

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO

SOSTENIBLE

**DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA
PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
6,7-EPOXIFARNESOL**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

José Manuel González González

2018

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2017-2018

D. José Manuel González González, graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada “**Diseño y desarrollo de una estrategia para la síntesis estereoselectiva de 6,7-epoxifarnesol**” bajo la tutela de **D. Félix Rodríguez Iglesias**, Profesor Titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo, y **D. Francisco Javier Fañanás Vizcarra**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Los tutores certifican que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como *Trabajo Fin de Máster* del *Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible* correspondiente al curso académico 2017-2018.

Oviedo, Julio de 2018



Fdo.: José Manuel González González



Fdo.: Félix Rodríguez Iglesias



Fdo.: Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Abreviaturas

δ: desplazamiento químico

μL: microlitro

Ac: acetilo

AcOEt: acetato de etilo

ATP: adenosín trifosfato

cat: catalizador

CoA: Coenzima A

COSY: Correlation Spectroscopy

d: doblete

dd: doble doblete

ddd: doble doblete de dobletes

DEPT: transferencia de polarización aumentada y no distorsionada

DHP: dihidropirano

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMAPP: dimetilalil pirofosfato

DMP: periodinano de Dess Martin

DMSO: dimetilsulfóxido

E: electrófilo

ee: exceso enantiomérico

eq: equivalente

Et: etilo

Et₂O: éter dietílico

FPP: farnesil pirofosfato

g: gramo

GPP: geranil pirofosfato

GGPP: geranilgeranilo pirofosfato

h: hora

Hex: hexano

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMG: (*S*)-3-hidroxi-3-metilglutaril

HMGR: HMG reductasa

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

Hz: hercio

Im: imidazol

IPP: isopentenil pirofosfato

ⁱPr: isopropilo

J: constante de acoplamiento

LBA: Lewis Acid-Assisted Brønsted Acid

m: multiplete

MCPBA: ácido *meta*-cloroperbenzoico

Me: metilo

mg: miligramo

mL: mililitro

mmol: milimol

NADPH: nicotinamida adenina
dinucleótido fosfato (forma reducida)

OTf: triflato

PCC: clorocromato de piridinio

Ph: fenilo

ppm: partes por millón

PPTS: *para*-toluenosulfonato de piridinio

Rf: factor de retención

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Rto.: rendimiento

s: singulete

t: triplete

t.a.: temperatura ambiente

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TBS: *tert*-butildimetilsililo

TFA: trifluoroacetato

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

TLC: cromatografía de capa fina

TMS: trimetilsililo

UV: ultravioleta

Índice

Introducción general	1
1. Terpenos	2
2. Ciclaciones biomiméticas de polienos	10
2.1. Agente iniciador (Y)	11
2.2. Grupo iniciador (G)	14
2.3. Grupo terminador (T)	17
3. Terpenos cíclicos con sustituyentes prenilo	20
Discusión de resultados	23
1. Objetivo	24
2. Análisis retrosintético	26
3. Protección del geraniol. Síntesis del tetrahidropiraniéter 8	27
4. Reacción de epoxidación. Síntesis del epóxido 7	28
5. Isomerización del epóxido. Síntesis del alcohol alílico 6	30
6. Reagrupamiento de Johnson–Claisen y posterior reducción	32
7. Protección del alcohol 10	34
8. Epoxidación de los sustratos protegidos	36
9. Síntesis del alcohol 18	38
10. Reacción de oxidación. Síntesis del aldehído 4	39
Parte experimental.....	41
1. Aspectos generales	42
1.1. Condiciones de trabajo	42
1.2. Disolventes	42
1.3. Reactivos.....	42
1.4. Cromatografía.....	42
2. Técnicas analíticas	43

2.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.....	43
3. Protección del geraniol. Síntesis del tetrahidropiraniéter 8	44
4. Reacción de epoxidación. Síntesis del epóxido 7	45
5. Isomerización del epóxido. Síntesis del alcohol alílico 6.....	47
6. Reagrupamiento de Johnson–Claisen seguido de reducción.....	48
6.1. Síntesis del éster 5.....	48
6.2. Síntesis del alcohol 10	49
7. Protección del alcohol 10	51
7.1 Síntesis del sililenoléter 10a	51
7.2 Síntesis del acetato 10b.....	53
8. Epoxidación de los sustratos protegidos.....	54
9. Síntesis del alcohol 18	57
Conclusiones	59
Bibliografía.....	61
Espectros representativos	65

Introducción general

1. Terpenos

Los terpenos, también denominados terpenoides o isoprenoides, son probablemente la familia más numerosa de productos naturales (alrededor de 30.000 terpenos han sido descritos hasta la fecha) encontrados en mayor o menor cantidad en todo tipo de organismos vivos, ya sean plantas, animales, microorganismos, etc.¹ Por ejemplo, la fragancia que se percibe al triturar las hojas de algunas plantas o al pelar ciertas frutas se debe a la liberación de terpenos, que en su mayoría son compuestos volátiles. Los compuestos de este tipo, ya sea en forma de aceites o bien de extractos, han tenido diversas utilidades desde la antigüedad como ingredientes de aromas, conservantes, perfumes, medicinas y pigmentos. Hoy en día, son sustancias importantes para las industrias farmacéutica, alimentaria, agroquímica y cosmética.²

Algunos de los químicos de finales del siglo XIX se percataron de que los esqueletos carbonados de los terpenos se podían subdividir en un número entero de unidades de un fragmento ramificado de 5 átomos de carbono (C₅). Ese fragmento tenía la estructura del isopreno (2-metil-1,3-butadieno), de ahí la denominación de isoprenoides (Figura 1). Esto originó la conocida expresión “estructura divisible en unidades de isopreno”.

Otto Wallach (Premio Nobel de Química 1910) y Leopold Ružička (Premio Nobel de Química 1939) contribuyeron al establecimiento de la denominada *regla isoprénica*, según la cual *los esqueletos carbonados de los terpenos son divisibles en un número entero de unidades isoprénicas conectadas cabeza con cola* (Figura 1).³ Existen algunos ejemplos que se consideran estructuras terpénicas a pesar de que algunas de sus unidades de isopreno no están conectadas cabeza con cola de forma estricta.

¹ Breitmaier, E. *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones* Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

² Sell, C. S. *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.

³ Marco, J. A. *Química de los productos naturales*, Editorial Síntesis, **2010**.

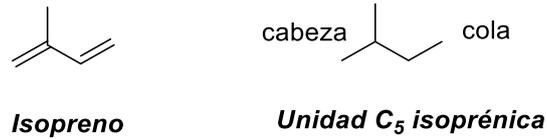


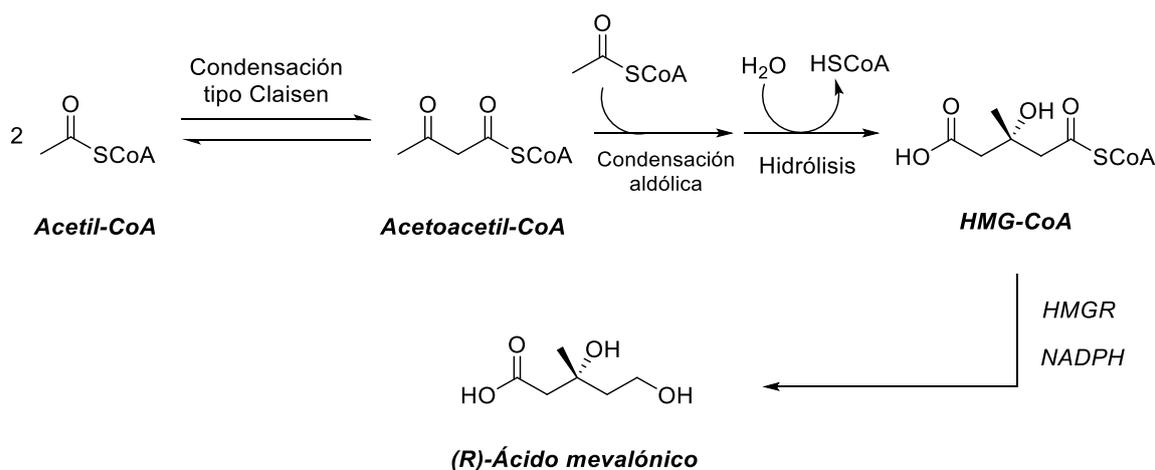
Figura 1. Regla isoprénica

Los terpenos se clasifican en base al número de unidades isoprénicas que contienen en su estructura y, por lo tanto, en función del número de átomos de carbono de que contiene su esqueleto carbonado, que será siempre un múltiplo de 5:

- Hemiterpenos (C₅)
- Monoterpenos (C₁₀)
- Sesquiterpenos (C₁₅)
- Diterpenos (C₂₀)
- Sesterpenos (C₂₅)
- Triterpenos (C₃₀)
- Tetraterpenos (C₄₀)
- Politerpenos (>C₄₀)

La biosíntesis de los terpenos se inicia con su precursor biogénico, el acetil-coenzima A (acetil-CoA). Dos moléculas de acetil-CoA se ensamblan mediante una condensación tipo Claisen para dar acetoacetil-CoA, que actúa como aceptor de enolato en una condensación tipo aldólica con una tercera molécula de acetil-CoA (Esquema 1).⁴ Después de un proceso de hidrólisis, se genera el (S)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (Esquema 1). La hidrólisis del grupo tioéster del enzima constituye la fuerza impulsora del proceso, ya que esta condensación aldólica no es favorable termodinámicamente al actuar el compuesto menos ácido (acetil-CoA) como generador de enolato.

La etapa clave de la secuencia es la reducción que experimenta HMG-CoA, mediada por el HMG-CoA reductasa (HMGR), un enzima dependiente del cofactor NADPH, generando el (R)-ácido mevalónico, un intermedio de gran relevancia en la biosíntesis de terpenos (Esquema 1).



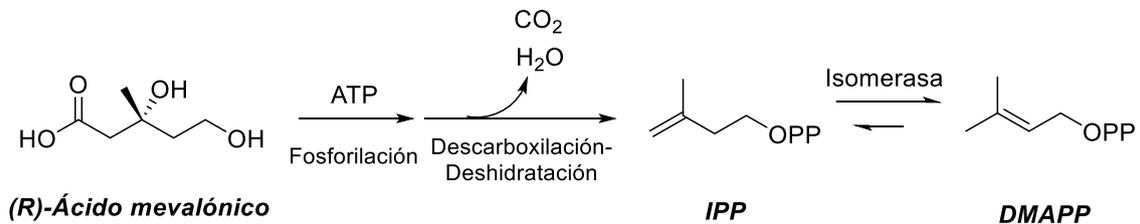
Esquema 1. Biosíntesis del ácido mevalónico

El (R)-ácido mevalónico es un intermedio clave porque es el auténtico precursor de las unidades isoprénicas C_5 que constituyen el origen de la estructura de los terpenos. De hecho, la biosíntesis de compuestos terpénicos y esteroides se conoce comúnmente como *ruta del ácido mevalónico*.

⁴ a) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, Wiley, 3rd edition, 2009.

b) McMurry, J. E.; Begley, T.P. *The Organic Chemistry of Biological Pathways*, Roberts and Co. Publishers, 2005.

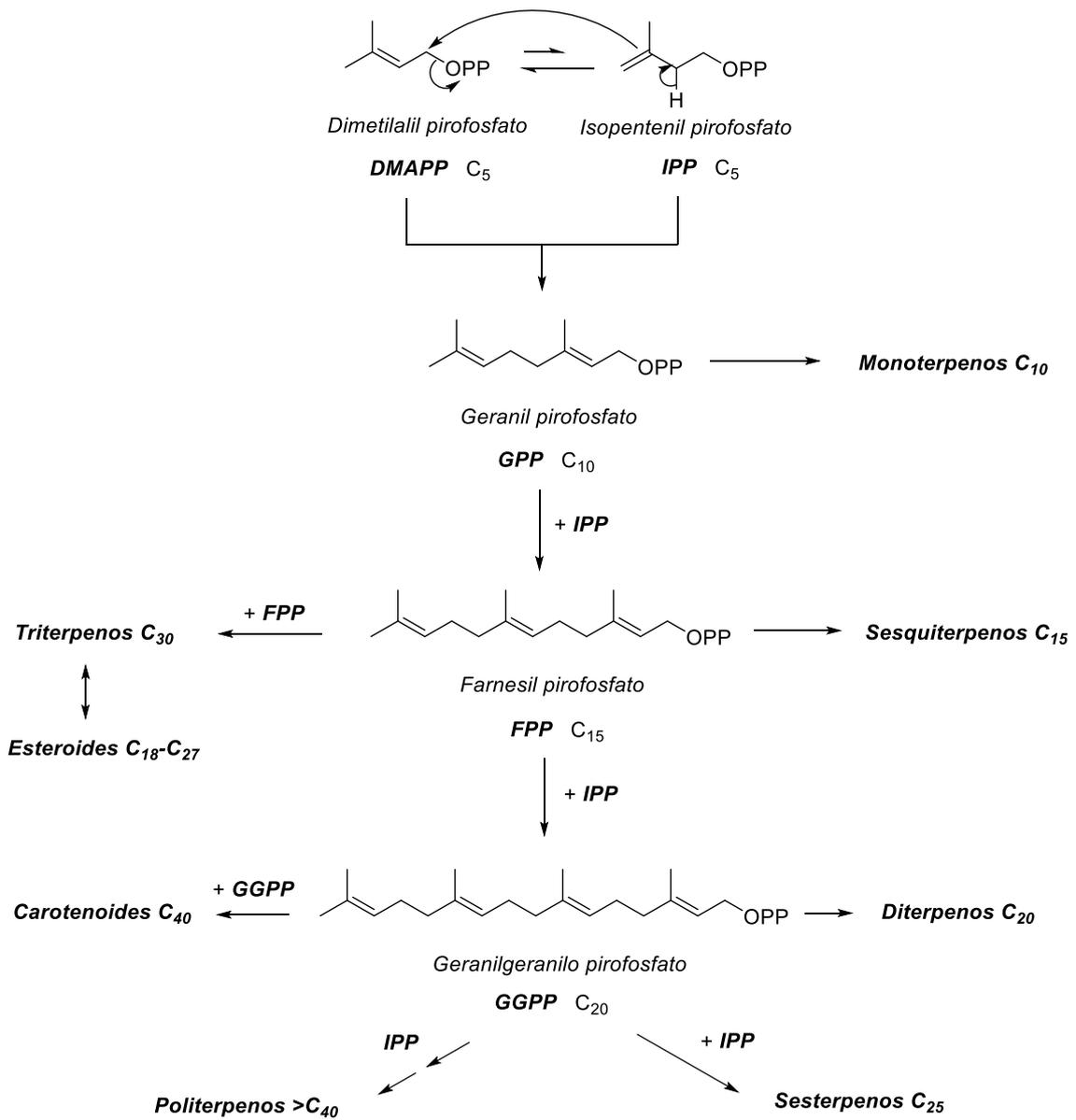
La fosforilación del *ácido mevalónico* mediada por el ATP, seguida por una descarboxilación-deshidratación, conduce al isopentenil pirofosfato (IPP), también denominado isopreno activado. Este experimenta una isomerización, catalizada por un enzima (IPP isomerasa), generando el dimetilalil pirofosfato (DMAPP) (Esquema 2).



Esquema 2. Formación de IPP y DMAPP

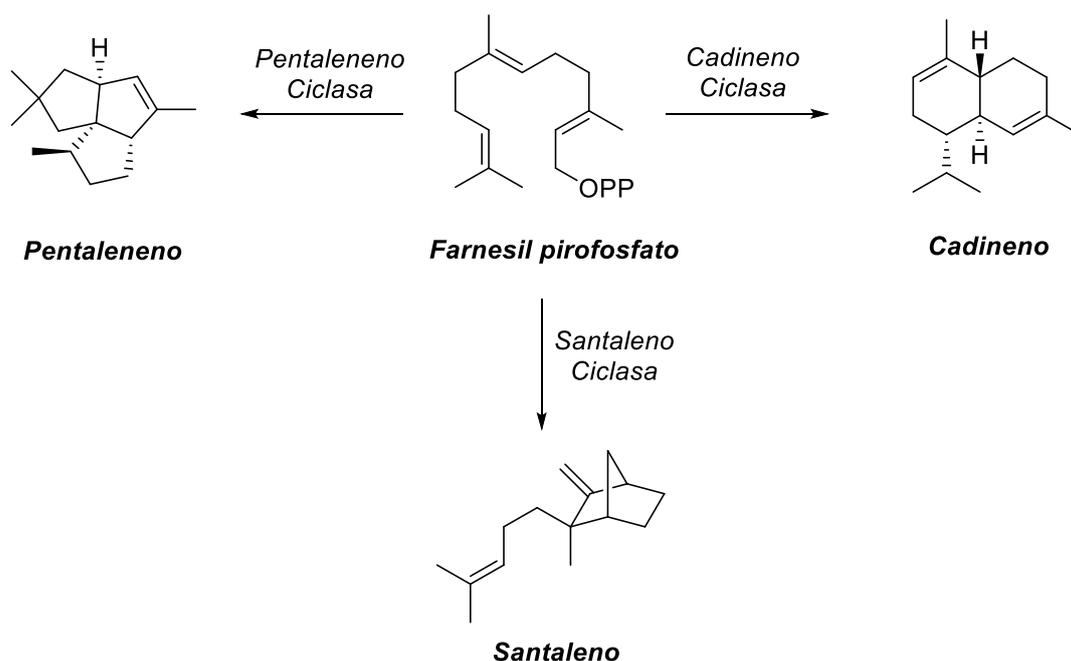
El IPP y el DMAPP son las unidades C₅ isoprenicas con las que se construyen todos los terpenos (Esquema 3). La combinación de una molécula de IPP con otra de DMAPP genera el geranil pirofosfato (GPP), el precursor de los monoterpenos (C₁₀) (Esquema 3). El acoplamiento de una unidad de GPP con otra unidad de IPP da lugar al farnesil pirofosfato (FPP), que es el antecesor de los sesquiterpenos (C₁₅). La adición de otra unidad de IPP forma el geranilgeranil pirofosfato (GGPP), precursor de los diterpenos (C₂₀). Una unidad de IPP adicional forma los sesterpenos (C₂₅). Además, la dimerización del FPP origina los triterpenos (C₃₀) y la de GGPP genera los tetraterpenos o carotenoides (C₄₀). Por otra parte, la incorporación de múltiples unidades sucesivas de IPP al GGPP da lugar a los politerpenos (>C₄₀) (Esquema 3).⁴

Cada uno de los acoplamientos entre estructuras está catalizado por enzimas sintasas específicas denominadas preniltransferasas.



Esquema 3. Biosíntesis de los diferentes tipos de terpenos

Las ciclaciones de los precursores terpénicos acíclicos para obtener terpenos con estructuras cíclicas son una de las reacciones más complejas que tienen lugar en la naturaleza y contribuyen a la gran diversidad y cantidad de terpenos presentes en el medio natural. Estos complicados procesos están facilitados por la actuación de enzimas terpeno sintasas (o terpeno ciclasas, ya que se obtienen estructuras cíclicas). La mayoría de terpeno ciclasas actúan sobre un sustrato no cíclico específico para generar un único terpeno cíclico con una estructura y estereoquímica definidas (Esquema 4).⁵



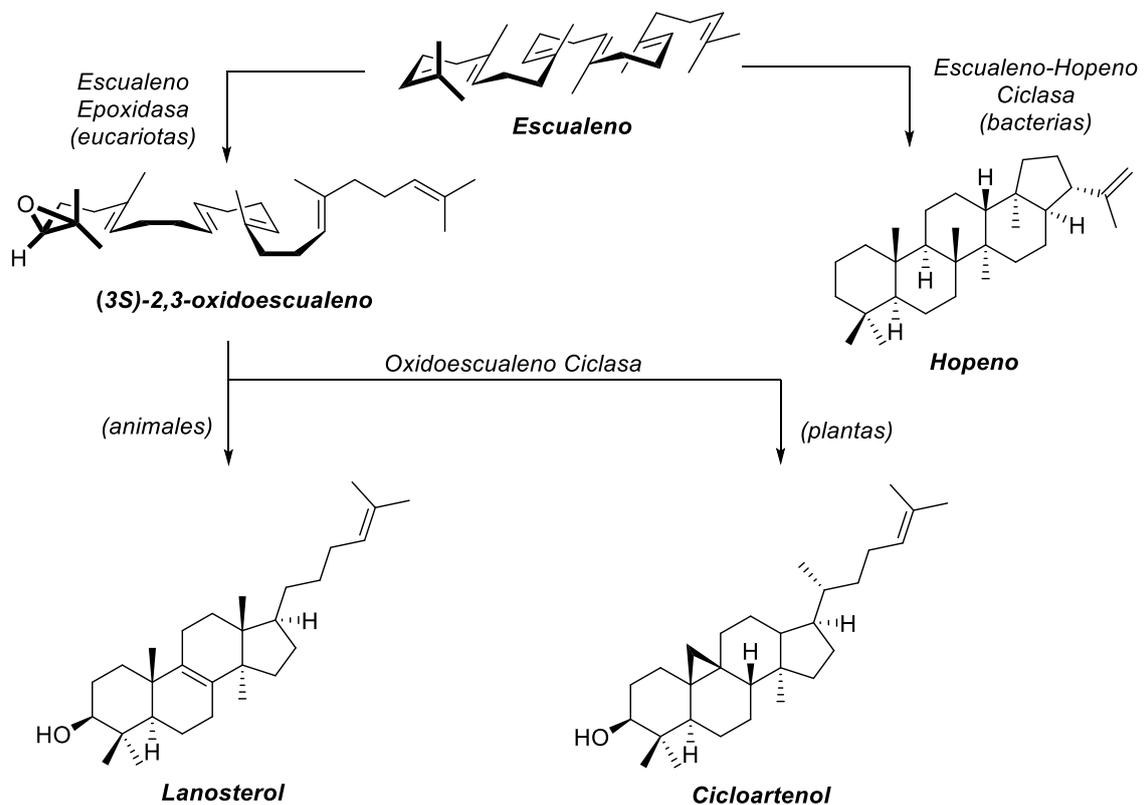
Esquema 4. Ciclaciones mediadas por enzimas terpeno ciclasas

Los mecanismos a través de los cuales estos enzimas ciclasas transforman olefinas en productos terpénicos policíclicos, con estructuras carbonadas muy complejas y de gran relevancia biológica, han sido objeto de numerosos estudios e investigaciones durante las últimas décadas.⁶

⁵ a) Christianson, D. W. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412. b) Baunach, M.; Franke, J.; Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2604. c) Davis, E.; Croteau, R. *Topics in Current Chemistry* **2000**, *209*, 53.

