

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica



**NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS HACIA SUSTANCIAS CON
ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA**

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor presentada por:

Hanane Bouanou

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Rachid Chahboun Karimi

GRANADA, 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Hanane Bouanou

ISBN: 978-84-9125-264-1

URI: <http://hdl.handle.net/10481/40901>

NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS HACIA SUSTANCIAS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA



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

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS HACIA SUSTANCIAS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada **Hanane Bouanou** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Julio 2015

Fdo: Hanane Bouanou

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor

La doctoranda HANANE BOUANOU y los directores de la tesis ENRIQUE JOSÉ ÁLVAREZ-MANZANEDA ROLDÁN y RACHID CHAHBOUN KARIMI garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Julio 2015

Directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor

Doctoranda:

Hanane Bouanou

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias a una beca predoctoral otorgada por la Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo y a la financiación concedida por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto CTQ2009-09932) y la Junta de Andalucía (Proyecto P11-CTS-7651 y ayuda al grupo de investigación FQM-348 “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”).

AGRADECIMIENTOS:

Con motivo de la presentación de esta memoria, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a:

Al Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán por haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo, por la confianza depositada en mí, así como por su magistral orientación, dirección y continua disposición y ayuda.

Al Dr. D. Rachid Chahboun Karimi por sus enseñanzas, su continua disponibilidad para tratar de resolver cualquier tipo de problemas, por su inestimable ayuda, su optimismo y sus apreciados y relevantes aportes, críticas, comentarios durante el desarrollo de este trabajo. Y por ser una incansable fuente de ideas.

Los profesionales del Centro de Instrumentación Científica de la UGR, en especial al Dr. Ali Haidour por su colaboración y ayuda prestada en el campo de la resonancia magnética nuclear. Igualmente al Dr. Jose Miguel Ramos por su asistencia en espectrometría de masas.

Especial agradecimiento a mi familia, que a pesar de las distancias estuvo siempre a mi lado, brindándome fuerzas y apoyándome incansablemente para llegar a este día.

Y con todo mi corazón, a mis queridos compañeros por hacer que el ambiente en el laboratorio fuera siempre agradable. Gracias por estar dispuestos a ayudarme en cualquier momento

INDICE:

INTRODUCCIÓN.....	17
INDICE:	8
INTRODUCCIÓN	17
CAPÍTULO I.....	21
Síntesis del potente inhibidor de la angiogénesis 8-epipuupehediona y metabolitos relacionados.....	21
ANTECEDENTES	22
1. Aislamiento y biosíntesis de los merosesquiterpenos	22
2. Síntesis de merosesquiterpenos mediante ciclación biomimética de derivados de farnesilfenol.....	26
3. Síntesis de merosesquiterpenos mediante la estrategia de dos sintones	27
4. Otras estrategias para la construcción del esqueleto de merosesquiterpenos relacionados con (+)-puupehenona (8a).....	34
5. Importancia de la elaboración del anillo piránico de los merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno	36
OBJETIVOS	38
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
1. Síntesis de ent-cromazonarol (17) y 8-epipuupehediona (16b).....	41
2. Síntesis de ent-cromazonarol (17).....	41
2.1 Preparación del aldehído 71b	42
2.2 Preparación del dieno 74b.	46
2.3 Construcción del anillo aromático de los merosesquiterpenos.	46
3. Síntesis de 8-epipuupehediona (16b).....	50
4. Síntesis de ent-8-epicromazonarol (98).....	52
4.1 Preparación de óxido de 8-epiesclareol (67a)	53

4.2	Preparación del bromo aldehído (93).....	54
4.3	Reacción del bromo aldehído 93 con acrilato de metilo, catalizada por paladio... 55	55
4.4	Construcción del anillo aromático D de los merosesquiterpenos.	56
EXPERIMENTAL.....		58
1. Instrumentacion y Materiales		59
2. Procedimientos Experimentales.....		61
2.1	Preparación de óxido de esclareol (67b).....	61
2.2	Síntesis del dibromoacetal 68.....	61
2.3	Síntesis del dibromuro 69b a partir del dibromoacetal 68.....	62
2.4	Síntesis del dibromuro 69b a partir de óxido de sclareol (67b).	62
2.5	Síntesis del aldehído 71b a partir del dibromuro 69b.	63
2.6	Síntesis del aldehído 71b a partir del dibromuro 69b.	64
2.7	Protección del aldehído 232: Síntesis del acetal 72.....	64
2.8	Ozonolisis del acetal 72.....	65
2.9	Obtención del aldehído 71b a partir del compuesto 73.	66
2.10	Preparación del dieno 74b a partir del aldehído 71b.....	66
2.11	Reacción de Diels Alder del dienoléter 74b con propiolato de metilo.....	67
2.12	Reacción de Diels-Alder del dieno 74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 1 de la tabla 1:.....	70
2.13	Reacción de Diels-Alder del dieno74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 3 de la tabla 1:.....	70
2.14	Reacción de Diels-Alder del dieno 74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 4 de la tabla 1:.....	70
2.15	Reacción de Diels-Alder de 74b con propoilato de metilo utilizando el procedimiento descrito en la entrada 5 de la tabla 1:.....	70
2.16	Reacción de Diels-Alder del dieno74b con 2-cloro-2-propenonitrilo	71
2.17	Tratamiento del cloronitrilo 79 con DBU.....	72
2.18	Aromatización del compuesto 80.....	73
2.19	Tratamiento del nitrilo 81 con DIBAH.....	74
2.20	Reducción del compuesto 75 con LiAlH ₄	75

2.21	Oxidación del alcohol 82 con PDC.....	75
2.22	Reacción de Baeyer-Villiger sobre el aldehído 83.....	77
2.23	Preparación de <i>ent</i> -cromazonarol (17).....	77
2.24	Oxidación del fenol 17 con anhídrido bencenselenínico.....	78
2.25	Oxidación del fenol 17 con sal de Fremy.....	79
2.26	Síntesis de 8-epipuupehenol (23b) ³⁰	79
2.27	Síntesis de 8-epipuupehediona (16b) ³⁰	80
2.28	Tratamiento de (-)-esclareol (25) con Pb(OAc) ₄ /O ₃	80
2.29	Tratamiento del formiato 87 con colidina en caliente.....	81
2.30	Preparación del etilenacetal 89.....	81
2.31	Ozonólisis del acetal 89.....	82
2.32	Preparación del alcohol 91.....	83
2.33	Transformación del alcohol 91 en óxido de 8-epiesclareol (67a).....	83
2.34	Obtención del bromoacetato 70a a partir de óxido de 8-epiesclareol (67a).....	84
2.35	Obtención del dibromuro 69a a partir del compuesto 91.....	85
2.36	Preparación del bromoalcohol 92.....	85
2.37	Oxidación del alcohol 92 con PDC.....	86
2.38	Reacción del bromoaldehído 93 con acrilato de metilo, catalizada por paladio....	87
2.39	Reacción de Wittig sobre el aldehído94. Preparación del éster 95.....	88
2.40	Reacción del aldehído 94 con cloruro de trimetilsililmagnésio.....	89
2.41	Tratamiento de la mezcla de isómeros 96a y 96b con cloruro de tionilo.....	90
2.42	Electrociclación del compuesto 95. Preparación del éster 97.....	90
CAPITULO II:.....		92
Primera metodología de espirociclación: Síntesis de isoambreinolida (100), vitexifolin D (101), vitedoin B (104), negundoin A (107) y corallidictyal D (111).		92
ANTECEDENTES.....		93
1.	Productos naturales con estructura de espirolactona.....	94

2. Productos naturales con estructura de espiroenoléteres y estructura de espirodihidrobencofuranos	95
OBJETIVOS	99
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	101
1. Estudio de espirociclación de ácidos carboxílicos δ,ϵ -insaturados.....	102
2. Síntesis de espirolactonas: Primera síntesis isoambreinolida (99), vitexifolin D (100), y vitedoin B (103).	104
3. Síntesis de espiroenoléteres: primera síntesis de negundoïn A (107).....	109
4. Síntesis de derivados espirodihidrobencofuránicos: Preparación de corallidictyal D (111).111	
EXPERIMENTAL.....	112
1. Procedimiento general para la preparación de espirolactonas, espiroenoléteres, y espirodihidrobencofuranos.	113
2. Procedimientos Experimentales.....	113
2.1 Tratamiento del ácido 116 con I ₂	113
2.2 Tratamiento del ácido 116 con APTS.....	114
2.3 Síntesis de 118 ⁶⁸	114
2.4 Tratamiento del ácido 118 con SnCl ₄ : Síntesis de la lactona 119b.....	115
2.5 Tratamiento del ácido 118 con I ₂ en CH ₂ Cl ₂	116
2.6 Tratamiento del ácido 118 con I ₂ en benceno.....	116
2.7 Tratamiento del ácido 118 con APTS.....	117
2.8 Tratamiento del ácido 118 con resina catiónica.....	117
2.9 Espiroanulación del ácido 116: Síntesis de la espirolactona 117.....	118
2.10 Espiroanulación del ácido 124: Síntesis de isoambreinolida (99)	118
2.11 Síntesis del acetoxiácido 125	119
2.12 Espiroanulación del acetoxiácido 125: Síntesis de vitexifolin D (100).....	119
2.13 Síntesis de 126.....	120
2.14 Espiroanulación del ácido 126: Síntesis de vitedoinB (103).....	121

2.15	Espiroanulación del ácido 118: Síntesis de la espirolactona 120.....	121
2.16	Síntesis de del ácido 127	122
2.17	Síntesis del éster 129.....	123
2.18	Espiroanulación del ácido 127 y del éster 129: Síntesis de la espirolactona 128	123
2.19	Síntesis del acetoxiéster 130.....	124
2.20	Espiroanulación del acetoxiéster 130: Síntesis de la espirolactona 131	125
2.21	Síntesis del ácido 132.....	126
2.22	Espiroanulación del ácido 132: Síntesis de la espirolactona 133.....	126
2.23	Síntesis de la lactona 134.....	127
2.24	Tratamiento de la lactona 134 con I ₂ /PPh ₃	128
2.25	Tratamiento del compuesto 119b con I ₂ /PPh ₃	128
2.26	Síntesis del ácido 135.	128
2.27	Tratamiento del ácido 135 con I ₂ /PPh ₃	129
Capítulo III.....		131
Nueva reacción sobre (-)-esclareol. Aproximación hacia terpenoides con anillo oxepánico.....		131
ANTECEDENTES.....		132
1.	Productos naturales con anillo oxepánico.....	133
2.	Terpenos naturales con anillo oxepánico, aislados de esponjas y algas marinas.....	134
3.	Biogénesis de la familia de aplysistinas y del bromolabdano oxepánico 148 relacionado:	137
4.	Metodologías de síntesis de anillo oxepánico.....	138
6.	(-) Esclareol (25), como materia prima en la preparación de terpenoides bioactivos.....	147
7.	Degradación de la cadena lateral de (-)-esclareol (25).	148
8.	Reacciones radicalarias aplicadas sobre (-)-esclareol (25).....	149
9.	Otras reacciones de interés de radicales libres del oxígeno.....	152
OBJETIVOS		155
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		157

1. Introducción.....	158
2. Estudio del alcance y aplicabilidad de la metodología a diferentes sustratos prototipo....	160
3. Estudio de apertura del anillo oxetánico: Obtención de nuevos sintones útiles para la preparación de productos de interés.....	164
4. Estudio de la reactividad de los compuestos 214 y 215.....	168
4.1 Otras reacciones llevadas a cabo sobre el cloruro 215: Síntesis del dieno 218 y la α,β -enona 219.....	169
5. Ejemplo de aplicación del dieno 218: Síntesis de derivados de meroterpenos benzoquinónicos con anillo oxepánico	170
6. Síntesis de la lactona 228, análogo tetracíclico de (+) aplysistatin (156).....	170
6.1 Oxidación del compuesto 214 con SeO_2	171
6.2 Mesilación del compuesto 221.....	171
6.3 Ensayos de formación del anillo tetrahidrofuranico	172
6.4 Preparación del compuesto 225 a partir del compuesto 217	174
7. Síntesis de la lactona 228, análogo tetracíclico de (+)-aplysistatin (156)	175
8. Ensayos de oxidación del hidroxietér 216: Síntesis del aldehído 231.....	175
8.1 Saponificación de 214	176
8.2 Oxidación de 216 con reactivo de Jones y con LTA.....	176
8.3 Estudio de aplicabilidad de la metodología a otros derivados de β -hidroxietéres (232a-f).....	177
9. Preparación de la cetona oxepánica 235 y del derivado pirazólico 239.....	179
10. Preparación del compuesto 235 a partir de 215.....	179
11. Aproximación a la síntesis del bromolabdano oxepánico 148.....	180
12. Aplicación de condiciones de Wolf-Kishner a 238.....	181
EXPERIMENTAL.....	183
1. Procedimientos Experimentales	184

1.1	Tratamiento de esclareol (25) con Pb(OAc) ₄	184
1.2	Tratamiento del compuesto 210a con Pb(OAc) ₄	185
1.3	Tratamiento del cetoéster 87 con bromuro de isopropenilmagnesio.....	185
1.4	Tratamiento del diol 210b con Pb(OAc) ₄	186
1.5	Tratamiento de S-2. 6 dimetiloct-7-en-2,6-diol (210c) con Pb(OAc) ₄	187
1.6	Tratamiento de 4-etenil-5-hexen-1,4-diol (212a) con Pb(OAc) ₄	188
1.7	Síntesis del diol 212b.....	189
1.8	Tratamiento del diol 212b con Pb(OAc) ₄	190
1.9	Síntesis del diol 212c.....	190
1.10	Tratamiento del diol 212c con Pb(OAc) ₄	191
1.11	Tratamiento con cloruro de acetilo/dimetilanilina.....	192
1.12	Tratamiento con POCl ₃ /piridina.....	193
1.13	Tratamiento con LiBr/DMF.....	193
1.14	Tratamiento con TfOTBS/ ⁱ Pr ₂ NEt.....	194
1.15	Tratamiento del cloroderivado 215 con t-BuOK/DMSO.....	195
1.16	Apertura del dieno 218 en medio ácido.....	196
1.17	Reacción de Diels-Alder del dieno 218 con 1,4-benzoquinona.....	197
1.18	Tratamiento del compuesto 214 con SeO ₂	198
1.19	Mesilacion del alcohol 221.....	198
1.20	Tratamiento del compuesto 222 con K ₂ CO ₃ en MeOH.....	199
1.21	Síntesis del derivado furánico 225.....	201
1.22	Tratamiento del compuesto 217 con SeO ₂	202
1.23	Mesilación del alcohol 226.....	203
1.24	Tratamiento del compuesto 227 con TBAF.....	203
1.25	Tratamiento del compuesto 227 con LiBr.....	204
1.26	Oxidación del derivado furánico 225 con PCC.....	204
1.27	Oxidación del β-hidroxiéter 216 con reactivo de Jones en acetona.....	205
1.28	Tratamiento del hidroxiéter 216 con Pb(OAc) ₄	206

1.29	Ozonólisis de 215.....	207
1.30	Tratamiento de la cetona 234 con DBU	208
1.31	Ozonólisis del compuesto 214.....	209
1.32	Tratamiento del compuesto 238 con DBU	209
1.33	Tratamiento de la cetona 234 con bromuro de metilmagnesio	210
1.34	Tratamiento de la acetoxicetona 238 con N ₂ H ₄ /KOH	211
	CONCLUSIONES.....	213
	ANEXO	217

ACRÓNIMOS

AMCPB: Ácido *meta*-cloroperbenzoico.

APTS: Ácido *para*-toluensulfónico.

CAN: Nitrato de amonio y cerio.

CCF: Cromatografía en capa fina.

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona.

DMF: Dimetilformamida.

HMPA: Hexametilfosforamida.

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución.

IR: Espectroscopía infrarroja.

¹³C-RMN: Resonancia magnética nuclear de carbono.

¹H-RMN: Resonancia magnética nuclear de protones.

PCC: Clorocromato de piridinio.

PDC: Dicromato de piridinio.

T.a: Temperatura ambiente.

TBS: *tert*-Butildimetilsililo

THF: Tetrahidrofurano.

TMS: Tetrametilsilano.

TMSOTf: Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

INTRODUCCIÓN

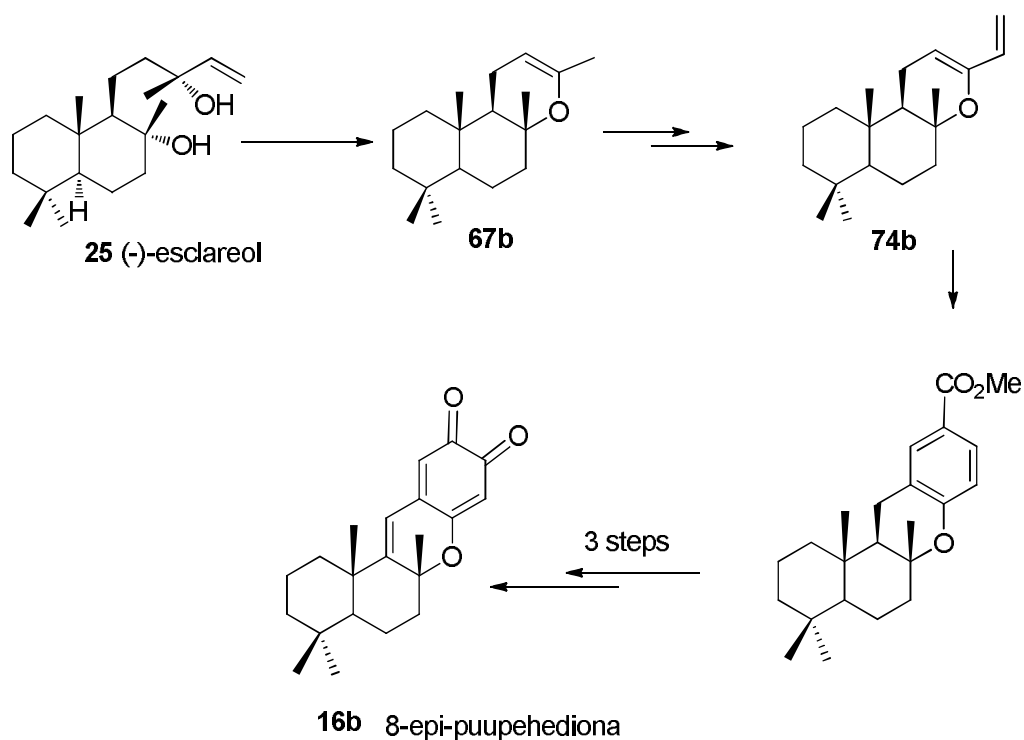
Desde su existencia, el ser humano siempre ha recurrido a la naturaleza para sobrevivir a las enfermedades. Una amplia serie de medicamentos han ayudado a mejorar la salud y el bienestar del ser humano, tienen un origen en la exploración de extractos naturales. La sociedad actual no sólo demanda nuevos fármacos más eficientes para paliar las enfermedades más peligrosas que sufre, como son el cáncer o las enfermedades degenerativas, sino también para que los efectos secundarios de estos fármacos sean los menos perjudiciales que los que se utilizan. El desarrollo tecnológico ha permitido grandes avances en la exploración de los recursos naturales de nuestro entorno, un sinnúmero de ensayos biológicos de moléculas naturales y otras de síntesis, revelan el potencial farmacológico que poseen algunos de estas sustancias. La incorporación del océano que representa el 70% del globo como un nuevo escenario de prospección, diversifica el tipo de sustancias y reduplica su potencial farmacológico. Actualmente una amplia variedad de metabolitos secundarios han sido aislados de una variedad de organismos marinos, incluyendo esponjas, moluscos y algas. Estos compuestos se caracterizan por sus actividades biológicas amplias y potentes. En los últimos años, un grupo de estos compuestos, llamados merosesquiterpenos ha sido objeto de una intensa investigación con el fin de evaluar sus posibles aplicaciones en biomedicina. Sin embargo, su escasa presencia en la naturaleza no ha permitido explorar el verdadero potencial biológico de estos metabolitos.

Durante más de una década, nuestro grupo ha desarrollado una línea de investigación sobre la síntesis de este tipo de compuestos, a partir de diterpenos abundantes en sus fuentes naturales, como (-)- esclareol (**25**).

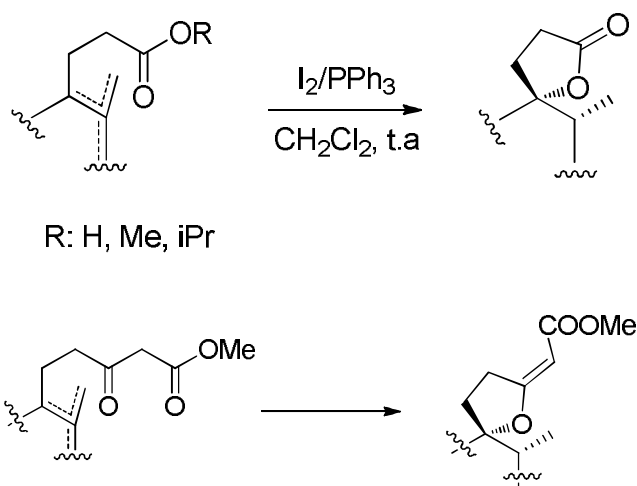
El trabajo que se presenta, se enmarca dentro de la línea de investigación sobre productos naturales, y en particular sobre el diseño y preparación de nuevos productos bioactivos. Se pondrán a punto nuevos protocolos de síntesis orgánica, con objeto de obtener adecuados sintones homocirales a partir de materias primas aisladas de fuentes naturales, Se hará especial énfasis en la síntesis de algunas sustancias merosesquiterpénicas con esqueleto de biciclofarnesano. El trabajo realizado se desglosa de la siguiente manera:

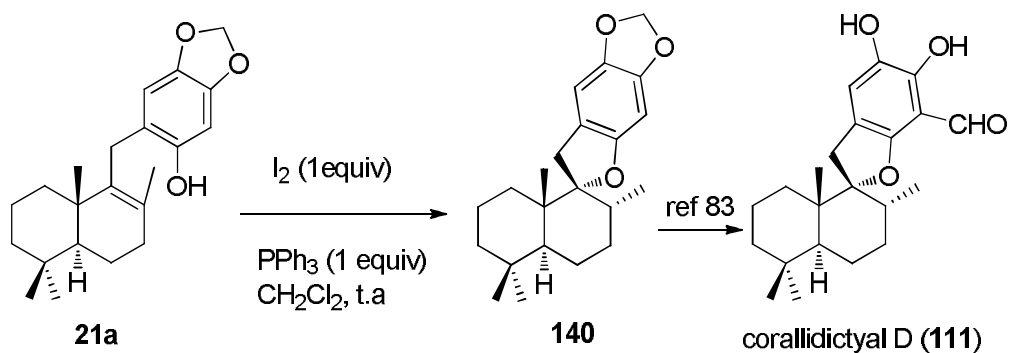
En el primer capítulo se describe una estrategia sin precedente en bibliografía, basada en el uso de un único sintón para acceder a merosesquiterpénicos con esqueleto de benzoxanteno. El anillo aromático se elabora mediante una adecuada reacción de cicloadición de Diels-Alder. Tras una

serie de reacciones convencionales, se consigue acceder a la síntesis de la 8-epipuupehediona (**18b**), un potente inhibidor de la angiogénesis y otros productos naturales derivados.

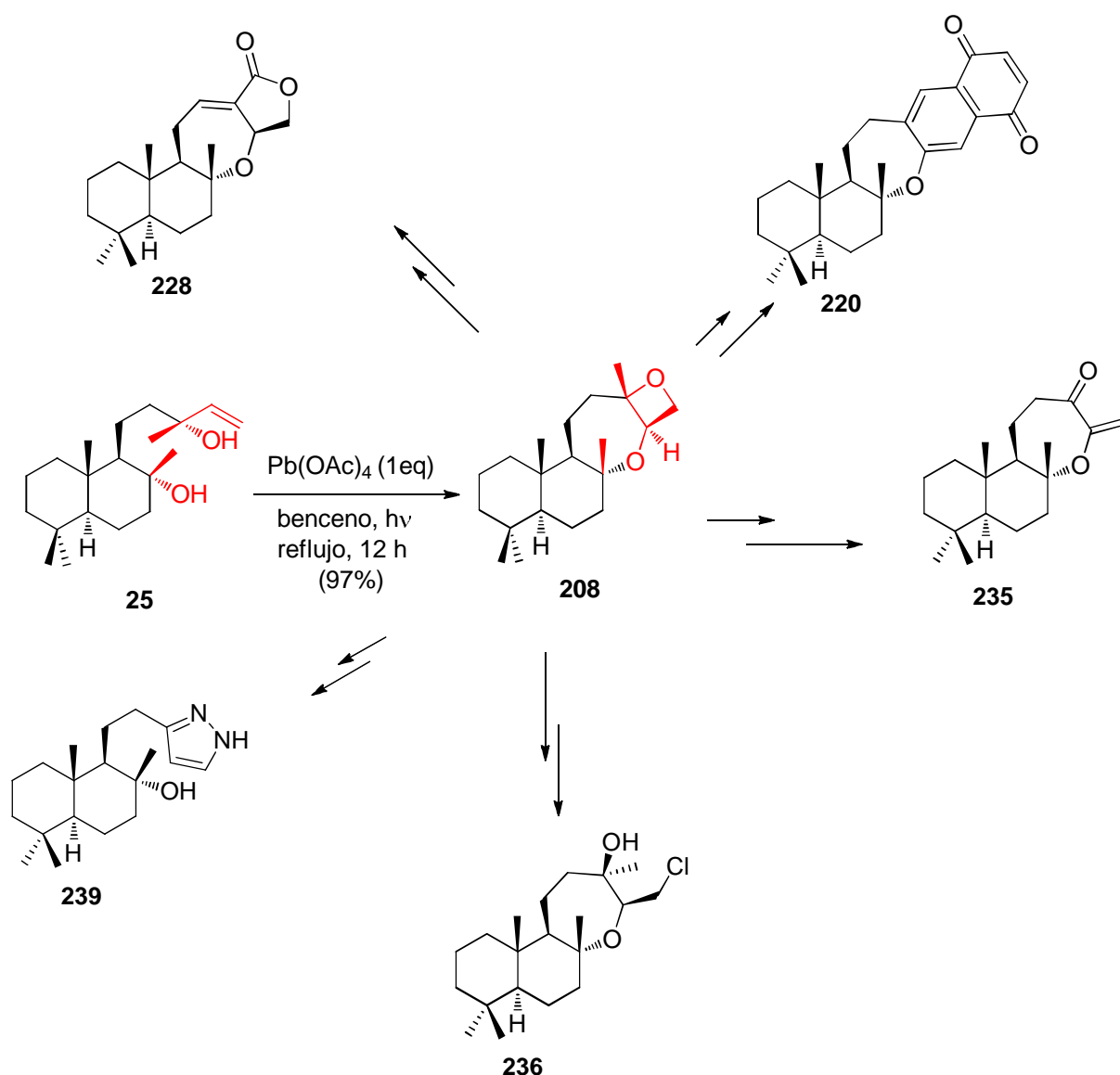


A continuación, se expone una primera metodología para la preparación de espirolactonas, espiroenoléteres, y espirodihidrobenzofuranos, basada en el uso del sistema I_2/PPH_3 . Los resultados obtenidos se aplican a la síntesis de una serie de productos naturales tales como isoambreinolida (**100**), vitexifolin D (**101**), y corralidictyal D (**111**) entre otros.





En el tercer capítulo se investiga una nueva reacción sobre (-)-esclareol (**25**), basada en el uso de reactivos que pueden generar radicales de oxígeno, tales como $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. El estudio realizado ha sido ampliado a otros derivados, lo que ha aportado evidencias sobre el mecanismo de la reacción. En la última parte, se realizan algunas transformaciones encaminadas hacia la síntesis de terpenoides con anillo oxepánico.



CAPÍTULO I

**Síntesis del potente inhibidor de la angiogénesis 8-
epipuupehediona y metabolitos relacionados**

ANTECEDENTES

1. Aislamiento y biosíntesis de los merosesquiterpenos

Los merosesquiterpenos¹ son productos naturales de origen biosintético mixto constituidos por una unidad sesquiterpénica y un fragmento de tipo fenólico o quinónico. Entre los compuestos que merecen destacarse, debido a sus importantes propiedades biológicas, se encuentran aquellos que poseen un fragmento terpénico de tipo drimánico. Ejemplos representativos son wiedendiol A (**1**)² y wiedendiol B (**2**),³ que se comportan como inhibidores de la proteína de transferencia del colesterol ester (CETP), hongoquercina A (**3**),³ conocida por su potente actividad antibacteriana, y pelorol (**4**),⁴ con actividad antitumoral y antiinflamatoria. Ejemplos de drimenil quinonas son el antitumoral tauranina (**5**),⁵ que

¹ Simpson, T. J. *Top. Curr. Chem.* **1998**, *195*, 1-48

² (a) Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J.-K.; Burrier, R. E.; Ahn, M.-S.; Boykow, G.C.; Patel, M.; Pomponi, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605-610. (b) Chackalamannil, S.; Xia, Y., Wang, Y.; Tsai, M.; Czarniecki, M.; Nang, S.; Clemmons, A.; Ahn, H. S.; Boykow, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2005-2010. (c) Tall, A. R. *J. Lipid Res.*, **1993**, *34*, 1255-1274. (d) Marotti, K. R.; Castle, C. K.; Boyle, T. P., Lin, A. H., Murray, R. W.; Melchior, G.W. *Nature*, **1993**, *364*, 73-75. (e) Koizumi, J.; Inazu, A.; Yagi, K.; Koizumi, I., Uno, Y.; Kajinami, K.; Miamoto, S.; Moulin, P.; Tall, A. R.; Mabuchi, H.; Takeda, R. *Atherosclerosis* **1991**, *90*, 189-196. (f) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101-8104. (g) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 5635-5650.

³ (a) Roll, D. M.; Manning, J. K.; Carter, G. T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635-639. (b) Tsujimori, H.; Bando, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 297-302. (c) Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6272-6273.

⁴ Yang, L.; William, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

⁵ (a) Kawashima, K.; Nakanishi, K.; Nishikawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 796-803. (b) Wijeratne, E. M.; Paranagama, P. A.; Marrou, M. T.; Gunatilaka, M. K.; Arnold, A. E.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218-222.

también inhibe la biosíntesis del colesterol, el agente anti-HIV (+)-hyatellaquinona (**6**)⁶ o el compuesto (-)-F-12509 (**7**), inhibidor de la esfingosina quinasa, descrito más recientemente.⁷

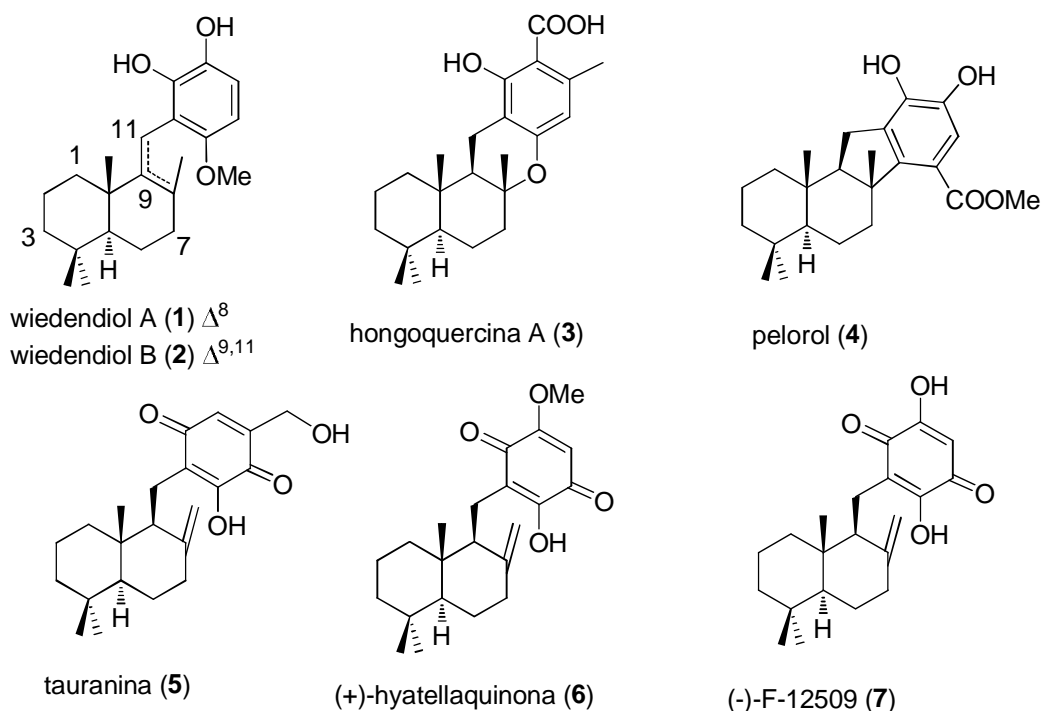


Figura 1.1

Otro importante grupo de compuestos, pertenecientes a esta familia de terpenoides, es el de las puupehenonas marinas, que poseen una estructura tetracíclica con un anillo piránico. Entre estas sustancias merecen destacarse puupehenona (**8a**), que fue aislada en 1976 de una esponja de género desconocido, cerca de las islas Hawaii.⁸ Su estructura se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas y mediante difracción de rayos X de productos de su degradación.⁹ Compuestos relacionados son 15-cianopuupehenol (**9**), 15-Oxopuupehenol (**10a**), 21-cloropuupehenol (**11**),¹⁰ 21-halopuupehenona (**12**, **13**), 15-cianopuupehenona (**14**),¹¹

⁶ (a) Talpir, R.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Loya, Y.; Hizi, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179–4184. (b) Poigny, S.; Huor, T.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318–9320.

⁷ (a) Kono, K.; Tanaka, M.; Ogita, T.; Hosoya, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–465. (b) Kono, K.; Sugiura, M.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 99–104. (c) Maezawa, N.; Furnichi, N.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4865–4867.

⁸ Amade, P.; Chevelot, L.; Perzanowski, H. P.; Scheur, P. *J. Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 1673–1675.

⁹ Navi, B. N.; Perzanowski, H. P.; Ross, R. A.; Erdman, T. R.; Scheuer, P. J.; Finar, J.; Clardy, J. *Pure & Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1893–1900.

¹⁰ Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M.; Goins, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290–7292.

15-halopuupehenona (**15a**, **15b**),^{9, 12} puupehediona (**16a**, **16b**),¹³ ent-cromazonarol (**17**) y (-)-cromazonarol (**18**).¹⁴ Recientemente se ha descrito un nuevo compuesto relacionado con la puupehenona, el ácido 15-oxo-puupehenico (**19**).¹⁵ Estas sustancias poseen un amplio rango de actividades biológicas, que incluyen la antitumoral,¹⁶ antiviral,¹⁷ antimalárica,¹⁰ antibiótica,¹⁸ antituberculosis,¹⁹ antioxidante,²⁰ insecticida,²¹ antifúngica²² y antimicrobiana.²³ Recientemente, algunos de estos compuestos, como 8-epipuupehediona (**16b**), han mostrado carácter inhibidor de la angiogénesis²⁴ y de lipooxigenasas,²⁵ así como una considerable actividad antileucémica.²⁶

¹¹ Hamann, M. T.; Scheur, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5671-5672.

¹² Urban, S.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 900-901.

¹³ Hamann, M. T.; Scheur, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6565-6569.

¹⁴ (a) Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L. *Experientia* **1975**, *31*, 1117-1118. (b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325-2328. (c) Villamizar, J.; Plata, F.; Canuda, N.; Tropper, E.; Fuentes, J.; Orcajo, A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 311-320.

¹⁵ Robinson, S. J.; Hoobler, E. K.; Riener, M.; Loveridge, S. T.; Tenney, K.; Valeriote, F. A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1857-1863

¹⁶ (a) Kohmoto, S.; McConnell, O. J.; Wright, A.; Koehn, F.; Thompson, W.; Lui, M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 336-341. (b) Sova, V.; Fedoreev, S. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1990**, 497-500. (c) Popov, A. M.; Stekhova, S. I.; Utkina, N. K.; Rebachuk, N. M. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 71-73. (d) Pina, I. C.; Sanders, M. L.; Crews, P. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 2-6.

¹⁷ Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113-158 y referencias que allí se citan.

¹⁸ Bourguet-Kondracki, M. L.; Lacombe, F.; Guyot, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1304-1305.

¹⁹ (a) El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949-953. (b) Graus, G. A.; Nguyen, T.; Bae, J.; Hostetter, J.; Steadham, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4223-4225.

²⁰ Takamatsu, S.; Hodges, T. W.; Rajbhandari, I.; Gerwick, H.; Hamann, M. T.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 605-608.

²¹ El Sayed, K. A.; Dunbar, D. C.; Perry, T. L.; Wilkins, S. P.; Hamann, M. T.; Greenplate, J. T.; Wideman, M. A. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2735-2739.

²² Longley, R. E.; McConnel, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915-920.

²³ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435-1441

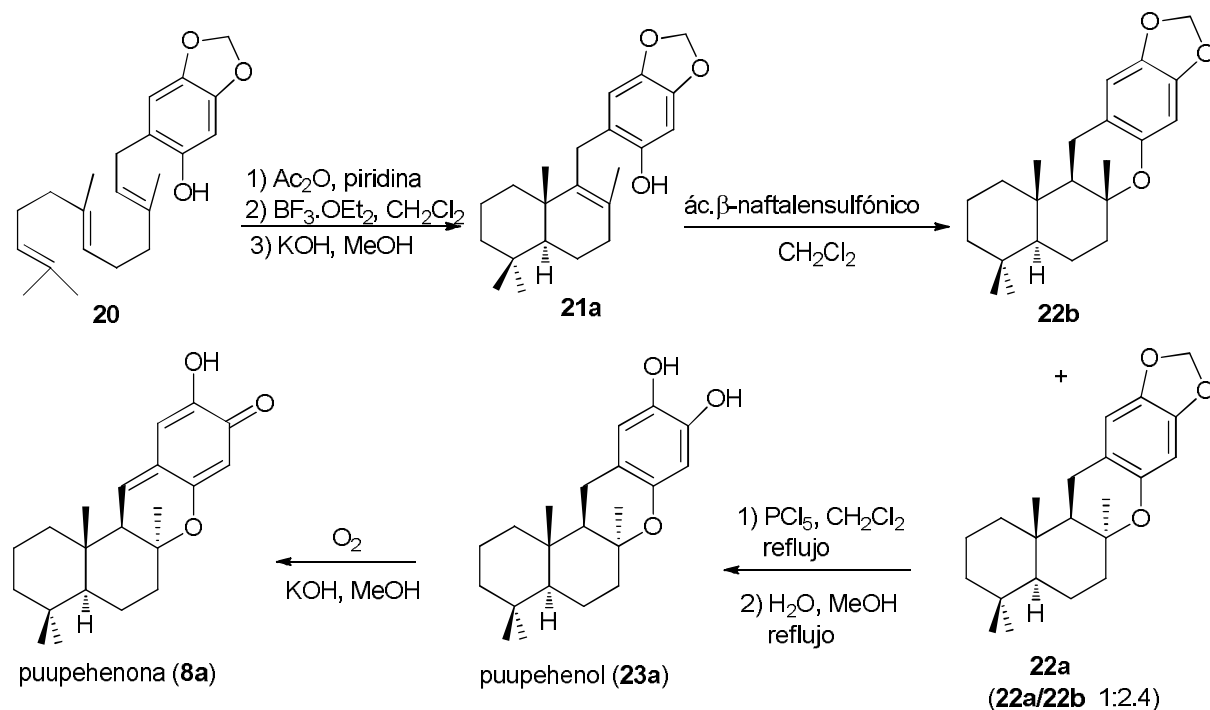
²⁴ Castro, M. E.; Gonzalez-Iriarte, M.; Barrero, A. F.; Salvador-Tormo, N.; Muñoz-Chapuli, R.; Medina, M. A.; Quesada, A. R. *Int. J. Cancer* **2004**, *110*, 31-38.

²⁵ Amagata, T.; Whitman, S.; Johnson, T. A.; Stessman, C. C.; Loo, C. P.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P.; Holman, T. R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *6*, 230-235.

²⁶ Martinez-Poveda, B.; Quesada, A. R.; Medina, M. A. *J. Cell. Mol. Med.* **2008**, *12*, 701-706.

2. Síntesis de merosesquiterpenos mediante ciclación biomimética de derivados de farnesilfenol.

El primer proceso de este tipo fue elaborado por Trammell en su síntesis racémica de puupehenona (**8a**).²⁷



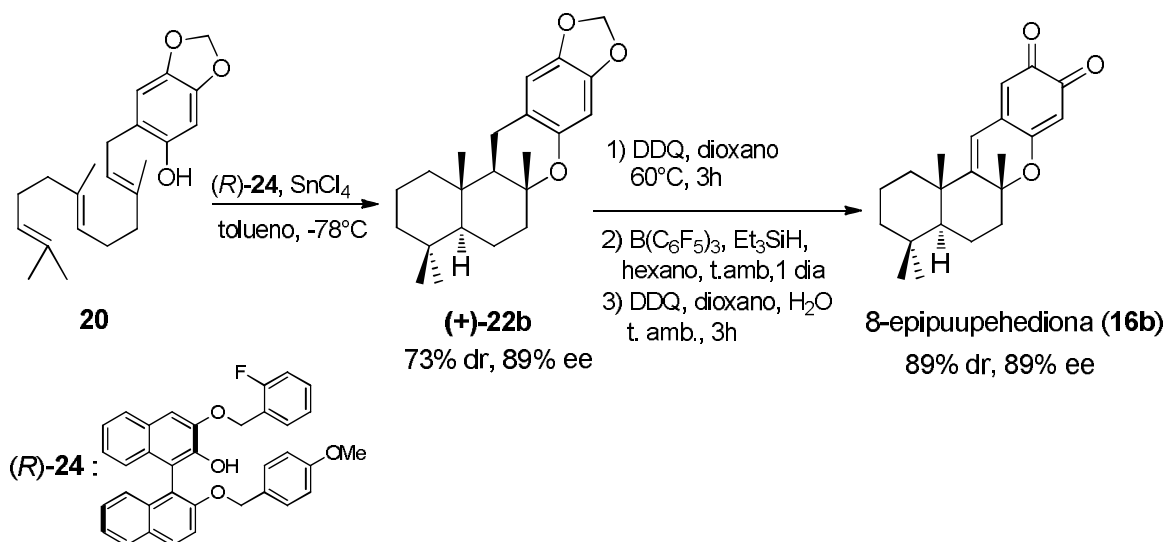
Esquema 1.1

El farnesilfenol **20**, preparado mediante reacción de la sal de litio de sesamol con bromuro de farnesilo, se transformó en el drimenil fenol **21a** mediante tratamiento con BF₃·OEt₂. La ciclación de **21a** con una cantidad catalítica de ácido β-naftalén sulfónico condujo a la mezcla de epimeros en C-8 **22a** y **22b**. La ruptura del grupo metilendioxi del epímero minoritario con PCl₅ condujo a puupehenol (**23a**), que finalmente, se oxidó hasta puupehenona (**8a**).

Yamamoto y col²⁸ han desarrollado una síntesis total enantioselectiva de 8-epipuupehediona (**16b**). La etapa clave de la síntesis es la ciclación del farnesilfenol **20** inducida por un ácido de Bronsted quiral asistido por un ácido de Lewis (LBA quiral).

²⁷Trammell, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1525-1528.

²⁸Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126,11122-11123.



Esquema 1.2

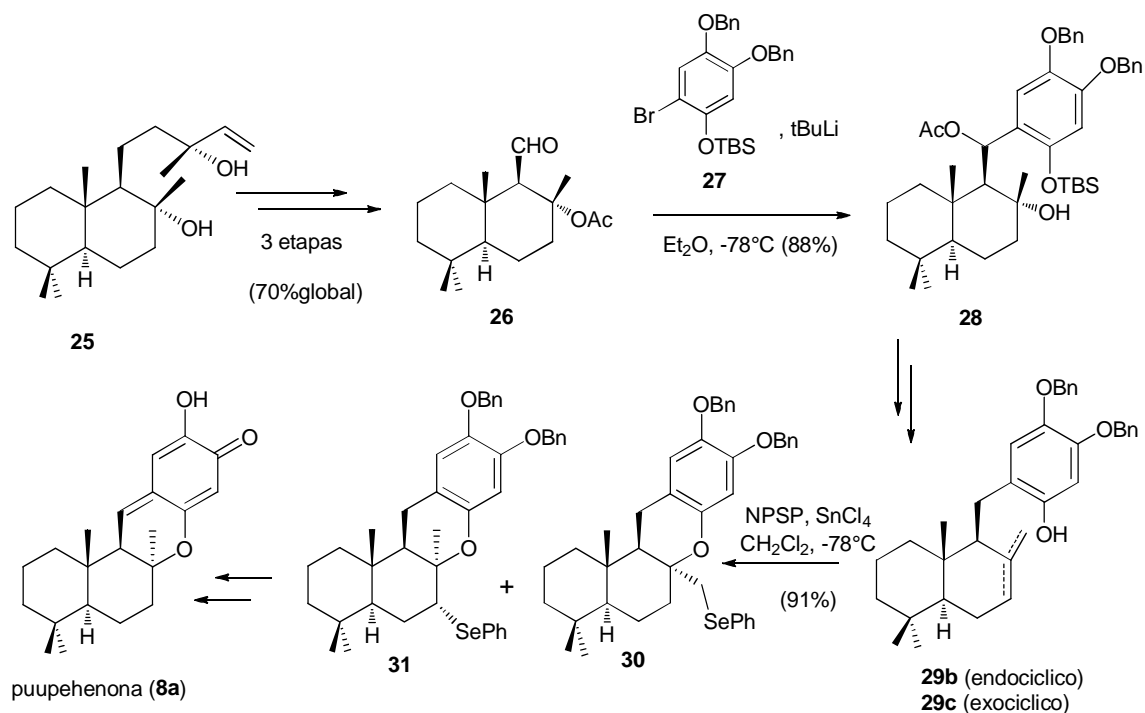
El tratamiento de **20** con el derivado de BINOL (*R*)-**24**, en presencia de SnCl_4 , proporcionó el derivado tetracíclico (+)-**22b** con elevada selección diastereomérica y exceso enantiomérico. Tras una desprotección oxidativa del grupo metilendioxi se obtuvo 8-epipuupehediona (**16b**).

3. Síntesis de merosesquiterpenos mediante la estrategia de dos sintones

Como ya se ha indicado la estrategia de dos sintones generalmente implica la reacción de un derivado drimánico de tipo electrofílico y un derivado aromático con carácter nucleofílico. El precursor drimánico normalmente tiene la quiralidad adecuada en tres de los cuatro centros estéreogénicos de la molécula objetivo: C-5, C-9, C-10.

Se han utilizado como sintones drimánicos aldehídos con una función oxigenada en C-8, como en la síntesis de (+)-puupehenona (**8a**) desarrollada en nuestro laboratorio en 1997.²⁹

²⁹Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2325–2328.

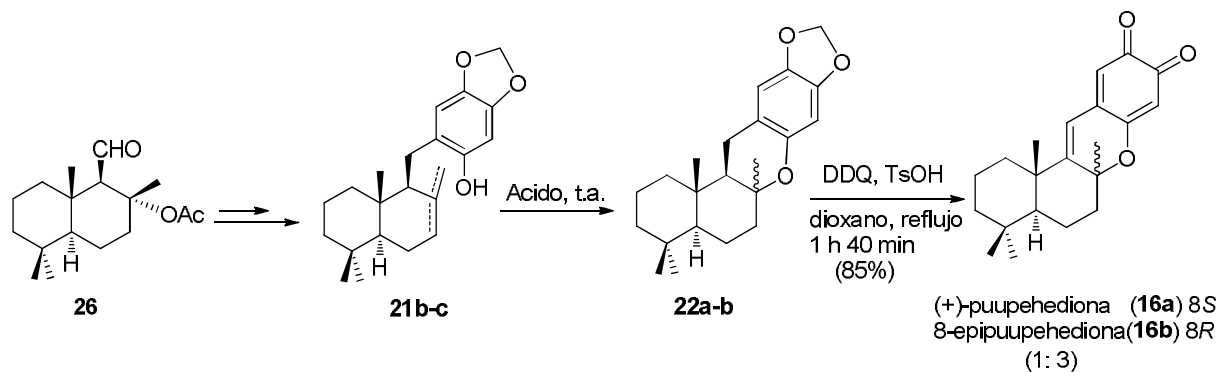


Esquema 1.3

El esqueleto de merosesquiterpeno se creó mediante condensación del arillitio derivado de **27** con el acetoxialdehído drimánico **26**, preparado en tres etapas a partir de (-)-esclareol (**25**) con un rendimiento global de 70%. La desprotección del silileter y subsiguiente reducción proporciona el drimenilfenol **29 b-c**. La configuración 8*S* que poseen los productos naturales se logró mediante ciclación del correspondiente drimenil fenol inducida por N-fenilselenoftalimida (NPSPh).

El mismo acetoxialdehído **26** fue utilizado en la síntesis de puupehediona (**16a**) y 8-epipupehediona (**16b**), desarrollado en nuestro laboratorio.³⁰

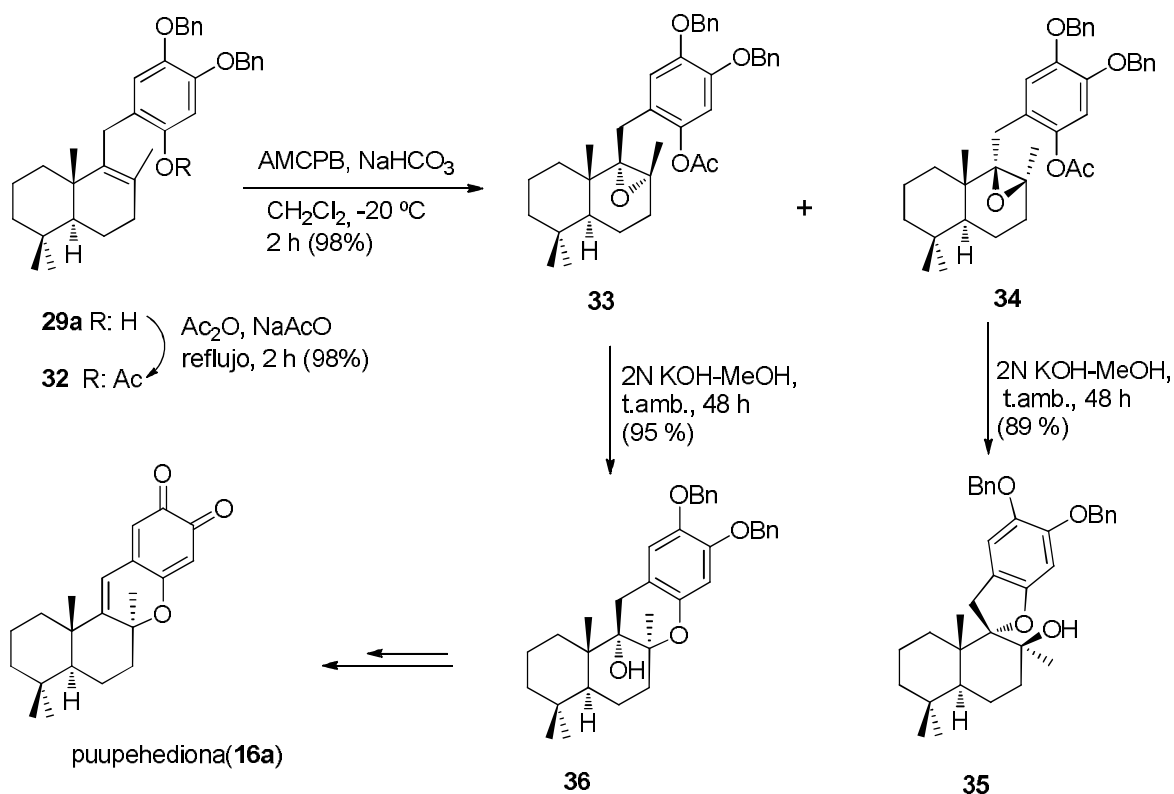
³⁰ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208



Esquema 1.4

Seguendo un procedimiento similar al utilizado en la síntesis de (+)-pupehenona (**8a**), se obtuvo la mezcla de drimenil fenoles **21b-c**, que mediante ciclación ácida condujo a la mezcla de epimeros en C-8 **22a-b**. El tratamiento de éstos con DDQ y TsOH en dioxano a reflujo dio lugar a la ruptura oxidativa del grupo metilendioxi, que proporcionó (+)-pupehediona (**16a**) y 8-epipupehediona (**16b**), en proporción relativa 1: 3.

Otra ruta alternativa hacia pupehediona (**16a**) implica la ciclación de un 8,9-epoxiderivado, mediada por base.³⁰

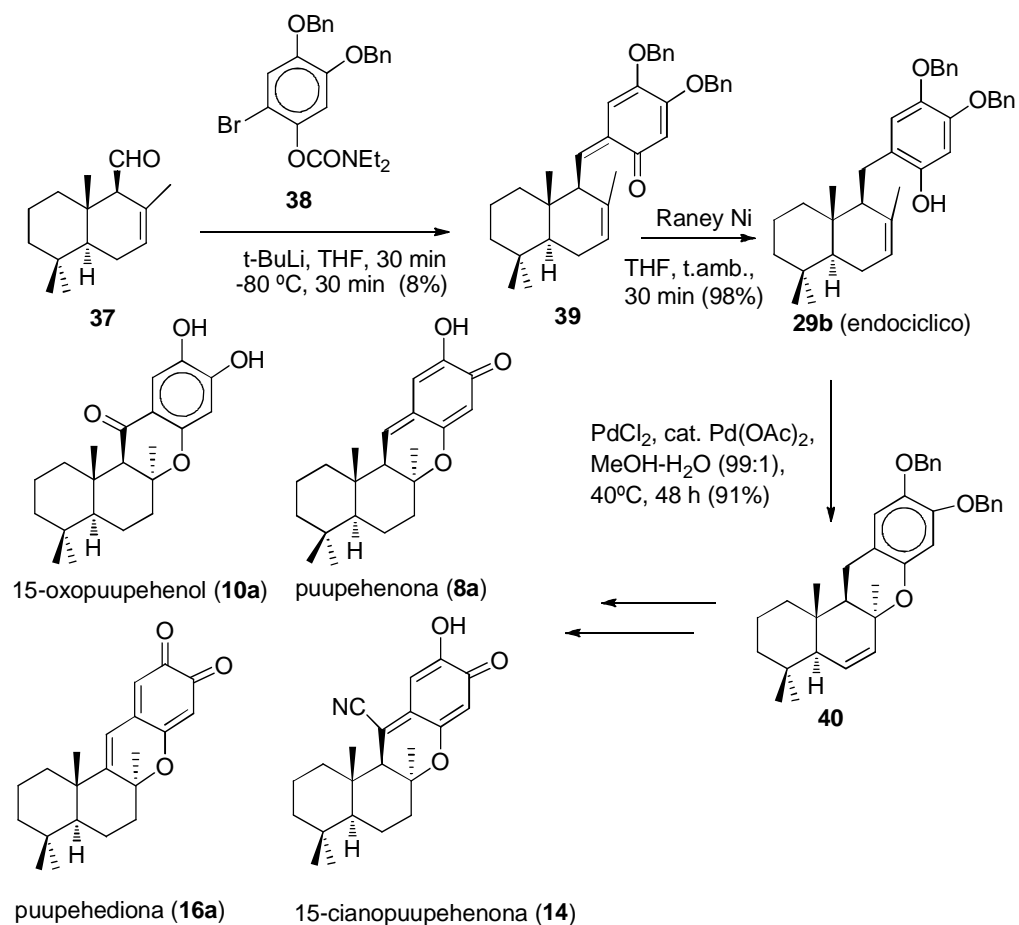


Esquema 1.5

El tratamiento del fenol **29a** con ácido m-cloroperbenzoico en presencia de bicarbonato sódico dio una mezcla compleja de compuestos. La epoxidación del acetilderivado **32** bajo diferentes condiciones no fue estereoselectiva; en todos los casos se obtuvo una mezcla 1: 1 de epóxidos diastereoisómeros. Así, el tratamiento de **32** con ácido m-cloroperbenzoico proporcionó una mezcla 1: 1 de los epóxidos **33** y **34**, que se separó mediante cromatografía en columna. Cuando el 8 α , 9 α -epóxido **33** se trató con KOH en metanol se obtuvo en elevado rendimiento el alcohol piránico **36**. Este último compuesto mediante transformaciones convencionales se convirtió en puupehediona (**16a**). Bajo similares condiciones, el epóxido **34** se convirtió en el alcohol espiránico **35**.

Se ha desarrollado en nuestro laboratorio³¹ la primera síntesis del citotóxico 15-oxopuupehenol (**10a**), junto con (+)-puupehenona (**8a**), (+)-puupehediona (**16a**) y (-)-15-cianopuupehenona (**14**). El sintón aromático utilizado en este caso, **38**, posee un grupo carbamato como protector del hidroxilo fenólico que efectúa la ciclación. Este grupo presenta la ventaja de que se elimina durante el proceso de condensación, evitándose el paso de desprotección. La etapa clave de la estrategia sintética es la ciclación, que se efectúa en este caso con Pd(II), para dar lugar al correspondiente intermedio tetracíclico **40**, con la configuración adecuada en C-8. Este último se transformó fácilmente en las distintas moléculas mediante transformaciones simples.

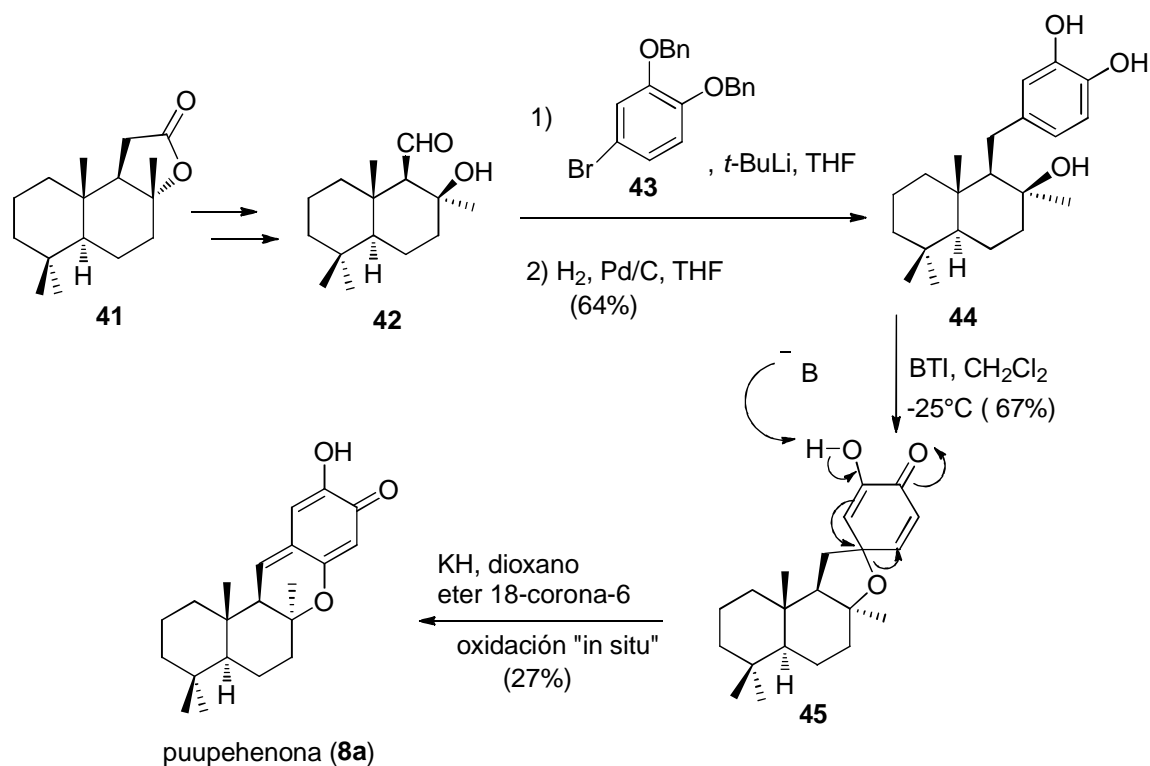
³¹Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477-1480.



Esquema 1.6

Quideau et al³² han utilizado como sintón drimánico el hidroxialdehído **42**, obtenido a partir de (+)-sclareolida (**41**), en su síntesis de (+)-pupupehenona (**8a**).

³²Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.

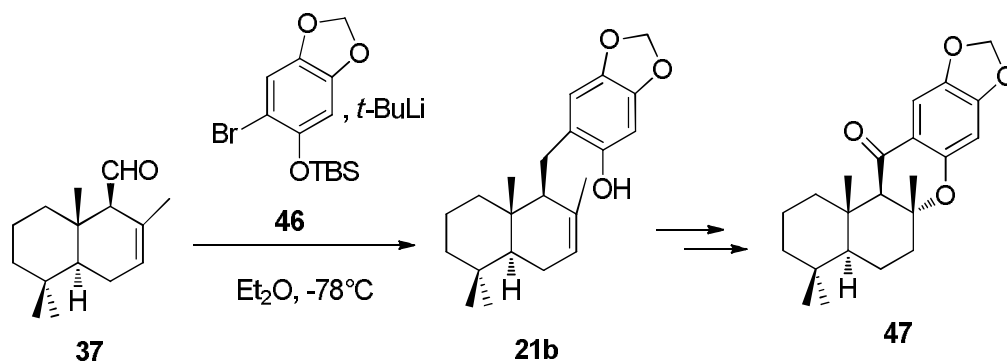


Esquema 1.7

La etapa clave de la síntesis es el ataque intramolecular del grupo hidroxilo en C-8 del fragmento terpénico sobre el resto de 1,2-dihidroxibenceno, activado oxidativamente mediante [bis (trifluoroacetoxi) yodo] benceno (BTI). Finalmente el calentamiento suave del derivado espiránico **45** con KH y éter 18-corona-6, en dioxano, da lugar a un reordenamiento aniónico y simultánea oxidación, que rinde (+)-pupehenona (**8a**).

