



**FACULTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE OVIEDO  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA**

**Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible**

**UNA NUEVA APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE  
CANNABINOIDES CON IMPORTANTE  
ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

*Trabajo Fin de Máster*

**Daniel Fernández Carrasco**

*Julio 2016*

**D. Daniel Fernández Carrasco**, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

## **PRESENTA**

El trabajo titulado “**Una Nueva Aproximación a la Síntesis de Cannabinoides con Importante Actividad Biológica**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Este proyecto se ha llevado a cabo bajo la tutela del **Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra**, Catedrático de la Universidad de Oviedo y profesor de dicho máster y el **Dr. Félix Rodríguez Iglesias**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Los cuales, autorizan su presentación para que sea calificado como Proyecto Fin de Máster.

Oviedo, 6 de Julio de 2016

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

<b><i>Abreviaturas y Acrónimos</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>Introducción</i></b> .....	<b>7</b>
<b><i>Antecedentes</i></b> .....	<b>9</b>
<i>Clasificación de los cannabinoides</i> .....	10
<i>Endocannabinoides</i> .....	10
<i>Fitocannabinoides</i> .....	11
<i>Cannabinoides sintéticos</i> .....	14
<i>Δ<sup>9</sup>-THC: Interés y síntesis</i> .....	15
<b><i>Objetivos</i></b> .....	<b>21</b>
<b><i>Discusión de resultados</i></b> .....	<b>25</b>
<i>Síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo ó etilo.</i> .....	26
<i>Síntesis del 5-(trifluorometilsulfoxi)-1,2,3,4,-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo.</i> .....	30
<b><i>Parte experimental</i></b> .....	<b>35</b>
<i>Aspectos generales.</i> .....	36
<i>Condiciones de trabajo</i> .....	36
<i>Disolventes</i> .....	36
<i>Cromatografía</i> .....	37
<i>Técnicas analíticas</i> .....	37
<i>Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.</i> .....	37
<i>Procedimientos experimentales.</i> .....	39
<i>Síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo ó etilo.</i> .....	39
<i>Ruta A.</i> .....	39
<i>Materiales de partida (Datos espectroscópicos).</i> .....	39
<i>Procedimiento para la síntesis del ácido 5-hexinoico.</i> .....	39
<i>Procedimiento para la síntesis del ácido 6-(trimetilsilil)-5-hexinoico.</i> .....	40

<i>Procedimiento para la síntesis de 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo. ....</i>	<i>41</i>
<i>Procedimiento para la síntesis de 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo. ....</i>	<i>42</i>
<i>Ruta B.....</i>	<i>43</i>
<i>Materiales de partida (Datos espectroscópicos).....</i>	<i>43</i>
<i>Procedimiento para la síntesis de metanosulfonato de 3-butin-1-ilo.....</i>	<i>45</i>
<i>Procedimiento para la síntesis del 2-benzoil-5-hexinoato de etilo. ....</i>	<i>46</i>
<i>Procedimiento para la síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo. ....</i>	<i>47</i>
<b><i>Síntesis del (1R*,2R*)-5-(trifluorometilsulfonyloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-</i></b>	
<b><i>bifenilo]-2-carboxilato de etilo.....</i></b>	<b><i>49</i></b>
<i>Procedimiento experimental. ....</i>	<i>49</i>
<b><i>Conclusiones.....</i></b>	<b><i>52</i></b>

## **Abreviaturas y Acrónimos**

AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
ap	Aparente
BuLi	Butillitio
CB	Receptores cannabinoides
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
dd	Doble-doblete
dt	Doble-triplete
Equiv/ eq	Equivalente
Et	Etilo
h	Hora
IPA	Diisopropilamina
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LiOBn	Benzoato de litio
Ms	Metanosulfonato
OTf	Triflato
<i>p</i> -TSA	Ácido paratoluenosulfónico
RCM	Ring Closing Metathesis (Metátesis por cierre de anillo)
R <sub>f</sub>	Factor de retención
rt	Temperatura ambiente
sa	Singulete ancho
t	Triplete
TLC	Cromatografía de capa fina
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano

## **Introducción**

Los cannabinoides han sido tradicionalmente considerados como las sustancias responsables de las propiedades psicoactivas de la marihuana, una de las “drogas de abuso” de consumo más extendido en el mundo. Sin embargo, en la actualidad el término “cannabinoide” se emplea para designar aquellas sustancias químicas que, independientemente de su origen o estructura, interactúan específicamente con los receptores cannabinoides (CB),<sup>1</sup> de los que en la actualidad se conocen dos tipos: CB1 y CB2.<sup>2</sup> La activación o desactivación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos, de tal forma que los compuestos que interactúan con dichos receptores pueden ser usados con fines terapéuticos.<sup>1,3</sup> Por esta razón, en los últimos años ha habido un interés creciente en el contexto de la síntesis de productos naturales o sintéticos con conocida especificidad hacia receptores CB.

El trabajo reflejado en esta memoria se enmarca en este área: el estudio de nuevas rutas sintéticas para acceder a un cannabinoide, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, aislado de la planta *Cannabis Sativa* por primera vez en 1964.<sup>4</sup>

Antes de comenzar con la descripción del desarrollo de dicho estudio, a continuación se presenta un breve resumen acerca de los cannabinoides y su potencial uso terapéutico.

---

<sup>1</sup>Howlett, A. C.; Barth, F.; Bonner T. *Pharmacol. Rev.* **2002**, *54*, 161-202.

<sup>2</sup>Baker, D.; Pryce, G.; Giovannoni, G.; Thompson, A. J. *Lancet Neurol.* **2003**, *2*, 291-298.

<sup>3</sup>**a)** Wiley, J. L.; Mart, B. R. *Chem. Phys. Lipids* **2002**, *121*, 57-63. **b)** Brooks, J. W.; Pryce, G.; Bisogno T. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *439*, 83-92. **c)** Taura, F.; Sirikantaramas, S.; Shoyama, Y.; Yoshikai, K.; Shoyama, Y.; Morimoto, S. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 2929-2934. **d)** Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. *Nature* **1990**, *346*, 561-564. **e)** Munro S.; Thomas K.L.; Abu-Shaar, M. *Nature* **1993**, *365*, 61-65.

<sup>4</sup>Gaoni, Y.; Mechoulam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646-1647.

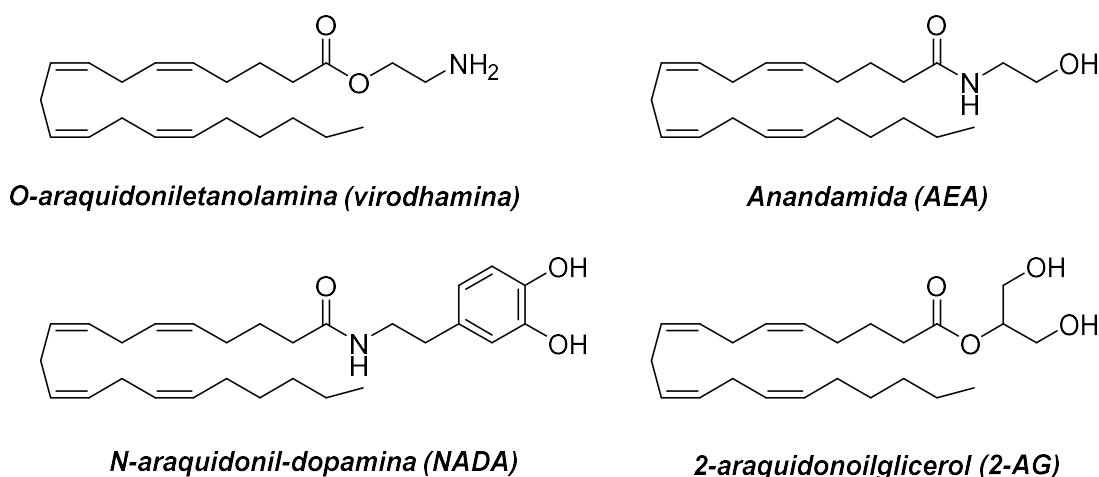


## **Antecedentes**

## ***Clasificación de los cannabinoides***

### ***Endocannabinoides***

Como su propio nombre indica, los endocannabinoides son cannabinoides endógenos, es decir, aquellas sustancias producidas por organismos animales y el cuerpo humano que interactúan con receptores cannabinoides.<sup>5</sup> Estos compuestos se sintetizan en las células neuronales y se consideran neurotransmisores no clásicos, puesto que no se almacenan en vesículas sinápticas, si no que son producidos y liberados en función de las necesidades.



***Figura 1: Ejemplos de endocannabinoides.***

Los endocannabinoides provienen de ácidos grasos polinsaturados, por lo que su estructura difiere de la clásica estructura de los fitocannabinoides (ver siguiente apartado).<sup>6</sup> Actualmente tan solo se conocen 4 endocannabinoides que son la

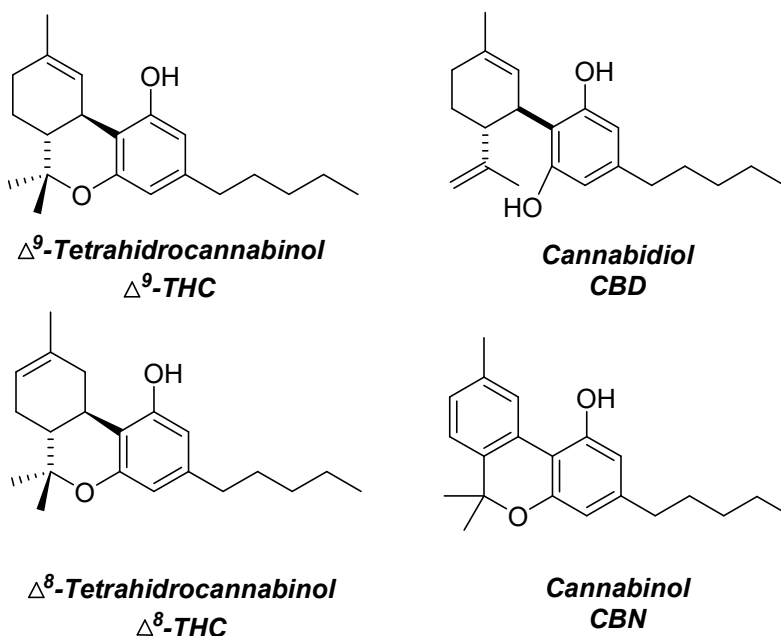
<sup>5</sup>Murillo, R. E. *Rev. Neurol.* **2008**, 160-166.

