, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3127.
21. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. W.-W. Sham, R. Márquez, P. G. Bulger, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2353.
22. J. M. Berry, T. D. Bradshaw, I. Fichtner, R. Ren, C. H. Schwalbe, G. Wells, E.-H. Chew, M. F. G. Stevens, A. D. Westwell, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 639.
23. D. A. Casteel, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 55.
24. K. Naya, Y. Miyoshi, H. Mori, K. Takai, M. Nakanishi, *Chemistry Lett.* **1976**, 73.
25. a) S. Abdo, M. de Bernardi, G. Marinoni, G. Mellerio, S. Samaniego, G. Vidari, P.V. Finzi, *Phytochemistry* **1992**, 31, 3937. b) F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1982**, 21, 2537.
26. M. Jiménez-Estrada, A. Navarro-Ocaña, E. Villanueva, B. Paredes-González, R. Reyes-Chilpa, R. Román-Ramos, F. Alarcón, *Planta Med.* **1997**, 63, 387.
27. C. A. Harvis, M. T. Burch, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 35, 4361.
28. X. Niu, S. Li, Q. Zhao, Z. Lin, H. Sun, Y. Lu, L. Zhang, Q. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5277.
29. P. Muhammad, S. Ahmad, H. R. Nawaz, N. Ullah, A. Malik, *Fitoterapia* **1999**, 70, 229.
30. a) M. C. M. Da Silva, G. A. de A. B. e Selva, N. C. S. de Siqueira, C. T. M. Bacha, B. M. S. Sant'Ana, *Cienc. Nat.* **1981**, 41. b) M. Ogura, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, *Lloydia* **1976**, 39, 225.
31. M. Guiso, C. Marra, F. Piccioni, M. Nicoletti, *Phytochemistry* **1997**, 45, 193.
32. H. Yamamoto, K. Yoshida, Y. Kondo, K. Inoue, *Phytochemistry* **1998**, 48, 273.
33. F. R. Stermitz, R. E. Krull, *Biochemical Systematics and Ecology* **1998**, 26, 845.
34. S. R. Jensen, *Biochemical Systematics and Ecology* **2000**, 28, 45.
35. I. Messana, M. Sperandei, G. Multari, C. Galeffi, G. B. M. Bettolo, *Phytochemistry* **1984**, 11, 2619.
36. V. Ravikanth, P. Ramesh, P. V. Diwan, Y. Venkateswarlu, *Biochemical Systematics and Ecology* **2000**, 28, 905.
37. A. D. Patil, A. J. Freyer, L. Killmer, P. Offen, B. Carte, A. J. Jurewicz, R. K. Johnson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5047.
38. T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1659.
39. A. Ata, R. G. Kerr, C. E. Moya, R. S. Jacobs, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4215.
40. S. Urban, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* **2002**, 9, 1371.
41. Y. Zhu, P. Zhang, H. Yu, J. Li, M. W. Wang, W. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1570.
42. El tiempo de vida del oxígeno singlete en disolución depende, en gran medida, de la naturaleza del disolvente: a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685. b) A. A. Frimer, *Singlet O₂*, CRC: Boca Raton, FL, **1985**.
43. M. Blanchetierre, *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **1913**, 157, 118.
44. a) A. M. Held, D. J. Halko, J. K. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5732. b) C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 975.
45. a) V. Nardello, S. Bogaert, P. L. Alsters, J.-M. Aubry, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8731. b) T. Kawatani, J. M. Lin, M. Yamada, *Analyst* **2000**, 125, 2075. c) F. S. Bert, E. De Vos Dirk, P. J. Grobet, F. Pierard, F. Kirsch-De Mesmaeker, P. A. Jacobs, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 11114. d) V. Nardello, G. Marko, G. Vermeersch, J.-M. Aubry, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4950. e) Q. J. Niu, C. S. Foote, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3472. f) K Böhme, H.-D. Brauer, *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3468.

