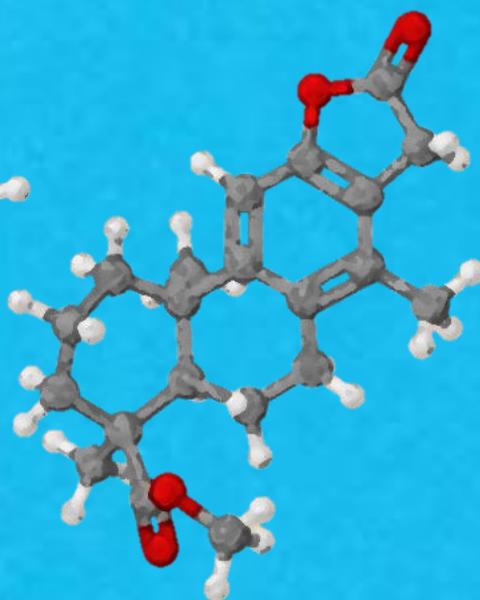
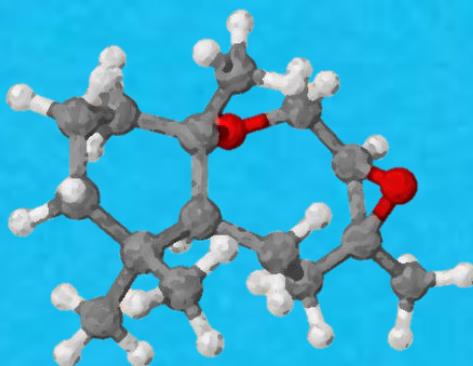
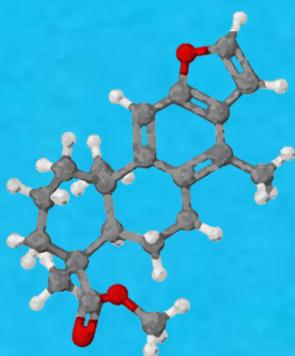
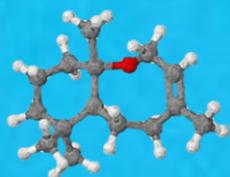


TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LOS PRODUCTOS NATURALES AL DISEÑO, SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUSTANCIAS CON POTENTE ACTIVIDAD ANTITUMORAL O ANTIPARASITARIA



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

M^a PILAR GUTIÉRREZ ADÁNEZ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN QUÍMICA

GRANADA, 2018

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS
Departamento de Química Orgánica
Programa Oficial de Doctorado en Química



**APLICACIÓN DE LOS PRODUCTOS NATURALES AL DISEÑO,
SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUSTANCIAS CON POTENTE ACTIVIDAD
ANTITUMORAL O ANTIPARASITARIA**

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor en Química presentada por:

M^a PILAR GUTIÉRREZ ADÁNEZ

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Rachid Chahboun Karimi

GRANADA, 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: M^a Pilar Gutiérrez Ádanez
ISBN: 978-84-9163-912-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/52347>

APLICACIÓN DE LOS PRODUCTOS NATURALES AL DISEÑO, SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUSTANCIAS CON POTENTE ACTIVIDAD ANTITUMORAL O ANTIPARASITARIA



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Los doctores Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán y Rachid Chahboun Karimi,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada "*APLICACIÓN DE LOS PRODUCTOS NATURALES AL DISEÑO, SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SUSTANCIAS CON POTENTE ACTIVIDAD ANTITUMORAL O ANTIPARASITARIA*" ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la Licenciada **M^a Pilar Gutiérrez Adánez** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Granada, Abril 2018

Fdo: M^a Pilar Gutiérrez Adánez

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Catedrático de Química Orgánica

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Profesor Contratado Doctor

El doctorando / The *doctoral candidate* [**M^a Pilar Gutiérrez Adánez**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán y Rachid Chahboun Karimi**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 19 de Abril de 2018

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed

Esta Tesis doctoral ha sido realizada gracias a un contrato predoctoral asociado al Proyecto de Excelencia concedido por la Junta de Andalucía (P11-CTS-7651) y a la financiación a cargo del grupo de investigación FQM-348 “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”

AGRADECIMIENTOS

Tras el trabajo de estos años, llega por fin el momento de agradecer a todas las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis. Ha sido un período de duro aprendizaje tanto en el mundo de la investigación como a nivel personal.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, los doctores Enrique Álvarez-Manzaneda y Rachid Chahboun, pilares fundamentales de este trabajo y grandes ejemplos de dedicación y sacrificio en este complicado mundo de la investigación. A Enrique, por haberme dado la oportunidad de trabajar en este grupo, guiarme en este complejo mundo y adentrarme en la profundidad de la síntesis orgánica. A Rachid, por vivir la química con tanta pasión, contagiarnos tu entusiasmo y el apoyo dado en los duros momentos que a veces nos da la química, y la vida.

A los miembros del Centro de Instrumentación Científica, en especial a Alí y a Laura, por la realización de tantos espectros y su paciencia para atendernos en cada pelea con los aparatos. Cómo no, a Paco y a Rami, por esperarnos siempre a última hora para cerrar el centro.

A Guadalupe, técnico del laboratorio del departamento, por su disposición para ayudarnos en todo lo que necesitamos. Sobre todo, por sus charlas y ánimos.

No puedo olvidarme de mis primeros pasos en el mundo de la investigación en el IG de la mano de Ángeles, José María, Mirela y Tere. Muchas gracias por enseñarme que la investigación es un gran desafío que merece la pena aceptar y confiar en mí todos estos años.

Un agradecimiento muy especial a todos mis compañeros de laboratorio, que me acogieron desde mis primeros días y me ofrecieron su amistad sin dudarlo: Jessica, Fidel, Vicente, Rubén, Hanane, Soumisha, Houda, Ko Ko, Antonio, Pepo, Juany y Fermín. Y a los compañeros que he ido conociendo a lo largo de estos años: Ettahir, Fran, Wassima, Mustapha y Fabio. A Arturo y Alejandro por su aportación a esta Tesis. De todos ellos he aprendido y me han ofrecido siempre su apoyo.

En particular, quiero agradecer a Antonio por su gran ayuda en mis primeros pasos en este grupo. A Pepo, por todos los consejos y estar siempre dispuesto a echarme una mano en el laboratorio. A Juany, por sus charlas, ánimos y risas. Y cómo no, a Fermín, por todas esas horas dándonos la espalda, pero siempre apoyándonos el uno al otro. Por las largas charlas durante esas columnas interminables y compartir

los dulces, las alegrías y las penas. Jamás hubiese imaginado una compañía mejor para estos duros años de batalla.

No me puedo olvidar de mis otras “compañeras de laboratorio”, Marta, Sandra y Bea. Marta, muchas gracias por acogerme tan bien y hacerme sentir tan integrada en mis primeros meses, en los que sólo se hablaba del mundial de fútbol en el laboratorio, hasta que llegabas tú. Sandra, la primera dama, gracias por las charlas y los desahogos y estar siempre ahí. Bea, aunque creo que nunca has pisado el laboratorio, siempre has estado muy presente allí. Espero que ahora tengamos tiempo para ponernos al día.

A la “familia granaína” que me he ido encontrando por el camino y que me ha hecho este trayecto mucho más fácil con sus locuras y sus risas. Gracias, churrascos.

Por supuesto, quiero agradecer a mis amigos de siempre, su paciencia y apoyo aun en la distancia: Mauri, Rocío, María, Jote, Lord Antonio, Toniortl, Cristina, Antonio, Isa, Ana, Javi... Mi segunda familia, ¡cómo echo de menos nuestras quedadas y “risoterapias caseras”! Ya sabéis cuánto os aprecio, hemos pasado muchas cosas juntos y eso siempre nos ha unido más. Ahora toca recuperar el tiempo perdido.

Y llegados a este punto, el más sincero agradecimiento a mi familia, por su comprensión, paciencia y apoyo durante estos años. A los que no están, pero que siempre estarán, papá, tía Pili y Macu. Siempre conmigo, siempre a mi lado.

A mi madre, mi gran apoyo, aunque estemos de pelea cada dos por tres. Gracias por animarme a adentrarme en este mundo de la química y guiarme en la vida. A mi hermano, Juanma, por mantener el rumbo en el barco y decirme tantas cosas sin necesidad de abrir la boca. A la hermana que me ha dado el camino de la vida, Susana, no he podido tener más suerte. Y a Alejandro, mi segundo padre, por acogerme siempre con los brazos abiertos.

Y a ti, Ale, por ser tú. Nunca imaginé que un “a ver qué pasa” podría alegrarme y llenarme tanto. Aquí sobran las palabras, te lo digo todos los días. Soy muy afortunada porque nuestros caminos se cruzaran y espero que nuestra andadura juntos sea siempre así.

¡No! No lo intentes.

Hazlo o no lo hagas, pero no lo intentes.

(Yoda – Star Wars: Ep. V - El Imperio contraataca)

ÍNDICE



ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN	11
CAPÍTULO 1. PREPARACIÓN DE TERPENOS OXOCÉNICOS. PRIMERA SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE LOS ARENARANOS A Y B.....	17
ANTECEDENTES	19
1. Productos naturales con anillos de oxocano y oxoceno. Aislamiento y bioactividad.	21
2. Biosíntesis de terpenos oxocánicos y oxocénicos.....	25
3. Síntesis de productos naturales con anillo de oxoceno.....	27
3.1. Síntesis mediante formación de enlace C-O.	27
3.1.1. Alquilación intramolecular de hidroxicetonas.	27
3.1.2. Apertura de epóxidos.....	28
3.2. Síntesis mediante formación de enlace C-C.....	29
3.2.1. Alquilación mediante anión enolato.....	29
3.2.2. Ciclación mediada por metales.....	30
3.2.3. Ciclación radicalaria.....	33
3.2.4. Ciclación mediante apertura homolítica de epóxidos.	34
3.3. Síntesis de oxocenos a partir de lactonas.	34
3.4. Síntesis de oxocenos mediante metátesis olefínica.....	35
4. Síntesis de terpenos oxocánicos y oxocénicos.....	39
OBJETIVOS	43
1. Objetivos.....	45
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
1. Introducción.....	49
2. Estudio de la ciclación mediante metátesis. Síntesis del 7- <i>epi</i> -arenarano A (90).	50
3. Síntesis de los arenarano A (3) y B (4).....	52
3.1. Síntesis del alcohol 89 a partir de α -ionona (85).	52
3.2. Síntesis del alcohol 89 a partir de (+)-esclareolida (86).....	53
3.3. Síntesis del alcohol 89 a partir de (-)-esclareol (87).....	56
3.4. Síntesis de los arenarano A (3) y B (4) a partir del alcohol 89.....	57



4. Análisis estructural de los arenaranos A (3) y B (4).	57
5. Síntesis del epóxido 111 (3-desbromoderivado del terpeno natural 9).	62
<i>EXPERIMENTAL</i>	67
1. Introducción.....	69
1.1. Instrumentación.....	69
1.2. Cromatografía.....	70
1.3. Disolventes.....	70
2. Procedimientos experimentales.....	70
2.1. Síntesis del 7- <i>epi</i> -arenarano A (90).	70
2.1.1. Reducción quimioselectiva de α -ionona (85).....	70
2.1.2. Epoxidación de la dihidro- α -ionona (93).....	71
2.1.3. Síntesis de 95 mediante reacción de Wittig.....	71
2.1.4. Reducción del epóxido 95.....	72
2.1.5. Síntesis de 91 mediante reacción de Williamson.....	73
2.1.6. Tratamiento del éter 91 con catalizador de Grubbs de 2 ^a generación.....	74
2.1.7. Síntesis de 96 mediante reacción de Williamson.....	74
2.1.8. Síntesis del 7- <i>epi</i> -arenarano A (90) mediante metátesis.....	75
2.2. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4).	76
2.2.1. Intento de síntesis del alcohol intermedio 89 a partir de la (+)- esclareolida (86)...	76
2.2.2. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4) a partir del (-)-esclareol (87).....	79
2.3. Síntesis del epóxido 111 (3-desbromoderivado del terpeno natural 9).	84
2.3.1. Reacción de Wittig sobre el compuesto 114.....	84
2.3.2. Tratamiento del aldehído 115 con N ₂ H ₄ -KOH. Obtención del alcohol 113.....	85
2.3.3. Reacción de Williamson sobre el alcohol 113.....	86
2.3.4. Tratamiento del éter 112 con catalizador de Grubbs de 2 ^a generación.....	87
2.3.5. Epoxidación del compuesto 116.....	88
 CAPÍTULO 2. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DESISOPROPILACIÓN. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE DITERPENOS TIPO CASSANO A PARTIR DEL ÁCIDO ABIÉTICO. PRIMERA SÍNTESIS DE TAEPENINAS A Y F.	89
ANTECEDENTES	91



1. Diterpenos tipo cassano. Estructura y actividad biológica.	93
2. Síntesis de diterpenos tipo cassano con anillo C aromático.....	95
3. Reacción de desisopropilación del ácido deshidroabiético (130) y derivados.	99
<i>OBJETIVOS</i>	101
1. Objetivos	103
<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i>	105
1. Reacción de desisopropilación.....	107
1.1. Reacción de desisopropilación en anillos aromáticos disustituídos.	110
1.2. Reacción de desisopropilación con ácidos de Lewis en presencia de electrófilos.....	112
1.3. Reacciones de nitro-desisopropilación.	120
2. Síntesis de taepeninas A (119) y F (125).	121
2.1. Síntesis a partir de ácido abiético (129).	122
2.2. Síntesis de taepeninas a partir de ácido deshidroabiético (130).	126
2.2.1. Ensayo de <i>orto</i> -metilación del ácido carboxílico 210, siguiendo el procedimiento de Baran.	127
2.2.2. Ensayo de <i>orto</i> -formilación del fenol 212.....	128
2.2.3. Ensayos de ciclación de Nazarov.....	128
2.2.4. Formación del derivado con anillo de ciclohexeno 228.....	134
2.3. Formación del anillo furánico. Síntesis de taepeninas A (119) y B (125).	138
2.4. Proceso de lactonización. Síntesis de taepenina F (125).	142
3. Estudio de la actividad biológica.	144
<i>EXPERIMENTAL</i>	145
1. Introducción.....	147
1.1. Instrumentación.....	147
1.2. Cromatografía.....	148
1.3. Disolventes.....	148
2. Procedimientos experimentales.....	148
2.1. Procedimiento general de la reacción de desisopropilación con ácido de Lewis.....	148
2.1.1. Síntesis del 13-acetilderivado 143.....	149
2.1.2. Desisopropilación del fenol 147 con $AlBr_3$	150
2.1.3. Desisopropilación del 12-metoxiderivado 131 con $AlBr_3$	150



2.1.4. Tratamiento del 12-acetilderivado 141 con AlCl_3 .	151
2.2. Procedimiento general de la reacción de desisopropilación con ácido de Lewis en presencia de un electrófilo.....	153
2.2.1. Tratamiento del 12-metoxiderivado 131 con cloruro de cloroacetilo y AlCl_3	153
2.2.2. Tratamiento del 12-metoxiderivado 131 con cloruro de cloroacetilo y FeCl_3 .	155
2.2.3. Tratamiento del 12-metoxiderivado 131 con diclorometilmetil éter y AlCl_3	156
2.2.4. Tratamiento del 12-hidroxiderivado 147 con bromuro de alilo y AlCl_3 .	157
2.2.5. Tratamiento del 12-metoxiderivado 131 con bromo y AlCl_3 .	157
2.2.6. Tratamiento del 12-acetamidoderivado 173 con diclorometil metiléter y AlCl_3	158
2.2.7. Tratamiento del 12-acetoxiderivado 177 con diclorometil metil éter y AlCl_3 .	161
2.3. Tratamiento del 12-acetamidoderivado 173 con HNO_3 y H_2SO_4 concentrados.....	162
2.4. Aproximación hacia taepeninas a partir del ácido abiético (129).....	163
2.4.1. Tratamiento del dioléster 191 con SOCl_2 .	163
2.4.2. Tratamiento del dicloroderivado 192 con NaCN	164
2.4.3. Tratamiento de 194 con HCl	165
2.4.4. Tratamiento de la enona 195 con MgBr .	166
2.4.5. Tratamiento de la enona 195 con MeLi .	167
2.4.6. Reducción del grupo ácido del diol 199 con LiAlH_4 .	168
2.4.7. Metilación selectiva del trialcohol 200.	169
2.4.8. Deshidratación del alcohol 201 con SOCl_2 .	170
2.4.9. Tratamiento de 202 con HCl	171
2.4.10. Metilación de la enona 203 en C-14 y posterior deshidratación con resina catiónica.	172
2.4.11. Aromatización del dieno 205.	173
2.4.12. Desisopropilación de 206.	174
2.5. Síntesis de taepeninas a partir del 12-metoxi-13-formildeshidroabietato de metilo (171).....	175
2.5.1. Ensayo de <i>orto</i> -metilación del ácido carboxílico 210.	175
2.5.2. Ensayo de <i>orto</i> -formilación del fenol 212.....	176
2.5.3. Ensayos de ciclación de Nazarov.....	178
2.5.4. Formación del anillo de ciclohexeno.....	193
2.5.5. Síntesis de taepeninas A (119) y B (125).....	204



2.5.6. Síntesis de taepenina F (125).	211
2.6. Síntesis de derivados para el estudio de la actividad biológica.	213
2.6.1. Síntesis del fenol 246.....	213
2.6.2. Síntesis del furano 247.	214
<i>CONCLUSIONES</i>	217
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	223

ABREVIATURAS

- AMCPB:** Ácido *meta*-cloroperbenzoico.
- APTS:** Ácido *para*-toluensulfónico.
- Boc-Phe-OH:** *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-fenilalanina
- CCF:** Cromatografía en capa fina.
- Conc.:** Concentrado.
- DCC:** Diciclohexilcarbodiimida
- DHA:** Ácido deshidroabiético.
- DMAP:** 4-(Dimetilamino) piridina.
- DMF:** Dimetilformamida.
- DMSO:** Dimetilsulfoxido.
- h:** Hora.
- HMPA:** Hexametilfosforoamida.
- HRMS:** Espectrometría de masas de alta resolución.
- Hz:** Herzio.
- IR:** Espectroscopía infrarroja.
- NOE:** Efecto nuclear overhauser.
- Min:** Minutos.
- PCC:** Clorocromato de piridinio.
- PDC:** Dicromato de piridinio.
- p.p.m.:** Partes por millón.
- Py:** Piridina.
- ¹³C-RMN:** Resonancia magnética nuclear de carbono.
- ¹H-RMN:** Resonancia magnética nuclear de protones.
- Sat.:** Saturado.
- T.a:** Temperatura ambiente.
- t-BuOH:** *tert*-Butanol.
- t-BuOK:** *tert*-Butóxido de potasio.
- Tf:** Trifluorometanosulfonato.
- TFA:** Ácido trifluoroacético.
- TFAA:** Anhídrido trifluoroacético.
- THF:** Tetrahidrofurano.
- Tf-OTMS:** Trimetilsilil trifluorometanosulfonato.
- Tf-OTBS:** *tert*-Butildimetilsilil trifluorometanosulfonato.

RESUMEN

RESUMEN

La naturaleza nos ofrece una inmensa variedad de organismos vivos que sintetizan todo tipo de sustancias químicas durante su metabolismo. Algunas de estas sustancias son imprescindibles para la vida, se asocian a muchos procesos vitales de los organismos y, por lo tanto, abundan en la naturaleza. Son los metabolitos primarios (lípidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos...).

En cambio, los metabolitos secundarios no son esenciales para la vida, pero cumplen importantes funciones en los seres vivos y adquieren relevancia en situaciones de supervivencia. Se generan en pequeñas cantidades y con fines específicos en situaciones de adaptación o autoconservación del organismo. Además, se observan restricciones en su distribución en la naturaleza, puesto que suelen ser característicos de una familia o género. La gran variedad estructural que muestran estos compuestos se puede clasificar según su biogénesis (alcaloides, policétidos, terpenoides...). Entre ellos, los terpenoides, procedentes del ácido mevalónico, destacan por su abundancia en la naturaleza y su nutrida variedad de estructuras.

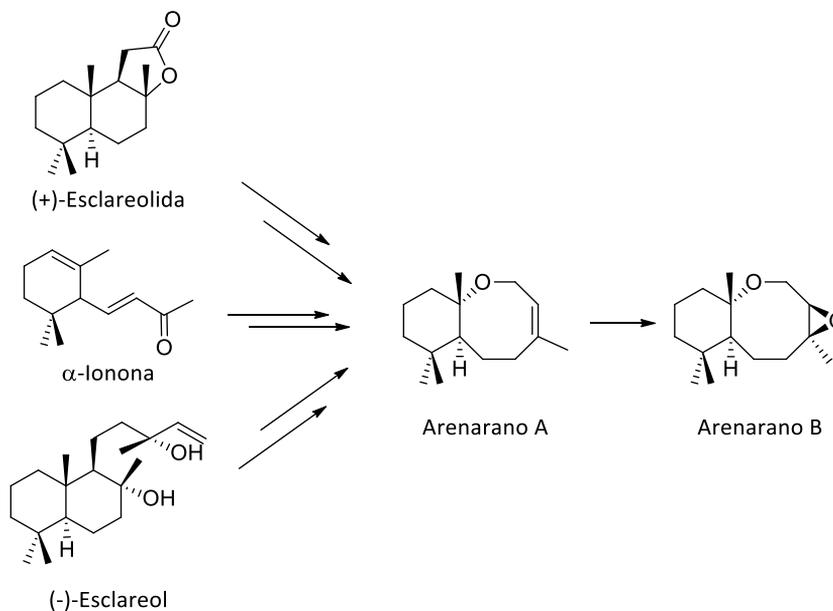
Debido a la especificidad funcional que presentan los metabolitos secundarios, muestran propiedades antitumorales, antiparasitarias, antibióticas, antivirales o antifúngicas. Por ello, la investigación de estos compuestos es de gran importancia para las industrias farmacéutica, agroalimentaria, cosmética o, incluso, de perfumería. Sin embargo, existen limitaciones en el estudio de sus bioactividades y su posible aplicación industrial, debido a la escasa cantidad aislada de sus fuentes naturales, en muchos casos de difícil obtención.

La síntesis de estos compuestos permite una investigación más profunda de sus estructuras y bioactividades, e impulsa el desarrollo de nuevas técnicas y metodologías sintéticas. Nuestro grupo de investigación, "*Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada*", tiene una larga trayectoria en este campo. Una de nuestras principales líneas de investigación es el desarrollo de nuevas rutas sintéticas y metodologías para la síntesis de compuestos con potenciales actividades biológicas a partir de compuestos naturales mucho más asequibles, e incluso comerciales.

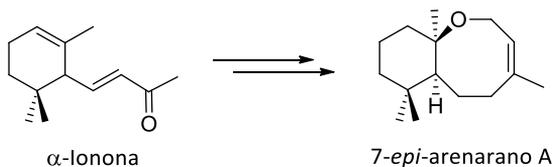
La presente Tesis Doctoral desarrolla rutas sintéticas hacia metabolitos secundarios de difícil obtención a partir de compuestos naturales más accesibles como α -ionona, (+)-esclareolida, (-)-esclareol, ácido (-)-abiético y ácido deshidroabiético.

En el primer capítulo, se describe el estudio sintético hacia sesquiterpenos cíclicos aislados de la esponja marina *Dysidea arenaria*, los arenarano A y B. Estos compuestos se caracterizan por la presencia de un éter cíclico de 8 miembros (anillo oxocánico), muy poco frecuente en la naturaleza. Los estudios de bioactividad de estos compuestos realizados hasta la fecha han mostrado la potente actividad citotóxica del arenarano A. Su síntesis permite la continuación de estos estudios y su extensión a otras actividades, además de comprobar la estructura propuesta inicialmente para los compuestos naturales aislados.

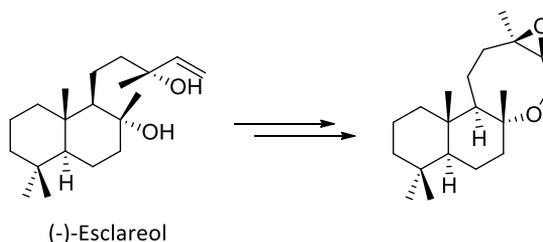
El diseño de una ruta sintética óptima para la obtención de arenarano plantea el uso de α -ionona, (-)-esclareol o (+)-esclareolida como productos de partida. Estos compuestos son abundantes en la naturaleza y además son comercialmente accesibles.



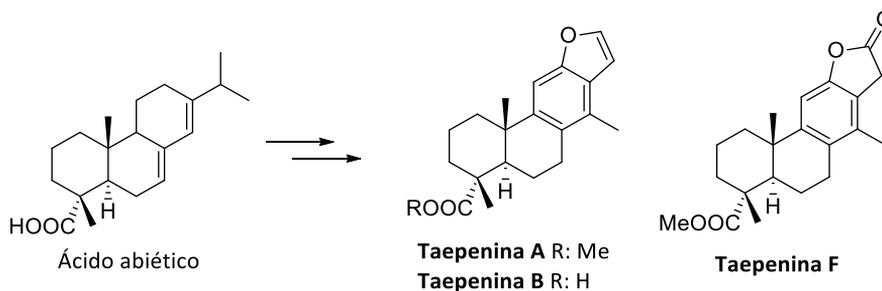
La formación del anillo oxocánico del arenarano A se llevó a cabo mediante una ciclación intramolecular por metátesis de alquenos. Esta reacción presenta una importante dependencia estructural, por lo que previamente se estudió su viabilidad utilizando una molécula modelo de rápida obtención a partir de la α -ionona. De este modo se obtuvo el 7-*epi*-arenarano A, el cual permitió también la comprobación de la estructura propuesta para el arenarano A natural.



Esta metodología se aplicó también a la síntesis de otro compuesto oxocánico tricíclico a partir del (-)-esclareol:

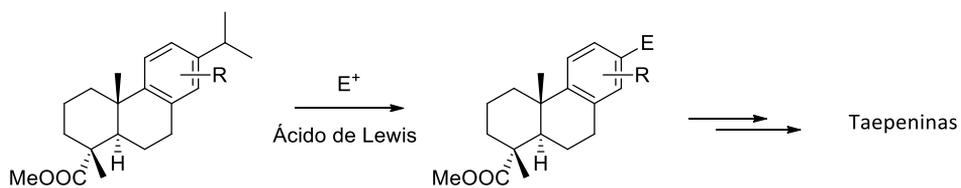


El segundo capítulo de la presente Tesis Doctoral plantea la síntesis de diterpenos tipo cassano con anillo furánico o lactona (taepeninas) a partir del ácido (-)-abiético vía abietato de metilo. Las taepeninas son características de la leguminosa *Caesalpinia crista*, procedentes principalmente del sudeste asiático. El potencial bioactivo de esta familia de compuestos no ha sido estudiado en profundidad, pero algunos de ellos ya muestran resultados prometedores. Se plantea en este capítulo una síntesis de la estructura básica característica de este tipo de compuestos, presentada por las taepeninas A, B y F.



En una primera parte se presenta el estudio de la reacción de desisopropilación de derivados del abietato de metilo, paso clave en la transformación hacia el esqueleto de las

taepeninas. La comprensión del mecanismo de esta reacción y el desarrollo de una metodología controlada permitiría su aplicación en síntesis de productos naturales.



En la segunda parte de este capítulo, se presenta el estudio de la introducción del grupo metilo en posición C-14 del anillo aromático y la posterior formación del anillo furánico y de lactona para alcanzar la síntesis de las taepeninas A, B y F.

CAPÍTULO 1.

PREPARACIÓN DE TERPENOS OXOCÉNICOS. PRIMERA SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE LOS ARENARANOS A Y B.

ANTECEDENTES

1. Productos naturales con anillos de oxocano y oxoceno. Aislamiento y bioactividad.

El reino vegetal y animal ofrece una gran diversidad de productos naturales procedentes de organismos vivos (metabolitos). En las últimas décadas se han aislado multitud de metabolitos que podrían ser importantes en el desarrollo de nuevos fármacos, gracias a su variedad estructural e interesantes propiedades biológicas. Sin embargo, en muchas ocasiones, la escasa cantidad en que este tipo de sustancias se encuentra en sus fuentes naturales dificulta un estudio profundo de su actividad biológica.

Los organismos marinos son una extraordinaria fuente de metabolitos con estructuras muy variadas y raramente presentes en la fauna y flora terrestres. De entre estos metabolitos marinos, son de especial interés los terpenos que contienen un anillo de oxocano (anillo de éter de ocho miembros) u oxoceno (anillo de éter de ocho miembros con presencia de una insaturación), aislados en su mayoría de esponjas o algas marinas. Su peculiar estructura, poco frecuente en la naturaleza, y las interesantes actividades biológicas que muchos de estos compuestos presentan, han incrementado el interés por su aislamiento y síntesis en los últimos años.

Entre los compuestos que contienen un ciclo oxocánico u oxocénico, cabe distinguir varios tipos de estructura:

Éteres policíclicos en escalera: Como la brevetoxina B (**1**)¹, toxina aislada del alga *Ptychodiscus brevis* Davis (*Gymnodinium breve* Davis), presente en la *marea roja*. Este tipo de metabolitos muestran un esqueleto de éteres cíclicos fusionados de 6, 7 y 8 miembros, de estructura compleja.

C₁₅ acetogeninas (acetilenos monocíclicos de C₁₅): Son compuestos no terpenoides aislados de las algas de la especie *Laurencia*. Se denominan laurexanos y comprenden una gran diversidad estructural que tienen en común un éter cíclico (de 5 a 9 miembros), normalmente halogenado, y una cadena lineal que contiene un grupo enino. El primer laurexano oxocénico descrito fue el (+)-laurecín (**2**), aislado del alga *Laurencia glandulifera* en 1965². Desde entonces, se han publicado numerosos estudios sobre metabolitos de esta familia ya que, a

¹ Lin, Y-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6773.

² Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *16*, 1091.

pesar de no presentar actividades biológicas destacables, han sido muy utilizados para el estudio de la formación del anillo oxocénico³.

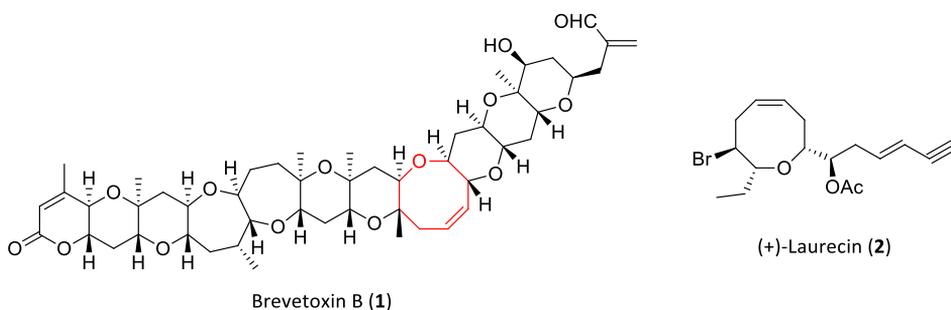


Figura 1.1. Metabolitos representativos de éteres policíclicos y de la familia de los laurexanos.

Terpenos oxocánicos y oxocénicos: Comprenden un pequeño pero importante grupo de metabolitos bicíclicos o tricíclicos. No hay muchas investigaciones sobre estos compuestos, a pesar de sus interesantes actividades biológicas. Por este motivo, centraremos nuestro estudio en ellos.

En 1995, *Horton y Crews* aislaron por primera vez sesquiterpenos oxocánicos de la esponja marina *Dysidea arenaria*, procedente del arrecife tropical de Phuket (Tailandia), denominándolos arenarano A (3) y B (4)⁴.

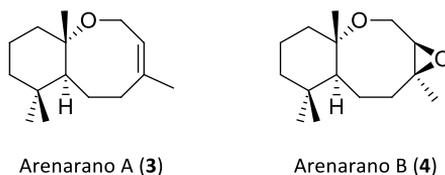


Figura 1.2. Primeros sesquiterpenos oxocánicos naturales aislados.

Horton y Crews propusieron estas novedosas estructuras mediante un exhaustivo estudio de RMN, sin embargo, los experimentos de RMN-2D realizados no permiten confirmar la

³ a) Kaul, P. N.; Kulkarni, S. K.; Kurosawa, E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1978**, *30*, 589. b) Watanabe, K.; Umeda, K.; Miyakado, M., *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 2513; c) Zhou, Z. F.; Menna, M.; Cai, Y. S.; Guo, Y. W., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 1543.

⁴ Horton, P.A.; Crews, P., *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 44.

configuración absoluta propuesta para estos compuestos. La evaluación *in-vitro* de su citotoxicidad mostró que arenarano A (**3**) presenta actividad frente a varios tipos de células cancerosas, como el carcinoma de pulmón (A-549), el adenocarcinoma de colon (HT-29 y HCT-29) y la leucemia murina (P-388). Sin embargo, arenarano B (**4**) no mostró actividad frente a ninguna de estas líneas celulares.

En 1997, *Harrison y Crews* consiguieron aislar un compuesto de esqueleto similar, esta vez de la esponja marina *Haliclona fascigera* procedente de las Islas Togian (Indonesia), denominado (+)-helianano (**5**)⁵. En su estructura, este metabolito presenta un resto benzenoide fusionado a un anillo de éter de ocho miembros, sistema nunca encontrado en productos de organismos marinos aislados anteriormente. Sin embargo, su estructura es muy similar a la que presentan algunos sesquiterpenos procedentes del girasol, como (-)-heliannol A (**6**), aislado por *Macías et al.* en 1993⁶, que muestra interesantes actividades biológicas (alelopático⁶, inhibidor de la activación de células T⁷).

(+)-Helianano (**5**), fue aislado también a partir de la esponja marina *Spirastrella hartmani*, procedente de la isla Martinica en el mar Caribe, por *Martín et al.* en 2005⁸. El extracto obtenido de esta esponja marina, contenía además dos derivados halogenados del helianano (**7 y 8**).

⁵ Harrison, B.; Crews, P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2646.

⁶ a) Macías, F.A.; Varela, M.R.; Torres, A.; Molinillo, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1999; b) Macías, F.A.; Molinillo, J.M.; Varela, M.R.; Torres, A., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8261.

⁷ Munoz-Suano, A. *et al.*, *Transplantation*, **2009**, *88*, S24.

⁸ Martín, M. J.; Berrués, F.; Anade, P.; Fernández, R.; Francesch, A.; Reyes, F.; Cuevas, C., *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1554.

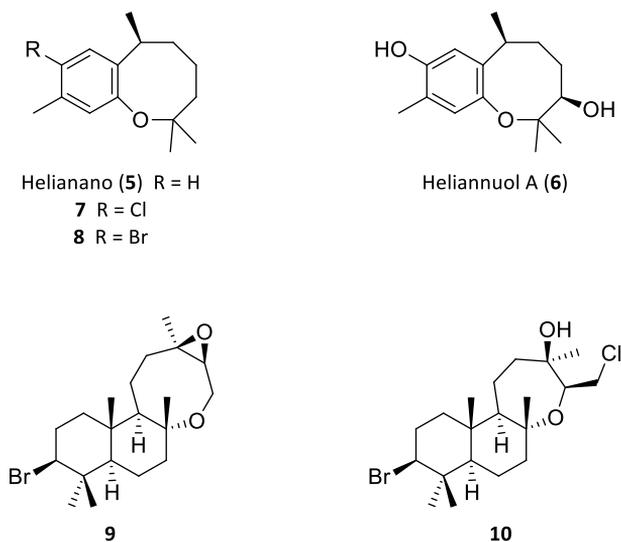


Figura 1.3. Otros terpenos naturales con anillo oxocánico u oxepánico en su estructura.

Aún no se ha descrito ningún estudio de las posibles actividades biológicas de helianano (**5**), pero sí se ha evaluado la actividad citotóxica de sus derivados halogenados frente a tres líneas de células tumorales humanas⁸. El derivado clorado **7**, mostró actividad citotóxica media frente al carcinoma de pulmón (A-549), el adenocarcinoma de colon (HT-29) y el adenocarcinoma de mama (MDA-MB-231). Sin embargo, el derivado bromado **8** no mostró citotoxicidad frente a las líneas tumorales estudiadas.

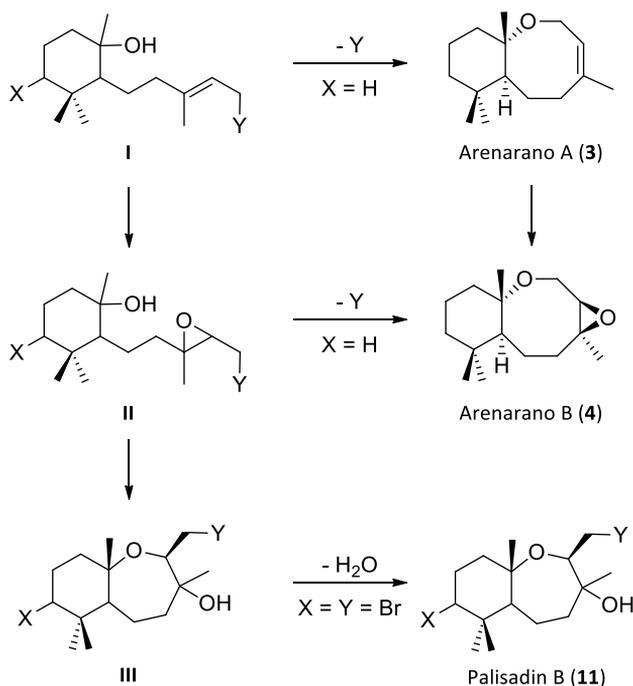
Otro terpeno que presenta anillo oxocánico en su estructura fue aislado en 2003 por *Iliopoulou et al.* a partir del alga roja *Laurencia obtusa*, procedente de la Bahía de Mitikas (Grecia)⁹. El extracto de este alga contenía dos diterpenos labdánicos bromados, uno con anillo de oxocano (**9**) y otro con anillo oxepánico (**10**), es decir, un éter cíclico de siete miembros. Los terpenos con anillos oxepánicos son poco frecuentes en la naturaleza, aunque son más abundantes que los oxocanos, con los que están íntimamente relacionados.

Hasta la fecha, no se han publicado estudios de la evaluación de las posibles actividades biológicas del diterpeno oxocánico bromado **9**.

⁹ Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Roussis, V.; Vagias, C., *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1225.

2. Biosíntesis de terpenos oxocánicos y oxocénicos.

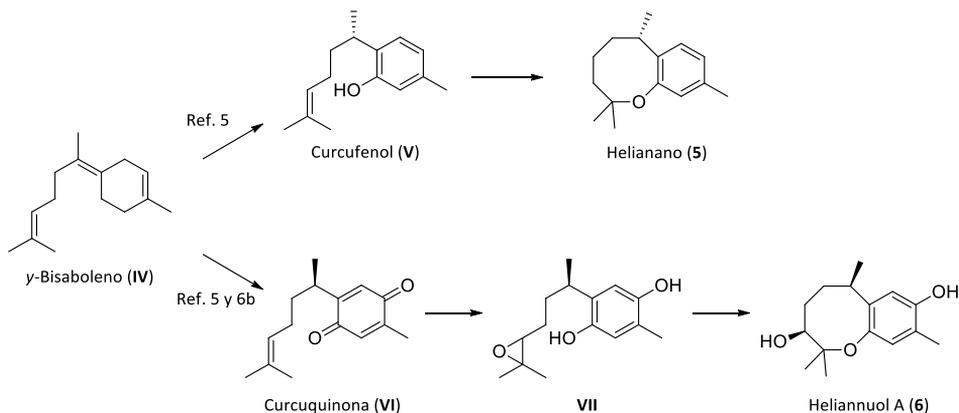
Horton y Crews relacionaron la biogénesis de los arenaranos **A (3)** y **B (4)** con la de otros terpenos bioactivos de estructura similar aislados con anterioridad⁴. El terpeno oxepánico Palisadin **B (11)**, aislado por *Paul y Fenical* del alga roja *Laurencia palisada* en 1980¹⁰, es el que presenta más analogías estructurales con éstos. Consideraron que tienen una relación biosintética con hipotéticos derivados de monociclofarnesano (**I**, **II** y **III**).



Esquema 1.1. Biogénesis propuesta por *Horton y Crews* para los arenaranos A y B y palisadin B.

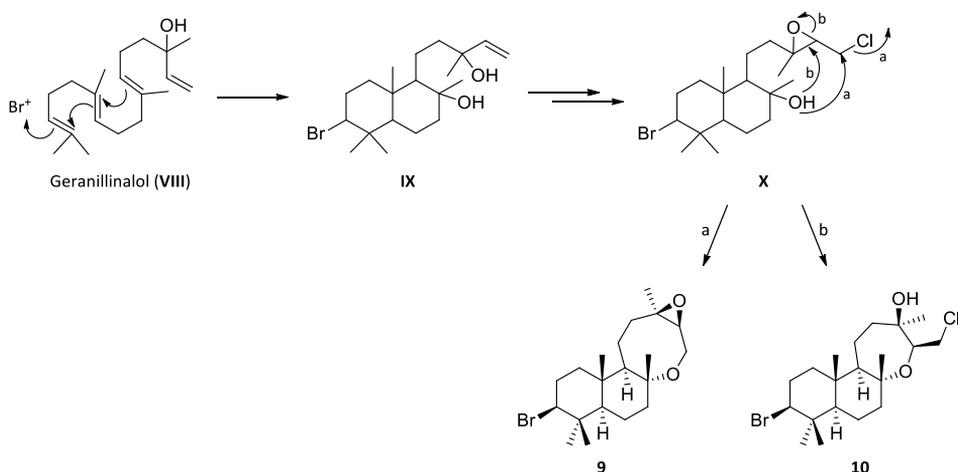
Por otro lado, el posible precursor de los sesquiterpenos oxocánicos con presencia de anillo aromático, como helianano (**5**) y heliannuol A (**6**), podría ser γ -bisaboleno (**IV**), metabolito muy extendido en la naturaleza. Tanto *Macías et al.*^{6b}, como *Harrison y Crews*⁵, proponen la biogénesis de este tipo de compuestos a partir de un precursor tipo bisaboleno:

¹⁰ Paul, V. J.; Fenical, W., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2787.



Esquema 1.2. Propuestas biogénéticas de *Macías et al.* y *Harrison y Crews* para los sesquiterpenos 5 y 6.

El estudio de *Iliopoulou et al.* relaciona el geranillinalol (**VIII**) con la biosíntesis de los terpenos oxocánico **9** y oxepánico **10**, ya que es un precursor común de derivados de decalina⁹. La biogénesis propuesta comprende una ciclación inducida por ión bromonio seguida de hidratación enzimática del geranillinalol (**VIII**) para dar el intermedio **IX**. La posterior transposición del doble enlace, cloración alílica y posterior epoxidación, conduce al intermedio **X**, del cual derivan ambos terpenos.



Esquema 1.3. Biogénesis propuesta por *Iliopoulou et al.* para los terpenos 9 y 10.

3. Síntesis de productos naturales con anillo de oxoceno.

Las interesantes actividades biológicas que muestran muchos de los metabolitos con éteres cíclicos de tamaño medio (más de 6 miembros), han motivado la investigación de nuevos procedimientos para su obtención¹¹. En los últimos años, han aumentado las investigaciones relativas a la síntesis de estos éteres cíclicos, a pesar de las importantes limitaciones que presentan, ya que algunas de las estrategias clásicas para la formación de éteres cíclicos de 5 y 6 miembros no son efectivas para formar éteres cíclicos superiores. Su menor estabilidad, hace que estas metodologías en muchos casos compitan desfavorablemente con la formación de anillos más pequeños¹². En el caso de los anillos oxocénicos, se presenta la dificultad añadida de la presencia de un doble enlace en su estructura.

Se recogen a continuación ejemplos de algunas metodologías aplicadas a la formación de éteres cíclicos de 8 miembros en productos naturales.

3.1. Síntesis mediante formación de enlace C-O.

3.1.1. Alquilación intramolecular de hidroxicetonas.

La simplicidad de este método daría lugar a estrategias sintéticas sencillas, aunque, en principio, de difícil control estereoselectivo. En 1995, *Nicolaou* y su grupo fueron los primeros en aplicar la ciclación reductiva de una hidroxicetona para la formación de éteres cíclicos de tamaño medio en su síntesis de brevetoxina A (**1**)¹³.

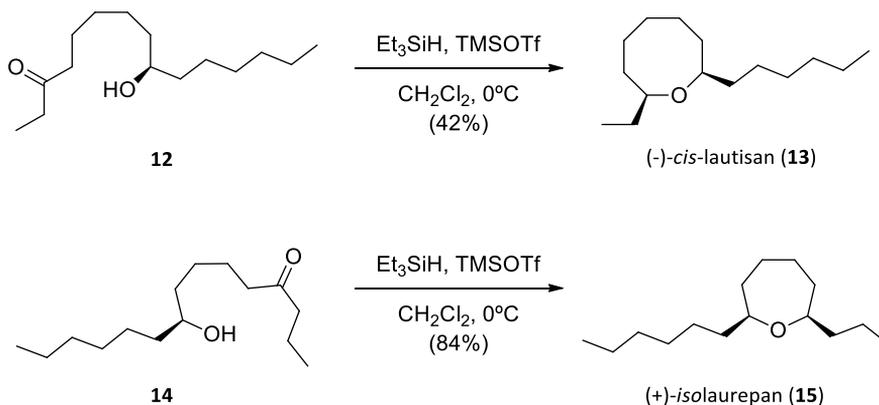
Más tarde, *Kumar* y su grupo aplicaron este método en la síntesis estereoselectiva de (-)-*cis*-lautisan (**13**), con anillo oxocánico, e (+)-isolaurepan (**15**), con anillo oxepánico¹⁴. Observaron que el rendimiento en la formación del anillo oxocánico fue mucho menor que el del derivado con anillo oxepánico, debido a su menor estabilidad.

¹¹ Kleinke, A. S.; Webb, D.; Jamison, T. F., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6999.

¹² a) Liebman, J. F.; Greenberg, A., *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 311; b) Illuminati, G.; Mandolini, L., *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95.

¹³ Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10227.

¹⁴ Tripathi, D.; Pandey, K. S.; Kumar, P., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2226.



Esquema 1.4. Síntesis de (-)-*cis*-lautisan (**13**) e (+)-*isolaurepan* (**15**) mediante ciclación reductiva de una hidroxicetona (Kumar *et al.*, 2009).

3.1.2. Apertura de epóxidos.

Debido a su versatilidad química, los epóxidos han sido muy utilizados en la construcción de éteres cíclicos de 5 y 6 miembros, vía adecuada apertura nucleófila intramolecular de un epoxialcohol lineal. Sin embargo, la construcción de éteres cíclicos superiores mediante este mecanismo presenta limitaciones, aunque se ha empleado para la síntesis de algunos productos naturales que poseen un éter cíclico de ocho miembros.

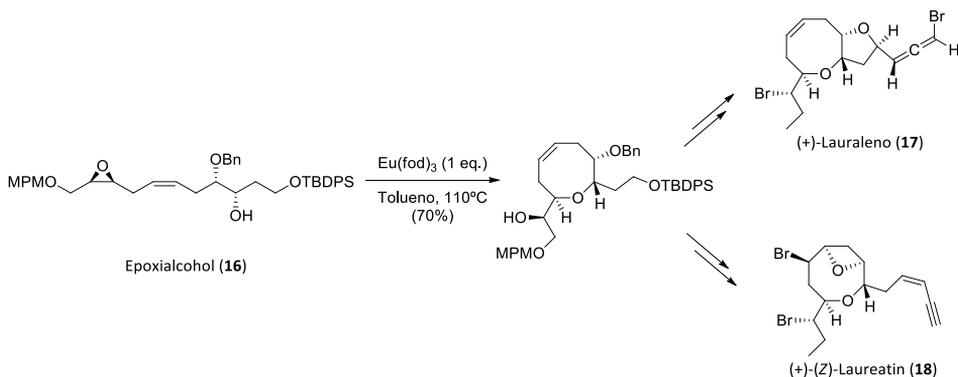
El grupo de *Suzuki* ha investigado ampliamente la apertura de epóxidos mediante catálisis con distintos ácidos de Lewis, concluyendo que el empleo del sistema $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ es el más efectivo para la formación de anillos oxepánicos¹⁵. Sin embargo, para la síntesis de anillos superiores, tan sólo es efectivo el empleo de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, aunque en ocasiones da lugar a la formación de mezclas de productos¹⁶. El grupo de *Suzuki* aplicó este método a la síntesis de los metabolitos tipo laurexanos (+)-lauraleno (**17**)¹⁷ y (+)-*Z*-laureatin (**18**)¹⁸.

¹⁵ a) Matsumura, R.; Suzuki, T.; Sato, K.; Inotsume, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Kamat, V. P.; Ando, M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7697; b) Matsumura, R.; Suzuki, T.; Sato, K.; Oku, K.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M.; Kamat, V. P., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7701.

¹⁶ Saitoh, T.; Suzuki, T.; Onodera, N.; Sekiguchi, H.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2709.

¹⁷ Saitoh, T.; Suzuki, T.; Sugimoto, M.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3175.

¹⁸ Sugimoto, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1109.



Esquema 1.5. Síntesis de (+)-lauraleno (17) y (+)-(-Z)-laureatin (18) mediante ciclación intramolecular de un epoxialcohol (Suzuki *et al.*, 2003 y 2007).

3.2. Síntesis mediante formación de enlace C-C.

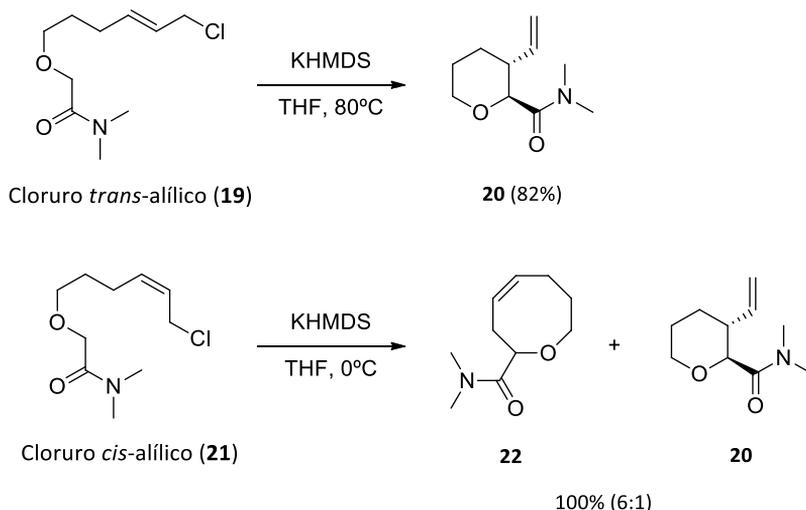
3.2.1. Alquilación mediante anión enolato.

No se han descrito ciclaciones vía enolato efectivas en la síntesis de éteres oxocénicos. Sin embargo, el grupo de Kim obtuvo inesperadamente el anillo oxocénico via enolato de amida¹⁹. En su investigación para la formación de tetrahidropiranos a partir de la ciclación de amidas de cloruros *trans*-alílicos mediante un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2'$, observaron que, mientras que el isómero *trans*-alílico (19) llevó al compuesto tetrahidrofuránico esperado 20, el isómero *cis*-alílico (21) dio lugar, además, al compuesto oxocénico 22, producto de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$.

Kim aplicó este método a la síntesis regio y estereoselectivas de productos naturales de la familia de los lauroxanos²⁰.

¹⁹ Kim, H.; Choi, W. J.; Jung, J.; Kim, S.; Kim, D., *J Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10238.

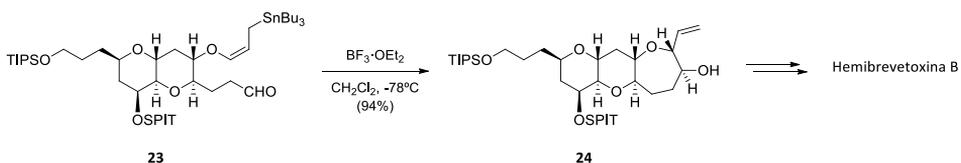
²⁰a) Baek, S.; Jo, H.; Kim, H.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 75; b) Kim, H.; Lee, H.; Lee, D.; Kim, S.; Kim, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2269; c) Kim, B.; Lee, M.; Kim, M. J.; Lee, H.; Kim, S.; Kim, D.; Koh, M.; Park, S. B.; Shin, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16807.



Esquema 1.6. Formación de anillo oxocénico a partir de amidas de cloruros *cis*-alílicos (**21**) (Kim et al, 2003).

3.2.2. Ciclación mediada por metales.

La ciclación mediante adición nucleófila de un alilestannano a un aldehído en una cadena líneal ha sido ampliamente estudiada, pero tiene un empleo limitado en la síntesis de éteres cíclicos superiores. Yamamoto aplicó este método para la síntesis del anillo oxepánico de la hemibrevetoxina B a partir del alilestannano **23**²¹.

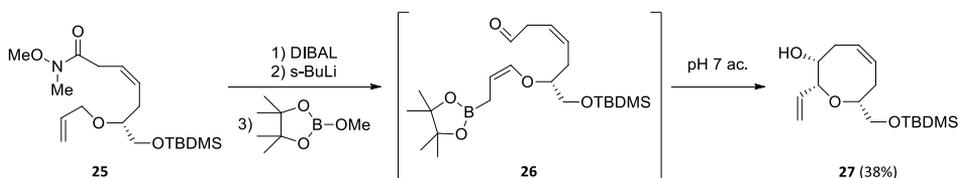


Esquema 1.7. Ciclación mediante condensación alilestannano-aldehído en la síntesis de Hemibrevetoxina B (Yamamoto et al, 1995).

Hoffmann y su grupo estudiaron en profundidad la formación de anillos oxocánicos mediante el uso de alilestannanos, comprobando que su rendimiento era mucho menor que

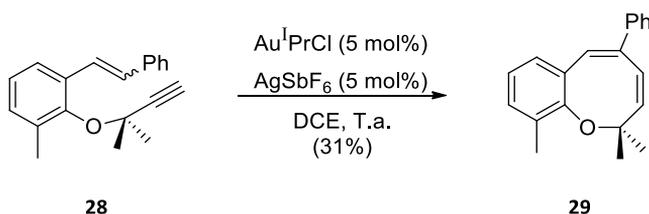
²¹ Kadota, I.; Jung-Youl, P.; Koumura, N.; Pollaud, G.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5777.

en la formación de anillos oxepánicos. Propusieron el empleo del alilboronato **26** en vez de un alilestannano para formar el anillo oxocénico en una aproximación complicada hacia (+)-laurecín (**2**), pero su rendimiento fue también bajo²².



Esquema 1.8. Formación de anillo oxocénico por condensación del alilboronato-aldehído **26** en la aproximación hacia (+)-laurecín (**2**) (Hoffmann *et al*, 1997).

En 2011, Wittstein y su grupo estudiaron la formación de anillos oxocénicos a partir de 1,7-eninos (**28**) utilizando un catalizador de oro (I), para su posible aplicación en la síntesis de compuestos como helianano (**5**)²³, aunque también con bajo rendimiento.



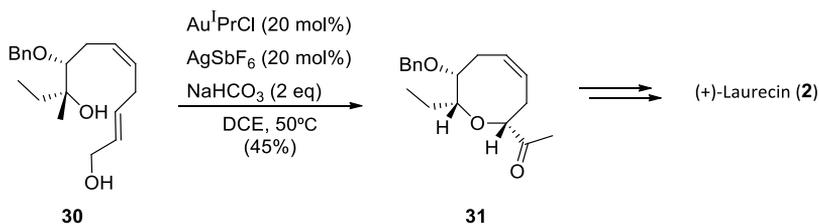
Esquema 1.9. Formación de anillo oxocénico mediante catálisis de Au (I) (Wittstein *et al*, 2011).

Más tarde, el grupo de Hong aplicó y optimizó el uso de este catalizador de oro (I) en la síntesis de (+)-laurecín (**2**) a partir de alcoholes ω-hidroxiállicos (**31**) mediante una alcoxilación-deshidratación, aunque tan solo obtuvieron un rendimiento máximo del 45%²⁴.

²² Krüger, J.; Hoffmann, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7499.