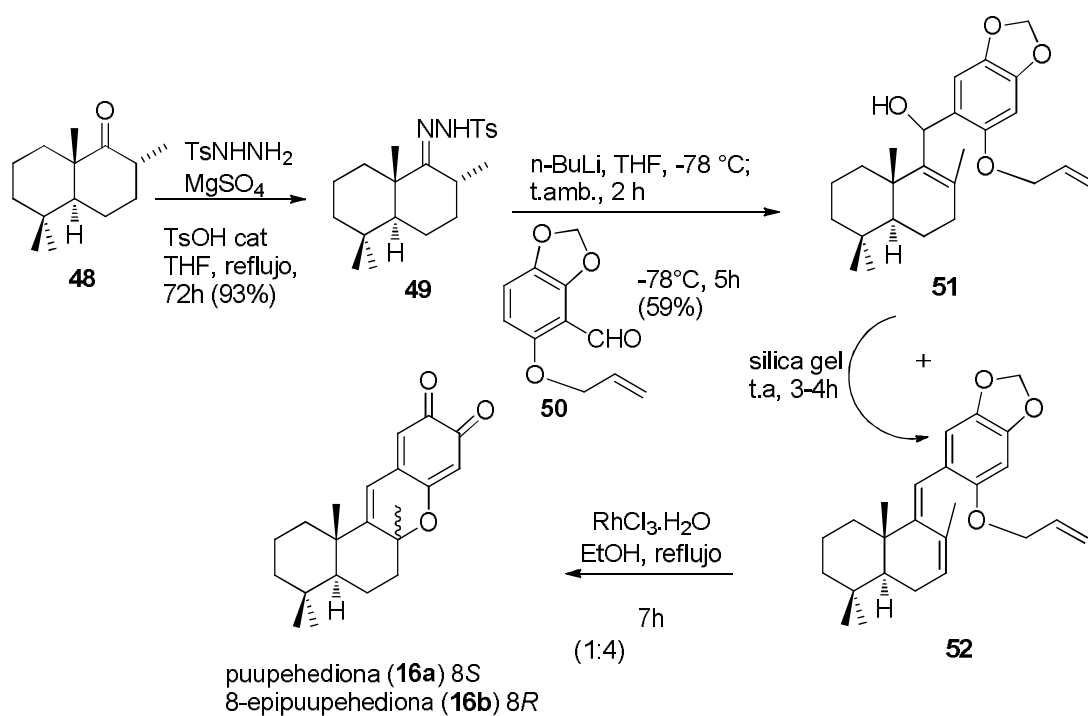
Asimismo se han utilizado sintones drimánicos con estructura de aldehído insaturado. Un ejemplo lo constituye la preparación del derivado de 15-oxopupehenol descrito por Plumet et al.³³, aunque no está comprobada la estereoquímica relativa del C-8 obtenida en el proceso de ciclación inducida por ácido.

³³ Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249-7252.



Esquema 1.8

Banerjee *et al.*³⁴ han descrito una estrategia alternativa, en la que se utiliza la reacción de Shapiro para preparar el dieno **52**, que se transforma fácilmente en la mezcla de puupehediona (**16a**) y su 8-epiderivado **16b** (1:4), tras hacerlo reaccionar con RhCl_3 .



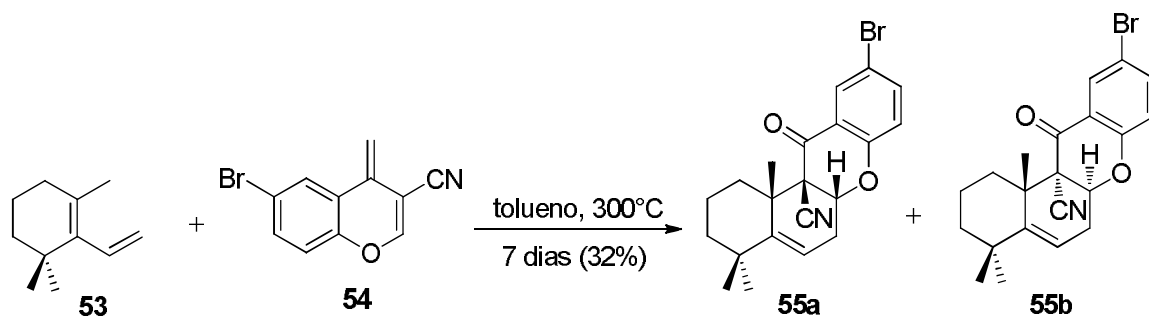
Esquema 1.9

³⁴ Maiti, S.; Sengupta, S.; Giri, C.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2389-2391.

4. Otras estrategias para la construcción del esqueleto de merosesquiterpenos relacionados con (+)-puupehenona (8a)

Se han utilizado otras estrategias para elaborar el esqueleto carbonado de este tipo de compuestos.

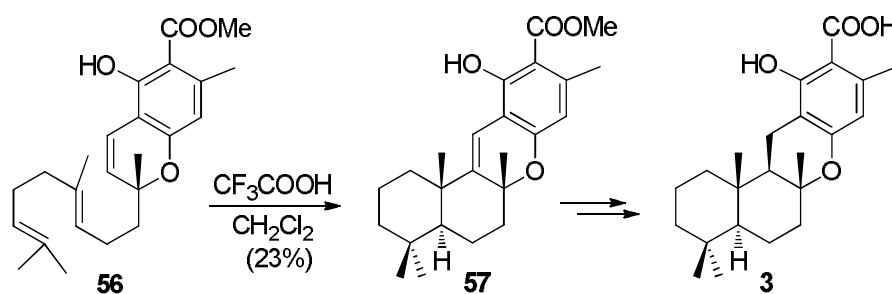
El grupo de Hsung³⁵ preparó el esqueleto tetracíclico de estas sustancias mediante cicloadición [4+2] de 1, 3, 3-trimetil-2-vinilciclohexeno (**53**) con derivados de 3-cianocromona (**54**).



Esquema 1.10

Los principales inconvenientes del proceso son el bajo rendimiento y la desfavorable estereoselectividad.

Estos autores han utilizado, asimismo, una cicloadición catiónica [2+2] poco usual para preparar hongoquercina (**3**).³⁶

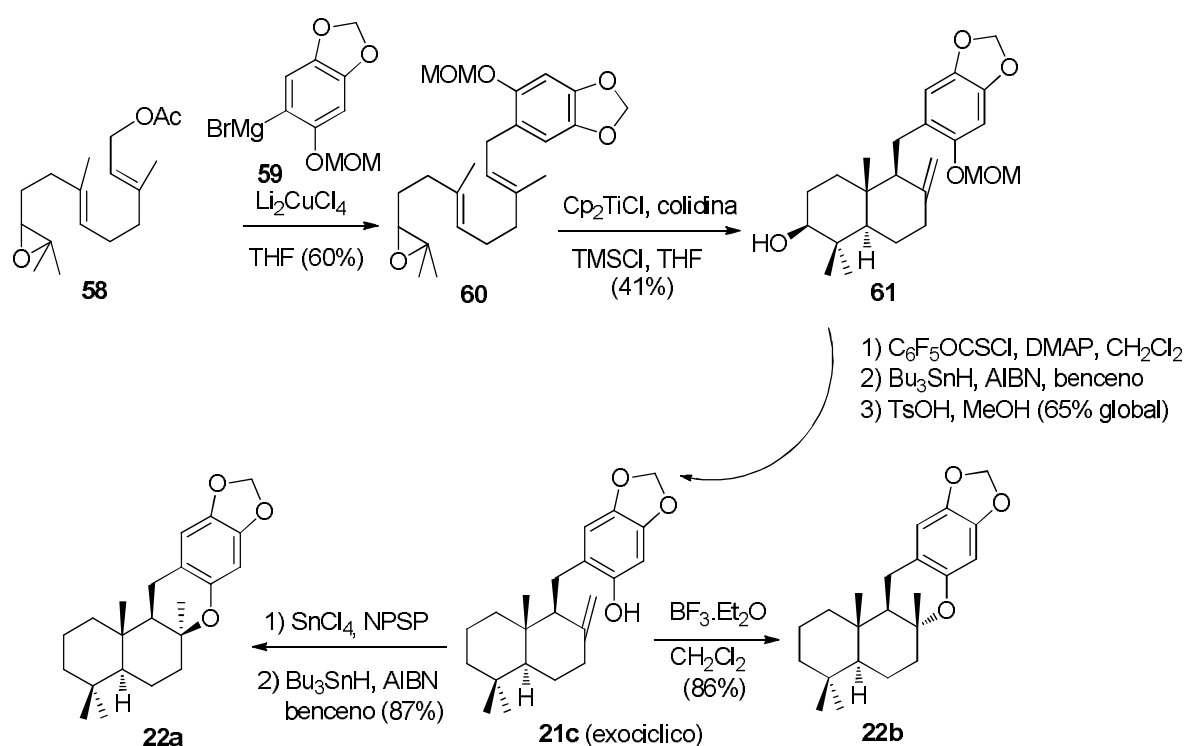


Esquema 1.11

³⁵ (a) Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7904–7905. (b) Granum, K. A.; Merkel, G.; Mulder, J. A.; Debbins, S. A.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9597–9600.

³⁶ Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6272–6273.

El sistema *trans*-decalínico de los merosesquiterpenos ha sido elaborado también mediante ciclación radicalaria, catalizada por titanoceno. Gansäuer et al. han descrito una síntesis formal de puupehediona (**16a**) y 8-*epi*-puupehediona (**16b**), utilizando como sintón terpénico acetato de epoxigeranilo (**58**).³⁷ El 3-hidroxiderivado **61**, resultante de la ciclación radicalaria fue desoxigenado, utilizando las condiciones de Barton-McCombie.³⁸ La ciclación del fenol **21c** (exocíclico), utilizando las condiciones descritas con anterioridad por nuestro grupo, ciclación ácida mediada por selenio o mediada por ácido de Lewis, condujo a los derivados tetracíclicos **22a** y **22b**, respectivamente, precursores de puupehediona (**16a**) y 8-*epi*-puupehediona (**16b**).



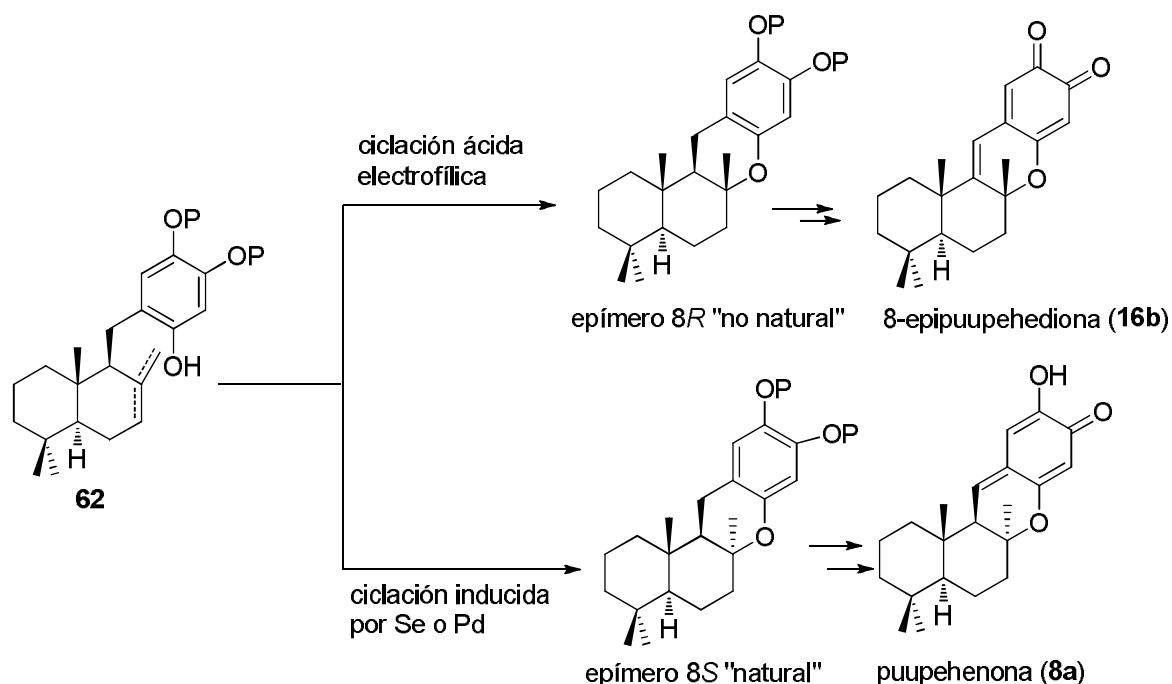
Esquema 1.12

³⁷ Gansäuer, A.; Rosales, A.; Justicia, J. *Synlett* **2006**, 927–929.

³⁸ (a) Barton, D. H. R.; Ferreira, J. A.; Jaszberenyi, J. C. “Free radical deoxygenation of thiocarbonyl derivatives of alcohols”, en *Preparative Carbohydrate Chemistry*. Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1997**, 15–172. (b) Zard, S. Z. “Xanthates and related derivatives as radical precursors” en *Organic Synthesis*, Vol.1; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**, 90–108. (c) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413–1432.

5. Importancia de la elaboración del anillo piránico de los merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno

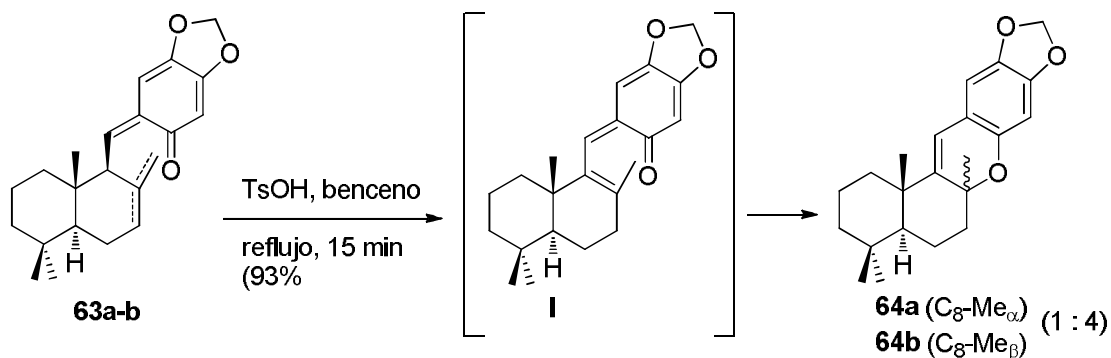
Sin lugar a duda, en cualquiera de las estrategias sintéticas anteriormente descritas (ciclación biomimética o estrategia de los dos sintones), que conllevan a la síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno, la etapa de la elaboración del anillo piránico con la estereoquímica adecuada, es la clave para la elaboración de estos compuestos. De manera que cuando se utiliza como precursor un drimenilfenol como **62**, la ciclación electrofílica, en condiciones ácidas, proporciona como diastereoisómero muy mayoritario el $8R$ epímero “no natural”; este es el caso de la síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**) realizada en nuestro laboratorio. La obtención de la configuración $8S$, que presentan los compuestos naturales, requiere la utilización de una ciclación inducida por Se o Pd; ejemplos de este tipo de procesos son la síntesis de (+)-puupehenona (**8a**) y de 15-oxopuupehenol (**10a**), desarrolladas en nuestro laboratorio.



Esquema 1.13

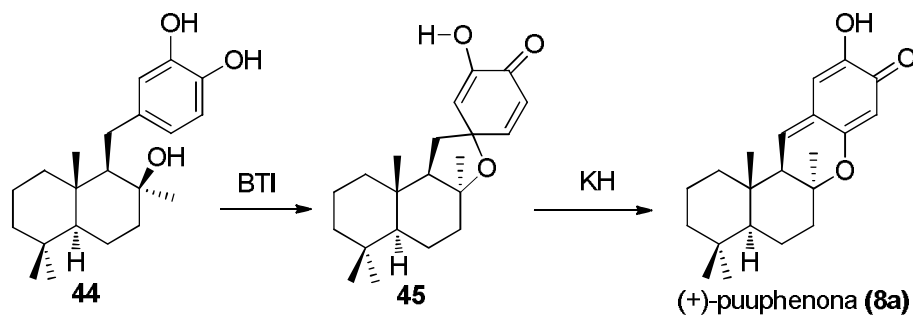
Como un método alternativo a la ciclación electrofílica, se ha utilizado en nuestro laboratorio la electrociclación de una tetraenona conjugada, como **63a-b**, para obtener precursores de 8-epipuupehediona.³⁹

³⁹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208.



Esquema 1.14

Otro procedimiento alternativo para acceder a derivados tetracíclicos con la configuración “natural” $8S$ se basa en utilizar un precursor drimánico que posea esta configuración. El ejemplo más representativo es la síntesis de (+)-puuphenona (**8a**) descrita por Quideau et al, en la que la etapa clave del proceso es el ataque intramolecular del hidroxilo en C-8 del compuesto **44** sobre el fragmento de 1,2-dihidroxibenceno activado oxidativamente.



Esquema 1.15

OBJETIVOS

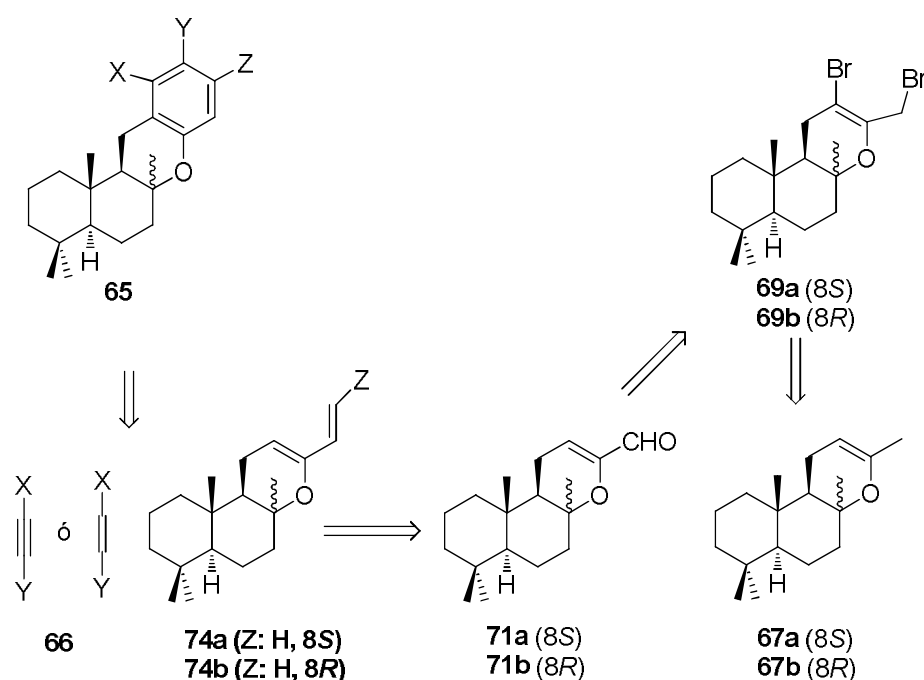
Teniendo en cuenta todo lo expuesto en el apartado de antecedentes bibliográficos, los principales objetivos marcados para este tema de investigación se resumen a continuación:

1. Desarrollar una nueva estrategia para elaborar el esqueleto de benzoxanteno de la familia de puupehenona (**8a**), mediante la reacción de cicloadición [4+2] o electrociclación [4+2], utilizando un dieno con la adecuada configuración en el C-8.
2. Como aplicación, se preparará en primer lugar el potente inhibidor de la angiogenesis 8-epipuupehediona (**16b**), vía *ent*-cromazonarol (**17**), y posteriormente, se abordará una aproximación sintética hacia 8-epicromazonarol (**98**), sustancia aislada de la esponja *Smenospongia aurea*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis de ent-cromazonarol (17) y 8-epipuupehediona (16b)

Durante estos últimos años se ha proseguido investigando la síntesis de compuestos bioactivos a partir de diterpenoides de origen natural. Se ha planteado una nueva estrategia para la elaboración del esqueleto de benzoxanteno, típico de los merosesquiterpenos relacionados con puupehenona, con configuración 8*R*, a partir de óxido de esclareol (**67b**), empleando como etapa clave una cicloadición de Diels-Alder. Utilizando este procedimiento se ha desarrollado la síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**), potente inhibidor de la angiogénesis. En el esquema 1.16 se recoge el planteamiento retrosintético.



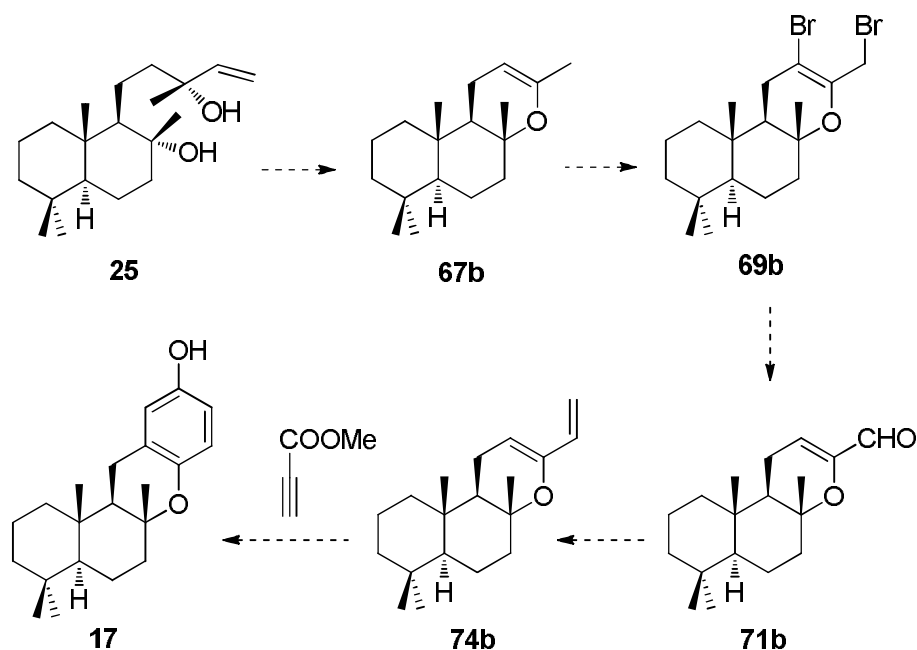
Esquema 1.16

El compuesto objetivo **65** se puede obtener tras aromatización del cicloadducto resultante de la reacción del dieno **74b**, que ya posee el anillo piránico, con el dienófilo apropiado **66**.

2. Síntesis de ent-cromazonarol (17)

En primer lugar se abordó la síntesis del metabolito marino *ent*-cromazonarol (**17**), que es un intermedio adecuado para la síntesis de compuestos relacionados con 8-epipuupehediona (**16b**). El compuesto **17** se prepara mediante la reacción de propiolato de metilo con el dieno **74b**, obtenido a partir del aldehído **71b**, vía el dibromuro **69b**, a partir de

óxido de esclareol (**67b**), cuya eficiente síntesis a partir de (-)-esclareol (**25**) se ha desarrollado previamente en nuestro laboratorio.⁴⁰



Esquema 1.17

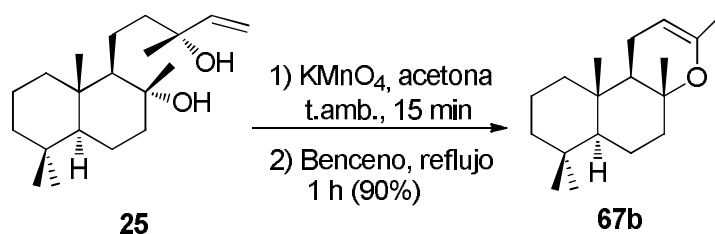
2.1 Preparación del aldehído 71b

Se ha desarrollado una primera ruta hacia el aldehído **71b** a partir de (-)-sclareol (**25**), vía óxido de esclareol (**67b**) y dibromuro **69b**. El dibromuro **69b** se obtuvo a partir de (-)-esclareol (**25**) en dos etapas:

Preparación del óxido de esclareol (67b)

La degradación oxidativa de la cadena lateral de (-)-esclareol (**25**), mediante tratamiento con KMnO_4 , proporcionó óxido de esclareol (**67b**), con elevado rendimiento.

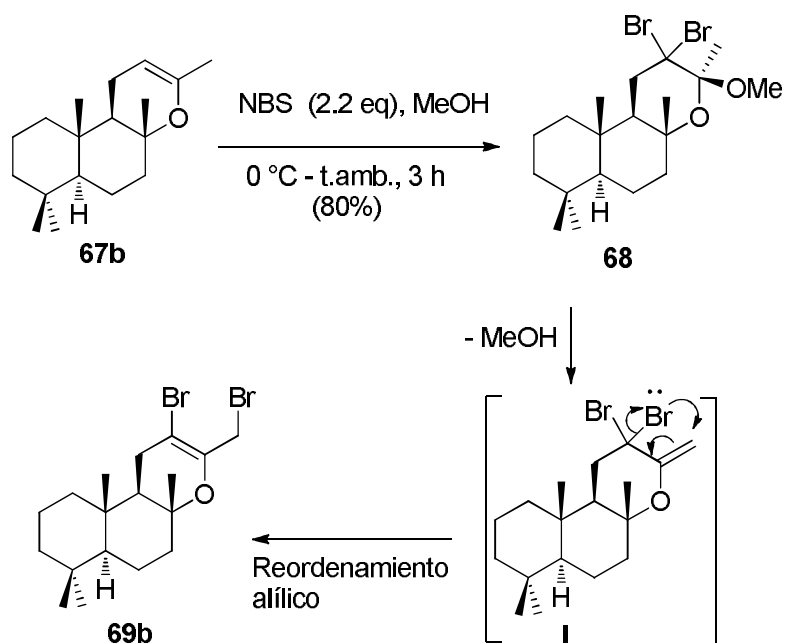
⁴⁰ (a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10405-10412. (b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Arteaga, A. F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3631-3643.



Esquema 1.18

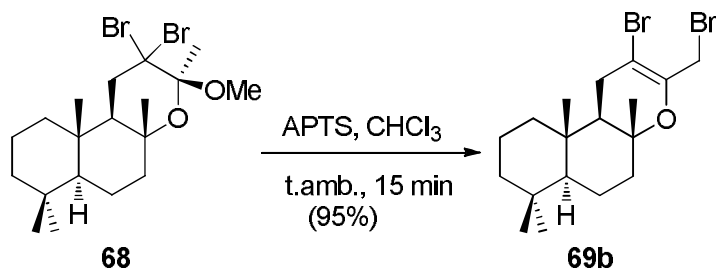
Preparación del dibromuro 69b

El tratamiento del enol éter **67b** con NBS (2.2 eq) en MeOH anhidro a 0°C , después de 3h de agitación a temperatura ambiente, da lugar al dibromoacetal **68** (80%), que se transforma lentamente en el dibromuro **69b**.



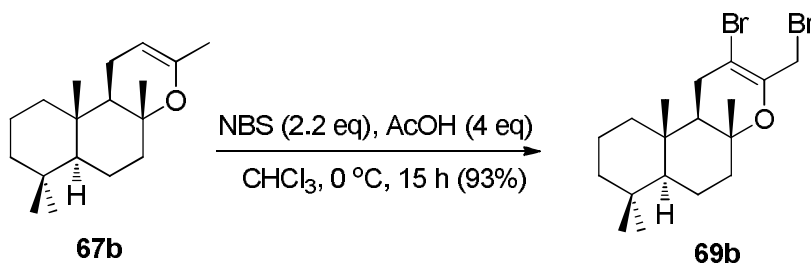
Esquema 1.19

El dibromo acetal **68** se transforma rápidamente en el dibromuro **69b**, con un rendimiento de 95%, mediante tratamiento con APTS en CHCl_3 a temperatura ambiente durante 15 min.



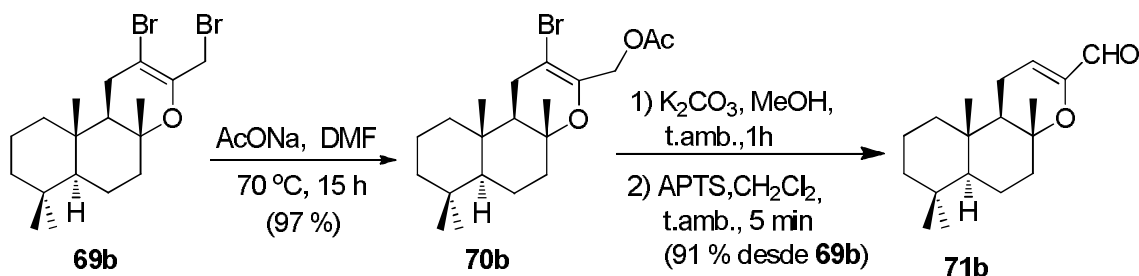
Esquema 1.20

Por otra parte el óxido de esclareol (**67b**) se convirtió directamente en el dibromuro **69b**, utilizando el método descrito por Vlad et *al.*⁴¹ El procedimiento ha sido modificado, usando NBS (2.2equiv), AcOH (4 equiv) en CHCl₃ a 0 °C durante 15h. Se obtiene así **69b** con un rendimiento de 93%.



Esquema 1.21

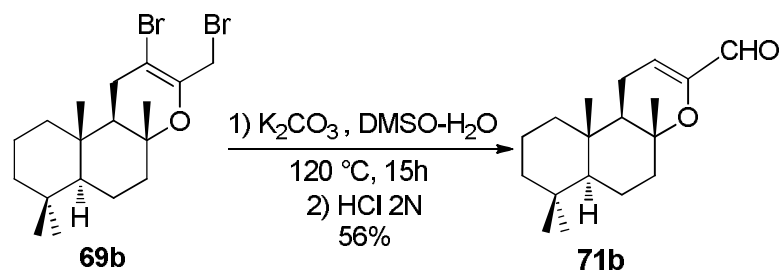
A continuación se ha llevado a cabo la síntesis del aldehído **71b** en 3 etapas, a partir del dibromuro derivado **69b**. La primera implica la preparación del acetato **70b**, mediante tratamiento del dibromuro **69b** con AcONa, seguida de tratamiento de éste con K₂CO₃ en MeOH, que conduce al alcohol derivado inestable, que se transforma fácilmente en medio ácido en el aldehído objetivo, con un rendimiento global del 88%.



⁴¹ Aricu, A. N.; Andreeva, I. Y.; Vlad, P. F. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 2645-2648.

Esquema 1.22

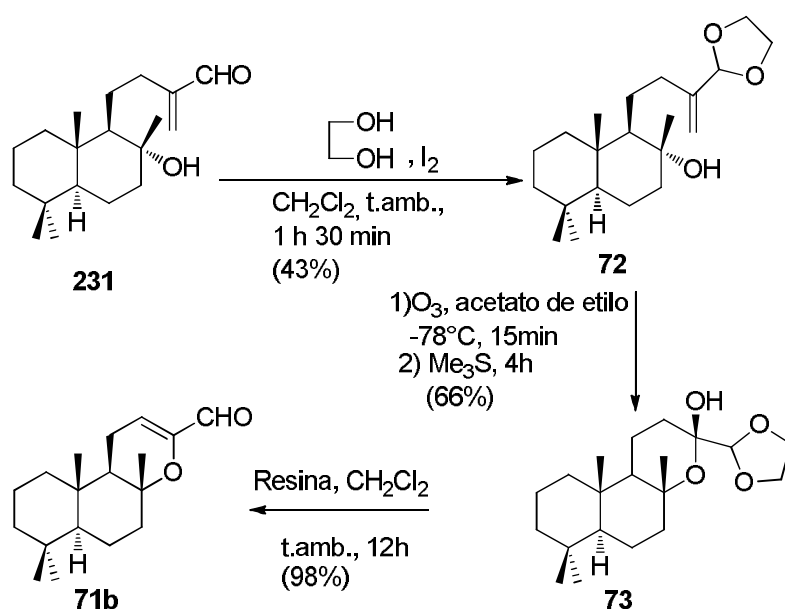
Por otra parte, el tratamiento directo de **69b** con K_2CO_3 en DMSO a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 h, seguido de acidificación mediante HCl (2N) proporciona el aldehído **71b** con un bajo rendimiento (56%).



Esquema 1.23

Preparación del aldehído 71b a partir de 231

Alternativamente, se ha desarrollado una segunda ruta hacia el aldehído **71b** a partir del aldehído α, β -insaturado **231** (cuya preparación se describe en el último capítulo). Tras proteger el grupo aldehído como etilen acetal, se oxidó el doble enlace carbono-carbono, proporcionando el cetoaldehído protegido **73**, cuyo tratamiento con resina catiónica condujo al aldehído **71b**.

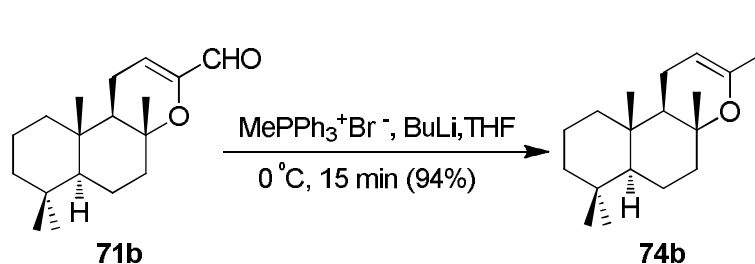


Esquema 1.24

El posterior tratamiento del compuesto **73** con resina en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 12 horas condujo al aldehído **71b**, con un 98% de rendimiento.

2.2 Preparación del dieno **74b**.

El dieno **74b** se obtuvo con un elevado rendimiento mediante reacción de Wittig sobre el aldehído **71b**, con trifenilmetileno fosforano. El tratamiento de una disolución del compuesto **71b** con bromuro de trifenil metil fosfonio, en presencia de *n*-butillitio, a 0°C durante 15 min, proporcionó el dieno **74b**, con un 94% de rendimiento.



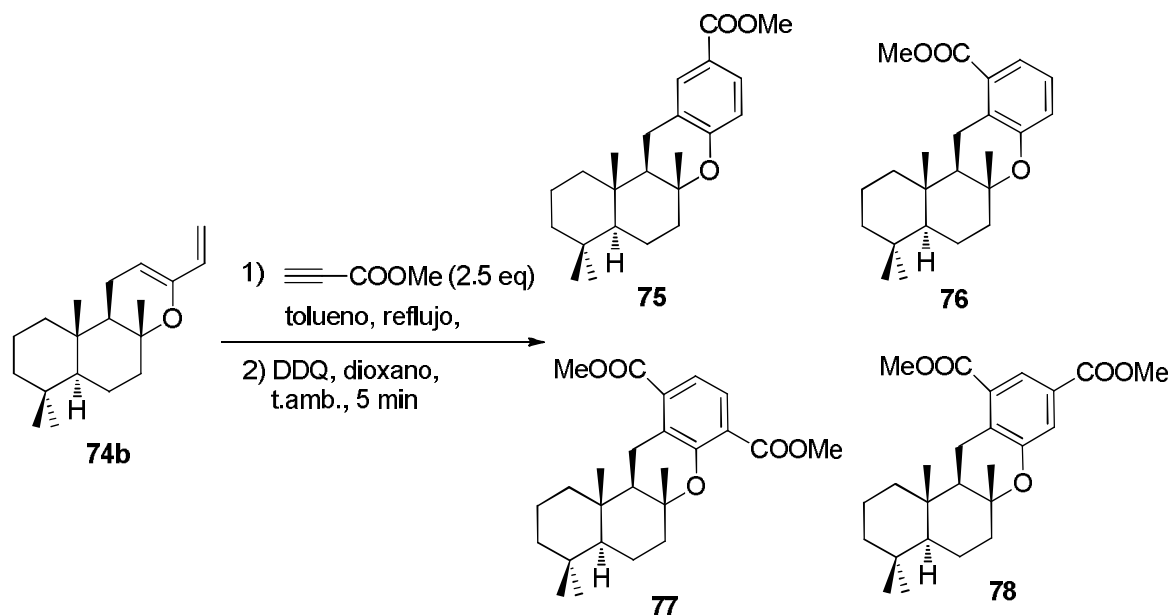
Esquema 1.25

2.3 Construcción del anillo aromático de los merosesquiterpenos.

A continuación se abordó la construcción del anillo aromático, mediante cicloadición de Diels-Alder del sistema diénico de **74b** con el dienófilo adecuado.

*Reacción de Diels-Alder del dieno **74b** con propiolato de metilo.*

Se desarrolló una primera aproximación hacia los compuestos objetivo, utilizando como dienófilo propiolato de metilo. El crudo resultante del tratamiento del dieno **74b** con propiolato de metilo, en tolueno a reflujo, se sometió a una posterior oxidación con DDQ, en dioxano a temperatura ambiente, para obtener el derivado aromático. De este modo se obtuvo el ester deseado **75**, junto con su regioisómero **76**, y los diésteres **77** y **78** (Esquema 1.26, Tabla 1)



Esquema 1.26

Se ha llevado a cabo un estudio de esta reacción a diferentes temperaturas, utilizando distintos tiempos de reacción (Tabla 1).

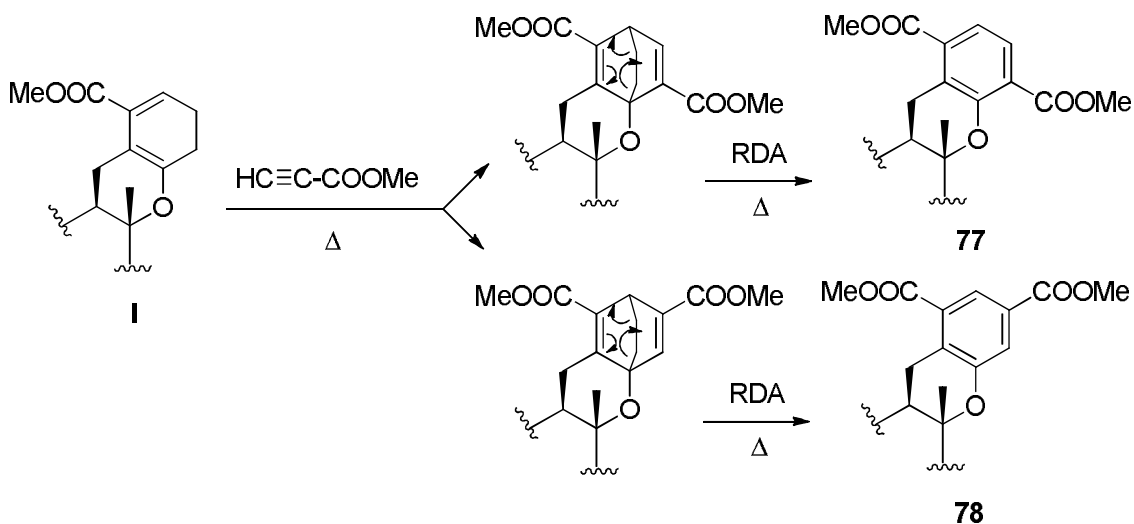
Tabla 1: Ensayos de cicloadición del dieno 74b con propiolato de metilo

Entrada	Condiciones	75:76:77:78^a
1	Benceno, reflujo, 3 días	No reacciona
2	Tolueno, 100°C, 2.5 días	13:2:4:1
3	Tolueno, reflujo, 2 días	7.5:1:2.5:1.5
4	Tolueno, 100°C, 5 días	9:1:2.8:1.4
5	Tolueno, reflujo, 5 días	6:0:3:1

^a Proporción relativa deducida del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción, después del tratamiento con DDQ.

Cuando se incrementa la temperatura o se prolonga el tiempo de reacción, disminuye la proporción del éster **76** y se incrementa la de los diésteres **77** y **78**. Los mejores resultados se obtienen con tolueno a 100 °C durante 2.5 días (65% de rendimiento del compuesto **75** a partir del dieno **74b** (entrada 2).

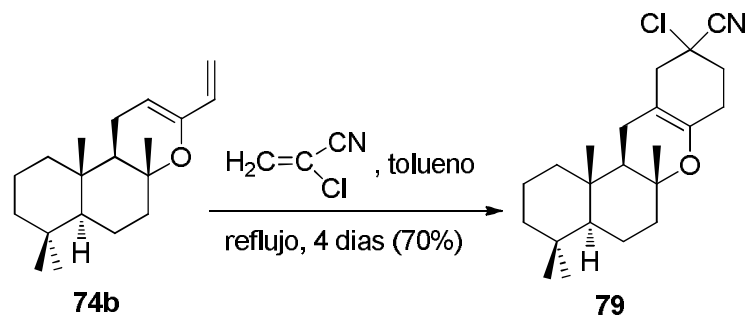
Los diésteres **77** y **78** deben formarse tras una segunda cicloadición de Diels-Alder sobre el dieno **I**, resultante de la isomerización del aducto precursor del compuesto **76**, seguido de un proceso retro Diels-Alder, con la eliminación de etileno. (Esquema 1.27). El dieno **I**, menos estable y más accesible al ataque del dienófilo que el correspondiente dieno precursor del éster **75**, sufre la secuencia DA-RDA, proporcionando los diésteres **77** y **78**, antes de la aromatización que produce el monoéster **76**. Los datos experimentales parecen apoyar el mecanismo propuesto. El éster aromático **76**, que se forma a partir del dieno **I**, no se obtiene tras reacción prolongada bajo reflujo, mientras que la proporción de diéster **77**, resultante de la reacción RDA, aumenta (Tabla 1, entrada 5).



Esquema 1.27. Posible mecanismo de formación de los diésteres **77** y **78**.

Reacción de Diels Alder del dieno **74b con 2-cloro-2-propenitrilo**

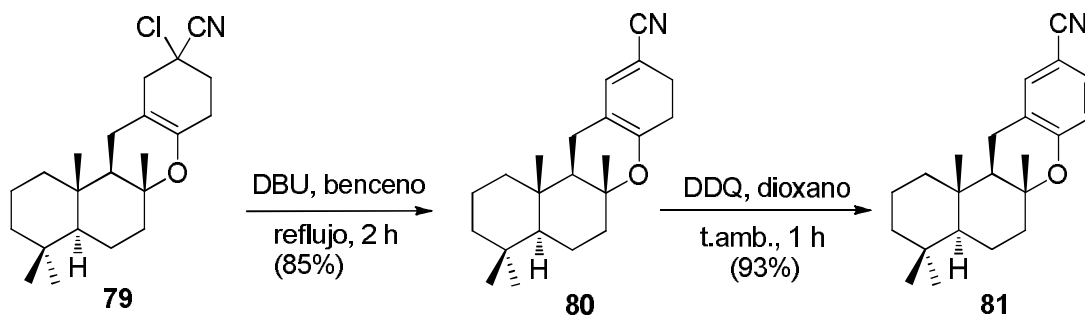
Se ha investigado un procedimiento alternativo al proceso anterior, en que se utiliza como dienófilo 2-cloro-2-propenitrilo. La reacción de este nitrilo con el dieno **74b**, en tolueno a reflujo durante 4 días, tiene lugar con completa regioselectividad, proporcionando el aducto **79** con un 70% de rendimiento.



Esquema 1.28

Aromatización de 79

Cuando el compuesto **79** se trató con DBU en benceno a refluj o, se obtuvo el dieno nitrilo **80**. El tratamiento de éste con DDQ en dioxano a temperatura ambiente condujo al nitrilo aromático **81** (Esquema 1.29).

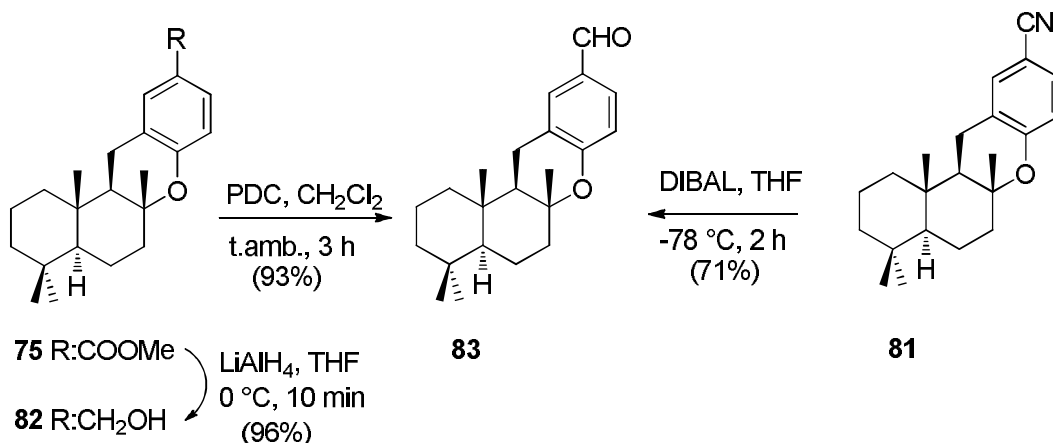


Esquema 1.29

Preparación de *ent*-cromazonarol (**17**).

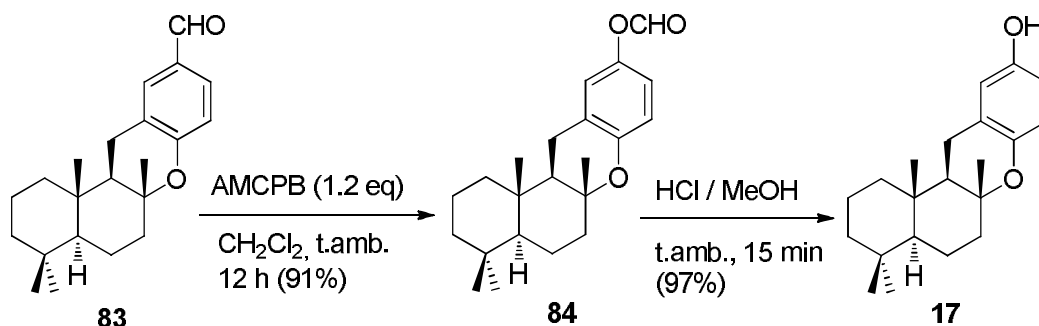
A continuación se abordó la síntesis de *ent*-cromazonarol (**17**), metabolito marino, intermedio en la síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**), vía el aldehído aromático **83**.

La preparación del aldehído **83** se llevó a cabo mediante dos procesos alternativos (Esquema 1.30). El primero, a partir del éster **75**, mediante reducción con LiAlH_4 , en THF a 0 °C durante 10 min, y posterior oxidación con PDC, en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 3 horas. En el segundo procedimiento se parte del nitrilo **81**, cuyo tratamiento con DIBAL en THF a -78 °C proporciona el aldehído **83**, con un rendimiento de 71%.



Esquema 1.30

A continuación, el aldehído **83** fue convertido en *ent*-cromazonarol (**17**) en dos etapas. El tratamiento con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente condujo al formiato **84** con un 91% de rendimiento, cuya posterior hidrólisis mediante HCl en metanol, rindió el fenol **17**.

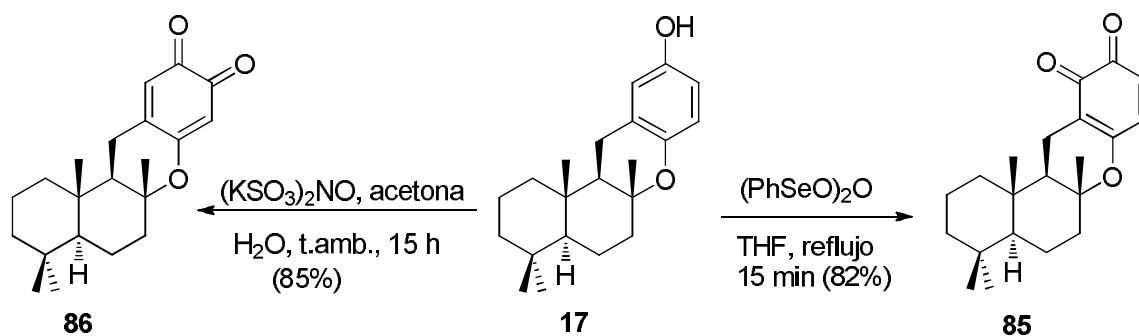


Esquema 1.31

3. Síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**).

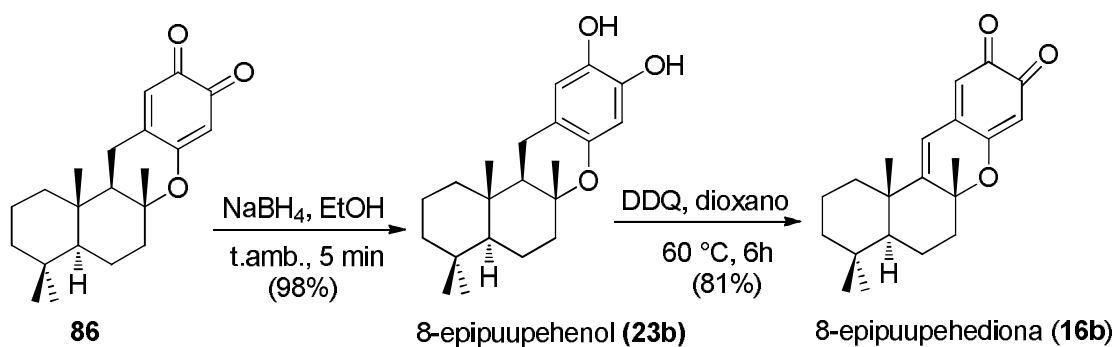
Finalmente se abordó la síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**), vía *ent*-cromazonarol (**17**).

En primer lugar se investigó la transformación de *ent*-cromazonarol (**17**) en la adecuada *orto*-quinona, mediante tratamiento con diferentes oxidantes. La reacción con anhídrido bencenoselenínico [(PhSeO)₂] en THF a reflujo, condujo con completa regioselectividad a la *orto*-quinona **85**. Cuando se utilizó la sal de Fremy (KSO₃)₂NO en acetona y agua a temperatura ambiente, se obtuvo la 8-epi-9,11-dihidropuupehediona (**86**) deseada.



Esquema 1.32

Finalmente, la reducción de la quinona **86** con NaBH_4 proporcionó 8-epipuupehenol (**23b**). El tratamiento de éste con DDQ en dioxano a reflujo condujo a la formación de 8-epipuupehediona (**16b**). Las propiedades espectroscópicas de esta quinona resultaron idénticas a las descritas en la literatura.

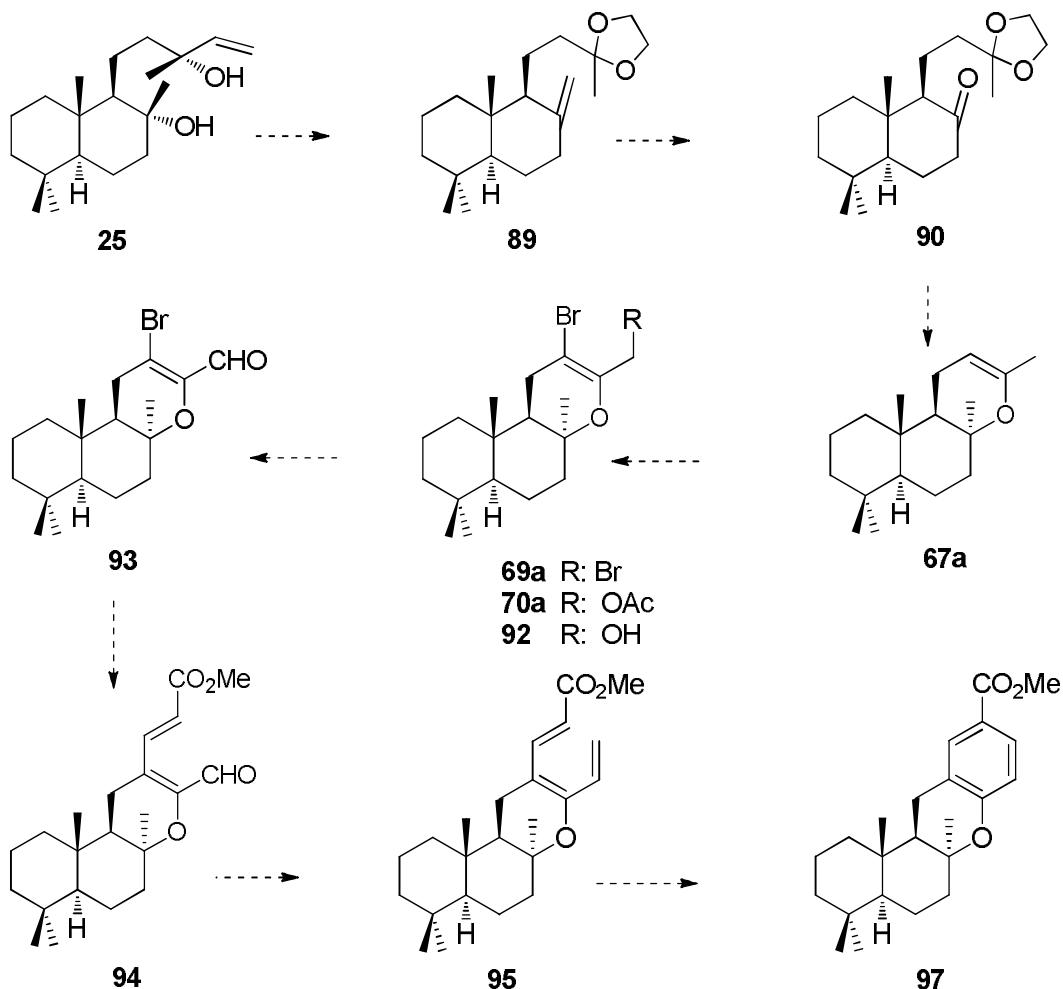


Esquema 1.33

Esta metodología se puede utilizar también para preparar los correspondientes merosesquiterpenos con configuración $8S$, utilizando como precursor el epímero en C-8 de óxido de esclareol.

4. Síntesis de *ent*-8-epicromazonarol (**98**).

En el esquema 1.34 se recoge el planteamiento sintético hacia el éster **97**, fácilmente convertible en *ent*-8-epicromazonarol (**98**), aislado de la esponja marina *Smenospongia aurea*,⁴² utilizando el procedimiento descrito con anterioridad.



Esquema 1.34

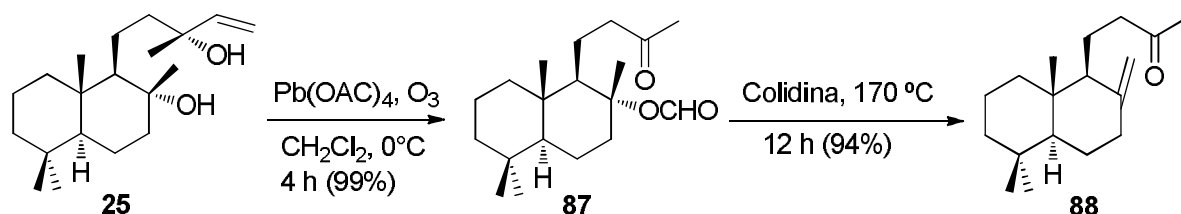
El intermedio clave **67a**, epímero en C-8 de óxido de esclareol, se obtendrá a partir de (-)-esclareol (**25**). El compuesto **89**, resultante de la protección de la correspondiente metilcetona, obtenida en solo dos pasos a partir del diterpeno **25**, se transformará en la cetona cetal **90**, que experimentará la adición de MeMgBr por la cara α , proporcionando la estereoquímica *S* requerida en C-8. La hidrólisis ácida del hidroxicetal resultante rendirá el deseado óxido de 8-epiesclareol (**67a**). Este último se transformará en los correspondientes dibromuro **69a**, bromoacetato **70a** o bromoalcohol **92a**, utilizando los procedimientos

⁴² Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435-1441.

descritos en los apartados precedentes. La conversión de los compuestos **69a**, **70a** y **92a** en el éster **97** se puede realizar mediante los métodos comentados con anterioridad. Un procedimiento alternativo, que se plantea ahora, implica el bromoaldehído **93**, como intermedio. Este se transformará en el aldehído éster **94**, mediante tratamiento con acrilato de metilo en presencia de Pd. La reacción de Wittig sobre al aldehído **94** conducirá al trieno **95**, que mediante un proceso electrocíclico se convertirá finalmente en el éster **97**.

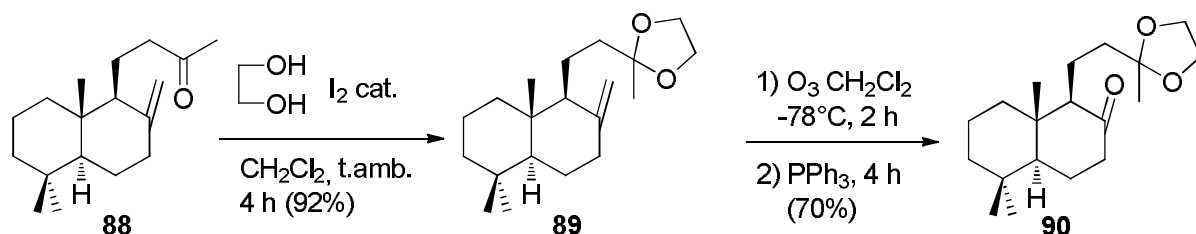
4.1 Preparación de óxido de 8-epiesclareol (**67a**)

El tratamiento de una mezcla de esclareol (**25**) y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en cloruro de metileno, bajo agitación y a 0°C , con una corriente de ozono durante 4 h proporcionó la metil cetona **87** con un 99% de rendimiento. Cuando se refluje una disolución de este formiato **87** en colidina durante 12 horas se obtiene la metil cetona **88**, con alta regioselectividad, y con un rendimiento de 94%.



Esquema 1.35

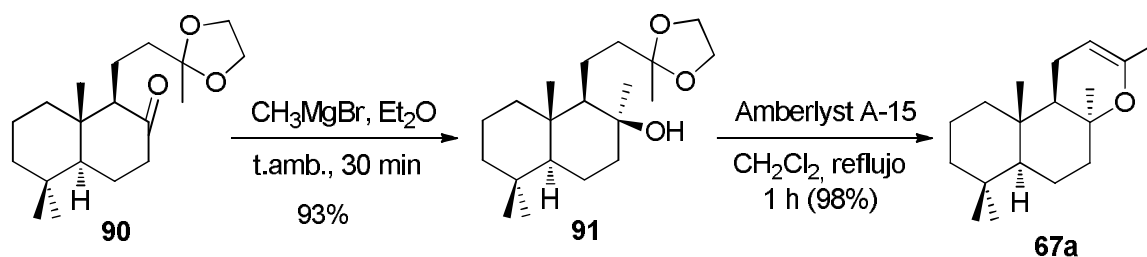
A continuación se preparó la cetona **90** en dos etapas: mediante protección del grupo carbonilo cetónico del compuesto **88** como acetal, utilizando etilenglicol en presencia de cantidad catalítica de yodo, y posterior ozonólisis del doble enlace exocíclico de **89**, empleando PPh_3 como reductor del ozónido intermedio.



Esquema 1.36

La transformación de la cetona **90** en el óxido de 8-epiesclareol (**67a**) se llevó a cabo, con un rendimiento global de 91%, mediante adición nucleófila de bromuro de metil

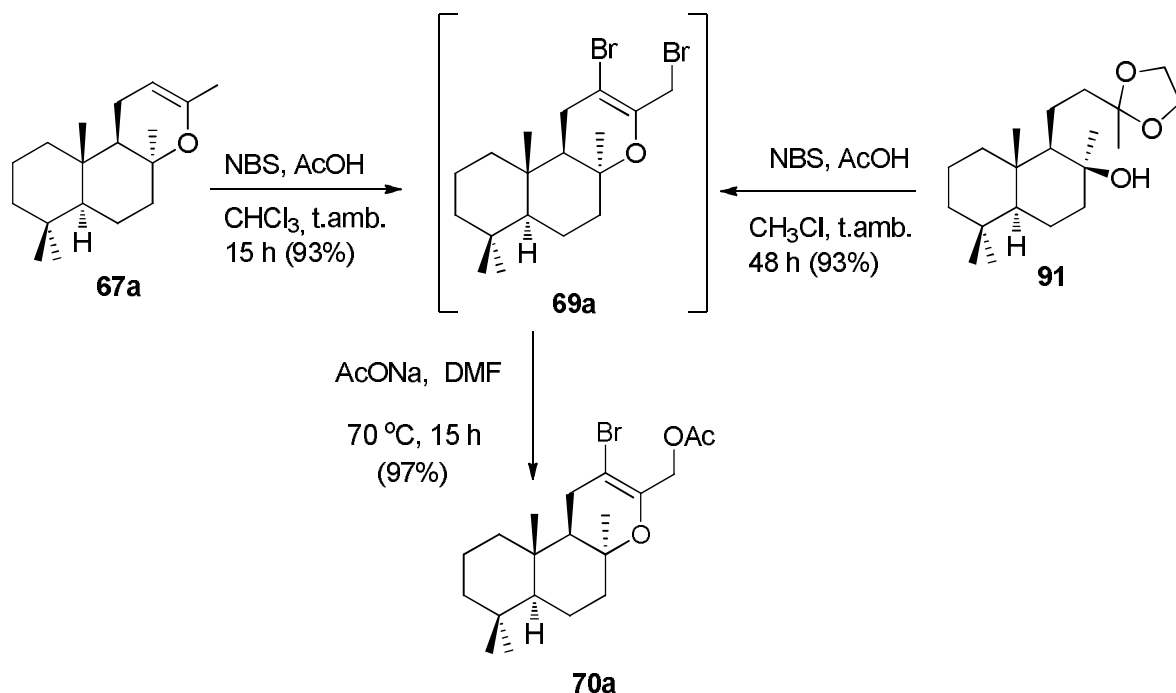
magnesio al grupo carbonilo de **90**, y posterior tratamiento con resina catiónica Amberlita A-15.