<sup>6</sup>Osei, H. D.; DePetrillo, M.; Pacher, P.; Liu, J.; Radaeva, S.; Bátkai, S.; Kunos, G. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1298-1305.

anandamida (*N*-araquidoniletanolamida, AEA), el 2-araquidonilglicerol (2-AG),<sup>1,7</sup> la *O*-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la *N*-araquidonil-dopamina (NADA) (**Figura 1**).<sup>8</sup> De ellos, los más representativos son el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) y la *N*-araquidonil-dopamina (NADA).<sup>9</sup>

### **Fitocannabinoides**

El término fitocannabinoides hace referencia a los cannabinoides naturales que también se suelen denominar cannabinoides herbáceos o cannabinoides clásicos. Estos compuestos se producen en una cantidad significativa en la planta de cannabis (*Cannabis Sativa*).<sup>10</sup>



**Figura 2: Principales fitocannabinoides.**

<sup>7</sup> a) Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer A. *Science* **1992**, 258, 1946-1949. b) Mechoulam R.; Ben-Shabat, S.; Hanus, L. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 50, 83-90.

<sup>8</sup> a) Walker, J. M.; Krey, J. F.; Chu C. J.; Huang, S. M. *Chem. Phys. Lipids* **2002**, 121, 159-172. b) Fezza, F.; Bisogno T.; Minassi A.; Appendino, G.; Mechoulam, R.; Di Marzo, V. *FEBS Lett.* **2002**, 513, 294-298.

<sup>9</sup> Sugiura, T.; Kobayashi, Y.; Oka, S.; Waku, K. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2002**, 66, 173-192.

<sup>10</sup> Grotenhermen, F. *Cannabinoids* **2006**, 1, 10-14.

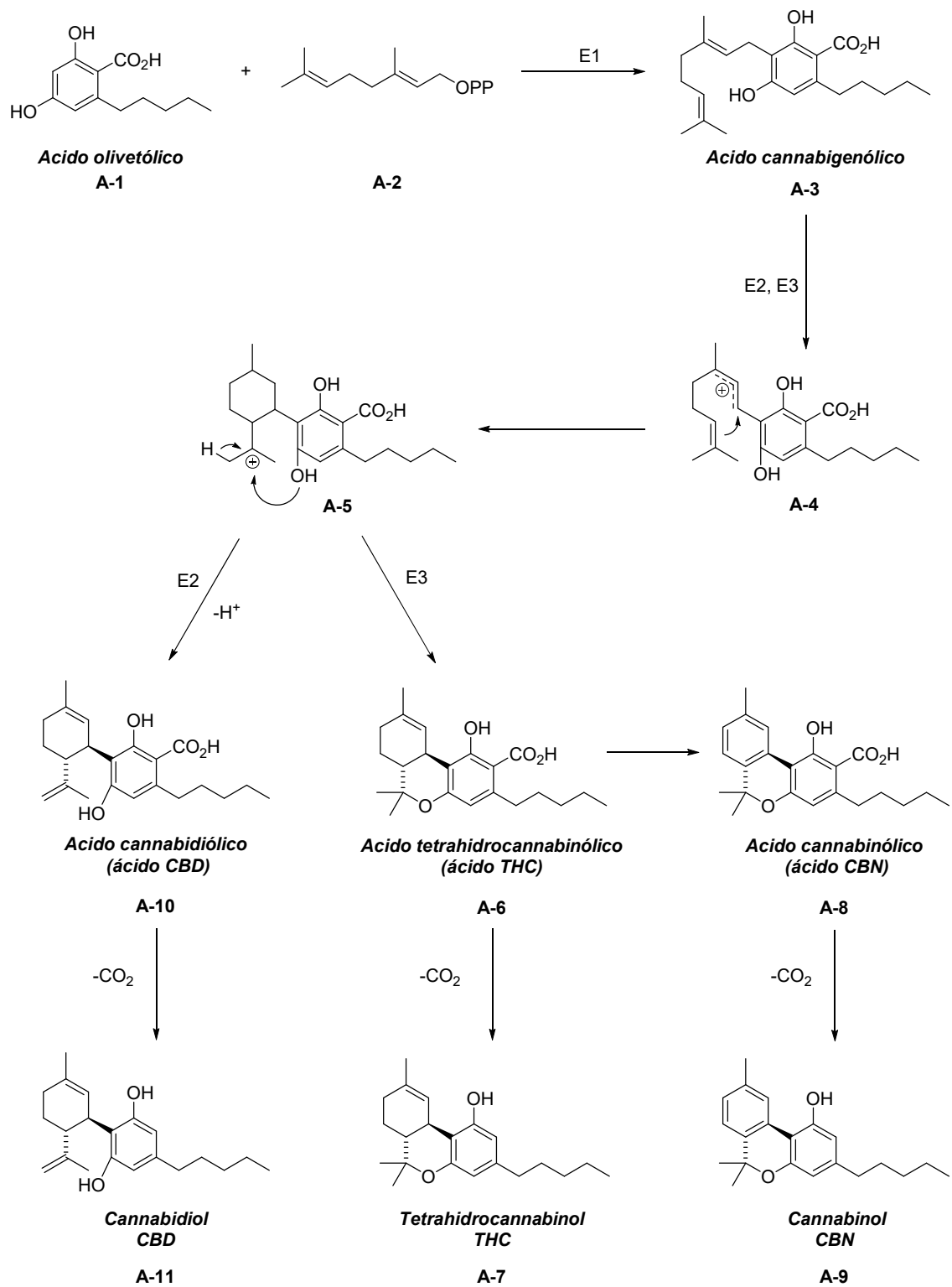
Estructuralmente, los fitocannabinoides son muy diferentes a los endocannabinoides. Aunque actualmente se conocen más de 100 fitocannabinoides diferentes, los principales son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN) (**Figura 2**).<sup>11</sup>

Biosintéticamente todos los cannabinoides se obtienen a partir del ácido olivetólico.<sup>12</sup> Como ejemplo, en la **Figura 3** se muestra la biosíntesis de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). Como se puede ver, la alquilación del ácido olivetólico **A-1** con pirofosfato de geranilo **A-2** catalizada por la geraniltransferasa (E1) da lugar al ácido cannabigenólico **A-3**. Este ácido sufre una isomerización en la región terpénica que facilita la disposición espacial para la ciclación catiónica intramolecular que da lugar al carbocatión **A-5** que puede evolucionar por dos caminos. Así, en presencia de la enzima ácido tetrahidrocannabinólico sintasa (E3) se genera el ácido tetrahidrocannabinólico (ácido THC) **A-6**, que tras una descarboxilación no enzimática da lugar al  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol **A-7**. Alternativamente el ácido tetrahidrocannabinólico **A-6**, mediante una secuencia de oxidaciones sobre el anillo de ciclohexano, puede generar el ácido cannabinólico **A-8** (ácido CBN) que tras una descarboxilación no enzimática da lugar al cannabinol **A-9**. Por otro lado el carbocatión **A-5** también puede evolucionar en presencia de la ácido cannabidiólico sintasa (E2) generando el correspondiente ácido cannabidiólico **A-10** que de nuevo en una etapa final perderá el grupo ácido mediante una descarboxilación oxidativa generando el correspondiente cannabidiol **A-11** (CBD).

---

<sup>11</sup>Gutzeit, H. O.; Ludwig-Muller, J. *Plant Natural Products; Synthesis, Biological Functions and Practical Applications*. Wiley: Weinheim. **2014**.

<sup>12</sup>Dewik, P. M. *Medical Natural Products. A biosynthetic Approach*. Wiley: Weinheim. **2009**.

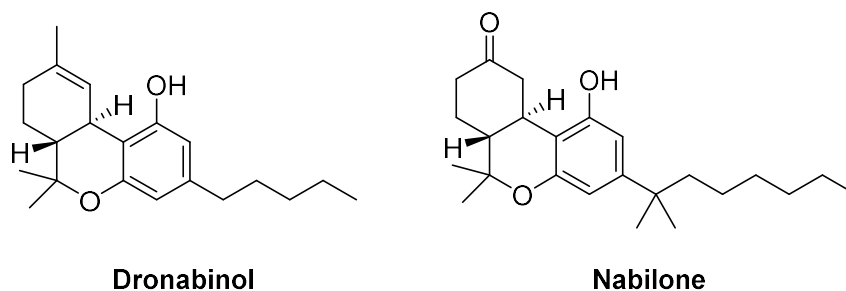


E1= geraniltransferasa.  
 E2= ac. cannabidiólico sintasa.  
 E3= ác. tetrahidrocannabinólico sintasa.

**Figura 3: Ruta biosintética del CBD, THC y CBN.**

## ***Cannabinoides sintéticos***

Son sustancias similares, o completamente diferentes, a los fitocannabinoides y los endocannabinoides, pero, a diferencia de ellos, son totalmente sintéticos y creados en el laboratorio.



***Figura 4: Ejemplos de cannabinoides sintéticos.***

Un ejemplo de ellos es el dronabinol ( $\Delta^9$ -THC sintético),<sup>13</sup> que es el principio activo del MARINOL®, una medicina comercializada en forma de cápsulas en los Estados Unidos desde el año 1985 para las náuseas, los vómitos, la pérdida de apetito y la pérdida de peso. Otro ejemplo es el nabilone,<sup>14</sup> principio activo de CESAMET®, un medicamento aprobado para el control de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia contra el cáncer (***Figura 4***).

<sup>13</sup> **a)** Calhoun, S. R.; Galloway, G. P.; Smith, D. E. *J. Psychoactive Drugs*. **1998**, *30*, 187-196. **b)** Beal, J. E.; Olson, R.; Laubenstein, L.; Morales, J. O.; Bellman, P.; Yangco, B.; Shepard, K. V. *J. Pain Symptom. Management* **1995**, *10*, 89-97.

<sup>14</sup> **a)** Maida, V.; Ennis, M.; Irani, S.; Corbo, M.; Dolzhykov, M. *J. Support. Oncol.* **2008**, *6*, 119-124. **b)** Martyn, C. N.; Illis, L. S.; Thom, J. *Lancet* **1995**, *345*, 579. **c)** Herman, T. S.; Einhorn, L. H.; Jones, S. E.; Nagy, C.; Chester, A. B.; Dean, J. C.; Moon, T. E. *N. Engl. J. Med.* **1979**, *300*, 1295-1297.

