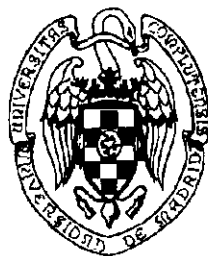


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DEL DITERPENO DE
ORIGEN MARINO HELIOPORINA B**



TESIS DOCTORAL

GEMMA ESTEBAN GARCIA

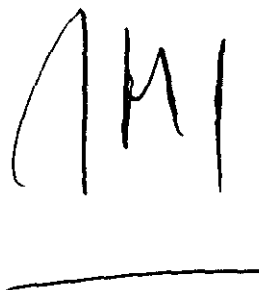
Madrid, 1998

D. **Joaquín Plumet Ortega**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada **ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DEL DITERPENO DE ORIGEN MARINO HELIOPORINA B**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Ciencias Químicas Dña. **Gemma Esteban García**, y autoriza su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 2 de febrero de 1998

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized letters that appear to be 'JPO', followed by a horizontal line underneath.

Prof. D. Joaquín Plumet Ortega

A mi familia.

La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. D. Joaquín Plumet Ortega, a quien quiero agradecer, en primer lugar, su esfuerzo y dedicación diarios, así como la confianza y apoyo demostrados, sin los cuales la conclusión del trabajo no habría sido posible.

Agradezco a la empresa PharmaMar la concesión de una Beca que me ha permitido realizar este trabajo.

También quiero expresar mi agradecimiento a mis compañeros de laboratorio y del grupo de trabajo, por hacer más fácil y agradable el día a día. Entre ellos, agradezco a M^a Eugenia Martínez y Miguel A. López-Sánchez, su participación en la realización de una parte importante de esta Memoria.

Finalmente, debo destacar la ayuda y colaboración de todo el personal auxiliar del Departamento.

El trabajo experimental que ha permitido la realización de esta Memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, durante el período comprendido entre Septiembre de 1993 y Diciembre de 1997.

Una parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Esteban, G.; López, B.; Plumet, J.; del Valle, A.
A Convenient Procedure for the Synthesis of 2,3-Dihydro-1,4-dithiaphenanthrene Derivatives.
Heterocycles **1997**, *45*, 1921-1927.
2. Esteban, G.; López-Sánchez, M. A.; Martínez, M. E.; Plumet, J.
A Convenient Procedure for the Synthesis of 1-Tetralone Derivatives Using a Suzuki Coupling-Friedel-Crafts Acylation Sequence.
Tetrahedron **1998**, *54*, 197-212.

INDICE

I. INTRODUCCION	3
I.1. La Química de los Productos Naturales	3
I.2. Corales, octocorales y arrecifes de coral	6
I.3. La Química de los octocorales de las Indias Occidentales	8
I.3.1. Aspectos biosintéticos de los metabolitos de los octocorales	11
I.3.2. Ecología química de los octocorales	12
I.4. Helioporinas, pseudopterosinas y <i>seco</i> -pseudopterosinas	13
I.4.1. Origen y estructura	13
I.4.2. Importancia biológica	19
I.4.3. Síntesis totales previas de pseudopterosinas y <i>seco</i> -pseudopterosinas	21
I.4.4. Aproximaciones sintéticas previas a helioporinas, pseudopterosinas y <i>seco</i> -pseudopterosinas	24
I.4.4.1. Síntesis de los aglicones de pseudopterosinas y <i>seco</i> -pseudopterosinas	24
I.4.4.2. Estrategias basadas en la utilización de complejos π^6 -areno-Cr(CO) ₃	26
I.4.4.3. Otras aproximaciones	31
I.5. Plan de trabajo	36
II. CONSTRUCCION DEL SISTEMA DE 1-TETRALONA POR LA SECUENCIA ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-ACILACION DE FRIEDEL-CRAFTS	43
II.1. Síntesis previas de α -tetralonas	43

II.1.1. Aspectos generales	43
II.1.2. Acilaciones de Friedel-Crafts	48
II.2. Bromación de sustratos aromáticos activados	55
II.1.1. Antecedentes	55
II.2.2. Resultados	60
II.2.2.1. Síntesis de 6-bromo-2,3-metilendioxitolueno (63a) y 6-bromo-2,3-dimetoxitolueno (63b)	60
II.2.2.2. Síntesis de 4-bromo-2,3-metilendioxitolueno (62a) y 4-bromo-2,3-dimetoxitolueno (62b)	63
II.2.2.3. Bromación de derivados de alilbenceno activados en el anillo	75
II.3. Reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki	83
II.3.1. Reacciones de acoplamiento cruzado	83
II.3.2. Reacción de Suzuki. Antecedentes	84
II.3.3. Acoplamiento de Suzuki entre bromuros aromáticos carbocíclicos y B-(4-butanoato de metilo)-9-BBN. Antecedentes	94
II.3.4. Acoplamiento de Suzuki en sistemas heterocíclicos. Antecedentes	107
II.3.5. Acoplamiento de Suzuki entre sistemas heterocíclicos y B-(4-butanoato de metilo)-9-BBN. Resultados.	110
II.4. Acilaciones intramoleculares de Friedel-Crafts. Síntesis de 1-tetralonas	115
II.4.1. Antecedentes	115
II.4.2. Resultados	119
III. INTRODUCCION DEL GRUPO METILO EN POSICION BENCILICA DE LA HELIOPORINA B	135
III.1. Ensayos empleando complejos Ar-Cr(CO) ₃ . Resultados	135

III.1.1. Protección del grupo carbonilo	135
III.1.2. Reducción al alcohol	147
III.2. Ensayos vía funcionalización previa de la posición bencílica.	
Resultados	149
IV. PARTE EXPERIMENTAL	161
IV.1. Disolventes, reactivos y técnicas experimentales	161
IV.2. Bromación de sustratos aromáticos activados	162
IV.2.1. Síntesis de 6-bromo-2,3-metilendioxitolueno (63a), 6-bromo-2,3-dimetoxitolueno (63b) y 2-bromo-3, 4-metilendioxitolueno (113)	162
IV.2.2. Síntesis de 4-bromo-2,3-metilendioxitolueno (62a) y 4-bromo-2,3-dimetoxitolueno (62b)	167
IV.2.3. Bromación de derivados de alilbenceno activados en el anillo	170
IV.2.4. Otras reacciones de adición electrófila al doble enlace del safrol	179
IV.3. Construcción del sistema de 1-tetralona	185
IV.3.1. Síntesis de los ésteres metílicos 95-110	185
IV.3.2. Síntesis de los ácidos carboxílicos 111, 112, 114-121	199
IV.3.3. Síntesis de las 1-tetralonas 58, 61, 122-129	208
IV.4. Introducción del grupo metilo en posición bencílica de la Helioporina B	218
IV.4.1. Síntesis del 1,3-dioxolano 130	218
IV.4.2. Síntesis de los dímeros 132, 133, 134	219
IV.3.3. Reducción de la cetona 61a	222
IV.5. Funcionalización previa de la posición bencílica	224
IV.5.1. Reacción de 131 con PDC	224
IV.5.2. Síntesis de los 1,3-ditiolanos 131, 140-142	225

IV.5.3 Síntesis de los 1,4-ditiofenantrenos 139, 143-146	228
IV.5.4. Síntesis de los 1,4-disulfóxidos 148 y 149	231
RESUMEN Y CONCLUSIONES	237

CAPITULO I.

INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

I.1. LA QUIMICA DE LOS PRODUCTOS NATURALES MARINOS

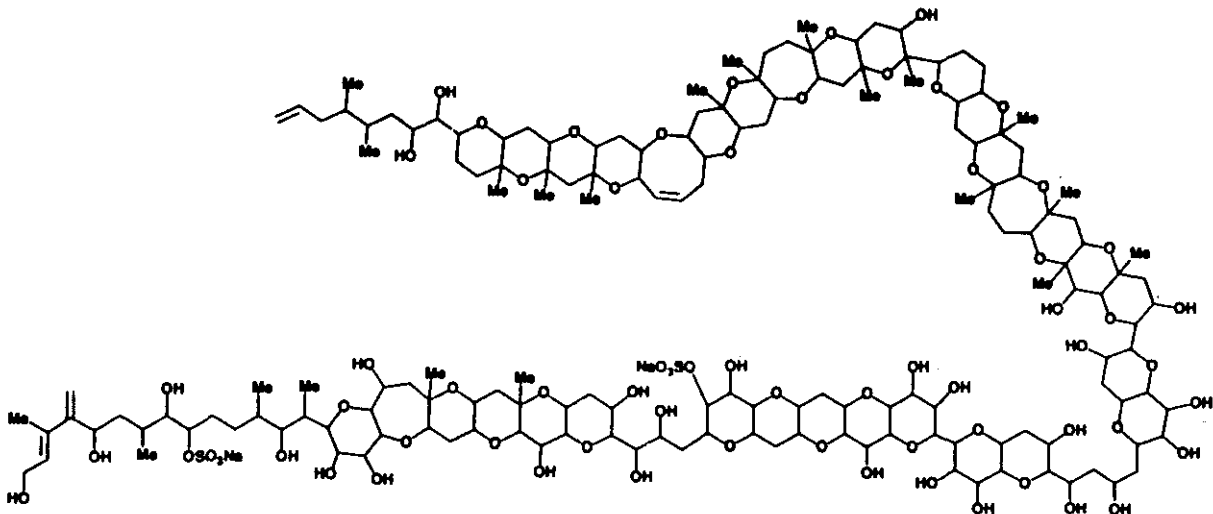
La química de los productos naturales ha alcanzado en los últimos años un extraordinario desarrollo, contribuyendo, en gran medida, a muchos de los avances en la química orgánica moderna, tanto teórica como sintética.

En la década de los 60 se produjo una revolución en el campo de la determinación estructural de los productos naturales, debido a la aplicación rutinaria de las técnicas de cristalografía de rayos X y espectroscopía de RMN, que permiten la completa elucidación estructural con muy pequeñas cantidades de producto. Desde entonces, aparte de estudios taxonómicos, las moléculas que han despertado un mayor interés son aquellas que presentan efectos biológicos de importancia práctica, junto con los productos naturales que, siendo fácilmente accesibles, pueden ser transformados en otros compuestos de mayor utilidad biológica. De esta forma, la química sintética de estos productos se ha ido extendiendo enormemente durante este tiempo.

Por lo que respecta a la flora y fauna marinas, después de 25 años de fructífera investigación, la química de los productos naturales procedentes de este medio está llegando a su madurez, cubriendo un amplio espectro de estudios: estructura y actividad biológica, ecología y biosíntesis. Si la novedad y la complejidad de los compuestos aislados de las fuentes marinas fueran el único criterio, el éxito en este área estaría asegurado, ya que existen muchos productos naturales marinos que no tienen equivalentes en el mundo terrestre. Por ejemplo, la estructura asignada a la maitotoxina,¹ con un peso molecular de

¹ Yokoyama, A.; Murata, M.; Oshima, Y.; Iwashita, T.; Yasumoto, T. *J. Biochem.* **1988**, *104*, 184.

3.422 Da (Figura 1), superior al de cualquier otro producto natural exceptuando los biopolímeros, representa quizás el metabolito secundario más complejo descrito hasta la fecha.



Maitotoxina

Figura 1

Sin embargo, y aunque una alta proporción de productos naturales marinos tienen interesantes propiedades farmacológicas, la comercialización y el uso generalizado de "drogas del mar" parece todavía lejana.

Uno de los aspectos más interesantes de la química de los productos naturales marinos es su interdisciplinariedad; los químicos colaboran rutinariamente con farmacólogos y con biólogos y ecólogos, cuyo interés y participación son esenciales para el progreso de esta rama de la ciencia. De hecho, los productos naturales aislados del mar son, con frecuencia, objeto de estudios biomédicos, programas sintéticos y estudios biosintéticos encaminados a definir la actividad biológica de los nuevos compuestos y revelar sus mecanismos de acción. Estas actividades prometen el menos dos décadas más de investigación interesante.

Con la excepción de la presencia constante en el campo de las toxinas marinas, el interés de los científicos se ha ido trasladando de un área a otra en los últimos 20 años. Así, en los 70 los metabolitos halogenados procedentes de algas rojas fueron estudiados extensivamente porque la inclusión de halógenos en mecanismos biosintéticos no había sido frecuente hasta ese momento. En los 80, el énfasis se centró en la catalogación y descripción de nuevos compuestos con interesantes propiedades farmacológicas o ecológicas. Al mismo tiempo, y quizás por la misma razón, se despertó el interés por los invertebrados, particularmente esponjas y tunicados, en los que el descubrimiento de nuevos productos bioactivos alcanzó un nivel digno de mención. Además, algunos investigadores especializados en grupos particulares de organismos marinos empezaron a mostrar un considerable interés no sólo por la química, sino también por la biología y ecología del grupo.

Actualmente, la atención se centra en la química de los organismos marinos que puedan ser cultivados y en el cultivo de invertebrados marinos previamente considerados como no cultivables. Hoy en día se usan algunos procedimientos muy sofisticados para este tipo de estudios, y, como consecuencia de ello, se está produciendo un aumento paulatino de los ensayos bioquímicos de estos productos para la elucidación de procesos celulares básicos. Mientras tanto, la investigación actual sigue proporcionando interesantes metabolitos procedentes de bacterias y microalgas, que podrían convertirse en una muy importante fuente de nuevos compuestos bioactivos si se consiguen los avances necesarios en las técnicas de cultivo.

Junto a los estudios que se llevan a cabo en este terreno, está surgiendo una corriente de opinión que defiende la posibilidad de que ciertos metabolitos asociados con invertebrados marinos del tipo de las esponjas y tunicados, pudieran ser producidos también por otros microorganismos. Por ejemplo, algunos estudios detallados demuestran que las cadenas laterales poco comunes de los esteroides marinos se forman a partir de otros precursores más convencionales. En este sentido, algunos investigadores suponen que los productos que se atribuyen a los invertebrados marinos podrían ser generados por microorganismos simbióticos, aunque de momento no existe acuerdo para la definición de éstos.

En los últimos tiempos los científicos están sugiriendo nuevas direcciones para la futura investigación de los productos naturales marinos. Estas nuevas direcciones se hacen necesarias si pensamos que cada vez resulta más difícil encontrar nuevos compuestos a partir de organismos marinos cuya recolección sea sencilla. Por este motivo, aquellos que pretenden sólo el hallazgo de nuevos productos deben prestar atención a los organismos que son extraños o difíciles de recoger. En definitiva, queda todavía mucho por ser descubierto sobre la "química del mar". Sin duda, habrá muchas ocasiones en que la determinación de mecanismos de acción, tanto ecológicos como farmacológicos, requerirán la intervención de los "químicos marinos."

1.2. CORALES, OCTOCORALES Y ARRECIFES DE CORAL

Aunque los océanos cubren casi dos tercios de la superficie de la Tierra,² los seres vivos constituyen sólo el 2% de la materia orgánica que contienen. La mayor parte de la biomasa sufre los efectos del hombre y la contaminación en las zonas cercanas a los continentes y las islas habitadas. De hecho, la mayoría de los océanos son desiertos en los que arrecifes de coral y atolones aparecen como oasis de vida, casi siempre lejos de tierra firme.³ Los arrecifes de coral están formados por innumerables pólipos de coral y algas coralinas que transforman el calcio soluble y los iones bicarbonato del agua del mar en piedra calcárea. Juntos, construyen superficies sólidas y resistentes sobre las que la vida marina puede desarrollarse. Hay dos áreas principales en el globo que poseen arrecifes de coral: el Atlántico Oeste tropical, cuyo centro es el mar Caribe, y las regiones del Indo-Pacífico, con la Gran Barrera en Australia y las islas del Pacífico Sur y Okinawa.

² Nienhuis, P. H. *Distribution of organic matter in living marine organisms*. En *Marine Organic Chemistry*, Duursma, E. K.; Dawson, R., Eds.; Elsevier Oceanography Series Nº 31. Elsevier Press: Amsterdam, 1981; pp. 31-69.

³ Sheppard, C. R. C. *A Natural History of the Coral Reef*, Biendford Press: Poole, UK, 1983.

La unidad básica de una colonia de coral es el pólipo; algunos se encuentran en solitario, pero la mayoría de los corales son colonias de invertebrados marinos, que pertenecen al filum Coelenterata (Cnidaria), clase Anthozoa. El pólipo es esencialmente un tubo que puede estar unido a otros de la misma colonia por medio de un sistema de canales desde la base de cada pólipo. El orificio oral aparece rodeado por un anillo de tentáculos, ocho para la clase Octocoralia y un múltiplo de seis para los Hexacoralia,^{2,4} cuya misión es la captura de los alimentos. Los corales se alimentan de zooplancton,⁵ pero tienen una segunda fuente de carbono y energía, ya que la mayoría de ellos existen en simbiosis con algas dinoflageladas, llamadas zooxantela, capaces de realizar la fotosíntesis. Estas algas pertenecen a lo que probablemente es un agregado multiespecie llamado *Symbiodinium microadriaticum*,⁶ y generan energía para la calcificación y la construcción del coral, bien sea duro o blando.

Las colonias aragoníticas de los corales duros contienen aproximadamente un 95% de carbonato cálcico, por lo que los organismos pueden adentrarse completamente en este esqueleto, y no tienen una gran necesidad de defensa. Los corales blandos y muchas gorgonias también presentan un esqueleto calcáreo sobre una matriz blanda, pero en este caso la proporción de carbonato cálcico está entre el 0 y el 75% de la colonia. En ocasiones puede jugar un importante papel defensivo, ayudando a reforzar las paredes de los corales y siendo uno de los principales caracteres utilizados en la taxonomía del grupo.⁷ La mayoría de los octocorales tienen también un eje central hecho de gorgonina, una matriz proteica, que a veces aparece calcificada.

⁴ Veron, J. E. N. *Corals of Australia and the Indo-Pacific*; Angus & Robertson: Sydney, 1986.

⁵ Lewis, J. B. *J. Zool.* 1982, 196, 371.

⁶ Trench, R. *Pure Appl. Chem.* 1981, 53, 819.

⁷ Konishi, K. *Proc. Biol. Soc. Wash.* 1981, 94, 902.

I.3. LA QUIMICA DE LOS OCTOCORALES DE LAS INDIAS OCCIDENTALES

La fauna octocoral de las Indias Occidentales es única en cuanto a la abundancia de corales blandos. Esta región comprende el Golfo de México, las Antillas, las Bahamas, los Cayos de Florida, las Bermudas, las islas del Caribe y la costa noreste de América del Sur hasta los arrecifes de Brasil, siendo en las Antillas Mayores donde puede encontrarse una mayor variedad de especies.⁸ En toda esta zona las familias Gorgoniidae y Plexuridae florecen como en ningún otro lugar del mundo. Los corales gorgonia (orden Gorgonacea, filum Cnidaria) son miembros notables de la mayoría de los hábitats marinos tropicales y subtropicales, siendo además los octocorales más abundantes en este área. Con alrededor de 195 especies documentadas pertenecientes a estas dos familias principales, las gorgonias representan un 38% de la fauna conocida de la zona.⁹ El estudio de la química de los productos naturales de este interesante grupo de invertebrados marinos comenzó en la década de los 50, aunque unos años antes,¹⁰ corales y otros organismos marinos ya habían llamado la atención de algunos químicos. Desde aquellas primeras investigaciones se han publicado numerosos estudios de la química de los octocorales gorgonianos.^{11,12}

⁸ Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571.

⁹ Bayer, F. M. *The Shallow-Water Octocorallia of the West Indian Region*; Martinus Nijhoff: The Hague, **1961**.

¹⁰ Kind, C. A.; Gergmann, W. *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 424.

¹¹ a) Ciereszko, L. S. *Comparative Biochemistry of Nitrogen Metabolism*; Campbell, J. W., Ed.; Academic Press: New York, **1970**; pp. 57-65. b) Ciereszko, L. S.; Karns, T. K. B. *Biology and Geology of Coral Reef*; Jones, O. A.; Endean, R., Eds.; Academic Press: New York, **1973**; pp. 183-203. c) Fenical, W. *Marine Natural Products Chemistry. Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed.; Academic Press: New York, **1978**; Vol. II, pp. 57-65. d) Tursch, B.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Kaisin, M. *Marine Natural Products Chemistry, Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed.; Academic Press: New York, **1978**; Vol. II, pp. 247-296.

¹² a) Weinheimer, A. J.; Chang, C. W. J.; Matson, J. A. *Fortschr. Chem. Org. Naturf.* **1979**, *36*, 285. b) Faulkner, D. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 497; **1992**, *9*, 323; **1991**, *8*, 97; **1990**, *7*, 269; **1988**, *5*, 613; **1987**, *4*, 539; **1986**, *3*, 1; **1984**, *1*, 551; **1984**, *1*, 251. c) Sammarco, P. W.; Coll. J. C. *Bioorganic Marine Chemistry*; Scheuer, P. J., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **1988**; pp. 87-116. d) Coll. J. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 613.

Aún así, sólo un pequeño porcentaje de las especies de gorgonias de esta región, menos del 20%, se ha estudiado sistemáticamente atendiendo a su contenido en metabolitos secundarios; muchas especies permanecen en espera de una investigación química. De todas formas, a partir de las gorgonias estudiadas se han obtenido una gran cantidad de nuevas estructuras, lo que constituye una evidencia de que estos organismos son una importante fuente de nuevas clases de metabolitos bioactivos que poseen estructuras desconocidas en los organismos terrestres. Así, son responsables de la producción de alrededor de veinte clases diferentes de esqueletos terpénicos, de los cuales más de la mitad presentan modelos de sustitución y funcionalidades únicos. Desde luego, la química de los terpenoides es la predominante en la clase Octocoralia,¹³ aunque también son una fuente de prostaglandinas, esteroides, carotenoides y curiosos metabolitos de biogénesis mixta. Los principales terpenoides elaborados por las gorgonias de las Indias Occidentales son diterpenos y sesquiterpenos. Los diterpenos representan el mayor porcentaje de productos naturales aislados de estos animales, suponiendo el 74% de los aproximadamente 290 metabolitos, excluyendo la mayoría de los esteroides, carotenoides, fosfolípidos y biopolímeros, aislados entre 1958 y 1995. En general, las gorgonias de esta región parecen ser bastante uniformes, en el sentido de que casi el 89% de sus metabolitos son terpenoides.

El estudio químico de estos compuestos ha permitido realizar avances importantes en la biología de los organismos que los producen y en sus aplicaciones farmacológicas. Por ejemplo, la determinación de las funciones naturales de estos metabolitos secundarios ha añadido una nueva dimensión a la biología de las gorgonias. Así, los metabolitos obtenidos a partir de las gorgonias de las Indias Occidentales se han convertido en objeto de nuevas investigaciones bioquímicas y biosintéticas. Algunos de estos productos ya han encontrado aplicación en la formulación de nuevos mecanismos de acción terapéutica, y unos pocos podrían ser seleccionados para su desarrollo como fármacos, como por ejemplo las pseudopterosinas (véase más adelante), que se encuentran en evaluación clínica para el tratamiento de enfermedades tóxicas

¹³ Coll, J. C. *Proc. 4th Asian Symp., Med. Plants Species*; UNESCO Special Publication: Bangkok, 1981; pp. 197-204.

de la piel.

La bibliografía reciente sobre el tema permite pensar que muchas especies de gorgonias de esta región seguirán proporcionando metabolitos secundarios, algunos de ellos no descritos previamente, con importante actividad farmacológica. Se puede predecir, por tanto, que los productos naturales aislados de estos invertebrados marinos ofrecerán una rica fuente de compuestos biológicamente activos útiles en medicina, y lo que es aún más importante, servirán de modelos para desarrollar programas sintéticos extensivos que conduzcan a otros fármacos incluso más eficaces.

Las gorgonias del género *Pseudopterogorgia* se denominan también "plumas de mar" debido a sus largas y finas ramificaciones y a sus formas suaves. Las especies *Pseudopterogorgia* se encuentran entre las más comunes en el mar Caribe, con alrededor de quince especies documentadas. Los estudios químicos de las especies *Pseudopterogorgia* comenzaron en 1968, con una serie de sesquiterpenos procedentes de una de las más comunes y representativas de este género, la *Pseudopterogorgia americana*. Estas y otras investigaciones químicas posteriores demostraron que este género es una fuente casi inagotable de terpenoides y esteroides. Además, parece ser que la química de los metabolitos secundarios terpénicos de estas especies es altamente especie-específica, por lo que resulta de gran utilidad para la separación e identificación taxonómica de especies morfológicamente similares.¹⁴ La aplicación rutinaria de la química para definir las diferentes especies está en continua progresión, si bien se ve limitada por la considerable variación estacional del contenido de productos químicos de una misma especie,¹⁵ y el hecho de que los mismos sustratos puedan encontrarse en diferentes tipos de corales.¹⁶ Además, determinados productos, como los hidrocarburos sesquiterpénicos, son volátiles y susceptibles a la oxidación una vez purificados, por lo que pueden llegar a perderse si el estudio no se hace de la forma adecuada. Por otro lado, hasta hace unos años, algunos metabolitos

¹⁴ a) Kashman, Y.; Loya, Y.; Bodner, M.; Groweiss, A.; Benayahu, Y.; Neveh, N. *Mar. Biol.* **1980**, *55*, 256. b) Gerhart, D. J. *Biol. Bull.* **1983**, *164*, 71.

¹⁵ Kashman, Y.; Zakock, E.; Neeman, I. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3615.

¹⁶ Blackman, A. J.; Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Frick, B.; Mahendran, M.; Mitchell, S. *J. Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1873.

que se encontraban como trazas no conseguían aislarse o, si lo eran, no en cantidades suficientes para poder completar su elucidación estructural.

I.3.1. Aspectos biosintéticos de los metabolitos de los octocorales

Los corales blandos y gorgonias son, con frecuencia, asociaciones simbióticas de pólipos de coral y algas endo-simbióticas.¹⁷ Puesto que en los primeros tiempos de la química de los corales blandos, parecía que los diterpenos cembranoides se encontraban en todos los octocorales, y dado que la otra fuente mayoritaria de éstos eran algunas especies de la planta del tabaco,¹⁸ Scheuer¹⁹ propuso que eran las algas simbióticas las que producían los terpenos. En los últimos veinte años se ha producido un debate sobre el origen animal o vegetal de los terpenoides de los octocorales. Algunos estudios bioquímicos han implicado a grupos axénicos de zooxantellae en la biosíntesis de los precursores,²⁰ y en la biosíntesis total de los terpenoides encontrados en los octocorales.²¹

Por otro lado, los estudios llevados a cabo utilizando análisis de las proporciones de isótopos estables de varios metabolitos concluyeron que el pólipo del coral era el agente activo en la biosíntesis de los terpenoides,²² mientras que los grupos axénicos de algas simbióticas producían diferentes esteroides cuando se encontraban aisladas.²³ Entre estas opiniones contradictorias, la única afirmación definitiva y no ambigua que puede hacerse es que algunos octocorales, como *Pseudopterogorgia acerosa*, que no contienen algas simbióticas, también producen cantidades significativas de

¹⁷ Lewis, J. B. *J. Zool.* **1982**, *196*, 371.

¹⁸ Wahlberg, I.; Enzell, C. R. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 237.

¹⁹ Scheuer, P. J. *Chemistry of Marine Natural Products*; Academic Press: New York, **1973**.

²⁰ Anderson, D. G. *Comp. Biochem. Physiol.* **1985**, *81B*, 423.

²¹ Papastephenou, C.; Anderson, D. G. *Comp. Biochem. Physiol.* **1982**, *73B*, 617.

²² Kokke, W. C. M. C.; Epstein, S.; Look, S. A.; Rau, G. H.; Fenical, W.; Djerassi, D. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 8168.

²³ Kokke, W. C. M. C.; Fenical, W.; Bohlin, L.; Djerassi, D. *J. Biol. Chem.* **1981**, *689*, 281.

diterpenos altamente funcionalizados, que parecen ser sólo de origen dietario,²⁴ aunque no se ha comprobado experimentalmente. Por tanto, parece que la biosíntesis de terpenos no depende de la presencia de zooxantellae, aunque pueden facilitar el proceso y permitir que se sinteticen mayores cantidades de metabolitos. Aunque los corales blandos son susceptibles de estudios biosintéticos utilizando precursores marcados radioactivamente en el agua del mar, los resultados obtenidos son todavía confusos, por lo que será necesario llevar a cabo más experimentos antes de que se comprenda la biosíntesis de estos productos.

I.3.2. Ecología química de los octocorales

Aunque hoy en día se tiene la casi certeza de que los metabolitos secundarios aislados de los octocorales pueden haber contribuido a la evolución de los organismos que los producen, las funciones ecológicas de la mayoría de estos productos todavía no están completamente definidas. Según Pawlik²⁵ los datos experimentales que se poseen indican que es demasiado pronto para hacer ninguna generalización sobre la relación estructura-actividad en el campo de los mecanismos de defensa química. Aunque en algunos casos, como ocurre con las toxinas producidas por los moluscos del género *Conus*, no parece haber duda de que su función es conseguir una inmovilización más efectiva de su presa. Asimismo es digna de mención la opinión de Coll,²⁶ afirmando que la función más importante de los metabolitos aislados de los corales blandos es, sin duda alguna, la regulación de las interacciones con otras especies.

²⁴ Bandurraga, M.; Fenical, W.; Donovan, S. F.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6463.

²⁵ Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911.

²⁶ Coll, J. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 613.

I.4. HELIOPORINAS, PSEUDOPTEROSINAS Y SECC-PSEUDOPTEROSINAS

I.4.1. Origen y estructura

El grupo de Fenical había mostrado un considerable interés por el estudio de las adaptaciones químicas y el potencial biomédico de los metabolitos secundarios aislados de los corales blandos previamente no considerados, marinos, lo que les hizo centrar su atención en los representantes de este género que se encuentran en las aguas más profundas. Fue así como, en 1986, se aislaron las pseudopterosinas A-D (1-4)²⁷ (Figura 2) a partir de la gorgonia *Pseudopteroorgia elisabethae*, recogido en las Islas Bahamas centrales.

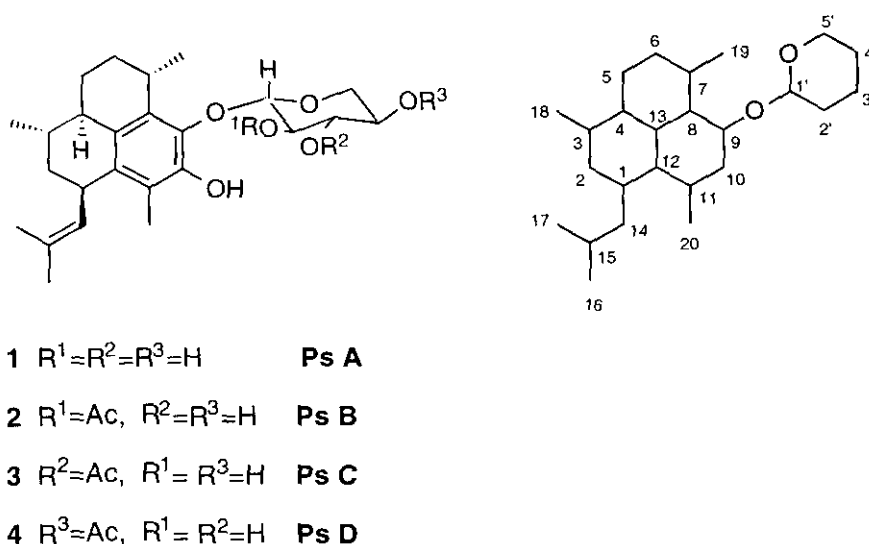


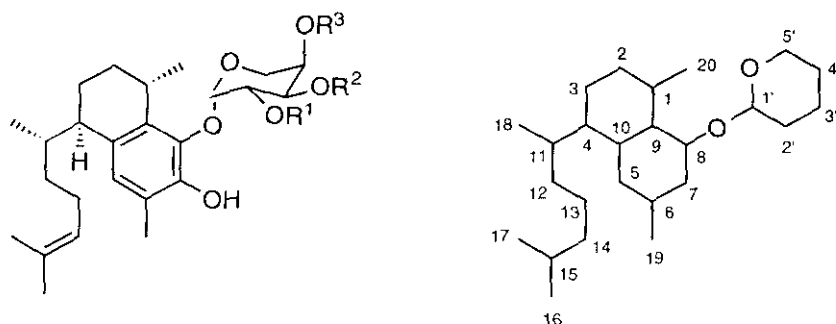
Figura 2

La estructura del único metabolito cristalino, la pseudopterosina C (3), fue determinada por cristalografía de rayos X. Las estructuras de las

²⁷ a) Look, S.A.; Fenical, W.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5140. b) Look, S. A.; Fenical, W.; Jacobs, R. S.; Clardy, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 6238.

pseudopterosinas A (1), B (2) y D (4) fueron determinadas por análisis espectroscópicos previa conversión en sus respectivos derivados peracetilados.

Al año siguiente fueron aisladas, por el mismo grupo, las *seco*-pseudopterosinas A-D (5-8),²⁸ también diterpenos glicosidados, pero que contienen en este caso arabinosa y cuyos aglicones son de la clase serrulatano, como los encontrados en plantas compuestas del género *Eremophila*. Estos compuestos son monoacetatos, isómeros posicionales, y están relacionados con las pseudopterosinas A-D por ruptura del enlace C1-C12 de éstas (Figura 3).



5 $R^1=R^2=R^3=H$ *seco*-Ps A

6 $R^1=Ac, R^2=R^3=H$ *seco*-Ps B

7 $R^1=R^3=H, R^2=Ac$ *seco*-Ps C

8 $R^1=R^2=H, R^3=Ac$ *seco*-Ps D

Figura 3

En 1988 se aislaron otros cuatro nuevos diterpenoides de una especie *Pseudopterogorgia* del mar Caribe no descrita anteriormente, morfológicamente similar a otras, pero químicamente única. Tres de ellos, los compuestos **9a**, **9b** y **10**, poseen esqueletos tricíclicos similares a las pseudopterosinas, mientras que el cuarto, **11**, es una quinona relacionada con el aglicón de las pseudopterosinas.²⁹ Sus estructuras fueron determinadas a partir de sus espectros de RMN y de interconversiones químicas, encontrándose en **10** la presencia de un grupo hidroperóxido terciario, lo que explica su descomposición

²⁸ Look, S. A.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3363.

²⁹ Harvis, C. A.; Burch, M. T.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4361.

espontánea para dar una mezcla de los monoacetatos **9a** y **9b** (Figura 4). Este grupo hidroperoxido no es una novedad en productos naturales marinos, ya que otros muchos hidroperoxidos se habían aislado previamente, siempre utilizando procedimientos de trabajo cuidadosos y condiciones muy suaves.³⁰

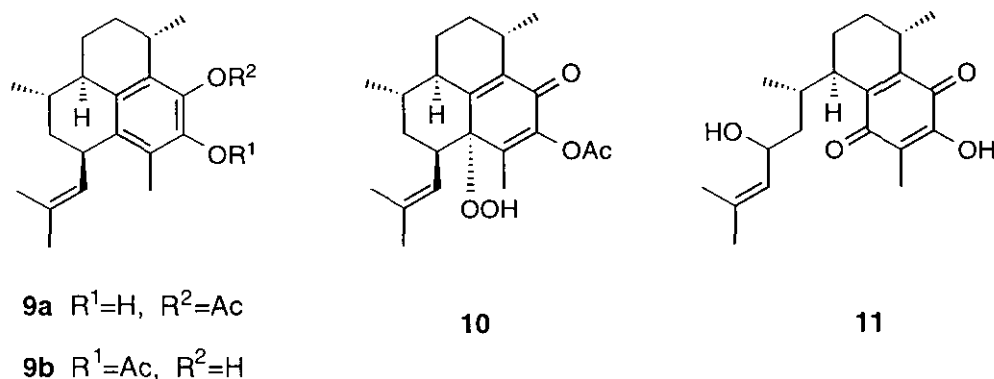


Figura 4

Finalmente, en 1990, se publicó el aislamiento de ocho nuevos diterpenos glicosidados, las pseudopterosinas E-L (**12-19**), junto con el aglicón metilado de la pseudopterosina E, a partir de extractos orgánicos de dos colecciones individuales de la gorgonia *Pseudoptero-gorgia elisabethae* del Atlántico tropical (Figura 5).³¹ Una colección de las Bermudas contenía las pseudopterosinas E-J, mientras que la K y la L fueron obtenidas a partir de una de las Bahamas. Los aglicones de las pseudopterosinas E (**12**) y F (**13**) son idénticos al de la pseudopterosina A (**1**), pero ambos tienen las unidades de azúcar (α -L-fucosa para la pseudopterosina E y α -D-arabinosa para la pseudopterosina F) unidas al hidroxilo en posición C-10, en lugar de C-9. La pseudopterosina G (**14**) y sus monoacetatos, las pseudopterosinas H-J (**15-17**), son glicósidos de α -L-fucosa en posición C-9. El aglicón de éstos, respecto a los aglicones de derivados de las pseudopterosinas E y F, es un epímero en el centro estereogénico C-7. Las

³⁰ Ver, por ejemplo: a) Guyot, M.; Davoust, D.; Belaud, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1905. b) Carté, B.; Kernan, M. R.; Barrabee, E. B.; Faulkner, D. J.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3528. c) Kobayashi, M.; Son, B.-W.; Kyogoku, V.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1667.

³¹ Roussis, V.; Wu, Z.; Fenical, W.; Strobel, S. A.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4916.

pseudopterinas K (**18**) y L (**19**) son α -L-fucósidos con el mismo esqueleto diterpénico de las pseudopterinas E y F, pero con el azúcar unida al hidroxilo en C-9. Sin embargo, los aglicones de las pseudopterinas K y L resultaron ser enantiómeros de los de las pseudopterinas E y F. La estructura de la pseudopterina F fue confirmada por análisis cristalográfico de rayos X, mientras que el resto fueron convertidas químicamente en derivados de ésta.

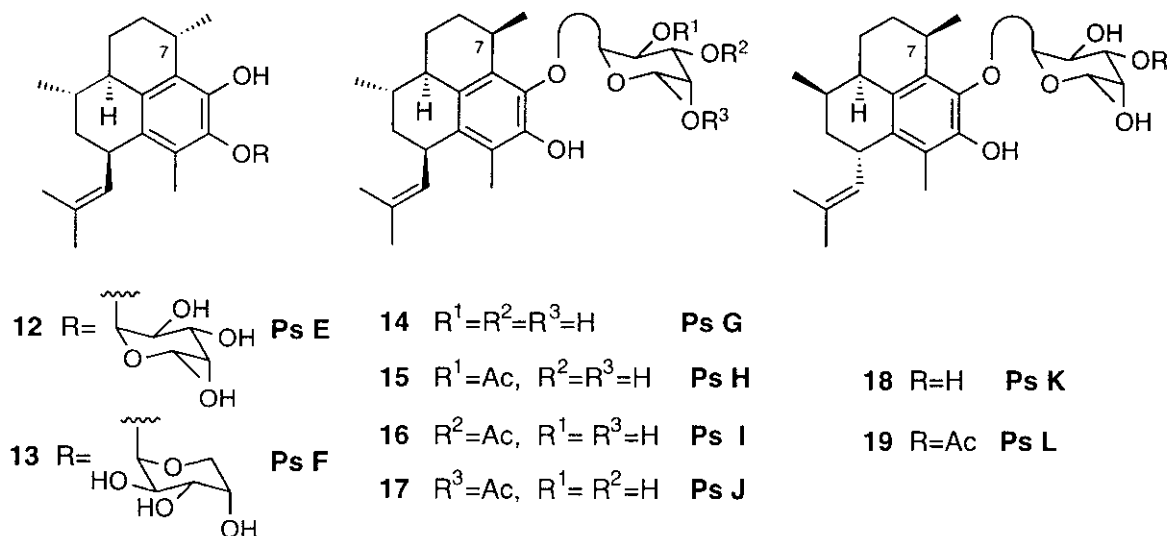


Figura 5

El coral azul *Heliopora coreulea* es el único miembro viviente del orden Coenothecalia de octocorales, y muestra escasas variaciones morfológicas respecto a un fósil que vivió en el Bajo Cretáceo.³² Se trata, pues, de un auténtico fósil viviente, y aunque hubo una época en que estuvo presente en todos los océanos del planeta, hoy se encuentra tan sólo en una región restringida del Pacífico Indo-Occidental, quizá como consecuencia de los cambios climáticos y la pérdida de su tolerancia a las bajas temperaturas.³³ *Heliopora coreulea* es también único dentro de estos corales porque posee un

³² Colgan, M. W. *The Cretaceous Coral Heliopora (Octocorallia, Coenothecalia)-a common Indo-Pacific reef builder*. En Eldredge, N.; Stanley, S. M., Eds. *Living fossils*; Springer-Verlag: New York, **1984**.

³³ Zann, L. P.; Bolton, L. *The distribution, abundance and ecology of the blue coral Heliopora coerulea (Pallas) in the Pacific Coral Reefs*; **1985**, *4*, 125.

esqueleto tubular sólido compuesto de aragonita fibrosa, parecido a los corales escleractinianos tipo arrecife.³⁴ La mayoría de los corales que se encuentran en los arrecifes de las aguas superficiales tropicales pertenecen a la subclase Hexacoralia, mientras que sólo unas pocas especies pertenecen a la clase Octocoralia. El coral azul *Heliopora coerulea* es uno de ellos. Así, en numerosas zonas, como son las paredes frontales de los arrecifes de los atolones del Pacífico, también asume el papel ecológico de constructor de la estructura del arrecife.³³

A pesar de que los octorales tales como los corales blandos o las gorgonia han sido sometidos a una exhaustiva investigación desde 1960, el coral azul no ha centrado la atención de los químicos orgánicos, probablemente debido a la suposición de que un coral duro no podría producir extractos orgánicos, al estar constituido en su mayor parte por un esqueleto calcáreo.³⁵ Sin embargo, el hallazgo de cantidades importantes de metabolitos bioactivos en los extractos orgánicos de otros corales duros³⁶ llevó al grupo de Higa a interesarse por los constituyentes del coral azul *Heliopora coerulea*. Así, en 1993, se aislaron las Helioporinas A-G (20-26)³⁷ (Figura 6), siete nuevos diterpenos bioactivos estructuralmente relacionados con las aglicones de los glicósidos obtenidos de la gorgonia *Pseudopterogorgia elisabethae*, pseudopterósinas y seco-pseudopterósinas. Todas las helioporinas fueron correlacionadas químicamente y su estereoquímica absoluta relacionada con la del aglicón de la pseudopterósina G (14). A diferencia de lo que ocurre con la *Pseudopterogorgia elisabethae*, que produce pseudopterósinas con aglicones de diferente estereoquímica, a partir de la *Heliopora coreulea* se aislaron metabolitos estereoquímicamente homogéneos. Estos compuestos contienen un

³⁴ a) Babcock, R. *Mar. Biol.* **1990**, *104*, 474. b) Ciereszko, L. S.; Karns, T. K. B. *Biology and Geology of Coral Reef*, Jones, O. A.; Endean, R., Eds.; Academic Press: New York, **1973**; pp. 183-203.

³⁵ Hay pocas publicaciones sobre metabolitos secundarios de corales duros. Ver, por ejemplo: a) Alam, M.; Sanduja, R.; Wellington, G. M. *Heterocycles* **1988**, *27*, 719. b) Sanduja, R.; Martin, G. E.; Weinheimer, A. J.; Alam, A. J.; Hossain, M. D.; Van der Helm, D. J. *Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 845. c) Fusetani, N.; Asano, M.; Hashimoto, K. *Comp. Biochem. Physiol.* **1986**, *85B*, 845.

³⁶ a) Sakai, R.; Higa, T. *Chem. Lett.* **1987**, 127. b) Higa, T.; Tanaka, J.; Kohagura, T.; Wauke, T. *Chem. Lett.* **1990**, 145.

³⁷ Tanaka, J.; Ogawa, N.; Liang, J.; Higa T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 811.

anillo metilendioxi-benceno, que es una funcionalidad extraña en compuestos marinos.³⁸

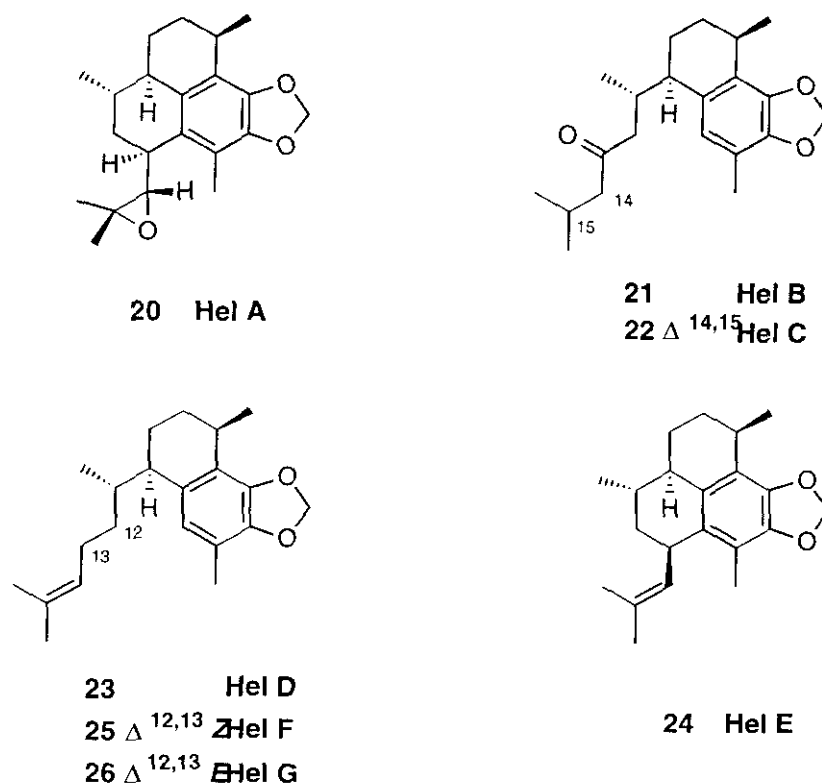


Figura 6

Las helioporinas no son los únicos metabolitos que se han encontrado en este coral azul, sino que también se han aislado otros diterpenos, las helioxenicinas A-C (Figura 7), a partir de un ejemplar de la clase Xenicane.³⁹ Estos diterpenos ya habían sido encontrados en el alcyoacean género *Xenia* y en otras especies de gorgonias.

³⁸ a) Higa, T. *Bioorganic Marine Chemistry*, Scheuer, P. J., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, **1991**, Vol. 4, pp. 33-90. b) Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J.; Steiner, J. L. R.; Corcoran, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6271.

³⁹ Tanaka, J.; Ogawa, N.; Liang, J.; Higa, T.; deNys, R.; Bowden, B. F.; Carroll, A. R.; Coll, J. C.; Bernardelli, G.; Jefford, C. W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9989.

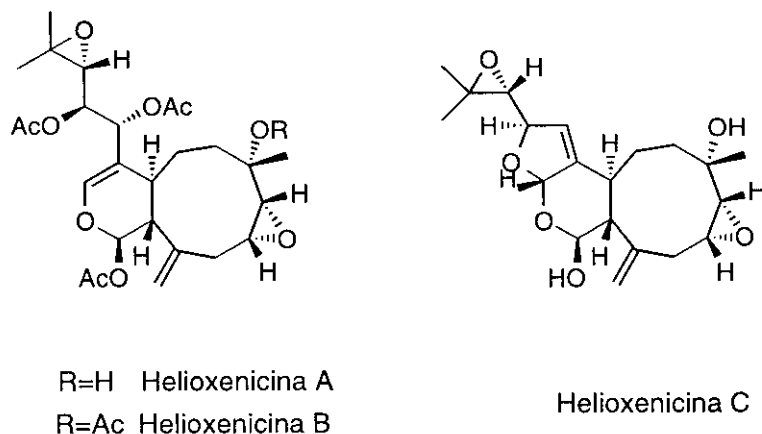


Figura 7

I.4.2. Importancia biológica

Las pseudopterosinas representan una nueva clase estructural de metabolitos que poseen propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Los primeros estudios ya habían demostrado que el género *Pseudopterogorgia* era una rica fuente de compuestos citotóxicos,⁴⁰ y agentes antiinflamatorios,⁴¹ y algunos extractos de estos organismos producían un efecto significativo de defensa contra peces carnívoros de los arrecifes.⁴²

Su potencia es equivalente, si no mayor, a la de las drogas antiinflamatorias existentes en el mercado, como la indometacina. Además, parecen actuar por medio de un mecanismo de acción farmacológica único, aunque todavía no está completamente definido, distinto de aquellos agentes antiinflamatorios que inhiben las ciclooxygenasas. Esto los hace particularmente atractivos desde el punto de vista biológico, ya que podrían conducir a nuevas rutas para el diseño y desarrollo estructural de fármacos para el tratamiento de

⁴⁰ Bandurraga, M.; Fenical, W.; Donovan, S. F.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6463.

⁴¹ a) Look, S. A.; Fenical, W.; Jacobs, R. S.; Clardy, J. *Pro. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 6238. b) Look, S. A.; Burch, M. T.; Fenical, W.; Qi-tai, Z.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5741.

⁴² Pawlik, J. R.; Burch, M. T.; Fenical, W. *J. Exp. Ecol. & Mar. Biol.* **1987**.

enfermedades que supongan un metabolismo anormal de fosfolípidos.

La pseudopterosina A inhibe la división celular en huevos fertilizados de erizo de mar, con un IC_{50} de $25\mu M$. Sin embargo, las pseudopterosinas A-D mostraron una acusada toxicidad en el intervalo de 50 mg/Kg en ratones. Por esta limitación el grupo de Fenical inició el estudio de *Pseudopterogorgia elisabethae* encontrada en otras regiones del mar Caribe y áreas tropicales del Atlántico. Así se aislaron las pseudopterosinas E-L. Éstas poseen una mayor capacidad antiinflamatoria, sobre todo la E, que además no es tóxica en ensayos en niveles que exceden los 300 mg/Kg ($LC_{50} > 500$ mg/Kg). En estudios celulares utilizando neutrófilos humanos, la pseudopterosina E inhibe la síntesis de leucotrienos, lo que sugiere que esta molécula podría ser un antagonista de lipoxigenasas o enzimas superiores en la cascada del ácido araquidónico. Los estudios posteriores han demostrado que la pseudopterosina E también inhibe la degranulación en las mismas células. Las investigaciones de Billah⁴³ apuntaban la posibilidad de que las pseudopterosinas A y E debieran su poder antiinflamatorio a su capacidad para funcionar como miméticos estructurales de fosfatidilinositol y así alterar en su nivel fundamental la generación de eicosanoides, diacilglicerol e inositolitiofosfato.

Las *seco*-pseudopterosinas muestran actividad antimicrobiana contra una amplia variedad de patógenos bacterianos y fúngicos. La *seco*-pseudopterosina A, por ejemplo, presenta una concentración mínima de inhibición contra el *Staphylococcus aureus* de $8\mu g/mL$. No obstante, más importante es su capacidad anti-inflamatoria y analgésica, también con potencias superiores a las drogas comercializadas. La *seco*-pseudopterosina A, en dosis de $50\mu g$, muestra una reducción del 69% de la inflamación en un ensayo en edema en oído de ratón.

La presencia de azúcares en estos compuestos parece ser esencial para su actividad como antiinflamatorios, ya que no se ha encontrado esta propiedad en otros diterpenos relacionados con éstos y aislados de especies del mismo género.⁴⁴

⁴³ Billah, M. M. *Ann. Rept. Med. Chem.* **1987**, *22*, 223.

⁴⁴ Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571.

Las Helioporinas A y B resultaron inactivas en los ensayos antiinflamatorios tópicos. Sin embargo, presentaron actividad antiviral, siendo el IC₅₀ contra el virus *Herpes Simplex* tipo-1 de 4 µg/mL para la Helioporina A (20) y de 1.6 µg/mL para la Helioporina B (21). En las Helioporinas C-G (22-26), por otro lado, se observó citotoxicidad, encontrándose valores de IC₅₀ en la línea P-388 que oscilan entre 1 y 7 µg/ml.

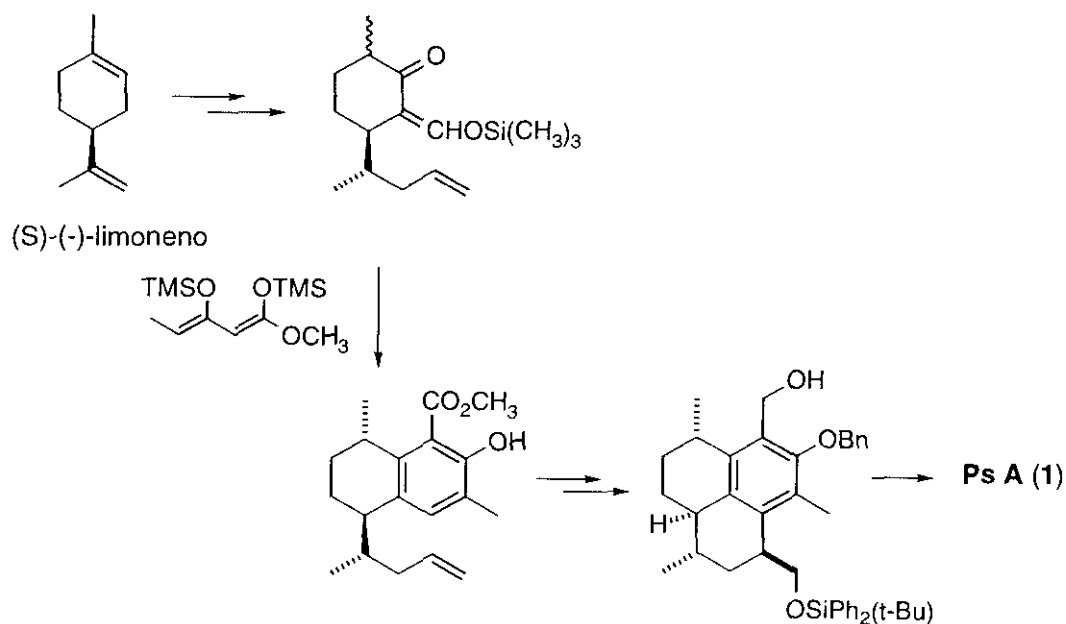
1.4.3. Síntesis totales previas de pseudopterosinas y seco-pseudopterosinas

Desde que se produjo el aislamiento y la identificación, tanto de las pseudopterosinas y seco-pseudopterosinas, como de las helioporinas A-G, se han realizado numerosos trabajos que pretenden llevar a cabo una aproximación sintética a estos productos. Así, se han publicado tres síntesis totales de las pseudopterosinas A (1) y E (12),^{45,46} y varias aproximaciones a compuestos tricíclicos relacionados con ellas. Las Helioporinas no han sido todavía sintetizadas.

La primera síntesis total de la (-)-pseudopterosina A (1), que permitiría también el acceso a las seco-pseudopterosinas A-D, fue publicada por Broka,⁴⁵ poco tiempo después de su aislamiento, y utiliza (S)-(-)-limoneno como producto de partida. Una vez realizadas las transformaciones oportunas sobre este sustrato, el anillo aromático fue construido por medio de un procedimiento previo consistente en la condensación con el 1,3-dieno adecuado y posterior tratamiento en medio básico. Finalmente, el tercer anillo del esqueleto de la molécula se formó por alquilación de Friedel-Crafts utilizando SnCl₄ como catalizador (*Esquema 1*).

⁴⁵ Broka, C. A.; Chan, S.; Peterson, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1584.

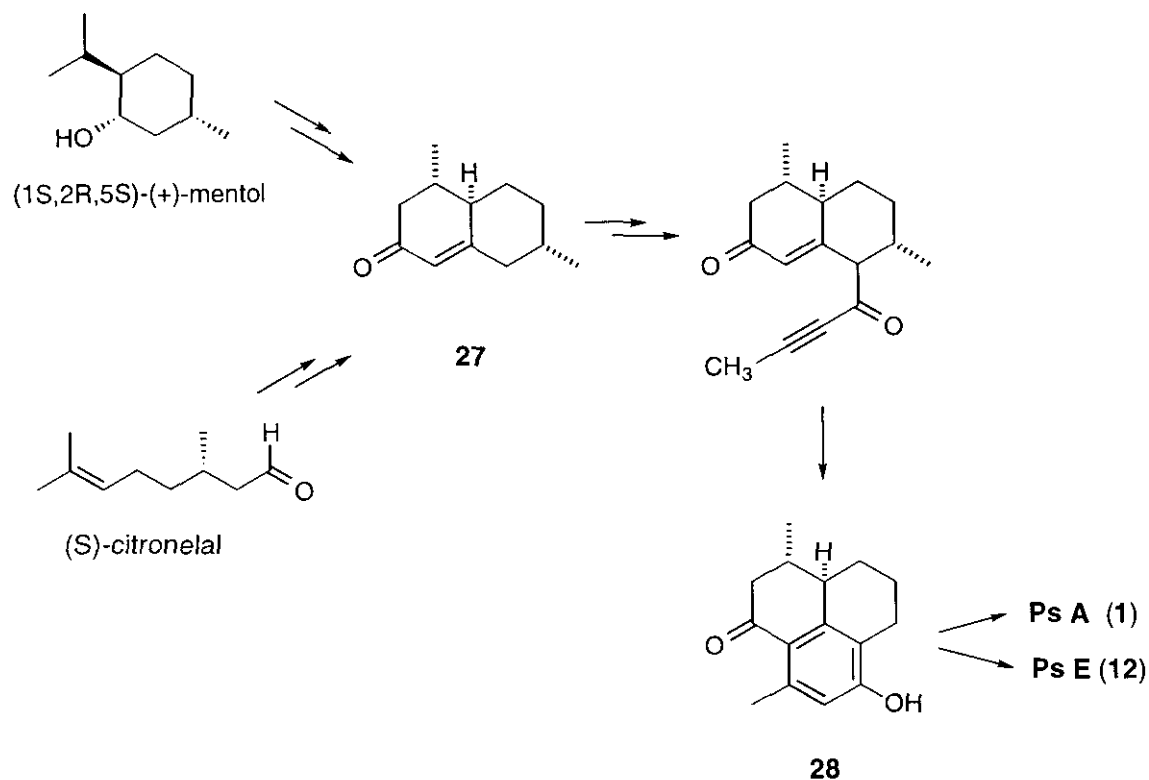
⁴⁶ a) Corey, E. J.; Carpino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5472. b) Corey, E. J.; Carpino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3857.



Esquema 1

Posteriormente, Corey^{46a} publicó una ruta de acceso a las pseudopterosinas A (**1**) y E (**12**), ésta última, con mucho, el miembro conocido más activo de la serie, vía el correspondiente aglicón y utilizando nuevas metodologías para la anelación aromática, elaboración selectiva de catecoles y α -fucosilación (*Esquema 2*). La síntesis supuso además la primera demostración de la estereoquímica absoluta *-L* en el anillo de fucosa presente en la pseudopterosina E, como cabía esperar dada la existencia de la forma *L*- en algas y otros organismos marinos.⁴⁷ Como intermediarios clave del proceso aparecen la cetona bicíclica **27** y el fenol tricíclico **28**, a los que se llegó, bien desde el (1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-mentol, o posteriormente y por medio de una ruta más simple y eficaz, a partir de (*S*)-citronela.^{46b} El núcleo tricíclico se completó por medio de un nuevo procedimiento consistente en la ciclación intramolecular en medio básico de una alquinilcetona previamente formada sobre la enona. La etapa final del proceso fue la introducción de la cadena lateral y del anillo de *L*-fucosa, en el caso de la pseudopterosina E (**12**) o de un derivado de *D*-xilopiranososa, para la pseudopterosina A (**1**), respectivamente.

⁴⁷ Flowers, H. M. *Adv. Carbohydr. Biochem.* **1981**, *39*, 279.



Esquema 1

Las síntesis comentadas tienen una característica común, y es que utilizan como producto de partida un derivado ciclohexánico, o un precursor de éste, sencillo y comercial, como base para construir el sistema tricíclico de la molécula y que, además, funciona como fuente de quiralidad.

I.4.4. Aproximaciones sintéticas previas a helioporinas, pseudopterosinas y seco-pseudopterosinas.

I.4.4.1. Síntesis de los aglicones de pseudopterosinas y seco-pseudopterosinas

Existen numerosas aproximaciones sintéticas a esta familia de diterpenos, entre las que podemos destacar, en primer lugar, las síntesis totales de sus aglicones.

Las primeras de estas síntesis, que datan de 1991, se deben al grupo de McCombie.⁴⁸ En todos los casos utilizó la 5-metoxi-1-tetralona (**29**) como producto de partida, siendo el intermedio clave un alcohol derivado de tetralina, **30**.^{48c} Para llegar a éste a partir de **29** se realizó una hidrogenación dirigida de un doble enlace endocíclico,⁴⁹ generado tras la reacción de Reformatsky que permitió introducir la primera cadena lateral, junto con la funcionalización selectiva de un grupo metileno bencílico, por medio de una oxidación bencílica. Después de adicionar MeCeCl_2 a la cetona formada, la estereoquímica del último centro quiral en la forma natural se estableció por medio de un tipo diferente de reducción dirigida, utilizando una hidrogenación iónica intramolecular⁵⁰ como nuevo método para controlar la estereoquímica (*Esquema 3*).

El aglicón de las pseudopterosinas (**32**) fue sintetizado a partir de **30**.⁵¹ La homologación, ciclación para generar el tercer anillo y posterior reducción de dicha tetralina dio lugar al hexahidrofenalenol, **31**, que fue metilado vía alcóxido-metalación dirigida para funcionalizar de forma adecuada el anillo

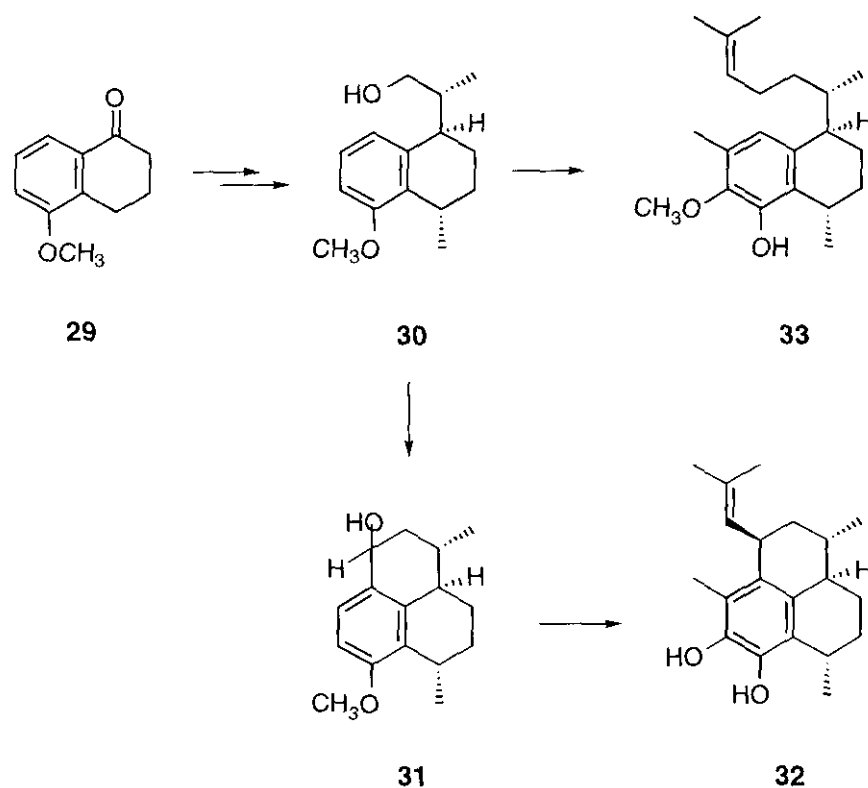
⁴⁸ a) McCombie, S. W.; Cox, B.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2087. b) Ganguly, A. K.; McCombie, S. W.; Cox, B.; Lin, S. I.; McPhail, A. T. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1269. c) McCombie, S. W.; Cox, B.; Lin, S. I.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2083.

⁴⁹ Thompson, H. W.; McPherson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6232.

⁵⁰ Para una revisión, ver: Kursanov, D. N.; Parner, Z.; Loim, N. M. *Synthesis* **1974**, 633. Véase también: Anwar, S.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 831.

⁵¹ Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571.

aromático. Por último, la introducción del sustituyente pseudoaxial en C-1 permitió obtener el aglicón de las pseudopterosinas (**32**) a partir de un nitrilo. El mismo intermedio, **30**, sirvió también como punto de partida para la obtención del aglicón de la *seco*-pseudopterosina, **33**, al que se llegó con un esterocontrol relativo >20:1 en cada centro estereogénico. La elaboración final de la cadena lateral y la sustitución adecuada en el anillo aromático proporcionó el éter metílico del aglicón de las *seco*-pseudopterosinas (**5-8**).

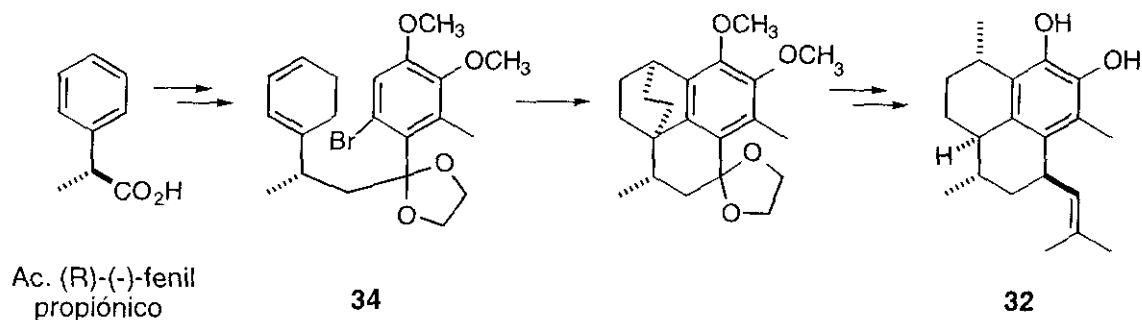


Esquema 3

Posteriormente, Buszek publicó una síntesis total del aglicón de las pseudopterosinas A y E (**32**) por medio de una nueva cicloadición intramolecular Diels-Alder de un bencino con un ciclohexadieno sustituido.⁵² La síntesis comenzó con el ácido comercial (R)-(-)-fenilpropiónico que permitió obtener un intermedio clave, el dieno **34**, que se sometió a la cicloadición

⁵² Buszek, K. R.; Bixby, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9129.

intramolecular (*Esquema 4*). Por medio de esta ruta se llegó a una mezcla de los correspondientes aductos diastereoisómeros, que se separaron por cromatografía, continuando la síntesis con el isómero adecuado hasta **32**.