Esquema 1.37

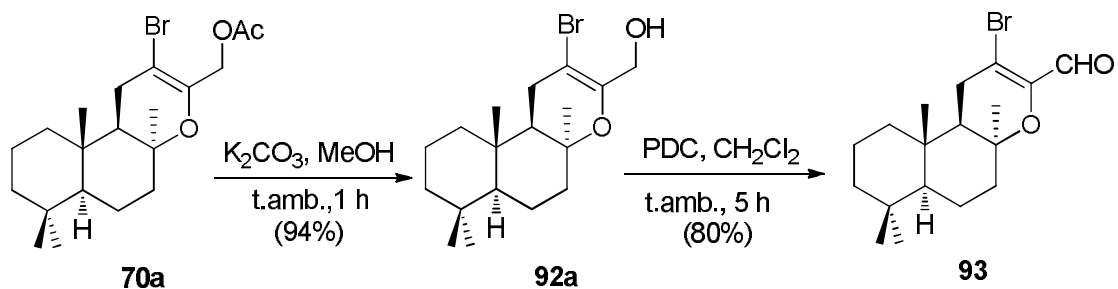
4.2 Preparación del bromo aldehído (93).

En una 1ª etapa, se preparó el bromoacetato **70a** a partir de **67a**, utilizando las mismas condiciones anteriormente descritas. Alternativamente, se preparó dicho bromoacetato **70a** de forma más directa a partir del compuesto **91**, mediante NBS (2.2 eq) y AcOH (4 eq) en CHCl_3 a 0 °C durante 48 h y posterior tratamiento con NaOAc en DMF a 70°C.



Esquema 1.38

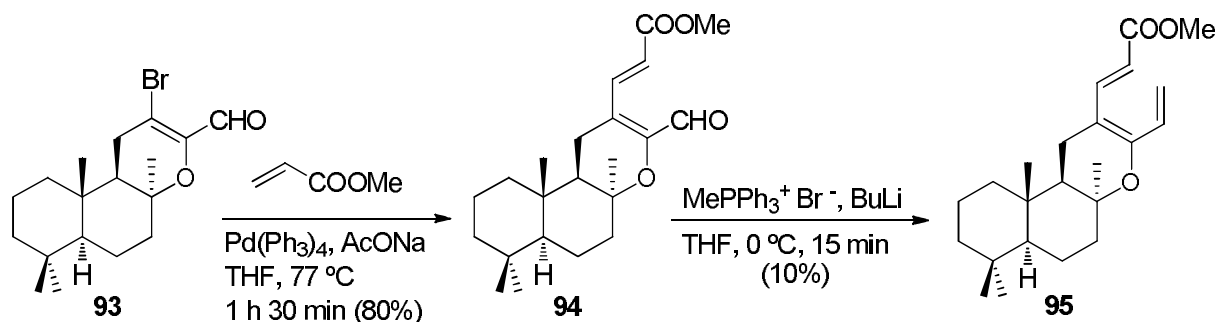
La síntesis del aldehído **93** se llevó a cabo con elevado rendimiento, mediante tratamiento del bromoacetato **70a** con K_2CO_3 en MeOH a temperatura ambiente y posterior oxidación del alcohol **92a** con PDC.



Esquema 1.39

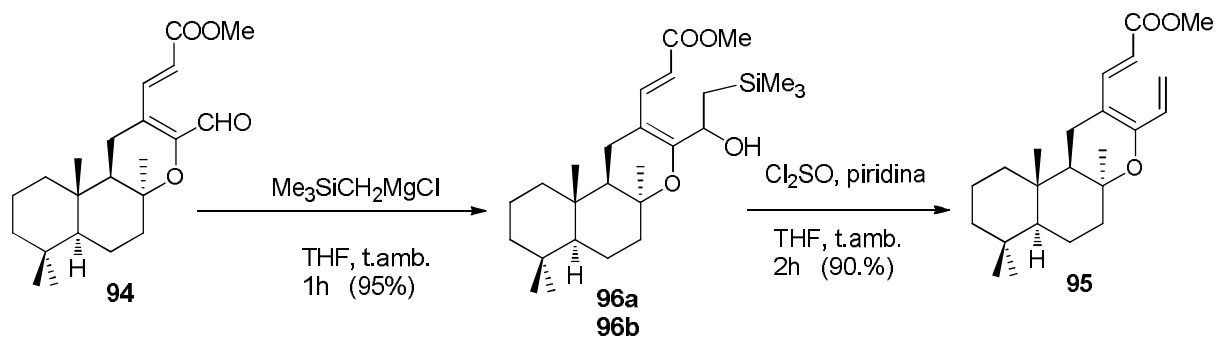
4.3 Reacción del bromo aldehído 93 con acrilato de metilo, catalizada por paladio.

A continuación, y como aproximación a la síntesis de *ent*-8-epicromazonarol (**98**), se preparó el compuesto **95** en dos etapas: mediante acoplamiento de Heck del bromoaldehído **93** y acrilato de metilo, y posterior inserción del grupo metileno mediante reacción de Wittig sobre **94**. Desafortunadamente el rendimiento de la reacción de Wittig fue muy bajo: tan sólo se obtuvo un 10% del trieno ester **95**.



Esquema 1.40

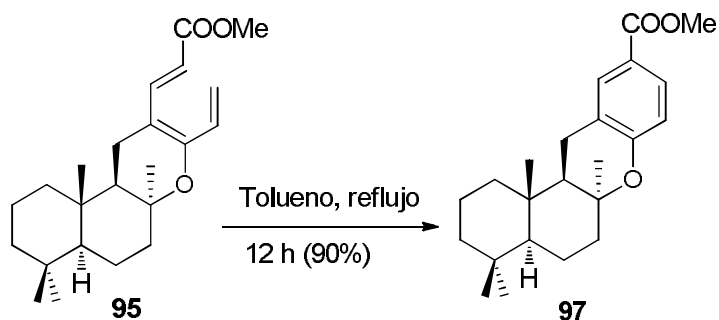
Para subsanar este bajo rendimiento en la 2ª etapa, se introdujo el grupo metileno mediante reacción del aldehído **94** con cloruro de trimetilsilimetilmagnesio, que dio lugar a la mezcla de epímeros **96a** y **96b**, y posterior eliminación de trimetilsilanol utilizando SOCl_2 y piridina en THF a -50 °C durante 2 h. Se obtuvo así el trieno ester **95** con un rendimiento global del 85%.



Esquema 1.41

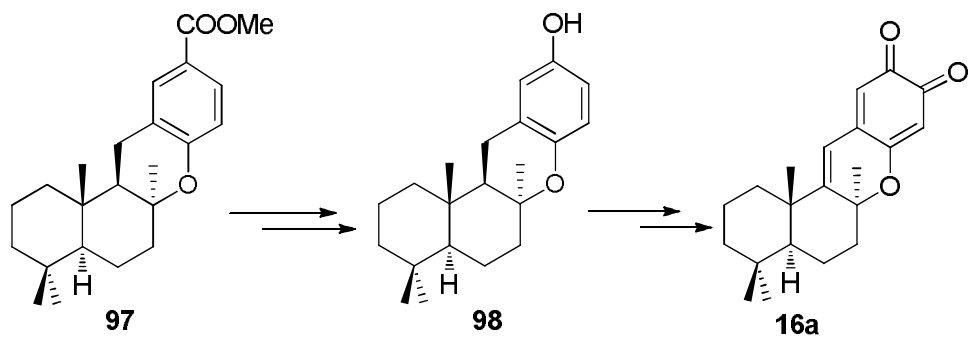
4.4 Construcción del anillo aromático D de los merosesquiterpenos.

Finalmente se abordó la construcción del esqueleto de benzoxanteno de los merosesquiterpenos, mediante un proceso de electrociclación. El calentamiento a reflujo durante 12 h de una disolución en tolueno del trieno ester **95** proporcionó el éster **97** con un rendimiento del 90%.



Esquema 1.42

ent-8-Epicromazonarol (**98**) y 8-puuphediona (**16a**) se obtendrán a partir del éster **97**, mediante un procedimiento similar al descrito en la primera parte de este capítulo.



EXPERIMENTAL

1. Instrumentacion y Materiales

Rotación óptica ($[\alpha]_D$).

Se determinó en un polarímetro PERKIN-ELMER 341, utilizando una celda de 1dm de paso de luz y CHCl_3 como disolvente. La concentración se expresa en (g/mL).

Espectroscopia Infrarroja (IR).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro MATTSON *Satellite FTIR*, sobre película líquida o pastilla de KBr, según se indica en cada caso.

La posición de las bandas de absorción se expresa en número de onda (cm^{-1}), indicando solamente las bandas más características del producto.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros ^1H -RMN se realizaron en un espectrómetro VARIANT DIRECT DRIVE (400 MHz y 500 MHz). Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3), con un 99% de grado de deuteración, tratado previamente con K_2CO_3 , para eliminar la acidez. o acetona deuterada (CD_3COCD_3). Como referencia interna se usó el tetrametilsilano (TMS) o CHCl_3 residual del CDCl_3 ($\delta=7.26$). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz). Para indicar la multiplicidad que tiene cada señal se han utilizado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), h (heptuplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), m (multiplete); las señales anchas se indican con la letra "b".

Los espectros de ^{13}C -RMN se realizaron en un espectrómetro VARIANT DIRECT DRIVE (100 MHz y 125 MHz). El grado de sustitución de los carbonos fue deducido empleando la secuencia de pulsos DEPT. La estereoquímica relativa de algunas moléculas se estableció mediante experiencias NOE.

Espectrometría de masas (EM).

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

Cromatografía

Cromatografía en capa fina. (CCF).

Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y *t*-butil metil éter en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ác. fosfomolibdico al 7% y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

Cromatografía en columna de gel de sílice.

Se utiliza gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-400 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm². La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H) y *t*-butil metil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante CCF y pesada de fracciones.

Disolventes

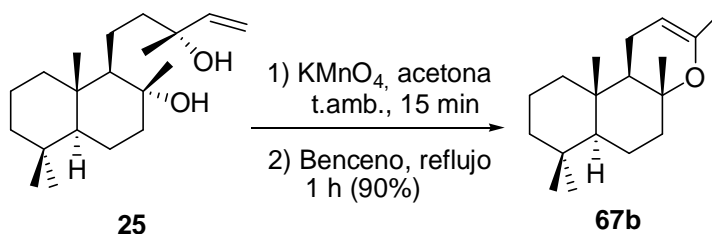
Los reactivos de partida así como los disolventes que fueron utilizados eran de una pureza elevada y fueron suministrados por diferentes casas comerciales: Aldrich, Sigma, Acros, Merck...

Los disolventes utilizados en las reacciones fueron sometidos a procesos de destilación y purificación. El diclorometano, utilizado en la mayoría de las reacciones, se secó sobre hidruro cálcico, mientras que el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno se secaron sobre sodio usando benzofenona como un indicador de humedad. Todos fueron destilados. El metanol se destiló sobre magnesio a presión atmosférica. La dimetilformamida (DMF), así como el etanol se secaron sobre tamices moleculares de 4Å de tamaño de poro, bajo atmósfera de

argón. El hexano y el acetato de etilo se purificaron mediante una destilación convencional a presión atmosférica.

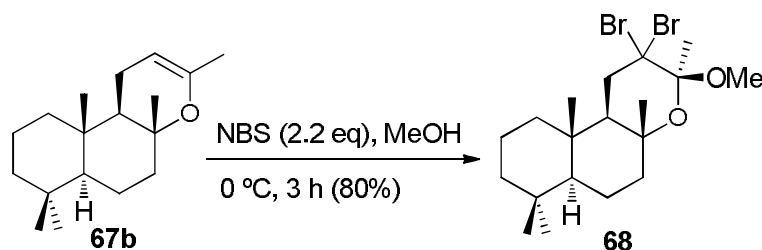
2. Procedimientos Experimentales

2.1 Preparación de óxido de esclareol (67b).



Se disuelve 1 g de (-)-esclareol (**25**) (3.24 mmoles) en 15 ml de acetona, y se enfría hasta 0 °C. Poco a poco se va añadiendo KMnO_4 (2 g, 12.65 mmoles) y se mantiene agitando a esta temperatura durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, se retira el baño de hielo y se deja agitando hasta alcanzar temperatura ambiente, momento en el cual se añaden 3 ml de una disolución de NaHSO_3 al 40 %, y se deja agitando 15 minutos. Se filtra en buchner y se evapora el disolvente a vacío, el residuo se diluye en éter (30 ml) y se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se seca con Na_2SO_4 , y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se disuelve en benceno (15 mL) y se agita durante 1 hora a reflujo. A continuación se evapora el disolvente a vacío, y el residuo resultante se disuelve en éter (30 mL), y la fase orgánica se lava con salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a vacío, proporcionando **67b** (0.764g, 90%).

2.2 Síntesis del dibromoacetal 68



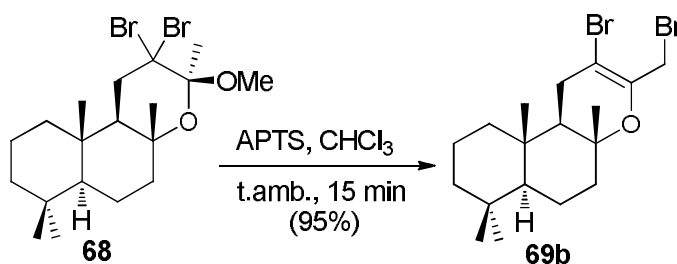
Sobre una disolución de **67b** (4 g; 15,2 mmol) en MeOH anhidro (40 ml) se añade a 0°C, N-bromosuccinimida (5,95 g, 33,44 mmol) .Se obtiene una disolución amarillo que se deja 3h agitando a esa temperatura Se filtra el precipitado solido en buchhner. El filtrado se seca con P_2O_5 se obtiene **68** (5,47 g, 80%)

(3*S*,4*aR*,6*aS*,10*aS*,10*bR*)-2,2-Dibromo-3-metoxi-3,4*a*,7,7,10*a*-pentametil-2,3,4*a*,5,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*-dodecahidro-1*H*benzo[*f*]cromeno (68):

$[\alpha]_D^{25} = +106.5$ ($c = 1.1$, CHCl_3). P.F. 120-121°C.

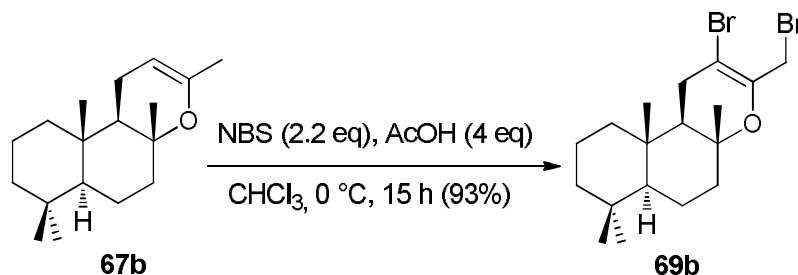
IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1459, 1378, 1313, 1246, 1221, 1173, 1108, 1051, 957, 933, 879, 840, 716 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.99 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.65 - 1.80 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.8, 1.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.8, 12.5$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 17.1 (CH_3), 18.4 (CH_2), 19.8 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.8 (CH_3), 23.5 (CH_3), 33.3 (CH_3), 33.4 (C), 36.9 (C), 38.5 (CH_2), 39.1 (CH_2), 41.9 (CH_2), 42.0 (CH_2), 51.6 (CH), 56.4 (CH), 56.4 (CH_3), 77.7 (C), 78.3 (C), 102.1 (C). MS-EI m/z (intensidad relativa) 422 (22), 340 (19), 259 (8), 201(6), 191(100), 177 (39), 149 (7).

2.3 Síntesis del dibromuro 69b a partir del dibromoacetal 68.



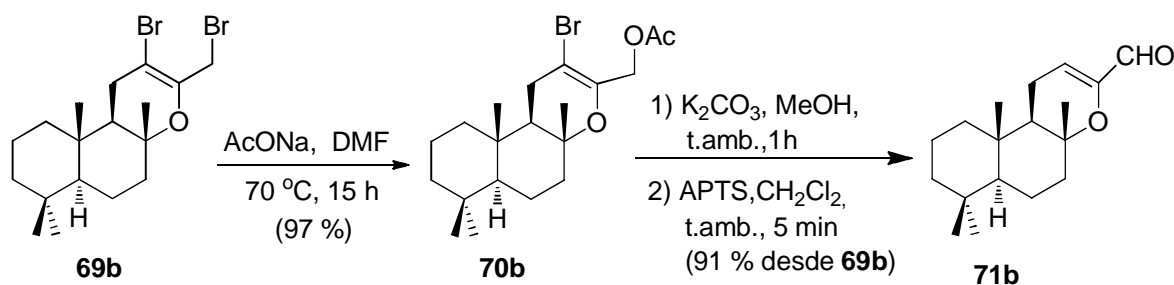
Sobre una disolución de **68** (1.0 g, 2.21 mmol) en CHCl_3 (20 mL) se añade ácido p-toluensulfónico (0.25 g, 1.31 mmol), y la mezcla se mantiene con agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se evapora el disolvente a vacío, y el residuo resultante se disuelve en éter (30 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 20 mL), con agua (3 x 20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío, se obtiene **69b** (0.88 g, 95%) como un aceite incoloro.

2.4 Síntesis del dibromuro 69b a partir de óxido de sclareol (67b).



Sobre una disolución de **67b** (8.0 g, 30.53 mmol) en CHCl_3 (20 mL) se añade ácido acético (7.13 g, 118.7 mmol), y sobre la mezcla anterior, enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo agitación, se añade lentamente N-Bromosuccinimida (17.8 g, 100 mmol), y se mantiene bajo agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en éter (30 mL), se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 30 mL), con agua (2 x 30 mL) y con salmuera (2 x 30 mL). Tras secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, dando lugar a **69b** (11.86 g, 93%).

2.5 Síntesis del aldehído **71b**⁴³ a partir del dibromuro **69b**.

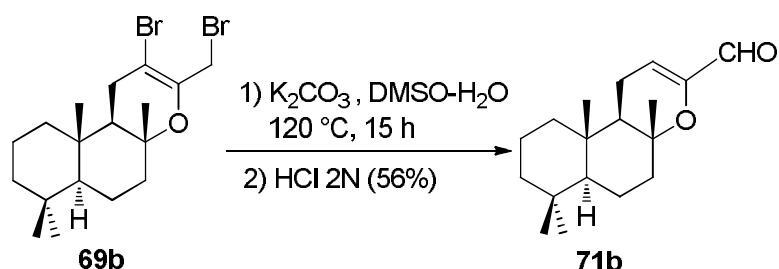


Sobre una disolución de **69b** (4.0 g, 9.57 mmol) en DMF anhidra (35 mL) se adiciona AcONa (2.35 g, 28.6 mmol), y se deja la mezcla agitando a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 horas. Transcurrido ese tiempo, se evapora a vacío, y al residuo obtenido se le añade éter (60 mL) y se lava con salmuera (2 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose el compuesto **70b** (3.69 g, 97%) como un aceite incoloro. A continuación se añade K_2CO_3 (2.0 g, 14.49 mmol) sobre una disolución de **70b** (3.69 g, 9.28 mmol) en MeOH (15 mL) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se fracciona en agua/éter (70: 30 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 30 mL) y con salmuera (2 x 30 mL), y se seca

⁴³ Gao, X.; Matsuo, Y.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2123-2126.

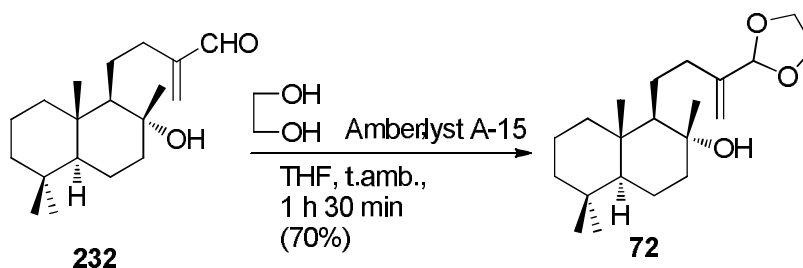
sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora 1/5 del disolvente a presión reducida, después se diluye en CH₂Cl₂ (15 mL), y se añade ácido p-toluensulfónico (0.50 g, 2.62 mmol). La mezcla resultante se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluye con éter (40 mL), y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), y con salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente, rindiendo **71b** (2.32 g, 91%).

2.6 Síntesis del aldehído **71b** a partir del dibromuro **69b**.



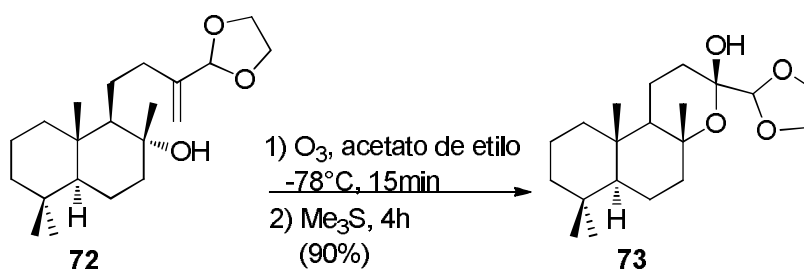
Sobre una disolución de **69b** (5.0 g, 12.6 mmol) en DMSO (50 mL) se añaden unas gotas de agua y K₂CO₃ (6.9 g, 49.9 mmol), y la mezcla resultante se calienta a 120 °C durante 15 horas, tras lo cual la CCF no muestra producto de partida. Se añade éter (40 mL) y la fase orgánica se lava con agua (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida, y se adiciona HCl 2 N, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente se diluye la mezcla con éter (40 mL), se lava con agua (10 x 15 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10% éter/hexano), obteniéndose **71b** (2.4 g, 94%), como un aceite amarillo.

2.7 Protección del aldehído **232**: Síntesis del acetal **72**.



Sobre una disolución de **232** (100 mg, 0.34 mmoles) en etilenglicol (2 mL) y THF (5 mL) se adiciona Amberlyst A-15 (25 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del producto de partida. A continuación se evapora el disolvente a vacío. Entonces, se diluye con éter (15 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), rindiendo el acetal **72** (80.5 mg, 70%).

2.8 Ozonolisis del acetal **72**.



A través de una disolución del compuesto **72** (60 mg, 0.178 mmoles) en acetato de etilo destilado (15 mL), enfriada a -78°C, se hace pasar una corriente de ozono durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición del producto de partida. Se burbujea entonces argón durante 5 minutos para eliminar el exceso de ozono y se adiciona Me₂S (1 mL) a baja temperatura y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación durante 4 horas más. Tras este tiempo, se evapora el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), rindiendo 54 mg de **73** (90%).

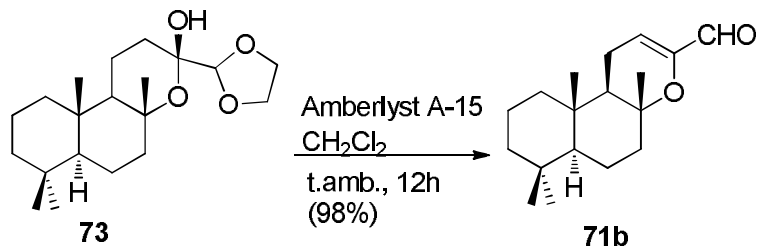
(3R, 4aR, 6aS, 10aS)-3-(1,3-dioxolan-2-il)-4a, 7, 7, 10a-tetrametil-dodecahidro-1H-benzo[f]chromen-3-ol (73)

$[\alpha]_D^{25} = +85.8$ (c = 0.4, CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3389, 1560, 1457, 1377, 1155, 1093, 1048, 991, 771, 665 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.93 – 1.93 (m, 16H), 1.40 (s, 3H), 2.66 (s a, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 17.9, 12.8, 6.2 Hz, 2H), 4.04 (ddd, *J* = 17.8, 12.8, 6.0 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14,3 (CH₂), 15.8 (CH₃), 18,6 (CH₂), 19.6 (CH₂), 21.2 (CH₃), 24.3 (CH₃), 31.6 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.3 (C), 36.9 (C), 39.2 (CH₂), 42.1

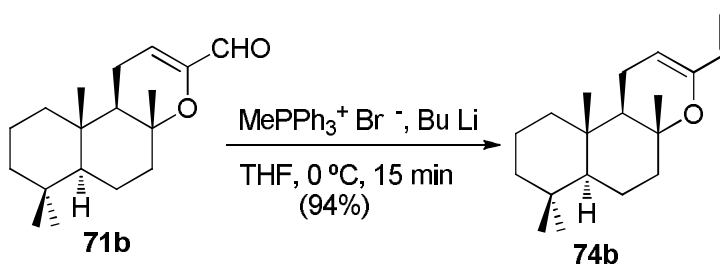
(CH₂), 42.3 (CH₂), 56.4 (CH), 57.7 (CH), 65.4 (CH₂), 65.8 (CH₂), 76.2 (C), 96.3 (C), 106.0 (CH).

2.9 Obtención del aldehído 71b a partir del compuesto 73.



73 (54 mg, 1.59 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (15 mL), se añade Amberlyst A-15 (15 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo la CCF muestra la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se filtra para eliminar la resina, y el disolvente se evapora a vacío, proporcionando el aldehído **71b** (41 mg, 98%).

2.10 Preparación del dieno 74b a partir del aldehído 71b.



Sobre una suspensión de bromuro de metil trifenil fosfonio (7.76 g, 21.7 mmol) en THF anhidro (30 ml), se añade una disolución de n-butillitio (12 ml, 2 M en ciclohexano) poco a poco y bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se deja agitando durante 20 minutos, dejando subir a temperatura ambiente. A continuación, se vuelve a enfriar la mezcla a 0 °C y se le añade gota a gota una disolución de **71b** (3.0 g, 10.86 mmol) en THF anhidro, y se deja agitando durante 15 minutos más. A continuación, se añade de forma controlada agua (2 mL), se evapora el disolvente a vacío, y el crudo se fracciona en H₂O/éter 1:1 (60 mL), y se extrae con éter (2 x 20 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre

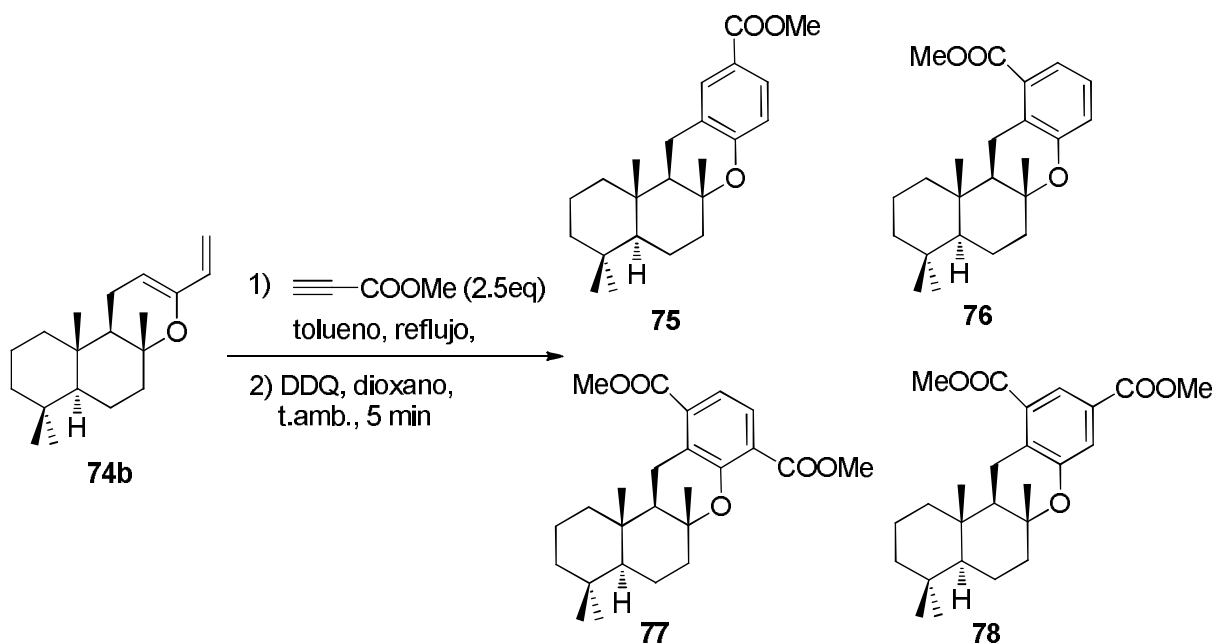
Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), rinde **74b** (2.8 g, 94%), en forma de aceite incoloro.

(3*S*, 4*aR*, 6*aS*, 10*aS*, 10*bR*)-2-Bromo-4*a*, 5, 6, 6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*, 10*b*-decahidro(1*H*)-4*a*, 7, 7, 10*a*-tetrametil-3-vinil-benzo[*f*]-cromeno (74b**):**

[α]_D = +3.5 (*c* = 0.8, CHCl₃).

IR (película) ν_{máx} 1655, 1601, 1459, 1156, 1126, 1047, 905, 781, 700 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.92 (m, 1H); 0.99 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.51 - 1.20 (m, 4H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 2.10 - 1.8 (m, 3H), 4.76 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.5 (CH₃), 18.6 (CH₂), 19.0 (CH₂), 19.8 (CH₂), 20.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 33.2 (C), 33.5 (CH₃), 36.8 (C), 39.4 (CH₂), 39.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 52.6 (CH), 56.3 (CH), 76.1 (C), 101.9 (CH), 111.4 (CH₂), 148.5 (C), 133.3 (C-18). HRMS (FAB)*m/z*: calculado para la fórmula C₁₉H₃₀ONa, 297.2194, encontrado: 297.2200.

2.11 Reacción de Diels Alder del dienoléter **74b** con propiolato de metilo.



Sobre una disolución de **74b** (1.0 g, 3.64mmol) en tolueno (20 mL) se añade propiolato de metilo y se deja la mezcla agitando a reflujo durante 2.5 días, tras lo cual la CCF indica la desaparición del dieno. Tras enfriar, se evapora el disolvente a vacío, y al crudo resultante (1.3 g) se le añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1.5g, 6.63 mmol) en dioxano (15 mL), y la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se evapora el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en éter (50 mL), y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 ml) y con salmuera (3 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (10% éter/hexano), rindiendo una mezcla constituida por 0.84 g de **75** (65%), 77 mg de **76** (10%), 0.3 g de **77** (20%) y 75 mg de **78** (5%), como aceites incoloros.

[(4aS, 6aR, 12aR, 12bS)]-(2H)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a,-12b-Decahidro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil benzo [α] xanteno-10-carboxilato de metilo (75):

$[\alpha]_D^{25} = +11.4$ ($c = 0.7$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1718, 1582, 1601, 1497, 1436, 1388, 1263, 1192, 1126, 938, 804, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 1.02 (dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.24 - 1.52 (m, 3H), 1.55 - 1.84 (m, 4H), 2.08 (dt, $J = 12.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.7 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.1 (CH₂), 33.2 (C), 33.4 (CH₃), 36.8 (C), 39.1 (C-1), , 40.9 (CH₂), 41.7 (CH₂), 51.8 (CH), 56.0 (CH), 78.2 (C), 116.8 (C), 121.3 (C), 122.1 (CH), 128.9 (C), 131.9 (CH), 157.5 (CH), 167.1 (C). MS-EI m/z (intensidad relativa) 356 (18), 341 (9), 271 (5), 245 (13), 217(10), 203 (17), 191 (82), 165 (43), 121 (40), 95 (75), 69 (93), 55 (100). HRMS (FAB) m/z : calculado para la fórmula C₂₃H₃₂O₃Na, 379.2249, encontrado, 379.2249.

[(4aS, 6aR, 12aR, 12bS)]-(2H)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12,12a,-12b-Decahidro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil benzo [α] xanteno-11-carboxilatode metilo (76):

$[\alpha]_D^{25} = +12.2$ ($c = 0.6$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1723, 1582, 1457, 1379, 1272, 1192, 1128, 1082, 1022, 942, 756 cm⁻¹. ¹H - RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.02 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.10 - 1.27 (m, 2H), 1.30 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.70 (m, 4H),

1.70 - 1.85 (m, 2H), 2.06 (dt, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.5, 9.9$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 5.7, 0.9$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.8 (CH_3), 18.4 (CH_2), 19.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 21.6 (CH_3), 25.6 (CH_2), 33.2 (C), 33.4 (CH_3), 36.9 (C), 39.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 41.9 (CH_2), 51.7 (CH), 51.8 (CH_3), 56.2 (CH), 121.6 (CH), 122.6 (CH), 124.9 (C), 126.6 (CH), 130.1 (C), 153.7 (C), 167.9 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para La fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$, 379.2249; encontrado, 379.2245.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Decahidro- 4, 4, 6a, 12b-tetrametil-benzo[*a*]xanteno-8,11-dicarboxilatode dimetilo (77):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1724, 1602, 1571, 1434, 1411, 1388, 1290, 1193, 1139, 1081, 1026, 941, 807, 756 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.04 (dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.10 - 1.30 (m, 2H), 1.35 - 1.50 (m, 4H), 1.53 - 1.68 (m, 2H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.5, 13.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 15.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.41 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH_3), 18.6 (CH_2), 19.9 (CH_2), 20.8 (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.0 (CH_2), 33.4 (C), 33.6 (CH_3), 36.8 (C), 39.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 42.0 (CH_2), 51.1 (CH), 56.3 (CH), 52.2 (CH_3), 52.2 (CH_3), 77.5 (C), 120.9 (CH), 123.6 (C), 125.9 (C), 127.8 (CH), 133.0 (C), 153.2 (C), 167.3 (C), 166.8 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para La fórmula $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$, 437.2304; encontrado, 437.2307.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,-12b-Decahidro-4,4,6a,12b-tetrametil benzo[*a*]xanteno-9,11-dicarboxilatode dimetilo (78):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1722, 1606, 1435, 1411, 1388, 1312, 1157, 1125, 1080, 1008, 931, 802, 757 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.04 (dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.30 - 1.90 (m, 8H), 2.10 (dt, $J = 12.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.67 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH_3), 18.5 (CH_2), 19.7 (CH_2), 21.0 (CH_3), 21.5 (CH_3), 22.5 (CH_2), 33.2 (CH_3), 33.4 (C), 36.9 (C), 39.0 (CH_2), 40.6 (CH_2), 41.8 (CH_2), 51.2 (CH), 51.9 (CH_3), 51.9 (CH_3), 56.0 (CH), 79.3 (C), 119.6 (C), 120.6 (CH), 123.9 (CH),

131.2 (C), 135.0 (C), 157.4 (C), 166.1 (C), 166.5 (C), HRMS (FAB) m/z calculado para La formula $C_{25}H_{34}O_5Na$, 437.2304; encontrado 437.2299.

2.12 Reacción de Diels-Alder del dieno 74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 1 de la tabla 1:

Utilizando **74b** (0.5 g, 1.82 mmol) y propiolato de metilo (0.323 g, 3.82 mmol), y siguiendo el procedimiento descrito en la entrada 1 de la tabla 1, se recuperó el material de partida inalterado.

2.13 Reacción de Diels-Alder del dieno 74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 3 de la tabla 1:

La reacción de **74b** (0.5 g, 1.82 mmol) con propiolato de metilo (0.323 g, 3.82 mmol), según el procedimiento descrito en la entrada 3 de la tabla 1, y la posterior aromatización con DDQ (0.75 g, 3.31 mmol) en dioxano (12 mL), proporcionó 600 mg de una mezcla de compuestos **75-78** (en proporciones relativas 7.5: 1: 2.5: 1.5).

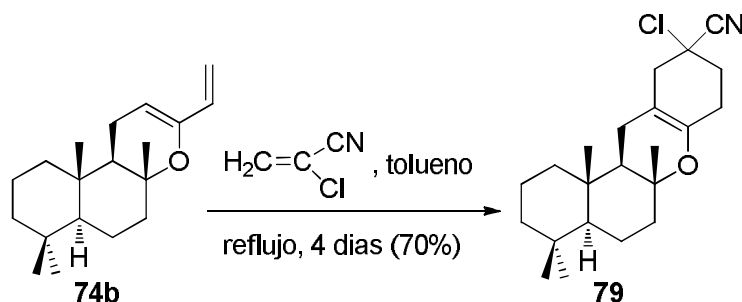
2.14 Reacción de Diels-Alder del dieno 74b con propiolato de metilo, utilizando el procedimiento descrito en la entrada 4 de la tabla 1:

El tratamiento del compuesto **74b** (0.5 g, 1.82 mmol) con propiolato de metilo (0.323 g, 3.82 mmol), según el procedimiento descrito en la entrada 4 de la tabla 1, y la posterior aromatización con DDQ (0.75 g, 3.31 mmol) en dioxano (12 mL), proporcionó 540 mg de una mezcla de compuestos **75-78** (en proporciones relativas 9: 1: 2.8: 1.4).

2.15 Reacción de Diels-Alder de 74b con propiolato de metilo utilizando el procedimiento descrito en la entrada 5 de la tabla 1:

Cuando se trató el compuesto **74b** (0.5 g, 1.82 mmol) con propiolato de metilo (0.323 g, 3.82 mmol), según el procedimiento descrito en la entrada 5 de la tabla 1, y la posterior aromatización con DDQ (0.75 g, 3.31 mmol) en dioxano (12 mL), se obtuvo 500 mg de una mezcla de compuestos **75, 77 y 78** (en proporciones relativas 6: 3: 1).

2.16 Reacción de Diels-Alder del dieno **74b** con 2-cloro-2-propenitrilo



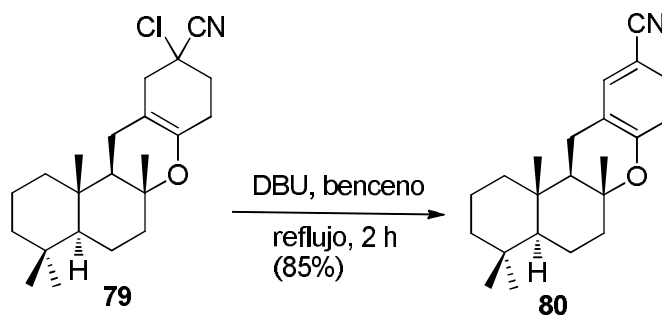
1g del compuesto **74b** (3.64 mmol) se disuelven en tolueno (20 mL) y se añade 2-cloro-2-propenitrilo (0.875 g, 10 mmol). A continuación se calienta a reflujo durante 4 días; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición de **74b**. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), rindiendo 0.92 mg de **79** (70%) como un aceite amarillo.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b, 17, 18, 19, 20-Tetradecahidro-10-cloro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil-benzo-[*a*]xanten-10-carbonitrilo (79**):**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2214, 1720, 1683, 1619, 1459, 1389, 1313, 1216, 1173, 1157, 1126, 1109, 1082, 1032, 976, 936, 756. cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.97 (m, 1H), 1.04 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.35 - 1.84 (m, 8H), 1.85 - 2.10 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (dt, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 18.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 18.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.89 (br s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH_3), 18.3 (CH_2), 19.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 30.1 (CH_2), 33.2 (C), 33.3 (CH_3), 36.5 (C), 38.9 (CH_2), 41.4 (CH_2), 41.7 (CH_2), 45.4 (CH_2), 49.9 (CH), 56.0 (CH), 72.8 (C), 78.7 (C), 110.6 (C), 118.3 (C), 156.6 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ONCINa}$ 384.2070; encontrado 384.2070.

2.17 Tratamiento del cloronitrilo **79** con DBU.



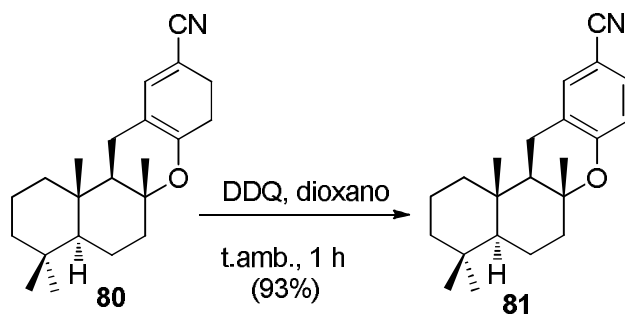
Sobre una disolución de **79** (0.5 g, 1.38 mmol) en benceno (15 mL) se adiciona 1,8-diazobicyclo [5, 4,0] undec-7-eno (DBU) (0.41 mL, 2.76 mmol, 2equiv) y la mezcla se refluxe durante 2 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Se diluye con éter (30 mL) y se lava con HCl (1M) (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene **80** (0.38g, 85%), como un aceite amarillo.

[(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)]-(2*H*)-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b,19,20-Dodecahidro-10-ciano-4,4,6a,12b-tetrametil-benzo[*a*]xanteno (80**):**

$[\alpha]_D^{25} = +10.5$ ($c = 0.6$, CHCl₃).

IR (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 2200, 1652, 1565, 1459, 1381, 1342, 1262, 1193, 1155, 1124, 1079, 1042, 972, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.97 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.37 - 1.48 (m, 3H), 1.50 - 1.64 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.95 (dt, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H), 2.17 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.3 (CH₃), 18.7 (CH₂), 19.9 (CH₂), 20.8 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 24.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 33.4 (CH₃), 33.6 (C), 37.1 (C), 39.5 (CH₂), 40.8 (CH₂), 42.0 (CH₂), 52.8 (CH), 56.3 (CH), 79.4 (C), 96.9 (C), 103.5 (C), 121.2 (CN), 144.2 (CH), 154.5 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para la fórmula C₂₂H₃₁ONNa, 348.2303; encontrado, 348.2299.

2.18 Aromatización del compuesto **80**.



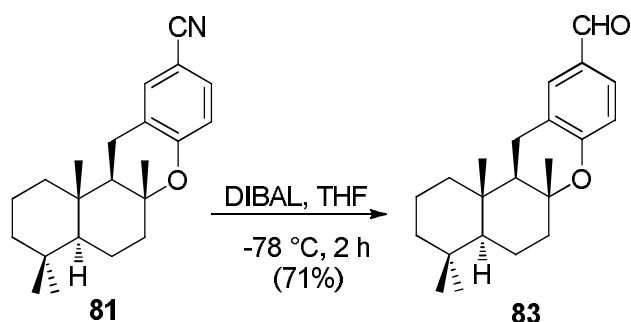
Sobre una disolución del compuesto **80** (0.3 g, 0.923 mmol) en dioxano (10 mL) se adiciona DDQ (313 mg, 1.38 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se disuelve en éter (50 mL), y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 15 mL) y salmuera (3 x 10 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora bajo presión reducida, obteniéndose 2.77 mg de nitrilo **81** (93%) en forma de aceite incoloro.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Decahidro-10-ciano-4, 4, 6a, 12b-tetrametil-benzo[*a*]xanteno (81**):**

$[\alpha]_D^{25} = +21.0$ ($c = 0.6$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 2223, 1609, 1577, 1493, 1460, 1388, 1310, 1263, 1193, 1156, 1125, 1080, 1042, 937, 823, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.02 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.10 - 1.19 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.22 - 1.42 (m, 3H), 1.50 - 1.80 (m, 5H), 2.08 (dt, $J = 12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.0 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.1 (CH₂), 33.2 (C), 33.4 (CH₃), 37.0 (C), 39.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.8 (CH₂), 51.6 (CH), 56.1 (CH), 78.9 (C), 102.4 (CH), 117.8 (C), 119.5 (CN), 123.4 (C), 131.1 (CH), 134.0 (C), 157.0 (CH). HRMS (FAB) m/z calculado para C₂₂H₂₉ONNa, 346.2147; encontrado, 346.2150.

2.19 Tratamiento del nitrilo **81** con DIBAH.



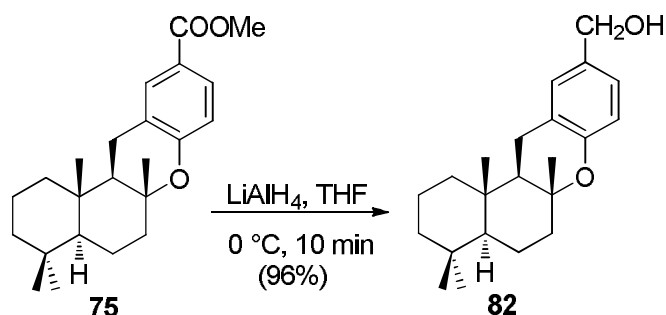
Sobre una disolución del compuesto **81** (0.2g, 0.619 mmol) en THF (10 mL) se añade cuidadosamente una disolución 1M de DIBAH en hexano (1.5 mL, 1.5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 30 minutos, tras lo cual se comprueba que la reacción ha finalizado mediante CCF. A continuación, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (1 mL), y la mezcla se continúa agitando durante 2 horas. Se enfría la mezcla a 0 °C y se vierte sobre agua (5 mL), extrayendo con éter (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra a presión reducida, proporcionando un residuo que se somete a cromatografía flash de gel de sílice (10% éter/hexano), rindiendo **83** (143 mg, 71%), como un aceite incoloro.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Decahidro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil benzo[*a*]xanteno-10-carboxaldehído (83**):**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1689, 1602, 1578, 1494, 1387, 1324, 1260, 937, 825, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 1.01 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.10 - 1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.30 - 1.56 (m, 2H), 1.58 - 1.90 (m, 5H), 2.10 (dt, $J = 12.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (br, d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.8 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.1 (CH₂), 33.2 (C), 33.4 (CH₃), 36.9 (C), 39.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.8 (CH₂), 51.8 (CH), 56.1 (CH), 78.7 (C), 117.7 (C), 122.9 (C), 129.1 (CH), 129.5 (C), 132.4 (CH), 159.1 (CH), 190.9 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para La fórmula C₂₂H₃₀O₂Na, 349.2143; encontrado, 349.2141.

2.20 Reducción del compuesto **75** con LiAlH₄.



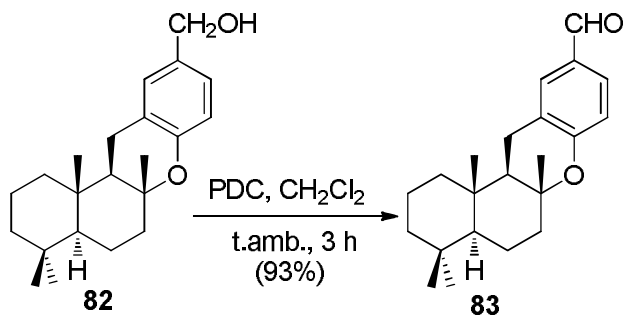
Sobre una disolución del éster **75** (0.75 g, 2.10 mmol) en THF anhidro (10 mL) enfriado a 0 °C, con agitación y bajo atmósfera de argón, se añade LiAlH₄ (0.3 g, 7.9 mmol) y la mezcla se deja agitando durante 10 minutos, tras lo cual se comprueba que la reacción ha finalizado mediante CCF. A continuación, se añade cuidadosamente una disolución 2 N de HCl (0.5 mL), y se extrae con éter (2 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando el alcohol **82** (0.66 g, 96%).

[(4aS, 6aR, 12aR, 12bS)]-(2H)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Decahidro-10-hidroxi metil-4, 4, 6a, 12b-tetrametil-benzo[a]xanteno (82**):**

$[\alpha]_D^{25} = +23.1$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3404, 1615, 1587, 1498, 1459, 1378, 1309, 1255, 1193, 1126, 1080, 938, 822, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.93 (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 12.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.10 - 1.30 (m, 2H), 1.35 - 1.52 (m, 3H), 1.55 - 1.90 (m, 5H), 2.05 (dt, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.7 (CH₂), 20.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.3 (CH₂), 33.2 (C), 33.4 (CH₃), 36.9 (C), 39.2 (CH₂), 41.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 52.0 (CH), 56.1 (CH), 65.2 (CH₂), 77.0 (C), 117.0 (C), 122.4 (C), 126.4 (CH), 129.1 (C), 132.1 (CH), 159.9 (CH). HRMS (FAB) m/z calculado para La formula C₂₂H₃₂O₂Na, 351.2300; encontrado, 351.2297.

2.21 Oxidación del alcohol **82** con PDC.



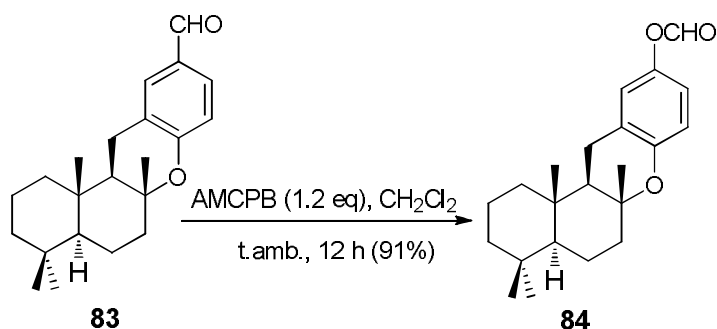
Sobre una disolución del alcohol **82** (0.5 g, 1.52 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añade PDC (0.86 g, 2.28 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, bajo atmósfera de argón. Se filtra la mezcla de reacción sobre gel de sílice, eluyendo con éter/ CH_2Cl_2 , y se evapora el disolvente, proporcionando **83** (460 mg, 93%), como aceite incoloro.

[(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)]-(2*H*)-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-Decahidro-4,4,6a,12b-tetrametil Benzo[*a*]xanten-10-carboxaldehido (83**)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1689, 1602, 1578, 1494, 1387, 1324, 1260, 937, 825, 756 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 1.01 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.10 - 1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.30 - 1.56 (m, 2H), 1.58 - 1.90 (m, 5H), 2.10 (dt, $J = 12.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (br, d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.8 (CH_3), 18.5 (CH_2), 19.7 (CH_2), 21.0 (CH_3), 21.6 (CH_3), 22.1 (CH_2), 33.2 (C), 33.4 (CH_3), 36.9 (C), 39.2 (CH_2), 40.9 (CH_2), 41.8 (CH_2), 51.8 (CH), 56.1 (CH), 78.7 (C), 117.7 (C), 122.9 (C), 129.1 (CH), 129.5 (C), 132.4 (CH), 159.1 (CH), 190.9 (C). HRMS (FAB) m/z calculado para La fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$, 349.2143; encontrado, 349.2141.

2.22 Reacción de Baeyer-Villiger sobre el aldehído 83.



Sobre una disolución de **83** (0.4 g, 1.22 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se adiciona ácido m-cloroperbenzoico al 75% (0.365 g, 1.58 mmol), y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 14 h, tras lo que la CCF indica la desaparición del aldehído **83**. Entonces se adiciona una solución acuosa de Na₂SO₃ (1 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se vierte la mezcla sobre agua-éter (30:10 mL), y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (6 x 10 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente, obteniéndose **84** (379 mg, 91%) como un aceite incoloro.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Formiato de decahidro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil benzo[*a*]xanten-10-ilo (84**):**

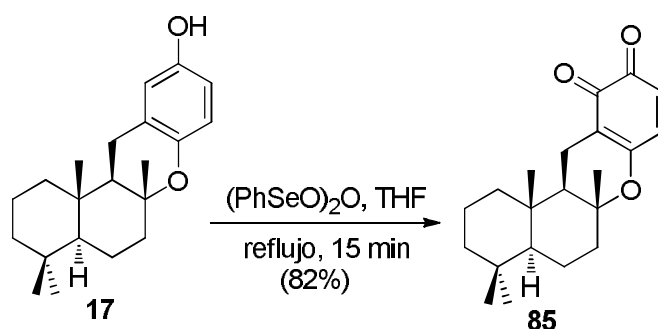
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.2$ ($c = 0.6$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1738, 1490, 1387, 1260, 1125, 754, 668 cm⁻¹. **¹H-RMN** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.30 - 1.50 (m, 3H), 1.52 - 1.90 (m, 5H), 2.05 (dt, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (br d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.1 (CH₃), 18.7 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.6 (CH₂), 33.4 (C), 33.6 (CH₃), 36.8 (C), 39.3 (CH₂), 41.2 (CH₂), 42.0 (CH₂), 51.9 (CH), 56.3 (CH), 77.1 (C), 117.9 (C), 119.8 (C), 122.0 (CH), 123.5 (C), 142.7 (CH), 151.1 (CH), 160.2 (CH). **HRMS** (FAB) m/z calculado para C₂₂H₃₀O₃Na, 365.2093, encontrado 365.2096.

2.23 Preparación de *ent*-cromazonarol (17).

Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (2 mL) a una disolución agitada de **84** (0.35 g, 1.02 mmol) en MeOH (5 mL), y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se comprueba la desaparición del formiato **84** mediante CCF. Entonces, el disolvente se evapora a vacío y se añade éter (30 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan, se separan, y la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL), y con salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío se obtiene el fenol **17** (310 mg, 97%), como un aceite incoloro.

2.24 Oxidación del fenol **17** con anhídrido bencenselenínico.

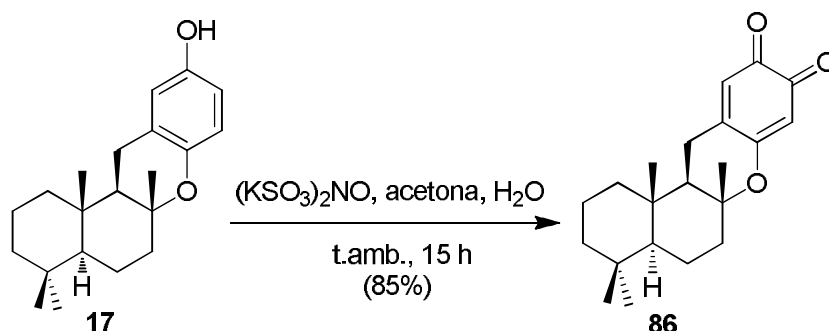


Sobre una disolución del compuesto **17** (50 mg, 0.159 mmol) en THF anhidro (7 mL) se añade anhídrido bencenselenínico (0.36 g, 1 mmol), bajo atmósfera de argón, y la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. La reacción se deja enfriar y se concentra a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna con florisil, eluyendo con 40% éter/hexano, obteniéndose **85** (43 mg, 82%), como un aceite rojo.

[(4a*S*, 6a*R*, 12a*R*, 12b*S*)]-(2*H*)-1, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-Decahidro-4, 4, 6a, 12b-tetrametil benzo[*a*]xanten-10,11-diona (85**):**

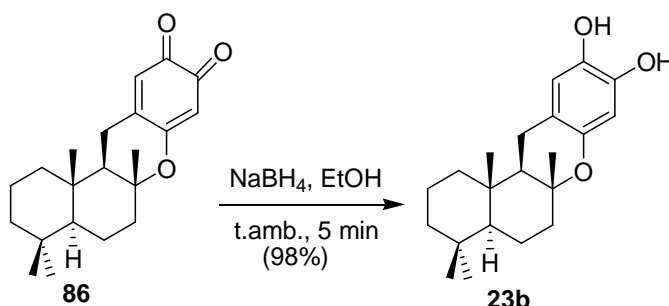
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1689, 1602, 1578, 1494, 1387, 1324, 1260, 937, 825, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.05 - 2.32 (m, 2H), 2.35 - 2.42 (m, 3H), 1.55 - 1.90 (m, 4H), 2.05 (dd, $J = 13.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.3 (CH₃), 16.1 (CH₂), 39.4 (CH₂), 18.6 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.1 (CH₃), 21.7 (CH₃), 33.4 (C), 33.6 (CH₃), 37.4 (C), 40.5 (CH₂), 41.9 (CH₂), 51.5 (CH), 56.1 (CH), 82.9 (C), 114.1 (C), 129.2 (C), 139.7 (CH), 177.3 (CH), 161.7 (C), 181.2 (C). HRMS (FAB) m/z : calculado para La fórmula C₂₁H₂₈O₃Na, 351.1936; encontrado, 351.1935.

2.25 Oxidación del fenol **17** con sal de Fremy.



Se disuelve **17** (0.25 g, 0.796 mmol) en acetona (15 mL) y se le añade agua (1 mL) y sal de Fremy (nitroso disulfonato potásico) (0.5 g, 1.86 mmol), y se deja la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del fenol **17**. Se evapora el disolvente y el residuo resultante se extrae con éter (2 x 20 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente se obtiene la quinona **86**³⁰ (222 mg, 85%), como un aceite rojo.

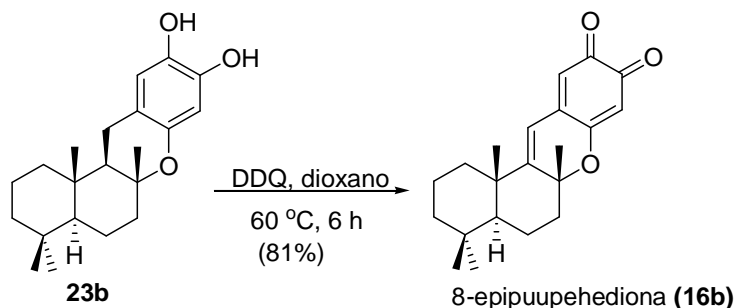
2.26 Síntesis de 8-epipuupehenol (**23b**)³⁰.



Sobre una disolución de la quinona **86** (0.2 g, 0.613 mmol) en EtOH (7 mL) se añade NaBH_4 (70 mg, 1.84 mmol), bajo agitación, y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade entonces HCl 2N (1 mL) a 0 °C, se evapora el disolvente y se diluye con éter (30 mL). A continuación, se lava con agua (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el

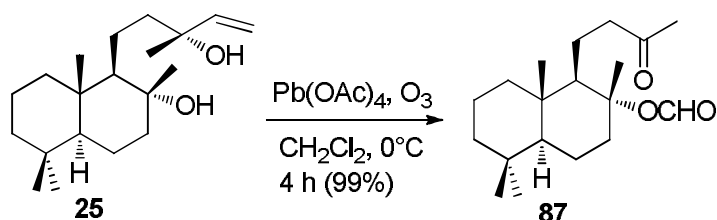
disolvente a presión reducida, obteniéndose 8-epipuuphenol (**23b**) (197 mg, 98%), como un aceite incoloro.

2.27 Síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**)³⁰.



Sobre una disolución de **23b** (100 mg, 0.305 mmol) en dioxano (10 mL) se añade DDQ (275 mg, 1.305 mmol) y la mezcla se deja agitando a 60 °C durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de **23b**. Siguiendo el procedimiento descrito para **80** se obtuvo **16b** (80 mg, 81%), como un sólido rojo.

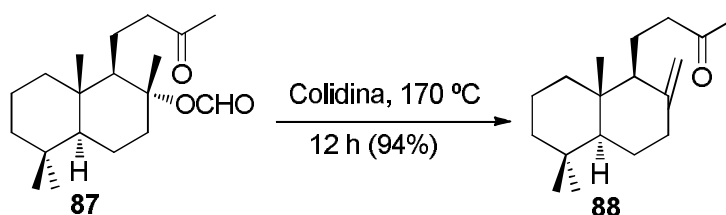
2.28 Tratamiento de (-)-esclareol (**25**) con Pb(OAc)₄/O₃.



Sobre una mezcla de (-)-esclareol (**25**) (10.0 g, 0.032 mol) y Pb(OAc)₄ (1.4 equiv, 20.0 g, 0.045 mol) en CH₂Cl₂ (200 mL), bajo agitación, se hace burbujear lentamente una corriente de O₃ a 0 °C, durante 4 horas. A continuación, se burbujea a través de la solución una corriente de Ar y se añade NaHSO₃. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a vacío, se diluye con éter (60 mL) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose de este modo el formiato **87**^{44, 45} (9.9 g, 99%).

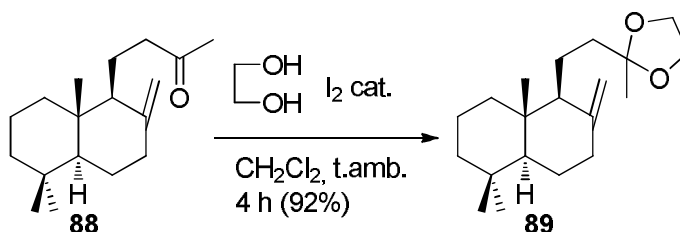
⁴⁴ Castro, J. M.; Salido, S.; Altarejos, J. Noguera M. Sa´nchez, A. Tetrahedron, **2002**, 58, 5941.

2.29 Tratamiento del formiato **87** con colidina en caliente.



Una disolución del formiato **87** (10.0 g, 33 mmol) en colidina (10 mL) se calienta a 170 °C durante 12 horas, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. La mezcla se diluye con éter (40 mL), se lava con una solución acuosa de HCl 10% (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene la metil cetona **88**⁴⁶ (8.2 g, 96%).

2.30 Preparación del etilenacetal **89**.

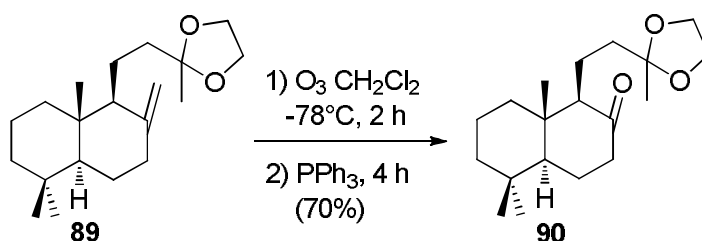


Una mezcla de metilcetona **88** (1.0 g, 3.81 mmoles), etilenglicol (10 mL), yodo (200 mg, 0.787 mmol) y CH₂Cl₂ (4 mL) se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se añade 2 mL de una disolución acuosa de NaHSO₃ 5% y se deja agitando durante 5 minutos más. Se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el acetal **89**⁴⁵ (1.07 g, 92%).

⁴⁵ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Fernandez, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A. Ramosa, J M.; Akhaouzana, A. Chem. Commun., **2012**, 48, 606–608.