## $\Delta^9$ -THC: Interés y síntesis

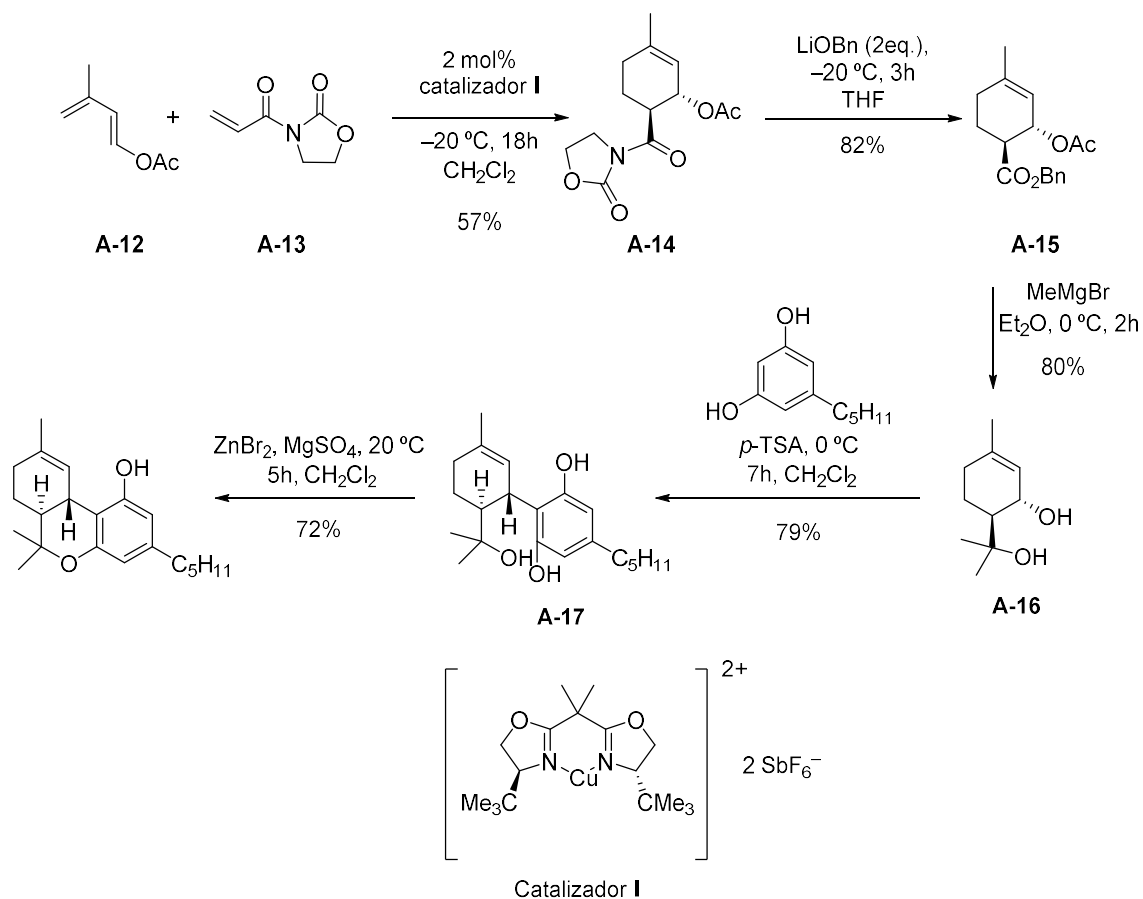
Como ya se ha comentado el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol es uno de los principales cannabinoides naturales. Además, en la actualidad ya se está comercializando como fármaco para tratar diversas enfermedades como por ejemplo epilepsia, ansiedad, insomnio, enfermedades neurodegenerativas, isquemias e infartos cerebrales, inflamación, enfermedades psicóticas, diabetes tipo I y dolores múltiples.<sup>10,15</sup>

Debido a sus potenciales aplicaciones como fármacos, el desarrollo de estrategias para la síntesis de cannabinoides en general y del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol en particular, es un tema de indudable interés. En este sentido, recientemente han aparecido en la bibliografía diferentes aproximaciones a la síntesis del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol.

Por ejemplo, Evans *et al.* publicaron la primera síntesis asimétrica de (+)- $\Delta^9$ -THC mediante una reacción de Diels-Alder enantioselectiva entre el dieno **A-12** y el alqueno **A-13** catalizada por un complejo de cobre (II) con ligandos quirales del tipo bis(oxazolona) (*Esquema 1*).<sup>16</sup> Esta reacción da lugar a la imida **A-14**, que se obtiene con una relación *exo:endo* de 73 : 27 y un 98% de exceso enantiomérico para el diastereoisómero mayoritario *exo*. La imida **A-14** se transforma en el éster **A-15** con un rendimiento del 82% por tratamiento con LiOBn a -20 °C. Posteriormente, el éster **A-15** se trata con bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) obteniéndose el diol **A-16** (80%). La reacción del diol **A-16** con olivetol y ácido *p*-toluenosulfónico en diclorometano produce el nuevo triol **A-17** con un 79% de rendimiento. Finalmente un tratamiento con bromuro de zinc (ZnBr<sub>2</sub>) y sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) en diclorometano a 20 °C genera el (+)- $\Delta^9$ -THC con un 72% de rendimiento.

<sup>15</sup> Amar, M. B. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *105*, 1-25.

<sup>16</sup> Evans, D. A.; Shaughnessy, E. A.; Barnes, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3193-3194.

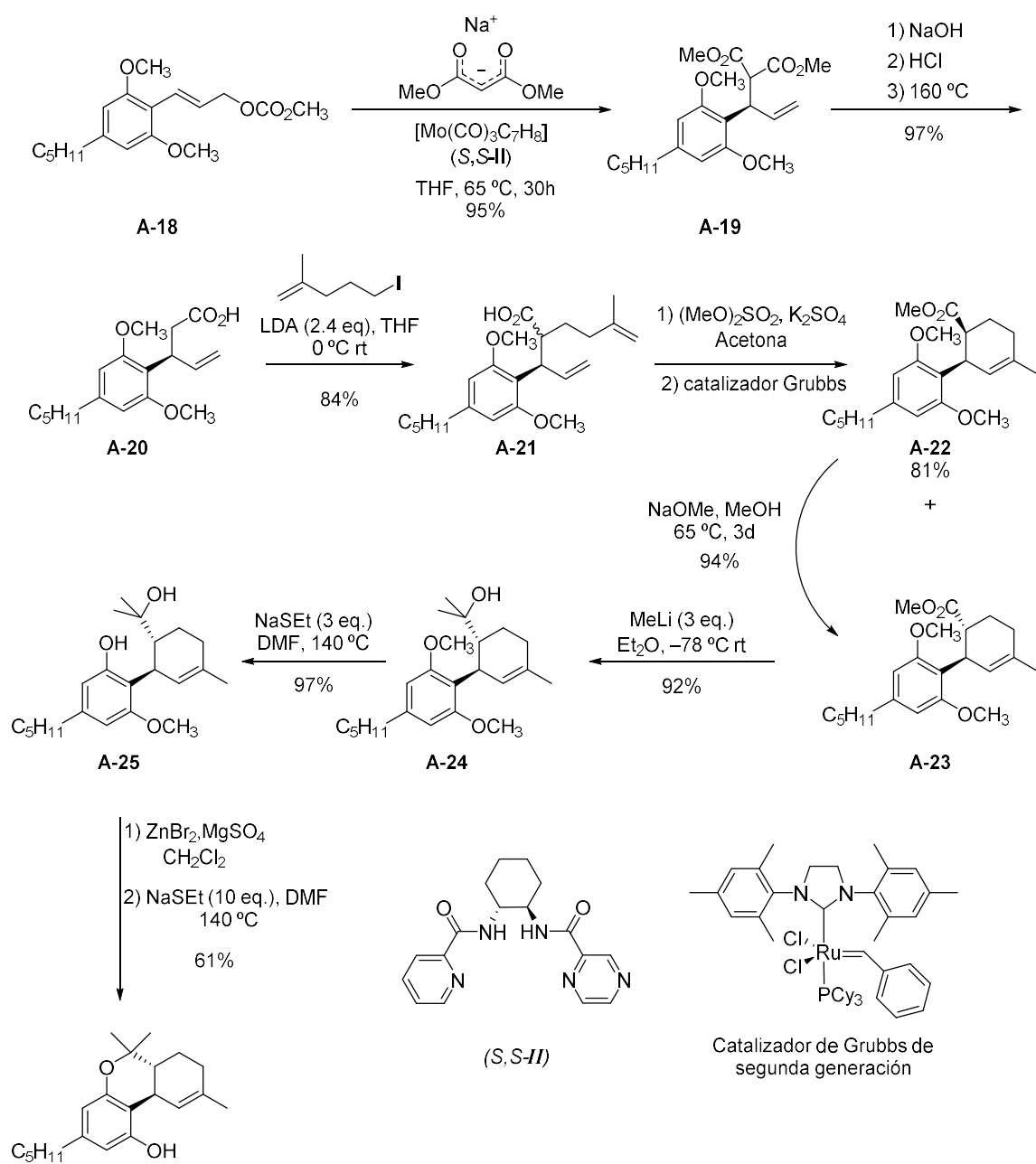


**Esquema 1: Síntesis del (+)- $\Delta^9$ -THC de Evans.**

Posteriormente, Trost y Dogra presentaron una síntesis del (-)- $\Delta^9$ -THC en la que el paso clave es una alquilación alílica asimétrica catalizada por un complejo de molibdeno (*Esquema 2*).<sup>17</sup> Como se aprecia, se trata de una ruta con un total de 8 etapas en la que se parte del carbonato **A-18** que se hace reaccionar inicialmente con el enolato de sodio del malonato de dimetil en presencia de un 10% del catalizador [Mo(CO)<sub>3</sub>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>] y un 15% del ligando quiral (*S,S*-**II**). Esta reacción da lugar al compuesto **A-19** con un rendimiento del 95% y un 95% de exceso enantiomérico.

<sup>17</sup>Trost, B. M.; Dogra, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 861-863.





