



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE LA ( $\pm$ )-8'-HIDROXI-2-METOXI-3',4'-DIHIDRO-1'*H*-  
ESPIRO[CICLOPENTANO-1,2'-NAFTALEN]-2-EN-1',4-DIONA

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Químico DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL

ASESOR

M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET  
FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad de México, junio 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Químico DIEGO FERNANDO MADROÑERO CARVAJAL**



Ciudad de México, junio 2018

## **Jurado asignado**

Dr. Guillermo Penieres Carrillo

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Dr. Rene Miranda Ruvalcaba

Dr. Carlos González Romero

Dr. Braulio Rodríguez Molina

## **Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio 207, Edificio B

División de Estudios de Posgrado

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Química

UNAM

## **Este trabajo fue presentado en el congreso:**

- 52° Congreso Mexicano de Química, 36° Congreso Nacional de Educación Química celebrado del 26 al 29 de septiembre, 2017 Puerto Vallarta, Jalisco, México

---

M. en C. José M. Méndez Stivalet

TUTOR

---

Q. Diego F. Madroñero Carvajal

SUSTENTANTE

## **AGRADECIMIENTOS**

A la UNAM, por darme la oportunidad de consolidar mis estudios y con lo que estoy comprometido a defender y engrandecer su nombre.

Al CONACYT, por brindarme el apoyo a través de su beca No. 607661, parte fundamental para lograr la realización de este trabajo.

Al Dr. Alfredo Vázquez Martínez por brindarme sus conocimientos y su apoyo total, por ayudarme en mi formación tanto académica como personal. Usted tendrá siempre mi respeto, admiración y agradecimiento.

M. en C. José M. Méndez Stivalet por los comentarios que ayudaron a mejorar la escritura de este trabajo.

A los miembros del jurado, por sus observaciones y contribuciones para enriquecer el presente trabajo.

A mi padre y a mi madre por su apoyo y comprensión, porque sin ustedes no lo habría logrado.

A todos mis amigos que formaron parte en esta etapa de mi vida, por su apoyo, y sus consejos.

# Contenido

ABREVIATURAS .....	6
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	10
2. ANTECEDENTES.....	12
2.1 Benzocicloalcanos .....	12
2.2 Importancia de la $\alpha$ -tetralona.....	13
2.3 Síntesis previas reportadas para las $\alpha$ -tetralonas.....	17
2.4 8-Metoxi-1-tetralona .....	19
2.5 Nidemona.....	23
3. OBJETIVOS .....	29
3.1 Objetivo general .....	29
3.2 Objetivos específicos .....	29
4. RUTA DE SÍNTESIS PROPUESTA.....	30
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	31
5.1 Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona.....	31
5.2 Acilación de la tetralona .....	37
5.3 Alquilación de la tetralona .....	39
5.4 Acilación de los compuestos <b>88</b> y <b>89</b> .....	43
5.5 Nueva estrategia de síntesis .....	46
6. CONCLUSIONES .....	55
7. PROSPECTIVAS DEL PRESENTE TRABAJO.....	57
8. PARTE EXPERIMENTAL .....	59

## ABREVIATURAS

Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Anh.	Anhidro
BzCl	Cloruro de benzoílo
CaM	Enzima calmodulina
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
DC	Dicroísmo circular
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DCE	Dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
E <sub>min</sub>	Energía mínima
Exp	Experimento
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
h	Horas
Hex	Hexano
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiples enlaces
H <sub>n+2</sub> P <sub>n</sub> O <sub>3n+1</sub>	Ácido polifosfórico
HREIMS	Espectrometría de masas de alta resolución mediante ionización electrónica
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	Hexametildisilazuro de litio
M	Molar
<i>m/z</i>	Relación masa carga
MCA	Metátesis de cierre de anillo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
mL	Mililitros
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina
PDC	Dicromato de piridinio
PPE	Éster polifosfórico
<i>p</i> TSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico

RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
t.a.	Temperatura ambiente
TBHP	Hidroperóxido de <i>t</i> -butilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo
TXA	Tromboxano
μL	Microlitros

## RESUMEN

La nidemona es un compuesto orgánico de estructura novedosa que fue aislado de la orquídea *Nidema boothii*. Este compuesto ha sido evaluado como inhibidor de la proteína reguladora calmodulina (CaM). Debido a la escasez de la nidemona de su fuente natural, y a su potencial para profundizar el conocimiento sobre la enzima CaM, en el presente proyecto se investigó la síntesis racémica de la nidemona, empleando la 8-metoxi-1-tetralona como material de partida. Este compuesto, su vez, fue preparado en un rendimiento muy bueno a partir de 3-yodoanisol y el ácido 3-butenóico empleando una reacción de acoplamiento cruzado mediada por Pd(0).

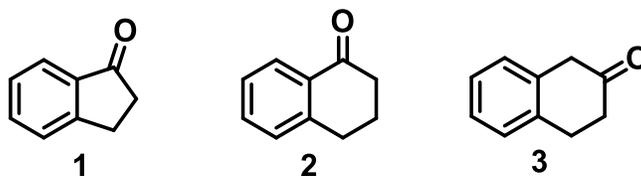
## ABSTRACT

Nidemone is an organic compound with a novel structure, which was isolated from the orchid *Nidema boothii*. This compound has been evaluated as an inhibitor of the regulatory protein calmodulin (CaM). Due to the scarcity of nidemone from its natural source, and the potential to expand the knowledge on the enzyme calmodulin (CaM), in the present work the racemic synthesis of nidemone was investigated starting from the readily available 8-methoxy-1-tetralone. This tetralone was prepared from 3-iodoanisole and 3-butenoic acid via a Pd mediated cross-coupling reaction in a very good overall yield.

# 1. INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la síntesis orgánica es permitir la construcción de casi cualquier molécula que provenga de la naturaleza o de nuestra imaginación. Sin embargo, la molécula más pequeña puede significar un gran reto para el químico sintético, ya que la formación de un solo enlace casi siempre requiere controlar la quimio-, regio-, y estereoselectividad de la transformación a utilizar.<sup>1</sup> Por otro lado, el aislamiento de compuestos de fuentes naturales que muestran actividad biológica, es importante para el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, con frecuencia la concentración de dichos compuestos en la fuente original es muy baja, lo que justifica la búsqueda de nuevas reacciones, así como el diseño e implementación de metodologías sintéticas, que permitan la síntesis de manera eficiente de compuestos bioactivos de origen natural, a partir de materias primas accesibles.

Los sistemas bicíclicos de indanona (**1**) y tetralonas **2** y **3** (Figura 1) presentan un anillo de benceno fusionado a un cicloalcano. Estos sistemas forman la base del marco estructural de los benzocicloalcanos.<sup>2</sup> Las  $\alpha$ -tetralonas **2** se han utilizado como productos intermedios para la síntesis de compuestos bioactivos de origen natural y sintético.



**Figura 1.** Ejemplos de benzocicloalcanos.

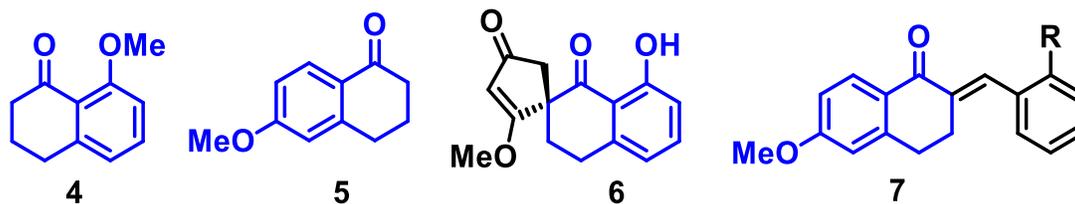
Las  $\alpha$ -tetralonas sustituidas, como la 8-metoxi-1-tetralona (**4**) y 6-metoxi-1-tetralona (**5**), se encuentran presentes en compuestos de origen natural, como por

---

1. Green, N. J.; Scherburn, M. S. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 267.

2. Shintani, R., Takatsu, K., Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3735.

ejemplo, la nidemona (**6**) y el CYP27A1 (**7**) (Figura 2). Muchos de estos compuestos presentan actividad biológica; de este modo, **4** y **5** adquieren un papel importante en la síntesis de productos farmacológicos.<sup>3</sup>



**Figura 2.** Estructuras de  $\alpha$ -tetralonas sustituidas.

La nidemona (**6**) es un producto de origen natural, el cual fue aislado de la planta *nidema boothii* por Mata *et al.*<sup>4</sup> El compuesto **6** ha sido evaluado como inhibidor de la enzima calmodulina (CaM), la cual es una proteína que se une a iones  $\text{Ca}^{2+}$  y está involucrada en varias funciones celulares a través de la regulación de enzimas dependientes de CaM.<sup>4</sup> Existe una síntesis racémica reportada para **6**, la cual involucra entre 10 y 13 pasos de reacción, con bajos porcentajes de rendimiento. En esta síntesis, el paso clave es una reacción de Sonogashira a partir del 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído o 2-bromo-6-metoxibenzaldehído.<sup>5</sup>

En virtud de la importancia de la nidemona en varios procesos biológicos, la limitación de abastecimiento de este compuesto de su fuente natural y las posibilidades que ofrece para la investigación de nuevos compuestos en química medicinal, en este trabajo se presenta el desarrollo de una metodología que permite la síntesis eficiente de la nidemona a partir de la 8-metoxi-1-tetralona (**4**) y materiales de fácil acceso.

---

3. Cabrera, E.; Banerjee, A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2010**, 42, 499.

4. Romero, Y.; Rojas, J.; Castillo, A.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 160.

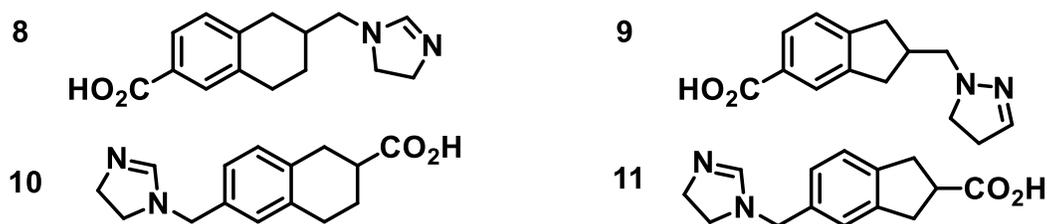
5. Hsu, D.; Yeh, J.; Cheng, C. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5549.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Benzocicloalcanos

Los benzocicloalcanos son compuestos formados por una unidad de benceno fusionada a un anillo hidrocarbonado. Estos compuestos se han usado extensamente en el estudio de reacciones como carbocationes, debido a su alta estabilidad al soportar una carga positiva.<sup>6</sup> Por otro lado, los benzocicloalcanos también han sido estudiados en reacciones de carbenos tanto para su síntesis y también como precursores para otras moléculas.<sup>7</sup>

Además de la importancia en la síntesis orgánica, los benzocicloalcanos también presentan actividades biológicas interesantes. Por ejemplo, Kanao y colaboradores<sup>8</sup> sintetizaron derivados de tetrahidronaftaleno (Figura 3), los cuales presentaron potentes actividades inhibitoras de la enzima TXA<sub>2</sub> sintetasa.



**Figura 3.** Ejemplos de cicloalcanos inhibidores de la enzima TXA<sub>2</sub>.

Otro ejemplo de benzocicloalcanos con actividades biológicas importantes lo reportó Peglion,<sup>9</sup> quien sintetizó y probó la actividad biológica de una serie de derivados de arilpiperazinas *N*-sustituidas (Figura 4), las cuales son antagonistas de receptores post-sinápticos.

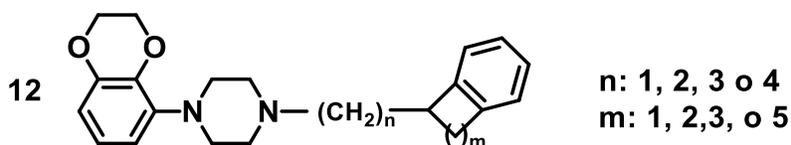
---

6. Krespan, C.; Petrov, V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3269.

7. Hirai, K.; Itoh.; Tomioka, H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3275.

8. Kanao, M.; Watanabe, Y.; Kimura, Y.; Saegusa, J.; Yamamoto, K.; Kanno, G.; Kanaya, N.; Kubo, H.; Ashida, S.; Ishikawa, F. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1326.

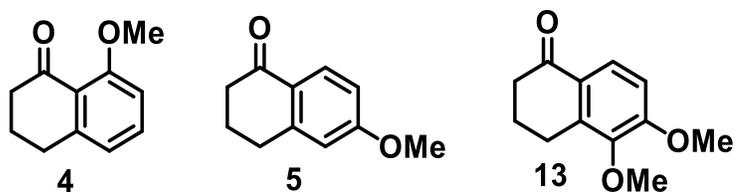
9. Peglion, J.; Canton, H.; Bervoets, K.; Audinot, V.; Brocco, M.; Gobert, A.; Marouille-Girardon, S.; Millan, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4044.



**Figura 4.** Compuestos con actividad antagonista de los receptores post-sinápticos.

## 2.2 Importancia de la $\alpha$ -tetralona

La  $\alpha$ -tetralona y sus derivados son importantes intermediarios en síntesis orgánica. De hecho, las  $\alpha$ -tetralonas 8-metoxi-1-tetralona (**4**), 6-metoxi-1-tetralona (**5**) y la 5,6-dimetoxi-1-tetralona (**13**) (Figura 5) son materiales de partida para la síntesis de moléculas biológicamente activas.<sup>10</sup>

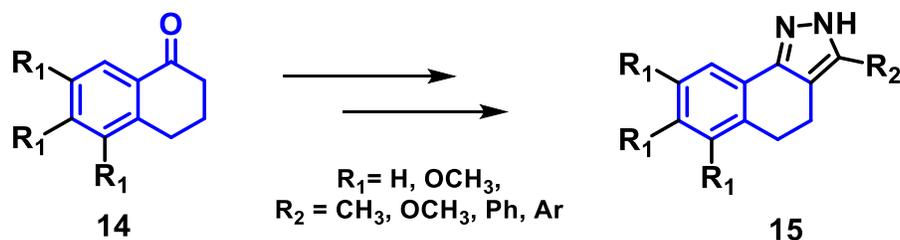


**Figura 5.**  $\alpha$ -Tetralonas metoxi-sustituidas.

Los pirazoles derivados de tetralonas (e.g. **15** Esquema 1) han recibido considerable atención, desde los métodos para su preparación hasta aplicaciones biológicas. Por ejemplo, se ha estudiado el uso de los 2H-4,5-dihidrobenzo[g]-indazoles [NH-DHBIN<sub>s</sub>] en composiciones farmacéuticas como agentes no estrogénicos para tratar la infertilidad y/o como antihipertensivos.<sup>11</sup> En estudios recientes, se usaron NH-DHBIN como parte de un método en desarrollo para inhibir la actividad de la tirosina quinasa con potencial para su inclusión en proyectos de oncología.<sup>11</sup>

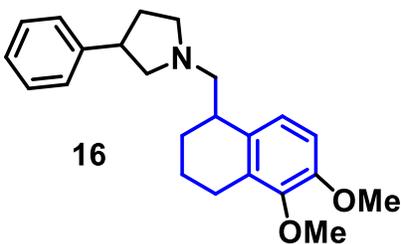
10. Nyangulu, J.; Nelson, K.; Rose, P.; Gai, ; Loewen ; Lougheed ; u ali ; ut ler ; rams S *Org. Biomol. Chem*, **2006**, 4, 1400.

11. Knight, J.; Kramp, C.; Hajiaghamohseni, L.; Overby, J.; Hilton, E.; Meierhoefer, M.; Metz, C.; Vella, J.; Dunn, S.; Pennington, W.; Grant, B.; Walters, M.; VanDerveer, D.; Beam, C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 8959.



**Esquema 1.** Pirazoles derivados de la  $\alpha$ -tetralona con actividad biológica.<sup>11</sup>

La 5,6-dimetoxi-1-itetralona (**13**) es un intermediario clave en la síntesis de algunos antidepresivos novedosos que son antagonistas e inhibidores de la absorción de norepinefrina, por ejemplo, ABT-200 (**16**, Figura 6). Existen síntesis reportadas para este tipo de fármacos, sin embargo, éstas usan reactivos tóxicos o muy caros. La síntesis de **16** a gran escala y con reactivos fácilmente accesibles se da a partir de **13**.<sup>12</sup>



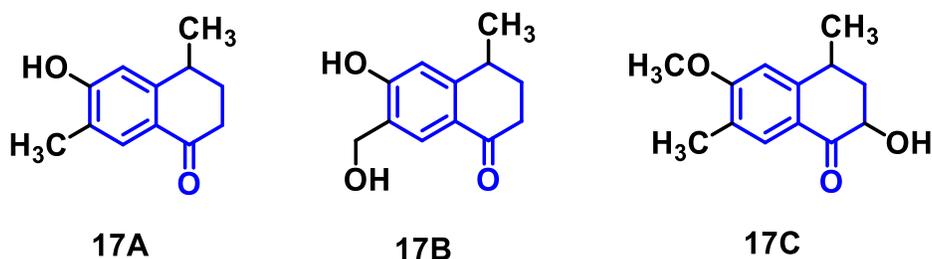
**Figura 6.** Estructura del compuesto ABT-200 con propiedades antidepresivas.

Otros derivados de la  $\alpha$ -tetralona con actividad biológica, nefrotoxicidad y desintoxicantes lo constituyen las aristolegonas **17 A-C** (Figura 7), que fueron aisladas de la planta endémica de China *Aristolochia elegans*.<sup>13</sup> Se han realizado estudios de su composición, dando como resultado tres tetralonas sustituidas.<sup>14</sup>

12. Lahiri, S.; Ramarao, B.; Venkateswara, R.; Rama, A. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 71.

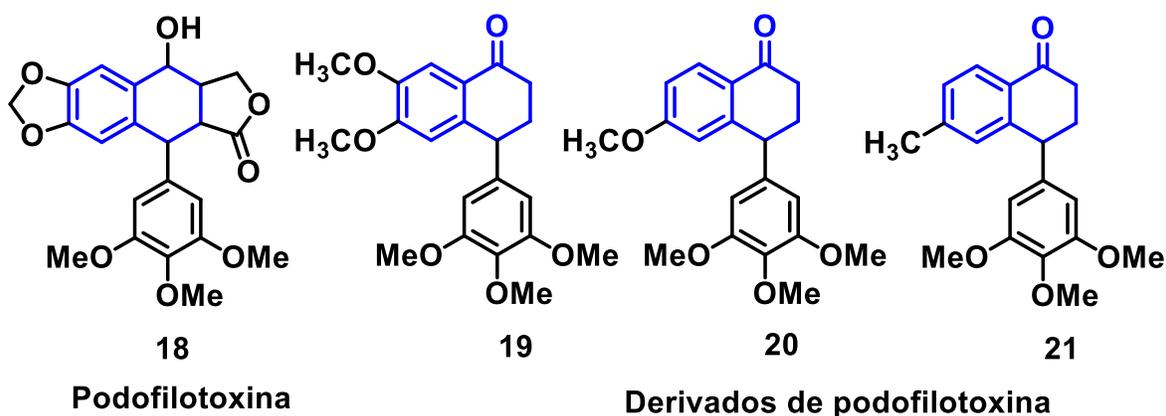
13. Wu, T.; Tsai, Y.; Damu, A.; Kuo, P.; Wu, P. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1522.

14. Kuo, P.; Li, Y.; Wu, T. *J. Tradit. Complement. Med.* **2012**, 2, 249.



**Figura 7.** Estructuras de tres aristolegonas **17**.

La podofilotoxina **18**, (Figura 8), es un potente agente antimitótico, obtenido de un extracto resinoso de las plantas medicinales *Podophyllum emodi* y *Podophyllum peltatum*, pertenecientes a la familia *Berberaceae*, en la que la podofilotoxina es uno de los componentes principales.<sup>15</sup> Sin embargo, **18** llega a presentar toxicidad causando diarrea, náuseas y vómitos. Por lo tanto, se requirieron modificaciones en la estructura de **18** para reducir su toxicidad y mejorar su actividad biológica. De esta manera, Chaitramallu y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de la podofilotoxina **19**, **20** y **21**, los cuales presentaron actividades biológicas similares a la de **18** sin los efectos adversos.<sup>15</sup>

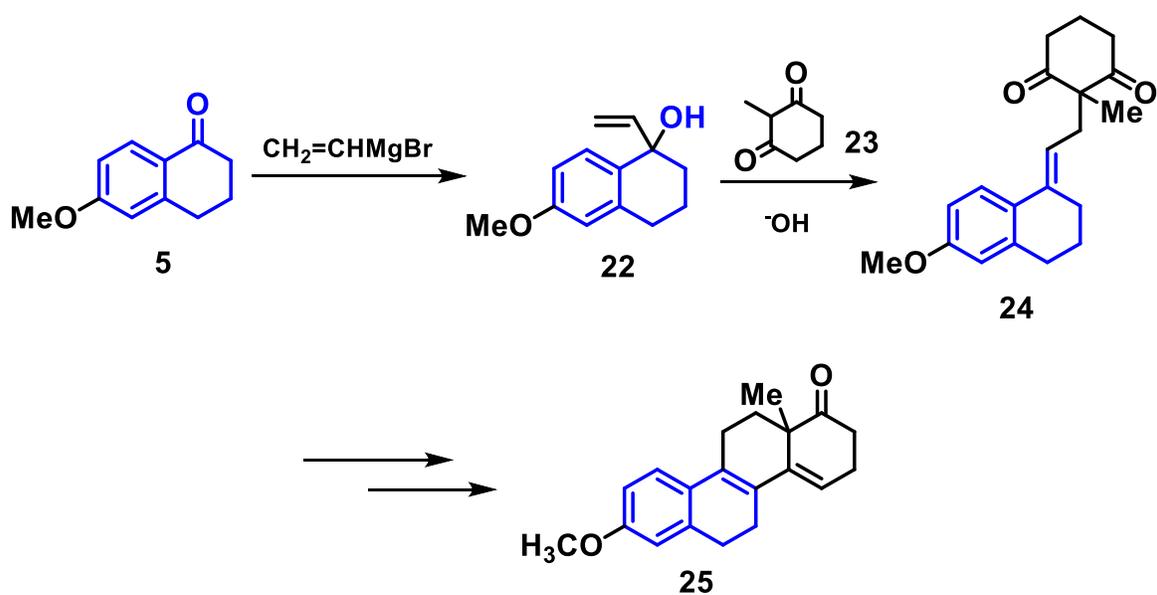


**Figura 8.** Estructura de la podofilotoxina (**18**) y algunos de sus derivados.

15. Chaitramallu, M.; Dakshayinichandrashekarachar,.; Devaraju, K.; Rekha, ND.; Ranjini, P. *Med Chem (Los Angeles)*, **2016**, 6, 7.

Es bien sabido que los 19-noresteroides obtenidos de la estrona, han adquirido una gran importancia, ya que algunos de ellos tienen una mayor actividad fisiológica que las hormonas naturales con un grupo metilo en la posición C-19.<sup>16</sup> Por lo tanto, la 19-norprogesterona es de 4 a 5 veces más activa que la progesterona y la 19-nordesoxicorticosterona es de 2 a 4 veces más activa que la desoxicorticosterona. La 19-nortestosterona y sus derivados han encontrado empleo en la química medicinal como agentes anabólicos; además, hay estudios que muestran evidencia de que los *D*-homosteroides también poseen actividad hormonal.<sup>16</sup>

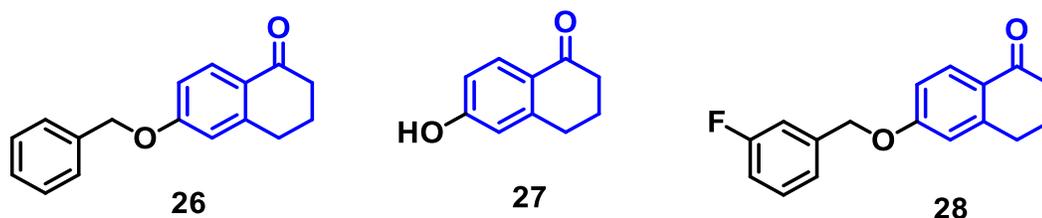
Teniendo en cuenta estos antecedentes, Ananchenko<sup>16</sup> sintetizó algunos de estos derivados a partir de la 6-metoxi-1-tetralona (**5**) (Esquema 2).



**Esquema 2.** Ejemplo de la síntesis de homoesteroide a partir de la 6-metoxi-1-tetralona.

16. Diepen, H. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2012**, 10, 85.

Por otro lado, Legoabe<sup>17</sup> obtuvo una serie de derivados de  $\alpha$ -tetralona (**26**, **27** y **28**). Estos compuestos fueron sintetizados y evaluados como inhibidores de la monoaminoxidasa humana recombinante. La  $\alpha$ -tetralona y sus derivados examinados están estructuralmente relacionados con una serie de derivados de cromona (1-benzopirán-4-ona) que previamente se ha demostrado que actúan como inhibidores de la monoaminoxidasa humana (Figura 9). De acuerdo con los resultados de Legoabe e las  $\alpha$ -tetralonas son inhibidores de monoaminoxidasa humana altamente potentes.



**Figura 9.** Derivados de la tetralona que inhiben la enzima monoaminoxidasa humana.

### 2.3 Síntesis previas reportadas para las $\alpha$ -tetralonas

Existen varias síntesis reportadas en la literatura que permiten el acceso a  $\alpha$ -tetralonas sustituidas, tanto en el anillo aromático como en el anillo del ciclohexano. En la mayoría de los casos, se utilizan reacciones de Friedel-Crafts, tanto para la introducción de la cadena hidrocarbonada al núcleo aromático, como para la ciclación intramolecular que da lugar al benzocicloalcano. Sin embargo, también existen otras estrategias que no se basan en reacciones de este tipo, como son las que llevan a cabo la aromatización de sistemas cíclicos de seis miembros previamente formados, esto utilizando condiciones extremas y con rendimientos, en general, moderados,<sup>18</sup> o la oxidación de la correspondiente tetralina.<sup>19</sup>

17. Legoabe, L. J.; Petzer, A.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2758.

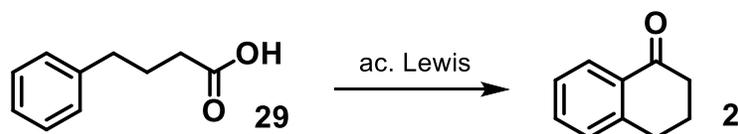
18. Ahmad, I.; Pathak, V.; Vasudev, P.; Maurya, H.; Gupta, A. *RSC Adv.* **2014**, , 24619

19. Bijoy, P.; Subba Rao, G. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2701.

En otras ocasiones, el sustrato de partida es un sistema acíclico policarbonílico o poliinsaturado, que da lugar, tras el tratamiento con un catalizador metálico, a un derivado de tetralona.<sup>20</sup> También se ha usado al propio antraceno, cuya oxidación electroquímica ha servido para llegar a las correspondientes tetralonas. Adicionalmente, se han utilizado acoplamiento cruzados intramoleculares con caronilación simultánea para acceder a  $\alpha$ -tetralonas.<sup>21</sup>

Una de las aplicaciones más importantes de las reacciones de acilación de Friedel-Crafts, es el cierre de anillo que da lugar a sistemas benzofusionados<sup>22</sup> a partir de un ácido o un derivado adecuado. Aunque este proceso se usa con mayor frecuencia para la formación del anillo de seis miembros, como las  $\alpha$ -tetralonas, la generación de anillos de cinco y siete miembros también es posible por este procedimiento.

Entre los catalizadores más utilizados para la acilación intramolecular de Friedel-Crafts se encuentra el ácido polifosfórico, aunque también se han empleado otros compuestos como ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted. Así, se han sintetizado un gran número de  $\alpha$ -tetralonas a partir de derivados del ácido 4-fenilbutírico (**29**).<sup>22</sup>



**Esquema 3.** Ejemplo del uso de la acilación intramolecular de Friedel-Crafts para la obtención de la  $\alpha$ -tetralona (**2**).

---

20. Chaitramallu, M.; Dakshayinichandrashekarachar; Kesagodu, D.; Rekha, ND.; Ranjini, P. *Med Chem.* **2016**, 6,7.

21. Pletnev, A.; Larock, R. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 9428.

22. Kawamura, M.; Cui, D.; Hayashi, T.; Shimada, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**. 44, 7715

## 2.4 8-Metoxi-1-tetralona

Al diseñar la síntesis de un compuesto en específico, la elección del material de partida es una de las claves para alcanzar el objetivo con éxito. Uno de los factores más relevantes que facilitan el trabajo sintético es la disponibilidad del material de partida.<sup>23</sup> Las  $\alpha$ -tetralonas sustituidas han sido utilizadas en la síntesis de productos tanto naturales como no naturales.<sup>23</sup>

La 8-metoxi-1-tetralona (**4**), a diferencia de la 5-, 6- y 7-metoxi-1-tetralonas, no está disponible comercialmente. Recientemente, **4** se ha utilizado para la síntesis de ARQ-501, un fármaco análogo a la  $\beta$ -lapachona, el cual se ha probado como anticancerígeno.<sup>24</sup> Además, la tetralona **4** se ha utilizado en la síntesis de compuestos para el estudio de receptores de dopamina y serotonina.<sup>25</sup> A lo largo del tiempo, se han reportado cuatro diferentes rutas sintéticas para el núcleo de la 8-metoxi-1-tetralona (**4**); sin embargo, los rendimientos de estas síntesis resultan con baja eficiencia.

También, algunas etapas de reacción proceden bajo condiciones severas y muchas de las materias primas no son comerciales o son muy caras. En el año de 1986, Tarnchompoo y colaboradores<sup>26</sup> reportaron la primera síntesis de **4** llevando a cabo adiciones de Michael (Esquema 4), partiendo de un éster metílico aromático y acrilato de metilo como materias primas con un rendimiento global del 41%.

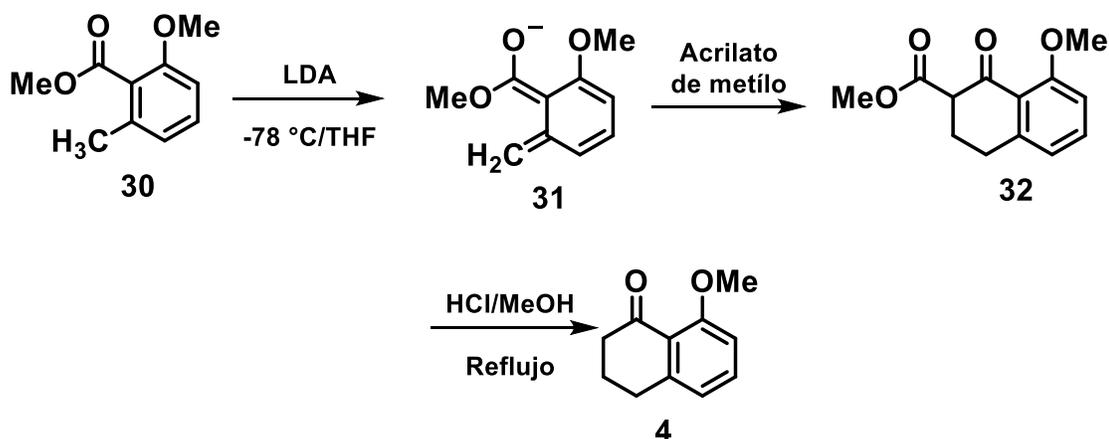
---

23. Poon, A.; Banerjee, A.; Vera, W.; Mora, H.; Laya, L.; Bedoya, L.; Cabrera, E.; Melean, C. *J. Chem. Res.* **2008**, 4, 181.

24. Yang, R. V.; Kizer, D.; Wu, H.; Volckova, E.; Miao, X. S.; Ali, S. M.; Tandom, M.; Savage, R. E.; Chan, T. C. K.; Ashwell, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5635.

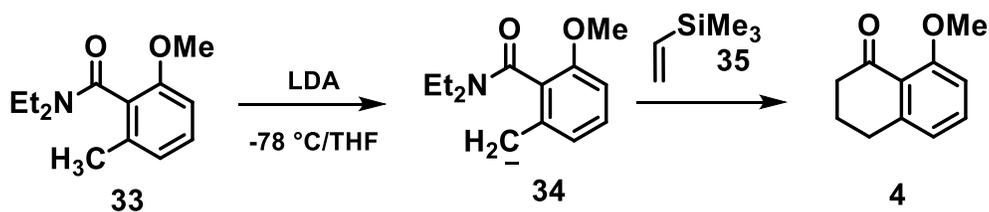
25. Lee, S.; Frescas, S.; Nichols, D. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2775.

26. Tarnchompoo, B.; Thebtaranounth, C.; Thebtaranounth, Y. *Synthesis.* **1986**, 9, 785.



**Esquema 4.** Síntesis de 8-metoxi-1-tetralona vía una reacción de Michael.

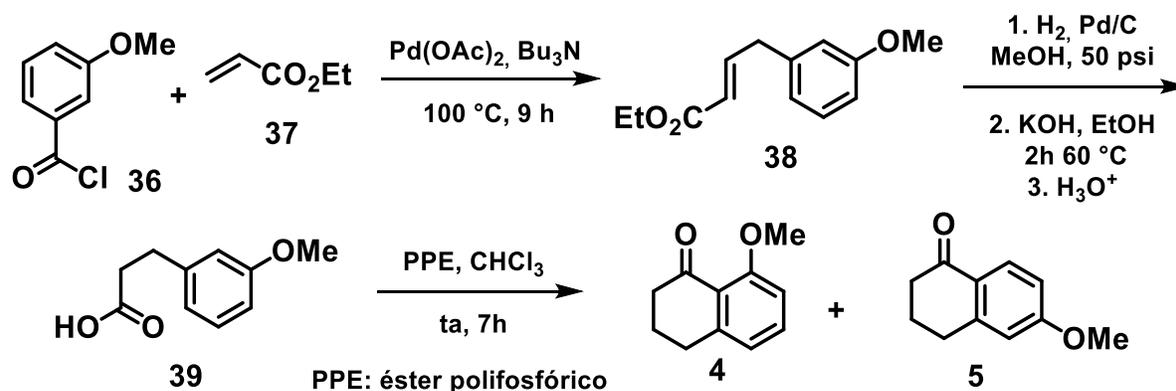
La desprotonación del metilo en el compuesto **33** utilizando bases de litio es difícil. Sin embargo, si el grupo metilo está ubicado en una posición *orto* con respecto a un grupo atractor de electrones (metalación *o*-dirigida), la desprotonación del grupo metilo tiene lugar con preferencia a la desprotonación del anillo de benceno. El grupo de Watanabe<sup>27</sup> utilizó *orto*-metilbenzamida para crear aniones de este tipo, los cuales reaccionaron con electrófilos para dar paso a la formación de **4**.



**Esquema 5.** Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona vía la formación de un anión.

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

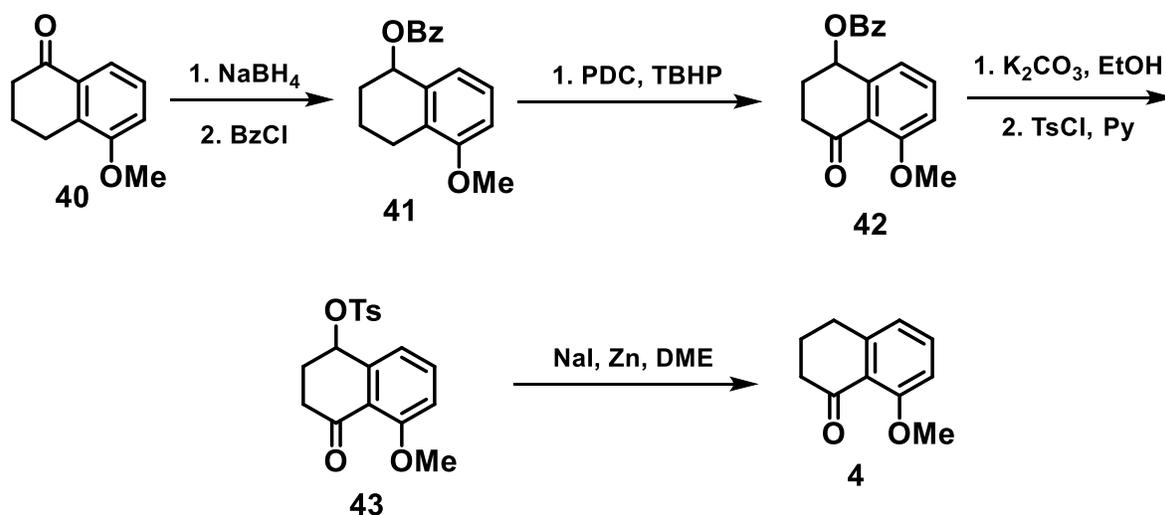
Kumar<sup>28</sup> estaba interesado en la síntesis del compuesto ABT-200, el cual tiene como núcleo la 8-metoxi-1-tetralona; por lo tanto, se dio a la tarea de encontrar una síntesis eficiente para esta molécula a partir de una reacción de Heck, la cual involucró al cloruro de 3-metoxibenzoilo (**36**) y acrilato de etilo (**37**). Sin embargo, en esta transformación se obtienen dos regioisómeros: la 6 y 8-metoxitetralona (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntesis regioisomérica de la 6-metoxi y 8-metoxi tetralona **5** y **4**, respectivamente.

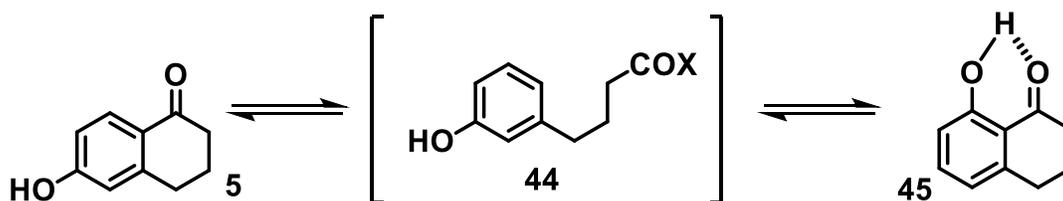
Banerjee y colaboradores<sup>3</sup> realizaron la síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona a partir de la 5-metoxi-1-tetralona (**40**) como se describe a continuación. Inicialmente, el grupo cetona en **40** es reducido con NaBH<sub>4</sub>; el alcohol resultante es protegido con cloruro de benzoilo para dar el compuesto **41**, el cual es tratado con dicromato de piridinio e hidroperóxido de *t*-butilo dando como producto la cetona **42**. La hidrólisis básica de **42** y un posterior tratamiento con TsCl dan como resultado **43**. Finalmente, con la remoción del grupo tosilo con NaI y Zn bajo reflujo de DME se obtiene como producto la 8-metoxi-1-tetralona (Esquema 7).

28. Kumar, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, 29, 477.



**Esquema 7.** Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona a partir de la 5-metoxi-1-tetralona.

Si bien la 8-metoxi-1-tetralona es una estructura sencilla, su síntesis puede presentar complicaciones debido a la existencia de un equilibrio entre este compuesto y su isómero, la 6-hidroxi-1-tetralona. Dicho equilibrio fue reportado por Petric<sup>29</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Transacilación intramolecular.

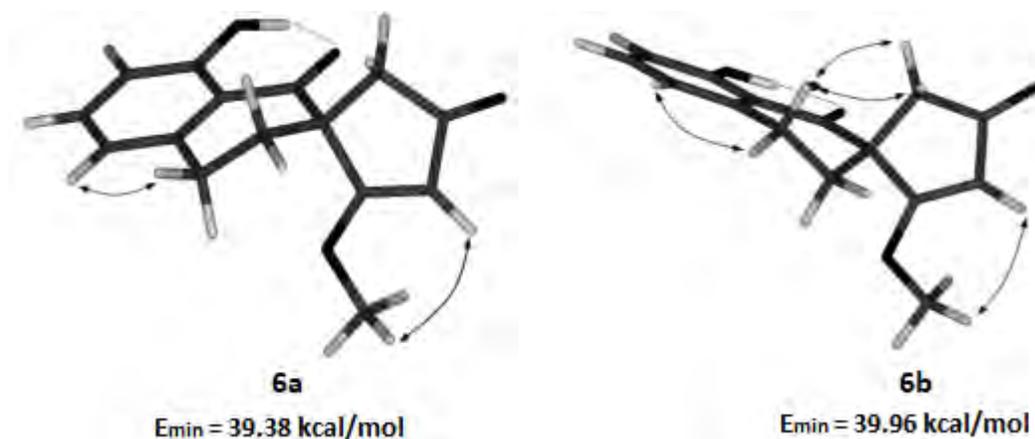
29. Kozelj, M.; Petric, A. *Synlett*. **2007**, 1699.

## 2.5 Nidemona

La nidemona (**6**), se aisló por primera vez de la orquídea *Nidema boothii*, en 2004 por Mata *et al.*<sup>4</sup> como un sólido amarillo vítreo ópticamente activo. Su fórmula molecular fue establecida como C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> por medio de Espectrometría de Masas por Ionización con Electrones de Alta Resolución (HREIMS, High Resolution Electron Ionization Mass Spectrometry, en inglés). Se calcularon nueve grados de insaturación para esta fórmula, los cuales podrían explicarse en parte por la presencia de dos grupos carbonilo, un anillo de benceno y un enlace doble, por lo tanto, el compuesto **6** era tricíclico.

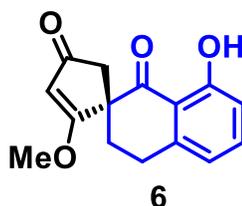
Con base en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, se determinó que el anillo de benceno está trisustituido con un sistema ABC. Adicionalmente, se encontró que uno de los sustituyentes del anillo es un grupo hidroxilo, debido a la presencia de una señal en  $\delta_H=12.23$  ppm. Para la elucidación del segundo y tercer anillo, se usó la técnica de HMBC, la cual confirmó que el segundo anillo es una ciclohexanona, debido a la absorción de IR en 1692 cm<sup>-1</sup> y la aparición de una señal en RMN <sup>13</sup>C en  $\delta_C=202.7$  ppm. La tercera estructura parcial consiste en un sistema de ciclopentenona  $\delta_C=202.3$  ppm conjugada con un éter de enol ( $\delta_H=3.91$ /  $\delta_C=59.1$  ppm). La conexión entre las tres estructuras parciales se realizó sobre la base del análisis de los datos HMBC, los cuales indicaron que la ciclohexanona está fusionada con el anillo de benceno, además, que el anillo de ciclopentanona está fusionado al anillo de ciclohexanona a través de un carbono espiro.

Una búsqueda conformacional sistemática del compuesto **6**, usando el programa de modelado molecular Spartan, reveló las dos conformaciones mínimas de energía **6a** y **6b** ( $E_{\min} = 39.38$  y  $39.96$  kcal/mol, respectivamente), representadas en la Figura 10.



**Figura 10.** Estructuras de energía mínima de la nidemona (**6**) que muestran correlaciones NOESY relevantes.

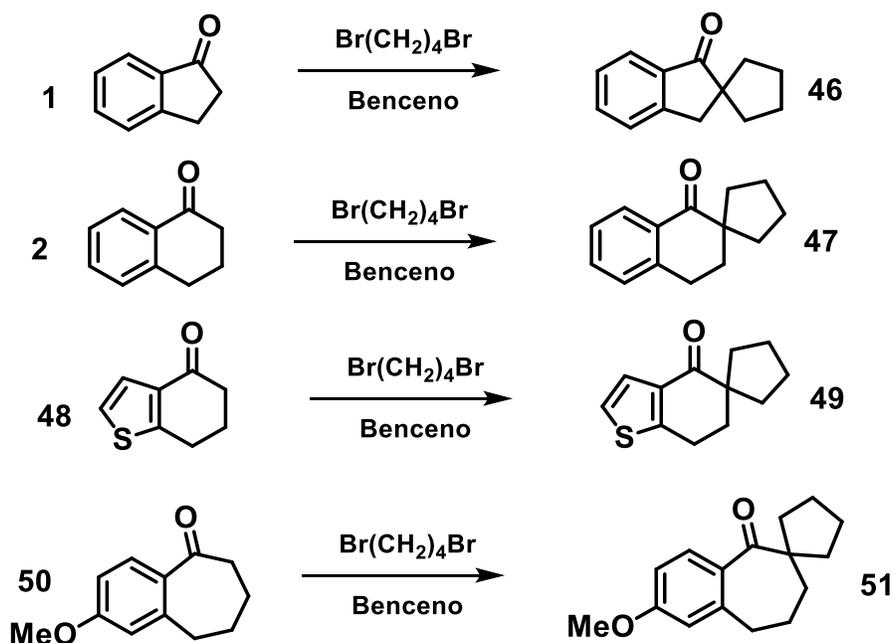
Finalmente, la configuración absoluta del compuesto **6** se propuso por medio de dicroísmo circular (DC), el cual arrojó que la configuración absoluta para la nidemona es S en C-2 (Figura 11).



**Figura 11.** Estructura para la S-nidemona propuesta por Mata *et al.*<sup>4</sup>

El compuesto **6** exhibe algunas actividades biológicas interesantes como se mencionó anteriormente, ya que inhibe la enzima calmodulina (CaM), la cual es una proteína que se une a iones  $\text{Ca}^{2+}$  y está involucrada en varias funciones celulares a través de la regulación de enzimas dependientes de CaM.<sup>4</sup> El esqueleto carbocíclico de la nidemona consta de tres anillos; un fenol unido a C-8 del núcleo de tetralona y una ciclopentenona formando un espirociclo en C-2. La configuración absoluta propuesta para el centro estereogénico C-2 de la nidemona es S. La dirección en la que ésta molécula rota el plano de luz polarizada es (-), establecida con base en datos de dicroísmo circular.

El esqueleto carbocíclico de la (*S*)-nidemona (**6**) es nuevo para un producto natural. Sin embargo, compuestos con estructura similar han sido preparados mediante la condensación de tetralonas con 1,4-dibromobutano,<sup>30</sup> como se muestra en el Esquema 9.



**Esquema 9.** Preparación de compuestos espiro a partir de cicloalcanonas fusionadas a un anillo aromático.

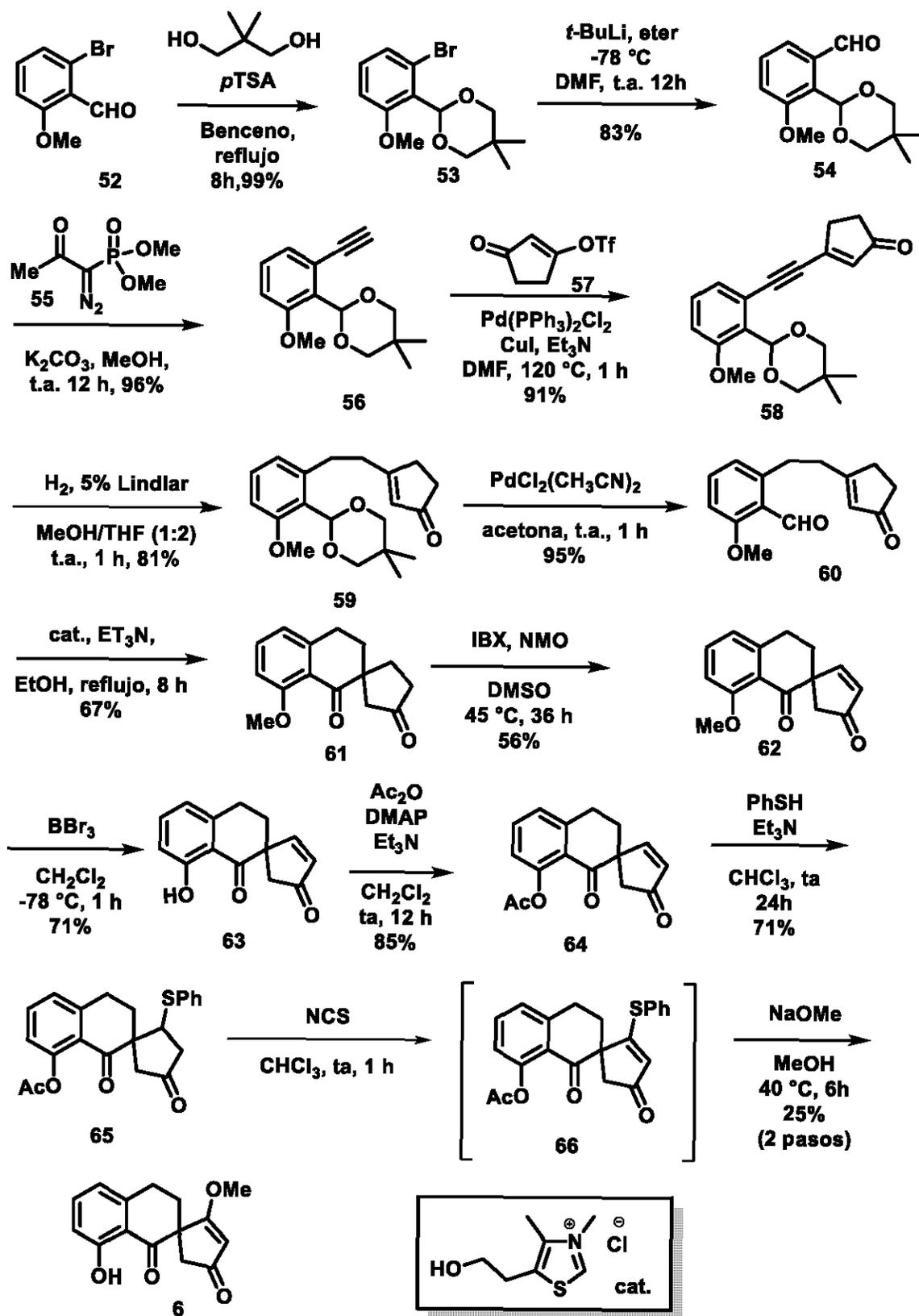
Hasta el momento, existe reportada en la literatura una sola síntesis racémica para la nidemona (Esquema 10), la cual involucra 13 pasos de reacción con algunos porcentajes bajos de rendimiento. Los pasos clave para llevar a cabo la síntesis fueron la hidrogenación regioselectiva de **58** y una reacción de Sonogashira a partir del 2-bromo-6-metoxibenzaldehído.<sup>5</sup>

30. Ranu, B. C.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6380.

Esta síntesis comenzó con la protección del 2-bromo-6-metoxibenzaldehído (**52**) con 2,2-dimetil-1,3-propanodiol para dar el compuesto **53**, el cual se sometió a un intercambio halógeno-litio y el producto metalado fue tratado con DMF para dar el benzaldehído **54**. El aldehído se transformó en acetileno usando el reactivo de Bestmann-Ohira. Posteriormente, se realizó la reacción de Sonogashira entre **56** y **57** para dar el aducto **58** con un rendimiento del 91%.

La reducción selectiva del enlace triple se llevó a cabo con un globo lleno de hidrógeno en presencia del catalizador de Lindlar en MeOH/THF (1:2). La reacción se completó en 1 h y dio el producto deseado **59** con un rendimiento del 81%. La desprotección del aldehído con bis-(acetonitrilo)-dicloropaldio (II) en acetona dio el producto **60** con un rendimiento del 95%. La reacción de Stetter intramolecular procedió suavemente al tratar el compuesto **60** con una sal de tiazolio y Et<sub>3</sub>N en EtOH, para dar el producto **61** con un rendimiento del 67%.

Con el anillo espiro ya formado procedieron a adicionar el éter de enol. De esta manera, el compuesto **61** se trató con Ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) y el *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) para dar la ciclopentenona **62**. La desprotección del éter metílico con tribromuro de boro, seguido de la acetilación del grupo hidroxilo resultante dio el compuesto **64**. La adición de tiofenol a la ciclopentenona generó el sulfuro de fenilo **65**, que luego se trató con *N*-clorosuccinimida (NCS) para dar el intermediario **66**. Finalmente, la eliminación del grupo acetilo y la sustitución del sulfuro de fenilo se lograron simultáneamente mediante la reacción con NaOMe en metanol con un rendimiento global de 2% para dar la nidemona racémica (**6**).



Esquema 10. Síntesis reportada para la nidemona.

Debido a que, como se mencionó anteriormente, solo existe una síntesis reportada para la nidemona—la cual consta de varios pasos y presenta un rendimiento global bajo—y, sobre todo, a la relevancia de la actividad biológica de esta molécula y al potencial que ofrece en química medicinal para el desarrollo de nuevos fármacos, consideramos importante desarrollar una metodología sintética para obtener la nidemona de manera eficiente.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

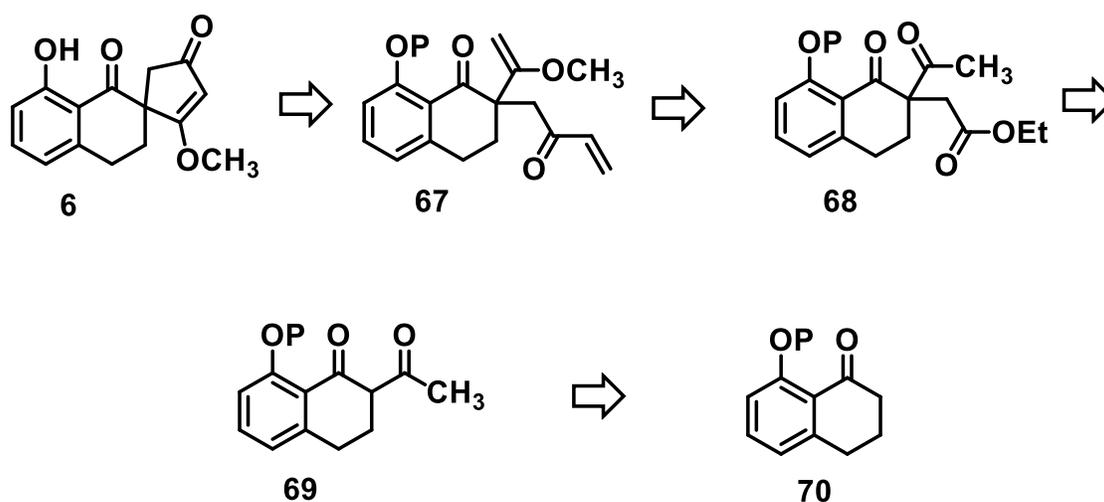
- Llevar a cabo la síntesis racémica del compuesto ( $\pm$ )-8'-hidroxi-2-metoxi-3',4'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopentano-1,2'-naftalen]-2-en-1',4-diona.

### 3.2 Objetivos específicos

- Utilizar la 8-metoxi-1-tetralona como material de partida para la síntesis racémica de la nidemona.
- Utilizar la metátesis de cierre de anillo (MCA) como reacción clave para la construcción del anillo de ciclopentenona.
- Optimizar la síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona.
- Llevar a cabo un estudio sobre la construcción del anillo de ciclopentenona presente en la nidemona
- Caracterizar los intermediarios y productos empleando una combinación de métodos espectroscópicos (RMN, IR) y espectrométricos (EM)

## 4. RUTA DE SÍNTESIS PROPUESTA

La estrategia de síntesis propuesta considera a la tetralona **70** como materia de partida (Esquema 11). Para la obtención de **69**, se propone realizar una acilación de la tetralona **70**. La alquilación de **69** usando bromoacetato de etilo, permitirá obtener el compuesto **68**, cuya hidrólisis producirá el ácido carboxílico correspondiente. El ácido carboxílico obtenido de la hidrólisis se transformará en la amida de Weinreb correspondiente, la cual al reaccionar con bromuro de vinilmagnesio permitirá obtener la vinil cetona presente en **67**. La funcionalidad éter de enol, necesaria para llevar a cabo la metátesis de cierre de anillo, se preparará por tratamiento de la acil cetona con base, seguido de la adición de  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ . Finalmente, la metátesis de cierre de anillo (MCA) permitirá obtener la enona presente en la estructura del compuesto **6**, completando así la síntesis propuesta.



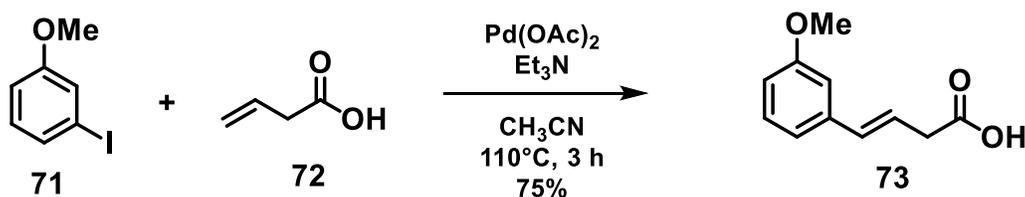
P: Grupo protector

Esquema 11. Estrategia de síntesis propuesta para la nidemona.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

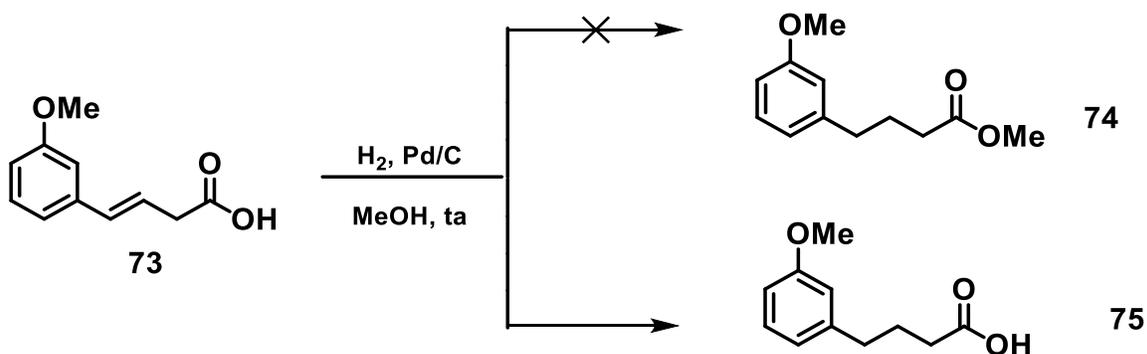
### 5.1 Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona.

Para llevar a cabo la síntesis de la nidemona era fundamental sintetizar la 8-metoxi-1-tetralona siguiendo una metodología ya reportada,<sup>31</sup> la cual parte de una reacción de Heck entre el 3-metoxi yodobenceno (**71**) y el ácido vinil acético (**72**). Esta transformación ocurrió con un 75% de rendimiento (Esquema 12).



**Esquema 12.** Reacción de Heck para la formación de **73**.

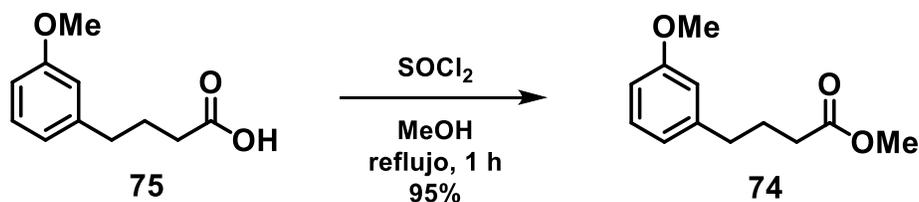
De acuerdo con la literatura, al hidrogenar el ácido **73** en presencia de Pd/C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> también se lleva a cabo una esterificación dando como producto **74**. Sin embargo, este resultado no se pudo reproducir y en todos los experimentos que se llevaron a cabo, solo se logró obtener el producto de hidrogenación **75** con un 98% de rendimiento, como se ejemplifica en el Esquema 13.



**Esquema 13.** Hidrogenación del ácido **73**.

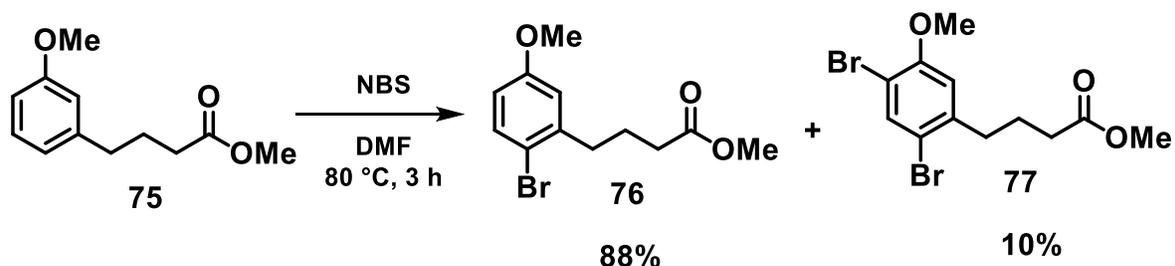
31. Castillo, N.; Pérez, D.; Vázquez, A. *Synthesis*. **2016**, *48*, 2050.

Como no se pudo obtener por este medio el producto **74**, se llevó a cabo la esterificación de **75** utilizando una solución de cloruro de tionilo en metanol para obtener el compuesto **74** con un rendimiento del 95% (Esquema 14).



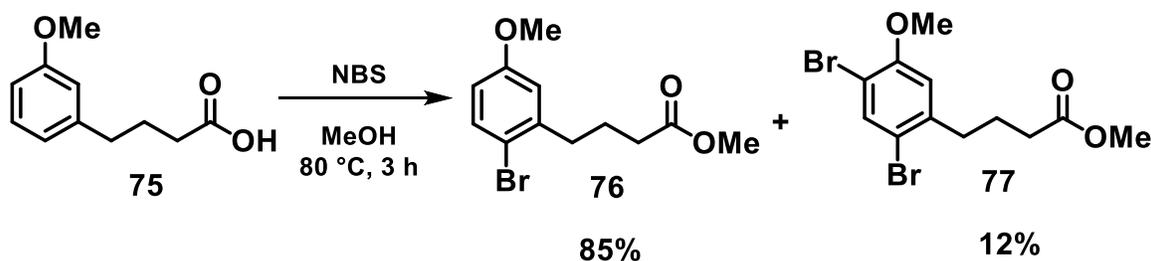
**Esquema 14.** Esterificación del ácido **75**.

Una vez obtenido **74**, se realizó la bromación de este compuesto con *N*-bromosuccinimida (NBS) recién recristalizada, esto con el fin de proteger la posición 4 del anillo aromático de **74**, debido a que es posible la formación de la 6-metoxi-1-tetralona al llevarse a cabo la ciclación sin proteger esta posición. Se obtuvieron dos productos, de los cuales uno fue el producto deseado **76** con 88% de rendimiento y el otro compuesto correspondió al producto dibromado **77** con 10% de rendimiento (Esquema 15).



**Esquema 15.** Productos de la bromación del compuesto **75**.

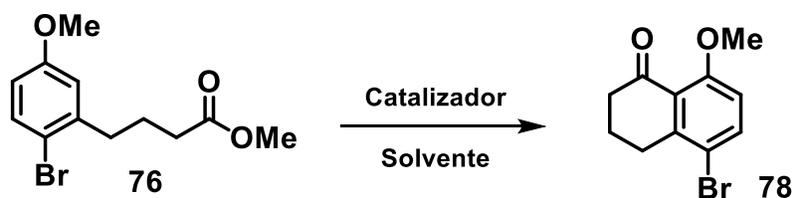
Alternativo a esta metodología, con el fin de obtener el producto de bromación **76**, se llevó a cabo la bromación directa del ácido **75** con NBS, pero utilizando metanol como disolvente. De esta manera, la hipótesis fue que las pequeñas cantidades de ácido bromhídrico liberados por NBS, iban a catalizar la reacción de esterificación. Afortunadamente, nuestra hipótesis fue correcta, ya que se logró obtener el compuesto **76** con un rendimiento del 85%, más el compuesto dibromado **77** con rendimiento del 12% (Esquema 16).

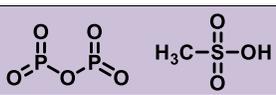


**Esquema 16.** Productos de bromación a partir del ácido **76**.

Una vez obtenido el producto de bromación deseado **76**, se realizó la ciclación del mismo. Para este propósito, se evaluaron algunos ácidos como se muestra en la Tabla 1.

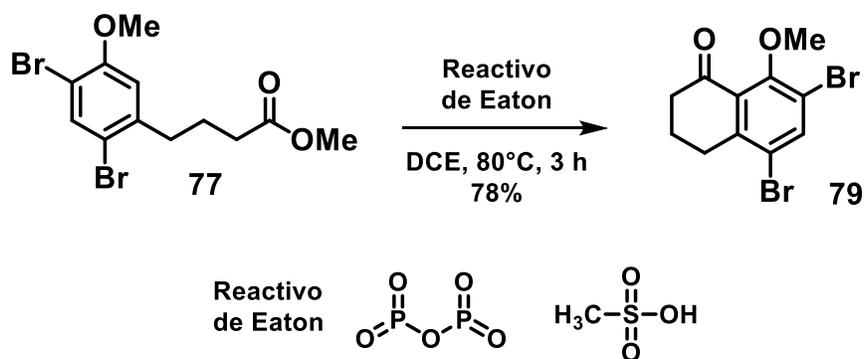
**Tabla 1.** Reacción de ciclación para obtener la bromo tetralona **78**.



Exp	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1		DCE	80	2	85
2	HCl	MeOH	65	12	---
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	DCE	80	12	46
4	AlCl <sub>3</sub>	DCE	80	12	---
5	H <sub>n+2</sub> P <sub>n</sub> O <sub>3n+1</sub>	DCE	80	12	72

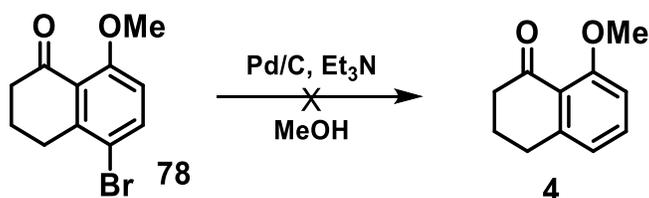
\*H<sub>n+2</sub>P<sub>n</sub>O<sub>3n+1</sub>: ácido polifosfórico

De igual forma, se llevó a cabo la ciclación del producto dibromado **77** bajo las condiciones que se presentan en la Tabla 1. Para este compuesto solo se probó con el reactivo de Eaton, lo que permitió obtener la tetralona dibromada **79** con un 78% de rendimiento (Esquema 17).



**Esquema 17.** Ciclación del producto dibromado **77**.

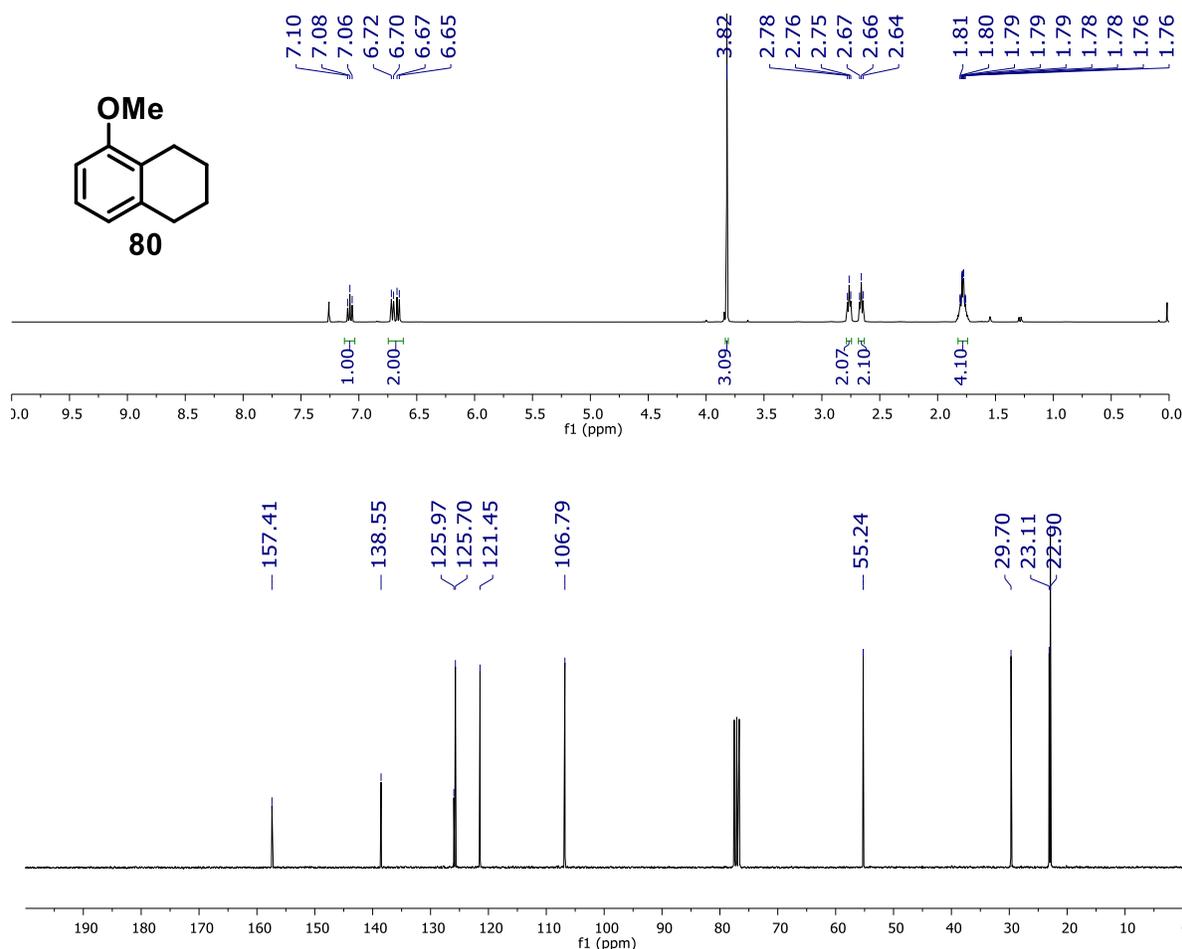
Los productos de ciclación **78** y **79** podrían ser reducidos para dar paso a la 8-metoxi-1-tetralona. Siguiendo una metodología reportada,<sup>30</sup> se llevó a cabo la reacción mostrada en el Esquema 18. Sin embargo, al cabo de las 12 horas de reacción no se lograba obtener el producto deseado.



**Esquema 18.** Hidrogenólisis de **78** para obtener la tetralona **4**.

Inesperadamente, lo que se obtuvo fue un compuesto muy poco polar, que en espectrometría de masas presenta un ión fragmento de  $m/z$  163 que corresponde a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  consistente con el peso molecular esperado. El espectro de resonancia magnética de hidrógeno (RMN  $^1\text{H}$ ) para este producto muestra un patrón similar al que se esperaría para la 8-metoxi-1-tetralona, con la diferencia que hay dos hidrógenos de más en la región alifática, como se muestra en la Figura 12.

La única estructura posible que se podía plantear con esta información es la presentada en la Figura 12, la cual se confirmó en el espectro de carbono, el cual claramente mostró que no había presencia de un carbonilo.

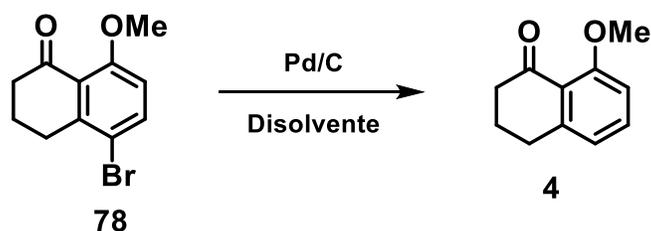


**Figura 12.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C del compuesto obtenido de la hidrogenólisis de **78**.

Inicialmente, se pensó que el tiempo prolongado de reacción estaba reduciendo la ciclohexanona para producir un alcohol bencílico, y que una posterior hidrogenólisis de este producto conducía a **80**. Sin embargo, al reducir el tiempo de reacción a 6 h se volvió a observar el mismo producto **80**. Incluso, al monitorear el curso de la reacción por cromatografía en capa fina (CCF), hasta en 1 hora de reacción a temperatura ambiente se observó la aparición de este producto más materia prima sin reaccionar. Se optó entonces por cambiar de disolvente de metanol a THF para hacer la reacción un poco más lenta. Además, se hizo por separado un ensayo con Et<sub>3</sub>N y otro sin ella. Después de 12 horas de reacción del ensayo sin Et<sub>3</sub>N se logró obtener la 8-metoxi-1-tetralona; aunque la

reacción continuó por 24, horas la materia prima no se consumía totalmente y empezaba a formarse el producto de reducción total **80**. Del ensayo con Et<sub>3</sub>N al cabo de las 12 horas de reacción se obtenía la tetralona **4** deseada más el producto **80**. Se probaron diferentes disolventes y tiempos de reacción para la hidrogenación los cuales se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Condiciones para la reacción de hidrogenación de **78**.



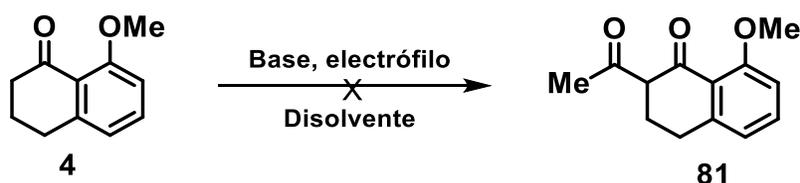
Exp	Disolvente	Tiempo	Et <sub>3</sub> N	<b>4</b> (%)	<b>80</b> (%)
1	THF	12	✓	47	24
2	THF	24	✓	12	50
3	THF	12	X	65	---
4	THF	24	X	70	---
5	Etanol	12	✓	10	68
6	Etanol	24	✓	5	78
7	Etanol	12	X	60	---
8	Etanol	24	X	88	8
9	Metanol	2	X	60	3
10	Metanol	4	X	90	6
11	Metanol	6	X	83	10

Con estos resultados, se concluyó que la presencia de Et<sub>3</sub>N aumenta la velocidad de reacción y favorece la formación de **80**. Para ensayos posteriores se siguió utilizando MeOH como disolvente y tan solo 4 horas de reacción. Para el compuesto dibromado fueron necesarias 7 horas de reacción para obtener la tetralona **4** con 93% de rendimiento.

## 5.2 Acilación de la tetralona

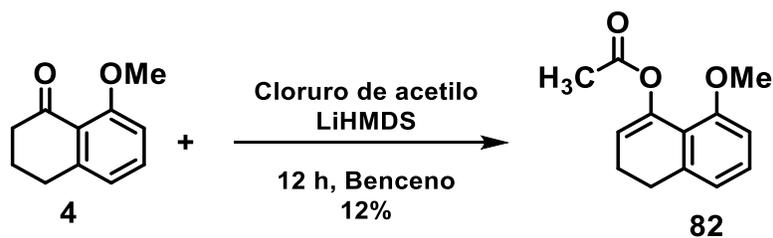
Continuando con la estrategia de síntesis, una vez obtenido la tetralona **4**, el siguiente paso era una acilación para formar **81**. A pesar de que se llevaron a cabo los experimentos mostrados en la Tabla 3, no fue posible obtener el producto de acilación **81**, aun cuando se cambió la base, el tiempo de reacción y disolventes.

**Tabla 3.** Condiciones para la reacción de acilación de **4**.

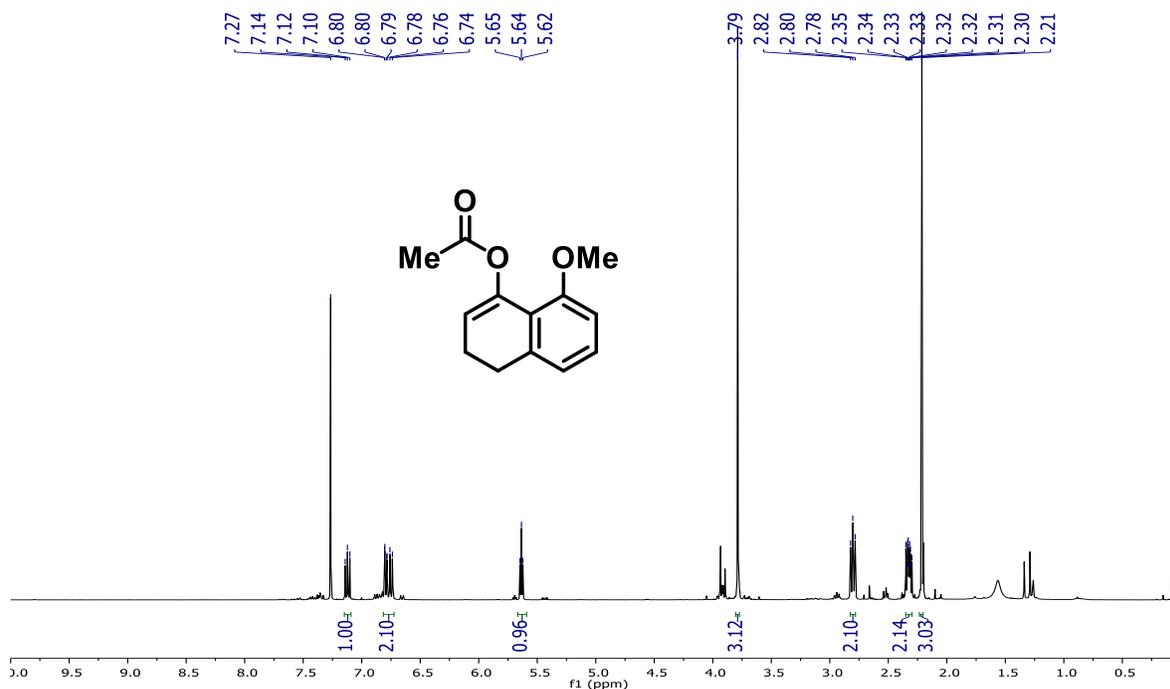


Exp	Disolvente	Base	Electrófilo	<b>81</b> (%)
1	THF	LDA	AcCl	---
2	Benceno	LiHMDS		---
3	Benceno	NaH		---
4	THF	LDA	Ac <sub>2</sub> O	---
5	Benceno	LiHMDS		---
6	Benceno	NaH		---
7	THF	LDA	AcOEt	---
8	Benceno	LiHMDS		---
9	Benceno	NaH		---

Después de varios intentos para acilar, el único compuesto que se pudo aislar fue el producto de O-acilación con un rendimiento del 12%, como se muestra en el Esquema 19. El compuesto **82** fue identificado como el producto de O-acilación teniendo en cuenta el espectro de RMN <sup>1</sup>H, Figura 13. En éste se puede observar un triplete en 5.64 ppm con una constante de acoplamiento de 4.91 Hz que integra para un hidrógeno, además del singulete en 2.21 ppm que integra para tres hidrógenos. Claramente, el grupo acilo se introdujo a la molécula, sin embargo, debido al desplazamiento del triplete, no se puede afirmar que es el hidrógeno ácido del compuesto **81**, sino que este es un hidrógeno vinílico, por lo cual se propone la estructura **82**.

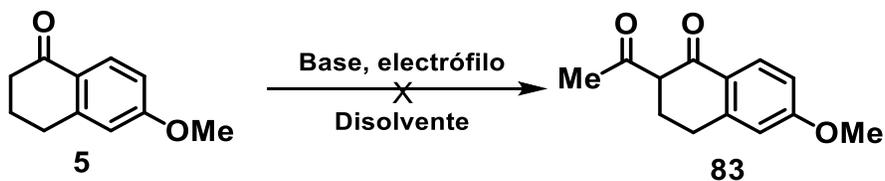


**Esquema 19** Intento de acilación de **4**.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **82**.

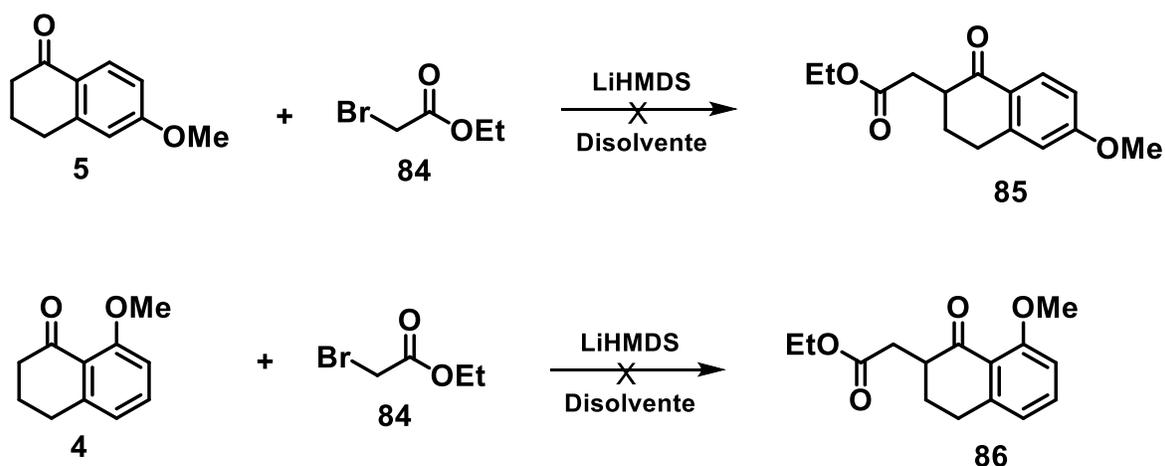
Se intentó, de igual manera, realizar la acilación de la 6-metoxi-1-tetralona bajo las mismas condiciones y tampoco fue posible obtener el producto acilado **83** (Esquema 20).



**Esquema 20.** Intento de acilación de la 6-metoxi-1-tetralona (**5**).

### 5.3 Alquilación de la tetralona

Se decidió entonces cambiar el orden de las reacciones proyectadas: primero llevar a cabo la alquilación con bromoacetato de etilo (**84**) y posteriormente la reacción de acilación. Sin embargo, nuevamente la alquilación de la 6-metoxi y 8-metoxi tetralona no fue posible. De igual manera, se probaron distintas condiciones variando disolventes, bases y tiempo de reacción, pero en ninguno de los casos se obtuvo el producto deseado.



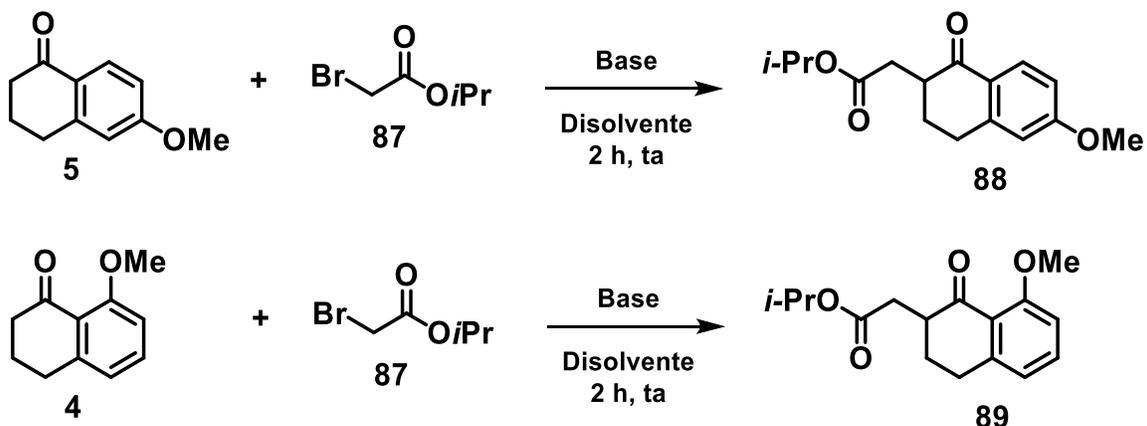
**Esquema 21.** Reacciones fallidas de alquilación de la 6-metoxi-1-tetralona y 8-metoxi-1-tetralona con bromoacetato de etilo.

Existen antecedentes de que el bromoacetato de isopropilo<sup>32</sup> (**87**) funciona mejor en este tipo de reacciones, que el bromoacetato de etilo (**84**). Afortunadamente, en la alquilación de **4** con **87** en THF como disolvente y hexametildisilazuro de litio (LiHMDS) como base, se lograron obtener los productos de alquilación **88** y **89**, como se muestra en la Tabla 4. Para llevar a cabo la optimización de la reacción se usó la 6-metoxi-1-tetralona.

---

32. J. M. Muchowski, comunicación personal

**Tabla 4.** Alquilación de la 6-metoxi y 8-metoxi tetralona con bromoacetato de isopropilo.

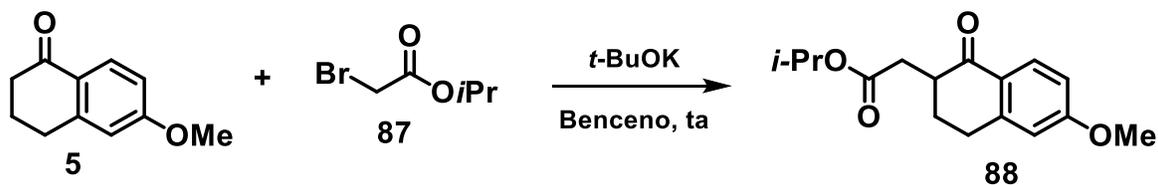


Exp	Disolvente	Base	Rendimiento (%)
1	THF	LiHMDS	38
2	THF	NaH	10
3	THF	<i>t</i> -BuOK	60
4	THF	LDA	45
5	Benceno	LiHMDS	47
6	Benceno	NaH	12
7	Benceno	<i>t</i> -BuOK	64
8	Benceno	LDA	50
9	Tolueno	LiHMDS	40
10	Tolueno	NaH	16
11	Tolueno	<i>t</i> -BuOK	50
12	Tolueno	LDA	48

\* THF: Las bases fueron agregadas a -78 °C, Benceno y tolueno: Las bases fueron agregadas a -10 °C y la reacción se llevó a cabo a 25 °C

A partir de los resultados mostrados en la tabla anterior, se escogió el benceno como disolvente y *t*-BuOK como base para realizar los experimentos de alquilación con bromoacetato de isopropilo. Para la selección de temperatura y tiempo de reacción, se realizaron los experimentos mostrados en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Optimización de tiempo y temperatura de reacción para la alquilación con bromoacetato de isopropilo.

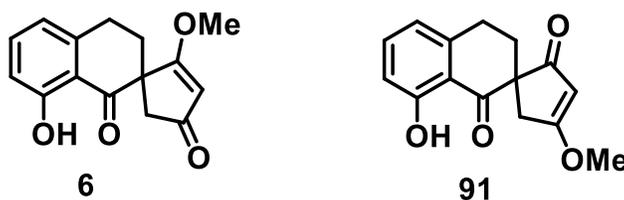


Exp	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	0	12	30
2	25	12	70
3	80	6	80
4	80	3	87
5	80	1	87
6	80	0.5	73

\* Disolvente: benceno; Base:  $t\text{-BuOK}$  (agregado a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

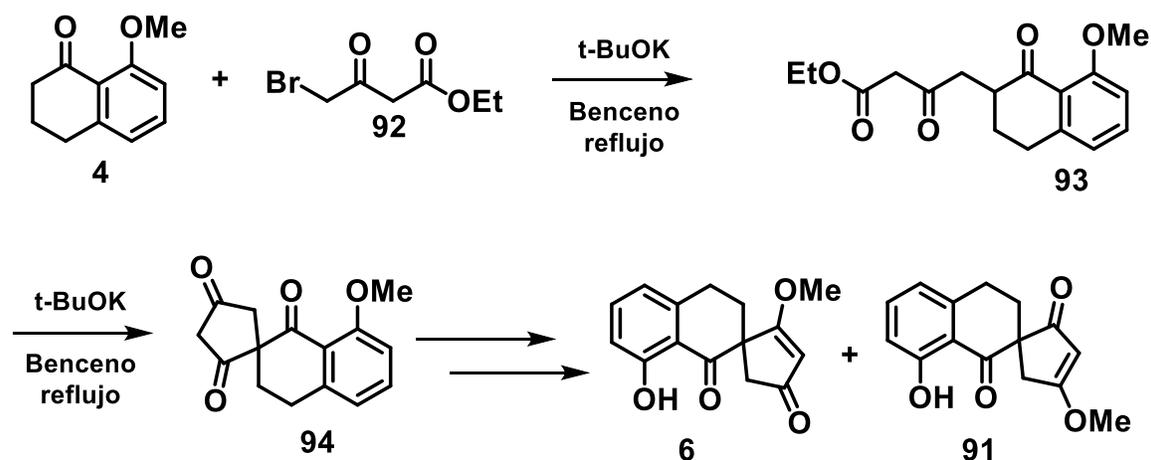
Las condiciones ideales para esta reacción fueron como disolvente benceno a la temperatura de reflujo,  $t\text{-BuOK}$  como base (agregada a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y 1h de reacción. Bajo las mismas condiciones, se probó la reacción para la 8-metoxi-1-tetralona, para la que se obtuvo 83% de rendimiento.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de la nidemona sintetizada por Hsu<sup>5</sup> fueron diferentes a los informados para el producto natural, debido a que a estructura de **6** se confirmó adicionalmente mediante análisis de rayos X. Hsu, sugiere que la estructura correcta de la nidemona contiene traspuestos el éter de enol y la cetona en el anillo de ciclopentano **91** (Figura 14).



**Figura 14.** Estructura sugerida de la nidemona

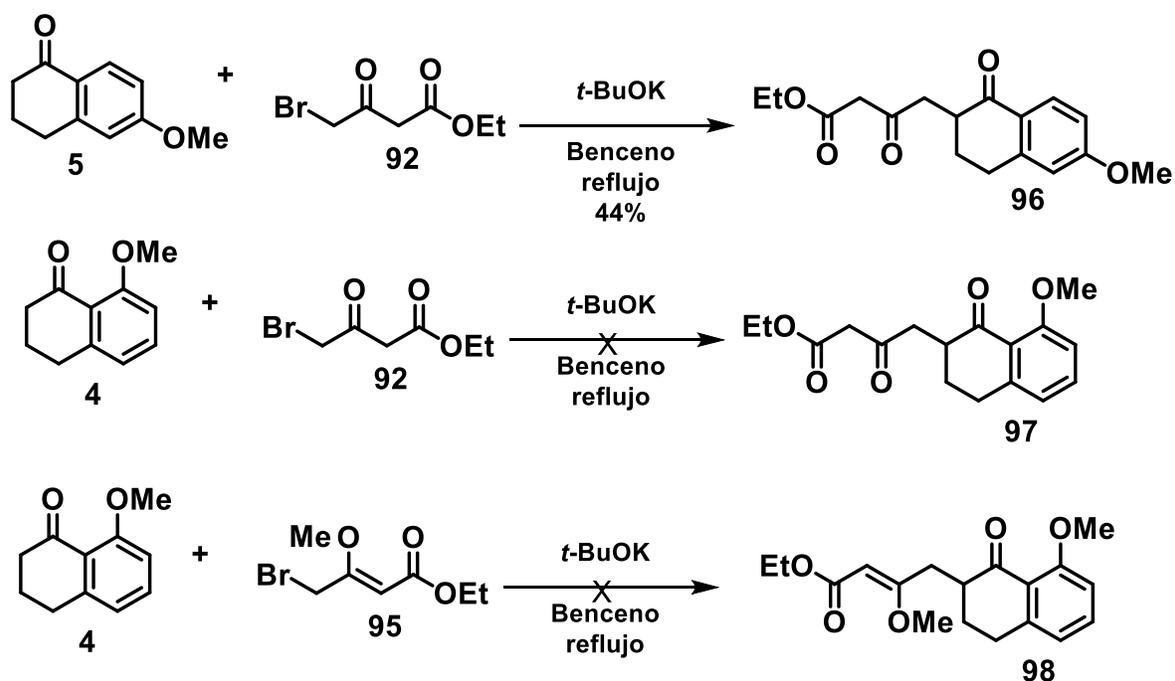
Teniendo en cuenta los resultados de Hsu,<sup>5</sup> con el fin de corroborar la estructura de la nidemona, se llevó a cabo la síntesis<sup>33</sup> de bromoacetoacetato de etilo (**92**), el cual se obtuvo con 96% de rendimiento. Esto con el fin de llevar a cabo la alquilación y posterior ciclación de la tetralona **4**, de este modo al formar el éter de enol se podrán obtener los productos **6** y **91** (Esquema 22), así se podrá confirmar la estructura correcta de la nidemona al comparar los espectros obtenidos de **6** y **91** con el espectro del producto natural.



**Esquema 22.** Síntesis de las posibles estructuras de la nidemona.

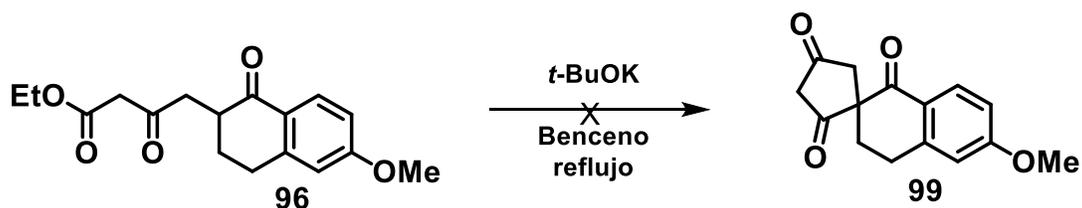
Una vez obtenido los compuestos **92** y **95**, se intentó la alquilación de la 6-metoxi y 8-metoxi tetralona (**4**). Desafortunadamente, no se obtuvieron los productos de alquilación **97** y **98**, solo se logró alquilar la 6-metoxi-1-tetralona (**5**), con un rendimiento moderado del 44%.

33. Ji, H.; Dai, T.; Yuan, M.; Zhu, L.; Huang. *Adv. Mat. Res.* **2012**, 554-556, 1861.



**Esquema 23.** Reacciones de alquilación de **4**.

Para intentar la formación del carbono cuaternario y formar el sistema espiro entre la tetralona y el anillo de 5 miembros, se probó la reacción con el compuesto **96** utilizando *t*-BuOK como base y benceno como disolvente. Sin embargo, ésta no tuvo éxito y en el mejor de los casos se recuperaba prima sin reaccionar.

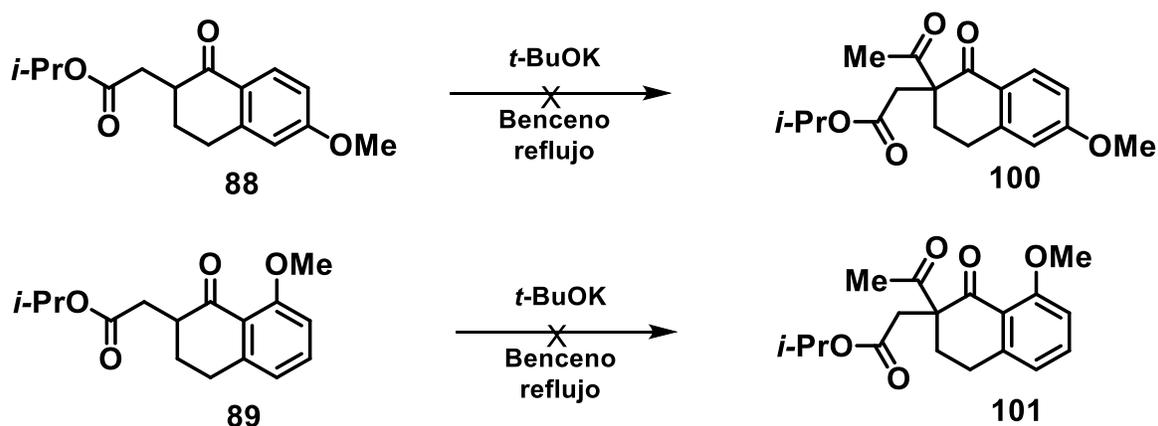


**Esquema 24.** Ciclación para formar el sistema espiro.

#### 5.4 Acilación de los compuestos **88** y **89**.

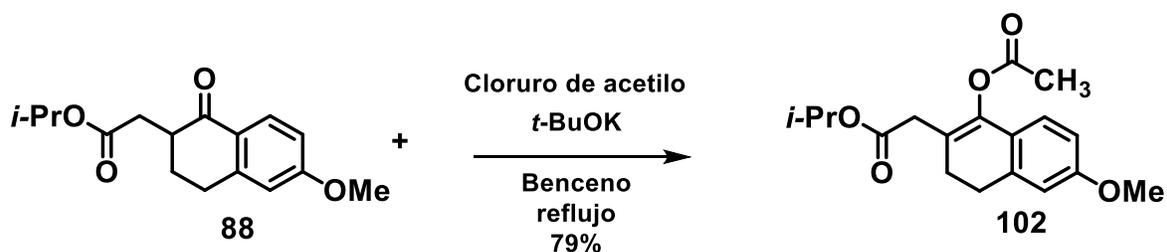
Una vez que se logró obtener los compuestos **88** y **89**, se intentó acilarlos, para así conseguir el carbono cuaternario en la tetralona que dará lugar al anillo

de ciclopentanodiona. Nuevamente, se intentó llevar a cabo la acilación con diferentes agentes acilantes como: AcOEt, AcCl y Ac<sub>2</sub>O. De igual manera, se probaron bases y disolventes, pero en ninguno de los casos fue posible obtener el producto deseado.



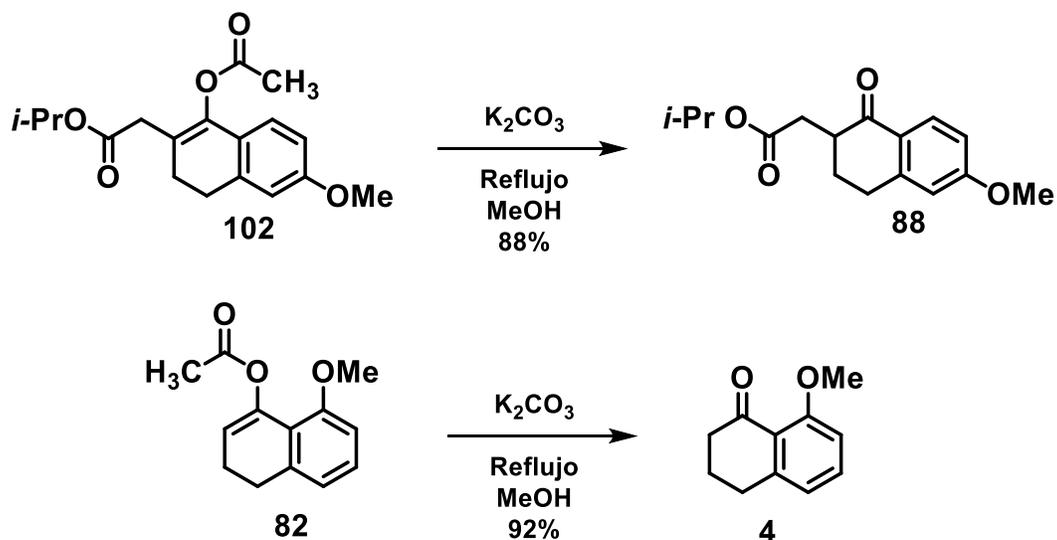
**Esquema 25.** Intentos de acilación de los compuestos **88** y **89**.

Al igual que cuando se realizó la reacción de acilación para la tetralona **4**, que como único resultado se obtuvo el producto de O-acilación, en el experimento para acilar **88** reiteradamente solo se obtiene el producto de O-acilación con el 79% de rendimiento como se observa en el Esquema 26.



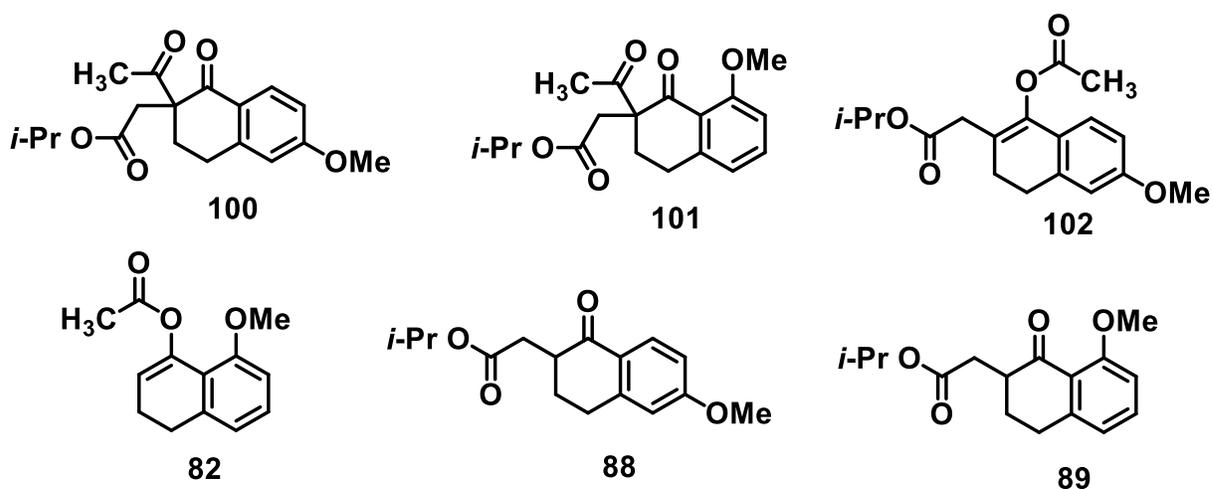
**Esquema 26.** Intento de C-acilación de **89**.

Como los compuestos sintetizados **82** y **102** no eran los productos deseados, y las materias primas **4** y **89** con la que fueron preparados eran valiosas para futuros experimentos, se decidió recuperarlas mediante una reacción de hidrólisis básica en metanol como se muestra en el Esquema 27.



