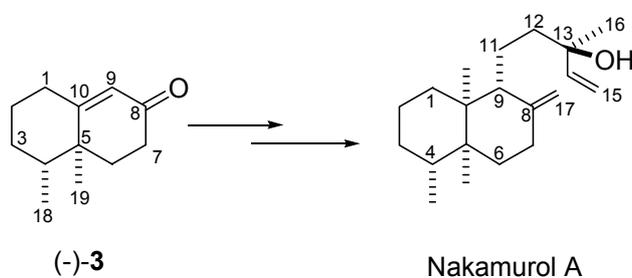


3. SÍNTESIS DEL NAKAMUROL A

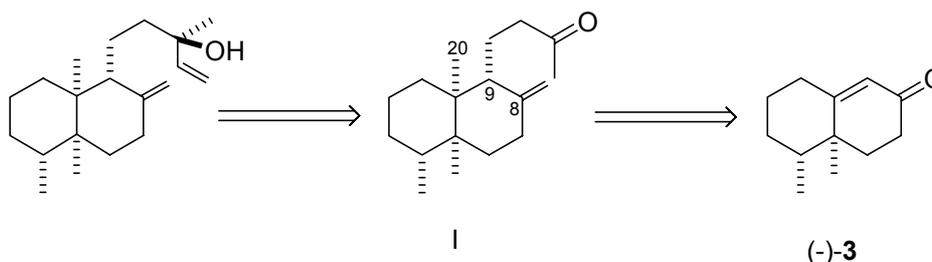
3.1 Introducción

El desarrollo de una aproximación sintética para el nakamurol A a partir de la decalona (–)-**3**, cuya síntesis hemos referido en el capítulo 2, requiere la introducción de cadenas alquílicas en C10 y C9, esta última con una funcionalización adecuada para poder elaborar el sustituyente 3-hidroxi-3-metil-4-pentenilo, y una metilación en C8. En este proceso se generarían 2 nuevos centros estereogénicos, formándose un núcleo bicíclico con cuatro centros quirales consecutivos.



La secuencia lógica de introducción de los grupos alquílicos parece *a priori* que sería mediante una adición conjugada sobre la enona (–)-**3**, atrapado del

enolato y posterior alquilación en C9. En el esquema adjunto se indica la vía de acceso a precursores del nakamurol A: (i) reacciones de adición conjugada sobre la enona (-)-**3** e introducción de sustituyentes en C9 ya sea a través de reacciones *in situ* o sobre enolatos atrapados, que se comentarán en el apartado 3.2 (página 38). (ii) transformación de la cadena introducida en C9 y metilación de C8, que se comentarán en el apartado 3.3 (página 44).



Esquema 13. Retrosíntesis del nakamurol A

3.2 Síntesis de decalonas C9 y C10 disustituidas para la síntesis del nakamurol A

De acuerdo con nuestro plan de síntesis, para construir la todo *cis* decalona tetrasustituida requerida a partir de la decalona **3**, era necesaria la introducción del grupo metilo C20 mediante adición conjugada^{54,55} y atrapado del enolato⁵⁶ mediante un reactivo que proporcionase la funcionalización que permitiera su posterior elaboración a la cadena lateral requerida en C9, obteniéndose así el intermedio avanzado I (Esquema 13).

Nuestros primeros ensayos se encaminaron hacia la modalidad de dos pasos de reacción: primero un ataque con dimetilcuprato de litio y posterior atrapado del enolato con clorotrimetilsilano⁵⁷; posteriormente se regeneraría el enolato para proceder a la alquilación de éste.

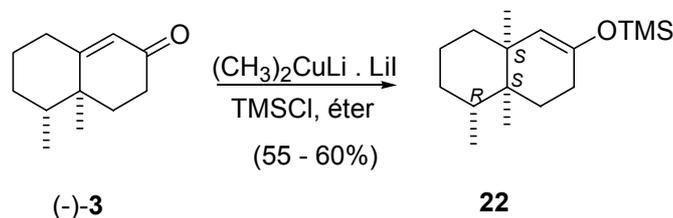
⁵⁴ Para la formación de *cis*-4a,8a-dimetildecalininas mediante adición de organometálicos sobre enonas, véase: (a) Marshall, J. A.; Bundy, G. L.; Fanta, W. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3913-3922. (b) Piers, E.; deWaal, W.; Britton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5113-5120.

⁵⁵ Para estudios de organocupratos con sistemas rígidos de cetonas α,β -insaturadas, véase: Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11971-11994 y referencias citadas.

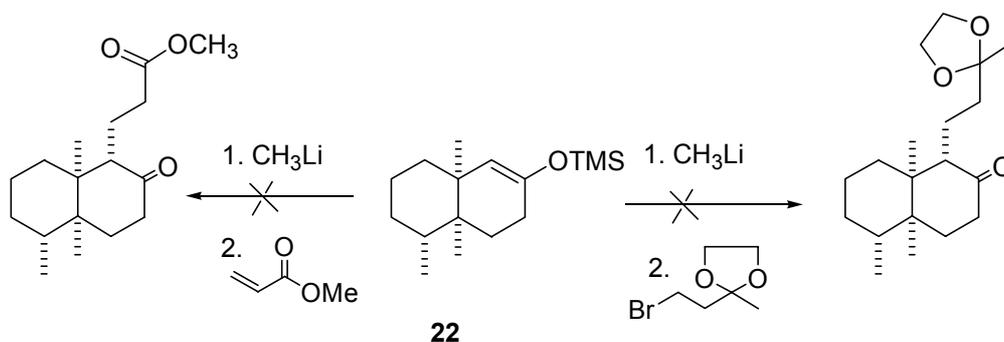
⁵⁶ Para reacciones en tándem de difuncionalización de sustratos carbonílicos α,β -insaturados, véase el siguiente review: Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.* **1990**, *38*, 225-653.

⁵⁷ Bertz, S. H.; Smith, R. A. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4091-4100.

El ataque del organometálico transcurrió con un rendimiento moderado dando lugar al sililenoléter **22**. La estereoquímica del producto obtenido es (4a*S*,5*R*,8a*S*), es decir todo *cis*, punto que comprobamos más tarde, sobre la cetona **23**.



El sililenoléter **22** se trató con metil-litio regenerando el enolato que se hizo reaccionar con acrilato de metilo o con 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano (Esquema 14). En los dos casos se obtuvieron mezclas de productos complejas. El estudio de estas mezclas indica que se ha producido en cada caso la alquilación del enolato pero que son mezclas de regioisómeros y diastereómeros debido a la equilibración del enolato⁵⁸. Hipótesis basada en la interpretación de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los crudos de reacción ya que en ningún caso se logró aislar ningún compuesto puro al cromatografiar dichas mezclas.



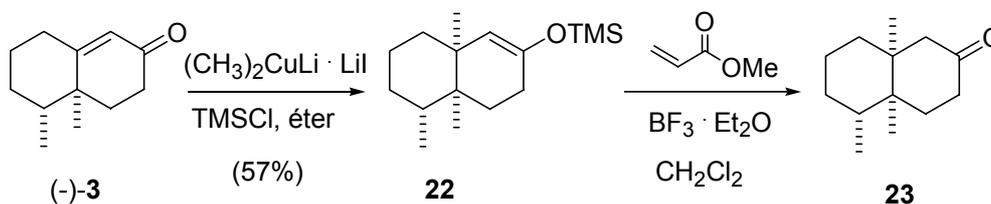
Esquema 14. Alquilación del enolato de **22**

También se intentó la reacción del sililenoléter **22** con acrilato de metilo catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁵⁹. En estas condiciones el enolato no reaccionó y el

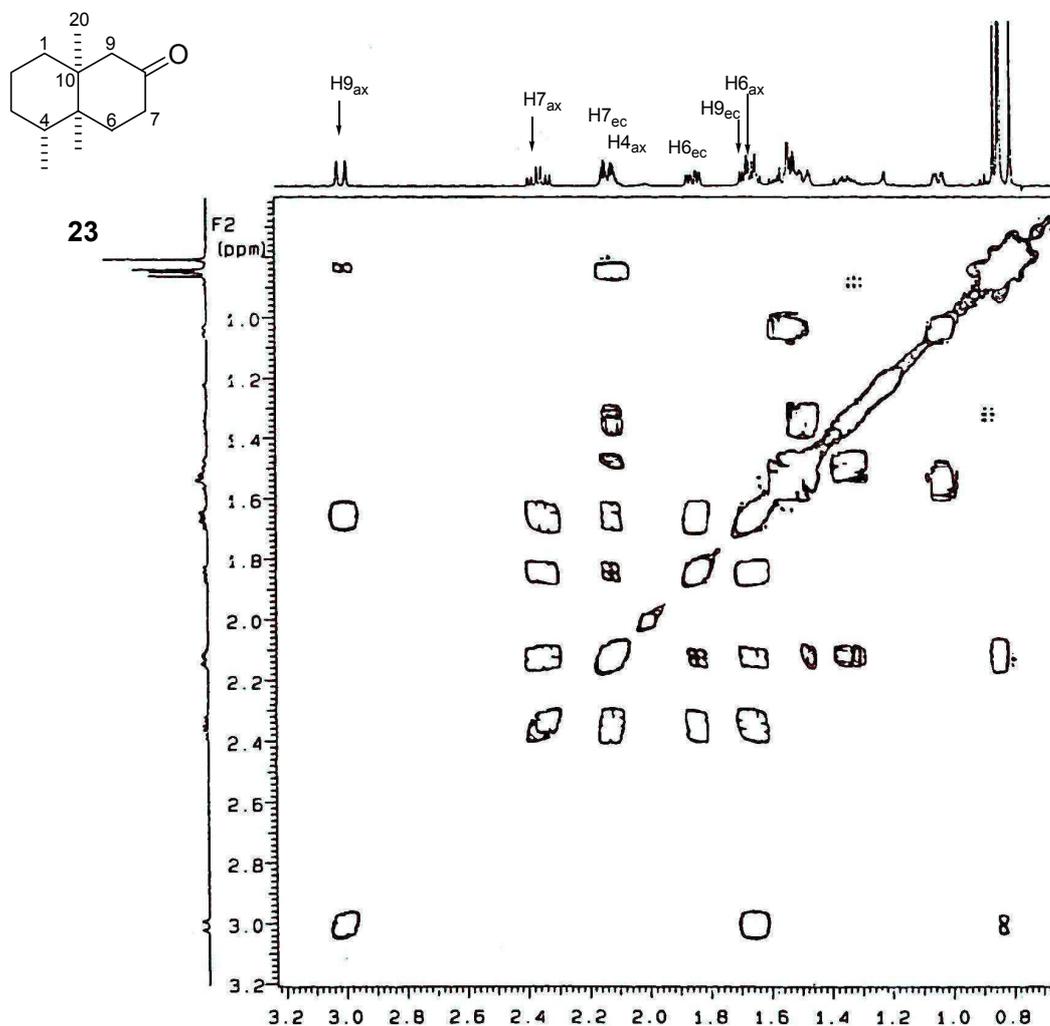
⁵⁸ Smith, A. B., III; Nolen, E. G. Jr.; Shirai, R.; Blase, F. R.; Ohta, M.; Chida, N.; Hartz, R. A.; Fitch, D. M.; Clark, W. M.; Sprengeler, P. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7837-7848.

⁵⁹ Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.