⁴⁶ (a) Costa, M. C.; Tavares, R.; Motherwell, W. B. y Curto, M. J. C. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 8839; (b) Waegell, B. Pure Appl. Chem., **1997**, 69, 627; (c) Toshima, H., Oikawa, H.; Toyomasu, T. y Sassa, T. Tetrahedron, **2000**, 56, 8443; (d) Villamizar, J.; Fuentes, J.; Salazar, F.; Tropper E. y Alonso, R. J. Nat. Prod., **2003**, 66, 1623; (e) Yadav, J. S.; Baishya, G. y Dash, U. Tetrahedron, **2007**, 63, 9896; (f) Basabe, P.; Boderó, O. Marcos, I. S.; Diez, D. M. Román, Blanco A. y Urones, J. G. Tetrahedron, **2007**, 63, 11838.

2.31 Ozonolisis del acetal **89**.



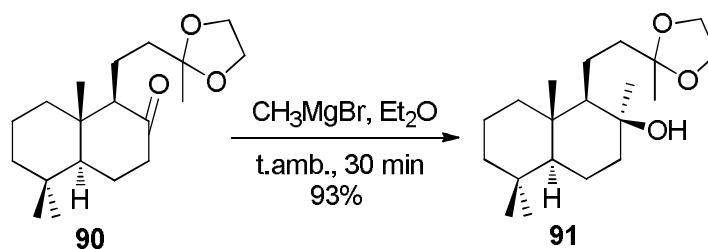
A través de una disolución del compuesto **89** (1.0 g, 3.26 mmoles) en CH₂Cl₂ destilado (20 mL), enfriada a -78°C, se hace pasar una corriente de ozono durante 2 horas; transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de todo el material de partida. Se burbujea entonces argón durante 5 minutos, para eliminar el exceso de ozono, y se adiciona Ph₃P (1.2 g, 4.57 mmol) a 0 °C, dejando subir la temperatura, y manteniendo la agitación durante 4 horas. Tras este tiempo, se evapora el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), rindiendo 8.0 g de **90** (80%).

(1R, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-1-(2-(2-metil-1, 3-dioxolan-2-il)etil)-octahidronaftalen-2(1H)-ona (90**):**

$[\alpha]_D^{25} = -25.4$ ($c = 1.4$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1709, 1460, 1375, 1253, 1219, 1106, 1065, 862 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.68 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.12 - 1.27 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.39 - 1.78 (m, 9H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.84 - 3.90 (m, 4H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.74 (CH₃), 16.6 (CH₂), 19.22 (CH₂), 21.87 (CH₃), 23.2 (CH₃), 24.27 (CH₂), 33.70 (CH₃), 33.88 (C), 38.22 (CH₂), 39.45 (CH₂), 42.20 (CH₂), 42.82 (CH₂), 54.56 (CH), 64.3 (CH), 64.58 (CH₂), 64.69 (CH₂), 110.36 (C), 212.03 (C).

2.32 Preparación del alcohol 91.



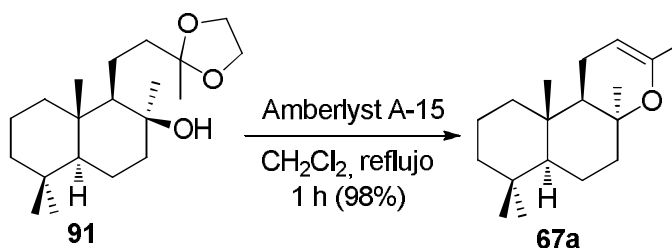
Sobre una disolución de la cetona **90** (1.0 g, 3.24 mmoles) en éter etílico anhidro (15 mL), enfriada a 0°C, se añade una solución de bromuro de metilmagnesio (1.4M en THF/tolueno, 4.8 mL, 4.8 mmoles, 1.5 equiv.) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 1 mL de HCl 10% y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 15 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto **91** (0.98 g, 93%).

(1R, 2S, 4aS, 8aS)-2, 5, 5, 8a-tetrametil-1-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) etil)-decahidronaftalen-2-ol (91):

$[\alpha]_D^{25} = +10.5$ ($c = 0.9$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3500, 1458, 1374, 1219, 1059, 947, 911, 856, 773 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.07 - 1.75 (m, 17H), 3.91 - 3.94 (m, 4H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 14.9 (CH₃), 18.1 (CH₂), 18.2 (CH₂), 19.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 23.5 (CH₃), 30.4 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (C), 38.9 (C), 39.0 (CH₂), 42.0 (CH₂), 42.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 55.9 (CH), 58.8 (CH), 64.4 (CH₂), 64.4 (2CH₂), 109.8 (C).

2.33 Transformación del alcohol 91 en óxido de 8-epiesclareol (67a).



Sobre una disolución del alcohol **91** (1.0 g, 3.08 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade resina Amberlyst A-15 (300 mg) y la mezcla se refluje durante 1 hora. Transcurrido este

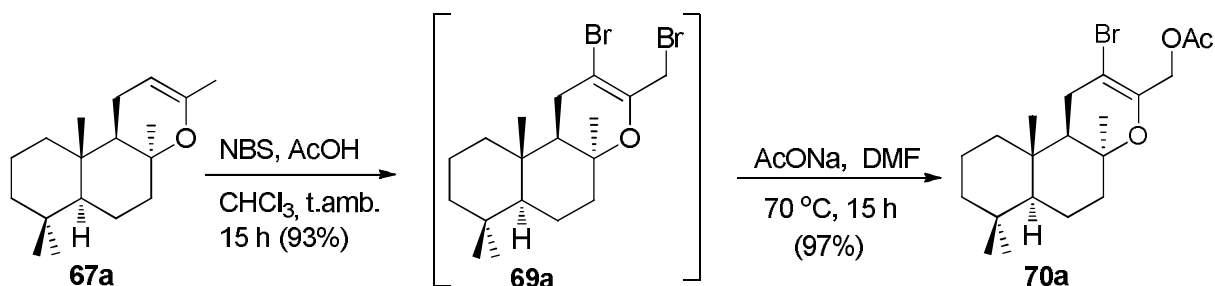
tiempo, la CCF muestra la desaparición del producto de partida, se filtra para eliminar la resina, y el disolvente se evapora a vacío, proporcionando el compuesto **67a** (0.792 g, 98%).

(4aS, 6aS, 10aS, 10bR)-3, 4a, 7, 7, 10a-pentametil-4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b-decahidro-1H-benzo[f]chromene (67a):

$[\alpha]_D^{25} = -38.9$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1688, 1458, 1387, 1283, 1149, 1131, 1021, 974, 866, 767, 664 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (ddd, $J = 13.0, 12.8, 3.0$ Hz, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.97 - 2.14 (m, 13H), 4.39 (br s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.5 (CH_3), 18.2 (CH_2), 18.6 (CH_2), 18.6 (CH_2), 20.5 (CH_3), 21.9 (CH_3), 26.8 (CH_3), 33.2 (C), 33.7 (CH_3), 38.1 (C), 40.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 41.9 (CH_2), 55.5 (CH), 49.3 (CH), 74.8 (C), 95.3 (CH), 149.0 (C).

2.34 Obtención del bromoacetato **70a** a partir de óxido de 8-epiesclareol (**67a**).



Sobre una disolución de óxido de 8-epiesclareol (**67a**) (1.0 g, 4.04 mmol) en CHCl_3 se añade ácido acético (0.96 g, 16.1 mmol), y a la mezcla se añade lentamente, a 0 °C y bajo agitación, *N*-bromosuccinimida (1.5 g, 8.8 mmol). La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante 15 horas a temperatura ambiente, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. A continuación se procesa la reacción, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para el dibromuro **69b**, dando lugar al compuesto **69a**, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

Sobre una disolución del dibromuro **69a** (1 g, 2.3 mmol) en DMF (20 mL) anhidro se adiciona AcONa (2.35 g, 7.1 mmol), y se deja la mezcla agitando a 70 °C durante 15 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona agua (40 mL) y se extrae con éter (2 x 60 mL). La fase

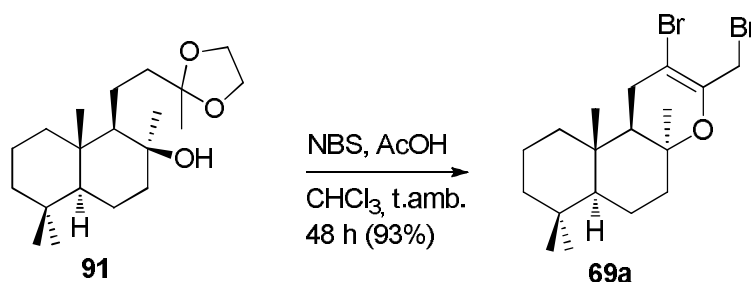
orgánica se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un crudo constituido por el bromoacetato **70a**.

(4aS,6aS,10aS,10bR)-2-bromo-4a,7,7,10a-tetramethyl-4a,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b-decahidro-1H-benzo[f]chromen-3-il)metil acetate (70a):

$[\alpha]_D^{25} = -43.2$ ($c = 1.5$, CHCl₃).

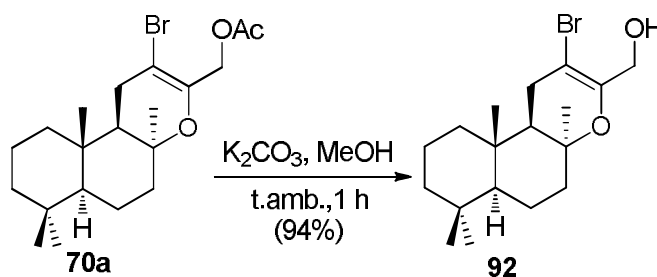
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1744, 1672, 1462, 1367, 1223, 1164, 1019, 1005, 962 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.84 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.17 (s, 1H), 0.78 - 2.03 (m, 12H), 2.07 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 18.5, 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.72 (d, $J = 12.3$, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 13.69 (CH₃), 18.06 (CH₂), 18.43 (CH₂), 20.78 (CH₃), 21.93 (CH₃), 26.78 (CH₃), 30.09 (CH₂), 33.18 (C), 33.66 (CH₃), 38.42 (C), 39.98 (CH₂), 40.13 (CH₂), 41.78 (CH₂), 52.39 (CH), 54.98 (CH), 63.41 (CH₂), 76.41 (C), 100.72 (C), 145.18 (C), 170.65 (C).

2.35 Obtención del dibromuro **69a** a partir del compuesto **91**



Se sigue el procedimiento descrito para el compuesto **68a**, y se obtiene el compuesto **69a** a partir de **91**, con un rendimiento del 93% durante 48h de reacción.

2.36 Preparación del bromoalcohol **92**.



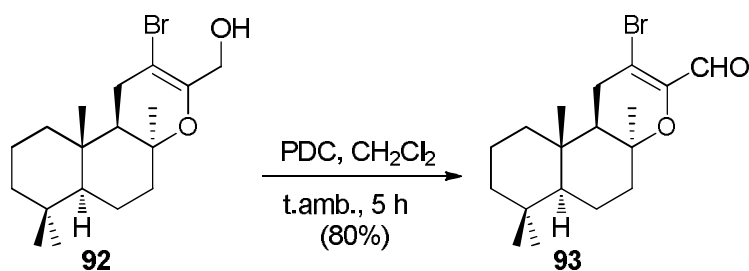
Sobre una disolución del bromoacetato **70a** (0.92 g, 2.31 mmol) en MeOH (15 mL) se añade K₂CO₃ (7.9 g, 11.55 mmol), y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1h, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se fracciona en agua/éter (30: 30 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL) y con salmuera (2 x 20 mL), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene el bromoalcohol **92** (0.77g, 94%)

(4aS, 6aS, 10aS, 10bR)-2-bromo-4a, 7, 7, 10a-tetrametil-4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b-decahidro-1H-benzo[f]chromen-3-il)metanol (92):

$[\alpha]_D^{25} = -43.4$ ($c = 1.9$, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 3388, 1666, 1589, 1462, 1388, 1251, 1162, 1134, 1002 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.8, 13.2, 4.04$ Hz, 1H), 1.19 - 1.63 (m, 11H), 1.20 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.9$, 1H), 4.29 (d, $J = 12.9$, 1H). ¹³C - RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 13.87 (CH₃), 18.05 (CH₂), 18.44 (CH₂), 21.93 (CH₃), 26.96 (CH₃), 29.77 (CH₂), 33.19 (C), 33.67 (CH₃), 38.44 (C), 40.02 (CH₂), 40.14 (CH₂), 41.78 (CH₂), 52.45 (CH), 54.97 (CH), 62.01 (CH₂), 76.48 (C), 97.28(C), 145.86 (C).

2.37 Oxidación del alcohol **92** con PDC.



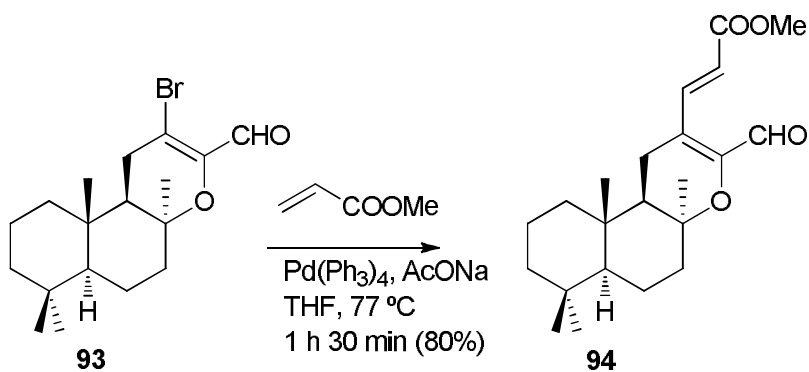
Dicromato de piridinio (PDC) (2.6 mg, 7 mmoles) se adiciona sobre una disolución del alcohol **92** (1 g, 2.80 mmoles) en CH₂Cl₂ destilado (15 mL) y la mezcla se somete a agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, tiempo en el cual la CCF indica la desaparición total del material de partida. Entonces, se filtra la mezcla de reacción sobre gel de sílice, y el disolvente se evapora, proporcionando el aldehído **93** (0.795 g, 80%).

(4aS, 6aS, 10aS, 10bR)-2-bromo-4a, 7, 7, 10a-tetrametil-4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b-decahidro-1H-benzo[f]chromene-3-carbaldehído (93):

$[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1697, 1615, 1559, 1457, 1364, 1281, 1261, 1165, 1134, 1039, 1006, 903, 772 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1,12 (ddd, $J = 13.7, 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.23 - 1,63 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 20.6$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 20.6, 8.2$ Hz, 1H), 9,84 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.7 (CH_3), 18.0 (CH_2), 18.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 26.6 (CH_3), 32.3 (CH_2), 33.1 (C), 33.6 (CH_3), 38.4 (C), 39.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 52.4 (CH), 54.8 (CH), 77.0 (C), 120.0 (C), 145.9 (C), 186.0 (C).

2.38 Reacción del bromoaldehído **93** con acrilato de metilo, catalizada por paladio.



Sobre una disolución del aldehído **93** (200 mg, 0.56 mmol) en THF anhidro (20 mL), se adiciona acrilato de metilo (0.048 mL, 0.56 mmol) y AcONa (137 mg, 1.68 mmol, 3eq), bajo atmósfera de argón, y se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente. A continuación se añade $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (32.5 mg, 0.028 mmol), y la mezcla resultante se calienta a 77°C durante 1 hora 30 minutos, siguiendo mediante CCF la desaparición del aldehído de partida. La mezcla se deja enfriar, se adiciona éter (120 mL) y se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (20 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), rindiendo el compuesto **94** (0.163 mg, 80%).

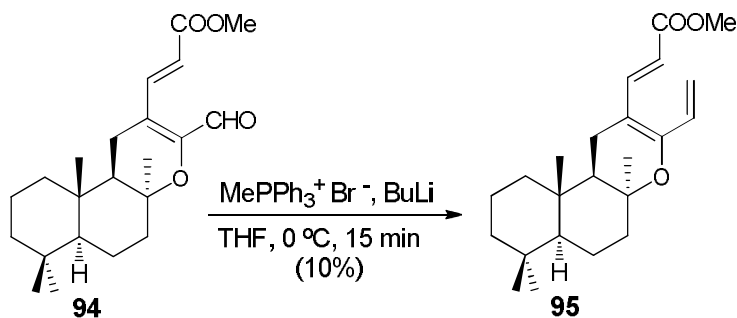
(E)- 3-((4aS, 6aS, 10aS, 10bR)-3-formil-4a, 7, 7, 10a-tetrametil-4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b-decahidro-1H-benzo[f]chromen-2-il)acrilato de metilo (94):

$[\alpha]_D^{25} = -29.0$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1718, 1685, 1610, 1586, 1458, 1436, 1368, 1307, 1263, 1194, 1161, 1135, 1017, 931, 768, 666, cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.71 (s, 3H), 0.80 (s, 3H),

0.88 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.36 - 2.27 (m, 14H), 3.78 (s, 3H), 6.02 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.6 (CH_3), 18.0 (CH_2), 18.3 (CH_2), 20.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 26.9 (CH_3), 33.1 (C), 33.6 (CH_3), 38.45 (C), 39.6 (CH_2), 40.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 48.82 (CH), 51.6 (CH_3), 54.8 (CH), 77.5 (C), 118.13 (CH), 137.9 (CH), 150.97 (C), 167.4 (C), 184.6 (CH).

2.39 Reacción de Wittig sobre el aldehído **94**. Preparación del éster **95**.



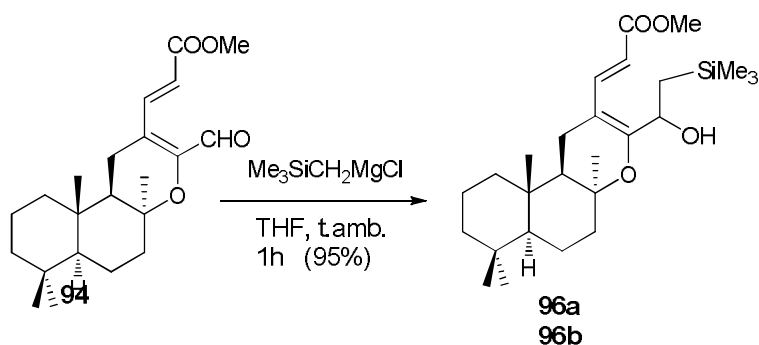
Seguendo el procedimiento general descrito para la reacción de Wittig del aldehído **71b**, utilizando el compuesto **94** (300 mg, 0.83 mmol) y una suspensión de bromuro de metil trifenil fosfonio (600 mg, 1.66 mmol) en THF anhidro (20 mL), tras agitar durante 15 minutos a 0 °C, se obtiene el compuesto **95** (30 mg, 10%),

(E)- 3-((4aS, 6aS, 10aS, 10bR)-4a, 7, 7, 10a-tetrametil-3-vinil-4a, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b-decahidro-1H-benzo[f]chromen-2-il)acrilato de metilo (95):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -139.5$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1710, 1599, 1566, 1463, 1431, 1305, 1263, 1158, 1054, 981, 948, 894, 845, 771 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.86 - 2.26 (m, 13H), 3.74 (s, 3H), 5.27 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 16.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 16.7, 10.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.3 (CH_3), 18.17 (CH_2), 18.4 (CH_2), 19.89 (CH_2), 21.9 (CH_3), 26.82 (CH_3), 33.19 (C), 33.67 (CH_3), 38.26 (C), 40.13 (CH_2), 40.21 (CH_2), 41.84 (CH_2), 49.16 (CH), 51.26 (CH_3), 54.99 (CH), 77.25 (C), 110.20 (C), 111.12 (CH), 117.32 (CH_2), 127.23 (CH), 141.31 (CH), 154.91 (C), 168.27 (C).

2.40 Reacción del aldehído **94** con cloruro de trimetilsililmagnésio.



Sobre una disolución de **94** (120 mg, 0.333 mmoles) en THF anhidro (15 mL), enfriada a 0°C, se añade una solución de cloruro de trimetilsililmagnésio (0.033 mL de 1M en éter dietílico, 0.333 mmoles, 1equiv.) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 1 hora, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 1 mL de HCl (10%) y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 15 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), rindiendo los alcoholes epímeros **96a** y **96b** (114mg, 95% global).

Compuesto **96a** (isómero minoritario):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -71.2$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

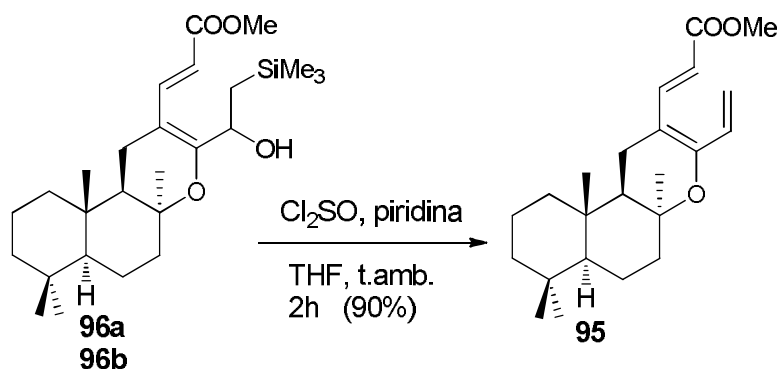
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3478, 1718, 1606, 1559, 1457, 1435, 1372, 1304, 1259, 1158, 1133, 1042, 1020, 969, 909, 840, 773, 699 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.78 - 2.18 (m, 15H), 3.74 (s, 3H), 4.93 (s a, 1H), 5.65 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H).

Compuesto **96b** (isómero mayoritario):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -75.0$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

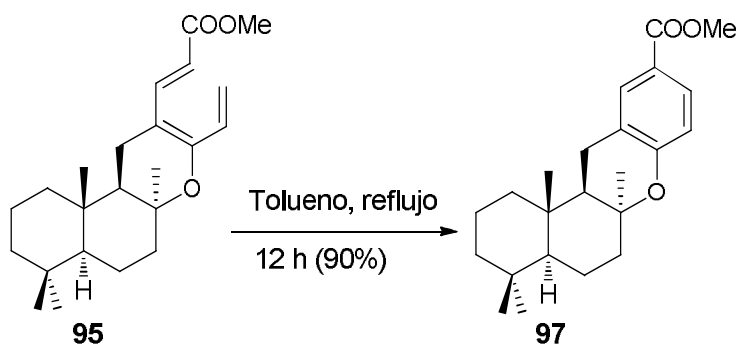
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 3402, 1716, 1696, 1606, 1457, 1435, 1371, 1305, 1258, 1158, 1134, 1042, 1021, 840, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.71 - 2.17 (m, 15H), 3.74 (s, 3H), 4.93 (s a, 1H), 5.64 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H).

2.41 Tratamiento de la mezcla de isómeros **96a** y **96b** con cloruro de tionilo.



Sobre una disolución de la mezcla de isómeros **96a** y **96b** (60 mg, 0.133 mmoles) y piridina (0.032 ml, 0.4 mmoles, 3 equiv) en 10mL de THF, previamente enfriada a -50°C, se agrega lentamente bajo atmósfera de argón, cloruro de tionilo (0.014 mL, 0.2 mmol, 1,5 equiv) y se prosigue la agitación, dejando subir la temperatura durante 2 horas; transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 6 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se agita durante 10 minutos más. A continuación se diluye con éter (25mL) y la fase orgánica se lava con una disolución al 10% de HCl (2x10mL), agua (2x10mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), proporciona **95** (43 mg, 90%).

2.42 Electrociclación del compuesto **95**. Preparación del éster **97**.



Una disolución del éster **95** (200 mg, 0.5 mmol) en tolueno (15 mL) se calienta a reflujo durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida. Se evapora el disolvente, y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), rindiendo el compuesto **97** (180 mg, 90%).

(4aS, 6aS, 12aR, 12bS)- 4, 4, 6a, 12b-tetrametil-2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12, 12a, 12b-decahidro-1H-benzo[a]xantene-10-carboxilato de metilo (97):

$[\alpha]_D^{25} = -160.3$ ($c = 0.2$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$ 1720, 1611, 1584, 1498, 1460, 1438, 1325, 1264, 1172, 1116, 1098, 1016, 801, 771, cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.65 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 - 0.94 (m, 2H), 1.13 (dd, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.32-1.63 (m, 8H), 2.16 (dd, 14.0, 2.8 Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 17.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 18.2 (CH_2), 18.4 (CH_2), 18.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 22.5 (CH_2), 27.4 (CH_3), 33.2 (CH_3), 33.7 (C), 38.3 (C), 40.0 (CH_2), 40.5 (CH_2), 41.8 (CH_2), 49.3 (CH), 51.7 (CH_3), 55.2 (CH), 76.6 (C), 117.0 (CH), 121.6 (C), 122.5 (CH), 128.5 (C), 159.2 (C), 167.2 (C).

CAPITULO II:

Primera metodología de espirociclacion: Síntesis de isoambreinolida (100), vitexifolin D (101), vitedoin B (104), negundoin A (107) y corallidictyal D (111).

ANTECEDENTES

1. Productos naturales con estructura de espirolactona

Durante la última década, se han aislado de fuentes naturales nuevos compuestos que poseen en su estructura un anillo de espirolactona, poco frecuente en fuentes naturales. La escasez de este tipo de sustancias en la naturaleza y el estudio de su actividad biológica¹ ha supuesto un importante estímulo para su síntesis. Recientemente se han aislado de diferentes especies vegetales algunas espirolactonas con esqueleto de di- o trinorlabdano. Isoambreinolide (**99**), vitexifolin D (**100**), trinor- γ -lactona (**101**) y vitexifolin E (**102**) son ejemplos representativos. Todas estas lactonas se aislaron del extracto metanólico de los frutos secos de *Vitex rotundifolia*, L. (Verbenaceae), que se llaman "Viticis Fructus", y que tradicionalmente se ha utilizado en medicina popular para combatir el dolor de cabeza, el resfriado o la migraña.⁴⁷

VitedoinB (**103**) es otro ejemplo de metabolito con estructura espirolactónica. Se aisló del extracto de diclorometano de *Vitex negundo* (Verbenaceae),⁴⁸ que florece abundantemente en terrenos baldíos y que se encuentra ampliamente distribuida en zonas tropicales, siendo el sur de Asia, China, Japón, Indonesia, el este de África y América del Sur las zonas donde más abunda. Las semillas de esta planta se han utilizado ampliamente en medicina popular como anti-inflamatorio,⁴⁹ analgésico,⁵⁰ antioxidante⁵¹ y sedante.⁵²

Leucadin B (**104**), de estructura similar a vitedoin B (**104**), fue aislado del extracto metanólico de la especie *Leucas cephalotes* Spreng,⁵³ que pertenece a la familia Labiatae, y que se distribuye en Nepal, India, Pakistán y Afganistán. Dicha especie es un fármaco bruto, que se conoce como Dronapuspi, utilizado en la medicina Ayurvédica, como antiinflamatorio, diaforético, antiedema y para combatir los problemas urinarios, asociados a enfermedades como la diabetes.

La actividad biológica de estas espirolactonas naturales aún no ha sido investigada.

⁴⁷ Ono, M.; Yanaka, T.; Yamamoto, M.; Ito, Y.; Nohara, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 537-541.

⁴⁸ Ono, M.; Nishida, Y.; Masuoka, C.; Li, J.-C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Nohara, T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2073-2075.

⁴⁹ Chawla, A. S.; Sharma, A. K.; Handa, S. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 163.

⁵⁰ Zheng, C. J.; Tang, W. Z.; Huang, B. K.; Han, T.; Zhang, Q. Y.; Zhang, H.; Qin, L. P. *Phytomedicine* **2009**, *16*, 560.

⁵¹ Masuoka, C.; Ono, M.; Ito, Y.; Okawa, M.; Nohara, T. *Food Sci. Technol. Res.* **2003**, *9*, 197-201.

⁵² Murakami, T.; Kyouda, K. *Chyugoku Y.; Syokubutu Zukan*; H.; Tokyo, 1991; p 536.

⁵³ Miyaichi, Y.; Segawa, A.; Tomimori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1370-1379.

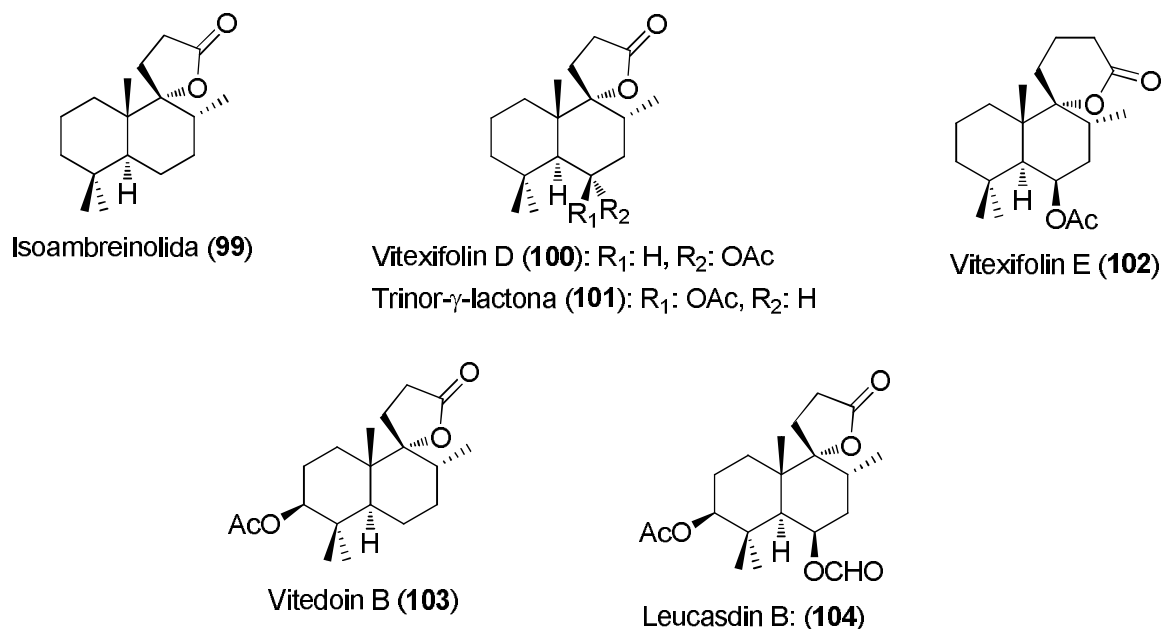


Figura 2.1: Espiro-lactonas con esqueleto de di- o tri-norlabdano.

2. Productos naturales con estructura de espiroenoléteres y estructura de espirodihidrobenzofuranos

Más recientemente, se han descrito algunos espiroéteres, íntimamente relacionados con las espirolactonas, tales como negundoïn C (**105**), negundoïn B (**106**) y negundoïn A (**107**), aislados de *V.Negundo*,⁵⁴ que poseen actividad antiinflamatoria, y los aldehídos tripanocidas **108** y **109**, aislados de *V.Trifolia*,⁵⁵ y otros metabolitos espirodihidrobenzofuránicos,

Otro importante grupo de metabolitos, relacionados con los anteriores, presentan estructura de espirodihidrobenzofurano. Dentro de este amplio grupo hay que citar el citotóxico stypoldiona (**110**),⁵⁶ y los corallidictyales, aldehídos merosesquiterpénicos aislados de la esponja marina *Aka coralliphaga* (*Syphonodictyon*),⁵⁷⁻⁵⁸ del genero *incrustans*.⁵⁸ Corallidictyal D (**111**) es un potente inhibidor de la proteína kinasa C.¹²⁻¹³

⁵⁴ Zheng, C. – J.; Huang, B. – K.; Wang, Y.; Ye, Q.; Han, T.; Zhang, Q. – Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 175.

⁵⁵ a) Kinchi, F.; Matsuo, K.; Ito, M.; Qui, T. – K.; Honda, G. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1492. b) C. – J. Zheng, C.-J.; Pu, J.; Zhang, H.; Han, T.; Rahman, K.; Qin, L. – P. *Fitoterapia* **2012**, *83*, 49.

⁵⁶ a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*. b) Sabry, O. M. M.; Andrews, S.; McPhail, K. L.; Goeger, D. E.; Yokochi, A.; Lepage, K. T.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1022.

⁵⁷ Chan, J. A.; Freyer, A. J.; Carté, B. K.; Hemling, M. E.; Hofmann, G. A.; Mattern, M.

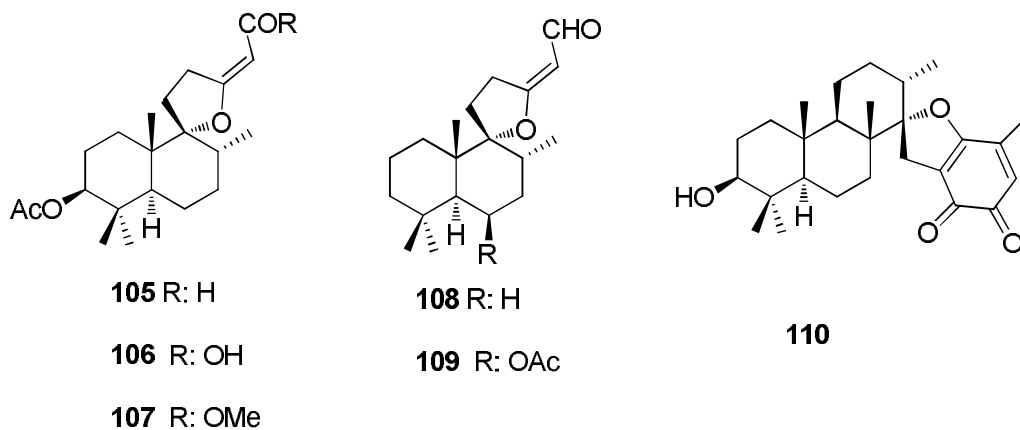


Figura 2.2: Algunos espiroéteres naturales bioactivos.

Muy relacionado estructuralmente con corallidictyal D se encuentran los compuestos K-76 (**112**),⁵⁹⁻⁶⁰ que actúa como inhibidor del sistema del complemento,⁶¹ L-671, 776 (**113**),⁶² inhibidor de la enzima mioinositol monofosfatasa, y stachybotrydial (**114**),⁶³⁻⁶⁴ un antivirico e inhibidor enzimático. Otro interesante ejemplo es stachybotrylactama (**115**), aislado de la especie *Stachybotrys*, que actúa como antagonista de endotelina e inhibidor de la enzima proteasa VIH-1.⁶⁵

R.; Mentzer, M. A.; Westley, J. W. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1543.

⁵⁸ Grube, A.; Assmann, M.; Lichte, E.; Sasse, F.; Pawlik, J. R.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 504.

⁵⁹ Miyazaki, W.; Tomaoka, H.; Shinohara, M.; Kaise, H.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Kinoshita, T.; Hong, K. I.; noue, K. *Microbiol. Immunol.* **1980**, *24*, 1091.

⁶⁰ Kaise, H.; Shinohara, M.; Miyazaki, W.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Sugawara, M.; Sugiura, K.; Sasaki, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 726

⁶¹ Gorbet, M. B.; Sefton, M.V. *Biomaterials* **2004**, *25*, 5681.

⁶² Lam, Y. K. T.; Wichmann, C. F.; Meinz, M. S.; Guariglia, L.; Giacobbe, R. A.; Mochales, S.; Kong, L.; Honeycutt, S. S.; Zink, D.; Bills, G. F.; Huang, L.; Burg, R. W.; Monaghan, R. L.; Jackson, R.; Reid, G.; Maguire, J. J.; Mcknight, A. T.; Ragan, C. I. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1397.

⁶³ Ayer, W. A.; Miao, S. *Can.J. Chem.* **1993**, *71*, 487.

⁶⁴ Lin, T.-W.; Chang, W.-W.; Chen, C.-C.; Tsai, Y.-C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331*, 953.

⁶⁵ Roggo, D. E.; Hug, P.; Moss, S.; Stampfli, A.; Kriemler, H.P.; Peter, H.H. *J. Antibiot* **1996**, *49*, 374.

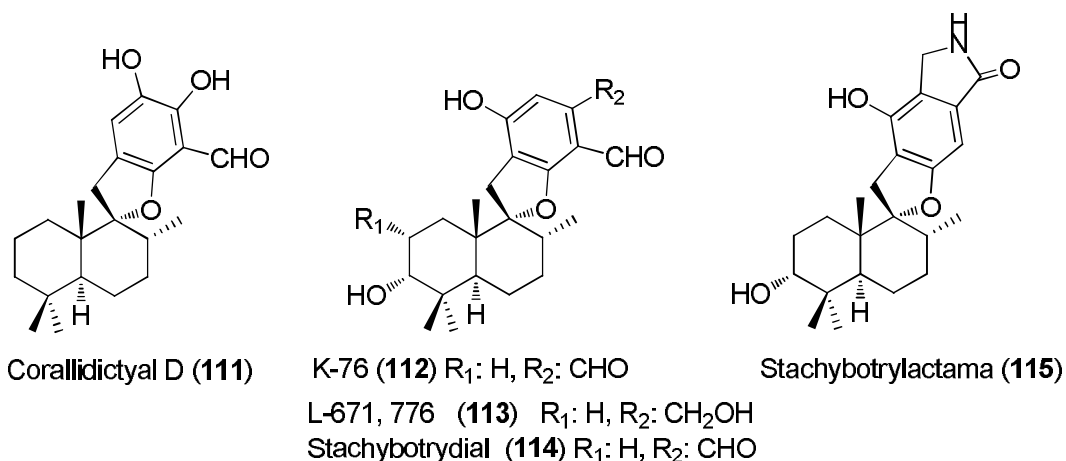


Figura 2.3: Corallidictyal D y compuestos relacionados.

La importancia biológica de los espiroterpenoides anteriormente mencionados, hace atractivo investigar su síntesis. Cabe señalar, que hasta la fecha no se abordado la síntesis de espirolactonas ni espiroenoléteres terpénicos. En cuanto a la síntesis de meroterpenos espirodihidrobenzofuránicos, se ha descrito en bibliografía algunas estrategias sintéticas. Se puede afirmar que hasta el momento el uso de la resina catiónica A-15 en THF representa la única vía reproducible para la preparación de este tipo de compuestos. Este es el caso de la preparación de K-76 (**112**) y stachybotrylactama (**115**).⁶⁶ Sin embargo no se pueden considerar estas condiciones como una metodología, ya que carece de un estudio general que garantice su aplicabilidad. El análisis de los antecedentes sobre la síntesis de estos derivados espirodihidrobenzofuránicos pone de manifiesto las verdaderas dificultades de esta etapa de espirociclación, que no siempre resulta exitosa, y que parece depender enormemente del tipo de sustrato aromático. En 1997 Flack y col. utilizaron el yoduro de trietoxisilano para llevar a cabo la etapa de espirociclación en la preparación de L-671,776 (**113**), obteniéndose el correspondiente espiro derivado con un rendimiento netamente superior al obtenido con el empleo de amberlita A-15. Sin embargo esta reacción no ha vuelto a ser utilizada con posterioridad, lo que hace que se genere muchas dudas acerca de su aplicabilidad y su reproducibilidad. Así, la carencia de metodologías adecuadas para lograr de un modo eficiente la espirociclación supone el principal hándicap en el desarrollo de rutas sintéticas hacia este tipo de espiroterpenoides, resultando de gran importancia la puesta a punto de

⁶⁶ a) McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712. b) Mori, K.; Komatsu, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 107. c) Kende, A.; Zhong, W.-P. D.; Guo, X.-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785. d) Kende, A.; Zhong, W.-P. D.; Guo, X.-C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7422.

procedimientos que permitan llevar a cabo esta etapa clave en la síntesis de este interesante tipo de compuestos

OBJETIVOS

Con el ánimo de investigar condiciones favorables para la espirociclación, se inició el trabajo de investigación marcando los siguientes objetivos específicos:

- Búsqueda de condiciones favorables para la preparación de espirolactonas, mediante ensayos de ciclación sobre diferentes ácidos carboxílicos γ,δ - y δ,ε -insaturados.
- Una vez encontradas las condiciones favorables para la espirociclación, se procederá a llevar a cabo el estudio general, mediante su aplicación a distintos sustratos y a la síntesis de los productos naturales isoambreinolida (**99**), vitexifolin D (**100**), y vitedoin B (**103**).
- Aplicación de los resultados obtenidos a sustratos con comportamiento similar a los ácidos carboxílicos, como son los β -cetoésteres y cetoaldehídos γ,δ - y δ,ε -insaturados, que permitirá la síntesis de los productos naturales negundoin A (**107**), y el aldehído **108**.
- Aplicación de los resultados de este estudio a otros sustratos similares a los ácidos carboxílicos γ,δ - y δ,ε -insaturados, como son los fenoles, que permitirá la síntesis de corallidictyal D (**111**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Estudio de espirociclación de ácidos carboxílicos δ,ϵ -insaturados.

Como se ha indicado en los objetivos de este trabajo, se ha investigado en primer lugar la búsqueda de condiciones favorables para la síntesis de espirolactonas, mediante tratamiento de algunos ácidos carboxílicos δ,ϵ -insaturados con diferentes tipos de ácidos. Para ello se prepararon el ácido α -ciclogeránico (**116**)⁶⁷ y el ácido **118**,⁶⁸ siguiendo los procedimientos descritos en la literatura. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

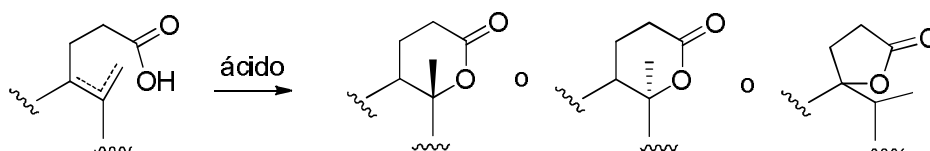
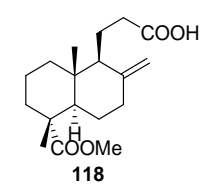
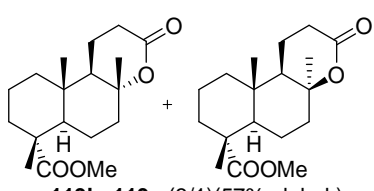
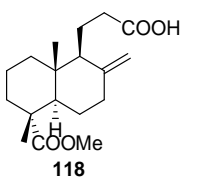
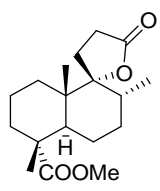
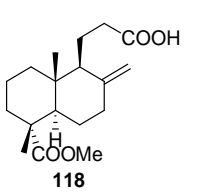
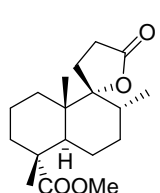
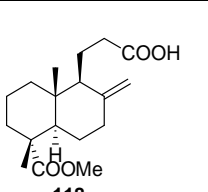
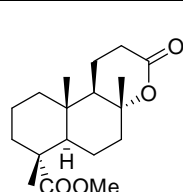


Tabla 1: Ensayos de ciclación de ácidos δ,ϵ -insaturados con diferentes tipos de ácidos.

Entrada	Acido	Condiciones de reacción	Producto/s obtenido/s
1	 116	I ₂ , CH ₂ Cl ₂ t.a, 72h	 117 (50%)
2	 116	APTS, benceno reflujo, 21h	 117 (40%)
3	 118	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ -30 °C, 4h	 119b (94%)

⁶⁷ Buchecker, R.; Egli, R.; Regel-Wild, H.; Tschärner, C.; Eugster, C. H.; Uhde, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548-2563.

⁶⁸ Tapia, R. "Estrategia general hacia taiwaniaquinoides bioactivos y primera metodología de síntesis de espiroenoléteres terpénicos naturales" Tesis Doctoral UGR, **2012**.

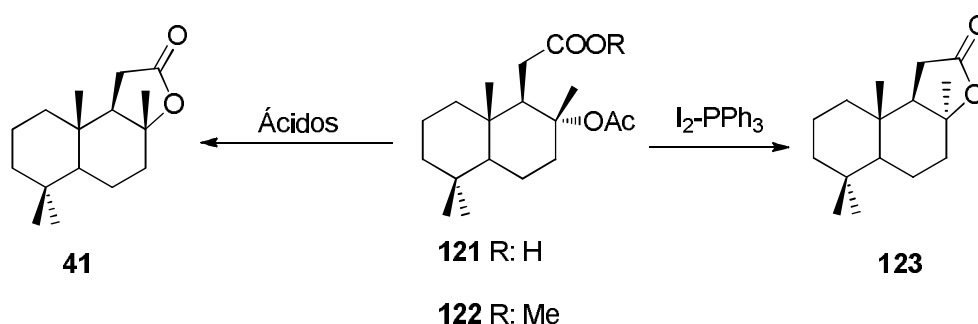
4		I_2 , CH_2Cl_2 t.a, 47h	
5		I_2 , benceno reflujo, 2h	
6		APTS, benceno reflujo, 23h	
7		Amberlyst A-15 CH_2Cl_2 , reflujo, 2h	

^a Se recuperan subproductos.

Cuando se somete el compuesto **116** a tratamiento con I_2 , en diclorometano a temperatura ambiente durante 72 horas, se obtiene aproximadamente un 50% de la espirolactona **117**, junto con otros productos de degradación (entrada 1). Cuando se trató el ácido carboxílico **116** con ácido p-toluensulfónico, en benceno a temperatura ambiente, no se observó avance en la reacción, por lo que se calentó a reflujo, observándose la formación de la espirolactona **117**, y la degradación paulatina del producto de partida (entrada 2). Por otra parte, el tratamiento del compuesto **118** con $SnCl_4$ en diclorometano, a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas, genera la lactona **119b** con un rendimiento del 92% (entrada 3). Cuando se utiliza el I_2 como precursor de ácido yodhídrico (HI), a temperatura ambiente durante 47 horas, se obtiene la lactona **119b**, en proporción aproximada de 3/1, junto a la lactona **119a** (entrada 4). La espirolactona **120** se obtuvo con bajo rendimiento (38%), después de refluir el compuesto **118** con ácido p-toluensulfónico durante 23 h (entrada 6). Por último, el uso de resina catiónica amberlita A-15, bajo reflujo en diclorometano, proporciona la lactona **119b**, como único producto de la reacción (entrada 7).

2. Síntesis de espirolactonas: Primera síntesis isoambreinolida (99), vitexifolin D (100), y vitedoin B (103).

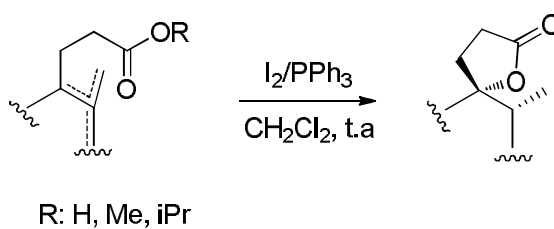
A continuación, se investigó el uso del sistema I_2/PPH_3 para lograr la espiroanulación de ácidos insaturados, basándonos en el resultado obtenido por nuestro grupo de investigación en el intento de eliminar el grupo acetato de los compuestos **121** y **122** mediante tratamiento con dicha sistema.^{69,70} Como se observa en el esquema 2. 1, el tratamiento del acetoxiácido **121** con I_2/PPH_3 proporcionó sorprendentemente la lactona **123**, en lugar del epímero **41**, que se obtiene mediante el uso de cualquier tipo de ácido, ya sea prótico o de Lewis.⁷¹



Esquema 2. 1

Este resultado fue clave para plantear el uso I_2-PPH_3 como posible sistema eficaz para lograr la espirolactonización tanto de los ácidos carboxílicos γ,δ - como δ,ϵ -insaturados.

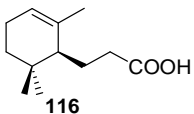
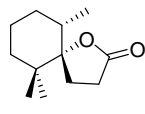
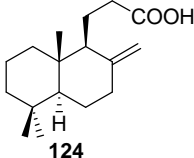
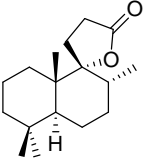
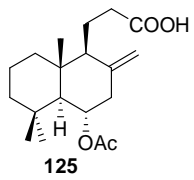
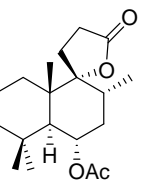
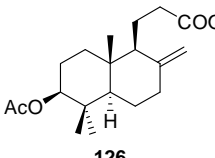
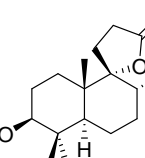
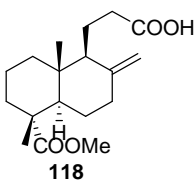
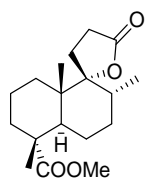
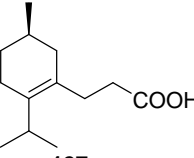
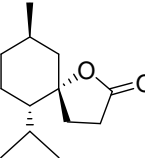
Tabla 2: Tratamiento de ácidos carboxílicos y esteres insaturados, y δ -lactonas con I_2-PPH_3

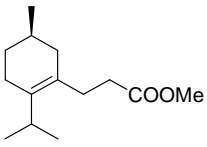
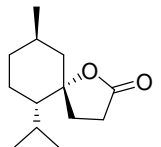
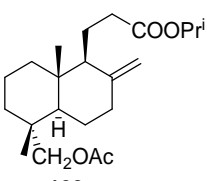
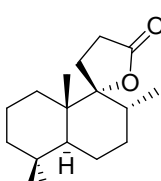
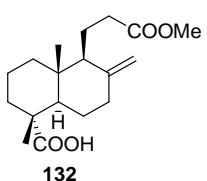
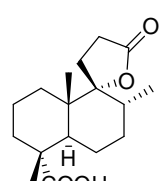
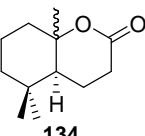
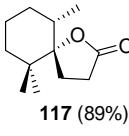
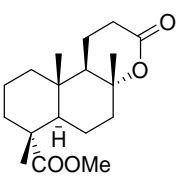
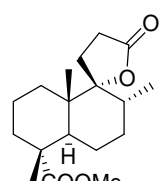
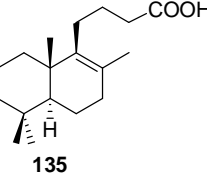
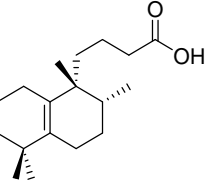


⁶⁹ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 4453–4455.

⁷⁰ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 1075-1077.

⁷¹ a) Moulines, J.; Lamidey, A.-M.; Desvergnès-Breuil, V. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 749-758. b) Ruzicka, L.; Seidel, C. F.; Engel, L. L. *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 621-630. c) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Arteaga, A. F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 19, 3631-3643.

Entrada	Acido o ester	Tiempo	Espirolactona
1	 <p>116</p>	72 h	 <p>117 (96%)</p>
2	 <p>124</p>	48 h	 <p>Isoambreinolida (99) (91%)</p>
3	 <p>125</p>	24 h	 <p>Vitexifolin D (100) (61%)</p>
4	 <p>126</p>	48 h	 <p>Vitedoin B (103) (97%)</p>
5	 <p>118</p>	48 h	 <p>120(92%)</p>
6	 <p>127</p>	12 h	 <p>128 (89%)</p>

7	 <p>129</p>	24 h	 <p>128 (93%)</p>
8	 <p>130</p>	48 h	 <p>131 (91%)</p>
9	 <p>132</p>	4 días	 <p>133 (94%)</p>
10	 <p>134</p>	24 h	 <p>117 (89%)</p>
11	 <p>119b</p>	24 h	 <p>120 (95%)</p>
12	 <p>135</p>	1h	 <p>136 (91%)</p>

Así,

en un

primer instante, se realizó dicha reacción utilizando como producto de partida el ácido **116**.⁷² El tratamiento de este ácido con 1,0 equivalente de I₂ y 1,0 equivalente de PPh₃ en diclorometano anhidro a temperatura ambiente, condujo después de 72 h, con completa regio- y estereoselectividad, a la espiro γ -butirolactona **117**,⁷³ con un rendimiento del 96% (Tabla 2). Con el fin de realizar un estudio más generalizado de esta reacción, se prepararon otros sustratos prototipo tales como **124**,⁷⁴ **125**,⁷⁵ **126**⁶⁸, **127**⁷⁶ y **135**,⁷⁶ siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía, o los que se recogen en el suplemento de la parte experimental. Así, y de forma similar, el ácido **124** se transformó en isoambreinolida (**99**), después de 48 h de reacción, mientras el acetoxiácido δ,ϵ -insaturado **125** condujo directamente a vitexifolin D (**100**), una espirolactona *nor*-labdánica, recientemente aislada de los frutos de *Vitex rotundifolia*⁴⁷ y aún no sintetizada. Los ácidos **126** y **118**⁶⁸ mostraron un comportamiento similar al exhibido por los ácidos **124** y **125**, obteniéndose las correspondientes espirolactonas vitedoin **B** (**103**), un compuesto recientemente aislado de las semillas de *Vitex negundo*,⁴⁸ y **120**. Por otro lado, el ácido γ,δ -insaturado **127**, bajo las mismas condiciones, proporcionó la espiro γ -lactona **128**. Bajo las mismas condiciones de reacción, los ésteres insaturados conducen a las correspondientes γ -lactonas, tras tiempos de reacción prolongados. Así, el ester metílico **129**,⁷⁶ proporcionó la lactona **128**, después de 24 h, y el éster isopropílico **130**⁶⁹ se transformó en la lactona **131**, tras 48 h. El tratamiento del éster metílico δ,ϵ -insaturado **132**⁶⁹ con I₂-PPh₃ durante 4 días rindió la espiro γ -lactona **133**. Resulta interesante señalar que también se ha observado la transformación de δ -valerolactonas en las correspondientes espiro γ -butirolactonas, bajo estas condiciones de reacción (entradas 10 y 11). Así, el tratamiento de las lactonas **134**⁷⁷ y **119b**⁷⁸ con I₂ y PPh₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 24 h dio lugar a las espiro γ -lactonas **117** y **120**, con excelentes rendimientos y con completa diastereoselectividad. Estos resultados sugieren que, al menos en algunos casos, estas δ -valerolactonas podrían ser intermedios en la formación de las espiro γ -butirolactonas finales. De hecho, cuando el ácido **116** se somete a tratamiento con el sistema

⁷² Buchecker R.; Egli, R.; Regel-Wild, H.; Tschärner, C.; Eugster, C. H.; Uhde y G. Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548-2563.

⁷³ V. Jäger, W. Kuhn and J. Buddrus, *Tet. Lett.* **1986**, *27*, 2587-2590.

⁷⁴ Peters, R. J.; Ravn, M. M.; Coates, R. M.; Croteau, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8974-8978

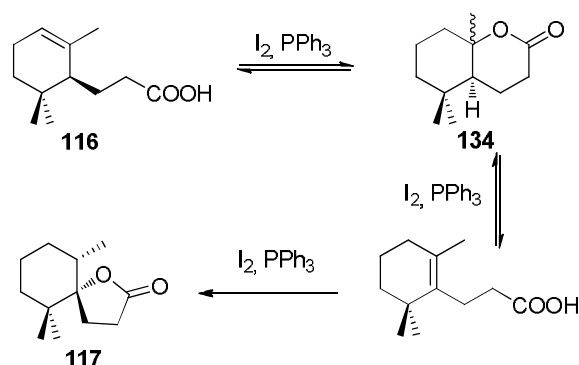
⁷⁵ Morin. C.; Nedjar. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4705-4706.

⁷⁶ Ver procedimientos descritos en el suplemento de la parte experimental

⁷⁷ Buchecker, R.; Egli, R.; Regel-Wild, H.; Tschärner, C.; Eugster, C. H.; Uhde, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548-2563.

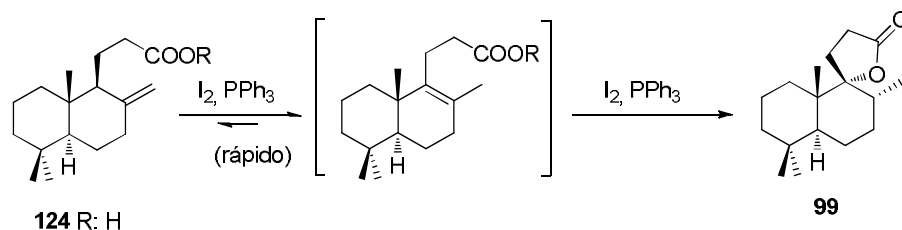
⁷⁸: G. Cioffi, A. Bader, A. Malafrente, F. Dal Piaz and N. De Tommasi, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1005-1012.

I_2 - PPh_3 durante 12 h, se transforma en una mezcla de las lactonas **134** y **117**. Esto probablemente ocurre porque la δ -lactona inicial experimenta apertura del anillo para dar el estable ácido γ,δ -insaturado, que se transforma finalmente en la espiro γ -lactona más estable termodinámicamente (esquema 2.2).



Esquema 2. 2: Espirolactonización del ácido **116**, a través de la δ -lactona **134**.

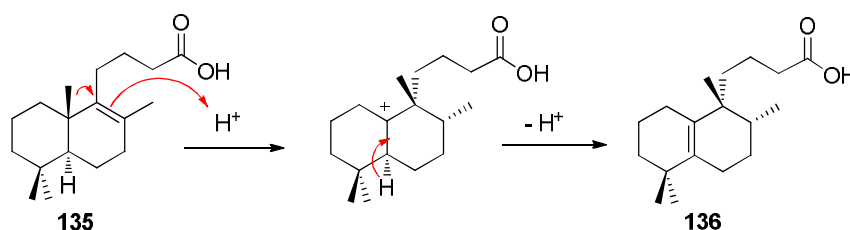
En el caso de los ácidos y ésteres δ,ϵ -insaturados, que poseen un doble enlace exocíclico, como **124**, **126**, **118**, **130**, o los ácidos y ésteres γ -insaturados **127** y **129**, con doble enlace tetrasustituido, se observa la formación de δ -valerolactonas en el transcurso de la reacción. Los derivados δ,ϵ -insaturados experimentan, en presencia de I_2 y PPh_3 , una rápida isomerización del doble enlace exocíclico al doble enlace tetrasustituido, transformándose así en las espiro γ -lactonas correspondientes (Esquema 2. 3)



Esquema 2. 3: Espirolactonización directa de ácidos y ésteres δ,ϵ -insaturados

En el caso del ácido **135** (entrada 12) no se observa lactonización, Se obtiene el producto **136**, resultante de la transposición del grupo metilo sobre el C_{10} . La formación de

este producto abre una puerta hacia la preparación de compuestos naturales tales como el (-) aureol.⁷⁹



La estereoquímica relativa de las espirolactonas anteriores se estableció sobre la base de experimentos RMN- 1H , RMN- ^{13}C , NOE.

En resumen, en presencia del sistema I_2 - PPh_3 los compuestos **116**, **124**, **125**, **126**, **118**, **127**, **129**, **130**, **132**, **134** y **119b** se convierten con completa regio- y estereoselectividad en las correspondientes espirolactonas, con rendimientos muy altos. Asimismo, se ha llevado a cabo, por vez primera, la síntesis de los compuestos espiránicos naturales isoambreinolida (**99**), vitexifolin D (**100**) y vitedoin B (**103**). Los datos espectroscópicos de estos productos naturales sintetizados coinciden totalmente con los descritos en la literatura.^{47, 48}

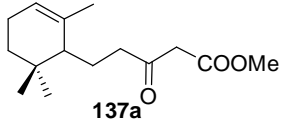
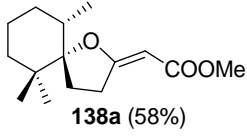
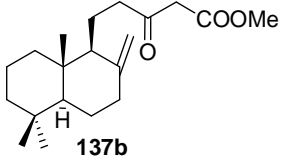
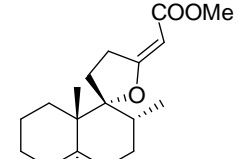
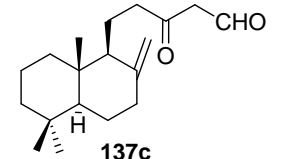
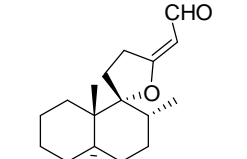
3. Síntesis de espiroenoléteres: primera síntesis de negundoin A (**107**)

Los resultados anteriores nos animaron a investigar la utilización del sistema I_2 - PPh_3 en procesos de espiroanulación de enoles derivados de compuestos β -dicarbonílicos, dada la similitud de este tipo de compuestos con los ácidos carboxílicos. Mediante tales ciclaciones se podría acceder a espiroenoléteres del tipo **105-109**. Para ello se prepararon los β -cetoésteres **137a** y **137b** y el β -cetoaldehído **137c**, utilizando las condiciones descritas en la literatura,^{80, 46} y se estudió el comportamiento de éstos, en presencia del sistema I_2 - PPh_3 . Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3. Como se puede observar, en todos los casos se obtuvo el correspondiente espiroenoléter derivado, con completa regio- y estereoselectividad, y como único producto de reacción.

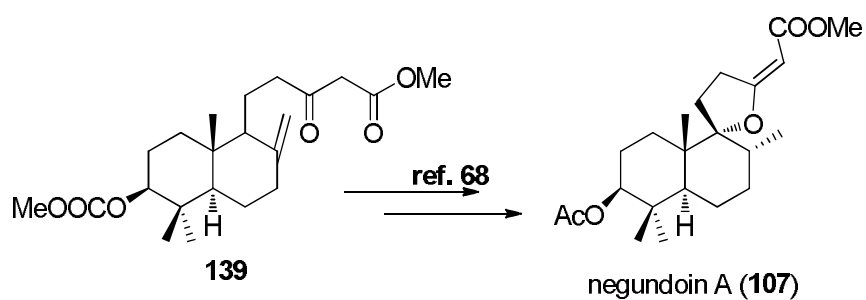
⁷⁹ Gordaliza, M.Mar. *Drugs*. **2012**, *10*, 358-402

⁸⁰ (a) Mori, K.; Koga, Y. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 769.

