

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica
Programa de Doctorado en Química



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

**SÍNTESIS DE MEROSESQUITERPENOS
CON ESTRUCTURA BENZOXEPÁNICA**

Tesis doctoral

JUAN ANTONIO GIL CAMARENA

Granada, 2019

SÍNTESIS DE MEROSQUITERPENOS CON ESTRUCTURA BENZOXEPÁNICA

Memoria de Tesis doctoral presentada por Juan Antonio Gil Camarena para aspirar al título de doctor por la Universidad de Granada

Fdo. Juan Antonio Gil Camarena

LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada

Dr. Rachid Chahboun Karimi

Profesor titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Juan Antonio Gil Camarena
ISBN: 978-84-1306-516-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/62874>

Índice

PARTE A. ESTUDIO SINTÉTICO HACIA TERPENOIDES CON ESTRUCTURA OXEPÁNICA Y DERIVADOS

<u>ANTECEDENTES</u>	3
1. EL ANILLO OXEPÁNICO EN PRODUCTOS NATURALES.....	5
2. BIOGÉNESIS DE PALISADIN B COMO ACERCAMIENTO SINTÉTICO AL ESQUELETO OXEPÁNICO.....	10
3. METODOLOGÍAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO OXEPÁNICO.....	11
3.1 APERTURA NUCLEOFÍLICA SOBRE HIDROXIEPOXIDERIVADOS.....	12
3.2 METODOLOGÍA A PARTIR DE LA CICLACIÓN DE DIOLES.....	14
3.3 METODOLOGÍA A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C.....	15
3.3.1 Reacción radicalaria sobre grupos alcoxiacrilatos.....	15
3.3.2 Reacciones de metátesis de olefinas.....	16
3.4 NUEVA METODOLOGÍA MEDIADA POR $Pb(OAc)_4$	16
3.4.1 Reacciones radicalarias previas sobre (-)-sclareol (46).....	16
3.4.2 Reacción radicalaria mediada por $Pb(OAc)_4$	18
4. PROCESO DE APERTURA DEL ANILLO OXEPÁNICO.....	20
<u>OBJETIVOS</u>	23
<u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	27
1. INTRODUCCIÓN.....	29
2. FORMACIÓN DEL ANILLO OXEPÁNICO Y ESTUDIO DE APERTURA DEL ANILLO DE OXETANO.....	30
2.1 CICLACIÓN A PARTIR DE (-)-SCLAREOL, NUEVA METODOLOGÍA SIN EL USO DE RADIACIÓN PARA INICIAR LA REACCIÓN RADICALARIA.....	30
2.2 ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL COMPUESTO BIHETEROCÍCLICO.....	31
2.2.1 Tratamiento con cloruro de acetilo/dimetilanilina.....	33
2.2.2 Tratamiento con TfOTMS-TfOTBS/ Pr_2Net	34
3. METODOLOGÍAS PARA LA FORMACIÓN DE DIENOS SOBRE LOS QUE ENSAYAR CONDICIONES DE DIELS-ALDER.....	38

3.1 FORMACIÓN DEL INTERMEDIO DIÉNICO 61.....	39
3.1.1 Oxidación alílica de la olefina 70.....	39
3.1.2. Sustitución del grupo hidroxilo de 75 por un átomo de cloro.....	40
3.1.3 Síntesis del aldehído 78 previo a la preparación del dieno 61.....	41
3.1.4 Síntesis del dieno 61 a través de una reacción de Wittig.....	42
3.2 FORMACIÓN DEL INTERMEDIO DIÉNICO 72.....	43
3.2.1 Síntesis de la metilcetona 81.....	43
3.3 FORMACIÓN DEL DIENO 73.....	46
3.3.1 Síntesis del triflato 89.....	46
3.3.2 Ensayos para la formación del dieno 73.....	47
3.4 FORMACIÓN DEL DIENO 74.....	49
4. REACCIONES DE CICLACIÓN: ENSAYOS DE DIELS-ALDER.....	52
5. USO DEL SISTEMA OXEPANO-OXETANO COMO PROTECTOR: APROXIMACIÓN SINTÉTICA HACIA EL ÁCIDO JÁSPICO Y DERIVADOS.....	57
5.1 ACERCAMIENTO ESTRUCTURAL DEL ÉSTER COMÚNICO HACIA ESQUELETO ESCLAREOL.....	57
5.1.1 Reacción de epoxidación sobre 98.....	58
5.1.2. Apertura del epóxido 99a y formación del alcohol terciario.....	59
5.2 CICLACIÓN CON LTA Y OBTENCIÓN DE LOS DIÉTERES 100 Y 55.....	60
5.3. PRENILACIÓN DE LA CADENA SOBRE C-19.....	61
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	67
1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
a. INSTRUMENTACIÓN.....	69
b. CROMATOGRAFÍA.....	70
c. DISOLVENTES.....	70

2. PROCEDIMIENTOS GENERALES.....	71
2.1 PROCESOS DE CICLACIÓN DE DIOLES CON LTA.....	71
3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	74
3.1 ENSAYOS DE APERTURA SOBRE EL DIÉTER TETRACÍCLICO 54	74
3.1.1 Apertura con AcOCl y N,N-Dimetilanilina.....	74
3.1.2 Apertura con el sistema TfOTMS/ⁱPr₂Net.....	75
3.1.3 Apertura con el sistema TfOTBS/ⁱPr₂Net.....	76
3.2 SÍNTESIS DE DIENOS.....	77
3.2.1 Síntesis del dieno 61.....	77
3.2.1.1 Oxidación alílica de 70 con SeO ₂ /t-BUOOH.....	77
3.2.1.2 Introducción del átomo de cloro y reordenamiento.....	78
3.2.1.3 Formación del acetato derivado 79	79
3.2.1.4 Hidrólisis del acetato 79 y formación del alcohol 80	80
3.2.1.5 Formación del aldehído 78	81
3.2.1.6 Reacción de Wittig sobre el aldehído 78 . Formación del dieno 61	82
3.2.2 Síntesis del dieno 72.....	83
3.2.2.1 Bencilación del alcohol 58	83
3.2.2.2 Oxidación alílica de 82	84
3.2.2.3 Cloración y reordenamiento sobre el alcohol 84	85
3.2.2.4 formación del derivado acetilado 85	86
3.2.2.5 Hidrólisis del acetato y formación del compuesto 86	87
3.2.2.6 Oxidación alílica de 86 con MnO ₂	88
3.2.2.7 Tratamiento con MeMgBr y formación de la mezcla de alcoholes 88	89

3.2.2.8 Formación de la metilcetona 81 con MnO ₂	90
3.2.2.9 Reacción de Wittig sobre el aldehído 87: formación del dieno 62.....	91
3.2.2.10 Formación del dieno 72.....	92
3.2.3 Síntesis del dieno 73.....	93
3.2.3.1 Ozonólisis del intermedio 70: formación de la cetona 90.....	93
3.2.3.2 Formación del triflato 89.....	94
3.2.3.3 Formación del dieno 73.....	95
3.2.4 Estudio hacia la formación del dieno 74.....	96
3.2.4.1 Reacción sigmatrópica sobre el alcohol alílico 83.....	96
3.3 REACCIONES DE DIELS-ALDER.....	97
3.3.1 Diels-Alder sobre el dieno 61.....	97
3.3.2 Diels-Alder sobre el dieno 62.....	98
3.3.3 Diels-Alder sobre la metilcetona 81	99
3.4 TRANSFORMACIÓN DE LA ESTRUCTURA DERIVADA DEL ÁCIDO COMÚNICO EN UNA TIPO ESCLAREOL.....	100
3.4.1 Epoxidación del alcohol alílico 98.....	100
3.4.2 Apertura del epóxido con LiAlH₄	101
3.4.3 Apertura del epóxido con Superhidruro.	102
3.5 PRENILACIÓN DE LA CADENA SITUADA EN C19 DE LOS DERIVADOS COMÚNICOS.....	103
3.5.1 Tratamiento con MeLi y formación de la metilcetona 101.....	103
3.5.2 Formación del β-cetoéster 102.....	104
3.5.3 Formación del derivado fosfatado 105.....	105
3.5.4 Formación del compuesto acetilénico 107.....	106

3.5.5 Reducción del triple de 107 con H ₂ -Pd/C.....	107
3.5.6 Reducción del éster 104 con LiAlH ₄	108
3.5.7 Protección del alcohol con BnBr, obtención de 109.....	109
<u>PARTE B: NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LA SÍNTESIS DE MEROSSESQUITERPENOS OXEPÁNICOS: PRIMERA SÍNTESIS DE BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A.</u>	
<u>ANTECEDENTES</u>	113
1. BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A: AISLAMIENTO Y PROPIEDADES...	115
2. DERIVADOS ABIERTOS DE LA FAMILIA SIPHONODICTYOL.....	117
<u>OBJETIVOS</u>	121
<u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	125
1. INTRODUCCIÓN.....	127
2. METODOLOGÍA A TRAVÉS DE CICLACIÓN ALDÓHOLICA INTRAMOLECULAR. FORMACIÓN DE ESTRUCTURA DE MEROSSESQUITERPENOS.....	129
2.1 SÍNTESIS DEL INTERMEDIO CETO-ALDEHÍDO 120.....	129
2.2 ESTUDIO DE LAS CONDICIONES PARA PRODUCIR CICLACIÓN INTRAMOLECULAR: SÍNTESIS DE LA METILCETONA 119.....	130
2.3 CICLACIÓN Y FORMACIÓN DE LA PARTE AROMÁTICA: SÍNTESIS DEL FENOL PRECURSOR 118.....	136
3. METODOLOGÍA A TRAVÉS DE CIERRE DE ANILLO MEDIANTE METÁTESIS DE OLEFINAS: SÍNTESIS DE BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A.....	138
3.1 SÍNTESIS DEL INTERMEDIO 124 PREVIO A LA REACCIÓN DE METÁTESIS.....	138
3.2 REACCIÓN DE METÁTESIS SOBRE EL INTERMEDIO 124 Y SÍNTESIS DE LA METILCETONA 123.....	141

3.3 CONSTRUCCIÓN DE LA PARTE AROMÁTICA Y SÍNTESIS DE BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A.....	142
--	-----

PARTE EXPERIMENTAL.....149

1. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	151
1.1.METODOLOGÍA DE CICLACIÓN ALDÓLICA INTRAMOLECULAR....	151
1.1.1. Reacción de Wittig sobre el formiato 121.....	151
1.1.2. Introducción de la función alilo en 127.....	152
1.1.3. Ozonólisis del compuesto diénico 128.	153
1.1.4. Ciclación aldólica intramolecular: obtención del alcohol 130.	154
1.1.5. Acetilación del alcohol 130.....	154
1.1.6. Eliminación del acetato 132: síntesis de la metilcetona 119.	155
1.1.7. Reacción de cicloadición one-pot sobre metilcetona 119.....	156
1.1.8. Tratamiento de 133 con Ni-Ra: síntesis del fenol 118.	157
1.2.METODOLOGÍA BASADA EN METÁTESIS DE OLEFINAS.....	158
1.2.1. Introducción del fragmento acrílico 138 sobre 125.....	158
1.2.2. Reacción de metátesis sobre el dieno 124.	159
1.2.3. Formación de la amida de Weinreb 140.	160
1.2.4. Tratamiento de la amida de Weinreb con MeLi: síntesis de la metilcetona 123.	161
1.2.5. Diels-Alder one-pot sobre 123.	162
1.2.6. Eliminación y aromatización mediadas por DBU.	163
1.2.7. Hidrólisis del acetato 142 y formación del fenol 122.	164
1.2.8. <i>p</i> -oxidación del fenol 122: obtención de la quinona 143.	165
1.2.9. Síntesis de cyclosiphonodictyol A (9).	166
1.2.10. Síntesis de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (8).	167

CONCLUSIONES.....171

BIBLIOGRAFÍA.....175

Resumen

La naturaleza siempre ha constituido para el ser humano una fuente inagotable de productos naturales con un amplio espectro de actividades biológicas y riqueza estructural. Desde el punto de vista químico, esto supone el aprovechamiento de los recursos naturales con objeto de transformar la materia y crear nuevos compuestos que permitan el mejor desarrollo y prosperidad de la sociedad.

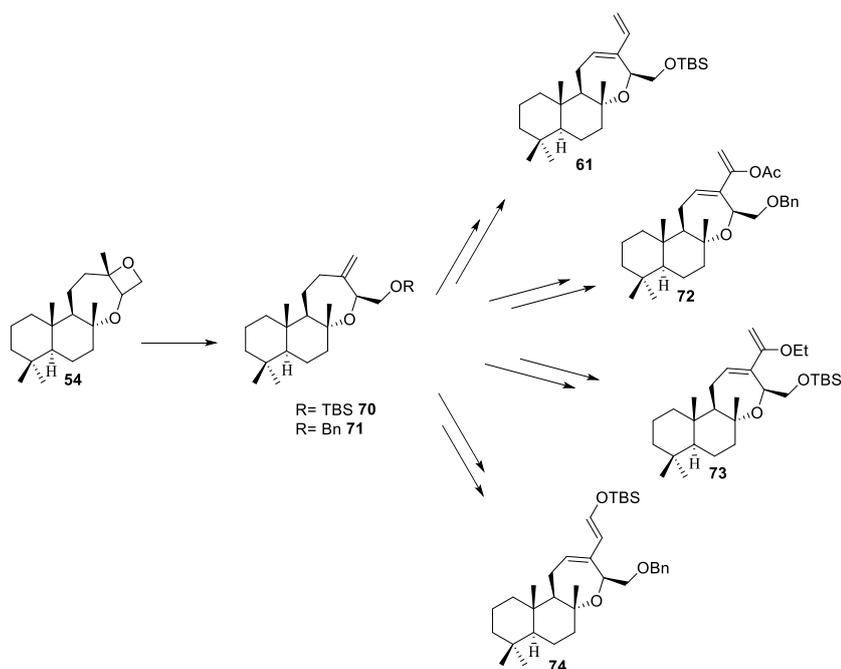
Las investigaciones recientes denotan la importancia de conocer y saber fabricar diferentes tipos de productos naturales, encaminados siempre a evaluar su actividad farmacológica y constituir así una mejora de las condiciones de vida.

Nuestro grupo de investigación lleva alrededor de dos décadas enfocado en el estudio sintético de diferentes productos naturales a partir de materia prima fácilmente accesible como puede ser (-)-sclareol (**46**).

En los últimos años ha tomado fuerza el aislamiento y la síntesis de productos naturales denominados merosesquiterpenos, cuya variabilidad estructural y potencial biomédico es incalculable. De entre toda la amplia gama de estructuras existentes, han suscitado un especial interés dentro de nuestro grupo aquellas que poseen un anillo oxigenado de 7 miembros. Este heterociclo, denominado oxepano, ha marcado las líneas a través de las cuales se desarrolla el presente trabajo.

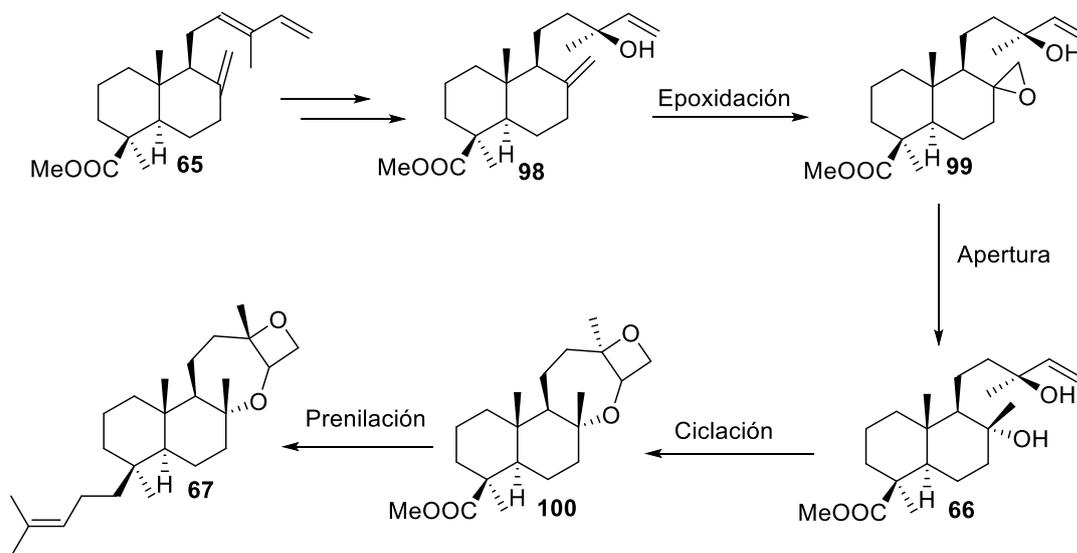
En la parte A estudiaremos diferentes metodologías para sintetizar compuestos diénicos sobre los que ensayar posteriormente reacciones de cicloadición que nos permitan construir el anillo aromático tan característico de estos merosesquiterpenos. Para ello se ha preparado una batería de dienos (**61**, **62**, **72** y **74**) sobre los que llevar a cabo dichos ensayos. Todos fueron preparados a partir de la formación del ciclo oxepánico a través de una metodología desarrollada recientemente en nuestro laboratorio (Esquema 1).

El ensayo de diferentes condiciones de cicloadición arrojará conclusiones que posteriormente serán aprovechada para realizar la síntesis efectiva de algunos productos naturales.



Esquema 1: Diseño estratégico para la fabricación de dienos.

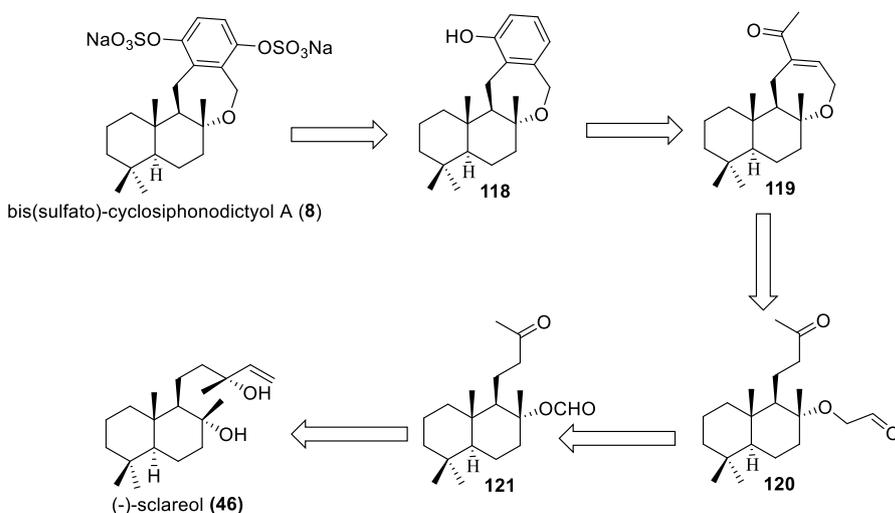
También nos proponemos en esta parte llevar a cabo un estudio para la aproximación sintética de productos merosesquiterpénicos que no tienen el anillo oxepánico característico que hemos descrito pero que pueden derivar de la apertura del mismo en un proceso natural. De esta forma, plantearemos la aproximación sintética hacia la síntesis de (-)-ácido jásptico (**21**) usando el sistema oxepano-oxetano (derivado de la reciente metodología descubierta por nuestro grupo de ciclación de 1-5 dioles) como sistema protector de una parte de la molécula mientras se consigue el desarrollo sintético de otra menos estudiada (Esquema 2).



Esquema 2: diseño sintético para la aproximación de (-)-ácido jásptico (**21**)

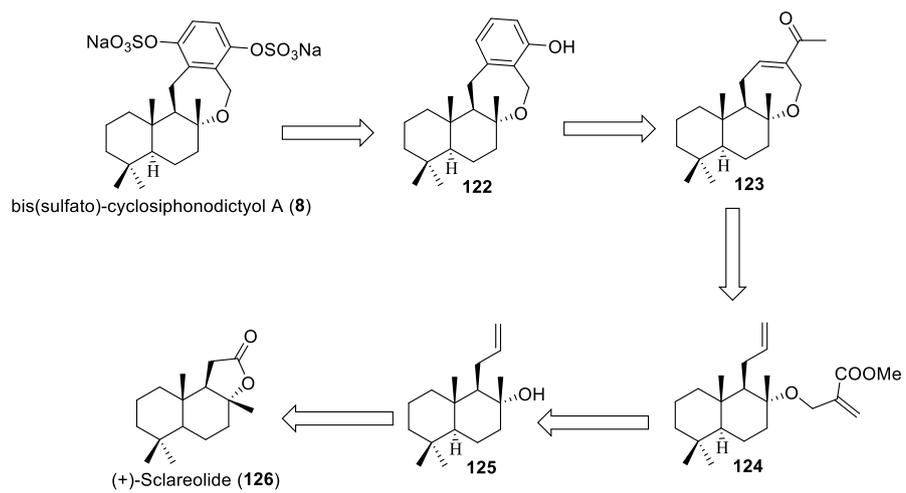
En la parte B del trabajo tendremos como objetivo la síntesis de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y cyclosiphonodictyol A (**9**). Para lograr la síntesis efectiva de estos productos se desarrollarán dos alternativas sintéticas que permitan fabricar estos dos productos naturales de manera sencilla y efectiva.

En primer lugar se planteará la síntesis a través de una reacción aldólica intramolecular. (Esquema 3). Para ello será necesario preparar el precursor **120** o algún derivado a través del cual ensayar y poner a punto esta metodología.



Esquema 3: análisis retrosintético para la formación a través de aldólica intramolecular

Por otra parte, se planteará un desarrollo sintético a partir de metátesis de olefinas que conduzcan hacia la formación los productos que hemos descrito (Esquema 4). En este caso el precursor de vital importancia es el acrilato derivado **124** sobre el que ensayar la reacción en cuestión. La transformación hacia su esqueleto a partir de (+)-sclareolide se llevará a cabo en pocos pasos y con buenos rendimientos.



Esquema 4: planteamiento retrosintético a través de metátesis de olefinas.

PARTE A. ESTUDIO SINTÉTICO HACIA
TERPENOIDES CON ESTRUCTURA
OXEPÁNICA Y DERIVADOS

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

1. EL ANILLO OXEPÁNICO EN PRODUCTOS NATURALES

La naturaleza representa para un químico sintético una fuente inagotable de productos debido a la amplísima variedad de compuestos que es capaz de producir y la aplicabilidad de cada uno de ellos en cualquier ámbito diario. A lo largo de su historia, el ser humano ha ido aprovechando estos recursos a través de la exploración y el estudio del entorno que le rodea hasta el punto de que el avance tecnológico le ha permitido imitar de manera efectiva el hábitat donde se desenvuelve. De entre todas las fuentes de productos naturales que el ser humano ha utilizado en su favor, las fuentes marinas han cobrado fuerza en cuanto al interés que suscitan los metabolitos que son capaces de producir. Las esponjas y las algas marinas se encuentran entre las especies capaces de producir sustancias con grandes potenciales farmacológicos y con estructuras y propiedades totalmente diferentes de las aisladas en el resto de la flora y fauna.

De esta gran variedad de estructuras que se han aislado de este tipo de seres vivos cabe destacar aquellas que contienen un heterociclo oxigenado de 7 miembros, también conocidos como oxepanos. Estos metabolitos cobran un especial interés no solo por la novedad estructural que presentan, sino también por el amplio espectro de actividades biológicas que son capaces de producir. Un buen ejemplo de este tipo de metabolitos son la familia de las aplysistatinas, una serie de compuestos citotóxicos aislados de algas marinas. Entre ellas podemos destacar los derivados bromados (-)-aplysistatin (**1**)¹⁻³, aislada de *Laurencia filiformis*; 4-hidroxipalisadin C (**2**)^{4,5} aislada de *Laurencia flexilis* y (+)-palisadin B (**3**)⁶ aislada de *Laurencia implicata*.

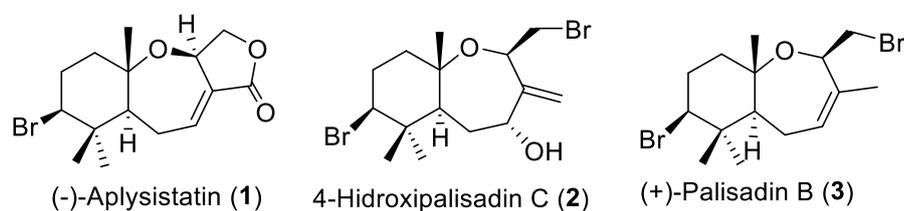


Figura 1.1: Familia de oxepanos de la aplysistatin.

Existen compuestos monoterpénicos bastante similares en esqueleto al de la familia anteriormente descrita. En este caso, son dos productos aislados de *Helianthus annuus* por Macías et al.⁷ y que se denominan Heliannuol B (4) y Heliannuol D (5). Fueron extraídos junto a otros monoterpénicos derivados con un heterociclo oxigenado de 8 miembros, Heliannuol A (6) y Heliannuol C (7).

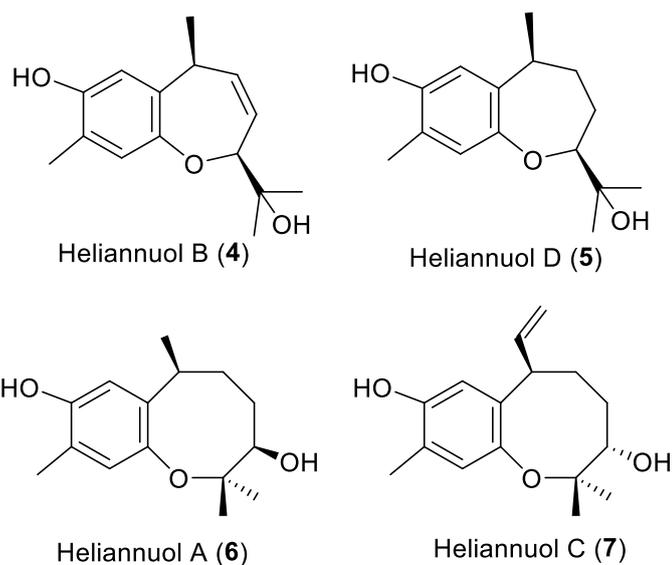


Figura 1.2. Monoterpenos oxepánicos Heliannuol B y D y oxocánicos A y C.

También se encuentran en bibliografía algunos casos de compuestos oxepánicos alifáticos como zoapatanol⁸ e isolaurepinnacin^{9,10} además de esqueletos policíclicos como los aislados por Cimino et al.¹¹ Raspacionin y 21-Desacetilrascacionin o el éter policíclico brevetoxin B^{12,13}.

A pesar de que se han aislado bastantes estructuras con este tipo de heterociclos tan características, en su mayoría suelen ser monoterpénicos o moléculas muy básicas desde el punto de vista estructural, a excepción de contados casos. Sin embargo, cuando investigamos acerca de este tipo de estructuras dentro de compuestos sesquiterpénicos o diterpénicos, las opciones se redujeron considerablemente.

Algunas moléculas con estas características se aislaron de la esponja *Toxiclona toxius*^{14,15} y tienen la particularidad añadida de poseer sulfatos de hidroquinona potencialmente activos desde el punto de vista biológico. Estos productos son Shaagrokol B, Shaagrokol B y Toxicol A. El adociasulfato se extrajo de la esponja

marina *Haliconia*¹⁶ y está demostrado como el primer inhibidor selectivo de actividad que posee la proteína ATPasa Kinesina.¹⁷

Los casos más interesantes desde el punto de vista sintético son productos que tienen esqueletos de terpenoides tipo drimánicos debido a la existencia de materia prima fácilmente accesible sobre la que llevar las transformaciones necesarias. En este sentido podemos destacar el aislamiento a partir de *Siphonodictyon coralliphagum*¹⁸ de metabolitos como el bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) o derivados como cyclosiphonodictyol A (**9**), aislado de la esponja *Aka coralliphaga*¹⁹. Es necesario señalar, que el anillo oxepánico en organismos vivos como esponjas marinas pueda sufrir procesos de apertura y cierre, lo que conduce a otra serie de derivados abiertos como siphonodictyol A (**10**), aislado de la misma planta.

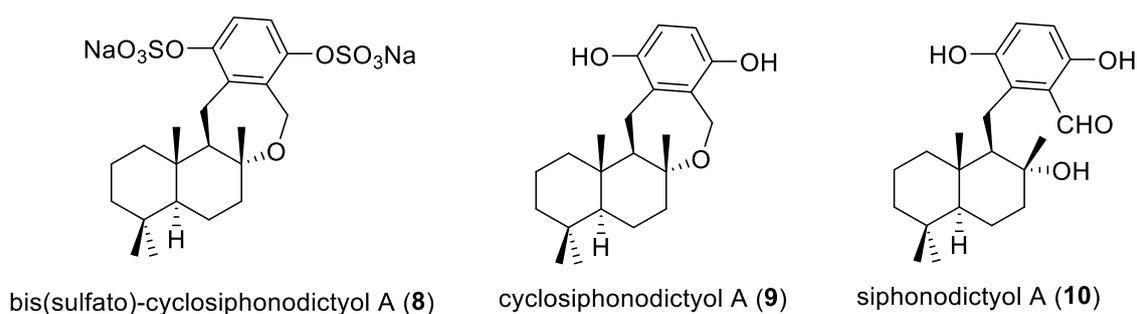


Figura 1.3: Terpenoides oxepánicos de la familia de cyclosiphonodictyol A.

Esqueletos íntimamente relacionados con los anteriores son los sesquiterpenos derivados como (+)-luffulactona (**11**) o los bromoderivados **12** y **13**, aislados de la esponja marina *Laurencia obtusa*. Estos bromoderivados fueron identificados por primera vez en el año 2003 por Ilipoulou et al²⁰ los cuales propusieron un mecanismo biosintético analizando su característica estructura. En el caso del compuesto **11**, aislado por Faulkner et al en 1992²¹ de la esponja *Luffariella variabilis*, se ha descrito en el año 2009 la primera síntesis de este tipo de esqueletos por Basabe et al.²²

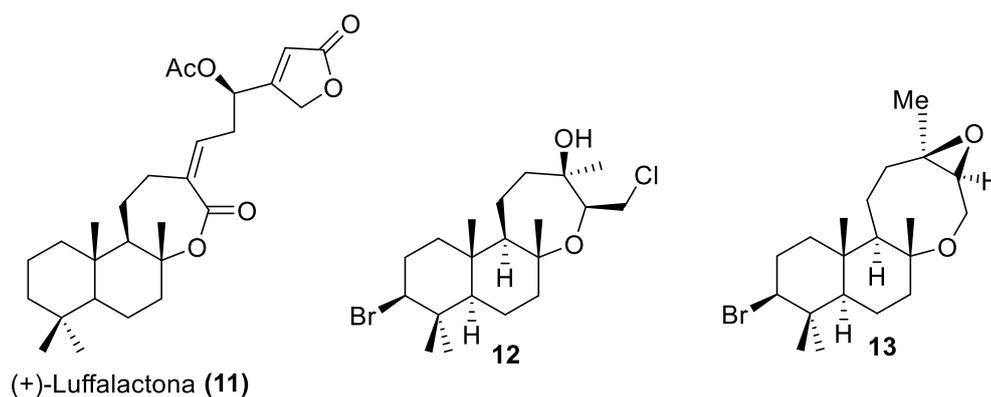


Figura 1.4: Ejemplos de sesquiterpenos oxepánicos.

Otro tipo de esqueletos que están bastante relacionados con los descritos hasta ahora son meroterpenos que, aunque no poseen el anillo oxepánico que abordamos en el presente manuscrito, son susceptibles de ser sintetizados a partir de la apertura del heterociclo oxigenado que describimos con anterioridad.

Cabe destacar, que de manera natural, los meroterpenos suelen tener muchas funciones oxigenadas en el anillo aromático característico que poseen, pero resultan muy interesantes de estudiar aquellos que poseen funciones carbonadas, más difíciles de encontrar pero con algunas propiedades farmacológicas bastante interesantes.

Algunos destacables pueden ser zonaric acid (**14**) aislado por primera vez por Cimino et al.²³ en 1975 del alga marina *Dictyopteris undulata* y que demostró tener actividad algicida²⁴. Dictyvaric acid (**15**) es otro derivado que comparte un cierto nivel de similitud estructural. Fue aislado por Song et al.²⁵ de otra alga de la misma familia que el anterior, *Dictyopteris divaricata*. Los compuestos dictyoceratin A y C fueron descritos por primera vez por el grupo de Nakamura²⁶ y aislados de una esponja marina de la familia de *hippospongia*. Estos metabolitos tienen actividades biológicas bastante reseñables. Recientemente, por ejemplo, Arai et al.²⁷ han descrito como el dictyoceratin C es capaz de inhibir el desarrollo celular del cáncer de próstata con muy buenos resultados. También se han descrito síntesis para ambos compuestos. Sumii et al.²⁸ describieron una enantioselectiva en el año 2015.

También se han descrito síntesis de derivados no naturales que tienen un gran potencial farmacológico. El caso de (-)-tauranin (**18**) es un buen ejemplo. Fue sintetizada

por primera vez por Sadayuki et al.²⁹ en 2014 y resultó manifestar una gran citotoxicidad para algunas líneas celulares del cáncer.

Mucho antes se prepararon derivados con la intención de evaluar su actividad biológica. Es el caso de los compuestos **19** y **20** que fueron sintetizados por primera vez en 1995 por chackalamannil et al.³⁰ y que resultaron tener menor actividad que los compuestos naturales.

El derivado más interesante desde el punto de vista sintético sea quizás (-)-ácido jáspico (**21**). Este producto natural fue aislado por Murray et al.³¹ en el año 1997 de una esponja marina del género *Jaspic* y su estructura fue dilucidada por ellos a través de experiencias de RMN como NOESY, COSY y HMBC.

Su esqueleto guarda bastante relación con los que hemos descrito hasta ahora, pero posee una particularidad, la función prenífica existente en C-19, que lo convierte en un metabolito singular y que puede despertar el interés sintético de cualquier químico.

En cuanto a actividad biológica, existen estudios que han demostrado la eficacia de este compuesto sobre ciertos procesos bioquímicos. Carroll et al.³² determinaron la capacidad que tiene este metabolito para inhibir la actividad de la 15-Lipoxigenasa, obteniendo resultados muy satisfactorios ($IC_{50}=1.4 \mu M$).

A pesar de estos prometedores resultados que se obtuvieron para algunos de los compuestos descritos, no se encuentran en bibliografía muchos trabajos de investigación que evalúen la actividad biológica de estos sustratos sobre otro tipo de procesos, lo que hace más interesante su síntesis y la preparación de diferentes derivados con objeto de medir realmente su potencial farmacológico.

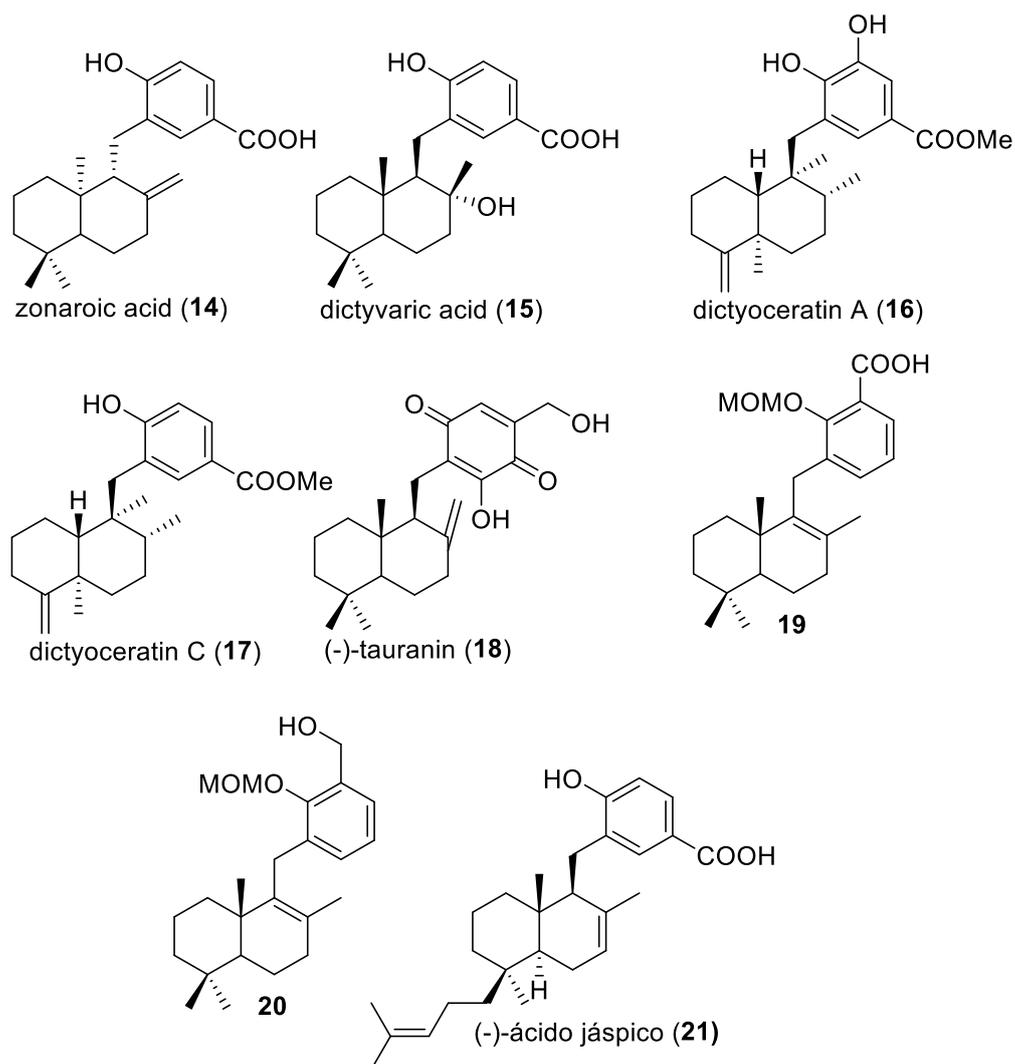
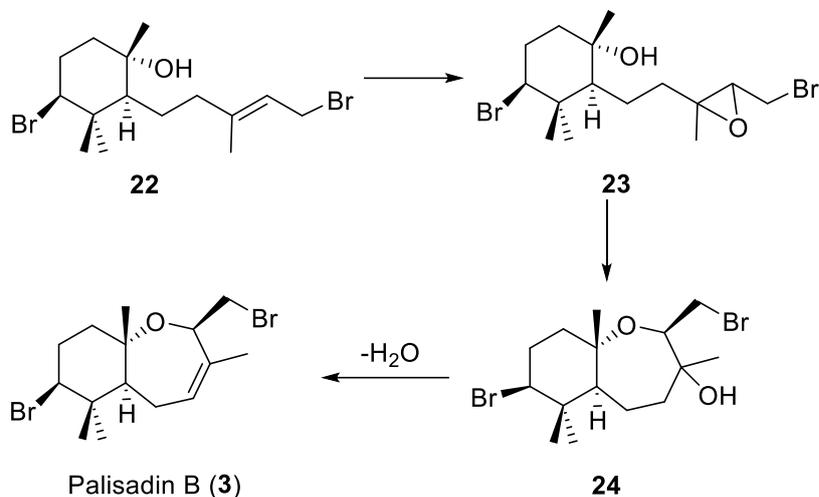


Figura 1.5: Compuestos relacionados con merosesquiterpenos oxepánicos.

2. BIOGÉNESIS DE PALISADIN B COMO ACERCAMIENTO SINTÉTICO AL ESQUELETO OXEPÁNICO

Desde el punto de vista de la síntesis de cualquier producto natural, es interesante conocer como lo fabrica la propia naturaleza para esclarecer un mecanismo que nos permita alcanzar su síntesis de alguna manera relacionada. Uno de los primeros en proponer la biogénesis de este tipo de compuestos fue el grupo de Horton³³ que incluía en su trabajo las biotransformaciones necesarias para la biosíntesis de Palisadin B. Esta secuencia sintética incluía en primer lugar la epoxidación olefínica del bromoderivado monociclofarnesano **22** que origina el compuesto epoxidado **23**. La ciclación se produciría por ataque intramoleculal al anillo oxiránico formado previamente, originando

el intermedio **24**, cuya eliminación del alcohol terciario conduce directamente a la formación de **3**.



Esquema 1.1: Biogénesis de Palisadin B.

Otras rutas biosintéticas que se han descrito en bibliografía también tienen en consideración la descrita por este grupo y comienzan normalmente con la epoxidación olefínica de algún derivado cercano y la posterior ciclación por ataque nucleofílico sobre dicho epóxido.

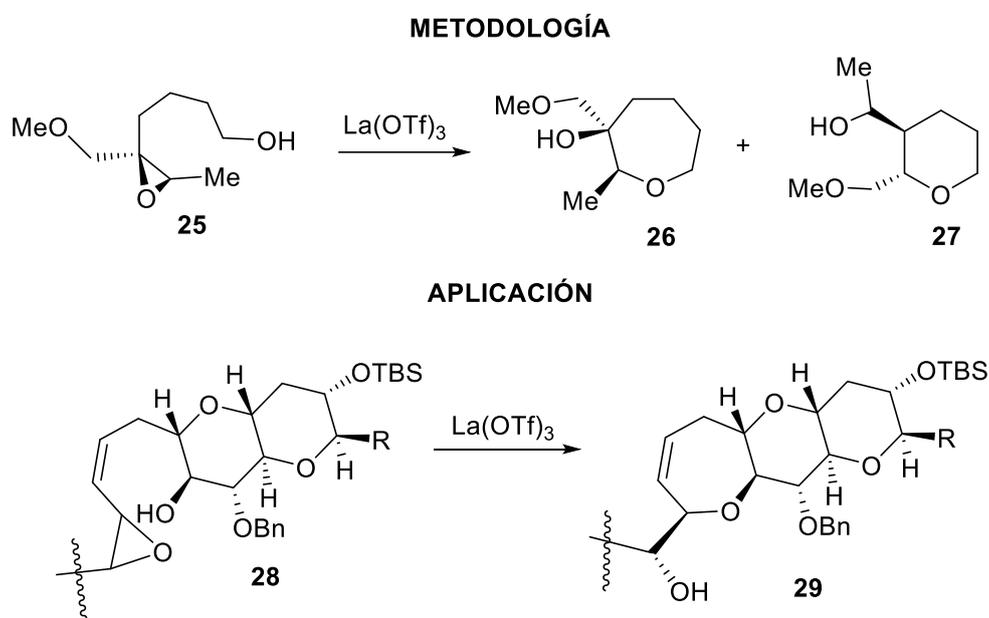
3. METODOLOGÍAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO OXEPÁNICO

Existen en bibliografía numerosos casos de metodologías que son capaces de conducir a la formación del esqueleto oxepánico característico de ciertos productos naturales con un alto interés científico. En las últimas décadas la producción de este tipo de metodologías ha ido en aumento y existen muchas alternativas a partir de las cuales lograr el objetivo. En este apartado veremos las más relevantes que se han desarrollado hasta la fecha.

3.1 APERTURA NUCLEOFÍLICA SOBRE HIDROXIEPOXIDERIVADOS

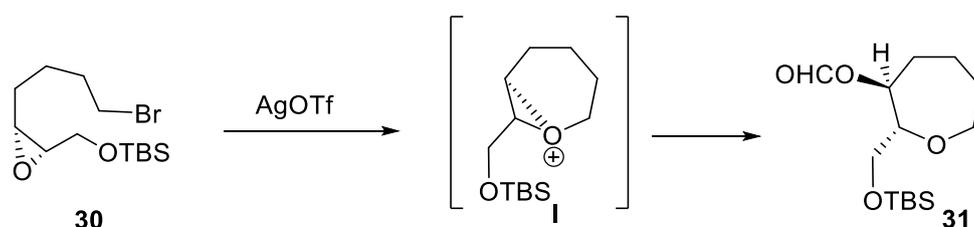
Como ya hemos comentado anteriormente, tanto la primera biosíntesis que se plantea de este tipo de productos como las sucesivas que han ido apareciendo han tenido en común el planteamiento sintético que describimos en este apartado, es decir, el ataque nucleofílico intramolecular sobre un epóxido que conduce a su apertura y formación de un heterociclo de 7 miembros. No es de extrañar que esta metodología sea la más usada hasta la fecha para la construcción de esqueletos oxepánicos.

Como ejemplo de ese tipo de reacciones expondremos las llevadas a cabo por Murai et al.³⁴ y que posteriormente fue usado para la síntesis de los anillos A, B y C de ciguatoxina.³⁵ La metodología consistía en un ataque nucleofílico sobre un anillo oxiránico mediado por un ácido de Lewis como es el $\text{La}(\text{OTf})_3$ pero pudieron comprobar que en este tipo de síntesis juega un papel muy importante la estabilidad de los ciclos que se pudieran formar derivados de ese ataque nucleofílico. De esta manera obtuvieron el compuesto oxepánico **26** mezclado con el sistema piránico **27** resultante del ataque sobre el otro carbono del epóxido en cuestión. La aplicación de esta metodología sobre el derivado **28** les condujo a la formación de los anillos previamente descritos **29**.



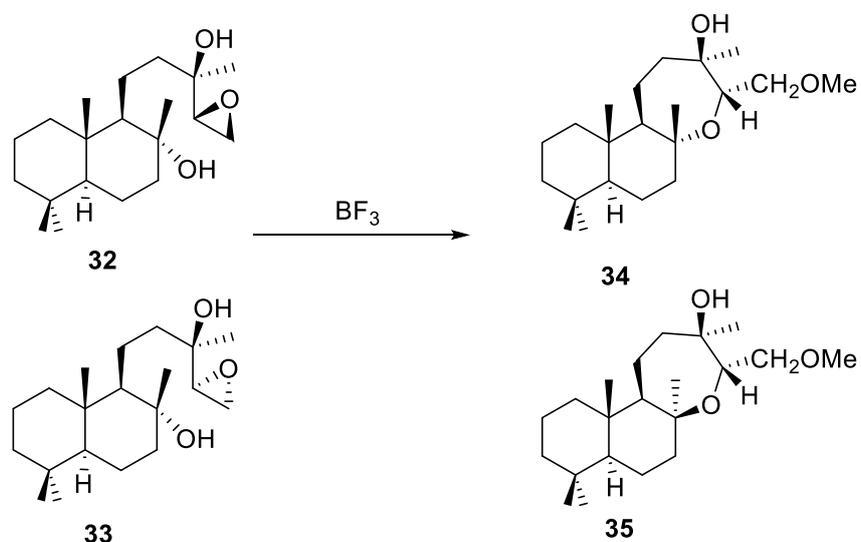
Esquema 1.2: Ciclación con $\text{La}(\text{OTf})_3$.

Alternativamente a esta ruta planteada, estos mismos autores utilizaron en lugar de compuestos hidroxiderivados, haloderivados asistidos en este caso por AgOTf, resultando también en la formación de este tipo de esqueletos, pero con un rendimiento bastante pobre (25%). El tratamiento en estas condiciones de **30** condujo de manera directa a la formación del compuesto oxepánico **31** vía intermedio I, cuya posterior apertura produjo la síntesis del esqueleto deseado.



Esquema 1.3: Ciclación con AgOTf.

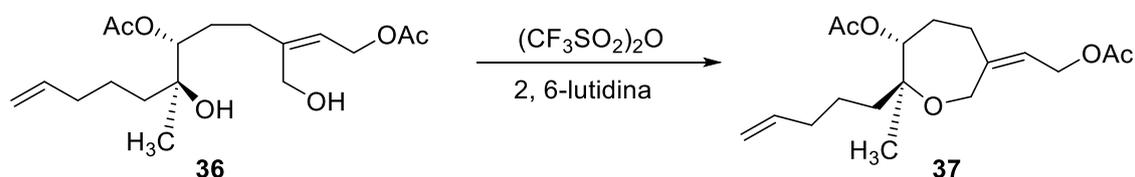
Posteriormente al desarrollo de esta metodología, el grupo de Bombarda et al.³⁶ consiguió llevar a cabo una metodología parecida sobre derivados labdánicos. En este caso trataban una muestra de diastereoisómeros con un ácido de Lewis como es el BF_3 para promover ese ataque nucleofílico y apertura del anillo oxiránico. El tratamiento en estas condiciones de los dioles **32** y **33** condujo hacia la formación de una mezcla bastante amplia de isómeros, de los que se pudieron aislar mayoritariamente los compuestos oxepánicos **34** y **35**. Aunque la metodología es válida para la construcción de este tipo de esqueletos, su baja estereoespecificidad no hace interesante el uso de estas condiciones.



Esquema 1.4: Tratamiento de derivados labdánicos con BF_3 .

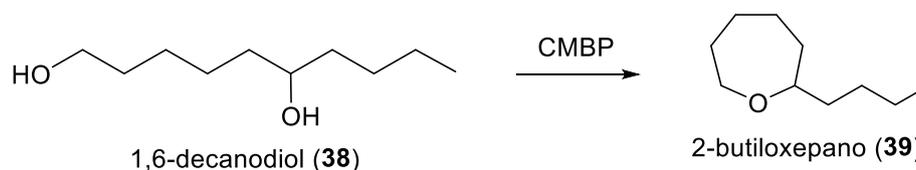
3.2 METODOLOGÍA A PARTIR DE LA CICLACIÓN DE DIOLES

Esta metodología supone una de la más clásicas a la hora de construir heterociclos oxigenados, pero en la mayoría de los casos evolucionan hacia esqueletos heterocíclicos de 5 y 6 miembros que son mucho más estables que los que se pretenden estudiar. Lo que suelen implicar estas alternativas es siempre la sustitución de un grupo hidroxilo por otro que lo convierta en un buen grupo saliente, permitiendo así el ataque nucleofílico del otro alcohol y posterior salida del grupo sustituyente. Como ejemplo de este tipo de reacciones podemos destacar la llevada a cabo por Trost et al.³⁷ en la que sustituyen un grupo hidroxilo de **36** por un triflato y que en el mismo medio de la reacción es capaz de sufrir un ataque nucleofílico, ciclando y formando el derivado oxepánico **37**.