46. a) A. Bokare, W. Choi, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44*. b) J. S. Golden, C. A. Arrington Jr., D. A. Vander Griend, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 7042. c) J. W. Peters, P. J. Bekowies, A. M. Winer, J. N. Pittis Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3299. d) J. W. Peters, J. N. Pittis Jr., I. Rosenthal, H. Fuhr, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4348.
47. C. Pierlot, V. Nardello, J. Schrive, C. Mabile, J. Barbillat, B. Sombret, J.-M. Aubry, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2418.
48. A. E. Gekham, I. P. Stolarov, N. I. Moiseeva, V. L. Rubaijlo, M. N. Vargaftik, I. I. Moiseev, *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 453.
49. a) C. Pierlot, J. Barbillat, V. Nardello-Rataj, D. Mathieu, M. Sergent, J. Marko, J.-M. Aubry, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1024. b) V. Nardello, J. Barbillat, J. Marko, P.T. Witte, P.L. Alsters, J.M. Aubry, *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 435.
50. M. Elbanowski, K. Staniski, M. Kaczmarek, *Spectrochim. Acta, A* **1998**, *5A*, 2223.
51. a) J. Wierzchowski, D. Slawinska, J.Z. Slawinskim *Phys. Chem. Munchen*, **1986**, *148*, 197. b) B. R. Anderson, L. Harvath, *Biochim. Biophys. Acta*, **1979**, *164*, 584.
52. V. Nardello, J.-M. Aubry, T. Linker, *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 524. b) V. Nardello, S. Bouttemy, J.-M. Aubry, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1997**, *117*, 439. c) J.-M. Aubry, B. Cazin, F. Duprat, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 726. d) J.-M. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5844.
53. J.-M. Aubry, S. Bouttemy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5286.
54. A. U. Khan M. Kasha, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 12365.
55. A. U. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7195.
56. P. Ghorai, P. H. Dussault, *Org Lett.* **2009**, *15*, 11, 4572.
57. Es el N-oxido generado "in situ" la especie activa en la degradación: a) M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, W. Adam, D. Golsch, F. Görth, W. Kiefer, V. Ángel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2527. b) W. Adam, K.Briviba, F. Duschek, D. Golsch, W. Kiefer, H. Sies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1831.
58. W. Adam, W. Kiefer, D.V. Kazakov, P.V. Kazakov, R.R. Latypova, S. Schlücker, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 182.
59. E. J. Corey, M. M. Mehrotra, A. U. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2472.
60. F. Muñoz, E. Mvula, S. E. Braslavsky, C. Sonntag, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1109.
61. a) K. A. Muszkat, M. Weinstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 143. b) T. Matura, N. Yoshimura, A. Nishinaga, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1669.
62. K. Endo, K. Seya, H. Hikino, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3673.
63. J. L. Bretón, L. D. Llera, E. Navarro, J. Trujillo, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4447.
64. a) W. Adam, H. Kiliç, C. R. Saha-Möller, *Synlett*, **2002**, 510. b) M. Prein, M. Maurer, E. M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, W. Adam, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 89. a) W. Adam, P. Lupón, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 21.
65. a) H. H. Wasserman, T.-J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4237. b) H. H. Wasserman, J. E. Pickett, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2155.
66. H. Fujioka, S. Kitagaki, N. Ohno, H.Kitagawa, Y. Kita, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 333.
67. H. Greenland, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 325.
68. J.Muzart, *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 96.
69. a) A. Nishinaga, H. Iwasaki, T. Shimizu, Y. Toyoda, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2257. b) A. Nishinaga, H. Nogusa, T. Shimoyama, T. Matsuura, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1985**, *3*, 378. c) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5293. d) P.A. Ganeshpure, A. Sudalai, S. Satish, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5929. e) C.M. Coppinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2758.

70. a) M. Shimizu, H. Orita, T. Hayakawa, Y. Watanabe, K. Takehira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2583. b) E. C. McGorgan, M. Wyborney, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 783. c) E. C. McGorgan, M. Wyborney, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 783. d) D. H. R. Barton, P. D. Magnus, J. C. Quinney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1610. e) Y. Hayashi, S. Shiori, M. Togami, T. Sakau, *Chem. Lett.* **1973**, 651.