Tabla 3: Espiroanulación de algunos β -cetoésteres y β -cetoaldehídos insaturados mediante tratamiento con I_2 - PPh_3

Entrada	Compuesto β -dicarbonílico	Tiempo	Producto
1	 <p>137a</p>	8 h	 <p>138a (58%)</p>
2	 <p>137b</p>	5 h	 <p>138b (89%)</p>
3	 <p>137c</p>	5h	 <p>108 (82%)</p>

Aplicando esta metodología, nuestro grupo de investigación llevó a cabo la primera síntesis de negundoin A (**107**).^{68,81}

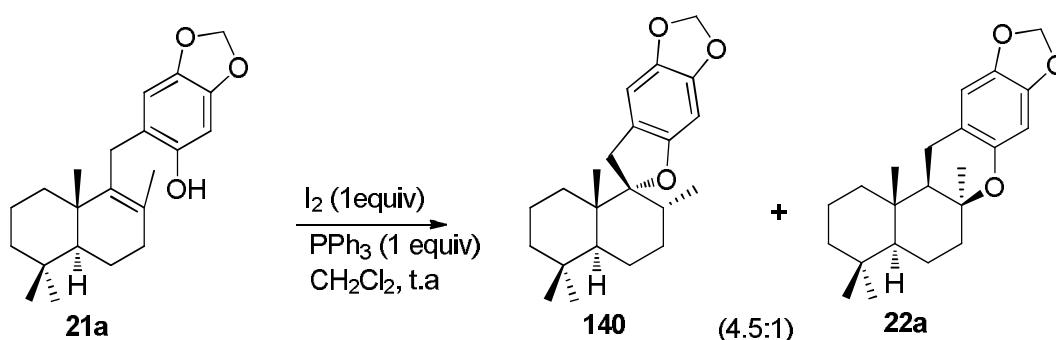


⁸¹ Tapia, R.; Cano, M. J.; Bouanou, H.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10257-10259

Por otra parte, cabe señalar que el aldehído α,β -insaturado **108**, que posee un fragmento de espiroenol éter, aislado de *V. Trifolia* y con importante actividad tripanocida,⁸² se ha sintetizado a partir del β -cetoaldehído **137c**.

4. Síntesis de derivados espirodihidrobenzofuránicos: Preparación de corallidictyal D (111).

Paralelamente, y debido a la similitud química, que en muchos casos presentan los fenoles y los ácidos carboxílicos, se procedió a estudiar el comportamiento de derivados alquénilfenólicos frente al sistema I_2/PPH_3 . Para ello se preparó el fenol **21a**, siguiendo el procedimiento desarrollado por nuestro grupo,³⁰ y seguidamente se ensayó la reacción de ciclación mediante el sistema I_2/PPH_3 , obteniéndose con completa diastereoselectividad los derivados espirodihidrobenzofuránico **140** y dihidrobenzopiránico **22a**, en proporción 4.5:1.⁸³ Cuando se utiliza un exceso de I_2 frente a PPH_3 , se observa una variación en la proporción de los productos formados, favoreciéndose la formación del derivado benzopiránico.

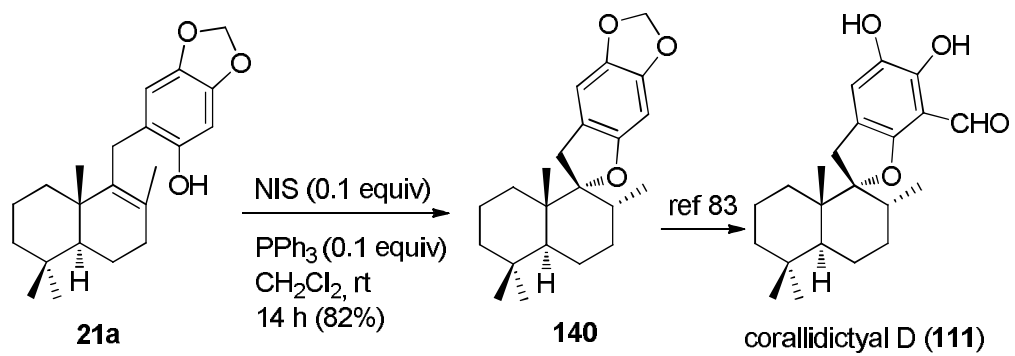


Por último, cabe señalar que esta interesante ciclación ha sido ampliamente estudiada por nuestro grupo de investigación, aplicándose a la primera síntesis del producto natural corallidictyal D (**111**).⁸⁴

⁸² Kiuchi, F.; Matsuo, K.; Ito, M.; Qui, T. K.; Honda, G. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1492-1494.

⁸³ Cano, M. J.: "Síntesis de (+)-liphagal y merosesquiterpenos relacionados: Búsqueda de moléculas con potente actividad antitumoral". Tesis doctoral UGR, **2012**.

⁸⁴ Cano, J. M.; Bouanou, H.; Tapia, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9196-9204.



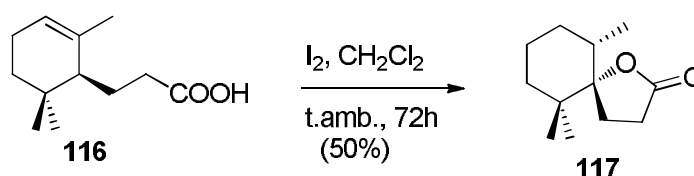
EXPERIMENTAL

1. Procedimiento general para la preparación de espirolactonas, espiroenoléteres, y espirodihidrobenzofuranos.

Sobre una disolución de trifenilfosfina (1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se añade yodo (1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución del compuesto insaturado seleccionado (1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante el tiempo especificado, siguiendo el curso de la reacción mediante CCF. Cuando se consume el material de partida, el disolvente se elimina a vacío y el crudo resultante se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas éter/hexano), obteniéndose los correspondientes productos de ciclación.

2. Procedimientos Experimentales.

2.1 Tratamiento del ácido 116 con I₂



Se añade yodo (104 mg, 0.41 mmol) sobre una disolución de **116** (67 mg, 0.34 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 h, tras lo cual la CCF no muestra **116**. Entonces se adiciona una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (5 mL), y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. A continuación la mezcla se diluye con éter - agua (30 – 10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), para rendir **117** (33 mg, 50 %), como un sirupo incoloro.

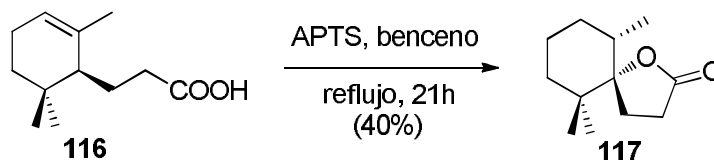
(1*S*, 6*S*)-6, 6, 10-Trimetil-1-oxaspiro [4.5] decan-2-ona (**117**)

$[\alpha]_D^{25} = -60.0$ (c = 1.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1766, 1481, 1452, 1390, 1369, 1275, 1202, 969 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.49 - 1.53 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.6, 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 13.5, 11.5, 8.4 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 18.7, 2.53 (ddd, *J* = 18.7, 11.3, 7.8

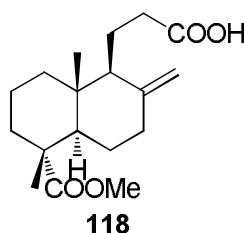
Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH_3), 15.7 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 33.1 (CH_3), 33.3 (C), 36.8 (CH), 41.3 (CH_2), 42.2 (C), 46.6 (CH), 94.0 (C), 177.8 (C). HRMS (APCI) m/z : calculado para la fórmula $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 265.2168, encontrado: 265.2176.

2.2 Tratamiento del ácido 116 con APTS



Se añade APTS (124 mg, 0.65 mmol) sobre una disolución de **116** (98 mg, 0.50 mmol) en benceno (10 mL), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 12 horas, tras lo cual la CCF no muestra **116**. A continuación el disolvente se retira a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), obteniéndose **117** puro (39 mg, 40%), como un sirupo incoloro.

2.3 Síntesis de 118⁶⁸



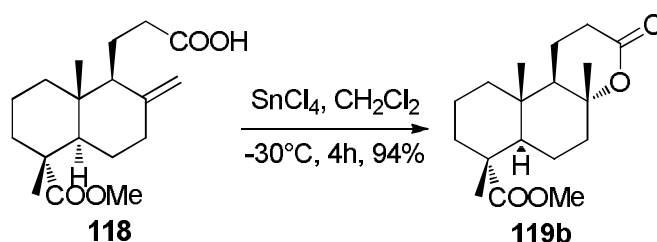
Acido 3-(1S, 4aR, 5R, 8aR)-5-Metoxicarbonil-5, 8a-dimetil-2-metilene-decahidronaftalen-1-il) propanoico (118).

Como un aceite incoloro

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.3$ ($c = 0.7$ CHCl_3).

IR (film): 1726, 1709, 1445, 1245, 1130, 1048, 893 cm^{-1} ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.44 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.52 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.83 (m, 4H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.01 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 12.7, 3.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.4, 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.81 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.6 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.4 (CH_2), 18.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 36.9 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.9 (CH_2), 39.0 (C), 47.7 (C), 49.7 (CH), 51.9 (CH_3), 56.0 (CH), 107.1 (CH_2), 147.1 (C), 179.3 (C), 180.1 (C).. HRMS (APCI) m/z : calculado para la fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

2.4 Tratamiento del ácido **118** con SnCl₄: Síntesis de la lactona **119b**.



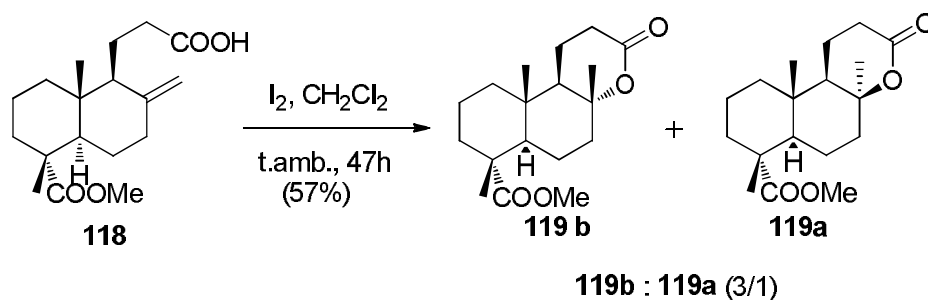
Se añade SnCl₄ (3.42 mL, 29.2 mmol) sobre una disolución de **118** (4.51 g, 14.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (40 mL), enfriada a -30 °C, y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura, bajo atmósfera de argón durante 4 h, comprobando mediante CCF la total desaparición del material de partida; entonces se añade poco a poco agua (5 mL) y se retira el baño de frío. A continuación, la mezcla se fracciona en éter y agua (80: 40 mL) y las fases se agitan y se separan; la fase orgánica se lava con salmuera (6 x 40 mL) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente, se obtiene **119b** (4.24 g, 94%), como un sólido incoloro (p.f: 197 °C).

8a, 13-Epoxi-13-oxo-14, 15, 16-trinorlabdan-18-oato de metilo (119b):

$[\alpha]_D^{25} = + 35.1$ (c = 27.6, CHCl₃).

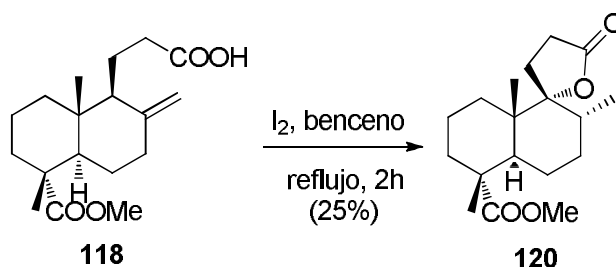
IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$, 2935, 1714, 1460, 1246, 1108, 1067, 987,958 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 12.6, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.23 (bd, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 26.3, 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.52 - 1.88 (m, 10H), 1.95 (bd, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.54 (dt, $J = 18.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 18.8, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH₃), 15.7 (CH₂), 16.3 (CH₃), 17.5 (CH₂), 22.2 (CH₂), 22.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 36.7(CH₂), 36.7 (C), 38.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 47.3 (C), 50.3 (CH₃), 52.1 (CH), 53.6 (CH), 83.6 (C), 171.3 (C), 178.7 (C). HRMS (FAB) m/z: calcd para la formula C₁₈H₂₈O₄Na (M+Na+) 331.1885, encontrado: 331,1878.

2.5 Tratamiento del ácido 118 con I₂ en CH₂Cl₂



Se añade yodo (104 mg, 0.41 mmol) sobre una disolución de **118** (104 mg, 0.337 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 47 h, tras lo cual la CCF no muestra **118**. Entonces se adiciona una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (5 mL), y la mezcla se agita durante otros 5 minutos. A continuación, la mezcla se fracciona en éter - agua (30 – 10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), proporcionando una mezcla de **119b** y **119a**, en la proporción 3:1 (59 mg, 57 % global).

2.6 Tratamiento del ácido 118 con I₂ en benceno



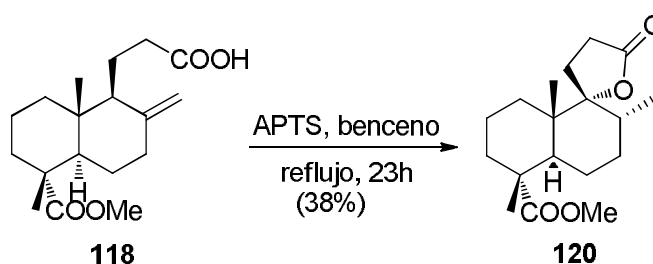
Se añade yodo (247,05 mg, 0,973 mmol) sobre una disolución de **118** (100 mg, 0.324 mmol) en benceno seco (10 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 47 horas, tras lo cual la CCF no muestra **118**. Entonces se adiciona una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (5 mL), y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. A continuación se evapora el benceno y la mezcla se fracciona en éter - agua (30 – 10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío da lugar a un crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), proporcionando **120** como un sirupo incoloro (25 mg, 25 %).

(1S, 2R, 4aR, 5R, 8aR)-2', 5',8'a-Trimetil-5'-metoxicarbonil- espiro[furan-2(5H),1'(2'H)-decahidro naftalen]-5-ona (**120**).

$[\alpha]_D^{25} = + 28.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

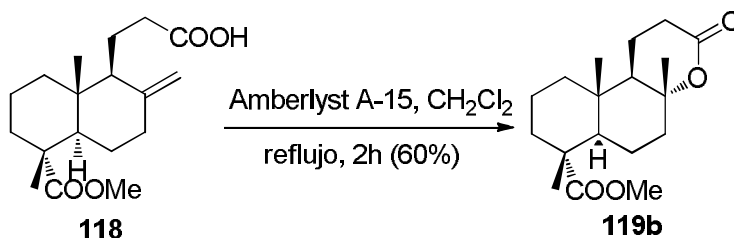
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1764, 1720, 1462, 1391, 1243, 1200, 1102, 961, 760, 616 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.35 - 1.49 (m, 6H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.7, 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 18.7, 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 15.9 (CH_3), 16.8 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.8 (CH_2), 24.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 36.9 (CH), 41.6 (CH), 41.7 (C), 47.4 (C), 51.8 (CH_3), 93.5 (C), 177.5 (C), 178.6 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para La formula $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 331.1885, encontrado: 331.1885.

2.7 Tratamiento del ácido **118** con APTS



A partir del compuesto **118**, utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **116**, se obtiene el compuesto **120**, tras 23 h de reacción, con un rendimiento del 38%.

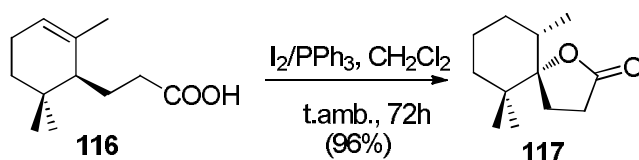
2.8 Tratamiento del ácido **118** con resina catiónica.



Se adiciona Amberlyst A-15 (100 mg) a una disolución de **118** (100 mg, 0.324 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL), y la mezcla se agita a refluxo durante 2 h, tras lo cual la CCF indica la

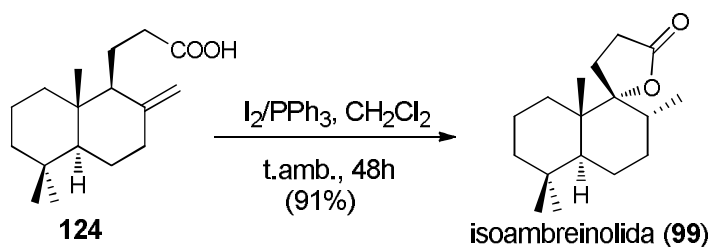
total desaparición del material de partida. A continuación se filtra la mezcla de reacción, y el filtrado se evapora, proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), obteniéndose **119b** (60 mg, 60%), como un aceite incoloro.

2.9 Espiroanulación del ácido **116**: Síntesis de la espirolactona **117**



A partir del ácido **116** (220 mg, 1.22 mmol), utilizando el procedimiento general de espirociclación, y después de 72h a temperatura ambiente, se obtuvo la lactona **117** (211 mg, 96%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter-hexano).

2.10 Espiroanulación del ácido **124**: Síntesis de isoambreinolida (**99**)



A partir del ácido **124** (235 mg, 0.89 mmol), utilizando el procedimiento general de espirociclación, y después de 48 h a temperatura ambiente, se obtuvo la isoambreinolida (**99**) (214 mg, 91%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

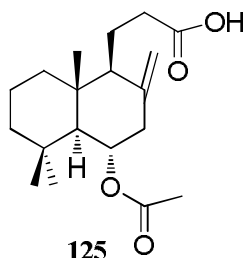
Isoambreinolida (**99**).

pf 97 °C (metanol); $[\alpha]_D^{25} = -4.3$ (c = 0.84, $CHCl_3$).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1768, 1462, 1388, 1219, 1176, 1116, 971 cm^{-1} . 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.25 - 1.64 (m, 10H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 2.19 (ddd, $J = 13.5, 11.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 18.7, 11.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 18.7, 11.3, 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH_3), 15.7 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 33.1 (CH_3), 33.3

(C), 36.8 (CH), 41.3 (CH₂), 42.2 (C), 46.6 (CH), 94.0 (C), 177.8 (C).HRMS (APCI) *m/z*: calculado para C₁₇H₂₉O₂ (M+H⁺) 265.2168, encontrado: 265.2176.

2.11 Síntesis del acetoxiácido 125

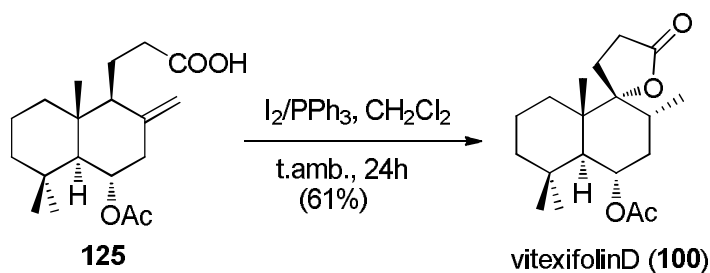


3-((1S, 4S, 4aS, 8aR)-Ácido 4-acetoxi-5, 5, 8a-trimetil-2-metilén-decahidronaftalen-1-il) propanoico (125)⁷⁵.

$[\alpha]_D^{25} = +33.5$ (c = 0.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3331, 2925, 2850, 1735, 1647, 1459, 1377, 1242, 1025, 971, 897, cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.12 (ddd, *J* = 12.6, 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.77 (m, 9H), 1.92 (dt, *J* = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 11.1, 11.1, 5.09 Hz, 1H), 6.02 (brs, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH₃), 18.3 (CH₂), 19.2 (CH₂), 21.9 (CH₃), 22.4 (CH₃), 33.2 (C), 33.5 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.6 (C), 43.3 (CH₂), 44.0 (CH₂), 55.3 (CH), 57.4 (CH), 73.1 (CH), 109.4 (CH₂), 143.6 (C), 170.1 (C), 179.05 (C).

2.12 Espiroanulación del acetoxiácido 125: Síntesis de vitexifolin D (100).



A partir del ácido **125** (114 mg, 0.354 mmol), utilizando el procedimiento general de espirociclación, y después de 24 h a temperatura ambiente, se obtuvo vitexifolin D (**100**) (70 mg, 61%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

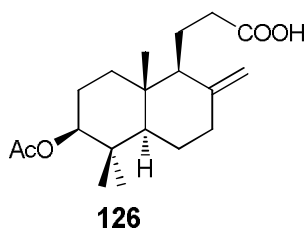
Vitexifolin D (100).

pf 100-101 °C (hexano-EtOAc). $[\alpha]_D^{25} = + 18.7$ (c = 0.33, CHCl₃);

$[\alpha]_D^{25} = + 15.5$ (c = 0.28, acetona) [lit.²: $[\alpha]_D^{17} = - 4.4$ (c = 2.8, acetona)].

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1771, 1732, 1652, 1457, 1245, 1220, 1097, 1023, 966, 801, 774, 660, 615 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.28 - 1.66 (m, 6H), 1.81 - 1.88 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.91 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.19 (ddd, *J* = 13.9, 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 19.0, 11.6, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 19.0, 11.3, 7.3 Hz, 1H), 5.13 (ddd, *J* = 11.4, 11.4, 4.8 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.1 (CH₃), 16.9 (CH₃), 18.0 (CH₂), 21.9 (CH₃), 22.6 (CH₃), 24.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.2 (C), 35.0 (CH), 36.0 (CH₃), 37.0 (CH₂), 42.8 (CH₂), 43.9 (C), 48.9 (CH), 71.5 (CH), 92.6 (C), 170.5 (C), 177.3 (C). HRMS (APcI) *m/z*: calculado para C₁₉H₃₁O₄ (M+H⁺) 323.2222, encontrado: 323.2213.

2.13 Síntesis de 126

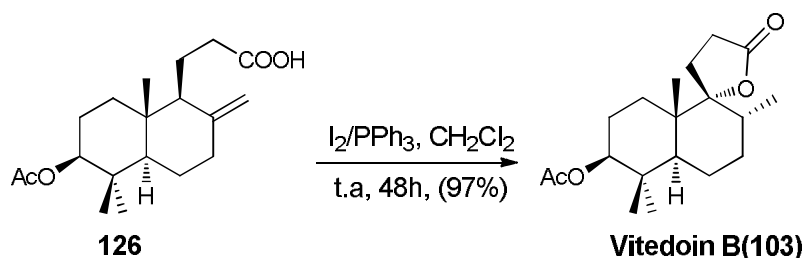


Acido 3-((1S, 4aR, 6S, 8aR)-6-Acetoxy-5, 5, 8a-trimetil-2-metilene-decahidronaftalen-1-il) propanoico (126)⁶⁸.

como un sirupo incoloro. $[\alpha]_D^{25} = + 26.5$ (c = 1.0 CHCl₃).

IR (film) $\nu_{\text{máx}}$: 1733, 1709, 1369, 1244, 1030, 894, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 3H), 1.56-1.92 (m, 7H), 1.97 (ddd, *J* = 12.9, 12.9, 5.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 13.0, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.9, 4.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.87 (s, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.4 (CH₃), 16.5 (CH₃), 19.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.8 (CH₂), 24.2 (CH₂), 28.2 (CH₃), 32.7 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 38.0 (C), 39.2 (C), 54.6 (CH), 55.7 (CH), 80.6 (CH), 107.0 (CH₂), 147.0 (C), 171.0 (C), 179.1 (C). HRMS (APcI) *m/z*: calculado para la fórmula C₁₉H₃₀O₄Na (M+Na⁺) 345.2042, encontrado: 345.2050.

2.14 Espiroanulación del ácido 126: Síntesis de vitedoinB (103).



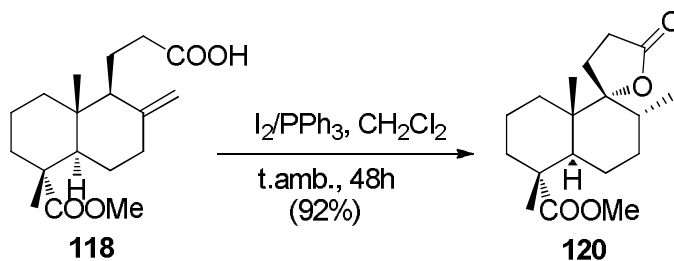
A partir del acetoxiácido **126** (67 mg, 0.208 mmol), siguiendo el procedimiento general de espirociclación, y después de 48 h a temperatura ambiente, se obtuvo vitedoin B (**103**) (65 mg, 97%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

VitedoinB (103).

pf 94-95 °C (hexano-EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 5.2$ (c = 1.0, CHCl_3) [lit.³: $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = + 4.7$ (c = 0.9, CHCl_3)].

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1767, 1733, 1462, 1366, 1242, 1199, 1177, 1111, 1281, 1091, 1032, 972, 954, 668 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.25 (br s, 2H), 1.40 - 1.47 (m, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.7, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 13.4, 11.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.7, 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 18.7, 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 16.6 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.2 (CH_2), 24.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 29.36 (CH_2), 29.44 (CH_2), 30.7 (CH_2), 36.7 (CH), 37.7 (C), 41.8 (C), 46.1 (CH), 80.0 (CH), 93.3 (C), 170.7 (C), 177.3 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado por $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 323.2222, encontrado: 323.2233.

2.15 Espiroanulación del ácido 118: Síntesis de la espirolactona 120.



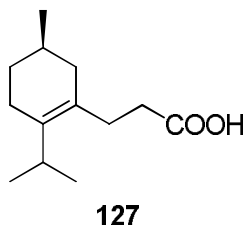
Siguiendo el procedimiento general de espirociclación, y después de 48 h a temperatura ambiente, se transformó el ácido **118** (197 mg, 0.64 mmol), en la lactona **120** (181 mg, 92%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

(1S, 2R, 4aR, 5R, 8aR)- 2', 5', 8'a-Trimetil-5'-metoxicarbonil- espiro[furan-2(5H), 1'(2'H)-decahidro naftalen]-5-ona (120).

$[\alpha]_D^{25} = + 28.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1764, 1720, 1462, 1391, 1243, 1200, 1102, 961, 760, 616 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.35 - 1.49 (m, 6H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.7, 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 18.7, 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 15.9 (CH_3), 16.8 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.8 (CH_2), 24.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 36.9 (CH), 41.6 (CH), 41.7 (C), 47.4 (C), 51.8 (CH_3), 93.5 (C), 177.5 (C), 178.6 (C). HRMS (APCI) m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 331.1885, encontrado: 331.1885.

2.16 Síntesis de del ácido **127**



El ácido **127** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura⁸⁵.

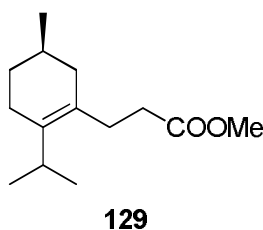
Acido (*R*)-3-(2-isopropil-5-metilciclohex-1-enil) propanoico (**127**)⁸⁵.

$[\alpha]_D^{25} = + 27.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

⁸⁵ El ácido **127** se obtiene a partir de la mentona en 6 etapas: adición de vinilmagnesiano, hidrobtoración, tosilación del alcohol primario, eliminación regioselectiva utilizando el sistema I_2/PPh_3 , sustitución del grupo tosilato mediante cianuro sódico y por último hidrólisis básica del grupo cianuro mediante $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ a reflujo en dioxano

IR (película) ν_{\max} , 3421, 2870, 1708, 1542, 1457, 1260, 1096, 1025, 800 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.934 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.936 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.26 (br s, 1H), 1.56 - 1.72 (m, 4H), 1.99 (d, $J = 12.7$, 1H), 2.15 - 2.40 (m, 5H), 2.84 (h, $J = 6.86$ Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 20.6 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.8 (CH_3), 23.0 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.9 (CH), 29.0 (CH), 31.4 (CH_2), 34.4 (CH_2), 38.4 (CH_2), 136.4 (C), 179.1 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 233.1517, encontrado: 233.1532.

2.17 Síntesis del éster 129.



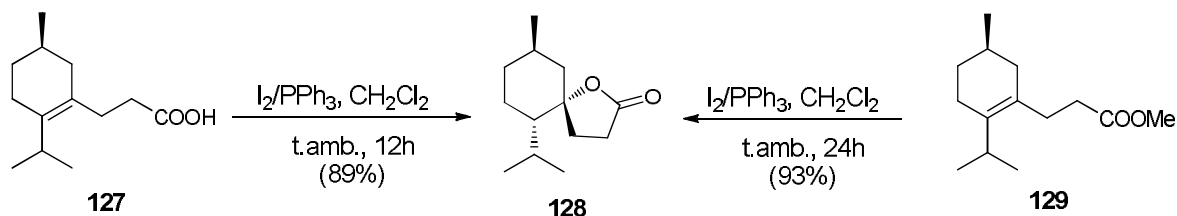
(R)- 3-(2-Isopropil-5-metilciclohex-1-enil) propanoato de metilo (129).⁸⁶

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

IR (película) ν_{\max} , 1741, 1639, 1458, 1436, 1363, 1256, 1170 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.30 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 4H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 2.26 - 2.32 (m, 4H), 2.83 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 20.6 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.7 (CH_3), 22.9 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.8 (CH), 28.9 (CH), 31.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 51.4 (CH_3), 136.47 (C), 174.1 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para La formula $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 247.1674, encontrado: 247.1659.

2.18 Espiroanulación del ácido 127 y del éster 129: Síntesis de la espirolactona 128

⁸⁶ El éster metílico **129** se obtiene esterificando el ácido **127** mediante K_2CO_3 y MeI.



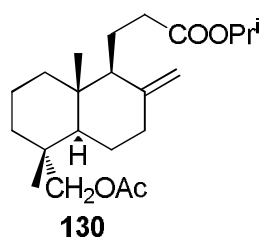
Seguindo el procedimiento general de espirociclación, y después del tiempo que se indica en cada caso a temperatura ambiente, se transformó el ácido **127** (165 mg, 0.786 mmol) y el éster **129** (108 mg, 0.482 mmol) en la lactona **128** (147 mg, 89%, a partir de **127**; 100 mg, 93%, a partir de **129**), tras cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter-hexano).

(1*S*, 2*R*, 5*R*)-6-Isopropil-10-metil-1-oxaspiro [4,5]decan-2-ona (128).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.6$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 2868, 1770, 1465, 1216, 1139, 947, 917 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.26$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.93$, 3H), 1.11 - 1.21 (m, 4H), 1.45 - 1.65 (m, 2H), 1.75 - 1.89 (m, 3H), 1.98 (h, $J = 6.8$, 1H), 2.34 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.5 (ddd, $J = 18.3, 10.67, 6.9$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 18.4, 10.9, 7.1$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 17.8 (CH_3), 21.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 23.8 (CH_3), 26.3 (CH), 28.6 (CH), 29.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 49.3 (CH_2), 49.8 (CH), 89.37 (C), 177.04 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 233.1517, encontrado: 233.1524.

2.19 Síntesis del acetoxiéster 130.



El éster **130** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁶⁸

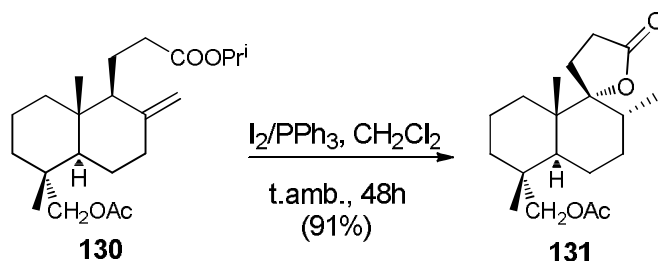
3-(1*S*, 4*aR*, 5*R*, 8*aR*)-5-(Acetiloximetil)-5,8*a*-dimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-yl) propanoato de isopropilo (130).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.6$ ($c = 16.8$ CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1733, 1467, 1379, 1239, 1110, 1038, 891 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500

MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J = 12.4, 12.4, 4.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 4H), 1.53 - 1.67 (m, 5H), 1.79 (ddd, $J = 12.7, 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.99 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 18.5 (CH_2), 19.1 (CH_2), 21.0 (CH_3), 21.84 (CH_3), 21.89 (CH_3), 24.3 (CH_2), 33.5 (CH_2), 35.9 (CH_2), 36.8 (C), 37.9 (CH_2), 38.4 (CH_2), 39.5 (C), 49.4 (CH), 56.1 (CH), 67.3 (CH), 72.9 (CH_2), 106.8 (CH_2), 147.4 (C), 171.2 (C), 173.7 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.2511, encontrado: 387.2499.

2.20 Espiroanulacion del acetoxiéster 130: Síntesis de la espirolactona 131



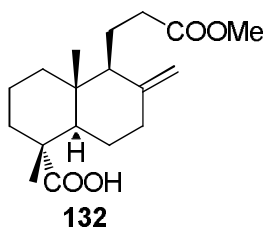
A partir del acetoxiéster **130** (178 mg, 0.489 mmol), siguiendo el procedimiento general de espirociclación, y después de 48 h a temperatura ambiente, se obtuvo la lactona **131** (134 mg, 91%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

(1S, 2R, 4aR, 5R, 8aR)-5'-Acetiloximetil-2',5',8'a-trimetil-espiro[furan-2(5H),1'(2'H)-decahidronaftalen]-5-ona (131).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.9$ ($c = 2.6$ CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1766, 1738, 1464, 1383, 1240, 1038, 967 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.22 - 1.40 (m, 6H), 1.47 - 1.62 (m, 4H), 1.72 - 1.80 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 13.9, 11.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.19 (ddd, $J = 13.7, 11.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 18.7, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 18.7, 11.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.4 (CH_3), 16.0 (CH_3), 17.4 (CH_2), 17.5 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.58 (CH_2), 30.64 (CH_2), 35.3 (CH_2), 36.6 (CH), 36.6 (C), 41.3 (CH), 42.0 (C), 72.7 (CH_2), 93.7 (C), 171.3 (C), 177.6 (C). HRMS (APcI) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 345.2042, encontrado: 345.2031.

2.21 Síntesis del ácido 132



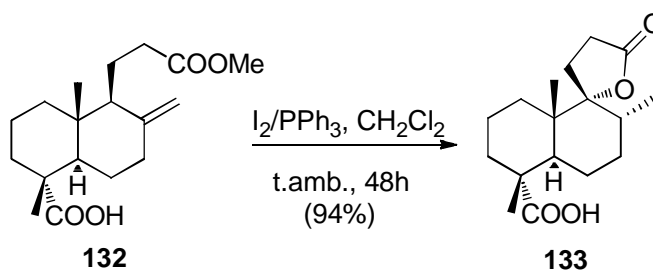
El éster **132** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁶⁸

Acido (1R, 4aR, 5S, 8aR)-5-(2-Metoxicarboniletil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico (132).

pf 124 °C (metanol). $[\alpha]_D^{25} = +7.9$ (c = 0.8 CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$, 1737, 1624, 1440, 1357, 1254, 1166, 1042, 891 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.75 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.33 - 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.81 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 2H), 2.32 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 16.0, 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.8 (CH₃), 18.6 (CH₂), 18.9 (CH₂), 19.0 (CH₃), 27.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.4 (C), 46.9 (C), 49.9 (CH), 51.4 (CH₃), 56.4 (CH), 106.7 (CH₂), 147.7 (C), 174.5 (C), 178.4 (C). HRMS (APCI) m/z : calculado para la fórmula C₁₈H₂₈O₄Na (M+Na⁺) 331.1885, encontrado: 331.1888.

2.22 Espiroanulación del ácido 132: Síntesis de la espirolactona 133



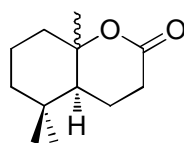
Seguendo el procedimiento general de espirociclación, y después de 48 h a temperatura ambiente, se transformó el ácido **132** (86 mg, 0.279 mmol), en la lactona **133** (76 mg, 92%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter-hexano).

Acido (1S, 2R, 4aR, 5R, 8aR)-2', 5', 8'a-Trimetil-espiro[furan-2 (5H), 1' (2'H)-decahidronaftalen]-5-oxo-5'-carboxílico (133).

pf 198-199 °C (metanol). $[\alpha]_D^{25} = +17.6$ (c = 1.0, CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$, 1763, 1695, 1464, 1390, 1242, 962, 759 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 - 1.33 (m, 4H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.85 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 13.6, 11.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = 18.7, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 18.7, 11.6, 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.5 (CH_3), 15.9 (CH_3), 16.6 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.2 (CH_2), 36.9 (CH), 41.6 (C), 41.7 (CH), 47.2 (C), 93.6 (C), 177.5 (C), 183.5 (C). HRMS (APCI) m/z : calculado para la fórmula $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 317.1729, encontrado: 317.1727.

2.23 Síntesis de la lactona 134



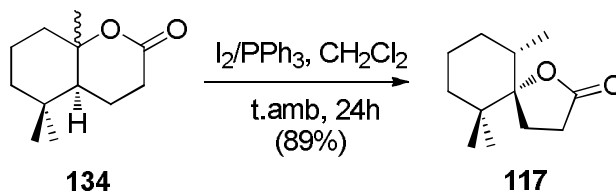
134

La lactona **134** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.⁷⁷

(4a*S*)-5, 5, 8a-Trimetil-octahidrocroman-2-ona (134).

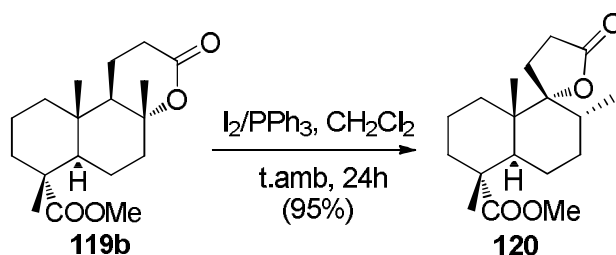
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1728, 1461, 1263, 1148, 1097, 1041, 973 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.20 - 1.35 (m, 2H), 1.40 - 1.77 (m, 10H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.84 - 2.00 (m, 4H), 2.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.53 - 2.63 (m, 3H), 2.70 (m, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales asignables al producto mayoritario: 16.9 (CH_3), 17.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 22.0 (CH_3), 26.1 (CH_2), 31.9 (CH_3), 33.7 (C), 39.2 (CH_2), 40.6 (CH_2), 44.3 (CH_2), 82.2 (CH), 171.7 (C). Señales asignables al producto minoritario: 16.5 (CH_3), 19.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 29.4 (CH_2), 32.1 (CH_3), 33.8 (C), 40.2 (CH_2), 41.1 (CH_2), 49.0 (CH_2), 83.8 (CH), 172.9 (C). HRMS (APCI) m/z : calcd para la fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 219.1361, encontrado: 219.1373.

2.24 Tratamiento de la lactona **134** con I₂/PPh₃



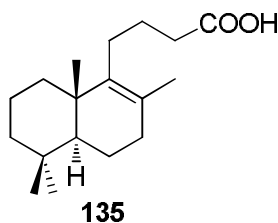
A partir de la lactona **134** (113 mg, 0.576 mmol), siguiendo el procedimiento general de espirociclación, y después de 24 h a temperatura ambiente, se obtuvo la lactona **117** (103 mg, 91%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter-hexano).

2.25 Tratamiento del compuesto **119b** con I₂/PPh₃



La lactona **119b** (85 mg, 0.276 mmol), preparada siguiendo el procedimiento descrito,⁶⁸ se sometió al procedimiento general de espirociclación, proporcionando, después de 24 h a temperatura ambiente, la lactona **120** (81 mg, 95%), tras cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter-hexano).

2.26 Síntesis del ácido **135**.⁸⁷

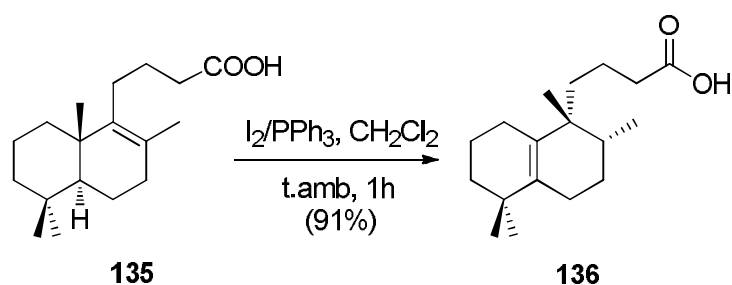


⁸⁷ **135** se prepara en 4 etapas a partir de (+) esclareolida **41**; reducción con KBH₄/EtOH, tratamiento con I₂/PPh₃, sustitución nucleófila del yodo con el grupo cianuro y por último hidrólisis alcalina del grupo nitrilo.

$[\alpha]_D = +56.9$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1707, 1458, 1259, 1204, 758, cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.66 - 0.79 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.09 - 2.06 (m, 15H), 1.55 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 19.0 (CH_2), 19.5 (CH_3), 20.1 (CH_3), 25.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 33.3 (CH_3), 33.3 (C), 33.6 (CH_2), 35.0 (CH_2), 36.9 (CH_2), 38.8 (C), 41.8 (CH_2), 51.8 (CH), 126.3 (C), 140.0 (C), 179.3 (C).

2.27 Tratamiento del ácido **135** con I_2/PPh_3 .



Sobre una disolución de trifenilfosfina (282 mg, 1.07 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) se añade yodo (271 mg, 1.07 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución de **135** (300 mg, 1.07 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual la CCF no muestra **135**. Entonces se adiciona una disolución acuosa de NaHSO_3 al 5% (5 mL) y la mezcla se agita durante 5 min. Posteriormente el disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se diluye con $\text{Et}_2\text{O-H}_2\text{O}$ (60 - 25 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío proporciona un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % éter/hexano), para rendir el ácido **136** (270 mg, 91 %), como un sirupo incoloro.

Ácido 4-((1R,2R)-1,2,5,5-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-1-il)butanoico (**136**)

$[\alpha]_D = -46.3$ ($c = 3.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$, 1706, 1457, 1410, 1278, 1213, 931, 759. 1120, 759 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales comunes; 0.80 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.26 - 1.80 (m, 12H), 1.96 - 1.99 (m, 3H), 2.28 - 2.31 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$

(CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): Señales asignables al isómero mayoritario: 16.1 (CH₃), 19.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.1 (CH₃), 25.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.7 (CH₃), 29.1(CH₃), 29.1(CH₃), 33.5 (CH₃), 34.4 (C), 34.7 (CH₂), 35.7 (CH₂), 39.9 (CH₂), 40.5 (C), 132.2 (C), 136.9 (C), 179.8 (C). Señales asignables al isómero minoritario: 16.3 (CH₃), 19.0 (CH₂), 21.0 (CH₂), 23.24 (CH₂), 27.4 (CH₃), 34.8 (CH), 35.1 (CH₂), 117.0 (C), 145.8 (CH₂).

Capítulo III

Nueva reacción sobre (-)-esclareol. Aproximación hacia terpenoides con anillo oxepánico.

ANTECEDENTES

1. Productos naturales con anillo oxepánico

Las esponjas marinas se encuentran entre las especies más interesantes que habitan el mar, y sus características únicas no han pasado desapercibidas para los científicos. Inicialmente fueron objeto de estudio por parte de los botánicos, más adelante fueron investigadas por los zoólogos, y finalmente han sido los químicos quienes han descubierto en ellas un sin fin de productos naturales de gran interés. Por otra parte, también en las algas marinas se han identificado numerosas sustancias de gran potencial farmacológico, atribuyéndoseles por ello numerosos beneficios para la salud. En la actualidad, tanto las esponjas como las algas marinas se han convertido en una fuente inagotable de interesantes sustancias, que muchas veces se diferencian de las aisladas del resto de la fauna y la flora, no sólo por sus atípicas estructuras sino también por su variedad funcional, y sobre todo por poseer un amplio espectro de potentes actividades biológicas. De entre la gran variedad de metabolitos que se pueden aislar de estas nuevas especies, cabe destacar aquellos que contienen un anillo oxacíclico de siete miembros en su estructura. Este tipo de metabolitos cada vez adquiere más importancia, debido fundamentalmente a su novedosa estructura y a su potente actividad farmacológica.⁸⁸ Raspacionin (**141**) y 21-desacetilraspacionin (**142**), y heliannuol B (**143**) y D (**144**) son ejemplos de este tipo de metabolitos. Otras sustancias con un potencial farmacológico apreciable son zoapatanol (**145**), isolaurepinnacin (**146**)⁸⁹ y algunos éteres policíclicos marinos tales como brevetoxin B (**147**)⁹⁰ (figura 3-1).

⁸⁸ a) Macias, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Tortes, A.; Fronczek, F. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8261-8266. b) Cimino, G.; Madaio, A.; Trivellone, E.; Uriz, M. J. *Nat. Prod.* **1994**, *57*, 784-790. c) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75-125; **1995**, *12*, 223-269; **1994**, *11*, 355-394; **1993**, *10*, 497-539; **1992**, *9*, 323-364; **1991**, *8*, 97-147; **1990**, *7*, 269-309; **1988**, *5*, 613-663; **1987**, *4*, 539-576; **1986**, *3*, 1-33; **1984**, *1*, 251-280. d) Murata, K.; Satake, M.; Naoki, H.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 735-742.

⁸⁹ a) 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. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2600-2609. b) Kanojia, R. M.; Wachter, M. P.; Chen, R. H. K. US Patent 81-224416 810112. c) Frearson, M.; Lee, J. B.; Zaidi, K. F. *Pharmacol. Res. Commun.* **1979**, *11*, 237-243.

⁹⁰ a) Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773-6775. b) Lee, M. S.; Repeta, D. J.; Nakanishi, K.; Zagorksi, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7855-7856.

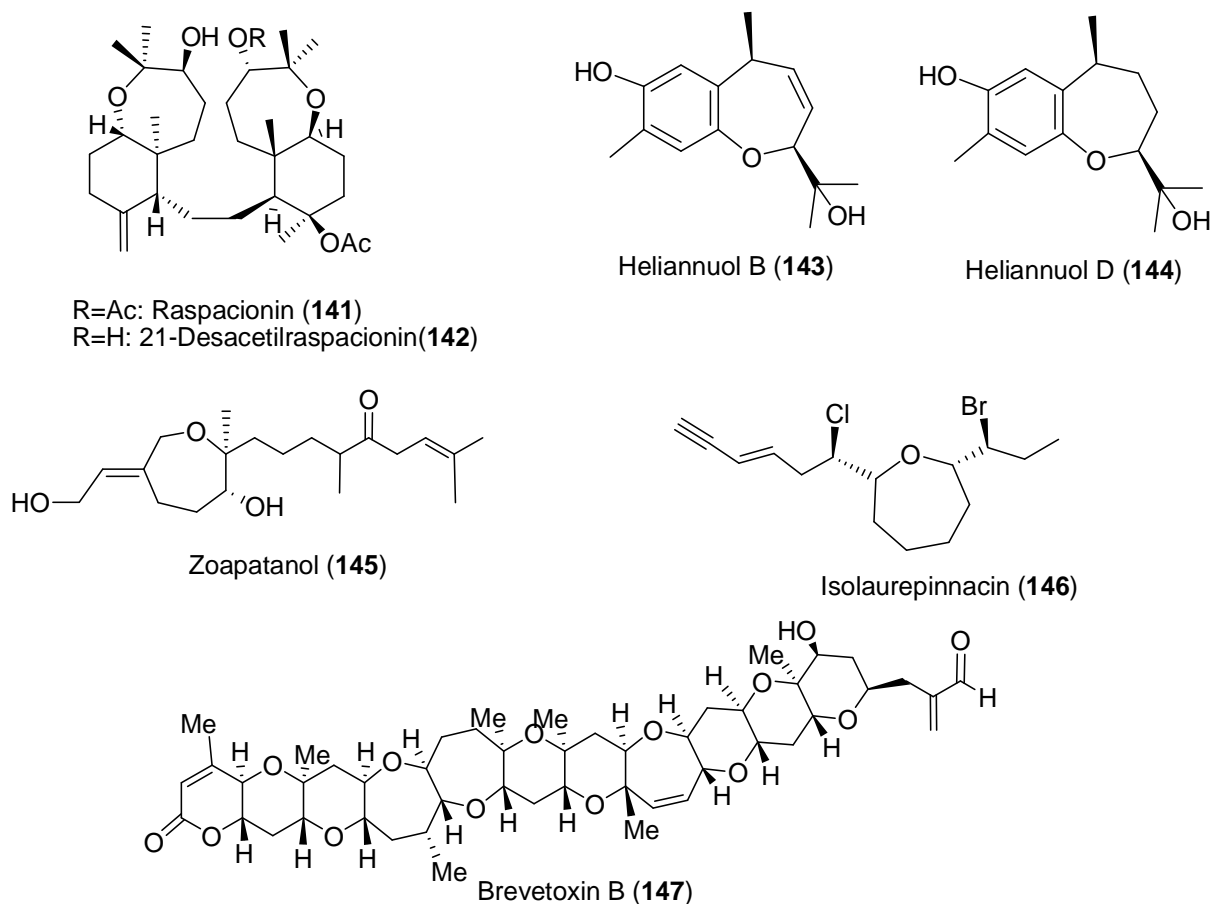


Figura 3-1: Compuestos naturales con anillo oxepánico

2. Terpenos naturales con anillo oxepánico, aislados de esponjas y algas marinas

Son escasos los terpenos con anillo oxepánico aislados de estas fuentes naturales. Entre estos metabolitos merecen destacarse los derivados bromados **148** y **149**, el bis(sulfato)-ciclosiphonodictyol A (**150**), y (+)-luffalactona(**151**), todos ellos aislados de esponjas marinas. Los bromolabdano oxepánicos **148** y **149** se aislaron de la esponja *Laurencia obtusa*, e identificaron, en 2003 por D. Iliopoulou et al,⁹¹ quienes propusieron una ruta biosintética en base a su estructura. Bis (sulfato)-ciclosiphonodictyol A (**150**), aislado de la esponja *Siphonodictyon coralliphagum*, es el primer compuesto de origen marino con dos funcionalidades de éster de sulfato aromático, y también es el primero de la serie siphonodictyol con un anillo oxepánico.

⁹¹ Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Roussis, V.; Vagias, C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1225-1228.

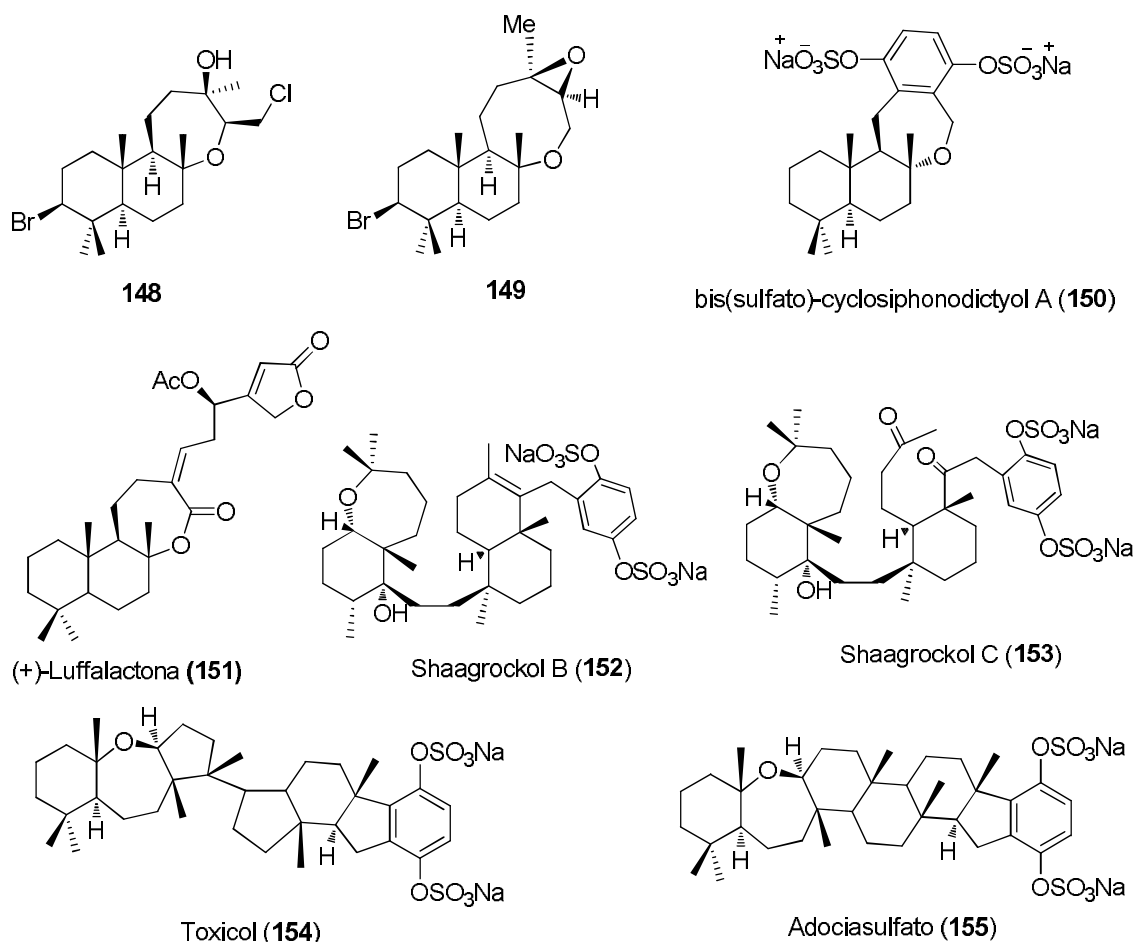


Figura 3-2: Compuestos naturales con anillo oxepánico

Recientemente, Basabe et al⁹² han descrito una síntesis de (+)-luffalactona (151), que fue aislada de la esponja *Luffariella variabilis* por Faulkner et al en 1992.⁹³ Su estructura se elucidó en base al análisis de los espectros de RMN (¹H-RMN, ¹³C-RMN, 2D y NOESY). Shaagrockol B (152) y C (153) y toxicol A (154) son otros sulfatos de hidroquinona bioactivos, aislados de la esponja *Toxiclona toxius*.⁹⁴ Adociasulfato (155), aislado de la

⁹² Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750–7754.

⁹³ Potts, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965–2967.

⁹⁴ a) Isaacs, S.; Hizi, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4275–4262. b) Loya, S.; Tal, R.; Hizi, A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2120–2125.

esponja *Haliclona*, es el primer inhibidor selectivo de la actividad de la proteína ATPasa Kinesina.⁹⁵

Hasta la fecha tan sólo se ha descrito la síntesis de (+)-luffalactona (**151**), ya comentada. Los demás metabolitos diterpénicos aún no se han sintetizado.

Íntimamente relacionadas con estas moléculas se encuentra la familia de los citotóxicos aplysisstatinas. (-)-Aplysistatin (**156**),⁹⁶ (+)-palisadin B (**157**),⁹⁷ y 4-hidroxisalisadin C (**158**),⁹⁸ que fueron aislados de las algas marinas rojas *Laurencia filiformis*, *Laurencia implicata* y *Laurencia flexilis*, respectivamente, son ejemplos de estos compuestos bioactivos.

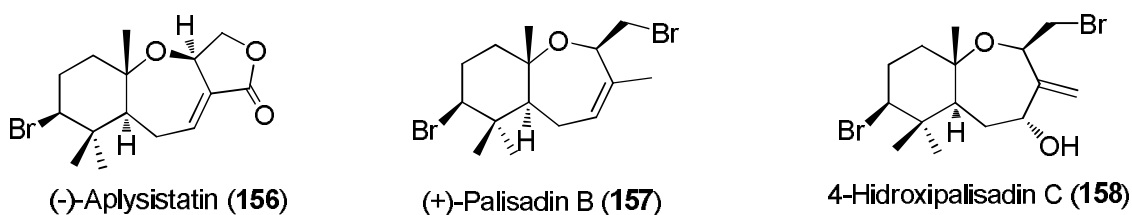


Figura 3-3

Aunque este grupo de sustancias naturales son pocos frecuentes en la naturaleza, se consideran metabolitos de gran interés, tanto por sus atractivas estructuras como por su prometedor potencial farmacológico.

⁹⁵ a) Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5565-5570. b) Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Ray, K.; Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Faulkner, D. J.; Goldstein, L. S. B. *Science* **1998**, *280*, 292- 295.

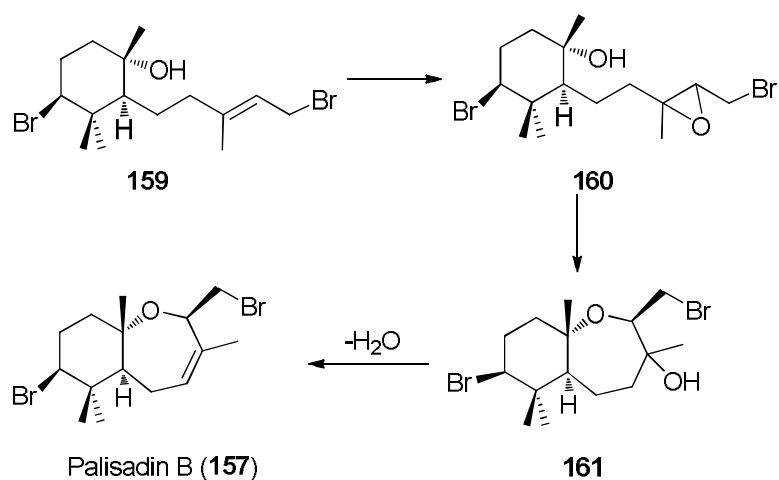
⁹⁶ a) Pettit G. R.; Herald, C. L.; Allen, M. S.; von Dreele, R. B.; Vanell, L. D.; Kao, J. P. Y.; Blake, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 262-263. b) von Dreele, R. B.; Kao, J. P. Y. *Acta Cryst.* **1980**, B36, 2695-2698, c) Cabon, R.; Ghisalberty, E.L.; Jefferis, P.R.; Skelton, B.W.; White, A.H. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1613-1621.

⁹⁷Tanaka, A.; Suzuki, M. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1069-1070.

⁹⁸ a) Su, H.; Shi, D.-Y.; Li, J.; Guo, S.-H.; Li, L.-L.; Yuan, Z.-H.; Zhu, X.-B. *Molecules* **2009**, *14*, 1889-1897. b) Hua, S.; Yuan, Z.-H.; Li, J.; Guo, S.-J.; Deng, L.-P.; Han, L.-J.; Zhu, X.-B.; Shi, D.-Y. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1291-1297.

3. Biogénesis de la familia de aplysistinas y del bromolabdano oxepánico 148 relacionado:

En el año 1995 el grupo de Horton⁹⁹ publicó una propuesta biogénica para la formación de palisadin B (157).¹⁰⁰ Esta ruta biogénica comenzaría con la reacción de epoxidación del doble enlace de un derivado de monocíclofarnesano 159, que origina el intermedio 160. Mediante ataque nucleófilo intramolecular, asistido por el grupo hidroxilo, dicho derivado experimentaría la formación del anillo oxepánico a través de la apertura del anillo de oxirano, generando así el grupo hidroxilo terciario. La posterior deshidratación regioselectiva proporcionaría (+)-palisadin B (157).

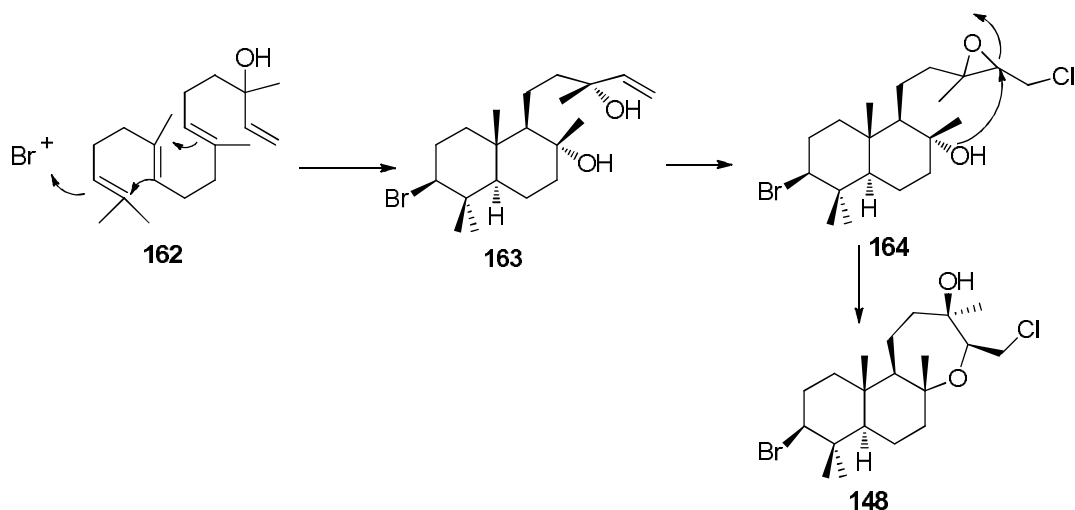


Esquema 3-1: Biogénesis de palisadin B (157)

En 2003, el grupo de Iliopoulou⁴ publicó conjuntamente el aislamiento y una propuesta biogénica del bromolabdano oxepánico 148, apoyándose en la misma propuesta publicada por el grupo de Horton.

⁹⁹ Horton, P. A.; Crews, P. J. *Nat. Prod.* **1995**, 58, 44-50.

¹⁰⁰ Paul, V. J.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2787-2790.

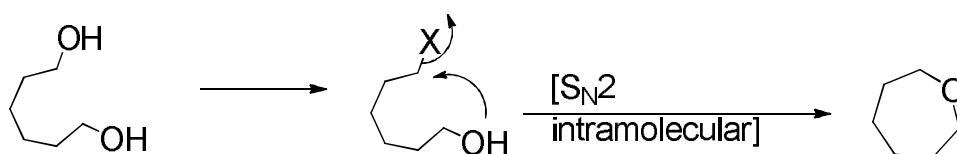


Esquema 3-2: Biogénesis del bromolabdano oxepánico 148

4. Metodologías de síntesis de anillo oxepánico.

Se conocen diversas metodologías para la preparación del anillo oxepánico, característico de estas poco frecuentes sustancias naturales. Durante los últimos años se ha publicado un número considerable de estas metodologías, y algunas de ellas han sido directamente aplicadas a la síntesis de productos naturales con anillo oxepánico. A continuación se muestra un resumen de las más importantes descritas hasta la fecha.

