

-UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO-
-FACULTAD DE CIENCIAS
BIOQUIMICAS Y FARMACEUTICAS-



Lugar de trabajo:
Instituto de Química Orgánica de Síntesis
IQUIOS-CONICET-UNR
Rosario-Santa Fé

Estudio de rutas sintéticas dirigidas a Saudina

Autor: Guillermo Roberto Labadie

Director de Tesis: Dr. Manuel Gonzalez Sierra

1999

*A Juli,
por todo su amor y apoyo.*

*A mis hijos Iván y Natalia,
que iluminan mi vida.*

A mi Director, el Dr. Manuel Gonzalez Sierra, por haber aceptado dirigir este trabajo de Tesis, por su dedicación, su preocupación por mi formación científica y por enseñarme algunas cosas más además de química.

Agradecimientos

- En especial a la Dra. Raquel M. Cravero, entre otras cosas por haberme dado su apoyo incondicional desde el primer día, su preocupación por mi formación científica, por hacer más fácil el trabajo cotidiano y por la amistad que cultivamos.
- A la Dra. Viviana L. Ponzio, compañera infaltable desde aquel lejano día en primer año de la facultad.
- Al personal del IQUIOS por toda la colaboración brindada en el trabajo diario.
- Al Dr. Alejandro J. Vila, por facilitarme el uso de HyperChem[®] y por contagiarme su entusiasmo.
- Al Dr. Claudio Salomón, no solo por los cafés compartidos.
- Al CONICET, por las becas recibidas.
- Al Dr. Luis F. Sala, por acercarme a la investigación científica, por las oportunidades y los consejos brindados.
- A la Dra. Patricia Alegretti de la Universidad Nacional de la Plata y al Dr. Carlos Ardanaz de la Universidad Nacional de San Luis, por la realización de espectros de masa de baja resolución.
- A mi hermana Florencia, por los momentos compartidos y por ayudarme a editar este manuscrito.
- A Apple Personal Laser 12/640 por la calidad y velocidad en la impresión del manuscrito.
- A los que confiaron en mí, porque me dieron la fuerza para seguir luchando y a las que no lo hicieron, porque de este modo también contribuyeron a que siga adelante.

Abreviaturas y símbolos

Ac	grupo acetilo
Ác. <i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
AcOEt	acetato de etilo
AIBN	2,2'-diciano-2,2'-azopropano
Amb	ambiente
Bn	grupo bencilo
Bz	grupo benzoílo
calc.	calculado
°C	grados centígrados
CCD	cromatografía en capa delgada
Ch	grupo ciclohexenilo
Cp	grupo ciclopentenilo
δ	desplazamiento químico referido al TMS
d	doblete
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ΔH^\ddagger	entalpía de activación
ΔH_r	entalpía de reacción
DMF	dimetilformamida
DMPA	dimetilamino piridina
DMPU	dimetilpropilurea
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectros de masa
enO	efecto nuclear Overhauser
eq	equivalente/s
Et	grupo etilo
EtOH	etanol
Hex	hexano
HMPA	hexametil fosfotriamida
Hs	horas
Hz	hercio (ciclos por segundo)
i-Pr	grupo isopropilo
IR	espectro infrarrojo
J	constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo

LDA	diisopropilamiduro de litio
M	molar
m	multiplete
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
m/z	relación masa/carga
Me	grupo metilo
MeOH	metanol
min	minuto/s
mg	miligramos
mL	mililitros
mmoles	milimoles
NBA	N-Bromoacetamida
N,N-DMA	N,N-dimetil anilina
<i>n</i> -Bu	grupo <i>n</i> -butilo
NIS	N-iodosuccinimida
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
Ph	grupo fenilo
ppm	partes por millón
Pr	grupo propilo
RMN	resonancia magnética nuclear
sa	singlete ancho
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	grupo <i>ter</i> butilo
TBDMS	grupo <i>ter</i> butildimetilsililo
Temp.	temperatura
TFA	Ácido trifluoro acético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	grupo <i>tri</i> -isopropilsilano
TMS	tetrametilsilano

Parte de este trabajo de tesis dio lugar a las siguientes publicaciones reportadas en transcurso de esta tesis y en años subsiguientes:

Stereoselective synthesis of a model tetracyclic ketalic portion of Saudin
Guillermo R. Labadie, Raquel M. Cravero and Manuel González-Sierra
Synth. Comm. **1996**, 26, 4671-4684.

Studies of birch reductive alkylation of substituted α -tetralones.
Guillermo R. Labadie, Raquel M. Cravero and Manuel González Sierra.
Synth. Commun. **2000**, 30, 4065-4079.

Epoxidation behavior of 8a-alkyl-1,2,3,4,6,8a-hexahydro-naphthalen-1-ones and oles.
Guillermo R. Labadie, Raquel M. Cravero and Manuel González Sierra.
Synthesis **2001**, 5, 708-712.

Radical cyclizations of bromo ketals derived from homoallylic alcohols.
Guillermo R. Labadie, Raquel M. Cravero and Manuel González Sierra.
Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 1811-1814.

The stereochemistry determination of epoxides located on 5,6-position of decalinic systems.
An empiric rule using ^{13}C NMR analysis.
Raquel M. Cravero, Guillermo R. Labadie and Manuel Gonzalez Sierra.
Can. J. Chem. **2002**, 80, 7, 774-778.

Decomposition mechanism of Birch-Alkylation products of α -Tetralones.
Guillermo R. Labadie, Guillermina L. Estiú, Raquel M. Cravero,
and Manuel Gonzalez-Sierra.
Theochem **2003**, 635, 173-182.

Convergent approaches to Saudin intermediates.
Raquel M. Cravero, Manuel González Sierra and Guillermo R. Labadie.
Helv. Chim Acta **2003**, 86, 2741-2753

Synthesis of the tetracyclic bis-acetal lactone portion of Saudin.
Guillermo R. Labadie, Liliana E. Luna, Manuel Gonzalez-Sierra and Raquel M. Cravero.
Eur. J. Org. Chem **2003**, 3429-3434.

INDICE GENERAL

Capítulo 1: Introducción

Introducción	1
Saudina:	
1- Generalidades	6
2- Biogénesis	7
3- Aislamiento y elucidación estructural	8
4- Actividad biológica	10
5- Propósito de la síntesis	12
6- Otros intentos de síntesis	13

Capítulo 2: Estudio de síntesis mediante una estrategia convergente

1- Antecedentes y diseño de la síntesis	24
2- Resultados y discusión	30
3- Estudios futuros	58

Capítulo 3: Estudio de síntesis mediante una estrategia lineal

1- Antecedentes y diseño de la síntesis	61
2- Resultados y discusión	69

Resumen y Conclusiones 110

Parte Experimental

Materiales y métodos	114
Resultados	117

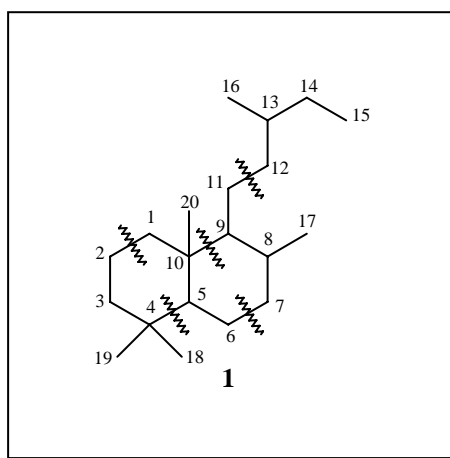
Referencias bibliográficas 160

Espectros seleccionados 177

Capítulo 1: Introducción

INTRODUCCION

Los labdanos constituyen una amplia familia de diterpenos naturales, cuyo esqueleto básico de 20 átomos de carbono está constituido por 4 unidades isoprenoides y presenta la estructura general **1**. Se los encuentra ampliamente distribuidos en la naturaleza en numerosas plantas, especialmente en el reino vegetal donde constituyen algunos de los tipos más comunes de diterpenos presentes en las plantas superiores¹. En general, muchas de las plantas de donde se extraen estos compuestos son utilizadas, en la medicina tradicional, para múltiples aplicaciones terapéuticas.

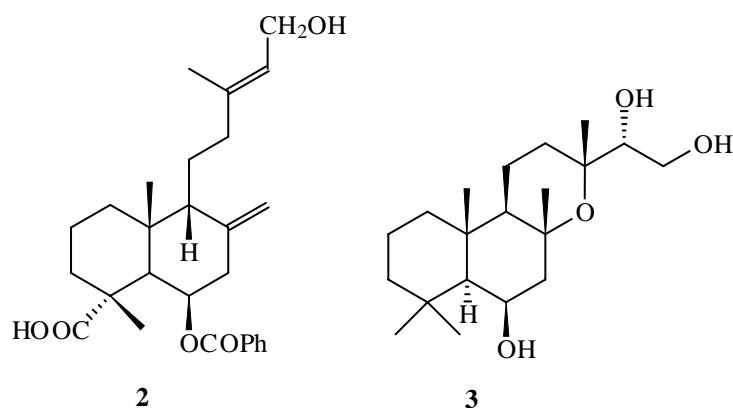


Partiendo de la estructura básica **1** se los encuentra con distintos arreglos de anillos y diversos grados de oxidación. Algunos de los miembros de esta familia de compuestos que presentan estructuras típicas y propiedades biológicas interesantes son por ej.: el Ácido Escopárico **A 2**, aislado del extracto de *Scoparia dulcis* L., cuyo nombre popular es “Typycha Kuratu”², una hierba que crece en zonas tropicales y subtropicales y se utiliza en la medicina folklórica

¹Connolly, J.D. and Hill, R. A, Eds. “Dictionary of Diterpenoids.” Chapman & Hall, London, 1991, Vol. II, pag. 677-742

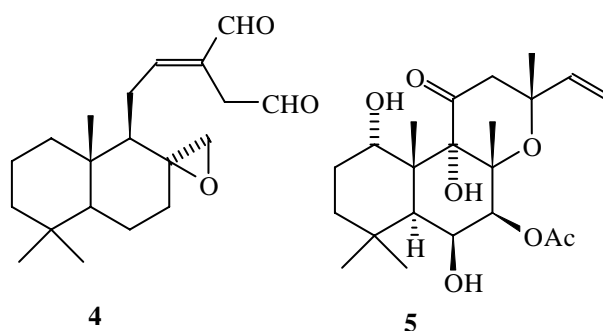
²Abad, A.; Arno, M.; Agullo, C.; Cuñat, A.C.; Meseguer, B. and Zaragoza, R.J. *J. Nat. Prod.* **56**, 2133-2141 (1993)

de Paraguay para el tratamiento enfermedades del estomago y del hígado. Este compuesto posee actividad inhibitoria de la β -glucuronidasa³.



Otro compuesto interesante es (-)-Borjatriol **3**, que pertenece a la familia de los 8,13-epoxilabdanos y fue aislado de las partes aereas de *Sideritis mugronensis* Borja, una planta salvaje cuyas infusiones se han usado tradicionalmente en España, por sus propiedades antireumáticas y digestivas. Teniendo en cuenta estas propiedades se realizaron estudios farmacológicos de (-)-Borjatriol, encontrándolo activo como antiinflamatorio y antiartrítico.

Dos compuestos que es importante mencionar por sus importantes actividades biológicas son Aframodial **4** y Forskolina **5**. El primero, aislado de *Aframomum danellii*⁴ una planta que



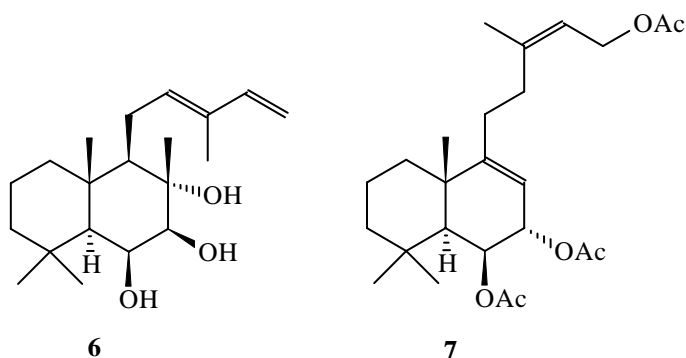
crece en Camerún presenta, entre otras, una actividad antifúngica de amplio espectro, citotoxicidad y principios hipercolesterolémicos. El segundo fue aislado de *Coleus*

³ Hayashi, T.; Kawasaki, M.; Okamura, K. Tamada, Y.; Morita, N.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Miwa, Y.; Taga, T. *J. Nat. Prod.* **55**, 1748-1755 (1992)

⁴ Ayafor, J. F.; Tchuendem, M. H. K.; Nyasse, B.; Tillequín, F.; Anke, H. *J. Nat. Prod.* **57**, 917-923 (1994)

*forskohlii*⁵, una planta medicinal utilizada en la India que presenta actividad como regulador de la presión arterial y propiedades cardioactivas.

Otro ejemplo interesante reportado recientemente es Crotomachlina **6** aislado de *Croton macrostachys*⁶ una planta que crece en la zona este de Africa. Crotomachlina ha mostrado actividad *in vitro* como un potente antilipoxigenasa⁷. Por último es de destacar que los labdanos no se encuentran solo en las plantas, también se los ha encontrado en organismos marinos, a modo de ejemplo se muestra el compuesto **7** que fue encontrado en el molusco *Trimusculus peruvianus* que vive en las costas de Chile. Este compuesto ha mostrado una modesta actividad antimicrobiana.



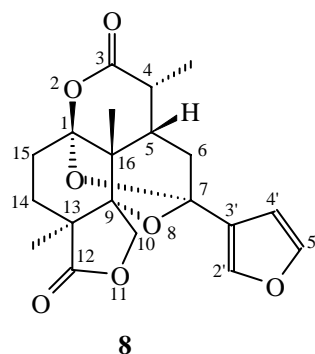
A mediados de los años ochenta en el marco de un proyecto exploratorio de plantas medicinales en Arabia Saudita se estudió los constituyentes de las hojas de *Cluytia richardiana* (L). Esta planta crece en la región montañosa de la provincia de Aseer al oeste del país y su nombre folclórico en árabe es “Sa’ oor”. Los estudios etnobotánicos realizados en gran cantidad de especies del género *Cluytia*, ampliamente usadas en medicina folclórica, han mostrado que tienen un potencial valor medicinal, por lo tanto ésta planta aparecía como una fuente potencial de nuevos compuestos biológicamente activos. Iniciados los estudios, se encontraron numerosos compuestos novedosos relacionados con los labdanos.

⁵ Bath, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; de Souza, N. J.; Fehlhauer, H.-W. *Tetrahedron Lett.* **18**, 1669-1672 (1977)

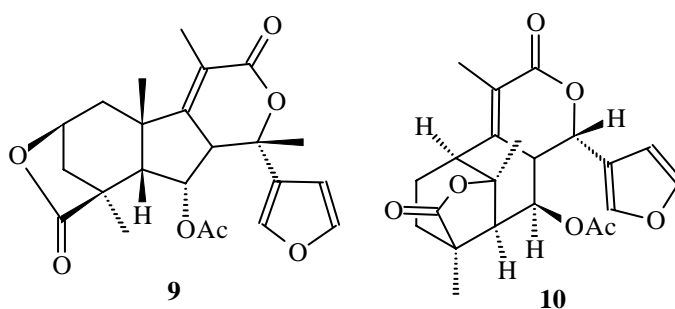
⁶ Comunicación personal del Prof. Kuba, Y de la Universidad de California, Berkeley.

⁷ Herlem, D. Khoung, -Huu, F; Kende, A. S. *Tetrahedron. Lett* **34**, 5587-5590 (1993)

A partir del año 1985 fueron publicadas el aislamiento y la caracterización de nuevos compuestos; los que fueron sometidos a rigurosos estudios estructurales y a ensayos de actividad para determinar sus propiedades biológicas.



Fue así como, en 1985 el grupo de Mossa y colaboradores⁸ aisló y caracterizó a Saudina **8**. A partir de ese año y hasta el presente aparecieron otras publicaciones⁹ de nuevos derivados de los labdanos con estructuras desconocidas hasta el momento. Desde 1985 hasta el presente han sido reportados nuevos derivados de labdanos con estructuras novedosas. Se pueden definir tres grupos estructurales genéricos ejemplificados por: Saudina (Saudinólido y su dehidroderivado), Richardianina I y II (y sus hidroxiderivados) y Cluytenos (del A al F).

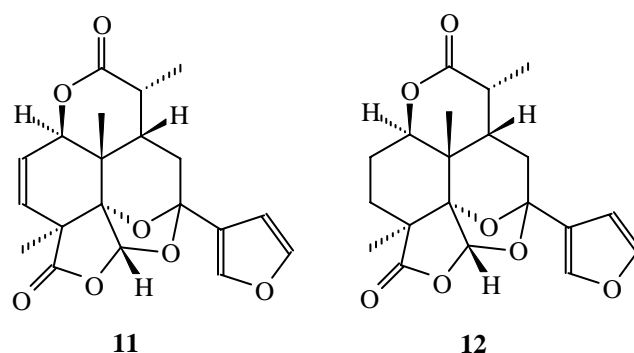


⁸ Mossa, J. B.; Cassady, J. M.; Antoun, M. D.; Byrn, S. R.; McKenzie, A. T.; Kozlowski, J. F.; Main, P. *J. Org. Chem.* **50**, 916-918 (1985)

⁹ a) Mossa, J. B.; Cassady, J.; Kozlowski, F.; Zennie, T. M.; D. Antoun, M.; Pellechia, M. G.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R. *Tetrahedron Lett.* **29**, 3627-3630 (1988); b) Muhammad, I.; Mossa, J. B.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.N; El-Ferally, H. F. S.; McPhail; A. T. *J. Nat Prod.* **57**, 248-255 (1994); c) Muhammad, I.; Mossa, J. B.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.; El-Ferally, H. F. S.; McPhail; A. T. *Phytochemistry* **37**, 1377-1381 (1994).

A modo de ejemplo se muestran Richardianina I **9** y Cluyteno C **10**, Saudinólido **11** y su dihidroderivado **12**¹⁰.

Todos estos productos naturales aislados de *Cluytia richardiana* mostraron ser diterpenoides del grupo de los labdanos prefuranoides. De todos estos compuestos el más interesante desde el punto de vista de su actividad biológica, es Saudina. Este compuesto presenta actividad hipoglucemiante, la cual fue demostrada mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*.



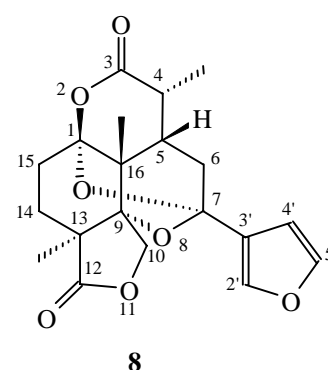
Debido a su interesante estructura y a su actividad biológica sin duda Saudina **8**, es el que despierta el mayor interés.

SAUDINA

1-Generalidades

Saudina, este nuevo diterpeno fue aislado de las hojas de la planta. Se lo propone como un derivado de los diterpenoides del grupo de los labdanos prefuranoides.

Con un esqueleto altamente oxigenado y reordenado, el arreglo de anillos bis acetálico que presenta es único¹¹. Este compuesto aparece como un 6,7-secolabdano con dos grupos lactona; su



estructura corresponde a (-)-(1 R, 4 R, 5 S, 7 R, 9S, 13 S, 16 R) - 7 - (3' - Furanil) - 4, 13, 16

¹⁰ Mossa, J. B.; Muhammad, Y.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.; El-Ferally, H. F. S.; McPhail, A. T. *J. Nat Prod.* **59**, 224-231 (1996).

trimetil - 2, 8, 11, 17 - tetraoxo pentaciclo [7. 6. 1^{1,7}, 0^{5,16}, 0^{9,13}] heptadeca 3, 12 diona.

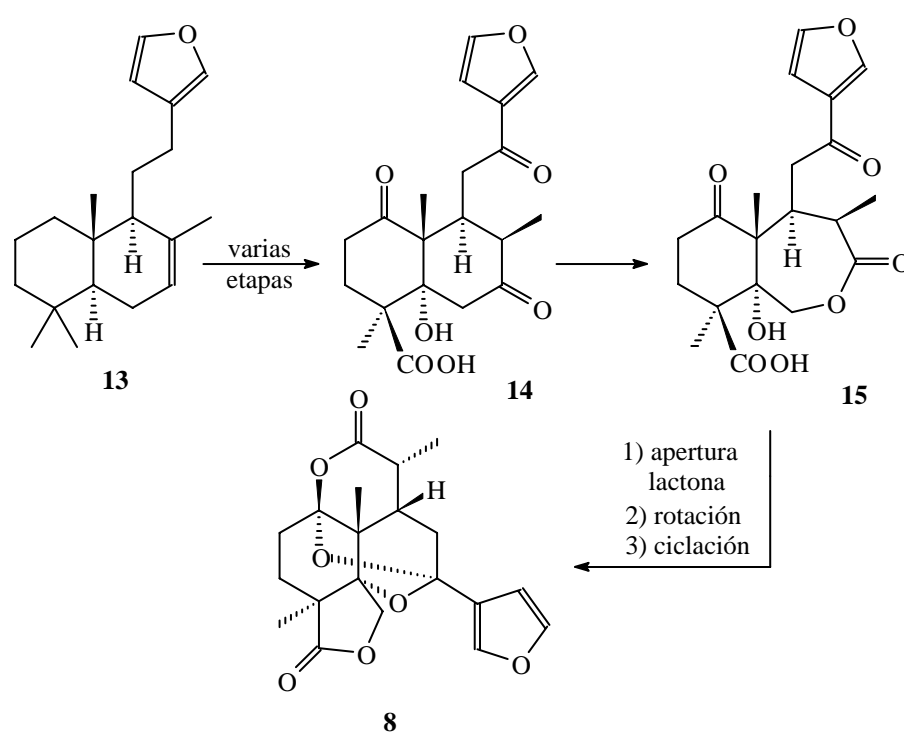
La molécula posee siete centros estereogénicos de los cuales cinco son cuaternarios.

2-Biogénesis

En la publicación original donde se describe su aislamiento y caracterización se propuso una biogénesis hipotética para Saudina⁸. La misma se muestra en el

Esquema 1.

ESQUEMA 1



Esta biogénesis hipotética involucra un nuevo ordenamiento de grupos lactona en una única estructura poliéter.

Saudina puede formarse partiendo de un esqueleto de furano-labdano **13**, que sufre varias etapas de oxidación sucesivas para proveer un intermediario altamente oxigenado **14**. Este último por oxidación mediante una reacción tipo Baeyer- Villiger de la cetona del anillo β

¹¹White, J. D.; Marchand, P. S. "Bioorganic Chemistry" Van Temelen, E. E. Ed; Academic Press; Vol. II, pp 337 (1978).

genera la ϵ -lactona **15**, que seguida de hidrólisis, reordenamiento del anillo β y posterior ciclación da el diterpeno ciclado.

3-Aislamiento y elucidación estructural

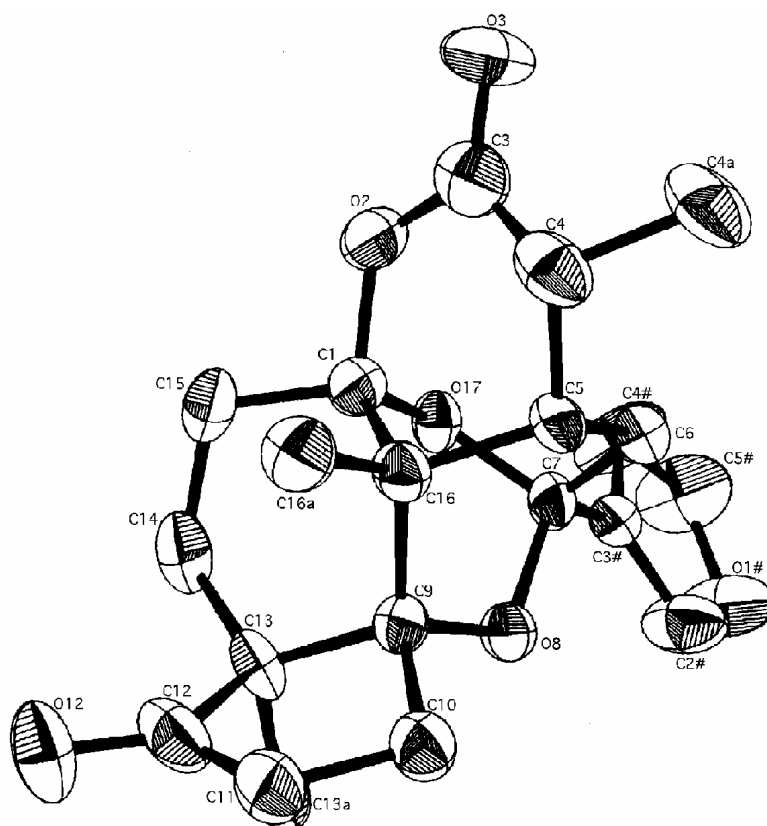
En 1985 Mossa y colaboradores aislaron Saudina del extracto de éter de petróleo de *Cluytia richardiana* que crece en Arabia Saudita. El proceso de aislamiento consiste en la extracción con éter de petróleo (60 - 80°C) que da un precipitado naranja, el cual es cromatografiado en silicagel con Acetato de etilo : Hexano (1:1) para dar **6** en un 0,06 % de rendimiento. La cristalización de **6** de acetato de etilo:tetracloruro de carbono, da cristales que funden a 202-203 °C, $[\alpha]_D = -12$ °C (c 0,094, CHCl₃). La estructura fue determinada mediante el análisis de sus espectros IR, UV, HRMS, RMN y difracción de rayos X de mono cristal. Saudina absorbe a 1760 cm⁻¹ y 1735 cm⁻¹ en el espectro infrarrojo, lo que indica la presencia de dos ésteres, siendo cada uno de ellos aparentemente una γ -lactona. Presenta una absorción a λ_{\max} ($\epsilon = 6700$) en el UV indicando la posible presencia de un anillo de furano. La fórmula molecular determinada para Saudina es C₂₀H₂₂O₇, en base a su espectro de masa de alta resolución m/z 374,1376 (calculado 374,1365). Otros picos significantes en su espectro de masa fueron: (m/z) 176,9 (43,7 %) y 94,9 (100 %). El último pico corresponde a un fragmento derivado de la ruptura del enlace π del anillo furano para dar un fragmento C₅H₃O₂.

Se obtuvo información estructural más amplia analizando su espectro de RMN de ¹H a 470 MHz donde se observan 22 protones no intercambiables por D₂O. Un furano β sustituido caracterizado por señales a δ (ppm) = 7,55 (dd), 7,40 (t) y 6,43 (dd). A campos más altos se encuentran las siguientes señales: un metileno unido a oxígeno a δ (ppm) = 4,34 (d, J = 9,9 Hz) y a 4,12 (d, J = 9,9 Hz) asignable a la γ lactona y un cuarteto de dobletes a δ (ppm) = 3,04 para el protón metino acoplado a un metino adyacente y un metilo (CH₂CHCH₂CH₃). El

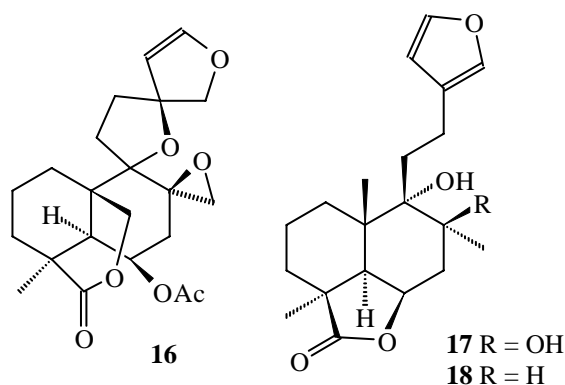
grupo metilo en este grupo aparece a δ (ppm) = 1,31 el otro metino a δ (ppm) = 2,26 y el metileno a δ (ppm) = 2,44 y 1,82. Las señales de un CH₂-CH₂ aparecen a δ (ppm) = 2,40; 1,95; 1,85; y 1,18. El espectro de RMN de ¹³C a 50 MHz muestra veinte carbonos incluyendo las señales correspondientes al furano (δ (ppm) = 107,95; 125,5; 139,88 y 143,51); 2 carbonilos de lactonas (δ (ppm) = 170,95 y 179,29) y 3 centros altamente oxigenados cuaternarios (δ = 82,55; 95,07 y 105,33).

Estos datos indicaron que Saudina poseía la estructura es un diterpeno nuevo y altamente oxigenado pero no permitieron una completa asignación estructural. Para establecer la estructura y asignar en forma no ambigua las señales de RMN de ¹H y de ¹³C los autores recurrieron a un análisis estructural por difracción de rayos X. Los resultados de los cálculos cristalográficos realizados usando MULTAN 82, (**Figura 1**) permitieron establecer la

FIGURA 1



estructura y asignar inequívocamente la mayoría de las señales de RMN. La configuración absoluta de Saudina no ha sido aún elucidada ya que la cristalografía realizada sólo sirvió para determinar la estereoquímica relativa. La elección de una serie enantiomérica como se muestra aquí, se hizo simplemente basado en la relación biogenética sugerida para los diterpenoides labdánicos Nepatoefolin **16**^{12,13}, Leantonina **17**¹⁴ y Marrubina **18**.



La estereoquímica de Marrubin ha sido rigurosamente probada mediante dos investigaciones estructurales independientes y también confirmada por su síntesis total¹⁵. De todos modos, esta elección es todavía tentativa debido a que un número de miembros naturales de esta clase de terpenos es derivado del esqueleto de labdano enantiomérico en los centros de C-5, C-9 y C-16.

4-Actividad Biológica

En 1988, tres años después del aislamiento y de la determinación estructural de Saudina, Mossa y colaboradores reportaron los resultados de sus estudios sobre los efectos hipoglucemicos de Saudina¹⁶. Puesto que numerosos constituyentes

¹²Von Dreele, R. B.; Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Perdue, R. E.; Jr. White, J. D.; Marchand, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6236-6244 (1975).

¹³White, J. D.; Marchand, P. S. *J. Org. Chem.* **38**, 720-728 (1973).

¹⁴White, J. D.; Marchand, P. S.; Whalley, W. B.: *J. Chem. Soc. Chem. Comm* 1315-1316 (1969).

¹⁵a) Appleton, R. A.; Fulke, J. W. B.; Henderson, M. S.; McCrindle, R. *J. Chem. Soc. Chem. C* 1943-1944 (1967) b) Wheeler, D. M. S.; Wheeler, M. M.; Fetizon, M.; Castine, W. H. *Tetrahedron* **23**, 3903-3911 (1967) c) Mangoni, L.; Adilnoti, M. Laonigro, G.; Caputo, R. *Tetrahedron* **28**, 611-623 (1972).

¹⁶Mossa, J. S.; El-Denshary, E. S.; Hindawi, R.; Ageel, A. M. *Int. J. Crud. Drug. Res.* **26**, 81-87 (1988).

presentes en la familia *Euphorbiaceae* poseen actividades farmacológicas que van desde antibacteriana, antitumoral, antileucémica hasta efectos antiúlceras. En un intento por investigar otras posibles actividades de estas sustancias entre las que se incluyeron a Saudina, los autores observaron que los extractos de las plantas de *Euphorbiaceae* y Saudina ejercen efectos hipoglucémicos. Este descubrimiento condujo a estudiar los efectos en el nivel de azúcar en sangre y en la secreción de insulina en experimentos con animales ambos *in vivo* e *in vitro*. En estos experimentos, una droga conocida, la Tolbutamida, fue usada como testigo (patrón de comparación).

El LD₅₀ oral de Tolbutamida en ratones es de $490 \pm 12,9$ mg/Kg en tanto para Saudina es de $500 \pm 15,8$ mg/Kg.

Los resultados de los experimentos *in vivo* muestran que Saudina (dosis oral 80 mg/Kg o inyectable 40 mg/Kg) causa efectos hipoglucémicos significantes después de 2 horas de administrada en ratones no aloxonizados, bajando los niveles de glucosa en un 15 a un 30 %, produciéndose el mismo efecto con Tolbutamida utilizando una dosis de 150 mg/Kg en forma oral.

De todos modos, Saudina no ha mostrado tener efecto alguno en los niveles de glucosa en sangre de ratones aloxonizados, a diferencia de Tolbutamida que los tiene. Saudina (40 mg/Kg i.p. inyectable) también causa significantes efectos hipoglucémicos y acción hipoinsulínicas en ratones no aloxonizados alimentados 2 horas después de inyectados; el descenso del nivel de Glucosa en sangre es de $132,14 \pm 3,82$ mg % a un nivel de $111,85 \pm 2,21$ mg % y la actividad de insulina en plasma de $16,37 \pm 0,90$ unid./ml a 7,25 unid/ml.

Así mismo, Saudina causa una reducción significante en el glucógeno contenido en el hígado de ratones alimentados, tanto en grupos aloxonizados, como no-aloxonizados, de $61,00 \pm 1,90$ mg/0,5g de hígado húmedo a $31,6 \pm 1,3$ mg/0,5g de hígado húmedo para ratones

aloxonizados y de $82,3 \pm 9,10$ mg/0,5g de hígado húmedo a $49,1 \pm 3,6$ mg/0,5g de hígado húmedo para no aloxonidos.

Los resultados *in vivo* muestran que en islotes de Langerhans que fueron perfundidos con varias concentraciones de Saudina (50-300 mg/150 ml de medio de perfusión), la producción de insulina del islote fue reducida en forma dependiente de la concentración. El porcentaje de reducción de insulina, en respuesta a una perfusión de 50 a 300 mg/150 ml de buffer, fue de 35 a 50 respectivamente.

Para una comparación, la adición de DMSO al buffer de perfusión de los islotes no afecta la secreción de insulina. Obviamente Saudina ejerce un marcado efecto inhibitorio de la secreción de insulina *in vitro*. De los experimentos *in vivo* e *in vitro* mencionados arriba resulta claro que:

Saudina cambia el nivel de azúcar en sangre por un mecanismo distinto que el de la Tolbutamida. Aunque el mecanismo de Saudina como agente hipoglucémico es desconocido, se puede deducir que actúa por un mecanismo diferente al de la secreción de insulina, puesto que su efecto hipoglucémico está asociado a un significativo descenso de la actividad de insulina en plasma. El inesperado descenso del contenido de glucógeno en hígado, en respuesta a Saudina, puede ser debido a la inhibición de la liberación de insulina más que a un efecto directo de la droga.

5-Propósito de la síntesis

Existen tres razones principales para iniciar los estudios sintéticos de Saudina:

- 1) Es un potencial agente de aplicación terapéutica. Ello podría contribuir al desarrollo de drogas más potentes en la quimioterapia de la diabetes.
- 2) La síntesis de modelos simplificados permitiría identificar el o los grupos farmacóforos en Saudina e iniciar el estudio hacia nuevos agentes.

3) El importante desafío que implica Saudina para un químico sintético debido a su estructura novedosa y altamente compleja, teniendo en cuenta que desde su aislamiento en 1985 todavía no ha sido sintetizada.

6- Otros intentos de Síntesis

No se ha reportado hasta el momento ninguna síntesis total de Saudina. En la literatura han aparecido dos tesis^{17,18} con la descripción de los esfuerzos sintéticos del Grupo del Profesor Boeckamn Jr. de la Universidad de Rochester en Estados Unidos hacia la síntesis total de este compuesto y durante 1998 un trabajo realizado por el grupo del Profesor Winkler¹⁹ de la Universidad de Pennsylvania de ese mismo país con el estudio de una nueva estrategia sintética hacia este compuesto.

La primera Tesis data que del año 1991 fue realizada por Yue Fang teniendo en cuenta la biogénesis hipotética de Saudina sugerida por Mossa y colaboradores⁸, el enfoque usado fue una aproximación no biomimética.

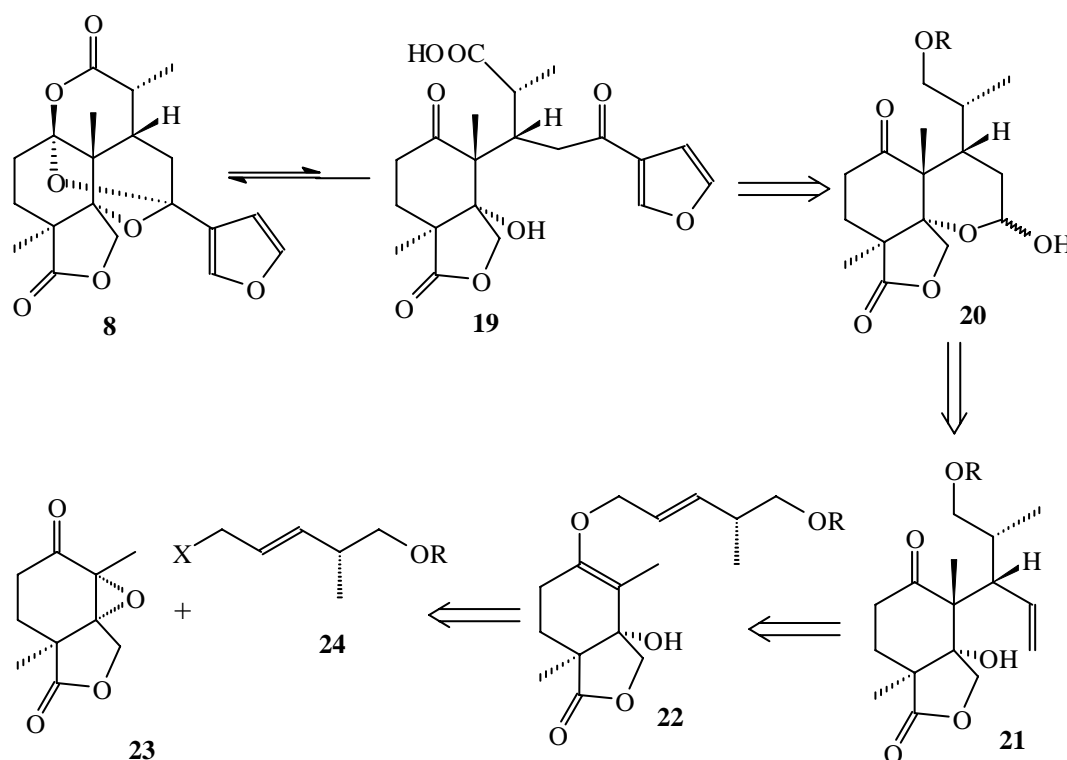
La estrategia retrosintética propuesta en esta tesis se muestra en el **Esquema 2**. En primer lugar se asume que Saudina deriva de un precursor proveniente de la hidrólisis de la δ -lactona y del acetal: el intermediario **19**. Esta desconexión supone que Saudina no se encuentra en la naturaleza en su forma hidrolizada, debido a su alta estabilidad termodinámica, que proviene de la presencia de un sistema bisacetal cíclico. Teniendo esto en cuenta, se puede asumir que de obtener el compuesto abierto **19**, éste se ciclaría espontáneamente a Saudina.

Para obtener el precursor de este compuesto, la estrategia propuesta fue la adición de un organofuránico sobre el compuesto **20**, que a su vez provendría del compuesto **21** mediante una reacción de hidrobtoración y oxidación.

ESQUEMA 2

¹⁷ Yue, F. Tesis Dissertation CA **117**, 171746m (1992)

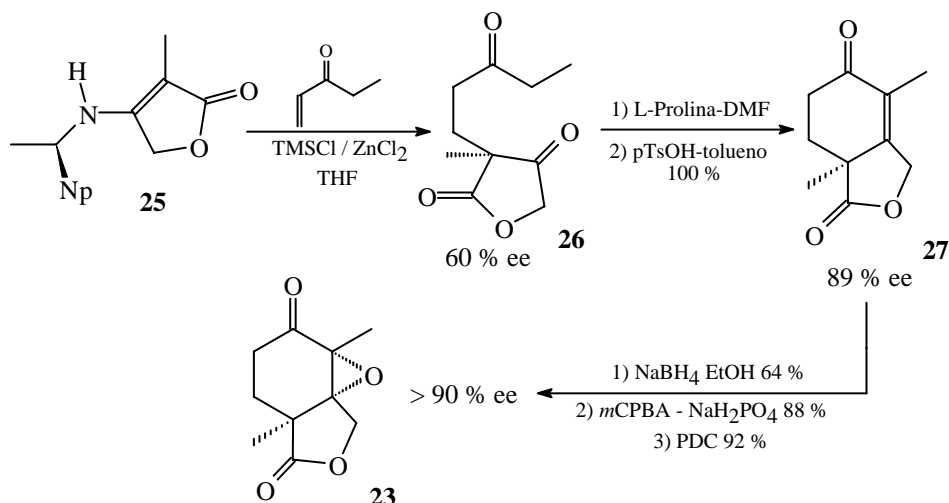
¹⁸ Neeb, M. J. Tesis Dissertation CA **125**, 168365w (1996)



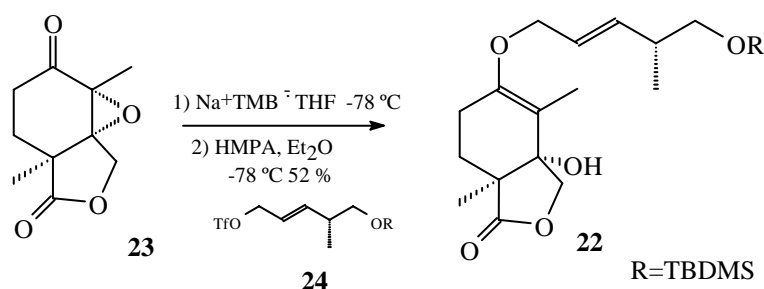
El intermediario **21** se obtendría utilizando un reordenamiento estereoselectivo de Claisen del enol éter **22**, que daría lugar a la obtención de la configuración del carbono cuaternario en forma correcta. El enol éter **22** se podría generar a partir de la epoxi-lactona **23**, mediante una reacción de apertura reductiva del epóxido, utilizando el compuesto **24** para atrapar el enol.

La síntesis comienza con la preparación del compuesto **23** en forma ópticamente activa. Como precursor usaron una imina quiral del ácido metil tetrónico **25** mediante una reacción de Michael con etil-vinil cetona para dar el producto **26** y posteriormente una condensación aldólica con L-prolina que se deshidrata en condiciones ácidas para dar la enona **27**. Posteriormente mediante una secuencia de reducción del grupo carbonilo, epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico y reoxidación del alcohol obtiene **23**.

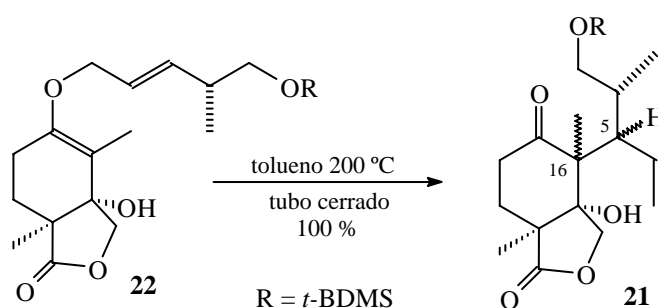
¹⁹Winkler, J. D. Doherty, E. M. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2253-2256 (1998)



Las otras etapas claves fueron optimizadas entre muchas variantes. La apertura del epoxido en **23** se realizó utilizando el radical anión del trimesitilborano, atrapando el enolato con el compuesto **24**.

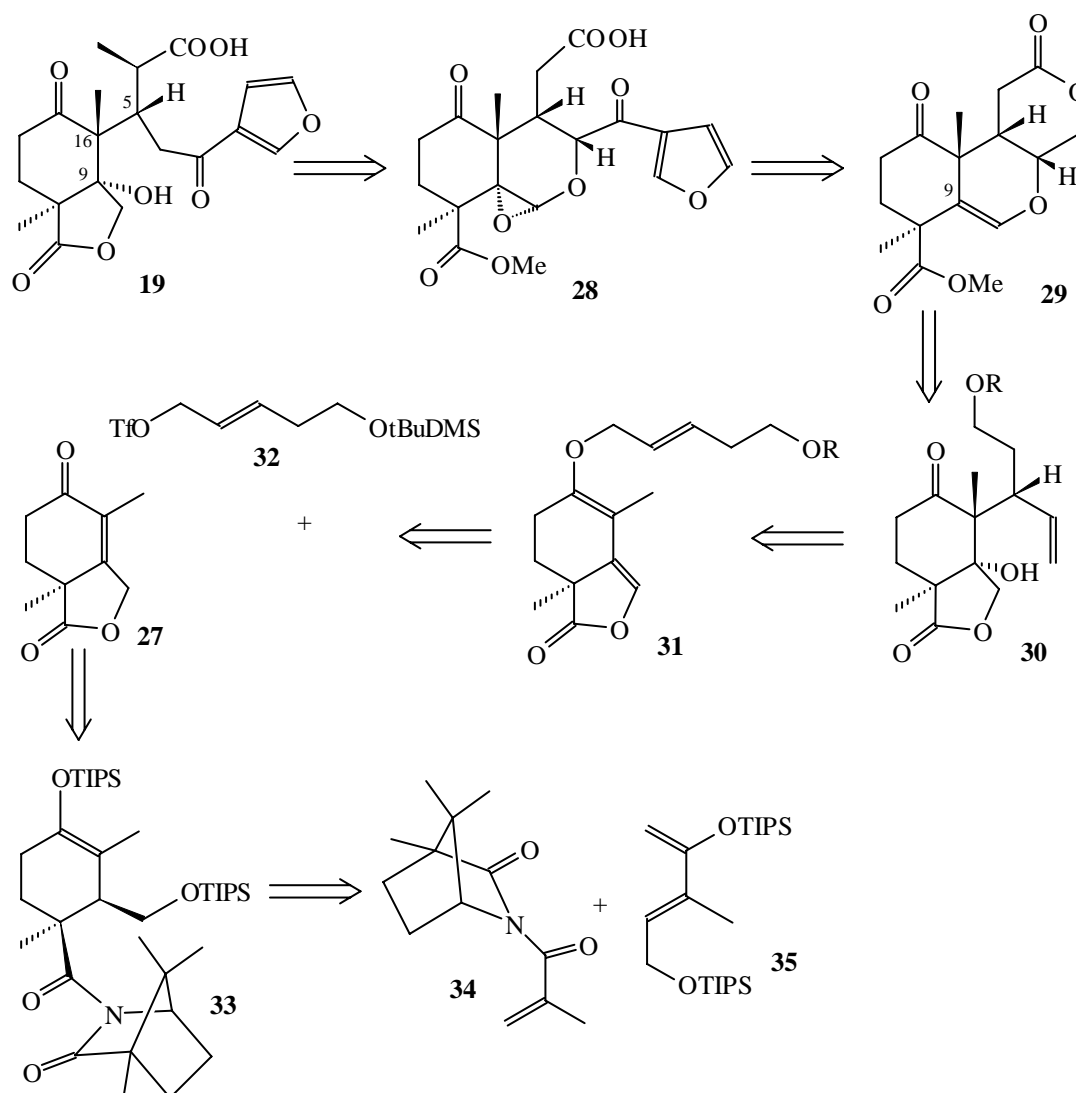


Finalmente, realizó el reordenamiento de Claisen en un tubo cerrado con tolueno a 200°C para dar **21** con un rendimiento cuantitativo pero sin definir la estereoquímica en C-5 y C-16.



La segunda Tesis apareció en el año 1995 y fue realizada por Michael Neeb. En este trabajo, si bien la estrategia seguida y las reacciones claves son similares a la anterior, se utilizan

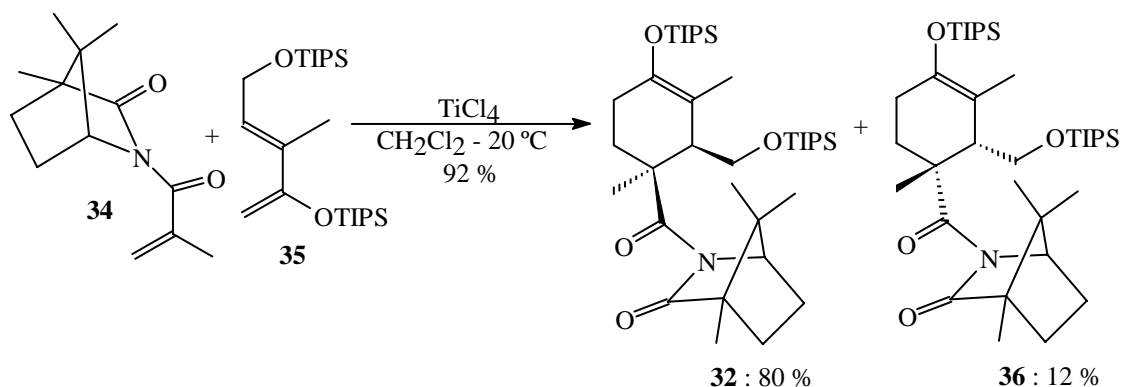
intermediarios distintos. La estrategia sintética utilizada se fundamenta en el siguiente análisis retrosintético: el intermediario **19** en este caso se podría preparar a partir del compuesto **28** mediante dos reacciones de reducción y éste a su vez podría provenir de **28**, incorporando el resto furanilo mediante un reactivo furano cérico, previa apertura de la lactona y oxidación del alcohol al aldehído, y por otro lado la epoxidación estereoselectiva del enol éter para tener el precursor del alcohol en C-9 con la configuración correcta.



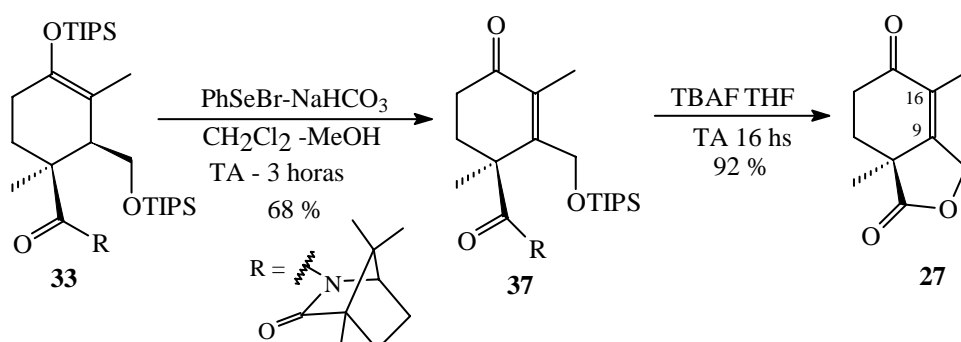
El intermediario **29** se podría obtener después de varios pasos a partir de **30** que es el producto del reordenamiento de Claisen del compuesto **31**, que a su vez se prepararía atrapando el dienolato de la lactona **27** con el triflato **32**.

El compuesto **27** se podría obtener de **33**, mediante una reacción de Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis, usando la amida **34** como dienófilo y el dieno **35**.

El trabajo comienza con la síntesis del dienófilo quiral **34** a partir del 1S-endo-borneol en 10 etapas con un rendimiento global del 51 %. Después de un estudio cuidadoso de las condiciones de la reacción de Diels-Alder logran obtener el aducto **33**, cuando utilizan TiCl_4

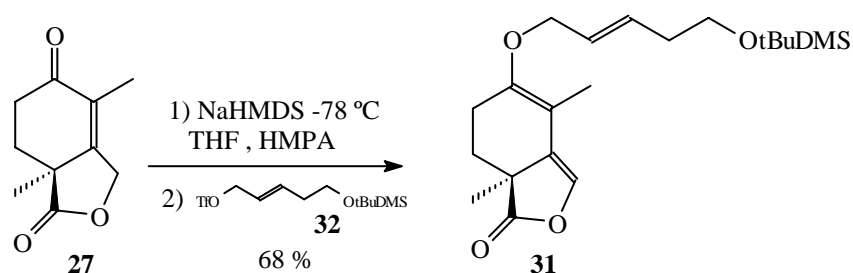


como ácido de Lewis en DCM a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, en un 88 % de rendimiento respecto del otro isómero que se obtiene en un 12 %. El bicyclo **27** lo obtienen en dos etapas utilizando bromuro de fenil selenilo en metanol-DCM usando NaHCO_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas generando la enona **35** en un 68 % de rendimiento, que después de desprotegerla usando fluoruro de tetrabutil amonio en THF durante 16 horas, provee el intermediario **27** con un rendimiento del 92 %.

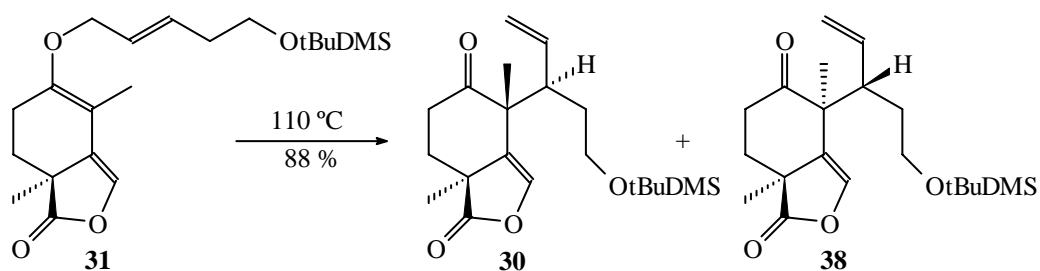


La incorporación de la cadena carbonada en el C-16 se realizó, a diferencia de la otra tesis, usando directamente la enona **27** sin pasar por el epóxido, atrapando el enolato de la enona

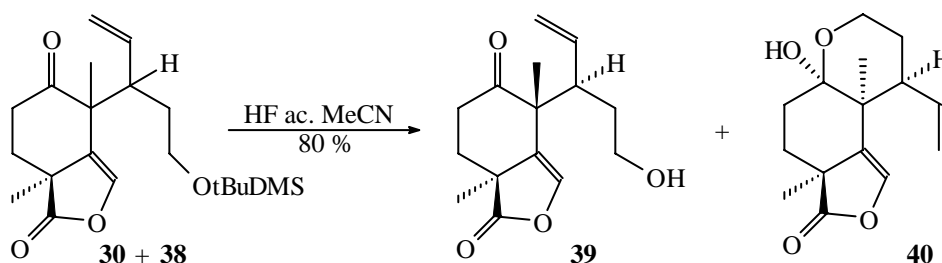
con el compuesto **32** (versión simplificada de **24** ya que no posee el metilo) y en el caso



del reordenamiento de Claisen, éste se realiza sin la presencia de ácidos de Lewis ya que sin bien estos aumentaban la velocidad de la reacción, disminuían la selectividad hacia el isómero buscado. En resumen la reacción se realiza en condiciones térmicas que provee una mezcla 1:1 de los 2 isómeros.

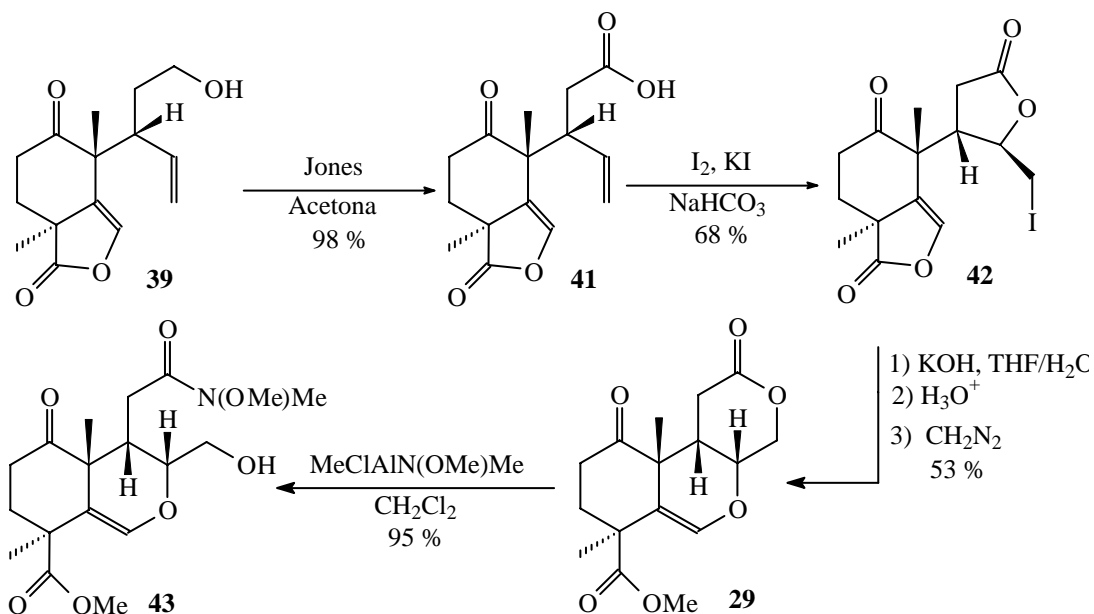


Posteriormente la síntesis continúa con la desprotección del alcohol primario utilizando la mezcla de isómeros, formándose de acuerdo con la estereoquímica de la cadena lateral el hemiacetal cíclico **40** o el compuesto abierto **39**. Estos compuestos se pueden separar por cromatografía en columna, continuando la síntesis con el compuesto **39** que posee la estereoquímica correcta en el C-16.



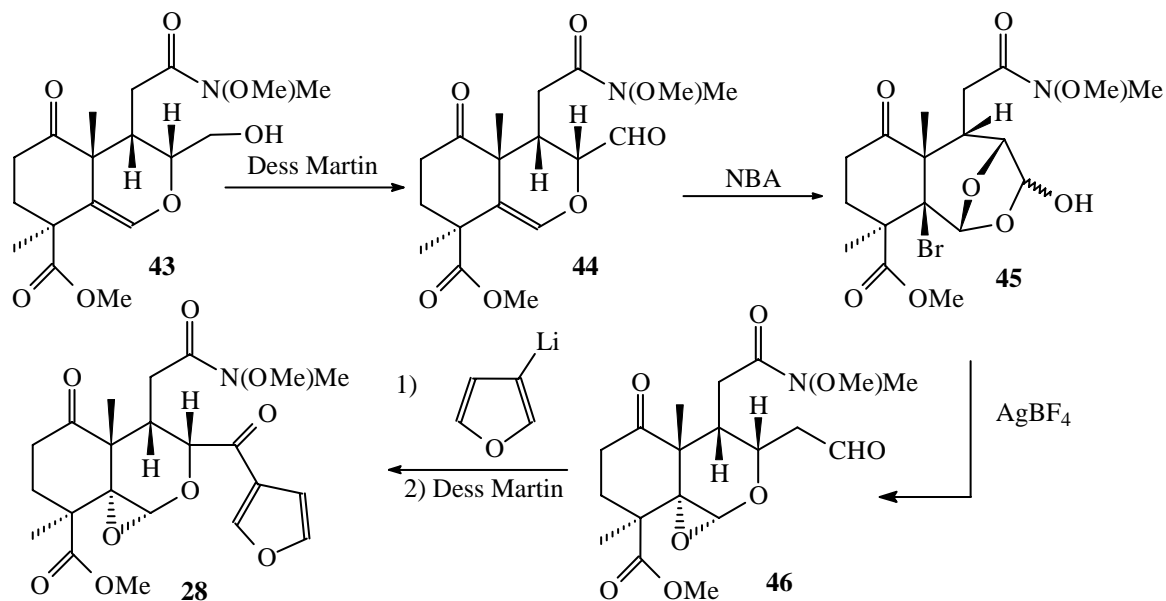
Se oxidó el alcohol primario **39** al ácido **41** utilizando reactivo de Jones (98 %) y posteriormente se realizó una iodo-lactonización dando la lactona **42** (68 %). A continuación

usando hidróxido de potasio en THF-agua realizan la apertura de la lactona con formación del epóxido, que en presencia del medio básico se abre dando el diol que reacciona para generar la δ -lactona. Paralelamente la otra lactona también se abre liberando el aldehído, éste reacciona con el alcohol libre y forma el hemiacetal. En medio ácido se forma el enoléter y se obtiene el ácido que luego se esterifica con diazometano, dando el compuesto **29** (53%).

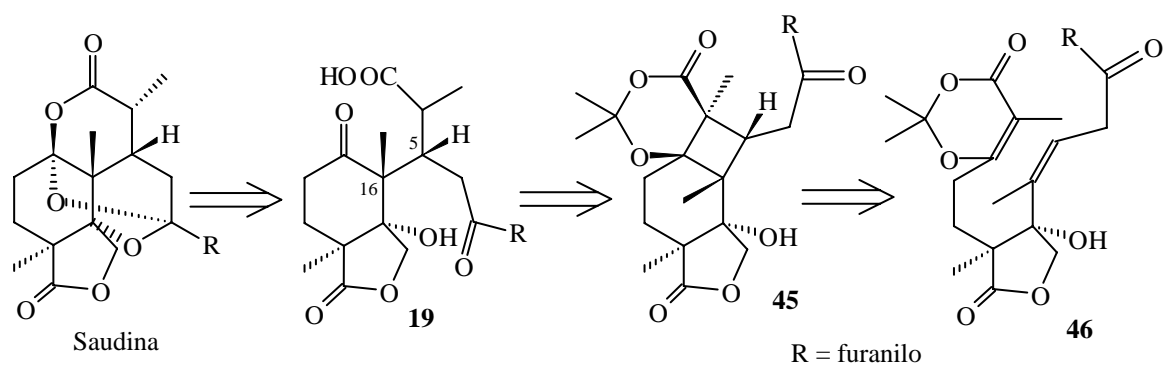


Después de numerosos intentos, lograron abrir la lactona utilizando el metilmetoxiamiduro de clorometilaluminio. Mediante este procedimiento obtuvieron el amido alcohol **43** (95% de rendimiento). La síntesis prosigue con la oxidación del alcohol al aldehído **44** utilizando el periodinano de Dess Martin y una bromoacetilización utilizando N-bromo acetamida dando el bromo derivado **45**. Este se trata con tetrafluorborato de plata para dar el epóxido **46** que por tratamiento con β -furalio litio y oxidación con el reactivo de Dess Martin provee el compuesto **28** con un rendimiento global del 48 % desde el aldehído **44**. Con este último compuesto se concluye el trabajo. Parte de este trabajo de tesis fue publicado²⁰ mostrando la aplicación de un reordenamiento de Claisen en la obtención de intermediarios de Saudina.

²⁰Boeckman Jr., R. K.; Neeb, M. J.; Gaul, M. D. *Tetrahedron Lett.* **36**, 803-806 (1995)



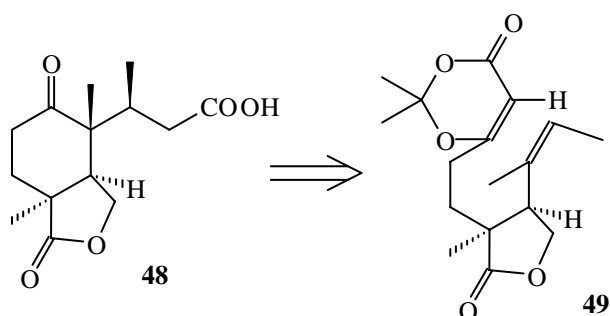
Con referencia al trabajo publicado por Winkler¹⁹, en él se reporta un estudio modelo hacia la síntesis de Saudina mediante una estrategia que involucra, como etapa clave, una reacción de fotocicloación intramolecular de una dioxenona. Mediante esta estrategia el autor propone generar los dos centros estereogénicos cuaternarios (C₅ y C₁₆) en forma estereoselectiva. El análisis retrosintético utilizado, parte de la suposición que Saudina puede estar en equilibrio o generarse de la ciclación de la forma abierta **19**, que a su vez provendría del compuesto tricíclico **47** que es producto de una reacción de fotocicloación del fotosustrato



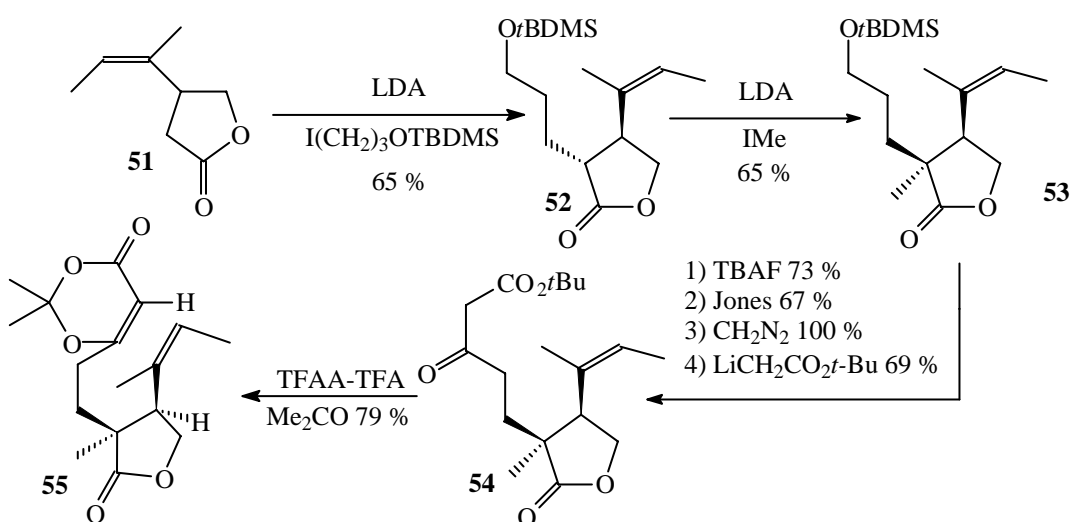
intermediario **48**.

En el trabajo que apareció publicado durante 1998¹⁹ los autores demuestran la viabilidad de esta ruta preparando el compuesto **50** a partir del intermediario **51**.