71. R. G. R. Bacon, L.C. Kuan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3397.
72. a) R. C. Cambie, L. H. Mitchell, P. S. Rutledge, *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 931. b) S. I. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, S. Noda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2509.
73. M. Ochiai, A. Nakanishi, A. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3927.
74. a) K. U. Ingold. *In Free Radicals*; E.J. Kochi, Ed. John Wiley & Sons: New York, **1973**; Vol. 1, p 37. b) W. I. Taylor, A. R. Battersby, *Oxidative Coupling of Phenols*; Marcel Dekker: New York, **1967**.
75. M. S. Karasch, B. S. Joshi, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1439.
76. a) M. Fujita, M. Ohshiba, Y. Yamasaki, T. Sugimura, A. Tai, *Chem. Lett.* **1999**, 139. b) A. G. Rowley, *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**, 295.
77. C. A. Harvis, M.T. Burch, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 25, 4361.
78. W. Adam, M. Balci, H. Kelic, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5926.
79. L. M. Engelhardt, F. R. Hewgill, J. M. Stewart, A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1845.
80. K. Zilbeyaz, E. Sahin, H. Kilic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 791.
81. T. R. Hoye, C.S. Jeffrey, D. P. Nelson, *Org. Lett.* **2010**, 12, 52.
82. a) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2235. b) M. A. Ciufolini, S. Canesi, M. Ousmer, N. A. Braun, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5318. c) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1383. d) S. Rodriguez, P. Wipf, *Synthesis* **2004**, 2767. e) H. Tohma, Y. Kita en *Hypervalent Iodine Chemistry-Modern Development in Organic Synthesis*; T. Wirth, Ed.; Top. Curr. Chem.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 209. f) P. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523. g) R. M. Moriarty, O. Prakash en *Organic Reactions Vol. 57*, **2001**, John Wiley and Sons, p. 327. h) G. Pohnert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 731. i) D. F. Bansks, *Chem. Rev.* **1966**, 66, 243.
83. El primero compuesto de iodo hipervalente conocido, el (dicloriodo)benceno fue sintetizado por Willgerodt en 1886: C. J. Willgerodt, *Prkt. Chem.* **1886**, 33, 155.
84. M. Traoré, S. Ahmed-Ali, M. Peuchmaur, Y.-S. Wong, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5863. b) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 224, 1.
85. Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.
86. A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 2047.
87. K. C. Nicolaou, J. Wang, Y. Tang, L. Botta, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11350.
88. T. Yakura, M. Omoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 643.
89. A. Nilsson, A. Ronlán, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1107.
90. H. Caro, *Angew. Chem.* **1898**, 845.
91. D.F. Evans, M.W. Upton, *J. Chem. Soc. Dalton Tans.* **1985**, 6, 1151.
92. I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamane, T. Matsuura, H. J. Cahnmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5272.
93. a) R. Alibes, M. Canto, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *ARKIVOC* **2007**, 120. b) G. Massanet, F. Rodríguez-Luis, C. V. Chozas, F. M. Guerra, J. M. Dorado, *Phytochemistry* **1993**, 34, 1565. c) J. Jakupovic, T. V. Chau-Thi, V. Castro, *Fitoterapia* **1987**, 58, 187.
94. Lista de pKa: http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf.
95. X. T. Cai, Z. F. Xu, *Acta. Bot. Yunnan* **1979**, 1, 1.

96. a) Q. A. Zheng, Y. J. Zhang, H. Z. Li, C. R. Yang, *Steroids* **2004**, 69, 111. b) A. G. Gonzalez, J. C. Hernandez, F. Leon, J. I. Padron, F. Estevez, J. Quintana, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 793. c) Q. L. Tran, Y. Tezuka, A. H. Banskota, Q. K. Tran, I. Saiki, S. Kadota, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1127. d) M. Yoshihiro, K. Minpei, I. Atsushi, K. Aiko, Y. Akihito, S. Yutaka, *Phytochemistry* **1999**, 50, 805. e) M. Yoshihiro, K. Minpei, T. Yoko, S. Yutaka, *Phytochemistry* **1998**, 47, 1351-1356.