Esquema 4

I.4.4.2. Estrategias basadas en la utilización de complejos

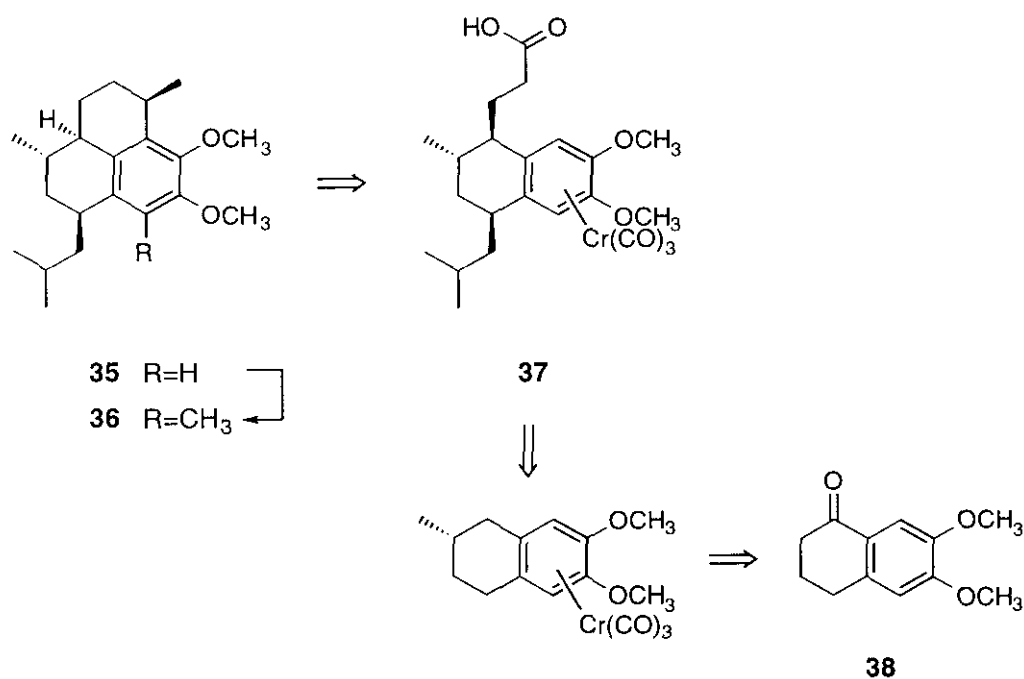
π^6 -areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$

Schmalz y sus colaboradores han desarrollado durante los últimos años una serie de metodologías encaminadas hacia la síntesis de pseudopterosinas, *seco*-pseudopterosinas y helioporinas, basadas en la química de cromocarbenos, y utilizando complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$, que permiten introducir los sustituyentes adecuados sobre el núcleo central de la molécula de forma estereoselectiva. El grupo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ actúa por una parte como activante, potenciando la acidez en las posiciones bencílicas (y arílicas), y por otra como grupo estereodirigente, bloqueando una de las caras π - del areno y obligando así a los reactivos a aproximarse por la cara opuesta.⁵³ De esta forma, la información estereoquímica absoluta se transmite por medio de un complejo π quiral de un ligando aquiral.

Dentro de este contexto, se ha descrito la síntesis enantio- y diastereoselectiva de varios hidrofalenos sustituidos, entre ellos el compuesto

⁵³ Davies, S. G.; Coote, S. J.; Goodfellow, C. L. *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 2; Liebeskind, L. S., Ed. JAI Press, 1991, 1.

36,⁵⁴ análogo hidrogenado de la helioparina E (**24**) y de la pseudopterosina G (**14**). El esquema sintético se centra fundamentalmente en la reactividad de los complejos areno-Cr(CO)₃ debiendo destacarse que casi la totalidad de la síntesis, que se inició a partir de la 6,7-dimetoxi-1-tetralona (**38**), se llevó a cabo manteniendo el ligando Cr(CO)₃ complejado sobre el anillo aromático (*Esquema 5*). Los pasos clave de esta aproximación son dos reacciones sucesivas de desprotonación bencílica regio y diastereoselectiva seguida de alquilación, que se realizaron en condiciones suaves gracias a la presencia del ligando Cr(CO)₃. De esta manera se garantizó la configuración adecuada en los dos sustituyentes bencílicos de **37**. La ciclación tipo Friedel-Crafts dio lugar a la formación del tercer anillo del esqueleto de la molécula. Sin embargo, el proceso de metilación del anillo aromático, para obtener **36** a partir de **35**, que sería la última etapa de la ruta, resultó problemática, llegándose a cantidades significativas de productos fenólicos no deseados, como consecuencia de la pérdida de uno de los grupos metoxilo.



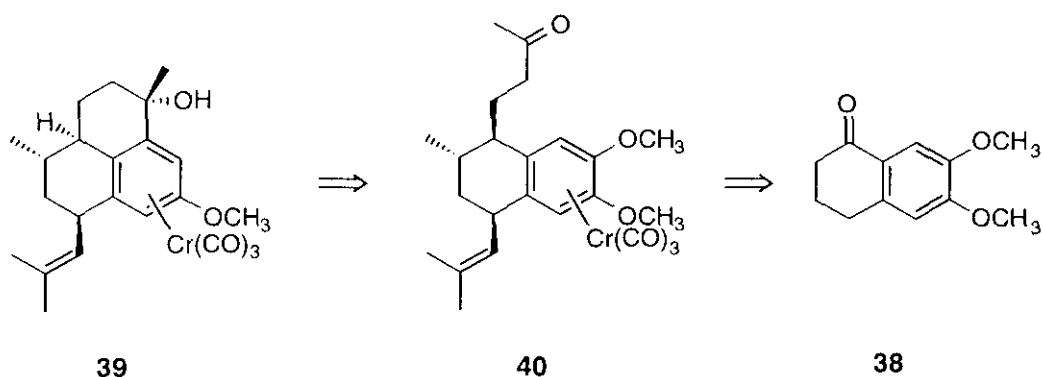
Esquema 5

Posteriormente, se publicaron nuevos resultados experimentales sobre la

⁵⁴ Schmalz, H.-G.; Schwarz, A.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6861.

síntesis de una serie de compuestos con el mismo esqueleto, pero conteniendo la cadena lateral insaturada de isobutenilo, presente en algunos de los productos naturales.⁵⁵

El derivado racémico **40** fue preparado también a partir de **38** por una secuencia de dos pasos sucesivos de desprotonación bencílica/alquilación a partir del correspondiente complejo $\text{Cr}(\text{CO})_3$. La ciclación se llevó a cabo, en este caso, aplicando un nuevo protocolo para la adición radical intramolecular mediada por ioduro de samario (II) a complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$,⁵⁶ seguida por una transferencia de un único electrón (SET). De esta forma se llegó, con pérdida regioselectiva de uno de los grupos metoxilo, al derivado **39**, un monodemetoxilado-hidrofenaleno posible precursor, altamente funcionalizado, de las pseudopterosinas (*Esquema 6*).



Esquema 6

El propio Schmalz había llevado a cabo, poco tiempo antes, la síntesis total del (1*S*,4*S*)-7,8-dihidroxicalameneno (**41**),⁵⁷ producto de hidrogenación de otros sesquiterpenos aislados de la planta *Guardiola Platyphylla*,⁵⁸ estructuralmente relacionados con los aglicones de las *seco*-pseudopterosinas y las helioporinas, y que han demostrado tener una potente actividad anti-

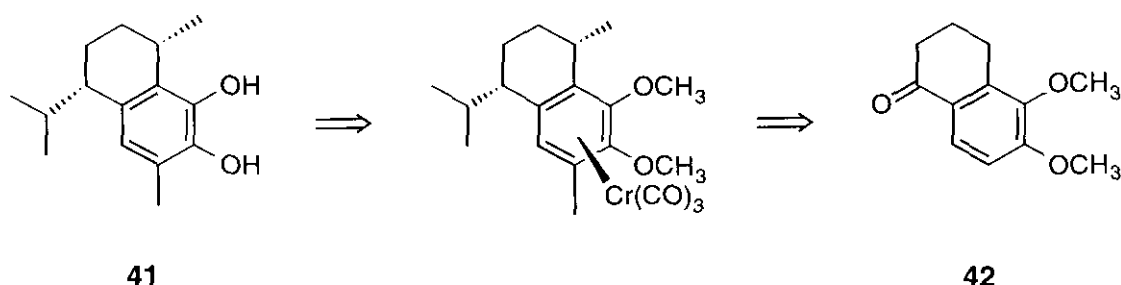
⁵⁵ Schmalz, H. -G.; Siegel, S.; Schwarz, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2947.

⁵⁶ Schmalz, H. G.; Siegel, S.; Bats, J. W. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **1995**, *36*, 2383.

⁵⁷ Schmalz, H.-G.; Hollander, J.; Arnold, M.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6259.

⁵⁸ Wahyuono, S.; Hoffmann, J. J.; Bates, R. B.; McLaughlin, S. P. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2175.

bacteriana contra un gran número de patógenos. La síntesis aprovecha igualmente la reactividad de los complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$, en una secuencia que supone dos pasos sucesivos de desprotonación bencílica/alquilación y que utiliza como producto de partida la 5,6-dimetoxi-1-tetralona (**42**) (*Esquema 7*).



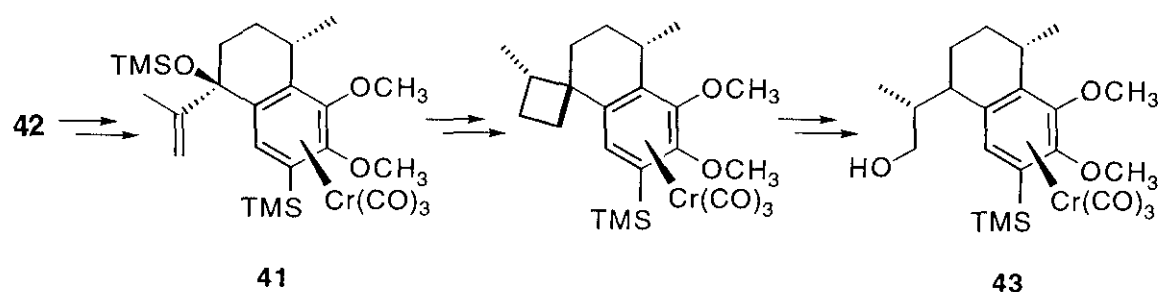
Esquema 7

En todas las aproximaciones descritas hasta el momento, los derivados 1,4-*cis*-disustituídos de 5,6- ó 6,7-dimetoxitetralina se prepararon eficientemente por sucesivas desprotonaciones/alquilaciones de ambas posiciones bencílicas del correspondiente complejo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ no racémico. Sin embargo, un buen número de productos naturales interesantes, incluyendo la *seco*-pseudopterosina A y otros derivados del diterpeno serrulatano,⁵⁹ pueden considerarse como derivados de la 5,6-dimetoxitetralina con sustituciones anulares *trans*.

Considerando este caso y dentro de esta misma línea de trabajo, la α -tetralona **42** también ha sido producto de partida para llegar enantioselectivamente a otros derivados funcionalizados del hidronaftaleno (**43**) relacionados con las *seco*-pseudopterosinas⁶⁰ (*Esquema 8*), por medio de transformaciones diastereoselectivas de complejos π^6 -areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ quirales. Sin embargo, la síntesis pretendida del aglicón de las *seco*-pseudopterosinas, **33**, no pudo completarse y el intermedio más próximo obtenido fue **43**.

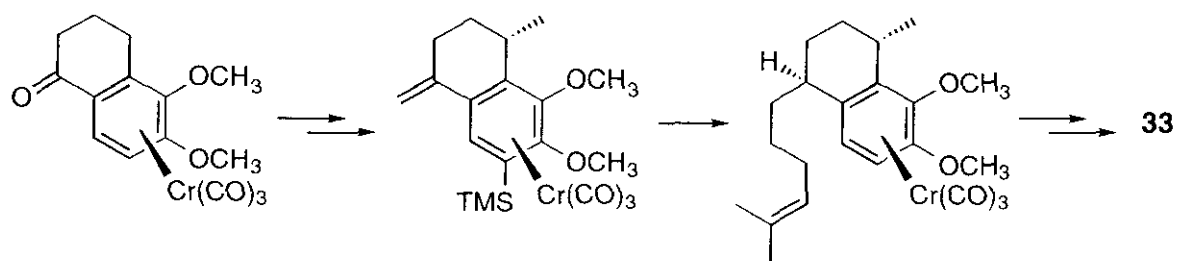
⁵⁹ a) Tippet, L. M.; Massy-Westtrops, R. A. *Phytochem.* **1993**, *33*, 417. b) Croft, K. D.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Proudfoot, G. M. *Aust. J. Chem.* **34**, 1951.

⁶⁰ Schmalz, H.-G.; Majdalani, A.; Geller, T.; Hollander, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4777.



Esquema 8

La idea original (*Esquema 9*) suponía que la configuración *trans* de las dos cadenas laterales bencílicas del esqueleto de tetralina podría establecerse por medio de una hidrogenación iónica estereoespecífica⁶¹ de un intermedio como el indicado, con un doble enlace exocíclico.



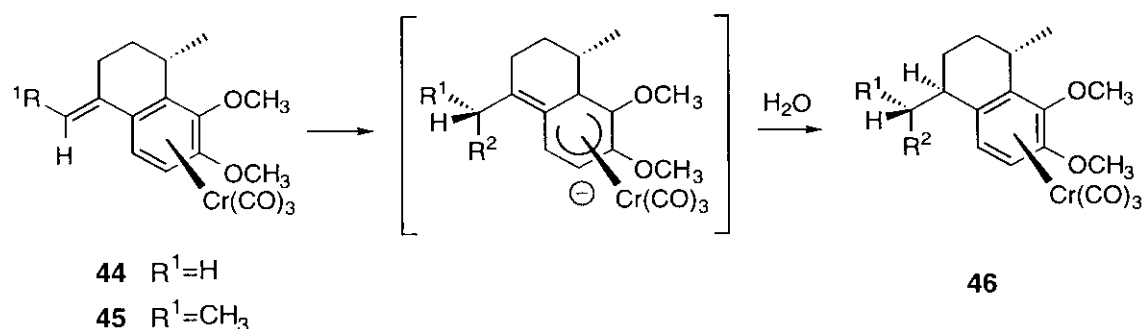
Esquema 9

Recientemente, Schmalz ha publicado la síntesis del análogo demetilado del aglicón de la *seco*-pseudopterosina, a partir del mismo complejo quiral de la tetralona **42** con alto grado de regio y diastereocontrol, basándose también en la reactividad específica de la subestructura areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$.⁶² La configuración *trans* de los dos sustituyentes bencílicos está asegurada, teniendo en cuenta que la adición de un nucleófilo al doble enlace de un complejo del tipo **44** debería conducir a un intermedio aniónico que sería diastereoselectivamente protonado por la cara π menos impedida para proporcionar un producto con

⁶¹ a) Ver, por ejemplo: Kursanov, D. N.; Parner, Z.; Loim, N. M. *Synthesis* **1974**, 633. b) Anwar, S.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 831.

⁶² Majdalani, A.; Schmalz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4545.

configuración *trans*, del tipo **46** (*Esquema 10*). Así, la adición conjugada de 4-metil-3-pentenil-litio al complejo **44** y posterior protonación diastereoselectiva conduciría al aglicón de las *seco*-pseudopterosinas. Sin embargo, no se ha podido llegar a éste debido a las dificultades encontradas en la síntesis del intermedio clave **45**.

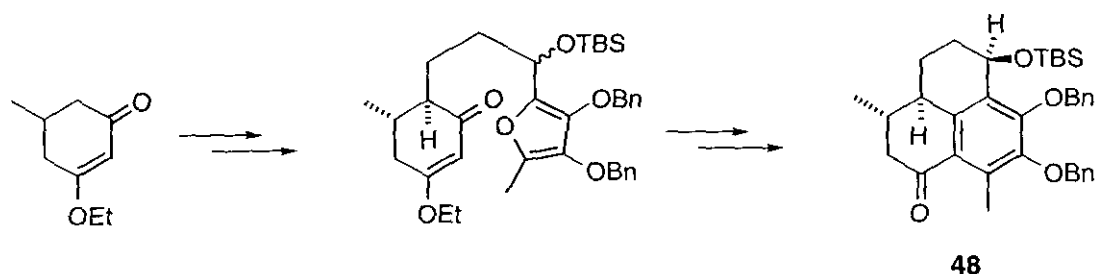


Esquema 10

I.4.4.3. Otras aproximaciones

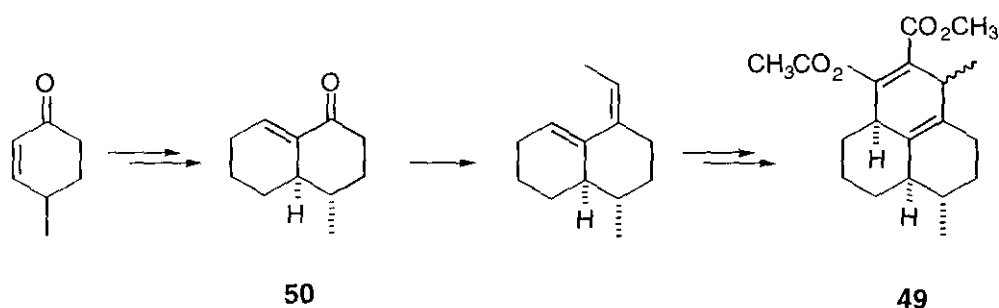
Kozikowski publicó en 1991 una de las primeras aproximaciones generales a las pseudopterosinas y a sus estereoisómeros en C-11 y C-13.⁶³ La construcción del esqueleto tricíclico de las pseudopterosinas se realizó por medio de una reacción de Diels-Alder entre un derivado de β -nitroacrilato y un sililoxidieno derivado de (*S*)-carvona. La (*S*)-carvona fue seleccionada como fuente de quiralidad para el anillo A del sistema tricíclico. Así, sintetizó las amidas **47a** y **47b** (*Esquema 11*), que poseen los rasgos estructurales de los esqueletos tricíclicos de las pseudopterosinas. Además, el grupo amida podría dirigir la adición de hidrógeno al doble enlace C11-C14 desde el mismo lado, por coordinación con el catalizador en una reacción de hidrogenación homogénea, o desde el opuesto, por impedimento estérico en una hidrogenación heterogénea. El anillo B fue creado por una reacción de Diels-Alder, mientras que una alquilación intramolecular dio lugar al anillo C, según

⁶³ Kozikowski, A. P.; Wu, J. P. *Synlett* **1991**, 465.



Esquema 12

Ecklund publicó en 1995 la síntesis de un derivado tricíclico de hexahidrofenaleno, (\pm) -(**49**),⁶⁶ precursor potencial para la síntesis de las pseudopterosinas, en cinco pasos a partir de la 4-metil-ciclohex-5-enona, utilizando como intermedio clave la decalona insaturada **50**, generada a partir de una condensación aldólica intramolecular. El tercer anillo del sistema se formó por una reacción de Diels-Alder con acetilendicarboxilato de dimetilo, siendo posteriormente aromatizado (*Esquema 13*).

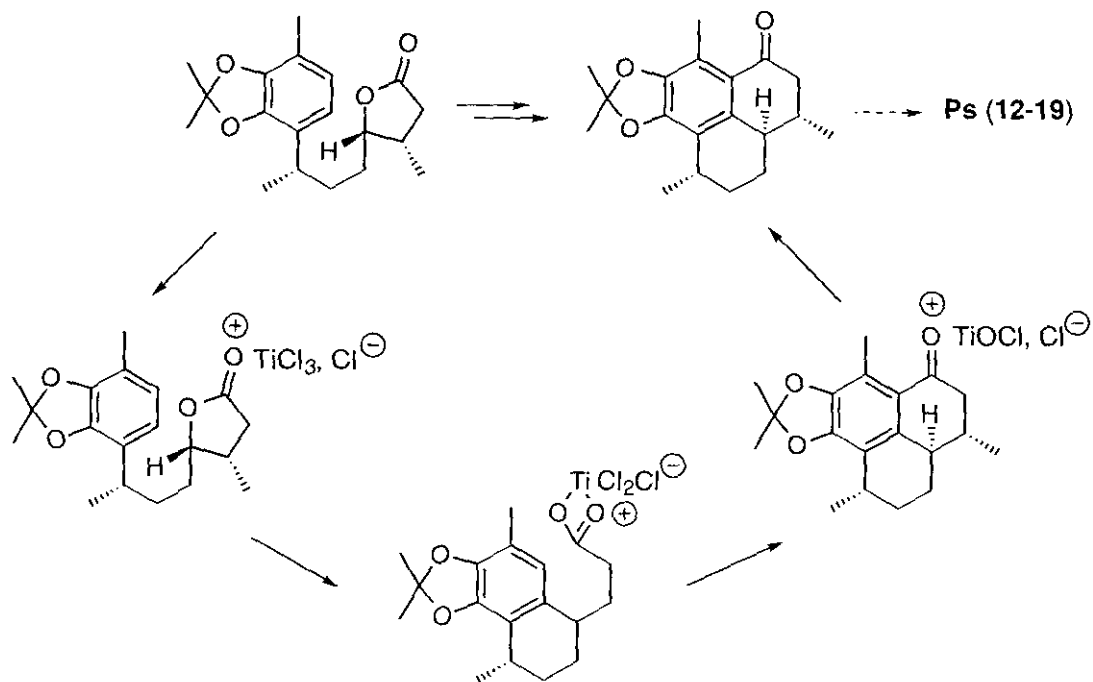


Esquema 13

Por otra parte, Harrowven publicó los estudios preliminares para una nueva aproximación sintética a las pseudopterosinas tricíclicas (**12-19**), basada en una serie de reacciones en cascada⁶⁷ consistente en una alquilación de Friedel-Crafts mediada por ácidos de Lewis, seguida de una acilación de Friedel-Crafts (*Esquema 14*), lo que permitiría la elaboración del sistema tricíclico de la molécula.

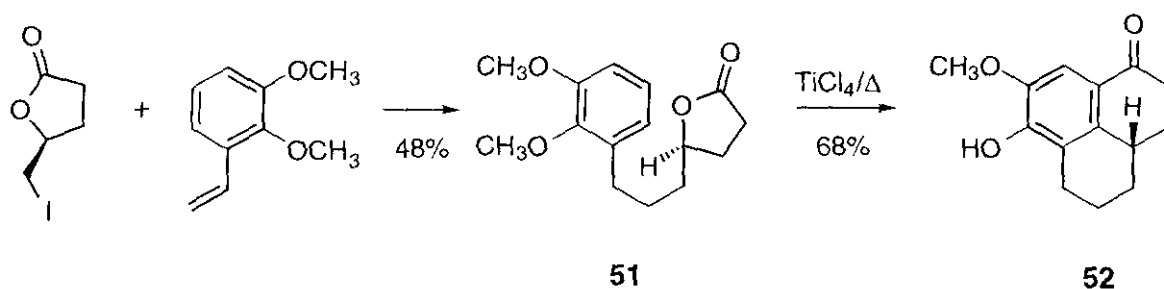
⁶⁶ Ecklund, L.; Sarvary, I.; Frejd, T. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans.* **1995**, 303.

⁶⁷ Harrowven, D. C.; Dennison, S. T.; Howes, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4243.



Esquema 14

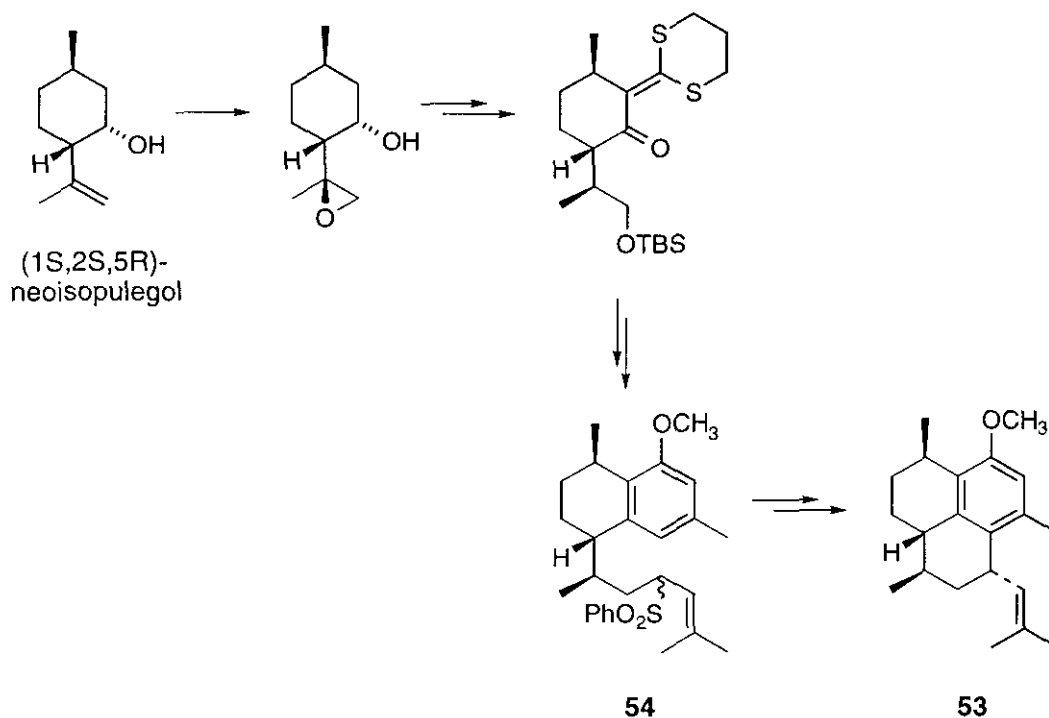
Con el fin de comprobar la validez de una estrategia de este tipo, se llevó a cabo la síntesis de un análogo más simple, **51**, cuyo tratamiento con TiCl_4 dio lugar a la cetona tricíclica esperada **52** (Esquema 15).



Esquema 15

Kocienski publicó en 1996 otra aproximación a las pseudopterosinas, llegando al núcleo tricíclico de éstas por medio de tres reacciones catalizadas por ácidos de Lewis: la apertura reductiva de un epóxido con inversión, la ciclación de un ditioacetal de una α -hidroxicetona sobre un areno, y una anelación estereoselectiva utilizando una sulfona alílica como electrófilo

(Esquema 16).⁶⁸ Se trata de una síntesis altamente estereoselectiva del derivado tricíclico **53**, cuyo enantiómero ya había sido convertido por Corey en la pseudopterosina A.⁶⁹



Esquema 16

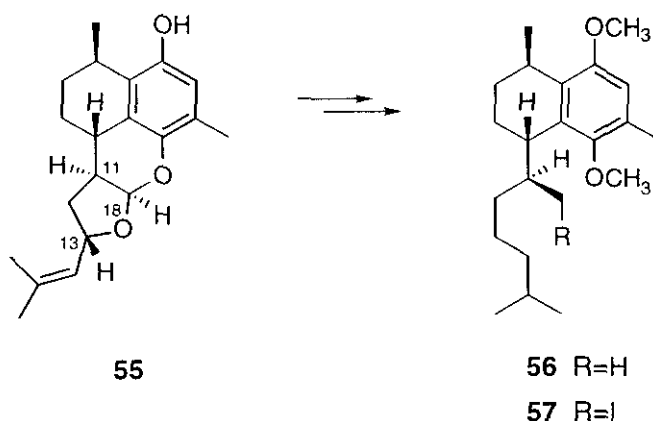
La síntesis comenzó con la epoxidación altamente estereoselectiva dirigida por un grupo hidroxilo del (1S,2S,5R)-neoisopulegol, fácilmente accesible a partir del (1R,2S,5R)-isopulegol, comercial. El paso crítico del proceso fue la conversión del ditionoacetal indicado al anillo aromático, para cuyo éxito resultaba crítica la estructura del ditionoacetal de la cetena. Finalmente, el tratamiento de una mezcla de las sulfonas **54** con EtAlCl₂ dio lugar al producto tricíclico **53**, como mezcla de diastereoisómeros, predominando la estereoquímica deseada. Teniendo en cuenta que al (1R,2R,5S)-neoisopulegol, enantiómero del producto de partida, se puede llegar a partir de (S)-citronelal,

⁶⁸ Gill, S.; Kocienski, P.; Kohler, A.; Pontiroli, A.; Qun, L. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1996**, 1743.

⁶⁹ Corey, E. J.; Carpino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3857

que ya había sido utilizada por Corey en su síntesis total de las pseudopterosinas,⁶⁹ ambas series enantioméricas de los aglicones de las pseudopterosinas son accesibles por esta ruta.

También debemos mencionar una ruta hacia determinados análogos de las *seco*-pseudopterosinas basada en la reducción selectiva del serrulatenol (**55**).⁷⁰ Es una aproximación alternativa que utiliza diterpenos serrulatanos de *Eremophila rotundifolia*,⁷¹ procedente de las regiones áridas de Australia, como productos de partida para poder acceder a compuestos relacionados con las *seco*-pseudopterosinas, pero con diferente estereoquímica. El serrulatenol es el único serrulatanol que permitió el acceso a un sistema de sustitución 5,8-dioxigenado, el análogo al sistema 7,8-dioxigenado de *seco*-pseudopterosina preparado. La ruta consistió en la deoxigenación del serrulatenol en C-13 y C-18, que dio lugar al 5,8-dimetoxiserrulatenol **56**. La reacción se llevó a cabo por medio de una hidrogenolisis catalítica y ruptura del enlace alílico C-O mediante el sistema Li/NH₃, seguida por deoxigenación en C-18 vía reducción con *n*-Bu₃Sn del derivado iodado en C-18 (**57**) (Esquema 17).



Esquema 17

I.5. PLAN DE TRABAJO

⁷⁰ Cowin, L. M.; Massy-Westropp, R. A. *J. Natl. Prod.* **1992**, *55*, 1709.

⁷¹ Abell, A. D.; Horn, E.; Jones, J. P.; Snow, M. R.; Massy-Westropp, R. A.; Riccio, R. *Aust. J. Chem.* **1985**, *32*, 1837.

Después de estudiar los antecedentes bibliográficos sobre esta familia de diterpenos de origen marino, la primera observación que puede realizarse es que, hasta el momento, sólo las pseudopterosinas A (**1**, pág.14) y E (**12**, pág.17) han llegado a sintetizarse. El resto de los compuestos, entre ellos las series completas de helioporinas (**20-26**, pág.19) y *seco*-pseudopterosinas (**5-8**, pág.15), no han sido preparadas. Además, tanto las síntesis totales de las pseudopterosinas A y E, como las síntesis de los aglicones, y, en general, las aproximaciones sintéticas a pseudopterosinas, *seco*-pseudopterosinas y helioporinas, son procesos largos y costosos, con rendimientos globales bajos, y en algunos casos, presentan importantes limitaciones. Por ejemplo, en las aproximaciones basadas en los complejos areno-Cr(CO)₃ las condiciones de reacción son críticas y los intermedios de difícil manejo.

Aunque algunas de las rutas se basan en aproximaciones metodológicamente interesantes, los resultados no son totalmente satisfactorios, ya que no es posible acceder a las moléculas objetivo, y, en ocasiones, los derivados más cercanos sintetizados están aún lejos de éstas. Esto ocurre por ejemplo en la síntesis de Kozikowski,⁷² que llega a las amidas **47a/47b** (pág. 33), cuya transformación en el aglicón de las pseudopterosinas tricíclicas no parece inmediata. Lo mismo podría decirse sobre los intermedios derivados de fenaleno **48** (pág. 34) y **49** (pág. 34). En otros casos, como por ejemplo en la aproximación en cascada publicada por Harrowven,⁷³ tan sólo se tienen resultados preliminares utilizando sustratos modelo muy sencillos, por lo que la validez del procedimiento para otros productos más elaborados está aún por demostrar.

En los trabajos de Schmalz, si bien se trata de estrategias de gran versatilidad que ha permitido la síntesis de numerosos productos relacionados con estos diterpenos, no ha sido posible solventar algunas dificultades, como la introducción del grupo metilo aromático en el análogo hidrogenado de la helioporina E y la pseudopterosina G, que se produjo con muy bajo rendimiento,

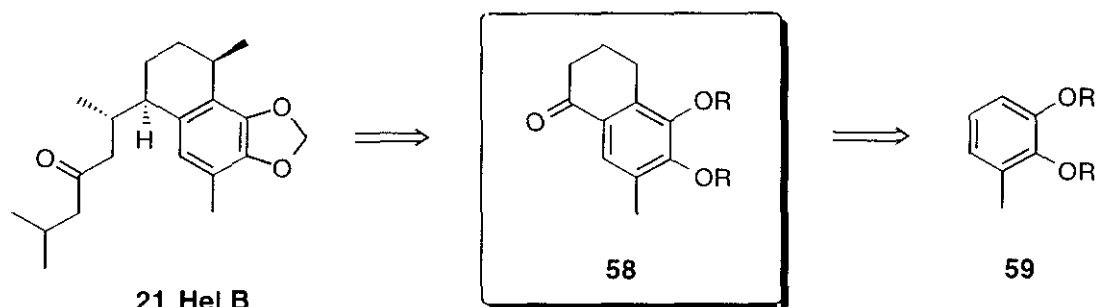
⁷² Kozikowski, A. P.; Wu, J. P. *Synlett* **1991**, 465.

⁷³ Harrowven, D. C.; Dennison, S. T.; Howes, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4243.

y dando lugar a reacciones laterales de desprotección de los hidroxilos fenólicos.⁷⁴ Algo similar ocurre con el grupo metilo de la cadena lateral de las *seco*-pseudopterosinas,⁷⁵ de la misma forma que otras veces se produce la eliminación no deseada de uno de los grupos metoxilo aromáticos.⁷⁶

En cuanto a las helioporinas, las aproximaciones sintéticas no consideran la presencia del grupo benzodioxol, sino que todas ellas proponen la síntesis de los correspondientes derivados dimetoxilados, lo que puede no resultar del todo conveniente dados los problemas que puede conllevar la desprotección y posterior protección del grupo 1,2-diol en la etapa final de la síntesis.

Ante estos precedentes, nos hemos propuesto llevar a cabo una aproximación sintética a la helioporina B, ya que, a partir de ella, Higa⁷⁷ ha establecido adecuadas correlaciones químicas con las restantes helioporinas. Dada la similitud estructural entre los compuestos de la familia, dicha aproximación sintética debe permitir también acceder a todos ellos realizando sólo ligeras modificaciones en el procedimiento. El esquema retrosintético para esta molécula se basará en la desconexión entre el núcleo central de la misma y la cadena lateral, y presentará la 1-tetralona **58** como intermedio clave del proceso global (*Esquema 18*).



Esquema 18

La aproximación sintética se basará, por tanto, en tres etapas

⁷⁴ Schmalz, H.-G.; Schwarz, A.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6861.

⁷⁵ Schmalz, H.-G.; Majdalani, A.; Geller, T.; Hollander, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4777.

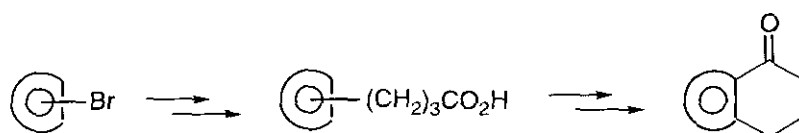
⁷⁶ Schmalz, H. -G.; Siegel, S.; Schwarz, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2947.

⁷⁷ Tanaka, J.; Ogawa, N.; Liang, J.; Higa T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 811.

fundamentales, como son:

1. Construcción del sistema de 1-tetralona.

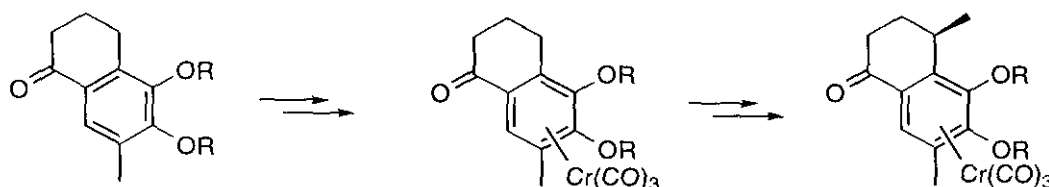
El esqueleto fundamental común a todos los compuestos de esta familia se llevará a cabo utilizando una secuencia acoplamiento cruzado de Suzuki-acilación de Friedel-Crafts. La reacción de acoplamiento permitirá introducir sobre el anillo aromático la cadena lateral cuya posterior ciclación dará lugar al núcleo de 1-tetralona (*Esquema 19*). Esta metodología nos permitirá, por una parte tener los sustituyentes apropiados en el anillo aromático cuya transformación posterior permita llegar, en cada caso, a las moléculas objetivo, y, por otra, al tratarse de una metodología versátil, el acceso a toda una serie de tetralonas interesantes por sí mismas como intermedios en la síntesis de productos más complejos.



Esquema 19

2. Introducción del metilo en posición bencílica.

Una vez construido el núcleo central de la molécula, la introducción del resto metilo angular que aparece en la posición bencílica tanto de la heiloporina B como de los demás diterpenos de la familia, se pretende realizar por medio de una metodología basada en la química de los complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$.



58

Esquema 20

3. Introducción de la cadena lateral.

En principio se pretende llevar a cabo la construcción de la cadena lateral presente en la helioporina B, ya que, como se ha indicado previamente, a partir de ésta, y por medio de transformaciones sencillas, puede accederse tanto a los compuestos bicíclicos como a los tricíclicos de la serie. La elaboración de esta cadena lateral se realizará en sucesivas etapas de síntesis incorporando fragmentos de un número pequeño de átomos de carbono.

CAPITULO II.

**CONSTRUCCION DEL
SISTEMA DE 1-TETRALONA**

II. CONSTRUCCION DEL SISTEMA DE 1-TETRALONA POR LA SECUENCIA ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-ACILACION DE FRIEDEL-CRAFTS

II.1. SINTESIS PREVIAS DE α -TETRALONAS

II.1.1. Aspectos Generales

Existen un buen número de aproximaciones sintéticas en la bibliografía que permiten el acceso a 1-tetralonas diferentemente sustituidas, tanto en el anillo aromático como en el ciclohexánico. Las primeras se remontan a muchos años atrás, y en la mayoría de los casos utilizan reacciones de Friedel-Crafts, tanto para la introducción de la cadena hidrocarbonada sobre el núcleo aromático, como para la ciclación intramolecular de ésta, que da lugar al segundo anillo de la molécula. Sin embargo, también existen otras estrategias que no se basan en reacciones de este tipo, como son las que suponen la aromatización de sistemas cíclicos de seis miembros previamente formados, utilizando condiciones extremas y con rendimientos, en general, moderados,⁷⁸ o la oxidación de la correspondiente tetralina.⁷⁹ En otras ocasiones, el sustrato de partida es un sistema acíclico policarbonílico o poliinsaturado, que da lugar, tras tratamiento con un catalizador metálico, a un derivado de tetralona,⁸⁰ o bien el propio antraceno, cuya oxidación electroquímica ha servido para llegar a las correspondientes tetralonas.⁸¹ También se han utilizado acoplamientos

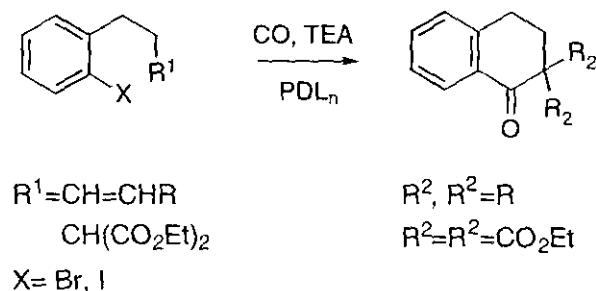
⁷⁸ Ver, por ejemplo: Hegde, S. G.; Kassim, A. M.; Ingrim, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8395.

⁷⁹ Bijoy, P.; Subba Rao, G. S. R. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2701.

⁸⁰ a) *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2401. b) Hall, C. W.; Matthews, J. L.; Steel, P. G. *J. Chem. Res. (s)* **1994**, 360.

⁸¹ Yang, Z.; Cui, Y. X.; Wong, H. N. C.; Wang, R. J.; Mak, T. C. W.; Chang, H. M.; Lee, C. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3293.

cruzados intramoleculares con carbonilación simultánea para acceder a 1-tetralonas. Así, la reacción de ciclación carbonilativa catalizada por Pd de derivados de haluros aromáticos conteniendo grupos ω -alqueno o ω -acilo genera tetralonas α -sustituídas respecto al grupo carbonilo⁸² (Esquema 21).

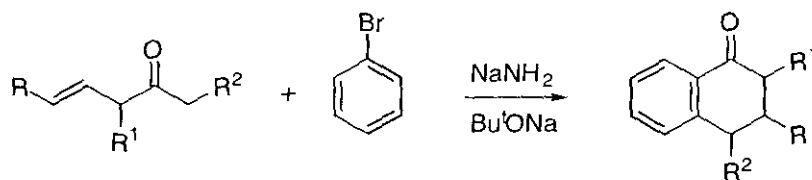


Esquema 21

Por otro lado, hay un grupo importante de aproximaciones que se basan en procesos tándem adición-ciclación. Entre éstas comentaremos algunas de las más interesantes.

a) *Condensación entre enolatos de cetonas α,β -insaturadas y bencino.*

Este método permite la obtención de tetralonas sustituidas en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo no aromático (Esquema 22).⁸³



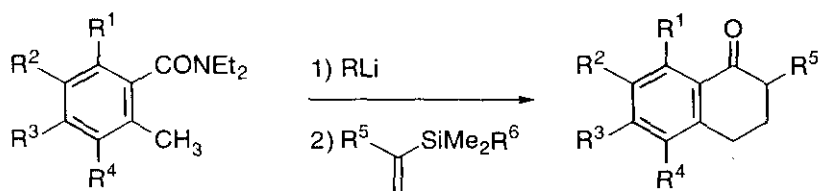
Esquema 22

⁸² Ver, por ejemplo: a) Tour, J. M.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8289. b) Negishi, E.; Tour, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4869. c) Negishi, E.; Sawada, H.; Tour, J. M.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 913. d) Zhang, Y.; O'Connor, B.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5588. e) Shimoyama, I.; Zhang, Y.; Wu, G.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2841. f) Negishi, E.; Copéret, C.; Sugihara, T.; Shimoyama, I.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 425.

⁸³ Essiz, M.; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *36*, 3185.

b) Proceso *tándem* adición de Michael-ciclación.

La reacción entre *o*-toluamidas litiadas en la posición bencílica y especies relacionadas con vinilsilanos en un proceso *tándem* adición de Michael-ciclación ha permitido desarrollar una nueva síntesis de 1-tetralonas.⁸⁴ Las *o*-toluamidas litiadas, al igual que los ésteres derivados del ácido *o*-toluico y las ftalidas son equivalentes sintéticos de 1,4-dipolos,⁸⁵ y su utilidad en reacciones con distintos aceptores de Michael ha sido demostrada sobradamente. Por su parte, los vinilsilanos pueden funcionar como sintones 1,2-dipolo. Así, el anión formado en el carbono adyacente al grupo sililo, generado por adición nucleófila del anión *o*-toluamida al vinilsilano, reacciona con el resto amida para dar lugar a las correspondientes 1-tetralonas (*Esquema 23*).



Esquema 23

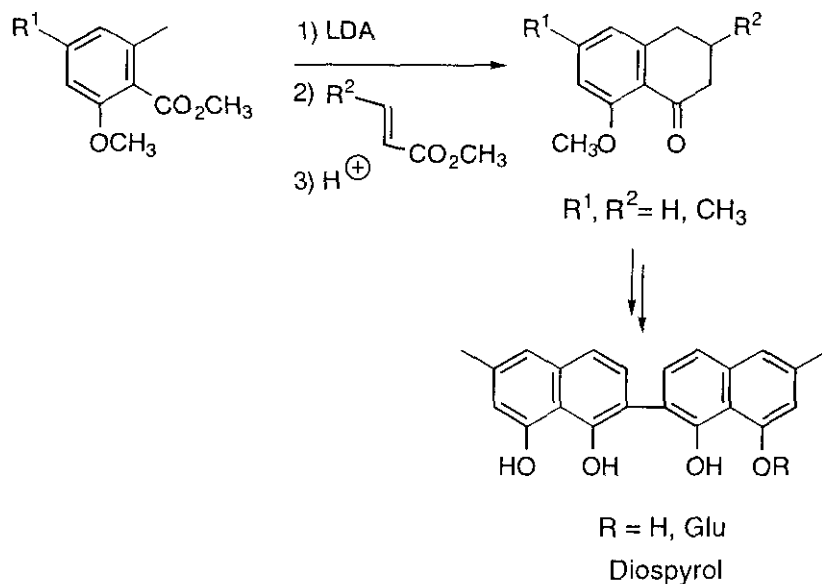
El precedente más cercano de esta síntesis utilizaba un proceso *tándem* adición de Michael-condensación de Dieckmann entre el anión metoxitoluato apropiado y un éster acrílico, y permitía acceder a 8-metoxi-1-tetralonas,⁸⁶ sustratos éstos con un gran potencial como material de partida para la síntesis de un buen número de productos naturales, como el Diospyrol,⁸⁷ potente droga antihelmíntica (*Esquema 24*).

⁸⁴ Watanabe, M.; Date, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 902.

⁸⁵ Chenard, B. L.; Dolson, M. G.; Sercel, A. D.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 318.

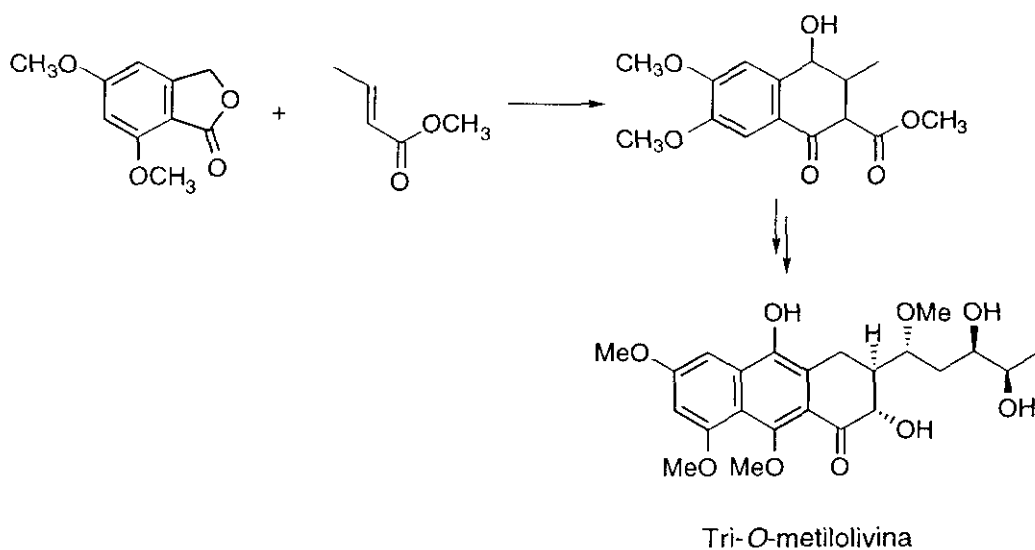
⁸⁶ Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. *Synthesis* **1986**, 785.

⁸⁷ Borsub, L.; Thebtaranonth, Y.; Ruchirawat, S.; Sadavongvivad, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 105.



Esquema 24

Un nuevo ejemplo de una aproximación similar se encuentra en la primera síntesis total estereoselectiva de otro producto natural, la tri-*O*-metilolivina.⁸⁸ En esta secuencia sintética aparece como intermedio clave una 6,7-dimetoxi-1-tetralona, que fue preparada en un solo paso por condensación entre 5,7-dimetoxifitalida y crotonato de metilo (*Esquema 25*).⁸⁹



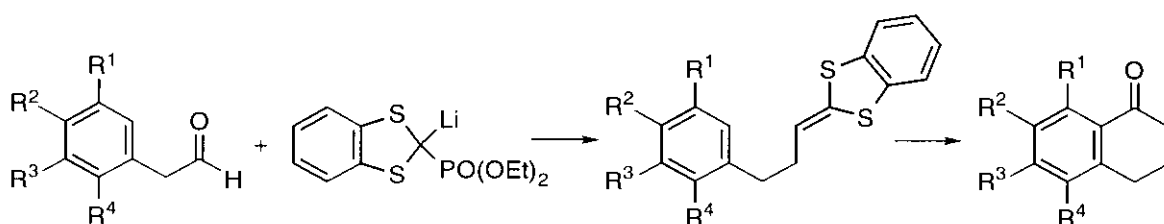
Esquema 25

⁸⁸ Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1979; Vol.1, y referencias citadas allí.

⁸⁹ Franck, R. W.; Bhat, V.; Subramaniam, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 2455.

c) A través de ciclaciones mediadas por iones 1,3-benzoditiolano.

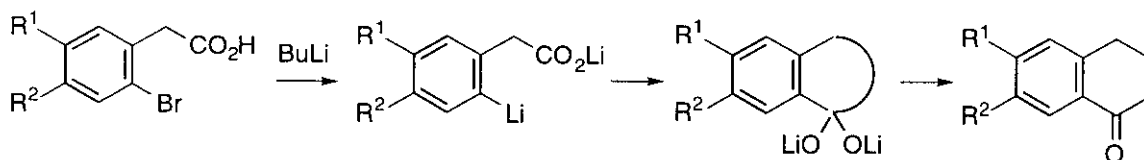
Esta metodología se basa en el protocolo general para la construcción de sistemas anulares que emplea ciclaciones de cationes generados a partir de olefinas e iniciadas por iones 1,3-benzoditiolano, fácilmente accesibles y precursores de sustituciones versátiles para un buen número de interconversiones de grupos funcionales en condiciones especialmente suaves. De esta forma, partiendo del correspondiente 3-arylpropionaldehído y a través de un benzoditiano⁹⁰ se puede acceder a 1-tetralonas sustituidas en las diferentes posiciones del anillo aromático, como se indica en el *Esquema 26*.



Esquema 26

e) A partir de ácidos *o*-bromofenilalcanoicos

El tratamiento de ácidos *o*-bromofenilalcanoicos (o sus sales de litio) con BuLi ha dado lugar a las tetralonas esperadas con buenos rendimientos. En realidad se trata del equivalente aniónico de la ciclación de Friedel-Crafts (*Esquema 27*).⁹¹



Esquema 27

⁹⁰ Rigby, J. H.; Kotnis, A.; Kramer, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5078.

⁹¹ Boatman, R. J.; Whitlock, B. J.; Whitlock, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 4822.

II.1.2. Acilaciones de Friedel-Crafts

Una de las aplicaciones más importantes de las reacciones de acilación de Friedel-Crafts es el cierre de anillos que da lugar a sistemas benzofusionados.⁹² Este proceso, que puede llevarse a cabo a partir de un derivado de ácido situado en la posición adecuada, constituye el método más importante para la preparación de dichos sustratos. Aunque la reacción más utilizada es la formación del anillo de seis miembros, que permite obtener 1-tetralonas, la generación de anillos de cinco y siete eslabones también es posible por este procedimiento, si bien el cierre está menos favorecido. Incluso han llegado a obtenerse anillos más grandes, por medio de reacciones en alta dilución. También pueden obtenerse sistemas fusionados tricíclicos, y otros más complejos, si el sustrato de partida contiene un grupo acilo en uno de los anillos. Uno de los catalizadores más utilizados para la acilación intramolecular de Friedel-Crafts es el ácido polifosfórico, PPA,⁹³ pero también se han empleado otros ácidos, de Lewis y próticos. Así, se han sintetizado un gran número de 1-tetralonas a partir de derivados del ácido 4-fenilbutírico⁹⁴ en presencia de los más variados catalizadores, como son AlCl_3 , SnCl_4 , oxiclورو de fósforo (POCl_3), el complejo $\text{PCl}_5\text{-SnCl}_4$; un ácido inorgánico como H_2SO_4 , PPA, HF, P_2O_5 ; una sal, como NaAlCl_4 ;⁹⁵ o simplemente, por acción del calor.

Las acilaciones también se pueden llevar a cabo con anhídridos cíclicos, en cuyo caso el producto obtenido contiene un grupo carbonilo en la cadena lateral. Por ejemplo, el uso de anhídrido succínico para la preparación de 1-tetralonas ha sido extensamente tratado en la bibliografía.^{92a,94} La acilación de Friedel-Crafts conduce, en este caso, a un ácido 4-fenilbutírico con un grupo carbonilo en la posición bencílica. La reducción de éste y posterior acilación intramolecular de Friedel-Crafts da lugar a la correspondiente 1-tetralona. El proceso completo se conoce como reacción de Haworth (*Esquema 28*).⁹⁶

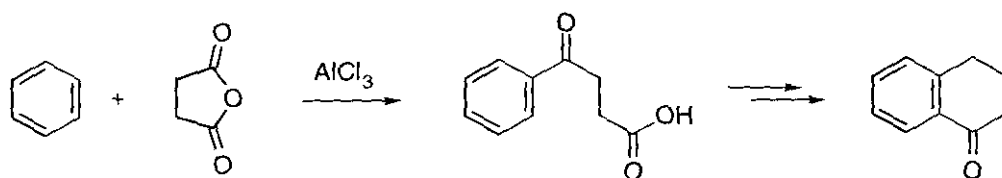
⁹² a) Para una revisión sobre las acilaciones de Friedel-Crafts, ver: Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Interscience: New York, **1963-1964**. b) Para acilaciones intramoleculares, ver en concreto, dentro de la referencia anterior: vol. 3, pp. 911-1002.

⁹³ Para revisiones de este catalizador, ver a) Uhlig, F.; Snyder, H. R. *Adv. Org. Chem.* **1960**, *1*, 3. b) Popp, F. D.; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321.

⁹⁴ Johnson, W. S. *Org. React.* **1944**, *2*, 114.

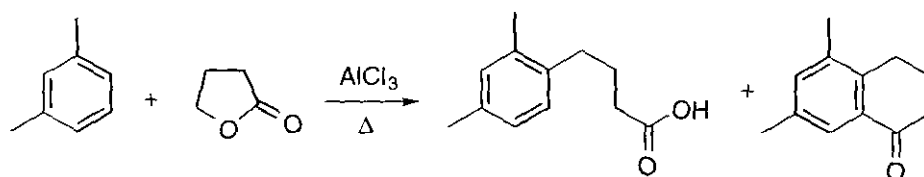
⁹⁵ Wade, L. G.; Acker, K. J.; Earl, R. A.; Osteryoung, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3724.

⁹⁶ Agranat, I.; Shih, Y.-S. *J. Chem. Educ.* **1976**, *53*, 488.



Esquema 28

Aunque menos frecuentes, también debemos reseñar la alquilación de Friedel-Crafts de bencenos sustituidos con γ -valerolactonas⁹⁷ como método para generar ácidos fenilbutíricos que pueden utilizarse como precursores de las correspondientes tetralonas, pudiendo incluso a veces obtenerse éstas directamente forzando las condiciones de reacción (Esquema 29).⁹⁸



Esquema 29

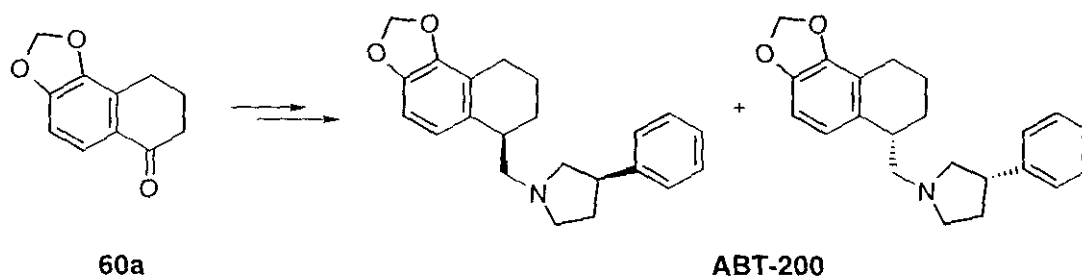
En cuanto a la síntesis de metilendioxi-1-tetralonas es de destacar su escasa presencia en la bibliografía, debido, probablemente, a las dificultades que la presencia del grupo metilendioxi induce en la reactividad del anillo aromático y que condiciona posteriores transformaciones de éste. Por ello, en la mayoría de los casos, las aproximaciones a sistemas de este tipo toman como intermedio la correspondiente dimetoxi-1-tetralona, ya que la conversión de ésta a la metilendioxi- puede realizarse por demetilación de la primera y metilación del catecol así resultante.⁹⁹ No obstante, este procedimiento presenta el inconveniente de que, normalmente, se generan impurezas de tipo oxidativo en el proceso, que además suele ser la última etapa de síntesis.

⁹⁷ Eisenbraun, E. J.; Hinman, C. W.; Springer, J. M.; Burham, J. W.; Chou, T. S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2480.

⁹⁸ Olson, C. E.; Bader, A. R. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1963**, *8*, 898.

⁹⁹ Zelle, R. E.; McClellan, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2461.

A pesar de estas limitaciones, últimamente y como consecuencia del interés despertado por el ABT-200,¹⁰⁰ metanosulfonato de (\pm) -(1'R*,3R*)-3-fenil-1-[1',2',3',4'-tetrahidro-5',6'-metilendioxi-1'-naftalenil-metil-pirrolidina] (*Esquema 30*) como agente antidepresivo, se han publicado dos nuevos procedimientos de síntesis de la 5,6-metilendioxi-1-tetralona (**60a**), dado su carácter de intermedio en la síntesis de este fármaco.

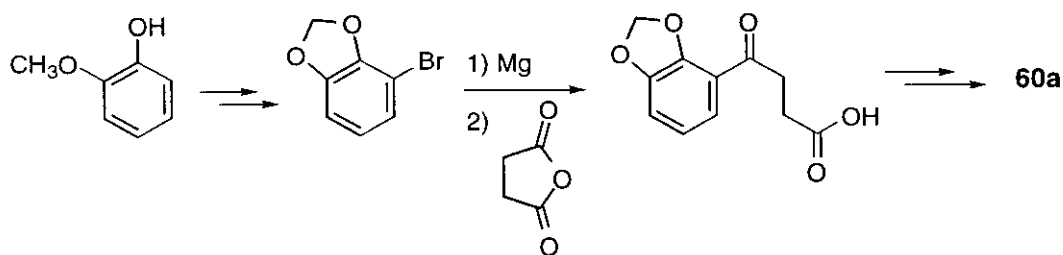


Esquema 30

En concreto, Klix¹⁰¹ ha publicado recientemente la síntesis de dicha 1-tetralona (**60a**) partiendo de 2-metoxifenol (guaiacol) en seis etapas y con un rendimiento global del 22%. La demetilación del sustrato de partida se llevó a cabo por tratamiento con tribromuro de boro, mientras que para la metilación del catecol resultante se utilizó dibromometano en presencia de carbonato de cesio. La reacción entre el reactivo de Grignard derivado de 4-bromo-1,3-benzodioxol y anhídrido succínico proporcionó el ácido γ -oxo-1,3-benzodioxol-4-butanoico, precursor del ácido fenilbutírico cuya ciclación dió lugar a la molécula objetivo (*Esquema 31*). Esta secuencia constituye un nuevo ejemplo de la utilidad del anhídrido succínico en la síntesis de sustratos de este tipo.

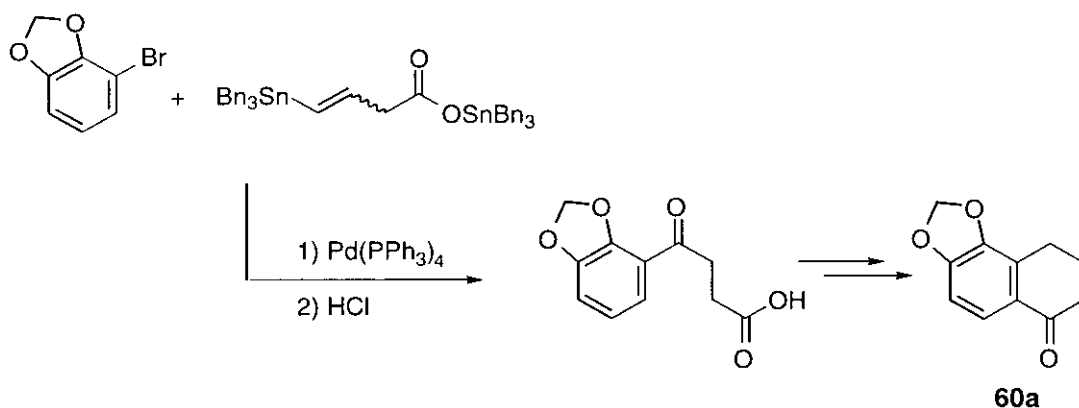
¹⁰⁰ a) Firestone, J. A.; Gerhardt, G. A.; DeBernardis, J. F.; McKelvy, J. F.; Browning, M. D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *264*, 1206. b) Zelle, R. E.; Hancock, A. A.; Buckner, S. A.; Basha, F. Z.; Tietje, K.; DeBernardis, J. F.; Meyer, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1319.

¹⁰¹ Klix, R. C.; Cain, M. H.; Bhatia, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6413.



Esquema 31

También Duchene¹⁰² publicó la síntesis de la α -tetralona **60a** a partir de 4-bromo-1,3-benzodioxol, pero utilizando 4-tributylestannilbut-3-enoato de tributylestannilo como reactivo de transferencia de un sintón C-4 (ácido but-3-enoico), generado a partir del ácido but-3-inoico (*Esquema 32*). Como en el caso anterior, la hidrogenación catalítica y posterior ciclación del ácido resultante dieron lugar a **60a**.



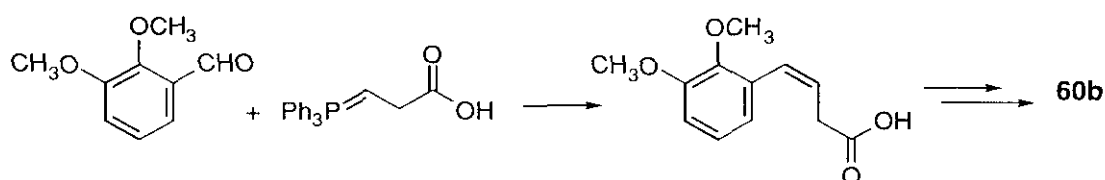
Esquema 32

Por otro lado, y aunque más frecuentes, las síntesis de 5,6-dimetoxi-1-tetralonas, son también demasiado costosas y difícilmente escalables.¹⁰³ La mayor parte de ellas se basan, igualmente, en la utilización de anhídrido

¹⁰² Thibonnet, J. T.; Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Duchene, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7507.

¹⁰³ a) Rigby, J. H.; Kotnis, A.; Kramer, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5078. b) Watanabe, M.; Date, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 902. c) Beetz, T.; Meuleman, D. G.; Wieringa, J. H. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 714. d) Oka, Y.; Motohashi, M.; Sugihara, H.; Miyashita, O.; Itoh, K.; Nishikawa, M.; Yurugi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 632.

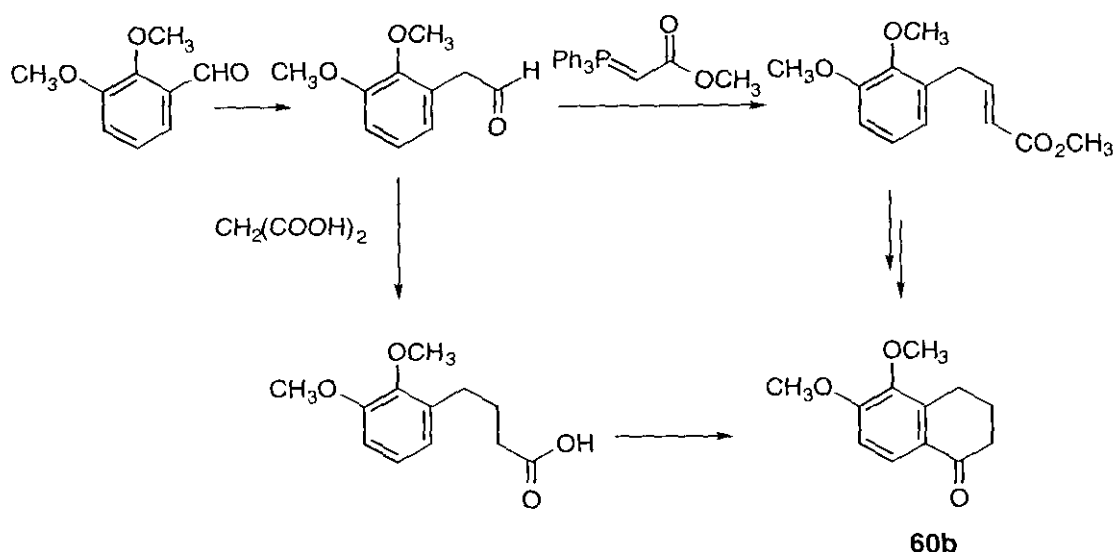
succínico.¹⁰⁴ Sin embargo, en compuestos aromáticos conteniendo grupos *o*-, *p*-dirigentes, la acilación con anhídrido succínico conduce principal o exclusivamente a los productos *p*-, de forma que para acceder al regioisómero deseado sería necesario dirigir la acilación inicial para obtener el intermedio adecuado, lo cual no siempre es posible. Por este motivo, también se pueden encontrar algunos ejemplos que pretenden abordar de forma distinta la introducción de la cadena lateral que luego ciclará sobre el anillo bencénico. Entre éstos podemos citar la reacción de Wittig entre 2,3-dimetoxibenzaldehído y la sal de fosfonio apropiada para llegar al ácido β,γ -insaturado,^{103c} precursor de la 5,6-dimetoxi-1-tetralona (**60b**) (*Esquema 33*).



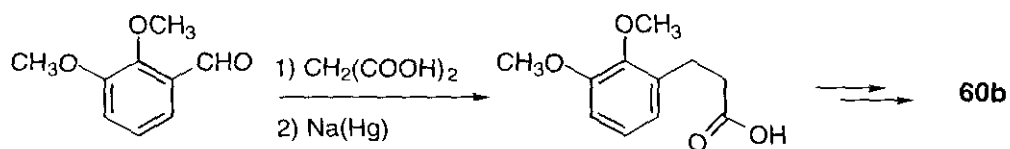
Esquema 33

El ácido homocinámico se ha obtenido también por reacción de Wittig entre el 2-(2,3-dimetoxifenil)acetaldehído, al que se llegó por homologación del 2,3-dimetoxibenzaldehído a través de una condensación de Darzens con cloroacetato de metilo, y la correspondiente sal de fosfonio de un carbono menos que en el caso anterior.^{103d} A partir de este aldehído, el fragmento de dos carbonos necesario para acceder al ácido, se ha introducido por condensación de Knoevenagel con ácido malónico. Estas dos aproximaciones se recogen en el *Esquema 34*.

¹⁰⁴ a) Johnson, W. S. *Org. React.* **1944**, 2, 114. b) Para una revisión sobre las acilaciones de Friedel-Crafts, ver Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Interscience: New York, **1963-1964**.



Elmore y King¹⁰⁵ ya habían utilizado la condensación de Knoevenagel en la síntesis del ácido carboxílico intermedio en la ruta de acceso a 5,6-dimetoxi-1-tetralona (**60b**), pero a partir de 2,3-dimetoxibenzaldehído. El ácido β -(2,3-dimetoxifenil)propiónico así formado fue posteriormente homologado por el método de Arndt-Eistert (*Esquema 35*).