El compuesto **50** se sintetizó en forma racémica partiendo de la lactona **51** que se obtiene por la adición de di-2-trans-butenilcuprato de litio sobre el butenólido. Posteriormente el

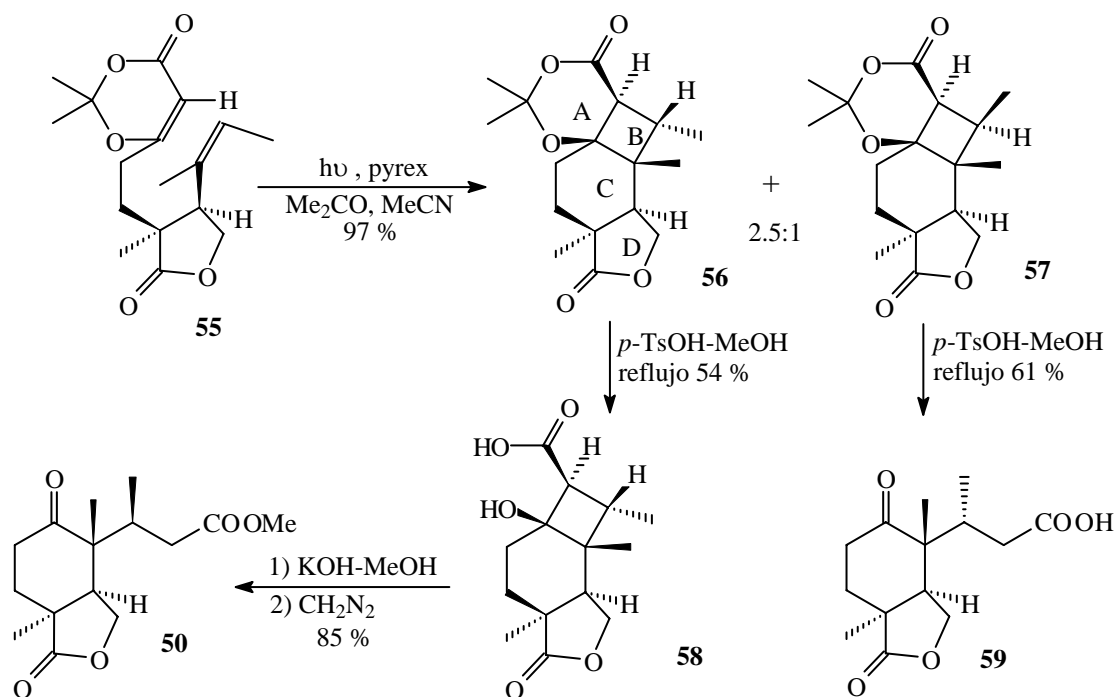


compuesto **51** fue alquilado dos veces sucesivas con LDA como base y 1-*t*-Butildimetilsililoxi-3-iodopropano e ioduro de metilo (en ese orden) para obtener el compuesto **53**. Posteriormente se desprotege el alcohol utilizando TBAF, generando el alcohol libre en un 73 % de rendimiento y oxidandolo seguidamente con el reactivo de Jones a ácido con un 67 % de rendimiento. Se esterifica el ácido mediante diazometano y a continuación se realiza una adición del enolato de Litio del acetato de *t*-butilo para generar el β -cetoéster **54** en un 69 % de rendimiento. Finalmente, se forma la dioxenona utilizando



condiciones clásicas con ácido trifluoroacético-anhídrido trifluoroacético en acetona generando el fotosustrato **55** en un 79 % de rendimiento.

La síntesis prosigue con la etapa clave, es decir la irradiación del fotosustrato **55** usando una lámpara de mercurio para generar la mezcla de diastéromeros **56** y **57** en una relación 2,5:1 con un rendimiento del 97 %.



Seguidamente se realizó la apertura del dioxirano usando ácido *p*-TsOH en tolueno a reflujo generándose el triciclo **58** y el biciclo **59**. La estructura del compuesto **58** fue confirmada mediante una difracción de rayos X comprobándose que posee las configuraciones correctas en C-13 y C-16. Finalmente este compuesto fue expuesto a condiciones básicas seguido de la esterificación con diazometano generándose el compuesto **50** que es epimérico del compuesto **59**.

**Capítulo 2:
Estudios de síntesis mediante
una estrategia convergente.**

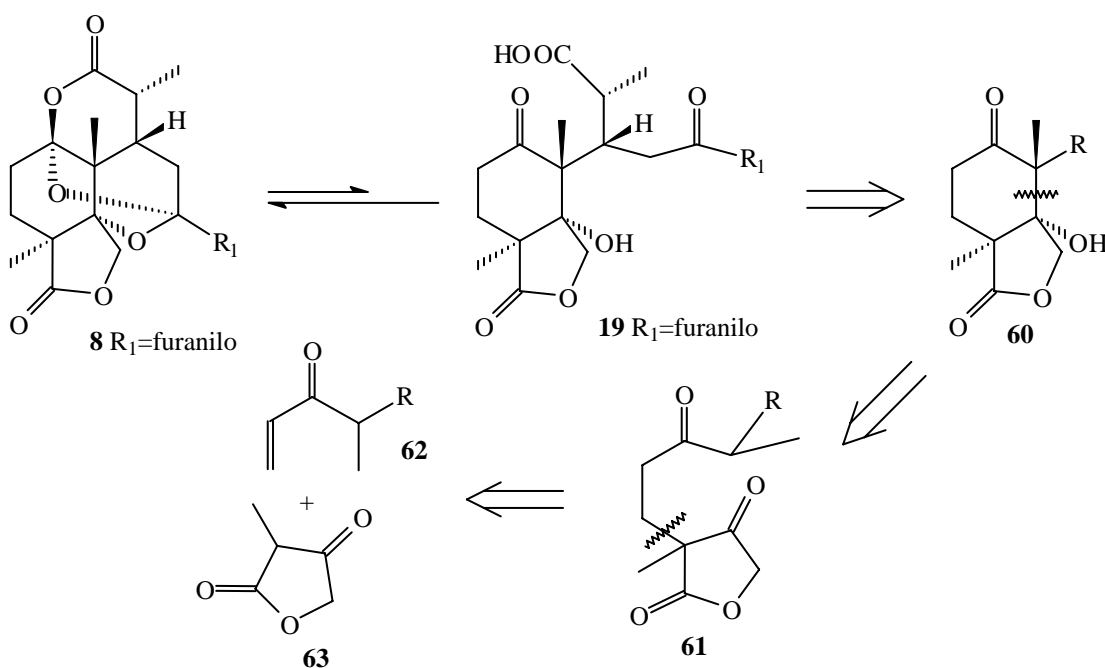
Capítulo 2

Estudios de síntesis mediante una estrategia convergente.

1- Antecedentes y diseño de la síntesis.

Partiendo de la suposición que Saudina **8** se encuentra en equilibrio con su forma abierta **19**, diseñamos una estrategia sintética convergente de aproximación a su esqueleto, que permitiría obtener compuestos modelo basándonos en el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 3.

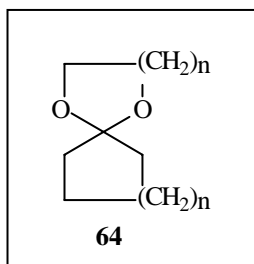
ESQUEMA 3



Existen antecedentes en la bibliografía que hacen pensar que de obtener el intermediario **19** éste debería ciclar a Saudina **8**. Dentro de la síntesis de productos naturales acetálicos y espiroacetálicos esta estrategia ha sido ampliamente utilizada y se pueden mencionar a modo de ejemplos las síntesis de Brevicomina^{1b}, Calcimicina^{21a}, Frontalina^{21b}, Lineatina^{21b},

¹ a) Vaillancourt, V.; Pratt, N. E.; Perron, F.; Albizati, K. F. *The total synthesis of natural products*, John Wiley & Sons-New York, Vol 8, 533-691 (1992); b) Mori, K. *The total synthesis of natural products*, John Wiley & Sons-New York Vol 9 (1992)

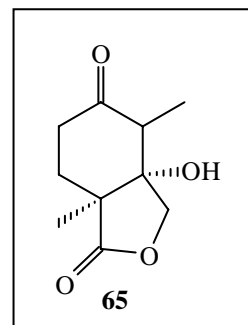
Multistriatina^{21b}, etc. Estos compuestos presentan una estructura común **64**, compuesta por un grupo acetal cíclico. Otro ejemplo más cercano es la síntesis de metabolitos de especies de



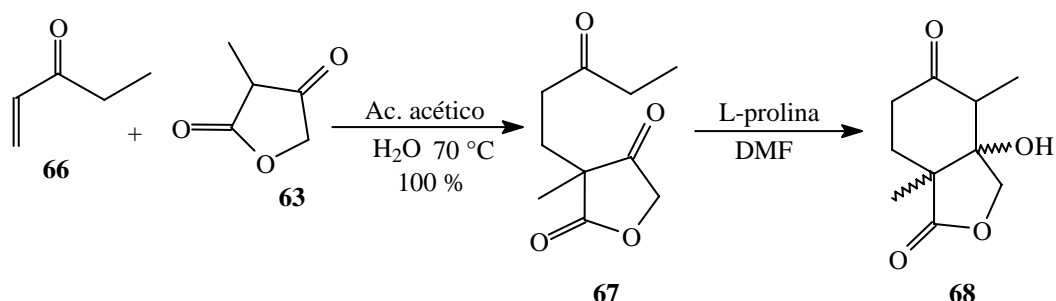
Grindelia realizada por el grupo del Dr. Rúveda^{21a} en el IQUIOS (Instituto de Química Orgánica de Síntesis). Todos estos antecedentes avalaban nuestro propósito de sintetizar **19** como precursor final de **8**, que luego se ciclaría espontáneamente o en medio ácido.

El intermediario abierto **19** podría obtenerse a partir del compuesto **60**, en donde el sustituyente **R** debería poseer la funcionalidad latente necesaria (por ejemplo un ciclo debidamente funcionalizado) de manera que pudiese ser transformado en el intermediario **19**.

El compuesto **60** se podría preparar mediante una reacción de condensación aldólica intramolecular del compuesto **61** que a su vez provendría de una reacción de adición de Michael entre el ácido metil tetrónico **63** y una vinil cetona **62**, a través de una anelación de Robinson. Esta reacción, desde su introducción en los años 30, ha sufrido diferentes modificaciones y ha constituido una de las herramientas sintéticas más ampliamente utilizadas en síntesis orgánica².



En un estudio previo a este trabajo de tesis, se había desarrollado en nuestro grupo de investigación³ una secuencia enantioselectiva para preparar el biciclo **65**, como un



² Gawley, R. E. *Synthesis*, 777-794 (1976).

³ Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M.I.; Cravero, R. M.; Gonzalez Sierra, M.; Preite, M. D.; Zinczuk, J.; Rúveda, E. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, 5, 1877-1880 (1994).

intermediario sintético hacia ácidos trispóricos y como un estudio de la viabilidad de esta ruta para futuras aproximaciones de síntesis de Saudina. La secuencia parte de la reacción de adición de Michael entre el ácido metil tetrónico **63** y la etil vinil cetona **66** usando ácido acético como catalizador, obteniéndose así el aducto **67** en un 100 % de rendimiento. Esta reacción es una modificación de la técnica utilizada por White⁴ en sus trabajos de síntesis de ácidos trispóricos. La síntesis continúa con la reacción de condensación aldólica adaptando la técnica desarrollada por Hajos y Parrish⁵ para el aducto obtenido por reacción de la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona y la etilvinil cetona. Esta reacción, que se introdujo en el año 1974, involucra la ciclación aldólica intramolecular de una tricetona acquiral utilizando un aminoácido ópticamente activo como catalizador para dar un bicyclo quiral, y constituye un ejemplo de la anelación de Robinson catalizada por aminoácidos. Este tipo de reacciones se presenta como una de las condensaciones enantioselectivas más eficientes y es uno de los ejemplos más sobresalientes de síntesis asimétrica⁶. Si bien la técnica de Hajos y Parrish fue introducida hace más de 20 años, los esfuerzos de distintos grupos durante este periodo tendientes a cambiar el catalizador y las condiciones de reacción, no han logrado mejorar el procedimiento descrito originalmente por estos autores y sigue siendo utilizado en síntesis asimétrica⁷. Teniendo en cuenta estos antecedentes es que las condiciones introducidas aparecían, *a priori*, como las mejores para ser utilizadas en los primeros intentos sintéticos. En nuestro caso para que la reacción cursase fue necesario utilizar temperaturas mayores a las de la referencia original, con la consiguiente disminución de la selectividad de la reacción. La mezcla de bicyclos **68** se purificó por cristalización fraccionada obteniéndose el compuesto cis **65** con un 25 % de rendimiento. Para realizar la asignación de la configuración absoluta del

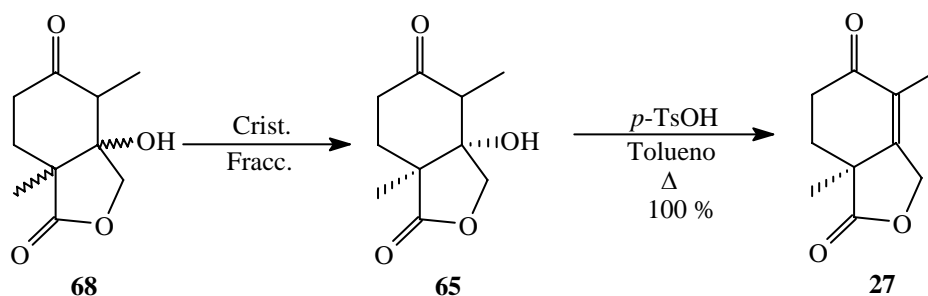
⁴ a) Prisbylla, M. P.; Takabe, K.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 762-763 (1979); b) White, J. D.; Takabe, K.; Prisbylla, M. P. *J. Org. Chem.*, **50**, 5233-44 (1985).

⁵ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **39**, 1612-15 (1974) b) *J. Org. Chem.*, **39**, 1615-21 (1974); c) *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, 363-68 (1990).

⁶ a) Agami, C.; Puchot, C. Sevestre, H. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1501-04 (1986); b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. *J. Chem Ed.* **75**, 1225-58 (1998)

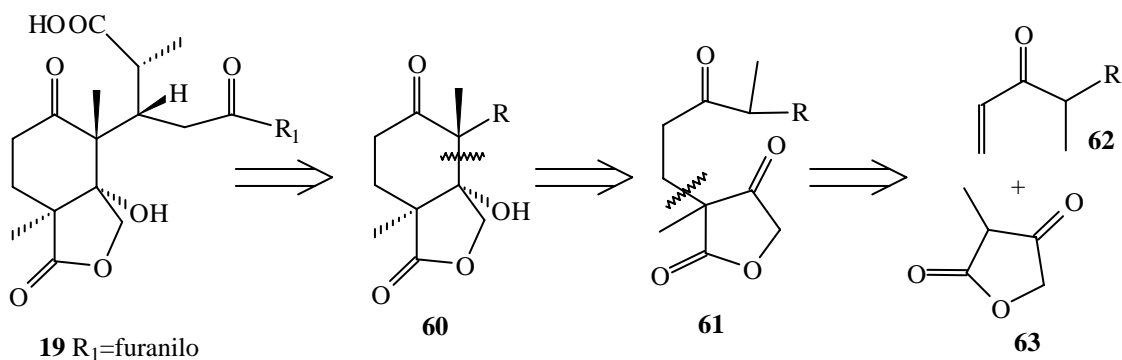
⁷ Menarde, M.; Caballero, E.; Melero, C. P.; Tomé, F.; San Feliciano, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2075-77 (1997).

cetol **68** se preparó la enona **27** cuantitativamente por deshidratación usando ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a reflujo.



El espectro de dicroísmo circular de **27** mostró una banda positiva $n \rightarrow \pi^*$ con una estructura fina usual. Para asignar esta banda se tiene en cuenta la conformación $C=C-C=O$ plana que presenta la molécula, entrando en la categoría de ciclohexenonas transoide con cromóforos planos, como lo define Snatzke⁸, que corresponde a una configuración S para el C-8, igual que en los ácidos trispóricos²¹. Con estos antecedentes se podría utilizar esta secuencia para obtener el bicyclo correspondiente, utilizando una vinil cetona convenientemente sustituida. Como se muestra en el **Esquema 4**, la vinil cetona **62** debería estar adecuadamente funcionalizada para poder luego incorporar los otros sustituyentes presentes en el compuesto.

ESQUEMA 4



El sustituyente **R** debería ser el equivalente sintético de la cadena lateral presente en **19** Para

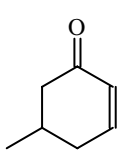
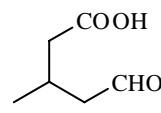
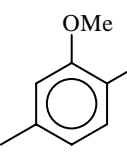
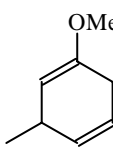
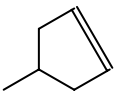
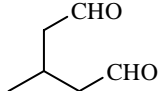
⁸ a) Snatzke, G *Tetrahedron*, **21**, 413-420 (1965) b) *Ibid Tetrahedron*, **21**, 421-428 (1965).

este sustituto se pueden considerar las siguientes opciones:

- 1) Un ciclo de 6 miembros con una cetona α,β insaturada de manera que mediante una reacción de oxidación se pudiera cortar el doble enlace y perder un átomo de carbono. En esta alternativa se podría recurrir al uso de un material de partida quiral.
- 2) Otra posibilidad era utilizar un anillo aromático sustituido con metoxilos de manera que mediante una reducción de Birch se obtuviera un ciclo de 6 miembros debidamente funcionalizado. Esta alternativa es aquiral.
- 3) Una tercera alternativa era utilizar un ciclo de 5 miembros con un doble enlace y obtener un dialdehído mediante una reacción de ruptura oxidativa del doble enlace. En este caso el sustrato no puede ser quiral debido a que es de tipo meso, sin embargo esto puede constituir una ventaja debido a que el dialdehído se resuelve en el momento de la ciclación, ya que sólo se puede ciclar de una sola forma generando el acetal cíclico y un hemiacetal, que posteriormente se podría oxidar a la lactona correspondiente para completar la funcionalización.

Las distintas posibilidades se resumen en la **Tabla 1**. Para sintetizar las vinil cetonas se buscó un material de partida natural accesible y de bajo costo que tuviera la cantidad de carbonos

TABLA 1

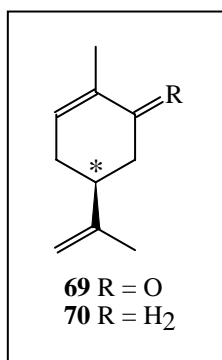
R	Producto	Reacción
		Corte con OsO ₄ - NaIO ₄ u ozonólisis
		Reducción de Birch, tratamiento en medio ácido y corte con OsO ₄ - NaIO ₄
		Ozonólisis

necesarios y la estructura acorde a nuestra propuesta. Buscando en la bibliografía se

encuentran dentro del *pool* quiral, los monoterpenos, que han sido ampliamente utilizados como materiales de partida en síntesis por ser productos baratos y de buena pureza óptica.

Es por ello que se decidió utilizar S-(+)-Carvona **69** (R=O) o en su defecto el R-(+)-Limoneno **70** (R=H₂), dos monoterpenos cíclicos. Estos dos compuestos poseen un único centro estereogénico terciario con la configuración adecuada para nuestros propósitos.

A *priori* la carvona aparecía como el compuesto más útil debido a que posee oxidada la posición alfa al doble enlace, que facilitaría la pérdida de un carbono en la reacción de corte



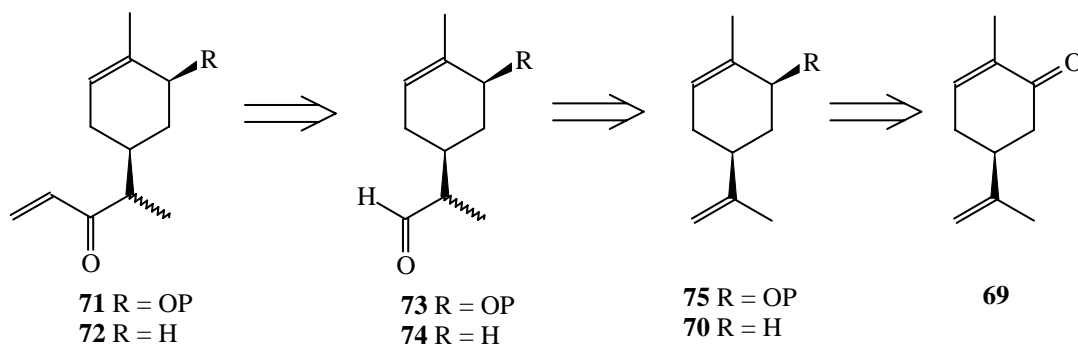
de la enona, generando el ácido y el aldehído necesarios.

La estrategia sintética para generar las vinilcetona a partir del limoneno **70** y la carvona **69** se muestra en el **Esquema 5**.

Las vinil cetonas **71** y **72** se podrían preparar a partir de los aldehídos **73** y **74** respectivamente mediante la adición del reactivo de Grignard

correspondiente y posterior oxidación, utilizando una modificación de la técnica descrita por Whitehurst⁹. A su vez **73** y **74** provendrían de **75** y el Limoneno **70** mediante una reacción de hidroboración selectiva de los dobles enlaces terminales y posterior oxidación. El compuesto **75** se podría preparar por reducción de la Carvona **69** y protección del alcohol formado. El grupo carbonilo de esta última se reduciría para evitar su interferencia en la adición del reactivo de Grignard sobre el aldehído, o aún en la reacción de adición de Michael.

ESQUEMA 5

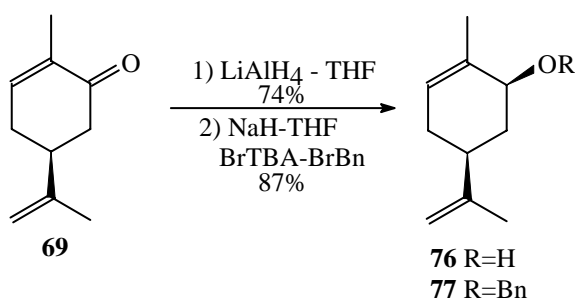


⁹ Vanstone, A. E.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. (C)*, 1972-73 (1966).

2- Resultados y discusión

Teniendo en cuenta que partiendo ya sea de S-(+)-Carvona como de R-(-)-Limoneno se debían usar en los pasos finales las mismas reacciones, decidimos trabajar con los dos compuestos en paralelo. Por lo tanto para empezar se partió de la carvona comercial **69** y se redujo el grupo carbonilo con hidruro de litio y aluminio, utilizando éter etílico como solvente para dar lugar principalmente al alcohol alílico **76** de configuración β con un 74 % de rendimiento. La estereoquímica del alcohol queda claramente definida por la señal del metino que aparece en el espectro de RMN de ^1H como un singlete ancho ($w_{1/2} = 21$ Hz) en 4,18 ppm. Esta reacción dio únicamente productos de adición 1,2 de hidruro y no se encontraron productos de reducción 1,4 de la enona.

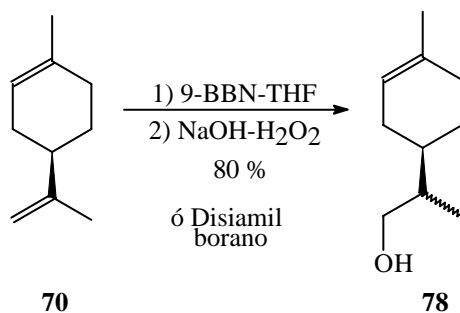
Con este compuesto disponible, el paso siguiente fue proteger el alcohol. Teniendo en cuenta la secuencia sintética elegida se decidió protegerlo como éter bencílico debido a la facilidad de desprotección con hidrogenación catalítica que no afectaría las otras funcionalidades del resto de la molécula. La reacción se realiza generando primero el correspondiente alcóxido utilizando hidruro de sodio en THF y luego por tratamiento con bromuro de bencilo y bromuro de tetrabutil amonio como catalizador de transferencia de fase¹⁰; obteniéndose el alcohol protegido **77** con un rendimiento del 87 %.



Teniendo en cuenta que la secuencia de reacciones para el derivado de la Carvona, como para

¹⁰ a) Farges, G.; Veschambre, H. *Bull. Soc. Chem. Fr.* 3172-73 (1973); b) Szernecki, S.; Georgoulis, C.; Provolenghiou, C. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3535-36 (1976).

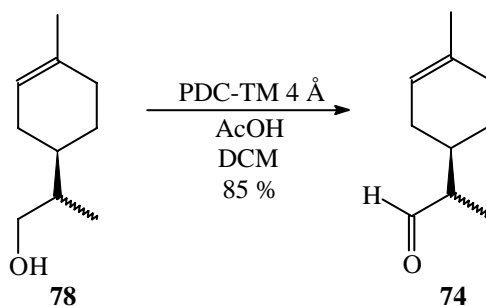
el Limoneno es la misma, se decidió utilizar este último para ensayar y optimizar las condiciones de las reacciones debido a que es comercial. A continuación se debía efectuar una hidroborcación selectiva del doble enlace exocíclico. En la bibliografía existen diferentes reactivos voluminosos que podían ser útiles para esta reacción, entre los que seleccionamos el 9-borabicyclononano (9-BBN) y el disiamilborano. Partiendo del R-(+)-Limoneno comercial, se procedió a realizar en primer lugar la hidroborcación utilizando reactivo 9-BBN¹¹, para ello se disolvió el Limoneno **70** en THF anhidro y se trató con el 9-BBN durante 2 horas y a continuación se agregó NaOH 1 M y H₂O₂ 30% para oxidar el enlace C-B. Como resultado de esta reacción se obtuvo la mezcla de alcoholes **78**, epiméricos en el carbono que contiene al grupo metilo, sin encontrar productos de hidroborcación del doble enlace endocíclico, siendo el rendimiento posterior a su purificación del 80 %. La relación entre los dos epímeros se pudo determinar por integración en el espectro de RMN de ¹H de las señales correspondientes a los metilos que aparecen como dobletes a δ 0,94 ppm (J = 5,0 Hz) y a δ 0,91 ppm (J = 5,0 Hz) siendo su relación 1:1,7 respectivamente.



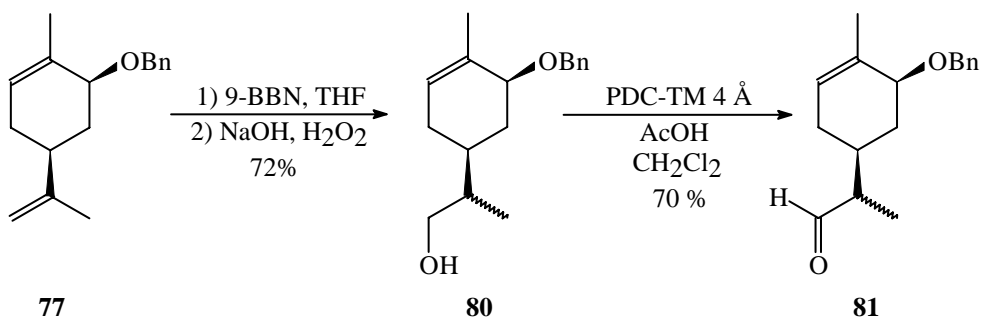
De la reacción utilizando disiamil borano¹² como reactivo de hidroborcación se obtuvo el alcohol **78** con rendimientos similares y con la misma selectividad. Para efectuar la oxidación del alcohol primario se probaron diversas técnicas con el fin optimizar el rendimiento de la misma. En primer lugar se utilizó PCC/Al₂O₃¹³; obteniéndose solamente 45 % de rendimiento de aldehído purificado.

¹¹ Susuki, M.; Koyano, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **50**, 5583-92 (1985).

Posteriormente se probó con PDC en CH₂Cl₂ (DCM) dando rendimientos moderados y por la implementación de una variante de la reacción anterior que utiliza tamices moleculares y ácido acético¹⁴ además del agente oxidante se incrementó el resultado llegando hasta un 85 %, siendo esta última la que provee el aldehído **74** en mayor rendimiento.



Habiendo optimizado esta etapa de la secuencia sintética, se realizó entonces la reacción de hidrobromación con 9-BBN³¹ del alcohol protegido **77** utilizando las condiciones mencionadas anteriormente. Como resultado de esta reacción se obtuvo la mezcla de alcoholes **80** epiméricos, sin encontrar productos de hidrobromación del doble enlace endocíclico, siendo el rendimiento posterior a su purificación del 72 %. La relación de los alcoholes epiméricos fue determinada basándose en la señal de los metilos en el espectro de RMN de ¹H que aparecen como dos dobletes superpuestos a δ 0,94 ppm y a δ 0,91 ppm con un $J = 6,8$ Hz en una relación 1,12:1 respectivamente.



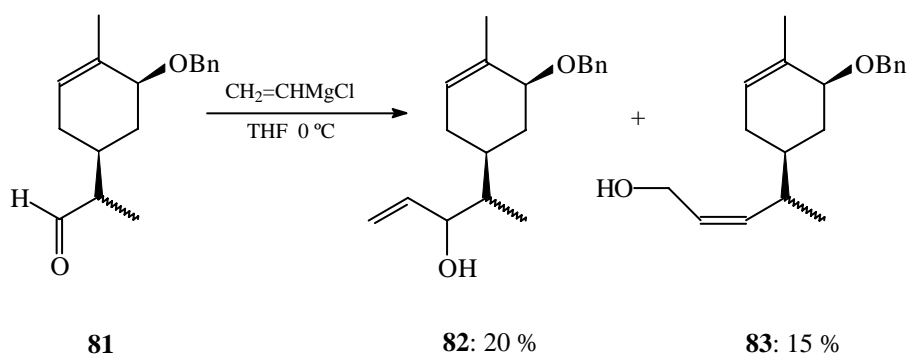
La mezcla de alcoholes **80** fue oxidada utilizando PDC, tamices moleculares y ácido acético en DCM durante 1 hora al albergue de la luz, para dar la mezcla de aldehídos **81** en un

¹² Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1245 (1961).

¹³ Cheng, Y.S. Liu, W. L.; Chen, S. H. *Synthesis*, 223-26 (1980).

70 % de rendimiento.

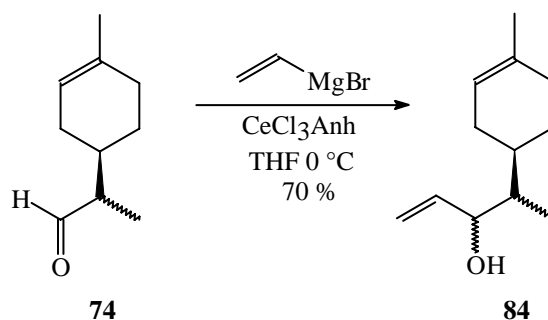
Una vez obtenidos los aldehídos **81** y **74**, el paso siguiente era probar adicionar un haluro de vinil magnesio, que por oxidación daría lugar a las vinil cetonas. Se preparó el cloruro de vinil magnesio a partir de cloruro de vinilo y magnesio metálico¹⁵ y se realizó la reacción. El resultado de la adición sobre el aldehído **81** fue una mezcla de productos y material de partida que queda sin reaccionar. Se los separó mediante cromatografía en columna encontrando que la mezcla estaba compuesta por un 20 % del producto esperado **82**, un 15 % del alcohol alílico reordenado **83** y un 40 % de material de partida.



El bajo rendimiento de esta reacción y a la presencia del producto reordenado; se debía probablemente a que el reactivo de Grignard no se hubiese formado convenientemente, teniendo en cuenta lo dificultoso de su preparación. Se decidió volver a probar utilizando el aldehído **74** proveniente del Limoneno que era más accesible, pero esta vez utilizando el Bromuro de vinil magnesio comercial. Cuando se realizó la reacción de adición en las mismas condiciones que se mencionó anteriormente se encontró que la reacción se completa pero se obtienen dos productos. Una vez analizados se concluye que había un 60 % del producto de adición **84** y además aparecía un 15 % del producto de reducción **78**. La aparición de este último se puede explicar por el hecho de que cuando los reactivos de Grignard son

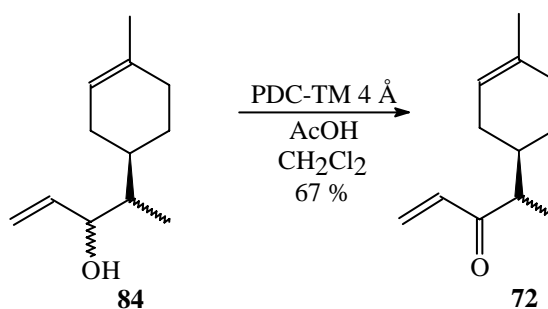
¹⁴ Szernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1699-702 (1985).

¹⁵ Ramsen, H. E.; Leebrick, J. R.; Rosemberg, S. D.; Miller, E. H.; Walburg, J. S.; Balint, A. E.; Cserr, R. *J. Org. Chem.*, **22**, 1602-1605.



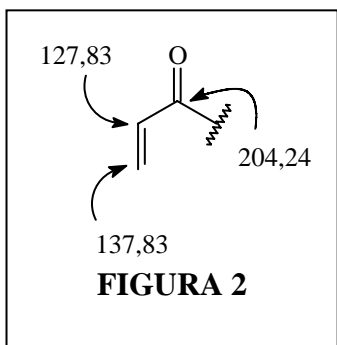
un 70 % de rendimiento. La integración en el espectro de RMN de ^1H de las señales correspondientes al protón del metino del alcohol alílico indica que se obtiene una relación diastereoisomérica aproximada de 1:1, mostrando que el ataque del reactivo de Grignard se produce por ambas caras del grupo carbonilo.

El paso final para obtener la vinil cetona consistió en oxidar el alcohol alílico **84**. Se realizó un primer intento utilizando PCC/ Al_2O_3 en DCM protegido de la luz. El examen del espectro de RMN de ^1H del producto crudo, muestra señales a δ 9,8 ppm características de un aldehído y otras a δ 6,8-6,2 ppm propias de los protones de un sistema olefínico α,β -insaturado, indicando que el producto obtenido correspondía al proveniente del alcohol reordenado. Realizando un examen de la bibliografía encontramos que el PCC puede ser utilizado para reordenar alcoholes alílicos a vinil cetonas,¹⁹ mediante un mecanismo que involucra un éster crómico, sin embargo este reordenamiento no se produce cuando se utiliza PDC como reactivo. Por lo tanto se trató el compuesto **83** con PDC en DCM a temperatura ambiente obteniendo la vinil cetona **71** en un 67 % de rendimiento.



¹⁹ Piancatelli, G. Scettri, A. Dáuria, H. *Synthesis*, 245-58 (1982).

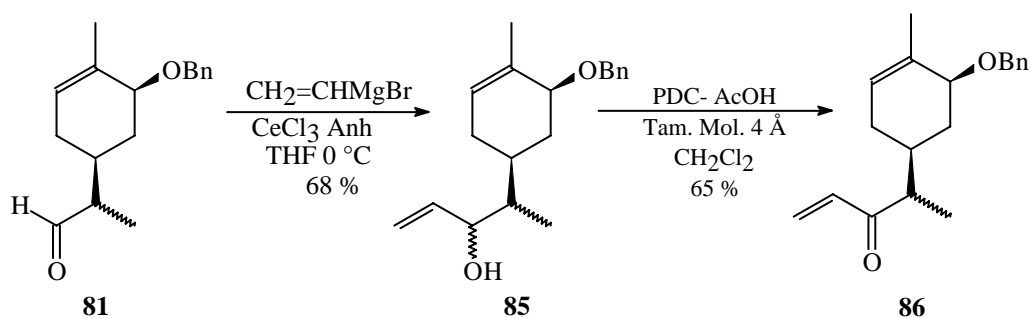
El espectro de RMN de ^1H muestra que las señales de los protones alílicos desaparecen mientras que las del CH del vinilo pasan de un multiplete a δ 5,9 ppm a un doble triplete a δ 5,77 ppm y las del CH_2 del vinilo pasan de dos dobletes anchos a δ 5,15 y 5,35 ppm a un ddd a δ 6,46 ppm y un dt a δ 6,26 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C muestra señales características



de una vinilcetona como se muestra en la **Figura 2**.

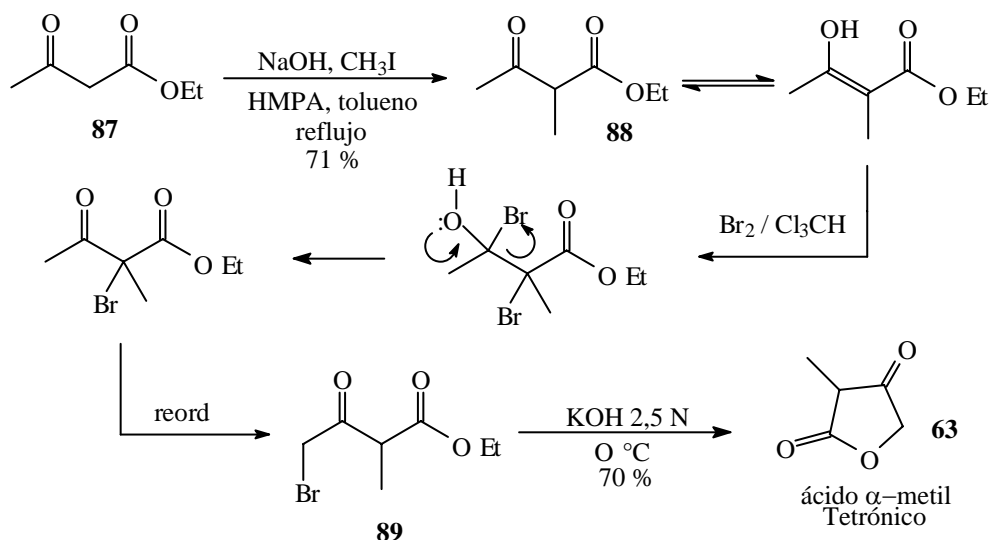
Habiendo optimizado las dos reacciones, se procedió a obtener la otra vinilcetona buscada. Se trató entonces el aldehído **81** utilizando el bromuro de vinil magnesio y CeCl_3 , obteniéndose en este caso únicamente los alcoholes epiméricos **85** en un 68 % de

rendimiento, sin encontrarse productos de reducción. Posteriormente la oxidación con PDC y ácido acético en presencia de tamices moleculares dió lugar a la vinil cetona **86** con un 65 % de rendimiento.

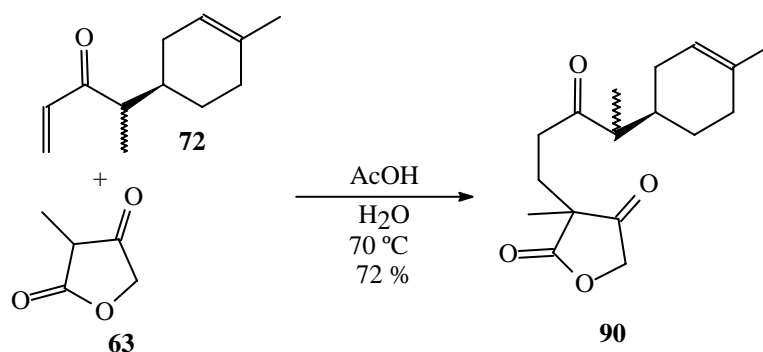


La etapa siguiente en la síntesis es la condensación de Michael entre las vinil cetonas **86** y **72** y el ácido metil tetrónico **63**. Este último se preparó según la bibliografía²⁰, partiendo de 3-ceto-butanoato de etilo **87**, alquilando primero con ioduro de metilo en la posición 3 para dar el 3-ceto-2-metil-butanoato de etilo **88**, seguido de una bromación para dar el 4 bromo derivado **89** y finalmente por tratamiento en medio básico provee el ácido metil tetrónico **63** con un rendimiento global del 30 %.

²⁰ a) Svendsen, A.; Boll, D. M. *Tetrahedron*, **29**, 4251-58 (1973); b) Knigh, D. W.; Pattenden, G. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 635-40 (1975).



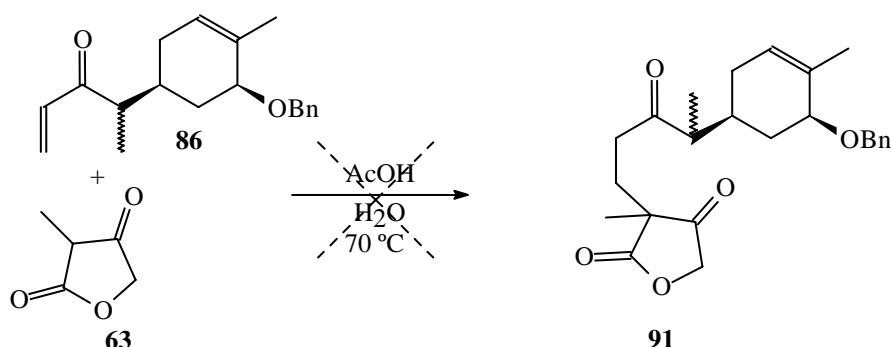
De acuerdo a nuestra experiencia previa²², se intentó el acoplamiento utilizando la vinil cetona **72** haciéndola reaccionar con ácido metil tetrónico **63** en agua usando ácido acético como catalizador durante 3 horas a 70 °C. Se pudo obtener el producto esperado, generando el aducto de Michael **90** con un rendimiento del 72 %.



El aducto de Michael se purificó y se pudo caracterizar basándose en su espectro de RMN de ^1H que mostraba un sistema característico AB son dos doblete a δ 4,63 y 4,80 ppm ($J= 17$ Hz) característico de este tipo de compuestos para el metileno vecino al carbonilo de la porción del ácido metil tetrónico; mientras que el ácido tetrónico **63** presenta ese metileno como un singlete ancho con a δ 3,8 ppm. Además la señal del metilo del ácido tetrónico que aparece como un doblete a δ 1,63 ppm aparece en el compuesto **90** como un singlete a δ 1,33 ppm.

Sin embargo, cuando se procedió a realizar la reacción de condensación de Michael entre la vinil cetona **86** y el ácido metil tetrónico **63**, en las mismas condiciones utilizadas

anteriormente se encontró, de acuerdo a la CCD y al espectro de RMN de ^1H , que no se había producido el acoplamiento.



Se hicieron diversos intentos cambiando las condiciones de la reacción, llegando a utilizar tiempos de reacción de hasta 72 horas y usando temperaturas de hasta los 90 °C, sin encontrarse en el espectro de RMN de ^1H señales de producto **91**. Una de las causas probables de la falta de reactividad de la cetona **86** puede ser debidos a problemas de tipo estéricos producidos por la presencia del alcohol protegido como éter bencílico.

Para explicar la diferencia de reactividad de la vinil cetona **72** respecto a la **86**, se realizaron cálculos semiempíricos usando AM1. De los resultados obtenidos se puede aseverar que ambas vinil cetonas poseen la porción de la enona con una conformación similar presentando incluso los mismos valores para los ángulos diedro 1-2-3-4 (-7,4° en **82** y -8,2° para **86**), 4-3-5-6 (146,7° para ambas cetonas) y 6-5-7-8 (-171,0° para ambas cetonas) que se muestran en la **Figura 3**. Según se ha reportado en la bibliografía¹, la combinación de orbitales moleculares más favorable y que

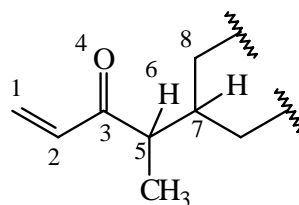


FIGURA 3

minimiza las interacciones antienlazantes para una reacción de adición de un nucleófilo sobre una enona, se da entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO de la enona. El examen de la

¹ Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M. *J. Org. Chem.* **51**, 2671-76 (1986).

energía de los LUMO de la enona **72** (mostrado en la **Figura 4**) y **86** revela que posee energías similares y por lo tanto, desde ese punto de vista, una reactividad similar. En

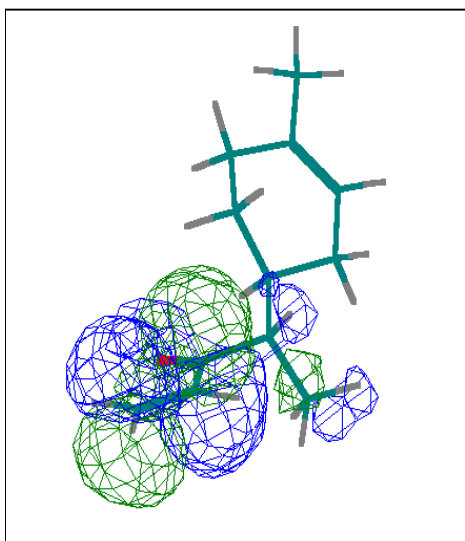


FIGURA 4

conclusión, si la enona **86** no reacciona con el ácido tetrónico **63** no es por marcadas diferencias en su reactividad, ni por cambios conformacionales en el sitio de reacción.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la reacción de condensación aldólica con etil vinil cetona, en presencia de L-prolina, que proveía una mezcla de productos que se podía separar y purificar de forma de llegar al producto deseado, con un

exceso enantiomérico aceptable, se probó la reacción de condensación aldólica en las condiciones descritas por Hajos y Parrish, sobre el intermediario **90**, en un intento para obtener el modelo del sistema propuesto para llegar a Saudina. Lamentablemente sólo se logró la recuperación del material de partida (**TABLA 2-Entrada 1**). Debido a que las condiciones para la condensación aldólica que habíamos probado no funcionaron con este sistema, decidimos probar condiciones alternativas que incluían: catálisis básica usando distintas bases (**TABLA 2-Entradas 2-5**) recurriendo incluso a amidas de magnesio que se caracterizan por favorecer la formación de enolatos termodinámicos (**TABLA 2-Entradas 3-4**), catálisis ácida (**TABLA 2-Entrada 6**) e incluso se intento atrapar el enolato (**TABLA 2-Entrada 7**); pero en todos los casos no se logró el resultado esperado. Los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas se resumen en la **TABLA 2**.

La falta de reactividad del aducto **90** en las distintas condiciones probadas nos llevaron a pensar que el sustrato no podía adoptar la conformación necesaria para formar el nuevo enlace carbono-carbono. Examinando el producto mayoritario obtenido en los estudios previos, se

presume que el precursor debería pasar por la conformación que lleva al estado de transición necesario para generar el producto con la estereoquímica cis como se muestra en la **Figura 5**,

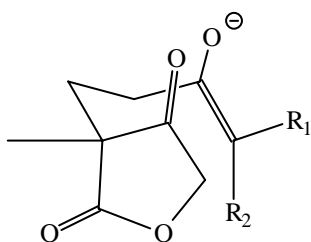


FIGURA 5

donde $R_1 = H$ y $R_2 = Me$. Siguiendo este análisis para la reacción del compuesto **91** y atendiendo las demandas estéricas de la reacción, R_1 debería ser el metilo y R_2 el anillo ciclohexeno. Como se puede ver se trata de un estado de transición altamente congestionado, ya que posee interacciones entre el metilo (R_1) y

el metileno de la porción proveniente del ácido metil tetrónico; ocurriendo lo mismo con el anillo ciclohexeno (R_2).

TABLA 2

Nro	Reactivos y Condiciones	Resultado
1	L-Prolina, DMF ²⁵	Se recuperó material de partida
2	LDA, THF, DMPU, -78 °C ²	No se pudieron aislar productos
3	<i>i</i> -Pr-Ciclohexilamina, BrMgCH ₃ , THF, -78 °C ³	No se pudieron aislar productos
4	(<i>i</i> Pr) ₂ NH, BrMgCH ₃ , THF, -78 °C ⁴	No se pudieron aislar productos
5	K ₂ CO ₃ , MeOH, -20 °C ⁵	Se recuperó material de partida
6	ac. <i>p</i> -Toluen Sulfónico, Benceno, reflujo	Se recuperó material de partida
7	(<i>i</i> Pr) ₂ NH, BrMgCH ₃ , THF, CITMS, -78 °C ¹⁸	No se pudieron aislar productos

Estas interacciones desfavorables, podrían disminuirse si se eliminara el metilo presente en el metileno alfa al grupo carbonilo, pudiéndose de esta forma llegar a la conformación necesaria para que la reacción se produzca.

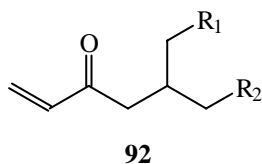
Basándonos en estas hipótesis para poder llevar adelante esta estrategia se debería utilizar una vinil cetona que posea un metileno vecino al grupo carbonilo sobre el cual, en algún paso posterior a la ciclación, se debería introducir el grupo metilo para llegar al modelo propuesto.

² Shing, T. K. M.; Tang, Y.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1625-31 (1994).

³ Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5731 (1984).

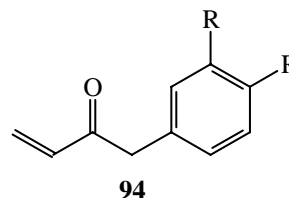
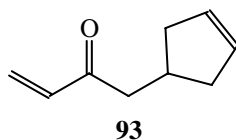
⁴ Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1345-48 (1983).

⁵ Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M. I.; Preite, M. D.; Zinczuk, J. Rúveda, E. A. *Tetrahedron Asymmetry* **7**, 1041-57 (1996).

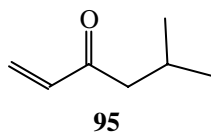


Examinando las características que debería poseer esta vinil cetona se concluyó que debía poseer una estructura tipo **92**, donde R_1 y R_2 debían ser carbonos carbonílicos (un ácido y un aldehído o dos aldehídos). Utilizando la estrategia mencionada al principio del

capítulo, se podría preparar una vinil cetona como esta a partir de una ciclopentenona **93** la cual, por una ozonólisis o una ruptura oxidativa mediante la reacción de Lemieux–Jonhson, daría lugar a dos aldehídos. Otra posibilidad era utilizar un anillo aromático (vinil cetona **94**) que mediante una reacción de Birch se reduzca y así entonces continuar funcionalizándose.



Para determinar que la ramificación del carbono beta en la cadena de la vinil cetona, no fuese un impedimento estérico determinante para la condensación y teniendo en cuenta la complejidad de la síntesis de la nueva vinil cetona, que requería el uso de reactivos no disponibles en el laboratorio, decidimos preparar un modelo sencillo, ramificado en carbono beta, con el fin de comprobar si la reacción de condensación aldólica era viable.

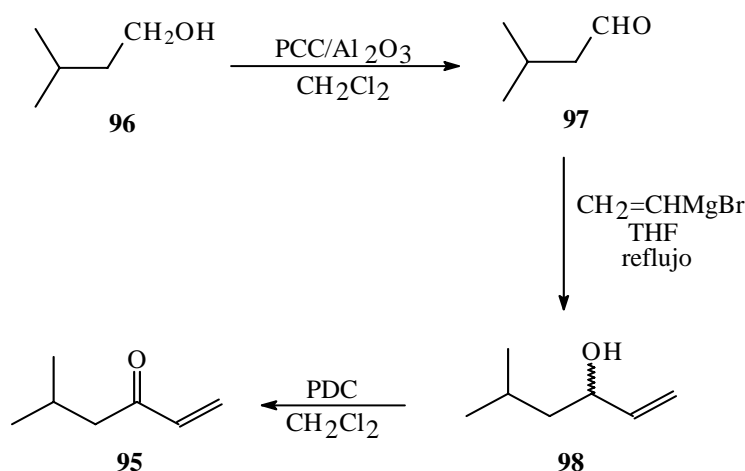


Se eligió como modelo la *iso*-Butil vinil cetona **95** que posee una cadena carbonada ramificada en el carbono beta, similar a la necesaria.

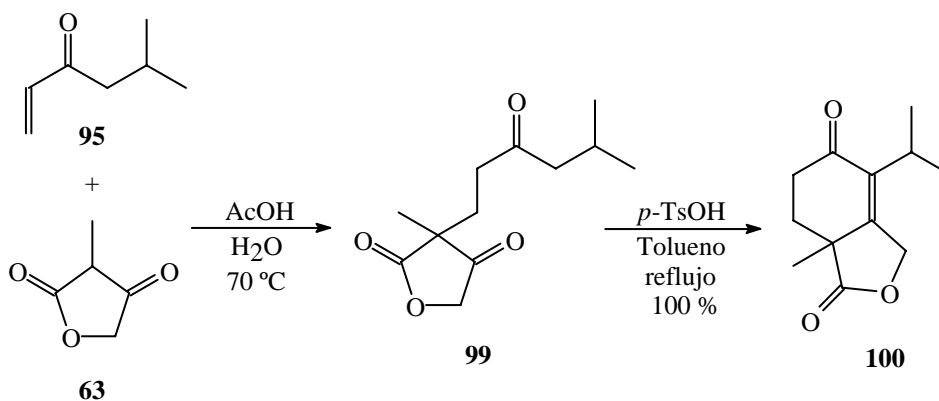
Con este compuesto podríamos evaluar si la presencia de la ramificación en beta, además de la presencia del metilo en alfa, era la posible causa de la falta de reactividad de los compuestos preparados anteriormente.

Para sintetizar la *iso*-butil vinil cetona **95** se siguió la misma estrategia utilizada en la preparación de las otras vinil cetonas; esto es, por adición del reactivo de Grignard sobre el aldehído correspondiente y posterior oxidación. En esta caso se necesitaba el aldehído *iso*-amílico **97** el cual fue preparado a partir del alcohol *iso*-amílico **96** por oxidación con

PCC/Al₂O₃. Posteriormente se le adicionó bromuro de vinil magnesio en THF a reflujo para dar el correspondiente alcohol alílico **98** y por último se lo oxidó utilizando PDC en DCM a temperatura ambiente dando la vinil cetona **95**.



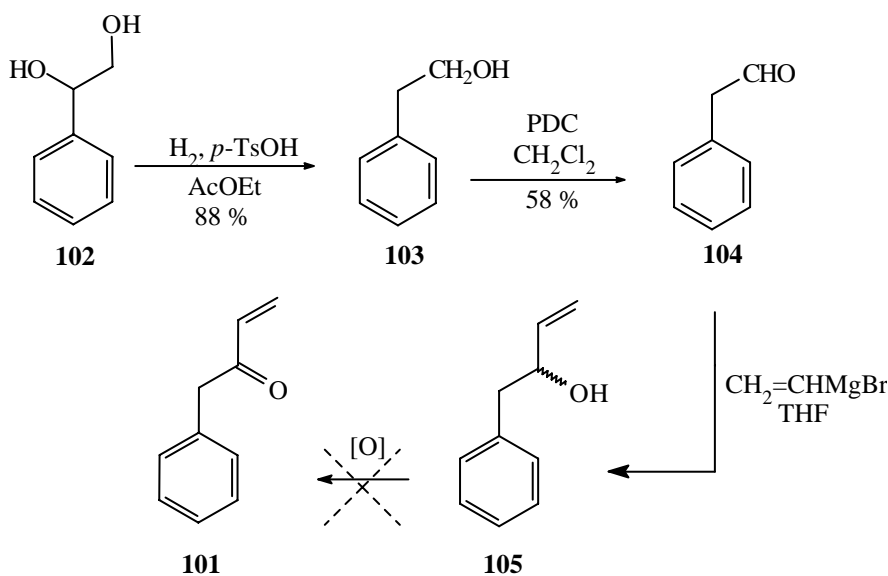
A continuación se realizó la adición de Michael con el ácido metil tetrónico en agua con ácido acético como catalizador dando el correspondiente aducto **99**. Este se purificó y se caracterizó examinando su espectro de RMN de ¹H que es similar al del compuesto **27** que aparece como un sistema AB con dos dobletes a 4,73 y 4,65 ppm (J= 26,4 Hz) y el metilo que aparece como un singlete a δ 1,32 ppm y la señales de los metilos del resto isopropilo que aparecen como un doblete a δ 0,89 ppm (J= 6,5 Hz). La síntesis prosigue con la reacción de condensación aldólica usando ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a reflujo que genera directamente el producto eliminado dando lugar al biciclo **100**, con rendimiento cuantitativo.



Los datos espectrales de RMN de ¹H y ¹³C del biciclo obtenido resultaron similares a los

obtenidos para el compuesto **27**, quedando entonces demostrado, que aún con la presencia de un resto isopropilo, la reacción de condensación aldólica se daba del mismo modo que en el sistema más simple. Para completar este estudio preliminar decidimos continuar nuestro trabajo preparando la bencil vinil cetona **101**, como un modelo de la bencil vinil cetonas sustituidas **94**.

Para poder usar la misma secuencia utilizada anteriormente en la preparación de las vinil cetonas necesitábamos 2-fenil acetaldehído **104**, se la preparó a partir del 2-fenil-1,2-etano-diol **102** realizando primero una hidrogenólisis usando ácido *p*-TsOH generando el 2-fenil-etanol **103** con un 88 % de rendimiento. Posteriormente por oxidación con PDC en DCM se obtuvo el aldehído **104** con un rendimiento del 58 %. Una vez que obtuvimos este compuesto se realizó la adición de un



vinilo sobre el carbonilo mediante el bromuro del vinil magnesio para obtener la mezcla de alcoholes alílicos **105**. Para completar la síntesis se necesitaba oxidar este alcohol alílico, para lo cual se intentó con distintos reactivos (se detallan en la **TABLA 3**) sin obtenerse resultados satisfactorios con ninguno de ellos, en general se generan productos de polimerización o de sobre oxidación. Debido a este resultado negativo y a la complejidad de los métodos

alternativos existentes en la bibliografía⁶ decidimos abandonar esta ruta y concentrarnos en la otra estrategia de síntesis.

TABLA 3

Reactivo	Condiciones
Swern ⁷	DMSO, CO ₂ Cl ₂ , NEt ₃ , DCM, -20 °C
SO ₃ .Py ⁸	SO ₃ .Py, DMSO, NEt ₃ , DCM, Temperatura Ambiente
PCC ³³	PCC/Al ₂ O ₃ , DCM, Temperatura Ambiente
PDC ³⁴	PDC, AcOH, Tamices moleculares 4 Å, DCM, Temperatura Ambiente
MnO ₂ ⁹	MnO ₂ , DCM, Temp. Amb.

En función de la estructura que necesitábamos decidimos continuar con la síntesis de la vinil cetona **93**. La estrategia sintética para obtener esta vinil cetona consistía en utilizar una reacción del tipo Retro-oxi-eno. Este tipo de reacciones ha sido poco utilizado en síntesis por lo que constituía una variante interesante para nuestro trabajo. Las reacciones eno constituyen una variedad de los reordenamiento sigmatrópicos en los que a partir de 2 alquenos se forma un nuevo enlace C-C (**Figura 6a**), las reacciones retro-oxi-eno de alcoholes parten de un compuesto conteniendo un alcohol alílico para dar otro doble enlace y una cetona, este tipo de reacciones son difíciles de realizar y requieren altas temperaturas (**Figura 6b**), en cambio las reacciones Retro-oxi-eno de alcóxidos (**Figura 6c**), que parten de un alcóxido en lugar de una alcohol, se dan a bajas temperaturas. Estas últimas no han sido muy empleadas y sólo se encuentran pocos ejemplos en la literatura de aplicaciones sintéticas^{51a}.

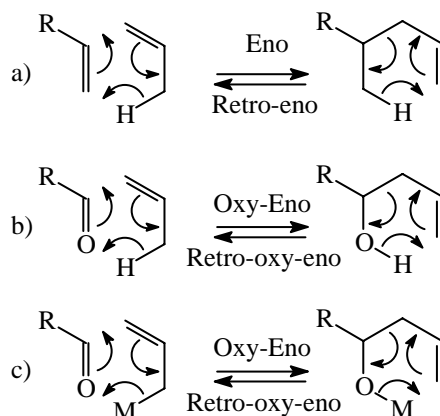
⁶ a) Murai, A.; Abiko, A.; Shimada, N.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **25**, 4951-54 (1984); b) Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5286-87 (1971).

⁷ a) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **40**, 2758-64 (1975); b) Tidwell, T. T. *Synthesis*, 857-70 (1990).

⁸ a) Parikh, J. R.; von Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 471-478 (1964); b) Schuwarz, S. Ring, S.; Weber, G.; Teichmuller, G.; Palme, H-J.; Pfeiffer, C.; Undeutsch, B.; Erhart, R.; Grawe, D. *Tetrahedron*, **50**, 10709-720 (1994).

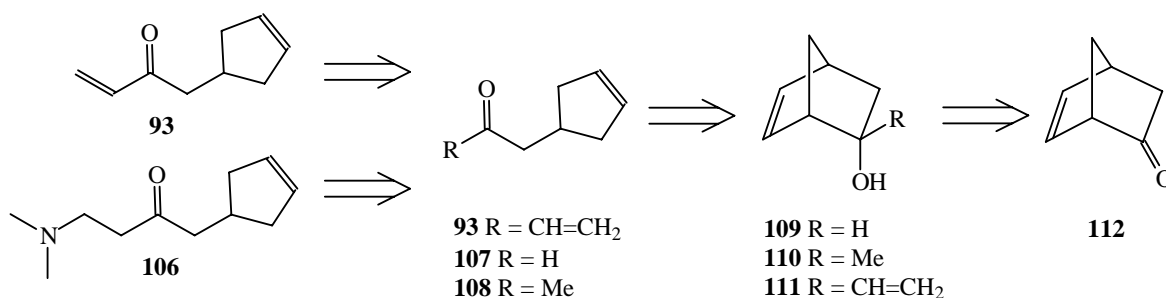
⁹ Stork, G. Tomasz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 471-78 (1964).

FIGURA 6



El análisis retrosintético utilizado para sintetizar la vinil cetona **93** se muestra en el **Esquema 7**. Existían distintas alternativas para prepararla, dependiendo de cual fuera el sustituyente R que se incorporara al sistema bicíclico mediante la adición de reactivos de Grignard o de un reductor. El paso clave como se mencionó antes sería una reacción retro oxi-eno, para la cual se cuenta con las condiciones establecidas en los trabajos de Schulte-Elte¹⁰ de la firma Firmenich que reportó reacciones retro oxi-eno de biciclos [2.2.2] oct-5-en-1-oles sustituidos en la posición 1.

ESQUEMA 7

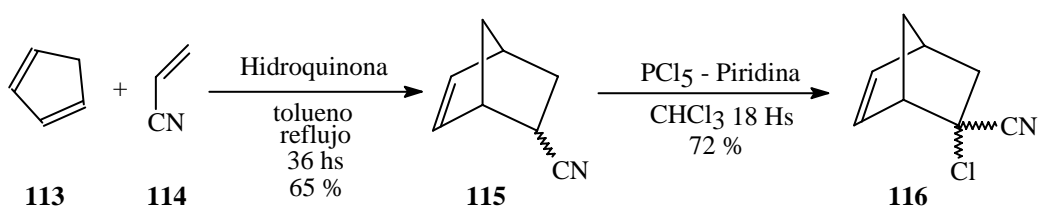


En nuestro caso, si R = vinilo la reacción de reordenamiento proveería directamente la vinil cetona **93** buscada. En cambio, la reducción de la cetona (R = H), conduciría a través del reordenamiento al aldehído **107**, que se funcionalizaría utilizando la misma secuencia empleada en la serie del limoneno y la carvona (adición de un resto alilo seguida por

¹⁰ a) Snowden, R. L.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta* **64**, 2193-2202 (1981); b) Snowden, R. L.; Linder, S. M. Muller, B. L. Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta.* **70**, 1858-85 (1987).

oxidación). La última alternativa era introducir un metilo ($R=CH_3$), para obtener el alcohol **110**, el reordenamiento de este alcohol proveería la metil cetona **108**. No existen, reportados en la literatura, métodos para pasar directamente de una metil cetona a una vinil cetona, pero si se puede incorporar un grupo metilendimetilamino mediante una reacción de Mannich¹¹. Esta alternativa permite generar la vinil cetona *in situ*, evitando las dificultades de trabajar directamente con la vinil cetona.

La síntesis comenzó con la preparación de la norbornenona, **112**. Para prepararla existe en la literatura¹² una técnica que utiliza una reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno **113** y el α -cloro acrilonitrilo (un equivalente sintético de la cetona), pero como no disponíamos de este último reactivo se siguió la secuencia descrita por Brown *et al*¹³ con algunas modificaciones. La síntesis comienza con una reacción de Diels-Alder en condiciones térmicas entre ciclopentadieno **113** y acrilonitrilo **114** disueltos en tolueno, usando hidroquinona como inhibidor de radicales libres. La reacción provee el nitrilo **115** como una mezcla de epímeros en un 65 % de rendimiento. Posteriormente se realiza una cloración alfa al nitrilo utilizando pentacloruro de fósforo y piridina en cloroformo a reflujo dando el α -Cloro nitrilo **116**, como una mezcla de epímeros con 72 % de rendimiento.



Este α -cloro-nitrilo **116** debía ser hidrolizado para generar la norbornenona. Para ello, en primer lugar, probamos una de las técnicas que utiliza hidróxido de potasio en etanol a reflujo¹⁴, pero dada la volatilidad del producto final, se obtuvo muy bajo rendimiento.

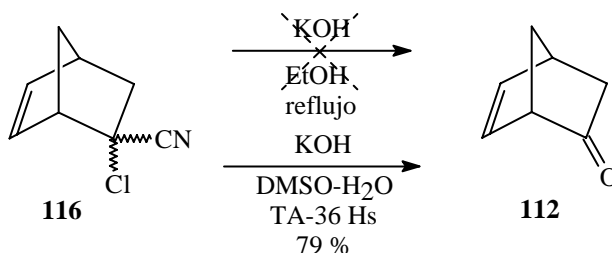
¹¹ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **37**, 1044-70 (1998).

¹² Ranganathan, S.; Ranganathan, D. Mehrotra, A. K. *Synthesis*, 289-96 (1977)

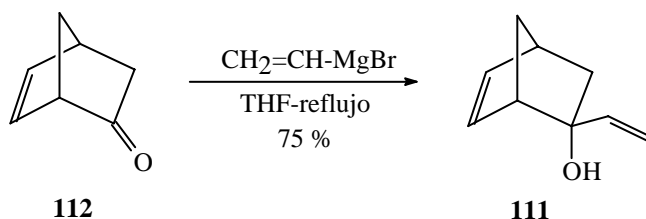
¹³ Freeman, P. K.; Balls, D. M.; Brown, D. J. *J. Org. Chem* **33**, 2211-14 (1968).

¹⁴ Evans, D. A., Scott, W. A., Truesdale, L. K. *Tetrahedron Lett.* **13**, 121-24 (1972).

A continuación se utilizó otra variante que usa hidróxido de potasio disuelto en DMSO-agua a temperatura ambiente por 2 días, formándose la norbornenona **112** que se separa por destilación por arrastre de vapor y luego se purifica por destilación a presión reducida. Los datos espectroscópicos obtenidos para la norbornenona **112** son coincidentes con los de la literatura.



