



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA Y ELUCIDACIÓN
CONFIGURACIONAL DE LOS TERPENOIDES
NAKAMUROL A Y XILARENAL A**

Sandra Díaz Fité



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA
FACULTAD DE FARMACIA

Programa de doctorado: Química Orgánica y Farmacéutica

Biennio 1999-2001. Tutor: Dr. Josep Bonjoch

**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA Y ELUCIDACIÓN CONFIGURACIONAL
DE LOS TERPENOIDES
NAKAMUROL A Y XILARENAL A**

Memoria presentada por Sandra Díaz Fité
para optar al grado de Doctora en Farmacia

Dirigida por:

Dr. Asensio González Gazulla

Dr. Josep Bonjoch Sesé

Barcelona, julio de 2004

El trabajo recogido en esta memoria ha sido realizado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona desde el mes de setiembre de 1999 hasta el mes de diciembre de 2003 bajo la dirección conjunta del Dr. Asensio González Gazulla y del Dr. Josep Bonjoch Sesé.

Este trabajo de investigación ha sido financiado por la DGES (MECD, proyecto PB97-0877), por MCYT (proyecto BQU2001-3551) y en parte por DURSI (Catalunya, proyectos 1997SGR-00166, 1999SGR-00078 y 2001SGR00083).

Para a la realización de la presente Tesis Doctoral he recibido una Beca Predoctoral de Formación de Personal Investigador (2000FI 00086, DURSI de la Generalitat de Catalunya).

*Als meus pares i germans,
que ho són tot per mi.
Als meus avis,
que tant em van estimar i tant estimo.
Al Marçal,
amb qui vull compartir la vida.*

En primer lloc voldria donar les gràcies al Dr. Josep Bonjoch i al Dr. Asensio González per acollir-me en el grup d'investigació i oferir-me la possibilitat de realitzar la present Tesi Doctoral. Vull agrair-los la seva direcció constant i la seva dedicació durant aquests anys. En ells he trobat resposta als meus dubtes, així com suport als meus suggeriments.

Al Dr. Xavier Cuesta, sota la supervisió del qual vaig començar a interessar-me per la Química, qui em va donar la mà als primers passos al laboratori, i em va encomanar les ganes d'investigar... moltíssimes gràcies Xavi!

A tots els amics i companys del laboratori amb qui he viscut el dia a dia, els èxits i les patacades; aquells que em van rebre i em van ajudar a començar i els que darrera meu han emprès aquest camí: Pili i David, Marta Ecija, Mon i Jordi, Emma, Gemma, Xavi del Rio, Xavi Vila, Ben, Carme, Marina, Montse, Marta Huguet, Carlos, Laura, Mar, Arantxa, Robert, Oriol, Oscar, Nolo, Marta, Antònia, Sara, Sandra Rodríguez, Bego, Tania, Yohann, Neus, Maria, Rosa, Núria, Carmen...

En el dia a dia m'he sentit especialment recolzada, entesa i escoltada per les persones més properes i afins, vull agrair-los sincerament el seu suport: a Abdú, amb qui compartir taula i hores ha estat enriquidor i molt divertit. A la Nana, una persona de mentalitat oberta amb ganes de moure el Món... no puc evitar estar trista cada cop que tornes a Anglaterra. A l'Urbi, per totes les estones que fas agradables només pel sol fet de ser-hi i dir la teva! Ets el millor ensenyant vocabulari als foreigners. Al Francesc, perquè ets una de les persones més nobles que conec, i aprecio la teva amistat sincera. A l'Eva, perquè sempre escoltes i per la teva paciència, trobaré a faltar dinar plegades parlant del PT... A la Mercè, perquè vam començar juntes aquesta aventura, el Màster i el DEA...i ha estat inestimable el teu suport i comprensió, i hem compartit els moments més neguitosos; A la Susana, va ser dur veure com marxaves quan vas acabar, però el temps ha demostrat que la nostra, és una amistat ferma. És agradable trobar gent amb qui es comparteixen pensaments i sentiments; A la Marisa, perquè ets una de les persones amb qui és més fàcil parlar i connectar, segurament per això et trobaré molt a faltar, moltes vegades no ens han calgut paraules... A la Marfil, que puc dir a la meva "amigueta" del laboratori D, gràcies per les nostres converses i la teva amistat, perquè mirant-nos ens hem dit coses molt importants, perquè ets capaç de veure el que em passa pel cap i pel cor i jo no sóc capaç d'amagar-t'ho... No vull tancar aquest paràgraf sense pensar en tots els altres companys que han passat per aquí, per tots els moments compartits junts i pels que encara han d'arribar.