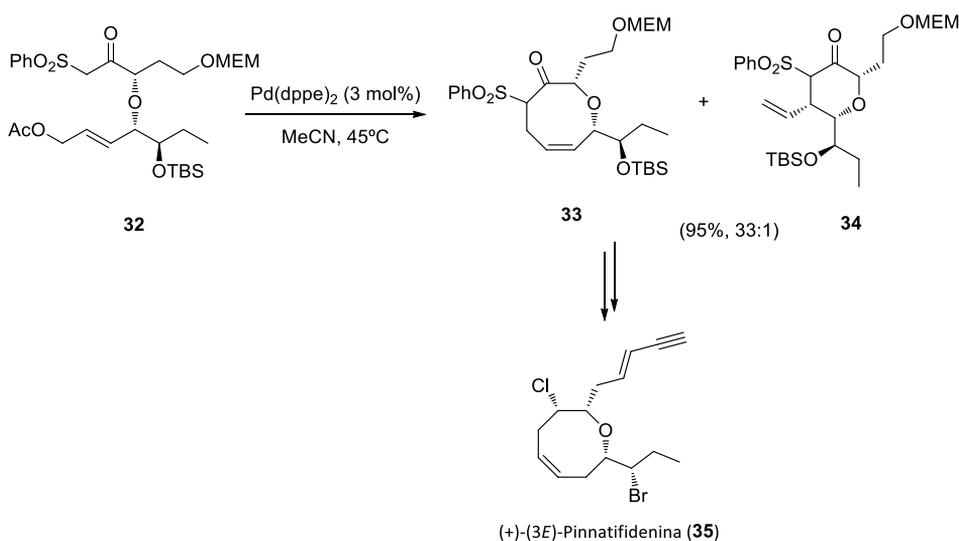
²³ Wittstein, K.; Kumar, K.; Waldmann, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9076.

²⁴ Lanier, M. L.; Park, H.; Mukherjee, P.; Timmerman, J. C.; Ribeiro, A. A.; Widenhoefer, R. A.; Hong, J., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 7180.



Esquema 1.10. Formación de anillo oxocénico mediante catálisis de Au (I) (Hong *et al*, 2017).

Por otro lado, *Shu* y sus colaboradores aplicaron una reacción de endociclación de una cetosulfona con un acetato alílico catalizada con Pd(0) a la síntesis de varios metabolitos de la familia de los laurexanos: (+) y (-)-lautisan²⁵, (+)-intriceno²⁶ y (+)-(3*E*)-pinnatifidenina (35)²⁷. Aunque consiguieron obtener buenos rendimientos, la formación del producto tetrahidropiránico 34 procedente de la *exo*-ciclación siempre está presente.



Esquema 1.11. Formación de anillo oxocénico mediante catálisis de Pd (0) en la síntesis de la (+)-(3*E*)-pinnatifidenina (35) (Shu *et al*, 2018).

²⁵ Suh, Y.; Koo, B.; Kim, E.; Choi, N, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2089.

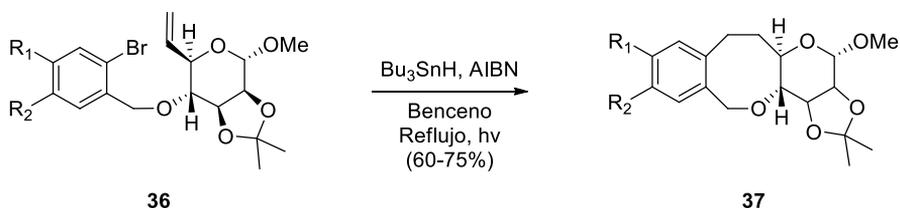
²⁶ Ahn, J.; Lim, C.; Yun, H.; Kim, H. S.; Kwon, S.; Lee, J.; Lee, S.; An, H.; Park, H.; Suh, Y., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 6642.

²⁷ Kim, H. S.; Kim, T.; Ahn, J.; Yun, H.; Lim, C.; Jang, J.; Sim, J.; An, H.; Surh, Y., Lee, J.; Suh, Y., *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 1997.

3.2.3. Ciclación radicalaria.

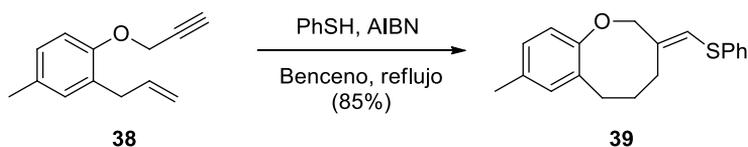
La ciclación mediante la formación radicalaria de enlaces C-C es una técnica muy empleada para la construcción de anillos de 5 o 6 miembros, y raramente utilizada para construir anillos superiores.

La mayoría de estas ciclaciones se llevan a cabo utilizando radicales libres de estaño. *Chattopadhyay* y sus colaboradores utilizaron un hidruro de tri-*tert*-butil estaño para la formación del anillo oxocánico a partir del derivado de la manosa **36**²⁸.



Esquema 1.12. Ciclación radicalaria mediante hidruro de tri-*tert*-butil estaño (*Chattopadhyay*, 2002).

Otro ejemplo de ciclación radicalaria lo llevaron a cabo *Majumdar* y su grupo, quienes formaron el esqueleto característico de la familia de los heliananos a través de la ciclación radicalaria de 1,8-eninos (**38**) mediada por tiofenol²⁹.



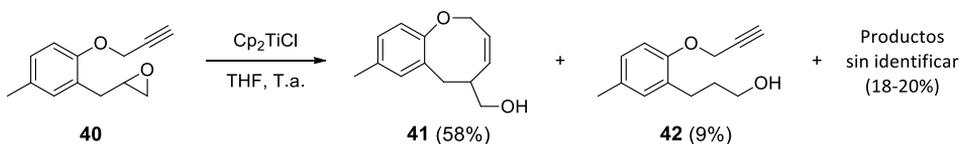
Esquema 1.13. Ciclación radicalaria de 1,8-eninos mediada por tiofenol (*Majumdar et al.* 2008).

²⁸ Nandi, A.; Chattopadhyay, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5977.

²⁹ a) Majumdar, K. C.; Maji, P. K.; Debnath, P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 9124; b) Majumdar, K. C.; Ray, K.; Debnath, P.; Maji, P. K.; Kundu, N., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5597.

3.2.4. Ciclación mediante apertura homolítica de epóxidos.

Los epóxidos pueden proporcionar radicales funcionalizados mediante apertura regioselectiva, usando cloruro de titanoceno (III)³⁰. Este método fue desarrollado por Roy y Mandal, consiguiendo también la formación de anillos oxocénicos como el compuesto **41** mediante una 8-*endo* ciclación del epóxido **40**, aunque con rendimientos moderados y obteniendo mezcla de compuestos, algunos sin identificar³¹. Unos pocos meses antes, ya se había descrito este método para la obtención de anillos oxepánicos mediante 7-*endo* ciclación³².



Esquema 1.14. Ciclación radicalaria de epóxidos (Roy y Mandal, 2006).

3.3. Síntesis de oxocenos a partir de lactonas.

A pesar de que los métodos para la formación de lactonas de más de 6 miembros³³ son numerosos, no es una vía preferida para obtener macroanillos dado que la reacción de reducción del grupo carbonilo puede provocar en muchos casos la apertura del anillo. Además, este inconveniente añade pasos a la ruta sintética. Aun así, algunos autores han utilizado lactonas como intermedios en la síntesis de metabolitos con anillos oxocánicos.

En 1984, Schreiber y Kelly aplicaron la expansión del anillo de lactonas a la síntesis del ciclo oxocénico del esqueleto de los laurexanos mediante la inserción de un grupo acetileno en una lactona hexacíclica³⁴. Proponen la formación del anillo oxocénico a través de la apertura

³⁰ a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 986; b) Mandal, P. K.; Maiti, G.; Roy, S. C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2829.

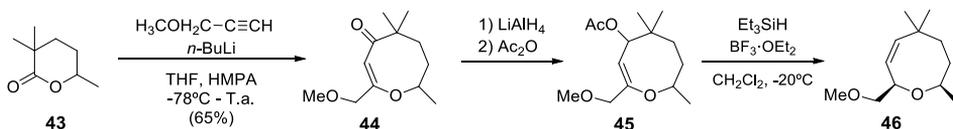
³¹ Mandal, S. K.; Roy, S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1599.

³² Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuek, E.; Cárdenas, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14911.

³³ a) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 911; b) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Longo, L. S., *Jr. Synthesis*, **2007**, *21*, 3261; c) Shiina, I., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 239; d) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo, L. S., *Jr. Quim. Nova*, **2008**, *31*, 885.

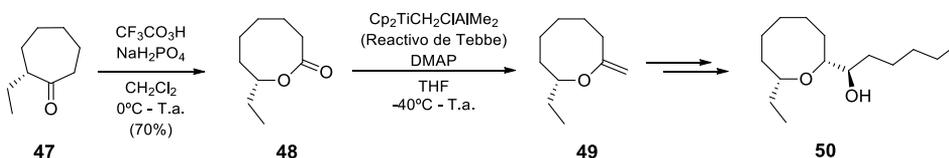
³⁴ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1757.

del producto de adición hemiacetal, producto de adición, seguido de una adición intramolecular endocíclica conjugada, resultando una cetona acetilénica. La reducción de la oxocenona (**44**) formada, da lugar al correspondiente éter alílico (**46**).



Esquema 1.15. Formación de anillo oxocénico mediante expansión de anillo de lactonas hexacíclicas (Schreiber y Kelly, 1994).

En 1988, *Holmes y Clark* aplicaron la formación de octalactonas (**48**), preparadas mediante reacción de Baeyer-Villiger de cicloheptanonas (**47**), para aproximarse a la síntesis del metabolito laurecín (**2**)³⁵.



Esquema 1.16. Formación de octalactona mediante reacción Baeyer-Villiger en la aproximación hacia laurecín (**2**) (Holmes y Clark, 1988).

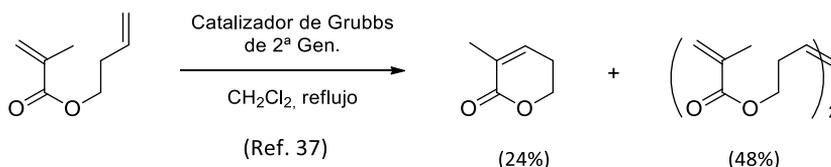
3.4. Síntesis de oxocenos mediante metátesis olefínica.

En la actualidad, la reacción de metátesis es la metodología más utilizada en la formación de éteres cíclicos de tamaño medio en síntesis de productos naturales. Esto se debe a que es compatible con la presencia de numerosos grupos funcionales, a su sencillez y los buenos rendimientos que presenta. Sin embargo, también son muchos los factores que influyen en su viabilidad para el empleo en ciclaciones estéricamente impedidas o electrónicamente

³⁵ Clark, J. S.; Holmes, A. B., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4333.

desfavorables (enlaces de hidrógeno, orientación espacial de las olefinas, efecto Thorpe-Ingold, naturaleza de grupos funcionales)³⁶.

En el caso de ciclaciones desfavorables, puede observarse incluso una competencia entre la reacción de metátesis de cierre de anillo y la reacción de metátesis cruzada intermolecular, dando lugar a la formación de dímeros³⁷:



Esquema 1.17. Competencia entre ciclación por metátesis y metátesis cruzada (D'Annibale y Ciaralli, 2007).

La reacción de metátesis se lleva a cabo mediante catalizadores basados en metales de transición. Los más utilizados hoy en día son los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación, basados en rutenio, ya que son estables al aire y reaccionan preferentemente con las olefinas, lo que los hace compatibles con una gran variedad de grupos funcionales³⁸.

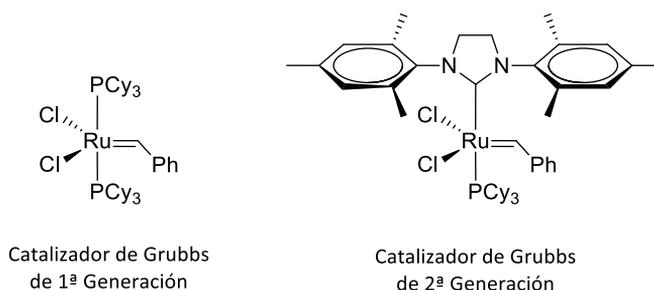


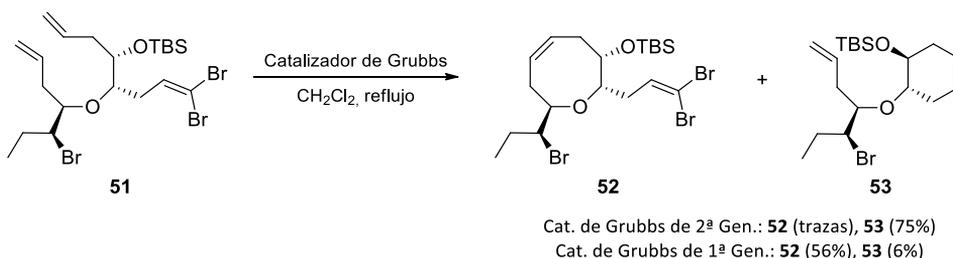
Figura 1.4. Catalizadores de Grubbs utilizados en metátesis.

³⁶ Lecourt, C.; Dhambri, S.; Allievi, L.; Sanogo, Y.; Zeghib, N.; Ben Othman, R.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J., *Nat. Prod. Rep.*, **2018**, 35, 105.

³⁷ D'Annibale, A.; Ciaralli, L., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6067.

³⁸ Trnka, T. M.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 18.

Cuando se presentan distintas opciones de ciclación por metátesis en la misma molécula, la elección del catalizador adecuado también es importante. *Murai* y su grupo estudiaron el uso de distintos catalizadores durante la síntesis del laurexano prelauratín³⁹. Comprobaron que el uso del catalizador de Grubbs de 2ª generación, más activo, daba lugar a la formación del anillo de ciclohexeno en el compuesto **53**, y tan solo una cantidad muy minoritaria del compuesto oxocénico esperado (**52**). Sin embargo, el uso del catalizador de Grubbs de 1ª generación, menos activo, conducía mayoritariamente al oxoceno objetivo (**52**).



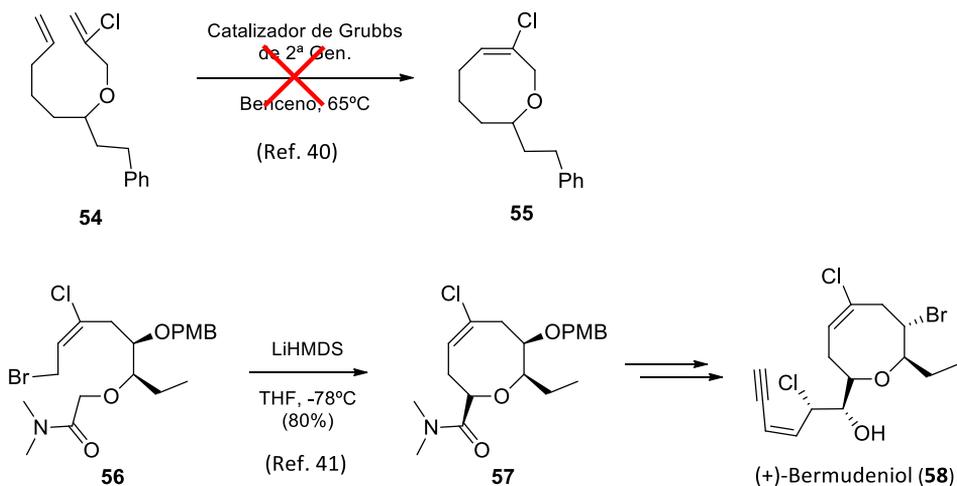
Esquema 1.18. Competencia entre distintas ciclaciones por metátesis intramoleculares (*Murai et al.*, 2002).

Por otro lado, *Weinreb* y *Chao* comprobaron que la presencia de halógenos como sustituyentes del doble enlace (**54**) dificulta la ciclación mediante metátesis, impidiendo la formación de anillos de más de 7 miembros como el compuesto **55**⁴⁰. Uno de estos casos es la síntesis de (+)-bermudeninol (**58**) llevada a cabo por el grupo de *Kim* en 2014, que ofrece la ciclación vía enolato de amida (**56**, **57**), ya descrita, como alternativa⁴¹.

³⁹ Fujiwara, K.; Souma, S.; Mishima, H.; Murai, A., *Synlett*, **2002**, 9, 1493.

⁴⁰ Chao, W.; Weinreb, S. M., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2505.

⁴¹ Kim, G.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 272.

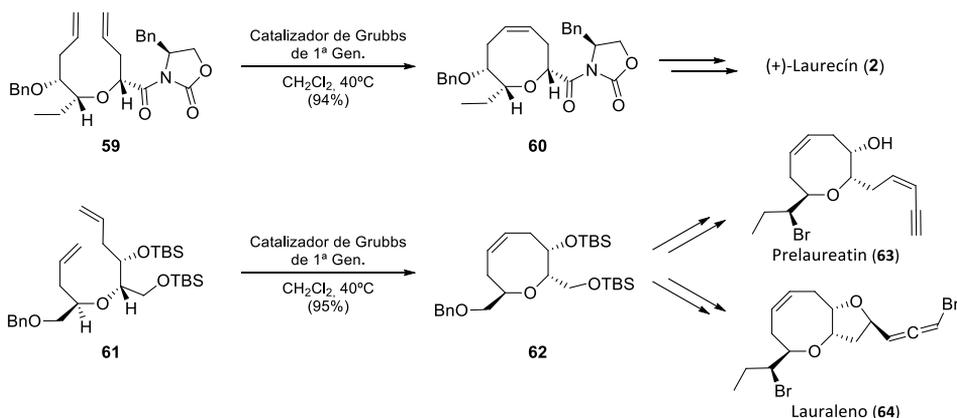


Esquema 1.19. Limitaciones de la ciclación por metátesis hacia anillos oxocénicos (Weinreb y Chao (2003) y Kim *et al.* (2014)).

Estas limitaciones hacen que no todos los anillos oxocénicos puedan formarse mediante metátesis. Como se ha visto, su estructura y la presencia de algunos grupos funcionales influyen en el proceso. Teniendo estos factores en cuenta, hay numerosos ejemplos en los que se aplica con éxito este método para la formación de anillos oxocénicos en síntesis de productos naturales⁴².

Uno de los primeros grupos en llevar a cabo la síntesis de varios laurexanos utilizando la ciclación por metátesis fueron *Crimmins* y sus colaboradores^{42a,c}. En todos los casos obtuvieron altos rendimientos.

⁴² a) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A., *Org. Lett.*, **1999**, *12*, 2029; b) Edwars, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4267; c) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5473; d) Buszek, K. R.; Sato, N.; Jeon, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 181; e) Kadota, I.; Uyehara, H.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7361; f) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 20178; g) Kim, B.; Sohn, T.; Kim, D.; Pato, R. S., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 2634.



Esquema 1.20. Síntesis de laurexanos mediante ciclación por metátesis (Crimmins *et al.*, 1999 y 2000).

4. Síntesis de terpenos oxocánicos y oxocénicos.

A pesar de las interesantes actividades biológicas mostradas por este tipo de compuestos y su peculiar estructura, las síntesis publicadas son poco numerosas y la mayoría de ellas están centradas en la síntesis de la familia de heliananos⁴³.

En el año 2000, el grupo de *Shishido* desarrolló la primera síntesis total enantioselectiva hacia estos sesquiterpenos benzoxacíclicos⁴⁴. Hasta la fecha, sólo habían sido descritas síntesis racémicas⁴⁵. La síntesis total desarrollada, partía de los sintones **65** y **66** para obtener el compuesto objetivo a través de la ciclación intramolecular en medio básico del epóxido fenólico con la configuración absoluta adecuada **68**. En este primer estudio, obtuvieron (+)-heliannuol A (**70**), enantiómero sintético del producto natural (-)-heliannuol A (**6**), junto con heliannuol D (**69**).

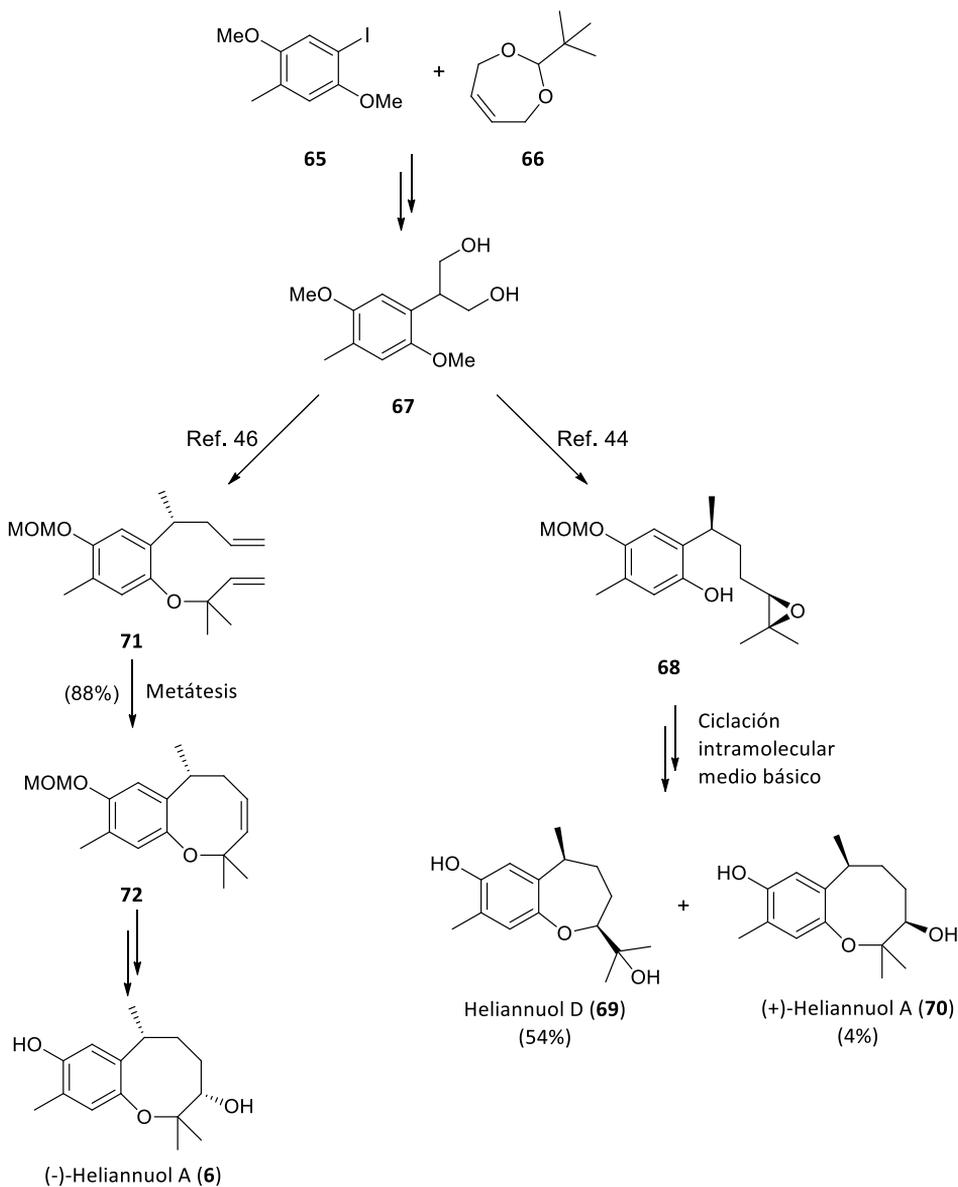
En 2003, el mismo grupo desarrolló la síntesis total hacia el enantiómero natural, (-)-heliannuol A (**6**)⁴⁶. A diferencia de la estrategia utilizada en su anterior estudio, la formación del anillo oxocánico la realizaron mediante metátesis del dialqueno intermedio **71**, dando un único compuesto **72**, que tras su adecuada epoxidación y posterior reducción dio como resultado el producto objetivo **6**.

⁴³ Sarkar, D.; Ghosh, M. K., *Curr. Org. Chem.*, **2018**, *22*, 18.

⁴⁴ Shishido, K.; Takabatake, K.; Nishi, I.; Shindo, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1807.

⁴⁵ a) Grimm, E. L.; Levac, S.; Trimble, A, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6847. b) Vyvyan, J. R.; Looper, R. E., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1151.

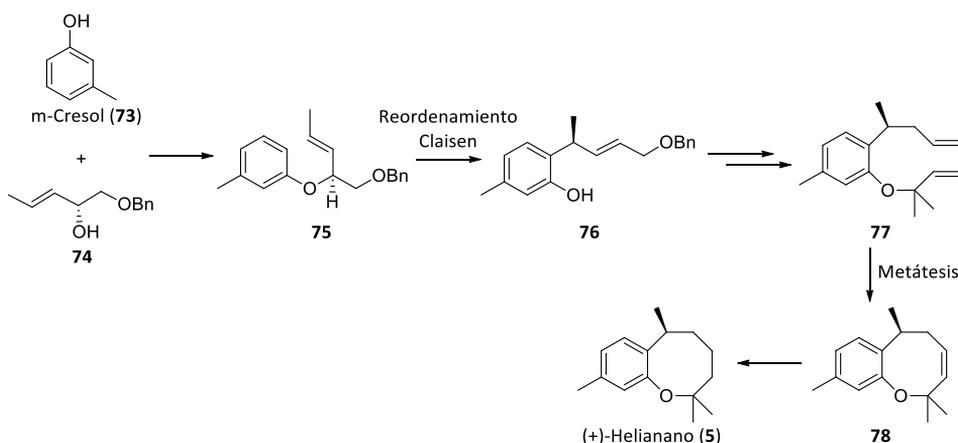
⁴⁶ Shishido, K.; Kishuku, H.; Shindo, M., *Chem. Comm.*, **2003**, 350.



Esquema 1.21. Primeras síntesis totales enantioselectivas de Heliannuol A (**6**, **70**) y D (**69**) (*Shishido et al.*, 2000, 2003).

A la vista del buen resultado obtenido en la síntesis de **(-)-heliannuol A (6)** mediante metátesis, en 2011 el grupo de *Shishido* empleó la misma estrategia para la primera síntesis

total enantioselectiva de (+)-helianano (**5**)⁴⁷. Hasta la fecha tan sólo se habían descrito síntesis totales de mezclas racémicas de este compuesto⁴⁸. En esta ocasión, el éter **75**, preparado a partir de *m*-cresol (**73**) y el alcohol **74**, se sometió a un reordenamiento de Claisen, proporcionando el alcohol **76**. Este alcohol se utilizó como producto de partida para la obtención del dieno **77** que, tras la formación del anillo mediante metátesis y reducción del doble enlace en **78**, dio lugar a (+)-helianano (**5**).



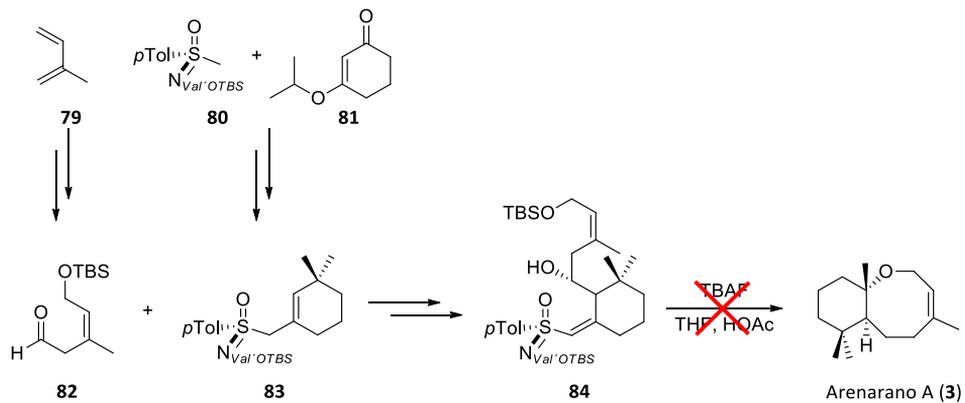
Esquema 1.22. Primera síntesis total enantioselectiva de (+)-helianano (Shishido *et al.*, 2011).

Respecto a los compuestos de la familia de los arenaranos, en 1999 Reggelin y sus colaboradores llevaron a cabo el único intento descrito de síntesis del arenarano A (**3**), pero sin éxito⁴⁹. Plantearon una síntesis total convergente, basada en el ataque del aldehído **82**, derivado del isopreno **79**, sobre la ciclohexilsulfoximina **83**. En la estrategia sintética planteada, alcanzaron el intermedio deseado **84**, formado mediante adición de Michael. A pesar de ello, la posterior ciclación de este intermedio, inducida por el ión flúor, no dio lugar al esqueleto bicíclico deseado.

⁴⁷ Shishido, K.; Soga, K.; Kanematsu, M.; Yoshida, M., *Synlett*, **2011**, *8*, 1171.

⁴⁸ a) Stefinovic, M.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2808. b) Sabui, S. K.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9653. c) Sen, P. K.; Biswas, B.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8741. d) Ghosh, S.; Tuhina, K.; Bhowmik, D. R.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 644. e) Saubi, S.; Ghosh, S.; Sarkar, D.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4683.

⁴⁹ Reggelin, M.; Gerlach, M.; Vogt, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, *49*, 1011.



Esquema 1.23. Síntesis fallida de arenarano A (**3**) (Reggelin et al., 1999).

OBJETIVOS

1. Objetivos.

En este primer capítulo se abordarán los siguientes objetivos:

- Síntesis de los arenaranos A (**3**) y B (**4**) a partir de productos naturales más accesibles.
- Determinación de la configuración absoluta de los arenaranos naturales aislados por comparación con los obtenidos mediante el proceso de síntesis.
- Síntesis del epóxido **111**, 3-desbromoderivado del producto natural **9**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Introducción.

Como se ha visto en los antecedentes bibliográficos, los arenaranos presentan interesantes actividades biológicas, pero la pequeña cantidad obtenida en el aislamiento a partir de sus fuentes naturales dificulta un estudio más profundo de su potencial biológico⁴. El desarrollo de una ruta sintética adecuada para la obtención de estos compuestos a partir de materia prima mucho más accesible y abundante, haría posible esta evaluación. Sin embargo, la única aproximación sintética hacia arenaranos descrita no llevó a los productos deseados debido a la dificultad en la formación del anillo oxocénico⁴⁹.

Con este fin, se ha planteado la obtención de los arenaranos A (**3**) y B (**4**) a partir de productos naturales más asequibles como α -ionona (**85**), (+)-esclareolida (**86**) o (-)-esclareol (**87**).

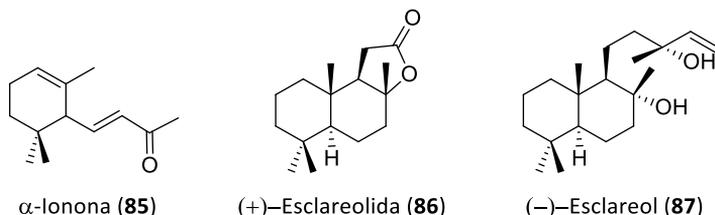
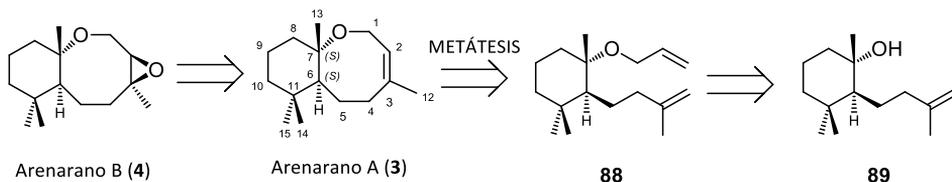


Figura 1.5. Posibles productos de partida para la síntesis de arenaranos.

Además, el uso de productos de partida con configuraciones absolutas conocidas permitirá conocer con certeza la estereoquímica de los compuestos obtenidos y, por tanto, de los naturales.

La ruta retrosintética propuesta presenta como etapa clave la formación del anillo oxocénico a través de una ciclación mediante metátesis intramolecular de olefinas. El dieno adecuado (**88**) para llevar a cabo la ciclación mediante metátesis procede del alcohol intermedio **89**, con la adecuada configuración en los carbonos 6 y 7 (*S*, *S*).



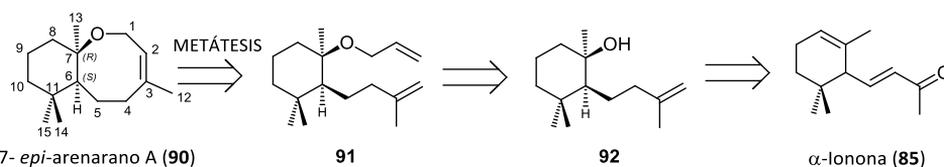
Esquema 1.24. Análisis retrosintético de los arenaranos A (**3**) y B (**4**) mediante metátesis.

La ciclación mediante metátesis es uno de los métodos más efectivos para la formación de anillos de ocho miembros. Sin embargo, como se ha visto en los antecedentes, tiene una gran dependencia estructural.

Por esta razón se comprobó la viabilidad y las condiciones de reacción de este procedimiento mediante el estudio previo con un modelo. Para ello, se utilizó como producto de partida la α -ionona (**85**), producto natural fácilmente accesible, y disponible comercialmente como mezcla racémica. En este estudio, además, se ha planteado como objetivo la síntesis del 7-*epi*-arenarano A (**90**), lo que ha permitido confirmar la configuración absoluta de los productos naturales aislados.

2. Estudio de la ciclación mediante metátesis. Síntesis del 7-*epi*-arenarano A (**90**).

El análisis retrosintético propuesto para el 7-*epi*-arenarano A (**90**) tiene como intermedio clave el alcohol **92** de configuración 6*S*, 7*R* (epímero del alcohol **89** (6*S*, 7*S*)), procedente de la α -ionona (**85**). Una vez conseguida la configuración deseada en los C-6 y C-7 del alcohol **92**, la reacción de metátesis del dieno **91** daría lugar al producto objetivo.



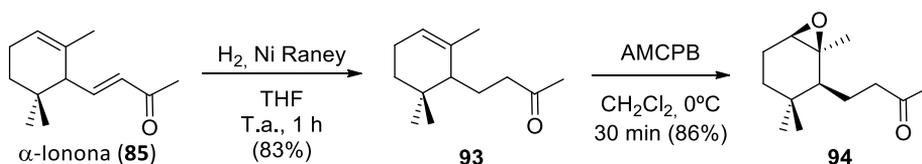
Esquema 1.25. Análisis retrosintético del 7-*epi*-arenarano A (**90**).

Los estudios de *Serra y Lissoni*, mostraron la transformación diastereoselectiva de la mezcla racémica de α -ionona (**85**) en *cis*-epoxi- β -dihidroionona (**109**)⁵⁰. Basándonos en este comportamiento químico de la α -ionona (**85**), se realizó la reducción quimioselectiva del doble enlace de la cadena lateral mediante H₂ en presencia de Ni-Raney, obteniendo la α -

⁵⁰ Serra, S.; Lissoni, V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2226.

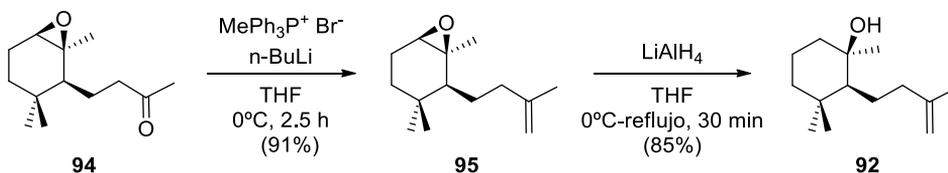
dihidroionona (**93**), cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los publicados para este compuesto por *Tang y Suga* en 1994⁵¹ y *Baker, Bošković y Lipshutz* en 2008⁵².

La posterior epoxidación con AMCPB del compuesto **93** se dio únicamente por una cara, obteniendo exclusivamente la *cis*-epoxi-β-dihidroionona (**94**) con un alto rendimiento. Los datos espectroscópicos del compuesto **94** coincidieron con los publicados por *Serra y Lissoni*⁵⁰.



Esquema 1.26. Síntesis de la *cis*-epoxi-β-dihidroionona (**94**) partir de la α-ionona (**85**) según *Serra y Lissoni* (2015).

La formación de la olefina **95** se realizó sometiendo a la *cis*-epoxi-dihidroionona (**94**) a una reacción de Wittig. El tratamiento posterior de esta olefina **95** con LiAlH_4 dio lugar al alcohol terciario **92**, con la configuración deseada (6*S*,7*R*).



Esquema 1.27. Síntesis del alcohol intermedio **92** a partir de la *cis*-epoxi-dihidroionona (**94**).

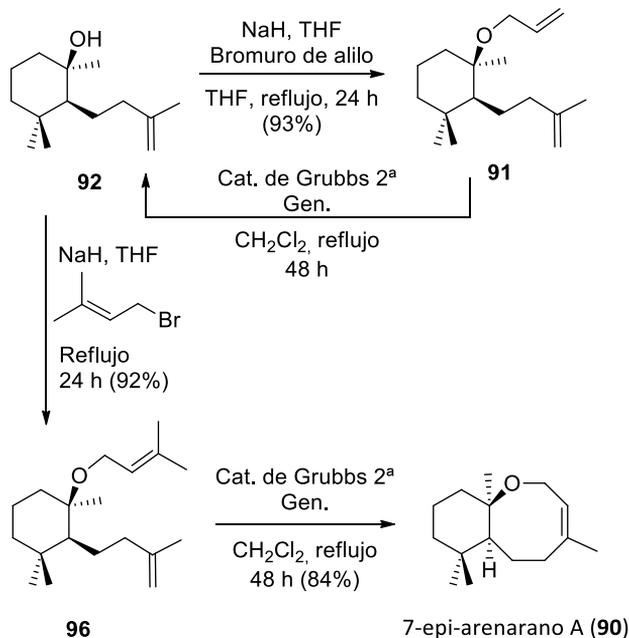
La formación del dieno **91** se llevó a cabo mediante reacción de Williamson del alcohol **92** con bromuro de alilo en medio básico. Sin embargo, el tratamiento de este dieno con el catalizador de Grubbs de segunda generación en condiciones anhidras dio como resultado el alcohol **92**.

Teniendo en cuenta los factores expuestos en los antecedentes que podrían afectar a la reacción de ciclación mediante metátesis, se optó por la síntesis del dieno **96** a partir del

⁵¹ Tang, Y. X.; Suga, T., *Phytochemistry*, **1994**, *37*, 737.

⁵² Baker, B. A.; Bošković, Z. V.; Lipshutz, B. H., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 289.

alcohol **92**, utilizando bromuro de 3,3-dimetilalilo, en lugar de bromuro de alilo. Finalmente, el tratamiento del dieno **96** con el catalizador de Grubbs de segunda generación, en condiciones idénticas a las del caso anterior, condujo al 7-*epi*-arenarano A (**90**) objetivo.



Esquema 1.28. Síntesis del 7-*epi*-arenarano A (**90**) mediante metátesis.

3. Síntesis de los arenarano A (**3**) y B (**4**).

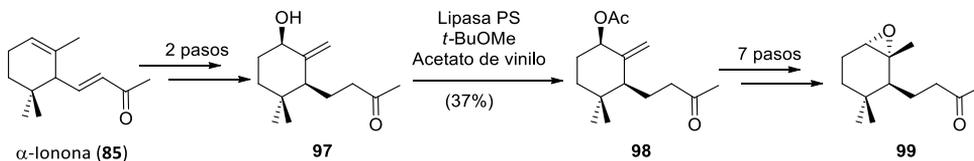
Una vez establecidos los requisitos estructurales de la ciclación mediante metátesis en este tipo de compuestos, se llevó a cabo la síntesis de los metabolitos objetivos.

Para ello, se evaluó la posibilidad de utilizar distintos materiales de partida para la síntesis del alcohol intermedio **89**.

3.1. Síntesis del alcohol **89** a partir de α -ionona (**85**).

La preparación del alcohol intermedio **89** a partir de α -ionona (**85**) podría realizarse mediante la síntesis del diastereoisómero de la epoxicetona **94**, con el epóxido en la cara α (**99**). Sin embargo, el estudio de *Serra y Lissoni* muestra una larga y compleja secuencia sintética hacia este diastereoisómero (**99**), incluyendo una reacción de acetilación mediado por

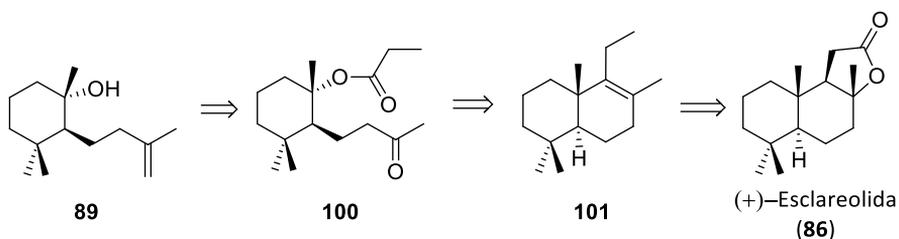
lipasas con bajo rendimiento⁵⁰. Esto descartó el uso de α -ionona (**85**) como producto de partida.



Esquema 1.29. Síntesis hacia la epoxicetona **99** descrita por *Serra y Lissoni* (2015).

3.2. Síntesis del alcohol **89** a partir de (+)-esclareolida (**86**).

El análisis retrosintético propuesto inicialmente para la preparación del alcohol **89** desde (+)-esclareolida (**86**) tendría como intermedio el cetoéster **100**, formado mediante oxidación de Baeyer-Villiger de la dicetona derivada del alqueno **101**, que se prepararía fácilmente a partir de la lactona de (+)-esclareolida (**86**).

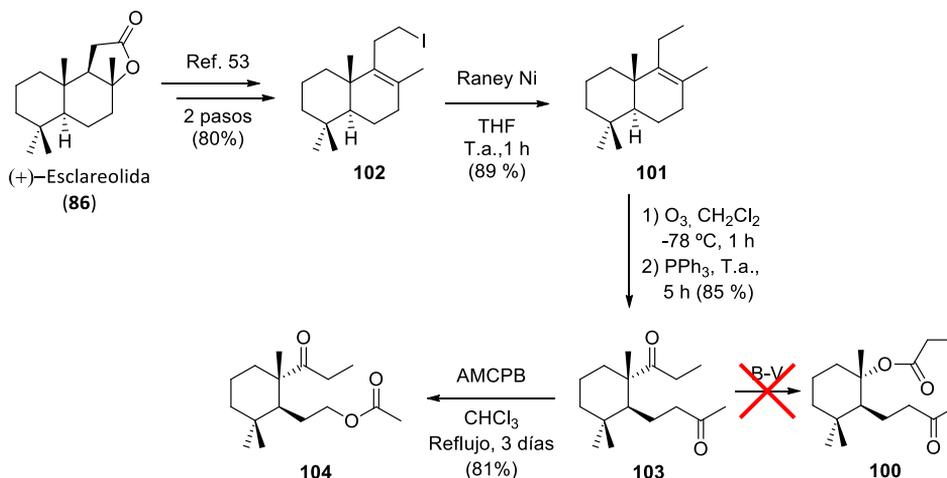


Esquema 1.30. Retrosíntesis propuesta para el alcohol **89** a partir de la (+)-esclareolida (**86**).

La síntesis del alqueno **101** se llevó a cabo mediante reducción con Ni-Raney del yoduro **102**, obtenido a partir de (+)-esclareolida (**86**) tras una secuencia de 2 pasos, ya descrita por nuestro grupo⁵³. Este alqueno **101** se convirtió en la dicetona **103** mediante ozonólisis; sin embargo, tras la oxidación Baeyer-Villiger de **103**, mediante tratamiento con AMCPB no se obtuvo el cetoéster **100** deseado. En su lugar se obtuvo el cetoéster **104**, probablemente

⁵³ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H., *Chem. Commun.*, **2009**, 592.

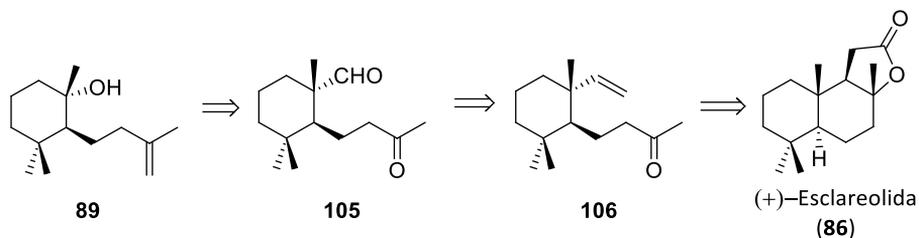
debido a las dificultades estéricas que ofrece la oxidación del grupo cetona en el carbono cuaternario de la dicetona **103**. Este resultado contrasta con el mostrado por las 1-decalonas relacionadas, más rígidas⁵⁴.



Esquema 1.31. Intento de preparación del cetoéster **100** a partir de (+)-esclareolida (**86**).

El uso del cetoéster **104** para la formación del alcohol **89**, aumentaría considerablemente los pasos en la síntesis hacia los arenaranos objetivos.

Dado que no se pudo completar la síntesis del alcohol intermedio **89** desde (+)-esclareolida (**86**) mediante la ruta sintética mostrada, se optó por una vía alternativa. El nuevo análisis retrosintético propuesto contempla la enona **106** como compuesto intermedio.

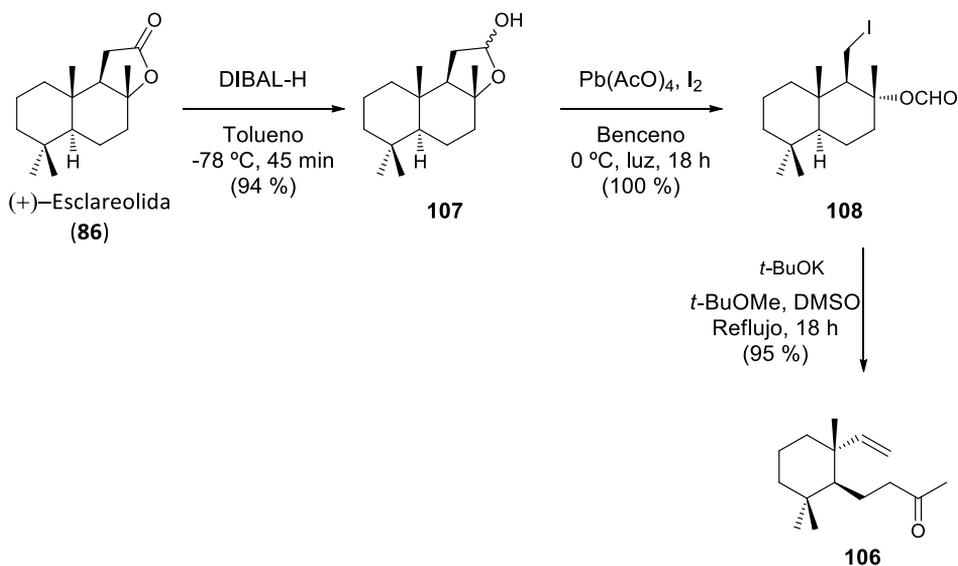


Esquema 1.32. Retrosíntesis alternativa para el alcohol **89** a partir de la (+)-esclareolida (**86**).

⁵⁴ Demnitz, F. W. J.; Freiberg, S.; Weber, H-P., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 887.

La síntesis de la enona **106** a partir de (+)-esclareolida (**86**) fue desarrollada en nuestro laboratorio, formando parte de la tesis doctoral de *Barranco* (2016)⁵⁵.

Esta síntesis consistió en la reducción de (+)-esclareolida (**86**) mediante DIBAL-H hasta el hemiacetal **107**, ya descrito en bibliografía⁵⁶. Dicho alcohol se transformó en el yodoformiato **108**, que se convirtió en la enona **106** mediante escisión de Grob; los datos espectroscópicos de ésta coinciden con los ya publicados para este compuesto⁵⁷.



Esquema 1.33. Síntesis de la enona **106** a partir de (+)-esclareolida (**86**).

En base a lo descrito en bibliografía⁵⁷, la ozonólisis de la enona **106** y posterior reacción de Baeyer-Villiger del aldehído **105** obtenido⁵⁸, añadiendo bicarbonato para evitar la hidrólisis del éster formado, dio lugar al formiato **109**. Los datos espectroscópicos de los compuestos **105** y **109** coincidieron con los descritos en bibliografía^{57,59}.

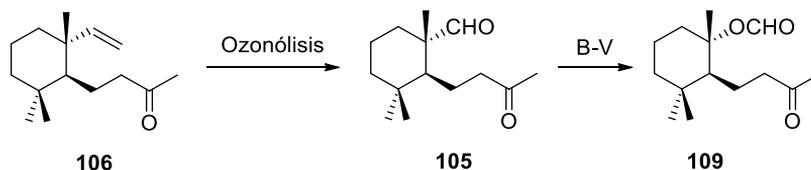
⁵⁵ Barranco Pérez, M. I., "Síntesis de compuestos bioactivos a partir de diterpenos labdánicos", *Tesis doctoral (UGR)*, **2016**.

⁵⁶ Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5584.

⁵⁷ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Coral Páiz, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9543.

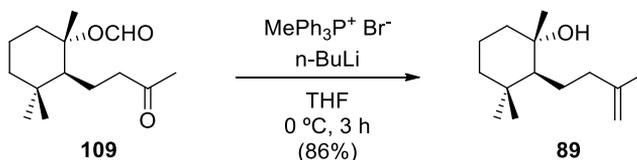
⁵⁸ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Menenes, R.; Aparicio, M., *Synlett*, **1999**, *6*, 713.

⁵⁹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; González Díaz, C., *Synlett*, **2000**, *11*, 1561.



Esquema 1.34. Síntesis del formiato **109** a partir de la enona **106**.

El alcohol intermedio **89** se obtuvo finalmente a partir del formiato **109**. En las condiciones de la reacción de Wittig se produjo la simultánea hidrólisis del éster.

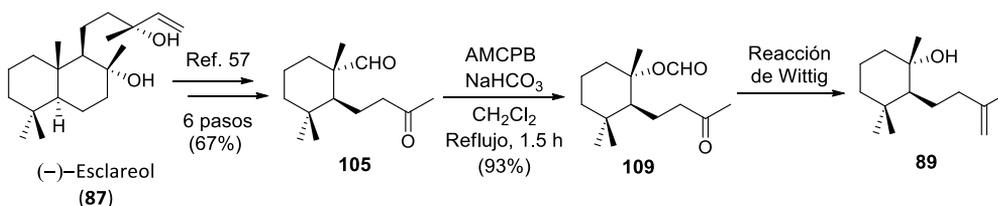


Esquema 1.35. Síntesis del alcohol intermedio **89** a partir del formiato **109** mediante reacción de Wittig.

3.3. Síntesis del alcohol **89** a partir de (-)-esclareol (**87**).

La síntesis del alcohol intermedio **89** a partir de (-)-esclareol (**87**) presenta intermedios comunes con la síntesis anterior, por lo que el análisis retrosintético propuesto sería similar.

La degradación de la cadena lateral de (-)-esclareol (**87**) y la formación del cetoaldehído **105** se realizaron utilizando un procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio⁵⁷. De nuevo, se obtuvo el formiato **109** mediante oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído **105** y, finalmente, el alcohol **89** mediante la reacción de Wittig ya descrita.



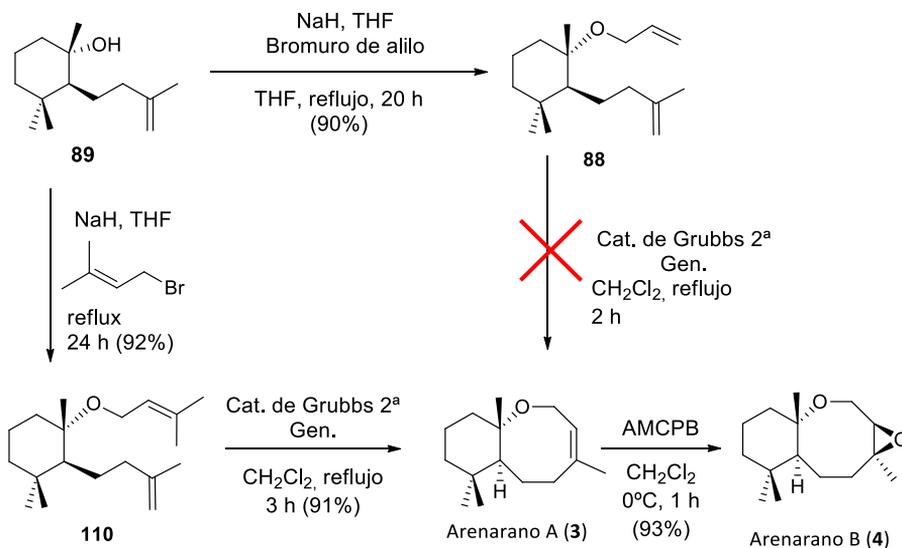
Esquema 1.36. Síntesis del alcohol intermedio **89** a partir de (-)-esclareol (**87**).

3.4. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4) a partir del alcohol 89.

La síntesis del arenarano A (3) se realizó siguiendo el procedimiento establecido para la formación del 7-*epi*-arenarano A (90).

En primer lugar, se comprobó si el dieno 88 era adecuado para la reacción de metátesis, pero mostró el mismo comportamiento que su epímero 91. Por ello, se sintetizó el dimetilalil éter 110, que experimenta la reacción de metátesis en mucho menos tiempo que su epímero (96) y con un excelente rendimiento, obteniéndose finalmente el arenarano A (3).

El arenarano B (4) se obtuvo fácilmente mediante epoxidación del arenarano A (3) sintetizado.



Esquema 1.37. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4) a partir del alcohol 89.

4. Análisis estructural de los arenaranos A (3) y B (4).

Como ya se mencionó en los antecedentes, la elucidación estructural de *Horton* y *Crews* para los arenaranos naturales aislados, basada en experimentos de RMN bidimensionales⁴, no permiten asegurar inequívocamente la unión interanular *trans* en este tipo de compuestos. Sin embargo, tras la preparación de ambos estereoisómeros, podríamos confirmar esta propuesta.

Los datos de RMN obtenidos para el arenarano A (3) sintetizado presentaron una excelente correlación con los mostrados por el compuesto natural, aislado por *Horton* y *Crews*

en 1995⁴. La comparación de los datos de RMN del arenarano A (**3**), natural y sintético, con los obtenidos para el 7-*epi*-arenarano A (**90**), con la unión interanular *cis*, fueron en cambio muy discordantes. Este hecho corroboró la unión interanular *trans* propuesta por *Horton y Crews* para el arenarano A (**3**) (tablas 1.1 y 1.2).

7- <i>epi</i> -Arenarano A (90) ^a	Arenarano A sintético (3) ^a	Arenarano A sintético (3) ^b	Arenarano A natural (3) ^b (ref. 4)
5.43 (t, J=6.9)	5.15 (br s)	5.07 (br s)	5.06 (br s)
3.96 (dd, J=7.0,13.8)	4.22 (dd, J=2.1,18.4)	4.11 (br s)	4.06 (br s)
3.76 (dd, J=6.9,13.8)	4.03 (d, J=18.4)	3.68 (ddd, J=19.5, 11.3)	3.67 (ddd, J=19.9,11.5, 1.3)
2.40-2.03 (m)	3.37 (m)	1.68 (m)	1.68 (m)
1.96 (ddd, J=3.1,13.1)	1.76 (ddd, J=4.5,12.7)	1.68 (s)	1.67 (s)
1.87 (m)	1.69 (s)	1.63 (m)	1.63 (m)
1.76 (ddd, J=3.3,13.4)	1.65 (m)		
1.71 (s)	1.61-1.58 (m)	1.62 (m)	1.62 (m)
1.45-1.40 (m)	1.55 (m)	1.52 (m)	1.51 (m)
1.34 (d, J=3.0)	1.51 (m)	1.35 (m)	1.34 (m)
1.20 (m)	1.46 (dt, J=3.0,13.5)	1.31 (m)	1.31 (m)
1.13 (s)	1.35-1.32 (m)	1.29 (s)	1.26 (s)
1.08 (dd, J=4.0,13.4)	1.25 (s)	1.25 (m)	1.25 (m)
1.03 (s)	1.16 (ddd, J=4.1,13.3)	0.86 (s)	0.85 (s)
0.89 (s)	0.91 (s)	0.78 (s)	0.79 (s)

Tabla 1.1. Señales de ¹H-RMN (δ (ppm)) correspondientes al 7-*epi*-arenarano A (**90**) y arenaranos A (**3**) natural y sintético (^aCD₃OD, ^bC₆D₆).