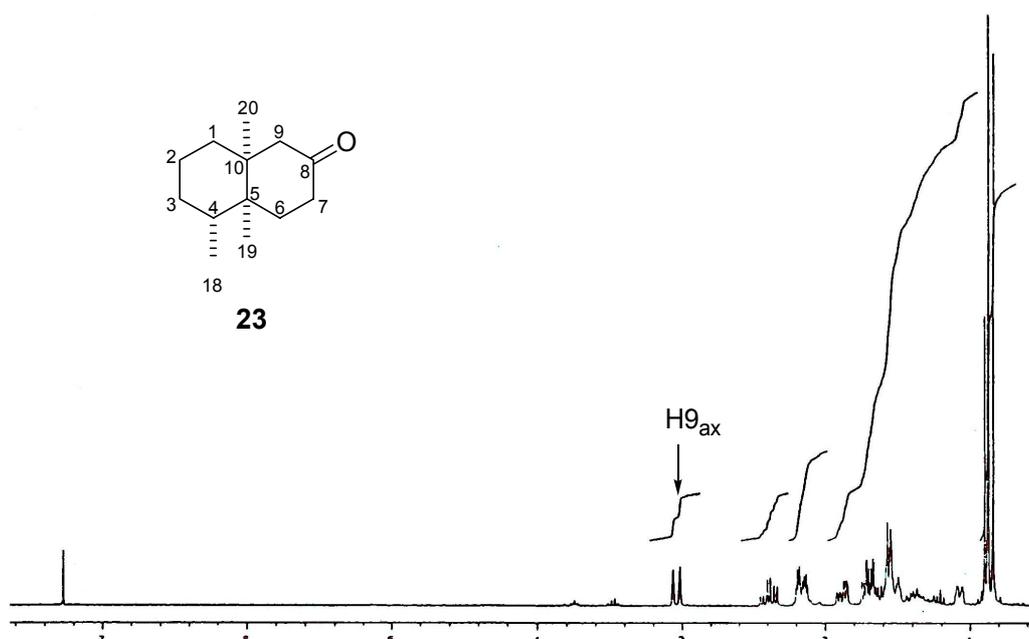
único producto aislado fue la cetona que se obtiene de la protonación del enol durante el final de reacción.



Los datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C de la decalona trimetilada **23** permiten la asignación estereoquímica de forma unívoca⁶⁰.



⁶⁰ El compuesto **23** se halla descrito en la literatura (Cory, R. M.; Burton, L. P. J.; Chan, D. M. T.; McLaren, F. R.; Rastall, M. H.; Renneboog, R. M. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1908-1921) como intermedio de una síntesis terpénica pero no se caracterizó inequívocamente. En el espectro de RMN de ^1H solamente se hace referencia a dos señales: un multiplete a $\delta = 0,88$ ppm y un doblete ancho a $\delta = 3,05$ ppm.



En la figura 6 se muestran los valores de RMN de ^{13}C de la *cis*-4a,8a-dimetilnaftalen-3-ona en sus dos posibles conformaciones⁶¹ y los correspondientes al compuesto **23** en su conformación preferida (para una mejor visualización comparativa se ha representado la estructura de *ent*-**23**). La correlación de **23** con la conformación esteroidal del derivado dimetilado es excelente, observándose el apantallamiento en C6 debido a la interacción 1,3-diaxial con el nuevo grupo metilo en C4 y el desapantallamiento de los carbonos C3 y C5 (numeración biogénica).

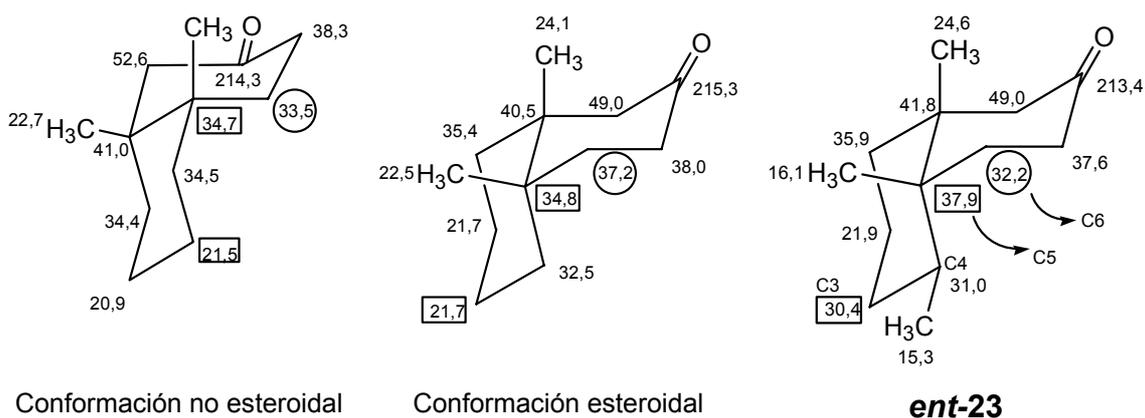
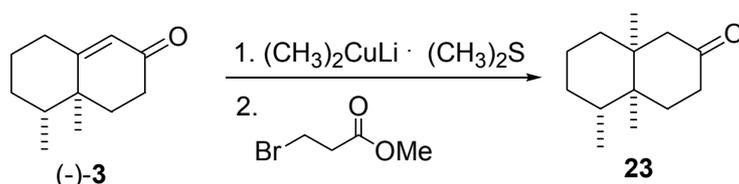


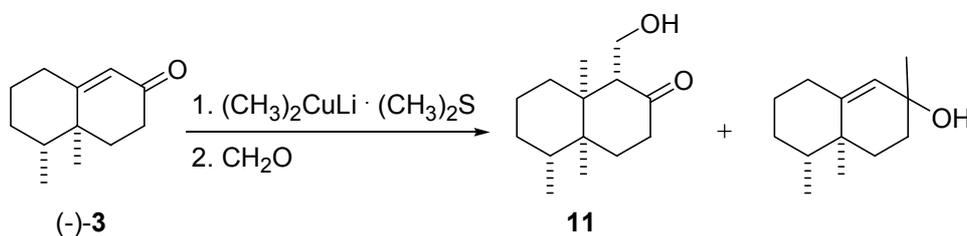
Figura 6. Conformación preferida de 23

⁶¹ Para estudios de RMN ^{13}C de *cis*-10-metil-2-decalonas, véase: (a) Browne, L. M.; Klinck, R. E.; Stothers, J. B. *Org. Magn. Reson.* **1979**, *12*, 561-568. (b) Gramain, J. C.; Quirion, J. C. *Magn. Reson. Chem.* **1986**, *24*, 938-946. (c) Di Maio, G.; Migneco, L. M.; Vecchi, E.; Iavarone, C. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 108-114.

Posteriormente exploramos el uso del complejo $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}^{62}$ para generar el centro cuaternario en $\text{C}10^{55}$ seguido del tratamiento con bromopropionato de metilo, pero en todos los casos se obtuvo la trimetildecadona **23**⁶⁰.



Así que para conseguir la α -funcionalización pensamos en el uso de un reactivo más electrófilo y de menor requerimiento estérico tal como el formaldehído con el fin de atrapar el enolato⁶³ generado tras la β -adición a la cetona α,β -insaturada $(-)\text{-3}$. Aunque el alcohol deseado **11** fue aislado, usando $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ en el primer paso, el resultado no fue siempre reproducible (el rendimiento osciló entre 15 – 60%) y además se observó la formación de aducto 1,2⁶⁴ en algunos ensayos.



En cambio, la reacción de la enona bicíclica $(-)\text{-3}$ con $(\text{CH}_3)_2\text{Zn} / \text{Ni}(\text{acac})_2^{65}$ proporcionó el alcohol **11** de manera reproducible con un rendimiento del 52% tras capturar el enolato con formaldehído gas. El proceso fue estereoselectivo y se obtuvo **11** como único diastereómero, cuya estereoquímica se infiere de sus

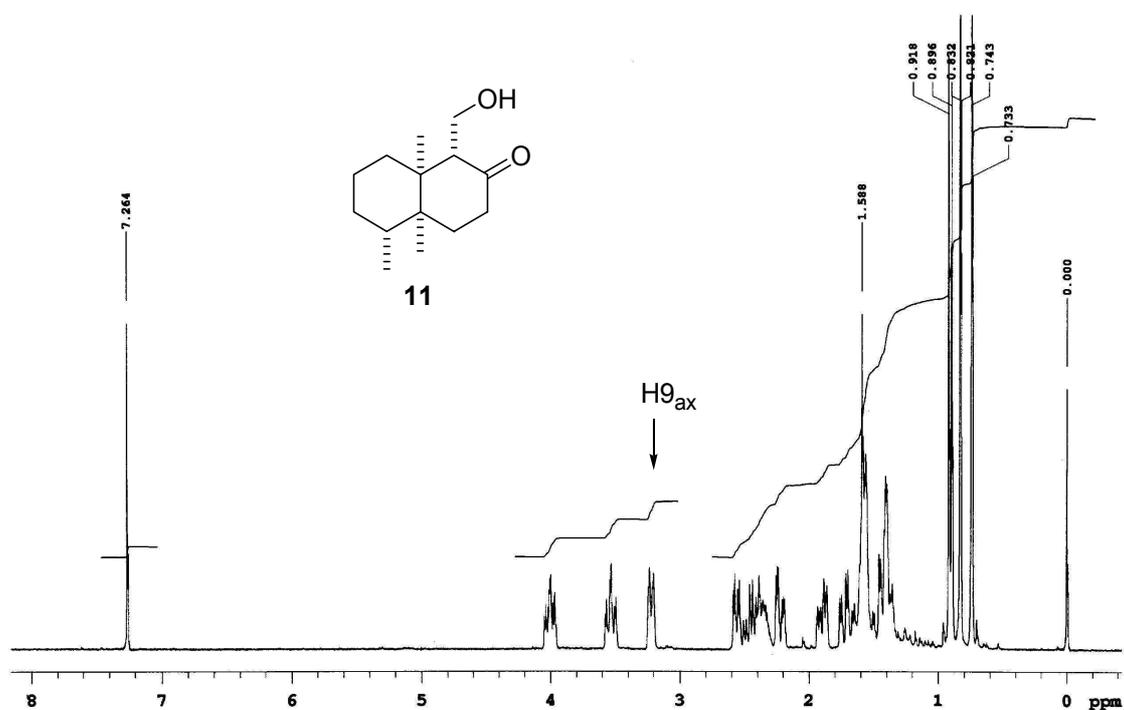
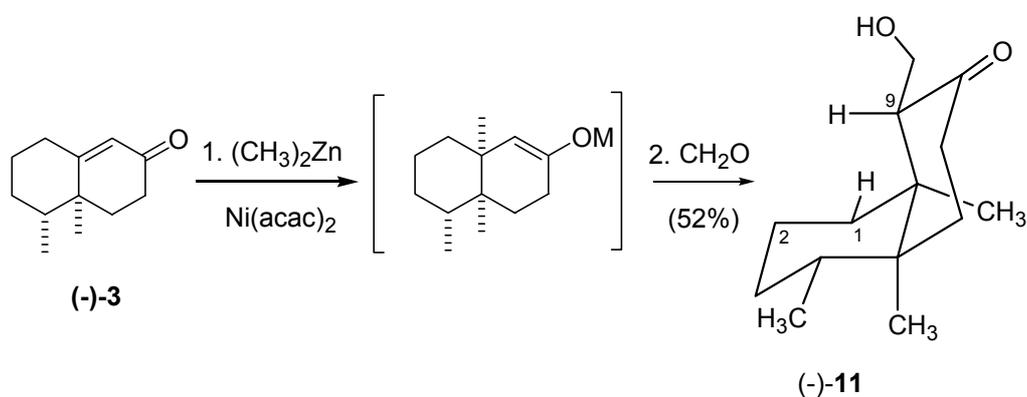
⁶² Kingsbury, C. L.; Sharp, K. S.; Smith, R. A. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14693-14700 y referencias citadas.

⁶³ Para un proceso en tandem relacionado, véase: Tokoroyama, T.; Fujimori, K.; Shimizu, T.; Yamagiwa, Y.; Monden, M.; Iio, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6607-6622.

⁶⁴ Para un resultado análogo, véase: Cory, R. M.; McLaren, F. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 587-588.

⁶⁵ Para el uso de estos reactivos en procesos relacionados, véase: (a) Luche, J. L.; Petrier, C.; Lansard, J. P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3837-3839. (b) Smith, A. B., III; Leenay, T. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2787-2790. (c) Fox, M. E.; Li, Chi; Marino, J. P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467-5480.