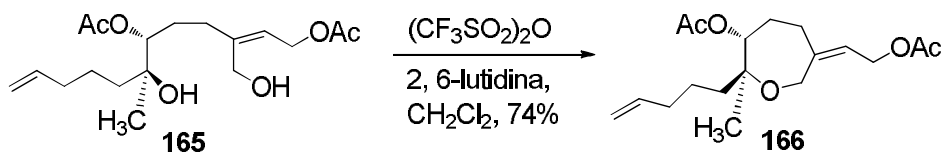
a) *Mediante procesos de ciclación de dioles:*



Es la metodología más clásica utilizada para preparar éteres cíclicos. Esta reacción suele ser muy favorable en el caso de la formación de éteres cíclicos de 5 y 6 miembros, pero no en el caso de éteres poco estables, como son los oxepanos. El proceso implica en primer lugar la conversión de uno de los grupos hidroxilos en un buen grupo saliente, seguido de una reacción de ciclación espontánea. A modo de ejemplo, Trost y colaboradores¹⁰¹ han utilizado

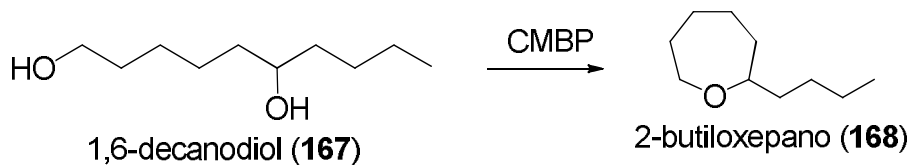
¹⁰¹ Trost, B. M.; Greenspan, P. D.; Geissler, H.; Kim, J. H.; Greeves, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2182-2184.

el anhídrido triflico para preparar el éter cíclico **166** a partir de **165**. Esta reacción de formación de anillo oxepánico transcurre mediante conversión del grupo hidroxilo primario en un triflato derivado, que cicla espontáneamente en presencia de 2,6-lutidina (Esquema 3-3).



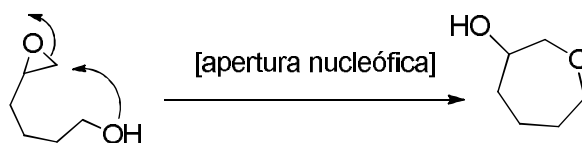
Esquema 3-3

Otra manera de preparar anillos oxepánicos a partir de dioles implica el uso de la reacción de Mitsunobu. Tsunoda y colaboradores¹⁰² hicieron reaccionar 1,6-decanodiol con cianometiltributilfosforano (CMBP) para preparar 2-butiloxepano. Cabe señalar que dicha reacción no fue posible mediante el uso del sistema usual de Mitsunobu, DEAD/PPh₃ (esquema 3-4).



Esquema 3-4.

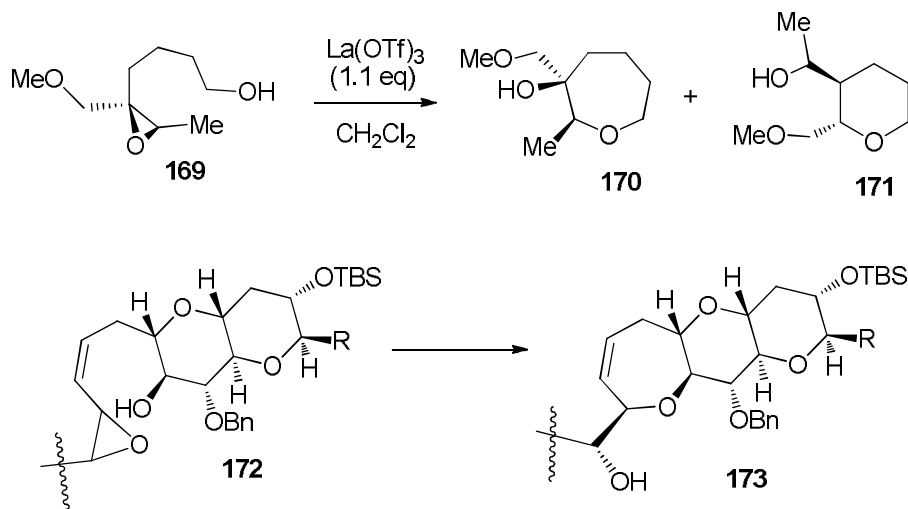
b) Mediante apertura nucleófila intramolecular de δ -hidroxiepóxiderivados



Es la reacción más utilizada para la síntesis de este tipo de anillos. A modo de ejemplo, Murai y colaboradores utilizaron el ácido de Lewis La(OTf)₃ para preparar anillos oxepánicos, a partir de δ -hidroxiepóxiderivados. Dicha metodología fue aplicada para la

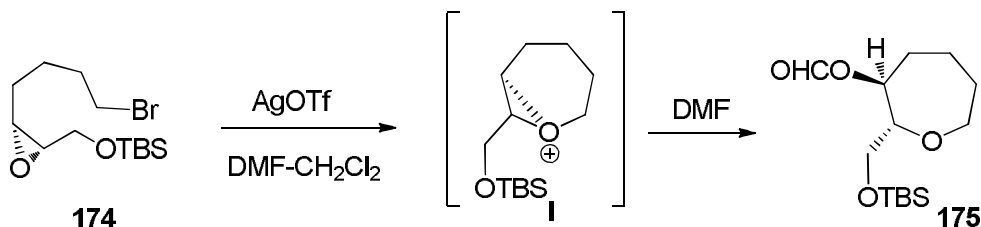
¹⁰² Tsunoda, T.; Ozaki, G.; Shirakata, N.; Tamaoka, Y.; Yamamoto, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2463-2466.

síntesis de los anillos A, B-C de ciguatoxina.¹⁰³ Sin embargo los rendimientos de esta ciclación no resultaron satisfactorios, ya que se obtuvo también el anillo piránico. (Esquema 3-5)



Esquema 3-5.

Alternativamente, estos mismos autores han utilizado δ -haloepoxidados para preparar anillos oxepánicos. La reacción promovida por AgOTf tiene lugar en DMF, obteniéndose el oxepano derivado **175** con un bajo rendimiento (25%) (Esquema 3-6).



Esquema 3-6.

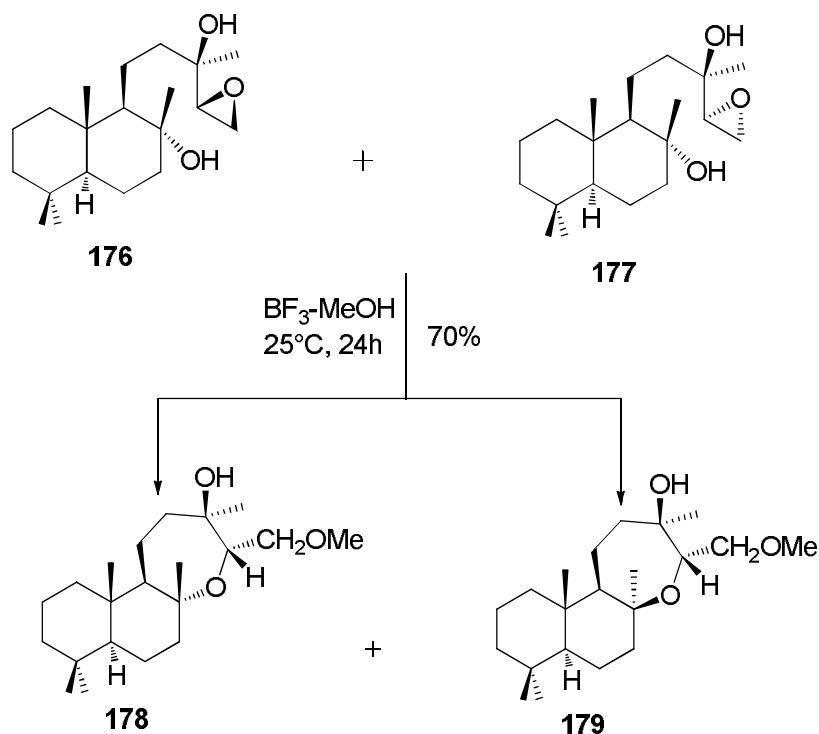
En el año 1997, Bombarda et al¹⁰⁴ han descrito la preparación del anillo oxepánico a partir de los diastereoisómeros **176** y **177**, preparados a partir de (-)-esclareol (**25**). La reacción de apertura nucleofílica intramolecular del anillo oxiránico, promovida y catalizada

¹⁰³ a) Fujiwara, K.; Mishima, H.; Amano, A.; Tokiwano, T.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 393-396.

b) Oka, T.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 21-44.

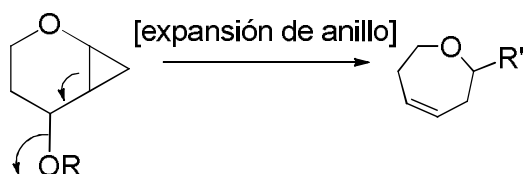
¹⁰⁴ Bombarda, I.; Becerra, V. O.; Mela, P.; Gaydou, E. M. *J. Essent. Oil Res.* **1997**, 9, 551-554.

por el ácido de Lewis BF_3 en MeOH, carece de estereoespecificidad, y conduce a la formación de otros seis derivados. A pesar de que los autores del trabajo describen como mayoritarios la formación de los compuestos **178** y **179** (70%), sin embargo la dificultad de separación de estos dos productos de los otros seis derivados, de estructura muy similar, hace imposible el aprovechamiento de este resultado para la síntesis de productos naturales de interés (Esquema 3-7).



Esquema 3-7

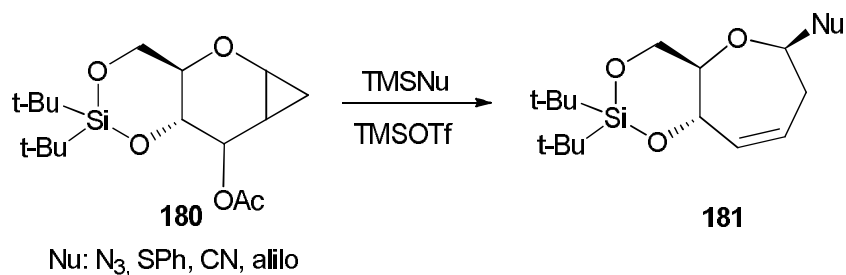
c) *Mediante expansión de anillo*



Hoberg¹⁰⁵ diseñó un sistema bicíclico tipo 5-acetoxi-2-oxa-biciclo [4.1.0] heptano (**180**), para obtener un derivado de oxepeno **181** con buen rendimiento, mediante reacción de expansión

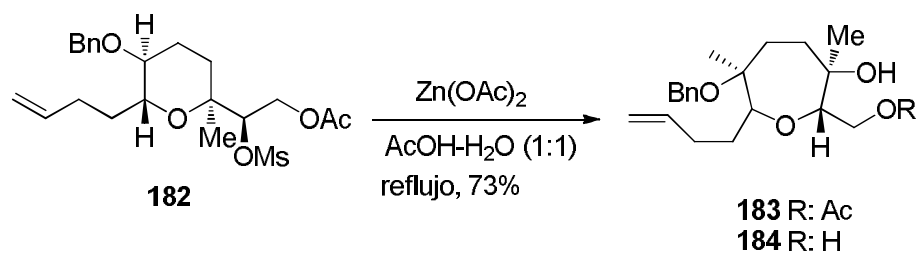
¹⁰⁵ Hoberg, J. O. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 6615-6618.

de anillo. Esta reacción es promovida por el triflato de trimetilsililo y tiene lugar en presencia de distintos nucleófilos tales como TMSN_3 , TMSCN , TMSSPh y TMS-ali (Esquema 3-8).



Esquema 3-8

En el año 1996, Nakata et al¹⁰⁶ describieron un nuevo reordenamiento para formar el anillo oxepánico. El compuesto **182**, que posee un grupo saliente en posición vecinal respecto al átomo de oxígeno del éter cíclico permite, mediante tratamiento con $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, la expansión del anillo, generando el compuesto **184** (Esquema 3-9).



Esquema 3-9

¹⁰⁶ Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukura, H.; Morimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 217-220.

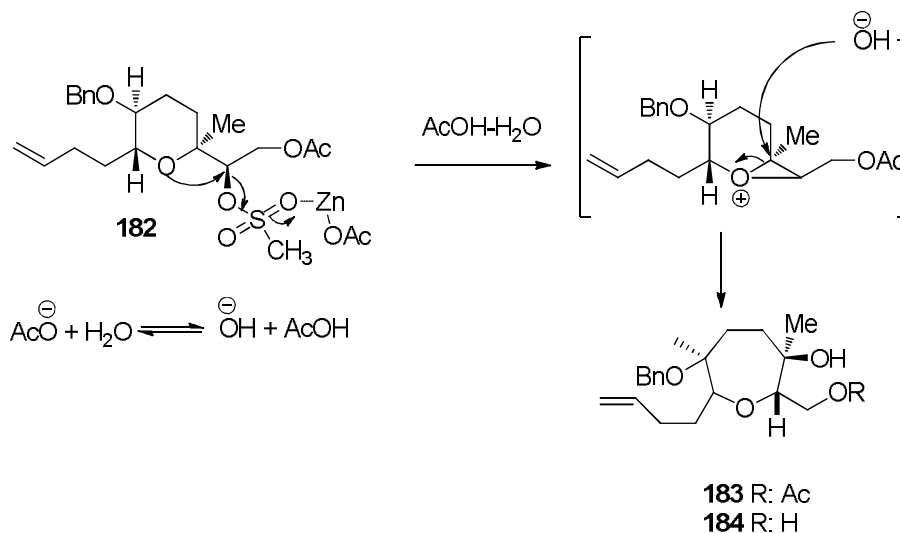
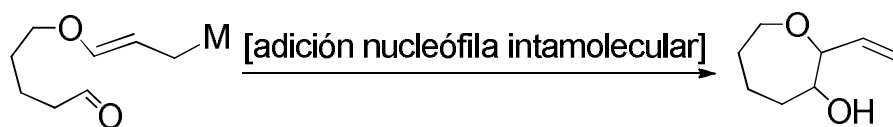


Figura 3-4: Mecanismo de un reordenamiento para formar el anillo oxepánico

d) Mediante ciclación a través de la formación de enlace C-C

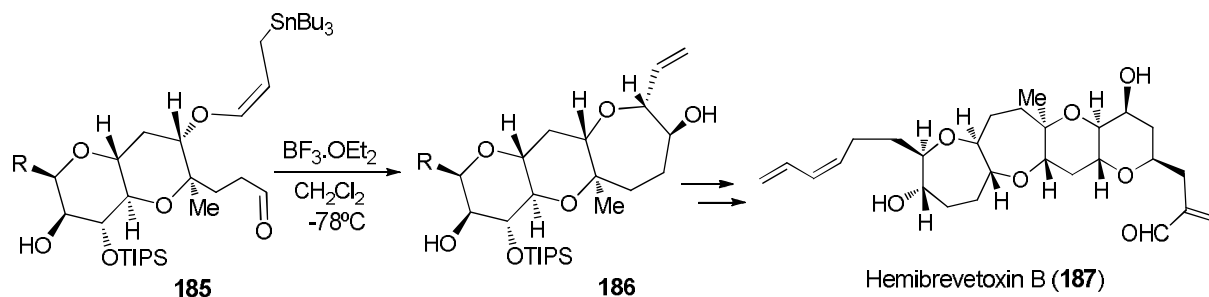
Existen varios métodos que implican la formación de oxepanos y oxepenos a través de la formación de enlaces carbono-carbono. A continuación se muestran algunos ejemplos de este tipo de metodologías.

- Mediante ataque intramolecular de alcoxiálilmetal a aldehídos:



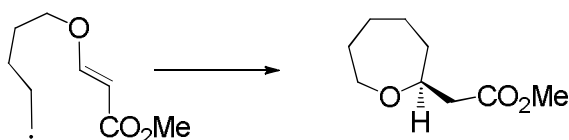
Un método general para la preparación de éteres cíclicos, que se ha aplicado a la síntesis de oxepanos, fue desarrollado por Yamamoto y colaboradores y, posteriormente, fue aplicado a la síntesis de hemibrevetoxin B¹⁰⁷ (Esquema 3-10).

¹⁰⁷ a) Kadota, I.; Jung-Youl, P.; Koumura, N.; Pollaud, G.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5777-5780. b) Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Main Group Met. Chem.* **1994**, *17*, 268-289. c) Yamamoto, Y.; Yamada, J.; Kadota, I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7069-7072.

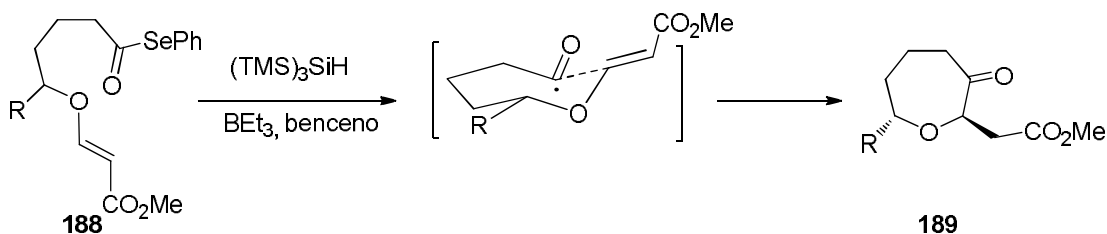


Esquema 3-10

- Mediante reacción de adición a grupo β -alcoxiacrilato



Evans y colaboradores introdujeron un nuevo método que utiliza un radical acilo preparado a partir de un selenuro de acilo derivado, para provocar un ataque intramolecular¹⁰⁸ (Esquema 3-11).

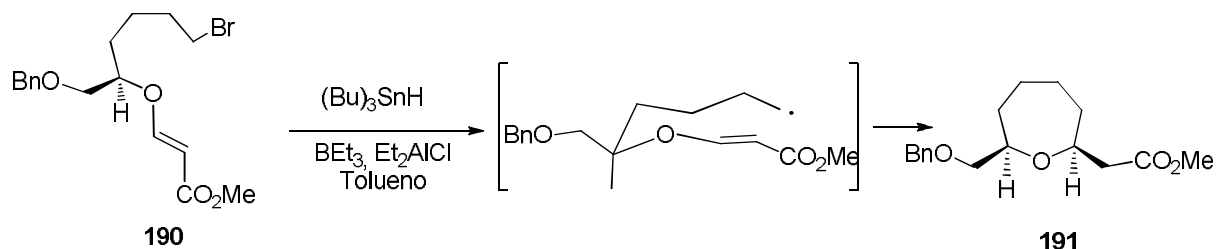


Esquema 3-11.

Una ciclación radicalaria similar fue utilizada por el grupo de Shibuya. Estos autores han utilizado δ -bromo- β -alcoxiacrilatos para formar anillo oxepánico, aunque el rendimiento de la reacción no supera el 43%¹⁰⁹ (Esquema 3-12).

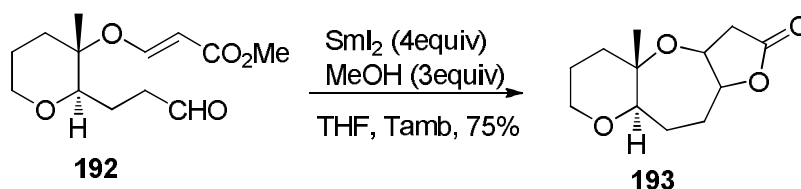
¹⁰⁸ a) Evans, P. A.; Roseman, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252-2253. a) Evans, P. A.; Roseman, J. D.; Garber, L. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4880-4881.

¹⁰⁹ Yuasa, Y.; Sato, W.; Shibuya, S. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 573-585.



Esquema 3-12.

En 2002 Suzuki et al¹¹⁰ provocaron la ciclación oxepánica inducida por SmI_2 , utilizando un sustrato que contiene un grupo aldehído y un fragmento de β -alcoxiacrilato. (Esquema 3-13)



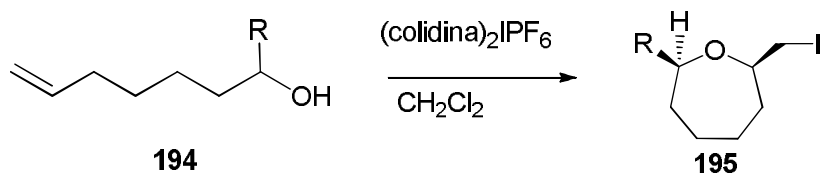
Esquema 3-13.

e) Mediante ciclación de ε -hidroxiolefinas

La reacción de haloeterificación ha sido utilizada fundamentalmente para preparar derivados furánicos o piránicos. En el caso de anillos oxepánicos esta reacción no tiene lugar, en condiciones convencionales. El grupo de Rousseau ha investigado esta divergencia demostrando que el uso de hexafluorofosfato de bis(sim-colidina) yodonio produce anillos oxepánicos con buenos o excelentes rendimientos¹¹¹ (Esquema 3-14).

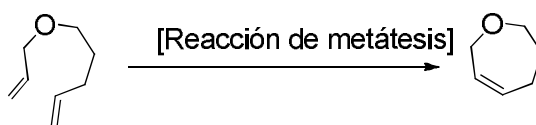
¹¹⁰ Suzuki, K.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Koshino, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 8653–8655.

¹¹¹ a) Brunel, Y.; Rousseau, G. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 5793-5800. b) Brunel, Y.; Rousseau, G. *Synlett* **1995**, 323-324. c) Simonot, B.; Rousseau, G. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 5912-5919.

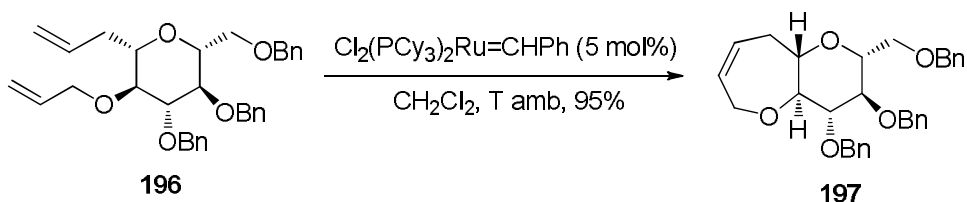


Esquema 3-14

f) Mediante reacción de metátesis de olefinas:



Otro proceso que transcurre de manera altamente convergente y con buenos rendimientos, es la ciclación vía estado de transición catalizado por rutenio. Esta reacción de metátesis se ha convertido en la metodología más utilizada para preparar éteres cíclicos de cualquier tamaño. A modo de ejemplo, el éter bicíclico **197** se preparó eficientemente a partir de **196** utilizando catalizador de Grub's (5 mol%) comercialmente disponible¹¹² (Esquema 15).



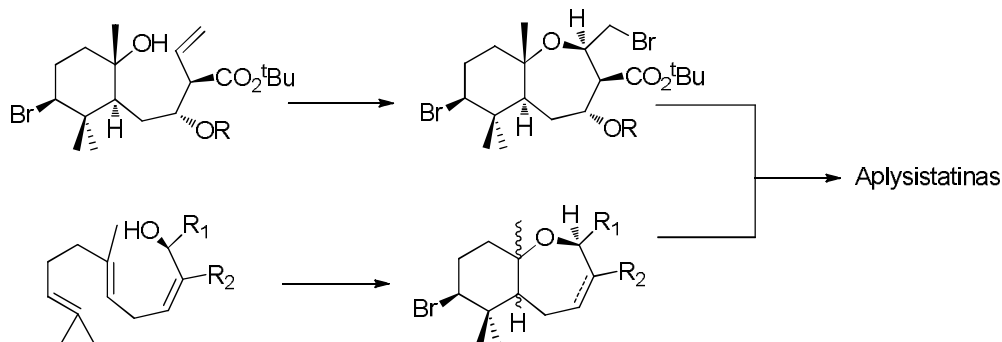
Esquema 3-15

5. Estrategias sintéticas utilizadas en la síntesis de la familia de aplysistatinas.

Hasta la fecha se han descrito pocas estrategias estereoselectivas eficientes, para la obtención de esta familia de compuestos policíclicos con un anillo oxepánico *trans*-fusionado. Entre la estrategias mencionadas con anterioridad destaca la que implica el uso de la reacción

¹¹² Oguri, H.; Tanaka, S.-I. ; Oishi, T.; Hiram, M. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 975–978.

de metátesis de olefinas,¹¹³ utilizada por el grupo de Couladouros para construir el esqueleto de (-)-aplysistatin, (+)-palisadin A, (+)-palisadin B y (+)-12-hidroxipalisadin B. Sin embargo la estrategia más utilizada para obtener este tipo de compuestos es la que implica una ciclación poliénica. Dicha estrategia consiste en preparar un alcohol derivado, que sufre una ciclación en cascada, en presencia de especies tales como Br^+ o Hg^+ .¹¹⁴



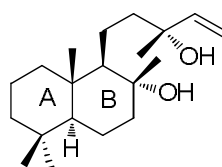
6. (-) Esclareol (25), como materia prima en la preparación de terpenoides bioactivos

Dentro de las líneas que se desarrollan en nuestro grupo de investigación ocupa un lugar importante la síntesis de productos naturales de aplicación a partir de síntones homquirales, abundantes en sus fuentes naturales.

(-)-Esclareol (25) es un diterpeno labdánico que, aunque no se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, es muy abundante en sus principales fuentes naturales, como las especies vegetales *Nicotiana glutinosa* L. y *Salvia sclarea* L.

¹¹³ Couladouros, E.A.; Vidali, V.P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3822- 3835

¹¹⁴ a) Alvarez, E. ; Candenas, M.-L. ; Pyrez, R.; Ravelo, J. L.; Martin, J. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980. b) Nicolaou, K. C. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644-664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589-607. c) Hoberg, J. O. *Tetrahedron***1998**, *54*, 12631-12670. d) Elliot, M. C.; Williams, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2001**, 2303-2340. e) Elliot, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **12002**, 2301-2323. f) Hoye, T. R.; Caruso, A. J.; Dellaria, J. F.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6704- 6709. g) White, J. D.; Nishiguchi, V. T.; Skean, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3923-3928. h) Shieh, H.-M.; Prestwich, G. D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4643-4646. i) Gosselin, P.; Rouessac, F. *Tetrahedron Lett.***1983**, *24*, 5515-5518. j). Tanaka, A; Soichiro, O.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2535-2540. k) Para la síntesis de palisadin A y 12-hidroxipalisadin B, ver: Tanaka, A.; Suzuki, M.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1069-1071.



(-)-Esclareol (**25**)

La utilización de este diterpeno como materia prima se ha basado en dos características fundamentales: su fácil disponibilidad y sus características estructurales. La presencia en la molécula de una agrupación *trans*-decalina, con una cadena funcionalizada en C-9, hace posible su fácil transformación en derivados de gran interés, debido a su actividad biológica relevante, que incluye actividad antifúngica y antibacteriana,¹¹⁵ citotóxica,¹¹⁶ antiinflamatoria,¹¹⁷ analgésica,¹¹⁸ inhibidora de la proteína de la transferencia del colesterol éster,¹¹⁹ o antimalárica.¹²⁰

7. Degradación de la cadena lateral de (-)-esclareol (**25**).

La conversión de (-)-esclareol (**25**) en productos de gran valor añadido no es posible sin la adecuada degradación parcial de la cadena lateral y la precisa transformación del grupo hidroxilo del anillo B. Se ha realizado numerosos trabajos de investigación con este objetivo,¹²¹ que incluyen el uso de los sistemas $\text{RuCl}_3/3\text{H}_2\text{O}/\text{NaIO}_4$ ¹²² o $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ ¹²³ o

¹¹⁵ Singh, M.; Pal, M.; Sharma, R. P. *Planta Med.* **1999**, *65*, 2-8.

¹¹⁶ Itokawa, H.; Morita, H.; Katou, I.; Takeya, K.; Cavalheiro, A. J.; Oliveira, R. C. B.; Ishige, M.; Motidome, M. *Planta Med.* **1988**, *54*, 311-315.

¹¹⁷ Kimura, I.; Yoshikawa, M.; Kobayashi, S.; Sugihara, Y.; Suzuki, M.; Oominami, H.; Murakami, T.; Matsuda, H.; Doiphode, V. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 985-989.

¹¹⁸ Itokawa, H.; Morita, H. *Planta Med.* **1988**, *54*, 117-120.

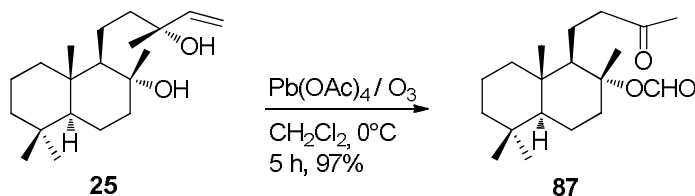
¹¹⁹ a) Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J. K.; Burrier, R. E.; Ahn, H.; Boykow, G. C.; Patel, M.; Pomponi, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605-610. b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5635-5650.

¹²⁰ a) Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290-7292. b) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco I. P.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477-1480.

¹²¹ Para un review reciente sobre el aislamiento y transformación química y biológica de (-)-esclareol ver: Frija, L. M. T.; Frade, R.F.M.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4418-4452.

¹²² Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J. P.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3127-3128.

métodos de oxidación clásica, como los que utilizan KMnO_4 .¹²⁴ Recientemente se ha publicado una nueva metodología de degradación que permite una ruptura oxidativa de la cadena lateral de (-)-esclareol (**25**) mediante la combinación de dos reactivos: O_3 y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.⁴⁵ Esta reacción da lugar a la correspondiente metilcetona **87** con un excelente rendimiento (97%).



Esquema 3-16: Ruptura oxidativa de (-)-esclareol (**25**).

8. Reacciones radicalarias aplicadas sobre (-)-esclareol (**25**).

Continuando la investigación sobre la búsqueda de nuevas reacciones de oxidación sobre (-)-esclareol (**25**), y utilizando el tetraacetato de plomo como agente oxidante, se investigó en este caso reacciones oxidativas de tipo radicalario, tan poco estudiadas sobre esta materia prima.

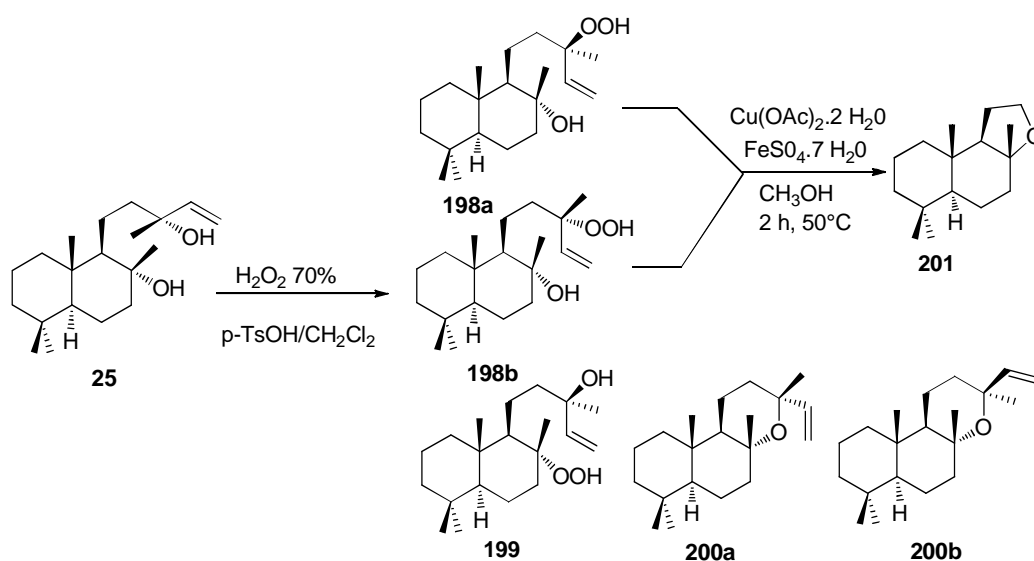
En general, los radicales libres del oxígeno derivado de alcoholes han sido muy poco estudiados. Sólo se han encontrado en la literatura dos referencias sobre la aplicación de este tipo de reacciones sobre (-)-esclareol (**25**). En el año 1987 el grupo de Decorzant¹²⁵ describió la primera reacción de oxidación radicalaria sobre (-)-esclareol (**25**). El tratamiento con H_2O_2 al 70% a temperatura ambiente, en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, proporcionó un 38% de las dos hidroperóxidos epímeros **198a** y **198b** (2:1), junto a una pequeña cantidad del hidroperóxido **199** y los óxidos de manoilo **200a** y **200b** (7:3). La degradación radicalaria de los dos hidroperóxidos epímeros, utilizando sales de $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{II}}$, dio

¹²³ a). Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10405-10412. b) Barton, D. H. R.; Shyamal, I.; Dennis, P.; Taylor, I. L.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5801-5804.

¹²⁴ Marcos, I. S.; Laderas, M.; Diez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419-5422.

¹²⁵ Decorzant, R.; Vial, C.; Naef, F.; Whitesides, G. M., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1871-1879.

lugar únicamente a ambrox (**201**) con un 52% de rendimiento global, aunque la reacción nunca fue reproducida en bibliografía.



Esquema 3-17

El mecanismo propuesto por los autores del trabajo revela la ruptura homolítica del grupo hidroxiperóxido alílico, dando lugar a metil vinil cetona y el radical primario **II**, que se oxida con sales de Cu (II) para generar el carbocatión primario, que sufre una ciclación espontánea con el grupo hidroxilo terciario.

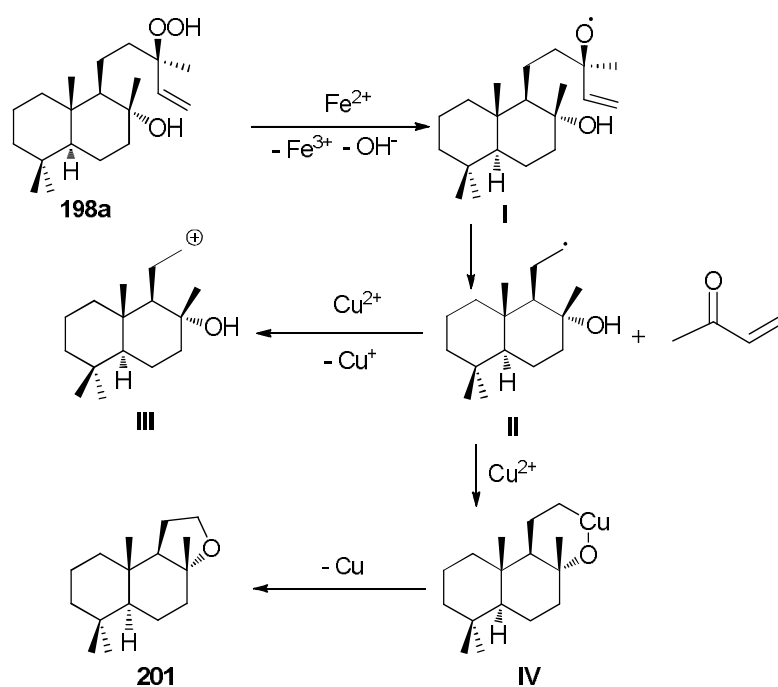
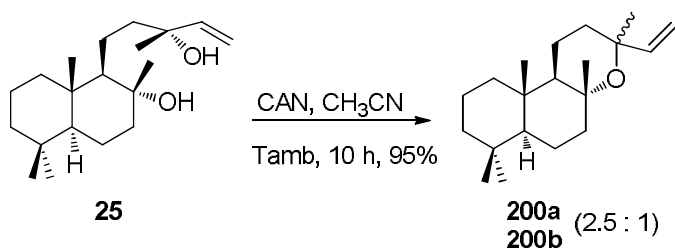


Figura 3-5: Descomposición radicalaria catalítica de **198a**

En 2006, nuestro grupo de investigación¹²⁶ realizó una eficiente síntesis de óxido de manoilo,^{127, 128} que se obtuvo con un alto rendimiento mediante tratamiento de (-)-esclareol (**25**) con nitrato de cerio y amonio. El tratamiento de éste en medio ácido proporciona una mezcla compleja de productos.



Esquema 3-18

El mecanismo tentativo propuesto implica un proceso mediado por radicales (figura 3-6). El complejo de coordinación **I** sufre una ruptura homolítica, dando lugar al radical **II** o **III**, que tras una nueva ruptura conduce a un dirradical **IV** o **V**, que mediante un posterior acoplamiento proporciona el correspondiente éter cíclico.

¹²⁶Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chaboun, R.; Alvarez, E.; Cabrera, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M. *Synlett* **2006**, *12*, 1829-1834.

¹²⁷ Angelopoulou, D.; Demetzos, C; Dimas, C; Perdetzoglou, D; Loukis. A. *Planta Med* **2001**, *67*, 168- 171.

¹²⁸Garcez, F. R.; Garcez, W. S.; da Silva, A. F.G.; de Cássia Bazzo, R.; Resende, U. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 767-772.

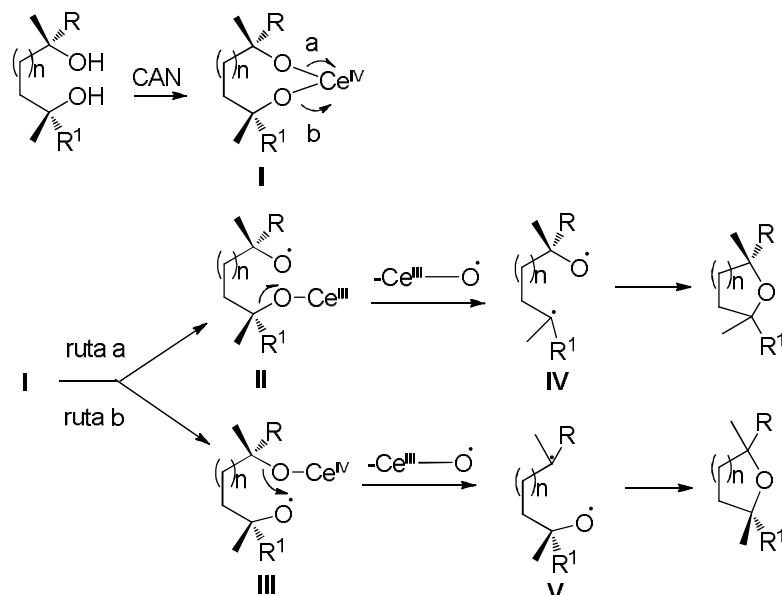
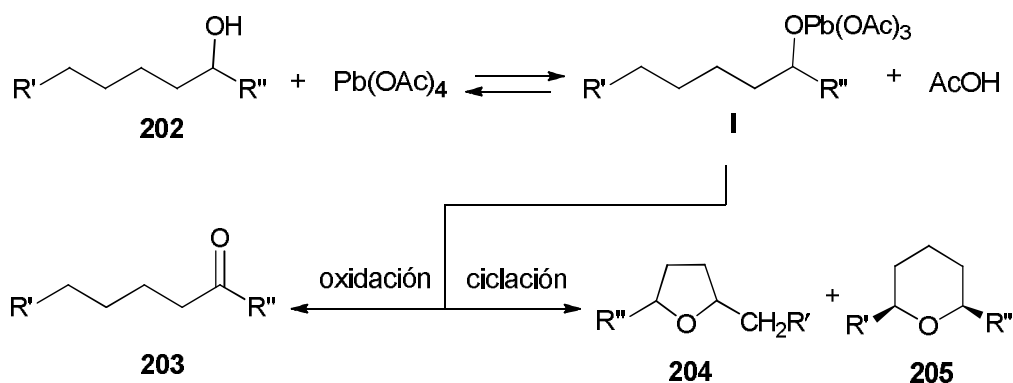


Figura 3-6: Mecanismo de la ciclación de dioles terciarios mediada por CAN

9. Otras reacciones de interés de radicales libres del oxígeno.

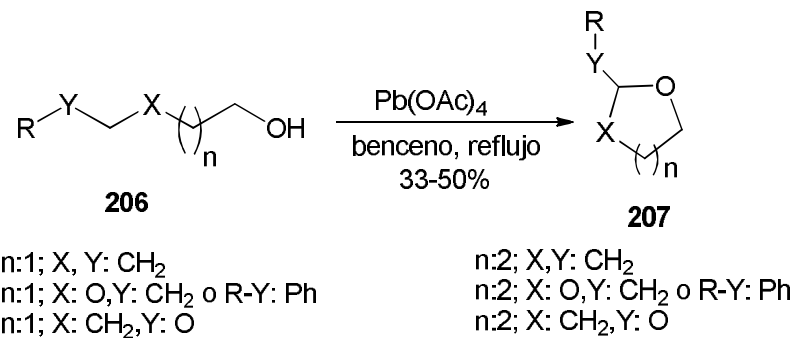
En 1965 Mihailovic et al.¹²⁹ llevaron a cabo el estudio de la reacción de tetraacetato de plomo sobre alcoholes alifáticos.



Esquema 3-19

En el año 1966 Mihailovic¹³⁰ et al describieron el uso de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ para la transformación de 1,2-, 1,3-, 1,4- y 1,5-hidroxiéteres **206** en éteres cíclicos derivados furánicos. (Esquema 3-20).

¹²⁹ Mihailovic, M. L. J.; Cekovic, Z.; Maksimovic, V.; Jeremic, D.; Lorenc, L.J.; Mamuzic, R.I; *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2799-2812.



Esquema 3-20

Se postula que la reacción transcurre mediante un mecanismo de tipo radicalario (Figura 3-7).

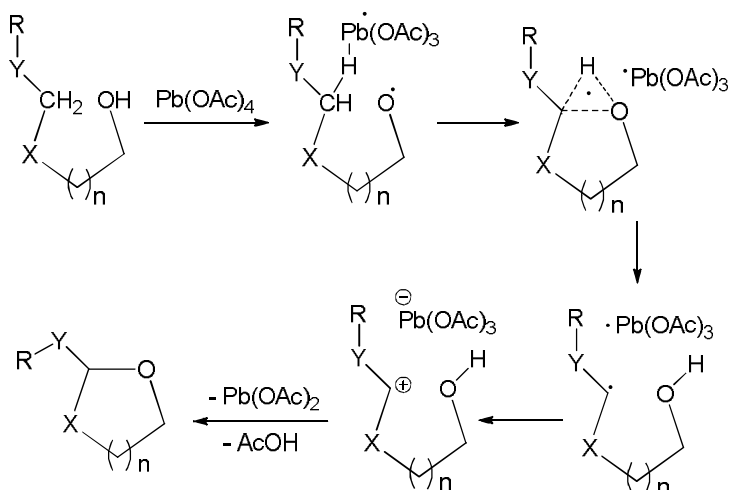
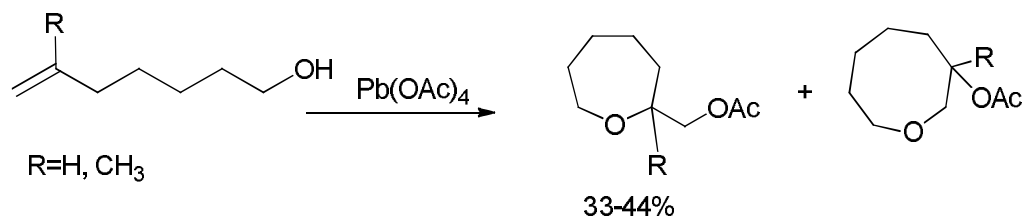


Figura 3-7

Otra aplicación importante de radicales libres del oxígeno para formar oxácidos, es la que implica la formación de anillos de oxacicloheptano y oxaciclooctano, mediante reacción de Pb(OAc)_4 con ϵ -hidroxiolefinas. (Esquema 3-21).¹³¹

¹³⁰ Mihailovic, M. L. J.; Miloradovic, M. *Tetrahedron* **1966**, 22, 723-738.

¹³¹ Mihailovic, M. L.; Gojkovic, S.; Milosavljevic, S. J. *Serb. Chem. Soc.* **1995**, 60, 535-541.



Esquema 3-21

OBJETIVOS

Queda de manifiesto que la síntesis de terpenos con anillo oxepánico, tales como el bromuro oxepánico **148** o bis (sulfato)-ciclosiphonodictiol A (**150**), no resultaría fácil sin los adecuados precursores, fácilmente accesibles a partir de terpenoides abundantes en sus fuentes naturales. Por ello, y como aproximación a la síntesis de estos importantes metabolitos, en esta primera fase del trabajo de investigación, se plantean los siguientes objetivos:

- Investigar la transformación de (-)-esclareol (**25**) en derivados con anillo oxepánico, para acceder a la síntesis de análogos de los bromuros oxepánicos **148** y **149**, (-)-aplysiastatin (**156**), y otros derivados de interés, tan importantes para el estudio de la relación estructura-actividad. La formación del anillo oxepánico característico de los productos naturales objetivo, a partir de (-)-esclareol (**25**), podría lograrse mediante la ciclación del grupo hidroxilo terciario y el doble enlace de la cadena lateral.
- Estudiar el alcance y aplicabilidad de la metodología a diferentes sustratos prototipo y realizar una propuesta mecanística.
- Realizar estudios sintéticos para obtener precursores importantes para la preparación de análogos de productos naturales con anillo oxepánico.
- Evaluar la actividad antitumoral y antiparasitaria de algunos productos sintetizados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Introducción

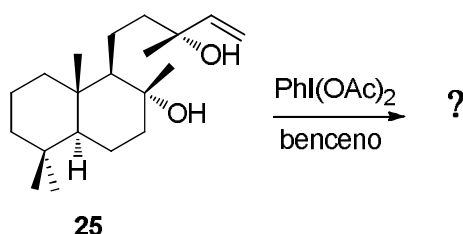
Entre los trabajos de investigación realizados sobre la transformación de (-)- esclareol (**25**) en diferentes precursores o síntones apropiados para la síntesis de productos naturales de interés, tienen especial interés los que implican transformaciones de tipo radicalario.

Los radicales de átomo de oxígeno derivados de grupo hidroxilo no se han estudiado con profundidad, fundamentalmente por dos motivos:

- Su alta reactividad, que generalmente hace difícil controlar las reacciones que involucran la participación de radicales de oxígeno de grupos hidroxilo 1° y 2°.
- Y por otro, las reacciones de oxidación, que siempre son favorables en el caso de alcoholes 1° y 2°.

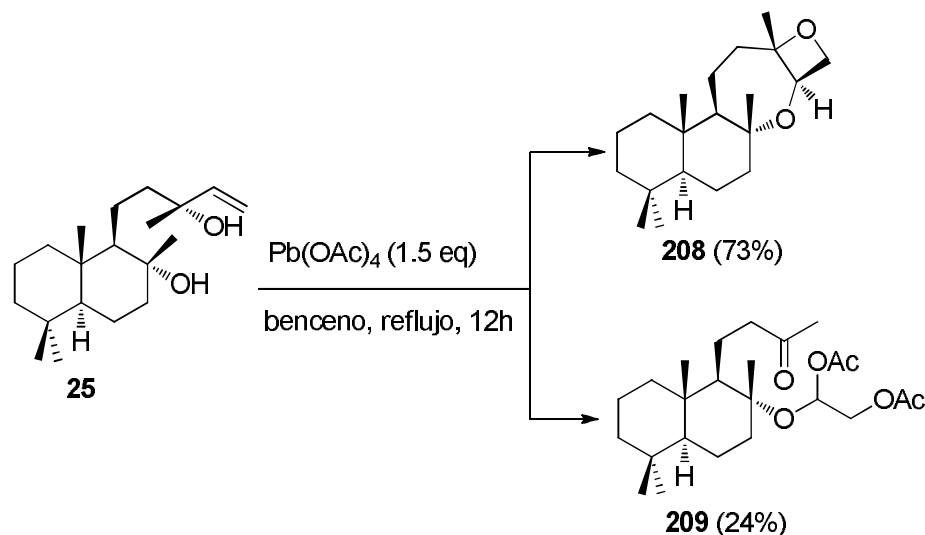
Como se recoge en los antecedentes bibliográficos, ya nuestro grupo de investigación investigó reacciones de tipo radicalario sobre (-)-esclareol (**25**), mediante el empleo de CAN. Los resultados del estudio realizado no han despejado las dudas sobre, si realmente hay participación de radicales libres del oxígeno en dicha reacción, o simplemente el mecanismo se sustenta en la intervención de protones cedidos por el grupo amonio del CAN, formándose así el óxido de manoílo.^{128, 128} En busca de nuevas reacciones sobre (-)-esclareol (**25**) nos hemos apoyado en el trabajo desarrollado por Mihailovic y colaboradores,¹³¹ para realizar un nuevo estudio de reactividad de esta materia prima frente a especies que pueden generar radicales de oxígeno tales como son $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Para cumplir dicho objetivo se ha propuesto en primer lugar ensayar con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como reactivo menos tóxico.



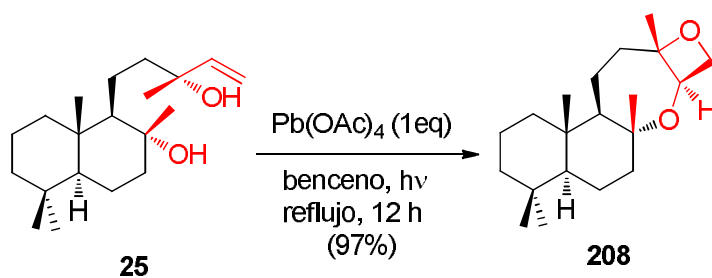
Tras el tratamiento de esclareol (**25**) con 2 equivalentes de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en benceno a reflujo, mediante irradiación con una lámpara de 100 W, se recuperó el producto de partida inalterado, tras 2 días de reacción.

La poca reactividad que presenta el $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ nos ha llevado a ensayar el uso de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, para llevar a cabo la formación de éteres cíclicos, de acuerdo con los ensayos previos de Mihailovic.^{129,130} Así, el tratamiento de esclareol (**25**) con 1 equivalente de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en benceno anhidro, dio lugar como producto mayoritario de reacción el diéter **208**, con un rendimiento del 73%, junto a una mezcla de diastereoisómeros de diacetilderivados **209**.



Esquema 3-22

Cuando se repite la reacción en benceno estrictamente desoxigenado, se obtiene como único producto el diéter **208**, con un rendimiento prácticamente cuantitativo.



Esquema 3-23: Formación del oxetano-oxepano labdánico **208**.

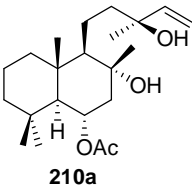
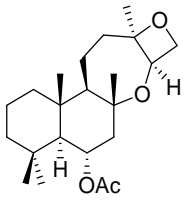
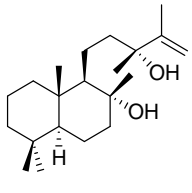
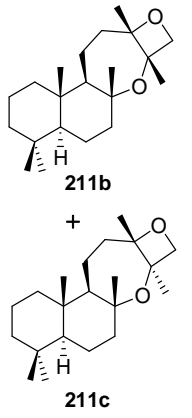
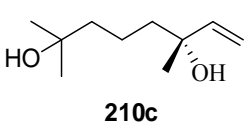
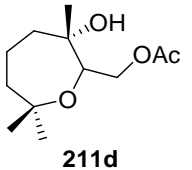
La estructura del compuesto **208** se confirmó mediante sus espectros de RMN e IR.

2. Estudio del alcance y aplicabilidad de la metodología a diferentes sustratos prototipo.

Para profundizar en el estudio de esta novedosa reacción se prepararon varios dioles prototipo, algunos de ellos derivados del esclareol (**25**). Ello permitirá comprobar el alcance real de su aplicabilidad y ayudará a elucidar el mecanismo.

Cuando los compuestos: **210a**, **210b**, **210c** se trataron con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, bajo las condiciones mencionadas en la tabla 1, se obtuvieron los compuestos: **211a**, **211b**, **211c** y **211d**.

Tabla 1: Ciclación oxidativa de diversos tipos de dioles quirales con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Ensayo	Material de partida	Tiempo de reacción	Producto	Rendimiento
1	 210a	8h	 211a	60 %
2	 210b	12h	 211b + 211c	51 % (global)
3	 210c	12h	 211d	50 %

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el proceso transcurre con una total regio- y estereoselectividad. Ello nos ha llevado a proponer un mecanismo de reacción basado en la formación de radicales libres de oxígeno mediante $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

El mecanismo propuesto es un proceso en cadena de radicales libre que puede ser inducido termo- o fotoquímicamente. En primer lugar, el grupo hidroxilo terciario alílico reacciona con una molécula de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, originando el intermedio **I**, que provoca la formación del catión **II** tras oxidación del radical secundario. Este conduce a la formación del anillo oxepánico mediante el ataque del grupo hidroxilo terciario. La ruptura homolítica, de los enlaces Pb-O y Pb-C del intermedio **IV**, ocasiona la formación del anillo de oxetano, con la formación del compuesto **208**.

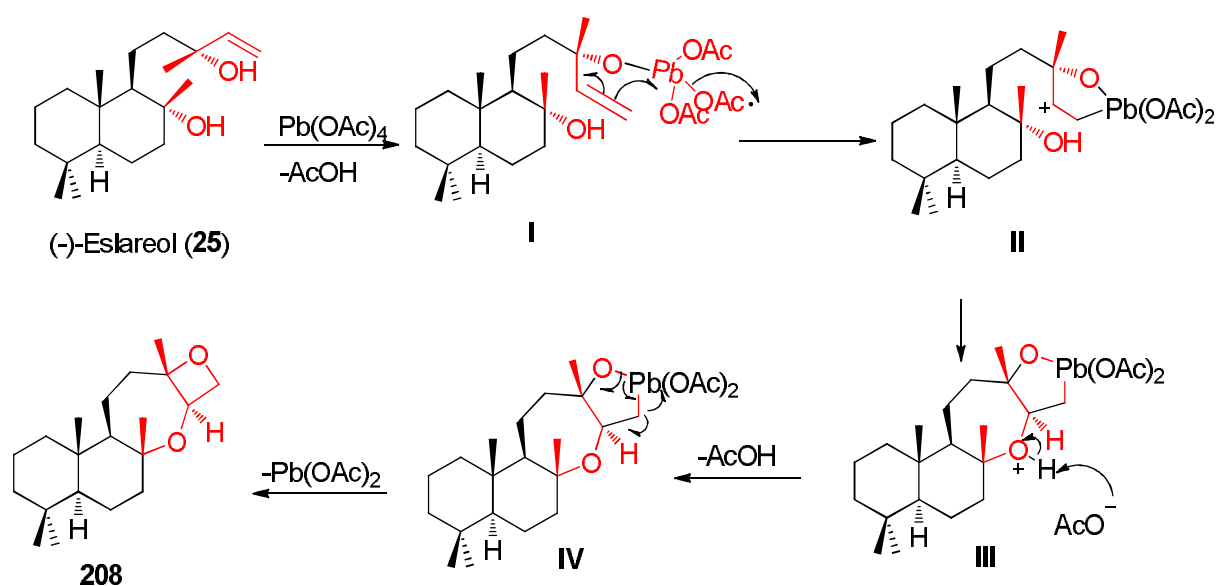


Figura 3-8: Mecanismo propuesto para la formación de **208**

En presencia de oxígeno en el medio, se favorece la transformación del intermedio **III** en el catión **VI**, que atrapa un ión acetato, dando lugar a la formación del compuesto **209**.

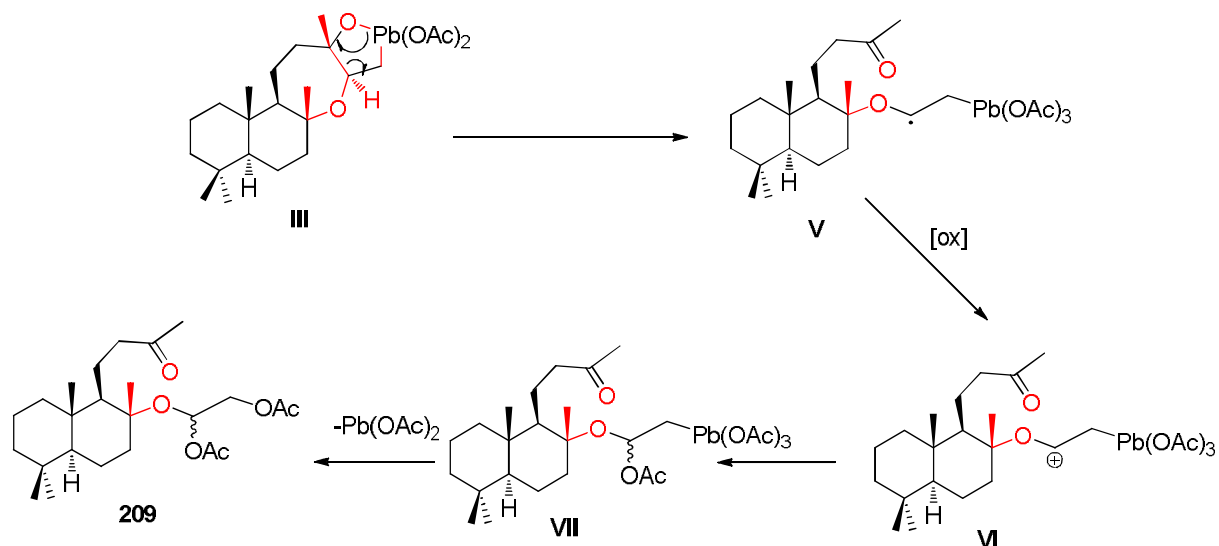


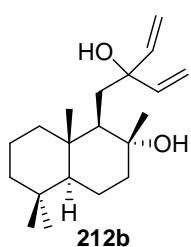
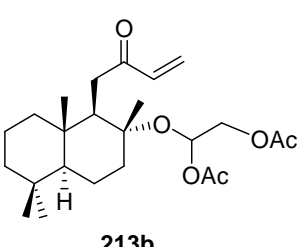
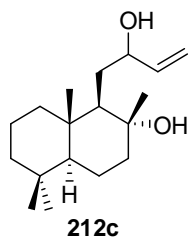
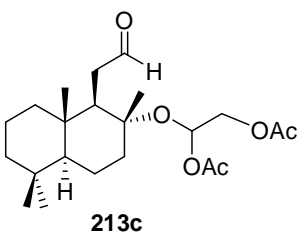
Figura 3-9: Mecanismo propuesto para la formación del diacetilderivado **209**

A continuación, se investigó la potencialidad de esta reacción sobre otro tipo de sustratos relacionados.

Así, los compuestos **212a**, **212b**, **212c** mostraron un comportamiento diferente al de los dioles mencionados anteriormente frente a $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, proporcionando los compuestos **213a**, **213b**, **213c**.

Tabla 2: Comportamiento del $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ frente a otro tipo de dioles

Ensayo	Material de partida	Tiempo de reacción	Producto	Rendimiento
1	 212a	2h	 213a	51 %

2	 <p>212b</p>	2h	 <p>213b</p>	51 %
3	 <p>212c</p>	2h	 <p>213c</p>	55 %

Como se observa en la tabla, a pesar de que las reacciones se llevaron a cabo en condiciones estrictamente desoxigenadas, todos los resultados obtenidos, obedecen al segundo mecanismo antes comentado (Fig. 3-9) y no al primero (Fig. 3-8). Esta tendencia puede atribuirse a la mayor facilidad de ruptura homolítica del enlace Pb-O, en este caso, favorecida por la formación de la agrupación vinilcetona (Fig. 3-10).