Esquema 1.5: ciclación del diol **36** con Tf_2O .

Las condiciones más interesantes para formar oxepanos a partir de dioles sean quizás el uso de la reacción de Mitsunobu. El tratamiento de un diol con CMBP puede conducir hacia la formación de compuestos con este anillo heterocíclico. En la práctica fueron Tsunoda et al.³⁸ los que consiguieron con éxito esta ciclación sobre el 1,6-decanodiol (**38**), conduciendo de esta manera hacia la formación del derivado oxepánico 2-butiloxepano (**39**).



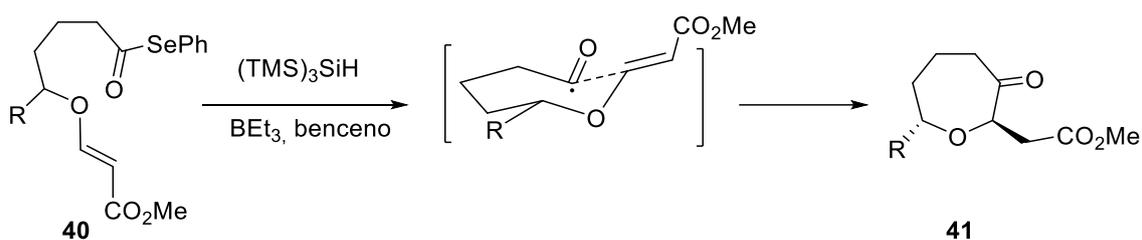
Esquema 1.6: Condiciones de Mitsunobu para formación de oxepanos.

3.3 METODOLOGÍA A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C

Existen diferentes metodologías que permiten la construcción del esqueleto oxepánico deseado consistentes en la ciclación a través de la formación de nuevos enlaces C-C. Dentro de esta variedad metodológica veremos los casos más importantes que se relatan en bibliografía.

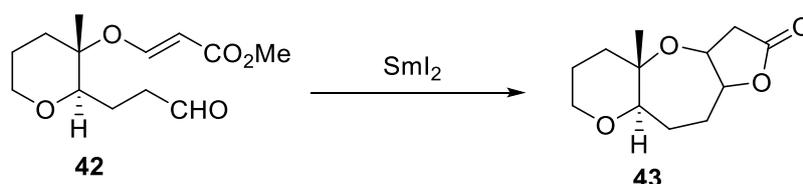
3.3.1 Reacción radicalaria sobre grupos alcoxiacrilatos

Este tipo de reacciones involucran la formación de un radical que posteriormente será el responsable del ataque intramolecular y por lo tanto de la subsecuente ciclación hacia el anillo heterocíclico. El primer caso de utilización de esta estrategia fue el descrito por Evans et al.^{39,40} que incluía la formación de un radical acilo a partir del selenuro derivado **40** cuyo ataque intramolecular condujo directamente al producto ciclado **41**.



Esquema 1.7: Formación del radical acilo y posterior ciclación.

Posteriormente el grupo de Suzuki⁴¹ consiguió llegar hacia los mismos esqueletos que estamos estudiando a través de un derivado que poseía un fragmento como el descrito anteriormente. La diferencia con respecto a la anterior es la existencia de un grupo aldehídico a través del cual se produce la ciclación radicalaria. De esta manera, el tratamiento de **42** con SmI_2 les condujo satisfactoriamente hasta la formación del oxepano derivado **43**.

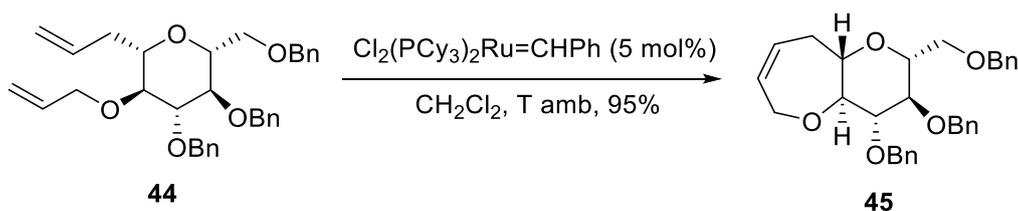


Esquema 1.8: Ciclación radicalaria mediada por SmI_2 .

3.3.2 Reacciones de metátesis de olefinas

La reacción de metátesis de olefinas se postula como una buena candidata para llevar a cabo síntesis de productos naturales que tienen un anillo heterocíclico oxigenado. En estos casos se usan complejos de Rutenio como catalizadores capaces de condensar dos fragmentos olefínicos con buenos rendimientos. En la actualidad se ha convertido en una de las estrategias más usadas a la hora de construir éteres cíclicos, no solo de 7 miembros como en el caso que nos ocupa, sino de cualquier tamaño que se pueda plantear.

Dentro de la fabricación de constructos como los que describimos cabe destacar la síntesis del compuesto oxepánico bicíclico **45**⁴², que se preparó usando el derivado diolefínico **44** y un catalizador de Grubbs de Rutenio. El resultado que arrojó esa reacción es de vital importancia en la síntesis de estos compuestos ya que se obtienen con buenos rendimientos y en condiciones muy suaves de reacción.

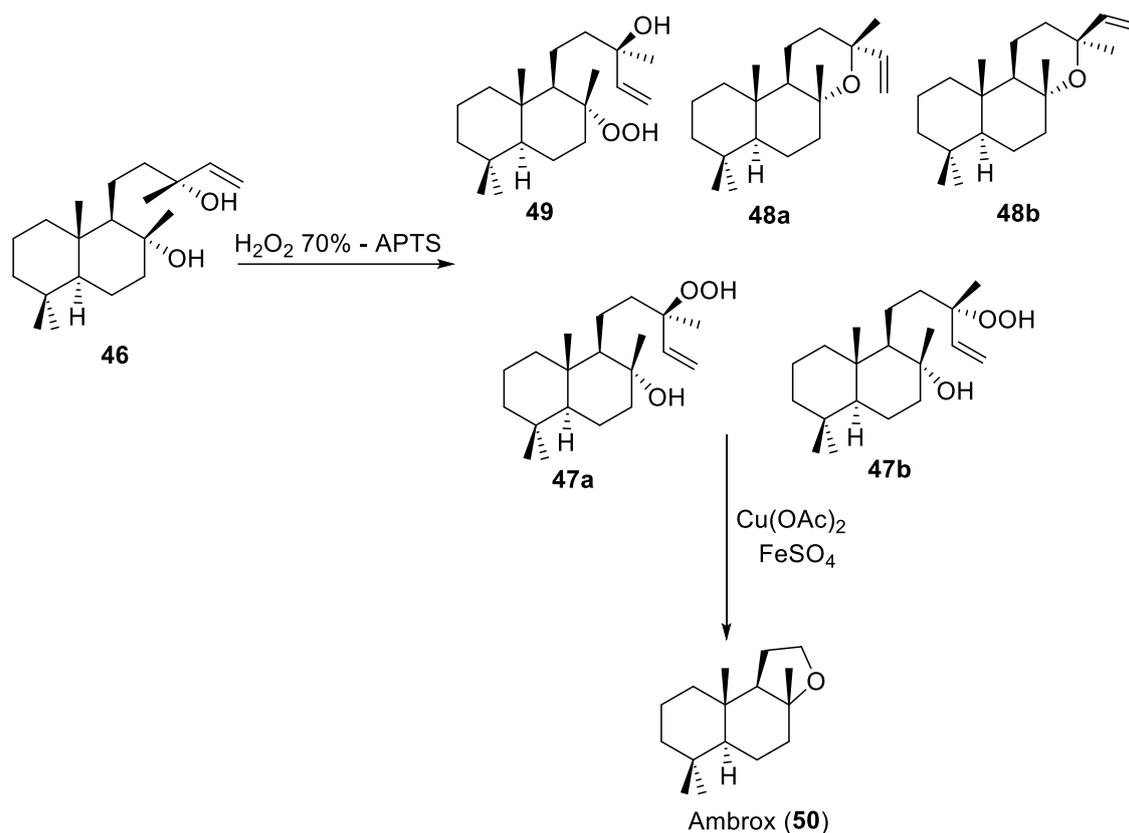


Esquema 1.9: Metátesis de olefinas en la construcción de anillo oxepánico.

3.4 NUEVA METOLOGÍA MEDIADA POR $\text{PB}(\text{OAc})_4$

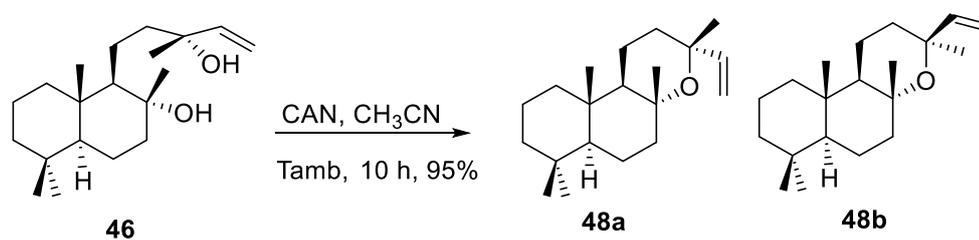
3.4.1 Reacciones radicalarias previas sobre (-)-sclareol (**46**)

Aunque este tipo de reacciones no han sido muy estudiadas, encontramos en bibliografía algunos casos donde se ha modificado la cadena lateral presente en el esclareol a través de reacciones radicalarias. La primera de ellas fue descrita por Decorzant et al.⁴³ en 1987 y consistía en el tratamiento con peróxido de hidrógeno asistido por APTS como catalizador. El resultado fue la aparición de dos isómeros de hidroperóxido **47a** y **47b** en una mezcla 2:1 además de pequeñas cantidades de los óxidos de manoílo **48a** y **48b** en una mezcla 7:3. También se aisló el hidroperóxido derivado **49**. El posterior tratamiento con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y FeSO_4 de la mezcla de hidroperóxidos dio como único producto ambrox (**50**).



Esquema 1.10: Tratamiento radicalario sobre (-)-sclareol.

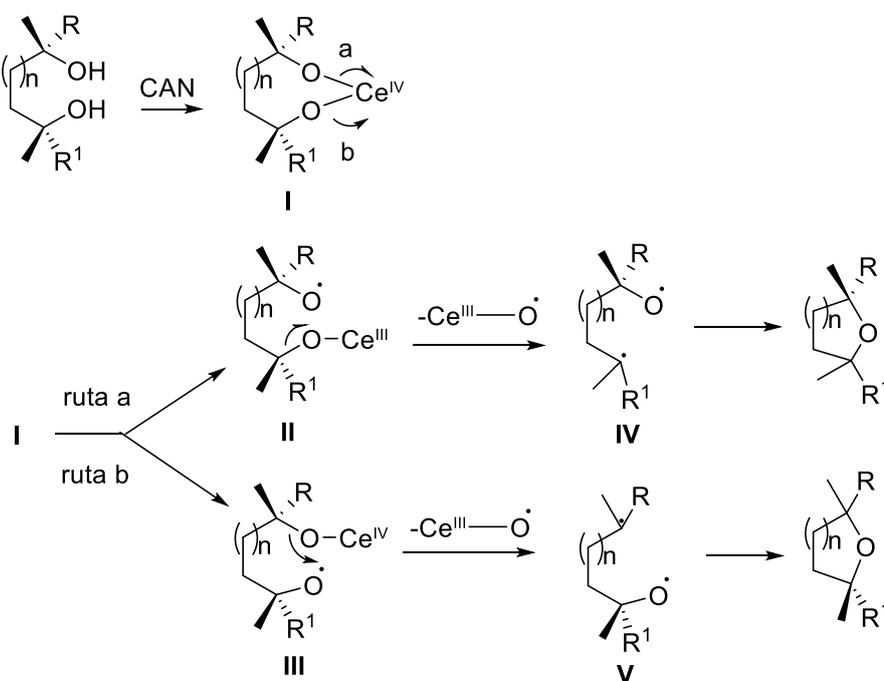
De manera posterior nuestro grupo de investigación⁴⁴ llevó a cabo la síntesis de óxido de manoílo^{45,46} a través de la reacción de (-)-sclareol con un sistema generador de radicales como el CAN. El resultado fue una mezcla en proporción 2.5:1.



Esquema 1.11: Degradación de la cadena lateral del esclareol con CAN.

El mecanismo de esta reacción planteado para la formación de los óxidos de manoílo es clave para entender cómo funcionan este tipo de reacciones radicalarias sobre los sustratos que acostumbramos a manejar. Éste consiste en la formación de un complejo

con el Cerio (**I**) que puede sufrir una ruptura homolítica para generar una mezcla de radicales (**II** y **III**), que tras sufrir otro proceso de ruptura conduce a los diradicales **IV** y **V**, cuyo posterior acoplamiento produce los productos descritos.



Esquema 1.12: Mecanismo radicalario propuesto para la formación de óxidos de mannoïl.

3.4.2 Reacción radicalaria mediada por Pb(OAc)₄

Tras dilucidar cómo se comportan este tipo de sustratos ante condiciones de radicalarias, nuestro grupo de investigación ha desarrollado recientemente una eficiente metodología para la construcción de anillos oxepánicos a partir de 1-5 dioles como (-)- sclareol y relacionados.⁴⁷

El proceso incluye la transformación de estos dioles, a través de un tratamiento con Pb(OAc)₄, en compuestos diheterocíclicos con excelentes rendimientos y con una absoluta regio y estereoespecificidad solventando uno de los mayores problemas de las reacciones radicalarias: la obtención de una cantidad elevada de subproductos.

El tratamiento de los dioles **46**, **51**, **52**, y **53** con el complejo de Pb dio lugar a los derivados diheterocíclicos **54**, **55**, **56**, **57a** y **57b** con rendimientos superiores al 90% en la mayoría de los casos.

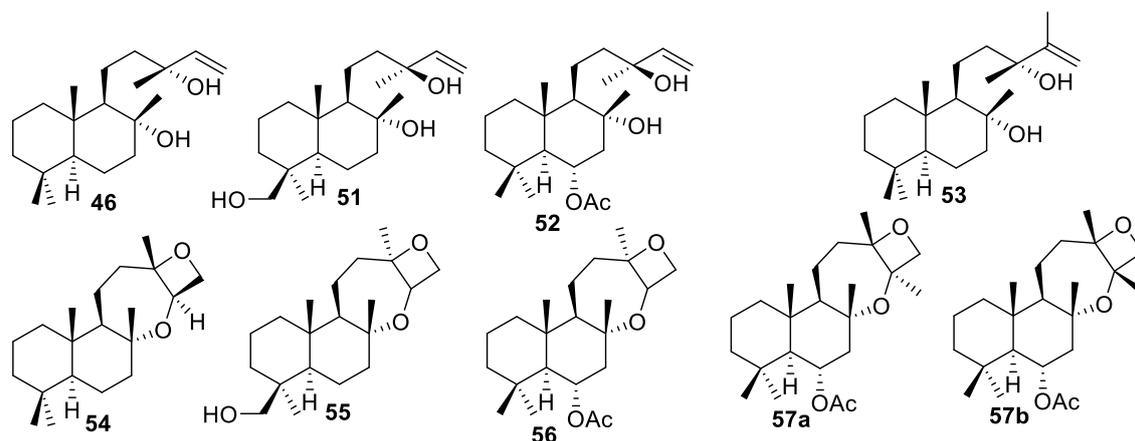
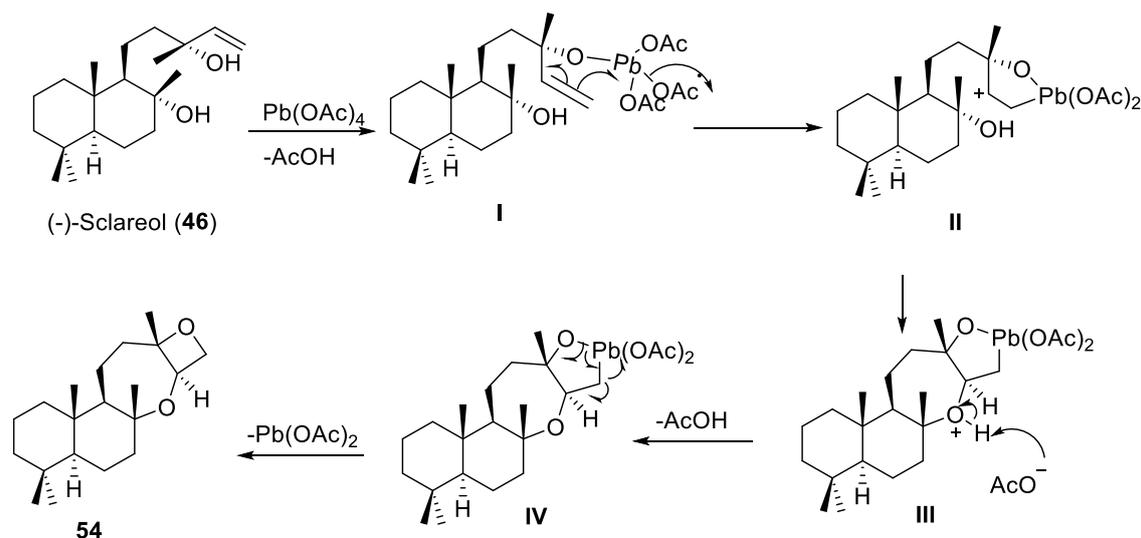


Figura 1.6: Ejemplos de ciclaciones de 1-5 dioles.

Como podemos apreciar, la metodología constituye una manera eficiente y muy novedosa de formar compuestos con estructura oxepánica en una sola etapa de reacción y con rendimientos bastante elevados. Además, se postula como una alternativa para la síntesis enantioespecífica de productos naturales, puesto que la mayor ventaja que tiene respecto a otras metodologías radicalarias descritas en bibliografía es su alta estereoselectividad. El mecanismo de la reacción se propuso por primera vez en nuestro grupo de investigación⁴⁸. Se trata de un proceso radicalario en el que la molécula de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ es capaz de coordinarse con un alcohol terciario formándose el intermedio **I**, cuyo posterior reordenamiento lo conduce hacia la formación de un anillo de 5 miembros (**II**), que le confiere cierta estabilidad. La estabilización de la carga positiva generada se lleva a cabo por el ataque del oxígeno al carbono que la soporta, formándose el intermedio **III** que ya posee el anillo oxepánico deseado. La posterior sustracción del protón sobre el oxígeno condujo a un intermedio diheterocíclico (**IV**) que finalmente sufre la salida del átomo de Pb y la formación del diéter tetracíclico **54**.



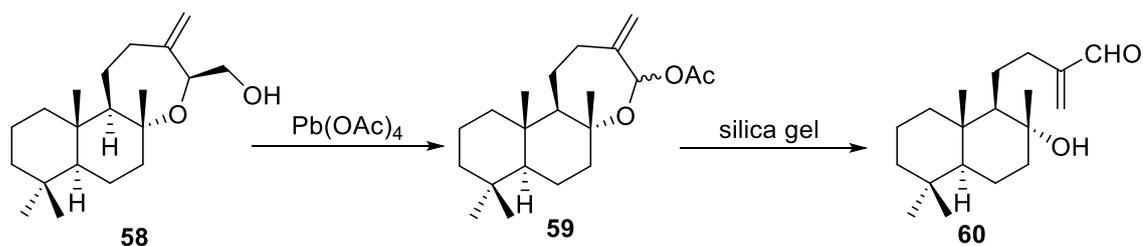
Esquema 1.13: Mecanismo postulado para la reacción de ciclación con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

4. PROCESO DE APERTURA DEL ANILLO OXEPÁNICO

Durante estos apartados hemos estado viendo las metodologías más eficientes de cara a construir los esqueletos heterocíclicos ya mencionados. Como hemos expresado con anterioridad, este tipo de productos pueden sufrir procesos de apertura y cierre de anillo dentro de los organismos donde se producen.

Recientemente, nuestro grupo de investigación⁴⁸ ha desarrollado una metodología muy eficiente y atractiva para producir la apertura del anillo oxepánico, la cual incluye una funcionalización en la posición α de este éter cíclico.

Cuando se trató el derivado β -hidroxéter **58** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ se obtuvo el α -acetil derivado **59**, que cuando se intentó purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice, condujo directamente hacia la apertura del ciclo oxigenado de 7 miembros y la formación del aldehído alílico derivado **60**.



Esquema 1.14: Apertura selectiva del anillo oxepánico.

Este resultado preliminar nos hará en un futuro encaminar los procesos sintéticos desarrollados para la construcción de esqueletos de merosesquiterpenos hacia una gran variedad de productos estructuralmente similares a los que se desprenden de esta apertura.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Como ha quedado de manifiesto en los antecedentes, existen una serie de productos naturales que suponen un reto desde el punto de vista científico, bien sea por la complejidad del esqueleto que poseen y la dificultad que puede plantear la síntesis de cada uno de ellos, o bien por la potente actividad biológica que puedan presentar en diferentes procesos bioquímicos.

En este apartado de la tesis centraremos nuestros esfuerzos en los siguientes objetivos:

- Estudio de la reactividad que presentan los compuestos ciclados previamente preparados por nuestro grupo de investigación con objeto de dilucidar una estrategia que sea una alternativa eficaz para producir la apertura del anillo oxetánico formado en detrimento del anillo de oxepano.
- Evaluación de la reactividad de la cadena lateral sobre el anillo oxepánico surgida de procesos de apertura, y transformación de las mismas en diferentes compuestos diénicos.
- Valoración de diferentes condiciones de Diels-Alder para intentar dilucidar una metodología que nos permita construir el fragmento aromático característico de productos meroterpénicos como el bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y cyclosiphonodictyol A (**9**).
- Estudio sobre la transformación de diferentes estructuras hacia 1-5 dioles olefínicos que nos permitan formar la estructura oxepánica con la metodología previamente desarrollada por nosotros.
- Aprovechamiento del sistema oxepano-oxetano formado en las ciclaciones con objeto de estudiar las alternativas sintéticas posibles para la prenilación de C-19 que nos acerque hacia esqueletos como el de (-)-ácido jáspico (**21**) y sus derivados.

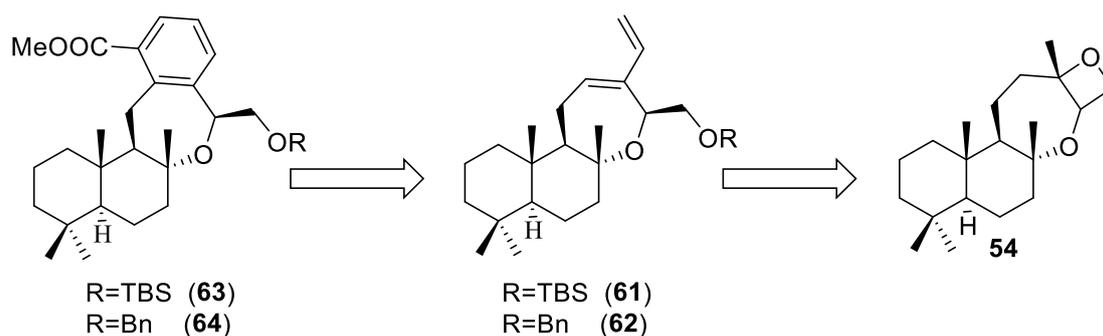
RESULTADOS Y DISCUSION

RESULTADOS Y DISCUSION

1. INTRODUCCIÓN

Como hemos descrito previamente, los compuestos que poseen una estructura de meroterpenos con un anillo oxepánico suponen un reto tanto desde el punto de vista sintético como de la exploración de su actividad biológica. A pesar de que este tipo de productos se aislaron hace mucho tiempo y que existen diferentes metodologías para la construcción de estos anillos heterocíclicos, hemos podido comprobar en bibliografía los escasos trabajos en los que se consigue sintetizar alguno de ellos. Nuestro grupo de investigación ha realizado una serie de estudios sintéticos encaminados a la formación de compuestos terpenoides que poseen la estructura oxepánica deseada. Los resultados obtenidos fueron claves para explorar nuevas rutas hacia este tipo de metabolitos y su posterior estudio biológico.

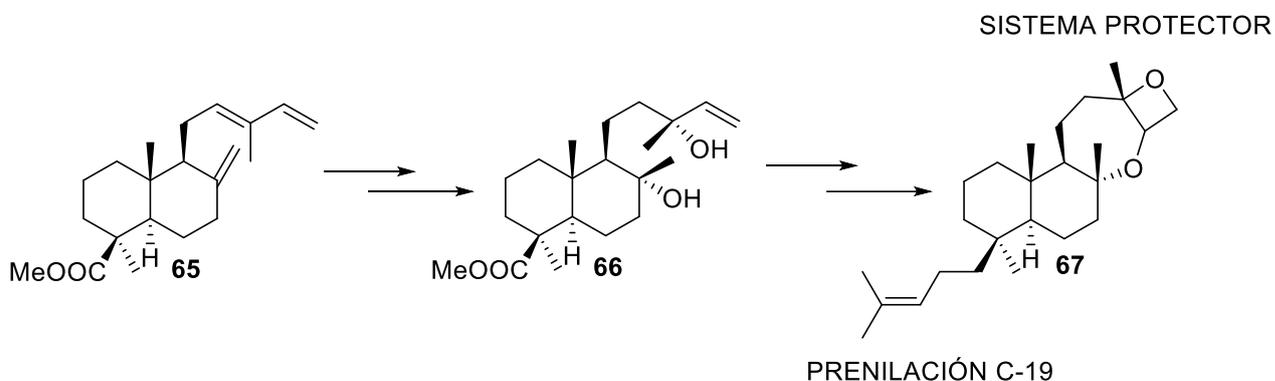
Con estos antecedentes en la mano, se diseñaron una serie de alternativa sintéticas que nos proporcionaran los productos deseados a partir de materias comercialmente disponibles y que además nos permitiese una buena economía atómica. Estas secuencias desarrolladas tenían como objetivo común la síntesis de los dienos **61** y **62** sobre los que posteriormente se ensayarían reacciones de Diels-Alder con las que fabricar el anillo aromático.



Esquema 1.16: Análisis retrosintético para la formación del anillo aromático.

Por otra parte, y teniendo en cuenta la relativa facilidad y los buenos rendimientos que se obtienen para la formación del diéter **54**, se decidió desarrollar otra ruta sintética alternativa que tuviese al sistema oxepano-oxetano como protector de una parte de la

molécula mientras que se podría lograr la prenilación en C-19 característica de productos como el (-)-ácido jásptico (**21**) y sus derivados. Esta estrategia consistía en transformar una estructura derivada del ácido comúnic (**65**) a una derivada con 1-5 dioles que nos permitiese llevar a cabo la ciclación.

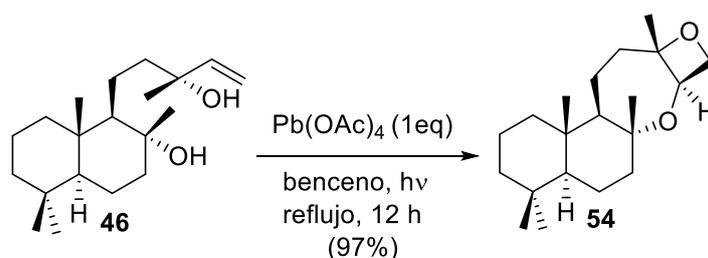


Esquema 1.17: Conversión de estructura comúnic a esclareol y posterior transformación

2. FORMACIÓN DEL ANILLO OXEPÁNICO Y ESTUDIO DE APERTURA DEL ANILLO DE OXETANO

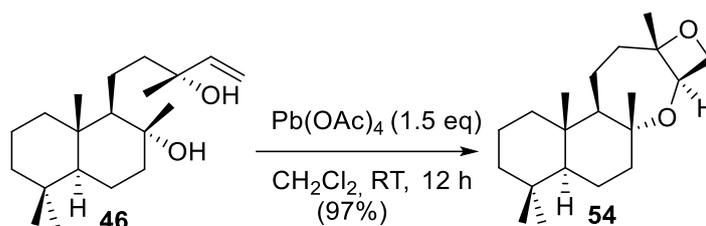
2.1 CICLACIÓN A PARTIR DE (-)-SCLAREOL, NUEVA METODOLOGÍA SIN EL USO DE RADIACIÓN PARA INICIAR LA REACCIÓN RADICALARIA.

Como hemos adelantado en los antecedentes de esta parte de la tesis, la formación del anillo oxigenado de 7 miembros se puede lograr con un rendimiento casi cuantitativo y por lo tanto centraremos la primera parte del estudio en desarrollar metodologías que nos permitan abrir el anillo de 4 miembros que se forma en la misma reacción con el objetivo de funcionalizar la cadena lateral resultante de la apertura de dicho anillo. Esta reacción con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduce a la formación del diéter tetracíclico **54** a través del siguiente esquema:



Esquema 1.18: reacción de (-)-sclareol con LTA para la formación del diéter **54**.

Recientemente hemos descubierto que se puede llevar a cabo en condiciones de reacción mucho menos drásticas y sin necesidad de aplicar radiación para iniciar la reacción radicalaria. La nueva metodología se recoge en el esquema 1.18 y hay que destacar la necesidad desoxigenar el disolvente para evitar reacciones radicalarias paralelas como ya se ha puesto de manifiesto.



Esquema 1.19: nuevas condiciones para la formación del diéter **54**.

2.2 ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL COMPUESTO BIHETEROCÍCLICO

Como podemos apreciar, el producto formado posee una estructura con 4 anillos fusionados, dos de ellos heterocíclicos. Cabe destacar la gran estabilidad de este compuesto, así como su formación en una sola etapa casi cuantitativa a partir de una materia prima abundante en la naturaleza y con un bajo coste, lo que lo convierte en un material de partida idóneo para la síntesis de nuevos productos de interés.

De acuerdo con los objetivos planteados para esta parte de la tesis, comenzaremos con un estudio que aborde la reactividad del diéter **54** con objeto de establecer la potencial aplicabilidad que pueda tener en la síntesis de nuevas moléculas bioactivas.

Los dos centros más reactivos que posee la molécula son los dos éteres cíclicos, que además deben presentar un comportamiento químico totalmente diferente debido a la estructura y estabilidad de cada uno. El anillo de oxetano, al ser un anillo de menor tamaño debe ser un heterociclo rígido y bastante tensionado, por lo que podría experimentar aperturas en unas condiciones de reacción adecuadas. Por otra parte, el anillo oxepánico posee una mayor movilidad y flexibilidad, lo que debería conferirle un comportamiento más parecido al que tienen los éteres acíclicos.

Para establecer la reactividad relativa de uno de ellos frente al otro, se estudió el comportamiento del diéter **54** con diferentes condiciones básicas y ácidas que se encuentran resumidas en la tabla 1.1.

Tabla 1.1: Estudio de apertura nucleofílica del anillo oxetánico bajo diferentes condiciones.

Ensayo	Condiciones experimentales	Tiempo	Producto	Rendimiento (%)
1	KOH/MeOH	Reflujo 24h	Producto de partida inalterado	-----
2	KOH/DMSO	Reflujo 24 h	Producto de partida inalterado	-----
3	HCl/dioxano reflujo	4h	Mezcla compleja	-----
4	 MgBr, THF Reflujo	3 días	Producto de partida inalterado	-----
5	SOCl ₂ , Et ₃ N CH ₂ Cl ₂ , -30°C	3h	Mezcla compleja	-----
6	MgBr ₂ (1.1eq), tolueno Reflujo	15h	Mezcla compleja	-----

Aunque en teoría la apertura de ese anillo oxigenado de 4 miembros debería transcurrir de manera sencilla, podemos comprobar en la práctica que no resulta nada fácil con condiciones convencionales. Esto será debido probablemente a la estabilidad que le puede conferir el anillo oxepánico al que está fusionado.

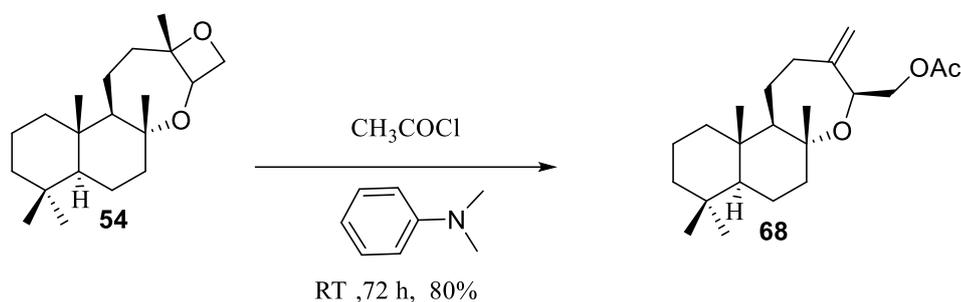
Cabe destacar que la apertura nucleofílica no fue satisfactoria en ninguno de los casos, recuperándose siempre el material de partida totalmente inalterado. Tampoco dieron resultado los intentos de apertura en medio ácido, lo que puede tener su explicación en la inestabilidad que presenta el anillo oxepánico ante este tipo de medios.

Tampoco se observaron resultados significativos utilizando el bromuro de vinil magnesiano (ensayo 4) ni usando un ácido de Lewis débil como puede ser el MgBr₂ (ensayo 6).

Con estos resultados en la mente, se plantearon otra serie de experiencias que condujesen hacia la apertura selectiva del anillo oxetánico.

2.2.1 Tratamiento con cloruro de acetilo/dimetilanilina

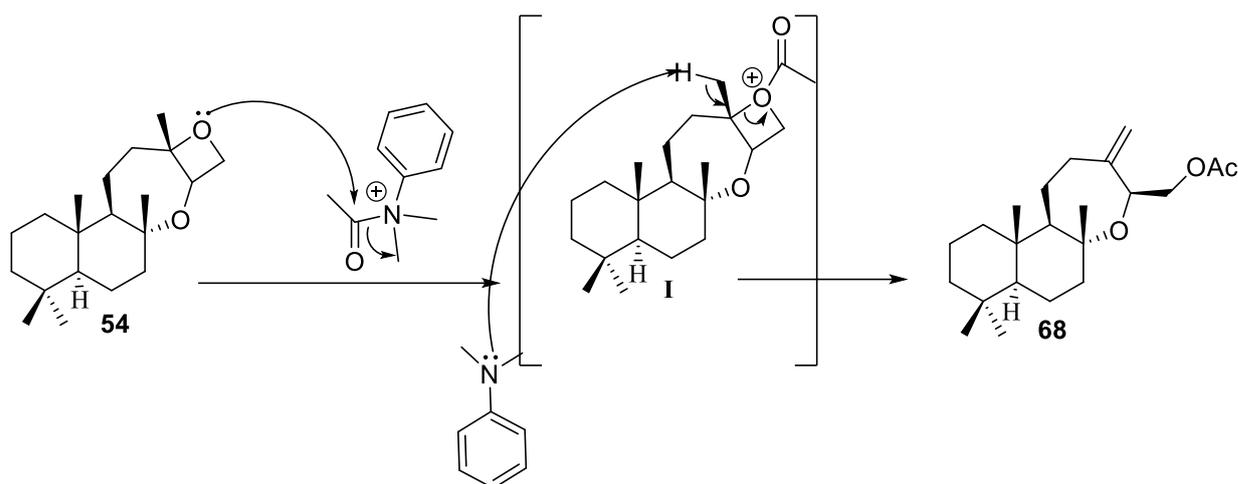
El tratamiento de **54** con estas condiciones suaves de reacción desembocó en la formación del compuesto abierto **68**, que mantenía inalterado el ciclo oxigenado de 7 miembros en detrimento del de 4 miembros. El derivado **68** tiene una estructura que nos permite funcionalizar las cadenas laterales presentes sobre el anillo oxepánico y que posteriormente nos conducirán a la formación diferentes dienos.



Esquema 1.20: apertura del diéter **54** con AcOCl y N,N-Dimetilanilina.

Como podemos apreciar, se produce la apertura con un rendimiento bastante elevado (80%) y dejando dos centros reactivos sobre los que llevar a cabo las transformaciones químicas necesarias para la síntesis de productos con actividad biológica.

El mecanismo que hemos propuesto para esta apertura se puede apreciar en el esquema 1.20 e incluye un ataque previo del cloruro de acetilo a la N,N-dimetilanilina para la formación de amonio cuaternario a través del cual evoluciona la reacción:

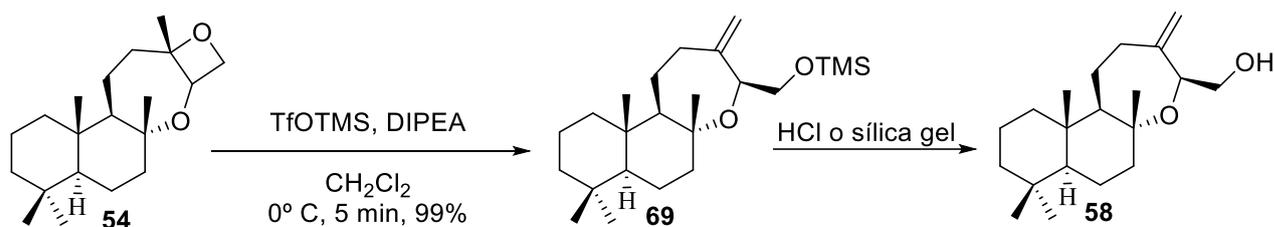


Esquema 1.21: mecanismo propuesto para la apertura de anillo oxetánico.

El hecho que hay que remarcar de esta reacción es la obtención de un único producto que nos permite descartar un proceso de eliminación tipo E1, ya que éste debería proporcionar una mezcla de olefinas que sería independiente de la base utilizada. Al usar una base voluminosa como en este caso, ésta es capaz de abstraer preferentemente uno de los protones del grupo metilo para dar lugar al compuesto **68**.

2.2.2 Tratamiento con TfOTMS-TfOTBS/*i*Pr₂NEt

Inspirados por los resultados obtenidos anteriormente, se ensayó la apertura selectiva del diéter **54** mediante los sistemas TfOTMS/*i*Pr₂NEt primero y TfOTBS/*i*Pr₂NEt posteriormente. La apertura con TfOTMS conduce a un solo producto **69** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Este compuesto presenta una extrema sensibilidad al medio ácido, evolucionando tanto en el tratamiento con HCl en la extracción como en la purificación por cromatografía sobre gel de sílice al alcohol desprotegido **58**, resultado que aprovecharemos para proteger el alcohol deseado con otros grupos protectores como el éter bencílico.



Esquema 1.22: apertura selectiva con el sistema TfOTMS/*i*Pr₂NEt

La posterior apertura con el sistema TfOTBS/*i*Pr₂NEt condujo al compuesto **70** que en este caso si presentaba una alta estabilidad debido la fortaleza del grupo TBS como grupo protector. La reacción transcurrió también con un rendimiento prácticamente cuantitativo y en el mismo breve periodo de tiempo que la anterior.



Esquema 1.23: apertura con el sistema TfOTBS/*i*Pr₂NEt

La estructura del compuesto **70** y su estereoquímica fueron dilucidadas a través de experiencias en dos dimensiones como NOESY. Para ello se intentó comprobar la estereoquímica relativa existente entre C-17 y otros dos grupos diferentes, el protón en posición α del éter cíclico y C-20 transdecalínico.

Al irradiar C-17 podemos observar que se produce un acoplamiento con C-20 interanular pero no así con el protón en α de éter, lo que sugiere que el protón se encuentra en la cara opuesta al metilo C-17 (Figura 1.7).

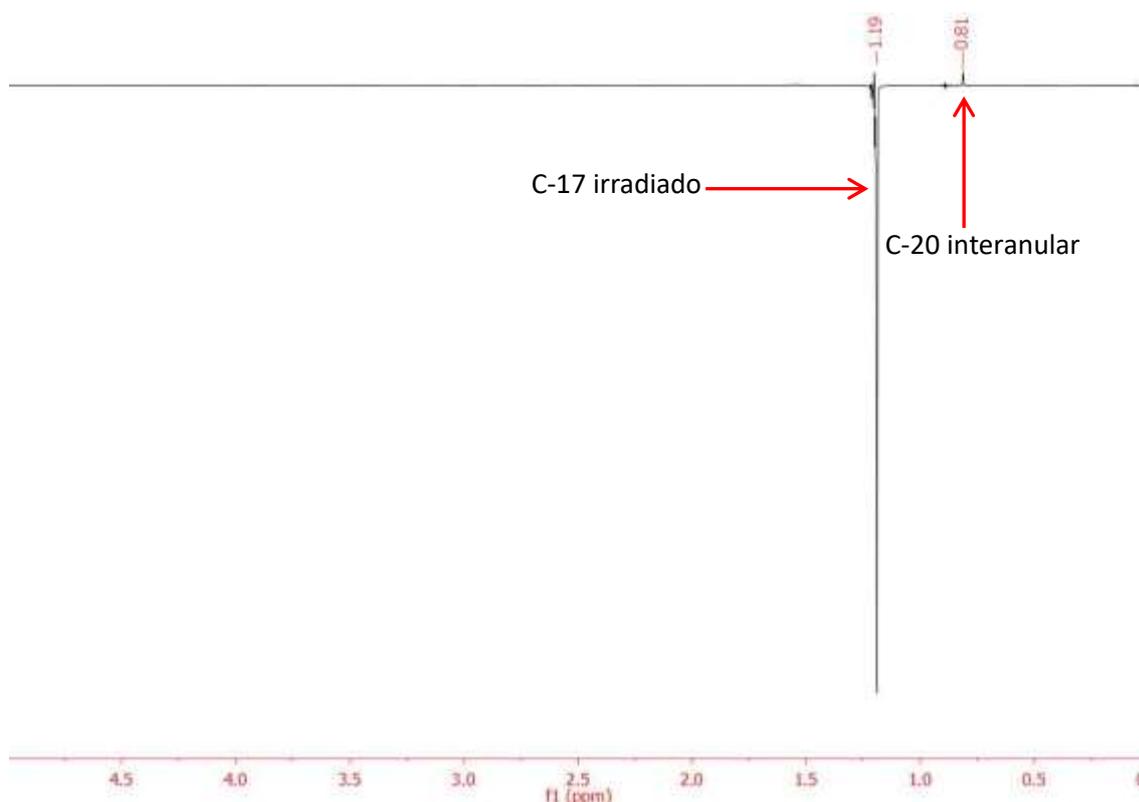


Figura 1.7: experiencia NOESY entre C-17 y C-20

De este espectro se desprende que C-17 no produce ningún tipo de acoplamiento con el protón indicado debido a que no se encuentran en la misma cara de la molécula. Sin embargo, sí que se produce un acoplamiento entre C-17 irradiado y C-20 transdecalínico. Esto no indica que la configuración absoluta del protón sea la descrita por lo que necesitamos hacer otra prueba más de NOESY

En este caso, se irradia el protón y se observa si produce o no acoplamiento con C-17 que irradiamos previamente. Los resultados se recogen en la figura 1.8.

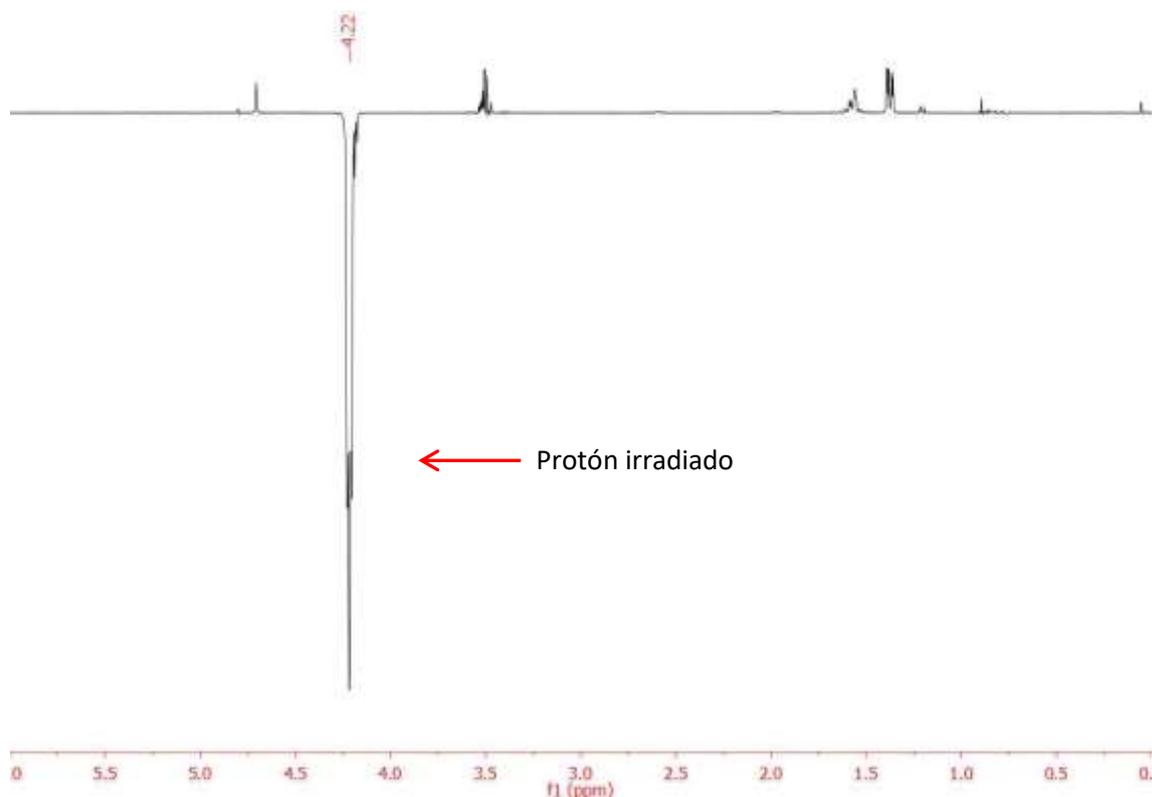


Figura 1.8: experiencia NOESY entre protón en α de éter y C-17.

De esta segunda experiencia podemos deducir que el protón no produce acoplamiento con el grupo metilo al igual que éste último tampoco lo producía con el protón, lo que nos confirma por completo que la estructura que habíamos supuesto era la correcta.

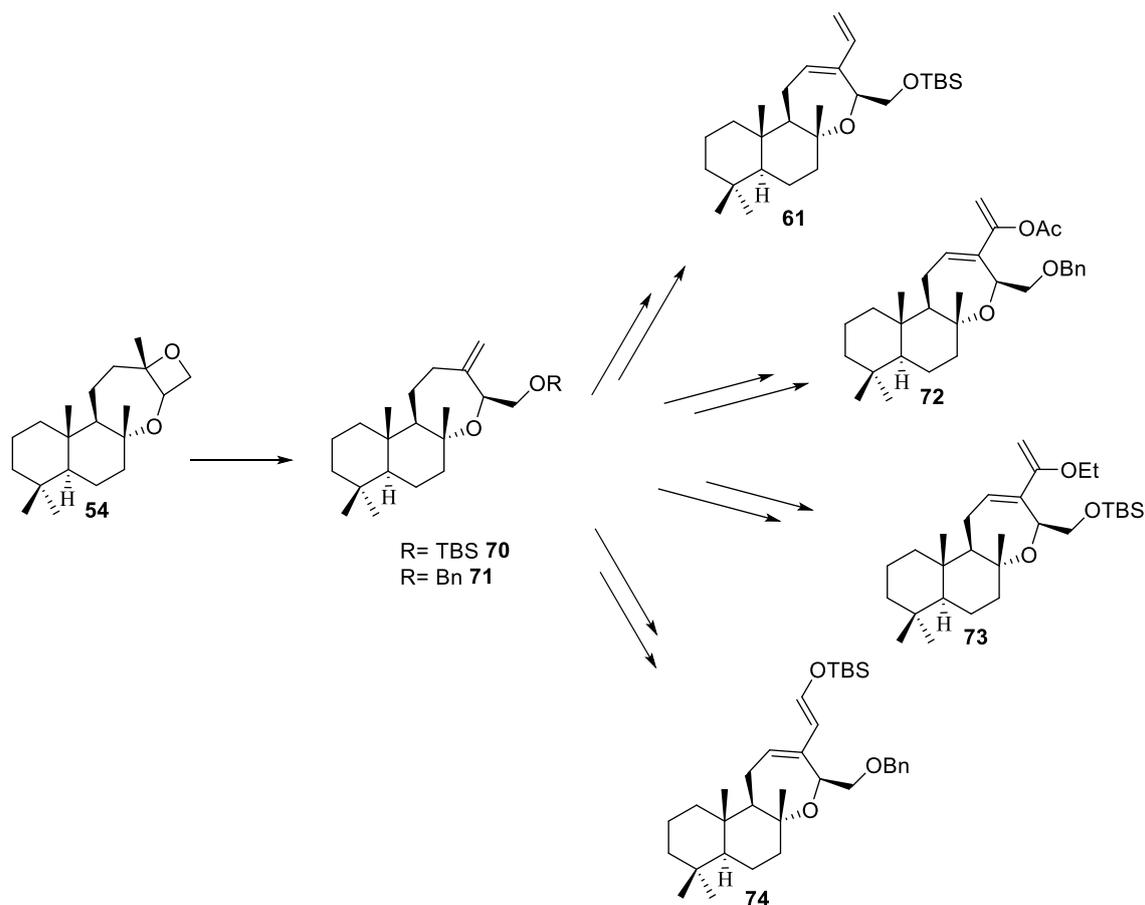
En resumen, podemos decir que hemos conseguido la apertura selectiva del anillo oxetánico con rendimientos casi cuantitativos y que nos permitirá de aquí en adelante realizar las transformaciones necesarias para acercarnos hacia los esqueletos deseados.