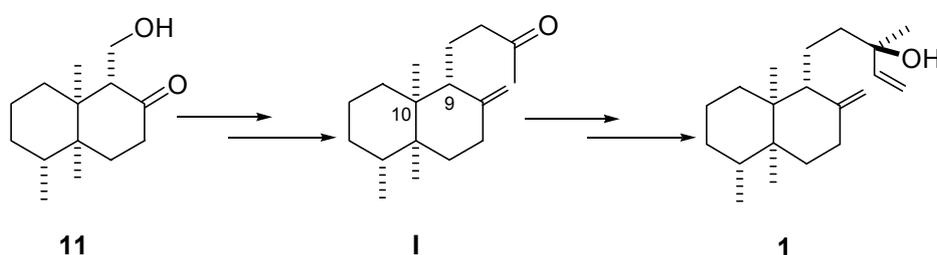
datos espectroscópicos, así como la configuración absoluta de los cuatro centros estereogénicos presentes y la conformación preferida de esta decalona. Los datos más relevantes en el espectro de carbono 13 de **11** fueron los desplazamientos químicos del C2 (δ 21,4), que es un valor de diagnóstico en decalonas con anillos con fusión *cis*⁶¹ y el desplazamiento químico del C1 (δ 31,8), que se encuentra apantallado por la presencia del sustituyente hidroximetilo dispuesto ecuatorialmente en C9 con una relación 1,3 con el H1_{ec} (en el derivado no sustituido en C9, **23**, el carbono 1 resuena a δ 35,9).



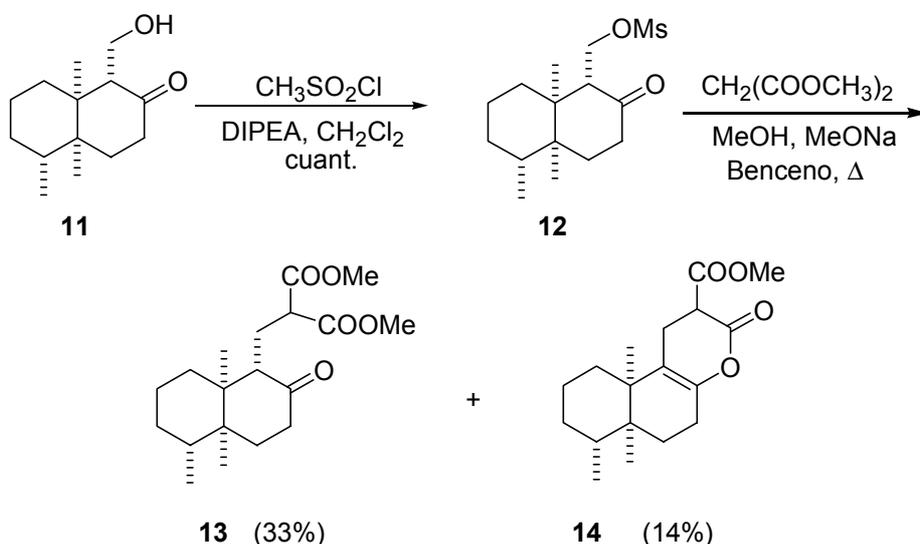
3.3 Transformación de la cadena del cetol 11

3.3.1 Primera síntesis del nakamurol A²⁵

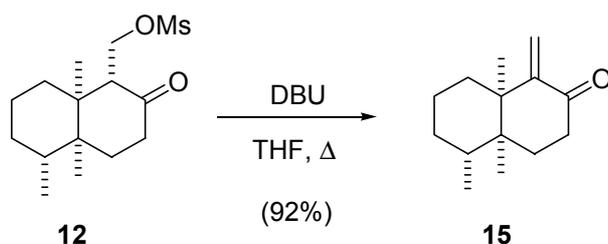
La única naftalenona sustituida en C9 y C10 que pudimos obtener fue el cetol **11**. Así pues, decidimos su utilización como intermedio clave en la síntesis del nakamurol A mediante la transformación de la cadena de hidroximetilo en una de 3-oxobutilo que sería precursora de la requerida de 3-hidroxi-3-metil-4-pentenilo.



Nos planteamos dos vías para llevar a cabo la modificación del grupo hidroxilo. Una primera posibilidad era la sustitución por una cadena de malonato. Se preparó el mesilderivado **12** por reacción del cetol **11** con cloruro de mesilo con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Éste se hizo reaccionar con la sal sódica del malonato de dimetilo⁶³ para obtener una mezcla del producto de sustitución y la lactona de enol derivada de éste, con un rendimiento total moderado.



Antes de intentar la optimización de este resultado e insistir en la vía de sustitución del grupo hidroxilo decidimos sacrificar temporalmente el centro estereogénico en C9, trabajando con la enona **15** para acceder a la cadena de 3-oxobutilo. Para ello, el mesilato **12** se sometió al proceso de eliminación inducido por tratamiento con DBU y rindió la α -metilencetona **15** con buen rendimiento.



La enona **15** debe purificarse inmediatamente después de su obtención, ya que el almacenamiento de muestras no destiladas induce la dimerización^{66,67} de la enona para dar un aducto, cuya estructura no ha podido ser caracterizada hasta el presente. Se trata de un dímero no simétrico ya que muestra duplicidad de señales para la mayoría de los carbonos del sistema de decalina en el espectro de ¹³C-RMN. Sus datos más significativos son la presencia de un solo grupo carbonilo a $\delta = 214,2$ y de cuatro señales de carbonos cuaternarios a $\delta = 87, 112, 126$ y $145,5$ que sugieren la presencia de un éter de enol. En el espectro de ¹H-RMN no aparece ninguna señal atribuible a protones vinílicos; la única señal aislada, aparte de las correspondientes a los grupos metilos, aparece a $\delta = 3,10$ en forma de triplete de dobletes.

La reacción de Sakurai sobre la enona exocíclica **15** en condiciones estándar⁶⁸, aliltrimetilsilano (2,5 equiv.) y TiCl₄ (1 equiv.) funcionó con buen rendimiento (94%), cuando las condiciones de reacción fueron estrictamente anhidras para rendir las decalonas **16** y **17** (2:3).

⁶⁶ Theocharis, C. R. "Dimerization and polymerization of enones in the fluid and solid states" en "The chemistry of enones" Patai, S.; Rappoport, Z. eds., Wiley, Chichester, **1989**, vol. 2, cap. 22.

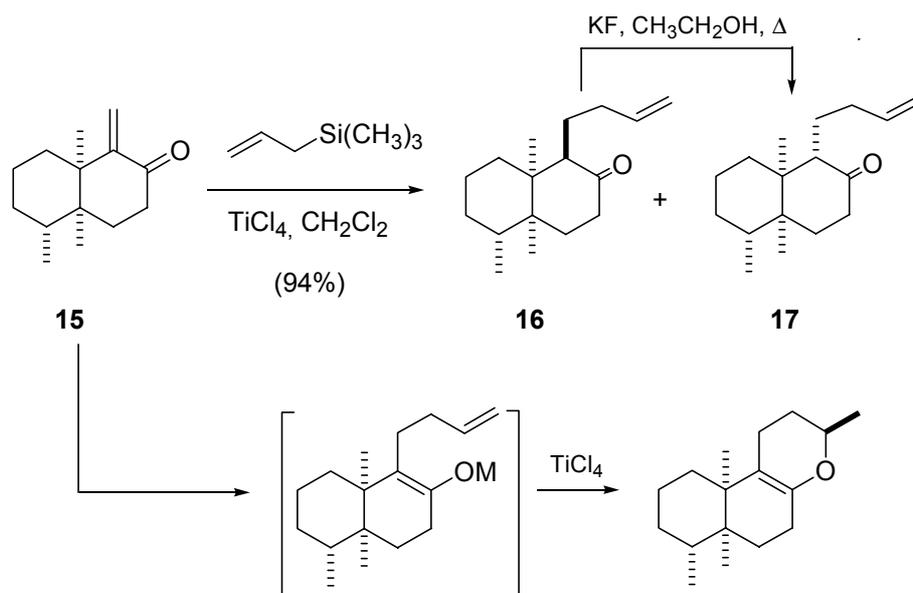
⁶⁷ Para ejemplos de dimerización de enonas en el campo de los esteroides; véase: (a) Romann, E.; Frey, A. J.; Stadler, P. A.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1900-1917. (b) DellaGreca, M.; Monaco, P.; Previtiera, L.; Zarrelli, A.; Fiorentino, A.; Giordano, F.; Mattia, C. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2057-2060.

⁶⁸ Heathcock, C. H.; Kleinman, E. F.; Binkley, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1054-1068.

Este resultado nos hizo descartar el producto de sustitución con malonato de dimetilo y optamos por estudiar la reactividad del butenil derivado.

La duplicidad de señales en el espectro de ^{13}C -RMN de la decalona obtenida pone de manifiesto que se ha obtenido una mezcla de epímeros en C9, proveniente de la protonación no diastereoselectiva del enolato de titanio en el final de la reacción en medio acuoso (el análisis por cromatografía de gases también revela la presencia de dos compuestos en una relación 2:3).

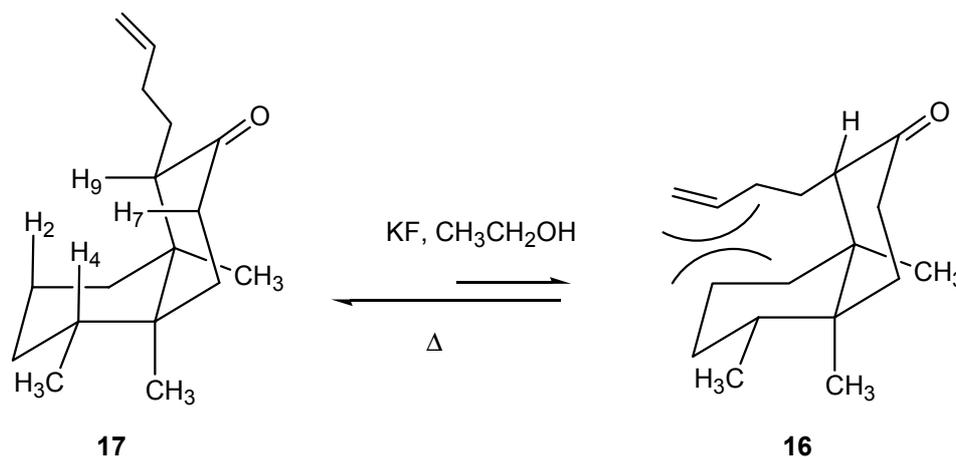
Es de reseñar que la estereoselectividad del proceso es sensible a las condiciones del trabajo final de reacción ya que los porcentajes de ambos isómeros **16** y **17** oscilaron según los ensayos. Además si se utiliza un exceso de TiCl_4 también se aísla el éter de enol representado, resultante del ataque en el medio de reacción del enolato al alqueno de la cadena lateral activado por el titanio.



Esquema 15. La alilación de Sakurai de la enona **15**

A fin de optimizar el rendimiento del isómero **17**, la mezcla de epímeros se trató con KF en el seno de etanol a reflujo durante 72 h para inducir la epimerización en C9 de **16** y obtener así en mayor proporción el isómero deseado, **17**. El resultado fue altamente satisfactorio ya que se aisló una mezcla 9:1 de **17** y **16** con los que se prosiguió el proceso de síntesis. El compuesto **17**, mayoritario tras el proceso de epimerización, dispone la cadena de butenil en posición ecuatorial. La señal del protón $\text{H}_{9_{\text{ax}}}$ permitió la asignación estereoquímica de

17, tanto su multiplicidad (doblete) y sus constantes de acoplamiento, como por sus acoplamientos NOESY, concretamente con otros protones en disposición axial H2, H4 y H7. Además, el hecho de que la señal de H9 aparezca de forma aislada en el espectro de RMN de protón, puede utilizarse para evaluar de forma rápida la relación de isómeros tras la reacción de alilación de Sakurai.