97. a) A. G. Conzalez, F. Leon, S. P. Lazaro, J. I. Padron, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1297. b) M. Mohamed, R. Helmut, P. Andrea, A. Guenter, *Phytochemistry* **1995**, 38, 745. c) M. Mohamed, H. Uwe, R. Helmut, A. Guenter, *Planta Med.* **1995**, 61, 341.
98. En esteroides: a) X. J. He, A. M. Qiao, X. L. Wang, B. Liu, M. M. Jiang, L. N. Su, X. S. Yao, *Steroids* **2006**, 71, 828. b) A. G. Gonzalez, J. C. Hernandez, F. Leon, J. I. Padron, F. Estevez, J. Quintana, J. Bermejo, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 793. c) Q. L. Tran, Y. Tezuka, A. H. Banskota, Q. K. Tran, I. Saiki, S. Kadota, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1127. En flavonoides: a) E. M. Ahn, N. Nakamura, T. Akao, T. Nishihara, M. Hattori, *M. Bio. Pharm. Bull.* **2004**, 27, 548. b) H. Tsutomu, S. Yasushi, A. Yasuhiro, S. Sumiko, T. Tomofusa, Y. Takashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1286. c) K. Ichikawa, M. Kitaoka, M. Taki, S. Takaishi, Y. Iijima, *Planta Med.* **1997**, 63, 540. d) I. Juranek, V. Suchy, D. Stara, I. Masterova, Z. Grancaiova, *Pharmazie* **1993**, 48, 310.
99. Y. Zhu, P. Zhang, H. Yu, J. Li, M.-W. Wang, W. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1570.
100. K. Kaniappan, S. C. Murugavel, *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, 111, 1606.
101. A. M. Diniz, R. Gomes, A. J. Parola, C. A. T. Laia, Cesar, F. Pina, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 719.
102. Y. K. Rao, S. Fang, Y. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2679.
103. a) S. Baj, A. Chrobok, A. Siewniak, *Applied Catalysis A: General* **2011**, 395, 49. b) A. Chrobok, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6212. c) M. E. Gonzalez-Nunez, R. Mello, A. Olmos, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6432. d) B. Wang, Y.-. Shen, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9519. e) M. E. Gonzalez-Nunez, R. Mello, A. Olmos, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10879. f) A. V. Narsaiah, *Synlett* **2002**, 7, 1178. g) M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737. h) M. Yoshida, M. A.-H. Ismail, H. Nemoto, M. Ihara, *Heterocycles* **1999**, 50, 673. i) S. E.; Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288. j) R. J. Kennedy, A. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901. k) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625.
104. M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9618.
105. M. Kirihara, A. Harano, H. Tsukiji, R. Takizawa, T. Uchiyama, A. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6377.
106. Ch. Ma, W. M. Kwok, W. S. Chan, Y. Du, J. T. Wai Kan, P. H. Toy, D. L. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2558.
107. M. D. Bowman, M. M. Jacobson, H. E. Blackwell, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1645.
108. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
109. R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synthetic Communications* **1989**, 19, 1109.
110. X. A. Dominguez, B. Gomez, E. Homberg, J. Slim, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1288.
111. Hidrobenzofuranos: a) Q.-H. Wu, Ch.-M. Liu, Y.-J. Chen, K. Gao, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 915. b) Q.-H. Wu, Ch.-M. Wans, S.-G. Cheng, K. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8855. c) N. Vongvanich, P. Kittakoop, J. Kramyu, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5420. d) Y.-J. Zhang, T. Tanaka, Y. Iwamoto, Ch.-R. Yang, I. Kouno, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1507. Hidrobenzopiranos: e) Y. Kashiwada, K. Yamzaki, Y. Ikeshiro, T. Yamagashi, T. Fujioko, K. Miáis, K. Mizuki, L. M. Cosentino, K. Fowke, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Tetrahedron.* **2001**, 57, 1559. f) M. Isaka, M. Tanticharoen, P. Kongsaree, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4803. g) H. B. Bode, M. Walker, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 18, 3185. h) K.