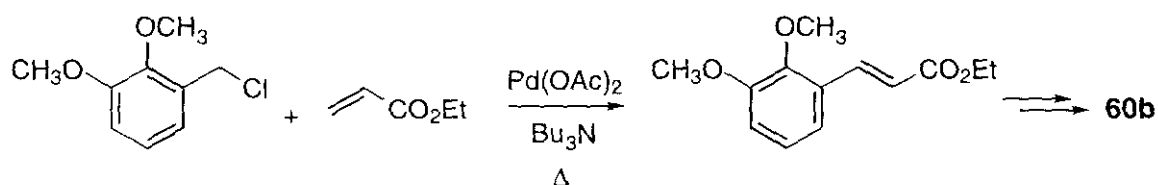


Otra prueba de la importancia de los derivados sustituidos de 1-tetralona como sustratos de partida en la síntesis de compuestos complejos biológicamente activos lo constituye la constante búsqueda de secuencias de reacción rápidas y eficaces que permitan acceder a estos productos. Así, en 1997¹⁰⁶ se ha publicado la aplicación de un procedimiento puesto a punto por

¹⁰⁵ Elmore, N. F.; King, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 4425.

¹⁰⁶ Kumar, P. *Organic Preparations and Procedures International* **1997**, 29, 477.

Heck en 1972¹⁰⁷ y consistente en la adición conjugada de un cloruro de bencilo a un acrilato sencillo promovida por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y que da lugar al correspondiente 4-aryl-3-butenato de alquilo. La posterior hidrólisis del éster y ciclación intramolecular de Friedel-Crafts del ácido así obtenido da lugar a la formación de las correspondientes 1-tetralonas. Dependiendo de los sustratos de partida empleados pueden obtenerse α -tetralonas diferentemente sustituidas, entre las que también se encuentra la 5,6-dimetoxi-1-tetralona, **60b** (*Esquema 36*).



Esquema 36

¹⁰⁷ a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.

II.2. BROMACION DE SUSTRATOS AROMATICOS ACTIVADOS

Como paso previo al proceso de acoplamiento cruzado considerado en esta Memoria (ver *Esquema 19*, pág. 40) es necesario llevar a cabo la introducción del halógeno en los correspondientes sustratos aromáticos. En lo que sigue revisaremos los aspectos generales del proceso y nuestros propios resultados.

II.2.1. Antecedentes

La reacción de bromación de compuestos aromáticos es una sustitución electrófila, que ha sido ampliamente estudiada, y que se produce cuando aquellos son tratados, con bromo en presencia de un catalizador, que en la mayoría de las ocasiones es hierro. Sin embargo, el verdadero catalizador no es el metal, sino las pequeñas cantidades de bromuro férrico que se forman por reacción entre el hierro y el bromo, si bien pueden utilizarse otros ácidos de Lewis como catalizadores del proceso. En el caso de sustratos activados, como aminas, fenoles, polialquilbencenos o naftalenos,¹⁰⁸ no es necesaria la presencia de catalizador alguno, y la reacción es tan rápida que, con frecuencia, como ocurre con las aminas, aunque se realice en condiciones suaves, no es posible detenerla antes de que todas las posiciones *orto* y *para* disponibles sean sustituidas. Otro reactivo comúnmente utilizado para las bromaciones aromáticas es *N*-bromosuccinimida en CCl₄.¹⁰⁹ Recientemente se han publicado los resultados de la bromación radicalica de una serie de compuestos orgánicos, la mayoría aromáticos, siendo el agua el disolvente del proceso.¹¹⁰ Los sustratos alquilados pueden bromarse en la cadena lateral con NBS y en presencia de peróxido de benzoilo (reacción de Wohl-Ziegler) o en el anillo aromático, cuando no existen iniciadores radicalicos en el medio. La bromación nuclear de productos activados

¹⁰⁸ Para una revisión de sustituciones aromáticas de polialquilbencenos, ver Baciocchi, E.; Illuminati, G. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1967**, *5*, 1.

¹⁰⁹ a) Buu-Hoi, N. P. *Justus Liebigs Ann. Soc. (C)* **1966**, 160.

¹¹⁰ Shaw, H.; Perlmutter, H. D.; Gu, C.; Arco, S. D.; Quibuyen, T. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 236.

con NBS está favorecida en disolventes polares,¹¹¹ como DMF o acetonitrilo.

La bromación de fenoles, a pesar de estar muy favorecida, puede controlarse de forma que se produzca la entrada de un solo átomo de bromo, evitando la formación de derivados polihalogenados.¹¹² Así, se han desarrollado varios métodos que consiguen la bromación exclusiva tanto en las posiciones *orto* como en la *para* respecto al grupo hidroxilo. En cualquier caso, para la monobromación selectiva de fenoles y de otros sustratos aromáticos activados, deben utilizarse reactivos y condiciones más suaves. Así, el empleo de polibromuros derivados de ciertas aminas¹¹³ da lugar exclusivamente al producto *p*-bromado, a no ser que dicha posición esté ocupada. Otro sistema suave y eficaz para la monobromación de sustratos aromáticos es una mezcla de bromo y acetato de Tl(III).¹¹⁴ Este se convierte rápidamente en bromuro de Tl(III), con formación del producto aromático bromado. En el caso de bencenos monosustituídos se obtiene, mediante este procedimiento, casi exclusivamente, el producto resultante del ataque en *para*.

Por otro lado, los métodos directos para la bromación de fenoles en la posición adyacente al grupo hidroxilo se basan en la observación de que, para favorecer el ataque del electrófilo a esta posición, es necesario que el reactivo pueda coordinarse, formando un puente de hidrógeno o uniéndose covalentemente, al átomo de oxígeno. Ante este hecho y otros derivados de estudios previos,¹¹⁵ Pearson llegó a la conclusión de que el sistema de bromación debía contener una amina alifática fuertemente básica que reaccionara con el bromuro de hidrógeno liberado en el proceso, dando lugar a una sal insoluble en el medio de reacción. Así mismo, la reacción debería llevarse a cabo a

¹¹¹ Ver, por ejemplo: a) Gnaim, J. M.; Keehn, P. M.; Green, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2883. b) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328.

¹¹² Para una revisión sobre halogenación de fenoles, ver Brittain, J. M.; de la Mare, P. B. D., en Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*; pt. 1, Wiley: New York, **1983**; pp. 522-532.

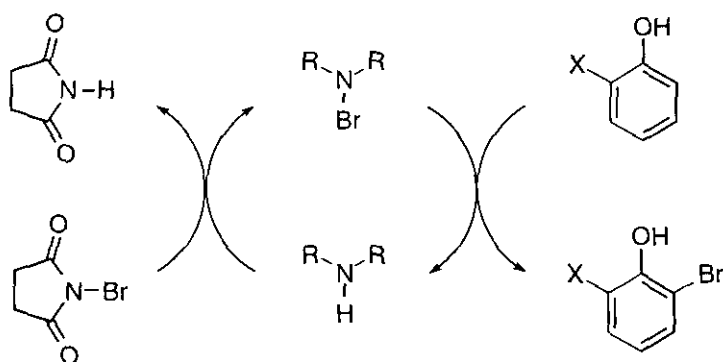
¹¹³ Ver, por ejemplo: a) Yanovskaya, L. A.; Terentyev, A. P.; Belenky, L. I. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1952**, *22*, 1635. b) Rosenmund, K. W.; Kuhnhen, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 1262. c) Muathen, H. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2740. d) Cram, D. J.; Dicker, I. B.; Lauer, M.; Knobler, C. B.; Trueblood, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7150. e) Berthelot, J.; Guette, C.; Desbène, P.-L.; Basselier, J.-J. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2061. f) Bisarya, S. C.; Rao, R. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 779.

¹¹⁴ McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 88.

¹¹⁵ Boozer, C. E.; Moncrief, J. W. *J. Org. Chem.* **1962**, 623.

temperaturas bajas y en exceso de fenol, para eliminar así las reacciones competitivas de polihalogenación, además de favorecer la precipitación del bromuro de amonio. Así, el procedimiento consiste en la utilización del sistema $\text{Br}_2/\text{Bu}^t\text{NH}_2$ en tolueno como disolvente y a -70°C .¹¹⁶ También se han aplicado con éxito ciertas modificaciones de este procedimiento consistentes en el empleo de otras aminas.¹¹⁷

Por ejemplo, se ha utilizado NBS en presencia de diisopropilamina o dibutilamina, incluso en cantidades catalíticas, para la bromación selectiva en *orto*, basándose en los mismos principios que el procedimiento anterior. Estos sistemas, si bien son selectivos para las posiciones *orto*, no son válidos para la monobromación, ya que si el sustrato de partida presenta las dos posiciones *orto* libres, se sustituyen ambas.¹¹⁸ De esta forma se ha obtenido selectivamente 2,6-dibromofenol y sólo cuando el producto de partida es un fenol 2-sustituído, se produce la monobromación en la única posición *orto* libre. La reacción comienza con la generación de una *N*-bromoamina, por reacción entre la amina y NBS. Las *N*-bromoaminas forman fuertes enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo fenólicos, produciéndose la bromación en *o*- y la regeneración de la amina, lo que explica que ésta última sea eficaz incluso en cantidades catalíticas (*Esquema 37*).



Esquema 37

Recientemente se ha publicado otro procedimiento para la monobromación

¹¹⁶ Pearson, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358.

¹¹⁷ a) Brittain, J. M.; de la Mare, P. B. D.; Isaacs, N. S.; McIntyre, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1979**, 933. b) Cresp, T. M.; Giles, R. C. F.; Sargent, M. V.; Brown, C.; Smith, D. O. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 2435.

¹¹⁸ Fujisaki, S.; Eguchi, H.; Omura, A.; Okamoto, A.; Nishida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576.

selectiva de fenoles y anisoles, consistente en el tratamiento de éstos con NBS en CH_3CN , estando la reacción promovida por $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ u otros ácidos más fuertes.¹¹⁹ En este caso, la halogenación es fuertemente *para*-selectiva para el fenol y fenoles *o*- y *m*-sustituídos. Los fenoles *p*-sustituídos se broman en posición *o*-.

Los anisoles son, igualmente, sustratos fuertemente activados para la bromación aromática. En principio, las posiciones más favorecidas para el ataque electrófilo son las *orto* y la *para* respecto al grupo alcoxi, debido a la capacidad electrodonadora de este sustituyente. Sin embargo, en las reacciones de bromación de estos sustratos se llega, según la bibliografía, a cantidades anormalmente bajas del isómero *orto*.¹²⁰

La introducción de un segundo sustituyente en el anillo produce, en general, la inhibición estérica del efecto conjugativo del grupo alcoxi con el anillo bencénico, y por tanto la disminución de la velocidad de bromación, efecto que se observa en la bromación de anisoles sustituidos.¹²¹ Aunque la presencia de un grupo 2-metilo aumenta la velocidad global del proceso, probablemente por sus propiedades electrodonadoras, en la bromación del 2,6-dimetoxianisol se observa una importante disminución en la velocidad de reacción. En estos sustratos, la entrada del bromo se produce en la posición *p*-, siempre que esté libre. En el *o*-metoxianisol, la reactividad se ve incrementada en gran medida, siendo la velocidad de bromación en la posición -4 del anillo aproximadamente dos órdenes de magnitud más grande que en la posición -3.

Los métodos de monobromación selectiva de anisoles descritos en la bibliografía conducen a los productos resultantes del ataque en *-p*. El único procedimiento utilizado para la bromación en *orto* se basa en la técnica indirecta que consiste en la *orto*-litiación facilitada por un heteroátomo y el posterior ataque regioespecífico del bromo a esta posición del anillo aromático.¹²² Esta metodología ha encontrado una amplia aplicación sintética en el campo de los

¹¹⁹ Oberhauser, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4504.

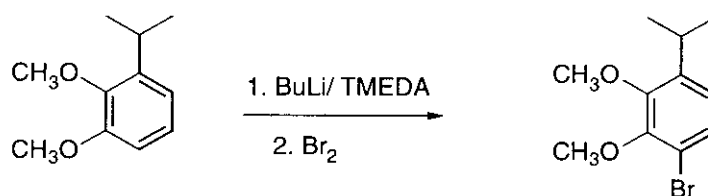
¹²⁰ Norman, R. O. C.; Radda, G. K. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3030.

¹²¹ Baddeley, G.; Smith, N. H. P.; Vickers, M. A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2455.

¹²² a) Narasimhan, N. S.; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 965. b) Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790.

productos naturales.¹²³ Las metalaciones están especialmente favorecidas en posiciones adyacentes a éteres metoximetílicos,¹²⁴ y a ciertos sustituyentes nitrogenados, como aminas terciarias, amidas monosustituídas, oxazolinas e iminas.¹²⁵ Esto parece indicar, que tanto los átomos de oxígeno como los de nitrógeno de este tipo de funcionalidades, se coordinan con el centro organometálico formando un quelato relativamente estable.¹²⁶

En cuanto a la metalación dirigida en *o*-dimetoxibencenos, Stevens publicó su reacción de monometalación aplicada a la síntesis de una serie de benzociclobutanonas.¹²⁷ Mediante la utilización del sistema BuLi/TMEDA en exceso respecto al sustrato aromático, este autor consiguió metalar selectivamente la posición 6 del 3-isopropil-1,2-dimetoxibenceno en éter etílico anhidro y a 25°C, obteniendo, tras atrapar con bromo el anión generado, el correspondiente bromuro con buen rendimiento (*Esquema 38*). Este método también se ha aplicado con relativo éxito a la síntesis de varios derivados del 3,4-metilendioxitolueno,¹²⁸ si bien anteriormente se había publicado que en derivados de benzodioxol la metalación no era posible, ya que las condiciones empleadas para ello conducían a la ruptura del acetal.¹²⁹



Esquema 38

- 123 a) Billedeau, R. J.; Sibi, M. P.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4515. b) Shankaran, K.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5022. c) Watanabe, M.; Sahara, M.; Kubo, M.; Furukawa, S.; Billedeau, R. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 742. d) Reed, J. N.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5505.
- 124 a) Ronald, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *46*, 3973. b) Ronald, R. C.; Gewali, M. B.; Ronald, B. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2224.
- 125 Ziegler, F. E.; Fowler, K. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564.
- 126 Para una revisión sobre compuestos organolíticos, ver Wakefield, B. J. *The Chemistry of Orgalithium Compounds*; Pergamon Press, Oxford University Press: New York, **1974**.
- 127 a) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393. b) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2396.
- 128 Ranade, A. C.; Mali, R. S.; Bhide, S. R.; Mehta, S. R. *Synthesis* **1976**, 123.
- 129 Gensler, W. J.; Stouffer, J. E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 908.

Slocum ha publicado en los últimos años una serie de varios estudios sobre metalaciones dirigidas,¹³⁰ basándose, sobre todo, en el uso de cantidades catalíticas, o al menos no estequiométricas, de TMEDA. Según estos trabajos, mientras que para conseguir un 85% de monometalación del *o*-dimetoxibenceno con 2 equivalentes de BuLi se necesitan de 4 a 6 horas y aumentando este tiempo sólo se consigue el dianión con un rendimiento mucho menor, al adicionar un 10% de TMEDA se llega al producto dilitiado en sólo 30 minutos y con un rendimiento de más del 90%. Este resultado parece indicar que la presencia de una pequeña cantidad de TMEDA favorece en todos los casos la generación de los intermedios metalados.

II.2.2. Resultados

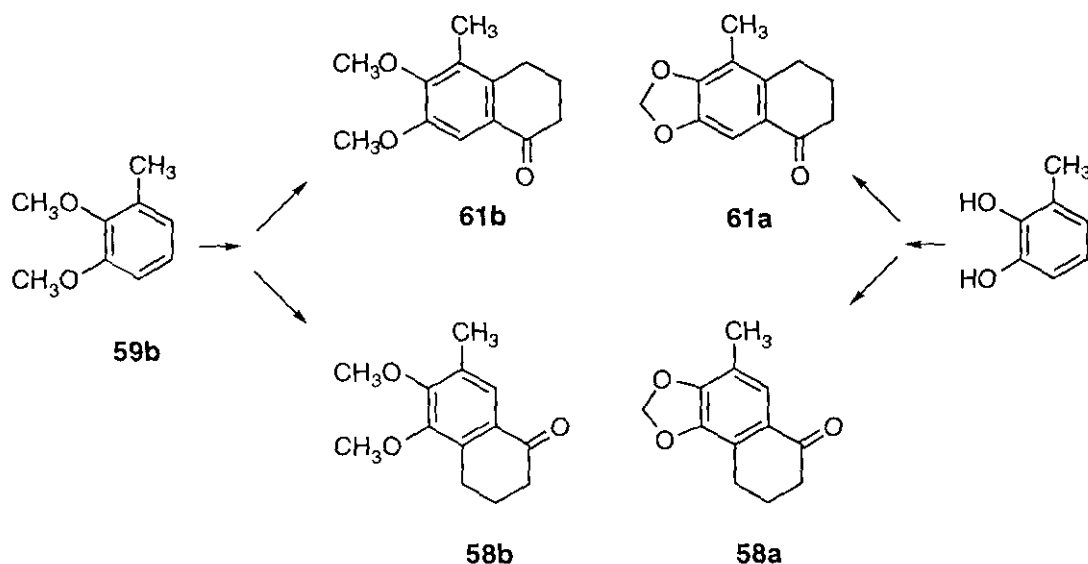
II.2.2.1. Síntesis de 6-bromo-2,3-metilendioxitolueno (63a) y 6-bromo-2,3-dimetoxitolueno (63b)

Para el objetivo sintético planteado en esta Memoria, el producto necesario sería tan sólo **58a** y, eventualmente, **58b**. No obstante, decidimos extender la metodología aquí desarrollada a las tetralonas "lineales" **61a** y **61b**, que, por similitud, por ejemplo, con la tetralona **38** (véase pág.29 y siguientes) también serían interesantes productos intermedios en síntesis de moléculas de interés. Asimismo, la metodología se ha extendido a otros sustratos policíclicos y heterocíclicos, como se comentará más adelante.

Las síntesis de la 7-metil-5,6-dimetoxi-1-tetralona (**58b**) y de la 5-metil-6,7-dimetoxi-1-tetralona (**61b**) se iniciaron a partir de 2,3-dimetoxitolueno (**59b**), producto comercial. Para las síntesis de la 7-metil-5,6-metilendioxi-1-tetralona (**58a**) y de la 5-metil-6,7-metilendioxi-1-tetralona (**61a**) se utilizó 3-metilcatecol

¹³⁰ a) Slocum, D. W.; Moon, R.; Thompson, D. S.; Coffey, D. S.; Li, J. D.; Slocum, M. G. Siegel, A.; Gayton-García, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 385. b) Slocum, D. W.; Coffey, D. S.; Siegel, A.; Grimes, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 389. c) Slocum, D. W.; Thompson, J.; Friesen, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8171. d) Slocum, D. W.; Hayes, G; Kline, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8175.

como producto de partida (*Esquema 39*). Por este motivo, la primera etapa en la ruta de acceso a estas últimas debería ser la protección del grupo 1,2-diol como 1,3-dioxolano.



Esquema 39

En los últimos años se han publicado varios métodos de formación de grupos metilendioxi, debido a su presencia en muchos productos naturales,¹³¹ aparte de su importancia como grupo protector para compuestos *o*-dihidroxiaromáticos.¹³² Sin embargo, su uso ha sido bastante limitado por las dificultades encontradas en la formación de este sistema anular. Bonthronne y Cornforth¹³³ demostraron que el uso de un disolvente dipolar aprótico, como es el dimetilsulfóxido, podía aumentar considerablemente la velocidad y el rendimiento de la reacción de ciclación con cloruro de metileno en presencia de NaOH.

Desde entonces han aparecido un buen número de trabajos para la metilénación de catecoles sustituidos, basados, en su mayoría en la presencia de catalizadores metálicos, y utilizando dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida

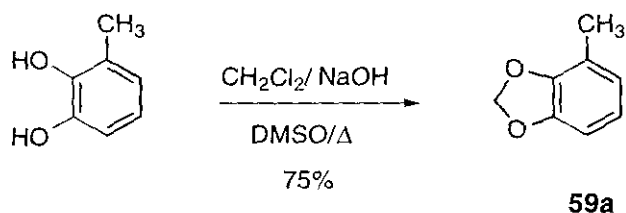
¹³¹ Dean, F. M. *Natural Occurring Oxygen Ring Compounds*; Buttersworth: London, **1963**, p. 549.

¹³² Greene, T. W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **1981**, p. 108.

¹³³ Bonthronne, W.; Cornforth, J. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1202.

(DMF) como disolvente del proceso de ciclación.¹³⁴ Una de las últimas metodologías aparecidas dentro de este grupo es la que utiliza carbonato de cesio y bromoclorometano en DMF o acetonitrilo a reflujo,¹³⁵ no necesitándose ni la presencia de una base fuerte ni la adición controlada de los reactivos. También se ha publicado el empleo de disolventes dipolares apróticos, utilizando un catalizador de transferencia de fase, un cloruro de metiltrialquilamonio, a altas temperaturas.¹³⁶ Aunque cada uno de estos procedimientos se ha aplicado a diversos sustratos, lo cierto es que han dado lugar a resultados muy pobres en la protección de 5,6-dihidroxi-1-tetralonas.^{134a,b} Esta es una de las razones por las que pensamos que sería beneficioso introducir el grupo metilendioxi antes de la construcción del sistema bicíclico.

Así, la protección se realizó por tratamiento del 3-metilcatecol con cloruro de metileno anhidro, a 120°C, en presencia de hidróxido sódico y bajo atmósfera de Ar, llegándose al 2,3-metilendioxitolueno (**59a**) con buen rendimiento (*Esquema 40*).¹³⁴ Este método, a pesar de ser el primero y más sencillo de los que utilizan disolventes dipolares apróticos, resultó bastante eficaz, tratándose además de una reacción limpia y rápida que nos permitió llegar al producto deseado con buen rendimiento y sin necesidad de purificación posterior.



Esquema 40

La reacción del 2,3-metilendioxitolueno (**59a**) y del 2,3-dimetoxitolueno (**59b**) con Br₂ en CCl₄, realizándose la adición del reactivo a 0°C y dejando luego evolucionar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente, condujo, con buenos rendimientos, al 6-bromo-2,3-metilendioxitolueno (**63a**) y al 6-bromo-2,3-dimetoxitolueno (**63b**). Ambos fueron purificados por recristalización

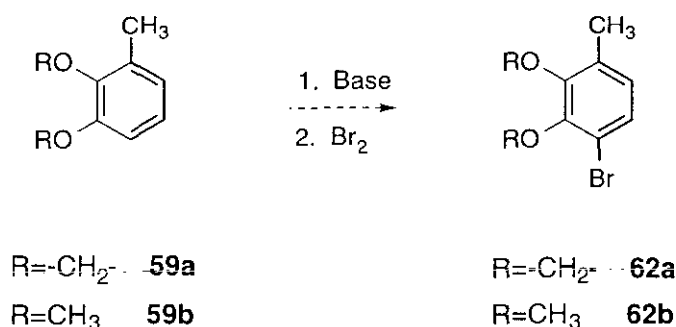
¹³⁴ a) Campbell, K. N.; Hopper, P. F.; Campbell, B. K. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1736. b) Bick, I. R. C.; Russell, R. A. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1563. c) Clark, J. H.; Holland, H. L.; Miller, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3361. d) Bandopadhyay, M.; Pardeshi, N. P.; Seshadri, T. R. *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 23. e) Castillo, P.; Rodríguez-Ubis, J. C. *Synthesis* **1986**, 839.

¹³⁵ Zelle, R. E.; McClellan, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2461.

¹³⁶ Bashall, A. P.; Collins, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3489.

bromuros, junto a otros productos polihalogenados, se detectaron en algunas de las bromaciones que condujeron a los isómeros en **63a** y **63b**, pero en ningún caso en cantidades significativas.

Decidimos intentar en primer lugar la síntesis de ambos bromoderivados **62a** y **62b** a partir de 2,3-metilendioxitolueno (**59a**) y 2,3-dimetoxitolueno (**59b**), por el procedimiento de metalación selectiva seguida del ataque electrófilo del bromo, adicionando TMEDA al medio de reacción para favorecer el proceso (*Esquema 42*). En este caso debíamos tener en cuenta la existencia de un grupo metilo en el anillo, y por tanto de protones bencílicos relativamente ácidos. En este sentido, también Slocum ha realizado estudios sobre la metalación de diversos anisoles, concluyendo que, al contrario de lo que ocurre en presencia de TMEDA en cantidades estequiométricas,¹³⁸ si la cantidad de TMEDA se reduce no se observa prácticamente metalación del grupo metilo.¹³⁹



Esquema 43

De acuerdo con estos antecedentes se llevaron a cabo varios intentos de metalación selectiva de **59a** y **59b**, empleando BuLi como base y dietiléter como disolvente. Los resultados obtenidos se indican en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Ensayos de metalación selectiva de **59a** y **59b**.

¹³⁸ Broaddus, C. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 10. b) Lochmann, L.; Petráněk, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1483.

¹³⁹ Slocum, D. W.; Thompson, J.; Friesen, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8171.

Entrada	Producto de partida	Electrófilo	Relación 59/B ⁻ /E ⁺	Resultado ^a
1	59a	Br ₂	1:1.2:3	Productos polihalogenados ^a
2 ^b	59a	Br ₂	1:1.5:1.5	3-metilcatecol (81%) ^a
3 ^{c,e}	59a	Br ₂	1:2:2	3-metilcatecol (63%) ^a
4 ^b	59a	TMSCl	1:1.5:1.5	3-metilcatecol (66%)
5 ^c	59a	TMSCl	1:2:2	3-metilcatecol (71%) ^a
6	59a	Ph ₂ CO	1:2.5:2.4	3-metilcatecol (68%) ^a + 64 (5%) ^d
7	59b	Br ₂	1:1.2:3	63b (51%)+66 (28%) ^a
8 ^c	59b	Br ₂	1:1.5:1.5	62b (62%) ^d
9 ^c	59b	Br ₂	1:2:2	62b (49%) ^d
10 ^b	59b	TMSCl	1:1.5:1.5	65 (73%) ^a
11 ^c	59b	TMSCl	1:2:2	65 (69%) ^a

^a Los rendimientos que se indican se calcularon sobre los correspondientes crudos de reacción. No se aislaron los componentes de dicho crudo.^b Se adicionó TMEDA al medio de reacción, en cantidades estequiométricas respecto a la base.^c Se adicionó TMEDA al medio de reacción en una cantidad igual al 10% de la base empleada.^d Rendimientos en producto puro aislado (ver parte experimental). ^e La generación del anión se realizó a reflujo.

En algunos casos, la formación del derivado litiado se puso de manifiesto por captura con electrófilos distintos al bromo. En todos los casos la generación del anión se llevó a cabo realizando la adición de la base a 0°C y dejando después que la mezcla alcanzara la t.a. En algunos de los ensayos realizados sobre 59a la mezcla se mantuvo a reflujo durante varias horas, de acuerdo con el procedimiento descrito por Slocum para sustratos referibles.¹⁴⁰ La adición del

¹⁴⁰ Slocum, D. W.; Koonsvitsky, B. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1675.

nucleófilo se llevó a cabo a -78°C , permitiendo luego que la mezcla evolucionara hasta temperatura ambiente.

Las estructuras de los productos obtenidos se muestran en la *Figura 8*.

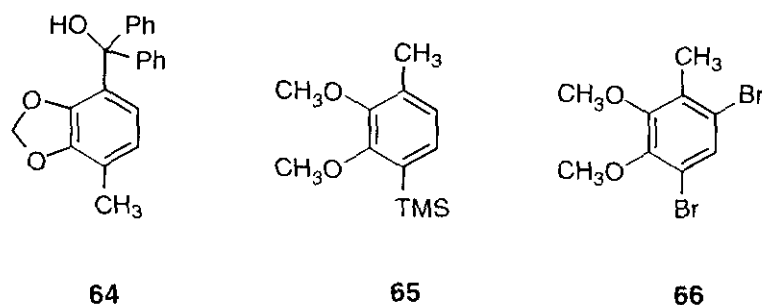


Figura 8

Estos resultados pueden resumirse en una serie de conclusiones:

- El empleo de BuLi como base, en un ligero exceso (1:1.2) y en ausencia de TMEDA, proporcionó en ambos casos (entradas 1 y 7, *Tabla 1*) derivados procedentes de una segunda bromación (caso de **59b**) o de polibromación (caso de **59a**). En el caso del compuesto **59b** también se obtuvo el derivado 6-monobromado **63b**.

- Un incremento de la cantidad de BuLi respecto al sistema aromático de acuerdo con el método de Ranade,¹⁴¹ condujo mayoritariamente a productos derivados de la desprotección de los oxígenos fenólicos. De hecho, cuando se intentó atrapar el anión formado a partir de **59a** con benzofenona, (entrada 6), tan sólo se obtuvo un rendimiento del orden del 5% para el correspondiente carbinol **64**.

- El empleo de TMEDA, tanto en cantidades estequiométricas¹⁴² como catalíticas,¹⁴³ condujo a resultados diferentes según cual fuera el sustrato de partida. En el caso del compuesto **59a** (entradas 2-5), tan sólo se obtuvieron

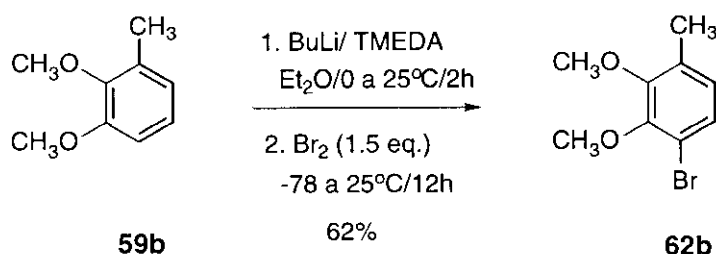
¹⁴¹ Ranade, A. C.; Mali, R. S.; Bhide, S. R.; Mehta, S. R. *Synthesis* **1976**, 123.

¹⁴² Slocum, D. W.; Moon, R.; Thompson, D. S.; Coffey, D. S.; Li, J. D.; Slocum, M. G. Siegel, A.; Gayton-García, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 385.

¹⁴³ Slocum, D. W.; Thompson, J.; Friesen, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8171.

productos procedentes de la apertura del puente benzodioxol, cualquiera que fuera el agente electrófilo empleado (Br_2 ó TMSCl). Sin embargo, en el caso el compuesto **59b** (entradas 8-11) se obtuvieron rendimientos razonables en el producto de sustitución.

De esta forma se llegó al 4-bromo-2,3-dimetoxitolueno (**62b**), utilizando el procedimiento consistente en la metalación con BuLi/TMEDA en exceso a 25°C , y posterior captura a -78°C con bromo (*Esquema 43*).



Esquema 43

En vista de la imposibilidad de metalar por el mismo método la posición 4 de **59a**, decidimos preparar **62a** a partir del correspondiente catecol, por bromación seguida de formación del puente benzodioxol sobre el 4-bromo-2,3-dihidroxitolueno **67**.

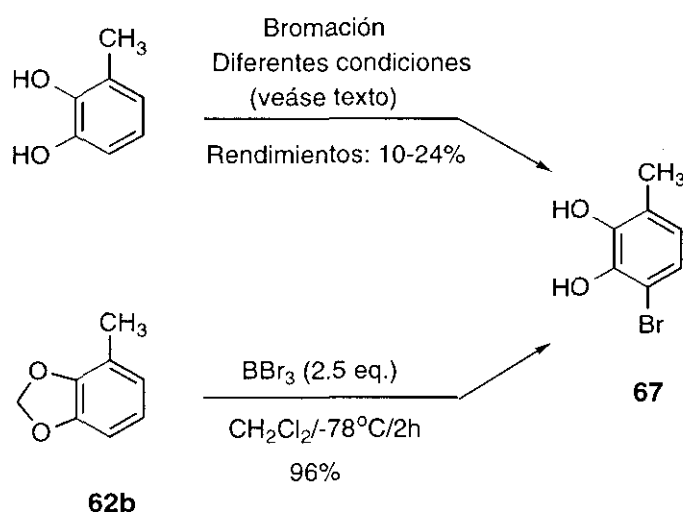
En primer lugar realizamos varios intentos de bromación selectiva del 3-metilcatecol, según el método de Pearson empleando tBuNH_2 , aunque el autor había encontrado dificultades al intentar llevar a cabo el proceso sobre catecoles.¹⁴⁴ Se consiguió aislar así el isómero deseado puro, 4-bromo-2,3-dihidroxitolueno (**67**), aunque en una proporción muy pequeña (10%). El tratamiento con NBS en presencia de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ no condujo a mejores resultados.¹⁴⁵ Posteriormente se comprobó que la proporción de **67** aumentaba al realizar la bromación del 3-metilcatecol en ausencia de base, es decir, siguiendo el procedimiento convencional que nos había conducido a los bromuros **63a** y **63b**.

¹⁴⁴ Pearson, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358.

¹⁴⁵ Fujisaki, S.; Eguchi, H.; Omura, A.; Okamoto, A.; Nishida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576.

De todos modos, el rendimiento del proceso es bajo, a pesar de haber ensayado diversas condiciones. Cuando la proporción catecol/bromo era 2:1 se recuperaba casi el 40% del producto de partida inalterado junto al 24% del 4-bromo-2,3-dihidroxitolueno (**67**) y una mezcla inseparable del 4-bromo-3-metilcatecol y derivados polibromados, mientras que al utilizar una mayor cantidad de bromo aumentaba también la proporción de éstos, disminuyendo el deseado.

Finalmente, el bromuro **67** se obtuvo de manera aceptable por demetilación del 4-bromo-2,3-dimetoxitolueno (**62b**), que se llevó a cabo por tratamiento con BBr_3 en exceso utilizando CH_2Cl_2 como disolvente y con rendimiento prácticamente cuantitativo. Las dos rutas de acceso a **67** se recogen en el *Esquema 44*.



Esquema 44

Las estructuras de los cuatro bromuros sintetizados, **67**, **62b**, **63a** y **63b**, fueron elucidadas a partir de sus datos espectroscópicos de IR, RMN (^1H , ^{13}C , DEPT), habiéndose medido efectos NOE entre los distintos protones para confirmar inequívocamente las posiciones de los sustituyentes en los respectivos anillos aromáticos de cada uno de los productos (*Figura 9*). En primer lugar se realizó la comparación de los datos espectroscópicos obtenidos con los valores calculados teóricamente a partir de las contribuciones tabuladas para cada uno de los sustituyentes presentes en los anillos. Esta comparación no fue de gran ayuda, debido a que las diferencias entre los valores de los desplazamientos

químicos, tanto calculados como obtenidos experimentalmente, para los protones aromáticos de los diferentes regioisómeros, son tan pequeñas que no permiten distinguir entre ellos. Por este motivo se realizaron irradiaciones selectivas sobre estos protones en **62b**, **63a**, y **67**, en concreto sobre el protón aromático más apantallado de cada uno de ellos, que debe ser, en todos los casos, el que está más alejado del bromo. De esta forma, cuando en **62b** se irradió el protón H6 se observó efecto NOE tanto con H5 como con el grupo metilo. En el caso de **63a**, al irradiar H4 se observó efecto NOE sólo con H5. Finalmente, para **67**, al irradiar H6 se encontró efecto NOE con el grupo metilo en posición 1, además de con el otro protón aromático, H5.

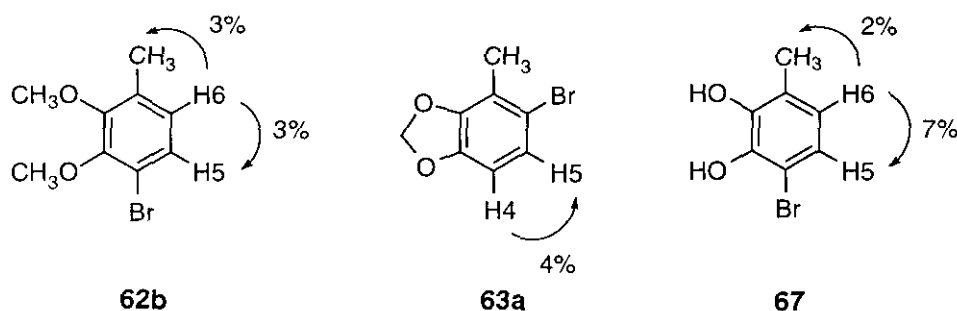
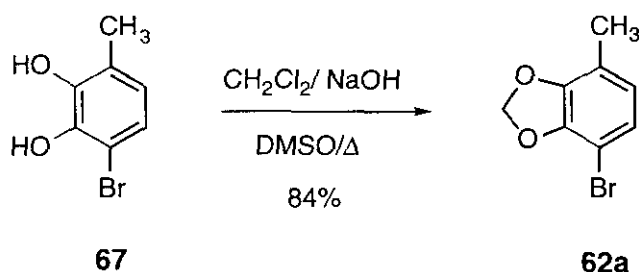


Figura 9

Finalmente, el tratamiento del 4-bromo-2,3-dihidroxitolueno (**67**) con cloruro de metileno anhidro, a 120°C, en presencia de hidróxido sódico y bajo atmósfera de Ar, dio lugar a la protección del diol como dioxolano, obteniéndose el 4-bromo-2,3-metilendioxitolueno (**62a**) con buen rendimiento (*Esquema 45*).

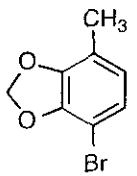
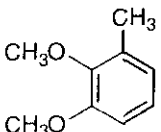
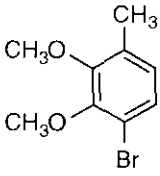
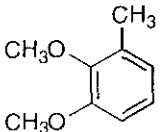
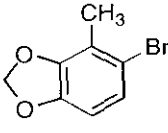
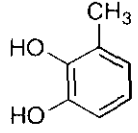
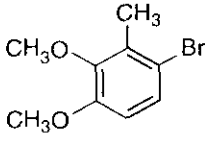
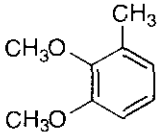


Esquema 45

Los procedimientos sintéticos empleados para la preparación de los

bromuros **62a/b** y **63a/b** se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los procedimientos sintéticos empleados para la preparación de los bromuros **62a/b** y **63a/b**.

Compuesto	Producto de partida ^a	Etapas	Rendimiento global
 <p>62a</p>		3	50%
 <p>62b</p>		1	62%
 <p>63a</p>		2	49%
 <p>63b</p>		1	88%

^a Producto comercial empleado como material de partida.

Los espectros de ¹H y ¹³C-RMN de los bromuros **62a/b** y **63a/b** se muestran en las Figuras 10-13.

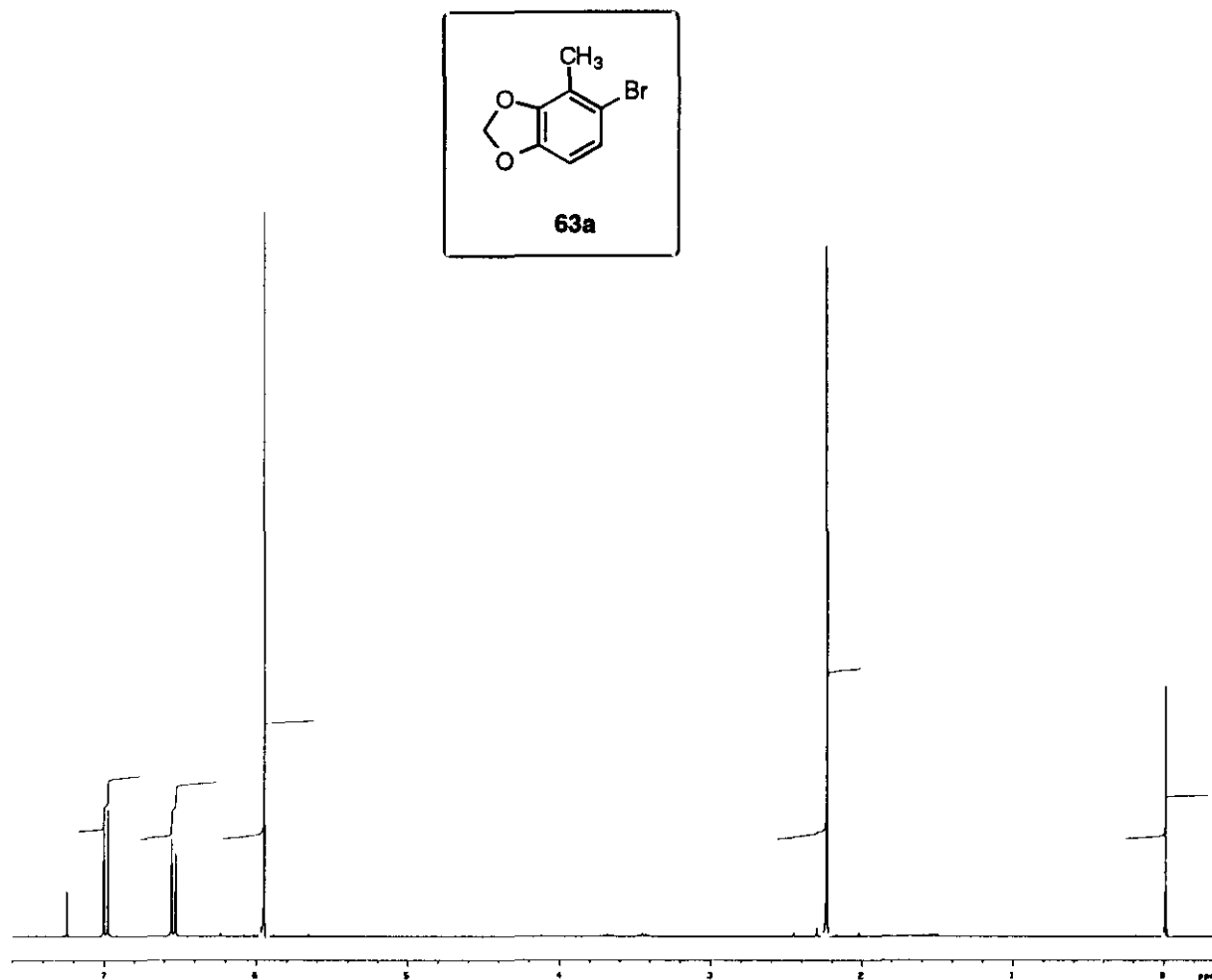


Figura 10

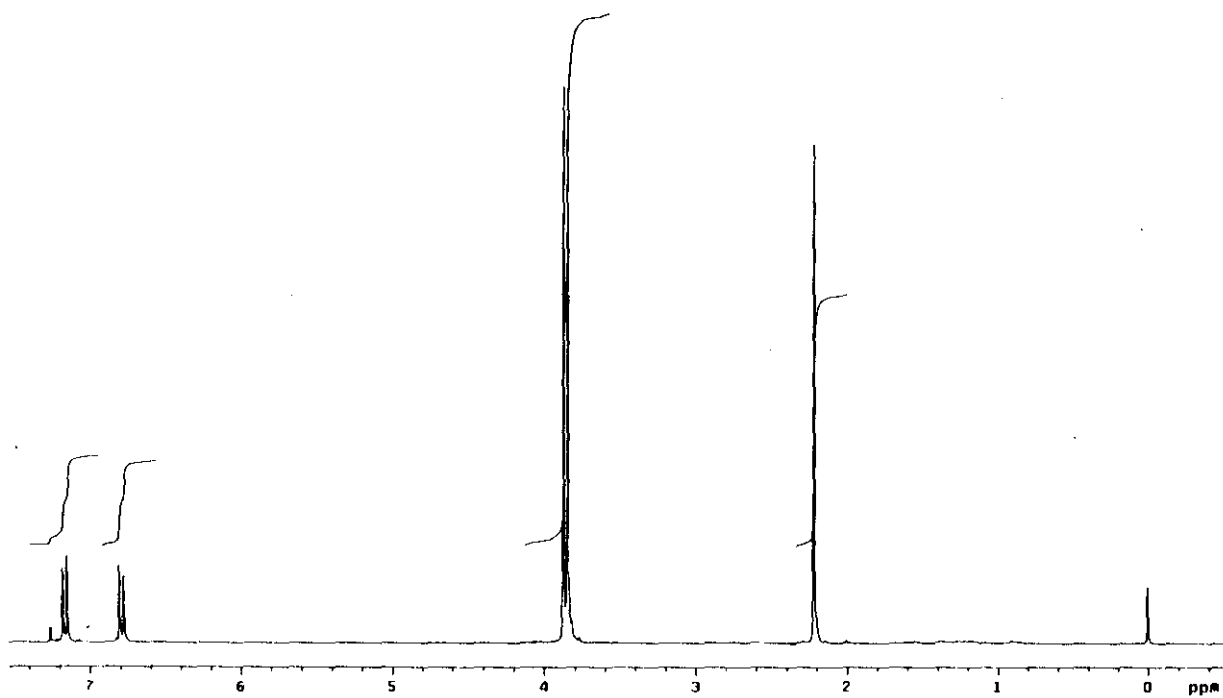
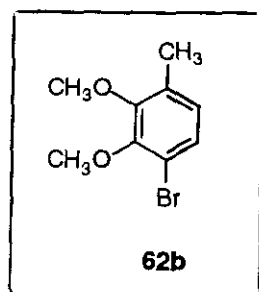


Figura 11

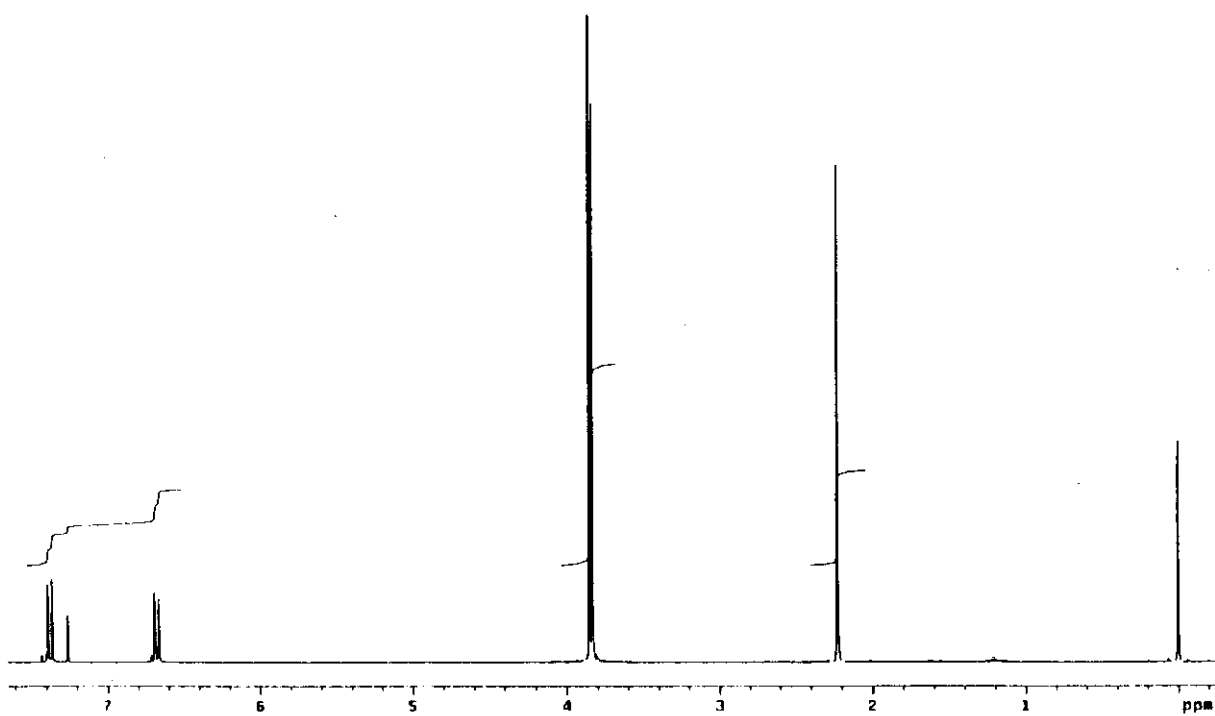
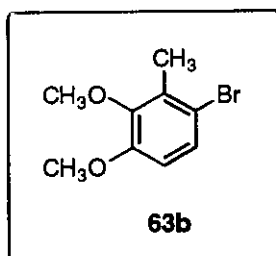


Figura 12

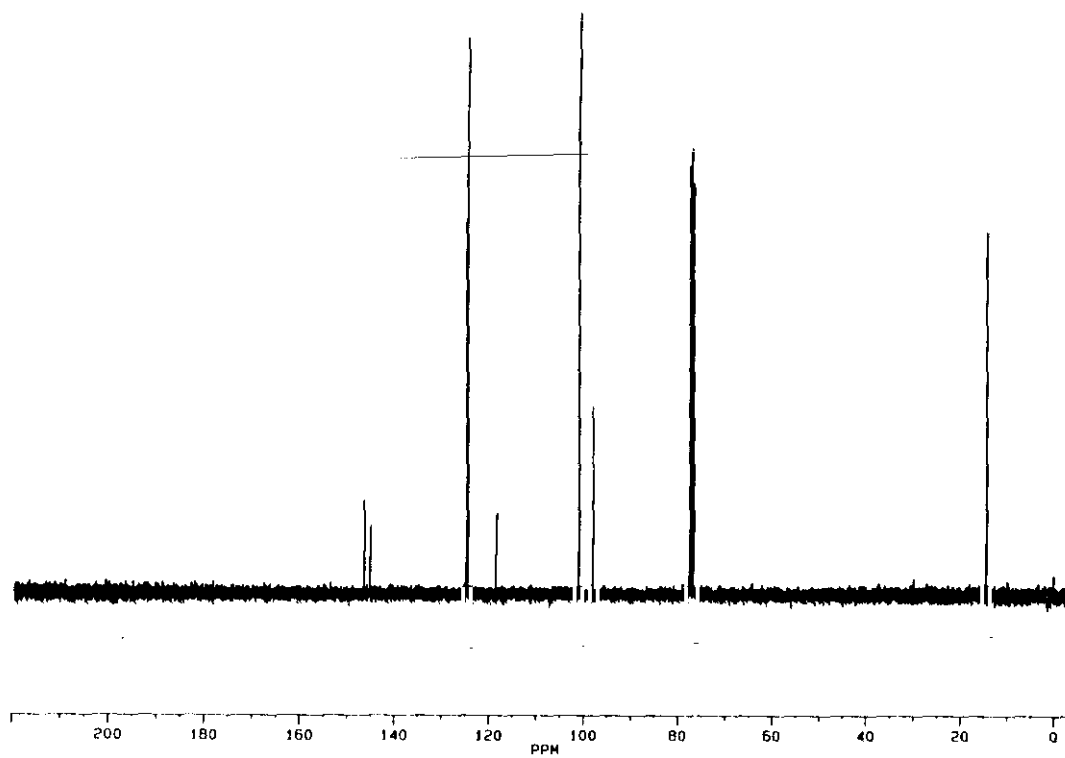
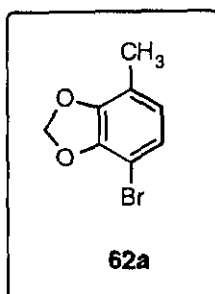
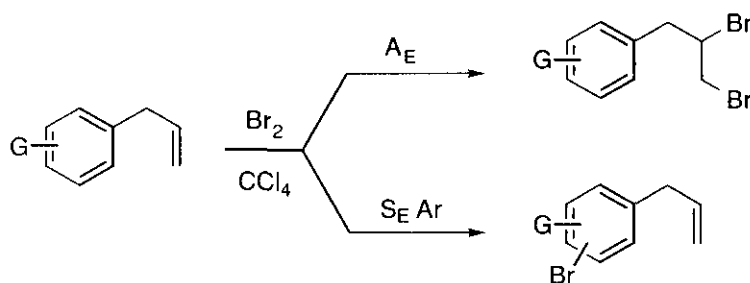


Figura 13

II.2.2.3. Bromación de derivados del alilbenceno activados en el anillo aromático

Las reacciones de bromación que se han comentado en el apartado II.2.1 no emplean catalizador alguno (*Esquema 41*, pág. 65), por lo que, esencialmente, las condiciones son las mismas que se emplearían para la bromación de un doble enlace no conjugado. Aunque está muy bien establecido que las reacciones de sustitución electrófila aromática son normalmente más lentas que las correspondientes adiciones electrófilas a alquenos,¹⁴⁶ queda pendiente la cuestión sobre si puede existir competencia entre ambos procesos cuando el anillo aromático está suficientemente activado. De acuerdo con este criterio, los derivados del alilbenceno activados en el anillo aromático podrían ser un buen modelo para la competencia "interna" entre ambos procesos (*Esquema 46*).



Esquema 46

Una revisión bibliográfica sobre esta cuestión permitió llegar a la conclusión de que tan sólo dos sustratos de esta naturaleza habían sido previamente considerados con los fines que acabamos de comentar:

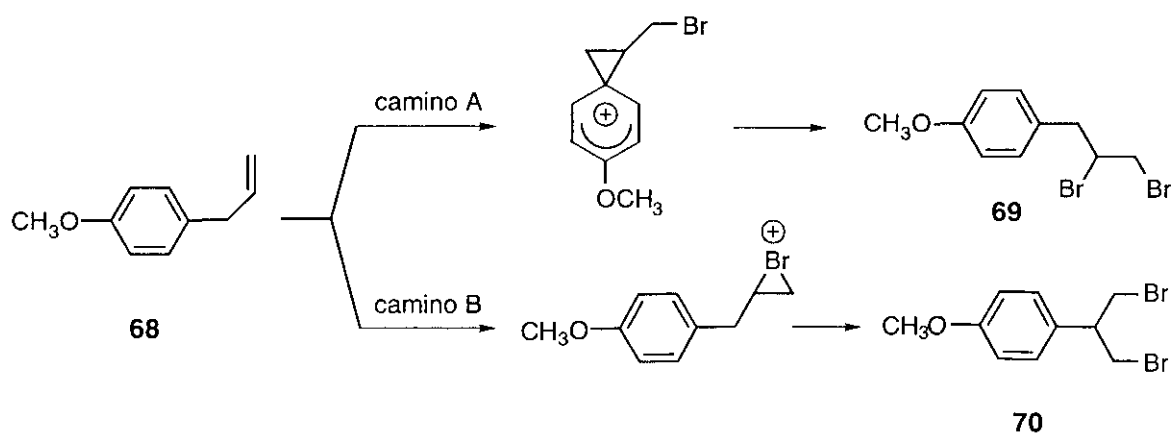
- La adición de bromo al 4-alilanisol **68** en cloroformo proporciona una mezcla de los derivados dibromados **69** y **70** en proporciones prácticamente 1:1.¹⁴⁷ En opinión de los autores existe una competencia entre los correspondientes iones fenonio A y bromonio B,¹⁴⁸ que, en este caso al menos y

¹⁴⁶ Schmid, G. H. *Organic Chemistry*, Mosby-Year Book, Inc. Capítulo 21, p.939.

¹⁴⁷ Dubois, J. E.; Toullec, J.; Fain, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4859.

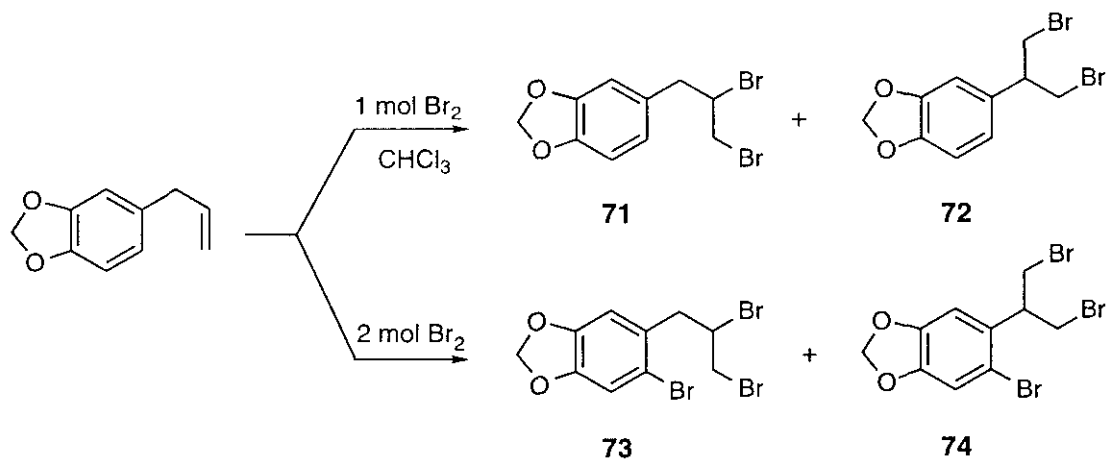
¹⁴⁸ a) Para una discusión sobre cationes halonio, véase March, J. en *Advanced Organic Chemistry*, 4^a Ed., **1992**, capítulo 15. b) Para una excelente discusión sobre participación

en las condiciones expuestas proceden de estados de transición con prácticamente iguales energías libres de activación (*Esquema 47*).



Esquema 47

- En el caso del safrol (3,4-metilendioxi-1-alilbenceno),¹⁴⁹ la reacción con 1 mol de bromo en CHCl_3 proporciona un 65% del compuesto **71** y un 35% de **72**. Un proceso semejante con dos moles de bromo, sin disolvente, dió lugar a 55% de **73** y 45% de **74** (*Esquema 48*).

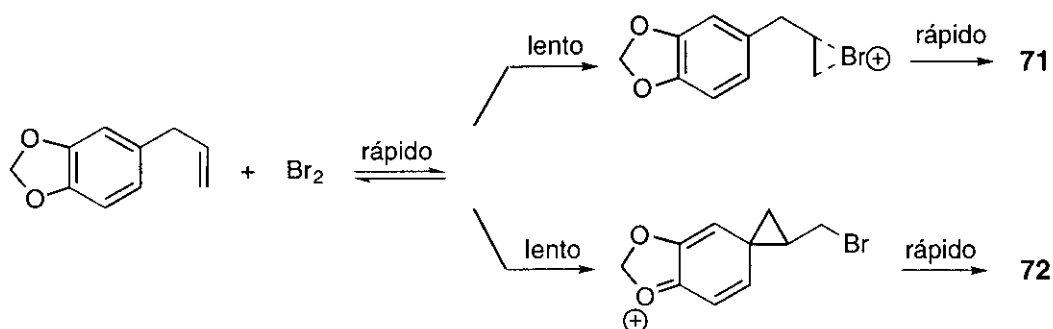


Esquema 48

remota de grupos aromáticos (asistencia anquimérica), véase Vogel, P. en *Carbocation Chemistry*, Elsevier, 1985; capítulo 7, p.267.

149 Costa, P. R.; Rabi, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4535.

En este caso, y según los autores, se trata también de un proceso competitivo entre los correspondientes iones fenonio y bromonio, tal como se indica en el *Esquema 49*, en el cual se ha respetado la formulación original.



Esquema 49

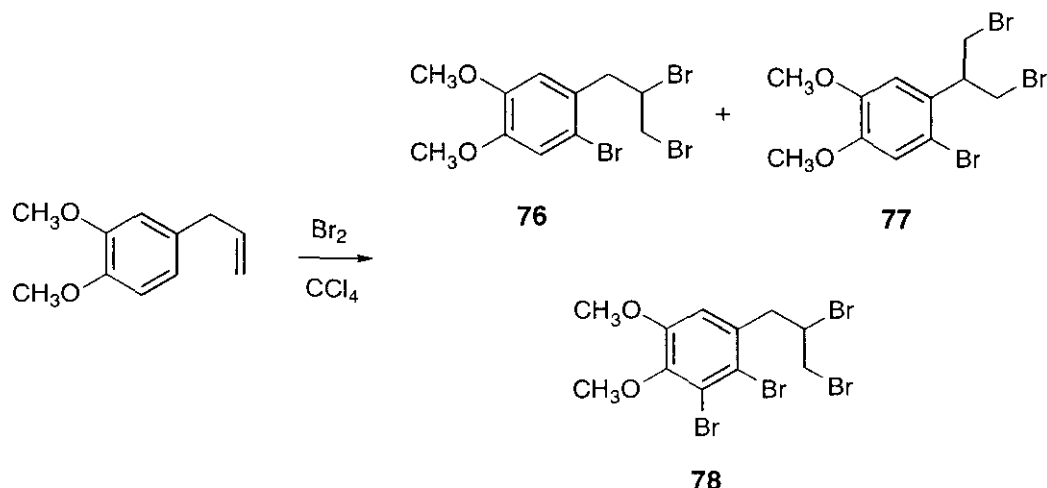
En la publicación original no aparecen comentarios sobre los resultados obtenidos con dos equivalentes de bromo, como tampoco la hay, al menos de forma expresa, en publicaciones posteriores de los mismos autores, dedicados a la consideración del efecto del disolvente sobre la distribución de los productos **71** y **72**.¹⁵⁰ En otra publicación posterior los autores llevan a cabo procesos de epoxidación y acetoximercuriación-desmercuriación sobre el mismo sustrato,¹⁵¹ llegando tan sólo a los productos esperados de adición electrófila al doble enlace. La repetición de la reacción de bromación del safrol condujo prácticamente a los mismos resultados obtenidos por Costa, llegándose a una mezcla 1:1 de los productos **71** y **72** cuando la reacción se llevó a cabo con bromo en CCl_4 , en cantidades equimoleculares, y a los compuestos **73** y **74** cuando se efectuó con bromo en exceso, también en CCl_4 .

Los resultados, sin embargo, fueron ligeramente diferentes en el caso de la reacción del 3,4-dimetoxi-1-allylbenceno **75** con bromo en CCl_4 . En este caso se aislaron, con un rendimiento global de 79% los productos **76** y **77**, análogos a **73** y **74**, junto con un derivado tetrabromado para el que se ha propuesto la estructura **78**, de acuerdo con sus datos analíticos y espectroscópicos (*Esquema 50*). Las

¹⁵⁰ a) Costa, P. R.; Rabi, J. A.; Queiroz, W. M. *J. Chem. Res. (s)* **1984**, 20. b) Costa, P. R.; Rabi, J. A. *J. Chem. Res. (s)* **1984**, 22.

¹⁵¹ Barreiro, E. J.; Costa, P. R.; Regina, P.; Queiroz, W. M. *J. Chem. Res. (s)* **1982**, 102.

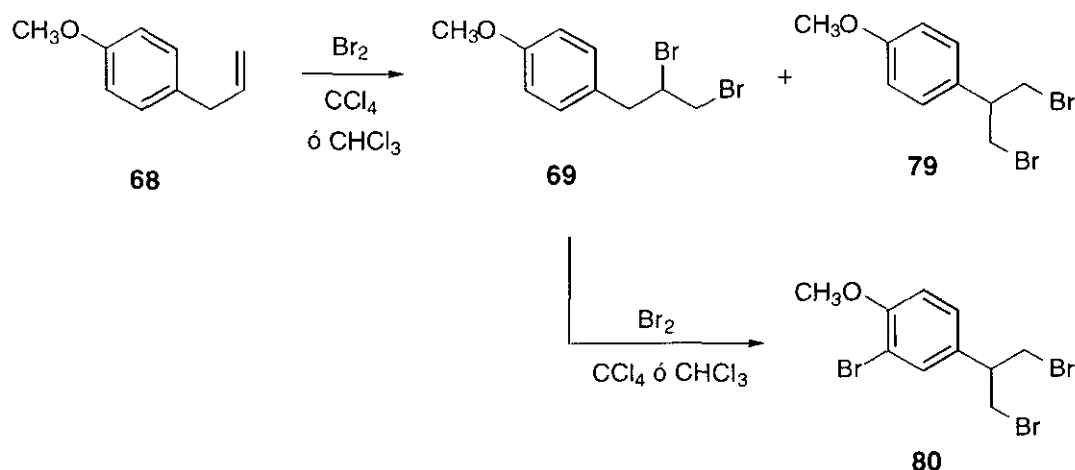
proporciones obtenidas fueron **76:77:78**=6:4.5:1.



Esquema 50

La estructura de derivado tetrabromado para **78** fue confirmada por comparación con los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de **76**, junto con el peso molecular obtenido por EM (496) y otras fragmentaciones típicas observadas en dicho espectro.

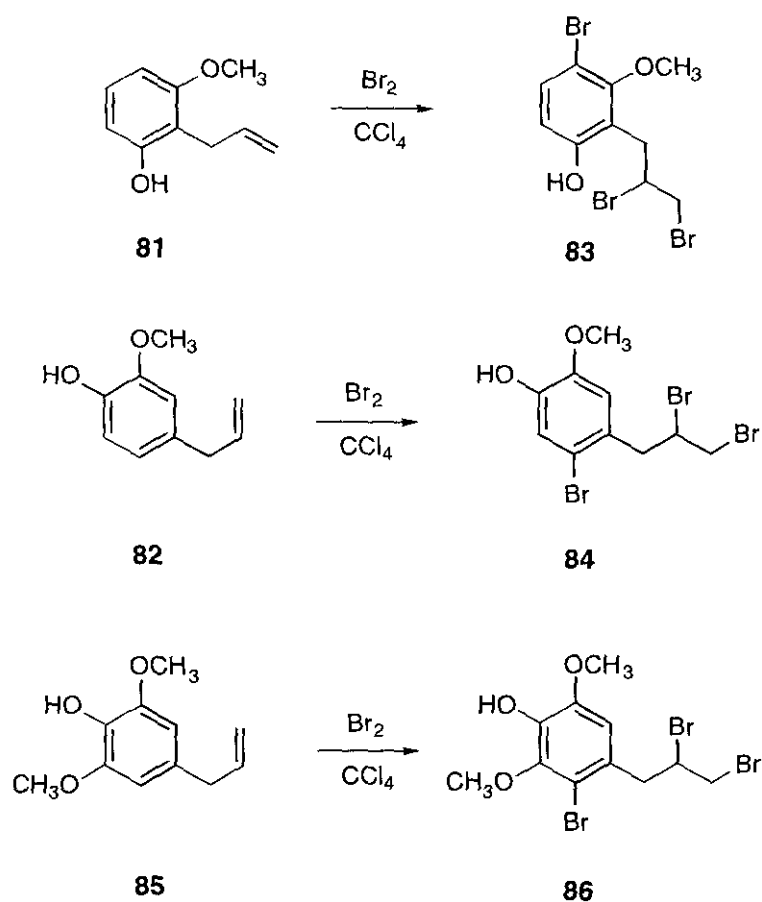
La reacción de bromación del 4-alilanol también proporcionó resultados ligeramente diferentes a los previamente descritos (véase anteriormente). En este caso, juntamente con el producto **69**, se aisló el producto tribromado **79**, en proporciones **69:79**=1:1.3, con un rendimiento global del 82% (Esquema 51).



Esquema 51

Llama la atención el hecho de que, en este caso, tan sólo se haya obtenido el derivado tribromado **79** procedente del producto "transpuesto", y no de **69** (al contrario de lo observado en el caso del dimetoxiderivado **75**). En un experimento independiente, el derivado dibromado **69** proporcionó el correspondiente tribromocompuesto **81** por bromación empleando como disolvente CHCl_3 ó CCl_4 .