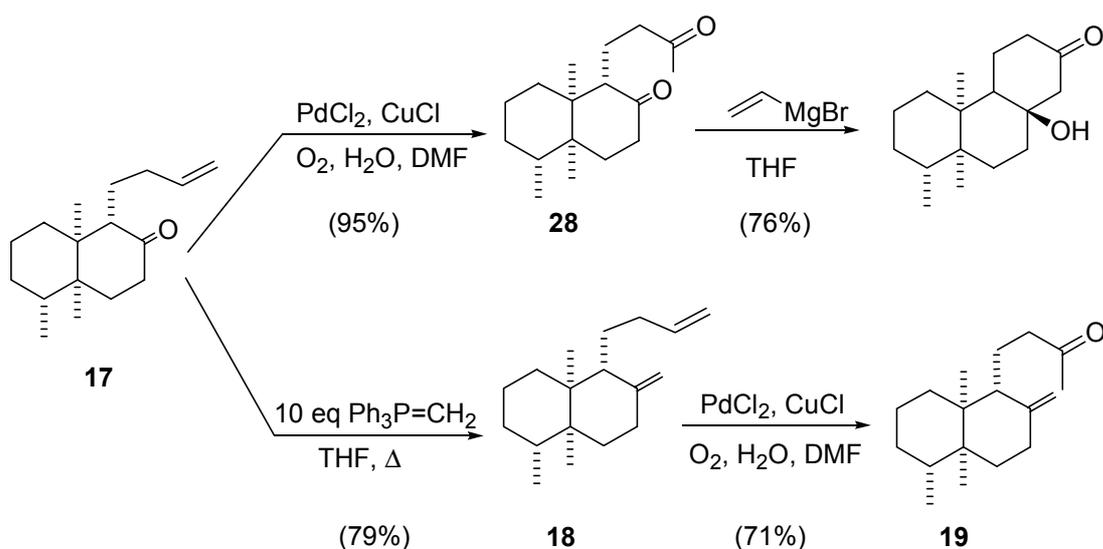
Esquema 16. Epimerización de C9

Sobre el compuesto **17** era necesario llevar a cabo la metilación del C8 y la oxidación del alqueno terminal. Para dichas transformaciones nos planteamos el uso de las reacciones de Wittig y Wacker respectivamente.

Como muestra el esquema 17, cuando se sometió **17** a las condiciones de oxidación de Wacker^{69,70} se obtuvo la dicetona **28** con un rendimiento excelente. La adición de bromuro de vinilmagnesio selectiva al carbonilo terminal debía generar un precursor inmediato del nakamurool A. Lamentablemente, estos ensayos no dieron los resultados esperados, ya que en lugar del producto de adición se obtuvo un compuesto tricíclico resultado de la enolización de la metilcetona y posterior proceso aldólico.

⁶⁹ (a) Tsuji, J.; Yamada, T.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5209-5211. (b) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Hori, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2679-2682.

⁷⁰ Tsuji, J. *Synthesis* **1984**, 369-384.



Esquema 17. Las reacciones de Wittig y de Wacker

La estrategia que nos planteamos entonces fue la inversión del orden de las reacciones llevando a cabo en primer lugar la metilación de Wittig sobre la cetona **17** para tener el dialqueno **18** y sobre éste estudiar si era posible una reacción de Wacker quimioselectiva sobre el alqueno terminal. Posteriormente se ensayaría la adición de bromuro de vinilmagnesio para obtener el nakamurool A.

El estudio de la bibliografía revela la buena quimioselectividad de la reacción de Wacker frente a dos alquenos diferentemente sustituidos. Esta reacción es bastante sensible al impedimento estérico y es posible oxidar selectivamente alquenos monosustituidos terminales a metilcetonas, frente a alquenos disustituidos⁷¹.

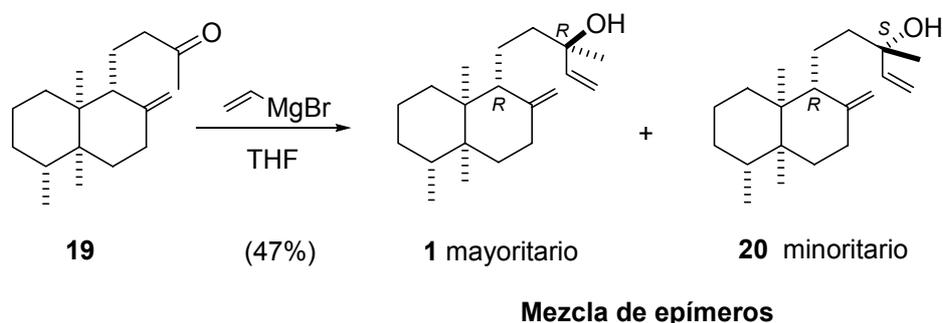
La síntesis del dialqueno **18** se llevó a cabo por tratamiento de la decalona **17** con un exceso de iluro de fósforo con un rendimiento del 79%.

La oxidación de Wacker del doble enlace terminal del dialqueno **18** en las condiciones de reacción usuales (PdCl_2 , CuCl , O_2) proporcionó la metilcetona **19** con rendimiento ligeramente inferior al obtenido anteriormente sobre **17**.

La metilcetona **19** así obtenida se trató con bromuro de vinilmagnesio para obtener finalmente el nakamurool A. La reacción, como era de esperar,

⁷¹ Para una aproximación sintética similar en la síntesis del copalol, véase: Toshima, H.; Oikawa, H.; Toyomasu, T.; Sassa, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8443-8450.

proporciona una mezcla del nakamurol A y su epímero en el carbono hidroxílico, el compuesto **20**, en una relación 1,2:1. (Esquema 18)⁷².



Esquema 18. Etapa final de la primera síntesis del *ent*-nakamurol A y su epímero

La síntesis descrita es unívoca en lo referente a la estereoquímica de los productos obtenidos excepto en la última etapa de adición de bromuro de vinilmagnesio sobre la cetona **19**, que da lugar a una mezcla prácticamente equimolecular de los dos epímeros. Esta primera síntesis conduce a nakamurol A y a su epímero en C13 en una secuencia de ocho pasos desde la naftalenona (–)-**3** con un rendimiento global del 11,8%. En este punto nos planteamos diversas estrategias con el fin de disponer de nakamurol A puro.

Nuestros primeros esfuerzos se dirigieron a la separación cromatográfica convencional. Por ello la mezcla de diastereómeros se eluyó usando como α estacionaria gel de sílice SDS 60 (230 – 400 mesh ASTM) (25 gramos para 100 mg de crudo) y como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en el gradiente: 100/0 a 96/4. La mezcla eluyó al 3% de acetato de etilo en hexano, detectándose algunas fracciones enriquecidas. Por ello se insistió en este sentido sustituyendo el hexano por ciclohexano, esperando con ello una mayor resolución. Lamentablemente no fue así y se recuperaron ambos compuestos juntos.

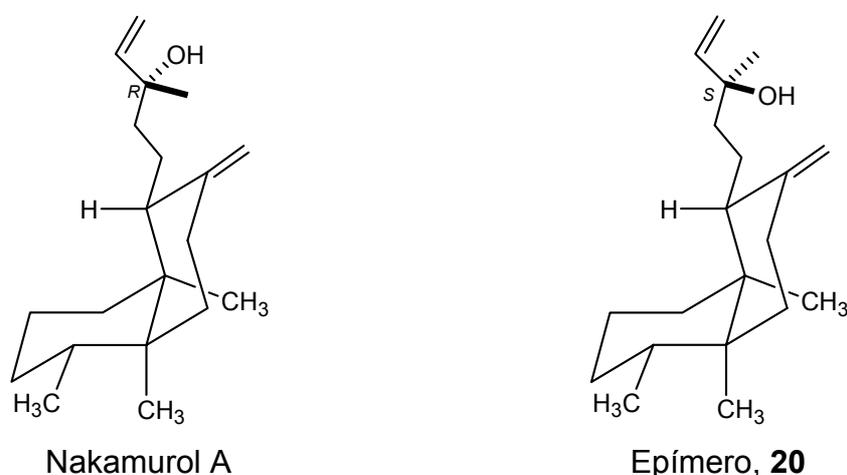
Llegado este punto se pensó en resolver la mezcla mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC-MS), y empleamos inicialmente una columna analítica aquiral; (Nucleosil C₁₈ 120 250x4,6 mm, Teknokroma). Se ensayaron

⁷² La misma proporción de epímeros se observa en el curso de la síntesis del diterpeno manool y otros diterpenos de tipo labdano: Yasui, K.; Kawada, K.; Kagawa, K.; Tokura, K.; Kitadokoro, K.; Ikenishi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1698-1707.

distintos eluyentes en modo isocrático y en distintos gradientes. En ningún caso se consiguió la separación de ambos compuestos, observando siempre como pico molecular m/z 273, correspondiente a $[M-H_2O]^+$, m/z 217 y pérdidas sucesivas de 14 unidades.

Los datos espectroscópicos del nakamurol A sintético son totalmente coincidentes con los descritos por Umeyama¹⁴ para el nakamurol A natural.

Desafortunadamente dicho autor nos indicó que no disponía de muestra del producto natural que nos hubiese permitido otras comprobaciones de identidad como sería su comportamiento frente a diversos tipos de cromatografía.



Aunque los datos de resonancia magnética nuclear de protón del isómero mayoritario formado, eran consistentes con los datos descritos para el producto natural, no fue posible asignar evidentemente la configuración absoluta del nakamurol A ni tampoco la configuración en el C13 de forma inequívoca a partir del componente mayoritario de la muestra epimérica, pero si llevar a cabo una asignación tentativa de la misma.

El análisis cuidadoso de los datos de RMN de la mezcla de **1** y **20** nos permitieron llevar a cabo una asignación tentativa de la configuración en C13 para ambos compuestos y consecuentemente proponer la configuración relativa del nakamurol A.

La asignación estereoquímica del C13 para **1** y su epímero **20** se basó específicamente en el desplazamiento químico de los protones vinílicos en C17 en ambos epímeros. Estos protones se observan a campos más bajos y con menor $\Delta\delta$ entre ellos en el compuesto **1**. Esta tendencia se observa

repetidamente en diterpenos de tipo labdano con una relación (*S,S*) entre los centros estereogénicos de C9 y C13, cuando se comparan con los correspondientes epímeros de configuración (*13R*)^{72,73,74} (véase tabla 1, página 52). Consecuentemente, considerando que el compuesto **1** posee configuración (*9R*), ya que estamos trabajando en la serie enantiomérica con respecto a manool y a los diterpenos de tipo labdano, la configuración (*13R*) fue asignada para **1**.

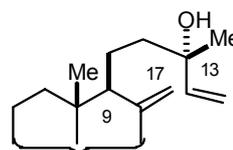
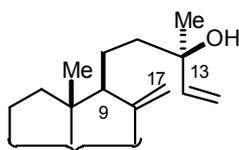
Resumiendo, teniendo en cuenta los datos espectroscópicos descritos para diterpenos de tipo labdano que incorporan una unidad de 3-hidroxi-3-metil-4-pentenilo en C9 y un grupo metileno en C17, los datos de RMN de los protones vinílicos pueden utilizarse para asignar la configuración en C13 de compuestos naturales, cuando se dispone de los datos de ambos epímeros.

Tal como se refleja en la tabla adjunta para una serie de diterpenoides de tipo labdano para los que se dispone de sus valores de RMN de ¹H de epímeros en C13, se constata, en la serie enantiomérica representada, que los isómeros de configuración *13S* muestran un mayor desapantallamiento para ambos protones vinílicos en C17 y a su vez la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta_{H_{17A}-H_{17B}}$) es menor que la correspondiente a la pareja de protones vinílicos del isómero de configuración *13R*.

⁷³ Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M.; Haidour, A. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1261-1265.

⁷⁴ Kagawa, K.; Tokura, K.; Uchida, K.; Kakushi, H.; Shike, T.; Kikuchi, J.; Nakai, H.; Dorji, P.; Subedi, L. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1604-1607.