**Esquema 2: Síntesis del (-)- $\Delta^9$ -THC de Trost y Dogra.**

Posteriormente, el compuesto **A-19** se transforma en el ácido **A-20** a través de un proceso de hidrólisis y descarboxilación. La alquilación del ácido carboxílico **A-20** da lugar al producto **A-21** con un rendimiento del 84%. El compuesto **A-21** reacciona a

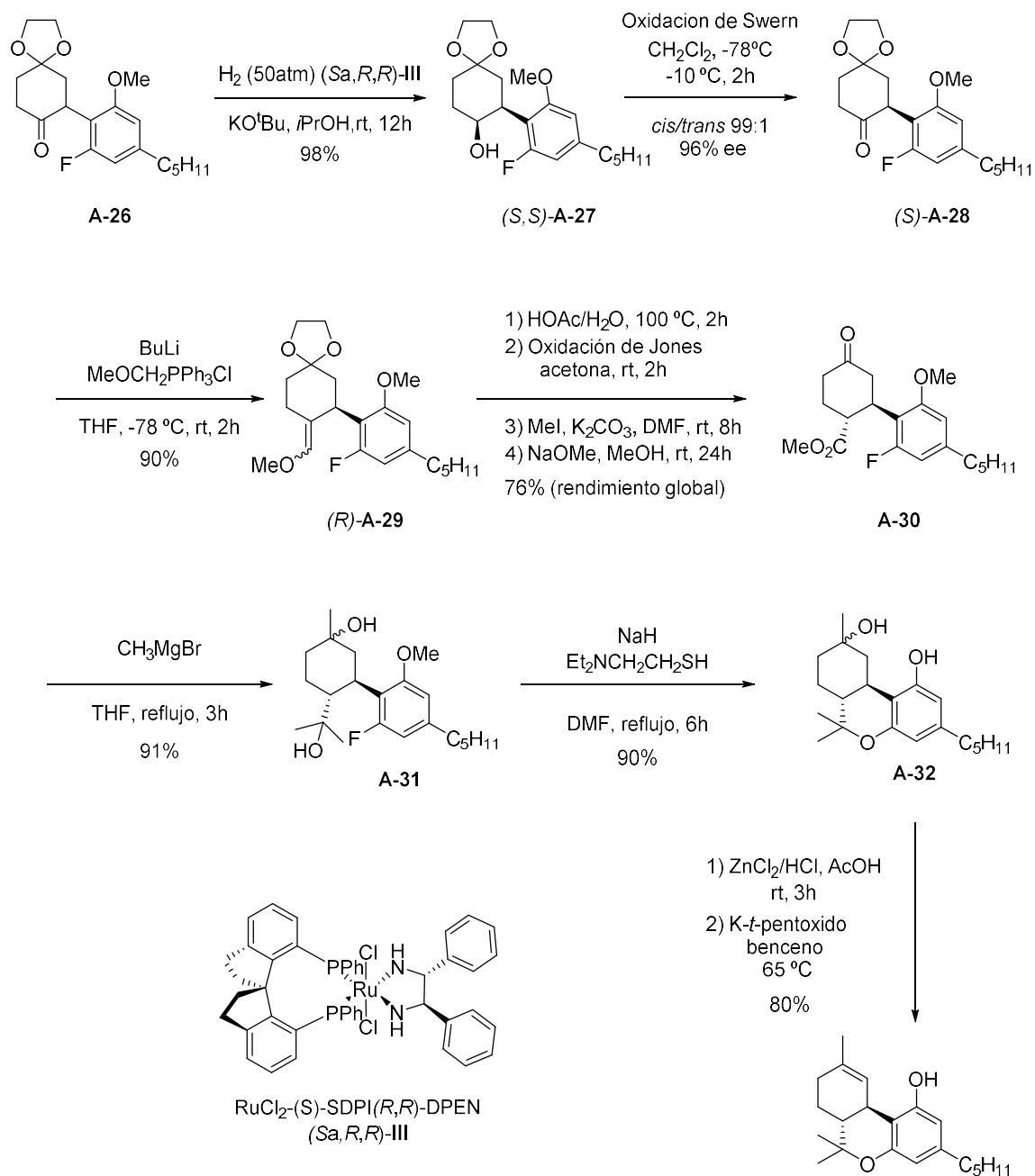
través de un proceso de metátesis por cierre de anillo (RCM) en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación para obtener una mezcla de los compuestos **A-22** (*syn*) y **A-23** (*anti*). El compuesto **A-22** se transforma en el **A-23** (*anti*) mediante el tratamiento con metóxido de sodio (NaOMe) en metanol (MeOH) durante 3 días. Una vez obtenido el compuesto **A-23** se trata con metililitio (MeLi) a  $-78^{\circ}\text{C}$  obteniéndose el alcohol **A-24** con un rendimiento del 92%. La desprotección selectiva de uno de los éteres de metilo con etanotiolato de sodio (NaSEt) en DMF genera el fenol **A-25** con un rendimiento del 97%. Por último, se lleva a cabo la ciclación con bromuro de zinc ( $\text{ZnBr}_2$ ) en presencia del sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), seguido de un tratamiento con etanotiolato de sodio (NaSEt) en DMF para obtener el (-)- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol con un rendimiento total del 61% para estos dos últimos pasos.

Otra síntesis representativa de cannabinoides es la publicada en 2013 por Cheng *et al.*<sup>18</sup> En este trabajo se muestra una síntesis completa del (-)- $\Delta^9$ -THC y del (-)- $\Delta^8$ -THC. La síntesis del (-)- $\Delta^9$ -THC se resume en el *Esquema 3*. Como se puede ver, el paso clave de esta síntesis enantioselectiva es una hidrogenación asimétrica catalítica. En este caso se parte de la cetona cíclica **A-26** y se somete a una hidrogenación catalítica con el catalizador (*Sa,R,R*)-**III** durante 12 horas obteniéndose al alcohol quiral (*S,S*)-**A-27** con un rendimiento del 98% y un 96% de exceso enantiomérico. Posteriormente, este alcohol se oxida a la cetona (*S*)-**A-28** mediante una oxidación de Swern. El compuesto (*S*)-**A-28** se transforma en el enol éter (*R*)-**A-29** a través de una reacción de olefinación tipo Wittig en un paso que ocurre con un rendimiento del 90%. Posteriormente la olefina (*R*)-**A-29** se trata con una disolución de ácido acético (AcOH) acuoso a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 2 h seguido de una oxidación con el reactivo de Jones y

---

<sup>18</sup> Cheng, L. J.; Xie, J. H.; Chen, Y.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 764-767.

esterificación con yoduro de metilo (MeI) en presencia de carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como base.

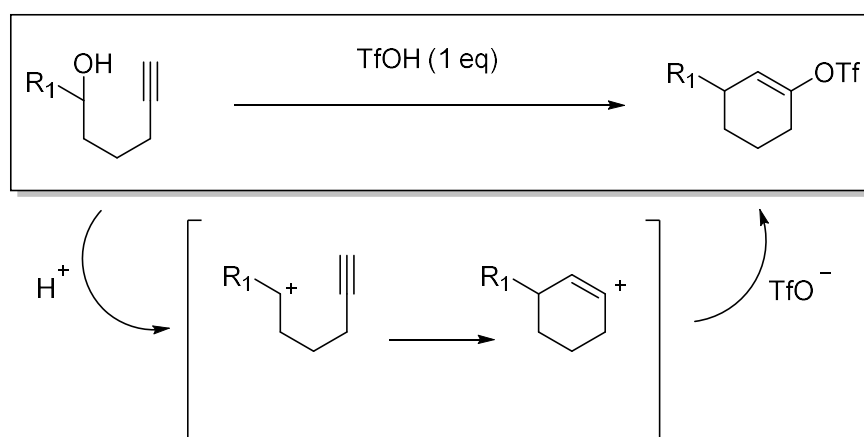


Esquema 3: Síntesis del  $\Delta^9$ -THC mediante alquilación alílica asimétrica

Finalmente, una isomerización con metóxido de sodio (NaOMe) (1M) en metanol (MeOH) a temperatura ambiente da lugar al compuesto **A-30** que se hace reaccionar con el bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) a reflujo de THF durante 3h para obtener el diol **A-31** con un rendimiento del 91%. El tratamiento de este compuesto con hidruro sódico (NaH) y HS(CH<sub>2</sub>)NEt<sub>2</sub> a reflujo de DMF durante 1h genera el compuesto tricíclico **A-32** con un rendimiento del 90%. Finalmente, el compuesto tricíclico **A-32** se trata con el reactivo de Lucas (ZnCl<sub>2</sub>/HCl), lo cual genera un cloruro que por tratamiento con *tert*-pentóxido de potasio en benceno da lugar al (-)- $\Delta^9$ -THC con un rendimiento del 80%.

## **Objetivos**

Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una reacción para la síntesis de triflatos de alqueno cíclicos a partir de alquinoles tal y como se muestra en el *Esquema 4*. Así, alquinoles derivados del 5-hexin-1-ol se hacen reaccionar con un equivalente de ácido triflico para generar de una forma eficiente el correspondiente triflato de alqueno cíclico. El proceso transcurre a través de un paso inicial de deshidratación que genera un carbocatión que rápidamente es atrapado por el alquino para generar un nuevo catión alqueno. Finalmente, el anión triflato, presente en el medio de reacción, atrapa este catión para generar el producto final. Esta simple reacción es una herramienta muy útil en el contexto de la síntesis de terpenos.<sup>19</sup> De hecho, ya se ha utilizado en el paso clave de la síntesis de los productos naturales austrodoral y pallescensin.

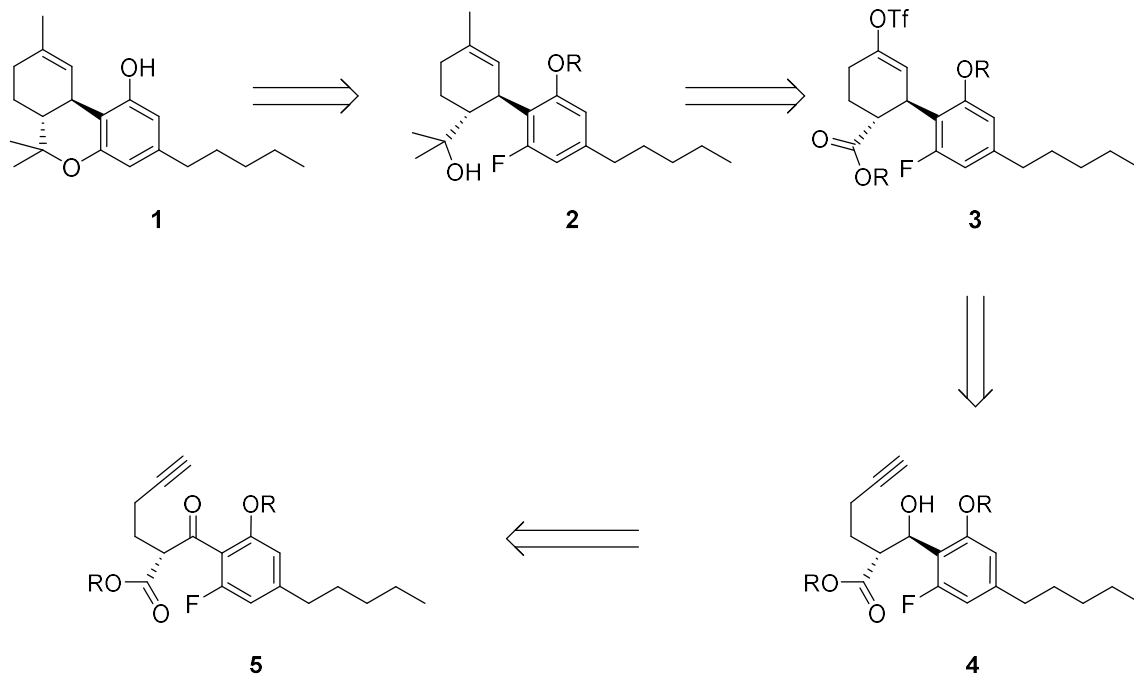


***Esquema 4: Síntesis de triflatos de alqueno cíclicos a partir de alquinoles.***

Continuando con nuestro interés en la aplicación sintética de esta reacción, pensamos que podría ser utilizada para el desarrollo de un método eficiente de síntesis

<sup>19</sup>Alonso, P.; Pardo, P.; Galván, A.; Fañanás, J. R.; Rodríguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15506-15510.