Seguidamente se continuó la síntesis tratando la cetona **112** con bromuro de vinil magnesio. Para ello se usaron las mismas condiciones mencionadas anteriormente dando el alcohol alílico **109** en un 75 % de rendimiento, aislándose únicamente el compuesto *endo*, como era de esperar de acuerdo a los antecedentes presentes en la bibliografía¹⁵.



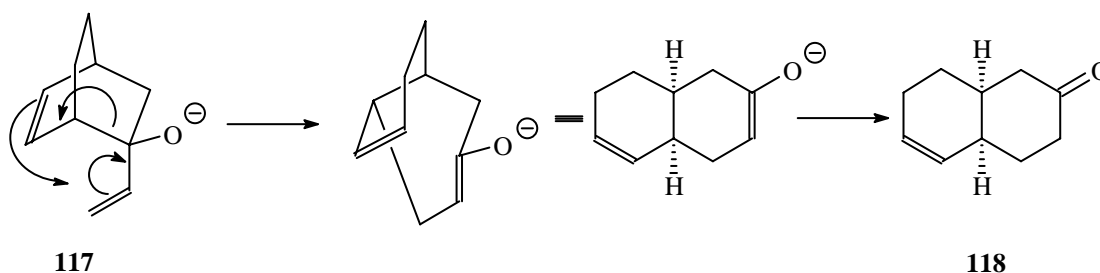
Seguidamente debíamos realizar la reacción retro oxi-eno. Analizando la estructura del compuesto **111** se ve que posee la disposición de grupos funcionales requerida para un reordenamiento Oxi-Cope aniónico, existiendo en la literatura¹⁶ numerosas referencias de este tipo de reacciones en compuestos con estructuras parecidas. Sin embargo, el alcóxido **117** utilizado por Evans¹⁷ para preparar el compuesto **118** en sus estudios de síntesis de Cannivonina; muestra que la estereoquímica del grupo vinilo es *endo* y es opuesta a la del compuesto **111** que es *exo*, y considerando que este tipo de reacciones pasa por un estado de

¹⁵ Ashby, E. C.; Nodeing, S. A. *J. Org. Chem* **44**, 4371-74 (1979)

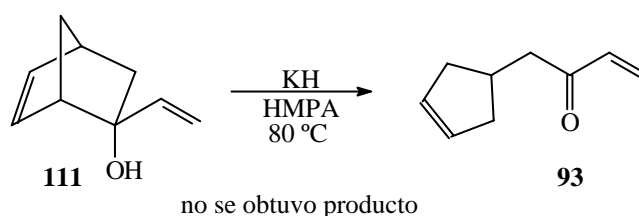
¹⁶ Paquete, L. A. *Synlett* 67-73 (1990).

¹⁷ Evans, D. A.; Golob, A. M.; Mandel, N. S.; Mandel, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8170-76 (1978).

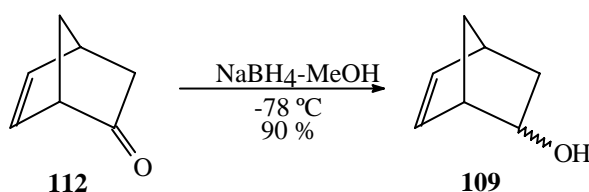
transición silla, el alcohol alílico **111** estaría impedido para dar esta reacción, y por lo tanto no competiría con la reacción retro-oxi-eno.



Para realizar el reordenamiento retro-oxi-eno las condiciones adecuadas encontradas en la bibliografía⁴⁵ eran hidruro de potasio como base, disuelto en HMPA a 80 °C. Cuando se realizó la reacción siguiendo esa técnica no se obtuvo el producto esperado sino un sólido resinoso que no pudo ser caracterizado. Supusimos que una de las causas probables del fracaso de la reacción podría ser la alta temperatura o el medio fuertemente alcalino que favorecería la polimerización de la vinil cetona, por ende se realizó la reacción a menor temperatura pero desafortunadamente se obtuvo el mismo resultado.



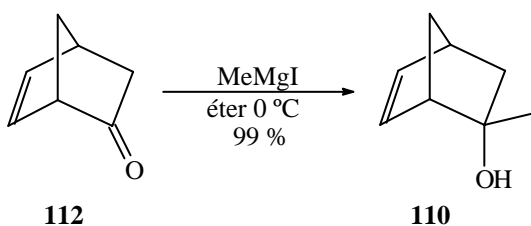
En vista de este resultado, se intentó probar otra de las alternativas sintetizando el 3-ciclopentenil-acetaldehído **107**, para ello se redujo en primera instancia la norbornenona **110** en condiciones clásicas utilizando borhidruro de sodio en metanol a -78 °C dando la mezcla de norbonenoles **109** en un 90 % de rendimiento, siendo el producto mayoritario el alcohol



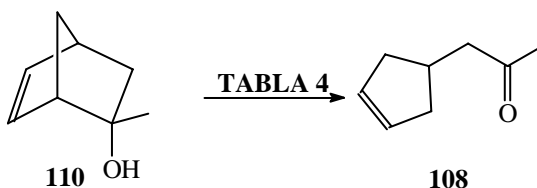
endo de acuerdo con los precedentes presentes en la bibliografía¹⁸.

Después de intentar la reacción retro-oxi-eno usando KH en HMPA usando distintas temperaturas y tiempos de reacción, no se pudo aislar el aldehído, probablemente debido a reacciones de condensación aldólica entre el producto y el alcóxido que queda sin reaccionar, descartando por lo tanto esta alternativa.

Habiendo fallado las otras dos primeras alternativas, se siguió con la incorporación del metilo mediante el reactivo de Grignard para obtener el compuesto **110** y posteriormente intentar el reordenamiento. Se realizó la reacción de adición usando ioduro de metil magnesio en éter anhidro sobre la norbornenona **112** disuelta en éter anhidro. Esta reacción provee el alcohol **108** como un único producto con un 99 % de rendimiento. El ataque del reactivo se realiza por la cara *exo* de la norbornenona como esperábamos teniendo en cuenta la forma de la molécula que favorece la formación de productos *endo* para éste tipo de sustratos.



Se probó luego la reacción de reordenamiento bajo diferentes condiciones (ver **TABLA 4**). Las condiciones descritas anteriormente, calentando a 80 °C, dan un bajo rendimiento probablemente debido a reacciones intermoleculares y a la descomposición del producto. Luego se repitió a 60 °C (**TABLA 4**-Entrada 3) logrando de esta forma mejorar el rendimiento, dando el correspondiente producto con un 55 % de rendimiento. El mecanismo



¹⁸ Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **35**, 449-62 (1979).

de la reacción se muestra en la **Figura 7**.

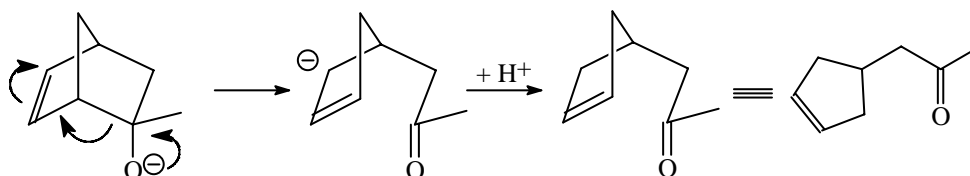
La cetona **108** resultó poseer muy alta volatilidad (su punto de ebullición aproximado es 80 °C) lo que dificulta su extracción del medio de reacción y su posterior purificación. La estructura de la cetona fue establecida claramente mediante el análisis del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C . El espectro de RMN de ^1H presenta una única señal para los protones olefínicos, debido a la naturaleza simétrica del anillo ciclopenteno, a δ 5,86 ppm (siendo distintos a los del material de partida que aparece a δ 6,20 ppm y a δ 6,44 ppm) el metilo aparece como un singlete a δ 1,51 ppm en el material de partida y se corre a δ 2,13 ppm en el producto reordenado, siendo esta señal característica de metil cetonas.

TABLA 4

Entrada	Reactivos	Temperatura (°C)	Rendimiento %
1	KH-HMPA	120	Descomposición
2	KH-HMPA	80	15
3	KH -HMPA	60	55
4	KH-18-crown-6- THF	Reflujo	67

Para purificar la cetona se realiza primero una columna cromatográfica con silica-gel usando DCM como eluyente, los extractos deben ser evaporados a presión atmosférica y posteriormente se destila a presión normal.

FIGURA 7



Con el fin de mejorar el rendimiento de la reacción hicimos un análisis de las condiciones utilizadas en este tipo de reacciones. Se ha reportado que las mismas no ocurren en solventes

poco polares¹⁹ (por ejemplo: éter), debido probablemente a la formación de pares iónicos insolubles, impidiendo la liberación de electrones que producen el reordenamiento. Una alternativa que podía mejorar el rendimiento era adaptar la técnica aplicada por Paquette²⁰ en reordenamientos oxi-cope aniónicos, que tienen el mismo tipo de requerimiento. La técnica utiliza KH en THF con 18-crown-6 como agente de solvatación de la especie catiónica que contribuye a aumentar la solubilidad de la sal e impide la formación de pares iónicos insolubles; generando un anión desnudo y favoreciendo la liberación de electrones que producen el reordenamiento. Aplicando esta metodología se mejoró el rendimiento hasta un 67 %. (**Tabla 4**-Entrada 4)

A partir de la ciclopentenil acetona el paso siguiente era generar la β -diamino cetona mediante la reacción de Mannich o alguna de sus variantes, que luego daría la vinil cetona *in situ*. La primera alternativa probada fue la reacción en las condiciones clásicas descritas para cetonas disimétricas usando formaldehído y diisopropilamina²¹, pero la reacción fue incompleta y el material de partida difícil de recuperar. Posteriormente se realizó una variante de la reacción clásica desarrollada por Gras²² que utiliza trifluoroacetato de etilanilina en lugar de dimetil amina. Se preparó previamente la sal y se probó la reacción utilizando tanto formaldehído como 1,3,5 trioxano obteniéndose en ambos casos escasa cantidad de la aminocetona.

Otra alternativa consistía en realizar la reacción de Mannich sobre un β ceto-ácido, para aumentar la acidez de los protones alfa a la cetona. Para preparar el beta ceto ácido a partir de la cetona existían varias alternativas y elegimos la más directa que utiliza el carbonato de metil magnesio²³ directamente sobre la cetona (otra alternativa era generar el enolato y tratarlo con carbonato de metilo).

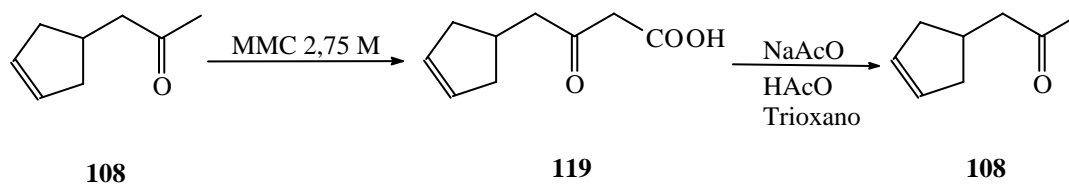
¹⁹ Essiz, M.; Guillaumet, G.; Brunet, J-J.; Caubere, P. *J. Org. Chem* **57**, 240-46 (1980).

²⁰ Paquette, L. A. and Maleczka Jr., R. E. *J. Org. Chem* **57**, 2955-58 (1992).

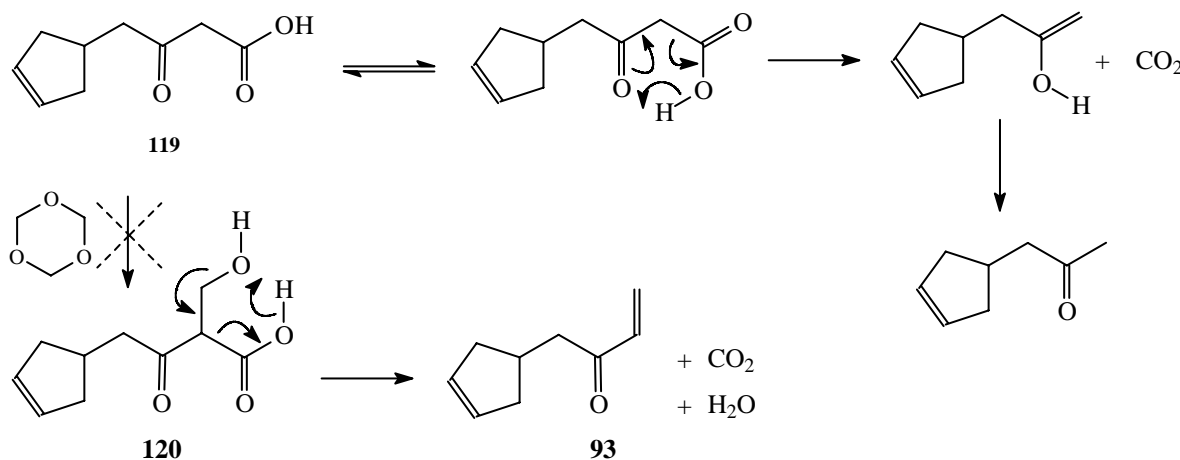
²¹ Jasor, Y.; Gaudry, M.; Luche, M. J. et Marquet, A. *Tetrahedron* **33**, 295-303 (1977).

²² Gras, J. L. *Tetrahedron Lett.* **24**, 2211-2214 (1978) *ibid* **24**, 2955-2958 (1978).

²³ Parker, W. L. and Jonhson, F. *J. Org. Chem* **38**, 2489-2496 (1973).



El carbonato de metil magnesio se preparó haciendo burbujear dióxido de carbono seco en una solución de metóxido de magnesio en metanol²⁴. Se lo valoró y luego se lo hizo reaccionar con la metil cetona dando el β ceto-ácido **119** en un 64 % de rendimiento. Para generar la vinil cetona que se debe tratar con formaldehído o trioxano, para generar el intermediario **120** que por eliminación de dióxido de carbono y agua genera la vinil cetona **93**. Se realizó la reacción con el buffer acetato de sodio/ácido acético y 1,3,5 trioxano produciendo la descarboxilación del β ceto ácido para dar la cetona de partida y no la vinil cetona buscada.

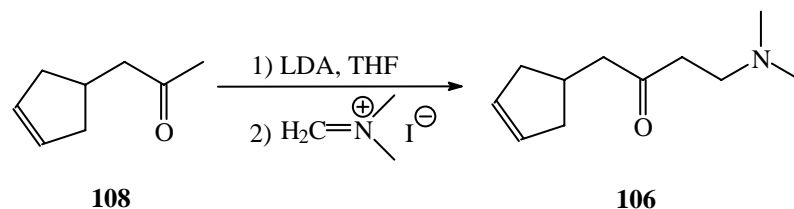


En vista de que estos dos métodos habían fallado, se recurrió a otra de las variantes de la reacción de Mannich, que utiliza el reactivo $(\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2^+\text{T})$ diseñado por Eschenmoser²⁵. Para realizar la reacción se trata la metil cetona con LDA en THF para generar un anión α al grupo carbonilo que luego se hace reaccionar con el reactivo de Eschenmoser. Se trató una solución en THF de la cetona a -78°C con LDA y luego se hace reaccionar con el reactivo

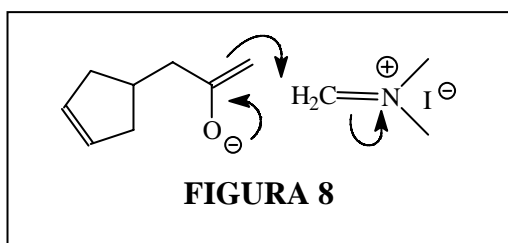
²⁴ Finkbeiner, H. L.; Stiles, M. . *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 616-622 (1959).

²⁵ J. L. Roberts, P. S. Borromeo and C. D. Pouler *Tetrahedron Lett.* **19**, 1221-1224 (1977).

de Eschenmoser para atrapar el enolato, como se muestra en la **Figura 8**. Inicialmente pareció que la reacción daba correctamente y debido a lo dificultoso de la purificación se continuó la síntesis, para ello se preparó la sal de amonio cuaternaria tratando la ceto amina **106** con ioduro de metilo y precipitándola con éter a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Se secó la sal y luego se intentó la reacción en tandem Michael-aldólica tratándola con



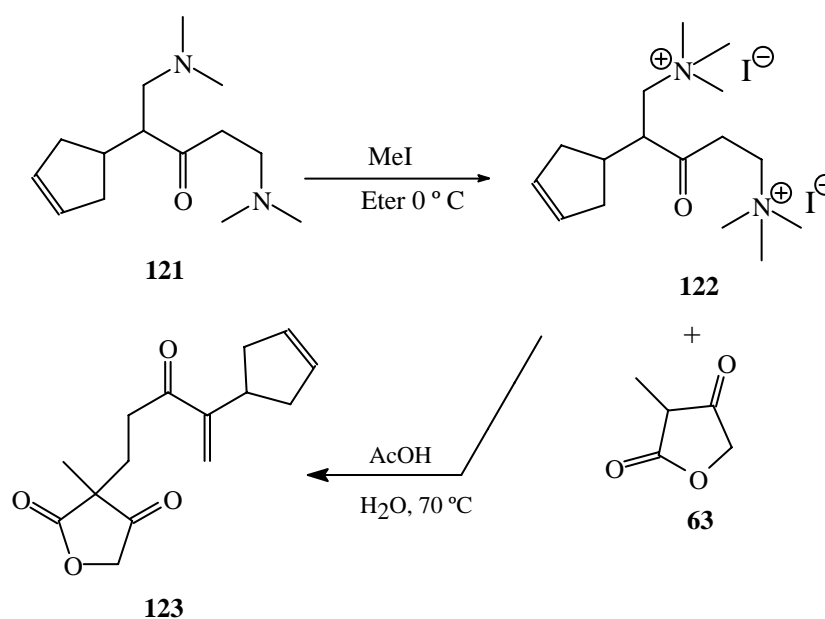
carbonato de potasio en metanol anhidro²³ y el ácido metil tetrónico **63**.

El análisis de los productos de dicha reacción mostró numerosas fracciones pero no el producto buscado,

encontrándose en general señales correspondientes a la cetona de partida.

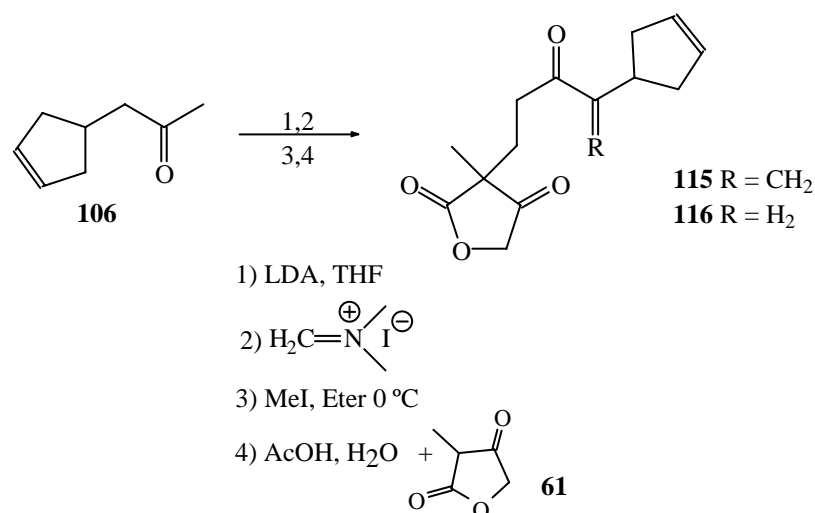
Se probó tratar directamente la aminocetona y el ácido metil tetrónico con hidróxido de sodio en metanol a reflujo, pero en estas condiciones no se obtuvo el producto deseado ni se pudo recuperar el material de partida. Finalmente se decidió utilizar la sal de amonio cuaternaria y tratarla en las condiciones descriptas anteriormente para las reacciones de Michael, usando catálisis ácida. Se precipitó del mismo modo la sal de amonio y se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ con el ácido metil tetrónico **61** en agua, usando ácido acético como catalizador. El espectro RMN de ^1H del producto presentaba, junto con las señales esperadas para el producto, algunas adicionales (dos singletes olefinicos a δ 6,18 y 5,96 ppm que integraban cada uno para 1 protón). Eran observables además del singlete para dos protones olifínicos a δ 5,65 ppm el doble doblete característico de los aductos de Michael obtenidos anteriormente que aparece a δ 4,67 ppm ($J_1= 42,6\text{ Hz}$ y $J_2= 16,5\text{ Hz}$) y el singlete a δ 1,32 ppm que integra para 3 protones asignable al metilo proveniente del ácido metil tetrónico. En el espectro de RMN de ^{13}C

aparecen 2 señales correspondientes a carbonos carbonílicos, una en 201,8 ppm asignable a un carbonilo α,β -insaturado y otra en 208,1 ppm. Se observan además 3 señales en la región de los carbonos sp^2 ; una en 142,20 ppm correspondiente a un carbono cuaternario, la segunda en 129,47 asignable a un carbono terciario y corresponde a dos carbonos equivalentes, y la última en 129,21 ppm que se corresponde con un carbono secundario. Con estos datos llegamos a la conclusión que el aducto obtenido, posee un doble enlace terminal adicional, ubicado en la posición alfa al grupo carbonilo tal como se muestra en la estructura **123**. La obtención de este producto, se debe sin duda a la incorporación de dos equivalentes del reactivo de Eschenmoser uno en la posición esperada (en el metilo terminal) y el segundo en el metileno alfa al carbonilo generando la diaminocetona **121**.



Posteriormente cuando se trató con el Ioduro de metilo se formó la sal de amonio cuaternario doble **122**, que luego cuando fue tratada en las condiciones ácidas se da lugar a una cetona α,β -di-insaturada que reacciona con el ácido tetrónico a través del doble enlace menos sustituido, generando de esa forma el compuesto **123**. Debido a este resultado se estudiaron distintas condiciones de formación del enolato con el fin de obtener exclusivamente la adición de una sola molécula del reactivo en la posición correcta.

Para lograr la selectividad deseada, era preciso generar el enolato cinético en forma exclusiva, y sin exceso de base. En el primer experimento, usando 1,5 equivalentes de LDA a - 78 °C se obtuvo el producto de di-adición. Realizando la reacción a la misma temperatura pero con un



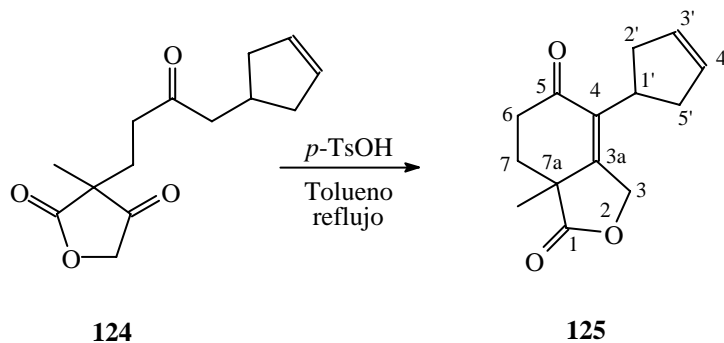
equivalente de LDA, para no tener exceso de base, se obtuvo una mezcla con una mayor proporción del producto buscado, pero junto con casi la mitad del producto **123**. Finalmente usando 1,2 equivalentes pero bajando la temperatura hasta -100 °C se obtuvo exclusivamente el compuesto **124** con un rendimiento del 38 %. Los resultados se resumen en la **Tabla 5**. Si bien logramos obtener en forma exclusiva la β-dimetil amino cetona **106** no logramos mejorar los rendimientos por encima del 40 %, remarcando además que debido a la volatilidad del material de partida **106**, resultaba muy difícil recuperar y la mayoría se perdía en el proceso.

TABLA 5

Relación LDA : Sustrato	Temperatura	Rendimiento total	Relación 123 : 124
1,5 : 1	- 78 °C	33 %	0 : 1
1 : 1	- 78 °C	37 %	1,8 : 1
1,2 : 1	- 100 °C	38 %	1 : 0

De todos modos, con la cetolactona **124** disponible, decidimos probar si esta se podía ciclar

utilizando condiciones sencillas, para lo cual se realizó la condensación aldólica utilizando ácido *p*-toluensulfónico en tolueno a reflujo generando el bicyclo **125** buscado con rendimiento cuantitativo.



La estructura del compuesto **125** fue determinada a partir de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C ; y por comparación con los compuestos similares obtenidos anteriormente. El espectro de RMN de ^1H muestra un multiplete a δ 5,74 ppm que es asignable a los protones olefínicos del anillo ciclopenteno, a diferencia de lo observado para la metil cetona **108** y la lactona **125**, en donde aparecían como un singlete. Esta diferencia se manifiesta también en el espectro de RMN de ^{13}C , en donde se observan dos señales una en 130,10 ppm y otra en 129,22 ppm para los carbonos 3' y 4' del anillo ciclopenteno, a diferencia de los compuestos anteriores donde se observaba una sola señal para los dos carbonos. Si bien el anillo ciclopenteno sigue siendo simétrico la rotación restringida del anillo, probablemente debido a la interacción de los grupos metileno del ciclopenteno con el grupo carbonilo y el metileno de

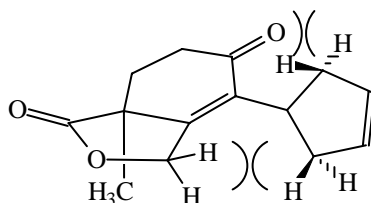
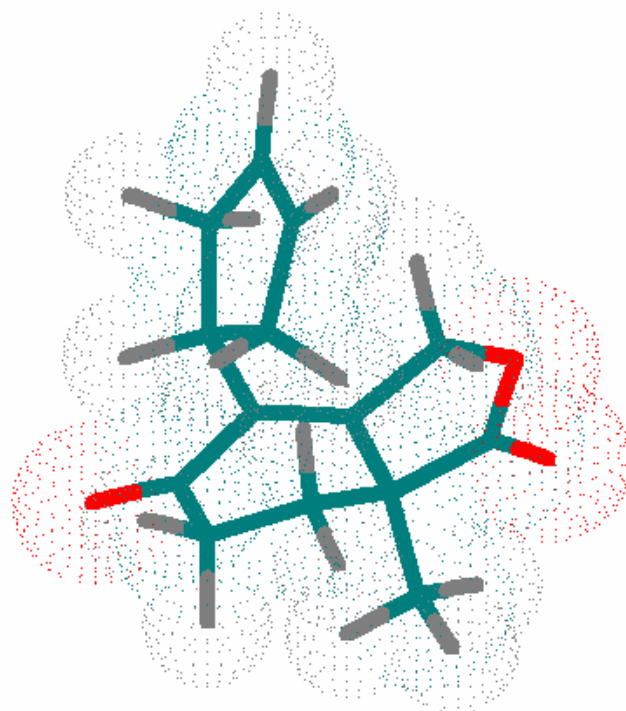


FIGURA 9

carbono 3, provocaría que se diferencien los carbonos y sus respectivos protones. También se puede observar en el espectro de RMN de ^1H la señal correspondiente a los protones de C3

que aparecen en este caso como un doblete a δ 5,00 ppm ($J = 1,4$ Hz), la señal se desplazó a campos más bajos con respecto al material de partida debido a su proximidad al doble enlace de C3a-C4. El metilo de C7a también se observa a campos más bajos y aparece como un singlete a δ 1,51 ppm. Resulta interesante una señal que aparece como un quintuplete a δ 3,37 ppm. Examinando las características de la molécula la única señal que puede aparecer en esa zona del espectro es la correspondiente al protón de C1' debido a que es alílico, de todas formas aparece a campos más bajos de lo esperado. La causa de este corrimiento, que fue corroborada mediante cálculos semiempíricos AM1 usando HyperChem, se debe a que el compuesto adopta una conformación que coloca ese protón y el grupo carbonilo de la enona prácticamente paralelos, como se puede observar en la **Figura 10**, provocando un efecto peri que desplaza la señal a campos más bajos.

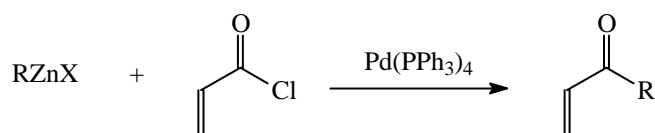
FIGURA 10



3- Estudios futuros.

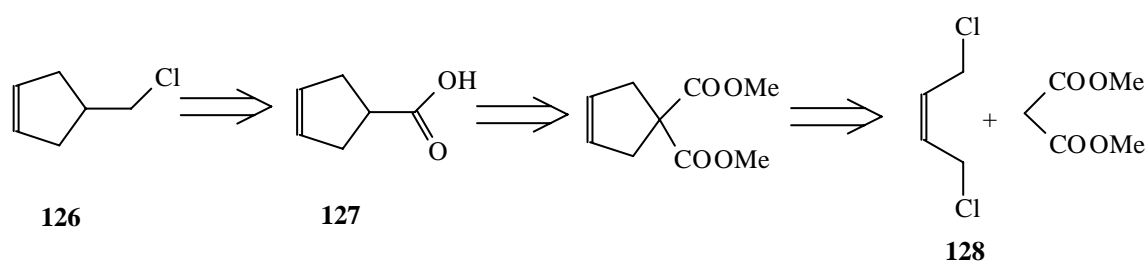
La obtención del compuesto **125** permitió corroborar una de las suposiciones acerca de la falta de reactividad del aducto de Michael **91**, que se debía a la influencia del metilo del metileno α al grupo carbonilo que impediría la formación del estado de transición necesario para que se de la reacción. A pesar de ello, el escaso rendimiento de la reacción de formación de la amino cetona **106** y las dificultades de obtención de la cetona **108**, nos impulsan a buscar mejores alternativas para sintetizar la vinil cetona **93**, o en su defecto la amina cetona **108**.

Una de las alternativas que comenzamos a probar sobre el final de este trabajo es la reacción de acoplamiento, catalizado por paladio, entre el Ioduro de bencil zinc²⁶ con el cloruro de acrililo en donde obtuvimos un compuesto que poseía datos espectrocópicos similares a los la vinil bencil cetona. Este resultado abre expectativas para continuar nuestra síntesis, si bien faltaría optimizar condiciones de reacción para sintetizar la vinil cetona **93** usando esta estrategia.



De todas maneras para usar esta metodología necesitaríamos preparar el cloruro de alquilo **126**, para lo cual usaríamos la estrategia retrosinética mostrada en el **Esquema 8**, que parte de

ESQUEMA 8

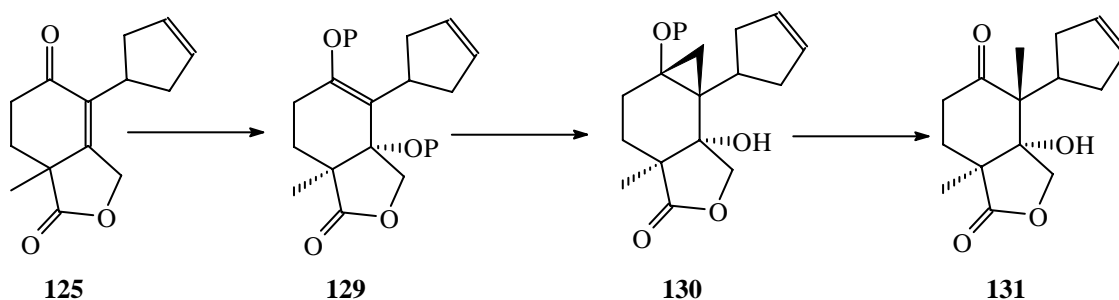


²⁶ Negishi, E-I.; Bagheri, Chatterjee, S.; Luo, F-T.; Miller, J. A.; Stoll, T. *Tetrahedron Lett.* **24**, 5183-84 (1983)

una síntesis malónica usando el 1,4-dicloro-2-buteno **128** para preparar el ácido **127**²⁷, que por reducción e intercambio por cloro daría el cloruro **126**.

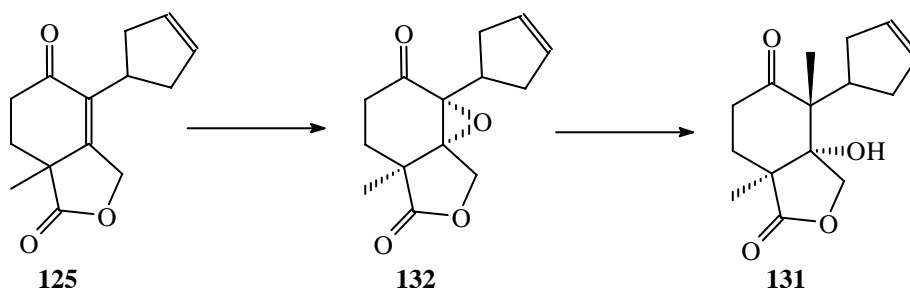
Una vez obtenida la vinil cetona se seguirían dos estrategias: una quiral usando la condensación aldólica catalizada por L-Prolina y otra aquiral, preparando el compuesto **125**.

El problema de la primera alternativa reside en la incorporación del metilo en la posición 16 de Saudina. Para ello se probaría con una reacción de ciclopropanación del enolato **129** seguido de una apertura del anillo ciclopropano en **130** para dar el intermediario clave **131**. En la alternativa aquiral la incorporación del metilo y el alcohol con la configuración correcta se realizaría mediante una epoxidación estereoselectiva sobre **125**, de forma de obtener la epoxicetona **132**. A continuación se debería realizar una apertura reductiva en condiciones de



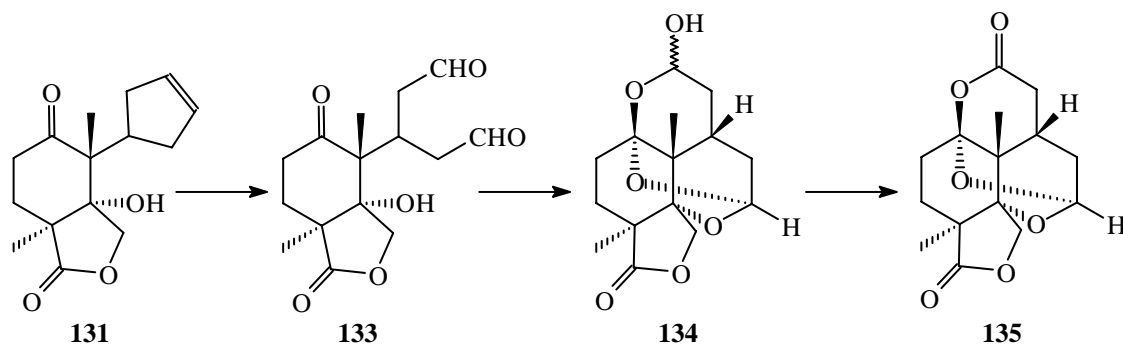
Birch de la epoxicetona con atrapamiento del enolato, para obtener el intermediario clave **131** en forma racémica.

Las dos síntesis continúan con la misma secuencia de reacciones que consiste en corte del



doble enlace del ciclopenteno mediante ozonólisis o un método similar para generar el dialdehído **133** y posterior ciclación en medio ácido, si fuera necesario, para generar el acetal

²⁷ Deprés, J-P.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **75**, 195-200 (1997).



cíclico **134**. Finalmente se debería oxidar el hemiacetal a lactona dando el compuesto modelo buscado **135**.

Capítulo 3:
Estudios de síntesis mediante
una estrategia lineal.

Capítulo 3

Estudios de síntesis mediante una estrategia lineal.

1- Antecedentes y diseño de la síntesis.

Paralelamente a nuestros intentos de síntesis de compuestos relacionados con Saudina mediante una estrategia convergente, estudiamos la obtención de compuestos modelo desarrollando una ruta sintética utilizando una secuencia lineal. Para elaborar una estrategia adecuada de síntesis lineal se tuvo en cuenta la experiencia existente en nuestro laboratorio en el uso de reacciones de alquilación reductiva de Birch. La reacción de Birch ha sido y es ampliamente utilizada en síntesis orgánica¹, inclusive su aplicación en la síntesis de productos naturales ha sido revisada por el Profesor Mander en dos trabajos muy completos². Sin embargo la reacción de alquilación reductiva de anillos aromáticos (Reacción de Birch-alquilación) ha sido relativamente poco utilizada en síntesis, teniendo en cuenta que posee un alto potencial sintético debido a su capacidad de generar productos con alta funcionalidad presente y latente. Como ejemplo podemos mencionar los trabajos de Hart, entre los que se encuentran la síntesis de (±)-Pleurotina **136** y (±)-Acido Dihidropleurotínico **137**³, que utiliza la reacción de Birch alquilación del ácido benzoico con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano como alquilante, en la primera reacción de su síntesis, generando el intermediario **138**⁴ y en cuatro etapas prepara el biciclo **139** que luego fue utilizado para obtener (±)-Pleurotina **136** y (±)-Acido Dihidropleurotínico **137**.

Quizás el desarrollo más significativo realizado en la última década lo produjo el Profesor

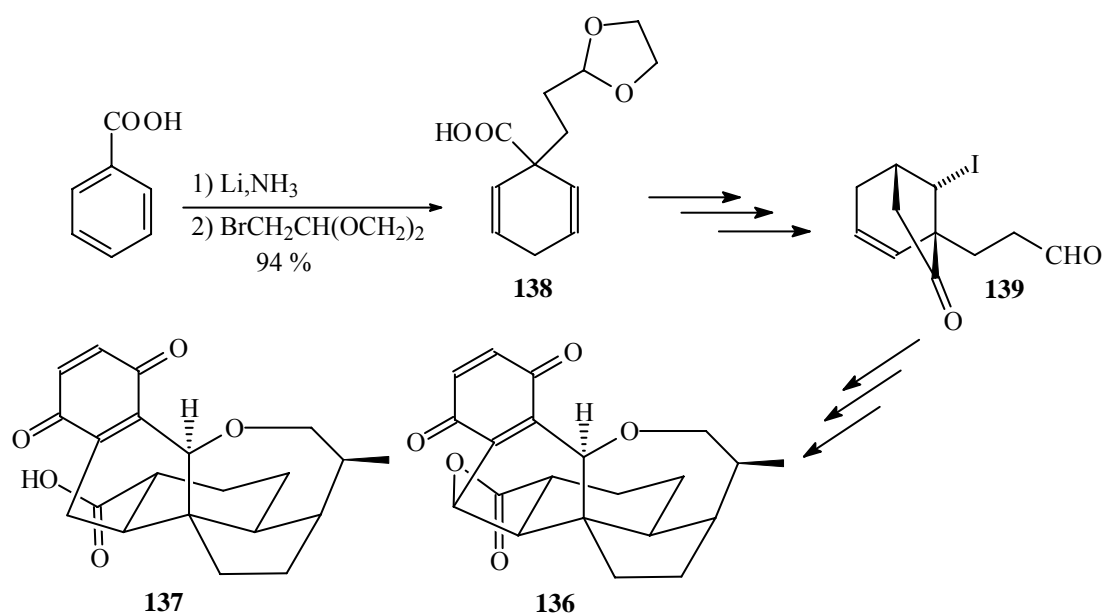
¹ a) Rabideau, P. W. *Tetrahedron* **45**, 1579-1603 (1989); b) Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. *Org. Reac* **42**, 1-331 (1992); c) Birch, A. J. *Pure & Appl. Chem.* **68**, 553-56 (1996); d) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Stevenson; C. A. *Tetrahedron: Assymetry* **7**, 317-44 (1996)

² a) Mander, L. N.; Hook, J. M. *Nat. Prod. Reports* **3**, 35- b) Mander, L. N. *Synlett* 134-44 (1991).

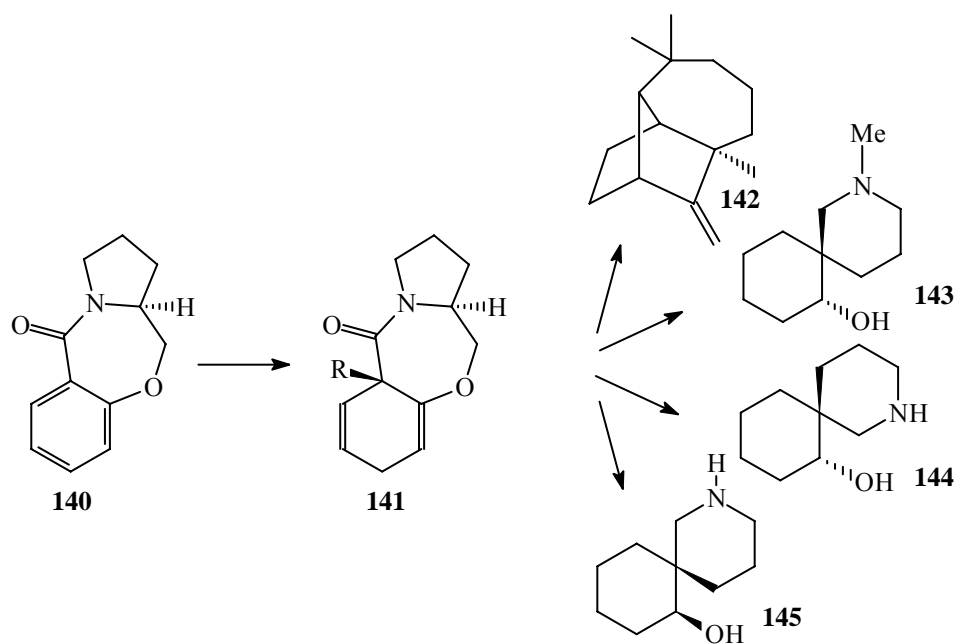
³ a) Hart, D. H.; Huang, H-C. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1634-35 (1988) b) Hart, D. H.; Huang, H-C. *Tetrahedron. Lett.*, **26**, 3749-52 (1985).

⁴ Chuang, C-P.; Hart, D. H. *J. Org. Chem.*, **48**, 1782-84 (1983).

Arthur G. Schultz, quien reportó en el año 1984⁵ la primera versión quiral de la reacción de Birch-alquilación del ácido *o*-metoxibenzoico utilizando la benzoxazepenona **140**, como material de partida.

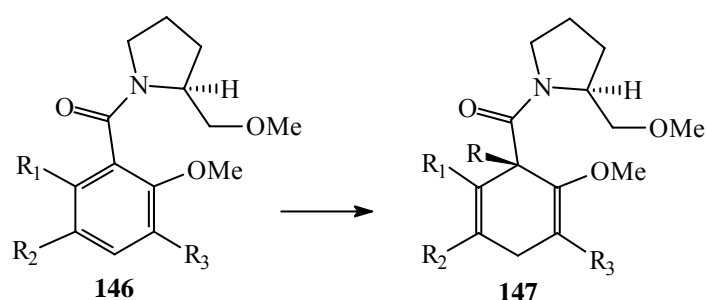


Esta amida se obtiene a partir del ácido *o*-metoxibenzoico y el prolinol como inductor quiral, obteniéndose el dieno **141** con una relación 85:15 respecto del otro isómero, cuando el

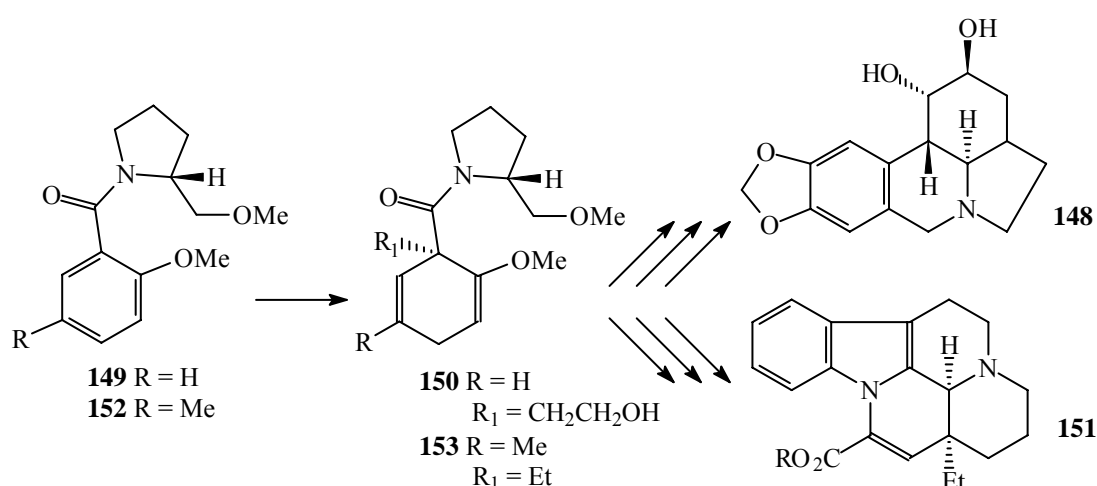


⁵ Schultz, A. G.; Sundararaman, P *Tetrahedron. Lett.*, **25**, 4591-94 (1984).

alquilante era Ioduro de metilo y mayores de 98:2 en el caso de alquilantes más voluminosos. Utilizando esta reacción con distintos alquilantes para generar intermediarios del tipo **141** logró preparar distintos productos naturales, con estructuras relativamente simples, entre los que podemos que mencionar: (-)-Longifoleno **142**, (+)-Siribina **143**, (+)-Nitramina **144**, (-)-Isonitramina **145**⁶. En 1988 publicó⁷ un estudio detallado de esta reacción donde informó, como uno de los datos más sobresalientes, que no era necesario utilizar un compuesto bicíclico para lograr una alta selectividad, debido a que la alquilación cursa mediante un control de



quelación. Desde entonces ha utilizado ácidos benzoicos sustituidos **146** para realizar las reacciones de Birch alquilación y obtener los ciclohexadienos quirales del tipo **147** que son utilizados en sus síntesis. En los últimos años ha publicado la síntesis de diversos alcaloides tetra y pentacíclicos utilizando esta metodología. Ejemplo sobresalientes de estas síntesis son



las de (-)-Licorina **148** que fue preparada a partir de la prolinol amida del ácido

⁶ Schultz, A. G. *Acc. Chem. Res.* **23**, 207-13 (1990) y las referencias aquí mencionadas.

⁷ Schultz, A. G., Mucielag, M.; Sundararaman, P.; Taveras, A. G.; Welch, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7828-41

metoxibenzoico **149** pasando por el dieno **150** y el alcaloide del tipo vincamina, Apovincamina **151**, partiendo del derivado del ácido benzoico **152**, pasando por el dieno **153**. Como se puede ver la química basada en las reacciones de Birch de los ácidos benzoicos ha alcanzado un importante desarrollo, en cambio con su variante para cetonas bencílicas, no ha ocurrido lo mismo. Esta reacción presenta complicaciones debido a que la reducción del grupo carbonilo compete con la reducción del anillo aromático^{50b}. Es por ello que no fue hasta 1973 cuando Narisada y Watanabe⁸ reportaron un estudio minucioso de esta reacción donde encontraron las condiciones adecuadas para realizar la reducción del anillo aromático manteniendo el grupo carbonilo sin afectar. Posteriormente en el año 1988 Rabideau demostró⁹ mediante un estudio exhaustivo de la reducción de Birch de la α -tetralona como es afectada la composición de los productos por la variación del metal utilizando como agente reductor (Na y Li), la temperatura de reacción, el método de adición y el método de quencheo. Desde la aparición del trabajo publicada por Narisada y Watanabe han aparecido en la bibliografía pocos usos de esta reacción en síntesis. Entre ellos podemos mencionar el trabajo de Mander en donde preparó el compuesto **152**¹⁰, relacionado con los terpenoides Germacromanos. En este trabajo el autor parte de la α -tetralona sustituida **153** y mediante una reacción de Birch alquilación utilizando las condiciones de Narisada y Watanabe obtuvo la dienona **154** que luego fue convertida en el compuesto **152**. Posteriormente Honan en el año 1985 reportó la síntesis de los sesquiterpenos furanogermacromanos (\pm)-Sericenina **155**¹¹, (\pm)-Atractylona **156**⁵⁹ y (\pm)-Lindestreno **157**¹² utilizando la reacción de Birch de la tetralona **153** para generar la dienona **154** que luego fue convertida en los productos mencionados.

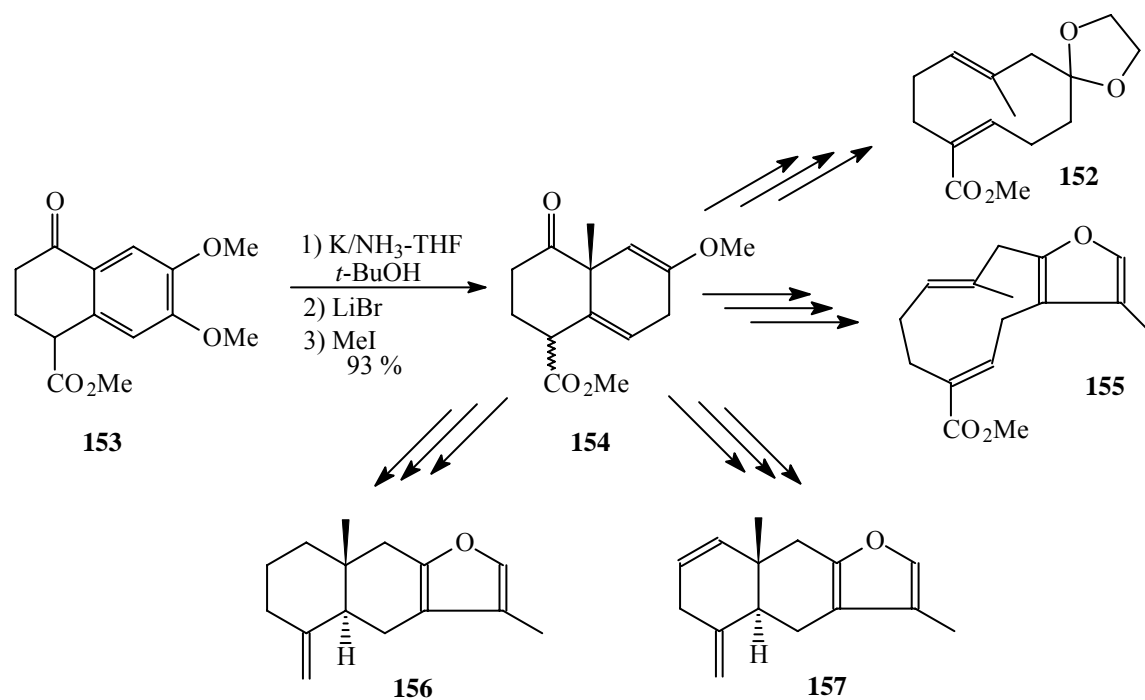
⁸ Narisada, T. and Watanabe, U *J. Org. Chem.*, **38**, 3887-92 (1973).

⁹ Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. *J. Org. Chem.* **53**, 2117-2119 (1988).

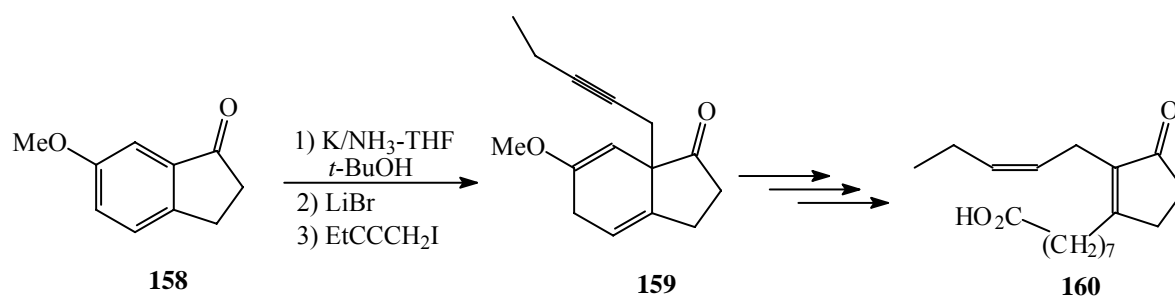
¹⁰ Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.*, **42**, 3884-86 (1977).

¹¹ Honan, M. N. *Tetrahedron. Lett.*, **28**, 6393-6396 (1985).

¹² Honan, M. N.; Balasuryia, A. Cresp, T. M. *J. Org. Chem.* **50**, 4326-4329 (1985).



En 1986¹³ Moody publicó el uso de este tipo de reacciones aplicadas a 6-metoxi-indanona como un intermediario hacia la síntesis de ciclopentenonas sustituidas. Como parte de sus estudios reportó la síntesis de Tetrahidrodicranenona B **160**¹⁴, un ácido graso con actividad antimicrobiana aislado de un musgo que crece en Japón. Como material de partida utilizó la



6-metoxi-indanona **158** y la sometió a la reacción de Birch alquilación usando 1-Iodo-pent-2-ino obteniendo la dienona **159** que luego fue transformada en el producto natural **160**. Este mismo grupo utilizó esta reacción sobre indanonas utilizando distintos en una serie de trabajos sobre síntesis de triciclo[10]anulenos¹⁵ y 3aH-Indenos¹⁶.

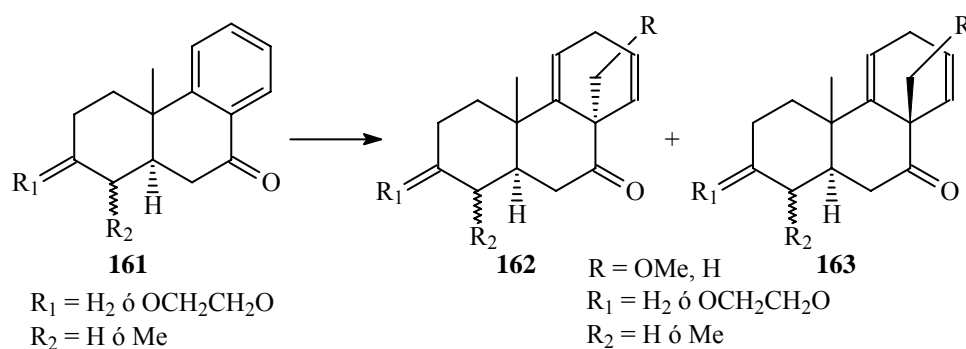
¹³ Moody, C. J.; Toczek, J. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5253-54 (1984).

¹⁴ Moody, C. J.; Roberts, S. M.; Toczek, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1292-93 (1986).

¹⁵ Lidert, Z.; McGague, R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 383-89 (1985).

¹⁶ Gibbard, H.C.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 723-29 (1985).

Promediados los años 80 en nuestro laboratorio se empezó a estudiar la reacción de Birch alquilación de cetonas bencílicas en sistemas policíclicos. Como parte de este trabajo se reportaron importantes conclusiones sobre la alquilación de octahidrofenantrenos **161** demostrando que la reacción presenta una alta selectividad facial en la entrada de los sustituyentes angulares, siendo dependiente de la conformación del triciclo. A modo de ejemplo en la reacción de alquilación reductiva del compuesto **161** ($R_1=OCH_2CH_2O$ $R_2=H$) en donde se obtuvo una relación 83:5 del producto **162** respecto a **163** ($R_1=OCH_2CH_2O$ $R_2=H$). Este tipo de reacciones resulta particularmente útil en síntesis orgánica debido principalmente a la dificultad de incorporar sustituyentes oxigenados en dichas posiciones mediante otros métodos.

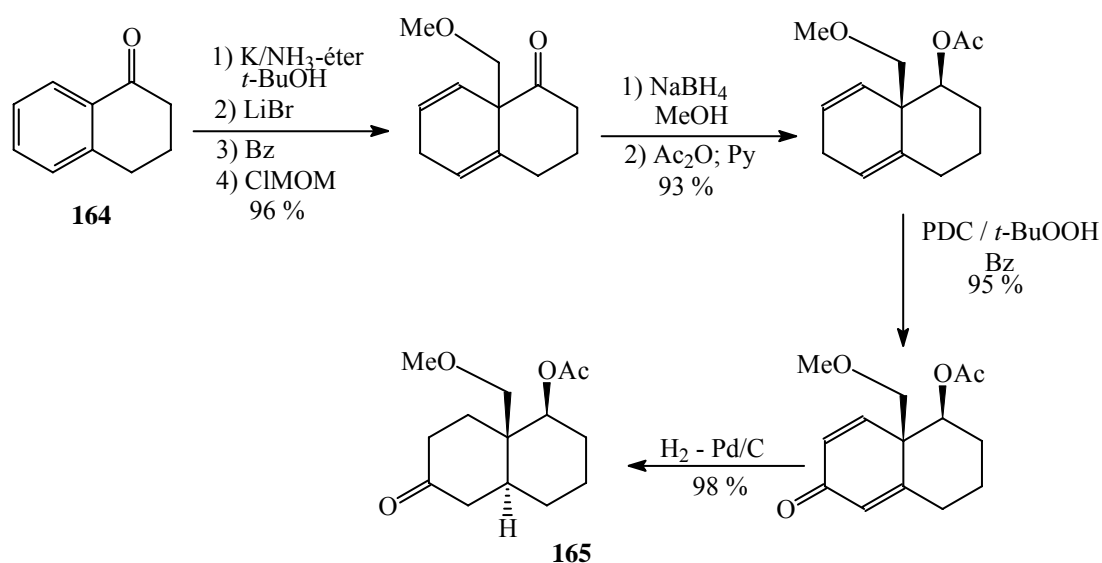


En esos trabajos¹⁷ también se estudió la reactividad de sustratos bicíclicos, donde se producen sistemas de 1,4 dinonas que presenta una alta potencialidad latente. Como una prueba de la utilidad de esta reacción se reportó una secuencia sintética con excelentes rendimientos, que parte de α -tetralona **164** y mediante 5 reacciones accede a la *trans*-decalona **165** como se muestra en el **Esquema 9**. A través de esta secuencia, por ejemplo, se logra una *via* de síntesis del sistema de *trans*-decalonas con sustituyentes oxigenados diferenciados, alternativa a la clásica anelación de Robinson. Teniendo en cuenta la experiencia adquirida en nuestro laboratorio, era factible utilizar las 1,4-dienonas provenientes de la reacción de Birch

¹⁷ Vila, A. J., Cravero, R., Gonzalez Sierra, M. *Tetrahedron. Lett.* **32**, 1929-32 (1991), b) Vila, A. J., Cravero, R., Gonzalez Sierra, M. *Tetrahedron*, **49**, 4511-26 (1993).

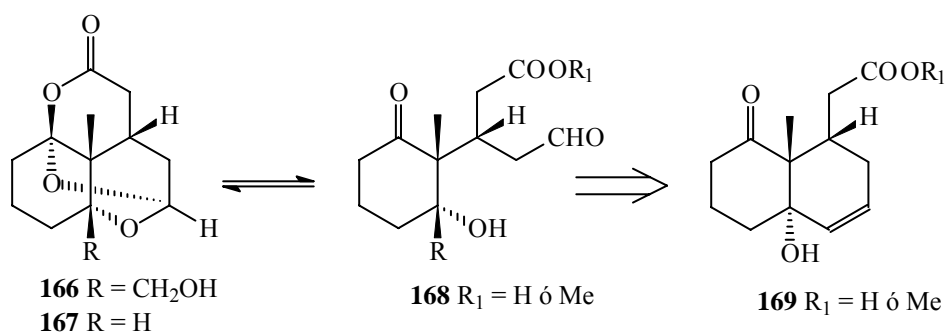
alquilación de la α -tetralona como material de en la síntesis de productos naturales¹⁸. Otra razón que nos impulso a utilizar esta estrategia es el hecho que debido a la rigidez de los sistemas cíclicos existe una mayor posibilidad de controlar la estereoquímica de los sustituyentes vecinos, que es crucial para nosotros ya que Saudina posee 5 centros quirales consecutivos.

ESQUEMA 9



Asumiendo lo antes dicho es que se decidió utilizarla en nuestra búsqueda de una ruta sintética lineal hacia Saudina. Como objetivo de nuestras síntesis nos propusimos preparar los compuestos modelo simplificados **166** y **167** conteniendo la estructura cíclica principal y

ESQUEMA 10



el sistema bis acetálico, como ensayos de las rutas sintéticas hacia la síntesis total de Saudina.

Para poder preparar entonces los compuestos **166** y **167** partimos de la suposición, que ya

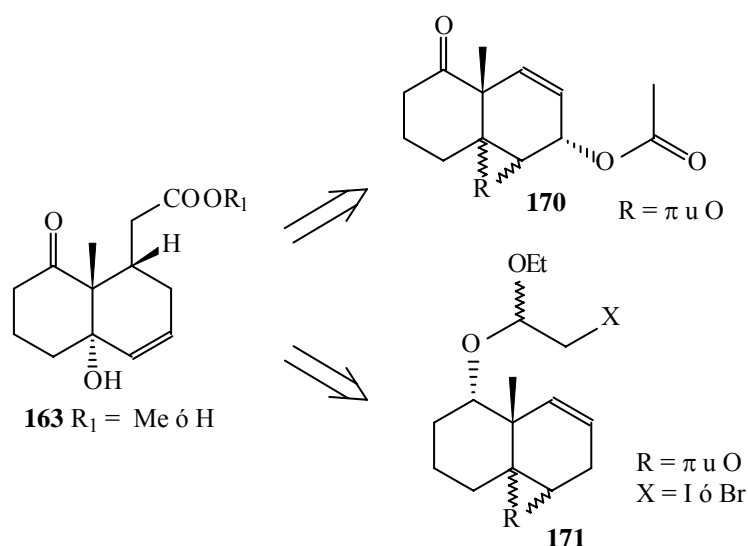
¹⁸ Vila, A. J. Tesis Doctoral, UNR. (1990).

fuera utilizada por el grupo de Boeckman y Winckler, de considerar a Saudina en equilibrio con su forma abierta. Este equilibrio también sería válido para nuestros modelos simplificados y por lo tanto, estos dos compuestos estarían en equilibrio con el compuesto **168**. (**Esquema 10**). El compuesto **168** se podría preparar a partir del compuesto **169** (**Esquema 10**) mediante una ruptura/degradación oxidativa del doble enlace presente. Para obtener el compuesto **169** se necesitaría incorporar, a la decalina original, una cadena de dos carbonos con la configuración correcta, para lo que planteamos dos estrategias alternativas que se muestran en el **Esquema 11**:

- 1) Utilizar un reordenamiento de Claisen del acetato alílico **171**.
- 2) Mediante una reacción de ciclación radicalaria del compuesto **171**.

Aunque esta última reacción fue introducida¹⁹ originalmente por el Profesor Stork en la construcción de sistemas bicíclicos partiendo de alcoholes alílicos y ha sido aplicada por otros autores²⁰ en diversas síntesis, encontramos en la literatura un sólo ejemplo de aplicación en alcoholes homoalílicos para ciclaciones transanulares²¹.

ESQUEMA 11



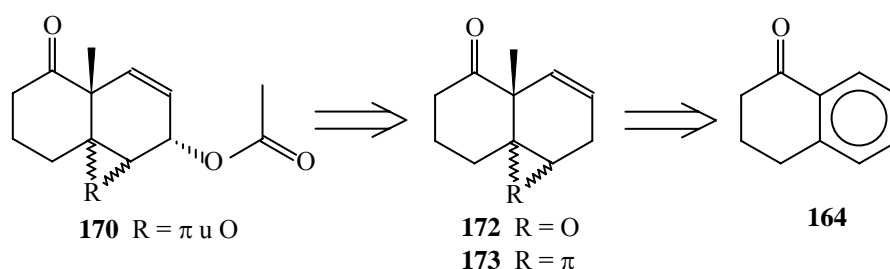
¹⁹ Stork, G.; Mook, R. Jr.; Biller, S. A. Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3741-42 (1983).

²⁰ a) Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6558-60 (1988); b) Lee, E.; Lim, W.; Yoon, C. H.; Sung, Y-S; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 8391-92 (1997); c) Srikrishna, A.; Praveen Kumar, P.; Jagadeeswar Reddy, T. ; *Tetrahedron Lett.* **39**, 5815-18 (1998).

²¹ Kim, M.; Gross, R. S.; Sevestre, H.; Dunlap, N. K.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **53**, 93-98 (1988).

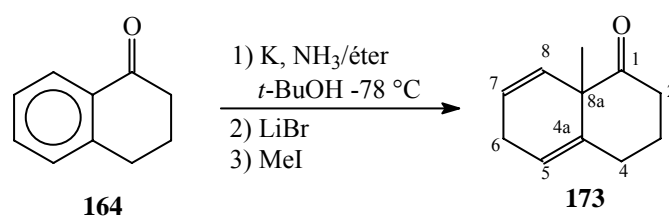
En el **Esquema 12** se muestra la estrategia a seguir para preparar el intermediario **170** que partiría del ceto epóxido **172** o la dienona **173** que a su vez se prepararía partiendo de la α -tetralona **164** mediante una reacción de Birch alquilación y en el caso de un ceto epóxido mediante una reacción de epoxidación adecuada.

Esquema 12



2- Resultados y discusión

e comenzó la síntesis realizando la reacción de Birch alquilación sobre la α -tetralona **158** comercial usando yoduro de metilo como agente alquilante; utilizando las condiciones inicialmente encontradas por Narisada y Watanabe, modificadas en nuestro laboratorio^{54b} obteniéndose la 1,4 dienona **167** en 96 % rendimiento.