⁶ Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812.

Entre los casos más estudiados se encuentra la biosíntesis de esteroides en organismos eucariotas a partir del escualeno, un triterpeno. La epoxidación enantioselectiva del escualeno mediada por el enzima escualeno epoxidasa genera el (3S)-2,3-oxidoescualeno, el cual experimenta una carbociclación catiónica en cascada catalizada por un enzima oxidoescualeno ciclasa y un reagrupamiento para obtener un compuesto policíclico. Existen numerosas oxidoescualeno ciclasas y cada una de ellas es capaz de generar un único producto natural policíclico, como el lanosterol, precursor de los esteroides en animales, o cicloartenol, precursor de los esteroides de las plantas (Esquema 5).^{5,6} El enzima escualeno-hopeno ciclasa cataliza la carbociclación del escualeno para forma el triterpeno hopeno (Esquema 5), el precursor biosintético de los hopenoides de las bacterias.



Esquema 5. Biosíntesis de esteroides y terpenos policíclicos

En ambos casos, la biosíntesis del sistema policíclico tiene lugar a través de ciclaciones que ocurren mediante reacciones catiónicas en cascada. Estas reacciones están promovidas por los enzimas ciclasas, las cuales inician la reacción, protonando el epóxido en el caso del (3S)-2,3-oxidoescualeno o el doble enlace terminal en el caso del escualeno, e inducen el plegamiento tridimensional de la estructura del sustrato terpénico acíclico provocando que el proceso ocurra con un perfecto control estereoquímico, obteniéndose así un único producto de poli-ciclación.

La explicación del transcurso estereoquímico de las reacciones de ciclación catiónicas en cascada de poliolefinas inducidas por ácidos se basa en el modelo mecanístico propuesto por Stork y Eschenmoser (*modelo de Stork-Eschenmoser*) en los años 50.⁷ Este modelo postula que las policiclaciones ocurren por una serie de adiciones π a través de conformaciones tipo silla-silla-silla, como en el caso de la formación del hopeno, o silla-bote-silla, en el caso de la formación del lanosterol y el cicloartenol (Esquema 5), de modo que el producto policíclico obtenido tiene una estereoquímica concreta, la cual es consecuencia directa de la geometría del plegamiento en el estado de transición.

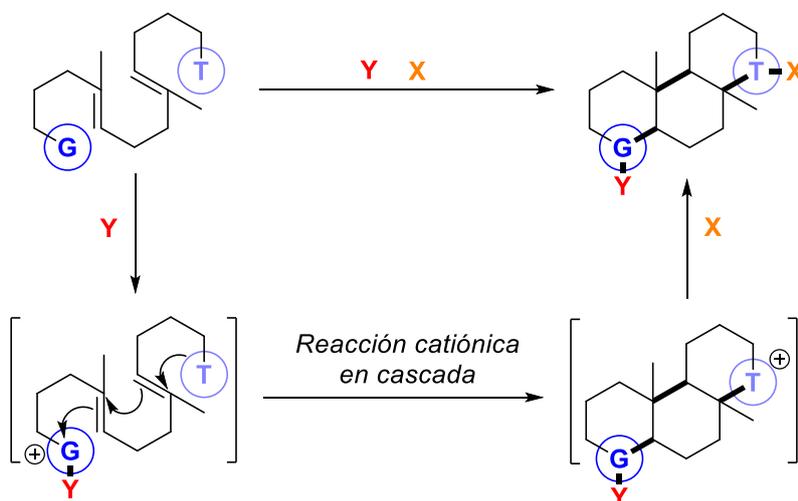
En definitiva, un enzima ciclasa es responsable tanto de la iniciación de la reacción de ciclación, induciendo un plegamiento tridimensional concreto del sustrato acíclico que guía a la ciclación hacia un producto cíclico definido, como de estabilizar las correspondientes especies catiónicas intermedias del proceso.

⁷ **a)** Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. **b)** Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890. **c)** Stadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Achinz, J. H.; Stork, G. *Helv. Chim. Acta.* **1957**, *40*, 2191. **d)** Johnson, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 1.

2. Ciclaciones biomiméticas de polienos

Millones de años de evolución han permitido que los organismos naturales desarrollen métodos para sintetizar estructuras orgánicas muy complejas de una forma muy eficiente y selectiva. Esto es debido a la participación de enzimas en los procesos biosintéticos, los cuales promueven dichos procesos. La eficiencia con la que la naturaleza produce moléculas de gran complejidad a partir de materiales de partida sencillos ha servido de inspiración para el desarrollo de métodos químicos, sintéticos, que tratan de imitar a los procesos naturales en el contexto de la síntesis orgánica, en particular, en el campo de la síntesis total de productos naturales. Estos métodos sintéticos son denominados métodos biomiméticos (síntesis biomimética) y consisten en la síntesis química de productos naturales empleando estrategias sintéticas basadas en los procesos biosintéticos que tienen lugar en la naturaleza.⁸

Entre todos los métodos biomiméticos desarrollados en química orgánica, uno de los más elegantes y eficientes es la ciclación catiónica biomimética de polienos terpénicos, inspirados en el modo de actuación de las enzimas ciclasas en la biosíntesis de terpenos cíclicos y esteroides. (Esquema 6).⁹



Esquema 6. Carbociclación catiónica biomimética de polienos isoprenicos

⁸ Pouson, E.; Nay, B. *Biomimetic Organic Synthesis*, Vol. 1-2, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.

⁹ a) Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730. b) Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51. c) Tantillo, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1035. d) Rajasekhar, R. N.; Douglas, A. K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905.

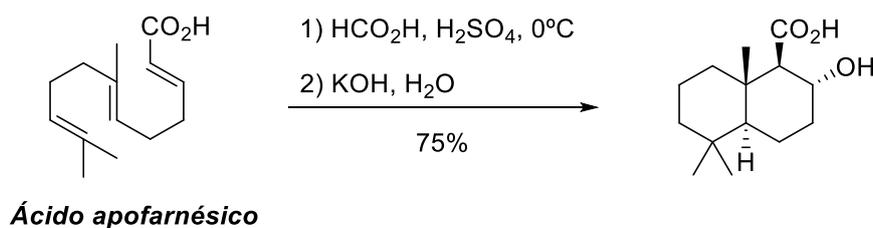
Esquemáticamente, estas reacciones tienen lugar cuando un grupo iniciador (G) que forma parte de la molécula inicial es activado por un agente iniciador (Y), formándose una primera especie catiónica. En este punto se inician una serie de reacciones catiónicas en cascada que son finalizadas por un grupo terminador (T), dando lugar a un nuevo intermedio catiónico, que finalmente es interceptado por un agente terminador (X) o bien, tiene lugar una reacción de eliminación, recuperándose la neutralidad molecular (Esquema 6).

En estos procesos tiene lugar la formación de varios nuevos enlaces en una única operación sintética, dando lugar a productos con estructuras policíclicas. Esto, junto con el hecho de que permiten generar estructuras moleculares complejas a partir de sustratos sencillos de una forma directa y eficiente, ha provocado que sean unas de las herramientas sintéticas más útiles y de mayor interés en síntesis orgánica.

Debido a su potencial sintético, numerosas reacciones de ciclación biomiméticas de polienos isoprénicos han sido desarrolladas a lo largo de las últimas décadas. Una forma de clasificar estas reacciones es en base a los diferentes agentes iniciadores (Y), grupos iniciadores (G) o grupos terminadores (T). A continuación, se muestran algunos de los ejemplos más relevantes encontrados en la literatura.

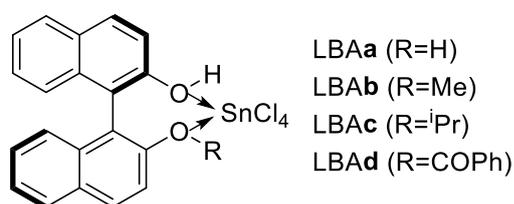
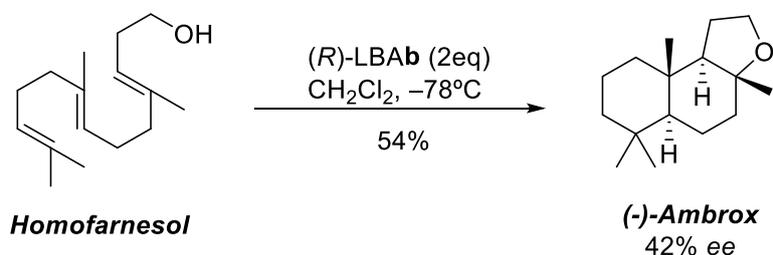
2.1. Agente iniciador (Y)

Las ciclaciones catiónicas biomiméticas se pueden promover mediante la protonación de un doble enlace carbono-carbono de una olefina utilizando un ácido de Brønsted. Por ejemplo, la ciclación biomimética del ácido apofarnésico en condiciones ácidas publicada por Eschenmoser y colaboradores como parte de sus estudios acerca del transcurso de las reacciones de biosíntesis de esteroides (Esquema 7).^{7b,c} La protonación de la posición 3 del trieno genera un carbocatión, desencadenando la reacción de ciclación catiónica en cascada, generándose el producto bicíclico mostrado tras un proceso de hidrólisis.



Esquema 7. Ciclación catiónica biomimética promovida por un ácido prótico

El primer ejemplo de una reacción de ciclación biomimética enantioselectiva de un polieno proquiral inducida por protonación de un doble enlace fue publicado por H. Yamamoto.¹⁰ El modo de activación desarrollado por H. Yamamoto consiste en la combinación de un ácido de Lewis (SnCl_4) y un ácido de Brønsted quirral (derivado de BINOL), lo que se denomina un sistema LBA (*Lewis Acid-Assisted Brønsted Acid*).¹¹ La coordinación a un ácido de Lewis incrementa la acidez y restringe el acceso estereoquímico del protón del ácido de Brønsted, de modo que el sistema actúa como un enzima ciclasa artificial, pudiendo promover la ciclación del homofarnesol obteniendo (-)-Ambrox, un producto natural de gran importancia en la industria cosmética, de un modo enantioselectivo (Esquema 8).



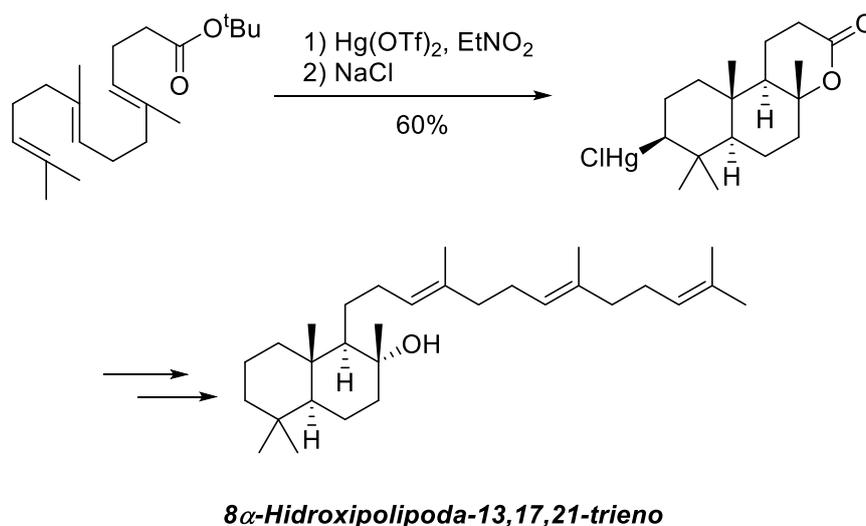
Esquema 8. Primer ejemplo de ciclación catiónica biomimética enantioselectiva

¹⁰ Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906.

¹¹ **a)** Ishihara, K.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11179. **b)** Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854.

Debido a la capacidad de estos sistemas LBA para promover las reacciones de policiclación de un modo enantioselectivo, lo que les convierte en una herramienta sintética muy útil en el campo de los productos naturales, numerosos trabajos posteriores fueron publicados por H. Yamamoto y colaboradores.¹²

La activación de dobles enlaces mediante especies electrófilas es otra de las formas de iniciar el proceso de policiclación. En este contexto, el uso de especies metálicas como agentes iniciadores es un modo de activación que ha sido estudiado en diferentes formatos (uso de cantidades estequiométricas, activación catalítica, etc.). Entre los estudios pioneros, destaca la activación mediante el empleo de sales mercuríicas.¹³ En el Esquema 9 se muestra como una sal de mercurio (II) es capaz de activar el trieno de partida, obteniéndose un compuesto organomercuríico tricíclico, a través del cual se completó la síntesis total del producto natural 8 α -Hidroxiplipoda-13,17,21-trieno.¹⁴



Esquema 9. Ciclación catiónica biomimética promovida por una sal de mercurio (II)

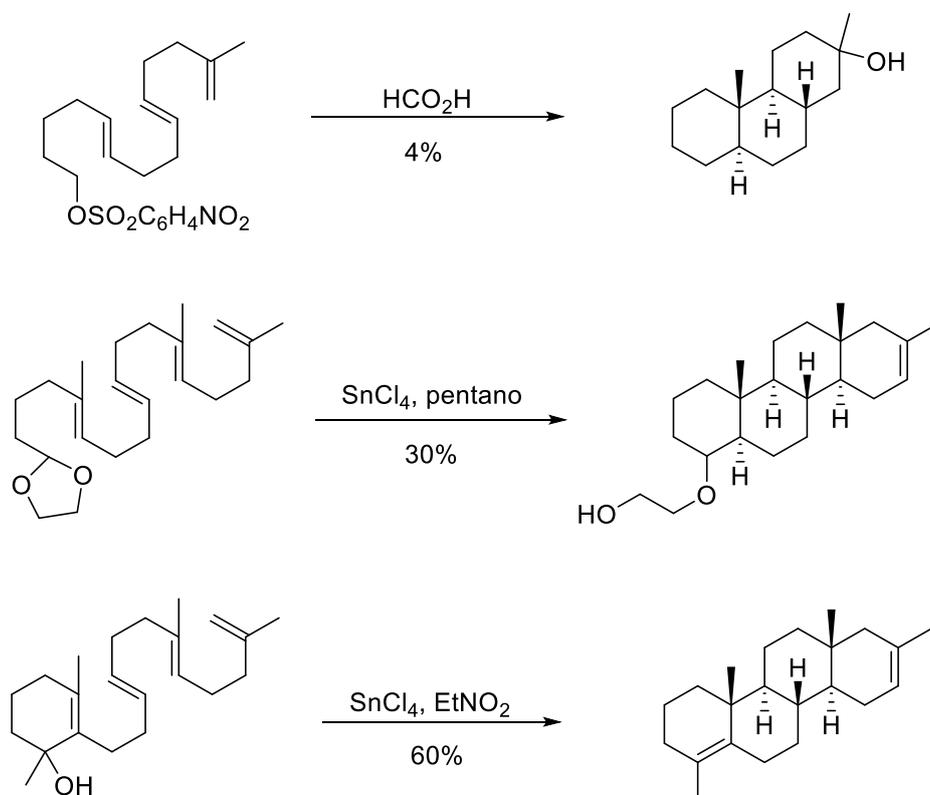
¹² **a)** Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131. **b)** Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505. **c)** Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647.

¹³ **a)** Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290. **b)** Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 437. **c)** Takao, H.; Wakabayashi, A.; Takahashi, K.; Imagawa, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1079.

¹⁴ Nishizawa, M.; Takao, H.; Kanoh, N.; Asoh, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5693.

2.2. Grupo iniciador (G)

El grupo iniciador es la función del sustrato acíclico inicial sobre la cual actúa el agente iniciador, generándose la primera especie catiónica. Probablemente, el autor con un mayor número de contribuciones al campo de las reacciones de ciclación catiónica biomiméticas de polienos sea William S. Johnson, en la segunda mitad del siglo XX, desarrollando un gran número de ejemplos usando diferentes grupos iniciadores en el polieno acíclico de partida (Esquema 10) como ésteres sulfonato,¹⁵ acetales¹⁶ o alcoholes alílicos.¹⁷



Esquema 10. Grupos iniciadores de diferente naturaleza

¹⁵ **a)** Johnson, W. S.; Owyang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5593. **b)** Johnson, W. S.; Bailey, D. M.; Owyang, R.; Bell, R. A.; Jaques, B.; Grandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1959. **c)** Johnson, W. S.; Grandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1785. **d)** Johnson, W. S.; Kinnel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861.

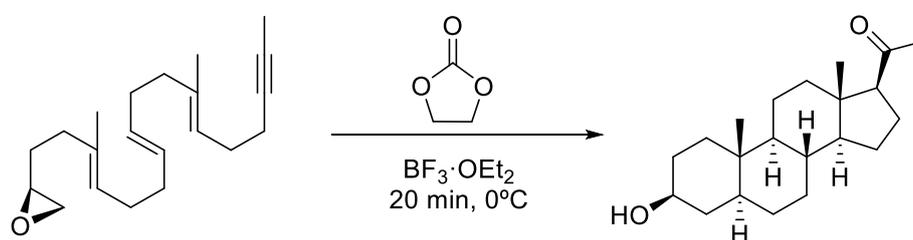
¹⁶ **a)** Johnson, W. S.; Van der Gen, A.; Swoboda, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 170. **b)** Van der Gen, A.; Wiedhaup, K.; Swoboda, J. J.; Dunathan, H. C.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2656. **c)** Johnson, W. S.; Wiedhaup, K. S.; Brady, F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277.

d) Johnson, W. S.; Wiedhaup, K. S.; Brady, F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3979.

¹⁷ **a)** Carney, R. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2549. **b)** Bartlett, W. R.; Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 342.

De particular interés en este campo, son los métodos biomiméticos que utilizan epóxidos como grupos iniciadores, de manera análoga al modo de actuación del enzima oxidoescualeno ciclasa en el paso clave de la biosíntesis de esteroides.