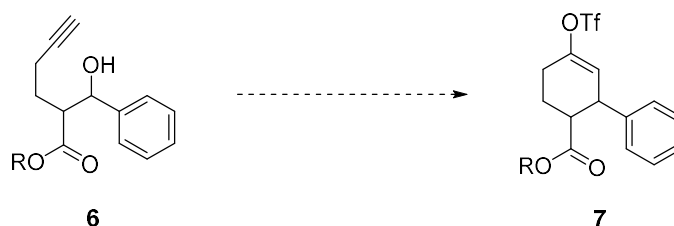
del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol según la ruta retrosintética que se muestra a continuación (*Esquema 5*).



***Esquema 5: Propuesta retrosintética para acceder al  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol 1.***

Así, se cree que la molécula de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol **1** podría construirse a partir del alcohol **2** a través de una reacción de sustitución nucleófila aromática similar a la propuesta por otros autores y anteriormente comentada en los antecedentes bibliográficos de esta memoria.<sup>18</sup> A su vez el alcohol **2** podría derivar del triflato de alqueno cíclico **3**. Teniendo en cuenta nuestros estudios en el contexto de las ciclaciones electrófilas de alquinoles y eninos anteriormente comentados,<sup>19</sup> se piensa que dicho triflato de alqueno **3** se podría sintetizar fácilmente a partir del alcohol **4**, que a su vez podría derivar del compuesto 1,3-dicarbonílico **5**.

La reacción clave de esta secuencia es la reacción de ciclación para generar el triflato de alqueno cíclico **3**. Por lo tanto se creyó oportuno estudiar esta reacción en un sistema modelo en el que el anillo aromático del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol se sustituyó por un anillo de fenilo (*Esquema 6*).



*Esquema 6: Reacciones modelo estudiadas.*

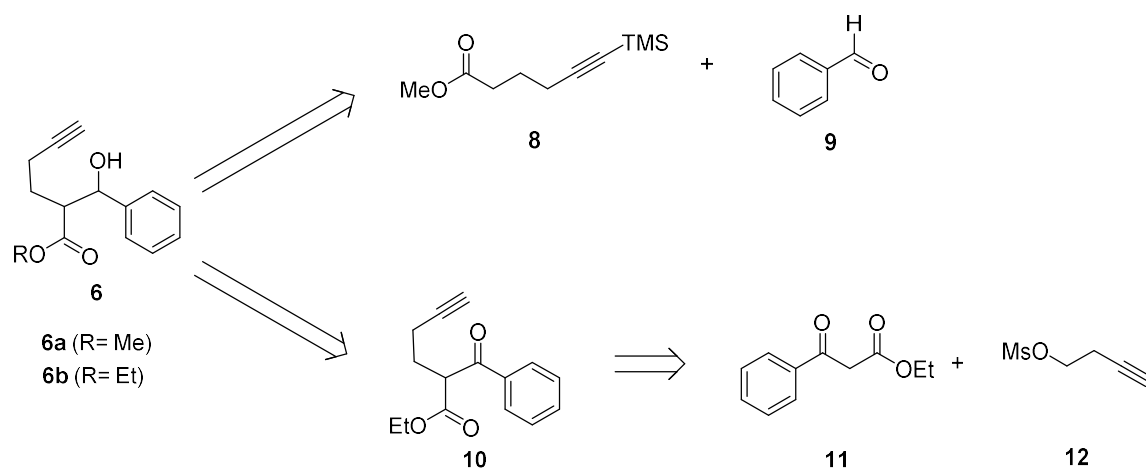
Más concretamente, en esta memoria se presentan los resultados del estudio de la síntesis del alcohol 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo ó etilo **6** (análogo estructural del alcohol **4**) y la investigación acerca de su ciclación para obtener el 5-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-2-carboxilato de metilo ó etilo **7** (análogo estructural del triflato **3**).



## **Discusión de resultados**

## *Síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo ó etilo.*

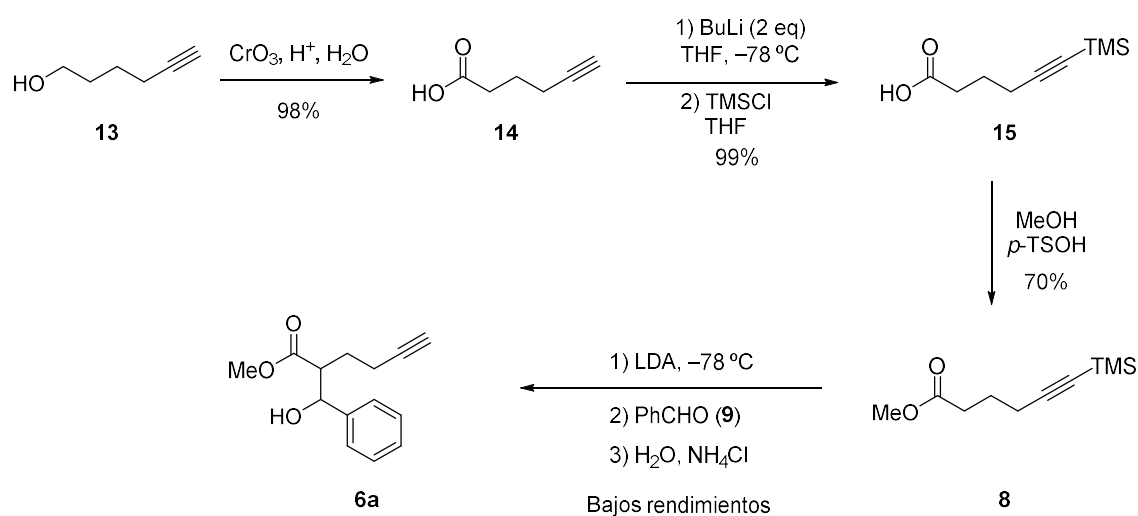
Para la síntesis del alcohol **6** se pensó en dos rutas alternativas. La primera supondría una reacción de tipo aldólica entre el éster 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo **8** y el benzaldehído **9** que daría lugar de forma directa al 2-benzoil-5-hexinoato de metilo **6a** (R= Me). La segunda ruta supondría una reacción de alquilación del 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo **11** con el metanosulfonato de 3-butin-1-ilo **12** que generaría el nuevo compuesto dicarbonílico **10**, el cual tras una reducción selectiva de la función cetona daría lugar al 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo **6b** (R= Et) (*Esquema 1*).



*Esquema 7: Rutas alternativas para la síntesis del alcohol 6.*

Comenzando con la primera propuesta, en primer lugar se llevó a cabo la síntesis del 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo **8** (*Esquema 8*). Para ello se partió del 5-hexin-1-ol **13** que se transformó fácilmente en el ácido 5-hexinoico **14** por reacción con el reactivo de Jones. A continuación se llevó a cabo la protección del alquino terminal.

Para ello se trató el ácido 5-hexinoico **14** con dos equivalentes de butillitio y a continuación se añadió cloruro de trimetilsililo para obtener, después de una hidrólisis, el ácido 6-(trimetilsilil)-5-hexinoico **15**. La reacción de esterificación de este ácido con metanol en presencia del ácido *p*-toluenosulfónico condujo al éster 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo **8** (*Esquema 8*).



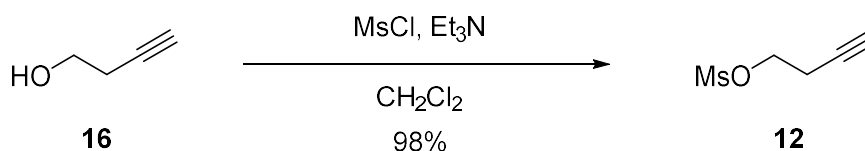
*Esquema 8: Síntesis del 2[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo.*

Desafortunadamente, todos los intentos que se llevaron a cabo para obtener el alcohol **6a** a través de la formación inicial del enolato de litio derivado del éster **8** y posterior tratamiento con benzaldehído **9**, no dieron buenos resultados en términos de rendimiento químico.

Debido a los escasos rendimientos del alcohol **6a** obtenidos siguiendo esta secuencia sintética, se evaluó la viabilidad de nuestra segunda propuesta, anteriormente

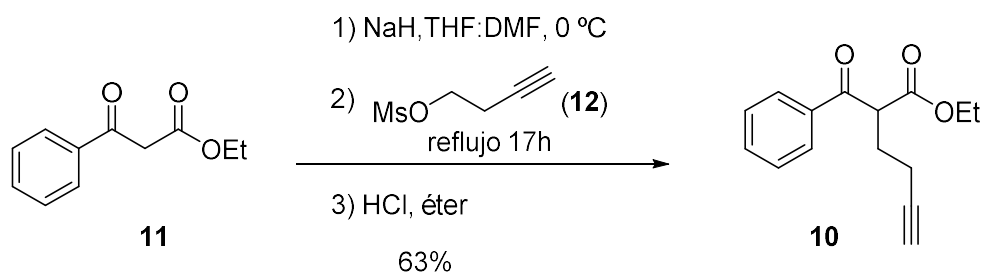
señalada, que suponía una reacción de alquilación del 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo **11** con el mesilato **12** (*Esquema 7*).

Para ello, en un primer paso, se llevó a cabo la transformación del 3-butin-1-ol **16** en el metanosulfonato de 3-butin-1-ilo **12** por reacción de dicho alcohol con cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N) en diclorometano como disolvente a 0 °C, obteniéndose el producto deseado **12** de forma prácticamente cuantitativa (*Esquema 9*).



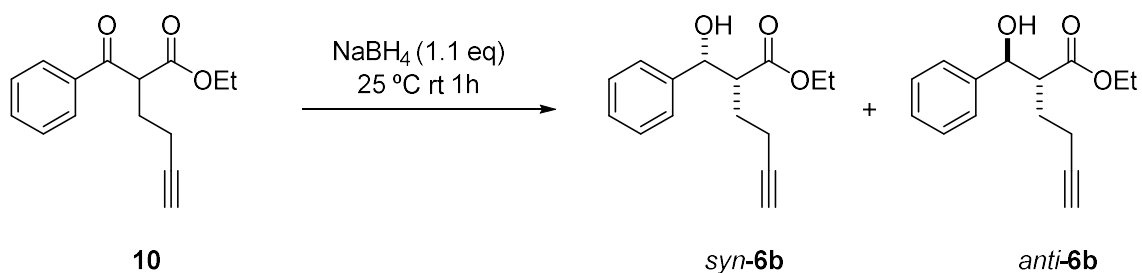
*Esquema 9: Síntesis del metanosulfonato de 3-butin-1-ilo 12.*

Una vez obtenido este mesilato, se procedió a la síntesis del cetoéster 2-benzoil-5-hexinoato de etilo **10** (*Esquema 10*). Así, el 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo **11**, comercialmente asequible, se hizo reaccionar con hidruro de sodio (NaH) en presencia de yoduro de potasio y una mezcla de THF y DMF (1:1) como disolvente a 0 °C. A continuación se añadió el mesilato **12** anteriormente sintetizado, y así se pudo aislar el 2-benzoil-5-hexinoato de etilo **10** con un rendimiento del 63%.



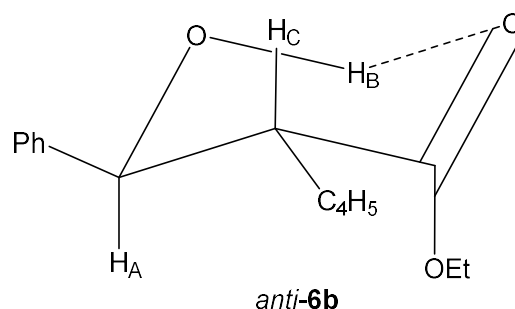
**Esquema 10: Síntesis del 2-benzoil-5-hexinoato de etilo**

Una vez obtenido el 2-benzoil-5-hexinoato de etilo **10**, se procedió a la reducción del grupo carboxilo de **10** con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) para obtener el alcohol deseado 2-[fenil(hidroxi) metil]-5-hexinoato de etilo **6b** con un rendimiento del 63% (**Esquema 11**). Este alcohol se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros cuya separación por cromatografía de columna resultó ser difícil y únicamente se logró separar de forma pura uno de los diastereoisómeros (concretamente el diastereoisómero *anti*).



**Esquema 11: Síntesis de 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo.**

La estructura y la configuración relativa de los centros estereogénicos del diastereoisómero *anti-6b* se determinó a través de los datos de  $^1\text{H}$ -RMN. La señal centrada en 4.76 (dd,  $J = 7.2, 4.5$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_\text{A}$  (**Figura 5**), la señal a 3.33 (d,  $J = 4.5$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_\text{B}$  y la centrada en 2.89 (ddd,  $J = 9.9, 7.2, 4.8$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_\text{C}$ . El acoplamiento observado entre el protón  $\text{H}_\text{B}$  del grupo hidróxilo y el protón  $\text{H}_\text{A}$  ( $J = 4.5$  Hz) puede ser debida a la escasa movilidad de ese protón por estar formando un puente de hidrógeno con el oxígeno carbonílico del grupo éster. La presencia de este puente de hidrógeno le permite a la molécula adoptar una conformación de tipo silla. Teniendo esto en consideración, la constante de acoplamiento entre los protones  $\text{H}_\text{A}$  y  $\text{H}_\text{B}$  ( $J = 7.2$  Hz), relativamente grande, justifica una disposición *trans* diaxial de ambos protones y permite asignar la estructura *anti* al distereoisómero.

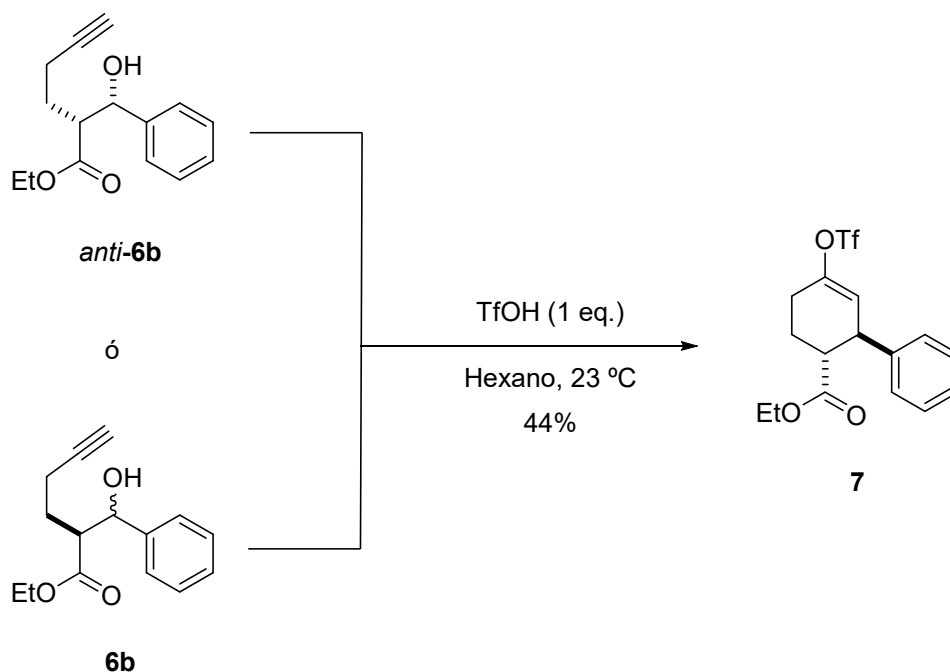


**Figura 5:** Disposición espacial del diastereoisómero *anti-6b*.

### ***Síntesis del 5-(trifluorometilsulfoniloxi)-1,2,3,4,-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo.***

A continuación, se pasó a estudiar la reacción de ciclación del alcohol **6b** para obtener el triflato cíclico **7**. Para ello, se ensayó la reacción tanto a partir del

diastereoisómero puro *anti*-**6b** como a partir de la mezcla de diastereoisómeros **6b** (*Esquema 12*).



**Esquema 12: Síntesis del 5-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo.**

Así, en primer lugar se hizo reaccionar al compuesto *anti*-**6b** disuelto en hexano con 1 equivalente de ácido triflico a temperatura ambiente (23 °C) durante 2 horas.

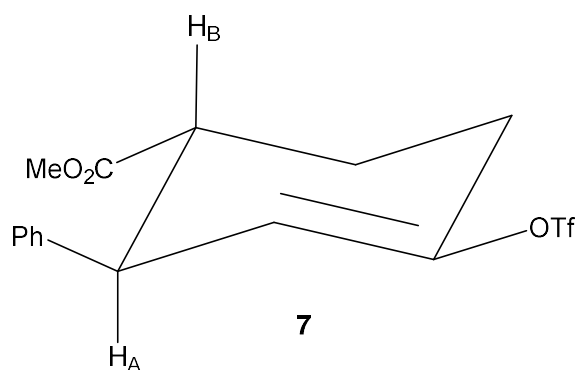
El análisis del crudo de esta reacción nos permitió comprobar la formación de un único diastereoisómero del producto final deseado **7**. Así, después de la purificación por columna cromatográfica se pudo aislar el compuesto **7** con un 44% de rendimiento y como único diastereoisómero con una disposición *trans* entre los dos sustituyentes del anillo de ciclohexeno (*Esquema 12*). En este punto debe de ser destacado que esta

disposición es la observada en el producto deseado  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol. Esto nos permite ser optimistas acerca de la viabilidad de nuestra propuesta para acceder al producto natural.

A continuación, se llevó a cabo la misma reacción en condiciones idénticas pero partiendo de la mezcla de diastereoisómeros **6**. A pesar de partir de una mezcla de diastereoisómeros, esta reacción condujo a la formación de un único diastereoisómero del producto final **7** que, afortunadamente, coincidió en su estructura con el diastereoisómero *trans* observado en la reacción llevada a cabo con el alcohol diastereoisomericamente puro *anti*-**6b** (*Esquema 12*).

Desde el punto de vista sintético y particularmente pensando en la síntesis total del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, esto supone una ventaja muy importante puesto que de esta forma no será necesario diseñar síntesis diastereoselectivas del alcohol **4** (*Esquema 5*) en el momento en el que se aborde la síntesis total del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol **1**.

La estructura y la configuración relativa de los centros estereogénicos del compuesto **7** se determinó a través de los datos de  $^1\text{H}$ -RMN (*Figura 6*).

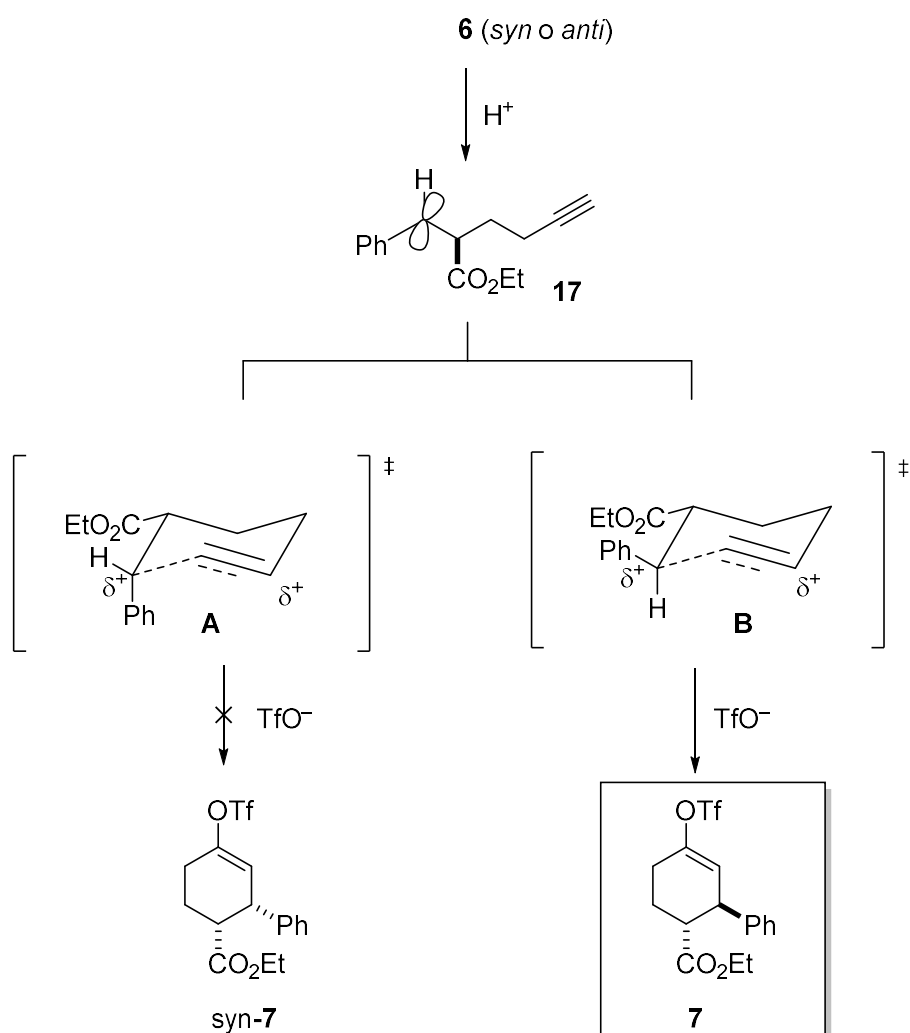


**Figura 6:** Disposición espacial del 5-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4,-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo.



La señal centrada en 4.01 (ap dq,  $J = 8.2, 3.0$  Hz, 1H,  $H_6$ ) se asignó al protón  $H_A$  (**Figura 6**) y la señal a 2.61 (ddd,  $J = 9.5, 8.2, 3.0$  Hz, 1H,  $H_5$ ) se asignó al protón  $H_B$ . Considerando una conformación asemejada a una silla, la constante de acoplamiento observada para los protones  $H_A$  y  $H_B$  ( $J = 8.2$  Hz) justifica una disposición *trans* diaxial de ambos protones.

El transcurso de la reacción de formación del triflato **7** puede entenderse según la propuesta que se presenta en el **Esquema 13**.



**Esquema 13: Mecanismo de formación del producto 7.**

La formación exclusiva del diastereoisómero **7** en el que los dos sustituyentes del anillo están en disposición *trans* independientemente de la estereoquímica (*syn* o *anti*) del material de partida **6b**, se puede explicar teniendo en cuenta que en esta reacción inicialmente se forma un carbocatión **17** a través de un proceso de deshidratación (*Esquema 13*). Se ha de tener en cuenta que, independientemente del isómero de partida (*syn-6* o *anti-6*) se obtendrá el mismo carbocatión **17**. La posterior ciclación de este carbocatión puede transcurrir a través de dos estados de transición diferentes **A** o **B** que provienen de dos conformaciones diferentes de dicho catión **17**. El estado de transición **B** en el que los dos sustituyentes (Ph y CO<sub>2</sub>Et) están en una disposición *trans* se cree que es más estable que el estado de transición **A** en el que uno de los sustituyentes (Ph) está en disposición axial. La evolución de la reacción a través del estado de transición más estable **B** justificaría la formación selectiva del isómero **7**.

Para finalizar, simplemente señalar que los resultados recogidos en esta memoria parecen avalar la viabilidad de nuestra propuesta inicial para acceder al producto natural  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol **1** según el análisis retrosintético mostrado en el *Esquema 5*.

## **Parte experimental**

## ***Aspectos generales.***

### ***Condiciones de trabajo***

Las reacciones que requerían atmósfera inerte, fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk, en un RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies; equipado con tubos con tapones herméticos provistos de válvula. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para llevar a cabo las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando mezclas de agua y hielo o cetona y nitrógeno líquido en función de la temperatura de trabajo requerida.

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

### ***Disolventes***

Todos los disolventes empleados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. A continuación, se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo experimental descrito en esta memoria.

El tetrahidrofurano, dietil éter y diclorometano fueron secados utilizando un sistema de purificación de disolventes PureSolv inmediatamente antes de ser utilizados.

Metanol fue secado haciéndolo refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destiló y almacenó bajo atmósfera inerte.

### ***Cromatografía***

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

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ( $\lambda=254$ ) y empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de  $\text{KMnO}_4$  y posterior calefacción.

### ***Técnicas analíticas***

#### ***Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.***

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300MHz) y Bruker AV-400 (400MHz). Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta$  7.26) correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, s a: singulete ancho, d: doblete, dd:

doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, t: triplete, td: triplete de dobletes, q: cuatriplete, m: multiplete, ap: aparente, quintuplete), constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz), integración y asignación.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  se registraron en los espectrómetros Bruker AV- 400 (100 MHz), Bruker AC-300 (75 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz), y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta$  76.9).

## ***Procedimientos experimentales.***

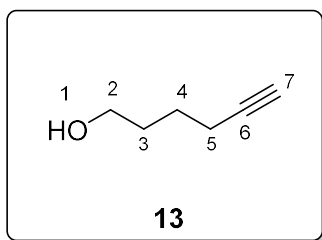
### ***Síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo ó etilo.***

#### ***Ruta A.***

#### ***Materiales de partida (Datos espectroscópicos)***

#### ***5-hexin-1-ol***

El 5-hexin-1-ol fue adquirido comercialmente y se empleó sin necesidad de purificación. Se realizaron las técnicas analíticas de resonancia magnética nuclear con el fin de determinar su pureza.



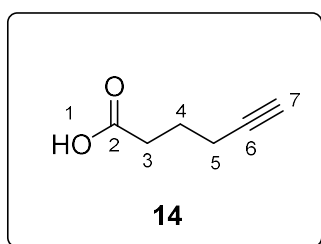
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.80 (s a, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.19 (td,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.94 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 1.70-1.51 (m, 4H,  $\text{H}_3, \text{H}_4$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  84.3, 68.5, 61.9, 31.5, 24.7, 18.1

#### ***Procedimiento para la síntesis del ácido 5-hexinoico.***

A una disolución de 5-hexin-1-ol (3,65 mL, 30 mmol) en acetona (30 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota el reactivo de Jones hasta que se observó una coloración persistente anaranjada, se dejó con agitación 2h y se le añadió isopropanol (10 mL). La

suspensión obtenida se filtro sobre celita y el filtrado obtenido se extrajo con éter (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida, generando el ácido 5-hexinoico que se uso en el siguiente paso de reacción sin posterior purificación.



Rendimiento: 98%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.1 (s a, 1H, H<sub>1</sub>), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.29 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.86 (quintuplete, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

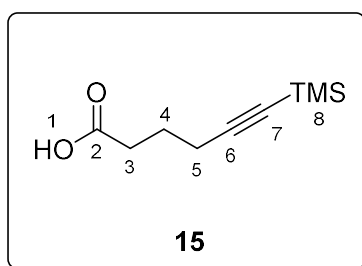
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.8, 83.0, 69.3, 32.6, 23.2, 17.7

***Procedimiento para la síntesis del ácido 6-(trimetilsilil)-5-hexinoico.***

A una disolución de ácido 5-hexinoico (1,1 mL, 10 mmol) en THF seco (100 mL), previamente enfriada a -78 °C, se adicionó gota a gota butillitio (8,4 mL disolución 2,5 M en hexano, 21 mmol) durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,9 mL, 2,28 mmol) y se agitó durante 90 minutos más a -78 °C y luego se dejó que la disolución adquiriera temperatura ambiente y se agitó



durante 4 horas más. A la disolución se le añadió ácido acético (30 mL, disolución al 10 %) y se agitó durante 20 minutos. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida, generando el ácido 6-(trimetilsilil)-5-hexinoico que se utilizó sin posterior purificación.



Rendimiento: 99%

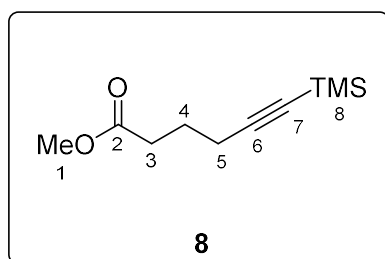
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 12.1 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.85 (quintuplete, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 0.15 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.7, 105.7, 85.7, 32.7, 23.4, 19.1, 0.1.

***Procedimiento para la síntesis de 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo.***

A una disolución de ácido 6-(trimetilsilil)-5-hexinoico (1.12 g, 10 mmol) en metanol (50 mL) se le adicionó ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1,9 g, 1 mmol) y se dejó con agitación 4 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y al residuo se le añadió agua y. Se extrajo con dietiléter (2 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas de se lavaron con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica de secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se

eliminaron los disolventes a presión reducida, obteniéndose 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo que se uso en el siguiente paso de reacción sin posterior purificación.



Rendimiento: 70%

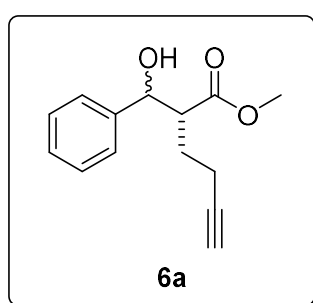
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.68 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.83 (quintuplete,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 0.14 (s, 9H,  $\text{H}_8$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.57, 105.93, 85.40, 51.54, 32.71, 23.69, 19.25, 0.08.

***Procedimiento para la síntesis de 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo.***

A una disolución de diisopropilamina (IPA) (1.5 mL, 10.6 mmol) en THF seco (10 mL), a  $-78$  °C bajo atmósfera de argón se le adicionó gota a gota butillitio (4.23 mL disolución 2.5 M en hexano, 10.6 mmol,) durante 1.5 horas y se dejó con agitación durante 2h. La disolución resultante se adicionó lentamente sobre una disolución de 6-(trimetilsilil)-5-hexinoato de metilo (1.43 g, 8.81 mmol) en THF (30 mL) a  $0$  °C y se dejó con agitación 10 minutos formándose una disolución anaranjada. A continuación, se adicionó benzaldehído (1 mL, 10.6 mmol) y se dejó con agitación 12h mientras la mezcla de reacción adquiere temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con una

disolución saturada de cloruro de amonio (15 mL). Se eliminó el THF a presión reducida, obteniéndose una mezcla de color amarillo, que se extrajo con dietiléter (3 x 20mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminaron los disolventes a presión reducida, generando 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de metilo como mezcla 1:1 de diastereoisómeros.



Aceite marrón.

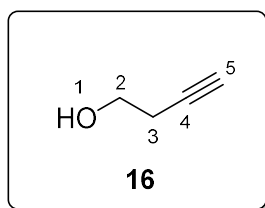
Rendimiento 10 %

### ***Ruta B***

***Materiales de partida (Datos espectroscópicos).***

#### ***3-Butin-1-ol***

El 3-butin-1-ol fue adquirido comercialmente y se empleo sin necesidad de purificación. Se realizaron las técnicas analíticas de resonancia magnética nuclear con el fin de determinar su pureza.