Tabla 1. Desplazamiento químico de los protones vinílicos en C17 en compuestos con la subunidad estructural C8 – C17 / C20 común



Compuestos con configuración 9S,13R

Compuestos con configuración 9S,13S

Compuestos con configuración 9S,13R			Compuestos con configuración 9S,13S		
=CH ₂	Δδ	Ref.	=CH ₂	Δδ	Ref.
13-epi-nakamurol A (20)			Nakamurol A (1)		
4,45 / 4,80	0,35	*	4,50 / 4,82	0,32	14, *
Manool			13-epi-manool		
4,46 / 4,80	0,34	73	4,50 / 4,80	0,30	73
3α-hidroxi-manool			3α-hidroxi-13-epi-manool		
4,49 / 4,82	0,33	74	4,53 / 4,83	0,30	71
3α-OTBS manool			3α-OTBS 13-epi-manool		
4,46 / 4,79	0,33	71	4,50 / 4,80	0,30	71
3β-hidroxi-manool			3β-hidroxi-13-epi-manool		
4,50 / 4,83	0,33	75		0,30	75
4,49 / 4,82	0,33	76		0,30	73
4,50 / 4,82	0,32	77			

* Este trabajo

En nuestro caso, el nakamurol A se acopla al patrón de comportamiento de un isómero 13S considerando la configuración relativa 9S,10R. Así pues, la configuración relativa del nakamurol A queda establecida como 4RS, 5SR, 9RS, 10SR, 13RS. En la figura 7 se propone la configuración relativa del nakamurol A y su enantiómero *ent*-nakamurol A.

⁷⁵ Shiojima, K.; Suzuki, M.; Aoki, H.; Ageta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 5-8.

⁷⁶ Lu, T.; Vargas, D.; Franzblau, S. G.; Fischer, N. H. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 451-456.

⁷⁷ Torrenegra, R.; Reiner Waibel, J. R.; Löwel M.; Achenbach, H. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 195-199.

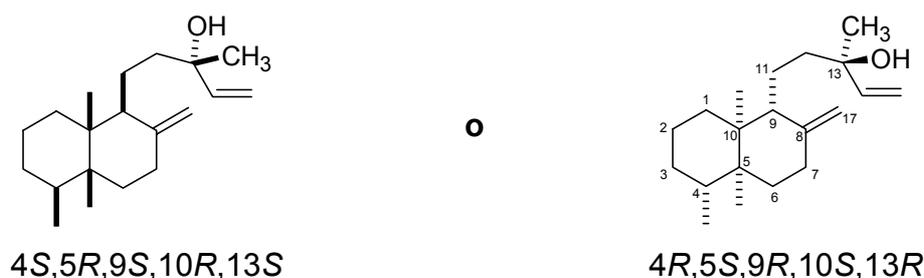
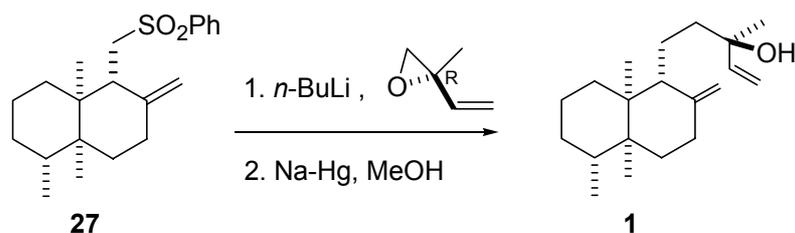


Figura 7

3.3.2 Diseño de una vía unívoca de para la configuración 13R

3.3.2.1 A través de la sulfona 27

Ante la imposibilidad de resolver la mezcla epimérica decidimos encaminar nuestros pasos hacia la síntesis estereoselectiva del isómero (4*R*,5*S*,9*R*,10*S*,13*R*), el cual en base a nuestra teoría debía ser nakamurol A o bien su enantiómero. En esta nueva aproximación se pretendía controlar la estereoquímica de la cadena lateral mediante una reacción que proporcionara exclusivamente **1**. Por ello pensamos en el empleo de una sulfona tal como **27**. El α -carbanión de **27** podría adicionarse⁷⁸ provocando la apertura del óxido de (3*R*)-isopreno⁷⁹ y ello nos proporcionaría un solo isómero. Tras la etapa de adición al epóxido, debíamos ser capaces de eliminar el grupo fenilsulfonilo.

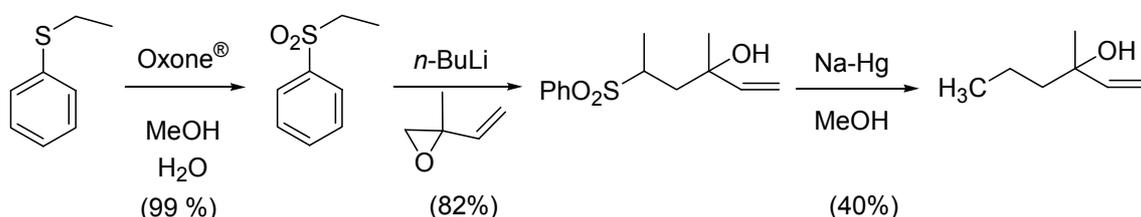


El procedimiento se ensayó sobre un modelo sencillo a fin de comprobar la bondad del mismo. Así el sulfuro de etilo y fenilo se oxidó a la correspondiente sulfona. Ésta se sometió a las condiciones descritas por Cane⁷⁸ para adicionarse al epóxido indicado para proporcionar la correspondiente sulfona.

⁷⁸ Cane, D. E.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5794-5798.

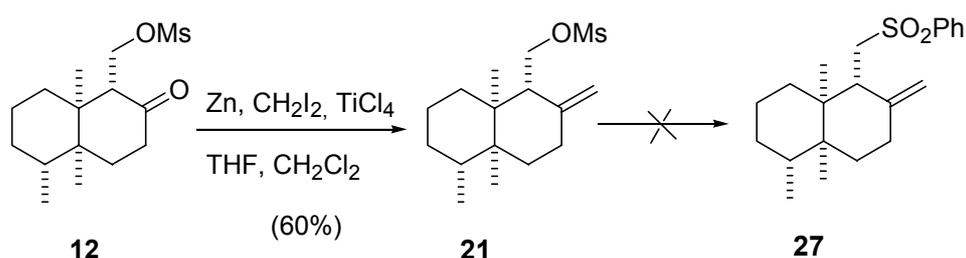
⁷⁹ Ohwa, M.; Kogure, T.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2599-2601.

Finalmente la desulfuración⁸⁰ se logró aunque con rendimiento moderado, mediante el uso de la amalgama Na(Hg) al 5%.



En vista de estos resultados decidimos aplicar esta secuencia a la sulfona para acceder al nakamurol A. Para la preparación de **27**, exploramos paralelamente tres vías sintéticas que se comentan a continuación.

- i. La primera aproximación para acceder a **27**, parte del mesilato **12**. En éste caso en primer lugar se llevó a cabo la metilación de la posición C8, accediendo al intermedio **21**⁸¹. Sobre **21** se llevaron a cabo diferentes ensayos a fin de transformar el grupo mesilo en el grupo fenilsulfonilo. El tratamiento de **21** con PhSO₂Na en DMF a temperatura ambiente proporcionó el producto **21** inalterado. Los intentos de transformar **21** en el correspondiente yoduro, también fueron infructuosos.

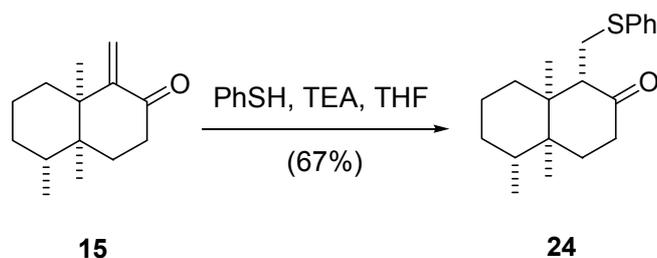


- ii. Decidimos entonces iniciar la secuencia con la adición conjugada de tiofenol⁸² sobre la cetona α,β -insaturada **15**.

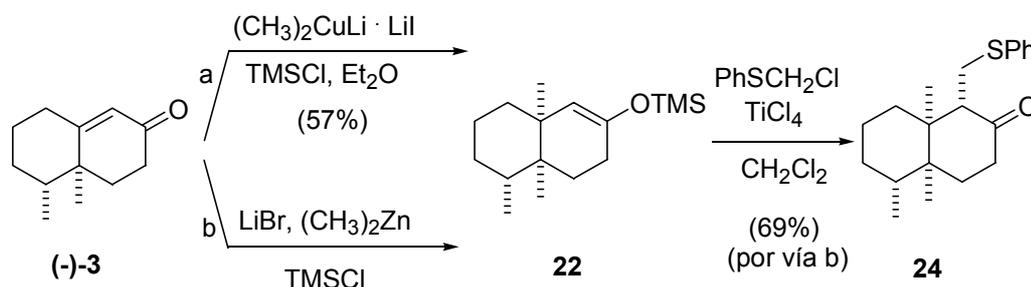
⁸⁰ Demont, E.; Lopez, R.; Férézou, J-P. *Synlett* **1998**, 1223-1226.

⁸¹ Cambie, R.; Clark, G.; Goeth, M. E.; Rickard, C.; Rutledge, P.; Ryan, G.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem* **1989**, *42*, 497-509.

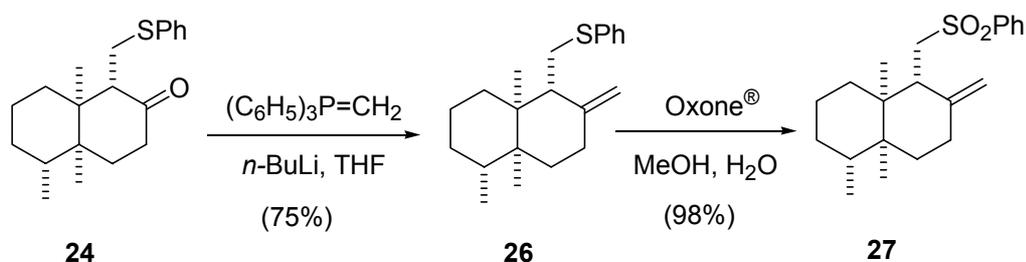
⁸² Tamura, R.; Watabe, K.; Kamimura, A.; Hori, K.; Yokomori, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4903-4905.



El sulfuro **24** fue también accesible según la ruta que figura a continuación, y que desde la decalona (-)-**3**, supone una etapa menos de reacción.

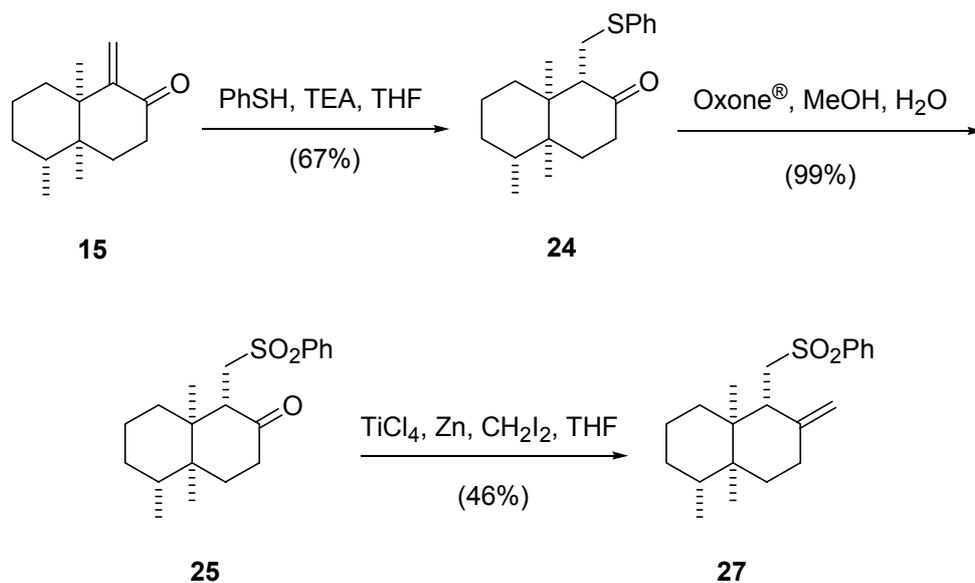


Tras la obtención de **24**, se ensayó sobre dicho sustrato la metilénación de Wittig que proporcionó **26**. La transformación del sulfuro a sulfona habría de aumentar la acidez de los protones en α , hecho que facilitaría su abstracción en el siguiente paso de reacción. Además el grupo fenilsulfonilo podría eliminarse^{78,83} tras la adición mediante el tratamiento con amalgama de sodio en metanol. La oxidación quimioselectiva de **26** se llevó a cabo utilizando Oxone[®] ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$) como agente oxidante en el seno de metanol y agua y proporcionó el intermedio clave deseado **27**. Estas tres etapas que conducen de **15** a **27** tienen un rendimiento global del 49%.