7- <i>epi</i> -Arenarano A (90) ^a	Arenarano A sintético (3) ^a	Arenarano A sintético (3) ^b	Arenarano A natural (3) ^b (ref. 4)
140.6 (C)	132.9 (C)	133.1 (C)	132.8 (C)
123.6 (CH)	123.3 (CH ₂)	124.7 (CH)	124.5 (CH)
77.4 (C)	80.2 (C)	79.5 (C)	79.3 (C)
56.4 (CH ₂)	61.1 (CH)	61.8 (CH ₂)	61.5 (CH ₂)
55.5 (CH)	45.4 (CH ₂)	46.1 (CH)	45.9 (CH)
42.8 (CH ₂)	41.9 (CH)	42.6 (CH ₂)	42.4 (CH ₂)
41.9 (CH ₂)	35.2 (CH ₃)	35.7 (CH ₂)	35.5 (CH ₂)
35.5 (CH ₂)	34.0 (C)	34.5 (C)	34.3 (C)
34.1 (C)	32.3(CH ₂)	33.4 (CH ₃)	33.1 (CH ₃)
31.4 (CH ₃)	28.9 (CH ₃)	29.7 (CH ₂)	29.5 (CH ₂)
25.2 (CH ₂)	25.0(CH ₂)	26.4 (CH ₃)	26.1 (CH ₃)
24.6 (CH ₃)	24.1 (CH ₃)	24.9 (CH ₂)	24.7 (CH ₂)
21.1 (CH ₃)	21.9 (CH ₂)	23.2 (CH ₃)	23.0 (CH ₃)
18.0 (CH ₂)	21.0 (CH ₂)	22.1 (CH ₃)	21.9 (CH ₃)
15.1 (CH ₃)	19.7 (CH ₃)	20.5 (CH ₂)	20.1 (CH ₂)

Tabla 1.2. Señales de ¹³C-RMN (δ (ppm)) correspondientes al 7-*epi*-arenarano A (90) y arenaranos A (3) natural y sintético (^aCD₃OD, ^bC₆D₆).

Por otro lado, se confirmó la configuración *Z* del enlace doble carbono-carbono presente en el arenarano A (3), debido al efecto NOE observado entre Me-12 (δ 1.68) y H-2 (δ 5.07).

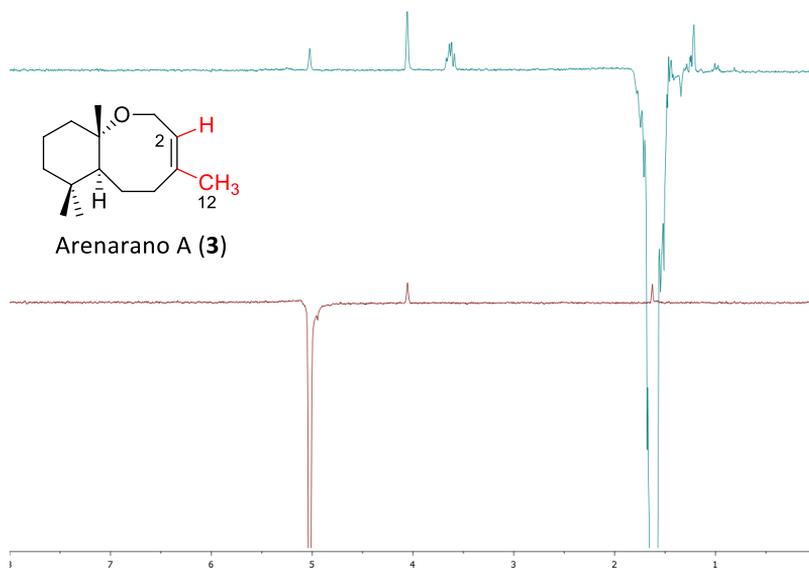


Figura 1.6. Efecto NOE observado en el arenarano A (3).

En cuanto a los datos de RMN del arenarano B (**4**) obtenido, mostraron una buena correlación en su mayoría. Sin embargo, se observaron ciertas discrepancias con los datos de RMN del producto natural proporcionados por *Horton y Crews* (tabla 1.3)⁴. La confirmación de la estructura se realizó mediante varios experimentos de RMN monodimensionales y bidimensionales (TOCSY, COSY, HSQC, HMBC y NOESY), que permitieron la asignación de las señales obtenidas en ¹H-RMN y ¹³C-RMN (tabla 1.4).

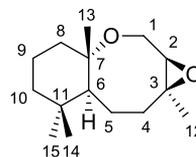
La disposición β del grupo epóxido fue confirmada mediante el efecto NOE observado entre H-2 (δ 2.79) y H-6 (δ 1.50).

¹ H-RMN Arenarano B sintético (4)	¹ H-RMN Arenarano B natural (4) (ref. 4)	¹³ C-RMN Arenarano B sintético (4)	¹³ C-RMN Arenarano B natural (4) (ref. 4)
4.02 (dd, J=17.6, 1.7)	4.02 (dd, J=15.6, 2.1)	80.0 (C)	80.0 (C)
3.90 (d, J=17.6)	3.89 (d, J=15.6)	64.1 (CH)	64.1 (CH)
2.79 (s)	2.79 (d, J=2.1)	60.8 (C)	60.8 (C)
2.42 (dt, J=13.4, 4.9)	2.41 (dt, J=13.5, 5.1)	58.1 (CH ₂)	58.2 (CH ₂)
1.86 (dt, J=13.2, 3.9)	1.86 (dt, J=13.5, 3.6)	44.7 (CH)	45.0 (CH)
1.67 (m)	1.67 (m)	42.2 (CH ₂)	42.4 (CH ₂)
1.58 (m)	1.58 (m)	35.9 ((CH ₂))	36.0 ((CH ₂))
1.50 (m)	1.50 (m)	34.7 (C)	35.5 (C)
1.45 (m)	1.45 (m)	33.2 (CH ₃)	33.3 (CH ₃)
1.40 (m), 1.21 (m)	1.40 (m), 1.21 (m)	31.8 (CH ₂)	32.7 (CH ₂)
1.35 (m)	1.35 (m)	22.9 (CH ₃)	23.0 (CH ₃)
1.29 (s)	1.21 (s)	22.5 (CH ₃)	22.6 (CH ₃)
1.16 (s)	1.16 (s)	22.0 (CH ₂)	22.1 (CH ₂)
0.98 (s)	0.97 (s)	21.5 (CH ₃)	21.9 (CH ₃)
0.85 (s)	0.84 (s)	19.9 (CH ₂)	20.0 (CH ₂)

Tabla 1.3. Señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) correspondientes a los arenaranos B (**4**) natural y sintético.

Posición	¹ H-RMN	¹³ C-RMN
1	4.03 (dd, J=15.9, 2.3) 3.90 (d, J=15.9)	58.2 (CH ₂)
2	2.79 (d, J=2.3)	64.2 (CH)
3		60.9 (C)
4	2.43 (ddd, J=13.4, 4.3, 4.3) 1.88 (ddd, J=13.4, 13.4, 4.3)	32.0 (CH ₂)
5	1.68 (tt, J=13.4, 4.3) 1.61 (tdd, J=13.4, 4.3, 4.3)	22.2 (CH ₂)
6	1.50 (dd, J=13.4, 4.3)	44.9 (CH)
7		80.2 (C)
8	1.72 (ddd, J=13.5, 3.8, 3.8) 1.33 (ddd, J=13.5, 13.5, 3.8)	36.1 (CH ₂)
9	1.55 (dp, J=13.5, 3.8) 1.45 (ddd, J=13.5, 3.8, 3.8)	20.0 (CH ₂)
10	1.39 (ddd, J=13.5, 3.8, 3.8) 1.19 (ddd, J=13.5, 13.5, 3.8)	42.4 (CH ₂)
11		34.8 (C)
12	1.30 (s)	23.1 (CH ₃)
13	1.16 (s)	22.7 (CH ₃)
14	0.85 (s)	21.7 (CH ₃)
15	0.98 (s)	33.4 (CH ₃)

Tabla 1.4. Asignación de señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) del arenarano B (**4**) sintético.



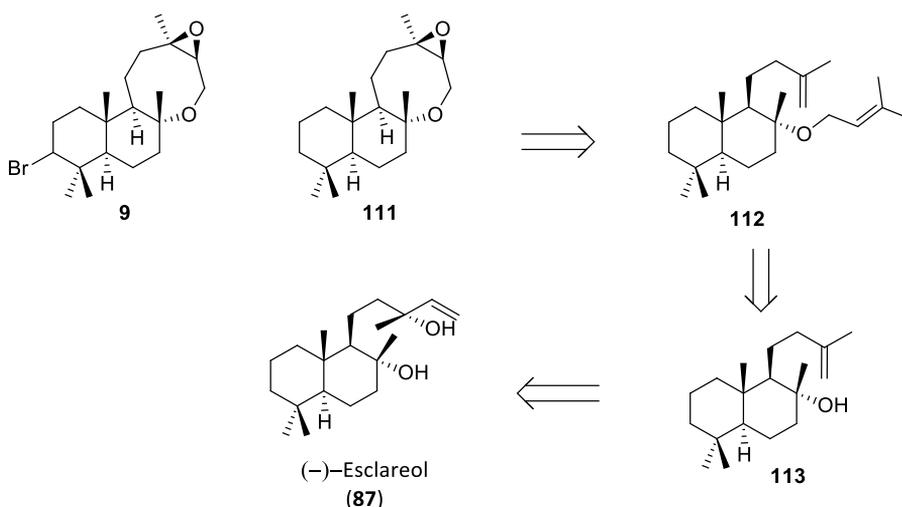
Arenarano B (**4**)

Con respecto a la configuración absoluta del arenarano A natural, se aprecia que la rotación óptica proporcionada por *Horton y Crews* ($[\alpha]_D^{25} = + 154.0$; c 0.01, CHCl₃) es muy diferente de la determinada en nuestro laboratorio para el arenarano A sintético (**3**) ($[\alpha]_D^{25} = - 32.1$; c 0.01, CHCl₃).

Sin embargo, la rotación óptica obtenida para el arenarano B sintético (**4**) ($[\alpha]_D^{25} = - 24.9$; c 0.23, CHCl₃) es muy similar a la que presenta el epóxido natural aislado ($[\alpha]_D^{25} = - 24.4$; c 0.2, CHCl₃), por lo que ambos deben poseer la misma configuración absoluta. Esto nos hace pensar que la rotación óptica asignada en la bibliografía para el arenarano A natural puede ser errónea, y que la configuración absoluta propuesta por *Horton y Crews* para este compuesto coincide con la del compuesto obtenido sintéticamente.

5. Síntesis del epóxido **111** (3-desbromoderivado del terpeno natural **9**).

Con intención de sintetizar el compuesto **111**, 3-desbromoderivado del terpeno natural **9**, se utilizó una estrategia similar a la aplicada para la síntesis de los arenaranos. Se utilizó como materia prima (-)-esclareol (**87**), proponiendo la siguiente retrosíntesis:



Esquema 1.38. Retrosíntesis propuesta para el epóxido **111** a partir de (-)-esclareol (**87**).

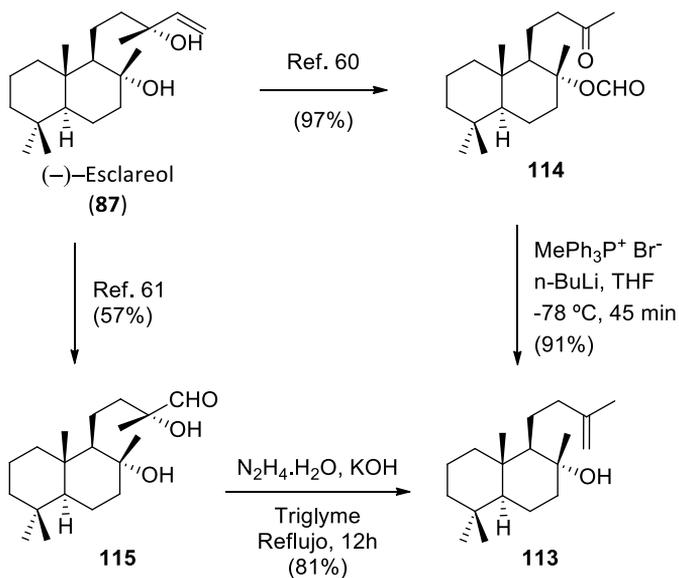
Los pasos clave para la preparación del epóxido **111** serían la ciclación mediante metátesis del dieno **112**, y la formación de éste a partir del alcohol **113**.

El alcohol **113** puede formarse mediante dos rutas alternativas, ambas desarrolladas en nuestro laboratorio y recogidas en bibliografía. La primera consiste en la metilación mediante reacción de Wittig del cetoéster **114**, obtenido a partir de (-)-esclareol (**89**) en un solo paso mediante tratamiento con el sistema $O_3-Pb(OAc)_4$ ⁶⁰.

Otra alternativa es la obtención del alcohol **113** a partir del aldehído **115**, obtenido previamente en nuestro laboratorio⁶¹. El aldehído **115**, sometido a condiciones de reacción de Wolf-Kishner, dio lugar al alcohol intermedio **113**. Esta transformación de un α -hidroxialdehído en alqueno no ha sido descrita hasta la fecha.

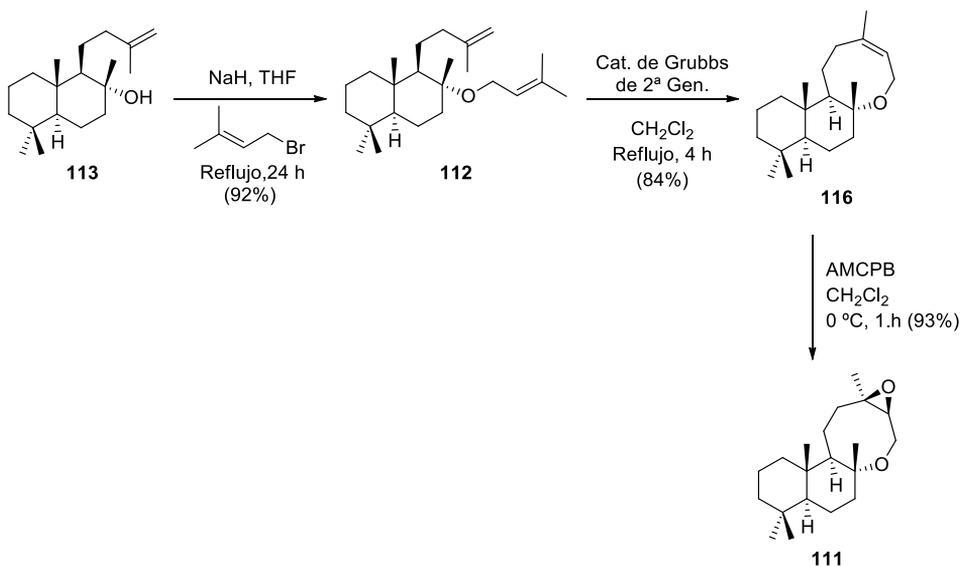
⁶⁰ Alvarez-Manzaneda, E.; Chaboun, R.; Alvarez, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Akhaouzan, A., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 606.

⁶¹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Arteaga, A. F., *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 3631.



Esquema 1.39. Síntesis del alcohol intermedio **113** a partir de (-)-esclareol (**87**).

La transformación del alcohol **113** en el dimetilalil éter **112** se realizó mediante reacción de Williamson en las mismas condiciones aplicadas anteriormente en los arenaranos. Finalmente, la ciclación mediante metátesis promovida por el catalizador de Grubbs de segunda generación dio lugar al compuesto oxocénico **116**. El epóxido oxocánico objetivo (**111**) se obtuvo mediante la epoxidación estereoselectiva con AMCPB a 0°C del compuesto oxocénico **116**.



Esquema 1.40. Síntesis del epóxido oxocánico **111** a partir del alcohol **113**.

Gracias al exhaustivo análisis de la estructura del diterpeno natural bromado **9** realizado por *Iliopoulou* y su grupo mediante RMN ⁹, podemos conocer las señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN correspondientes a las posiciones del anillo oxocánico epoxidado. La similitud entre los datos de RMN publicadas por *Iliopoulou* y su grupo del diterpeno natural bromado **9** para estas posiciones, y los mostrados por el compuesto **111** sintetizado (tabla 1.5), confirman la presencia de la misma estructura en el anillo oxocánico epoxidado en ambos compuestos.

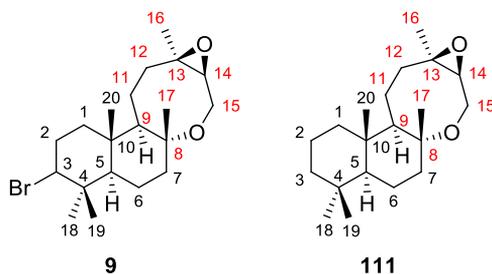


Figura 1.7. Posiciones del anillo oxocánico en los compuestos **9** (natural) y su 3-desbromoderivado **111**.

Posición	¹ H-RMN compuesto 111 sintético	¹ H-RMN diterpeno bromado 9 (ref. 9)	¹³ C-RMN compuesto 111 sintético	¹³ C-RMN diterpeno bromado 9 (ref. 9)
8	-	-	80.33 (C)	79.5 (C)
9	1.21 – 1.90 (m)	1.37 (m)	49.51 (CH)	48.1 (CH)
10	-	-	38.35 (C)	38.2(C)
11	1.21 – 1.90 (m)	1.57 (m)	20.82 (CH ₂)	20.7 (CH ₂)
12	2.44 (dd, J = 13.3, 5.5 Hz) 1.21 – 1.90 (m)	2.40 (ddd, J=13.1, 13.1, 6.8 Hz) 1.81 (m)	31.72 (CH ₂)	31.4 (CH ₂)
13	-	-	61.10 (C)	60.7 (C)
14	2.80 (d, J = 2.0 Hz)	2.78 (d, J = 1.8)	64.22 (CH)	63.8 (CH)
15	4.03 (dd, J = 15.8, 2.2 Hz) 3.89 (d, J = 15.8 Hz)	3.99 (dd, J = 15.7, 1.8 Hz) 3.88 (d, J = 15.7 Hz)	58.31 (CH ₂)	58.1 (CH ₂)
16	1.29 (s)	1.26 (s)	23.09 (CH ₃)	22.8 (CH ₃)
17	1.16 (s)	1.14 (s)	23.68 (CH ₃)	23.3 (CH ₃)

Tabla 1.5. Asignación de señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) para los compuestos **9** y **111**.

EXPERIMENTAL

1. Introducción.

1.1. Instrumentación.

Rotación óptica específica ($[\alpha]_D$). Los valores de rotación óptica se han obtenido empleando un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, con una lámpara de sodio como fuente (línea D, $\lambda = 589$ nm). Las células usadas son de 1 dm de longitud, utilizando CHCl_3 como disolvente. La concentración de las muestras se expresa en mg/mL.

Espectroscopia infrarroja (IR). Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer UATR Spectrum Two FTIR, aplicando el producto sobre un cristal de NaCl como una película líquida o en pastillas de KBr, según la muestra. Los valores recogidos de los espectros de IR se expresan en número de ondas ν (cm^{-1}), indicándose solamente las bandas de absorción más significativas.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de RMN se han registrado en un espectrómetro VARIAN DIRECT DRIVE 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C), utilizando TMS como referencia interna y CDCl_3 , CD_3OD o CD_3COCD_3 como disolventes. El CDCl_3 se trata con K_2CO_3 para eliminar las trazas de acidez. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

En los espectros de ^1H -RMN los desplazamientos químicos se referenciaron con la señal del CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, hept: heptete, dd: doble doblete, ddd: doble doble doblete, m: multiplete), utilizando “br” cuando la señal es ancha. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C -RMN se ajustaron respecto del pico central del CDCl_3 a ($\delta = 77.0$ ppm). Las señales se asignaron gracias a la utilización de los experimentos DEPT y la asignación de señales se realizó en correlación con los datos espectroscópicos de moléculas similares ya confirmados mediante experiencias bidimensionales. Las experiencias bidimensionales se realizaron en el espectrómetro de 500 MHz, utilizando las secuencias de pulsos HSQC, COSY y NOESY.

Espectrometría de masas (EM). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Fisons AUTOSPEC-Q VG-ANALYTICAL (HRMS), utilizando la espectrometría de masas por bombardeo atómico pesado (FAB), en la que se utilizaron matrices de tioglicerol o glicerol dopados en un 1% con NaI.

Puntos de fusión. Se determinan con un aparato Kofler hot stage.

1.2. Cromatografía.

Cromatografía en capa fina (CCF). Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.25 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y acetato de etilo en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

Cromatografía en columna de gel de sílice. Se utiliza gel de sílice MERCK 60 (230-400 mallas). La elución se realiza con mezclas de polaridad creciente de hexano (Hx) y acetato de etilo (AcOEt), siguiendo el curso del proceso cromatográfico mediante CCF y pesada de fracciones.

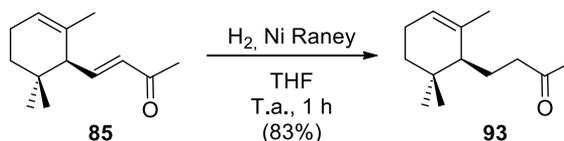
1.3. Disolventes.

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo en material de vidrio (matraces redondos, salvo que se indique lo contrario) secado en estufa a 110°C, bajo una atmósfera inerte de argón y usando disolventes anhidros. La purificación de los disolventes empleados en los trabajos de síntesis realizados se llevó a cabo según procedimientos descritos en la literatura⁶². Asimismo, se destilaron CH₂Cl₂ y MeOH sobre hidruro cálcico y THF, benceno y tolueno sobre sodio y benzofenona.

2. Procedimientos experimentales.

2.1. Síntesis del 7-*epi*-arenarano A (90).

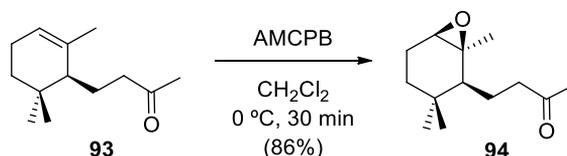
2.1.1. Reducción quimioselectiva de α -ionona (85).



⁶² Perrin, D. D.; Armarejo, W. L. F. Purification of Laboratory Chemical, Pergamon Press, 1988.

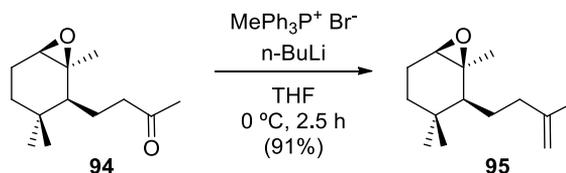
A una solución de α -ionona (**85**) (10,0 g, 52 mmoles) en THF (120 mL), se añade Ni Raney (50% en agua, 6 mL) y la mezcla se agita vigorosamente bajo una presión de hidrógeno normal (globo) a temperatura ambiente durante 1 h. Tras ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice- Na_2SO_4 anhidro (100 g), lavando con acetona (100 ml). Tras la evaporación del disolvente al vacío, se obtiene la dihidro- α -ionona (**93**) (8,39 g, 83%) como un aceite incoloro. El compuesto **93** mostró propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la literatura⁵¹⁻⁵².

2.1.2. Epoxidación de la dihidro- α -ionona (**93**).



A una solución de dihidro- α -ionona (**93**) (3.52 g, 18.11 mmoles) en diclorometano (70 mL) enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (70%, 4.92 g, 20.00 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min, hasta que la CCF indica la desaparición del producto de partida. A continuación, se añade una solución al 10% de Na_2SO_3 (10 mL) y se extrae la mezcla con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Al evaporar el disolvente a vacío, se obtiene el epóxido **94** (3,27 g, 86%) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos del compuesto **94** coinciden con los descritos en la bibliografía⁵⁰.

2.1.3. Síntesis de **95** mediante reacción de Wittig.



Se añade lentamente *n*-BuLi 2 M en ciclohexano (7,8 ml, 15,7 mmoles) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,59 g, 15,7 mmoles) en THF anhidro (75 mL) enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de argón. La mezcla se deja agitar durante 15 min. Una vez formado el iluro de

fósforo, se añade a esta mezcla una solución del compuesto **94** (3 g, 14,26 mmoles) en THF anhidro (2 mL) mediante cánula y se agita la reacción durante 2.5 h. A continuación, se detiene la reacción añadiendo agua lentamente (10 mL) y se evapora el disolvente. El crudo resultante se recupera con éter (100 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío para proporcionar un producto crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/Hx) para obtener el epóxido **95** (2,67 g, 91%) como un aceite incoloro.

(1S,6R)-1,3,3-Trimetil-2-(3-metilbut-3-en-1-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, (95):

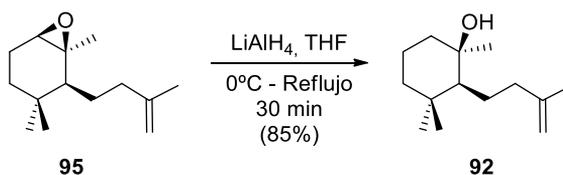
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 15.5, 6.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 4.71 (s, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 22.3 (CH₂), 22.8 (CH₃), 25.8 (CH₂), 27.1 (CH₃), 27.1 (CH₂), 27.5 (CH₃), 27.9 (CH), 31.6 (C), 37.7 (CH₂), 46.9 (CH₃), 59.8 (C), 60.3 (CH), 109.7 (CH₂), 146.8 (C).

IR (película) ν_{max}: 3073, 1649, 1449, 1376, 1366, 1216, 1182, 1095, 884, 756 cm⁻¹.

HRMS (FAB) m/z: calculado para C₁₄H₂₄ONa (M + Na⁺) 231.1725, encontrado 231.1733.

2.1.4. Reducción del epóxido 95.



Sobre una solución de epóxido **95** (2,5 g, 12,00 mmoles) en THF anhidro (50 mL), enfriada a 0°C, se añade poco a poco LiAlH₄ (130 mg, 3,43 mmoles). Una vez estabilizada la mezcla, se agita a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. Tras este tiempo, se comprueba mediante CCF la desaparición total del producto de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente. Se añade éter etílico (100 mL) y se agitan las fases. La fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío obteniendo el alcohol **92** (2,15 g, 85%) como un aceite amarillo.

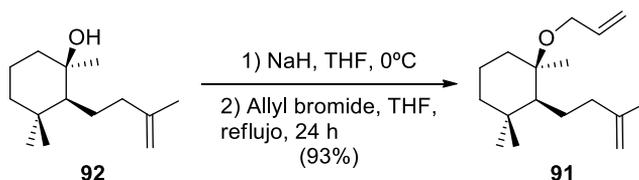
(1R, 2S)-1,3,3-Trimetil-2-(3-metilbut-3-en-1-il)ciclohexan-1-ol, (92):

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.33-1.47 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 18,3 (CH_2), 21,4 (CH_3), 22,5 (CH_3), 24,3 (CH_2), 30,8 (CH_3), 32,0 (CH_3), 34,7 (C), 41,1 (CH_2), 41,7 (CH_2), 41,8 (CH_2), 54,0 (CH), 73,0 (C) 109,5 (CH_2), 146,5 (C).

IR (película) ν_{max} : 3600-3400, 3072, 1648, 1454, 1386, 1378, 1214, 1178, 1099, 1042, 1024, 930, 909, 884, 757 cm^{-1} .

HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 233.1881, encontrado 233.1876.

2.1.5. Síntesis de 91 mediante reacción de Williamson.

Se añade lentamente NaH (208 mg, 5,20 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de alcohol **92** (470 mg, 2,238 mmoles) en THF anhidro (20 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se añade bromuro de alilo (0,4 mL, 4,62 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 h, momento en el que se comprueba mediante CCF el total consumo del material de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente a vacío. Se añade éter (50 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hx), obteniéndose el éter **91** (520 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro.

(1R, 2S) -1- (Aliloxi) -1,3,3-trimetil-2- (3-metilbut-3-en-1-il) ciclohexano, (91):

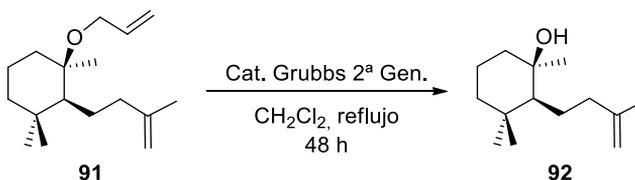
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.86 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.07 (dd, $J = 14.1$, 3.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 13.4$, 3.6 Hz, 1H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.93-2.12 (m, 3H), 3.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 18.4 (CH_2), 22.5 (CH_3), 24.1 (CH_2), 24.5 (CH_3), 32.2 (CH_3), 34.9 (C), 34.93 (CH), 41.8 (CH_2), 42,2 (CH_2), 56,0 (CH), 61,6 (CH_2), 22,1 (CH_3), 76,7 (C), 109,3 (CH_2), 114,1 (CH_2), 136,6 (CH), 146,9 (C).

IR (película) ν_{max} : 1647, 1454, 1372, 1264, 1171, 1154, 1075, 1065, 917, cm^{-1} .

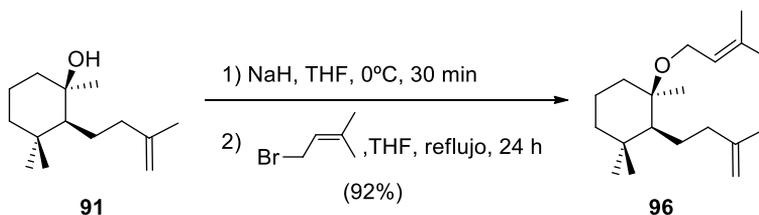
HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 273.2194, encontrado 273.2201.

2.1.6. Tratamiento del éter **91** con catalizador de Grubbs de 2ª generación.



A una solución del éter **91** (170 mg, 0,68 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 mL) se añade catalizador de 2ª generación de Grubbs (20 mg) y la mezcla se agita a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 48 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/Hx) para obtener el alcohol **92** (124 mg, 87%).

2.1.7. Síntesis de **96** mediante reacción de Williamson.



Se añade lentamente NaH (208 mg, 5,20 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de alcohol **91** (0,5 g, 2,38 mmoles) en THF anhidro (20 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se añade bromuro de 3,3-dimetilalilo (0,4 mL, 3,46 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 h, momento en el que se comprueba mediante CCF el total consumo del material de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente a vacío. La fase acuosa se extrae con éter dietílico (2 x 30 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera

(2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hx), obteniéndose el éter **96** (0,61 g, 92%) en forma de aceite incoloro.

(2S, 3R)-1,1,3-Trimetil-3-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)-2-(3-metilbut-3-en-1-il) ciclohexano, (96):

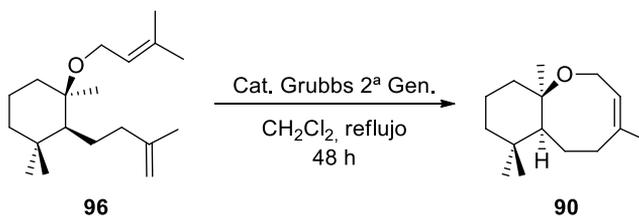
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.05 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.15 (dd, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.27-1.33 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.96 - 2.01 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.28 (t, J = 6.3, 1.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 18.0 (CH₃), 18.5 (CH₂), 22.0 (CH₃), 22.5 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 32.2 (CH₃), 34.9 (C), 35.0 (CH₂), 41.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 56.0 (CH), 57.7 (CH₂), 76.5 (C), 109.3 (CH₂), 123.3 (CH), 133.3 (C), 147.0 (C).

IR (película) ν_{max}: 1648, 1450, 1374, 1106, 1029, 909 cm⁻¹.

HRMS (FAB) m/z: calculado para C₁₉H₃₄O₂Na (M + Na⁺) 301.2507, encontrado 301.2498.

2.1.8. Síntesis del 7-*epi*-arenarano A (**90**) mediante metátesis.



A una solución del éter **96** (200 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) se añade catalizador de 2^a generación de Grubbs (20 mg) y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 48 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/Hx) para obtener el éter **90** (0,13 g, 84%).

(6aS, 10aR, Z)-4, 7, 7, 10a-Tetrametil-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-octahidro-2H-benzo[b]oxocina (7-*epi*-arenarano A), (90):

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.08 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.34 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.76 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.03-2.40 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ (ppm): 15.1 (CH₃), 18.0 (CH₂), 21.1 (CH₃), 24.6 (CH₃), 25.2 (CH₂), 31.4 (CH₃), 34.1 (C), 35.5 (CH₂), 41.9 (CH₂), 42.8 (CH₂), 55.5 (CH), 56.4 (CH₂), 77.4 (C), 123.6 (CH), 140.6 (C).

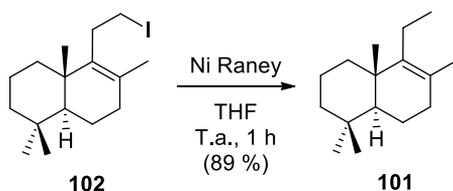
IR (película) v_{max}: 1671, 1475, 1454, 1386, 1364, 1212, 1176, 1153, 1095, 1071, 1052 cm⁻¹.

HRMS (FAB) m/z: calculado para C₁₅H₂₆ONa (M + Na⁺) 245.1881, encontrado 245.1876.

2.2. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4).

2.2.1. Intento de síntesis del alcohol intermedio 89 a partir de la (+)-esclareolida (86).

2.2.1.1. Reducción del yododerivado 102.



Sobre una disolución del yododerivado **102** (2,5 g, 7,22 mmol) en THF (30 mL) se añaden 5 mL de una suspensión acuosa de Ni Raney (Aldrich, cat. 221678) y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluye con dietil éter (50 mL) y se filtra sobre una mezcla de gel de sílice - Na₂SO₄ anhidro (10:16 g), lavando con dietil éter (10 mL). Tras evaporar a vacío, se obtiene el compuesto **101** como un aceite incoloro (1,42 g, 89%).

(4aS,8aS)-8-Etil-4,4,7,8a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidronaftaleno, (101):

[α]_D²⁰ = + 67.1 (c 1.1, CHCl₃).

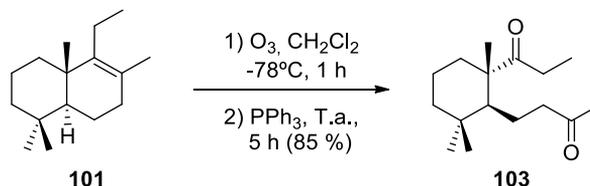
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.99 – 1.70 (m, 8H), 1.75 – 2.08 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.1 (CH₃), 19.07 (CH₃), 19.09 (CH₃), 19.3 (CH₂), 20.0 (CH₂), 20.5 (CH₃), 21.7 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.61 (C), 33.63 (CH₃), 36.9 (CH₂), 39.1 (C), 41.8 (CH₂), 51.9 (CH), 125.0 (C), 142.3 (C).

IR (película) v_{max}: 1644, 1457, 1374 cm⁻¹.

HRMS (FAB) m/z : calculado para $C_{16}H_{28}Na$ ($M + Na^+$) 243.2089, encontrado 243.2093.

2.2.1.2. Ozonólisis del alqueno **101**.



Sobre una solución del compuesto **101** (2,0 g, 9,09 mmoles) en CH_2Cl_2 (60 mL), enfriada a $-78^\circ C$, se burbujea una mezcla de O_3/O_2 durante 1 h. Tras este tiempo, se comprueba la desaparición del material de partida mediante CCF. A continuación, se burbujea una corriente de argón a través de la solución durante 5 minutos, se añade trifenilfosfina (2,6 g, 9,9 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la evaporación del disolvente a vacío, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (25% AcOEt /Hx) obteniendo la dicetona **103** (1,95 g, 85%), como un aceite incoloro.

4 - ((1S, 6S) -2,2,6-Trimetil-6-propionilciclohexil) butan-2-ona, (**103**):

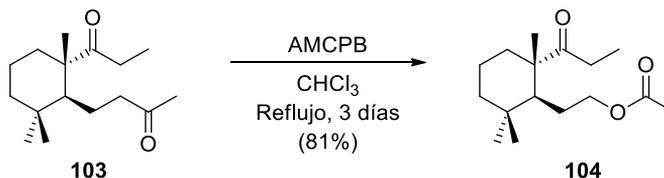
$[\alpha]_D^{20} = -16.8$ (c 0.9, $CHCl_3$).

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.28 – 1.75 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 2.25 – 2.68 (m, 4H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 8.5 (CH_3), 17.2 (CH_3), 18.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.5 (CH_3), 29.8 (CH_3), 30.6 (CH_2), 33.4 (CH_3), 34.3 (C), 37.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 45.5 (CH_2), 47.7 (CH), 52.8 (C), 209.0 (C), 217.6 (C).

IR (película) ν_{max} : 1715, 1697, 1460, 1355, 1161, 957, 772 cm^{-1} .

HRMS (FAB) m/z : calculado para $C_{16}H_{28}O_2Na$ ($M + Na^+$) 275.1987, encontrado 275.1979.

2.2.1.3. Oxidación de Baeyer-Villiger de la dicetona 103.

Sobre una solución del compuesto **103** (272 mg, 1.079 mmoles) en cloroformo (10 mL), se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (70%, 493 mg, 2.158 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 días. Tras este tiempo, se atempera y se comprueba mediante CCF la ausencia de producto de partida. Se añade entonces una solución de Na₂SO₃ al 10% (1 mL) y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (5 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Al evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/Hx), proporcionando el compuesto **104** (234 mg, 81%) como un aceite incoloro.

2-((1S, 6S)-2,2,6-Trimetil-6-propionilciclohexil)etil acetato, (104):

$[\alpha]_D^{20} = -13.3$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.18 – 1.74 (m, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.40 – 2.56 (m, 2H), 3.79 – 3.97 (m, 2H).

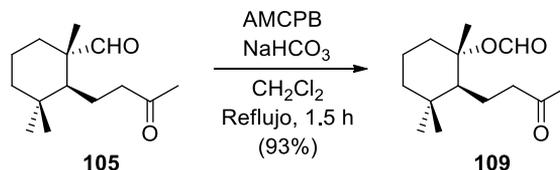
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 8.5 (CH₃), 17.5 (CH₃), 18.2 (CH₂), 21.0 (CH₃), 22.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 33.1 (CH₃), 34.0 (C), 36.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 44.7 (CH), 52.5 (C), 65.1 (CH₂), 170.9 (C), 216.9 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3072, 1714, 1697, 1459, 1355, 1096, 957 cm⁻¹.

HRMS (FAB) *m/z*: calculado para C₁₆H₂₈O₃Na (M + Na⁺) 291.1936, encontrado 291.1944.

2.2.2. Síntesis de los arenaranos A (3) y B (4) a partir del (-)-esclareol (87).

2.2.2.1. Síntesis del cetoéster 109.



A una solución del cetoaldehído **105** (0,5 g, 2,23 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añade ácido m-cloroperbenzoico (70%, 1,37 g, 5,58 mmoles) y NaHCO_3 (0,56 g, 6,69 mmoles). La mezcla se lleva a reflujo y se agita durante 1.5 h. Tras ese tiempo, la mezcla se atempera y se añade una solución de Na_2SO_3 al 10% (5 mL), agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. Después, se añade AcOEt (20 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío para dar el formiato **109** (0,49 g, 93%).

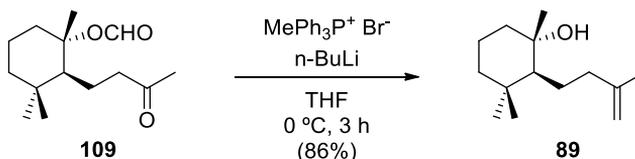
Formiato de (1S, 2S)-1,3,3-trimetil-2-(3-oxobutil)ciclohexilo, (109):

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.14-1.28 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.60-1.75 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.48 (dt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 19.8 (CH_2), 20.2 (CH_2), 20.9 (CH_3), 21.7 (CH_3), 30.0 (CH_3), 32.7 (CH_3), 35.8 (C), 38.6 (CH_2), 40.6 (CH_2), 45.9 (CH_2), 53.2 (CH), 88.9 (C), 209.3 (C), 160.5 (CH).

HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 263.1623, encontrado 263.1609.

2.2.2.2. Síntesis del alcohol 89.



Se añade lentamente n-BuLi 2 M en ciclohexano (1,25 ml, 2,5 mmoles) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,91 g, 2,5 mmoles) en THF anhidro (25 mL) enfriada a 0°C y

bajo atmósfera de argón. La mezcla se deja agitar durante 15 min. Una vez formado el iluro de fósforo, se añade a esta mezcla una solución de cetoéster **109** (0,3 g, 1,25 mmoles) en THF anhidro (0,3 mL) mediante cánula y se agita la reacción durante 3 h. A continuación, se para la reacción añadiendo agua lentamente (0,5 mL) y se evapora el disolvente. El crudo resultante se recupera con dietil éter (25 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío para proporcionar un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/Hx) para obtener el alcohol **89** (0,23 g, 86%) como un aceite amarillo.

(1S, 2S) -1,3,3-Trimetil-2- (3-metilbut-3-en-1-il) ciclohexan-1-ol, (89):

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ (c 1.2, CHCl₃).

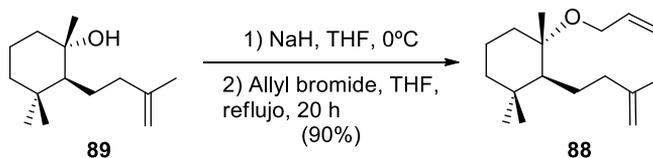
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.31 (dd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 4.70 (s, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 20.5 (CH₂), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₃), 23.2 (CH₃), 24.4 (CH₂), 32.8 (CH₃), 35.6 (C), 40.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 43.6 (CH₂), 56.8 (CH), 74.1 (C), 109.7 (CH₂), 147.1 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3300-3600, 3072, 1714, 1648, 1459, 1388, 1373, 1161, 1100, 1063, 911, 883 cm⁻¹.

HRMS (FAB) *m/z*: calculado para C₁₄H₂₆ONa (M + Na⁺) 233.1881, encontrado 233.1890.

2.2.2.3. Síntesis de 88 mediante reacción de Williamson.



Se añade lentamente NaH (250 mg, 6,24 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de alcohol **89** (564 mg, 2,70 mmoles) en THF anhidro (20 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se añade bromuro de alilo (0,5 mL, 5,54 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 20 h,

momento en el que se comprueba mediante CCF el total consumo del material de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente a vacío. Se añade éter (50 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hx), obteniéndose el éter **88** (618 mg, 90%) como un aceite incoloro.

(1S, 2S) -1- (Aliloxi) -1,3,3-trimetil-2- (3-metilbut-3-en-1-il) ciclohexano, (88):

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.87 (m, 1H), 5.25 (dd, *J*=1.7, 17.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J*=1.7, 10.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 147.4 (C), 136.5 (CH), 114.6 (CH₂), 108.9 (CH₂), 78.5 (C), 60.9 (CH₂), 53.5 (CH), 41.2 (CH₂), 40.7 (CH₂), 37.7 (CH₂), 35.4 (C), 32.9 (CH₃), 25.2 (CH₂), 22.6 (CH₃), 22.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 19.8 (CH₃).

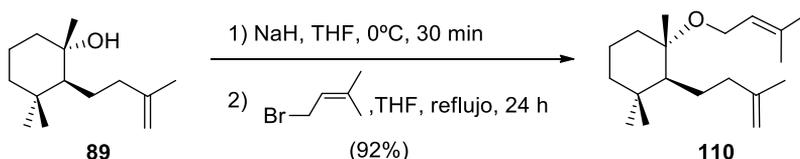
IR (película) *v*_{max}: 1648, 1455, 1374, 1264, 1155, 1074 cm⁻¹.

HRMS (FAB) *m/z*: calculado para C₁₇H₃₀ONa (M + Na⁺) 273.2194, encontrado 273.2185.

2.2.2.4. Tratamiento del éter 88 con catalizador de Grubbs de 2ª generación.

A una solución del éter **88** (187 mg, 0,75 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL) se añade catalizador de 2ª generación de Grubbs (22 mg) y la mezcla se agita a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 2 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente para dar un crudo formado por una mezcla compleja y material de partida.

2.2.2.5. Síntesis de 110 mediante reacción de Williamson.



Sobre una solución del alcohol **89** (147 mg, 0,7 mmol) en THF anhidro (12,5 mL), enfríada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente NaH (34 mg, 0,86 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agita durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se añade bromuro de 3,3-dimetilalilo (0,24 ml, 20,77 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 h, momento en el que se comprueba mediante CCF el total consumo del material de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente a vacío. Se añade éter etílico (25 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/Hx), obteniéndose el éter **110** (179 mg, 92%) en forma de aceite incoloro.

(2S, 3S) -1,1,3-Trimetil-3-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)-2-(3-metilbut-3-en-1-il) ciclohexano, (110):

$[\alpha]_D^{20} = + 21.2$ (c 0.9, CHCl₃).

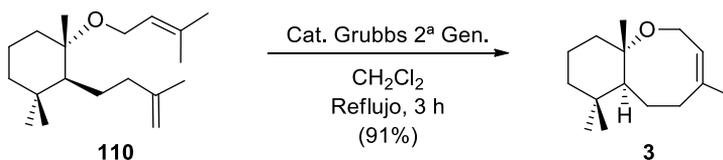
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.86 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.31-1.33 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 18.02 (CH₃), 20.0 (CH₂), 20.3 (CH₃), 22.3 (CH₃), 22.6 (CH₃), 25.2 (CH₂), 25.8 (CH₃), 32.9 (CH₃), 35.4 (C), 37.3 (CH₂), 40.5 (CH₂), 41.2 (CH₂), 53.0 (CH), 56.8 (CH₂), 78.2 (C), 108.9 (CH₂), 122.8 (CH), 134.4 (C), 147.6 (C).

IR (película) ν_{\max} : 754, 960, 1074, 1124, 1276, 1721 cm⁻¹.

HRMS (FAB) *m/z*: calculado para C₁₉H₃₄ONa (M + Na⁺) 301.2507, encontrado 301.2509.

2.2.2.6. Síntesis del Arenarano A (**3**).



Sobre una solución del éter **110** (62 mg, 0,223 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL) se añade catalizador de 2ª generación de Grubbs (10 mg) y la mezcla se agita a reflujo bajo

atmósfera de argón durante 3 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/Hx) para obtener el compuesto **3** (45 mg, 91%).

Arenarano A, (3):

$[\alpha]_D^{25} = -32.1$ (c 0.01, CHCl₃).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 1.16 (ddd, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.46 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.76 (ddd, $J = 12.7, 4.5$ Hz), 3.37 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 18.4$ Hz), 4.22 (dd, $J = 18.4, 2.1$ Hz), 5.15 (br s).

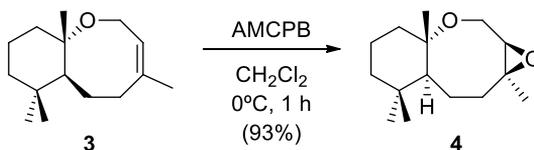
¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ (ppm): 19.7 (CH₃), 21.0 (CH₂), 21.9 (CH₂), 24.1 (CH₃), 25.0 (CH₂), 28.9 (CH₃), 32.3 (CH₂), 34.0 (C), 35.2 (CH₃), 41.9 (CH), 45.4 (CH₂), 61.1 (CH), 80.2 (C), 123.3 (CH₂), 132.9 (C).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.86 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.46 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.76 (dd, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 18.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 20.1 (CH₂), 22.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 24.5 (CH₂), 26.3 (CH₃), 29.4 (CH₂), 33.3 (CH₃), 34.5 (C), 35.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 45.7 (CH), 61.5 (CH₂), 79.8 (C), 123.7 (CH), 133.3 (C).

HRMS (FAB) m/z : calculado para C₁₅H₂₆ONa (M + Na⁺) 245.1881, encontrado 245.1893.

2.2.2.7. Síntesis del Arenarano B (4).



Sobre una solución del compuesto **3** (28 mg, 0,126 mmoles) en CH₂Cl₂ (12,5 mL) a 0°C, se añade ácido m-cloroperbenzoico (70%, 50,0 mg, 0,20 mmoles) y la mezcla se agita durante 1 h. Tras ese tiempo, se añade una solución de Na₂SO₃ al 10% (5 mL) y la mezcla se agita durante 15 minutos adicionales. A continuación, se añade AcOEt (10 mL), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar del disolvente a vacío, se obtiene finalmente el epóxido **4** (28 mg, 93%) como un sólido incoloro.

Arenarano B, (4):

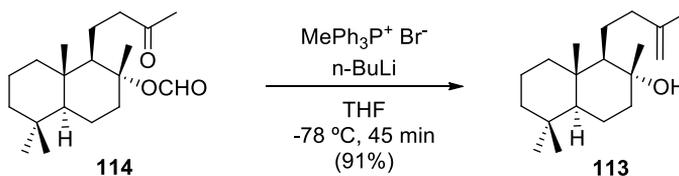
[α]_D²⁵ = - 24.9 (c 0.2, CHCl₃)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.86 (dt, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 2.79 (s 1H), 3.90 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 17.6, 1.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 19.9 (CH₂), 21.5 (CH₃), 22.0 (CH₂), 22.5 (CH₃), 22.9 (CH₃), 31.8 (CH₂), 33.2 (CH₃), 34.7 (C), 35.9 ((CH₂), 42.2 (CH₂), 44.7 (CH), 58.1 (CH₂), 60.8 (C), 64.1 (CH), 80.0 (C).

2.3. Síntesis del epóxido **111** (3-desbromoderivado del terpeno natural **9**).

2.3.1. Reacción de Wittig sobre el compuesto **114**.



Se añade lentamente n-BuLi 2 M en ciclohexano (1,7 ml, 3,3 mmoles) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (15,75 g, 60 mmoles, 98%) en THF anhidro (75 mL) enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se deja agitar durante 15 min. Una vez formado el iluro de fósforo, se añade a esta mezcla una solución del cetoéster **114** (3.8 g, 12 mmoles) en THF anhidro (2 mL) mediante cánula y se agita la reacción durante 45 min. A continuación, se para la reacción añadiendo agua lentamente (5 mL) y se evapora el disolvente. El crudo resultante se recupera con dietil éter (100 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a vacío, el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/Hx) para obtener el alcohol **113** (3,4 g, 91%) como un aceite incoloro.

(1R, 2R, 4aS, 8aS) -2,5,5,8a-Tetrametil-1- (3-metilbut-3-en-1-il) decahidronaftalen-2-ol, (113):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 8.5$ (c 0.8, CHCl_3).

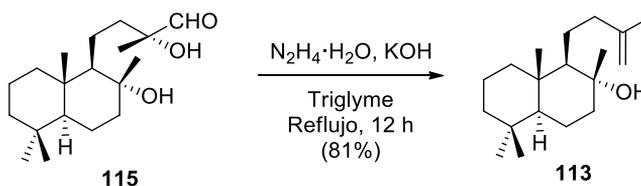
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.92 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 0.97 (dd, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.25 (br s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.86 (dt, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 4.69 (br s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 15.5 (CH_3), 18.5 (CH_2), 20.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 22.6 (CH_3), 23.6 (CH_2), 23.9 (CH_3), 33.3 (C), 33.4 (CH_3), 39.2 (C), 39.7 (CH_2), 41.3 (CH_2), 42.0 (CH_2), 44.6 (CH_2), 56.2 (CH), 61.5 (CH), 74.1 (C), 109.6 (CH_2), 147.1 (C).

IR (película) ν_{max} : 882, 968, 1083, 1103, 1386, 1455, 1648, 1727, 3300-3500 cm^{-1} .

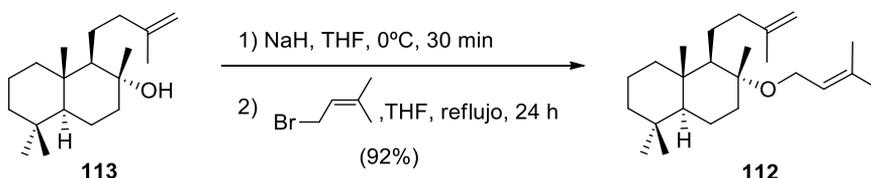
HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 301.2507, encontrado 301.2499.

2.3.2. Tratamiento del aldehído 115 con $\text{N}_2\text{H}_4\text{-KOH}$. Obtención del alcohol 113.



Se añade hidrazina (2 ml, 41,2 mmoles) a una solución del aldehído **115** (2,0 g, 6,5 mmoles) en trietilenglicol dimetil éter (20 mL) y la mezcla se agita a reflujo durante 1 h. Tras ese tiempo, se añade KOH (2,31 g, 41,25 mmoles) y la mezcla se agita a reflujo durante 11 h adicionales. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se atempera y se añade agua (10 mL). Se añade a la mezcla AcOEt (50 mL) y la fase orgánica se lava con agua (10 x 20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniendo el alcohol **113** (1,6 g, 81%) como un aceite incoloro.

2.3.3. Reacción de Williamson sobre el alcohol **113**.



Sobre una solución del alcohol **113** (180 mg, 0,647 mmoles) en THF anhidro (100 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente NaH (100 mg, 2,5 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agita durante unos minutos, se añade bromuro de 3,3-dimetilalilo (0,2 ml, 1,73 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 24 h, momento en el que se comprueba mediante CCF el total consumo del material de partida. La mezcla se vierte sobre hielo y se evapora el disolvente a vacío. Se añade éter etílico (100 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hx), obteniéndose el éter **112** (206 mg, 92%) en forma de aceite incoloro.

(4aS, 5R, 6R, 8aS) -1,1,4a, 6-Tetrametil-6 - ((3-metilbut-2-en-1-il) oxi) -5- (3-metilbut-3-en-1-il) decahidronaftaleno, (112):

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$ (c 1.0, CHCl₃).

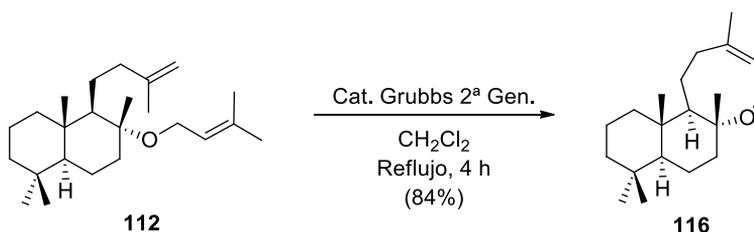
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.90 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.84 (dt, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 13.3', 4.6 Hz, 1H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.65 (br s, 2H), 5.25 (tt, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.5 (CH₂), 20.1 (CH₂), 20.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.6 (CH₃), 24.3 (CH₂), 25.8 (CH₃), 33.2 (C), 33.4 (CH₃), 38.5 (CH₃), 39.2 (C), 40.1 (CH₂), 41.0(CH₂), 42.1 (CH₂), 56.1 (CH), 56.8 (CH₂), 58.1 (CH), 78.3 (C), 108.9 (CH₂), 122.9 (CH), 134.3 (C), 147.6 (C).

IR (película) ν_{max}: 1647, 1446, 1386, 1131, 1079, 1058, 1035, 973 cm⁻¹.

HRMS (FAB) m/z: calculado para C₂₄H₄₂ONa (M + Na⁺) 369.3133, encontrado 369.3141.

2.3.4. Tratamiento del éter **112** con catalizador de Grubbs de 2^a generación.



Sobre una solución del éter **112** (310 mg, 0,895 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (40 mL) se añade catalizador de 2^a generación de Grubbs (30 mg) y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/Hx) para obtener el compuesto **116** (218 mg, 84%).

(6aR,8aS,12aS,12bR,Z)-4,6a,9,9,12a-Pentametil-2,3,6a,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro- 1H-nafto [2,1-b] oxocina, (116):

[α]_D²⁰ = + 40.4 (c 0.9, CHCl₃).

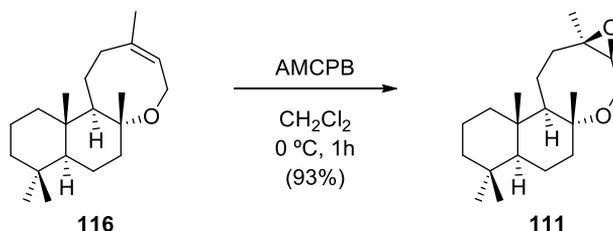
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.82 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.13 (dd, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.30 (dd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 1.34-1.43 (m, 3H), 1.50 (dd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 1.54-1.58 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 3H), 1.68 (br d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 18.4, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H).

¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ (ppm): 15.8 (CH₃), 18.8 (CH₂), 20.1 (CH₂), 21.8 (CH₃), 23.4 (CH₂), 23.9 (CH₃), 26.2 (CH₃), 29.2 (CH₂), 33.3 (C), 33.6 (CH₃), 36.3 (CH₂), 38.0 (C), 40.6 (CH), 41.8 (CH), 50.3 (CH), 55.9 (CH), 61.7 (CH₂), 79.9 (C), 123.5 (CH), 133.7 (C).

IR (película) ν_{\max} : 1052, 1111, 1127, 1218, 1384, 1450 cm^{-1} .

HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ONa}$ ($M + \text{Na}^+$) 313.2507, encontrado 313.2516.

2.3.5. Epoxidación del compuesto 116.



Sobre una solución del compuesto **116** (125 mg, 0,431 mmoles) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0°C, se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (70%, 147 mg, 0,6 mmoles) y la mezcla se agita durante 1 h, tras la cual la CCF no muestra material de partida. A continuación, se añade una solución de Na_2SO_3 al 10% (10 mL) y la mezcla se agita durante 15 minutos adicionales. La reacción se extrae con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente para dar un crudo que, tras purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hx), se obtiene el epóxido **111** (2.3 g, 93%) como un aceite incoloro.

(4aS, 6aR, 8aS, 9aR, 11bS) -4,4,6a, 9a, 11b-Pentametil tetradecahidro-1H-nafto [2,1-b] oxiren [2,3-f] oxocano, (111):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.90 – 1.21 (m, 15H), 2.44 (dd, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.8, 2.2$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): δ 15.33 (CH_3), 18.96 (CH_2), 20.02 (CH_2), 20.82 (CH_2), 21.95 (CH_3), 23.09 (CH_3), 23.68 (CH_3), 31.72 (CH_2), 33.47 (C), 33.77 (CH_3), 36.93 (CH_2), 38.35 (C), 40.88 (CH_2), 41.84 (CH_2), 49.51 (CH), 56.17 (CH), 58.31 (CH_2), 61.10 (C), 64.22 (CH), 80.33 (C).

HRMS (FAB) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 329.2457, encontrado 329.2461.

CAPÍTULO 2.

***ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DESISOPROPILACIÓN.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE DITERPENOS TIPO CASSANO A
PARTIR DEL ÁCIDO ABIÉTICO. PRIMERA SÍNTESIS DE
TAEPENINAS A Y F.***

ANTECEDENTES

1. Diterpenos tipo cassano. Estructura y actividad biológica.

Muchos de los medicamentos actuales están basados en productos naturales o sus derivados, que poseen interesantes actividades biológicas (antitumorales, antimicrobianas o antiinflamatorias)⁶³. Estos compuestos son metabolitos secundarios que intervienen en la supervivencia de los organismos y presentan una gran diversidad estructural, en muchos casos compleja.

Entre estos metabolitos bioactivos, los diterpenos constituyen un extenso grupo que está ampliamente distribuido en el reino vegetal y en diversos microorganismos.

Los furanoditerpenos tipo cassano son una familia de metabolitos aislados en la última década a partir de diferentes especies vegetales, en su mayoría pertenecientes al género *Caesalpinia*, de la familia de las leguminosas. La mayor parte de estas plantas proceden del sudeste asiático, y se emplean en la medicina tradicional, debido a sus propiedades medicinales. La presencia del anillo furánico en su estructura aumenta la actividad biológica de estos compuestos, ya que sus características químicas lo convierten en un buen farmacóforo, debido a la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas con residuos protéicos⁶⁴.

Estos diterpenos presentan un reordenamiento del esqueleto abietano. El anillo furánico se encuentra fusionado al anillo C en las posiciones C-12 y C-13. Además, se caracterizan por la presencia de cuatro grupos metilos en las posiciones C-4 (Me-18 y Me-19), C-10 (Me-20) y C-14 (Me-17).

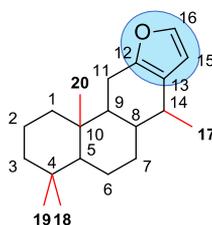


Figura 2.1. Estructura general de furanoditerpenos tipo cassano.

⁶³ a) Ganesan, A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, *12*, 306; b) Basmadjian, C.; Zhao, Q.; Bentouhami, E.; Djehal, A.; Nebigil, C. G.; Johnson, R. A.; Serova, M.; de Gramont, A.; Faivre, S.; Raymond, E.; Désaubry, L. G. *Front. Chem.* **2014**, *2*, 20.

⁶⁴ a) Dickson, R. A.; Fleischer, T. C.; Houghton, P. J., *Pharmacognosy Comm.*, **2011**, *1*, 63; b) Maurya, R.; Ravi, M.; Singh, S.; Yadav, P. P., *Fitoterapia*, **2012**, *83*, 272; c) Bao, H.; Zhang, Q.; Ye, Y.; Lin, L., *Phytochem. Rev.*, **2017**, *16*, 235.

Algunos de estos compuestos bioactivos presentan el anillo C aromático, contenido en un fragmento de benzofurano. Caesalpina D (**117**), aislada de *Caesalpinia minax*, muestra actividad citotóxica selectiva ante células cancerosas humanas (adenocarcinoma de pecho (MVF) y de estómago (AGS))⁶⁵. El hidroxifurano **118**, procedente de *Caesalpinia pulcherrima*, reduce significativamente la producción de óxido nítrico en lipopolisacáridos (línea celular RAW 264.7)⁶⁶. Taepeninas A-D (**119-122**) fueron aisladas de *Caesalpinia crista*, cuya denominación común en Thai (“Taepee”) da nombre a estos diterpenos⁶⁷. Entre ellos destaca taepenina D (**122**), que muestra una significativa inhibición de la transcripción mediada por Hh/Gli y citotoxicidad selectiva contra células cancerosas con incremento de la señal Hh (células pancreáticas, PANC1, y de próstata, DU145)⁶⁸. 20-Acetoxitaepenina D (**123**), aislada de *Caesalpinia decapetala*, inhibe las células cancerosas en el cáncer de páncreas (línea celular SW1990)⁶⁹; mientras que bentaminina 1 (**124**), procedente de *Caesalpinia benthamiana*, ha demostrado ser un potente antibacteriano⁷⁰.

También son interesantes los diterpenos con un grupo γ -lactona en su estructura, como taepenina F (**125**), procedente también de *Caesalpinia crista*⁶⁷; o con un grupo γ -lactama, como caesmimotam A (**126**) y B (**127**), aislados de *Caesalpinia mimosoides* Lam⁷¹.

⁶⁵ Ma, G.; Yuan, J.; Wu, H.; Cao, L.; Zhang, X.; Xu, L.; Wei, H.; Wu, L.; Zheng, Q.; Li, L.; Zhang, L.; Yang, J.; Xu, X. J., *Nat. Prod.*, **2013**, *76*, 1025.

⁶⁶ Yodsaouae, O.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Tewtrakul, S.; Chantrapromma, S., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6838.

⁶⁷ Cheenpracha, S.; Srisuwan, R.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Chantrapromma, K.; Fun, H. K.; Anjum, S.; Atta-ur-Rahman, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8656.

⁶⁸ Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 995.

⁶⁹ Qiao, Y.; Xu, Q.; Hu, Z.; Li, X.-N.; Xiang, M.; Liu, J.; Huang, J.; Zhu, H.; Wang, J.; Luo, Z.; Xue, Y.; Zhang, Y., *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 3134.

⁷⁰ Dickson, R. A.; Houghton, P. J.; Hylands, P. J., *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1436.

⁷¹ Bi, D.; Xia, G.; Li, Y.; Liang, X.; Zhang, L.; Wang, L., *Nat. Prod. Res.*, **2018**, *32*, 875.

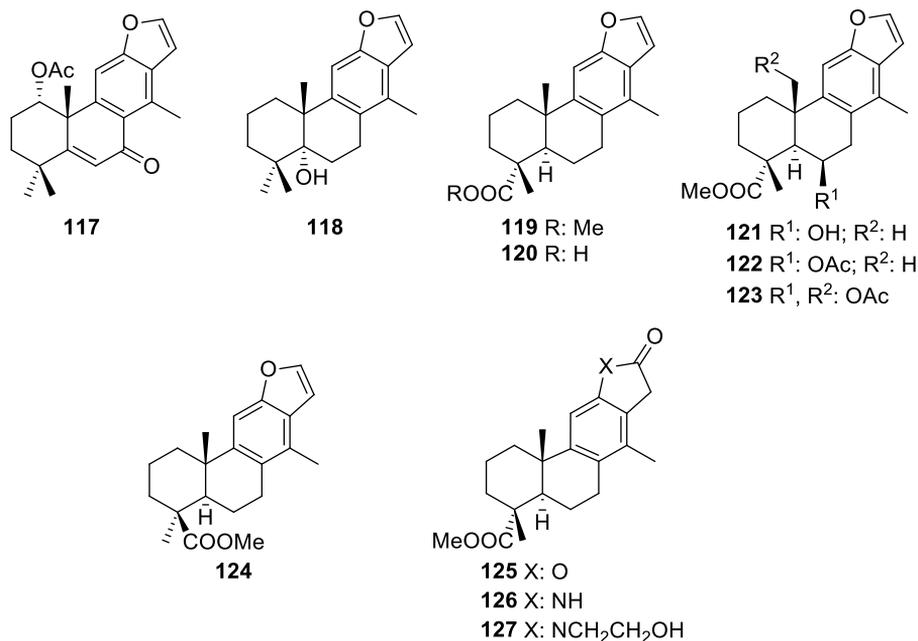


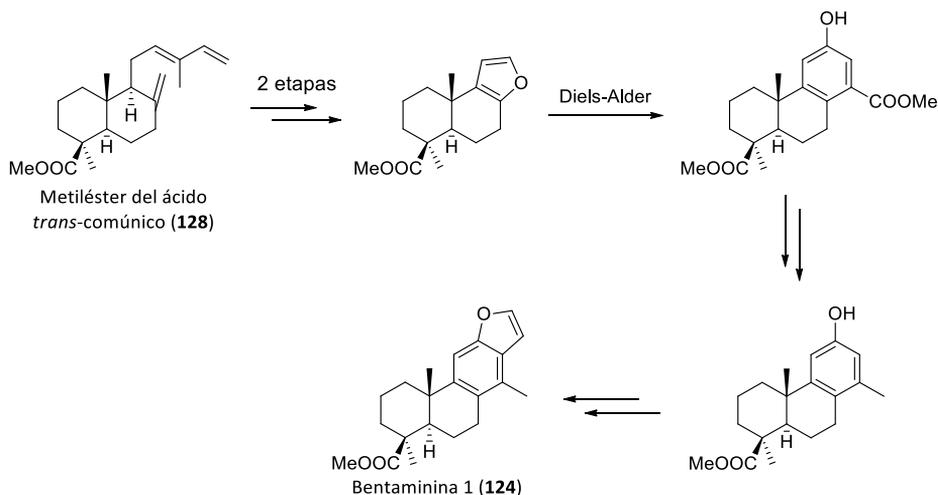
Figura 2.2. Ejemplos de diterpenos tipo cassano aromáticos.

Como se ha mostrado, los furanoditerpenos tipo cassano presentan interesantes actividades biológicas. La síntesis de estas estructuras permitiría una investigación profunda de estas propiedades. Con este motivo, en este capítulo se plantea una ruta sintética hacia la formación de este peculiar esqueleto, alcanzando la síntesis de la taepenina A (**119**), con anillo furánico, y la lactona taepenina F (**125**).

2. Síntesis de diterpenos tipo cassano con anillo C aromático.

En 2016, nuestro grupo desarrolló la primera síntesis de furanoditerpenos tipo cassano aromáticos, logrando sintetizar la bentaminina 1 (**124**) a partir del éster del ácido *trans*-comúnico (**128**)⁷².

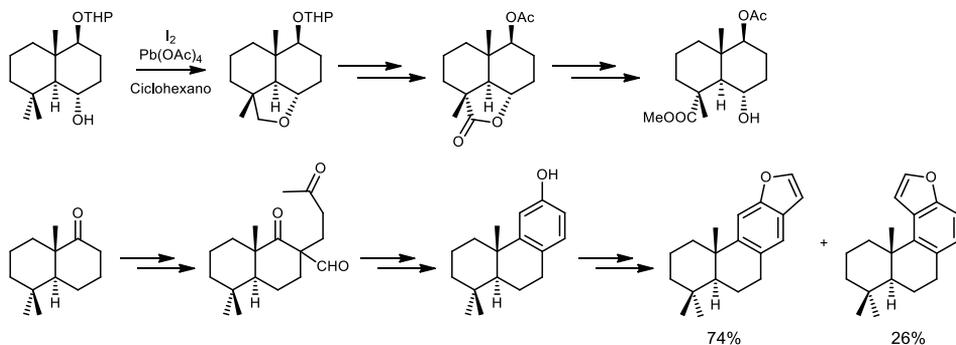
⁷² Mahdjour, S.; Harche-Kaid, M.; Haidour, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 5964.



Esquema 2.1. Primera síntesis de furanoditerpenos tipo cassano aromático (Álvarez-Manzaneda *et al.*, 2016).

No se han descrito más síntesis completas de estos furanoditerpenos, pero sí algunas aproximaciones a su estructura.

En 2016, *Ishikawa* y su grupo analizaron la posible síntesis de taepenina D (122) a partir de compuestos con estructura de decalina. Estudiaron de forma separada la funcionalización de C-19 con la adecuada configuración en el carbono cuaternario C-4 y la formación del sistema benzofuránico, pero no alcanzaron su síntesis total⁷³.



Esquema 2.2. Estudio de *Ishikawa* y su grupo para la aproximación sintética de hacia taepenina D (122).

⁷³ Nakazawa, Y.; Negatomo, M.; Oikawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 2628.

La síntesis a partir de precursores de estructura similar, en lugar de la síntesis total, simplifica considerablemente la ruta sintética hacia las moléculas objetivo.

Dada la similitud estructural de los diterpenos tipo cassano mostrados con el esqueleto abietano, el ácido abiético (**129**) sería un buen material de partida para preparar estos compuestos. Este diterpeno es uno de los principales componentes de la resina de pináceas, es un subproducto de la industria papelera y es comercialmente accesible. El ácido abiético (**129**) sufre fácilmente deshidrogenación, transformándose en ácido deshidroabiético (**130**). Ambos se han utilizado como materia prima en numerosas síntesis de compuestos bioactivos con esqueleto abietano⁷⁴. Además, su versatilidad química permite el reordenamiento de su estructura⁷⁵, abarcando incluso la síntesis de compuestos con esqueletos muy diferentes⁷⁶.

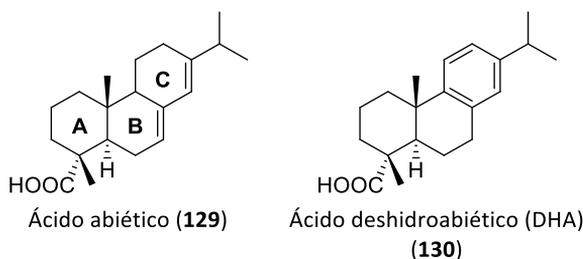


Figura 2.3. Diterpenos naturales como materia prima, ácido abiético (**129**) y deshidroabiético (**130**).

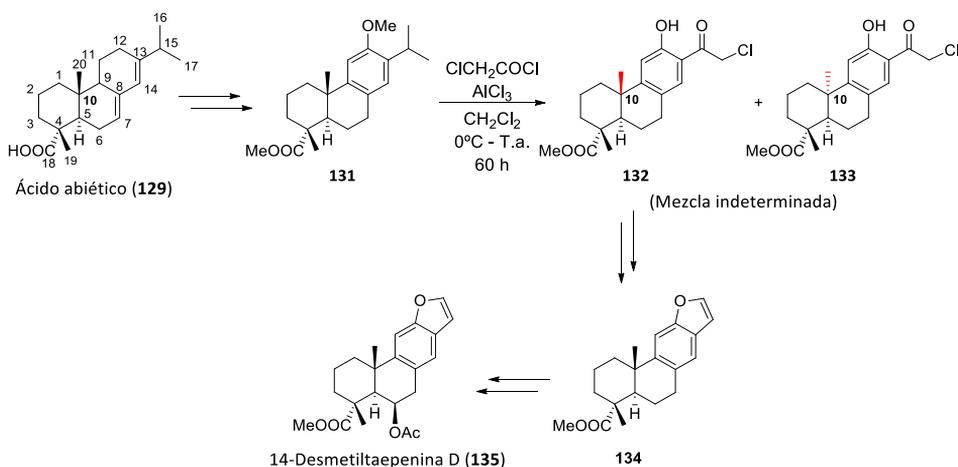
⁷⁴ Algunos ejemplos: a) Matsumoto, T.; Tanaka, Y.; Terao, H.; Takeda, Y.; Wada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 3053; b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M., *Synlett*, **1999**, 713; c) Alvarez-Manzaneda Roldán, E. J.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos López, J. M.; Alvarez-Manzaneda Roldán, R.; El Houssame, S., *Synlett*, **2004**, 2701; d) Matsushita, Y.-I.; Iwakiri, Y.; Yoshida, S.; Sugamoto, K.; Matsui, T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3629; e) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 989; f) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204; g) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Ramos, J. M.; Guardia, J. J.; Messouri, I.; Chahboun, I.; Mansour, A. I.; Dahdouh, A., *Synthesis*, **2010**, 3493.

⁷⁵ a) Zhou, B.; Li, X.; Feng, H.; Li, Y., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5396; b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Tapia, R.; Alvarez-Manzaneda, R., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 9244; c) Tapia, R.; Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 573.

⁷⁶ a) Okawara, H.; Nakai, H.; Ohno, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1087; b) Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5123; c) Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1242; d) Arnó, M.; Betancur-Galvis, L.; González, M. A.; Sierra, J.; Zaragoza, R. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3171; e) Akhaouzan, A.; Fernández, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 6176; f) Tapia, R.; Bouanou, H.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4405.

El empleo del ácido abiético (**129**) o DHA (**130**) para la síntesis de los diterpenos **117-127** requiere la eliminación o modificación del grupo isopropilo y la posterior funcionalización del anillo C.

En 2016, *Pitsinos* y su grupo realizaron una aproximación hacia la síntesis de taepenina D (**122**). Entre otros compuestos, desarrollaron la síntesis de la 14-desmetiltaepenina D (**135**) a partir del ácido abiético (**129**). Para ello realizaron la *ipso* desisopropilación-sustitución en condiciones de reacción de Friedel-Crafts del derivado 12-metoxidehidrobietato de metilo (**131**), obteniendo una mezcla indeterminada de los 10-epímeros **132** y **133** ⁷⁷.



Esquema 2.3. Síntesis de la 14-desmetiltaepenina D (**135**) (*Pitsinos et al*, 2014).

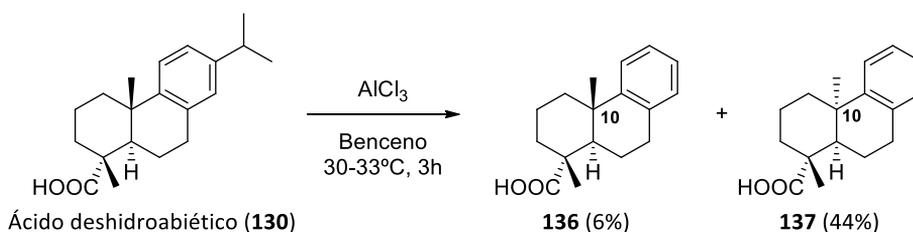
Las aproximaciones publicadas sobre furanoditerpenos tipo cassano ponen de manifiesto la dificultad de la introducción del metilo en C-14, característico de este esqueleto. No se han descrito síntesis completas de más taepeninas. En este capítulo se mostrará la primera síntesis de estos compuestos a partir del ácido abiético (**129**), empleando la reacción de desisopropilación.

⁷⁷ Chatzopoulou, M.; Antoniou, A.; Pitsinos, E. N.; Bantzi, M.; Koulocheri, S. D.; Haroutounian, S. A.; Gianni, A., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3344.

3. Reacción de desisopropilación del ácido deshidroabiético (130) y derivados.

La reacción de desisopropilación fue descrita por primera vez por *Pharma* y su grupo en 1955, durante su investigación sobre la síntesis de octahidrofenantrenos mediante el tratamiento de α,β -enonas con AlCl_3 en benceno a reflujo. Aplicando estas condiciones al ácido deshidroabiético (**130**), observaron la formación de un compuesto que, según sus hipótesis, era el resultado de la desisopropilación. Sin embargo, no lograron establecer con seguridad su estructura⁷⁸.

Poco después, *Ohta* y su grupo definieron las estructuras obtenidas en la reacción de desisopropilación descrita por *Pharma* como el correspondiente derivado desisopropilado del ácido deshidroabiético (**136**) y su 10-epímero (**137**)⁷⁹.

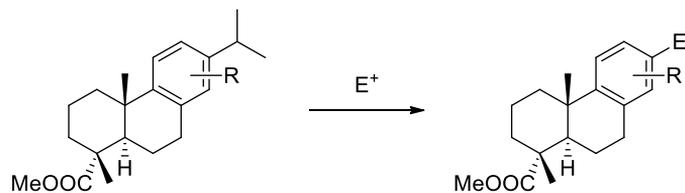


Esquema 2.4. Reacción de desisopropilación descrita por primera vez por *Ohta* y su grupo.

Desde entonces, se han descrito un gran número de reacciones de desisopropilación. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha mostrado su posible uso general en síntesis, ya que en ocasiones da lugar a la mezcla de 10-epímeros. En todos los casos se observó que la reacción tiene lugar en presencia de un ácido de Lewis, utilizando disolventes aromáticos, como el benceno o el tolueno, que participan en la transferencia del grupo isopropilo. Además, en presencia de un electrófilo adecuado y el ácido de Lewis, se puede producir la sustitución del grupo isopropilo mediante sustitución aromática electrófila.

⁷⁸ Pharma, W.E.; Wheeler, E.L.; Dodson, R.M.; *J. Am. Chem.*, **1955**, *77*, 1166.

⁷⁹ Ohta, M.; Ohmori, L., *Pharm. Bull.*, **1957**, *5*, 91.



Esquema 2.5. Reacción de desisopropilación-sustitución en presencia de un electrófilo.

En la presente Tesis Doctoral se realiza una revisión de las publicaciones relativas a la reacción de desisopropilación, además de investigar en profundidad dicha reacción. Esta revisión se mostrará con detenimiento en el apartado de resultados y discusión.

OBJETIVOS

1. Objetivos.

En este segundo capítulo se abordarán los siguientes objetivos:

- Estudio de la reacción de desisopropilación sobre varios sustratos.
- Propuesta del posible mecanismo de reacción de desisopropilación e *ipso* desisopropilación-sustitución sobre el ácido deshidroabiético (**130**) y derivados.
- Aplicación de la reacción de desisopropilación en la síntesis de las taepeninas A (**119**) y F (**125**) a partir del ácido deshidroabiético (**130**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Reacción de desisopropilación.

Como ya se avanzó en los antecedentes de este capítulo, la reacción de desisopropilación ha sido descrita en numerosas publicaciones, pero hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio para establecer unas condiciones controladas de reacción que puedan aplicarse en síntesis de manera general.

Con objeto de establecer una metodología general para esta reacción y aplicarla a la síntesis de taepeninas, se presenta una recopilación de los ejemplos más representativos publicados hasta la fecha, además de otros ensayos llevados a cabo en nuestro laboratorio. Los resultados obtenidos a partir del ácido deshidroabiético (**130**) y su éster metílico (**138**) se recogen en la tabla 2.1.

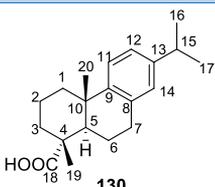
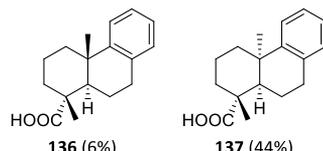
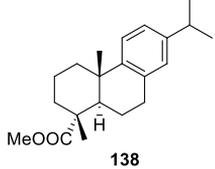
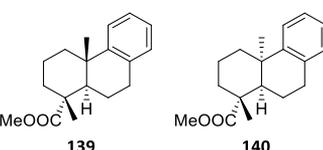
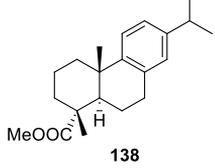
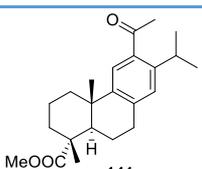
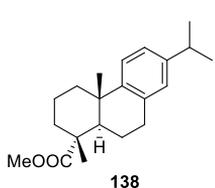
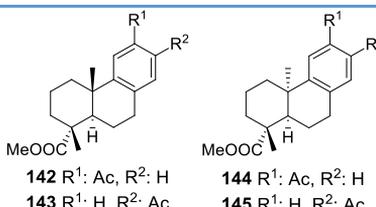
	Material de partida	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	 <p>130</p>	<p>AlCl₃ (2.3 eq) Benceno 30-33 °C (Ref. 79)</p>	 <p>136 (6%) 137 (44%)</p>
2	 <p>138</p>	<p>AlCl₃ (4 eq) [C_n-mim]⁺ X⁻; Tolueno T.a., N₂ (Ref. 80)</p>	 <p>139 140</p>
3	 <p>138</p>	<p>AlCl₃ (4 eq) CH₃COCl (4 eq) [C_n-mim]⁺ X⁻ T.a., N₂ (Ref. 80)</p>	 <p>141</p>
4	 <p>138</p>	<p>AlCl₃ (5 eq) CH₃COCl (2.5 eq) CS₂ Reflujo, 5 h (Ref. 82)</p>	 <p>142 R¹: Ac, R²: H 144 R¹: Ac, R²: H 143 R¹: H, R²: Ac 145 R¹: H, R²: Ac</p>

Tabla 2.1. Reacción de desisopropilación sobre el DHA (**130**) y su éster (**138**).

Durante la reacción de desisopropilación pueden formarse 10-epímeros del producto de partida, dando lugar a compuestos desisopropilados con unión interanular A/B *trans* y *cis*. En presencia de un electrófilo adecuado, junto con el ácido de Lewis, se obtiene el correspondiente derivado sustituido en C-12. Además, se puede producir también la sustitución del grupo isopropilo mediante sustitución aromática electrófila.

La reacción de desisopropilación descrita por *Ohta* y su grupo se llevó a cabo en disolventes aromáticos (tabla 2.1., entrada 1)⁷⁹. *Gigante* y sus colaboradores propusieron el uso de líquidos iónicos como disolventes⁸⁰. El uso de sales de 1-alkil-3-metil-imidazolio ([C_n-mim]⁺ X⁻) mostró en todos los casos una menor proporción del epímero *cis* entre los productos de reacción respecto al uso del benceno descrito por *Ohta* (tabla 2.1., entrada 2).

Gigante y sus colaboradores propusieron que el empleo de disolventes más voluminosos minimiza la epimerización en esta posición debido al impedimento estérico.

Cuando se trata un derivado deshidroabietano no sustituido con el electrófilo adecuado, junto con el ácido de Lewis, se obtiene el correspondiente derivado sustituido en C-12, mediante la reacción de Friedel-Craft esperada. Así, el tratamiento del éster **138** con AlCl₃ en presencia de cloruro de acetilo en un líquido iónico como disolvente, dio el 12-acetil derivado **141** (tabla 2.1, entrada 3)⁸⁰. Este resultado es similar al descrito previamente por *Burnell* en 1988 para la alquilación Friedel-Crafts convencional del compuesto **138**, empleando diclorometano como disolvente⁸¹.

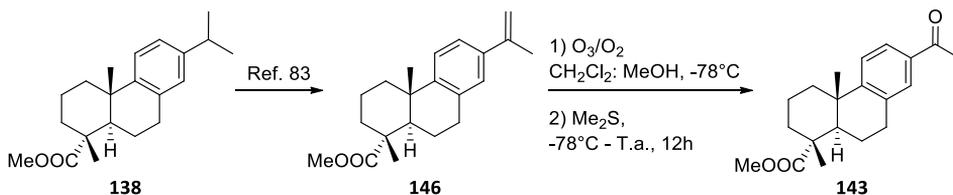
En condiciones más severas, como la reacción a reflujo con CS₂ como disolvente, se produce la 12-acetilación y desisopropilación del éster **138**, obteniendo una mezcla 1:1 de los epímeros *trans* (**142**) y *cis* (**144**) (tabla 2.1., entrada 4)⁸². *Franich* y su grupo describieron incorrectamente las estructuras de los compuestos obtenidos como los 13-acetilderivados *trans* (**143**) y *cis* (**145**). Los compuestos **142** y **144** obtenidos en nuestro laboratorio mediante desisopropilación del 12-acetilderivado **141** (tabla 2.4, entrada 12), muestran datos de RMN similares a los obtenidos por *Franich* y su grupo. Por otra parte, el 13-acetilderivado **143** se obtuvo en nuestro laboratorio a partir del alqueno **146**⁸³ mediante ozonólisis, y presenta señales de RMN muy distintas a las que *Franich* y su grupo publicaron para este supuesto compuesto.

⁸⁰ Baleizão, C.; Pires, N.; Gigante, B.; Curto, M. J. M., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4375.

⁸¹ Burnell, R. H.; Côté, C., *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 1753.

⁸² Torr, M. K.; Steward, D.; Franich, R. A., *Synth.Com.*, **1998**, 28, 1369.

⁸³ Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3761.



Esquema 2.6. Síntesis del *trans*-13-acetilderivado **143** a partir del deshidroabietato de metilo (**138**).

En la tabla 2.2 se muestran los datos de ^1H -RMN correspondientes a los epímeros *trans* de los distintos acetilderivados. Su comparación indica que la estructura obtenida por *Franich* y su grupo presenta realmente el grupo acetilo en posición C-12, no en C-13. De igual modo, el supuesto *cis*-13-acetilderivado descrito por *Franich* y su grupo muestra la misma concordancia con el compuesto *cis*-12-acetilderivado obtenido en nuestro laboratorio.

Supuesto <i>trans</i> -13-acetilderivado publicado por <i>Franich et al.</i> (Ref. 82)	<i>trans</i> -12-Acetilderivado sintetizado (142)	<i>trans</i> -13-Acetilderivado sintetizado (143)
1.23 (s, 3H)	1.22 (s, 3H)	1.20 (s, 3H)
1.29 (s, 3H)	1.29 (s, 3H)	1.28 (s, 3H)
1.5 (m)	1.42 – 1.56 (m, 2H)	1.43 – 1.52 (m, 2H)
1.74 (m)	1.62 – 1.70 (m, 2H) 1.72 – 1.90 (m, 3H)	1.66 (m) 1.71-1.86 (m, 4H)
2.21 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H)	2.21 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H)	2.21 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 1H)
2.43 (d, 1H)	2.42 (m, 1H)	2.32 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H)
2.57 (s, 3H, COCH_3)	2.56 (s, 3H)	2.54 (s, 3H)
2.95 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 2H)	2.89 – 2.98 (m, 2H)	2.92 – 2.97 (m, 2H)
3.68 (s, 3H, CO_2CH_3)	3.67 (s, 3H)	3.66 (s, 3H)
7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)	7.11 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H)	7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),
7.66 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H)	7.65 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H)	7.63 (s, 1H),
7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)	7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)	7.70 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H).

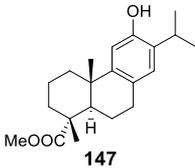
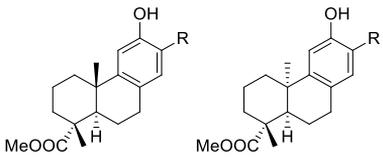
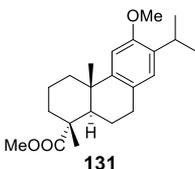
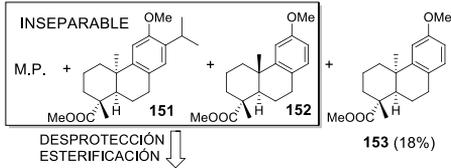
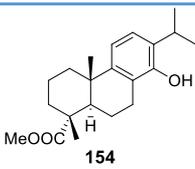
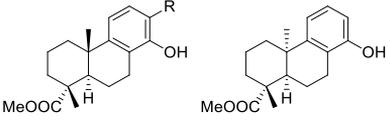
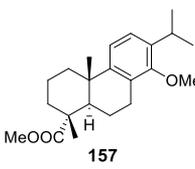
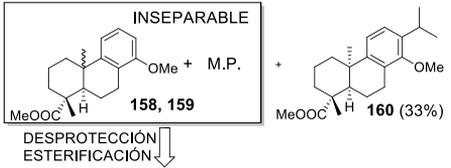
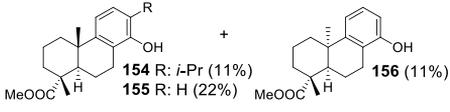
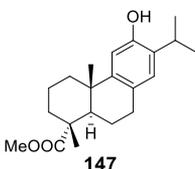
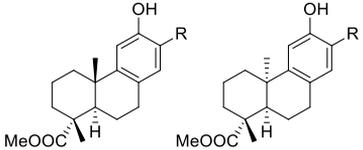
Tabla 2.2. Señales de ^1H -RMN (δ (ppm)) correspondientes al supuesto *trans*-13-acetilderivado publicado por *Franich et al.* y los *trans*-12-acetilderivado (**142**) y *trans*-13-acetilderivado (**143**) obtenidos en nuestro laboratorio.

1.1. Reacción de desisopropilación en anillos aromáticos disustituídos.

Se ha postulado que la presencia de sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático influye en el mecanismo de la reacción de desisopropilación.

En 1975, *Tahara y Akita* investigaron la desisopropilación con AlCl_3 en benceno sobre este tipo de compuestos, ensayando la reacción sobre derivados del deshidroacetato de metilo con grupos hidroxilo y metoxilo sustituidos en las posiciones C-12 y C-14 del anillo aromático (tabla 2.3, entradas 1-4)⁸⁴. En todos los casos obtuvieron mezclas de los correspondientes derivados epímeros en C-10 desisopropilados. Concluyeron que la proporción del compuesto *cis*-desisopropilado aumentaba al incrementar la cantidad de AlCl_3 . Además, en el caso del compuesto sustituido en C-14 (**154** y **157**), observaron que no se obtenía el correspondiente isómero *cis*-isopropilado como producto de la desisopropilación del 14-hidroxiderivado **154**. Propusieron que los compuestos con el grupo electrodonador fuerte en posición C-14 podrían sufrir directamente la reacción de desisopropilación y una epimerización posterior hacia el compuesto *cis*-desisopropilado. Estos dos procesos se producirían de manera simultánea en los derivados con sustitución en C-12 (**131** y **147**).

⁸⁴ Tahara, A.; Akita, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1976.

	Material de partida	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	 <p>147</p>	<p>AlCl_3 (12.4 eq) Benceno T.a., 2h (Ref. 84)</p>	 <p>147 R: <i>i</i>-Pr (8%) 148 R: H (38%) 149 R: <i>i</i>-Pr (20%) 150 R: H (34%)</p>
2	 <p>131</p>	<p>AlCl_3 (5.3 eq) Benceno T.a., 2h (Ref. 84)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>INSEPARABLE</p>  </div>  <p>147 R: <i>i</i>-Pr (3%) 148 R: H (4%) 149 R: H (7%)</p>
3	 <p>154</p>	<p>AlCl_3 (4.96 eq) Benceno T.a., 2h (Ref. 84)</p>	 <p>154 R: <i>i</i>-Pr (25%) 155 R: H (41%) 156 R: H (29%)</p>
4	 <p>157</p>	<p>AlCl_3 (5.17 eq) Benceno T.a., 2h (Ref. 84)</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>INSEPARABLE</p>  </div>  <p>154 R: <i>i</i>-Pr (11%) 155 R: H (22%) 156 R: H (11%)</p>
5	 <p>147</p>	<p>AlBr_3 (5eq) Benceno T.a., 2h</p>	 <p>147 R: <i>i</i>-Pr (4%) 148 R: H (19%) 149 R: <i>i</i>-Pr (10%) 150 R: H (67%)</p>

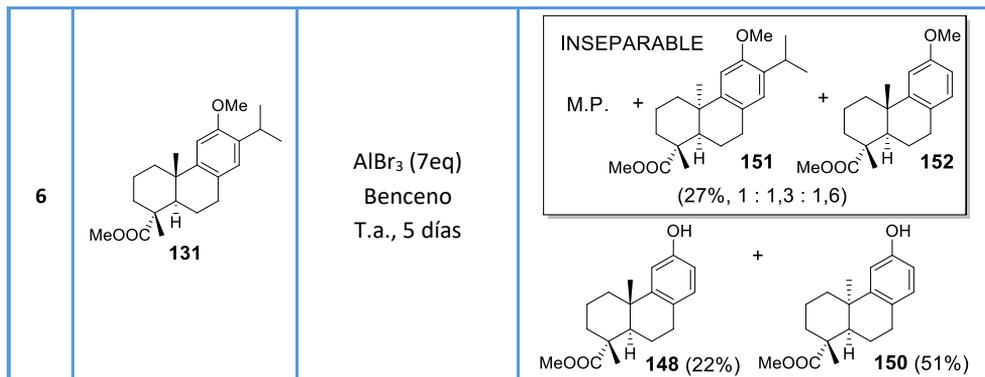


Tabla 2.3. Reacción de desisopropilación sobre derivados del DHA con grupos electrodonadores en el anillo aromático.

El empleo de otros ácidos de Lewis afecta también al curso de la reacción. El uso de AlBr_3 muestra un resultado similar en el caso del 12-hidroxiderivado **147** (tabla 2.3, entrada 5). Sin embargo, la reacción es considerablemente más lenta para el 12-metoxiderivado **131**, además de requerir mayor cantidad de AlBr_3 para que se produzca (tabla 2.3, entrada 6). Por otra parte, el tratamiento de los compuestos C-12 sustituidos con FeCl_3 no dio lugar a la reacción de desisopropilación. En el caso del 12-hidroxiderivado **147**, se obtuvo una mezcla de compuestos de oxidación que no se pudieron identificar adecuadamente.

1.2. Reacción de desisopropilación con ácidos de Lewis en presencia de electrófilos.

La presencia de un electrófilo en el medio influye en el proceso de desisopropilación. Al tratar un derivado deshidroabietano con un sustituyente electrodonador en posición C-12 con el electrófilo adecuado, junto con el ácido de Lewis, tiene lugar la sustitución del grupo isopropilo por el electrófilo utilizado. Estos resultados se muestran en la tabla 2.4.

En la mayoría de los casos no se observa la formación del 10-epiderivado, o bien ocurre en muy baja proporción.

Matsumoto y su grupo describieron que el tratamiento del 12-metoxi éster **131** con AlCl_3 , en presencia de cloruro de acetilo, dio como resultado los 13-acetilderivados **161-163** (tabla

2.4, entrada 1)⁸⁵. *Burnell* y su grupo obtuvieron un resultado similar un año después⁸¹. Cabe destacar que, al sustituir el AlCl_3 por FeCl_3 , esta reacción no se produce.

Como se mencionó en los antecedentes, *Pitsinos* y su grupo aplicaron esta desisopropilación-sustitución simultánea sobre el metoxi éster **131** para realizar su aproximación hacia la taepenina D (**122**)⁷⁷. Para ello, se basaron en el ejemplo de *Burnell*⁸¹, utilizando AlCl_3 en presencia de cloruro de cloroacetilo (ClCH_2COCl) como electrófilo. *Pitsinos* y su grupo encontraron dificultades a la hora de reproducir los resultados mostrados por *Burnell*, quien describió la formación de un único compuesto con alto rendimiento (87%), el 13-cloroacetil-12-metoxiderivado **132**. *Pitsinos* y su grupo, en cambio, obtuvieron bajas conversiones, desmetilación parcial del producto y mezclas con cantidades variables del 10-epímero **133**. Aunque parece que estas dificultades las minimizaron aplicando exceso de electrófilo y de ácido de Lewis, lo cierto es que los resultados obtenidos por estos investigadores parecen inciertos. No realizan un aislamiento de estos compuestos, sino que utilizan directamente el crudo obtenido en la siguiente reacción. De hecho, las propiedades espectroscópicas del producto objetivo **132** no han sido descritas hasta ahora.

Con objeto de aclarar esta desisopropilación-sustitución, el comportamiento del electrófilo ClCH_2COCl y la idoneidad del compuesto **132** como posible intermedio en la síntesis de furanoditerpenos tipo cassano, reproducimos el experimento llevado a cabo por *Pitsinos* en nuestro laboratorio (tabla 2.4, entrada 2). Como se puede observar, bajo las condiciones descritas por *Pitsinos* y su grupo, obtuvimos el compuesto **132** y su 10-epímero **133** (relación 6:1, 73%), junto con una pequeña cantidad de los correspondientes 12-metoxiderivados **164** y **165** (relación 6:1, 11%). La proporción de estos compuestos se determinó mediante la comparación de las señales significativas en el espectro de ^1H -RMN del crudo (ver sección experimental). Tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se consiguió la separación parcial de estos compuestos, obteniendo una fracción pura con el compuesto **132** y una mínima cantidad de su 10-epímero **133**. Finalmente, esto permitió asignar los datos de RMN del compuesto objetivo **132**. La difícil separación del 10-epímero **133** del compuesto **132** objetivo, hizo que descartáramos este compuesto como intermedio en una síntesis hacia taepenininas enantioméricamente puras.

⁸⁵ Matsumoto, T.; Imai, S.; Yoshinari, T.; Tsuruta, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 2401.

El empleo de otros ácidos de Lewis, en este caso FeCl_3 en presencia del mismo electrófilo (CICH_2COCl), dio como resultado una pequeña cantidad del cloroderivado **166** junto con una mezcla compleja de productos (tabla 2.4, entrada 3). No se observaron productos de desisopropilación.

Con el fin de aplicar la *ipso* desisopropilación-sustitución en nuestra síntesis hacia las taepeninas, se propuso la aplicación de otro electrófilo, el diclorometil metiléter ($\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$), ya utilizado previamente en nuestro laboratorio durante la síntesis hacia compuestos taiwaniaquinoides⁸⁶. Cuando la posición *para* respecto al grupo metoxilo no está sustituida, como en el compuesto **167**, no se produce la desisopropilación, sino que se forma el 11-formilderivado **168** (tabla 2.4, entrada 4). Sin embargo, en las mismas condiciones y con la posición C-11 sustituida, como ocurre en el compuesto **169**, tiene lugar la desisopropilación-sustitución. El estudio en profundidad de la reacción de desisopropilación realizado ahora en nuestro laboratorio, nos permite rectificar la estructura descrita previamente⁸⁶ en este ejemplo, con el grupo aldehído en C-12, y proponer la sustitución del grupo isopropilo por el grupo formilo en C-13 (**170**) (tabla 2.4, entrada 5).

Esta corrección se ve respaldada por los buenos resultados obtenidos al tratar el 12-metoxiderivado **131** con este potente electrófilo, junto con AlCl_3 (tabla 2.4, entrada 6). En estas condiciones se obtuvo el aldehído **171** como único producto, con un alto rendimiento. Se obtuvieron resultados similares utilizando otros ácidos de Lewis (AlBr_3 y FeCl_3).

Cuando se utiliza bromuro de alilo como electrófilo, en presencia de AlBr_3 , no tiene lugar la sustitución de éste. Así, el 12-hidroxiderivado **147** (tabla 2.4, entrada 7), proporciona de nuevo, como en la reacción en ausencia de electrófilo (tabla 2.3, entradas 1 y 5), el compuesto *cis*-12-hidroxiderivado desisopropilado **150** como producto mayoritario. Sin embargo, en el caso del 12-metoxiderivado **131**, no se produce ninguna reacción en presencia de bromuro de alilo y AlCl_3 o AlBr_3 a temperatura ambiente. Cuando se utilizan estos mismos reactivos, en benceno o tolueno a reflujo, se obtiene el correspondiente alilbenceno o alil tolueno, resultante de la reacción de Friedel-Crafts con el disolvente.

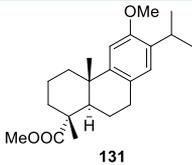
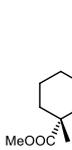
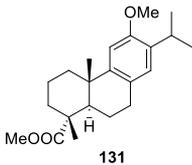
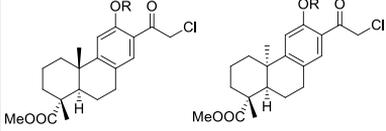
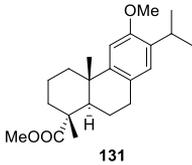
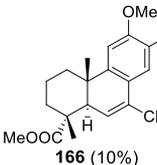
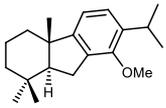
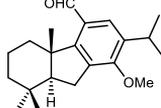
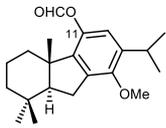
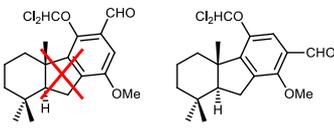
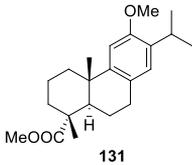
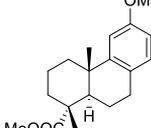
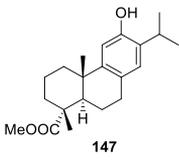
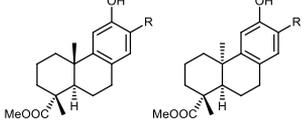
⁸⁶ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Charrah, Y.; Es-Samti, H., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 5146.

Con electrófilos menos voluminosos, como el Br_2 , se obtuvo el compuesto *orto*-disustituido **172** (tabla 2.4, entrada 8).

El 12-acetamido éster **173** mostró un comportamiento distinto. Su tratamiento con AlCl_3 en presencia del electrófilo diclorometil metiléter en las mismas condiciones que en el caso anterior, dio como resultado el producto de partida inalterado **173** (45%), su 10-epímero **175** (28%) y, en menor proporción, sus correspondientes 13-desisopropil-13-formilderivados **174** y **176** (24%, proporción 5:3) (tabla 2.4, entrada 9). El empleo de FeCl_3 en lugar de AlCl_3 no dio lugar a ninguna reacción, recuperándose el producto de partida inalterado incluso tras 3 días a reflujo.

En el caso del 12-acetoxiderivado **177**, se observó un comportamiento peculiar ya que permanece inalterado tras su tratamiento con AlCl_3 a reflujo en diclorometano (tabla 2.4, entrada 10). Sin embargo, en presencia del electrófilo diclorometil metiléter se produce una rápida desisopropilación incluso a baja temperatura, sin sustitución electrófila, proporcionando una mezcla de los dos epímeros 12-acetoxidesisopropilados **178** y **179** en proporción 2:1, entre otros compuestos minoritarios. Ello hace suponer la participación del electrófilo en el proceso de desisopropilación. No obstante, cuando la reacción se lleva a cabo con el mismo electrófilo, pero variando el ácido de Lewis AlCl_3 por AlBr_3 , ésta no se produce, ni siquiera a temperatura ambiente.

El 12-acetilderivado **141**, con un grupo aceptor de electrones en el anillo aromático, muestra un comportamiento diferente al de los anteriores compuestos. En este caso, el tratamiento con AlCl_3 en diclorometano a reflujo sí dio lugar a la reacción de desisopropilación, obteniéndose el material de partida **141** inalterado además de su 10-epímero **180** y una pequeña cantidad de los correspondientes derivados desisopropilados **142** y **144** (18%, proporción 5:1) (tabla 2.4, entrada 12). Sin embargo, la reacción no se produce si se lleva a cabo en presencia del electrófilo diclorometil metiléter, incluso tras 3 días a temperatura ambiente.

	Material de partida	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	 131	AlCl ₃ (3 eq) CH ₃ COCl (2 eq) CH ₂ Cl ₂ T.a., 1h (Ref. 85)	 161 R: Me (76%) 162 R: H (16%) 163 R: Ac (5%)
2	 131	AlCl ₃ (6 eq) ClCH ₂ COCl (9 eq) CH ₂ Cl ₂ T.a., 60h	 132 R: H 164 R: Me 133 R: H (132/133 6:1; 73%) 165 R: Me (164/165 6:1; 11%)
3	 131	FeCl ₃ (6 eq) ClCH ₂ COCl (9 eq) CH ₂ Cl ₂ T.a., 60h	 166 (10%) + Mezcla compleja
4	 167	TiCl ₄ (6 eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (10 eq) CH ₂ Cl ₂ -20°C, 13 h (Ref. 86)	 168 (96%)
5	 169	TiCl ₄ (6 eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (10 eq) CH ₂ Cl ₂ -20°C, 15 h (Ref. 86)	 170 (87%)
6	 131	AlCl ₃ (3 eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (3eq) CH ₂ Cl ₂ -35°C, 15 min	 171 (94%)
7	 147	AlBr ₃ (5 eq) Bromuro de alilo (3 eq) Benceno T.a., 2h.	 147 R: <i>i</i> -Pr (23%) 148 R: H (20%) 149 R: <i>i</i> -Pr (14%) 150 R: H (42%)

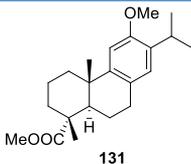
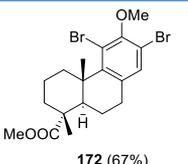
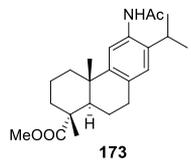
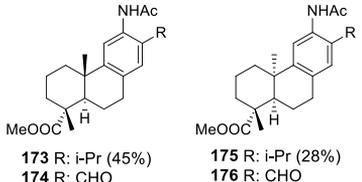
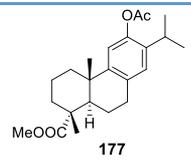
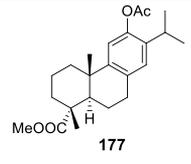
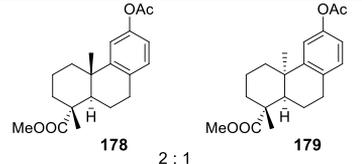
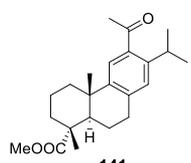
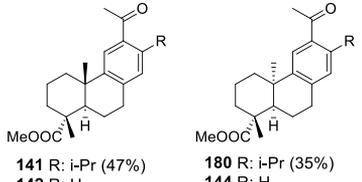
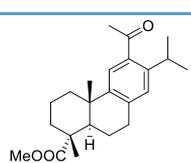
8		AlCl ₃ (5 eq) Br ₂ (5 eq) CH ₂ Cl ₂ , -10 °C, 45 min	
9		AlCl ₃ (3eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (1eq) CH ₂ Cl ₂ -35°C, 1h 40 min	
10		AlCl ₃ (6 eq) CH ₂ Cl ₂ -35°C – reflujo, 16h	Material de partida
11		AlCl ₃ (9 eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (6 eq) CH ₂ Cl ₂ -35°C, 6h	
12		AlCl ₃ (3 eq) CH ₂ Cl ₂ Reflujo, 10h	
13		AlCl ₃ (6 eq) Cl ₂ CHOCH ₃ (6 eq) CH ₂ Cl ₂ 0°C – T.a., 3 días	Material de partida

Tabla 2.4. Reacción de desisopropilación en presencia de un electrófilo sobre compuestos con grupos sustituyentes en el anillo aromático.

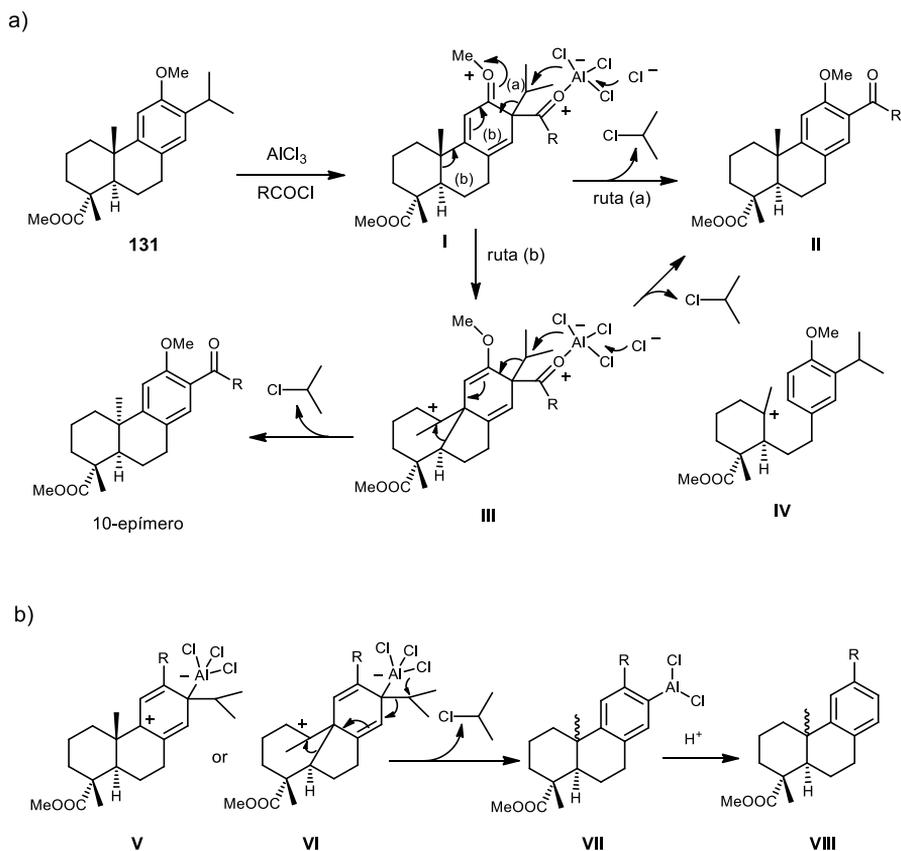
Finalmente, se puede deducir de esta revisión que la *ipso*-sustitución se da con alto rendimiento cuando los sustratos presentan un fuerte grupo activante en C-12. Además, la epimerización no se observa cuando se utilizan electrófilos muy reactivos y no impedidos estéricamente.

Hasta donde sabemos, no se ha propuesto un mecanismo para la reacción de desisopropilación en diclorometano y otros disolventes no aromáticos.

En el esquema 2.7.a. se muestra un posible mecanismo para el proceso de acilación del 12-metoxiderivado **131** (por ejemplo, tabla 2.4, entradas 1 y 2). El ataque del ion acilio sobre C-13 produce el intermedio **I**, el cual sufre desisopropilación tras el ataque del ion cloruro, proporcionando el compuesto de *ipso*-sustitución **II** (ruta a).

Alternativamente, el intermedio **I** puede reordenarse hacia el intermedio **III** (ruta b), el cual sufre desisopropilación mediada por el ion cloruro, regenerando el sistema A/B de la decalina. Esta regeneración puede producirse con la misma configuración en C-10 que el material de partida, dando como resultado el compuesto **II**, o con distinta configuración, rindiendo el 10-epíderivado.

El uso de un electrófilo más reactivo, como el diclorometil metiléter, parece favorecer la desisopropilación directa del intermedio **I** (ruta a) antes que el reordenamiento hacia **III**, evitando la 10-epimerización.



Esquema 2.7a y b. Mecanismo propuesto para la reacción de desisopropilación a partir del 12-metoxiderivado **131**.

En ausencia de reactivos electrofílicos, la reacción de desisopropilación podría tener lugar mediante los intermedios **V** y **VI**, los cuales, tras la pérdida de cloruro de isopropilo, formarían la mezcla de epímeros de organoaluminio **VII**, el precursor del compuesto final **VIII** (esquema 2.7.b).

El comportamiento del 12-acetoxiderivado **177** (tabla 2.4, entradas 10 y 11) podría explicarse en base al carácter desactivante estérico y electrónico del sustituyente en C-12. La desisopropilación en presencia del electrófilo podría deberse a su posible participación en el ataque del ion cloruro sobre el grupo isopropilo.

Para explicar la epimerización en C-10 durante la desisopropilación de derivados deshidroabietanos con AlCl_3 en disolventes aromáticos, se ha postulado la formación del

carbocación acíclico intermedio **IV**^{80,87}. Sin embargo, nunca se han encontrado los derivados monocíclicos esperados en el transcurso de estas reacciones. Además, la ciclación de ariletilciclohexenos o ciclohexanoles no se produce bajo condiciones mediadas por AlCl_3 .

1.3. Reacciones de nitro-desisopropilación.

Se ha comprobado que la reacción de desisopropilación se puede dar también bajo condiciones de nitración. Así, el 12-acetamido éster **173** sufrió una rápida nitro-desisopropilación, dando como único producto el di-*orto*-nitroderivado **181** con alto rendimiento (tabla 2.5, entrada 1).