El uso de epóxidos como grupos iniciadores de policlaciones no enzimáticas fue iniciado por E. E. van Tamelen y colaboradores mediante el uso de ácidos de Lewis como agentes iniciadores. El ácido de Lewis se coordina al átomo de oxígeno del epóxido, favoreciendo así su apertura y generando una especie carbocatiónica sobre la cual ocurre la ciclación en cascada para obtener finalmente alcoholes con estructuras policíclicas (Esquema 11).¹⁸

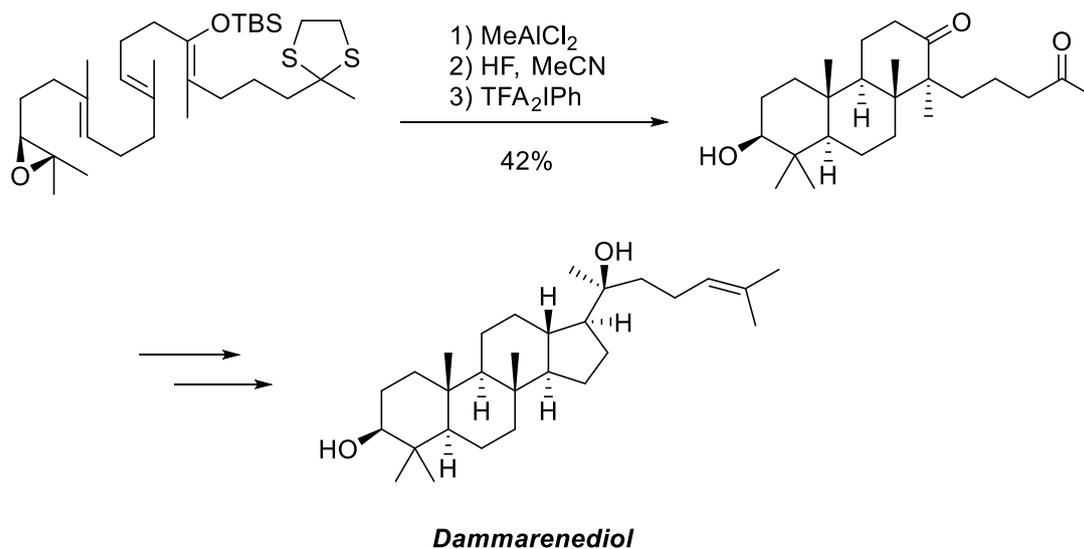


Esquema 11. Ciclación catiónica biomimética iniciada sobre un epóxido

La estrategia de emplear epóxidos como grupos iniciadores de ciclaciones biomiméticas en cascada ha sido empleada por E. J. Corey y colaboradores como etapa clave en la síntesis total de productos naturales con estructura de esteroides. Por ejemplo, en la primera síntesis total de Dammarenediol. Como paso clave de la síntesis se empleó una reacción de ciclación catiónica biomimética promovida por un ácido de Lewis (MeAlCl_2) que provoca la apertura del epóxido, iniciándose la ciclación en cascada para formar los anillos A, B y C del esqueleto de esteroide (Esquema 12).¹⁹

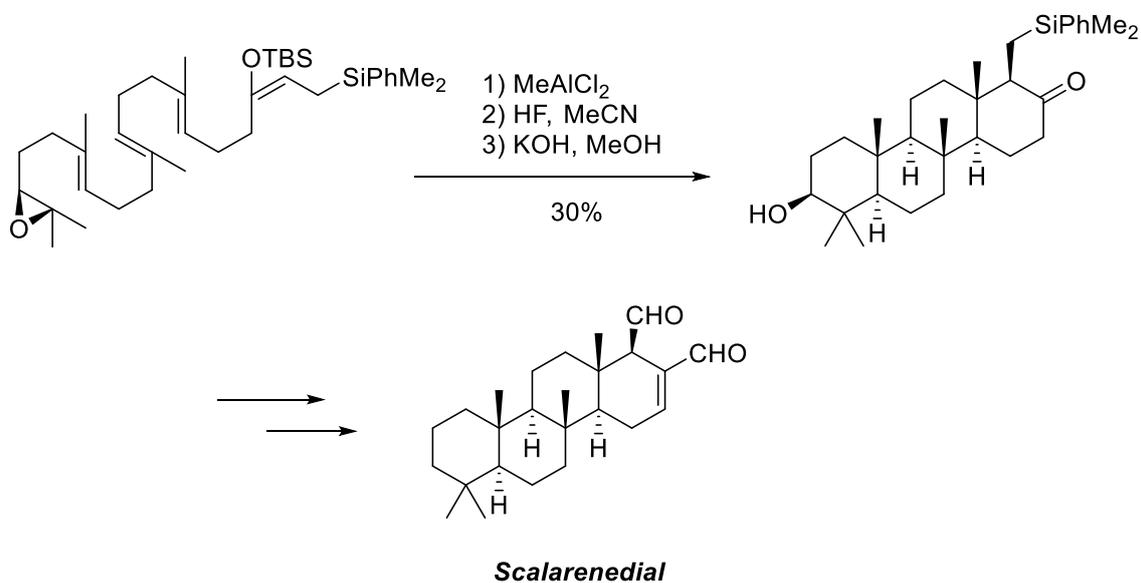
¹⁸ **a)** van Tamelen, E. E.; Willet, J.; Schwartz, M.; Nadeau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5937. **b)** van Tamelen, E. E.; Seiler, M. P.; Wierrega, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229. **c)** van Tamelen, E. E.; Leiden, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2061. **d)** van Tamelen, E. E.; Hwu, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2490.

¹⁹ Corey, E. J.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765.



Esquema 12. Etapa clave en la síntesis total de dammarenediol de Corey

Dada la versatilidad de este método sintético, estrategias similares fueron empleadas, también por E. J. Corey, en la síntesis total de otros productos naturales policíclicos, como Sclarenedial (Esquema 13)²⁰ y otros productos naturales terpénicos.²¹



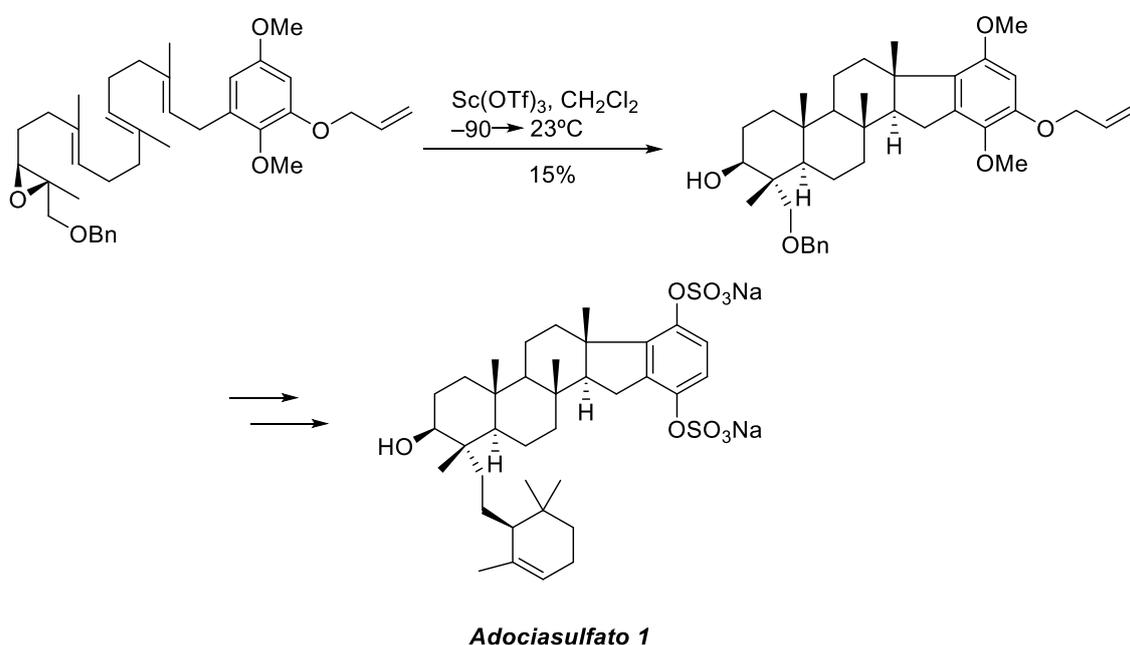
Esquema 13. Etapa clave en la síntesis total de sclarenedial de Corey

²⁰ Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927.

²¹ Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 7, 1126.

2.3. Grupo terminador (T)

El grupo terminador es la función del sustrato acíclico inicial que finaliza la reacción de ciclación en cascada que se inicia con la formación de la primera especie catiónica. Al igual que con el grupo iniciador, el grupo terminador puede ser de diferente naturaleza. Por ejemplo, el grupo de Overman desarrolló la síntesis total del producto natural Adociasulfato 1 empleando una reacción ciclación catiónica biomimética iniciada por un epóxido, provocando la apertura de este con un ácido de Lewis, y terminada por un anillo aromático rico en densidad electrónica (Esquema 14).²²

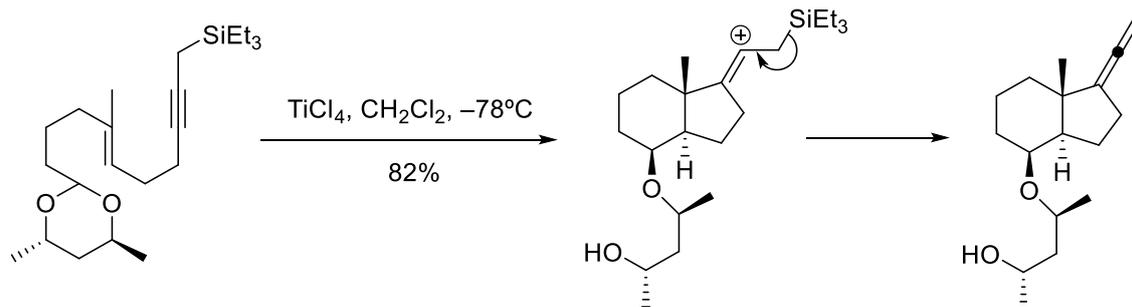


Esquema 14. Ciclación catiónica biomimética terminada por un anillo aromático

Los propargilsilanos están entre los grupos terminadores más empleados por Johnson en sus numerosos trabajos, forzando así la formación de un ciclo de 5 miembros al finalizar la pol ciclación catiónica. Finalmente se produce la eliminación del trialquilsilano para formar un aleno exocíclico (Esquema 15).²³

²² Bogenstätter, M.; Limberg, A.; Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206.

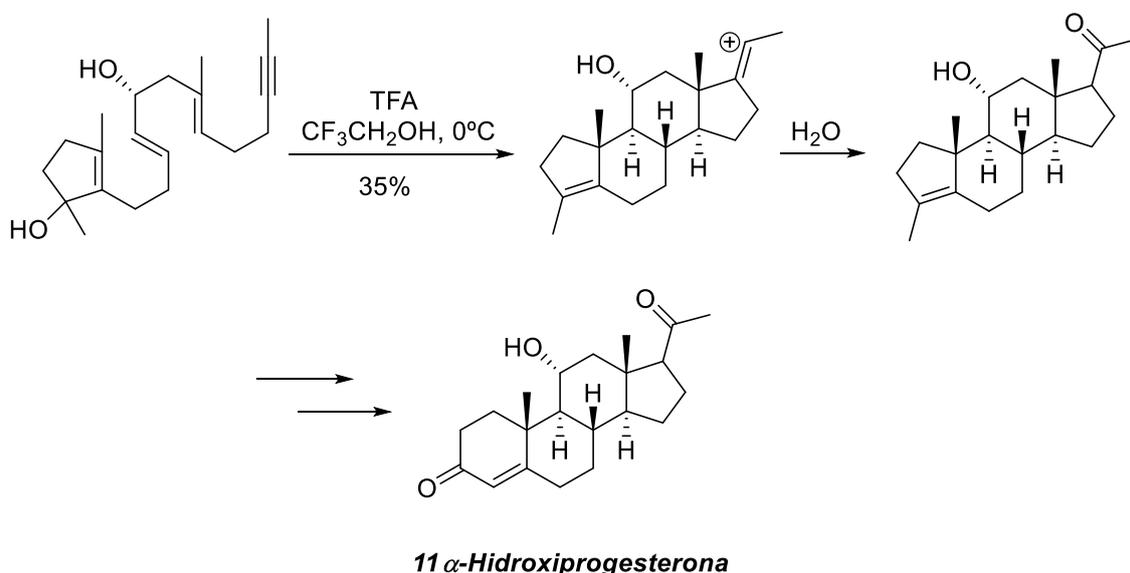
²³ Johnson, W. S.; Elliot, J. D.; Hanson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138.



Esquema 15. Propargilsilano como grupo terminador de una ciclación catiónica biomimética

Esta estrategia sintética, basada en usar un acetal como grupo iniciador y un propargilsilano como grupo terminador, fue utilizada por Johnson y colaboradores en la síntesis total de d-4 β -hidroxiandrostan-17-ona.²⁴

Otra de las estrategias utilizadas por Johnson es el uso de alquinos internos como grupos terminadores de la policiclación, siendo aplicada en la síntesis total de 11 α -hidroxiprogesterona (Esquema 16).²⁵ La reacción de ciclación en cascada finaliza con la formación de un catión alquenilo el cual es atrapado por un nucleófilo presente en el medio de reacción, en este caso el agua liberada al tener lugar la protonación del alcohol alílico inicial.

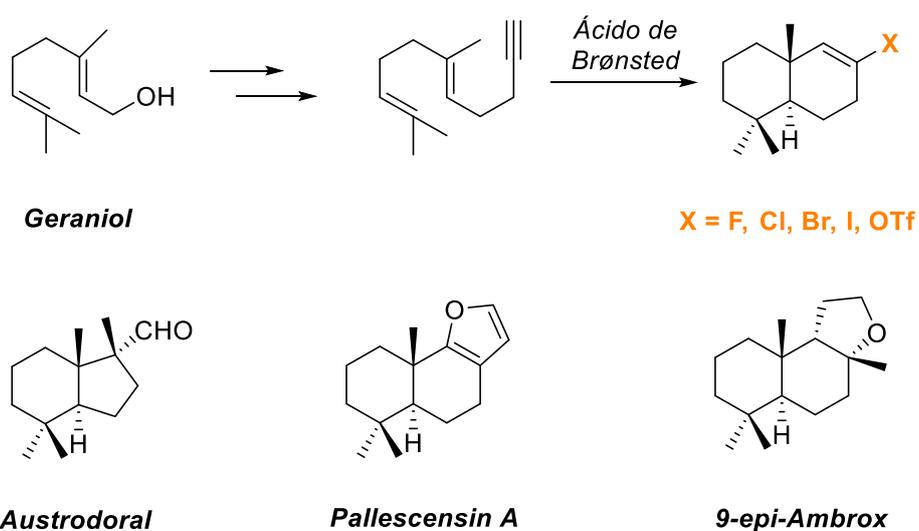


Esquema 16. Ciclación catiónica biomimética finalizada por un alquino interno

²⁴ Johnson, W. S.; Fletcher, V. R.; Chenera, B.; Bartlett, W. R. Tam, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497.

²⁵ Johnson W. S.; Brinkmeyer R. S.; Kapoor V. M.; Yarnell T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado reacciones de ciclación catiónica biomiméticas utilizando un alquino terminal como grupo terminador para obtener haluros²⁶ y triflatos²⁷ de ciclohexenilo bicíclicos (Esquema 17). La ciclación biomimética del dienino derivado de geraniol, iniciada por un ácido de Brønsted, para obtener estos compuestos de ciclohexenilo ha supuesto la etapa clave de la síntesis de productos naturales con estructuras terpénicas, como Austrodoral, Pallescensin A o 9-*epi*-Ambrox (Esquema 17).²⁶⁻²⁸



Esquema 17. Ciclación catiónica biomimética finalizada por un alquino terminal

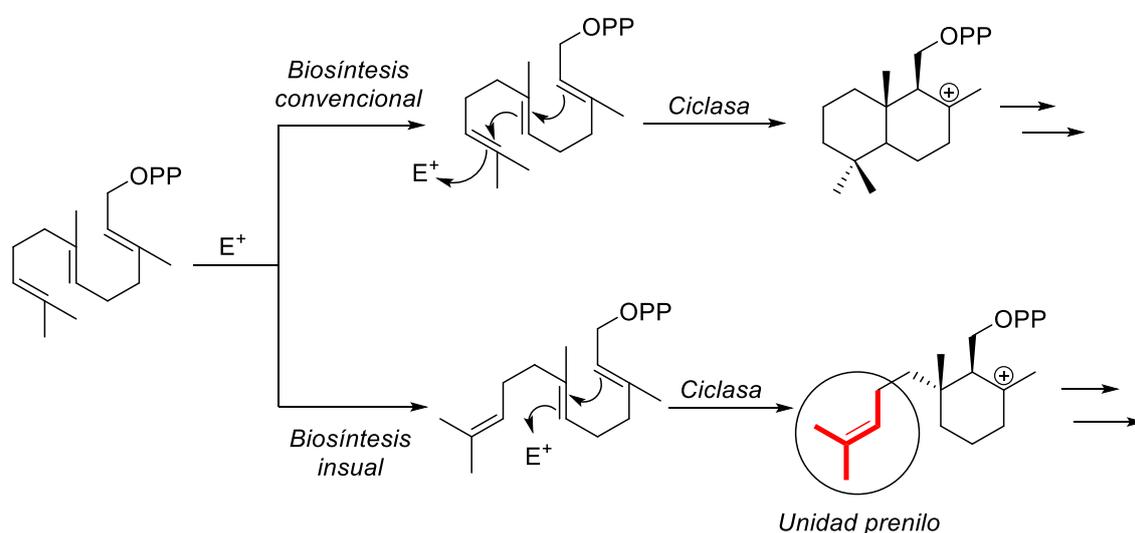
²⁶ Alonso, P.; Pardo, P.; Fontaneda, R.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13158.

²⁷ Alonso, P.; Pardo, P.; Galván, A.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15506.

²⁸ Fontaneda, R.; Alonso, P.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4626.

3. Terpenos cíclicos con sustituyentes prenilo

La biosíntesis de este interesante grupo de terpenos cíclicos tiene lugar de manera inusual. En la biosíntesis convencional de terpenos cíclicos un electrófilo interactúa con un doble enlace C-C terminal, o su epóxido, iniciando una reacción catiónica en cascada para acabar formando la estructura cíclica. Si la activación, en lugar de producirse sobre un doble enlace terminal, se produce sobre un doble enlace C-C interno, el grupo prenilo terminal no está involucrado en el proceso de ciclación catiónica, permaneciendo unido a la estructura carbocíclica formada en dicho proceso (Esquema 18).²⁹

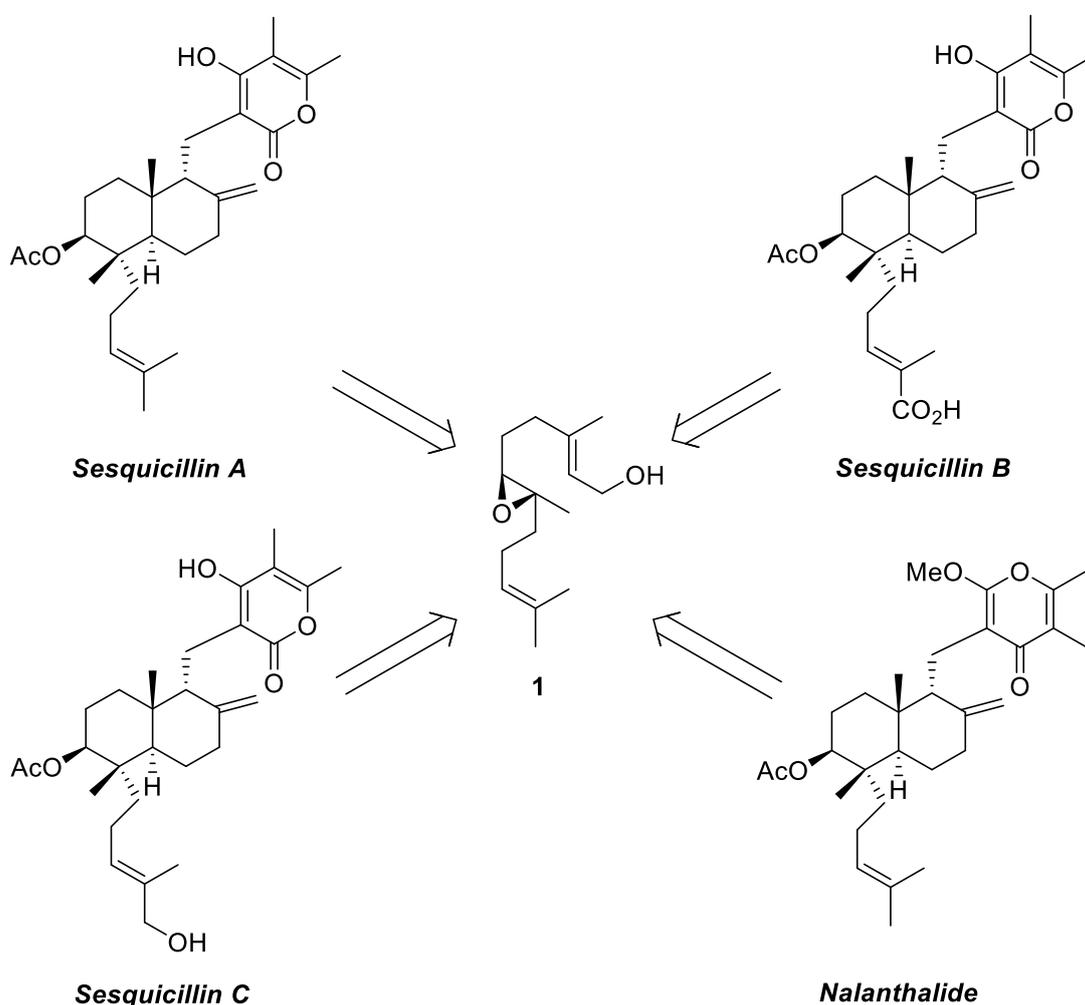


Esquema 18. Biosíntesis terpenos cíclicos con sustituyentes prenilo terminales

A partir de la década de los 70 numerosos ejemplos de estos terpenos con sustituyentes prenilo terminales han sido aislados de diferentes fuentes naturales. Muchos de ellos han mostrado interesantes propiedades biológicas, por lo que el interés de la comunidad científica hacia estos terpenos se ha ido incrementando con los años, logrando un gran impacto en el campo de los productos naturales. La gran mayoría de ellos pertenecen a la familia de los diterpenos (C₂₀), conteniendo en su esqueleto carbonado 4 unidades de isopreno.