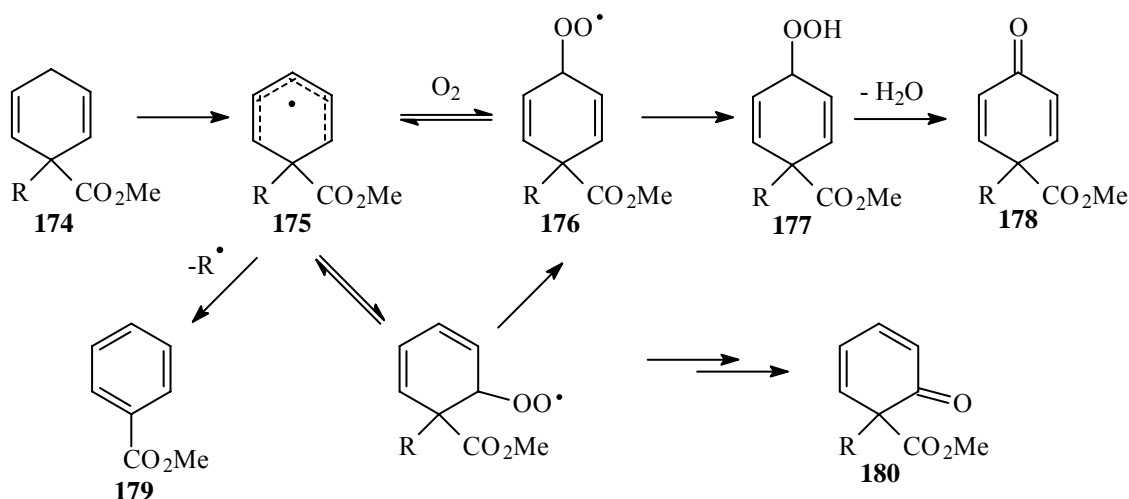


El producto posee señales características en su espectro de RMN de ¹H, entre las que podemos mencionar un singlete a δ 1,37 ppm correspondiente al metilo angular y el sistema de 1,4 dieno compuesto por un dt a δ 5,98 ppm ($J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz) correspondiente al C8-H, un dddt a δ 5,74 ppm ($J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz) correspondiente al C7-H, un multiplete a δ 5,54 ppm correspondiente al C6-H y los protones alílicos (C5-H₂) que aparece como un multiplete a δ 2,65 ppm. A su vez el espectro de RMN de ¹³C presenta las

siguientes señales representativas: una a 26,6 ppm para el metilo de C8a y el sistema de 1,4-dieno compuesto por las señales a 130,2 (C4a); 119,6 (C5); 26,1 (C6); 122,6 (C7); 128,3 (C8) ppm. Teniendo en cuenta que este compuesto presenta una alta funcionalidad que le provee una alta reactividad, estas van acompañadas por una alta inestabilidad. En el desarrollo de esta tesis comprobamos que la inestabilidad se manifiesta en corto tiempo el compuesto se mantiene a temperatura ambiente. Cuando se lo guarda en un freezer a -20 °C se va descomponiendo en forma gradual, llegando en varios meses a la descomposición total. Lo mismo ocurre si se guarda en atmósfera de nitrógeno. Un análisis del espectro de RMN de ^1H de los productos de descomposición mostró que el producto mayoritario consistía en la α -tetralona de partida. Según un trabajo publicado por Beckwith²², en donde analiza los productos de descomposición de 2,5-ciclohexadienos sustituidos **174**, la descomposición de estos compuestos se inicia con la formación de un radical en la posición dialílica dando **175** que por acoplamiento con oxígeno genera el radical peroxi **176** que da lugar al hidroperóxido **177**, este por deshidratación daría lugar a la enona **177** que es el producto encontrado. Otro posible mecanismo que explica la presencia de material de partida es una β -eliminación del grupo R para dar lugar al benzoato de metilo **179**, material de partida de la reacción de Birch. Los dos caminos que involucran el radical **175** están en competencia: la eliminación del radical y el acoplamiento con oxígeno, no existían evidencias experimentales de la formación de la enona **180**. En el **Esquema 13** se muestran los dos posibles caminos de reacción para el radical **175**. Estos resultados encontrados por Beckwith contrastan con los encontrados por nosotros, teniendo en cuenta que los dos compuestos poseen el sistema de 1,4-dieno. A partir del resultado encontrado en muestras guardadas incluso bajo nitrógeno a bajas temperaturas, hicimos una serie de ensayos con el fin de estudiar la estabilidad del compuesto en distintas condiciones. Se realizó un ensayo consistente en burbujear O_2 a una solución de la 1,4-dienona en DCM. Después de pasar una corriente de O_2 durante dos días y analizados los

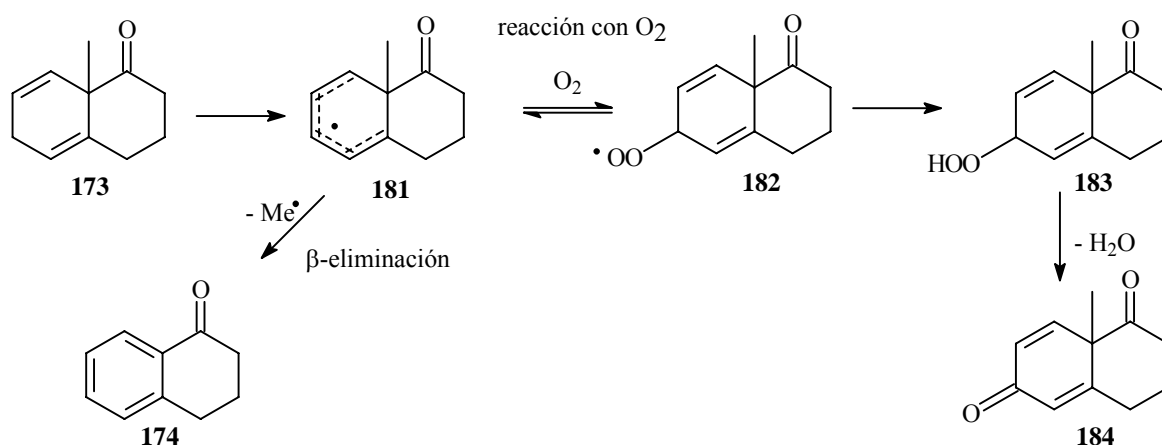
²² Beckwith, A. L. J.; O'shea, D. M.; Roberts, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6408-09 (1986)

ESQUEMA 13



productos se encontró que la descomposición no había aumentado significativamente y no aparecían señales en el espectro de RMN de ^1H asignables a enonas. Por otro lado cuando se irradió con una lámpara de radiación visible durante 2 horas una solución de la 1,4-dienona en DCM se encontró que se producía prácticamente la descomposición total del producto siendo el componente principal la α -tetralona. Estos resultados nos hacían concluir que la reacción de β eliminación del radical **181** estaba favorecida frente a la reacción del radical con oxígeno para generar el peroxi radical **182** (Esquema 14).

ESQUEMA 14



Con el fin de demostrar nuestra suposición nos abocamos a realizar cálculos semiempíricos usando AM1 para determinar la energía de los reactivos y productos para las dos posibles reacciones: la beta eliminación del radical metilo y la reacción del radical con oxígeno,

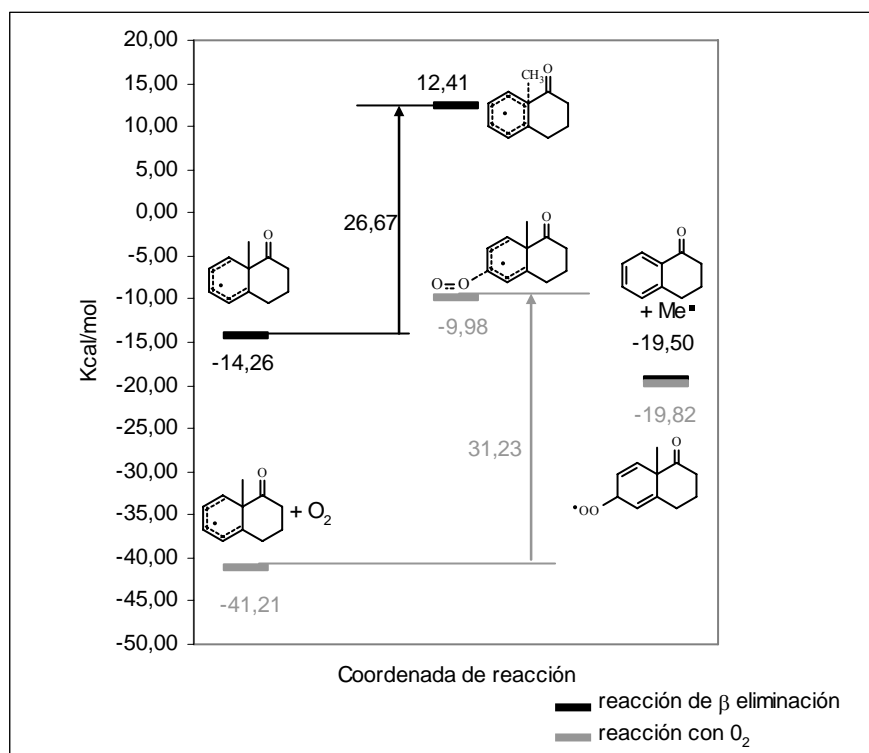
buscando las geometrías y las energías de los estados de transición correspondientes. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 6** y se encuentran graficados en la **Figura 11**. Estos resultados nos demuestran que el camino de reacción con O₂ esta menos favorecido debido a que posee una mayor energía de activación, teniendo una diferencia de 4,57

TABLA 6

Reacción	Material de partida (Kcal/mol)	Estado de transición (Kcal/mol)	Producto (Kcal/mol)	ΔH^\ddagger (Kcal/mol)	ΔH_{reac} (Kcal/mol)
β -eliminación	-14,26	12,41	-19,50	26,87	-5,25
Reacción con O ₂	-41,21	-9,976	-19,82	31,23	-21,39

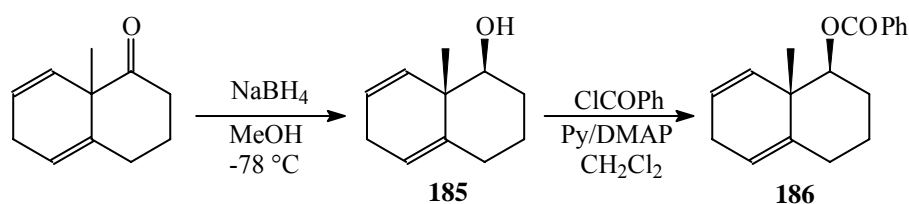
Kcal/mol con el de la β eliminación entre ellos, estos resultados estarían en concordancia con nuestras observaciones sobre la estabilidad de las 1,4 dienonas, demostrando que en este caso el camino favorecido es el de la β -eliminación.

FIGURA 11



Comenzando con el esquema sintético, como primer intento de oxidar la posición alílica se

utilizó el método de Sharpless²³ que usa dióxido de selenio catalítico con *t*-BuOOH como oxidante. El resultado fue una mezcla compleja que fue separada mediante cromatografía de columna. El análisis de los productos encontrados reveló la presencia, en una de las fracciones, de un producto que en su espectro de RMN de ¹H poseía señales en la zona entre 4-4,5 ppm (ausentes en el espectro del material de partida) atribuibles a un sistema H-C-OH, demostrando que se había producido oxidación deseada, pero lamentablemente el rendimiento en alcohol fue muy bajo. Por tal motivo se optó por preparar el alcohol realizando primero una oxidación de la posición alílica a cetona y luego una reducción del carbonilo obtenido. Con fin de diferenciar los dos carbonilos se redujo previamente la cetona utilizando NaBH₄ en metanol a -78 °C dando el alcohol **185** en un 90 % de rendimiento. La estereoquímica del alcohol obtenido (equatorial/beta) queda claramente establecida por la señal del protón metínico que aparece a δ 3,51 ppm como un dd ($J_1 = 11,2$ Hz y $J_2 = 4,4$ Hz) acoplado con dos protones vecinos siendo los valores de J correspondientes al acoplamiento con un protón axial y uno ecuatorial. Seguidamente se protegió el alcohol formado como benzoato²⁴ utilizando cloruro de benzoilo en piridina con DMAP como catalizador generando el benzoato **181**.



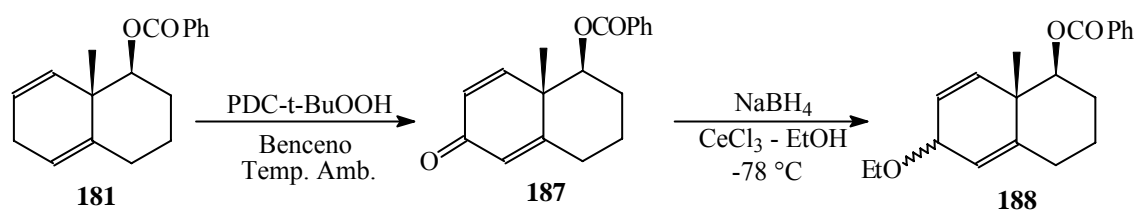
Para oxidar el 1,4-dieno se utilizó uno de los métodos conocidos de oxidaciones alílicas que usa PDC, hidroperóxido de *tert*-butilo, celite en benceno como solvente a temperatura ambiente²⁵ obteniéndose la enona **187** con un 60 % de rendimiento; El compuesto fue

²³ a) M. A. Warpehoski and K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5526 (1977); b) M. A. Warpehoski, B. Chabaud and K. B. Sharpless *J. Org. Chem.*, **47**, 2897-2900 (1982).

²⁴ Ley, S. V.; Sterfeld, F.; Taylor, S. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 225-26 (1987).

²⁵ a) Chidambaran N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, **52**, 5049-51 (1987); b) Schultz, A. G.; Taveras, A. G.; Harrington, R. E. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3907-10 (1988).

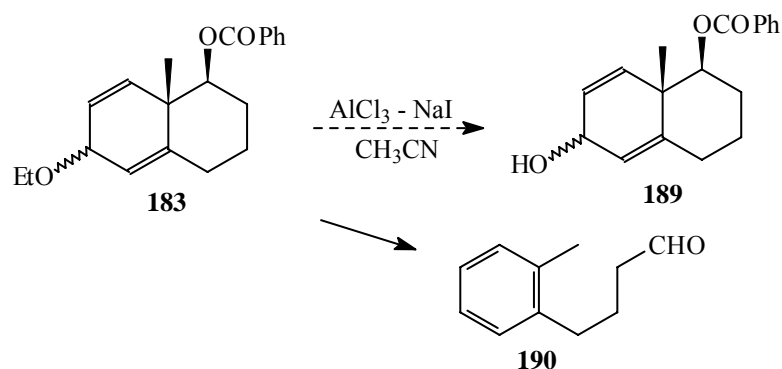
identificado claramente ya que el espectro de RMN de ^1H de **187** carece del multiplete que aparece de δ 2,65 ppm (C6-H₂) y las señales de C7-H y C8-H pasan de un singlete a δ 5,61 ppm a δ 6,27 ppm (dd, $J_1= 10,0$ Hz y $J_2=1,2$ Hz, C7-H) y a δ 6,96 ppm (d, $J= 10,0$ Hz). Seguidamente, para reducir el carbonilo, se utilizó NaBH₄ y tricloruro de Cerio en etanol a -78°C, en este método el Cerio se coordina al carbonilo e inhibe la producción de productos de reducción 1,4²⁶. Sorprendentemente en lugar de obtenerse el alcohol deseado se obtuvo el éter etílico **188**. La caracterización se hizo sobre la base de la aparición en el espectro de RMN de ^1H de un doble triplete a δ 4,83 ppm y un singlete ancho a δ 4,45 ppm que corresponden a la señal de C6H-OH, además aparecen un triplete a δ 1,20 ppm y un cuatriplete a δ 3,48 ppm que son las señales correspondientes al etilo. Teniendo en cuenta que el solvente de la reacción era etanol se descartó la presencia del solvente volviendo a secar el compuesto por mas tiempo y corroborando la integración de las señales del etilo que se corresponde con el resto de las señales en el espectro de RMN de ^1H . Además en el RMN de ^{13}C se ven que las señales del metilo y el metileno del etilo aparecen a valores distintos que las del solvente puro.



Con el fin de continuar la síntesis se intentó escindir el éter utilizando condiciones suaves²⁷ (AlCl₃, NaI, CNCH₃) pero en lugar de obtener el alcohol **151** se aisló el aldehído **152** producto de la aromatización.

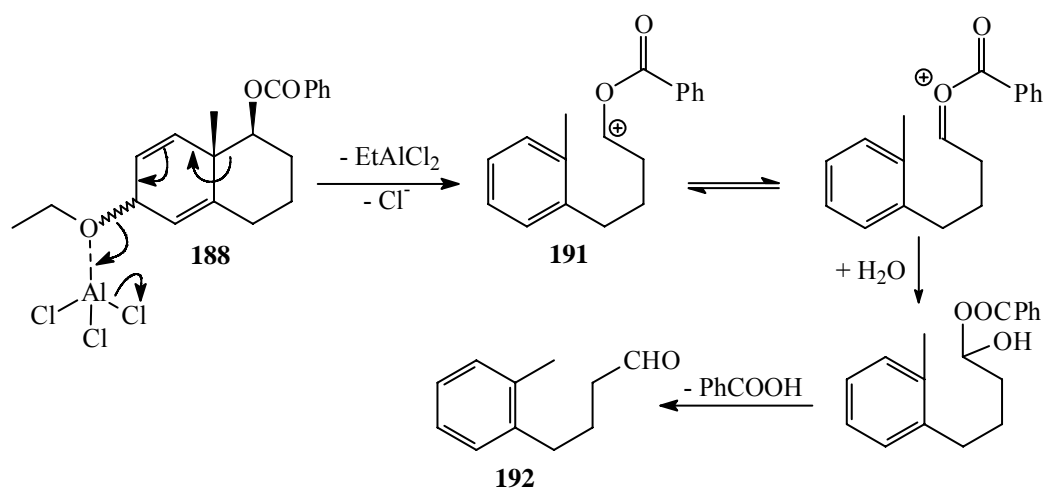
²⁶ Colombo, M. I.; Zinczuk, J.; Bacigaluppo, J. A.; Somoza, C.; Ruveda, E. A. *J. Org. Chem.*, **55**, 5631-39 (1990).

²⁷ Node, M.; Kajimoto, T. Nishide, K. Fujita E. and Fuji, K. *Bull. Inst. Chem. Res.*, **70**, 308-17 (1990).

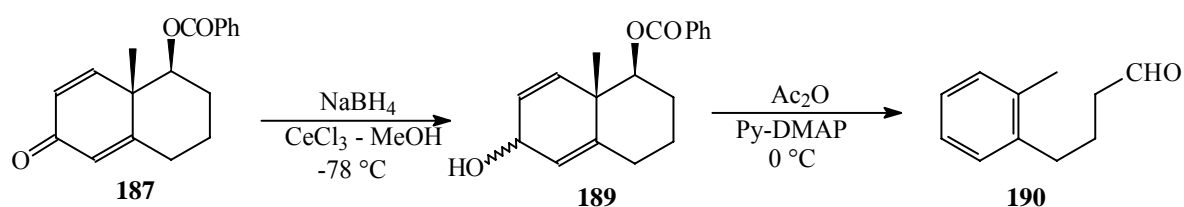


La aparición del aldehído **190** según el mecanismo que se muestra en la **Figura 12**. El AlCl_3 se coordina con el oxígeno del éter, y se produce la aromatización del sistema, generando el cation **191** que por reacción con agua libera el aldehído **192**. Se volvió a intentar la reducción

FIGURA 12



de la cetona dialílica utilizando distintas condiciones²⁸ y esta vez se obtuvo el alcohol buscado **189**. El intento de esterificar el alcohol (anhídrido acético en piridina con dimetil amino piridina como catalizador) nuevamente produjo la aromatización dando el aldehído **190**.



²⁸ a) Takemoto, T. Nishikimi, Y. Sadeaba, M. and Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **33**, 3527-30 (1992); b) Gore, V. Dessi, S. R. and Bhot, A. V. *Tetrahedron*, **49**, 2767-82 (1993).

Teniendo en cuenta estos resultados negativos, descartamos la ruta que utilizaba el reordenamiento de Claisen.

Además los resultados obtenidos demuestran que el sistema 1,4-diénico es susceptible de dar reacciones de aromatización, especialmente en medios ácidos, por tal motivo para trabajar con este sistema es necesario encontrar condiciones en las cuales se bloquee la posibilidad de aromatización mediante alguna transformación adecuada.

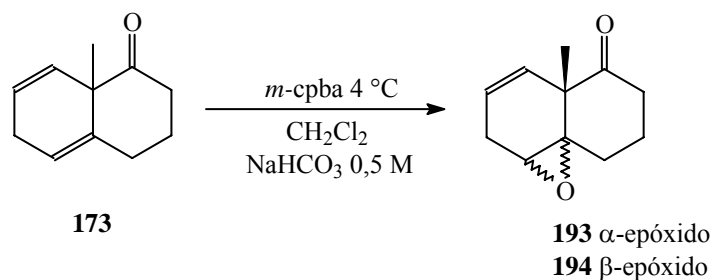
Seguidamente, decidimos explorar la segunda alternativa, y teniendo en cuenta lo expresado en el párrafo anterior, decidimos intentar epoxidar selectivamente uno de los dobles enlaces del sistema diénico. Esto aparecía como una buena alternativa, debido a que agrega un grupo funcional muy versátil y además permite eventualmente regenerar el doble enlace. Sin embargo, el tratamiento directo del compuesto **173** con ácido *m*-CPBA en DCM a temperatura ambiente, dió como resultado la completa descomposición del sustrato, siendo el producto principal la α -tetralona **164**. Cuando se intentó realizar la misma reacción bajando la temperatura a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ el resultado fue idéntico. Debido a que, en general, los sistemas de 1,4-dienonas son sensibles a la presencia de ácidos, decidimos probar usando una base para que la reacción se realice en este medio, probamos el uso de *m*-CPBA en DCM a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando NaHCO_3 sólido²⁹, siendo el comportamiento del sistema igual que en las oportunidades anteriores, dando mayoritariamente α -tetralona **164**. Otra posibilidad fue probar una reacción descrita para compuestos aromáticos que utiliza un sistema heterogéneo de hipoclorito de sodio-cloroformo con bromuro de tetrabutil amonio como catalizador de transferencia de fase³⁰; pero no se obtuvieron productos. Finalmente se utilizó una técnica descrita para sustratos sensibles a ácidos, que se realiza en un sistema heterogéneo de DCM- NaHCO_3 0,5 M usando *m*-CPBA como agente epoxidante³¹ a temperatura ambiente, la reacción dio como

²⁹ LaClair, J. J.; Lnasbury, P. T.; Zhi, Hoogsteen, K. *J.Org.Chem.*, **60**, 4822-4833 (1995)

³⁰ Krishnan, S.; Kuhn, D. G.; Hamilton, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8121-8123 (1977).

³¹ a) Anderson, W. K.; Veysoglu, T. *J. Org. Chem.*, **38**, 2267-2268 (1973) b) Ituma, M; Ziffer, H. *J.Org.Chem.*, **44**, 1351-1352 (1979).

resultado una mezcla de mono epóxidos, que no pudo ser separada por cromatografía, con un 60 % de rendimiento. Después de analizar los espectros de RMN de ^1H se encontró que la reacción cursa con completa regioselectividad hacia el doble enlace más sustituido y produce una mezcla 2,57 : 1 del epóxido alfa **193** respecto del beta **194**, la relación fue determinada basándose en las señales del protón del C5 en el espectro de RMN de ^1H , en el caso del epóxido α aparece a δ 3,23 ppm como un dd ($J=3,80$ y $1,90$ Hz) y el epóxido β aparece a δ 3,15 ppm como un singlete ancho. Cuando la reacción se hace a 4°C se obtiene una relación 2,7: 1 aumentando el rendimiento a 65 % mejorando así un poco la relación hacia el producto mayoritario.

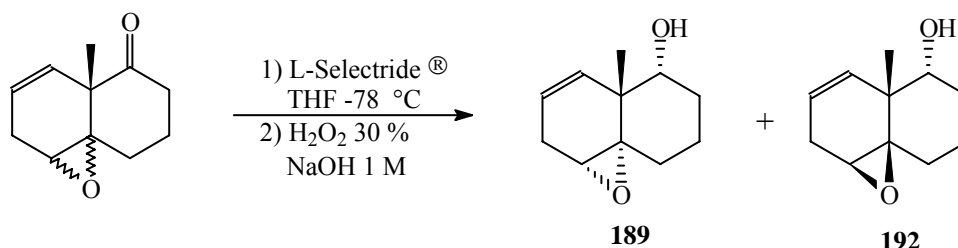


La regioselectividad de la reacción se explica debido en una mayor velocidad de reacción del doble enlace más sustituido, que ya ha sido observada en otras ocasiones, según se encuentra documentado en la bibliografía. La estereoselectividad se puede justificar considerando la geometría de la 1,4-dienona, que es prácticamente plana y posee el metilo en posición axial, dificultando el acercamiento del reactivo por la cara beta y de este modo favoreciendo la formación del producto alfa.

Al no poder separar los epóxidos por cromatografía en columna, se redujo el carbonilo tratando directamente la mezcla con borhidruro de sodio a -78°C en metanol, para obtener una mezcla de epoxoles. De los 4 epoxi-alcoholes posibles, sólo se obtuvieron 3. Se intentó separarlos por cromatografía en columna obteniéndose dos fracciones, una de las cuales correspondió al alcohol alfa con el epóxido en posición alfa **195** y la otra contenía los alcoholes beta con la mezcla de epóxidos **196** y **197**.

un intermediario clave para nuestra síntesis se llevó adelante la optimización de su síntesis, usando una ruta alternativa. En primer lugar se probó cambiar de agente reductor de manera que la reacción favorezca la obtención del alcohol en posición axial (alcohol alfa). De los posibles reactivos reportados en la bibliografía elegimos el L-Selectride[®] que produce exclusivamente el alcohol alfa. La mezcla de epoxi-cetonas **193** y **194** se trató con este reactivo a -78 °C en THF³², obteniéndose dos productos, el epoxi alcohol **195** obtenido anteriormente y su epóxi epímero **198**. La proporción de los dos epímeros obtenidos se mantiene con respecto a la proporción de los epóxidos de partida.

Más aún, teniendo en cuenta el efecto director que presentan los alcoholes alílicos en reacciones de epoxidación con perácidos, decidimos preparar el alcohol de configuración alfa partiendo de la dienona **173** y utilizando L-Selectride[®]. Se realizó primero la reacción de



reducción con L-Selectride[®] en THF anhidro a -78 °C seguida de oxidación con agua oxigenada en medio básico obteniéndose como único producto el alcohol de configuración alfa **199** en un 61 % de rendimiento. En la **Figura 14** se muestra la estructura del alcohol **199**.

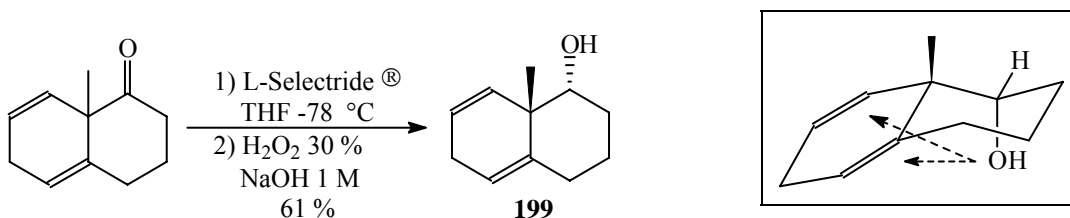
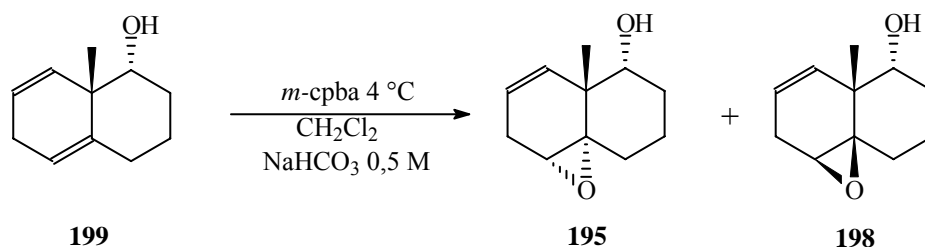


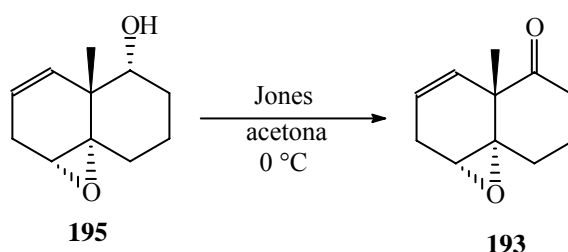
FIGURA 14

³² Greene, A. E.; Luche, M. J. and Serra, A. A. *J. Org. Chem.*, **50**, 3957-62 (1985).

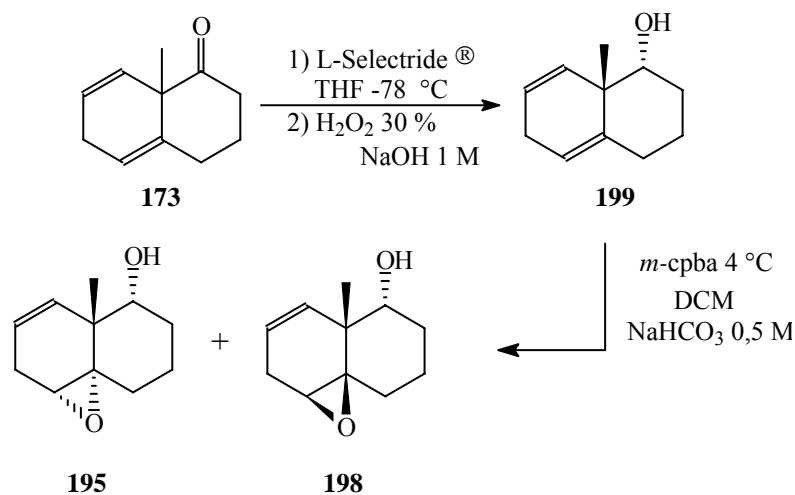
Si bien el alcohol es homoalílico con respecto a los dos dobles enlaces (**Figura 14**), la mayor reactividad del doble enlace más sustituido contribuiría a que reaccione primero. El resultado fue la epoxidación exclusiva del doble enlace de C4a-C5 dando una relación $\alpha:\beta$ de 4,74:1, mucho mejor que el procedimiento anterior.



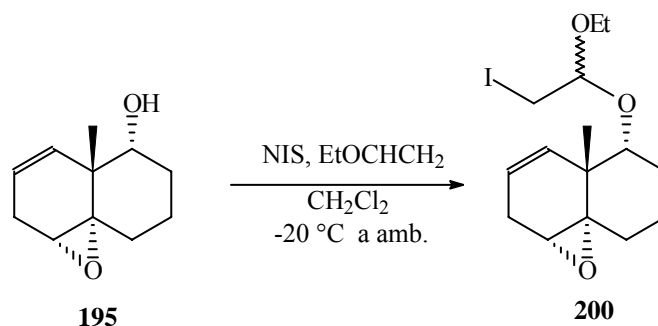
Para confirmar químicamente la estructura de los epóxidos y de los epoxialcoholes se oxidó el alcohol **199** con el reactivo de Jones dando la epoxi cetona **193**, pudiéndose asignar inequívocamente que el compuesto mayoritario de la mezcla de oxidación de cetona corresponde al epóxido α .



En resumen se encontraron las condiciones adecuadas para optimizar la síntesis usando un reductor específico y una epoxidación dirigida por un alcohol.

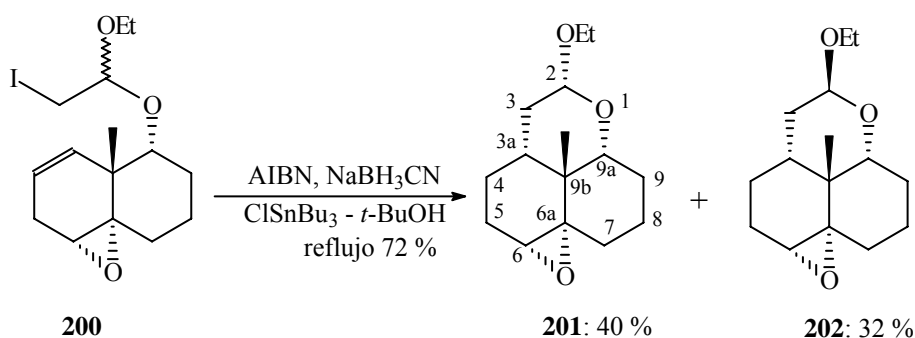


Con estos conocimientos previos es que decidimos intentar la formación del halo-acetal y posterior ciclación. De los dos métodos de formación de halo-acetales (Iodo y Bromo) los bromo acetales fueron los que resultaron mejores.



Para formar el iodo acetal se recurrió a una técnica de Stork³³, que utiliza para generar el acetal, etil vinil éter con N-Iodo succinimida en DCM. La reacción ocurre, pero no se completa, aún en presencia de un exceso de reactivo. De todas formas se aisló el producto y se purificó por cromatografía en columna dando una mezcla de iodo acetales **200** con un rendimiento del 62 % y 27 % de material de partida que se recupera.

Se realizó luego la reacción de ciclación radicalaria usando el iodo acetal en las condiciones descritas por Stork para Trapping de radicales. En este caso se usa cianoborhidruro de sodio y una cantidad catalítica de cloruro de tributil estaño para generar el hidruro de tributil estaño y AIBN, en lugar de las condiciones clásicas del hidruro de tributil estaño y el AIBN, de esta forma, se produce una liberación controlada de hidruro (baja concentración) de forma de aumentar la vida media del radical intermediario generado por escisión del iodo y permitirle



³³ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 303-4 (1986).

que sea atrapado por otro grupo (formar la unión carbono carbono), y que recién entonces se adicione un hidruro.

Se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna encontrando 2 productos correspondientes a una ciclación de tipo 6-*exo*-trigonal de acuerdo a la nomenclatura de Baldwin³⁴, no encontrándose nada del producto correspondiente a una ciclación de tipo 7-*endo*-trigonal. La proporción de los 2 acetales en el producto ciclado se corresponde a las diferencias existentes en los iodo-acetales previamente formados.

Los dos productos fueron aislados (se pueden aislar debido a que son acetales cíclicos estables) y luego caracterizados mediante sus espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C y experimentos de RMN de 2D. La asignación de la estereoquímica de los acetales se realizó por analogía con los valores de los anómeros de los c-glicosidos. El alfa acetal tiene un valor 102 ppm y se corresponde con el valor del beta-metil glucopiranósido (103,4 ppm); en cambio el beta acetal posee un valor de 97,4 ppm que también se corresponde con el alfa metil glucopiranósido (99,6 ppm). La estereoquímica de los acetales también se pudo confirmar por experimentos de enO (efecto nuclear Overhauser). Los experimentos se muestran en la **Figura 15** para el caso del epímero alfa. Para el epímero beta, el protón del

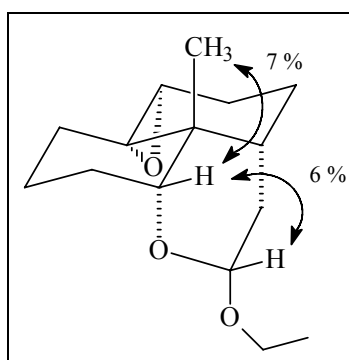


FIGURA 15

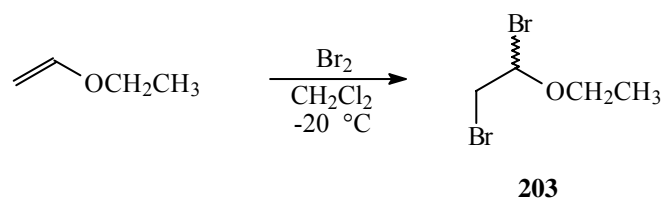
acetal no presenta enO con el protón del metino del alcohol.

Debido a que la reacción de formación del iodo acetal no era completa, ni aumentando la temperatura hasta ambiente, ni aumentando la cantidad de reactivos, ni manejando los reactivos en condiciones de máxima sequedad. Por ello se decidió recurrir a otra técnica

existente en la bibliografía, que utiliza el 1,2-dibromo etil éter con una base a temperatura

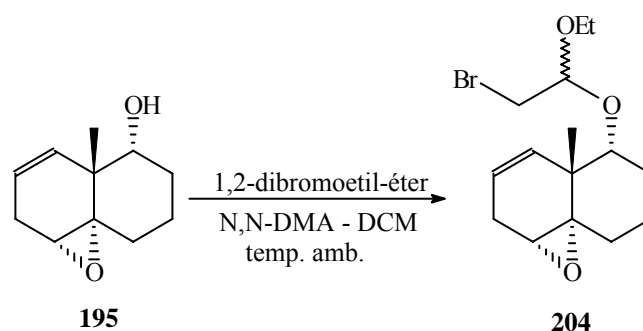
³⁴ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 734-736 (1976).

ambiente. Se preparó el 1,2 dibromo-etil éter³⁵ **203** haciendo reaccionar Bromo con etil vinil éter, purificando el producto por destilación. Si bien, de acuerdo con la literatura, se podrían preparar los bromo acetales *in situ*³⁶, nosotros encontramos que el reactivo se conserva en buen estado en el freezer. Con este reactivo preparado se llevaron a cabo las reacciones de la siguiente manera: se disuelve el alcohol y la N,N-DMA en DCM.



A esta solución se le agrega el 1,2-dibromo etil éter gota a gota y se lo deja reaccionar toda la noche. Después de aislar los acetales se utilizan en la reacción siguiente sin purificación, siendo el rendimiento prácticamente cuantitativo. Cuando se llevó a cabo la reacción de ciclación utilizando el bromo acetal los rendimientos obtenidos fueron exactamente los mismos que con el derivado bromado, demostrando que en este caso tanto el iodo como el bromo forman fácilmente los radicales.

La reacción de ciclación radicalaria realizada es un caso novedoso de la metodología descubierta por Stork, en cuanto la formación del nuevo enlace fue de un anillo hacia otro.

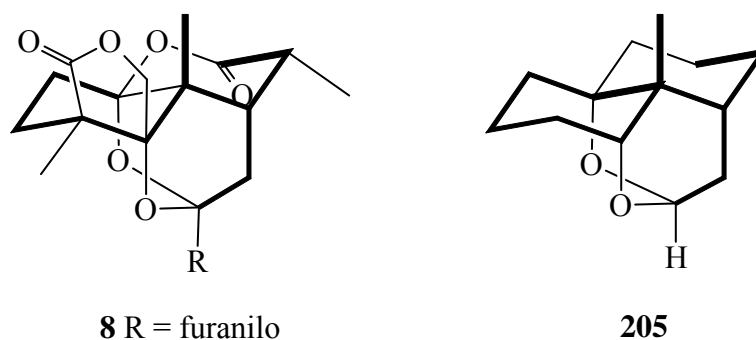


Otro detalle a destacar de esta reacción es el hecho que, en algunas ocasiones, trabajando con cantidades mayores de material de partida, se pudo aislar un tercer compuesto además de

³⁵ Stork, G.; Mook, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3720-22 (1983).

³⁶ Begley, M. J.; Ladlow, M.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1095-88 (1988).

productos esperados **201** y **202** que presentaba las mismas características espectroscópicas que los epoxiacetales, la diferencia es que no presentaba las señales correspondientes al etilo del acetal ni en el espectro RMN de ^1H ni de ^{13}C , apareciendo un singlete a δ 1,23 ppm que integraba para 9 protones en el espectro RMN de ^1H y una señal a 28,60 ppm asignada a un metilo pero mucho más intensa que la señal correspondiente al metilo de la fusión de anillos. Teniendo en cuenta estas señales y las condiciones de la reacción pudimos interpretar que se trataba del *t*-Butil-acetal con configuración β (la señal del carbono del acetal tenía un valor de 91,73 ppm). Para justificar la aparición de este compuesto nos basamos en los trabajos de Otera que ha publicado que los diestanoxanos aceleran la reacción de ruptura de acetales³⁷ y de formación de los mismos³⁸. La presencia de Cloruro de tributil estaño podría catalizar la trans-acetalización entre el etilo y el solvente de la reacción (*t*-BuOH). Con los intermediarios **201** y **202** disponibles estamos en condiciones intentar la preparación de **205** un compuesto modelo sencillo que presente el sistema de acetal tetracíclico presente en Saudina y también de demostrar la viabilidad de esta ruta. Como se puede observar abajo, el compuesto **205** posee un sistema de anillos similar al presente en Saudina.



Para preparar el compuesto modelo **205** se siguió el análisis retrosintético que se muestra en el **Esquema 15**.

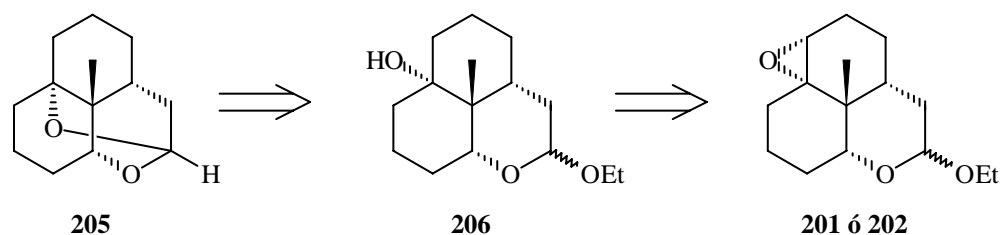
Según la estrategia diseñada el epóxido de los triciclos **201** ó **202** se podría abrir utilizando

³⁷ Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5743-46 (1986).

³⁸ Otera, J.; Mizutani, T.; Nozaki, H. *Organometallics*, **8**, 2063-65 (1989).

una apertura reductiva y posteriormente se podría formar el acetal cíclico para obtener el compuesto **205**. La factibilidad de la reacción de ciclación se fundamenta, como se vió al principio del Capítulo 2 en las estrategias de síntesis usadas productos naturales acetálicos y espiro acetálicos.

ESQUEMA 15



Lo primero que se hizo es intentar la apertura reductiva del epóxido utilizando hidruro de litio y aluminio en THF anhidro a reflujo, si bien en las primeras pruebas la reacción no se completaba cuando se usó un exceso de reactivo la reacción dio el alcohol **206** con un 70 % de rendimiento. La estructura del compuesto queda claramente establecida examinando el espectro de RMN de ^1H en donde se observa que desaparece el doble doblete que aparece a δ 2,76 ppm ($J_1= 3,2$ Hz , $J_2= 0,9$ Hz) asignado al metino del epóxido y aparece una señal a δ 4,61 ppm ($J_1= 2,7$ Hz;), intercambiable con agua deuterada, asignable al protón del alcohol terciario, que se mantiene unido por puente hidrógeno con el oxígeno del acetal y que presenta un curioso acoplamiento a larga distancia (acoplamiento W) con el protón axial del carbono vecino (C6-H) tal como se como se muestra en la **Figura 16**.

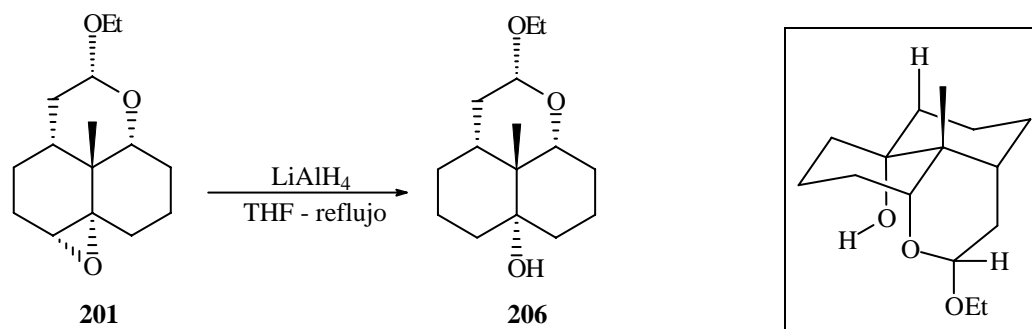
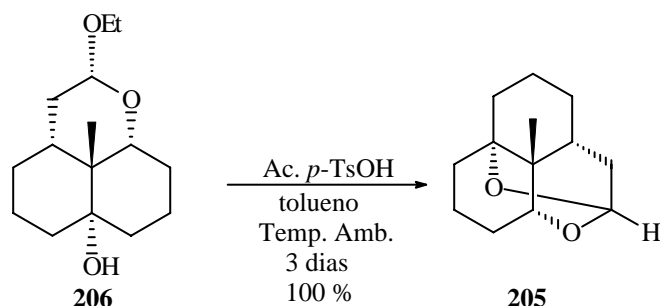


FIGURA 16

Cuando se trata el compuesto **206** con ácido *p*-toluen sulfónico en tolueno a temperatura ambiente para formar el acetal se encuentra que después de 3 días la reacción se había completado, generando el acetal tetracíclico **205** en forma cuantitativa.



Este producto presenta, en su espectro de RMN de ^1H , tres señales características un dd muy estrecho a δ 3,68 ppm ($J_1=1,2$ y $J_2=0,60$ Hz) para el metino del alcohol, un doblete a $\delta= 5,11$ ppm ($J= 2,5$ Hz) para el protón del acetal y la señal del metilo que aparece como un singlete a $\delta= 0,97$ ppm. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa un carbono a 90,26 ppm correspondiente al O-CH-O del acetal, una señal a 76,14 ppm asignable al C del alcohol terciario, otra 75,83 ppm al metino del alcohol, el metilo que aparece a $\delta= 17,12$ ppm. Para corroborar la estructura se hicieron experimentos de enO encontrando las interacciones mostradas en la **Figura 17**. Este compuesto es el primer modelo sintetizado que posee la estructura de acetal tetracíclico presente en Saudina.

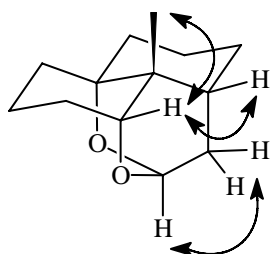
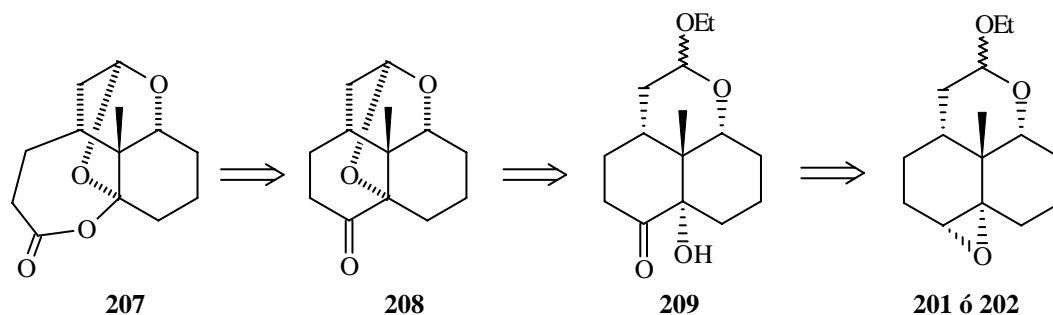


Figura 17

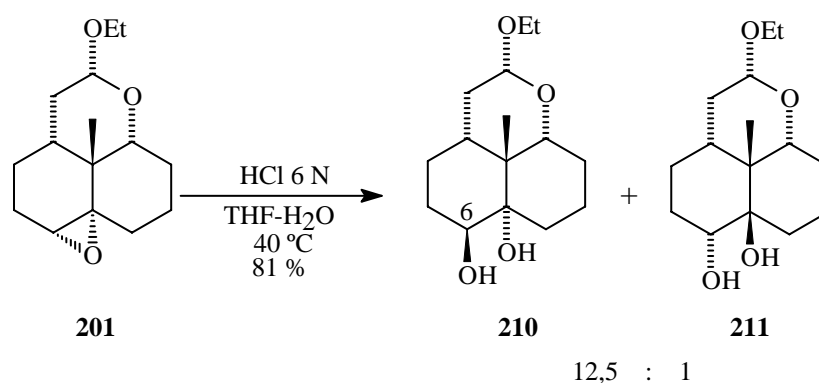
Habiendo preparado el modelo simple **205**, nos propusimos preparar otro modelo que posea el sistema lactona acetal que presente en Saudina **8**. Observando este compuesto pensamos que el modelo más accesible con esa estructura era **207**. En el **Esquema 16** se resume el análisis retrosintético planteado para este propósito. El compuesto **207** se podría preparar a partir del ceto acetal **208** mediante una reacción de Baeyer Villinger, que a su vez se prepararía por hidrólisis y ciclación del ceto acetal tricíclico **209**, partiendo de **201** ó **202** por apertura del epóxido y oxidación del alcohol

secundario.

ESQUEMA 16

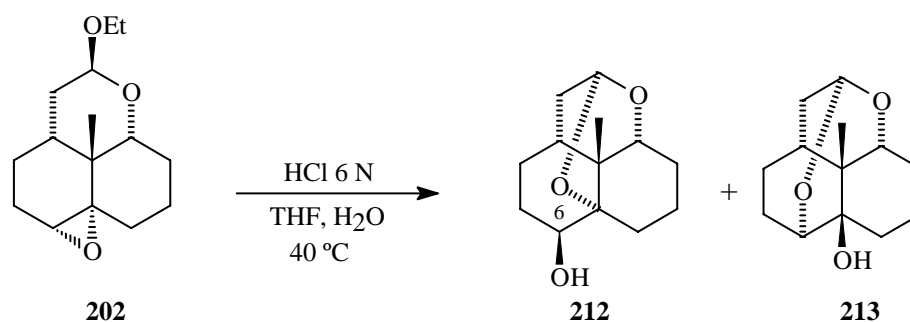


La síntesis comienza realizando la apertura del anillo oxirano tratando el epoxi acetal **201** con HCl en un medio de THF-agua a 40 °C durante dos días, observándose por CCD que se habían formado dos productos, uno de mayor polaridad que el material de partida y otro de menor. Cuando se los aisló y purificó por cromatografía en columna se encontró que se habían formado los dioles correspondientes a una apertura trans, con un rendimiento del 81 % y en una relación **210** : **211** de 12,5:1. La estructura de los compuestos queda perfectamente clara examinando los espectros de RMN de ^1H de los dos dioles, en el espectro de **210** aparece un singlete ancho a δ 3,8 asignable al metino de C7, también se observa un singlete a δ 5,4 ppm que corresponde al protón del alcohol cuaternario que se encuentra formando puente de hidrógeno con el oxígeno del acetal del mismo modo que en el compuesto **211**. El otro diol no posee la estereoquímica adecuada para dar este enlace puente hidrógeno, y dicha señal no se observa. El metilo angular de **210** aparece como un singlete a δ 1,23 ppm (δ 0,98 en el compuesto **206**) debido a la presencia del grupo oxhidrilo que se encuentra 1,3 diaxial,

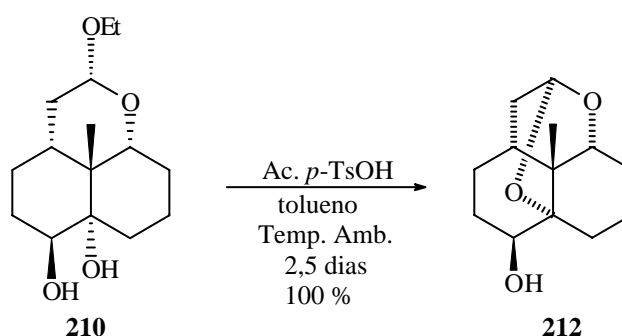


en el alcohol **211** el metilo se observa a δ 1,15 ppm. Las estructuras asignadas corresponden por lo tanto al compuesto mayoritario (compuesto **210**) proveniente de una apertura normal: trans diaxial y el minoritario (compuesto **211**) a la apertura anormal trans diecuatorial.

Cuando se usó el epímero **202** y se lo dejó en las mismas condiciones de apertura del epóxido, se observa por CCD que también se forman 2 productos, uno más polar y otro menos polar que el material de partida. Para nuestra sorpresa cuando se los aisló y separó se encontró en este caso que no sólo se había producido la apertura del epóxido sino que también se había formado el acetal cíclico. En este caso la reacción da un rendimiento del 85 % con una relación de 2,3 a 1 del acetal **212** respecto al **213**.



En el espectro de RMN de ^1H de **212** no aparecen las señales del etilo y es prácticamente igual al de **205**; con la diferencia que posee una doblete a δ 3,6 ppm ($J= 3,0$ Hz) asignable al metino de C6, y el singlete del metilo que se corre de δ 0,97 ppm en **205** a δ 1,20 ppm en **212**. El compuesto **213** no era útil para nuestros fines, por lo que se lo descarta. En cambio **212** permitía ahorrar un paso de síntesis, ya que en una sola operación se abría el epóxido y se ciclaba. De todas formas para seguir adelante se trató el diol **210** a temperatura ambiente en



tolueno con ácido *p*-toluensulfónico catalítico durante 2,5 días a 45 °C para lograr la hidrólisis del acetal y la formación del compuesto **212**.

A continuación se debía oxidar el alcohol de compuesto **212** para obtener la cetona **208**. Todos los intentos realizados fueron completamente inútiles, recuperándose en todos los caso el material de partida. Los reactivos y condiciones usadas se resumen en la **Tabla 7**.

Una de las posibles causas de la dificultad de oxidación de este alcohol es que se encuentra en posición axial y a que posee una interacción 1-3 diaxial con el metilo los reactivos se vean

TABLA 7

Reactivos y condiciones
CrO ₃ , AcOH, temp. amb., toda la noche. ¹
PDC, DCM, temp. amb., 24 hs.
Reactivo de Jones, acetona, 0 °C, 4 horas ² .
PCC, Benceno, reflujo, 12 Hs ³ .

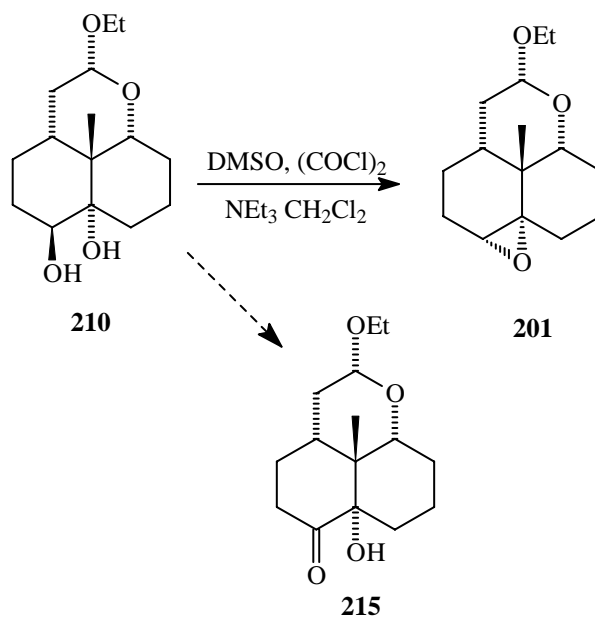
imposibilitados de atacarlo para obtener la cetona. En vista de este problema se intento utilizar el diol **210** asumiendo que al no poseer el un sistema de acetal tetracíclico sería más flexible y sería susceptible de dar la oxidación. En vista de que se trataba de un diol, se descartaron los oxidantes basados en cromo debido a que suelen dar reacciones de ruptura oxidativa, recurriéndose a la reacción de Swern⁴ que utiliza condiciones más suave. Cuando se trató el compuesto **210** utilizando DMSO, cloruro de oxalilo, trietil amina en DCM a -20 °C se obtuvo una mezcla de productos de la que se pudieron aislar material partida sin reaccionar y el epóxido **201** en lugar de la cetona esperada **215**. La explicación que encontramos para la aparición del epóxido **201** es que al combinarse el alcohol con el DMSO lo activa como grupo saliente, por ende cuando ataca la trietil amina en lugar de extraer el protón del metino del

¹ Miller, R. B. ; Gutierrez, C. G.; *J. Org. Chem.* **43**, 1569-77 (1978).

² Jones, A. J. *Chem. Soc.*, 2456-57 (1956).

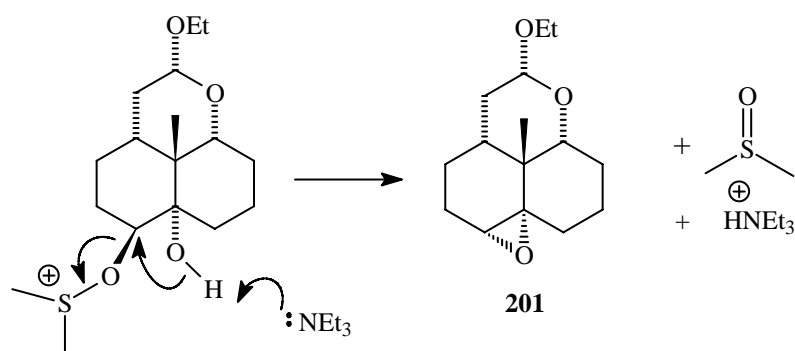
³ Hudlický, M. *Oxidations inorganic chemistry ACS Monograph* 186 A. C. S. (1990).

⁴ a) Sharma, A. K., Ku, T., Dawson, A.D, Swern, D. *J. Org. Chem.*, **40**, 2758-64 (1975); b) Tidwell, T. T. *Synlett*, 857-70 (1990)

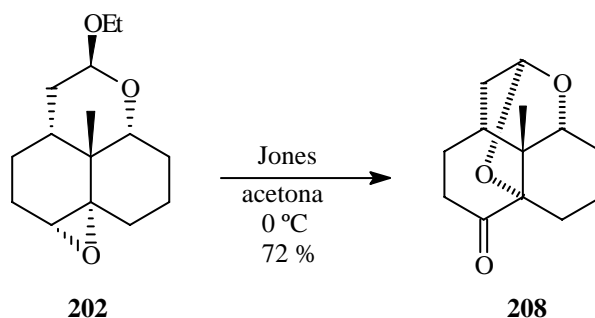


alcohol, toma el protón del otro alcohol atacando el carbono vecino liberando dimetil sulfona y generando el epóxido, como se muestra en la **Figura 18**.

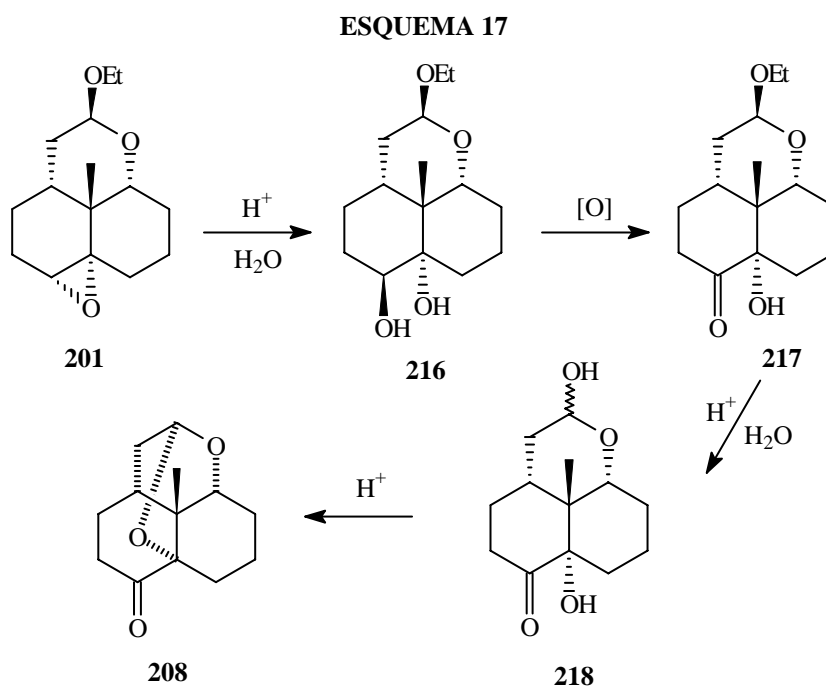
FIGURA 18



Este nuevo fracaso nos llevo a reflexionar sobre la reactividad del epóxido y el acetal de los compuestos **201** y **202**. Examinando los resultados obtenidos se puede concluir que en condiciones ácidas la apertura del epóxido es más rápida que la hidrólisis del acetal cabría la posibilidad de realizar una reacción con un oxidante fuerte en medio ácido de manera que se abriera el epóxido y rápidamente se formara la cetona y finalmente se hidrolice el acetal, para luego dar el acetal cíclico. Decidimos tratar el epóxido **202** con reactivo de Jones que posee un medio acuoso ácido y un oxidante fuerte como es el ácido crómico.



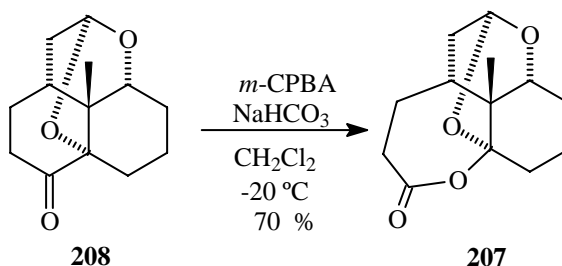
La reacción se dejó reaccionar hasta completa desaparición del material de partida (CCD) observándose la aparición de un único producto el que fue aislado, siendo su estructura elucidada mediante sus espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C y experimentos de RMN de 2D y de enO, llegando a la conclusión de que se trata del acetal **208** que buscábamos. El rendimiento de la reacción fue del 72 %. Al igual que los otros compuestos de esta serie su espectro de RMN de ^1H es muy característico, con la diferencia que presenta un doble triplete adicional a δ 3,15 ppm que pudo ser asignado mediante el espectro de correlacion homonuclear H,H COSY al protón axial del carbono vecino al grupo carbonilo. En la **Esquema 17** se muestra la secuencia de pasos por los que cursaría la reacción. Inicialmente se daría la apertura del epóxido por el medio ácido para generar principalmente el diol **216**, que rápidamente se



oxidaría a la cetona **217**, luego se produciría la hidrólisis del acetal para obtenerse el

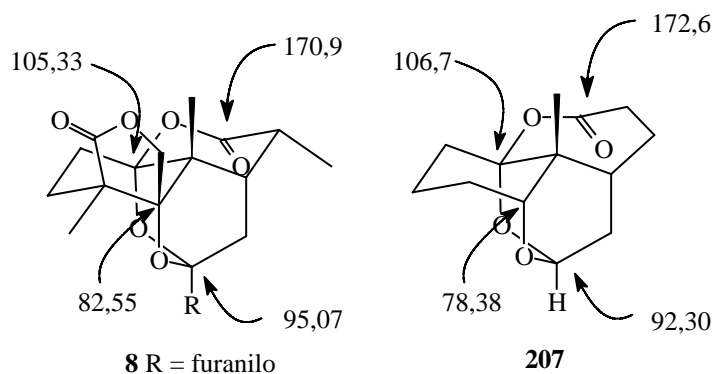
hemiacetal **218**, que finalmente se ciclaría por formación del acetal cíclico del producto **208**.

Con la cetona **208** disponible el paso siguiente era realizar la reacción de Baeyer-Villiger de éste compuesto. Se lo trató entonces con *m*-CPBA usando NaHCO₃ sólido⁵, para inhibir la hidrólisis del acetal, en DCM a -20 °C. La reacción da un único producto, que se aísla como un sólido blanco en un 70 % de rendimiento.



La estructura del compuesto **207** se asigna examinando el espectro de RMN de ¹³C la señal correspondiente al carbono cuaternario unido a oxígeno pasa de 81,07 a 106,7 ppm y la señal del grupo carbonilo se corre de 210,4 a 172,7 ppm. Posteriormente fue completamente asignada su estructura usando experimentos RMN de 2D. En la **Figura 19** se muestran comparados los valores más representativos de las señales de los espectros de RMN de ¹³C de Saudina **8** y del compuesto **207**, observándose similitud en los valores que se puede correlacionar a estructuras similares. Esta era la primera estructura sintetizada que poseía un sistema de acetal lactona similar al presente en Saudina, con la diferencia que presenta un

FIGURA 19

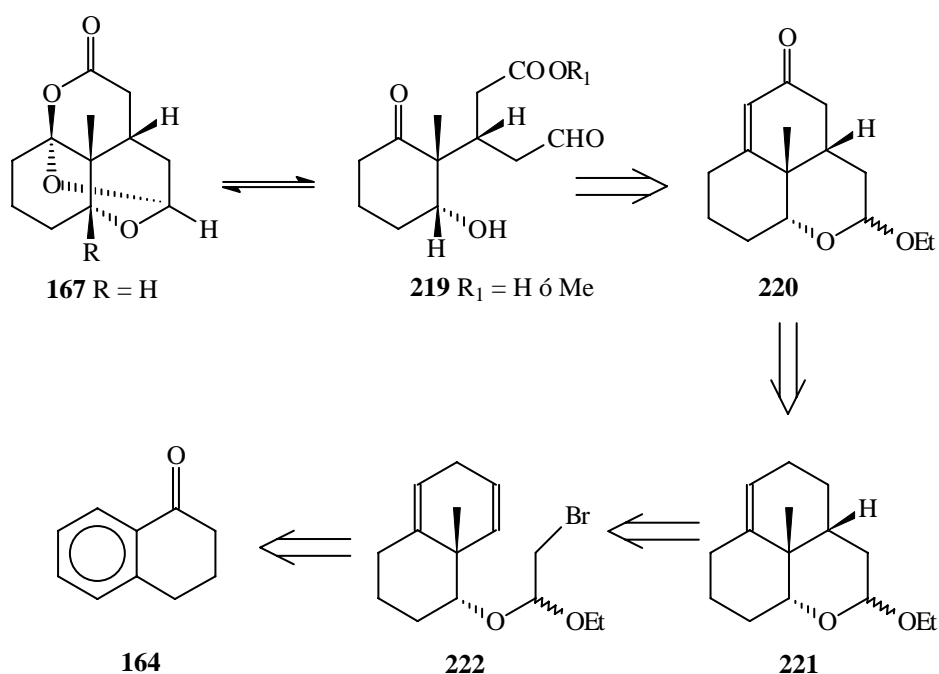


⁵ Lee, E.; Choi, I.; Song, S. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 321-22 (1995).

anillo lactona de 7 miembros en lugar de 6.

Teniendo en cuenta estos resultados, se estudio la síntesis de un modelo más avanzado de Saudina partiendo también de α -tetralona según el análisis retrosintético que se muestra en el **Esquema 18**. A diferencia de la síntesis anterior, en lugar de pasar por el intermediario epoxi triciclo **201** y **202**, se prepararía el triciclo **221** que por oxidación alílica daría lugar a la enona **220**, que mediante una ruptura oxidativa daría lugar al intermediario **219** que se debería ciclar como hemos visto anteriormente para dar la lactona acetal modelo **167**.

