



Trabajo de fin de máster

Reacciones Pericíclicas en Procesos Domino

Pericyclic Reactions in Domino Processes

Abián Díaz Díaz

Master en Química

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología CSIC

Curso 2018 – 2019

Tutor: David Tejedor Aragón



Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Departamento de Química Biológica y Biotecnología
Instituto de Productos Naturales y Agrobiología

Dr. David Tejedor Aragón

Astrofísico Francisco Sánchez 3
38206 La Laguna.
S/C de Tenerife

Científico Titular

☎: int-34-922-256847 ext. 248/250

FAX: int-34-922-260135

E-mail: dtejedor@ipna.csic.es

09/09/2019

DAVID TEJEDOR ARAGÓN, Científico Titular del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC y tutor del Trabajo Fin de Máster titulado “Reacciones Pericíclicas en Procesos Dominó” realizado por Abián Díaz Díaz.

AUTORIZO su presentación y defensa.

David Tejedor Aragón

Contenido

Abreviaturas	1
Resumen.....	2
Abstract	3
1.Introducción	5
1.1 Eficiencia de los procesos naturales.....	5
1.2. Conceptos en síntesis eficiente	7
1.3. Procesos domino en síntesis de PNs	9
2. Objetivo	15
Materiales y métodos.....	16
Técnicas instrumentales.....	16
Técnicas cromatográficas	16
Disolventes y reactivos.....	17
4. Discusión y resultados	18
4.1. Aplicaciones previas del proceso domino	18
4.2. Comprensión de la reactividad inducida a través de los sustituyentes.	19
4.3. Ampliación del estudio del proceso domino.....	20
4.4. Síntesis de objetivos.....	21
5. Conclusiones.....	28
6. Procedimiento experimental.....	29
7. Apéndice de espectros	30

Abreviaturas

Productos naturales	PNs
Procesos bio-inspirados	BI
Reagrupamiento [1,3] de hidrógeno	[1,3]-H
Intermedio 1-oxatrieno	1-OT
Oxa-6 π -electrociclación	O-6 π -EC
[4+2] Diels Alder intramolecular	IMDA
Resonancia magnética nuclear	RMN
Cloroformo deuterado	CDCl ₃
Singulete	s
Doblete	d
Triplete	t
Multiplete	m
Doble doblete	dd
Desplazamiento químico	δ
Constante de acoplamiento	J
Espectros de masas	EM
Cromatografía en capa fina	CCF
Cromatografía líquida	CL

Resumen

Los procesos domino han demostrado ser de gran utilidad en la producción industrial de recursos, ya que implican una mejora en el aprovechamiento de la energía y las materias primas al reducir los procesos de aislamiento y purificación de productos intermedios, evitando recurrir a etapas de aislamiento y purificación que aumentan el gasto de disolventes y la emisión de residuos. En consecuencia, y de un modo general, los procesos domino mejoran la eficiencia.

El mecanismo que tiene lugar consiste en transformaciones consecutivas de formación y ruptura de enlaces en la misma estructura molecular. Así, éstos permiten variar la topología del sustrato de forma eficiente. Estos procesos se llevan a cabo en un recipiente sin adición de otros reactivos ni cambio en las condiciones experimentales. Los procesos dominó se clasifican según el mecanismo que inicia el proceso, aquellos basados en reacciones pericíclicas han demostrado ser únicos en su capacidad para generar estructuras complejas con un control estereoquímico.

En este trabajo se presentará el resultado de la investigación sobre la reactividad en procesos dominó de éteres propargílicos vinílicos (PVE), que llevan en posición homopropargílica (posición contigua al carbono sp^3 directamente unido al triple enlace) un resto alqueno. Se trata de una cascada pericíclica constituida por un reagrupamiento propargílico de Claisen del PVE, seguido por la secuencia pericíclica: reagrupamiento [1,3] de hidrógeno, oxo- 6π -electrociclación y cicloadición [4+2] intramolecular.

Las estructuras policíclicas generadas representan buenos ejemplos de plataformas complejas tipo producto natural con topologías tridimensionales bien definidas y ricas en carbonos tipo sp^3 y centros estereogénicos. Por lo tanto, estas estructuras constituyen excelentes quimiotipos para explorar el espacio químico en busca de nuevas anotaciones biológicas.

Abstract

Domino processes have proven to be useful in the industrial production of resources because they involve an improvement in the use of energy and raw materials by reducing the processes of isolation and purification of intermediate products, and thus avoiding additional isolation and purification stages which increase the use of organic solvents and the emission of waste. Therefore, and in a general way, domino processes improve efficiency.

The mechanism that takes place consists of consecutive transformations, with formation and breakage of bonds in the same molecular structure. Consequently, they allow to efficiently vary the topology of the substrate. These processes are carried out in a flask with no addition of other reagents or changes in the experimental conditions. Domino processes are classified according to the mechanism that initiates the process. Those based on pericyclic reactions have proven to be unique in their ability to generate complex structures with stereochemical control.

This manuscript presents the result of the research on the domino reactivity of propargyl vinyl ethers (PVE), which carry an alkene moiety at the homopropargyl position (position adjacent to sp^3 carbon directly attached to the triple bond). It is a pericyclic cascade consisting of a propargyl Claisen rearrangement of the PVE, followed by the pericyclic sequence: [1,3]-hydrogen shift, oxo- 6π -electrocyclization and intramolecular [4+2] cycloaddition.

The structures generated represent good examples of complex natural product-like platforms with well-defined three-dimensional sp^3 -rich topologies containing various stereogenic centers. Therefore, they constitute excellent chemotypes to explore the chemical space in search for new biological annotations.

1.Introducción

1.1 Eficiencia de los procesos naturales

La naturaleza comprende en su conjunto un extenso y variado grupo de procesos que operan en modo dinámico y que son capaces de mantener un balance coherente entre las variables que la definen. A su vez, con una repercusión sorprendente, la evolución y trascurso de la vida a través de mecanismos análogos dan lugar a diversos ecosistemas donde las relaciones genéticas de los individuos hacen consistente al desarrollo en su totalidad.[1], [2]

Los procesos llevados a cabo por los organismos vivos emplean un amplio e interconectado modo de actuación que les permite adquirir estructuras biológicas, como biopolímeros esenciales, membranas celulares y moléculas con una arquitectura especial como son los productos naturales (PNs), indispensables para su supervivencia.[3]

Las relaciones establecidas por el ser humano han permitido fundar una sociedad desarrollada con acceso a herramientas y una comprensión del entorno para llegar incluso a transformar la materia llegando a romper el equilibrio natural.[4] Hoy en día, el constante y creciente espectro de necesidades sociales, requiere disponer de grandes cantidades de los recursos que ya se conocen,[5] y generar nuevos con capacidad resolutive (Ilustración 1). Hasta 2014 más del 75% de las sustancias utilizadas en el tratamiento de enfermedades eran de origen natural o relacionados, y se han clasificado como macromoléculas biológicas, PNs, extractos botánicos (entendido como una mezcla de origen natural), derivados y/o inspirados en PNs, y vacunas.[6]

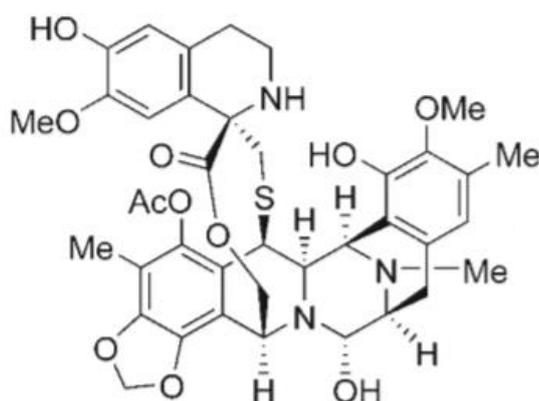
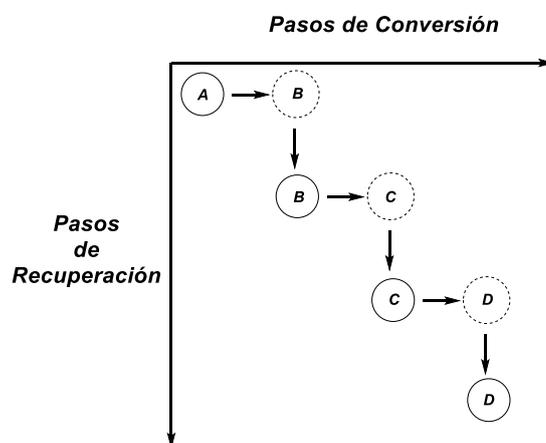


Ilustración 1: Ecteinascidin 743 (Et 743), producto natural marino aislado del tunicado caribeño Ecteinascidia turbinata en 1990 por los grupos de Rinehart y Wright, muestra potentes actividades antitumorales y antimicrobianas. Sin embargo, su disponibilidad natural restringida (1 g de principio activo por tonelada de tunicado) impidió una evaluación adicional de su posible aplicación clínica. Basado en la elegante ruta de síntesis total de Corey, PharmaMar desarrolló una síntesis de 21 pasos de este producto natural a partir de cianosafracina B, un producto natural más fácilmente accesible a través de la tecnología de fermentación y por lo tanto resolvió el problema del suministro.[7]