²⁹ Kulcitki, V.; Harghel, P.; Ungur, N. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1686.

Entre el gran número de diterpenos, uno de los subgrupos más relevantes es el de los diterpenos bicíclicos que, además de poseer el sustituyente prenilo terminal, contienen en su estructura un anillo de pirona.³⁰ Por ejemplo, el producto natural Sesquicillin A (Esquema 19) contiene en su estructura un anillo de α -pirona. Este producto natural es de gran interés debido a su actividad antitumoral,³¹ de modo que su síntesis total ya ha sido llevada a cabo por el grupo de Danishefsky,³² y más recientemente por Katoh y colaboradores.³³ Productos con estructura muy similar, son Sesquicillin B y C. Otros tienen en su estructura un anillo de γ -pirona en lugar de α -pirona como, por ejemplo, el producto natural Nalanthalide (Esquema 19).



Esquema 19. Productos naturales con sustituyentes prenilo terminales. Posibilidad de síntesis a partir del 6,7-epoxifarsenol (1)

³⁰ Katoh, T. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2014**, *43*, 1.

³¹ Jeong, H. W.; Lee, H. J.; Kho, Y. H.; Son, K. H.; Han, M. Y.; Lim, J. S.; Lee, M. Y.; Han, D. C.; Ha, J. H.; Kwon, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3129.

³² Zhang, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1434.

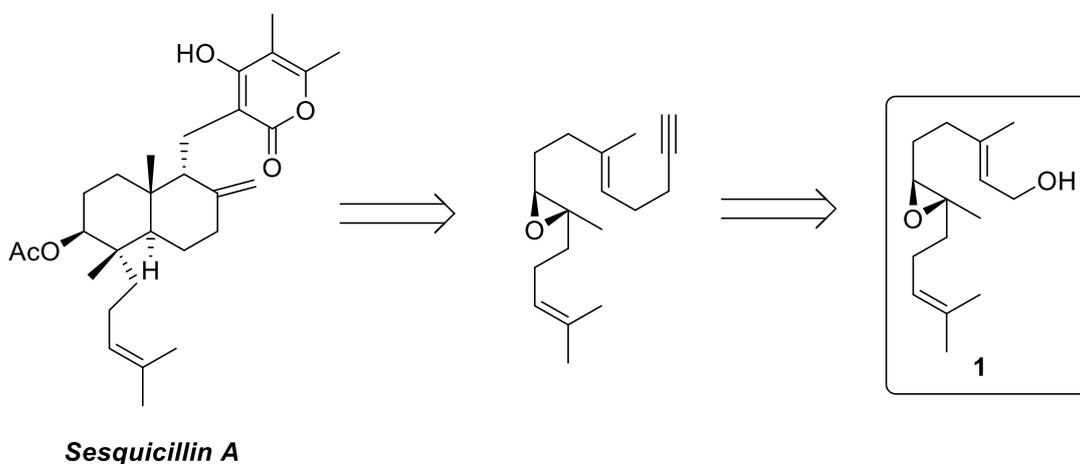
³³ Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Katoh, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 229.

Una posible estrategia sintética que no ha sido explotada hasta el momento para elaborar la estructura bicíclica terpénica, derivada de la decalina, de estos productos podría ser a partir de sistemas derivados del 6,7-epoxifarnesol (**1**), a través de una reacción de ciclación catiónica biomimética iniciada por la apertura del epóxido. Transformaciones posteriores podrían conducir a completar la síntesis total de alguno de estos productos naturales (Esquema 19).

Discusión de resultados

1. Objetivo

Como se ha mencionado anteriormente en el apartado correspondiente a la introducción, una posible aproximación para elaborar la estructura bicíclica de algunos terpenos cíclicos con sustituyentes prenilo terminales, como el producto natural Sesquicillin A, podría ser a partir de sistemas derivados del 6,7-epoxifarnesol (**1**), a través de una reacción de ciclación catiónica biomimética iniciada por la apertura del epóxido y utilizando un alquino terminal como grupo terminador, metodología análoga a la desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación (Esquema 20).²⁶⁻²⁸



Esquema 20. 6,7-epoxifarnesol (1**) como posible intermediario sintético de productos naturales a través de una reacción de ciclación biomimética**

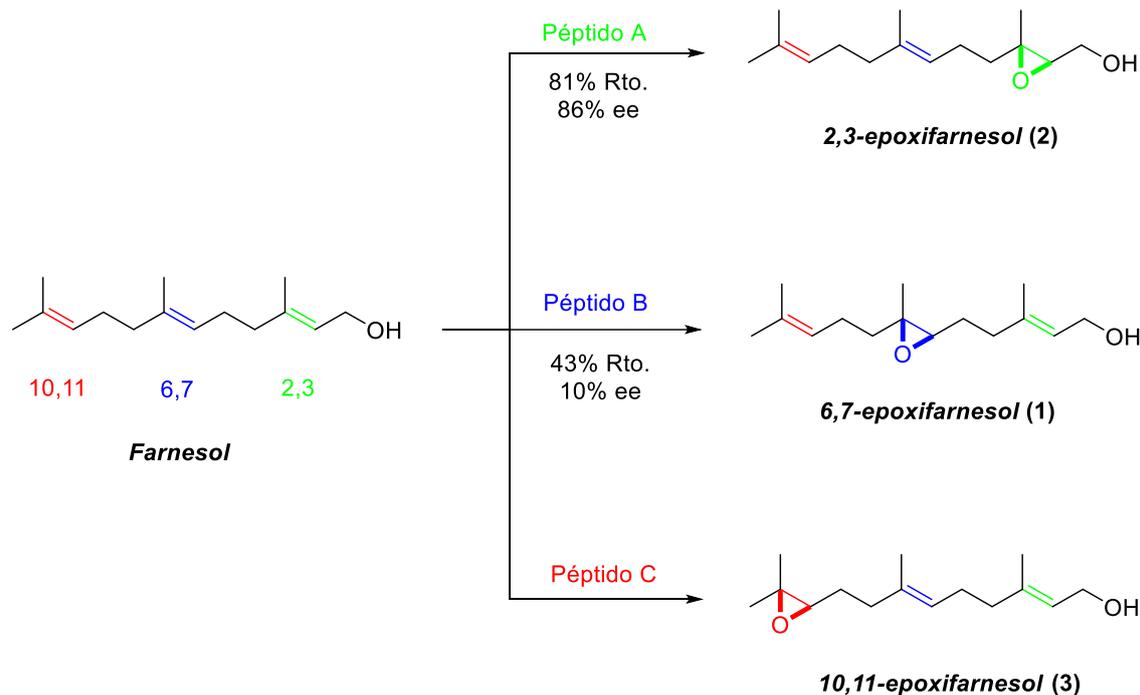
La presencia en las moléculas de tipo polieno, como el farnesol o el escualeno, de varios dobles enlaces carbono-carbono con características similares, tanto estructurales como electrónicas, provoca que la epoxidación directa regioselectiva de estos sustratos sea muy difícil de llevar a cabo y, de hecho, estas reacciones conducen una mezcla de gran complejidad de todos los productos de epoxidación posibles. Los pocos precedentes de epoxidación selectiva de estos sustratos se limitan a métodos enzimáticos,³⁴ ciertos sistemas catalíticos,³⁵ y algunas estrategias que implican el uso de cantidades estequiométricas de reactivos auxiliares.³⁶

³⁴ van Tamelen, E. E.; Heys, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *97*, 1252.

³⁵ **a)** Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1. **b)** Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389. **c)** Barlan, A. U.; Basak, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5849. **d)** Chang, S.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939.

³⁶ **a)** Breslow, R.; Maresca, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *10*, 887. **b)** Saito, I.; Mano, T.; Nagata, R.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1909. **c)** Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8089.

En este contexto, la aproximación hacia la epoxidación selectiva de isoprenoles que ha tenido mayor éxito hasta el momento es la desarrollada recientemente por S. Miller y colaboradores.³⁷ Esta metodología se basa en la utilización de diferentes catalizadores de naturaleza peptídica para llevar a cabo la epoxidación regio- y enantioselectiva del farnesol, permitiendo acceder a los diferentes monoepóxidos (**1-3**) en función del catalizador peptídico utilizado (Esquema 21).



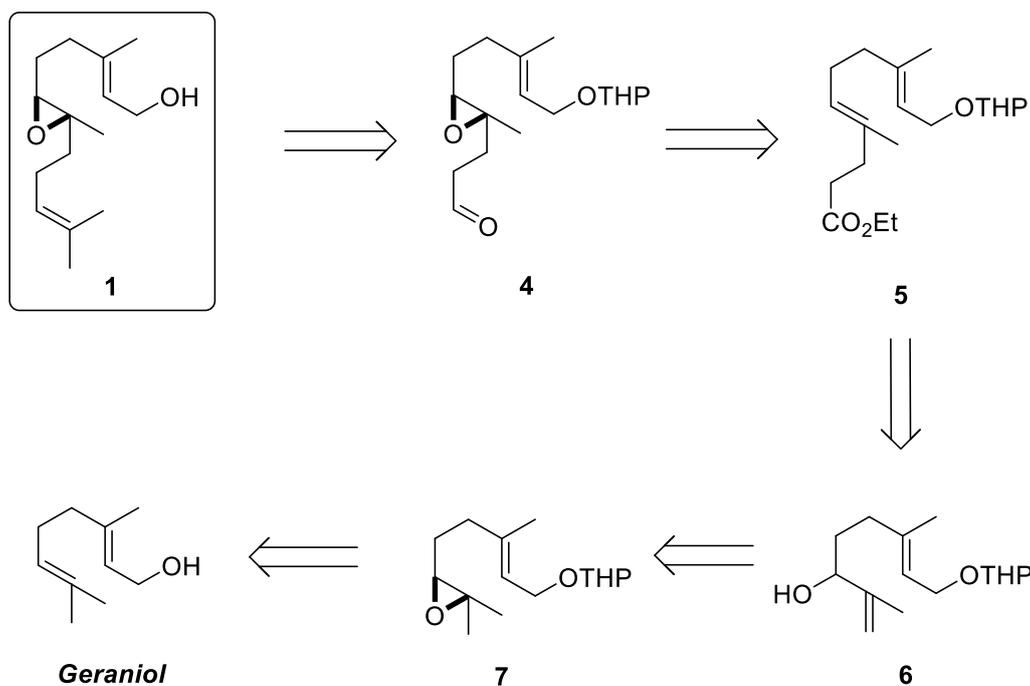
Esquema 21. Epoxidación regio- y enantioselectiva del farnesol mediante catalizadores peptídicos

Debido a la existencia de limitadas metodologías para llevar a cabo la epoxidación directa, de forma selectiva, del farnesol y que ninguna de ellas permite la síntesis de **1** con un rendimiento y selectividad adecuados en un contexto de síntesis total, sería interesante el desarrollo de una estrategia sintética para acceder al 6,7-epoxifarnesol (**1**) de forma estereoselectiva como parte de los estudios iniciales para llevar a cabo la síntesis total de productos naturales como el meroterpeno Sesquicillin A. Por ello, el objetivo de este trabajo es el diseño y desarrollo inicial de una estrategia para la síntesis del 6,7-epoxifarnesol (**1**) que pueda extenderse a una versión estereoselectiva.

³⁷ a) Lichtor, P. A.; Miller, S. J. *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 990. b) Lichtor, P. A.; Miller, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5301.

2. Análisis retrosintético

A continuación, se muestra el análisis retrosintético propuesto para llevar a cabo la síntesis del 6,7-epoxifarnesol (**1**) partiendo del monoterpene geraniol, un compuesto asequible comercialmente (Esquema 22).

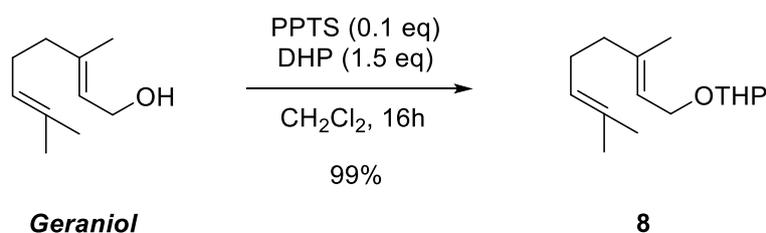


Esquema 22. Propuesta retrosintética

Así, el 6,7-epoxifarnesol (**1**) se podría obtener a partir del aldehído **4** mediante una reacción de Wittig utilizando un reactivo apropiado. Este aldehído **4** podría sintetizarse por oxidación controlada de un alcohol primario, que a su vez se sintetizaría a partir del éster **5**. Dicho éster **5** se podría sintetizar a través de un caso especial de reagrupamiento sigmatrópico del alcohol alílico **6** en presencia de ortoacetato de trietilo. La apertura del epóxido **7** daría lugar al mencionado alcohol alílico **6**. La epoxidación del geraniol, previa protección de la función hidroxilo, podría dar lugar al epóxido **7**.

3. Protección del geraniol. Síntesis del tetrahidropiraniéter 8

Los grupos hidroxilo se encuentran entre los grupos funcionales más frecuentes en las moléculas orgánicas, de ahí la gran cantidad de grupos protectores conocidos para llevar a cabo su protección. Uno de los métodos más útiles y representativos para la protección de funciones hidroxilo consiste en la tetrahidropiranicación de alcoholes, formándose así un 2-tetrahidropiraniéter (THP). La introducción del grupo protector se realiza a partir de dihidropirano (DHP) utilizando un catalizador ácido, por ejemplo, la sal *para*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS).³⁸ En el caso particular de este trabajo, el geraniol se transformó de manera cuantitativa en el correspondiente tetrahidropiraniéter **8** usando diclorometano como disolvente y tras 16 horas de reacción a temperatura ambiente (Esquema 23).



Esquema 23. Protección del geraniol

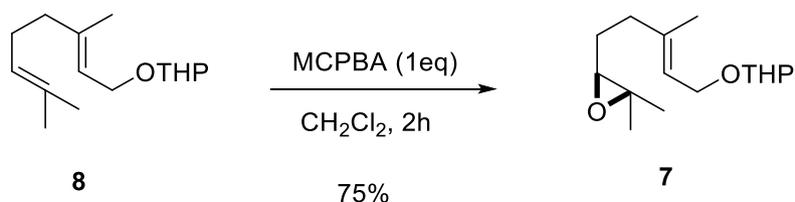
El tetrahidropiraniéter **8** se obtuvo como un aceite amarillento con la pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. Para su caracterización se utilizaron las técnicas habituales de Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C y DEPT).

Es preciso señalar que experimentos previos demostraron la necesidad de que la función hidroxilo del geraniol estuviese protegida para que la reacción de epoxidación de la olefina terminal tuviera lugar con una mejor selectividad.

³⁸ Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.

4. Reacción de epoxidación. Síntesis del epóxido 7

Para llevar a cabo la siguiente etapa sintética se consideró la utilización de un ácido peroxicarboxílico como agente de epoxidación. El ácido peroxicarboxílico utilizado fue el ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA) en diclorometano como disolvente (Esquema 24). El final de la reacción se determinó por cromatografía de capa fina (TLC).



Esquema 24. Epoxidación del tetrahidropiraniéter

El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía de columna, obteniendo así el compuesto **7** en forma de aceite incoloro con un 75% de rendimiento. La caracterización del producto se realizó mediante experimentos de RMN monodimensionales (¹H, ¹³C y DEPT) y bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

En los espectros de ¹H (Figura 2) y en el experimento COSY del compuesto **7** (Figura 3) se puede observar la presencia de una señal a 2.6 ppm con una multiplicidad de triplete, la cual se corresponde con el hidrógeno presente en uno de los carbonos del epóxido y que se acopla con un grupo metileno (CH₂) perteneciente a una cadena alifática. Esto demuestra la presencia de un epóxido. Además, el cruce existente entre la señal a 5.4 ppm, correspondiente a un hidrógeno alquénico, y las señales a 4.2 y 4.0 ppm, correspondientes a los dos hidrógenos diastereotópicos de la posición alílica situados sobre el carbono adyacente al átomo de oxígeno, indica claramente que el compuesto obtenido es el regioisómero de epoxidación deseado, el compuesto **7**.

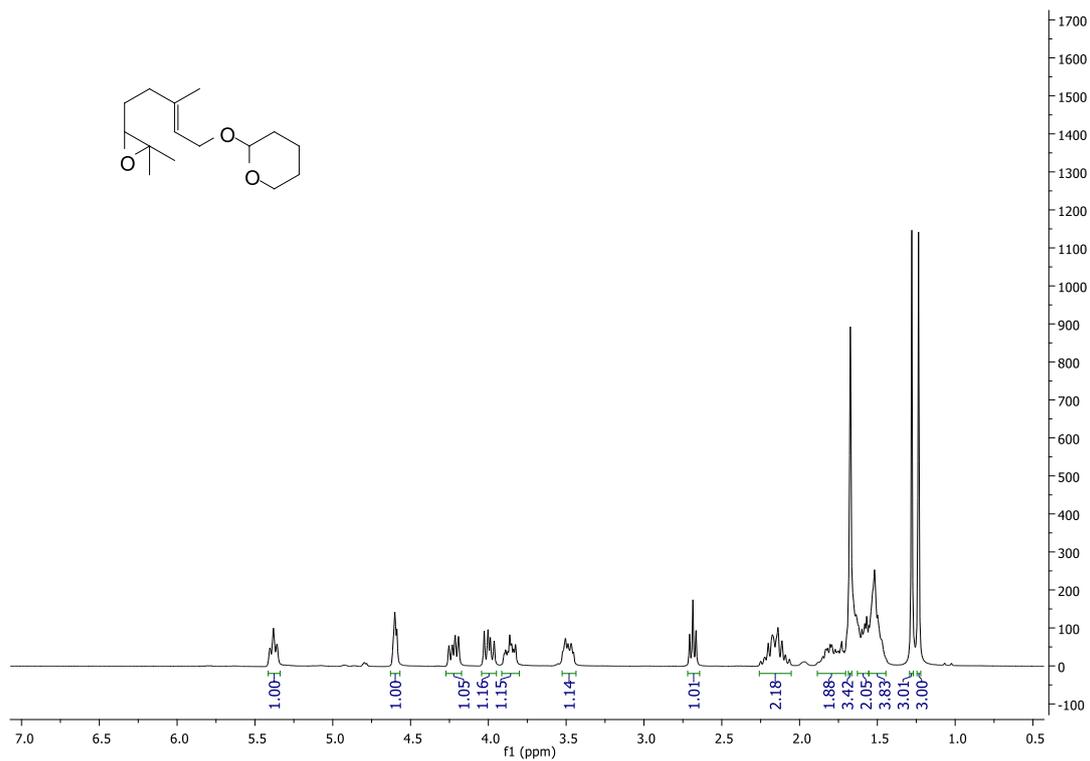


Figura 2. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 7

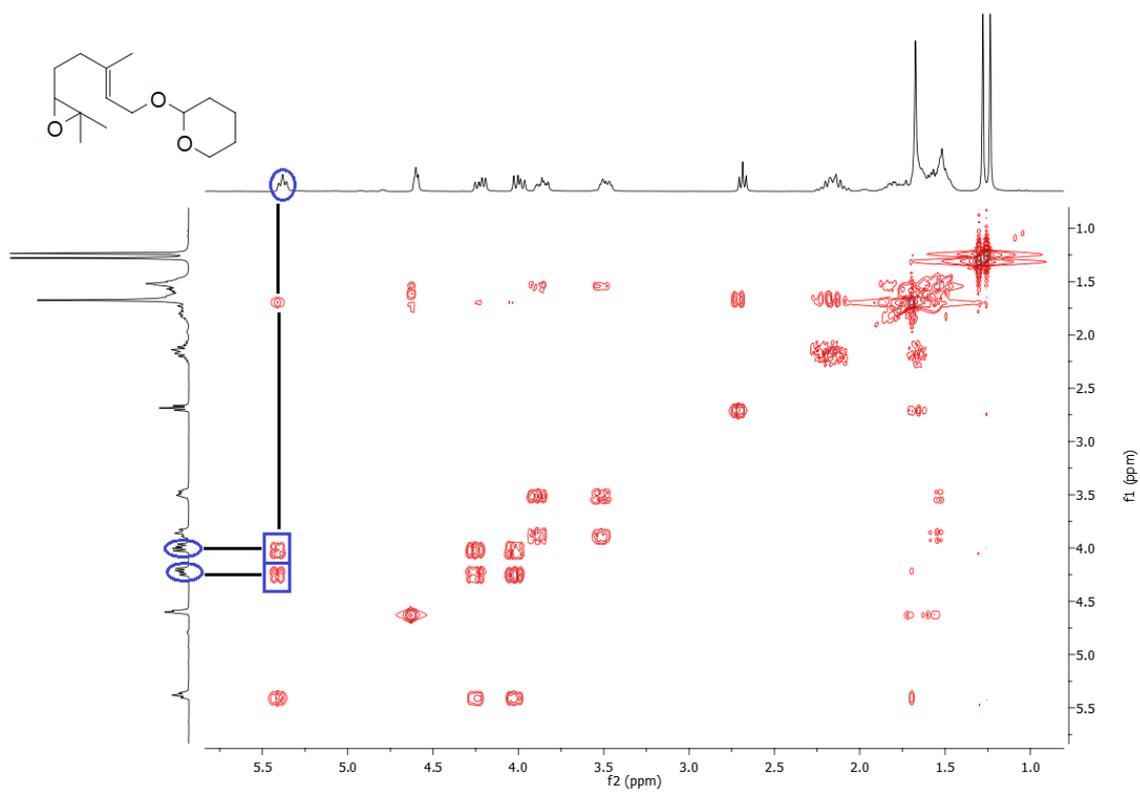
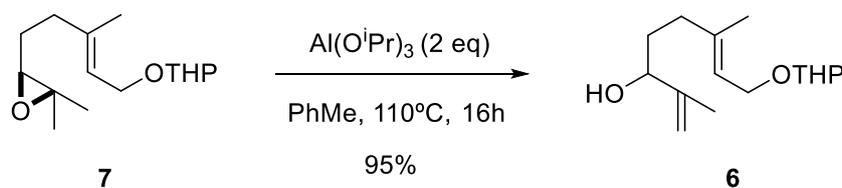