- Otoguro, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, N. Arai, T. Sunazuka, R. Masuma, Y. Iwai, S. Omura, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 50.
112. J. Tian, Q.-S. Zhao, H.-J. Zhang, Z.-W. Lin, H.-D. Sung, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 766.
113. a) Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4056. b) Z.-S. Huang, Y.-H. Pei, Y.-H. Shen, S. Lin, C.-M. Liu, Min. Lu, W.-D. Zhang, *Journal of Asian Natural Products Research* **2009**, 11, 522. c) T. A. Wenderski, S. Huang, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4104. d) Z. You, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, 48, 547.
114. M. Shibano, A. Okuno, M. Taniguchi, K. Baba, N.-H. Wang, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1445.
115. J.-R. Rae, B. S. Hwang, C. J. Sim, S. Joung, H.-Y. Lee, H.-J. Kim. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5590.
116. N. Cohen, G. Weber, B. L. Banner, R. J. Lopresti, B. Schaer, A. Focella, G. B. Zenchoff, A. Chiu, L. Todaro, M. O'Donnell, A. F. Welton, D. Brown, R. Garippa, H. Crowley, D. W. Morgan, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1842.
117. Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, Y. Miyata, A. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 893.
118. Hidrobenzopiranos: Revisión: a) Y. Tang, J. Oppenheimer, Z. Song, L. You, X. Zhang, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10785. Hidrobenzofuranos: Trabajos recientes: b) M. Yamashita, N. Ohta, T. Shimizu, K. Matsumoto, Y. Matsuura, I. Kawasaki, T. Tanaka, N. Maezaki, S. Ohta, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1216. c) D. L. J. Clive, S. P. Fletcher, *Chem. Commun.* **2003**, 2464. d) K. I. Booker-Milburn, P. Hirst, J. P. H. Charmant, L. H. J. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1642. e) D. F. Taber, T. D. Neubert, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12416.
119. B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
120. Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16028.
121. N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 404.
122. R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 184.
123. Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2552-2553.
124. G. Stork, R. Mook, S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3741.
125. R. Sunasse, D. L. J. Clive, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 701.
126. H. Fujioka, S. Kitagaki, N. Ohno, H. Kitagawa, Y. Kita, K. Matsumoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 333.
127. a) M. G. Nuñez, P. García, R. F. Moro, D. Díez, *Tetrahedron* 2010, 66, 2089. b) H. C. Shen, *Tetrahedron* 2009, 65, 3931.
128. Y. Yuasa, S. Shibuya, Y. Yuasa, *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1469-1475.
129. a) Y. Hu, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3837. b) R. A. Flowers II, S. Naganathan, P. Dowd, E. M. Arnett, S. W. Ham, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9409. c) E. M. Arnett, P. Dowd, R. A. Flowers II, S. W. Ham, S. Naganathan, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9209. d) P. Dowd, S. W. Ham, S. J. Geib, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7734. e) R. Thiericke, A. Zeeck, A. Nakagawa, S. Omura, R. E. Herrold, S. T. S. Wu, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3979. f) S. W. Ham, P. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1660. g) S. W. Ham, P. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1660. h) A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Matsuura, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2983.
130. a) D. L. J. Clive, J. Peng, S. P. Fletcher, V. E. Ziffle, D. Wingert, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2330. b) A. D. Mance, B. Borovicka and K. Jakopcic, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 277. c) A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4088. d) P. KoEovsky, R. S. Baines, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5439.