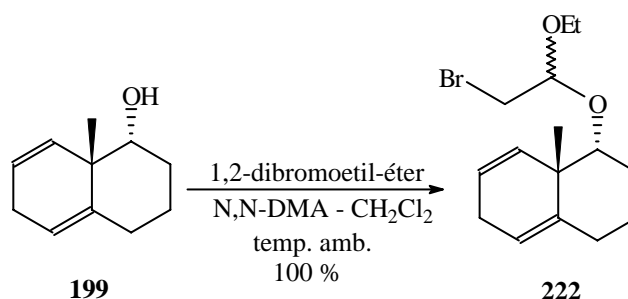
ESQUEMA 18



En primer lugar se debía estudiar la síntesis del triciclo **221** que podía ser obtenido de distintas maneras. Una de ellas era como se muestra en el **Esquema 18** a partir del haloacetal **222** por medio de una ciclación radicalaria. Utilizando el alcohol **199** se procedió a preparar el haloacetal correspondiente. Utilizando la técnica de la NIS/etil-vinil éter en DCM¹⁰⁰, se produjo la destrucción del compuesto, probablemente debido a reacciones de aromatización⁶. Afortunadamente con el otro método 1,2 dibromo-etil éter en DCM con N,N-DMA como base¹⁰² se obtiene la mezcla de bromo acetales epiméricos **222** con

⁶ Burns, P. A.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. *Can. J. Chem.* **72**, 42-50 (1994).

rendimiento cuantitativo.

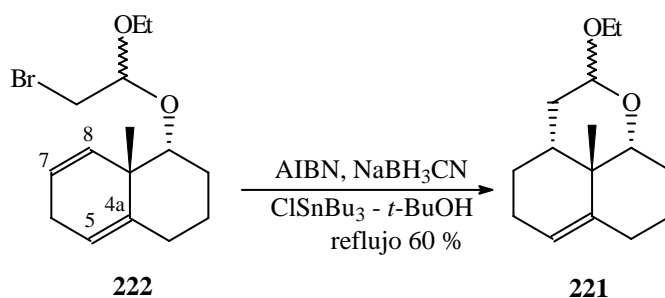


Examinando los bromo acetales **222** se observa que los mismos tienen dos dobles enlaces capaces de participar en una reacción radicalaria, y existiendo dos modos de ciclación para cada doble enlace potencialmente se podrían obtener 4 mezclas de isómeros según se observa en la **Tabla 8**. De acuerdo con las reglas de Baldwin¹⁰⁴ los modos de ciclación 6-*exo*-trig y 7-*endo*-trig están permitidos; es decir que desde este punto de vista no queda descartada ninguna posibilidad.

TABLA 8

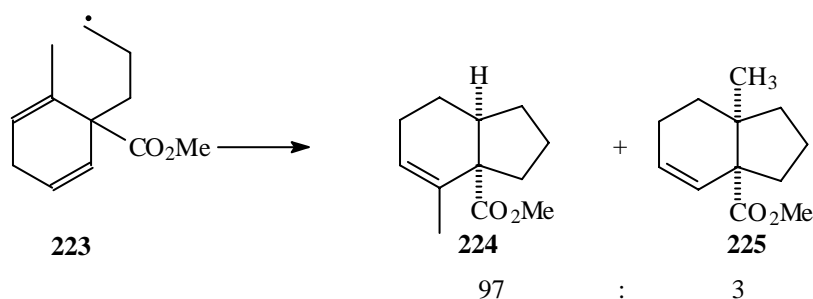
Producto	Producto	Modo ciclación ¹⁰⁴
		6- <i>exo</i> -trig
		7- <i>endo</i> -trig

Cuando se realizó la reacción se comprobó que solo se obtenía el producto correspondiente a una ciclación de tipo 6-*exo*-trig del radical con el doble enlace de C7-C8 generando la mezcla de epímeros **221**, que no pudo ser separada por cromatografía en columna, sólo se pudo aislar una cantidad del epímero menos polar el que fue convenientemente caracterizado. Durante la purificación no se encontraron rastros del producto correspondiente a una ciclación de tipo 7-*endo*-trig ni productos de ciclación a través del doble enlace de C4a-C5.



La estructura del compuesto **221** queda establecida claramente examinando el espectro de RMN de ^1H en donde se observa que de las señales de protones olefínicos del material de partida en el producto desaparecen las del doble enlace C7-C8, quedando únicamente un singlete ancho a δ 5,35 ppm asignable al protón de C5.

Examinando el modelo de **222** queda claro que no existen problemas de distancia para una ciclación de tipo 6-*exo*-trig en el carbono 4a, pero debido a que es un carbono sp^2 trisustituido, más rico en electrones, se esperaría que fuera el más reactivo⁷. Según ha reportado Beckwith⁸ en sus estudios de ciclaciones radicalarias de productos de Birch alquilación de benzoatos sustituidos, la ciclación del radical **223** provee una mezcla 97:3 del bicyclo **224** respecto al **225**, y comenta que ésta relación se debe a la diferencia de velocidad de ciclación del radical frente a los dos dobles enlaces. Debido a la similitud el ejemplo mostrado con nuestro sustrato, cabe esperar que el argumento de Beckwith sea valido para nuestro caso y el subproducto minoritario no se haya formado o no se pudo aislar.



Con los triciclos **221** en mano el paso siguiente, según nuestra estrategia de síntesis, era

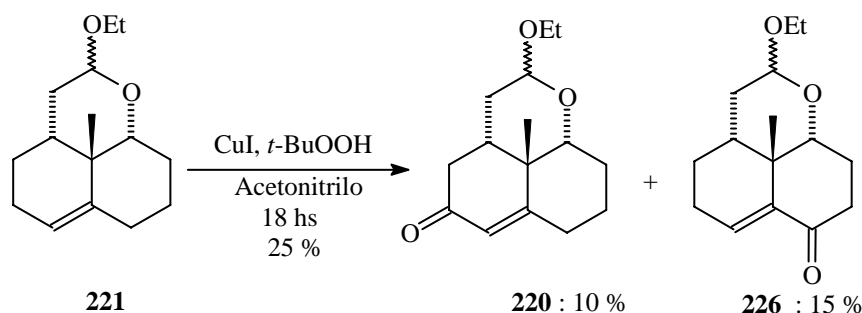
⁷ Fleming, Y. John Wiley and Sons, pag 190-191 (1976).

⁸ Beckwith, A. L. J. ; Roberts, D. H. *J.Am.Chem.Soc.* **108**, 5893-901 (1986)

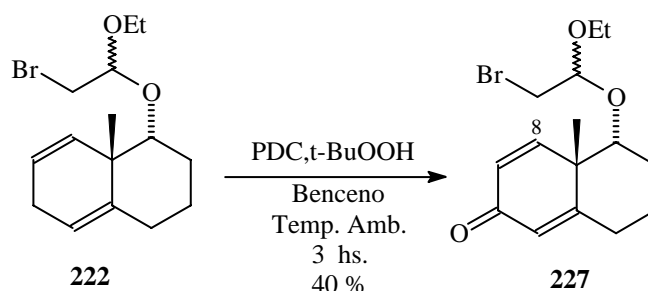
realizar una oxidación alílica para obtener la enona correspondiente. Se probaron las siguientes reacciones:

- 1) PDC, *t*-BuOOH en Benceno, temperatura ambiente, 3 horas⁹.
- 2) Reacción de Collins, DCM, dos días⁹.
- 3) PDC 3,5 dimetil-pirazol, DCM, - 20 °C, 4 horas¹⁰.
- 4) *t*-BuOOH, CuI, acetonitrilo¹¹.

De estos métodos los tres primeros dieron una mezcla compleja de productos que no pudo ser identificada. El último método dio la enona **220** buscada pero sólo en 10 % de rendimiento junto con el producto de oxidación en la otra posición alílica **226** en un 15 % de rendimiento.



Debido a la falta de selectividad y los bajos rendimientos en estas reacciones de oxidación, se consideró otra posibilidad para obtener la enona a través de una oxidación alílica de los bromo acetales **222** utilizando PDC-*t*-BuOOH⁹ que era conocido por nosotros que daba únicamente



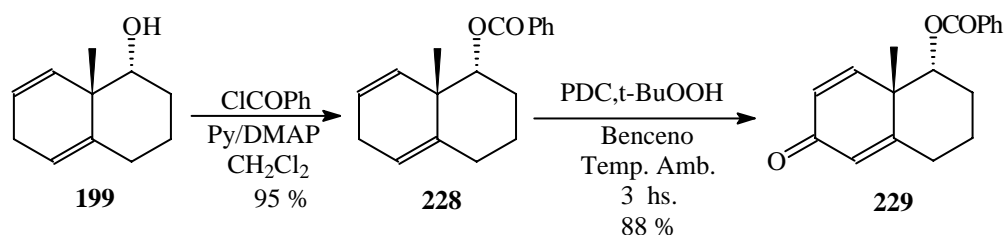
el producto de oxidación alílica en la posición esperada debido a su naturaleza dialílica y por

⁹ Fullerton, D. S.; Chen, C. *Synth. Comm.* **6**, 217-220 (1976).

¹⁰ a) Salmond, W. G.; Barta, M. A. y Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **43**, 2057-2059 (1978); b) Corey, E. J. y Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* 4499-4501 (1973).

¹¹ Salvador, J.A.r.; Sá e Melo, M. Y.; Campos Neves, A. S. *Tetrahedron Lett.* **38**, 119-122 (1997).

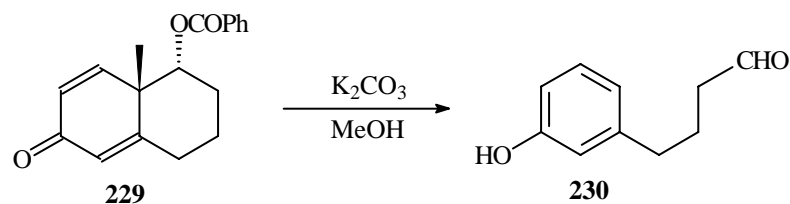
lo tanto más reactiva. Existen en la literatura numerosos ejemplos de ciclaciones radicalarias utilizando enonas como aceptores¹², no así usando dienonas. El bromo acetal de la cetona se trataría en condiciones de ciclación radicalaria, pero en lugar de usar las técnicas anteriores que usa NaBCNH₃ utilizaríamos un protocolo que use directamente HSiBu₃¹³, para evitar la posibilidad de que se reduzca el doble enlace. Se procedió a oxidar el bromoacetal en las condiciones mencionadas obteniéndose la enona **227** en un 40 % de rendimiento. Su estructura fue confirmada examinando su espectro de RMN de ¹H en donde se observa que la señal asignada a los protones alílicos desaparece y la señal del protón de C9 aparece a como un doblete a δ 9,82 ppm (J=9,9 Hz). Debido al bajo rendimiento decidimos optimizar la síntesis protegiendo primero el alcohol como benzoato en lugar de usar el bromoacetal. Partiendo del alcohol **199** se preparó la enona protegida **229**, protegiendo primero el alcohol como benzoato y oxidando la posición alílica usando los mismos protocolos que en la preparación de **187**. Las características espectroscópicas de **229** son similares a **187** exceptuando desde luego la señal correspondiente al metino del alcohol que aparece en el espectro de RMN de ¹H como un singlete ancho a δ 5,42 ppm.



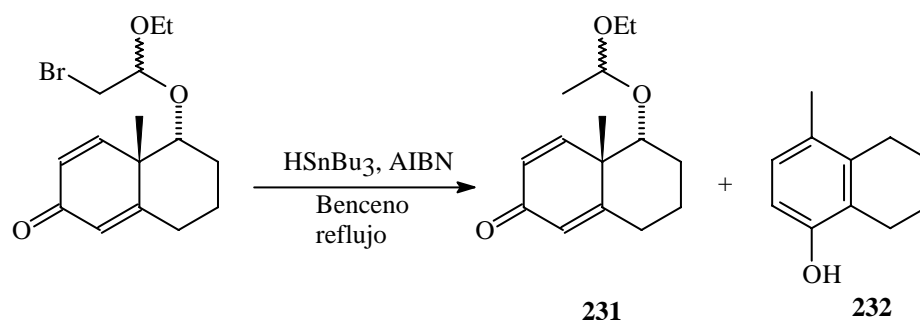
Cuando se intentó hidrolizar el éster utilizando carbonato de potasio en metanol, en lugar de obtenerse el alcohol correspondiente, se produjo la aromatización del anillo generando el aldehído **230**. En vista de que no se podía recurrir a esta alternativa se siguió adelante con el bromo acetal **227** preparado anteriormente. Teniendo en cuenta la tendencia a aromatizarse

¹² a) Stork, G.; La Clair, J. J.; Spargo, P.; Nargund, R. Total, N. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3741-42 (1996); b) White, J., Shin, H. *Tetrahedron Lett.* **38**, 1141-44 (1997).

¹³ Stork, G.; Mook Jr., R.; Biller, S. A.; Richnosky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3741-42 (1983).

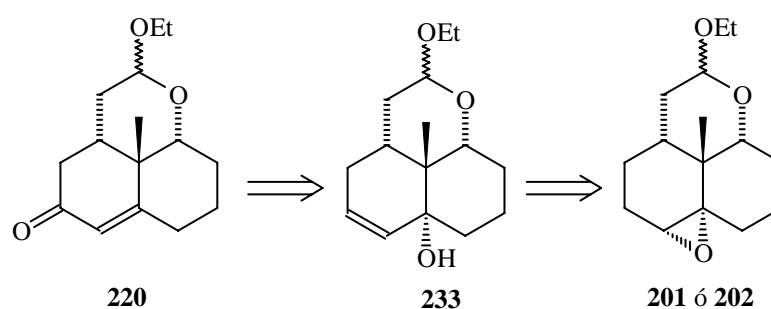


que tienen estas enonas se procedió a burbujear con nitrógeno la solución y desgasarla cuidadosamente, realizando inmediatamente la reacción de ciclación radicalaria en atmósfera de argón. Contrariamente a nuestros deseos el bromoacetal no se cicla y da los productos correspondientes a la transferencia de hidruro **231** y un producto de reordenamiento del acetal **232**.



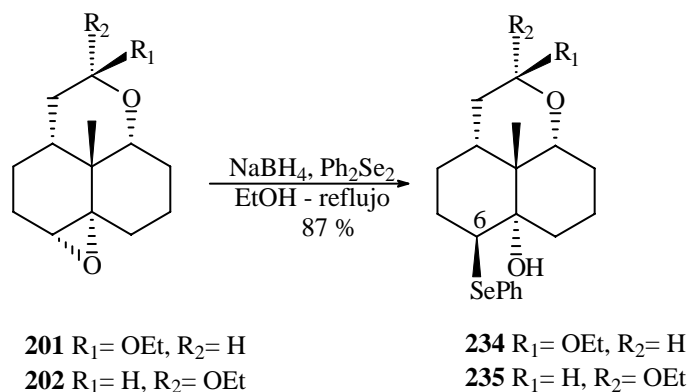
A raíz de este resultado negativo, examinando los diferentes intentos realizados se observa que por un lado la oxidación del compuesto **221** no resulta debido a que posee dos posiciones alílicas equivalentes y la enona **227** no produce el producto esperado por su tendencia a aromatizarse. Para preparar la enona quedaba por probar un camino alternativo utilizando un reordenamiento selectivo del alcohol alílico, que proveería la enona buscada. La estrategia a seguir se muestra en el **Esquema 19**. Partiendo del epóxido **195** o **196** se podría obtener un

ESQUEMA 19



alcohol alílico que por reordemaniento daría la enona **220**.

Utilizando compuestos modelo se probó la apertura del epóxido utilizando amiduros de litio (diisopropilamida de litio, dietil amida de litio¹⁴) ó isopropóxido de aluminio¹⁵ pero estas reacciones no dieron resultados positivos. Sin embargo, teniendo en cuenta que la apertura reductiva del epóxido en **201** y **202** se había producido en forma estereoselectiva, se pensó intentar realizar la apertura del epóxido utilizando un fenilseleniuro mediante la reacción descubierta por Sharpless¹⁶, que da una apertura nucleofílica seguida por una reacción de eliminación *syn* para dar lugar al alcohol alílico.



Se trato uno de los epoxi-acetales (**201**) con fenilseleniuro de sodio (generado a partir de difenil diseleniuro y borhidruro de sodio) en etanol anhidro a reflujo. Utilizando epoxiacetales 2 equivalentes de reactivo la reacción dio el producto esperado **234** con un 44 % de rendimiento, recuperando un 45 % de material de partida. Se aumento el número de equivalentes a 5 y la reacción se completa dando 87 % de rendimiento de un sólido blanco amarillento. La estereoquímica relativa del alcohol terciario en la fusión de anillos del compuesto **234** se determinó por comparación de su espectro de RMN de ¹H con el del compuesto **206**. La señal del alcohol terciario aparece en **206** a como un doblete δ = 4,61 ppm (J= 2,7 Hz) debido a un acoplamiento W con el protón axial beta del carbono 6. Este

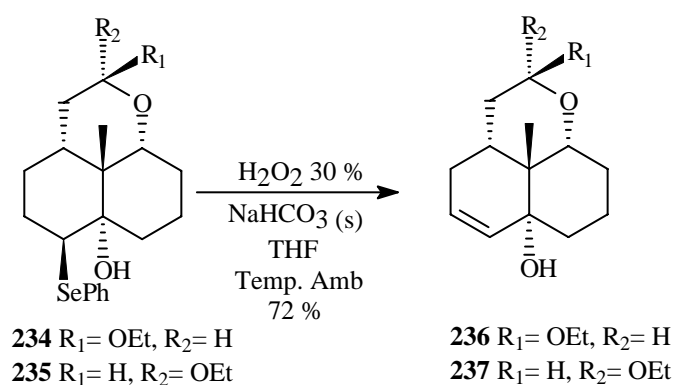
¹⁴ Mc Murry, J. E.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. *J. Org. Chem.*, **40**, 1829-32 (1975).

¹⁵ a) Eschinari, E. H. *J. Org. Chem.*, **35**, 1598-600 (1970); b) González Sierra, M.; Colombo, M. I.; Olivieri, A. C.; Zudenigo, M. E.; Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.*, **49**, 4984-88 (1984).

¹⁶ a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2697-99 (1973); b) Barlett, P. A.; McQuaid, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7854-60 (1984).

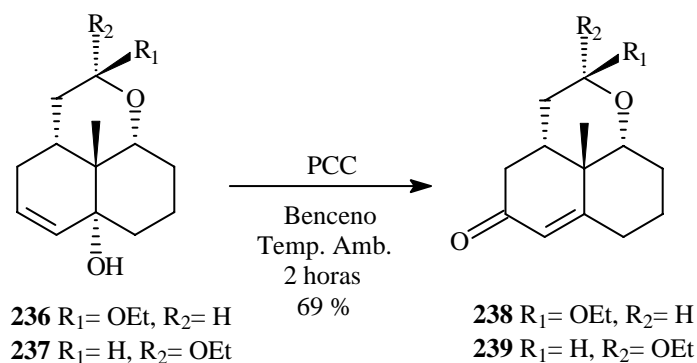
acoplamiento no aparece en compuesto **234**, donde el protón de C6 fue reemplazado por el fenilselenio. También se observa en el espectro un singlete ancho a δ 3,18 ppm asignable al metino de C6, teniendo el fenil selenio una estereoquímica beta. Cuando se realizó la reacción con el epoxi acetal **202** se obtuvo el compuesto **235** con rendimiento similar.

Para obtener el alcohol alílico se debía oxidar el fenil selenio, para ello el compuesto **234** se trata con agua oxigenada, con carbonato ácido de sodio sólido en THF-agua generando el correspondiente alcohol alílico con un rendimiento del 72 %. Del mismo modo el epímero **235** genera el alcohol usando las mismas condiciones de reacción y con el rendimiento similar.

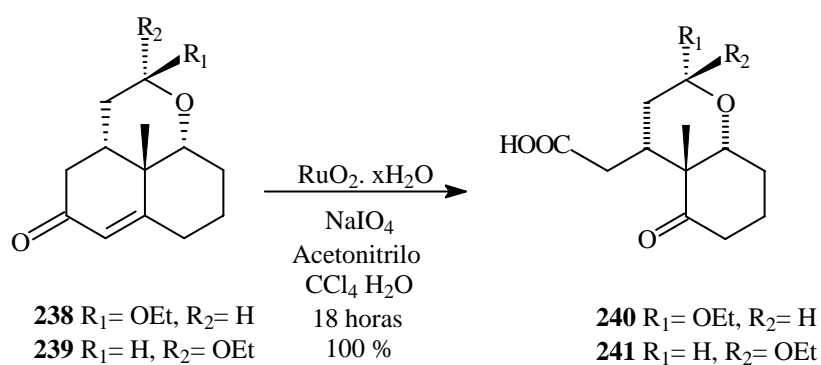


Los alcoholes alílicos son caracterizados fácilmente examinando sus espectros de RMN de ^1H se observan un doble triplete a δ 5,70 ppm ($J_1 = 11,0$ y $J_2 = 2,4$ Hz) para el protón C5 y un doble doblete a δ 5,57 ppm ($J_1 = 11,0$ y $J_2 = 1,6$ Hz) para el protón C5. El paso siguiente era realizar el reordenamiento alílico. Para ello se trató el alcohol **236** con PCC en benceno a temperatura ambiente¹⁷ generando la enona **238** como un sólido blanco cristalino en un 69 % de rendimiento. Observando el espectro de RMN de ^1H se observa que las dos señales de los protones olefínicos del material de partida pasan a un singlete ancho a δ 5,83 ppm y desaparece la señal del protón del alcohol que aparece en el material de partida como un singlete a δ 4,6 ppm. Con esta enona disponible nos faltaba realizar el corte oxidativo del

¹⁷ Dauben, W. G. *J. Org. Chem.* **42**, 682-690 (1972).



doble enlace de manera de perder un átomo de carbono y genera un ácido carboxílico. Para ello se intentó un corte del doble enlace utilizando tetróxido de osmio catalítico y periodato de sodio¹⁸. Cuando se probó esta reacción después de varios días, se recuperó el material de partida sin encontrarse ningún vestigio de oxidación. Luego se probó con ácido periódico con el mismo resultado. Se probaron otras condiciones y finalmente cuando se trató la enona **239** utilizando una técnica que usa tetróxido de rutenio, en la cual se parte de su dióxido en forma catalítica y se lo oxida con periodato de sodio en una mezcla de solventes (CCl₄, acetonitrilo, agua)¹⁹. El resultado de la reacción fue la obtención del cetoácido **241** buscado en rendimiento cuantitativo.

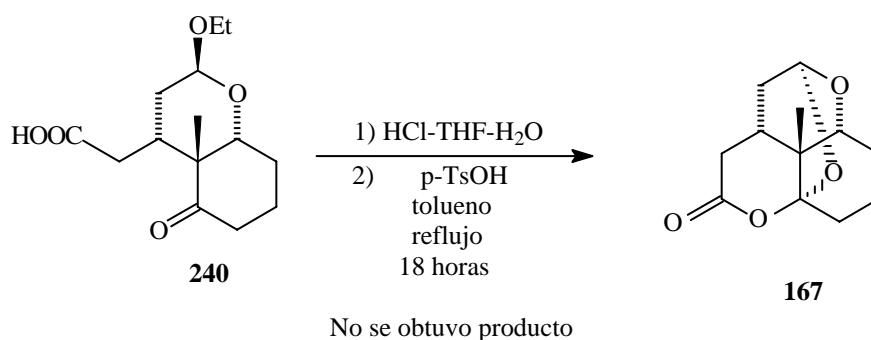


La asignación de la estructura del ceto ácido **241** se realizó basándose en espectro de RMN de ¹³C en donde se ven una señal a 214,22 ppm para el carbonilo (en el material de partida aparece a 197,68 ppm), otra 179,13 para el ácido carboxílico habiendo 12 señales más lo que da un total de 14, una menos que en el material de partida. Finalmente se debía ciclar el

¹⁸ Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E. Schaffner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4149-4154 (1986).

¹⁹ Janki, S. N.; Subba Rao, G. S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 195-200 (1997).

intermediario **240** para lograrlo, se lo dejó en ácido *p*-toluensulfónico varios días sin obtener resultados, por lo que se lo trató primero con HCl en THF-agua para hidrolizar el acetal y luego se lo puso en condiciones de formación del acetal usando catálisis ácida de ácido *p*-toluensulfónico con tamices moleculares para eliminar el agua formada. Pese a nuestros esfuerzos no se logró ciclar el ácido mencionado

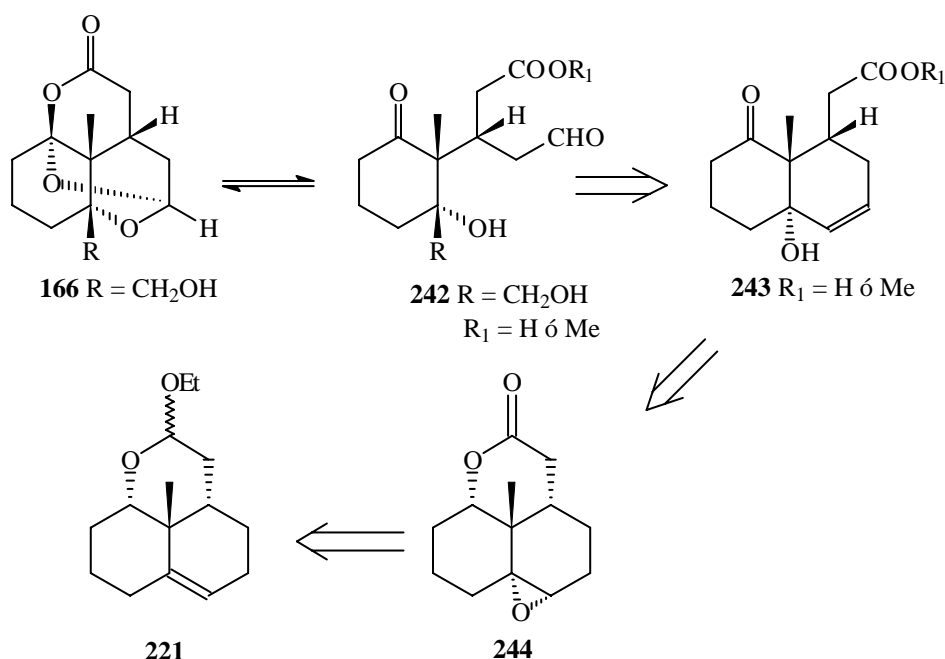


Examinando el compuesto **240** se ve al compararlo con su precursor que ha perdido la rigidez que le daba el otro ciclo. Una vez hidrolizado el acetal, para ciclarse el hemiacetal resultante debería adoptar una conformación bote para poder formar el acetal con la cetona, siendo esta situación bastante desfavorable.

Paralelamente al estudio de síntesis del compuesto modelo **167** trabajo en una ruta de síntesis de un compuesto modelo **166**. El estudio realizado se fundamenta en el análisis retrosintético que se muestra en el **Esquema 17**. Para preparar el modelo **166** se partiría del acetal tricíclico **221** por oxidación y epoxidación daría lugar al intermediario **244**. Seguidamente se debería reordenar el epóxido al alcohol alílico y abrir la lactona para oxidar el alcohol generando así el intermediario **243**. Finalmente se realizaría una ruptura oxidativa y una ciclación en medio ácido para dar **166**. Para preparar la epoxi lactona **244** no se podía recurrir a los epoxi acetales **201** y **202** ya que en la hidrólisis del acetal daría los compuestos cíclicos **212** y **213**. Para comenzar la síntesis se procedió a hidrolizar la mezcla de acetales **221** utilizando HCl 6N en THF agua

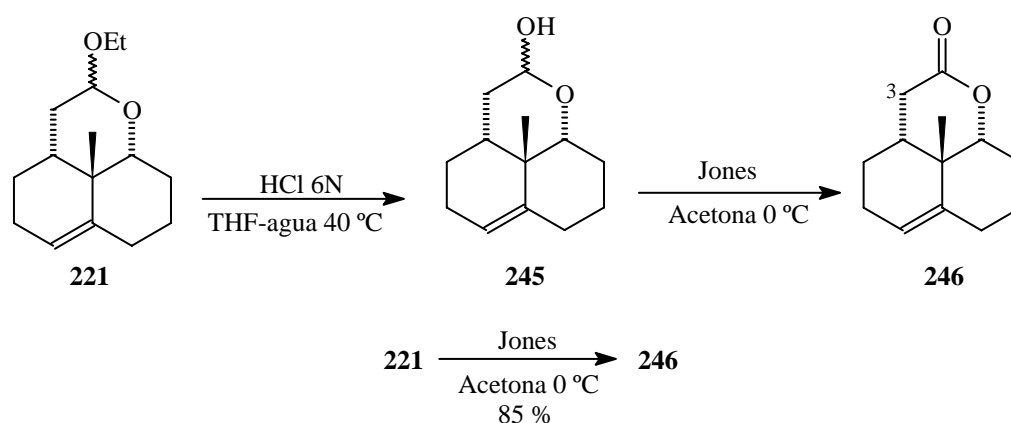
a 40 °C durante 3 días, dando la mezcla de hemiacetales epiméricos **245**, que se oxida sin

ESQUEMA 17



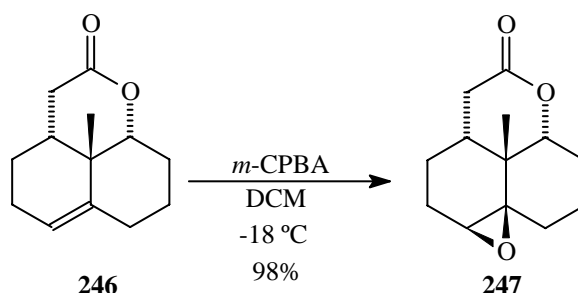
purificar utilizando el reactivo de Jones¹⁰⁷ en acetona a 0 °C. Como resultado de estas dos reacciones se obtuvo la lactona **246** como sólido blanco cristalino en un 70 % de rendimiento.

Alternativamente tratando directamente los acetales con reactivo de Jones en acetona



a 0 °C se obtiene la lactona **246** en 85 % de rendimiento. La lactona posee un espectro de RMN de ¹H similar al de **221** con la salvedad que no posee las señales del etilo y tiene dos doble dobles uno a δ 2,5 ppm ($J_1 = 17,5$ y $J_2 = 9,5$ Hz) y otro a δ 2,5 ppm ($J_1 = 17,5$ y $J_2 = 5,6$ Hz) asignados al metileno de C3. Teniendo la lactona **246** se decidió epoxidar la misma, para

ello se utilizó *m*-CPBA en DCM a -20 °C. La reacción se completa y con rendimiento casi cuantitativo se obtiene el correspondiente epóxido **247**.



Cuando se realizó el espectro de RMN de ^1H se observa que desaparece la señal del hidrógeno olefínico a δ 5,54 ppm y aparece una señal característica de epóxido como un doblete δ 3,06 ppm ($J= 2,9$ Hz). En el espectro de RMN de ^{13}C se observa que las señales correspondientes al epóxido aparecen a 60,07 ppm para el carbono cuaternario y 61,74 ppm para el terciario. Debido a que poseíamos una colección de epóxidos preparados decidimos comparar sus valores en el espectro de RMN de ^{13}C los para ver si se podía predecir su estereoquímica usando estos datos. Para realizar la comparación tomamos los valores de los carbonos del anillo oxirano y le restamos al valor del carbono cuaternario el del carbono terciario. En la **Tabla 9** se muestran los valores de los distintos epóxidos²⁰. De la comparación se llega a los siguientes valores promedio para el Δ ppm.

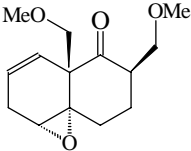
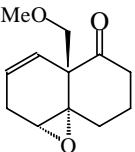
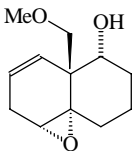
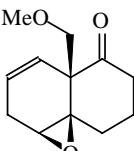
Promedio epoxido alfa: 6,69 ppm

Promedio epóxido beta: 2,76 ppm

Teniendo en cuenta estos resultados en el caso del epóxido **247** Δ ppm = 1,67 ppm por lo tanto podemos inferir que se trata del epóxido beta. Este resultado si bien aparece previsible debido a que el grupo lactona dificulta el ataque del peróxido por la cara alfa como se muestra en la **Figura 20**. Anteriormente habíamos observado que la presencia del metilo axial produce una diferencia facial que hace que la epoxidación 1,4 dienona **173** de una relación 2,7 : 1 α : β .

²⁰ Los compuestos que poseen formula en lugar de número han sido preparados en nuestro laboratorio en el marco de otro proyecto ajeno a esta tesis.

TABLA 9

Compuesto	C-epoxido	CH-epoxido	Δ ppm
196	64,88	58,28	6,60
195	64,43	56,73	7,7
193	65,41	57,8	7,61
200	62,78	55,71	7,07
201	62,9	56,16	6,74
202	63,32	56,48	6,84
	64,53	58,1	6,43
	63,96	58,07	5,9
	62,6	57,3	5,3
194	62,82	59,71	3,11
197	63,44	59,70	3,74
198	61,70	59,92	1,78
	61,64	59,23	2,41

En síntesis cabría esperar una situación de compromiso de manera que se obtuviera una relación aproximadamente 1:1, es evidentemente en este caso el efecto más importante es

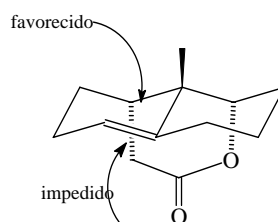


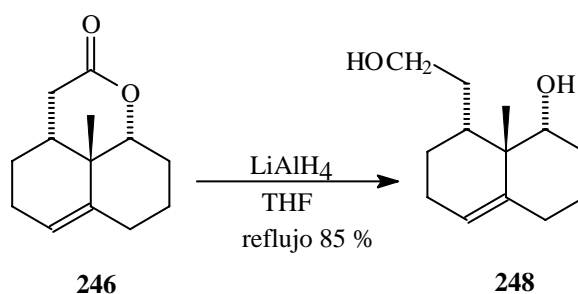
FIGURA 20

la presencia del anillo lactona que impide que el reactivo se acerque al doble enlace por la

cara alfa.

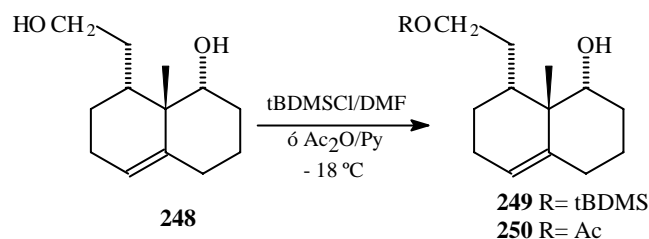
Para solucionar nuestro problema de la selectividad en la epoxidación, decidimos utilizar un producto que no tuviera el anillo lactona en la cara alfa. Para ello la primera posibilidad era abrir la lactona en medio básico, de forma que al no tener el grupo lactona en la cara alfa la decalina cambiaría de conformación y estaría menos impedida de recibir el ataque del agente epoxidante por esa cara. Se intentó sin éxito abrir la lactona tratándola con metóxido de sodio en metanol anhidro a temperatura ambiente y también a reflujo. Si bien en el transcurso de la reacción las CCD mostraban que la lactona reaccionaba, evidentemente en la extracción el alcohol ataca al éster volviendo a formar la lactona.

En vista de este fracaso la posibilidad que nos quedaba era tratar la lactona reductivamente para obtener el diol respectivo, que no se pudiera volver a ciclar. Se trató la lactona **246** con hidruro de Litio y aluminio en THF a reflujo dando el diol **248** en un 85 % de rendimiento.

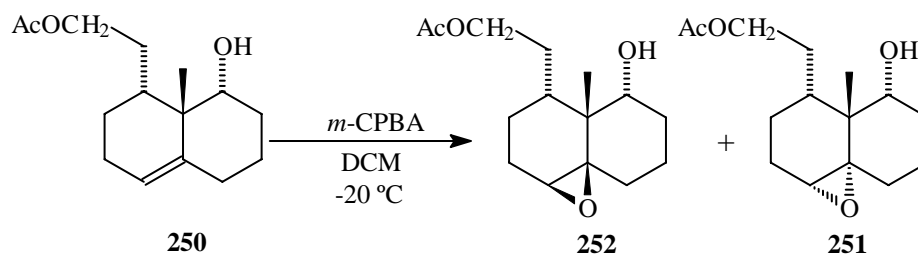


Para continuar la síntesis era conveniente proteger selectivamente el alcohol primario del secundario, usando un grupo protector voluminoso. Se eligió como grupo protector el cloruro de terbutildimetilsililo debido a su resistencia química y a su gran volumen. Se trató el diol **248** en DMF a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dando el alcohol protegido **249** en un 39 % rendimiento recuperándose el resto de material de partida. Lo mismo ocurre cuando se trata al compuesto a temperatura ambiente. Para continuar con la síntesis se decidió intentar la protección como acetato, bajando la temperatura para que reaccione únicamente el alcohol primario. Se trató entonces el diol **248** con anhídrido acético en piridina a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante dos días encontrando que sólo reacciona el alcohol primario generando el acetato **250** en un 98 % de rendimiento aún en

exceso de anhídrido acético.

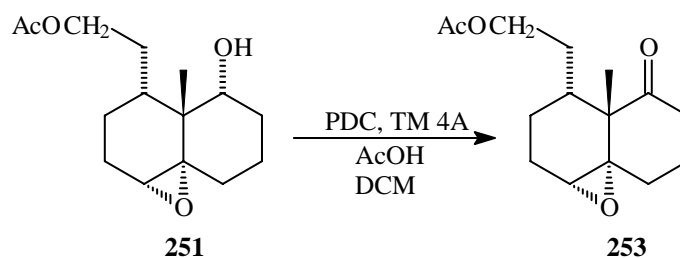


Con este acetato **250**, existían dos posibilidades se podía oxidar primero el alcohol secundario a cetona y posteriormente epoxidar o elegir el camino inverso. Teniendo en cuenta los antecedentes de nuestro trabajo con las decalinas que no poseen la cadena lateral; usamos el efecto director del alcohol homo alílico. Se realizó la epoxidación en las mismas condiciones que las utilizadas para epoxidar la lactona **247** dando una mezcla de epóxidos **252** y **253** con un rendimiento del 75 % en una relación 3,35:1. Se estudio el monoacetato **251** mediante métodos semiempíricos (AM1) mostró que la conformación del mismo es similar a la de la lactona, siendo por lo tanto el factor más importante en la reacción, el efecto director del alcohol.

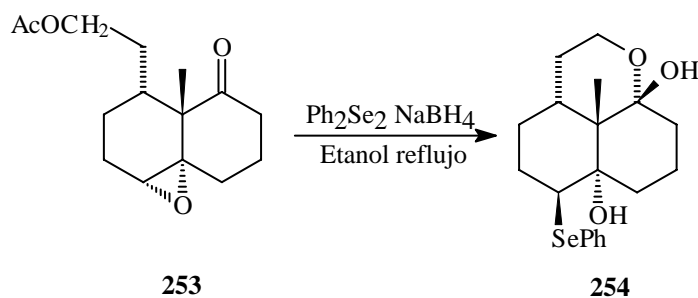


Teniendo el epóxido necesario la síntesis podía continuar con la oxidación del alcohol a cetona y posterior apertura del epóxido con fenilselenio para obtener por último el alcohol alílico ó alternativamente, se podía abrir primero el epóxido, luego obtener el alcohol alílico y finalmente oxidar a la cetona. De estas dos posibilidades se eligió la primera por varias razones: en primer lugar las pruebas de apertura de epóxidos con compuestos modelos habían funcionado mejor con la cetona que con el alcohol (contrariamente a lo que se podría suponer teniendo en cuenta que el fenilselenio tiene carácter nucleofílico y podría atacar al carbonilo),

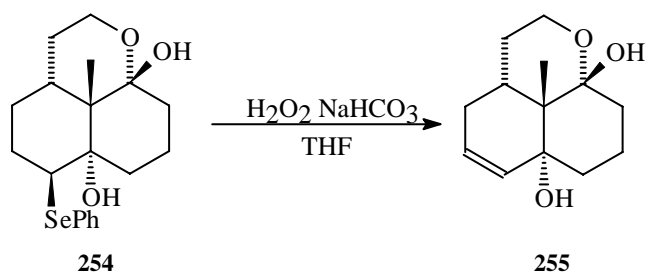
además la oxidación en presencia el alcohol alílico podría dar lugar a reordenamientos o rupturas oxidativas. Teniendo estos detalles en cuenta se probó inicialmente la oxidación del alcohol con el reactivo de Jones pero la reacción dio lugar a la descomposición del compuesto. Se recurrió entonces la oxidación con PDC con tamices moleculares y ácido acético generando la cetona **253** con un rendimiento del 70 %.



La cetona **253** se trató con el fenilseleniuro de sodio en las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando se observó el espectro de RMN de ^1H , se ve que ya no posee la señal correspondiente al acetato y el multiplete a δ 3,95 ppm asignada al metileno del alcohol desaparece y aparecen un dd a δ 3,72 ($J_1 = 11,4$ y $J_2 = 6,7$ Hz) y un dt δ 4,25 ($J_1 = 11,4$ y $J_2 = 4,1$ Hz), lo que indica que se hidrolizó el acetato formándose el hemiacetal cíclico **254**. Este producto se formó debido a que el medio básico de la reacción, además de producir la apertura estereoselectiva del epóxido, hidrolizó el acetato para dar un hemiacetal con la cetona.



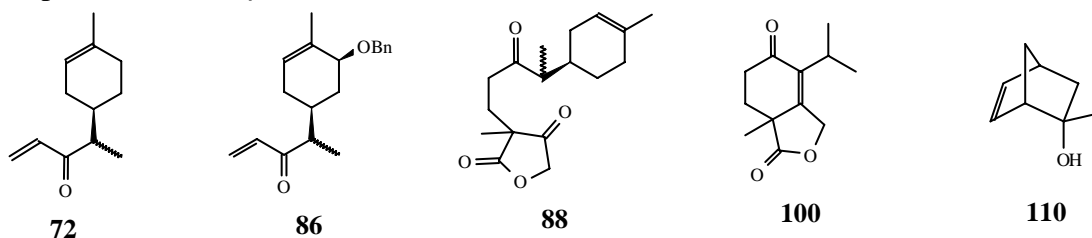
A pesar de este resultado se eliminó el fenil selenio generándose el alcohol alílico **255** con un rendimiento del 68 %.



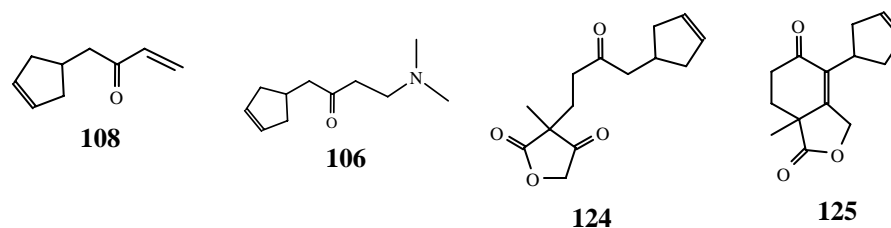
Como resultado de este último estudio se puede decir que la presencia del sistema tricíclico permite un buen control estereoquímico de la reacción de apertura del epóxido, lo que no indica que en su ausencia la reacción ocurra con la misma eficiencia. Los sistemas de acetales cíclicos sintetizados presentaron una alta estabilidad y rigidez estructural que se podría aprovechar para dirigir las reacciones desde el sustrato. Para continuar esta síntesis tendríamos buscar otros grupos protectores que sean compatibles con el medio de reacción de apertura del epóxido.

Resumen y Conclusiones

En la primera etapa de este trabajo de tesis, se intentó una secuencia sintética convergente hacia un modelo simplificado de saudina. Para ello se desarrolló una ruta de síntesis para preparar las vinil cetonas **72** y **86** partiendo de los monoterpenos Limoneno y Carvona respectivamente. Los intentos de acoplamiento con ácido tetrónico, rindieron únicamente el aducto bicíclico **90** proveniente de **72**. Del estudio de la reacción de condensación aldólica de **88** se concluye que, la presencia del grupo metilo vecino a la cetona jugaría un importante rol impidiendo la formación del estado de transición que conduce al producto. Para sustentar esta suposición se preparó una vinil cetona más sencilla, sin el grupo metilo y el estudio con este modelo dio el biciclo **100** que cuidadosamente aislado e identificado confirmó la factibilidad de las reacciones de Michael-Condensación aldólica conteniendo sustituyentes en el carbono beta al grupo carbonilo. Un intermediario más avanzado en funcionalidades fue la β -amino cetona **106**, equivalente sintético de la vinil cetona **108** que fue preparada a partir de norbornenona, a través de una reacción retro oxi-eno del alcóxido del compuesto **110**. Luego del acoplamiento de la β -amino cetona con ácido

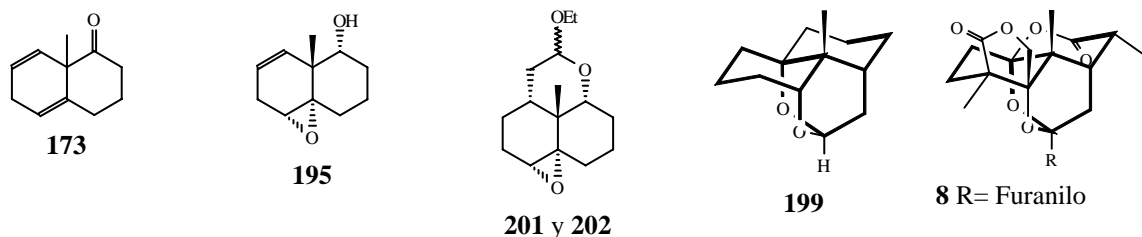


tetrónico y de una reacción de condensación aldólica se obtuvo la enona **125**, compuesto que resulta un intermediario interesante hacia Saudina y o compuestos modelos, pues posee todos los carbonos del esqueleto base y las funcionalidades necesarias para llegar a Saudina.

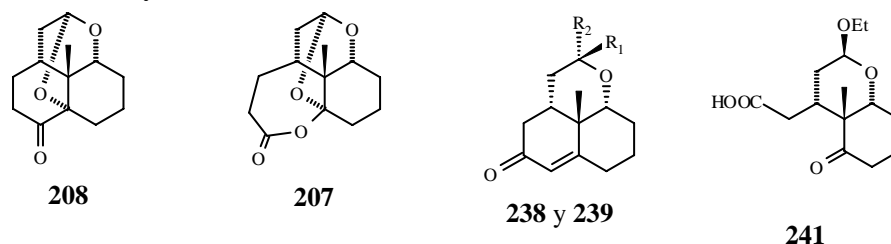


En la segunda parte de este trabajo se estudió una aproximación lineal hacia modelos de Saudina. Partiendo de la reacción de alquilación de Birch de la α -tetralona, se preparó la

dienona **173**, compuesto cuya tendencia a dar reacciones retro fue confirmada por un estudio teórico, y fue necesario, para estabilizar el sistema, funcionalizar uno de los doble enlaces. Se optimizó una ruta sintética estereoselectiva hacia el intermediario **195** y luego se sintetizaron, pasando por los triciclos **201** y **202**, el modelo **205** conteniendo el resto de acetal cíclico presente en Saudina **8** y

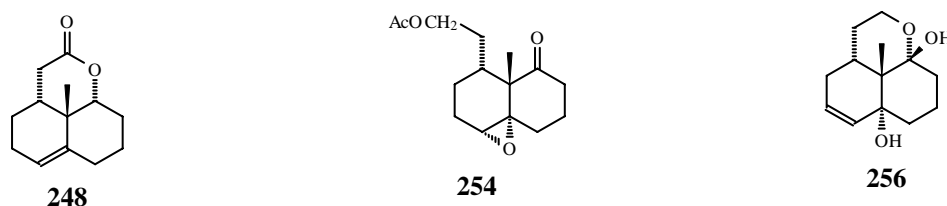


un modelo más avanzado conteniendo además el sistema de lactona-acetal **201**, que posee una lactona de 7 miembros en lugar de una δ -lactona. Se intentaron diferentes alternativas para lograr la lactona de seis y en esos intentos se obtuvieron los intermediarios claves **238** y



239 que condujeron al cetoácido **241** por una ruptura oxidativa del doble enlace. Sin embargo, la reacción de ciclación de este compuesto no se pudo concretar.

Alternativamente se estudió otra ruta de síntesis de un compuesto modelo más funcionalizado que dió lugar a la lactona intermediaria **248** y a los intermediarios **254** y **256**.



Durante el análisis de los datos espectrales de RMN de ^{13}C de una serie de epóxidos obtenidos sobre los sistemas de decalinas utilizadas en este trabajo se pudo establecer una regla empírica que permite asignar inequívocamente la estereoquímica de epóxidos ubicados en la posición 4a-5 de decalinas.

Conclusiones:

A) Ruta convergente:

- ❖ En la condensación aldólica de esta secuencia el cierre del ciclo sólo se logra cuando el carbono alfa al grupo carbonilo es por lo menos secundario.
- ❖ Esta limitación, determina el metilo angular presente en Saudina, deber introducirse después de formado el ciclo.
- ❖ El compuesto **125** constituye un buen precursor para el intermediario abierto.

B) Ruta lineal:

- ❖ Tal como era de esperar el modelo cíclico permite un excelente control de la estereoquímica del sistema.
- ❖ El intermediario **195**, con cuatro centros estereogénicos consecutivos de configuración relativa controlada, resultó clave para esta ruta sintética.
- ❖ La reacción radicalaria de adición de la cadena de dos carbonos se logró con total control regio y estereoquímico.
- ❖ Los intermediarios tricíclicos **201** y **202** poseen un alto grado de aplicabilidad y se utilizaron en varios de los esquemas sintéticos.
- ❖ La síntesis del compuesto **205** constituye el primer modelo que posee el esqueleto básico principal de Saudina e incluye el sistema acetálico cíclico.
- ❖ Los sistemas acetales cíclicos sintetizados presentan una gran estabilidad y rigidez estructural que los perfila como moldes estructurales valiosos.
- ❖ La dificultad de ciclación al sistema acetálico tricíclico del intermediario **241**, plantea una duda sobre la validez del esquema convergente.

Parte Experimental

Parte Experimental

Materiales y métodos:

Condiciones Generales: Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno seco libre de oxígeno, usando agitación magnética o mecánica según los casos y se siguieron por CCD. Los solventes o reactivos se transfirieron con jeringa o cánula con presión de N₂ seco o con Ar de alta pureza. Las soluciones se concentraron al vacío en un evaporador rotatorio. Los criterios de pureza aplicados fueron: la aparición de una sola mancha en CCD, desarrolladas en varios sistemas de solventes y el rango de punto de fusión (pf) para el caso de compuestos cristalinos.

Datos físicos: Los puntos de fusión se realizaron en un microscopio Ernst Leitz de platina caliente y no fueron corregidos. Los espectros infrarrojos se realizaron en un espectrómetro Bruker IFS-25 y un Beckman Acculab 8, utilizando la banda a 1601,4 cm⁻¹ del poliestireno como referencia. Para realizar las mediciones se prepararon dispersiones en pastillas de NaBr sólido en el caso de muestras sólidas realizadas por comprensión (10 TM) de una mezcla al 1 % P/P en 100 mg de KBr finamente pulverizada. En el caso de muestras líquidas se utilizó una película del compuesto soportada entre dos pastillas de NaCl. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron medidos a 200,1 y 50,3 Mhz respectivamente, en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker AC 200-E en soluciones de DCCl₃ salvo en las excepciones en que se aclara el solvente utilizado. Los desplazamientos químicos se midieron en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametil silano (TMS), las constantes de acoplamiento se encuentran expresadas en Hertz (Hz). Los espectros de resonancia magnética nuclear en dos dimensiones fueron realizados utilizando el software estándar provisto por Bruker. Los análisis de espectrometría de masa de baja resolución fueron realizados en el Departamento de Química Orgánica de Facultad de Ciencias Exactas de la

Universidad Nacional de La Plata y en el LANAIS, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, en este último se hicieron también análisis de espectrometría de masa alta resolución. Estos análisis se realizaron en muestras homogéneas que se verificaron por cromatografía en capa delgada en sistemas de tres solventes.

Cromatografías: Las cromatografía en capa delgada fueron realizadas en láminas de aluminio recubiertas de una capa de 0,1 mm de Silicagel Merck 60 F₂₅₄. Las columnas cromatográficas fueron hechas en Silicagel Merck 60 H para CCD (50 g de adsorbente / g de muestra) utilizando una presión de nitrógeno baja y hexano como solvente usando un gradiente creciente de AcOEt, excepto en los casos en que se especifican otros solventes. Las siembras se prepararon por evaporación de soluciones concentradas de las muestras sobre Silicagel 60 (70-230 mesh ASTM). El revelado de las placas cromatográficas se efectuó por absorción de luz ultravioleta y/o por rociado con solución de *p*-anisaldehido¹ ó con solución de molibdato de amonio en ácido sulfúrico² y posterior calentamiento, teniendo en cuenta la diferentes velocidades de revelado y la coloración de las manchas.

Cálculos computacionales: Los cálculos MM+ y AM1 se llevaron a cabo con el programa HyperChem[®] en una computadora personal PC Pentium o 80486, mediante un algoritmo de aproximación de descenso de a pasos, con un gradiente de 0,01.

Solventes: Los solventes utilizados para cromatografía en capa delgada y en columna se purificaron por destilación fraccionada. Para las reacciones se emplearon solventes "Pro análisis" y en los casos necesarios se sometieron a ulterior purificación como los que se indican a continuación:

Eter etílico anhidro: Se utilizó el tipo " Pro análisis " que se secó por calentamiento a reflujo sobres cintas de sodio en atmósfera de nitrógeno utilizando la coloración azul de anión cetilo

¹ H₂SO₄cc -ácido acético (2,5 % v/v: 2,5 % v/v: 0,25 % v/v respectivamente) disuelto en Etanol absoluto.

² un gramo de molibdato de amonio se disolvió en 10 ml de agua caliente. A la solución anterior se le agregaron 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se la diluyo a 100 ml con ácido sulfúrico al 5 %.

de la benzofenona como indicador de ausencia de agua.

Benceno anhidro: Se utilizó el tipo " Pro análisis " que se secó por calentamiento a reflujo sobre P_2O_5 .

Diclorometano: Se dejó toda la noche sobre $CaCl_2$, luego se lo filtra y se lo refluja sobre pentóxido de fósforo y posteriormente se destila.

Etanol: Tipo puro, se eliminó el agua por destilación azeotrópica con benceno (azeótropo benceno-etanol-agua 74,1-18,5-7,4 % pe: 64,6 °C; benceno-etanol 67,6-32,4 % pe: 67,8 °C; benceno-agua 91,1-8,9 % pe: 69,4 °C). Pe etanol: 78,5 °C.

Hexametilfosotriamida: Tipo "Pro análisis". Se destiló sobre sodio metálico a presión reducida ($p = 4 \text{ mm Hg}$, $T = 90 \text{ °C}$)

Piridina: Tipo puro. Se secó sobre lentejas de KOH , se decantó y destiló sobre hidruro de sodio almacenándose sobre tamices moleculares.

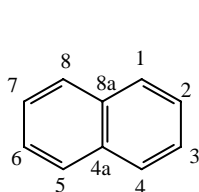
Terbutanol: Tipo pro-análisis, destilado de CaH_2 bajo atmósfera N_2 y almacenado sobre tamices moleculares.

Tetrahidrofurano: Se utilizó el tipo " Pro-Análisis " que se secó por calentamiento a reflujo sobre cintas de sodio metálico en atmósfera de nitrógeno, utilizando la coloración azul de anión cetilo de la benzofenona como indicador de ausencia de agua.

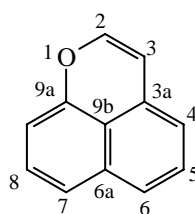
Tolueno: Tipo Pro-análisis se reflujo sobre sodio metálico en atmósfera de N_2 y se destila.

Numeración de compuestos:

Para nombrar y describir los datos espectrales de los compuestos se utilizó la numeración de los compuestos básicos Naftaleno **257** y Nafto[1,8-b,c]pirano **258** de acuerdo con IUPAC.



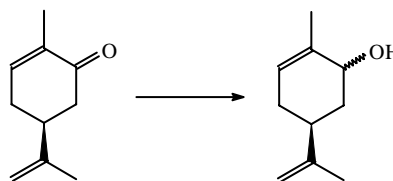
257



258

Resultados

* = Señales intercambiables



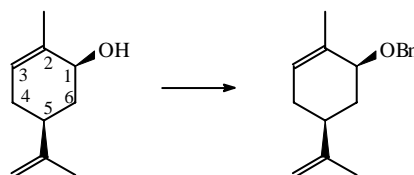
5-isopropil-2-metil-ciclohex-2-en-ol (**76**):

A una solución enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de carvona (1,40 g \equiv 9,33 mmoles) en 25 ml de éter etílico anhidro; se agrega hidruro de litio y aluminio (380 mg \equiv 10 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. El exceso de reactivo fue cuidadosamente destruido utilizando éter etílico húmedo. La solución etérea se lava con NaOH 5 %, agua; se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el solvente en evaporador rotatorio. Se obtienen 1,04 g del producto como aceite incoloro con un rendimiento del 94 %.

RMN de ^1H : δ 1,74 (s, 3H, C-2-Me); 1,74 (s, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 1,9-2,4 (CH_2); 4,17 (sa, 1H, C-1); 4,73 (s, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 5,5 (sa, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C : δ 70,60 (C-1); 136,08 (C-2); 20,39 (C-2-Me); 123,58 (C-3); 30,83 (C-4); 40,32 (C-5); 37,76 (C-6); 18,80 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 148,77 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 108,89 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$).

IR (film): ν 3380, 3350, 3280, 3070, 2910, 2840, 1740, 1430, 1370, 1320, 1280, 1080, 1035, 1000, 970, 955, 915, 890, 855, 805, 745 cm^{-1} .



5-isopropil-2-metil-ciclohex-2-eniloxi-metil-benceno (**77**):

Se lava repetidas veces con hexano 1,53 g de suspensión de hidruro de sodio en aceite al 60 %, en un balón de dos bocas bajo corriente de nitrógeno seco. Posteriormente se le agrega una solución de 3,865 g (25,43 mmoles) de alcohol **76** disueltos en 10 ml de THF anhidro. Transcurridos quince minutos todo el hidruro se ha consumido y por lo tanto se agregan 200

mg de bromuro de tetrabutilamonio. Por último se adicionan 3,00 ml (25,43 mmoles) de bromuro de bencilo. Se dejó reaccionar la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Se vuelca el contenido del balón en 100 ml de salmuera y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con éter (5 x 30 ml). Se juntan los extractos orgánicos y se los lava con salmuera (2 x 25 ml). Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. Se purifica el aceite obtenido por destilación a presión reducida dando 5,36 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 87 %.

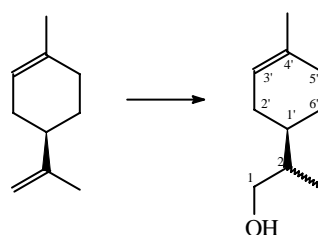
RMN de ^1H : δ 1,73 (s, 3H, C-2-Me); 1,73 (s, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 4,06 (sa, 1H, H-1); 4,59 (dd, $J_1=32,5$ y $J_2=11,8$, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 4,73 (s, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 5,52 (sa, 1H, H-3); 7,24-7,37 (m, 5H, Arom).

RMN de ^{13}C : δ 78,27 (C-1); 135,91 (C-2); 20,90 (C-2-Me); 125,09 (C-3); 31,53 (C-4); 40,32 (C-5); 34,59 (C-6); 19,95 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 149,57 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 109,59 ($\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 70,80 ($\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 139,25(Arom-Cuat); 127,80 (orto); 128,76 (meta); 128,06 (para).

IR (film): ν 3060, 3020, 2900, 2850, 1635, 1490, 1445, 1365, 1325, 1300, 1265, 1150, 1090, 1020, 915, 885, 800, 730, 690 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 242 (M^+ , 2), 231 (12), 201 (11), 169 (15), 133 (5), 107 (20), 91 (100), 798 (30), 65 (14).

2-(4-metil-ciclohex-3-enil)-propan-1-ol (**78**):



Utilizando 9-BBN: En un balón de dos bocas, dotado de una ampolla presurizada y bajo un suave corriente de nitrógeno, se colocan 40 ml de 9-BBN (9- borabicyclononano) 0,84 M \equiv 25,6 mmoles. En la probeta se introducen 4,15 ml de limoneno disueltos en 10 ml de THF, se enfría la solución de 9-BBN en baño de hielo y se gotea el limoneno durante 1 hora. Se deja

reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas y se le agrega para producir la oxidación del borano 8,3 ml de NaOH 3 M y 8,3 ml de agua oxigenada 30 % P/V alternando una gota de cada solución y evitando mediante un baño de agua, que la mezcla supere los 50 °C. La mezcla se calienta a 40 °C y se deja reaccionar a esta temperatura con buena agitación durante dos horas. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (3 x 30 ml) se seca con sulfato de sodio y se evapora el solvente en rotavapor. Se purifica el producto obtenido por destilación dando 3,76 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 80%.

RMN de ^1H : δ 0,90 y 0,94 (d, $J= 5,0$, 3H, H-3); 1,64 (s, 3H, 3,49 C-4'-Me); 3,49 y 3,63 (m, 2H, H-1); 5,37 (sa, 1H, H-3').

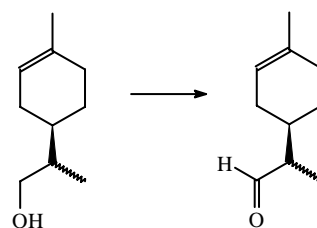
RMN de ^{13}C : δ 66,12 y 66,14 (C-1); 39,97 y 39,77 (C-2).13,06 y 13,47 (C-3); 35,05 y 34,95 (C-1'); 30,54 y 30,41 (C-2')*; 120,45 y 120,51 (C-3'); 133,82 (C-4'); 23,27 (C-4'-Me); 29,62 y 27,49 (C-5')*; 27,03 y 25,27 (C-6')*.

IR (film): ν 3410, 3350, 3290, 2920, 2905, 1455, 1385, 1160, 1050, 1035, 1020, 990, 915, 803 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 152 (M^+ , 43), 136 (14), 121 (44), 107 (42), 94 (100), 79 (77), 67 (72), 55 (37), 41 (40).

2-(4-metil-ciclohex-3-enil)-propanal

(74):



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética se disuelve el alcohol **78** (2,0 g \equiv 13 mmoles) en 50 ml de DCM anhidro. Se agregan posteriormente el PCC/ Al_2O_3 (4,77 g \equiv 38.16 mmoles) y se deja reaccionar protegido de la luz y bajo corriente de nitrógeno durante 20 minutos, tiempo necesario para que todo el alcohol de consuma. Se filtra la mezcla de reacción a presión reducida utilizando una capa de celite y silica fina, lavándose luego copiosamente con DCM. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el producto

obtenido por destilación a presión reducida dando 1,68 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 85 %.

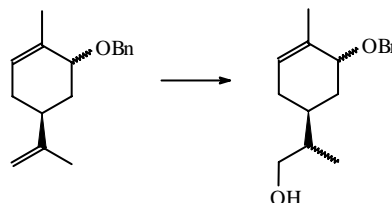
RMN de ^1H : δ 1,08 (d, $J=5$, 3H, H-3); 1,60 (s, 3H, 3,49 C-4'-Me); 5,36 (sa, 1H, H-3'); 9,66 (s, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C : δ 205,37 (C-1); 50,61 y 50,60 (C-2); 10,16 y 10,07 (C-3); 34,15 (C-1'); 25,26 y 27,13 (C-2')*; 119,77 y 119,71 (C-3'); 133,92 (C-4'); 23,24 (C-4'-Me); 29,61 y 27,67 (C-5')*; 29,97 y 29,49 (C-6')*.

IR (film): ν 2930, 2885, 2950, 2685, 1710, 1450, 1430, 810 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 152 (M^+ , 2), 94 (100), 79 (69), 67 (22), 55 (15), 41 (18).

2-(5-benciloxi-4-metil-ciclohex-3-enil)-
propan-1-ol (**80**):



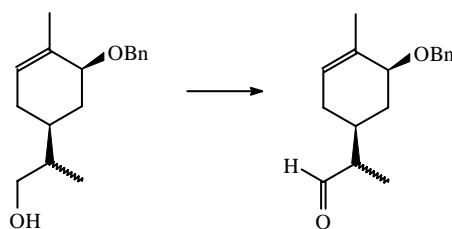
Se siguió misma técnica que en la preparación de **78**. 1,500 g (6,20 mmoles); 13 ml de THF anhidro; 14,5 ml de 9-BBN 0,5 M; 2,07 ml de NaOH 3 N y 2,07 ml de H_2O_2 30 %. Purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 1,17 g de producto **80** como un aceite incoloro en un 72 % de rendimiento.

RMN de ^1H : δ 0,94 y 0,91 (d, $J=6,7$; 3H, H-3); 1,75 (s, 3H, C-4'-Me); 3,51 (sa, 2H, H-1); 4,51 (sa, 2H, H-5'); 4,58 (dd, $J_1=30,5$ y $J_2=11,7$; $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 4,73 (s, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH-Me}$); 5,52 (sa, 1H, H-3'); 7,26-7,36 (m, 5H, Arom)

RMN de ^{13}C : δ 66,30 (C-1); 35,27 (C-2); 13,34 y 13,90 (C-3); 40,46 (C-1'); 30,37 (C-2'); 125,20 (C-3'); 135,98 (C-4'); 19,98 (C-4'-Me); 78,50 (C-5'); 35,13 (C-6'); 70,82 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 139,52 (Arom-Cuat); 127,84(orto); 128,72(meta); 128,03(para)

IR (film): ν 3420, 2940, 1710, 1460, 1380, 1280, 1180, 1120, 1080, 1050, 730 cm^{-1} .

2-(5-benciloxi-4-metil-ciclohex-3-enil)-
propanaldehído (**81**):



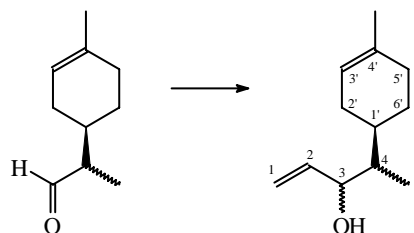
Se siguió misma técnica que en la preparación de **74**. 200 mg (0,77 mmoles) de **80** en 11,3 ml de DCM anhidro, 3,85 g (3,08 mmoles) de PCC/Al₂O₃. La purificación por cromatografía en columna provee 138 mg de producto como un aceite amarillento con un rendimiento del 70 %.