Figura 3. Espectro COSY del compuesto 7

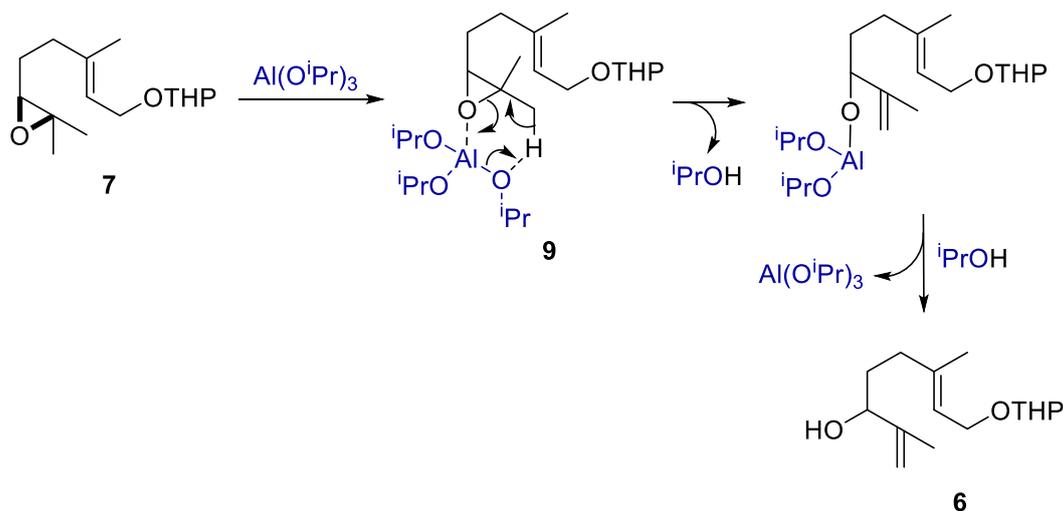
5. Isomerización del epóxido. Síntesis del alcohol alílico 6

El reagrupamiento de epóxidos promovido por alcóxidos de aluminio es un método eficiente para la síntesis de alcoholes alílicos.³⁹ Uno de los alcóxidos de aluminio más utilizados para este fin es el isopropóxido de aluminio. Así, en nuestro caso el tratamiento de una disolución del epóxido **7** en tolueno con 2 equivalentes del isopropóxido de aluminio bajo atmósfera de argón y a reflujo durante 16 horas, generó el alcohol alílico **6** con un 95% de rendimiento (Esquema 25).



Esquema 25. Reagrupamiento del epóxido para generar un alcohol alílico

El mecanismo propuesto para esta transformación involucra la coordinación del oxígeno del epóxido al átomo de aluminio para generar el intermedio **9**, el cual evoluciona a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros para generar un alcohol alílico tras un paso final de intercambio de grupo alcóxido (Esquema 26).



Esquema 26. Propuesta mecánica para la transformación

³⁹ Eschinasi, E. H. *Isr. J. Chem.* **1968**, *6*, 713.

El alcohol alílico **6** se obtuvo como un aceite incoloro con la pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. De nuevo, las técnicas habituales de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT) demostraron la formación del producto deseado.

En la figura 4 se muestra el espectro de ^1H -RMN del alcohol alílico **6** en la que cabe mencionar alguna diferencia con respecto al espectro del material de partida, el epóxido **7**. En primer lugar, la señal a 2.6 ppm presente en el espectro del epóxido **7** (Figura 2) no se observa en el espectro de protón del producto de reacción **6**. También se observa la aparición de 2 nuevas señales a 4.97 y 4.87 ppm, zona de desplazamientos químicos característica de los hidrógenos alquénicos de olefinas terminales (Figura 4). Además, estas dos señales se acoplan entre sí con una constante de acoplamiento (J) de 1.2 Hz, valor característico para la constante de acoplamiento geminal. Todo esto, junto con los espectros de ^{13}C y DEPT, confirma que ha tenido lugar la formación del producto de reacción deseado, el alcohol alílico **6**.

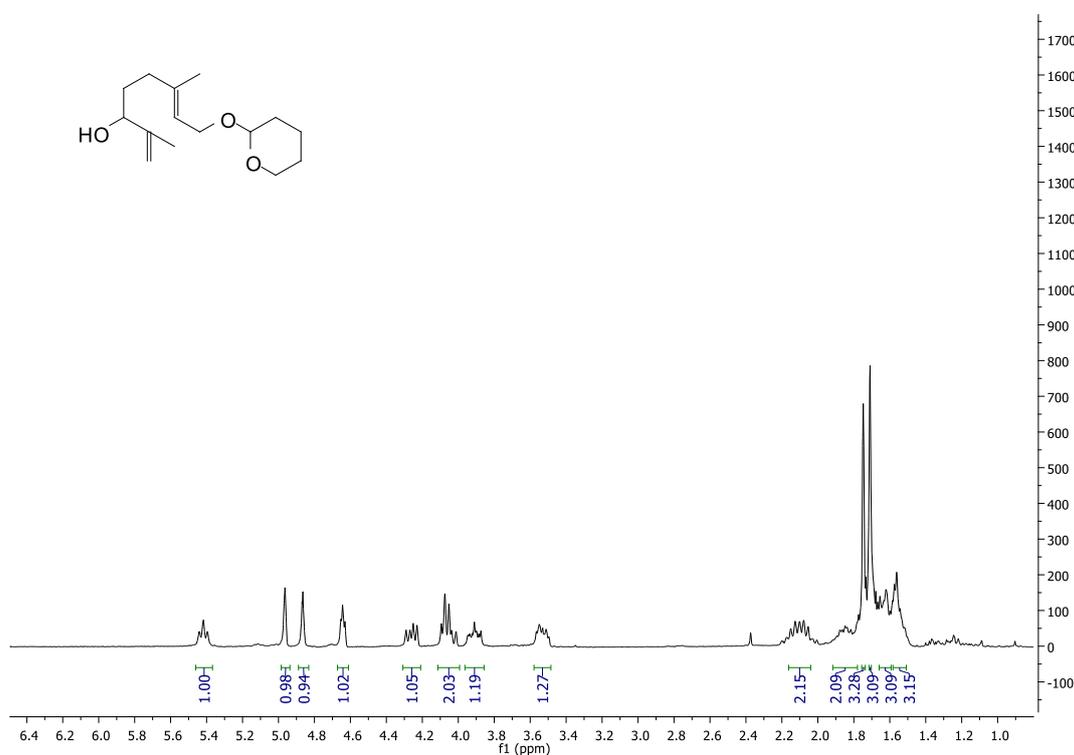
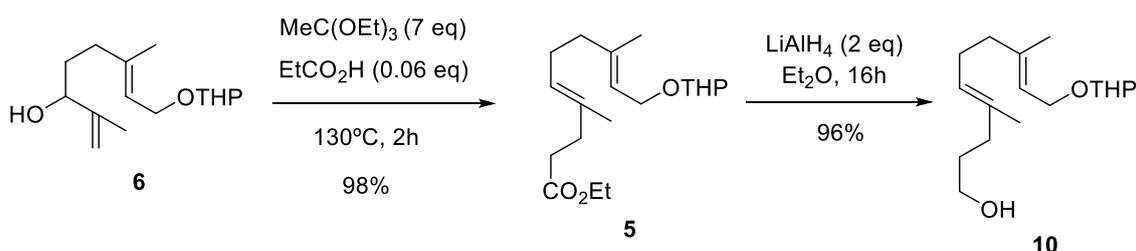


Figura 4. Espectro de ^1H -RMN del alcohol alílico **6**

6. Reagrupamiento de Johnson–Claisen y posterior reducción

La reacción de Johnson-Claisen es una variante de transposición sigmatrópica [3,3] mediante la cual un alcohol alílico es transformado en un éster γ,δ -insaturado al ser tratado con un trialquil ortoéster en presencia de cantidades catalíticas de un ácido débil.⁴⁰ En el caso del alcohol alílico **6**, el calentamiento a 130°C durante 2 horas con un exceso de ortoacetato de trietilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido propanoico generó el éster γ,δ -insaturado **5** como un aceite marrón con un 98% de rendimiento y con la pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo (Esquema 27). Así, el éster **5** se sometió a una reacción de reducción con LiAlH₄, formándose el alcohol **10** como un aceite incoloro con un 96% de rendimiento. El final de ambas reacciones se determinó por cromatografía de capa fina (TLC).



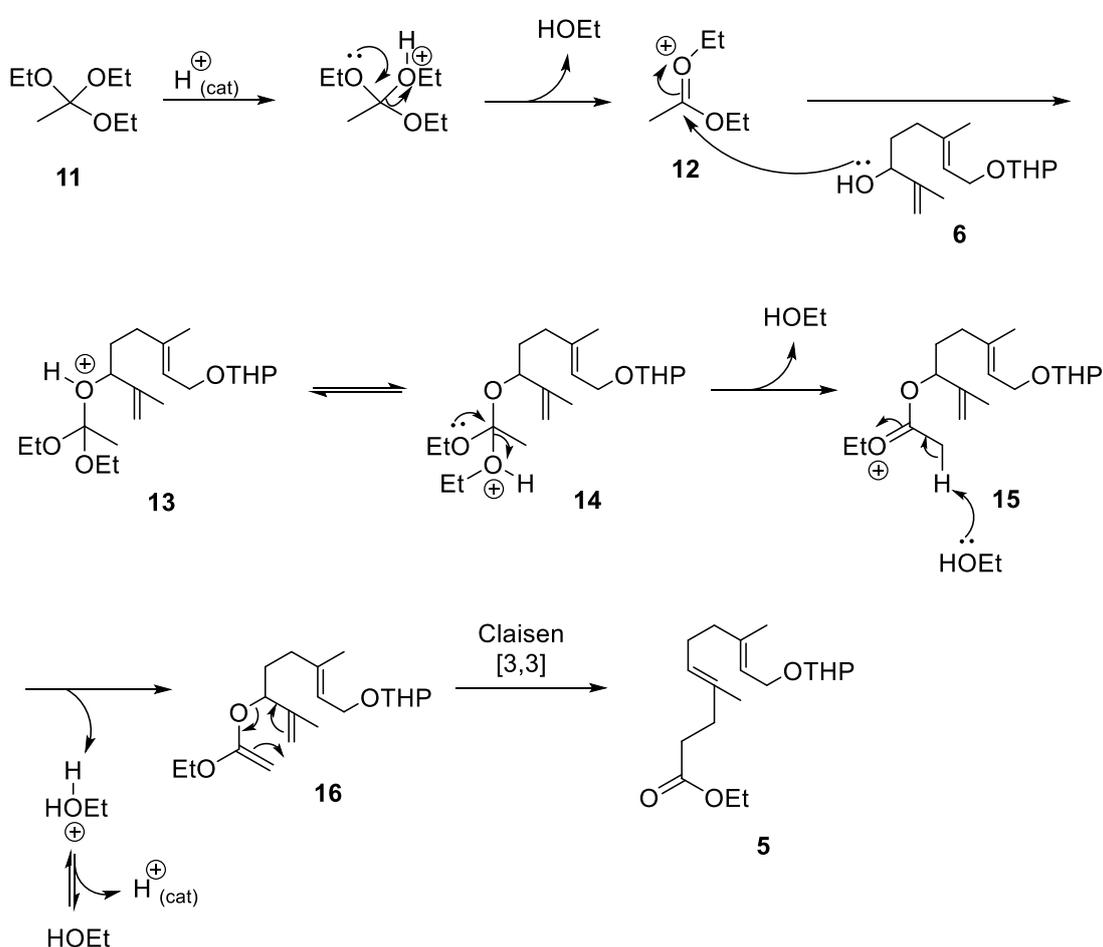
Esquema 27. Reagrupamiento de Johnson–Claisen y posterior reducción. Síntesis del alcohol **10**

Tanto el éster **5** como el alcohol **4** fueron caracterizados mediante las técnicas habituales de RMN (¹H, ¹³C y DEPT). Mediante ¹H-RMN se confirmó que se forma, única y exclusivamente, el isómero *E,E* del éster **5**.⁴¹

⁴⁰ **a)** Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741. **b)** Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2833.

⁴¹ Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Moiseenkov, A. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 2389.

El mecanismo del reagrupamiento de Johnson–Claisen se representa en el Esquema 28. La reacción comienza con la protonación de uno de los etóxidos del ortoacetato de trietilo **11**. El grupo etóxido protonado es liberado como una molécula de EtOH para formar el catión oxonio **12**, el cual sufre el ataque nucleófilo por parte del alcohol alílico **6** generando la especie **13**. Un equilibrio ácido/base forma el catión **14** en el que, de nuevo, el grupo etóxido protonado es liberado como una molécula de EtOH para formar el catión oxonio **15**. La desprotonación del catión oxonio **15** conduce al 1,5-dieno **16**, en forma de alil-viniléter, el cual experimenta una transposición sigmatrópica [3,3] de Claisen para acabar generando el éster γ,δ -insaturado **5**.

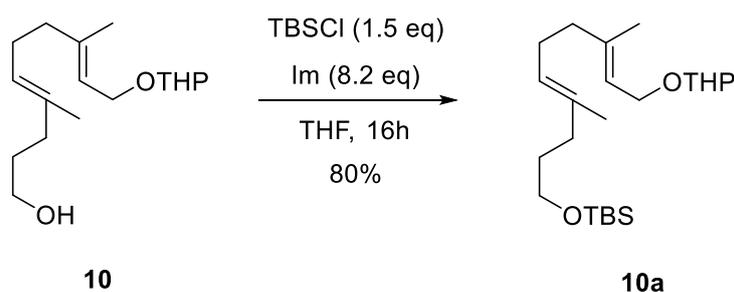


Esquema 28. Mecanismo del reagrupamiento de Johnson–Claisen

7. Protección del alcohol 10

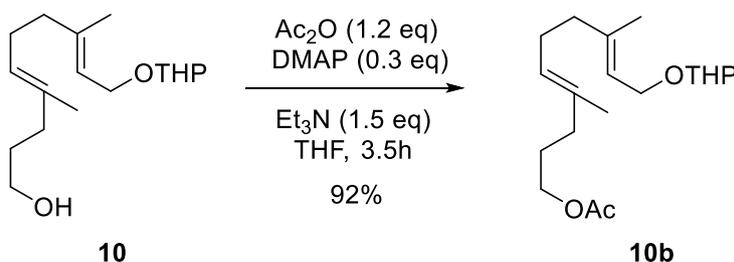
La siguiente etapa sintética consistió en la protección del alcohol **10**. Para ello se consideró recurrir a grupos protectores de alcoholes para generar un set ortogonal junto con el grupo THP presente en la molécula, de modo que se pudiera llevar a cabo una desprotección selectiva de uno de los grupos protectores sin afectar al otro grupo protector. Así, se consideró la utilización de dos grupos protectores, el grupo *tert*-butildimetilsilil (TBS) y el grupo acetilo, transformando el alcohol **10** en el sililéter o en el acetato correspondiente respectivamente.

Para la introducción del grupo TBS el alcohol **10** se hizo reaccionar con el cloruro de *tert*-butildimetilsililo utilizando imidazol (Im) como base y THF como disolvente (Esquema 29). El *tert*-butildimetilsililéter **10a** se obtuvo como un aceite amarillento con un 80% de rendimiento.



Esquema 29. Protección del alcohol **10** como sililéter

La protección del alcohol **10** como acetato se llevó a cabo utilizando anhídrido acético como agente acetilante y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) como catalizador del proceso de acetilación, utilizando trietilamina como base y THF como disolvente (Esquema 29). El acetato **10b** se obtuvo como un aceite amarillo con un 92% de rendimiento.



Esquema 29. Acetilación del alcohol **10**

Ambos crudos de reacción (**10a** y **10b**) se obtienen con la pureza suficiente para ser utilizados en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlos. Para la caracterización de estos compuestos se utilizaron las técnicas habituales de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT).