A tots els meus amics, però molt especialment a la meva colla: Mònica, Mitxel, Núria, Cristian, Rosario, Marc, Yoyes, M^a Carmen, Emi, Mikel, Sílvia, Kike, Samuel... Malgrat haver triat camins diferents a la vida, sé que sempre puc comptar amb vosaltres, gràcies!

A la gent amb qui comparteixo objectius i moltes hores fent esport, xerrant i rient: Guiomar, Glòria, Carme, Laura, Belluguet, Marcs, Anna, Marta, Montse, Antònia, però especialment al millor entrenador personal que conec, l'Emili, gràcies per la teva confiança i per totes les classes d'spinnig que m'han fet oblidar cabòries. També vull donar les gràcies als meus amics colomins: Sergi, Susi, Maurici, David, Alicia, Canela... Vosaltres aliens a aquest projecte m'heu donat forces per tirar-lo endavant!

Vull donar les gràcies de tot cor als meus pares, perquè tot m'ho heu donat i doneu, de la manera més generosa, i perquè sou els principals responsables d'aquest projecte de vida i de la nostra família, que tant estimo. Gràcies pel vostre suport i per regalar-me tres germans, sense els quals la vida hauria tingut un sabor ben diferent. Gràcies Tete, perquè els teus consells assenyats i els teus ànims mai m'han mancat, sé que sempre estaràs aquí. A tu Guiomar, que a més a més de ser la meva Germana en majúscules, i la dissenyadora de la portada d'aquest treball, ets l'arquitecta que m'omple d'orgull i l'amiga amb qui comparteixo projectes i neguits. I molt especialment a l'Aicard, que t'he vist néixer i et veig créixer dia a dia, tot i que sempre seràs el petit de casa... A tots cinc, i a la resta de la meva família: Avis, Tiets, Maria Jesús, Emili, Marçal, Josep M^a, Carme, Laia, Marta, Andrés, Natàlia, Tomás, al més petitó l'Àlex, que em fa saltar el cor d'alegria amb cada nova paraula i rialla, i a la Maria que està en camí i estic impacient per tenir-la als braços... moltíssimes gràcies per ser-hi!

Finalment vull donar les gràcies al Marçal, aquell noi reservat del laboratori B, amb qui ara vull compartir la vida... per estar al meu costat; per ser el fotògraf oficial de la portada; per patir amb mi els moments difícils i gaudir dels immillorables; per emplenar la meva vida de reptes i perquè amb tu les muntanyes s'aplanen, perquè ets el meu Sol... Gràcies!!!

A tots vosaltres,
per ser-hi.

Moltíssimes gràcies!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1 Introducción.....	3
1.2 Objetivos.....	7
• 1.2.1 Nakamurol A.....	8
• 1.2.2 Xilarenal A.....	9
• 1.2.3 Plan de síntesis.....	11
2. SÍNTESIS DE LA DECALONA 3	15
2.1 Precedentes en la síntesis estereoselectiva de la decalona 3	17
• 2.1.1 Síntesis de la decalona (+)- 3 vía la cetona de Wieland-Miescher (<i>Método A</i>).....	19
• 2.1.2 Síntesis de la decalona (+)- 3 a partir de la S-(+)-carvona (<i>Método B</i>).....	21
• 2.1.3 Síntesis de la decalona (-)- 3 vía la lactona de enol de Piers (<i>Método C</i>).....	22
• 2.1.4 Síntesis de la decalona (-)- 3 a partir de la R-(+)-pulegona (<i>Método D</i>).....	27
2.2 Preparación de los dos enantiómeros de la decalona 3	29
• 2.2.1 Síntesis de (-)- 3 utilizando el método C modificado.....	29
• 2.2.2 Síntesis de (+)- 3 utilizando el método A.....	31
2.3 Conclusiones.....	33
3. SÍNTESIS DEL NAKAMUROL A	35
3.1 Introducción.....	37
3.2 Síntesis de decalonas C9 y C10 disustituidas para la síntesis del nakamurol A.....	38
3.3 Transformación de la cadena del cetol 11	44
• 3.3.1 Primera síntesis del nakamurol A.....	44
• 3.3.2 Diseño de una vía unívoca para la configuración 13R.....	53
○ 3.3.2.1 A través de la sulfona 27	53
○ 3.3.2.2 A través del compuesto tricíclico 30	59