Se pueden encontrar otras reacciones de nitro-desisopropilación en bibliografía. *Gigante* y su grupo describieron la formación de compuestos *orto*-dinitro **184** y mononitro **183** a partir del éster 12-bromodeshidroabiético (**182**) durante la síntesis de compuestos heteroaromáticos (tabla 2.5, entrada 2)⁸⁸.

Otro ejemplo es el publicado por *Akita* y *Oishi*, en el que el tratamiento del 7-oxoderivado **185** con HNO_3 fumante y H_2SO_4 concentrado dio como resultado el 14-nitro-7-oxoisopropiliderivado **186** y el 13-nitro-7-oxodesisopropiliderivado **187** en proporción 1:1 (tabla 2.5, entrada 3)⁸⁹.

⁸⁷ Pereira, C.; Alvarez, F.; Curto, M. J. M.; Gigante, B.; Ribeiro, F. R.; Guisnet, C., *Heterogen. Cat. & Fine Chem. III*, **1993**, 581.

⁸⁸ Fonseca, F.; Gigante, B.; Marques, M. M.; Gilchrist, T. L.; De Clerc, E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 103.

⁸⁹ Akita, H.; Oishi, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 1567.

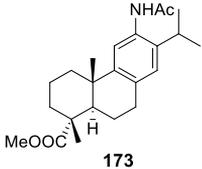
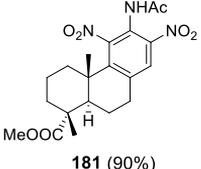
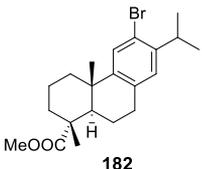
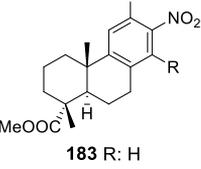
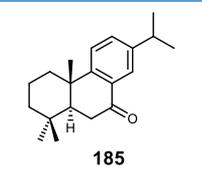
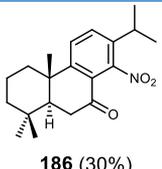
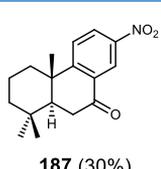
	Material de partida	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	 <p>173</p>	Conc. HNO ₃ -conc. H ₂ SO ₄ (1:5) 0 °C, 10 min	 <p>181 (90%)</p>
2	 <p>182</p>	Conc. HNO ₃ -conc. H ₂ SO ₄ - 18°C, 40 min (Ref. 88)	 <p>183 R: H 184 R: NO₂</p>
3	 <p>185</p>	Fum. HNO ₃ -conc. H ₂ SO ₄ (20:1) -21 °C, 30 min (Ref. 89)	 <p>186 (30%)</p>  <p>187 (30%)</p>

Tabla 2.5. Reacciones de nitro-desisopropilación.

2. Síntesis de taepeninas A (119) y F (125).

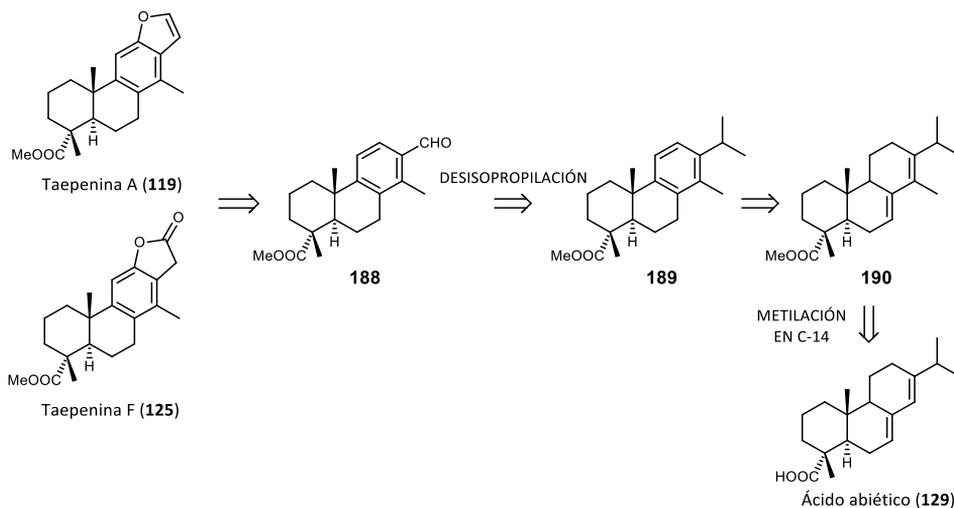
Se eligieron como objetivo las taepeninas A (119) y F (125) ya que presentan la estructura tipo cassano base de esta familia de compuestos, con un anillo furánico y de γ -lactona. A partir de ellas se podrían sintetizar otros derivados de esta familia.

Como se ha visto en los antecedentes, no hay síntesis que alcancen este tipo de compuestos desde el ácido abiético (129), tan solo aproximaciones. La más cercana, realizada por *Pitsinos* y su grupo, tampoco presenta el grupo metilo en posición C-14 característico de los diterpenos tipo cassano⁷⁷, lo que es indicativo de la dificultad en la introducción de este grupo en la estructura.

Uno de los pasos clave de esta síntesis sería la *ipso*-sustitución del grupo isopropilo de la estructura de abietano mediante la reacción de desisopropilación previamente estudiada.

2.1. Síntesis a partir de ácido abiético (129).

Para llevar a cabo la síntesis de estas taepeninas a partir de ácido abiético (**129**), se planteó un análisis retrosintético que presenta dos pasos clave: la metilación en C-14 del esqueleto abietano que proporciona el compuesto **190** y la *ipso*-sustitución del grupo isopropilo por el grupo formilo en el compuesto **189**.

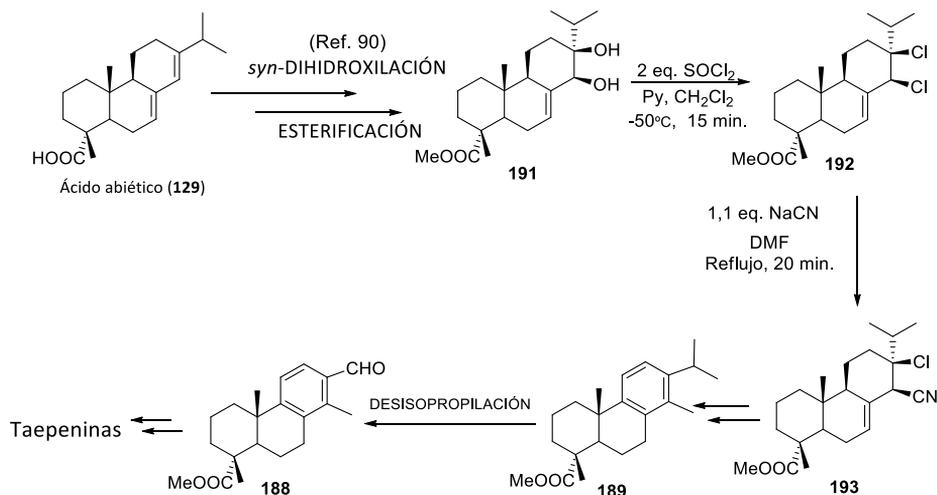


Esquema 2.8. Retrosíntesis propuesta para la síntesis de las taepeninas A (**119**) y F (**125**) a partir del ácido abiético (**129**).

Inicialmente, se investigó la introducción del grupo metilo en el C-14 mediante una previa funcionalización de esta posición.

Para ello se llevó a cabo la *syn*-dihidroxilación del enlace C13-C14 del ácido abiético (**129**) mediante un método ya utilizado por nuestro grupo y su posterior esterificación, obteniendo el diol éster **191**, cuyos datos de RMN coincidieron con los descritos en la bibliografía ⁹⁰.

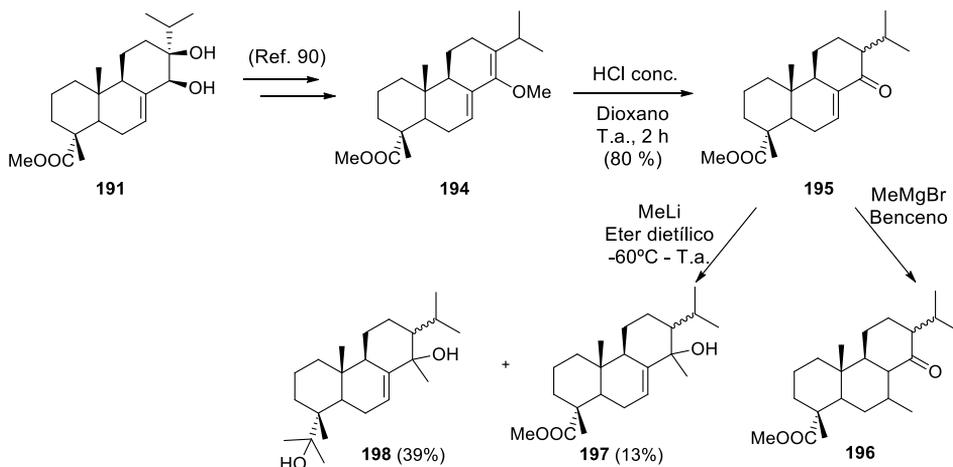
⁹⁰ Alvarez-Manzaneda, E; Chahboun, R; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, A. M.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Missouri, I., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204.



Esquema 2.9. Intento de metilación en C-14 mediante funcionalización con un grupo ciano.

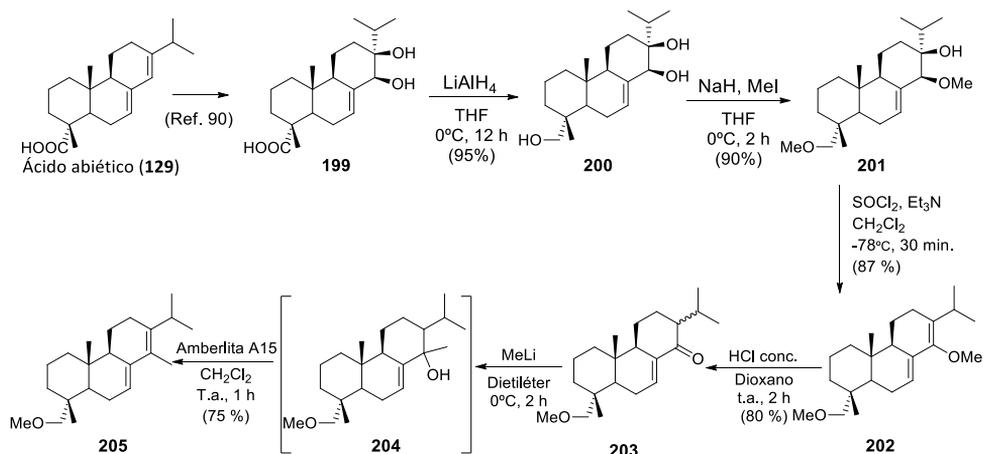
El tratamiento del dihidroxiéster **191** con SOCl₂ condujo al dicloroderivado **192**, el cual se transformó en el clorocianoderivado **193** mediante tratamiento con NaCN. Este compuesto sería un precursor adecuado del 14-metildeshidroabietato de metilo (**189**), a partir del cual se podría introducir el anillo furánico, a través del aldehído **188**. No obstante, la formación del clorocianoderivado **193** presentó bajos rendimientos, además, los posteriores intentos de eliminación del cloro en C-13 no fueron satisfactorios, ya que dieron lugar a mezclas complejas de productos de degradación no identificados. Por lo tanto, se descartó esta primera aproximación.

La nueva estrategia propuesta contemplaba la α,β -enona **195** como material de partida para la metilación en C-14. Este compuesto se obtuvo mediante la hidrólisis ácida del éter **194**, obtenido previamente en nuestro laboratorio⁹⁰. Mientras que el tratamiento con MeMgBr sobre la α,β -enona **195** proporciona el producto **196**, resultante de la 1,4-adición, el tratamiento con MeLi dio el producto de adición 1,2, que permite introducir el grupo metilo en C-14 pero con muy bajo rendimiento debido al ataque preferente del MeLi sobre el grupo éster en C-18, que proporciona el compuesto **198**.



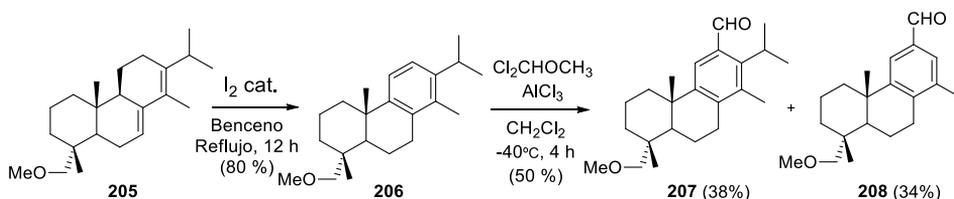
Esquema 2.10. Metilación en C-14 a partir de la α,β -enona **195**.

Dado que el grupo éster en posición C-18 interfiere en la reacción de metilación con MeLi, se procedió a su reducción y la posterior protección del alcohol formado. La nueva ruta sintética propuesta a partir del ácido abiético (**129**) comprendía de nuevo la *syn*-dihidroxilación del enlace C13-C14, la reducción del ácido carboxílico en C-18 del compuesto **199** y la protección selectiva de los grupos hidroxilo primario y secundario de **200** como éter metílico, obteniéndose el compuesto **201**. La deshidratación del compuesto **201** permitió regenerar el sistema diénico del ácido abiético. Mediante hidrólisis ácida del compuesto **202** se obtuvo finalmente la α,β -enona **203**, cuyo tratamiento con MeLi y subsiguiente deshidratación condujo al producto deseado **205**.



Esquema 2.11. Nueva ruta sintética propuesta a partir del ácido abiético (**129**). Preparación del 14-metil-18-metoxiabieta-8,14-dieno **205**.

A continuación, se investigó la elaboración del sistema furánico de las moléculas objetivo sobre el compuesto **205**. Tras aromatizar el anillo C, se realizó la reacción de desisopropilación sobre el compuesto **206**, pero no se obtuvo el 13-formilderivado deseado. En su lugar, se obtuvieron los derivados 12-formilisopropilado **207** y 12-formildesisopropilado **208**, con un bajo rendimiento.



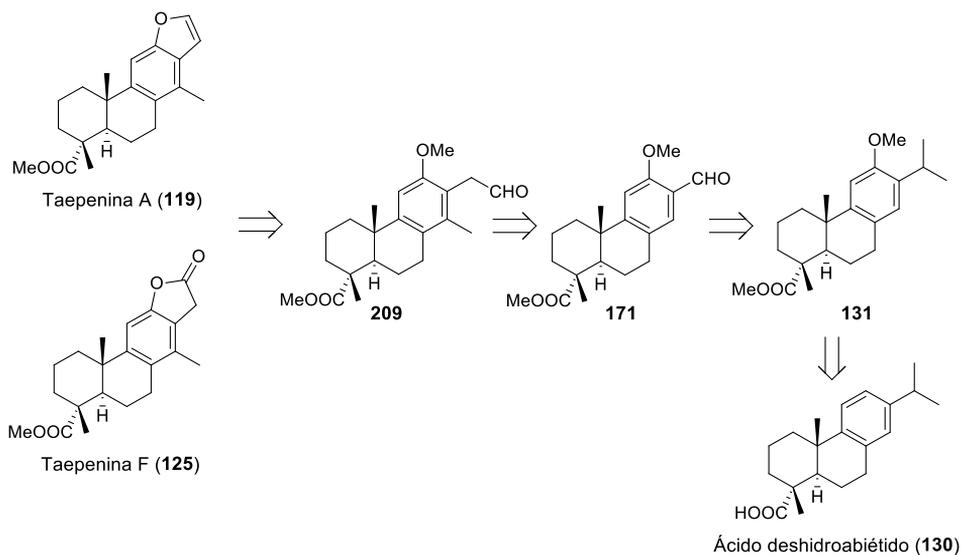
Esquema 2.12. Aromatización hacia el compuesto **206** y posterior reacción de desisopropilación.

No se obtuvo el aldehído deseado **188** (esquema 2.9), el cual permitiría construir el anillo de furano mediante introducción de un carbono adicional a través de reacciones tipo Wittig. Además, el bajo rendimiento obtenido hizo descartar la propuesta de una nueva vía a partir de los aldehídos obtenidos.

2.2. Síntesis de taepeninas a partir de ácido deshidroabiético (130).

Paralelamente al desarrollo de la síntesis a partir de ácido abiético (129) mostrada en el apartado anterior, se investigaron varias vías para la metilación en C-14 empleando el ácido deshidroabiético (130) como producto de partida.

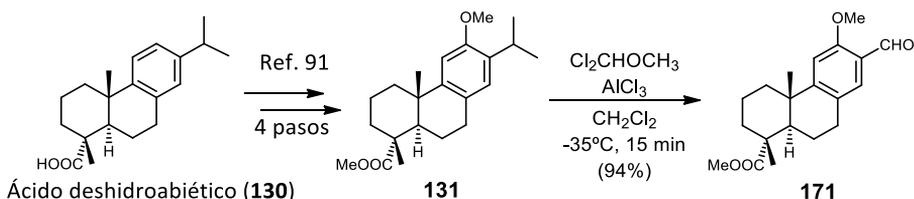
El análisis retrosintético propuesto en esta ocasión, muestra el aldehído 171 como intermedio hacia las taepeninas objetivo.



Esquema 2.13. Retrosíntesis propuesta hacia las taepeninas a partir de ácido deshidroabiético (130).

Este aldehído 171 sería un buen precursor ya que se obtiene con alto rendimiento a partir de la desisopropilación del 12-metoxiderivado 131, el cual se prepara fácilmente a partir del ácido deshidroabiético (130)⁹¹.

⁹¹ Cui, Y. M.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Ohwada, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5201.

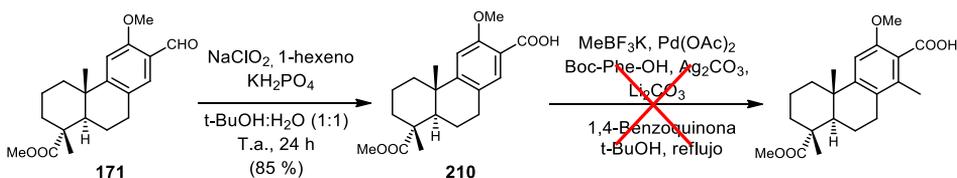


Esquema 2.14. Síntesis del aldehído **171** a partir de ácido deshidroabiético (**130**).

Se estudiaron varios métodos de introducción del metilo en C-14 a partir del aldehído **171**, los cuales se presentan a continuación.

2.2.1. Ensayo de *orto*-metilación del ácido carboxílico **210**, siguiendo el procedimiento de Baran.

El ácido carboxílico **210** se preparó mediante la oxidación de Pinnik con NaClO_2 del aldehído **171**. Se sometió posteriormente al tratamiento con MeBF_3K en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ catalítico siguiendo el procedimiento descrito por Baran y su grupo⁹², pero se recuperó el producto de partida inalterado.

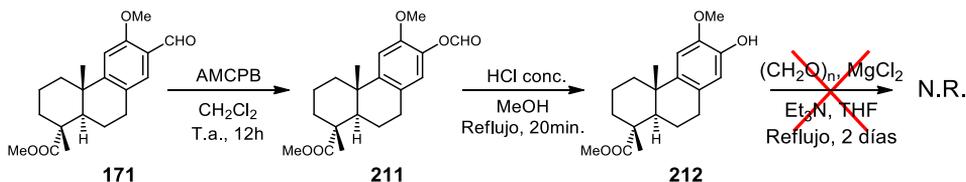


Esquema 2.15. Intento de *ortho*-metilación a partir del ácido **210** mediante el procedimiento de Baran.

⁹² Rosen, B. R.; Simke, L. R.; Thuy-Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.Q.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 7317.

2.2.2. Ensayo de *orto*-formilación del fenol **212**.

Se obtuvo el fenol **212** tras oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído **171** y la posterior hidrólisis del formiato **211** obtenido. Sin embargo, el intento de *orto*-formilación⁹³ del fenol **212** mediante tratamiento con paraformaldehído, resultó infructuoso, recuperándose el producto de partida inalterado.

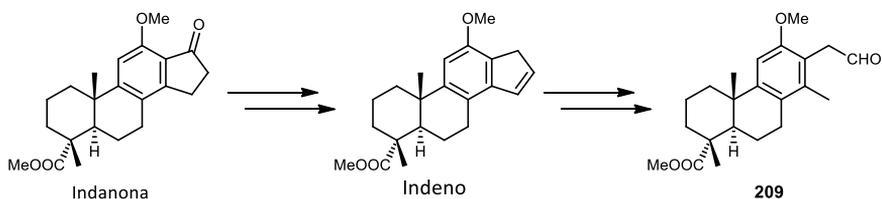


Esquema 2.16. Intento de *orto*-formilación a partir del alcohol **212**.

2.2.3. Ensayos de ciclación de Nazarov.

Un procedimiento alternativo para introducir el grupo metilo en C-14 podría ser la ciclación de tipo Nazarov. Esta ciclación es uno de los métodos más utilizados para la formación de ciclopentenonas mediante ciclación de dienonas o dienoles en medio ácido⁹⁴.

La construcción de un anillo de ciclopenteno fusionado al anillo aromático, a partir de un derivado tipo indanona, y su posterior ruptura, daría como resultado la molécula objetivo **209**.

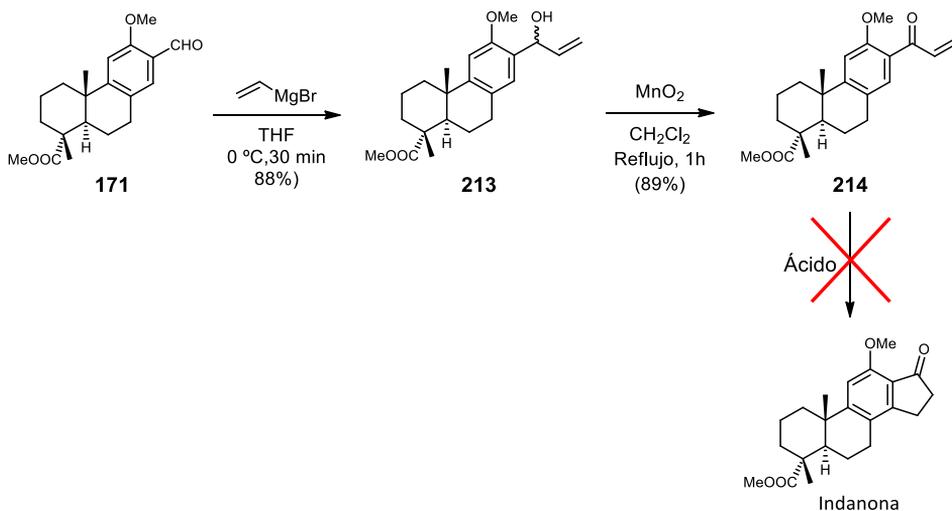


Esquema 2.17. Introducción del grupo metilo en C-14 mediante ciclación de Nazarov.

⁹³ Akselsen, Ø. W.; Skattebøl, L.; Hansen, T.V., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6339.

⁹⁴ Para una revisión reciente ver: Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 8245.

La obtención de esta estructura tipo indanona, requiere la ciclación del alcohol alílico **213** o de la α,β -enona **214** mediante tratamiento ácido. A pesar de que la ciclación de Nazarov ha sido ampliamente utilizada en numerosas síntesis de compuestos, incluso en condiciones suaves y con moléculas impedidas⁹⁵, los ensayos realizados en nuestro laboratorio no tuvieron el resultado deseado (tabla 2.6).



Esquema 2.18. Preparación de los compuestos **213** y **214** para realizar la ciclación de Nazarov.

Como se puede ver en la tabla 2.6, no se obtuvo el resultado esperado en ninguna de las condiciones ácidas ensayadas. Así, el alcohol **213** dio el aldehído **171** en condiciones ácidas oxidantes (entrada 1), el cloruro de alilo **215** mediante tratamiento con AlCl_3 (entrada 2) y el dímero **216** tras su tratamiento con resina catiónica (entrada 3).

Por otro lado, la α,β -enona **214** dio lugar al alcohol **217** y los cloroderivados **218** y **219** tras su tratamiento con FeCl_3 (entrada 4). Tras el tratamiento con AlCl_3 se obtuvo de nuevo el cloroderivado **220** (entrada 5). Por último, tras un tratamiento en condiciones ácidas más fuertes, con anhídrido trifluoroacético, se obtuvo también el producto **221**, resultante de la adición 1,4 (entrada 6).

⁹⁵ Singh, R.; Parai, M. K.; Panda, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1858.

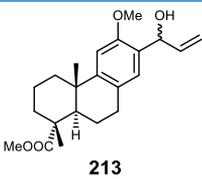
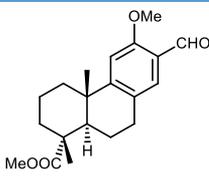
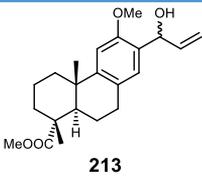
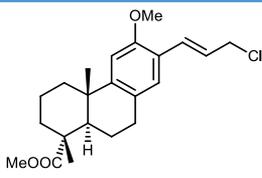
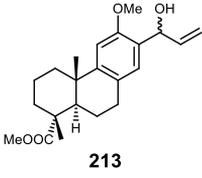
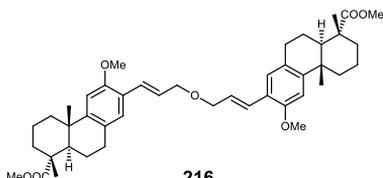
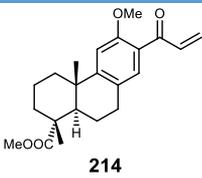
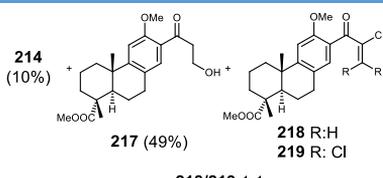
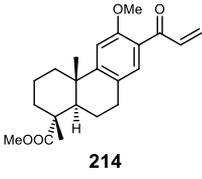
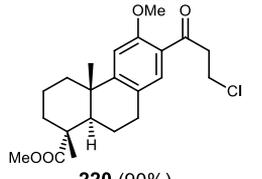
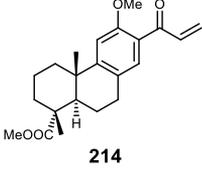
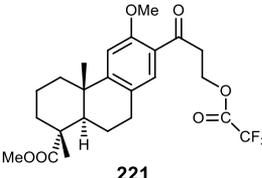
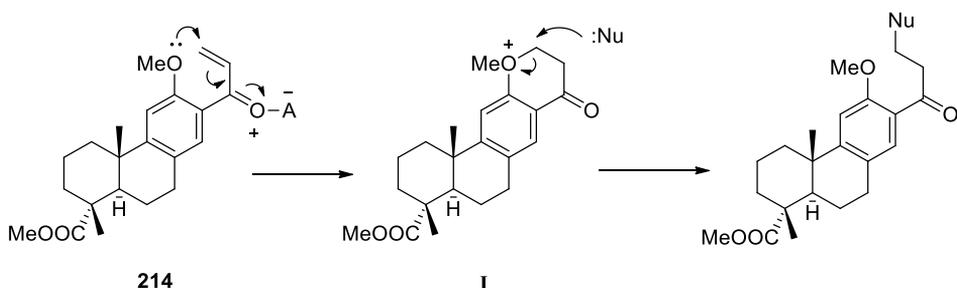
	Material de partida	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	 <p>213</p>	<p>0.5% FeCl₃ CH₂Cl₂ 0°C – T.a. 30 min.</p>	 <p>171</p>
2	 <p>213</p>	<p>5% AlCl₃ CH₂Cl₂ 0°C - T.a. 1h</p>	 <p>215</p>
3	 <p>213</p>	<p>Amberlita A15 CH₂Cl₂ T.a. 1h 15min.</p>	 <p>216</p>
4	 <p>214</p>	<p>5% FeCl₃ CH₂Cl₂ T.a. 10h</p>	 <p>214 (10%) + 217 (49%) + 218 R:H 219 R:Cl 218/219 1:1</p>
5	 <p>214</p>	<p>1.2 eq. AlCl₃ CH₂Cl₂ T.a. (18h) Reflujo (20h)</p>	 <p>220 (90%)</p>
6	 <p>214</p>	<p>TFAA CH₂Cl₂ T.a. – Reflujo 1h</p>	 <p>221</p>

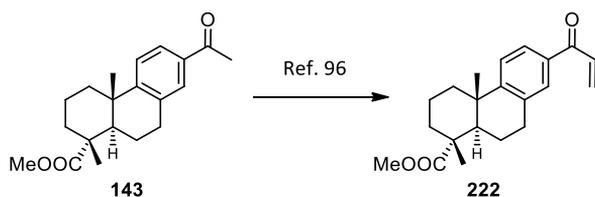
Tabla 2.6. Ensayos de ciclación de Nazarov sobre los compuestos **213** y **214**.

La formación de 1,4-aductos a partir de la enona **214** podría deberse a la presencia del grupo metoxilo en C-12, el cual favorecería el ataque nucleofílico en posición β en el intermedio **I** (esquema 2.19).



Esquema 2.19. Posible mecanismo de la formación de 1,4-aductos desde la enona **214**.

Ante estos resultados insatisfactorios, posiblemente debidos a la presencia del grupo metoxilo en C-12, se realizaron ensayos a partir de la enona modelo **222** sintetizada en nuestro laboratorio a partir del 13-acetilderivado **143** mediante α -metilación⁹⁶.



Esquema 2.20. Síntesis de la molécula modelo **222**.

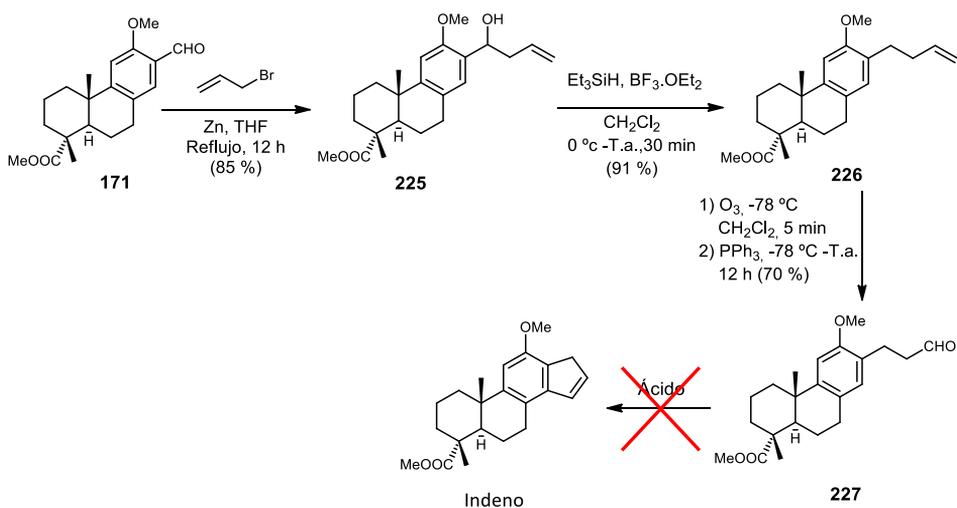
Sin embargo, los ensayos realizados con esta molécula modelo **222**, mostrados en la tabla 2.7, tampoco fueron satisfactorios, produciéndose de nuevo 1,4-aductos, similares a los descritos con el metoxiderivado **214**. Por ejemplo, el tratamiento con AlCl_3 de la enona **222** proporcionó el cloroderivado **223** (tabla 2.7, entrada 1).

⁹⁶ Bugarin, A.; Jones, K. D.; Connell, T., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 1715.

	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	1 eq. AlCl ₃ CH ₂ Cl ₂ 0°C – Reflujo 24 h	 223
2	CF ₃ SO ₃ H CH ₂ Cl ₂ T.a. – Reflujo 5h	Mezcla de 2 productos sin identificar (ninguno el objetivo)
3	H ₂ SO ₄ conc./HCOOH 60°C, 1 h	 224

Tabla 2.7. Ensayos de ciclación de Nazarov sobre el compuesto modelo **222**.

En vista de estos resultados, se propuso una nueva vía hacia la formación del anillo de ciclopenteno, en este caso utilizando el aldehído **227** como producto de partida para alcanzar la estructura de indeno (esquema 2.21).



Esquema 2.21. Síntesis del aldehído **227** para ensayar la formación de la estructura de indeno.

El tratamiento del aldehído **171** con bromuro de alilo y Zn condujo al alcohol homoalílico **225**, cuya reducción catiónica proporcionó el compuesto **226** que, tras ozonólisis, rindió el aldehído **227**.

Sin embargo, en todos los ensayos de ciclación del aldehído **227**, en medio ácido, se recuperó el producto de partida inalterado, incluso en las condiciones más fuertes como el tratamiento con SnCl_4 (tabla 2.8, entrada 3).

	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	Amberlite A15 CH_2Cl_2 T.a.-Reflujo 30 min.	Aldehído de partida 227
2	Amberlite A15 Tamiz molecular Benceno:MeOH (5:1) Reflujo 2 días	Aldehído de partida 227
3	SnCl_4 CH_2Cl_2 $0^\circ\text{C} - \text{T.a.}$ 40 min.	Aldehído de partida 227

Tabla 2.8. Ensayos para la formación de la estructura de indeno a partir del aldehído **227**.

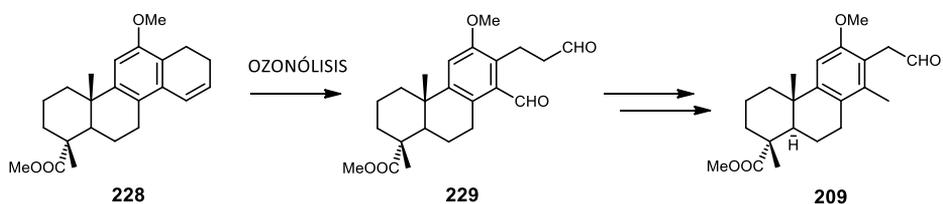
El fracaso en los ensayos de ciclación del aldehído **227** puede deberse también a la presencia del grupo metoxilo en C-12, el cual podría formar con el aldehído un intermedio de tipo hemiacetálico cíclico de seis miembros.

Debido a estos resultados negativos, se descartó la ciclación de Nazarov como vía para la introducción del grupo metilo en C-14.

2.2.4. Formación del derivado con anillo de ciclohexeno **228**.

Tras el fracaso en la formación del anillo de cinco miembros mediante la ciclación de Nazarov, se propuso la construcción de un anillo de ciclohexeno, más estable, fusionado al anillo C aromático (compuesto **228**).

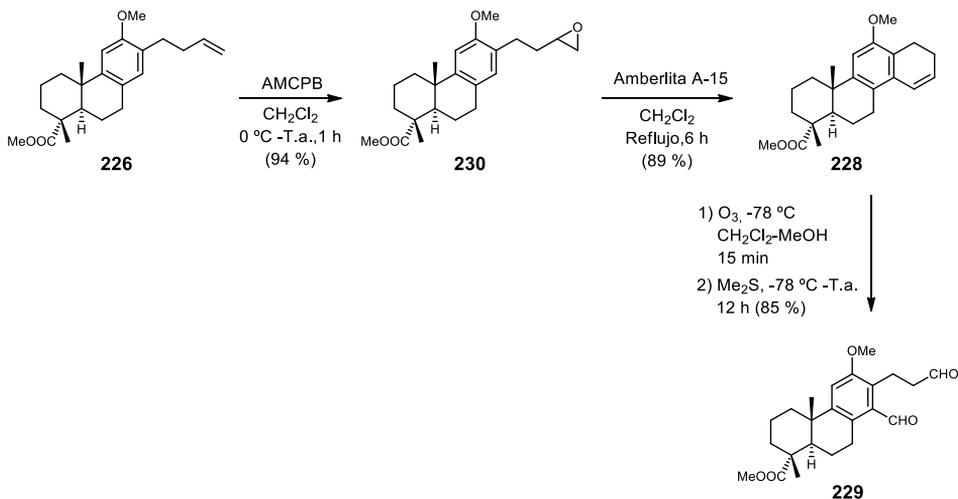
La posterior ruptura del doble enlace en **228** mediante ozonólisis reductiva, daría lugar al dialdehído **229**, que podría transformarse en el intermedio clave **209**, mediante reducción selectiva del aldehído aromático y acortamiento de la cadena de propanal.



Esquema 2.22. Síntesis propuesta hacia el intermedio **209** a partir del compuesto **228**.

La síntesis del compuesto **228** se alcanzó sin ningún problema mediante tratamiento con resina catiónica en diclorometano a reflujo del epóxido **230**.

La ozonólisis del compuesto **228**, dio como resultado el dialdehído **229** con alto rendimiento.



Esquema 2.23. Síntesis del compuesto con anillo de ciclohexeno **228** y posterior ruptura mediante ozonólisis.

Una vez introducida la función carbonada en C-14, se investigó la reducción del aldehído aromático⁹⁷ del compuesto **229** de manera selectiva. Sin embargo, el tratamiento del dialdehído **229** con Et_3SiH y PdCl_2 en EtOH o MeOH a temperatura ambiente, proporcionó el *ortho*-metilaldehído **232** deseado, con un bajo rendimiento.

⁹⁷ Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Rahimifard, M., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 3567.

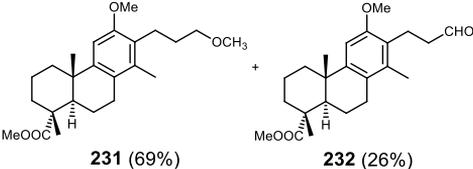
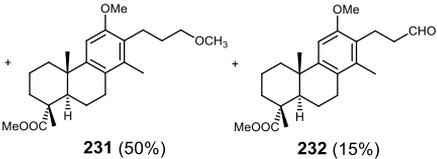
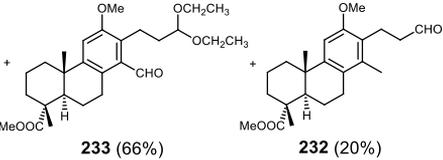
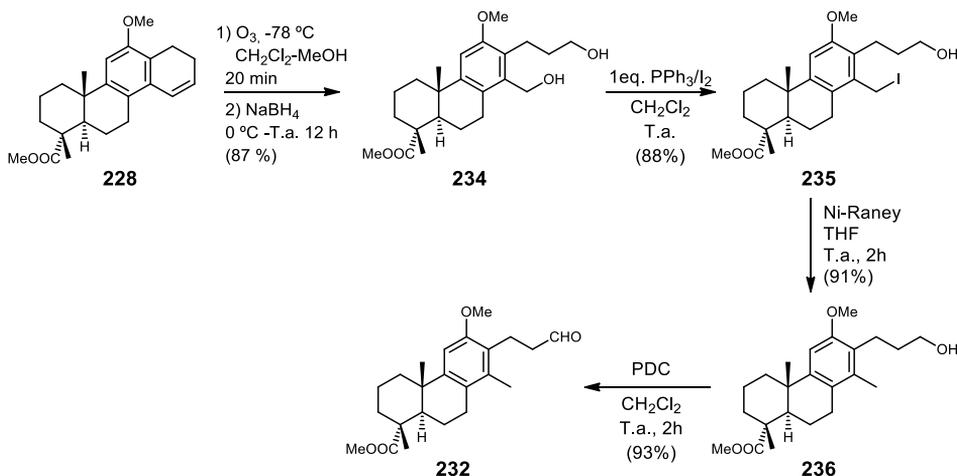
	Condiciones de reacción	Productos obtenidos (%)
1	2eq. Et ₃ SiH 0.1 eq. PdCl ₂ MeOH atm Ar T.a., 12h	 231 (69%) 232 (26%)
2	2eq. Et ₃ SiH 0.1 eq. PdCl ₂ MeOH atm Ar y H ₂ 0°C – T.a., 3h	M.P. (25%) +  231 (50%) 232 (15%)
3	2eq. Et ₃ SiH 0.1 eq. PdCl ₂ EtOH abs. atm Ar T.a., 10 min	M.P. (10%) +  233 (66%) 232 (20%)
4	2eq. Et ₃ SiH 0.1 eq. PdCl ₂ THF atm Ar y H ₂ T.a., 24h	Material de partida inalterado

Tabla 2.9. Ensayos de reducción selectiva del aldehído aromático en **229**.

Los productos mayoritarios obtenidos fueron el éter **231** y el acetal **233**, formados mediante la reacción del aldehído alifático con el disolvente (tabla 2.9, entradas 1 y 3). El menor tiempo de reacción en el ensayo 3, permitió el aislamiento del acetal intermedio **233**. El metiléter **231** podría formarse por reducción del correspondiente acetal tras el prolongado tiempo de reacción (tabla 2.9, entrada 1). El empleo de una atmósfera de H₂ y Ar para favorecer la reducción del grupo aldehído no mejoró los resultados (tabla 2.9, entrada 2).

Para evitar la formación de estos éteres y acetales con el disolvente, se ensayó la reacción en THF, pero tras 24 horas, se recuperó el material de partida inalterado (tabla 2.9, entrada 4).

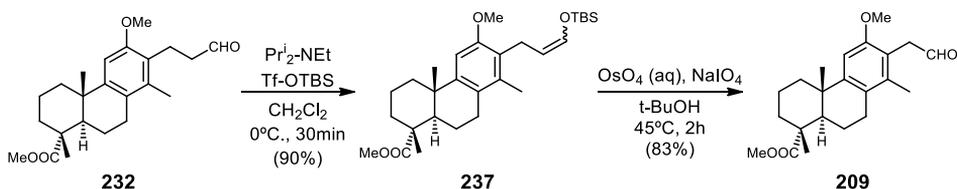
Debido a las dificultades encontradas para el control de la reacción de reducción selectiva, se decidió cambiar la estrategia de síntesis hacia el aldehído objetivo **232** a partir del intermedio tetracíclico **228**.



Esquema 2.24. Síntesis alternativa del *orto*-metilaldehído **232**.

El diol **234** se obtuvo con un buen rendimiento mediante el tratamiento con NaBH_4 tras la ozonólisis de **228**. La yodación selectiva de este diol **234** y la posterior reducción con Ni-Raney del yododerivado **235** obtenido, dio lugar al alcohol **236**, el cual se oxidó mediante PDC, obteniendo finalmente el aldehído objetivo **232**.

El acortamiento de la cadena de propanal del aldehído **232** se llevó a cabo mediante la ruptura oxidativa del silileno éter intermedio **237**, obteniendo finalmente el aldehído **209**, precursor deseado para la síntesis de las taepenina A (**119**) y F (**125**).

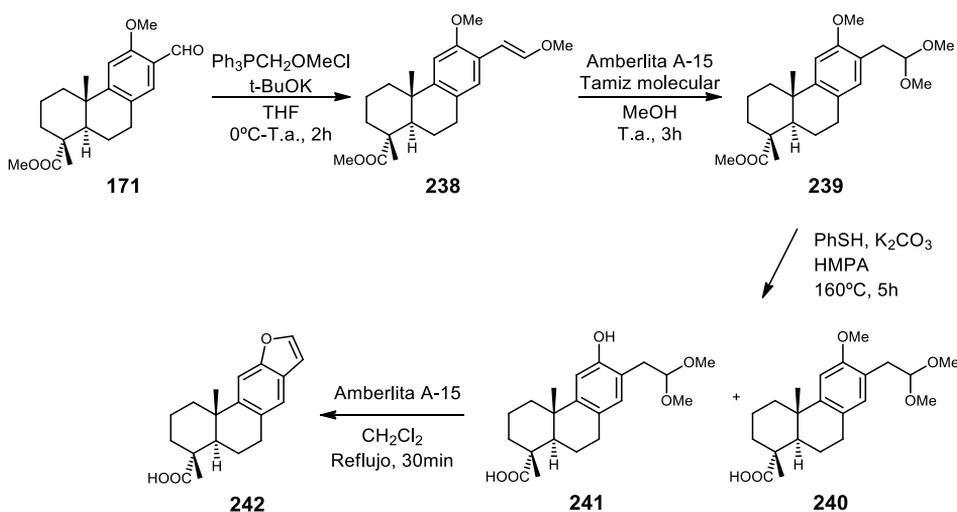


Esquema 2.25. Degradación de la cadena lateral del aldehído **232**.

2.3. Formación del anillo furánico. Síntesis de taepenas A (119) y B (125).

En primer lugar, se optó por el ensayo de condiciones ácidas, mediante AlBr_3 para efectuar la desprotección del grupo metoxilo en el aldehído **209**, y posterior ciclación en el mismo medio formando el anillo furánico. Sin embargo, estas condiciones no fueron satisfactorias, ya que se formaron mezclas complejas y polímeros.

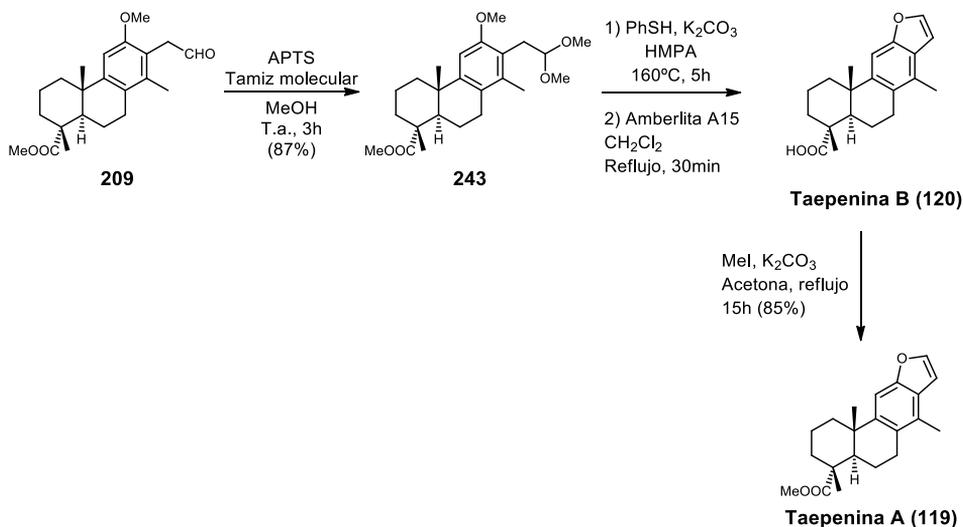
Se decidió estudiar la formación del anillo furánico previamente en la molécula modelo **239**, de rápida obtención a partir del aldehído **171**. Se realizó la ruptura del metil éter en condiciones básicas utilizando tiofenol y HMPA como disolvente a alta temperatura, observándose que la desprotección del grupo éster tiene lugar antes que la del éter, ya que se pudo aislar el compuesto **240** tras la purificación del crudo. En estas condiciones se obtuvo el fenol **241** deseado que, tras tratamiento con resina catiónica, formó el anillo furánico del compuesto **242**.



Esquema 2.26. Construcción de la molécula modelo **239** y posterior ciclación hacia el anillo furánico en **242**.

Se emplearon estas mismas condiciones sobre el aldehído **209** previamente protegido como acetal (**243**) mediante tratamiento con APTS en MeOH. La desprotección del grupo metoxilo en C-13 en medio básico y la posterior ciclación con resina catiónica se llevaron a cabo, en este caso, sin el aislamiento de los compuestos intermedios. Dado que la

desprotección del grupo éster se produjo antes que la desprotección del metil éter en el compuesto **243**, tras la ciclación se obtuvo el ácido correspondiente a la taepenina B (**120**), cuyos datos de RMN coincidieron con los descritos en bibliografía⁶⁷.



Esquema 2.27. Síntesis de la taepenina B (**120**) y A (**119**) a partir del aldehído **209**.

La esterificación de la taepenina B (**120**) dio lugar finalmente a la taepenina A (**119**) objetivo como un sólido blanco. Tanto el punto de fusión como la rotación óptica de la taepenina A sintética (p.f. 155-157 °C; $[\alpha]_D^{25} = +57.8$ (c 0.9, CHCl₃)) fueron similares a las descritas en bibliografía para el producto natural (lit.: p.f. 156-157 °C; $[\alpha]_D^{25} = +56.6$ (c 0.005, CHCl₃))⁶⁷.

En las tablas 2.10 y 2.11 se muestran los datos de RMN presentados por estas taepeninas obtenidas en nuestro laboratorio y los descritos en bibliografía.

Posición	¹ H-RMN Taepenina B sintética	¹ H-RMN Taepenina B natural (ref. 67)	¹³ C-RMN Taepenina B sintética	¹³ C-RMN Taepenina B natural (ref. 67)
1	2.38 m 1.52 -1.97 m	2.38 m, 1.60 m	38.9	38.8
2	1.52 -1.97 m	1.84 m	18.8	18.7
3	1.52 -1.97 m	1.87 m, 1.77 m	36.8	36.7
4	-	-	47.5	47.4
5	2.28 m	2.27 dd (<i>J</i> =12.6, 2.1 Hz)	44.2	44.1
6	1.52 -1.97 m	1.95 m, 1.70 m	21.9	21.8
7	2.85-2.98 m	2.94 m, 2.84 m	27.7	27.5
8	-	-	128.4	128.3
9	-	-	147.2	147.0
10	-	-	37.9	37.8
11	7.31 s	7.31 br s	104.4	104.3
12	-	-	153.6	153.5
13	-	-	125.5	125.4
14	-	-	127.6	127.4
15	6.72 dd (<i>J</i> = 2.2, 0.9 Hz)	6.71 dd (<i>J</i> = 2.1, 0.9 Hz)	105.1	105.0
16	7.52 d (<i>J</i> = 2.2 Hz)	7.52 d (<i>J</i> = 2.1 Hz)	144.3	144.2
17	2.34 s	2.34 s	16.1	15.9
18	-	-	184.3	184.2
19	1.28 s	1.31 s	16.5	16.3
20	1.26 s	1.27 s	25.7	25.6

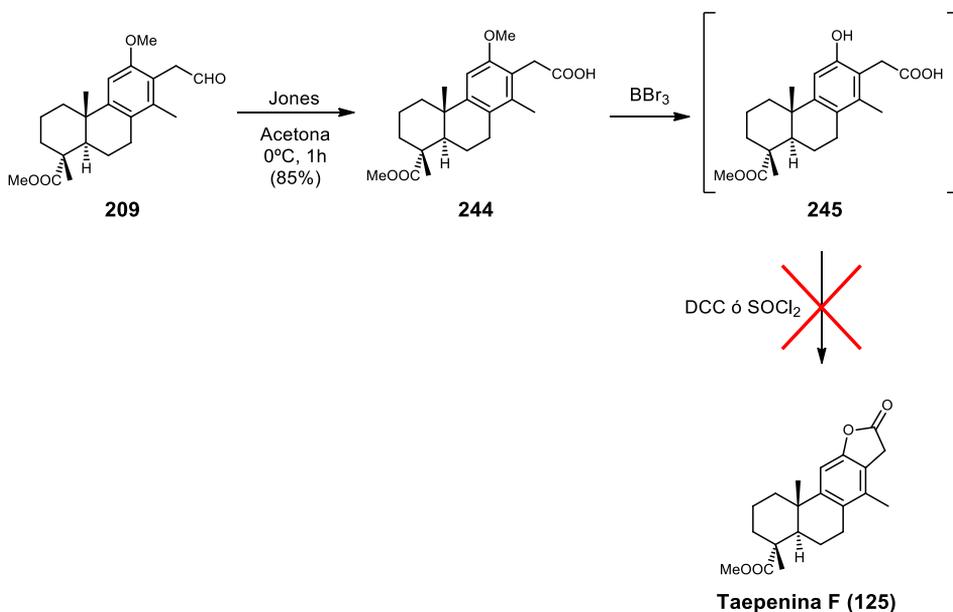
Tabla 2.10. Asignación de señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) para la taepenina B (120).

Posición	¹ H-RMN Taepenina A sintética	¹ H-RMN Taepenina A natural (ref. 67)	¹³ C-RMN Taepenina A sintética	¹³ C-RMN Taepenina A natural (ref. 67)
1	2.37 m, 1.55 m	2.38 m, 1.55 m	39.0	38.9
2	1.78 m, 1.88 m	1.81 m, 1.74 m	18.9	18.8
3	1.88m, 1.67 m	1.80 m, 1.68 m	36.8	36.6
4	-	-	47.8	47.7
5	2.27 dd (<i>J</i> = 12.7, 2.2 Hz)	2.27 dd (<i>J</i> =12.6, 2.4 Hz)	44.5	44.4
6	1.89 m, 1.55 m	1.92 m, 1.55 m	21.9	21.8
7	2.84 m	2.83 m	27.7	27.6
8	-	-	127.6	127.5
9	-	-	147.4	147.2
10	-	-	37.1	37.8
11	7.31 s	7.32 br s	104.4	104.3
12	-	-	153.6	153.6
13	-	-	125.5	125.4
14	-	-	128.4	128.3
15	6.72 dd (<i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz)	6.72 dd (<i>J</i> = 2.1, 0.9 Hz)	105.1	105.0
16	7.52 d (<i>J</i> = 2.3 Hz)	7.53 d (<i>J</i> =2.1 Hz)	144.4	144.2
17	2.34 s	2.35 s	16.1	15.9
18	-	-	179.3	179.2
19	1.30 s	1.31 s	16.8	16.6
20	1.27 s	1.27 s	25.7	25.6
-OCOMe	3.68 s	3.70 s	52.1	52.0

Tabla 2.11. Asignación de señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) para la taepenina A (119).

2.4. Proceso de lactonización. Síntesis de taepenina F (125).

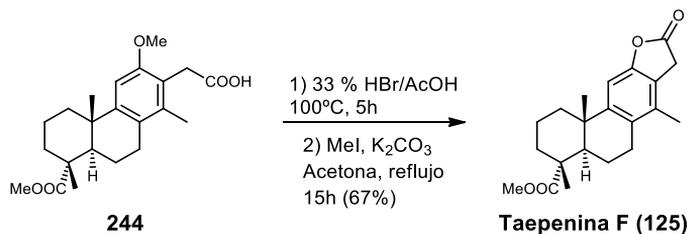
El proceso de lactonización se realizó a partir ácido **244**, formado mediante oxidación con reactivo de Jones del aldehído **209**.



Esquema 2.28. Síntesis del ácido **244** y ensayos de lactonización.

La ruptura previa del metil éter en **244** con BBr_3 dio el intermedio 12-hidroxiácido **245**, no aislado. Los posteriores intentos de lactonización directa de este intermedio con DCC ($\text{N,N}'$ -diciclohexilcarbodiimida) o SOCl_2 , no dieron buenos resultados, obteniendo complicadas mezclas de productos sin determinar.

Finalmente, el tratamiento del ácido **244** con HBr a 100°C logró la desprotección tanto del grupo éster como del metil éter. Tras la esterificación directa del crudo obtenido, se obtuvo la taepenina F (**125**) objetivo.



Esquema 2.29. Síntesis de la taepenina F (**125**) mediante lactonización del ácido **244**.

La taepenina F (**125**) fue obtenida como un sólido blanco, presentando propiedades (p.f. 193-195 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 25.0$ (c 0.6, CHCl₃)) similares a las descritas en bibliografía para el compuesto natural (p.f. 194-195 °C; $[\alpha]_D^{25} = + 23.3$ (c 0.003, CHCl₃)). Además, sus datos de RMN, mostrados en la tabla 2.12, coincidieron con los del compuesto natural⁶⁷.

Posición	¹ H-RMN Taepenina F sintética	¹ H-RMN Taepenina F natural (ref. 67)	¹³ C-RMN Taepenina F sintética	¹³ C-RMN Taepenina F natural (ref. 67)
1	2.25 m, 1.47 m	2.27 m, 1.47 m	38.6	38.4
2	1.73 m	1.79 m	18.7	18.5
3	1.78 m, 1.66 m	1.78 m, 1.65 m	36.7	36.5
4	-	-	47.7	47.6
5	2.18 dd (<i>J</i> =12.7, 2.1 Hz)	2.19 dd (<i>J</i> =12.6, 2.1 Hz)	44.4	44.2
6	1.52 m	1.54 m	21.6	21.4
7	2.69 m	2.74 m, 2.64 m	27.6	27.4
8	-	-	129.3	129.2
9	-	-	150.8	150.7
10	-	-	37.9	37.8
11	6.91 s	6.90 s	104.2	104.1
12	-	-	152.9	152.7
13	-	-	119.9	119.8
14	-	-	133.0	132.9
15	3.61 s	3.61 s	32.7	32.5
16	-	-	174.8	174.7
17	2.11 s	2.10 s	16.5	16.4
18	-	-	179.1	179.0
19	1.22 s	1.25 s	16.6	16.5
20	1.28 s	1.28 s	25.2	25.1
-OCOMe	3.68 s	3.68 s	52.1	52.0

Tabla 2.12. Asignación de señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (δ (ppm)) para la taepenina F (**125**).