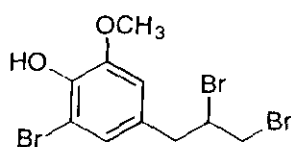
Las reacciones de otros derivados disustituídos en el anillo aromático por grupos activantes también son significativas. Así, los metoxifenoles **81** y **82** proporcionaron los derivados tribromados **83** y **84**, respectivamente, sin observarse productos procedentes de la transposición indicada anteriormente. También el derivado trisustituído **85** condujo a un resultado similar (*Esquema 52*).



Esquema 52

La estructura del producto **84** sería la más lógica de acuerdo con las orientaciones previsibles en el anillo aromático. No obstante, con los datos

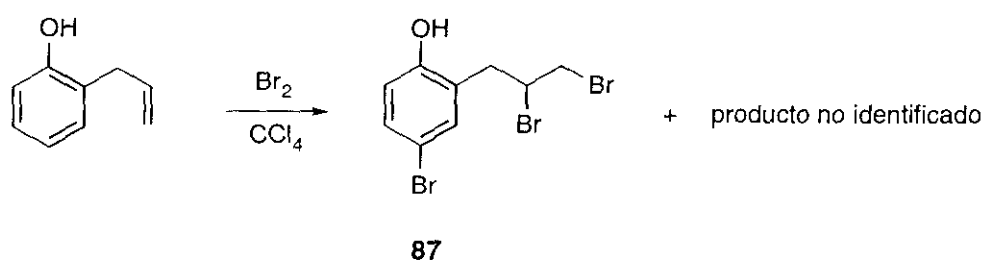
experimentales de que se dispone, la estructura isómera **84-bis** no se puede descartar.



84-bis

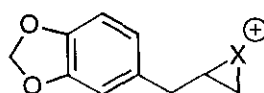
Figura 14

Finalmente, la reacción de bromación del 2-allylphenol dio lugar a una mezcla de derivado tribromado **87** junto a un producto de masa molecular 584 que, por el momento, no ha sido identificado, en relación **87/X** 73:27 (*Esquema 53*).



Esquema 53

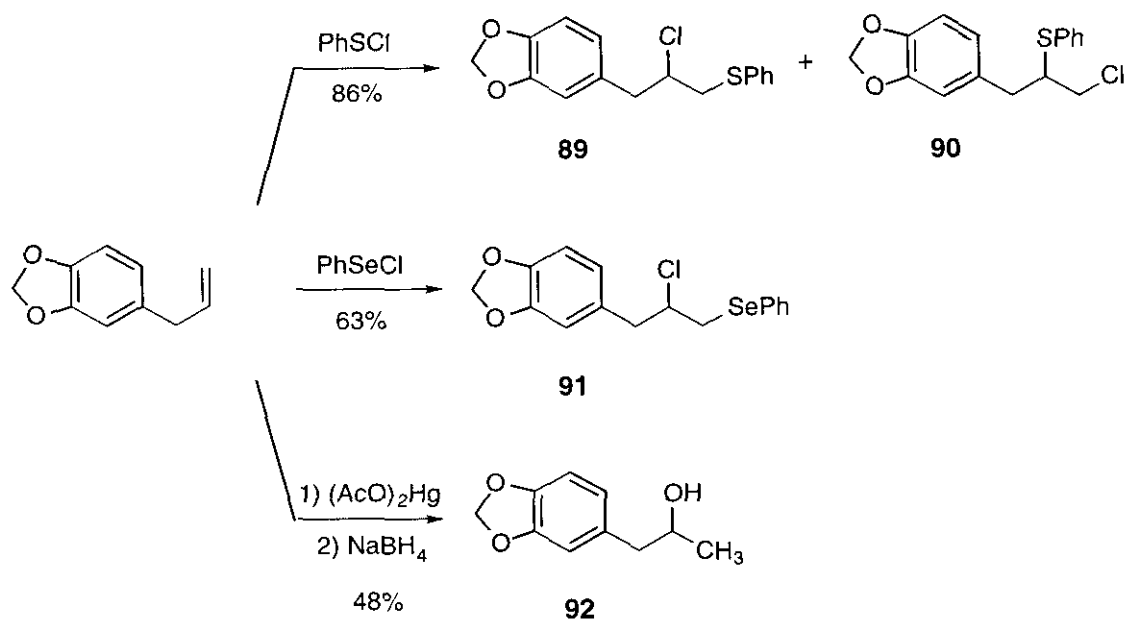
Con los datos experimentales de que disponemos, no estamos en condiciones de obtener conclusiones claras sobre este tipo de reacciones competitivas, Cabe reseñar que, en todos, el proceso competitivo existe, pero que la capacidad de los sustratos normales y "transpuestos" para la bromación aromática es esencialmente distinta. En este momento se continua investigando esta cuestión en nuestro grupo de trabajo. Así mismo, la presencia o no de los productos transpuestos parece depender claramente de la naturaleza de los sustituyentes unidos al anillo aromático. Para completar este estudio se han considerado otras reacciones de adición electrófila sobre el safrol con objeto de considerar la posible participación del anillo aromático en la estabilización de carbocationes con puente tipo **88** (*Figura 15*).



88

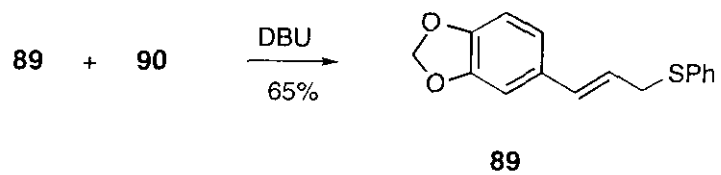
Figura 15

En ningún caso obtuvimos productos referibles a la existencia de transposición, sino, en todos los ensayos, los productos de adición normal al doble enlace olefínico (*Esquema 54*).



Esquema 54

Es de reseñar la diferencia de comportamiento observada en la reacción del safrol con cloruro de fenilsulfenilo y cloruro de fenilselenilo. Mientras que en el primer caso obtuvimos una mezcla inseparable de los dos regioisómeros **89** y **90**, en el segundo tan sólo se obtuvo el producto esperado **91**. Hay que indicar que, si bien **89** y **90** no pudieron aislarse e identificarse por separado, el tratamiento de dicha mezcla con DBU en CH₂Cl₂ a ebullición permitió el aislamiento del tioéter enólico **93** con un 65% de rendimiento (*Esquema 55*).

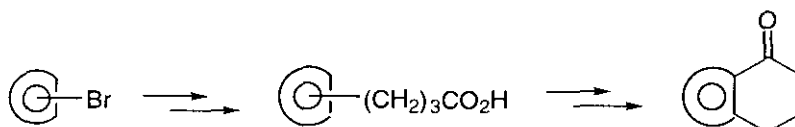


Esquema 55

II.3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SUZUKI

II.3.1. Reacciones de acoplamiento cruzado

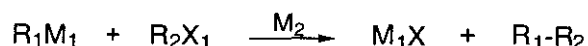
En nuestro esquema inicial para la construcción del esqueleto de 1-tetralona (*Esquema 56*), la reacción de acoplamiento cruzado entre un haluro aromático y el compuesto organometálico apropiado aparece como la etapa clave del proceso.



Esquema 56

La reacción de acoplamiento de sustratos electrófilos con reactivos organometálicos en presencia de metales de transición es uno de los métodos más suaves y directos que se conocen para la formación de enlaces C-C,¹⁵² por lo que se está convirtiendo en un procedimiento sintético de uso común. Como consecuencia de ello, existen un buen número de ejemplos en la bibliografía de los últimos años que utilizan esta sencilla metodología para acceder a los más variados sustratos.

En general, estas reacciones pueden formularse según el *Esquema 57*, donde M_1 es el metal que actúa en cantidades estequiométricas y M_2 el que lo hace de forma catalítica.



¹⁵² Ver, por ejemplo: a) Farina, V.; Roth, G. P. *Recent Advances in the Stille Reaction. Advances in Metal-Organic Chemistry*; Vol. 5, Liebeskind, L. S., Ed. JAI: Greenwich, CT, **1996**. b) Abad, J.-A. *Gazzetta Chimica Italiana* **1997**, *127*, 119. c) Beletskaya, I. P. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 471. d) Heumann, A.; Reglier, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9289. e) Bäckvall, J. E. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 661. f) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. g) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

Esquema 57

Aunque se han utilizado con éxito organometálicos (R_1M_1) con grupos 1-alquilo, 1-alqueno, 1-alquino y arilo en reacciones de acoplamiento, aquellos que poseen grupos alquilo con hidrógenos en posición β respecto al carbono metalado, dan lugar, con frecuencia, a reacciones laterales de eliminación competitivas.

II.3.2. Reacción de Suzuki. Antecedentes.

Perspectiva histórica

En 1972, Kumada y Tamao¹⁵³ y Corriu¹⁵⁴ observaron independientemente que las reacciones entre reactivos de Grignard y haluros de alqueno o arilo, podían ser catalizadas por complejos de Ni(II). Kochi,¹⁵⁵ descubrió, a su vez, la eficacia de los catalizadores de Fe(III) para el acoplamiento cruzado de reactivos de Grignard con 1-halo-1-alcenos y del catalizador Li_2CuCl_4 para haluros de alquilo. Por lo que respecta al empleo de catalizadores de Pd, su participación en reacciones de reactivos de Grignard fue publicada por Murahashi¹⁵⁶ en primer lugar, y su utilidad sintética fue ampliamente demostrada por estudios posteriores de Negishi.¹⁵⁷ Después de estos primeros hallazgos, muchos otros reactivos organometálicos han resultado ser muy eficaces en este tipo de procesos, entre

¹⁵³ a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. b) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268. c) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.

¹⁵⁴ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.

¹⁵⁵ a) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487. b) Newmann, S. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599-606. c) Kwan, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4903.

¹⁵⁶ Yamamura, M.; Morinati, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.

¹⁵⁷ a) Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298. b) Kobayashi, M.; Negishi, E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5223.

ellos compuestos organolíticos,¹⁵⁸ estannanos¹⁵⁹ y reactivos de silicio.¹⁶⁰

El grupo de Suzuki aportó los primeros resultados sobre acoplamientos cruzados utilizando boro como metal estequiométrico,¹⁶¹ habiéndose convertido esta reacción durante los últimos años en la mejor opción para generar enlaces C-C mediante acoplamientos cruzados.¹⁶² Una buena prueba de ello es la reciente comercialización de muchos ácidos borónicos y heteroarilborónicos.

Los derivados de boro son reactivos altamente electrófilos, pero los grupos orgánicos unidos al boro son nucleófilos muy débiles, lo que ha limitado el uso de estos reactivos en reacciones iónicas. Esto explica que los procesos de transferencia intermolecular tipo reacciones de Grignard sean poco frecuentes. Afortunadamente, los derivados de boro, incluidos ácidos y ésteres borónicos, son suficientemente reactivos para transmetalarse a otros metales, lo que permitió a Negishi, en 1978,¹⁶³ realizar el acoplamiento selectivo de iodobenceno con el grupo 1-alquilino de un trialquilborato de litio a través de una secuencia de adición-eliminación (tipo Heck) catalizada por paladio.

De especial transcendencia para el uso generalizado de esta metodología resultó la observación de que la reacción de acoplamiento cruzado de compuestos derivados de boro, que supone como etapa clave la transmetalación a haluros de paladio (II), transcurría suavemente cuando se encontraban activados con bases apropiadas. Esto indica que la coordinación de una base con carga negativa al átomo de boro constituye un método eficaz para aumentar la nucleofilia de los grupos unidos a él, favoreciendo su transferencia a un centro positivo adyacente (migración 1,2). Desde entonces, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki ha demostrado ser una técnica bastante general para la generación de un amplio abanico de enlaces C-C. Aunque muchos otros reactivos organometálicos dan reacciones similares de acoplamiento cruzado, la atención

¹⁵⁸ Murahashi, S.; Yamanura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.

¹⁵⁹ Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478.

¹⁶⁰ Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2531.

¹⁶¹ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

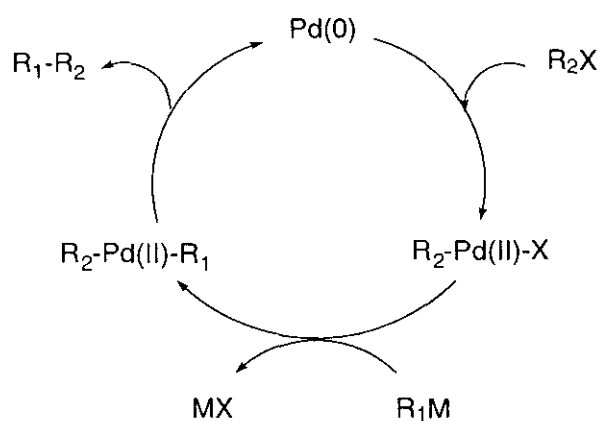
¹⁶² a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419. b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹⁶³ Negishi, E. *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*; Brewster, J. H. Ed.; Plenum Press: New York, **1978**; p.285.

de los laboratorios e industrias se ha centrado en los compuestos de boro, debido a su estabilidad y fácil manejo.

Mecanismo

En general, el mecanismo que se acepta para reacciones de acoplamiento cruzado utilizando cualquier reactivo organometálico y catalizadas por Pd(0), Ni(0) ó Fe(I), supone tres etapas: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva (*Esquema 58*). Aunque cada etapa debe incluir a su vez una serie de procesos, entre ellos intercambios de ligandos, no existe ninguna duda sobre la presencia de las especies intermedias de Pd (II) que se generan en el ciclo catalítico, y que han sido aisladas y caracterizadas espectroscópicamente.¹⁶⁴



Esquema 58

El ciclo comienza con la adición oxidativa de un bromuro de 1-alqueno, 1-alquino, alilo, bencilo o arilo a un complejo de paladio (0), lo que produce la formación de un complejo estable de paladio (II). Los haluros de alquilo con hidrógenos en β- raramente se utilizan, ya que el proceso de adición oxidativa es muy lento y compite desfavorablemente con la β-eliminación de hidruro en las especies de paladio (II). Esta etapa de adición oxidativa es con frecuencia el paso

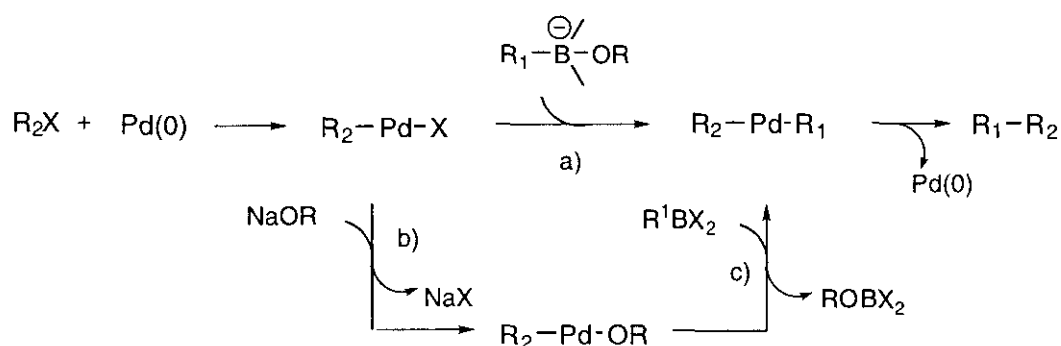
¹⁶⁴ a) Yoshida, T.; Okano, T.; Otsuka, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 993. b) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

limitante de la velocidad en un ciclo catalítico. Los haluros de arilo y 1-alquenilo activados por la proximidad de grupos electroattractores son más reactivos frente a la adición oxidativa que aquellos que poseen grupos donadores de electrones. La segunda etapa es la transmetalación de un grupo carbonado del derivado de boro al complejo de Pd (II) formado en la etapa anterior. Finalmente, el ciclo se cierra con la eliminación reductiva sobre el complejo de Pd, dando lugar al producto de acoplamiento y regenerando la especie de Pd (0) que funciona como catalizador del proceso.

Al contrario de lo que sucede con los mecanismos de las etapas de adición oxidativa y eliminación reductiva, que se conocen relativamente bien y parecen ser procesos fundamentalmente comunes para todas las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos, la transmetalación es poco conocida, ya que depende, en gran medida, de los reactivos organometálicos y de las condiciones de reacción empleadas en el acoplamiento. En el caso concreto de la reacción entre derivados de boro y haluros metálicos resulta esencial la elección de la base y de los ligandos presentes en los complejos de los metales de transición.

Así, la reacción de acoplamiento cruzado entre compuestos de boro y haluros orgánicos o triflatos ocurre selectivamente en presencia de una base cargada negativamente, como puede ser carbonato, fosfato, hidróxido o alcóxidos sódicos o potásicos.¹⁶⁵ Estas bases se pueden utilizar en disolución acuosa, o en suspensión en dioxano o DMF. Sin embargo, la reacción de acoplamiento cruzado de 1-alquenilboratos con ciertos electrófilos, como acetatos y fenóxidos alílicos o carbonatos de propargilo ocurren en condiciones neutras, sin asistencia de base alguna. La transmetalación de compuestos de boro con haluros de paladio bajo condiciones básicas o neutras puede suponerse que implica los tres procesos, que se recogen en el *Esquema 59*.

¹⁶⁵ Ver, por ejemplo: a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972. c) Suzuki, A.; *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749. d) Suzuki, A.; *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213.



Esquema 59

La cuaternización del átomo de boro con una base cargada negativamente provoca un aumento de la nucleofilia de los grupos unidos a éste, dando lugar a los complejos "ate",¹⁶⁶ en los que la transmetalación a los haluros de paladio (II) está más favorecida (vía a), y que dan reacciones de acoplamiento limpias con haluros orgánicos. Un proceso de transmetalación alternativa es el que tiene lugar cuando los compuestos de boro transfieren rápidamente sus grupos orgánicos a complejos alcoxi-paladio (II) bajo condiciones neutras (vía c).

Aunque el método de Suzuki se ha utilizado fundamentalmente en acoplamientos del tipo Csp^2-Csp^2 (arilo-arilo, vinilo-vinilo, arilo-vinilo), existen en la bibliografía algunas publicaciones en las que se han empleado átomos de carbono sp^3 (vinilo-alilo,¹⁶⁷ alquilo-alquilo,¹⁶⁸ alquilo-vinilo,¹⁶⁹ alquilo-arilo).^{167c} Entre todos estos ejemplos hay que destacar el que utiliza haluros de alquilo con H en posición β ,¹⁶⁷ sustratos, como ya se ha comentado, susceptibles de sufrir β -eliminación. Parece ser que sólo en el caso de yoduros de alquilo primarios la reacción de acoplamiento compite favorablemente con la β -eliminación. Los yoduros de alquilo secundarios y los bromuros no dan acoplamiento, ya que el

¹⁶⁶ a) Onak, T. *Organoborane Chemistry*, Academic: New York, **1975**. b) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N. *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*; Harwood Academic Pub.: Amsterdam, **1983**. c) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic: New York, **1988**.

¹⁶⁷ a) Miyaura, N.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 761. b) Komatsu, K.; Nishinaga, T.; Maekawa, N.; Kagayawa, A.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7317. c) Moreno-Mañas, M.; Pajuelo, F.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2396.

¹⁶⁸ Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.

¹⁶⁹ a) Moriya, T.; Furuuchi, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron* **1994**, 27, 7961. b) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5958. c) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201.

proceso de adición oxidativa es muy lento y compite, en este caso desfavorablemente, con la eliminación.

Se han utilizado un gran número de catalizadores de Pd(0) o precursores de éstos en este tipo de reacciones. El más usado es el Pd(PPh₃)₄, aunque existen otros quizás más efectivos, estables al aire y que rápidamente se reducen a los complejos de Pd(0) reactivo. Los complejos que contienen menos de cuatro ligandos fosfino voluminosos, entre los que se encuentra el dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) [PdCl₂(dppf)], son especialmente reactivos para la adición oxidativa y, por tanto, de uso muy recomendable.

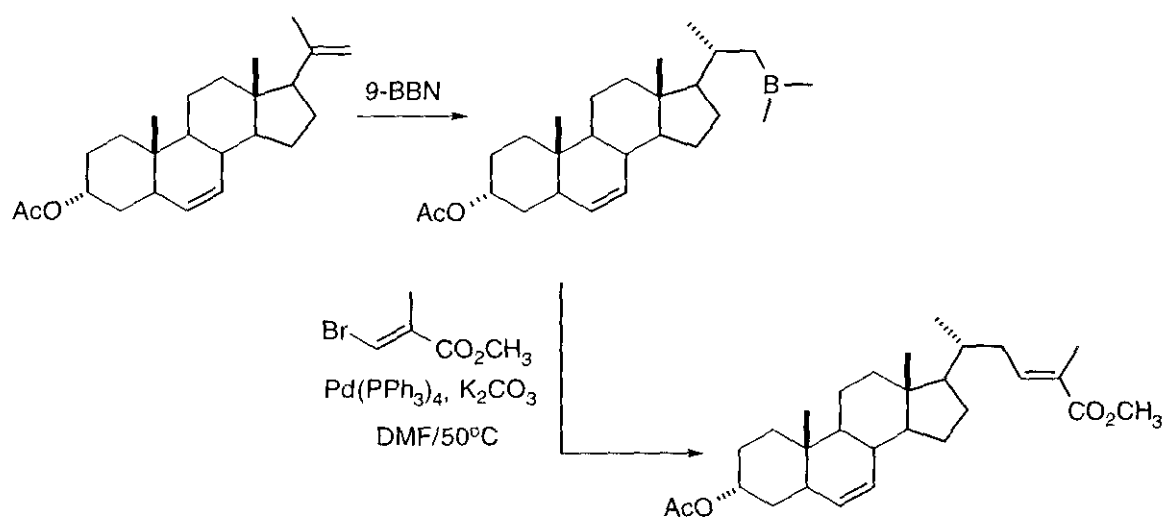
Acoplamiento de derivados de alquilboranos

Aunque se han utilizado con éxito reactivos de alquilmagnesio, zinc, estaño y aluminio para la reacción de acoplamiento cruzado con haluros orgánicos, las reacciones de derivados de alquilboranos son especialmente útiles si se desea comenzar a partir de alquenos, vía hidroborcación. Tanto la base como el catalizador de paladio, resulta esencial para la reacción de acoplamiento. Respecto a las condiciones de reacción, la combinación de PdCl₂(dppf) y disolución acuosa de NaOH en THF proporciona buenos resultados en la mayoría de los casos. Aunque las bases fuertes aceleran la reacción de acoplamiento, en ocasiones es más conveniente utilizar otras más débiles y condiciones apróticas, sobre todo cuando se trata de alquilboranos y haluros orgánicos funcionalizados. La reacción se puede llevar a cabo con carbonato o fosfato potásico suspendido en DMF a 50°C y en presencia de PdCl₂(dppf) como catalizador. El catalizador Pd(PPh₃)₄ también conduce a buenos resultados cuando la reacción se realiza en disolventes no polares, como benceno o dioxano.

En las reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros orgánicos y trialquilboranos sólo uno de los grupos alquilo primarios de los trialquilboranos participa en el acoplamiento, siendo la reacción con grupos alquilo secundarios muy lenta.¹⁷⁰ Por este motivo, los agentes de hidroborcación habituales, tales

¹⁷⁰ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.

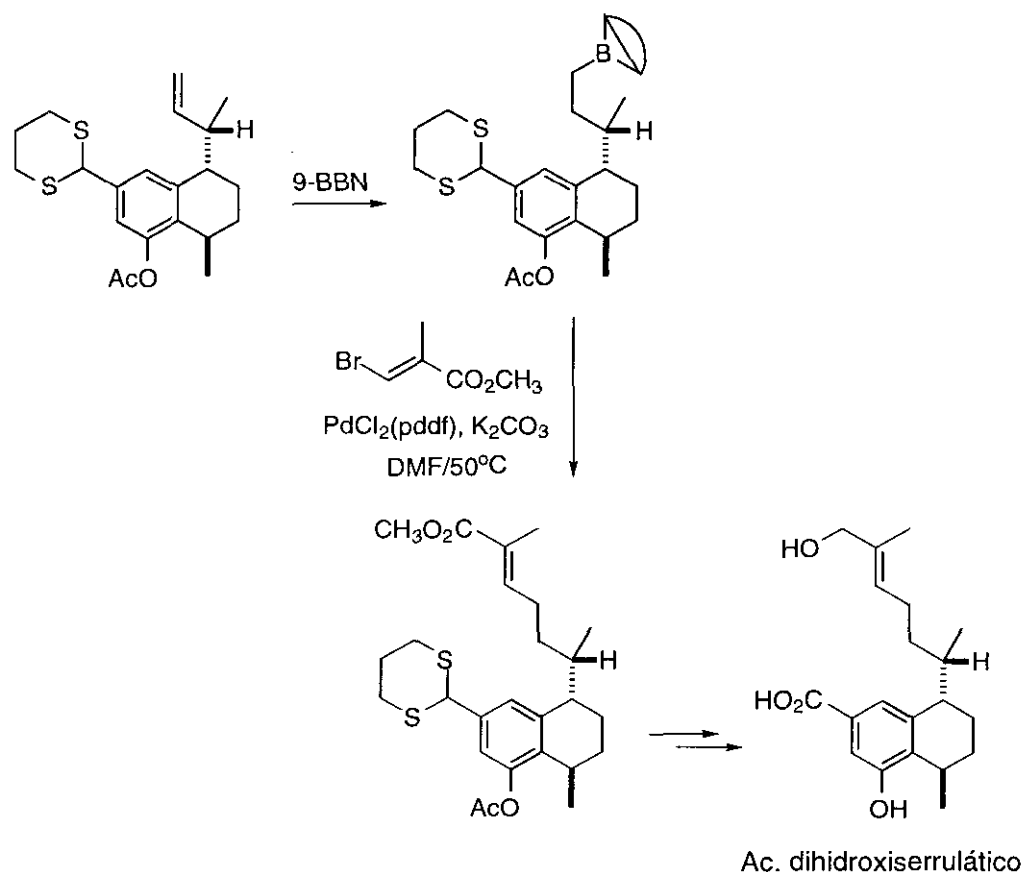
como el 9-BBN, disiamilborano, dicitclohexilborano y borano, se pueden utilizar con éxito en este tipo de procesos cuando el sustrato de partida es un alqueno terminal. Entre todos ellos, el 9-BBN es el más accesible debido a su fácil manejo, alta selectividad en la hidrobioración y reactividad en el proceso de acoplamiento. Esta aproximación al acoplamiento para la construcción de esqueletos carbonados ofrece varias ventajas, que pueden apreciarse en algunos ejemplos representativos. En el *Esquema 60* se recoge un caso en el que la alta estereoselectividad de la hidrobioración da lugar a un centro alquílico estereodefinido en el borano.¹⁷⁰



Esquema 60

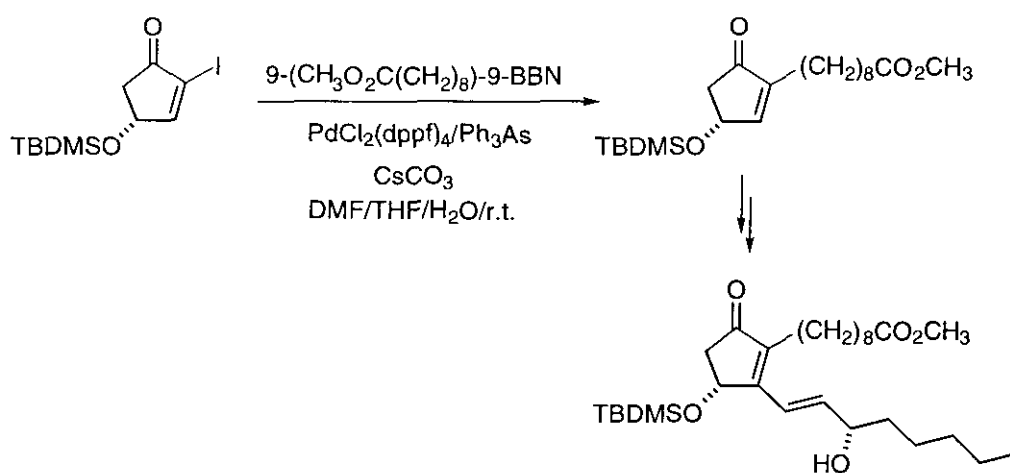
El procedimiento ha sido empleado en la síntesis de una gran variedad de productos naturales, entre los que se encuentra, por ejemplo, el ácido dihidroxiserrulático (*Esquema 61*).¹⁷¹

¹⁷¹ Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2319. b) Uemura, M.; Nishimura, H.; Minami, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5402.



Esquema 61

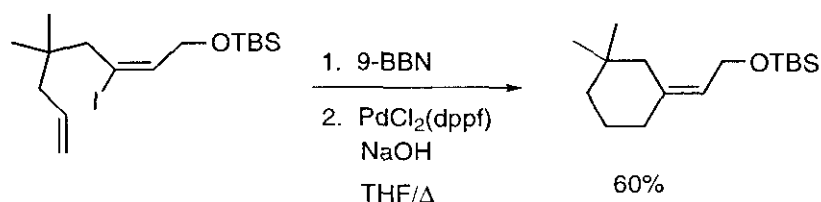
También por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de 9-alkil-9-BBN con α -iodoenonas se ha desarrollado una síntesis en tres pasos de los tres componentes del PGE₁ (Esquema 62).¹⁷²



Esquema 62

¹⁷² Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.

Una de las aplicaciones más interesantes que presenta esta metodología es la reacción intramolecular de acoplamiento cruzado, que tiene lugar en condiciones especialmente suaves cuando la ciclación conduce a la formación de un ciclo de cinco o seis miembros.¹⁷³ La reacción proporciona en algunos casos una nueva ruta para la síntesis de alquenos excocíclicos estereodefinidos, como ocurre en el ejemplo del *Esquema 63*.



Esquema 63

En resumen, algunas de las ventajas que presenta la variante de Suzuki frente a otros tipos de acoplamiento en la generación de enlaces C-C son:

- la estabilidad de los organoboranos utilizados, que conlleva una gran compatibilidad con otros grupos funcionales de características muy diversas;

- la preparación cuantitativa de los organoboranos por hidroboração de los correspondientes compuestos insaturados,¹⁷⁴ a través de una adición *sin-* por la cara menos impedida del doble enlace, proceso compatible con varios grupos funcionales.

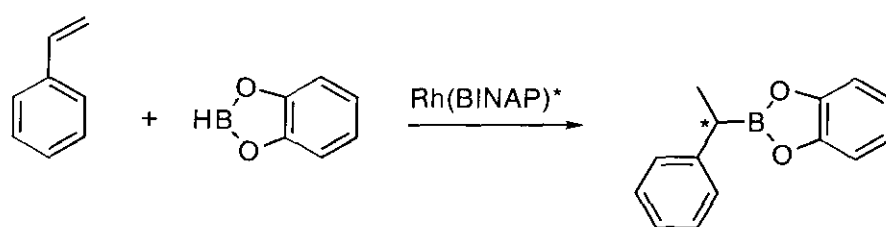
- las reacciones pueden efectuarse en fases heterogéneas (por ejemplo agua/THF), en presencia de una base fuerte, siempre que no existan grupos funcionales sensibles a ésta, lo que permite que los derivados de boro formados como subproductos queden en la fase acuosa, evitando así problemas de separación tan frecuentes, por ejemplo, en el caso de los haluros de trialquilestaño generados en los acoplamientos de Stille. En el caso de

¹⁷³ a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314. b) Miyaura, N.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2571. c) Soderquist, J. A.; León, G.; Colberg, J. C.; Martínez, I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3199.

¹⁷⁴ Suzuki, A.; Dhillon, R. S. *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin **1986**, *130*, p. 23.

alquilboranos funcionalizados es más conveniente llevar a cabo la reacción en un medio aprótico, siendo muy eficaz el sistema MeONa/THF para haluros de arilo.

Sin embargo, el hecho de que la transferencia de grupos alquilo secundarios esté poco favorecida limita el uso de esta metodología cuando el producto de partida es un alqueno no terminal. Hemos de indicar que se han desarrollado algunos métodos de hidroborcación de alquenos y alquinos en presencia de catalizadores de Rh, Pd, o Ni, que permiten que la reacción tenga lugar en condiciones muy suaves y que, con frecuencia, pueden también dirigir el curso de la adición del borano con diferente selectividad a la reacción no catalizada.¹⁷⁵ Dentro de este contexto, incluso se ha llevado a cabo la hidroborcación asimétrica del estireno utilizando un ligando quiral bidentado (Esquema 64).



Esquema 64

Sin embargo, la reactividad de los compuestos de boro así formados todavía no se ha estudiado convenientemente, por lo que su utilidad en síntesis no está comprobada.

¹⁷⁵ Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917.

II.3.3. Acoplamiento de Suzuki entre bromuros aromáticos carbocíclicos y B-(4-butanoato de metilo)-9-BBN. Resultados.

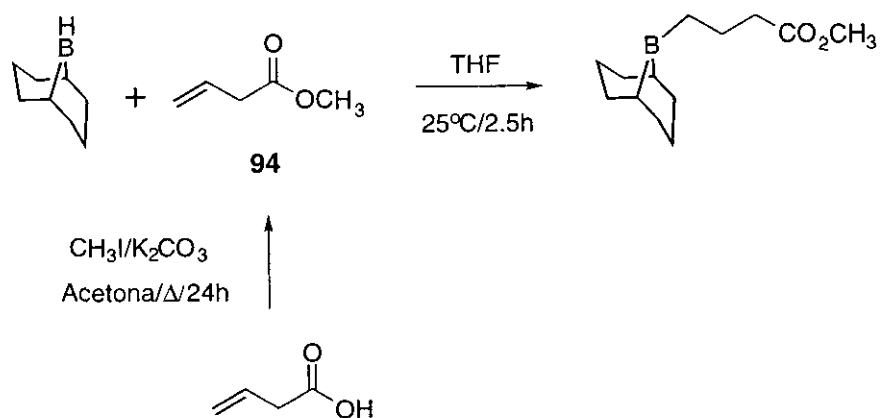
Aunque la combinación de PdCl₂(dppf) y NaOH en THF/agua ha proporcionado buenos resultados en este tipo de reacciones según se recoge en la bibliografía, en nuestro caso hemos utilizado condiciones apróticas y una base ligeramente más débil. En definitiva, condiciones más suaves de reacción. Por otra parte creímos razonable emplear como funcionalidad de ciclación sobre el anillo aromático un resto éster, que se encontraría ya en el alqueno inicial. La elección de este grupo frente al ácido se debe a que éste último podría dar lugar a procesos laterales, tanto de reducción por reacción con el 9-BBN, como de formación de la correspondiente sal en el medio básico empleado. El alqueno de partida, pues, sería el 3-butenoato de metilo (**94**).

Este éster se preparó, con buen rendimiento, por reacción del ácido 3-butenoico (vinilacético) con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico y a reflujo de acetona.¹⁷⁶ Aunque la esterificación es casi siempre más efectiva cuando se realiza a partir de los correspondientes cloruros de ácido, en nuestro caso, cuando se intentó la formación de éste por tratamiento del ácido vinilacético con cloruro de tionilo, el aislamiento del producto resultó muy complicado dado su bajo punto de ebullición, que lo hacía inseparable del reactivo en exceso. Por este motivo consideramos más conveniente llevar a cabo el proceso en un solo paso directamente sobre el ácido.

El tratamiento del éster **94** con 9-BBN en THF y a temperatura ambiente dio lugar al correspondiente borano, el B-(4-butanoato de metilo)-9-BBN (*Esquema 65*).¹⁷⁷

¹⁷⁶ Moore, G. G., Foglia, T. A., McGahan, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2425.

¹⁷⁷ Brown, H. C.; Chen, J. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3978.

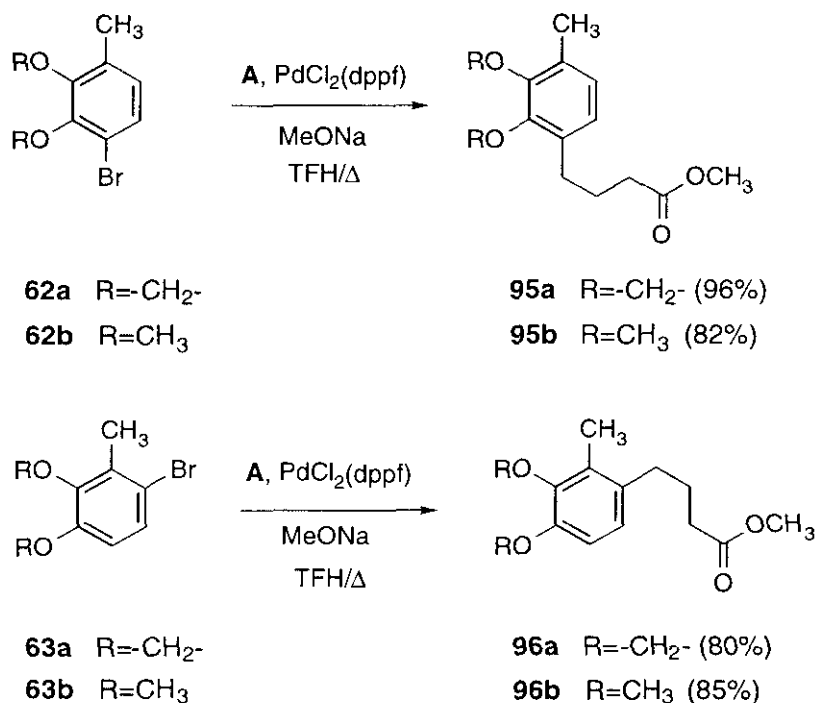


Esquema 65

La disolución recién preparada del derivado de boro de **94** en THF se hizo reaccionar con los bromuros de arilo **62a**, **62b**, **63a** y **63b**, en presencia de un 3% de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y de 3 equivalentes de metóxido sódico, durante varias horas y a reflujo de THF, llegándose a los correspondientes arilésteres con rendimientos altos. Con el fin de optimizar el proceso llevamos a cabo diversos ensayos, utilizando como base hidróxido sódico y variando las proporciones entre los reactivos. Estas modificaciones no condujeron a mejores resultados. De esta forma se aislaron los ésteres, 4-[4-metil-2,3-metilendioxi]-butanoato de metilo (**95a**) y 4-[4-metil-2,3-dimetoxi]-butanoato de metilo (**95b**), 4-[2-metil-3,4-metilendioxi]-butanoato de metilo (**96a**), 4-[2-metil-3,4-dimetoxi]-butanoato de metilo (**96b**), cuyas estructuras se muestran en el *Esquema 66*.

Las señales más significativas de estos productos aparecen en la zona alifática y corresponden a la cadena hidrocarbonada. De esta forma, en los espectros de ^1H -RMN aparece un quintuplete, entre 1.80 y 2.00 ppm, que se asigna al grupo metileno en posición 3, y dos tripletes, uno entre 2.10 y 2.40 ppm, y el segundo entre 2.50 y 2.70 ppm, aproximadamente, correspondientes, respectivamente a los grupos metilenos en 2 y 4. En todos los casos, éste último es un triplete aparente. Asimismo, se observa el singlete correspondiente al grupo metoxilo del éster, alrededor de 3.70 ppm. Los protones aromáticos no sufren una gran variación respecto a los productos de partida. En el caso de **96b**, los dos protones aromáticos siguen apareciendo como dos dupletes, si bien la diferencia de desplazamiento existente entre ambos se ha reducido considerablemente respecto a los productos de partida. Sin embargo, en los espectros de los ésteres

95a y **95b**, en los que la cadena lateral está unida a la posición 4- del anillo aromático, los protones aromáticos se han modificado notablemente, apareciendo ahora, en ambos casos, como sendos sistemas AB, en lugar de los dupletes de los productos de partida, **62a** y **62b**. Finalmente, para **96a**, los dos protones coinciden en una única señal, un singlete a 6.59 ppm.



Esquema 66

En cuanto a los espectros de ¹³C, las señales más significativas son también las correspondientes a los tres metilenos que aparecen en la zona alifática, junto al resto metilo del grupo éster, que se observa a, aproximadamente, 51 ppm.

Las *Figuras 16-19* recogen los espectros de ¹H y ¹³C-RMN de los ésteres metílicos sintetizados.

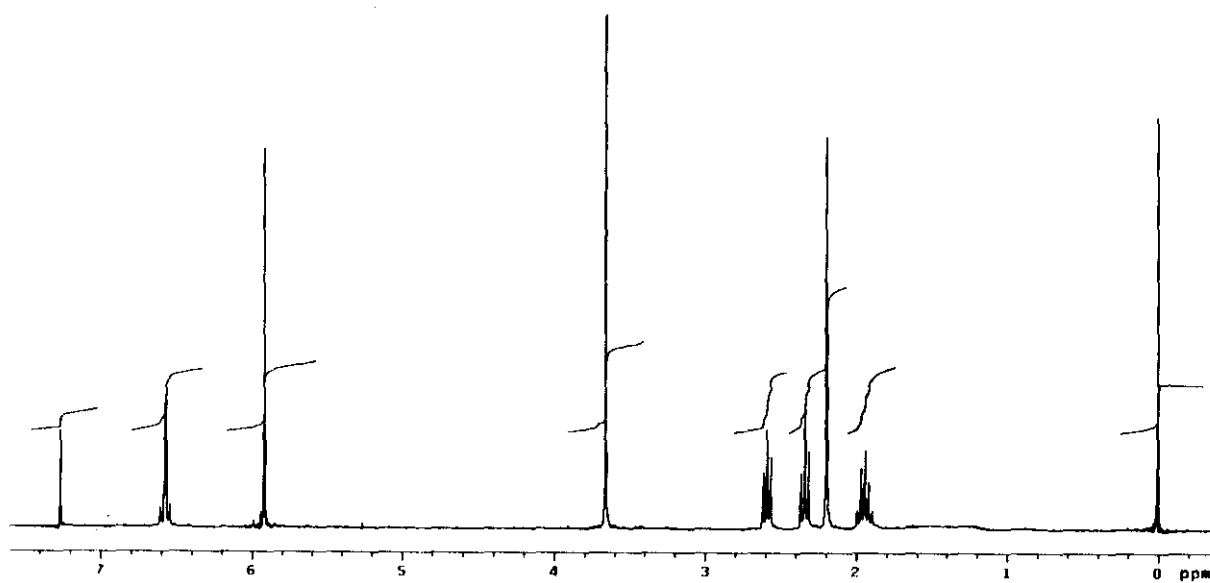
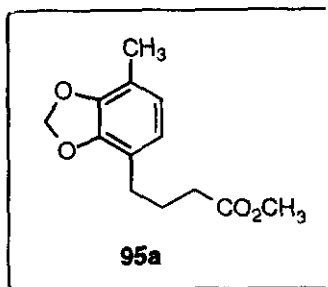


Figura 16

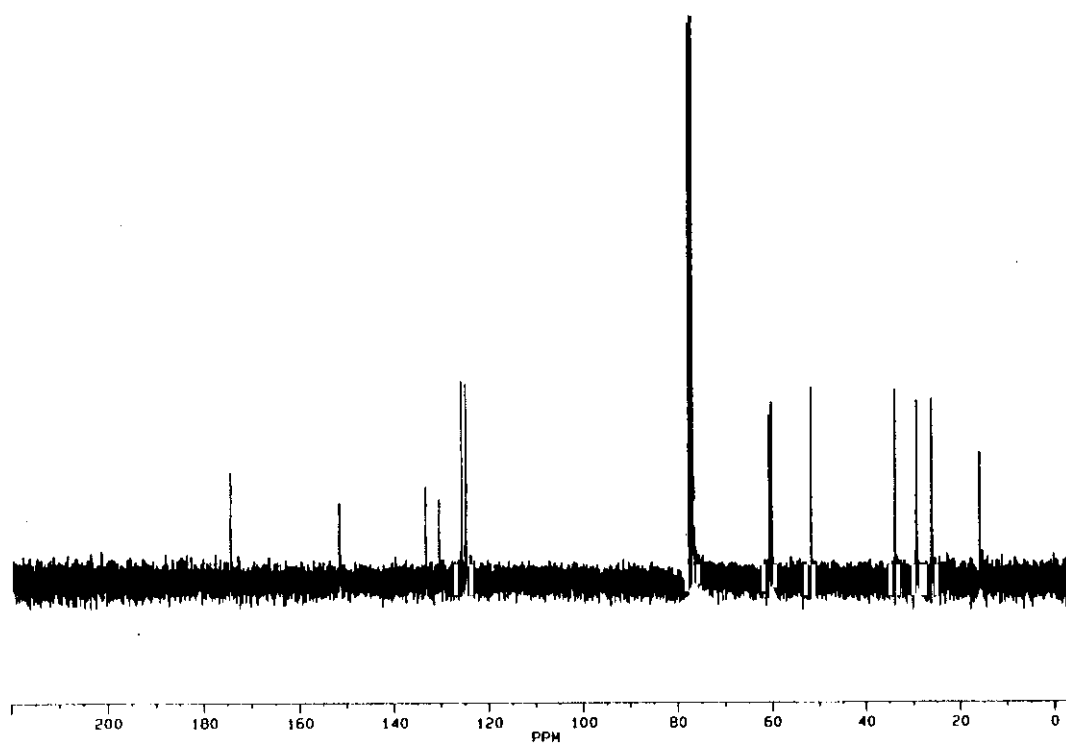
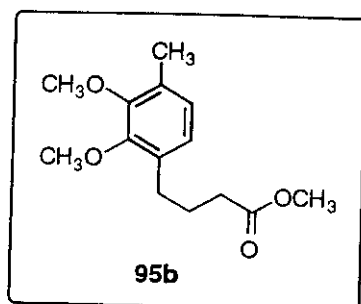


Figura 17

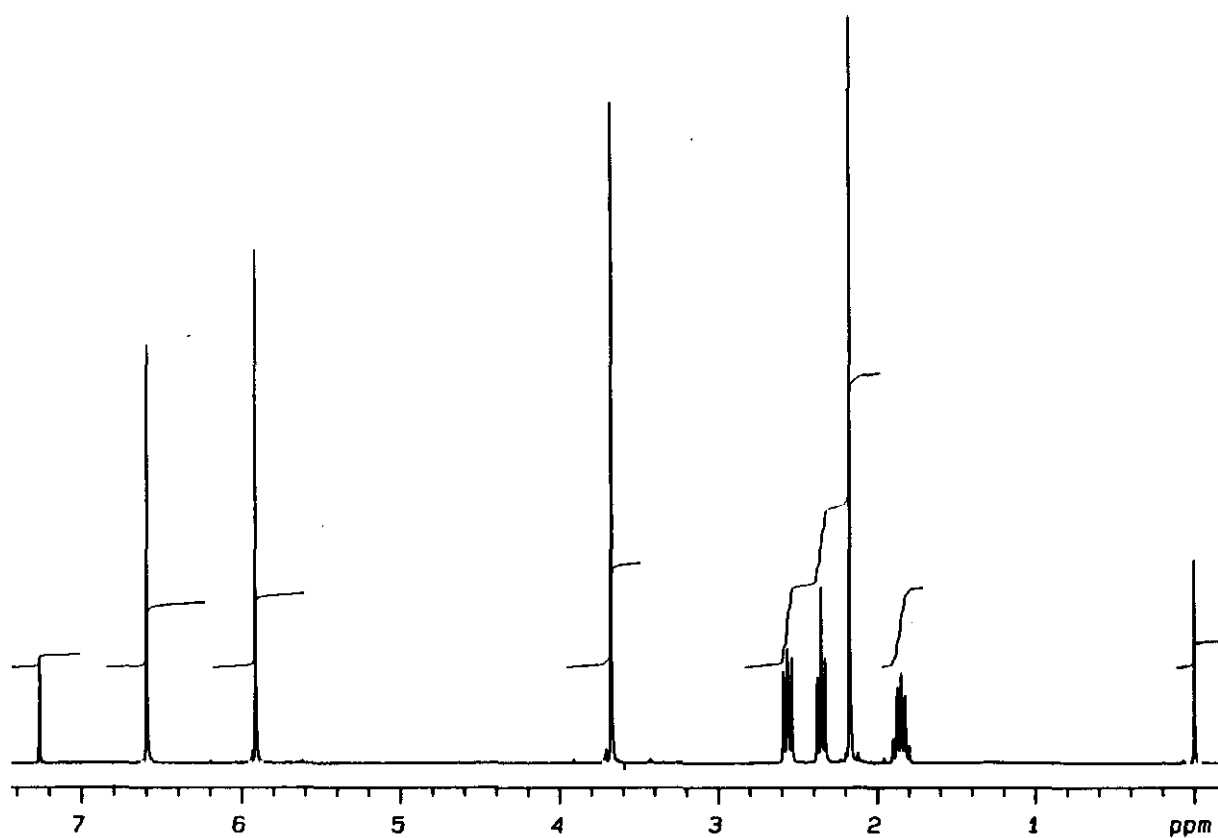
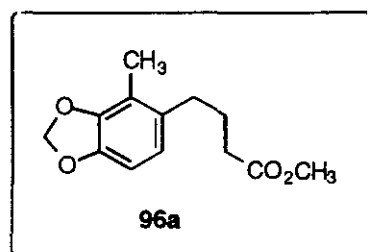


Figura 18

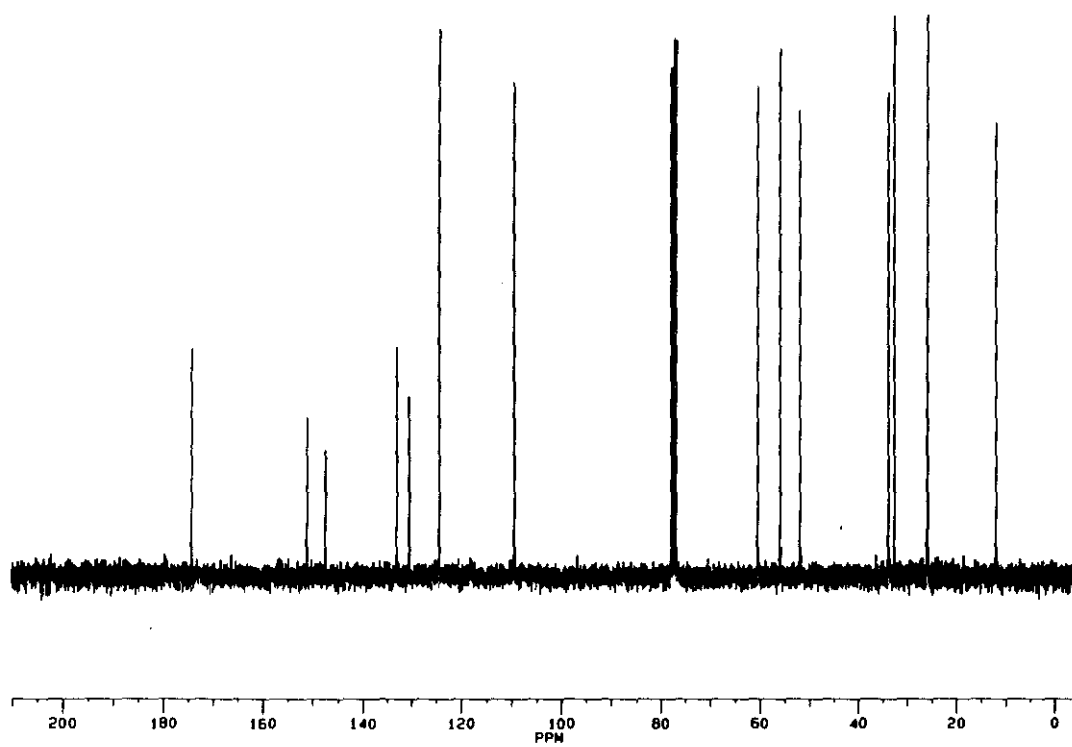
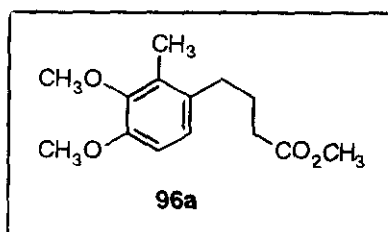
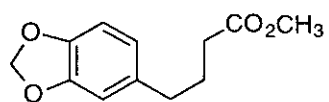
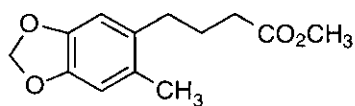
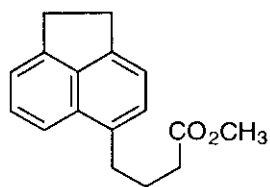
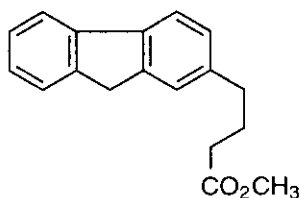
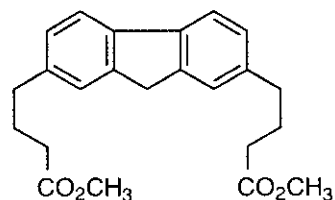
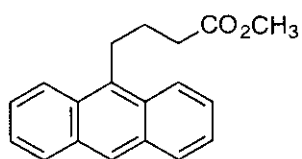
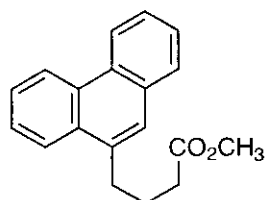
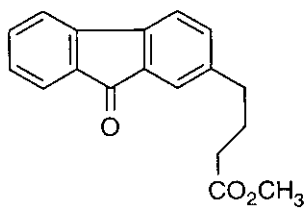
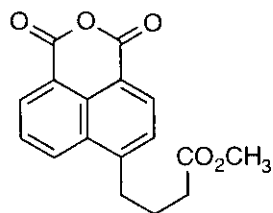


Figura 19

Esta metodología se extendió para una serie de bromuros aromáticos, diferentemente sustituidos, cuyo tratamiento, en condiciones similares a las descritas, dio lugar a los correspondientes ésteres arilbutíricos **97-105**, que se muestran en la *Figura 20*. Es de destacar que en el caso de los productos **104** y **105**, con grupos carbonilo presentes en el derivado halogenado de partida, los rendimientos en producto puro aislado fueron sensiblemente inferiores a los restantes casos considerados. Ello parece deberse a los problemas encontrados en el proceso de aislamiento de los productos de la reacción y no a la reactividad de los productos de partida, ya que en los crudos de reacción se observa que éstos se han consumido totalmente para generar los productos de acoplamiento deseados. De hecho, hemos observado, en ambos casos, diferentes grados de descomposición del crudo de reacción a nuevos productos que no han sido identificados.

Las señales en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN mencionadas para los ésteres **95a/b** y **96a/b** son también significativas para esta nueva serie de compuestos sintetizados y permitieron la identificación de los mismos. Los espectros de algunos de estos productos se muestran en las *Figuras 21-24*.

**97** (65%)**98** (73%)**99** (68%)**100** (76%)**101** (70%)**102** (95%)**103** (72%)**104** (31%)**105** (37%)**Figura 20**

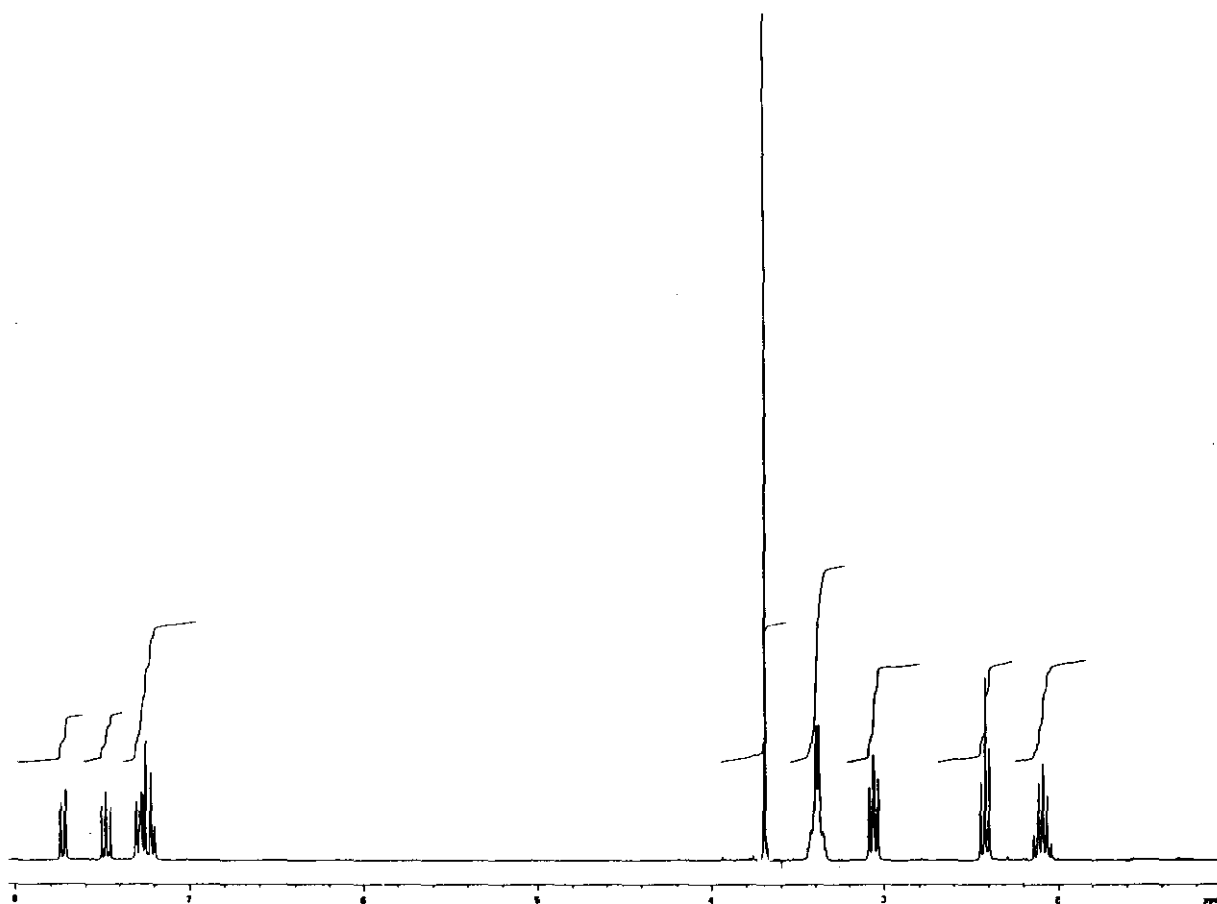
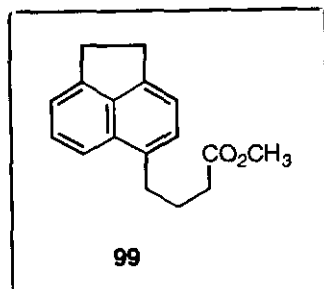


Figura 21

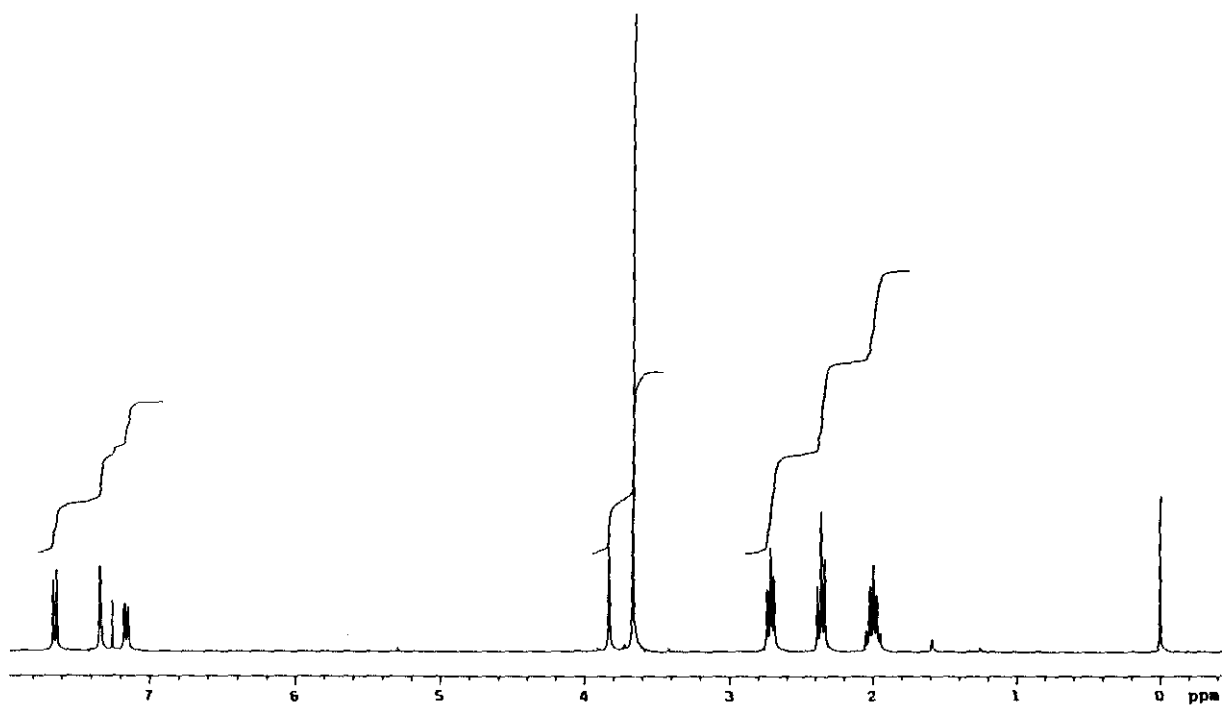
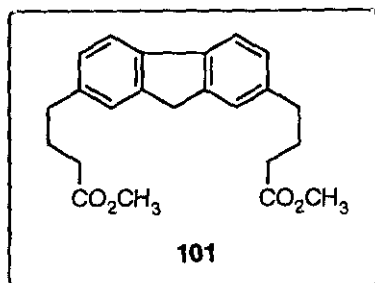


Figura 22

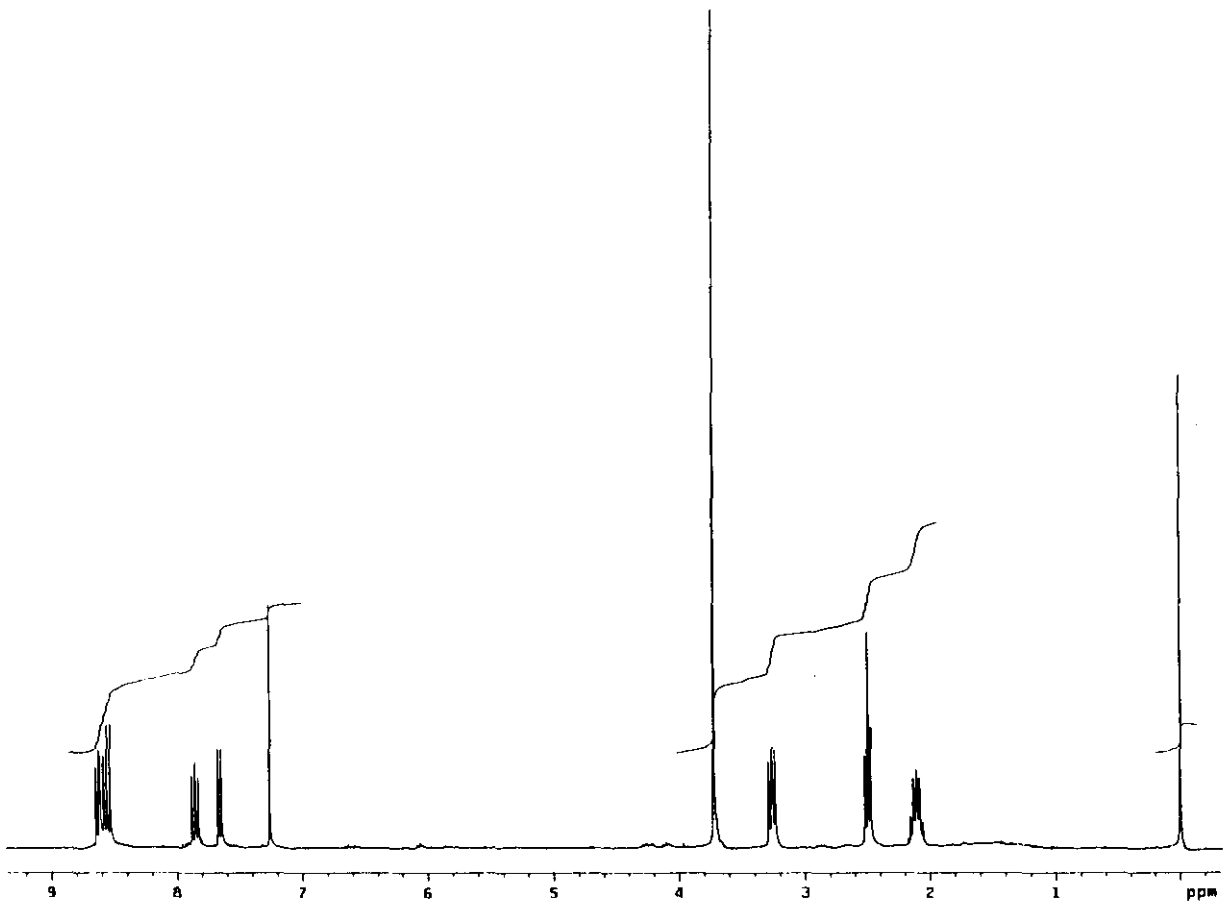
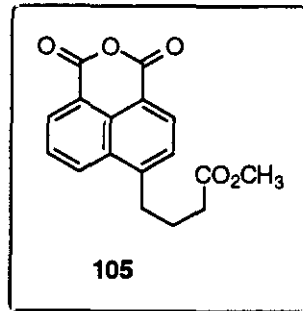


Figura 23

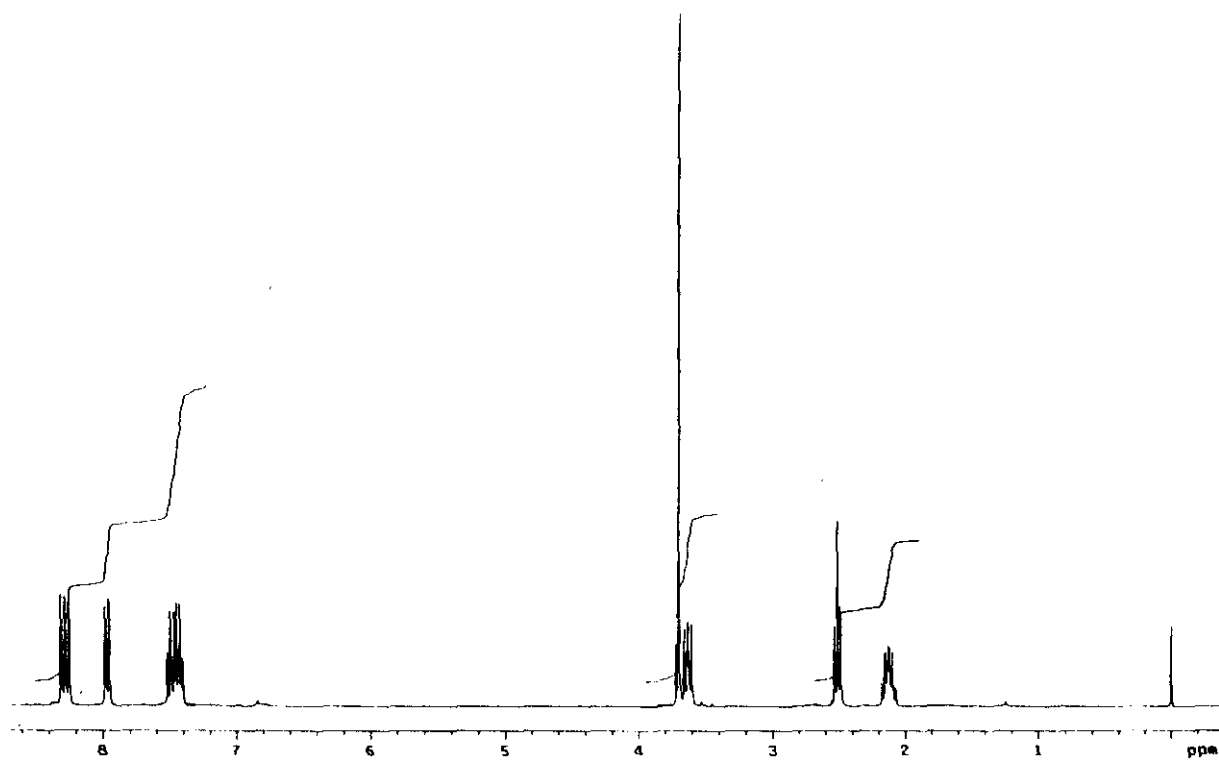
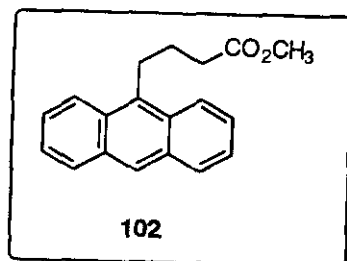


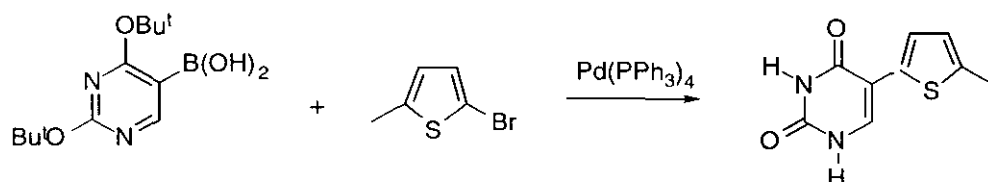
Figura 24

II.3.4. Acoplamiento de Suzuki en sustratos heterocíclicos.