○ 3.3.2.3 Mediante la reacción de Sharpless.....	60
3.4 Conclusiones.....	65
4. SÍNTESIS DEL XILARENAL	69
A.....	
4.1 Introducción.....	71
• 4.1.1 Precedentes para la γ -oxidación de cetonas α,β -insaturadas en sistemas de octahidronaftalenona.....	72
• 4.1.2 Precedentes para la obtención de α' -vinilaldehídos en cetonas α,β -insaturadas.....	77
4.2 Resultados propios: Síntesis del 15-norxilarenal A.....	79
• 4.2.1 Vía oxidación en C1 e "isopropenilación" en C7.....	79
• 4.2.2 Estudios para la síntesis del 15-norxilarenal A vía alilación y ulteriores procesos oxidativos.....	87
• 4.2.3 Síntesis del 15-norxilarenal A (69).....	90
4.3 Síntesis del xilarenal A (2).....	94
4.4 Síntesis de segunda generación del xilarenal A: Síntesis formal del <i>ent</i> -xilarenal A.....	100
4.5 Conclusiones.....	102
5. EXPERIMENTAL.....	103
5.1 Datos generales.....	105
5.2 Síntesis de la naftalenona (-)- 3 vía la lactona de enol de Piers.....	108
5.3 Primera síntesis del nakamurol A.....	116
5.4 Síntesis unívoca del nakamurol A.....	135
5.5 Estudios sintéticos para la síntesis del 15-norxilarenal A.....	168
5.6 Síntesis de la naftalenona (+)- 3 vía la cetona de Wieland-Miescher.....	208
5.7 Síntesis del xilarenal A.....	214
5.8 Síntesis de segunda generación del xilarenal A.....	233
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	249

ABREVIATURAS, NOMBRES COMERCIALES Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
Acac	Acetilacetato
Ar	Arilo
atm	Atmósfera
ax	Axial
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
^t Bu, <i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
c	Concentración
COSY	Correlated Spectroscopy
Celite [®]	Agente para la filtración (SiO ₂ 90%, Al ₂ O ₃ 4%, Na ₂ O y K ₂ O 3,3%, Fe ₂ O ₃ 1,3%, CaO 0,5%)
cuant.	Cuantitativo
δ	Desplazamiento químico
Δ	Temperatura de reflujo
DBB	4,4'- <i>di-terc</i> -butilbifenilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEA	Dietilamina
DET	Tartrato de dietilo
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Disopropiletilamina
DIPT	Tartrato de isopropilo
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ec	Ecuatorial
equiv	Equivalentes
Florisil [®]	Silicato de Magnesio
GC	Gas chromatography
GCMS	Gas chromatography – Mass spectroscopy
FAB	Fast atom bombardement
HMDS	Hexametildisilazano
HMPA	Hexametilfosforamida
HREIMS	High resolution electronic impact mass spectroscopy
HPLC	High performance liquid chromatography
HPLC-MS	High performance liquid chromatography Mass spectrum
HPLC PDA	High performance liquid chromatography Photodiode Array Detector
HSQC	Heteronuclear single quantum coherente
IC ₅₀	Concentración inhibitoria 50
LDA	Diisopropilamiduro de litio