3. Estudio de la actividad biológica.

Las posibles actividades biológicas de las taepeninas obtenidas, así como de algunos de los intermedios en la ruta sintética desarrollada, o sus derivados, están actualmente en evaluación.

Hasta la fecha, sabemos que un derivado del aldehído **171** obtenido mediante la desprotección de su grupo 12-metoxi, el fenol **246**, muestra actividad citotóxica frente al carcinoma humano de pulmón (A-549) y de colon (T-84). Además, el 13-desisopropil-13-formilderivado **174** mostró actividad citotóxica frente al adenocarcinoma de mama humano (MCF-7).

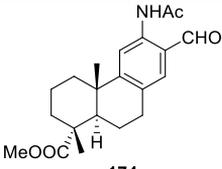
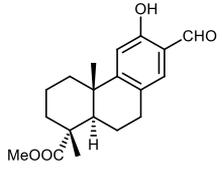
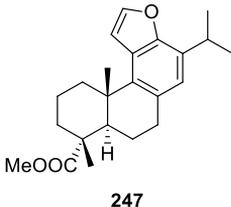
Compuesto	IC ₅₀ (μM)		
	MCF- 7	T-84	A-549
 <p>174</p>	36.22 ± 3.23	> 40	> 40
 <p>246</p>	> 40	26.41 ± 2.59	27.74 ± 1.91
 <p>247</p>	> 40	> 40	> 40

Tabla 2.13. Estudios de citotoxicidad realizados hasta la fecha.

Por otro lado, también se está estudiando la actividad antiparasitaria de varios compuestos y derivados, pero aún no se tienen resultados concluyentes.

EXPERIMENTAL

1. Introducción.

1.1. Instrumentación.

Rotación óptica específica ($[\alpha]_D$). Los valores de rotación óptica se han obtenido empleando un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, con una lámpara de sodio como fuente (línea D, $\lambda = 589$ nm). Las células usadas son de 1 dm de longitud, utilizando CHCl_3 como disolvente. La concentración de las muestras se expresa en mg/mL.

Espectroscopia infrarroja (IR). Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer UATR Spectrum Two FTIR, aplicando el producto sobre un cristal de NaCl como una película líquida o en pastillas de KBr, según la muestra. Los valores recogidos de los espectros de IR se expresan en número de ondas ν (cm^{-1}), indicándose solamente las bandas de absorción más significativas.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han registrado en espectrómetros Varian a 600, 500 y 400 MHz, y 150, 125 y 100 MHz respectivamente, utilizando TMS como referencia interna y CDCl_3 o CD_3COCD_3 como disolventes. El CDCl_3 se trata con K_2CO_3 para eliminar las trazas de acidez. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

En los espectros de ^1H -RMN los desplazamientos químicos se referenciaron con la señal del CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, hept: heptete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete, m: multiplete), utilizando “br” cuando la señal es ancha. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C -RMN se ajustaron respecto del pico central del CDCl_3 a ($\delta = 77.0$ ppm). Las señales se asignaron gracias a la utilización de los experimentos DEPT y la asignación de señales se realizó en correlación con los datos espectroscópicos de moléculas similares ya confirmados mediante experiencias bidimensionales. Las experiencias bidimensionales se realizaron en el espectrómetro de 500 MHz, utilizando las secuencias de pulsos HSQC, COSY y NOESY.

Espectrometría de masas (EM). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron en un espectrómetro con analizador Q-TOF e ionización ESI^+ .

Puntos de fusión. Se determinan con un aparato Kofler hot stage.

1.2. Cromatografía.

Cromatografía en capa fina (CCF). Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.25 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y acetato de etilo en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

Cromatografía en columna de gel de sílice. Se utiliza gel de sílice MERCK 60 (230-400 mallas). La elución se realiza con mezclas de polaridad creciente de hexano (Hx) y acetato de etilo (AcOEt), siguiendo el curso del proceso cromatográfico mediante CCF y pesada de fracciones.

1.3. Disolventes.

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo en material de vidrio (matraces redondos, salvo que se indique lo contrario) secado en estufa a 110°C, bajo una atmósfera inerte de argón y usando disolventes anhidros. La purificación de los disolventes empleados en los trabajos de síntesis realizados se llevó a cabo según procedimientos descritos en la literatura⁶². Asimismo, se destilaron CH₂Cl₂ y MeOH sobre hidruro cálcico y THF, benceno y tolueno sobre sodio y benzofenona.

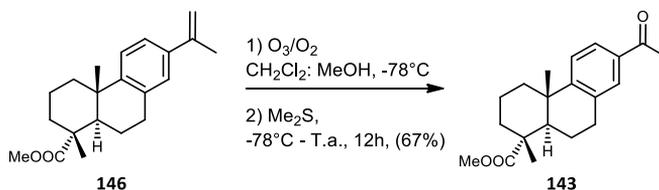
2. Procedimientos experimentales.

2.1. Procedimiento general de la reacción de desisopropilación con ácido de Lewis.

Sobre una disolución del producto de partida en benceno anhidro, enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade poco a poco la cantidad de ácido de Lewis adecuada. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente. Una vez se ha comprobado el fin de la reacción, la mezcla se vierte lentamente sobre una mezcla hielo-HCl acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrae con Et₂O (3 × 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (5 × 10 mL) y salmuera (20 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en

columna con gel de sílice (AcOEt/hexano) para así obtener el producto o los productos formados.

2.1.1. Síntesis del 13-acetilderivado **143**.



Sobre una solución del alqueno **146** (1.08 g, 3.4 mmol), obtenido según *Abad et al.*⁸³, en una mezcla anhidra $CH_2Cl_2: MeOH$ (60:15 mL) enfriada a $-78^\circ C$, se burbujea lentamente una mezcla de O_3/O_2 y se sigue el curso de la reacción mediante CCF. Cuando se consume el producto de partida (35 min), se burbujea argón durante 20 minutos y se añade Me_2S (10 mL). Se deja atemperar la mezcla y se agita a temperatura ambiente 12 h. Se evapora el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el 10 β -13-acetil éster **143** (0.73 g, 67%), como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-acetil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (143):

$[\alpha]_D^{25} = +60.4$ (c 1.1, $CHCl_3$).

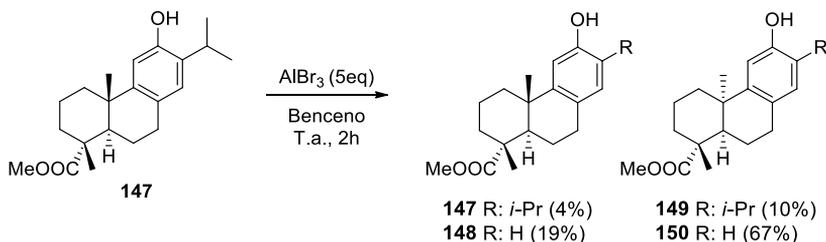
1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.20 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.43 – 1.52 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.71 – 1.86 (m, 4H), 2.21 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.92 – 2.97 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH_3), 18.5 (CH_2), 21.5 (CH_2), 24.9 (CH_3), 26.6 (CH_3), 30.0 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.8 (C), 37.8 (CH_2), 44.6 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 124.6 (CH), 125.9 (CH), 129.4 (CH), 134.6 (C), 135.5 (C), 155.0 (C), 178.9 (C), 198.1 (C).

IR (película) ν_{max} : 2937, 1724, 1681, 1603, 1432, 1357, 1248, 1177, 1126, 1110, 1038, 754 cm^{-1} .

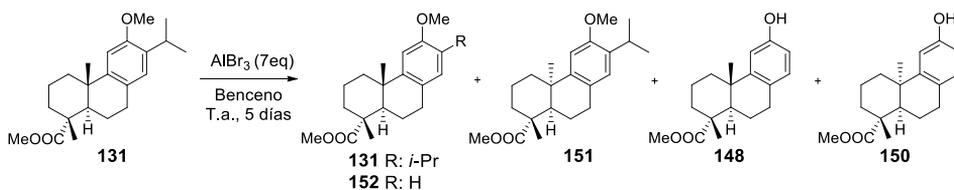
HRMS (ESI) m/z : calculado para $C_{20}H_{27}O_3$ ($M+H^+$) 315.1960, encontrado: 315.4321.

2.1.2. Desisopropilación del fenol **147** con AlBr_3 .



Siguiendo el proceso general de desisopropilación descrito, se disuelve el fenol **147** (0.5 g, 1.51 mmoles) en benceno anhidro y se trata con AlBr_3 (1.21 g, 4.54 mmoles). Tras 2 horas, se procesa la reacción siguiendo el procedimiento general ya descrito y purificando los productos mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano). Se obtiene una primera fracción con el material de partida **147** (20 mg, 4%), una segunda fracción con el producto *cis*-12-hidroxiderivado **149** (5 mg, 10%), una tercera fracción con el producto *trans*-12-hidroxidesisopropilado **148** (83 mg, 19%) y, por último, el producto *cis*-12-hidroxidesisopropilado **150** (292 mg, 67%). Los datos de RMN de estos compuestos coincidieron con los descritos por Tahara y Akita⁸⁴.

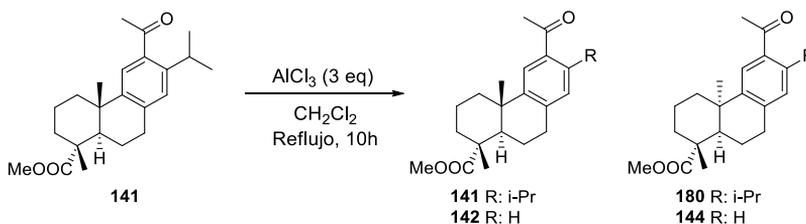
2.1.3. Desisopropilación del 12-metoxiderivado **131** con AlBr_3 .



Siguiendo el proceso general de desisopropilación descrito, se disuelve el 12-metoxiderivado **131** (0.5 g, 1.45 mmoles) en benceno anhidro y se trata con AlBr_3 (2.71 g, 10.16 mmoles). Tras 5 días, se procesa la reacción y se separan los productos mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2% AcOEt/hexano), obteniendo una primera fracción que contiene el material de partida **131**, el producto *cis*-12-metoxiderivado **151** y el producto *trans*-12-metoxidesisopropilado **152** como una mezcla inseparable (135 mg). Las proporciones de estos compuestos (1: 1.3 :1.6, respectivamente) se calcularon mediante la comparación de las señales del grupo éster ^1H -RMN de la mezcla (3.67, 3.70 y 3.65 ppm, respectivamente). Por último, se obtiene el producto *trans*-12-hidroxidesisopropilado **148** (92

mg, 22%) y el producto *cis*-12-hidroxidesisopropilado **150** (213 mg, 51%). Los datos de RMN de estos dos últimos compuestos coincidieron con los descritos por Tahara y Akita⁸⁴.

2.1.4. Tratamiento del 12-acetilderivado **141** con AlCl₃.



Seguindo el proceso general de desisopropilación descrito, sobre una disolución de 12-acetil-8,11,13-abietatrien-18-oato de metilo (**141**) (0.315 g, 0.88 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade AlCl₃ (0.359 g, 2.65 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 10 h. Tras su procesado, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el producto de partida **141** (147 mg, 47%), su *cis*-epímero **180** (110 mg, 35%), y una mezcla de epímeros *trans/cis* 10β-12-acetil éster **142** y 10α-12-acetil éster **144** (50 mg, 18%, proporción 5:1), todos ellos como un aceite amarillo. De la mezcla de epímeros se consiguió obtener una fracción pura del 10β-12-acetil éster **142** tras una segunda purificación para su caracterización.

(1R,4aR,10aR)-metil 6-acetil-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (180):

$[\alpha]_D^{25} = +4.4$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.11 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.47 – 1.65 (m, 3H), 1.70 – 1.89 (m, 2H), 2.00 – 2.07 (m, 3H), 2.34 (dd, $J = 11.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.82 – 2.88 (m, 2H), 3.46 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 19.8 (CH₂), 20.0 (CH₂), 24.2 (CH₃), 24.3 (CH₃), 24.3 (CH₃), 27.7 (CH), 28.8 (CH₃), 30.6 (CH₃), 30.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 37.0 (CH₂), 38.5 (C), 45.0 (C), 46.0 (CH), 51.8 (CH₃), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 136.7 (C), 139.7 (C), 143.7 (C), 144.9 (C), 179.6 (C), 203.4 (C).

IR (película) ν_{max} : 2935, 2872, 1725, 1682, 1462, 1258, 1192, 1136, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para $C_{23}H_{33}O_3$ ($M+H^+$) 357.2430, encontrado: 357.2441.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (142):

$[\alpha]_D^{25} = +53.5$ (c 1.3, $CHCl_3$).

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.42 – 1.56 (m, 2H), 1.62 – 1.70 (m, 2H), 1.72 – 1.90 (m, 3H), 2.21 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.89 – 2.98 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.4 (CH_2), 25.2 (CH_3), 26.7 (CH_3), 30.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.5 (C), 38.0 (CH_2), 44.8 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 124.5 (CH), 125.7 (CH), 129.5 (CH), 135.2 (C), 141.4 (C), 150.0 (C), 179.1 (C), 198.3 (C).

IR (película) ν_{max} : 2931, 1723, 1680, 1431, 1356, 1246, 1222, 1176, 1128, 1109 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z: calculado para $C_{20}H_{27}O_3$ ($M+H^+$) 315.1960, encontrado: 315.1969.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (142) y (1R,4aR,10aR)-metil 6-acetil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (144):

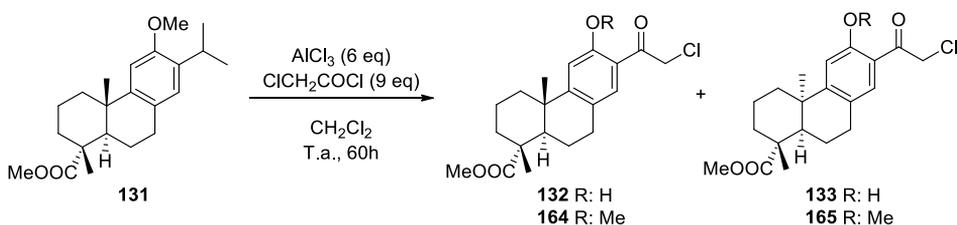
1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): Señales comunes de los epímeros **142** y **144**: 1.43 – 1.70 (m, 8H), 1.71 – 1.91 (m, 6H), 2.21 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 2H), 2.88 – 2.98 (m, 4H), 7.09 – 7.13 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H). Señales asignables al epímero **144**: 1.06 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): Señales comunes de los epímeros **142** y **144**: 16.7 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.4 (CH_2), 25.2 (CH_3), 26.7 (CH_3), 30.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.5 (C), 38.0 (CH_2), 44.8 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 124.5 (CH), 125.7 (CH), 129.5 (CH), 135.2 (C), 141.4 (C), 150.0 (C), 179.1 (C), 198.3 (C). Señales asignables al epímero **144**: 19.7 (CH_2), 19.9 (CH_2), 36.9 (CH_2), 45.8 (CH), 51.9 (CH_3), 125.6 (CH), 129.1 (CH), 135.4 (C), 142.3 (C), 179.5 (C), 198.2 (C).

2.2. Procedimiento general de la reacción de desisopropilación con ácido de Lewis en presencia de un electrófilo.

Sobre una disolución del producto de partida en diclorometano anhidro, enfriada a la temperatura indicada y bajo atmósfera de argón, se añade la cantidad adecuada del electrófilo y posteriormente se añade poco a poco (durante un período de 10 minutos) y con agitación vigorosa la cantidad de ácido de Lewis conveniente. La mezcla se agita vigorosamente a la temperatura adecuada el tiempo necesario. Una vez se ha comprobado el fin de la reacción, la mezcla se vierte lentamente sobre una mezcla hielo-HCl acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrae con Et₂O (3 x 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (5 x 10 mL) y salmuera (20 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (AcOEt/hexano) para así obtener el producto o los productos formados.

2.2.1. Tratamiento del 12-metoxiderivado **131** con cloruro de cloroacetilo y AlCl₃.



Estos compuestos fueron preparados usando el procedimiento descrito por *Pitsinos et al.*⁷⁷. Sobre una disolución del 12-metoxi-8,11,13-abietatrien-18-oato de metilo **131** (842 mg, 2.45 mmol) en diclorometano seco (10 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de cloroacetilo (1.75 mL, 21.7 mmol). A esta mezcla, agitada vigorosamente, se añade poco a poco AlCl₃ (1.99 g, 14.7 mmol). La reacción se deja agitar a 0°C durante 30 min y luego se agita a temperatura ambiente durante 60 h. Tras ese tiempo, la mezcla se vierte lentamente sobre una hielo:HCl 10% y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora a vacío el disolvente. El crudo obtenido se purifica parcialmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener una primera fracción con una mezcla de los compuestos **132** y **133** (651 mg, 73%, proporción 6:1), como una espuma amarillenta, y otra fracción con los compuestos **164** y **165**

(102 mg, 11%, proporción 6:1), como un aceite amarillo. La proporción de los compuestos en las distintas fracciones obtenidas se realizó mediante comparación de la señal de ^1H -RMN correspondiente al grupo metileno de la cadena lateral (C-16) (4.66, 4.67, 4.74 y 4.75 ppm respectivamente).

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(2-cloroacetil)-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (132):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.20 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.41 – 1.54 (m, 2H), 1.63 – 1.87 (m, 5H), 2.17 (dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.82 – 2.87 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.5 (CH_2), 21.6 (CH_2), 24.6 (CH_3), 29.0 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.7 (CH_2), 38.2 (C), 44.2 (CH), 45.3 (CH_2), 47.7 (C), 52.2 (CH_3), 114.1 (CH), 115.5 (C), 126.6 (C), 129.9 (CH), 160.6 (C), 160.8 (C), 178.8 (C), 195.8 (C).

IR (KBr) ν_{max} : 2939, 1722, 1650, 1490, 1333, 1247, 1189, 1134, 1034, 753, 725 cm^{-1} .

(1R,4aR,10aR)-metil 7-(2-cloroacetil)-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (133):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales asignables a **133**: 1.03 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 11.32 (s, 1H).

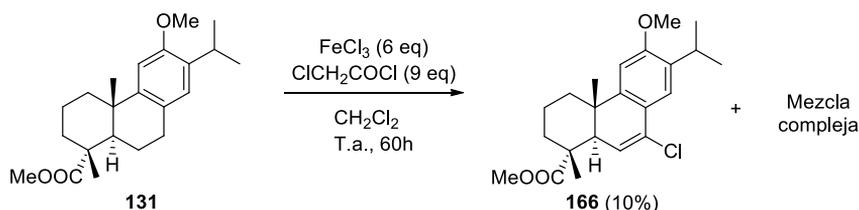
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): Señales asignables a **133**: 11.5 (CH_3), 14.2 (CH_3), 19.5 (CH_2), 20.2 (CH_2), 22.2 (CH_3), 22.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 39.5 (C), 41.4 (C), 45.3 (CH_2), 45.4 (CH), 51.9 (CH_3), 115.4 (C), 115.9 (CH), 127.7 (C), 129.3 (CH), 160.6 (C), 160.8 (C), 179.2 (C), 195.8 (C).

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (164) y (1R,4aR,10aR)-metil 7-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (165):

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales comunes a **132**, **133**, **164** y **165**: 1.37 – 1.88 (m, 20H), 2.15 – 2.33 (m, 7H), 2.89 – 2.77 (m, 6H). Señales asignables a **164**: 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H). Señales asignables a **165**: 1.06 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): Señales asignables a **164**: 16.69 (CH₃), 18.58 (CH₂), 21.58 (CH₂), 24.85 (CH₃), 28.86 (CH₂), 36.60 (CH₂), 37.96 (CH₂), 38.14 (C), 44.49 (CH), 45.28 (CH₂), 47.72 (C), 52.16 (CH₃), 55.70 (CH₃), 107.31 (CH), 115.54 (C), 126.59 (C), 131.99 (CH), 157.03 (C), 157.31 (C), 178.85 (C), 191.76 (C).

2.2.2. Tratamiento del 12-metoxiderivado **131** con cloruro de cloracetilo y FeCl₃.



Siguiendo el proceso general de desisopropilación en presencia de un electrófilo, sobre una solución de 12-metoxi-8,11,13-abietatrien-18-oato de metilo (**131**) (167 mg, 0.48 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de cloroacetilo (0.35 ml, 4.36 mmol) y cloruro férrico (1.93 g, 2.91 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 h. Tras este tiempo, se procesa y purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el compuesto **166** (19 mg, 10 %) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 9-cloro-7-isopropil-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,10a-hexahidrofenantren-1-carboxilato, (**166**):

[α]_D²⁵ = - 11.7 (c 1.2, CHCl₃).

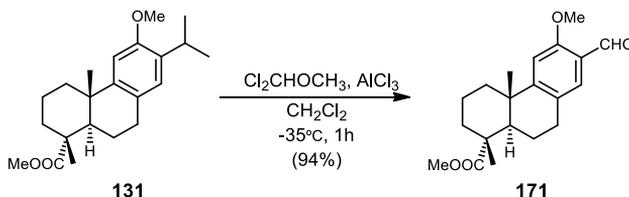
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.15 (s, 3H), 1.19 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.67 – 1.91 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 3.25 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.84 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 18.3 (CH₂), 18.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₃), 23.0 (CH₃), 26.5 (CH), 35.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 39.6 (C), 46.1 (C), 50.0 (CH), 52.5 (CH₃), 55.7 (CH₃), 104.9 (CH), 124.3 (CH), 125.0 (C), 127.3 (CH), 132.4 (C), 134.8 (C), 144.8 (C), 156.9 (C), 179.4 (C).

IR (película) ν_{max}: 2932, 2867, 1729, 1500, 1463, 1310, 1250, 1211, 1191, 1139, 1050 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para $C_{22}H_{30}O_3Cl$ ($M+H^+$) 377.1883, encontrado: 377.1865.

2.2.3. Tratamiento del 12-metoxiderivado **131** con diclorometilmetil éter y $AlCl_3$.



Sobre una disolución de 12-metoxi-8,11,13-abietatrien-18-oato de metilo (**131**) (9.9 g, 28.8 mmoles) en diclorometano anhidro (80 mL) enfriada a $-35^\circ C$ y bajo atmósfera de argón, se añade diclorometilmetil éter (7.7 ml, 86.3 mmoles). A esta mezcla, con agitación vigorosa, se añade tricloruro de aluminio (11.5 g, 86.6 mmoles) poco a poco y en pequeñas porciones durante un periodo de tiempo de 15 min. La mezcla se deja reaccionar a $-35^\circ C$ durante 1 hora. Tras comprobar mediante CCF la conversión completa del compuesto **131**, se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo-HCl acuoso al 10%. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 50mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 40 mL) y salmuera (40 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el aldehído **171** (8.9 g, 94%) como un sólido amarillento.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-formil-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxilato, (171):

P.f. = $78 - 80^\circ C$

$[\alpha]_D^{25} = +53.4$ ($c = 1.1$, $CHCl_3$).

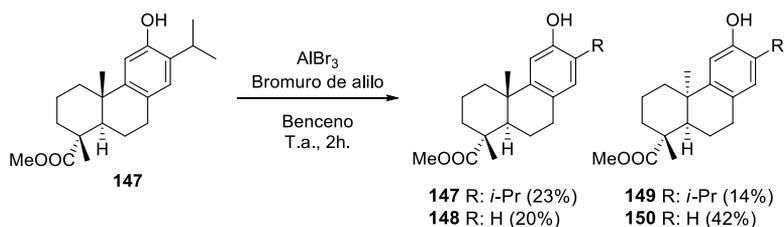
1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.38 – 1.45 (m, 2H), 1.51 – 1.82 (m, 5H), 2.18 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 10.35 (s, 1H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.5 (CH_2), 21.5 (CH_2), 24.8 (CH_3), 28.9 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.3 (C), 44.4 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 55.7 (CH_3), 107.3 (CH), 122.9 (C), 127.7 (C), 129.2 (CH), 158.2 (C), 160.1 (C), 178.8 (C), 189.6 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2935, 2864, 1722, 1678, 1607, 1490, 1409, 1244, 1220, 1175, 1132, 1037, 986,
754 cm^{-1}

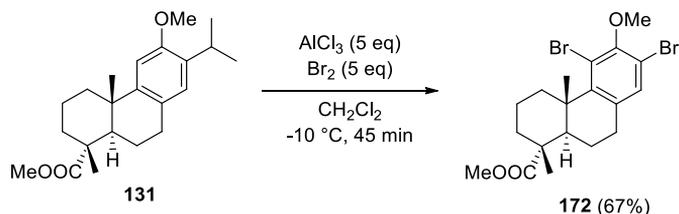
HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 331.1909, encontrado: 331.1914.

2.2.4. Tratamiento del 12-hidroxiderivado **147** con bromuro de alilo y AlCl_3 .



Según el procedimiento general, sobre una disolución del 12-hidroxiderivado **147** (0.5 g, 1.51 mmoles) en benceno anhidro y se trata con bromuro de alilo (0.4 mL, 3.06 mmoles) y AlBr_3 (1.21 g, 4.54 mmoles). Tras 2 horas, se procesa la reacción, obteniendo el material de partida **147** (115 mg, 23%), el producto *cis*-12-hidroxiderivado **149** (7 mg, 14%), el producto *trans*-12-hidroxidesisopropilado **148** (87 mg, 19%) y, por último, el producto *cis*-12-hidroxidesisopropilado **150** (183 mg, 42%). Los datos de RMN de estos compuestos coincidieron con los descritos por Tahara y Akita⁸⁴.

2.2.5. Tratamiento del 12-metoxiderivado **131** con bromo y AlCl_3 .



Siguiendo el procedimiento general descrito, sobre una solución del 12-metoxiderivado **131** (64 mg, 0.18 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL), enfriada a -10°C y bajo atmósfera de argón, se añade bromo (0.05 ml, 0.93 mmol) y AlCl_3 (0.126 g, 0.93 mmol). La reacción se agita a esa temperatura durante 45 min. Tras el procesado y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), se obtiene el compuesto **172** (57 mg, 67 %) como un aceite amarillento.

(1R,4aS,10aR)-metil 5,7-dibromo-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (172):

$[\alpha]_D^{25} = +46.2$ (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.42 – 1.53 (m, 2H), 1.61 – 1.89 (m, 5H), 2.15 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.82 (s, 1H).

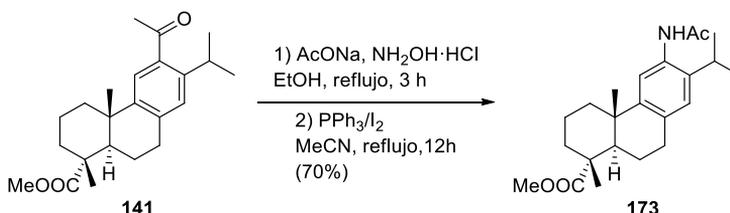
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.1 (CH₃), 32.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 38.0 (C), 38.4 (CH₂), 44.1 (CH), 47.7 (C), 52.2 (CH₃), 56.8 (CH₃), 107.4 (CH), 113.2 (C), 128.9 (C), 129.4 (C), 151.1 (C), 155.1 (C), 178.9 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2928, 2853, 1724, 1582, 1456, 1437, 1242, 1187, 1135, 1040 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para C₁₉H₂₅O₃Br₂ (M+H⁺) 459.0170, encontrado: 459.0151.

2.2.6. Tratamiento del 12-acetamidoderivado 173 con diclorometil metiléter y AlCl₃.

2.2.6.1. Síntesis de 12-acetamidoderivado 173.



Sobre una disolución de 12-acetil-8,11,13-abietatrien-18-oato de metilo (**141**) (0.524 g, 1.47 mmoles) en etanol (15 mL) se añaden AcONa (0.145 g, 1.76 mmoles) y NH₂OH·HCl (0.102 g, 1.47 mmoles) y se mantiene a reflujo durante 3 h. Tras ese tiempo, la mezcla se atempera y se evapora el disolvente a vacío. El crudo se diluye con acetato de etilo (25 mL) y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra para dar una oxima cruda (0.371 g, 68%), que se utiliza directamente para obtener la acetamida **173**.

Se añade I₂ (0.042 g, 0.17 mmol) a una disolución de PPh₃ (0.044 g, 0.17 mmol) en MeCN (10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Tras ese tiempo, se añade una disolución de la oxima obtenida (309 mg, 0.83 mmol) en MeCN (5 mL). La mezcla

resultante se lleva a reflujo 12 h. Tras ese tiempo, la reacción se atempera y se concentra a vacío. El residuo se disuelve con acetato de etilo (20 mL) y se lava con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente para obtener un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/hexane) para dar la acetamida **173** (216 mg, 70%) como un sólido blanco.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetamido-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (173):

P.f.: 118–120 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +67.7$ (c 1.1, CHCl_3).

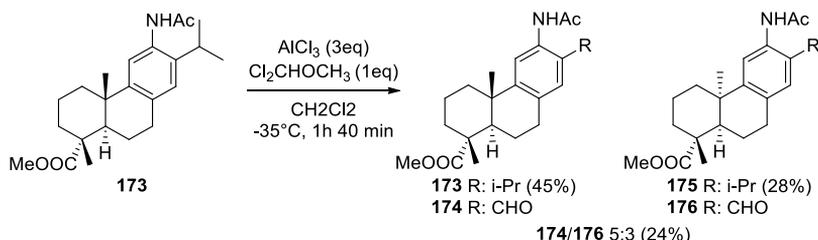
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.36 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.84 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.83 – 2.87 (m, 2H), 2.95 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.8 (CH_2), 23.2 (CH_3), 23.5 (CH_3), 24.2 (CH_3), 25.1 (CH_3), 27.8 (CH), 29.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.1 (C), 38.0 (CH_2), 44.8 (CH), 47.7 (C), 52.0 (CH_3), 121.7 (CH), 126.2 (CH), 131.8 (C), 133.3 (C), 138.8 (C), 147.6 (C), 169.0 (C), 179.2 (C).

IR (KBr) ν_{max} : 3267, 2931, 2868, 1724, 1658, 1521, 1433, 1244, 1134, 752 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 372.2539, encontrado: 372.2538.

2.2.6.2. Reacción de desisopropilación del 12-acetamidoderivado **173 en presencia de diclorometil metiléter.**



Seguendo el procedimiento general de desisopropilación en presencia de un electrófilo, sobre una disolución del 12-acetamidoderivado **173** (148 mg, 0.4 mmol) en diclorometano

anhidro (10 mL), enfiada a -35°C y bajo atmósfera de argón, se añade diclorometil metiléter (0.106 ml, 1.2 mmol) y AlCl_3 (0.162 g, 1.2 mmol). La reacción se mantiene a esa temperatura durante 1h 40 min. Tras ese tiempo, la mezcla se procesa y se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para dar una mezcla 5:3 de epímeros *trans/cis* 10 β -12-acetamido-13-formil éster **174** and 10 α -12-acetamido-13-formil éster **176** (34 mg, 24%) como un aceite incoloro; el *cis* 12-acetamido-13-isopropil éster **175** (41 mg, 28%) como un sólido blanco; el material de partida **173** (66 mg, 45%); y una mezcla de compuestos de desisopropilación sin identificar (0.026 g, 2%).

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetamido-7-formil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (174) y (1R,4aR,10aR)-metil 6-acetamido-7-formil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (176):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): Señales comunes: 1.36 – 1.95 (m, 7H), 2.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 – 2.94 (m, 2H). Señales asignables al *trans*-epímero **174** (Epímero mayoritario): 1.24 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.94 (s, 1H). Señales asignables al *cis*-epímero **176** (epímero minoritario): 1.24 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): Señales comunes: 16.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 37.8 (CH_2), 47.8 (C), 138.9 (C), 158.8 (C), 169.6 (C). Señales asignables al *trans*-epímero **174** (Epímero mayoritario): 18.5 (CH_2), 21.5 (CH_2), 25.6 (CH_3), 29.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 38.5 (C), 44.5 (CH), 52.2 (CH_3), 116.1 (CH), 120.0 (C), 130.2 (C), 137.0 (CH), 179.0 (C), 195.2 (CH). Señales asignables al *cis*-epímero **176** (epímero minoritario): 19.6 (CH_2), 20.1 (CH_2), 25.5 (CH_3), 29.8 (CH_2), 36.5 (CH_2), 39.8 (C), 45.7 (CH), 51.9 (CH_3), 117.8 (CH), 119.9 (C), 131.4 (C), 136.4 (CH), 179.4 (C), 195.1 (CH).

IR (película) ν_{max} : 3303, 2927, 2854, 1727, 1699, 1667, 1583, 1517, 1244, 772 cm^{-1} .

(1R,4aR,10aR)-metil 6-acetamido-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (175):

P.f.= 66–68 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 52.0 (c 1.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.18 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.91 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H),

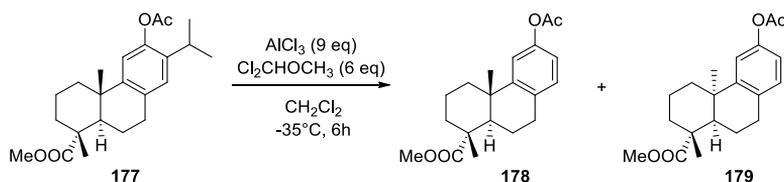
2.68 – 2.92 (m, 2H), 3.09 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.8 (CH_2), 21.8 (CH_2), 23.3 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.8 (CH_3), 25.3 (CH_3), 26.6 (CH_2), 28.5 (CH), 36.7 (CH_2), 37.9 (C), 38.6 (CH_2), 44.4 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH_3), 114.1 (CH), 114.5 (CH), 128.2 (C), 136.0 (C), 147.7 (C), 150.6 (C), 168.2 (C), 179.3 (C).

IR (KBr) ν_{max} : 3300, 2927, 2869, 1726, 1662, 1600, 1542, 1465, 1413, 1246, 1134, 1112, 756 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 372.2539, encontrado: 372.2536.

2.2.7. Tratamiento del 12-acetoxiderivado **177** con diclorometil metil éter y AlCl_3 .



Seguindo el procedimiento general descrito, sobre una solución del 12-acetoxiderivado **177** (260 mg, 0.68 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL), enfriada a -35°C y bajo atmósfera de argón, se añade diclorometil metiléter (0.37 ml, 4.19 mmol) y AlCl_3 (0.84 g, 6.28 mmol). Se agita esta mezcla a esa temperatura durante 6 h. Tras ese tiempo, no se observa producto de partida en CCF. La reacción se procesa y se obtiene un crudo (230 mg, 98%) formado en su mayoría por una mezcla 2:1 de los epímeros *trans/cis* 10 β -12-acetoxi éster **178** and 10 α -12-acetoxi éster **179**. La proporción en la mezcla se resolvió mediante comparación de las señales de ^1H -RMN. La asignación de las señales correspondientes a los compuestos **178** y **179** se realizó por comparación con el material de partida.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (178) y **(1R,4aR,10aR)-metil 6-acetoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (179)**:

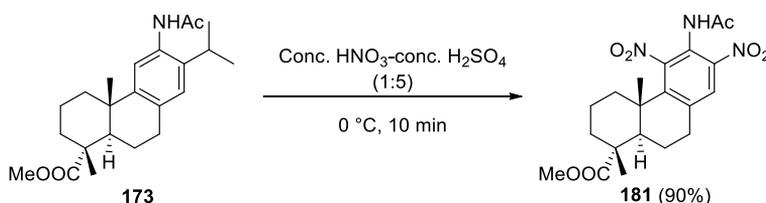
^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales comunes: 1.45 – 1.86 (m, 14H), 1.96 – 2.05 (m, 4H), 2.80 – 2.94 (m, 4H), 6.80 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). Señales

asignables al *trans*-epímero **178**: 1.07 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). Señales asignables al *cis*-epímero **179**: 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH_3), 18.5 (CH_2), 19.7 (CH_2), 20.11 (CH_2), 21.2 (CH_3), 25.0 (CH_3), 36.8 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.8 (C), 44.7 (CH), 47.7 (C), 51.8 (CH_3), 117.2 (CH), 118.6 (CH), 129.6 (CH), 133.6 (C), 148.9 (C), 150.8 (C), 169.8 (C), 179.6 (C).

IR (película) ν_{max} : 2936, 1759, 1724, 1209, 1168, 1136, 1015, 772 cm^{-1} .

2.3. Tratamiento del 12-acetamidoderivado **173** con HNO_3 y H_2SO_4 concentrados.



Sobre una disolución del 12-acetamidoderivado **173** (104 mg, 0.32 mmol) en H_2SO_4 conc. (2 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una mezcla de H_2SO_4 conc./ HNO_3 conc. (1:1, 1 mL). La reacción se agita a esa temperatura durante 10 min, tras ese tiempo la CCF no muestra material de partida. La mezcla se vierte lentamente sobre hielo y se extrae con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. EL producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt /hexano), obteniendo el compuesto **181** (120 mg, 90 %) como un sólido amarillo claro.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-acetamido-1,4a-dimetil-5,7-dinitro-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (181):

P.f. = 241–243 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +196.9$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.49 – 1.56 (m, 2H), 1.65 – 1.85 (m, 5H), 2.17 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.73 – 2.88 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 8.66 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

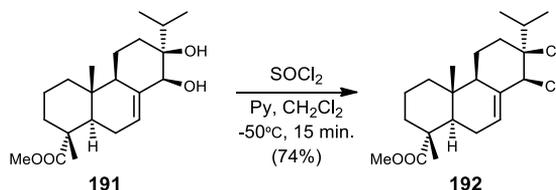
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.4 (CH_2), 20.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 24.7 (CH_3), 25.4 (CH_3), 36.4 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.9 (C), 43.4 (CH), 47.5 (C), 52.4 (CH_3), 121.0 (CH), 124.5 (C), 129.3 (C), 131.8 (C), 145.2 (C), 158.8 (C), 169.1 (C), 178.4 (C).

IR (KBr) ν_{max} : 3294, 2948, 1720, 1545, 1473, 1366, 1349, 1250, 1135, 753 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 420.1771, encontrado: 420.1767.

2.4. Aproximación hacia taepeninas a partir del ácido abiético (129).

2.4.1. Tratamiento del dioléster 191 con SOCl_2 .



Sobre una disolución del diol éster **191** (4.41 g, 12.6 mmoles) y piridina (4 mL, 50.3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 mL), enfriada a -50°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente SOCl_2 (1.83 ml, 25.2 mmoles). La mezcla se deja reaccionar a esa temperatura durante 4 h. Tras comprobar mediante CCF la conversión completa del compuesto **191**, se añade agua lentamente y se deja atemperar. Se extrae la mezcla con éter etílico (70 mL) y la fase orgánica se lava con HCl 1M (2 x 25 mL), agua (25 mL) y salmuera (25 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el dicloroderivado **192** (3.61 g, 74%) como un aceite amarillento.

(1R,4aS,4bR,7S,8S,10aR)-metil 7,8-dicloro-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahidrofenantren-1-carboxilato, (192):

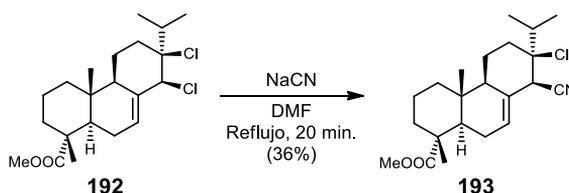
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -96.2$ (c 1.5, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.54 – 1.89 (m, 11H), 2.02 – 2.08 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 5.93 (br s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 16.8 (CH_3), 16.8 (CH_2), 17.0 (CH_3), 17.4 (CH_3), 18.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 34.9 (C), 37.0 (CH), 37.3 (CH_2), 38.1 (CH_2), 45.1 (CH), 46.6 (C), 52.1 (CH), 52.1 (CH_3), 85.6 (CH), 93.7 (C), 130.2 (CH), 132.1 (C), 179.0 (C).

IR (película) ν_{max} : 2928, 1723, 1245, 1213, 928, 871, 810, 700, cm^{-1} .

2.4.2. Tratamiento del dicloroderivado **192** con NaCN.



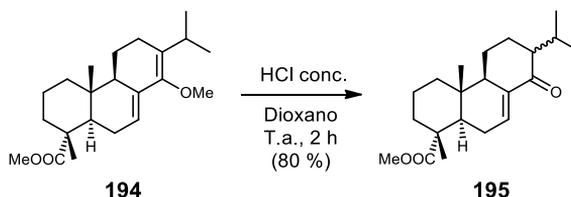
Sobre una disolución del dicloroderivado **192** (70 mg, 0.18 mmoles) en DMF anhidra (6 mL) y bajo atmósfera de argón, se añade NaCN (9 mg, 0.18 mmoles). La mezcla se lleva a reflujo y se deja reaccionar durante 20 min. Tras ese tiempo, se deja atemperar y se añade una disolución saturada de NaHCO_3 (0.25 mL) y posteriormente agua (1 mL). Se extrae la mezcla con éter etílico (10 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 6 mL) y salmuera (6 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5% AcOEt /hexano), obteniendo el compuesto **193** (24 mg, 36 %) como un aceite incoloro, además del éster del ácido abiético (8 mg, 14%), producto de partida **192** (4 mg, 5%) y una mezcla de productos sin identificar.

(1R,4aR,4bR,7S,8R,10aR)-metil 7-cloro-8-ciano-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahidrofenantren-1-carboxilato, (193):

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.24 – 1.28 (m, 4H), 1.58 – 1.64 (m, 2H), 1.65 – 1.91 (m, 4H), 1.96 – 2.10 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.82 (m, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 16.6 (CH_2), 16.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.2 (CH_2), 18.3 (CH_3), 24.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 34.1 (CH), 34.6 (C), 37.3 (CH_2), 37.8 (CH_2), 45.4 (CH), 46.7 (C), 50.7 (CH), 52.0 (CH_3), 61.1 (CH), 64.4 (C), 85.6 (C), 129.8 (CH), 133.0 (C), 179.1 (C).

2.4.3. Tratamiento de **194** con HCl.



Sobre una disolución de **194** (0.53 g, 1.53 mmoles) en dioxano (15 mL), se añade HCl conc. (0.2 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras comprobar mediante CCF la desaparición completa el producto de partida, se atempera y se evapora el disolvente. Se añade éter (20 mL) y se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo una mezcla 4:1 de isómeros de la enona **195** (0.407 g, 80%) como un aceite amarillo.

(1R,4aR,4bR,10aR)-metil 7-isopropil-1,4a-dimetil-8-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahidrofenantren-1-carboxilato, (195):

Isómero mayoritario:

$[\alpha]_D^{25} = + 6.5$ (c 3.8, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.22 – 1.31 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.52 – 1.65 (m, 3H), 1.67 – 1.76 (m, 1H), 1.77– 2.22 (m, 7H), 2.46 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 6.80 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.3 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.1 (CH₂), 20.5 (CH₃), 22.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 27.4 (CH), 34.8 (C), 37.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 44.1 (CH), 46.3 (C), 52.0 (CH₃), 53.1 (CH), 54.7 (CH), 135.6 (CH), 137.5 (C), 178.6 (C), 201.6 (C).

IR (película) ν_{max} : 2947, 2870, 1723, 1684, 1616, 1458, 1386, 1244, 1187, 1146, 902, 773 cm⁻¹.

Isómero minoritario:

$[\alpha]_D^{25} = - 83.2$ (c 5.5, CHCl₃).

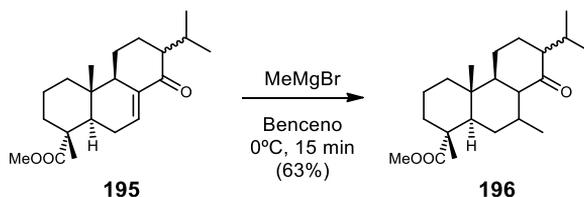
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.52 – 2.20 (m, 13H), 2.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.63 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.3 (CH₃), 17.0 (CH₃), 18.2 (CH₂), 18.5 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 24.1 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.2 (CH), 35.0 (C), 37.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 44.2 (CH), 46.4 (C), 52.1 (CH₃), 52.4 (CH), 53.9 (CH), 134.5 (CH), 138.3 (C), 178.7 (C), 204.4 (C).

IR (película) v_{max}: 2931, 2870, 1725, 1684, 1617, 1459, 1386, 1244, 1189, 1147, 1110, 773 cm⁻¹.

1.

2.4.4. Tratamiento de la enona **195** con MeMgBr.



Sobre una disolución de **195** (170 mg, 0.51 mmoles) en benceno anhidro (5 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade bromuro de metilmagnesio (0.6 mL, 0.84 mmoles). La reacción se agita durante 15 minutos. Se para la reacción añadiendo agua (1 mL) y se extrae la mezcla con éter (2x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **196** (112 mg, 63%) como un sólido blanco.

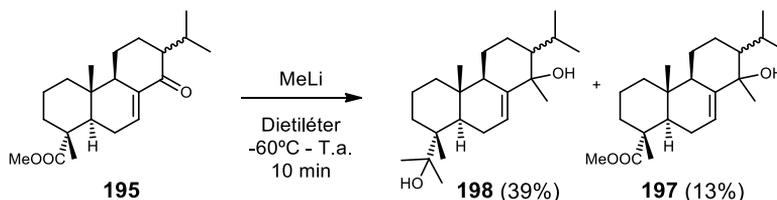
(1R,4aR,4bS,10aR)-metil 7-isopropil-1,4a,9-trimetil-8-oxotetradecahidrofenantren-1-carboxilato, (196):

[α]_D²⁵ = - 39.3 (c 4.1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.17 – 1.39 (m, 3H), 1.50 – 1.64 (m, 5H), 1.71 – 1.78 (m, 3H), 1.83 – 2.03 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.63 (s, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.6 (CH₃), 14.8 (CH₃), 16.7 (CH₃), 18.3 (CH₂), 18.4 (CH₃), 20.9 (CH₃), 23.5 (CH₂), 24.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 27.9 (CH), 31.5 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.7 (C), 38.1 (CH₂), 42.6 (CH), 47.6 (C), 49.8 (CH), 51.9 (CH), 52.8 (CH), 55.6 (CH), 179.1 (C), 212.2 (C).

IR (película) v_{max}: 2930, 2867, 1724, 1700, 1451, 1387, 1245, 1158, 754 cm⁻¹.

2.4.5. Tratamiento de la enona **195 con MeLi.**


Sobre una disolución de **195** (134 mg, 0.40 mmoles) en dietiléter seco (5 mL), enfriada a -60°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente MeLi (0.5 mL, 1.01 mmoles). Se deja elevar lentamente la temperatura, agitando la mezcla durante 10 min. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF que no hay producto de partida. Se añade lentamente agua (1 mL) con baño de hielo y se deja agitar durante 10 minutos adicionales. Se diluye con éter (15 mL), la fase orgánica se lava con agua (7 mL) y salmuera (7 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina a vacío el disolvente y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniendo el alcohol **197** (18 mg, 13%), como un aceite incoloro, y el diol **198** (55 mg, 39%), como un sólido blanco.

(1R,4aR,4bR,10aR)-metil 8-hidroxi-7-isopropil-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahidrofenantren-1-carboxilato, (197):

$[\alpha]_D^{25} = -20.9$ (c 1.4, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 – 1.14 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.50 – 2.06 (m, 13H), 2.16 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.88 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.5 (CH₃), 17.6 (CH₃), 18.2 (CH₂), 19.5 (CH₃), 23.4 (CH₂), 24.9 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.0 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.8 (CH), 35.3 (C), 37.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 44.8 (CH), 46.6 (C), 51.5 (CH), 52.1 (CH₃), 54.4 (CH), 76.4 (C), 116.8 (CH), 146.5 (C), 179.4 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3498, 2929, 2866, 1726, 1460, 1386, 1243, 1147, 772 cm⁻¹.

(4aR,4bS,8R,8aR)-8-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-isopropil-1,4b,8-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahidrofenantren-1-ol, (198):

$[\alpha]_D^{25} = -29.5$ (c 2.1, CHCl₃).

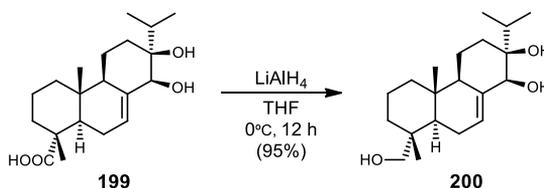
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.36 – 1.44 (m, 2H), 1.45 – 1.59 (m,

3H), 1.65 – 1.71 (m, 2H), 1.72 – 1.84 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.11 – 2.22 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 5.88 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH₃), 15.7 (CH₃), 19.0 (CH₂), 19.5 (CH₃), 23.4 (CH₂), 25.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.5 (CH₂), 25.7 (CH₃), 25.8 (CH), 25.9 (CH₂), 27.8 (CH₃), 35.6 (CH₂), 36.0 (C), 39.6 (CH₂), 42.5 (C), 44.0 (CH), 51.9 (CH), 54.4 (CH), 76.3 (C), 78.0 (C), 117.6 (CH), 145.8 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3458, 2929, 2866, 1466, 1374, 757 cm⁻¹.

2.4.6. Reducción del grupo ácido del diol **199** con LiAlH₄.



Sobre una disolución del dialcohol **199** (5.24 g, 15.0 mmoles) en THF seco (80 mL), enfriada a 0°C, se añade lentamente LiAlH₄ (0.85 g, 22.4 mmoles) y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF la desaparición total del producto de partida. Se vierte la mezcla sobre hielo, se acidifica con HCl 1 M y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente, obteniendo el trialcohol **200** puro (4.72 g, 95%) como un sólido blanco.

(1S,2S,4aR,4bS,8R,8aR)-8-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahidrofenantren-1,2-diol, (200):

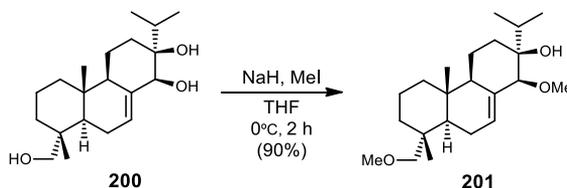
$[\alpha]_D^{25} = -16.6$ (c 5.1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.23 – 1.99 (m, 13H), 2.17 (hept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.2 (CH₂), 18.4 (CH₃), 19.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 33.1 (CH), 35.5 (C), 35.6 (CH₂), 37.5 (C), 39.8 (CH₂), 43.2 (CH), 51.2 (CH), 72.3 (CH₂), 73.5 (CH), 76.4 (C), 120.4 (CH), 138.0 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 3411, 2935, 2872, 1469, 1444, 1384, 1149, 1051, 1008, 948, 761 cm^{-1} .

2.4.7. Metilación selectiva del trialcohol **200**.



Sobre una disolución del trialcohol **200** (4.72 g, 14.2 mmoles) en THF seco (80 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade NaH (60%, 1.2 g, 30.0 mmoles) y se agita durante 5 minutos. Tras ese tiempo, se añade MeI (3.5 mL, 56.8 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Una vez comprobada la desaparición del producto de partida mediante CCF, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se evapora el disolvente. El crudo se extrae con éter (100 mL), la fase orgánica se lava con salmuera (30 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % AcOEt/hexano), obteniendo el compuesto **201** (4.48 g, 90%) como un aceite amarillo.

(1S,2S,4aR,4bS,8R,8aR)-2-isopropil-1-metoxi-8-(metoximetil)-4b,8-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahidrofenantren-2-ol, (**201**):

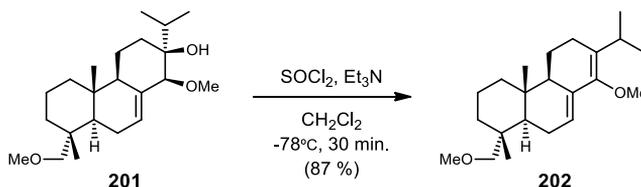
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.9$ (c 3.7, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.84 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 – 1.97 (m, 13H), 2.09 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 3.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.45 (s, 6H), 3.47 (s, 1H), 5.72 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.2 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.8 (CH_2), 23.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 33.4 (CH), 35.5 (C), 35.6 (CH_2), 37.4 (C), 39.9 (CH_2), 43.2 (CH), 51.2 (CH), 51.2 (CH), 60.2 (CH_3), 72.2 (CH_2), 76.4 (C), 83.7 (CH), 120.3 (CH), 134.7 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3446, 2939, 2905, 2842, 1444, 1384, 1106, 1070, 1040, 1008, 943, 772 cm^{-1} .

2.4.8. Deshidratación del alcohol **201** con SOCl_2 .



Sobre una disolución de **201** (4.48 g, 12.8 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (40 mL) y trietilamina (12.4 mL, 89.4 mmoles), enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente SOCl_2 (1.1 mL, 15.4 mmoles). La mezcla se agita a esta temperatura durante 25 min, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se para añadiendo agua (5 mL) y dejando atemperar durante 10 minutos. A continuación, se evapora parcialmente el disolvente y se añade éter (120 mL) y agua (20 mL). Las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con HCl 1M (25 mL), una disolución saturada de NaHCO_3 (25 mL) y salmuera (2 x 25 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la eliminación del disolvente a vacío, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt /hexano), para rendir **202** (3.70 g, 87%), como un aceite amarillo.

(1R,4aS,4bR,10aR)-7-isopropil-8-metoxi-1-(metoximetil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno, (202):

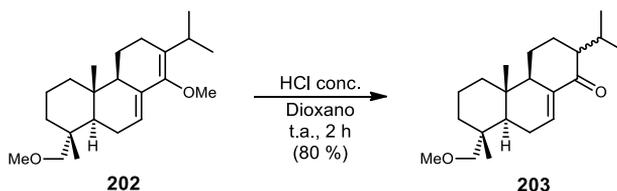
$[\alpha]_D^{25} = -24.0$ (c 9.1, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.41 – 1.62 (m, 4H), 1.72 – 2.15 (m, 8H), 2.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.77 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 14.4 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.4 (CH_2), 20.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.6 (CH_2), 22.8 (CH_2), 23.9 (CH_2), 26.8 (CH), 35.0 (C), 36.5 (CH_2), 37.2 (C), 39.0 (CH_2), 43.7 (CH), 51.3 (CH), 59.4 (CH_3), 60.6 (CH_3), 82.7 (CH_2), 117.7 (CH), 130.4 (C), 130.5 (C), 148.0 (C).

IR (película) ν_{max} : 2932, 2869, 2842, 1714, 1621, 1458, 1385, 1109, 772 cm^{-1} .

2.4.9. Tratamiento de **202** con HCl.



A una disolución de **202** (4.48 g, 13.5 mmoles) en dioxano (50 mL), se añade HCl conc. (0.3 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras comprobar mediante CCF la desaparición completa el producto de partida, se atempera y se evapora el disolvente. Se añade éter (60 mL) y se lava con agua (5 x 30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo una mezcla de isómeros de la enona **203** (3.44 g, 80%) como un aceite incoloro.

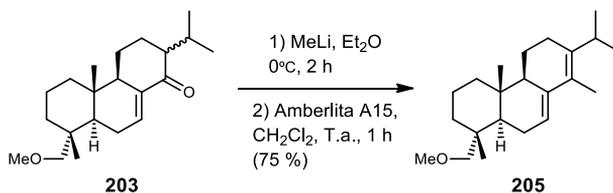
(4aR,4bS,8R,8aR)-2-isopropil-8-(metoximetil)-4b,8-dimetil-2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9-decahidrofenantren-1(4bH)-ona, (203):

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): señales comunes: 1.03 (m, 2H), 1.20 – 1.63 (m, 14H), 1.75 – 1.82 (m, 2H), 1.86 – 2.07 (m, 8H), 2.09 – 2.23 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); señales asignables al isómero A: 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 6.86 (m, 1H); señales asignables al isómero B: 0.82 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.11 – 2.24 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 6.68 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): señales comunes: 36.2 (CH₂), 37.0 (C); señales asignables al isómero A: 14.4 (CH₃), 17.9 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.3 (CH₂), 20.5 (CH₃), 22.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 24.8 (CH₂), 27.5 (CH), 34.9 (C), 38.5 (CH₂), 42.9 (CH), 52.9 (CH), 54.7 (CH), 59.2 (CH₃), 82.2 (CH₂), 136.4 (CH), 137.4 (C), 202.0 (C); señales asignables al isómero B: 14.5 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.3 (CH₂), 18.6 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.7 (CH₂), 27.2 (CH), 35.1 (C), 38.6 (CH₂), 43.1 (CH), 52.1 (CH), 53.9 (CH), 59.3 (CH₃), 82.3 (CH₂), 135.3 (CH), 138.3 (CH), 204.7 (CH).