131. Para consultar este apartado véase página 63.
132. Para consultar este apartado véase página 64.
133. Para consultar este apartado véase página 65.
134. Para consultar este apartado véase página 68.

135. H. C. Brown, R. S. Fletcher, R. B. Johansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 214.
136. D. M. Tapiolas, M. Roman, W. Fenical, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4682.
137. H. Niwa, K. Wakamatsu, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4543.
138. a) M. Nukina, T. Sassa, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 301. b) M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 2761.
139. a) D. J. Robins, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1982, 41, 115. b) L. W. Smith, C. C. J. Culvenor, *J. Nat. Prod.* **1981**, 44, 129.
140. a) G. Lukacs, M. Ohno *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Springer-Verlag: Berlin, 1990. b) S. Omura, *Macrolide Antibiotics*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, CA, 2002.
141. a) G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.
142. C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251.
143. C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 251.
144. a) R. Carrillo, V. S. Martin, T. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5215. b) S. D. Burke, T. S. McDermott, C. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2715. c) P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237. d) A. Nakamura, S. Nagai, T. Ueda, N. Murakami, J. Sakakibara, H. Shibuya, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1726. e) J. Otera, T. Yano, Y. Himeno, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4501. f) W. H. Rastetter, D. P. Phillion, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3209.
145. a) T. Takahashi, S.-I. Kusaka, T. Doi, T. Sunazuka, S. Omura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5230. b) S. Mohanraj, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1616. c) R. A. Amos, R. W. Emblidge, N. Havens, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3598. d) S. L. Regen, A. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2064.
146. a) T. Tatsumi, H. Sakashita, K. Asano, *Chem. Commun.* **1993**, 1264. b) Y. Kimura, S. L. Regen, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1533. c) A. Gonzalez, S. L. Holt, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2594. d) D. A. Jaeger, J. T. Ippoliti, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4964.
147. a) I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239. b) A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911. c) T. Nakata, In *Macrolide Antibiotics*, 2nd ed.; S. Omura, Ed.; Academic Press: San Diego, CA, **2002**; pp 181-284. d) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2777. e) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041. f) J. Mulzer, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 6, pp 323-380. g) I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569. h) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, 33, 683. i) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 585.
148. E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.
149. T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 707.
150. E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 222.
151. R. F. Vesonder, F. H. Stodola, L. J. Wickerham, J. J. Ellis, W. K. Rohwedder, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2029.
152. a) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3513. b) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3515.
153. S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6756.
154. a) P. M. Booth, H. B. Broughton, M. J. Ford, C. M. J. Fox, S. V. Ley, et al., *Tetrahedron* **1989**, 45, 7565. b) S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 345. c) C. M. J. Fox, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1985**, 1805. d) S. Masamune, M. Hiramasa, S. Mori, S. A. Ali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1568.

155. a) T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 707. b) K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863. c) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, *49*. d) T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1045.
156. P. A. Bartlett, F. R. III. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4858.
157. a) S. Garcia-Rubio, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1082. b) H. Yuan, D. G. I. Kingston, D. L. Sackett, E. Hamel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9707. c) D. Damour, G. Doerflinger, G. Pantel, R. Labaudiniere, J.-P. Leconte, S. Sable, M. Vuilhorgne, S. Mignani, *Synlett* **1999**, 189. d) J. D. White, G. L. Bolton, A. P. Dantanarayana, C. M. J. Fox, R. N. Hiner, R. W. Jackson, K. Sakuma, U. S. Warriar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1908.
158. a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
159. a) M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367. b) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7. c) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613.
160. a) D. J. Critcher, S. Connolly, M. F. Mahon, M. Wills, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1995**, 139. b) D. J. Critcher, S. Connolly, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3763.
161. a) I. Shiina, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 2. b) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822. c) I. Shiina, Y. Kawakita, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4729. d) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535. e) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 286.
162. a) I. Shiina, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1587. b) T. Mukaiyama, J. Izumi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1997**, 187. c) T. Mukaiyama, J. Izumi, M. Miyashita, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1993**, 907.
163. a) I. Shiina, M. Hashizume, Y. Yamai, H. Oshiumi, T. Shimazaki, Y. Takasuna, R. Ibuka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601. b) I. Shiina, H. Oshiumi, M. Hashizume, Y. Yamai, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543.