⁸³ Trost, B.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3477-3478.

iii. Alternativamente, se preparó **27** siguiendo el esquema 19.



Esquema 19. Preparación de **27**

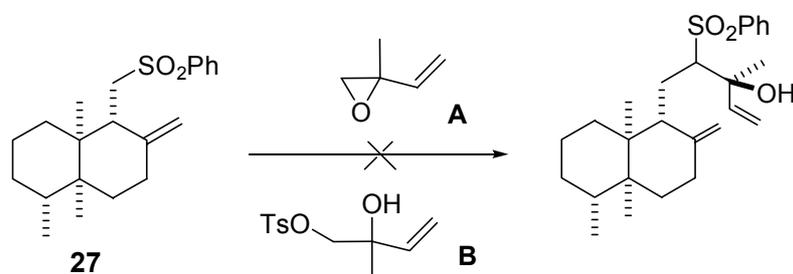
En este caso se invirtieron los pasos de reacción llevando a cabo primero la oxidación de **24** seguida por la metilación⁸⁴ en condiciones no básicas de la cetona presente en **25**. Esta secuencia tiene un rendimiento global inferior (30% para las tres etapas) y por tanto no representó ninguna mejora.

Desafortunadamente la sulfona **27** resultó inerte frente al tratamiento con distintas bases y en presencia del epóxido adecuado. En todos los ensayos se recuperó el material de partida inalterado. Así por ejemplo, al tratar la sulfona **27** con *n*-butil-litio en presencia de HMPA, seguido de tratamiento con el oxirano adecuado y trifloruro de boro etéreo en el seno de tetrahidrofurano durante 12 horas, se obtuvo el producto de partida inalterado en un 84% (véase tabla 2).

⁸⁴ Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5579-5580.

En la siguiente tabla se resumen las condiciones experimentales ensayadas:

Tabla 2. Condiciones ensayadas para la alquilación de la sulfona 27



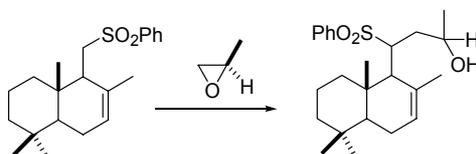
entrada	base (equiv.) aditivo	ácido Lewis (equiv.)	(T)	tiempo	A o B (equiv.)
1 ⁷⁸	<i>n</i> -BuLi (1,3) ^a	---	t.a	3 h	A (1,3)
2	<i>n</i> -BuLi (1,3) ^a	---	t.a	3 h	A (2)
3 ⁸⁵	<i>n</i> -BuLi (1,3) ^a	BF ₃ ·Et ₂ O (1,5)	t.a	2,5 h	A (1,5)
4 ⁸⁶	<i>n</i> -BuLi (1,3), HMPA ^b	BF ₃ ·Et ₂ O (1,5)	t.a	48 h	A (2)
5 ⁸⁴	<i>n</i> -BuLi (1,3), HMPA ^b	Ti(<i>i</i> -PrO) ₄ (1,5)	t.a	48 h	A (2)
6	<i>n</i> -BuLi (1,3), HMPA ^b	BF ₃ ·Et ₂ O (5)	t.a	12 h	A (5)
7	<i>n</i> -BuLi (1,3), HMPA ^b	TiCl ₄ (1,5)	-78 °C	3 h	A (2)
8	<i>n</i> -BuLi (4), HMPA ^b	---	-20 °C	3 h	B (2)

^a La reacción se llevó a cabo utilizando THF como disolvente.

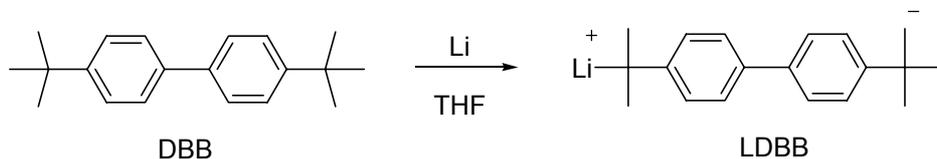
^b La reacción se llevó a cabo utilizando THF:HMPA (4:1) como disolvente.

⁸⁵ Marczak, S.; Wicha, J. *Synth. Comm.* **1990**, 1511-1520.

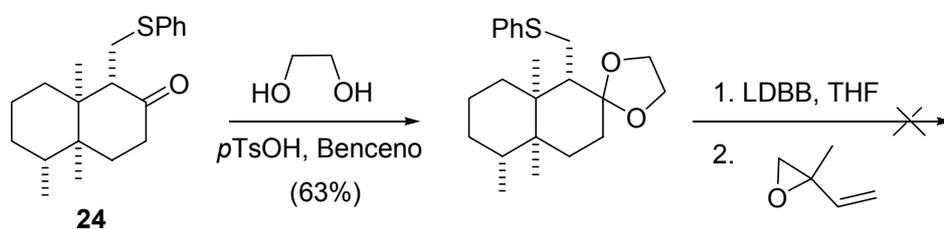
⁸⁶ Scherkenbeck, J.; Barth, M.; Thiel, U.; Metten, K.; Heinemann F.; Welzel, P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6325-6336.



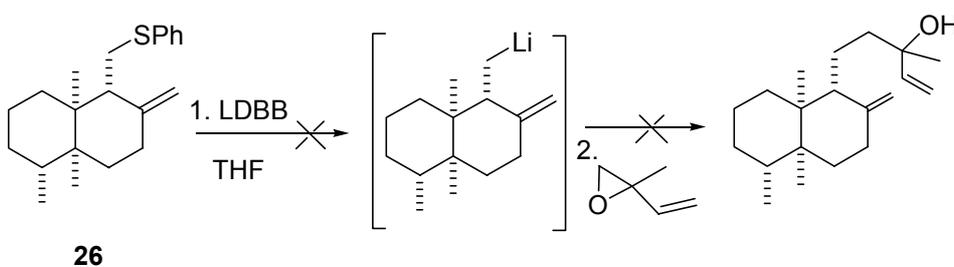
Por ello tratamos de aprovechar la metodología de Cohen⁸⁷ que ha aplicado a diversos sustratos la litiación en α al grupo tiofenil mediante el uso de anión radical del 4,4'-di-*terc*-butilbifenilo.



Cuando tratamos de generar el anión en α del etilenacetal del sulfuro **24** se recuperó el sulfuro de partida en todos los ensayos.



Otro sustrato susceptible de proporcionar el producto de adición es **26**. En este caso tampoco conseguimos formar el litio derivado.

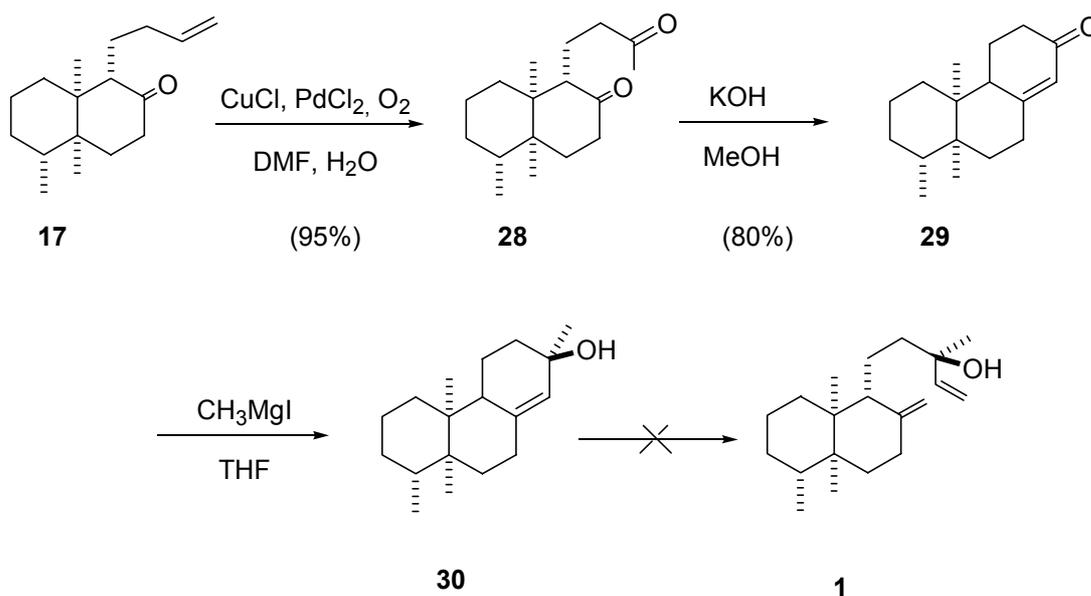


Debido a las dificultades y la imposibilidad de generar el anión deseado decidimos abordar la síntesis por otro camino.

⁸⁷ Cohen, T.; Zhang, B.; Cherkauskas, J. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11569-11584.

3.3.2.2 A través del compuesto tricíclico 30

Otra aproximación potencial al compuesto **1** se refleja en el esquema sintético 20. La secuencia tiene como pasos claves la adición al carbonilo en el sistema tricíclico y la posterior apertura del ciclo formado mediante una ROM (ring opening metatesis)⁸⁸.

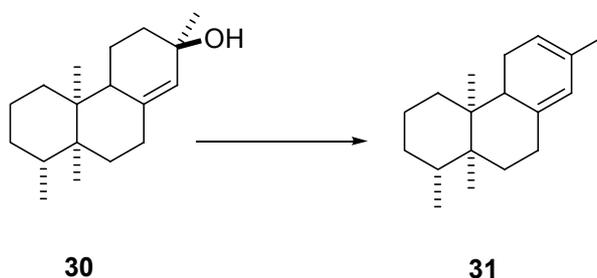


El producto resultante de la reacción de alilación de Sakurai, **17**, se sometió a las condiciones estándar de oxidación de Wacker⁶⁹. La oxidación del metileno terminal transcurre con rendimiento elevado. A continuación se induce la ciclación en medio básico que transcurre mediante la enolización de la metilcetona y la posterior reacción aldólica y deshidratación del alcohol resultante.

La siguiente etapa consistió en la adición de yoduro de metilmagnesio sobre la enona tricíclica. Esperábamos en este caso observar una selectividad en el ataque al carbonilo, en la etapa que generaría la estereoquímica relativa en C13.

⁸⁸ Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.

Desafortunadamente, el producto de adición evolucionó rápidamente al producto de deshidratación **31**, posiblemente durante el tratamiento acuoso en el final de reacción. Éste hecho nos hizo abandonar ésta aproximación.



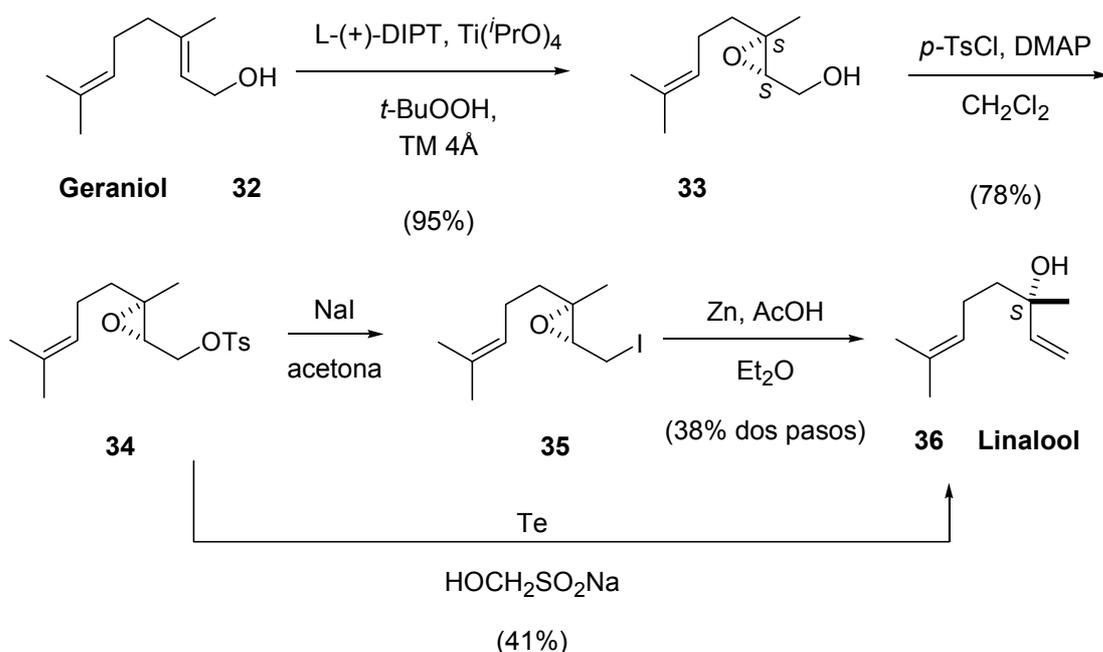
3.3.2.3 Mediante el uso de la reacción de Sharpless

En este punto pensamos que quizás una buena estrategia para llegar a **1** podría ser el empleo de la reacción de epoxidación de Sharpless para controlar la estereoquímica del C13. Con el fin de familiarizarnos con esta metodología y la posterior transformación del epóxido generado en el correspondiente alcohol alílico, ensayamos primero la ruta sobre un análogo simplificado de nuestra estructura de partida.