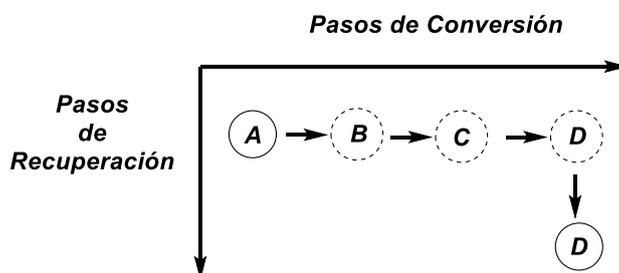
La síntesis escalable tradicional llevada a cabo en la industria, gestiona los procesos químicos etapa a etapa donde un material de partida A es transformado en un producto final D, con fases de aislamiento y purificación para los intermedios B y C, por cada etapa de transformación (Esquema 1)



Esquema 1: Proceso de síntesis tradicional, procede a través de etapas de aislamiento y purificación paso a paso

Las desventajas son inherentes, con menores rendimientos en el espacio-tiempo ($\text{kg} / \text{m}^3 \cdot \text{h}$), el empleo de ciclos de reciclaje que consumen energía, y las grandes cantidades de desechos y productos secundarios.[8] En el caso particular de rutas de síntesis a gran escala con elevado número de etapas, tanto el uso de materias primas, energía, tiempo, y espacio no están optimizados, y en muchos casos dan lugar a una producción inviable económicamente.[9]

La biosíntesis, es la química elaborada por los organismos en la naturaleza, que pasa por un mecanismo en cascada de varios pasos para convertir un material de partida A en el producto final D sin aislamiento y purificación de los intermedios B y C (Esquema 2). Ésta,



presenta beneficios con respecto a los procesos paso a paso, ya que en estas secuencias de *Esquema 2: Procesos biosintéticos, basado en procesos en cascada sin etapas intermedias de aislamiento y purificación*

reacción las concentraciones de materiales de partida, intermedios y productos finales se mantienen muy bajas, lo que permite una selectividad máxima, sin reacciones secundarias ni

formación de subproductos. La entrada de los materiales de partida está controlada por proteínas de transporte de membrana, mientras que los productos finales se eliminan *in situ* empleando sistemas de transporte controlados.[8]

Los procesos bio-inspirados (BI), también denominados bio-miméticos, permiten planear la síntesis de un producto complejo o de fragmentos útiles para su alcance, en base al mecanismo bioquímico por el cual la naturaleza los genera, estableciendo una relación entre los estudios biosintéticos y la química orgánica.[10] En mayor medida, los enzimas transforman selectivamente sustratos con elevada eficiencia, trabajan a bajas concentraciones de sustrato en ambientes suaves, alta velocidad de reacción y reducida carga catalítica, son biodegradables, son compatibles con otros enzimas que operen en las mismas condiciones, son capaces de actuar frente a sustratos no-naturales, y además catalizan un amplio espectro de reacciones con carácter enantioselectivo, regioselectivo, diastereoselectivo y quimioselectivo.[11]

1.2. Conceptos en síntesis eficiente

El ejemplo citado en la ilustración 1 sobre el PN de origen marino Ecteinascidin 743 expresa la importancia de la síntesis total y la identificación de fragmentos que faciliten el alcance a ciertas estructuras. Con objeto de optimizar los recursos materiales y energéticos, desde 1975 los métodos en síntesis planean sus estrategias hacia la eficiencia. El concepto de “síntesis ideal” propuesto por Hendrickson, establece que “los pasos de formación del esqueleto son los únicos pasos esenciales en síntesis. Si los pasos de formación del esqueleto se ejecutan correctamente, uno debería poder configurar simultáneamente la funcionalidad necesaria para el objetivo final o el siguiente paso, incluidos los estereocentros. Todos los demás pasos de refuncionalización (por ejemplo, pasos de gestión de grupos de protección, manipulaciones redox no estratégicas, etc.) deben minimizarse para simplificar la síntesis de objetivos complejos”. [12] “La síntesis ideal” hace referencia a la mejora de la gestión de los recursos.

Más tarde en 1996 Wender complementa esta percepción con “la síntesis práctica”, cuyo alcance recae en la viabilidad de la producción, y añade, “los materiales de partida deben ser fácilmente accesibles, baratos, seguros y ecológicos, mientras que los procesos deben ser efectivos, rápidos y cuantitativos”. [13]

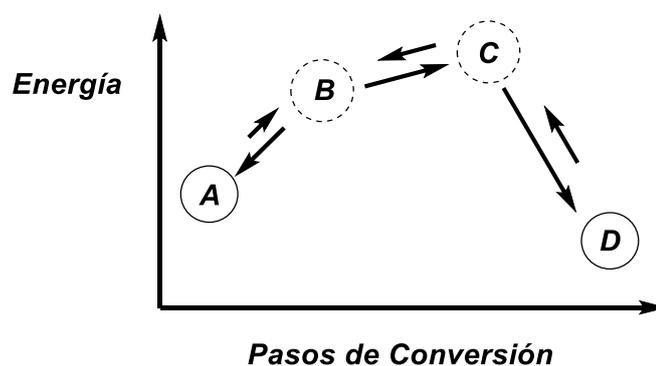
La economía atómica fue un concepto desarrollado por B. M. Trost en 1991. Trost sugirió que, además de la selectividad,[5] los métodos sintéticos eficientes deberían ser

económicos a nivel atómico con la máxima incorporación de átomos de reactivos en los productos deseados.[14]

En 1992, Sheldon introdujo el concepto del Factor E (ambiental; *environmental*) de eficiencia de las materias primas, para relacionar la masa de residuos con la masa del producto formado (Factor E = kg de residuos / kg de producto)

Clarke en 2007 propuso los conceptos de economía de recipientes (pot) y su combinación con la economía de átomos y etapas de reacción para abordar el problema de minimizar la utilización de disolventes y la generación de desechos durante la elaboración, purificación y aislamiento del producto deseado.

La calidad y la utilidad de las reacciones dominó están relacionadas con el aumento de la complejidad y la diversidad del producto final en comparación con el material de partida. De forma general, se puede establecer que a partir de un material de partida A y una aportación energética para superar algunas barreras termodinámicas se alcanza el producto D a través de intermedios B y C de mayor energía, sin necesidad de etapas de aislamiento y purificación.[2]



Esquema 3: Síntesis química mediada por procesos en cascada, la obtención de productos se logra tras pasar una barrera energética

En 1993 Tietze definió los procesos dominó en el ámbito de la síntesis como aquellas reacciones en la que se producen dos o más transformaciones químicas de forma consecutiva, sin que ello suponga la adición de más reactivos o catalizadores, de tal modo que una especie inicial mediante la rotura y formación de varios enlaces conducen al producto final. Estas reacciones son también denominadas en ocasiones como “reacciones tándem o en cascada”

1.3. Procesos domino en síntesis de PNs

En la naturaleza, un extenso número de PNs producidos por distintas especies de organismos muestran aplicaciones fructuosas inducidas por sus características estructurales y/o supramoleculares, las cuales confieren propiedades funcionales de interés, y es necesario disponer de ellos en cantidad suficiente.[15] Dentro del extenso número de compuestos, aquellos que contienen estructuras basadas en policiclos carbonados, como pueden ser los esteroides o tetraciclinas, o con heteroátomos, como pueden ser los alcaloides, los policiclos oxigenados (PO) y poliéteres, muestran un extenso espectro de actividades biológicas como antitumoral, antibacteriana y antimalárica.[16][17][18] (Ilustración 2)

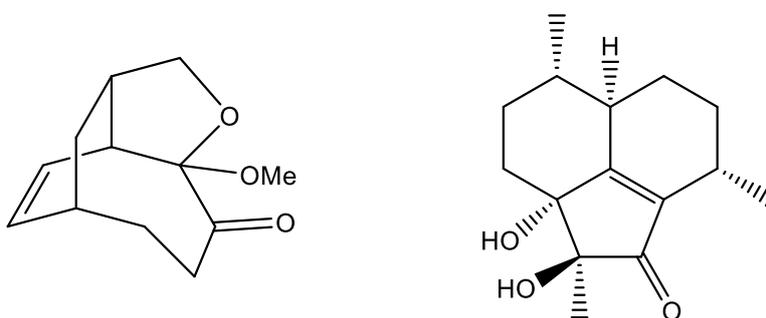


Ilustración 1: A la izquierda, estructura biciclo[4.4.2]dec-7-en-4-ona presente en PNs análogos a (+)-harringtonolide. A la derecha, el terpenoide natural Caribenol B con actividad biológica antiplasmótica y antibacteriana.

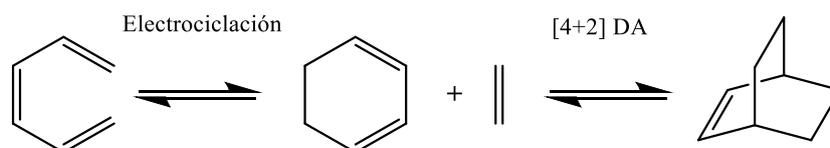
Dentro de los casos con mayor repercusión, se citan los terpenoides de origen vegetal por situarse entre los más estudiados. Estos productos se caracterizan por su carácter lipofílico, y poseen un extenso rango de funcionalidades como reguladores del crecimiento de las plantas, soporte estructural de pigmentos vegetales con importancia en la fotosíntesis, generadores de estímulos perceptibles por otras especies, y propiedades repelentes para su defensa.[12]

Acceder a policiclos con riqueza de enlaces sp^3 , estructura tridimensional y varios centros estereogénicos de manera eficiente a partir de los métodos de la síntesis clásica, implica por lo general, varias etapas de reacción con baja selectividad o disponer de materiales de partida avanzados. Los diferentes procesos en cascada descritos en la literatura que integran reacciones pericíclicas tienen capacidad para generar estructuras complejas con una estereoquímica predecible,[7][19] de acuerdo con los principios de conservación de la simetría orbital.[20]

El éxito del proceso en cascada recae en la estrategia del diseño mismo, donde se establece el material de partida adecuado que debe disponer de ciertos requisitos estructurales y funcionales. Según se trate de una cascada nucleofílica, electrofílica, radicalaria, pericíclica o catalizada, el reactivo debe contener un grupo funcional susceptible para que dé lugar el proceso a través de estos mecanismos.