RMN ¹H (ppm): 1,07 (d, J=4,4 , 3H, H-3); 1,10 (d, J=4,4 , 3H, H-3); 1,72 (s, 3H, C-4'-Me); 4,01 (m, 1H, H-5'); 4,55 (dd, J₁= 40 y J₂=25; CH₂-C₆H₅); 5,49 (sa, 1H, H-3'); 7,26-7,36 (m, 5H, Arom); 9,67 (d, 2H, H-1).

RMN de ¹³C: δ 206,2 (C-1); 50,81 y 50,53 (C-2); 11,26 y 11,47 (C-3); 31,25 (C-1'); 26,36 y 27,43 (C-2')*; 120,17 y 120,11 (C-3'); 134,02 (C-4'); 22,64 (C-4'-Me); 24,61 y 23,67 (C-5')*; 28,67 y 25,49 (C-6')*; 72,82 (CH₂-C₆H₅); 138,92 (Arom-Cuat); 125,94 (orto); 124,65(meta); 127,63(para).

IR (film): ν 2960, 2945, 2655, 1730, 1460, 1345, 1280, 1105, 1085, 1040, 810 cm⁻¹.

4-(4-metil-ciclohex-3-enil)-pent-1-en-3-ol (**84**):



Método A (sin CeCl₃):

En un balón de dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo se prepara una solución con 95 mg ≡ 0,37 mmoles del aldehído en 10 ml de THF anhidro, se la enfría a 0 °C y se le agrega 0,50 ml de una solución de bromuro de vinil magnesio 1 M en THF. La mezcla se refluja durante 2 horas. Una vez fría se le agrega 10 ml de NaOH 3M, y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con éter (4 x 25 ml), se juntan los extractos orgánicos y se lavan con

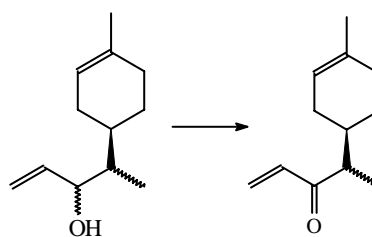
agua. Se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene 68,6 mg de un aceite amarillento con un rendimiento del 60 % y 19,8 mg (15 %) del alcohol **84**.

Método B (con CeCl₃):

Se prepara suspensión del 300 mg (2,03 mmoles) del aldehído disueltos en 10 ml de THF y se le agrega, con el fin de activar el aldehído, 500,4 mg del tricloruro de Cerio anhidro, secado según el procedimiento descrito en la literatura. Se lo deja reaccionar durante 20 minutos observándose que la solución toma consistencia de gel. Se agregan luego 2,24 ml de bromuro de vinil magnesio 1M (2,24 mmoles) a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante una hora. Se trata la solución con 10 ml de ácido acético 10 % y se extrae el producto con éter (3 x 15 ml). Se lava los extractos etéreos con salmuera, luego con NaHCO₃, se seca con MgSO₄ y se evapora el solvente en rotavapor. Se obtuvo 248 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 70 %. Una fracción se purificó por cromatografía en columna mostrando en su espectro de RMN las siguientes señales:

RMN de ¹H: δ 0,90 (d, J= 5 , 3H, H-5); 1,64 (s, 3H, C-4'-Me); 4,2 (m, 2H, H-3); 5,15 (sa, 2H, H-1); 5,40 (sa, 1H, H-3'); 5,8 (m, 1H, H-2).

4-(4-metil-ciclohex-3-enil)-pent-1-en-3-ona (**72**):



A una solución del alcohol (270 mg ≡ 1,6 mmoles) en 10 ml de DCM, protegido de la luz, se le agrego el PDC (715 mg ≡ 1,92 mmoles), 1,2 g de tamices moleculares 4 Å (TM 4 Å) y finalmente 25 µl de AcOH. La solución se dejó reaccionar por 30 minutos y después se filtro por una capa de celite y silica gel lavando con DCM. Se evapora el solvente en rotavapor y se purificó por destilación a presión reducida generando 178 mg de la vinil cetona **71** en un rendimiento del 67 %.

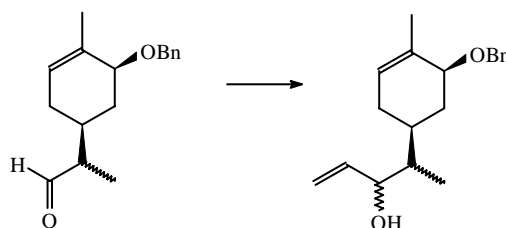
RMN de ¹H: δ 1,04 (d, J= 5,0 Hz , 3H, H-5); 1,62 (s, 3H, C-4'-Me); 2,70 (m, 1H, H-1'); 2,70

(m, 1H, H-4); 5,40 (sa, 1H, H-3'); 5,35 (sa, 1H, H-3'); 5,76 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz $J_2 = 10,2$ Hz, 2H, H-2); 6,46 (ddd, $J_1 = 17,6$ Hz $J_2 = 10,2$ Hz y $J_3 = 2,89$ Hz, H-1).

RMN de ^{13}C : δ 135,45 (C-1); 127,83 (C-2); 204,24 (C-3); 48,47 y 47,64 (C-4); 13,24 (C-5); 35,72 (C-1'); 30,10 (C-2')*; 119,87 (C-3'); 133,86 (C-4'); 23,26 (C-4'-Me); 28,21 (C-5')*; 27,79 (C-6')*.

IR (film): ν 2980, 2905, 2705, 1680, 1600, 1380, 1250, 1100, 1020, 970 cm^{-1} .

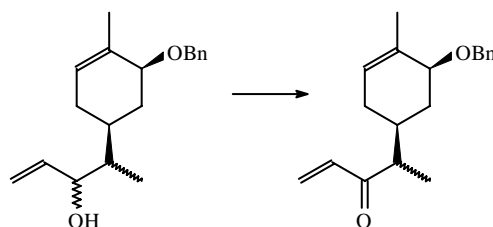
4-(5-benciloxi-4-metil-ciclohexen-3-enil)-
pent-1-en-3-ol (**85**):



Se siguió el método B de preparación de **84**. 260 mg (1,0 mmoles) del aldehído **81** en 10 ml de THF, 250 mg del tricloruro de Cerio anhidro, 1,12 ml de bromuro de vinil magnesio 1M (1,12 mmoles). Se obtuvo 195 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 68 %. Una fracción se purificó por cromatografía en columna mostrando en su espectro de RMN las siguientes señales:

RMN de ^1H : δ 0,94 (d, $J = 5$, 3H, H-5); 1,75 (s, 3H, C-4'-Me); 3,8 (m, 2H, H-3); 4,72 y 4,5 (d, 2H, CH_2 Bn); 5,15 (sa, 2H, H-1); 5,50 (sa, 1H, H-3'); 5,8 (m, 1H, H-2); 7,37-7,34 (m, 5H, CH_2 -Ph)

4-(5-benciloxi-4-metil-ciclohexen-3-enil)-pent-1-en-
3-ona (**86**):



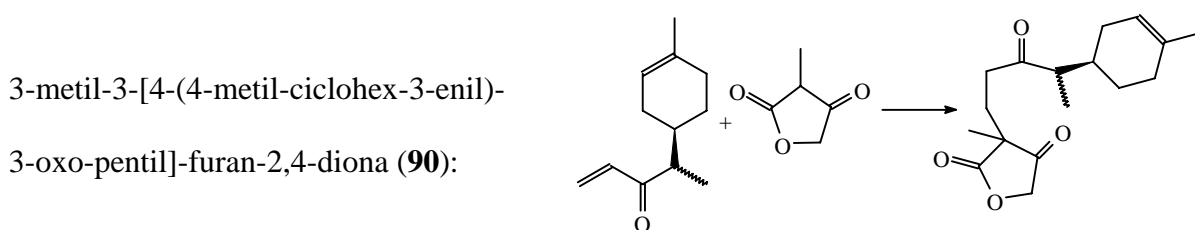
Se siguió la técnica de preparación de **71**. Alcohol (440 mg \equiv 1,6 mmoles) en 10 ml de DCM, PDC (715 mg \equiv 1,92 mmoles), 1,2 mg de tamices moleculares 4 Å y 25 μl de AcOH. Se obtuvo 282 mg de la vinil cetona **86** en un rendimiento del 67 %.

RMN de ^1H : δ 1,06 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H, H-5); 1,64 (s, 3H, C-4'-Me); 2,70 (m, 1H, H-1'); 2,70

(m, 1H, H-4); 4,59 (dd, $J_1=32,5$ y $J_2=11,8$; $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 5,34 (sa, 1H, H-3'); 5,86 (dd, $J_1=2,6$ Hz $J_2=10,7$ Hz, 2H, H-2); 6,56 (ddd, $J_1=15,6$ Hz $J_2=11,2$ Hz y $J_3=3,09$; H-1); 7,24-7,37 (m, 5H, Arom)

RMN de ^{13}C : δ 134,75 (C-1); 126,83 (C-2); 203,74 (C-3); 47,47 y 46,63 (C-4); 13,27 (C-5); 36,42 (C-1'); 31,20 (C-2')*; 117,24 (C-3'); 134,86 (C-4'); 22,26 (C-4'-Me); 29,01 (C-5')*; 28,89 (C-6')*; 72,80 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 136,25 (Arom-Cuat); 126,70 (orto); 129,06 (meta); 127,96 (para).

IR (film): ν 3120, 2960, 2925, 2735, 1660, 1580, 1380, 1260, 1050, 1020, 970, 880 cm^{-1} .



A un balón con la vinil cetona **72** (160 mg \equiv 0,95 mmoles) se le agrega el ácido metil tetrónico **63** (75 mg \equiv 0,64 mmoles) disuelto en 10 ml de agua desionizada, luego 10 μL de ácido acético glacial. Se protege el balón de la luz con papel de aluminio y se adiciona un refrigerante a reflujo. Se calienta la mezcla a 70 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas, tiempo en que la reacción se completa. Se satura el agua con cloruro de sodio sólido y se extrae con DCM (3 x 20 ml), se agrega sulfato de sodio. Se filtra el sulfato de sodio, se evapora en rotavapor dando 150 mg de un aceite amarillento. Se purifica por cromatografía en columna dando 130 mg de un aceite amarillento en un 72 % de rendimiento.

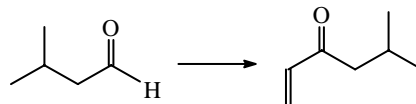
RMN de ^1H : δ 0,99 (d, $J=4,7$; 3H, H-5'); 1,02 (d, $J=5,2$; 3H, H-5'); 1,33 (s, 3H, C3-Me); 1,63 (s, 3H, C4-Ch-Me); 1,90 (m, 2H, H5-Ch); 1,90 (m, 2H, H2-Ch); 2,36 (m, 1H, H-4'); 2,55 (m, 2H, H2); 4,78 (dd, $J_1=30,0$ $J_2=17$; H5); 5,35 (sa, 1H, H3-Ch)

RMN de ^{13}C : δ 72,14 (C1); 208,76 (C2); 46,46 (C3); 20,50 y 20,60 (C3-Me); 176,75 (C4); 35,50 (C1')*; 35,55 (C2'); 213,87 (C3'); 35,6 (C4'); 13,01 y 13,09 (C5'); 31,52 y 30,66 (C1-

Ch); 28,18 y 20,12 (C2-Ch); 119,69 (C3-Ch); 133,83 (C4-Ch); 23,23 (C4-Me-Ch); 30,04 y 29,88 (C5-Ch); 27,73 y 28,01 (C6-Ch)

IR (film): ν 2960, 2940, 1800, 1760, 1440, 1370, 1340, 1310, 1270, 1130, 1075, 1050, 950, 920, 850, 805, 760, 740, 705 cm^{-1} .

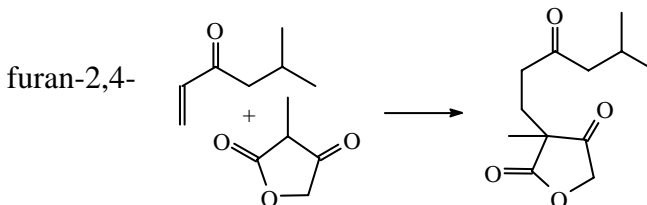
5-metil-hex-1-en-3-ona(**95**):



Adición Bromuro de vinil magnesio: Idem preparación de **84**. aldehido **97** (480 mg \equiv 6,7 mmoles), en 15 ml de THF anhidro, bromuro de vinil magnesio (8 ml 1M \equiv 8 mmoles). Se obtuvo 426 mg de un aceite amarillento con un rendimiento del 64 %. Se continuó sin purificar.

Oxidación del alcohol alílico **97**: Idem preparación de **74**. Las cantidades utilizadas fueron alcohol **97** (270 mg \equiv 2,4 mmoles), PDC (2,15 mg \equiv 3,6 mmoles), TM 4 Å 4 g, AcOH 50 μL , DCM 15 ml. Se obtuvo 165 mg de producto como un aceite amarillento, con un rendimiento del 65 %. Los datos espectroscópicos de **95** son similares a los de la bibliografía.

3-metil-3-(5-metil-3-oxo-hexil) diona (**99**):



Se siguió la técnica de preparación de **90**. Las cantidades utilizadas fueron ácido metil tetrónico (100 mg \equiv 0,85 mmoles), vinil cetona **95** (144 mg \equiv 1,3 mmoles), agua 5 ml. Se obtuvo 122 mg de producto como un aceite amarillento en un 62% de rendimiento.

RMN de ^1H : δ 0,89 (d, $J=6,5$; 6H, H-6' y C5'-Me); 1,32 (s, 3H, C5-Me); 2,0 (m, 1H, H-5'); 2,25 (d, $J= 6,5$ Hz , 2H, H-3'); 2,51 (t, $J= 7,0$ Hz , 2H, H-2'); 4,69 (dd, $J= 26,4$ y 16,1; 2H, H-5)

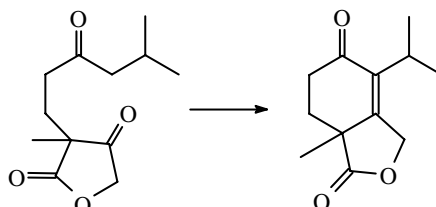
RMN de ^{13}C : δ 176,76 (C2); 46,46 (C3); 20,36 (C3-Me); 209,55 (C4); 72,16 (C5); 28,18

(C1'); 36,84 (C2'); 208,90 (C3'); 51,85 (C4'); 24,41 (C5'); 22,36 (C5'-Me); 22,36 (C6).

IR (film): ν 2925, 1740, 1720, 1415, 1355, 1310, 1265, 1145, 1025, 935, 855, 815, 735 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 226 (M^+ , 6), 184 (9), 169 (23), 115 (29), 85 (100), 57 (88), 41 (51).

4-isopropil-7a-metil-7,7a-dihidro-3H,6H-isobenzofuran-1,5-diona (**100**):



Se disuelve el aducto **99** (42 mg \equiv 0,19 mmoles) en 3 ml de tolueno y se agregan 4 mg de ácido *p*-toluensulfónico. Posteriormente la solución se calienta a reflujo durante 3,5 hs. Se deja enfriar y se vuelca en 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (3 x 10 ml), se juntan los extractos orgánicos y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora a presión reducida dando 41 mg de un sólido ocre. La purificación por cromatografía en columna provee 39 mg de un sólido blanco cristalino.

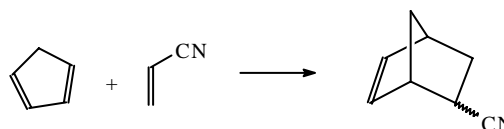
Pf: 115-116 °C (recristalizado de éter)

RMN de ^1H : δ 1,26 (d, $J=6,5$; 6H, H-6' y H-5'-Me); 1,75 (s, 3H, C5-Me); 2,27-2,05 (m, 2H); 2,25 (d, $J=6,5$ Hz, 2H, H-3'); 2,53-2,70 (m, 2H); 5,00 (s, 2H, H-5)

RMN de ^{13}C : δ 179,3 (C1); 46,46 (C3); 46,46 (C3); 20,36 (C3-Me); 155,22 (C3a); 134,21 (C4); 195,85 (C5); 32,35 (C6); 28,62 (C7); 26,41 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 22,36 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (film): ν 2975, 2935, 1780, 1720, 1705, 1675, 1465, 1225, 1100, 1005, 750 cm^{-1} .

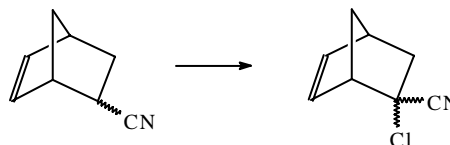
5-ciano-biciclo-[2.2.1]-hept-2-eno (**115**):



En un tubo de reacción se mezclan 10 ml (150 mmoles) de ciclopentadieno recién crackeado, con 11,3 ml (170 mmoles) de acrilonitrilo y 100 mg de hidroquinona disuelto en 45 ml de tolueno. La solución se calienta durante 40 horas a 110 °C. Se evapora el solvente en

rotavapor y se destila el producto a presión reducida dando 11,6 g de un líquido incoloro con un rendimiento del 65 %. El producto mostró datos espectrocópicos coincidentes con los de la literatura.

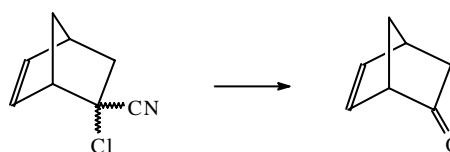
5-ciano-5-cloro-biciclo-[2.2.1]-hept-2-eno



(116):

Se suspenden 31,5 g (150 mmoles) de pentacloruro de fósforo en 230 ml de cloroformo, se la enfría a 0°C y se le agregan 16 ml de piridina gota a gota. Se disuelven 12 g (100 mmoles) del 5 ciano en 30 ml de DCM y se agregan gota a gota sobre la solución anterior. Una vez completado el agregado se calienta a reflujo durante 18 horas. Se vuelca la solución en un baño de 300 ml de agua-hielo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (4 x 100 ml). Se juntan los extractos orgánicos y se los lava con salmuera primero y luego con bicarbonato de sodio saturado. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente en rotavapor. Se purifica por destilación a presión reducida dando 10,95 g de un sólido blanco ceroso con un 72 % de rendimiento. El producto mostró datos espectrocópicos coincidentes con los de la literatura.

Norbornenona ó Biciclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-

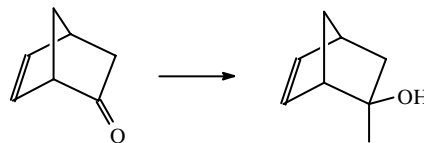


ona (112):

Se disuelven 8,95 g (58,3 mmoles) del cloro-nitrilo 15 ml en DMSO, posteriormente se disuelven 8,31 g (148,5 mmoles) de hidróxido de potasio en 4,5 ml de agua destilada caliente y se los agrega a la solución anterior. La solución se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 hs. Se agregan luego 70 ml de agua se adapta un cabezal y se destila hasta que la temperatura de destilación permanece constante en 100 °C. Se satura con NaCl y se extrae con éter (3 x 30 ml) se seca con sulfato de sodio y se vapora el éter por destilación a presión

normal. Se purifica el compuesto por destilación a presión reducida obteniéndose 4,95 g de un sólido blanco ceroso con un rendimiento del 79 %. El producto mostró datos espectrocópicos coincidentes con los de la literatura.

2-metil-biciclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-ol (**110**):



Se preparan en un balón de dos bocas, provisto de refrigerante a reflujo y una ampolla de agregado presurizada, 83,4 mmoles de bromuro de metil magnesio suspendidos en 30 ml de éter anhidro. En la ampolla se introduce una solución de la cetona 3,83 g \equiv 35,42 mmoles disueltos en 20 ml de éter anhidro. Posteriormente se enfría el balón a 0 °C y se deja caer el contenido de la ampolla gota a gota. Posteriormente se calienta a reflujo durante 30 minutos y luego, una vez frío se vuelca el contenido del balón en 50 ml de cloruro de amonio saturado. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (5 x 20 ml); se juntan los extractos etéreos y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora el solvente en rotavapor obteniéndose 4,35 g de un líquido amarillento en un 99 % de rendimiento.

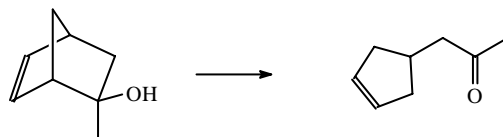
RMN de ^1H : δ 6,44 (dd, $J_1 = 5,7$ y $J_2 = 3,0$; 1H, H-6); 6,20 (dd, $J_1 = 5,7$ y $J_2 = 3,0$; 1H, H-5); 2,84 (sa, 1H, H-1); 2,67 (sa, 1H, H-4); 1,82 (dd, $J_1 = 12,4$ y $J_2 = 3,2$; 1H, H-7); 1,16 (dd, $J_1 = 12,4$ y $J_2 = 3,2$; 1H, H-7)

RMN de ^{13}C : δ 53,67 (C1); 78,35 (C2); 28,06 (C2-Me); 49,33 (C3); 42,89 (C4); 133,35 (C5); 139,84 (C6); 44,73 (C7).

IR (film): ν 3440, 3390, 3050, 2960, 2860, 1470, 1440, 1380, 1365, 1350, 1330, 1270, 1250, 1190, 1180, 1105, 1065, 970, 940, 930, 760, 730, 705 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 124 (M^+ , 9), 122 (12), 107 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 7), 79 (28), 66 (100), 58 (9), 43 (43), 39 (16).

3-ciclopentenil-2-propanona (**108**):



Método 1

En un balón de 2 bocas se pesan 38,82 mmoles de hidruro de potasio (suspensión 40 % en aceite) y se los lava con hexano. Hecho esto se incorpora un refrigerante a reflujo y se suspende el KH en 70 ml de HMPA anhidra. Por otro lado se disuelven 4,4 g del alcohol **110** (35,3 mmoles) en 17 ml de HMPA. Se enfría la suspensión del KH a 0 °C y se le agrega la solución del alcohol gota a gota. Se la deja reacciona 15 minutos a la misma temperatura y posteriormente se calienta lentamente hasta 60 °C. La mezcla se calienta a esta temperatura por 90 minutos. Se deja enfriar y se vuelca cuidadosamente en 80 ml de NH₄Cl saturado. Se extrae 3 veces con porciones de 40ml de éter, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con sulfato de sodio y se evapora el solvente a presión normal. Se purifica realizando primero una columna de silicagel con DCM y posteriormente se destila dando 2,42 g de un líquido incoloro.

Método 2

En un balón de 2 bocas se pesan 965 mg (4,82 mmoles) de hidruro de potasio suspensión 20 % en aceite y se los lava con hexano. Hecho esto se incorpora un refrigerante a reflujo y se suspende en 20 ml de THF anhidro. Posteriormente se agrega 0,84 ml (4,82 mmoles) de HMPA y se enfría a 0 °C. Luego se agrega una solución de 300 mg del alcohol (2,41 mmoles) disueltos en 4 ml de THF gota a gota. Se la deja reacciona 15 minutos a temperatura ambiente y luego se agregan 1,27 g (4,82 mmoles) de 18-crown-6 disueltos en 4 ml de THF. Se calienta a reflujo por 1 hora. Se deja bajar la temperatura hasta ambiente y se enfría luego a -78 °C, entonces se agregan cuidadosamente 15 ml de NH₄Cl saturado. Se deja elevar la temperatura hasta la ambiente y se procede como en el método 1 generando 646 mg del producto puro.

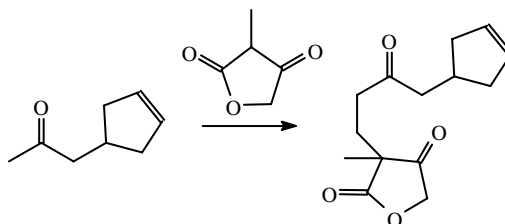
RMN de ¹H: δ 1,93 (dd, J₁= 12,4 y J₂= 4,0; 2H, H-3); 2,14 (s, 3H, H-1); 2,53 (m, 1H, H-1-

Cp); 2,62 (m, 4H, H-2 y H-5 Cp); 5,86 (s, 2H, H-3 y H-4 Cp).

RMN de ^{13}C : δ 29,92 (C1); 208,60 (C2); 50,57 (C3); 32,44 (C1 Cp); 38,67 (C2 y C5 Cp); 129,41 (C3 y C4 Cp).

IR (solución en cloroformo): ν 3025, 2965, 1720, 1445, 1320, 1380, 1355, 1275, 1250, 1190, 1180, 1105, 970, 845, 755 cm^{-1} .

3-[4-(ciclopent-3-enil)-3-oxo-pentil]-3-metil
furan-2,4-diona (**124**):



Se disuelve la HNi-Pr_2 (1,02 ml \equiv 7,9 mmoles) en 8 ml de THF, y se le agrega el LiBu en hexano (5,7 ml 1M \equiv 6,8 mmoles) a temperatura ambiente. Se deja reaccionar la mezcla durante 10 min. y se la enfría a $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a continuación se le agrega una solución de la cetona en THF gota a gota (700 mg \equiv 5,64 mmoles). Se mantiene agitando la mezcla a $-100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Se prepara una suspensión de la sal de Eschenmoser (2,1 g \equiv 11,28 mmoles) en 10 ml THF y se la enfría a $-100\text{ }^\circ\text{C}$. Utilizando una doble aguja se transfiere el enolato sobre la suspensión del Eschenmoser. Se deja reaccionar la mezcla durante 35 mi. y se deja subir la temperatura. Se vuelca en salmuera y se extrae con éter (3 x 30), a continuación se lava el extracto etéreo con HCl 6 N (3 x 15 ml). El extracto ácido se neutraliza con NaOH y se extrae nuevamente con éter (4 x 10 ml). Se seca con sulfato de sodio y se evapora, dando 870 mg de producto. Seguidamente se disuelven la cetoamina en 2 ml de yoduro de metilo y se enfría a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez frío se agrega éter de a gotas para favorecer la precipitación de la sal de amonio y se deja a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora más. Se separa el precipitado y se lo lava con éter frío dos veces. Se seca al vacío. El sólido se disuelve en 10 ml de agua, se agrega el ácido metil tetrónico (428 mg \equiv 3,76 mmoles) y finalmente 50 μl de ácido acético. La solución se calienta a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Se satura la solución acuosa

con cloruro de sodio y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos se secan con sulfato de sodio anhidro y se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de silica-gel utilizando un gradiente de Hex:AcOEt obteniéndose 536 mg de producto como un aceite amarillento con un rendimiento del 38 % desde **108**.

RMN de ^1H : δ 1,31 (s, 3H, H-3-Me); 2,47 (m, 4H, H-2' y H-4') 4,67 (dd, $J_1= 32,3$ Hz y $J_2= 12$; 2H, H-5); 5,62(s, 2H, H-3 y H-4 Cp).

RMN de ^{13}C : δ 176,65 (C2); 46,40 (C3); 20,22 (C3-Me); 209,36 (C4); 72,09 (C5); 28.15 (C1') 36,52 (C2'); 208,86 (C3'); 49,27 (C4'); 32,22 (C1 Cp); 38,61 (C2 y C5 Cp); 129,36 (C3 y C4 Cp).

IR (film): ν 2935, 1820, 1755, 1460, 1325, 1310, 1270, 1100, 1065, 985, 855, 755, 730 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 250 (M^+ , 10), 184 (13), 169 (10), 115 (52), 79 (13), 71 (47), 66 (100), 55 (35), 41(26).

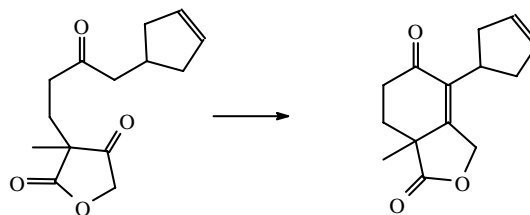
Cuando se utilizó un relación 1:1 LDA sustrato se aisló el 3-[4-(ciclopent-3-enil)-3-oxo-pent-4-enil]-3-oxo-pentil]-3-metil-furan-2,4-diona **123**:

RMN de ^1H : δ 1,32 (s, 3H, C3-Me); 2,47 (m, 4H, H-2' y H-4') 4,67 (dd, $J_1= 42,6$ Hz y $J_2= 16,5$; 2H, H-5); 5,65 (s, 2H, H-3 y H-4 Cp); 5,96 (s, 1H, = $\underline{\text{CH}}_2$.); 6,15 (s, 1H, = $\underline{\text{CH}}_2$.)

RMN de ^{13}C : δ 175,45 (C2); 47,04 (C3); 20,34 (C3-Me); 208,09 (C4); 72,34 (C5); 37,01 28.15 (C1'); 38,70 (C2'); 201,84 (C3'); 129,21 (= $\underline{\text{CH}}_2$); 142,2 (C4'); 32,56 (C1 Cp); 38,71 (C2 y C5 Cp); 129,47 (C3 y C4 Cp).

IR (film): ν 2945, 1820, 1755, 1710, 1520, 1495, 1425, 1310, 1255, 1105, 1075, 950, 885, 785, 715 cm^{-1} .

4-ciclopent-3-enil-7a-metil-7,7a-dihidro-
3H,6H-isobenzofuran-1,5-diona (**125**):



Se siguió la técnica de preparación de **100**. Las cantidades utilizadas: 230 mg del aducto **123** tolueno 5 ml, 5 mg de ácido *p*-toluensulfónico. Se obtuvo 213 mg de un sólido blanco cristalino.

Pf: 121-122,5 °C (recristalizado de éter)

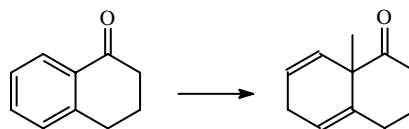
RMN de ¹H: δ 1,51 (s, 3H, C7a-Me); 3,37 (m, 1H, H-1-Cp); 5,00 (d, J=1,4; H-3); 5,74 (t, J=2,5; 2H, H-3' y H-4' Cp)

RMN de ¹³C: δ 178,13 (C1); 66,94 (C3); 154,52 (C3a); 137,41 (C4); 195,85 (C5); 32,95 (C6); 29,02 (C7); 41,36 (C7a); 21,36 (C7a-Me); 33,20 (C1-Cp); 38,98 (C2-Cp); 129,12 (C3-Cp); 130,10 (C4-Cp); 39,68 (C5-Cp).

IR (film): ν 2940, 2870, 1785, 1740, 1680, 1460, 1365, 1275, 1190, 1120, 1010, 960, 745, 710 cm⁻¹:

EM: (intensidad relativa) m/z 232 (M⁺, 33), 217 (27), 204 (100), 175 (40), 147 (27), 131 (30), 115 (37), 91 (73), 77 (80), 65 (40), 41 (50). Alta resolución: calc. para C₁₄H₁₇O₃ (M⁺ + 1): m/z 233,1178 encontrado para (M⁺ + 1): 233,1170.

8αβ-Metil-3,4,6,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-
ona (**173**):



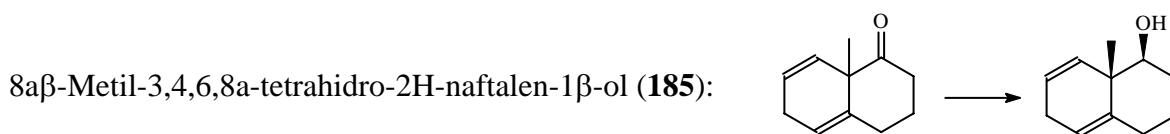
En un balón de 3 bocas dotado de agitación mecánica, condensador dewar y un robinete con salida lateral se enfrió a - 78 °C con un baño de nitrógeno_(l)-acetona, para condensar en él 75 ml de amoniaco seco (pasado a través de hidróxido de potasio). Posteriormente se agregan una solución de 2,10 g (14,4 mmoles) de α-tetralona **164** disueltos en 8 ml de éter etílico

anhidro, 2,14 ml de t-BuOH anhidro y finalmente 1,9 g (48,7 mmoles) de potasio sólido en pequeños trozos. La solución de amoníaco se va tornando de color azul, completado el agregado que debe persiste durante 15 minutos, transcurrido este tiempo se agregan 3,14 g (36,15 mmoles) de bromuro de litio seco, para permitir la formación del enolato de litio. Se esperan otros 15 minutos y se realiza el agregado de 2,10 ml (36,15 mmoles) de Ioduro de metilo. Se deja aproximadamente 20 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se deja subir la temperatura lentamente para permitir que se evapore el amoníaco. Evaporado todo el amoníaco se agregan 40 ml de solución saturada de cloruro de sodio y 40 ml de éter etílico. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 7,5 utilizando HCl 10 % P/V. Se extrae la fase acuosa con éter (3x 35 ml) y una vez con AcOEt. Se juntan los extractos orgánicos, se secan con sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente a presión reducida. Dando 2,26 g (96 %).

RMN de ^1H : δ 5,98 (dt, $J_1 = 10,0$ y $J_2 = 1,5$; 1H, H-8); 5,74 ppm (dddt, $J_1 = 10,0$ $J_2 = 3,4$ y $J_3 = 1,5$; H-7); 5,41 (m, 1H, H-6); 2,65 (m, 2H, H-5); 1,11 (s, 3H, 8a-metil).

RMN de ^{13}C : δ 26,6 (C8a-metil); 50,4 (C8a); 128,3 (C8); 122,6 (C7); 28,1(C6); 119,6 (C5); 136,2 (C4a); 37,6 (C4); 24,7 (C3); 21,6 (C3); 30,5 (C2); 211,6 (C1).

IR (film): ν 2980, 2820, 1600, 1460, 1380, 1280, 1180, 1060, 980, 780 cm^{-1} .



Se disolvió la cetona **173** (500 mg \equiv 3,1 mmoles) en 15 ml de MeOH y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agrega el borhidruro de sodio (146,65 mg \equiv 3,1 mmoles) en pequeñas porciones y se deja reaccionar por 20 min. Se agrega agua, y se evapora el MeOH en rotavapor. Se extrae con éter (3x 20 ml) se seca y se evapora. Se purifica por cromatografía dando 455 mg de un aceite incoloro con un rendimiento del 90 %.

RMN de ^1H : δ 5,84 (ddt, 1H, $J_1 = 10,2$ $J_2 = 1,9$ y $J_3 = 0,6$; H-8); 5,66 (ddt, 1H, $J_1 = 3,2$ $J_2 = 1,7$ y $J_3 = 10,2$; H-7); 5,41 (m, 1H, $J = 1,7$; C-5); 3,51 (dd, 1H, $J_1 = 4,4$ y $J_2 = 11,2$; C-1H); 2,63

(ddd, 2H, $J_1 = 3,2$ Hz y $J_2 = 2,1$; H-6); 2,18 (ddd, 1H, $J_1 = 2,5$ $J_2 = 11,2$ y $J_3 = 13,4$; C-2H_{ax}); 1,95 (ddd, 1H, $J_1 = 13,4$ y $J_1 = 4,4$; H-2); 1,83-1,71 (m, 2H, H-4); 1,68-1,53 (m, 1H, H-3); 1,40-1,20 (m, 1H, H-3); 1,11 (s, 3H, C-8a Metil).

RMN de ^{13}C : δ 76,65 (C-1); 30,76 (C-2); 24,94 (C-3) 26,73 (C-4); 140,37 (C-4a); 118,25 (C-5); 31,44 (C-6); 122,08 (C-7); 132,15 (C-8); 41,02 (C-8a); 18,22 (C-8a Metil).

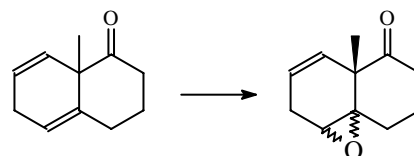
IR (film): ν 3380, 3350, 3030, 2940, 2880, 1660, 1450, 1355, 1295, 1210, 1160, 1110, 1090, 1060, 1045, 1025, 995, 970, 950, 910, 845, 750, 725 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 164 (M^+ , 27), 147 (13), 146 (43), 131 (97), 118 (41), 117 (26), 105 (55), 94 (16), 91 (64), 79 (23), 77 (20).

4a,5 α -epoxi-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidro-8a β -

naftalen-1-ona (**193**) y 4a,5 β -epoxi-1,2,3,

4,4^a,5,6,8a-octahidro-8a β -naftalen-1-ona (**194**):



A una solución de la dienona **173** (1,5g ; 9,26 mmoles) en una mezcla de DCM (90 ml) y bicarbonato de sodio 0,5 M acuoso (30 ml; pH= 8,3) de agregó m-CPBA sólido (1.9 g; 11.11 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla fue agitada a 4 °C durante toda la noche. Posteriormente las dos fases fueron separadas. La fase acuosa fue diluida con bicarbonato de sodio 0,5 M y extraída con DCM (3x30 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido de sodio 1 N (30 ml) y agua (30 ml) y entonces se seca (Na_2SO_4 anhidro). El DCM se remueve a presión reducida dando el producto crudo (88%). La purificación con columna cromatográfica dio 970 mg (65%) de la mezcla de epoxidos (β -epoxido (28%) y α -epoxido (72%)).

α -epoxido RMN de ^1H : δ 6,05 (dd, 1H, H-8); 5,38 (m, 1H, H-7); 3,23 (dd, 1H, H-5); 1,38 (s, 3H, metilo).

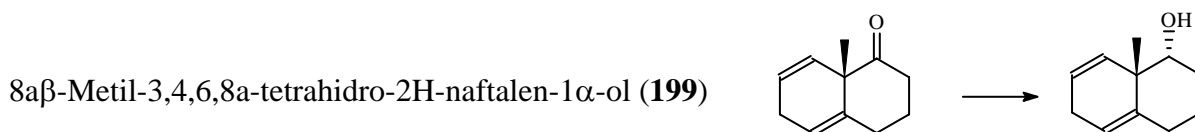
RMN de ^{13}C : δ 210,20 (C1); 28,03; 25,50; 21,04 (C2, C3, C4); 65,41 (C4a); 57,80 (C5); 36,98 (C6); 119,45 (C7); 127,42 (C8); 50,45 (C8a); 24,17 (C8a-Me).

β -epoxido RMN de ^1H : δ 5,50 (s, 2H, H-7 y H-8); 1,40 (s, 3H, C8a-Me); 3,15 (sa, 1H, H-5);

RMN de ^{13}C : δ 211,66 (C1); 30,34; 25,66; 19,91 (C2, C3, C4); 65,82 (C4a); 59,71 (C5); 37,17 (C6); 120,26 (C7); 127,62 (C6); 51,14 (C8a); 21,87 (C8a-Me).

IR (film) ν 2980, 1720, 1640, 1420, 1380, 1134, 875.

EM: (intensidad relativa) m/z 178 (M^+ , 4), 135 (100), 118 (36), 108 (100), 91 (100), 77 (68), 55 (40), 39 (50).



A una solución de 100 mg (0,62 mmol) de dienona **173** disuelta en 3 ml de THF seco enfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agrega 1,24 ml (1,24 mmol) de solución 1,0 M de L-Selectride[®] en THF. Se deja reaccionar por 1,5 horas y se agregan 1,24 ml (1,24 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M junto con 380 μL (3,78 mmol) de H_2O_2 30 %. Se agita la solución heterogénea durante 2 horas a $45\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente se separan las fases y la fase acuosa se extrae con éter (3x30ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (30 ml), se secan (Na_2SO_4), y se filtran. Se evapora el solvente a presión reducida y se purifica usando cromatografía en columna produciendo 62 mg de **199** (61 %) como un aceite incoloro.

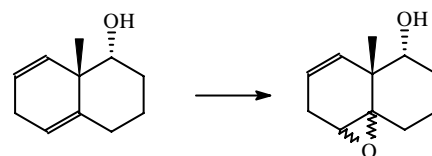
RMN de ^1H : δ 5,90 (dt, 1H, H-8); 5,57 (sa, 1H, H-5); 5,32 (dt, 1H, H-7); 3,50 (sa, 1H, H-1); 2,67 (m, 2H, H-6); 1,16 (s, 3H, 8a-metil);

RMN de ^{13}C : δ 24,26 (C8a-metil); 41,61 (C8a); 132,62 (C8); 124,34 (C7); 31,34 (C6); 119,65 (C5); 137,97 (C4a); 26,68 (C4); 21,58 (C3); 27,44 (C2); 74,12 (C1).

IR: (film) ν 3452, 2960, 1658, 1380, 1245, 853 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 164 (M^+ , 28), 146 (40), 131 (100), 105 (68), 91 (100), 79 (22).

4a,5 α -epoxi- 1,2,3,4,4a,5,6,8a- octahidro-8a β -metil-
naftalen-1 α -ol (**195**) y 4a,5 β -epoxi-1,2,3,4,4a,5,6,8a-
octahidro-8a β -metil- naftalen-1 α -ol (**198**):



Se siguió la técnica de epoxidación usada para preparar **193** y **194**. Cantidades usadas: alcohol **199** (100 mg \equiv 9,26 mmol) en 5 ml DCM y 30 ml de NaHCO₃ 0,5 M, *m*-CPBA (125,2 mg \equiv 0,73 mmol). La purificación por columna cromatográfica provee 82 mg de **195** como un aceite (74,71 %) y 17,3 mg de **198** como un aceite (15,76 %).

Compuesto **185**

RMN de ¹H: δ 3,71 (d, 1H, J=7,4; H-1); 2,85 (d, 1H, -OH, J = 7,4 Hz); 3,06 (dd, 1H, H-5); 5,44 (m, 2H, H-7 y H-8); 1,16 (s, 3H, H-8a-metil);

RMN de ¹³C: δ 75,90 (C1); 17,52 (C3) 28,13; 25,61(C2, C4); 64,33 (C4a); 56,73 (C5); 28,80 (C6); 120,60 (C7); 132,27 (C8); 40,66 (C8a); 22,85 (C8a-Me).

IR (film): ν 3439, 2937, 1654, 1430, 1278, 1152, 1059, 898, 849, 707 cm⁻¹.

EM: (intensidad relativa) m/z 180,15 (M⁺, 2.22), 162,15 (M⁺-H₂O, 13,02), 118,15 (100)

Compuesto **198**:

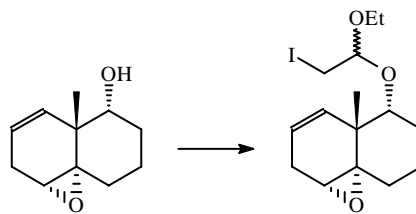
RMN de ¹H: δ 5,70 (dt, 1H, J = 10,25, H-8); 5,15 (dt, 1H, J = 10,25; H-7); 3,61 (d, 1H, J = 1,82; H-1); 3,11 (d, 1H, H-5); 1,18 (s, 3H, H-8a-metil).

RMN de ¹³C: δ 73,31 (C1); 19,06 (C3); 26,64; 26,18 (C2, C4); 61,70 (C4a); 59,92 (C5); 30,97 (C6); 124,72 (C7); 130,91 (C8); 42,49 (C8a); 19,95 (C8a-Me).

IR (film) ν 3442, 2935, 1672, 1420, 1269, 1152, 1059, 865, 849, 707 cm⁻¹.

EM: (intensidad relativa) m/z 180 (M⁺, 4), 162 (M⁺-H₂O, 38), 134 (20), 119 (25), 109 (100), 79 (56), 67 (37), 41 (58), 39 (60). Alta resolución: calc. para C₁₁H₁₆O₂ (M⁺): m/z 180,1150 encontrado 180,1155.

1 α y 1 β -[2'-iodo-1'-etoxi] etoxi -1,2,3,4,4
 a,5,6,8a -octahidro -8a β -metil-naftalen -
 4a,5 α -oxirano (**200**):

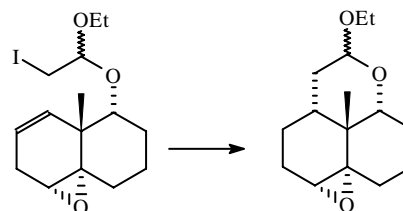


Se prepara un mezcla de mezcla de NIS (48 mg \equiv 0,21 mmoles) y de epoxi-alcohol **195** (36 mg \equiv 0,20 mmoles) a -20 °C, con corriente de nitrógeno. Se agita esta suspensión y se le agrega una solución de etil vinil éter (125,3 μ l \equiv 1,33 mmol) en 1 ml de DCM. Se deja elevar la temperatura hasta la ambiental y se deja reaccionando toda la noche. Posteriormente se diluye con salmuera, se extrae con DCM (3 x 15 ml); se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora *in vacuo*. La purificación por columna cromatográfica produce la mezcla **200** (89 %) como aceites.

RMN de ^1H : δ 5.47 (dd, 1H, $J_1 = 2.6$ y $J_2 = 10.2$; H-8); 5.36 (m, 1H, $J_1 = 2.6$ y $J_2 = 10.2$; H-7); 4.78 (ddd, 1H, H-1'); 3.65 (m, 2H, -OCH₂CH₃); 3.70 (m, 1H, H-1); 3.25 (ddd, 2H, H-2'); 2.97 (dd, 1H, $J = 1.9$; H-5); 2.5 (c, 2H, H-6); 1.22 (t, 3H, -OCH₂CH₃) y 1.15 (s, 3H, H-8a-metil).

RMN de ^{13}C : δ 81,44 y 78,45 (C1); 18,08 y 17,85 (C3); 26,17; 24,33; 25,85; 24,33 (C2, C4); 62,78 y 62,78 (C4a); 55,71 (C5); 29,18 (C6); 119,54 y 119,24 (C7); 133,68 y 134,04 (C8); 41,00 40,63 (C8a); 23,43 (C8a-Me); 102,36 y 100,20 (C1'); 60,14 (C2'); 60,20 (OCH₂CH₃); 14,70 y 15,07 (OCH₂CH₃).

6,6a α - epoxi- 2 α - etoxi-9b β - metil-perhidro-nafto
 [1,8-b,c] pirano (**201**) y 6,6a α - epoxi-2 β - etoxi-9b
 β - metil-perhidro-nafto [1,8-b,c] pirano (**202**):



Se prepara una mezcla iodoacetal **200** (42 mg \equiv 0,125 mmoles); cianoborohidruro de sodio (18 mg \equiv 0,25 mmoles); AIBN (2 mg \equiv 0,013 mmoles) y Bu₃SnCl (3,5 μ l \equiv 0,013 mmoles) en 4 ml *t*-BuOH desgasado. Inmediatamente se la refluja por 1,5 horas bajo argón. Se evapora

el *t*-BuOH y se retoma en DCM, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y entonces se evapora produciendo la mezcla de epoxiacetales. La purificación por cromatografía en columna da un total de 22 mg (72%); 10 mg (32%) de **201** como un aceite (α -OEt) y 12 mg (40%) de **202** como un sólido blanco (β -OEt).

Compuesto **201** (α -OEt):

RMN de ^1H : δ 4,41 (dd, 1H, $J_1 = 9,7$ y $J_2 = 2,5$; H-2); 3,95 (dq, 1H, $J_1 = 6,8$ y $J_2 = 9,6$; -OCH₂CH₃); 3,51 (dq, 1H, $J_1 = 6,8$ y $J_2 = 9,6$; -OCH₂CH₃); 3,33 (t, 1H, $J = 6,8$; H-9a); 2,76 (dd, 1H, $J = 0,87$ y $3,2$; H-6); 1,23 (t, 3H, -OCH₂CH₃); 1,3 (s, 3H, H-9b-metil).

RMN de ^{13}C : δ 102,21 (C2); 34,25 (C3); 34,25 (C3a); 18,99 (C4); 30,79 (C5); 56,16 (C6); 62,90 (C6a); 19,99 (C7); 20,77 (C8); 27,32 (C9); 76,55 (C9a); 34,02 (C9b); 22,32 (C9b-Me); 63,43 (OCH₂CH₃); 15,16 (OCH₂CH₃).

IR: (film) ν 2930, 1438, 1420, 1380, 1333, 1280, 1252, 1221, 1120, 1065, 1025, 990, 956, 768 cm⁻¹.

Compuesto **202** (β -OEt)

PF: 38-39 °C;

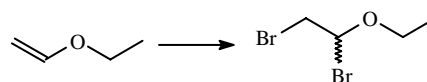
RMN de ^1H : δ 4,92 (d, 1H, $J = 4,18$; H-2); 3,75 (sa, 1H, H-9a); 3,65 (dq, 1H, $J_1 = 7,0$ y $J_2 = 9,8$; -OCH₂CH₃); 3,46 (dq, 1H, $J_1 = 7,0$ y $J_2 = 9,8$; -OCH₂CH₃); 2,78 (d, 1H, $J = 3,5$; H-6); 2,58 (dt, 1H, $J_1 = 4,2$ y $J_2 = 13,0$; H-6); 1,21 (t, 3H, $J = 7,0$; -OCH₂CH₃); 1,18 (s, 3H, H-9b-metil).

RMN de ^{13}C : δ 97,36 (C2); 32,36 (C3); 33,86 (C3a); 18,76 (C4); 30,88 (C5); 56,48 (C6); 63,32 (C6a); 19,64 (C7); 20,22 (C8); 27,01 (C9); 69,92 (C9a); 33,86 (C9b); 22,61 (C9b-Me); 62,43 (OCH₂CH₃); 15,06 (OCH₂CH₃).

IR: (KBr) ν 2937, 1457, 1442, 1369, 1339, 1286, 1247, 1217, 1139, 1125, 1071, 1027, 993, 959, 876, 768 cm⁻¹.

EM: (intensidad relativa) m/z 252 (M^+ , 14), 206 (16), 181 (50), 145 (34), 118 (48), 108 (100),

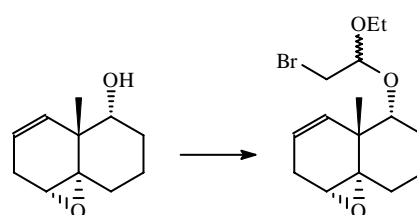
79 (83).



1,2-dibromoetil-etil-éter (**203**):

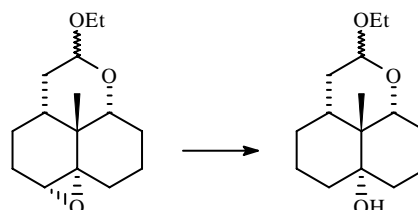
Se disuelven 7,44 ml (0,1 moles) de etil-vinil éter en 60 ml DCM y se enfría la solución a -20 °C. Se agregan 5,4 ml (0,1 moles) de bromo gota a gota y se deja reaccionar durante 30 minutos. Se destila a presión normal el DCM y finalmente se destila el producto a presión reducida, dando 10 ml de un líquido incoloro que se guarda en freezer.

1 α - [2'- Bromo-1'(α y β)-etoxi] etoxi -1,2,3,4,4a,5,6,8a -octahidro -8a β - metil-naftalen -4a,5 α -oxirano (**204**):



Se prepara una solución del epoxi alcohol **195** (224 mg \equiv 1,24 mmol) en DCM (7 ml) y se le agrega en primer lugar N,N-DMA (0,315 ml \equiv 2,85 mmol) y finalmente 1,2-dibromo etil éter (0,217 ml \equiv 1,62 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vuelca en una solución saturada de NaHCO₃ fría, se separan las fases y entonces la fase acuosa se extrae con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución helada de ácido clorhídrico 1N, agua y se seca. El solvente se evapora a presión reducida para dar un aceite, que por purificación mediante cromatografía en columna produce **204** (97%). El producto se utiliza crudo en la reacción de ciclación. Las características físicas son similares a las de **200**.

2 α -etoxi-9b β -metil- perhidro-nafto [1,8-b,c] piran-6 α -ol (**206**)



Se disolvió el epoxiacetal **201** (65,4 mg \equiv 0,26 mmol) en THF anhidro (1 ml) y se agregó a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (18 mg \equiv 0,52 mmol) en THF (4 ml) manteniendo la mezcla a reflujo por 3 horas. El exceso de hidruro se destruye mediante el

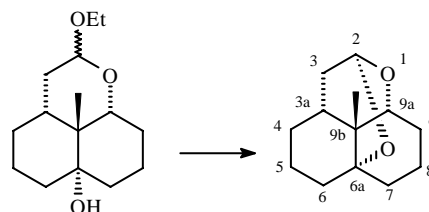
agregado de AcOEt con porciones crecientes de agua. Se adiciona posteriormente NaOH 6 M y salmuera extrayéndose con éter. Se combinan los extractos acuosos se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. Se purifica mediante columna cromatográfica obteniéndose un aceite (47 mg; 70%).

RMN de ^1H : δ 4,61 (d, 1H, $J=2,7$; -OH); 4,51 (dd, 1H, $J_1=14,3$ y $J_2=2,7$; H-2); 3,94 (dq, 1H, $J_1=9,6$ y $J_2=7,2$; -OCH₂CH₃); 3,52 (dq, 1H, $J_1=9,6$ y $J_2=7,2$; -OCH₂CH₃); 3,30 (t, 1H, $J=3,1$; H-9a); 2,40 (dt, 1H, $J=14,3$ y $10,1$; β H-3); 1,23 (t, 3H, $J=7,2$; -OCH₂CH₃); 0,98 (s, 3H, 9b-metil).

RMN ^{13}C : δ 102,57 (C2); 34,44 (C3); 39,62 (C3a); 16,65 (C4); 17,28 (C5); 34,46 (C6); 73,62 (C6a); 25,63 (C7); 25,76 (C8); 33,90 (C9); 80,85 (C9a); 36,08 (C9b); 21,64 (C9b-Me); 63,96 (OCH₂CH₃); 15,08 (OCH₂CH₃).

IR: (film) ν 3145, 2985, 1460, 1325, 1290, 1275, 1165, 1125, 1070, 1055, 995, 740 cm^{-1} .

9b β -metil-perhidro-nafto [1,8-b,c] piran-2,6a α -oxirano (**205**):



A una solución de 30 mg del alcohol **206** en tolueno se adiciona una cantidad catalítica de ácido p-toluen sulfónico. La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se vierte en NaHCO₃, y se extrae con éter (3 x 10 ml), se seca con Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida. La purificación con columna cromatográfica produce **205** puro (25 mg; 100 %) como un aceite.

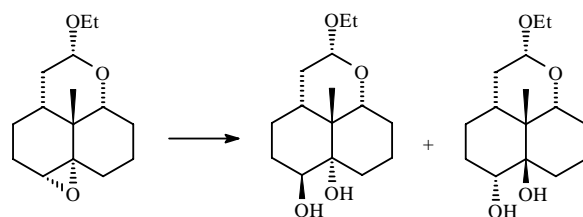
RMN de ^1H : δ 3,68 (dd, 1H, $J_1=2,14$ y $J_2=3,45$; H-9a); 5,11 (d, $J=2,5$; 1H, H-2); 0,97 (s, 3H, 9b-metil);

RMN ^{13}C : δ 90,26 (C2); 34,72 (C3); 33,37 (C3a); 16,00 (C4); 16,34 (C5); 26,41 (C6); 76,14 (C6a); 26,53 (C7); 32,68 (C8); 32,87 (C9); 75,83 (C9a); 32,60 (C9b); 32,60 (C9b-Me).

IR: (film) ν 3145, 2985, 1460, 1325, 1290, 1275, 1165, 1125, 1070, 1055, 995, 740 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 207 (M^+-1 , 1), 87 (74), 74 (100), 55 (48), 41 (51). Alta resolución: no da valores reproducibles debido a descomposición.

2 α -etoxi-9 β -metil-perhidro-nafto[1,8-b,c]
piran-6 β ,6 α -diol (**210**) y 2 α -etoxi-9 β -
metil-perhidro-nafto [1,8-b,c] piran-6 α ,6 α β -
diol (**211**):



Se disuelven 80 mg de **201** en 8 ml de una mezcla THF-H₂O (2:1), luego se le agrega 50 μ L de HCl 6N y se deja reaccionando a temp. amb. toda la noche. Luego se vuelca en 5 ml de NaHCO₃ sat. y se extrae con éter (3 x 3 ml). Se seca con Na₂SO₄ y se evapora. La purificación por cromatografía en columna provee 64 mg (75%) de **210** como un sólido blanco y 5 mg (6%) de **211** como un aceite.

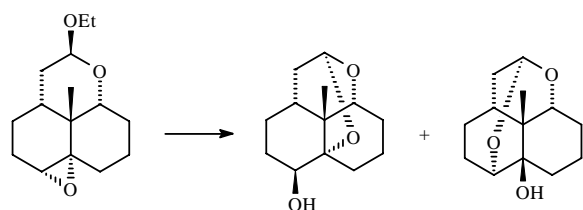
Compuesto **210**

RMN de ¹H: δ 5,40 (s, 1H, C6 α -OH); 4,54 (dd, $J_1=10,0$ y $J_2=2,7$; H-2); 3,94 (m, 1H, -OCH₂CH₃); 3,83 (sa, 1H, H-6); 3,52 (m, 1H, -OCH₂CH₃); 3,25 (sa, 1H, H-9a); 1,23 (t, 3H, $J=7,2$; -OCH₂CH₃); 1,23 (s, 3H, 9b-metil).

RMN ¹³C: δ 102,6 (C2); 34,06 (C3); 36,47 (C3a); 16,95 (C4); 17,28 (C5); 63,44 (C6); 75,6 (C6a); 25,25 (C7); 25,93 (C8); 32,41 (C9); 82,7 (C9a); 35,7 (C9b); 22,9 (C9b-Me); 64,16 (OCH₂CH₃); 15,06 (OCH₂CH₃).

IR: (KBr) ν 3265, 2960, 1410, 1325, 1285, 1270, 1245, 1125, 1060, 1045, 960, 735 cm⁻¹.

9 β -metil-2,6a-oxi-perhidro-nafto [1,8-b,c]
piran-6 β -ol (**212**) y 9 β -metil-2,6-oxi-nafto
[1,8-b,c] piran-6a β -ol (**213**)



Se siguió la técnica descrita para la hidrólisis de **195**. Cantidades utilizadas: 43 mg de **196** en 3 ml de THF-H₂O. La purificación por cromatografía en columna provee 22 mg de **212** (60%) y 10 mg de **213** (10%).

Compuesto **212**

RMN de ^1H : δ 5,10 (dd, 1H, $J_1= 2,8$ y $J_2= 1,2\text{Hz}$, H-2); 3,76 (d, 1H, $J= 4,0$; H-9a); 3,63 (dd, 1H, $J= 3\text{Hz}$, H-6); 1,20 (s, 3H, 9b-metil);

RMN ^{13}C : δ 90,55 (C2); 30,57 (C3)*; 32,31 (C3a); 26,06 (C4); 34,09 (C5)*; 62,64 (C6); 77,94 (C6a); 21,90 (C7)*; 16,10 (C8)*; 30,57 (C9)*; 76,66 (C9a); 32,71 (C9b); 19,20 (C9b-Me).

IR: (film) ν 2948, 2926, 2884, 1776, 1732, 1460, 1446, 1276, 1240, 1116, 1072, 1022, 998, 918, 904, 720 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 207 ($\text{M}^+-\text{OH}\cdot$ 1), 182 (55), 105 (100), 77 (61), 51 (29).

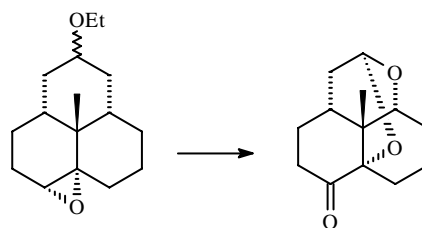
Compuesto **213**

RMN de ^1H : δ 5,07 (d, 1H, $J= 2,6$, H-2); 3,62 (d, 1H, $J= 3,2$; H-6); 3,47 (sa, 1H, H-9a); 1,13 (s, 3H, 9b-metil);

RMN ^{13}C : δ 90,62 (C2); 26,27 (C3)*; 32,99 (C3a); 24,66 (C4)*; 22,15 (C5)*; 73,81 (C6); 76,75 (C6a); 29,44 (C7)*; 34,24 (C8)*; 15,93 (C9)*; 76,25 (C9a); 32,23 (C9b); 16,44 (C9b-Me).

IR: (film) ν 2930, 2870, 1465, 1440, 1280, 1160, 1120, 1080, 1010, 950, 835, 640 cm^{-1} .

9b β -metil-2,6a α -oxi-perhidro-nafto [1,8-b,c] piran-6-ona (**208**)



A una solución de **202** (60 mg \equiv 0,24 mmoles) en acetona (8 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$ luego se agregó gota a gota el reactivo de Jones (210 μl). Luego de completar la adición se mantuvo a temp. amb. y se agitó hasta que por CCD desapareció la mancha correspondiente al material de partida (90 min). Se detiene la reacción agregando algunas gotas de 2-propanol. Se adicionó Celite (180 mg) y se filtró a través de silicagel lavando con abundante EtOAc. El filtrado se concentró y

se purificó por cromatografía en columna aislándose la cetona **208** (39 mg, 72 %).

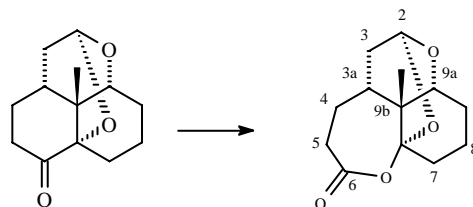
RMN de ^1H : δ 5,21 (dd, 1H, $J_1= 2,5$ y $J_2= 1,5$, H-2); 3,85 (t, 1H, $J= 2,2$; H-9a); 3,11 (m, 1H, H-7); 0,84 (s, 3H, 9b-metil).

RMN ^{13}C : δ 89,66 (C2); 24,15 (C3); 32,70 (C3a); 25,69 (C4); 35,06 (C5); 210,04 (C6); 81,07 (C6a); 27,84 (C7); 14,99 (C8); 32,69 (C9); 74,98 (C9a); 37,01 (C9b); 16,66 (C9b-Me).

IR: (film) ν 2962, 2938, 2876, 1712, 1452, 1342, 1254, 1142, 1118, 1069, 1006, 908, 812, 672 cm^{-1} .

EM: Alta resolución calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ m/z 222,1256. Experimental para (M^+) m/z 222,1259.

Preparación de la lactona **207**



Se disuelve la cetona **208** (24 mg \equiv 0,11 mmoles), a continuación se agrega el NaHCO_3 sólido y se enfría a 0 $^\circ\text{C}$. Se adiciona el *m*-CPBA (42 mg \equiv 0,15 mmoles) y se deja reaccionar por 2 hs. Se vuelca en salmuera y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavan con NaOH 1 M, y agua. Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. La purificación por cromatografía en columna provee **176** (18 mg, 70%).

RMN de ^1H : δ 5,30 (sa, 1H, H-2); 3,92 (sa, 1H, H-9a); 2,92 (dt, 1H, $J_1= 2,8$ y $J_2= 14,4$; H-5); 2,56 (ddd, 1H, $J_1= 1,4$; $J_2= 5,3$ y $J_3= 14,4$, H-5); 1,05 (s, 3H, C9b-Me).

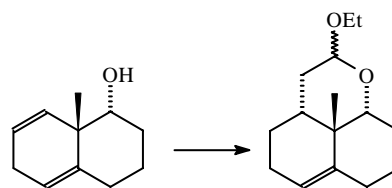
RMN ^{13}C : δ 92,38 (C2); 16,15 (C3); 35,70 (C3a); 24,81 (C4); 34,06 (C5); 172,70 (C6); 106,81 (C6a); 32,37 (C7); 24,37 (C8); 30,13 (C9); 78,43 (C9a); 37,57 (C9b); 15,24 (C9b-Me).

IR: (film) ν 2956, 2947, 2834, 1645, 1452, 1347, 1218, 1191, 1064, 1019, 916, 819 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 239 (M^++1 , 2), 224 (6), 106 (23), 188 (52), 178 (34), 140 (48), 110 (100), 95 (58), 79 (94), 67 (57). Alta resolución: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (M^++1 -metilo) m/z

224,1048. Experimental para ($M^+ + 1$ -metilo) m/z 224,1046.

(2 α y 2 β)-etoxi-9 β -metil- 2,3,3a,4,5,7,8,9a,9b-decahidro-nafto [1,8-b,c] (**221**):



Formación del bromo acetal: Se siguió la misma técnica descrita para obtener **204**.

Cantidades utilizadas: alcohol **199** (224 mg \equiv 1,24 mmoles) en DCM (7 ml), N,N-DMA (0,315 ml \equiv 2,85 mmol) y finalmente 1,2-dibromo etil éter (0,217 ml \equiv 1,62 mmoles). Se obtiene la mezcla **222** (320 mg, 97%) que se utiliza sin purificar.

Ciclación radicalaria: Se siguió la técnica descrita para obtener **201** y **202**: Cantidades utilizadas: bromoacetal **222** (208 mg \equiv 0,66 mmoles), cianoborohidruro de sodio (83 mg \equiv 0,66 mmoles); AIBN (13,2 mg \equiv 0,066 mmoles), Bu_3SnCl (13 μ l \equiv 0,66 mmoles) en 4 ml de alcohol tert-butílico desgasado. La purificación por cromatografía en columna da un total de (95,4 mg, 67%) de la mezcla **221**. Se aisló una pequeña porción del β acetal.

β acetal

RMN de 1H : δ 5,35 (sa, 1H, H-6); 4,86 (d, 1H, J= 3,4; H-2); 3,70 (m, 1H, OCH_2CH_3); 3,68 (s, 1H, H-9a); 3,45 (m, 1H, OCH_2CH_3); 1,26 (t, 1H, J= 7,0; OCH_2CH_3); 1,14 (s, 3H, C9b-Me).

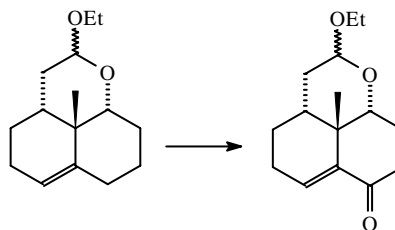
RMN ^{13}C : δ 96,87 (C2); 20,95 (C3)*, 32,46 (C3a); 21,14 (C4)*, 27,47 (C5)*, 120,38 (C6); 136,64 (C6a); 30,46 (C7)*; 31,73 (C8)*; 22,52 (C9)*; 70,79 (C9a); 36,46 (C9b); 15,08 (C9b-Me); 62,08 (OCH_2CH_3); 15,08 (OCH_2CH_3).