Así el Geraniol se sometió a las condiciones descritas por Sharpless⁸⁹ y se obtuvo el epoxigeraniol⁹⁰ **33**, con buen rendimiento. Esta reacción que fue descrita en 1980 por Sharpless implica la transformación de un alcohol alílico al correspondiente epoxialcohol con elevada pureza enantiomérica. En dicha transformación se utiliza *tert*-butilhidroperóxido; y en cantidades catalíticas Ti(*i*-PrO)₄ y como inductor de quiralidad un tartrato. En particular, al utilizar L-(+)-tartrato de isopropilo en condiciones experimentales optimizadas, que incorporan el uso de tamiz molecular de 4 Å, se obtuvo **33** en un 95%. El epóxido **33** se transformó en el correspondiente tosilato, **34**, según muestra el esquema 21 a continuación.

⁸⁹ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780, y referencias citadas.

⁹⁰ Rodríguez, C. M.; Martín, T.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4461-4472.



Esquema 21. Síntesis de (S)-Linalool a partir de Geraniol

Sobre el epoxigeraniol **34** ensayamos las dos rutas representadas en el esquema 21. La primera consta de dos etapas: primero la formación del yoduro que sin posterior purificación experimentó la apertura del éxido en condiciones ácidas. Estas dos etapas tuvieron un rendimiento global del 38%. La segunda vía consiste en el empleo del telurio metal en presencia de rongalite ($\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$). Este procedimiento genera Te^{2-} , que induce una sustitución nucleófila sobre el tosilato seguida por la apertura del epóxido y pérdida concomitante de Te elemental^{91,92}. En éste caso el rendimiento fue del 41% y la transformación requiere una sola etapa operacional.

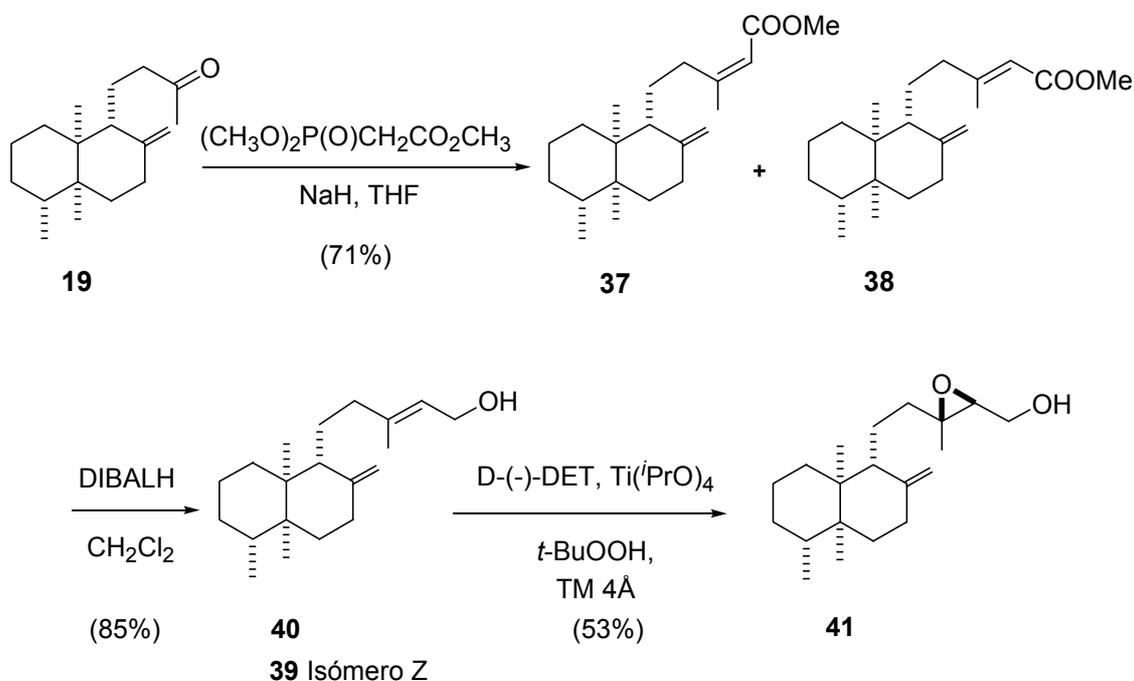
Con estos resultados, finalmente dirigimos nuestros esfuerzos hacia la síntesis de **1** en forma enantiopura usando como etapa clave⁹³ la apertura reductiva del epóxido presente en **41**. Con este fin retomamos la síntesis del nakamurol A a partir de la cetona **19**, cuya síntesis habíamos descrito en la primera

⁹¹ (a) Dittmer, D. C.; Discordia, R. P.; Zhang, Y.; Murphy, C. K.; Kumar, A.; Pepito, A. S.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 718-731. (b) Kumar, A.; Dittmer, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5583-5586.

⁹² Para ver un procedimiento alternativo, trabajando con el correspondiente yoduro, para convertir epoxi tosilatos en alcoholes alílicos terciarios, véase: Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2069-2072, y ref. 90.

⁹³ Para un procedimiento alternativo para la transformación de la cadena de 3-oxobutilo a 5-hidroxi-3-metil-3-pentenilo en el campo de los terpenos, véase: Barrero, A. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Rodríguez Rivas, A.; Linares Palomino, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6099-6113.

aproximación (3.3.1, página 44). La transformación de la cadena lateral se llevó a cabo por tratamiento de **19** con la sal sódica de trimetilfosfonoacetato en tetrahidrofurano y rindió una mezcla de diastereómeros **38:37** en relación 5:1 que no pudo separarse mediante cromatografía en columna.



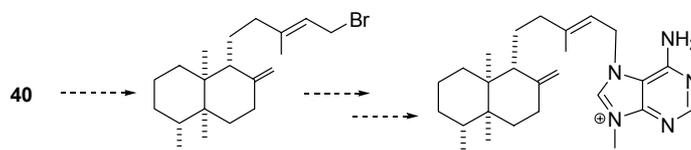
Esquema 22. Obtención enantioselectiva de 41

Siendo el isómero mayoritario **38**, el favorable a nuestros intereses, se llevó a cabo la etapa de reducción sobre la mezcla diastereomérica usando como agente reductor DIBALH⁹⁴. Esta reducción proporcionó el alcohol alílico **40**⁹⁵ (60% de rendimiento desde **19**) necesario para la epoxidación asimétrica de Sharpless, junto con el isómero minoritario **39**, que pudo separarse mediante cromatografía en columna.

El compuesto **40** se sometió a las condiciones descritas por Sharpless⁸⁹. En nuestro caso utilizamos el D-(-)-dietil tartrato (DET), que en presencia de isopropóxido de titanio y *terc*-butilhidroperóxido y tamiz molecular, proporcionó

⁹⁴ Ohba, M.; Kawase, N.; Fujii, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8250-8257.

⁹⁵ El alcohol alílico **40** es un precursor avanzado para la síntesis de otro producto natural, cuyo aislamiento se describe en la ref. 15:



el epóxido de configuración (13*R*, 14*R*) – **41** en un 53% de rendimiento como isómero mayoritario 9:1. El epóxido diastereómero pudo separarse sin dificultad. La stereoquímica de **41** se asignó en base a los datos espectroscópicos de correlación protón-protón (NOESY 600 MHz), teniendo en cuenta la correlación directa prevista teóricamente entre el uso de un determinado tartrato y la configuración del producto resultante ampliamente estudiada en la bibliografía⁹⁶ (véase figura 8).

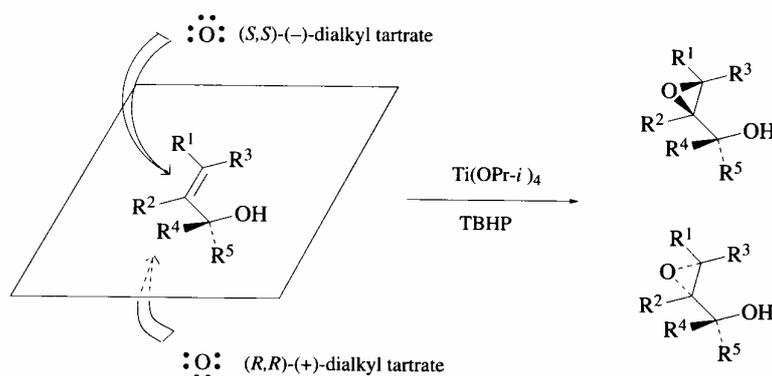
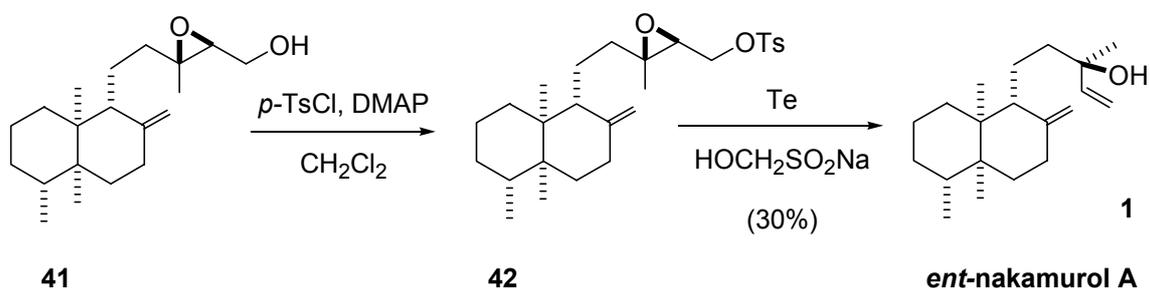