**Esquema 27.** Hidrólisis de los productos de O-acilación.

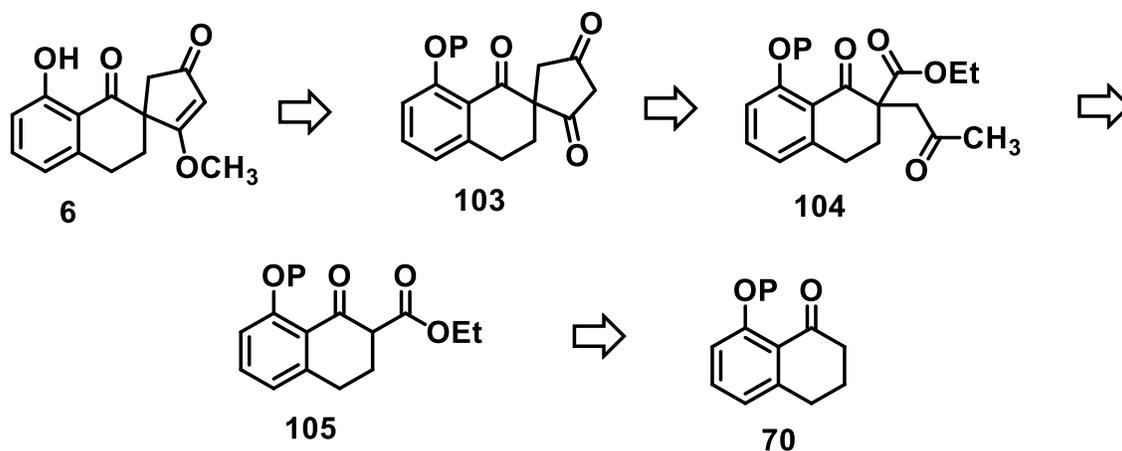
Como objetivo hasta esta parte del proyecto, se quería obtener el carbono cuaternario en las tetralonas **100** y **101**, es decir, tener la tetralona alquilada y acilada en C-2. No obstante, aun cuando se cambió el orden en la estrategia de síntesis, no fue posible obtener el producto deseado, y únicamente se logró conseguir los productos de alquilación **82**, **88**, **89** y **102**. Al no poder obtener por ninguna vía los productos **100** y **101**, se optó entonces por modificar de estrategia de síntesis original.



**Figura 15.** Productos objetivo (**100**, **101**) y productos obtenidos (**82**, **88**, **89** y **102**).

## 5.5 Nueva estrategia de síntesis

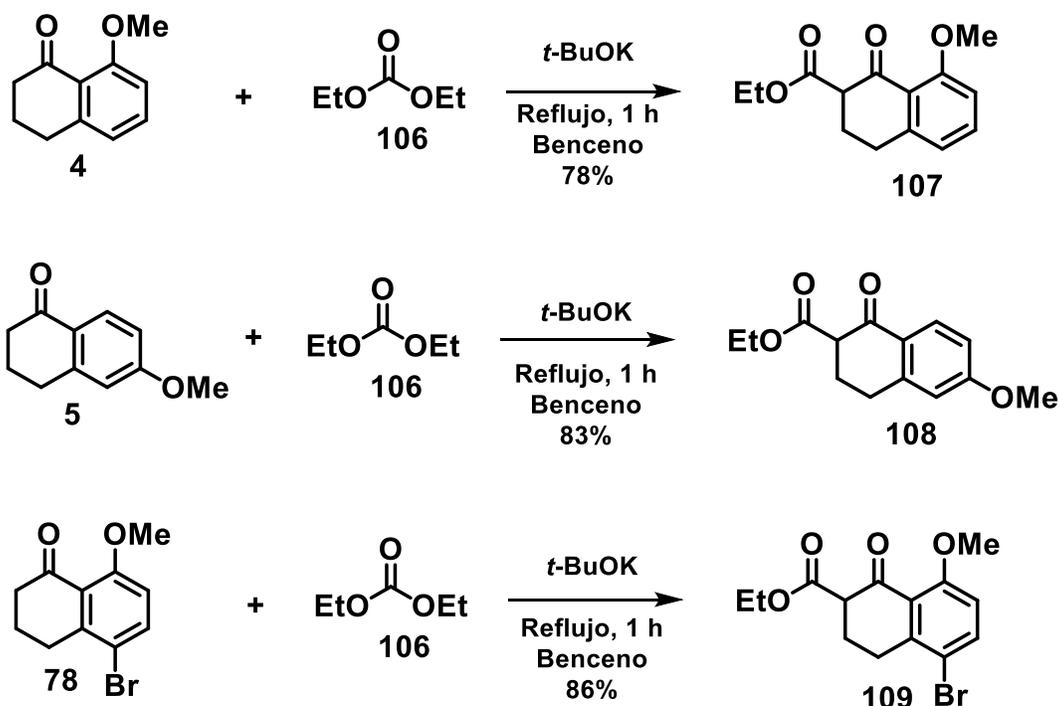
La estrategia de síntesis modificada también considera a la tetralona **70** como materia de partida (Esquema 28). Para la obtención de **105**, se propone realizar una carboxilación de la tetralona **70**. La alquilación de **105** usando cloroacetona, nos permitirá obtener el compuesto **104**, el cual al estar en un medio básico producirá el compuesto **103**. Finalmente, **103** reaccionará con ortoformiato de trimetilo ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ ) bajo condiciones de catálisis ácida, para obtener así el éter de enol presente en la estructura del compuesto **6**, completando así la síntesis propuesta.



Esquema 28. Estrategia de síntesis modificada.

Teniendo en cuenta esta nueva estrategia de síntesis, se probó la primera reacción entre la tetralona y carbonato de dietilo. Las condiciones que se ensayaron fueron las mismas que se encontraron para la reacción de alquilación, mostradas en las Tablas 3 y 4.

De igual manera, se carboxiló la tetralona **78**, debido a que la hidrogenación de este compuesto para dar paso a la formación de **4** estaba presentando algunos problemas de reducción del carbonilo, como se mencionó antes en la sección 5.1.

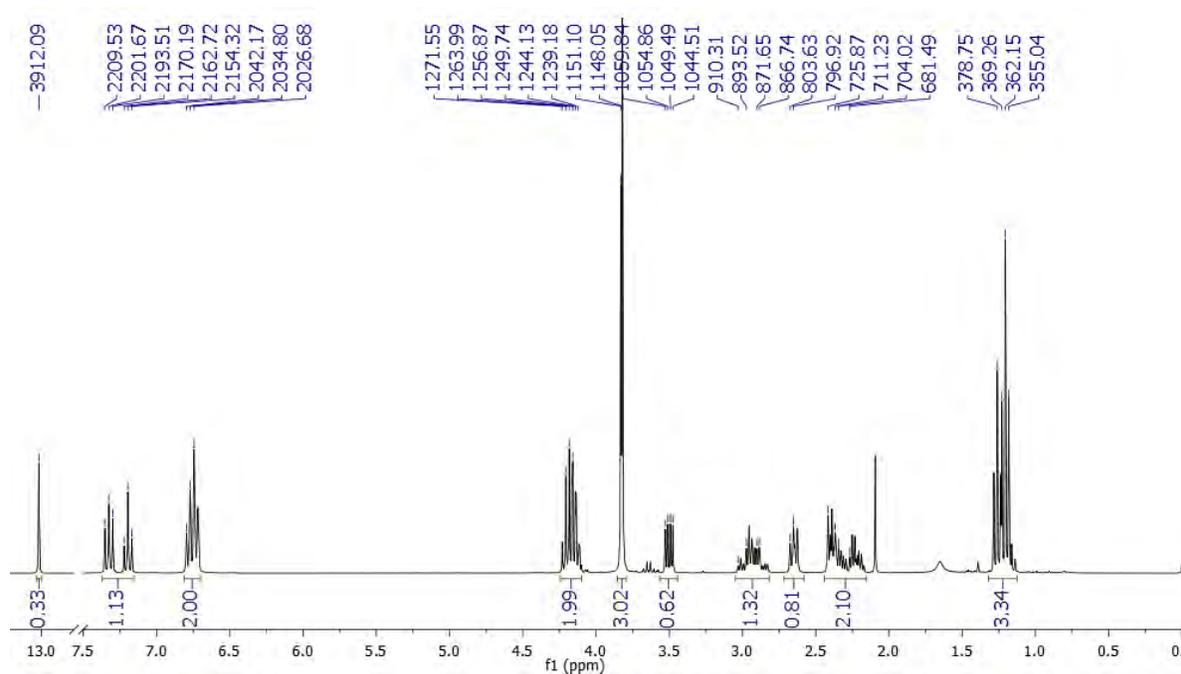


**Esquema 29.** Carboxilación de la 6-metoxi y 8-metoxi 1-tetralona y de **79**.

Cabe resaltar que para los compuestos **107**, **108** y **109**, se identificó un equilibrio ceto-enol de ido a la presencia de las señales en  $\delta$ :12.49, 12.47 y 12.90 ppm, respectivamente; cada una de estas señales correspondían para 0.33, 0.45 y 0.45 hidrógenos como se puede evidenciar en la Figura 16 (espectro de hidrógeno del compuesto **107**). Además, todas las señales para el espectro de carbono estaban dobleteadas, por lo que fue difícil asignar cada una de ellas. Sin embargo, se comprobó la presencia de los compuestos por su ión molecular adquirido por espectrometría de masas los cuales se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6.** Resultados de espectrometría de masas

Compuesto	Masa observada (Daltons)	Masa esperada (Daltons)	%error (mDa)
<b>107</b> (C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> )	249.11256	249.11268	-0.12
<b>108</b> (C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> )	249.11261	249.11268	-0.07
<b>109</b> (C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Br O <sub>4</sub> )	327.02369	327.02320	0.50

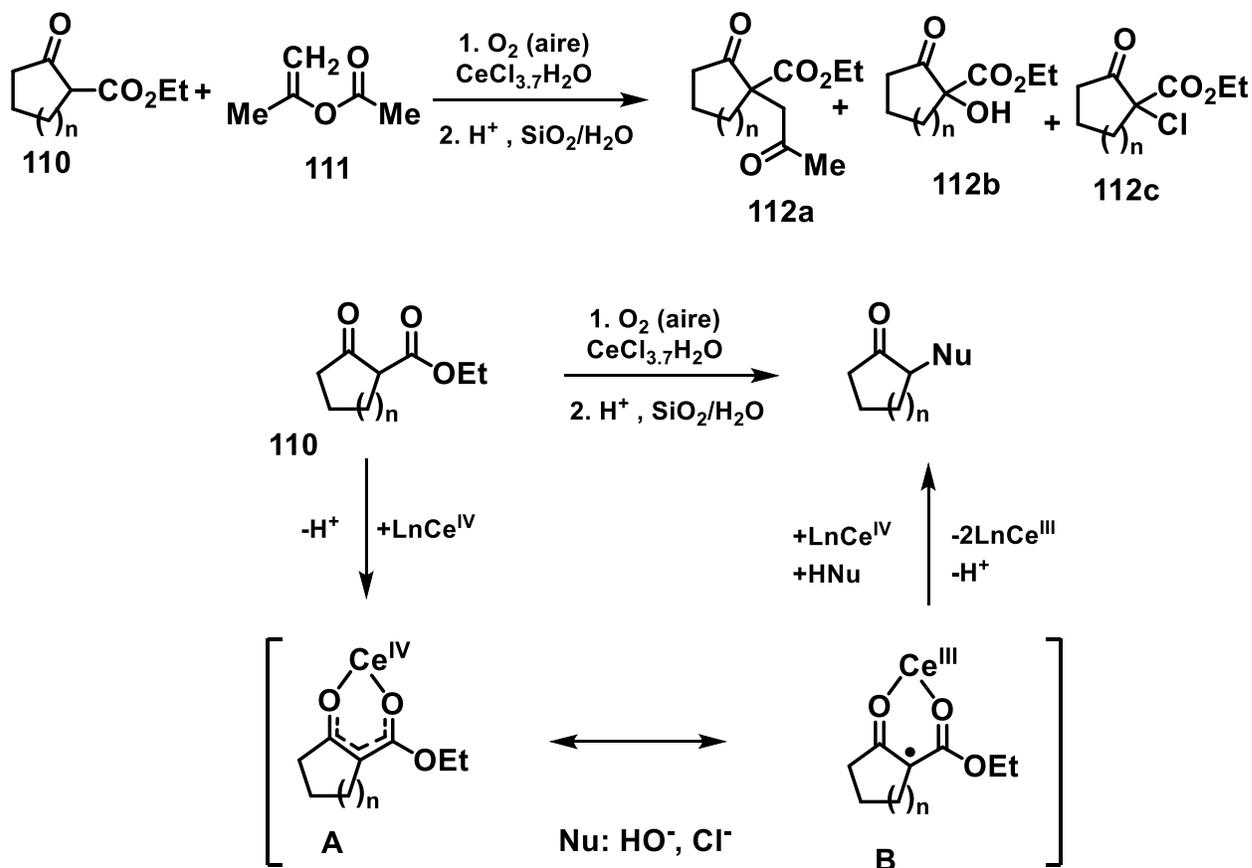


**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **107**.

En 2016, Christoffers<sup>34</sup> reportó la síntesis de 1,4-dicetonas a partir de  $\beta$ -oxo ésteres catalizadas por cloruro de cerio, usando acetato de isopropenilo como agente alquilante como se muestra en el Esquema 30.

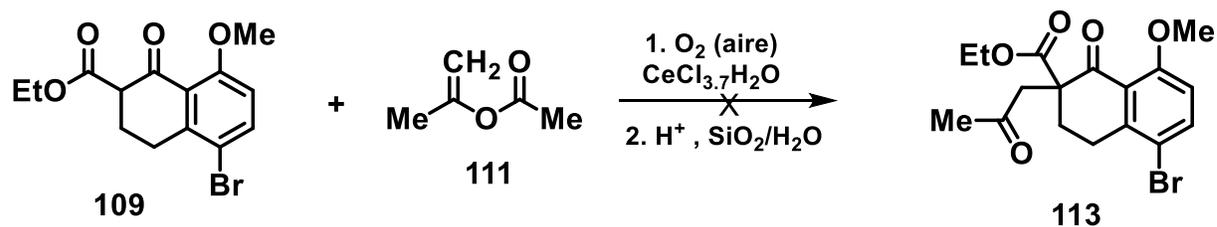
34. a. Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5, 918.

b. Christoffers, J.; Werner, T.; Unger, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425.



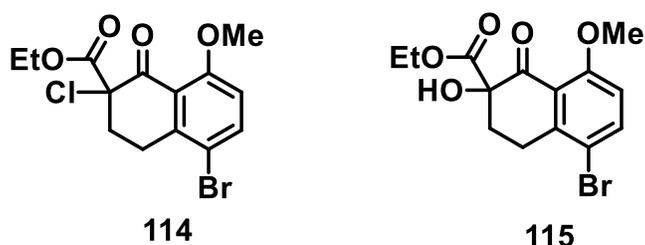
**Esquema 30.** Formación de carbono cuaternario.

Teniendo en cuenta esta referencia y haciendo analogía con nuestro sistema, se decidió intentar la reacción con el compuesto **109** para la formación del carbono cuaternario. Sin embargo, la reacción no ocurrió conforme a lo esperado, y no se obtuvo el producto **113**.



**Esquema 31.** Formación del carbono cuaternario para el compuesto **109**.

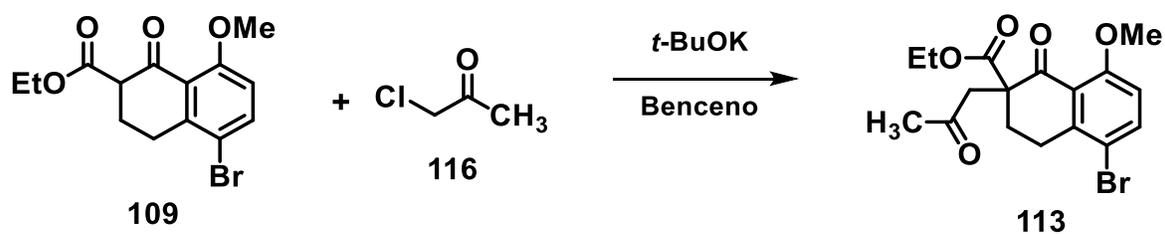
De la reacción se obtienen dos productos con el 22 y 60% de rendimiento respectivamente. A partir de los espectros de hidrógeno y carbono 13, se dedujo que los productos de la reacción fueron los mostrados en la Figura 17; de igual manera, se comprobaron las estructuras al obtener el peso molecular mediante espectrometría de masas.



**Figura 17.** Productos obtenidos de la reacción del Esquema 31.

En un intento más para llevar a cabo la alquilación de la tetralona **109**, se probó la cloroacetona como agente alquilante, como base se utilizó el *t*-BuOK y como disolvente se probaron benceno y THF. Las temperaturas y tiempos de reacción se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Alquilación de la tetralona **109**.

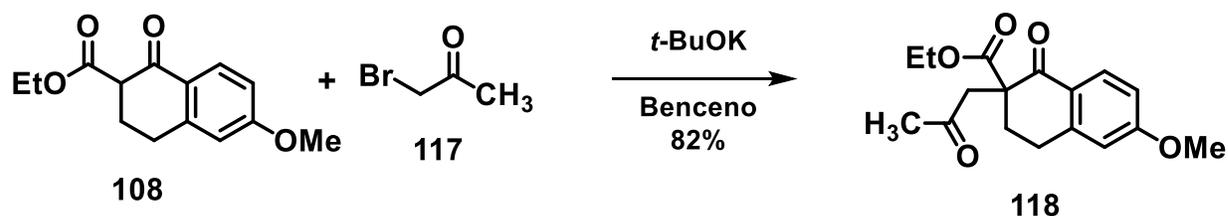


Exp	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	THF	-20	12	---
2	THF	0	12	5
3	Benceno	25	6	20
4	Benceno	25	12	37
5	Benceno	25	24	37
6	Benceno	80	1	47

7	Benceno	80	2	50
8	Benceno	80	4	50

De igual forma, bajo las mismas condiciones del ensayo 7, se probó la reacción con bromoacetona (**117**), obteniendo un rendimiento del 77%. En un intento más por subir el rendimiento de la alquilación, se llevó a cabo la reacción adicionando yoduro de tetra *n*-butilamonio, sin embargo, el aumento no fue significativo, por lo que la reacción se siguió realizando con *t*-BuOK como base y benceno como disolvente a reflujo por una hora.

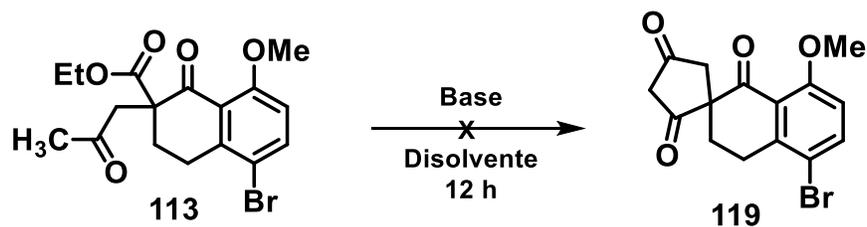
Adicionalmente, se realizó la reacción para formar el carbono cuaternario para el compuesto **108** bajo las condiciones del ensayo 7 de la Tabla 6. El producto esperado se obtuvo con un 82% de rendimiento.



**Esquema 32.** Alquilación de la tetralona **107**.

Una vez ya formado el carbono cuaternario, se realizaron los ensayos para llevar a cabo la ciclación de **113** para formar así el anillo de ciclopentanodiona. Para esta reacción se probaron las condiciones mostradas en la Tabla 7. Desafortunadamente, no se obtuvo el producto **119**.

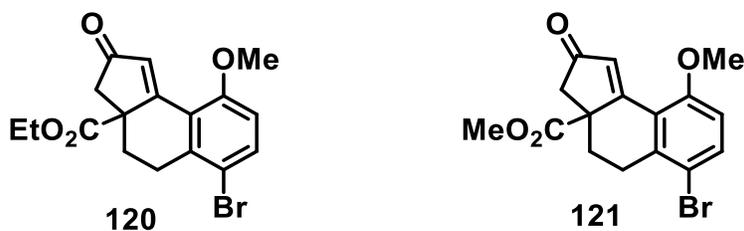
**Tabla 6.** Condiciones para la ciclación de **113**.



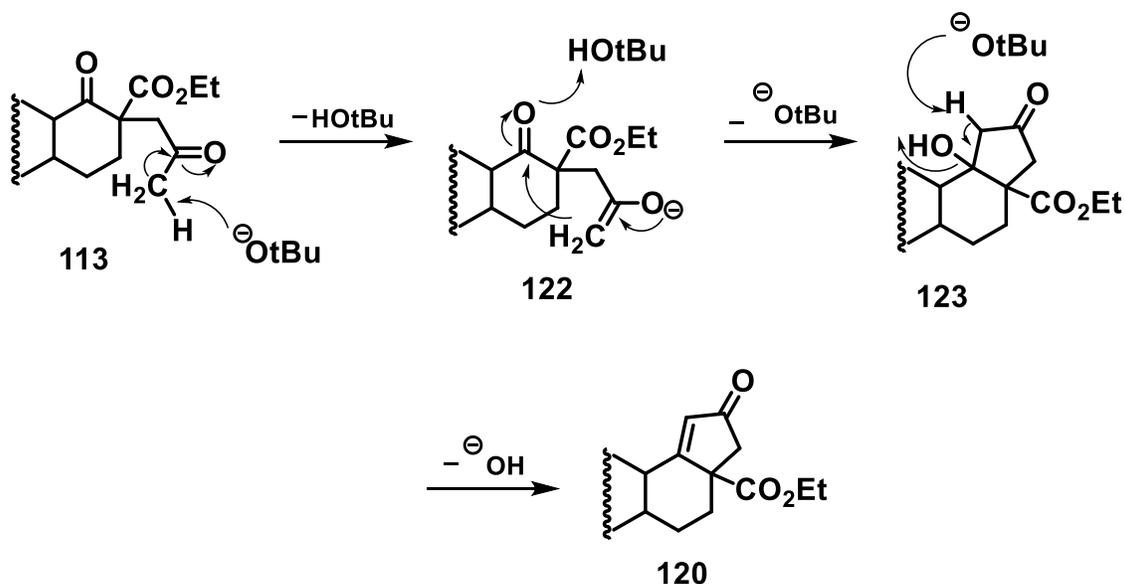
Exp	Disolvente	Base	Temperatura (°C)	Rendimiento <b>119</b> (%)
1	THF	NaH	25	---
2	THF	LiHMDS	25	---
3	Benceno	t-BuOK	25	---
4	Benceno	t-BuOK	Reflujo	---
5	CH <sub>3</sub> CN	t-BuOK	reflujo	---
6	EtOH	MeONa	Reflujo	---
7	MeOH	MeONa	Reflujo	---

Bajo las condiciones presentadas en la Tabla 7. En los ensayos 1, 2, 3, y 4 se recuperó en un 80% en promedio la materia prima y se aisló un producto **120** con 2, 12, 10 y 26% de rendimiento respectivamente. Este producto fue el mismo que se obtuvo en los ensayos 5 y 6 con rendimientos de 55 y 37% de rendimiento. En estos dos experimentos solo se recuperaron 22 y 41% de materia prima. Las reacciones de los ensayos 5 y 6 se realizaron con radiación de microondas; los rendimientos de producto **120** fueron del 93 y 87%. En cuanto a la entrada 7, de igual manera no se logró aislar el producto deseado; sin embargo, se aisló un producto **121** con 26% de rendimiento y se recuperó 62% de materia prima. Una vez más, al irradiar esta reacción con microondas el rendimiento del producto **121** fue del 85%.

Las estructuras **120** y **121** (Figura 18) de los compuestos obtenidos se elucidaron mediante RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. El mecanismo propuesto para la obtención de **120** se presenta en el Esquema 33.



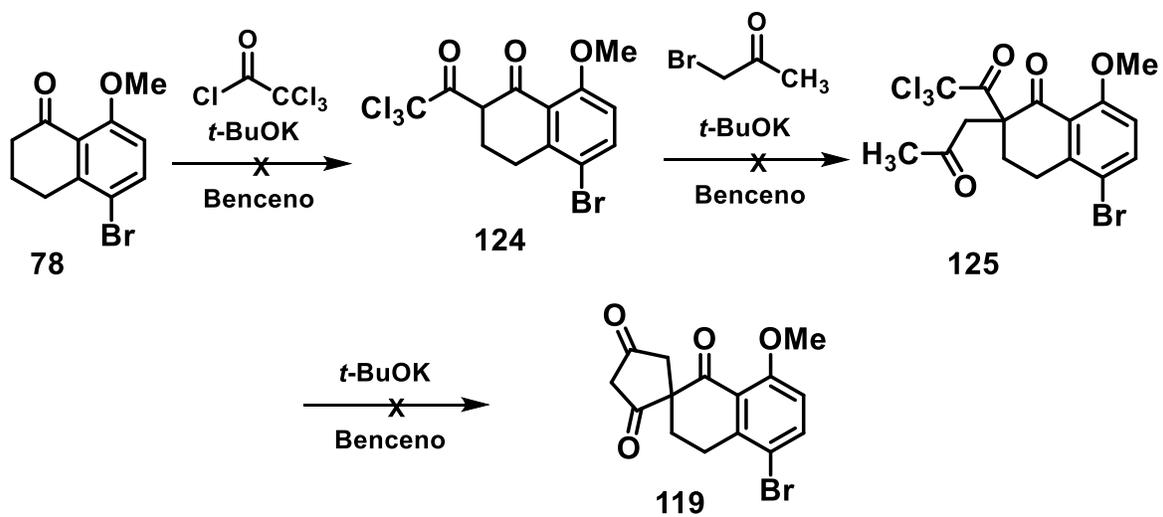
**Figura 18.** Producto de ciclación.



**Esquema 33.** Mecanismo de ciclación de **113**.

Desafortunadamente, el compuesto **113** se estaba ciclando para dar paso a la formación de una enona bicíclica, mas no el espirociclo que se deseaba; esto debido a que el grupo funcional cetona es más reactivo que el éster.

Por lo tanto, se decidió una vez más modificar un paso en la ruta de síntesis. En esta ocasión el carbonato de dietilo (**106**) se cambió por el cloruro de tricloroacetilo. Así, el carbonilo de la tricloroacetona del compuesto **124** es más reactivo que el carbonilo de la ciclohexanona, con lo que se espera que una vez formado el compuesto **125**—que contiene el carbono cuaternario—este se cicle formando el espirociclo del compuesto **119** (Esquema 34). Desafortunadamente el compuesto **124** no se logró obtener, en los primeros experimentos, incluso cuando se probaron otros disolventes y bases. Actualmente, se están explorando otras condiciones para esta transformación.

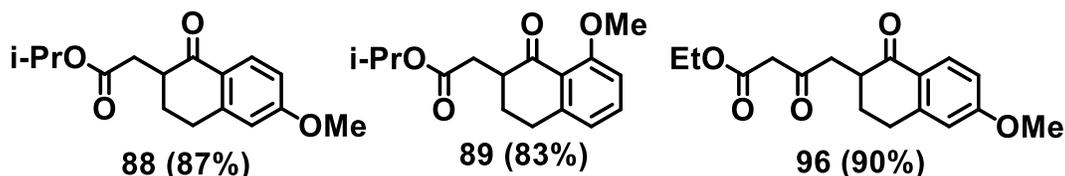


**Esquema 34.** Acilación de 78 con cloruro de tricloroacetilo.

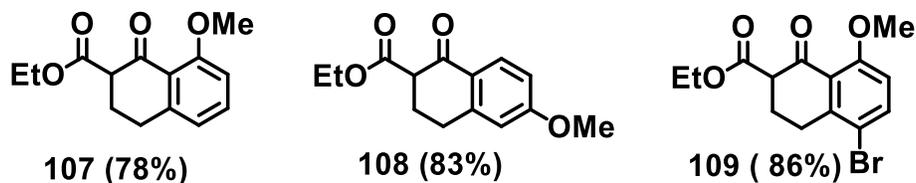
## 6. CONCLUSIONES

Se optimizaron las condiciones experimentales para la obtención de la 8-metoxitetralona, la cual se usó como materia prima para la síntesis de la nidemona racémica. Si bien no se ha completado la síntesis de la ( $\pm$ )-8'-hidroxi-2-metoxi-3',4'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopentano-1,2'-naftalen]-2-en-1',4-diona de acuerdo a la estrategia original, se han logrado avances sustantivos en una versión modificada de la estrategia original.

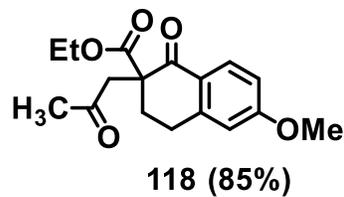
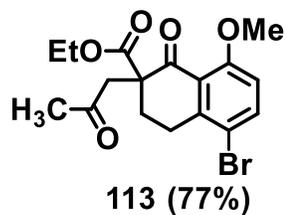
Se sintetizaron los agentes alquilantes como el bromoacetoacetato de etilo (**93**) y su éter de enol correspondiente **95**. Se llevó a cabo con éxito la alquilación de la 6-metoxi y 8-metoxi-1-tetralona con bromoacetato de isopropilo con rendimientos para **88** y **89** de 87 y 83%, respectivamente, además de la alquilación de la 6-metoxi-1-tetralona con el agente alquilante **93** con un 44% de rendimiento.



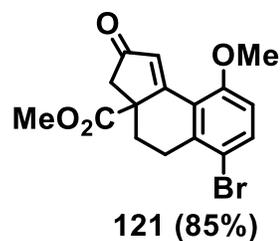
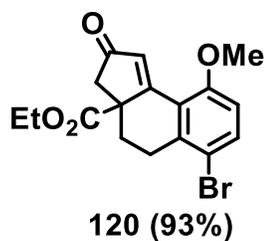
De igual manera, se lograron obtener los productos de acilación de la 6-metoxi y 8 metoxi-1-tetralona **107**, **108** y **109** usando carbonato de dietilo con buenos rendimientos.



Se logró alquilar los productos **108** y **109** usando bromoacetona como agente alquilante, para formar el C-cuaternario de **113** y **118** con rendimientos del 85 y 77%, respectivamente.



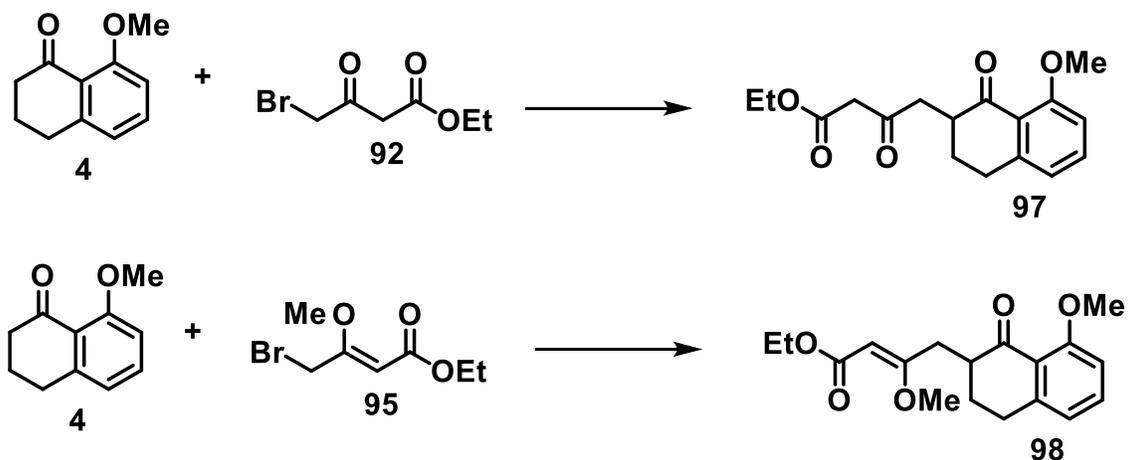
Los intentos de ciclación del producto **113** fueron infructuosos, debido a que la ciclación ocurrió sobre el carbonilo de la ciclohexanona. En experimentos separados, se obtuvieron los productos **120** y **121** con rendimientos del 85 y 93%, respectivamente.



Se continúa trabajando en la estrategia de síntesis modificada para obtener la nidemona racémica.

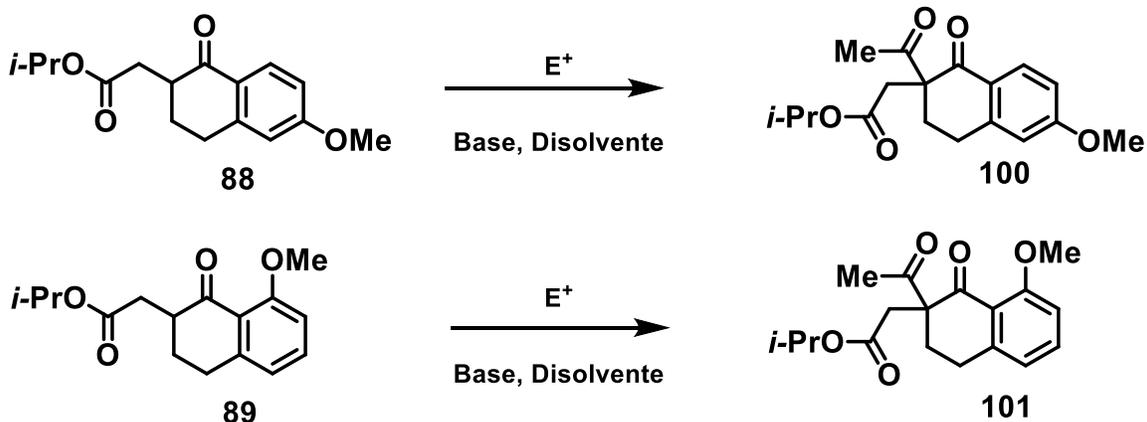
## 7. PROSPECTIVAS DEL PRESENTE TRABAJO

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, se considera que se debe explorar las condiciones de reacción para la alquilación de la 8-metoxi-1-tetralona **4** con los agentes alquilantes obtenidos—bromoacetoacetato de etilo (**92**) y su derivado **95**—ya que en el siguiente paso se obtendría directamente el espirociclo (Esquema 35).



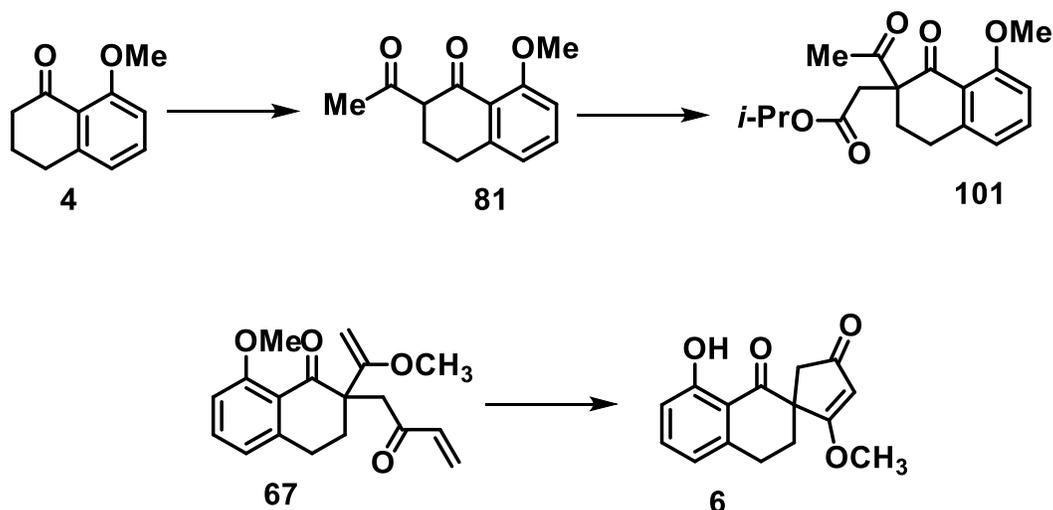
**Esquema 35.** Alquilación con bromoacetoacetato de etilo y su derivado éter de enol.

Se deben explorar las condiciones de acilación y alquilación del Esquema 33, con el fin de culminar la formación del carbono cuaternario, así como el cierre de anillo. De igual manera, se considera necesario seguir con el estudio de la acilación de los compuestos **88** y **89** con el fin de obtener el C-cuaternario y de este modo intentar nuevamente la formación del espirociclo (Esquema 36).



**Esquema 36.** Estrategia de síntesis propuesta.

Por otra parte, se podrían explorar las condiciones iniciales de metátesis de alquenos. Sin embargo, primero se debe lograr obtener el producto de acilación de la 8-metoxi-1-tetralona (**4**), seguido de la alquilación con bromoacetato de isopropilo. La hidrólisis del éster, la transformación del ácido en la amida de Weinreb y la reacción de ésta con bromuro de vinilmagnesio permitirá obtener la vinil cetona, necesaria para llevar a cabo la metátesis de cierre de anillo (Esquema 37).

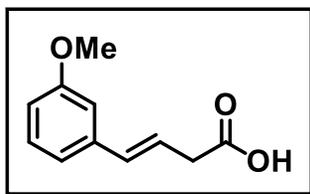


**Esquema 37.** Estrategia de síntesis original para la nidemona.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación. Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse. Los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno de la siguiente manera: tetrahidrofurano (THF) y éter etílico sobre sodio metálico en presencia de benzofenona; metanol (MeOH) sobre magnesio activado con un 5% de yodo; trietilamina (Et<sub>3</sub>N), acetonitrilo (MeCN), dicloroetano (DCE) y dimetil formamida (DMF) fueron destilados sobre CaH<sub>2</sub>. Todos los experimentos que involucran compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en estufa y provistos de un septum de hule, a los que se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de nitrógeno. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron hielo-agua (0° C), hielo-NaCl (-10° C), CO<sub>2(s)</sub>/acetona (-78° C).

El análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se realizó en placas de vidrio (2 x 5 cm) recubiertas con sílica gel SIL G-50 UV<sub>254</sub> (0.25 mm). Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254 nm) o mediante inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Para la cromatografía en columna (CC) se usó sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de disolventes usados como eluyentes se reportan como disoluciones v/v. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron usando los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMR-400 y están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano (TMS). Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 400 FTIR/FIR con ATR. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol SX-102a.

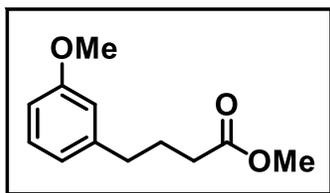


#### Ácido 4-(3-metoxifenil)but-3E-enoico (73).

Et<sub>3</sub>N seca (0.74 mL, 5.35 mmol) se adicionó a una mezcla de 3-yodoanisol (0.25 mL 2.14 mmol), ácido vinil acético (0.22 mL, 2.56 mmol) y Pd(AcO)<sub>2</sub> (48 mg, 0.21 mmol) en MeCN anhidro (2 mL), en un tubo sellado bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se calentó a 110 °C en un baño de aceite durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó una disolución de HCl al 10% (2.5 mL). El sólido formado se filtró sobre celita y se disolvió con AcOEt (30 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hex/AcOEt 8:2). Se obtuvieron 307.5 mg de un aceite amarillo con 75% de rendimiento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.23 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.9$  Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 6.92 (dd,  $J_1 = J_2 = 2.3$  Hz, 1 H), 6.80 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, 1 H), 6.50 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.28 (dt,  $J_1 = 15.9$  Hz,  $J_2 = 7.1$  Hz, 1H), 3.92 (s 3 H), 3.30 (dd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.7, 159.9, 138.2, 134.0, 129.7, 121.3, 119.2, 113.6, 111.7, 55.3, 38.0.



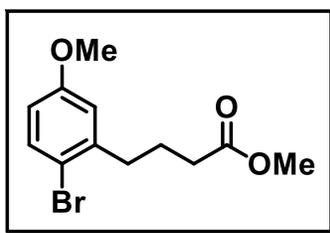
#### 4-(3-Metoxifenil)butanoato de metilo (74).

SOCl<sub>2</sub> (37 μL, 0.514 mmol) se adicionó a una solución del ácido carboxílico **74** (200 mg, 1.03 mmol) en metanol seco (3 mL). El matraz fue purgado con N<sub>2</sub>, se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en 20 mL de AcOEt, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se

concentró al vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hex/AcOEt 7:3). Se obtuvieron 193 mg de un aceite incoloro con 90% de rendimiento.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19 (dd,  $J_1 = J_2 = 8.7$  Hz, 1 H), 6.77–6.72 (m, 3 H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3 H), 2.62 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.5$  Hz, 2H), 2.32 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.5$  Hz, 2H), 1.95 (ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 7.5$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.9, 159.7, 142.9, 129.3, 120.9, 114.2, 111.3, 55.0, 51.4, 35.1, 33.1, 26.4.

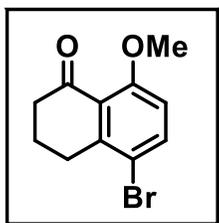


#### **4-(2-Bromo-5-metoxifenil)butanoato de metilo (76). Método 1:**

A una solución del ácido **74** (220 mg, 1.13 mmol), en MeOH anh. (1.13 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó NBS (242 mg, 1.13 mmol) recién recristalizada. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en acetato de etilo (50 mL). Se lavó con una disolución de LiCl al 5% (3x10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel y como eluyente se usó Hex/AcOEt 95:5. Se obtuvieron 0.66 g de un aceite amarillo con un rendimiento del 88%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40 (d,  $J_1 = 8.5$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J_1 = 3.0$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 3.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H) 3.67 (s, 3H), 2.75 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.5$  Hz, 2H), 2.38 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.5$  Hz, 2H), 1.95 (ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 7.5$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.7, 158.9, 141.6, 133.3, 116.0, 114.8, 113.3, 55.4, 51.3, 35.5, 33.3, 24.9.

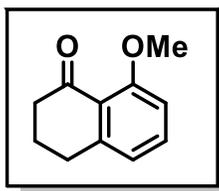


#### 5-Bromo-8-metoxi-1-tetralona (78).

A una solución del éster **77** (0.25 g, 0.87 mmol) en DCE (1 mL) se adicionó gota a gota el reactivo de Eaton (0.5 mL, 2.61 mmol). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80 °C por 2 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua fría y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 15 mL) y después con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con una mezcla de Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 210 mg de un aceite café con un rendimiento del 85%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.64 (d,  $J_1 = 9.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J_1 = 9.0$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.4$  Hz, 2H), 2.63 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.4$  Hz, 2H), 2.10 (ddd,  $J_1 = J_2 = J = 6.4$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 197.1, 159.6, 145.1, 137.5, 124.1, 114.9, 111.6), 56.3, 40.3, 31.3, 22.1.



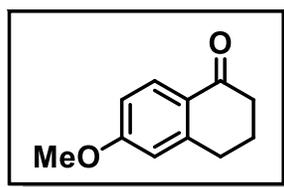
#### 8-Metoxi-1-tetralona (4).

Una solución de la tetralona **79** (82 mg, 0.39 mmol) en MeOH seco (4 mL), se purgó con nitrógeno y posteriormente se adicionó Pd/C al 10% (8 mg, 0.032 mmol). Se colocó un globo con H<sub>2</sub>, y la reacción se dejó agitando 4 h a temperatura ambiente. Se filtró el Pd/C sobre celita y se lavó el filtro con MeOH (3 x 10 mL), el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 62 mg de un aceite café con un rendimiento del 90%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39 (dd,  $J_1 = J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J_1 = 8.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J_1 = 8.0$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.3$  Hz, 2H), 2.69 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.3$  Hz, 2H), 2.10 (ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 6.3$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 197.5, 160.0, 146.8, 135.4, 123.6, 121.1, 110.2, 55.9, 40.7, 31.5, 22.1.

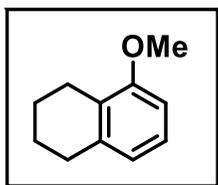


#### **6-Metoxi-1-tetralona (5).**

A una disolución del éster **75** (0.37 g, 1.78 mmol) en DCE (1 mL) se adicionó lentamente el reactivo de Eaton (0.37 g, 5.31 mmol). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80 °C por 2 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), con agua (2 x 20 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 0.28 g de un aceite amarillo con rendimiento del 56%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00 (d,  $J_1 = 8.7$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J_1 = 8.7$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J_1 = 2.5$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.0$  Hz, 2H), 2.61 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.0$  Hz, 2H), 2.11 (ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 6.0$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 197.3, 163.6, 147.0, 129.7, 126.3, 113.0, 112.6, 55.5, 38.9, 30.2, 23.4.

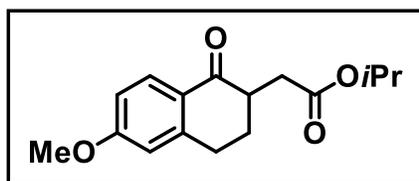


### 5-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (80).

A una solución de la tetralona **79** (100 mg, 0.32 mmol) en MeOH seco (4 mL ) se agregó Et<sub>3</sub>N (3 gotas ). La mezcla se purgo con nitrógeno, seguido de la adición de Pd/C al 10% (8 mg, 0.032 mmol). Se adaptó un globo con H<sub>2</sub> y la reacción se dejó agitando 4 h a temperatura ambiente. Se filtró el Pd/C sobre celita y se lavó con MeOH (3 x 10 mL); el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 66 mg de un aceite café con un rendimiento del 96%.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.08 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.86$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J_1 = 19.6$  Hz,  $J_2 = 7.58$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.79 (m, 4H)

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.4, 138.6, 126.0, 125.7, 121.5, 106.8, 55.2, 29.7, 23.1, 22.9.



### 2-(6-Metoxi-1-tetralonil) acetato de isopropilo (88).

A una solución de 6-metoxi-1-tetralona (20 mg, 0.114 mmol) en benceno anhidro (0.5 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C), se adicionó LiHMDS 1M (136 µL 136.2 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó reaccionar por 1 h y posteriormente se adicionó bromoacetato de isopropilo (22 µL 0.17 mmol). La reacción se calentó a reflujo por 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5 mL); se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente

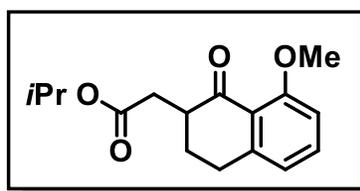
Hex/AcOEt 95:5. Se obtuvieron 27 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 87%.

**IR-FT**  $\text{ATMv}_{\text{max}} = 1726, 1670, 1599, 1248, 1045 \text{ cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.99 (d,  $J = 8.75 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J_1 = 8.74 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 2.34 \text{ Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J = 2.38 \text{ Hz}$ , 1H), 5.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.25 (m, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.1, 172.2, 163.5, 146.4, 129.9, 125.8, 113.1, 112.5, 67.8, 55.4, 44.5, 35.5, 29.6, 29.3, 21.9, 21.8.

**EMAR-ESI (25 eV)  $m/z$** : encontrado 277.14428, calculado: 277.14398 (error +0.30 mDa) consistente para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$ , No. Insat. = 7.



### **2-(8-Metoxi-1-tetralonil) acetato de isopropilo (89).**

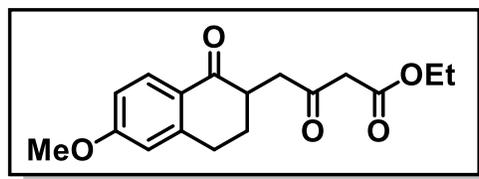
A una solución de 8-metoxi-1-tetralona (20 mg, 0.114 mmol) en benceno anhidro (0.5 mL), bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  y en un baño de hielo agua ( $10^\circ\text{C}$ ), se adicionó LiHMDS 1M (136  $\mu\text{L}$  136.2 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó reaccionar por 1 h y posteriormente se adicionó bromoacetoacetato de isopropilo (22  $\mu\text{L}$  0.17 mmol); la reacción se calentó a reflujo por 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se adiciona agua (5 mL); se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 95:5. Se obtuvieron 26 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 83%.

**IR-FT**  $\text{ATMv}_{\text{max}} = 1724, 1678, 1593, 1269, 1041 \text{ cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.91 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J_1 = J_2 = 8.21 \text{ Hz}$ , 2H), 5.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.23 (m, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.6, 172.2, 160.4, 146.4, 133.9, 121.82, 120.7, 109.8, 67.7, 55.9, 46.1, 35.7, 30.0, 28.8, 21.8.

**EMAR-ESI (25 eV) m/z:** encontrado 277.14359, calculado: 277.14398, (error -0.39 mDa) consistente para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>, No. Insat. = 7.



**4-(6-Metoxi-1-tetralonil) acetato de etilo (96).**

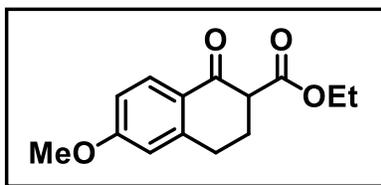
A una solución de 6-metoxi-1-tetralona (20 mg, 0.114 mmol) en benceno anhidro (0.5 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C), se adicionó LiHMDS 1M (136.2 μL 136.2 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó reaccionar por 1 h y se adicionó 4-bromoacetoacetato de etilo (29 mg, 136.2 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente por 4 h. Posteriormente, se adicionó agua (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL); la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 15 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 44%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1739, 1714, 1699, 1597, 1248, 1025 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.97 (d,  $J$  = 8.72 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J_1$  = 8.75 Hz,  $J_2$  = 2.50 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 2.21 Hz, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 7,17 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.29 (t,  $J$  = 7,16 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 201.6, 197.3, 167.3, 163.6, 146.6, 129.9, 125.6, 113.1, 112.5, 61.3, 55.4, 49.8, 44.3, 43.3, 29.8, 29.5, 14.1.

**EMAR-ESI (25 eV) m/z:** encontrado 305.13909, calculado: 305.13890, (error +0.20 mDa) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>, No. Insat. = 8.



### 2-Etoxicarbonil-6-metoxi-1-tetralona (108).

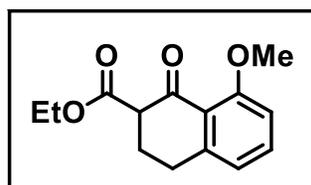
A una solución de de 6-metoxi-1-tetralona (30 mg, 0.17 mmol) en benceno anhidro (0.8 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C), se adicionó *t*-BuOK (67.5 mg, 0.510 mmol). La mezcla se agitó por 30 min. se dejó alcanzar temperatura ambiente y se adicionó carbonato de dietilo (52 µL, 0.426 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5 ml). Se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 35 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 83%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1730, 1669, 1595, 1249, 1053 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.47 (s, 0.5H), 7.95 (d,  $J_1$  = 8.77 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J_1$  = 8.57 Hz, 1H), 6.74 (m, 1.3 H), 6.62 (sa, 1.39H), 4.18 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.24 (m, 4.63H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 192.0, 170.5, 161.5, 141.8, 130.3, 126.1, 113.2, 112.6, 61.2, 55.5, 54.4, 28.3, 20.6, 14.2.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z***: encontrado 249.11261, calculado: 249.11268, (error -0.07 mDa) consistente para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>, No. Insat. = 7.



### 2-Etoxicarbonil-8-metoxi-1-tetralona (107).

A una solución de 8-metoxi-1-tetralona (50 mg, 0.284 mmol) en benceno anhidro (1.4 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C) se adicionó *t*-

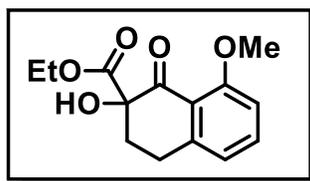
BuOK (112.38 mg, 0.851 mmol). La mezcla se agito a esa temperatura por 30 min. y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó carbonato de dietilo (86  $\mu$ L 0.709 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo 2 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó agua (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 36 mg de un sólido amarillo con un rendimiento del 86%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1733, 1677, 1592, 1264, 1042 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.49 (s, 0.45H), 7.95 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.57 Hz, 0.48H), 6.70 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.90 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.31, 1H), 6.62 (m, 1.39H), 4.16 (m, 3.05H), 3.78 (m, 3H), 3.76 (m, 1.42H), 3.46 (m, 1H), 2.90 (m, 2.18H), 2.71 (m, 1.05 H), 2.44 (m, 2.1H), 2.25 (m, 1.08H), 1.24 (m, 2.63H)

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 192.2, 170.5, 160.8, 134.5, 131.5, 121.3, 120.3, 110.1, 61.1, 56.3, 56.0, 28.6, 20.6, 14.2.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z***: encontrado 249.11256, calculado: 249.11268, (error -0.12 mDa) consistente para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>, No. Insat. = 7.



### **2-(8-metoxi-1-tetralona)-2-hidroxi carboxilato de etilo (115).**

A una mezcla del compuesto **107** (40 mg, 0.161 mmol) y acetato de isoprenilo (36  $\mu$ L 0.322 mmol) en TFE (0.16 mL) a ta y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (2 mg, 0.0048 mmol). La mezcla se agitó por 18 h a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adiciono agua (15 mL); se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por

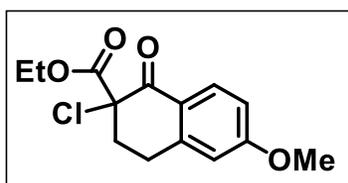
cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 25 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

**IR-FT**  $\text{ATM}v_{\text{max}} = 1754, 1731, 1682, 1682, 1241, 1083, 1042, 460 \text{ cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37 (t,  $J = 7.82 \text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (t,  $J = 7.82 \text{ Hz}$ , 2H), 4.54 (s, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.14$ , 2H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.12 (t,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ , 3H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.4, 170.3, 161.0, 146.2, 135.3, 120.9, 119.6, 109.8, 78.0, 61.9, 56.1, 32.2, 26.2, 14.0.

**EMAR-ESI (25 eV)  $m/z$** : encontrado 265.10670, calculado: 265.10760, (error -0.90 mDa) consistente para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5$ , No. Insat. = 7.



#### **2-Cloro-2-etoxicarbonil-8-metoxi-1-tetralona (114).**

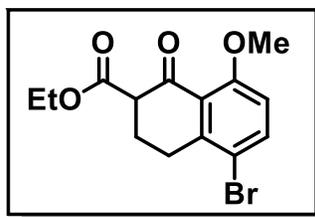
A una mezcla del compuesto **107** (40 mg, 0.161 mmol) y acetato de isoprenilo (36  $\mu\text{L}$  0.322 mmol) en TFE (0.16 mL) se adicionó  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (2 mg, 0.0048 mmol) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó por 18 h a 50  $^\circ\text{C}$ , se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se adicionó agua (15 mL); se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 10 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 22%.

**IR-FT**  $\text{ATM}v_{\text{max}} = 3438, 2938, 1735, 1679, 1593, 1367, 1270, 1075 \text{ cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.45 (dd,  $J_1 = 7.91 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J_1 = 10.5 \text{ Hz}$ , 2H) 4.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.13 \text{ Hz}$ , 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 186.3, 167.7, 161.9, 144.8, 135.1, 120.6, 119.1, 110.2, 72.3, 62.9, 56.1, 34.3, 26.3, 14.0.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z*:** encontrado 283.07394, calculado: 283.07371, (error +0.22 mDa) consistente para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>4</sub>, No. Insat. = 7.



**5-Bromo-2-etoxicarbonil-8-metoxi-1-tetralona (109).**

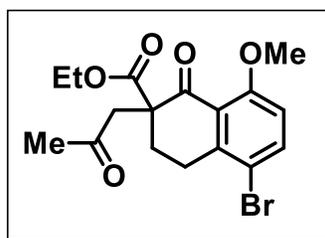
A una solución del compuesto **79** (100 mg, 0.392 mmol) en de benceno anhidro (2 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C), se adicionó de *t*-BuOK (131.9 mg, 1.18 mmol). La mezcla se agitó por 30 min a esa temperatura, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se adicionó carbonato de dietilo (119 µL, 0.98 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 2 h, se enfrió a ta y se diluyó con agua (15 m); se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 110 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 86%.

**IR-FT ATM** $v_{\max}$  = 1737, 1635, 1576, 1237, 1042, 1078, 417 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: (s, 0.45H), 7.58 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 4.18 (m, 2.13H), 3.82 (s, 3.19H), 3.49 (m, 0.5H), 3.09 (m, 0.5H), 2.82 (m, 1.6H), 2.45 (m, 1.6H), 2.21 (m, 0.5H), 1.24 (m, 3.28H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.8, 172.6, 159.9, 137.9, 135.1, 123.2, 114.8, 114.4, 61.2, 56.6, 55.1, 24.9, 20.0, 14.2.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z*:** encontrado 327.02369, calculado 327.02320, (error +0.50 mDa) consistente para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>1</sub>O<sub>4</sub>, No. Insat. = 7.



**2-(2-oxopropil)-5-bromo-2-etoxicarbonil-8-metoxi-1-tetralona (113).**

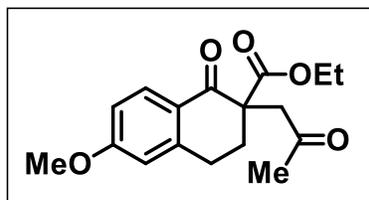
A una solución del compuesto **109** (30 mg, 0.092 mmol) en benceno anhidro (0.6 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C), se adicionó *t*-BuOK (25.7 mg, 0.229 mmol). La mezcla se agitó por 30 min a esa temperatura y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó bromoacetona (37.7 µL, 0.276 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 27 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 77%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1727, 1713, 1681, 1573, 1075, 416 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.55 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.97 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 7,15, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 205.4, 193.2, 171.5, 159.8, 143.2, 137.4, 123.8, 114.6, 111.8, 61.5, 57.0, 56.3, 47.2, 30.7, 30.6, 27.9, 13.9.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z***: encontrado 383.04960, calculado: 383.04941, (error +0.19 mDa) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>5</sub>, No. Insat. = 8.



**2-(2-oxopropil)-2-etoxicarbonil-6-metoxi-1-tetralona (118).**

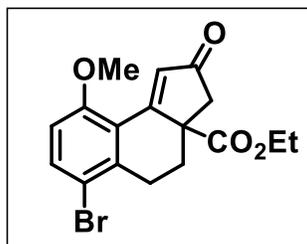
A una solución de del compuesto **108** (30 mg, 0.092 mmol) en de benceno anhidro (0.6 mL) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en un baño de hielo agua (10 °C) se adicionó *t*-BuOK , (25.7 mg, 0.229 mmol). La mezcla se agitó por 30 min a esa temperatura, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se adicionó bromoacetona (377 µL, 0.276 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 2 h, se enfrió temperatura ambiente, se adicionó agua (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 30 mg de un aceite amarillo con un rendimiento del 82%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1717, 1670, 1598, 1070, 1023 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.98 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J_1$  = 8.77 Hz,  $J_2$  = 2.55 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 2.56 Hz, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.12 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.15 (t,  $J$  = 7.13 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 205.3, 193.5, 171.8, 163.3, 145.5, 130.4, 125.6, 113.4, 112.4, 61.5, 66.2, 55.4, 47.2, 31.7, 30.6, 26.5, 13.9.

**EMAR-ESI (25 eV) *m/z***: encontrado 305.13885, calculado: 305.13890, (error -0.05 mDa) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>, No. Insat. = 8.



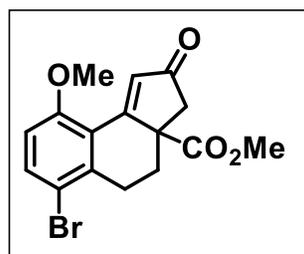
**6-Bromo-9-metoxi-3a-carboxietil-2-oxo-2,3a,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenteno[a]naftaleno (120).**

A una solución de **113** (15 mg, 0.0391 mmol) en acetonitrilo anh (0.8 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó *t*-BuOK (9 mg, 0.0783 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, (microondas, 50 W) por 10 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó ácido cítrico al 10 % (2 mL) y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se evaporaron al vacío. El crudo de reacción se purificó en columna (SiO<sub>2</sub>, Hex/AcOEt 8:2). Se obtuvieron 14mg de un sólido blanco con un rendimiento del 93%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1726, 1702, 1578, 1062, 454 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.48 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.91 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.13 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.09 (t, *J* = 7.18 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 206.85, 172.8, 166.3, 158.3, 138.4, 135.0, 130.7, 121.5, 116.3, 110.3, 61.5, 55.8, 52.4, 46.5, 31.6, 29.3, 13.9.



**6-Bromo-9-metoxi-3a-carboximetil-2-oxo-2,3a,4,5-tetrahidro-2H-ciclopenteno[a]naftaleno (121).**

A una solución de **113** (15 mg, 0.0391 mmol) en metanol anh (0.8 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó una solución de MeONa/MeOH al 25% (26.85  $\mu$ L 0.1174 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, (microondas, 50 W) por 10 min,

se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó ácido cítrico al 10 % (2 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hex/AcOEt 8:2). Se obtuvieron 12 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 85%.

**IR-FT**  $\nu_{\max}$  = 1734, 1697, 1579, 1066, 451 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.48 (d,  $J$  = 8.86 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.88 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 206.7, 173.3, 166.0, 158.4, 138.4, 135.1, 130.8, 121.3, 116.3, 110.3, 55.8, 52.8, 52.4, 46.6, 31.6, 29.3.