IR: (film) ν 3045, 2895, 1455, 1435, 1370, 1325, 1215, 1170, 1115, 1045, 1010, 995, 870, 760 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 236 (M^+ , 10), 191 (15), 164 (100), 146 (40), 131 (80), 118 (60), 105 (62), 91 (82), 77 (38), 41 (44). Alta resolución: calc. para $C_{15}H_{24}O_2$ (M^+) m/z 236,1776.

Experimental para (M^+) m/z 236,1777.

2β- Etoxi- 9bβ- metil- 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-
decahidro-nafto [1,8-b,c] piran-7-ona (**226**):



Se disuelve el acetal **221** (50 mg \equiv 0,22 mmoles) en 3 ml de acetonitrilo anhidro. A continuación se agregan el Ioduro cuproso (1,3 mg \equiv 0,066 mmoles) y por último el *t*-BuOOH (280 μ l \equiv 1,54 mmoles). La mezcla se calienta a 50 °C durante 48 hs. Se vuelca la mezcla en 15 ml de NaHSO₃ saturado, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (3 x 15 ml). Se lava los extractos orgánicos con NaHCO₃ sat., salmuera y agua. Se seca con Na₂SO₄ anh. y se evapora. Se purifica por cromatografía en columna obteniéndose **220** (8 mg, 15 %) y **226** (5,3 mg, 10 %).

Enona **220** ver más adelante.

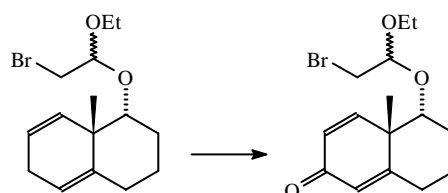
Enona **219**

RMN de ¹H: δ 6,45 (s, 1H, H-6); 4,85 (d, 1H, J= 2,6; H-2); 3,94 (sa, 1H, H-9a); 3,69 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,50 (m, 1H, OCH₂CH₃); 2,84 (dt, 1H, J₁= 5,22 y J₂= 10,5; H-8); 1,29 (s, 3H, C9b-Me); 1,24 (t, 3H, J= 6,0; OCH₂CH₃).

RMN ¹³C: δ 96,21 (C2); 24,38 (C3)*; 34,90 (C3a); 31,97 (C4)*; 34,68 (C5)*; 128,04 (C6); 154,16 (C6a); 198,62 (C7); 39,77 (C8); 31,97 (C9)*; 68,45 (C9a); 34,68 (C9b); 23,28 (C9b-Me); 62,69 (OCH₂CH₃); 14,91 (OCH₂CH₃).

IR: (film) ν 3050, 2835, 1720, 1455, 1325, 1215, 1175, 1035, 995, 855, 715 cm⁻¹.

5- (2- Bromo-1-(α y β)-etoxi)- etoxi -4aβ-
metil-5,6,7,8 -tetrahidro -4aH -naftalen -2-ona
(**227**):



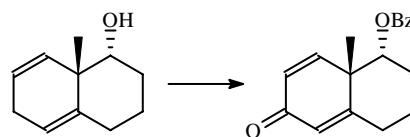
Se disuelven en un balón el bromoacetal **222** (264 mg \equiv 0,84 mmoles) en 15 ml de benceno y se burbujea N₂ en el seno de la solución. Se protege de la luz y se agrega PDC (534 mg \equiv 1,43

mmoles) celite (364 mg) y por último el *t*-BuOOH (290 μ l \equiv 2,9 mmoles). Se deja reaccionar a temp. amb. por 3 hs, posteriormente se filtra la solución a través de celite y silica y se lava con DCM. Se evapora y se purifica por cromatografía en columna dando (107 mg, 40 %) de **221** como un aceite incoloro.

RMN de ^1H : δ 6,82 (d, 1H, $J = 9,9$; H-8); 6,80 (d, 1H, $J = 9,9$; H-8); 6,25 (dd, 1H, $J_1 = 9,90$ y $J_2 = 1,90$; H-7); 6,23 (dd, 1H, $J_1 = 9,90$ y $J_2 = 1,90$; H-7); 6,17 (sa, 1H, H-5); 3,93 y 3,88 (sa, 1H, H-1); 3,53 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3,25 (m, 2H, CH_2Br); 1,30 y 1,28 (s, 3H, C8a-Me); 1,21 y 1,20 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

RMN de ^{13}C : δ 82,53 y 79,32 (C1); 164,16 (C4a); 126,42 y 126,22 (C5); 187,0 y 187,1 (C6); 128,54 y 127,86 (C7); 155,54 y 154,62 (C8); 46,12 y 45,26 (C8a); 21,60 y 21,04 (C8a-Me); 102,3 y 97,0 (C1'); 60,65 y 60,28 (C2'); 60,65 (OCH_2CH_3); 15,07 y 14,95 (OCH_2CH_3).

benzoato de 5 α -hidroxi-4a β -metil-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-naftalen-2-ona (**229**):



Protección del alcohol: Se disuelven en un balón el alcohol **199** (400 mg \equiv 2,43 mmoles) en 10 ml de piridina, y se agregan a 0 $^\circ\text{C}$ en este orden 5 mg de DMPA, y cloruro de benzoilo (755 mg \equiv 5,36 mmoles). Se deja reaccionar a esa temp. por 2 hs. Se vuelca en hielo y HCl 10 %. Se extrae con éter (3 x 20 ml) y se lava con bicarbonato de sodio sat., agua y CuSO_4 10 %. Se seca y se evapora. El producto se utiliza crudo en la siguiente reacción.

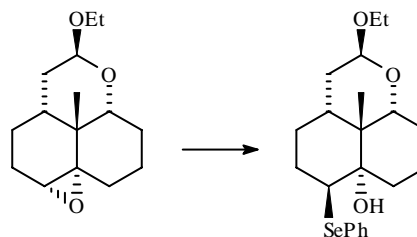
Oxidación: se uso la misma técnica que para obtener **227** usando las siguiente cantidades: benzoato (510 mg \equiv 2,31 mmoles), 25 ml de benceno, PDC (87 mg \equiv 0,231 mmoles) celite (100 mg), *t*-BuOOH (550 μ l \equiv 5,5 mmoles). La purificación por cromatografía en columna provee **229** como un aceite incoloro (451 mg, 84 % desde **199**).

RMN de ^1H : δ 6,80 (d, 1H, $J = 9,82$; H-8); 6,21 (dd, 1H, $J_1 = 9,82$ y $J_2 = 1,72$; H-7); 6,32 (sa, 1H, H-5); 5,42 (sa, 1H, H-1); 1,43 (s, 3H, C8a-Me); 7,8-7,5 (m, 5H, -Ph).

RMN de ^{13}C : δ 76,84 (C1); 25,48 (C3); 22,08 (C2); 31,69 (C4); 164,52 (C4a); 126,04 (C5); 186,92 (C6); 128,18 (C7); 154,41 (C8); 45,07 (C8a); 22,82 (C8a-Me); 165,17 (OOC-Ph); 133,06, 129,80, 129,50, 129,29, 129,24, 128,45, (OOC-Ph).

IR: (film) ν 2948, 1718, 1668, 1600, 1450, 1392, 1332, 1316, 1266, 1164, 1116, 1074, 1032, 948, 890, 714 cm^{-1} .

2 β -etoxi -9 β b- metil-6b-fenil selenil- perhidro-
nafto [1,8-b,c] piran-6 α -ol (**234**)



Se disuelve el difenil diseleniuro (102,11 mg \equiv 0,33 mmoles) en 5 ml de etanol absoluto. Se agrega borhidruro de sodio (24 mg \equiv 0,63 mmoles) y la solución se refluja bajo corriente de nitrógeno hasta que la solución amarilla se torna incolora. Se deja enfriar y se agregan epoxi-acetal **201** (26,5 mg \equiv 0,105 mmoles) disueltos en 1 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se refluja por 5 horas. El etanol se evapora, y el sólido se retoma en éter y se lava con NaHCO_3 10 % , solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna produce **234** (37 mg, 87 %).

PF: 155-156 $^{\circ}\text{C}$.

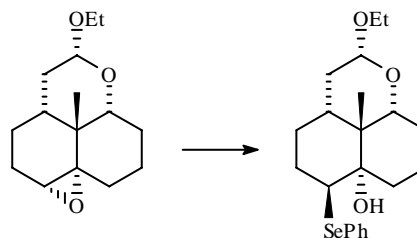
RMN de ^1H : δ 1,15 (s, 3H, 9b-metil); 1,22 (t, 3H, $J=7,2$; OCH_2CH_3); 3,20 (sa, 1H, H-6); 3,45 (dq, 1H, $J_1=7,1$ y $J_2=9,8$; OCH_2CH_3); 3,60 (dq, 1H, $J_1=7,1$ y $J_2=9,8$; OCH_2CH_3); 3,75 (sa, 1H, $J=2,2$; H-9a); 4,97 (d, 1H, $J=4,40$; H-2); 5,12 (s, 1H, -OH); 7,23 (m, 3H, Ph-Se); 7,54 (m, 2H, Ph-Se).

RMN ^{13}C : δ 97,97 (C2); 34,74 (C3); 33,46 (C3a); 17,21 (C4); 21,66 (C5); 52,69 (C6); 77,08 (C6a); 24,48 (C7); 25,11 (C8); 32,67 (C9); 73,16 (C9a); 36,26 (C9b); 22,75 (C9b-Me); 63,63 (OCH_2CH_3); 14,95 (OCH_2CH_3); 131,31 , 133,27 , 128,87 , 126,95 (Ph-Se)

IR: (KBr) ν 3464, 3443, 2962, 1579, 1476, 1432, 1369, 1232, 1125, 1115, 1071, 1056, 1027, 978, 929, 856, 710, 690, 671 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 410,10 (M^+ , 21,74), 207,00 (91,8), 189,00 (69,5), 147 (77,71), 91,05 (73,05), 145,05 (100). Alta resolución: calc. para $C_{21}H_{30}O_3Se$ (M^+) m/z 410,136016.. Experimental para M^+ m/z 410,135421 (^{80}Se).

2 α -etoxi -9 β b- metil-6b-fenil selenil- perhidro-nafto [1,8-b,c] piran-6 α -ol (**235**)



Idem obtención de **235**.

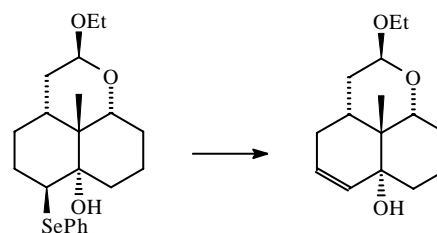
RMN de 1H : δ 1,11 (s, 3H, 9b-metil); 1,23 (t, 3H, $J=7,1$; OCH_2CH_3); 3,20 (sa, 1H, H-6); 3,55 (dq, 1H, OCH_2CH_3); 3,90 (dq, 1H, OCH_2CH_3); 3,30 (sa, 1H, H-9a); 4,55 (dd, 1H, $J_1=10,5$ y $J_2=3,0$; H-2); 5,2 (s, 1H, -OH); 7,24 (m, 3H, **Ph-Se**); 7,51 (m, 2H, **Ph-Se**).

RMN ^{13}C : δ 102,68 (C2); 34,64 (C3); 38,88 (C3a); 17,34 (C4); 22,15 (C5); 52,76 (C6); 76,60 (C6a); 24,69 (C7); 25,43 (C8); 24,46 (C9); 82,10 (C9a); 36,14 (C9b); 22,47 (C9b-Me); 64,14 (OCH_2CH_3); 15,05 (OCH_2CH_3); 132,22; 128,80; 126,70 (**Ph-Se**).

IR: (KBr) ν 3442, 2986, 2938, 2882, 1576, 1450, 1388, 1185, 1140, 1078, 1016, 952, 890, 752, 702 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 410,10 (M^+ , 8), 207,00 (76), 189,00 (44), 174 (28), 145 (100), 105 (16), 91 (14).

2 β -etoxi- 9 β b-metil- 2,3,3a,4,6a,7,8,9,9a,9b-decahidro - nafto[1,8-b,c] piran-6 α -ol (**236**):



Se prepara una solución de selenil-ol (172 mg \equiv 0,42 mmoles) con bicarbonato de sodio (96 mg \equiv 1,15 mmoles) en 5 ml de THF. La solución se enfría a 0 $^{\circ}C$ y se le agrega agua

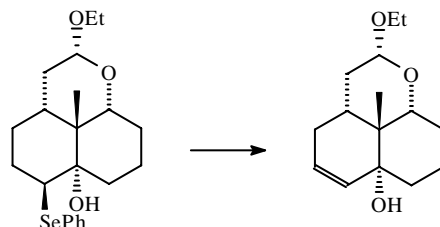
oxigenada 30 % (535 μl \equiv 5,84 mmoles). La solución se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se vuelca en 30 ml de salmuera, se separan las fases y se extrae con éter (3 x 15 ml). Se juntan los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora al vacío obteniéndose 100 mg de producto crudo. La purificación mediante columna cromatografica produce **236** (77 mg , 72,0 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H : δ 5,70 (da, 1H, J = 11; H-5); 5,57 (dd, 1H, $J_1 = 11$ y $J_2 = 1,6$; H-6); 4,92 (d, 1H, J = 4,22 , H-2); 4,61 (s, 1H, -OH); 3,67 (sa , 1H, H-9a); 3,63 (dq, 1H, $J_1=9,6$ y $J_2=7,04$; -OCH₂CH₃); 3,54 (dq, 1H, $J_1=9,6$ y $J_2=7,04$; -OCH₂CH₃); 2,60 (dt, 1H, J=14,3 y 10,1; H-3); 1,23 (t, 3H, J=7,1; -OCH₂CH₃); 0,94 (s, 3H, 9b-metil).

RMN de ^{13}C : δ 131,74 (C5); 127,74 (C6); 97,88 (C2); 71,57 (C6a); 71,57 (C9a); 62,46 (OCH₂CH₃); 36,05 (C9b); 35,14 (C4); 33,20 (C3); 32,08 (C3a); 26,67 (C7); 25,20 (C9); 16,22 (C8); 22,94 (C9b-Me); 14,95 (OCH₂CH₃).

IR: (film) ν 3470, 2922, 1662, 1460, 1388, 1352, 1246, 1135, 1022, 952, 838, 720 cm^{-1} .

2 β -etoxi- 9b β -metil- 2,3,3a,4,6a,7,8,9,9a,9b-decahidro -
nafto[1,8-b,c] piran-6a α -ol (**237**):



Idem obtención de **236**.

RMN de ^1H : δ 5,68 (da, 1H, J= 10,5; H-5); 5,57 (da, 1H, J = 10,5; H-6); 4,61 (sa, 1H, OH); 4,52 (dd, 1H, $J_1= 10,2$ y $J_2= 2,8$; H-2); 3,90 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,53 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,44 (sa, 1H, H-9a); 1,22 (t, 3H, J=7,1; -OCH₂CH₃); 0,89 (s, 3H, 9b-metil).

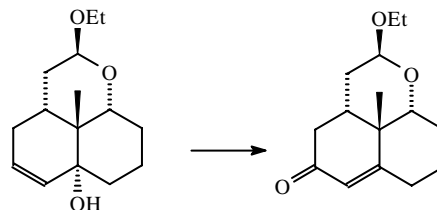
RMN de ^{13}C : δ 131,67 (C5); 127,66 (C6); 102,09 (C2); 79,57 (C9a); 71,21 (C6a); 63,85 (OCH₂CH₃); 37,20 (C3a); 35,92 (C9b); 36,74 (C4); 33,17 (C3) 29,00 (C7); 25,55 (C9); 16,33 (C8); 22,52 (C9b-Me); 15,02 (OCH₂CH₃).

IR: (KBr) ν 3470, 2926, 2884, 1650, 1460, 1388, 1372, 1246, 1140, 1070, 1022, 952, 838,

822, 718 cm^{-1} .

EM: (intensidad relativa) m/z 252 (M^+ , 13), 235 (14), 189,00 (72), 145 (100), 105 (78), 91 (95), 79 (78).

2 β -Etoxi-9 β b-metil- 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahidro
-nafto[1,8-b,c] piran-5-ona (**238**):



Se disuelven 65 mg (0,32 mmoles) del alcohol en 3 ml DCM anhidro y se burbujea la solución con un corriente de argón para evacuar el oxígeno. Se protege de la luz y se deja con una corriente de Ar. Se le agregan 800 mg de PCC soportado sobre alumina neutra y se dejó reaccionar durante 3 horas tiempo necesario para que la reacción se complete. Se filtra al vacío utilizando un crisol de vidrio sinterizado con una capa de celite y silica gel para columna, lavando copiosamente con DCM. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora dando 50 mg del producto crudo. Se purifica mediante columna cromatografica (Silica gel obteniéndose 45 mg (60,0 %) de un sólido blanco cristalino.

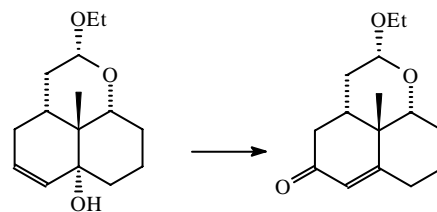
PF: 145-146 $^{\circ}\text{C}$ (solvente de recristalización éter isopropilico).

RMN de ^1H : δ , 5,83 (sa, 1H, H-6); 4,80 (d, 1H, $J= 3,3$; H-2); 3,81 (t, 1H, $J=3$; H-9a); 3,67 (dq, 1H, $J_1=14,22$ y $J_2=7,1$; OCH_2CH_3); 3,44 (dq, 1H, $J_1=14,22$ y $J_2=7,1$; OCH_2CH_3); 1,31 (s, 3H, 9b-metil); 1,22 (t, 1H, $J= 7$; OCH_2CH_3).

RMN de ^{13}C : δ :96,32 (C2); 26,86 (C3); 74,32 (C3a); 39,89 (C4); 198,14 (C5); 125,64 (C6); 165,88 (C6a); 31,85 (C7); 32,13 (C8); 34,72 (C9); 70,66 (C9a); 38,45 (C9b); 22,73 (C9b-metil); 62,40 (OCH_2CH_3); 15,02 (OCH_2CH_3).

IR: (KBr) ν 2940, 1670, 1425, 1370, 1340, 1240, 1135, 1060, 1030, 980, 950, 875 cm^{-1}

2 α -Etoxi-9 β b-metil- 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b- decahidro-nafto [1,8-b,c] piran-5-ona (**239**)



Idem obtención de **238**.

PF: 138-139 °C (solvente de recristalización éter isopropílico).

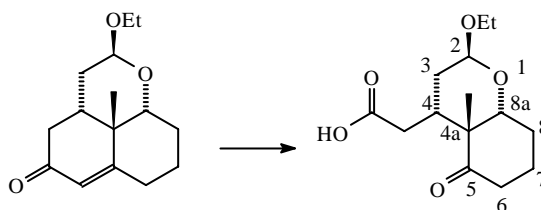
RMN de ¹H: δ , 5,81 (sa, 1H, H-6); 4,50 (dd, 1H, $J_1 = 10,6$ y $J_2 = 2,9$; H-2); 3,90 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,47 (d, 1H, $J = 3$; H-9a); 3,45 (m, 1H, OCH₂CH₃); 1,28 (s, 3H, 9b-metil); 1,20 (t, 1H, $J = 7$; OCH₂CH₃)

RMN de ¹³C: δ :101,04 (C2); 19,77 (C3); 39,98 (C3a); 39,98 (C4); 197,68 (C5); 125,66 (C6); 165,79 (C6a); 33,85 (C7); 26,95 (C8); 31,74 (C9); 78,88 (C9a); 38,31 (C9b); 22,12 (C9b-metil); 63,78 (OCH₂CH₃); 15,01 (OCH₂CH₃).

IR: (KBr) ν 2915, 2840, 1720, 1610, 1450, 1430, 1370, 1270, 1290, 1250, 1230, 1170, 1030, 980, 905, 780 cm⁻¹

Síntesis de **240**

Apertura reductiva de la enona **238**



Se disuelve la enona **238** (17,5 mg \equiv 0,07 mmoles) en 0,5 ml de acetonitrilo, y luego se agrega 0,075 ml de agua, 0,5 ml de CCl₄, periodato de sodio (62 mg \equiv 0,3 mmoles) y finalmente 2 mg de dióxido de rutenio hidratado. Se deja agitando toda la noche. Al día siguiente, se agrega una cantidad igual de periodato y a las 6 hs otra cantidad igual. Al día siguiente se diluye con salmuera y se extrae con éter (6 x 5 ml). Se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora. Se purifica por cromatografía en columna y se obtiene **240** (19 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

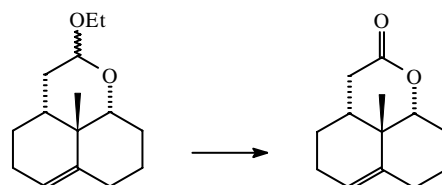
RMN de ¹H: δ , 4,81 (d, 1H, $J = 3,2$; H-2); 4,06 (sa, 1H, H-8a); 3,50 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3,46

(m, 1H, OCH₂CH₃); 2,8 (m, 4H, H-6 y H-1'); 1,24 (s, 3H, 4a-metil); 1,20 (t, 1H, J= 7; OCH₂CH₃).

RMN de ¹³C: δ :96,67 (C2); 21,81 (C3); 35,51 (C4); 50,68 (C4a); 214,22 (C5); 38,77 (C6); 32,68 (C7); 26,09 (C8); 75,30 (C8a); 35,36 (C1'); 179,13 (COOH); 62,48 (OCH₂CH₃); 14,97 (OCH₂CH₃).

IR: (KBr) ν 1725, 1705, 1425, 1410, 1355, 1285, 1250, 1170, 1030, 975, 915, 795 cm⁻¹

9bβ- metil- 2,3,3a,4,5,7,8,9a,9b- decahidro-nafto [1,8-b,c] piran-2-ona (**246**):



Se disolvió 50 mg del acetal en 3 ml de una mezcla de THF: agua (2:1) y se le agregan 50 μL de HCl 6 N. La solución se calienta a 40 °C durante 4 días, tiempo en que la hidrólisis se completa. Se vuelca la solución en 10 ml de carbonato ácido de sodio saturado, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (3 x 5 ml). Se juntan los extractos orgánicos y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora el solvente a presión reducida dando 48 mg de un aceite amarillento de los hemiacetales **245**.

Se disuelven los 48 mg de hemiacetal en 7 ml de acetona y se enfría a 0°C. Se agrega el reactivo de Jones gota a gota hasta persistencia de coloración amarilla. Inmediatamente se agregan 100 mg de celite e isopropanol hasta que desaparece la coloración amarilla. Se deja unos minutos con agitación y se filtra por succión en un filtro de vidrio sinterizado con una capa de celite y silicagel. Se lava abundantemente con acetona. Se evapora la acetona y se retoma en éter secándolo con sulfato de sodio anhidro volviéndose a evaporar, produciendo 48 mg de un aceite amarillento. Se purifica por cromatografía en columna dando **246** (33 mg , 70 %) de un sólido blanco cristalino.

PF: 81,7-83 °C; (solvente de recristalización de acetato de etilo)

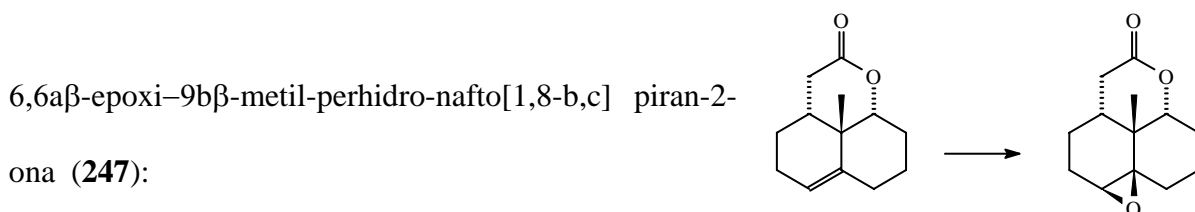
RMN de ¹H: δ 1,24 (s, 3H, 9b-metil); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos); 2,33 (dd , J₁= 17,2

Hz y $J_2= 5,6$; 1H, H-3); 2,55 (dd , $J_1=17,2$ Hz $J_2= 9,5$; 1H, H-3); 4,26 (d , $J= 2,7$; 1H, H-9a); 5,54 (sa, 1H, H-6)

RMN de ^{13}C : δ 24,41 (C9b-Me); 20,15; 20,38; 24,50; 30,77; 32,50 (C3, C4, C5, C7, C8, C9); 36,27 (C3a); 36,46 (C9b); 82,42 (C9a); 123,27 (C6); 136,46 (C6a).

IR: (KBr) ν 2910, 2830, 1715, 1425, 1350, 1340, 1310, 1240, 1160, 1120, 1095, 1075, 1040, 1010, 995, 975, 940, 850, 790, 735, 700 cm^{-1}

EM: (intensidad relativa) m/z 206 (M^+ , 12), 164 (58), 146 (88), 131 (100), 118 (69), 105 (73), 91 (96), 77 (54), 65 (27), 41 (54).



Se disuelven 50 mg de lactona en DCM anhidro y se enfrían a -20 °C posteriormente se agrega 45 mg de ácido m-cloroperbenzoico en pequeñas porciones y se deja reaccionar a la misma temperatura durante toda la noche. Se vuelve en solución saturada de bicarbonato de sodio; se separan las dos fases y la fase acuosa se diluye 30 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio 0,5 M y se extrae con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido de sodio 1N (20 ml), agua (20 ml) y entonces se seca (Na_2SO_4) y se evapora. La purificación por columna cromatográfica provee **247** como un sólido blanco (52 mg , 100 %).

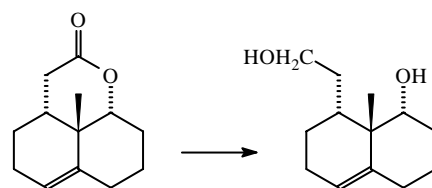
RMN de ^1H : 1,26 (s, 3H, 9b-metil); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos); 2,80 (dd , $J_1= 15,7$ y $J_2= 10,4$; 1H, H-3); 3,06 (d, 1H, $J= 2,9$; H-6); 4,30 (sa, 1H, H-9a).

RMN ^{13}C : δ 174,40 (C2); 35,96 (C3); 35,93 (C3a); 20,69 (C4); 22,42 (C5); 61,74 (C6); 60,07 (C6a); 25,39 (C7); 18,59 (C8); 31,36 (C9); 81,94 (C9a); 36,62 (C9b); 22, 42 (C9b-metil).

IR: (KBr) ν 2970, 1745, 1470, 1365, 1250, 1070, 1000, 915, 670 cm^{-1}

EM: (intensidad relativa) m/z 222 (M^+ , 48), 204 (91), 177 (68), 163 (83), 109 (80), 91 (100), 79 (96), 67 (44).

8 α - (2-Hidroxi-etil)-8 $\alpha\beta$ - metil -1,2,3,4,6,7,8,8 α -
octahidro- naftalen-1 α -ol (**248**):



Se prepara una suspensión de hidruro de litio y aluminio (60 mg \equiv 1,58 mmoles) en 5 ml THF anhidro. Se disuelve la lactona (80 mg \equiv 0,40 mmol) en 1 ml THF anhidro y se lo agrega a la solución anterior, manteniendo la mezcla a reflujo por 3 horas. El exceso de hidruro se destruye mediante el agregado de AcOEt con porciones crecientes de agua. Se adiciona posteriormente hidróxido sodio 6 M y solución saturada de cloruro de sodio extrayéndose tres veces con 5 ml de éter. Se combinan los extractos etéreos y se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora al vacío. Se purifica mediante columna cromatografica obteniéndose **248** como un sólido blanco cristalino (67 mg; 82,0 %).

PF: 157-158,5 °C; (solvente de recristalización Hex: AcOEt, 3:1)

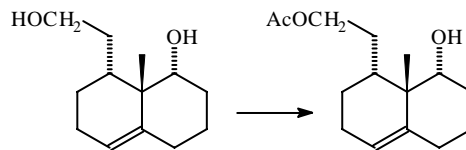
RMN de 1H : 1,10 (s, 3H, 8 α -**metil**); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos, 3,76 (sa, 1H); 3,78 (m, 2H, CH_2 -OH); 5,76 (sa, 1H, H-5)

RMN ^{13}C : δ 24,07 (C8 α -**Me**); 22,28; 24,76; 26,18; 29,98 ; 31,81; 32,19 (C2, C3, C4, C6, C7, C8, C1'); 425,03 (C8 α); 42,55 (C8); 61,51 (CH_2 -OH); 73,05 (C1); 124,28 (C5); 139,96 (C4 α).

IR: (KBr) ν 3400, 3350, 2950, 2880, 1450, 1385, 1165, 1100, 1070, 1030, 1000, 905, 840 cm^{-1}

EM: (intensidad relativa) m/z 210 (M^+ , 10), 192 (20), 161 (35), 148 (95), 105 (90), 91 (100), 79 (75), 41 (50).

Acetato de 8 α -(2-Hidroxi-etil)-8 β - metil -1,2,3,4,6,7,8,8a- octahidro- naftalen-1 α -ilo (**250**):



Se disuelve el diol **248** (50 mg \equiv 25 mmoles) en 1 ml de piridina anhidra y se enfría a -20 °C. Una vez fría se le agrega anhídrido acético (30 μ l \equiv 0,3 mmoles) y se la deja reaccionar toda la noche a -20 °C. Al día siguiente se le agrega otros (30 μ l \equiv 0,3 mmoles) se la dejo reaccionar hasta el día siguiente y se comprobó por CCD que la reacción de había completado. Se vuelca en Hielo-HCl 10 % y se extrae con éter (3 x 15 ml). Se lava la fase etérea agua, bicarbonato de sodio al 10 % y finalmente con sulfato de cobre al 10 %. Finalmente se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío dando 58 mg (97 %) de un sólido incoloro cristalino.

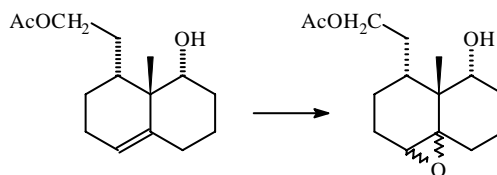
RMN de ^1H : 1,10 (s, 3H, 8a-metil); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos); 2,05 (s, 3H, metilo acetato); 3,77 (d, J= 10; 1H, H-1); 4,18 (m, 2H, CH₂-OH); 5,78 (d, J= 3,02; 1H, H-5)

RMN de ^{13}C : δ 24,01 (C8a-Me); 22,26; 24,67; 26,04; 28,04 ; 29,98; 31,77 (C2, C3, C4, C6, C7, C8, C1'); 41,99 (C8a); 42,81 (C8); 63,59 (CH₂-OH); 73,02 (C1); 124,42 (C5); 139,72 (C4a); 170,97 (COO, acetato)

IR: (KBr) ν 3260, 2930, 2820, 1735, 1440, 1370, 1240, 1035, 995, 900, 840 cm⁻¹

EM: (intensidad relativa) m/z 192 (M⁺, -CH₃COOH, 50); 133 (28); 105 (45); 91 (100); 77 (40); 41 (46).

Acetato de 5,6 α -epoxi-8 α -(2-Hidroxi-etil)-8 β - metil -perhidro- naftalen-1 α -ilo (**251**) y Acetato de 5,6 β -epoxi-8 α - (2-Hidroxi-etil)-8 β - metil -perhidro- naftalen-1 α -ilo (**252**):



Se siguió la técnica descrita para obtener **247**. Se usaron las siguientes cantidades: acetato (165 mg \equiv 0,7 mmoles), 12 ml de DCM y *m*-CPBA (260 mg \equiv 0,9 mmoles). La purificación

por cromatografía en columna dio **252** como un aceite incoloro (100 mg, 57 %) y **251** (29,5 mg, 17 %) también como aceite.

Epóxido **245**

RMN de ^1H : δ 1,11 (s, 3H, 8a-metil); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos); 2,03 (s, 3H, metilo acetato); 3,12 (d, J= 3,4; 1H, H-6); 3,82 (d, J= 10,5 Hz, 1H, H-1); 3,93 (d, J= 10,5 Hz H-O, 1H, OH); 4,15 (m, 2H, CH₂-OH).

RMN de ^{13}C : δ 74,83 (C1); 27,61 (C2)*; 22,76 (C3)*; 25,14 (C4)*; 66,36(C4a); 59,95 (C5); 29,43 (C6)*, 29,86 (C7)*, 42,36 (C8); 38,27 (C8a); 26,17 (C8a-Me); 17,86 (C1'); 63,59 (CH₂-OH); 170,97 (COO, acetato); 20,71 (CH₃ acetato).

IR: (film) ν 3530, 2970, 2930, 2885, 1745, 1450, 1415, 1375, 1290, 1255, 1240, 1185, 1140, 1100, 1075, 1042, 1005, 985, 905, 870, 848, 840, 790, 750, 690, 635, 610 cm⁻¹.

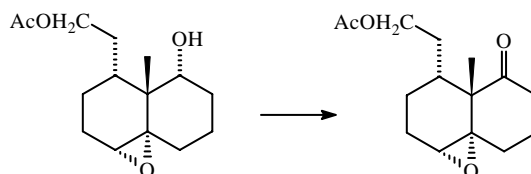
Epóxido **246**

RMN de ^1H : 1,05 (s, 3H, 8a-metil); 1,3-2,4 (12 H, protones alifáticos); 2,02 (s, 3H, metilo acetato); 3,06 (d, J= 4,7; 1H, H-6); 3,82 (sa, 1H, H-1); 4,14 (m, 2H, CH₂-OH).

RMN ^{13}C : δ 74,83 (C1); 22,98 (C2)*; 23,19 (C3)*; 28,26 (C4)*; 62,92 (C4a); 62,68 (C5); 30,43 (C6)*; 31,58 (C7)*; 37,33 (C8); 39,41 (C8a); 20,53 (C8a-Me); 18,57 (C1'); 63,56 (CH₂-OH); 174,06 (COO, acetato); 20,84 (CH₃ acetato).

IR: (film) ν 3520, 3485, 2940, 2880, 1785, 1725, 1470, 1375, 1300, 1155, 1120, 1080, 1050, 1010, 980, 910, 870, 795, 760, 660 cm⁻¹.

4a,5 α -epoxi-8-(2'-hidroxiacetato)-etil-8a β -metil-perhidro-naftalen-1-ona (**253**)



Se siguió la misma técnica que en la preparación de **74**. Cantidades utilizadas: alcohol **251** (100 mg \equiv 0,38 mmoles), 7 ml de DCM, PDC (213 mg \equiv 0,57 mmoles), 1,05 g de TM 4 Å y 15 μ l de AcOH. La purificación por cromatografía en columna provee **253** como un aceite

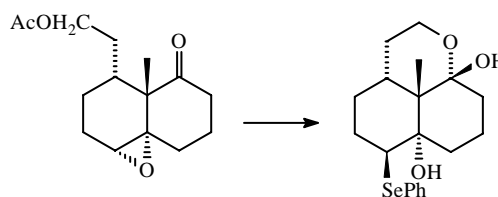
incolore (66,5 mg, 70 %)

RMN de ^1H : δ 1,31 (s, 3H, 8a-metil); 1,3-2,6 (13 H, protones alifáticos); 2,03 (s, 3H, metilo acetato); 3,01 (d, $J=4,1$; 1H, H-5); 3,95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$).

RMN de ^{13}C : δ 213,14 (C1); 38,02 (C2)*; 19,08 (C3)*; 28,77 (C4)*; 64,80 (C4a); 57,75 (C5); 29,93 (C6)*; 19,08 (C7)*; 36,43 (C8); 51,60 (C8a); 24,44 (C8a-Me); 18,94 (C1'); 64,64 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 171,06 (COO, acetato); 20,84 (CH_3 acetato).

IR (film) ν 2980, 1720, 1640, 1420, 1380, 1134, 875 cm^{-1} .

6 β -fenil-selenil-9a- hidroxil- 9b β -metil-perhidro -
nafto [1,8-b,c] piran-2,6a α -oxirano (**254**):



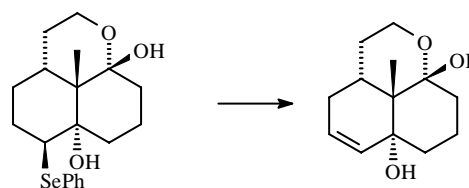
Se usó la misma técnica que en la preparación de **234**. Cantidades utilizadas: ceto-epóxido (52mg \equiv 0,19 mmoles), difenil diseleniuro (151 mg \equiv 0,49 mmoles), borhidruro de sodio (37mg \equiv 0,97 mmoles), EtOH 3 ml. La purificación por cromatografía en columna provee **254** como un sólido blanco (56 mg, 68 %).

RMN de ^1H : δ 5,04 (s, 1H, OH); 4,25 (dt, 1H, $J_1=11,4$ y $J_2=4,25$; H-2); 3,72 (dd, 1H, $J_1=11,4$ y $J_2=6,7$; H-2); 3,27 (sa, 1H, H-6); 1,27 (s, 3H, C9b-metil); 7,26 (m, 3H, -SePh); 7,54 (m, 2H, -SePh).

RMN de ^{13}C : δ 59,47 (C2); 26,80 (C3); 32,97 (C3a); 22,39 (C4); 24,62 (C5); 52,34 (C6); 77,30 (C6a); 17,72 (C7); 34,63 (C8); 34,84 (C9); 96,61 (C9a); 41,07 (C9b); 20,46 (C9b-metil)

IR: (KBr) ν 3454, 2986, 2960, 1535, 1450, 1388, 1100, 1015, 952, 823, 702 cm^{-1} .

9a-hidroxil -9b β -metil- 2,3,3a,4,6a,7,8,9, 9a,9b-
decahidro -nafto [1,8-b,c] 2,6a α -oxirano (**255**):



Se siguió la técnica utilizada en la preparación de **236**. Cantidades utilizadas : acetal **254** (20 mg \equiv 0,05 mmoles) con NaHCO₃ (12 mg \equiv 0,15 mmoles), 3 ml de THF. H₂O₂ 30 % (0,1 ml) . La purificación por cromatografía en columna provee el acetal **255** como un sólido blanco (8mg, 68%).

RMN de ¹H: δ 5,64-5,67 (m, 2H, H-5 e H-6); 4,62 (s, 1H, OH); 4,23 (m, 1H, H-2); 3,70 (dd, 1H, J₁= 6 y J₂= 4; H-2); 1,1 (s, 3H, C9b-C9-metil)

RMN de ¹³C: δ 59,93 (C2); 21,32 (C3); 31,57 (C3a); 32,80 (C4); 127,37 (C5); 131,10 (C6); 72,10 (C6a); 17,31 (C7); 39,49 (C8); 34,90 (C9); 98,78 (C9a); 40,51 (C9b); 21,35 (C9b-metil)

IR: (KBr) ν 3430, 2924, 2450, 1640, 1445, 1347, 1247, 1105, 1022, 956, 824 cm⁻¹.

Referencias Bibliográficas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Connolly, J.D. and Hill, R. A, Eds. (1991): "Dictionary of Diterpenoids."; Chapman & Hall, London, Vol. II, pag. 677-742.
- 2- Abad, A.; Arno, M.; Agullo, C.; Cuñat, A.C.; Meseguer, B. and Zaragoza, R.J. (1993): "Studies on the synthesis of Scoparic acid A and related labdane diterpenoids. Synthesis of (E)-6 β -hidrohylabda-8-(17),13-dien-15-oic acid"; *J. Nat. Prod.* **56**, 2133-2141.
- 3- Hayashi, T.; Kawasaki, M.; Okamura, K. Tamada, Y.; Morita, N.; Tezuka, Y.; Kikuchi, T.; Miwa, Y.; Taga, T. (1992): "Scoparic acid A, a β -glucoronidase inhibitor from *Scoparia dulcis*"; *J. Nat. Prod.* **55**, 1748-1755.
- 4- Ayafor, J. F.; Tchuendem, M. H. K.; Nyasse, B.; Tillequín, F.; Anke, H. (1994): "Novel bioactive diterpenoids from *Aframomum aulacocarpos*"; *J. Nat. Prod.* **57**, 917-923.
- 5- Bath, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; de Souza, N. J.; Fehlhaber, H.-W. (1977): "Structure and stereochemistry of new labdane diterpenoids form *Coleus forskohlii* Briq"; *Tetrahedron Lett.* **18**, 1669-1672.
- 6- Kuba, Y: "Comunicación personal"; Universidad de California, Berkeley.
- 7- Herlem, D. Khoung,-Huu, F; Kende, A. S. (1993): "Total synthesis of (\pm)-Chrotomachlin"; *Tetrahedron. Lett* **34**, 5587-5590.
- 8- Mossa, J. B.; Cassady, J. M.; Antoun, M. D.; Byrn, S. R.; McKenzie, A. T.; Kozlowski, J. F.; Main, P. (1985): "Saudin, a hypoglucemic diterpenoid with a novel 6,7-secolabnade carbon skeleton, from *Cluytia richardiana*"; *J. Org. Chem.* **50**, 916-918.
- 9- a) Mossa, J. B.; Cassady, J.; Kozlowski, F.; Zennie, T. M.; D. Antoun, M.; Pellechia, M. G.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R. (1988): "Novel 6,7 Seco-6,11-cyclolabdane Diterpenes from *Cluytia richardiana*"; *Tetrahedron Lett.* **29**, 3627-3630. b) Muhammad, I.; Mossa, J. B.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.n; El-Feraly, H. F. S.; McPhail; A. T. (1994): "New

- modified labdane Diterpenoids from *Cluytia richardiana*"; *J. Nat Prod.* **57**, 248-255. c) Muhammad, I.; Mossa, J. B.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.; El-Feraly, H. F. S.; McPhail; A. T. (1994): "Modified labdane Diterpenoids from *Cluytia richardiana*"; *Phytochemistry* **37**, 1377-1381.
- 10- Mossa, J. B.; Muhammad, Y.; Al-Yahya, M. A.; Mirza, H.; El-Feraly, H. F. S.; McPhail, A. T. (1996): "Five new modified 6,7 Secolabdane Diterpenoids from *Cluytia richardiana*"; *J. Nat Prod.* **59**, 224-231.
- 11- White, J. D.; Marchand, P. S. (1978): "Bioorganic Chemistry"; Van Temelen, E. E. Ed; Academic Press; Vol. II.
- 12- Von Dreele, R. B.; Pettit, G. R.; Ode, R. H.; Perdue, R. E.; Jr. White, J. D.; Marchand, P. S. (1975): "The crystal structure of the unusual spiro dihydrofuran diterpene Nepetaefolin"; *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6236-6244.
- 13- White, J. D.; Marchand, P. S. (1973): "The structure of Nepetaefolin, Nepetaefuran and Nepetaefural"; *J. Org. Chem.* **38**, 720-728.
- 14- White, J. D.; Marchant, P. S.; Whalley, W. B. (1969): "The Structure of Leonotin, a Novel Furanoid Diterpene"; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1315-1316.
- 15- Appleton, R. A.; Fulke, J. W. B.; Henderson, M. S.; McCrindle, R. (1967): *J. Chem. Soc. Chem. C* 1943-1944. b) Wheeler, D. M. S.; Wheeler, M. M.; Fetizon, M.; Castine, W. H. (1967): "Synthesis of diterpenoids-VII: The stereochemistry of Marrubin"; *Tetrahedron* **23**, 3903-3911. c) Mangoni, L.; Adilnoti, M. Laonigro, G.; Caputo, R. (1972): "Synthesis of Marrubin"; *Tetrahedron* **28**, 611-623.
- 16- Mossa, J. S.; El-Denshary, E. S.; Hindawi, R.; Ageel, A. M. (1988): *Int. J. Crud. Drug. Res.* **26**, 81-87.
- 17- Yue Fang's (1992): "Studies directed toward the total synthesis of Saudin"; Tesis Dissertation CA **117**, 171746m.

- 18- Neeb, M. (1995): "Studies on the total synthesis of (-)Saudin"; Tesis Dissertation CA **119**, 245321m.
- 19- Winkler, J. D. Doherty, E. M. (1998): "Control of relative stereochemistry of quaternary carbon centers via the intramolecular dioxenone photocycloaddition: An approach to the synthesis of Saudin"; *Tetrahedron Lett.* **39**, 2253-2256.
- 20- Boeckman Jr., R. K.; Neeb, M. J.; Gaul, M. D. (1995): "Enhancement of diastereoselectivity in the Claisen rearrangement induced by remote stereocenters *via* use of stererically demanding lewis acid catalysts"; *Tetrahedron Lett.* **36**, 803-806.
- 21- a) Vaillancourt, V.; Pratt, N. E.; Perron, F.; Albizati, K. F. (1992): "The total synythesis spiroketal-containing natural products", *The total synythesis of natural products*, John Wiley & Sons-New York, Vol 8, 533-691 b) Mori, K. (1992): "The synythesis of insects pheromones, 1979-1989", *The total synythesis of natural products*, John Wiley & Sons-New YorkVol 9.
- 22- Gawley, R. E. (1976): "The Robinson annelation and related reactions"; *Synthesis* 777-794.
- 23- Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M.I.; Cravero, R. M.; Gonzalez Sierra, M.; Preite, M. D.; Zinczuk, J.; Rúveda, E. A. (1994): "Enantioselective synthesis of the White key intermediate for the synthesis of Trisporic acids"; *Tetrahedron: Asymmetry* **5**, 1877-1880.
- 24- Prisbylla, M. P.; Takabe, K.; White, J. D. (1979): "Stereospecific synthesis of (\pm)-Trisporol B, a prohormone of *BlakesleaTrispora*, and a facile synthesis of (\pm)-Trisporis acids"; *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 762-763 b) White, J. D.; Takabe, K.; Prisbylla, M. P. (1985): "Stereoselective synthesis of Trisporic acids A nad B, their methyl esters, and Trsiporols A and B, Hormones and Prohormones of *Mucoraceus Fungi*"; *J. Org. Chem.* **50**, 5233-5244.
- 25- Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. (1974): "Synthesis and conversion of 2-Methyl-2-(3-

- oxobutyl)-1,3-cyclopentadienone to the isomeric racemic ketols of the [3.2.1]bicyclooctane and of the perhydroindan series”; *J. Org. Chem.* **39**, 1612-1615; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. (1974): “Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry”; *J. Org. Chem.* **39**, 1615-1621 c) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. (1990): “”; *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, 363-368.
- 26- a) Agami, C.; Puchot, C. Sevestre, H. (1986): “Is the mechanism of the proline-catalyzed enantioselective aldol reaction related to biochemical processes?”; *Tetrahedron Lett.* **27**, 1501-1504; b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. (1998): “The art of science of organic and natural products synthesis” *J. Chem Ed.* **75**, 1225-1258.
- 27- Menarde, M.; Caballero, E.; Melero, C. P.; Tomé, F.; San Feliciano, A. (1997): “Asymmetric synthesis of (+)-(3aS,4S,7aS)-3a-4,7a-dimethylperhydroindanone-1,5-dione”; *Tetrahedron: Assymetry* **8**, 2075-2077.
- 28- Sneath, G (1965): “Circular dichroism-VIII. Modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: Theorie”; *Tetrahedron* **21**, 413-420 b) Ibid (1965): “Circular dichroism-IX. Modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: Transoide enone” *Tetrahedron* **21**, 421-428.
- 29- Vanstone, A. E.; Whitehurst, J. S. (1966): “A convenient preparation fo vinyl ketones”; *J. Chem. Soc. (C)* 1972-1973.
- 30- a) Farges, G.; Veschambre, H. (1973): “Protection de la fonction alcool de l’alcool perillique dans une synthèse de la juvabione”; *Bull. Soc. Chem. Fr.* 3172-3173; b) Szernecki, S.; Georgoulis, C. et Provolenghiou, C. (1976): “Nouvelle methode de benzilation d’hydroxiles glucocidiques encombrés “; *Tetrahedron Lett.* **15**, 3535-3536.
- 31- Susuki, M.; Koyano, H.; Noyori, R. (1985): “A Stereocontrolled synthesis of Isocarbacyclin”; *J. Org. Chem.* **50**, 5583-5592.
- 32- Brown, H. C. (1961): “Selective redution with 9-borabicyclonene (9-BBN)”; *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **83**, 1245-52.
- 33- Cheng, Y.S. Liu, W. L.; Chen, S. H. (1980): "Pyridinium chlorochromate absorbed on alumina as a selected oxidation for primary and secondary alcohols"; *Synthesis*, 223-226.
- 34- Szernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. (1985): "Pyridinium dichromate oxidation. Modification enhancing its synthetic utility"; *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1699-1702.
- 35- Ramsen, H. E.; Leebrick, J. R.; Rosemberg, S. D.; Miller, E. H.; Walburg, J. S.; Balint, A. E.; Cserr, R. (1957): "Preparation of vinylmagnesium chloride and some homologs"; *J. Org. Chem.*, **22**, 1602-1605.
- 36- a) Singer, M. S.; Salinger, R. M.; Mosher, H. S. (1967): "A kinetic study of the reduction di-*t*-Butyl ketone with *t*-butylmagnesium compounds"; *J. Org. Chem.* **32**, 3821-3826; b) Morrison, J. D.; Tomorzewski, J. E.; Mosher, H. S.; Dolores-Miller, J. D.; Eisenbauer, R. L. (1977): "Hydrogen vs. Deuterium transfer in assymetric reductions: reduction of phenyl trifluoromethyl ketone by the chiral Grignard reagent (S)-2-phenyl-1-bromoethane-1,1,2,d₃"; *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3167-3168.
- 37- a) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. (1985): "Cerium Chloride nucleophilic addition of Grignar reagents to ketones. An efficient method for teh synthesis of terciary alcohols"; *Tetrahedron Lett.* **26**, 4763-4766; b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. (1989): "Reactions of carbonyl compounds with Grignard reagent in the presence of Cerium Chloride"; *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 4382-4398.
- 38- Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. (1996): "Anhydrous Cerium(III) Chloride - Effect of the drying process on activity and efficiency"; *Tetrahedron Lett.* **37**, 6787-6790.
- 39- Piancatelli, G. Scettri, A. Dáuria, H. (1982): "Pyridinium chlorochromate: A versatile oxidant in organic syntheses"; *Synthesis* 245-258.
- 40- a) Svendsen, A.; Boll, D. M. (1973): "Naturally occurring lactones and lactames -V.

- Halogenated β -keto esters as starting materials for the synthesis of tetronic acids”; *Tetrahedron* **29**, 4251-4258; b) Knigh, D. W.; Pattenden, G. (1975): “4-Phosphoranylidenebutenolide intermediates in the synthesis of 4-ylidenebutenolide and 4-ylidenetetronic acids. Synthesis of alkyl-idenephthalide constituents of celery odours and models for Freelingyne”; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 635-640.
- 41- Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M. (1986): “*Ab initio* studies of Michael addition”; *J. Org. Chem.* **51**, 2671-2676.
- 42- Shing, T. K. M.; Tang, Y. (1994): “Synthesis of optically active tetracyclic Quissinoid skeleton”; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1625-1631.
- 43- Krafft, M. E.; Holton, R. A. (1983): “Regioespecific preparation of the thermodynamically silyl enol ethers using Bromomagnesium dialkyl amides”; *Tetrahedron Lett.* **24**, 1345-1348.
- 44- Holton, R. A. (1984): “Synthesis of the Taxane ring system”; *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5731-5732.
- 45- Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M. I.; Preite, M. D.; Zinzuk, J. R. Úveda, E. A. (1996): “Enantioselective synthesis and resolution of the key White intermediate for the synthesis of trisporic acids”; *Tetrahedron Asymmetry* **7**, 1041-1057.
- 46- a) Murai, A.; Abiko, A.; Shimada, N.; Masamune, T. (1984): “A New Elongation Reaction of Three Carbon Units”; *Tetrahedron Lett.* **25**, 4951-54; b) Stork, G.; Maldonado, L. (1971): “Anions of Protected Cyanohydrins as Acyl Carbanion Equivalents and Their Use in a New Synthesis of Ketones”; *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5286-87.
- 47- a) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. (1975): “Dimethyl sulfoxide-trifluoroacetic anhydride. A new and efficient reagent for the preparation of iminosulfuranes”; *J. Org. Chem.* **40**, 2758-64; b) Tidwell, T. T. (1990): “Oxidation of alcohols by activated dimethyl sulfoxide and related reactions: An update”; *Synthesis*, 857-

- 70.
- 48- a) Parikh, J. R.; von Doering, W. E. (1964): "Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethylsulfoxide"; *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 471-478; b) Schuwarz, S. Ring, S.; Weber, G.; Teichmuller, G.; Palme, H-J.; Pfeiffer, C.; Undeutsch, B.; Erhart, R.; Grawe, D. (1994): "Synthesis of 13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17 α -preg-4-en-20-yn-17-ol (Degogestrol) and its main metabolite 3-oxo-Desogestrol"; *Tetrahedron*, **50**, 10709-720.
- 49- Stork, G. Tomasz, M. (1964): "A new synthetic of cyclohexenones: The double Michael addition of vinyl ethnyl ketones to active methylene compounds. Application to the synthesis of dl-Griseofulvin"; *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 471-78.
- 50- a) Snowden, R. L. and Schulte-Elte, K. H. (1981): "Fragmentation of homoallylic alkoxides. Thermolysis of potassium 2-substituted bicyclo[2.2.1]oct-5-en-2-alkoxides"; *Helv. Chim. Acta* **64**, 2193-2202; b) Snowden, R. L.; Linder, S. M. Muller, B. L. Schulte-Elte, K. H. (1987): "172. β -Cleavage of bis(homoallylic) Potassium alkoxides. Two steps preparation of propenyl ketones from carboxylic esters. Synthesis of α -Turmerone, α -Damascone, β -Damascone, and β -Damasconone"; *Helv. Chim. Acta* **70**, 1858-1885.
- 51- Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. (1998): "Modern variants of the Mannich reaction"; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 1044-70.
- 52- Ranganathan, S.; Ranganathan, D. Mehrotra, A. K. (1977): "Ketene equivalents"; *Synthesis*, 289-96
- 53- Freeman, P. K.; Balls, D. M. and Brown, D. J. (1968): "A method for the addition of the elements of ketene to some selected dienes in Diels-Alder fashion"; *J. Org. Chem.* **33**, 2211-2214.
- 54- Evans, D. A., Scott, W. A., Truesdale, L. K. (1972): "Evaluation of Ketene Equivalents in the Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octenes Derivatives"; *Tetrahedron Lett.* **13**, 121-24.
- 55- Ashby, E. C.; Nodeing, S. A. (1979): "Concerning the effects of added salts on the

- stereoselectivity and rate of organometallic compounds addition to ketones”; *J. Org. Chem* **44**, 4371-74.
- 56- Paquette, L. A. (1990): “Carbonyl group regeneration with substances enhancement of structural complexity”; *Synlett* 67-73.
- 57- Evans, D. A.; Golob, A. M.; Mandel, N. S.; Mandel, G. S. (1978): “Studies relating to the alleged structure of Cannivonine and synthetically derived (\pm)-Dihidrocannivonine”; *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8170-8176.
- 58- Wigfield, D. C. (1979): “Stereochemistry and mechanism of ketone reductions by hidride reagents”; *Tetrahedron* **35**, 449-462.
- 59- Essiz, M.; Guillaumet, G.; Brunet, J-J.; Caubere, P. (1980): “Arynic condensations of ketone enolates. A new synthetic applicatios of teh condensation of α,β unsatured ketone enolates on benzine”; *J. Org. Chem* **57**, 240-46.
- 60- Paquette, L. A. and Maleczka Jr., R. E. (1992): “Enantioselective construction of (+)- Pallesctecin A. A sigmatropic pathway to furanosesquiterpenoids”; *J. Org. Chem* **57**, 2955-58.
- 61- Jator, Y.; Gaudry, M.; Luche, M. J. et Marquet, A. (1977): “Synthese regioselective de bases de Mannich de cetones dissymetriques”; *Tetrahedron* **33**, 295-303.
- 62- a) Gras, J. L. (1978): “A direct synthesis of α -methylene ketones”; *Tetrahedron Lett* **24**, 2111-14; b) Gras, J. L. (1978): “A facile entry to vinyl ketones” *Tetrahedron Lett* **24**, 2955-58.
- 63- Parker, W. L.; Jonhson, F. (1973): “Total synthesis of *dl*-Avenatolide”; *J. Org. Chem* **38**, 2489-2496.
- 64- Finkbeiner; H. L.; Stiles, M. (1963): “Chelation as a driving force in organic reactions. IV. Synthesis of α -nitro Acids by control of the carboxylation-decarboxylation equilibrium”; *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 616-622.

- 65- Roberts, J. L.; Borromeo; P. S.; Dale Poulter; C. D. (1977): "Addition of Eschenmoser's salt to ketone, ester, & lactone enolate. A convenient synthesis of α -methylene carbonyls via Mannich intermediates"; *Tetrahedron Lett.* **19**, 1221-1224.
- 66- Negishi, E-I.; Bagheri, Chatterjee, S.; Luo, F-T.; Miller, J. A.; Stoll, T. (1983): "Palladium-Catalyzed Acylation of Organozincs and Other Organometallics as a Convenient Route to Ketones"; *Tetrahedron Lett.* **24**, 5181-84
- 67- Deprés, J-P.; Greene, A. E. (1997): "Synthesis of cyclopent-3-yl-1 carboxylic acid "; *Org. Synth.* **75**, 195-200.
- 68- a) Rabideau, P. W. (1989): "The metal ammonia reduction of aromatic compounds"; *Tetrahedron* **45**, 1579-1603; b) Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. (1992): "The Birch reduction of aromatic compounds"; *Org. Reac* **42**, 1-331; c) Birch, A. J. (1996): "The Birch reduction in organic synthesis"; *Pure & Appl. Chem.* **68**, 553-56; d) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Stevenson; C. A. (1996): "Prospects for stereocontrol in the reduction of aromatic compounds"; *Tetrahedron: Assymetry* **7**, 317-44.
- 69- a) Mander, L. N.; Hook, J. M. (1986): " "; *Nat. Prod. Reports* **3**, 35- b) Mander, L. N (1991): "Exploitation of Aryl synthons in the synthesis of polycyclic natural products"; *Synlett* 134-44.
- 70- Hart, D. H. and Huang, H-C. (1988): "Total synthesis of (\pm)-Pleurotin and (\pm)-Dihydropleurotin acid"; *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1634-35 b) Hart, D. H. and Huang, H-C. (1985): "Preparation of the CDE-ring system of Pleurotin and Geogenine via stereoselective free radical cyclization"; *Tetrahedron. Lett.*, **26**, 3749-52.
- 71- Chuang, C-P.; Hart, D. H. (1983): "A new entry to highly functionalized perhydroindans via free radical cyclizations" *J. Org. Chem.*, **48**, 1782-1784.
- 72- Schultz, A. G.; Sundararaman, P (1984): "Enantioselection in the Birch reduction-alkylation of chiral benzoic acid derivative"; *Tetrahedron. Lett.*, **25**, 4591-94.

- 73- Schultz, A. G.(1990): “Enantioselective methods for chiral cyclohexane ring synthesis”; *Acc. Chem. Res.* **23**, 207-213, y las referencias aquí mencionadas.
- 74- Schultz, A. G., Mucielag, M.; Sundararaman, P.; Taveras, A. G.; Welch, M. (1988): “ An enantioselective method for reductive alkylation of aromatic carboxylic acid derivatives. Examination of the factors that provide stereoselectivity” *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7828-41.
- 75- Narisada, T. and. Watanabe, U (1973): “Reductive alkylation of monoaromatic ketones” *J. Org. Chem.* , **38**, 3887-92.
- 76- Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. (1988): “Metal-ammonia reduction of α -tetralone Competition between ring reduction, carbonyl reduction, and dimer formation”; *J. Org. Chem.* **53**, 2117-2119.
- 77- Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. (1977): “An approach to the synthesis of complex Gernacromanes. A new route to highly functionalized 9-methyl-1-decalones”; *J. Org. Chem.* , **42**, 3884-86.
- 78- Honan, M. N. (1985): “Total synthesis of (\pm)-Atractylon and (\pm)-Lintestrene”; *Tetrahedron. Lett.*, **28**, 6393-6396.
- 79- Honan, M. N.; Balasuryia, A. Cresp, T. M. (1985): “Total synthesis of Sericenine”; *J. Org. Chem.* **50**, 4326-4329 (1985)
- 80- Moody, C. J; Toczek, J. (1986): "A new use of the Birch reduction. Synthesis of 2,3-substituted cyclopent-2-enones from 6-methoxyindanone”*Tetrahedron. Lett.*, **27**, 5253-54.
- 81- Moody, C. J.; Roberts, S. M.; Toczek, J.(1986): “Synthesis of Tetrahydrodicranenone”; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1292-93.
- 82- Lidert, Z.; McGague, R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. (1985): “Tricyclic[10]Annulenes. Part 5. Phenol-keto tautomerism in the 2- and 5-hydroxy derivatives of 7b-methyl-7bH-

- cyclopent[cd]indene”; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.I* 383-89.
- 83- Gibbard, H.C.; Moody, C. J.; Rees, C. W.(1985):“3aH-Indenes. Part 5. Preparation and reactions of 3-methoxy-and 3-trimethylsiloxy-3a-substitued-3aH-indenes”; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.I* 723-29.
- 84- Vila, A. J., Cravero, R., Gonzalez Sierra, M. (1991): “The reduction alkylation of aromatic ketones revisited. A new stereoselective route to highly fuctionalized 4a,8a-substitued 1,2,3,4,4a,6,8a,9,10,10a-decahydrophenanthrenes”; *Tetrahedron Lett.* **32**, 1929-1932 b) Vila, A. J., Cravero, R., Gonzalez Sierra, M. (1993): “Stereoselective route to highly funtionalized 4a,8a- substituted, 1,2,3,4,4a,6,8,10,10a - decahydro phenanthrenes, a new entry to the quassinoids and fusidane frameworks”; *Tetrahedron*, **49**, 4511-26.
- 85- Vila, A. J. (1990): “4a-Metil octahidrofenantrenos. Análisis espectroscópico y su utilización en la síntesis de productos naturales”; Tesis Doctoral, UNR.
- 86- Stork, G.; Mook, R. Jr.; Biller, S. A. Rychnovsky, S. D. (1983): “Free-radical cyclization of bromoacetals. Use in the construction of bicyclic acetals and lactones”; *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3741-42.
- 87- a) Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. (1988): “Total synthesis of Taxusin”; *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6558-60; b) Lee, E.; Lim, W.; Yoon, C. H.; Sung, Y-S; Kim, Y. K. (1997): “Total synthesis of (+)-Cladantholide and (-)-Estafiatin: 5-Exo, 7-endo radical cyclization strategy for the construction of Guaianolide skeleton”; *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 8391-92; c) Srikrishna, A.; Praveen Kumar, P.; Jagadeeswar Reddy, T. (1998): “Carvone based approaches to chiral functionalized C-ring derivatives of taxanes”; *Tetrahedron Lett.* **39**, 5815-18.
- 88- Kim, M.; Gross, R. S.; Sevestre, H.; Dunlap; N. K.; Watt, D. S. (1988): “A free radical cyclization of α -bromo acetals leading to tetracyclic 9 β -picrasanes”; *J. Org. Chem.* **53**,

- 93-98.
- 89- Beckwith, A. L. J.; O'shea, D. M.; Roberts, D. H.(1986): "Novel formation of bis-allilic products by autooxidation of substituted cyclohexa-1,4-dienes"; *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6408-09.
- 90- a) M. A. Warpehoski and K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5526 (1977); M. A. Warpehoski, B. Chabaud and K. B. Sharpless *J. Org. Chem* **47**, 2897-2900 (1982).
- 91- Ley, S. V. Sterfeld, F. Taylor, S (1987): "Microbial oxidation in synthesis: a six step preparation of (+)-pinitol from benzene"; *Tetrahedron Lett.* **28**, 225-226.
- 92- a) Chidambaran, N.; Chandrasekaran, S. (1987): "*tert*-Butyl hydroperoxide-pyridinium dichromate: A convenient reagents system for allylic and benzylic oxidation" *J. Org. Chem* **52**, 5049-5051; b) Schultz, A. G.; Taveras, A. G.; Harrington, R. E. (1988): "An improved procedure for the conversion of 3,3-disubstituted-1,4-cyclohexadienes to 2,5-cyclohexadien-1-ones"; *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3907-3910.
- 93- Colombo, M. I.; Zinzuk, J.; Bacigaluppo, J. A.; Somoza, C.; Rúveda, E. A. (1990): "Synthesis of Ziegler key intermediate and related precursors for the synthesis of forskolin and Erigerol"; *J. Org. Chem.*, **55**, 5631-5639.
- 94- Node, M., Kajimoto, T. Nishide, K., Fujita, E. and Fuji, K. (1990): "Hard acid and soft nucleophile systems. Part 13. Aluminium chloride-sodium iodide-acetonitrile system: A very mild reagent for selective dealkylation"; *Bull. Inst. Chem. Res.*, **70**, 308-17.
- 95- T. Takemoto, Y. Nishikimi, M. Sadeaba, and M. Shibasaki (1992): "Synthesis of *cis*-decalin derivative via π -allyl Palladium intermediates and its transformation to usefully functionalized *trans*-decalin"; *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3527-3530; b) Gore, V. Dessi, S. R. and Bhot, A. V. (1993): "Convenient synthesis of decalin systems of bioactive terpenoids"; *Tetrahedron*, **49**, 2767-2782.
- 96- LaClair, J. J.; Lansbury, P. T.; Zhi, Hoogsteen, K (1995): "A stereoselective synthesis

- total synthesis of (\pm)-Alliacol A and congeners of *Marasmius Alliaceus*"; *J. Org. Chem.*, **60**, 4822-4833.
- 97- Krishnan, S.; Kuhn, D. G.; Hamilton, G. A. (1977): "Direct oxidation in high yields of some polycyclic aromatic compounds to arene oxides using hypochlorite and phase transfer catalysts"; *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8121-8123.
- 98- a) Anderson, W. K.; Veysoglu, T. (1973): "A simple procedure for the epoxidation of acid-sensitive olefinic compounds with m-chloroperbenzoic acid in alkaline biphasic solvent system"; *J. Org. Chem.* **38**, 2267-2268. b) Ituma, M; Ziffer, H. (1979): "Convenient method for the preparation of reactive oxiranes by direct epoxidation": *J. Org. Chem.* **44**, 1351-1352.
- 99- Greene, A. E.; Luche, M. J. and Serra, A. A. (1985): "An efficient, enantioconvergent total synthesis of natural Hirsutic acid C" *J. Org. Chem.* **50**, 3957-3962.
- 100- Stork, G.; Sher, P. M. (1986): "A catalytic Tin system for trapping of radicals from cyclization reactions. Regio and stereocontrolled formation of two adjacent centers" *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 303-304.
- 101- Baldwin, J. E. (1976): "Rules of ring closure" *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 734-736.
- 102- Stork, G.; Mook, R. (1983): "Vinyl radical cyclization. 2. Dicyclization via selective formation of unsaturated vinyl radicals by intramolecular addition to triple bonds. Applications to the synthesis of butenolides and furans"; *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3720-22.
- 103- Begley, M. J.; Ladlow, M.; Pattenden, G. (1988): "Intramolecular free radical cyclisations onto enol ethers. A general synthesis of α -alkyl- β -oxy- and β -methylene- γ -oxy-butylolactones" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1095-1988.
- 104- Otera, J.; Nozaki, H. (1986): "Distannoxane-catalyzed cleavage of acetals and silyl ethers"; *Tetrahedron Lett.* **27**, 5743-46.
- 105- Otera, J.; Mizutani, T.; Nozaki, H. (1989): "Unusual rate acceleration in the presence of

- aldehydes of distannoxane-catalyzed acetalization of ketones and deactivated aldehydes: A new mode of carbonyl activation”; *Organometallics* **8**, 2063-65.
- 106- Miller, R. B. ; Gutierrez, C. G.; (1978): “Synthesis of 9,9-Dimethyl-2-methoxy-5-benzosuberone. An Unexpected Failure of Benzylic Oxidation”; *J. Org. Chem.* **43**, 1569-77.
- 107- Jones, A. (1956): “Oxidation with chromium trioxide in sulfuric media”; *J. Chem. Soc.*, 2456-2457.
- 108- Hudlický, M. (1990): “Oxidations inorganic chemistry”; ACS Monograph 186, A. C. S.
- 109- a) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. (1975): “Dimethyl sulfoxide-trifluoroacetic anhydride. A new and efficient reagent for the preparation of iminosulfuranes”; *J. Org. Chem.* **40**, 2758-64; b) Tidwell, T. T. (1990): “Oxidation of alcohols by activated dimethyl sulfoxide and related reactions: An update”; *Synthesis*, 857-70.
- 110- Lee, E.; Choi, I.; Song, S. Y. (1995): “Tertiary alcohol synthesis from secondary alcohol via C-H insertion”; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 321-22.
- 111- Burns, P. A.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. (1994): ‘The synthesis and some chemical reactions of a 5a-methyl-2H-naphtho[1,8-b,c]furan”; *Can. J. Chem.*, **72**, 42-50.
- 112- Fleming, I. (1976): “Frontier orbitals and organic chemical reactions” John Wiley and Sons, pag. 190-191. Mc Murry, J. E.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. (1975): “ Total synthesis of Eremophilone”; *J. Org. Chem.* **40**, 1829-1832.
- 113- Beckwith, A. L. J. ; Roberts, D. H. (1986): “Formation of some bi and tricyclic systems”; *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 5893-5901.
- 114- Fullerton, D. S.; Chen, C. (1976): “In situ oxidations with Collins reagent” *Synth. Comm.* **6**, 217-220.
- 115- a) Salmond, W. G.; Barta, M. A. y Havens, J. L. (1978): “Allylic oxidations with 3,5-

- dimethyl pyrazole. Chromium trioxide complex. Steroidal Δ^5 -7-ketones”; *J.Org.Chem.* **43**, 2057-2059; b) Corey, E. J. y Fleet, G. W. J. (1973): “Chromium trioxide- with 3,5-dimethyl pyrazole complex as a reagent for oxidation of alcohols to carbonyl compounds”; *Tetrahedron Lett.* 4499-4501.
- 116- Salvador, J.A.r.; Sá e Melo, M. Y.; Campos Neves, A. S. (1997): “Copper-catalysed allylic oxidation of Δ^5 -steroids by *t*-butyl hidroperoxide”; *Tetrahedron Lett.* **38**, 119-22.
- 117- a) Stork, G.; La Clair, J. J.; Spargo, P.; Nargund, R. Totah, N. (1996): “Stereocontrolled synthesis of (\pm)-12^a-Deoxytetracycline”; *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3741-42; b) White, J., Shin, H. (1997): “Stereoselective approach to the dihydroagarofuran framework via directed intramolecular radical addition”; *Tetrahedron Lett.* **38**, 1141-44. 120
- 118- Stork, G.; Mook Jr., R.; Biller, S. A.; Richnosky, S. D. (1983): “Free-Radical Cyclization of Bromoacetals. Use in the Construction of Bicyclic Acetals and Lactones” *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 3741-42.
- 119- Mc Murry, J. E.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. (1975): “Total Synthesis of Eremophilone”; *J. Org. Chem.*, **40**, 1829-32.
- 120- a) Eschinari, E. H. (1970): “The Aluminium alkoxide rearregement of epoxides. II. Rearregement of 3,4-epoxy-cis- and trans-p-menthane”; *J. Org. Chem.*, **35**, 1598-1600; b) González Sierra, M.; Colombo, M. I.; Olivieri, A. C.; Zudenigo, M. E.; Rúveda, E. A. (1984): “Stereospecific transformation of Grindelic acid into the antifeedant 6 α -hidroxygrindelic acid, its 6 β -epimer, and other related natural diterpene acids”; *J. Org. Chem.* **49**, 4984-4988.
- 121- a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. (1973): “A mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. The first organoselenium reagent”; *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2697-2699; b) Barlett, P. A.; McQuaid, L. A. (1984): “Total synthesis of (\pm)- Methyl Shikimate and (\pm)- Phosphoshikimic acid”; *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 7854-7860.