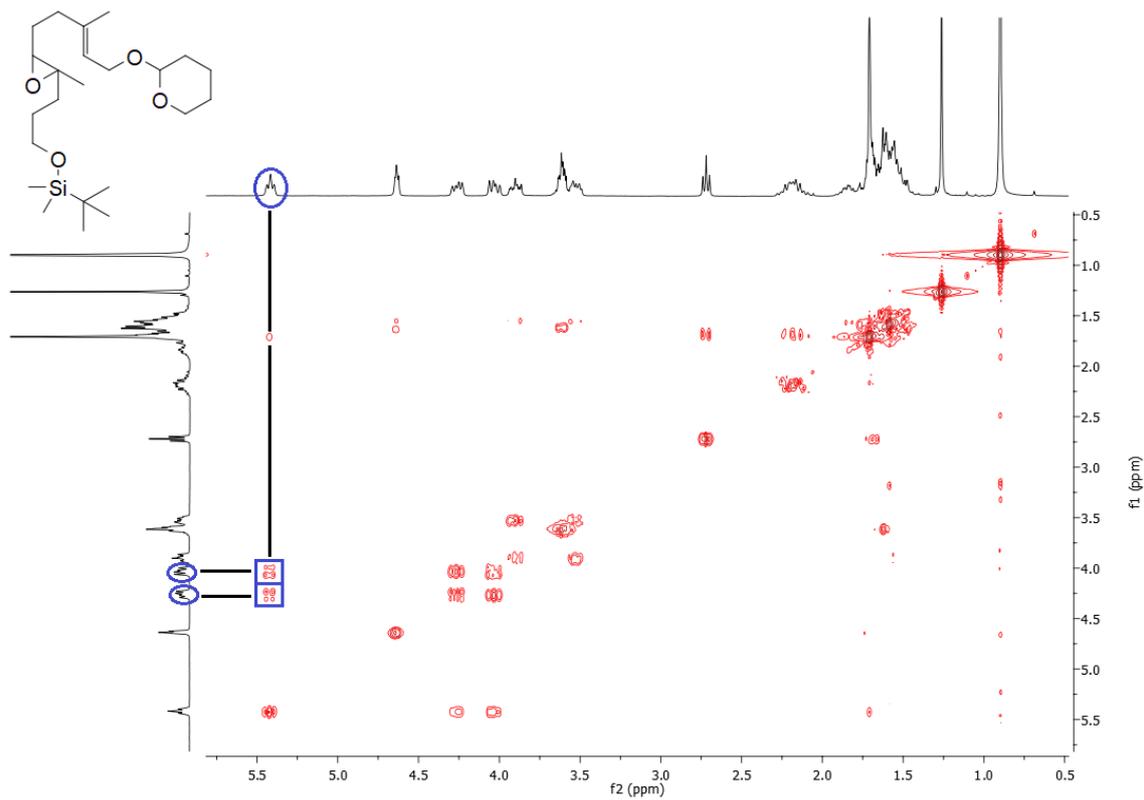


Figura 5. Espectro COSY del compuesto 17a

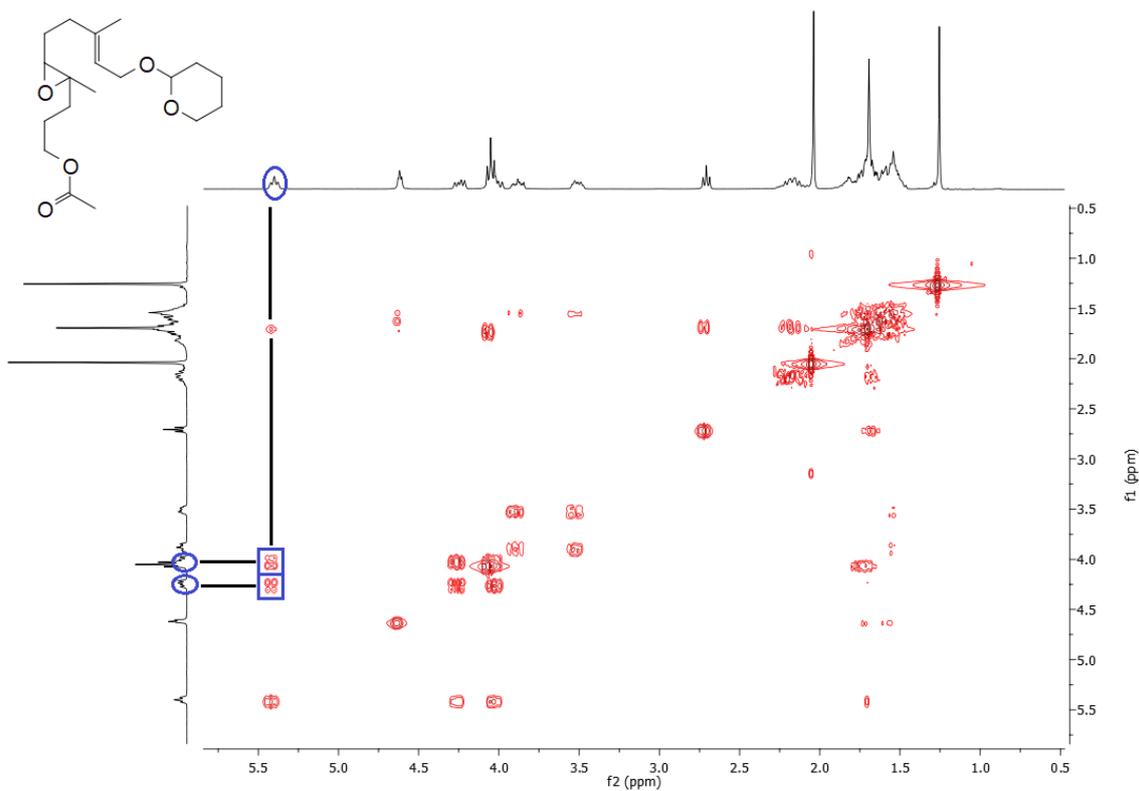
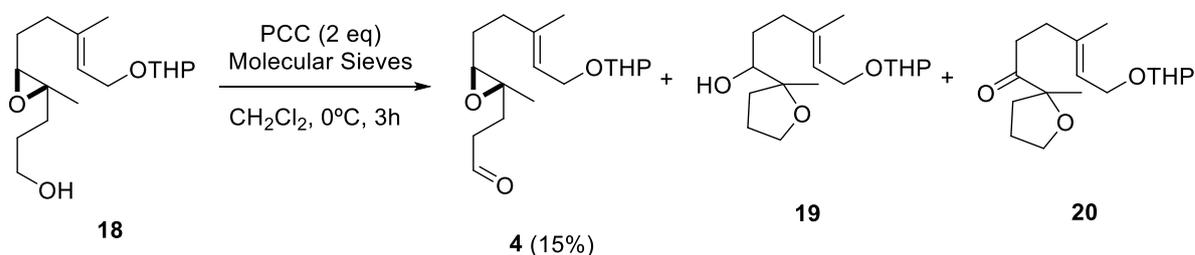


Figura 6. Espectro COSY del compuesto 17b

10. Reacción de oxidación. Síntesis del aldehído 4

El agente oxidante denominado clorocromato de piridinio (PCC) da excelentes resultados en la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos, empleando CH_2Cl_2 como disolvente. De modo que se consideró la utilización del PCC para llevar a cabo la oxidación controlada del alcohol primario **18** para sintetizar el aldehído **4**. Desafortunadamente, esta reacción dio lugar al aldehído **4** con tan solo un rendimiento del 15%, obteniéndose de forma mayoritaria el compuesto **19**, producto de una ciclación intramolecular con apertura del epóxido en medio ácido, y la cetona **20**, fruto de la oxidación del alcohol **19** (Esquema 34).



Esquema 34. Intento fallido de oxidación del alcohol 3

Entre las diferentes alternativas para la oxidación del alcohol primario **18** para obtener el aldehído **4** se incluyen:

- Oxidación Swern, un método que opera en condiciones muy suaves y que consisten en el tratamiento de un alcohol con una mezcla de cloruro de oxalilo (ClCOCOCl) y DMSO seguido de un tratamiento con una base que suele ser trietilamina
- Oxidación utilizando el periodinano de Dess Martin (DMP) (Figura 7)
- Oxidación con el reactivo TEMPO (Figura 7)

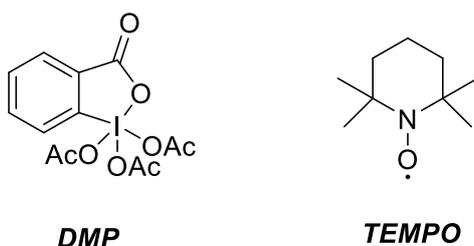


Figura 7. Posibles agentes para la oxidación controlada de alcoholes primarios

Desafortunadamente, debido a la falta de tiempo no se pudieron realizar más pruebas para obtener el aldehído **4**, a partir del cual se obtendría el 6,7-epoxifarnesol (**1**) a través de una reacción de Wittig con un reactivo adecuado y de una reacción de desprotección del grupo THP.

Parte experimental

1. Aspectos generales

1.1. Condiciones de trabajo

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos sensibles al aire, a la humedad o al oxígeno fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para llevar a cabo las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas, utilizando mezclas de acetona y nitrógeno líquido en función de la temperatura de trabajo requerida.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de aceite mineral o silicona utilizando una placa calefactora con termómetro de contacto.

1.2. Disolventes

Todos los disolventes empleados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso.

1.3. Reactivos

Los reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin purificación previa.

1.4. Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlab) como fase estacionaria. La mezcla de eluyentes fue hexano o hexano/acetato de etilo en proporciones variables en función del R_f del material a purificar.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda=254$ nm) y empleando disoluciones colorantes, como una disolución acuosa KMnO₄ o una disolución de vainillina en metanol, y posterior calefacción.

2. Técnicas analíticas

2.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

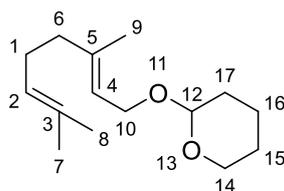
Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado (CHCl_3 : δ 7.26) correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, td: triplete de dobletes, t: triplete, q: cuatriplete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación.

Los espectros de ^{13}C se registraron en los espectrómetros, Bruker AV-300 (75 MHz), y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente (CHCl_3 : δ 76.9).

Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en el espectrómetro Bruker AV-300.

3. Protección del geraniol. Síntesis del tetrahidropiraniéter 8

En un matraz de 50 mL se disuelve geraniol (5.2 mL, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (14 mL). A la disolución se le añade DHP (4.1 mL, 45 mmol, 1.5 eq) y PPTS (754 mg, 3 mmol, 0.1 eq). La disolución resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo se añaden 20 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas obtenidas se secan añadiendo un agente deshidratante (Na₂SO₄) al matraz. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el CH₂Cl₂ del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo se obtiene como un aceite amarillento (7.1 g, 99%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética. El crudo de reacción se caracterizó mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C y DEPT).



8

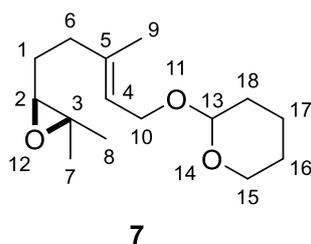
R_f (Hex:AcOEt; 3:1): 0.71

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.37 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1H; H₄), 5.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H; H₃), 4.65 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H; H₁₂), 4.26 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H; H₁₀), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 7.5 Hz, 1H; H₁₀), 3.92 (ddd, *J* = 11.1, 7.1, 3.7 Hz, 1H; H₁₄), 3.58 – 3.48 (m, 1H; H₁₄), 2.18 – 2.01 (m, 4H; H₁, H₆), 1.93 – 1.73 (m, 2H; H₁₇), 1.70 (s, 6H; H₇, H₈), 1.62 (s, 3H; H₉), 1.64 – 1.50 (m, 4H; H₁₅, H₁₆).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 140.1 (C₅), 131.5 (C₃), 124.0 (C₂), 120.8 (C₄), 97.9 (C₁₂), 63.6 (C₁₀), 62.2 (C₁₄), 39.6 (C₆), 30.7 (C₁₇), 26.3 (C₁), 25.6 (C₇), 25.5 (C₁₅), 19.6 (C₁₆), 17.6 (C₈), 16.3 (C₉).

4. Reacción de epoxidación. Síntesis del epóxido 7

En un matraz de 250 mL se disuelve el tetrahidropiraniéter **8** (7.1 g, 29.8 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL). La disolución se enfría a 0°C introduciendo el matraz de reacción en un baño de hielo. Bajo agitación, a la disolución se le añade poco a poco MCPBA (7.1 g, 30 mmol, 1eq) formándose así una suspensión de color blanco. La reacción se monitoriza por TLC. Transcurridas 2 horas todo el material de partida se ha consumido. A la mezcla de reacción se le añade una disolución acuosa saturada de NaOH 2M hasta que la suspensión blanca se aclare, formándose 2 fases en el matraz de reacción. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan añadiendo Na_2SO_4 al matraz. El Na_2SO_4 se recoge por filtración y se elimina el CH_2Cl_2 del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo se obtiene como un aceite amarillento (7.6 g, 99%) que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hex:AcOEt (3:1) como eluyente. El producto **7** se obtiene puro como un aceite incoloro (5.7 g, 75%) el cual se caracterizó mediante experimentos de RMN monodimensionales (^1H , ^{13}C y DEPT) y bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).



7

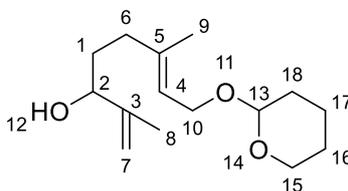
R_f (Hex:AcOEt; 3:1): 0.53

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H; H_4), 4.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H; H_{13}), 4.27 (dd, $J = 11.9, 6.4$ Hz, 1H; H_{10}), 4.04 (dd, $J = 11.9, 7.3$ Hz, 1H; H_{10}), 3.96 – 3.85 (m, 1H; H_{15}), 3.58 – 3.48 (m, 1H; H_{15}), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H; H_2), 2.26 – 2.05 (m, 2H; H_6), 1.88 – 1.71 (m, 2H; $\text{H}_{18}, \text{H}_{17}$), 1.67 (s, 3H; H_9), 1.64 – 1.56 (m, 2H; H_1), 1.55-1.46 (m, 4H; $\text{H}_{16}, \text{H}_{17}, \text{H}_{18}$), 1.28 (s, 3H; H_7), 1.24 (s, 3H; H_8).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 139.1 (C₅), 121.2 (C₄), 97.9 (C₁₃), 63.9 (C₂), 63.5 (C₁₀)
62.2 (C₁₅), 58.3(C₃), 36.2 (C₆), 30.6 (C₁₈), 27.1(C₁), 25.4 (C₁₆), 24.8 (C₇), 19.5 (C₁₇), 18.7
(C₈), 16.4 (C₉).

5. Isomerización del epóxido. Síntesis del alcohol alílico 6

En un matraz de 250 mL de 2 bocas bajo atmósfera de argón se prepara una disolución del epóxido **7** (5.7 g, 22.4 mmol) en tolueno (110 mL). Bajo agitación, se añaden poco a poco 9.15 g (44.8 mmol, 2 eq) de isopropóxido de aluminio. Al matraz se le acopla un refrigerante y la mezcla de reacción se calienta a reflujo de tolueno durante 16 horas bajo atmósfera de argón. Transcurridas 16 horas se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente, momento en el que se diluye poco a poco con Et₂O y se neutraliza con agua ligeramente ácida. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con Et₂O. Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el Et₂O y el tolueno del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo de reacción se obtiene como un aceite transparente incoloro (5.4 g, 95%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin que sea necesario una purificación. El crudo de reacción se caracteriza mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C y DEPT).



6

R_f (Hex:AcOEt; 3:1): 0.29

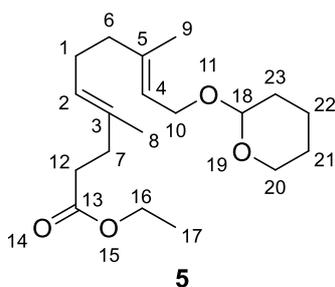
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H; H₄), 4.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H; H₇), 4.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H; H₇), 4.64 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H; H₁₃), 4.26 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H; H₁₀), 4.11 – 4.00 (m, 2H; H₂, H₁₀), 3.95 – 3.86 (m, 1H; H₁₅), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H; H₁₅), 2.16 – 2.04 (m, 2H; H₆), 1.94 – 1.80 (m, 2H; H₁), 1.75 (s, 3H; H₈), 1.71 (s, 3H; H₉), 1.68 – 1.60 (m, 3H; H₁₆, H₁₈), 1.59 – 1.51 (m, 3H; H₁₆, H₁₇).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 147.4 (C₃), 139.8 (C₅), 120.9 (C₄), 111.1 (C₇), 98.1 (C₁₃), 75.5 (C₂), 63.6 (C₁₀), 62.2 (C₁₅), 35.5 (C₆), 32.8 (C₁), 30.6 (C₁₈), 25.4 (C₁₆), 19.6 (C₁₇), 19.6 (C₁₆), 17.6 (C₈), 16.5 (C₉).

6. Reagrupamiento de Johnson–Claisen seguido de reducción

6.1. Síntesis del éster 5

A un matraz de 100 mL se le añade el alcohol alílico **6** (5.4 g, 21.2 mmol), trietil ortoacetato (27.2 mL, 148.4 mmol, 7 eq) y ácido propanoico (95.2 μ L, 1.3 mmol, 0.06 eq) y la disolución se calienta a 130°C bajo agitación. El transcurso de la reacción se monitoriza por TLC. Tras 2 horas de reacción todo el material de partida de ha consumido. A continuación, se evapora todo el volumen posible del matraz de reacción en el rotavapor y el residuo se termina de secar en la rotatoria. El crudo de reacción se obtiene (éster **5**) como un aceite marrón (6.7 g, 98%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. El crudo de reacción se caracteriza mediante experimentos de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT).



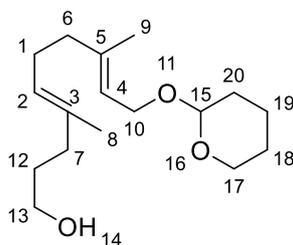
R_f (Hex:AcOEt; 3:1): 0.71

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H; H_4), 5.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H; H_2), 4.63 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H; H_{18}), 4.24 (dd, $J = 11.8, 6.4$ Hz, 1H; H_{10}), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H; H_{16}), 4.03 (dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 1H; H_{10}), 3.90 (ddd, $J = 11.2, 7.2, 3.6$ Hz, 1H; H_{20}), 3.57 – 3.45 (m, 1H; H_{20}), 2.43 – 2.35 (m, 2H; H_{12}), 2.33 – 2.25 (m, 2H; H_7), 2.15 – 2.08 (m, 2H; H_1), 2.08 – 2.00 (m, 1H; H_6), 1.90 – 1.72 (m, 2H; H_{23}), 1.68 (s, 3H, H_8), 1.62 (s, 3H, H_9), 1.60 – 1.45 (m, 4H; $\text{H}_{21}, \text{H}_{22}$) 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H; H_{17}).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.5 (C_{13}), 140.0 (C_5), 133.6 (C_3), 124.69 (C_2), 120.7 (C_4), 97.8 (C_{18}), 63.6 (C_{10}), 62.3 (C_{20}), 60.2 (C_{16}), 39.3 (C_6), 34.9 (C_7), 33.2 (C_{12}), 30.7 (C_{23}), 26.2 (C_1), 25.5 (C_{21}), 19.6 (C_{22}), 16.4 (C_9), 15.9 (C_8), 14.3 (C_{17}).

6.2. Síntesis del alcohol 10

En un matraz de 250 mL de 2 bocas bajo atmósfera de argón se prepara una suspensión de LiAlH_4 (455 mg, 12 mmol, 2 eq) en 60 mL de Et_2O seco. La suspensión se enfría a -20°C introduciendo el matraz en un baño de acetona y nitrógeno líquido. Se añade lentamente una disolución del éster **5** (2 g, 6 mmol) en 60 mL de Et_2O seco. La suspensión se agita a -20°C durante 30 minutos, momento en el que se retira el baño y la suspensión se agita durante 16h. Una vez se ha consumido todo el éster **5** (seguido por TLC) la suspensión se enfría a 0°C introduciendo el matraz de reacción en un baño de hielo, momento en el que se añaden 40 mL de agua muy lentamente. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con Et_2O . Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan con Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 se recoge por filtración y se elimina el Et_2O y el tolueno del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo de reacción, alcohol **10**, se obtiene como un aceite incoloro (1.6 g, 96%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. El crudo de reacción se caracteriza mediante experimentos de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT).



10

R_f (Hex:AcOEt; 1:1): 0.49

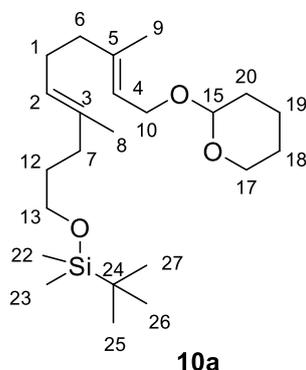
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.40 – 5.33 (m, 1H; H_4), 5.16 (dd, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 1H; H_2), 4.64 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H; H_{15}), 4.27 (dd, $J = 11.5, 6.4$ Hz, 1H; H_{10}), 4.04 (dd, $J = 11.8, 7.3$ Hz, 1H; H_{10}), 3.96 – 3.86 (m, 1H; H_{17}), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H; H_{13}), 3.57 – 3.48 (m, 1H; H_{17}), 2.18 – 2.11 (m, 2H; H_7), 2.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H; H_1, H_6), 1.90-1.80 (m, 1H; H_{20}), 1.75-1.71 (m, 1H; H_{20}), 1.68 (s, 3H, H_8), 1.67-1.62 (m, 2H; H_{12}), 1.62 (s, 3H; H_9), 1.59 – 1.51 (m, 4H; $\text{H}_{18}, \text{H}_{19}$).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 139.9 (C₅), 134.8 (C₃), 124.5 (C₂), 120.8 (C₄), 98.0 (C₁₅), 63.7 (C₁₀), 62.4 (C₁₇), 62.4 (C₁₃), 39.5 (C₆), 35.8 (C₇), 30.7 (C₂₀), 30.4 (C₁₂) 26.0 (C₁), 25.5 (C₁₈), 19.7 (C₁₉), 16.3 (C₉), 15.9 (C₈).

7. Protección del alcohol **10**

7.1 Síntesis del sililenoléter **10a**

En un matraz de 50 mL de dos bocas bajo atmósfera de argón se disuelve el alcohol **10** (564 mg, 2 mmol) en THF (10 mL). La disolución se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añade imidazol (1.1g, 16.4 mmol, 8.2 eq) y TBSCl (452 mg, 3 mmol, 1.5 eq). La reacción se monitoriza mediante TLC. Transcurridas 16 horas todo el alcohol **4** se ha consumido, momento en el que se añaden 10 mL de Et₂O y 20 mL de agua a la mezcla de reacción. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con Et₂O. Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el Et₂O del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El sililenoléter **10a**, se obtiene como un aceite amarillento (634 mg, 80%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. El crudo de reacción se caracteriza mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C y DEPT).