La obtención de compuestos con varios ciclos fusionados a través de materiales de partida dotados de enlaces múltiples y con una topología adecuada, constituye una estrategia bio-inspirada de gran éxito a través de los procesos domino pericíclicos, cuya utilidad queda evidenciada en base al elevado número de artículos presentes en la literatura.[21][22][23][17] Además, posee un carácter predictivo accesible desde la química computacional.[22]

Dentro de los numerosos procesos en cascada pericíclicos, aquellos que incluyen la secuencia de reacciones, electrociclación / cicloadición, tienen aplicaciones interesantes en la síntesis bio-inspirada de PNs que contienen un motivo estructural tipo biciclo y/o policiclo (Esquema 4).[24][17]

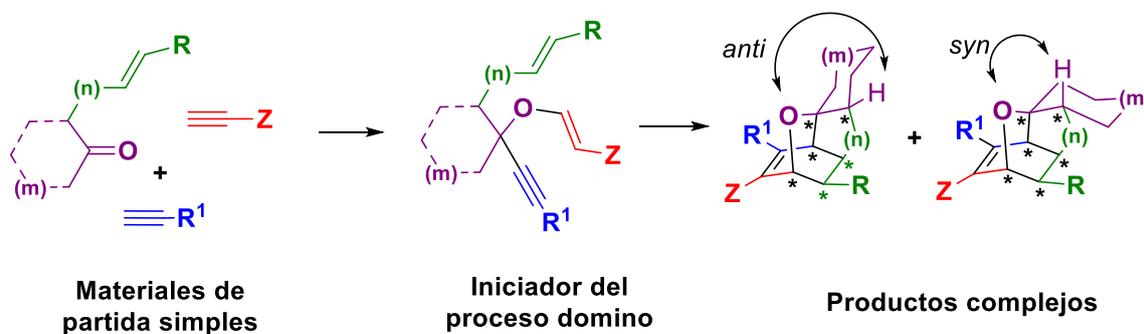


Esquema 4: Secuencia pericíclica bio-inspirada para la obtención de biciclos

En el grupo de investigación donde se ha realizado este trabajo de fin de máster, dedican una parte de un proyecto de investigación al desarrollo de metodologías de alta eficiencia donde se consideren los conceptos de economía atómica, *one-pot*, simplicidad de reactivos y procesos, libre de metales y órgano-catálisis.

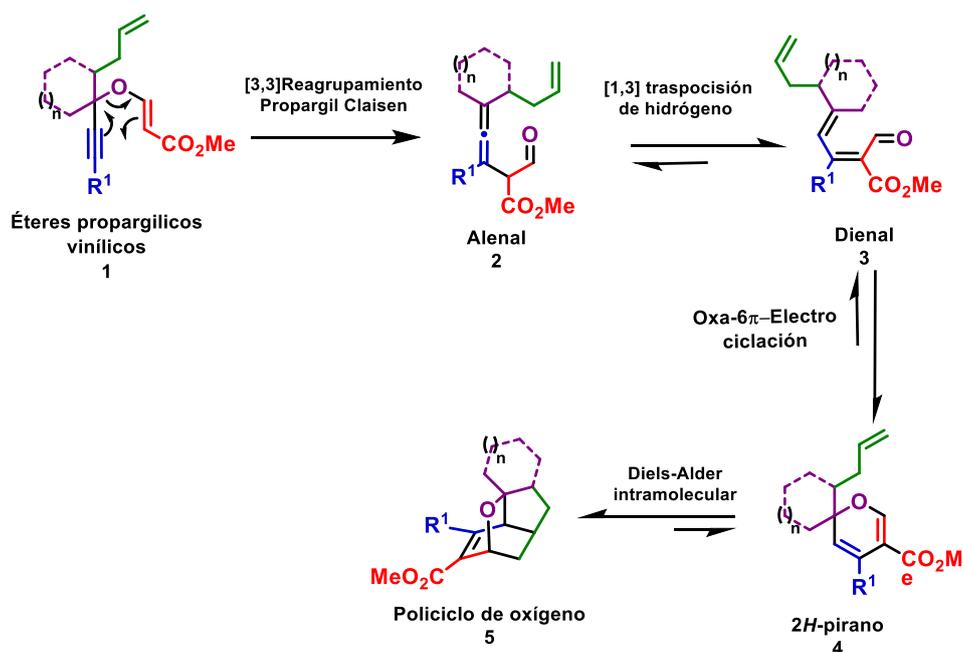
Recientemente, en el grupo de investigación se ha desarrollado un proceso domino innovador, integrado por reacciones pericíclicas que permite el acceso a moléculas complejas a partir de materiales de partida simples.[25][26] El proceso en cascada ha sido de utilidad en la síntesis de un amplio grupo de pequeñas moléculas, lo cual demuestra su potencial en estrategias de síntesis divergente. Además, este proceso admite un amplio y diverso patrón de sustituyentes en el reactivo de partida, de ahí su interés en la síntesis orientada a la diversidad para generar librería de compuestos.[15]

La obtención de policiclos oxigenados mediado por el proceso domino integrado por reacciones pericíclicas presenta gran rendimiento respecto a la complejidad estructural que alcanza. A partir de una estructura simple se generan 4 ciclos adicionales, 3 nuevos enlaces C-C, 6 centros estereogénicos, un puente de oxígeno transanular y una funcionalización C=C (Esquema 5).[27]



Esquema 5: Síntesis de policiclos oxigenados a partir de materiales simples

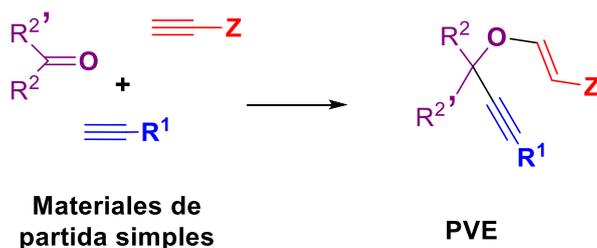
La clave del proceso domino que lleva a la obtención policiclos oxigenados descrito por este grupo de investigación, reside en el reagrupamiento-[3,3] propargil Claisen (PCR; *Propargyl-Claisen-Rearrangement*) de éteres-propargílicos-vinílicos (PVE; *Propargyl-Vinyl-Ethers*) **1** en condiciones térmicas, para generar de manera irreversible una especie altamente reactiva β -alenal **2**. Éste evoluciona, a través de un reagrupamiento [1,3] de hidrógeno ([1,3]-H) catalizado por imidazol, a un intermedio 1-oxatrieno (1-OT) **3** clave, previo a la formación del policiclo oxigenado, y que se encuentra en equilibrio tautomérico a través del mecanismo oxa- 6π -electrociclación (O- 6π -EC) con su isómero de valencia *2H*-pirano (*2HP*) **4**. El último paso de reacción consiste en una reacción [4+2] Diels Alder intramolecular (IMDA; *Intra Molecular Diels Alder*) que genera el producto **5**. El resultado final es un proceso en cascada pericíclica que contempla los siguientes procesos: PCR/ [1,3]H/ O- 6π -EC/ IMDA. (Esquema 6)



Esquema 6: Mecanismo de reacción para la obtención de PO a partir de PVEs terciarios.

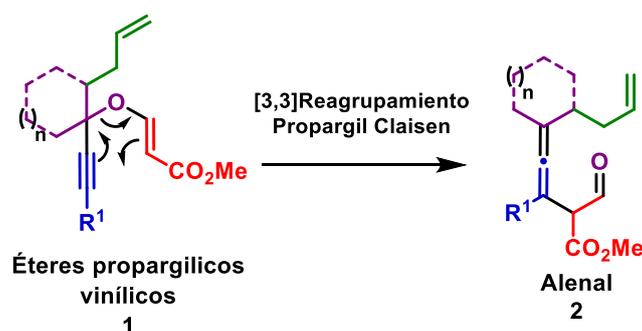
El diseño del tándem bio-inspirado contempla las posibles ventajas e inconvenientes en base a la experiencia del grupo y a las características de los numerosos intermedios que se generan en la cascada:

a) Los compuestos **1** son fácilmente accesible a partir de materiales de partida sencillos y además aceptan un amplio patrón de sustitución. (Esquema 7)



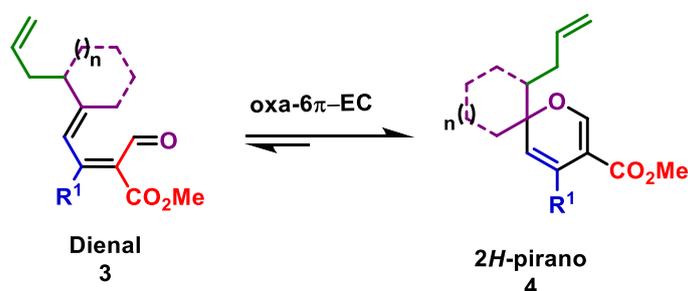
Esquema 7

b) La formación de **2** en condiciones térmicas PCR es termodinámicamente irreversible. (Esquema 8).