Antecedentes.

El empleo de heterociclos en reacciones de acoplamiento de Suzuki no ha sido muy frecuente hasta el momento, si bien pueden encontrarse en la bibliografía algunos ejemplos puntuales. Se trata, en la mayoría de los casos, de procesos de formación de enlaces arilo-arilo, en los que participan ácidos borónicos.¹⁷⁸

Entre ellos podemos mencionar la reacción entre boronatos y haluros de tienilo, que se han utilizado para acceder a tiofenos sustituidos, como es el caso del uracilo¹⁷⁹ representado en el *Esquema 67*.



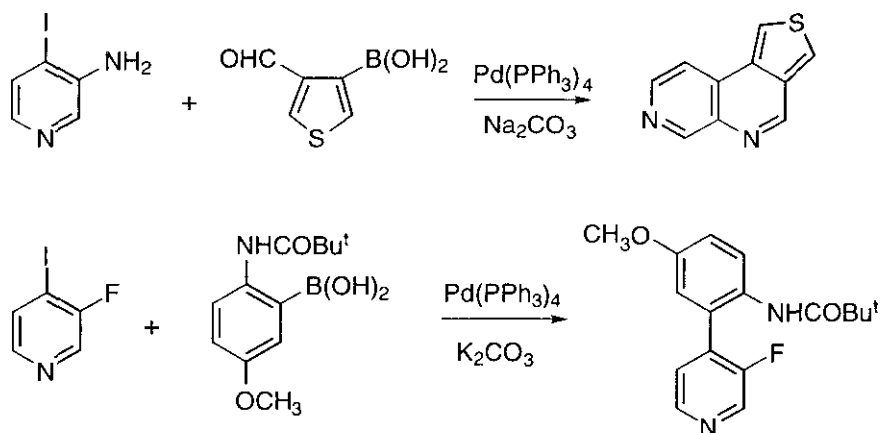
Esquema 67

En el caso de los heterociclos nitrogenados, tanto los 6- y 7-iodoindoles como las 4-iodopiridinas reaccionan con determinados ácidos arilborónicos, lo que ha permitido preparar 1,7-naftiridinas y β-carbolinas con buenos rendimientos¹⁸⁰ (*Esquema 68*).

¹⁷⁸ Véase Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. En concreto, pp. 285-287.

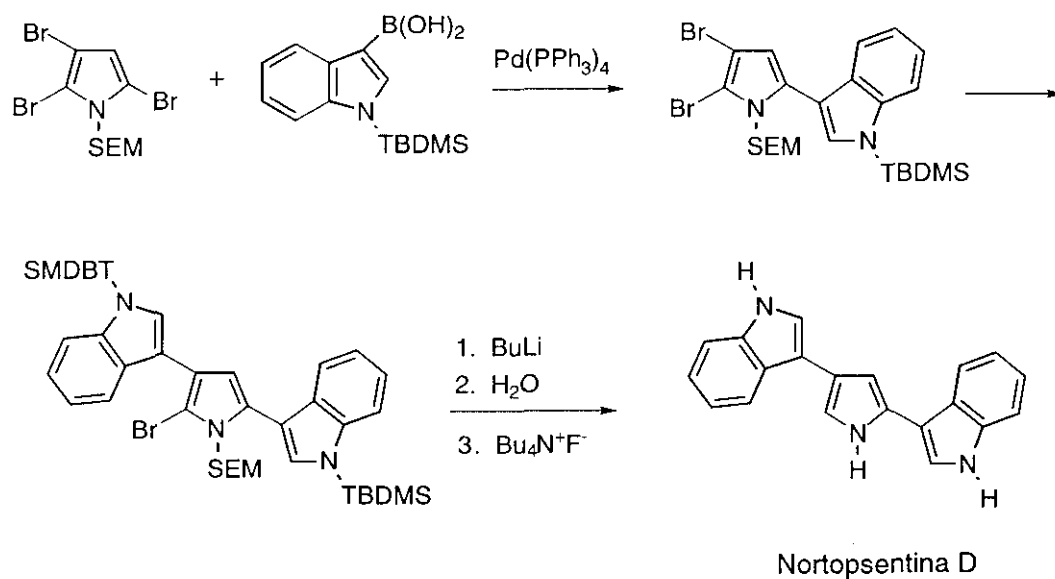
¹⁷⁹ Wellmar, U.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1159.

¹⁸⁰ a) Malm, J.; Rehn, B.; Hörnfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 11. b) Rocca, P.; Marsais, F.; Crodara, A.; Quenguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2003.



Esquema 68

Un ejemplo significativo de la utilidad de esta metodología aplicada sobre heterociclos es la síntesis de la nortopsentina D,¹⁸¹ un alcaloide imidazólico marino, que se ha llevado a cabo a través de dos etapas sucesivas de acoplamiento, a partir del 2,4,5-tribromoimidazol (*Esquema 69*).

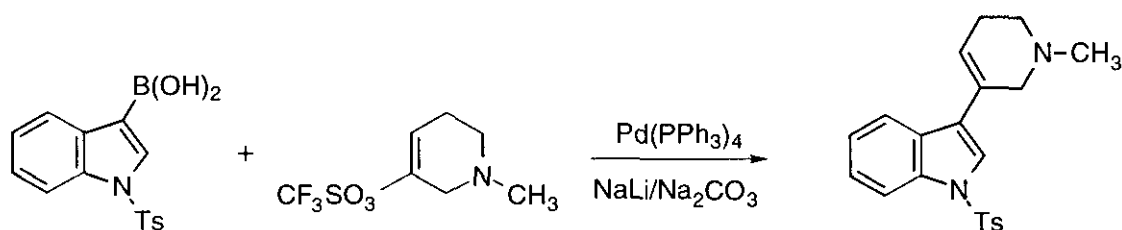


Esquema 69

En cuanto al empleo de heterociclos en otros tipos de acoplamiento de

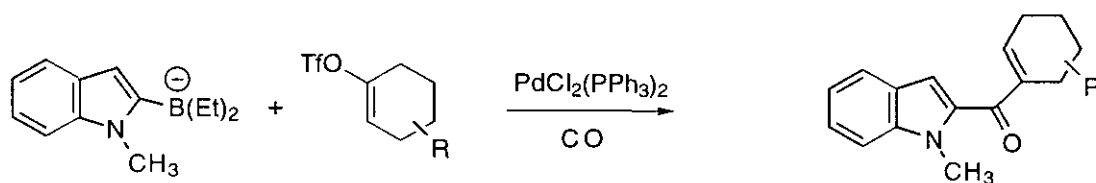
¹⁸¹ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085.

Suzuki distintos del arilo-arilo, los casos encontrados en la bibliografía consultada se limitan al acoplamiento de ácidos borónicos con triflatos enólicos, como el ejemplo recogido en el *Esquema 70*,¹⁸² no existiendo antecedentes sobre acoplamientos entre derivados de heterociclos y restos alquílicos.



Esquema 70

Algunos compuestos heterocíclicos también han participado en procesos carbonílicos, como el caso indicado en el *Esquema 71*.¹⁸³



Esquema 71

¹⁸² Zheng, Q.; Yang, Y.; Martin, A. R. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1761.

¹⁸³ Ishikura, M. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1385.

II.3.5. Acoplamiento de Suzuki entre bromuros aromáticos heterocíclicos y B-(4-butanoato de metilo)-9-BBN. Resultados.

Dada la ausencia de datos en la bibliografía sobre acoplamientos cruzados de este tipo de sustratos utilizando como agente de hidrobioración 9-BBN, a través de la variante que habíamos empleado con otros haluros aromáticos decidimos ensayar esta misma metodología sobre una serie de haluros heteroaromáticos.

Así, el procedimiento ya descrito se aplicó a la síntesis de ésteres derivados de algunos bromuros heterocíclicos. En este caso los rendimientos fueron, por lo general, más bajos. Algunos de los productos de partida no fueron reactivos en las condiciones empleadas, como es el caso del 3-bromofurano. El 2-bromotiofeno, por otro lado, permitió observar trazas del producto de acoplamiento en el crudo de reacción, siendo el 2-yodotiofeno inerte en las mismas condiciones. Los sistemas sintetizados junto con los rendimientos obtenidos para cada uno de ellos en producto puro se muestran en la *Figura 25*.

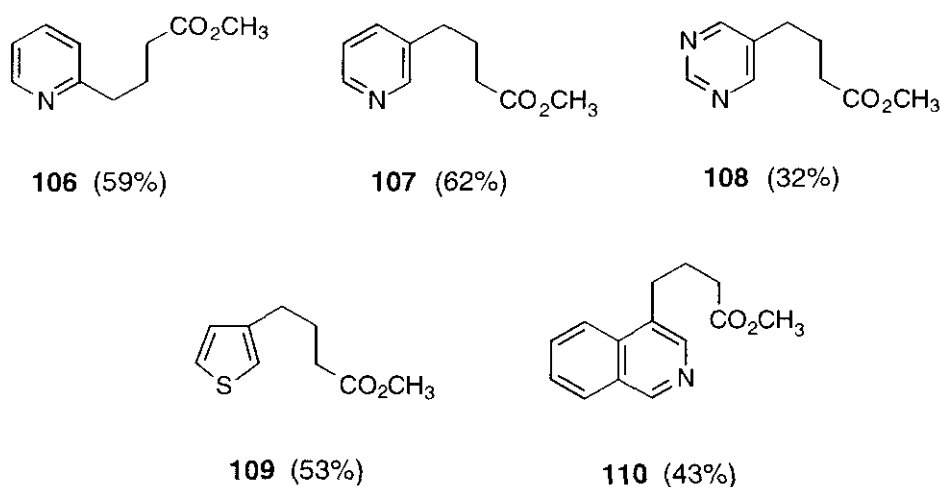
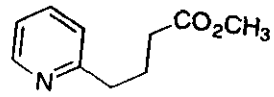


Figura 25

Los espectros de ¹H y ¹³C-RMN de algunos de estos productos se muestran en la *Figura 26-29*.



106

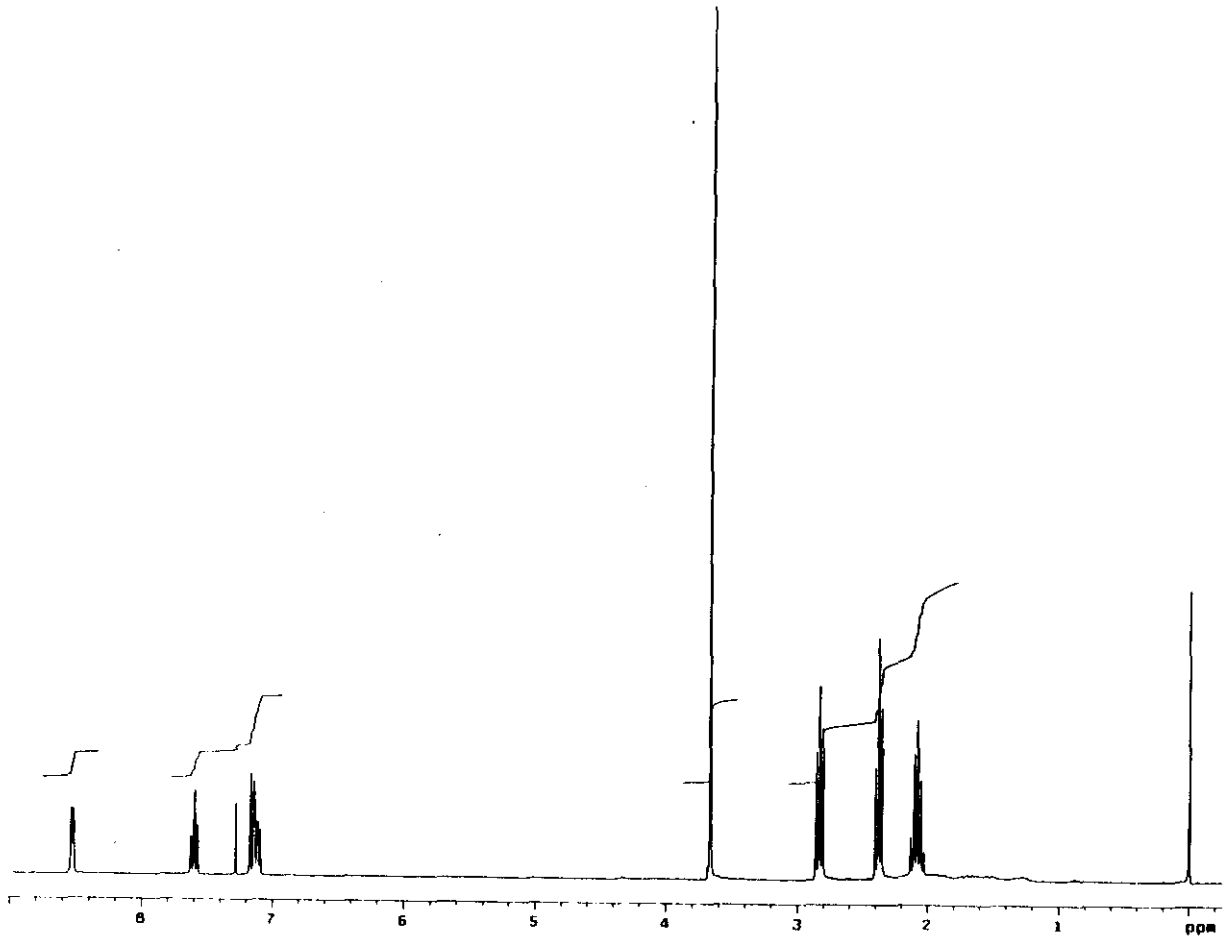
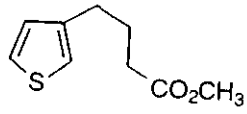


Figura 26



109

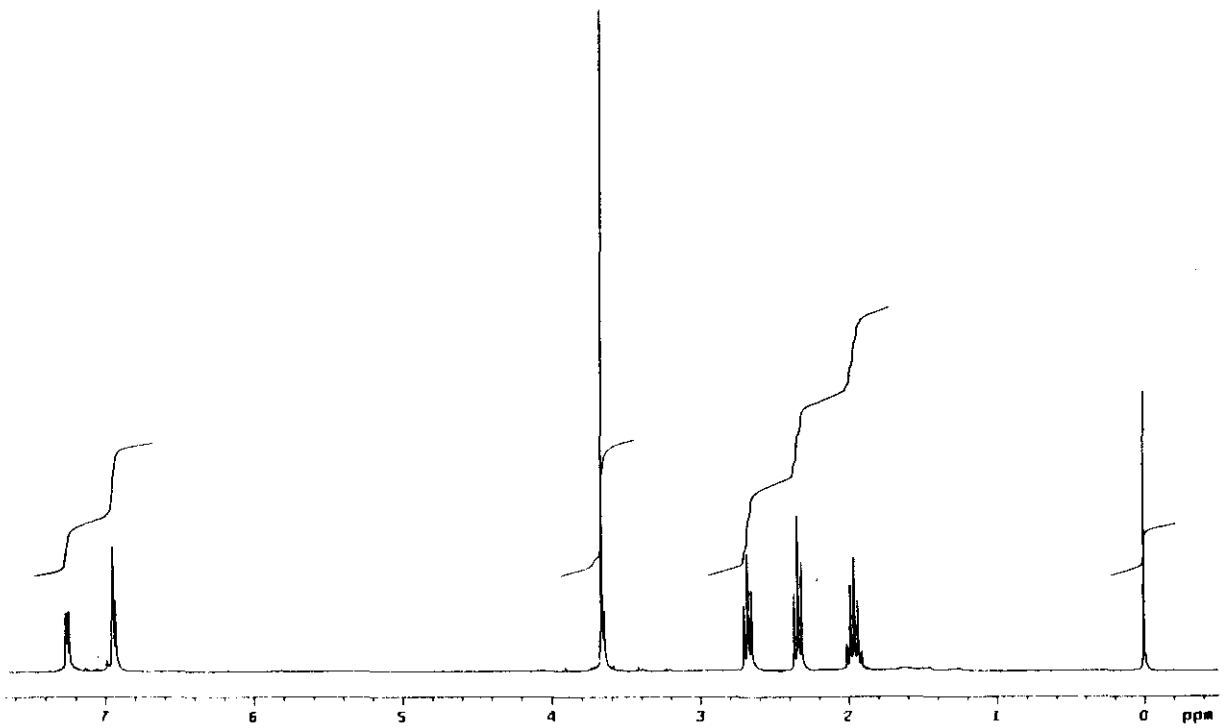
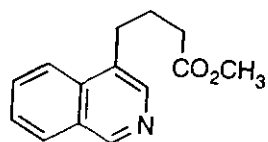


Figura 27



110

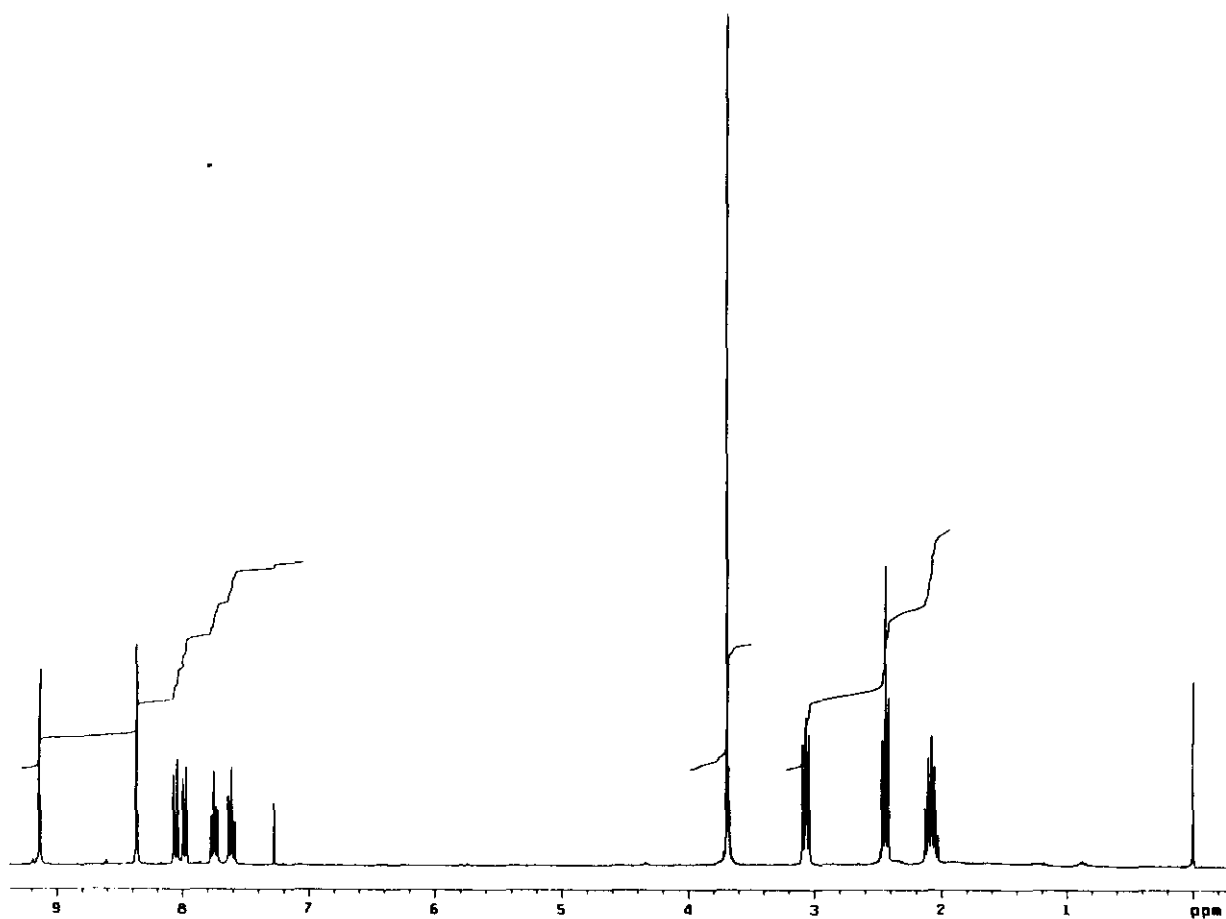
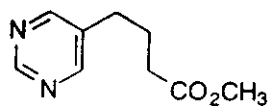


Figura 28



108

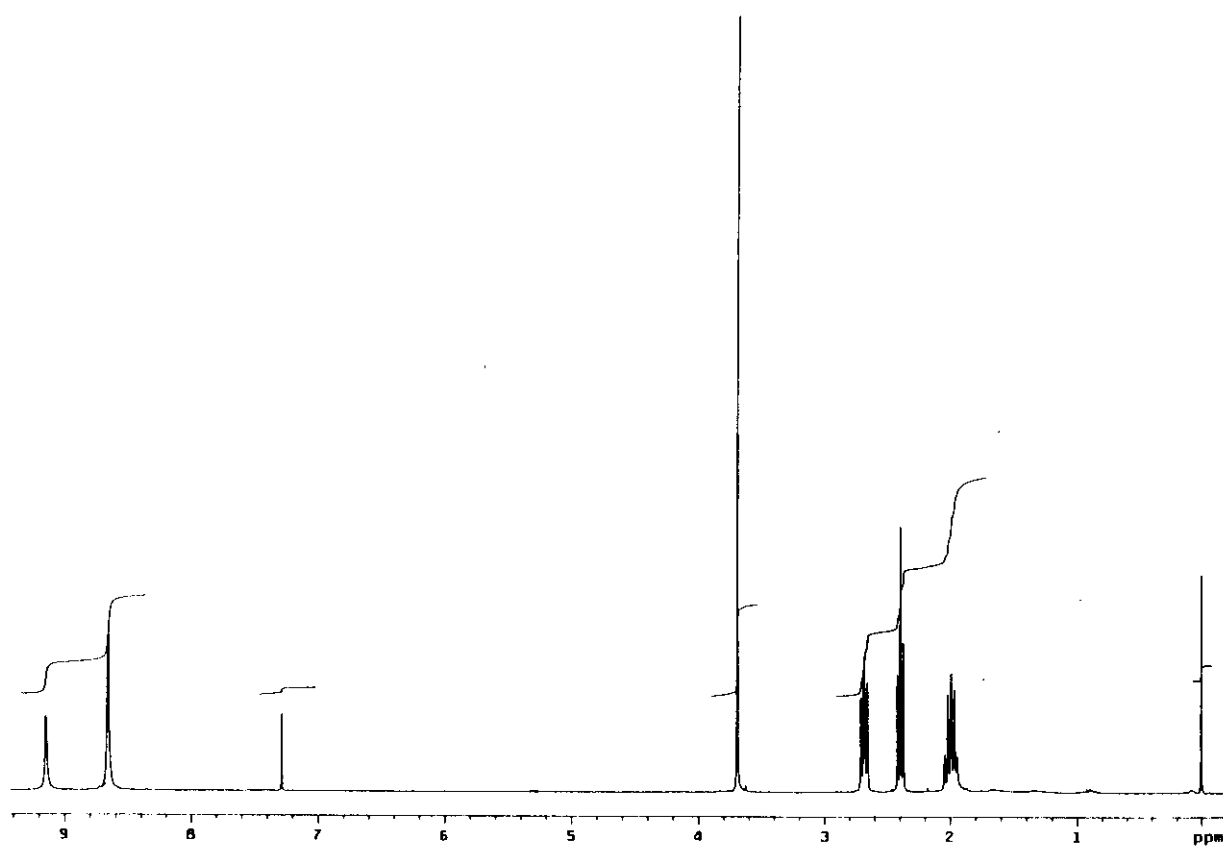


Figura 29

II.4. ACILACIONES INTRAMOLECULARES DE FRIEDEL-CRAFTS. SINTESIS DE 1-TETRALONAS.

II.4.1. Antecedentes

Como ya se ha comentado, las reacciones de acilación de Friedel-Crafts constituyen el método más importante de síntesis de arilcetonas. En dichas acilaciones no aparecen las desventajas que se presentan con cierta frecuencia en las alquilaciones de Friedel-Crafts, como son las transposiciones en las cadenas introducidas sobre el anillo aromático o la entrada de varios grupos, ya que el primero desactiva el sustrato para sustituciones posteriores. El proceso es formalmente una sustitución electrófila aromática que tiene lugar cuando un compuesto aromático se trata con un haluro de acilo, anhídrido, ceteno o ácido. Sin embargo, cuando son los ésteres los que se someten a las condiciones habituales, normalmente, la reacción predominante es la alquilación.¹⁸⁴

Como inductores del proceso se utilizan ácidos de Lewis, que deben estar presentes en cantidades ligeramente mayores que las estequiométricas, ya que el primer mol se emplea en coordinarse con el oxígeno del reactivo.¹⁸⁵

En el caso de sustratos activados la reacción puede ocurrir en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis, e incluso en su ausencia. Los ácidos de Lewis más empleados en estos casos son cloruro férrico, iodo, cloruro de cinc, y hierro.¹⁸⁶

Unos interesantes agentes acilantes son los anhídridos mixtos de ácidos sulfónicos y carboxílicos, $\text{RCOOSO}_2\text{CF}_3$. Estos compuestos son extremadamente reactivos y pueden reaccionar suavemente con el benceno en ausencia de catalizador.¹⁸⁷

¹⁸⁴ Ver, March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 3ª ed., 1985, pp.479-487.

¹⁸⁵ Para una revisión de estos complejos, ver Chevrier, B.; Weiss, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 1.

¹⁸⁶ Para una revisión, ver Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Synthesis*, **1972**, 533.

¹⁸⁷ a) Effenberger, F; Sohn, E; Epple, G. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1195. b) Keumi, T.; Saga, H.; Taniguchi, R.; Kitajima, H. *Chem. Lett.* **1977**, 1099.

Los compuestos que contienen grupos *orto-para*-dirigentes, incluyendo restos alquilo, hidroxilo, alcoxilo, halógenos y acetamido, son fácilmente acilados y proporcionan, principal o exclusivamente los productos *para*. Las aminas aromáticas dan pobres resultados ya que, como ocurre con los fenoles, la acilación del anillo puede competir con la *N*- y *O*-acilación, respectivamente. Los grupos *meta*-dirigentes normalmente impiden la acilación de Friedel-Crafts.

Por lo que respecta a los sistemas heterocíclicos, muchos de ellos, incluidos furanos, tiofenos, piranos y pirroles pueden ser acilados con buenos rendimientos. En el caso de piridinas y quinolinas, cuando se tratan con un aldehído en presencia de hidroperóxido de *t*-Bu, ácido sulfúrico y sulfato ferroso, tiene lugar una reacción de acilación equivalente, pero a través de un mecanismo de radicales libres.¹⁸⁸ Del mismo modo, la reacción de alquilación de heterociclos nitrogenados protonados puede llevarse a cabo por tratamiento de éstos con un ácido carboxílico en presencia de nitrato de plata, ácido sulfúrico y peroxodisulfato amónico.¹⁸⁹ En esta ocasión las especies atacantes también son radicales. Otros reactivos que pueden emplearse son hidroperóxidos y sulfato ferroso,¹⁹⁰ y ácidos carboxílicos y tetraacetato de plomo.

En el caso concreto de las reacciones intramoleculares, algunos de los factores que determinan la capacidad de un ácido para dar lugar al cierre de un anillo, y que, consecuentemente, controlan el curso de la ciclación, son: el tamaño del anillo formado, la reactividad del núcleo aromático, incluyendo los efectos de los sustituyentes, y otras consideraciones estéricas aparte del tamaño del anillo. Además, el reactivo y las condiciones de reacción resultan, en ocasiones, críticas, y pueden tener un efecto secundario sobre el curso de la reacción de formación del ciclo.

En cuanto al tamaño del ciclo, la formación de un anillo de seis eslabones está siempre más favorecida que la de uno de cinco, y éste, a su vez, se generará más favorablemente que uno de siete miembros.

En general, las reglas que rigen la orientación de cualquier acilación

¹⁸⁸ a) Caronna, T.; Gardini, G. P.; Minisci, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 201. b) Arnoldi, A.; Bellatti, M.; Citterio, A.; Minisci, F.; Porta, O.; Sesana, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 491.

¹⁸⁹ Anderson, J. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651.

¹⁹⁰ Minisci, F.; Selva, A.; Porta, O.; Barilli, P.; Gardini, G. P. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2415.

intermolecular se pueden extender a las reacciones intramoleculares. Así, los grupos dadores de electrones que favorecen las reacciones de acilación, dirigirán ésta hacia las posiciones *orto* y *para* respecto a ellos, de forma que la reacción se llevará a cabo en condiciones más suaves que sobre sustratos no sustituidos. Por el contrario, los grupos que dirigen la entrada de los sustituyentes hacia la posición *meta* producen una inhibición en las acilaciones de Friedel-Crafts, que en el caso de reacciones intramoleculares llega a ser total.

Sustratos Policíclicos

En general, puede afirmarse que cuando se trata de ácidos arilpropanoicos o arilbutanoicos en los que el grupo arilo es un núcleo policíclico aromático, la ciclación se realiza en condiciones suaves; pero, mientras que los derivados bencénicos y heterocíclicos son acilados normalmente en sus posiciones más reactivas, no ocurre lo mismo con los hidrocarburos policíclicos aromáticos, que, en algunos casos, dan lugar a reacciones de acilación que pueden calificarse como anómalas, ya que las sustituciones se producen sobre posiciones que normalmente no son atacadas por agentes electrófilos.

El principal problema en la dirección de la ciclación se presenta cuando las dos posiciones *orto* respecto a la cadena lateral del ácido de partida están libres, y es posible la formación de dos cetonas isómeras. En estas reacciones, la proporción entre isómeros puede ser alterada en cierta medida introduciendo variaciones en el disolvente, la temperatura y el método de ciclación. Sin embargo, la extensión en que esta proporción puede variar es casi imposible de predecir. Los derivados de 2-naftilo normalmente conducen al cierre del anillo angular, en la posición 1 del sistema. El cierre lineal se produce sólo bajo condiciones especiales. En algunos casos, cuando la cadena está unida a la posición 1- del naftaleno, se puede conseguir la ciclación sobre la posición 8-, dando lugar al anillo de siete eslabones, si se tienen sustituyentes activantes en las posiciones adecuadas.

En principio, en los derivados de antraceno con la cadena unida a la posición 1, el ataque ocurre sobre las posiciones 2- ó 9-, dependiendo del tamaño

del ciclo formado y de las condiciones de reacción. En el caso del fenantreno, cuando la cadena que tiene la funcionalidad de ácido está unida a las posiciones 1, 4, ó 9, la ciclación, si es posible, se produce sobre las posiciones 2, 3 y 10. Cuando el ácido está sobre la posición 3, la sustitución se produce, preferentemente sobre la 2 (*Figura 30*). Aunque estas tendencias generales suelen cumplirse, los resultados son generalmente bastante complejos.

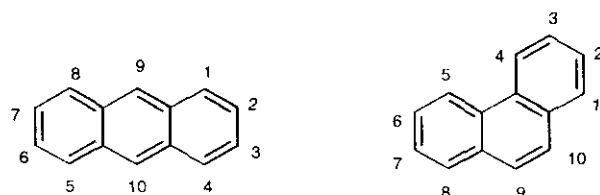


Figura 30

Hay varias teorías que intentan dar una explicación a la complejidad de estos resultados. La primera de ellas supone que la formación de las arilcetonas puede llevarse a cabo por varios mecanismos distintos,¹⁹¹ cada uno de los cuales se ve más o menos favorecido dependiendo de las condiciones de reacción, en concreto del disolvente empleado y de la proporción existente entre el catalizador y el producto de partida. Estos mecanismos no deben ser alternativos, sino producirse simultáneamente, de ahí que su importancia relativa dependa de los reactivos y del poder solvatante de los disolventes. Otra teoría propone que las acilaciones a estos sistemas podrían ser reversibles y que, por tanto, la solubilidad del complejo cetona-ácido de Lewis en el medio de reacción es un factor importante en esta reversibilidad, que permite que, una vez formado uno de los isómeros, sufra una isomerización a otro más estable.¹⁹² En algunos casos hay evidencia experimental directa de la reversibilidad. De esta forma, aunque el disolvente de la reacción influye, sobre todo en el rendimiento del proceso, también introduce diferencias en la orientación.

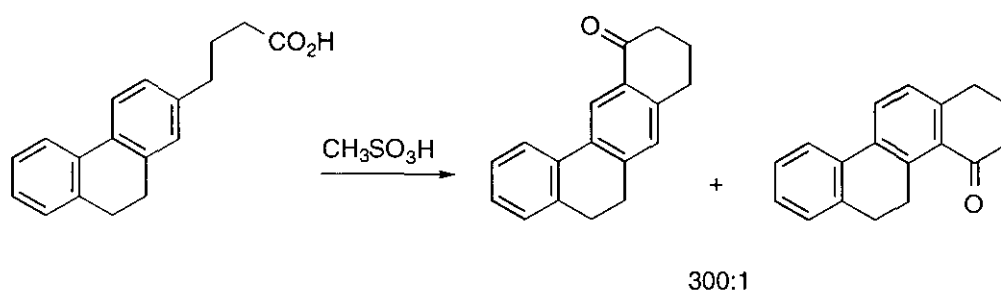
La proporción catalizador/compuesto carbonílico también ejerce una importante influencia en el curso de la sustitución de sistemas policíclicos, de forma que la orientación en la acilación de sustratos con varias posiciones de

¹⁹¹ Para una revisión del mecanismo, ver Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*; vol. 13, American Elsevier: New York, 1972, pp. 1-406.

¹⁹² a) Gore, P. H. *Chem. Rev.* 1955, 55, 229. b) Gore, P. H. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 135.

sustitución depende en gran medida de esta relación.¹⁹³

En el caso de los sustratos policíclicos no completamente aromáticos, la ciclación parece seguir las mismas directrices que en los derivados sencillos de la serie del benceno, es decir, la sustitución se produce en las posiciones que se encuentran favorecidas por los sustituyentes del anillo. Así, en la formación de las cetonas derivadas de 9,10-dihidrofenantreno,¹⁹⁴ utilizando ácido metanosulfónico como catalizador, la ciclación se produce mayoritariamente sobre las posiciones que se encuentran en *para* respecto a las posiciones de fusión anular (*Esquema 72*).



Esquema 72

II.4.2. Resultados

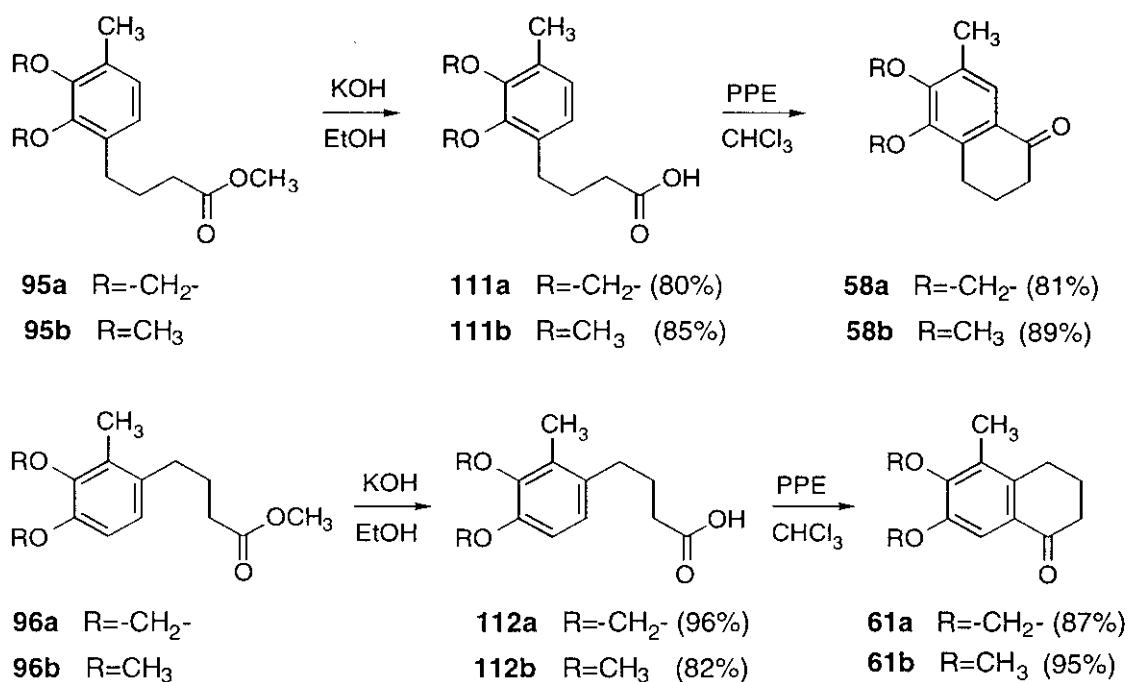
El proceso de acilación intramolecular sobre los ésteres **95a**, **95b**, **96b** y **96b** se llevó a cabo tras la hidrólisis a los correspondientes ácidos carboxílicos. Esta hidrólisis se realizó por tratamiento con potasa etanólica a temperatura ambiente durante unas horas. Así se obtuvieron los correspondientes ácidos carboxílicos, 4-[4-metil-2,3-metilendioxi]-butanoico (**111a**), 4-[4-metil-2,3-dimetoxi]-butanoico (**111b**), 4-[2-metil-3,4-metilendioxi]-butanoico (**112a**), y 4-[2-metil-3,4-dimetoxi]-butanoico (**112b**), con muy buenos rendimientos.

La ciclación intramolecular de los ácidos **106** y **107** se llevó a cabo por tratamiento de los mismos con éster polifosfonato, PPE (preparado a partir de

¹⁹³ Gore, P. H. En Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Interscience: New York, Vol. 3, **1964**.

¹⁹⁴ Premasagar, V.; Palaniswamy, V. A.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2974.

P_2O_5 , éter dietílico y cloroformo), a temperatura ambiente.¹⁹⁵ A pesar de que, como se ha indicado anteriormente, se han utilizado muchos agentes de ciclación, y de que el PPE no se encuentra entre los más comunes, los resultados obtenidos fueron suficientemente satisfactorios, por lo que no probamos ningún otro. Las dos etapas reseñadas se indican en el *Esquema 73*.



Esquema 73

En el espectro de IR de las cetonas sintetizadas se observa la desaparición la banda de absorción correspondiente a la tensión O-H de los ácidos carboxílicos, así como el desplazamiento de la banda C=O hacia una menor longitud de onda, alrededor de 1700 cm⁻¹, valor propio de cetonas aromáticas.

Por otro lado, en los espectros de ¹H-RMN de estos productos se observa, como detalle más significativo, la desaparición de uno de los dos protones aromáticos presentes en los ácidos carboxílicos precursores. El único protón aromático de las arilcetonas ha sufrido un desapantallamiento considerable, encontrándose ahora por encima de 7.40 ppm. En el espectro de ¹³C-RMN, la señal correspondiente al grupo carbonilo también se ha desplazado sensiblemente, al pasar de ácido a cetona, apareciendo en éstas a alrededor de

¹⁹⁵ Rama Rao, A. V.; Chanda, B.; Borate, H. B. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3555.

200 ppm. Los espectros más significativos se muestran en las Figuras 31-34 .

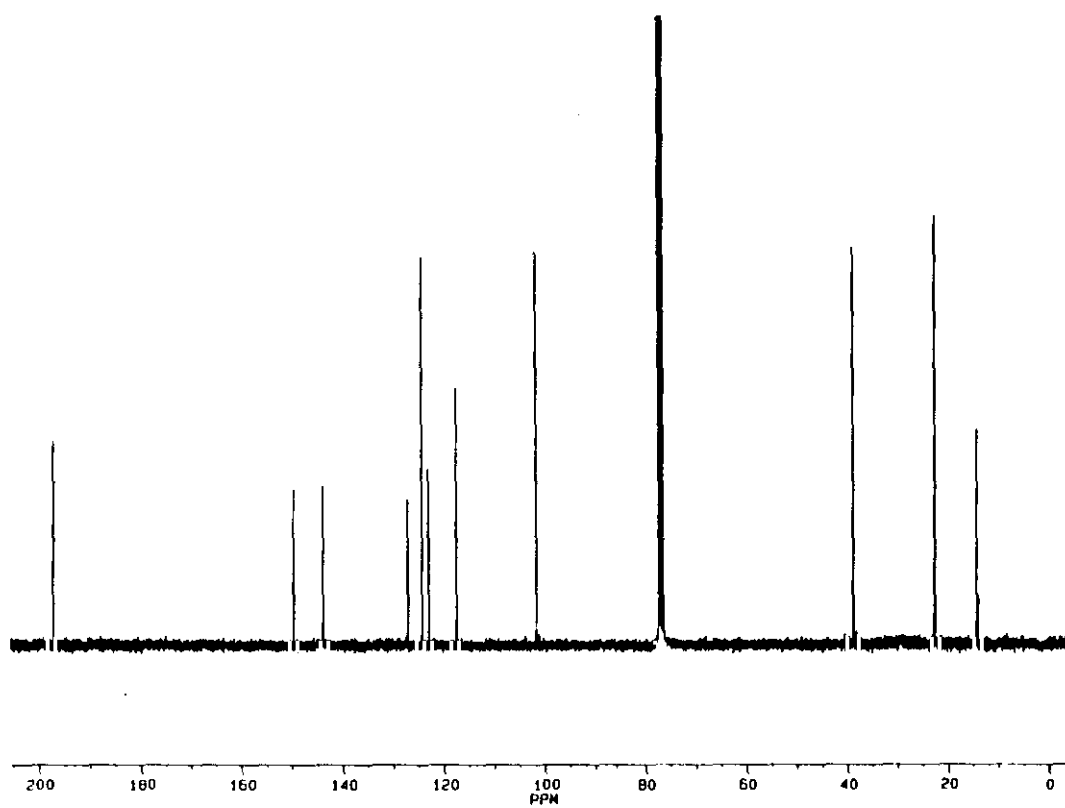
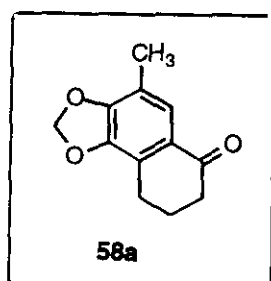


Figura 31

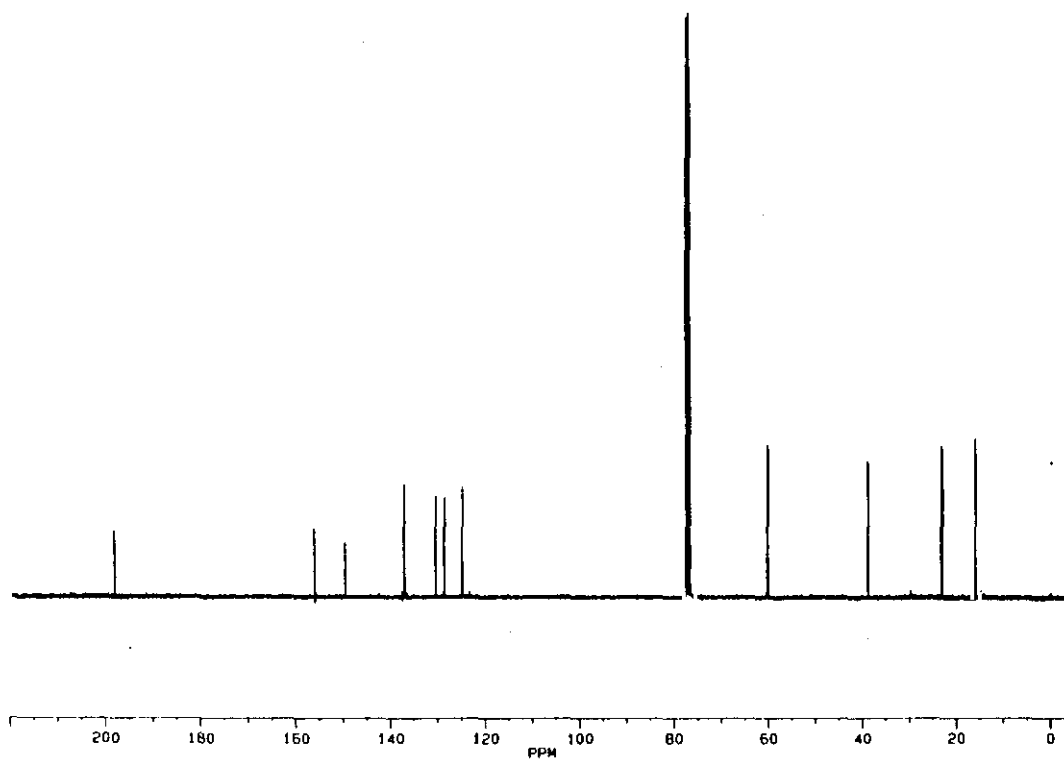
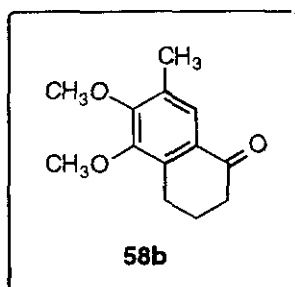


Figura 32

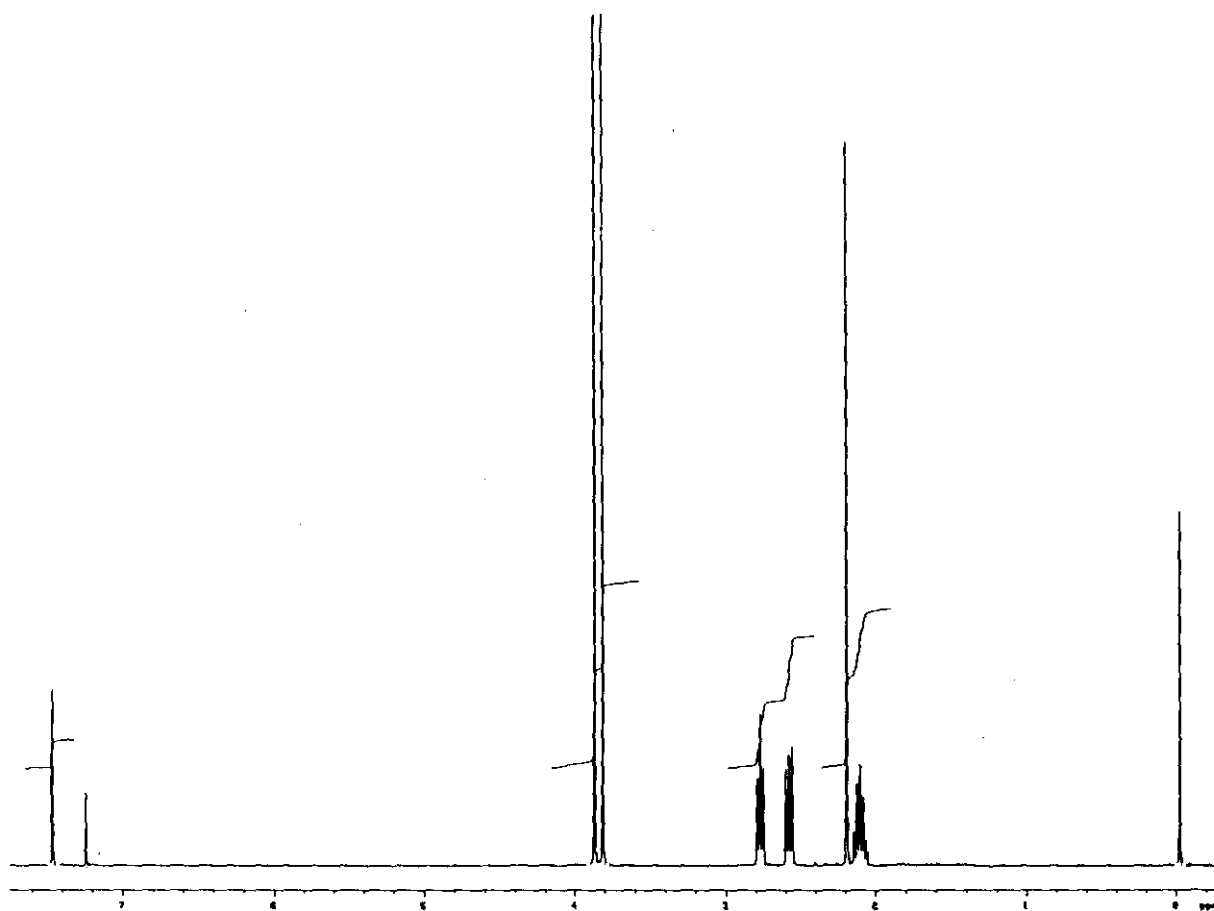
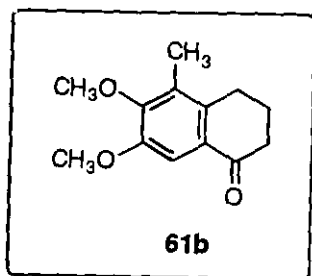


Figura 33

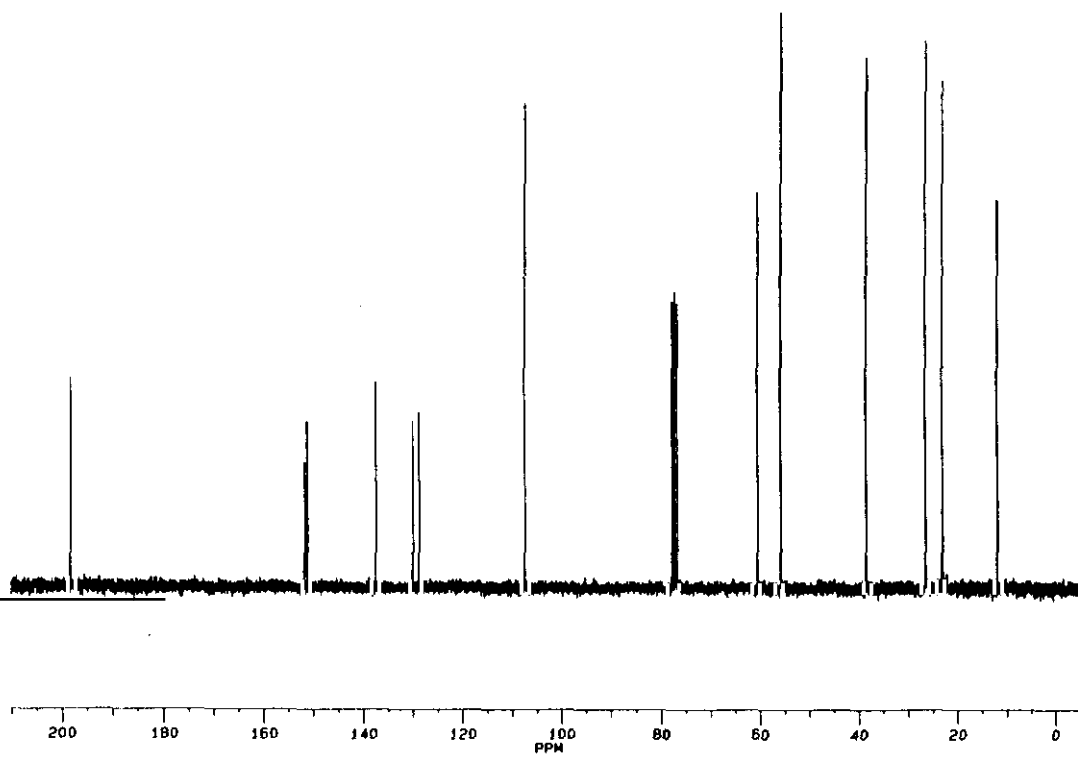
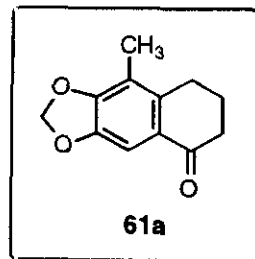
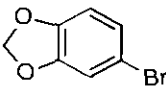
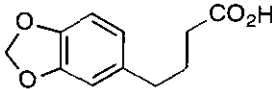
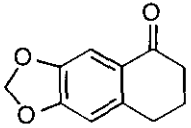
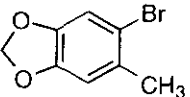
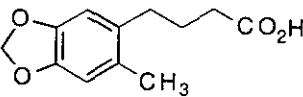
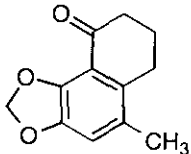
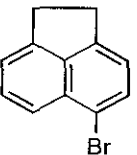
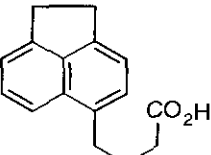
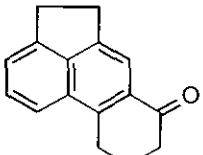
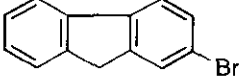
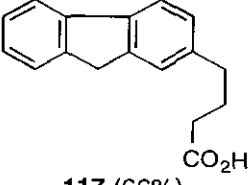
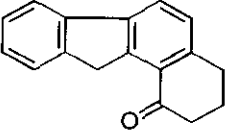
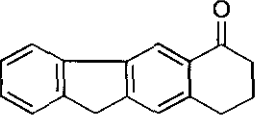
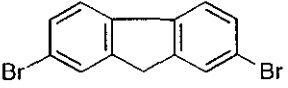
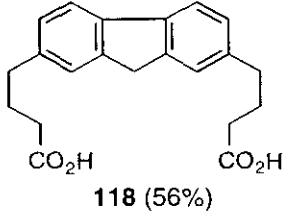
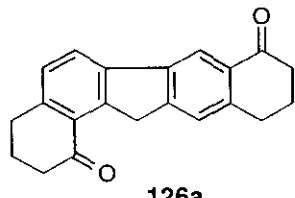
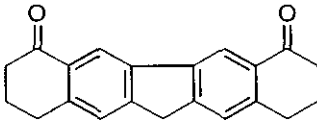
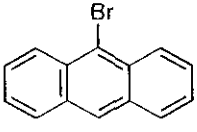
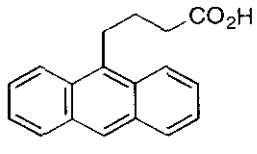
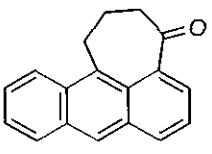
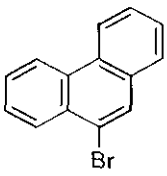
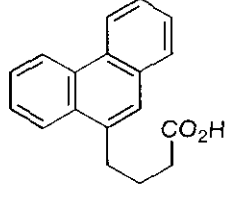
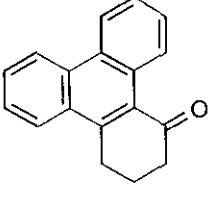

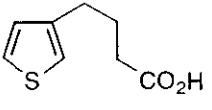
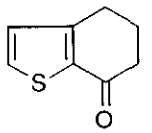


Figura 34

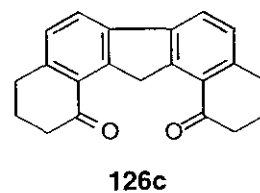
Del mismo modo, las reacciones de acilación intramolecular de los ácidos carboxílicos **114-121**, obtenidos por hidrólisis básica de los ésteres metílicos **97-103** y **101**, condujeron a las correspondientes arilcetonas **122-129**, con buenos rendimientos. Los resultados se recogen en la *Tabla 2*.

Table 2. Síntesis de cetonas aromáticas por la secuencia acoplamiento de Suzuki-acilación de Friedel-Crafts.

Entrada	Bromuro de partida ^a	Acido 4-Arilbutanoico ^b	Producto
1		 114 (61%)	 122 (87%)
2	 113 (92%)	 115 (63%)	 123 (78%)
3		 116 (67%)	 123 (72%)
4		 117 (66%)	 125a  125b 125a/125b = 1:3.7 (80%)

Entrada	Bromuro de partida ^a	Acido 4-Arilbutanoico ^b	Producto
5			 126a  126b 126a/126b = 1:4 (80%)
6			 127 (63%)
7			 128 (81%)
8			 129 (62%)

^a Todos los bromuros de partida, excepto **113**, son productos comerciales. Para la preparación de este compuesto, véase parte experimental, pág. . ^b Rendimiento global del procedimiento en dos pasos, acoplamiento de Suzuki e hidrólisis del éster metílico. ^c Se detectó un pequeña cantidad del tercer producto de ciclación posible, **126c**, en el crudo de reacción.



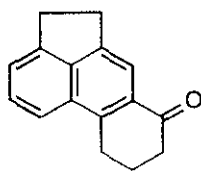
En la entrada 1, como era de esperar, la ciclación del ácido **114** se produjo sobre la única posición *para* respecto al oxígeno, que es además, la que presenta un menor impedimento estérico. En el caso de las entradas 4 y 5 existen varias posibilidades de ciclación. El ácido **117** podría ciclar sobre la posición 1, dando lugar al producto angular, y sobre la 3, formándose entonces la cetona lineal. Tras la reacción de acilación de Friedel-Crafts obtuvimos una mezcla de ambas arilcetonas, **125a** y **125b**, si bien la última era muy mayoritaria. La reacción del ácido dicarboxílico **93**, derivado del 2,7-dibromofluoreno (entrada 5) condujo a una mezcla de dos de las tres cetonas posibles, **126a** y **126b**. Como en el caso anterior, la resultante de las dos ciclaciones lineales fue mayoritaria, observándose sólo trazas de la tercera cetona posible, **126c**, que se formaría por la doble ciclación angular. Los resultados obtenidos a partir de estos dos últimos ácidos arilbutanoicos están de acuerdo con algunos de los datos recogidos en la bibliografía¹⁹⁶ (véase pág. 123).

Por otro lado, como se observa en las entradas 6 y 7, los ácidos derivados de antraceno y fenantreno, **119** y **120**, dieron lugar a las cetonas esperadas, **127** y **128**, respectivamente. En el primer caso se trata de una cetona de siete miembros, pero que constituye la única posibilidad de ciclación.

Finalmente, el ácido procedente de la hidrólisis del éster metílico obtenido a partir de 3-bromotiofeno, **121**, dio lugar a la cetona **129**, con buen rendimiento, lo que parece indicar la validez del procedimiento puesto a punto cuando los sustratos de partida contienen sistemas heterocíclicos pentagonales.

En las *Figuras 35-39* se recogen los espectros de RMN de algunos de estos productos.

¹⁹⁶ Premasagar, V.; Palaniswamy, V. A.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2974.