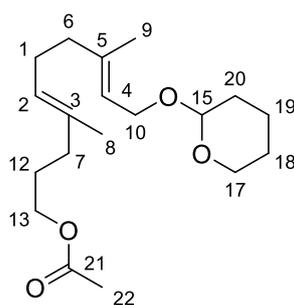
R_f (Hex:AcOEt; 3:1): 0.68

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H; H₄), 5.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H; H₂), 4.65 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H; H₁₅), 4.26 (dd, *J* = 11.8, 6.5 Hz, 1H; H₁₀), 4.04 (dd, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 1H; H₁₀), 3.97 – 3.86 (m, 1H; H₁₇), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H; H₁₃), 3.56 – 3.48 (m, 1H; H₁₇), 2.16 – 1.98 (m, 6H; H₁, H₆, H₇), 1.90-1.80 (m, 1H; H₂₀), 1.75-1.71 (m, 1H; H₂₀), 1.68 (s, 3H, H₈), 1.67-1.62 (m, 2H; H₁₂), 1.62 (s, 3H; H₉), 1.59 – 1.51 (m, 4H; H₁₈, H₁₉), 0.91 (s, 9H; H₂₅, H₂₆, H₂₇), 0.06 (s, 6H; H₂₂, H₂₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 140.3 (C₅), 135.0 (C₃), 123.9 (C₂), 120.5 (C₄), 97.8 (C₁₅), 63.7 (C₁₀), 62.9 (C₁₇), 62.3 (C₁₃), 39.6 (C₆), 35.8 (C₇), 31.2 (C₂₀), 30.7 (C₁₂) 26.3 (C₁), 26.0 (C₂₅, C₂₆, C₂₇), 25.5 (C₁₈), 19.6 (C₁₉), 18.3 (C₂₄), 16.4 (C₉), 16.0 (C₈), -5.3 (C₂₂, C₂₃).

7.2 Síntesis del acetato 10b

En un matraz de 50 mL se disuelve el alcohol **4** (564 mg, 2 mmol) en 20 mL de THF. A la disolución se añade Et₃N (418 µL, 3 mmol, 1.5 eq), DMAP (73 mg, 0.6 mmol, 0.3 eq) y Ac₂O (227 µL, 2.4 mmol, 1.2 eq). La reacción se monitoriza mediante TLC. Transcurridas 3.5 horas todo el alcohol **4** se ha consumido. El THF se elimina en el rotavapor y al residuo se le añaden 20 mL de agua. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con AcOEt. Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el AcOEt del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El acetato **4b**, se obtiene como un aceite amarillo (595 mg, 92%) con la suficiente pureza para ser utilizado en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo. El crudo de reacción se caracteriza mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C y DEPT).



10b

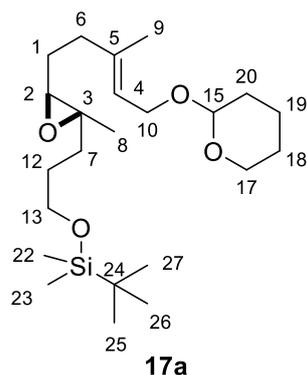
R_f (Hex:AcOEt; 2:1): 0.68

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H; H₄), 5.14 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H; H₂), 4.64 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H; H₁₅), 4.26 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H; H₁₀), 4.09 – 4.00 (m, 3H; H₁₀, H₁₃), 3.96 – 3.87 (m, 1H; H₁₇), 3.52 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H; H₁₇), 2.19 – 2.12 (m, 2H; H₇), 2.10-2.02 (m, 4H; H₁, H₆), 2.06 (s, 3H; H₂₂), 1.91-1.82 (m, 1H; H₂₀), 1.79-1.71 (m, 3H; H₁₂, H₂₀), 1.69 (s, 3H, H₈), 1.62 (s, 3H; H₉), 1.59 – 1.52 (m, 4H; H₁₈, H₁₉).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171.1 (C₂₁), 140.0 (C₅), 134.0 (C₃), 124.6 (C₂), 120.8 (C₄), 97.7 (C₁₅), 64.1 (C₁₀), 63.6 (C₁₇), 62.2 (C₁₃), 39.5 (C₆), 35.7 (C₇), 30.7 (C₂₀), 26.8 (C₁₂) 26.2 (C₁), 25.5 (C₁₈), 21.0 (C₂₂), 19.6 (C₁₉), 16.4 (C₉), 15.9 (C₈).

8. Epoxidación de los sustratos protegidos

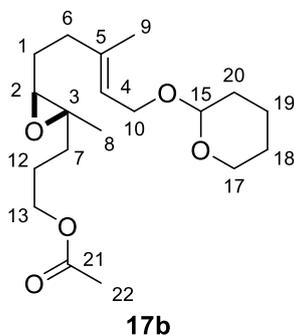
En un matraz de 25 mL se disuelve el alcohol protegido correspondiente **10a** o **10b** (2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). La disolución se enfría a 0°C introduciendo el matraz de reacción en un baño de hielo. Bajo agitación, a la disolución se le añade poco a poco MCPBA (2 mmol, 1 eq) formándose así una suspensión de color blanco. La reacción se monitoriza por TLC. Transcurridas 2 horas todo el material de partida se ha consumido. A la mezcla de reacción se le añade una disolución acuosa saturada de NaOH 2M hasta que la suspensión blanca se aclare, formándose 2 fases en el matraz de reacción. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan añadiendo Na₂SO₄ al matraz. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el CH₂Cl₂ del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo de la epoxidación del sustrato **10a** se obtiene como un aceite marrón (740 mg, 90%) que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hex:AcOEt (5:1) como eluyente. El producto **17a** se obtiene puro como un aceite amarillento (600 mg, 73%). El crudo de la epoxidación del sustrato **10b** se obtiene como un aceite incoloro (620 mg, 91%) que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hex:AcOEt (2:1) como eluyente. El producto **17b** se obtiene puro como un aceite incoloro (476 mg, 70%). Los compuestos **17a** y **17b** se caracterizaron mediante experimentos de RMN monodimensionales (¹H, ¹³C y DEPT) y bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).



Rf (Hex:AcOEt; 5:1): 0.42

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H; H₄), 4.64 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H; H₁₅), 4.26 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 1H; H₁₀), 4.03 (dd, *J* = 11.8, 7.4 Hz, 1H; H₁₀), 3.95 – 3.84 (m, 1H; H₁₇), 3.64 – 3.57 (m, 2H; H₁₃), 3.56 – 3.47 (m, 1H; H₁₇), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H; H₂), 2.29 – 2.05 (m, 2H; H₆), 1.91 – 1.79 (m, 1H; H₂₀), 1.71 (s, 3H; H₉), 1.65 – 1.45 (m, 9H; H₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.26 (s, 3H; H₈), 0.90 (s, 9H; H₂₅, H₂₆, H₂₇), 0.05 (s, 6H; H₂₂, H₂₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 139.2 (C₅), 121.2 (C₄), 97.9 (C₁₅), 63.6 (C₁₀), 63.1 (C₂), 62.9 (C₁₃), 62.3 (C₁₇), 60.8 (C₃), 36.2 (C₆), 35.1 (C₇), 30.7 (C₂₀), 28.5 (C₁₂), 27.0 (C₁), 25.9 (C₂₅, C₂₆, C₂₇), 25.5 (C₁₈), 19.6 (C₁₉), 18.3 (C₂₄), 16.6 (C₉), 16.4 (C₈), -5.3 (C₂₂, C₂₃).



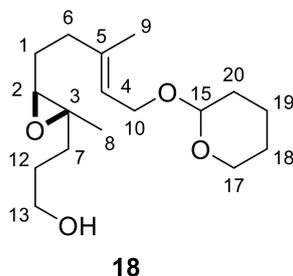
Rf (Hex:AcOEt; 2:1): 0.54

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H; H₄), 4.62 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H; H₁₅), 4.24 (dd, *J* = 11.8, 6.4 Hz, 1H; H₁₀), 4.08-3.97 (m, 3H; H₁₀, H₁₃), 3.93 – 3.83 (m, 1H; H₁₇), 3.56 – 3.46 (m, 1H; H₁₇), 2.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H; H₂), 2.23 – 2.11 (m, 2H; H₇), 2.04 (s, 3H; H₂₂), 1.88-1.79 (m, 2H; H₂₀), 1.69 (s, 3H; H₉), 1.62-1.58 (m, 2H; H₁₂), 1.57-1.48 (m, 4H; H₁₈, H₁₉), 1.26 (s, 3H; H₈).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171.1 (C₂₁), 139.1 (C₅), 121.4 (C₄), 98.0 (C₁₅), 64.2 (C₁₀), 63.7 (C₁₇), 63.0 (C₂), 62.3 (C₁₃), 60.4 (C₃), 36.2 (C₆), 35.0 (C₇), 30.7 (C₂₀), 26.9 (C₁₂), 25.5 (C₁₈), 24.4 (C₁), 21.0 (C₂₂), 19.7 (C₁₉), 16.6 (C₉), 16.5 (C₈).

9. Síntesis del alcohol 18

En un matraz de 25 mL se disuelve el *tert*-butildimetilsililéter **17a** (2 mmol, 825 mg) en 6 mL de THF y la disolución resultante se enfría a 0°C introduciendo el matraz en un baño de hielo. A la disolución formada se le añade goteando una disolución de TBAF (2 mmol, 523 mg, 1 eq) en 2 mL de THF. Una vez terminada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción de mantiene bajo agitación de temperatura ambiente, monitorizando la reacción por TLC. Transcurridas 4.5 horas todo el material de partida se ha consumido. El THF se elimina en el rotavapor y al residuo se le añaden 20 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación en cual se extrae la fase acuosa con Et₂O. Las fases orgánicas obtenidas se lavan con una disolución acuosa de NaCl saturada y se secan con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se recoge por filtración y se elimina el Et₂O del filtrado obtenido en el rotavapor. El producto obtenido se termina de secar en la rotatoria. El crudo de reacción se obtiene como un aceite marrón (785 mg, 95%) que se purifica mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hex:AcOEt (1:2) como eluyente. El producto **18** se obtiene puro como un aceite incoloro (668 mg, 81%) que se caracteriza mediante experimentos de RMN (¹H, ¹³C y DEPT).



R_f (Hex:AcOEt; 1:2): 0.32

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆) δ ppm: 5.64 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H; H₄), 4.79 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H; H₁₅), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H; H₁₀), 4.17 (dd, *J* = 12.0, 7.1 Hz, 1H; H₁₀), 4.01 – 3.91 (m, 1H; H₁₇), 3.57 – 3.47 (m, 3H; H₁₇, H₁₃), 2.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H; H₂), 2.20 – 2.02 (m, 2H; H₆), 1.79 – 1.65 (m, 4H; H₁, H₇), 1.69 (s, 3H, H₉), 1.62-1.58 (m, 2H; H₁₂), 1.47 – 1.32 (m, 6H; H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.16 (s, 3H; H₈).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆) δ ppm: 139.4 (C₅), 121.7 (C₄), 97.3 (C₁₅), 85.4 (C₃), 75.9 (C₂), 67.5 (C₁₀), 63.5 (C₁₇), 61.3 (C₁₃), 36.7 (C₆), 31.5 (C₇), 30.9 (C₂₀), 30.1 (C₁₂) 26.2 (C₁), 25.8 (C₁₈), 22.5 (C₈), 19.3 (C₁₉), 16.3 (C₉).

Conclusiones

Se ha diseñado una ruta sintética para acceder al 6,7-epoxifarnesol de una forma estereoselectiva. El acceso a este compuesto es muy importante en el contexto de la síntesis de terpenos cíclicos prenil-sustituídos. Además, esta ruta debería permitir la síntesis de este compuesto a escala multigramo.

Se han iniciado los estudios de cada uno de los pasos de la secuencia sintética propuesta y se ha alcanzado el penúltimo paso con buenos rendimientos, salvo en la última etapa sintética que requerirá una optimización futura. Esta investigación permite ser optimista en cuanto a la viabilidad de la estrategia elegida para sintetizar el 6,7-epoxifarnesol a escala multigramo y de forma estereoselectiva.

Bibliografía

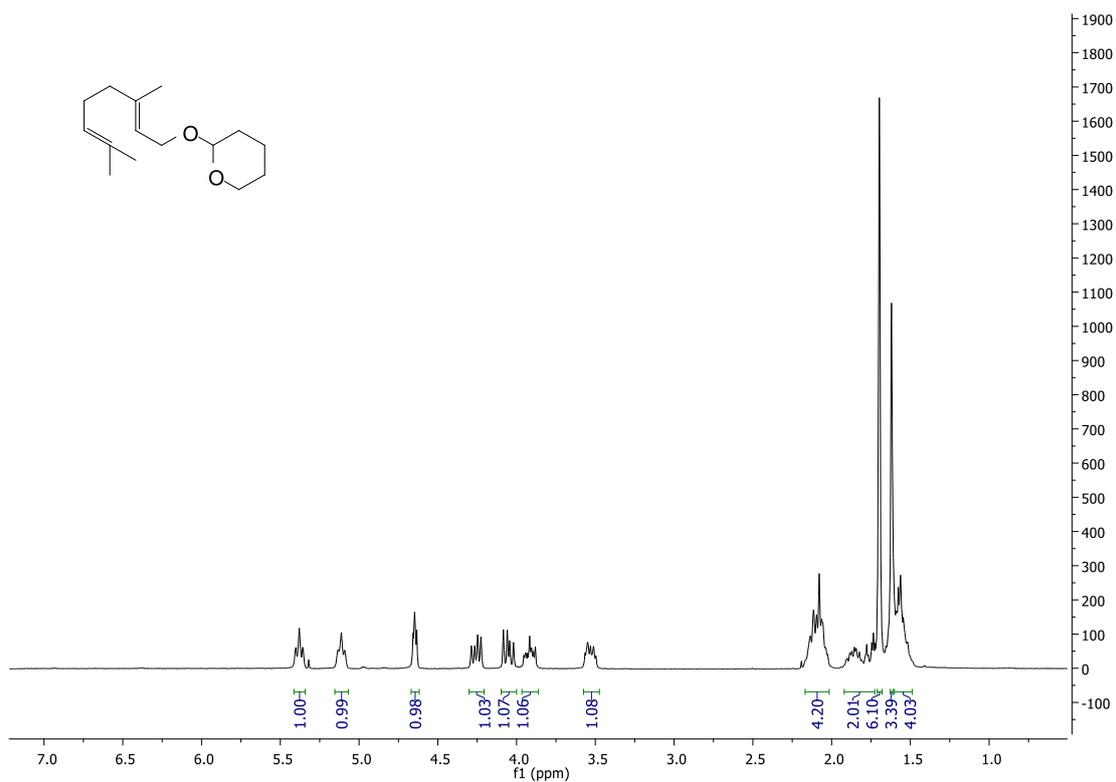
1. Breitmaier, E. *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones* Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
2. Sell, C. S. *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.
3. Marco, J. A. *Química de los productos naturales*, Editorial Síntesis, **2010**.
4. **a)** Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, Wiley, 3rd edition, **2009**. **b)** McMurry, J. E.; Begley, T.P. *The Organic Chemistry of Biological Pathways*, Roberts and Co. Publishers, **2005**.
5. **a)** Christianson, D. W. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412. **b)** Baunach, M.; Franke, J.; Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2604. **c)** Davis, E.; Croteau, R. *Topics in Current Chemistry* **2000**, *209*, 53.
6. Wendt, K. U.; Schulz, G. E.; Corey, E. J.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812.
7. **a)** Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068. **b)** Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890. **c)** Stadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Achinz, J. H.; Stork, G. *Helv. Chim. Acta.* **1957**, *40*, 2191. **d)** Johnson, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 1.
8. Pouson, E.; Nay, B. *Biomimetic Organic Synthesis*, Vol. 1-2, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
9. **a)** Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730. **b)** Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51. **c)** Tantillo, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1035. **d)** Rajasekhar, R. N.; Douglas, A. K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6905.
10. Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906.
11. **a)** Ishihara, K.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11179. **b)** Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854.
12. **a)** Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131. **b)** Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505. **c)** Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647.
13. **a)** Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4290. **b)** Nishizawa, M.; Takenaka, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 437. **c)** Takao, H.; Wakabayashi, A.; Takahashi, K.; Imagawa, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1079.

14. Nishizawa, M.; Takao, H.; Kanoh, N.; Asoh, K.; Hatakeyama, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5693.
15. **a)** Johnson, W. S.; Owyang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5593. **b)** Johnson, W. S.; Bailey, D. M.; Owyang, R.; Bell, R. A.; Jaques, B.; Grandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1959. **c)** Johnson, W. S.; Grandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1785. **d)** Johnson, W. S.; Kinnel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861.
16. **a)** Johnson, W. S.; Van der Gen, A.; Swoboda, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 170. **b)** Van der Gen, A.; Wiedhaup, K.; Swoboda, J. J.; Dunathan, H. C.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2656. **c)** Johnson, W. S.; Wiedhaup, K. S.; Brady, F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277. **d)** Johnson, W. S.; Wiedhaup, K. S.; Brady, F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3979.
17. **a)** Carney, R. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2549. **b)** Bartlett, W. R.; Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 342.
18. **a)** van Tamelen, E. E.; Willet, J.; Schwartz, M.; Nadeau, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5937. **b)** van Tamelen, E. E.; Seiler, M. P.; Wierenga, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229. **c)** van Tamelen, E. E.; Leiden, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2061. **d)** van Tamelen, E. E.; Hwu, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2490.
19. Corey, E. J.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765.
20. Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927.
21. Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 7, 1126.
22. Bogenstätter, M.; Limberg, A.; Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206.
23. Johnson, W. S.; Elliot, J. D.; Hanson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138.
24. Johnson, W. S.; Fletcher, V. R.; Chenera, B.; Bartlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 497.
25. Johnson, W. S.; Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M.; Yarnell, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8341.
26. Alonso, P.; Pardo, P.; Fontaneda, R.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13158.
27. Alonso, P.; Pardo, P.; Galván, A.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15506.
28. Fontaneda, R.; Alonso, P.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4626.

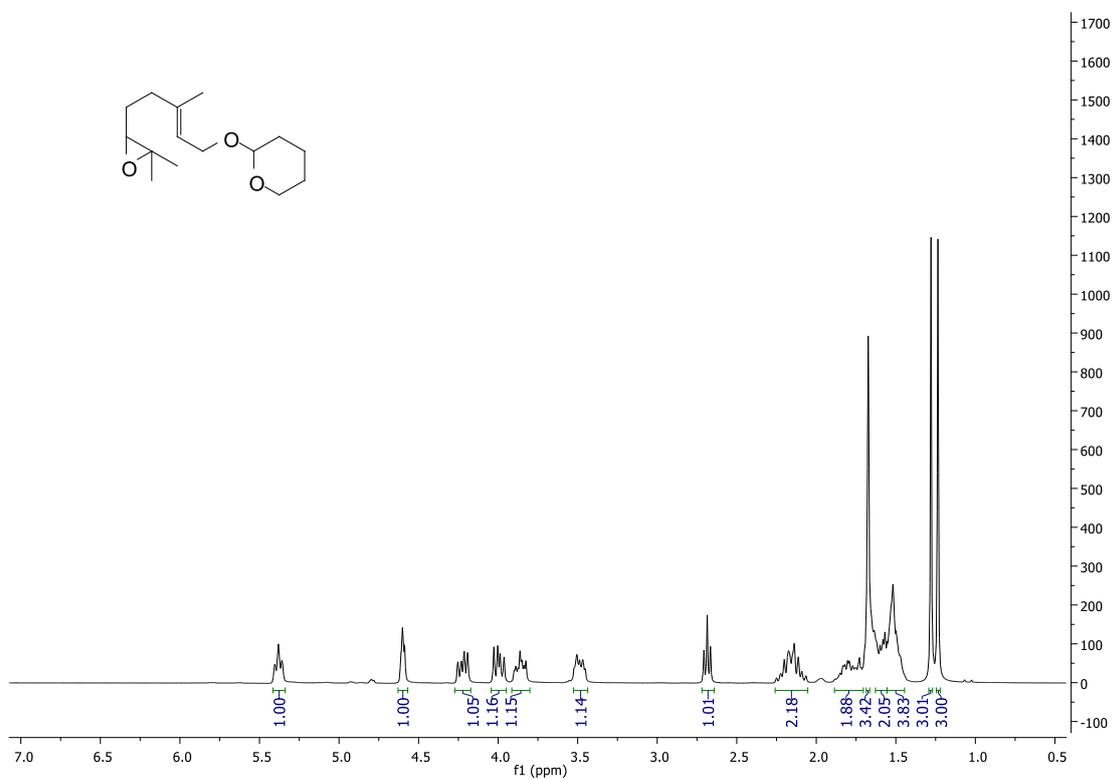
29. Kulcitki, V.; Harghel, P.; Ungur, N. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1686.
30. Katoh, T. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2014**, *43*, 1.
31. Jeong, H. W.; Lee, H. J.; Kho, Y. H.; Son, K. H.; Han, M. Y.; Lim, J. S.; Lee, M. Y.; Han, D. C.; Ha, J. H.; Kwon, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3129.
32. Zhang, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1434.
33. Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Katoh, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 229.
34. van Tamelen, E. E.; Heys, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *97*, 1252.
35. **a)** Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1. **b)** Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389. **c)** Barlan, A. U.; Basak, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5849. **d)** Chang, S.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939.
36. **a)** Breslow, R.; Maresca, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *10*, 887. **b)** Saito, I.; Mano, T.; Nagata, R.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1909. **c)** Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8089.
37. **a)** Lichtor, P. A.; Miller, S. J. *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 990. **b)** Lichtor, P. A.; Miller, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5301.
38. Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
39. Eschinasi, E. H. *Isr. J. Chem.* **1968**, *6*, 713.
40. **a)** Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741. **b)** Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K.; Kattanguru, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2833.
41. Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Moiseenkov, A. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 2389.