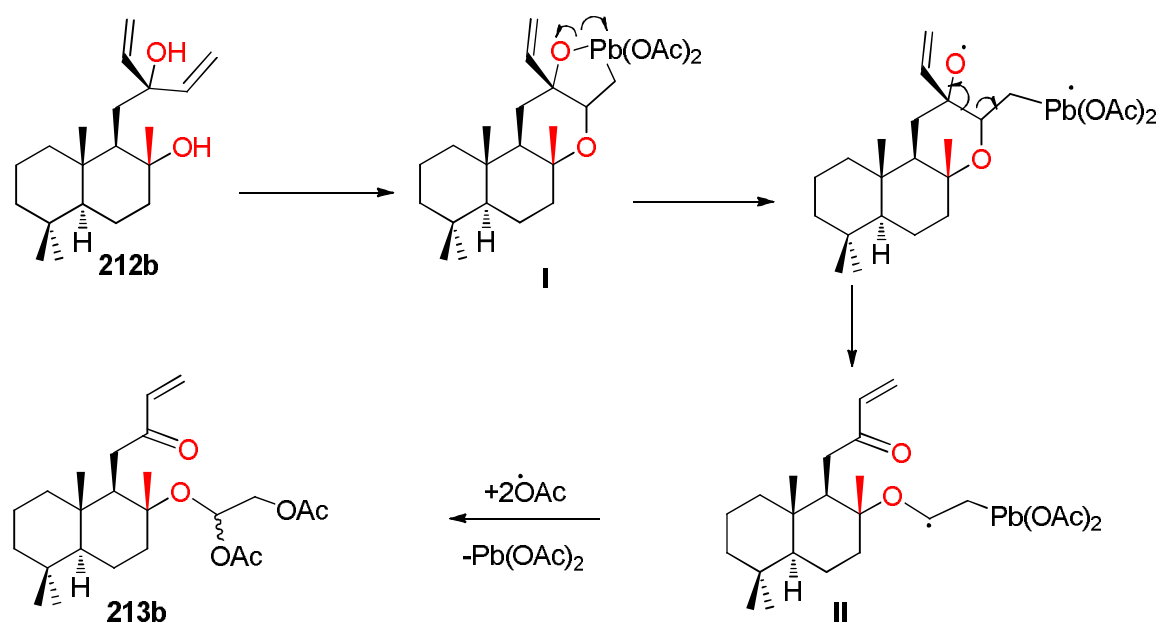
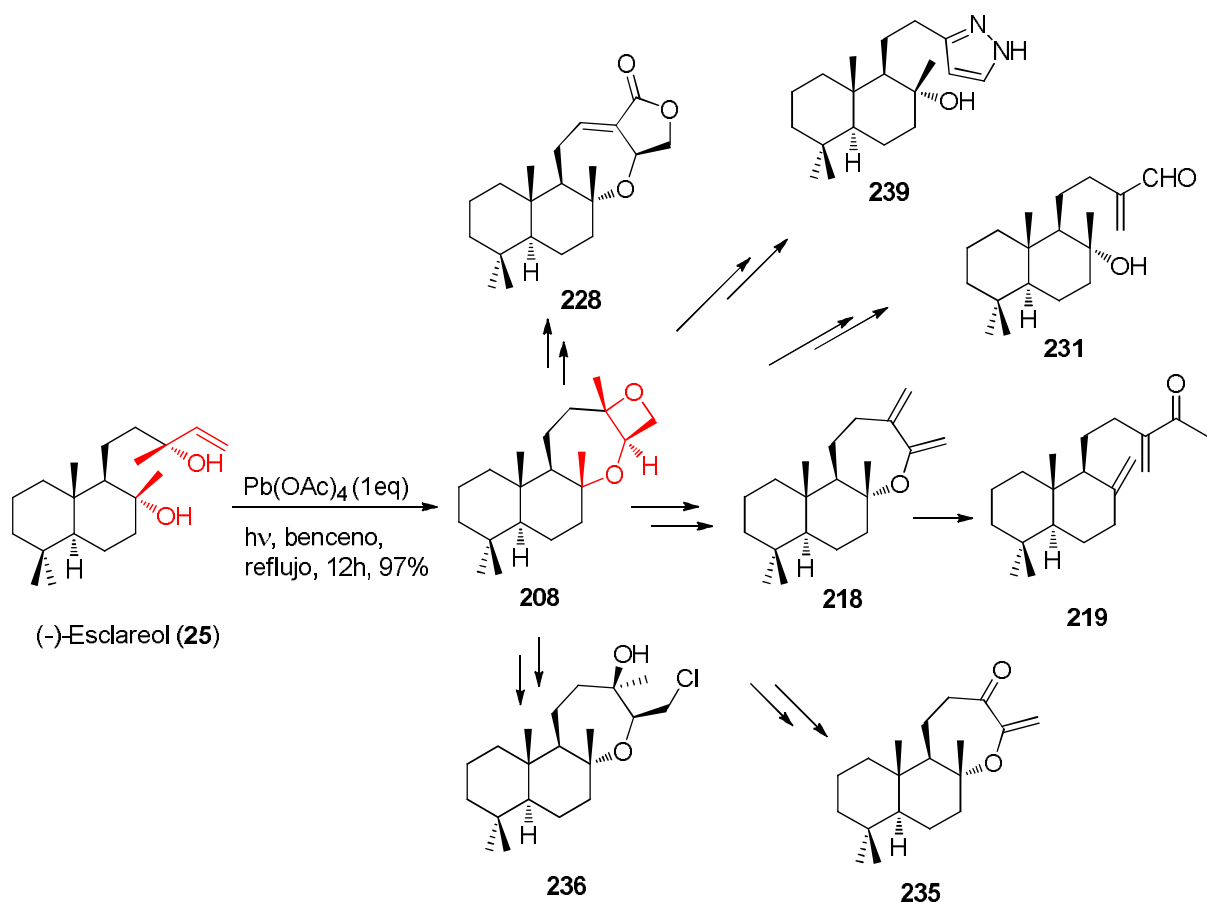


Figura 3-10: Mecanismo de la formación del diacetilderivado **213b** a partir del alcohol alílico **212b**.

3. Estudio de apertura del anillo oxetánico: Obtención de nuevos sintones útiles para la preparación de productos de interés.

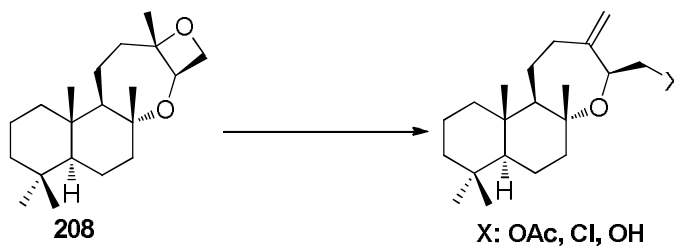
Con objeto de explotar la potencialidad como intermedio sintético del diéter pentacíclico **210** y otros derivados relacionados, se ha planteado estudiar su reactividad. Este estudio ha permitido la preparación con total selectividad de los compuestos **228**, **239**, **231**, **219**, **235**, **218** y **236**, con rendimientos muy altos y con la máxima economía de átomos de la materia prima (Esquema 3-24).



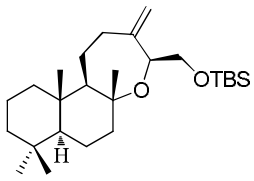
Esquema 3-24

Aunque en teoría, la apertura del anillo oxetánico parece sencilla, en la práctica no ha sido así. Esta ha presentado ciertas dificultades, debido fundamentalmente a la mayor estabilidad que le proporciona el anillo oxepánico. En la tabla 3 se resumen los resultados de este estudio.

Tabla 3: Ensayos de apertura nucleofílica del anillo de oxetano, bajo diferentes condiciones.



Ensayo	Condiciones experimentales	Tiempo	Producto	Rendimiento
1	CH ₃ COCl, dimetilaminina CH ₂ Cl ₂ , Tamb	3 días	 214	80 %
2	POCl ₃ , piridina, 0°C	15h	 215	56 %
3	SOCl ₂ , trietilamina CH ₂ Cl ₂ , -30°C	3h	Mezcla compleja	
4	LiBr, DMF 70°C	3 días	 216	30 %
5	MgBr, THF Reflujo	3 días	Producto de partida	-
6	MgBr ₂ (1.1eq), tolueno	15h	Mezcla compleja	-

	Reflujo			
7	TfOTBS, CH ₂ Cl ₂ , 0° C	5 min	 <p>217</p>	99 %

Cuando el compuesto **208** se trató con CH₃COCl en dimetilanilina se obtuvo el acetilderivado **214** con un rendimiento elevado (ensayo 1).

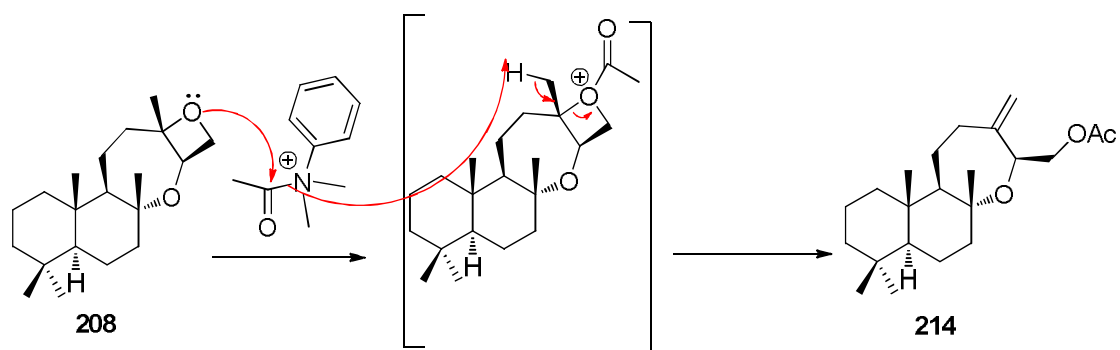


Figura 3-11: Mecanismo de la apertura del anillo de oxetano con cloruro de acetilo en dimetilanilina

El tratamiento con POCl₃ en piridina a 0 °C, proporcionó el cloruro **215** (ensayo 2). Un posible mecanismo se recoge en la Figura 3-12. El proceso transcurre a través de un diclorofosfato intermedio **I**, que experimenta el ataque del ión cloruro, con la consiguiente apertura del anillo; un nuevo ataque de cloruro sobre el metileno oxigenado, con expulsión del anión diclorofosfato, conduce finalmente al compuesto **215**.

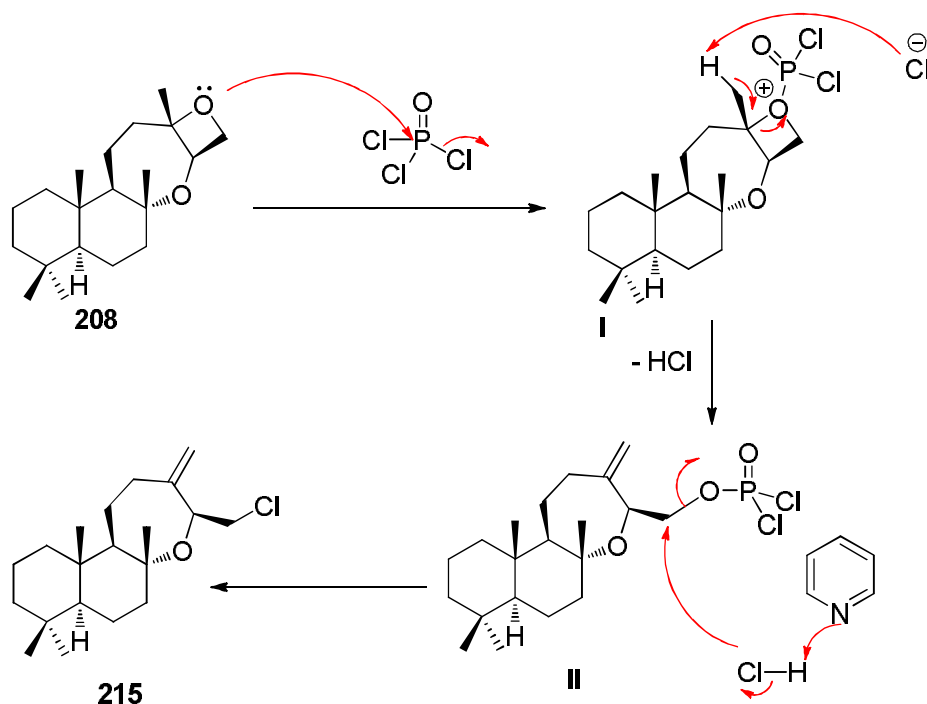


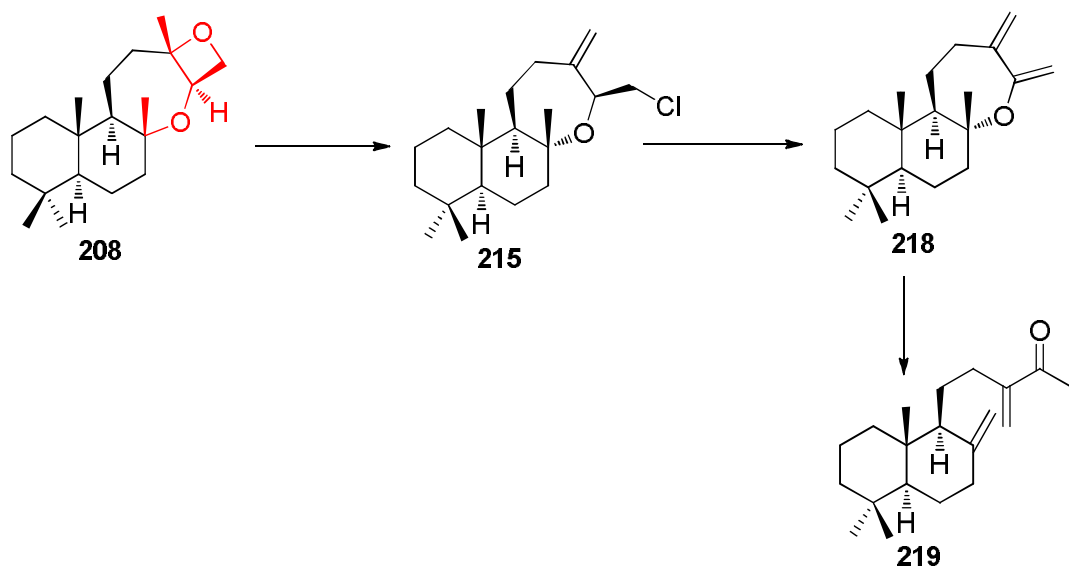
Figura 3-12: Mecanismo propuesto para la apertura del anillo oxetánico, usando POCl_3 en piridina

Sin embargo, cuando se empleó SOCl_2 , en trietilamina, se obtuvo una mezcla compleja de productos (ensayo 3). Cuando se utiliza LiBr en DMF a 70°C durante 3 días se obtiene el alcohol **216**, en lugar del correspondiente bromoderivado. Este hecho se explica mediante un proceso de eliminación tipo E_2 , en lugar de la ruptura nucleófila esperada (ensayo 4). No se observó ningún avance en la reacción, utilizando bromuro de vinilmagnesiano en THF a reflujo (ensayo 5). Como se puede observar en la tabla, el uso de ácido de Lewis, MgBr_2 (1.1eq), tampoco resultó eficaz, recuperándose el material de partida inalterado (ensayo 6). Cuando el diéter **208** se trató con TfOTBS , en presencia de diisopropiletilamina, en CH_2Cl_2 seco, se obtuvo el sililéter **217**, con rendimiento casi cuantitativo (ensayo 7).

4. Estudio de la reactividad de los compuestos **214** y **215**.

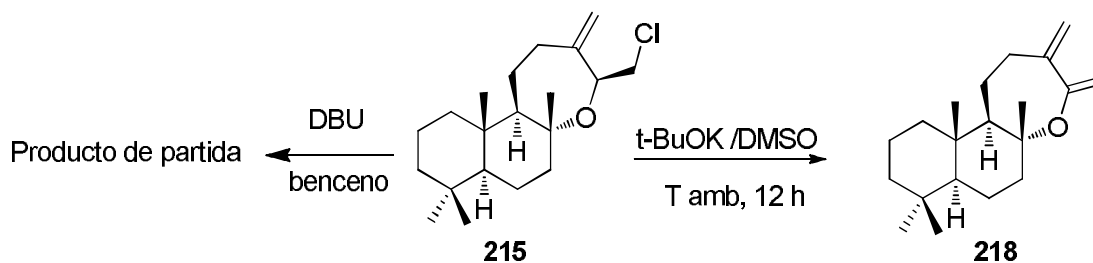
Con el objeto de establecer la utilidad de los compuestos **214** o **215** como precursores en la síntesis de productos de interés, se ha estudiado la reactividad de éstos, ensayando transformaciones químicas que permitan obtener derivados oxepánicos y otros derivados nunca antes preparados a partir de (-)-esclareol (**25**).

4.1 Otras reacciones llevadas a cabo sobre el cloruro **215**: Síntesis del dieno **218** y la α,β -enona **219**.



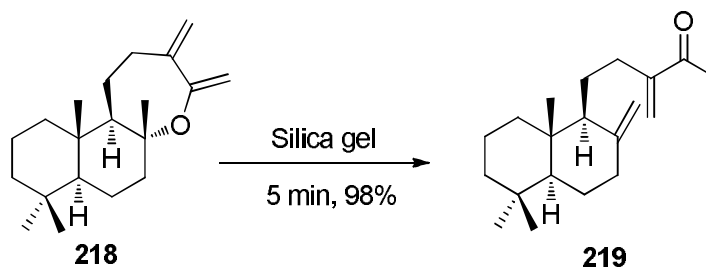
Esquema 3-25

A continuación se preparó el dieno **218**, mediante tratamiento de **215** con *t*-BuOK en DMSO. Cabe señalar que el intento de eliminar el cloro homoalílico con DBU resultó infructuoso, recuperándose el producto de partida inalterado.



Esquema 3-26

Al someter al dieno **218** a tratamiento con silica gel, se obtuvo después de 5 min de reacción, la cetona α,β -insaturada **219**, con una conversión del 98%.

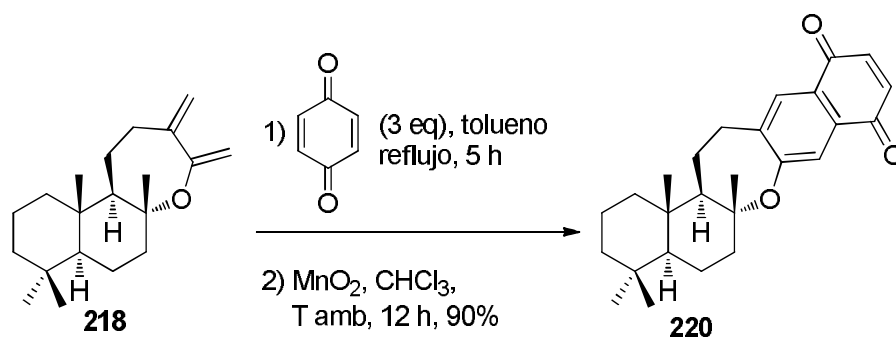


Esquema 3-27

5. Ejemplo de aplicación del dieno **218**: Síntesis de derivados de meroterpenos benzoquinónicos con anillo oxepánico

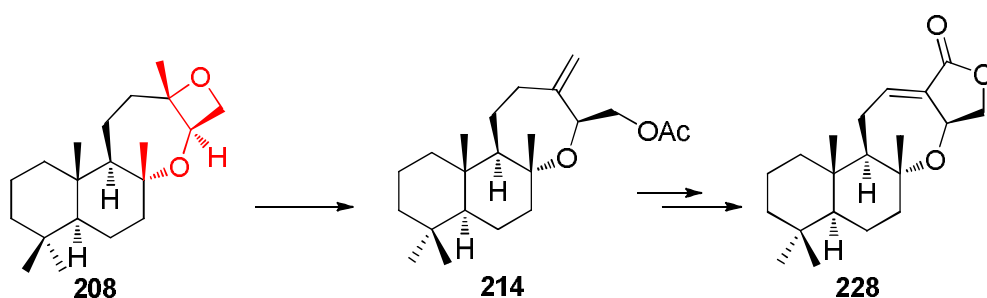
Una de las aplicaciones importantes de los nuevos derivados obtenidos de (-)-esclareol (**25**), lo representa el dieno **218**. Este derivado puede ser aplicado a la preparación de productos tan importantes como son los meroterpenos con anillo de oxepano.

Así, el calentamiento a reflujo de **218** en tolueno, en presencia de *p*-benzoquinona durante 5 h, proporcionó, después de la oxidación con MnO₂, la naftoquinona **220**, con un rendimiento global de 90%. Dicho producto se ha sometido a ensayos de actividad antitumoral, cuyos resultados se recogen en la última parte de este trabajo.



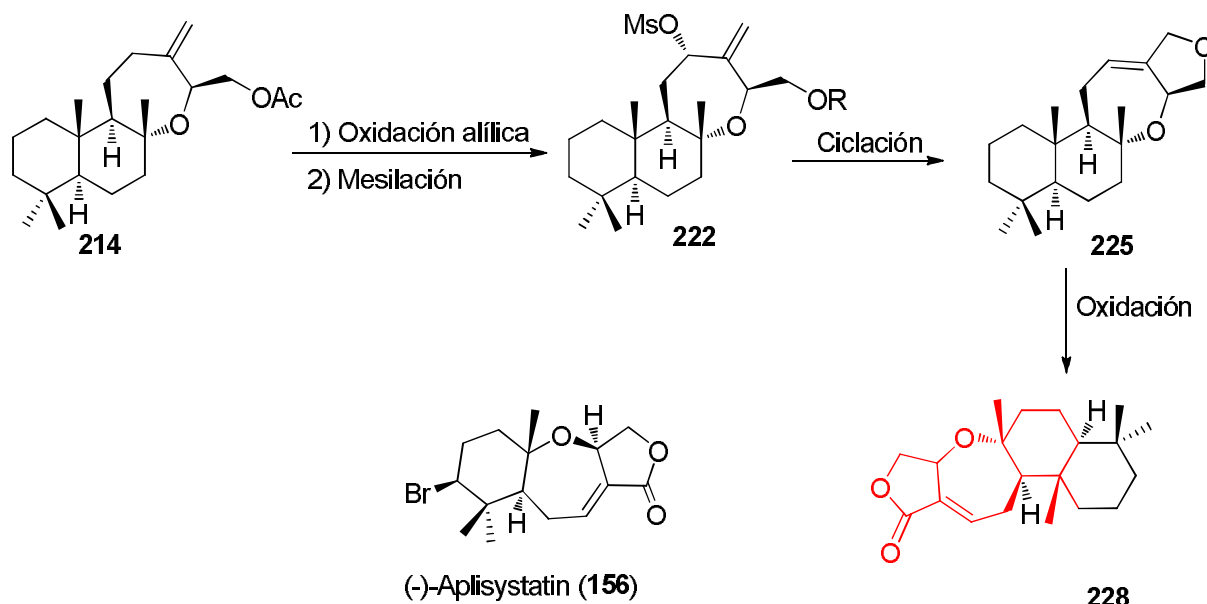
Esquema 3-28

6. Síntesis de la lactona **228**, análogo tetracíclico de (+) aplysistatin (**156**).



Esquema 3-29

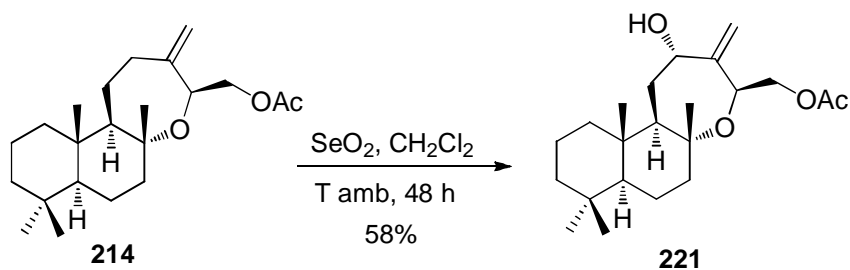
En el esquema **3-30** se recoge el planteamiento sintético para elaborar **228**, análogo tetracíclico de (+) aplysistatin (**156**), a partir del acetil derivado **214**.



Esquema 3-30: Esquema general de la secuencia propuesta para la síntesis de **228** a partir de **214**.

6.1 Oxidación del compuesto **214** con SeO_2

El tratamiento de **214** con 2 eq de SeO_2 condujo, después de 48 h de reacción, al alcohol alílico **221** con un rendimiento moderado (58%) (Esquema 3-31).

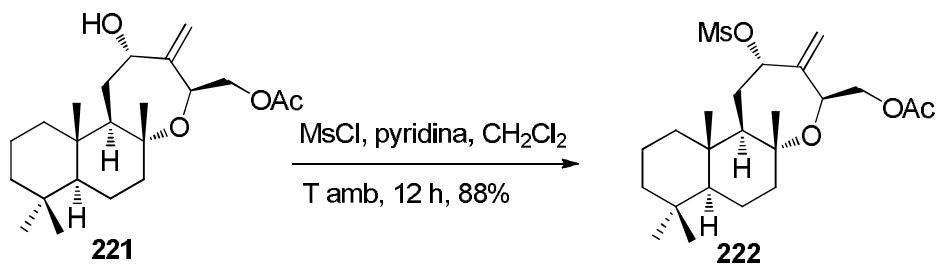


Esquema 3-31

6.2 Mesilación del compuesto **221**.

La conversión del alcohol **221** en el mesilderivado **222** entrañó ciertas dificultades, ya que el producto tiende a transformarse con mucha facilidad en el producto de partida y el correspondiente alcohol primario. El mejor resultado se obtuvo utilizando piridina en CH_2Cl_2 (1:10 mL) a temperatura ambiente, durante 12 h, obteniéndose hasta un 88% de rendimiento

del compuesto **222**. Es importante señalar que durante el procesado de la reacción no se debe lavar con HCl (2N) para eliminar la piridina, ya que en el medio ácido el compuesto **222** se muestra muy inestable.



Esquema 3-32

6.3 Ensayos de formación del anillo tetrahidrofuranico

A continuación se abordó la elaboración del anillo tetrahidrofuránico. En la tabla 2 se recoge un resumen de los ensayos realizados para la formación de éste mediante desplazamiento nucleofílico.

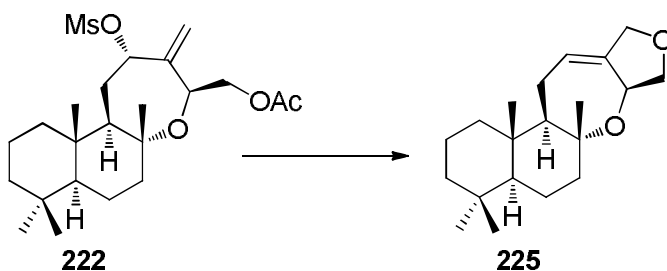
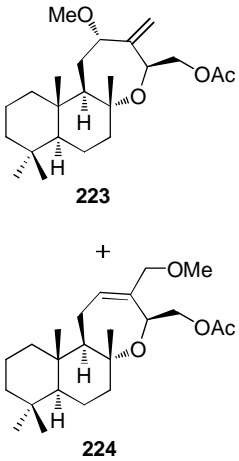


Tabla 2; Ensayos de ciclación de **222**

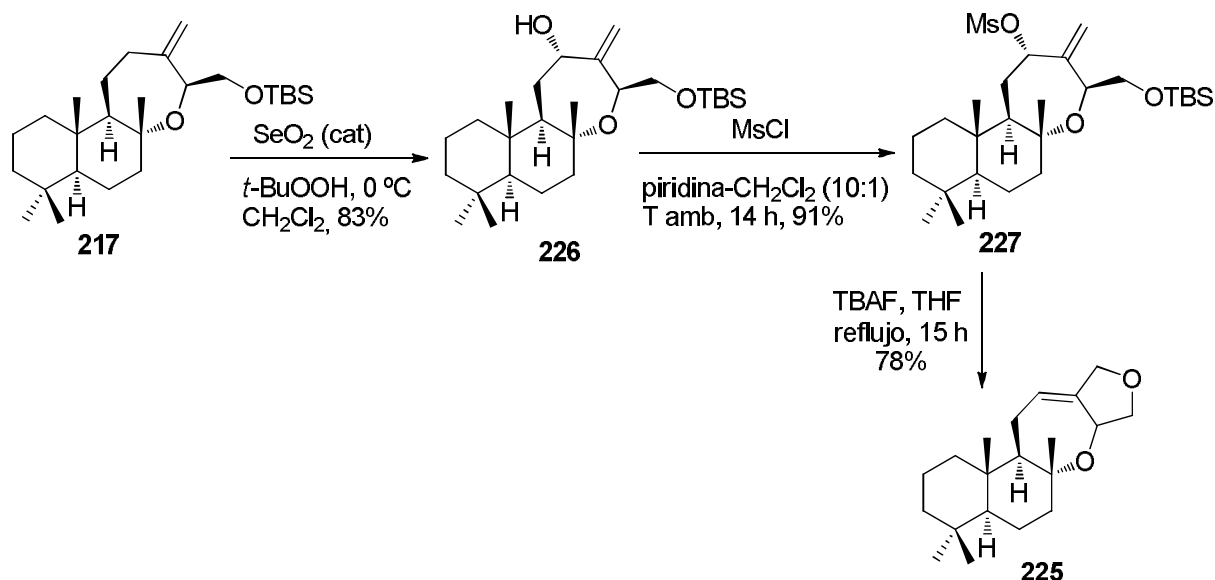
Ensayo	Condiciones experimentales	Producto	Rendimiento (%)
1	NaOAc, DMF, 70 °C, 12h	Producto de partida 222	-
2	NaI (exceso), acetona, Tamb, 2 h	Producto de partida 222	-

3	K ₂ CO ₃ (3 eq), MeOH, Ac ₂ O, piridina	 <p>223 + 224</p>	50
4	1) LiBr, DMF, 70 °C, 15 min 2) KOH, Dioxano, H ₂ O, T amb, 15 min	225	37

El primer ensayo se realizó empleando NaOAc como nucleófilo, en DMF a 70 °C. Después de 12 horas de agitación se recuperó el producto de partida inalterado. Se obtuvo el mismo resultado utilizando como nucleófilo NaI en acetona. Cuando se intentó la reacción de saponificación del grupo acetato, mediante K₂CO₃ en MeOH, con el fin de lograr una reacción de ciclación mediante un ataque nucleófilo tipo S_N2' del alcóxido resultante, se obtuvieron los compuestos **223** y **224**, en proporción 3:2 (ensayo 3). Ante este resultado adverso, se decidió provocar el desplazamiento nucleófilo tipo S_N2' del grupo mesilo, mediante tratamiento con LiBr en un disolvente aprótico. Tras 15 min de reacción a 70 °C, se detuvo la reacción, después de comprobar la desaparición del material de partida, y se procedió a continuación a saponificar el grupo acetato, para obtener el éter derivado **225**. El resultado fue positivo, pero desafortunadamente el rendimiento de **225** no resultó satisfactorio, ya que tan sólo se obtuvo un 37 % del éter deseado. Este último resultado invita a pensar que la reacción de desplazamiento intramolecular no es favorable, frente a procesos intermoleculares provocados por la alta reactividad del bromuro alílico (ensayo 4).

6.4 Preparación del compuesto 225 a partir del compuesto 217

Los resultados poco satisfactorios obtenidos cuando se parte del acetilderivado **214**, nos llevaron a plantear nueva ruta a partir del compuesto **217**, que posee un grupo de fácil desprotección como es el grupo *tert*-butilsililo (TBS), en lugar del grupo acetato. Los resultados obtenidos se resumen en el esquema 3-33.

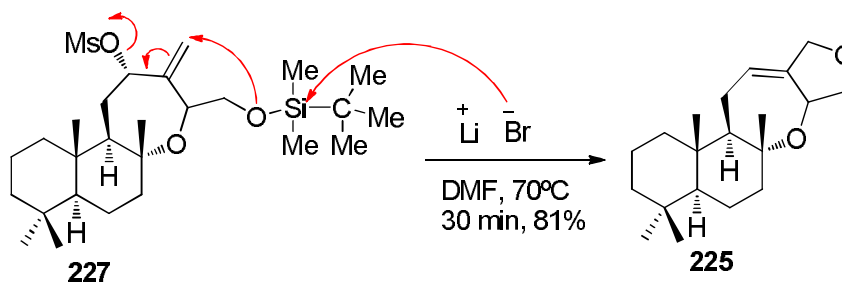


Esquema 3-33

Como se observa, la utilización del grupo *tert*-butilsililo como grupo protector del grupo hidroxilo, en lugar del grupo acetato, ha mejorado considerablemente el rendimiento de la etapa de ciclación, obteniéndose hasta un 78% de rendimiento del compuesto **225**, cuando se utiliza el TBAF a reflujo en THF.

Otra mejora importante, en cuanto al rendimiento del proceso de obtención de **225**, lo representa la reacción de oxidación alílica, que en este caso, se llevó a cabo con SeO_2 (cat) y *t*-BuOOH como cooxidante, obteniéndose hasta un 83% de rendimiento.

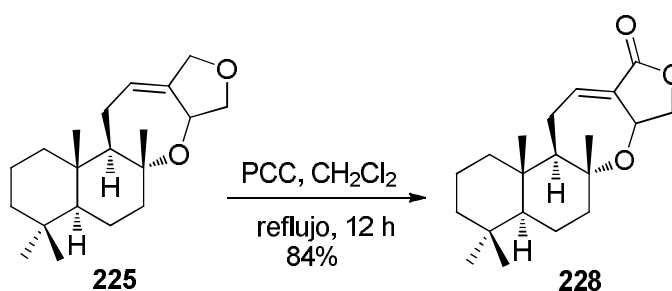
También hay que subrayar que el tratamiento del compuesto **227** con LiBr en DMF a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, dio lugar, de manera inesperada, a **225** con un rendimiento del 81%. El mecanismo propuesto implica la desprotección del *tert*-butilsilil éter mediante ataque nucleófilo del ión bromuro, y el subsiguiente desplazamiento del grupo mesilato alílico mediante ataque sobre el doble enlace carbono-carbono del alcóxido generado. (Esquema 3-34).



Esquema 3-34

7. Síntesis de la lactona 228, análogo tetracíclico de (+)-aplystatin (156)

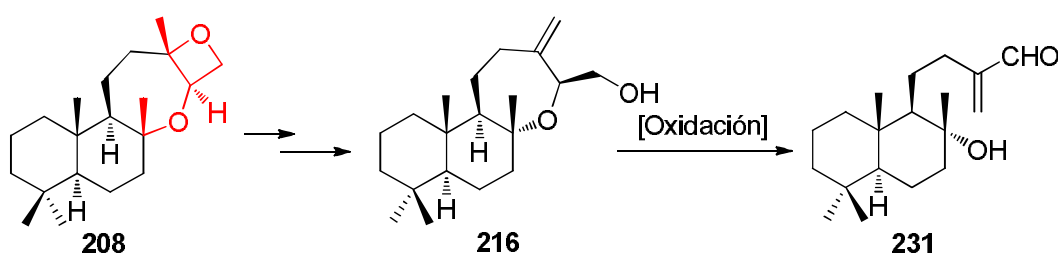
La etapa siguiente de la secuencia implica la formación de la lactona α,β -insaturada **228**. La oxidación del éter **225**, mediante PCC en CH_2Cl_2 a reflujo, proporcionó la lactona **228** con un rendimiento de 84% (Esquema 3-35).



Esquema 3-35

8. Ensayos de oxidación del hidroxiéter 216: Síntesis del aldehído 231.

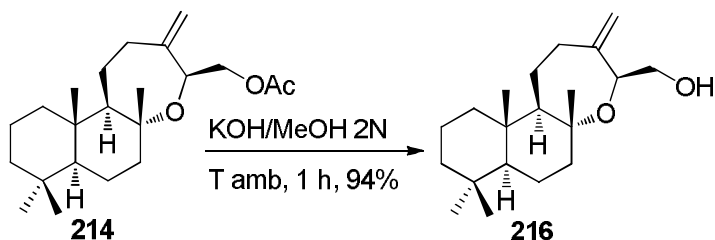
A continuación se investigaron procesos de oxidación del hidroxiéter **216**, que mediante degradación oxidativa proporcionaría el aldehído **231**.



Esquema 3-36

8.1 Saponificación de 214

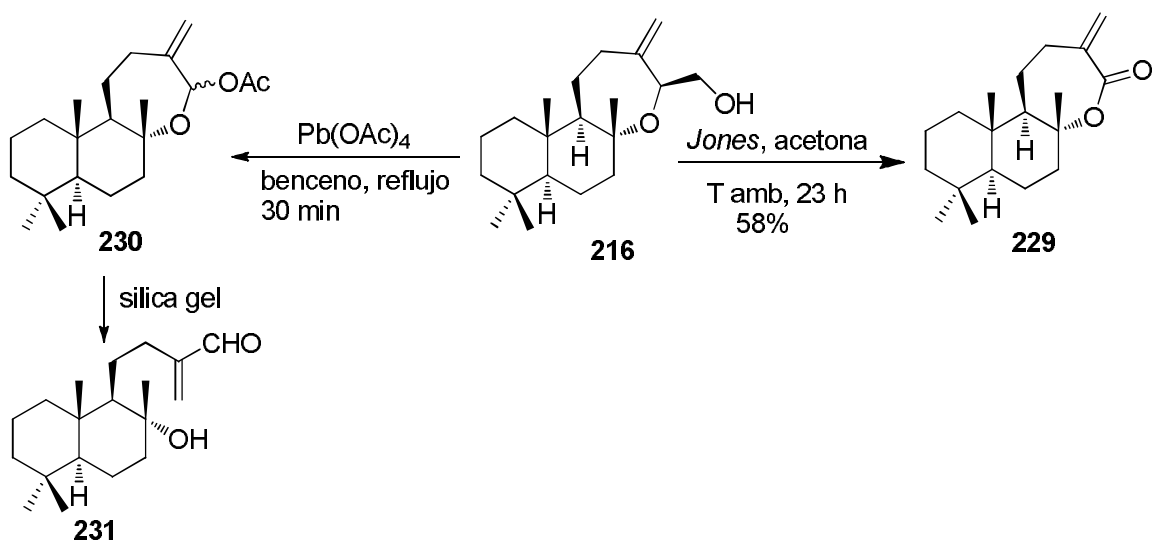
Con objeto de realizar estudios de oxidación sobre el grupo β -hidroxiéter, derivado del acetato **214**, se preparó **216**, tras reacción de saponificación de **214** mediante KOH/MeOH 2N.



Esquema 3-37

8.2 Oxidación de 216 con reactivo de Jones y con LTA

En primer lugar, se ensayó esta oxidación, mediante tratamiento del alcohol **216** con PCC, pero no se observó reacción alguna. El mismo resultado se obtuvo con PDC, posiblemente debido a efectos estéricos. A continuación, se ensayó la oxidación de **216** en condiciones más severas, utilizando el reactivo de *Jones*. Tras agitación a temperatura ambiente durante 23 h, se obtuvo la ϵ -lactona **229**, con un rendimiento de 58%. También se investigó la reacción de oxidación, utilizando $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en benceno. Tras 30 min a reflujo se obtuvo, sorprendentemente, el acetil derivado **230**, que tiende fácilmente a transformarse en el aldehído **231** en silica gel (Esquema 3-38).

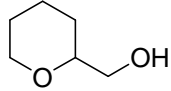
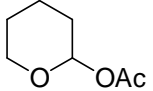
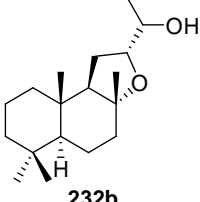
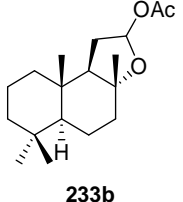
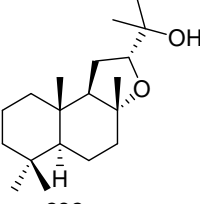
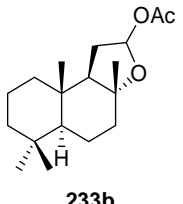
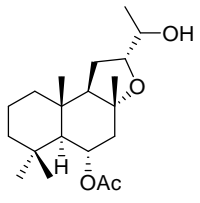
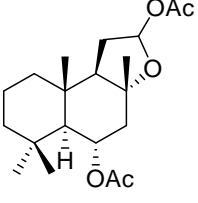


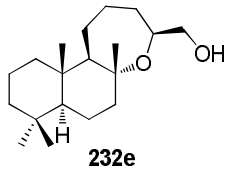
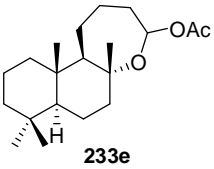
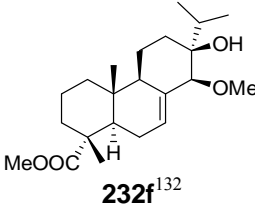
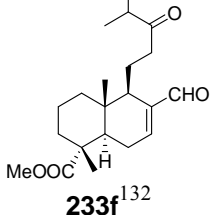
Esquema 3-38

8.3 Estudio de aplicabilidad de la metodología a otros derivados de β -hidroxiéteres (232a-f)

Para explorar el alcance real y las limitaciones de esta curiosa reacción, se investigó su comportamiento frente a otros derivados de β -hidroxiéteres (232a-f). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 3: Ensayos de oxidación de algunos β -hidroxiéteres con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Ensayo	β -Hidroxiéter	Tiempo de reacción	Producto	Rendimiento (%)
1	 232a	12 h	 233a	48
2	 232b	12 h	 233b	75
3	 232c	12 h	 233b	78
4	 232d	12 h	 233d	66

5	 232e	8 h	 233e	63
6	 232f ¹³²	4 h	 233f ¹³²	83

Como se observa en la tabla, cuando los compuestos **232a-e** se trataron con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ bajo las condiciones mencionadas, se obtuvieron siempre los α -acetoxiéteres **233a-e**, con rendimientos aceptables. En la Fig. 3-13 (a) se recoge un posible mecanismo para esta degradación oxidativa. La rotura del ión oxonio intermedio **I** conduce al ión **II**, más estable, que sufre a continuación el ataque por el ión acetato. Por otra parte el compuesto **232f**, que presenta un éter acíclico, proporcionó el cetoaldehído **233f**, bajo las mismas condiciones. En este caso, el ataque nucleófilo del ión acetato sobre el grupo alquilo del intermedio **III** da lugar a la ruptura del enlace carbono-oxígeno y a la usual subsiguiente ruptura del enlace carbono-carbono (Fig. 3-13 (b)).

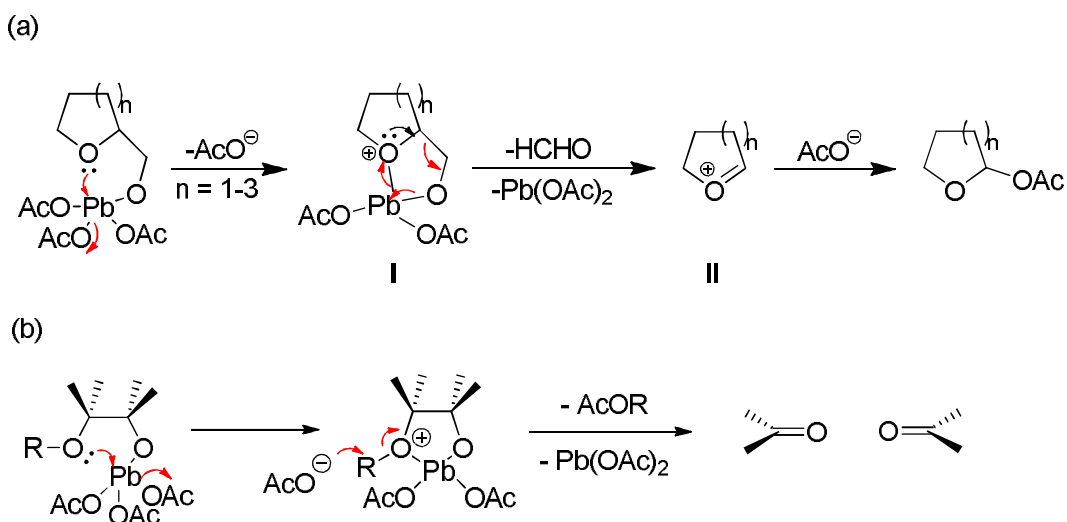
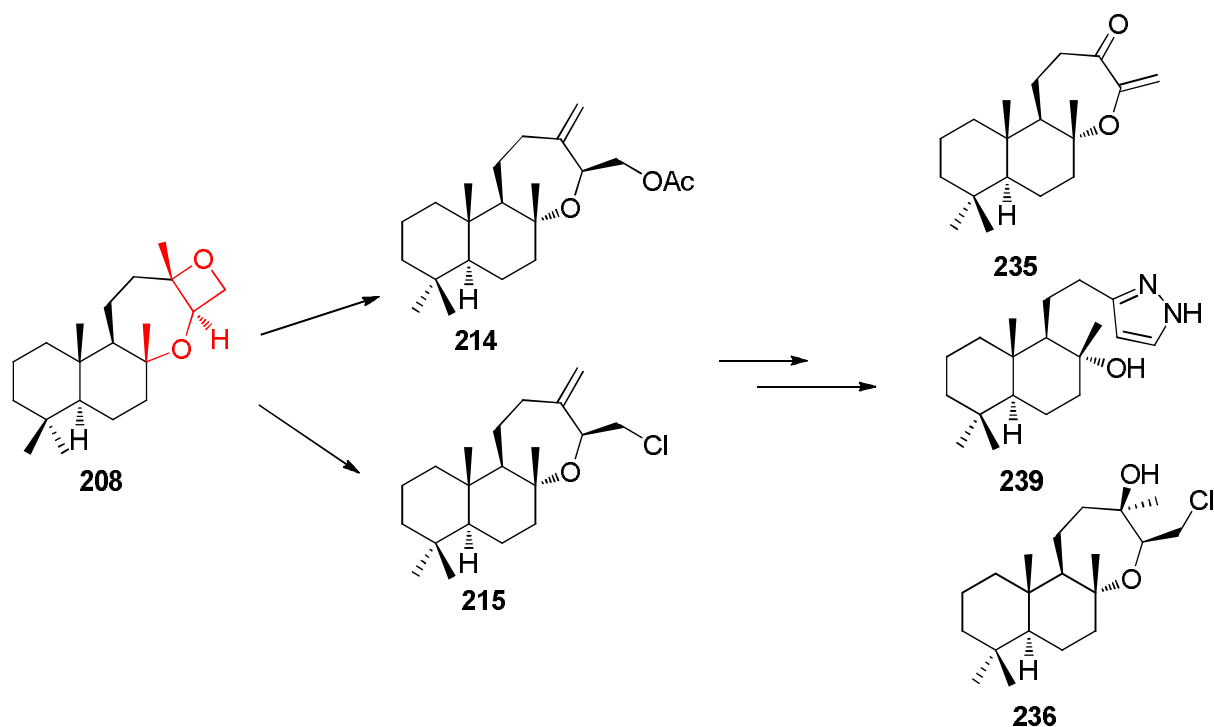


Figura 3-13. Mecanismo de la reacción de β -hidroxiéteres con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

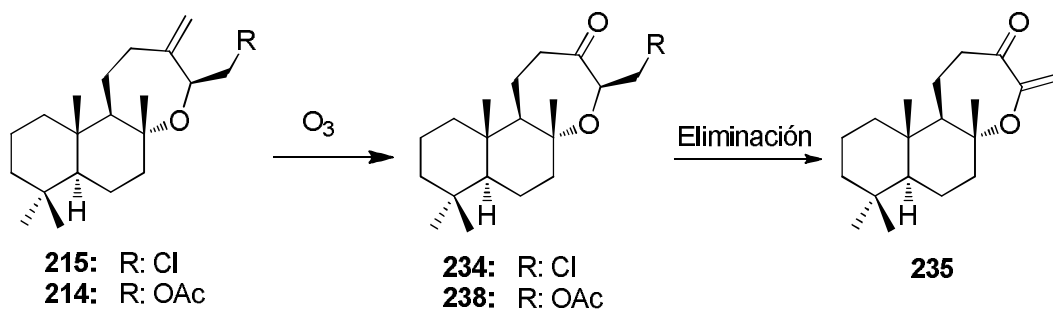
¹³² Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11204-11212.

9. Preparación de la cetona oxepánica 235 y del derivado pirazólico 239.



Esquema 3-39

La cetona oxepánica **235** puede ser preparada fácilmente a partir de **214** o **215** mediante reacción de ozonólisis del doble enlace exocíclico y posterior reacción de eliminación, de ácido acético en el caso de **214**, o de cloruro de hidrógeno en el caso de **215** (Esquema 3-40).

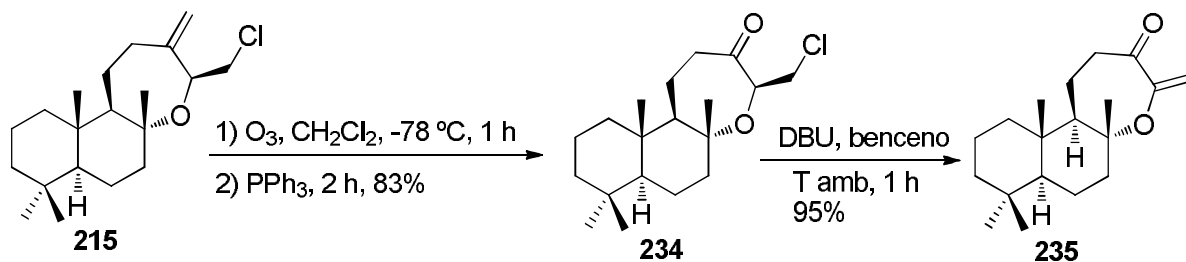


Esquema 3-40

10. Preparación del compuesto 235 a partir de 215

La síntesis de la cetona conjugada **235** se llevo a cabo en dos etapas de reacción. En primer lugar se sometió **215** a una corriente de ozono y, tras comprobar mediante CCF la desaparición del producto de partida, se adicionó PPh_3 para reducir el ozónido intermedio; tras

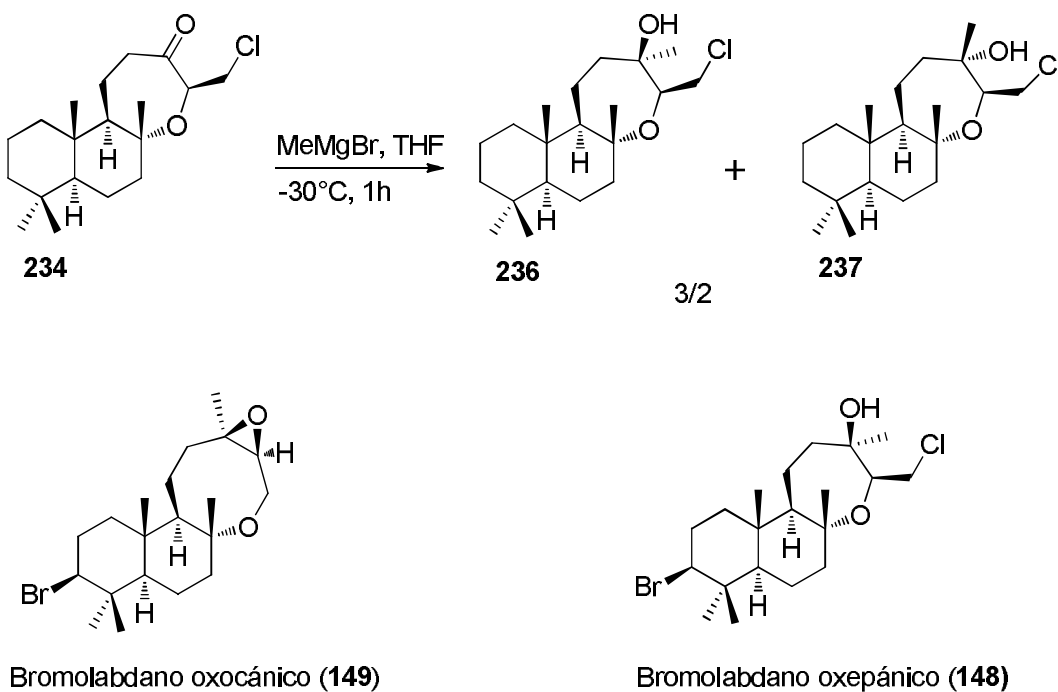
el procesado de la reacción y la oportuna cromatografía del crudo, se obtuvo la acetoxicetona **234** con un buen rendimiento (83%). A continuación, **234** se trató con DBU a reflujo en benceno, proporcionando así la cetona conjugada **235**, con un rendimiento del 95%.



Esquema 3-41

11. Aproximación a la síntesis del bromolabdano oxepánico **148**

La reacción de adición de bromuro de metil magnesio en THF sobre **234** a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ conduce cuantitativamente a la mezcla de diastereoisómeros **236** y **237**, en proporción 3:2. Estos derivados se pueden considerar análogos de los diterpenos naturales: bromolabdano oxepánico (**148**) y bromolabdano oxocánico (**149**) (Esquema 3-42).

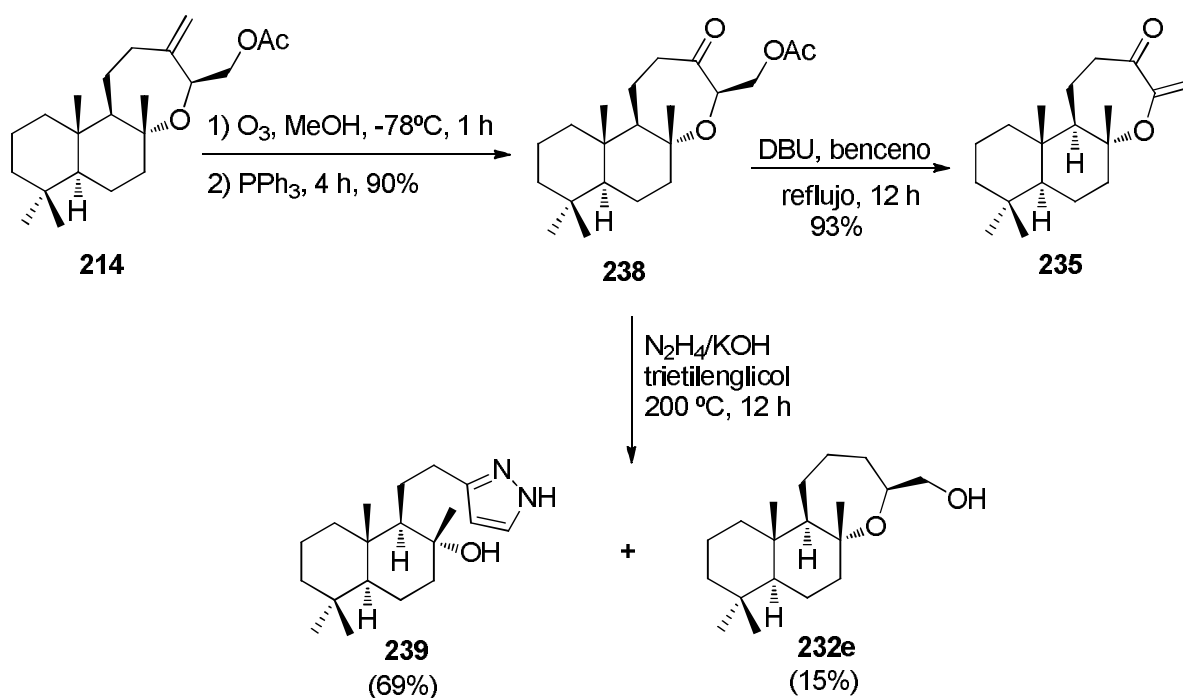


Esquema 3-42

Alternativamente, se preparó la cetona α,β -insaturada oxepánica **235** mediante reacción de ozonólisis reductiva sobre **214** y subsiguiente eliminación de ácido acético. El rendimiento global de las dos etapas es del 84%. (Esquema 3-43).

12. Aplicación de condiciones de Wolf-Kishner a **238**

El intento de reducir la cetona **238**, mediante condiciones de Wolf-Kishner, proporcionó de manera inesperada el derivado pirazólico **239**, como producto mayoritario de la reacción, junto al producto de reducción **232e**. (Esquema 3-43)



Esquema 3-43

En el siguiente esquema se recoge el mecanismo de la formación del derivado pirazólico **239**. La hidrazona **I**, formada inicialmente, sufre la apertura del anillo oxepánico, inducida por la base, originando el intermedio **II**, que mediante deshidratación proporciona el intermedio **IV**, via **III**. La isomerización de **IV** conduce finalmente al derivado pirazólico **239**.

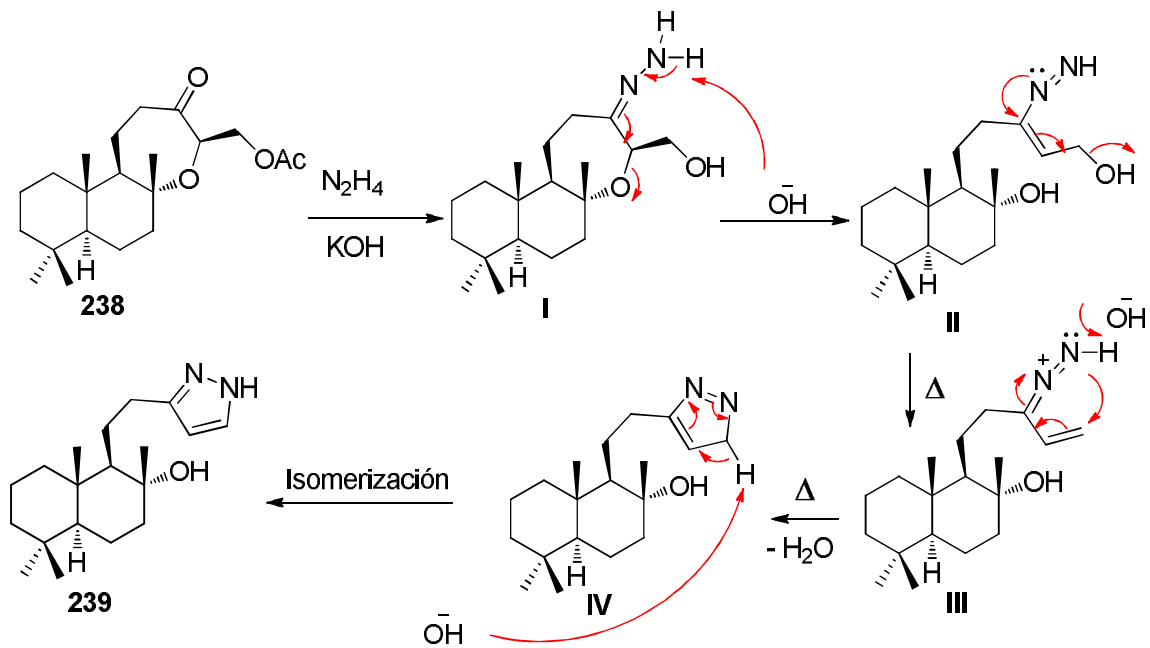
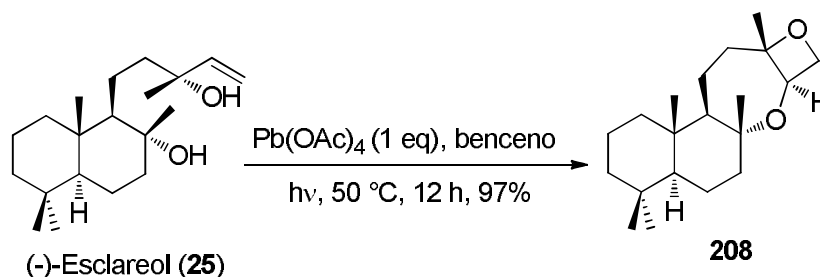


Figura 3-14: Mecanismo propuesto para la formación del anillo pirazólico.

EXPERIMENTAL

1. Procedimientos Experimentales

1.1 Tratamiento de esclareol (25) con Pb(OAc)₄

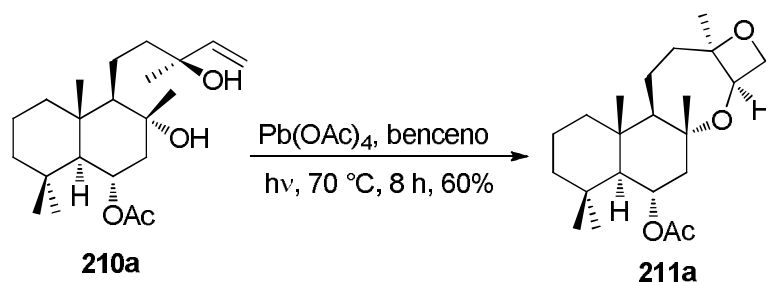


Sobre una disolución de esclareol (**25**) (1 g, 3.24 mmol) en benceno anhidro y desoxigenado (15 mL) se añade Pb(OAc)₄ (1.43 g, 3.24 mmol), y la mezcla se refluxe irradiando con una lámpara (50 °C) durante 12 h, tras lo cual la CCF indica la desaparición de materia de partida. Tras filtrar sobre sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO₃ (5%), agua (6 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtuvo el compuesto **208** (962 mg, 97%), como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +6.4$ (c = 1.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1594, 1457, 1386, 1214, 1160, 1103, 1084, 973, 926, 875, 772, 665 cm⁻¹.
¹H-RMN (CDCl₃, 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, $J = 15.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH₃), 18.72 (CH₂), 18.75 (CH₂), 20.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 22.6 (CH₃), 23.7 (CH₃), 31.7 (CH₂), 33.3 (C), 33.4 (CH₃), 38.4 (C), 38.7 (CH₂), 40.3 (CH₂), 41.7 (CH₂), 52.3 (CH), 56.3 (CH), 71.5 (CH), 72.2 (CH₂), 79.5 (C), 90.36 (C).

1.2 Tratamiento del compuesto **210a** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

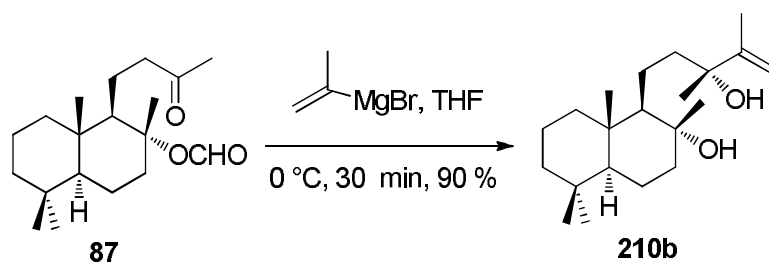


Sobre una disolución del diol **210a** (1 g, 2.76 mmol) en benceno anhidro (15 mL) se añade $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.44 g, 5.52 mmol), y la mezcla se refluxe irradiando con una lámpara (70 °C) durante 8 h, tras lo cual la CCF indica la desaparición de materia de partida. La mezcla se filtra sobre sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO_3 (5%), agua (6 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante purificación en gel de sílice (20%, éter/hexano), proporciona **211a** (603 mg, 60%).

$[\alpha]_D^{25} = +21.8$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1736, 1458, 1367, 1245, 1166, 1106, 1029, 975 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.88 – 2.21 (m, 14H), 2.02 (s, 3H), 4.25 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.04 (ddd, $J = 11.3, 11.4, 3.8$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 17.2 (CH_3), 18.4 (CH_2), 19.5 (CH_2), 20.4 (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.1 (CH_3), 24.5 (CH_3), 33.3 (C), 35.9 (CH_3), 38.4 (CH_2), 39.0 (C), 39.9 (CH_2), 42.9 (CH_2), 49.3 (CH_2), 57.9 (CH), 63.9 (CH), 70.70 (CH_2), 70.77 (CH), 72.6 (CH), 79 (C), 91.2 (C), 170.1 (C).