Esquema 8

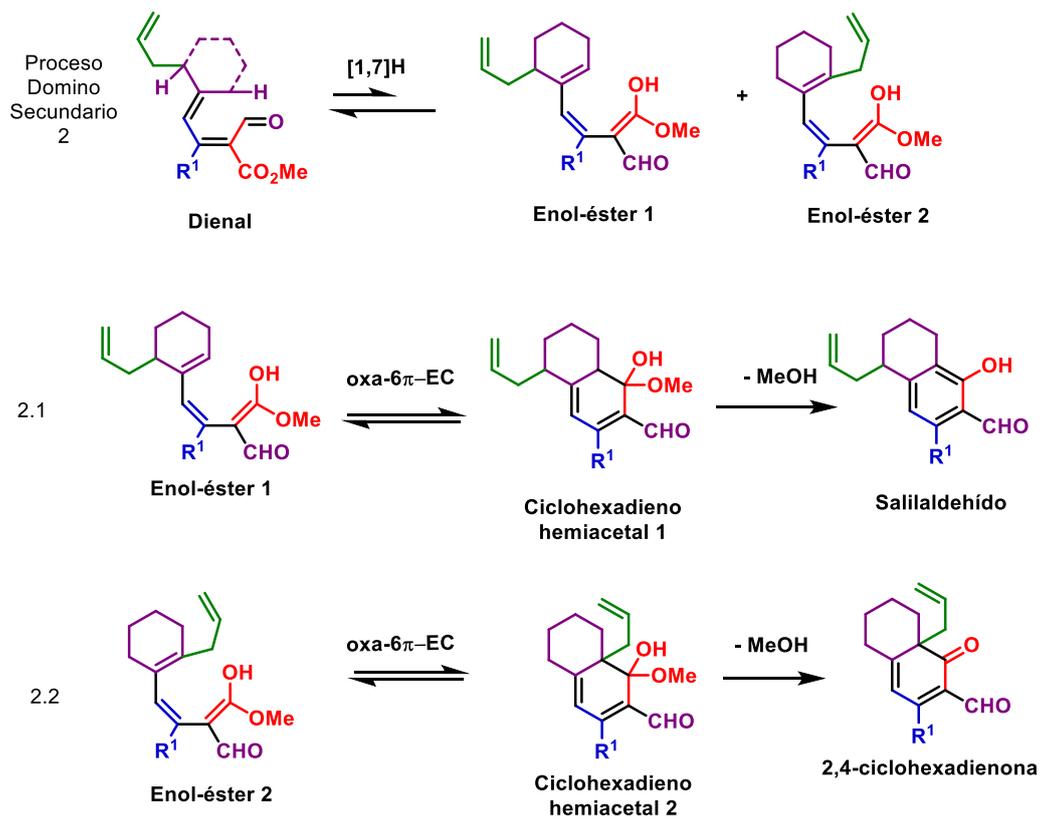
c) Los compuestos **3** presentan los sustituyentes adecuados para desplazar el equilibrio hacia la formación del isómero tautomérico **4**. (Esquema 9)



Esquema 9

d) La reacción de Diels Alder que da lugar a **5** no es energéticamente favorable al tratarse de un dieno rico en electrones y un dienófilo rico, de modo que la introducción de IMDA pretende reducir la barrera energética de ese proceso.

e) Cuando el compuesto **1** contiene en posición propargílica grupos metileno (CH_2R^4) o metino (CHR^4R^5) la formación del intermedio **3** conduce hacia el tautómero enol-éster, a través del mecanismo [1,7] trasposición de hidrógeno hecho que constituye un proceso domino alternativo que perjudica la formación del producto deseado **5**, pero que ha sido de utilidad para acceder a otras estructuras de interés como son los salicinaldehídos y 2,4-ciclohexdienonas, los cuales van a ser considerados como sub-productos de la vía 6π -electrociclación (6π -EC). (Esquema 10)



Esquema 10

2. Objetivo

El objetivo general propuesto para este trabajo de final de máster consiste en ampliar el estudio del proceso dominó integrado por reacciones pericíclicas: [3,3] reagrupamiento propargil Claisen/ reagrupamiento [1,3] de hidrógeno/ oxa-6 π -electrociclación/ [4+2] Diels Alder intramolecular, para alcanzar diversidad estructural en policiclos de oxígeno.

En particular, se pretende inducir complejidad topológica en policiclos de oxígeno cuando se varia la cetona de partida en la síntesis de éteres-propargílicos-vinílicos terciarios.

Dentro del objetivo principal se engloban los siguientes objetivos específicos:

- Aplicar las técnicas instrumentales más adecuadas para la identificación, cuantificación, separación, caracterización y determinación estructural.
- Desarrollar habilidades teórico-prácticas para relacionar la estructura con las propiedades de sustancias de diferente complejidad.
- Utilizar programas informáticos que permitan plantear y resolver problemas de Química Computacional, Modelización Moléculas y Quimiometría.
- Ser capaces de aplicar la experiencia investigadora adquirida para iniciar el desarrollo de la fase investigadora de un programa de doctorado en temas relacionados con la de su profesión, tanto en la empresa privada como en organismos públicos.
- Elaborar una memoria clara y concisa de los resultados de su trabajo y de las conclusiones obtenidas.

Materiales y métodos

Técnicas instrumentales

3.1.1 Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron realizados en disolución de cloroformo deuterado (CDCl_3) y tomando como referencia la señal residual del disolvente.

Los espectros de ^1H - RMN y ^{13}C - RMN fueron realizados en un espectrómetro BRUKER Ac 200 y AMX2- 500, de 400 y 500 MHz respectivamente. En el caso de las multiplicidades, éstas se describen como singulete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m) y doble doblete (dd) para los espectros de ^1H -RMN.

Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se miden en hertzios (Hz).

3.1.2. Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) se realizaron mediante la técnica de inyección con electrospray de ionización, empleando el espectrómetro Micromass Autospec.

Técnicas cromatográficas

3.2.1. Cromatografía en capa fina (CCF)

Fueron efectuadas en placas de gel de sílice tipo 60, con soporte de aluminio e indicador a 254 nm de la casa E. Merk Brinkman. Para su revelado se emplearon las siguientes disoluciones:

- Disolución de vainillina preparada con 6g de vainillina, 450 mL de etanol, 30 mL de ácido sulfúrico y 40 mL de ácido acético.
- Pulverización con una disolución de permanganato potásico preparada con 600 mL de agua, 5 mL de hidróxido de sodio (2.5M), 40 g de carbonato de potasio y 6 g de permanganato de potasio.

3.2.2. Cromatografía líquida (CL)

Para la cromatografía en columna a media presión se empleó gel de sílice 60 (Con tamaño medio de partícula en torno a 0.020 mm) suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante los procedimientos habituales, previa mezcla del gel con la mezcla de acetato de etilo (AcOEt) y hexanos (hex) como eluyente y compactación mediante presión.

Disolventes y reactivos

Todos los disolventes empleados fueron destilados y secados mediante métodos estándar y bajo atmósfera de argón. Los reactivos fueron empleados en su forma comercial.

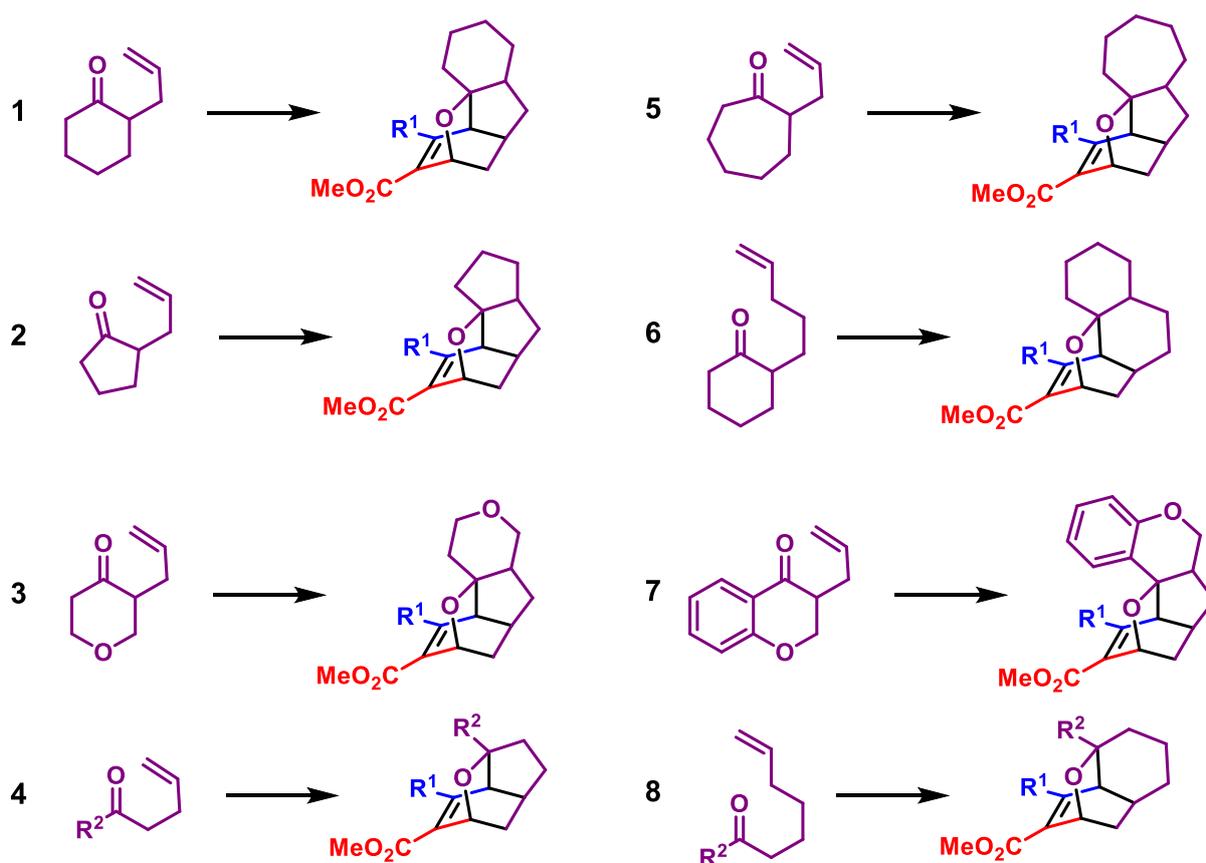
Para la síntesis de los compuestos, y para la destilación de los disolventes orgánicos empleados, se emplearon sistemas de vidrio previamente secados en horno a temperaturas de 110-120°C.