Espectros representativos

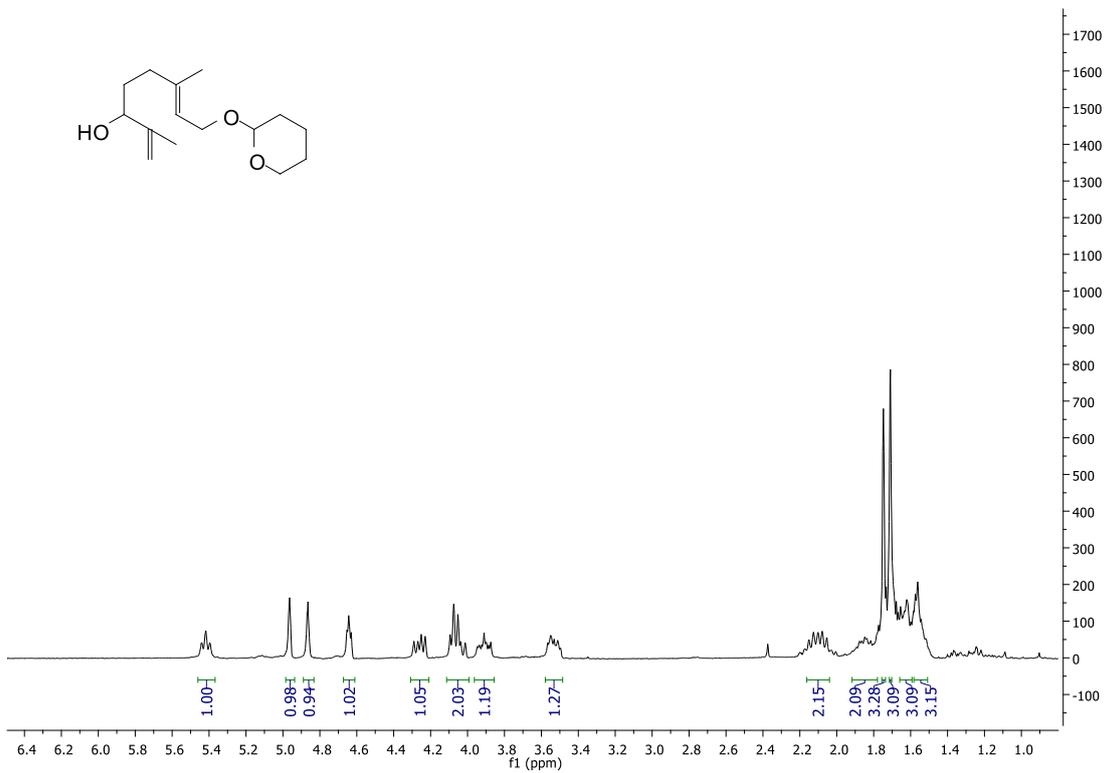
Compuesto 8



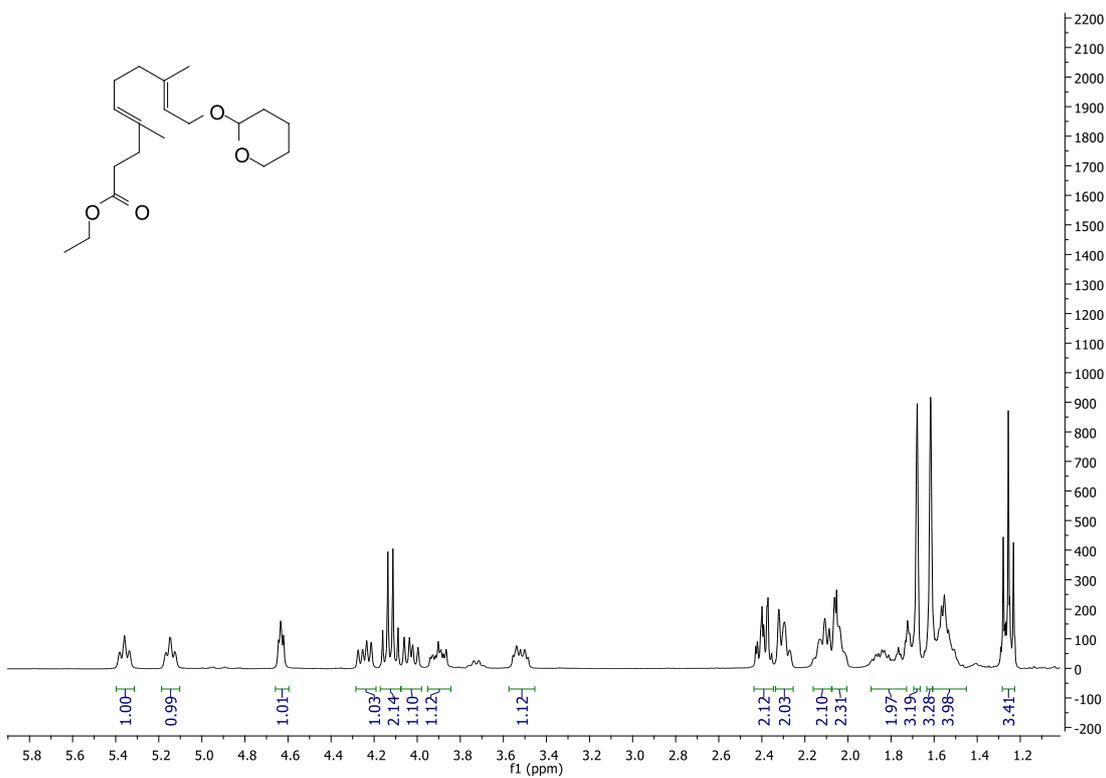
Compuesto 7



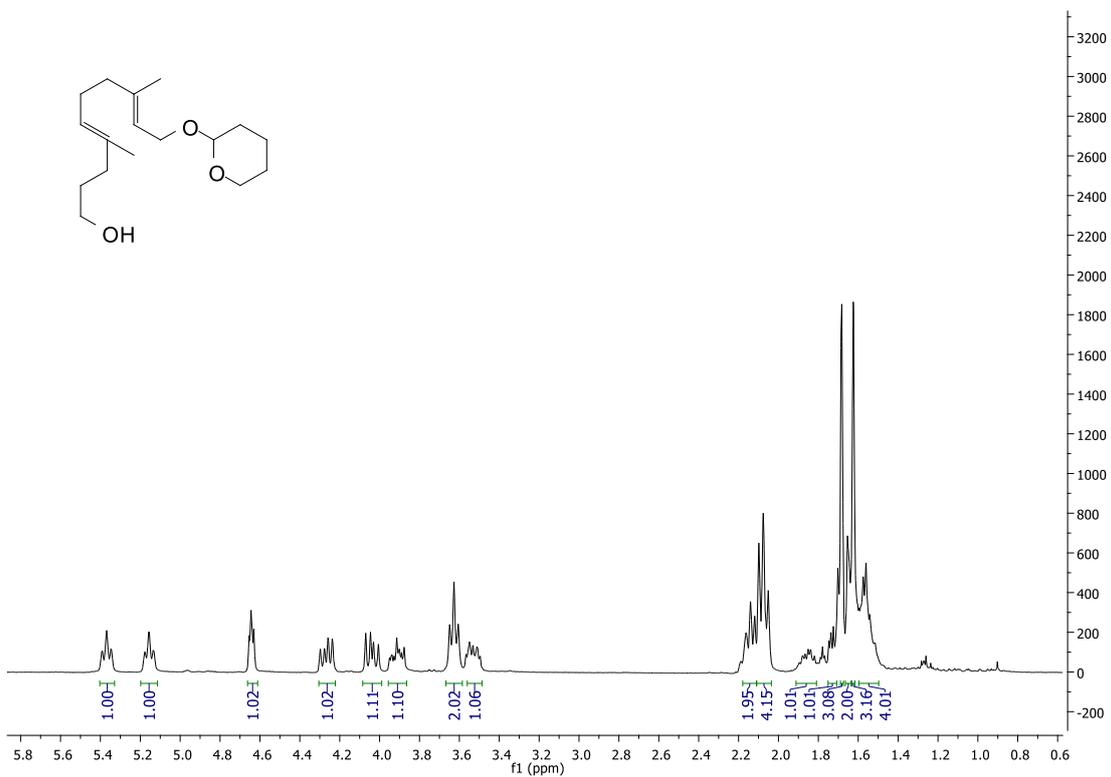
Compuesto 6



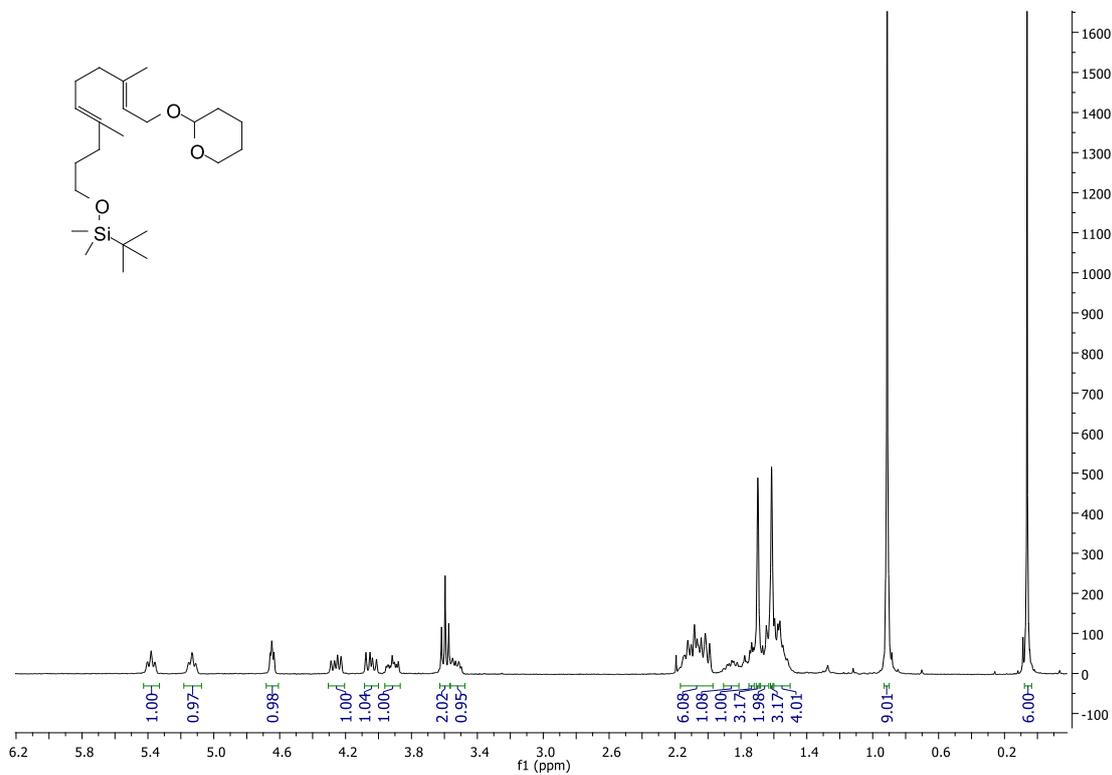
Compuesto 5



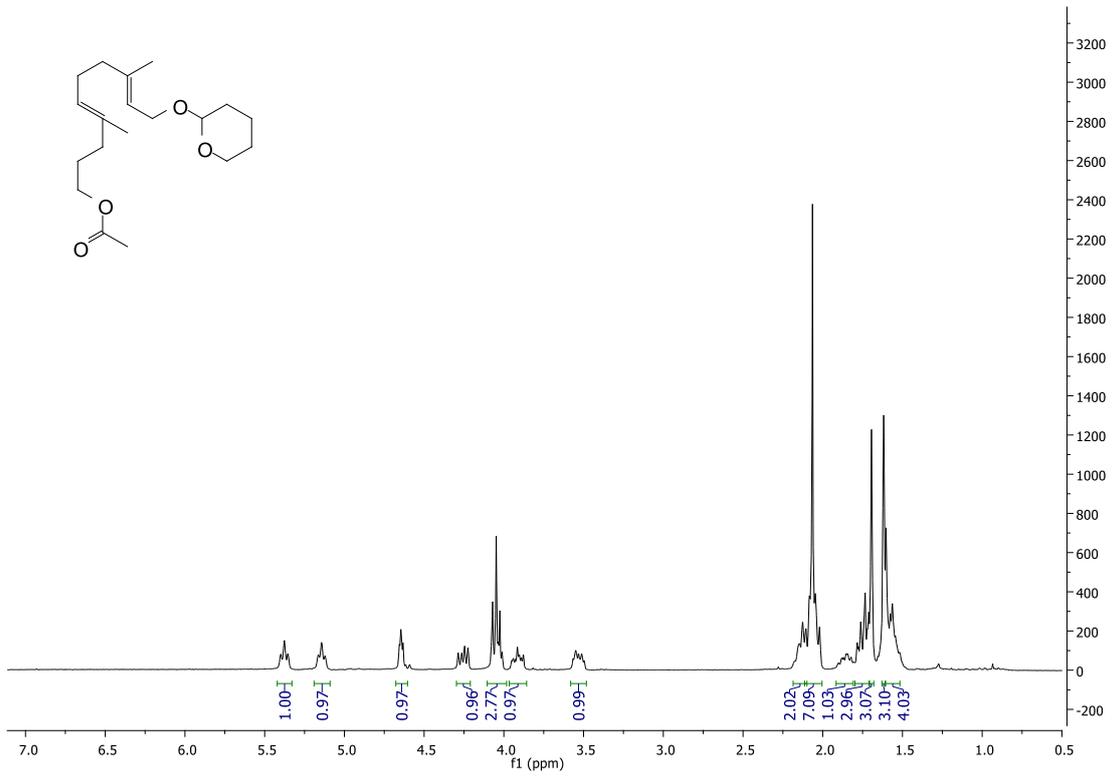
Compuesto 10



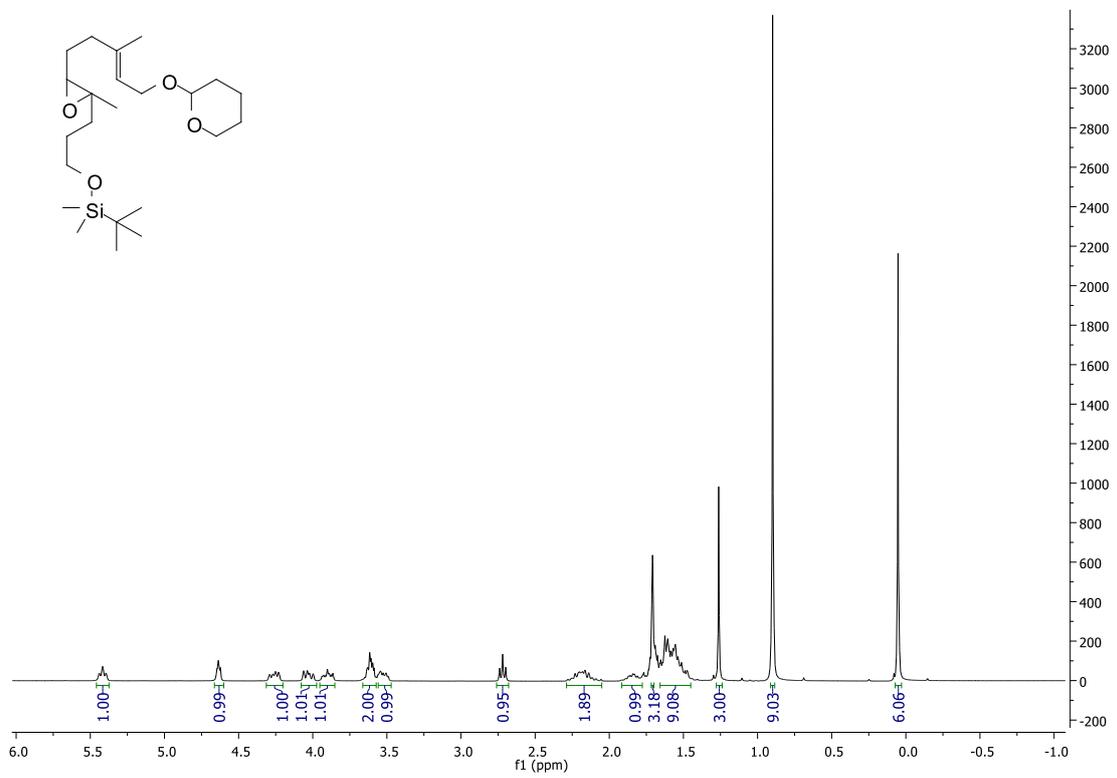
Compuesto 10a



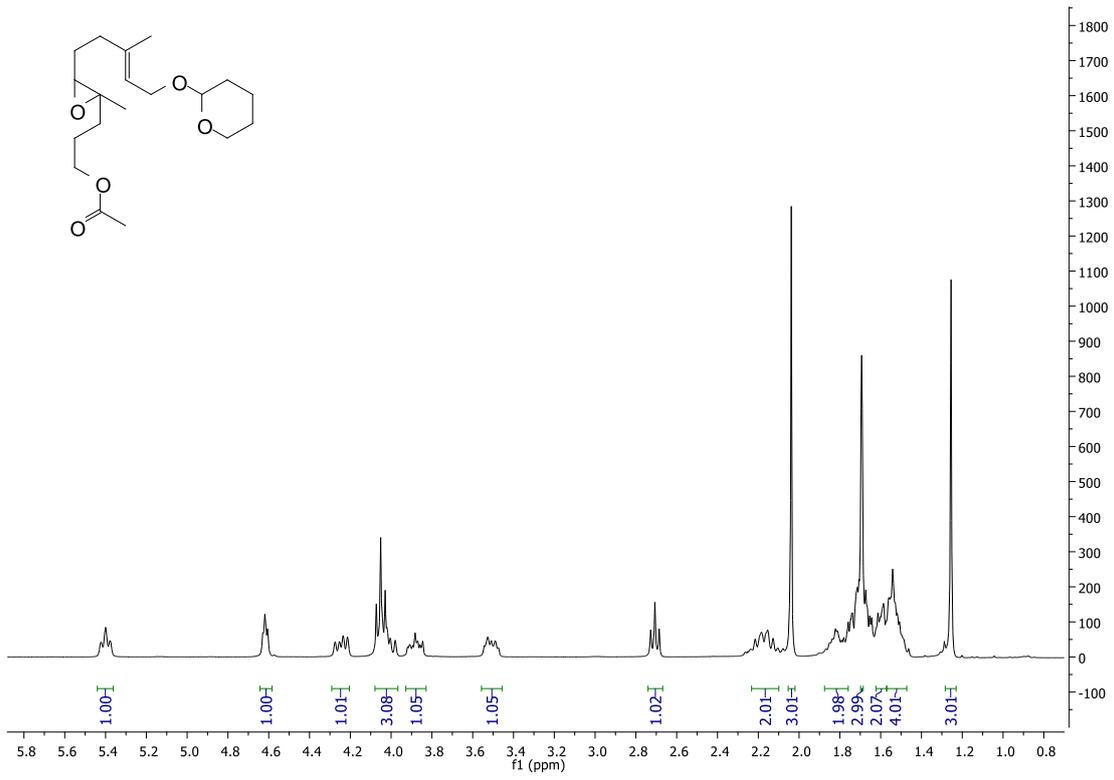
Compuesto 10b



Compuesto 17a



Compuesto 17b



Compuesto 18