123

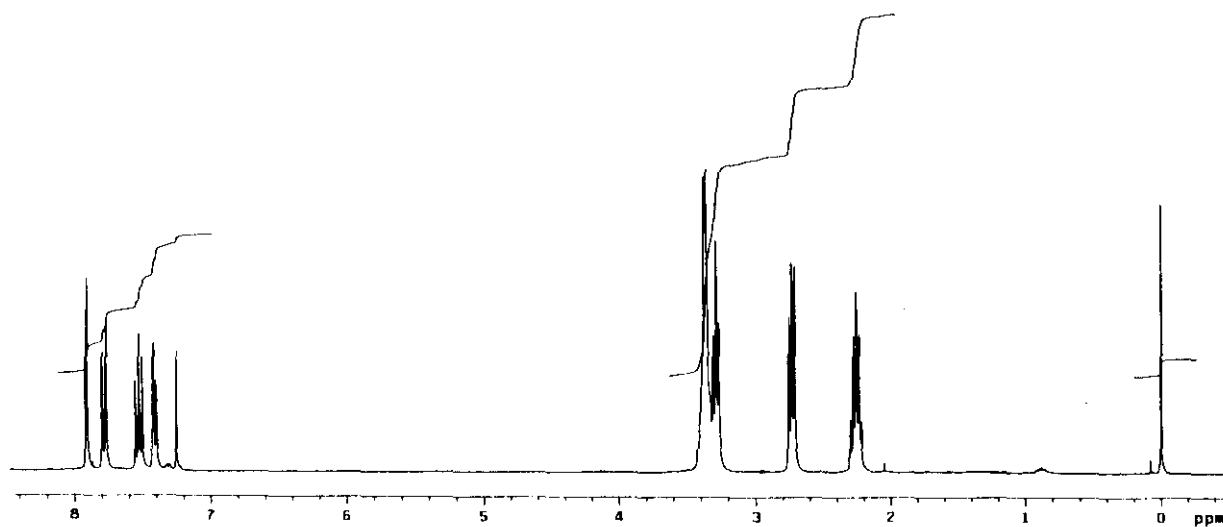
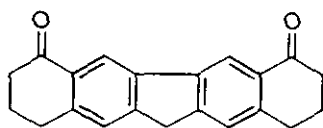


Figura 35



126b

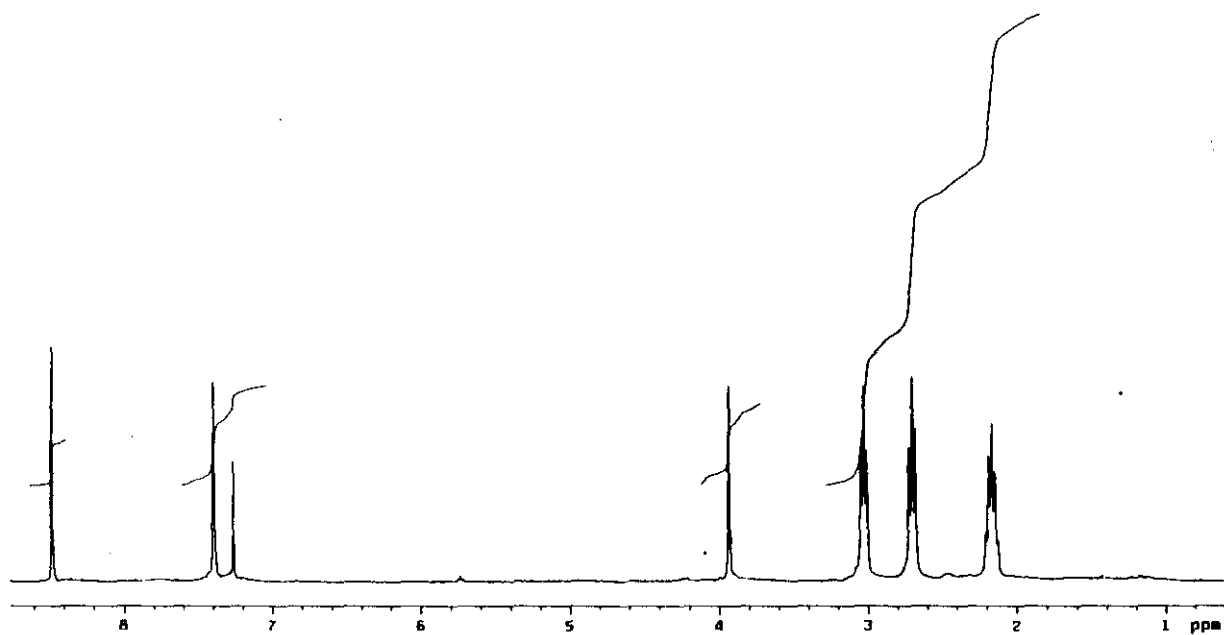


Figura 36

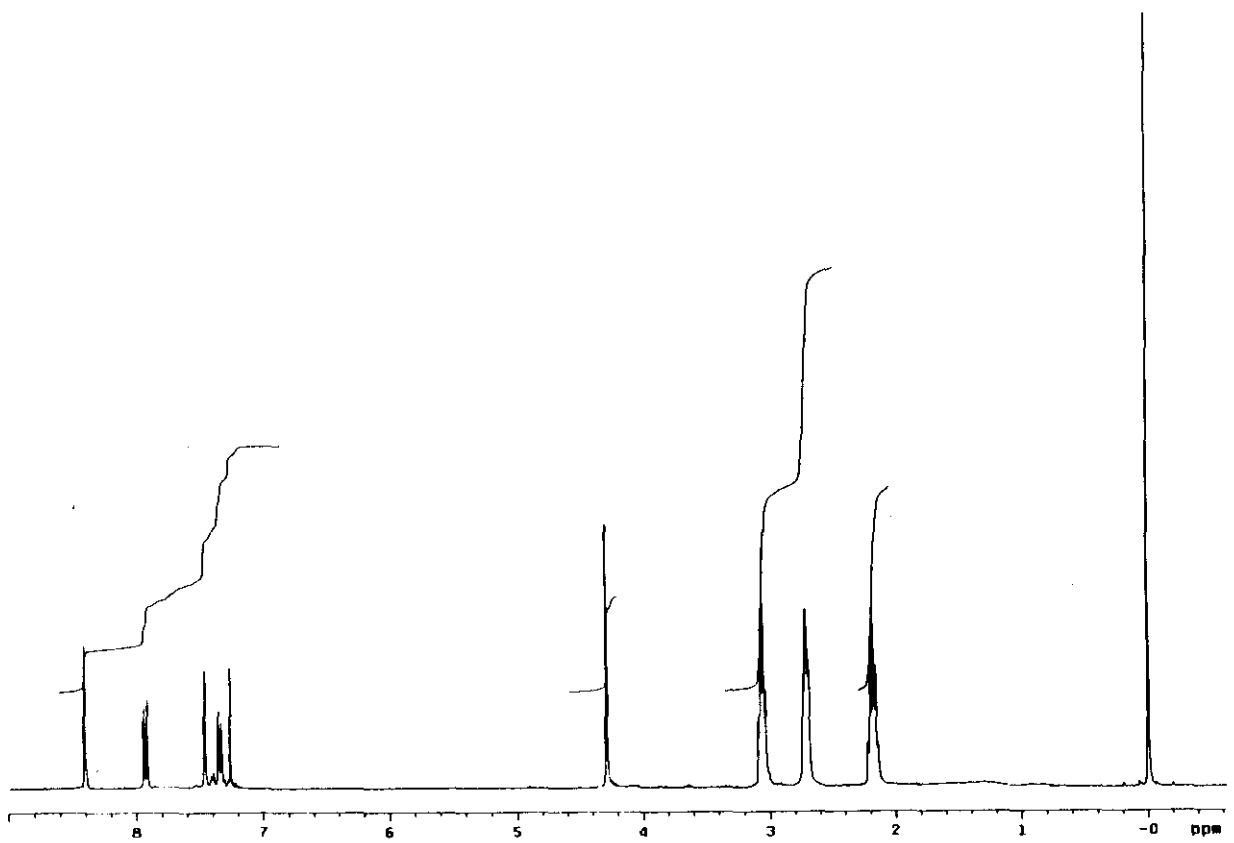
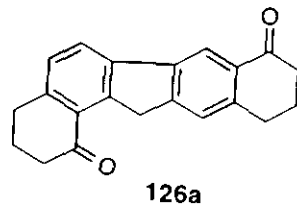
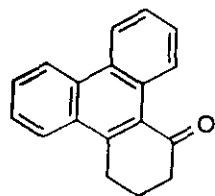


Figura 37



128

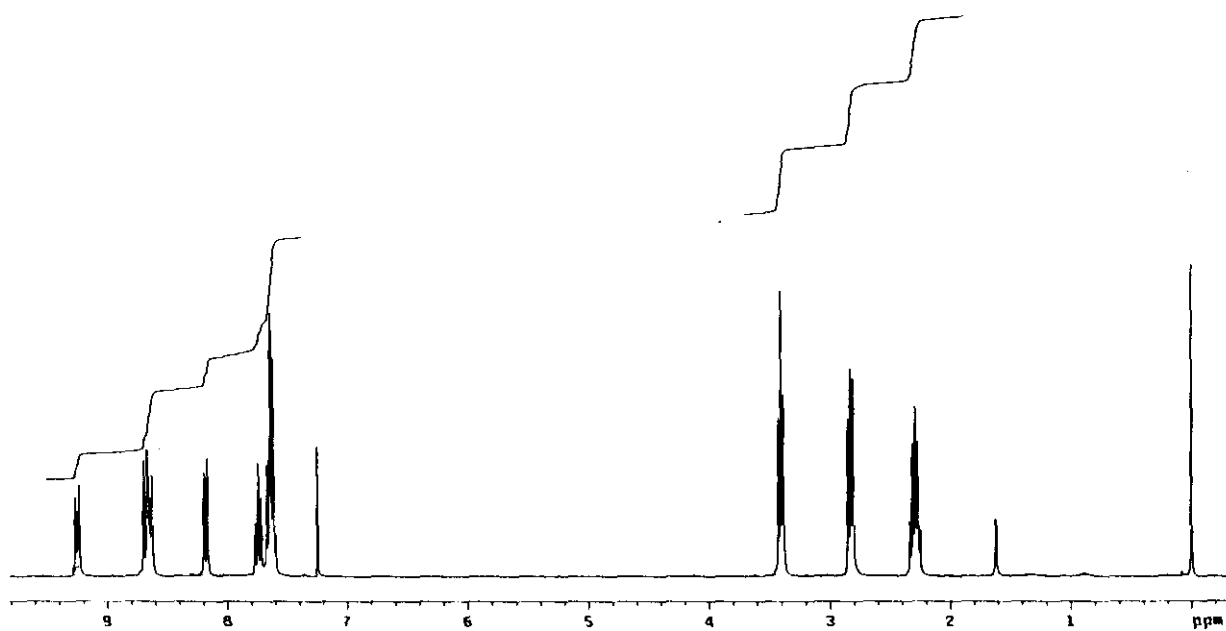
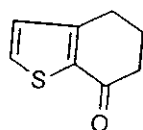


Figura 38



129

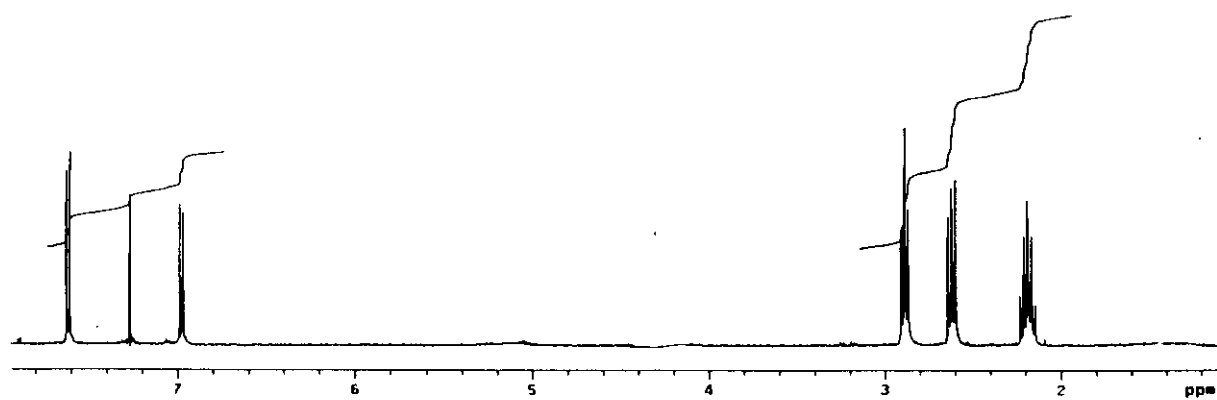


Figura 39

CAPITULO III.

**INTRODUCCION DEL
GRUPO METILO BENCILICO**

III. INTRODUCCION DEL GRUPO METILO EN POSICION BENCILICA DE LA HELIOPORINA B

III.1. ENSAYOS EMPLEANDO COMPLEJOS $\text{Ar}[\text{Cr}(\text{CO})_3]$. RESULTADOS

Una vez sintetizado el núcleo central de la molécula de helioporina nos propusimos la introducción del grupo metilo que aparece en la posición bencílica de ésta, de acuerdo con el planteamiento realizado en el plan de trabajo (véase pág. 39). Para ello pensamos en utilizar una metodología basada en la química de los complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$, que había sido aplicada ya por el grupo de Schmalz sobre sustratos similares, en su estrategia de síntesis de otros compuestos de esta misma familia.¹⁹⁷

Las propiedades y reactividad de este tipo de compuestos es bien conocida y existen en la bibliografía un buen número de estudios al respecto. La presencia de un grupo tricarbonilcromo complejado a un anillo aromático produce una activación de dicho anillo hacia el ataque nucleófilo, así como un aumento de la acidez de los protones unidos a las posiciones bencílicas. Esto se debe a que el anillo aromático deficiente en electrones estabiliza cargas negativas de forma más efectiva, tanto en el propio anillo, por efecto inductivo del grupo $\text{Cr}(\text{CO})_3$, como en las posiciones bencílicas, por resonancia en el anión bencílico formado, lo que hace que la desprotonación en ambas posiciones se encuentre muy favorecida.

¹⁹⁷ a) Schmalz, H.-G.; Schwarz, A.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6861. b) Schmalz, H.-G.; Siegel, S.; Schwarz, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2947. c) Schmalz, H. G.; Siegel, S.; Bats, J. W. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **1995**, *36*, 2383. d) Schmalz, H.-G.; Hollander, J.; Arnold, M.; Dürner, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6259. e) Schmalz, H.-G.; Majdalani, A.; Geller, T.; Hollander, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4777. f) Majdalani, A.; Schmalz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4545.

Por otro lado, el grupo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ bloquea una de las caras del areno, dirigiendo a los reactivos atacantes hacia la cara opuesta al metal. Estas reacciones se ven facilitadas por la presencia de grupos dadores de electrones en el anillo aromático, pudiendo a veces distinguir entre dos anillos dentro del mismo compuesto por diferencia electrónica.

Aunque los electrones del anillo aumentan más su acidez que los bencílicos la adición se puede dirigir hacia unas posiciones u otras controlando la naturaleza de la base y las condiciones de reacción. Así, utilizando como base ButOK/DMSO o NaH/DMF ,¹⁹⁸ se consigue la desprotonación de la posición bencílica, mientras que con otras como BuLi ,¹⁹⁹ se produce la pérdida de los protones aromáticos.

La preparación de los complejos $\text{Cr}(\text{CO})_3$ se realiza habitualmente por dos métodos: a) termólisis del areno en presencia de $\text{Cr}(\text{CO})_6$,²⁰⁰ y b) reacción del areno con un complejo $\text{LM}(\text{CO})_3$, siendo L un ligando del tipo CH_3CN , THF, diglyme, pyr, 4-metilpyr, 2-metilpyr, NH_3 , ... o, más comúnmente, naftaleno.²⁰¹

Este último procedimiento presenta la ventaja de que la transferencia del grupo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ desde el naftaleno al areno es más sencilla que la complejación desde el $\text{Cr}(\text{CO})_6$, por lo que las condiciones requeridas son más suaves y la reacción más rápida, teniendo lugar a 70°C y en sólo unas horas.

Los primeros ensayos de formación de los correspondientes complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ se llevaron a cabo sobre la tetralona **61b** como modelo. Al contrario de lo que ocurre con otros grupos, como aldehídos, ácidos, nitrilos o nitro, el proceso no es incompatible con la funcionalidad de cetona. Así, pueden encontrarse en la bibliografía algunos ejemplos de formación de complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ sobre cetonas.²⁰² Desafortunadamente, en nuestro caso, los intentos llevados a cabo, tanto utilizando $\text{Cr}(\text{CO})_6$ como $\text{NpCr}(\text{CO})_3$ condujeron a la recuperación cuantitativa del producto de partida (*Esquema 74*).

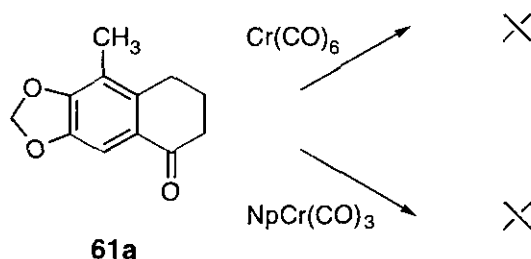
198 Simonneau, G., Gérard, J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2249-2254.

199 a) Semmelhalck, M. F.; Bisaha, J.; Czarny, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 768. b) Card, R. J.; Trahanovsky, W. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2560.

200 Mahaffy, C. A. L.; Pauson, P. L. *Inorganic Synthesis* **1979**, *19*, 154.

201 Ver, por ejemplo: Uemura, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2859. *Adv. in Organometal. Chem.* **1975**, *13*, 47.

202 MacKenzie, C. A.; Stocker, J. H. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1695.



Esquema 74

Puesto que en la mayoría de los antecedentes bibliográficos de los que disponíamos las cetonas eran previamente reducidas al alcohol o protegidas como acetales,²⁰³ y eran éstos los que se sometían a las condiciones de formación del areno-Cr(CO)₃, decidimos seguir el mismo procedimiento.

III.1.1. Protección del grupo carbonilo

La protección de grupos carbonílicos como acetales es una reacción muy común, ya que éstos sirven como importantes intermedios en síntesis orgánica, en proceso incompatibles con las funcionalidades de cetona o aldehído. Mientras que los acetales de dialquilmcetonas y aldehídos se forman fácilmente en las condiciones estándar de acetalización,²⁰⁴ con frecuencia la reacción presenta dificultades para arilcetonas, de forma que los productos deseados sólo son accesibles a través de rutas indirectas.

Los ensayos de protección de las tetralonas **61a** y **61b** como acetales, según algunos de los métodos más habituales, como son el tratamiento alcohol bencílico en presencia de ácido *p*-toluensulfónico²⁰⁵ o BF₃·OEt₂,²⁰⁶ utilizando CH₂Cl₂ o ácido acético como disolvente; metanol con HCl;²⁰⁷ ortoformiato de

²⁰³ Takaishi, Y.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 406.

²⁰⁴ a) MacKenzie, C. A.; Stocker, J. H. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1695. b) Lorette, N. B.; Howard, W. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 521.

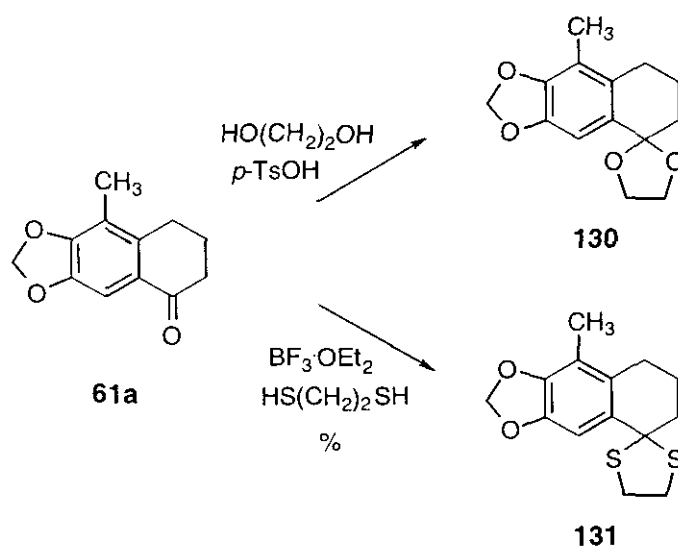
²⁰⁵ Cole, J. E.; Johnson, W. S.; Robins, P. A.; Walken, J. *J. Chem. Soc.* **1962**, 244.

²⁰⁶ Fieser, L. F.; Stevenson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1728.

²⁰⁷ Cameron, A. F. B.; Hunt, J. S.; Oughton, J. F.; Wilkinson, P. A. Wilson, B. M. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3864.

trimetilo con ácido metanosulfónico como catalizador en metanol;²⁰⁸ $\text{Me}_3\text{SiOCH}_3$ y Me_3SiOTf como catalizador;²⁰⁹ condujeron, en todos los casos, a resultados negativos, bien porque se recuperaba la cetona de partida inalterada, bien porque el producto se detectaba sólo como trazas o porque se llegaba a productos de degradación o mezclas intratables de reacción.

Por este motivo se intentó llevar a cabo la protección formando el correspondiente acetal o tioacetal cíclico. Así, el tratamiento de la cetona **61a** con 1,2-etanoditiol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ utilizando como disolvente CH_2Cl_2 y a t.a. dió lugar a la formación del correspondiente 1,2-ditioacetal **131** con buen rendimiento. De la misma forma, cuando se trató con etilenglicol utilizando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, a reflujo de benceno, se aisló el 1,3-dioxolano **130** (Esquema 75). En este caso, sin embargo, la reacción, además de no completarse y recuperarse casi el 50% del sustrato carbonílico de partida inalterado, resultó no ser fácilmente reproducible.



Esquema 75

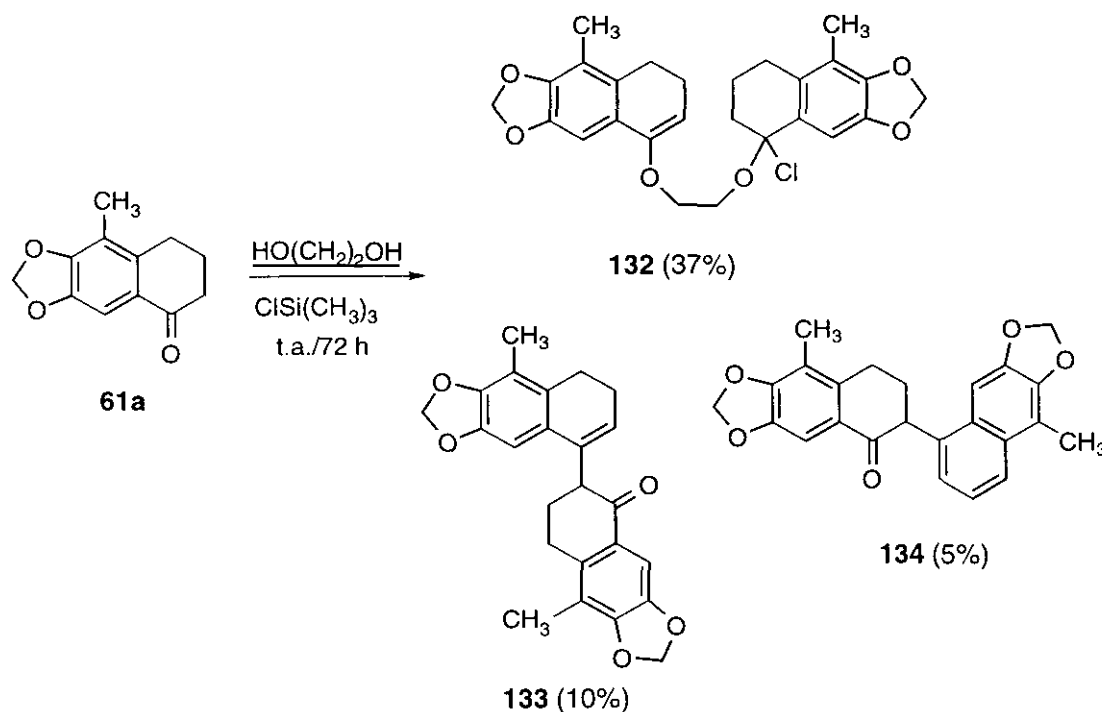
Por este motivo se intentó un procedimiento de formación de 1,3-dioxolanos a partir de cetonas aromáticas, consistente en la utilización del propio etilenglicol

²⁰⁸ Wenkert, E.; Goodwin, T. E. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 409.

²⁰⁹ Bennek, J. A.; Gray, G. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 892.

como disolvente de la reacción y de TMSCl ,²¹⁰ que actúa simultáneamente como catalizador ácido y como agente deshidratante.

De esta forma, cuando se trató la tetralona **61a** con etilenglicol en presencia de TMSCl , a t.a. durante 72 h, se obtuvo una mezcla de varios productos que fueron separados por cromatografía en columna, y que se identificaron como las estructuras que se muestran en el *Esquema 76*.



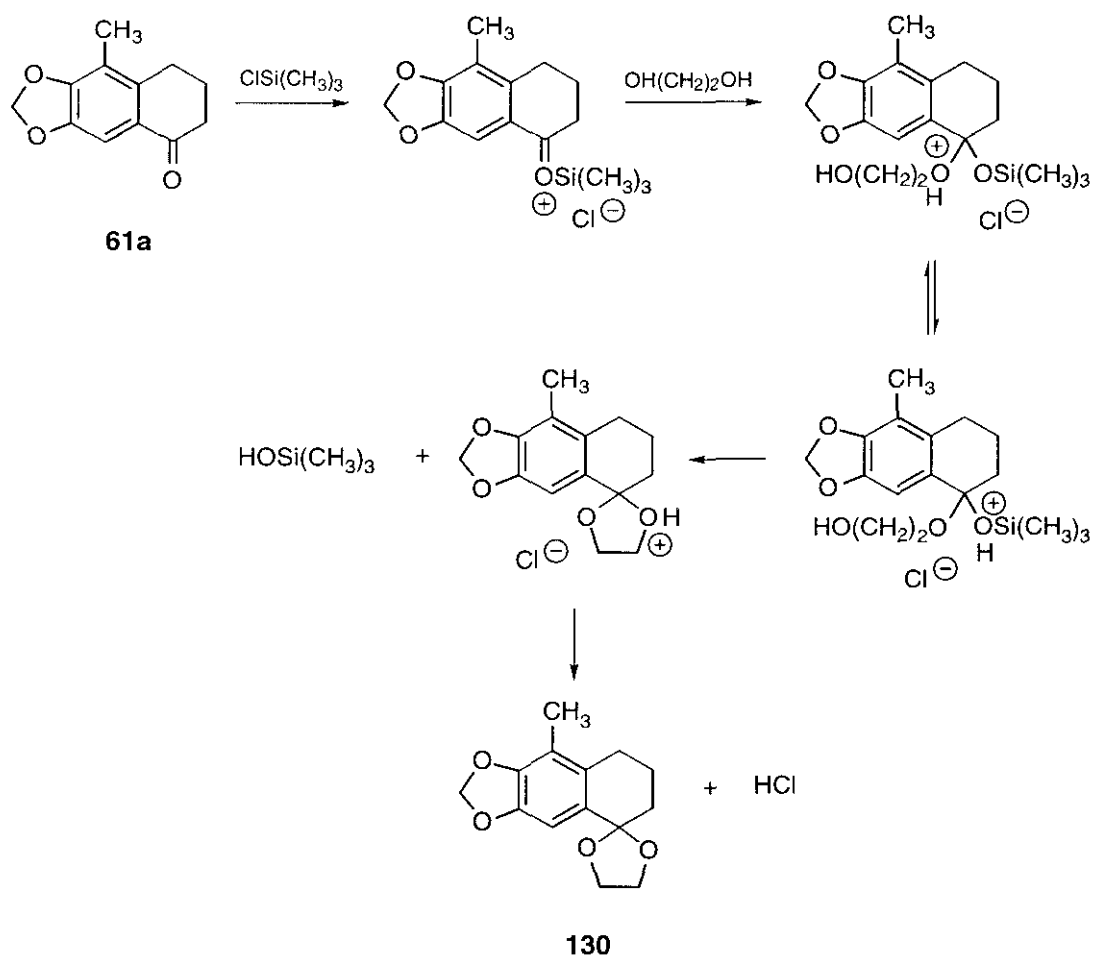
Esquema 76

En todos los casos la presencia de señales duplicadas en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN nos hizo pensar que se trataba de productos de naturaleza dímica. En el caso del producto mayoritario, **132**, en el espectro de ^1H pueden observarse dos tripletes a 3.76 y 4.49 ppm, correspondientes a dos grupos metilenos, cuyos carbonos aparecían a 64.2 ppm, y que se asignaron al grupo 1,2-dioxietilo, que sirve de puente entre las dos unidades de la molécula. El único protón olefínico de la estructura aparece como un triplete a 5.79 ppm. Otros datos significativos del espectro de ^1H son la presencia de tan sólo dos protones

²¹⁰ Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, Y. *Synth. Commun.* **1983**, 203.

aromáticos, distintos, y de cinco grupos metilenos. La presencia de cloro, así como el peso molecular del compuesto, fue confirmada por EM.

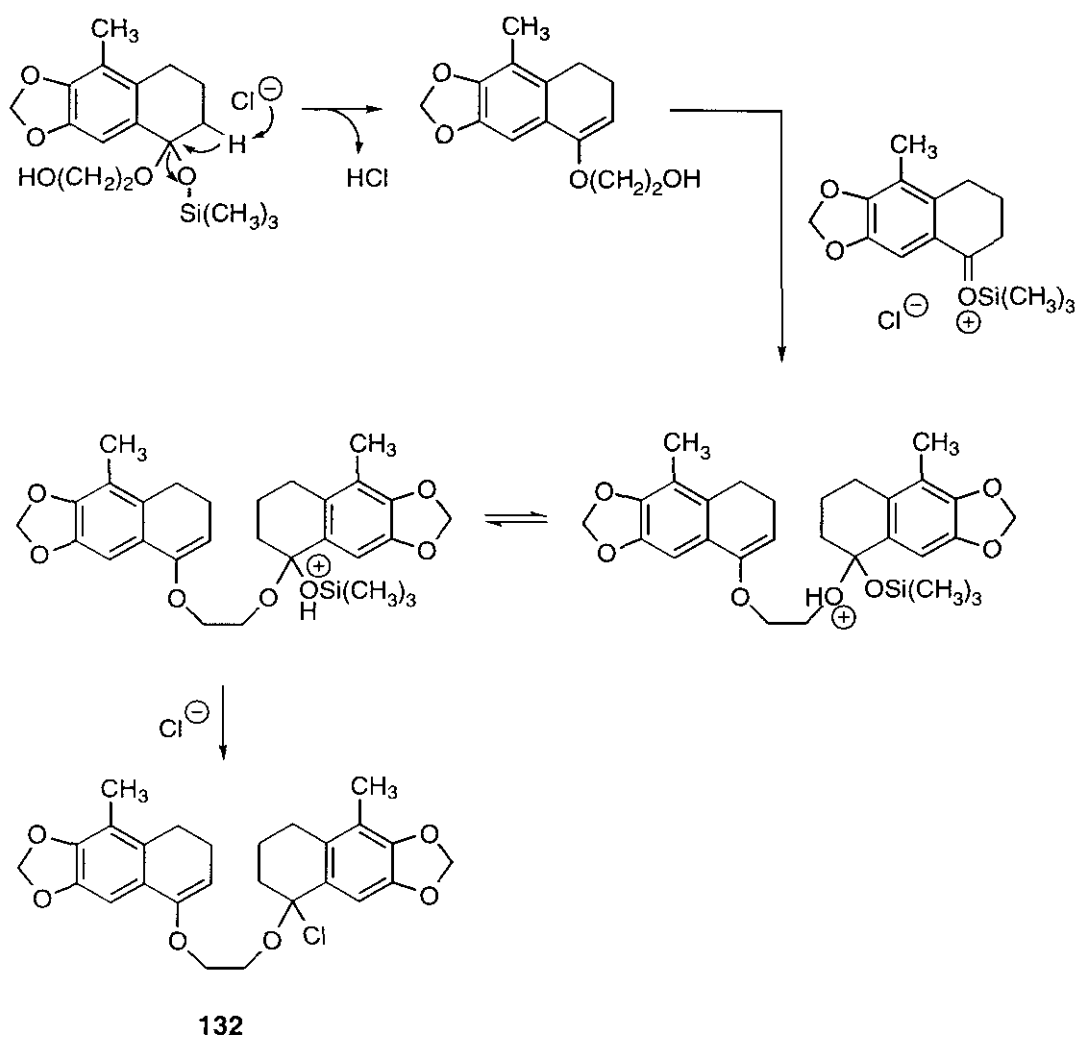
Este resultado puede explicarse considerando el mecanismo del proceso de protección que se indica en el *Esquema 77*, ejemplarizado para **61a**. La primera etapa consiste en la formación de un catión oxonio, que, a su vez, será atacado por una molécula de etilenglicol, dando lugar al hemiacetal correspondiente, que debería evolucionar con salida del grupo trimetilsililo y formación del dioxolano correspondiente (**130**).



Esquema 77

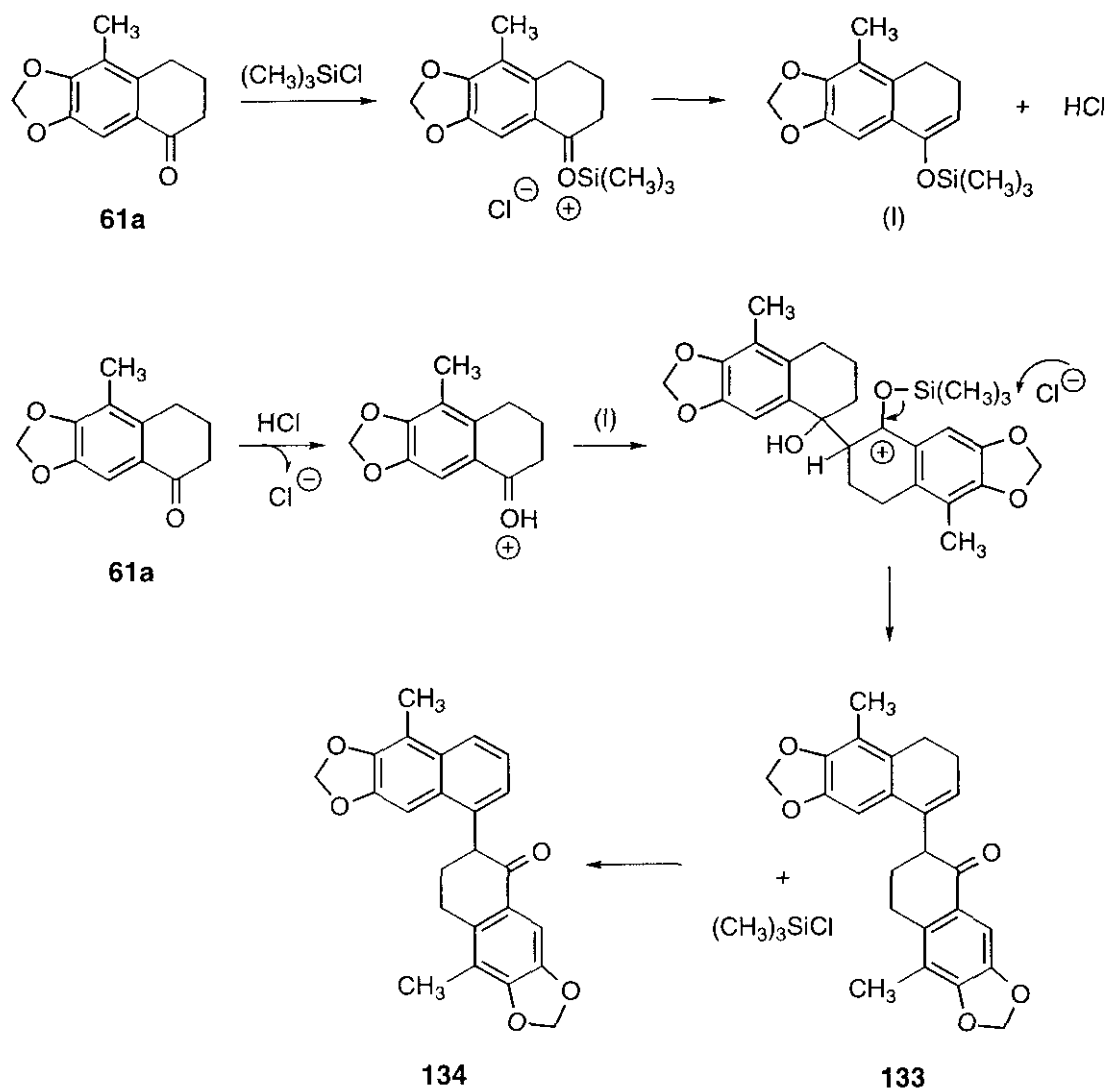
Sin embargo, la estructura del producto mayoritario **132** parece indicar que sobre el intermedio hemiacetálico se produce la eliminación de hidróxido de trimetilsililo dando lugar a un intermedio de naturaleza enólica que atacaría a una nueva molécula de cetona. Finalmente, la pérdida del grupo trimetilsililo y el

atrapamiento del catión oxonio dímérico por parte de un anión cloruro, permitiría obtener el producto clorado **132** observado (*Esquema 78*).



Esquema 78

La formación de los productos **133** y **134** puede justificarse de acuerdo con un mecanismo de condensación aldólica promovido por el haluro de trimetilsililo, siguiendo el curso de reacción indicado en el *Esquema 79*.

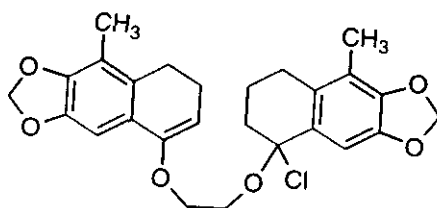


Esquema 79

En la bibliografía aparecen algunos ejemplos referibles a este proceso.²¹¹

Los espectros de RMN de los compuestos **132-134** se indican en las Figuras 40-42 y el espectro de masas de **132** en la Figura 43 .

²¹¹ a) McCombie, S. W.; Cox, B.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2987. b) Hagen, S.; Scott, L. T. *J. Org. Chem. Soc.* **1996**, 61, 7198.



132

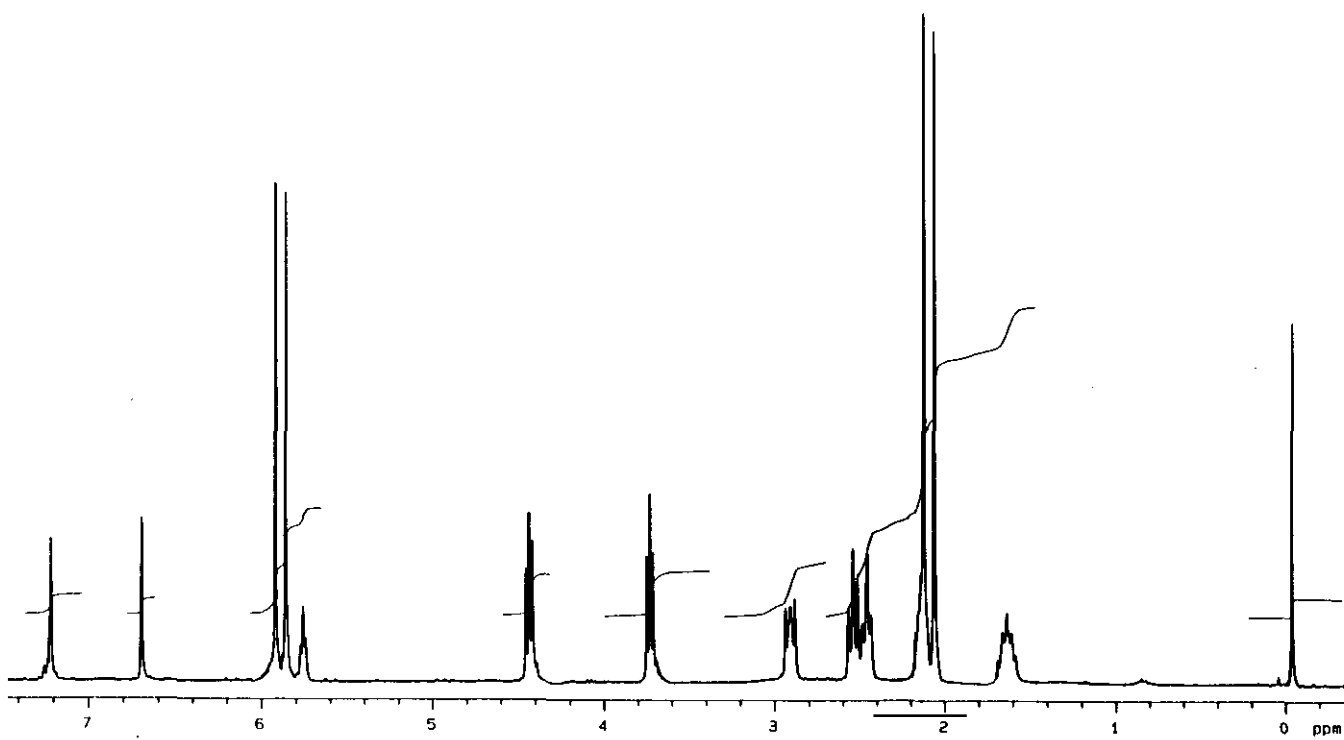
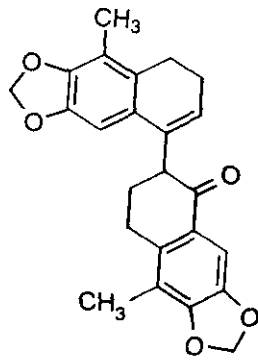


Figura 40



133

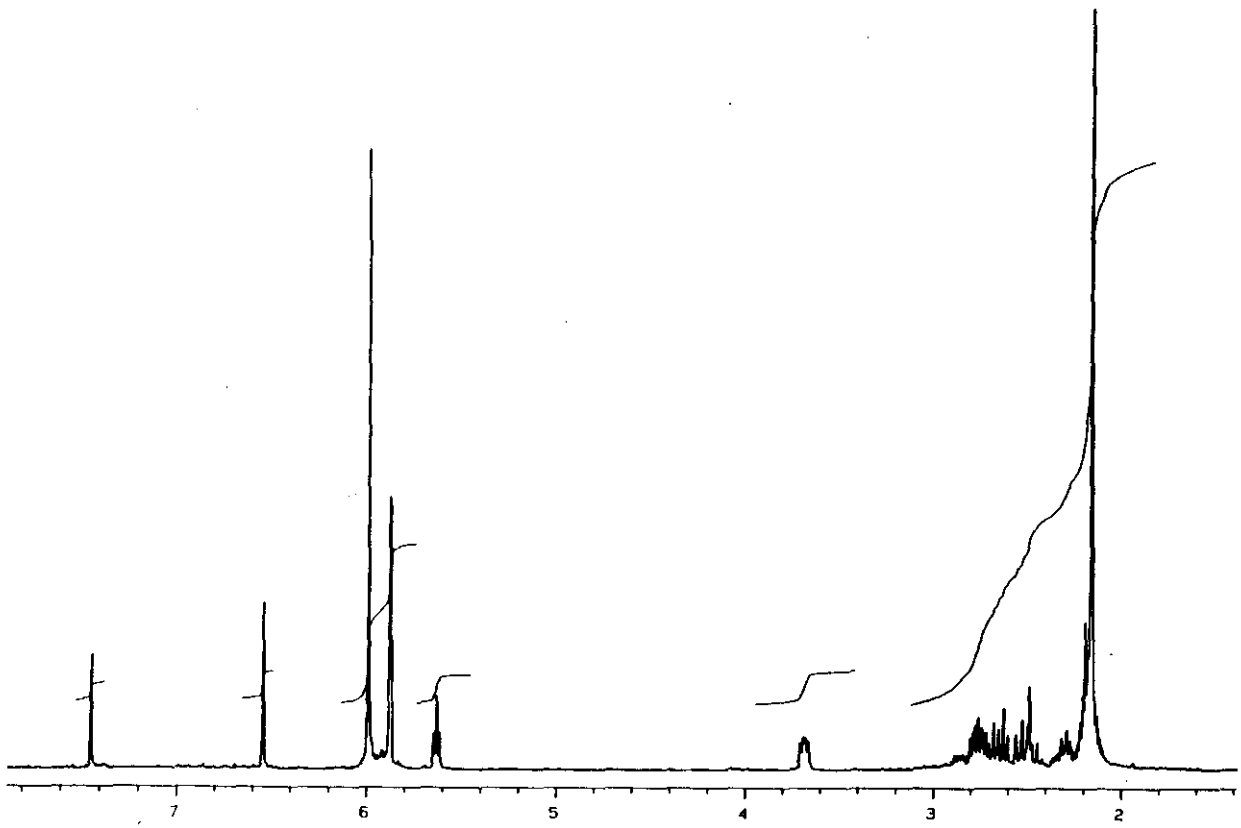
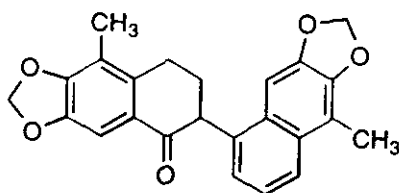


Figura 41



134

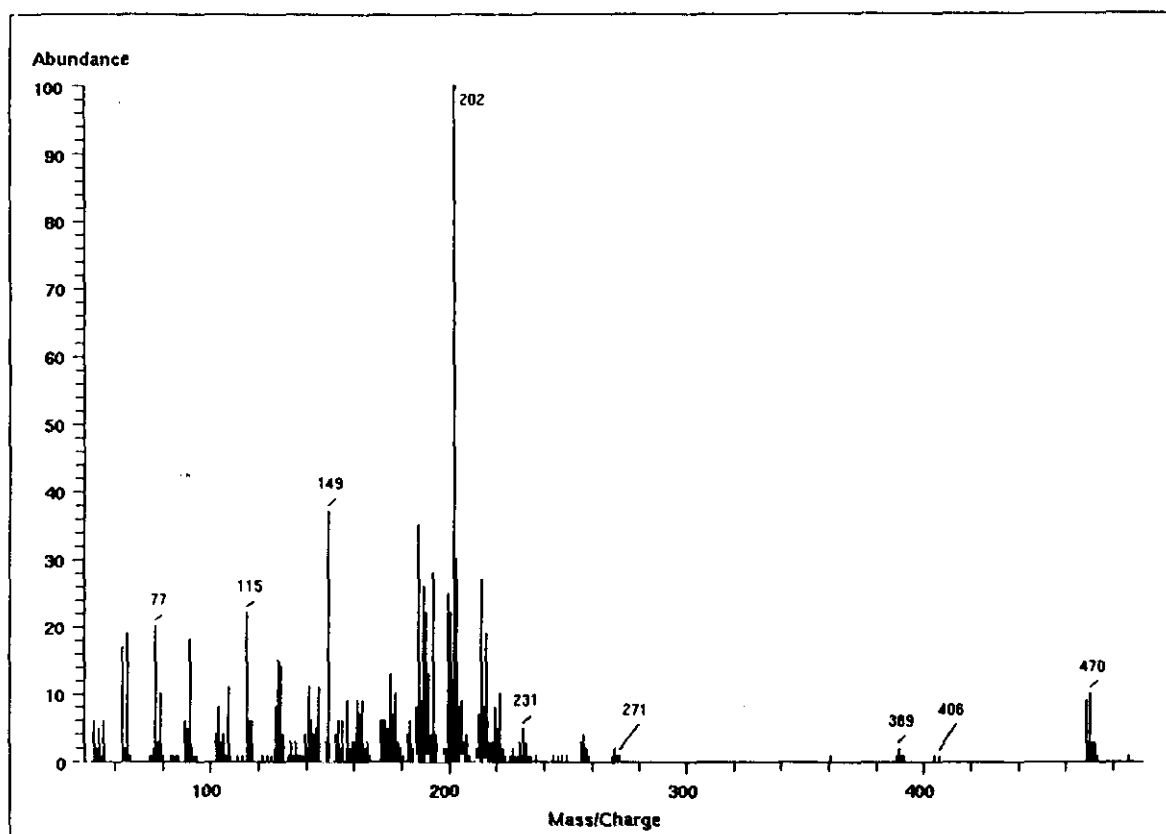
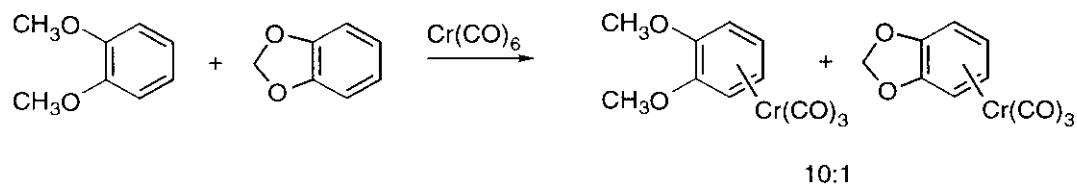


Figura 43

Desafortunadamente los ensayos de formación de complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ a partir del dioxolano **130** resultaron negativos. Los resultados obtenidos vienen a confirmar la menor reactividad de los sistemas de benzodioxol frente a los dimetoxiderivados análogos, previamente reseñada en la literatura. Así, en ocasiones ha sido posible distinguir entre dos anillos bencénicos diferentemente sustituidos por ambos grupos, como ocurre en la síntesis de *O*-metildihidrocriptopinas 1-sustituídas publicada por Davies.²¹² En este caso, en una molécula que contiene un anillo sustituido por dos grupos metoxilo junto a otro en forma de benzodioxol, el ataque del reactivo $\text{Cr}(\text{CO})_6$ se produce sobre el primer anillo, estando la formación de este complejo frente al otro muy favorecida, y llegando incluso a veces a ser el único obtenido.

Unos años antes, el mismo autor, estudiando un caso similar, había obtenido resultados análogos, lo que le llevó a realizar un experimento competitivo de termolisis de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ en $n\text{Bu}_2\text{O}/\text{THF}$ en presencia de 1,2-dimetoxibenceno y 1,3-benzodioxol.²¹³ Se llegó así a una mezcla de los respectivos complejos en proporción 10:1 (*Esquema 80*).

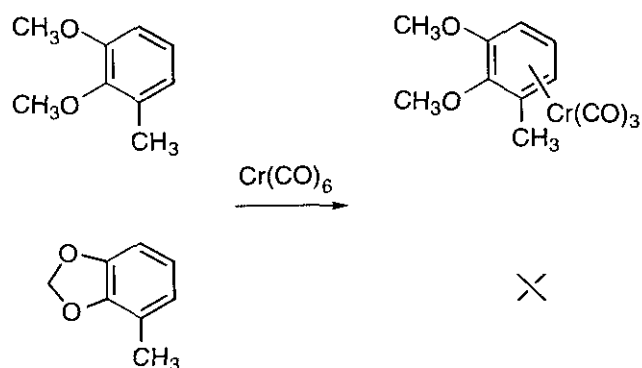


Esquema 80

Nosotros mismos comprobamos la mayor reactividad frente al $\text{Cr}(\text{CO})_6$ del 2,3-dimetoxitolueno respecto al 2,3-metilendioxitolueno. Realizamos ensayos paralelos, de forma que, sometidos a condiciones de reacción idénticas, el primero dio lugar al complejo $\text{Ar-Cr}(\text{CO})_3$, que fue aislado con buen rendimiento, mientras que a partir del segundo se llegó sólo a trazas del correspondiente complejo (*Esquema 81*).

²¹² Davies, S. G.; Goodfellow, C. L.; Peach, J. M.; Waller, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1991**, 1019.

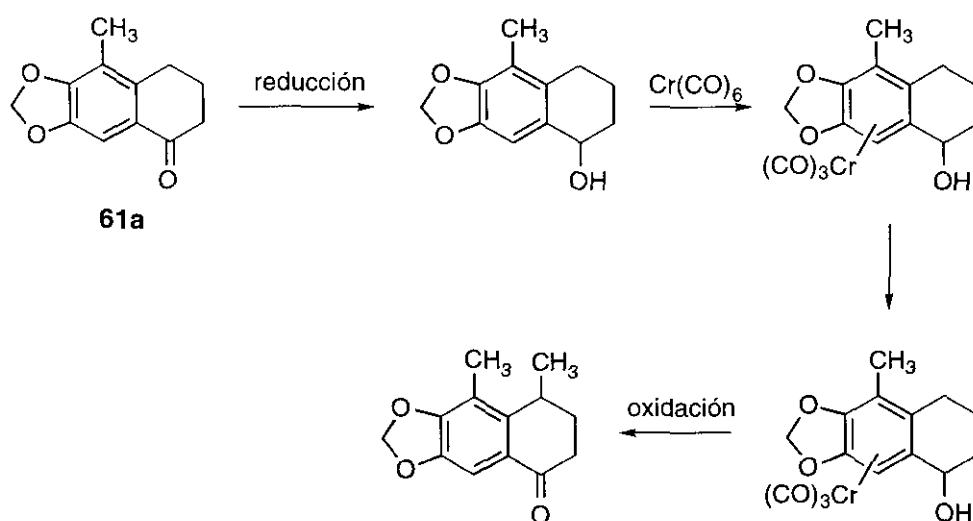
²¹³ Baird, P. D.; Blagg, J.; Davies, S. G.; Sutton, K. H. *Tetrahedron* **1988**, 44, 171.



Esquema 81

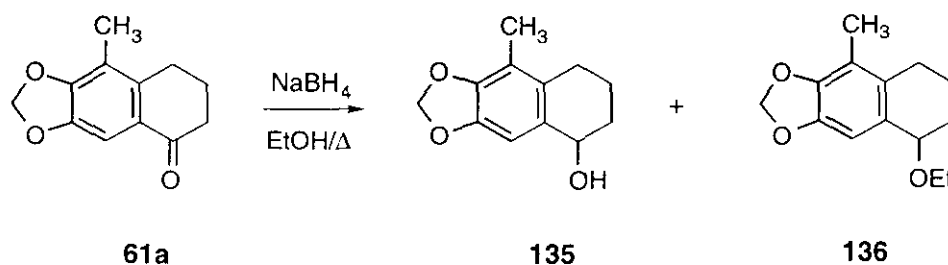
III.1.2. Reducción al alcohol

A la vista de los problemas surgidos con anterioridad, y a pesar de la baja reactividad del anillo aromático como benzodioxol, decidimos realizar un último ensayo consistente en llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo al correspondiente alcohol, para efectuar sobre el mismo la introducción del grupo metilo en posición bencílica, vía el correspondiente cromocarbeno. El alcohol se reoxidaría posteriormente, recuperando la funcionalidad de cetona (*Esquema 82*).



Esquema 82

Para ello se hizo reaccionar la tetralona **61a** con borohidruro sódico, a reflujo de etanol. Los primeros ensayos de reducción dieron lugar al correspondiente alcohol **135** con excelente rendimiento. Sin embargo, cuando la reacción se realizó con mayor cantidad de masa se llegó a una mezcla del alcohol **107** junto a otro producto, cuyos datos espectroscópicos indican que se trata del éter etílico **136** (*Esquema 83*). Este resultado tiene precedentes en la literatura consultada.²¹⁴



Esquema 83

La reacción del alcohol **125** con $\text{Cr}(\text{CO})_6$ a reflujo de una mezcla de $\text{Bu}_2\text{O}/\text{Heptano}/\text{THF}$ 6:3:1 y en atmósfera de argón dió lugar a la recuperación del producto de partida inalterado. En alguno de los ensayos se obtuvo además una pequeña cantidad de la tetralona **61a** y sólo en uno de ellos parecía intuirse en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción un grupo de señales entre 4 y 6 ppm que quizás podrían asignarse a complejos areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ como el buscado.

La reacción del alcohol **135** con $\text{NpCr}(\text{CO})_3$ no condujo a mejores resultados.

²¹⁴ Clark-Lewis, J. W.; Nair, V. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2137.

III.2. ENSAYOS VIA FUNCIONALIZACION PREVIA DE LA POSICION BENCILICA. RESULTADOS.

A la vista de los resultados negativos obtenidos en nuestro proyecto inicial de introducción del grupo metilo en posición bencílica a partir de la α -tetralona **61a** y a través de una metodología basada en los complejos areno-Cr(CO)₆, decidimos intentar funcionalizar esta posición por otras vías. En concreto, hemos considerado la posibilidad de funcionalizar esta posición como alcohol, haluro o cetona. El subsiguiente el acoplamiento con un equivalente metílico proporcionaría la sustitución deseada a través de metodologías basadas en el empleo de reactivos organometálicos. Por ejemplo, la reacción entre un derivado halogenado y un dialquilocuprato de litio conduce a la formación de un enlace C-C, estando la reacción más favorecida con cupratos mixtos o de alto orden.²¹⁵ Del mismo modo, los haluros bencílicos reaccionan con alquilestannanos en procesos catalizados por Pd.²¹⁶ Por otro lado, los reactivos alquil-litio se adicionan, tanto a cetonas como a alcoholes bencílicos, permitiendo así la introducción de grupos alquílicos en esta posición.²¹⁷

Las reacciones de funcionalización previa en posición bencílica que se han ensayado se indican en el *Esquema 84*. Así, a partir de **58a**, y tras protección del grupo carbonilo como 1,3-ditiano (A), se llevaría a cabo la funcionalización de la posición bencílica (B). Después de desproteger, llegaremos a la tetralona C, sobre la cual se realizaría el correspondiente acoplamiento. Si la presencia del grupo carbonilo de la tetralona C fuera un inconveniente para el proceso de acoplamiento, se podría invertir el orden de las etapas de desprotección y acoplamiento.

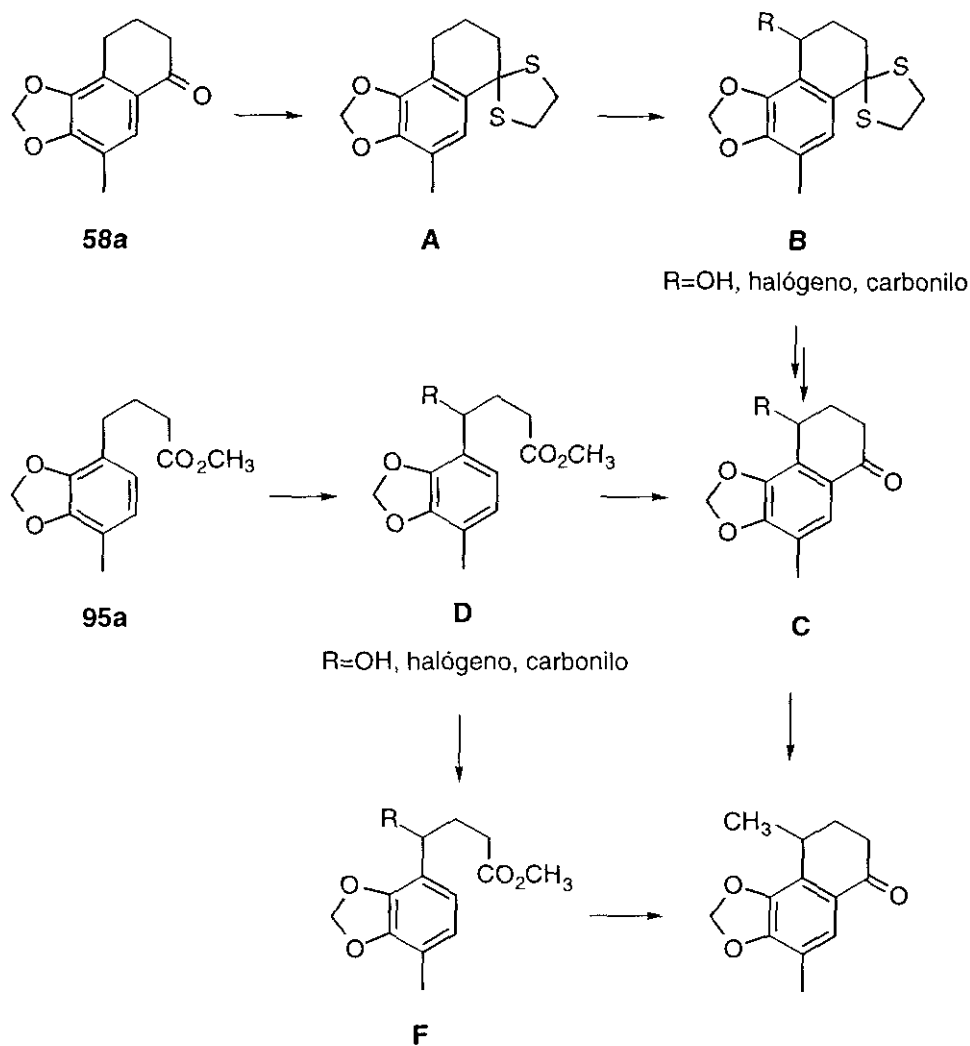
Por otra parte, a partir de **95a**, y antes de efectuar la reacción de Friedel-Crafts intramolecular, se funcionalizaría la posición deseada para dar D. A partir de éste, podemos llevar a cabo previamente el acoplamiento (F) o bien ciclar

²¹⁵ a) Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63. b) Ashby, E. C.; Coleman, D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4554. c) Iwata, C.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3135.

²¹⁶ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.

²¹⁷ a) Hall, S. S.; Lipsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1735, 1738. b) Hall, S. S.; Jordan, F. J. *Org. Chem.* **1976**, *41*, 1494. c) Tanigawa, Y.; Kanamaru, H.; Sonada, A.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2361.

primero a C.

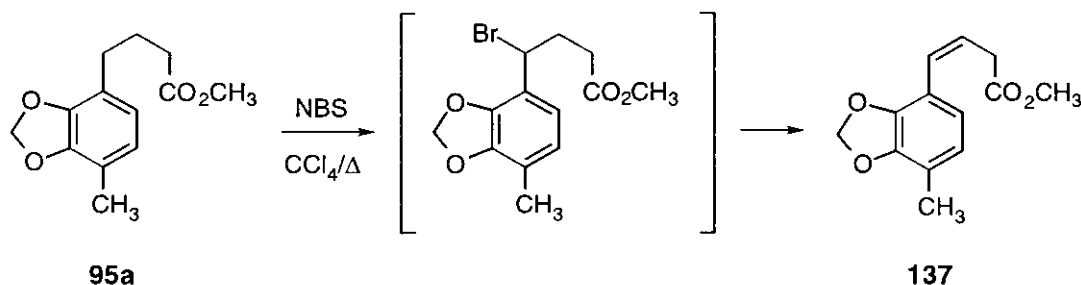


Esquema 84

La reacción del éster metílico **95a** con NBS a reflujo de tetracloruro de carbono²¹⁸ durante varias horas condujo al producto insaturado **137**. Aunque el bromuro bencílico deseado pareció detectarse durante el transcurso de la reacción, su aislamiento no fue posible, llegándose a una mezcla de productos de evolución de éste, entre los que se encontraba el resultante de su deshidrohalogenación (*Esquema 85*). Cuando se utilizó AIBN o peróxido de

²¹⁸ a) Tashiro, M.; Yamato, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2128, 2557, 2939. b) Dubey, S. K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3407.

benzoilo²¹⁹ como iniciadores radicálicos de bromación se recuperó, mayoritariamente, el producto de partida, más o menos contaminado con otros subproductos que no fueron aislados.



Esquema 85

Se realizaron también diversos ensayos para introducir un grupo hidroxilo en la posición bencílica de **58a**, como posible precursor de un grupo metilo. Sin embargo en todos los casos ensayados se produjo la recuperación de la 1-tetralona inalterada. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando como agentes oxidantes dióxido de selenio en etanol o Bu^tOOH,²²⁰ y peróxido de hidrógeno en presencia de ácido trifluoroacético.²²¹

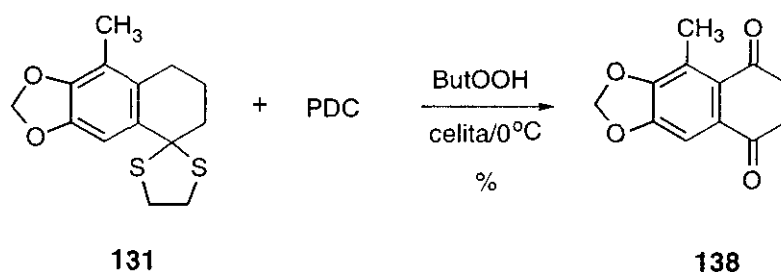
En este mismo sentido llevamos a cabo la reacción de la cetona modelo **61a** protegida en forma de 1,3-ditioacetal (**131**) con PDC y Bu^tOOH, en presencia de celita y a 0°C.²²² Se obtuvo así, con bajo rendimiento, la dicetona (dihidrobenzoquinona) **138**, resultante de la oxidación de la posición bencílica del sustrato de partida y del desenmascaramiento simultáneo del grupo carbonilo presente ya en éste (*Esquema 86*). Tanto el bajo rendimiento obtenido por este procedimiento como la desprotección del grupo carbonílico preexistente que tiene lugar durante el proceso, nos hicieron abandonar esta vía.

²¹⁹ Tashiro, M.; Yamato, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2128, 2557, 2939.

²²⁰ a) Umbreit, M. A.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526. b) Bhalerao, U. T.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *93*, 5526.

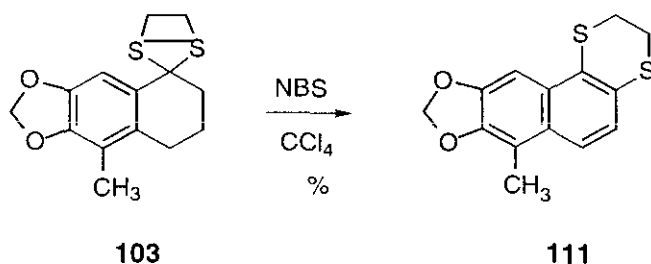
²²¹ Deno, N. C.; Messer, L. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 1051.

²²² Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5048.



Esquema 86

A continuación llevamos a cabo la reacción del 1,3-ditiano **131** con NBS. Así, el tratamiento de **131** con 1 equivalente de NBS en CCl_4 a temperatura ambiente, dio lugar al 1,4-benzoditiano **139**, con buen rendimiento (*Esquema 87*).



Esquema 87

El producto fue identificado a partir de sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN se observa la desaparición de los grupos metilenos correspondientes al anillo ciclohexánico hidrogenado presente en el producto de partida, apareciendo ahora sólo los dos grupos unidos a azufre, que han sufrido un ligero desapantallamiento respecto al 1,3-ditioano. Por otro lado, el número de protones aromáticos ha pasado de 1 a 3, lo que revela el proceso de *aromatización* que ha tenido lugar en la molécula. Se realizó además un experimento bidimensional de correlación ^1H - ^{13}C con el fin de asignar inequívocamente todas las señales presentes e identificar la estructura del producto obtenido. Este espectro se muestra en la *Figura 44*.

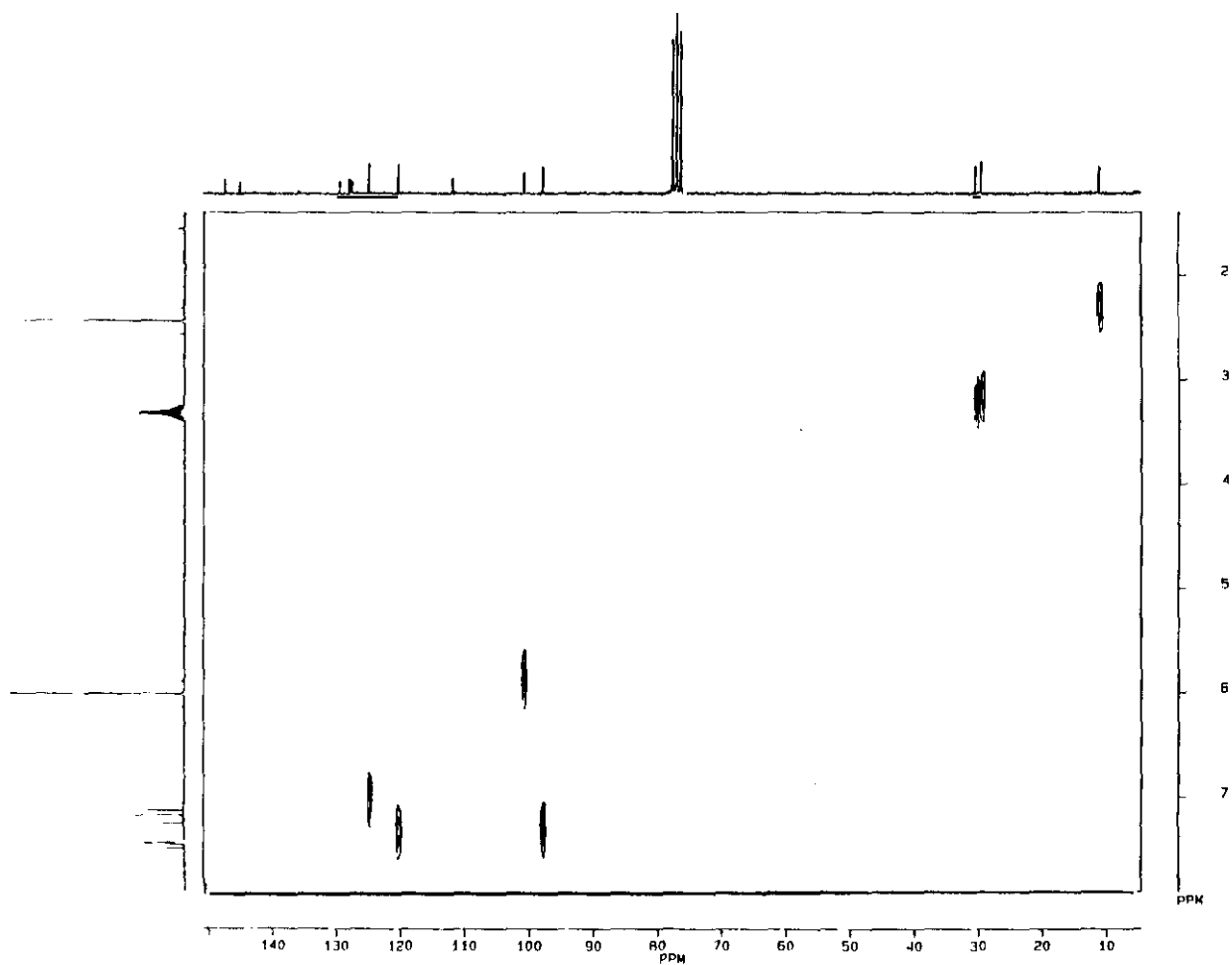
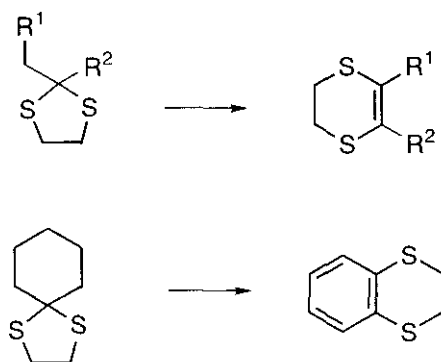


Figura 44

Cuando consultamos bibliografía sobre el tema descubrimos que esta reactividad era ya conocida en 1,3-ditianos derivados de aldehídos y cetonas enolizables, los cuales, por tratamiento con halógenos, sufren la ruptura de los enlaces C-S y por tanto la desprotección del grupo carbonilo, junto con el reagrupamiento simultáneo del 1,3-ditiolano, que conduce a la formación de 2,3-dihidro-1,4-ditiinos.²²³

Además de la expansión del anillo de cinco miembros, los trabajos posteriores de Palumbo²²⁴ demostraron que los 1,3-ditiolanos derivados de la ciclohexanona, en estas condiciones, sufrían la aromatización de su anillo de seis miembros, dando lugar al sistema heterocíclico de 1,4-benzoditiano (*Esquema 88*).



Esquema 88

La reacción de expansión ya ha sido aplicada a la síntesis de moléculas complejas, como es el caso de determinados derivados de un 3-oxoesteroide, llevándose a cabo la aromatización de uno de sus anillos a partir del correspondiente 1,3-ditiano por un procedimiento idéntico a los descritos.²²⁵

La conversión de ciclohexanonas en 1,4-benzoditianos, vía los correspondientes 1,3-ditiolanos, presenta un cierto interés dada la escasez en la bibliografía de métodos generales para la síntesis de estos heterociclos,

²²³ Caputo, R.; Ferreri, C.; Palumbo, G.; Capozzi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 2369.

²²⁴ a) Caputo, R.; Ferreri, C.; Palumbo, G.; Russo, F. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4187. b) Caputo, R.; Ferreri, C.; Palumbo, G. *Synthesis* **1991**, 223.

²²⁵ Caputo, R.; Ferreri, C.; Palumbo, G.; Pedatella, S.; Russo, F. *Heterocycles* **1993**, *36*, 281.

particularmente notoria en el caso de los correspondientes benzoderivados como el indicado en la *Figura 45*.