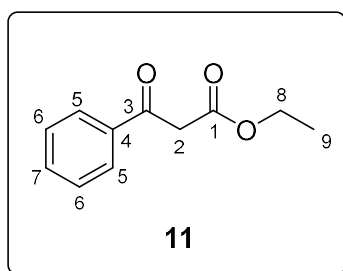


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.47 (td,  $J = 6.3, 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.05 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  81.2, 70.2, 60.8, 22.7.

### *3-Fenil-3-oxopropanoato de etilo*

El 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo fue adquirido comercialmente y se empleó sin necesidad de purificación. Se realizaron las técnicas analíticas de resonancia magnética nuclear con el fin de determinar su pureza.

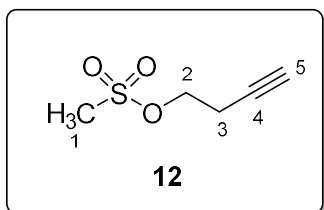


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 – 7.90 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7.65 – 7.53 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.50 – 7.43 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_8$ ), 3.99 (s, 2H,  $\text{H}_2$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.5, 167.5, 135.98, 133.7, 128.8, 128.5, 61.42, 46.0, 14.1

***Procedimiento para la síntesis de metanosulfonato de 3-butin-1-ilo.***

A una disolución de 3-butin-1-ol (2,3 mL, 30 mmol) en diclorometano seco (100 mL) se le adicionó 8,36 mL (60 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  a 0 °C y se agitó durante 10 minutos, posteriormente se adicionó cloruro de metanosulfonilo (2,7 mL, 35,2 mmol) y se dejó con agitación y a 0 °C durante 2h, al cabo de las cuales se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). Se lavó la fase orgánica obtenida con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 25 mL) y sucesivamente con una disolución saturada de cloruro sódico (BRINE) (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró en embudo cónico y papel de filtro a un matraz y se eliminaron los disolventes a presión reducida (rotavapor) y, por último, el crudo de la reacción se secó a presión reducida (rotatoria), obteniéndose el metanosulfonato de 3-butin-1-ilo, que se utilizó posteriormente sin necesidad de purificación cromatográfica.



Líquido incoloro.

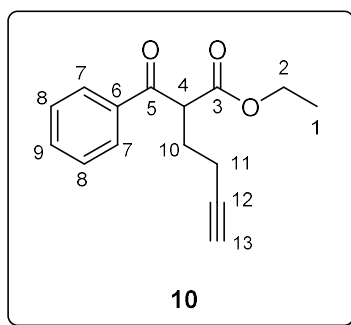
Rendimiento: 99%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 3.00 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.60 (td,  $J = 6.6, 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.06 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.8, 71.0, 67.4, 37.5, 19.6.

***Procedimiento para la síntesis del 2-benzoil-5-hexinoato de etilo.***

A una suspensión de NaH (95 %, 0.806 g, 33.6 mmol) en 80 ml de THF:DMF 1:1, contenida en un matraz de 2 bocas, se adicionó lentamente, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente yoduro potásico (2.95 g, 17.8 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota 3-fenil-3-oxopropanoato de etilo (4,11 mL, 4,57 g, 24 mmol), apareciendo un sólido marrón que finalmente se disolvió completamente. Una vez terminada la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 30 minutos. A continuación, se añadió metanosulfonato de 3-butin-1-ilo (4.3 g, 30 mmol) y se calentó a reflujo durante 17 h. A la disolución amarilla resultante se le añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y HCl (5 mL, disolución 1N). Se eliminó el THF a presión reducida (rotavapor) y el residuo se extrajo con dietil éter (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía de columna flash utilizando una mezcla hexano:AcOEt 7:1 como eluyente, obteniéndose 2-benzoil-5-hexinoato de etilo.



Aceite marrón

Rf= 0.12 (Hexano:AcOEt = 7:1)

Rendimiento: 63%

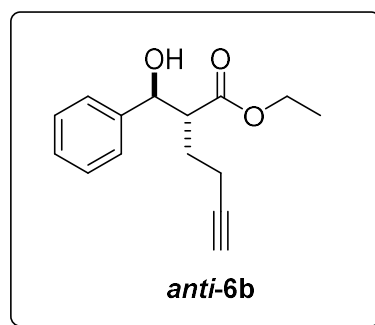
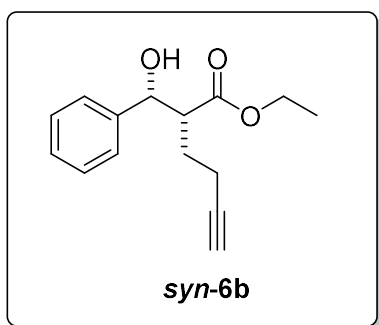
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.98 – 7.90 (m, 2H<sub>7</sub>), 7.65 – 7.53 (m, 1H<sub>9</sub>), 7.50 – 7.43 (m, 2H<sub>8</sub>), 4.60 (m, 1H<sub>4</sub>), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H<sub>2</sub>), 2.3 (m, 2H<sub>10</sub>), 2.2 (m, 2H<sub>11</sub>), 2.0 (m, 1H<sub>13</sub>) 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 194.9, 169.5, 136.0, 133.6, 128.7, 128.7, 82.8, 70.0, 61.5, 52.3, 27.4, 16.5, 13.9.

***Procedimiento para la síntesis del 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo.***

A una disolución de 2-benzoil-5-hexinoato de etilo (3.43 g, 14.06 mmol) en MeOH (30 mL), contenida en un matraz de 250 mL, se adicionó lentamente NaBH<sub>4</sub> (0.53 g, 14.06 mmol) y se dejó con agitación 2h a temperatura ambiente, se adicionó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se dejó con agitación otros 10 minutos. Se extrajo con dietil éter (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaCl (20 mL) y con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía

de columna flash utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt en relación 7:1 como eluyente, obteniéndose 2-[hidroxi(fenil)metil]hex-5-inoato de etilo como mezcla 1:1 de diastereoisómeros.



Aceite incoloro.

$Rf_{syn} = 0.32$  (Hexano:AcOEt = 7:1)

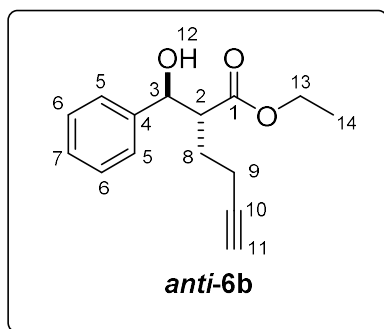
$Rf_{anti} = 0.18$  (Hexano:AcOEt = 7:1)

Rendimiento: 62 %

Posteriormente, la mezcla de diastereoisómeros se sometió a una nueva purificación por cromatografía de columna flash utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (10:1) como eluyente y se obtuvo el diastereoisómero *anti* puro.



***(R\*)-2-[(S\*)-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo***



Líquido incoloro.

$R_{f\text{anti}} = 0.10$  (Hexano:AcOEt = 10:1)

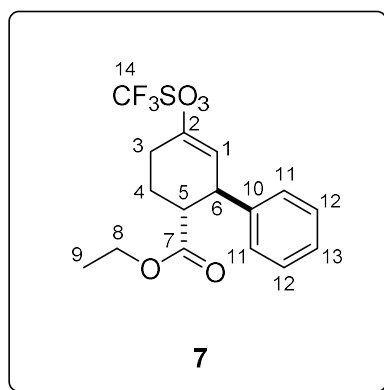
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,22-7,38 (m, 5H, H<sub>5-7</sub>), 4.76 (dd,  $J = 7.2, 4.5$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 3.33 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.89 (ddd,  $J = 9.9, 7.2, 4.8$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.21 – 2.01 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 1.94 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 1.79 (ap dtd,  $J = 13.7, 9.9, 7.0$  Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 1.54 (ap dtd,  $J = 13.7, 7.5, 4.8$  Hz, 1H, H<sub>8b</sub>), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  174.6, 141.8, 128.5, 127.9, 126.4, 82.9, 74.8, 69.2, 60.8, 52.0, 28.1, 16.4, 14.1.

***Síntesis del (1R\*,2R\*)-5-(trifluorometilsulfonyloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-2-carboxilato de etilo.***

***Procedimiento experimental.***

A una disolución de 2-[fenil(hidroxi)metil]-5-hexinoato de etilo (**6b** ó *anti-6b*) (0.18 g, 0.713 mmol) en hexano (13 mL), se adicionó de ácido trifílico (65.52  $\mu$ L, 0.731 mmol) y se dejó con agitación constante durante 2 h, durante este periodo la reacción fue seguida mediante TLC con eluyente Hexano:AcOEt 10:1. Tras 2 h se adicionó carbonato potásico sólido (2 g) y se dejó 5 min con agitación. A la mezcla de reacción se le adicionó acetato de etilo (20 mL) y se filtró. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, obteniéndose el crudo como un sólido amarillo que se purificó por cromatografía de columna flash utilizando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt en relación 5:1.



Aceite incoloro

$R_f = 0.28$  (Hexano:AcOEt = 10:1)

Rendimiento: 44%

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35- 7.20 (m, 5H,  $\text{H}_{11-13}$ ), 5.82 (dt,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.09 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8b}$ ), 4.01 (ap dq,  $J = 8.2, 3.0$

Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.61 (ddd,  $J = 9.5, 8.2, 3.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.55-2.41 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.16-2.04 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  173.5, 148.8, 141.4, 128.7, 127.9, 127.4, 120.9, 118.5 ( $J_{CF} = 320.3$ ), 60.8, 47.2, 43.4, 26.6, 24.8, 14.1.

## **Conclusiones**

Se ha diseñado una nueva síntesis del producto natural  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y se ha comenzado el estudio de la viabilidad de la propuesta sobre un sistema modelo. Así, se ha llevado a cabo la síntesis de un derivado del 5-hexinol decorado con sustituyentes similares a los del producto natural. Además, se ha estudiado la reacción de ciclación de este alcohol para obtener el correspondiente triflato de alqueno cíclico y se ha observado que independientemente de la estereoquímica del alcohol de partida (*syn* o *anti*) se obtiene un único producto con la estereoquímica análoga a la observada en el producto natural.

Con este estudio experimental se ha cumplido el objetivo de realizar un estudio preliminar acerca de la reacción clave de nuestra propuesta. Este estudio nos permite ser optimistas acerca de la posibilidad de desarrollar una nueva síntesis asimétrica del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (y análogos estructurales).