Figura 8

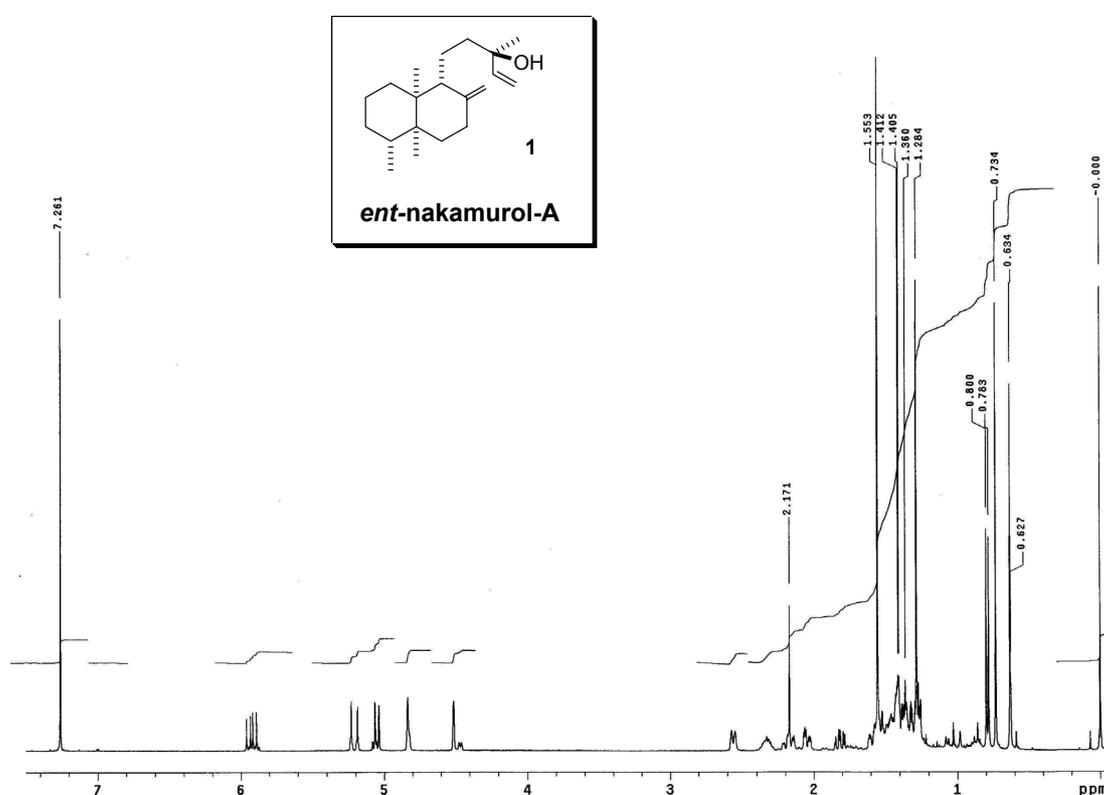
Para obtener el producto deseado **1** a partir de **41**, éste se transformó en el correspondiente tosilato, que se trató con telurio metal en presencia de rongalite (HOCH₂SO₂Na) en medio acuoso. Tras este proceso estereocontrolado se aisló el compuesto **1**, que mostró idénticos datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C al producto natural, nakamurol A descrito por Umeiyama¹⁴ en 1996.



Esquema 23. Obtención enantioselectiva del *ent*-nakamurol A mediante apertura reductiva del epóxido presente en **41**

⁹⁶ (a) Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89-116. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299.

Para establecer la estereoquímica absoluta del producto natural nakamurol A sólo fue necesario medir la rotación óptica del producto sintetizado **1**, cuya configuración absoluta es: (4*R*,5*S*,9*R*,10*S*,13*R*). El poder rotatorio del producto sintetizado **1** fue $[\alpha]_D = -36,3$ ($c = 0,02$, CHCl_3), valor de signo opuesto al descrito por Umeyama para el producto natural $[\alpha]_D = +39,1$ ($c = 1,6$, CHCl_3). Con ello se pone de manifiesto que el producto sintetizado es el *ent*-nakamurol A. Además se concluye que la configuración absoluta del diterpeno natural nakamurol A es: (4*S*,5*R*,9*S*,10*R*,13*S*).

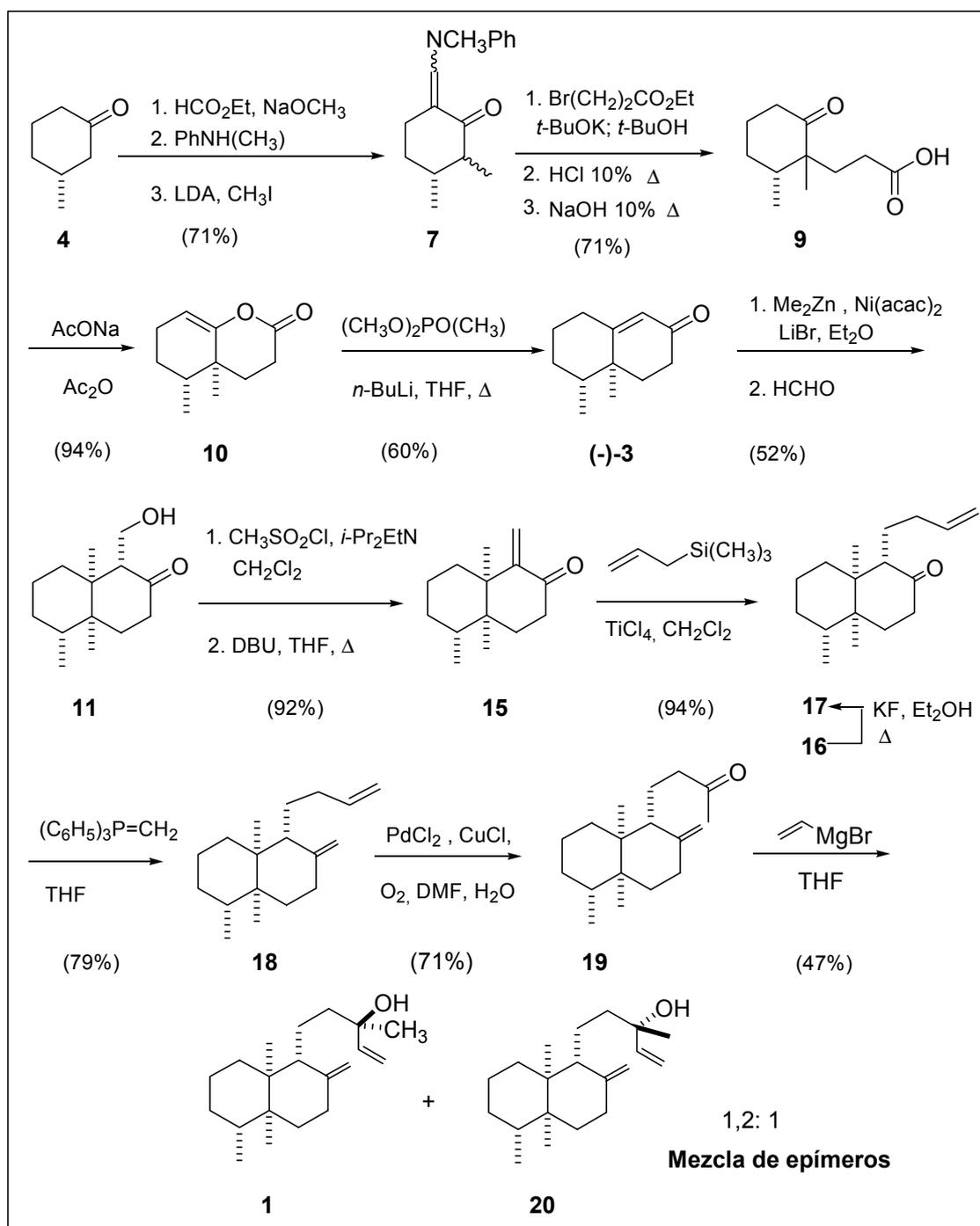


3.4. Conclusiones

La primera síntesis del *ent*-nakamurool A consta de dieciséis etapas a partir de la (-)-3-metilciclohexanona con un rendimiento global del 3,4% (Esquema 24, página 66). Sólo se obtiene un ligero control estereoquímico en la génesis del estereocentro en C13 que se basa en el control efectuado por la estructura del sustrato. La reacción del bromuro de vinilmagnesio sobre la cetona **19** tiene lugar de manera más rápida por la cara *Si* que por la cara *Re*.

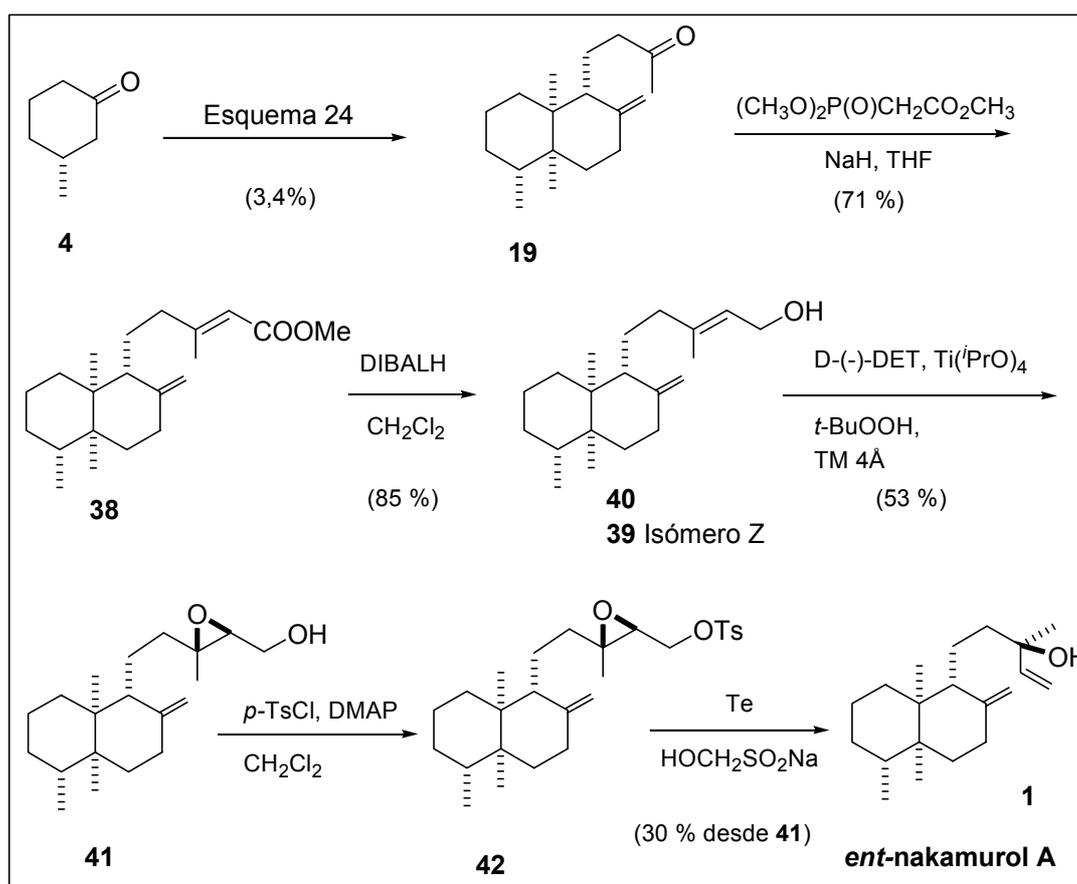
Es de resaltar que se ha establecido una regla empírica para la elucidación de la configuración relativa del C13, siempre que se disponga de los espectros de ¹H-RMN de ambos epímeros en C13, en productos con la misma subestructura C8 – C17 presente tanto en el nakamurool A como en los diterpenos de tipo labdano, manool y derivados. La diferencia de desplazamiento químico entre los protones vinílicos en C17 tiene un valor $\Delta\delta$ menor en los epímeros de configuración 13*S* que en los opuestos de configuración 13*R*, cuando la configuración en C9 sea *S*. En la serie enantiómera en la que C9 sea *R*, el menor valor para $\Delta\delta$ entre los protones en C17 será para el compuesto con configuración 13*R* (véase tabla 1, página 52)⁹⁷.

⁹⁷ En relación a esta conclusión es de interés un artículo de muy reciente aparición sobre síntesis de labdanos: Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778-1788.



Esquema 24. Primera síntesis del *ent*-nakamuroiol A

Se ha llevado a cabo la síntesis unívoca del *ent*-nakamurol A, que permite establecer inequívocamente la configuración relativa del carbono 13 y la configuración absoluta del diterpenoide de origen marino nakamurol A⁹⁸. En la síntesis de segunda generación el control en la estereoquímica del centro en C13 se establece en base a un proceso de epoxidación asimétrica de Sharpless, o sea que el control proviene del reactivo. Aunque el proceso de síntesis es algo más largo en número de etapas que el precedente, conduce enantioselectivamente al *ent*-nakamurol A sin que se altere su epímero en C3. La síntesis total consta ahora de 20 etapas con un rendimiento global del 0,32% desde la (-)-3-metilciclohexanona. Las dos síntesis descritas en esta Tesis para el nakamurol A son las primeras que se han establecido para un diterpenoide de tipo telepogano.



Esquema 25. Segunda síntesis del *ent*-nakamurol A

⁹⁸ Díaz, S.; Cuesta, J.; González, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7400-7406.