IR (película) ν_{max}: 2942, 2868, 1683, 1616, 1457, 1386, 1190, 1108, 774 cm⁻¹.

2.4.10. Metilación de la enona **203** en C-14 y posterior deshidratación con resina catiónica.



A una disolución de **203** (2 g, 6.28 mmoles) en dietiléter seco (40 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente MeLi (3.1 mL, 6.28 mmoles) y se agita a esa temperatura durante 2 h. Tras ese tiempo, y manteniendo el baño de hielo, se añade lentamente HCl 2N (3 mL) y se deja agitar durante 10 minutos. Se añade éter a la mezcla (30 mL), la fase orgánica se lava con agua (25 mL) y salmuera (25 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina a vacío el disolvente y se somete el crudo obtenido, diluido en diclorometano (20 mL), al tratamiento con Amberlita A15 a temperatura ambiente durante 1 hora, tras la cual la CCF indica la total consumición del material de partida. A continuación, se filtra por algodón la mezcla de reacción, y el filtrado se evapora generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniéndose el dieno **205** (1.49 g, 75%), como un aceite incoloro.

(1R,4aR,4bR,10aR)-7-isopropil-1-(metoximetil)-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno, (**205**):

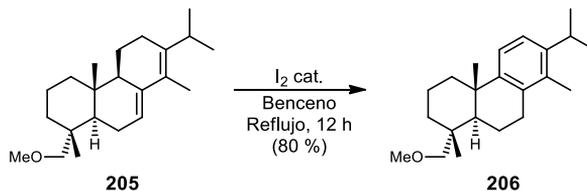
$[\alpha]_D^{25} = -18.5$ (c 3.5, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.05 (m, 1H), 1.17 – 1.63 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.75 – 2.22 (m, 6H), 2.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.94 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 5.63 (br s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.5 (CH₂), 20.4 (CH₃), 20.9 (CH₃), 23.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 30.5 (CH), 35.0 (C), 36.5 (CH₂), 37.1 (C), 39.0 (CH₂), 43.7 (CH), 51.7 (CH), 59.4 (CH₃), 82.8 (CH₂), 118.3 (CH), 124.8 (C), 136.8 (C), 140.3 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2923, 2853, 1460, 1385, 1109 cm⁻¹.

2.4.11. Aromatización del dieno **205**.



Sobre una disolución del dieno **205** (0.406 g, 1.28 mmoles) en benceno anhidro (30 mL), se añade I₂ (98 mg, 0.38 mmoles) y se calienta a reflujo durante 12 h. Tras ese tiempo, la reacción se atempera y se comprueba mediante CCF el consumo total de producto de partida. Se añade entonces una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (2 mL), agitando 10 min adicionales a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluye con éter (50 mL), se lava con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporciona un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniéndose el compuesto aromático **206** (0.322 g, 80%) como un aceite amarillo.

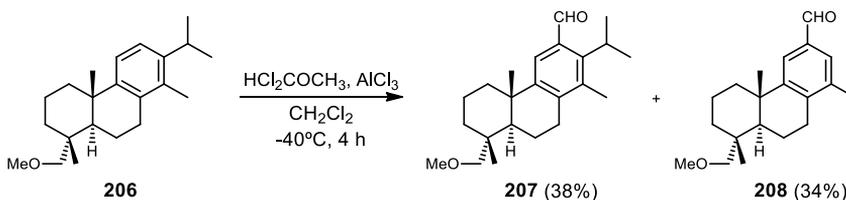
(1R,4aS,10aR)-7-isopropil-1-(metoximetil)-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, (206):

$[\alpha]_D^{25} = +28.4$ (c 4.7, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.29 – 1.96 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 2.26 – 2.36 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 19.0 (CH₂), 19.4 (CH₂), 23.3 (CH₃), 23.8 (CH₃), 25.6 (CH₃), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH), 35.8 (CH₂), 37.6 (C), 37.6 (C), 39.0 (CH₂), 43.7 (CH), 59.4 (CH₃), 82.9 (CH₂), 122.1 (CH), 122.2 (CH), 133.1 (C), 133.7 (C), 143.2 (C), 147.6 (C).

IR (película) ν_{max} : 2926, 2867, 1457, 1383, 1109, 817, 755 cm⁻¹.

2.4.12. Desisopropilación de 206.


Sobre una disolución **206** (129 mg, 0.41 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) enfriada a -40°C y bajo atmósfera de argón, se añade diclorometilmetil éter (0.044 ml, 0.62 mmoles) y posteriormente AlCl_3 (84 mg, 0.62 mmoles) poco a poco. La mezcla se deja reaccionar a -40°C durante 4 h. Tras comprobar mediante CCF la conversión completa del compuesto **208**, se vierte lentamente sobre HCl acuoso al 10% enfriado con hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5% AcOEt /hexano), obteniendo el aldehído **207** (53 mg, 38%) y el aldehído desisopropilado **208** (42 mg, 34%), ambos como un aceite incoloro.

(4bS,8R,8aR)-2-isopropil-8-(metoximetil)-1,4b,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-3-carbaldehído, (207):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +51.8$ (c 6.1, CHCl_3).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.61 – 1.83 (m, 5H), 1.88 – 1.96 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30 – 2.39 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.8 (CH_2), 19.0 (CH_2), 23.1 (CH_3), 23.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 28.2 (CH), 29.8 (CH_2), 35.6 (CH_2), 37.5 (C), 37.7 (C), 38.8 (CH_2), 43.1 (CH), 59.4 (CH_3), 82.5 (CH_2), 125.3 (CH), 133.0 (C), 135.4 (C), 141.5 (C), 145.4 (C), 148.3 (C), 193.3 (CH).

IR (película) ν_{max} : 2939, 2870, 1681, 1458, 1267, 1198, 1174, 1106, 754 cm^{-1} .

(4bS,8R,8aR)-8-(metoximetil)-1,4b,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-3-carbaldehído, (208):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.6$ (c 2.5, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.65 – 1.83 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.34 – 2.41 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 19.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

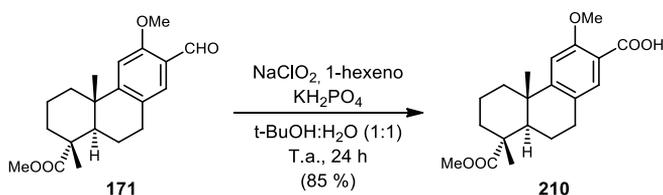
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 18.0 (CH_3), 18.6 (CH_2), 18.8 (CH_2), 20.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 28.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 37.6 (C), 38.0 (C), 38.8 (CH_2), 43.2 (CH), 59.4 (CH_3), 82.4 (CH_2), 124.7 (CH), 127.7 (CH), 134.2 (C), 137.5 (C), 142.1 (C), 151.2 (C), 192.9 (C).

IR (película) ν_{max} : 2935, 2869, 1692, 1452, 1384, 1281, 1172, 1109 cm^{-1} .

2.5. Síntesis de taepeninas a partir del 12-metoxi-13-formildeshidroabietato de metilo (171).

2.5.1. Ensayo de orto-metilación del ácido carboxílico 210.

2.5.1.1. Oxidación de Pinnik del aldehído 171.



Sobre una solución del aldehído **171** (302 mg, 0.91 mmol) y KH_2PO_4 (311 mg, 2.28 mmol) en *tert*-butanol (5 mL), 1-hexeno (1.5 mL) y agua (4 mL) a 0 °C, se añade lentamente una solución de NaClO_2 (80%, 265 mg, 3.64 mmol) en agua (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Tras ese tiempo, se añade una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (15 mL). Se acidifica la fase acuosa con HCl conc. Y se extrae de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 15 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo obtenido que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AcOEt /hexano) para dar el compuesto **210** (252 mg, 85%) como un sólido blanco.

Ácido (4bS,8R,8aR)-3-metoxi-8-(metoxicarbonil)-4b,8-dimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-2-carboxílico, (210):

P.f.: 152–155 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +46.9$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40 – 1.57 (m, 2H), 1.63 – 1.87 (m, 5H), 2.18 (dd, $J = 12.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.81 – 2.92 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.5 (CH_2), 21.4 (CH_2), 24.9 (CH_3), 28.8 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.2 (C), 44.4 (CH), 47.7 (C), 52.2 (CH_3), 56.7 (CH_3), 107.4 (CH), 115.0 (C), 129.4 (C), 134.4 (CH), 156.3 (C), 157.2 (C), 165.7 (C), 178.8 (C).

IR (KBr) ν_{max} : 3278, 2933, 1721, 1612, 1415, 1246, 1175, 1134, 1112, 1034, 753 cm^{-1} .

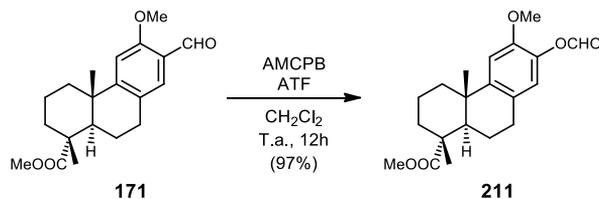
HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 347.1858, encontrado: 347.1865.

2.5.1.2. Tratamiento del ácido 210 con MeBF_3K y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

En un tubo con un imán agitador se introduce 1,4-benzoquinona (2.4 mg, 0.024 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10.8 mg, 0.048 mmol), Boc-Phe-OH (24 mg, 0.096 mmol), Li_2CO_3 (72 mg, 0.96 mmol), el ácido carboxílico **210** (166 mg, 0.48 mmol), MeBF_3K (174 mg, 1.44 mmol), Ag_2CO_3 (264 mg, 0.96 mmol) y t -BuOH (7 mL). Se cierra el tubo con atmósfera de argón y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de colocarse en un baño de aceite a 90°C . Se agita a esa temperatura durante 24 h. Tras ese tiempo, se atempera la mezcla, se para la reacción con HCl 2N (4 mL) y se extrae con dietiléter (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra para dar un crudo (145 mg) que contiene el producto de partida inalterado.

2.5.2. Ensayo de *orto*-formilación del fenol 212.

2.5.2.1. Oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído 171.



Sobre una disolución del aldehído **171** (0.318 g, 0.96 mmoles) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0°C , se añade AMCPB (70%, 0.5 g, 2.04 mmoles) y CF_3COOH (0.155 ml, 2.90

mmoles). A continuación, se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Tras ese tiempo, se comprueba la transformación completa de **171** en **211** mediante RMN ya que ambos compuestos muestran el mismo R_f en CCF. Se observa la variación del desplazamiento químico que sufren las señales debidas a los protones aromáticos, que se apantallan pasando de 6.82 y 7.47 a 6.74 y 6.85 ppm, respectivamente.

Una vez finalizada la reacción, se enfría de nuevo a 0°C, se añade una disolución de Na_2SO_3 al 10 % (3 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se evapora el disolvente y se diluye con acetato de etilo (20 mL), se lava con agua (3 x 10 mL), NaHCO_3 saturado (5 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora a vacío el disolvente obteniéndose el compuesto **211** (0.323 g, 97 %) como un sirope incoloro.

(1R,4aS)-metil 7-(formiloxi)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (211):

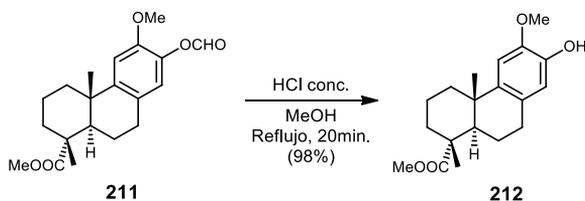
$[\alpha]_D^{25} = +64.8$ ($c = 4.3$, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.62 – 1.86 (m, 5H), 2.20 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.67 – 2.88 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 25.1 (CH_3), 29.1 (CH_2), 36.7 (CH_3), 37.5 (C), 38.2 (CH_2), 44.7 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 56.1 (CH_3), 108.8 (CH), 122.5 (CH), 128.0 (C), 136.8 (C), 148.5 (C), 148.7 (C), 159.6 (CH), 179.0 (C).

IR (película) ν_{max} : 2933, 1761, 1743, 1721, 1504, 1453, 1245, 1174, 1133, 1109, 1038, 754 cm^{-1} .

2.5.2.2. Formación del fenol **212**.



Sobre una disolución del compuesto **211** (200 mg, 0.58 mmol) en MeOH (10 mL) se adiciona lentamente ácido clorhídrico concentrado (0.20 mL) y la mezcla se somete a reflujo durante 20 min, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida. Entonces se evapora el disolvente, se diluye con éter (25 mL), y se lava con

agua (5 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente obteniendo el fenol **212** (180 mg, 98%) como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-hidroxi-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (212):

$[\alpha]_D^{25} = +75.4$ (c = 3.4, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.62 – 1.87 (m, 5H), 2.15 – 2.29 (m, 2H), 2.74 – 2.86 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.72 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.8 (CH₂), 25.2 (CH₃), 29.5 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.1 (C), 38.4 (CH₂), 45.2 (CH), 47.8 (C), 52.0 (CH₃), 56.2 (CH₃), 106.9 (CH), 114.4 (CH), 128.0 (C), 141.3 (C), 143.5 (C), 144.9 (C), 179.2 (C).

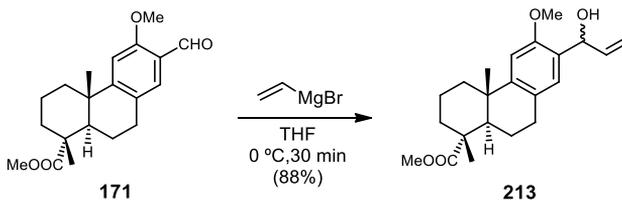
IR (película) ν_{\max} : 3443, 2932, 1722, 1507, 1445, 1249, 1133, 1040, 772 cm⁻¹.

2.5.2.3. Tratamiento del fenol **212** con MgCl₂, Et₃NH y paraformaldehído.

Sobre una disolución del fenol **212** (82 mg, 0.26 mmoles) en THF anhidro (4 mL) y bajo atmósfera de argón, se añaden cloruro de magnesio anhidro (50 mg, 0.52 mmoles), trietilamina (52 mg, 0.52 mmoles) y paraformaldehído (24 mg, 0.80 mmoles). La mezcla se agita durante 2 días a reflujo. Tras ese tiempo, se atempera la mezcla y se diluye con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se lava con HCl 1 M (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Tras evaporar el disolvente se obtiene un crudo (76 mg) formado por el producto de partida inalterado.

2.5.3. Ensayos de ciclación de Nazarov.

2.5.3.1. Síntesis del alcohol **213**.



Sobre una solución del aldehído **171** (1.6 g, 4.73 mmol) en THF seco (50 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 5.68 ml, 5.68 mmol). LA reacción se agita a esa temperatura durante 30 min, tras los cuales no se observa producto de partida en CCF. Se para la reacción añadiendo agua (5 mL) y se evapora el disolvente a vacío. El crudo se extrae con dietil éter (2 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/hexano), obteniendo una mezcla 1:1 de diastereoisómeros del alcohol **213** (1.5 g, 88%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(1-hidroxialil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (213):

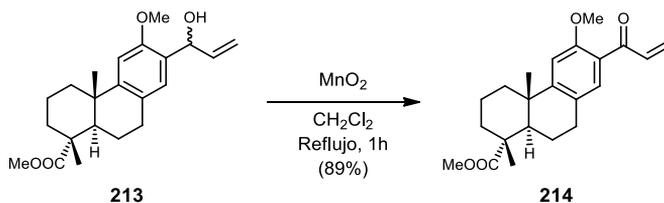
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): (Ambos isómeros): 1.21 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.48 – 1.55 (m, 2H), 1.63 – 1.65 (m, 2H), 1.70 – 1.84 (m, 10H), 2.21 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.24 – 2.29 (m, 2H), 2.77 – 2.84 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 5.14 – 5.18 (m, 2H), 5.32 – 5.35 (m, 4H), 6.06 – 6.18 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.93 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): Señales comunes: 16.67 (2 CH₃), 18.72 (2CH₂), 21.85 (2CH₂), 29.27 (2CH₂), 36.72 (2CH₂), 37.60 (2C), 44.95 (2CH), 47.81 (2C), 52.10 (2CH₃), 55.61 (2CH₃), 114.55 (CH₂), 149.96 (C), 155.09 (C), 179.14 (C). Señales asignables al diastereoisómero A: 25.09 (CH₃), 38.21 (CH₂), 71.48 (CH), 106.77 (CH), 127.42 (C), 128.02 (CH), 128.39 (C), 139.69 (CH). Señales asignables al diastereoisómero B: 25.11 (CH₃), 38.19 (CH₂), 72.08 (CH), 106.86 (CH), 127.45 (C), 128.18 (CH), 128.36 (C), 139.75 (CH).

IR (película) ν_{max}: 3519, 2930, 1724, 1499, 1248, 1219, 1133, 1040, 773 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para C₂₂H₃₀O₄Na (M+Na⁺) 381.2042, encontrado: 381.2030.

2.5.3.2. Oxidación del alcohol **213** con MnO₂.



Sobre una solución del alcohol **213** (1.28 g, 3.57 mmol) en diclorometano (30 mL), se añade MnO₂ (6.2 g, 71.5 mmol) y se agita vigorosamente a reflujo durante 1 h. Tras ese tiempo, la mezcla se filtra directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/hexano) para dar la enona **214** (1.13 g, 89%) como un sólido blanco.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-acriloil-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (214):

P.f.= 130–132 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +57.0$ (c 0.9, CHCl₃).

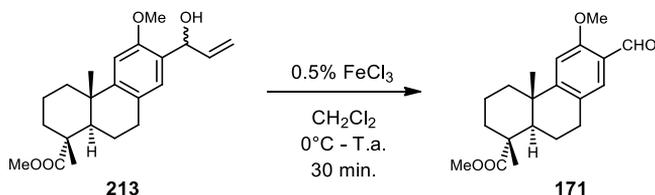
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.62 – 1.87 (m, 5H), 2.20 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.80 – 2.87 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.6 (CH₂), 21.7 (CH₂), 24.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 36.6 (CH₂), 38.0 (CH₂), 38.0 (C), 44.6 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 107.6 (CH), 126.2 (C), 127.6 (C), 127.8 (CH₂), 131.3 (CH), 136.8 (CH), 155.2 (C), 156.8 (C), 178.9 (C), 192.6 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2935, 1722, 1661, 1610, 1494, 1409, 1245, 1225, 1177, 1155, 1134, 1110, 1037, 985 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₂H₂₉O₄ (M+H⁺) 357.2066, encontrado: 357.2060.

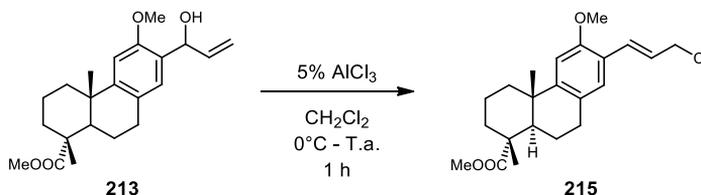
2.5.3.3. Tratamiento del alcohol **213** con FeCl₃.



Sobre una disolución del alcohol **213** (350 mg, 0.98 mmoles) en diclorometano anhidro (8 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade FeCl₃ (0.8 mg, 4.9·10⁻³ mmoles). La reacción se agita 30 min, tras los cuales no se observa producto de partida. Se añade agua (1 mL) con baño de hielo y se diluye con AcOEt:agua (15:5 mL). Las fases se agitan y se separan.

Se lava la fase orgánica con agua (10 mL) y salmuera (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo formado por el aldehído **171** (316 mg, 98%).

2.5.3.4. Tratamiento del alcohol **213** con AlCl₃.



Sobre una solución del alcohol **213** (118 mg, 0.33 mmol) en diclorometano anhidro (6 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade AlCl₃ (44 mg, 0.33 mmol). La reacción se agita durante 1 h, tras la cual no se observa producto de partida. Se vierte la reacción sobre hielo y se diluye con AcOEt (15 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el compuesto **215** (97 mg, 78%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-((Z)-3-cloroprop-1-en-1-il)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (215):

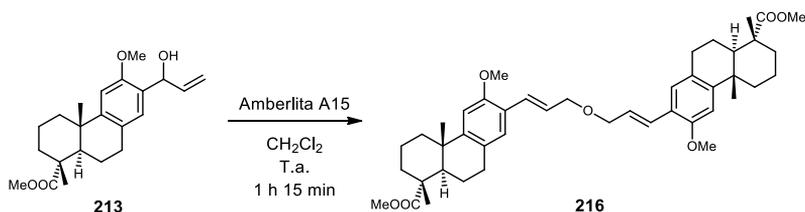
[α]_D²⁵ = + 54.4 (c 1.3, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.38 – 1.46 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.63 – 1.85 (m, 5H), 2.21 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.78 – 2.86 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.24 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 6.30 (dt, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.8 (CH₂), 25.0 (CH₃), 29.2 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.7 (C), 38.1 (CH₂), 44.9 (CH), 46.5 (CH₂), 47.8 (C), 52.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 106.9 (CH), 122.7 (C), 125.0 (CH), 127.3 (C), 127.9 (CH), 129.2 (CH), 150.9 (C), 155.4 (C), 179.1 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2930, 1722, 1496, 1462, 1244, 1133, 1040, 851, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₂H₃₀O₃Cl (M+H⁺) 377.1883, encontrado: 377.1866.

2.5.3.5. Tratamiento del alcohol 213 con Amberlita A15.

Se añade resina catiónica (Amberlita A-15) (50 mg) sobre una disolución del alcohol **213** (43 mg, 0.12 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL) bajo atmósfera de argón. La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 1h y 15 min. Tras ese tiempo, se filtra la mezcla por algodón y se lava con acetato de etilo (20 mL). La evaporación del disolvente dio un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el dímero **216** (31 mg, 37%) como un aceite incoloro.

(1R,1'R,4aS,4a'S,10aR,10a'R)-dimetil 7,7'-((1E,1'E)-oxibis(prop-1-en-3,1-diil))bis(6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato), (216):

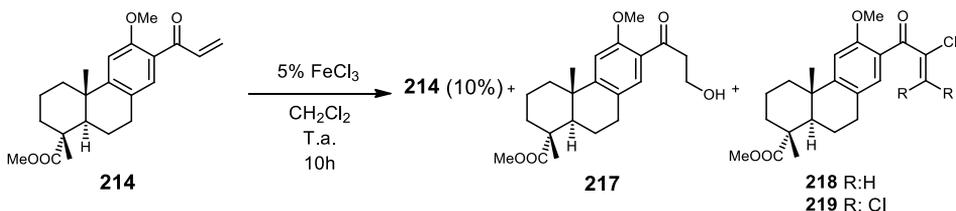
$[\alpha]_D^{25} = +56.9$ (c 0.8, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.68 – 1.89 (m, 5H), 2.22 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.78 – 2.85 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 6.26 (dt, $J = 16.0, 6.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.7 (CH_2), 21.9 (CH_2), 25.1 (CH_3), 29.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 37.7 (C), 38.2 (CH_2), 45.0 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH_3), 55.8 (CH_3), 72.0 (CH_2), 106.9 (CH), 123.7 (C), 126.5 (CH), 127.2 (C), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 150.2 (C), 155.2 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{max} : 2926, 2854, 1726, 1497, 1463, 1247, 1133, 1105, 1041, 972, 772 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 699.4261, encontrado: 699.4233.

2.5.3.6. Tratamiento de la enona **214 con FeCl₃.**


Sobre una disolución de la enona **214** (31 mg, 0.087 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), bajo atmósfera de argón, se añade FeCl₃ (16 mg, 0.1 mmoles). La reacción se agita durante 10 h. Tras ese tiempo, se añade agua (1 mL) con baño de hielo y se diluye con AcOEt:agua (15:5 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener producto de partida (3 mg, 10%), la hidroxicetona **217** (16 mg, 49%) como un sólido blanco, y una mezcla 1:1 irresoluble de los compuestos **218** y **219** (10 mg) como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-hidroxiopropanoil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (217**):**

P.f.= 80–82 °C.

[α]_D²⁵ = + 24.8 (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.38 – 1.87 (m, 7H), 2.19 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 16.7 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.7 (CH₂), 24.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 38.0 (CH₂), 38.0 (C), 44.2 (CH₂), 44.7 (CH), 47.8 (C), 52.2 (CH₃), 55.6 (CH₃), 107.4 (CH), 125.8 (C), 127.5 (C), 131.2 (C), 155.6 (C), 157.2 (C), 179.0 (C), 200.0 (C).

IR (KBr) ν_{max}: 2925, 2854, 1727, 1671, 1607, 1494, 1464, 1405, 1247, 1133, 1110, 1037, 772 cm⁻¹.

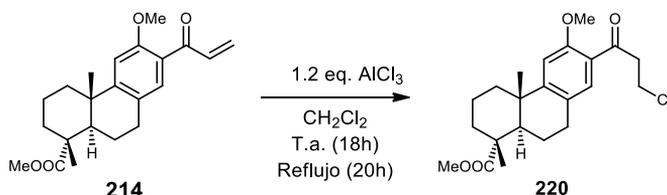
HRMS (ESI) m/z: calculado para C₂₂H₃₁O₅ (M+H⁺) 375.2171, encontrado: 375.2169.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(2-cloroacrililo)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato (218) y (1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a-dimetil-7-(2,3,3-tricloroacrililo)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (219):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.38 – 1.45 (m, 2H), 1.47 – 1.58 (m, 2H), 1.63 – 1.87 (m, 10H), 2.20 (dt, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 2.24 – 2.32 (m, 2H), 2.77 – 2.87 (m, 2H), 3.18 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 16.70 (CH₃), 16.73 (CH₃), 18.66 (CH₂), 18.67 (CH₂), 21.73 (CH₂), 21.75 (CH₂), 24.94 (CH₃), 25.02 (CH₃), 26.10 (CH₂), 28.96 (CH₂), 29.11 (CH₂), 36.67 (CH₂), 36.71 (CH₂), 37.88 (C), 38.02 (C), 38.04 (CH₂), 38.08 (CH₂), 42.36 (CH₂), 44.69 (CH), 44.80 (CH), 47.80 (C), 47.80 (C), 52.15 (CH₃), 52.17 (CH₃), 55.63 (CH₃), 55.96 (CH₃), 107.43 (CH), 107.58 (CH), 126.06 (C), 127.02 (C), 127.20 (C), 127.45 (C), 127.86 (CH₂), 129.94 (CH), 131.12 (CH), 149.10 (C), 153.01 (C), 155.28 (C), 155.64 (C), 157.05 (C), 179.01 (C), 179.01 (C), 198.55 (C), 201.4 (C).

2.5.3.7. Tratamiento de la enona **214** con AlCl₃.



Sobre una disolución de la enona **214** (32 mg, 0.09 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade AlCl₃ (15 mg, 0.113 mmoles). La reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se vierte la reacción sobre hielo y se diluye con AcOEt (15 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexane) para obtener el compuesto **220** (32 mg, 90%) como un sólido blanco.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-cloropropanoil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (220):

P. f.= 110–115 °C.

$[\alpha]_D^{25} = + 50.1$ (c 0.9, CHCl₃).

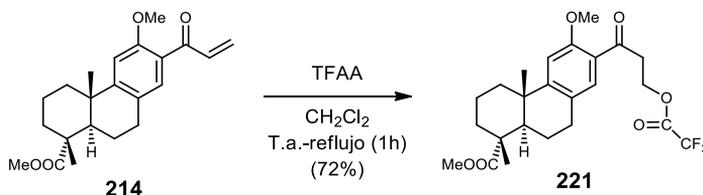
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70 – 1.87 (m, 5H), 2.19 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.81 – 2.88 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.84 – 3.88 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.47 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.6 (CH₂), 21.7 (CH₂), 24.9 (CH₃), 28.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 38.0 (CH₂), 38.1 (C), 39.5 (CH₂), 44.6 (CH), 46.7 (CH₂), 47.8 (C), 52.2 (CH₃), 55.6 (CH₃), 107.4 (CH), 124.9 (C), 127.8 (C), 131.4 (CH), 156.3 (C), 157.4 (C), 178.9 (C), 198.0 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2926, 2854, 1724, 1670, 1606, 1494, 1463, 1405, 1245, 1219, 1177, 1134, 1109, 1036, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado para C₂₂H₃₀O₄Cl (M+H⁺) 393.1833, encontrado: 393.1829.

2.5.3.8. Tratamiento de la enona **214** con anhídrido trifluoroacético.



Sobre una disolución de la enona **214** (40 mg, 0.11 mmoles) en diclorometano anhidro (3 mL), bajo atmósfera de argón, se añade anhídrido trifluoroacético. La reacción se agita a reflujo durante 1 h. Tras ese tiempo, se vierte la reacción sobre hielo y se diluye con AcOEt (15 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 x 5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **221** (37 mg, 72%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a-dimetil-7-(3-(2,2,2-trifluoroacetoxi)propanoil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (221):

$[\alpha]_D^{25} = +45.0$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

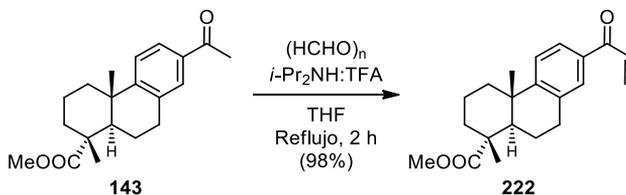
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.62 – 1.87 (m, 5H), 2.19 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.77 – 2.91 (m, 2H), 3.42 (td, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 24.9 (CH_3), 28.9 (CH_2), 36.6 (CH_2), 38.0 (CH_2), 38.1 (C), 42.0 (CH_2), 44.6 (CH), 47.8 (C), 52.2 (CH_3), 55.6 (CH_3), 63.8 (CH_2), 107.4 (CH), 124.5 (C), 127.9 (C), 127.9 (C), 131.4 (CH), 156.6 (C), 157.5 (C), 178.9 (C), 196.8 (C).

IR (película) ν_{max} : 2934, 1786, 1725, 1672, 1607, 1494, 1407, 1247, 1219, 1151, 1037, 774 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{F}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 471.1994, encontrado: 471.1998.

2.5.3.9. Síntesis de la enona modelo 222.



Sobre una solución del compuesto **143** (0.353 g, 1.12 mmol) y paraformaldehído (67 mg, 2.24 mmol) en THF seco (10 mL) se añade $i\text{-Pr}_2\text{NH}:\text{TFA}$ (0.160 mL:0.083 mL, 1 eq, 1.12 mmol) y TFA (0.008 mL, 0.12 mmol). La reacción se agita a reflujo durante 2 h. Entonces la mezcla se enfría y se adiciona de nuevo paraformaldehído (67 mg, 2.24 mmol) y la reacción se agita de nuevo a reflujo durante 12 h. Tras ese tiempo, la reacción se atempera y se evapora el disolvente. El crudo se disuelve en dietiléter (25 mL) y se lava con HCl 1M (10 mL), NaOH 1M (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora para obtener un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt /hexano) para dar la enona **222** (0.358 g, 98%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-acrioloil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (222):

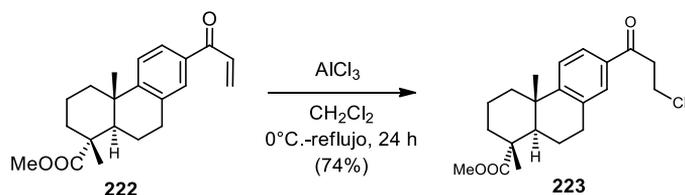
$[\alpha]_D^{25} = +62.4$ (c 1.7, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.43 – 1.57 (m, 2H), 1.64 – 1.92 (m, 5H), 2.22 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.92 – 2.99 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.87 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 24.9 (CH₃), 30.0 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.8 (C), 37.8 (CH₂), 44.6 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH₃), 124.7 (CH), 126.3 (CH), 129.7 (CH₂), 129.9 (CH), 132.5 (CH), 134.7 (C), 135.7 (C), 155.0 (C), 179.0 (C), 190.8 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2933, 1724, 1668, 1610, 1419, 1401, 1247, 1171, 1126, 1037, 789 cm⁻¹.

2.5.3.10. Tratamiento de la enona modelo 222 con AlCl₃.



Sobre una disolución de la enona **222** (70 mg, 0.21 mmol) en diclorometano anhidro (6 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade AlCl₃ (17 mg, 0.13 mmoles). La reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se vierte la reacción sobre hielo y se diluye con AcOEt (15 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **223** (58 mg, 74%) como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-cloropropanoil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (223):

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.43 – 1.55 (m, 2H), 1.61 – 1.90 (m, 5H), 2.21 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.93 – 2.98 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H).

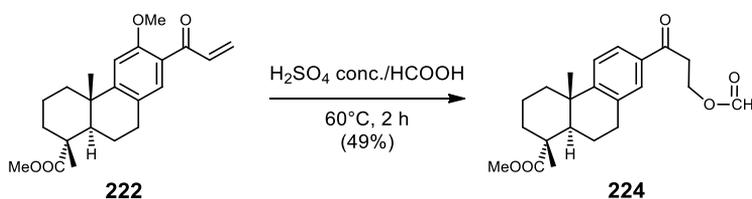
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 16.7 (CH₃), 18.6 (CH₂), 21.5 (CH₂), 24.9 (CH₃), 30.0 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.8 (CH₂), 37.9 (C), 39.0 (CH₂), 41.3 (CH₂), 44.6 (CH), 47.7 (C), 52.2 (CH₃), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 129.3 (CH), 133.9 (C), 135.8 (C), 155.6 (C), 179.0 (C), 196.7 (C).

IR (película) ν_{max} : 2931, 1723, 1681, 1604, 1433, 1246, 1176, 1124, 1077, 1038, 832 cm⁻¹.

2.5.3.11. Tratamiento de la enona modelo 222 con ácido trifluorometansulfónico.

Sobre una disolución de la enona **222** (75 mg, 0.23 mmol) en diclorometano anhidro (6 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade CF₃SO₃H. La reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente y posteriormente otras 2 horas a reflujo. Tras ese tiempo, se vierte la reacción sobre hielo y se diluye con AcOEt (15 mL). Las fases se agitan y se separan. Se lava la fase orgánica con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo formado por dos productos sin identificar.

2.5.3.12. Tratamiento de la enona modelo 222 con H₂SO₄ conc./HCOOH.



Sobre una disolución de la enona **222** (75 mg, 0.23 mmol) en ácido fórmico (1 mL) y bajo atmósfera de argón, se añade H₂SO₄ concentrado (1 mL). La reacción se agita a 60°C durante 1 h. Entonces, la reacción se atempera y se añade agua (2 mL) con baño de hielo. Se extrae con dietil éter (2 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (15 x 10 mL) y

salmuera (7 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniendo el compuesto **224** (42 mg, 49%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-(formiloxi)propanoil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (224):

$[\alpha]_D^{25} = +50.6$ (c 9.2, CHCl₃).

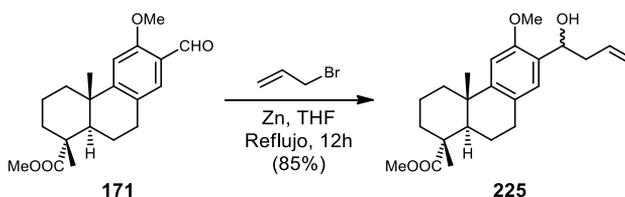
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.41 – 1.55 (m, 2H), 1.63 – 1.88 (m, 5H), 2.21 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.90 – 3.00 (m, 2H), 3.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.4 (CH₂), 21.4 (CH₂), 24.8 (CH₃), 29.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.7 (C), 44.4 (CH), 47.6 (C), 52.1 (CH₃), 59.3 (CH₂), 124.8 (CH), 125.5 (CH), 129.1 (CH), 133.9 (C), 135.7 (C), 155.4 (C), 160.9 (CH), 178.8 (C), 196.5 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2929, 1723, 1682, 1247, 1174, 772 cm⁻¹.

2.5.3.13. Síntesis del aldehído 227.

2.5.3.13.1. Síntesis del alcohol 225.



Sobre una suspensión de zinc en polvo (4.4 g, 67 mmoles) en THF anhidro (35 mL) enfriada con baño de hielo, se añade lentamente bromuro de alilo (5.7 mL, 67 mmoles) y una solución del aldehído **171** (8.9 g, 27 mmoles) en THF anhidro (25 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras comprobar mediante CCF la conversión completa del aldehído **171**, la mezcla de reacción se atempera y se añade una solución saturada de cloruro de amonio (10mL) a 0°C. Se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente y se evapora a vacío el disolvente. El residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 30mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se

filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose una mezcla 1:1 de diastereoisómeros del alcohol **225** (8.5g, 85%) como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(1-hidroxibut-3-en-1-il)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxilato, (225):

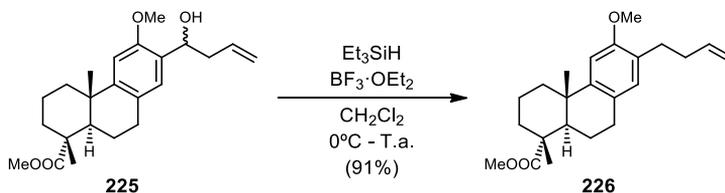
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): Señales comunes: 1.22 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.34 – 1.45 (m, 2H), 1.47 – 1.57 (m, 2H), 1.60 – 1.90 (m, 10H), 2.16 – 2.31 (m, 4H), 2.43 – 2.63 (m, 6H), 2.82 (m, 4H), 5.07 – 5.18 (m, 4H), 5.81 – 5.93 (m, 2H), 6.74 (s, 2H); señales asignables al diastereoisómero A: 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.83 (dd, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H); señales asignables al diastereoisómero B: 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.90 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): Señales comunes: 16.65 (CH₃), 18.71 (CH₂), 21.87 (CH₂), 25.10 (CH₃), 29.33 (CH₂), 36.71 (CH₂), 37.54 (C), 38.19 (CH₂), 42.03 (CH₂), 47.8 (C), 52.07 (CH₃), 55.46 (CH₃), 127.13 (C), 179.14 (C); señales asignables al diastereoisómero A: 45.01 (CH), 70.27 (CH), 106.51 (CH), 117.39 (CH₂), 127.55 (CH), 129.33 (C), 135.68 (CH), 149.43 (C), 154.86 (C); señales asignables al diastereoisómero B: 44.98 (CH), 69.34 (CH), 106.40 (CH), 117.54 (CH₂), 127.26 (CH), 129.43 (C), 135.63 (CH), 149.39 (C), 154.74 (C).

IR (película) ν_{max}: 3524, 2931, 1722, 1498, 1463, 1434, 1245, 1208, 1132, 1109, 1040, 991, 910, 753 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para C₂₃H₃₁O₃ (M+H⁺-H₂O) 355.2273, encontrado: 355.2274.

2.5.3.13.2. Reducción catiónica del alcohol **225**.



Sobre una disolución de **225** (8.5 g, 22.8 mmoles) en diclorometano anhidro (60 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade Et₃SiH (9.6 mL, 59.5 mmoles) y BF₃·OEt₂ (2.3 mL, 19 mmoles). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C. Tras comprobar la desaparición del material de partida mediante CCF, se añade lentamente una solución saturada de NaHCO₃ (3

mL) para parar la reacción. Se evapora el disolvente y se recupera el crudo con éter (50 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina a vacío el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **226** (7.38 g, 91%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(but-3-en-1-il)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxilato, (226):

$[\alpha]_D^{25} = +55.1$ (c 1.1, CHCl₃)

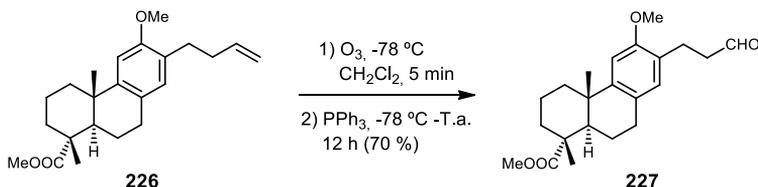
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.55 (dd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 2.24 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 4H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.79 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.8 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.2 (CH₃), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 34.1 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.5 (C), 38.2 (CH₂), 45.1 (CH), 47.9 (C), 52.0 (CH₃), 55.6 (CH₃), 106.3 (CH), 114.4 (CH₂), 126.7 (C), 128.0 (C), 130.3 (C), 139.1 (CH), 148.1 (C), 155.8 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2927, 2855, 1726, 1501, 1463, 1245, 1132, 1108, 1042, 908, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₃H₃₃O₃ (M+H⁺) 357.2430, encontrado: 357.2425.

2.5.3.13.3. Ozonólisis del alqueno **226**.



Sobre una disolución del alqueno **226** (115 mg, 0.32 mmol) en CH₂Cl₂:MeOH anhidros (60:2 mL), enfriada a -78°C, se burbujea lentamente una mezcla de O₃/O₂. Tras 5 minutos, se comprueba mediante CCF la consumición del producto de partida. Se burbujea argón durante 15 minutos y se añade PPh₃ (170 mg, 0.64 mmoles). La mezcla se atempera y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y se purifica el

crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/hexano) para obtener el aldehído **227** (80 mg, 70%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a-dimetil-7-(3-oxopropil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (227):

$[\alpha]_D^{25} = +41.9$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.61 – 1.86 (m, 5H), 2.21 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.93 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.8 (CH₂), 23.2 (CH₂), 25.1 (CH₃), 29.2 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.4 (C), 38.2 (CH₂), 44.0 (CH₂), 45.0 (CH), 47.8 (C), 52.0 (CH₃), 55.3 (CH₃), 106.2 (CH), 126.1 (C), 126.8 (C), 130.4 (CH), 148.7 (C), 155.7 (C), 179.1 (C), 202.8 (CH).

IR (película) ν_{\max} : 2928, 1721, 1501, 1463, 1437, 1246, 1208, 1176, 1132, 1041 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado para C₂₂H₃₁O₄ (M+H⁺) 359.2222, encontrado: 359.2230.

2.5.3.14. Tratamiento del aldehído **227** con Amberlita A15.

A una solución del aldehído **227** (83 mg, 0.23 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL), se añade Amberlita A15 (80 mg) y la mezcla se agita a reflujo durante 30 min. Tras ese tiempo, se filtra por algodón y se lava con acetato de etilo (10 mL). La evaporación del disolvente dio el producto de partida inalterado (80 mg, 96%).

El aldehído **227** recuperado (80 mg, 0.22 mmol) de disuelve benceno:MeOH anhidros (5:1, 6 mL), se añade Amberlita A15 (80 mg) y tamices moleculares 4 Å. La mezcla se agita a reflujo durante 2 días. Tras ese tiempo, se filtra por algodón y se lava con acetato de etilo (20 mL). La evaporación del disolvente dio el producto de partida inalterado (70 mg, 88%).

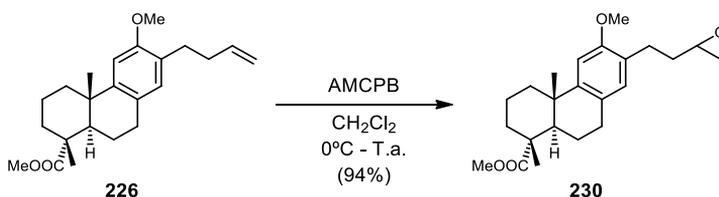
2.5.3.15. Tratamiento del aldehído **227** con SnCl₄.

Sobre una solución del aldehído **227** (70 mg, 0.195 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL), enfriada a 0°C, se añade SnCl₄ (0.04 mL, 0.40 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 min. Tras ese tiempo, se enfría con baño de hielo y se añade agua (0.5

mL). Se añade Et₂O:agua (10:5 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase acuosa se extrae de nuevo con dietil éter (10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 7 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente dio el producto de partida inalterado (57 mg).

2.5.4. Formación del anillo de ciclohexeno.

2.5.4.1. Epoxidación del alqueno **226**.



Sobre una disolución del compuesto **226** (7.3 g, 20.5 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0°C, se añade AMCPB (70%, 5.78 g, 23.5 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta comprobar mediante CCF la conversión completa del alqueno **228**. Se para la reacción añadiendo una solución acuosa de Na₂SO₃ al 5% (10mL) y se agita durante 10 minutos adicionales. Se evapora el disolvente, el crudo obtenido se diluye con acetato de etilo (70 mL) y se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano) para obtener el epóxido **230** (7.17 g, 94%), como un aceite amarillo.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a-dimetil-7-(2-(oxiran-2-il)etil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxilato, (230):

$[\alpha]_D^{25} = +57.3$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.69 – 1.85 (m, 6H), 2.22 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.64 – 2.83 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.80 (s, 1H).

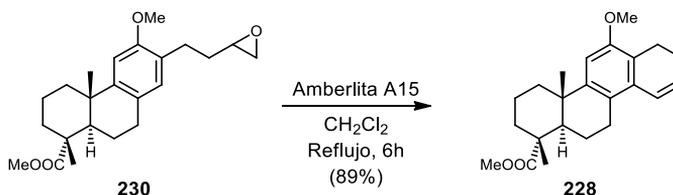
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.2 (CH₃), 26.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 32.8 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.5 (C), 38.2 (CH), 45.1 (CH), 47.3 (CH₂), 47.8 (C),

52.1 (CH₃), 52.3 (CH), 55.5 (CH₃), 106.2 (CH), 126.8 (C), 127.3 (C), 130.4 (CH), 148.3 (C), 155.8 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2929, 1724, 1501, 1454, 1246, 1209, 1176, 1132, 1108, 1041 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado para C₂₃H₃₃O₄ (M+H⁺) 373.2379, encontrado: 373.2367.

2.5.4.2. Ciclación del epóxido **230**.



Sobre una disolución del epóxido **230** (5.3 g, 14.24 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (40 mL) se añade Amberlita A-15 (2.5 mg) y se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas. Tras ese tiempo se observa la completa consumición del producto de partida. El crudo de reacción se filtra sobre algodón, lavando con acetato de etilo (40 mL), se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano), obteniendo el compuesto **228** (4.48 g, 89%), como un aceite incoloro.

(1R,4aS,12aR)-metil 6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,7,8,11,12,12a-decahidrocriseno-1-carboxilato, (228):

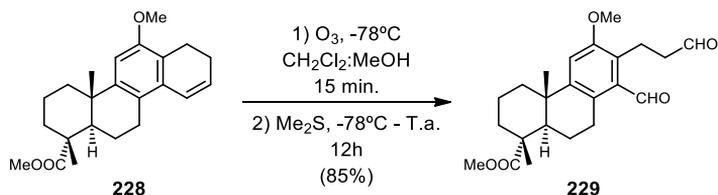
$[\alpha]_D^{25} = +51.3$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.70 – 1.86 (m, 5H), 2.18 – 2.25 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.65 – 2.82 (m, 3H), 2.81 – 2.92 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.10 (dt, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.8 (CH₂), 20.0 (CH₂), 21.8 (CH₂), 22.3 (CH₂), 25.2 (CH₃), 26.9 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.7 (C), 38.6 (CH₂), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.0 (CH₃), 55.8 (CH₃), 106.2 (CH), 121.6 (C), 122.8 (C), 124.4 (CH), 129.3 (CH), 132.7 (C), 148.3 (C), 154.5 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2931, 2835, 1725, 1463, 1269, 1247, 1219, 1133, 1101, 774 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado para C₂₃H₃₁O₃ (M+H⁺) 355.2273, encontrado: 355.2271.

2.5.4.3. Ozonólisis del alqueno 228.

Sobre una disolución de **228** (3 g, 8.5 mmoles) en una mezcla anhidra CH₂Cl₂:MeOH (60:2mL), enfriada a -78°C, se burbujea lentamente una mezcla de O₃/O₂, controlando mediante CCF la consumición de **230**. Una vez consumido completamente el alqueno de partida (15 min), se burbujea a través de la disolución una corriente de argón durante 20 min y se añade Me₂S (6 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 12h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y se purifica el crudo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/hexano), obteniéndose el dialdehído **229** (2.8 g, 85%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 8-formil-6-metoxi-1,4a-dimetil-7-(3-oxopropil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (229):

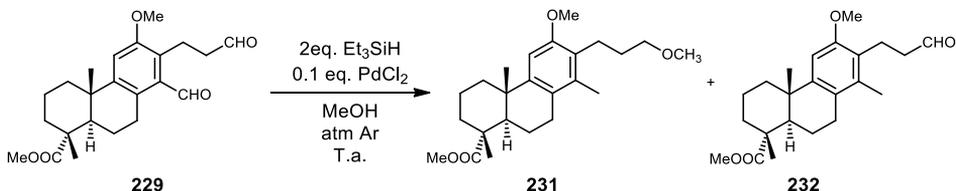
$[\alpha]_D^{25} = +57.2$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.63 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.91 (m, 4H), 2.21 (dd, *J* = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.67 (br t, *J* = 7.6, 2H), 3.03 – 3.17 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 18.9 (CH₂), 21.6 (CH₂), 25.1 (CH₃), 27.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 37.9 (C), 38.5 (CH₂), 44.2 (CH), 44.5 (CH₂), 47.6 (C), 52.2 (CH₃), 55.7 (CH₃), 111.1 (CH), 128.4 (C), 128.8 (C), 134.2 (C), 149.7 (C), 156.0 (C), 178.9(C), 195.1 (CH), 202.5 (CH).

IR (película) ν_{\max} : 2935, 1722, 1688, 1463, 1249, 1221, 1187, 1135, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₃H₃₁O₅ (M+H⁺) 387.2171, encontrado: 387.2163.

2.5.4.4. Tratamiento aldehído 229 con Et₃SiH y Pd(Cl)₂.
2.5.4.4.1. Tratamiento con Et₃SiH y Pd(Cl)₂ en MeOH.


Ensayo 1: Sobre una solución del dialdehído **229** (36 mg, 0.093 mmoles) en MeOH seco (2 mL), bajo atmósfera de argón, se añade Et₃SiH (0.03 mL, 0.186 mmoles) and PdCl₂ (1.6 mg, 0.0093 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras ese tiempo, se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (10 mL), se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **231** (25 mg, 69%) y el aldehído **232** (9 mg, 26%), ambos como un aceite incoloro.

Ensayo 2: Sobre la disolución del dialdehído **229** (50 mg, 0.129 mmoles) en MeOH seco (2 mL), en baño de hielo y bajo atmósfera de argón e hidrógeno, se añade Et₃SiH (0.04 mL, 0.258 mmoles) and PdCl₂ (2.2 mg, 0.0129 mmoles). La mezcla se deja atemperar y se agita a temperatura ambiente 3 h. Tras ese tiempo se procesa, obteniendo el compuesto **231** (25 mg, 50%), el aldehído **232** (7 mg, 15%) y el producto de partida **229** (12 mg, 25%).

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-7-(3-metoxipropil)-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (231):

[α]_D²⁵ = + 36.9 (c 0.8, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.44 – 1.58 (m, 4H), 1.70 – 1.86 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.80 – 2.56 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.67 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 15.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.9 (CH₂), 22.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 25.2 (CH₃), 28.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.6 (C), 38.6 (CH₂), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 58.6 (CH₃), 73.0 (CH₂), 104.2 (CH), 125.9 (C), 126.8 (C), 135.7 (C), 147.8 (C), 155.9 (C), 179.3 (C).

IR (película) ν_{max}: 2926, 2855, 1727, 1462, 1247, 1190, 1134, 1119 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para C₂₄H₃₇O₄ (M+H⁺) 389.2692, encontrado: 389.29692.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a,8-trimetil-7-(3-oxopropil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (232):

$[\alpha]_D^{25} = + 51.0$ (c 1.1, CHCl₃).

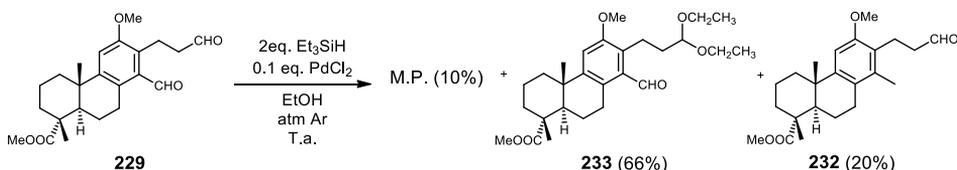
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.70 – 1.86 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.52 – 2.75 (m, 5H), 2.90 – 3.06 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 9.80 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.8 (CH₂), 19.3 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.2 (CH₃), 28.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.7 (C), 38.6 (CH₂), 43.8 (CH₂), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH₃), 55.4 (CH₃), 104.1 (CH), 124.8 (C), 126.1 (C), 135.5 (C), 148.5 (C), 155.6 (C), 179.2 (C), 203.0 (CH).

IR (película) ν_{\max} : 2931, 1723, 1463, 1248, 1220, 1177, 1134, 1101, 1041, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado para C₂₃H₃₃O₄ (M+H⁺) 373.2379, encontrado: 373.2386.

2.5.4.4.2. Tratamiento con Et₃SiH y Pd(Cl)₂ en EtOH.



Sobre una solución del dialdehído **229** (28 mg, 0.072 mmoles) en EtOH absoluto seco (2 mL), bajo atmósfera de argón, se añade Et₃SiH (0.025 mL, 0.145 mmoles) and PdCl₂ (1.3 mg, 0.0073 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Tras ese tiempo, se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (10 mL), se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **233** (22 mg, 66%) y el aldehído **232** (6 mg, 22%), ambos como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3,3-dietoxipropil)-8-formil-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (233):

$[\alpha]_D^{25} = + 50.1$ (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.71 – 1.88 (m, 6H), 2.19 (dd, *J* = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.85 – 2.92 (m, 2H), 2.97 – 3.13 (m, 2H), 3.46 – 3.53 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

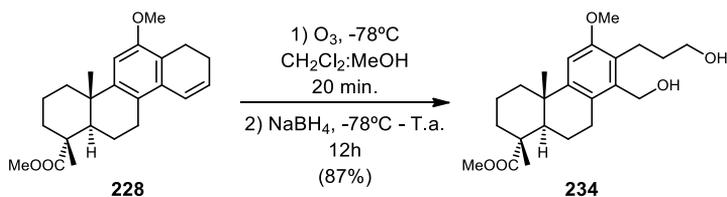
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 15.5 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 20.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 25.1 (CH₃), 27.7 (CH₂), 34.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 37.9 (C), 38.6 (CH₂), 44.3 (CH), 47.6 (C), 52.2 (CH₃), 55.9 (CH₃), 60.7 (CH₂), 60.8 (CH₂), 102.6 (CH), 111.2 (CH), 128.4 (C), 131.2 (C), 134.0 (C), 149.1 (C), 156.0 (C), 179.0 (C), 195.4 (CH).

IR (película) v_{max}: 2931, 1725, 1690, 1462, 1248, 1134, 1061, 1042, 772 cm⁻¹.

2.5.4.4.3. Tratamiento con Et₃SiH y Pd(Cl)₂ en THF.

Sobre una solución del dialdehído **229** (30 mg, 0.078 mmoles) en THF anhidro (2 mL), bajo atmósfera de argón e hidrógeno, se añade Et₃SiH (0.027 mL, 0.156 mmoles) and PdCl₂ (1.4 mg, 0.0078 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Tras ese tiempo, se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (10 mL), se concentra a vacío. El crudo resultante estaba formado por el producto de partida inalterado.

2.5.4.5. Obtención del dialcohol **234** a partir del alqueno **228**.



Sobre una disolución de **228** (2.62 g, 7.42 mmoles) en una mezcla anhidra CH₂Cl₂:MeOH (60:6 mL), enfriada a -78°C, se burbujea una mezcla de O₃/O₂, controlando mediante CCF la consumición de **228**. Una vez consumido completamente el alqueno de partida (20 min), se burbujea a través de la disolución una corriente de argón durante 20 min para eliminar el exceso de ozono y se añade NaBH₄ (1.68 g, 44.52 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, dejando aumentar lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF la consumición total del ozónido. La reacción se para añadiendo agua (80 mL). Las fases se agitan y se separan y la fase orgánica se lava con agua (2 x 70 mL) y

salmuera (2 x 70 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Al evaporar el disolvente, se obtiene el dialcohol **234** (2.52 g, 87%) como un sólido blanco.