3. METODOLOGÍAS PARA LA FORMACIÓN DE DIENOS SOBRE LOS QUE ENSAYAR CONDICIONES DE DIELS-ALDER

Una vez concluido el estudio anterior sobre la apertura selectiva de un anillo frente al otro nos planteamos diferentes estrategias sintéticas que nos condujeran hacia los esqueletos de meroterpenos con anillo oxepánico objetos de nuestro estudio.

Como hemos expresado con anterioridad, dentro del análisis retrosintético de cualquiera de las rutas alternativas planteadas para el estudio, el intermedio más importante es aquel que contenga un dieno, sobre el que se planteará la posterior reacción de Diels-Alder con el objetivo de construir la parte fenólica de estos meroterpenos.

En el esquema 1.24 se recogen cuáles han sido los dienos construidos en cada una de las estrategias que se van a detallar más adelante. Cabe destacar la variabilidad en los grupos funcionales de los dienos, introducidos a conciencia para controlar la regioselectividad de la reacción y sacar conclusiones de cara a la futura síntesis de este tipo de metabolitos naturales.



Esquema 1.24: Dienos alternativos para el estudio de reacciones de Diels-Alder.

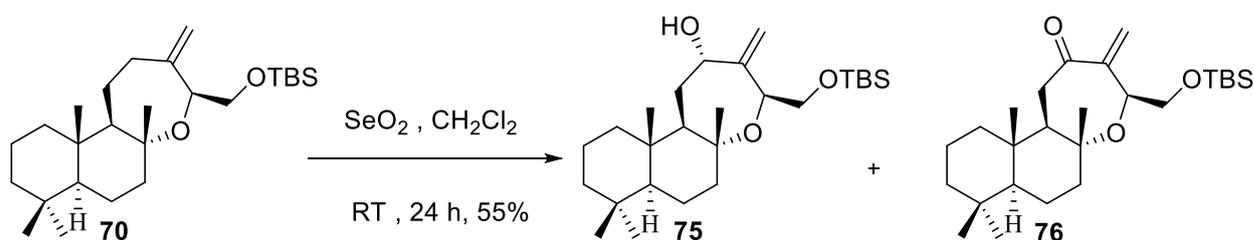
3.1 FORMACIÓN DEL INTERMEDIO DIÉNICO **61**

3.1.1 Oxidación alílica de la olefina **70**

La primera estrategia sintética que nos planteamos fue la síntesis del dieno **61** a partir de la transformación parcial de una de las cadenas laterales del anillo heterocíclico. Previamente ya habíamos estudiado la posibilidad isomerizar el doble enlace $\Delta^{13,16}$ a $\Delta^{12,13}$, pero ante la imposibilidad de encontrar alguna estrategia viable se optó por oxidar la posición alílica para posteriormente producir un reordenamiento que conllevara la isomerización de este doble enlace.

Este tipo de reacciones no suelen ser cómodas a la hora de diseñar un plan sintético ya que normalmente no proporcionan altos rendimientos además de los problemas de selectividad que presentan. A pesar de ello nos planteamos el estudio con diferentes condiciones convencionales que arrojaron algún resultado positivo.

En primer lugar, se llevó a cabo una oxidación usando SeO_2 en CH_2Cl_2 , lo que resultó en la formación del alcohol deseado **75** en un rendimiento relativamente bajo, además de la cetona conjugada **76**, producto de sobreoxidación en esa posición.

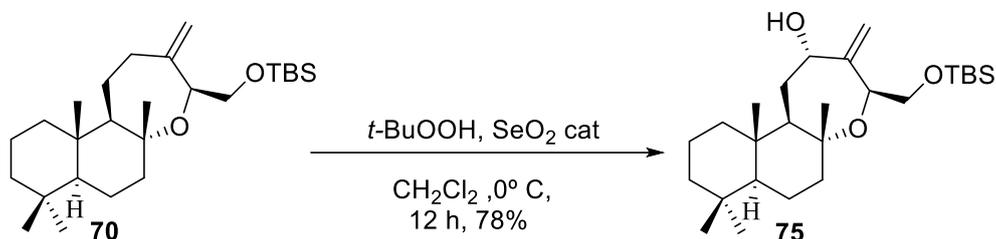


Esquema 1.25: Oxidación alílica con SeO_2 .

Dado que el rendimiento obtenido es muy bajo y que la selectividad no está muy controlada tal y como podemos deducir de la formación del compuesto **76**, nos planteamos estudiar otras condiciones de la reacción con el fin de evitar cualquier subproducto no deseado y mejorar el rendimiento de obtención del alcohol **75**.

Se optó por una estrategia en la que las condiciones de oxidación fueran menos drásticas, usando el SeO_2 en cantidades catalíticas y con la presencia de un co-oxidante capaz de regenerar el reactivo catalítico. El elegido para este fin fue el hidroperóxido de

tert-butilo, lo que nos proporcionó después de 12 horas de reacción el alcohol **75** como único producto de la reacción y con un rendimiento más elevado que el anterior (78%).



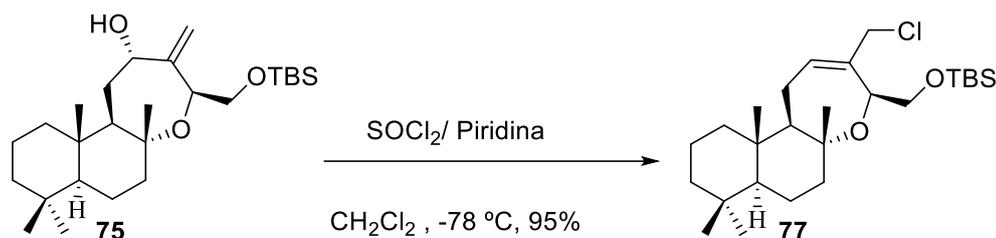
Esquema 1.26: Oxidación alílica usando *t*-BuOOH como co-oxidante.

Como podemos concluir de la observación de ambas reacciones, las condiciones en las que se usa el SeO_2 en cantidades catalíticas constituyen una mejor alternativa sintética para la oxidación alílica en este tipo de productos, proporcionando menos subproductos no deseados además de presentar un rendimiento elevado teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de procesos oxidativos.

3.1.2. Sustitución del grupo hidroxilo de **75** por un átomo de cloro.

Con el objetivo de producir un reordenamiento de la estructura del anillo que conllevara una isomerización del doble enlace se procedió a la sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de cloro, que mejora las prestaciones como buen grupo saliente pero además es capaz de conferirle una cierta estabilidad a la molécula.

Para introducir el átomo de cloro se hizo reaccionar el alcohol **75** con SOCl_2 en presencia de una base como la piridina y en condiciones estrictamente anhidras. El ensayo de la reacción a diferentes temperaturas arrojó que se producía un reordenamiento molecular que desembocaba en la isomerización del doble enlace, formándose el cloroderivado **77** con muy buen rendimiento.

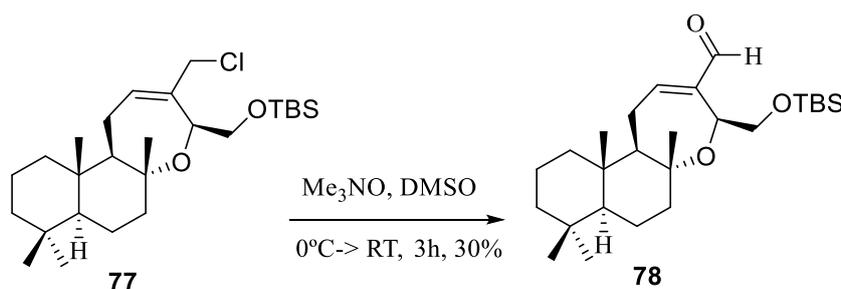


Esquema 1.27: Sustitución por cloro y reordenamiento molecular.

A la temperatura de -78°C se obtuvo un solo producto con un rendimiento casi cuantitativo y que condujo de manera sorprendente a la isomerización del doble enlace, resultado muy interesante de cara a la estrategia sintética diseñada para obtener el dieno **61**.

3.1.3 Síntesis del aldehído **78** previo a la preparación del dieno **61**.

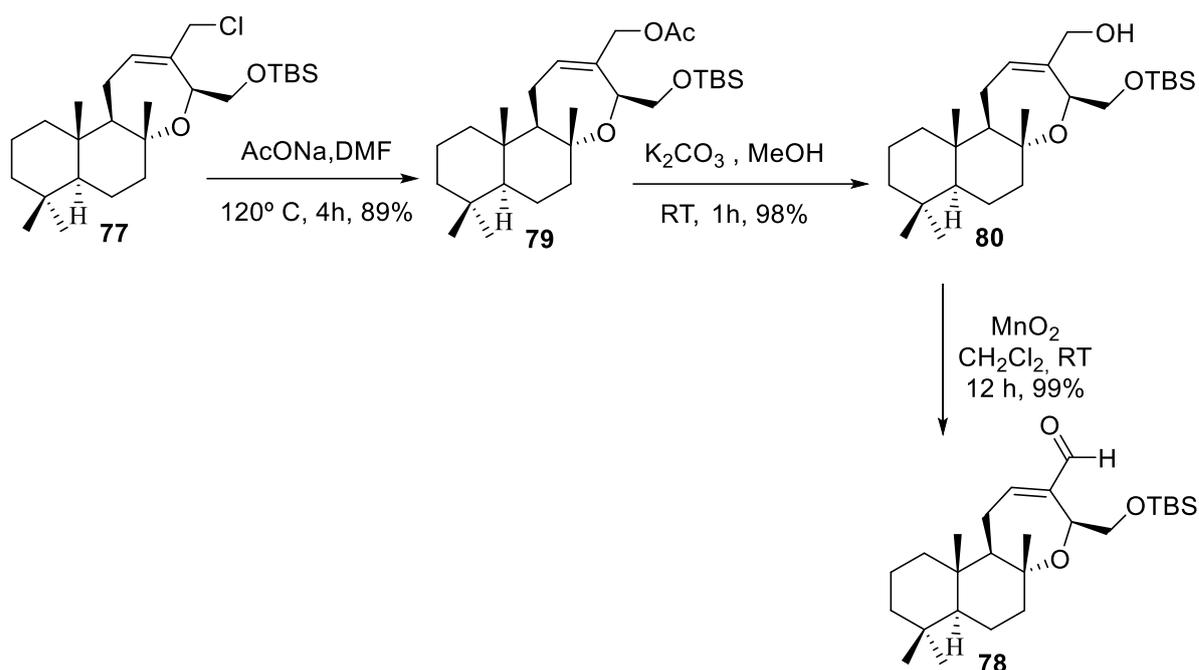
Siguiendo con el planteamiento sintético previsto, nos propusimos oxidar el cloruro alílico **77** con el objetivo de obtener el aldehído **61** que nos conduce directamente al dieno deseado. A pesar de ensayar diferentes metodologías para la oxidación directa, no se obtuvieron resultados prometedores y tan solo en las condiciones donde se trató con Me_3NO en DMSO se logró obtener el aldehído con un rendimiento inferior al 30%.



Esquema 1.28: Oxidación directa del cloroderivado para formar el aldehído **78**.

Ante la imposibilidad de conseguir fabricar el intermedio **78** en una sola etapa a partir del cloroderivado **77** se ideó una ruta alternativa que consistió en la preparación de este aldehído en 3 etapas diferentes concluyendo finalmente en la formación del producto deseado.

En la nueva estrategia ideada el primer paso es la sustitución nucleofílica del átomo de cloro por un grupo acetato. El tratamiento del cloroderivado **77** con AcONa en DMF resultó en la formación del acetato **79** con un excelente rendimiento (89%). El posterior tratamiento de este compuesto con K₂CO₃ en MeOH proporcionó el alcohol alílico **80** en un procedimiento casi cuantitativo. La posterior oxidación alílica con MnO₂ en CH₂Cl₂ nos condujo definitivamente al aldehído **78** deseado.

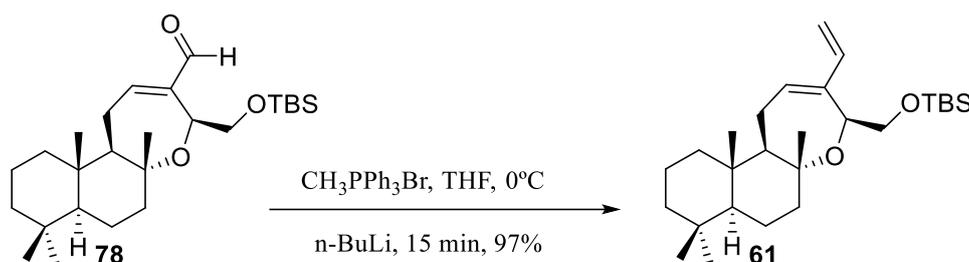


Esquema 1.29: Síntesis del aldehído **78** en tres etapas.

Como podemos apreciar, la imposibilidad de formar este aldehído en una sola reacción ha sido resuelta en 3 etapas con un rendimiento global del 86%.

3.1.4 Síntesis del dieno **61** a través de una reacción de Wittig.

El tratamiento del aldehído **78** con el iluro derivado del BrMePh₃ condujo a la formación del dieno **61** con un excelente rendimiento (97%) y en un tiempo de 15 minutos de reacción.



Esquema 1.30: Transformación del aldehído **78** en el dieno **61**.

La obtención de este dieno fue crucial para posteriormente ensayar reacciones de ciclación que nos permitiesen construir el anillo fenólico tan característicos de este tipo de productos naturales.

3.2 FORMACIÓN DEL INTERMEDIO DIÉNICO **72**

La construcción de este derivado diénico está motivada por la falta de regioselectividad que supone realizar este tipo de reacciones sobre dienos sin funcionalización. Como veremos más adelante, el ensayo de ciclación sobre el dieno **61** condujo a una mezcla de isómeros que además se encontraban en la proporción no deseada.

Nuestro grupo de investigación tiene experiencia en este tipo de reacciones y a lo largo de su trayectoria investigadora ha comprobado cómo se puede dirigir un dienófilo hacia la posición deseada con la inclusión de una serie de grupos funcionales en el dieno.

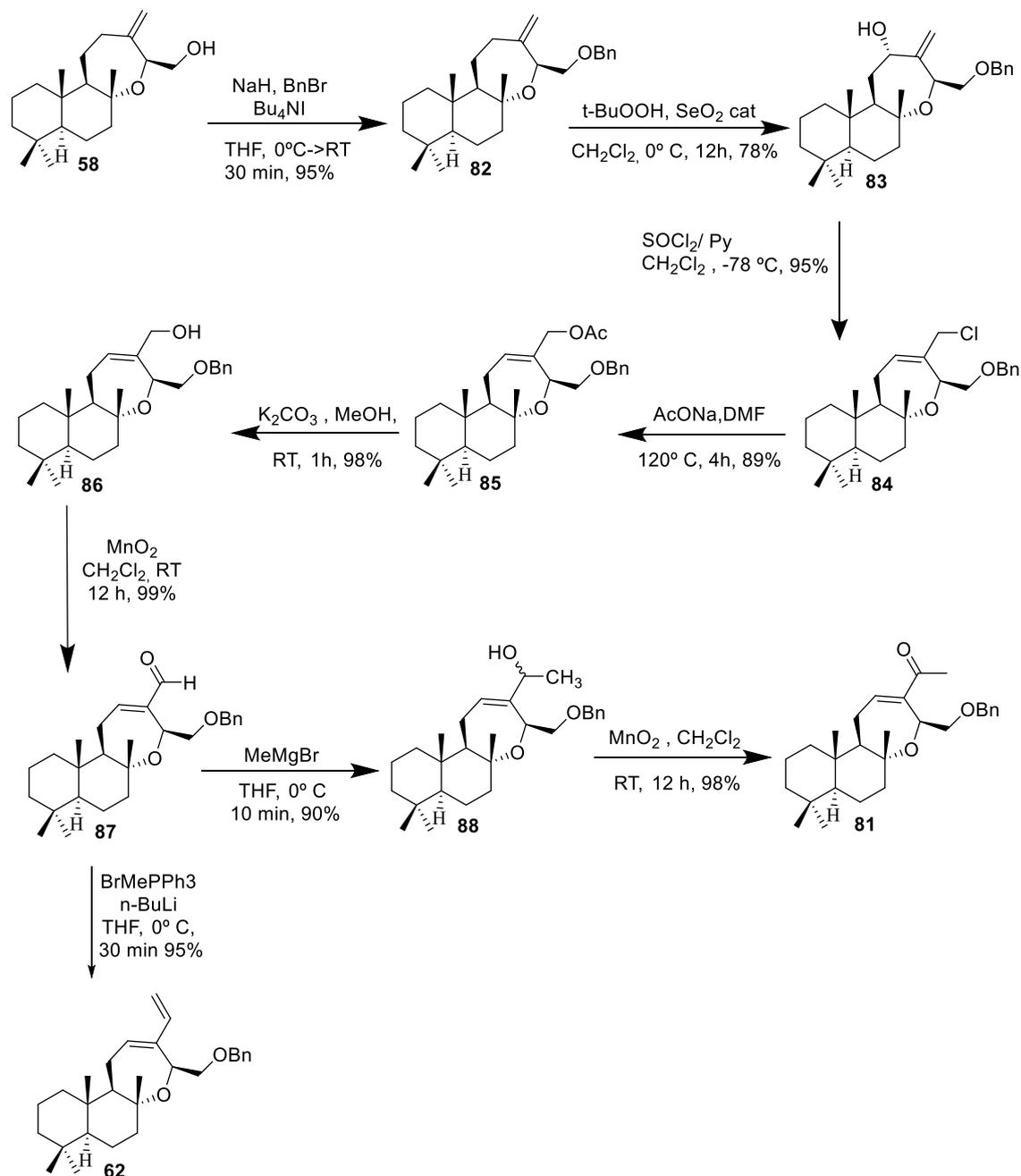
Con estas premisas en mente, nos propusimos la síntesis del dieno **72** a partir de la metilcetona **81**, pero como veremos más adelante no encontramos ninguna vía que lo convirtiera a través de un rendimiento elevado.

3.2.1 Síntesis de la metilcetona **81**

En este caso, el dieno que se intenta fabricar tiene como grupo protector de la cadena lateral el grupo bencilo en lugar del grupo protector TBS. Esto se debe a que en algún momento de la síntesis de esta metilcetona se necesitarán condiciones ácidas a las que el grupo protector sililo podría ser sensible y causar la aparición de subproductos no deseados.

La ruta sintética seguida para la fabricación de la metilcetona **81** se puede observar en el esquema 1.31. La secuencia comienza con la protección del grupo hidroxilo a través

de una reacción de sustitución con BnBr y la posterior formación del derivado bencilado **82**.



Esquema 1.31: Secuencia sintética para la formación de **81**.

Una vez se ha conseguido fabricar el intermedio bencilado **82**, hemos aplicado las condiciones experimentales descritas para la formación del dieno anterior. Esto transcurre primero a través de una oxidación alílica y la consecuente formación del alcohol **83**. Dicho alcohol evoluciona hasta el aldehído **87** a través del cloroderivado **84**.

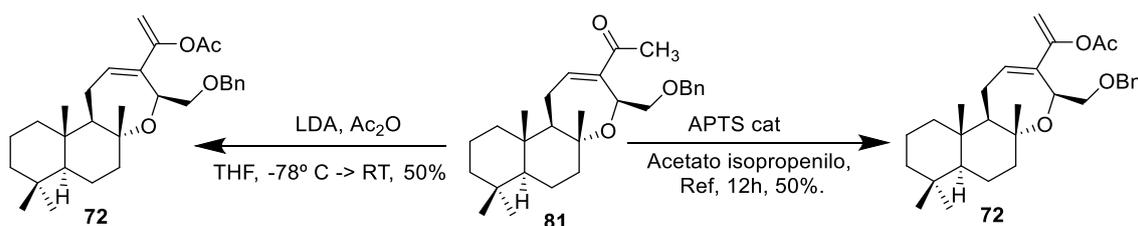
La sustitución de este átomo por un grupo acetato condujo a la formación del compuesto **85**, el cual fue hidrolizado posteriormente hacia el alcohol **86** cuya oxidación con MnO_2 desembocó en el aldehído deseado.

Tratando el aldehído **87** con el iluro derivado del BrMePPh_3 obtuvimos el dieno **62**, similar al **61**, con la única diferencia del grupo protector, en este caso el grupo bencilo en lugar del TBS.

La formación de la metilcetona **81** a partir del aldehído **87** se logra con buenos rendimientos y en solo dos pasos. El primero consiste en tratar **87** con un metilmagnesiano derivado, lo cual conlleva la formación de una mezcla de epímeros en el alcohol secundario **88**. La posterior oxidación de esta mezcla hidroxílica conduce de manera casi cuantitativa a la formación del compuesto **81**.

Como podemos apreciar en el esquema, la síntesis de la metilcetona **81** conlleva un gran número de etapas, problema que se solventará más adelante con el uso de otras metodologías más novedosas.

La formación del dieno **72** se llevó a cabo a partir de esta metilcetona, tratándola con APTS catalítico en acetato de isopropenilo a reflujo. El resultado fue la obtención de **72** pero no se consiguieron optimizar las condiciones de reacción para obtener un rendimiento cuantitativo.



Esquema 1.32: Formación del dieno **72** a partir de la metilcetona **81**.

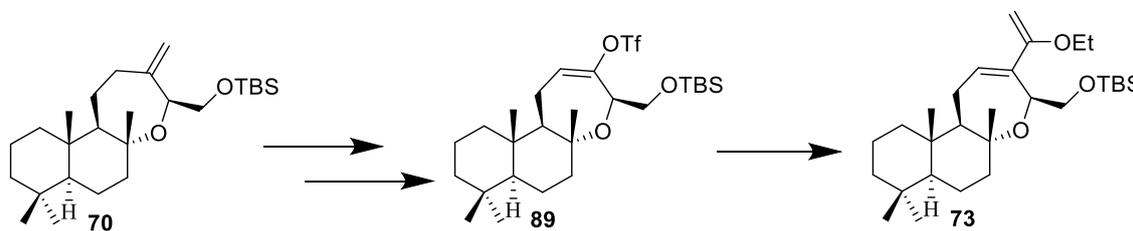
Para intentar resolver este problema de desplazamiento en la reacción, nos propusimos formar el dieno en condiciones menos severas como el uso de LDA a baja temperatura y Ac_2O destilado. El resultado fue el mismo que para la otra metodología, en la que en los mejores casos pudimos aislar el 50% del compuesto deseado, pero siempre recuperando la mitad del material de partida.

Como veremos más adelante, en estudios posteriores se demostró que este tipo de funciones sobre el anillo oxepánico no son muy estables y siempre evolucionan hacia otro intermedio que les confiera una mayor estabilidad. Otro problema añadido que solemos encontrar es que tanto material de partida como producto deseado tienen una polaridad bastante parecida, lo cual hace muy tedioso el proceso de separación de ambos productos a través de una cromatografía en columna convencional. Aun así se consiguió aislar dicho dieno y podremos ver posteriormente la reacción de Diels-Alder sobre él.

3.3 FORMACIÓN DEL DIENO **73**

Ante la falta de control regioselectivo que proporciona el primer dieno **61** y la dificultad que representa obtener el dieno **72** con buenos rendimientos, nos planteamos la síntesis de otro tipo de dienos a través de una metodología más sencilla y eficiente.

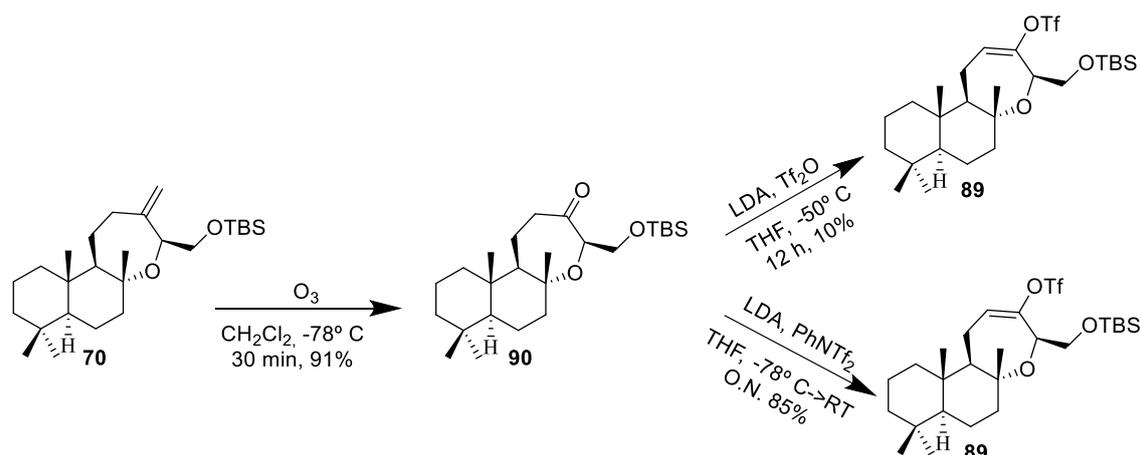
Esta síntesis tiene como intermedio clave la formación del triflato **89** a partir del compuesto **70**, sobre el que posteriormente se ensayarán las condiciones mencionadas para lograr la síntesis efectiva del dieno **73**.



Esquema 1.33: Planteamiento sintético hacia el dieno **73**.

3.3.1 Síntesis del triflato **89**

En este caso, seguimos teniendo como grupo protector el TBS ya que las reacciones que tenemos diseñadas para la fabricación del dieno **73** incluyen siempre condiciones perfectamente soportables por este grupo. La primera reacción que se llevó a cabo sobre el compuesto **70** fue una ozonólisis que derivó en la formación de la cetona **90** con buen rendimiento. El posterior tratamiento de esta cetona con dos condiciones diferentes de reacción condujo de manera satisfactoria a la síntesis del triflato **89**.



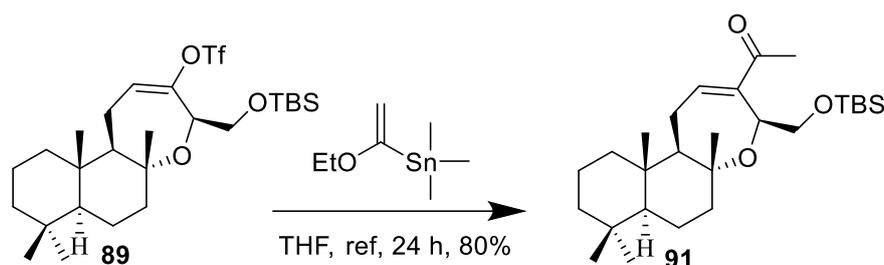
Esquema 1.34: Formación de la cetona **90** y posterior transformación al triflato **89**.

Como podemos apreciar en el esquema anterior, las condiciones convencionales que incluyen LDA y Tf_2O condujeron al triflato **89** con un rendimiento muy bajo, recuperándose el material de partida en los mejores casos y obteniendo una mezcla compleja de productos cuando se produce un aumento de la temperatura. La alternativa sintética usando LDA como base y el PhNTf_2 en lugar del anhídrido correspondiente nos condujo de manera satisfactoria a la formación del triflato **89** con un excelente rendimiento y proporcionando un solo producto de reacción.

3.3.2 Ensayos para la formación del dieno **73**

Una vez formado el compuesto **89** con un rendimiento excelente, nos propusimos a ensayar varias metodologías que consiguiesen transformar de manera directa y eficiente dicho sintón hacia el dieno deseado en una sola etapa.

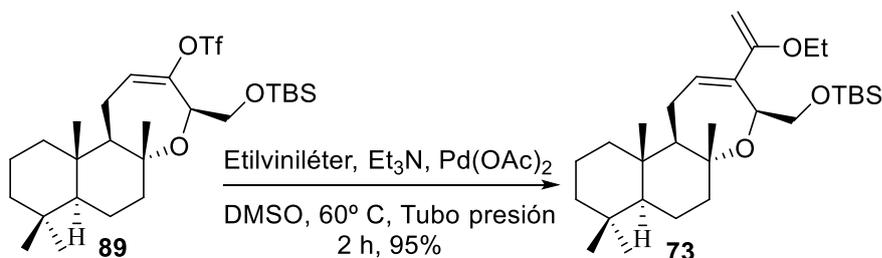
El primer ensayo consistió en el tratamiento del triflato **89** con un derivado estánnico en presencia de LiCl y con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador. La reacción en THF a reflujo y su posterior extracción condujo directamente a la formación de la metilcetona **91**, sin posibilidad de aislar el dieno deseado.



Esquema 1.35: Tratamiento del triflato **89** con el derivado estánnico.

Aunque en bibliografía esta transformación está descrita⁴⁹ a partir del dieno **73** con un tratamiento en medio ácido, la obtención de este producto en medios totalmente neutros nos hace sospechar de la inestabilidad que posee el dieno requerido cuando se encuentra conectado al anillo oxepánico. Este resultado, sin embargo, es un resultado positivo, ya que nos proporciona una metodología más eficiente para la síntesis de este tipo de metilcetonas y que aprovecharemos en un futuro para la síntesis de otros compuestos interesantes desde el punto de visto biológico.

Ante la imposibilidad de aislar el dieno **73** con las condiciones anteriores nos propusimos reproducir otras condiciones descritas previamente por Andersson et al.⁵⁰ en las que el medio fuese totalmente básico y que nos permitiesen sintetizar y caracterizar el producto deseado. Estas condiciones consistieron en el tratamiento del triflato **89** con etilviniléter en DMSO y con Et₃N en el medio además de Pd(OAc)₂ como catalizador. La reacción se lleva a cabo a presión en un tubo sellado y a la temperatura de 60° C, lo que condujo con un rendimiento cuantitativo a la formación del dieno deseado. Pasadas 2 horas de reacción se puede observar en el tubo de reacción la deposición de Pd (0) en forma de espejo, muestra indicativa de que la reacción ha terminado.



Esquema 1.36: Síntesis del dieno **73**.

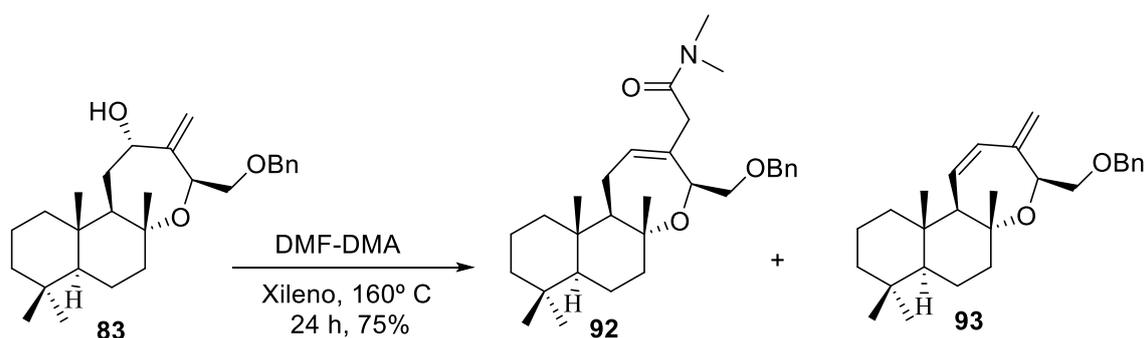
La extremada sensibilidad del producto obtenido a cualquier medio ácido nos imposibilitó la purificación para su correcta caracterización. El procedimiento seguido consistió en extraer solo con agua y Et₂O y eliminar el exceso de Et₃N con una fuerte corriente de Ar. La caracterización por RMN se llevó a cabo sobre el crudo de reacción obteniéndose un espectro que denota la pureza con la que se ha logrado obtener el dieno.

3.4 FORMACIÓN DEL DIENO 74

Hasta ahora, todos los intentos de formación de dienos sobre el anillo oxepánico han presentado algún tipo de problemas, normalmente relacionados con la estabilidad relativa frente a otros productos secundarios hacia los que suelen evolucionar.

Para paliar estos problemas de inestabilidad y como veremos más adelante, con el objetivo de solventar los problemas surgidos de la regioselectividad de las reacciones de ciclación, nos propusimos formar un último dieno a través de una reacción de reordenamiento sigmatrópico, formando un dieno que fuese más estable de cara a reacciones futuras.

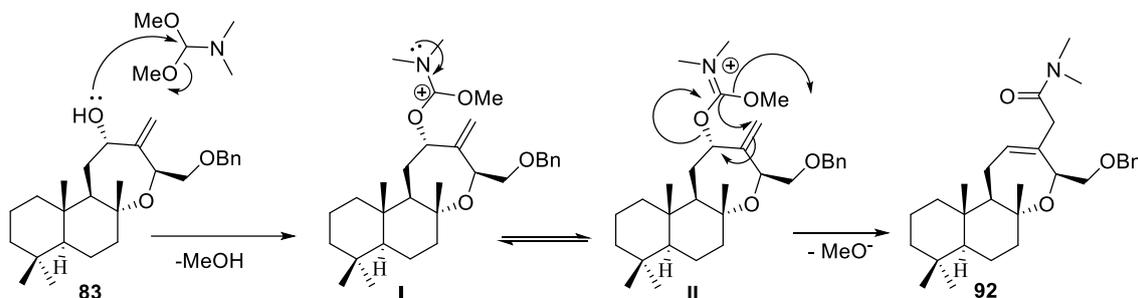
En este caso, el intermedio de reacción clave será la amida **92**, que se forma con buenos rendimientos a partir del alcohol derivado **83**, el cual bajo una serie de condiciones sufre un reordenamiento sigmatrópico idóneo para nuestra ruta sintética.



Esquema 1.37: Reordenamiento sigmatrópico a partir del alcohol **83**.

Como se puede observar, hemos conseguido la isomerización del doble enlace además del alargamiento de la cadena lateral, lo que nos proporciona una muy buena

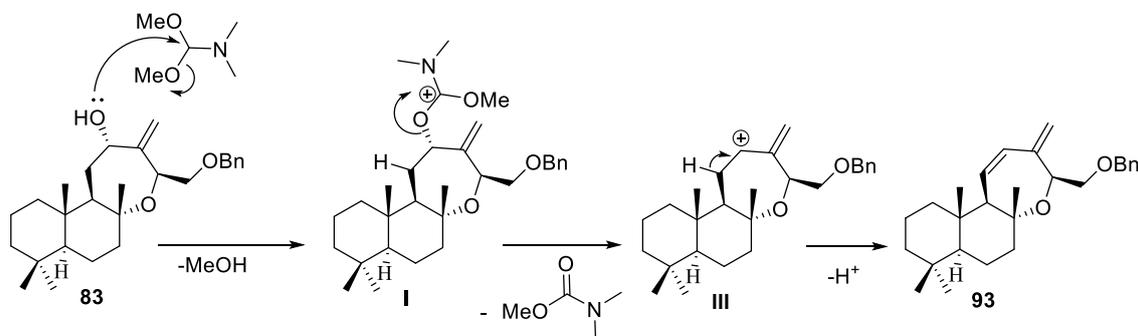
metodología para la síntesis de este tipo de dienos que estamos estudiando. También se observa, aunque en un porcentaje mucho menor, la formación del producto de eliminación **93**, teóricamente esperado por las mismas condiciones de reacción en las que se ha llevado a cabo. A través del mecanismo propuesto, podemos ver como se sustenta tanto la eliminación que conduce al dieno **93** como del reordenamiento que se produce.



Esquema 1.38: mecanismo propuesto para el reordenamiento sigmatrópico.

En este caso, el mecanismo propuesto consiste en la formación del intermedio **I** a través del ataque nucleófilo del oxígeno hidroxílico. Este intermedio posee una carga positiva que será estabilizada por la asistencia del par de electrones presentes en el átomo de nitrógeno. Esta asistencia es de vital importancia para que el intermedio **II** formado tenga una relativa estabilidad que le permita evolucionar hasta la amida deseada. El posterior reordenamiento sigmatrópico condujo hacia la formación de la amida **92** con muy buen rendimiento.

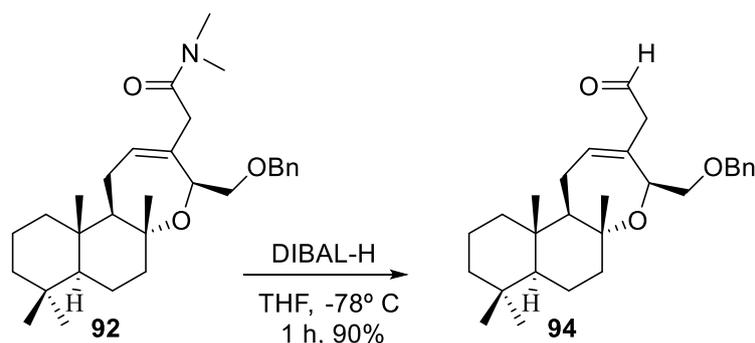
La reacción de eliminación también se puede explicar a través de la formación del intermedio **I**:



Esquema 1.39: mecanismo propuesto para la eliminación y formación del dieno **93**.

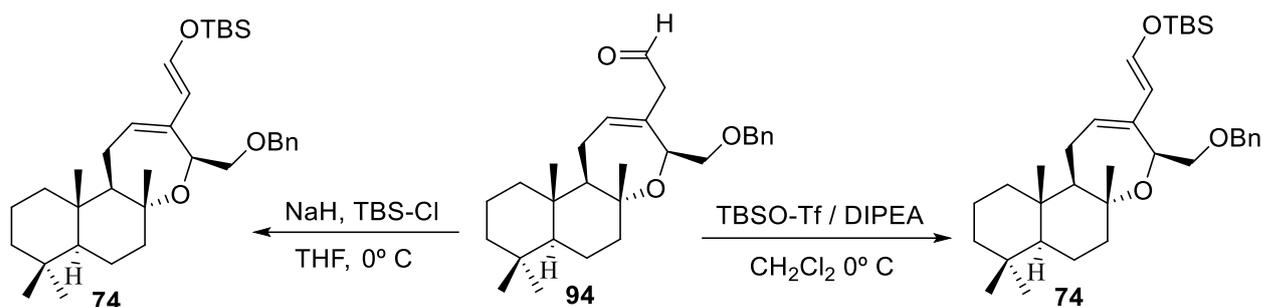
En lugar de producirse una asistencia electrónica del par de electrones contenidos en el átomo de N, el intermedio **I** también puede evolucionar hacia la eliminación del grupo amida que se ha introducido previamente. Esta evolución conduce de manera inequívoca al intermedio de reacción **III**, que por desprotonación del carbono en α puede formar fácilmente el dieno no deseado **93**.

Una vez sintetizada la amida, intermedio clave de esta secuencia sintética, focalizamos el estudio en la formación del aldehído **94**, producto sobre el cual se ensayarán posteriormente algunas metodologías para la formación del dieno **74**. La síntesis de este aldehído se logró fácilmente y con un rendimiento bastante elevado tratando la amida **92** con DIBAL-H en THF a -78°C y sin subproductos derivados del ataque de hidruro al grupo carbonilo de este aldehído.



Esquema 1.40: Formación del aldehído **92**.

En un futuro, se ensayarán dos metodologías que permitan sintetizar el dieno **74** a partir del aldehído **94**, que previamente ya se han ensayado por nuestro grupo de investigación en sustratos bastante similares al que nos ocupa a nosotros. Ambas están recogidas en el esquema 1.41.



Esquema 1.41: Ensayos futuros sobre el aldehído **94** para la formación del dieno **74**.

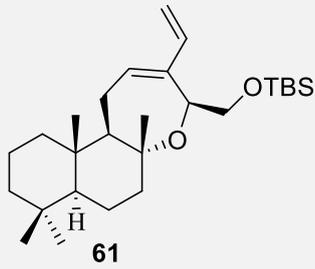
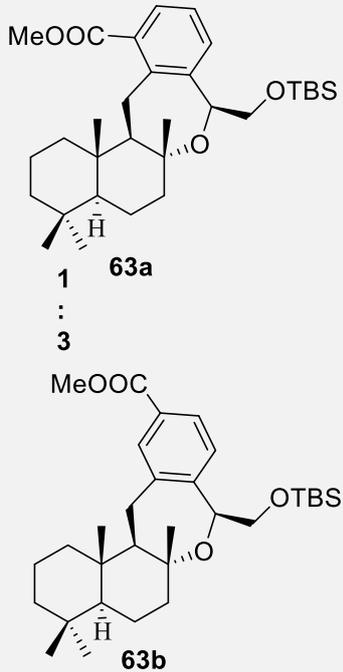
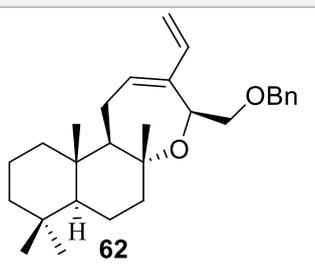
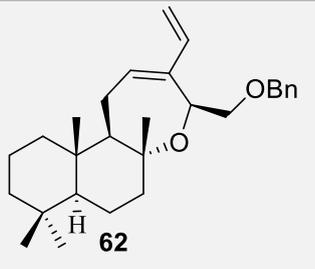
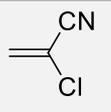
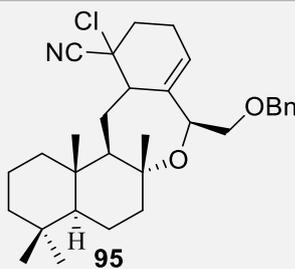
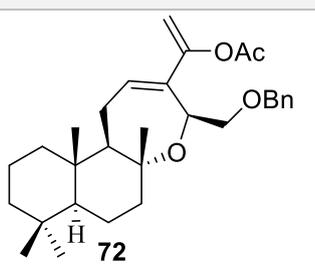
En conclusión, se han desarrollado 4 alternativas sintéticas para la formación de los dienos **61**, **72**, **73** y **74** que nos van a permitir a continuación ensayar diferentes condiciones de ciclación sobre cada uno de ellos. Con la variabilidad de sustratos a ensayar conseguiremos resolver los problemas de regioselectividad que suelen surgir en este tipo de ensayos químicos además de poder ensayar condiciones totalmente diferentes sobre cada uno debido a la inestabilidad manifiesta que presentan algunos de ellos.

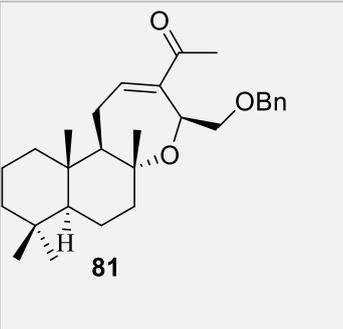
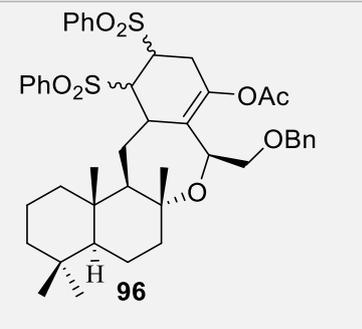
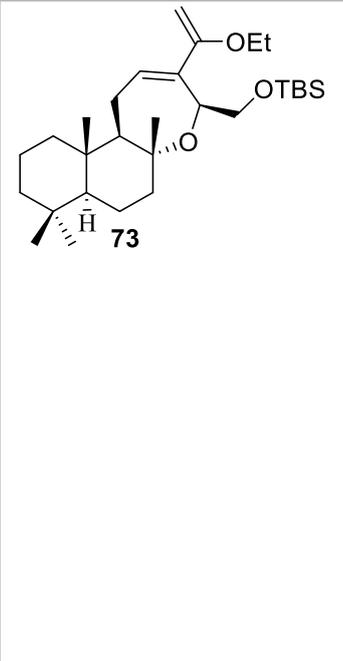
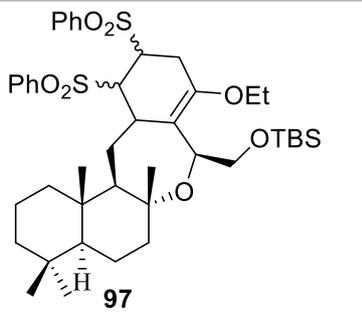
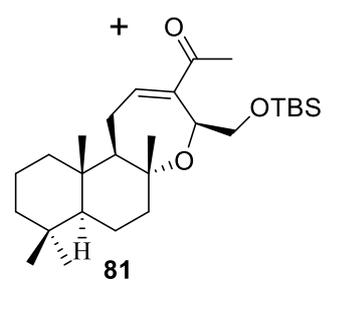
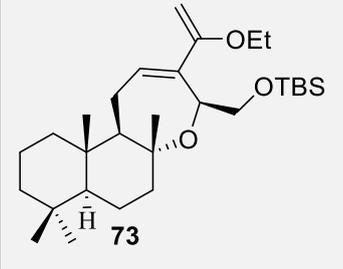
4. REACCIONES DE CICLACIÓN: ENSAYOS DE DIELS-ALDER

Cumplido el objetivo de fabricar una serie variada de compuestos diénicos, el siguiente que nos marcamos fue el ensayo de reacciones de cicloadición que nos permitiesen construir la parte aromática de los meroterpenos objetos de estudio. Para ello, se hizo necesario hacer una buena elección de dienófilos con los que llevar a cabo estas reacciones por dos motivos principales: la regioselectividad que puede aparecer en cada una de las reacciones y la funcionalización que hace cada uno de ellos en ese fragmento.

Con este objetivo en mente, se llevaron a cabo diferentes ensayos que arrojaron resultados muy variados e inesperados y que se recogen en la tabla 1.3.

Tabla 1.3: Ensayos de reacción de Diels-Alder sobre los dienos preparados

ENSAYO	DIENO	CONDICIONES	PRODUCTO DE CICLACIÓN
1	 <p>61</p>	<p>1) \equiv-COOMe Tolueno, reflujo, 10h</p> <p>2) DDQ, dioxano, reflujo 2h</p>	 <p>63a</p> <p>1 : 3</p> <p>63b</p>
2	 <p>62</p>	<p>\equiv-COOMe (C₂H₅)₂AlCl CH₂Cl₂ RT</p>	MEZCLA COMPLEJA
3	 <p>62</p>	 <p>Tolueno, ref O.N, 70%</p>	 <p>95</p>
4	 <p>72</p>	<p>1) \equiv-COOMe Tolueno, reflujo, 10h</p>	MEZCLA COMPLEJA

<p>5</p>	 <p>81</p>	<p>PhO₂S-CH=CH-SO₂Ph</p> <p>APTS cat acetato isopropenilo 160° C, tubo presión, 5 h, 89%</p>	 <p>96</p>
<p>6</p>	 <p>73</p>	<p>PhO₂S-CH=CH-SO₂Ph</p> <p>Tolueno 150° C, tubo presión, 4 h, 60%</p>	 <p>97</p>  <p>81</p>
<p>7</p>	 <p>73</p>	<p>≡-Ts</p> <p>Tolueno, tubo presión 160° C, 6h</p>	<p>MEZCLA COMPLEJA</p>

En el primer ensayo pusimos a reaccionar el dieno **61** con propiolato de metilo en tolueno y a reflujo. El resultado nos condujo a una mezcla de aductos que rápidamente fue tratada con DDQ con objeto de aromatizar su estructura. El resultado final que se obtiene es un buen resultado en cuanto a rendimiento de la reacción se refiere, pero nos supone un problema desde el punto de vista regioselectivo. Como podemos apreciar, se obtiene una mezcla de isómeros muy difícil de separar y además con una proporción 3:1 hacia el producto menos favorable para nuestro planteamiento sintético. El isómero **63a** es el más interesante desde nuestro punto de vista, ya que una *p*-oxidación nos conduce directamente hacia el esqueleto que buscamos en la parte aromática. No obstante, este

resultado se aprovechará en futuras síntesis de otro tipo de productos con funcionalización en ese carbono.

Con objeto de intentar dirigir la reacción hacia la posición deseada, planteamos el ensayo 2, el cual fue llevado a cabo en las mismas condiciones que el anterior, pero con dos diferencias sustanciales. Por un lado, el uso de un ácido de Lewis como es el cloruro de dietilaluminio podría dirigir la reacción hacia la posición deseada. Por otra parte, derivado del uso de este reactivo, el grupo protector utilizado no fue el TBS por posible susceptibilidad química, sino que se usó el derivado bencilado. El resultado de este experimento fue una mezcla compleja de manchas, de las que no pudimos sacar ninguna conclusión más que quizás este tipo de reactivos producen la apertura del anillo oxepánico y su posterior degradación.

Intentado resolver los problemas de regioselectividad, se llevó a cabo sobre el mismo sustrato que en el ensayo anterior una reacción con un dienófilo diferente. Para este ensayo se usó el 2-cloroacrilonitrilo en lugar del propiolato de metilo. El planteamiento inicial fue que debido al impedimento que presenta el reactivo por la parte donde tiene los dos grupos funcionales iba a forzar la entrada en el ciclo de reacción en la posición que a nosotros nos interesa funcionalizar. El resultado fue una mezcla de isómeros (**95**), debido a la existencia de ambos grupos por ambas caras, pero con una regioselectividad adecuada. Posteriormente se puede transformar esa parte del esqueleto hacia la parte fenólica de los productos de interés.

El ensayo número 4 tenía como único objetivo producir una reacción completamente regioselectiva. Nuestro grupo de investigación ha comprobado a lo largo de su trayectoria investigadora que este tipo de dienos activados favorece la reacción de ciclación hacia el regioisómero más adecuado para nuestra síntesis. Después de tratarlo en las mismas condiciones que el primer ensayo, el resultado fue una mezcla compleja de productos. Esto nos da una idea de la estabilidad relativa de este tipo de sustratos cuando se encuentran sobre el anillo oxepánico.

Sumado al problema en el ensayo 4 hay que destacar que la síntesis del dieno sobre el que se ensaya ya hemos visto que resulta bastante complicada en cualquiera de las condiciones que se han intentado. Para ello se planteó el ensayo número 5, que consistía en formar *in situ* el dieno deseado para que rápidamente se produzca la reacción de ciclación y el equilibrio se desplace hacia esta formación, logrando por tanto una

conversión completa del material de partida. En estas condiciones a presión, con el dienófilo presente en el medio y con presencia de APTS catalítico, la metilcetona **81** evolucionó con un rendimiento bastante elevado hacia el compuesto disulfónico **96**. Este resultado es bastante prometedor, ya que la posterior eliminación de las sulfonas y aromatización del sistema, nos conduce a un derivado que permite la *p*-oxidación del fragmento aromático, acercándonos así al esqueleto de los productos naturales objetos de la síntesis.

Por último, los ensayos 6 y 7 nos dan una muestra indicativa de la inestabilidad de este dieno. Ya hemos comentado anteriormente la imposibilidad de purificar el producto o tratarlo en condiciones ligeramente ácidas debido a la evolución favorable que desarrolla hacia la metilcetona **81**. En el primero de ellos podemos observar que se forma el compuesto disulfonado parecido al del ensayo 5, que además también incluye una función oxigenada en el carbono adecuado para futuras síntesis. A pesar de este resultado positivo cabe destacar el bajo rendimiento que presenta la reacción, debido en parte a que el dieno evoluciona en un porcentaje bastante elevado hacia la metilcetona **81**. En el ensayo último, al tratar el dieno **73** con un dienófilo parecido a la *trans*-vinildisulfona como puede ser tosilacetileno obtuvimos una mezcla compleja de productos, lo que nos afianzó más la teoría acerca de la inestabilidad de este tipo de sustratos.

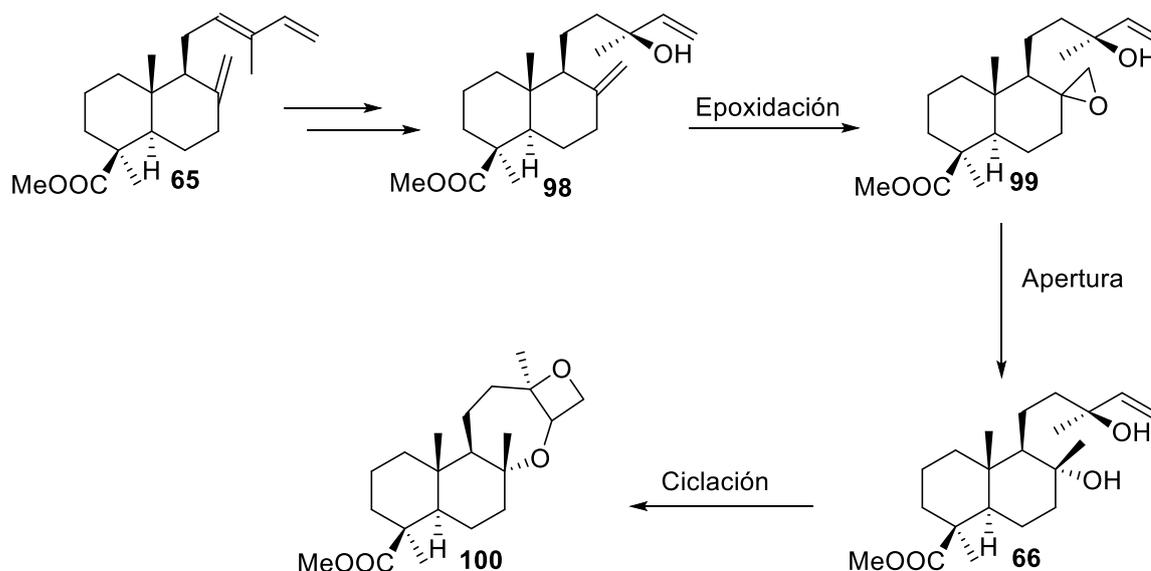
En conclusión, hemos obtenido algunos productos que nos servirán para futuras síntesis de este tipo de productos naturales, consiguiendo en todos los casos satisfactorios solventar los problemas regioselectivos que planteábamos desde primera hora. La estrategia a través de la vinilsulfona se postula como la más idónea de cara a funcionalizar la parte aromática de estas moléculas ya que nos proporciona buenos rendimientos de reacción además de poder llevar a cabo la reacción sobre la metilcetona derivada que consideremos, resolviendo así los problemas de estabilidad. La estrategia a través del 2-cloroacrilonitrilo también se constituye como una buena alternativa para llevar a cabo sobre dienos sin funcionalizar, dado que sí que tienen una estabilidad elevada dentro del anillo oxepánico.

5. USO DEL SISTEMA OXEPANO-OXETANO COMO PROTECTOR: APROXIMACIÓN SINTÉTICA HACIA EL ÁCIDO JÁSPICO Y DERIVADOS

Tal y como establecimos previamente, uno de los objetivos planteados en esta tesis es la utilización del sistema oxepano-oxetano como parte protectora de la molécula en casos donde hay que funcionalizar posiciones complicadas como las del caso que nos ocupa. Dada la facilidad de formación de este sistema a partir de 1-5 dioles olefínicos como (-)-sclareol, el primer objetivo que nos planteamos fue el acercamiento estructural desde los compuestos derivados del ácido comúnic hacia esqueletos similares a los del esclareol. Una vez conseguido esto, la ciclación debería estar favorecida y la estabilidad química que tiene el sistema formado será aprovechada para funcionalizar posiciones en el anillo A de la molécula consiguiendo la prenilación del grupo éster característica de (-)-ácido jáspico y sus derivados.

5.1 ACERCAMIENTO ESTRUCTURAL DEL ÉSTER COMÚNICO HACIA ESQUELETO ESCLAREOL

El primer objeto de estudio que nos atañe en esta parte, será transformar el esqueleto del éster comúnic en uno similar al del esclareol. Para ello, es necesario primeramente transformar la cadena lateral presente en estos derivados hacia una que contenga un alcohol terciario vinílico. Nuestro grupo de investigación, previamente ya ha desarrollado la metodología para lograrlo, por lo que nuestro objetivo principal fue la inclusión de un alcohol terciario en la posición 8 del sistema decalínico.

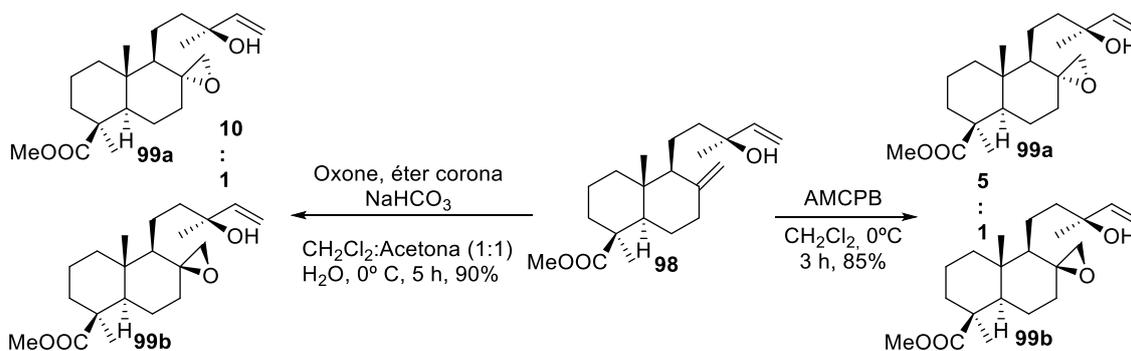


Esquema 1.41: Esquema sintético para la ciclación de derivados del ácido comúnico.

Como podemos apreciar en el esquema anterior, una vez tenemos el derivado **98** formado, la única estrategia a seguir debe ser la introducción de un alcohol terciario en la posición 8. Para lograrlo hicimos una secuencia de dos reacciones que incluían primeramente una epoxidación y posteriormente una apertura selectiva de ese epóxido.

5.1.1 Reacción de epoxidación sobre **98**

Lo primero que debemos remarcar a la hora de abordar este estudio es la estereoquímica relativa que debe tener el epóxido para que su posterior apertura conduzca preferiblemente a la formación de un solo alcohol terciario. A pesar de que en el futuro para lograr la síntesis del (-)-ácido jáspico habrá que eliminar ese alcohol terciario, no es buena idea trabajar con una mezcla de diastereoisómeros durante el resto de la síntesis.



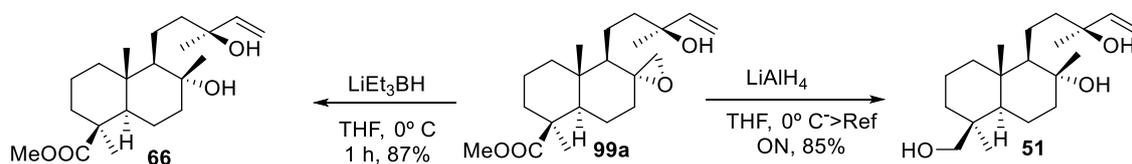
Esquema 1.42: Ensayos para la formación de epóxidos sobre **98**.

Nuestra primera idea fue epoxidar mediante condiciones convencionales, pensando que el impedimento estérico que representa la cara de arriba iba a dirigir el ataque del AMCPB por la de abajo. El tratamiento del sintón **98** con este reactivo en CH_2Cl_2 condujo con un excelente rendimiento hacia la formación de una mezcla de isómeros **99a** y **99b** en proporción 5:1.

A pesar de que el resultado anterior se puede considerar bastante satisfactorio, nos propusimos mejorar la selectividad de la reacción. Para ello pensamos en usar unas condiciones menos agresivas y consideramos que bajando la reactividad del proceso podíamos inducir la formación de un solo isómero. Cuando se trató el compuesto **98** con el peroximonosulfato Oxone® en una mezcla de disolventes (CH_2Cl_2 , H_2O y acetona) a 0°C el resultado fue una mezcla de isómeros en proporción 10:1 y con un rendimiento del 90%. Este resultado mejora los cosechados al usar solo AMCPB para epoxidar el doble enlace. Hay que destacar que una mezcla 10:1 nos permite separar los isómeros cuando trabajamos con una cantidad de producto considerable, por lo que para continuar usaremos el compuesto **99a** que se obtuvo en mayor proporción.

5.1.2 Apertura del epóxido **99a** y formación del alcohol terciario.

Resuelto el problema de formación de epóxidos nuestro siguiente objetivo fue la apertura del mismo para formar el alcohol terciario en el C8 de la decalina. Se hicieron dos tratamientos diferentes que condujeron en ambos casos a la apertura del epóxido con resultados satisfactorios.



Esquema 1.43: Ensayos de apertura del epóxido **99a**.

Cuando se trata el epóxido con LiAlH_4 en THF anhidro y a reflujo, se obtiene la formación del alcohol terciario deseado con un rendimiento bastante elevado. Esta apertura de epóxido en estas condiciones conlleva irremediablemente a la reducción del

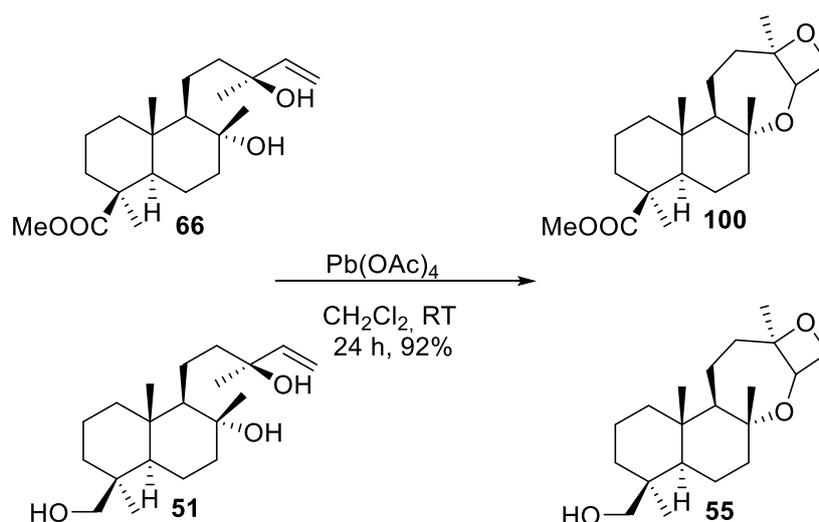
grupo éster que se encontraba en posición geminal. El resultado puede aprovecharse para explorar otras vías posteriores con las que conseguir la prenilación de la cadena.

El tratamiento de **99a** con superhidruro en THF a 0° C evolucionó de manera favorable hacia la formación del alcohol terciario deseado además de conservar el grupo éster en la posición geminal, función que aprovecharemos después de ciclar para lograr la funcionalización de la cadena que nos proponemos.

Como podemos concluir, hemos desarrollado una ruta metodológica que transforma los esqueletos derivados del ácido comúnic en esqueletos derivados del esclareol. Estos resultados preliminares son cruciales de cara a la síntesis del (-)-ácido jáspico y sus derivados, así como para avanzar en el estudio del uso del sistema oxepano-oxetano como función protectora de una parte de la molécula.

5.2 CICLACIÓN CON LTA Y OBTENCIÓN DE LOS DIÉTERES **100** Y **55**

Cumplido el objetivo de transformación de esqueletos, el siguiente paso crucial en nuestro estudio consistió en la ciclación de los dioles **66** y **51** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ que conduzca favorablemente hacia la formación los sistemas tetracíclicos que nos propusimos.



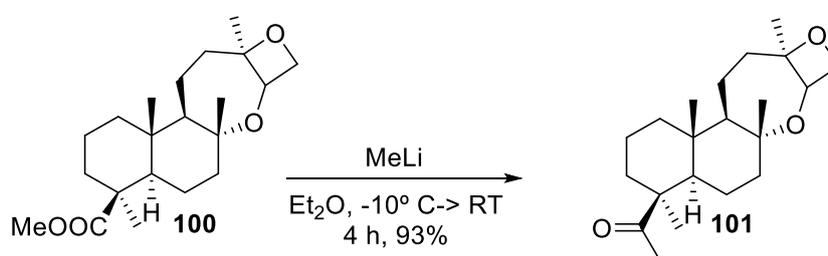
Esquema 1.44: Ciclación de **51** y **66**.

Como era de esperar, el tratamiento de los dioles con este reactivo nos llevó hacia los diéteres tetracíclico **100** y **55** con el que comenzaremos los estudios posteriores de alargamiento y funcionalización de la cadena en C-19.

5.3 PRENILACIÓN DE LA CADENA SOBRE C-19

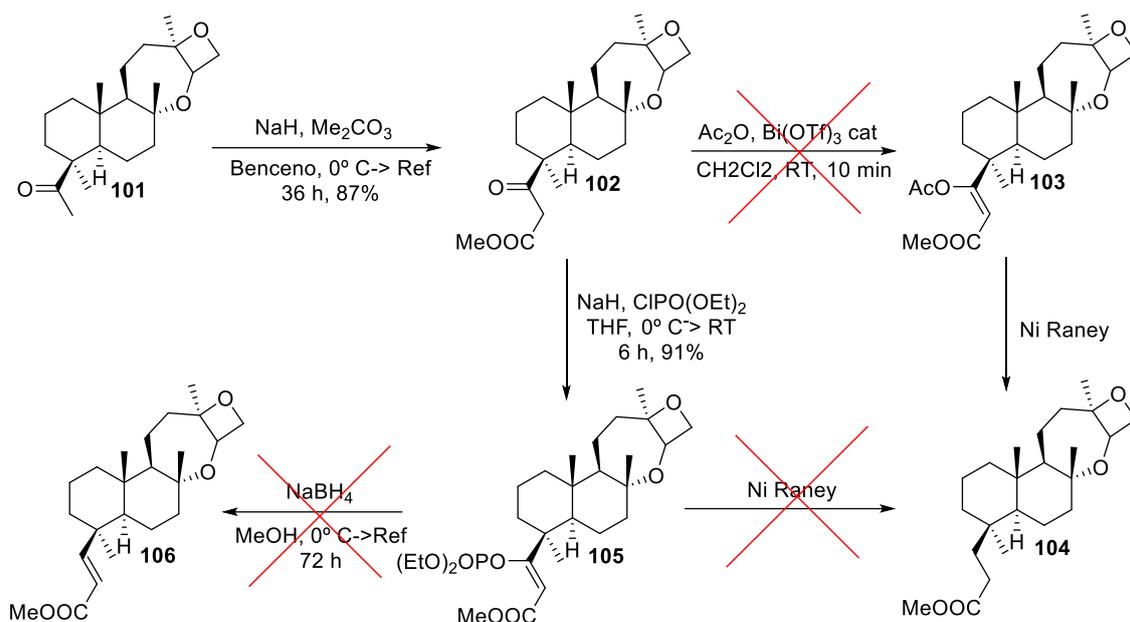
El segundo objeto de estudio de esta parte de la tesis se centra en la transformación del grupo éster en una cadena isoprénica que nos conduzca a la funcionalización del anillo A que poseen los productos como el (-)-ácido jásptico y sus derivados. Hay que remarcar la dificultad que conlleva transformar esta posición concreta, debido a la situación geminal del éster y el impedimento que le causa el grupo metilo situado en el mismo carbono. Por ello, lo primero y más relevante que se plantea es el alargamiento de la cadena con el fin de eliminar esas cuestiones estereoquímicas.

El primer planteamiento sintético parte de un resultado obtenido previamente con ésteres que poseen un impedimento parecido. Tratando el éster **100** con MeLi en Et₂O se consiguió la síntesis de la metilcetona **101** de manera satisfactoria y con excelente rendimiento (93%) como único producto de la reacción.



Esquema 1.45: Formación de metilcetona **101** a partir del diéter **100**.

La formación de este derivado en una sola etapa y con un excelente rendimiento nos hizo plantearnos el alargamiento de la cadena vía previa enolización del grupo metilcetona. De esta manera, la primera estrategia sintética planteada viene recogida en el esquema 1.46:



Esquema 1.46: primer planteamiento sintético para alargar la cadena en C-19.

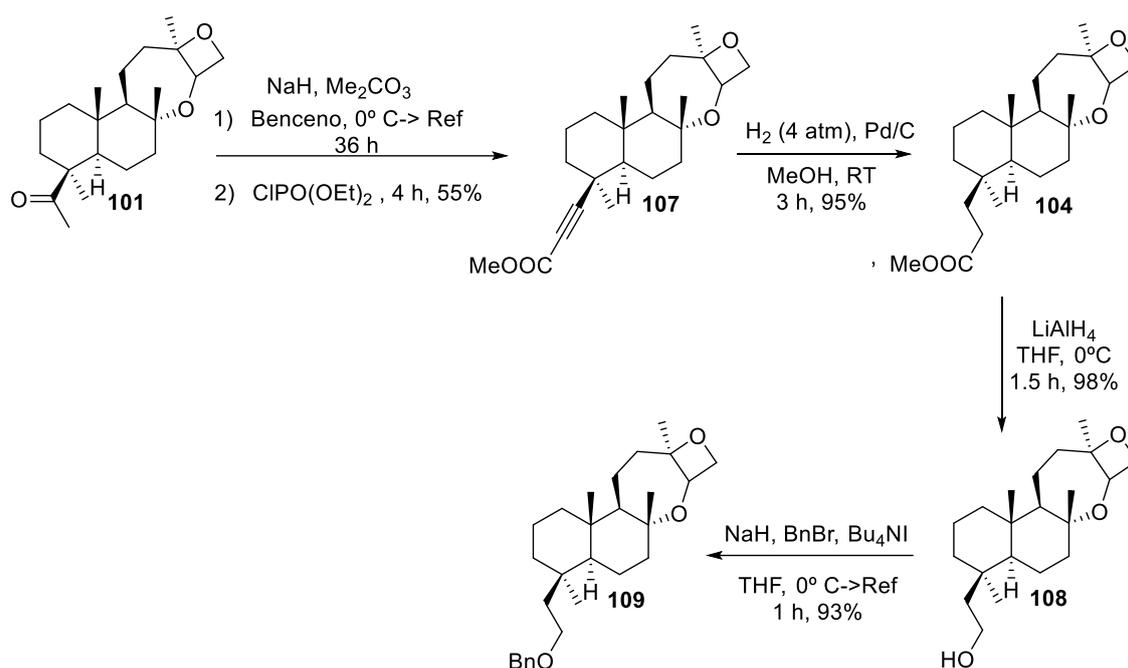
En primer lugar, se planteó la formación del β -cetoéster **102**. El tratamiento de la metilcetona **101** con NaH previamente y añadiendo carbonato de dimetilo después nos llevó a la formación del β -cetoéster con un rendimiento elevado y formándose un solo producto de reacción. Con esta reacción conseguimos alargar la cadena en cuanto a número de átomos e intentamos separar las posiciones sobre las que trabajar de la posición geminal que tantos problemas de impedimento presenta.

El tratamiento del β -cetoéster **102** con Ac_2O y con un complejo de Bismuto como catalizador tenía como objetivo la formación del compuesto olefínico **103**, el cual pensamos que podría dar lugar a la eliminación del grupo acetato y reducción del doble enlace usando condiciones reductoras como el Ni-Ra para fabricar **104**. El problema que encontramos fue que el tratamiento primero condujo a una mezcla compleja de productos, entre los que se podían intuir productos de la apertura del sistema protector oxepano-oxetano. Esta apertura inesperada nos llevó al planteamiento de otra ruta sintética que incluyera otras reacciones que dejaran dicho sistema inalterado.

Cuando se pone a reaccionar el β -cetoéster con $\text{CIPO}(\text{OEt})_3$ y NaH a temperatura ambiente en THF, el resultado es la formación del fosfato **105** con un rendimiento satisfactorio. El tratamiento posterior de este compuesto con Ni-Ra tenía como objetivo la eliminación total del fosfato y la consecuente reducción olefínica, dando lugar así al

producto deseado **105**. Cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de Ni-Ra y de una atmosfera de H₂, el producto de partida quedó totalmente inalterado, lo cual nos hizo pensar en resolver el problema eliminando solamente el grupo fosfato por tratamiento con NaBH₄ en MeOH a reflujo. El resultado fue la degradación del fosfato **105** y la aparición de una cantidad elevada de productos de las que no se aisló en ningún caso el producto **106**.

Al no conseguir resultados prometedores con las estrategias sintéticas que se han planteado hasta el momento, nos planteamos la síntesis directa del fosfato **105** a partir de la metilcetona **101**. En primer lugar, se lleva a cabo la reacción de formación del β-cetoéster en las mismas condiciones que se llevaron a cabo, pero cuando la TLC nos advierte de que la reacción ha terminado, en lugar de procesar la reacción y poner la siguiente para la formación del derivado fosfatado, se añade directamente el clorofosfato sobre el medio. Tras 1 hora de reacción a reflujo de benceno, se puede apreciar en capa fina la aparición del compuesto **105** que tras 3 horas más de condiciones a reflujo conduce directamente al intermedio **107** con un rendimiento global del 55%, lo que nos convierte la metilcetona **101** en tan solo una reacción en un producto cuyo triple enlace sí que podrá ser reducido en condiciones convencionales. La formación de este sustrato la podemos explicar teniendo en cuenta que, en este caso, la preparación del fosfato derivado no se ha llevado a cabo en reflujo de THF, sino que ha sido en el mismo reflujo de benceno usado para la primera reacción. Estas condiciones mucho más severas que las anteriores hacen que se produzca la eliminación del grupo fosfato y la consecuente formación del triple enlace.



Esquema 1.47: Obtención de la cadena alifática y protección del grupo hidroxilo.

Una vez obtenido el compuesto **107**, la reducción del triple enlace se llevó a cabo en un hidrogenador, tratando el compuesto acetilénico con 4 atm de presión de H_2 y con Pd/C como soporte para la reacción. Esto desembocó en la formación del éster alifático **104** que pretendíamos desde un primer momento con un excelente rendimiento.

El tratamiento del producto **104** en condiciones reductoras debería conducir hacia la formación del alcohol **108**. Cuando se llevó a cabo la reacción con LiAlH_4 se obtuvo una transformación casi completa hacia el alcohol deseado **108**. La subsecuente protección del grupo alcohólico se llevó a cabo con NaH y BnBr acompañados de Bu_4NI para facilitar el ataque nucleofílico y obtener un buen rendimiento de reacción. El resultado fue la obtención del compuesto protegido **109** con un rendimiento del 93%.

Podemos concluir que la cadena lateral en el anillo A se puede lograr con buenos resultados a partir de la metodología diseñada por nosotros. La complejidad del sistema geminal de este tipo de sustratos ha sido resuelta con un excelente procedimiento. En el futuro, y de cara a la síntesis de los productos naturales ya descritos, se empleará la metodología anteriormente expuesta para construir la parte aromática sobre el anillo oxepánico, posteriormente se producirá la apertura del anillo oxepánico tal y como vimos en los antecedentes. Por último, habrá que transformar dicha cadena en el derivado

isoprenico característico de estos productos, que se consigue fácilmente desprotegiendo el grupo bencilo, oxidando para formar el aldehído correspondiente y finalmente aplicando una reacción de Wittig con el iluro derivado del $\text{Br}^i\text{PrPPH}_3$.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

1. MATERIAL Y MÉTODOS

a. INSTRUMENTACIÓN

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Todos los espectros que se detallan en la presente tesis han sido medidos en aparatos de diferentes frecuencias (400 MHz, 500 MHz o 600 MHz) y de dos desarrolladores distintos: VARIANT y BRUKER. Los disolventes usados dependen de la solubilidad de los compuestos en cada uno de ellos. Los usados en este trabajo han sido CDCl_3 (99% grado de deuteración), CDCl_3 tratado previamente con K_2CO_3 con el objetivo de eliminar las trazas de ácido en caso de que el sustrato sea sensible a dicho medio, acetona deuterada (CD_3OCD_3) para productos con una mayor polaridad y $\text{DMSO-}d$.

Para el caso de ^1H -RMN, los desplazamientos químicos (δ) vienen dados en partes por millón (ppm), utilizando como patrón interno el tetrametilsilano o el CHCl_3 residual del CDCl_3 (δ : 7.26 ppm). Los datos están expresados siguiendo el siguiente esquema: desplazamiento químico, multiplicidad (m=multiplete, t=tripleto, d=dobleto, s=singlete, br s= singlete ancho, dd=doble dobleto, dt=doble tripleto, ddd=doble doble dobleto...) y constante de acoplamiento (J) medida en Hertzios (Hz).

Los espectros de ^{13}C -RMN fueron llevados a cabo en los mismos instrumentos anteriores y el grado de sustitución de cada uno de ellos fue establecido mediante correlación con DEPT. Las experiencias bidimensionales fueron tomadas del aparato de 500 MHz usando secuencias de pulsos (HSQC, COSY y NOESY). Los datos se presentan como un desplazamiento químico (δ) y el grado de sustitución de cada uno de ellos: C=cuaternario, CH=metino, CH_2 =metileno, CH_3 =metilo.

Rotación óptica ($[\alpha]_D^{25}$): los experimentos fueron llevados a cabo en un instrumento PERKIN-ELMER 341, utilizando una celda de 1 dm de paso de luz y con CHCl_3 como disolvente. Las concentraciones expuestas están medidas en mg/mL.

Espectroscopía infrarroja (IR): Las medidas fueron tomadas de un espectrómetro PERKIN-ELMER SPECTRUM TWO FTIR ATR. Las muestras fueron colocadas en finas películas o en polvo en caso de ser sólido. La posición de cada banda de absorción está expresada en cm^{-1} y solo se detallan aquellas bandas características del producto y con una absorción máxima (ν_{max}).

Espectrometría de masas de alta resolución (HMRS): Los espectros de masas fueron tomados en un equipo de tiempo de vuelo (TOF) *WATERS modelo LCT Premier XE*, con jeringa de infusión para muestras líquidas, utilizando la técnica de bombardeo atómico rápido (FAB) y con matrices de glicerol o tioglicerol dopados con NaI al 1%. Los datos vienen expresados en la masa molecular calculada para el ion a analizar y la masa encontrada en los espectros.

Puntos de fusión: para los productos sólidos se llevaron a cabo medidas de su punto de fusión en un microscopio Kofler hot-stage.

Reacciones de ozonización: este tipo de reacciones fueron llevadas a cabo en un equipo generador de ozono capaz de producir a partir de una corriente de oxígeno una mezcla de ozono/oxígeno en un porcentaje determinado.

b. CROMATOGRAFÍA

Cromatografía en capa fina (CCF) o thin-layer chromatography (TLC): las placas utilizadas son de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F₂₅₄) soportadas sobre aluminio y con espesor de 0.2 mm. En cuanto a los eluyentes usados de manera rutinaria encontramos mezclas de hexano y AcOEt en diferentes porcentajes. Para elucidar el estado de la reacción primero se expone la TLC sobre una luz ultravioleta de 254 nm (efectivo en productos con conjugación) y posteriormente se procede a su revelado sumergiendo la placa en una disolución de ácido fosfomolibdico en EtOH (10%) y calentando finalmente. Para el caso de moléculas con un peso molecular y un punto de ebullición relativamente bajos se puede proceder al revelado en una cámara que contiene yodo sublimándose.

Cromatografía en columna de gel de sílice o flash chromatography: esta técnica se usa para purificar productos y consiste en hacer pasar la muestra disuelta por una columna de vidrio en cuyo interior contiene un tipo de gel de sílice (MERCK 60, 230-400 mesh). La separación se hace efectiva usando diferentes rangos de concentraciones entre un disolvente apolar (hexano) y otro con mayor polaridad (Et₂O o AcOEt). El seguimiento de la separación se realiza a través de la técnica de TLC.

c. DISOLVENTES

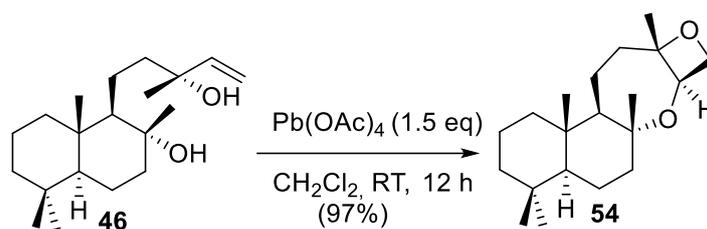
La mayoría de disolventes usados en nuestras reacciones fueron sometidos a procesos de secado o bien a destilaciones con el fin de eliminar impurezas y algunos

restos de agua. Los más habituales se trataron de la siguiente manera: THF y Et₂O fueron destilados sobre Na y benzofenona como indicador de humedad en el medio. En el caso de benceno y tolueno se destilaron sobre Na y el CH₂Cl₂ sobre CaH₂. Otros disolventes como DMF, DMSO o acetonitrilo fueron secados con tamices moleculares de 4 Å de tamaño de poro y bajo atmósfera de Argón. Por último, el hexano usado para las purificaciones fue destilado de manera convencional a presión atmosférica.

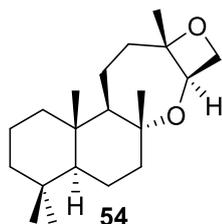
2. PROCEDIMIENTOS GENERALES

2.1 PROCESOS DE CICLACIÓN DE DIOLES CON LTA

Todas las reacciones de ciclación sobre dioles se han hecho modificando las condiciones desarrolladas previamente por nuestro grupo.³⁰ Se pone como ejemplo en el esquema la ciclación de (+)-esclareol.

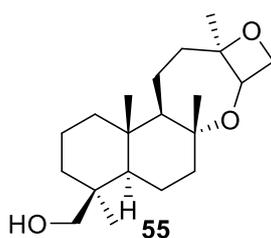


Sobre una disolución de los 1-5 dioles **46**, **51** y **66** disueltos en CH₂Cl₂ destilado y desoxigenado se añadieron 1.5 equivalentes de Pb(OAc)₄ y la reacción se mantuvo bajo atmósfera de Ar durante 12 h, tras la cual la TCL mostró la desaparición del producto de partida. Tras una filtración en columna con gel de sílice, el disolvente se evaporó a vacío y el crudo de reacción se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (1x), H₂O (1x) y salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y fue evaporada a vacío, rindiendo los respectivos diéteres tetracíclicos **54**, **55** y **100**.



(4aS, 6aR, 7aR, 9aS, 11aR, 11bS)-4, 4, 6a, 9a, 11b-pentamethyltetradecahydro-1H-nafto[2, 1-b]oxeto[2, 3-f]oxepino (54).

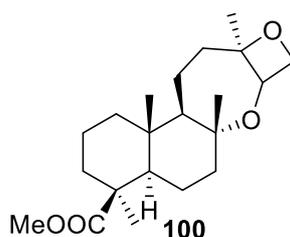
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +6.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1594, 1457, 1386, 1214, 1160, 1103, 1084, 973, 926, 875, 772, 665 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.10 (ddd, $J = 16.8, 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.33 - 1.69 (m, 12H), 2.51 (ddd, $J = 17.4, 17.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 18.72 (CH_2), 18.75 (CH_2), 20.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 22.6 (CH_3), 23.7 (CH_3), 31.7 (CH_2), 33.3 (C), 33.4 (CH_3), 38.4 (C), 38.7 (CH_2), 40.3 (CH_2), 41.7 (CH_2), 52.3 (CH), 56.3 (CH), 71.5 (CH), 72.2 (CH_2), 79.5 (C), 90.36 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 329.2457, found 329.2463.



((4S,4aR,6aR,7aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-Tetramethyltetradecahydro-1H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)methanol (55).

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +7.06$ ($c = 0.11$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.82 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.88–1.81 (m, 15H), 2.54 (td, $J = 11.9, 11.4, 7.5$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.18

(dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 7.3, 5.9$ Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.9 (CH₃), 18.4 (CH₂), 18.9 (CH₂), 20.4 (CH₂), 22.7 (CH₃), 23.6 (CH₃), 27.0 (CH₃), 31.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 38.4 (C), 38.6 (C), 39.1 (CH₂), 40.4 (CH₂), 52.5 (CH), 57.0 (CH), 65.3 (CH₂), 71.5 (CH), 72.1 (CH₂), 79.3 (C), 90.2 (C). IR (film): 2959, 1426, 1255, 1125, 1075, 960, 754, 613 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 345.2406, found 345.2398



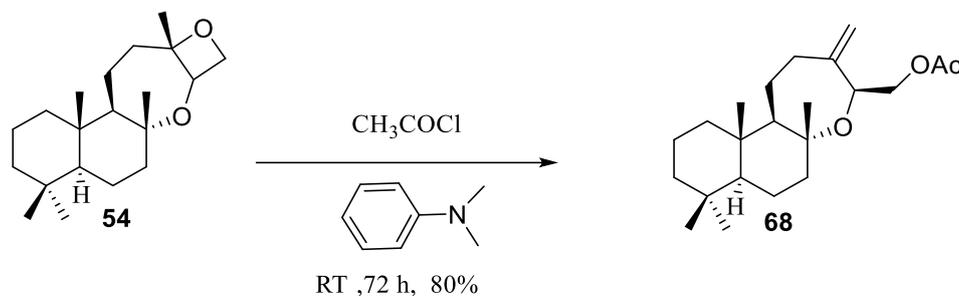
Methyl (4S,4aR,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepine-4-carboxylate (100)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (dd, $J = 7.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 14.6, 6.5, 3.4$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.51 (td, $J = 11.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.94 – 1.69 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 – 0.97 (m, 3H), 0.85 (td, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 0.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.6 (C), 90.3 (C), 79.2 (C), 72.2 (CH₂), 71.6 (CH), 56.9 (CH), 51.9 (CH), 51.3 (CH₃), 43.9 (C), 40.6 (CH₂), 39.0 (C), 38.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.9 (CH₃), 23.4 (CH₃), 22.8 (CH₃), 21.9 (CH₂), 19.4 (CH₂), 19.0 (CH₂), 13.3 (CH₃).

3. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

3.1 ENSAYOS DE APERTURA SOBRE EL DIÉTER TETRACÍCLICO **54**

3.1.1 Apertura con AcOCl y N,N-Dimetilanilina



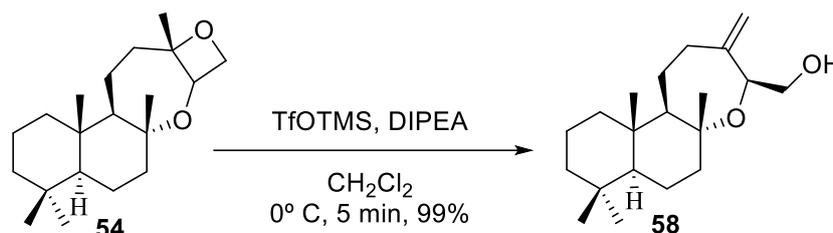
A una disolución del compuesto **54** (0.6 g, 2.05 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL), se añade primeramente N,N-Dimetilanilina (5.9 mL, 47 mmol) a 0°C bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante unos 10 min aproximadamente. A continuación, se añade cloruro de acetilo (CH_3COCl) (0.57 mL, 7.8 mmol) a esa misma temperatura y la reacción se deja agitando durante 3 días a temperatura ambiente (monitorizado mediante TLC). Para parar la reacción se añade agua, que hidroliza el cloruro de acetilo, y se deja agitando durante 15 min. Posteriormente el disolvente se elimina a vacío y el producto se diluye en éter (30 mL) para extraer primeramente con agua (10 mL), HCl 2M (3 x 10 mL), NaHCO_3 (10 mL) y salmuera (10 mL). Finalmente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a vacío para obtener un crudo de reacción que directamente se purifica mediante cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) para rendir 0.55 g de **68** (80%).

((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-methylenetetradecahydronaphtho[2,1-b]joxepin-4-yl)methyl acetate (68**)**

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.8$ ($c = 2.07$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1743, 1457, 1381, 1232, 1105, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.73 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.18 - 1.61 (m, 14H), 2.0 (s, 3H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.37 (brs, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 400

MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₃), 18.7 (CH₂), 20.3 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.5 (CH₃), 30.8 (CH₂), 33.2 (C), 33.3 (CH₃), 38.1 (C), 38.4 (CH₂), 40.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 53.2 (CH), 56.1 (CH), 67.7 (CH₂), 69.9 (CH), 107.7 (CH₂), 150.6 (C), 171.2 (C).

3.1.2 Apertura con el sistema TfOTMS/ⁱPr₂Net



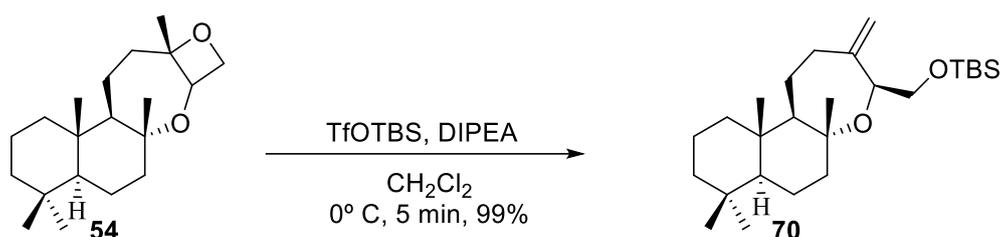
A una disolución del compuesto **54** (0.5 g, 1.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL), se añade DIPEA (0.8 mL, 5.9 mmol) a 0° C bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se pone a agitar a esa temperatura. Inmediatamente después se adiciona al medio TfOTBS (0.5 mL, 2.5 mmol) a la misma temperatura y se deja agitar durante aproximadamente 5 min (tiempo en el que la TLC revela la finalización). El quenching de la reacción se hace adicionando un poco de agua (2 mL aproximadamente), el disolvente se elimina a vacío y después la mezcla se diluye con éter (30 mL). El extracto disuelto en éter se lava 2 veces con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se concentra evaporando el disolvente a vacío y se obtiene un crudo que se purifica de manera directa mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% AcOEt : Hexano) rindiendo 490 mg de **58** (98%).

((4S, 5aR, 7aS, 11aS, 11bR)-5a, 8, 8, 11a-tetrametil-3-metilentetradecahidronafto[2,1-b]oxepin-4-il)metanol (58).

Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = +70.9$ (c = 0.6, CHCl₃); IR (film): 3461, 1643, 1454, 1412, 1095, 1041, 888, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.06 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 4.1 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.19 – 1.70 (m, 14H), 2.03 (ddd, *J* = 10.7, 8.3, 1.5 Hz, 1H), 2.11 (brs, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.9, 9.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.82 (s,

¹H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₂), 18.7 (CH₂), 20.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.7 (CH₃), 30.6 (CH₂), 33.3 (C), 33.4, (CH₃), 38.2 (C), 38.9 (CH₂), 40.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 53.3 (CH), 56.2 (CH), 66.0 (CH₂), 72.7 (CH), 79.2 (C), 106.9 (CH₂), 150.9 (C).

3.1.3 Apertura con el sistema TfOTBS/ⁱPr₂Net



Sobre una disolución del compuesto **54** (1 g, 3.3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 mL) se añade DIPEA (1.7 mL, 9.8 mmol) a 0° C bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agita a esa temperatura. Posteriormente, se adiciona TfOTBS (0.9 mL, 4.9 mmol) a la misma temperatura y se deja agitar durante aproximadamente 5 min hasta que la TLC indica la formación completa del producto. El procesado de la reacción se realiza adicionando agua (2 mL), el disolvente se elimina a vacío y el residuo se diluye con éter (30 mL). La solución se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (2% AcOEt /Hexano) para rendir 1.36 g del compuesto **70** (99%).

Tert-butyldimethyl(((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-methylenetetradecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-4-yl)methoxy)silane (70)

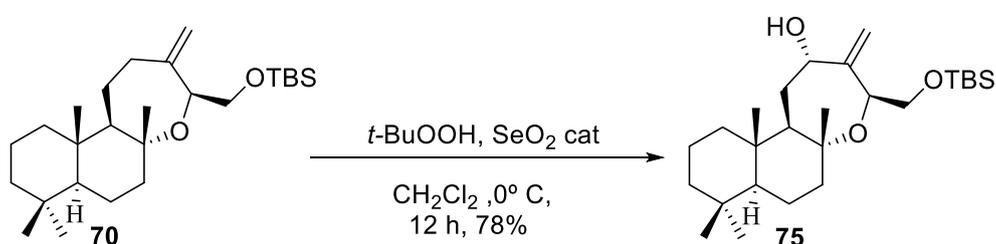
Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = +45.9$ (c = 2.7, CHCl₃). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 2360, 2341, 1461, 1381, 1252, 1122, 1085, 836, 775 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.12 (ddd, *J* = 13.5, 13.3, 4.0 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.21 - 1.67 (m, 13H), 1.97 (ddd, *J* = 9.2, 5.7, 1.4, 1H), , 2.58 (q, *J* = 10 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 1.36 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125

MHz) δ (ppm): -5.2 (CH₃), -4.9 (CH₃), 16.1 (CH₃), 18.5 (CH₂), 18.8 (C), 20.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 22.8 (CH₂), 23.6 (CH₃), 26.0 (3 CH₃), 30.0 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.4 (C), 38.1 (CH₂), 38.5 (C), 40.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 53.2 (CH), 56.2 (CH), 67.7 (CH₂), 73.1 (CH), 78.5 (C), 106.9 (CH₂), 151.8 (C).

3.2 SÍNTESIS DE DIENOS

3.2.1 Síntesis del dieno 61

3.2.1.1 Oxidación alílica de **70** con SeO₂/t-BUOOH

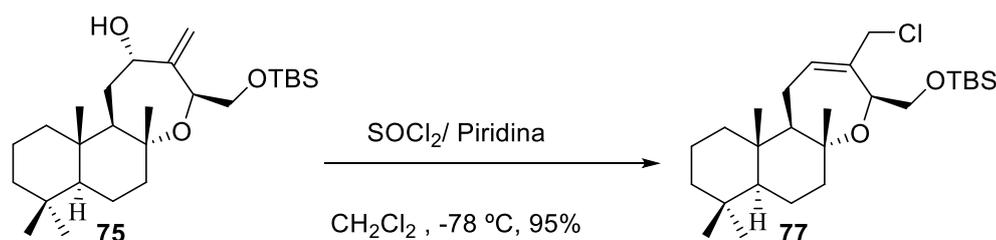


Sobre una disolución del compuesto **70** (0.5 g, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL), se añade primeramente hidropéroxido de *tert*-butilo (0.22 mL, 1.2 mmol) a 0°C y bajo atmósfera inerte de argón y la mezcla se agita a esa temperatura durante 5 min. Posteriormente se añade SeO₂ de manera catalítica (1.3 mg, 0.12 mmol) y se agita durante 12 h más dejando la mezcla alcanzar temperatura ambiente (monitorizado por TLC). A continuación, se evapora el disolvente a vacío y la mezcla se diluye con éter (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un crudo con mezcla de productos que se purifica de manera directa mediante cromatografía convencional (8% AcOEt : Hexano) para rendir 0.4 g de **75** (78%).

(2S, 4S, 5aR, 7aS, 11aS, 11bR)-4-(((*tert*-butildimetilsilil) oxi) metil)-5a, 8, 8, 11a-tetrametil-3-metilenetetradecahidronafto [2, 1-b] oxepin-2-ol (75**).**

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +58.3$ ($c = 2.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 3412, 1646, 1462, 1383, 1253, 1122, 836, 776 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.045 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.11 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.26 - 1.64 (m, 12H), 2.04 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.04 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): -5.2 (CH_3), -4.9 (CH_3), 16.0 (CH_3), 18.3 (C), 18.6 (CH_2), 20.3 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 25.9 (CH_3), 33.20 (CH_2), 33.26 (C), 33.3 (CH_3), 37.5 (CH_2), 37.9 (C), 40.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 52.9 (CH), 56.0 (CH), 67.8 (CH_2), 69.1 (CH), 72.0 (CH), 78.0 (C), 104.3 (CH_2), 153.7 (C).

3.2.1.2 Introducción del átomo de cloro y reordenamiento

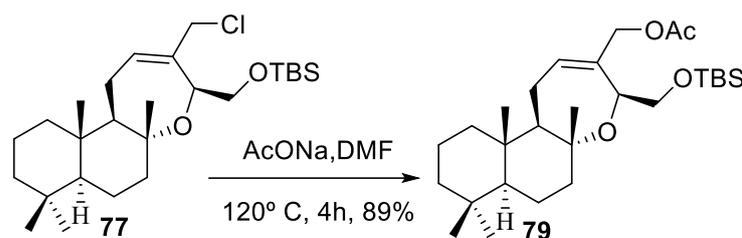


Se disuelve **75** (0.45 g, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) y se añade primeramente piridina (0.42 mL, 5 mmol) a -78°C bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla se agita durante unos 5 minutos aproximadamente. A continuación, a la mezcla reaccionante se le SOCl_2 (0.19 mL, 2.5 mmol) a la misma temperatura y se agita durante 5 minutos más tiempo en que la TLC nos advierte de la total conversión. La reacción se para añadiendo una cantidad pequeña de agua y el disolvente se evapora a vacío. Posteriormente, la mezcla se diluye con éter (15 mL), se lava con agua (2 x 5 mL), con HCl 2M (5 mL) y salmuera (5 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (6% AcOEt : Hexano) para obtener 0.45 g de **77** (95%).

Tert-butyl(((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-3-(chloromethyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-4-yl)methoxy)dimethylsilane (77)

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +10.4$ ($c = 20$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1462, 1383, 1252, 1142, 1125, 1083, 1021, 1005, 971, 921, 901, 777, 690 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.24 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.08 (s, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 138.43 (C), 136.29 (CH), 78.66 (C), 69.48 (CH), 65.01 (CH_2), 56.19 (CH), 56.07 (CH), 48.92 (CH_2), 42.18 (CH_2), 39.96 (CH_2), 38.49 (C), 37.05 (CH_2), 33.53 (C), 33.51 (CH_3), 26.07 (3 x CH_3), 24.05 (CH_2), 23.33 (CH_3), 21.33 (CH_3), 20.86 (CH_2), 18.75 (CH_2), 18.57 (C), 16.31 (CH_3), -4.95 (2 x CH_3).

3.2.1.3 Formación del acetato derivado **79**

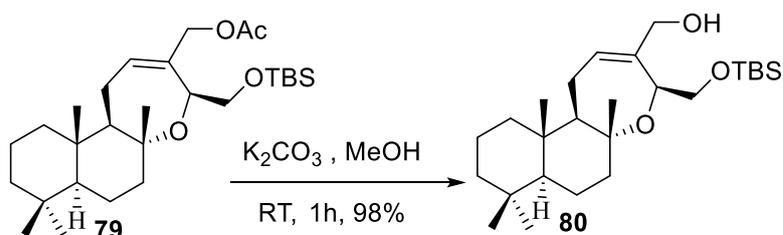


A una disolución del compuesto **77** (0.26 g, 0.57 mmol) en DMF seco (5 mL), se añade acetato sódico (AcONa) (94 mg, 1.14 mmol) bajo atmósfera inerte de argón y la mezcla se pone a agitar a una temperatura de 120° C durante 4 h (hasta ver su conclusión en TLC). A continuación, para parar la reacción, se adiciona un poco de agua (1 mL) y en este caso no se puede eliminar el disolvente a vacío porque tiene un punto de ebullición muy alto (153° C). La reacción se lava 3 veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas son evaporadas, disueltas en éter (20 mL) y lavadas con H_2O (8 mL) y salmuera (8 mL). La mezcla de reacción fue purificada a través de cromatografía en columna (8% AcOEt : Hexano) rindiendo 0.24 g de **79** (89%).

((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)methyl acetate (79)

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -16.4$ ($c = 30.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1642, 1463, 1383, 1252, 1142, 1124, 1082, 1004, 836, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5.86 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.80–1.29 (m, 12H), 2.04 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.06 (s, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 170.89 (C), 136.32 (C), 136.09 (CH), 78.72 (C), 70.10 (CH), 67.27 (CH_2), 65.08 (CH_2), 56.26 (CH), 55.94 (CH), 42.24 (CH_2), 39.99 (CH_2), 38.52 (C), 37.15 (CH_2), 33.54 (CH_3), 33.53 (C), 26.14 (3 x CH_3), 24.10 (CH_2), 23.34 (CH_3), 21.32 (CH_3), 21.30 (CH_3), 20.89 (CH_2), 18.76 (CH_2), 18.58 (C), 16.28 (CH_3), -4.87(CH_3), -5.13 (CH_3).

3.2.1.4 Hidrólisis del acetato **79** y formación del alcohol **80**



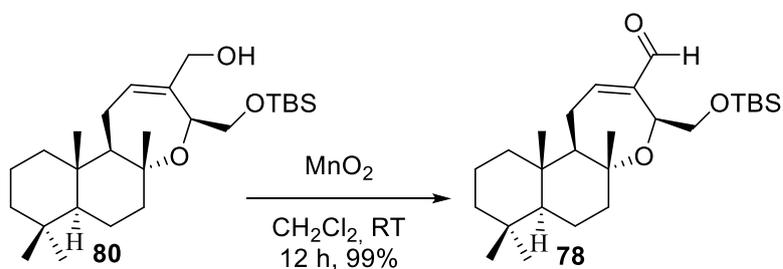
A una disolución del compuesto **79** (0.12 g, 0.25 mmol) en metanol (MeOH) seco (5 mL), se añade carbonato potásico (K_2CO_3) (69 mg, 0.5 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla se agita durante 1 h (monitorizado mediante TLC). La reacción se para adicionando agua (1 mL) y el disolvente se elimina a vacío. El crudo se diluye en éter (10 mL), se lava con agua (2 x 3 mL) y salmuera (3 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evapora a vacío y se obtiene un crudo que directamente se purifica mediante cromatografía en columna (12% AcOEt : Hexano) resultando 0.11 g de **80** (98%).

((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)methanol (80)

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -15.7$ ($c = 7$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 3416, 1463, 1383, 1252, 1142, 1124, 1082, 1004, 836, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5.83 (d b,

$J = 7.9$ Hz, 1H), 4.48 (d b, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.20–2.02 (m, 2H), 1.80–1.29 (m, 12H), 1.22 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 141.68 (C), 133.54 (CH), 78.97 (C), 69.56 (CH), 66.76 (CH_2), 66.29 (CH_2), 56.27 (CH), 55.85 (CH), 42.24 (CH_2), 39.84 (CH_2), 38.53 (C), 37.16 (CH_2), 33.53 (C), 33.53 (CH_3), 26.06 (CH_3), 23.87 (CH_2), 23.26 (3 x CH_3), 21.31 (CH_3), 20.90 (CH_2), 18.76 (CH_2), 18.51 (C), 16.32 (CH_3), -5.20 (CH_3), -5.23 (CH_3).

3.2.1.5 Formación del aldehído **78**



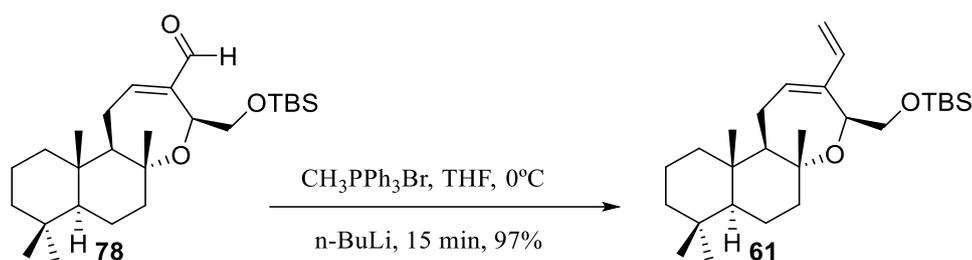
A una disolución de compuesto **80** (0.27 g, 0.61 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), se añade dióxido de manganeso (0.54 g, 6.1 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 12 h. A continuación, para extraer el producto, se procede a realizar una filtración-cromatografía flash. El disolvente se evapora a vacío rindiendo 0.265 g de **78** (99%).

(4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine-3-carbaldehyde (78)

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.7$ ($c = 13.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8–1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz)

δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH₂), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH₂), 39.96 (CH₂), 38.50 (C), 36.78 (CH₂), 33.51 (C), 33.49 (CH₃), 26.12 (3 x CH₃), 25.40 (CH₂), 23.41 (CH₃), 21.28 (CH₃), 20.78 (CH₂), 18.69 (CH₂), 18.54 (C), 16.39 (CH₃), -4.84 (CH₃), -5.00 (CH₃).

3.2.1.6 Reacción de Wittig sobre el aldehído **78**. Formación del dieno **61**



A una disolución de bromuro de fenilmetilfosfonio (0.5 g, 1.4 mmol) en THF seco (10 mL), se añade *n*-Butillitio 2.2 M (0.64 mL, 1.4 mmol) a 0°C y bajo atmósfera extremadamente inerte de argón. La mezcla de reacción se deja agitar a esa temperatura durante 15 min. A continuación, se añade una disolución del compuesto **78** (0.24 g, 0.55 mmol) en THF seco (5 mL) vía cánula y se deja agitar a la misma temperatura durante 15 min (siguiendo la reacción mediante TLC). Ésta se detiene mediante la adición de agua (1 mL), se evapora el disolvente a vacío, se diluye en éter (10 mL) y se extrae con agua (2 x 3 mL) y salmuera (3 mL). Posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío para obtener un crudo que directamente se purifica mediante cromatografía en columna (3% AcOEt : Hexano) para obtener 0.23 g de **61** (97%).

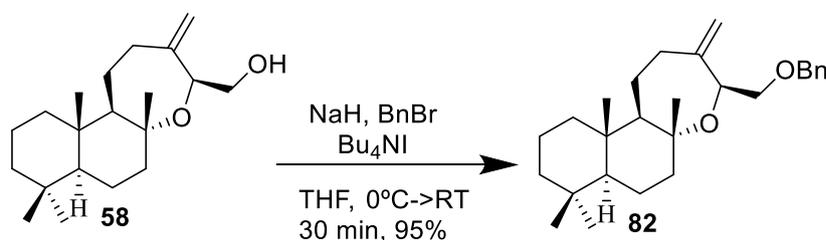
Tert-butyldimethyl(((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-vinyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-4-yl)methoxy)silane (61**)**

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.8$ ($c = 18.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1463, 1382, 1249, 1145, 1124, 1087, 1056, 1006, 908, 866, 836, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 6.25 (dd, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 1H), 5.84 (d b, $J = 8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 10.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.87-1.28 (m, 12H), 1.25 (s,

3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 142.26 (C), 137.37 (CH), 130.76 (CH), 113.30 (CH_2), 78.70 (C), 70.84 (CH), 65.77 (CH_2), 56.29 (CH), 56.28 (CH), 42.28 (CH_2), 39.98 (CH_2), 38.50 (C), 37.22 (CH_2), 33.55 (CH_3), 33.53 (C), 26.15 (3 x CH_3), 24.31 (CH_2), 23.44 (CH_3), 21.32 (CH_3), 20.92 (CH_2), 18.79 (CH_2), 18.55 (C), 16.29 (CH_3), -4.81 (CH_3), -5.12 (CH_3).

3.2.2 Síntesis del dieno 72

3.2.2.1 Bencilación del alcohol 58



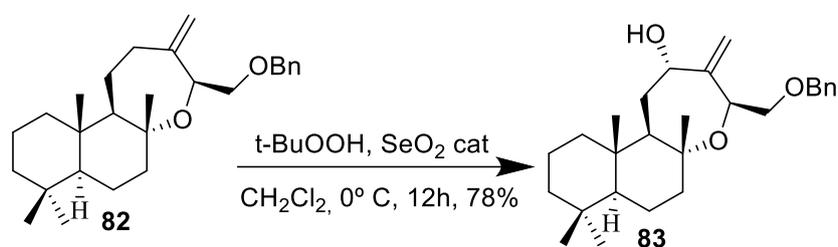
Se añadió NaH (294 mg, 7.3 mmol) sobre una disolución del alcohol **58** (1.5 g, 4.9 mmol) en THF anhidro (40 mL) a 0° C y la reacción se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo, se añadieron sobre la mezcla BnBr (0.95 mL, 7.3 mmol) y TBAI (2.8 g, 7.3 mmol) y la reacción se llevó a reflujo durante 30 minutos más, tiempo en el que la TLC mostró la desaparición del material de partida. La disolución se volcó sobre un matraz con hielo, el disolvente fue evaporado y se diluyó el crudo con Et_2O (60 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 10% (20 mL), H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado a vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) para rendir 1.85 g de **82** (95%).

(4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-methylenetetradecahydronaphtho[2,1-b]oxepine (**82**)

Sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45.9$ (c = 2.7, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 2360, 2341, 1461, 1381, 1252, 1122, 1085, 836, 775 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.78

(s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.12 (ddd, $J = 13.5, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.21 - 1.67 (m, 13H), 1.97 (ddd, $J = 9.2, 5.7, 1.4$, 1H), , 2.58 (q, $J = 10$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 1.36$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): -5.2 (CH_3), -4.9 (CH_3), 16.1 (CH_3), 18.5 (CH_2), 18.8 (C), 20.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 22.8 (CH_2), 23.6 (CH_3), 26.0 (3 CH_3), 30.0 (CH_2), 33.3 (CH_3), 33.4 (C), 38.1 (CH_2), 38.5 (C), 40.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 53.2 (CH), 56.2 (CH), 67.7 (CH_2), 73.1 (CH), 78.5 (C), 106.9 (CH_2), 151.8 (C).

3.2.2.2 Oxidación alílica de **82**



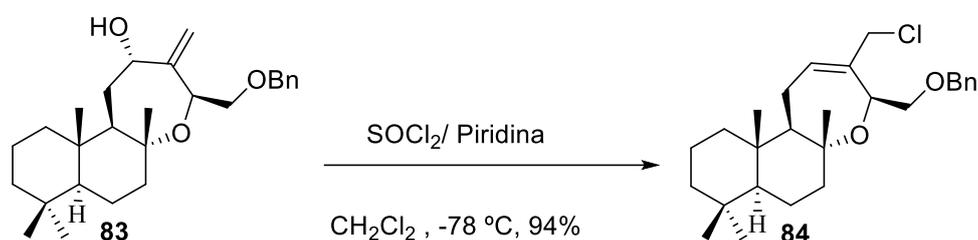
Sobre una disolución del compuesto **82** (1 g, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) destilado a 0°C se añadió primeramente t-BuOOH (0.68 mL, 5-6 M, 3 mmol) y a continuación SeO_2 (120 mg, 1 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Pasadas 12 horas, la TLC nos informó de que se había consumido el material de partida. Se añadió H_2O para quenchar la reacción, el disolvente fue evaporado y la fracción disuelta con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 8 mL) y salmuera (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a vacío. El producto final se aisló tras someter a la mezcla a un proceso de cromatografía en columna (15% AcOEt : Hexano) que desprendió 0.81 g de **83** (78%).

(2S,4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-methylenetetradecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-2-ol (83).

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.3$ ($c = 2.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 3412, 1646, 1462, 1383, 1253, 1122, 836, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.045 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.11 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.0$ Hz,

1H), 1.17 (s, 3H), 1.26 - 1.64 (m, 12H), 2.04 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.04 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): -5.2 (CH_3), -4.9 (CH_3), 16.0 (CH_3), 18.3 (C), 18.6 (CH_2), 20.3 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 25.9 (CH_3), 33.20 (CH_2), 33.26 (C), 33.3 (CH_3), 37.5 (CH_2), 37.9 (C), 40.2 (CH_2), 41.8 (CH_2), 52.9 (CH), 56.0 (CH), 67.8 (CH_2), 69.1 (CH), 72.0 (CH), 78.0 (C), 104.3 (CH_2), 153.7 (C).

3.2.2.3 Cloración y reordenamiento sobre el alcohol **83**.



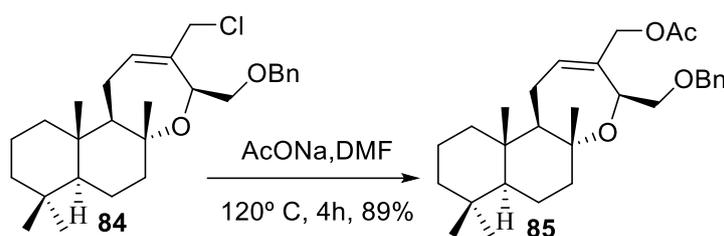
Se disuelve **83** (0.7 g, 1.7 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) y se añade piridina (0.7 mL, 8.5 mmol) a -78°C bajo atmósfera inerte de argón. A continuación, a la mezcla reaccionante se le adiciona SOCl_2 (0.31 mL, 4.25 mmol) a la misma temperatura y se agita durante 5 minutos más tiempo en que la TLC nos advierte de la total conversión. La reacción se para añadiendo H_2O y el disolvente se evapora a vacío. Posteriormente, la mezcla se diluye con éter (20 mL), se lava con agua (2 x 8 mL), con HCl 2M (8 mL) y salmuera (8 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (8% AcOEt : Hexano) para obtener 0.69 g de **84** (94%).

(4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-3-(chloromethyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine (84)

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.4$ ($c = 20, \text{CHCl}_3$). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1462, 1383, 1252, 1142, 1125, 1083, 1021, 1005, 971, 921, 901, 777, 690 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.24 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (s,

3H), 0.79 (s, 3H), 0.08 (s, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 138.43 (C), 136.29 (CH), 78.66 (C), 69.48 (CH), 65.01 (CH_2), 56.19 (CH), 56.07 (CH), 48.92 (CH_2), 42.18 (CH_2), 39.96 (CH_2), 38.49 (C), 37.05 (CH_2), 33.53 (C), 33.51 (CH_3), 26.07 (3 x CH_3), 24.05 (CH_2), 23.33 (CH_3), 21.33 (CH_3), 20.86 (CH_2), 18.75 (CH_2), 18.57 (C), 16.31 (CH_3), -4.95 (2 x CH_3).

3.2.2.4 formación del derivado acetilado **85**



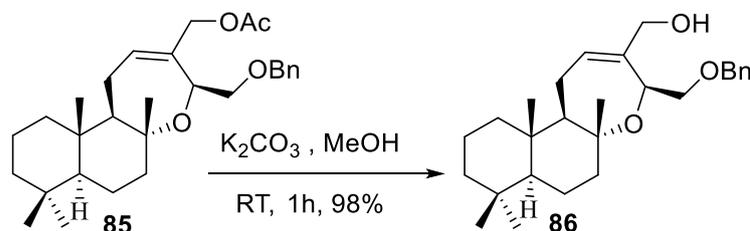
Sobre una disolución del compuesto **84** (0.35 g, 0.81 mmol) en DMF seco (8 mL), se añade acetato sódico (AcONa) (133 mg, 1.62 mmol) bajo atmósfera inerte de argón y la mezcla se agita a la temperatura de 120° C durante 4 h cuando la TLC nos indica la finalización. A continuación, se añade H_2O (1 mL) y se procede a extraer de la misma manera que el compuesto **79**. La mezcla de reacción fue purificada a través de cromatografía en columna (12% AcOEt : Hexano) rindiendo 0.33 g de **85** (89%).

((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)methyl acetate (85)

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.4$ ($c = 30.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1642, 1463, 1383, 1252, 1142, 1124, 1082, 1004, 836, 776 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5.86 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.80-1.29 (m, 12H), 2.04 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.06 (s, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 170.89 (C), 136.32 (C), 136.09 (CH), 78.72 (C), 70.10 (CH), 67.27 (CH_2), 65.08 (CH_2), 56.26 (CH), 55.94 (CH), 42.24 (CH_2), 39.99 (CH_2), 38.52 (C), 37.15 (CH_2), 33.54 (CH_3), 33.53 (C), 26.14 (3 x CH_3),

24.10 (CH₂), 23.34 (CH₃), 21.32 (CH₃), 21.30 (CH₃), 20.89 (CH₂), 18.76 (CH₂), 18.58 (C), 16.28 (CH₃), -4.87(CH₃), -5.13 (CH₃).

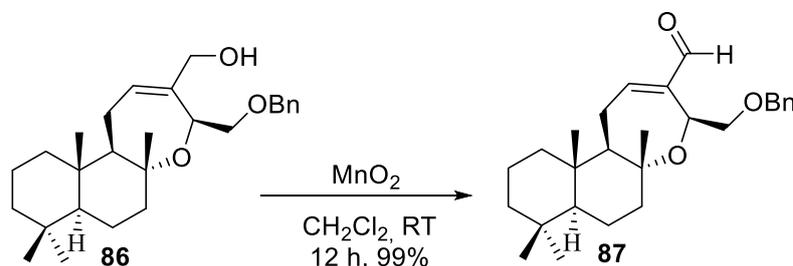
3.2.2.5 Hidrólisis del acetato y formación del compuesto **86**



A una disolución del compuesto **85** (300 mg, 0.66 mmol) en MeOH seco (8 mL), se le añade K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla se agita durante 1 h (monitorizado mediante TLC). El disolvente se elimina a vacío y el crudo se diluye en éter (15 mL), se lava con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a vacío y se obtiene un crudo que directamente se purifica mediante cromatografía en columna (15% AcOEt : Hexano) resultando 265 mg de **86** (98%).

((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)methanol (86)

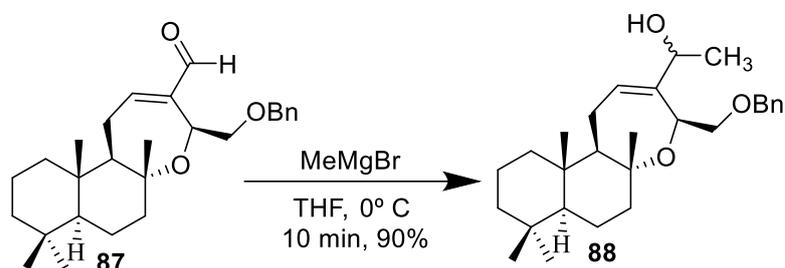
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -15.7$ (c = 7, CHCl₃). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 3416, 1463, 1383, 1252, 1142, 1124, 1082, 1004, 836, 776 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 5.83 (d b, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.48 (d b, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.20–2.02 (m, 2H), 1.80–1.29 (m, 12H), 1.22 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 141.68 (C), 133.54 (CH), 78.97 (C), 69.56 (CH), 66.76 (CH₂), 66.29 (CH₂), 56.27 (CH), 55.85 (CH), 42.24 (CH₂), 39.84 (CH₂), 38.53 (C), 37.16 (CH₂), 33.53 (C), 33.53 (CH₃), 26.06 (CH₃), 23.87 (CH₂), 23.26 (3 x CH₃), 21.31 (CH₃), 20.90 (CH₂), 18.76 (CH₂), 18.51 (C), 16.32 (CH₃), -5.20 (CH₃), -5.23 (CH₃).

3.2.2.6 Oxidación alílica de **86** con MnO_2 

A una disolución de compuesto **86** (245 mg, 0.61 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), se añade MnO_2 (0.53 g, 6.1 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 12 h. A continuación, para extraer el producto, se procede a realizar una filtración-cromatografía flash. El disolvente se evapora a vacío rindiendo 246 mg de **87** (99%).

(4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine-3-carbaldehyde (87)

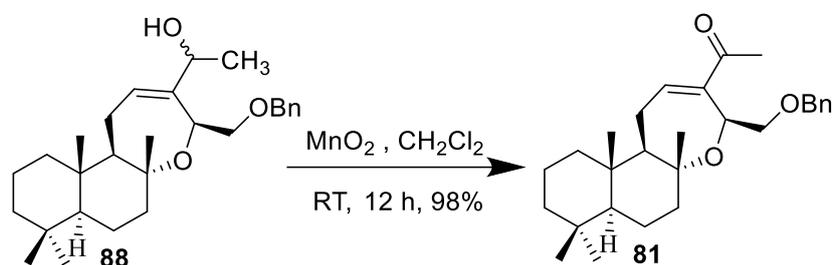
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -21.7$ ($c = 13.0$, $CHCl_3$). IR (film) ν_{max} : 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm^{-1} . 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH_2), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH_2), 39.96 (CH_2), 38.50 (C), 36.78 (CH_2), 33.51 (C), 33.49 (CH_3), 26.12 (3 x CH_3), 25.40 (CH_2), 23.41 (CH_3), 21.28 (CH_3), 20.78 (CH_2), 18.69 (CH_2), 18.54 (C), 16.39 (CH_3), -4.84 (CH_3), -5.00 (CH_3).

3.2.2.7 Tratamiento con MeMgBr y formación de la mezcla de alcoholes **88**

Se añadió MeMgBr (0.38 mL, 1.4 M, 0.54 mmol) sobre una disolución del aldehído **87** (200 mg, 0.49 mmol) en THF anhidro (8 mL) a 0° C y la mezcla se dejó agitar durante 10 minutos, tiempo en el cual la TLC mostró la conversión total. Se añadió H₂O a esa temperatura y se evaporó el disolvente a vacío. La mezcla se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H₂O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla fue purificada a través de cromatografía en columna (15% AcOEt : Hexano) rindiendo la mezcla de alcoholes **88** (187 mg, 90%).

1-((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)ethan-1-ol (88)

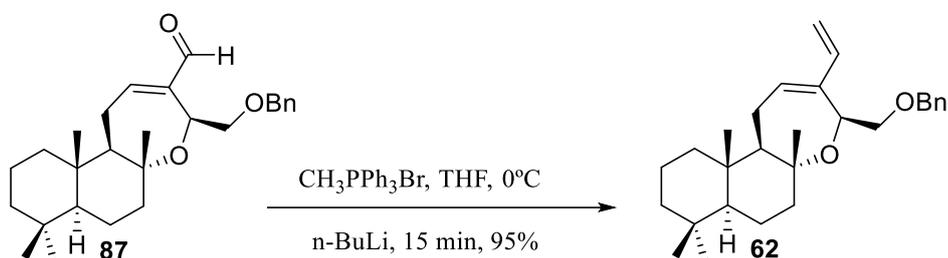
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -21.7$ (c = 13.0, CHCl₃). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH₂), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH₂), 39.96 (CH₂), 38.50 (C), 36.78 (CH₂), 33.51 (C), 33.49 (CH₃), 26.12 (3 x CH₃), 25.40 (CH₂), 23.41 (CH₃), 21.28 (CH₃), 20.78 (CH₂), 18.69 (CH₂), 18.54 (C), 16.39 (CH₃), -4.84 (CH₃), -5.00 (CH₃).

3.2.2.8 Formación de la metilcetona **81** con MnO_2 

Se adicionó MnO_2 (305 mg, 3.5 mmol) sobre una disolución del compuesto **88** (150 mg, 0.35 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 12 h. La extracción se hizo vía filtración en columna cromatográfica y el disolvente fue evaporado a vacío rindiendo 145 mg de **81** (98%).

1-((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)ethan-1-one (81)

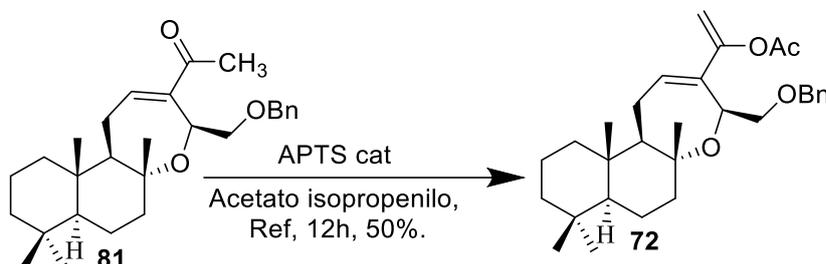
Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -21.7$ ($c = 13.0$, $CHCl_3$). IR (film) ν_{max} : 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm^{-1} . 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH_2), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH_2), 39.96 (CH_2), 38.50 (C), 36.78 (CH_2), 33.51 (C), 33.49 (CH_3), 26.12 (3 x CH_3), 25.40 (CH_2), 23.41 (CH_3), 21.28 (CH_3), 20.78 (CH_2), 18.69 (CH_2), 18.54 (C), 16.39 (CH_3), -4.84 (CH_3), -5.00 (CH_3).

3.2.2.9 Reacción de Wittig sobre el aldehído **87**: formación del dieno **62**

A una disolución de BrMePPh_3 (134 mg, 0.37 mmol) en THF seco (5 mL), se añade $n\text{-BuLi}$ (0.15 mL, 2.5 M, 0.37 mmol) a 0°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja agitar a esa temperatura durante 15 min. A continuación, se añade una disolución del compuesto **87** (130 mg, 0.31 mmol) en THF seco (5 mL) vía cánula y se deja agitar a la misma temperatura durante 15 min más (siguiendo la reacción mediante TLC). La reacción se quenchea añadiendo H_2O a 0°C , se evapora el disolvente a vacío, se diluye en éter (10 mL) y se extrae con agua (2 x 3 mL) y salmuera (3 mL). Posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío para obtener un crudo que directamente se purifica mediante cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) para obtener 123 mg de **62** (95%).

(4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-3-vinyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine (62)

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.7$ ($c = 13.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH_2), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH_2), 39.96 (CH_2), 38.50 (C), 36.78 (CH_2), 33.51 (C), 33.49 (CH_3), 26.12 (3 x CH_3), 25.40 (CH_2), 23.41 (CH_3), 21.28 (CH_3), 20.78 (CH_2), 18.69 (CH_2), 18.54 (C), 16.39 (CH_3), -4.84 (CH_3), -5.00 (CH_3).

3.2.2.10 Formación del dieno **72**

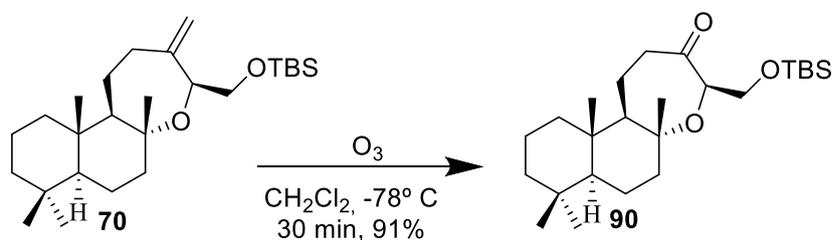
Se añadió APTS catalítico (5 mg, 0.028 mmol) sobre una disolución de la metilcetona **81** (120 mg, 0.28 mmol) en acetato de isopropenilo (3 mL) y la mezcla de reacción se reflujo durante 12 h, tiempo en el cual la TCL mostró el máximo de rendimiento que se podía dar. El disolvente fue evaporado y la mezcla purificada directamente a través de cromatografía en columna (5% Et₂O : Hexano) rindiendo en el mejor de los casos 66 mg (50%) del dieno **72**.

1-((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)vinyl acetate (72**)**

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -21.7$ ($c = 13.0$, CHCl₃). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1690, 1462, 1383, 1364, 1251, 1179, 1124, 1082, 835, 776 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 6.81 (d b, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.56 (m., 1H), 4.34 (dd, $J = 10.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 193.32 (C), 159.53 (CH), 146.24 (C), 78.74 (C), 69.60 (CH), 63.81 (CH₂), 56.56 (CH), 56.28 (CH), 42.12 (CH₂), 39.96 (CH₂), 38.50 (C), 36.78 (CH₂), 33.51 (C), 33.49 (CH₃), 26.12 (3 x CH₃), 25.40 (CH₂), 23.41 (CH₃), 21.28 (CH₃), 20.78 (CH₂), 18.69 (CH₂), 18.54 (C), 16.39 (CH₃), -4.84 (CH₃), -5.00 (CH₃).

3.2.3 Síntesis del dieno **73**

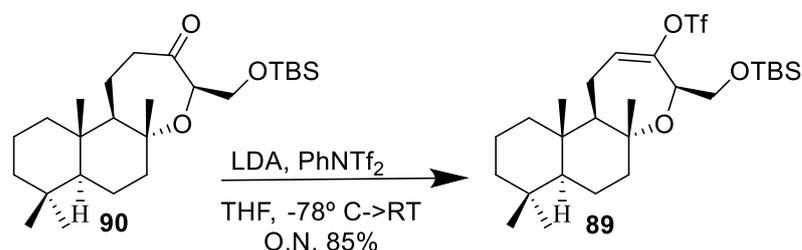
3.2.3.1 Ozonólisis del intermedio **70**: formación de la cetona **90**



Se hizo pasar una corriente de una mezcla de O_3/O_2 a través de una disolución del compuesto **70** (0.5 g, 1.19 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -78°C y la reacción se dejó agitando durante 30 minutos, tiempo en el que observamos la desaparición completa del material de partida. Pasado ese tiempo, se sustituyó la corriente de O_3/O_2 por una de Ar y se dejó burbujear durante 5 min, tiempo en el que se desplaza el O_3 del medio de reacción. Posteriormente quitamos la corriente de Ar y añadimos PPh_3 (312 mg, 1.2 mmol) y dejamos agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción fue directamente purificado por cromatografía en columna (15% AcOEt : Hexano) rindiendo 457 mg de la cetona **90** (91%).

(4R,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyldodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3(4H)-one (90**)**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.21 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J = 10.6, 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 6H), 1.55 – 1.35 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (ddd, $J = 16.9, 12.7, 4.1$ Hz, 2H), 1.09 (td, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 217.8 (C), 79.2 (C), 78.2 (CH), 65.2 (CH₂), 56.3 (CH), 53.5 (CH), 41.9 (CH₂), 40.3 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.5 (C), 37.9 (CH₂), 33.5 (CH₃), 33.4 (C), 26.0 (3 x CH₃), 23.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 20.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 18.4 (C), 18.4 (CH₂), 15.6 (CH₃), -5.0 (CH₃), -5.2 (CH₃).

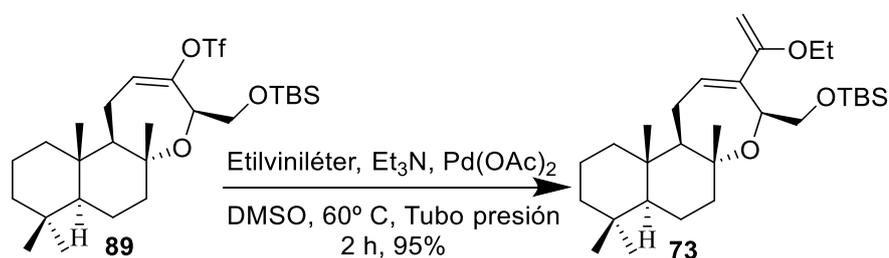
3.2.3.2 Formación del triflato **89**

Se añadió LDA (0.77 mL, 1.6 M, 1.2 mmol) sobre una disolución de **90** (400 mg, 1 mmol) en THF (10 mL) destilado y la mezcla se dejó agitar durante una hora a esta temperatura. Posteriormente, se adicionó sobre la mezcla PhNTf₂ (507 mg, 1.4 mmol) en THF (6 mL) seco vía cánula y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Padas 12 horas pudimos comprobar la transformación completa del producto **90** por lo que se añadió agua al medio de reacción, se evaporó el disolvente y se adicionó Et₂O (25 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada a vacío para dar un crudo que fue directamente purificado por cromatografía en columna (8% Et₂O : Hexano) rindiendo 470 mg del triflato **89** (85%).

(4R,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl trifluoromethanesulfonate (89**)**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.92 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 2.23 (dddd, *J* = 16.7, 10.1, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 17.8, 8.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 5H), 1.50 – 1.28 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (td, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 150.1 (C), 125.9 (CH), 79.4 (C), 69.9 (CH), 63.8 (CH₂), 57.6 (CH), 56.1 (CH), 42.0 (CH₂), 40.0 (CH₂), 38.7 (C), 36.7 (CH₂), 33.5 (C), 33.4 (CH₃), 26.0 (3 x CH₃), 23.1 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 18.5 (C), 16.3 (CH₃), -5.0 (CH₃), -5.1 (CH₃).

3.2.3.3 Formación del dieno 73



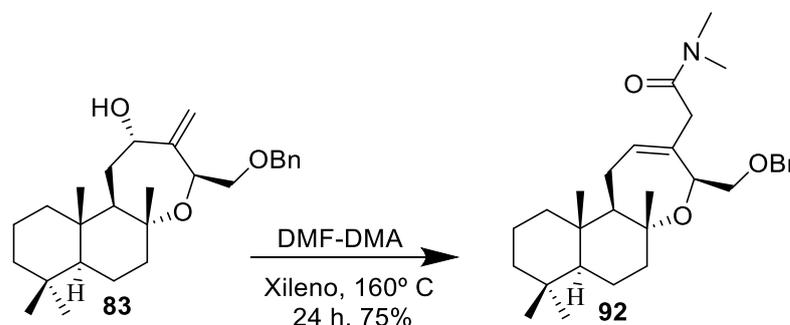
En un tubo a presión se añadieron **89** (60 mg, 0.11 mmol), Et₃N (0.03 mL, 0.16 mmol), Etilviniléter (0.07 mL, 0.55 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.003 mmol) y DMSO seco (1 mL), sellando el tubo y llevando la reacción hasta calentamiento a 60° C. Pasadas 2 h de reacción, la TLC nos muestra la total desaparición de **89** y en las paredes del tubo podemos ver la formación de un espejo de Pd depositado. La mezcla se diluye con éter 10 mL y se extrae con NaOH 1M (3 mL), H₂O (3 mL) y salmuera (3 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Pasamos una corriente fuerte de Ar con el fin de eliminar el exceso de Et₃N que pudiese quedar y se le hizo espectro directamente al crudo de reacción ante la imposibilidad de purificarlo en columna.

tert-butyl(((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-3-(1-ethoxyvinyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-4-yl)methoxy)dimethylsilane (73)

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 5.89 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 9.0, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 14.1, 10.0, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 6H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 3H), 1.31 – 1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (dd, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 0.90 (s, 12H), 0.82 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Acetone) δ: 164.9 (C), 141.5 (C), 134.9 (CH), 83.2 (CH₂), 78.8 (C), 71.8 (CH), 65.9 (CH₂), 63.6 (CH₂), 58.0 (CH), 56.8 (CH), 42.9 (CH₂), 40.6 (CH₂), 39.3 (C), 37.8 (CH₂), 34.1 (C), 33.8 (CH₃), 26.5 (CH₃), 24.2 (CH₂), 24.0 (CH₃), 21.7 (3 x CH₃), 21.6 (CH₂), 19.4 (CH₂), 19.1 (C), 16.7 (CH₃), 15.0 (CH₃), -4.6 (CH₃), -4.9 (CH₃).

3.2.4 Estudio hacia la formación del dieno 74

3.2.4.1 Reacción sigmatrópica sobre el alcohol alílico 83

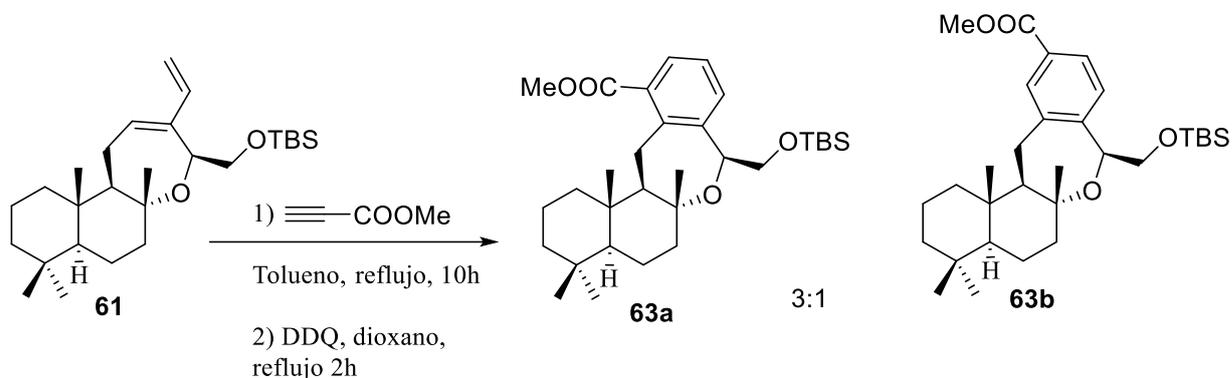


Se añadió DMF-DMA (1.2 mL, 6.6 mmol) sobre una disolución del alcohol **83** (90 mg, 0.22 mmol) en Xileno (4 mL) y la mezcla se calentó durante 24 horas a 160° C, tiempo en el que la TLC indicó la finalización de la reacción. El crudo se llevó sin evaporar el disolvente a columna cromatográfica (30% AcOEt : Hexano) obteniéndose así 76 mg de **92** (75 %).

2-((4S,5aR,7aS,11aS,11bR)-4-((benzyloxy)methyl)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)-N,N-dimethylacetamide (92)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 – 7.29 (m, 5H), 5.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.77 – 1.52 (m, 5H), 1.47 – 1.30 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.14 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 0.95 (dt, $J = 12.6, 3.1$ Hz, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 172.7 (C), 138.6 (C), 135.9 (C), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 78.8 (C), 73.5 (CH_2), 72.6 (CH_2), 68.8 (CH), 56.0 (CH), 55.9 (CH), 42.1 (CH_2), 39.9 (2 x CH_2), 38.4 (C), 36.9 (CH_2), 33.5 (C), 33.4 (2 x CH_3), 24.0 (CH_2), 23.5 (CH_3), 21.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.7 (CH_2), 16.3 (CH_3).

3.3 REACCIONES DE DIELS-ALDER

3.3.1 Diels-Alder sobre el dieno **61**

Sobre una disolución del compuesto **61** (50 mg, 0.12 mmol) en tolueno seco (5 mL), se añade metilpropilato (20 mg, 0.24 mmol). La mezcla reaccionante se pone a reflujo bajo atmósfera inerte de argón y se deja agitando durante 10 h (monitorizado mediante TLC). A continuación, se evapora el tolueno y directamente se pone la siguiente reacción de aromatización.

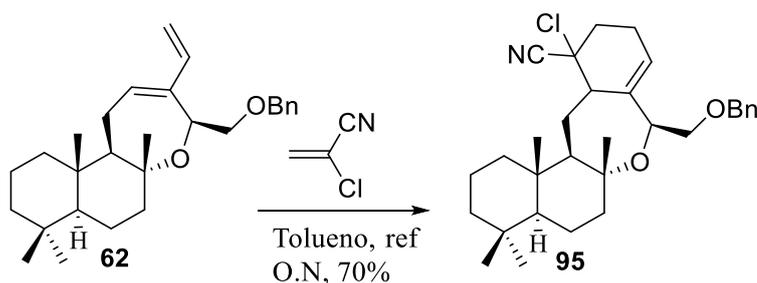
A una disolución de la mezcla de productos anteriores en dioxano seco (5 mL), se le añade 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en exceso. La mezcla reaccionante se pone a reflujo bajo atmósfera inerte de argón y se agita durante 2 h a esa temperatura. La reacción se detiene adicionando agua (1 mL), el disolvente se elimina a vacío y después la mezcla se diluye con éter (5 mL). La fase orgánica resultante se extrae 5 veces con agua (5 x 2 mL) y una con salmuera (2 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra bajo vacío obteniendo una mezcla de productos **63a** y **63b** en proporción 1:3.

Methyl (4aS,6aR,8S,13aR,13bS)-8-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepine-12-carboxylate (63a)

Aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.5$ ($c = 11.0$, CHCl_3). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1723, 1388, 1282, 1259, 1195, 1172, 1129, 1082, 837, 776, 761 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7.61 (d b, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 4.89 (dd b, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 17.1, 9.6$ Hz, 1H), 1.85-1.35 (m, 12H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$

(CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 170.00 (C), 142.85 (C), 141.84 (C), 132.37 (C), 128.95 (CH), 127.75 (CH), 124.92 (CH), 79.00 (C), 70.58 (CH), 67.76 (CH₂), 56.49 (CH), 55.14 (CH), 52.22 (CH₃), 42.25 (CH₂), 39.67 (CH₂), 38.95 (C), 36.63 (CH₂), 33.49 (C), 33.48 (CH₃), 29.84 (CH₂), 26.12 (3 x CH₃), 23.44 (CH₃), 21.32 (CH₃), 20.84 (CH₂), 18.70 (CH₂), 18.49 (C) 16.18 (CH₃), -4.85 (CH₃), -5.18 (CH₃).

3.3.2 Diels-Alder sobre el dieno **62**



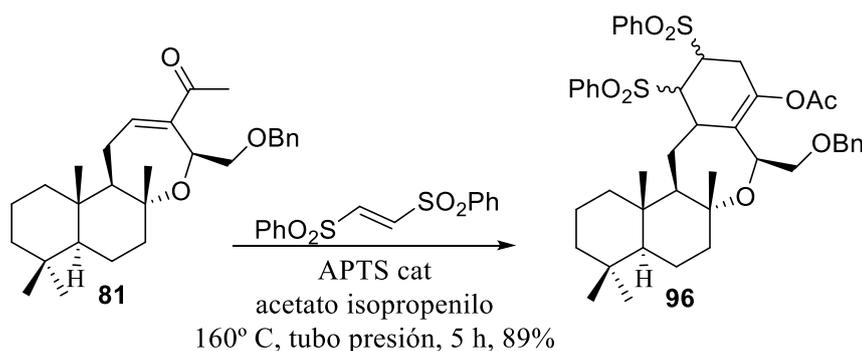
Se adicionó 2-cloroacrilonitrilo (80 mg, 0.9 mmol) a una disolución del dieno **62** (123 mg, 0.3 mmol) en tolueno seco (3 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Cuando la TLC nos indicó la desaparición del producto de partida, se evaporó el disolvente y la mezcla fue directamente purificada mediante cromatografía en columna (12% AcOEt : Hexano) rindiendo 105 mg del derivado ciclado **95** (70%).

(4aS,6aR,8S,13aR,13bS)-8-((benzyloxy)methyl)-12-chloro-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,10,11,12,12a,13,13a,13b-hexadecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepine-12-carbonitrile (95**)**

Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +13.5$ (c = 11.0, CHCl₃). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1723, 1388, 1282, 1259, 1195, 1172, 1129, 1082, 837, 776, 761 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 7.61 (d b, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 4.89 (dd b, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 17.1, 9.6$ Hz, 1H), 1.85-1.35 (m, 12H), 1.30 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 170.00 (C), 142.85 (C), 141.84 (C), 132.37 (C), 128.95 (CH), 127.75 (CH), 124.92 (CH), 79.00 (C), 70.58 (CH), 67.76 (CH₂), 56.49 (CH), 55.14

(CH), 52.22 (CH₃), 42.25 (CH₂), 39.67 (CH₂), 38.95 (C), 36.63 (CH₂), 33.49 (C), 33.48 (CH₃), 29.84 (CH₂), 26.12 (3 x CH₃), 23.44 (CH₃), 21.32 (CH₃), 20.84 (CH₂), 18.70 (CH₂), 18.49 (C) 16.18 (CH₃), -4.85 (CH₃), -5.18 (CH₃).

3.3.3 Diels-Alder sobre la metilcetona **81**



En un tubo a presión se adicionó **81** (100 mg, 0.23 mmol), trans-vinildisulfona (85 mg, 27.6 mmol), APTS cat y acetato de isopropenilo (3 mL) y la mezcla de reacción se llevó hasta 160° C durante 5 h, tiempo al que comprobamos el consumo total de la metilcetona de partida. El crudo fue directamente purificado sobre columna cromatográfica (30% AcOEt : Hexano) dando como producto ciclado 162 mg de **96** (89 %).

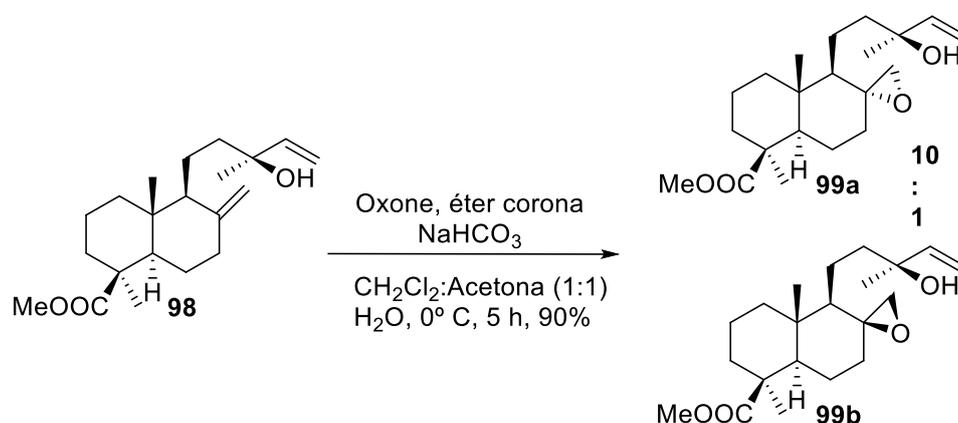
(4aS,6aR,8S,13aR,13bS)-8-((benzyloxy)methyl)-4,4,6a,13b-tetrametil-11,12-bis(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,10,11,12,12a,13,13a,13b-hexadecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-9-yl acetate (96**)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43.2$ (c 17.6, CHCl₃). IR (film): 1308, 1217, 1198, 1145, 1082, 752, 689, 564 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.96 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 3H), 1.32 – 1.12 (m, 4H), 1.02 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.9 (C), 138.0 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 134.4 (CH), 134.3 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.3 (2

x CH), 129.1 (2 x CH), 124.3 (C), 79.0 (C), 60.7 (CH), 58.6 (CH₂), 55.9 (CH), 55.9 (CH), 51.2 (CH), 41.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 38.5 (C), 38.5 (CH₂), 33.5 (CH), 33.4 (C), 30.1 (CH₃), 29.1 (CH₂), 23.5 (CH₃), 23.3 (CH₂), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 15.9 (CH₃).

3.4 TRANSFORMACIÓN DE LA ESTRUCTURA DERIVADA DEL ÁCIDO COMÚNICO EN UNA TIPO ESCLAREOL

3.4.1 Epoxidación del alcohol alílico 98



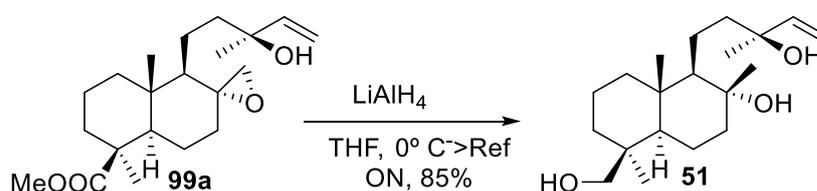
Sobre una disolución de **98** (0.94 g, 2.8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), acetona (15 mL) y H₂O (26 mL) con éter corona (90 mg, 0.34 mmol) y NaHCO₃ (9.63 g, 0.12 mol) se añadió Oxone (2.6 g, 4.2 mmol) en H₂O (14 mL) a 0° C y la reacción se agitó durante 5 horas, tiempo en el que la TLC indicó el final de la reacción. A la mezcla de reacción se le añadió NaHCO₃ sat (10 mL) y se adicionó AcOEt (20 mL). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 10% (15 mL), NaHCO₃ sat (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (40% AcOEt : Hexano) obteniéndose 890 mg de la mezcla de epóxidos **99a** y **99b** (90%).

methyl (1R,2R,4aR,5S,8aS)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpent-4-en-1-yl)-5,8a-dimethyloctahydro-1H-spiro[naphthalene-2,2'-oxirane]-5-carboxylate (99a)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.82 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz,

1H), 2.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.58 (ddd, $J = 13.6, 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 4H), 1.22 – 1.17 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 – 0.94 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.6 (C), 145.5 (CH), 111.3 (CH_2), 73.3 (C), 59.4 (C), 55.84 (CH), 53.4 (CH), 51.3 (CH_3), 50.4 (CH_2), 44.1 (C), 43.8 (CH_2), 40.8 (C), 39.1 (CH_2), 38.1 (CH_2), 36.9 (CH_2), 28.8 (CH_3), 27.8 (CH_3), 23.5 (CH_2), 19.3 (CH_2), 16.3 (CH_2), 12.7 (CH_3).

3.4.2 Apertura del epóxido con LiAlH_4



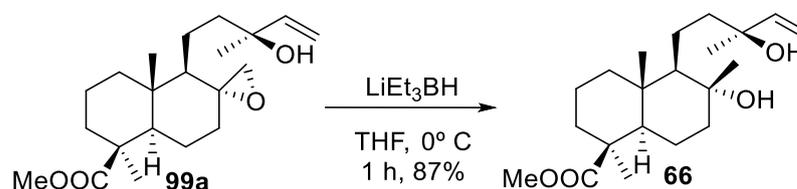
Se añadió LiAlH_4 (67 mg, 1.76 mmol) sobre una disolución del epóxido **99a** (360 mg, 0.88 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante media hora a esta temperatura. Posteriormente, la reacción fue llevada a reflujo durante 5 h, monitorizado por TLC. Se vertió la mezcla sobre hielo y el disolvente fue evaporado a vacío. El crudo fue redisoluto en AcOEt (30 mL) y lavado con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), secado sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla resultante fue purificada mediante cromatografía en columna (50% AcOEt : Hexano) rindiendo 143 mg de **51** (85 %).

(1R,2R,4aR,5S,8aS)-1-((S)-3-hydroxy-3-methylpent-4-en-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-2,5,8a-trimethyldecahydronaphthalen-2-ol (51)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.82 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 10.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.04 – 1.80 (m, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.58 (ddd, $J = 13.6, 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 4H), 1.22 – 1.17 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 – 0.94 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.6 (C), 145.5 (CH), 111.3 (CH_2), 73.3 (C), 59.4 (C), 55.84 (CH), 53.4 (CH), 51.3 (CH_3), 50.4 (CH_2), 44.1 (C), 43.8 (CH_2), 40.8 (C), 39.1

(CH₂), 38.1 (CH₂), 36.9 (CH₂), 28.8 (CH₃), 27.8 (CH₃), 23.5 (CH₂), 19.3 (CH₂), 16.3 (CH₂), 12.7 (CH₃).

3.4.3 Apertura del epóxido con Superhidruro.



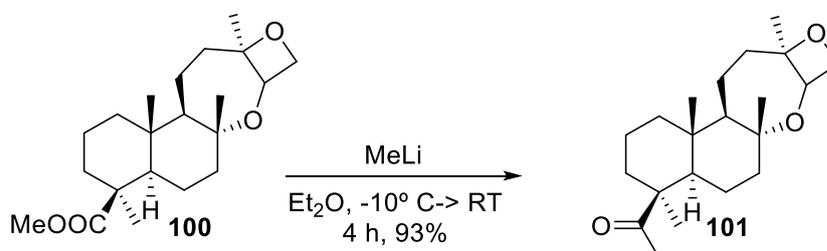
Se adicionó LiEt₃BH (4.4 mL, 1 M, 4.4 mmol) sobre una disolución de **99a** (0.8 g, 2.19 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0° C y la mezcla se agitó durante durante 30 minutos, tras los que pudimos comprobar mediante TLC que se había consumido el material de partida. La mezcla se quencheó añadiendo hielo en el medio, el disolvente se evaporó a vacío y el crudo fue redisolto en AcOEt (25 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificó a través de cromatografía en columna (40% AcOEt : Hexano) dando lugar a la formación de 670 mg de **66** (87%)

methyl (1S,4aS,5R,6R,8aR)-6-hydroxy-5-((S)-3-hydroxy-3-methylpent-4-en-1-yl)-1,4a,6-trimethyldecahydronaphthalene-1-carboxylate (66)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.90 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.66 (bs, 1H), 2.13 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.67 (q, *J* = 12.2, 10.7 Hz, 4H), 1.61 – 1.39 (m, 2H), 1.32 (dt, *J* = 15.5, 10.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 – 0.91 (m, 5H), 0.60 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 177.8 (C), 146.2 (CH), 111.2 (CH₂), 74.5 (C), 73.64 (C), 61.0 (CH), 56.8 (CH), 51.3 (CH₃), 45.0 (CH₂), 44.3 (CH₂), 43.9 (C), 39.9 (CH₂), 39.7 (C), 38.0 (CH₂), 28.8 (CH₃), 27.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.1 (CH₂), 19.3 (CH₂), 19.1 (CH₂), 12.9 (CH₃).

3.5 PRENILACIÓN DE LA CADENA SITUADA EN C19 DE LOS DERIVADOS COMÚNICOS

3.5.1 Tratamiento con MeLi y formación de la metilcetona **101**

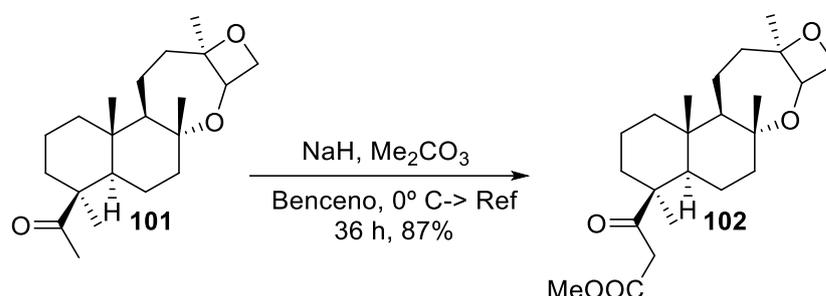


Se adicionó MeLi (0.85 mL, 3 M, 2.55 mmol) sobre una disolución del éster **100** (300 mg, 0.85 mmol) en Et₂O anhidro (10 ml) a -10° C y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Después, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y pasadas 4 horas pudimos comprobar por TLC la desaparición del éster de partida. Se añadió agua a 0° C para parar la reacción y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 5 mL) y salmuera (5mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. La mezcla resultante fue purificada mediante cromatografía en columna (25% AcOEt : Hexano) y resultaron 264 mg de **101** (93%).

1-((4S,4aR,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)ethan-1-one (**101**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.69 (dd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 2.52 (td, *J* = 11.7, 11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.74 (m, 3H), 1.70 – 1.43 (m, 7H), 1.41 – 1.39 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 4H), 0.88 (td, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 0.65 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 213.8 (C), 90.2 (C), 79.2 (C), 72.2 (CH₂), 71.7 (CH), 57.8 (CH), 52.0 (CH), 50.3 (C), 40.9 (CH₂), 39.4 (C), 39.3 (CH₂), 38.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.3 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 19.8 (CH₂), 19.1 (CH₂), 14.9 (CH₃).

3.5.2 Formación del β -cetoéster **102**

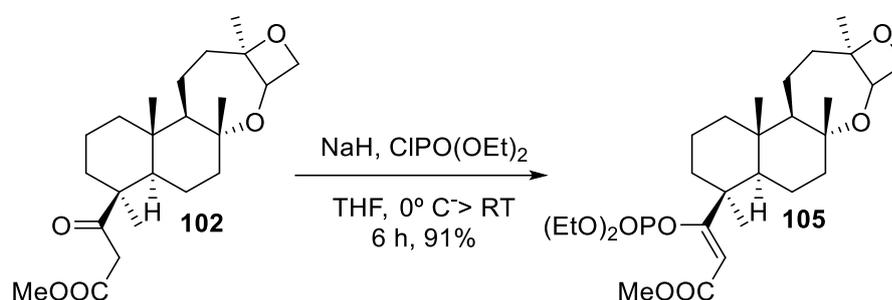


Sobre una disolución de **101** (110 mg, 0.32 mmol) en benceno destilado (5 mL) se adicionó NaH (80 mg, 3.28 mmol) a 0°C y se dejó agitar durante 5 minutos a esa temperatura. Pasado ese tiempo, se añadió en el medio Me_2CO_3 (0.3 mL, 3.28 mmol) y la mezcla se dejó agitando a reflujo durante 36 horas (monitorizado por TLC). Para procesar la reacción la mezcla se adicionó sobre hielo, el disolvente se eliminó a vacío y el crudo fue redisoluto en AcOEt (15 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y tras evaporara el disolvente fue purificado a través de cromatografía en columna (20% AcOEt : Hexano) lo que nos condujo a la obtención de 110 mg del β -cetoéster **102** (87%).

Methyl 3-oxo-3-((4S,4aR,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)propanoate (102)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (dd, $J = 7.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J = 16.8, 6.6, 3.4$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 – 3.42 (m, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.65 – 1.42 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 1H), 0.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 207.9 (C), 168.2 (C), 90.2 (C), 79.1 (C), 72.1 (CH_2), 71.6 (CH), 57.8 (CH), 52.3 (CH), 51.9 (CH_3), 50.6 (C), 46.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 39.3 (C), 39.2 (CH_2), 38.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.2 (CH_3), 23.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 22.1 (CH_2), 19.7 (CH_2), 19.0 (CH_2), 15.2 (CH_3).

3.5.3 Formación del derivado fosfatado 105

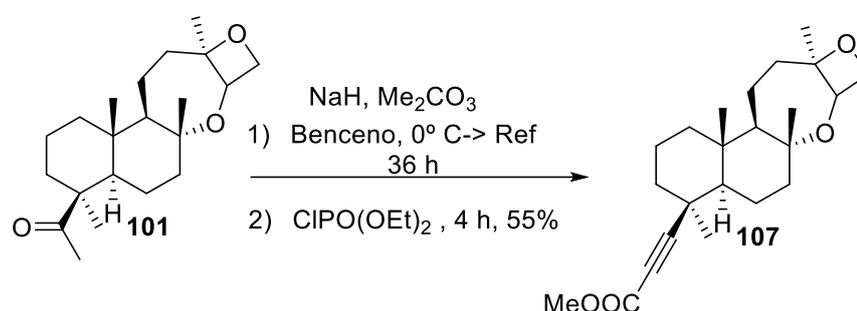


Se añadió NaH (90 mg, 3.75 mmol) sobre una disolución de **102** (100 mg, 0.25 mmol) en THF destilado (5 mL) a 0° C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Posteriormente se añadió al medio CIPO(OEt)₂ (0.14 mL, 1 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, manteniéndose en agitación durante 6 horas, tiempo en el cual la TLC indicó el consumo total del material de partida. La reacción se vertió sobre un baño de hielo, el disolvente fue eliminado en el rotavapor y se añadieron 20 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 8 mL) y salmuera (8 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y tras evaporar el disolvente a vacío se procedió a su purificación por cromatografía en columna (60% AcOEt : Hexano), resultando la formación de 120 mg del fosfato derivado **105** (91%).

Methyl (Z)-3-((diethoxyphosphoryl)oxy)-3-((4S,4aR,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)acrylate (105)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 7.3, 5.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 8H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (td, *J* = 11.7, 11.2, 7.5 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.36 – 1.29 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (ddd, *J* = 16.6, 12.6, 3.3 Hz, 2H), 0.89 (td, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.6 (C), 164.8 (C), 106.2 (CH), 90.2 (C), 79.2 (C), 72.1 (CH₂), 71.5 (CH), 65.2 (CH₂), 64.9 (CH₂), 64.4 (CH₂), 58.8 (CH), 52.1 (CH₃), 51.3 (CH), 42.7 (C), 41.2 (CH₂), 39.3 (C), 39.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.3 (CH₃), 23.2 (CH₃), 22.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 18.9 (CH₂), 18.5 (CH₂), 16.2 (CH₃), 16.0 (CH₃), 13.8 (CH₃).

3.5.4 Formación del compuesto acetilénico **107**



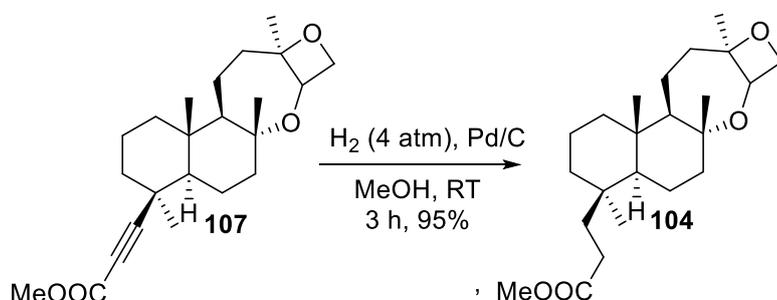
Se añadió en primer lugar NaH (275 mg, 4.6 mmol) sobre una disolución de **101** (450 mg, 1.15 mmol) en Benceno destilado (25 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo se adicionó al medio de reacción Me_2CO_3 (1.22 mL, 11.5 mmol) y la reacción se llevó a reflujo durante 36 horas. Una vez que la TLC mostraba la conversión completa del sustrato, añadimos sobre el mismo medio ClPO(OEt)_2 (0.66 mL, 4.6 mmol) y la reacción se dejó agitando a reflujo durante 4 horas más, tiempo en el que la TLC mostraba la conversión completa del primer producto que se había formado. La mezcla se vertió sobre hielo, el disolvente fue evaporado y el crudo fue redisoluto en Et_2O (25 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue eliminado en el rotavapor. La combinación de productos fue purificada mediante cromatografía en columna, rindiendo 236 mg del compuesto **107** (55%).

Methyl 3-((4S,4aR,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)propiolate (107)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.40 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 – 0.79 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.4 (C), 94.6 (C), 90.2 (C), 79.2 (C), 75.4 (C), 72.1 (CH_2), 71.7 (CH), 56.0 (CH), 52.6 (CH_3), 51.8 (CH), 40.9 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.0 (C), 38.2 (CH_2),

34.0 (C), 31.8 (CH₂), 30.3 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.1 (CH₂), 19.5 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.7 (CH₃).

3.5.5 Reducción del triple de **107** con H₂-Pd/C

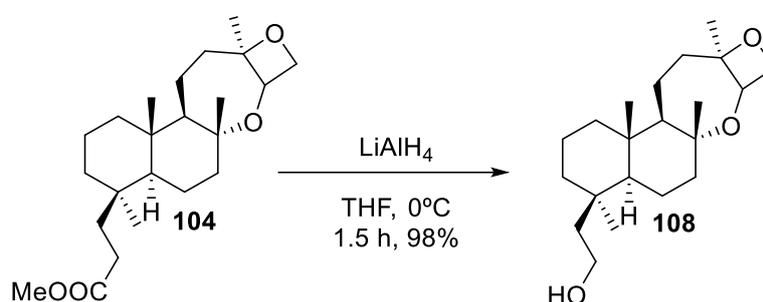


Se introdujo el compuesto **107** (280 mg, 0.75 mmol) disuelto en MeOH (6 mL) y con Pd/C catalítico en un hidrogenador que fue sellado y relleno con 4 atm de presión de H₂ y la reacción se mantuvo en agitación durante 3 horas, controlando a través de TLC la desaparición del producto de partida. Concluida la reacción, se filtró sobre sílica y se evaporó el disolvente en el rotavapor. La mezcla fue purificada a través de cromatografía en columna (20% AcOEt : Hexano) dando lugar a 270 mg de **104** (95%).

Methyl 3-((4R,4aS,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)propanoate (104)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.67 (dd, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.40 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 – 0.79 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 154.4 (C), 94.6 (C), 90.2 (C), 79.2 (C), 75.4 (C), 72.1 (CH₂), 71.7 (CH), 56.0 (CH), 52.6 (CH₃), 51.8 (CH), 40.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 39.0 (C), 38.2 (CH₂), 33.98 (C), 31.8 (CH₂), 30.3 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.1 (CH₂), 19.5 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.7 (CH₃).

3.5.6 Reducción del éster **104** con LiAlH_4

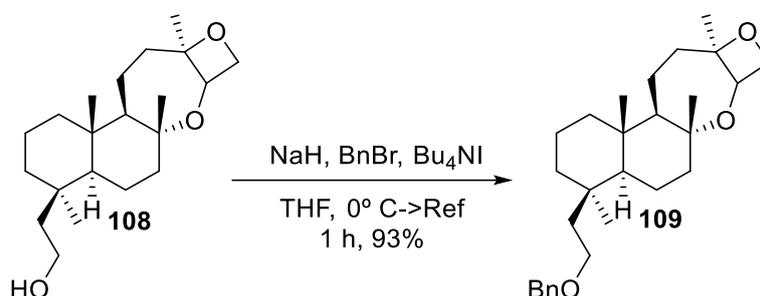


Se adicionó LiAlH_4 (22 mg, 0.58 mmol) sobre una disolución de **104** (110 mg, 0.29 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0° C y la reacción se dejó agitando a esa temperatura durante 1.5 horas (monitorizado por TLC). La reacción se cortó vertiendo la mezcla sobre hielo, el disolvente se eliminó a vacío y la mezcla fue redisoluelta en AcOEt (15 mL). La fase orgánica fue lavada con H_2O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El producto fue purificado a través de cromatografía en columna (65% AcOEt : Hexano) rindiendo 102 mg de **108** (98%).

2-((4R,4aS,6aR,9aR,11aR,11bS)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepin-4-yl)ethan-1-ol (**108**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.40 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 – 0.79 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.4 (C), 94.6 (C), 90.2 (C), 79.2 (C), 75.4 (C), 72.1 (CH_2), 71.7 (CH), 56.0 (CH), 52.6 (CH_3), 51.8 (CH), 40.9 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.0 (C), 38.2 (CH_2), 33.98 (C), 31.8 (CH_2), 30.3 (CH_3), 24.0 (CH_3), 22.7 (CH_3), 21.1 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.8 (CH_2), 14.7 (CH_3).

3.5.7 Protección del alcohol con BnBr, obtención de 109



Sobre una disolución de **108** (105 mg, 0.3 mmol) en THF destilado (10 mL) fue añadido NaH (72 mg, 3 mmol) a 0° C y la reacción se dejó agitando a esa temperatura durante 30 minutos. Posteriormente se añadieron BnBr (0.06 mL, 0.45 mmol) y TBAI (110 mg, 0.3 mmol) y la reacción fue llevada a reflujo durante 30 minutos, tiempo en el que la TLC nos mostró la desaparición del alcohol **108**. El procesado de la reacción consistió en verterla sobre hielo, evaporar el disolvente a vacío y redisolverla en AcOEt (15 mL) para lavar la fase orgánica con H₂O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), secado sobre Na₂SO₄ anhidro y eliminación del disolvente en el rotavapor. La mezcla resultante fue purificada a través de cromatografía en columna (15% AcOEt : Hexano) obteniéndose 123 mg de **109**.

(4R,4aS,6aR,9aR,11aR,11bS)-4-(2-(benzyloxy)ethyl)-4,6a,9a,11b-tetramethyltetradecahydro-2H-naphtho[2,1-b]oxeto[2,3-f]oxepine (109)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.67 (dd, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.40 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 1H), 1.06 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.91 – 0.79 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 154.4 (C), 94.6 (C), 90.2 (C), 79.2 (C), 75.4 (C), 72.1 (CH₂), 71.7 (CH), 56.0 (CH), 52.6 (CH₃), 51.8 (CH), 40.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 39.0 (C), 38.2 (CH₂), 33.98 (C), 31.8 (CH₂), 30.3 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.1 (CH₂), 19.5 (CH₂), 18.8 (CH₂), 14.7 (CH₃).

PARTE B: NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS
PARA LA SÍNTESIS DE MEROSESQUITERPENOS
OXEPÁNICOS: PRIMERA SÍNTESIS DE
BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y
CYCLOSIPHONODICTYOL A.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES**1. BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y
CYCLOSIPHONODICTYOL A: AISLAMIENTO Y PROPIEDADES**

Como hemos podido comprobar en la parte A de la presente tesis doctoral, existe una variedad infinita de productos naturales en el medio en el que nos desarrollamos. La labor de un químico sintético está enfocada siempre a imitar de la manera más plausible, o mejorar si se lo puede permitir, la producción de metabolitos determinados para cada estudio planteado. A pesar de que hay muchos productos para elegir, son aquellos que presentan una actividad farmacológica potente los que despiertan el interés de los químicos y científicos en general.

Ya hemos podido comprobar previamente que hay una serie de metabolitos provenientes de diferentes organismos marinos que en las últimas décadas de investigación han ido cobrando un papel cada vez más protagonista. Este tipo de organismos vivos son capaces de producir compuestos que presentan actividades biológicas bastante interesantes, debido sin duda a las condiciones y factores medioambientales en los que se desarrollan, tanto por las condiciones de humedad como por la presión selectiva a la que son sometidos en sus hábitats.

De todos los productos extraídos de algas y esponjas marinas, suscitan un especial interés los compuestos de la familia *siphonodictyol* en especial aquellos que contienen un anillo oxigenado de 7 miembros. De toda la serie de esta familia de compuestos, encontramos 2 que cumplieran los requisitos, aunque como ya hemos comentado y volveremos a hacer más hincapié más adelante, también son importantes aquellos que proceden directamente de la apertura heterocíclica.

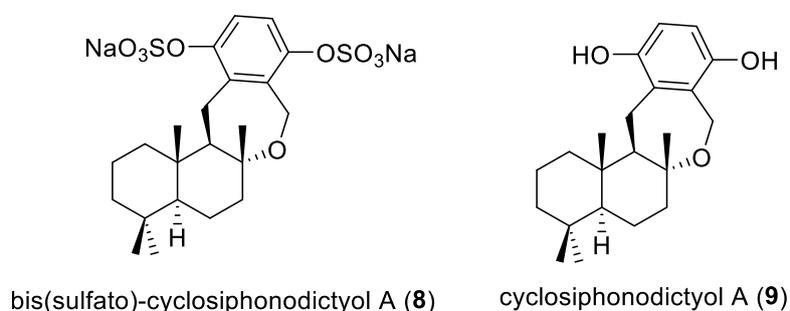


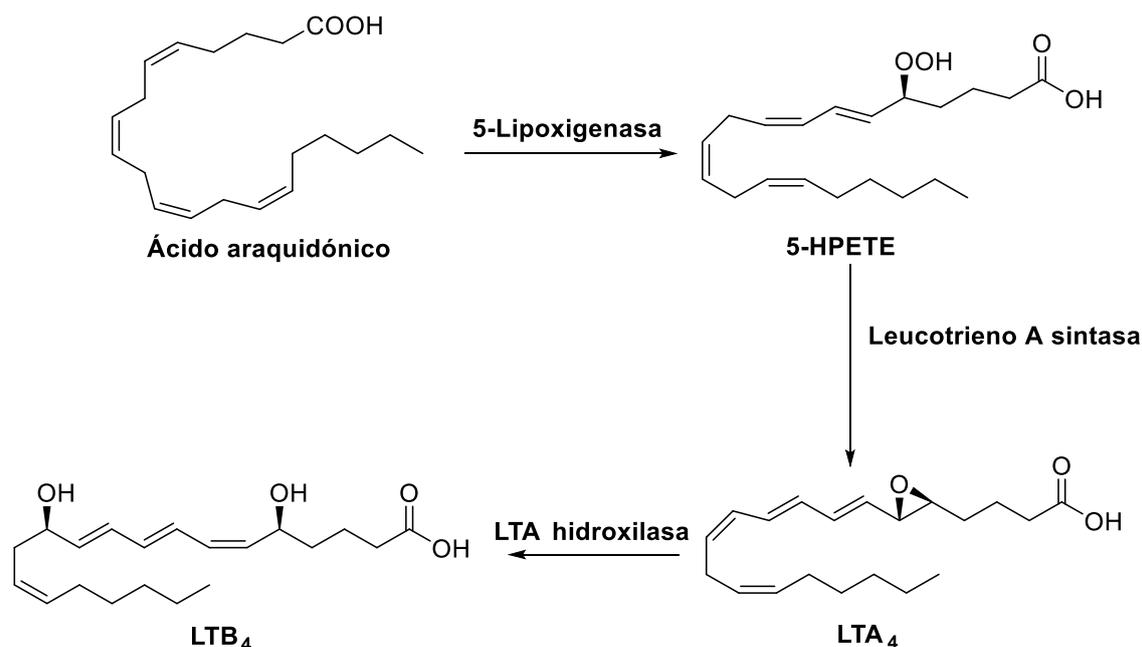
Figura 2.1: compuestos oxepánicos de la familia *siphonodictyol*.

El compuesto **8** fue aislado por primera vez por el grupo de Killday en el año 1995 de la esponja marina *Siphonodictyon coralliphagum*, una esponja presente en el mar Caribe y que en hábitats de aguas poco profundas tienen el aspecto de chimeneas con un color amarillo brillante. En aguas más profundas (más de 45 metros), se presenta como una superficie áspera e incrustada de color amarillo mate. A pesar de ser aislado hace más de 2 décadas, no se ha encontrado en la actualidad ningún acercamiento sintético hacia este metabolito tan interesante.

El cyclosiphonodictyol A (**9**) tiene la estructura muy próxima al producto descrito anteriormente. En este caso, la sulfatación tan característica del terpeno **8** no aparece en la suya, siendo probablemente el derivado hidroquinónico de partida para la formación de **8**. A pesar de tener una estructura tan parecida, no se describe por primera vez hasta el año 2014, año en el que Köck lo aisló de esponja marina *aka . coralliphagum*. Tan relacionadas con el anterior producto está su estructura que los mismos autores que la describen por primera vez no son capaces de afirmar si de verdad ese producto fue aislado de dicha esponja o si por el contrario fue la degradación de **8** en el medio de extracción lo que les llevó a observar el resultado presentado.

En cuanto a actividad biológica, a pesar de que ambos han presentado alguna potencialidad sobre determinados procesos, no encontramos en bibliografía mucha información al respecto, quizás porque el aislamiento de estos compuestos sea difícil de conseguir y porque la síntesis específica no se ha descrito hasta la fecha.

El primero de los descritos, bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) se demostró capaz de inhibir el enlace $\{^3\text{H}\}$ -LTB₄ para los neutrófilos humanos, es decir, se constituye como un buen antagonista específico de LTB₄ y que por lo tanto puede tener un potencial elevado en enfermedades inflamatorias y alérgicas. Su acción está incluida dentro de la ruta de la lipoxigenasa (Esquema 2.1), donde la enzima 5-lipoxigenasa cataliza la reacción del ácido araquidónico a 5-HPETE (5-hidroperoxieicosantetranoico). La leucotrieno A sintasa convierte 5-HPETE a un epóxido inestable denominado LTA₄ que posteriormente es convertido en LTB₄ por acción de la LTA hidrolasa. LTB₄ ha sido implicado en la agregación, quimiotaxis y degranulación.



Esquema 2.1: Mecanismo de acción de 5-Lipoxigenasa

En el caso de la otra molécula que hemos descrito, cyclosiphonodictyol A también presenta algunos casos de actividad biológica, sobre todo como antimicrobiano, produciendo un efecto mortal en bacterias del tipo Gram positiva. Así, los valores obtenidos de IC_{50} (dados en μM) para *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus* (MSSA) y *Micrococcus luteus* fueron 117, 117 y 58 respectivamente. También se obtuvo un resultado positivo cuando se trató una línea celular del cáncer de mama. Para este caso de MCF7 breast cancer se obtuvo un valor de $IC_{50} = 175 \mu M$.

A pesar de que ambos compuestos han presentado resultados positivos en cuanto a su actividad farmacológica, éstas son las únicas pruebas que se han descrito con ellos. Se hace necesaria la síntesis de estos productos y de los derivados posibles para ampliar este tipo de estudios y poder sacar conclusiones relacionadas con la actividad que desarrollan.

2. DERIVADOS ABIERTOS DE LA FAMILIA SIPHONODICTYOL

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de este manuscrito, la existencia de este ciclo oxepánico presente en algunos productos naturales implica también que en la biogénesis de los metabolitos que producen estos organismos puedan sufrir procesos de apertura y cierre. Se hace necesario, por lo tanto, comprobar que tipo de productos pueden

derivar de la apertura de esta serie de esqueletos, ya que seguro se obtienen por la misma vía metabólica y por lo tanto la transformación sobre productos de un tipo puede llevarnos a la síntesis de los demás compuestos.

Dentro de esta familia de metabolitos abiertos, podemos destacar los compuestos de la serie siphonodictyol, entre los que encontramos una amplia batería de productos.

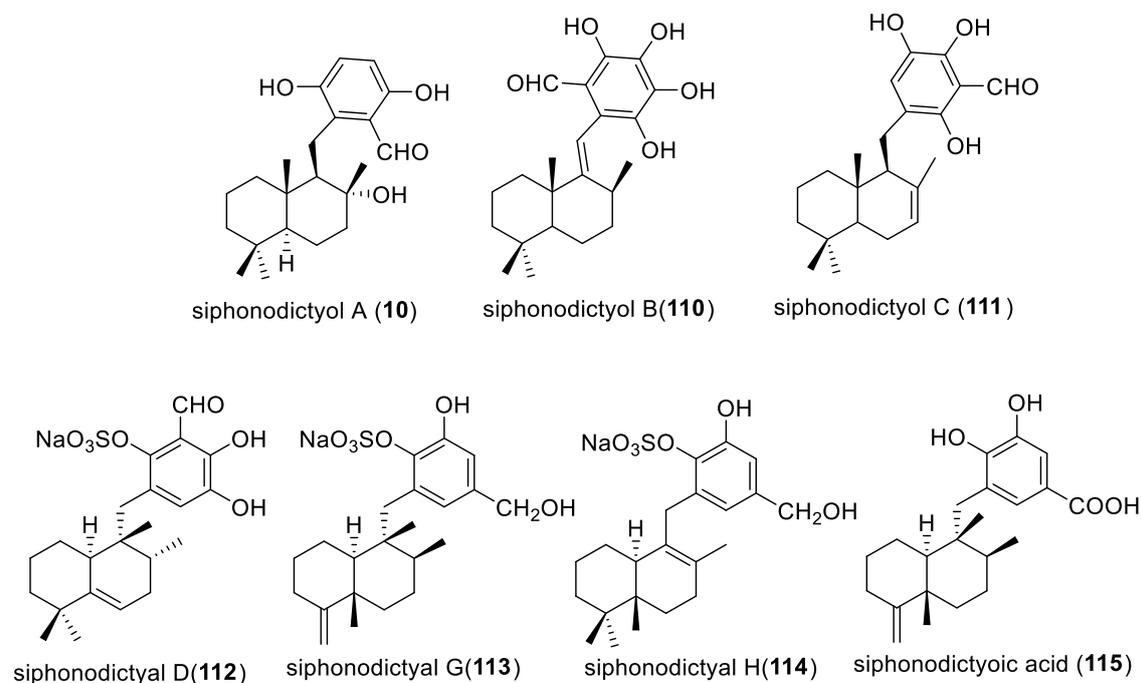


Figura 2.2: Familia de compuestos de siphonodictyol.

Como podemos apreciar, existen una gran variedad de estructuras de este tipo de metabolitos descritas en la bibliografía. Siphonodictyol A (**10**) fue aislado por primera vez por Sullivan et al.⁵¹ en 1980 de la misma esponja que los derivados ciclados. En ese mismo aislamiento, este grupo también obtuvo e identificó el derivado siphonodictyol B (**110**) y reportaron que ambos metabolitos poseían actividad microbiana, especialmente sobre *staphylococcus aureus* y *bacillus subtilis*.

De manera posterior, el mismo grupo de Sullivan⁵² también aisló los compuestos siphonodictyol C (**111**), D (**112**), G (**113**) y H (**114**) así como el ácido derivado (**115**).

Los compuestos pertenecen a la misma esponja marina *Siphonodictyon coralliphagum* y como podemos ver, todos poseen estructuras bastantes similares e íntimamente relacionadas con los esqueletos benzoxepánicos comentados anteriormente. Hay que destacar, que, aunque los autores describen actividad antimicrobiana en estos

compuestos, no se han realizado muchas más pruebas para evaluar el potencial farmacológico real de estos productos, por lo que una síntesis adecuada de cada uno de ellos nos abriría las puertas a investigar sobre la actividad biológica que pueda presentar.

Recientemente, en el año 2012, se han descrito otros dos compuestos similares en estructura a los reseñados en este apartado. Han sido aislados por Shubina et al.⁵³ de la esponja marina *Aka coralliphaga* y son siphonodictyal A sulfate (**116**) y akadisulfate B (**117**). Estos autores también reportaron la actividad para eliminar radicales de estos compuestos, resultando tener una buena actividad para la captación de los mismos.

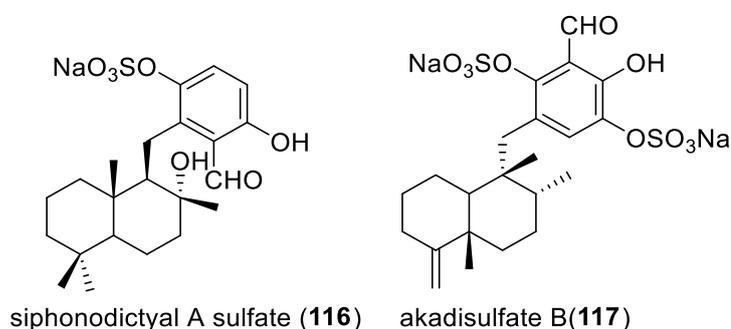


Figura 2.3: Derivados más recientes de la familia siphonodictyol.

En resumen, podemos comprobar la existencia de numerosos compuestos relacionados con este tipo de esqueletos. También hemos podido cerciorarnos de la poca cantidad de ensayos biológicos realizados con estos sustratos, muestra indicativa de la importancia que tendrá en un futuro la síntesis de cualesquiera de ellos, motivadas sin duda por los prometedores potenciales farmacológicos que pueden tener los compuestos de esta familia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Como hemos podido comprobar en los antecedentes de esta tesis doctoral, existen numerosos compuestos con estructuras de benzoxepano y derivados resultantes de la apertura del anillo heterocíclico de estos metabolitos que han despertado el interés de nuestro grupo de investigación, en parte relacionado con estructura de las materias primas con las que solemos trabajar, pero motivados sin duda por la falta de ensayos biológicos que se encuentran en bibliografía.

Con estos precedentes, y habiendo relatado las metodologías que se han usado a lo largo de la investigación para la síntesis de anillos oxepánicos, nos planteamos los siguientes objetivos:

- Desarrollo de metodologías sintéticas que nos permitan construir el esqueleto de merosesquiterpenos de una manera directa y eficiente, fabricando los precursores necesarios para la obtención de productos naturales.
- Aplicación de las metodologías desarrolladas para la síntesis del compuesto aislado en 2014 cyclosiphonodictyol A (**9**) y caracterización del mismo
- Aplicación sintética de estas mismas metodologías para la síntesis del metabolito descrito por primera vez en 1995 bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y caracterización del mismo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN

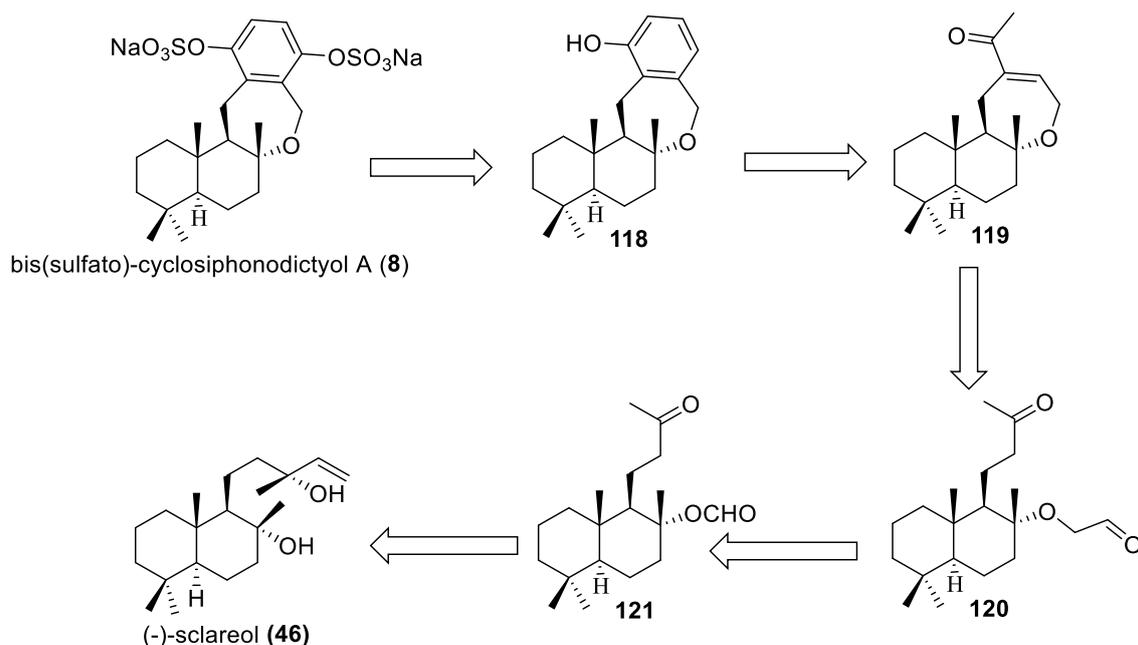
Visto los antecedentes bibliográficos observamos la existencia de una serie de merosesquiterpenos naturales con unos esqueletos determinados que se postulan como buenos objetivos sintéticos y cuyo interés reside en la novedosa estructura que poseen. Esta estructura merosesquiterpénica tiene la cualidad de presentar un anillo heterocíclico oxigenado de 7 miembros, denominado anillo oxepánico y que centrará gran parte del estudio que aquí se hace.

Con estos antecedentes en la mente, nos planteamos en primer lugar desarrollar una metodología para la construcción del anillo oxepánico que nos permitiera obtener las funciones necesarias para aplicar los estudios realizados en la primera parte de este manuscrito y conseguir la estructura de merosesquiterpenos que deseamos.

La primera alternativa sintética que nos planteamos incluía una reacción aldólica intramolecular a través de la cual formar el anillo oxepánico y obtener un intermedio que nos facilitara la construcción de la parte aromática utilizando para ello los estudios previos realizados por nosotros.

Así, en el esquema retrosintético que se plantea, se postula como intermedio clave el derivado ceto-aldehídico (**120**) como precursor de la metilcetona **119**, que aplicando la metodología desarrollada en la parte A nos permitiría obtener el fenol **118** en pocas etapas y con buenos rendimientos.

Como podemos comprobar, la degradación de la cadena lateral de (-)-sclareol nos permite de una manera rápida y eficiente alcanzar el derivado **120** vía formación del formiato **121**.

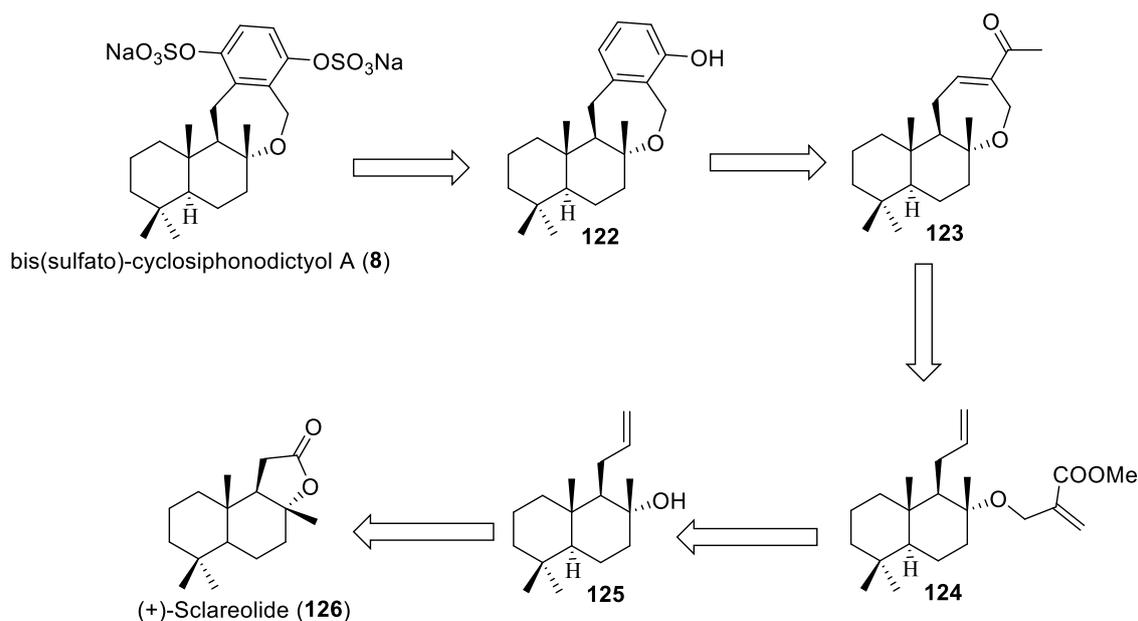


Esquema 2.2: Análisis retrosintético para la formación de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**)

Paralelamente a esta ruta sintética, se desarrolló otra que nos permitiese alcanzar los esqueletos de merosesquiterpenos con una mayor eficacia que la planteada anteriormente y que además resolviera los problemas de rendimiento que se podían generar en la síntesis planteada, donde se postula el paso de ciclación a través de una reacción aldólica intramolecular como el paso problemático en la ruta.

La nueva propuesta sintética tenía como objetivo fabricar el esqueleto del que hablamos a través de una metátesis de olefinas, por lo que el intermedio **124** se postula como el más interesante de cara a la síntesis de estos metabolitos. La ciclación de este derivado y las posteriores transformaciones que se apliquen conducirán a la formación de la metilcetona **123**, que posee una estructura similar a la descrita en el proceso de condensación aldólica, y aplicando los estudios previos, nos permitirá obtener los productos deseados.

La formación del intermedio **124** se planteó en este caso desde otra materia prima también fácilmente accesible y comercialmente disponible, (+)-sclareolide (**126**). Las respectivas transformaciones ya descritas juntos con las nuevas que se van a desarrollar, nos permitirán alcanzar el intermedio deseado con buenos rendimientos y en pocas etapas.



Esquema 2.3: Análisis retrosintético para la reacción con Grubbs partiendo de (+)-sclareolide.

2. METODOLOGÍA A TRAVÉS DE CICLACIÓN ALDÓHOLICA INTRAMOLECULAR. FORMACIÓN DE ESTRUCTURA DE MEROSSESQUITERPENO.

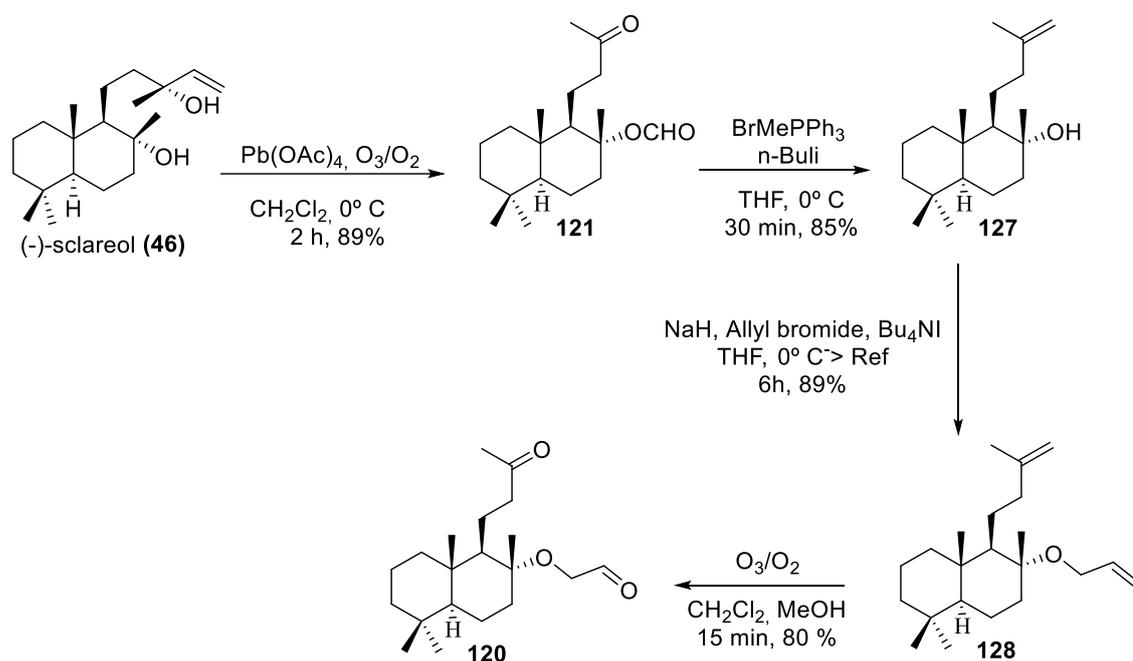
2.1 SÍNTESIS DEL INTERMEDIO CETO-ALDEHÍDO 120

Tal y como hemos planteado en la introducción de la esta parte de la tesis, se plantea un procedimiento sintético para la obtención de esqueletos de merosesquiterpenos a través de una ciclación aldólica intramolecular.

Dicha estrategia comienza con una degradación de la cadena lateral de (-)-sclareol ya desarrollada previamente por nuestro grupo de investigación⁵⁴ y que nos permite transformar el esqueleto en el derivado **121** con relativa facilidad. Esto consiste en el tratamiento de **46** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y una corriente de O_3/O_2 que da lugar directamente y con buenos rendimientos al formiato derivado **121**. El tratamiento de este compuesto en condiciones de Wittig con el iluro derivado de BrMePPh_3 nos conduce directamente al alcohol derivado **127**.

Este alcohol se sometió a condiciones de o-condensación a través de NaH y bromuro de alilo. El tratamiento en estas condiciones nos llevó con buenos rendimientos hacia la formación del compuesto diénico **128** que posteriormente fue tratado en condiciones de

ozonólisis y resultó de manera inmediata hacia el ceto-aldehído **120**. Hay que remarcar que las condiciones de ozonólisis fueron levemente alteradas debido al bajo rendimiento que solía presentar la reacción, quizás debido a los dos centros donde se pueden producir este tipo de oxidaciones. Esta modificación consistió en la adición de MeOH destilado al medio, bajando así la reactividad del proceso y consiguiendo una mejora sustancial del rendimiento de la reacción. Estas condiciones involucran el uso de PPh₃ a reflujo de benceno para reducir los ozónidos que se han formado en el proceso oxidativo.



Esquema 2.4: Síntesis del ceto-aldehído **120**.

Con esta metodología sintética hemos conseguido una transformación eficiente de la cadena lateral de (-)-sclareol hacia el derivado ceto-aldehílico sobre el que ensayaremos las condiciones de ciclación intramolecular. Cabe destacar que este proceso se consigue en 4 etapas y con un rendimiento global del 54%.

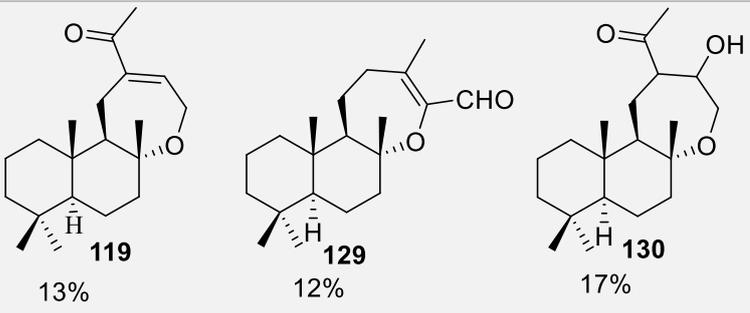
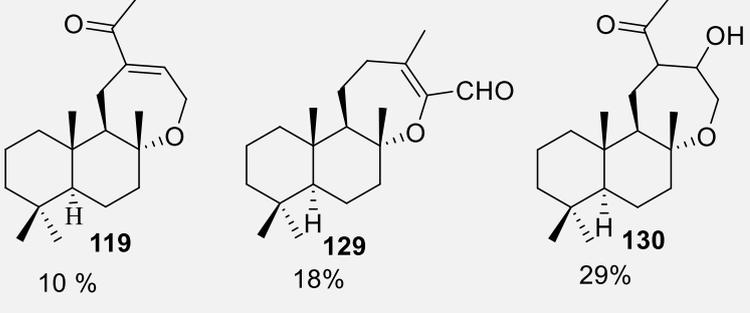
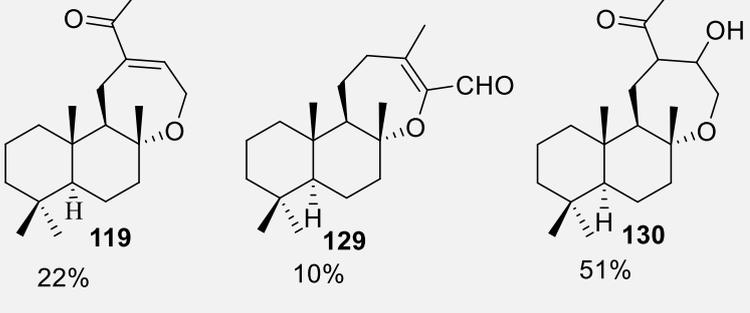
2.2 ESTUDIO DE LAS CONDICIONES PARA PRODUCIR CICLACIÓN INTRAMOLECULAR: SÍNTESIS DE LA METILCETONA **119**.

Una vez conseguido el primer objetivo de esta ruta sintética, nos propusimos estudiar diferentes condiciones para la ciclación intramolecular que tenemos prevista. En todas

ellas, se hace necesario la formación del enolato correspondiente al grupo cetónico del derivado, lo que nos llevará a usar diferentes bases para el estudio de la reactividad.

Los resultados obtenidos para los ensayos llevados a cabo sobre este derivado están recogidos en la tabla 2.1

Tabla 2.1: Ensayos de difentes condiciones para producir una aldóica intramolecular.

ENSAYO	CONDICIONES	PRODUCTO DE CICLACIÓN
1	APTS / Benceno Ref, 1 h	MEZCLA COMPLEJA DE PRODUCTOS
2	DBU / BENCENO RT-> 90° C, 30 min	 119 129 130 13% 12% 17%
3	LDA/THF -78° C, 15 min	Degradación del material de partida
4	t-BuOK / Benceno	 119 129 130 10 % 18% 29%
5	KOH cat / MeOH 4 h, RT	 119 129 130 22% 10% 51%

En primer lugar, se ensayaron condiciones ácidas como las proporcionadas por el medio APTS / Benceno. En estas condiciones preveíamos que se podía formar la metilcetona **119** de manera mayoritaria, dando lugar así a una estrategia eficiente para su

síntesis. El tratamiento de **120** en estas condiciones arrojó sorprendentemente una mezcla bastante compleja de sustancias, lo que nos hizo abandonar esa posibilidad por completo.

El tratamiento con diferentes bases dio resultados prometedores en algunos casos. En el ensayo número 2, que se llevó a cabo con DBU en benceno, pudimos comprobar que a temperatura ambiente el reactivo no propiciaba la formación de ningún compuesto nuevo y obteníamos el material de partida totalmente inalterado. El tratamiento a reflujo de estas condiciones nos arrojó una mezcla de productos de las que pudimos aislar la metilcetona deseada **119** (13%), el alcohol **130** (17%) como precursor futuro de **119** y el producto de eliminación **129** (12 %) del ataque intramolecular producido por el enolato del aldehído sobre el carbonilo de la metilcetona presente en el sustrato.

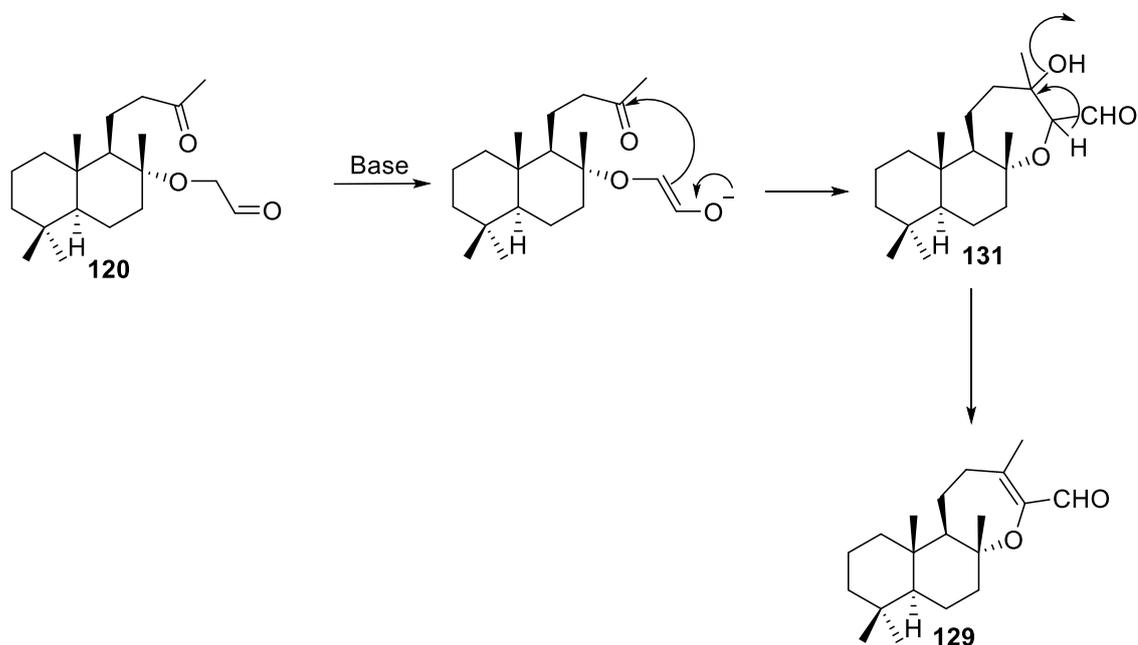
Este resultado nos arroja esperanzas de cara a un futuro, puesto que fuimos capaces de aislar el alcohol previo a la eliminación y formación de **119**. De esta manera, y viendo que en la mayoría de los casos iba a ser imposible obtener un solo producto, nos propusimos sintetizar el alcohol **130** en el mayor rendimiento y como único producto de la reacción. Para ello diseñamos los siguientes experimentos que condujeron en algunos casos a resultados bastante satisfactorios de cara a la síntesis de la metilcetona **119**.

Cuando se trató el intermedio ceto-aldehído con t-BuOK en benceno se obtuvo la misma mezcla de productos, pero con mejores rendimientos hacia lo que habíamos desarrollado anteriormente. En este caso, se obtiene un mejor rendimiento para el alcohol previo a la eliminación **130** (29%), aunque el aislamiento de **119** fue muy pobre (10%) y el aldehído ciclado **129** se obtuvo en un rendimiento demasiado alto (18%).

Motivados por este resultado, intentamos un último ensayo donde se pretendió tratar el compuesto **120** con KOH catalítico, puesto que, según el mecanismo de la reacción, se podía regenerar el medio básico y obtener mejores rendimientos. Este tratamiento nos condujo a los mejores resultados obtenidos para este tipo de ciclación intramolecular, resultando en la formación del alcohol **130** como producto mayoritario de la reacción (51%), con un porcentaje más elevado de metilcetona (22%) y lo más importante de todo, el bajo rendimiento con el que se obtiene el aldehído ciclado (10%).

Este resultado es bastante satisfactorio porque como veremos más adelante, la eliminación de ese alcohol y la conversión hacia la metilcetona deseada se logra con rendimientos muy altos, lo que nos proporciona una mayor cantidad del compuesto a sintetizar.

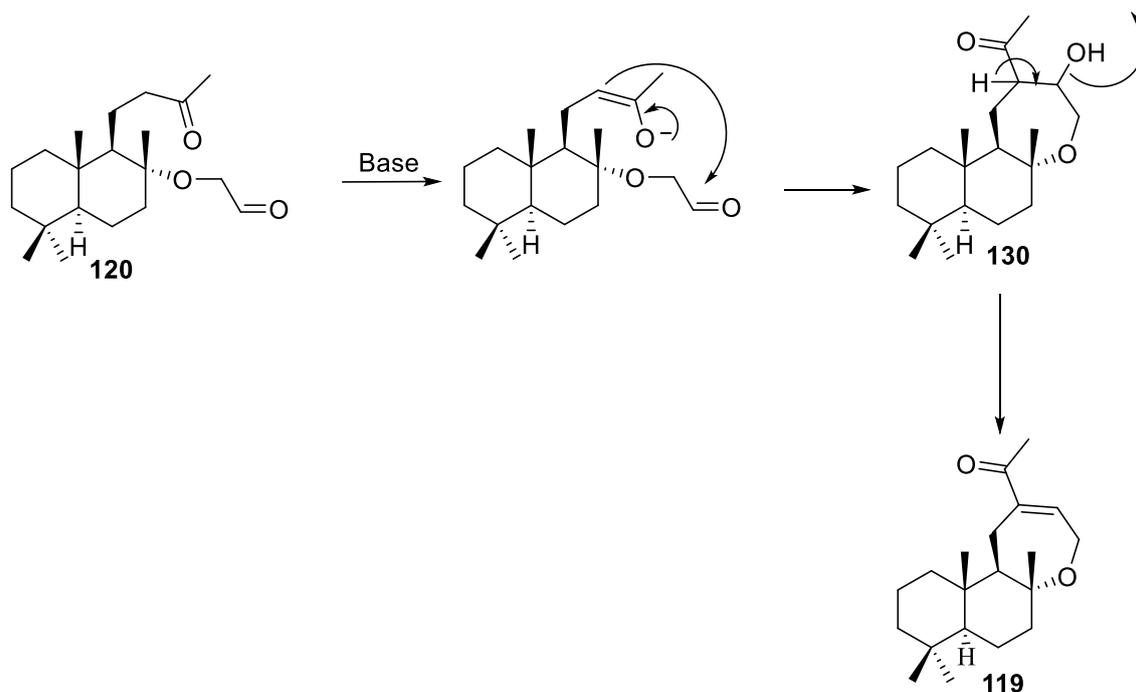
La explicación a por qué nunca pudimos aislar el alcohol previo a la obtención del aldehído **129** la podemos observar en el mecanismo de la reacción expuesto en el esquema 2.5.



Esquema 2.5: Mecanismo para la formación del aldehído **129**.

Como podemos observar, lo primero que se produce cuando hay un tratamiento con medio básico, es la enolización del aldehído de **120**. Una vez que se ha formado el enolato correspondiente, el ataque sobre el carbonilo de la metilcetona presente en la cadena de arriba conduce directamente hacia la formación de **131**. Este producto no puede aislarse debido a la acidez que posee el protón situado en α del éter cíclico y también del carbonilo del aldehído resultante. Debido a estas condiciones, la eliminación se da de manera instantánea, de ahí que no hayamos podido aislarlo.

El mecanismo para la formación del alcohol **130** viene detallado en el esquema 2.6.

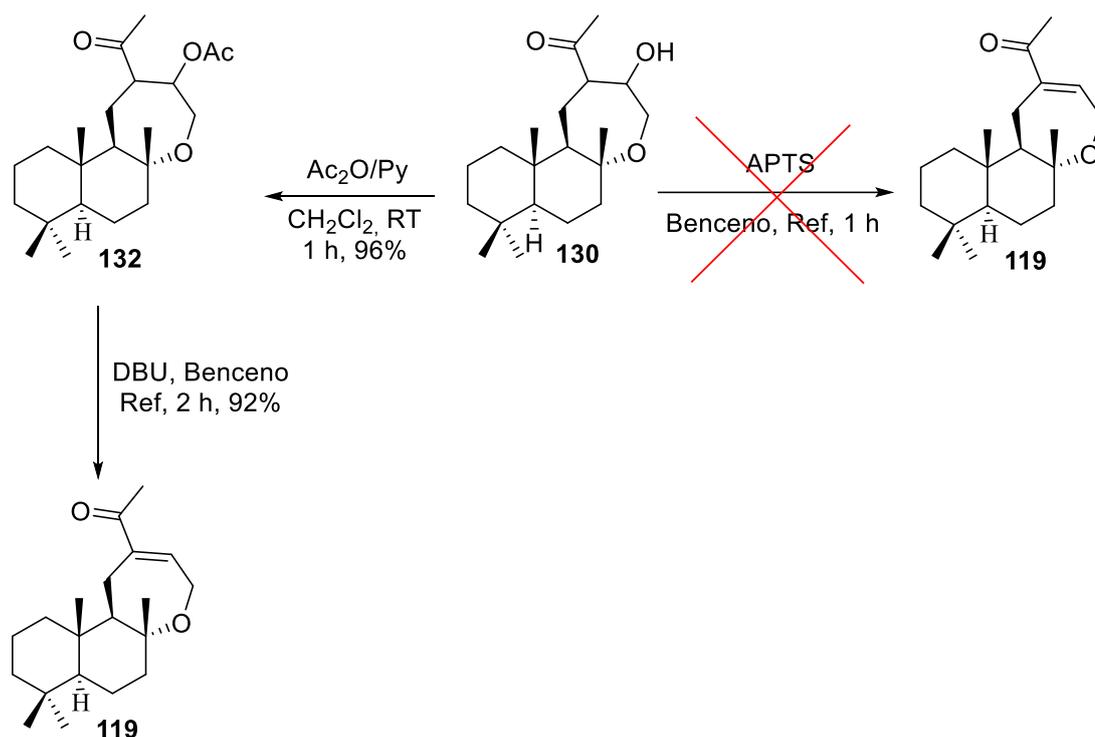


Esquema 2.6: Mecanismo para la formación de **130**.

En este caso podemos comprobar que el ataque nucleofílico del enolato producido nos lleva directamente a la obtención del alcohol derivado **130**. Para este compuesto, el protón que debe eliminarse junto con el alcohol para producir la eliminación no tiene la acidez suficiente para que se produzca la total formación de **119** y es por este motivo por el que hemos sido capaces de aislarlo mayoritariamente frente a los otros 2.

En resumen, la estrategia ideada para producir la metilcetona **119** a través de una reacción aldólica intramolecular conduce en todos los casos a una mezcla de productos que fuimos capaces de separar en la mayoría de los casos. Las mejores condiciones no conducen al sintón deseado de manera directa, sino que nos proporciona el alcohol previo a su formación que a continuación pasaremos a eliminar.

Para provocar la eliminación y formación de **119** tratamos el alcohol **130** en condiciones ácidas, que teóricamente debería conducir a la obtención directa del compuesto deseado. El tratamiento de **130** con APTS en benceno a reflujo, desembocó en la aparición de una mezcla de productos bastante amplia, por lo que se abandonó esta metodología y se sustituyó por una que fuese más eficiente.



Esquema 2.7: Eliminación del alcohol de **130** y formación de metilcetona **119**.

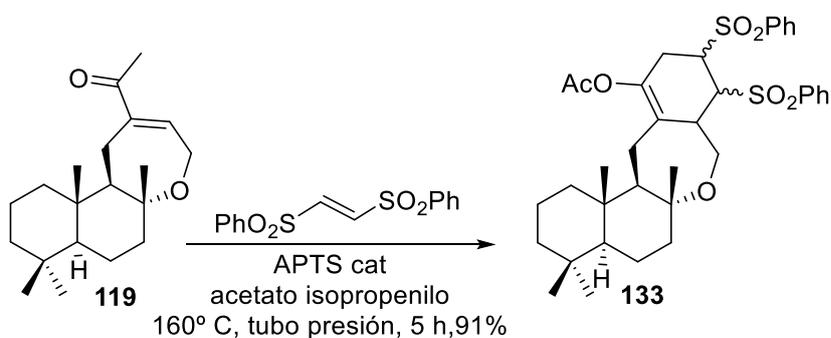
La imposibilidad de eliminar el grupo hidroxilo en una sola etapa de reacción nos llevó a plantear la sustitución del mismo por un buen grupo saliente como es el grupo Ac. Cuando se trató el alcohol derivado **130** con Ac_2O y Piridina, el resultado fue la conversión completa hacia el acetato **132**, cuya posterior eliminación sí tuvo lugar de manera prácticamente cuantitativa cuando se adicionó DBU a una disolución del producto en benceno y fue llevado hasta reflujo.

En resumen, la eliminación del alcohol **130** no pudo conseguirse de manera efectiva en una sola etapa que incluyera buenos rendimientos de reacción. La estrategia diseñada introduciendo un grupo saliente en la molécula sí que condujo a la eliminación y formación de la metilcetona **119**, sobre la que se aplicarán los ensayos realizados en la primera parte para construir el anillo aromático de estos merosesquiterpenos. Esta metodología supone dos reacciones a llevar a cabo, pero por el contrario presenta unos rendimientos excelentes para la transformación completa hacia el producto objeto de estudio.

2.3 CICLACIÓN Y FORMACIÓN DE LA PARTE AROMÁTICA: SÍNTESIS DEL FENOL PRECURSOR **118**

Una vez sintetizada la metilcetona **119** que nos habíamos marcado como objetivo desde el primer momento, nos planteamos aplicar las reacciones de Diels-Alder que se estudiaron en la parte A de este trabajo.

Como ya vimos en esa parte, la formación del dieno necesario para llevar a cabo la reacción de cicloadición no se obtiene de manera eficiente y siempre tuvimos problemas a la hora de aislarlo puro. En ese caso, también planteamos la formación del dieno correspondiente en el mismo medio en el que se encontraba el dienófilo, produciendo así la cicloadición directa a partir de la metilcetona correspondiente y desplazando la reacción hacia la formación del constructo cíclico.

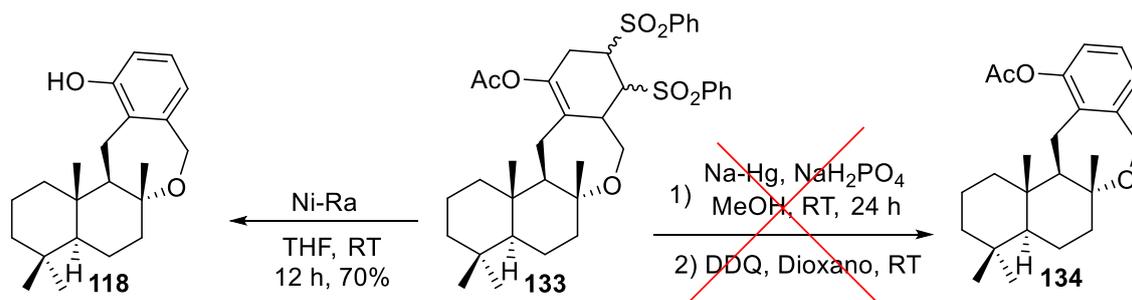


Esquema 2.8: Diels-Alder one-pot sobre metilcetona **119**.

Cuando se sometió la metilcetona **119** a las condiciones descritas ya previamente, el resultado fue la ciclación directa y la formación del anillo de 6 miembros sobre el oxepánico. Este resultado era el esperado tal y como pudimos comprobar en el estudio de este tipo de cicloadiciones. La construcción de este anillo se lleva a cabo en un solo paso y con un rendimiento del 91%, lo que convierte a esta metodología en la más idónea de cara a la síntesis de la parte aromática de estos meroterpenos. Hay que reseñar que se obtienen siempre mezcla de isómeros, pudiendo separar alguno de ellos para la caracterización estructural. Esto no representa ningún contratiempo, puesto que el siguiente paso que vamos a dar será la eliminación de los dos grupos funcionales sulfonados y la posterior aromatización del esqueleto formado.

El siguiente objetivo marcado es por tanto la eliminación que hemos propuesto. En condiciones normales, este tipo de sulfonas suele eliminarse selectivamente con

metodologías muy estudiadas y que normalmente conducen a buenos rendimientos de reacción. Siendo así, el primer experimento que planteamos fue el tratamiento de este tetraciclo con Na-Hg, estrategia ampliamente utilizada para la eliminación de sulfonas. El posterior tratamiento con DDQ debería conducir hacia la formación del acetato derivado **134**.



Esquema 2.9: Tratamiento de la disulfona **133** con condiciones para su eliminación.

Con estas premisas en mente, se trató en primer lugar el compuesto disulfonado con Na-Hg tamponada con NaH₂PO₄ y la reacción se dejó avanzar durante 24 horas. El resultado fue la formación de una mezcla compleja de productos, lo que nos indicaba que se podía haber experimentado una degradación del material de partida en estas condiciones. Hay que destacar que, aunque nuestro grupo ha llevado a cabo este tipo de eliminaciones sobre sustratos muy diversos, hasta la fecha nunca lo había desarrollado sobre compuestos oxepánicos, lo que nos puede dar una idea de la labilidad del compuesto en estas circunstancias. Se intuía también la formación directa del fenol **118** en el espectro del crudo de reacción, lo que nos llevó a diseñar el siguiente experimento.

Otra metodología, menos usada que la anterior, para la eliminación de disulfonas es el uso de Ni-Ra. Cuando se trató el intermedio **133** con estas condiciones, se consiguió aislar el fenol **118** con un 70% en el mejor de los casos probados. Hay que hacer hincapié en que los resultados de esta reacción no son muy reproducibles, debido seguramente a la desactivación del Ni-Ra que se usaba. El procedimiento que mejor resultado nos dio incluía el tratamiento con Ni-Ra previamente deshidratado y seco. Este proceso es bastante peligroso y muy tedioso debido a que el Ni-Ra seco arde con mucha facilidad en cuanto entra en contacto con el oxígeno atmosférico.

En conclusión, hemos conseguido diseñar una alternativa sintética que nos conduce de manera eficiente hacia la formación del anillo aromático característico de los

merosesquiterpenos que se encuentran en fase de estudio. La eliminación de la sulfona con Na-Hg que resulta una buena metodología en la mayoría de los casos no nos dio ningún rendimiento positivo, pero sí que nos permitió conocer la labilidad del anillo de oxepano en estas condiciones y la posibilidad de buscar una alternativa directa hacia la formación del fenol precursor **118**, puesto que fue el único producto que pudimos intuir en una mezcla bastante compleja de sustratos.

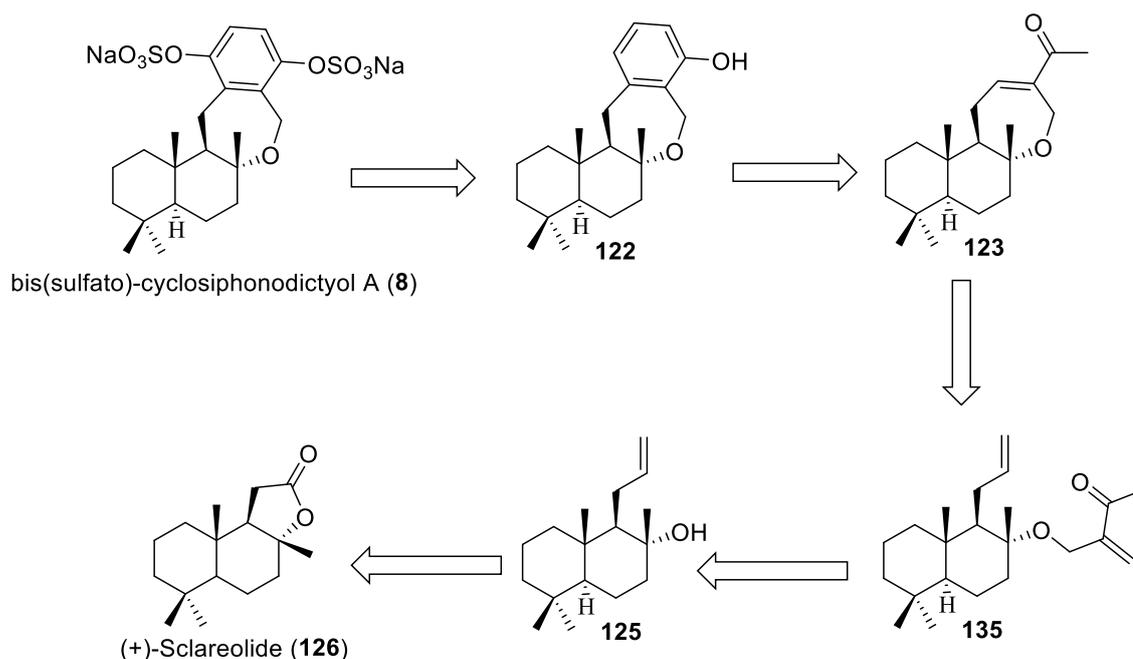
3. METODOLOGÍA A TRAVÉS DE CIERRE DE ANILLO MEDIANTE METÁTESIS DE OLEFINAS: SÍNTESIS DE BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A

De manera paralela al estudio que acabamos de desarrollar y ante la problemática que nos surgían con determinadas reacciones, nos planteamos llevar a cabo la síntesis de los dos merosesquiterpenos planteados en los objetivos a través de una metodología que fuera más novedosa y que nos permitiera fabricar estos compuestos naturales con buenos rendimientos y en pocas etapas.

3.1 SÍNTESIS DEL INTERMEDIO **124 PREVIO A LA REACCIÓN DE METÁTESIS.**

Como ya anunciamos en la introducción de esta parte (Esquema 2.3), la metodología diseñada incluía una ciclación a través de una reacción de metátesis de olefinas. Ya vimos en el apartado de antecedentes de la parte A, que constituye una metodología ampliamente utilizada para la construcción de este tipo de anillos heterocíclicos.

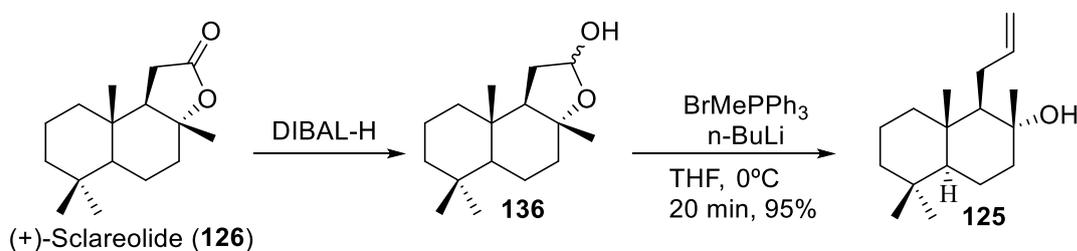
En primer lugar, y como era de esperar, nos planteamos sintetizar el fenol **122** a partir de la metilcetona **123**, que podría formarse directamente con el constructo adecuado sobre el que aplicar la reacción de metátesis de olefinas. Por ello nuestro primer planteamiento fue el siguiente:



Esquema 2.10: primer análisis retrosintético de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A.

Como podemos apreciar, el intermedio clave en esta reacción es el derivado **135**, que en caso de poder ser preparado, nos conduciría a la metilcetona **123** en un solo paso de reacción.

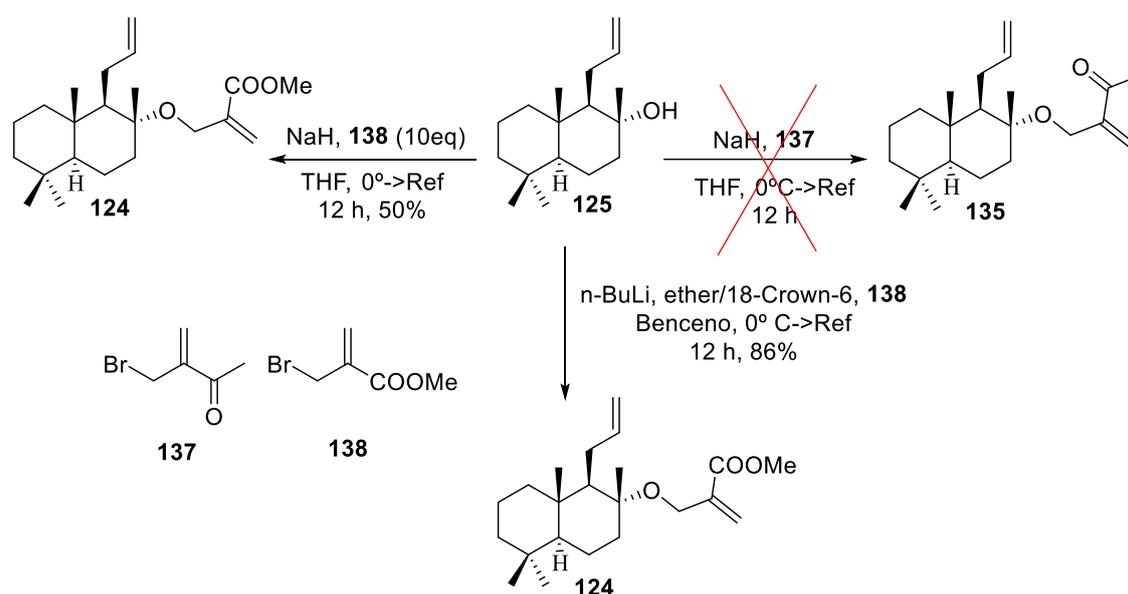
Para la síntesis del compuesto **135**, partimos de una serie de modificaciones que ya se han hecho sobre (+)-sclareolide y que nos permiten obtener el alcohol **125** con muy buenos rendimientos y en solo dos etapas de reacción. El tratamiento de **126** con DIBAL-H conduce a la formación del lactol **136** tal y como se describe en bibliografía⁵⁵. el tratamiento de este lactol en condiciones de reacción de Wittig, con el iluro derivado de la sal de BrMePPh₃, condujo de manera muy eficiente hacia la formación del alcohol terciario **125**.



Esquema 2.11: Formación del alcohol terciario **125** a partir de (+)-sclareolide.

Como se aprecia en el esquema de reacción anterior, en este caso hemos utilizado una materia de partida diferente al (-)-sclareol, ya que las reacciones sobre **126** que nos permiten obtener el alcohol deseado son fáciles de llevar a cabo y representan una metodología bastante consistente en cuanto a rendimientos de reacción se refiere.

El paso clave de esta secuencia sintética será la *o*-sustitución del alcohol terciario **125** con el bromoderivado **137**. Cuando se intentó producir esta sustitución con NaH a reflujo de THF, encontramos el material de partida intacto y además se revelaba la degradación del bromuro **137** debido probablemente a las condiciones básicas del medio inducidas por la presencia de NaH.



Esquema 2.12: Sustitución del hidroxilo terciario con **137** y **138**.

Como pudimos comprobar, la degradación de **137** era inherente al medio básico formado en la reacción, lo que nos dio una idea de lo lábil que puede llegar a ser dicho sustrato. Para conseguir la síntesis de la metilcetona **123** objeto de estudio de esta primera parte, nos propusimos estudiar la introducción de un sustrato que tuviera similitudes con **137** y nos decidimos por probar el bromoacrilato derivado **138**.

La primera idea fue reproducir las condiciones usadas para el otro sustrato, pero la reacción requería de un exceso amplísimo del acrilato con respecto al alcohol terciario. Conseguimos aislar el compuesto **124** cuando se trató **125** con las condiciones mencionadas y con 10 equivalentes de reactivo. Este resultado nos indica que el constructo **138** es más resistente al medio básico, pero aun así también sufre parte de degradación al igual que su homólogo **137**.

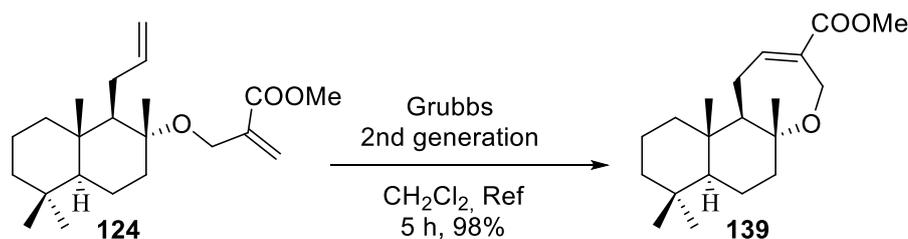
Cuando se sustituyó la base que provoca el desprotonamiento previo al ataque nucleofílico del oxígeno, el rendimiento cambió considerablemente y solo se necesitaban 3 equivalentes del acrilato a condensar.

En resumen, la inclusión de un buen grupo funcional para la posterior reacción de metátesis resulta crucial a la hora de plantear una alternativa sintética adecuada. En este caso, la imposibilidad de conseguir la condensación del fragmento **137**, se solventó usando el bromoacrilato **138** y sustituyendo el uso de NaH por n-BuLi como base para la desprotonación.

3.2 REACCIÓN DE METÁTESIS SOBRE EL INTERMEDIO **124** Y SÍNTESIS DE LA METILCETONA **123**

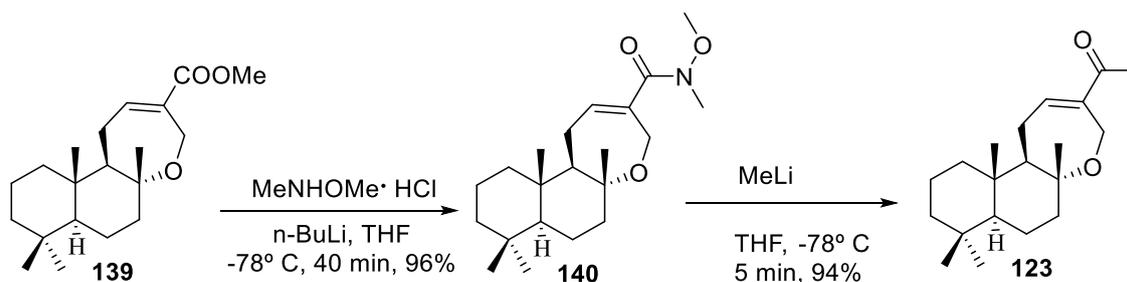
Una vez solventamos la complejidad que tiene introducir un sustrato bromado de estas características en un alcohol terciario como el que nos ocupa en este caso, pasamos a desarrollar la reacción de metátesis de olefina y la posterior conversión del producto resultante hacia la metilcetona **123**.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de Grubbs sobre el compuesto diénico **124**. Tras 5 horas de reacción a reflujo de CH₂Cl₂, se obtuvo con un rendimiento prácticamente cuantitativo el éster **139**, sobre el que llevaremos a cabo las modificaciones pertinentes. Las condiciones en las que se produce esta reacción de metátesis de olefinas son muy suaves y el rendimiento que presenta es bastante elevado.



Esquema 2.13: Metátesis de olefinas sobre **124**: síntesis del oxepano-derivado **139**.

Como conclusión de este proceso podemos reseñar el buen rendimiento y la eficiencia de la reacción de metátesis a la hora de formar un anillo oxepánico como el que se planteaba en este estudio. La negativa a fabricar la metilcetona **123** en un solo paso se solventó con la síntesis de este éster cíclico, que posteriormente será transformado en el compuesto deseado.



Esquema 2.14: Formación de la metilcetona **123**.

Una vez formado el éster oxepánico **139** con buenos rendimientos y a través de una metodología propicia para su obtención, nos planteamos la conversión hacia la metilcetona **123** vía la amida de Weinreb **140**.

La reacción para la formación de esta amida se llevó a cabo usando MeNHOMe coordinado con HCl y tratando previamente la amida con $n\text{-BuLi}$ con objeto de desprotonarlo y favorecer el posterior ataque sobre el carbonilo del éster. La reacción avanzó hacia la formación de la amida con un rendimiento del 96% y en un tiempo de 40 minutos, lo que la convierte en una metodología idónea para la síntesis de este tipo de amidas.

Cuando se trató la amida **140** con MeLi en THF a -78°C , la reacción transcurrió en tan solo 5 minutos, dando un solo producto donde cabría esperar la adición del MeLi sobre el nuevo centro carbonílico creado y la aparición del alcohol terciario no deseado.

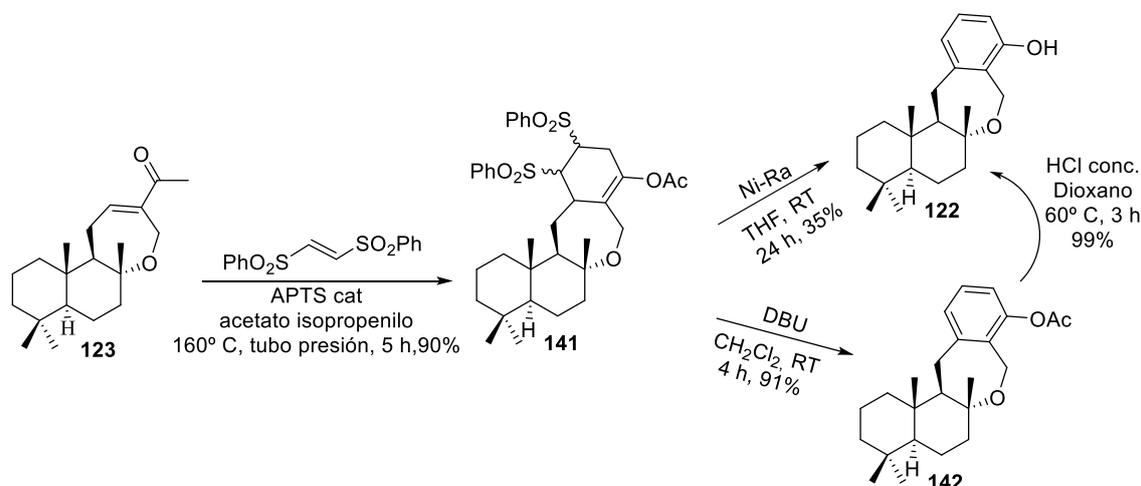
En resumen, se ha conseguido la síntesis de la metilcetona **123** en tan solo 2 etapas con un rendimiento global del 90% y en tiempo aproximado de menos de 1 hora, solventando así la problemática surgida de no poder llevar a cabo la reacción en un solo paso.

3.3 CONSTRUCCIÓN DE LA PARTE AROMÁTICA Y SÍNTESIS DE BIS(SULFATO)-CYCLOSIPHONODICTYOL A Y CYCLOSIPHONODICTYOL A.

El último objetivo que nos propusimos de cara a la síntesis de estos productos naturales fue la construcción del anillo aromático. Para ello nos basaremos en los estudios previos que hemos ido realizando a lo largo de este trabajo.

En primer lugar, llevamos a cabo la reacción de cicloadición en un paso que planteamos para la síntesis a través de la condensación aldólica. Para ello, se trató la

metilcetona **123** con las mismas condiciones que se trató en su momento y el resultado fue la formación del compuesto tetracíclico bisulfonado (**141**).



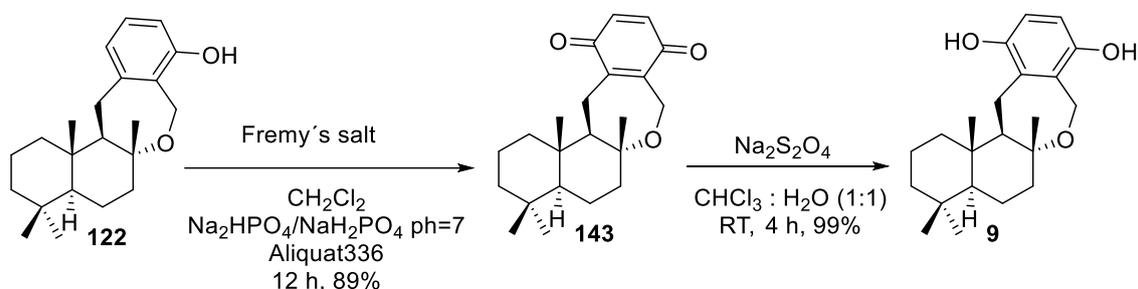
Esquema 2.15: Formación de la disulfona **141** y posterior aromatización.

Como podemos apreciar en el esquema, una vez formado el compuesto tetracíclico **141** nuestro objetivo inmediato fue la aromatización del sistema para finalmente obtener la estructura aromática característica de los meroterpenos. El tratamiento con Ni-Ra al igual que la otra vez condujo hacia la formación del fenol **122** con muy bajo rendimiento y con muy poca reproducibilidad de la reacción.

Haciendo una revisión bibliográfica pudimos comprobar la existencia de unas condiciones descritas para la eliminación de las sulfonas que incluían el uso de DBU en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, condiciones de reacción mucho más suaves que las que habíamos intentado reproducir nosotros⁵⁶. Cuando se trató el derivado **141** con estas condiciones descritas, el resultado fue la formación casi cuantitativa del acetato aromático **142**, lo que convierte a esta metodología en una idónea para los sustratos que estamos intentando transformar. Además, conseguimos eliminar los problemas de reproducibilidad que suponía el uso de Ni-Ra sobre estos compuestos.

La posterior hidrólisis del acetato **142** fue llevada a cabo en dioxano con HCl concentrado y calentando hasta 60°C. Esto derivó en la formación del fenol **122** con un 99% de rendimiento.

Como ya anticipamos en la introducción, la formación de este fenol supone un gran avance de cara a la síntesis de los productos naturales que nos hemos marcado como objetivo. La posterior *p*-oxidación debería conducirnos hacia ambos metabolitos.



Esquema 2.16: Síntesis de cyclosiphonodictyol A (9).

El tratamiento del fenol **122** con dinitrosulfonato de potasio en las condiciones especificadas en el esquema desembocó en la síntesis del derivado quinónico **143** con un buen rendimiento y obteniéndose como único producto de la reacción. Se debe indicar, que el uso de condiciones estándar para la *p*-oxidación del fenol correspondiente no nos condujo a ningún resultado positivo, obteniéndose siempre el material de partida totalmente inalterado. Cuando se modificaron estas condiciones, añadiendo tampón fosfato y una sal cuaternaria de amonio como es el Aliquat336, la reacción evolucionó de manera favorable hacia la formación de la quinona objetivo, que posee un color amarillento muy fuerte, indicativo de que la formación se ha llevado a cabo correctamente.

La síntesis de cyclosiphonodictyol A (**9**) se logró con un buen rendimiento al tratar la quinona extraída previamente con un reductor como $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en una mezcla en proporción 1:1 de $\text{CH}_3\text{Cl}:\text{H}_2\text{O}$ y a temperatura ambiente. Es importante destacar que el compuesto **9** es bastante lábil y evoluciona hacia la formación de la quinona **143** con muchísima facilidad en contacto con el aire. La caracterización del producto se llevó a cabo sobre el crudo de reacción, el cual fue procesado rápidamente extrayendo con H_2O y Et_2O y evaporando el disolvente a vacío.

A pesar de la labilidad que muestra este sustrato, cuando se caracterizó por RMN, pudimos ver el producto deseado muy mayoritario con respecto a la formación de la quinona que hubiese podido tener en el medio. El espectro de protones se muestra en la figura 2.4:

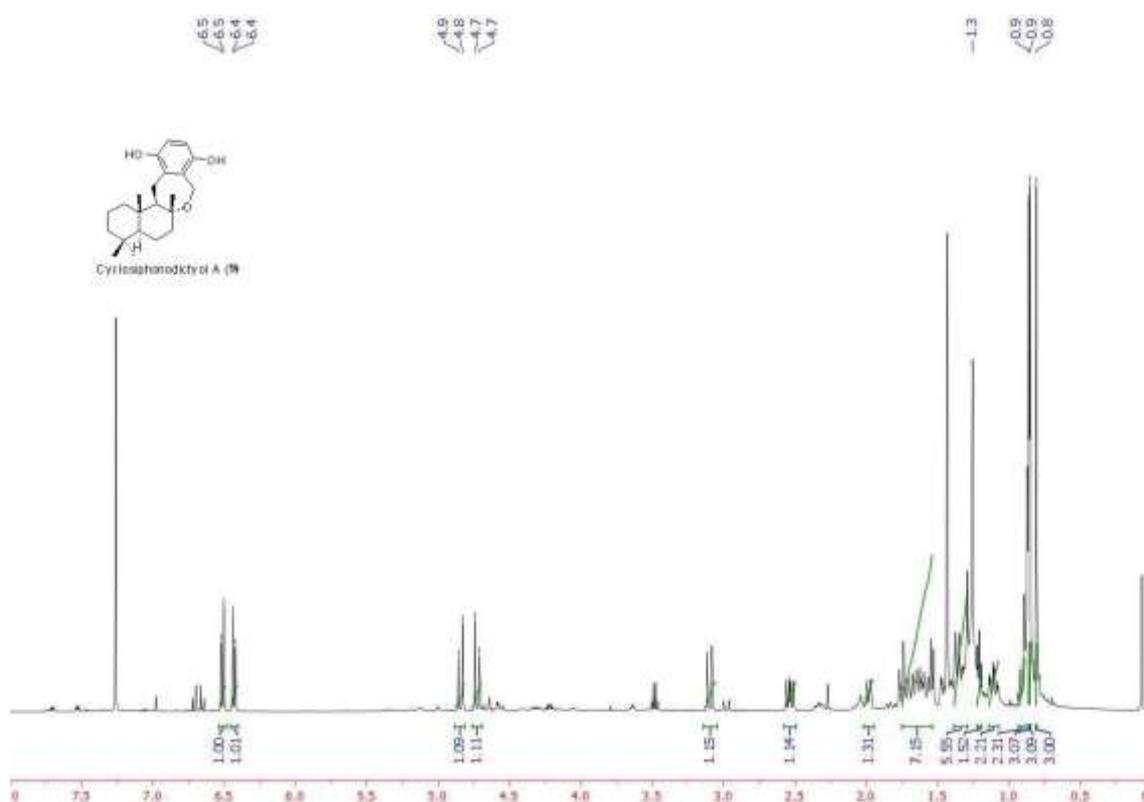


Figura 2.4: Espectro de ¹H de cyclosiphonodictyol A.

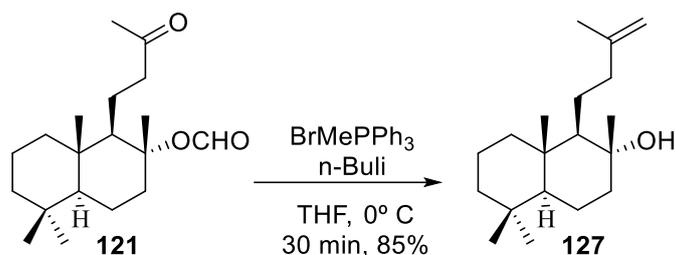
Como podemos comprobar analizando el espectro de protones el producto se encuentra en una pureza elevada, pero presenta trazas de quinona tal y como se desprende del sistema AB que podemos encontrar a 6.6 ppm. Aun así, las señales coinciden con las reseñadas en bibliografía y también podemos confirmar su estructura con la formación de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A puesto que se llevó a cabo sobre el crudo de reacción de este producto y finalmente condujo hacia su formación.

La formación de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A se llevó a cabo tratando el crudo de reacción de cyclosiphonodictyol A con un complejo piridínico ($\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$)⁵⁷ en piridina seca y a la temperatura de 80° C. Pasadas 4 horas de reacción pudimos comprobar la desaparición total del material de partida y se quencheó la reacción con una disolución de Na_2CO_3 saturada a 0° C y con objeto de cambiar el contraión de piridinio formado en el medio por el catión de Na. Pasados 10 minutos después del quencheo procedimos a extraer el resultado de la reacción.

señales obtenidas coinciden con las que se describieron en su aislamiento, además de las pruebas de ATR-FTIR y la rotación óptica específica, que también coinciden con las reseñadas por los autores que consiguieron su aislamiento.

En resumen, se ha llevado a cabo la primera síntesis de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y de cyclosiphonodictyol A (**9**) a través de una estrategia sencilla y eficiente y que permitirá en un futuro fabricar compuestos que estén íntimamente relacionados con los que se relatan aquí.

PARTE EXPERIMENTAL

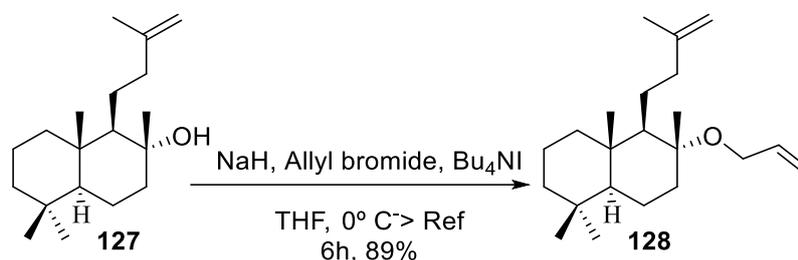
PARTE EXPERIMENTAL**1. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES****1.1 METODOLOGÍA DE CICLACIÓN ALDÓLICA INTRAMOLECULAR****1.1.1 Reacción de Wittig sobre el formiato **121****

Sobre una disolución de BrMePPh_3 (11.46 g, 32.1 mmol) en THF destilado (40 mL) y bajo atmósfera de Ar, se añadió $n\text{-BuLi}$ (16 mL, 2 M, 32.1 mmol) a 0°C . Pasados 15 minutos y cuando la disolución tenía un color rojizo se añadió una disolución de **121** (3.3 g, 10.7 mmol) disuelto en THF destilado (20 mL) vía cánula y la mezcla se dejó agitando durante 30 minutos, monitorizado por TLC. Pasado ese tiempo, se adicionó agua sobre la reacción a 0°C , el disolvente fue evaporado y la mezcla redissuelta en AcOEt (60 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado a vacío. La mezcla fue purificada a través de cromatografía en columna (10% AcOEt : Hexano), dando lugar a la formación de 2.53 g de **127** (85%).

(1R,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-1-(3-methylbut-3-en-1-yl)decahydronaphthalen-2-ol (127**).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.9$ (c 1.6, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.30 (br s, 1 H), 1.87 (dt, $J=4.3, 14.6$ Hz, 1 H), 1.83-1.76 (m, 13 H), 1.61 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 147.8 (C), 94.6 (CH), 76.2 (C), 55.2 (CH), 52.4 (CH), 41.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 39.3 (CH_2), 36.7 (C), 33.1 (C), 28.6 (CH_3), 26.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.7 (CH_3), 19.8 (CH_2), 19.3 (CH_3), 18.6 (CH_2), 18.2 (CH_3). IR (film): 3055, 2950, 2900, 2890, 1687, 1470, 1390, 1000 cm^{-1} .

1.1.2 Introducción de la función alilo en 127

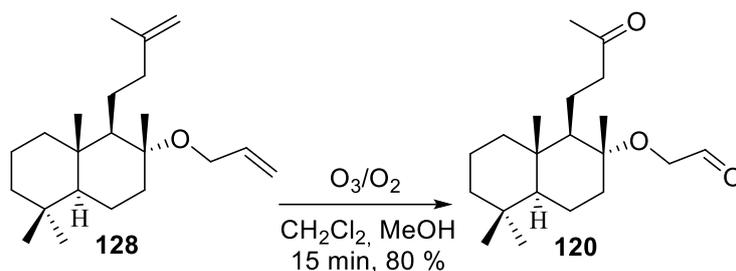


Se adicionó NaH (100 mg, 2.5 mmol) sobre una disolución de **127** (140 mg, 0.5 mmol) en THF anhidro (13 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0° C. Posteriormente se añadió bromuro de alilo (0.086 mL, 1 mmol) y la reacción se llevó a reflujo, agitando durante 6 horas, tiempo en que la TLC mostró el agotamiento del material de partida. La mezcla se vertió sobre hielo, el disolvente fue evaporado y el crudo redissuelto en Et₂O (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 8 mL) y salmuera (8 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente evaporado a vacío. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) rindiendo 142 mg de **128** (89 %).

(4aS,5R,6R,8aS)-6-(allyloxy)-1,1,4a,6-tetramethyl-5-(3-methylbut-3-en-1-yl)decahydronaphthalene (128).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 5.89 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 4.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.89 (dtdd, *J* = 13.0, 11.2, 4.7, 1.8 Hz, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 16.8, 11.9, 4.9 Hz, 1H), 2.01 (td, *J* = 13.6, 13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.85 (dt, *J* = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 1.75 – 1.71 (m, 4H), 1.13 (s, 4H), 0.86 (s, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 16.0 (CH₃), 18.6 (CH₂), 20.2 (CH₂), 20.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 22.8 (CH₃), 24.4 (CH₂), 33.3 (C), 33.6 (CH₃), 38.7 (CH₂), 39.3 (C), 40.1 (CH₂), 41.3 (CH₂), 42.2 (CH₂), 56.2 (CH), 58.8 (CH), 60.9 (CH₂), 78.7 (C), 109.1 (CH₂), 114.6 (CH₂), 136.7 (CH), 147.7 (C).

1.1.3 Ozonólisis del compuesto diénico **128**.

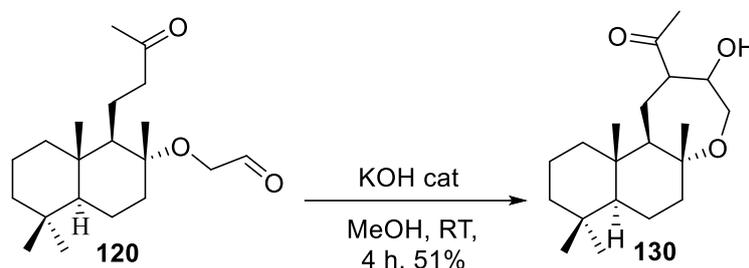


Se pasó una corriente de O_3/O_2 sobre una disolución de **128** (560 mg, 1.76 mmol) disueltos en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (10:2) a -78°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 15 minutos, tiempo en el que la TLC confirmó la finalización de la reacción. A continuación, se pasó una corriente de Ar durante 5 min se evapora el disolvente. El crudo se redisuelve en benceno y se añade PPh_3 (1.76 mmol), llevando la disolución a reflujo durante 5 horas. Pasado ese tiempo, se evapora el disolvente a vacío y el producto se purifica directamente en columna cromatográfica (40% AcOEt : Hexano), dando lugar a 454 mg de **120** (80%).

2-(((1R,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-1-(3-oxobutyl)decahydronaphthalen-2-yl)oxy)acetaldehyde (**120**).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ : 9.65 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 16.6, 10.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 16.8, 11.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ : 15.7 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.3 (CH₃), 19.6 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 30.0 (CH₃), 33.3 (C), 33.5 (CH₃), 39.0 (CH₂), 39.2 (C), 39.8 (CH₂), 42.0 (CH₂), 46.9 (CH₂), 56.1 (CH), 58.8 (CH), 66.9 (CH₂), 80.0 (C), 202.2 (CH), 209.9 (C).

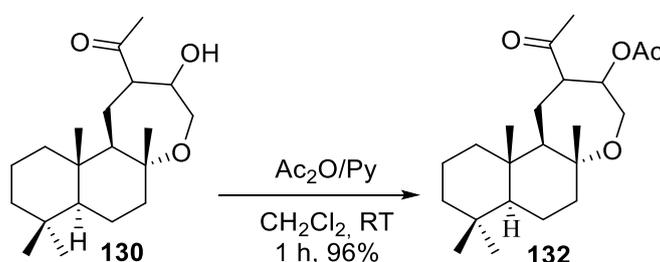
1.1.4 Ciclación aldólica intramolecular: obtención del alcohol **130**.



Sobre una disolución de **120** (350 mg, 1.08 mmol) disuelto en MeOH (10 mL) se adicionó KOH catalítico (10 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas (monitorizado por TLC). Pasado ese tiempo se evaporó el disolvente a vacío, se redisolvió en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue evaporado en el rotavapor. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna (12% AcOEt : Hexano) rindiendo 178 mg de **130** (51%).

1-((5aR,7aS,11aS,11bR)-3-hydroxy-5a,8,8,11a-tetramethyltetradecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-2-yl)ethan-1-one (**130**)

1.1.5 Acetilación del alcohol **130**

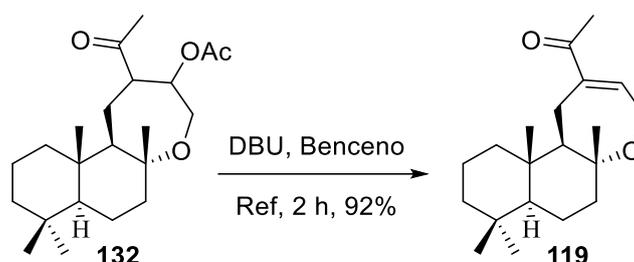


Sobre una disolución de **130** (200 mg, 0.62 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió piridina (0.1 mL, 1.24 mmol) y Ac₂O (0.08 mL, 0.8 mmol) y la mezcla se agitó durante

1 hora a temperatura ambiente, tiempo en el que la TLC mostró la finalización de la reacción. El disolvente se evaporó a vacío, la muestra fue redisoluelta en AcOEt (25 mL) y la fase orgánica lavada con HCl 10% (10 mL), NaHCO₃ (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla fue purificada a través de cromatografía en columna (12% AcOEt : Hexano) dando lugar a 226 mg de **132** (96%).

(5aR,7aS,11aS,11bR)-2-acetyl-5a,8,8,11a-tetramethyltetradecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl acetate (132)

1.1.6 Eliminación del acetato 132: síntesis de la metilcetona 119.



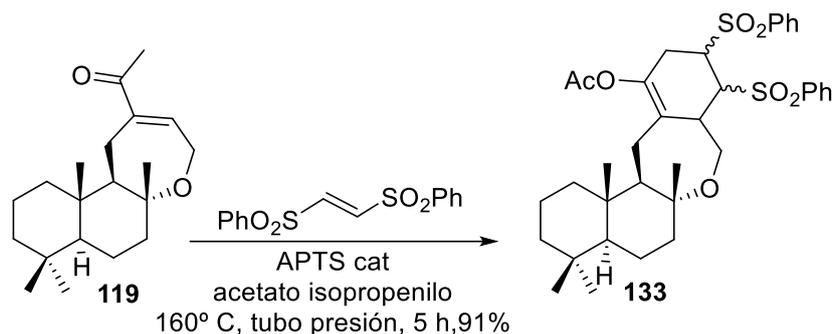
Sobre una disolución de **132** (380 mg, 1 mmol) en benceno (15 mL) se añadió DBU (0.3 mL, 2 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, controlando el avance por TLC. Pasado ese tiempo se evaporó el disolvente y la mezcla resultante fue directamente purificada a través de cromatografía en columna (7% AcOEt : Hexano) dando lugar a 280 mg de **119** (92%).

1-((5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-2-yl)ethan-1-one (119)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.53 – 1.33 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (td, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

δ : 198.7 (C), 145.7 (CH), 143.4 (C), 78.9 (C), 57.9 (CH₂), 56.2 (CH), 55.5 (CH), 42.0 (CH₂), 39.9 (CH₂), 38.6 (C), 37.7 (CH₂), 33.5 (C), 33.5 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.7 (CH₂), 18.7 (CH₂), 16.2 (CH₃).

1.1.7 Reacción de cicloadición one-pot sobre metilcetona **119**

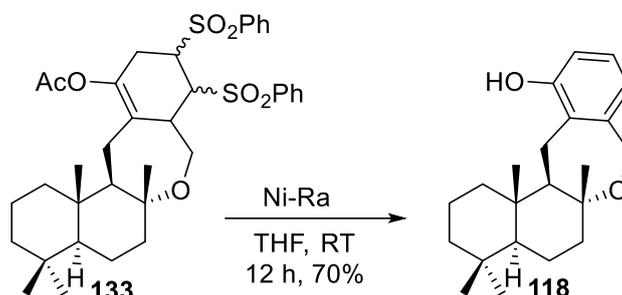


Se añadió *Trans*-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (250 mg, 0.8 mmol) y APTS (14 mg, 0.07 mmol) a una disolución de **119** (220 mg, 0.72 mmol) disueltos en acetato de isopropenilo (4 mL) y la mezcla se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 5 h, tiempo en el que la TLC nos indicó el total consumo del material de partida. La reacción fue enfriada y directamente purificada a través de cromatografía en columna (30% AcOEt : Hexano) para dar 425 mg de **133** (91%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-9,10-bis(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,8a,9,10,11,13,13a,13b-hexadecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-12-yl acetate (133).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.1, 9.7$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.79 – 1.45 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.40 – 1.23 (m, 3H), 1.11 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.8 (C), 148.0 (C), 145.2 (C), 132.1 (C), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 119.6 (CH), 79.8 (C), 58.7 (CH), 57.8 (CH₂), 55.9 (CH), 42.0 (CH₂), 40.8 (CH₂), 39.3 (CH₂), 38.8 (C), 33.5 (C), 33.5 (CH₃), 30.5 (CH₂), 21.5 (2 x CH₃), 21.0 (CH₃), 20.4 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.8 (CH₃).

1.1.8 Tratamiento de **133** con Ni-Ra: síntesis del fenol **118**.



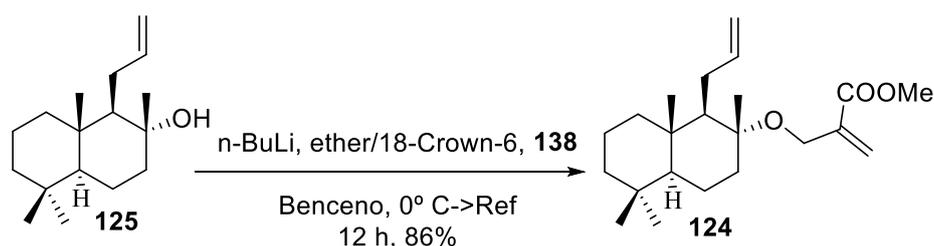
Sobre una disolución de **133** (350 mg, 0.53 mmol) en THF (10 mL) se adicionaron Ni-Ra (2 mL en H₂O) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas (controlado por TLC). Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró sobre sílica, el disolvente fue evaporado a vacío y la muestra se redisolvió con AcOEt (25 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El producto fue purificado a través de cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) dando lugar a aislamiento de 122 mg de **118** (70%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-12-ol (**118**).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.1, 9.6 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.82 – 1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 4H), 1.11 (td, *J* = 13.5, 4.4 Hz, 1H), 0.96 – 0.87 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 152.8 (C), 145.5 (C), 127.9 (CH), 126.7 (C), 121.2 (CH), 113.4 (CH), 79.8 (C), 59.1 (CH), 57.1 (CH₂), 56.0 (CH), 42.1 (CH₂), 40.8 (CH₂), 39.4 (CH₂), 38.8 (C), 33.6 (C), 33.5 (CH₃), 30.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.4 (CH₂), 18.8 (CH₂), 15.8 (CH₃).

1.2 METODOLOGÍA BASADA EN METÁTESIS DE OLEFINAS

1.2.1 Introducción del fragmento acrílico 138 sobre 125.



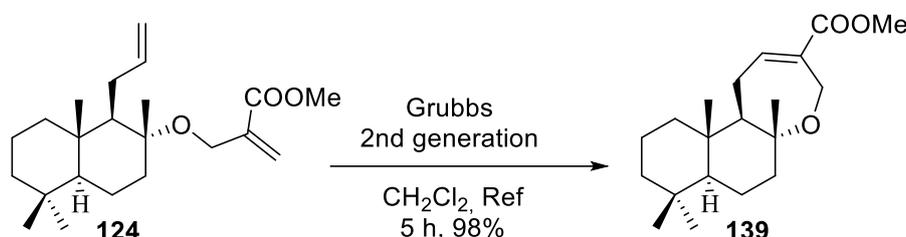
Se adicionó n-BuLi (2.5 M, 1.9 mL, 4.8 mmol) y éter corona (1.3 g, 4.8 mmol) sobre una disolución de **125** (1 g, 4 mmol) en benceno destilado (15 mL) a 0° C y la reacción se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Posteriormente se añadió **138** (1.5 mL, 12 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo de benceno. Pasadas 12 horas la TLC mostró el consumo total del material de partida y tras enfriar la reacción se adicionó sobre hielo, el disolvente fue evaporado a vacío y redisolto en Et₂O (50 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna (5% Et₂O : Hexano) dando lugar a 1.2 g de **124** (86%).

Methyl **2-((((1R,2R,4aS,8aS)-1-allyl-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-2-yl)oxy)methyl)acrylate (124).**

$[\alpha]_D^{25} = -5.9$ (c 13.6, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.91 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 14.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 14.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (dt, $J = 12.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.97 – 0.87 (m, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.79 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.8 (C), 142.5 (CH), 138.7 (C), 124.7 (CH₂), 113.2 (CH₂), 78.8 (C), 58.6 (CH), 58.4 (CH₂), 56.1 (CH), 51.8 (CH₃), 42.1 (CH₂), 40.5 (CH₂), 39.5 (C), 38.4 (CH₂), 33.6 (CH₃), 33.3 (C), 29.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.1 (CH₂), 18.5 (CH₂), 15.9 (CH₃). IR (film): 2926, 1721, 1437, 1387, 1217,

1200, 1156, 1085, 772 cm^{-1} . HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 349.2743, found: 349.2748.

1.2.2. Reacción de metátesis sobre el dieno **124**.

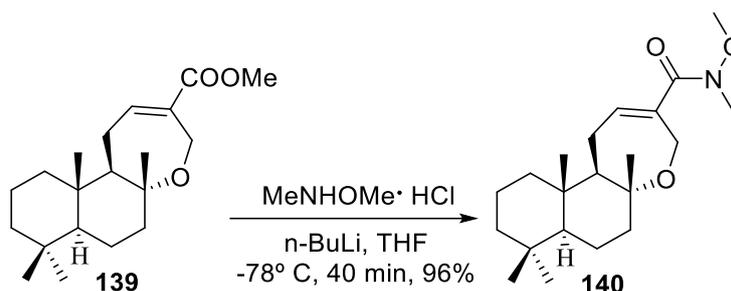


Se adicionó un catalizador de Grubbs de segunda generación sobre una disolución de **124** (0.5 g, 1.4 mmol) en CH_2Cl_2 destilado (20 mL) y la reacción se agitó a reflujo y bajo atmósfera de Ar durante 5 horas, monitorizado por TLC. El disolvente se evaporó a vacío y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (10% Et_2O : Hexano) para rendir 450 mg de **139** (98%).

Methyl (5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine-3-carboxylate (139).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.8$ (c 4.6, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (m, 1H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 1.73 (tt, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 4H), 1.49 – 1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (td, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.1 (C), 144.9 (CH), 133.7 (C), 79.0 (C), 58.7 (CH_2), 56.2 (CH), 55.7 (CH), 51.7 (CH_3), 42.0 (CH_2), 39.9 (CH_2), 38.5 (C), 38.0 (CH_2), 33.5 (C), 33.5 (CH_3), 24.3 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.4 (CH_3), 20.7 (CH_2), 18.7 (CH_2), 16.1 (CH_3). IR (film): 2924, 1711, 1435, 1383, 1244, 1060, 774 cm^{-1} . HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 321.2430, found: 321.2427.

1.2.3. Formación de la amida de Weinreb 140.



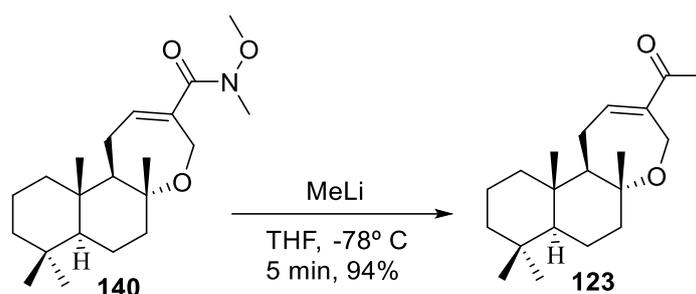
Se adicionó n-BuLi (2.5 M, 6.7 mL, 16.8 mmol) sobre una disolución de la hidroxilamina (840 mg, 8.6 mmol) disuelta en THF anhidro (8 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 20 minutos. Posteriormente se volvió a enfriar a -78°C y sobre la reacción se adicionó **139** (450 mg, 1.4 mmol) disuelto en THF anhidro (5 mL) vía cánula y la mezcla se dejó agitar durante otros 20 minutos a esa temperatura. Cuando la TLC mostró la desaparición del producto de partida, se añadió una NH_4Cl sat. (1 mL) y la mezcla fue extraída con AcOEt (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se unieron y fueron lavadas con salmuera (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y tras evaporar el disolvente a vacío, la muestra fue purificada a través de cromatografía en columna (25% AcOEt : Hexano) dando lugar a la formación de 470 mg de **140** (96%).

(5aR,7aS,11aS,11bR)-N-methoxy-N,5a,8,8,11a-pentamethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepine-3-carboxamide (140)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35.4$ (c 15.7, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.37 (dd, $J = 7.5$, 3.0, 1H), 4.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 16.4$, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.48 – 1.28 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (td, $J = 13.4$, 4.3 Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.6 (C), 137.6 (C), 137.6 (CH), 79.2 (C), 61.0 (CH_3), 60.1 (CH_2), 56.2 (CH), 55.8 (CH), 42.1 (CH_2), 40.0 (CH_2), 38.6 (C), 38.5 (CH_2), 33.7 (CH_3), 33.5 (C), 33.5 (CH_3), 24.3 (CH_2), 22.6 (CH_3), 21.4 (CH_3), 20.7 (CH_2), 18.8

(CH₂), 16.1 (CH₃). IR (film): 2924, 1658, 1628, 1458, 1381, 1203, 1088, 1048, 772 cm⁻¹. HRMS (ES+/TOF) *m/z*: calcd for C₂₁H₃₅NO₃ (M+H⁺) 350.2695, found: 350.2696.

1.2.4. Tratamiento de la amida de Weinreb con MeLi: síntesis de la metilcetona **123**.



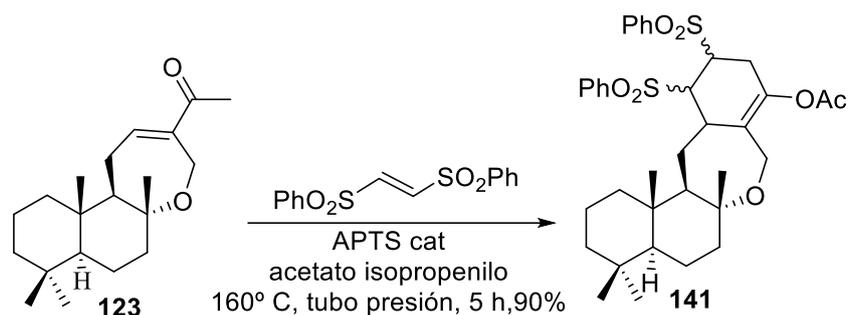
Se añadió MeLi (1.6 M, 0.53 mL, 0.85 mmol) sobre una disolución de **140** (270 mg, 0.77 mmol) en Et₂O anhidro (6 mL) y la reacción se dejó agitar a -78° C bajo atmósfera de Ar durante 5 min. Tras este tiempo la TLC mostró la conversión completa de **140** y se añadió agua a -78° C. Se adicionó Et₂O y la fase orgánica fue lavada con H₂O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) dando lugar a 220 mg de **123** (94 %).

1-((5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetramethyl-1,4,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b-dodecahydronaphtho[2,1-b]oxepin-3-yl)ethan-1-one (**123**)

$[\alpha]_D^{25} = +77.7$ (c 12.1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.98 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.53 – 1.33 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (td, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 198.7 (C), 145.7 (CH), 143.4 (C), 78.9 (C), 57.9 (CH₂), 56.2 (CH), 55.5 (CH), 42.0 (CH₂), 39.9 (CH₂), 38.6 (C), 37.7 (CH₂), 33.5 (C), 33.5 (CH₃),

25.8 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.7 (CH₂), 18.7 (CH₂), 16.2 (CH₃). IR (film): 2923, 1662, 1384, 1243, 1219, 1104, 722 cm⁻¹. HRMS (ES+/TOF) *m/z*: calcd for C₂₀H₃₃O₂ (M+H⁺) 305.2481, found: 305.2447.

1.2.5. Diels-Alder one-pot sobre **123**.



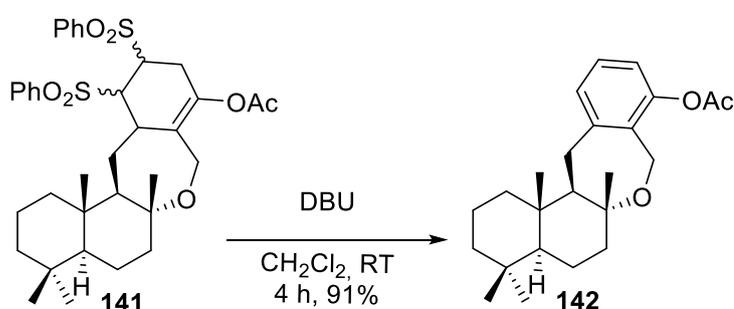
Se adicionaron *Trans*-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (250 mg, 0.79 mmol) y APTS (14 mg, 0.07 mmol) sobre una disolución de **123** (220 mg, 0.72 mmol) en acetato de isopropenilo (4 mL) y la mezcla se calentó a 160° C durante 5 horas en un tubo sellado. Pasado este tiempo la TLC mostró la conversión total de **123** y la reacción fue llevada directamente a purificar en columna cromatográfica (30% AcOEt : Hexano) dando lugar a 425 mg de **141** (90%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-11,12-bis(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,10,11,12,12a,13,13a,13b-hexadecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-9-yl acetate (141).

$[\alpha]_D^{25} = +43.2$ (c 17.6, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 3H), 4.05 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 3H), 1.32 – 1.12 (m, 4H), 1.02 (td, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃) δ : 167.9 (C), 138.0 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 134.4 (CH), 134.3 (CH), 129.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 124.3 (C), 79.0 (C), 60.7 (CH), 58.6 (CH₂), 55.9 (CH), 55.9 (CH), 51.2 (CH), 41.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 38.5 (C), 38.5 (CH₂), 33.5 (CH), 33.4 (C), 30.1 (CH₃), 29.1 (CH₂), 23.5 (CH₃), 23.3 (CH₂), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 15.9 (CH₃). IR (film): 1308, 1217, 1198, 1145, 1082, 752, 689, 564 cm⁻¹. HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for C₃₆H₄₇O₇S₂ (M+H⁺) 655.2763, found: 655.2773.

1.2.6. Eliminación y aromatización mediadas por DBU.



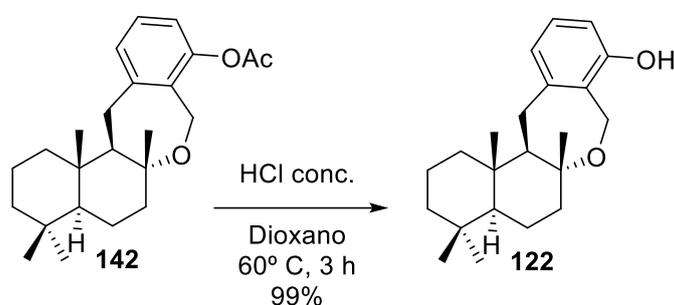
Se adicionó DBU (0.16 mL, 1.07 mmol) sobre una disolución de **141** (350 mg, 0.53 mmol) CH₂Cl₂ destilado (15 mL) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, hasta que la TLC mostró la desaparición del material de partida. El disolvente fue evaporado a vacío y la muestra se llevó directamente a purificar sobre gel de sílice en columna (7% AcOEt : Hexano) rindiendo 180 mg de **142** (91%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-9-yl acetate (142).

$[\alpha]_D^{25} = -57.8$ (c 9.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 15.1, 9.7 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.79 – 1.45 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.40 – 1.23 (m, 3H), 1.11 (td, J = 13.5,

4.3 Hz, 1H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.8 (C), 148.0 (C), 145.2 (C), 132.1 (C), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 119.6 (CH), 79.8 (C), 58.7 (CH), 57.8 (CH_2), 55.9 (CH), 42.0 (CH_2), 40.8 (CH_2), 39.3 (CH_2), 38.8 (C), 33.5 (C), 33.5 (CH_3), 30.5 (CH_2), 21.5 (2 x CH_3), 21.0 (CH_3), 20.4 (CH_2), 18.7 (CH_2), 15.8 (CH_3). IR (film): 2924, 1763, 1463, 1367, 1204, 1039, 771 cm^{-1} . HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 371.2586, found: 371.2584.

1.2.7. Hidrólisis del acetato **142** y formación del fenol **122**.



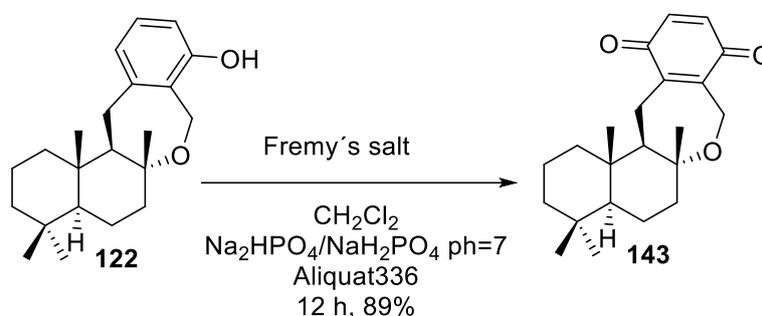
Se añadió HCl concentrado (0.5 mL) sobre una disolución de **142** (125 mg, 0.34 mmol) en dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60° C. Pasado este tiempo, la TLC no mostró material de partida por lo que se añadió Et_2O (30 mL) y la fase orgánica se lavó con H_2O (4 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue eliminado a vacío. La mezcla se purificó a través de cromatografía en columna (10% AcOEt : Hexano) para rendir 110 mg de **122** (99%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepin-9-ol (**122**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.4$ (c 6.2, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.82 – 1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 4H), 1.11 (td, $J =$

13.5, 4.4 Hz, 1H), 0.96 – 0.87 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 152.8 (C), 145.5 (C), 127.9 (CH), 126.7 (C), 121.2 (CH), 113.4 (CH), 79.8 (C), 59.1 (CH), 57.1 (CH_2), 56.0 (CH), 42.1 (CH_2), 40.8 (CH_2), 39.4 (CH_2), 38.8 (C), 33.6 (C), 33.5 (CH_3), 30.4 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 20.4 (CH_2), 18.8 (CH_2), 15.8 (CH_3). IR (film): br 3273, 2924, 1738, 1466, 1366, 1217, 1031, 771 cm^{-1} . HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 329.2481, found: 329.2480.

1.2.8. *p*-oxidación del fenol **122**: obtención de la quinona **143**.



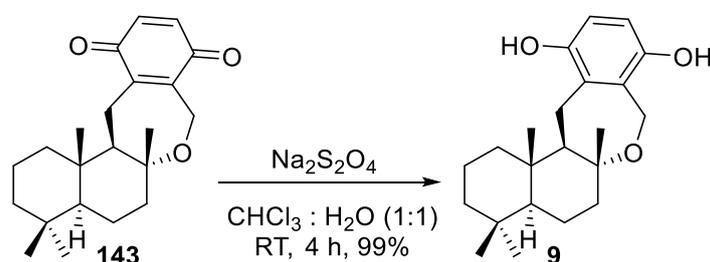
Se añadió dinitrosulfonato de potasio (350 mg, 1.3 mmol) sobre una disolución de **122** (70 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), tampón $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH=7, 5 mL) y Aliquat336. Tras toda la noche reaccionando, la TLC no mostró material de partida por lo que el disolvente fue evaporado y la muestra se disolvió en Et_2O (30 mL). La fase orgánica fue lavada con H_2O (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporada a vacío. El crudo se purificó a través de cromatografía en columna (5% AcOEt : Hexano) dando lugar a la formación de 65 mg de **143** (89%).

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepine-9,12-dione (143).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +341.5$ (c 9.1, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 18.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 18.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.55 (m,

5H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.11 (td, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 0.87 (s, 6H), 0.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 187.4 (C)x2, 146.6 (C), 143.6 (C), 136.4 (CH), 136.1 (CH), 79.5 (C), 56.7 (CH_2), 56.4 (CH), 55.5 (CH), 42.1 (CH_2), 39.8 (CH_2), 39.0 (C), 37.3 (CH_2), 33.6 (C), 33.5 (CH_3), 22.6 (CH_3), 21.3 (CH_3), 21.1 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_2), 16.1 (CH_3). IR (film): 2925, 1650, 1454, 1386, 1298, 1217, 814, 771 cm^{-1} . HRMS (ES+/TOF) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 343.2273, found: 343.2269.

1.2.9. Síntesis de cyclosiphonodictyol A (9).



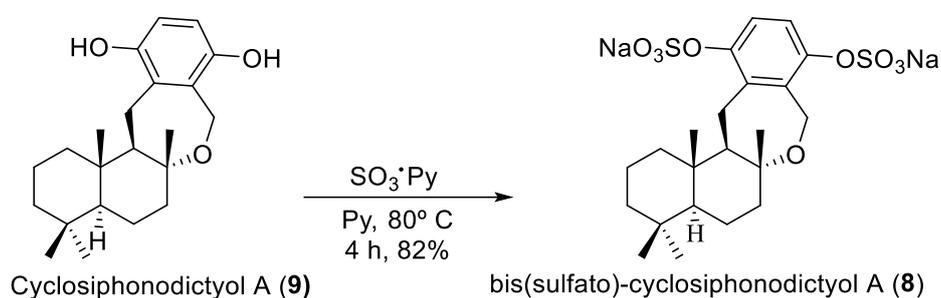
Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (224 mg, 1.1 mmol) sobre una disolución de **143** (75 mg, 0.22 mmol) en 8 mL de $\text{CH}_3\text{Cl} : \text{H}_2\text{O} (1:1)$ y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Cuando la TLC indicó la conversión total de la quinona, se evaporó el disolvente a vacío y se adicionó Et_2O (15 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El crudo no se pudo purificar por la labilidad de la hidroquinona a oxidarse rápidamente hacia la quinona. El rendimiento viene expresado según RMN.

(4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepine-9,12-diol (9)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.6, 9.6$ Hz, 1H), 1.98 (dt, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.77 – 1.51 (m, 6H), 1.39 – 1.28 (m, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.11 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 0.96 – 0.88 (m, 3H), 0.86 (s, 3H),

0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 146.7 (C), 146.5 (C), 130.9 (C), 128.7 (C), 114.7 (CH), 113.6 (CH), 80.0 (C), 57.5 (CH_2), 56.1 (CH), 55.5 (CH), 42.2 (CH_2), 39.7 (CH_2), 38.9 (C), 33.6 (C), 33.5 (CH_3), 29.9 (CH_2), 21.9 (CH_3), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.5 (CH_2), 18.8 (CH_2), 15.8 (CH_3). IR (film): br 3334, 2923, 1738, 1365, 1259, 1217, 1024, 772 cm^{-1} .

1.2.10. Síntesis de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (8).



Se adicionó $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (143 mg, 0.9 mmol) sobre una disolución de **9** (30 mg, 0.09 mL) en piridina seca y la reacción se calentó hasta alcanzar los 80°C . A esta temperatura se agitó durante 4 horas hasta que la TLC indicó la desaparición total del material de partida. Pasadas 4 horas, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió Na_2CO_3 (1 mL sat.) gota a gota. El disolvente fue eliminado a vacío y secado con una corriente de Ar. El residuo sólido se lavó con Et_2O y se decantó, se redisolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía en columna (30% MeOH : CHCl_3) para rendir 45 mg de **8** (82%).

Sodium (4aS,6aR,13aR,13bS)-4,4,6a,13b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,13,13a,13b-dodecahydrobenzo[e]naphtho[2,1-b]oxepine-9,12-diyl bis(sulfate) (8).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.3$ (c 10.0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.9, 9.6$ Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.69 – 1.53 (m,

4H), 1.47 – 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 2H), 0.95 (m, 1H) 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.74 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ : 146.6 (C), 145.9 (C), 135.5 (C), 133.9 (C), 120.1 (CH), 119.2 (CH), 78.4 (C), 57.6 (CH₂), 55.5 (CH), 48.6 (CH), 41.7 (CH₂), 39.9 (CH₂), 38.9 (CH₂), 38.3 (C), 33.2 (CH₃), 33.1 (C), 22.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.3 (CH₂), 15.4 (CH₃). IR (film): br 3431, 2924, 1462, 1219, 1059, 1032, 1000, 831, 782, 583 cm^{-1} . HRMS (ES-/TOF) m/z : calcd for C₂₂H₃₁O₃S₂ (M+H⁺-2Na) 503.1409, found: 503.1404.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) Se ha logrado sintetizar una batería de dienos (**61**, **62**, **72**, **73** y **74**) sobre los que ensayar diferentes reacciones de cicloadición y el estudio de la viabilidad de cada uno se ha llevado a cabo.
- 2) El análisis del estudio muestra la debilidad estructural de los dienos activados con una función oxigenada provocada por la conexión estructural al anillo de oxepano, ya que en anillos heterocíclicos de 6 miembros si que son estables este tipo de funciones.
- 3) Se han desarrollado varias metodologías de ciclación para la formación del del esqueleto aromático característico de merosesquiterpenos.
- 4) Se ha logrado una buena transformación del esqueleto derivado del ácido comúncico (**65**) a un esqueleto 1-5 diol que permitiera usar la metodología de ciclación previamente desarrollada por nosotros para la formación de un compuesto tetracíclico con una función carbonada en C-19.
- 5) Nos hemos aproximado a la prenilación de C-19 usando el sistema oxepano-oxetano como sistema protector de la molécula, proporcionando muy buenos resultados hacia la aproximación sintética de (-)-ácido jáspico.
- 6) Las reacciones sobre C-19 que suelen suponer un problema grave debido al impedimento que presenta el éster presente en ese carbono se han desarrollado de una manera muy eficiente y en la primera reacción ya hemos conseguido la síntesis de la metilcetona **101**, que posteriormente nos ha permitido trabajar en esas posiciones que eliminan el problema del impedimento.
- 7) Una metodología basada en una ciclación aldólica intramolecular ha sido puesta a punto para la construcción del resto aromático de merosesquiterpenos y para obtener precursores de productos naturales con una importante actividad biológica.
- 8) La metátesis de olefinas se presenta como la estrategia más eficiente de cara a la síntesis de merosesquiterpenos como bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y cyclosiphonodictyol A (**9**).
- 9) Se ha llevado a cabo la primera síntesis de bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol A (**8**) y cyclosiphonodictyol A (**9**) a través de una metodología diseñada por nosotros y con un rendimiento global de aproximadamente 37% para **8** y del 45% para **9**, consiguiendo la síntesis en 11 y 10 etapas respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Allen, M. S.; Dreele, R. B. V.; Vanell, L.; Kao, J. P. Y.; Blake, W. The Isolation and Structure of Aplysistatin1. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (1), 262–263. <https://doi.org/10.1021/ja00443a055>.
- (2) Von Dreele, R. B.; Kao, J. P. Y. The Structure of the Sesquiterpene Aplysistatin. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1980**, *36* (11), 2695–2698. <https://doi.org/10.1107/s0567740880009715>.
- (3) Capon, R. J.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. SESQUITERPENE METABOLITES FROM LAURENCIA FILIFORMIS. *Tetrahedron* **1981**, *37* (i), 1613–1621.
- (4) Su, H.; Shi, D. Y.; Li, J.; Guo, S. J.; Li, L. L.; Yuan, Z. H.; Zhu, X. Bin. Sesquiterpenes from Laurencia Similis. *Molecules* **2009**, *14* (5), 1889–1897. <https://doi.org/10.3390/molecules14051889>.
- (5) Su, H.; Yuan, Z. H.; Li, J.; Guo, S. J.; Deng, L. P.; Han, L. J.; Zhu, X. Bin; Shi, D. Y. Sesquiterpenes from the Marine Red Alga Laurencia Saitoi. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92* (7), 1291–1297. <https://doi.org/10.1002/hlca.200800437>.
- (6) Tanaka, A.; Suzuki, M.; Yamashita, K. Total Synthesis of (+)-Palisadin A and (+)-12-Hydroxypalisadin B. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50* (4), 1069–1071. <https://doi.org/10.1080/00021369.1986.10867520>.
- (7) Macías, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Torres, A.; Fronczek, F. R. Structural Elucidation and Chemistry of a Novel Family of Bioactive Sesquiterpenes: Heliannuols. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (26), 8261–8266. <https://doi.org/10.1021/jo00105a052>.
- (8) Kanojia, R. M.; Wachter, M. P.; Levine, S. D.; Adams, R. E.; Chen, R.; Chin, E.; Cotter, M. Lou; Hirsch, A. F.; Huettemann, R.; Kane, V. V.; et al. Isolation and Structural Elucidation of Zoapatanol and Montanol, Novel Oxepane Diterpenoids from the Mexican Plant Zoapatle (*Montanoa tomentosa*). *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (7), 1310–1319. <https://doi.org/10.1021/jo00346a029>.
- (9) Crawley, G. C.; Dowell, R. I.; Edwards, P. N.; Foster, S. J.; McMillan, R. M.; Walker, E. R. H.; Waterson, D.; Bird, T. G. C.; Bruneau, P.; Girodeau, J. Methoxytetrahydropyrans. A New Series of Selective and Orally Potent 5-Lipoxygenase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (14), 2600–2609. <https://doi.org/10.1021/jm00092a010>.
- (10) Hoberg, J. O. Synthesis of Seven-Membered Oxacycles. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631–

- 12670.
- (11) Cimino, G.; Madaio, A.; Trivellone, E.; Uriz, M. Minor Triterpenoids from the Mediterranean Sponge, *Raspaciona Aculeata*. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57* (6), 784–790. <https://doi.org/10.1021/np50108a015>.
- (12) Lin, Y. Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. Isolation and Structure of Brevetoxin B from the “Red Tide” Dinoflagellate *Ptychodiscus Brevis* (Gymnodinium Breve). *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (22), 6773–6775. <https://doi.org/10.1021/ja00412a053>.
- (13) Lee, M. S.; Repeta, D. J.; Nakanishi, K.; Zagorski, M. G. Biosynthetic Origins and Assignments of ¹³C NMR Peaks of Brevetoxin B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (24), 7855–7856. <https://doi.org/10.1021/ja00284a072>.
- (14) Isaacs, S.; Hizi, A.; Kashman, Y. Toxicols A-C and Toxiusol - New Bioactive Hexaprenoid Hydroquinones from *Toxiclona Toxius*. *Tetrahedron* **1993**, *49* (20), 4275–4282. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85743-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85743-4).
- (15) Loya, S.; Tal, R.; Hizi, A.; Issacs, S.; Kashman, Y.; Loya, Y. Hexaprenoid Hydroquinones, Novel Inhibitors of the Reverse Transcriptase of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56* (12), 2120–2125. <https://doi.org/10.1021/np50102a014>.
- (16) Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. Adociasulfates 1-6, Inhibitors of Kinesin Motor Proteins from the Sponge *Haliclona* (Aka *Adocia*) Sp. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (15), 5565–5570. <https://doi.org/10.1021/jo9824448>.
- (17) Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Ray, K.; Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Faulkner, D. J.; Goldstein, L. S. B. A Marine Natural Product Inhibitor of Kinesin Motors. *Science* (80-.). **1998**, *280* (5361), 292–295. <https://doi.org/10.1126/science.280.5361.292>.
- (18) Killday, K. B.; Wright, A. E.; Jackson, R. H.; Sills, M. A. Bis(Sulfato)-Cyclosiphonodictyol A, a New Disulfated Sesquiterpene-Hydroquinone from a Deep Water Collection of the Marine Sponge *Siphonodictyon Coralliphagum*. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58* (6), 958–960. <https://doi.org/10.1021/np50120a024>.
- (19) Göthel, Q.; Köck, M. New Sesquiterpene Hydroquinones from the Caribbean Sponge Aka *Coralliphagum*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 613–621. <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.52>.

- (20) Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Roussis, V.; Vagias, C. New Brominated Labdane Diterpenes from the Red Alga *Laurencia Obtusa*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66* (9), 1225–1228. <https://doi.org/10.1021/np0301184>.
- (21) Potts, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. Luffalactone and (4E,6E)-Dehydromanoalide from the Sponge *Luffariella Variabilis*. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (10), 2965–2967. <https://doi.org/10.1021/jo00036a043>.
- (22) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; De Román, M.; Urones, J. G. Yamaguchi-Type Lactonization as a Key Step in the Synthesis of Marine Metabolites: (+)-Luffalactone. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (20), 7750–7754. <https://doi.org/10.1021/jo9013996>.
- (23) Cimino, G.; de Stefano, S.; Fenical, W.; Minale, L.; Sims, J. J. Zonarioic Acid from the Brown Seaweed *Dictyopteris Undulata* (=zonarioides). *Experientia* **1975**, *31* (11), 1250–1251. <https://doi.org/10.1007/BF01945759>.
- (24) Ishibashi, F.; Sato, S.; Sakai, K.; Hirao, S.; Kuwano, K. Algicidal Sesquiterpene Hydroquinones from the Brown Alga *Dictyopteris Undulata*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2013**, *77* (5), 1120–1122. <https://doi.org/10.1271/bbb.130018>.
- (25) Wei, S.; Song, G.; He, Y. The Identification of Binding Agent Used in Late Shang Dynasty Turquoise-Inlaid Bronze Objects Excavated in Anyang. *J. Archaeol. Sci.* **2015**, *59*, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2015.04.021>.
- (26) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y. Dictyoceratin-A and -B, Novel Antimicrobial Terpenoids from the Okinawan Marine Sponge *Hippospongia* Sp. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 4197–4201.
- (27) Arai, M.; Kawachi, T.; Sato, H.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. Marine Spongian Sesquiterpene Phenols, Dictyoceratin-C and Smenospondiol, Display Hypoxia-Selective Growth Inhibition against Cancer Cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (14), 3155–3157. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.116>.
- (28) Sumii, Y.; Kotoku, N.; Fukuda, A.; Kawachi, T.; Sumii, Y.; Arai, M.; Kobayashi, M. Enantioselective Synthesis of Dictyoceratin-A (Smenospondiol) and -C, Hypoxia-Selective Growth Inhibitors from Marine Sponge. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (5), 966–975. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.021>.
- (29) Ishii, S.; Fujii, M.; Akita, H. First Syntheses of (-)-Tauranin and Antibiotic (-)-BE-40644

- Based on Lipase-Catalyzed Optical Resolution of Albicanol. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57* (10), 1103–1106. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.1103>.
- (30) Chackalamannil, S.; Xia, Y.; Wang, Y.; Tsai, H.; Czarniecki, M.; Wang, S.; Clemmons, A.; Ahn, H. S.; Boykow, G. Novel Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1995**, *5* (17), 2005–2010. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(95\)00342-Q](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00342-Q).
- (31) Murray, L. M.; Johnson, A.; Diaz, M. C.; Crews, P. Geographic Variation in the Tropical Marine Sponge *Jaspis* Cf. *Johnstoni*: An Unexpected Source of New Terpene-Benzenoids. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (16), 5638–5641. <https://doi.org/10.1021/jo970036i>.
- (32) Carroll, J.; Jonsson, E. N.; Ebel, R.; Hartman, M. S.; Holman, T. R.; Crews, P. Probing Sponge-Derived Terpenoids for Human 15-Lipoxygenase Inhibitors. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (21), 6847–6851. <https://doi.org/10.1021/jo015784t>.
- (33) Horton, P. A.; Crews, P. The Arenarans, Sesquiterpene Ethers from the Marine Sponge *Dysidea Arenaria*. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58* (1), 44–50. <https://doi.org/10.1021/np50115a005>.
- (34) Fujiwara, K.; Mishima, H.; Amano, A.; Tokiwano, T.; Murai, A. La(OTf)₃-Catalyzed 7-Endo and 8-Endo Selective Cyclizations of Hydroxy Epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 393–396.
- (35) Oka, T.; Fujiwara, K.; Murai, A. Synthetic Studies on Ciguatoxin [2]; Synthesis of the A,B,C-Ring System. *Tetrahedron* **1998**, *54* (1–2), 21–44. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)10254-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)10254-X).
- (36) Bombarda, I.; Mela, P.; Gaydou, E. Cyclization of Sclareol Epoxides Catalyzed by Boron Trifluoride in Methanol. *J. Essent. Oil Res.* **1997**, *9* (5), 551–554. <https://doi.org/10.1080/10412905.1997.9700775>.
- (37) Trost, B. M.; Greenspan, P. D.; Geissler, H.; Kim, J. H.; Greeves, N. A Total Synthesis of (+)-2'S, 3'R-Zoapatanol. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1994**, *33* (21), 2182–2184. <https://doi.org/10.1002/anie.199421821>.
- (38) Tsunoda, T.; Ozaki, F.; Shirakata, N.; Tamaoka, Y.; Yamamoto, H.; Itô, S. Formation of Heterocycles by the Mitsunobu Reaction. Stereoselective Synthesis of (+)- α -Skytanthine. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (14), 2463–2466.

- [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00319-X](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00319-X).
- (39) Evans, P. A.; Roseman, J. D. Stereoselective Construction of Cyclic Ethers via Intramolecular Acyl Radical Cyclizations: A Practical Solution to Decarbonylation. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (7), 2252–2253. <https://doi.org/10.1021/jo960175k>.
- (40) Evans, P. A.; Roseman, J. D.; Garber, L. T. An Iterative Approach to Biologically Important Fused Polycyclic Ethers via Acyl Radical Cyclizations. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (15), 4880–4881. <https://doi.org/10.1021/jo9605861>.
- (41) Suzuki, K.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Koshino, H.; Nakata, T. Further Study on SmI₂-Induced Reductive Intramolecular Cyclization: Synthesis of Polycyclic Ethers Having an Angular Methyl Group. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (48), 8653–8655. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02180-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02180-9).
- (42) Oguri, H.; Tanaka, S. I.; Oishi, T.; Hiram, M. A Very Short Route to the Functionalized A-Ring Moiety of Ciguatoxin. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (6), 975–978. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02185-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02185-1).
- (43) Decorzant, R.; Vial, C.; Naf, F. A Short Synthesis of Ambrox from Sclareol. *Tetrahedron* **1987**, *43* (8), 1871–1879.
- (44) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chaboun, R.; Alvarez, E.; Cabrera, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M. Cerium(IV) Ammonium Nitrate (CAN): A Very Efficient Reagent for the Synthesis of Tertiary Ethers. *Synlett* **2006**, No. 12, 1829–1834. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947356>.
- (45) Angelopoulou, D.; Demetzos, C.; Dimas, C.; Perdetzoglou, D.; Loukis, A. Cistus Branched Shrub Distributed around the Mediterranean Area . Its Natural Habitat Is Stony Slopes and Hills , but It Can Also Be Found in Pine Woods . In Folk Medicine , the Flower Branches of C . Monspeliensis Are Used for Asthma , While Infusion Of. *Planta Med* **2001**, *67*, 168–171.
- (46) Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; Da Silva, A. F. G.; Cássia De Bazzo, R.; Resende, U. M. Terpenoid Constituents from Leaves of Guarea Kunthiana. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15* (5), 767–772. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532004000500025>.
- (47) Bouanou, H.; Gil, J. A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chaboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. Oxidative Coupling of (-)-Sclareol and Related Diols Leading to Oxepane Terpenoids. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (20), 10002–10008. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01834>.

- (48) Bouanou, H. *Nuevas Metodologías Sintéticas Hacia Sustancias Con Actividad Farmacológica*; 2015.
- (49) Kwon, H. B.; McKee, B. H.; Stille, J. K. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of (α -Ethoxyvinyl)Trimethylstannane with Vinyl and Aryl Triflates. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (10), 3114–3118. <https://doi.org/10.1021/jo00297a029>.
- (50) Andersson, C. M.; Hallberg, A. Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy 1,3-Dienes. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (7), 1502–1505. <https://doi.org/10.1021/jo00268a006>.
- (51) Sullivan, B.; Djura, P.; McIntyre, D. E.; Faulkner, D. J. Antimicrobial Constituents of the Sponge Siphonodictyon Coralliphagum. *Tetrahedron* **1981**, *37* (5), 979–982. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97672-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97672-0).
- (52) Sullivan, B. W.; Faulkner, D. J.; Matsumoto, G. K.; Cun-heng, H.; Clardy, J. Metabolites of the Burrowing Sponge Siphonodictyon Coralliphagum. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (24), 4568–4573. <https://doi.org/10.1021/jo00374a015>.
- (53) Shubina, L. K.; Kalinovsky, A. I.; Makarieva, T. N.; Fedorov, S. N.; Dyshlovoy, S. A.; Dmitrenok, P. S.; Kapustina, I. I.; Mollo, E.; Utkina, N. K.; Krasokhin, V. B.; et al. New Meroterpenoids from the Marine Sponge Aka Coralliphaga. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7* (4), 487–490. <https://doi.org/10.1177/1934578x1200700418>.
- (54) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cano, M. J.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos López, J. M. O₃/Pb(OAc)₄: A New and Efficient System for the Oxidative Cleavage of Allyl Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (37), 6619–6622. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.07.020>.
- (55) De la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. An Approach to Furolabdanes and Their Photooxidation Derivatives from R-(+)-Sclareolide. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (5), 661–668. <https://doi.org/10.1021/np010590u>.
- (56) Vorogushin, A. V; Predeus, A. V; Wulff, W. D.; Hansen, H. Supplementary Material for Diels-Alder Reaction – Aromatization Approach toward Functionalized Ring C Alcolchicinoids . Enantioselective Total Synthesis of (-) -7 S - Table of Contents : *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (15), 5826–5831.
- (57) Dutt, S.; Wilch, C.; Gersthagen, T.; Talbiersky, P.; Bravo-Rodriguez, K.; Hanni, M.; Sánchez-García, E.; Ochsenfeld, C.; Klärner, F. G.; Schrader, T. Molecular Tweezers with

Varying Anions: A Comparative Study. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (13), 6721–6734.

<https://doi.org/10.1021/jo4009673>.