4. Discusión y resultados

En base a los objetivos fijados para la realización del trabajo de fin de master, se va a estudiar cómo afecta la estructura de la cetona incorporada en los materiales de partida sobre la complejidad estructural de los policiclos oxigenados.

4.1. Aplicaciones previas del proceso domino

En primer lugar, se representan en el esquema 11 los resultados previos del uso de PVEs en procesos domino reagrupamiento [3,3] propargil Claisen/ reagrupamiento [1,3] de hidrógeno/ oxa-6 π -electrociclación/ [4+2] Diels Alder intramolecular para obtener policiclos oxigenados. Así, se puede apreciar su potencial en la obtención de diversas topologías.



Esquema 11

En vista de los resultados de la aplicación del proceso domino PCR/ [1,3]H/ O-6 π -EC/ IMDA, se obtienen ocho quimiotipos distintos (esquema 11):

- a) Cetonas cíclicas constituyen los ejemplos, 1, 2, 3, 5, 6, 7 con estructuras pentacíclicas.
- b) Cetonas alifáticas donde los ejemplos 4 y 8 expresan estructuras tetracíclicas.

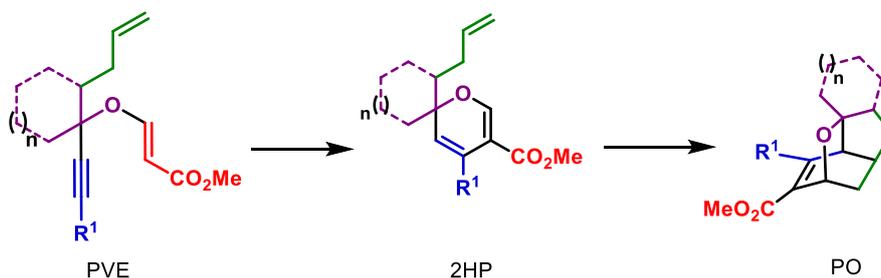
El motivo estudiado en trabajos anteriores consiste en una cetona cíclica con un sustituyente alifático en posición alfa al carbonilo, que contiene un doble enlace.

- a) Se probaron cadenas alifáticas de distinta elongación. Cadenas alifáticas y homoalifáticas generan ciclos fusionados de 5 y 6 miembros en la reacción IMDA respectivamente,
- b) Se probó el caso de una cadena bishomoalifática para tratar de generar un ciclo de siete miembros a través de la reacción IMDA, pero no dio resultados positivos.

4.2. Comprensión de la reactividad inducida a través de los sustituyentes.

Los datos bibliográficos relativos a las especies que intervienen en la cascada pericíclica y a la experiencia del grupo en la aplicación de procesos domino en PVEs para acceder a especies químicas de mayor complejidad, han sido de utilidad para proponer una correcta funcionalidad de PVE.

Las especies generadas en la cascada pericíclica de mayor relevancia en la obtención de policiclos oxigenados se muestran a continuación en el esquema 12.



Esquema 12

4.2.1. PVE como material de partida.

Los PVEs muestran una reactividad diversa dependiendo de su funcionalización. Por ejemplo, en condiciones térmicas dispuesto de grupos metino o electrón atractor en la posición propargílica, genera salicilaldehídos y furanos respectivamente. Por ello debe construirse con los sustituyentes adecuados que favorezcan la formación de policiclo oxigenado deseado.

a) El patrón de sustitución tiene que estabilizar el 2HP frente a su tautómero de valencia 1-OT ya que ambos pueden estar en equilibrio.[28] Asegurando que la especie predominante es el 2HP, en condiciones térmicas tiene lugar la reacción IMDA para obtener policiclos oxigenados. En el caso que predomine 1-OT se generan subproductos por el mecanismo 6π -electrociclación.

b) El grupo trimetilsililo en la posición R1 se ha demostrado por hechos experimentales que desfavorece la formación de subproductos por el mecanismo 6π -electrociclación.

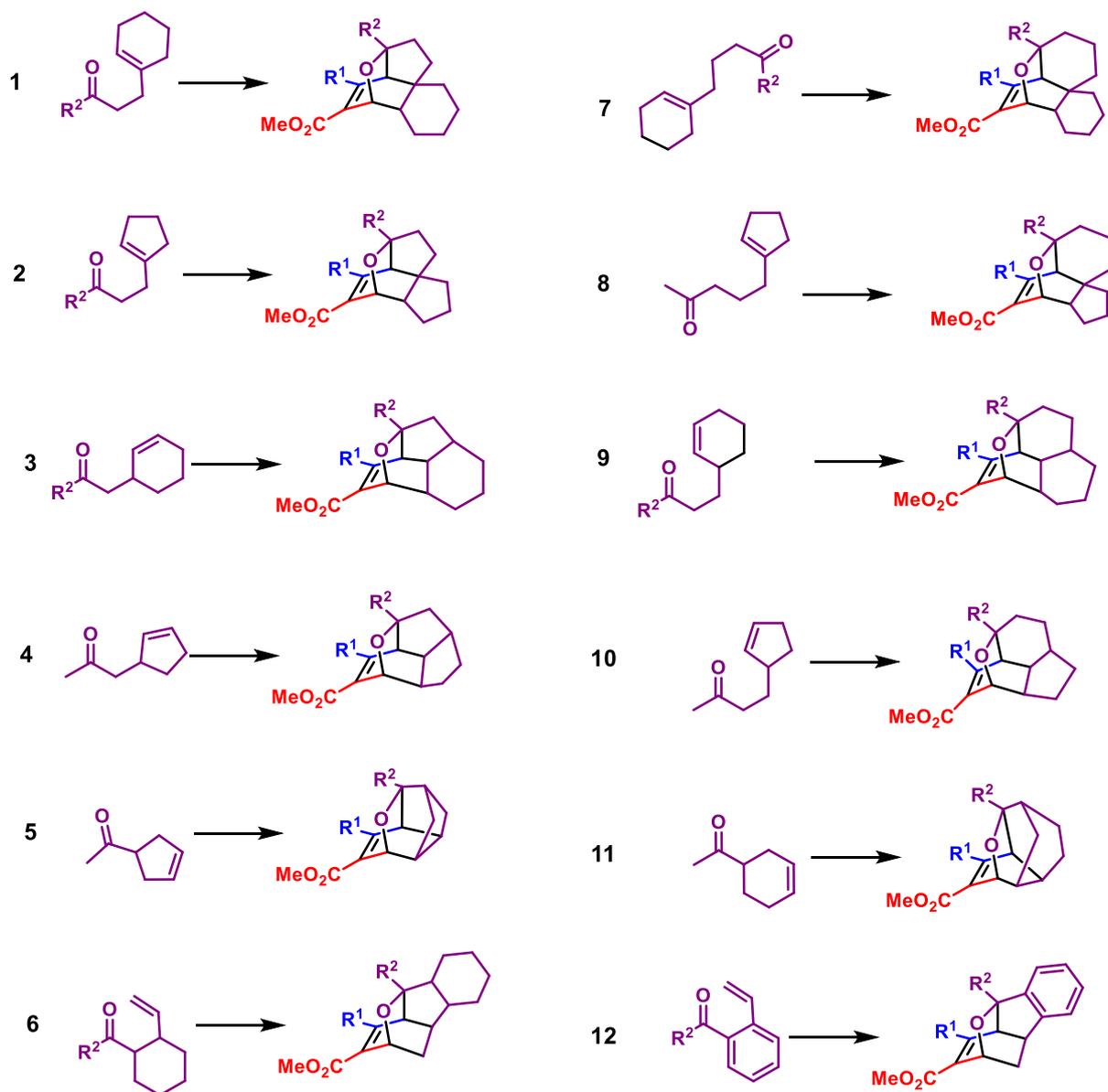
4.3. Ampliación del estudio del proceso domino.

En base a los aspectos comentados a lo largo de la discusión, se va a modificar la cetona de los materiales de partida para obtener una librería de policiclos oxigenados complejos. La propuesta consiste en a proceder con cetonas de igual funcionalidad y distinta topología.

Cetonas tipo 1: grupo carbonilo en la cadena alifática y la cetona comprendida dentro de un ciclo.

Cetonas tipo 2: con las tres funcionalidades separadas, es decir, el grupo carbonilo, el ciclo y el doble enlace distribuidos a lo largo de una cadena alifática de forma separa.

En el esquema 16 se encuentran el conjunto de cetonas que cumplen los requisitos estructurales de misma funcionalidad y distinta topología.



Esquema 13

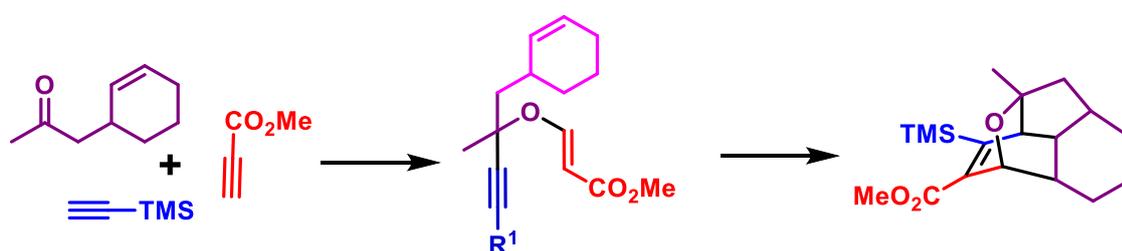
4.4. Síntesis de objetivos.

El objetivo principal de este trabajo de fin de master, ampliar el estudio sobre el efecto de la cetona a la complejidad de los productos, se va a completar con la síntesis de una de los ejemplos de estructuras del esquema 16.

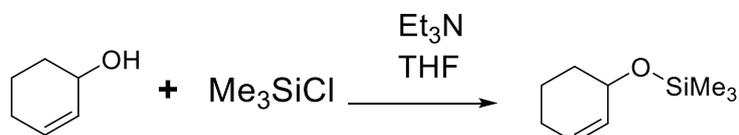
Las cetonas propuestas no se encuentran como productos comerciales. De modo que hay que recurrir a su síntesis de estos precursores para preparar PVE para poder iniciar el proceso domino.

Tras varias búsquedas en “SciFinder”, la síntesis del ejemplo 3 del esquema 16, a partir de una metodología simple, que emplee materiales de partida sencillos, condiciones de reacción suaves, rápida y fácil de purificar (Esquema 17)

El esquema general de la síntesis de policiclos de oxígeno es el siguiente:



Paso 1: Síntesis de (±) 2-ciclohexen-1-iloxi-trimetilsilano.



En un balón de 25 ml añadir 886.7 mg (8.582 mmol) de 2-ciclohexen-1-ol, 12 mL de THF y 2.40 mL (17.1mmol) de trietilamina. A la mezcla resultante añadir 2.20 mL (17.1 mmol) de cloruro de trimetilsilano gota a gota. Cerrar el balón para evitar pérdidas de reactivos volátiles, y mantener la agitación 16 horas.

Asilar el producto, eliminando los reactivos en exceso y el disolvente a presión reducida, filtrar y lavar con DCM en un Buchner el residuo sólido resultante. Purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –hexanos (5:95). Se toma un espectro ¹H-RMN, los datos coinciden con los reportados en la bibliografía.

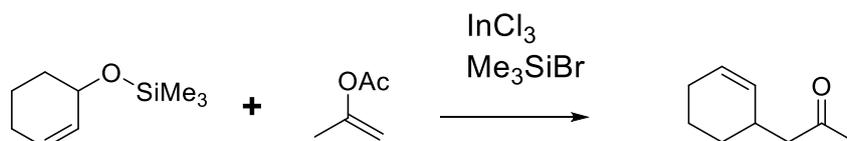
El producto tiene aspecto de aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 78 %

Mecanismo de Reacción:

1) Adición nucleofílica de trietilamina sobre cloruro de trimetilsilano para formar cloruro de trimetilsilil-trietilamonio de color blanco 2) En una segunda etapa del mecanismo, se produce la adición de 2-ciclohexen-1-ol sobre trimetilsilil-trietilamonio, con extrusión de trietilamonio.

Paso 2: Síntesis de (±) (2-ciclohex-1-il)propan-2-ona.



En un balón de 25 ml añadir 886.7 mg de 3-trimetilsiloxiciclohexeno, 10 ml de DCM y 2.40 mL de acetato de isopropenilo, y 58 mg de cloruro de indio. Seguidamente añadir 0.137 mL de bromuro de trimetilsilano. Mantener durante 2 horas la agitación y añadir 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio.

El aislamiento del producto se lleva a cabo mediante extracción líquido-líquido en DCM, extraer con 3 porciones de 10 mL y, reunir las fracciones orgánicas y secar con sulfato sódico anhidro. Evaporar el disolvente a presión reducida. Purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –hexanos (5:95).

El producto puro se somete a análisis de ¹H-RMN, los datos coinciden con los reportados en la bibliografía.

El producto tiene aspecto de aceite

Rendimiento: 86 %

Mecanismo de Reacción.

El mecanismo de la reacción propuesto por Akio Baba et al., muestra la utilidad de la catálisis combinada de dos ácidos de Lewis, y propone el siguiente mecanismo.

1) Adición ácido-base de Lewis entre cloruro de indio y bromuro de trimetilsilil, 2) sobre la especie anterior se produce la adición de silil-enol-éter, el intermedio descompone y se genera bis(trimetilsilil)éter y un carbocatión estabilizado por bromo-tricloruro de indio, 3) adición del nucleófilo enol-acetato, que genera un intermedio que descompone en la cetona de interés y bromuro de acilo.

Paso 3 Síntesis de (±) 1-(ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol



En un balón de 25 mL añadir 12 mL de THF seco y 6.584 mmol de trimetilsililacetileno, agitar y enfriar la mezcla a -50°C , luego añadir gota a gota 3.48 mL de butillitio 1.6 M en hexano. Mantener la temperatura y la agitación durante 1 hora. A continuación, añadir lentamente 5.0647 mmol de cetona γ,δ – insaturada y mantener la agitación continua toda la noche, permitiendo que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente. Añadir 10 mL de disolución de cloruro amónico saturada para obtener el alcohol propargílico.

El aislamiento del producto de la mezcla de reacción se lleva a cabo con una extracción con 10 mL de DCM, repetir la extracción un total de tres veces. Añadir al extracto sulfato sódico anhidro y filtrar a gravedad sobre un balón de 50 mL. Purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –hex (5: 95) La verificación del producto se realiza en función del tiempo de retención en TLC, su revelado con vainillina y el análisis $^1\text{H-RMN}$,

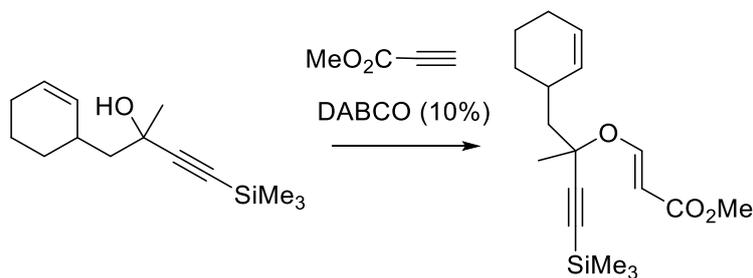
El producto tiene aspecto de aceite de color amarillo

Rendimiento: (84%)

Mecanismo reacción:

1) Reacción ácido-base de n-butil litio sobre el alquino terminal con generación de acetiluro de litio, 2) Adición de acetiluro al carbonilo para formar alcóxido de litio, 3) Reacción ácido-base mediada por cloruro amónico para formar el alcohol.

Paso 4: síntesis de (±) Metil (E)-3-((1-ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-il)oxi)acrilato



En un balón de 25 mL añadir 3.38 mmol de alcohol propargílico, 10 mL de hexanos y mmol de diazabicyclo [2.2.2] octano (10%), agitar la mezcla de reacción y añadir gota a gota mmol de metilpropiolato, la mezcla de reacción se deja agitar 5 minutos y se realiza un control con TLC para verificar que la reacción se ha completado, (en su defecto añadir metilpropiolato hasta lograr la reacción completa). Finalmente, evaporar el disolvente bajo presión reducida. . Purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –hex (5: 95)

El análisis RMN da la siguiente información de los picos del espectro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.2 (s,9H), 1.30-1.38(m,1H), 1.53-1.52 (s,3H), 1.67-1.77(m,2H), 1.81-1.95(m,2H), 1.95(m,1H), 2.39(s,3H), 5.32-5.36(d,1H, $^3\text{J}(\text{H,H})=12.1$ Hz), 5.63(s,2H), 7.94(d,1H, $^3\text{J}(\text{H,H})=12.1$ Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): -0.3(3C), 21.17, 24.96, 28.32, 29.95, 31.75, 47.83, 50.94, 78.80, 94.13, 98.98, 104.25, 131.88, 158.74, 168.30

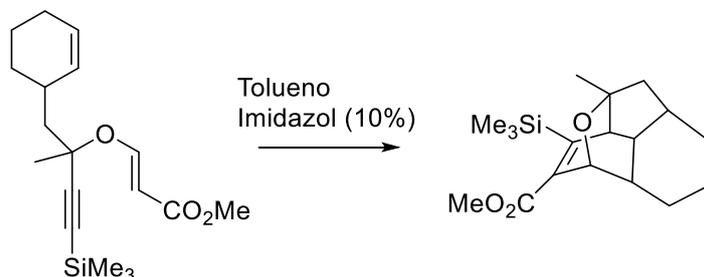
EM (EI) m/z: 347.2

Mecanismo de reacción.

La formación de éteres-propargílicos-vinílicos descrito por Tejedor et al., usa organocatálisis de aminas o fosfinas terciarias para generar un intermedio anión α -aleno éster, a través de la adición nucleofílica del organocatalizador sobre alquinos desactivados.

1) Adición de diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) sobre el carbono terminal de metilpropiolato con formación de anión α -aleno éster, y esta especie deprotona al alcohol propargílico, 2) Adición nucleofílica del alcoholóxido sobre el carbono terminal y expulsión de DABCO, para formar PVE.

4.4.5 Paso 5: Síntesis (±) Metil 1-metil-8-(trimetilsilil)-1,2,2a,2a 1,3,4,5,5a ,6,8a-decahidro-1,6-epoxiacenaftileno-7-carboxilato



En un balón de 25 mL añadir 3.38 mmol de alcohol propargílico, 10 mL de hexanos y mmol de diazabicyclo [2.2.2] octano (10%), agitar la mezcla de reacción y añadir gota a gota mmol de metilpropiolato, la mezcla de reacción se deja agitar 5 minutos y se realiza un control con TLC para verificar que la reacción se ha completado, (en su defecto añadir metilpropiolato hasta lograr la reacción completa). Finalmente, evaporar el disolvente bajo presión reducida, y purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –Hex (1:10).

A partir del análisis espectral se obtienen los siguientes datos:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.25 (s, 4H), 1.59 (m, 3H), 1.91-1.83(m, 4H), 2.87(s, 1H), 3.75(s, 3H), 4.46(s, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = -1.0(3C), 16.81, 23.79, 28.61, 29.69, 32.99, 33.60, 37.51, 43.12, 51.26, 53.99, 72.97, 81.68, 147.82, 155.19, 164.75

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ 320.18, obtenida 347.1623

El producto tiene aspecto de aceite blanco.

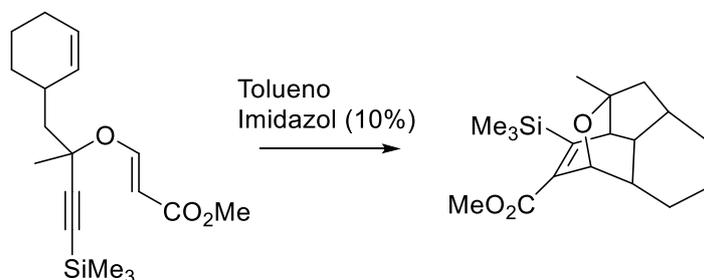
Rendimiento: 49%

5. Conclusiones

- Se ha conseguido estudiar la reactividad y alcance del proceso domino [3,3] reagrupamiento propargil Claisen/ reagrupamiento [1,3] de hidrógeno/ oxa-6 π -electrociclación/ [4+2] Diels Alder intramolecular, para alcanzar diversidad estructural en policiclos de oxígeno.
- Se ha procedido a la caracterización mediante técnicas espectroscópicas y espectralométricas de todos los productos aislados o preparados en este trabajo.
- Se ha realizado la propuesta de una serie de cetonas con potencial en la generación de complejidad a partir de los materiales de partida.
- Se ha sintetizado Metil 1-metil-8-(trimetilsilil)-1,2,2a,2a 1,3,4,5,5a ,6,8a-decahidro-1,6-epoxiacenaftileno-7-carboxilato.

6. Procedimiento experimental

Síntesis de (±) Metil 1-metil-8-(trimetilsilil)-1,2,2a,2a 1,3,4,5,5a ,6,8a-decahidro-1,6-epoxiacenaftileno-7-carboxilato.



Reactivos y disolventes	Cantidades	Masa molecular (g·mol ⁻¹)	mmol	Ratio
PVE	158 mg	350.52	0.451	1
Imidazol	0.38 mg	64.30	0.045	0.1
Tolueno	10 mL			

En un balón de 25 mL añadir 0.451 mmol de PVE, añadir 10 mL de tolueno y 3.8 mg de imidazol. Mantener la mezcla a reflujo durante 3 días, siguiendo por TLC la cantidad de material de partida hasta que se consuma.

Purificación mediante cromatografía flash en una mezcla de disolventes AcOEt –Hex (1:10).

Tomar una pequeña porción de muestra y se disuelve en CDCl₃ para toma el correspondiente espectro 1H-RMN, de donde se obtienen los siguientes datos:

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.25 (s, 4H), 1.59 (m, 3H), 1.91-1.83(m, 4H), 2.87(s, 1H), 3.75(s, 3H), 4.46(s, 1H)

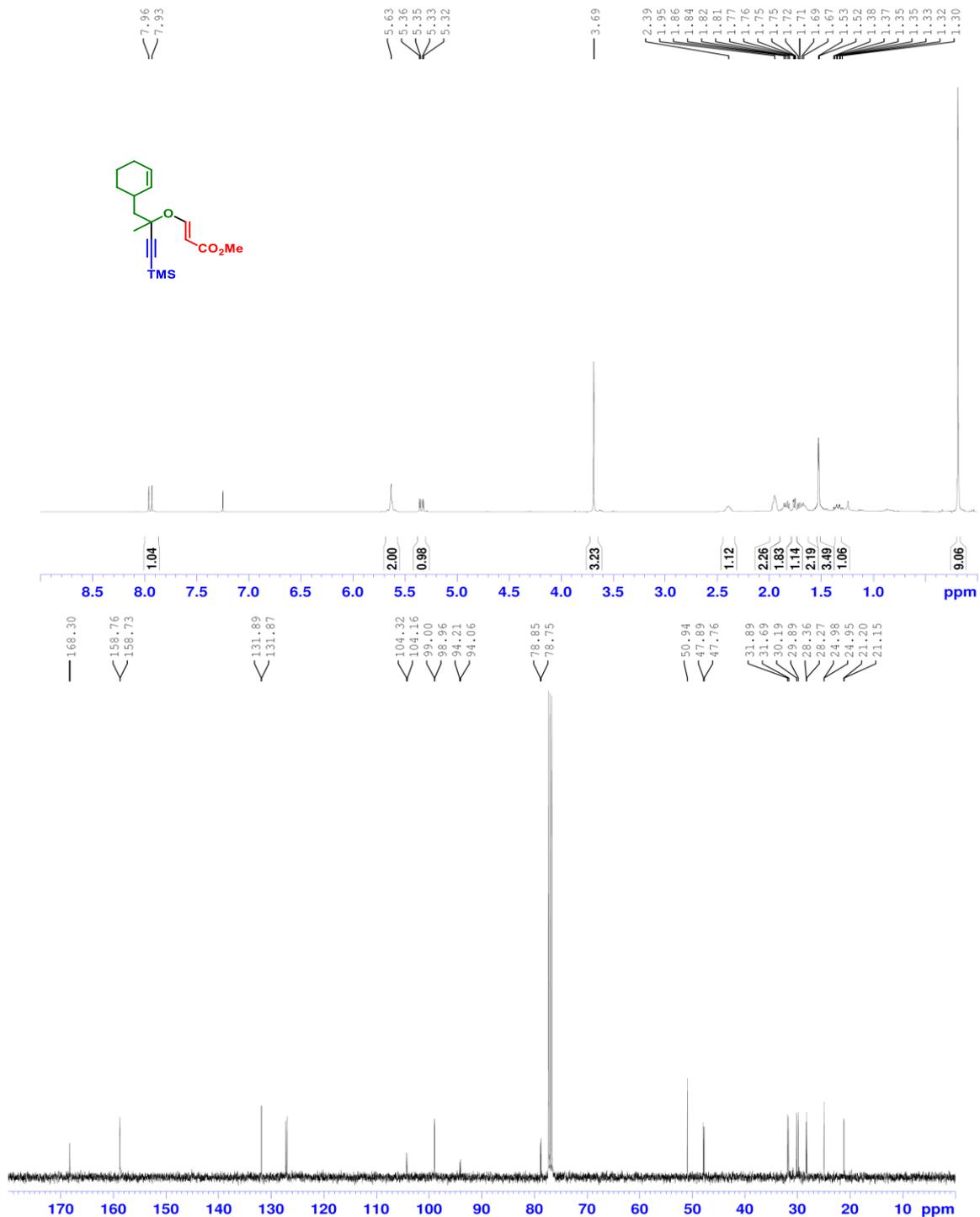
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = -1.0(3C), 16.81, 23.79, 28.61, 29.69, 32.99, 33.60, 37.51, 43.12, 51.26, 53.99, 72.97, 81.68, 147.82, 155.19, 164.75

HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculada para C₁₈H₂₈O₃Si 320.18, obtenida 347.1623

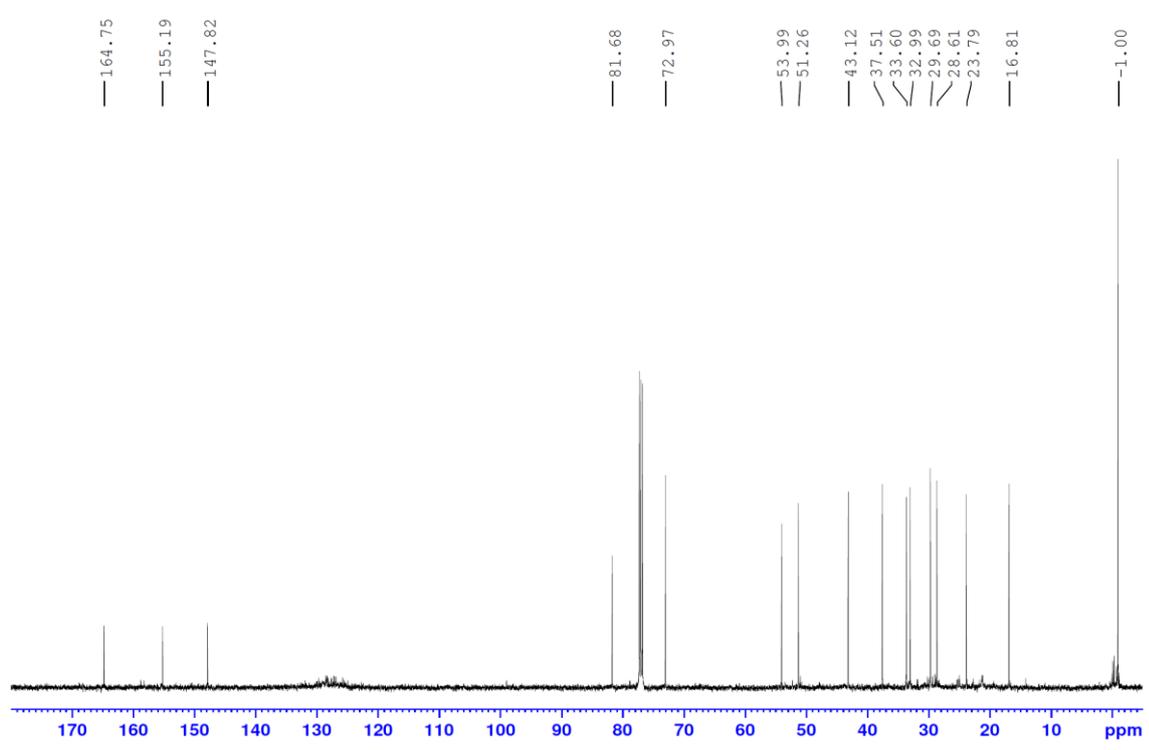
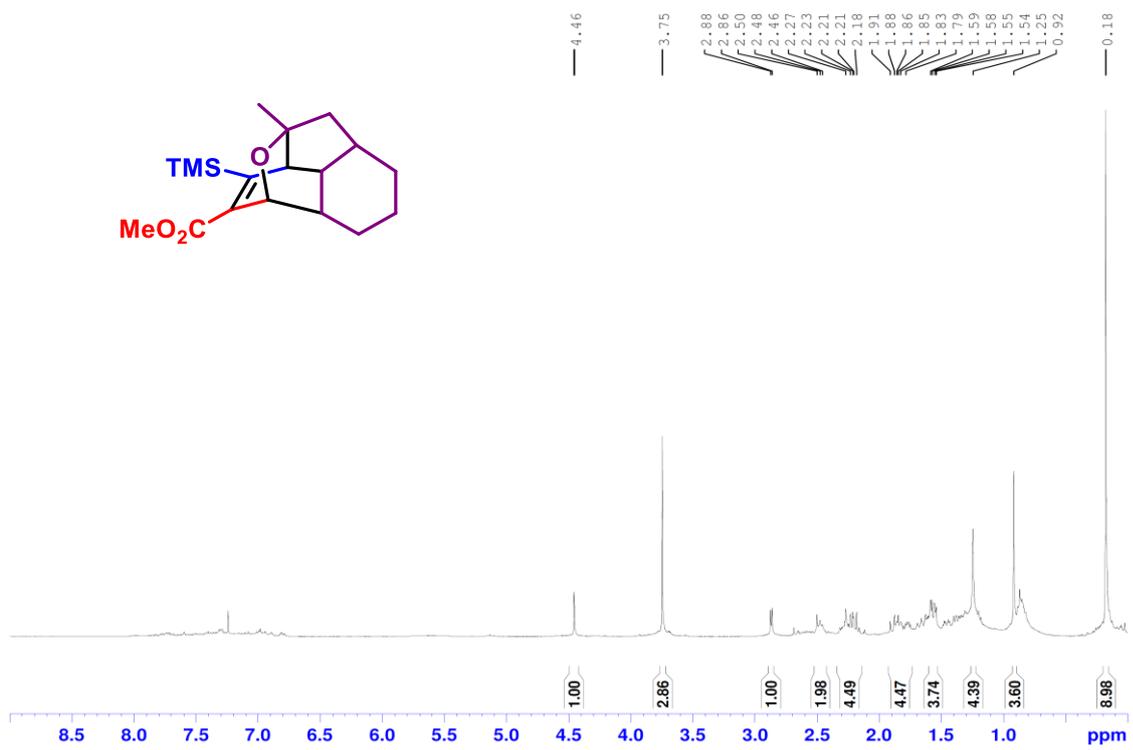
Rendimiento: 49%

7. Apéndice de espectros

(±) Metil (E)-3-((1-ciclohex-2-en-1-il)-2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-il)oxi)acrilato



(±) Metil 1-metil-8-(trimetilsilil)-1,2,2a,2a 1,3,4,5,5a ,6,8a-decahidro-1,6-epoxiacenaftileno-7-carboxilato.



8. Referencias

- [1] I. Aguinalalde, A. Hampe, A. Mohanty, J. P. Martín, J. Duminil, and R. J. Petit, "Effects of life-history traits and species distribution on genetic structure at maternally inherited markers in European trees and shrubs," *J. Biogeogr.*, vol. 32, no. 2, pp. 329–339, 2005.
- [2] M. C. Fitzpatrick and S. R. Keller, "Ecological genomics meets community-level modelling of biodiversity: Mapping the genomic landscape of current and future environmental adaptation," *Ecol. Lett.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–16, 2015.
- [3] R. A. Yoder and J. N. Johnston, "A Case Study in Biomimetic Total Synthesis : Polyolefin Carbocyclizations to Terpenes and Steroids," pp. 4730–4756, 2005.
- [4] T. P. Senftle and E. A. Carter, "The Holy Grail: Chemistry Enabling an Economically Viable CO₂ Capture, Utilization, and Storage Strategy," 2017.
- [5] Y. Wang, W. Ju, H. Tian, W. Tian, and J. Gui, "Scalable Synthesis of Cyclocitrinol," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 140, pp. 9413–9416, 2018.
- [6] D. J. Newman and G. M. Cragg, "Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014," 2016.
- [7] Q. Wang, J. P. Zhu, K. C. Nicolaou, H. N. C. Wong, and W. D. Li, "Total Synthesis of Natural Products and the Synergy With Synthetic Methodology," *Org. Chem. Break. Perspect.*, pp. 33–79, 2012.
- [8] A. Bruggink, R. Schoevaart, and T. Kieboom, "Concepts of nature in organic synthesis: Cascade catalysis and multistep conversions in concert," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 7, no. 5, pp. 622–640, 2003.
- [9] T. Newhouse, P. S. Baran, and R. W. Hoffmann, "The economies of synthesis," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 38, no. 11, pp. 3010–3021, 2009.
- [10] *Related Titles Classics in Total Synthesis III Asymmetric Organocatalysis Classics in Total Synthesis II Enantioselective Organocatalysis.* .
- [11] V. L. Schramm, "Enzymatic Transition States and Drug Design," *Chem. Rev.*, 2018.
- [12] J. B. Harborne and F. A. Tomas-Barberan, *Ecological Chemistry and Biochemistry of Plants Terpenoids*. Oxford, 1989.
- [13] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, and T. H. Pillow, "Function-oriented synthesis, step

- economy, and drug design," *Acc. Chem. Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 40–49, 2008.
- [14] B. M. Trost, "Atom Economy A Search for Synthetic Efficiency " I I," 1988.
- [15] S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, and H. Waldmann, "Medicinal Chemistry Biology-Oriented Synthesis Angewandte," pp. 10800–10826, 2011.
- [16] H. Abdelkafi, P. Herson, B. Nay, and P. M. Curie-paris, "Asymmetric Synthesis of the Oxygenated Polycyclic System of (β) -Harringtonolide," no. 7, pp. 68–71, 2012.
- [17] J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliott, and D. Trauner, "Biomimetic Synthesis of Antimalarial Naphthoquinones," vol. 8, no. Chart 1, pp. 6276–6283, 2005.
- [18] B. Callebaut, J. Hullaert, K. Van Hecke, and J. M. Winne, "An Intramolecular Cycloaddition Approach to the Kauranoid Family of Diterpene Metabolites," *Org. Lett.*, vol. 21, no. Figure 1, pp. 310–314, 2018.
- [19] A. C. Jones, J. A. May, R. Sarpong, and B. M. Stoltz, "Toward a Symphony of Reactivity : Cascades Involving Catalysis and Sigmatropic Rearrangements Angewandte," pp. 2556–2591, 2014.
- [20] B. Woodward, A. Press, B. S. House, B. Square, and T. C. Society, "The Conservation of Orbital Symmetry," vol. 8, no. I, 1969.
- [21] L. A. Paquette and F. Geng, "Applications of the Squarate Ester Cascade to the Expedient Synthesis of Hypnophilin , Coriolin , and Ceratopicanol," pp. 9199–9203, 2002.
- [22] R. S. Paton, S. E. Steinhardt, C. D. Vanderwal, and K. N. Houk, "Unraveling the Mechanism of Cascade Reactions of Zincke Aldehydes," pp. 3895–3905, 2011.
- [23] D. J. Tantillo, "Does Nature Know Best? Pericyclic Reactions in the Daphniphyllum Alkaloid-Forming Cation Cascade," pp. 4482–4484, 2016.
- [24] H. Hao, D. Trauner, H. Hao, and D. Trauner, "Furans as Versatile Synthons : Total Syntheses of Caribenol A and Caribenol B Furans as Versatile Synthons : Total Syntheses of Caribenol A and Caribenol B," 2017.
- [25] D. Tejedor, S. Delgado-herna, M. Ingold, and F. Garc, "Synthesis of α - Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers," pp. 2–8, 2016.
- [26] P. Enol, P. Amines, D. Tejedor, G. Møndez-abt, and F. García-tellado, "A Convenient Domino Access to Substituted Alkyl 1 , 2-Dihydropyridine-3-," pp. 428–431, 2010.
- [27] D. Tejedor, "Integrative Pericyclic Cascade : An Atom Economic , Multi C À C Bond-Forming

Strategy for the Construction of Molecular Complexity,” pp. 10048–10052, 2017.

- [28] D. Tejedor, S. Delgado-hernández, R. Diana-rivero, A. Díaz-díaz, and R. Diana-rivero, “Recent Advances in the Synthesis of 2 H -Pyrans Recent Advances in the Synthesis of 2 H -Pyrans,” 2019.