(1R,4aS,10aR)-metil 8-(hidroximetil)-7-(3-hidroxiopropil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (234):

P.f. = 91–93 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +44.0$ (c 1.2, CHCl₃).

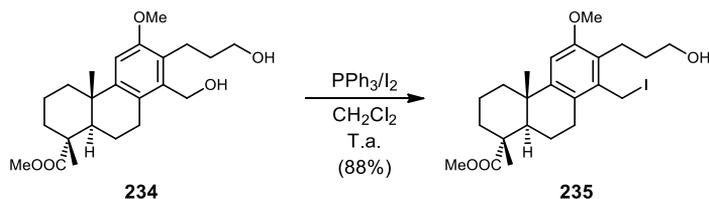
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.90 (m, 6H), 2.21 (dd, *J* = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.79 – 2.96 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.58 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH₃), 18.8 (CH₂), 21.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.2 (CH₃), 26.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.8 (C), 38.6 (CH₂), 44.6 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 58.7 (CH₂), 61.5 (CH₂), 106.8 (CH), 126.9 (C), 127.2 (C), 137.5 (C), 148.8 (C), 156.1 (C), 179.2 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 3328, 2927, 1724, 1462, 1250, 1220, 1192, 1134, 1040, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₃H₃₄O₅Na (M+Na⁺) 413.2304, encontrado: 413.2291.

2.5.4.6. Yodación selectiva del dialcohol **234**.



Sobre una disolución de PPh₃ (1.45 g, 5.25 mmoles) en diclorometano (25 mL) se añade I₂ (1.33 mg, 5.25 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añade una disolución del dialcohol **234** (2.1 g, 5.38 mmoles) en diclorometano (5 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual la CCF no muestra producto de partida. Entonces, se adiciona una disolución acuosa de NaHSO₃ al 10% (5 mL) y la mezcla se agita durante 5 min. Posteriormente, el disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se diluye con Et₂O:agua (30:10mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y

se elimina el disolvente a vacío. El crudo generando se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/hexano) para obtener el yododerivado **235** (2.37 g, 88%), como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-hidroxiopropil)-8-(iodometil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (235):

$[\alpha]_D^{25} = +0.9$ (c 1.3, CHCl₃).

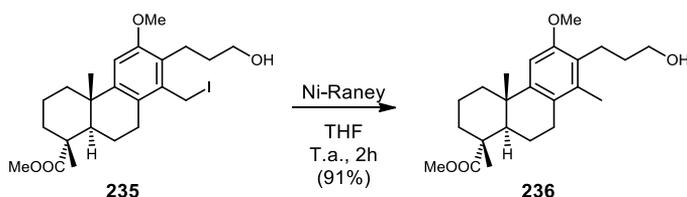
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.62 – 1.92 (m, 6H), 2.20 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.61 – 2.93 (m, 6H), 3.60 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.38 (br d, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 3.2 (CH₂), 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.3 (CH₃), 26.6 (CH₂), 32.4 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.8 (C), 38.4 (CH₂), 44.5 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 62.1 (CH₂), 107.1 (CH), 126.7 (C), 126.9 (C), 135.2 (C), 149.2 (C), 156.0 (C), 179.1 (C).

IR (película) ν_{\max} : 3431, 2929, 1723, 1594, 1462, 1249, 1135, 1041, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₃H₃₄O₄I (M+H⁺) 501.1502, encontrado: 501.1497.

2.5.4.7. Reducción del yododerivado 235 con Ni-Raney.



Se disuelve el yododerivado **235** (1.9 g, 3.8 mmoles) en THF (30mL) y se añade una dispersión de Ni-Raney al 70% (3mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se comprueba mediante CCF la transformación total de **237**. La mezcla se filtra por gel de sílice, lavando con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniendo el alcohol **236** (1.3 g, 91%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-hidroxiopropil)-6-metoxi-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (236):

$[\alpha]_D^{25} = +45.6$ (c 1.1, CHCl₃).

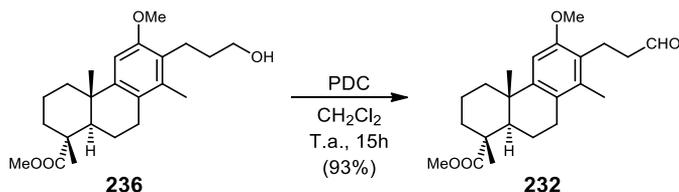
¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.69 – 1.86 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.57 – 2.66 (m, 2H), 2.68 – 2.83 (m, 5H), 3.54 (br t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.69 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 15.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.8 (CH₂), 21.7 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.2 (CH₃), 28.3 (CH₂), 32.2 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.7 (C), 38.6 (CH₂), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH₃), 55.9 (CH₃), 61.9 (CH₂), 104.3 (CH), 125.8 (C), 126.6 (C), 135.9 (C), 148.1 (C), 155.8 (C), 179.2 (C).

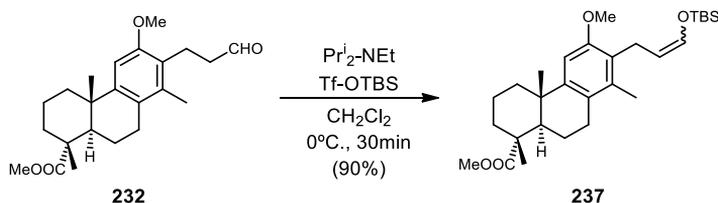
IR (película) v_{max}: 3425, 2928, 1725, 1462, 1248, 1134, 1041, 772 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z: calculado para C₂₃H₃₅O₄ (M+H⁺) 375.2535, encontrado: 375.2532.

2.5.4.8. Oxidación del alcohol **236** con PDC.



Sobre una disolución del alcohol **236** (1.2 g, 3.21 mmoles) en diclorometano seco (30 mL) se añade PDC (2.4 g, 6.38 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15 horas. Tras comprobar mediante CCF la consumición total del producto de partida, se filtra la mezcla por gel de sílice y se lava con diclorometano (2 x 20 mL). El filtrado se lava con HCl 2 N (2 x 20 mL) y salmuera (2x 20 mL) y se seca sobre NaSO₄ anhidro. Se filtra y se evapora a vacío el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/hexano), obteniendo el aldehído **232** (1.11 g, 93%) como un aceite incoloro.

2.5.4.9. Formación de enol éter a partir de 232.


Sobre una disolución del aldehído **232** (0.98 g, 2.63 mmoles) en diclorometano anhidro (20 mL), enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden ⁱPrNEt (1.3 ml, 7.89 mmoles) and TfOTBS (0.6 ml, 2.63 mmoles). La mezcla se agita a 0°C durante 30 min, tras ese tiempo la CCF muestra la consumición total del producto de partida. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL) para parar la reacción y se diluye con dietiléter (25 mL). Las fases se agitan y se separan y la fase orgánica se lava con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y se seca sobre Na₂SO₃ anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para dar una mezcla de isómeros *cis/trans* del compuesto **237** (1.15 g, 90%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)alil)-6-metoxi-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (237**):**

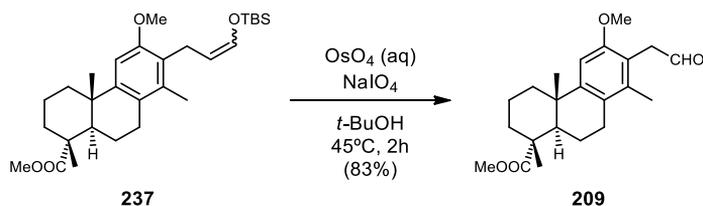
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): Señales comunes: 1.24 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.43 – 1.54 (m, 4H), 1.65 – 1.87 (m, 10H), 2.19 – 2.24 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.67 (m, 2H), 2.68 – 2.75 (m, 2H), 3.20 – 3.31 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); señales asignables al isómero mayoritario: 0.10 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.04 (dt, *J* = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J* = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H); signals señales asignables al isómero minoritario: 0.16 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.45 (td, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 1H), 6.18 (dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): Señales comunes: 16.64 (CH₃), 18.42 (C), 18.85 (CH₂), 21.15 (CH₂), 24.23 (CH₂), 25.21 (CH₃), 36.68 (CH₂), 47.81 (C), 179.29 (C); señales asignables al isómero mayoritario: -5.05 (CH₃), 15.06 (CH₃), 22.07 (CH₂), 25.84 (CH₃), 28.25 (CH₂), 37.63 (C), 38.60 (CH₂), 44.52 (CH), 52.04 (CH₃), 55.81 (CH₃), 104.51 (CH), 109.80 (CH), 125.69 (C), 125.96 (C), 135.64 (C), 140.75 (CH), 144.96 (C), 155.65 (C); señales asignables al isómero minoritario: -5.13 (CH₃), 15.28 (CH₃), 22.09 (CH₂), 25.82 (CH₃), 28.27 (CH₂), 37.61 (C), 38.61 (CH₂), 44.49 (CH), 52.02 (CH₃), 55.94 (CH₃), 104.61

(CH), 109.21 (CH), 126.09 (C), 126.50 (C), 136.13 (C), 137.88 (CH), 147.79 (C), 155.74 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2929, 2857, 1726, 1658, 1463, 1249, 1189, 1155, 1133, 1090, 836, 779 cm^{-1} .

2.5.4.10. Tratamiento del enol éter **237** con OsO_4 y NaIO_4 .



Sobre una disolución de **237** (0.41 g, 0.84 mmoles) en $t\text{-BuOH}$ (10 mL) se añade NaIO_4 (0.53 g, 2.46 mmoles) y una disolución acuosa de OsO_4 al 0.2% (1 mL, 7.7×10^{-3} mmoles). La mezcla se agita a 45°C durante 2h, tras lo cual la CCF indica la consumición total del material de partida. Se añade una mezcla de Et_2O :agua (10:5 mL), las fases se agitan y se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et_2O (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL) y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtrar y eliminar el disolvente a vacío, resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % AcOEt :hexano), rindiendo **209** (249 mg, 83%), como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-1,4a,8-trimetil-7-(2-oxoetil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (209):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.1$ (c 1.1, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70 – 1.87 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 2.22 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.59 – 2.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 9.59 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.7 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 25.1 (CH_3), 28.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.8 (C), 38.6 (CH_2), 41.9 (CH_2), 44.4 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH_3), 55.6 (CH_3), 104.3 (CH), 117.5 (C), 126.4 (C), 136.9 (C), 149.8 (C), 155.8 (C), 179.1 (C), 200.6 (CH).

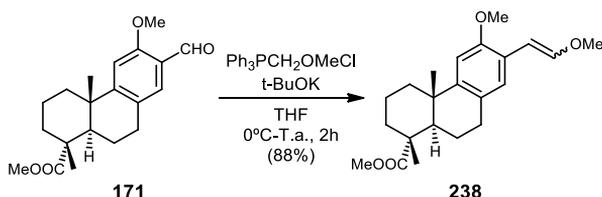
IR (película) ν_{\max} : 2932, 1722, 1463, 1248, 1190, 1134, 1097 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $C_{22}H_{31}O_4$ ($M+H^+$) 359.2222, encontrado: 359.2227.

2.5.5. Síntesis de taepeninas A (119) y B (125).

2.5.5.1. Estudio de la formación del anillo furánico sobre la molécula modelo 239.

2.5.5.1.1. Reacción de Wittig del aldehído 171.



Sobre una disolución de cloruro de metoximetiltriphenilfosfina (1.45 g, 4.22 mmoles) en THF anhidro (10 mL), enfriada a $0^\circ C$ y bajo atmósfera de argón, se añade $t-BuOK$ (0.81 g, 7.42 mmoles), y se agita la mezcla a esa temperatura hasta que tome color rojo (15 min). Entonces, se añade mediante cánula una solución del aldehído **171** (0.35 g, 1.06 mmoles) en THF (10 mL) y se agita la mezcla 2 horas. Tras ese tiempo, la mezcla pierde el color rojo y se comprueba mediante CCF el consumo total del producto de partida. Se evapora el disolvente a vacío, se disuelve el crudo en una mezcla Et_2O :agua (25:10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% $AcOEt$ /hexano), obteniendo una mezcla de estereoisómeros *cis/trans* 1:1 del enol éter **238** (0.334, 88%) como un sirope incoloro.

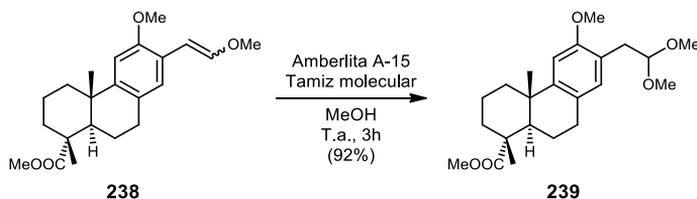
(1R,4aS,10aR)-metil 6-metoxi-7-(2-metoxivinil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (238):

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): señales comunes: 1.27 (s, 6H), 1.36 – 1.43 (m, 2H), 1.48 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.86 (m, 10H), 2.19 – 2.32 (m, 4H), 2.77 – 2.88 (m, 4H); señales asignables al isómero *cis*: 5.94 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H); señales asignables al isómero *trans*: 5.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); señales sin asignación de isómero: 1.22 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): señales comunes: 18.74 (CH₂), 36.73 (CH₂); señales sin asignación de isómero: 16.66 (CH₃), 16.68 (CH₃), 21.93 (CH₂), 21.99 (CH₂), 25.00 (CH₃), 25.08 (CH₃), 29.30 (CH₂), 29.47 (CH₂), 37.48 (C), 37.55 (C), 38.16 (CH₂), 38.20 (CH₂), 45.03 (CH), 45.08 (CH), 47.82 (C), 47.84 (C), 52.03 (CH₃), 52.06 (CH₃), 55.75 (CH₃), 55.96 (CH₃), 56.46 (CH₃), 60.62 (CH₃), 98.80 (CH), 100.48 (CH), 106.40 (CH), 106.86 (CH), 122.35 (C), 122.98 (C), 126.63 (CH), 126.92 (C), 127.17 (C), 130.11 (CH), 147.50 (CH), 148.00 (C), 148.20 (C), 149.30 (CH), 154.22 (C), 154.43 (C), 179.20 (C), 179.23 (C).

IR (película) ν_{max} : 2932, 1725, 1639, 1497, 1463, 1248, 1133, 1094, 1041 cm⁻¹.

2.5.5.1.2. Formación del acetal **239**.



Se agita una disolución del enol éter **238** (0.334 g, 0.93 mmoles) en metanol anhidro, junto con Amberlita A15 (300 mg) y tamices moleculares 4 Å, a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras ese tiempo, la mezcla se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (50 mL) y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el acetal **239** (335 mg, 92%) como un sirope incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(2,2-dimetoxietil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (239):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.1$ (c 0.5, CHCl₃).

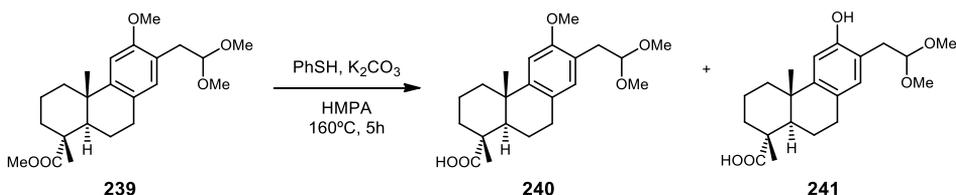
^1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.61 – 1.86 (m, 5H), 2.22 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.75 – 2.82 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.83 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.7 (CH₃), 18.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.1 (CH₃), 29.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.5 (C), 38.2 (CH₂), 45.0 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH₃), 53.0 (CH₃),

53.1 (CH₃), 55.6 (CH₃), 104.0 (CH), 106.3 (CH), 123.0 (C), 126.8 (C), 131.7 (CH), 148.7 (C), 155.9 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2938, 2831, 1726, 1502, 1467, 1247, 1208, 1132, 1120, 1068, 1044, 975 cm⁻¹.

2.5.5.1.3. Desprotección de 239 en medio básico.



Sobre una disolución del acetal **239** (0.152 g, 0.39 mmoles) en HMPA (5 mL), bajo atmósfera de argón, se añade K₂CO₃ (0.220 g, 1.59 mmoles) y tiofenol (0.180 mL, 1.56 mmoles). La mezcla se agita a 160°C durante 5 horas. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF la consumición del producto de partida. La reacción se atempera, se para añadiendo HCl 1 M (5 mL) y se añade Et₂O:agua (25:10 mL), las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (40% AcOEt/hexano), obteniendo el metoxiacido **240** (15 mg, 10%) y el hidroxiacido **241** (109 mg, 77%), ambos como sólidos blancos.

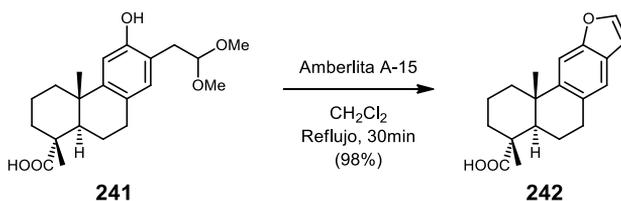
Ácido (1R,4aS,10aR)-7-(2,2-dimetoxietil)-6-metoxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxílico, (240):

$[\alpha]_D^{25} = +61.0$ (c 1.2, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.49 – 1.59 (m, 2H), 1.67 – 1.91 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.78 – 2.92 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.83 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.2 (CH₃), 29.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.4 (C), 38.1 (CH₂), 44.8 (CH), 47.6 (C), 53.0 (CH₃), 53.2 (CH₃), 55.6 (CH₃), 104.0 (CH), 106.2 (CH), 123.0 (C), 126.8 (C), 131.7 (CH), 148.6 (C), 155.9 (C), 184.5 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2932, 1693, 1502, 1465, 1253, 1119, 1042 cm⁻¹.

Ácido (1R,4aS,10aR)-7-(2,2-dimetoxietil)-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxílico, (241): $[\alpha]_D^{25} = + 37.8$ (c 0.2, CHCl₃).**¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 1.21 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.45 – 1.89 (m, 7H), 2.21 (dd, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.79 – 2.84 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H).**¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm):** 16.5 (CH₃), 18.7 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.1 (CH₃), 29.2 (CH₂), 36.5 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.2 (C), 38.0 (CH₂), 44.7 (CH), 47.5 (C), 54.1 (CH₃), 54.5 (CH₃), 106.5 (CH), 113.0 (CH), 120.5 (C), 126.9 (C), 132.0 (CH), 150.1 (C), 153.7 (C), 183.2 (C).**IR (película) ν_{\max} :** 3354, 2925, 2854, 1694, 1119, 772 cm⁻¹.**2.5.5.1.4. Tratamiento del hidroxiaácido 241 con Amberlita A15.**

A una disolución del hidroxiaácido **241** (75 mg, 0.21 mmoles) en diclorometano anhidro (3 mL), se añade Amberlita A-15 y se lleva a reflujo durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF la consumición del producto de partida. La mezcla se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (20 mL) y se evapora el disolvente, obteniendo el ácido **242** (60 mg, 98%) como un sólido blanco.

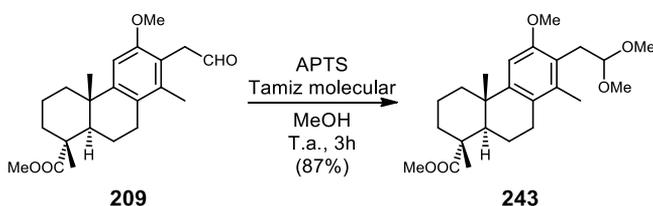
Ácido (4R,4aR,11bS)-4,11b-dimetil-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahidrofenantro[3,2-b]furan-4-carboxílico, (242): $[\alpha]_D^{25} = + 60.5$ (c 0.4, CHCl₃).**¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 1.26 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.71 – 1.98 (m, 5H), 2.29 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.3, 5.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.5 (CH_3), 18.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 25.6 (CH_3), 29.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 36.9 (CH_2), 37.8 (C), 38.6 (CH_2), 44.8 (CH), 47.5 (C), 106.0 (CH), 106.6 (CH), 120.7 (CH), 125.3 (C), 129.9 (C), 145.1 (CH), 146.9 (C), 154.2 (C), 184.4 (C).

IR (película) ν_{max} : 2926, 2854, 1694, 1464, 1269 cm^{-1} .

2.5.5.2. Aplicación de las condiciones establecidas a la síntesis de las taepenas A (119) y B (220).

2.5.5.2.1. Protección del aldehído 209.



Sobre una disolución del aldehído **209** (84 mg, 0.23 mmol) en metanol seco (4 mL), se añade APTS (22 mg, 0.12 mmol) y tamices moleculares 4 Å. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Tras este tiempo se comprueba mediante RMN la consumición del producto de partida. La mezcla se filtra por algodón, se lava con acetato de etilo (50 mL) y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el acetal **243** (81 mg, 87%) como un aceite incoloro.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-(2,2-dimetoxietil)-6-metoxi-1,4a,8-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (243):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.2$ (c 1.2, CHCl_3).

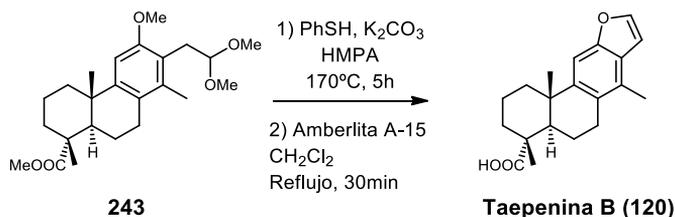
^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.69 – 1.86 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.21 (dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.295 (m, 1H), 2.58 – 2.75 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.8 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 25.2 (CH_3), 28.4 (CH_2), 30.9 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.6 (C), 38.6 (CH_2), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.0 (CH_3), 53.6 (CH_3), 54.0 (CH_3), 55.6 (CH_3), 104.1 (CH), 105.5 (CH), 122.0 (C), 126.0 (C), 137.0 (C), 148.4 (C), 156.1 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{\max} : 2933, 2832, 1726, 1597, 1463, 1247, 1133, 1100, 1061, 1042 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 427.2460, encontrado: 427.2458.

2.5.5.2.2. Desprotección de **243** y formación del anillo furánico. Síntesis de taepenina B (**120**).



Sobre una disolución del acetal **243** (65 mg, 0.17 mmoles) en HMPA (3 mL), bajo atmósfera de argón, se añade K_2CO_3 (78 mg, 0.80 mmoles) y tiofenol (80 mg, 0.73 mmoles). La mezcla se agita a 170°C durante 5 horas. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF la consumición del producto de partida. La reacción se atempera, se para añadiendo HCl 1 M (3 mL) y se añade acetato de etilo (10 mL). Las fases se agitan, se separan y se la fase acuosa se extra de nuevo con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo se diluye en diclorometano seco (3mL), se añade Amberlita A15 y se calienta a reflujo durante 30 min. Tras ese tiempo, se comprueba mediante CCF que no hay producto de partida. La mezcla se filtra por algodón y se lava con diclorometano (10 mL). La mezcla se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener un crudo formado principalmente por el producto **120** (67 mg), el cual se usa en la siguiente reacción sin más purificación.

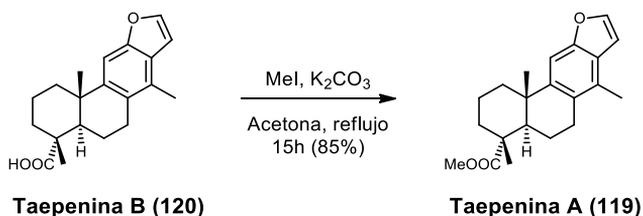
Taepenina B, (**120**):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.52 – 1.86 (m, 7H), 2.27 (dd, $J = 12.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 3.47 – 3.54 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H). 3 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 5.60 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.1 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 25.7 (CH_3), 27.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.9 (C), 38.9 (CH_2), 44.2 (CH), 47.5 (C), 104.4 (CH), 105.1 (CH), 125.5 (C), 127.6 (C), 128.4 (C), 144.3 (CH), 147.2 (C), 153.6 (C), 184.3 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2924, 2854, 1693, 1464, 1277, 1140 cm^{-1} .

2.5.5.2.3. Esterificación de la taenina B (120). Síntesis de la taepenina A (119).



Sobre una solución del crudo del compuesto **120** (67 mg) en acetona (3 mL) se añade K_2CO_3 (41 mg, 0.3 mmol) y MeI (43 mg, 0.3 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 15 h. Tras ese tiempo, la mezcla se evapora a vacío, se diluye con éter (15 mL) y se lava con agua (5 mL) y salmuera (5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para dar el producto **119** (47 mg, 85%) como un sólido blanco.

Taepenina A, (119):

P.f. = 155–157 °C (lit. 156–157 °C)⁶⁷.

$[\alpha]_D^{25} = +57.8$ (c 0.9, CHCl_3) (lit. + 56.6 (c 0.005, CHCl_3))⁶⁷.

¹H-RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.50 – 1.61 (m, 2H), 1.64 – 1.69 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 3H), 1.83 – 1.95 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.35 – 2.41 (m, 1H), 2.76 – 2.95 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.72 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

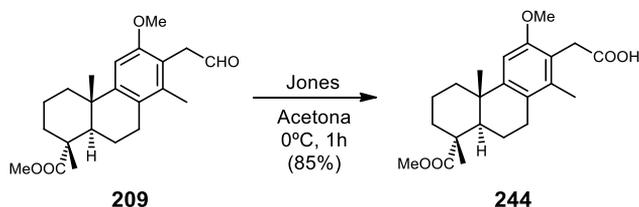
¹³C-RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.1 (CH_3), 16.7 (CH_3), 18.9 (CH_2), 21.9 (CH_2), 25.7 (CH_3), 27.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 38.0 (C), 39.0 (CH_2), 44.5 (CH), 47.8 (C), 52.1 (CH_3), 104.4 (CH), 105.1 (CH), 125.5 (C), 127.6 (C), 128.4 (C), 144.3 (CH), 147.4 (C), 153.6 (C), 179.3 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2925, 2854, 1727, 1465, 1434, 1249, 1132, 1036, 1015 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 327.1960, encontrado: 327.1955.

2.5.6. Síntesis de taepenina F (125).

2.5.6.1. Oxidación del aldehído 209 con reactivo de Jones.



Sobre una solución del aldehído **209** (94 mg, 0.26 mmol) en acetona (5 mL), enfriada a 0°C, se añade reactivo de Jones gota a gota hasta que el color de la mezcla torne a rojo. La mezcla se agita a 0°C durante 45 min, cuando se comprueba mediante CCF el consumo del producto de partida. Se evapora el disolvente y se añade una mezcla de AcOEt:agua (15:5 mL). Las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (5 mL) y salmuera (5 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **244** (83 mg, 85%) como un sólido blanco.

Ácido 2-((4bS,8R,8aR)-3-metoxi-8-(metoxicarbonil)-1,4b,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-2-il)acético, (244):

P.f. = 151–153 °C.

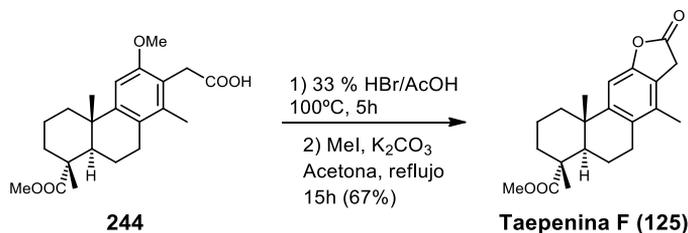
$[\alpha]_D^{25} = +41.9$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.20 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.64 – 1.85 (m, 7H), 2.27 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.56 – 2.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.72 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.8 (CH₃), 18.0 (CH₃), 18.4 (CH₂), 23.5 (CH₃), 29.9 (CH₂), 31.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.3 (C), 39.1 (CH₂), 42.5 (CH), 46.4 (C), 52.3 (CH₃), 55.8 (CH₃), 102.6 (CH), 121.2 (C), 125.3 (C), 141.7 (C), 157.8 (C), 160.6 (C), 176.9 (C), 178.0 (C).

IR (KBr) ν_{\max} : 2928, 1722, 1666, 1582, 1460, 1283, 1240, 1188, 1137, 1109, 1091, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₂₂H₃₁O₅ (M+H⁺) 375.2171, encontrado: 375.2177.

2.5.6.2. Tratamiento de 244 con HBr y esterificación. Obtención de taepenina F (125).**F (125).**

Se calienta a 100°C una solución de **244** (73 mg, 0.195 mmol) en HBr (33% en ácido acético glacial, 2 mL) durante 5 h. Tras ese tiempo, la mezcla se enfría con un baño de hielo y se para añadiendo agua (5 mL). Se añade acetato de etilo (15 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (10 x 7 mL) y salmuera (2 x 7 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a vacío. El crudo (69 mg) se esterifica directamente. Se diluye en acetona (5 mL) y se añade K₂CO₃ (45 mg, 0.326 mmol) y yoduro de metilo (57 mg, 0.4 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 15 h. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo se diluye en AcOEt:agua (15:5 mL). Se agitan y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para dar un crudo que es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **125** (45 mg, 67%) como un sólido blanco.

Taepenina F, (125):

P.f. = 193–195 °C (lit. 194–195 °C)⁶⁷.

[α]_D²⁵ = +25.0 (c 0.6, CHCl₃) (lit.⁶⁷ +23.3 (c 0.003, CHCl₃)).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.70 – 1.75 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.18 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.59 – 2.78 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.91 (s, 1H).

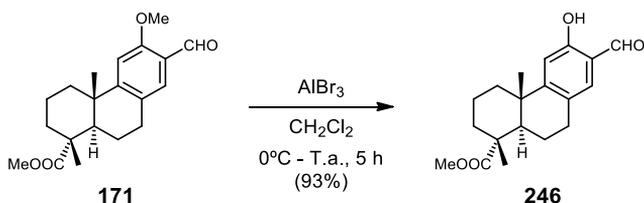
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 16.5 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.7 (CH₂), 21.6 (CH₂), 25.2 (CH₃), 27.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.9 (C), 38.6 (CH₂), 44.4 (CH), 47.7 (C), 52.1 (CH₃), 104.2 (CH), 119.9 (C), 129.3 (C), 133.0 (C), 150.8 (C), 152.9 (C), 174.8 (C), 179.1 (C).

IR (KBr) ν_{max}: 2926, 2853, 1816, 1731, 1249, 1168, 1136, 1012 cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : calculado $C_{21}H_{27}O_4$ ($M+H^+$) 343.1909, encontrado: 343.1909.

2.6. Síntesis de derivados para el estudio de la actividad biológica.

2.6.1. Síntesis del fenol **246**.



Sobre una disolución de 12-metoxi-13-formilderivado (**171**) (330 mg, 0.999 mmoles) en diclorometano anhidro (40 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añade AlBr_3 (0.799 g, 2.996 mmoles). Tras comprobar mediante CCF la conversión completa del compuesto **173**, se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo-HCl acuoso al 10%. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 40 mL) y salmuera (40 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice (10% AcOEt /hexano), obteniendo el fenol **246** (294 mg, 93%) como un sólido blanco.

(1R,4aS,10aR)-metil 7-formil-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (246):

$[\alpha]_D^{25} = +59.8$ (c 2.8, CHCl_3)

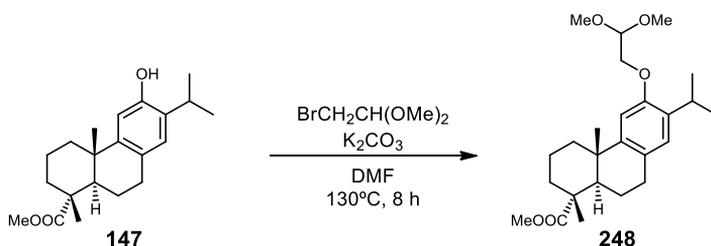
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.41 – 1.55 (m, 2H), 1.59 – 1.88 (m, 5H), 2.19 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.78 – 2.96 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.8 (CH_3), 18.6 (CH_2), 21.6 (CH_2), 24.7 (CH_3), 28.8 (CH_2), 36.7 (CH_2), 37.8 (CH_2), 38.3 (C), 44.3 (CH), 47.7 (C), 52.2 (CH_3), 113.0 (CH), 119.1 (C), 127.1 (C), 134.2 (CH), 159.5 (C), 160.0 (C), 178.9 (C), 196.0 (CH).

IR (KBr) ν_{max} : 3200, 2933, 1723, 1651, 1570, 1485, 1435, 1242, 1133, 1024, 769, 719 cm^{-1} .

2.6.2. Síntesis del furano 247.

2.6.2.1. Formación del acetal 248 a partir del fenol 147.



Sobre una disolución del 12-hidroxiderivado **147** (1.107 g, 3.35 mmoles) en DMF seca (25 mL), bajo atmósfera de argón, se añade 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1.58 g, 13.40 mmoles) y K_2CO_3 (1.16 g, 8.37 mmoles) y la mezcla se calienta reflujo durante 8 horas. Tras ese tiempo, la reacción se atempera y se añade agua (15 mL) y dietil éter (50 mL). Las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras concentrar a presión reducida, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/hexano) para obtener el acetal **248** (1.248 g, 89%) como un aceite incoloro.

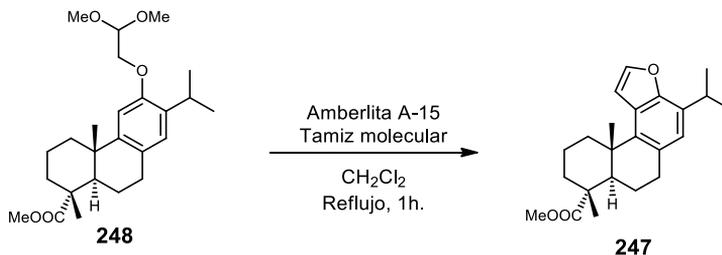
(1R,4aS,10aR)-metil 6-(2,2-dimetoxietoxi)-7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantren-1-carboxilato, (248):

$[\alpha]_D^{25} = +48.0$ (c 5.9, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.57 – 1.92 (m, 5H), 2.15 – 2.30 (m, 2H), 2.72 – 2.91 (m, 2H), 3.25 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.84 (s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.6 (CH_3), 18.7 (CH_2), 21.9 (CH_2), 22.7 (CH_3), 22.9 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.8 (CH), 29.4 (CH_2), 36.7 (CH_2), 37.3 (C), 38.2 (CH_2), 45.0 (CH), 47.8 (C), 52.0 (CH_3), 54.2 (CH_3), 54.3 (CH_3), 68.4 (CH_2), 102.7 (CH), 107.7 (CH), 126.7 (CH), 127.4 (C), 134.8 (C), 147.6 (C), 154.1 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{max} : 2933, 1726, 1500, 1460, 1246, 1191, 1134, 1080, 772 cm^{-1} .

2.6.2.2. Formación del anillo furánico en 247.

Sobre una disolución del acetal **248** (386 mg, 0.92 mmoles) en diclorometano anhidro (10 mL), se añade Amberlita A15 (350 mg) y tamices moleculares 4 Å. La mezcla se agita a reflujo durante 1 hora. Tras ese tiempo, la CCF no muestra producto de partida. La mezcla se filtra y se lava con AcOEt (20 mL), se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% AcOEt/hexano) para obtener el compuesto **247** (316 mg, 82%) como un aceite incoloro.

(7aR,8R,11aS)-metil 4-isopropil-8,11a-dimetil-6,7,7a,8,9,10,11,11a-octahidrofenantro[3,4-b]furan-8-carboxilato, (247):

$[\alpha]_D^{25} = +59.5$ (c 8.6, CHCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.35 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50 – 1.96 (m, 7H), 2.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.40 (hept, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 16.9 (CH_3), 18.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22.4 (CH_3), 22.5 (CH_3), 22.8 (CH_3), 28.5 (CH), 31.9 (CH_2), 36.5 (CH_2), 38.0 (CH_2), 39.1 (C), 46.9 (CH), 48.2 (C), 52.0 (CH_3), 107.7 (CH), 122.9 (CH), 123.8 (C), 129.7 (C), 130.1 (C), 139.2 (C), 142.9 (CH), 152.5 (C), 179.2 (C).

IR (película) ν_{max} : 2932, 2869, 1724, 1460, 1433, 1245, 1150, 1134, 1124, 1045, 754, 737 cm^{-1} .

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes que se pueden extraer de los resultados expuestos en esta memoria son:

CAPÍTULO 1:

- 1) Se ha llevado a cabo la primera síntesis de los arenaranos A (**3**) y B (**4**) a partir de (-)-esclareol (**87**) comercialmente disponible.
- 2) La etapa clave de dicha síntesis es la reacción de metátesis de cierre de anillos del dieno (**110**).
- 3) La síntesis del arenarano A (**3**) y su 7-epímero (**90**), ha permitido confirmar la estructura y la estereoquímica absoluta propuesta para el compuesto natural aislado.
- 4) Se ha aplicado la metodología desarrollada a la síntesis del diterpeno tipo labdano (**111**), 3-desbromoderivado del terpeno natural **9**.

CAPÍTULO 2:

- 5) Cuando la reacción de desisopropilación se realiza sólo en presencia de un ácido de Lewis, se produce epimerización incluso a baja temperatura, obteniendo el compuesto *cis*-desisopropilado como producto mayoritario.
- 6) La presencia de grupos electrodonadores en el anillo aromático de la estructura de deshidroabietato favorece la reacción, produciéndose incluso a temperatura ambiente, como en el caso del 12-hidroxi y 12-metoxiderivados (**147** y **131**). Si el grupo electrodonador es voluminoso, disminuye este efecto, como en el caso del 12-acetoxiderivado (**177**), que permanece inalterado en presencia de AlCl_3 , incluso a reflujo.
- 7) El uso de otros ácidos de Lewis distintos al AlCl_3 influye en el curso de la reacción de desisopropilación. El uso de AlBr_3 precisa mayor cantidad y tiempo de reacción para obtener resultados similares. En cambio, el empleo de FeCl_3 no da como resultado la reacción de desisopropilación por sí solo.

- 8) Cuando la reacción de desisopropilación se realiza en presencia de un electrófilo fuerte, además del ácido de Lewis, se produce la sustitución simultánea del grupo isopropilo por el electrófilo mediante el mecanismo concertado propuesto.
- 9) La presencia de un electrófilo fuerte en la reacción de desisopropilación, además del ácido de Lewis, favorece la desisopropilación directa, aumentando su velocidad de reacción y minimizando la formación del epímero *cis*, siendo incluso inexistente en el caso del tratamiento del 12-metoxideshidroderivado (**131**) con diclorometil metiléter. La epimerización no se observa cuando se utilizan electrófilos muy reactivos y productos no impedidos estéricamente.
- 10) La presencia de un electrófilo fuerte como el diclorometil metiléter hace posible la desisopropilación de compuestos con grupos electrodonadores voluminosos, como en el caso del 12-acetoxiderivado (**177**). Sin embargo, impide la reacción en derivados con un grupo electroceptor como el 12-acetilderivado (**141**).
- 11) Con electrófilos menos voluminosos, como el Br₂, se obtuvo el compuesto *orto*-disustituido **172**.
- 12) Se ha comprobado que la reacción de desisopropilación se puede dar también bajo condiciones de nitración, sin necesidad de un ácido de Lewis.
- 13) El análisis de los distintos resultados obtenidos del estudio de la reacción de desisopropilación de derivados de ácido deshidroabiético (**130**), permite sugerir por vez primera, una propuesta mecanística sólida que podría resultar clave para la transformación del esqueleto abietano en otros esqueletos, en búsqueda de nuevas moléculas bioactivas.
- 14) En este sentido se ha aplicado con éxito la reacción de desisopropilación a la síntesis de compuestos naturales, en este caso, taepeninas A (**119**), B (**120**) y F (**125**).
- 15) La introducción del grupo metilo en C-14 característico de los diterpenos tipo cassano es dificultosa. Los métodos de *orto*-metilación y *orto*-formilación directos sobre deshidroabietaderivados no resultaron satisfactorios.
- 16) Todos los intentos para formar el fragmento indanónico a partir de la enona **214**, mediante reacción de Nazarov, fueron infructuosos.



- 17) Finalmente se logró introducir el grupo metilo mediante la formación de un anillo ciclohexénico, fácilmente obtenido a partir del epóxido **230**, haciendo posible la síntesis completa de las taepeninas A (**119**), B (**120**) y F (**125**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lin, Y-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6773.
2. Irie, T.; Suzuki, M.; Masamune, T., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *16*, 1091.
3. a) Kaul, P. N.; Kulkarni, S. K.; Kurosawa, E., *J. Pharm. Pharmac.*, **1978**, *30*, 589. b) Watanabe, K.; Umeda, K.; Miyakado, M., *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, *53*, 2513; c) Zhou, Z. F.; Menna, M.; Cai, Y. S.; Guo, Y. W., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 1543.
4. Horton, P.A.; Crews, P., *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 44.
5. Harrison, B.; Crews, P., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2646.
6. a) Macías, F.A.; Varela, M.R.; Torres, A.; Molinillo, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1999; b) Macías, F.A.; Molinillo, J.M.; Varela, M.R.; Torres, A., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8261.
7. Munoz-Suano, A. *et al.*, *Transplantation*, **2009**, *88*, S24.
8. Martín, M. J.; Berrués, F.; Anade, P.; Fernández, R.; Francesch, A.; Reyes, F.; Cuevas, C., *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1554.
9. Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Roussis, V.; Vagias, C., *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1225.
10. Paul, V. J.; Fenical, W., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2787.
11. Kleinke, A. S.; Webb, D.; Jamison, T. F., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6999.
12. a) Liebman, J. F.; Greenberg, A., *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 311; b) Illuminati, G.; Mandolini, L., *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95.
13. Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10227.
14. Tripathi, D.; Pandey, K. S.; Kumar, P., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2226.
15. a) Matsumura, R.; Suzuki, T.; Sato, K.; Inotsume, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Kamat, V. P.; Ando, M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7697; b) Matsumura, R.; Suzuki, T.; Sato, K.; Oku, K.; Hagiwara, H.; Hoshi, T.; Ando, M.; Kamat, V. P., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7701.
16. Saitoh, T.; Suzuki, T.; Onodera, N.; Sekiguchi, H.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2709.
17. Saitoh, T.; Suzuki, T.; Sugimoto, M.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3175.
18. Sugimoto, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; Hoshi, T., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1109.
19. Kim, H.; Choi, W. J.; Jung, J.; Kim, S.; Kim, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10238.

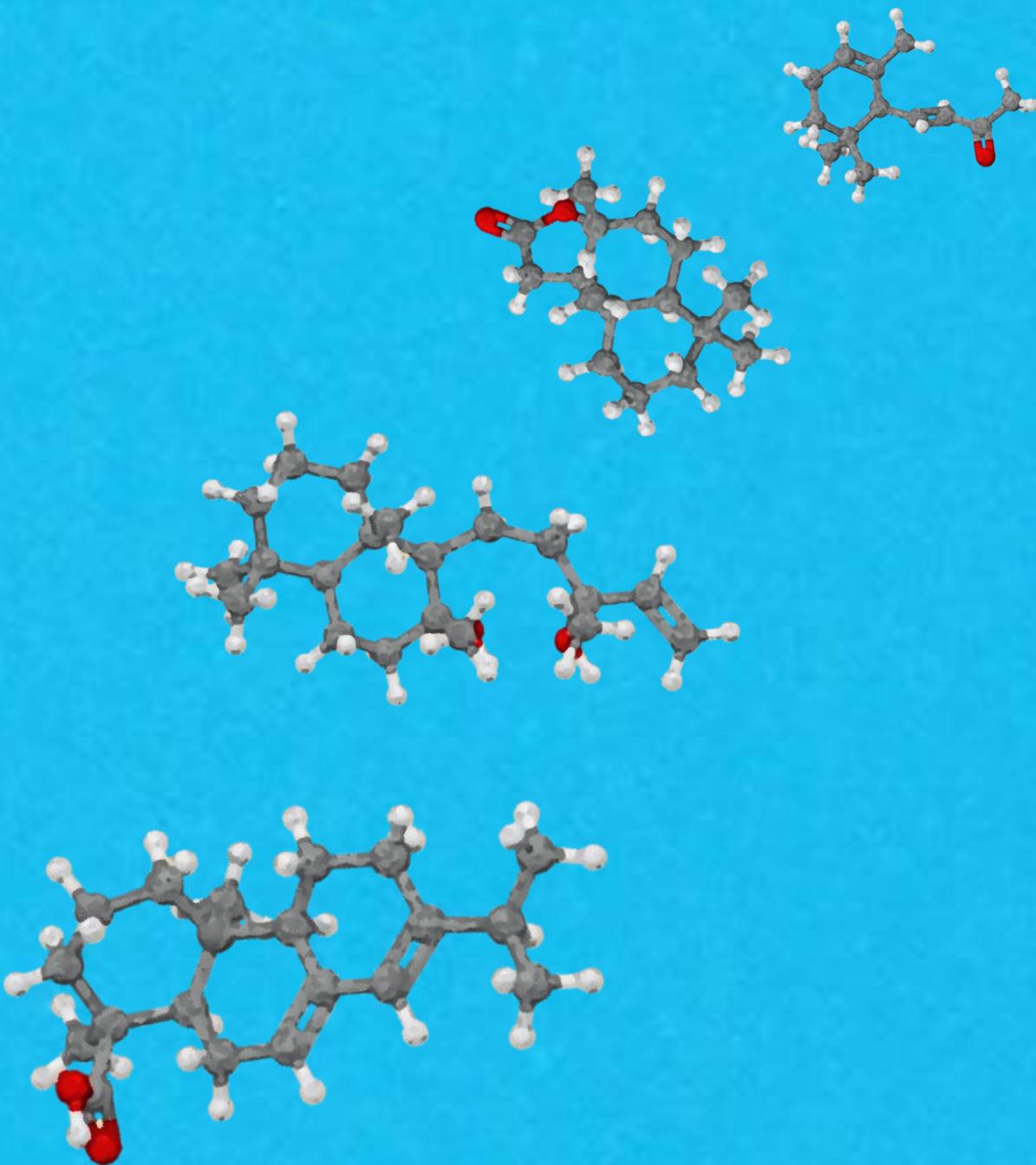
20. a) Baek, S.; Jo, H.; Kim, H.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 75; b) Kim, H.; Lee, H.; Lee, D.; Kim, S.; Kim, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2269; c) Kim, B.; Lee, M.; Kim, M. J.; Lee, H.; Kim, S.; Kim, D.; Koh, M.; Park, S. B.; Shin, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16807.
21. Kadota, I.; Jung-Youl, P.; Koumura, N.; Pollaud, G.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5777.
22. Krüger, J.; Hoffmann, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7499.
23. Wittstein, K.; Kumar, K.; Waldmann, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9076.
24. Lanier, M. L.; Park, H.; Mukherjee, P.; Timmerman, J. C.; Ribeiro, A. A.; Widenhoefer, R. A.; Hong, J., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 7180.
25. Suh, Y.; Koo, B.; Kim, E.; Choi, N, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2089.
26. Ahn, J.; Lim, C.; Yun, H.; Kim, H. S.; Kwon, S.; Lee, J.; Lee, S.; An, H.; Park, H.; Suh, Y., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 6642.
27. Kim, H. S.; Kim, T.; Ahn, J.; Yun, H.; Lim, C.; Jang, J.; Sim, J.; An, H.; Surh, Y., Lee, J.; Suh, Y., *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 1997.
28. Nandi, A.; Chattopadhyay, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5977.
29. a) Majumdar, K. C.; Maji, P. K.; Debnath, P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 9124; b) Majumdar, K. C.; Ray, K.; Debnath, P.; Maji, P. K.; Kundu, N., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5597.
30. a) RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 986; b) Mandal, P. K.; Maiti, G.; Roy, S. C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2829.
31. Mandal, S. K.; Roy, S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1599.
32. Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuek, E.; Cárdenas, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14911.
33. a) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 911; b) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Longo, L. S., *Jr. Synthesis*, **2007**, *21*, 3261; c) Shiina, I., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 239; d) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo, L. S., *Jr. Quim. Nova*, **2008**, *31*, 885.
34. Schreiber, S. L.; Kelly, S. E., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1757.
35. Clark, J. S.; Holmes, A. B., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4333.
36. Lecourt, C.; Dhambri, S.; Allievi, L.; Sanogo, Y.; Zeghib, N.; Ben Othman, R.; Lannou, M-I.; Sorin, G.; Ardisson, J., *Nat. Prod. Rep.*, **2018**, *35*, 105.
37. D'Annibale, A.; Ciaralli, L., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6067.
38. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18.

39. Fujiwara, K.; Souma, S.; Mishima, H.; Murai, A., *Synlett*, **2002**, *9*, 1493.
40. Chao, W.; Weinreb, S. M., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2505.
41. Kim, G.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R.S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 272.
42. a) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A., *Org. Lett.*, **1999**, *12*, 2029; b) Edwards, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4267; c) Crimmins, M. T.; Tabet, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5473; d) Buszek, K. R.; Sato, N.; Jeon, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 181; e) Kadota, I.; Uyehara, H.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7361; f) Kim, M. J.; Sohn, T.; Kim, D.; Paton, R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 20178; g) Kim, B.; Sohn, T.; Kim, D.; Pato, R. S., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 2634.
43. Sarkar, D.; Ghosh, M. K., *Curr. Org. Chem.*, **2018**, *22*, 18.
44. Shishido, K.; Takabatake, K.; Nishi, I.; Shindo, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1807.
45. a) Grimm, E. L.; Levac, S.; Trimble, A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6847. b) Vyvyan, J. R.; Looper, R. E., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1151.
46. Shishido, K.; Kishuku, H.; Shindo, M., *Chem. Comm.*, **2003**, 350.
47. Shishido, K.; Soga, K.; Kanematsu, M.; Yoshida, M., *Synlett*, **2011**, *8*, 1171.
48. a) Stefinovic, M.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2808. b) Sabui, S. K.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9653. c) Sen, P. K.; Biswas, B.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8741. d) Ghosh, S.; Tuhina, K.; Bhowmik, D. R.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 644. e) Saubi, S.; Ghosh, S.; Sarkar, D.; Venkateswaran, R. V., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4683.
49. Reggelin, M.; Gerlach, M.; Vogt, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, *49*, 1011.
50. Serra, S.; Lissoni, V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2226.
51. Tang, Y. X.; Suga, T., *Phytochemistry*, **1994**, *37*, 737.
52. Baker, B. A.; Bošković, Z. V.; Lipshutz, B. H., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 289.
53. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H., *Chem. Commun.*, **2009**, 592.
54. Demnitz, F. W. J.; Freiberg, S.; Weber, H-P., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 887.
55. Barranco Pérez, M. I., "Síntesis de compuestos bioactivos a partir de diterpenos labdánicos", *Tesis doctoral (UGR)*, **2016**.
56. Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5584.
57. Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Coral Páiz, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9543.

58. Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Menenes, R.; Aparicio, M., *Synlett*, **1999**, *6*, 713.
59. Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; González Díaz, C., *Synlett*, **2000**, *11*, 1561.
60. Alvarez-Manzaneda, E.; Chaboun, R.; Alvarez, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Akhaouzan, A., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 606.
61. Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Arteaga, A. F., *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 3631.ç
62. Perrin, D. D.; Armarejo, W. L. F. Purification of Laboratory Chemical, *Pergamon Press*, **1988**.
63. Ganesan, A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, *12*, 306; b) Basmadjian, C.; Zhao, Q.; Bentouhami, E.; Djehal, A.; Nebigil, C. G.; Johnson, R. A.; Serova, M.; de Gramont, A.; Faivre, S.; Raymond, E.; Désaubry, L. G. *Front. Chem.* **2014**, *2*, 20.
64. Dickson, R. A.; Fleischer, T. C.; Houghton, P. J., *Pharmacognosy Comm.*, **2011**, *1*, 63; b) Maurya, R.; Ravi, M.; Singh, S.; Yadav, P. P., *Fitoterapia*, **2012**, *83*, 272; c) Bao, H.; Zhang, Q.; Ye, Y.; Lin, L., *Phytochem. Rev.*, **2017**, *16*, 235.
65. Ma, G.; Yuan, J.; Wu, H.; Cao, L.; Zhang, X.; Xu, L.; Wei, H.; Wu, L.; Zheng, Q.; Li, L.; Zhang, L.; Yang, J.; Xu, X. J., *Nat. Prod.*, **2013**, *76*, 1025.
66. Yodsaoe, O.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Tewtrakul, S.; Chantrapromma, S., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6838.
67. Cheenpracha, S.; Srisuwan, R.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Chantrapromma, K.; Fun, H. K.; Anjum, S.; Atta-ur-Rahman, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8656.
68. Rifai, Y.; Arai, M. A.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M., *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 995.
69. Qiao, Y.; Xu, Q.; Hu, Z.; Li, X.-N.; Xiang, M.; Liu, J.; Huang, J.; Zhu, H.; Wang, J.; Luo, Z.; Xue, Y.; Zhang, Y., *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 3134.
70. Dickson, R. A.; Houghton, P. J.; Hylands, P. J., *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1436.
71. Bi, D.; Xia, G.; Li, Y.; Liang, X.; Zhang, L.; Wang, L., *Nat. Prod. Res.*, **2018**, *32*, 875.
72. Mahdjour, S.; Harche-Kaid, M.; Haidour, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 5964.
73. Nakazawa, Y.; Negatomo, M.; Oikawa, T.; Oikawa, M.; Ishikawa, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 2628.

74. a) Matsumoto, T.; Tanaka, Y.; Terao, H.; Takeda, Y.; Wada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 3053; b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M., *Synlett*, **1999**, 713; c) Alvarez-Manzaneda Roldán, E. J.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos López, J. M.; Alvarez-Manzaneda Roldán, R.; El Houssame, S., *Synlet*, **2004**, 2701; d) Matsushita, Y.-I.; Iwakiri, Y.; Yoshida, S.; Sugamoto, K.; Matsui, T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3629; e) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 989; f) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204; g) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Ramos, J. M.; Guardia, J. J.; Messouri, I.; Chayboun, I.; Mansour, A. I.; Dahdouh, A., *Synthesis*, **2010**, 3493.
75. a) Zhou, B.; Li, X.; Feng, H.; Li, Y., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5396; b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Tapia, R.; Alvarez-Manzaneda, R., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 9244; c) Tapia, R.; Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 573.
76. a) Okawara, H.; Nakai, H.; Ohno, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1087; b) Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5123; c) Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1242; d) Arnó, M.; Betancur-Galvis, L.; González, M. A.; Sierra, J.; Zaragoza, R. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3171; e) Akhaouzan, A.; Fernández, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 6176; f) Tapia, R.; Bouanou, H.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4405.
77. Chatzopoulou, M.; Antoniou, A.; Pitsinos, E. N.; Bantzi, M.; Koulocheri, S. D.; Haroutounian, S. A.; Giannis, A., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3344.
78. Pharma, W.E.; Wheeler, E.L.; Dodson, R.M.; *J. Am. Chem.*, **1955**, *77*, 1166.
79. Ohta, M.; Ohmori, L., *Pharm. Bull.*, **1957**, *5*, 91.
80. Baleizão, C.; Pires, N.; Gigante, B.; Curto, M. J. M., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4375.
81. Burnell, R. H.; Côté, C., *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1753.
82. Torr, M. K.; Steward, D.; Franich, R. A., *Synth. Com.*, **1998**, *28*, 1369.
83. Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3761.
84. Tahara, A.; Akita, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1976.

85. Matsumoto, T.; Imai, S.; Yoshinari, T.; Tsuruta, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 2401.
86. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Charrah, Y.; Es-Samti, H., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 5146.
87. Pereira, C.; Alvarez, F.; Curto, M. J. M.; Gigante, B.; Ribeiro, F. R.; Guisnet, C., *Heterogen. Cat. & Fine Chem. III*, **1993**, 581.
88. Fonseca, F.; Gigante, B.; Marques, M. M.; Gilchrist, T. L.; De Clerc, E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 103.
89. Akita, H.; Oishi, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 1567.
90. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, A. M.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204
91. Cui, Y. M.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Ohwada, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2008**, *18*, 5201.
92. Rosen, B. R.; Simke, L. R.; Thuy-Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.Q.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7317.
93. Akselsen, Ø. W.; Skattebøl, L.; Hansen, T.V., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6339.
94. Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8245.
95. Singh, R.; Parai, M. K.; Panda, G., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1858.
96. Bugarin, A.; Jones, K. D.; Connell, T., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1715.
97. Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Rahimifard, M., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 3567.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA