

Trabajo Fin de Máster

Facultad de Ciencias Experimentales



Máster en Química

Síntesis de un labdano dihidrofuránico natural a partir de los ácidos comúnicos

Synthesis of a natural dihydrofuranic labdane from the communis acids

Raquel Martínez Martínez
(Curso académico 2017-2018)
10/07/2018

Tutor/es
Dr. Manuel Muñoz Dorado
Departamento de Química y Física



MÁSTER INTERUNIVERSITARIO OFICIAL EN QUÍMICA

MEMORIA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER

CURSO ACADÉMICO:

CONVOCATORIA: 1ª

2ª

UNIVERSIDAD

TÍTULO DEL TRABAJO:

“SÍNTESIS DE UN LABDANO DIHIDROFURÁNICO NATURAL A PARTIR DE LOS ÁCIDOS COMÚNICOS”

ESTUDIANTE:

RAQUEL MARTÍNEZ MARTÍNEZ

TUTOR(es):

MANUEL MUÑOZ DORADO

Fecha: 10-07-2018

VºBº Tutor(es)

Fdo.:
Manuel Muñoz Dorado

La Estudiante

Fdo.:
Raquel Martínez Martínez

RESUMEN

Los diterpenos con esqueleto de labdano son un tipo de producto natural con una gran variedad de actividades biológicas muy interesantes. En el presente trabajo se muestra la síntesis de un labdano hidrofuránico natural mediante transformación de los ácidos comúnicos presentes en las bayas de enebro. Además se estudia la reacción, en presencia del complejo de Ti^{III} ($CpTiCl_2$), de adición de bromuros de alilo a un aldehído preparado en el transcurso de la síntesis anterior.

ABSTRACT

The diterpenes with labdane skeleton are a type of natural product with many interesting biological activities. The present work shows the synthesis of a natural dihydrofuranic labdane starting from the communic acids present in juniper's berries. It is also studied the addition reaction of allyl bromides to an aldehyde prepared in the previous synthesis, induced by the Ti^{III} complex ($CpTiCl_2$).

ÍNDICE

OBJETIVOS.....	1
ANTECEDENTES	3
1. DITERPENOS CON ESQUELETO DE LABDANO	3
2. LABDANOS NATURALES DE INTERÉS	5
2.1. ESCLAREOL.....	5
2.2. ÁCIDOS COMÚNICOS	6
2.3. MANOOL	8
2.4. LABDANOS CON HETEROCICLOS OXIGENADOS	8
2.4.1. FORSKOLINA.....	8
2.4.2. DIHIDROFURANO I	9
2.4.3. LACTONA II	10
2.4.4. LABDANO III.....	10
2.4.5. LABDANOS IV Y V	11
2.4.6. LABDANO VI	11
3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS LABDANOS	12
3.1. ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y ANTIVIRAL	12
3.2. ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA	12
3.3. ACTIVIDAD CITOTÓXICA.....	13
3.4. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA	14
4. SÍNTESIS DE LABDANOS OXIGENADOS	14
4.1. SÍNTESIS DE LA 4-HIDROXI-F-LACTONA DITERPÉNICA XVII.	14
4.2. SÍNTESIS DE (+)-CORONARIN E A PARTIR DE (+)-MANOOL.....	15
4.3. SÍNTESIS DEL HIDROFURANO 1 A PARTIR DEL ÁCIDO (E)-COMÚNICO	16
4.4. SÍNTESIS DE LA LACTONA II.....	17
4.5. SÍNTESIS DEL LABDANO III.....	18
4.6. SÍNTESIS DE LOS LABDANOS IV Y V	18
4.7. SÍNTESIS DEL LABDANO VI	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
I. SÍNTESIS DEL LABDANO DIHIDROFURÁNICO NATURAL (1) A PARTIR DE LOS ÁCIDOS COMÚNICOS (2).....	21
II. REACCIONES CON TI(III) DEL ALDEHÍDO (3) DERIVADO DE LOS ÁCIDOS COMÚNICOS.....	21

1. SÍNTESIS FORMAL DEL PRODUCTO NATURAL 1	22
1.1. ESTERIFICACIÓN DE LA MEZCLA DE ÁCIDOS COMÚNICOS	23
1.2. SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO 3 MEDIANTE EPOXIDACIÓN/OXIDACIÓN	24
1.3. SÍNTESIS DE 3 MEDIANTE OZONOLISIS DE 4	25
1.4. SÍNTESIS DE ALENOLES PROMOVIDA POR Ti(III)	26
1.5. REACCIÓN DE ALDEHÍDO 3 CATALIZADA POR Ti(III)	28
1.6. PREPARACIÓN DEL 2,5-DIHIIDROFURANO 6	29
2. REACTIVIDAD DEL ALDEHÍDO 3 CON CPTICL₂	30
2.1. REACCIÓN DE 3 CON BROMURO DE ALILO	30
2.2. REACCIÓN DE 3 CON (E)-BROMOBUT-2-ENO	31
2.3. METÁTESIS DE 11A CON CATALIZADOR DE GRUBBS DE 2 ^a GENERACIÓN	33
3. SÍNTESIS TOTAL DEL PRODUCTO NATURAL 1	34
3.1. SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO 13 MEDIANTE EPOXIDACIÓN/OXIDACIÓN	35
3.2. SÍNTESIS DE 13 MEDIANTE OZONOLISIS DE 2	36
3.3. SÍNTESIS DE ALENOL PROMOVIDA POR Ti(III)	37
3.4. PREPARACIÓN DEL 2,5-DIHIIDROFURANO 1	39
3.5. PREPARACIÓN DEL 2,5-DIHIIDROFURANO 1'	40
EXPERIMENTAL	43
1. MÉTODOS GENERALES	43
1.1. ESPECTROMETRÍA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	43
1.2. ESPECTROMETRÍA DE IR	43
1.3. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF)	43
1.4. CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA	44
1.5. REACCIONES EN ATMÓSFERA INERTE	44
1.6. REACCIONES DE OZONOLISIS	44
1.7. ROTACIÓN ESPECÍFICA	44
2. DISOLVENTES Y REACTIVOS	44
3. EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS COMÚNICOS A PARTIR DE BAYAS DE ENEBRO	45
4. SÍNTESIS FORMAL DEL PRODUCTO NATURAL	45
4.1. ESTERIFICACIÓN DE LOS ÁCIDOS COMÚNICOS	45
4.2. EPOXIDACIÓN SELECTIVA DE 4	46
4.3. OXIDACIÓN SELECTIVA DE 5	46
4.4. SÍNTESIS DE 3 MEDIANTE OZONOLISIS DE 4	47
4.5. SÍNTESIS DE LOS ALENOLES 7 PROMOVIDA POR Ti(III)	48
4.6. REACCIÓN DEL ALDEHÍDO 3 CATALIZADA POR TITANIO(III)	49
4.7. PREPARACIÓN DEL 2,5-DIHIIDROFURANO 6	49

5. REACTIVIDAD DEL ALDEHÍDO 3 CON CPTICl_2 Y ALQUENOS	50
5.1. REACCIÓN DE 3 CON BROMURO DE ALILO	50
5.2. REACCIÓN DE 3 CON (<i>E</i>)-BROMOBUT-2-ENO	51
5.3. METÁTESIS DE OLEFINAS DE 11A CON CATALIZADOR DE GRUBBS DE 2 ^a GENERACIÓN.....	52
6. SÍNTESIS TOTAL DEL PRODUCTO NATURAL	53
6.1. EPOXIDACIÓN SELECTIVA DE LA MEZCLA 2	53
6.2. OXIDACIÓN SELECTIVA DE 15.....	53
6.3. SÍNTESIS DE 13 MEDIANTE OZONOLISIS DE 2.....	54
6.4. SÍNTESIS DE LOS ALENOLES 14 PROMOVIDA POR Ti(III)	55
6.5. PREPARACIÓN DEL 2,5-DIHIDROFURANO 1	56
6.6. REACCIÓN DE 14B CON NITRATO DE PLATA	57
CONCLUSIONES	59
CONCLUSIONS	59
ANEXO: Espectros de los compuestos sintetizados.....	i

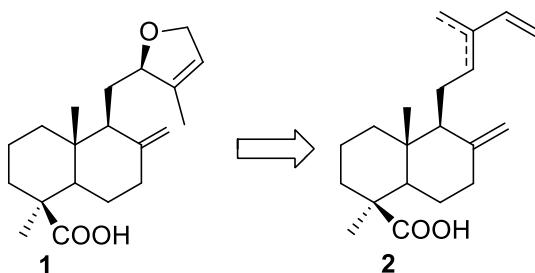
OBJETIVOS

Para conseguir el Título de Máster en Química Avanzada por la Universidad de Almería hay que realizar un Trabajo Fin de Máster (TFM), de 16 créditos ECTS, y defenderlo ante un tribunal. Para ello, hay que alcanzar una serie de competencias genéricas recogidas en la guía docente:

1. Ser capaz de analizar las necesidades de información que se plantea en el entorno de la aplicación de diferentes metodologías avanzadas en Química.
2. Poseer capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios.
3. Adquirir experiencia en investigación para aplicarla posteriormente en diferentes laboratorios de la profesión.
4. Ser capaz de interpretar los resultados experimentales obtenidos a través de teorías aceptadas.
5. Tener la capacidad de emitir hipótesis conforme al método científico y defenderlas de forma argumentada.

En concreto, esta memoria presenta como objetivos específicos:

1. Síntesis del dihidrofurano labdano natural (**1**) a partir de los ácidos comúnicos (**2**).



Esquema 1. Retrosíntesis de **1** a partir de los ácidos comúnicos

2. Reacciones con Ti(III) del aldehído (**3**) derivado de los ácidos comúnicos frente a bromuros de alilo.

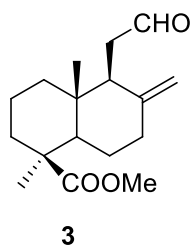


Figura 1. Estructura del aldehído (3) derivado de los ácidos comúnicos

ANTECEDENTES

1. DITERPENOS CON ESQUELETO DE LABDANO

Los terpenoides forman una gran familia estructuralmente diversa de productos naturales derivados de las unidades de isopreno C5 unidas en una forma de cabeza a cola. Las estructuras típicas contienen esqueletos de carbono representados por $(C5)_n$, y están clasificados como hemiterpenos (C5), monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterterpenos (C25), triterpenos (C30) y tetraterpenos (C40).¹

El diterpeno más sencillo es el geranilgeraniol (**Figura 2**):

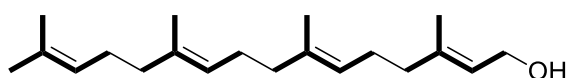
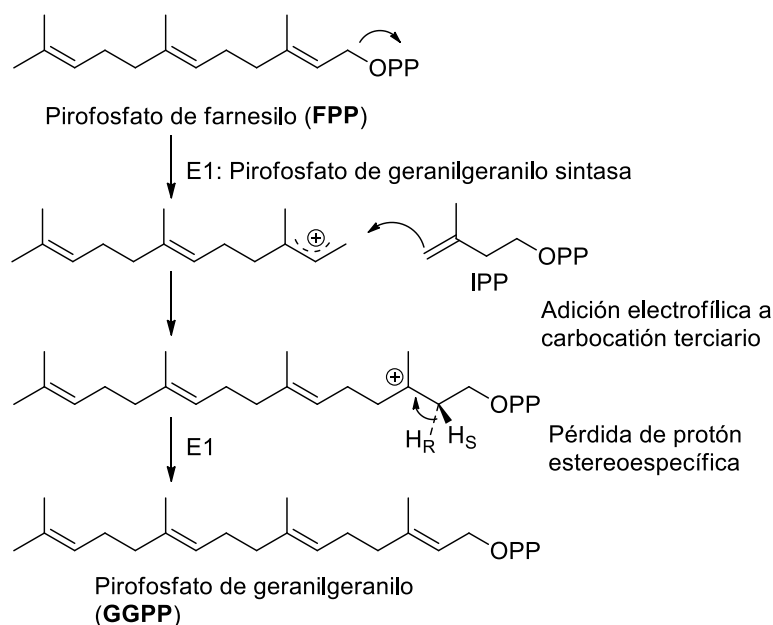


Figura 2. Estructura del geranilgeraniol

Los diterpenos naturales se forman a partir del pirofosfato de geranilgeraniol (GGPP), que procede a su vez de la adición de una molécula de pirofosfato de isopentenilo (IPP) adicional a pirofosfato de farnesilo (FPP), como se muestra en el **Esquema 2**.¹



Esquema 2. Biosíntesis de pirofosfato geranilgeraniol¹

¹ Paul M Dewick, Capítulo 5: The mevalonate and Deoxyxylulose phosphate pathways: terpenoids and steroids, Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach, Second Edition, Wiley, 2002, 203-212.

Una de las familias de compuestos naturales muy estudiada en estos últimos años debido a sus diversas aplicaciones farmacológicas, es la de los diterpenos con esqueleto de labdano.

Los labdanos se han aislado principalmente de plantas y esponjas marinas. Su estructura se basa en un esqueleto carbonado bicíclico del tipo *trans*-decalina (**Figura 3**).²

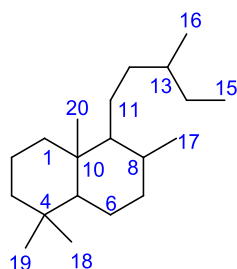
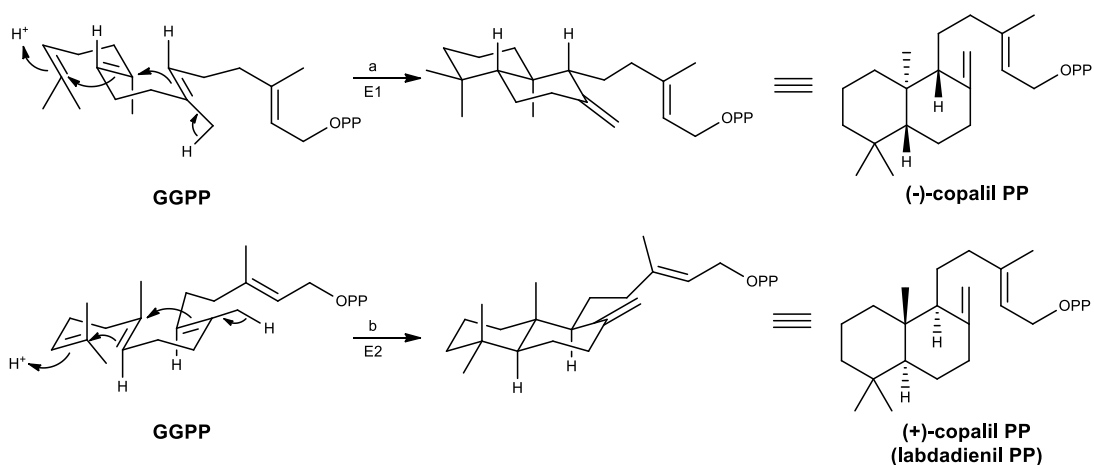


Figura 3. Esqueleto de los diterpenos tipo labdano

Hay dos series enantioméricas de labdanos. Su formación depende de la conformación que adopte el GGPP, y de su ciclación concertada enzimática (**Esquema 3**). En todo caso se forma una *trans*-decalina.

La protonación del doble enlace forma un carbocatión terciario, esto permite una serie de ciclaciones concertadas terminando con la pérdida de un protón.



E1: (-)-copalil difosfato sintasa (*ent*-kaureno sintasa A)
 E2: (+)-copalil difosfato sintasa (parte de la bifuncional abietadieno sintasa)

Esquema 3. Síntesis de las dos series enantioméricas de labdanos¹

² Villamizar, J.; Salazar, F.; Fuentes, J.; Tropper, E.; Alonso, R. "Synthesis of (+)- coronarin E, (-)-7-epi-coronarín A and (+)- 15, 16- epoxy-8(17), 13(16),14-labdatriene from (+)-manool". *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 504-506.

La estereoquímica en los carbonos 5, 8, 9 y 10 viene dada por la conformación de la cadena GGPP, en este caso una conformación silla.

La ciclación concertada del GGPP se muestra en el **Esquema 4**.



Esquema 4. Proceso de ciclación del GGPP¹

Cabe destacar que el esqueleto carbonado de los labdanos es la base de un gran número de compuestos con numerosos grupos funcionales y sustituciones, como por ejemplo furanos, olefinas, ésteres y alcoholes, de forma que pueden contener heterociclos adicionales.

2. LABDANOS NATURALES DE INTERÉS

2.1. ESCLAREOL

Es uno de los diterpenos más abundantes (**Figura 4**). Se extrae de las hojas de *Nicotiana glutinosa* y de las cabezas de flor de *Salvia sclarea*. Se utiliza comercialmente en la manufactura del perfume de ámbar gris y es considerado como inhibidor en el crecimiento de hongos de herrumbre y óxido.³ Además, recientemente se han demostrado sus efectos antitumorales contra el cáncer de mama, el carcinoma gástrico, el osteosarcoma y el cáncer colorrectal.⁴

³ Banthorpe, D. V.; Brown, J.T.; Morris, G. S.” Accumulation of the anti-fungal diterpene sclareol by cell cultures of *Salvia sclarea* and *Nicotiana glutinosa*”. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2145-248.

⁴ Duan, G.; Hou, S.; Ji, J.; Deng, B. “The study of sclareol in inhibiting proliferation of osteosarcoma cells by apoptotic induction and loss of mitochondrial membrane potential”. *Cancer Biomarkers*, **2018**, *22*, 29-34.

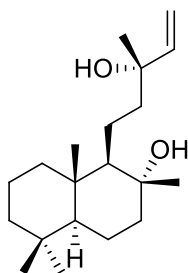


Figura 4. Estructura del esclareol

2.2. ÁCIDOS COMÚNICOS

Los ácidos comúnicos son diterpenos con esqueleto de labdano (**Figura 5**) encontrados en varias especies de plantas, principalmente de coníferas. Se usan como bloques de construcción quirales para la síntesis de productos naturales bioactivos. Entre otros usos, los ácidos comúnicos han demostrado ser útiles como sintones para la síntesis de quasinoïdes (formal), abietano antioxidantes, ambrox y otros fijadores de perfume, podolactonas, herbicidas, etc., que presentan procesos más cortos y más eficientes.⁵

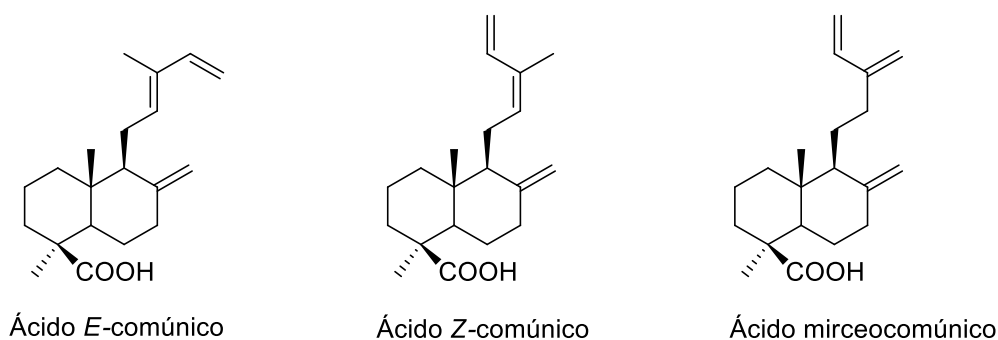


Figura 5. Estructura de los ácidos comúnicos (2)

Los ácidos comúnicos poseen una estructura de diterpeno de labdano funcionalizada con un grupo ácido carboxílico en C19, un metileno exocíclico en C8, C17 y un sistema dienico de cadena lateral apropiado para la preparación de una gran variedad de terpenoides bioactivos. Poseen diferentes actividades biológicas (antibacteriana, antitumoral, hipolipidémica, músculo liso relajante, etc.).⁵

Los ácidos comúnicos se encuentran en las especies de Cupresaceae, especialmente en el género *Juniperus*. Aunque hay especies que contienen varios de

⁵ Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Arteaga, A. F. "Communic Acids: Occurrence, Properties and Use as Chirons for the Synthesis of Bioactive Compounds". *Molecules* **2012**, *17*, 1448-1467.

ellos, el caso más común es la presencia de solo uno. Una mezcla terciaria de los tres isómeros del ácido comúnicico se encuentra en *Juniperus nana* Willd⁶, *J. communis*⁷ y *J. oxycedrus*⁸. Una mezcla binaria del Z y E-comúnicos se encuentra en *J. chinensis* Linn⁹, *J. phoenicea*¹⁰, *J. thurifera* var. *africana*¹¹, *J. foetidissima*¹¹, *J. sabina*¹², *Cryptomeria japonica*¹³ entre otras. El ácido E-comúnicico se aisló de *Entada abyssinica*¹⁴, *Chromolaena collina*¹⁵, *J. communis*¹⁶, *Chloranthus spicatus*¹⁷, *Sabina vulgaris* Antoine¹⁸, *Fleischmannia multinervis*¹⁹, *Pinus densiflora*²⁰ y *Chamaecyparis lawsoniana*²¹. El ácido Z-comúnicico se detectó en *Larix dahurica*²², *Pseudotsuga wilsoniana*²³, y *Cladonia rangiferina* L. Web²⁴. El ácido mirceocomúnicico fue aislado de *Juniperus oxycedrus*²⁵.

⁶ Sakar, M.K.; Er, N.; Dilek, E.; Del Olmo, E.; San Feliciano, A. “(-)-Desoxypodophyllotoxin and diterpenoids from *Juniperus nana* Willd. berries”. *Acta Pharm. Turcica* **2002**, *44*, 213–219.

⁷ De Pascual T. J.; San Feliciano, A.; Barrero, A.F. “Composition of *Juniperus communis* (common juniper) fruit. I”. *An. Quim.* **1973**, *69*, 1065–1067.

⁸ De Pascual T. J.; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, J.M. “Components of *Juniperus oxycedrus* fruits”. *An. Quim.* **1974**, *70*, 1015–1019.

⁹ a) Fang, J.-M.; Chen, Y. C.; Wang, B. W.; Cheng, Y. S. “Terpenes from heartwood of *Juniperus chinensis*”. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1361–1365. b) Fang, J. M.; Sou, Y. C.; Chiu, Y.H.; Cheng, Y.S. “Diterpenes from the bark of *Juniperus chinensis*”. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1581–1584. c) Chang, C.-I.; Chen, W. C.; Shao, Y. Y.; Yeh, G. R.; Yang, N. S.; Chiang, W.; Kuo, Y. H. “A new labdane-type diterpene from the bark of *Juniperus chinensis* Linn”. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 1158–1162.

¹⁰ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Akssira, M.; Bennamara, A.; Akkad, S.; Aitigri, M. “Oxygenated diterpenes and other constituents from Moroccan *Juniperus phoenicea* and *Juniperus thurifera* var. *Africana*”. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2507–2515.

¹¹ Sakar, M. K.; San Feliciano, A. “Diterpenoids of *Juniperus foetidissima* unripe berries”. *Fitoterapia* **1994**, *65*, 304–306.

¹² Barrero, A. F.; Sanchez, J. F.; Altarejos, J. “Resin acids in the woods of *Juniperus sabina* L. and *Juniperus oxycedrus* L”. *Ars Pharm.* **1987**, *28*, 449–457.

¹³ Su, W. C.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. “Diterpenoids from leaves of *Cryptomeria japonica*”. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 255–261.

¹⁴ Tchinda, A. T.; Fuendjiep, V.; Mekonnen, Y.; Ngo, B.B.; Dagne, E. “A bioactive diterpene from *Entada abyssinica*”. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 9–12.

¹⁵ Bohlmann, F.; Fiedler, L. “Naturally occurring terpene derivatives. Part 131. A new communic acid derivative from *Chromolaena collina* (DC) K. et R”. *J. Indian Chem. Soc.* **1978**, *55*, 1161–1162.

¹⁶ De Pascual T. J.; Barrero, A. F.; Muriel, L.; San Feliciano, A.; Grande, M. “New natural diterpene acids from *Juniperus communis*”. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1153–1156.

¹⁷ Xiao, Z. Y.; Wang, X. C.; Zhang, G. P.; Huang, Z. L.; Hu, L. H. “Terpenoids from roots of *Chloranthus spicatus*. Helv”. *Chim. Acta* **2010**, *93*, 803–810.

¹⁸ Wang, W.; Ba, H.; Hajia, A.; Liao, L.; Duo, L. “Study on chemical constituents of *Sabina vulgaris* Antoine”. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa* **2005**, *17*, 588–591.

¹⁹ Bohlmann, F.; Dhar, A. K.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H. “A caryophyllene derivative from *Fleischmannia pycnocephaloides*”. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1425–1426.

²⁰ Sultan, M.Z.; Jeon, Y. M.; Moon, S. S. “Labdane-type diterpenes active against acne from pinecones (*Pinus densiflora*)”. *Planta Med.* **2008**, *74*, 449–452.

²¹ Smith, E. C. J.; Williamson, E. M.; Wareham, N.; Kaatz, G. W.; Gibbons, S. “Antibacterials and modulators of bacterial resistance from the immature cones of *Chamaecyparis lawsoniana*”. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 210–217.

²² Schmidt, E. N.; Pentegova, V. A. “Chemical composition of *Larix dahurica* soft resin”. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1974**, 675–676.

²³ Hsieh, Y. L.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. “Terpenoids and flavonoids from *Pseudotsuga wilsoniana*. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 845–850.

2.3. MANOOL

El manool es un alcohol labdánico. Se han aislado de fuentes naturales los dos enantiómeros. El (+)-manool (**Figura 6**) fue aislado por primera vez en 1935 por Hosking y Brandt a partir de la resina de *Dacrydium biforme*, una conífera endémica de Nueva Zelanda.²⁶ Se utiliza para sintetizar muchos sesquiterpenos y otros diterpenos.²⁷ Por otra parte, el (+)-manool también puede ser sintetizado a partir de otros compuestos, como el ácido neoabiético²⁸ o el esclareol²⁹. Está disponible en muchas especies de madera, en particular, madera blanda, y puede encontrar aplicaciones de alto valor, como en la industria de la perfumería. El condensado del evaporador del proceso de recuperación de licor negro de kraft contiene manool.³⁰

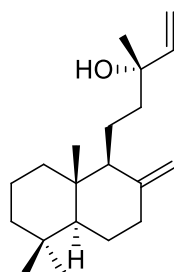


Figura 6. Estructura del (+)-manool

2.4. LABDANOS CON HETEROCICLOS OXIGENADOS

2.4.1. Forskolina

La forskolina es un diterpeno con esqueleto de labdano (**Figura 7**) extraído de la raíz de *Coleus forskohlii*, una planta perteneciente a la familia de la menta. Se sabe que aumenta la producción de AMP cíclico (cAMP) y activa la adenilil ciclasa. Es ampliamente utilizada en el estudio y la investigación de la fisiología celular. Se usa

²⁴ Yoshikawa, K.; Kokudo, N.; Tanaka, M.; Nakano, T.; Shibata, H.; Aragaki, N.; Higuchi, T.; Hashimoto, T. "Novel abietane diterpenoids and aromatic compounds from *Cladonia rangiferina* and their antimicrobial activity against antibiotics resistant bacteria". *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 89–92.

²⁵ De Pascual T., J.; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, M. J. "Components of *Juniperus oxycedrus* berries. I". *An. Quim.* **1972**, *68*, 1061–1062.

²⁶ Salazar, F. J.; Villamizar, J. E. "Use of (+)-manool in the synthesis of natural products. Part II. Sesquiterpenes". *J. Chem. Res.*, **2013**, 1-5.

²⁷ Salazar, F. J.; Villamizar, J. E. "Use of (+)-manool in the synthesis of natural products. Part I. Diterpenes and relatives". *J. Chem. Res.*, **2013**, 63-70.

²⁸ Wenkert, E.; Mahajan, J. R.; Nussim, M.; Schenker, F. "Conversion of neoabietic acid into manool.Canadian". *J. Chem.*, **1966**, *44*, 2575-2579.

²⁹ Ohloff, G. "Überführung des (-)-Sclareols in (+)-Manool. Helvetica". *Chimica Acta*, **1958**, *41*, 845-850.

³⁰ Sun, G. W.; Zhang, D.; An, X.; Jahan, M. S.; Zhou, J.; Ni, Y. "A case study for integrated forest biorefinery: Recovery of manool from evaporator condensate of a kraft pulp mill". *Separation and Purification Technology*, **2016**, *165*, 27-31.

como medicina herbal para tratar trastornos respiratorios como asma, alergias y angina. No se dispone de ensayos clínicos de calidad para respaldar las afirmaciones sobre las propiedades de pérdida de peso de la forskolina, es por ello que la acción de la forskolina, y sus vías biológicas aún están bajo investigación.³¹

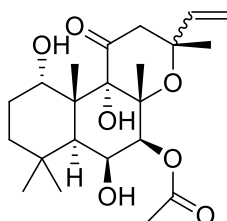


Figura 7. Estructura de la forskolina

2.4.2. Dihidrofurano I

El dihidrofurano **I** (**Figura 8**) se aisló de las hojas de *Mikania sp. nov.*, recolectadas en Brasil.³² También fue aislado de las semillas de *Platycladus orientalis*, recolectadas en el centro del sur de China³³. Los autores no determinaron la configuración en C-12.

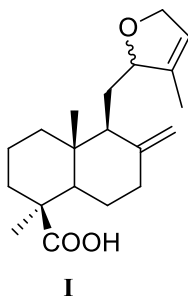


Figura 8. Estructura del dihidrofurano **I**

Las semillas se usan como agente hemostático y expectorante para la tos en la medicina tradicional china, y se ha demostrado que ayudan a los ratones ebrios con la retención de la memoria.³⁴

³¹ Kumar, S. T.; Sebastian, O.; Sudharson, C. R. "Efficacy of hydrotropes on the solubility of forskolin in water". *Int. J. App. Pharm.* **2016**, *8*, 1-4.

³² Nunez, C. V.; Amendola, M. C.; Lago J. H. G.; Roque, N. F. "Diterpene acids from *Mikania sp. nov.* (Asteraceae)". *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 233-237.

³³ Ren, X. Y.; Ye, Y. "Labdane diterpenes from the seeds of *Platycladus orientalis*". *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2006**, *8*, 677 - 682.

³⁴ Nishiyama, N.; Wang, Y. L.; Saito, H. "Beneficial effects of S-113m, a novel herbal prescription, on learning impairment model in mice". *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1498 - 1503.

2.4.3. Lactona II

La lactona **II** (**Figura 9**) se aisló de la corteza de *Thuja standishii* en la prefectura de Wakayama en Japón³⁵. La lactona mostró actividad antitumoral en un ensayo de carcinogénesis de piel de ratón.

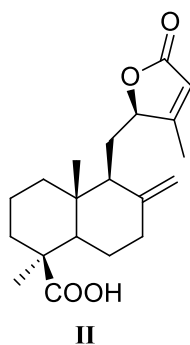


Figura 9. Estructura de la lactona **II**

2.4.4. Labdano III

El labdano **III** con un alcohol primario en C-19 (**Figura 10**) se aisló de *Fritillaria anhuiensis*, una planta que se encuentra comúnmente en regiones montañosas y se usa en la medicina tradicional china como antitumor³⁶. Su estructura fue posteriormente rectificada.

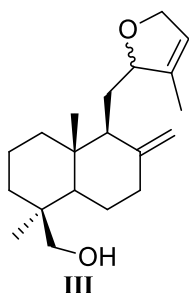


Figura 10. Estructura labdano **III**

³⁵ a)Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino,H.; Matsunaga, S.; Tanaka,V R. “Anti-tumor Promoting Diterpenes from the Stem Bark of *Thuja standishii* (Cupressaceae)”. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1911 – 1921; b) Li,Y. C.; Kuo, Y. H. “Labdane-Type Diterpenoids from the Wood of *Cunninghamia konishii*”. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 498 – 500; c) Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A. “Aromatase Inhibitory Activities of Standishinal and the Diterpenoids from the Bark of *Thuja standishii*”. *Planta Med.* **2002**, *68*, 742 – 745.

³⁶ Kang, L.; Zhou, J. X.; Shen, Z. W. “A new diterpenoid from *Fritillaria anhuiensis*”. *Acta Pharm. Sin.* **2007**, *42*, 58 – 60.

3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS LABDANOS

Los labdanos presentan una amplia gama de actividades biológicas. Además de las ya señaladas anteriormente, vamos a destacar las actividades biológicas de mayor relevancia:

3.1. Actividad antibacteriana y antiviral

Existen varios diterpenos tipo labdano que han demostrado tener actividad antibacteriana. Algunos ejemplos son los compuestos **VII** (esclareol), **VIII** y **IX**, aislados de las hojas de *Cistus incanus* (**Figura 13**), los cuales han demostrado tener una mayor actividad que la ampicilina contra *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosae* a una concentración de 100 ppm, así como actividad moderada sobre *S. epidermi*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*.³⁹

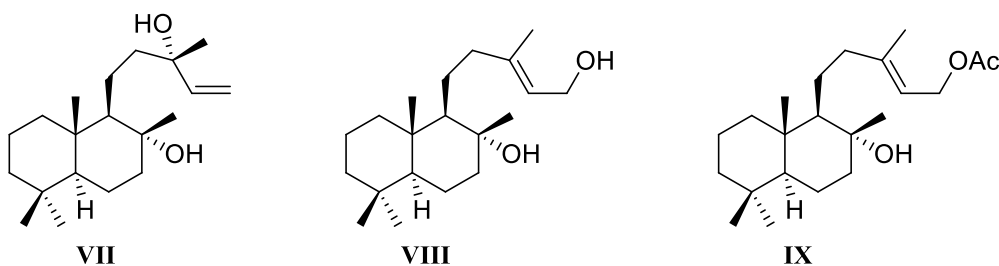


Figura 13. Estructura de labdanos **VII**, **VIII** y **IX**

3.2. Actividad antifúngica

Existe una gran variedad de diterpenos labdánicos que inhiben el crecimiento de hongos patógenos y que pueden ser utilizados para el tratamiento de las infecciones fúngicas superficiales. Algunos ejemplos de labdanos con actividad antifúngica son los aldehídos (*E*)-8(17),12-labdadien-15,16-dial (**X**) y (*E*)-8β(17)-epoxilabda-12-en-15,16-dial (**XI**) y la galanolactona **XII** (**Figura 14**). Estos compuestos se aislaron de la planta *Alpinia galanga* y presentaron actividad contra varias cepas de *Candida*.⁴⁰

³⁹ Chinou, I., Demetzos, C., Harvala, C., Roussakis, C., Verbis, J. F. "Cytotoxic and antibacterial labdane-type diterpenes from the arial parts of *Cistus incanus* subsp. *creticus*". *Planta Med.*, **1994**, *60*, 34-36.

⁴⁰ Morita, H.; Itokawa, H. "Cytotoxic and antifungal diterpenes from the seeds of *Alpinia galanga*". *Planta Med.*, **1988**, *54*, 117-120.

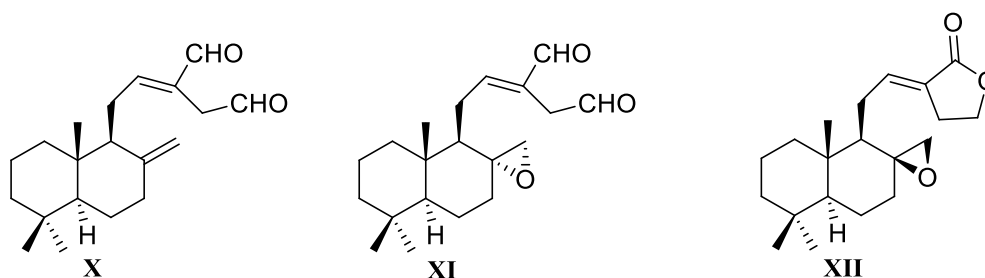


Figura 14. Estructura de labdanos **X**, **XI** y **XII**

Como se ha nombrado anteriormente, el esclareol (**Figura 4**) también es considerado un inhibidor del crecimiento de hongos.

3.3. Actividad citotóxica

Algunos compuestos con actividad citotóxica son los diterpenos **XIII** y **XIV** (**Figura 15**). Estos labdanos fueron aislados de la planta *Cistus creticus* y han demostrado ser activos contra células MOLT-3 de leucemia linfoblástica, RAJI de linfoma Burkitt, y P-388 (3PS) y KB de leucemia murina.⁴¹

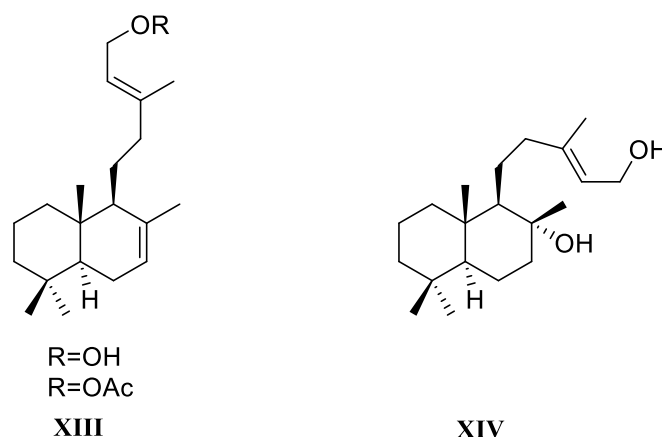


Figura 15. Estructura de labdanos **XIII** y **XIV**

Otros dos nuevos compuestos de origen mixto **XV** y **XVI** (**Figura 16**), han mostrado actividad citotóxica contra las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 de carcinoma de mama.⁴²

⁴¹ Demetzos, C.; Mitaku, S.; Couladis, M.; Havala, C.; Kokkinopoulos, D. "Natural metabolites of ent-13-epi-manoyl oxide and other cytotoxic diterpenes from the resin 'Labdano' of *Cistus creticus*". *Planta Med.*, **1994**, *60*, 590-591.

⁴² Espinoza-Catalán, L.; Baeza-Maturana, E.; Catalán-Marín, K.; Osorio-Olivares, M.; Carrasco-Altamirano, H.; Cuellar-Fritis, M.; Villena-García, J. "Synthesis and Antitumor Activity of Diterpenylhydroquinone Derivatives of Natural *Ent*-Labdanes". *Molecules* **2010**, *15*, 6502-6511.

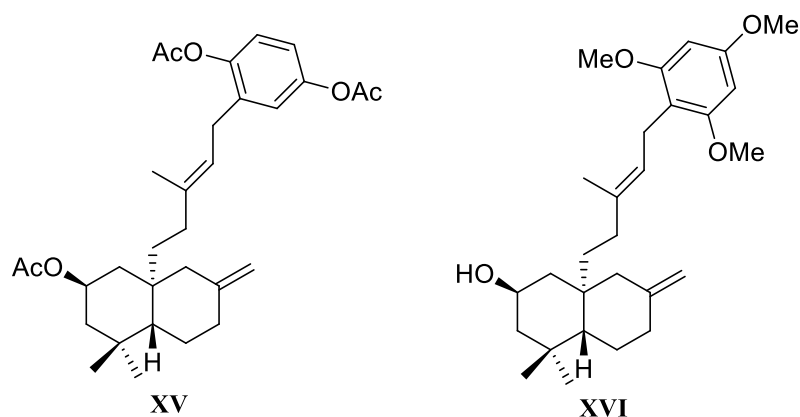


Figura 16. Estructura XV Y XVI

3.4. Actividad antiinflamatoria

Compuestos como el ácido Z-comúnico (Figura 5) han mostrado tener un gran efecto antiinflamatorio tras evaluar los efectos inhibidores en la contracción muscular inducida por histamina en el ileón de cochinillos de indias. Cabe destacar que esta es la primera vez que se describe que un compuesto que tiene un esqueleto de labdano muestra un efecto antiinflamatorio.⁴³

4. SÍNTESIS DE LABDANOS OXIGENADOS

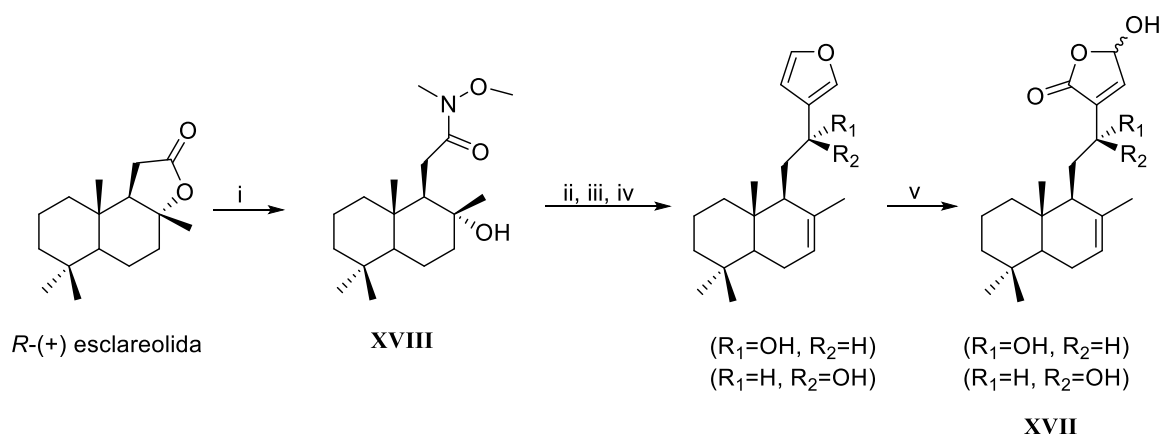
Una búsqueda exhaustiva de síntesis de labdanos se escapa de los objetivos de esta memoria, pero a continuación, se van a presentar algunas síntesis significativas de compuestos similares a nuestra molécula objetivo.

4.1. Síntesis de la 4-hidroxi- γ -lactona diterpénica XVII.

En el año 2002 se describe una ruta sintética de furolabdanos a partir de R-(+) esclareolida comercialmente disponible, con el objetivo de preparar los compuestos (12R y 12S, 15 ξ)-12,15-dihidroxiabda-7,13-dien-15,16-olidas (XVII). La síntesis se llevó a cabo en cuatro pasos, siendo el paso clave el uso de la amida de Weinreb (XVIII) para unir el anillo de furano a la unidad terpénica. Las hidroxilactonas se consiguieron por fotooxidación del furano con rosa de bengala (Esquema 5).⁴⁴

⁴³ Shimizu, M.; Tsuji, H.; Shogawa, H.; Fukumura, H.; Tanaami, S.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Morita, N. "Anti-inflammatory constituents of topically applied crude drugs. II. Constituents and anti-inflammatory effect of *Cryptomeria japonica* D. Don". *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1988**, *36*, 3967-3973.

⁴⁴ de la Torre, M.; García, I.; Sierra, M. "An approach to Furolabdanes and Their Photooxidation Derivates from R-(+)-Sclareolide". *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 661-668.



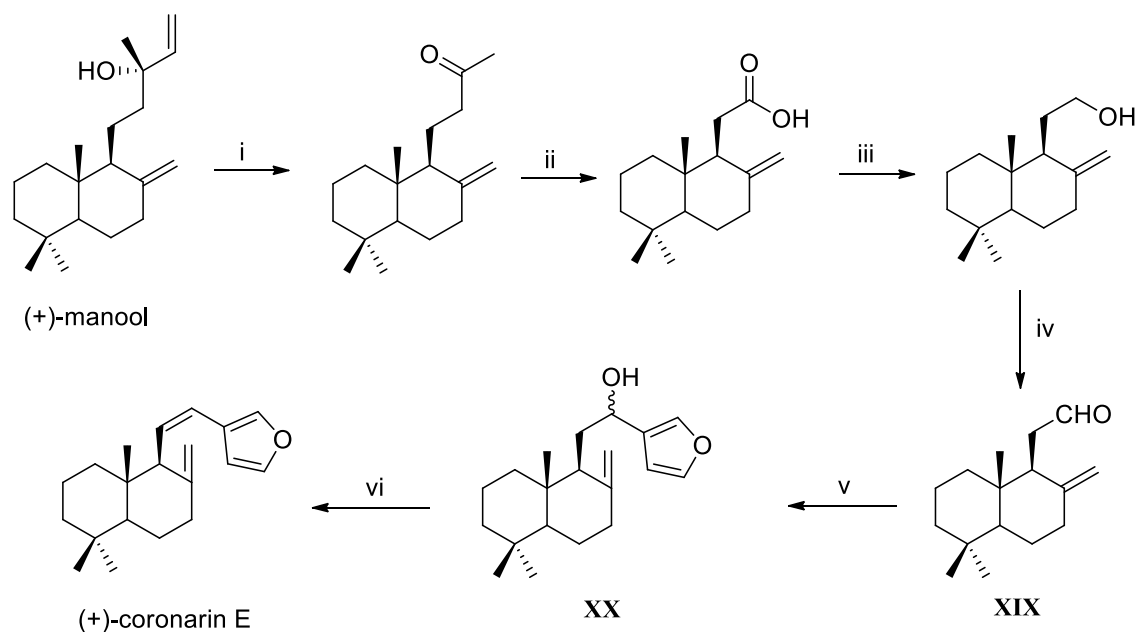
(i) $\text{Me}_3\text{Al}\cdot\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C a t.a. (88%); (ii) SOCl_2 , py, 0°C , luego H^+ , (89%); (iii) 3 equiv. de 3-bromofurano, 3 equiv. BuLi, THF, -78°C , 1h, luego 1 equiv. del producto de ii, 2 h (72 %); (iv) 2 equiv. de $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 8 equiv. de NaBH_4 , MeOH, 0°C , 30 min (37 % y 33%); (v) O_2 , Rosa Bengala, hv, THF, 5h (16 % y 20 %).

Esquema 5. Síntesis de la 4-hidroxi- γ -lactona diterpénica **XVII** por de la Torre y colaboradores⁴⁴

4.2. Síntesis de (+)-coronarín E a partir de (+)-manool

En el año 2002 se publicó la síntesis de (+)-coronarín E a partir de (+)-manool en 6 pasos con un rendimiento global del 25% (**Esquema 6**). El compuesto clave es el aldehído **XIX**, el cual reacciona con el derivado litiado del furano formando el alcohol **XX**, que después deshidratada dando lugar a (+)-coronarín E.⁴⁵

⁴⁵ Villamizar, J.; Salazar, F.; Fuentes, J.; Tropper, E.; Alonso, R. "Synthesis of (+)- coronarin E, (-)-7-epi-coronarín A and (+)- 15, 16- epoxy-8(17), 13(16),14-labdatriene from (+)-manool". *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 504-506.



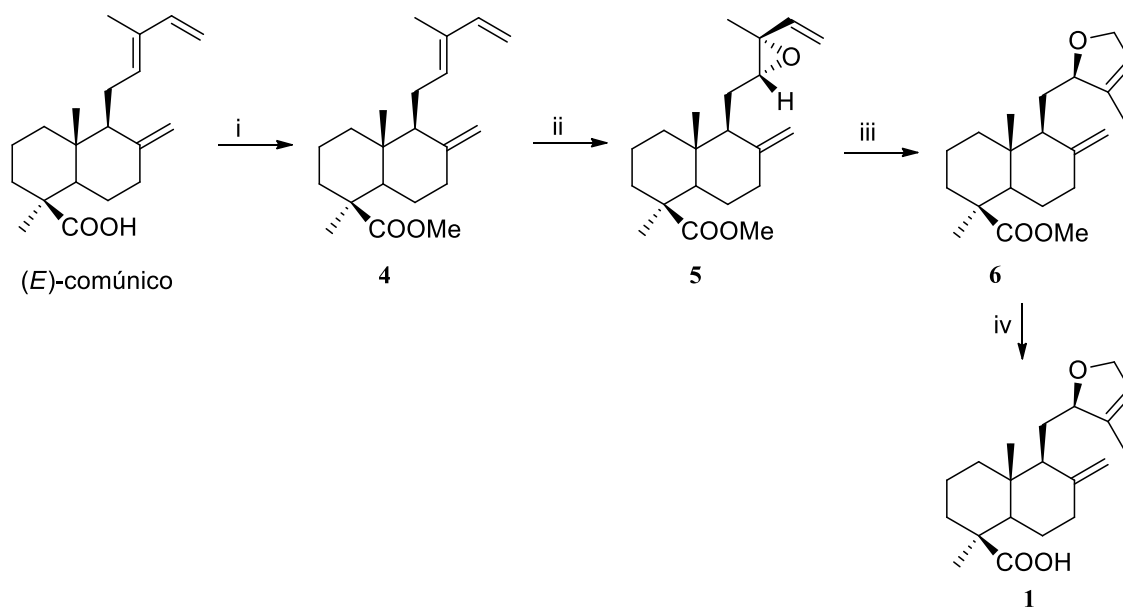
(i) KMnO_4 , MgSO_4 , acetona, 20°C ; (ii) $t\text{-BuOK}$, O_2 , DME, t.a. (60%); (iii) LiAlH_4 , THF, refl. (90%); (iv) PTPA, N-óxido de N-metilmorfolina, CH_2Cl_2 o CCP, CH_2Cl_2 , t.a. (83% y 80 %, respectivamente); (v) 3-bromofurano, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C (72: 43,7%; 73: 39,2%); (vi) Cloruro de bencenosulfonilo, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C -t.a. (71%).

Esquema 6. Síntesis del (+)-coronarín E por Villamizar y colaboradores⁴⁵

4.3. Síntesis del hidrofurano **1** a partir del ácido (*E*)-comúnico

En 2013 se publicó por primera vez un método de síntesis de nuestra molécula objetivo (**1**) a partir del ácido (*E*)-comúnico en cuatro pasos (**Esquema 7**). El proceso requirió la protección del ácido, en forma de éster metílico (**4**), con un rendimiento del 95%. La epoxidación selectiva se consiguió con oxona y un auxiliar quiral, con un 72% de rendimiento. Para la expansión del anillo a partir del epóxido **5** se utilizó un catalizador de cobre, en este paso se obtuvo **6** con un rendimiento del 79%.⁴⁶ Finalmente se obtuvo el ácido carboxílico **1** con un 95%, empleando EtSLi , debido al gran impedimento estérico que soporta el éster en posición 19.

⁴⁶ Mack, D. J.; Njardarson, J. T. "Syntheses and Structural Confirmations of Members of a Heterocycle-Containing Family of Labdane Diterpenoids" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1543–1547.



(i) MeI, Cs₂CO₃, DMF (95%); (ii) D-Shi, Bu₄NHSO₄, oxona, K₂CO₃, borax buffer pH 9.3 (72%); (iii) Cu(hfacac)₂ o (COD)Cu(hfacac), PhMe, 150°C (79%); (iv) EtSLi, DMF, μW, 100°C (95%).

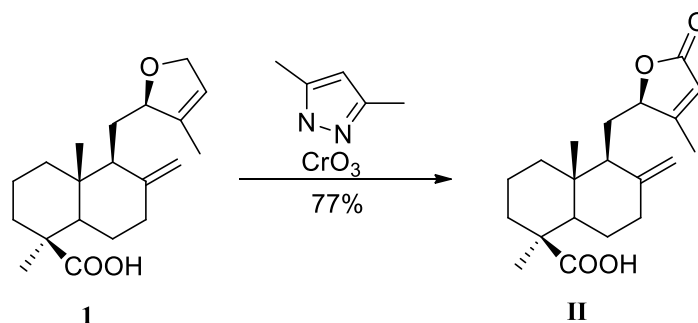
Esquema 7. Síntesis del dihidrofurano **1** por Mack y colaboradores⁴⁶

La síntesis de **1** permitió asignar la configuración C12 del producto natural **I** (**Figura 8**) como 12*R*.

A partir de la síntesis del producto natural deseado Mack y colaboradores han sintetizado otros labdanos con heterociclos de cinco miembros.

4.4. Síntesis de la lactona **II**

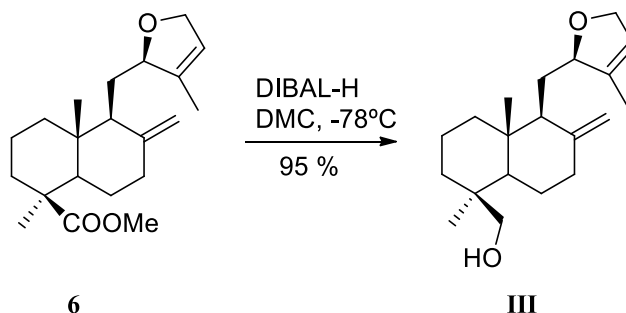
Una vez preparado **1**, la oxidación con CrO₃ permitió obtener la lactona **II** (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis de lactona **II** por Mack y colaboradores⁴⁶

4.5. Síntesis del labdano III

De igual forma, la reducción de **6** con DIBAL-H, dio lugar al alcohol **III** (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis del labdano **III** por Mack y colaboradores⁴⁶

Una vez preparado **III** (**Figura 10**), se comprobó que sus datos espectroscópicos no coincidían con los descritos por Shen³⁶. Dicho producto natural fue reasignado como **XXI** (**Figura 17**).

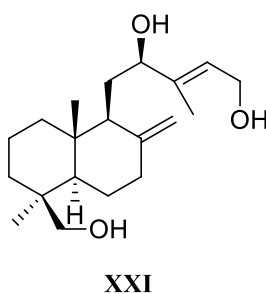
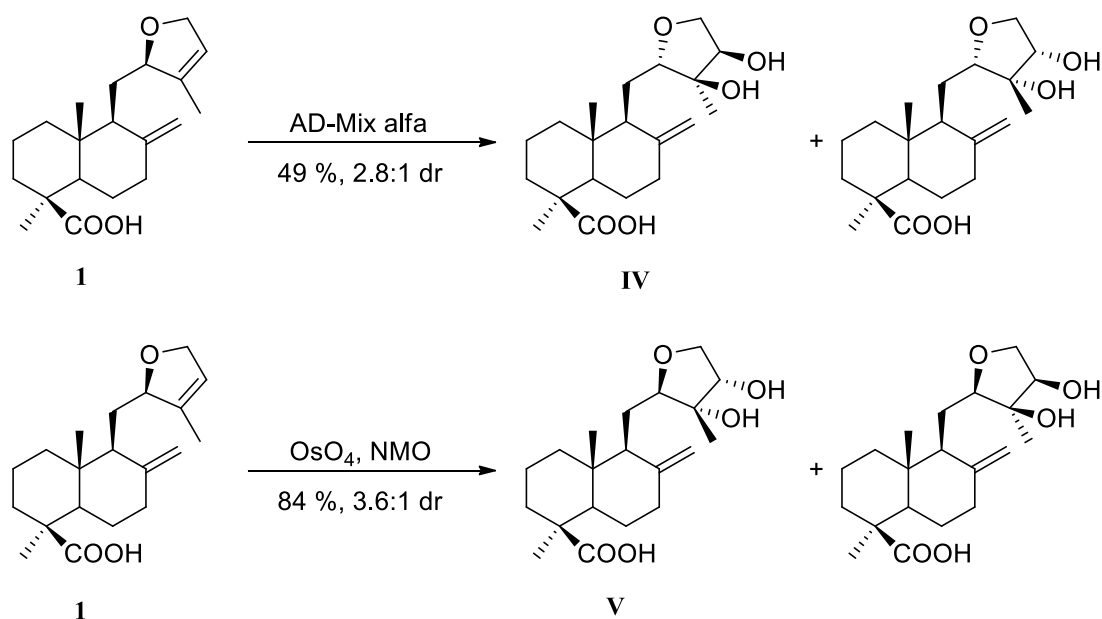


Figura 17. Estructura asignada para el producto natural **XXI**⁴⁶

4.6. Síntesis de los labdanos IV y V

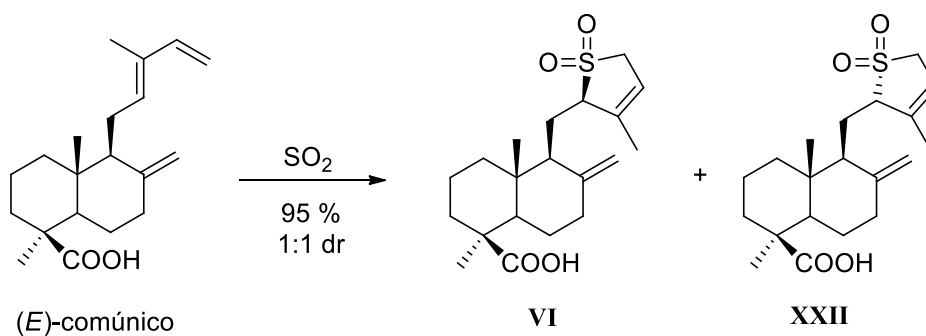
Para obtener los labdanos **IV** y **V** se han probado dos métodos de oxidación (**Esquema 10**) obteniendo mejores rendimientos con AD-Mix α para **IV** y con OsO₄ para **V** (49% y 84% respectivamente).



Esquema 10. Síntesis de los labdanos **IV** y **V** por Mack y colaboradores⁴⁶

4.7. Síntesis del labdano VI

La síntesis de este producto natural se ha llevado a cabo de forma más directa a partir del ácido (*E*)-comúnico en un solo paso obteniendo los dos isómeros con un rendimiento del 95% (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntesis de los isómeros **VI** y **XXII** por Mack y colaboradores⁴⁶

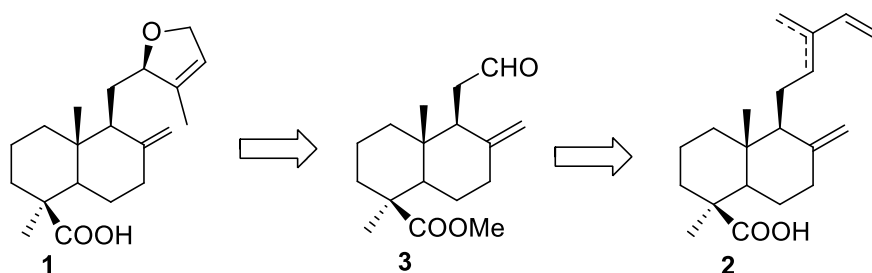
Se forman las sulfonas cíclicas **VI** y **XXII** en una proporción 1:1. Estos dos isómeros se pudieron separar fácilmente y se demostró que los datos de **VI** coincidían con los datos publicados para el producto natural.³⁸

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este apartado se va a dividir en las siguientes partes:

I. Síntesis del labdano dihidrofuránico natural (1) a partir de los ácidos comúnicos (2)

La primera parte de esta memoria consiste en la síntesis del labdano dihidrofuránico natural (1) utilizando como material de partida una mezcla de ácidos *Z*, *E* y mirceocomúnicos a través de una estrategia en la que el intermedio clave es el aldehído (3) (**Esquema 12**). La transformación de 3 en 1 será utilizando el Ti(III) como reactivo clave en la adición al aldehído de un bromuro de propargilo y la posterior ciclación catalizada por Ag(I) del alenol formado.

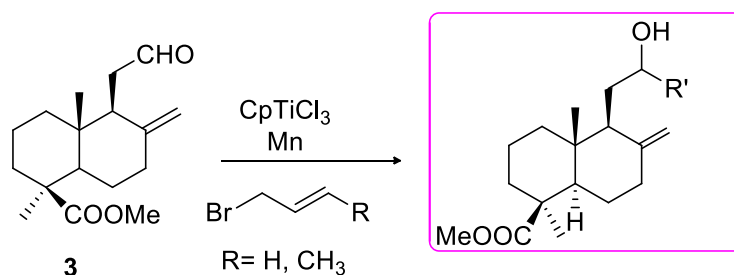


Esquema 12. Retrosíntesis de 1 a partir de 2

II. Reacciones con Ti(III) del aldehído (3) derivado de los ácidos comúnicos

El grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo la memoria, está trabajando en la reactividad de un complejo de Ti^{III} ($CpTiCl_2$) en la adición de bromuros de alilo a aldehídos.

Dentro de este ámbito, otro objetivo de la memoria es estudiar el comportamiento de dicho complejo ante un aldehído como 3 (**Esquema 13**), con una estructura diterpénica compleja y dos grupos funcionales (éster y doble enlace) cuyo comportamiento, sobre todo del éster no se ha estudiado aún.



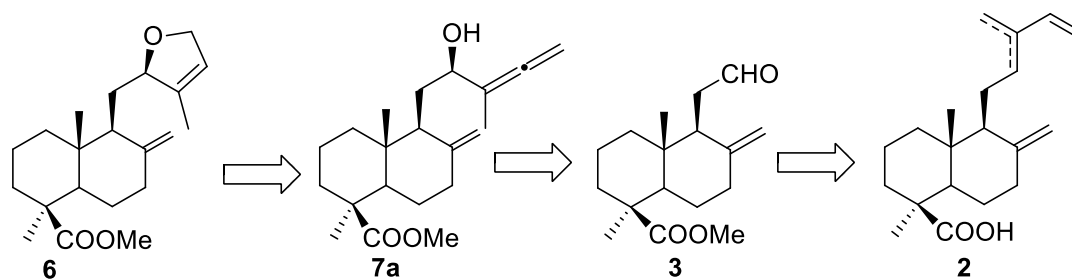
Esquema 13. Reactividad de **3** frente a Ti(III) y bromuros alílicos

1. SÍNTESIS FORMAL DEL PRODUCTO NATURAL 1

Como se ha indicado en los antecedentes, el compuesto **1** sólo se ha sintetizado una vez por el grupo de Mack y colaboradores.⁴⁶ En dicha síntesis, un intermedio es el éster **6**, cuya saponificación conduce al ácido natural **1**.

En primer lugar, nos planteamos preparar dicho éster para así realizar la síntesis formal de **1**.

La propuesta sintética sería la que aparece en el esquema 14:



Esquema 14. Análisis retrosintético del compuesto **6**, a partir de los ácidos comúnicos

El anillo de dihidrofurano se conseguiría a partir del alenol **7a** por ciclación catalizada con Ag(I). A su vez, el alenol se genera a partir del aldehído **3** por reacción con un haloalquino utilizando un complejo de Ti(III). Estas dos son las etapas clave de la síntesis, ya que no hay antecedentes previos.

El aldehído **3** es un compuesto ya descrito con anterioridad⁴⁷ que se obtiene de los ácidos comúnicos, bien por epoxidación del doble enlace trisustituido y oxidación, o bien por ozonolisis.

1.1. Esterificación de la mezcla de ácidos comúnicos

En primer lugar se realizó la extracción de los ácidos comúnicos (**Figura 18**) a partir de las bayas de *Juniperus communis* utilizando un extractor Soxhlet.⁴⁸

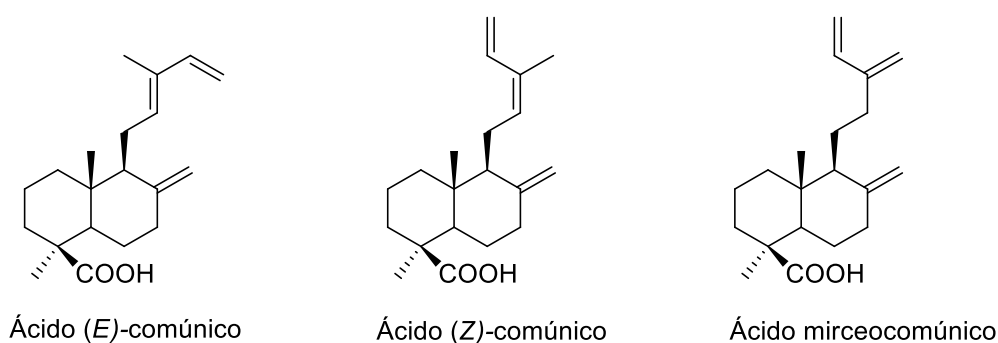
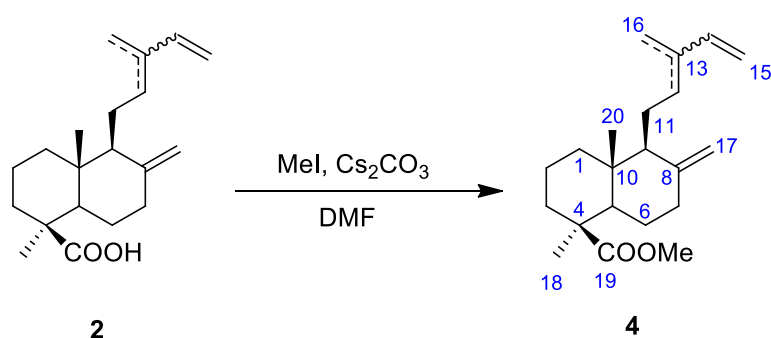


Figura 18. Estructura de los ácidos comúnicos

Después, se llevó a cabo la esterificación de la mezcla de isómeros del ácido comúnico (*Z*-, *E*-, y mirceo) con yoduro de metilo y carbonato de cesio en *N,N*-dimetilformamida (DMF), siguiendo el procedimiento descrito por Mack y colaboradores.⁴⁶ Se obtuvo **4** con un 54% de rendimiento, siendo 1:0.57:0.22 la proporción de los isómeros *Z*, *E* y mirceo, respectivamente (**Esquema 15**).



Esquema 15. Esterificación de los ácidos comúnicos

⁴⁷ Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Elmerabet, J.; Jiménez-González, D.; Macías, F. A.; Simonet, A. M. "Enantiospecific syntheses of the potent bioactives nagilactone F and the mould metabolite LL-Z1271 α an evaluation of their allelopathic potential" *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7289-7304.

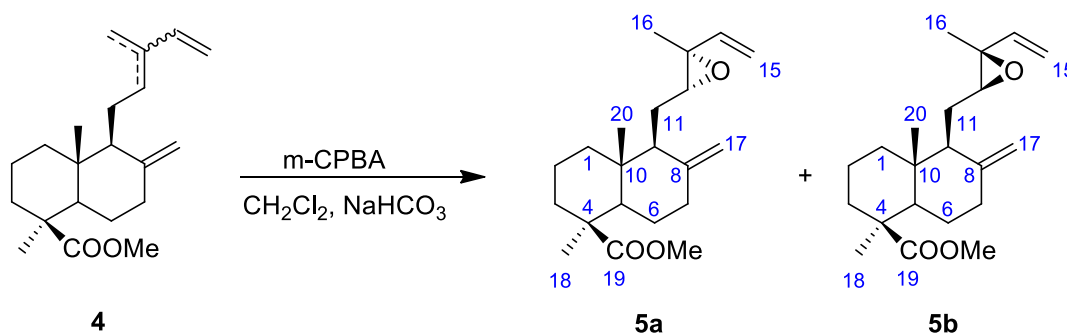
⁴⁸ La extracción de los ácidos comúnicos se hizo en un trabajo previo del grupo siguiendo la metodología descrita en la referencia 46 de esta memoria.

En el espectro de RMN-¹H de **4** se pueden diferenciar las señales correspondientes a los protones H14 de cada uno de los isómeros, encontrándose a 6.80 (*Z*), 6.38 (*E*) y 6.32 ppm (mirceo). También se observa la diferencia de desplazamiento de los protones H17 pertenecientes a los isómeros *Z* y *E*, siendo 4,86 (H17a) y 4.49 (H17b) ppm para el isómero *Z*, y 4.88 (H17a) y 4.57 (H7b) ppm para el *E*. Además, se identifica claramente el singlete a 3.62 ppm, correspondiente a los protones del nuevo grupo metoxilo.

1.2. Síntesis del aldehído **3** mediante epoxidación/oxidación

A partir de la mezcla de isómeros de **4** con ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) como agente oxidante se sintetizaron los epóxidos **5a** y **5b**, siguiendo el protocolo descrito por Barrero y colaboradores.⁴⁷ Aunque la reacción estaba descrita a -10°C, al repetirla bajaba el rendimiento porque se formaba una mezcla compleja de epóxidos ya que reaccionaban los otros dobles enlaces de la molécula.

La regioselectividad de esta reacción se mejoró bajando la temperatura hasta -78°C. A esta temperatura, ambos epóxidos se obtuvieron con un rendimiento total del 71% y en proporción 1.2:1 del isómero **5a** frente al **5b** (Esquema 16).

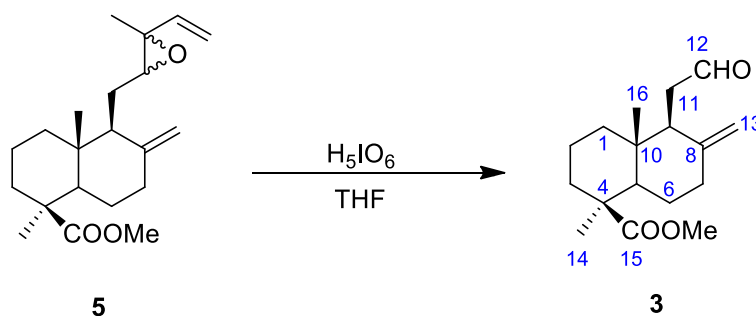


Esquema 16. Epoxidación de **4** con *m*-CPBA

No se consiguieron separar los isómeros, aunque las señales características de ambos se pudieron identificar en el espectro de RMN-¹H de la mezcla. A 5.82 (H14) y 5.34 (H15) ppm se observan los multipletes correspondientes al doble enlace monosustituido de ambos isómeros. También se observa la variación de desplazamiento de H16 respecto al espectro de RMN-¹H de **4**, pasando de 1.79 a 1.40 ppm. Se consiguen identificar de nuevo los protones H17 para cada uno de los isómeros, los singletes anchos a 4.88 (H17a) y 4.48 (H17b) ppm corresponden al isómero **5a**, mientras que para el isómero **5b** se encuentran a 4.93 (H17a) y 4.77 (H17b) ppm. Además, se diferencia H12, que aparece como doble doblete, a 2.92 ppm para el

isómero **5a** y a 2.96 ppm para **5b**. Las señales del espectro de RMN-¹H coinciden con las descritas en bibliografía.⁴⁶

La síntesis del aldehído **3** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Barrero y colaboradores,⁴⁷ bajando la temperatura a 0°C y utilizando ácido peryódico como agente oxidante. Se obtuvo **3** con un rendimiento del 22% (**Esquema 17**).



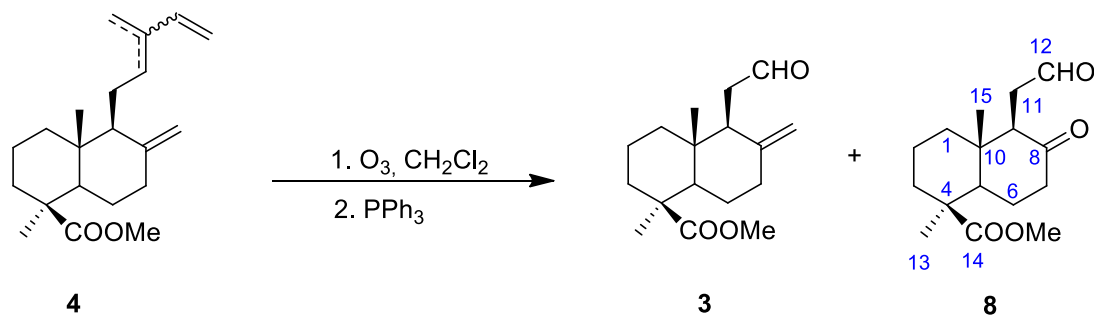
Esquema 17. Oxidación de **5** con ácido peryódico

En el espectro IR cabe destacar la señal de la vibración del enlace C=O a 1721 cm⁻¹. En el espectro de RMN-¹H se observa a 9.65 ppm la señal característica del protón del aldehído. Los protones H13 aparecen a 4.85 (H13a) y 4.41 (H13b) ppm. En el espectro de RMN-¹³C se identifica C12 y C13 a 203.0 y 108.1 ppm, respectivamente. También se asignan los grupos metilos de **3** a 28.7 (C14) y 12.8 (C16) ppm, los carbonos cuaternarios C15 (177.4 ppm) y C8 (148.0 ppm), y el carbono del grupo metoxilo a 51.2 ppm. Las señales obtenidas en los diferentes espectros de **3** coinciden con las descritas en bibliografía.⁴⁷

1.3. Síntesis de **3** mediante ozonolisis de **4**

Con el fin de mejorar la síntesis de **3**, se llevó a cabo la ozonolisis del compuesto **4**. Se obtuvo **3** con un rendimiento del 37%. La reacción se realizó a -78°C para favorecer la selectividad hacia el doble enlace más sustituido en la formación del ozónido.

Sin embargo, esta reacción no es totalmente quimioselectiva y se obtiene el compuesto **8** como subproducto con un rendimiento del 32% (**Esquema 18**).

Esquema 18. Ozonolisis de **4**

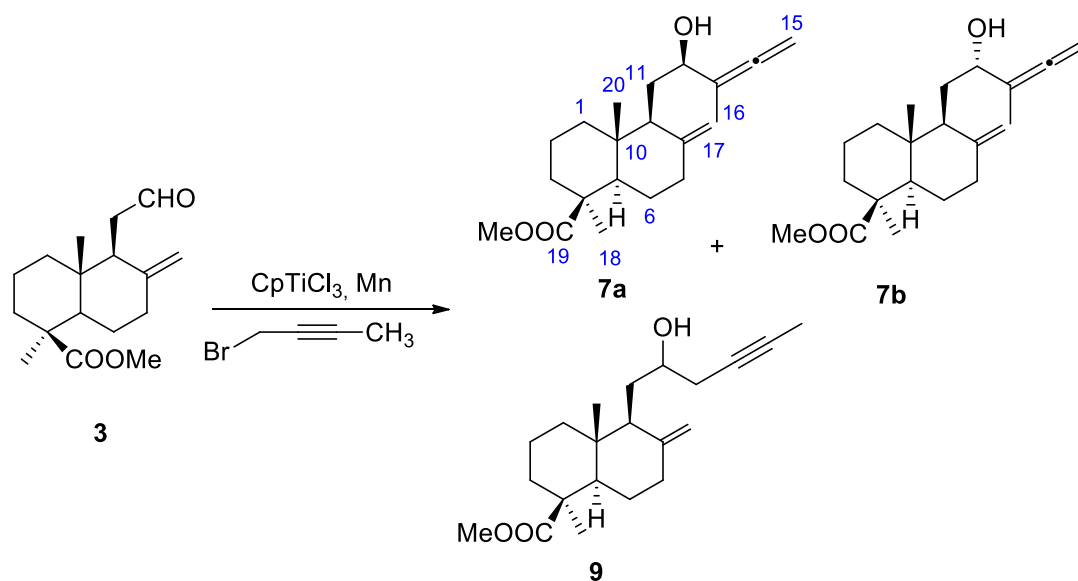
En el espectro IR de **8** se observa la señal correspondiente a la vibración del enlace C=O a 1713 cm^{-1} . Se asigna en el espectro de RMN- ^1H la señal correspondiente al protón del aldehído a 9.74 ppm. Además, se identifica a 2.87 ppm un doble doblete ($J=17.1, 9.9, 1.2\text{ Hz}$) correspondiente a H11a, y a 2.78 ppm la señal de H9 como doble doblete ($J=9.9, 1.8\text{ Hz}$). En el espectro de RMN- ^{13}C destacan las señales de la cetona (C8) y el aldehído (C12) a 209.8 y 201.0 ppm, respectivamente, así como la del éster (C14) a 176.9 ppm. Las señales del espectro de RMN- ^{13}C coinciden con los descritos por Barrero y colaboradores.⁴⁹

1.4. Síntesis de alenoles promovida por Ti(III)

Una vez obtenido el aldehído **3**, había que realizar una de las etapas clave de la síntesis, que es, como hemos comentado, la síntesis del alenol **7a** mediante adición del bromuro de propargilo (1-bromobut-2-ino) al aldehído. Debido a la experiencia previa del grupo de investigación, se prueba con el complejo de diclorociclopentadieniltitanio (III) (CpTiCl_2), el cual se obtiene *in situ* por reducción del complejo comercial $\text{CpTi}^{\text{IV}}\text{Cl}_3$ con Mn, en THF y bajo atmósfera de argón.

En primer lugar se probó la reacción a temperatura ambiente, tal y como se venía realizando para otros sustratos. Sin embargo, no reaccionó, ya que en el espectro de RMN- ^1H se pudieron observar las señales características del aldehído **3**. Debido a esto, se repitió la reacción calentando a reflujo durante 2 horas, obteniéndose tanto los alenoles **7a** y **7b**, como el alquino **9** (Esquema 19).

⁴⁹ Barrero, A. F.; Altarejos, J. " ^{13}C NMR Data for Labdane Diterpenoids" *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 299-308.



Esquema 19. Reacción de **3** con Ti(III)

Tras cromatografiar el crudo de reacción se consiguió aislar el compuesto **7a** con un rendimiento del 29%, mientras que **7b** y **9** se obtuvieron en proporción 1:0.5 en una mezcla con un rendimiento del 19%.

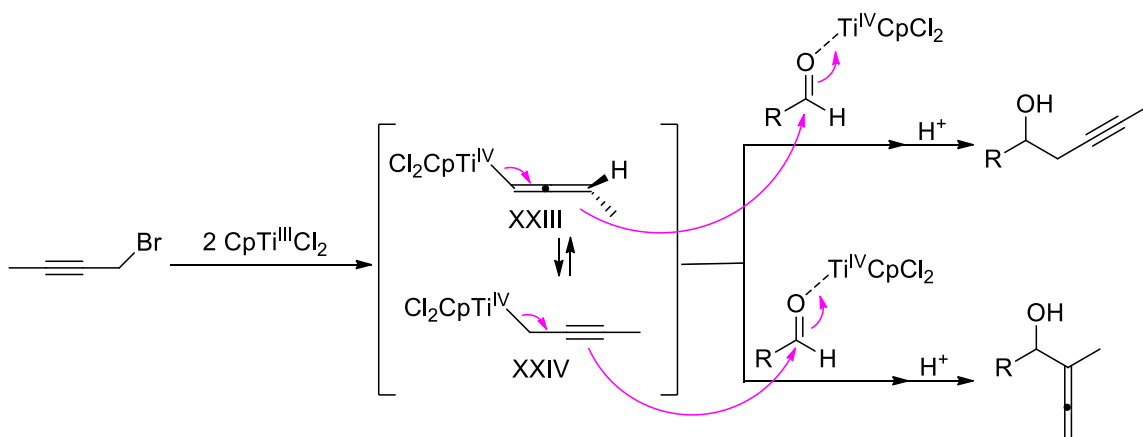
En el espectro IR del compuesto **7a** se observa la banda característica de la vibración del enlace O-H a 3430 cm^{-1} . También se encuentra a 1958 cm^{-1} la señal correspondiente a la vibración del enlace del grupo aleno. En el espectro de RMN- ^1H se identifica la señal correspondiente a los dos protones del aleno (H15) a 4.80 ppm, así como el protón geminal al grupo hidroxilo (H12) a 4.03 ppm, y los protones del grupo metilo (H16) a 1.76 ppm como triplete ($J=3.0\text{ Hz}$). En el espectro de RMN- ^{13}C se diferencian los carbonos cuaternarios del aleno, C14 (204.3 ppm) y C13 (103.3 ppm), también el $=\text{CH}_2$ del mismo (C15) a 77.0 ppm. Además, se observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 70.4 ppm. El compuesto **7a** no se encuentra descrito en bibliografía.

En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla **7b** y **9** se identifican las señales correspondientes a los protones H17a y H17b, para ambos compuestos, como singletes a 4.90 y 4.69 ppm respectivamente, y el grupo OMe como singlete a 3.64 ppm. Para el compuesto **7b** cabe destacar la señal correspondiente a los dos protones del aleno (H15) a 4.69 ppm, así como el protón geminal al grupo hidroxilo (H12) a 4.23 ppm, y los protones del grupo metilo (H16) a 1.71 ppm como triplete ($J=3.0\text{ Hz}$). Las señales

destacables de **9** son las correspondientes a H12 a 3.77 ppm y la de H20 como singlete a 0.53 ppm. Los compuestos **7a** y **9** no se encuentran descritos en bibliografía.

El mecanismo propuesto para esta reacción es el que aparece en el esquema 20. En el que complejo de Ti^{III} ($CpTiCl_2$) reacciona con el bromuro de propargilo sustituido para dar un equilibrio entre los complejos de alenil-titanio (**XXIII**) y propargil-titanio (**XXIV**).

A su vez **XXIII** reacciona con el aldehído para dar alcoholes propargílicos internos, mientras que la especie **XXIV** reacciona con aldehídos para dar α -hidroxialenos.



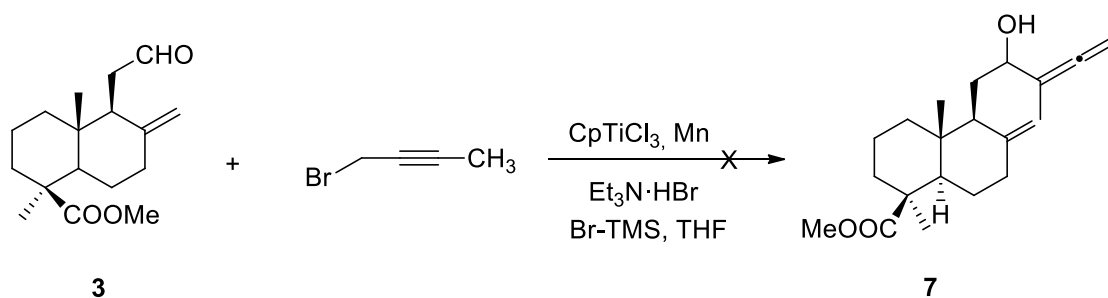
Esquema 20. Mecanismo propuesto para la obtención de **7a**, **7b** y **9**

La estereoquímica de los alenoles se asigna por comparación a la que presenta el anillo de furano del producto natural **1**.

1.5. Reacción de aldehído **3** catalizada por $Ti(III)$

Dado que la reacción estequiométrica del aldehído **3** con titanio(III) da buenos resultados se decide probar la reacción en la que el Ti esté en cantidades subestequiométricas, y actúe como catalizador utilizando como mezcla regeneradora $Et_3N \cdot HBr$ ⁵⁰ (**Esquema 21**). Pero en este caso no se obtiene el producto deseado ya que se observa una mezcla irresoluble de señales no identificables por RMN-¹H. Probablemente es debido al doble enlace exocíclico del anillo que es muy reactivo y reacciona con dicha mezcla.

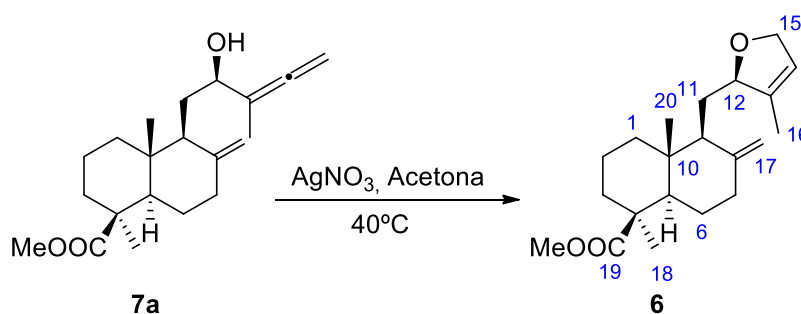
⁵⁰ López, J. L. Trabajo Fin de Máster: “Alilaciones y propargilaciones de aldehídos promovidas por diclorociclopentadieniltitanio(III)”. **2017**.



Esquema 21. Intento de síntesis de **7** mediante reacción catalítica de Ti(III)

1.6. Preparación del 2,5-dihidrofurano **6**

El último paso de esta síntesis es la preparación del 2,5-dihidrofurano **6** con nitrato de plata siguiendo el procedimiento descrito por Eunhye Lee y colaboradores⁵¹ aplicado a otro tipo de alenoles. En este caso se obtiene el compuesto **6** con un rendimiento del 64% (**Esquema 22**).

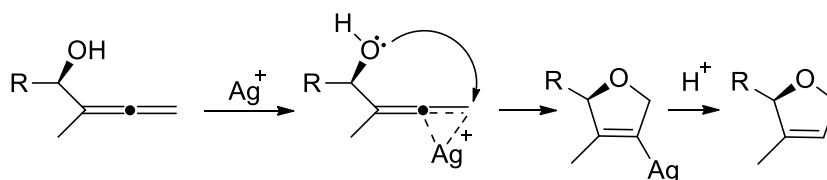


Esquema 22. Síntesis del 2,5-dihidrofurano **6**

En el espectro IR del compuesto **6** se observa la banda característica de vibración de tensión asimétrica C-O-C a 1078 cm^{-1} . En el espectro de RMN-¹H se puede diferenciar la señal correspondiente a H14 a 5.45 ppm y la señal en el intervalo de 4.62-4.52 ppm como multiplete correspondiente a H12 y H15. Las señales del espectro de RMN-¹H coinciden con las descritas por Mack y colaboradores.⁴⁶ Por tanto, una vez preparado **6** podemos decir que se ha conseguido uno de los objetivos, la síntesis formal del producto natural. Además, corrobora la configuración *R* para C-12 en **7a**.

El mecanismo se basa en la coordinación de la plata al aleno favoreciendo el ataque nucleofílico del oxígeno sobre el carbono terminal del mismo, formando el anillo de dihidrofurano (**Esquema 23**).

⁵¹ Eunhye L., Jiyun B., Jisook K., Chan-Mo Y. "Enantioselective Synthesis of a Furan Lignan (+)-Sylvone". *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10359-10363.



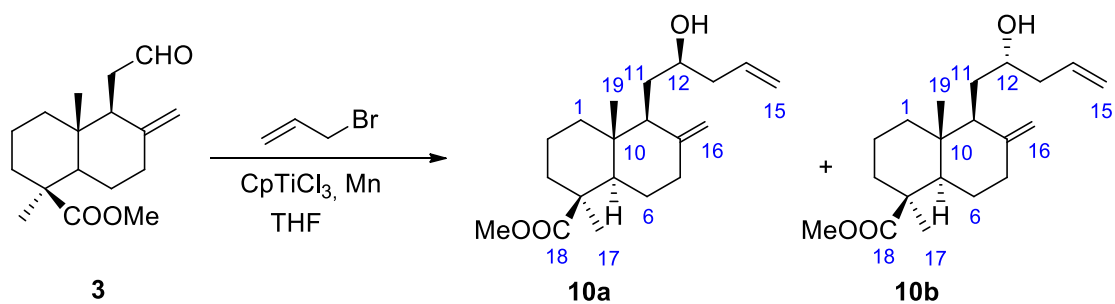
Esquema 23. Mecanismo de reacción de cierre de anillo catalizada por Ag(I)

2. REACTIVIDAD DEL ALDEHÍDO **3** CON CpTiCl_2

Una vez conseguido el primer objetivo de la memoria, se decide estudiar la reactividad del compuesto **3** frente al catalizador de Ti(III) con alquenos como bromuro de alilo y (*E*)-bromobut-2-eno.

2.1. Reacción de **3** con bromuro de alilo

En primer lugar se utiliza un alqueno terminal como el bromuro de alilo, CpTiCl_3 y Mn. En este caso se obtienen dos productos de reacción correspondientes a los isómeros de **10** en una proporción 1:1 (**Esquema 24**). Tras cromatografiar el crudo de reacción se consiguió separar ambos compuestos con un rendimiento del 16% para **10a** y del 13% para **10b**.



Esquema 24. Reacción de **3** con bromuro de alilo

Tanto el compuesto **10a** como su epímero **10b** son productos nuevos ya que no se encuentran descritos en bibliografía.

En el espectro IR del compuesto **10a** se observa la banda característica de la vibración del enlace O-H a 3452 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se identifican las señales características a 5.83 ppm de H14, a 5.19 ppm los dos protones de H15 y a 3.68 ppm el protón alfa al grupo OH (H12). En el espectro de RMN- ^{13}C se diferencian el carbono cuaternario C8 a 148.6 ppm y los carbonos C14 y C15 a 134.8 ppm y 118.2

ppm, respectivamente. Además, se observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 68.9 ppm.

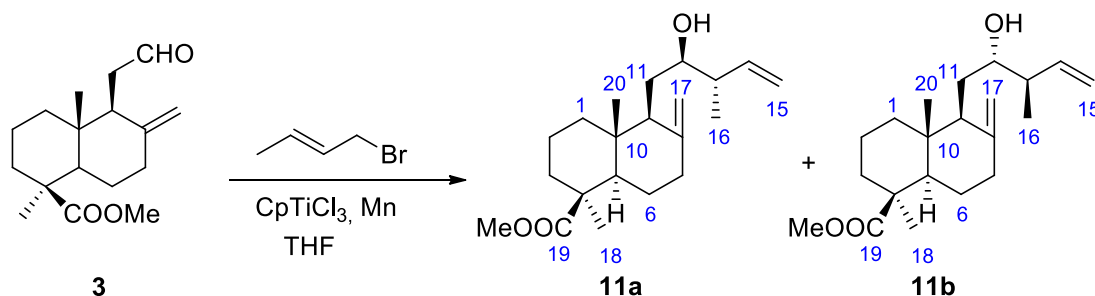
En el espectro IR del compuesto **10b** se observa la banda característica de la vibración del enlace O-H a 3431 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se identifican las señales características a 5.83 ppm de H14, a 5.19 ppm los dos protones de H15 y a 3.70 ppm el protón alfa al grupo OH (H12). En el espectro de RMN- ^{13}C se diferencian el carbono cuaternario C8 a 148.8 ppm y los carbonos C14 y C15 a 134.8 ppm y 118.3 ppm, respectivamente. Además, se observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 70.3 ppm.

Cabe destacar que la diferencia principal entre ambos radica en el desplazamiento químico de los protones H16a y H16b, siendo en el caso de **10a** 4.87 y 4.44 ppm y para **10b** 4.91 y 4.72 ppm, respectivamente.

Aunque se intentaron hacer medidas de NOESY bidimensionales, la libertad de giro del enlace C11-C12, hace difícil la asignación de la stereoquímica del carbono 12, por lo que la asignación **10a**, **10b** es tentativa.

2.2. Reacción de **3** con (*E*)-bromobut-2-eno

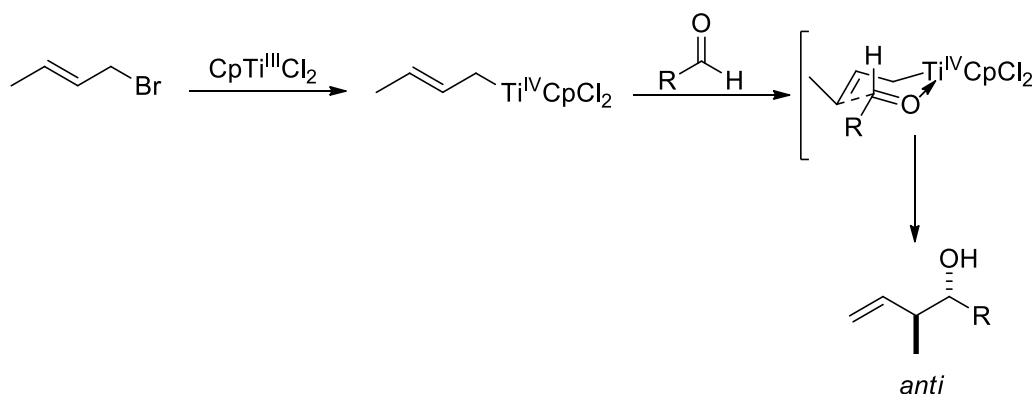
A continuación, se prueba con un alqueno interno como el (*E*)-bromobut-2-eno. En este caso, al igual que antes, se obtienen dos productos de reacción correspondientes a los isómeros **11a** y **11b** en una proporción 1:0.5 (**Esquema 25**). Tras cromatografiar el crudo de reacción se consiguió separar ambos compuestos con un rendimiento del 30% para **11a** y del 15% para **11b**.



Esquema 25. Reacción de **3** con (*E*)-bromobut-2-eno

Tanto el compuesto **11a** como su isómero **11b** son productos nuevos ya que no se encuentran descritos en bibliografía.

formando un intermedio en el que el grupo más voluminoso se dispone en posición ecuatorial para dar el alcohol en *anti*.



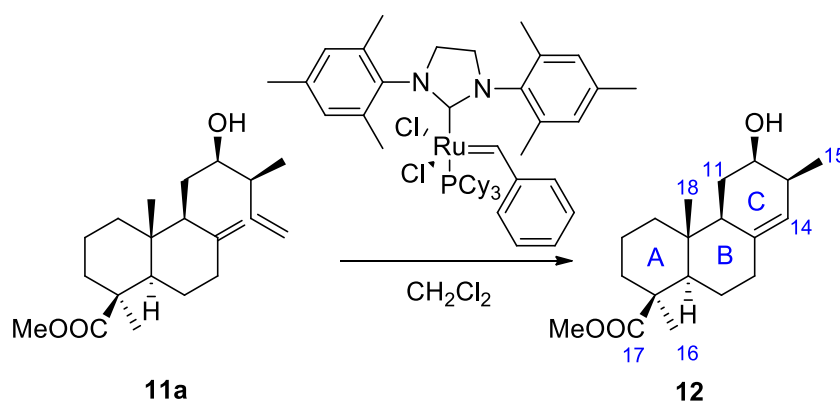
Esquema 27. Mecanismo propuesto para la formación del isómero *anti*

La asignación de la estereoquímica se realiza por formación de un derivado, como se indica en el siguiente apartado.

2.3. Metátesis de **11a** con catalizador de Grubbs de 2ª generación

Con el objetivo de asignar las configuraciones de los carbonos 12 y 13 en **11a**, se llevó a cabo una de las reacciones de mayor aplicación en la actualidad, la metátesis de cierre de anillo, con el catalizador de Grubbs de 2ª generación.

Se obtiene **12** con un rendimiento del 36% (**Esquema 28**). En el espectro de RMN-¹H no se observan las señales características de **11a** pertenecientes a los protones H17 y H15 y aparecen señales características de **12** como H14 a 5.43 ppm como doblete ($J=6.3\text{Hz}$) y a 3.88 ppm aparece el protón alfa al grupo OH (H12).



Esquema 28. Metátesis de olefinas de **11a**

La formación del anillo impide la rotación del enlace 11-12 como ocurría en el compuesto **10**.

La estructura de **12** (**Figura 19**) viene dada por la geometría de la decalina *trans* de los anillos A, B y la semisilla de C.

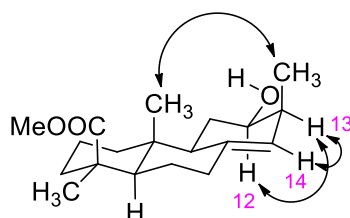


Figura 19. Estructura propuesta para **12** y NOEs observados

En el espectro NOE 2D se ve correlación entre los protones H13/H14, H12/H13 y entre los metilos 15 y 18.

La constantes de acoplamiento del protón H12, también confirman la estereoquímica de los centros, ya que aparece como un doble triplete, siendo la constante del doblete 12.3 Hz, valor dentro del margen de acoplamiento entre dos protones axiales (H12/H11_{axial}) y el valor de la constante del triplete es de 4.9 Hz, también típica de acoplamiento entre protones axiales y ecuatoriales (H12/H11_{ecuatorial}) y H12/H13.

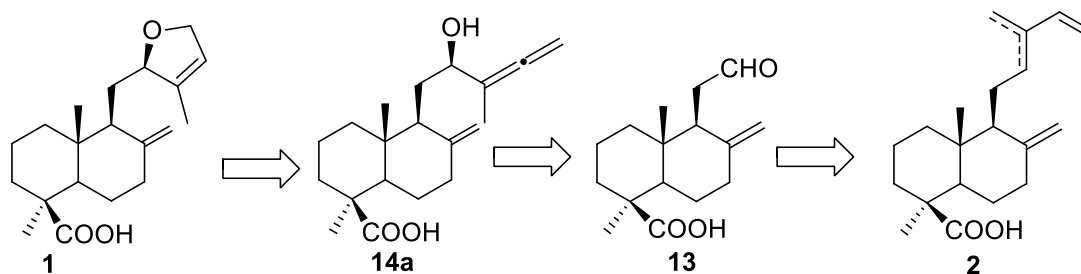
Todo esto nos confirma que las configuraciones para **12** y, por tanto, para **11a** son 12*R* y 13*S*.

3. SÍNTESIS TOTAL DEL PRODUCTO NATURAL **1**

Como se puede observar en la figura 18, los ácidos comúnicos y labdanos relacionados poseen el grupo ácido carboxílico en una posición de difícil acceso lo cual explica que la hidrólisis del grupo éster metílico necesite unas condiciones inusuales (ver antecedentes). Esto nos animó a intentar sintetizar el producto natural **1**, pero sin pasar por el aldehído **3**, sino por el aldehído **13** en el que el grupo funcional de C19 es un ácido libre.

Esto es un reto porque nunca se había usado antes este tipo de química de Ti con ácidos libres.

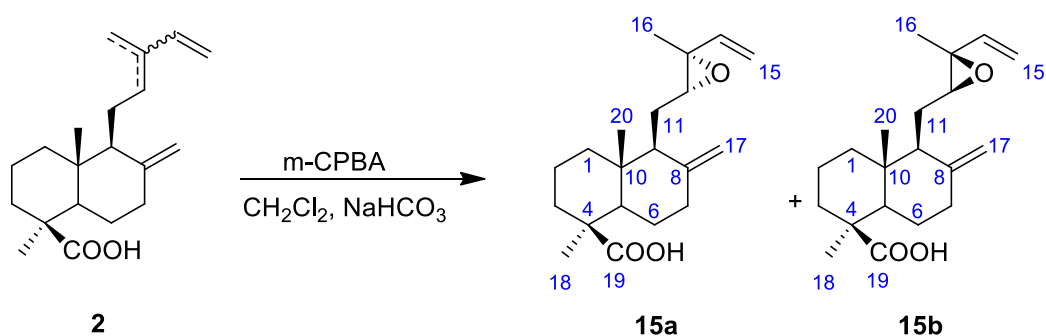
La propuesta sintética sería la que aparece en el esquema 29:



Esquema 29. Retrosíntesis de **1** a partir de **2**

3.1. Síntesis del aldehído **13** mediante epoxidación/oxidación

A partir de la mezcla de los ácidos (*Z*)-, (*E*)-, y mirceo-comúnicos obtenido como se indicó anteriormente, se sintetizaron los epóxidos **15a** y **15b** utilizando *m*-CPBA como agente oxidante, siguiendo la metodología descrita por Barrero y colaboradores⁴⁷ para los ésteres. Al igual que antes, la reacción se lleva a cabo a -78°C con el fin de mejorar la regioselectividad de la misma. Ambos epóxidos se obtuvieron con un rendimiento total del 62% y en proporción 6:4 del isómero **15a** frente al **15b** (**Esquema 30**). La asignación de la estereoquímica del epóxido se basó en la similitud de sus señales de RMN-¹H con las de los ésteres descritos previamente en esta memoria.

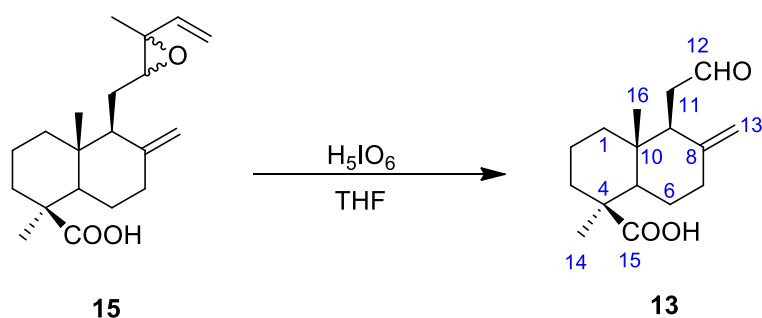


Esquema 30. Epoxidación de **2** con *m*-CPBA

No se consiguieron separar los isómeros, aunque las señales características de ambos se pudieron identificar en el espectro de RMN-¹H de la mezcla. A 5.82 (H14) y 5.34 (H15) ppm se observan los multipletes correspondientes al doble enlace monosustituido de ambos isómeros. Los protones H17 se pueden identificar para cada

uno de los isómeros, los singletes anchos a 4.88 (H17a) y 4.48 (H17b) ppm corresponden al isómero **15a**, mientras que para el isómero **15b** se encuentran a 4.93 (H17a) y 4.77 (H17b) ppm. Además, se diferencia H18, que aparece como singlete, a 1.25 ppm para el isómero **15a** y a 1.27 ppm para **15b**.

La síntesis del aldehído **13** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Barrero y colaboradores⁴⁷ para compuestos similares, bajando la temperatura a 0°C y utilizando ácido peryódico como agente oxidante (**Esquema 31**). Se obtuvo **13** con un rendimiento del 17%.



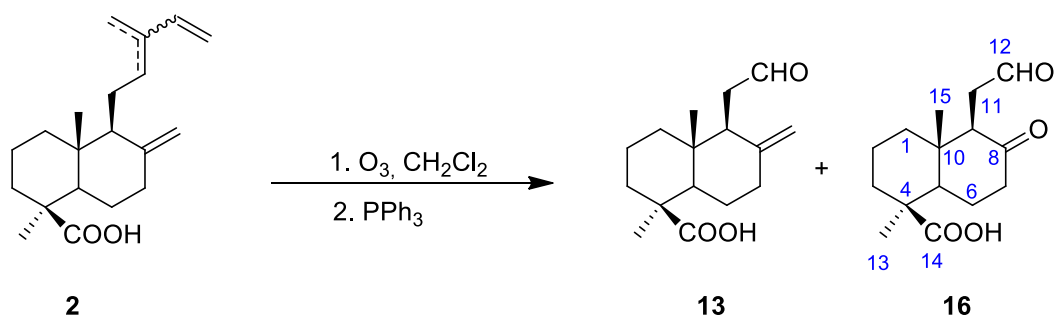
Esquema 31. Oxidación de **15** con ácido peryódico

En el espectro de RMN-¹H se observa a 9.65 ppm la señal característica del protón del aldehído. Los protones H13 aparecen a 4.85 (H13a) y 4.41 (H13b) ppm.

3.2. Síntesis de **13** mediante ozonolisis de **2**

Al igual que ocurre con el éster para mejorar la síntesis de **13**, se llevó a cabo la ozonolisis del compuesto **2**. En este caso se obtiene **13** con un rendimiento del 38%.

La reacción se realizó a -78°C para favorecer la selectividad hacia el doble enlace más sustituido en la formación del ozónido. Sin embargo, en esta reacción también se obtiene un subproducto (**16**) con un rendimiento del 25% (**Esquema 32**).



Esquema 32. Ozonolisis de 2

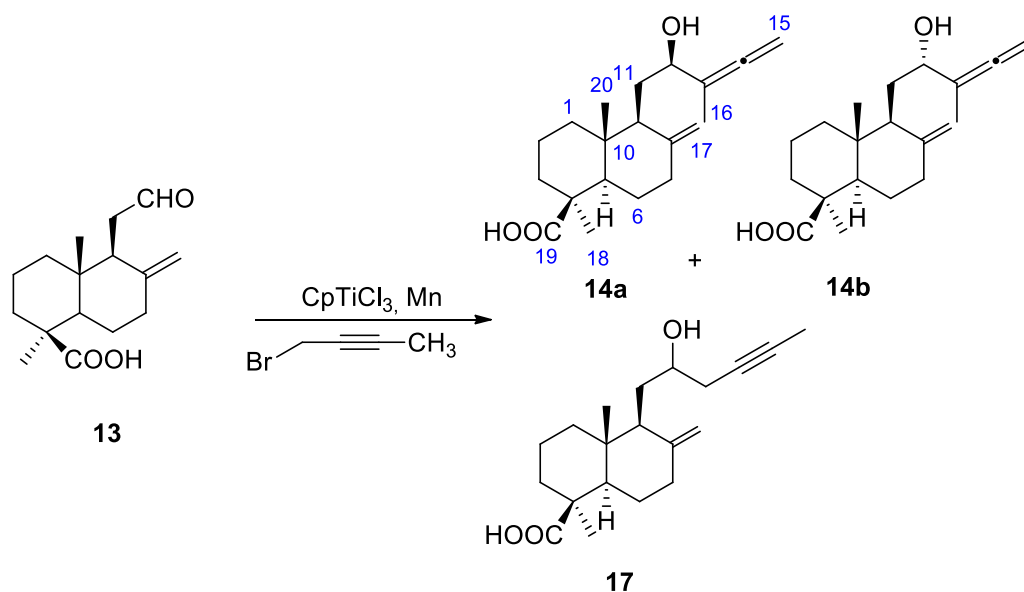
Se asigna en el espectro de RMN-¹H la señal correspondiente al protón del aldehído a 9.79 ppm. No se observan los protones pertenecientes a H13, lo cual es muy característico de este compuesto. Además, se identifica a 2.94 ppm un doble doblete ($J=17.1, 9.9$ Hz) correspondiente a H11a, y a 2.84 ppm la señal de H9 como doblete ($J=9.9$ Hz). En el espectro de RMN-¹³C destacan las señales de la cetona (C8) y el aldehído (C12) a 209.9 y 201.2 ppm, respectivamente.

3.3. Síntesis de alenol promovida por Ti(III)

Como hemos mencionado, es la primera vez que se intenta hacer una reacción con Ti(III) en la que esté presente un grupo funcional ácido carboxílico, con un protón que interfiere con este reactivo.

En previsión, se duplica el número de moles de CpTiCl₃ y de Mn que en el caso del éster. En la primera prueba no reaccionó, recuperándose el producto de partida inalterado.

Se repitió la reacción calentando a reflujo durante 2 horas y triplicando el número de moles de Ti y Mn, obteniéndose exitosamente los alenoles **14a** y **14b**, así como el alquino **17** (Esquema 33).



Esquema 33. Reacción de **13** con Ti(III)

Tras cromatografiar el crudo de reacción se consiguieron aislar ambos isómeros (**14a** y **14b**) con un rendimiento de un 23% y un 10% respectivamente. Además se obtiene una mezcla de **14a** y el alquino **17** en proporción 1:0.9 con un rendimiento del 7%.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **14a** se identifica la señal correspondiente a los dos protones del aleno (H15) a 4.80 como triplete ($J=3.3$ Hz), así como el protón geminal al grupo hidroxilo (H12) a 4.05 ppm como doble doblete ($J=9.9, 1.8$ Hz) y los protones del grupo metilo (H16) a 1.76 ppm como triplete ($J=3.3$ Hz). En el espectro de RMN- ^{13}C se diferencian los carbonos cuaternarios del aleno, C14 (204.3 ppm) y C13 (103.2 ppm), también el $=\text{CH}_2$ del mismo (C15) a 77.0 ppm. Además, se observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 70.5 ppm. El compuesto **14a** no se encuentra descrito en bibliografía, y la estereoquímica del C12 se asigna tras realizar la posterior reacción de ciclación.

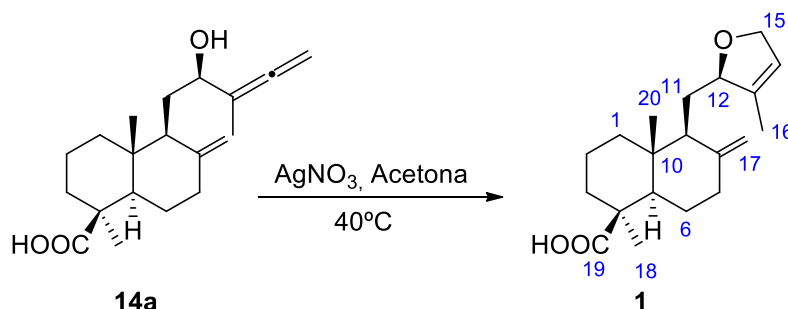
En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **14b** se identifica la señal correspondiente al protón geminal al grupo hidroxilo (H12) a 4.24 ppm como multiplete y los protones del grupo metilo (H16) a 1.71 ppm como triplete ($J=3.0$ Hz). En el espectro de RMN- ^{13}C se diferencian los carbonos cuaternarios del aleno, C14 (206.3 ppm) y C13 (100.5 ppm), también el $=\text{CH}_2$ del mismo (C15) a 77.0 ppm. Además, se

observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 75.1 ppm. El compuesto **14b** no se encuentra descrito en bibliografía.

En el espectro de RMN-¹H de la mezcla **14a** y **17** se identifican como señales comunes las correspondientes a los protones H17a y H17b como singletes a 4.88 y 4.80 ppm, respectivamente. Como señales características de **14a** cabe destacar la correspondiente a los dos protones del aleno (H15) a 4.48 ppm, así como el protón geminal al grupo hidroxilo (H12) a 4.06 ppm, y los protones del grupo metilo (H16) a 1.76 ppm como triplete ($J=3.3$ Hz). La señal destacable de **17** es la correspondiente a H12 a 3.75 ppm. El compuesto **17** no se encuentra descrito en bibliografía.

3.4. Preparación del 2,5-dihidrofurano **1**

Al igual que antes el último paso de esta síntesis es la preparación del 2,5-dihidrofurano **1** por tratamiento con Ag⁺ (**Esquema 34**). En este caso se obtiene el compuesto **1** con un rendimiento del 64%.



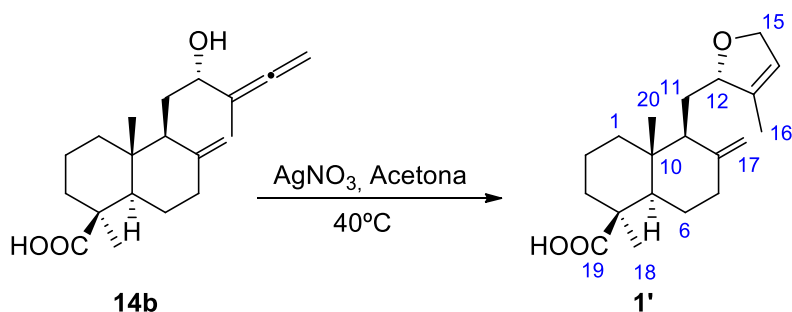
Esquema 34. Síntesis del 2,5-dihidrofurano **1**

En el espectro de RMN-¹H se observa la señal correspondiente a H14 a 5.45 ppm como triplete ($J=1.8$ Hz) y la señal en el intervalo de 4.61-4.52 ppm como multiplete correspondiente a H12 y H15. En el espectro de RMN-¹³C se diferencian los carbonos cuaternarios C19 (182.1 ppm) y C8 (148.3 ppm), también C14 y C15 a 119.8 ppm y 73.8 ppm, respectivamente. Además, se observa la presencia del carbono oxigenado (C12) a 85.9 ppm. Las señales del espectro de RMN-¹H y RMN-¹³C coinciden con las descritas por Mack y colaboradores.⁴⁶

Como ya se ha comentado anteriormente, al definir la estereoquímica de C12 de **1**, se asigna la de **14a**.

3.5. Preparación del 2,5-dihidrofurano 1'

Como se consiguió separar los dos isómeros por cromatografía en columna se prueba la reacción con **14b** para obtener el epímero en C-12 del producto natural **1** (**1'**) (**Esquema 35**). Se obtiene **1'** con éxito con un rendimiento del 73%.



Esquema 35. Síntesis del 2,5-dihidrofurano **1'**

En el espectro de RMN-¹H de **1'** se observa la señal correspondiente a H14 a 5.47 ppm como multiplete, la señal de H12 como singlete a 4.74 ppm y la señal a 4.59 ppm como multiplete correspondiente a H15 y H17b. Las señales del espectro de RMN-¹H coinciden con los descritos por Mack y colaboradores para el epímero del producto natural aislado de *Mikania*.⁴⁶

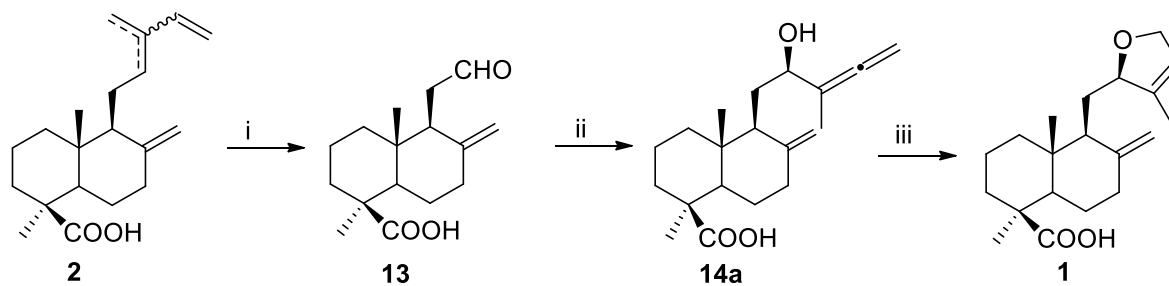
Como conclusión a este apartado de síntesis, se puede decir que hemos preparado un producto natural en sólo 3 pasos, reduciendo en uno el previamente descrito.⁴⁶

Además, se demuestra que no es necesario proteger el grupo ácido como éster metílico y que para la formación del 2,5-dihidrofurano se utilizan metales menos perjudiciales que el Cu como son el Ti y la Ag.

En nuestro caso, se consigue un primer paso de reacción a partir de la mezcla de ácidos comúnicos, difíciles de separar. La reacción novedosa con Ti(III) permite obtener alenoles, compuestos poco empleados en síntesis y la transformación de éstos en derivados de furanos con sales de plata (**Esquema 36**).

El único inconveniente de nuestra síntesis es el rendimiento que se obtiene en los diferentes pasos, son rendimientos mucho menores que los descritos por Mack y colaboradores.⁴⁶ Pero esto es un problema que está aún por resolver, ya que se puede aumentar el rendimiento de la síntesis controlando etapas clave como la ozonólisis para

que no se formen productos indeseados y estudiando el comportamiento del aleno y el furano en la purificación de los mismos, por ser en este paso donde se pierde la mayor parte del producto.



(i) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂ (38%); (ii) CpTiCl₃, Mn, bromobut-2-ino (23%); (iii) AgNO₃, acetona, 40°C (64%).

Esquema 36. Resumen de la síntesis de **1**

EXPERIMENTAL

1. MÉTODOS GENERALES

1.1. Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectrómetros utilizados son: Bruker Avance DPX 300 de 300 MHz y Bruker Avance III HD de 500 MHz. Se indica en cada caso el disolvente deuterado usado: cloroformo (CDCl_3), metanol (MeOD), acetona (acetona- d_6). Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en parte por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), da (doblete ancho), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), t (triplete), m (multiplete). Las técnicas utilizadas han sido RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT 135, NOEs.

1.2. Espectrometría de IR

Los espectros de IR se efectuaron con un espectrómetro Bruker Alpha con módulo ATR-platino de reflexión simple. La muestra se prepara o bien en película o bien en pastilla de KBr. Las vibraciones de las moléculas se indican con las siguientes abreviaciones: ν (vibración de tensión), δ_{opp} (vibración de tensión fuera del plano) y comb ar (bandas de combinación aromáticas).

1.3. Cromatografía en capa fina (CCF)

La CCF se lleva a cabo en placas de gel de sílice DC- Fertigfolien ALUGRAM[®]Xtra SIL G/UV₂₅₄ con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los disolventes usados como eluyentes son: hexano y éter dietílico, diclorometano y acetona, en distintas proporciones. Se revela irradiando la placa con luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRÓN A/70) o por inmersión en una disolución de KMnO_4 (1.6% en H_2SO_4 concentrado) o ácido fosfomolibdico (7% en etanol) y calentando.

1.4. Cromatografía en columna

Se usa cromatografía en columna a presión con gel de sílice SDS 60 para separar y purificar los compuestos. El tamaño de partícula de la sílice está comprendido entre 0.035 mm y 0.07 mm. Los disolventes utilizados como eluyentes son destilados previamente y se indican específicamente en cada caso con su proporción concreta. Se sigue el proceso de separación mediante CCF.

1.5. Reacciones en atmósfera inerte

Tanto los matraces de reacción como los disolventes utilizados en reacciones en ausencia de oxígeno, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos. Intercaladamente, se aplica vacío (1 minuto x 3 veces). Las reacciones se llevan a cabo en argón hasta su finalización.

1.6. Reacciones de ozonolisis

Las reacciones de ozonolisis se efectuaron con ayuda de un generador de ozono marca Ozono Eléctrica Ibérica a un voltaje de 150 V (0.6 A).

1.7. Rotación específica

Las medidas de rotación específica se llevan a cabo con un polarímetro Jasco P-1030, utilizando limoneno como patrón y CHCl_3 como disolvente.

2. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Todas las reacciones se llevaron a cabo en campana de gases mediante sistema de reflujo y en ocasiones bajo atmósfera de nitrógeno y argón.

Los disolventes utilizados fueron destilados previamente.

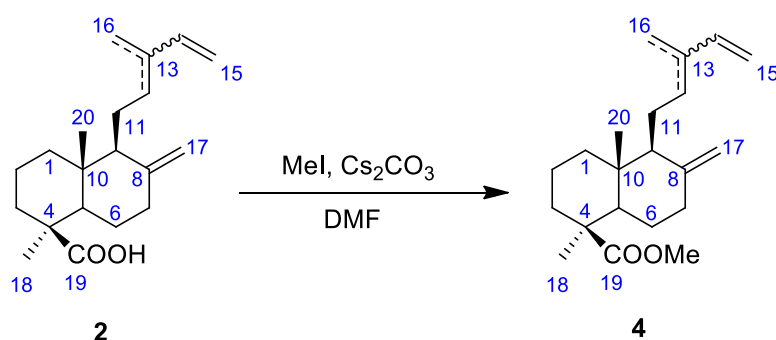
Los reactivos fueron de calidad analítica (pureza > 90%) adquiridos de Acros, Panreac y Aldrich.

3. EXTRACCIÓN DE ÁCIDOS COMÚNICOS A PARTIR DE BAYAS DE ENEBRO

Extracción realizada previamente por el grupo siguiendo el procedimiento de Mack y colaboradores.⁴⁶

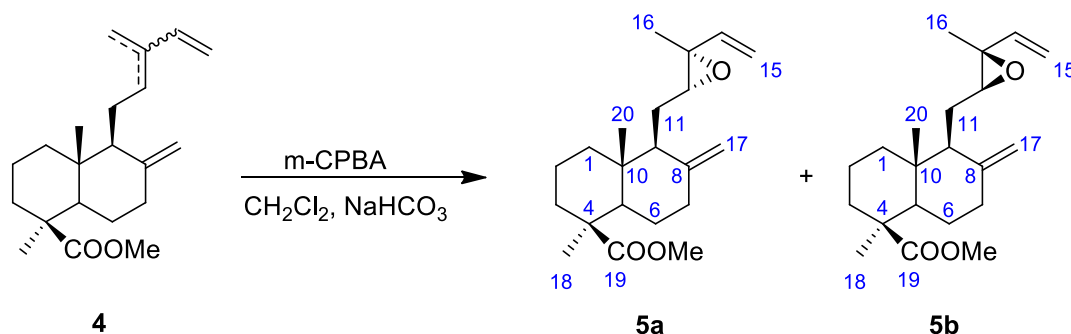
4. SÍNTESIS FORMAL DEL PRODUCTO NATURAL

4.1. Esterificación de los ácidos comúnicos



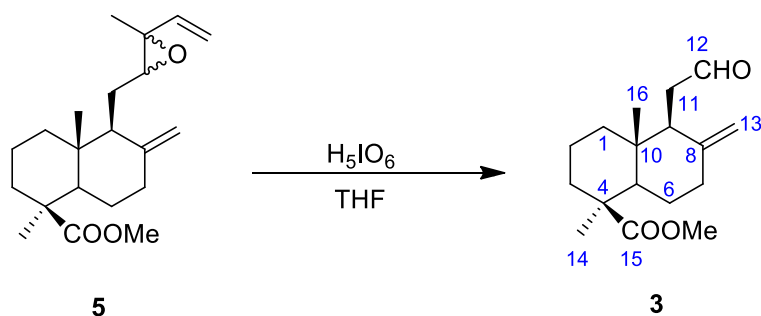
A una mezcla de ácidos (*Z*)-, (*E*)- y mirceocomúnicos (**2**) (3 g, 9.92 mmol) disuelta en DMF (40 mL), se le adiciona Cs_2CO_3 (8.08 g, 24.8 mmol) y yoduro de metilo (1.85 mL, 29.76 mmol). Se agita durante 2 horas y media a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con éter dietílico (150 mL), y se separan las fases. La fase orgánica se lava dos veces con agua destilada, dos veces con HCl 0.1 M, y dos veces con salmuera, se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 95:5). Se obtiene **4** como un aceite incoloro (1.70 g, 5.38 mmol, 54%), en una proporción *Z*:*E*:mirceo (1:0.57:0.22). RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) señales comunes: 5.43-4.98 (m, 3H), 4.87 (sa, 1H, H17a), 4.53 (sa, 1H, H17b), 3.62 (s, 3H, OMe), 2.47-1.84 (m, 6H), 1.79 (sa, 3H, H16), 1.67-1.26 (m, 4H), 1.20 (sa, 3H, H18), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.54 (sa, 3H, H20). Isómero *Z*: 6.80 (dd, 1H, $J = 17.4, 10.8$ Hz, H14), 4.86 (sa, 1H, H17a), 4.49 (sa, 1H, H17b). Isómero *E*: 6.38 (m, 1H, H14), 4.88 (sa, 1H, H17a), 4.57 (sa, 1H, H7b). Mirceo: 6.32 (m, 1H, H14).

4.2. Epoxidación selectiva de 4



Una disolución acuosa (10 mL) de carbonato ácido de sodio 0.5 M se adiciona a una disolución de **4** (1 g, 3.16 mmol) en diclorometano (50 mL). La mezcla se lleva a -78°C y se le adiciona una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico (1.16 g, 4.74 mmol) en diclorometano (19 mL) gota a gota durante 30 minutos. Tras 3 horas y 30 minutos a -78°C se diluye con éter, seguidamente se lava con una disolución de carbonato ácido de sodio al 5% y con salmuera. Se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 95:5). Se obtiene una mezcla de isómeros **5a:5b** (1.2:1) como un aceite incoloro (0.74 g, 2.23 mmol, 71%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) señales comunes: 5.82 (m, 1H, H14), 5.34 (m, 2H, H15), 3.63 (s, 3H, OMe), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.20-1.64 (m, 6H), 1.40 (s, 3H, H16), 1.09 (m, 3H), 0.87 (m, 3H), 0.50 (s, 3H, H20). Isómero **5a**: 4.88 (sa, 1H, H17a), 4.48 (sa, 1H, H17b), 2.92 (dd, $J=6.3, 3.9$ Hz, 1H, H12), 1.20 (s, 3H, H18). Isómero **5b**: 4.93 (sa, 1H, H17a), 4.77 (sa, 1H, H17b), 2.96 (dd, $J=7.5, 3.9$ Hz, 1H, H12), 1.21 (s, 3H, H18).

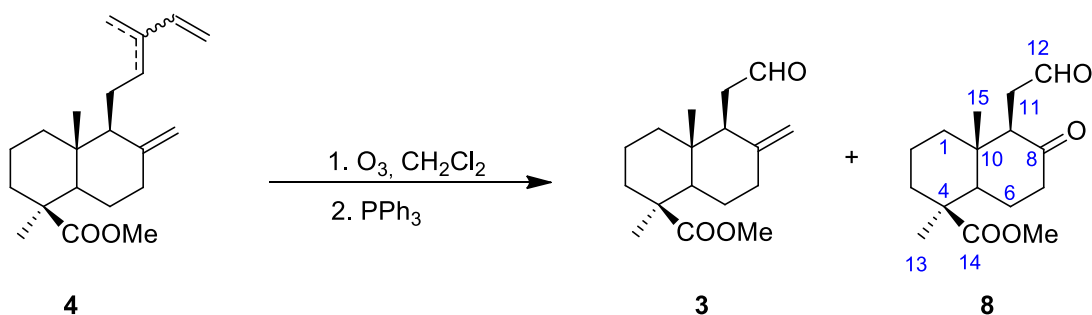
4.3. Oxidación selectiva de 5



Se adiciona ácido periódico (0.51 g, 2.23 mmol) a una mezcla de **5** (0.74 g, 2.23 mmol) en THF seco (40 mL). La reacción se agita durante 1 hora a 0°C . Se añade agua

(40 mL). La fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 95:5). Se obtiene **3** como un aceite incoloro (0.14 g, 0.50 mmol, 22%). IR ν_{max} 2939, 2846, 1721, 1445, 1384, 1263, 1209, 1156, 1093, 1037, 985, 906, 727, 649 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.65 (sa, 1H, CHO), 4.85 (sa, 1H, H13a), 4.41 (sa, 1H, H13b), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.44 (m, 4H, H7, H11), 2.19 (da, $J=13.5$ Hz, 1H, H3a), 2.06-1.78 (m, 6H), 1.68-1.40 (m, 3H), 1.14-1.04 (m, 2H), 1.22 (s, 3H, H14), 0.91-0.84 (m, 1H), 0.55 (s, 3H, H16). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ (ppm) 203.0 (CH, C12), 177.4 (C, C15), 148.0 (C, C8), 108.1 (CH_2 , C13), 55.9 (CH), 51.2 (CH_3 , OMe), 50.2 (CH), 44.2 (C), 39.8 (CH_2), 39.5 (C), 39.4 (CH_2) 38.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 28.7 (CH_3 , C14), 25.6 (CH_2), 19.8 (CH_2), 12.8 (CH_3 , C16).

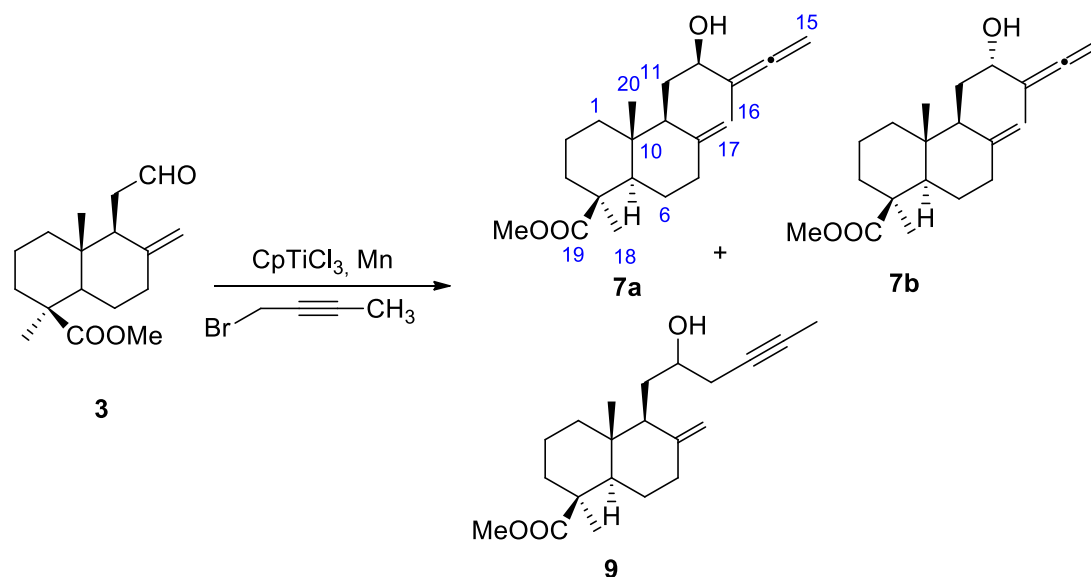
4.4. Síntesis de **3** mediante ozonolisis de **4**



Se disuelve **4** (0.50 g, 1.58 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 mL). La mezcla se lleva a -78°C . Se le hace pasar una corriente de O_3 durante 45 min. A esa temperatura se le adiciona trifenilfosfina (1 g, 3.95 mmol), se deja toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1). Se obtiene **3** y **8** como un aceite incoloro (0.164 g, 0.59 mmol, 37%) y (0.143 g, 0.51 mmol, 32%) respectivamente.

8: IR ν_{max} 2950, 2850, 1713, 1451, 1436, 1387, 1245, 1221, 1155, 1090, 1028, 969 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.74 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, CHO), 3.57 (s, 3H, OMe), 2.87 (ddd, $J=17.1, 9.9, 1.2$ Hz, 1H, H11a), 2.78 (dd, $J=9.9, 1.8$ Hz, 1H, H9), 2.42-2.05 (m, 6H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.58-1.42 (m, 3H), 1.23 (s, 3H, H13), 0.51 (s, 3H, H15). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ (ppm) 209.8 (C, C8), 201.0 (CH, C12), 176.9 (C, C14), 56.9 (CH), 54.4 (CH), 51.4 (CH_3), 44.2 (C), 41.8 (CH_2), 39.5 (CH_2), 37.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 28.7 (CH_3 , C13), 24.9 (CH_2), 19.5 (CH_2), 13.6 (CH_3 , C15).

4.5. Síntesis de los alenoles 7 promovida por Ti(III)

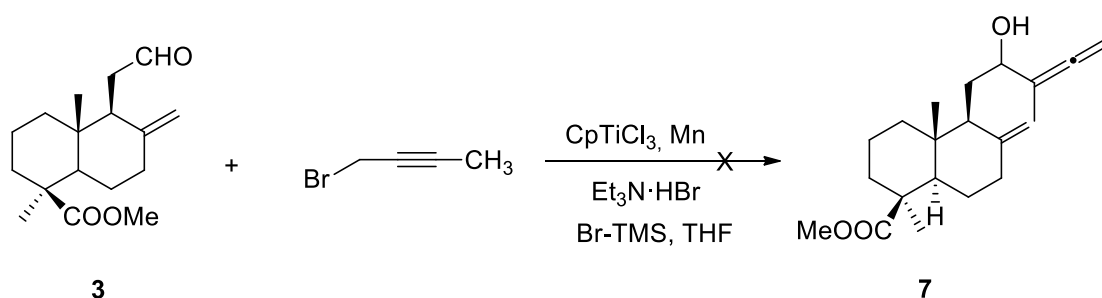


Bajo atmósfera de argón, CpTiCl_3 (0.068 g, 0.31 mmol) y Mn (0.034 g, 0.62 mmol) se suspenden en THF (3 mL). Por otra parte, el compuesto **3** (0.085 g, 0.31 mmol) y 1-bromobut-2-ino (0.055 mL, 0.62 mmol) se disuelven en THF (3 mL). Esta disolución se adiciona gota a gota durante 30 minutos a la primera mezcla. Se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar y se filtra lavando el sólido con acetato de etilo. El filtrado se lava con una disolución de HCl al 3% y salmuera, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 7:3). Se obtiene **7a** como un aceite incoloro (30 mg, 0.09 mmol, 29%). IR ν_{max} 3430, 3077, 2946, 1958, 1724, 1644, 1463, 1443, 1229, 1154, 1031, 891, 845 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.88 (sa, 1H, H17a), 4.80 (m, 2H, H15), 4.47 (sa, 1H, H17b), 4.03 (m, 1H, H12), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.19 (m, 1H, H3a), 2.09-1.79 (m, 6H), 1.76 (t, $J=3.0$ Hz, 3H, H16), 1.72-1.38 (m, 5H), 1.21 (s, 3H, H18), 1.07 (m, 2H), 0.52 (s, 3H, H20); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ (ppm) 204.3 (C, C14), 177.8 (C, C19), 148.5 (C, C8), 106.4 (CH_2 , C17), 103.3 (C, C13), 77.0 (CH_2 , C15), 70.4 (CH, C12), 56.2 (CH, C5), 51.6 (CH, C9), 51.2 (CH_3 , OMe), 44.3 (C), 39.9 (C), 39.1 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 28.8 (CH_3 , C18), 26.2 (CH_2), 19.9 (CH_2), 14.8 (CH_3 , C20), 12.7 (CH_3 , C16). Rotación óptica observada: $[\alpha]_D^{22} = +51.45$ ($c = 0.013$, CHCl_3).

Se obtiene **7b** y **9** como un aceite incoloro (20 mg, 0.06 mmol, 19%) en una proporción 1:0.5. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), señales comunes: δ 4.90 (s, 1H,

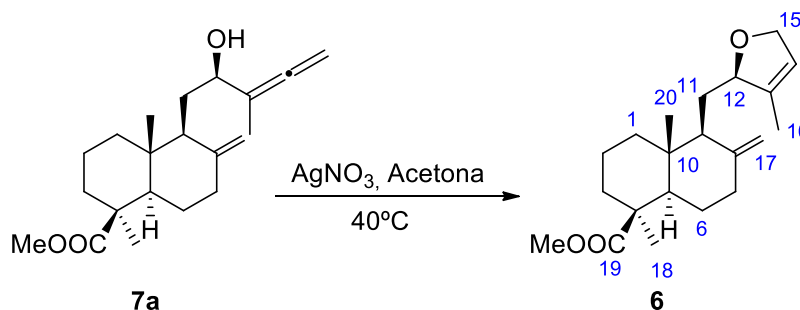
H17a), 4.69 (s, 1H, H17b), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.42 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.21 (s, 3H, H18); señales características de **7b**: 4.69 (s, 2H, H15), 4.23 (m, 1H, H12), 1.71 (t, $J=3.0$ Hz, 3H, H16), 0.54 (s, 3H, H20); señales características de **9**: 3.77 (m, 1H, H12), 0.53 (s, 3H, H20).

4.6. Reacción del aldehído **3** catalizada por titanio(III)



A una mezcla de CpTiCl_3 (6.36 mg, 0.029 mmol), Mn (32 mg, 0.58 mmol) y $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ (0.11 g, 0.58 mmol), bajo atmósfera de argón, se le adiciona THF (4 mL). A continuación se añade Br-TMS (0.24 mL, 1.78 mmol). Por otro lado, el compuesto **3** (0.082 g, 0.29 mmol) y 1-bromobut-2-ino (53 μL , 0.58 mmol) se disuelven en THF (3 mL). Esta disolución se adiciona gota a gota durante 30 minutos a la primera mezcla. Se mantiene a temperatura ambiente toda la noche. Se filtra lavando con acetato de etilo. El filtrado se lava con una disolución de HCl al 3 % y salmuera, se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se observa un conjunto de señales no identificables por RMN.

4.7. Preparación del 2,5-dihidrofurano **6**

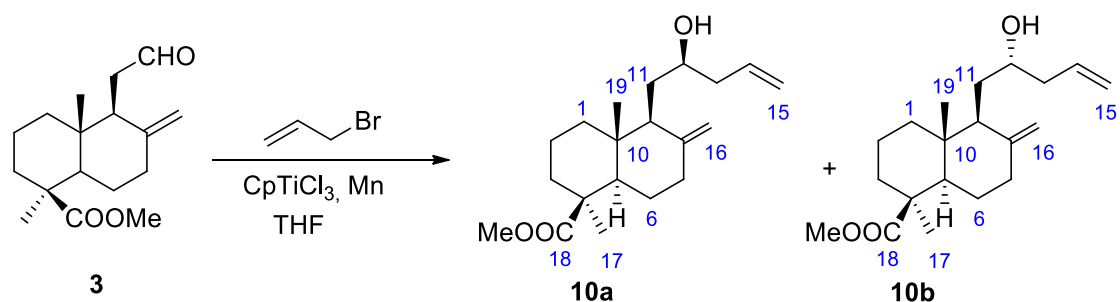


Bajo atmósfera de nitrógeno, se suspende AgNO_3 (18 mg, 0.094 mmol) en acetona (0.3 mL). Se le añade una disolución de **7a** (15 mg, 0.047 mmol) en acetona (1 mL) y se calienta a 40°C . Se mantiene con agitación y a 40°C toda la noche. Se añade

salmuera al crudo de reacción y se extrae con éter dietílico (3x10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 8:2). Se obtiene **6** como un aceite incoloro (10 mg, 0.030 mmol, 64%). IR ν_{\max} 2939, 2872, 42847, 1725, 1643, 1444, 1382, 1154, 1078, 984, 885, 777 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.45 (sa, 1H, H14), 4.89 (sa, 1H, H17a), 4.62-4.52 (m, 3H, H12, H15) 4.49 (sa, 1H, H17b), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.43 (da, $J=12.1$ Hz, 1H, H7a), 2.18 (da, $J=13.2$ Hz, 1H, H3a), 2.10-1.97 (m, 3H, H9, H7b, H6a), 1.89-1.80 (m, 3H, H6b, H2a, H1a), 1.76 (sa, 3H, H16), 1.70-1.41 (m, 5H), 1.21 (s, 3H, H18), 1.08 (m, 1H, H3b), 0.52 (s, 3H, H20).

5. REACTIVIDAD DEL ALDEHÍDO **3** CON CpTiCl_2 y alquenos

5.1. Reacción de **3** con bromuro de alilo



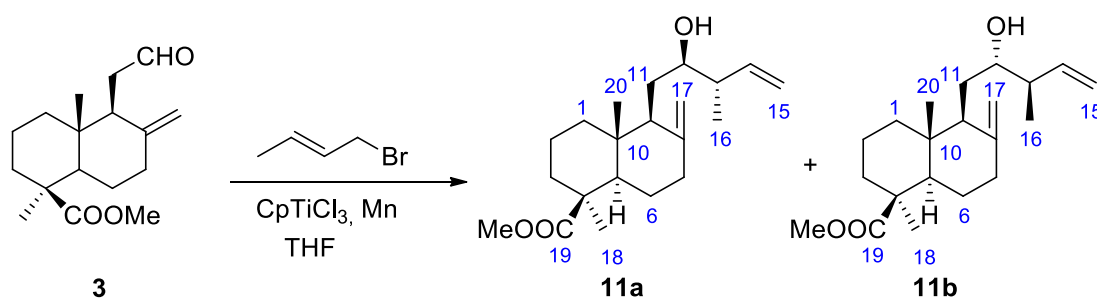
Bajo atmósfera de argón, CpTiCl_3 (0.064 g, 0.29 mmol) y Mn (0.032 g, 0.58 mmol) se suspende en THF (3 mL). El compuesto **3** (0.080 g, 0.29 mmol) y bromuro de alilo (0.051 mL, 0.58 mmol) se disuelven en THF (3 mL). Esta disolución se adiciona a la mezcla de reacción inicial. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se deja enfriar y se filtra lavando con acetato de etilo. El filtrado se lava con una disolución de HCl al 3% y salmuera, se seca con MgSO_4 y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 8:2). Se obtiene la mezcla de epímeros **10a:10b** (1:1).

Se obtiene **10a** como un aceite incoloro (15 mg, 0.047 mmol, 16%). IR ν_{\max} 3452, 3078, 2940, 2849, 1725, 1643, 1443, 1382, 1229, 1156, 1042, 991, 889 cm^{-1} . RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.83 (m, 1H, H14), 5.19-5.09 (m, 2H, H15), 4.87 (sa, 1H, H16a), 4.44 (sa, 1H, H16b), 3.68 (m, 1H, H12), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.45 (m, 1H, H7a), 2.22 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.62-1.45 (m, 6H), 1.21 (s, 3H, H17), 0.52 (s,

3H, H19). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 177.8 (C, C18), 148.6 (C, C8), 134.8 (CH, C14), 118.2 (CH₂, C15), 106.4 (CH₂, C16), 68.9 (CH, C12), 56.2 (CH), 51.6 (CH), 51.1 (CH₃), 44.2 (C), 43.2 (CH₂), 39.1 (CH₂), 38.7 (CH₂), 38.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.8 (CH₃, C17), 26.2, 19.9 (CH₂), 12.7 (CH₂) (CH₃, C19).

Se obtiene **10b** como un aceite incoloro (12 mg, 0.037 mmol, 13%). IR ν_{\max} 3431, 3076, 2937, 2848, 1724, 1643, 1444, 1229, 1156, 1092, 1030, 991, 892, 736 cm⁻¹. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.83 (m, 1H, H14), 5.19-5.13 (m, 2H, H15), 4.91 (sa, 1H, H16a), 4.72 (sa, 1H, H16b), 3.70 (m, 1H, H12), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.45 (m, 1H, H7a), 2.20 (da, $J=14.4$ Hz, 1H, H3a), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.74-1.52 (m, 6H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 3H, H17), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.53 (s, 3H, H19). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 177.7 (C, C18), 148.8 (C, C8), 134.8 (CH, C14), 118.3 (CH₂, C15), 107.1 (CH₂, C16), 70.3 (CH, C12), 56.4 (CH), 52.8 (CH), 51.2 (CH₃), 44.3 (C), 41.6 (CH₂), 40.3 (C), 39.2 (CH₂), 38.8 (CH₂), 38.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.8 (CH₃, C17), 26.2 (CH₂), 19.9 (CH₂), 12.7 (CH₃, C19).

5.2. Reacción de **3** con (*E*)-bromobut-2-eno



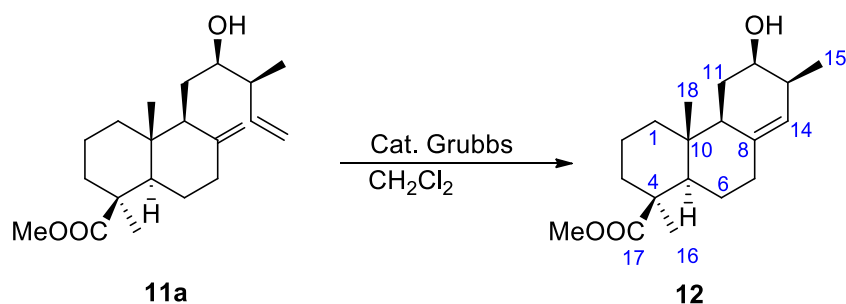
Bajo atmósfera de argón, CpTiCl₃ (0.061 g, 0.28 mmol) y Mn (0.031 g, 0.56 mmol) se suspenden en THF (3 mL). El compuesto **3** (0.079 g, 0.28 mmol) y (*E*)-bromobut-2-eno (0.068 mL, 0.56 mmol) se disuelven en THF (3 mL). Esta disolución se adiciona a la mezcla de reacción inicial. Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se deja enfriar y se filtra lavando con acetato de etilo. El filtrado se lava con una disolución de HCl al 3% y salmuera, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 6:4). Se obtiene **11a:11b** (1:0.5).

Se obtiene **11a** como un aceite incoloro (28 mg, 0.084 mmol, 30%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.78 (m, 1H, H14), 5.15-5.09 (m, 2H, H15), 4.86 (sa, 1H,

H17a), 4.44 (sa, 1H, H17b), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.46 (ddd, $J=12, 6, 0.9$ Hz, 1H, H12), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.19 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.20 (s, 3H, H18), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, H16), 0.52 (s, 3H, H20). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 177.8 (C, C19), 148.7 (C, C8), 140.4 (CH, C14), 116.3 (CH₂, C15), 106.4 (CH₂, C17), 72.6 (CH, C12), 56.3 (CH), 51.6 (CH), 51.1 (CH₃), 45.3 (CH), 44.3 (C), 39.9 (CH₂), 38.7 (CH₂), 38.2 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.8 (CH₃, C18), 26.2(CH₂), 19.9 (CH₂), 16.1 (CH₃, C20), 12.7 (CH₃, C16).

Se obtiene **11b** como un aceite incoloro (14 mg, 0.042 mmol, 15%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.85 (ddd, $J=18.6, 10.5, 8.1$ Hz, 1H, H14), 5.17-5.08 (m, 2H, H15), 4.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H17a), 4.74 (sa, 1H, H17b), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.52 (m, 1H, H12), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.22 (m, 2H), 2.06-1.64 (m, 9H), 1.35 (dd, $J=12.3, 3$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, H18), 1.09 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, H16), 1.03 (m, 2H), 0.52 (s, 3H, H20).

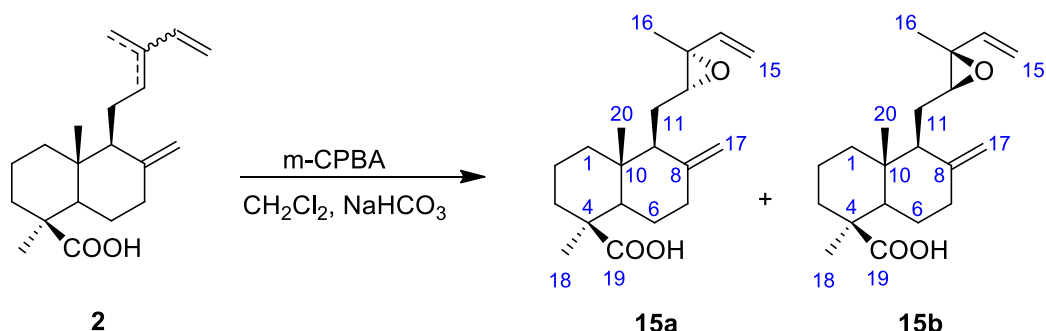
5.3. Metátesis de olefinas de **11a** con catalizador de Grubbs de 2^a generación



Catalizador de Grubbs de 2^a generación (10 mg, 0.012 mmol) es adicionado a una mezcla de **11a** (15mg, 0.045 mmol) con CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se mantiene a reflujo toda la noche. Se evapora el disolvente en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 7:3). Se obtiene **12** como un aceite incoloro (5 mg, 0.016 mmol, 36%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.43 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, H14), 3.88 (dt, $J=12.3, 4.9$ Hz, 1H, H12), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.32 (m, 2H, H13, H7a), 2.20 (da, $J=12.9$ Hz, 1H, H3a), 2.03-1.63 (m, 8H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H, H16), 1.07 (m, 2H), 0.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, H15), 0.62 (s, 3H, H18).

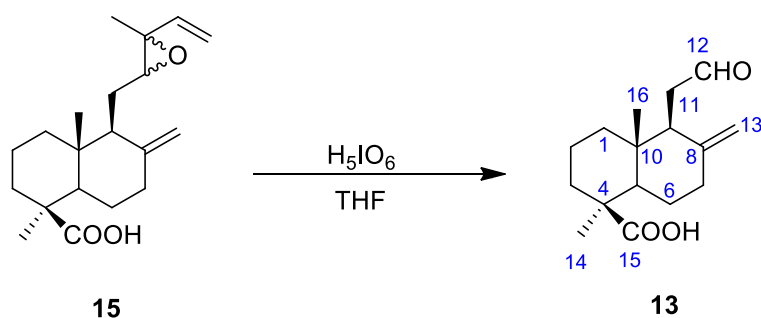
6. SÍNTESIS TOTAL DEL PRODUCTO NATURAL

6.1. Epoxidación selectiva de la mezcla 2



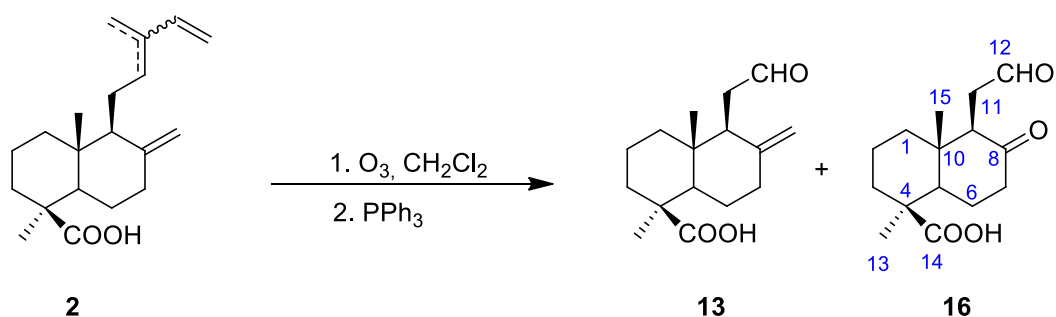
Una disolución acuosa (14 mL) de carbonato ácido de sodio 0.5 M se adiciona a una disolución de **2** (1.4 g, 4.63 mmol) en diclorometano (70 mL). La mezcla se lleva a -78°C y se le adiciona una disolución de ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano (20 mL) gota a gota durante 30 minutos. Tras 5 horas a -78°C se diluye con éter, seguidamente se lava con una disolución de carbonato ácido de sodio al 5% y con salmuera. Se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (con polaridad hexano-acetato de etilo 9:1). Se obtiene **15a:15b** (6:4) como un aceite incoloro (0.92 mg, 2.89 mmol, 62%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) señales comunes 5.82 (m, 1H, H14), 5.34 (m, 2H, H15), 2.95 (m, 1H, H12), 2.42 (m, 1H, H7a), 2.16 (da, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.74-1.53 (m, 5H), 1.40 (s, 3H, H16), 1.14-1.00 (m, 2H), 0.60 (s, 3H, H20). Isómero **15a**: 4.87 (sa, 1H, H17a), 4.48 (sa, 1H, H17b), 1.25 (s, 3H, H18). Isómero **15b**: 4.93 (sa, 1H, H17a), 4.77 (sa, 1H, H17b), 1.27 (s, 3H, H18).

6.2. Oxidación selectiva de 15



Se adiciona ácido periódico (0.34 g, 1.45 mmol) a una mezcla de **15** (0.46 g, 1.45 mmol) en THF seco (25 mL). La reacción se agita durante 45 minutos a 0°C. Se añade agua (25 mL). La fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3). Se obtiene **13** como un aceite incoloro (66 mg, 0.25 mmol, 17%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.65 (sa, 1H, CHO), 4.85 (sa, 1H, H13a), 4.41 (sa, 1H, H13b), 2.54-2.34 (m, 4H, H7, H11), 2.21 (da, *J*= 13.5 Hz, 1H, H3a), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.28 (s, 3H, H14), 1.16-1.04 (m, 1H), 0.64 (s, 3H, H16).

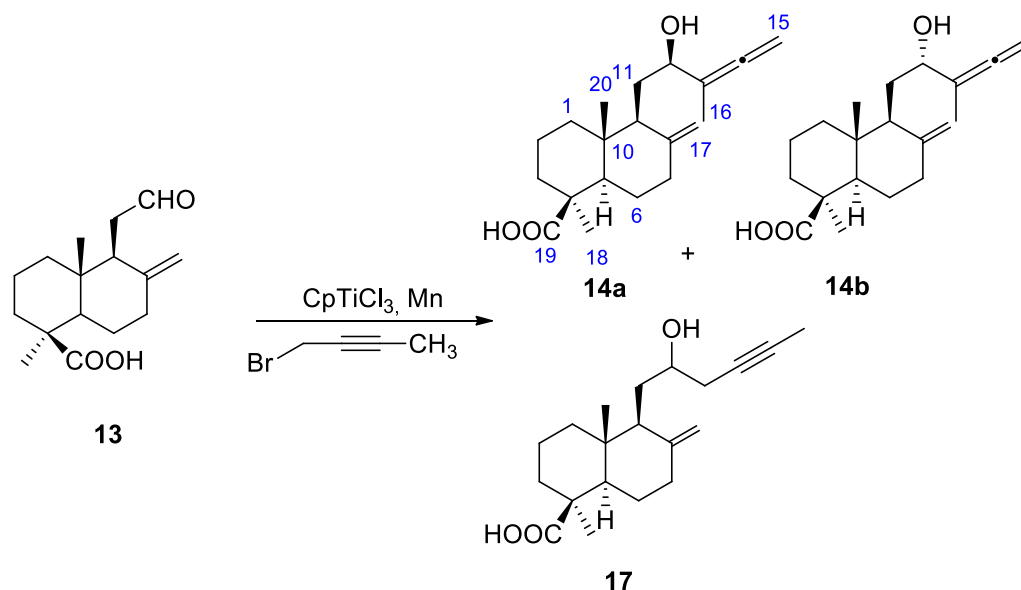
6.3. Síntesis de **13** mediante ozonolisis de **2**



Se disuelve **2** (0.46 g, 1.53 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 mL). La mezcla se lleva a -78°C. Se le hace pasar una corriente de O₃ durante 15 min. A esa temperatura se le adiciona trifenilfosfina (1 g, 3.84 mmol), se deja toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-éter 9:1). Se obtiene **13** y **16** como un aceite incoloro (152g, 0.58 mmol, 38%) y (103 mg, 0.39 mmol, 25%) respectivamente.

16: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.79 (sa, 1H, CHO), 2.94 (dd, *J*=17.1, 9.9 Hz, 1H, H11a), 2.84 (d, *J*=9.9 Hz, 1H, H9), 2.47-2.18 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.33 (s, 3H, H13), 1.24 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.63 (s, 3H, H15). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 209.9 (C, C8), 201.2 (CH, C12), 183.2 (C, C14), 57.0 (CH), 54.4 (CH), 44.1 (C), 42.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 39.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.1 (CH₂), 28.9 (CH₃, C13), 24.8 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.8 (CH₃, C15).

6.4. Síntesis de los alenoles 14 promovida por Ti(III)



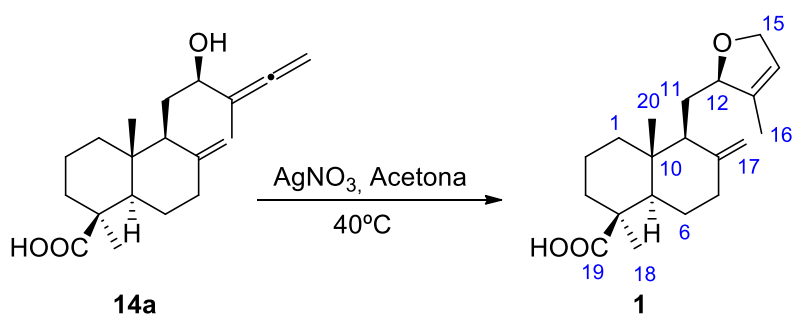
Bajo atmósfera de argón, CpTiCl_3 (0.067 g, 0.49 mmol) y Mn (0.08 g, 1.47 mmol) se suspenden en THF (3 mL). Por otra parte, el compuesto **13** (0.065 g, 0.25 mmol) y 1-bromobut-2-ino (0.044 mL, 0.49 mmol) se disuelven en THF (2 mL). Esta segunda disolución se adiciona gota a gota durante 30 minutos a la primera. Se mantiene a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar y se filtra lavando el sólido con acetato de etilo. El filtrado se lava con una disolución de HCl al 3% y salmuera, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo 8:2). Se obtiene **14a** como un aceite incoloro (15 mg, 0.056 mmol, 23%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.88 (sa, 1H, H17a), 4.80 (t, $J=3.3$ Hz, 2H, H15), 4.48 (sa, 1H, H17b), 4.05 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H12), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.19 (m, 1H, H3a), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.76 (t, $J=3.3$ Hz, 3H, H16), 1.69 (s, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, H18), 1.17-1.03 (m, 2H), 0.62 (s, 3H, H20); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ (ppm) 204.3 (C, C14), 183.6 (C, C19), 148.4 (C, C8), 106.6 (CH_2 , C17), 103.2 (C, C13), 77.0 (CH_2 , C15), 70.5 (CH, C12), 56.2 (CH, C5), 51.6 (CH, C9), 44.2 (C), 40.1 (C), 39.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.0 (CH_3 , C18), 26.0 (CH_2), 19.9 (CH_2), 14.8 (CH_3 , C20), 12.9 (CH_3 , C16).

Se obtiene **14b** como un aceite incoloro (8 mg, 0.024 mmol, 10%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.90 (sa, 1H, H17a), 4.69 (m, 3H, H15, H17b), 4.24 (m, 1H, H12), 2.43 (m, 1H, H7a), 2.19 (m, 1H, H3a), 2.01-1.79 (m, 7H), 1.71 (t, $J= 3.0$ Hz, 3H,

H16), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, H18), 1.08 (m, 2H), 0.64 (s, 3H, H20); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 206.3 (C, C14), 183.3 (C, C19), 148.4 (C, C8), 106.8 (CH₂, C17), 100.5 (C, C13), 75.1 (CH₂, C15), 73.1 (CH, C12), 56.3 (CH, C5), 52.4 (CH, C9), 44.2 (C), 40.3 (C), 39.1 (CH₂), 38.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.0 (CH₃, C18), 26.1 (CH₂), 19.9 (CH₂), 13.2 (CH₃, C20), 12.9 (CH₃, C16).

Mezcla **14a** y **17** (6 mg, 0.018 mmol, 7%) en una proporción 1:1. (RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), señales comunes: δ 4.88 (s, 1H, H17a), 4.80 (m, 1H, H17b), 2.42 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.27 (s, 3H, H18), 0.63 (s, 3H, H20); señales características de **14a**: 4.48 (s, 2H, H15), 4.06 (m, 1H, H12), 1.76 (t, *J*=3.3 Hz, 3H, H16); señales características de **17**: 3.75 (m, 1H, H12).

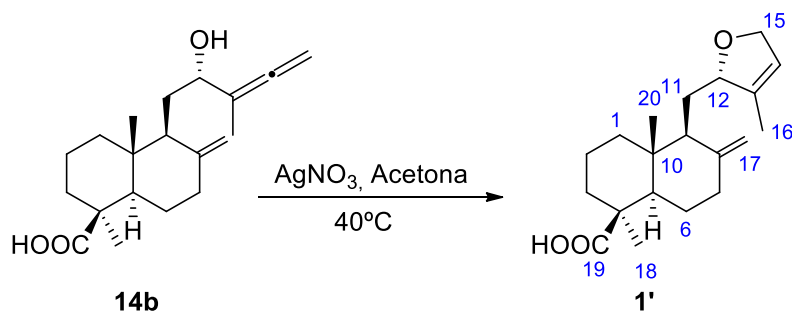
6.5. Preparación del 2,5-dihidrofurano **1**



Bajo atmósfera de nitrógeno, se suspende AgNO₃ (17 mg, 0.099 mmol) en acetona (0.3 mL). Se le añade una disolución de **14a** (15 mg, 0.049 mmol) en acetona (1 mL) y se calienta a 40°C. Se mantiene con agitación y a 40°C toda la noche. Se añade salmuera al crudo de reacción y se extrae con éter dietílico (3x10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo 8:2). Se obtiene **14a** como un aceite incoloro (10 mg, 0.031 mmol, 64%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.45 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, H14), 4.89 (sa, 1H, H17a), 4.61-4.52 (m, 3H, H12, H15) 4.49 (s, 1H, H17b), 2.43 (da, *J*=12.6 Hz, 1H, H7a), 2.19 (da, *J*=13.8 Hz, 1H, H3a), 2.10-1.98 (m, 3H, H9, H7b, H6a), 1.89-1.80 (m, 3H, H6b, H2a, H1a), 1.77 (sa, 3H, H16), 1.67-1.43 (m, 5H), 1.27 (sa, 3H, H18), 0.93 (m, 1H, H3b), 0.62 (s, 3H, H20). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ (ppm) 182.1 (C, C19), 148.3 (C, C8), 139.2 (C, C13), 119.8 (CH, C14), 106.3 (CH₂, C17), 85.9 (CH, C12), 73.8 (CH₂, C15), 56.1 (CH, C5), 51.7

(CH, C9), 44.3 (C, C4), 40.0 (CH₂, C10), 38.8 (CH₂, C1), 38.6 (CH₂, C7), 38.0 (CH₂, C3), 29.0 (CH₃, C18), 28.6 (CH₂, C11), 26.0 (CH₂, C6), 19.9 (CH₂, C2), 12.9 (CH₃, C20), 12.5 (CH₃, C16).

6.6. Reacción de **14b** con nitrato de plata



Bajo atmósfera de nitrógeno, se suspende AgNO_3 (7 mg, 0.044 mmol) en acetona (0.3 mL). Se le añade una disolución de **14b** (7 mg, 0.022 mmol) en acetona (1 mL) y se calienta a 40°C . Se mantiene con agitación y a 40°C toda la noche. Se añade salmuera al crudo de reacción y se extrae con éter dietílico (3x10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se obtiene **1'** como un aceite incoloro (5 mg, 0.016 mmol, 73%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.47 (m, 1H, H14), 4.92 (sa, 1H, H17a), 4.74 (s, 1H, H12), 4.59 (m, 3H, H15, H17b), 2.44 (m, 1H, H7a), 2.19 (m, 2H, H3a, H9), 2.02-1.91 (m, 2H, H7b, H6a), 1.90-1.83 (m, 3H, H6b, H2a, H1a), 1.77 (sa, 3H, H16), 1.60-1.37 (m, 5H), 1.27 (s, 3H, H18), 0.90 (m, 1H, H3b), 0.63 (sa, 3H, H20).

CONCLUSIONES

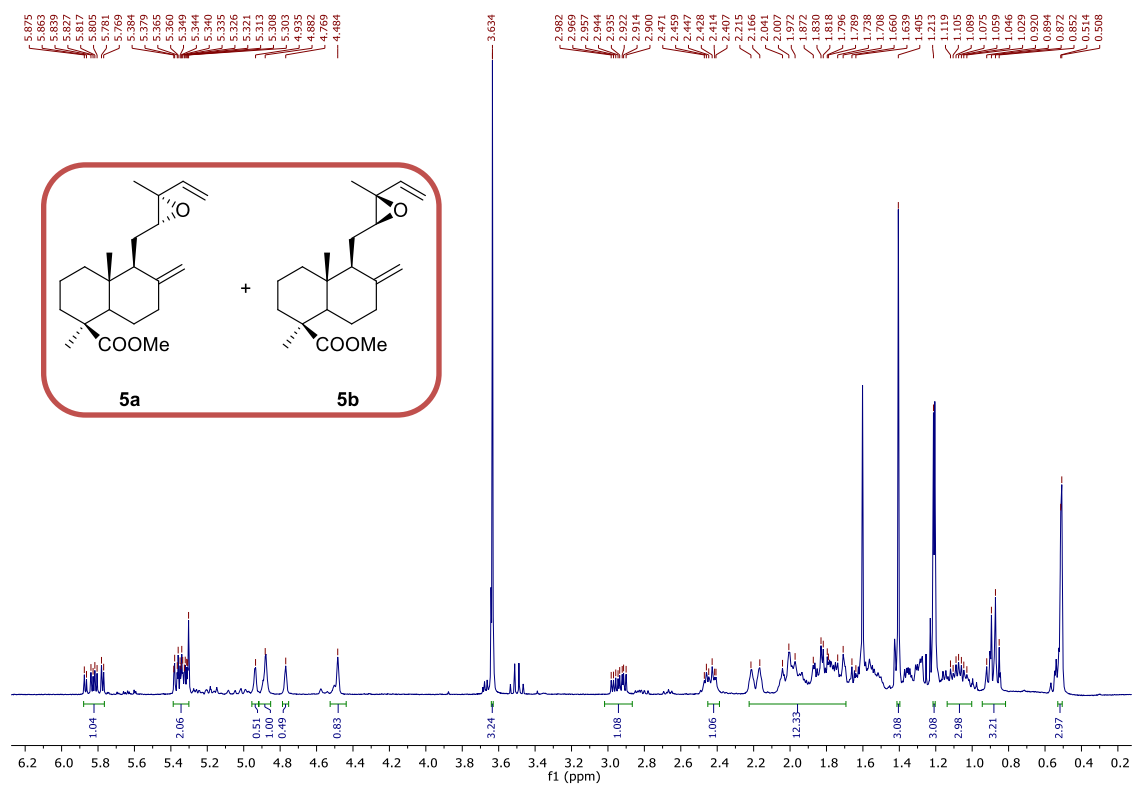
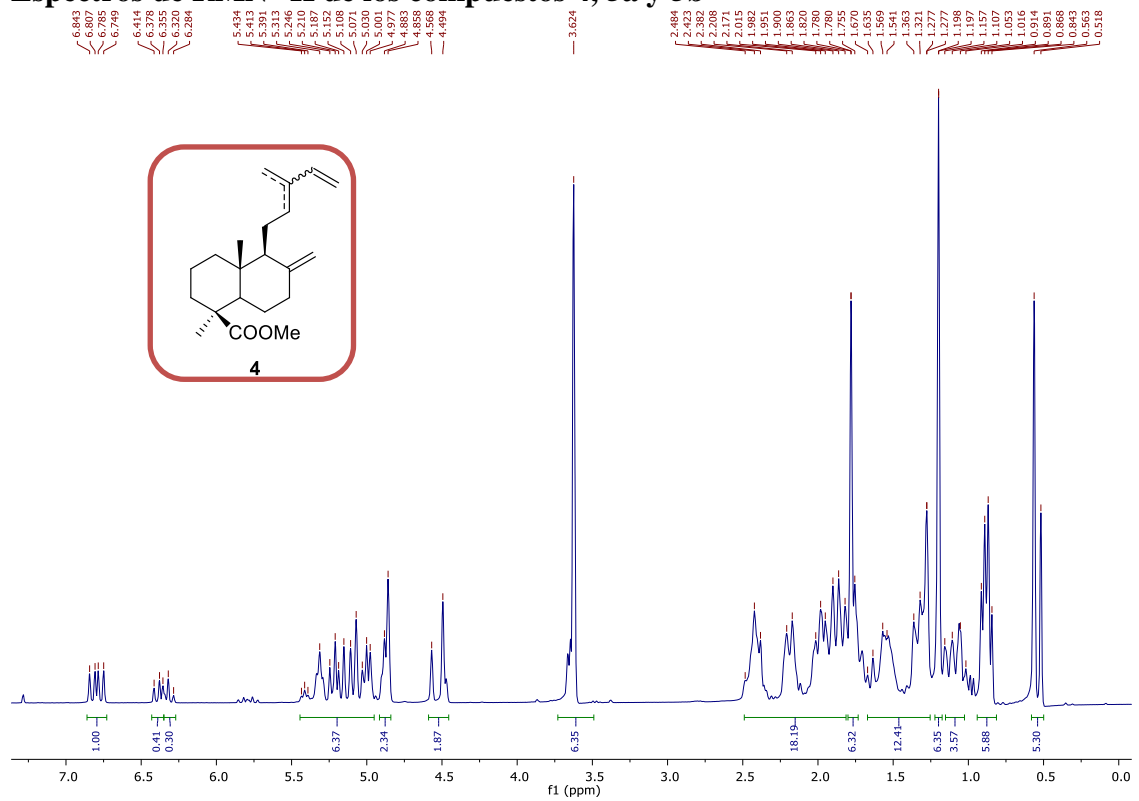
1. Se ha llevado a cabo la síntesis formal del labdano dihidrofuránico **1** en 4 pasos con un rendimiento global del 4%, a partir de un extracto de ácidos comúnicos obtenidos de bayas de enebro.
2. Los pasos clave de esta síntesis son la formación de alenol **7a** por reacción del aldehído **3** con un bromuro propargílico inducida por el complejo CpTiCl₂ y su posterior ciclación catalizada por Ag(I). Ambos pasos se han desarrollado exitosamente.
3. La reacción del aldehído **3** con bromuros de alilo promovidas por CpTiCl₂ han dado lugar a los alcoholes homoalíficos **10** y **11**.
4. Se ha realizado la reacción de adición del aldehído **13** con CpTiCl₂ en presencia de un grupo funcional ácido. Esto permite la síntesis del compuesto **1** en tan solo 3 pasos con un rendimiento global del 6% a partir del extracto de ácidos comúnicos.

CONCLUSIONS

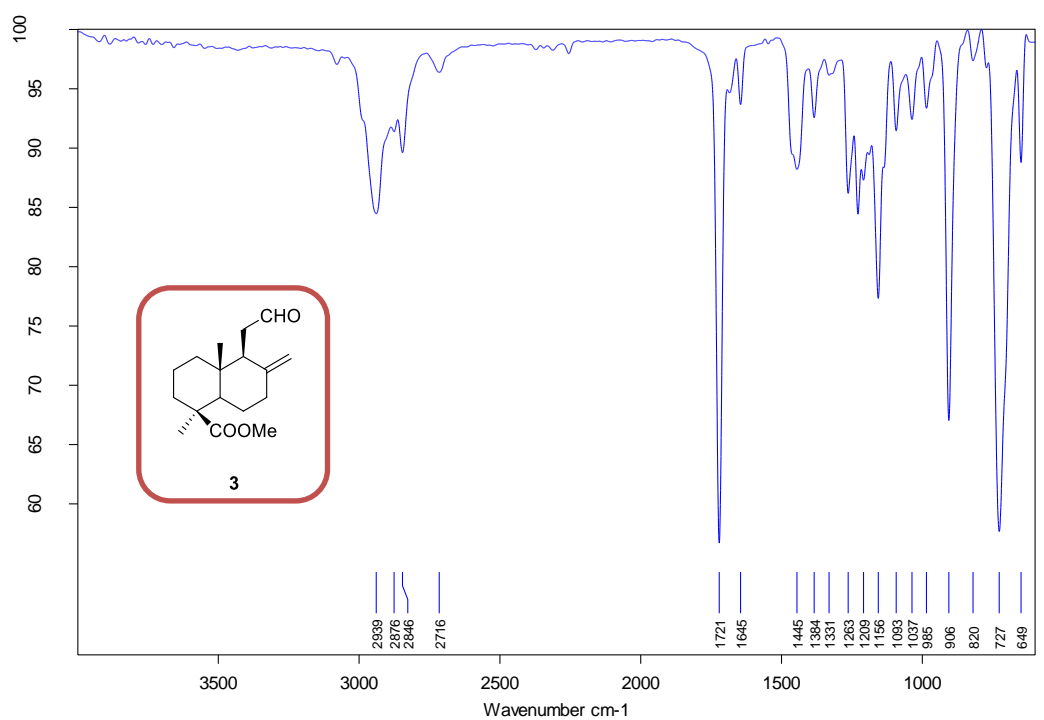
1. The formal synthesis of the dihydrofuranic labdane **1** was performed in 4 steps with an overall yield of 4%, from an extract of communis acids obtained from juniper's berries.
2. The key steps of this synthesis are the formation of the alenol **7a** by reaction of the aldehyde **3** with a propargyl bromide promoted by the complex CpTiCl₂ and its subsequent cyclization catalyzed by Ag(I). Both steps have been successfully developed.
3. Reaction of aldehyde **3** with allyl bromides promoted by CpTiCl₂ produces the homoallylic alcohols **10** and **11**.
4. The addition reaction of aldehyde **13** with CpTiCl₂ has been made in the presence of an acid functional group. This has allowed the synthesis of compound **1** in only 3 steps with an overall yield of 6% from the communis acids extract.

ANEXO: Espectros de los compuestos sintetizados

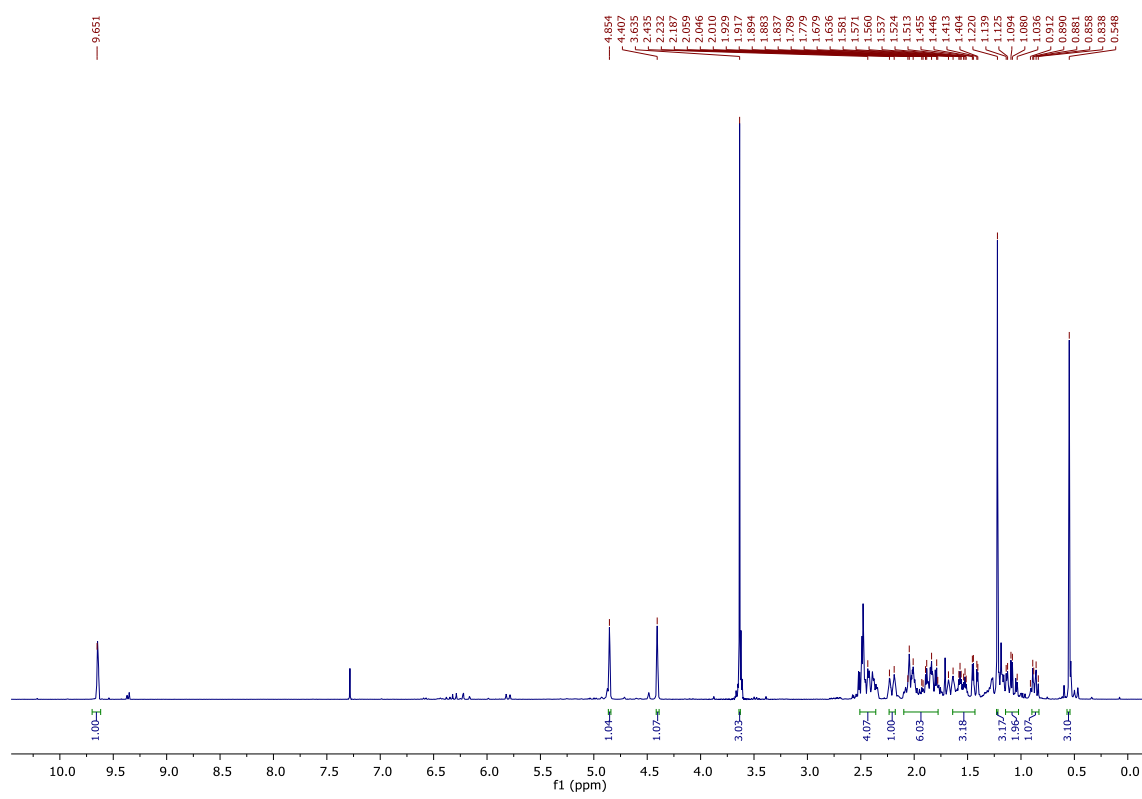
Espectros de RMN-¹H de los compuestos 4, 5a y 5b



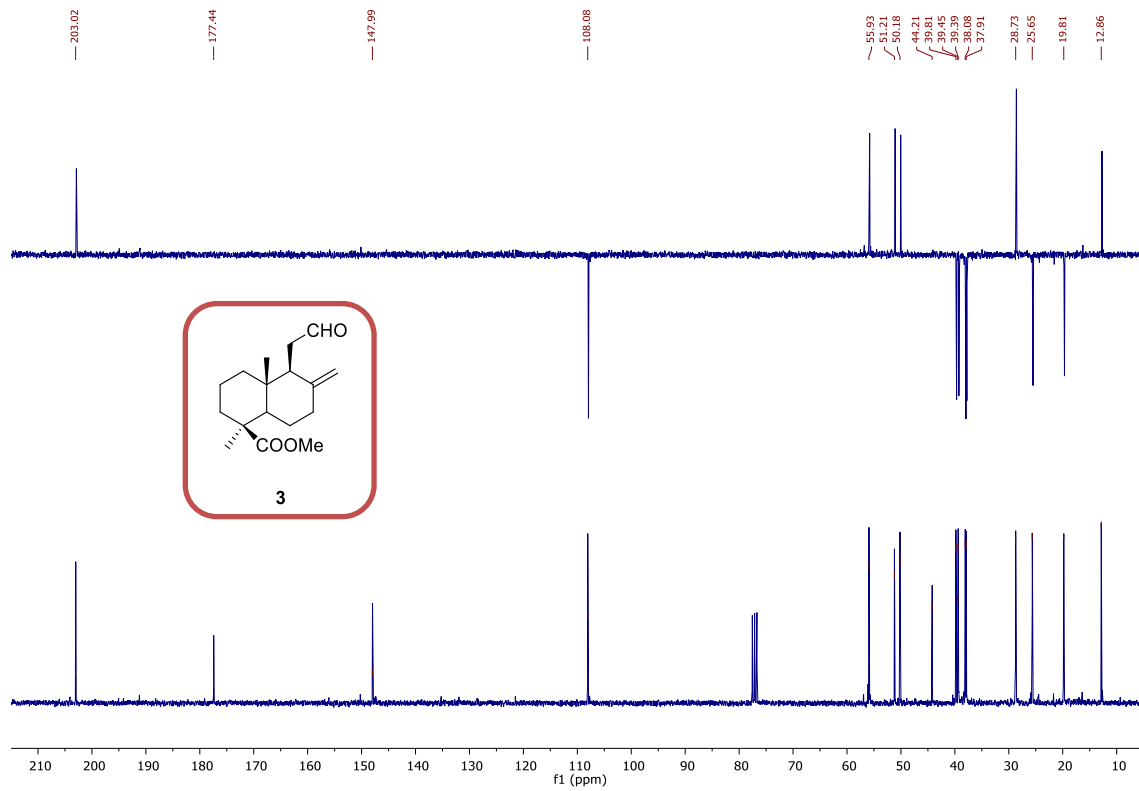
Espectros de IR y RMN-¹H del compuesto 3



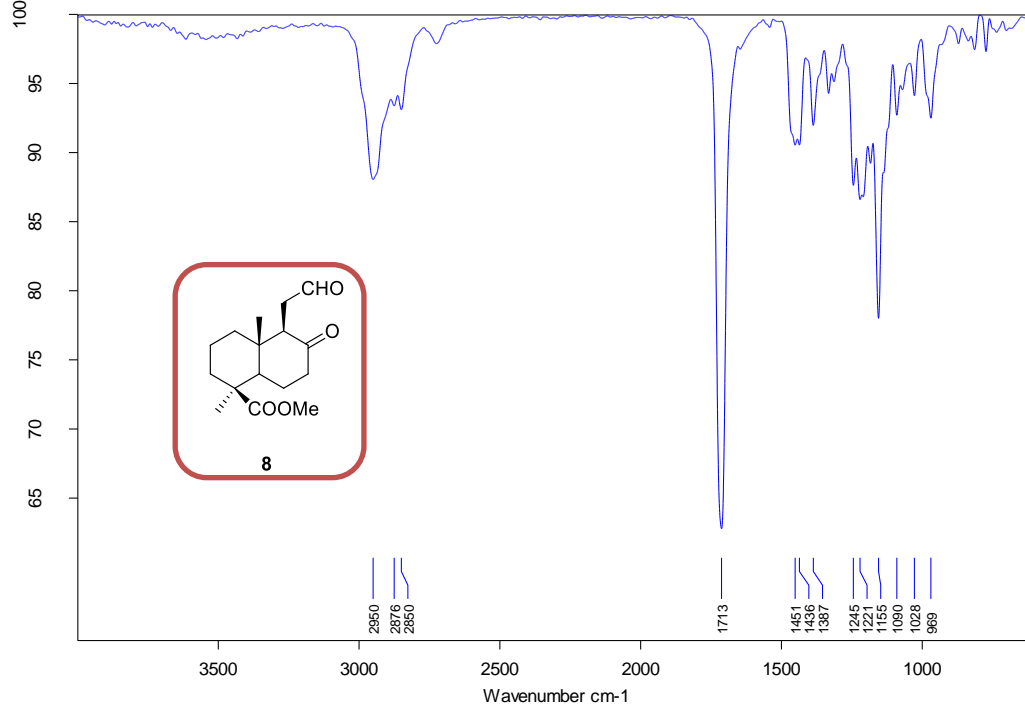
C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\ester+CHO.1 ester+CHO Instrument type and / or accessory 18/04/2018



Espectro de RMN-¹³C del compuesto 3

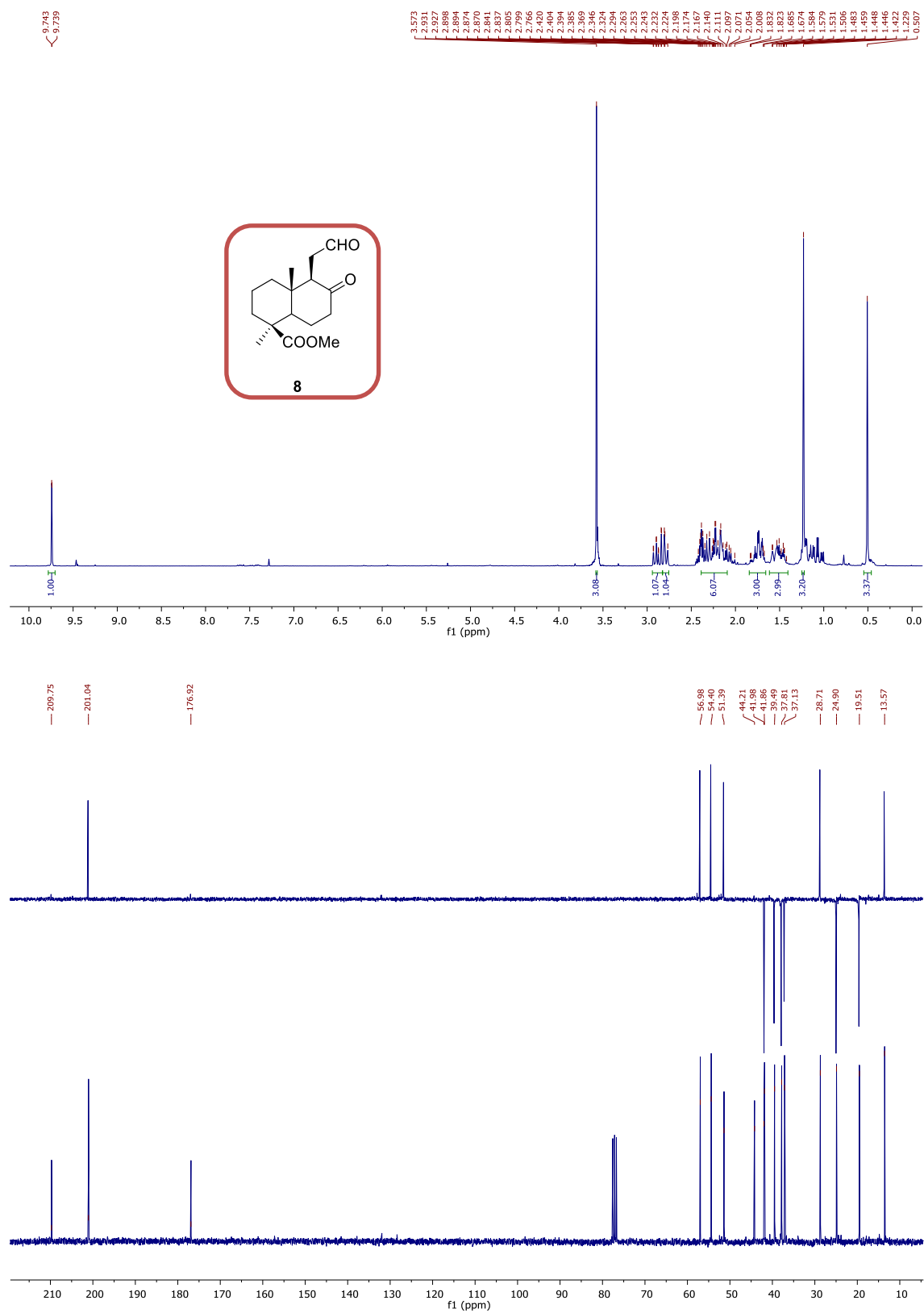


Espectro IR del compuesto 8

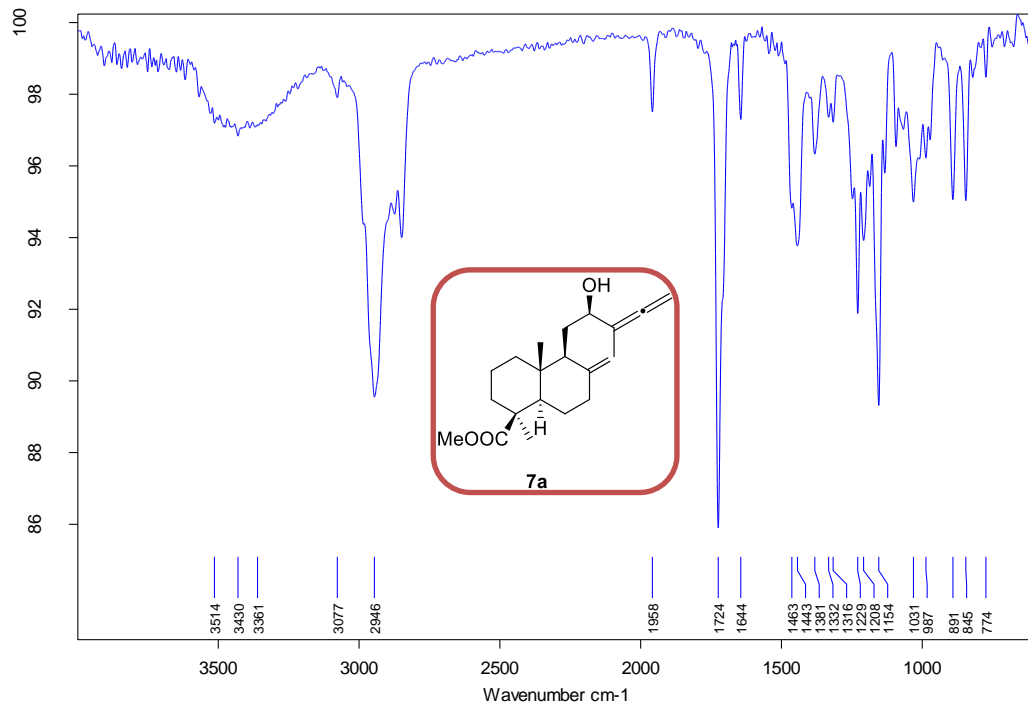


C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\CO+ester.0 CO+ester Instrument type and / or accessory 27/06/2018

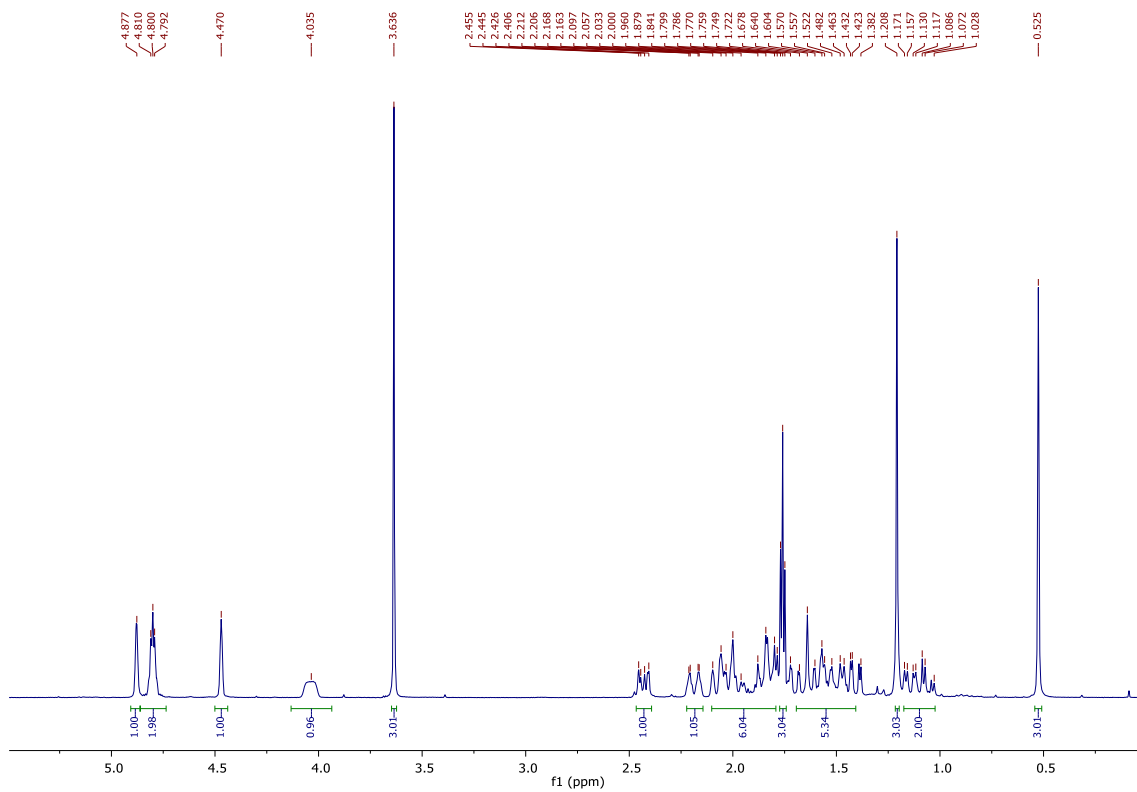
Espectros de RMN-¹H y RMN-13C del compuesto 8



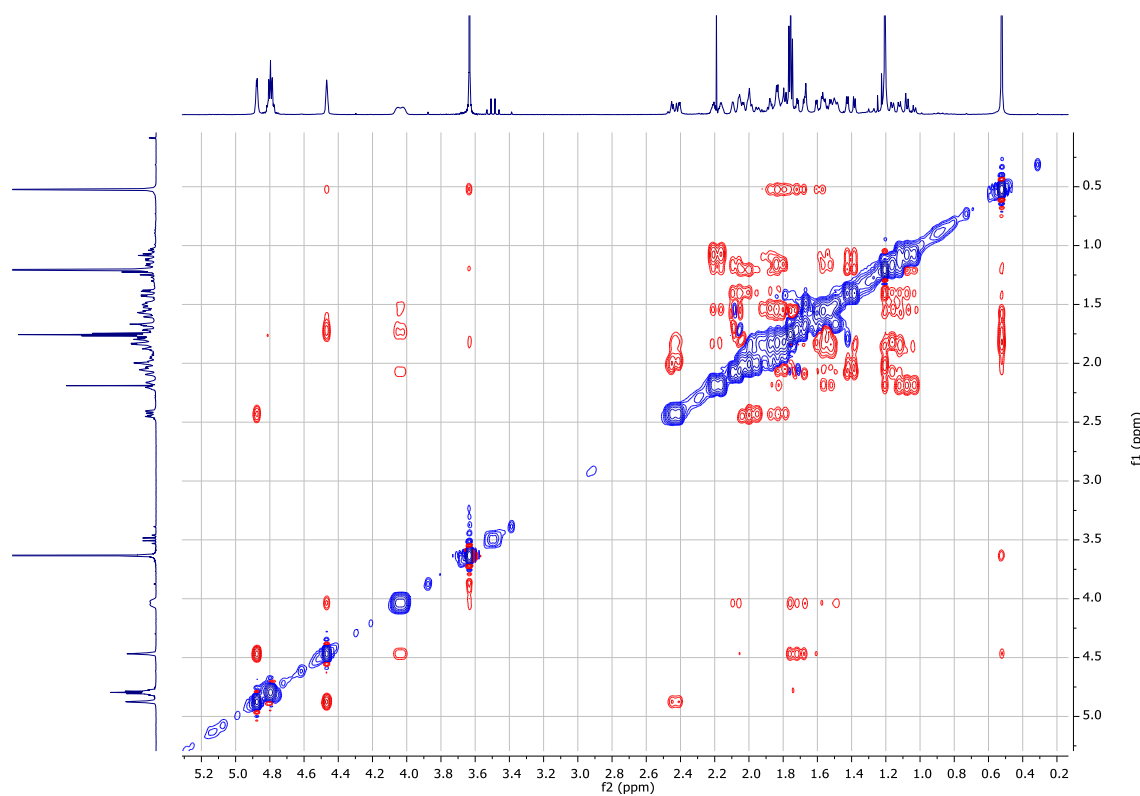
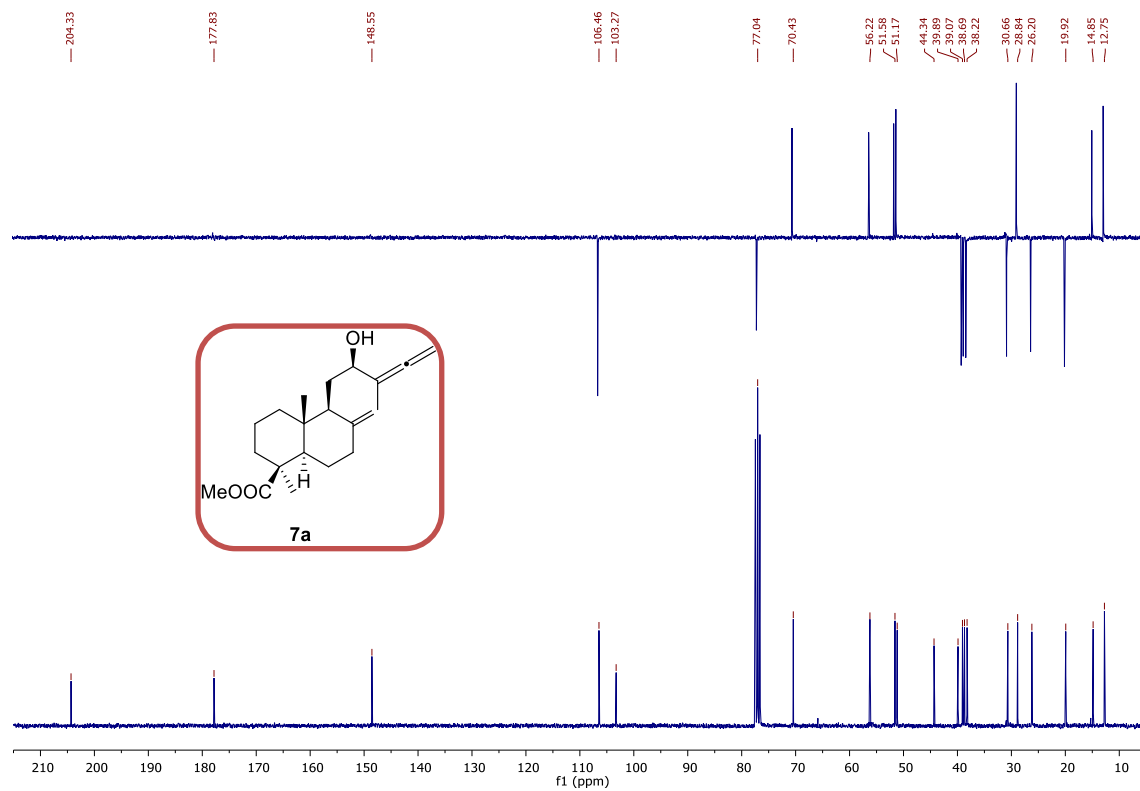
Espectros IR y RMN-¹H del compuesto 7a



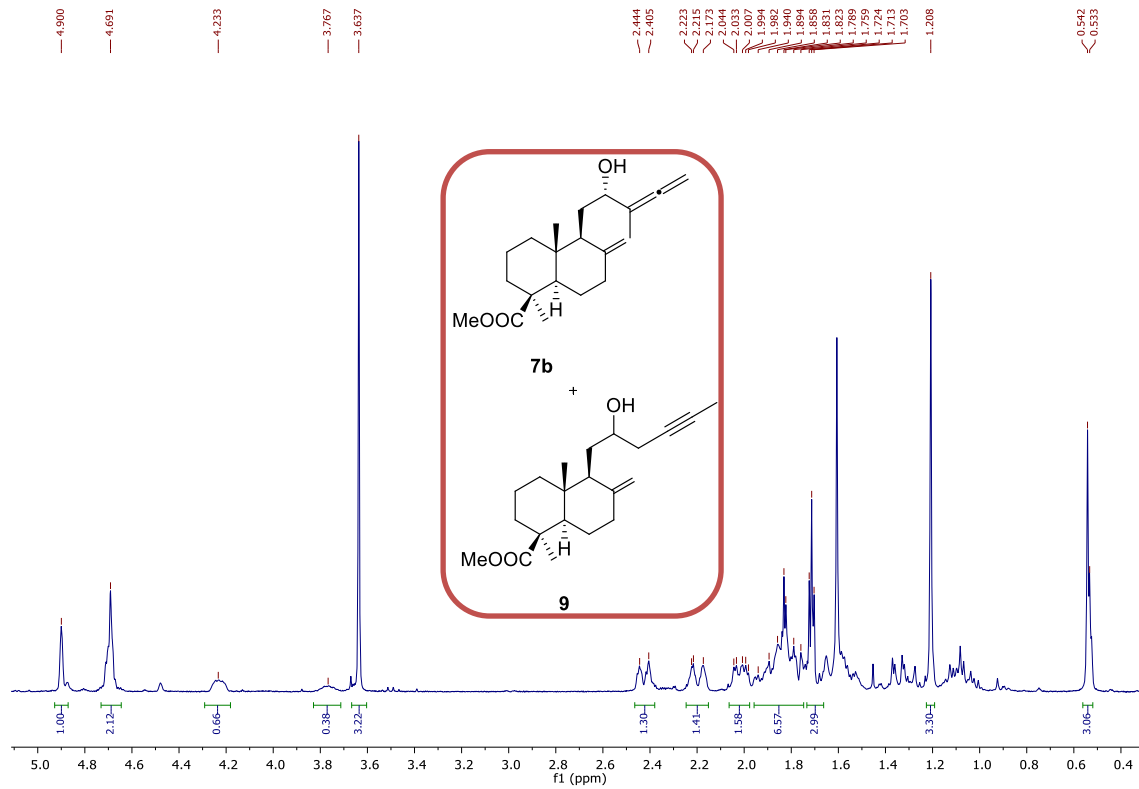
C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\Alenol+ester.0 Alenol+ester Instrument type and / or accessory 27/06/2018



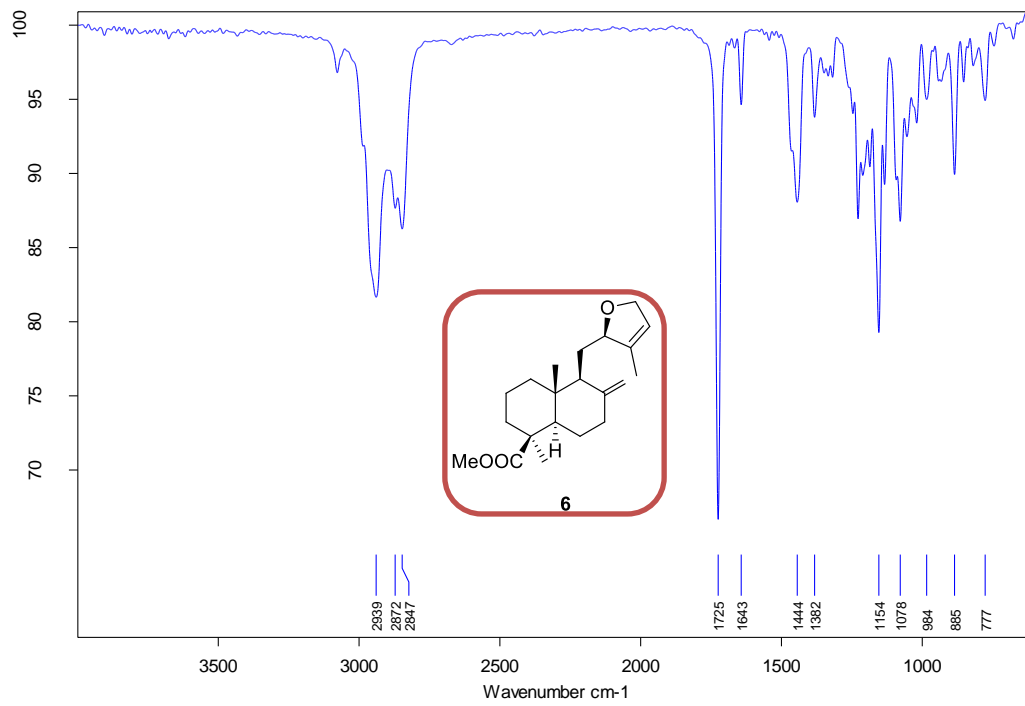
Espectros de RMN-¹³C y NOESY del compuesto 7a



Espectro de RMN-¹H de la mezcla 7b y 9

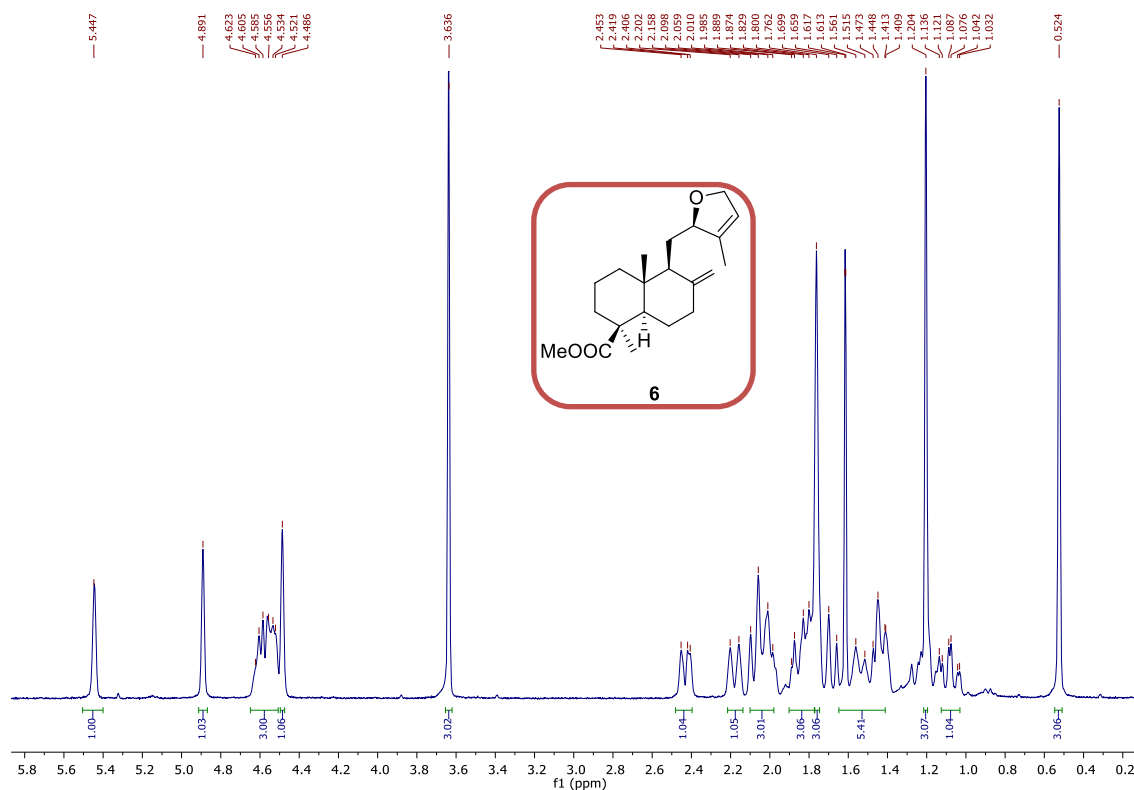


Espectro de IR del compuesto 6

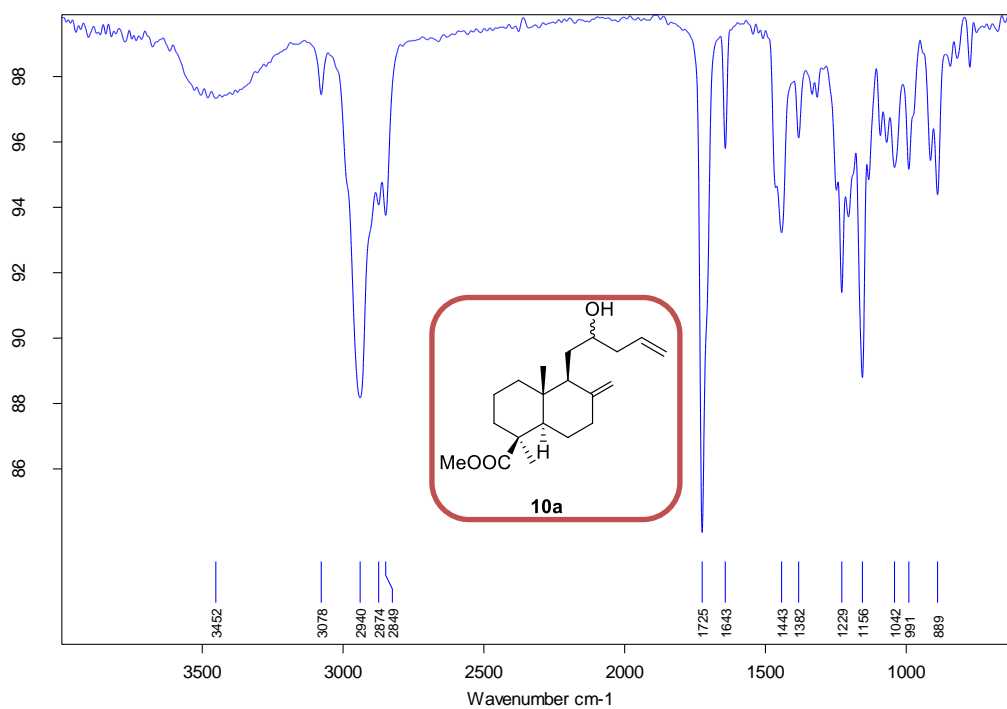


C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\PN ester.0 PN ester Instrument type and / or accessory 27/06/2018

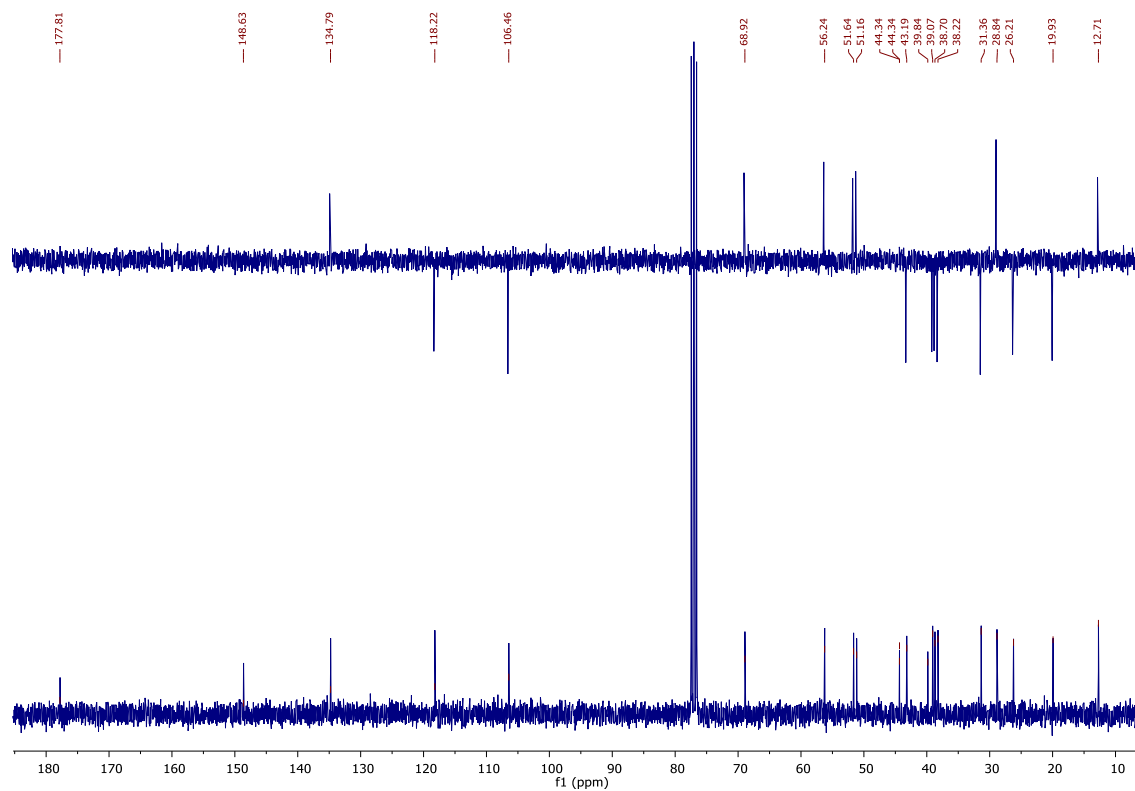
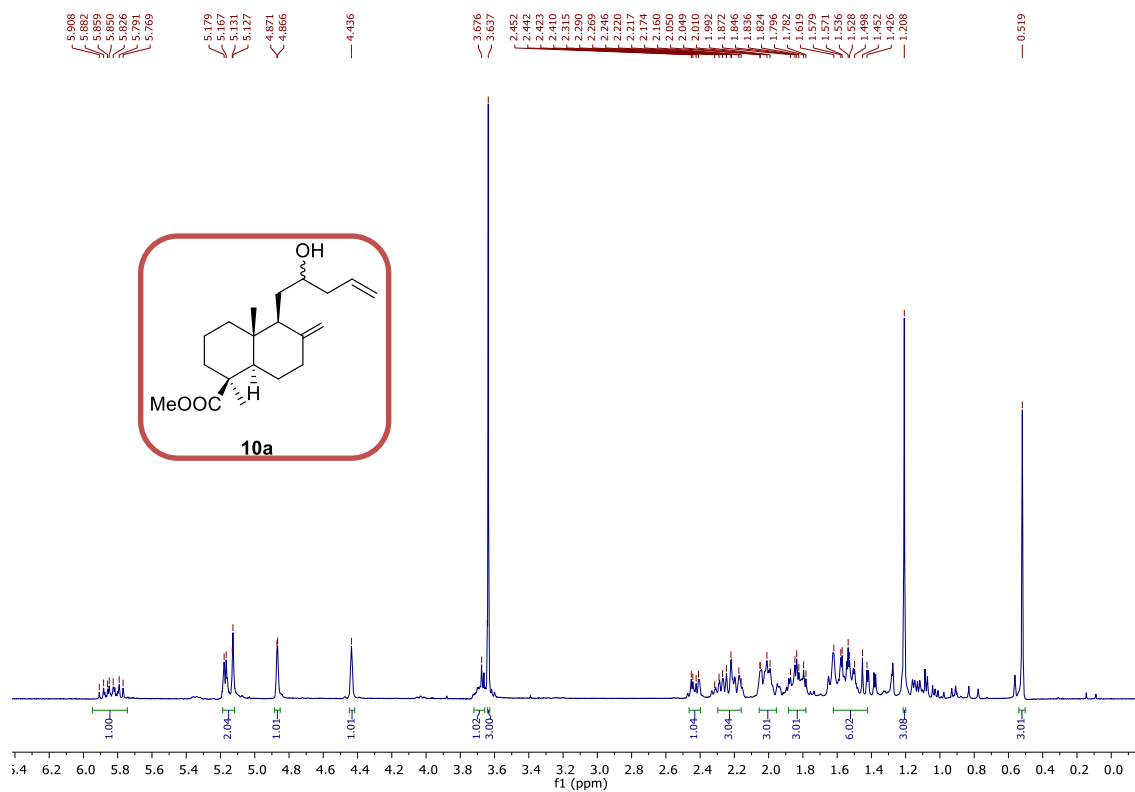
Espectro de RMN-¹H del compuesto 6



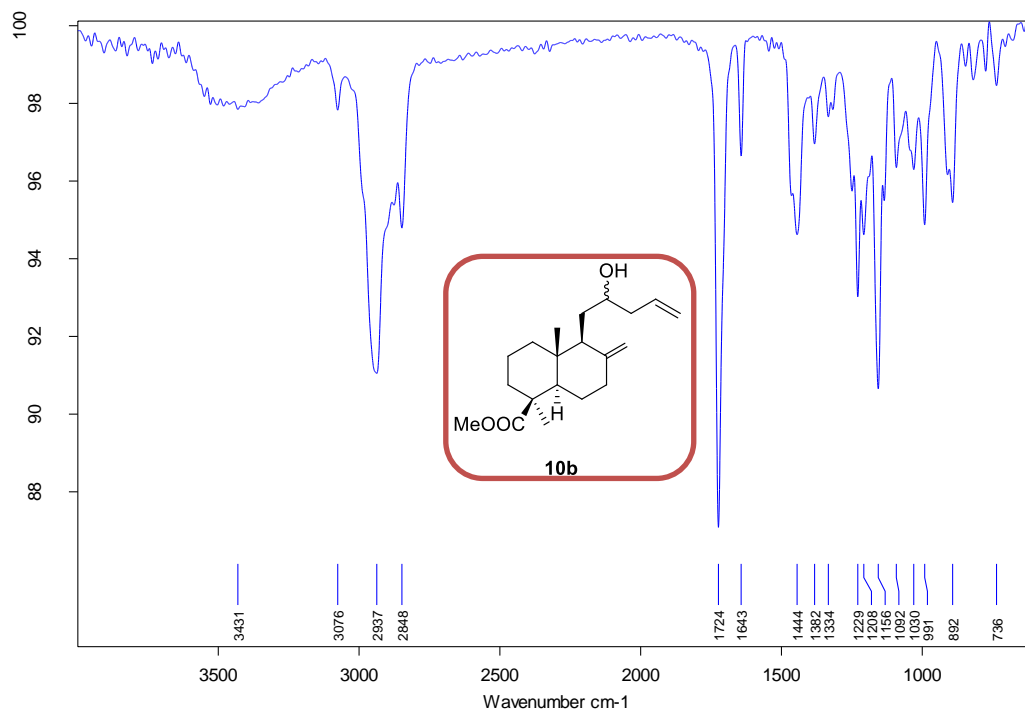
Espectro de IR del compuesto 10a



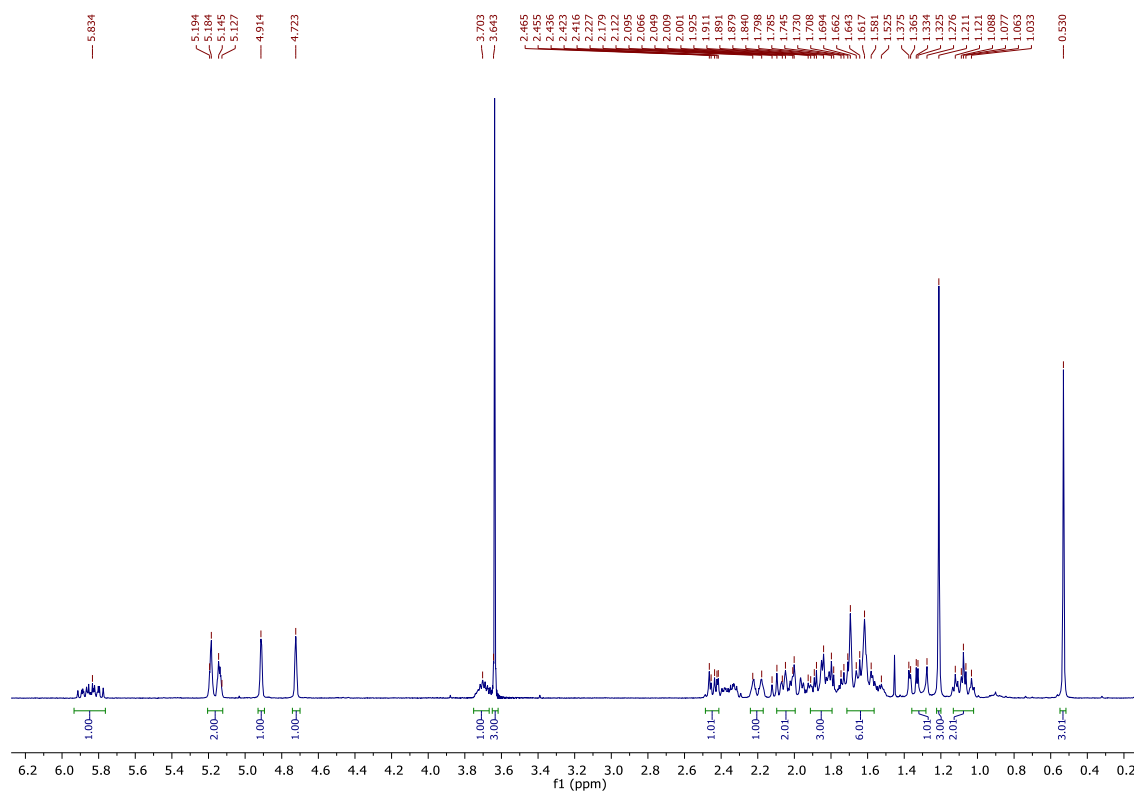
C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\32F1.0 32F1 Instrument type and / or accessory 27/06/2018

Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 10a

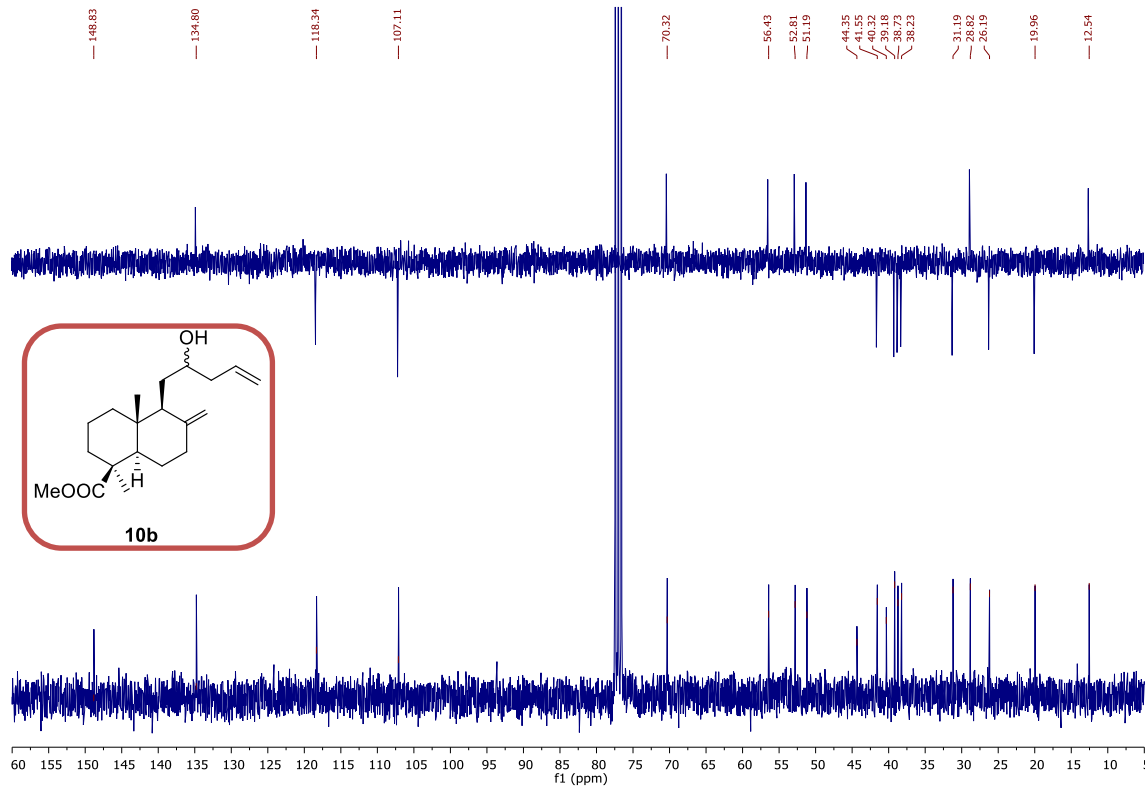
Espectros de IR y RMN-¹H del compuesto 10b



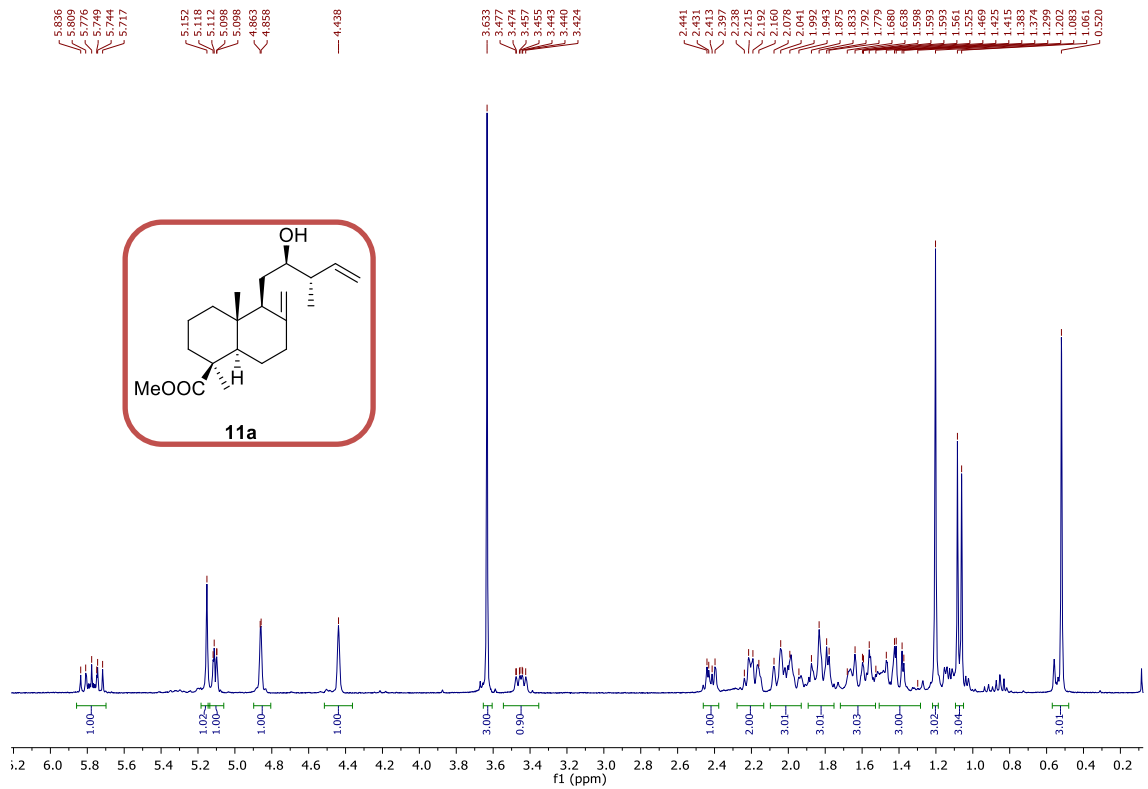
C:\Users\Grupos\Ignacio\Raquel TFG\32F3.0 32F3 Instrument type and / or accessory 27/06/2018



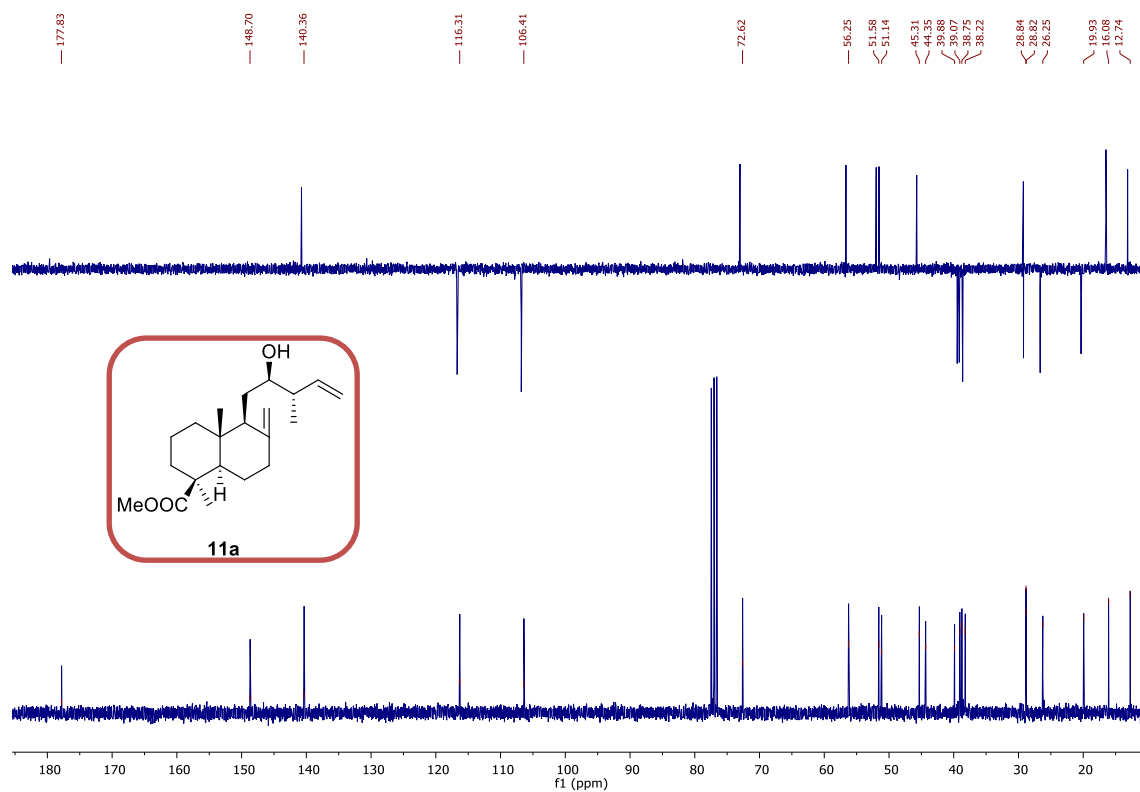
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 10b



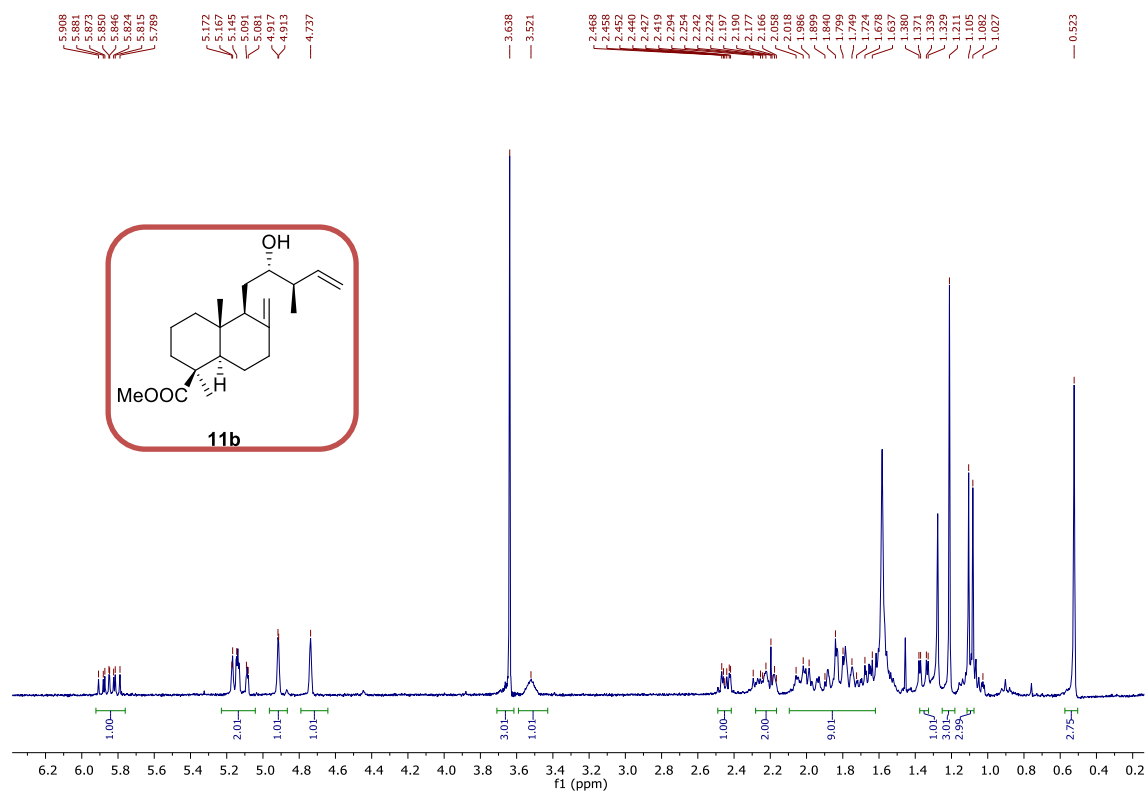
Espectro de RMN-¹H del compuesto 11a



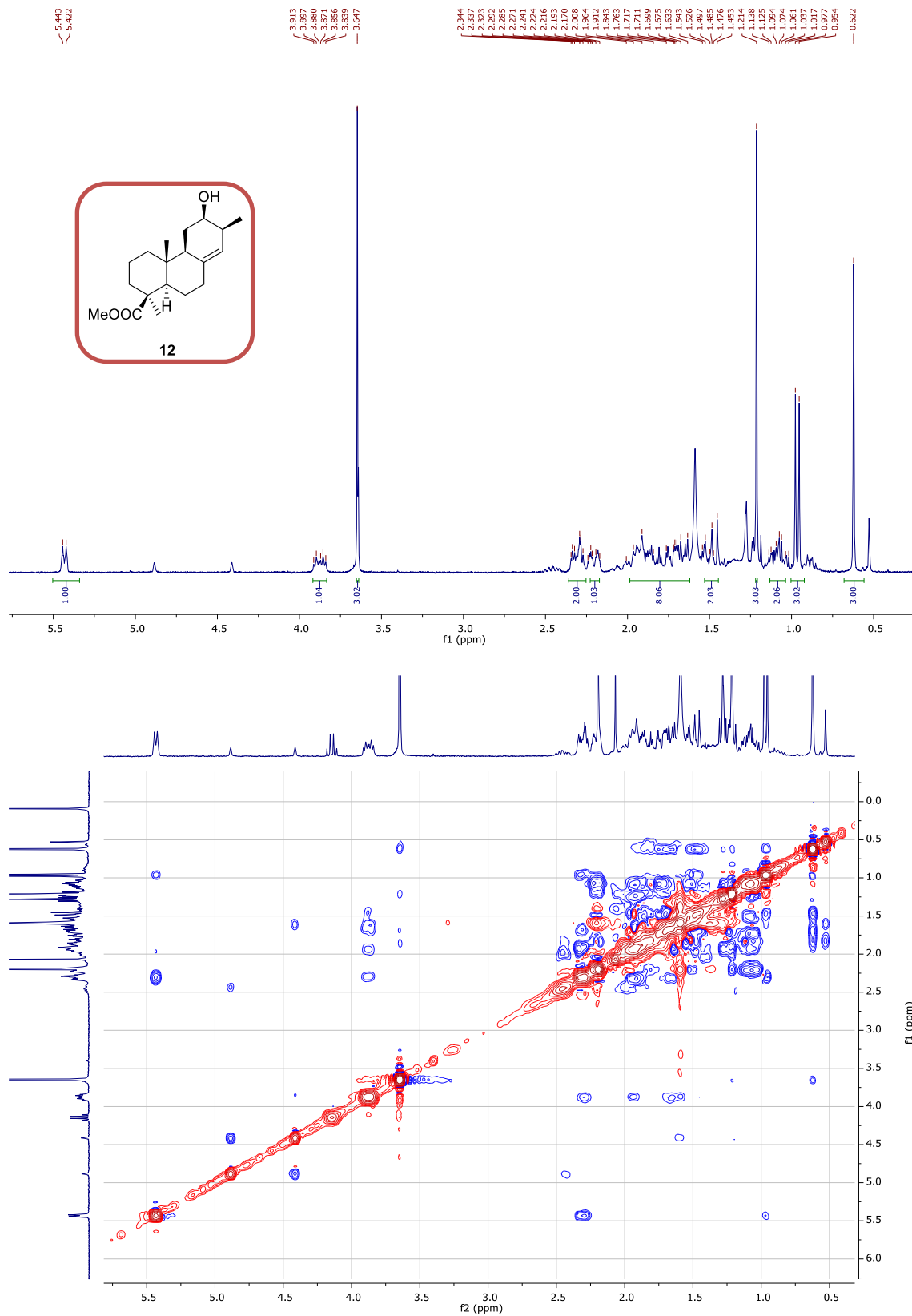
Espectro de RMN-¹³C del compuesto 11a



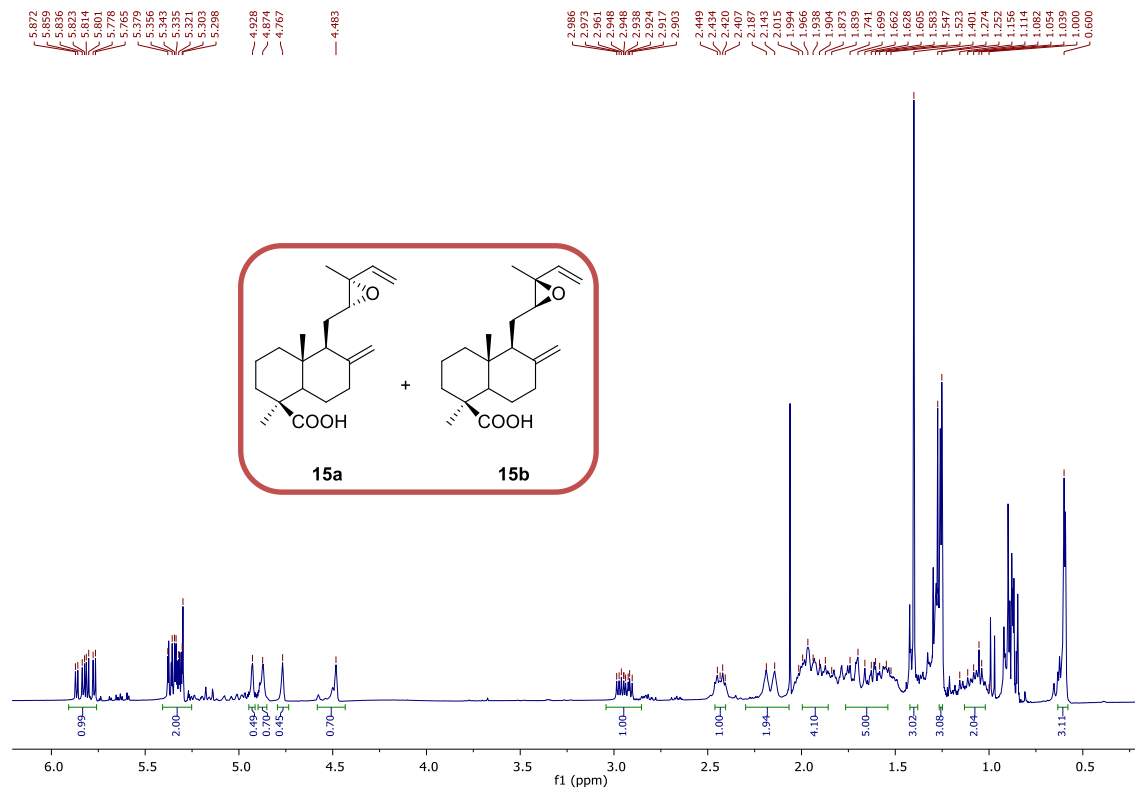
Espectro de RMN-¹H del compuesto 11b



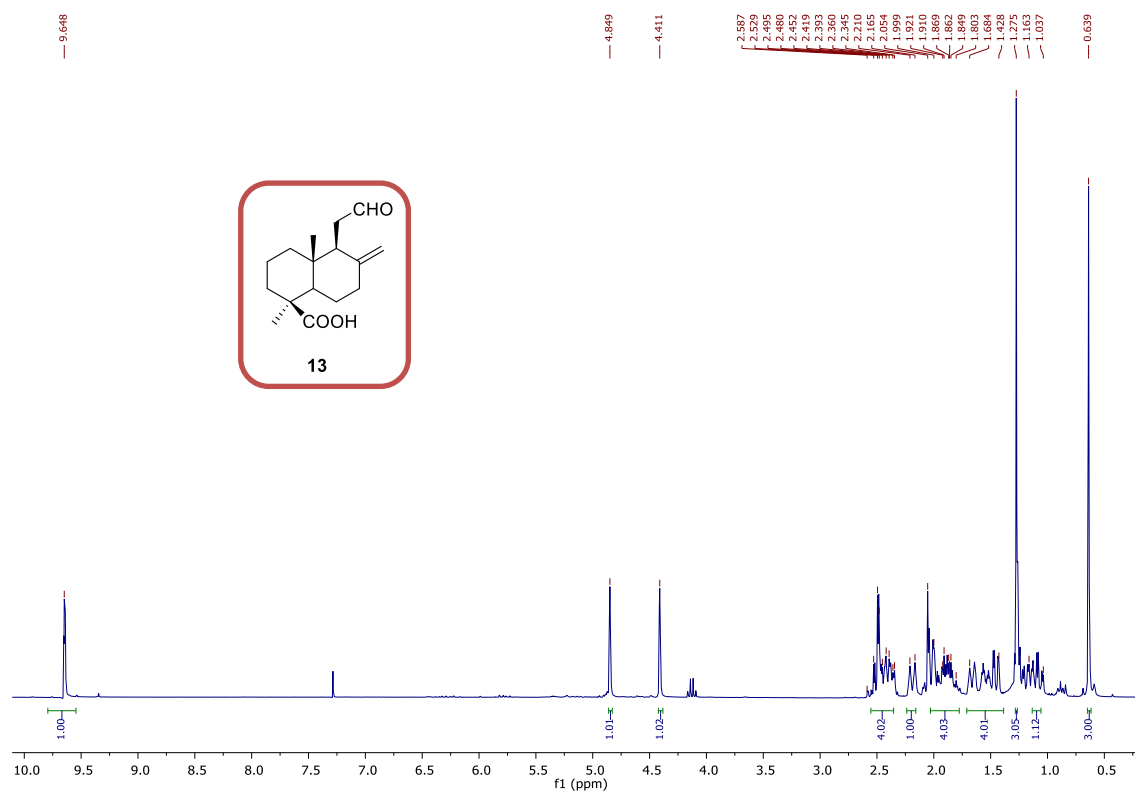
Espetros de RMN-¹H y NOESY del compuesto 12

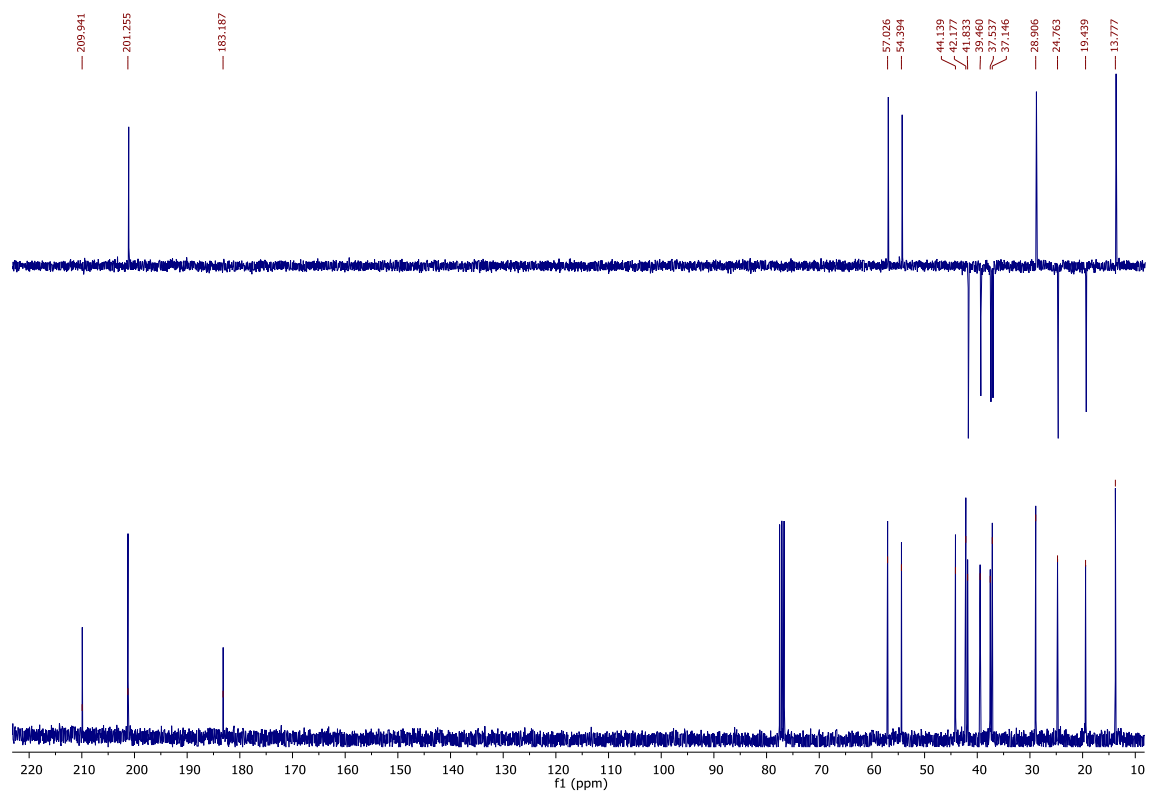
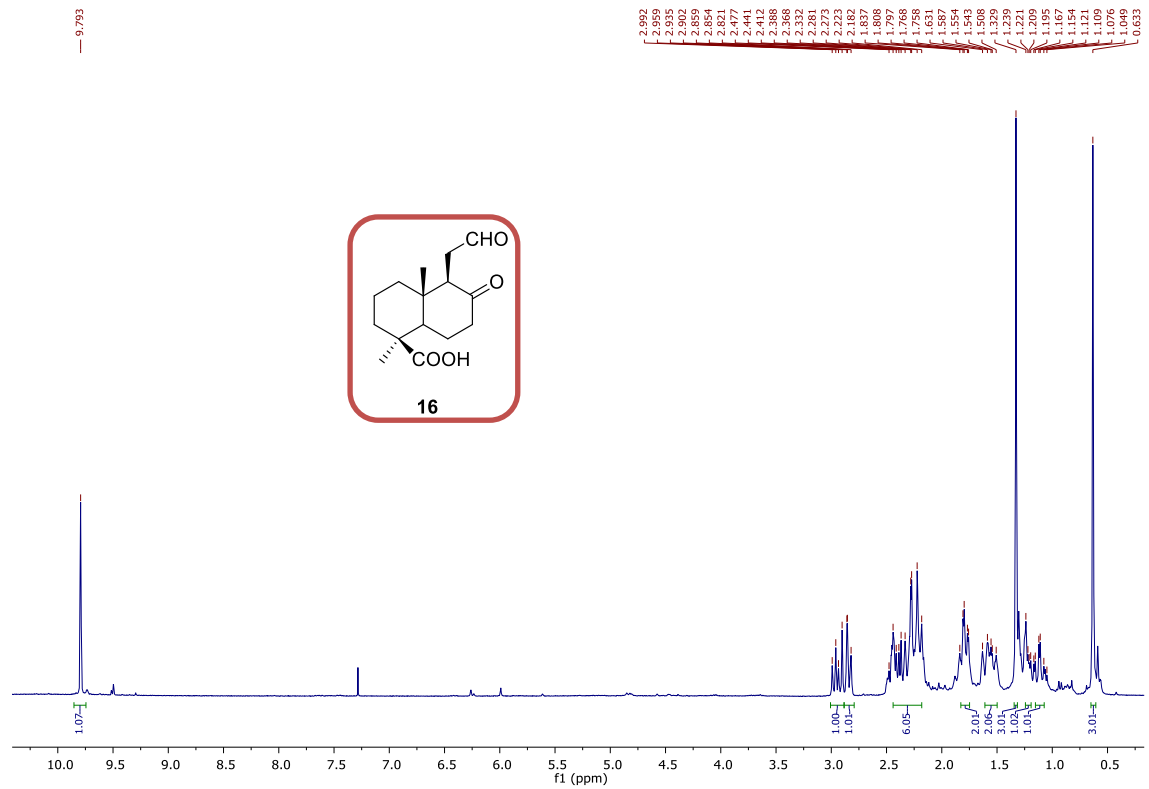


Espectro de RMN-¹H de los compuestos 15a y 15b

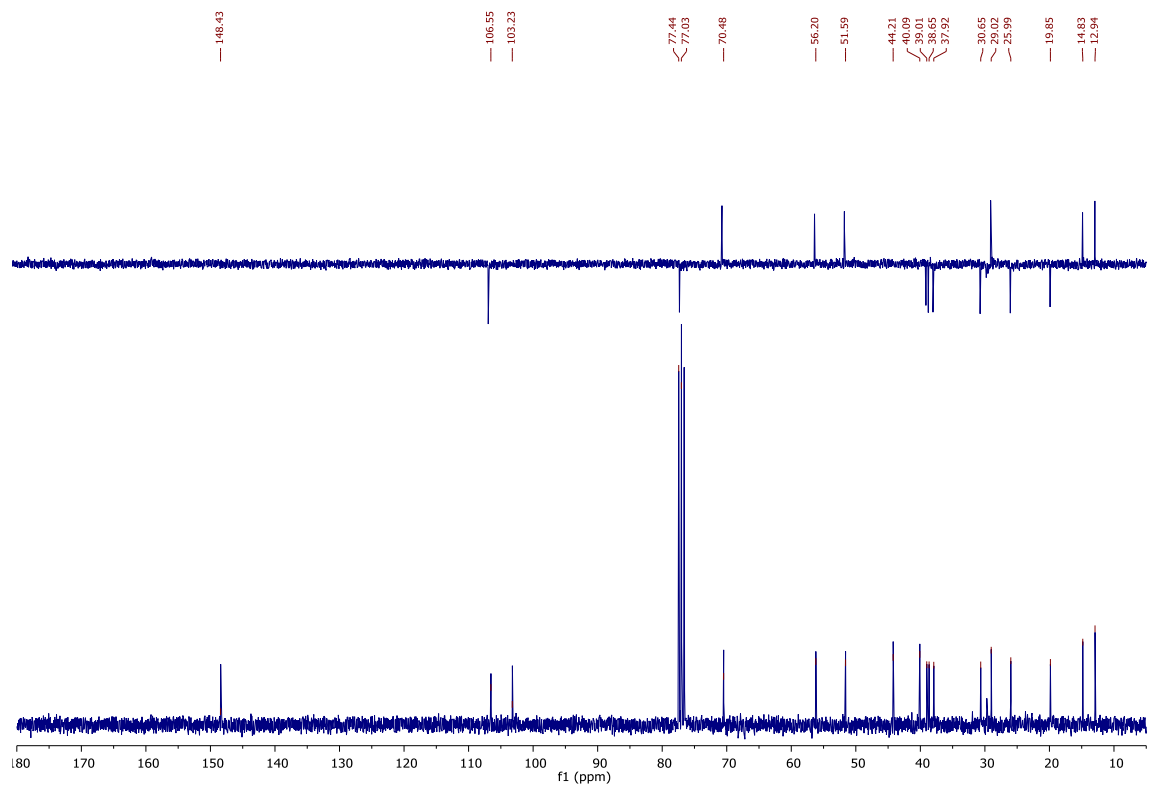
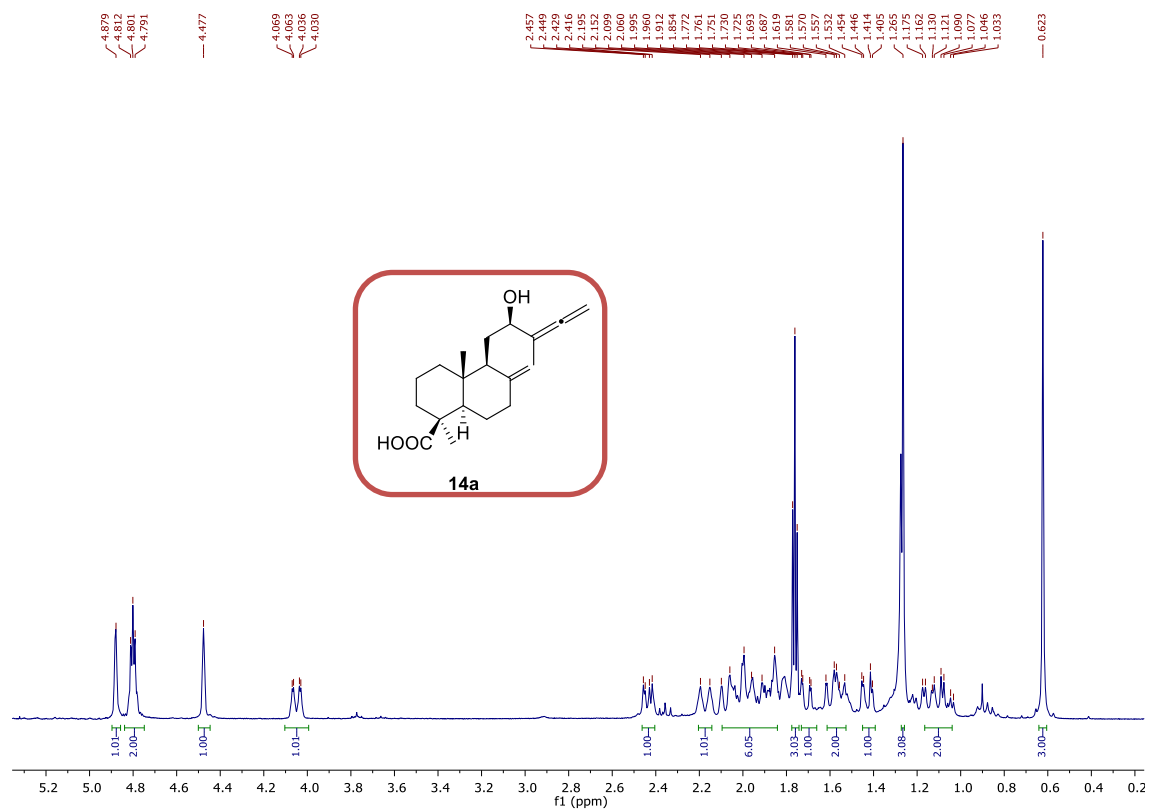


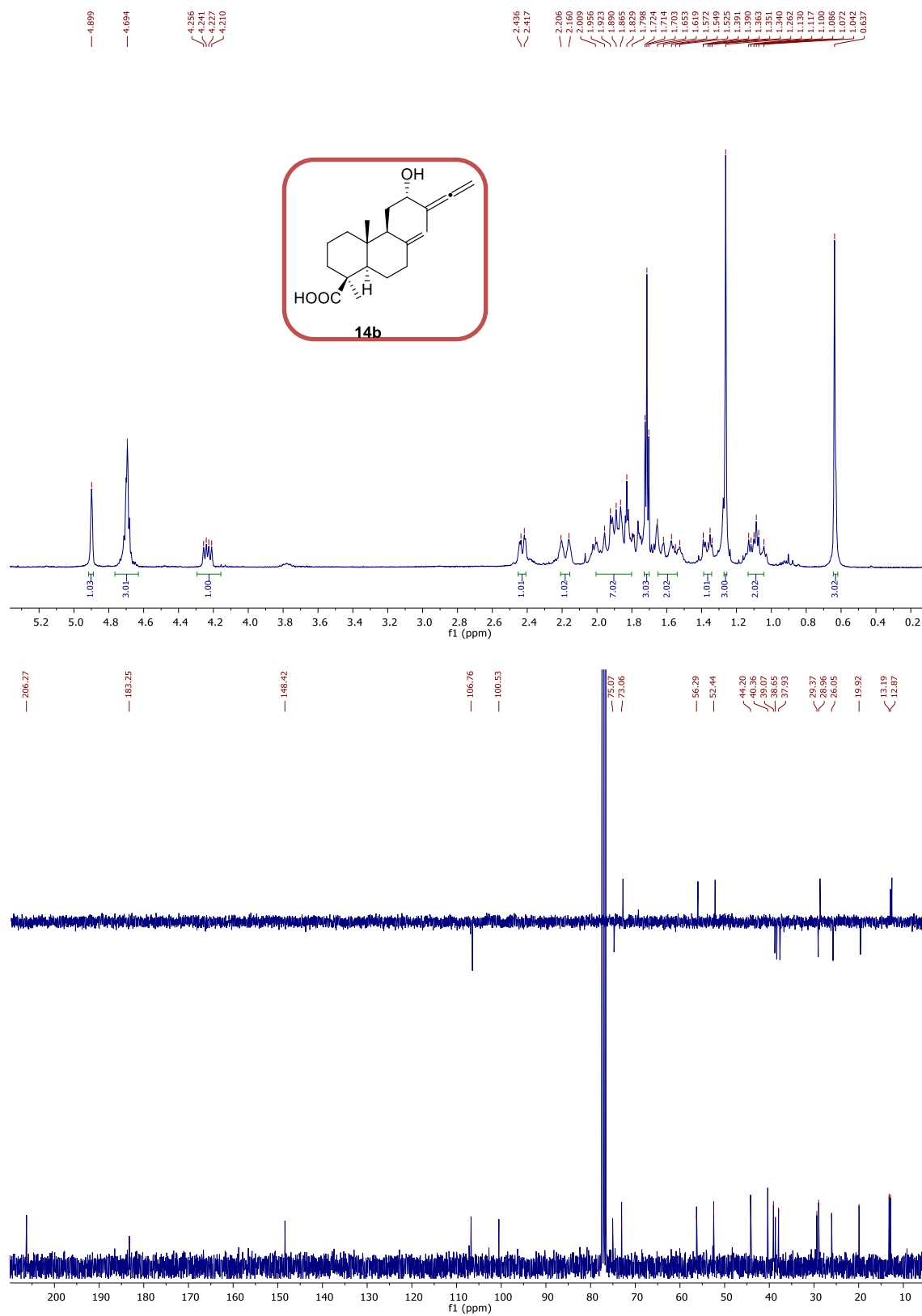
Espectro de RMN-¹H del compuesto 13



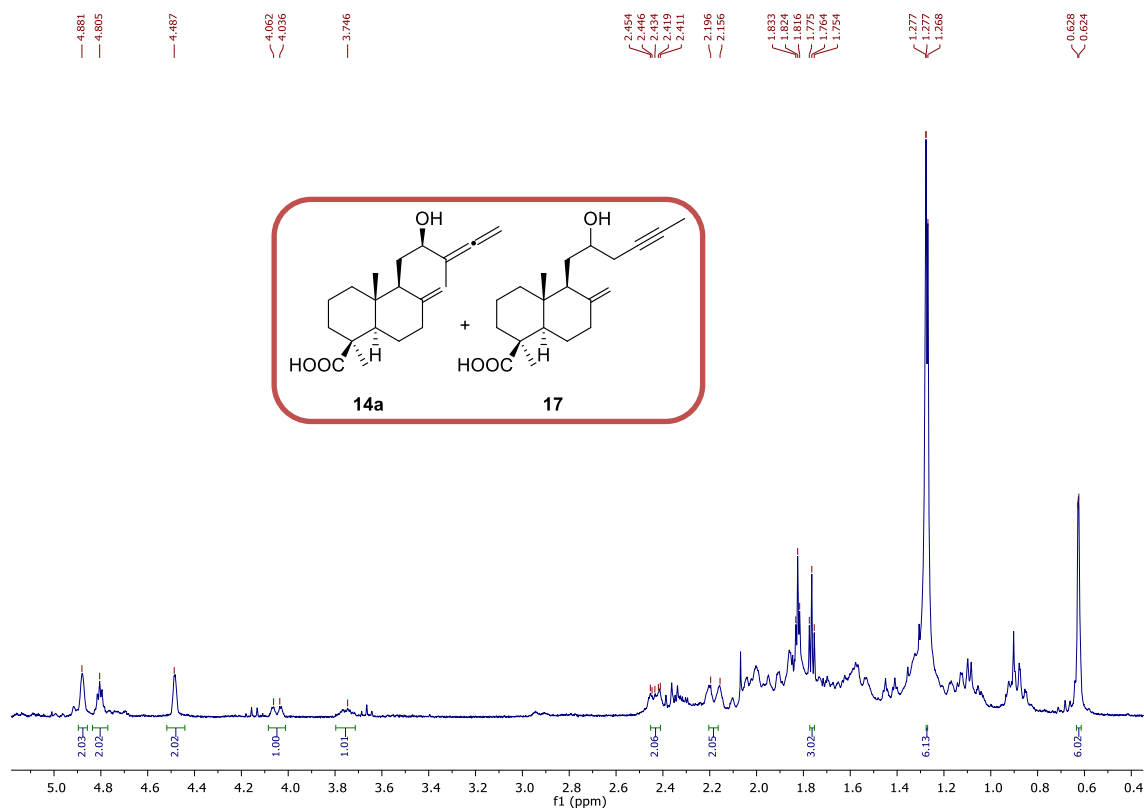
Espectros de RMN-¹H y RMN-13C del compuesto 16

Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 14a

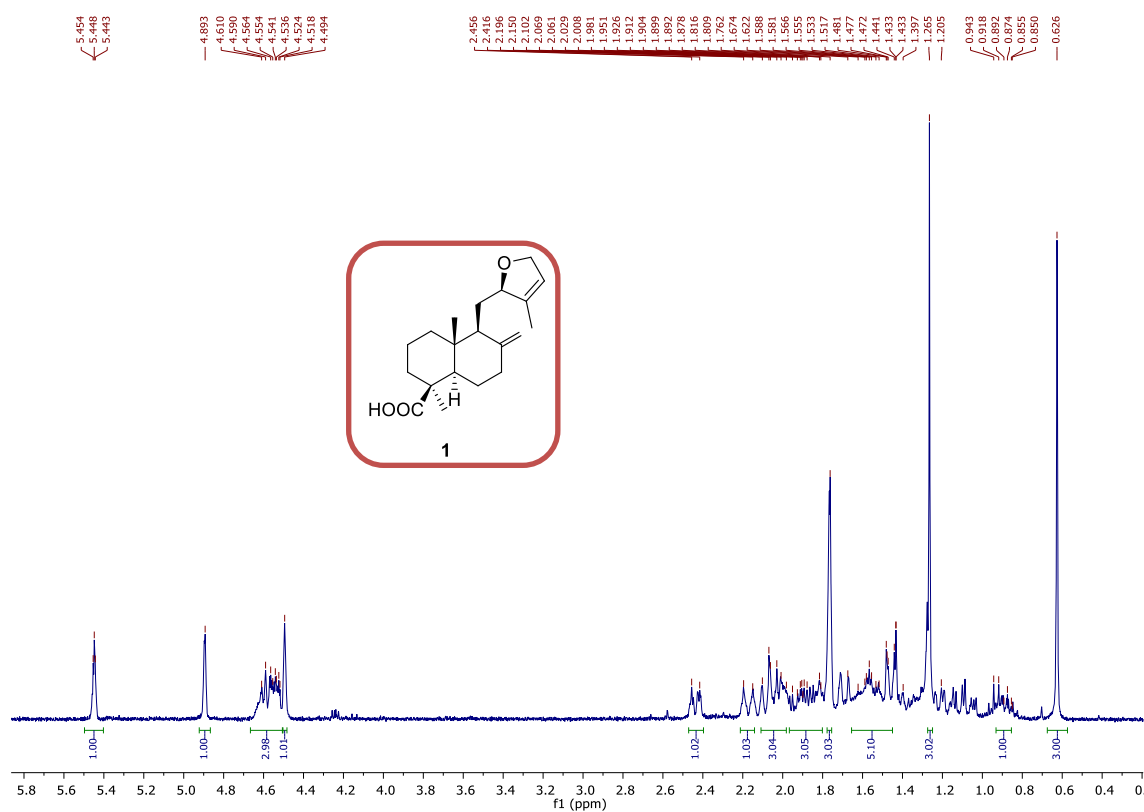


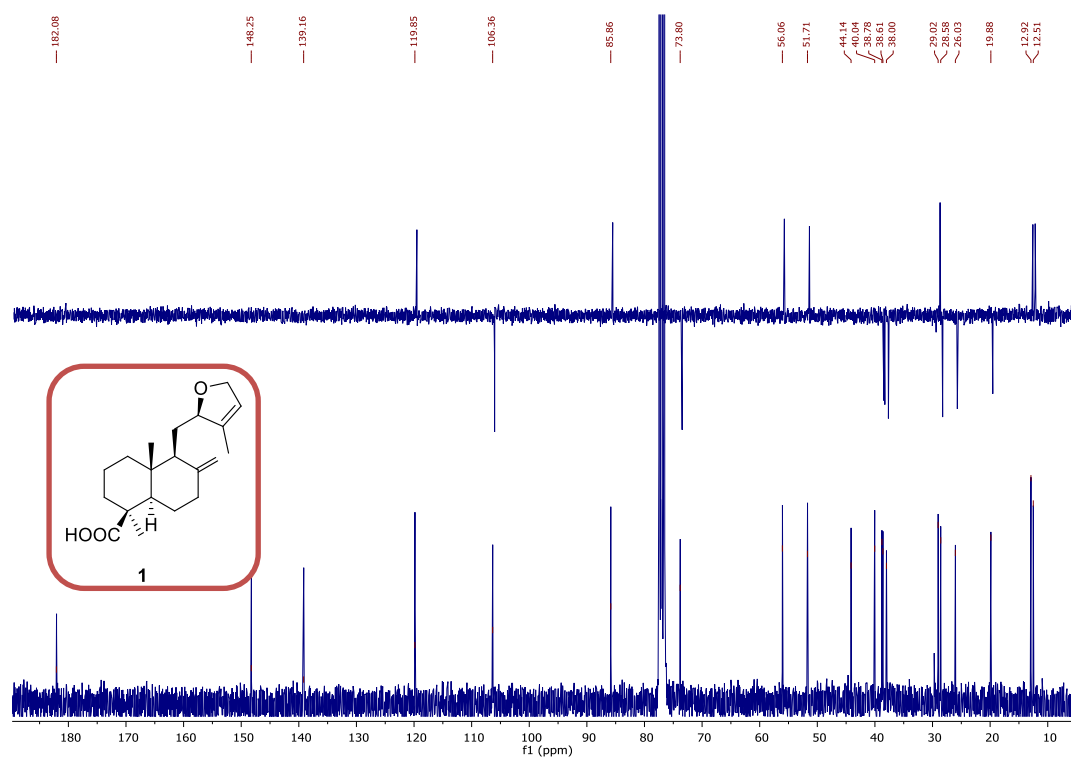
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del compuesto 14b

Espectro de RMN-¹H de la mezcla de 14a y 17



Espectro de RMN-¹H del compuesto 1



Espectro de RMN-¹³C del compuesto 1Espectro de RMN-¹H del compuesto 1'