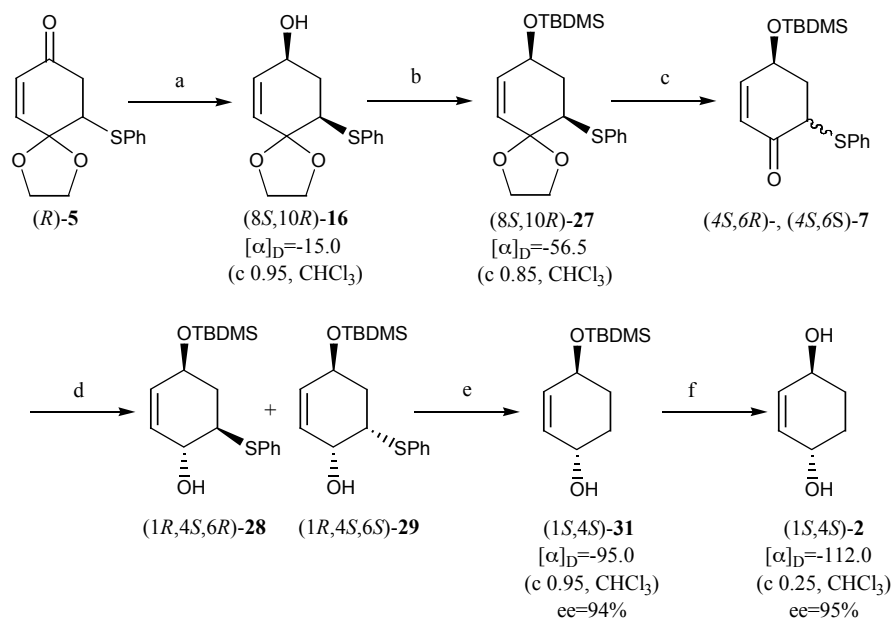


La natura sintetitza una gran varietat de molècules que contenen un anell de ciclohexà molt funcionalitzat amb un o més centres estereogènics i que posseeixen una àmplia gamma d'activitats biològiques. Dins del projecte de síntesi enantioselectiva de ciclohexans polifuncionalitzats utilitzant com a substrat de partida el monoacetal enantiopur de la p-benzoquinona **5**, s'han sintetitzat una gran varietat d'intermedis clau, tant en forma racèmica com enantiopura, que ens permeten assajar la síntesi de diversos productes naturals.

En primer lloc, s'ha abordat la síntesi de cadascun dels enantiòmers de *trans*-2-ciclohexen-1,4-diol, **2**. L'aplicació de la seqüència sintètica de l'Esquema 1 partint de (*R*)-**5** porta a l'enantiòmer levorotatori (1*S*,4*S*)-**2**. La seva obtenció en els nostres laboratoris amb un elevat excés enantiomèric i bon rendiment suposa un nou mètode de preparació d'aquest compost, que competeix favorablement amb els descrits prèviament a la bibliografia.



**Reactius:** (a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C, 4 h, 85%; (b) TBDMS-Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 5 d, 93%; (c) montmorillonita K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 18 h, 70%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2.5 h, 79 %; (e) HBU<sub>3</sub>Sn, AIBN, toluè, 5 h, 71%; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, t. amb., 20 h, 85%.

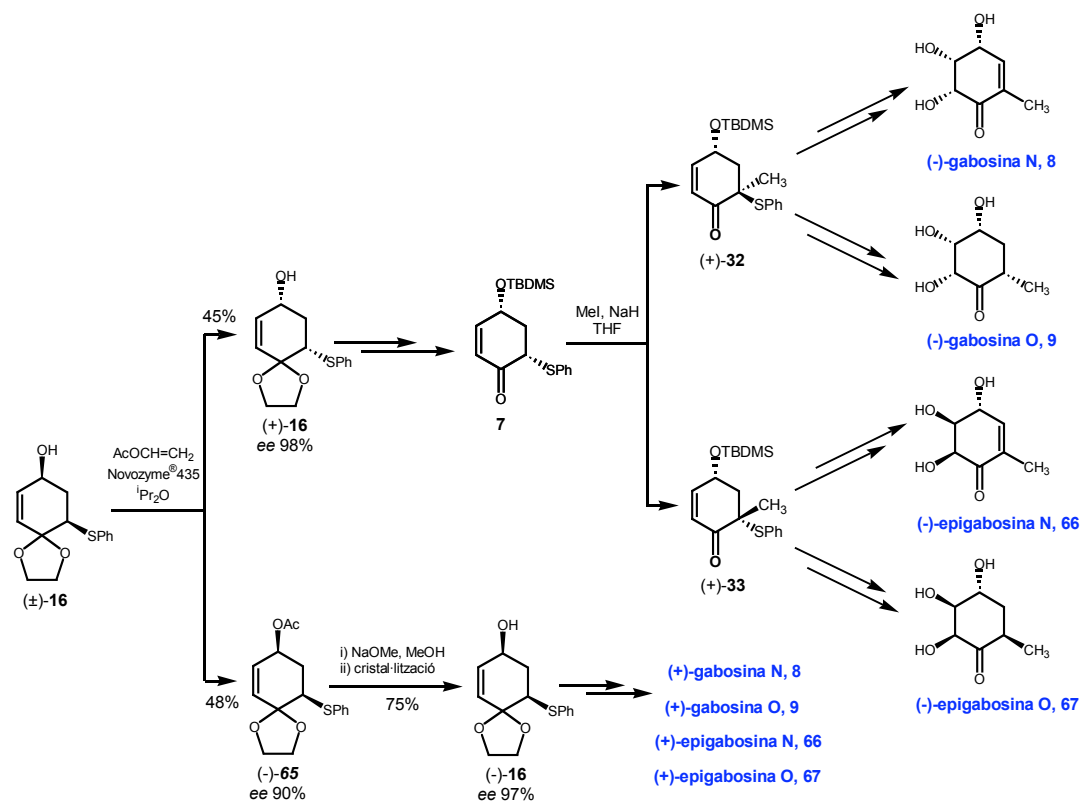
### Esquema 1. Síntesi de (1*S*,4*S*)-**2**.<sup>1</sup>

Les gabosines són una família de metabòlits secundaris estructuralment molt relacionats entre sí que han estat aïllades de diverses soques de *Streptomyces*. Entre les activitats biològiques descrites per les gabosines, així com per altres productes naturals estretament relacionats, es troben: efecte regulador en el creixement de plantes, propietats d'anclatge a l'ADN, activitat antibacteriana, inhibició de glicosidases i glioxilasa-I (i, per tant, una potencial acció anticancerosa selectiva en front a determinats tumors), activitat antiprotozoària, etc. S' han desenvolupat diverses síntesis de

<sup>1</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1151

algunes gabosines, però el disseny d'una aproximació general mitjançant una metodologia sintètica flexible que permetés accedir al major nombre de possible d'aquests compostos partint d'un intermedi comú es encara un terreny inexplorat.

S'ha dissenyat una aproximació sintètica a la família de les gabosines i compostos relacionats a partir del mateix quiró **5**. Per tal d'evitar separacions cromatogràfiques tedioses s'ha posat a punt una nova metodologia per obtenir cadascun dels enantiòmers de **5**. L'acetilació enantioselectiva de l'hidroxiacetal **16** amb acetat de vinil i una quantitat catalítica de Novozyme<sup>®</sup> 435 en diisopril èter ha permès obtenir cadascun dels enantiòmers de les molècules objectiu d'una manera pràctica. L'estratègia s'ha aplicat per la síntesi de les (+)- i (-)-gabosines N i O i les (+)- i (-)-epigabosines N i O, que han estat sintetitzades per primera vegada (Esquema ) i, a més, s'ha establert la configuració absoluta de la gabosina O natural com a 2*R*,3*R*,4*R*,6*S*.<sup>2</sup>



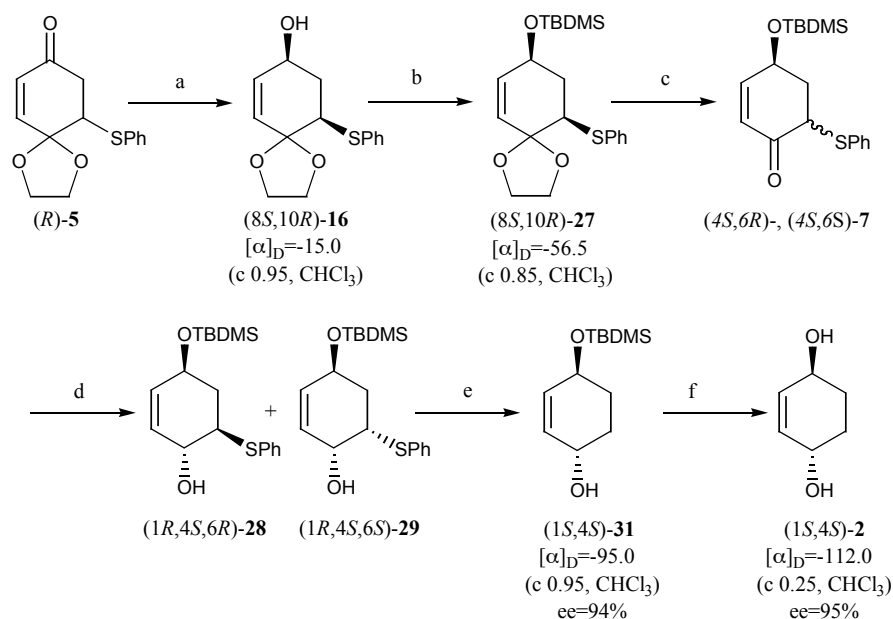
**Esquema 2.** Síntesi de les (+)- i (-)-gabosines N i O i (+)- i (-)-epigabosines N i O.<sup>2</sup>

Seguint aquesta estratègia sintètica orientada en la diversitat també s'han sintetitzat intermedis que contenen la funció epòxid, així com altres que tenen el substituent hidroximetil en la posició C<sub>6</sub>. Actualment en el grup de recerca ja s'està treballant per completar la síntesi d'altres molècules objectiu a partir d'aquests intermedis clau.

<sup>2</sup> Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617.

There is a large number of natural compounds possessing a polysubstituted cyclohexane unit as a fundamental structural part with diverse biological activities. As a part of a project involving the synthesis of polyfunctionalized cyclohexanes starting from the homochiral monoketal from *p*-benzoquinone **5**, a great number of intermediates, in racemic and homochiral form, had been synthesized allowing us to undertake the synthesis of several natural compounds

In first place we have developed the synthesis of either enantiomer of *trans*-2-cyclohexen-1,4-diol, **2**. Application of the sequence (Scheme 1) to (*R*)-**5** furnished the levorotatory antipode (*1S,4S*)-**2**. Its obtention in our laboratories with a high enantiomeric excess and good yield means a new procedure to prepare this compound, competitive with those in the bibliography.



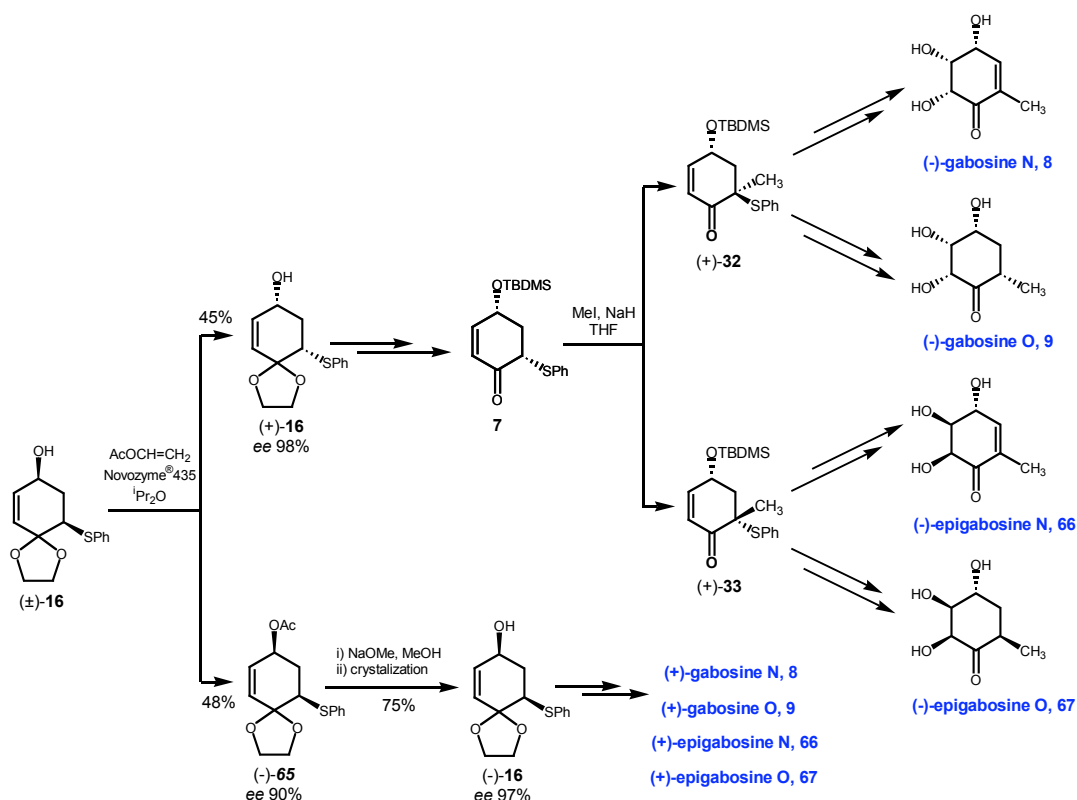
**Reagents:** (a) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C, 4 h, 85%; (b) TBDMS-Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 5 days, 93%; (c) montmorillonite K-10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 18 h, 70%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C, 2.5 h, 79 %; (e) SnBu<sub>3</sub>H, AIBN, toluene, 5 h, 71%; (f) Bu<sub>4</sub>NF, THF, rt, 20 h, 85%.

**Scheme 1.** Synthesis of (*1S,4S*)-**2**.<sup>3</sup>

The gabosine family comprises a group of secondary metabolites isolated from various *Streptomyces* strains with a closely related carba-sugar structure. Gabosines and their related natural products are known to exhibit a variety of biological activities such as antiprotozoal, anti-bacterial, DNA binding properties, and inhibition of glyoxylase I and glycosidases (hence exhibiting a potential cytotoxic activity). Several syntheses of gabosines have been developed but none of them makes use of a general approach based in a flexible synthetic methodology, leading to a great variety of compounds starting from a common intermediate.

<sup>3</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1151

A synthetic approach has been designed to the different gabosines and other related natural compounds starting from the same precursor **5** in a divergent synthesis. In order to avoid tedious chromatographic separations we have developed a new methodology to obtain either enantiomer of **5**. Each antipode of the alcohol **16** can be easily obtained by means of a chemoenzymatic resolution with vinyl acetate and a catalytic amount of Novozyme<sup>®</sup> 435 in diisopropyl ether. The synthetic strategy has been successfully applied to complete the synthesis of (+)- and (-)-gabosines N and O and (+)- and (-)-epigabosines N and O, that have been synthesized for the first time (Scheme 2) and, also the absolute configuration of natural gabosine O has been established as *2R,3R,4R,6S*.



**Scheme 2.** Synthesis of (+)- and (-)-gabosines N and O and (+)- and (-)-epigabosines N and O.<sup>4</sup>

Following this synthetic strategy oriented in diversity several intermediates with epoxide function and, also others with and hydroxymethyl group as a substituent in C6 position have been synthesized. Work is in progress to complete the synthesis of other related targets including those with *trans* C2/C3 relative configuration.

<sup>4</sup> Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617.