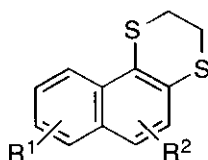
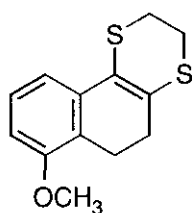


Figura 45

Por este motivo decidimos comprobar la validez de nuestro método sobre tetralonas sustituidas, para llegar a compuestos tipo II. Así, se llevó a cabo la síntesis de una serie de 1,3-ditiofanos, a partir de las correspondientes 1-tetralonas comerciales, α y β , por tratamiento con 1,2-etanoditiol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, lo que permitió obtener, casi cuantitativamente, los correspondientes S,S-acetales **140-142**. La posterior reacción de éstos con NBS en idénticas condiciones al caso anterior, proporcionó los benzoditianos esperados **143-145**, también con buenos rendimientos. Los resultados se indican en la *Tabla 3*.

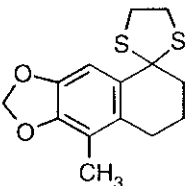
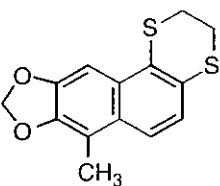
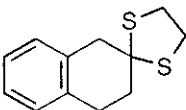
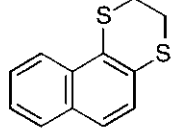
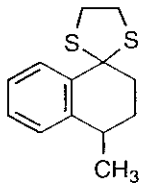
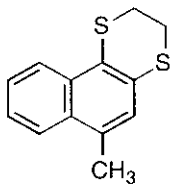
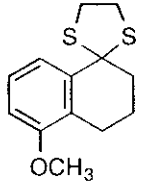
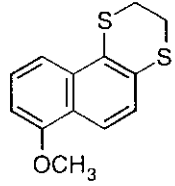
Los tiempos de reacción oscilaron entre 20 y 25 h. Las reacciones se siguieron por c.c.f., lo que permitió observar la presencia de un intermedio, que evolucionaba al producto final. En el caso de la transformación de **142** a **145**, cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C , y deteniéndola transcurridas 2.5 h, este intermedio pudo ser aislado e identificado como el dihidrobenzoderivado **146**, con un rendimiento de 75% (*Figura 46*).



146

Figura 46

Tabla 3. Reacciones de *S,S*-diacetales con NBS en CCl₄ a t.a.

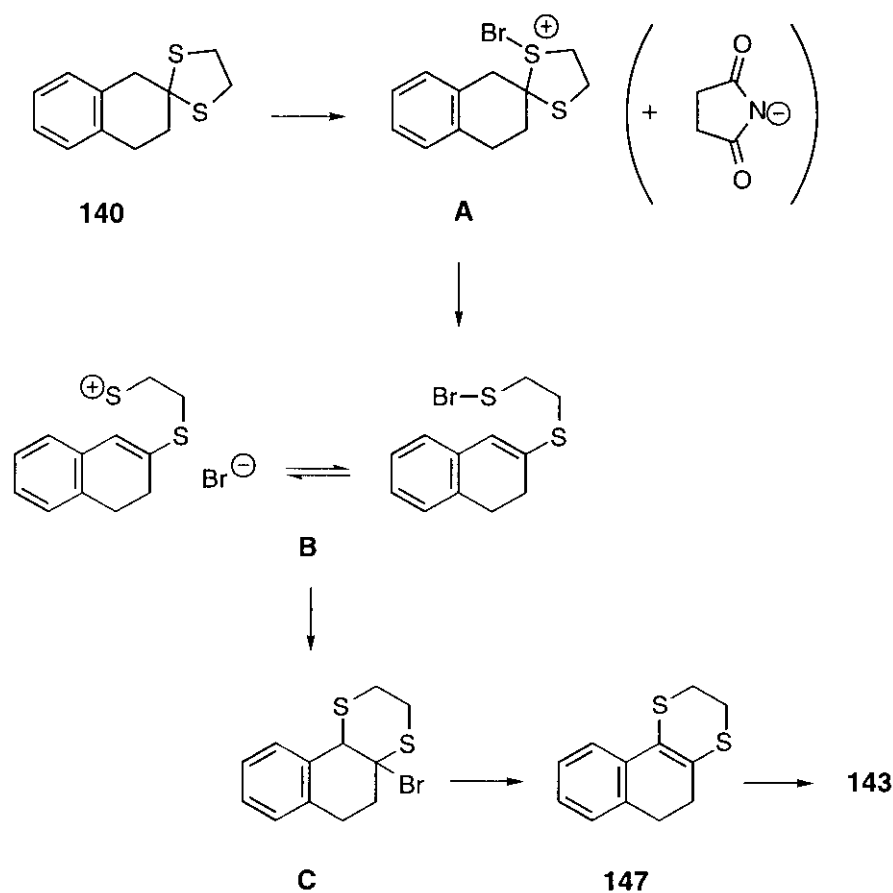
Producto de partida	Producto de reacción	Rendimiento (%) ^a
 <p>131</p>	 <p>139</p>	90
 <p>140</p>	 <p>143</p>	74
 <p>141</p>	 <p>144</p>	80
 <p>142</p>	 <p>145</p>	98

^a Rendimiento en producto puro.

El espectro de ¹H-RMN de este producto refleja la presencia de dos grupos metilenos, que aparecen como sendos triplete a 2.34 y 2.81 ppm, respectivamente, junto a los otros dos unidos a S, cuya señal es un multiplete entre 3.20 y 3.40.

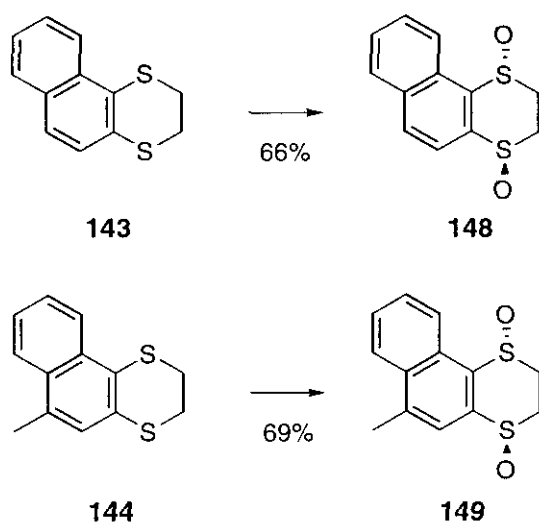
Un camino de reacción razonable para esta transformación podría ser el

que aparece formulado en el *Esquema 89*, tomando el compuesto **140** como modelo. En el primer paso, la reacción de **140** con NBS da lugar a la sal de halosulfonio **A**. En presencia del ión succinimida tiene lugar una β -eliminación para dar el haluro de sulfinilo **B**, el cual, a través de un desplazamiento tipo Pummerer produce **C**. La deshidrohalogenación da lugar al ditiano **147**, el intermedio observado, que finalmente sufre un proceso de aromatización final en el propio medio de reacción dando lugar a **143**.



Esquema 89

Para confirmar la estructura asignada a los 1,4-benzoditianos sintetizados, dos de ellos, **143** y **144**, fueron sometidos a un proceso de oxidación, por tratamiento con AMCPB, lo que permitió llegar a los bis-1,4-sulfóxidos **148** y **149**, respectivamente, con buenos rendimientos (*Esquema 90*).



Esquema 90

El análisis de rayos X de **148** permitió finalmente confirmar la estructura del producto, además de determinar la configuración *trans* relativa de los dos grupos sulfóxido. El diagrama de rayos X para este compuesto se muestra en la *Figura 47*.²²⁶

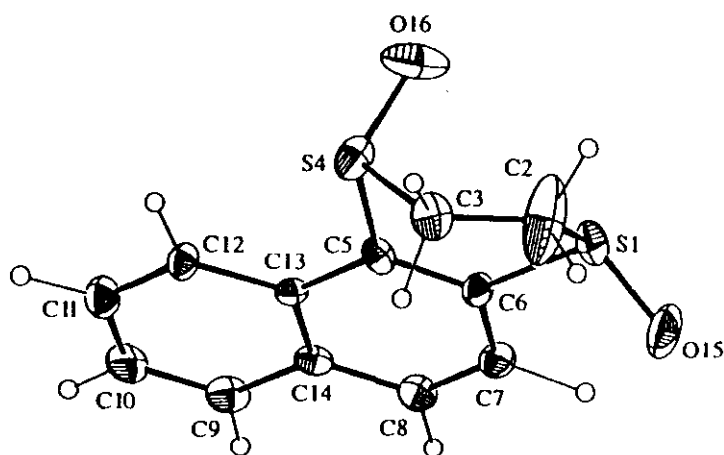


Figura 47

²²⁶ Martínez-Alcázar, M. P.; Fonseca, I.; Cano, F. H. *Acta Cryst.* **1996**, *C52*, 1788.

CAPITULO IV.

PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. DISOLVENTES, REACTIVOS Y TECNICAS EXPERIMENTALES

Disolventes

Todos los disolventes utilizados se destilaron previamente, y, en las reacciones en atmósfera inerte, se secaron antes de usarse. Tanto el tetrahidrofurano (THF) como el éter dietílico se refluieron sobre sodio-benzofenona bajo atmósfera de argon, y se destilaron inmediatamente antes de su uso. El tolueno, el benceno, el cloruro de metileno, el dimetilsulfóxido (DMSO), la piridina y la tetrametiletildiamina (TMEDA) se destilaron sobre hidruro cálcico previamente a su utilización.

Técnicas generales

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argon utilizando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a 0°C y a -78°C se realizaron utilizando, respectivamente baños de agua/hielo y de acetona/hielo seco. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh y el eluyente indicado en cada caso. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de gel de sílice Merck-Kieselgel AL 60F-254, detectándolos a la luz UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$), y como reveladores disoluciones

etanólicas de vinillina²²⁷ o de ácido fosfomolibdico al 5%.

Reactivos orgánicos

Los siguientes reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa: ácido vinilacético, yoduro de metilo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) (0.5 N en THF), cloruro de *p*-toluensulfonilo, (-)-mentol, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), BuLi (1.6 M en hexano), 2,3-dimetoxitolueno.

El 3-metilcatecol fue purificado por destilación a vacío. La *N*-bromosuccinimida se purificó por recristalización de agua.

Técnicas analíticas y espectroscópicas

- *Puntos de fusión*: se determinaron en un tubo capilar, utilizando un aparato Gallenkamp, y, al igual que los puntos de ebullición, están sin corregir.

- *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*: los espectros de ¹H-RMN se realizaron en los aparatos Varian XL-300S, Bruker 250-AM (250 MHz) y Bruker AM300 (300 MHz). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en partes por millón (ppm), utilizando, para las disoluciones en CDCl₃, como referencia interna TMS (0.0 ppm), y para las disoluciones en DMSO-d₆, el propio disolvente (2.5 ppm). Los multipletes complejos aparecen en los listados como intervalos (m), mientras que la multiplicidad del resto de las señales, se indica según las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; dd, duplete de duplete, dt, duplete de triplete, td, triplete de dupletes. Los espectros de ¹³C-RMN se realizaron en los mismos

²²⁷ Procedimiento: Sobre la disolución de 2 g de vinillina en 150 ml de etanol, a 0°C, se añaden, gota a gota, 10 ml de H₂SO₄ al 98%.

aparatos, utilizándose como referencia, en este caso, CDCl_3 o DMSO-d_6 en sus señales centrales (76.9 y 39.7 ppm, respectivamente).

- *Rotación óptica*: las medidas del poder rotatorio óptico se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, en la banda característica del Na ($\lambda = 5890 \text{ cm}^{-1}$). La concentración se expresa en g/100 ml y se indica en cada caso, junto al disolvente utilizado.

- *Espectrografía de Infra Rojo*: los espectros de IR se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781. Se indica la frecuencia de las bandas más significativas en cm^{-1} .

- *Microanálisis*: se realizaron en el Servicio de Microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid (Facultad de Farmacia U.C.M., Madrid), equipo HP-5989-A de alto impacto.

- *Espectrometría de Masas*: los espectros de masas, por impacto electrónico o ionización química, se realizaron en la Facultad de CC. Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, utilizando un equipo HP-5989-A.

IV.2. BROMACION DE SUSTRATOS AROMATICOS ACTIVADOS

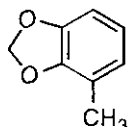
Procedimiento general de bromación:

Sobre una disolución del sustrato aromático (10 mmol) en CCl_4 destilado (15 ml), a 0°C y gota a gota, se añadió bromo (10 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida la mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo. La fase acuosa se decantó y extrajo con CHCl_3 . El conjunto de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución de NaHSO_3 al 10%, NaHCO_3 al 5%, agua y disolución saturada de NaCl , y se secó (MgSO_4). Una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtuvo el producto monobromado que fue purificado por cromatografía en gel de sílice y/o recristalización.

IV.2.1. Síntesis de 6-bromo-2,3-metilendioxitolueno (63a), 6-bromo-2,3-dimetoxitolueno (63b) y 2-bromo-4,5-metilendioxitolueno (113)

2,3-Metilendioxitolueno (59a)

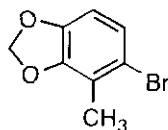
Sobre una disolución de 3-metilcatecol (2.75 g, 22 mmol) en DMSO anhidro (35 ml), se añadieron, bajo atmósfera de argon, hidróxido sódico pulverizado (1.85 g, 46 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (1.70 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3.5 h, tras las cuales se dejó enfriar. Después de añadir agua destilada (50 ml) se obtuvo una solución que se destiló en corriente de vapor. La fase acuosa así obtenida se extrajo con Et_2O (4x5 ml). El conjunto de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl y se secó (MgSO_4). Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo el producto como un aceite amarillento.



A partir de 2.75 g de 3-metilcatecol (22 mmol) y tras 3.5 h de reacción se obtuvieron 2.27 g (75%) de **59a** como un aceite amarillento que fue utilizado sin posterior purificación.

¹H-RMN	2.20 (s, 3H, CH ₃), 5.90 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.60-6.80 (m, 3H, 3xCH).
¹³C-RMN	14.7 (CH ₃), 100.5 (OCH ₂ O), 106.2 (CH), 119.3 (C), 121.4 (CH), 123.6 (CH), 145.8 (C), 146.9 (C).
IR (KBr)	2780, 1180, 930 (C-O-C) cm ⁻¹ .
EM	136 (M ⁺ , 1), 104 (11), 91 (2), 77 (4), 76 (11), 65 (8).
Análisis elemental	C ₈ H ₈ O ₂ Calculado: C, 70.58; H, 5.92. Encontrado: C, 70.44; H, 5.98.

6-Bromo-2,3-metilendioxitolueno (**63a**)

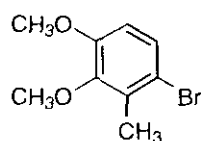


A partir de 1.36 g (10 mmol) de **59a**, después de 2 h de reacción y purificación por recristalización en hexano, se obtuvieron 1.51 g (70%) de **63a** como un sólido blanco cristalino. P. f.: 52-53°C.

¹H-RMN	2.23 (s, 3H, CH ₃), 5.94 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.53 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH), 6.99 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH).
¹³C-RMN	15.4 (CH ₃), 101.4 (OCH ₂ O), 107.3 (CH), 116.7 (C), 119.9 (C), 124.7 (CH), 146.3 (C), 146.9 (C).
IR (KBr)	2790, 940 (C-O-C) cm ⁻¹ .
EM	214 (M ⁺ , 93), 134 (39), 91 (32), 79 (44), 77 (82), 51 (100).

Análisis elemental $C_8H_7O_2Br$
 Calculado: C, 44.68; H, 3.28.
 Encontrado: C, 44.44; H, 3.31.

6-Bromo-2,3-dimetoxitolueno (63b)



A partir de 1.52 g de 2,3-dimetoxitolueno, tras 2 h de reacción y purificación por recristalización en hexano se obtuvieron 2.04 g (88%) de **63b** como un sólido blanco cristalino. P. f.: 51-52°C.

¹H-RMN 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.66 (CDCl₃) (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, CH), 7.24 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, CH).

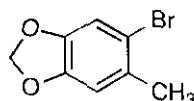
¹³C-RMN 16.2 (CH₃), 55.9 (OCH₃), 60.5 (OCH₃), 111.0 (CH), 116.1 (CH), (CDCl₃) 127.4 (CH), 132.4 (C), 148.1 (C), 152.2 (C).

IR (KBr) 3000-2835, 1270, 1230 (C-O), 690 (C-Br).

EM 230 (M⁺, 7), 232 (4), 155 (28), 138 (77), 95 (100), 91 (46), 83 (73), 81 (68), 69 (39), 67 (32), 55 (83).

Análisis elemental $C_9H_{11}O_2Br$
 Calculado: C, 46.78; H, 4.80.
 Encontrado: C, 46.64; H, 4.24.

2-bromo-4,5-metilendioxitolueno (113)



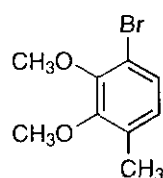
A partir de 0.825 g (3.8 mmol) de 4-metilendioxitolueno, después de 5 h de reacción y purificación por recristalización en etanol, se obtuvieron 1.20 g (92%) de **113** como un sólido blanco. P. f.: 35-36°C.

¹H-RMN	2.30 (s, 3H, CH ₃), 5.93 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.71 (s, 1H, CH), 6.99 (s, 1H, CH). (CDCl ₃)
¹³C-RMN	22.9 (CH ₃), 101.6 (OCH ₂ O), 110.5 (CH), 112.5 (CH), 114.8 (C), (CDCl ₃) 130.7 (C), 146.5 (C), 147.2 (C).
IR (KBr)	3080, 2900, 1045, 940 (C-O-C), 860-830, 670 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	216 (M ⁺ , 21), 215 (13), 214 (21), 213 (11), 135 (20), 97 (33), 95 (24), 89 (35), 85 (31), 71 (59), 69 (37), 67 (31), 61 (41), 57 (100).
Análisis elemental	C ₈ H ₇ O ₂ Br Calculado: C, 44.68; H, 3.28. Encontrado: C, 44.34; H, 3.35.

IV.2.2. Síntesis de 4-bromo-2,3-metilendioxitolueno (62a), 4-bromo-2,3-dimetoxitolueno (62b)

4-Bromo-2,3-dimetoxitolueno (62b)

Sobre una disolución de 2,3-dimetoxitolueno (0.304 g, 2 mmol) y TMEDA (0.44 ml, 3 mmol) en Et₂O anhidro (5 ml), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añadió BuLi 1.6 M en hexano (1.88 ml, 3 mmol). Después de agitar la mezcla a t.a. durante 2 h, se enfrió a -78°C y se añadió bromo (0.11 ml, 2 mmol). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 15 h, tras las cuales se hidrolizó. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x5ml) y el conjunto de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, agua y disolución saturada de NaCl. Una vez seca (MgSO₄), se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado que se purificó por cromatografía en gel de sílice.



A partir de 0.304 g de 2,3-dimetoxitolueno, tras 15 h de reacción a t.a. y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 10:1) se obtuvieron 0.302 g (65%) de **62b** como un aceite incoloro.

¹H-RMN 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (CDCl₃) (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH).

¹³C-RMN 15.7 (CH₃), 60.3 (OCH₃), 60.4 (OCH₃), 114.6 (CH), 126.6 (CH), (CDCl₃) 127.4 (CH), 132.0 (C), 150.3 (C), 152.5 (C).

IR (KBr) 2950, 1475-1390, 1240, 1215 (C-O), 695 (C-Br) cm⁻¹.

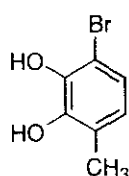
EM 232 (M⁺, 1), 97 (19), 85 (21), 83 (25), 81 (22), 71 (48), 70 (19), 69 (44), 57 (100), 56 (23), 55 (61).

Análisis elemental C₉H₁₁O₂Br
 Calculado: C, 46.78; H, 4.80.
 Encontrado: C, 47.16; H, 4.91.

3-Bromo-6-metilcatecol (**67**)

Método a

Se aplicó el procedimiento de bromación descrito en el apartado IV.2.1.



A partir de 0.124 g (1 mmol) de 3-metilcatecol, tras 1.5 h de reacción con 0.5 mmol de bromo, y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:1) se obtuvieron 0.430 g (42%) de **67** como un sólido blanco cristalino. P. f.: 68-69°C.

Método b

Sobre una disolución de **62b** (0.320 g, 1 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro se añadieron, gota a gota, a -78°C y bajo atmósfera de argón, 2.5 ml de disolución 1 M en CH₂Cl₂ de tribromuro de boro (2.5 mmol). La mezcla resultante se agitó, dejando que la temperatura subiera lentamente durante 2 h, tras las cuales se hidrolizó. La fase acuosa se decantó y se extrajo con CH₂Cl₂. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄). Una vez eliminado el disolvente a vacío, se obtuvo el crudo de reacción que se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂), llegándose a 0.194 g de **67** (96%).

¹H-RMN 2.22 (s, 3H, CH₃), 5.45 (s ancho, 2H, 2xOH), 6.63 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, CH).

¹³C-RMN 15.4 (CH₃), 106.4 (C), 122.0 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (C), 139.5 (C), 142.8 (C).

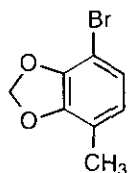
IR (KBr) 3520 (O-H), 1260 (C-O) cm⁻¹.

EM 202 (M⁺, 4), 204 (4), 85 (21), 83 (25), 71 (53), 70 (53), 69 (25), 57 (100), 56 (24), 55 (58).

Análisis elemental C₇H₇O₂Br
Calculado: C, 41.41; H, 3.48.
Encontrado: C, 41.74; H, 3.32.

4-Bromo-2,3-metilendioxitolueno (62a)

Se aplicó el procedimiento de formación del puente 1,3-dioxolano, descrito en el apartado IV.2.1. para la síntesis de **59a**.



A partir de 0.300 g de **67**, después de 3 h de reacción se llegó a 0.270 g (84%) de **62a** como un sólido ligeramente amarillento, que fue utilizado sin posterior purificación. P. f.: 66-67°C.

¹H-RMN 2.18 (s, 3H, CH₃), 6.01 (s, 2H, OCH₂O), 6.56 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 6.57 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH).

¹³C-RMN 14.3 (CH₃), 97.9 (C), 100.9 (OCH₂O), 118.3 (C), 124.4 (CH), 124.6 (CH), 144.9 (C), 146.2 (C).

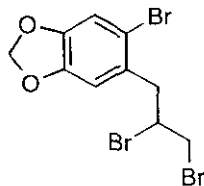
IR (KBr) 2790, 940 (C-O-C) cm⁻¹.

EM 202 (M⁺, 4), 204 (4), 85 (21), 83 (25), 71 (53), 70 (53), 69 (25), 57 (100), 56 (24), 55 (58).

Análisis elemental C₈H₇O₂Br
 Calculado: C, 44.68; H, 3.28.
 Encontrado: C, 44.34; H, 3.35.

IV.2.3. Bromación de derivados de alilbenceno activados en el anillo

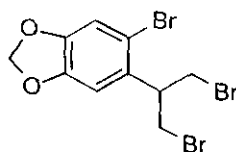
3-(2-bromo-4,5-metilendioxifenil)-1,2-dibromopropano (73)



A partir de 0.162 g (1 mmol) de safrol (4-alil-1,2-metilendioxibenceno) y 2 mmol de bromo, después de 2 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 50:1), se obtuvieron 0.196 g de **73**, de una mezcla **73/74** 55:45, como un sólido blanco cristalino. Rendimiento global: 89%. P. f.: 59-60°C.

¹H-RMN	3.01 (dd, 1H, $J = 14.4, 9.3$ Hz, CH ₂), 3.63 (dd, 1H, $J = 14.4, 4.8$ Hz, CH ₂), 3.73 (dd, 1H, $J = 10.8, 7.8$ Hz, CH ₂), 3.87 (dd, 1H, $J = 10.8, 3.9$ Hz, CH ₂), 4.42-4.51 (m, 1H, CH), 5.99 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.82 (s, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN	36.9 (CH ₂), 43.0 (CH ₂), 51.1 (CH), 101.8 (OCH ₂ O), 111.4 (CH), (CDCl ₃) 112.8 (CH), 114.8 (C), 129.8 (C), 147.2 (C), 147.7 (C).
IR (KBr)	1505, 1480, 1250, 1045 (C-Br), 925 (C-O-C), 645 cm ⁻¹ .
EM	403 (5), 402 (12), 401 (M ⁺ , 0), 400 (11), 399 (12), 242 (31), 240 (37), 215 (100), 213 (100), 131 (75), 103 (87), 77 (52).
Análisis elemental	C ₁₀ H ₉ O ₂ Br ₃ Calculado: C, 29.96; H, 2.26. Encontrado: C, 30.21; H, 2.21.

2-(2-bromo-4,5-metilendioxfenil)-1,3-dibromopropano (74)

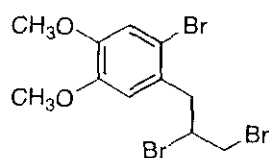


A partir de 0.162 g (1 mmol) de safrol, después de 2 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 50:1), se obtuvieron 0.160 g de **74** de una mezcla **73/74** 55:45, como un sólido blanco cristalino. Rendimiento global: 89%. P. f.: 84-85°C.

¹H-RMN	3.64-3.76 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.88 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH), 6.01 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.70 (s, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN	34.5 (2xCH ₂), 46.5 (CH), 102.0 (OCH ₂ O), 107.7 (CH), 113.1 (CH), 115.3 (C), 131.2 (C), 147.5 (C), 147.8 (C).
IR (KBr)	2940 (C-O), 1500, 1240 (C-O), 1130, 860, 700 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	403 (9), 401 (M ⁺ , 25), 400 (21), 399 (24), 308 (42), 307 (80), 305 (38), 240 (16), 228 (99), 213 (18), 148 (15), 131 (34), 102 (54), 89 (30).

Análisis elemental $C_{10}H_9O_2Br_3$
 Calculado: C, 29.96; H, 2.26.
 Encontrado: C, 30.76; H, 2.37.

3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-1,2-dibromopropano (76)



A partir de 0.178 g (1 mmol) de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y 2 mmol de bromo, después de 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 12:1), se obtuvieron 0.178 g de **76** de una mezcla **76/77/78** 52:39:9, como un sólido blanco cristalino. Rendimiento global: 82%. P. f.: 76-77°C.

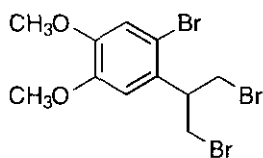
1H -RMN (CDCl₃) 3.06 (dd, 1H, $J = 14.4, 8.4$ Hz, CH₂), 3.62 (dd, 1H, $J = 14.4, 5.4$ Hz, CH₂), 3.74 (dd, 1H, $J = 10.5, 8.4$ Hz, CH₂), 3.83-3.88 (m, 1H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.45-4.54 (m, 1H, CH), 6.84 (s, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, CH).

^{13}C -RMN (CDCl₃) 37.2 (CH₂), 42.8 (CH₂), 51.3 (CH₂), 56.1 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 114.4 (CH), 114.5 (CH), 115.5 (C), 128.7 (C), 148.2 (C), 148.8 (C).

IR (KBr) 3020-2940, 2820 (C-O), 1410, 1265, 1220 (C-O), 1035, 670 (C-Br) cm⁻¹.

EM 421 (2), 420 (13), 419 (15), 418 (39), 417 (M⁺, 6), 416 (40), 414 (14), 231 (96), 229 (100).

Análisis elemental $C_{11}H_{13}O_2Br_3$
 Calculado: C, 31.69; H, 3.14.
 Encontrado: C, 31.82; H, 3.30.

2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-1,3-dibromopropano (77)

A partir de 0.178 g (1 mmol) de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y 2 mmol de bromo, después de 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 12:1), se obtuvieron 0.133 g de **77**, de una mezcla **76/77/78** 52:39:9, como un aceite incoloro. Rendimiento global: 82%.

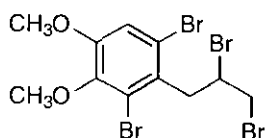
¹H-RMN 3.78 (d, 4H, $J = 6.0$ Hz, 2xCH₂), 3.82-3.87 (m, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (s, 1H, CH), 7.06 (s, 1H, CH). (CDCl₃)

¹³C-RMN 34.7 (2xCH₂), 46.3 (CH), 56.1 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 110.9 (CH), 114.8 (C), 115.7 (CH), 130.1 (C), 148.3 (C), 149.0 (C). (CDCl₃)

IR (CHCl₃) 3030, 2830, 1510, 1220 (C-O), 915 (C-O), 760, 670 (C-Br) cm⁻¹.

EM 421 (3), 420 (26), 419 (10), 418 (78), 417 (M⁺, 12), 416 (81), 414 (28), 325 (47), 323 (92), 321 (47), 244 (99), 242 (100), 231 (99), 229 (50).

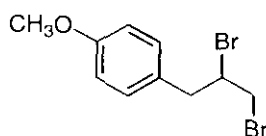
Análisis elemental C₁₁H₁₃O₂Br₃
 Calculado: C, 31.69; H, 3.14.
 Encontrado: C, 31.85; H, 3.34.

3-(2,6-dibromo-3,4-dimetoxifenil)-1,2-dibromopropano (78)

A partir de 0.178 g de 4-alil-1,2-dimetoxibenceno y 2 mmol de bromo, después de 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 12:1), se obtuvieron 0.031 g de **78**, de una mezcla **76/77/78** 52:39:9, como un sólido blanco cristalino. Rendimiento global: 82%. P.f.: 66-67°C.

¹H-RMN	3.13 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.0$ Hz, CH ₂), 3.72-3.78 (m, 2H, CH ₂), (CDCl ₃) 3.85-3.89 (m, 2H, CH ₂), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.48-4.55 (m, 1H, CH), 6.92 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN	37.2 (CH ₂), 44.9 (CH ₂), 50.4 (CH), 56.3 (OCH ₃), 60.3 (OCH ₃), (CDCl ₃) 114.9 (CH), 117.5 (C), 122.1 (C), 134.1 (C), 147.0 (C), 152.2 (C).
IR (CHCl ₃)	3080, 2900, 1870, 1045, 940 (C-O-C), 860-830 (C-O-C), 670 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	500 (9), 499 (4), 498 (34), 497 (7), 496 (M ⁺ , 51), 494 (36), 311 (51), 309 (100), 307 (55).
Análisis elemental	C ₉ H ₁₀ Br ₂ Calculado: C, 26.84; H, 2.46. Encontrado: C, 27.09; H, 2.51.

3-(4-metoxifenil)-1,2-dibromopropano (**69**)

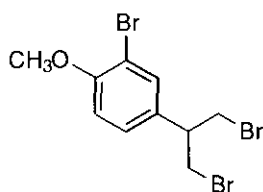


A partir de 0.445 g (3 mmol) de 4-alilanol, después de 2 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 0.383 g de **69**, de una mezcla **69/79** 43:57, como un aceite incoloro. Rendimiento global: 77%.

¹H-RMN	2.97 (dd, 1H, $J = 14.7, 7.2$ Hz, CH ₂), 3.41 (dd, 1H, $J = 14.7, 5.1$ Hz, CH ₂), 3.61 (dd, 1H, $J = 10.2, 9.3$ Hz, CH ₂), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.78-3.83 (m, 1H, CH ₂), 4.28-4.37 (m, 1H, CH), 6.87 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH), 7.21 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, CH).
¹³C-RMN	36.0 (CH ₂), 41.0 (CH ₂), 52.9 (CH), 55.3 (OCH ₃), 113.9 (2xCH), (CDCl ₃) 128.8 (C), 130.6 (2xCH), 158.8 (C).

IR (KBr)	3080, 2900, 1870, 1045, 940 (C-O-C), 860-830 (C-O-C), 670 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	310 (8), 309 (2), 308 (M ⁺ , 14), 307 (1), 122 (9), 121 (100), 77 (7).
Análisis elemental	C ₁₀ H ₁₂ OBr ₂ Calculado: C, 38.00; H, 3.93. Encontrado: C, 38.22; H, 3.85.

2-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,3-dibromopropano (79)

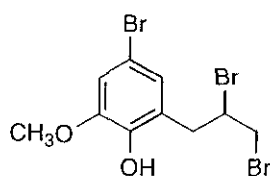


A partir de 0.445 g (3 mmol) de 4-alilanol, después de 2 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 0.508 g de **79**, de una mezcla **69/79** 43:57, como un aceite incoloro. Rendimiento global: 77%.

¹H-RMN	3.31 (q, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH), 3.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 6.3 Hz, CH ₂), 3.71 (dd, 2H, <i>J</i> = 10.8, 6.3 Hz, CH ₂), 3.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 6.3 Hz, CH ₂), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH), 7.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, CH), 7.41 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz, CH).
¹³C-RMN	35.1 (2xCH ₂), 47.9 (CH), 56.3 (OCH ₃), 111.9 (CH), 127.7 (CH), 132.3 (CH), 133.0 (C), 136.6 (C), 155.5 (C).
IR (CHCl₃)	3080, 2900, 1870, 1045, 940 (C-O-C), 860-830 (C-O-C), 670 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	391 (1), 390 (10), 389 (5), 388 (32), 387 (M ⁺ , 7), 386 (33), 385 (5), 384 (11), 295 (50), 293 (100), 291 (53), 214 (51), 212 (52), 199 (16).

Análisis elemental $C_{10}H_{11}OBr_3$
 Calculado: C, 31.26; H, 2.89.
 Encontrado: C, 31.44; H, 2.99.

3-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2-dibromopropano (83)



A partir de 0.493 g (3 mmol) de 2-alil-6-metoxifenol y 4 mmol de bromo, después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/ AcOEt 5:1), se obtuvieron 0.842 g (70%) de **83** como un sólido blanco cristalino. P. f.: 65-66°C.

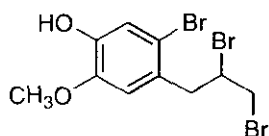
1H -RMN (CDCl₃) 3.01 (dd, 1H, $J = 14.1, 9.0$ Hz, CH₂), 3.55 (dd, 1H, $J = 14.1, 5.4$ Hz, CH₂), 3.71 (dd, 2H, $J = 10.8, 7.8$ Hz, CH₂), 3.80 (dd, 1H, $J = 7.8, 4.8$ Hz, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.49-4.58 (m, 1H, CH), 5.70 (s ancho, 1H, OH), 6.91 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH), 6.95 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH).

^{13}C -RMN (CDCl₃) 37.2 (CH₂), 37.5 (CH₂), 50.9 (CH), 56.3 (OCH₃), 111.1 (C), 113.1 (CH), 124.9 (C), 125.8 (CH), 143.0 (C), 146.9 (C).

IR (CHCl₃) 3460 (O-H), 1500, 1360, 1280, 1240, 1870, 1085, 990, 855, 770 (C-Br) cm⁻¹.

EM 407 (2), 406 (21), 405 (8), 404 (63), 402 (M⁺, 70), 400 (30), 324 (37), 322 (65), 320 (31), 242 (28), 241 217 (46), 215 (48), 162 (100), 148 (51), 147 (36), 121 (25), 91 (32).

Análisis elemental $C_{10}H_{11}O_2Br_3$
 Calculado: C, 30.53; H, 3.03.
 Encontrado: C, 30.31; H, 3.29.

2-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1,2-dibromopropano (84)

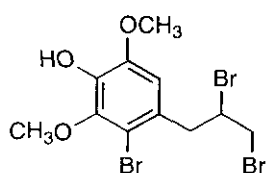
A partir de 0.493 g (3 mmol) de 4-alil-3-metoxifenol y 4 mmol de bromo, después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.727 g (80%) de **84** como un aceite incoloro.

¹H-RMN 3.05 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.0$ Hz, CH₂), 3.60 (dd, 1H, $J = 14.1, 5.4$ Hz, CH₂), 3.76 (dd, 2H, $J = 10.8, 3.3$ Hz, CH₂), 3.85 (dd, 1H, $J = 10.8, 3.3$ Hz, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (dd, 1H, $J = 9.3, 3.0$ Hz, CH), 4.25-4.57 (m, 1H, CH), 5.61 (s ancho, 1H, OH), 6.82 (s, 1H, CH), 7.12 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN 37.3 (CH₂), 42.9 (CH₂), 51.5 (CH), 56.2 (OCH₃), 113.9 (CH), (CDCl₃) 115.0 (C), 118.7 (CH), 128.1 (C), 145.7 (C), 145.8 (C).

IR (CHCl₃) 3530-3040 (O-H), 2850 (C-O), 1720, 1600, 1410, 1280, 1225 (C-OH), 1170, 1050, 830, 680 (C-Br) cm⁻¹.

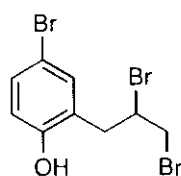
Análisis elemental C₁₀H₁₁O₂Br₃
 Calculado: C, 29.81; H, 2.75.
 Encontrado: C, 29.94; H, 3.03.

3-(2-bromo-4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1,2-dibromopropano (86)

A partir de 0.583 g (3 mmol) de 4-alil-2,6-dimetoxifenol, después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 15:1), se obtuvieron 0.794 g (81%) de como un aceite ligeramente amarillento.

¹H-RMN (CDCl ₃)	3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 9.7 Hz, CH ₂), 3.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz, CH ₂), 3.73 (dd, 2H, <i>J</i> = 10.8, 7.5 Hz, CH ₂), 3.82-3.94 (m, 1H, CH ₂), 3.91 (s, 6H, 2xOCH ₃), 4.47-4.56 (m, 1H, CH), 5.65 (s ancho, 1H, OH), 6.70 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	37.4 (CH ₂), 43.2 (CH ₂), 51.3 (CH), 56.5 (OCH ₃), 60.7 (OCH ₃), 109.9 (CH), 110.9 (C), 127.7 (C), 138.8 (C), 144.3 (C), 146.6 (C).
IR (CHCl ₃)	3530 (O-H), 3040-2950, 2850 (C-O), 1615, 1500, 1340, 1230 (C-OH), 1110, 860, 680 (C-Br) cm ⁻¹ .
EM	437 (2), 436 (14), 435 (6), 434 (M ⁺ , 42), 433 (7), 432 (44), 430 (15), 274 (40), 272 (41), 247 (97), 245 (100), 161 (16), 77 (21).
Análisis elemental	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ Br ₃ Calculado: C, 30.45; H, 3.25. Encontrado: C, 30.39; H, 3.21.

3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1,2-dibromopropano (87)



A partir de 0.403 g (3 mmol) de 2-alilfenol, después de 1.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.520 g (59%) de **87** como un sólido blanco cristalino. P. f.: 71-72°C.

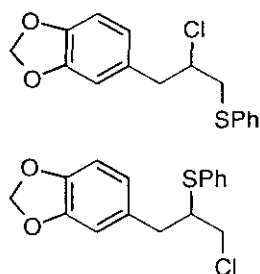
¹H-RMN (CDCl ₃)	3.01 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 8.7 Hz, CH ₂), 3.57 (dd, 1H, <i>J</i> = 14.1, 4.8 Hz, CH ₂), 3.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 8.4 Hz, CH ₂), 3.86 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 4.5 Hz, CH ₂), 4.47-4.55 (m, 1H, CH), 5.05 (s, 1H, OH), 6.67 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH), 7.27 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, CH), 7.32 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	37.0 (CH ₂), 37.7 (CH ₂), 51.2 (CH), 112.5 (C), 117.2 (CH), 126.3 (C), 131.2 (CH), 134.1 (CH), 153.1 (C).

IR (KBr)	3460 (O-H), 1560, 1085, 780 (C-Br) cm^{-1} .
EM	377 (2), 376 (16), 375 (5), 374 (52), 373 (M^+ , 6), 372 (52), 294 (23), 292 (44), 290 (22), 211 (150), 197 (19), 187 (92), 185 (95), 135 (28), 132 (100), 131 (34), 118 (32).
Análisis elemental	$\text{C}_9\text{H}_9\text{OBr}_3$ Calculado: C, 28.49; H, 2.43. Encontrado: C, 28.68; H, 2.25.

IV.2.4. Otras reacciones de adición electrófila al doble enlace del safrol

[2-cloro-3-(3,4-metilendioxi)fenilpropil]feniltioéter (89) y [1-cloro-3-(3,4-metilendioxi)fenil]-2-propilfeniltioéter (90)

Sobre una suspensión de *N*-clorosuccinimida (0.481 g, 3.6 mmol) en 10 ml de CHCl_3 , a 0°C , se añadió, gota a gota, tiofenol (0.397 g, 3.6 mmol). A la suspensión resultante se añadieron 0.487 g (3 mmol) de safrol, dejando después que alcanzara la t.a. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 12 h, tras las cuales se añadieron 5 ml de disolución saturada de NaCl y se decantó la fase acuosa, que se extrajo con CHCl_3 (3x5ml). La fase orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaCl, y se secó (MgSO_4). Una vez eliminado el disolvente a vacío se obtuvieron 1.5 g de un aceite anaranjado que fue purificado por cromatografía en gel de sílice.



A partir de 0.487 g (3 mmol) de safrol, después de 12 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.790 g (86%) de un aceite amarillento, mezcla de los dos productos, **89** y **90**, que resultaron imposibles de separar en todas las condiciones ensayadas.

Isómero mayoritario

¹H-RMN (CDCl₃) 2.93 (dd, 1H, *J* = 14.1, 7.8 Hz, CH₂), 3.16 (dd, 1H, *J* = 14.1, 7.8 Hz, CH₂), 3.26 (dd, 1H, *J* = 14.4, 4.8 Hz, CH₂), 3.32 (dd, 1H, *J* = 13.8, 6.0 Hz, CH₂), 4.04-4.13 (m, 1H, CH), 6.62-7.50 (m, 8H, 8xCH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 41.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 61.3 (CH), 101.0 (OCH₂O), 108.2 (CH), 109.9 (CH), 122.7 (CH), 126.9 (CH), 129.2 (2xCH), 130.1 (2xCH), 130.7 (C), 132.5 (CH), 134.9 (C), 146.5 (C), 147.7 (C).

IR (CHCl₃) 3040, 1625, 1440, 1365, 1260, 1045, 920 (C-O-C) cm⁻¹.

Isómero minoritario

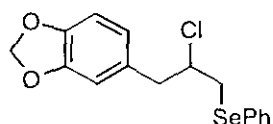
¹H-RMN (CDCl₃) 2.84 (dd, 1H, *J* = 14.1, 6.6 Hz, CH₂), 3.16 (dd, 1H, *J* = 13.8, 5.4 Hz, CH₂), 3.41-3.48 (m, 1H, CH), 3.52 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 3.64 (dd, 1H, *J* = 10.2, 3.3 Hz, CH₂), 5.82 (s, 2H, OCH₂O), 6.62-7.50 (m, 8H, 8xCH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 37.1 (CH₂), 46.3 (CH₂), 51.8 (CH), 101.0 (OCH₂O), 108.2 (CH), 109.7 (CH), 122.5 (CH), 126.9 (2xCH), 127.7 (CH), 129.2 (2xCH), 131.3 (C), 133.6 (C), 146.5 (C), 147.6 (C).

IR (CHCl₃) 3040, 1625, 1440, 1365, 1260, 1045, 920 (C-O-C) cm⁻¹.

2-cloro-3-fenilselenil-3-(3,4-metilendioxi)fenilpropano (91)

Sobre una disolución de safrol (0.324 g, 2 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro se añadieron 0.055 g (0.4 mmol) de K_2CO_3 . A la suspensión resultante, a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añadió cloruro de fenilselenilo (0.498 g, 2.6 mmol), dejando después que alcanzara la t.a. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h, tras las cuales se añadieron 5 ml de disolución saturada de NaCl y se decantó la fase acuosa, que se extrajo con CHCl_3 (3x5ml). La fase orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaCl, y se secó (MgSO_4). Una vez eliminado el disolvente a vacío se obtuvieron 0.890 g de un aceite amarillo intenso que fue purificado por cromatografía en gel de sílice.



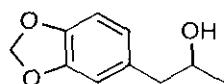
A partir de 0.324 g (2 mmol) de safrol, después de 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/ AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.444 g (63%) de **91** como un aceite amarillento.

- $^1\text{H-RMN}$** (CDCl₃) 2.18 (dd, 1H, $J = 14.3, 8.1$ Hz, CH₂), 3.17 (dd, 1H, $J = 12.8, 8.1$ Hz, CH₂), 3.28 (dd, 1H, $J = 14.3, 5.1$ Hz, CH₂), 3.32 (dd, 1H, $J = 12.9, 5.1$ Hz, CH₂), 4.08-4.19 (m, 1H, CH), 6.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.64 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.8$ Hz, CH₂), 6.68 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, CH), 6.74 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH), 7.25-7.29 (m, 3H, 3xCH), 7.50-7.53 (m, 2H, 2xCH).
- $^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl₃) 35.0 (CH₂), 42.8 (CH₂), 62.3 (CH), 100.9 (OCH₂O), 109.8 (CH), 122.6 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (C), 129.2 (2xCH), 129.3 (CH), 130.8 (C), 131.5 (C), 133.1 (2xCH), 146.5 (C).
- IR** (CHCl₃) 3080, 2900, 1870, 1045, 940 (C-O-C), 860-830 (C-O-C), 670 (C-Cl) cm⁻¹.
- EM** 356 (1), 355 (1), 354 (M⁺, 2), 353 (1), 352 (5), 351 (5), 350 (22), 348 (11), 215 (16), 183 (28), 161 (15), 135 (100), 77 (28).

Análisis elemental C₁₆H₁₅O₂ClSe
 Calculado: C, 54.33; H, 4.27.
 Encontrado: C, 54.49; H, 4.32.

1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propanol (92)

Sobre una disolución de Hg(AcOEt)₂ (0.956 g, 3.0 mmol) en 10 ml de un mezcla THF/H₂O 4:1 a t.a., se añadió safrol (0.487 g, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h, y se añadieron 3 ml de disolución de NaOH 3 M. Cuando se produjo la precipitación del Hg presente en el medio, se añadieron 3 ml de disolución de NaBH₄ 0.5 M en disolución de NaOH 3 M. Después de agitar la mezcla durante 30 min. más, se decantó la fase acuosa, que se extrajo con Et₂O (3x5ml). La fase orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaCl, y se secó (MgSO₄). Tras eliminar el disolvente a vacío se obtuvo el crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en gel de sílice.



A partir de 0.487 g (3 mmol) de safrol, después de 0.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.260 g (48%) de **92** como un aceite amarillento.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.56 (s ancho, 1H, OH), 2.59 (dd, 1H, *J* = 13.5, 7.8 Hz, CH₂), 2.72 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.8 Hz, CH₂), 3.91-4.01 (m, 1H, CH), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 6.66 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.5 Hz, CH), 6.71 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, CH), 6.76 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 22.7 (CH₃), 45.4 (CH₂), 68.9 (CH), 100.9 (OCH₂O), 108.3 (CH), 109.1 (CH), 122.3 (CH), 132.3 (C), 146.2 (C), 147.2 (C), 147.7 (C).

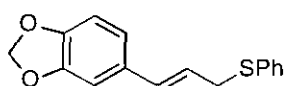
IR (CHCl₃) 3080 (O-H), 2900, 1610, 940 (C-O-C), 860-830 (C-O-C), cm⁻¹.

EM 180 (M⁺, 18), 179 (24), 163 (50), 162 (15), 149 (100), 136 (36), 135 (88), 123 (20), 105 (25), 97 (35), 85 (27), 83 (41), 81 (28).

Análisis elemental C₁₀H₁₂O₃
 Calculado: C, 66.65; H, 6.71.
 Encontrado: C, 66.57; H, 6.54.

3-(3,4-metilendioxi)fenil-2-etenil-1-feniltioéter (93)

Sobre una disolución de la mezcla **89/90** (0.200 g, 0.65 mmol) en 3 ml de benceno anhidro a t.a., se añadieron 2 ml de DBU. La mezcla de reacción se agitó a *reflujo* durante 3 h, tras las cuales se añadieron 2 ml de agua. Una vez decantada la fase acuosa, la orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl. Después de secarse (MgSO₄), se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose un crudo de reacción que fue purificado por cromatografía en gel de sílice.



A partir de 0.200 g de una mezcla **89/90**, después de 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 0.110 g (63%) de **93** como un aceite ligeramente anaranjado.

¹H-RMN (CDCl₃) 3.68 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.2 Hz, CH), 5.95 (s, 2H, OCH₂O), 6.07 (dt, 2H, *J* = 15.8, 7.3 Hz, CH=), 6.33 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, CH=), 6.61-7.44 (m, 7H, 7xCH), 6.86 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 37.1 (CH₂), 101.0 (OCH₂O), 115.7 (CH), 108.2 (CH), 120.9 (CH), 123.2 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 132.4 (CH), 135.9 (C), 136.6 (C), 147.2 (C), 147.9 (C).

IR (CHCl₃) 2920, 2400, 1605 (C=C), 1500, 1370, 1215 (C-O-C), 930, 670 (C-S) cm⁻¹.

EM 271 (6), 270 (M⁺, 25), 269 (10), 162 (15), 161 (100), 135 (41),
131 (99), 109 (15), 103 (64), 77 (43).

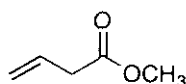
Análisis elemental C₁₆H₁₄O₂S
Calculado: C, 71.09; H, 5.22.
Encontrado: C, 71.30; H, 5.35.

IV.3. CONSTRUCCION DEL SISTEMA DE 1-TETRALONA

IV.3.1. Síntesis de los ésteres metílicos 95-110

But-3-enoato de metilo (94)

Sobre una suspensión de carbonato potásico (3.20 g, 23 mmol) en acetona (30 ml) se añadió ácido vinilacético (1.60 g, 19 mmol). Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante unos minutos, se enfrió a 0°C y se añadió, gota a gota, yoduro de metilo (2.64 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 h a esta temperatura. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la suspensión obtenida se filtró sobre celita a presión reducida. La mayor parte del disolvente presente en el filtrado se eliminó a vacío, llegándose a un crudo que se purificó a su vez por destilación a presión atmosférica.



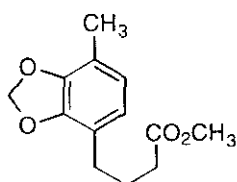
A partir de 1.60 g de ácido vinilacético, tras 6 h de reacción a reflujo de acetona y purificación por destilación a presión atmosférica se obtuvieron 1.43 g (77%) de **94** como un líquido incoloro. P.eb.: 104-106°C (760 mm Hg).

¹H-RMN	3.11 (dt, 2H, $J = 6.9, 1.3$ Hz, CH ₂), 3.72 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.18 (CDCl ₃) (dm, 2H, =CH ₂), 5.82-6.02 (m, 1H, =CH).
¹³C-RMN	18.6 (CH ₂), 51.5 (CO ₂ CH ₃), 118.1 (CH ₂ =), 130.7 (=CH-), 171.5 (CDCl ₃) (C=O).
IR (CHCl ₃)	1745 (C=O), 1650 (C=C) cm ⁻¹ .
EM	100 (M ⁺ , 20), 69 (17), 59 (70), 41 (100), 39 (66).

Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki

Sobre una suspensión de metóxido sódico (3 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.03 mmol) en 3 ml de THF anhidro, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añadieron el arilbromuro correspondiente (1 mmol) disuelto en 0.5 ml de THF anhidro y una disolución de 4-(9-BBN)butanoato de metilo, preparada a partir de 9-BBN (disolución comercial 0.5 N en THF) (1.1 mmol) y but-3-enoato de metilo (**94**) (1.1 mmol), y después de haberse agitado durante 3 h. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a reflujo hasta desaparición del producto de partida, tras lo cual se dejó enfriar lentamente. Después de añadir agua destilada (2 ml) y decantar la fase acuosa, se extrajo ésta con Et₂O. La fase orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄). Una vez eliminado el disolvente por destilación a vacío, los crudos de reacción obtenidos se purificaron por cromatografía en gel de sílice.

4-(4-Metil-2,3-metilendioxfenil)butanoato de metilo (95a)



A partir de 0.215 g de **62a**, después de 3.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 5:1) se obtuvieron 0.165 g (70%) de **95a** como un aceite ligeramente amarillento.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.94 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.34 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.59 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 3.66 (s, 3H, CH₃), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 6.56 (s, 1H, CH), 6.57 (s, 1H, CH).

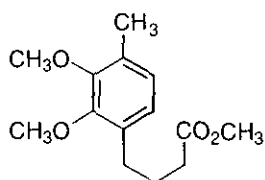
¹³C-RMN (CDCl₃) 14.4 (CH₃), 24.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 51.4 (CO₂CH₃), 100.3 (OCH₂O), 116.9 (C), 120.1 (C), 122.1 (CH), 123.2 (CH), 144.9 (C), 145.2 (C), 173.9 (C=O).

IR (CHCl₃) 2800 (O-C-O), 1745 (C=O) cm⁻¹.

EM 236 (M⁺, 5), 83(28), 81 (26), 71 (46), 69 (45), 67 (22), 57 (100), 56 (20), 55 (70).

Análisis elemental C₁₃H₁₆O₄
 Calculado: C, 66.09; H, 6.83.
 Encontrado: C, 66.21; H, 6.99.

4-(4-Metil-2,3-dimetoxifenil)butanoato de metilo (95b)



A partir de 0.231 g de **62b**, tras 3 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 4:1) se obtuvieron 0.171 g (68 %) de **95b** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.91 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.36 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.62 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.67 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (sistema AB, 2H, 2xCH).

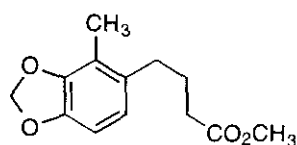
¹³C-RMN (CDCl₃) 15.7 (CH₃), 25.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 51.5 (CO₂CH₃), 59.9 (OCH₃), 60.4 (OCH₃), 124.5 (CH), 125.4 (CH), 130.2 (C), 133.0 (C), 151.1 (C), 151.3 (C), 174.03 (C=O).

IR (CHCl₃) 1750 (C=O).

EM 236 (M⁺, 5), 83 (28), 81 (26), 71 (46), 69 (45), 67 (22), 57 (100), 56 (20), 55 (70).

Análisis elemental C₁₄H₂₀O₄
 Calculado: C, 66.65; H, 7.99.
 Encontrado: C, 66.77; H, 7.72.

4-(2-Metil-3,4-metilendioxfenil)butanoato de metilo (96a)



Partiendo de 0.215 g de **63a**, después de 5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2), se llegó a 0.181 g (72%) de **96a** como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 1.84 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.35 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 2.56 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 6.59 (s, 2H, 2xCH).

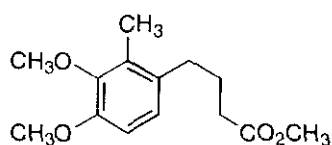
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃) 11.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 51.9 (CO₂CH₃), 100.9 (OCH₂O), 105.9 (CH), 118.1 (C), 121.9 (CH), 134.2 (C), 145.4 (C), 146.6 (C), 174.3 (C=O).

IR (CHCl₃) 2785 (O-C-O), 1745 (C=O) cm⁻¹.

EM 236 (M⁺, 28), 162 (42), 149 (100), 91(22), 65 (21).

Análisis elemental C₁₃H₁₆O₄
 Calculado: C, 66.09; H, 6.83.
 Encontrado: C, 65.86; H, 6.76.

4-(2-Metil-3,4-dimetoxifenil)butanoato de metilo (96b)

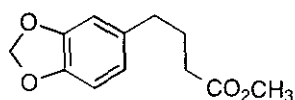


A partir de 0.231 g de **63b**, después de 4.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2) se obtuvieron 0.46 g (87%) de **96b** como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 1.87 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.37 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.58 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CH), 6.84 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl ₃)	11.8 (CH ₃), 25.7 (CH ₂), 32.5 (CH ₂), 33.7 (CH ₂), 51.6 (CO ₂ CH ₃), 55.8 (OCH ₃), 60.3 (OCH ₃), 109.4 (CH), 124.3 (CH), 130.4 (C), 133.0 (C), 147.4 (C), 151.1 (C), 172.1 (C=O).
IR (CDCl ₃)	1255 (C-O-C), 1740 (C=O) cm ⁻¹ .
EM	252 (M ⁺ , 58), 212 (14), 178 (25), 165 (100), 91 (19), 77 (16).
Análisis elemental	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ Calculado: C, 66.65; H, 7.99. Encontrado: C, 66.56; H, 7.84.

4-(3,4-metilendioxi)fenilbutanoato de metilo (97)

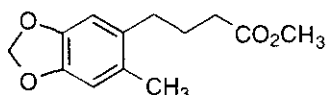


A partir de 0.201 g de 1-bromo-3,4-metilendioxi-benceno, después de 5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂), se obtuvieron 0.144 g (65%) de **97** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.88 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 2.29 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 2.55 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 3.64 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 5.90 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, CH), 6.65 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz, CH), 6.70 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	26.8 (CH ₂), 33.3 (CH ₂), 34.9 (CH ₂), 51.6 (CO ₂ CH ₃), 100.9 (OCH ₂ O), 108.2 (CH), 109.0 (CH), 121.3 (CH), 135.3 (C), 145.8 (C), 147.7 (C), 174.0 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3040, 2690, 1740 (C=O), 1450, 1150 (C-O), 950 (O-C-O), 865, 675 cm ⁻¹ .
EM	222 (M ⁺ , 40), 221 (16), 148 (100), 136 (26), 135 (74), 77 (52), 71 (32), 69 (39), 57 (49), 55 (53), 51 (48) cm ⁻¹ .

Análisis elemental $C_{12}H_{14}O_4$
 Calculado: C, 64.85; H, 6.35.
 Encontrado: C, 64.81; H, 6.42.

4-(2-metil-4,5-metilendioxi)butanoato de metilo (98)



A partir de 0.215 g (1 mmol) de 2-bromo-4,5-metilendioxitolueno, tras 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2), se obtuvieron 0.172 g (73%) de **98** como un aceite ligeramente amarillento.

1H -RMN (CDCl₃) 1.86 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.22 (s 3H, CH₃), 2.36 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.54 (t, 2H, CH₂), 3.57 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.77 (s, 2H, OCH₂O), 6.51 (s, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, CH).

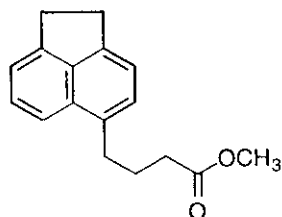
^{13}C -RMN (CDCl₃) 19.2 (CH₃), 25.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.6 (CH₂), 51.6 (CO₂CH₃), 100.7 (OCH₂O), 109.3 (CH), 110.5 (2xC+CH), 128.8 (C), 132.6, 145.7 (C), 174.0 (C=O).

IR (CHCl₃) 2960, 1740 (C=O), 1170 (-CO), 925 (O-C-O) cm⁻¹.

EM 236 (M⁺, 39), 162 (41), 149 (100), 91 (20), 77 (16).

Análisis elemental $C_{13}H_{16}O_4$
 Calculado: C, 66.09; H, 6.83.
 Encontrado: C, 66.12; H, 7.01.

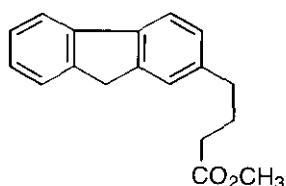
4-(5-acenaftenil)butanoato de metilo (99)



A partir de 0.233 g (1 mmol) de 5-bromoacenafteno, después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2), se obtuvieron 0.173 g (68%) de **99** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.09 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 2.42 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 3.06 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 3.34-3.45 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.70 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH), 7.24 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH), 7.48 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, CH), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	26.0 (CH ₂), 30.0 (CH ₂), 30.7 (CH ₂), 31.5 (CH ₂), 33.7 (CH ₂), 51.6 (CO ₂ CH ₃), 119.1 (CH), 119.2 (CH), 119.4 (CH), 127.7 (2xCH), 130.5 (C), 133.4 (C), 139.7 (C), 144.4 (C), 146.6 (C), 174.2 (C=O).
IR (CHCl ₃)	2950, 1740 (C=O), 1450, 1165 (C-O), 850 cm ⁻¹ .
EM	254 (M ⁺ , 64), 223 (9), 196 (17), 181 (19), 180 (48), 167 (100), 165 (47), 152 (34).
Análisis elemental	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ Calculado: C, 80.28; H, 7.13. Encontrado: C, 79.96; H, 7.32.

4-(2-fluorenil)butanoato de metilo (100)



A partir de 0.245 g de 2-bromofluoreno, después de 4.5 h de reacción y purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (CH₂Cl₂), se obtuvieron 0.202 g (76%) de **100** como un sólido amarillo. P. f.: 64-65°C.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.00 (q, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 2.36 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 2.72 (t, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH ₂), 3.66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 3.86 (s, 2H, CH ₂), 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.26 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.35 (m, 1H, CH), 7.32-7.37 (s, 1H, CH), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH).
--	--

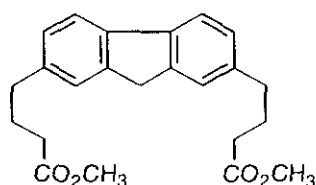
¹³C-RMN 26.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 35.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 51.5 (CO₂CH₃),
(CDCl₃) 119.6 (CH), 119.7 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (CH),
126.7 (CH), 127.1 (CH), 139.7 (C), 140.1 (C), 141.6 (C), 143.1
(C), 143.5 (C), 174.0 (C=O).

IR (KBr) 2960, 1740 (C=O), 1160 (C-O) cm⁻¹.

EM 267 (17), 266 (M⁺, 90), 234 (23), 192 (100), 191 (25), 179 (84),
178 (52), 165 (22).

Análisis elemental C₁₈H₁₈O₂
Calculado: C, 81.17; H, 6.81.
Encontrado: C, 81.25; H, 6.93.

2,7-fluorenodibutanoato de dimetilo (101)



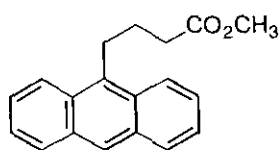
A partir de 0.324 g de 2,7-dibromofluoreno, después de 4 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.266 g (70%) de **101** como un sólido amarillento. P. f.: 78-80°C.

¹H-RMN 2.00 (q, 4H, *J* = 7.5 Hz, 2xCH₂), 2.36 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, 2xCH₂),
(CDCl₃) 2.72 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, 2xCH₂), 3.67 (s, 6H, 2xCO₂CH₃), 3.83 (s,
2H, CH₂), 7.17 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2xCH), 7.34 (s, 2H, 2xCH),
7.65 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, 2xCH).

¹³C-RMN 26.7 (2xCH₂), 33.4 (2xCH₂), 35.2 (2xCH₂), 36.7 (CH₂), 51.5
(CDCl₃) (2xCO₂CH₃), 119.4 (2xC), 125.1 (2xCH), 127.0 (2xCH), 139.6
(2xCH), 139.7 (2xC), 143.5 (2xC), 174.0 (2xC=O).

IR (KBr) 3000-2920, 2860, 1735 (C=O), 1440, 1175 (C-O), 825 cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₃H₂₆O₄
Calculado: C, 75.38; H, 7.15.
Encontrado: C, 75.86; H, 7.12.

4-(9-antraceni)butanoato de metilo (102)

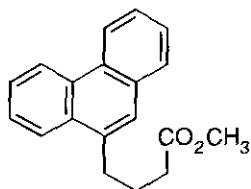
A partir de 0.257 g de 9-bromoantraceno después de 6 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2) se obtuvieron 0.264 g (95%) de **102** como un sólido amarillo . P. f.: 73-75°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 2.07-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.51 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 3.60-3.66 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.43 (ddd, 2H, $J = 8.1, 6.6, 1.5$ Hz, 2xCH), 7.50 (ddd, 2H, $J = 8.7, 6.9, 1.5$ Hz, 2xCH), 7.97 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, CH), 8.25 (s, 1H, CH), 8.30 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃) 26.0 (CH₂), 27.1 (CH₂), 33.9 (CH₂), 51.6 (CO₂CH₃), 124.3 (2xCH), 124.9 (2xCH), 125.6 (2xCH), 126.0 (CH), 129.2 (2xCH), 129.7 (2xC), 131.6 (2xC), 133.9 (C), 173.9 (C=O).

IR (KBr) 3030, 1735 (C=O), 1450, 1165 (C-O), 930-890, 745 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₉H₁₈O₂
 Calculado: C, 81.99; H, 6.52.
 Encontrado: C, 81.86; H, 6.62.

4-(9-fenantrenil)butanoato de metilo (103)

A partir de 0.257 g de 9-bromofenantreno después de 10 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2).se obtuvieron 0.200 g (72%) de **78** como un sólido blanco. P. f.: 87-88°C.

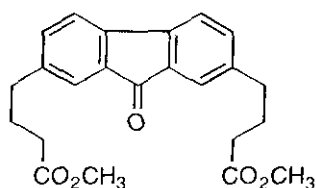
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 2.13 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.44 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 3.12 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.55 (s, 1H, CH), 7.56-7.64 (m, 4H, 4xCH), 7.78-7.81(m, 1H, CH), 8.09-8.12 (m, 1H, CH), 8.60-8.72 (m, 2H, 2xCH).

^{13}C -RMN 25.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 33.7 (CH_2), 51.6 (CO_2CH_3), 122.5 (DMSO) (CH), 123.3 (CH), 124.4 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (2xCH), 128.1 (CH), 129.8 (C), 130.8 (C), 131.1 (C), 131.8 (CH), 174.5 (C=O).

IR (KBr) 2950 (COO-H), 1740 (C=O), 1435, 1150, 860 cm^{-1} .

Análisis elemental $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$
 Calculado: C, 81.99; H, 6.52.
 Encontrado: C, 82.15; H, 6.76.

2,7-fluoren-9-ona-dibutanoato de dimetilo (104)



A partir de 0.338 g de 2,7-dibromofluoreno después de 6 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 10:1), se obtuvieron 0.118 g (31%) de **104** como un aceite anaranjado.

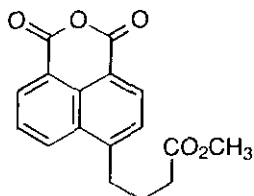
^1H -RMN 1.97 (q, 4H, $J = 7.5$ Hz, 2x CH_2), 2.35 (t, 4H, $J = 7.5$ Hz, 2x CH_2), (CDCl₃) 2.68 (t, 4H, $J = 7.5$ Hz, 2x CH_2), 3.68 (s, 6H, 2x CO_2CH_3), 7.48 (s, 2H, 2xCH), 7.28-7.60 (m, 4H, 4xCH).

^{13}C -RMN 22.0 (2x CH_2), 26.4 (2x CH_2), 32.0 (2x CH_2), 71.0 (2x CO_2CH_3), (DMSO) 120.5 (2xC), 121.5 (2xC), 124.6 (2xC), 127.5 (2xC), 135.1 (2xC), 137.1 (2xC), 173.6 (CO_2CH_3), 173.7 (CO_2CH_3), 192.5 (C=O).

IR (KBr) 2950, 1740 (C=O), 1720 (C=O), 1435, 1150, 860 cm^{-1} .

Análisis elemental $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$
 Calculado: C, 72.61; H, 6.36.
 Encontrado: C, 72.54; H, 6.42.

4-(4-1,8-anhídrido-naftalenil)butanoato de metilo (105)



A partir de 0.277 g de anhídrido 4-bromo-1,8-naftálico, después de 4.5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2) se obtuvieron 0.111 g (37%) de **105** como un aceite amarillento.

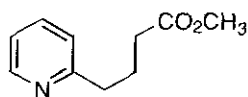
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 2.11 (m, 2H, CH₂), 2.50 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂), 3.27 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.67 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.7, 7.5$ Hz, CH), 8.53 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 8.60 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.1$ Hz, CH), 8.60-8.72 (m, 2H, 2xCH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO) 25.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.7 (CH₂), 51.8 (CO₂CH₃), 117.1 (C), 119.2 (C), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 130.5 (C), 130.7 (C), 131.8 (CH), 133.2 (CH), 133.4 (CH), 147.8 (C), 160.5 (OC=O), 160.8 (OC=O), 173.5 (C=O).

IR (KBr) 2950, 1740 (C=O), 1435, 1150 cm^{-1} .

Análisis elemental C₁₇H₁₄O₅
 Calculado: C, 68.45; H, 4.73.
 Encontrado: C, 68.25; H, 4.87.

4-(2-Piridil)butanoato de metilo (106)



A partir de 0.158 g de 2-bromopiridina, después de 4 h de reacción a reflujo y 10 h más a t.a. y purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2) se obtuvieron 0.105 g (59%) de **106** como un aceite anaranjado.

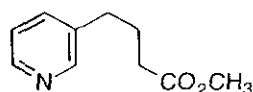
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 2.08 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.38 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.84 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.12 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.16 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 7.60 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.2, 2.1$ Hz, CH), 8.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH).

¹³C-RMN 24.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 37.2 (CH₂), 51.4 (CO₂CH₃), 121.2 (CDCl₃) (CH), 122.8 (CH), 136.4 (CH), 149.1 (CH), 160.9 (C), 173.8 (C=O).

IR (CHCl₃) 3360, 1740 (C=O), 1600 (C=N), 1260-1155 (C-N), 770 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₀H₁₃O₂N
 Calculado: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82.
 Encontrado: C, 67.21; H, 7.59; N, 7.51.

4-(3-Piridil)butanoato de metilo (107)



A partir de 0.158 g de 3-bromopiridina después de 3.5 h de reacción a reflujo y 12 h más a t.a. y purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) se obtuvieron 0.110 g (62%) de **107** como un aceite amarillo.

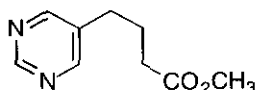
¹H-RMN 1.97 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.36 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 2.66 (CDCl₃) (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.13 (dd, 1H, *J* = 7.5, 4.8 Hz, CH), 7.51 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, CH), 8.45 (s, 1H, CH), 8.46 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, CH).

¹³C-RMN 26.2 (CH₂), 32.3 (CH₂), 33.2 (CH₂), 51.6 (CO₂CH₃), 123.4 (CDCl₃) (CH), 135.9 (CH), 136.6 (CH), 147.5 (CH), 149.9 (C), 173.6 (C=O).

IR (KBr) 3030-2960, 1740 (C=O), 1585 (C=N), 1225 (C-N), 1040 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₀H₁₃O₂N
 Calculado: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82.
 Encontrado: C, 67.16; H, 7.25; N, 8.09.

4-(5-Pirimidinil)butanoato de metilo (108)



A partir de 0.159 g de 5-bromopirimidina después de 4.5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 3:2) se obtuvieron 0.570 g (32%) de **108** como un aceite amarillento.

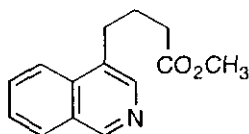
¹H-RMN (CDCl₃) 1.99 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.39 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 8.66 (s, 2H, 2xCH), 9.14 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 25.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 51.7 (CO₂CH₃), 134.7 (C), 156.6 (2xCH), 156.7 (CH), 173.2 (C=O).

IR (CHCl₃) 3040-2940, 1745 (C=O), 1575 (C=N), 1450, 1430 cm⁻¹.

Análisis elemental C₉H₁₂O₂N₂
 Calculado: C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55.
 Encontrado: C, 60.11; H, 6.67; N, 15.72.

4-(4-isoquinolina)butanoato de metilo (110)



A partir de 0.208 g de 4-bromoisoquinolina después de 4 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 3:1) se obtuvo **110** como un aceite ligeramente amarillento (0.100 g, 43%).

¹H-RMN (CDCl₃) 2.08 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.07 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.61 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, CH), 7.75 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, CH), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, CH), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 8.37 (d, 1H, CH), 9.14 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN 25.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 34.5 (CH₂), 51.6 (CO₂CH₃), 122.9 (CDCl₃) (CH), 127.0 (CH), 128.4 (CH, C), 130.5 (CH), 130.7 (C), 134.7 (C), 142.4 (CH), 151.3 (CH), 173.7 (C=O).

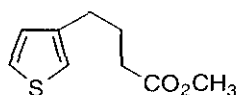
IR (KBr) 3020-2960, 1735 (C=O), 1630 (C=N), 1445, 1225, 920 cm⁻¹.

Análisis C₁₄H₁₅O₂N

elemental Calculado: C, 73.34; H, 6.59; N, 6.11.

Encontrado: C, 73.51; H, 6.64; N, 6.38.

4-(3-Tiofenil)butanoato de metilo (109)



A partir de 0.163 g de 3-bromotiofeno después de 5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) se obtuvieron 0.970 g (53%) de **109** como un aceite amarillento.

¹H-RMN 1.096 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 2.34 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), (CDCl₃) 2.68 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 3.67 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.94 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH), 6.95 (s, 1H, CH), 7.25 (m, 1H, CH).

¹³C-RMN 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 33.4 (CH₂), 51.5 (CO₂CH₃), 120.5 (CDCl₃) (CH), 125.4 (CH), 128.1 (CH), 141.7 (C), 173.9 (C=O).

IR (KBr) 3120, 1740 (C=O), 1540, 1450, 1175, 850 cm⁻¹.

Análisis C₉H₁₂O₂S

elemental Calculado: C, 58.67; H, 6.56.

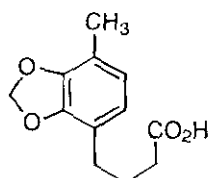
Encontrado: C, 58.41; H, 6.69.

IV.3.2. Síntesis de los ácidos carboxílicos 111, 112, 114-121

Procedimiento general de hidrólisis de los ésteres metílicos

Sobre una suspensión de hidróxido potásico (4 mmol para el éster **101** y 2 mmol para todos los demás) en etanol destilado (4 ml), a t.a., se añadió el butanoato de metilo correspondiente (1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta la desaparición del éster de partida. El disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, obteniéndose un sólido que se disolvió en la menor cantidad posible de agua destilada. Esta disolución se aciduló con AcOH glacial hasta la aparición de un precipitado que fue filtrado a vacío y lavado repetidamente con agua destilada. Se obtuvieron así los ácidos, algunos de los cuales fueron purificados por recristalización.

Acido 4-(4-metil-2,3-metilendioxfenil)butanoico (111a)

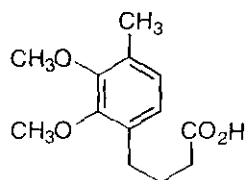


A partir de 0.236 g de **95a**, después de 2.5 h de reacción se obtuvieron 0.177 g (80%) de **111a** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación.

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.95 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH ₂), 2.20 (s, 3H, CH ₃), 2.38 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH ₂), 2.61 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH ₂), 5.92 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.58 (sistema AB, 2H, 2xCH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	14.4 (CH ₃), 24.5 (CH ₂), 28.5 (CH ₂), 33.2 (CH ₂), 100.3 (OCH ₂ O), 117.0 (C), 119.9 (C), 122.1 (CH), 123.2 (CH), 144.9 (C), 145.2 (C), 179.7 (C=O).
IR (KBr)	2980-2940, 1730 (C=O), 1430, 1260 cm ⁻¹ .
EM	252 (M ⁺ , 58), 212 (14), 178 (25), 165 (100), 91 (19), 77 (16).

Análisis elemental $C_{12}H_{14}O_4$
 Calculado: C, 64.85; H, 6.35.
 Encontrado: C, 65.00; H, 6.24.

Acido 4-(4-metil-2,3-dimetoxifenil)butanoico (111b)



A partir de 0.252 g de **95b**, tras 4 h de reacción y purificación por recristalización en H_2O , se obtuvieron 0.203 g (85%) de **111b** como un sólido blanco.

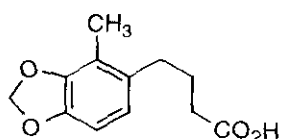
1H -RMN (CDCl₃) 1.92 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.64 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 3.82 (s, 2H, OCH₃), 3.84 (s, 2H, OCH₃), 6.79 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 6.83 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH).

^{13}C -RMN (CDCl₃) 15.7 (CH₃), 24.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 59.9 (OCH₃), 60.3 (OCH₃), 124.6 (C), 125.5 (C), 130.3 (C), 132.9 (C), 151.2 (C), 151.3 (C), 179.6 (C=O).

IR (KBr) 2960 (COO-H), 1775 (C=O).

Análisis elemental $C_{13}H_{18}O_4$
 Calculado: C, 63.53; H, 7.61.
 Encontrado: C, 63.29; H, 7.88.

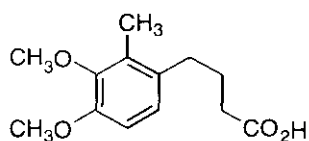
Acido 4-(2-metil-3,4-metilendioxfenil)butanoico (112a)



A partir de 0.236 g de **96a**, tras 2.5 h de reacción y purificación por recristalización en H_2O , se obtuvieron 0.213 g (96%) de **112a** como un sólido blanco. P. f.: 123-124°C.

¹H-RMN	1.84 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 2.37 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 2.57 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 5.90 (s, 2H, CH ₂), 6.58 (s, 2H, 2xCH), 10.3 (s, 1H, CO ₂ H).
¹³C-RMN	11.5 (CH ₃), 25.5 (CH ₂), 31.9 (CH ₂), 33.6 (CH ₂), 100.7 (CDCl ₃) (OCH ₂ O), 105.7 (CH), 117.9 (C), 121.7 (CH), 133.7 (C), 145.2 (C), 146.4 (C), 180.1 (C=O).
IR (KBr)	3400-3100 (COO-H), 2790, 1720 (C=O), 945 (O-C-O) cm ⁻¹ .
EM	222 (M ⁺ , 27), 149 (100), 91 (22), 77 (15), 65 (23).
Análisis elemental	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ Calculado: C, 64.85; H, 6.35. Encontrado: C, 64.65; H, 6.41.

Acido 4-(2-metil-3,4-dimetoxifenil)butanoico (**112b**)

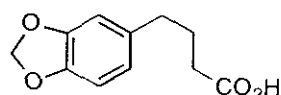


A partir de 0.252 g de **96b**, después de 2.5 h de reacción se obtuvieron 0.195 g (82%) de **112b** como un sólido blanco, que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 87-88°C.

¹H-RMN	1.83 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH ₂), 2.19 (s, 3H, CH ₃), 2.36 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH ₂), 2.56 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH ₂), 3.73 (s, 3H, OCH ₃), 3.78 (s, 3H, OCH ₃), 6.65 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 6.79 (d, 1H, $J = 7.0$, CH).
¹³C-RMN	11.8 (CH ₃), 25.4 (CH ₂), 32.4 (CH ₂), 33.7 (CH ₂), 55.8 (OCH ₃), (CDCl ₃) 60.3 (OCH ₃), 109.4 (CH), 124.4 (CH), 130.4 (C), 132.8 (C), 147.4 (C), 151.1 (C), 180.0 (C=O).
IR (KBr)	2990 (COO-H), 1760 (C=O) cm ⁻¹ .
EM	238 (M ⁺ , 45), 166 (11), 165 (100), 105 (10), 91 (16), 77 (14).

Análisis elemental $C_{13}H_{18}O_4$
 Calculado: C, 65.53; H, 7.61.
 Encontrado: C, 65.65; H, 7.41.

Acido 4-(3,4-metilendioxi)fenilbutanoico (114)



A partir 0.222 g de **97**, después de 2 h de reacción se obtuvieron 0.195 g (94%) de **114** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 81-83°C.

1H -RMN (CDCl₃) 1.88 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.32 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.56 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 5.90 (s, 2H, OCH₂O), 6.45 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz, CH), 6.66 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, CH), 6.71 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 9.60 (s ancho, 1H, COOH).

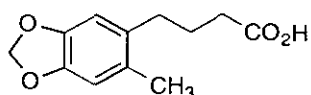
^{13}C -RMN (CDCl₃) 26.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 34.7 (CH₂), 100.7 (OCH₂O), 108.1 (CH), 108.8 (CH), 121.2 (CH), 135.1 (C), 145.7 (C), 147.5 (C), 179.8 (C=O).

IR (KBr) 2940 (COO-H), 1725 (C=O), 1160 (O-C-O), 930-820 cm⁻¹.

EM 208 (M⁺, 45), 167 (9), 148 (54), 135 (100), 105 (10), 79 (13), 77 (40), 50 (36).

Análisis elemental $C_{11}H_{12}O_4$
 Calculado: C, 63.45; H, 5.81.
 Encontrado: C, 63.49; H, 5.71.

Acido 4-(2-metil-4,5-metilendioxi)butanoico (115)



A partir de 0.236 g de **98** (94%), después de 3 h de reacción se obtuvieron 0.191 g (86%) de **115** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 108-110°C.

¹H-RMN 1.88 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.42 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH₂), 5.89 (s, 2H, OCH₂O), 6.64 (s, 2H, 2xCH).

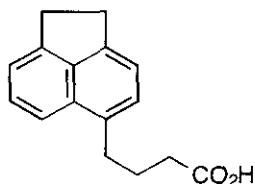
¹³C-RMN 19.2 (CH₃), 25.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 33.5 (CH₂), 100.7 (OCH₂O), 109.3 (CH), 110.5 (CH), 128.9 (C), 132.4 (C), 145.7 (2xC), 179.8 (C=O).

IR (KBr) 2950 (COO-H), 1720 (C=O), 1500, 925 (O-C-O) cm⁻¹.

EM 222 (M⁺, 41), 162 (16), 150 (11), 149 (100), 91 (22), 77 (18), 65 (30).

Análisis elemental C₁₂H₁₄O₄
 Calculado: C, 64.85; H, 6.35.
 Encontrado: C, 64.97; H, 6.56.

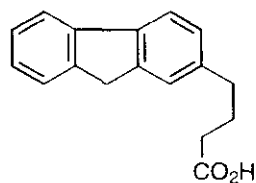
Acido 4-(9-acenaftenil)butanoico (116)



A partir de 0.254 g de **99** después de 3.5 h de reacción se obtuvieron 0.235 g (98%) de **116** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 140-141°C.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.08 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 2.44 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 3.07 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 3.31-3.46 (m, 4H, 2xCH ₂), 7.19 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.25 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, CH), 7.27 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, CH), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.4, 6.9$ Hz, CH), 7.70 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	25.6 (CH ₂), 29.8 (CH ₂), 30.5 (CH ₂), 31.2 (CH ₂), 33.5 (CH ₂), 118.9 (CH), 119.0 (CH), 119.1 (CH), 127.6 (2xCH), 130.3 (C), 133.0 (C), 139.6 (C), 144.4 (C), 146.5 (C), 179.7 (C=O).
IR (KBr)	3030-2900 (COO-H), 1730 (C=O), 1450-1430, 950, 760 cm ⁻¹ .
EM	241 (M ⁺ , 10), 240 (53), 180 (17), 168 (15), 167 (100), 165 (30), 153 (10), 152 (27).
Análisis elemental	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ Calculado: C, 79.97; H, 6.71. Encontrado: C, 79.62; H, 6.86.

Acido 4-(2-fluorenil)butanoico (117)



A partir de 0.266 g de **100**, después de 6 h de reacción se obtuvieron 0.219 g (87%) de **117** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 150-152°C.

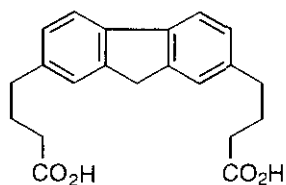
¹H-RMN (CDCl ₃)	1.99 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 2.37 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 2.73 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH ₂), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 7.18 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 7.27 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.35 (s, 1H, CH), 7.32-7.37 (m, 1H, CH), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.68 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.74 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH).
--	--

¹³C-RMN 26.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 36.8 (CH₂), 119.6 (CH), (CDCl₃) 119.7 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 139.8 (C), 139.9 (C), 141.6 (C), 143.1 (C), 143.6 (C), 180.0 (C=O).

IR (KBr) 3060-2850 (COO-H), 1700 (C=O), 1440, 1465, 950, 750 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₇H₁₆O₂
 Calculado: C, 80.93; H, 6.39.
 Encontrado: C, 80.84; H, 6.53.

Acido 2,7-fluorenodibutanoico (118)



A partir de 0.380 g de **101**, tras 3 h de reacción se llegó a 0.282 g (80%) de **118** como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación. P. f.: 231-232°C.

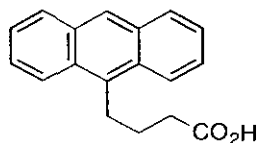
¹H-RMN 1.83 (q, 4H, *J* = 7.3 Hz, 2xCH₂), 2.24 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz, 2xCH₂), (DMSO) 2.65 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz, 2xCH₂), 3.85 (s, 2H, CH₂), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2xCH), 7.38 (s, 2H, 2xCH), 7.74 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2xCH).

¹³C-RMN 21.4 (2xCH₂), 28.0 (2xCH₂), 29.4 (2xCH₂), 31.0 (CH₂), 114.4 (DMSO) (2xCH), 119.9 (2xCH), 121.8 (2xCH), 133.9 (2xC), 134.8 (2xC), 138.0 (2xC), 169.2 (2xC=O).

IR (KBr) 3040-2850 (COO-H), 1700 (C=O), 1465, 1425, 1180, 830 cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₁H₂₂O₄
 Calculado: C, 74.54; H, 6.55.
 Encontrado: C, 74.45; H, 6.40.

Acido 4-(9-antracenil)butanoico (119)



A partir de 0.278 g de **102**, después de 2.5 h de reacción se obtuvieron 0.264 g (100%) de **119** como un sólido blanco que fue utilizado sin posterior purificación. P. f.: 154-156°C.

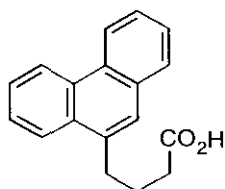
¹H-RMN (CDCl₃) 2.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.61 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 3.67-3.72 (m, 2H, CH₂), 7.43-7.54 (m, 4H, 4xCH), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2xCH), 8.27 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 2xCH), 8.35 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (DMSO) 26.3 (CH₂), 26.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 124.4 (CH), 125.1 (2xCH), 125.5 (C), 125.8 (2xCH), 129.0 (2xCH), 129.2 (CH), 131.1 (2xCH), 134.4 (C), 174.6 (C=O).

IR (KBr) 3080, 2970-2850 (COO-H), 1715 (C=O), 1260, 950-840 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₈H₁₆O₂
 Calculado: C, 81.79; H, 6.10.
 Encontrado: C, 81.82; H, 6.31.

Acido 4-(9-fenantrenil)butanoico (120)

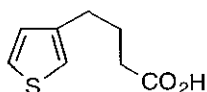


A partir de 0.278 g de **103**, después de 15 h de reacción se obtuvieron 0.238 g (90%) de **120** como un sólido blanco que fue utilizado sin posterior purificación. P. f.: 168-170°C.

¹H-RMN (DMSO) 1.97 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 2.39 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.11 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.40 (s ancho, 1H, COOH), 7.61-7.71 (m, 4H, 4xCH), 7.67 (s, 1H, CH), 7.89-7.92 (m, 1H, CH), 8.20 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz, CH), 8.78 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 8.85 (m, 1H, CH).

¹³C-RMN	25.3 (CH ₂), 32.0 (CH ₂), 33.4 (CH ₂), 122.7 (CH), 123.5 (CH), (DMSO) 124.4 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (C), 128.0 (CH), 129.1 (C), 130.2, (C) 130.6 (C), 131.4 (C), 135.9 (CH), 174.4 (C=O).
IR (KBr)	3060, 2980 (COO-H), 1720 (C=O), 1200, 835 cm ⁻¹
Análisis elemental	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ Calculado: C, 81.79; H, 6.10. Encontrado: C, 81.91; H, 5.99.

Acido 4-(3-tiofenil)butanoico (121)



A partir de **109** después de 3 h de reacción se obtuvieron g (100%) de **121**, como un sólido blanco que se utilizó sin posterior purificación.

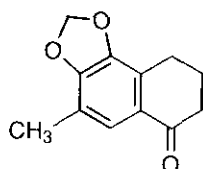
¹H-RMN	1.97 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 2.39 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 2.71 (CDCl ₃) (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH ₂), 6.93-7.27 (m, 3H, 3xCH).
¹³C-RMN	25.4 (CH ₂), 29.4 (CH ₂), 33.4 (CH ₂), 120.6 (CH), 125.6 (CH), (CDCl ₃) 128.1 (CH), 141.5 (C), 180.1 (C=O).
IR (KBr)	3020-2960 (COO-H), 1730 (C=O) cm ⁻¹ .
Análisis elemental	C ₈ H ₁₀ O ₂ S Calculado: C, 56.45; H, 5.92. Encontrado: C, 56.69; H, 6.00.

IV.3.3. Síntesis de las 1-tetralonas 58, 61, 122-129

Procedimiento general de acilación de Friedel-Crafts

Sobre el ácido butanoico (1 mmol) se añadió una disolución de PPE (4 ml) preparada a partir de P₂O₅ (1.5 g), éter etílico anhidro (10 ml), CHCl₃ (20 ml) y sometida a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción así preparada se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón hasta desaparición del producto de partida. Pasado este tiempo se vertió sobre mezcla de agua/hielo (2 ml). Se decantó y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃. El conjunto de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con disolución de NaHCO₃ al 5%, agua y disolución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄). Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvieron las correspondientes cetonas que se purificaron por cromatografía en columna y/o recristalización.

7-Metil-5,6-metilendioxi-1-tetralona (58a)

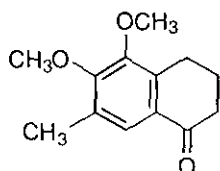


A partir de 0.222 g de **111a**, después de 2.5 h de reacción y purificación por recristalización en Hexano, se obtuvieron 0.165 g (81%) de **58a** como un sólido ligeramente amarillento. P. f.: 100-101°C.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.10 (q, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, CH ₂), 2.23 (s, 3H, CH ₃), 2.60 (t, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, CH ₂), 2.82 (t, 2H, <i>J</i> = 5.3 Hz, CH ₂), 6.06 (s, 2H, CH ₂), 7.54 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	14.4 (CH ₃), 22.7 (CH ₂), 22.8 (CH ₂), 38.9 (CH ₂), 101.8 (OCH ₂ O), 117.5 (C), 123.0 (C), 124.3 (CH), 127.1 (C), 143.9 (C), 149.7 (C), 197.0 (C=O).
IR (KBr)	2785, 1670 (C=O) cm ⁻¹ .
EM	238 (M ⁺ , 45), 166 (11), 165 (100), 105 (10), 91 (16), 77 (14).

Análisis elemental $C_{12}H_{12}O_3$
 Calculado: C, 70.58; H, 5.92.
 Encontrado: C, 70.45; H, 6.01.

7-Metil-5,6-dimetoxi-1-tetralona (58b)



A partir de 0.240 g de **111b**, después de 7 h de reacción y purificación por recristalización en EtOH, se obtuvieron 0.198 g (89%) de **58b** como un sólido ligeramente amarillento. P. f.: 72-73°C.

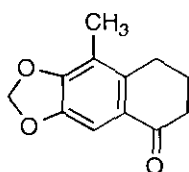
1H -RMN (CDCl₃) 2.10 (q, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.59 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH₂), 2.91 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.42 (s, 1H, CH).

^{13}C -RMN (CDCl₃) 15.9 (CH₃), 23.0 (CH₂), 23.2 (CH₂), 38.8 (CH₂), 60.1 (OCH₃), 60.2 (OCH₃), 124.8 (CH₃), 128.6 (C), 130.5 (C), 137.6 (C), 149.5 (C), 155.9 (C), 197.9 (C=O).

IR (KBr) 2920, 1685 (C=O) cm⁻¹.

Análisis elemental $C_{13}H_{16}O_3$
 Calculado: C, 70.89; H, 7.32.
 Encontrado: C, 71.05; H, 7.41.

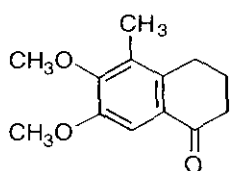
5-Metil-6,7-metilendioxi-1-tetralona (61a)



A partir de 0.222 g de **112a**, después de 2.5 h de reacción y purificación por recristalización en EtOH, se obtuvieron 0.177 g (87%) de **61a** como un sólido amarillo cristalino. P. f.: 114-115°C.

¹H-RMN	2.09 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH ₂), 2.16 (s, 3H, CH ₃), 2.57 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH ₂), 2.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH ₂), 5.98 (s, 2H, OCH ₂ O), 7.38 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN	11.5 (CH ₃), 23.0 (CH ₂), 26.4 (CH ₂), 38.4 (CH ₂), 101.3 (OCH ₂ O), 104.1 (CH), 116.7 (C), 127.5 (C), 140.1 (C), 145.8 (C), 150.6 (C), 197.3 (C=O).
IR (KBr)	1660 (C=O), 1610, 935 (O-C-O) cm ⁻¹ .
EM	204 (M ⁺ , 100), 176 (56), 162 (19), 148 (100), 91 (26), 77 (18), 51 (23).
Análisis elemental	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ Calculado: C, 70.58; H, 5.92. Encontrado: C, 70.30; H, 6.09.

5-Metil-6,7-dimetoxi-1-tetralona (**61b**)

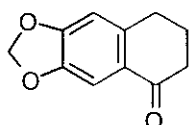


A partir de 0.238 g de **112b**, después de 6.5 h de reacción y purificación por recristalización en EtOH, se obtuvieron 0.208 g (95%) de **61b** como un sólido amarillento. P. f.: 72-73°C.

¹H-RMN	2.13 (q, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH ₂), 2.22 (s, 3H, CH ₃), 2.61 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH ₂), 2.80 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH ₂), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 7.42 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN	12.0 (CH ₃), 23.0 (CH ₂), 26.5 (CH ₂), 38.5 (CH ₂), 55.8 (OCH ₃), 60.5 (OCH ₃), 107.5 (CH), 128.8 (C), 130.1 (C), 137.5 (C), 151.3 (C), 151.9 (C), 198.2 (C=O).
IR (KBr)	1690 (C=O), 1250, 1225 (C-O) cm ⁻¹ .
EM	220 (M ⁺ , 100), 205 (22), 164 (32), 91 (17), 77 (17), 51 (16).?

Análisis elemental $C_{13}H_{16}O_3$
 Calculado: C, 70.89; H, 7.32.
 Encontrado: C, 70.79; H, 7.43.

6,7-Metilendioxi-1-tetralona (122)



A partir de 0.208 g de **114** después de 5 h de reacción y purificación por recristalización en etanol se obtuvieron 0.165 g (87%) de **122** como un sólido blanco. P. f.: 74-75°C.

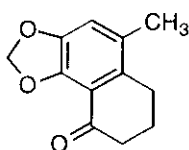
1H -RMN (CDCl₃) 2.07 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 2.57 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 2.85 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 5.97 (s, 2H, OCH₂O), 6.34 (s, 1H, CH), 7.44 (s, 1H, CH).

^{13}C -RMN (CDCl₃) 23.5 (CH₂), 30.0 (CH₂), 38.6 (CH₂), 101.6 (OCH₂O), 106.2 (CH), 107.9 (CH), 127.4 (C), 141.4 (C), 146.9 (CH), 152.0 (C), 196.7 (C=O).

IR (KBr) 2950-2880, 1675 (C=O), 1270-1250 (C-O), 940 (O-C-O) cm⁻¹.

Análisis elemental $C_{11}H_{10}O_3$
 Calculado: C, 69.46; H, 5.30.
 Encontrado: C, 69.68; H, 5.37.

5-Metil-7,8-metilendioxi-1-tetralona (123)



A partir de 0.222 g de **115**, después de 14 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 4:1) se llegó a 0.158 g (78%) de **123** como un sólido amarillo. P. f.: 132-133°C.

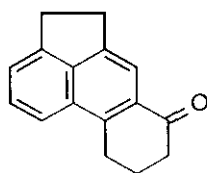
¹H-RMN (CDCl₃) 2.09 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.61 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.75 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 6.06 (s, 2H, OCH₂O), 6.83 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 19.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 39.3 (CH₂), 101.9 (OCH₂O), 114.6 (CH), 117.2 (CH), 128.3 (C), 134.1 (C), 145.7 (C), 146.3 (C), 187.1 (C=O).

IR (KBr) 2950, 1680 (C=O), 1050, 925 (O-C-O) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₂H₁₂O₃
 Calculado: C, 70.58; H, 5.92.
 Encontrado: C, 70.37; H, 5.94.

4,5,7,8,9,10-Hexahidro-7-oxo-ciclopenta[j,k]fenantreno (124)



A partir de 0.240 g de **116**, después de 9 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 5:1) se obtuvieron 0.160 g (72%) de **124** como un sólido amarillento. P. f.: 138-140°C.

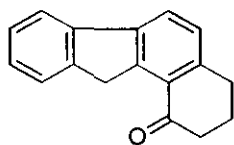
¹H-RMN (CDCl₃) 2.26 (q, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 2.74 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂), 3.29 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 3.21-3.42 (m, 4H, 2xCH₂), 7.42 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH), 7.53 (dd, 1H, *J* = 8.4, 6.9 Hz, CH), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH), 7.91 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 22.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 38.9 (CH₂), 116.1 (CH), 120.5 (CH), 122.2 (CH), 128.3 (CH), 129.7 (C), 131.5 (C), 139.7 (C), 141.3 (C), 144.2 (C), 146.4 (C), 199.4 (C=O).

IR (KBr) 2970, 1660 (C=O), 1435-1400, 790-765 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₆H₁₄O
 Calculado: C, 86.45; H, 6.34.
 Encontrado: C, 88.66; H, 6.11.

1,2,3,4-Tetrahidro-1-oxo-[11H]benzo[a]fluoreno (125a)



A partir de 0.252 g de **117** después de 10 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 10:1) se obtuvieron 0.039 g de **125a** como un sólido amarillo de una mezcla **125a/125b** 21:79. Rendimiento global: 80%. P. f.: 120-121°C.

¹H-RMN 2.18 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 2.72 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 3.06 (CDCl₃) (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂), 4.29 (s, 2H, CH₂), 7.31 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.33-7.40 (m, 2H, 2xCH), 7.61 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH), 7.77 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH), 7.79 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH)

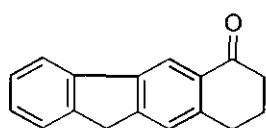
¹³C-RMN 23.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.6 (CH₂), 119.7 (CH), (CDCl₃) 124.6 (CH), 125.3 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 129.5 (C), 140.4 (C), 141.6 (C), 143.9 (C), 144.7 (C), 145.2 (C), 185.4 (C=O)

IR (KBr) 2930, 1680 (C=O), 1470-1385, 770-760 cm⁻¹.

EM 341 (M⁺, 10), 240 (53), 180 (17), 168 (15), 167 (100), 165 (30), 153 (10), 152 (27).

Análisis elemental C₁₇H₁₄O
 Calculado: C, 87.1; H, 6.02.
 Encontrado: C, 86.99; H, 6.15.

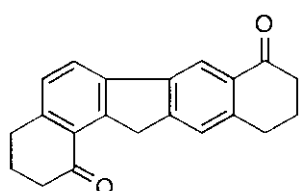
1,2,3,4-Tetrahidro-1-oxo-benzo[b]fluoreno (125b)



A partir de 0.252 g de **117**, tras 10 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 10:1) se obtuvieron, de una mezcla **125a/125b** 21:79, 0.147 g de **125b** como un sólido anaranjado. Rendimiento global: 80%. P. f.: 150-151°C.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.16 (q, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH ₂), 2.69 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH ₂), 3.01 (t, 2H, <i>J</i> = 6.3 Hz, CH ₂), 3.89 (s, 2H, CH ₂), 7.31 (td, 1H, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, CH), 7.39 (s, 1H, CH), 7.39 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH), 8.42 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	23.4 (CH ₂), 30.1 (CH ₂), 37.0 (CH ₂), 39.2 (CH ₂), 118.2 (CH), 120.3 (CH), 124.9 (CH), 125.2 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 131.5 (C), 140.6 (C), 140.8 (C), 142.7 (C), 143.3 (C), 149.0 (C), 186.1 (C=O).
IR (KBr)	3080-2830, 2925, 1685 (C=O), 1410, 835 cm ⁻¹ .
Análisis elemental	C ₁₇ H ₁₄ O
	Calculado: C, 87.15; H, 6.02. Encontrado: C, 87.22; H, 6.19.

1,2,3,4,8,9,10,11-Octahidro-1,8-dioxo-[13H]-dibenzo[a,h]fluoreno (126a)



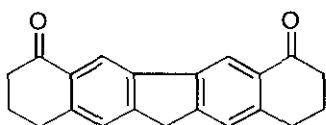
A partir de 0.352 g de **118**, después de 15 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) se obtuvieron 0.043 g de **126a** como un sólido ligeramente amarillento de una mezcla **126a/126b** 20:80. Rendimiento global: 68%.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.18 (q, 4H, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2xCH ₂), 2.69-2.74 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.04-3.09 (m, 4H, 2xCH ₂), 4.29 (s, 2H, CH ₂), 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH), 7.47 (s, 1H, CH), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH), 8.41 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	23.4 (2xCH ₂), 30.3 (2xCH ₂), 39.3 (CH ₂), 39.5 (CH ₂), 40.2 (CH ₂), 118.0 (2xCH), 124.8 (C), 125.2 (CH), 128.3 (CH), 131.5 (C), 139.1 (C), 140.6 (C), 143.7 (C), 144.1 (C), 144.4 (C), 150.2 (C), 198.8 (C=O), 199.7 (C=O).

IR (KBr) 2930, 1735 (C=O), 1675 (C=O), 1410, 1290-1185, 835 cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₁H₁₈O₂
Calculado: C, 83.42; H, 6.00.
Encontrado: C, 83.23; H, 6.35.

1,2,3,4,7,8,9,10-Octahidro-4,7-dioxo-[12H]-dibenzo[b,h]fluoreno (126b)



A partir de 0.352 g de **126b** después de 15 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) se obtuvieron 0.171 g de **126b** como un sólido ligeramente anaranjado de una mezcla **126a/126b** 20:80. Rendimiento global: 68%. P. f.: 222-223°C.

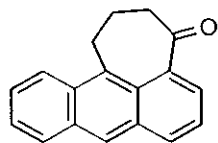
¹H-RMN (CDCl₃) 2.17 (q, 4H, *J* = 6.3 Hz, 2xCH₂), 2.70 (t, 4H, *J* = 6.3 Hz, 2xCH₂), 3.03 (t, 4H, *J* = 6.3 Hz, 2xCH₂), 3.93 (s, 2H, CH₂), 7.40 (s, 2H, 2xCH), 8.48 (s, 2H, 2xCH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 23.4 (2xCH₂), 30.2 (2xCH₂), 37.1 (CH₂), 39.2 (2xCH₂), 118.8 (2xCH), 125.2 (2xCH), 131.9 (2xC), 139.8 (2xC), 143.7 (2xC), 148.4 (2xC), 198.2 (2xC=O).

IR (KBr) 2940, 1685 (C=O), 1620, 1140, 900-835.

Análisis elemental C₂₁H₁₈O₂
Calculado: C, 83.42; H, 6.00.
Encontrado: C, 83.70; H, 5.79.

1,2,3,4-Tetrahidro-4-oxo-ciclopenta[k,l]antraceno (127)



A partir de 0.264 g de **119**, después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 10:1) se obtuvieron 0.155 g (63%) de **127** como un sólido amarillento. P. f.: 84-85°C.

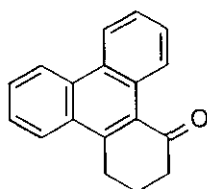
¹H-RMN (CDCl₃) 2.55 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 2.80 (t, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 3.59 (t, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 7.46 (dd, 1H, J = 8.7, 6.3 Hz, CH), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 7.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz, CH), 7.83 (d, 1H, J = 6.3 Hz, CH), 8.05 (dd, 2H, J = 8.4, 8.1 Hz, 2xCH), 8.32 (d, 1H, J = 8.7 Hz, CH), 8.40 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (DMSO) 27.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 41.9 (CH₂), 123.9, 124.1, 125.5, 126.5, 126.6, 127.2, 128.1, 129.1, 130.8, 131.1, 132.1, 132.6, 133.8, 139.5, 206.4 (C=O).

IR (KBr) 1710 (C=O), 1610, 1040, 940, 865 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₈H₁₄O
 Calculado: C, 87.78; H, 5.73.
 Encontrado: C, 87.54; H, 5.89.

1,2,3,4-Tetrahidro-1-oxo-benzopenta[l]fenantreno (128)



A partir de 0.278 g de **120** tras 14 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexane/AcOEt 5:1) se llegó a 0.208 g (81%) de **128** como un sólido amarillento. P. f.: 76-77°C.

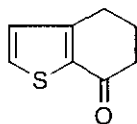
¹H-RMN (CDCl₃) 2.30 (q, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 2.84 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 3.42 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 7.61-7.68 (m, 3H, 3xCH), 7.76 (ddd, 1H, J = 8.1, 7.5, 1.2 Hz, CH), 8.19 (d, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 8.64-8.68 (m, 1H, CH), 8.69 (d, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 9.24-9.27 (m, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 22.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 40.4 (CH₂), 122.4 (CH), 123.2 (CH), 125.5 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (C), 129.2 (C), 129.9 (C), 132.4 (C), 137.0 (C), 144.2 (C), 144.4 (C), 200.8 (C=O).

IR (KBr) 3080, 2925, 1660 (C=O), 1385, 1180, 750 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₈H₁₄O
 Calculado: C, 87.78; H, 5.73.
 Encontrado: C, 88.01; H, 5.67.

1,2,3,4-Tetrahidro-1-oxo-benzopenta[1]fenantreno (129)



A partir de 0.085 g de **121**, después de 6 h de reacción y purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 5:1) se obtuvieron 0.047 g (62%) de **129** como un aceite amarillento.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.19 (q, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 2.62 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH₂), 2.89 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH₂), 6.98 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, CH), 7.62 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 24.4 (CH₂), 26.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 128.2 (CH), 133.9 (CH), 136.5 (C), 152.7 (C), 192.4 (C=O).

IR (KBr) 3040-2950, 1670 (C=O), 1435, 1310, 1230, 675 (C-S) cm⁻¹.

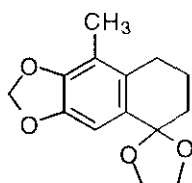
Análisis elemental C₈H₈OS
 Calculado: C, 63.13; H, 5.30.
 Encontrado: C, 62.99; H, 5.37.

IV.4. INTRODUCCION DEL GRUPO METILO EN POSICION BENCILICA DE LA HELIOPORINA B

IV. 4.1. Síntesis del 1,3-dioxolano 130

7-Metil-5,6-metilendioxi-1,1-dioxolano-tetralina (130)

Sobre la disolución de la tetralona **61a** (0.390 g, 1.90 mmol) en 10 ml de benceno anhidro se añadió etilenglicol (1.1 ml, 19.0 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0.009 g, 0.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en un Dean-Stark durante 66 h, tras las cuales se dejó enfriar y se diluyó con AcOEt. La disolución resultante se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃, H₂O y disolución de saturada de NaCl. Tras secarse (MgSO₄) se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido anaranjado que se purificó por cromatografía.



A partir de 0.390 g (1.90 mmol) de **61a** después de 66 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 5:1), se obtuvieron 0.195 g (47%) de **130** como un aceite amarillo oscuro.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.84-2.00 (m, 4H, 2xCH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.55 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 4.01-4.21 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.87 (s, 2H, OCH₂O), 6.83 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 11.6 (CH₃), 20.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 33.2 (CH₂), 65.1 (OCH₂CH₂O), 100.6 (OCH₂O), 103.5 (CH), 107.7 (C), 116.6 (C), 130.6 (C), 131.6 (C), 145.2 (C), 146.3 (C).

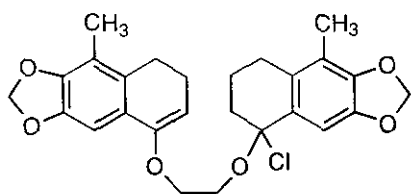
IR (CHCl₃) 3020 (O-H), 1600, 1240, 960 (C-O-C) cm⁻¹.

Análisis elemental $C_{14}H_{16}O_4$
 Calculado: C, 67.73; H, 6.50.
 Encontrado: C, 67.58; H, 6.31.

IV.4.2. Reacción entre la cetona **61a** y etilenglicol en presencia de TMSCl. Síntesis de los dímeros **132**, **133** y **134**.

Sobre la suspensión de la cetona **61a** (0.408 g, 2 mmol) en 10 ml de etilenglicol destilado, en atmósfera de argón y a t.a., se añadió cloruro de trimetilsililo (1.04 ml, 8.15 mmol) comprobar. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 96 h. Pasado este tiempo se añadió disolución de $NaHCO_3$ al 5%. Una vez separadas las fases, la acuosa se extrajo con éter etílico (3x5 ml). El conjunto de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con H_2O y disolución de saturada de NaCl. Tras secarse sobre $MgSO_4$ se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado que se purificó por sucesivas cromatografías en gel de sílice, aislándose así los productos **132**, **133**, y **134**.

Compuesto dimérico (**132**)



A partir de 0.408 g (2 mmol) de **61a** después de 96 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 20:1) se obtuvieron 0.087 g de **132**, a partir de una mezcla **132/133/134** 74:16:10, como un aceite amarillento. Rendimiento global: 50%.

$^1\text{H-RMN}$ 1.60-1.75 (m, 2H, CH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), (CDCl₃) 2.10-2.25 (m, 2H, CH_2), 2.49 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.58 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_2), 2.95 (m, 2H, OCH_2), 3.76 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, OCH_2), 4.47 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, CH_2), 5.79 (t, 1H, $J = 4.54$ Hz, $\text{CH}=\text{}$), 5.89 (s, 2H, OCH_2O), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.73 (s, 1H, CH), 7.35 (s, 1H, CH).

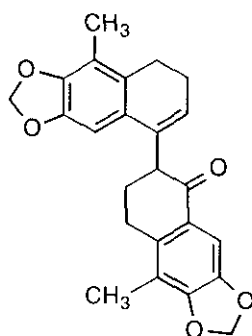
$^{13}\text{C-RMN}$ 11.4 (CH_3), 11.7 (CH_3), 22.9 (CH_2), 23.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), (CDCl₃) 33.7 (CH_2), 41.8 (CH_2), 64.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 100.3 (OCH_2O), 101.2 (OCH_2O), 101.9 (CH), 108.2 (CH), 116.7 (C), 118.5 (C), 122.2 (C), 122.6 (C), 128.8 (C), 129.6 (C), 136.3 (C), 139.8 (C), 144.4 (C), 144.7 (C), 144.8 (C), 149.6 (C), 166.8 (C).

IR (CHCl₃) 2780, 1590, 930 (C-O-C), 750 (C-Cl) cm^{-1} .

EM 437 (1), 472 (3), 471 (3, M^+), 470 (10), 221 (10), 215 (19), 213 (27), 201 (30), 202 (100), 199 (25), 193 (28), 189 (26), 187 (35), 149 (37), 115 (22).

Análisis elemental $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{Cl}$
 Calculado: C, 66.31; H, 5.78.
 Encontrado: C, 66.56; H, 5.88.

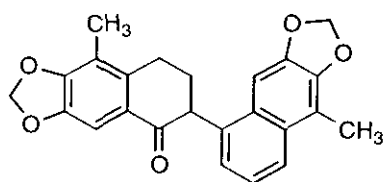
Compuesto dimérico (133)



A partir de 0.408 g (2 mmol) de **61a** después de 96 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 20:1) se obtuvieron 0.015 g de **133**, a partir de una mezcla **132/133/134** 74:16:10, como un aceite amarillento. Rendimiento global: 50%.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.17 (s, 6H, 2xCH ₃), 2.10-2.82 (m, 8H, 4xCH ₂), 3.69 (dd, 2H, $J = 7.2$ Hz, 4.5 Hz, CH), 5.66 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH=), 5.89 (d, 2H, $J = 1.1$ Hz, OCH ₂ O), 6.00 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.56 (s, 1H, CH), 7.45 (s, 1H, CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	11.5 (CH ₃), 11.9 (CH ₃), 23.0 (CH ₂), 23.8 (CH ₂), 24.7 (CH ₂), 28.2 (CH ₂), 50.1 (CH), 100.5 (OCH ₂ O), 101.4 (OCH ₂ O), 102.3 (CH), 104.5 (CH), 116.6 (C), 117.9 (C), 124.6 (CH), 127.9 (C), 128.0 (C), 130.0 (C), 135.3 (C), 139.7 (C), 144.9 (C), 145.0 (C), 146.0 (C), 150.7 (C), 198.0 (C=O).
IR (CHCl ₃)	3040, 1720 (C=O), 1660 (C=C), 930 (C-O-C) cm ⁻¹ .
EM	391 (10), 390 (37, M ⁺), 388 (10), 205 (13), 204 (67), 203 (27), 202 (44), 199 (19), 190 (19), 189 (64), 187 (38), 186 (24), 177 (30), 175 (25), 174 (17), 149 (100), 148 (86).
Análisis elemental	C ₂₄ H ₂₂ O ₅ Calculado: C, 73.83; H, 5.68. Encontrado: C, 78.76; H, 7.32.

Compuesto dimérico (134)



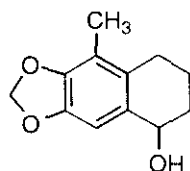
A partir de 0.408 g (2 mmol) de **61a** después de 96 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/AcOEt 20:1) se obtuvieron 0.009 g de **134**, a partir de una mezcla **132/133/134** 74:16:10, como un aceite rojizo. Rendimiento global: 50%.

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.20 (s, 3H, CH ₃), 2.48 (s, 3H, CH ₃), 2.20-2.92 (m, 4H, 2xCH ₂), 4.32 (m, 1H, CH), 5.99 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.02 (s, 2H, OCH ₂ O), 6.73 (s, 1H, CH), 7.03 (d, 1H, CH), 7.32 (dd, 1H, CH), 7.50 (s, 1H, CH), 7.78 (s, 1H, CH).
IR (CHCl ₃)	2980, 1720 (C=O), 940 (C-O-C) cm ⁻¹ .
EM	389 (2), 388 (6, M ⁺), 386 (2), 220 (7), 189 (22), 167 (15), 148 (27), 113 (12), 111 (12), 96 (12), 91 (16).
Análisis elemental	C ₂₄ H ₂₀ O ₅ Calculado: C, 74.21; H, 5.19. Encontrado: C, 74.40; H, 5.12.

IV.4.3. Reducción de la cetona **61a**

7-Metil-5,6-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (135)

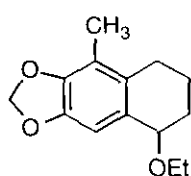
Sobre la disolución la tetralona **61a** (0.051 g, 0.25 mmol) en 5 ml de etanol destilado se añadió borohidruro sódico (5 mg, 0.125 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, tras lo cual se enfrió a t.a., y se vertió sobre una mezcla agua/hielo. La fase acuosa se extrajo varias veces con Et₂O. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl. Tras secarse sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto puro.



A partir de 0.051 g (0.25 mmol) de **61a** después de 2 h de reacción se obtuvieron 0.049 g (94%) de **135** como un sólido blanco que fue utilizado sin posterior purificación.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)	1.72-2.08 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.36-2.68 (m, 2H, CH_2), 4.66 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, CHOH), 5.89 (s, 2H, OCH_2O), 6.77 (s, 1H, CH).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)	11.5 (CH_3), 18.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 68.6 (CHOH), 100.5 (OCH_2O), 106.2 (CH), 117.3 (C), 129.7 (C), 131.9 (C), 145.1 (C), 145.6 (C).
IR (KBr)	3400-3100 (O-H), 2920, 1475, 1265 (C-O-C), 1090, 1060 cm^{-1} .
EM	207 (5), 206 (M^+ , 40), 205 (31), 191 (27), 190 (97), 189 (100), 188 (51), 178 (42).
Análisis elemental	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calculado: C, 69.89; H, 6.84. Encontrado: C, 69.73; H, 7.13.

1-Etoxi-7-metil-5,6-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (136)



A partir de 1.030 g (5 mmol) de **61a** después de 2 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/ AcOEt 2:1) se obtuvieron 0.558 g (94%) de **136**, a partir de una mezcla **135/136** 43:57, como un sólido amarillento. Rendimiento global: 89%.

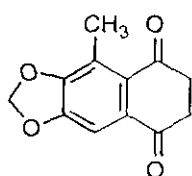
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)	1.23 (t, 3H, $J = 8.4$ Hz, CH_3), 1.65-2.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.37-2.65 (m, 2H, CH_2), 3.46-3.70 (m, 2H, CH_2), 4.28 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, CHOEt), 5.87 (s, 2H, OCH_2O), 6.70 (s, 1H, CH).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)	11.5 (CH_3), 15.9 (CH_3), 18.6 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 63.8 (CH), 100.4 (OCH_2O), 106.8 (CH), 117.1 (C), 130.0 (C), 130.3 (C), 144.8 (C), 145.5 (C).

IR (KBr)	2880, 2920, 1470, 1270, 1225 (C-O-C), 1070 cm^{-1} .
Análisis elemental	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Calculado: C, 71.77; H, 7.74. Encontrado: C, 77.64; H, 7.59.

IV.5. FUNCIONALIZACION PREVIA DE LA POSICION BENCILICA

IV.5.1. Reacción de 131 con PDC

5-Metil-6,7-metilendioxi-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (138)



A partir de 0.280 g (1mmol) de **131** después de 2.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/ CH_2Cl_2 4:1) se obtuvieron 0.032 g (14%) de **138** como un sólido amarillo. P. F.: 152-154°C.

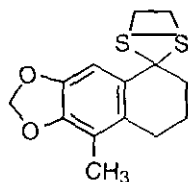
^1H-RMN (CDCl_3)	2.50 (s, 3H, CH_3), 3.00 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 7.37 (s, 1H, CH).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	19.3 (CH_3), 37.2 (CH_2), 39.3 (CH_2), 102.1 (OCH_2O), 104.3 (CH), 120.6 (C), 130.9 (C), 133.5 (C), 150.4 (C), 151.6 (C), 194.9 (C=O), 197.2 (C=O).
IR (KBr)	2925, 1675 (C=O), 1600 (C=O), 1320, 1115 cm^{-1} .
Análisis elemental	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ Calculado: C, 66.05; H, 4.64. Encontrado: C, 66.21; H, 4.89.

IV.5.2. Síntesis de los 1,3-ditiolanos 131, 140-142

Procedimiento general

A una disolución de la tatalona adecuada (1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron, gota a gota, 1,2-etanoditiol (4 mmol) y unas gotas de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó hasta desaparición del producto de partida (c.c.f.) y se enfrió a t.a. La disolución resultante se lavó con disolución acuosa al 5% de NaOH, agua y disolución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los correspondientes 1,3-ditianos se purificaron por recristalización en los disolventes indicados.

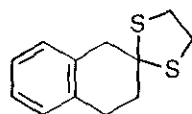
Espiro[2,5-ditiaciclo-pentano-1,1'-(5'-metil-6',7'-metilendioxi-1',2',3',4'-tetrahidronaftaleno)] (131)



A partir de 0.204 g de 5-metil-6,7-metilendioxi-1-tetralona (**61a**), después de 50 h de reacción y purificación por recristalización de AcOEt, se obtuvieron 0.245 g (88%) de **131** como un sólido anaranjado. P. f.: 188-189°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)	1.94-2.02 (m, 2H, CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.30-2.32 (m, 2H, CH_2), 2.53 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 3.36-3.59 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.87 (d, 2H, OCH_2O), 7.32 (s, 1H, CH).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)	11.5 (CH_3), 22.5 (CH_2), 26.2 (CH_2), 40.7 ($2 \times \text{SCH}_2$), 43.3 (CH_2), 69.8 (C), 100.4 (OCH_2O), 107.7 (CH), 115.8 (C), 130.2 (C), 131.6 (C), 144.7 (C), 145.3 (C).
IR (KBr)	3000, 2950, 1500, 950, 860, 750 (C-S), 580 cm^{-1} .
Análisis elemental	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ Calculado: C, 59.97; H, 5.75. Encontrado: C, 59.79; H, 5.55.

Espiro[2,5-ditiaciclo-pentano-1,2'-(1',2',3',4'-tetrahidronaftaleno)] (140)



A partir de 0.146 g de 2-tetralona, después de 20 h de reacción y purificación del crudo de reacción por recristalización en etanol, se obtuvieron 0.215 g (97%) de **140** como un sólido amarillo. P. f.: 78-79°C.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.32 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.04 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 3.29-3.45 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.37 (s, 2H, CH₂), 6.94-7.17 (m, 4H, 4xCH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 29.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.1 (2xCH₂), 46.4 (CH₂), 66.0 (C), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 129.0 (2xCH), 134.6 (C), 135.4 (C₂₂).

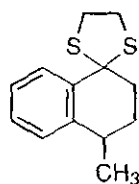
IR (KBr) 3020, 2830, 1580, 780, 755 (C-S) cm⁻¹

Análisis elemental C₁₂H₁₄S₂

Calculado: C, 64.82; H, 6.35.

Encontrado: C, 64.89; H, 6.28.

Espiro[2,5-ditiaciclo-pentano-1,1'-(4'-metil-1',2',3',4'-tetrahidronaftaleno)] (141)



A partir de 0.160 g de 4-metil-1-tetralona, después de 25 h de reacción se obtuvieron 0.230 g (98%) de **141** como un aceite amarillento que solidificó al ser sometido a temperaturas bajas. P. f.: 33-35°C.

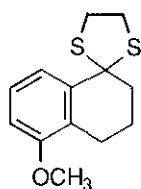
¹H-RMN (CDCl₃) 1.30 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.68-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.88-3.00 (m, 1H, CH), 3.39-3.67 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 7.08-7.21 (m, 3H, 3xCH), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 22.8 (CH₃), 30.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.1 (CH₂), 69.2 (C), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 130.9 (CH), 138.6 (C), 142.3 (C).

IR (KBr) 3020, 2925, 1485, 1445, 760, 745 (C-S) cm^{-1} .

Análisis elemental $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{S}_2$
 Calculado: C, 66.05; H, 6.82.
 Encontrado: C, 66.00; H, 6.91.

Espiro[2,5-ditiaclopentano-1,1'-(5'-metoxi-1',2',3',4'-tetrahidronaftaleno)] (142)



A partir de 0.176 g de 5-metoxi-1-tetralona, después de 16 h de reacción y purificación por recristalización del crudo de reacción de etanol, se obtuvieron 0.220 g (87%) de **142** como un sólido ligeramente amarillento. P. f.: 104-105°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) 1.96-2.04 (m, 2H, CH₂), 2.35-2.39 (m, 2H, CH₂), 2.68 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂), 3.41-3.64 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (dd, 1H, $J = 8.1, 0.7$ Hz, CH), 7.16 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.7$ Hz, CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃) 22.0 (CH₂), 22.9 (CH₂), 40.8 (2xSCH₂), 43.2 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 68.6 (C), 107.8 (CH), 122.4 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (C), 140.2 (C), 156.2 (C).

IR (KBr) 2940, 1435, 1255, 1240, 765 (C-S) cm^{-1} .

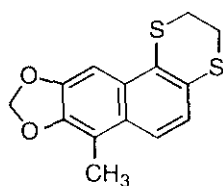
Análisis elemental $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}_2$
 Calculado: C, 61.87; H, 6.39.
 Encontrado: C, 61.44; H, 6.30.

IV.5.3. Síntesis de los 1,4-ditiofenantrenos 139, 143-146

Procedimiento General

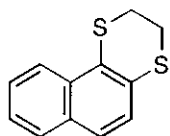
Sobre la disolución de la tetralona protegida en forma de 1,3-ditolano (1 mmol) en CCl_4 (10 ml), se añadió NBS (1 mmol para **131** y **142**, 1.5 mmol para **140** y **141**). Después de agitar la mezcla resultante a t.a. hasta desaparición del producto de partida (ccpf), se añadió agua (5ml). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de NaHSO_3 5%, agua y disolución acuosa saturada de NaCl y se secó (MgSO_4). Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron los correspondientes productos, que fueron purificados por cromatografía y/o recristalización.

2,3-Dihidro-1,4-ditia-7-metil-8,9-metilendioxfenantreno (139)



A partir de 0.195 g (0.5 mmol) de **131**, tras 22 h de reacción y purificación por recristalización de etanol, se obtuvieron 0.125 g (90%) de **139** como un sólido amarillo. P. f.: 145-146°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)	2.41 (s, 3H, CH_3), 3.22-3.36 (m, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.99 (O CH_2O), 7.13 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, CH), 7.42 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz, CH), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.9, 0.5$ Hz, CH).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)	11.1 (CH_3), 29.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 97.9 (CH), 100.8 (O CH_2O), 112.0 (C), 120.4 (CH), 125.0 (CH), 127.5 (C), 127.8 (C), 128.1 (C), 129.6 (C), 145.0 (C), 147.4 (C).
IR (KBr)	2910, 1465, 925, 870, 840, 810, 775 (C-S), 745 cm^{-1} .
EM	277 (27), 276 (M^+ , 100), 261 (36), 248 (54), 204 (30), 145 (13).
Análisis elemental	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$ Calculado: C, 60.84; H, 4.38. Encontrado: C, 61.07; H, 4.11.

2,3-Dihidro-1,4-dítiafenantreno (143)

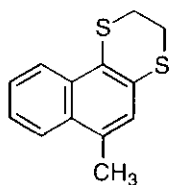
A partir de 0.180 g (0.81 mmol) de **140** después de 20 h de reacción y purificación por destilación a presión reducida, se obtuvieron 0.130 g (74%) de **143** como un líquido amarillento. P. eb.: 170-172°C (P=1 mm Hg).

¹H-RMN (CDCl₃) 3.26-3.37 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 7.17 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 7.38 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, CH), 7.45 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 7.48 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, CH), 7.70 (dd, 1H, *J* = 8.4, 0.9 Hz, CH), 8.11 (dd, 1H, *J* = 8.1, 0.9 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 28.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 122.6 (CH), 125.2 (CH), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (C), 128.6 (CH), 129.1 (C), 131.6 (C), 132.2 (C).

IR (CHCl₃) 3050, 2920, 1615, 1590, 815, 770 (C-S) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₂H₁₀S₂
 Calculdo: C, 66.02; H, 4.62.
 Encontrado: C, 66.11; H, 4.57.

2,3-Dihidro-1,4-dítia-6-metilfenantreno (144)

A partir de 0.150 g (0.64 mmol) de **141** después de 20 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/benceno 4:1), se obtuvieron 0.117 g (80%) de **144** como un aceite amarillento.

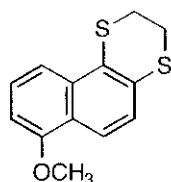
¹H-RMN (CDCl₃) 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.27-3.40 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 7.06 (s, 1H, CH), 7.42-7.54 (m, 2H, 2xCH), 7.88 (dd, 1H, *J* = 7.2, 1.4 Hz, CH), 8.16 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, CH).

^{13}C -RMN 19.2 (CH₃), 28.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 123.1 (CH), 124.8 (CH), (CDCl₃) 124.9 (C), 125.3 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (C), 131.1 (C), 131.6 (C), 132.3 (C).

IR (CHCl₃) 3060, 2860, 1555, 1445, 1360, 845 (C-S) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₃H₁₂S₂
 Calculdo: C, 67.20; H, 5.21.
 Encontrado: C, 66.97; H, 5.28.

2,3-Dihidro-1,4-ditia-7-metoxifenantreno (145)



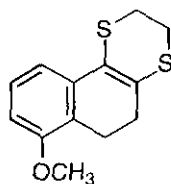
A partir de 0.200 g (0.80 mmol) de **142** después de 25 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (Hexano/CH₂Cl₂ 1:1), se obtuvieron 0.195 g (98%) de **145** como un aceite amarillo oscuro.

^1H -RMN 3.24-3.34 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.91 (OCH₃), 6.73 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 7.17 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH), 7.37 (dd, 1H, *J* = 8.7, 7.5 Hz, CH), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, CH), 7.91 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH).

^{13}C -RMN 28.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 103.6 (CH), 114.7 (CH), (CDCl₃) 118.9 (CH), 123.3 (C), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 129.6 (CH), 132.7 (C), 132.9 (C), 155.6 (C).

IR (CHCl₃) 3010, 2965, 2925, 1590, 1455, 1260, 1020, 795 (C-S) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₃H₁₂OS₂
 Calculdo: C, 62.87; H, 4.87.
 Encontrado: C, 62.96; H, 4.59.

1,4-Ditio-7-metoxi-2,3,5,6-tetrahidrofenantreno (146)

A partir de 0.200 g (0.80 mmol) de **142** después de 2.5 h de reacción a 0°C se obtuvieron 0.150 g (75%) de **146** un aceite marrón claro que fue identificado sin posterior purificación.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.34 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH₂), 2.81 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH₂), 3.24-3.35 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.1 Hz, CH), 7.10 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.1 Hz, CH), 7.14 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, CH).

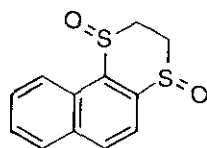
¹³C-RMN (CDCl₃) 20.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 55.6 (OCH₃), 109.2 (CH), 114.7 (CH), 119.0 (CH), 122.6 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 135.3 (CH), 155.8 (CH).

IR (CHCl₃) 3070, 2920, 1470, 1115, 785, 745 (C-S), 710 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₃H₁₄OS₂
 Calculado: C, 62.36; H, 5.64.
 Encontrado: C, 62.53; H, 5.48.

IV.5.4. Síntesis de los 1,4-disulfóxidos 148 y 149*Procedimiento general*

Sobre una disolución del 1,4-benzoditiano (1mmol) en 3 ml de cloroformo, a 0°C, se añadió una disolución de AMCPB (2 mmol) en 3 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta desaparición del producto de partida (c.c.f.). Después de eliminar el precipitado blanco formado, el filtrado se lavó con disolución de NaHCO₃ al 10%, agua y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose así los productos deseados.

8,10-Disulfóxido-7,8,9,10-tetrahidrofenantreno (148)

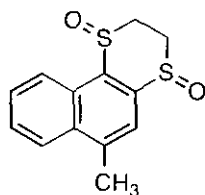
A partir de 0.540 g (2.5 mmol) de **143** después de 1 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (AcOEt/CHCl₃ 1:1), se obtuvieron 0.420 g (66%) de **144** como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (CDCl₃) 3.24 (dt, 1H, *J* = 14.1, 4.8 Hz, CH₂), 3.67-3.72 (m, 2H, CH₂), 4.12 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 9.6, 4.8 Hz, CH₂), 7.66-7.78 (m, 2H, 2xCH), 7.95 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, CH), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH), 8.19 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, CH), 8.66 (dd, 1H, *J* = 8.7, 0.9 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 37.4 (CH₂), 37.7 (CH₂), 123.8, (CH), 125.9 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.9, (C) 132.6 (C), 134.1 (CH), 135.0 (C), 136.4 (C).

IR (KBr) 1570, 1490, 1115-1060 (S=O), 830, 775 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₂H₁₀O₂S₂
 Calculado: C, 57.58; H, 4.03.
 Encontrado: C, 57.32; H, 4.05.

1,4-Ditia-7-metoxi-2,3,5,6-tetrahidrofenantreno (149)

A partir de 0.320 g (1.4 mmol) de **144** después de 1.5 h de reacción y purificación por cromatografía en gel de sílice (CHCl₃/EtOH 20:1), se obtuvieron 0.245 g (69%) de **144** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.82 (s, 3H, CH₃), 3.27 (dt, 1H, *J* = 14.1 Hz, CH₂), 3.68-3.72 (m, 2H, CH₂), 4.16 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 8.4, 5.7 Hz, CH₂), 7.74 (td, 1H, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 7.78 (td, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz, CH), 7.85 (s, 1H, CH), 8.13 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, CH), 8.73 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 20.0 (CH₃), 37.0 (CH₂), 37.5 (CH₂), 124.3 (CH), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.5 (C), 130.8 (C), 134.2 (C), 135.5 (C), 142.0 (C).

IR (KBr) 3000-2915, 1580, 1400, 1050-990 (S=O), 760 cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₃H₁₂O₂S₂
Calculado: C, 59.07; H, 4.58.
Encontrado: C, 62.53; H, 5.48.

RESUMEN Y

CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se ha llevado a cabo una aproximación sintética a los diterpenos de origen marino helioporinas, pseudopterosinas y *secopseudopterosinas*, basada en la desconexión entre el núcleo policíclico de la molécula y la cadena lateral de ésta.

- Tras este planteamiento se ha efectuado la síntesis del esqueleto tricíclico de la helioporina a partir de un bromuro aromático sencillo, a través de una secuencia constituida por un acoplamiento cruzado de Suzuki entre dicho bromuro y el derivado de boro apropiado, seguido por una reacción de acilación de Friedel-Crafts intramolecular.

- Esta metodología se ha aplicado con éxito a la síntesis de diferentes derivados de 1-tetralona, en su mayoría procedentes de sustratos carbocíclicos. La reacción de acoplamiento de Suzuki, sin embargo, también se ha ensayado sobre bromuros heterocíclicos, constituyendo nuevos ejemplos de formación de enlaces arilo-alquilo.

- Se ha desarrollado un método para la preparación de 1,4-benzoditianos sustituidos a partir de los correspondientes 1,3-ditiolanos procedentes de 1-tetralonas. Este procedimiento constituye una variación de los ya existentes en la bibliografía.

- En el contexto de las síntesis de derivados bromados aromáticos llevadas a cabo, se ha realizado un estudio de las reacciones competitivas de bromación en una serie de alilbencenos activados en el anillo aromático. Con el fin de confirmar la existencia de una asistencia anquimérica por parte del anillo aromático se han llevado a cabo otras reacciones de adición electrófila al doble enlace de un sustrato activado, como es el 4-alil-1,2-metilendioxi-benceno.

- Finalmente, se ha realizado una secuencia sintética lineal para la construcción de la cadena lateral presente en la helioparina B, a partir del esqueleto tricíclico previamente preparado.