164. a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1. b) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455.
165. a) S. Kuwahara, T. Tsuruta, W. S. Leal, O. Kodama, *Biosci.,Biotechnol., Biochem.* **1998**, *62*, 1261. b) Y. Noda, H. Kashin, *Heterocycles* **1998**, *48*, 5. c) L. Kaisalo, J. Koskimies, T. Hase, *Synthesis* **1996**, 1122. d) E. Ghera, N. G. Ramesh, A. Laxer, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1333. d) C. D. J. Boden, J. Chambers, I. D. R. Stevens, *Synthesis* **1993**, 411. e) F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, Y. C. Martin, R. D. Dyer, G. W. Carter, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 254.
166. D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765.
167. F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 293.
168. P. Selles, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4627.
169. a) I. Paterson, M. Tudge, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 343. b) I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833. c) P. Wipf, J. T. Reeves, *Chem. Commun.* **2002**, 2066.
170. a) S. E. Denmark, J. M. Muhuhi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11768. b) A. Gradillas, J. Perez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086. c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. d) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. e) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. f) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
171. F. Bouazza, B. Renoux, C. Bachmann, J.-P. Gesson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4049.
172. a) D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515. b) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509.

173. J. H. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-Y. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.
174. C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042.
175. C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155.
176. D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123.
177. C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664.
178. K. Kito, R. Ookura, S. Yoshida, M. Namikoshi, T. Ooi, T. Kusumi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225.
179. G. Sabitha, D. Vasudeva Reddy, A. Senkara Rao, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4195.
180. H. M. C. Ferraz, L. S. Longo Jr., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2945.
181. a) H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307. b) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1958. c) P. D. Bartlett, *Rec. Prog. Chem.* **1950**, *11*, 47.
182. B. Plietker, *Synthesis* **2005**, *15*, 2453.
183. P. Wipf, W. Li, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576.
184. P. Wipf, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477.
185. H. Sugimoto, H. Washiyama, S. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 1071.
186. I. Jastrzebska, J. B. Scaglione, G. T. DeKoster, N. P. Rath, D. F. Covey, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4837.
187. a) A. Fernandez-Mateos, A. I. Ramos Silvo, R. Rubio Gonzalez, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7809. b) F. A. Luzzio, W. J. Moore, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2966. c) W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682. d) P. Sundararaman, W. Herz, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 813. e) J. H. Babler, M. J. Coghlin, *Synth. Commun.* **1976**, 6469.
188. a) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777; b) L. S. Longo, Jr., F. I. Bombonato, H. M. C. Ferraz, *Quim. Nova* **2007**, *30*, 415; c) I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239; d) H. M. C. Ferraz, F. I. Bombonato, M. K. Sano, L. S. Longo, Jr., *Quim. Nova* **2008**, *31*, 885.
189. Revisión bibliográfica: a) G. Dräger, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365; b) M. C. Ferraz, F. I. Bombonato, L. S. Longo, Jr., *Synthesis* **2007**, **3261**; c) V. B. Riatto, R. A. Pilli, M. M. Victor, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2279.
190. A. Farocq, J. Gordon, J. R. Hanson, J. A. Takahashi, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 557.
191. P. R. Krishna, A. Sreeshailam, *Synlett* **2008**, 2795.
192. W. Szymanski, R. Ostaszewski *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2667.
193. Diacel Chiralpack OD chiral column, 93/7 Hexano/2-Propanol, 0.8 mL/min, 230; $r_t = 40.3$ min, $T = 25^\circ\text{C}$.
194. G. Piizzi, M. E. Jung, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2572.
195. a) K. Maruoka, Y. Araki, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2650; b) K. Nonoshita, H. Banno, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316.

Anexo 2:
Rayos-X

Los datos correspondientes al análisis de difracción de rayos-X que se han obtenido a lo largo de este trabajo se encuentran recogidos en el CD adjunto.