- 122- Dauben, W. G. (1972): *J. Org. Chem.* **42**, 682-690.
- 123- Demuth, M.; Ritterskamp, P.; Weigt, E. Schaffner, K. (1986): "Total synthesis of (-) - Coriolin"; *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4149-4154.
- 124- Janaki, S. N.; Subba Rao, G. S. R. (1997): "Synthesis based on cyclohexadienes. Part 21. Total synthesis of (±)-Hinesol and (±)-10-*epi*-Hinesol"; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 195-200.
- 125- Los compuestos que poseen formula en lugar de número han sido preparados en nuestro laboratorio en el marco de otro proyecto ajeno a esta tesis.
- 126- H₂SO₄ cc -ácido acético (2,5 % v/v: 2,5 % v/v: 0,25 % v/v respectivamente) disuelto en Etanol absoluto.
- 127- Un gramo de molibdato de amonio se disolvió en 10 ml de agua caliente. A la solución anterior se le agregaron 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se la diluyo a 100 ml con ácido sulfúrico al 5 %.

Espectros

Integral

0.9998

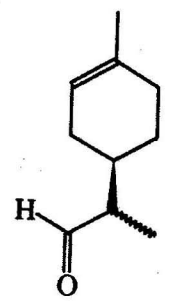
1.2022

12.109

1.3543

3.2908

(ppm)



9.6639
9.6551
9.6507
9.6419

5.3561

2.2858

1.9618

1.3885

1.3577

1.0909

1.0777

1.0703

1.0557

1.0425

1.0352

Integral

1.0967
1.0718
1.0615
1.0366

1.9266
1.6216

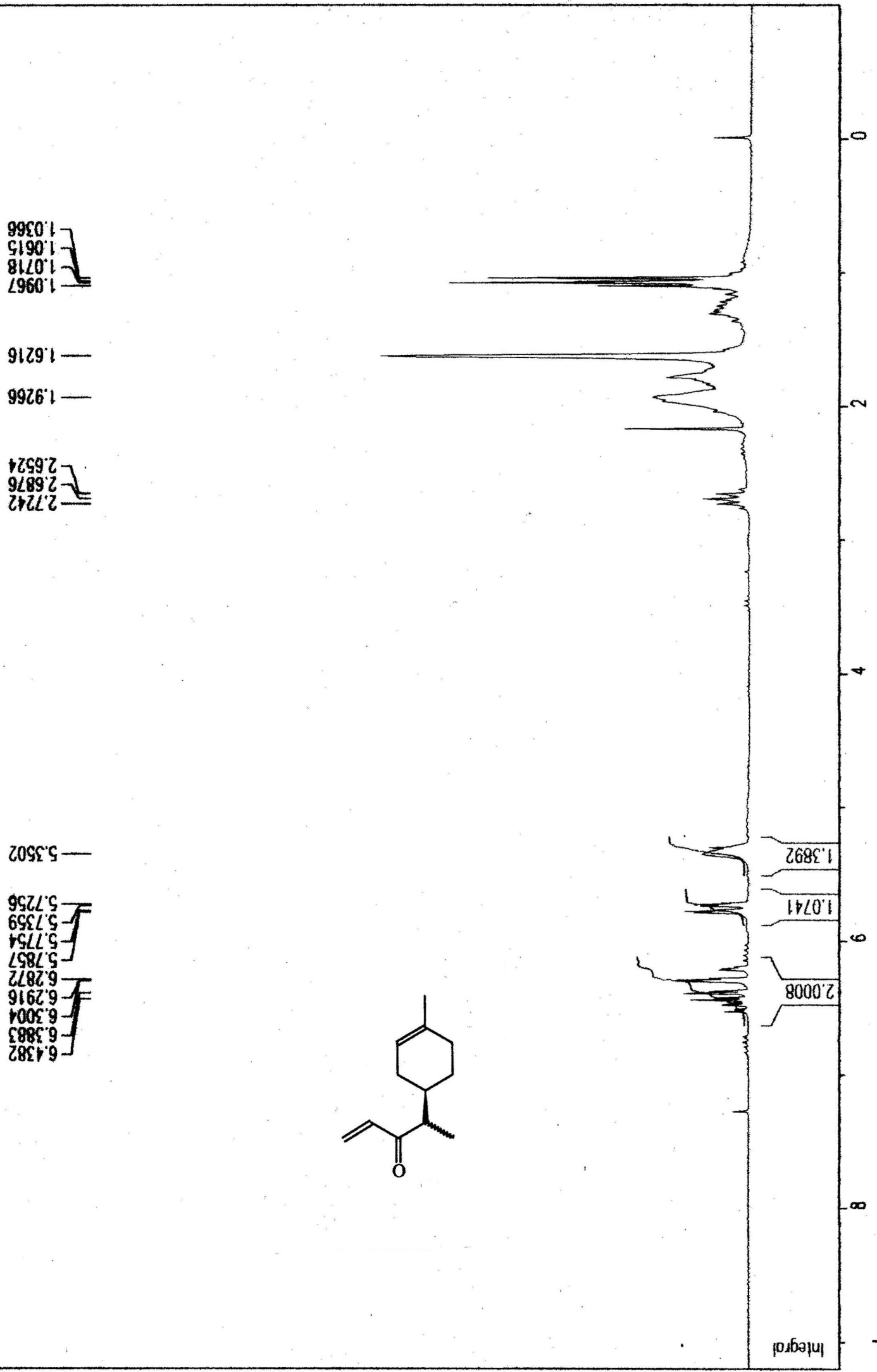
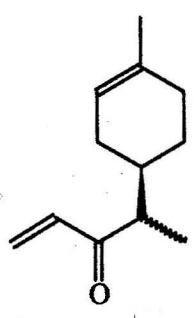
2.7242
2.6876
2.6524

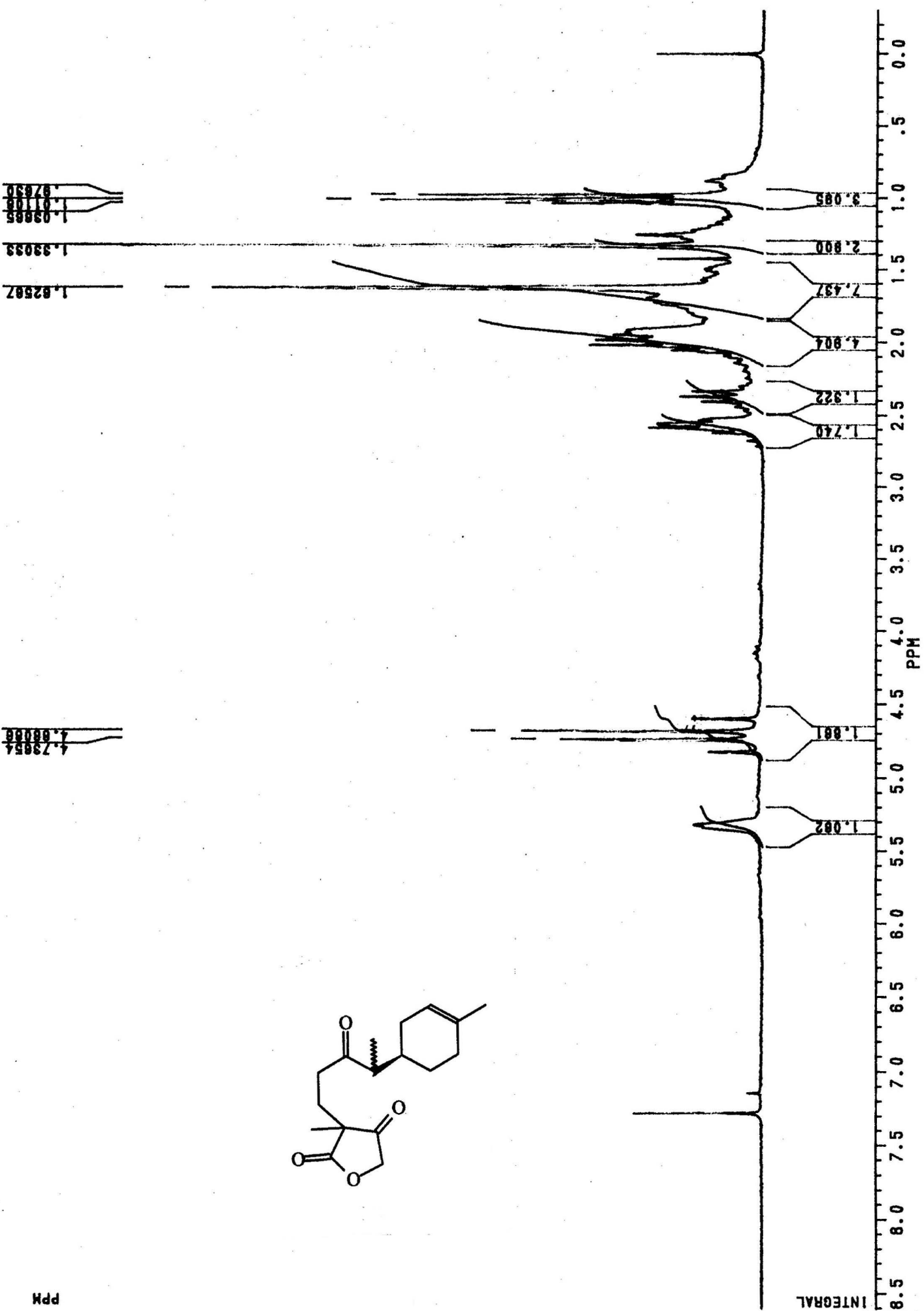
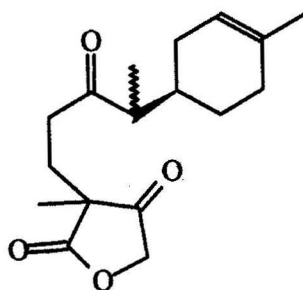
5.3502

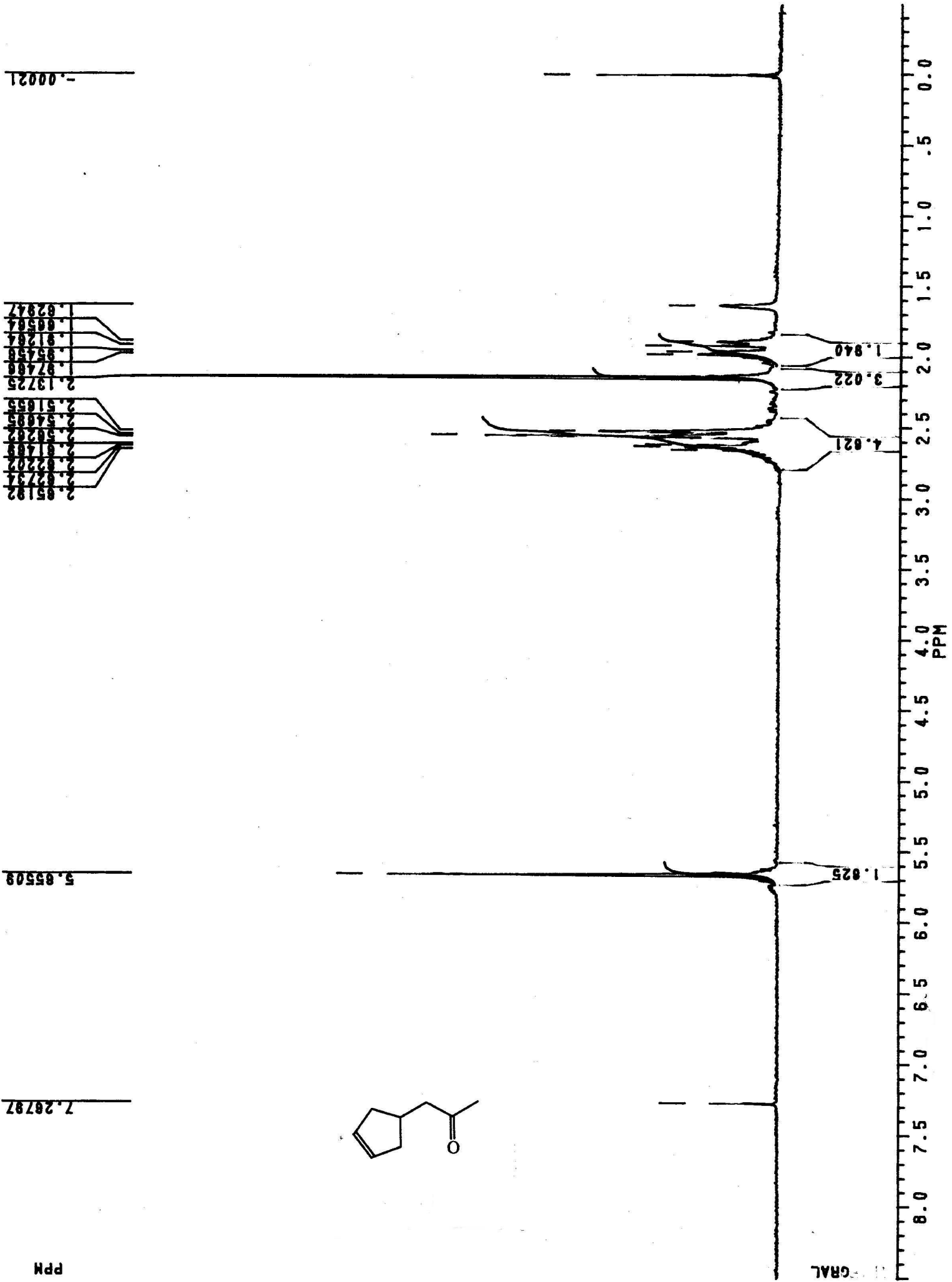
6.4382
6.3883
6.3004
6.2916
6.2872
5.7857
5.7754
5.7359
5.7256

1.3892
1.0741
2.0008

(ppm)







-0.0021

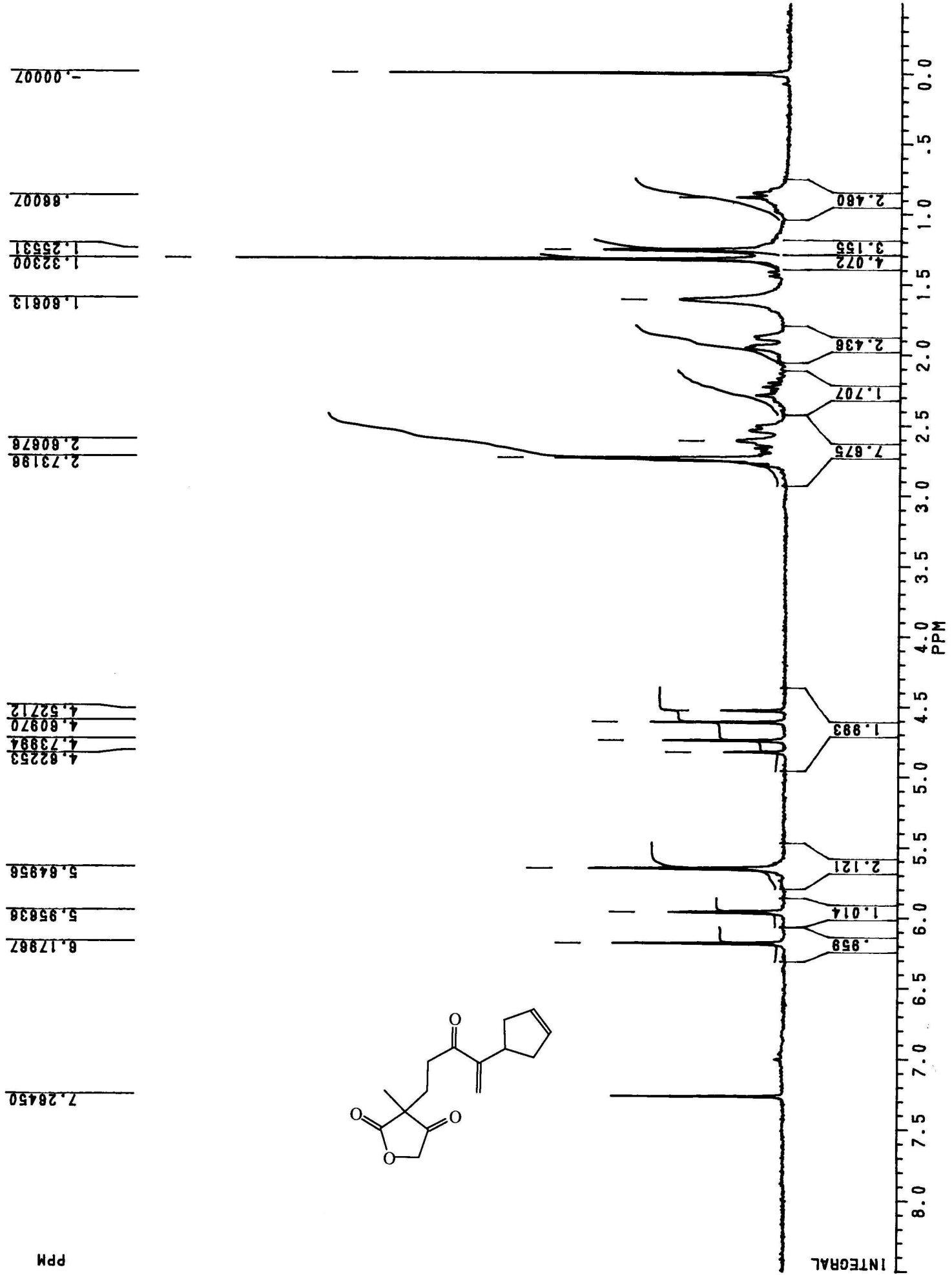
2.85192
2.82202
2.81488
2.50202
2.54095
2.51055
2.13725
1.97488
1.85458
1.81204
1.66564
1.02947

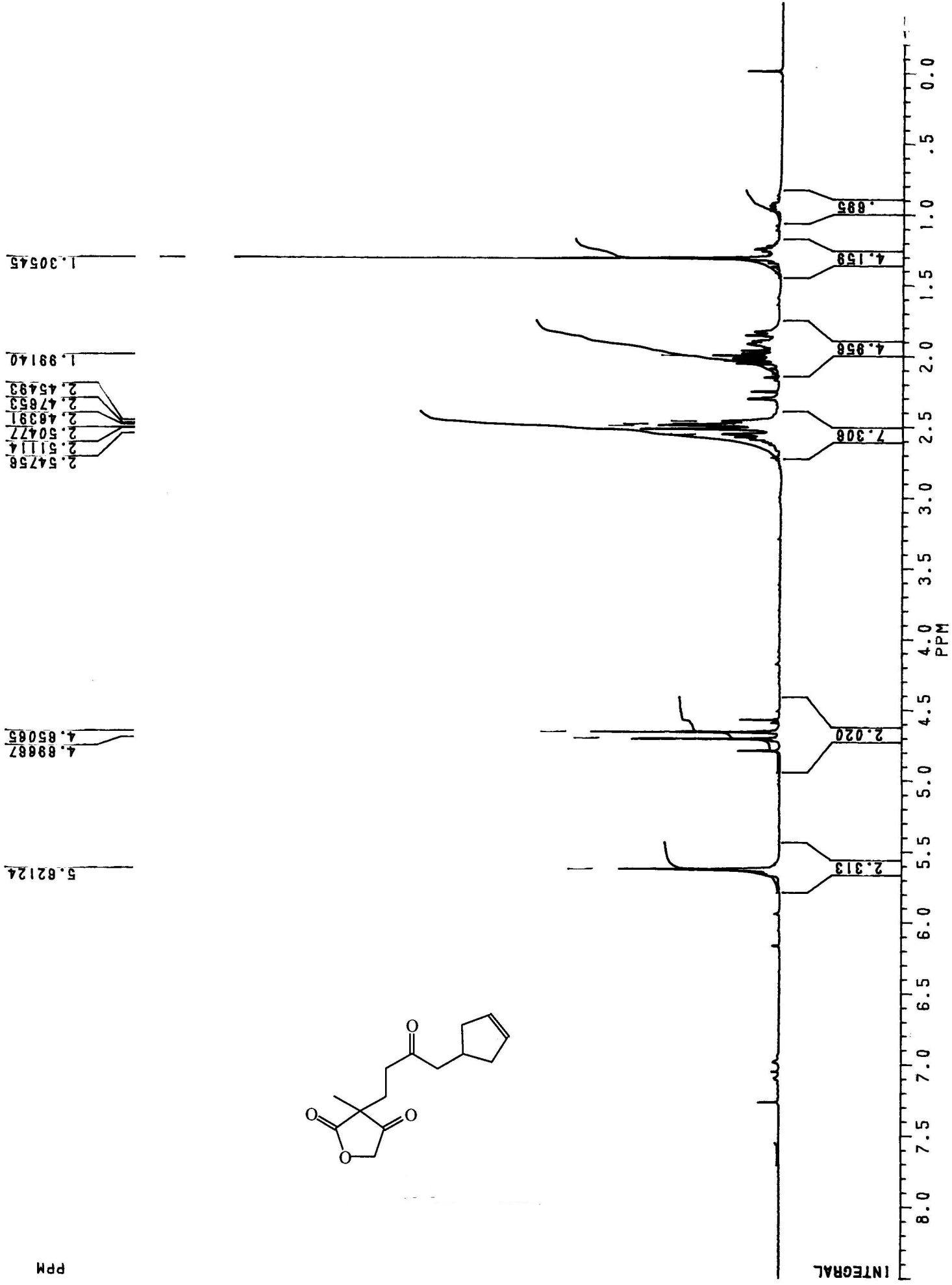
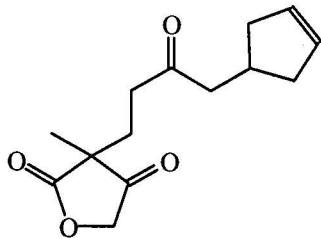
5.65509

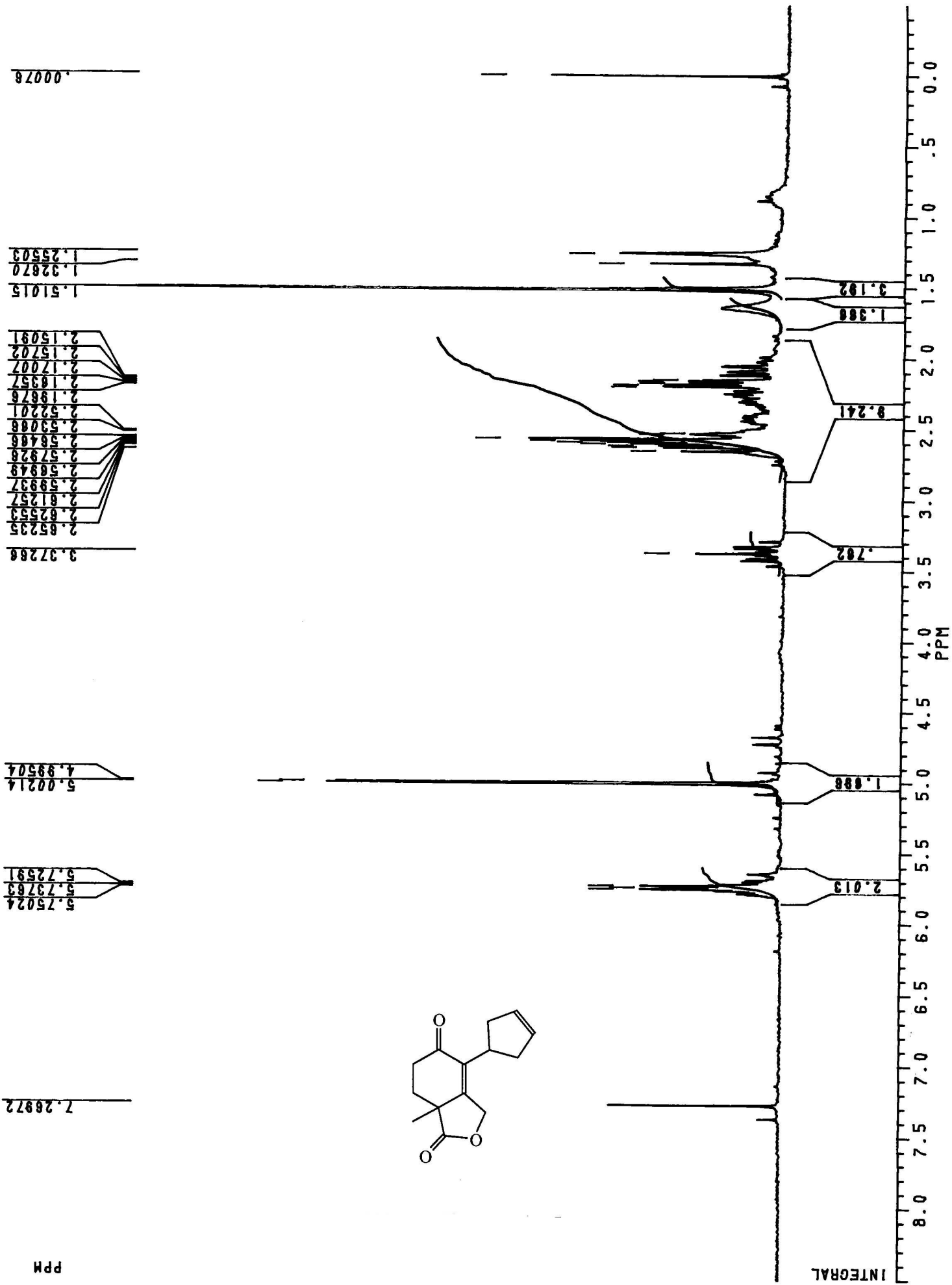
7.26797

PPM

GRAL

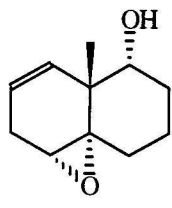
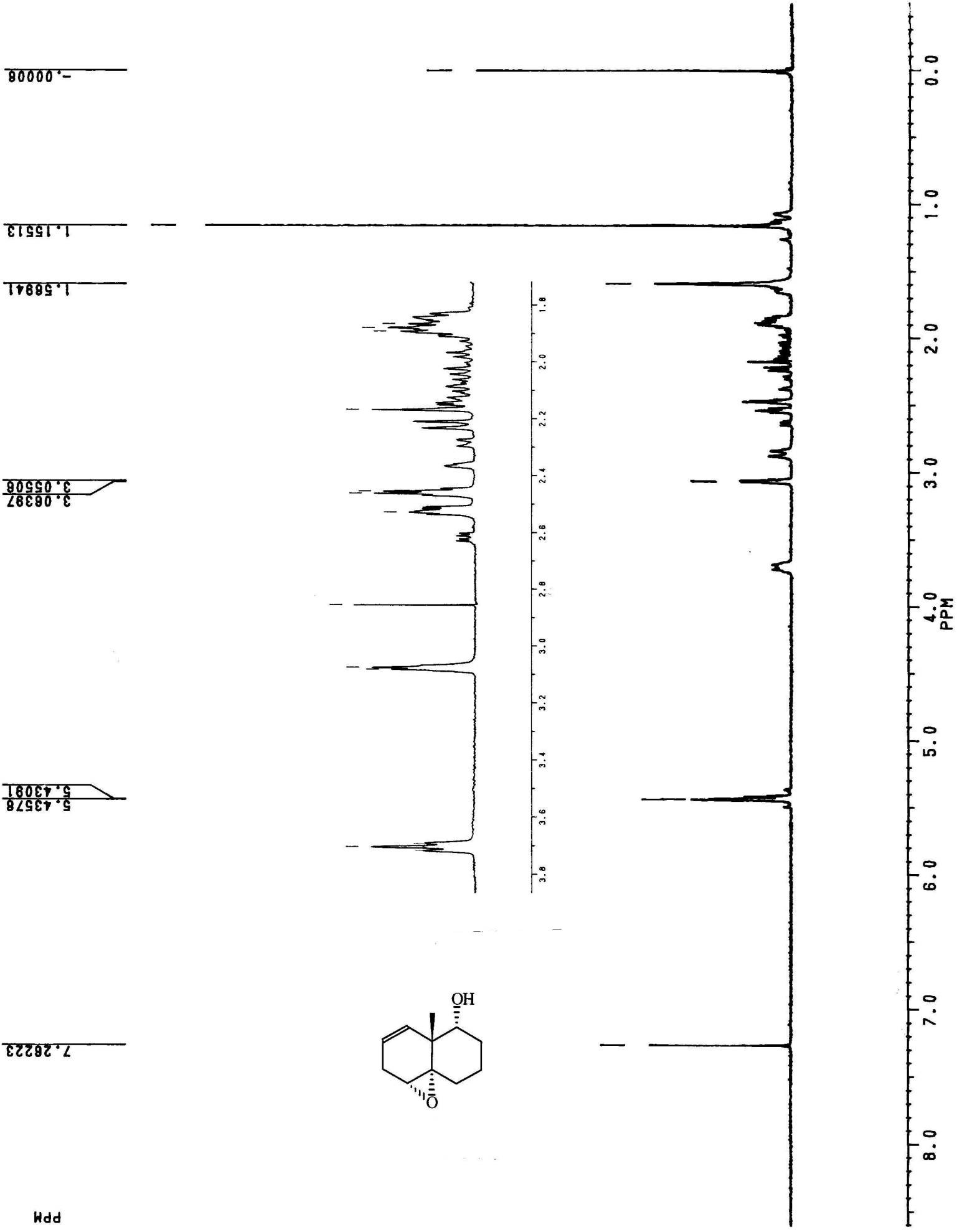


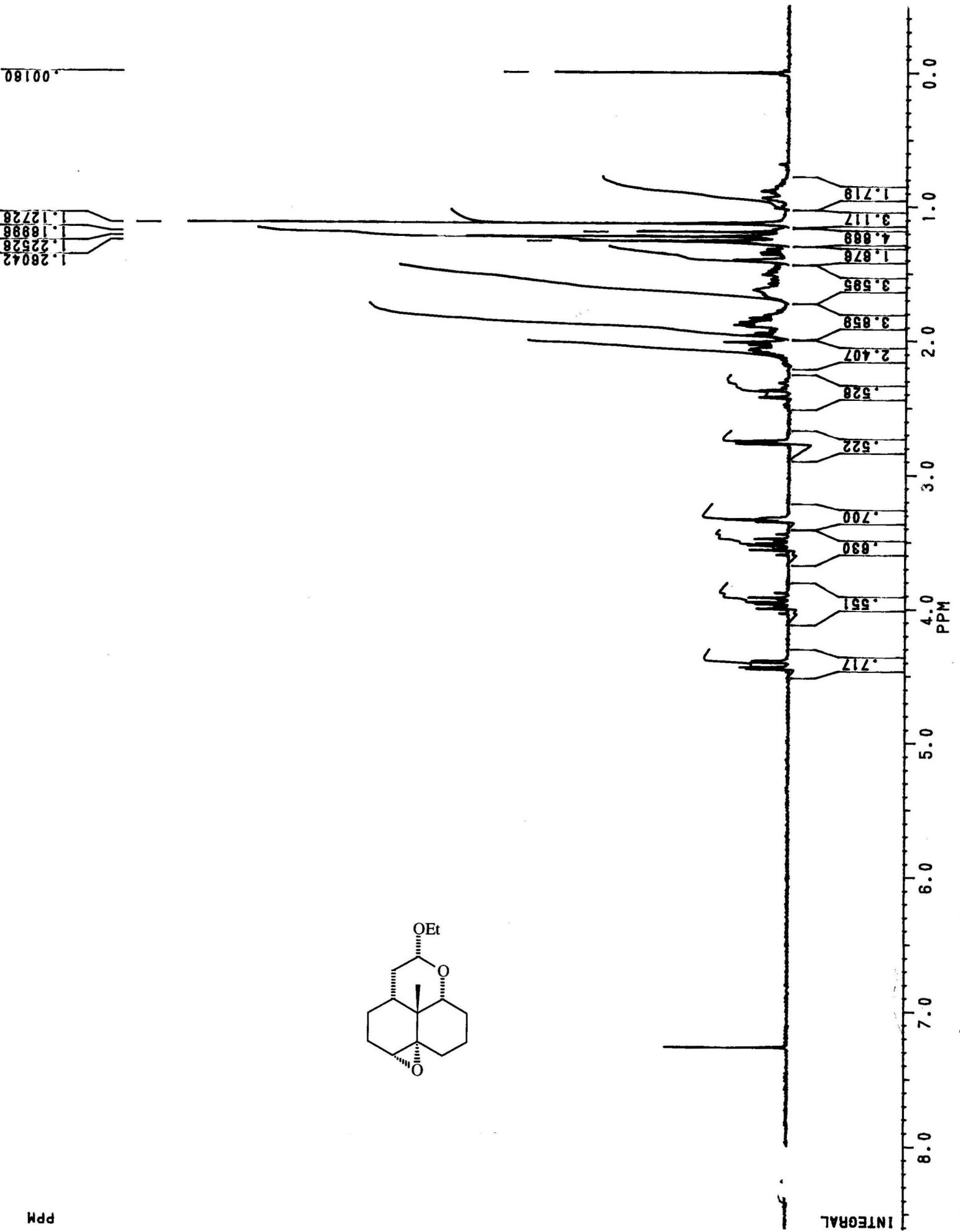


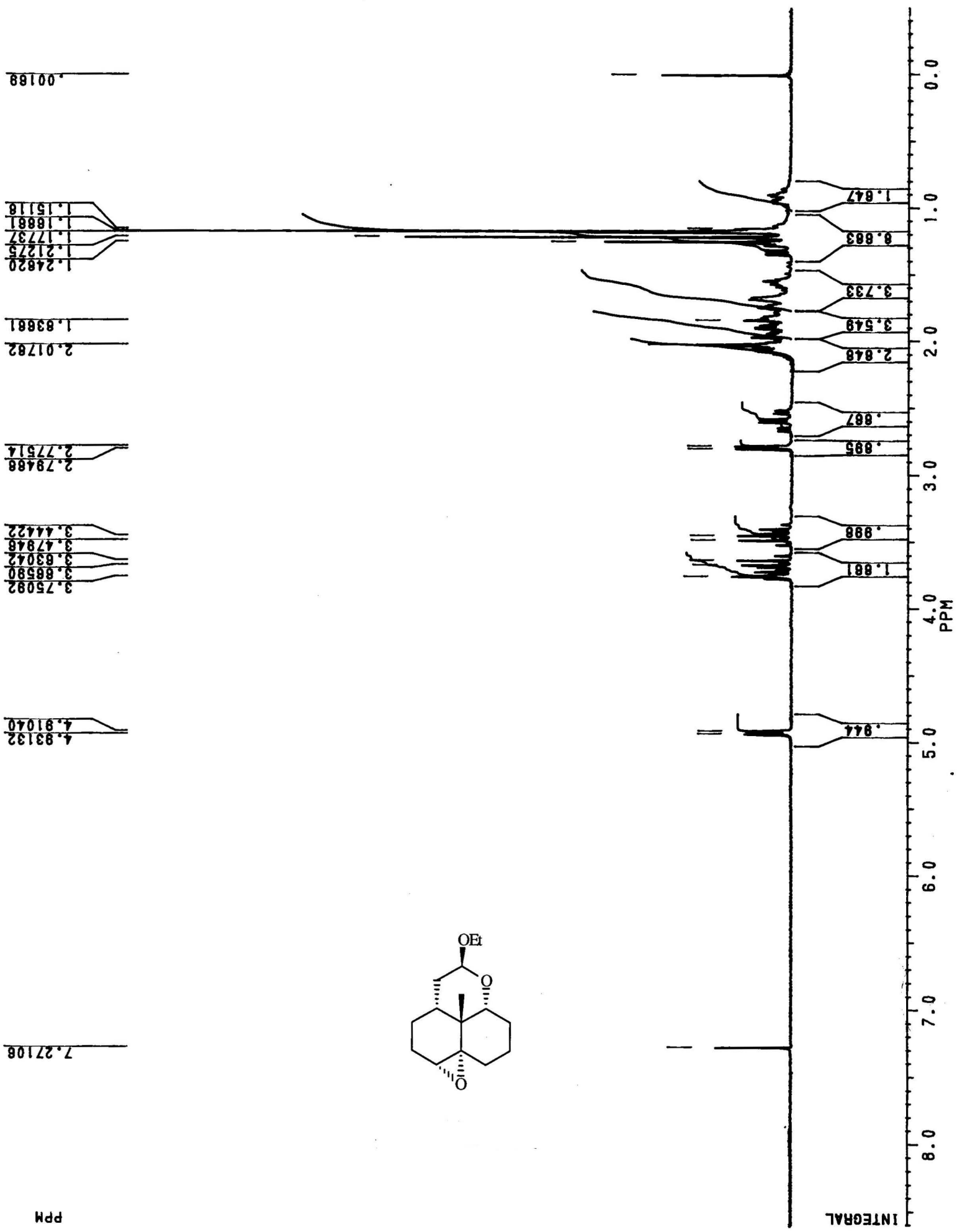


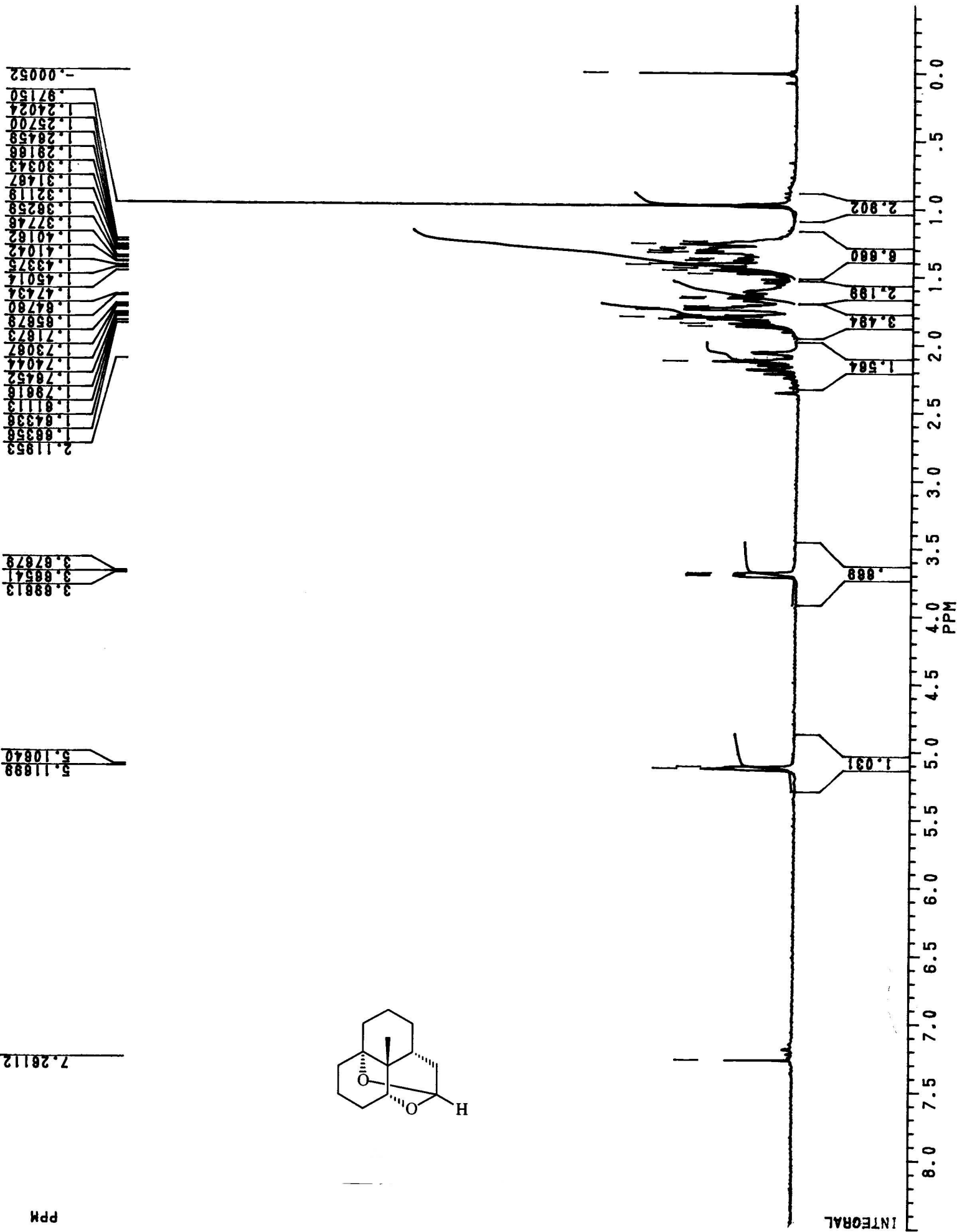
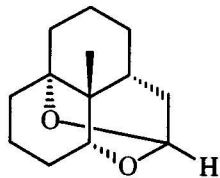
PPM

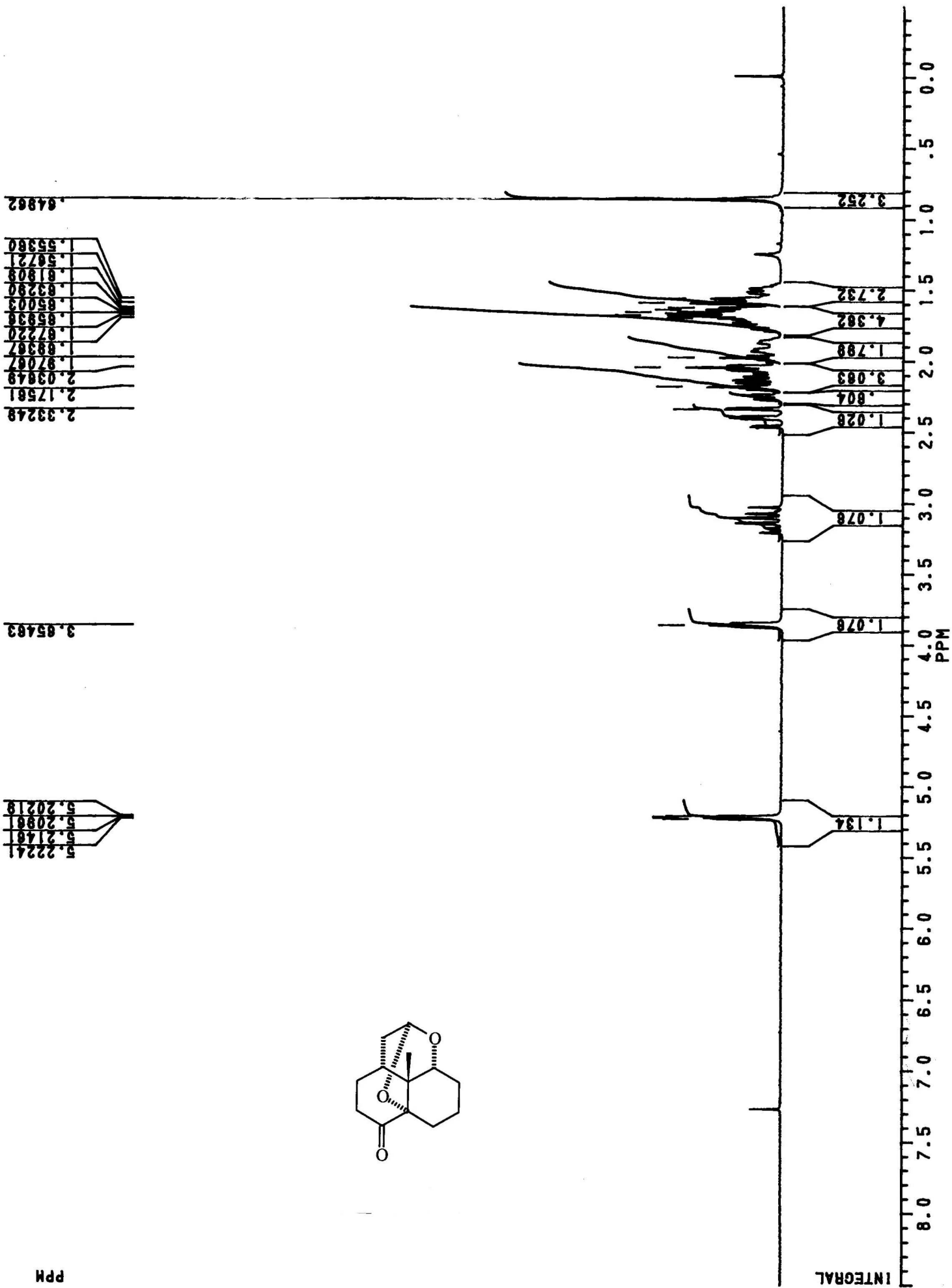
INTEGRAL





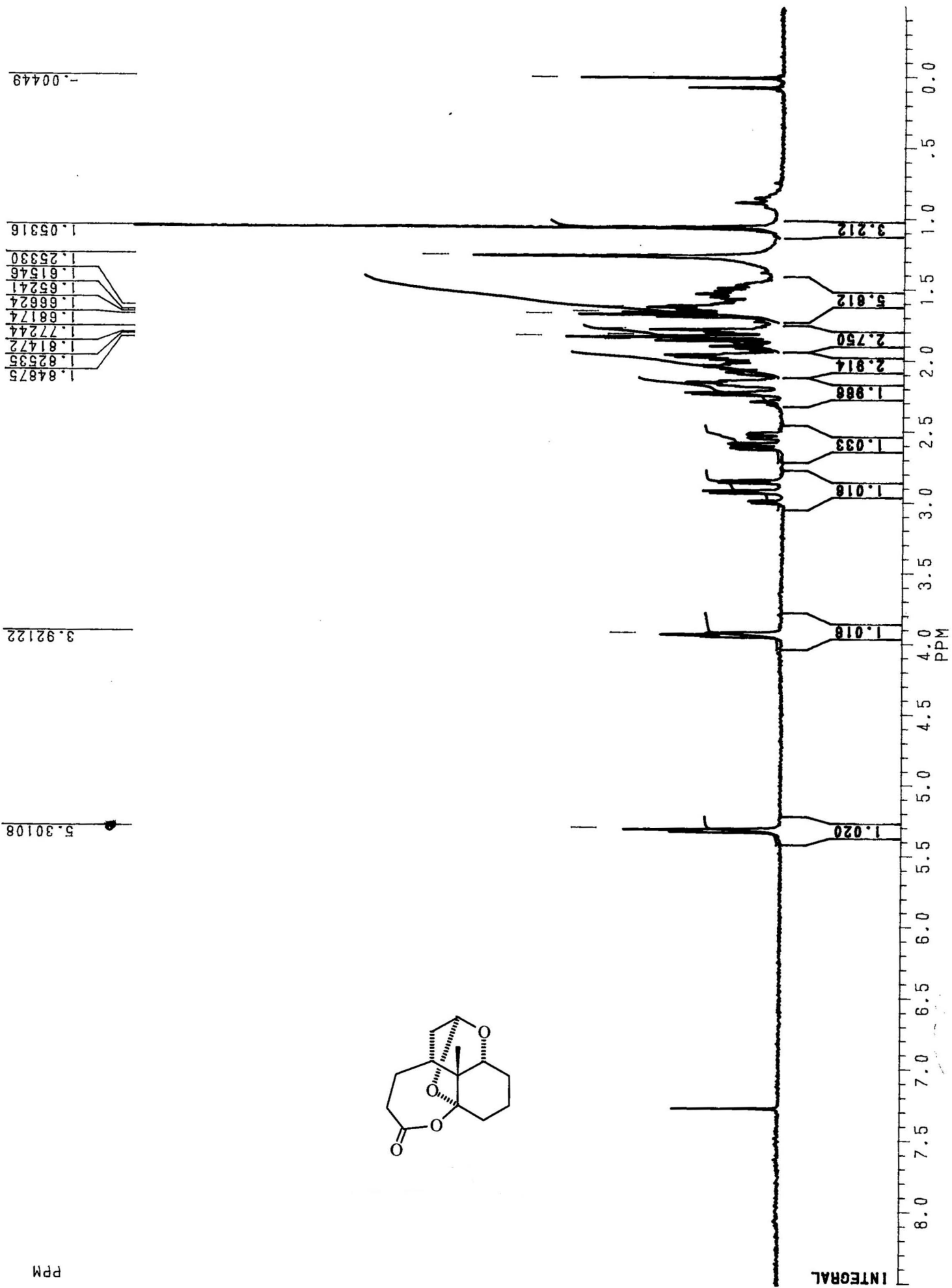
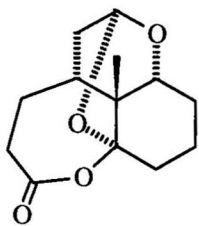


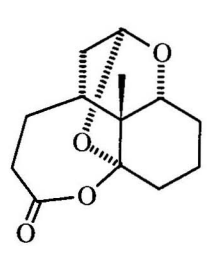
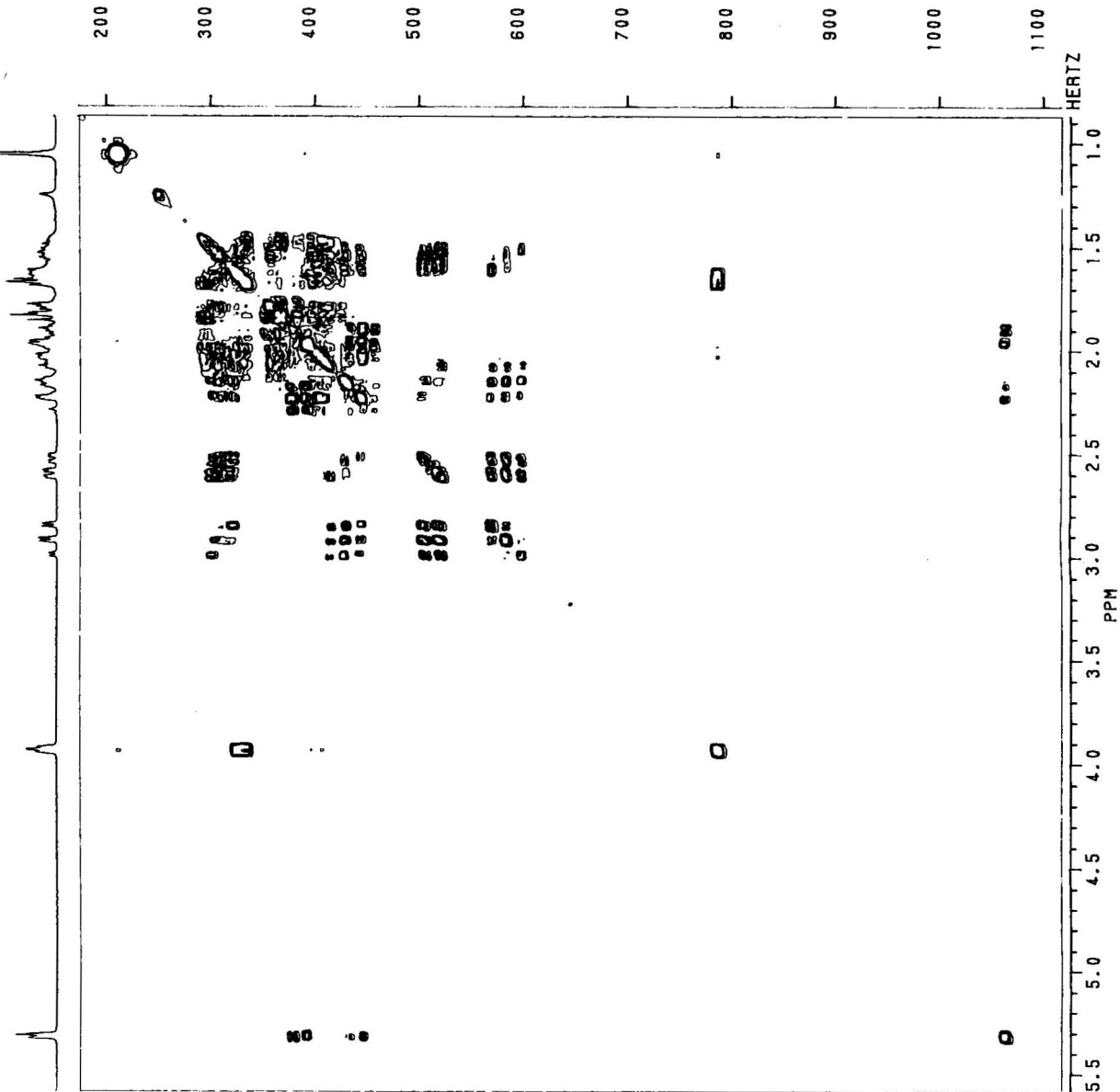


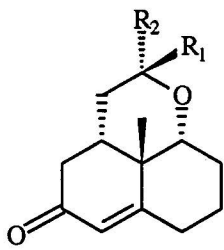
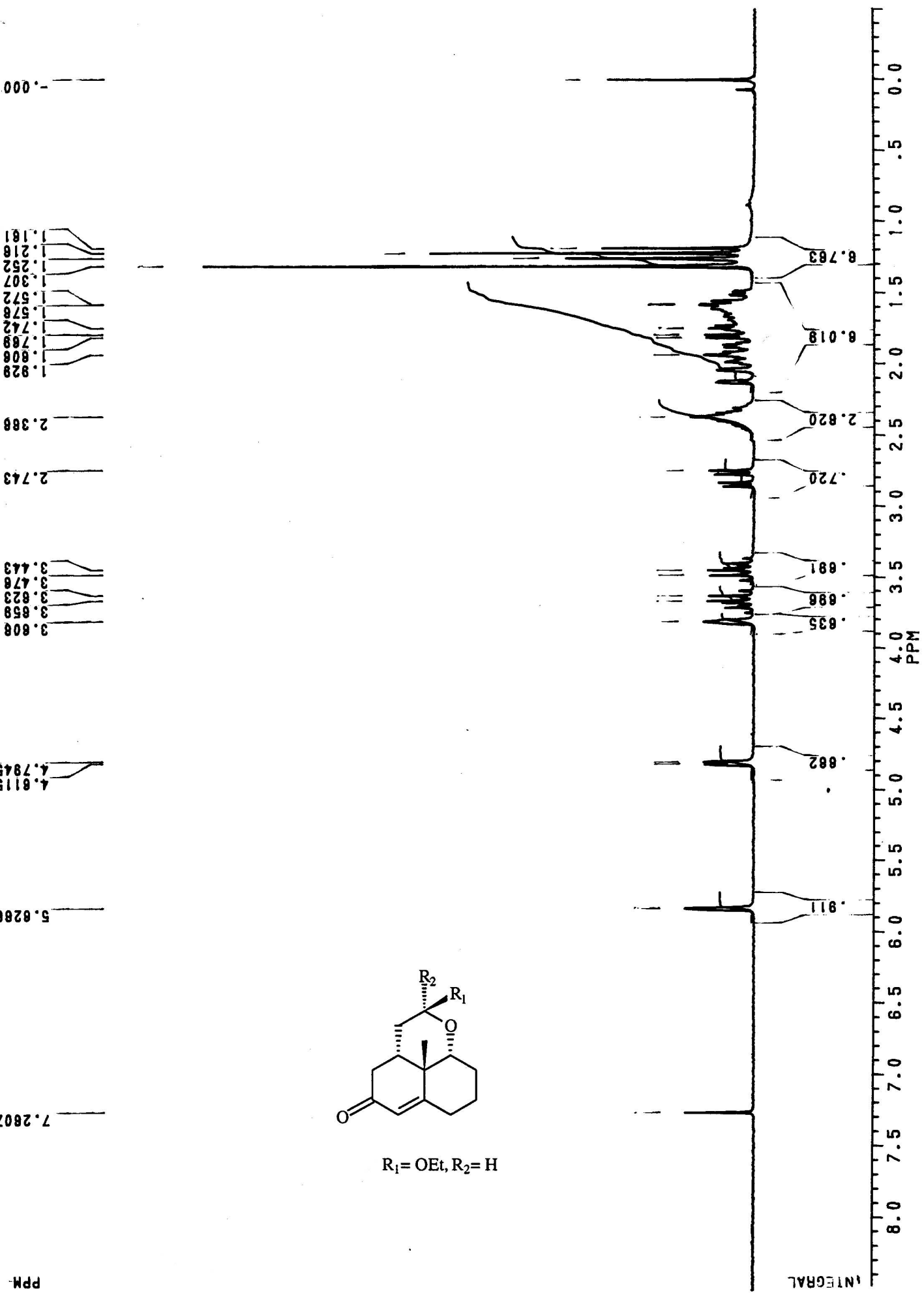


PPM

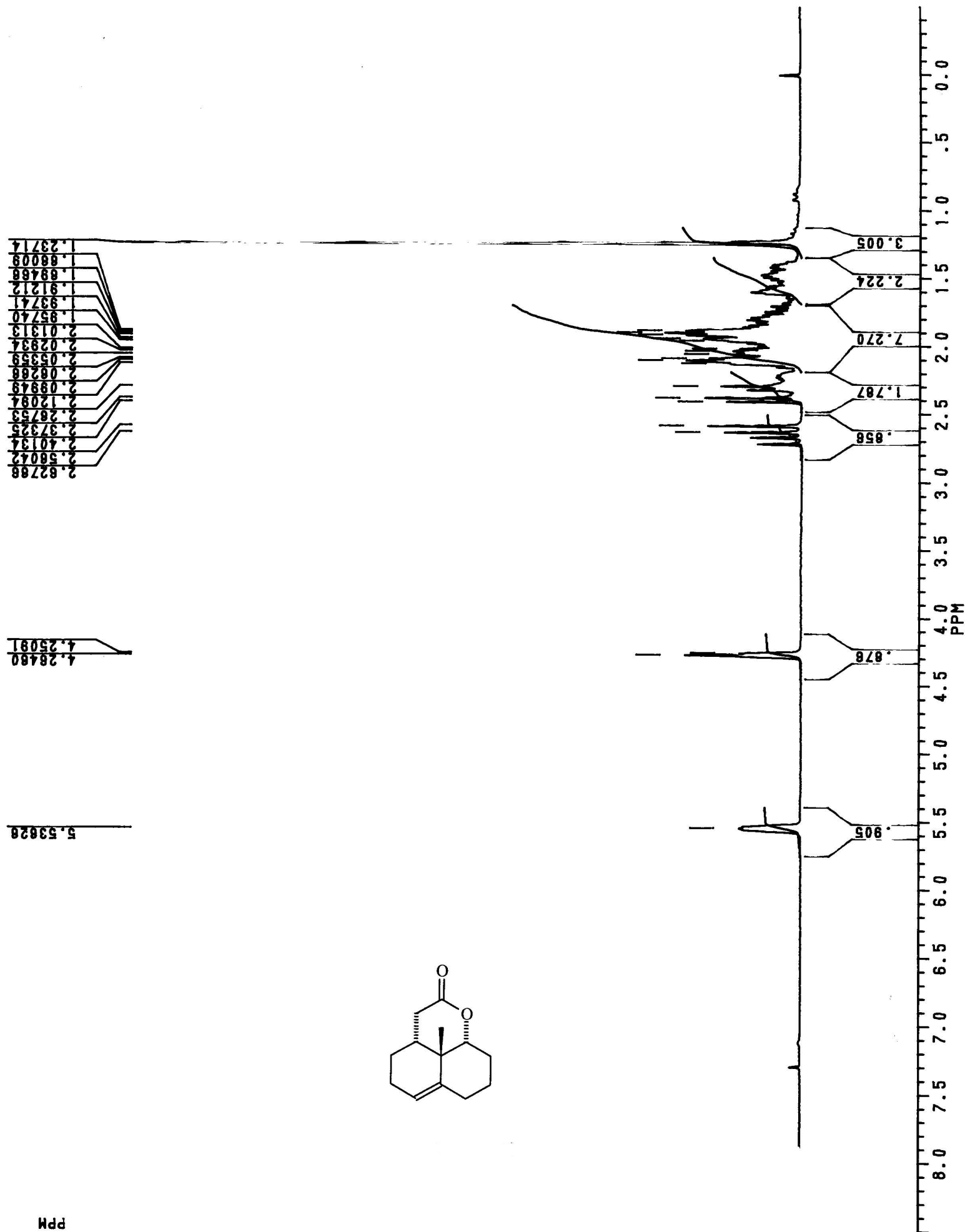
INTEGRAL







R₁ = OEt, R₂ = H



ppm

3.2638
 3.2858
 3.6758
 3.7081
 3.7315
 3.7652
 4.1905
 4.2110
 4.2476
 4.2579
 4.2682
 4.2770
 4.3136
 4.3341
 5.0467

7.2607
 7.5276
 7.5408
 7.5584