1.3 Tratamiento del cetoéster **87** con bromuro de isopropenilmagnesio.



Se disuelve la metilcetona **87** (308 mg, 1 mmol) en THF anhidro (10 mL) y se enfría la solución a 0 °C mediante un baño de hielo/agua. A continuación se añade, cuidadosamente

Compuesto 211b

$[\alpha]_D^{25} = +7.4$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

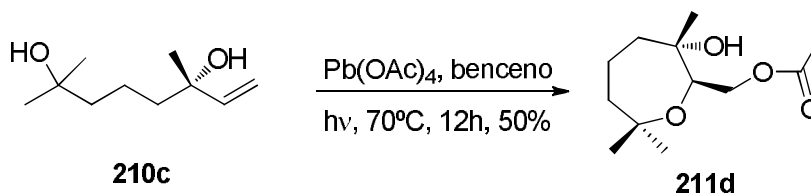
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1594, 1458, 1385, 1261, 1082, 801. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.76 - 1.68 (m, 14H), 2.37 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH_3), 18.6 (CH_2), 19.2 (CH_3), 19.5 (CH_2), 20.5 (CH_2), 21.1 (CH_3), 21.3 (CH_3), 23.5 (CH_3), 33.32 (C), 33.37 (CH_3), 37.8 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.1 (C), 39.8 (CH_2), 42.0 (CH_2), 56.3 (CH), 58.1 (CH), 64.2 (C), 65.5 (CH_2), 65.8 (C), 72.7 (C), 79.4 (C).

Compuesto 211c

$[\alpha]_D^{25} = +5.4$ ($c = 0.96$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1706, 1460, 1379, 1194, 1086, 973. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) : 0.76 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.78 – 1.81 (m, 14H), 2.15 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.94 (CH_3), 18.8 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.98 (CH_2), 20.1 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.7 (CH_3), 25.1 (CH_3), 33.3 (C), 33.4 (CH_3), 38.3 (C), 39.1 (CH_2), 40.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 44.3 (CH_2), 56.0 (CH), 64.7 (CH), 72.7 (C), 81.0 (C), 81.3 (CH_2), 92.5 (C).

1.5 Tratamiento de S-2, 6 dimetiloct-7-en-2,6-diol (210c) con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$



Seguendo el procedimiento general descrito para la reacción con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, utilizando **210c** (400 mg, 2,32 mmol) y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (412 mg, 0.930 mmol) en benceno (15 mL), la mezcla se refluxa, irradiando con una lámpara (70 °C), durante 12 h. La mezcla se filtra sobre gel de sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO_3 (5%), agua (6 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar

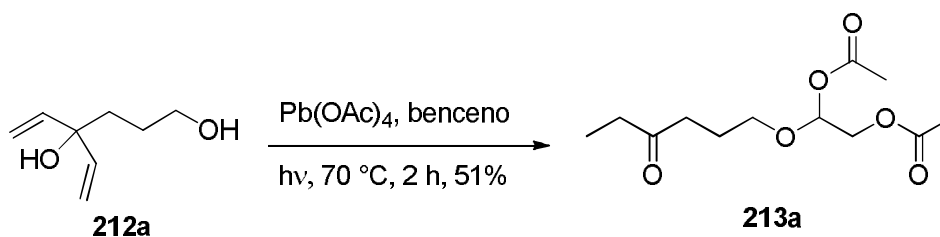
sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), proporciona **211d** (267 mg, 50 %).

Compuesto 211d

$[\alpha]_D^{25} = -3.5$ (c = 0.46, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2968, 2928, 1739, 1599, 1463, 1368, 11235. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.21 - 1.74 (m, 7H), 2.05 (s, 3H), 3.60 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 18.2 (CH₂), 21.0 (CH₃), 24.5 (CH₃), 26.9 (CH₃), 28.2 (CH₃), 40.2 (CH₂), 45.4 (CH₂), 63.7 (CH₂), 71.8 (C), 73.2 (CH), 75.6 (C), 171.0 (C).

1.6 Tratamiento de 4-etenil-5-hexen-1,4-diol (**212a**) con Pb(OAc)₄



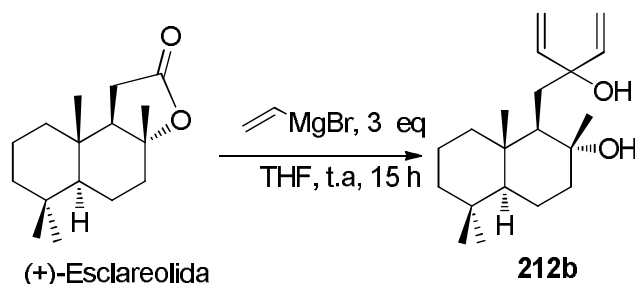
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción con Pb(OAc)₄, utilizando 4-etenil-5-hexen-1,4-diol (**212a**) (100 mg, 0,7 mmol) y Pb(OAc)₄ (682.7 mg, 0.77 mmol) en benceno (15 mL), la mezcla se refluxe, irradiando con una lámpara (70 °C) durante 2 h. La mezcla se filtra sobre gel de sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO₃ (5%), agua (4 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), proporciona **213a** (92 mg, 51 %).

Compuesto 213a

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1748, 1684, 1653, 1559, 1373, 1221, 1036, 1051, 772 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.82- 1.88 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.56 (dt, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 9.6, 6.18$ Hz, 1H), 4.0 (dd, $J = 11.50, 5.2$ Hz, 1H), 4.15(dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.7, 10.5$ Hz, 1H); 6.17 (dd, $J = 17.6, 1.1$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 500

MHz) δ (ppm): 20.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 23.7 (CH₂), 35.6 (CH₂), 63.6 (CH₂), 68.9 (CH₂), 94.4 (CH), 128.1 (CH₂), 136.5 (CH), 170.3 (C), 170.4 (C), 199.9 (C).

1.7 Síntesis del diol **212b**



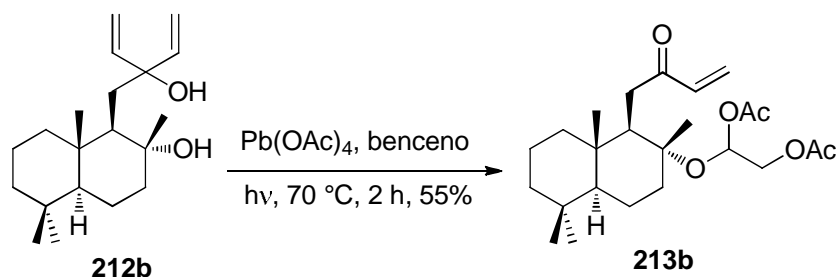
A una disolución de (+)-esclareolida comercial (500 mg, 2 mmoles) en THF (10 mL), se le añade cuidadosamente bromuro de vinilmagnesio (1M, 6 mL, 6 mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación la solución se enfría a 0 °C y se añade agua (1 mL). Entonces el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de la reacción se diluye con éter-H₂O (30: 10 mL). Las fases se mezclan vigorosamente y se separan. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un crudo de reacción que se cromatografía en columna de gel de sílice (elyente 40% éter/hexano) para dar lugar a **212b** (434 mg, 71%) como sirupo incoloro.

Compuesto **212b**

$[\alpha]_D^{25} = +35.4$ (c = 1.17, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3325, 1684, 1636, 1508, 1457, 1387, 1120, 997, 919, 772 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 0.75 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.13 (ddd, $J = 13.6, 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.34 - 1.70 (m, 11H), 1.88 (dt, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 2H), 2.16 (brs, 2H), 5.0 (dd, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH₃), 18.6 (CH₂), 20.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 25.1 (CH₃), 33.4 (CH₃), 33.5 (C), 36.7 (CH₂), 39.0 (C), 40.0 (CH₂), 41.8 (CH₂), 44.6 (CH₂), 54.2 (CH), 56.0 (CH), 73.7 (C), 75.0 (C), 111.5 (CH₂), 113.1 (CH₂), 143.19 (CH), 145.1 (CH).

1.8 Tratamiento del diol **212b** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

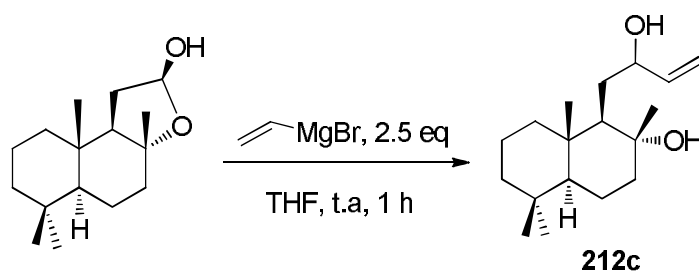


Seguendo el procedimiento general descrito para la reacción con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, utilizando **212b** (70 mg, 0.25 mmol) y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (221 mg, 0.498 mmol) en benceno (15 mL), la mezcla se refluxa irradiando con una lámpara (70 °C), durante 2 h. La mezcla se filtra sobre gel de sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO_3 (5%), agua (4 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), proporciona **213b** (58 mg, 55%).

Compuesto **213b**

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1733, 1594, 1457, 1386, 1222, 1089, 1041, 960, 888, 772 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.03 - 1.84 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 16.4, 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H), 5.73 (d, 10.5 Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 17.8$, 1H), 6.43 (dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.64 (CH_3), 18.2 (CH_2), 19.8 (CH_2), 20.1 (CH_3), 20.5 (CH_3), 21.38 (CH_3), 21.4 (CH_3), 33.0 (CH_3), 33.2 (C), 36.5 (CH_2), 38.52 (C), 39.4 (CH_2), 39.2 (CH_2), 41.5 (CH_2), 53.8 (CH), 55.3 (CH), 64.3 (CH_2), 81.2 (C), 88.2 (CH), 126.9 (CH), 136.3 (CH_2), 170.0 (C), 170.3 (C), 200.0 (C).

1.9 Síntesis del diol **212c**



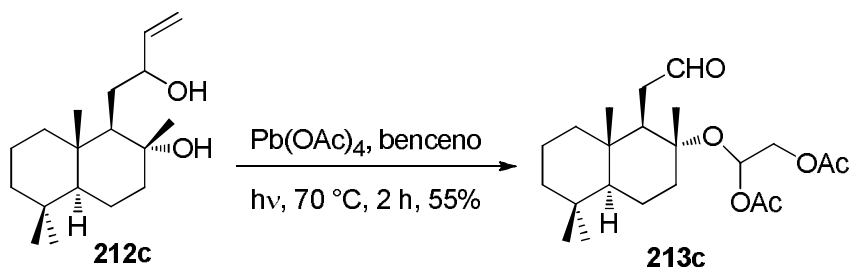
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de **212b**, y partiendo del lactol derivado de (+)-esclareolida (250 mg, 0.99 mmoles), y 2.5 mL de bromuro de vinilmagnesio, se obtiene el dio **212c** con un rendimiento del 93%

Compuesto **212c**

$[\alpha]_D^{25} = +9.7$ ($c = 1.5$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3421, 1653, 1458, 1387, 1121, 918, 771 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.88 -1.68 (m, 12H), 1.77 (ddd, $J = 15.1, 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (br s, 2H), 4.36 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.24 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.85 (ddd, $J = 16.2, 10.4, 5.4$ Hz; 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 18.5 (CH_2), 20.4 (CH_2), 24.4 (CH_3), 31.9 (CH_2), 33.3 (C), 33.4 (CH_3), 38.6 (C), 39.6 (CH_2), 41.8 (CH_2), 44.8 (CH_2), 54.4 (CH), 56.0 (CH), 71.7 (CH), 73.4 (C), 114.1 (CH_2), 141.7 (CH).

1.10 Tratamiento del diol **212c** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$



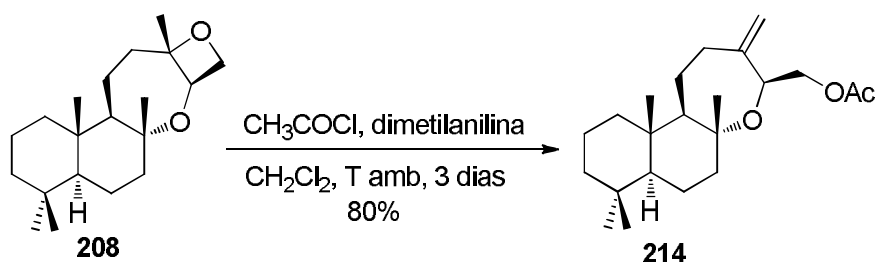
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, utilizando **212c** (70 mg, 0.25 mmol) y $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (221 mg, 0.498 mmol) en benceno (15 mL), se irradia (70°C) durante 2 h. La mezcla se filtra sobre gel de sílice, se evapora el disolvente, y el residuo resultante se diluye con éter y se lava con una solución acuosa de NaHSO_3 (5%), agua (4 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), proporciona **213c** (mg, 55 %).

Compuesto **213c**

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1742, 1585, 1458, 1387, 1371, 1224, 1126, 1054, 1010, 933, 757 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.91 – 2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 11.5, 5.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.5, 4.7$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 9.57 (dd, $J = 3.4, 1.4$ Hz, 1H).

Reacciones de apertura selectiva sobre el diéter 208

1.11 Tratamiento con cloruro de acetilo/dimetilanilina

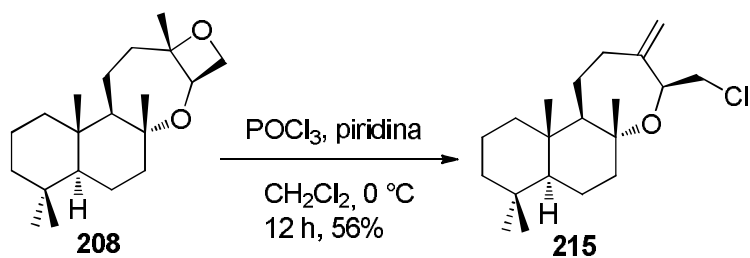


Sobre una disolución de **208** (1 g, 3.26 mmol) en *N, N*-dimetilanilina (4 mL, 32 mmol) y CH_2Cl_2 (1 mL) se adiciona CH_3COCl (1.15 mL, 16.3 mmol). Se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 3 días, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se diluye con éter (25 mL), se lava con una solución de HCl al 10% (6 x 15 mL) y con salmuera (2 x 15 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente, obteniéndose **214** (900 mg, 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.8$ ($c = 2.07$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1743, 1457, 1381, 1232, 1105, 1040 cm^{-1} . ^1H -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}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH_3), 18.7 (CH_2), 20.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 21.4 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.5 (CH_3), 30.8 (CH_2), 33.2 (C), 33.3 (CH_3), 38.1 (C), 38.4 (CH_2), 40.3 (CH_2), 41.8 (CH_2), 53.2 (CH), 56.1 (CH), 67.7 (CH_2), 69.9 (CH), 107.7 (CH_2), 150.6 (C), 171.2 (C).

1.12 Tratamiento con POCl₃/piridina

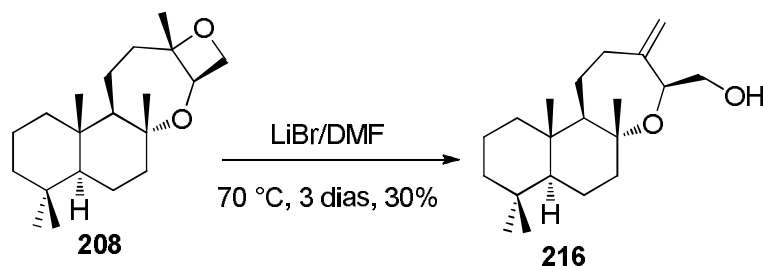


Sobre una disolución de **208** (100 mg, 0.326 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL), enfriada a 0 °C, se añade sucesivamente piridina (1 mL) y POCl₃ (0.5 mL) gota a gota. Tras 10 minutos de reacción, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida, se añade agua (1 mL) a 0 °C y se diluye en éter (25 mL). La fase orgánica se lava con una solución de HCl 2N (3 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un producto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), proporcionando el cloderivado **215** (40 mg, 56%).

$[\alpha]_D^{25} = +68.9$ (c = 1.06, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1637, 1457, 1383, 1130, 1100, 1038, 946, 894, 746, 664 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.3, 12.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.25 – 1.69 (m, 13H), 2.03 (dd, $J = 11.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.62 (q, $J = 10.1$, 1H), 3.41 (dd, $J = 11.2, 8.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.91 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₃), 18.7 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.4 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.5 (CH₃), 30.8 (CH₂), 33.3 (C), 33.4 (CH₃), 38.1 (C), 38.3 (CH₂), 40.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 48.9 (CH₂), 53.2 (CH), 56.2 (CH), 72.3 (CH), 79.1 (C), 108.3 (CH₂), 151.66 (C).

1.13 Tratamiento con LiBr/DMF



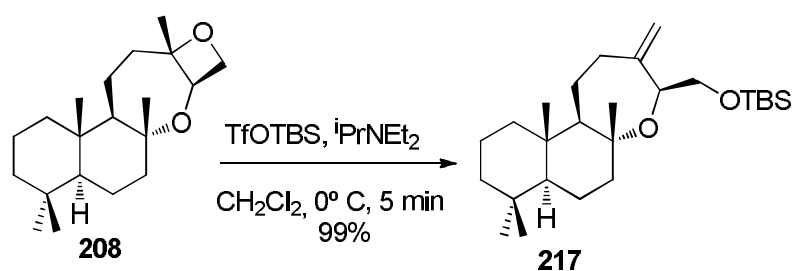
Sobre una disolución de **208** (80 mg, 2.6 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se añade LiBr (903 mg, 10.4 mmol). La mezcla se mantiene en agitación a 70 °C durante 3 días, comprobando mediante CCF la desaparición del diéter **208**. Se diluye en éter (30 mL), y se lava con agua (4 x 25 mL) y salmuera (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), proporcionando **216** (50 mg, 30 %), como un sirupo incoloro

(5aR,7aS,11aS,11bR)-5a,8,8,11a-tetrametil-3-metilentetradecahidronafto[2,1-b]oxepin-4-il)metanol (216).

$[\alpha]_D^{25} = +70.9$ (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).

1.14 Tratamiento con TfOTBS/ⁱPr₂NEt



Sobre una disolución del compuesto **208** (1 g, 3.3 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (30 mL) se añade diisopropil etil amina (1.7 mL, 9.8 mmoles) a 0° C bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla de reacción se agita a esa temperatura. Inmediatamente, se adiciona triflato de *tert*-butildimetilsililo (TfOTBS) (0.9 mL, 4.9 mmoles) a la misma temperatura y se deja agitar durante aproximadamente 5 min (tiempo en el que la CCF revela la finalización). El procesado de la reacción se realiza adicionando un poco de agua (2 mL aproximadamente), 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

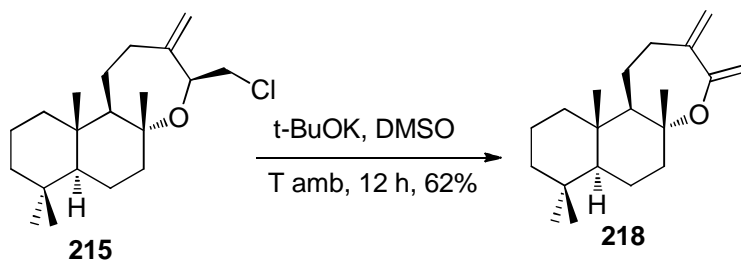
disolvente a vacío y se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (30% AcOEt /Hexano) para rendir 1.36 g del compuesto **217** (99%).

$[\alpha]_D^{25} = +45.9$ (c = 2.7, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 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).

Reacción de Diels-Alder. Preparación de la naftoquinona 220.

1.15 Tratamiento del cloroderivado **215** con t-BuOK/DMSO.



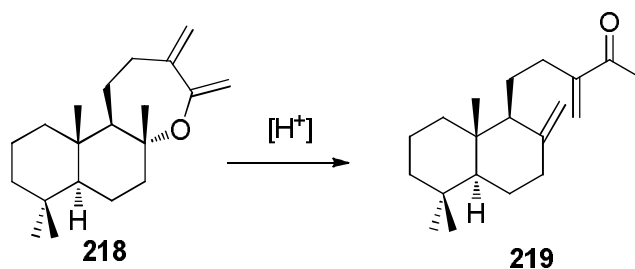
Sobre una disolución de **215** (252 mg, 0.77 mmol) en DMSO (10 mL), se añade *tert*-butóxido de potasio (252 mg, 2.42 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluye con éter (30 mL), se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtuvo el dieno **218** (140 mg, 62%)

$[\alpha]_D^{25} = +17.9$ (c = 1.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1607, 1450, 1386, 1363, 1301, 1183, 1125, 1084, 1042, 998, 891, 837, 664 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.15 (ddd,

$J = 13.4, 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.35 - 1.93 (m, 14H), 2.17 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.24 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 18.8 (CH_2), 20.1 (CH_2), 20.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 25.3 (CH_2), 33.3 (C), 33.5 (CH_3), 34.6 (CH_2), 38.1 (C), 40.0 (CH_2), 41.7 (CH_2), 43.2 (CH_2), 55.8 (CH), 59.8 (CH), 82.6 (C), 95.2 (CH_2), 110.9 (CH_2), 148.4 (C), 159.8(C).

1.16 Apertura del dieno **218** en medio ácido.



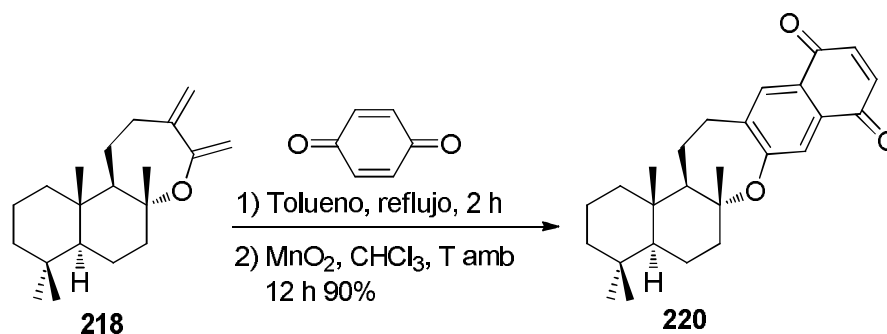
Sobre una disolución de **218** (120 mg, 0.416 mmoles) en CHCl_3 (4 mL), se añade gel de sílice (300 mg) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 h, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. A continuación el disolvente se elimina a vacío y se filtra el residuo obtenido sobre gel de sílice obteniéndose la metilcetona **219** pura (112 mg).

Compuesto **219**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.0$ ($c = 2.03$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1679, 1458, 1387, 1374, 1123, 936, 887 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.97 (ddd, $J = 13.4, 13.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.86 - 2.05 (m, 13H), 2.36 - 2.47 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.96 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 14.5 (CH_3), 19.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 22.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 26.0 (CH_3), 30.1 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.7 (C), 38.4 (CH_2), 39.1 (CH_2), 39.7 (C), 42.2 (CH_2), 55.6 (CH), 56.6 (CH), 106.5 (CH_2), 124.6 (CH_2), 148.4 (C), 150.0 (C), 199.9(C).

1.17 Reacción de Diels-Alder del dieno **218** con 1,4-benzoquinona



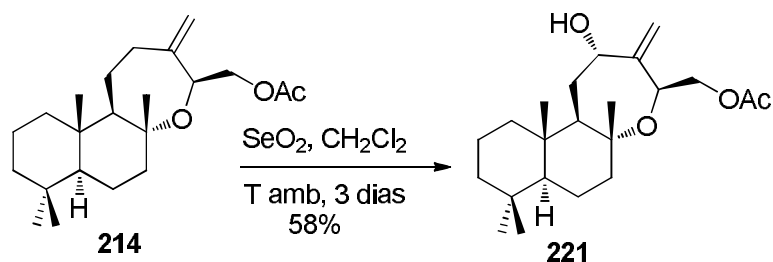
Sobre una disolución de **218** (120 g, 0.41 mmol) en tolueno (25 mL) se añade 1,4-benzoquinona (135 g, 1.23 mmol) y se deja la mezcla agitando a reflujo durante 5 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del dieno **218**. Se deja enfriar, se evapora el disolvente, proporcionando un crudo, que se somete a la siguiente reacción sin purificación.

A una disolución del crudo anterior (235 mg, 0.618 mmol) en CHCl₃ (20 mL) se añade MnO₂ (1.07 mg, 12.36 mmol) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se añade éter (10 mL) y se filtra sobre gel de sílice, eluyendo con éter. Tras evaporar el disolvente, se obtuvo la quinona **220** pura (144 mg, 90%).

$$[\alpha]_D^{25} = +69.2 \text{ (} c = 0.57, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1667, 1594, 1456, 1387, 1310, 1218, 1081, 1027, 922, 845, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.25 - 1.94 (m, 14H), 2.06 (dt, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 14.1, 13.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.92 (ddd, $J = 18.1, 14.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.8 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.7 (CH₃), 18.7 (CH₂), 20.29 (CH₂), 20.39 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.8 (CH₃), 33.37 (CH₃), 33.39 (C), 33.7 (CH₂), 38.5 (C), 39.7 (CH₂), 41.6 (CH₂), 42.9 (CH₂), 55.7 (CH), 61.1 (CH), 84.4 (C), 121.0 (CH), 127.4 (C), 127.7 (CH), 131.8 (C), 138.4 (CH), 138.6 (CH), 143.2 (C), 161.1 (C), 184.7 (C), 185.1, (C).

1.18 Tratamiento del compuesto 214 con SeO₂

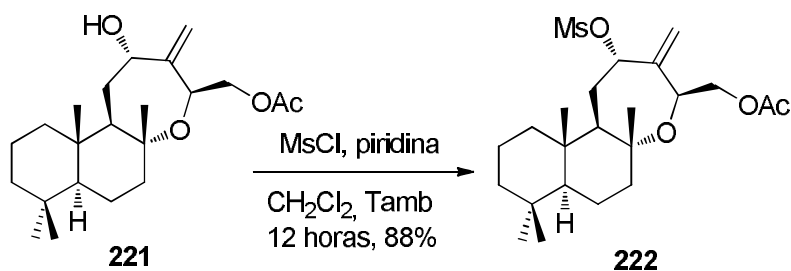


Sobre una disolución del acetoxiéter **214** (0.2 g, 0.57 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade dióxido de selenio (126 mg, 1.14 mmol), y la mezcla se somete a agitación a temperatura ambiente durante 3 días, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Se evapora el disolvente y el crudo resultante se disuelve en éter (30 mL) y se lava con agua (4 x 10 mL) y con salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, el crudo resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), proporcionando el alcohol alílico **221** (120 mg, 58%).

$[\alpha]_D^{25} = +62.1$ (c = 1.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3456, 1741, 1457, 1384, 1236, 1041, 756 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.05 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.2 - 1.7 (m, 13H), 2.05 (s, 3H), 3.96 (dd, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H), 4.50 (pd, $J = 8.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH₃), 18.6 (CH₂), 20.2 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 33.0 (CH₃), 33.2 (C), 33.3 (CH₂), 37.4 (CH₂), 37.9 (C), 40.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 52.2 (CH), 56.0 (CH), 67.7 (CH₂), 68.8 (CH), 68.9 (CH), 78.5 (C), 105.4 (CH₂), 152.5(C), 171.0 (C).

1.19 Mesilacion del alcohol 221

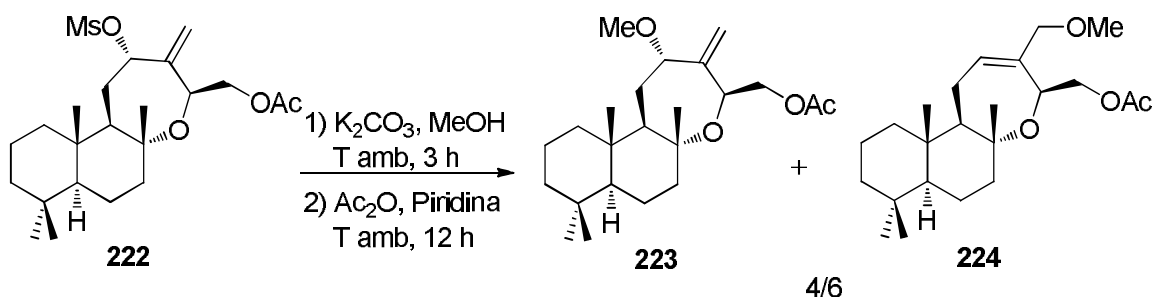


Sobre una disolución de **221** (150 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) se añade cloruro de mesilo (114 mg, 0.99 mmol) y 5 ml de piridina, y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluye en éter (50 mL) y la solución resultante se lava con HCl al 10%, agua (10 mL), salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, proporcionando 150 mg (88%) de compuesto **222** puro.

$[\alpha]_D^{25} = + 47.8$ (c = 1.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1741, 1476, 1450, 1383, 1358, 1232, 1176, 1099, 1042, 955, 889, 857, 757 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 13.7, 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.17 - 1.64 (m, 12H), 2.0 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J = 13.0, 12.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.97 (dd, $J = 11.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₃), 18.5 (CH₂), 20.2 (CH₂), 20.8 (CH₃), 21.3 (CH₃), 33.2 (CH₃), 33.3 (C), 37.1 (CH₂), 38.0 (C), 40.2 (CH₂), 41.7 (CH₂), 52.5 (CH₃), 52.6 (CH), 56.0 (CH), 67.5 (CH₂), 68.3 (CH), 78.8 (C), 79.7 (CH), 108.1 (CH), 146.9 (C), 170.8 (C).

1.20 Tratamiento del compuesto **222** con K₂CO₃ en MeOH



Sobre una disolución del compuesto **222** (150 mg, 0.380 mmoles) en MeOH (15 mL) se añade K₂CO₃ (157 mg, 1.14 mmoles, 3 equiv), y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Se evapora el metanol, se diluye con éter (60 mL), y se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido (130 mg) se disuelve en piridina (15 mL), se añade anhídrido acético (7 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición de producto de partida. Se diluye con éter (100 mL) y se lava con una solución acuosa de HCl (10%) (8 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío,

obteniéndose una mezcla constituida por los compuestos **223** y **224**, en una proporción 4:6, con un rendimiento de 50 % (global).

Compuesto 223

$[\alpha]_D^{25} = +4.09$ (c = 1.03), CHCl₃).

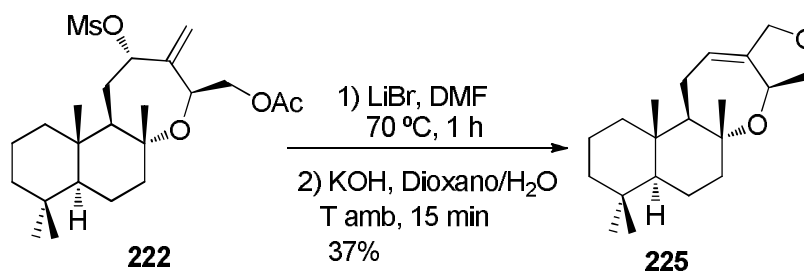
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1739, 1454, 1382, 1363, 1231, 1192, 1135, 1090, 1038, 971, 912, 637, 605, 461 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.13 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.22 - 1.77 (m, 11H), 1.98 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.13 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.2 (CH₃), 18.6 (CH₂), 20.5 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.1 (CH₃), 23.7 (CH₃), 28.4 (CH₂), 33.30 (CH₃), 33.37 (C), 38.40 (CH₂), 38.6 (C), 39.9 (CH₂), 41.9 (CH₂), 54.0 (CH), 56.3 (CH), 56.9 (CH), 66.7 (CH), 67.9 (CH), 78.9 (C), 85.1 (CH), 101.5 (CH₂), 147.7 (C), 171.0 (C).

Compuesto 224

$[\alpha]_D^{25} = +1.56$ (c = 1.9), CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1739, 1450, 1382, 1364, 1232, 1193, 1157, 1078, 1037, 971, 911, 841, 755, 606 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 0.78 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 1.11 (ddd, $J = 14.4, 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 - 1.76 (m, 10H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 3.20 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 16.1 (CH₃), 18.5 (CH₂), 20.6 (CH₂), 21.1 (CH₃), 21.1 (CH₃), 23.7 (CH₃), 33.3 (CH₃), 33.3 (C), 36.7 (CH₂), 38.1 (C), 39.7 (CH₂), 42.0 (CH₂), 55.8 (CH₃), 56.0 (CH), 57.6 (CH), 65.3 (CH₂), 67.2 (CH), 75.4 (CH₂), 78.6 (C), 134.8 (CH), 136.7 (C), 171.1 (C).

1.21 Síntesis del derivado furánico 225



Sobre una disolución de **222** (80 mg, 0.19 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se añade LiBr (0.066 g, 0.76 mmol), y la mezcla se mantiene en agitación a 70 °C durante 1 hora, comprobando mediante CCF la desaparición del producto de partida. Se diluye en éter (30 mL), y se lava con agua (4 x 25 mL) y salmuera (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo, que se somete a la siguiente reacción sin purificación.

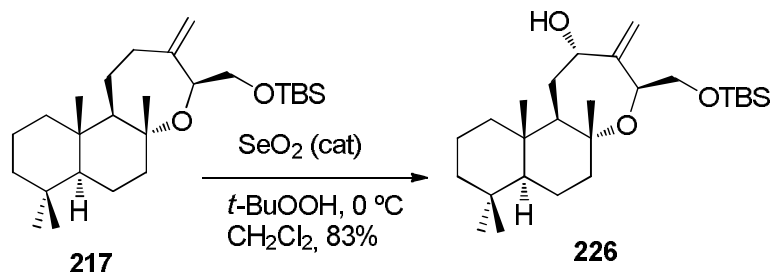
A una disolución del crudo anterior (80 mg) en dioxano (10 mL) se añade KOH, y unas gotas de agua, y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 min, tras lo cual se comprueba mediante CCF la desaparición de la materia de partida. Se añade éter (30 mL), y se lava con agua (4 x 25 mL) y salmuera (3 x 20 mL). Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente a vacío, dando lugar a un crudo que, mediante su cromatografía en columna de gel sílice (10% éter/hexano), proporciona el compuesto **225** (20 mg, 37%).

$[\alpha]_D^{25} = -14.1$ (c = 1.46, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1732, 1461, 1384, 1106, 1060, 926, 755 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.15 (ddd, $J = 14.7, 13.4, 2.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 3H), 1.45 (dt, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.56 - 1.79 (m, 5H), 1.90 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 12.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.40 (brd, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.86 (brs, 1H), 5.53 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.1 (CH₃), 18.6 (CH₂), 20.6

(CH₂), 21.2 (CH₃), 23.0 (CH₃), 23.8 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.4 (C), 37.9 (CH₂), 38.8 (C), 39.9 (CH₂), 41.9 (CH₂), 55.8 (CH), 56.1 (CH), 69.9 (CH), 71.0 (CH₂), 72.1 (CH₂), 121.6 (CH), 141.7 (C).

1.22 Tratamiento del compuesto **217** con SeO₂

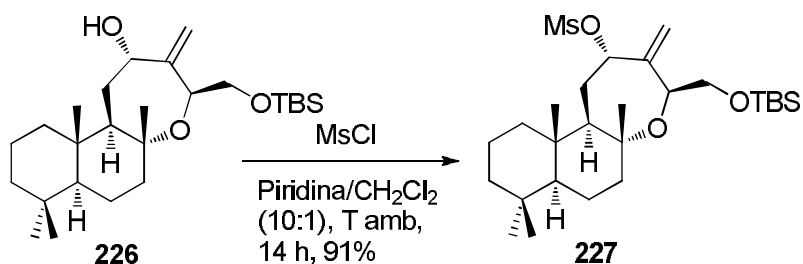


Sobre una disolución del compuesto **217** (0.5 g, 1.2 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (15 mL), se añade hidropéroxido de *tert*-butilo (0.22 mL, 1.2 mmoles), a 0°C y bajo atmósfera inerte de argón, y la mezcla se agita a esa temperatura durante 5 min. A continuación, se añade SeO₂ en cantidad catalítica (1.3 mg, 0.12 mmoles), y se agita durante 24 h más, dejando la mezcla alcanzar temperatura ambiente (monitorizado mediante CCF). Se evapora el disolvente a vacío y la mezcla se diluye con éter (15 mL), y se lava con agua (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Después de secar la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un crudo, que se purifica mediante cromatografía convencional (30% AcOEt/hexano), rindiendo 0.4 g del alcohol alílico **226** (83%).

$[\alpha]_D^{25} = +58.3$ (c = 2.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3412, 1646, 1462, 1383, 1253, 1122, 836, 776 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 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). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): -5.2 (CH₃), -4.9 (CH₃), 16.0 (CH₃), 18.3 (C), 18.6 (CH₂), 20.3 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.4 (CH₃), 25.9 (CH₃), 33.20 (CH₂), 33.26 (C), 33.3 (CH₃), 37.5 (CH₂), 37.9 (C), 40.2 (CH₂), 41.8 (CH₂), 52.9 (CH), 56.0 (CH), 67.8 (CH₂), 69.1 (CH), 72.0 (CH), 78.0 (C), 104.3 (CH₂), 153.7 (C).

1.23 Mesilación del alcohol 226

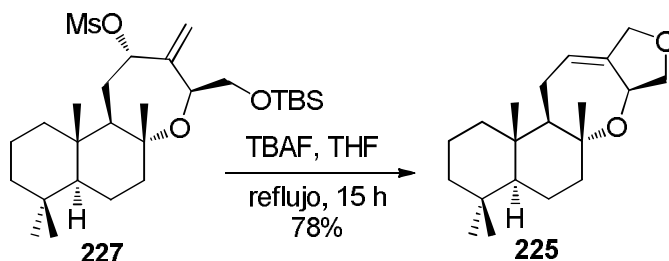


Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **221**, utilizando el alcohol **226** (200 mg, 0.45 mmol) y cloruro de mesilo (124 mg, 1.08 mmol), se obtuvo el mesil derivado **227** (210 mg, 91%).

$$[\alpha]_D^{25} = -31.8 \text{ (c = 1.2, CHCl}_3\text{)}.$$

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1727, 1631, 1462, 1385, 1359, 1253, 1177, 1122, 1082, 954, 836, 761 cm⁻¹.
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.04 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.72-1.21 (m, 12H), 2.09-2.01 (m, 2H), 3.54 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=1$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.80 (d a, $J=7.8$, 1H), 5.05 (s a, 1H), 4.83 (s a, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): -5.1 (2 CH₃), 16.0 (CH₃), 18.4 (C), 18.6 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.5 (CH₃), 25.8 (3 CH₃), 31.5 (CH₂), 33.2 (C), 33.3 (CH₃), 37.3 (CH₂), 37.9 (C), 40.1 (CH₂), 41.7 (CH₂), 52.5 (CH₃), 52.8 (CH), 56.0 (CH), 67.9 (CH₂), 71.2 (CH), 78.3 (C), 80.3 (C), 107.1 (CH₂), 147.8 (C).

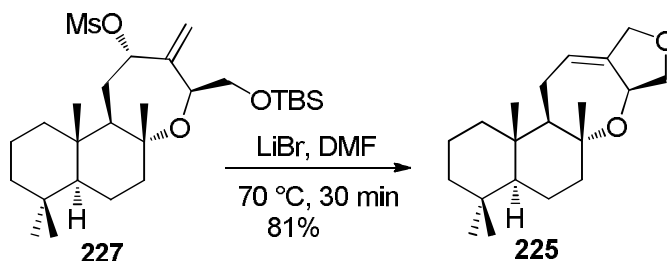
1.24 Tratamiento del compuesto 227 con TBAF



Sobre una disolución de **227** (120 mg, 0.24 mmol) en THF (10mL) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (74.6 mg, 0.28 mmol) y se agita la mezcla reflujo durante toda la noche, observando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el THF,

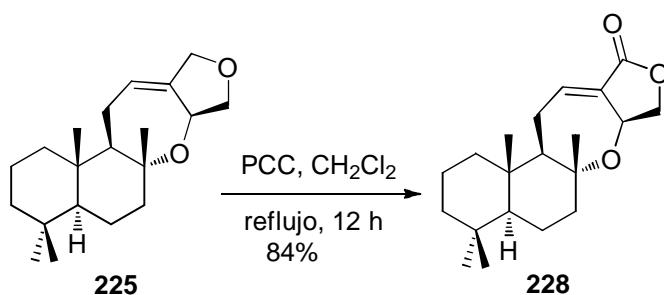
se diluye con éter (25 mL) y se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **226** (80 mg, 78%).

1.25 Tratamiento del compuesto **227** con LiBr



Sobre una disolución de **227** (0.12mg, 0.24 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se añade LiBr (0.23 mg, 0.94 mmol), y la mezcla se mantiene en agitación a 70 °C durante 30 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del **227**. Se diluye con éter (30 mL), y se lava con agua (4 x 15 mL) y salmuera (3 x 15 mL). Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna gel de sílice sílice (10% éter/hexano) proporcionando el compuesto **225** (60mg, 81%).

1.26 Oxidación del derivado furánico **225** con PCC



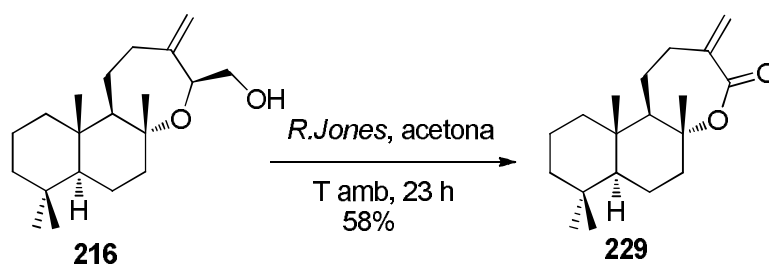
Sobre una disolución de **225** (50 mg, 0.165 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), bajo atmósfera de argón, se añade un exceso de dicromato de piridinio, y la mezcla se agita a reflujo durante 12 h, transcurrido lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se filtra sobre gel de sílice, eluyendo con éter, y se evapora el disolvente a vacío, dando lugar a

un crudo que, mediante su cromatografía en columna de gel sílice (10% éter/hexano), proporciona la lactona **228** (40 mg, 84%).

$[\alpha]_D^{25} = +6.4$ (c = 1.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1764, 1682, 1457, 1386, 1210, 1190, 1114, 1018, 772, 668 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.5, 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.29 - 1.87 (m, 11H), 2.37 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 19.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.96 (dt, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.0 (CH₃), 18.5 (CH₂), 20.5 (CH₂), 21.2 (CH₃), 22.7 (CH₃), 24.8 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.4 (C), 38.1 (CH₂), 38.9 (C), 39.8 (CH₂), 41.8 (CH₂), 55.2 (CH), 56.1 (CH), 66.7 (CH), 70.0 (CH₂), 80.3 (C), 131.8 (C), 144.1 (CH), 169.5 (C).

1.27 Oxidación del β -hidroxiéter **216** con reactivo de Jones en acetona

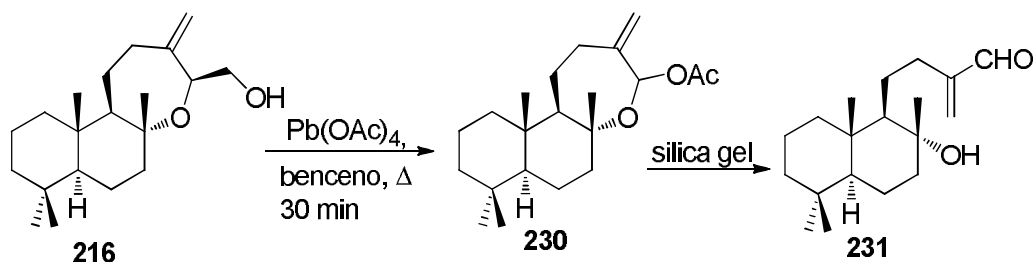


La cetona conjugada **229** se sintetiza siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de oxidación con reactivo de *Jones*, utilizando el compuesto **216** (200 mg, 0.65 mmoles), acetona (20 mL) y reactivo de *Jones* (3 mL). Tras el procesado de la reacción se obtuvo el compuesto **229** con un rendimiento de 58% (109 mg) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +33.1$ (c = 1.8, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1717, 1594, 1457, 1387, 1311, 1248, 1148, 1170, 1120, 1083, 1029, 933, 773, 7665 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 1.15 (ddd, $J = 14.9, 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.21 - 1.83 (m, 14H), 1.40 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), ¹³C-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 15.3 (CH₃), 18.7 (CH₂), 19.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 22.4 (CH₃), 24.6 (CH₂), 33.3 (C), 33.46 (CH₃), 33.47 (CH₂), 38.7 (C), 39.9 (CH₂), 41.4 (CH₂), 43.3 (CH₂), 55.4 (CH), 58.4 (CH), 87.1 (C), 123.7 (CH₂), 144.4 (C), 171.5 (C).

1.28 Tratamiento del hidroxietér **216** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$



Sobre una disolución de β -hidroxietér **216** (0.3 g, 0.97 mmol) en benceno seco (10 mL) se añade acetato de plomo (IV) (0.516 g, 1.16 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 30 min, tras lo cual se cromatografía en capa fina (CCF) revela la ausencia de producto de partida. Se añade Na_2SO_3 al 5% (10 mL) y éter (30 mL). La fase orgánica se lava con agua (4 x 25 mL) y salmuera (3 x 20 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtuvo el α -acetoxietér **230** (291 mg, 90%), que se transforma cuando se somete a cromatografía sobre gel sílice (30% éter/hexano) en el aldehído **231** (241 mg, 90%).

(5aR, 7aS, 11bR)-4-acetoxi-5a, 8, 8, 11a-tetrametil-3-metilentetradecahidronafto [2, 1-b]oxepina (**230**)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2936, 1733, 1650, 1452, 1386, 1242, 1132, 994, 934, 756 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Señales asignables al isómero mayoritario: 0.71 (s, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.75-0.90 (m, 2H), 1.15-1.37 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.54 - 1.66 (m, 13H), 2.05 (s, 3H), 2.47 (ddd, $J = 13.0, 6.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.35 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): Señales asignables al isómero mayoritario: 15.6 (CH_3), 18.7 (CH_2), 19.9 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.5 (CH_3), 22.2 (CH_3), 33.2 (CH_2), 33.3 (CH_3), 33.4 (C), 38.3 (C), 40.0 (CH_2), 41.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 55.9 (CH), 59.1 (CH), 81.9 (C), 92.7 (CH), 110.8 (CH_2), 148.2 (C), 169.6 (C). HRMS (EI M^+) m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$: 334.2508, encontrado: 334.2519

4-((1R, 2R, 5aR, 8aS)-2-hidroxi-2, 5, 5, 8a-tetrametildecahidronaftalen-1-il)-2-metilenbutanal (**231**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

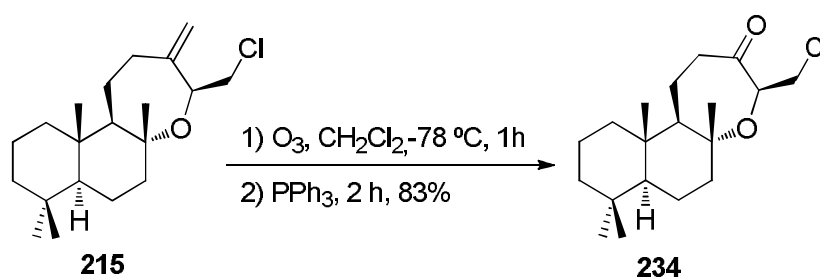
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3457, 1687, 1650, 1461, 1387, 1124, 939, 756 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.75 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.90 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 0.94 (dd, $J = 12.8, 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.09 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.22 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.25 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.30 - 1.8 (m, 9H), 1.84 (dt, $J =$

12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.2 – 2.40 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_2), 18.4 (CH_2), 20.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 23.9 (CH_2), 24.0 (CH_3), 26.9 (CH_3), 31.5 (CH_2), 33.2 (C), 33.3 (CH_3), 38.9 (C), 39.6 (CH_2), 41.9 (CH_2), 44.2 (CH_2), 56.1 (CH), 61.6 (CH), 74.0 (C), 134.0 (CH_2), 150.9 (C), 195.0 (CH). HRMS (EI M^+) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 292.2402, encontrado: 292.2395.

Preparación de la cetona oxepánica 235

Primera ruta

1.29 Ozonólisis de 215



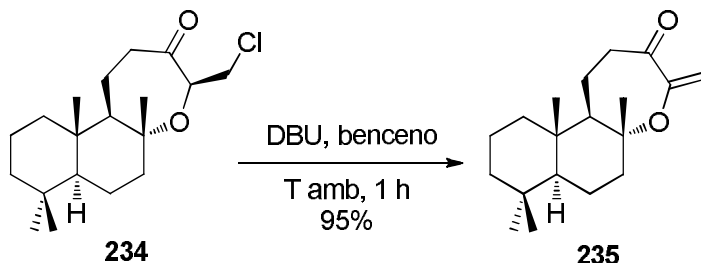
A través de una disolución de **215** (80 mg, 0,246 mmoles) en CH_2Cl_2 destilado (15 mL), enfriada a -78°C , se hace pasar una corriente de ozono durante una hora; transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de todo el material de partida. Se burbujea entonces argón durante 5 minutos para eliminar el exceso de ozono y se adiciona PPh_3 a baja temperatura y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación durante 2 h. Tras este tiempo se evapora el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), rindiendo 66 mg (83 %) de la cetona **234**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +78.5$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1747, 1697, 1616, 1457, 1370, 1222, 1125, 1056, 1009, 930, 771, 665 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.10 (ddd, $J = 11.4, 10.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.40 – 1.78 (m, 14H), 2.18 (ddd, $J = 11.4, 10.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.22 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 18.2

(CH₂), 18.6 (CH₂), 20.1 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 33.2 (C), 33.3 (CH₃), 37.8 (CH₂), 38.3 (CH₂), 38.5 (C), 40.1 (CH₂), 41.6 (CH₂), 45.3 (CH₂), 53.5 (CH), 56.1 (CH), 76.2 (CH), 79.9 (C), 211.4 (C).

1.30 Tratamiento de la cetona **234** con DBU



Se disuelven 70 mg(0.214 mmoles) de **234** en benceno (15 mL) y se añade DBU (48 mg, 0.321 mmoles, 1.5 equiv.). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora ; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del **234**. Entonces, se filtra sobre gel de sílice (10 g), (10 % éter / hexano), y se evapora el disolvente, rindiendo 59 mg (95%) de **235** como un sólido incoloro.

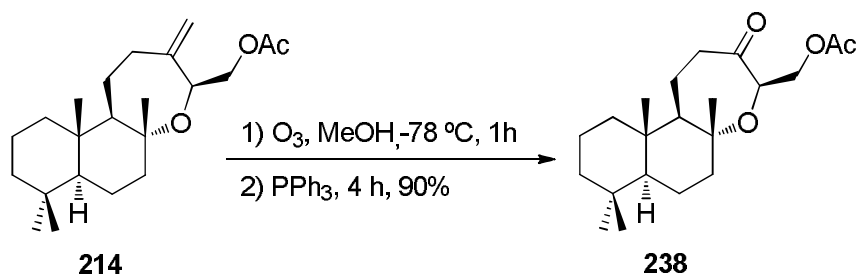
Cetona **235**

$[\alpha]_D^{25} = -15.4$ (c = 2.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1702, 1613, 1455, 1388, 1315, 984, 896, 807, cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.83 – 1.94 (m, 14H), 2.50 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.51 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH₃), 18.7 (CH₂), 19.8 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.5 (CH₃), 33.3 (CH₃), 33.4 (C), 38.4 (C), 39.9 (CH₂), 40.5 (CH₂), 41.6 (CH₂), 41.8 (CH₂), 55.8 (CH), 58.5 (CH), 84.3 (C), 106.6 (CH₂), 155.2 (C), 201.8 (C).

Segunda ruta

1.31 Ozonolisis del compuesto 214

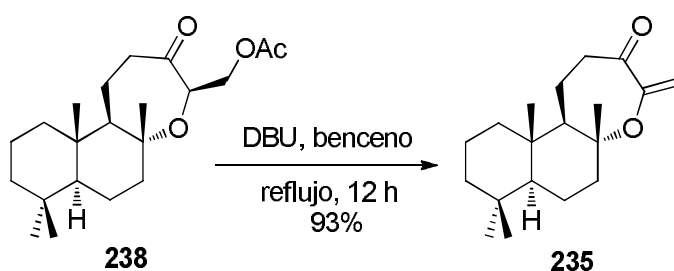


A través de una disolución de **214** (300 mg, 0.862 mmoles) en MeOH destilado (15 mL), enfriada a -78°C, se hace pasar una corriente de ozono durante una hora; transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de todo el material de partida. Se burbujea entonces argón durante 5 minutos, para eliminar el exceso de ozono, y se adiciona PPh₃ a baja temperatura y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación durante 4 h. Tras este tiempo, se evapora el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), rindiendo 66 mg (90 %) de la cetona **238**.

$[\alpha]_D^{25} = +32.0$ (c = 0.9, CHCl₃).

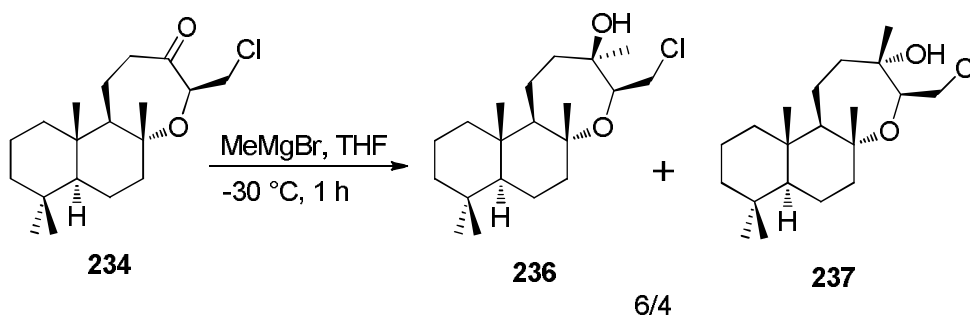
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1744, 1723, 1620, 1572, 1383, 1366, 1232, 1118, 1044, 969, 833, 772, 668.
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 1.09 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.33 – 1.75 (m, 11H), 2.01 (s, 3H), 2.14 (ddd, $J = 11.1, 10.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.19 (q, $J = 10.3$ Hz, 2H), 4.0 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.3, 5.7, 1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH₃), 18.1 (CH₂), 18.5 (CH₂), 20.1 (CH₂), 20.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 33.2 (C), 33.3 (CH₃), 37.5 (CH₂), 38.3 (CH₂), 38.4 (C), 40.1 (CH₂), 41.6 (CH₂), 53.3 (CH), 56.1 (CH), 65.0 (CH₂), 74.7 (CH), 79.7 (C), 170.5 (C), 215.5 (C).

1.32 Tratamiento del compuesto 238 con DBU



Se disuelven 296 mg (0.85 mmoles) de **238** en benceno (15 mL) y se añade DBU (0.142 mg, 0.935 mmoles, 1.1 equiv). La mezcla se somete a reflujo durante 12 horas; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del **238**. Entonces, se filtra sobre gel de sílice (10 g), (10% éter / hexano), y se evapora el disolvente, rindiendo 229 mg (93%) de la cetona **235** como un sólido incoloro.

1.33 Tratamiento de la cetona **234** con bromuro de metilmagnesio



Sobre una disolución de **234** (120 mg, 0.36 mmoles) en THF anhidro (15 mL), enfriada a -30°C , se añade una solución de bromuro de metilmagnesio (0.18 mL de 1.4M en THF/ tolueno, 0.18 mmoles, 0.5equiv.) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 1 mL de HCl (10%) y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 15 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), rindiendo 49 mg (40%) de **237** y 70 mg (60 %) de **236**.

Compuesto **236**

$[\alpha]_D^{25} = +26.6$ ($c = 2.4$, CHCl_3).

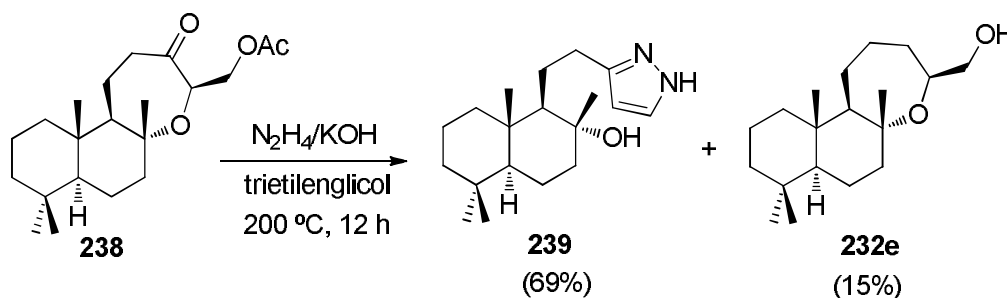
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 – 0.93 (m, 1H), 1.15 s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 – 1.84 (m, 15H), 3.21 (br s, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.9, 9.7$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.2 (CH_3), 18.5 (CH_2), 19.1 (CH_2), 20.89 (CH_2), 21.1 (CH_3), 21.7 (CH_3), 24.1, (CH_3), 33.3 (C), 33.3 (CH_3), 39.0 (C), 39.3 (CH_2), 39.7 (C), 42.0 (CH_2), 45.6 (CH_2), 47.5 (CH_2), 56.3 (CH), 58.3 (CH), 75.3 (C), 76.0 (CH), 78.7 (C).

Compuesto 237

$[\alpha]_D^{25} = +7.9$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.79 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.10 (ddd, $J = 11.4, 10.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 – 1.78 (m, 14H), 2.18 (ddd, $J = 11.4, 10.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.22 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 6.2, 3.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.2 (CH_3), 18.1 (CH_2), 18.5 (CH_2), 20.9 (CH_2), 21.09 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 33.35 (C), 33.30 (CH_3), 38.96 (C), 39.1 (CH_2), 39.6 (CH_2), 42.1 (CH_2), 44.8 (CH_2), 45.5 (CH_2), 56.3 (CH), 58.1 (CH), 72.69 (C), 74.4 (CH), 79.3 (C).

1.34 Tratamiento de la acetoxicetona 238 con $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$



Sobre una disolución de **238** (200 mg, 0.57 mmol) en trietilenglicol (15 mL) se añade hidrazina hidratada del 100 % (5 mL) y KOH (200 mg, 3.5 mmol) y la mezcla se calienta a 200 °C durante 12 h. Entonces, se deja enfriar y se diluye con agua (5 mL) y se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano) rinde **232e** (25mg, 15%); eluyendo con 50% éter/hexano rinde **239** (120 mg, 69%).

(5aR, 7aS, 11aS, 11bR)-4-acetoxi-5a, 8, 8, 11a-tetrametil-tetradecahidronafto[2,1-b]oxepina (233e) Sirupo incoloro

$[\alpha]_D^{25} = +5.47$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3438, 1453, 1382, 1092, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76 – 0.88 (m, 2H), 1.07 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.2$ Hz,

1H), 1.12 (s, 3H), 1.12 – 1.80 (m, 15H), 2.02 (br s, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.7, 3.6$, Hz, 1H), 3.79 (m, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 16.1 (CH_2), 18.5 (CH_2), 20.8 (CH_2), 21.1 (CH_3), 22.4 (CH_2), 24.5 (CH_3), 27.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.3 (CH_3), 33.3 (C), 39.0 (C), 39.4 (CH_2), 39.5 (CH_2), 42.1(CH_2), 56.4 (CH), 58.3 (CH), 66.3 (CH_2), 70.3 (CH), 78.5 (C).

Compuesto 239

$[\alpha]_D = +42$ (c = 1.0, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3253, 1637, 1577, 1541, 1458, 1387, 1365, 1215, 1125, 1085, 1045, 936, 758, 665. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.89 - 0.96 (m, 2H), 1.11 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.24 – 2.16 (m, 11H), 2.75 - 2.86 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.3 (CH_3), 18.3 (CH_2), 20.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 24.2 (CH_2), 24.4 (CH_3), 28.9 (CH_2), 33.1 (C), 33.3 (CH_3), 39.2 (C), 39.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 44.2 (CH_2), 55.8 (CH), 60.0 (CH), 74.4 (C), 103.3 (CH), 134.9 (CH), 147.6(C).

CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes que se pueden extraer de los resultados expuestos en la presente memoria, son los siguientes:

La nueva estrategia sintética para acceder a merosequiterpenos con esqueleto benzoxanteno a partir de óxido de esclareol, basada en la cicloadición de Diels-Alder, resulta de gran interés, pues permite acceder no solamente a productos naturales importantes como el ciclozonarol, sino también a derivados como 8-epipuupehediona (**16b**), u otras sustancias con un anillo aromático funcionalizado con diferentes grupos electrón-atrayentes, que se pueden introducir mediante el uso de diferentes dienófilos.

Se ha desarrollado una nueva estrategia eficaz para la construcción del esqueleto benzoxanteno con configuración 8*R*. De esta forma, se ha completado la síntesis de *ent*-cromazonarol (**17**) a partir de óxido de esclareol (8*R*), en 9 etapas, con un rendimiento del 35.5 % y la síntesis de 8-epipuupehediona (**16b**) a partir de *ent*-cromazonarol (**17**), en 3 etapas, con un rendimiento del 67.4%.

Se describe un proceso estereoselectivo de espirociclación, mediante la utilización del sistema I₂/PPh₃. Empleando esta nueva metodología se ha realizado la primera síntesis de productos naturales, tales como isoambreinolida (**99**), vitexifolin D (**100**), y vitedoin B (**103**).

La aplicación de esta nueva metodología a β-cetoésteres, β-cetoaldehídos y fenoles γ,δ- ó δ,ε-insaturados, ha permitido la síntesis de otro tipo de productos naturales tales como negundoïn A (**107**), el aldehído **108** y corallidictyal D (**111**).

Se describe la transformación del diterpeno comercial (-)-esclareol (**25**) en el diéter oxepánico **210**, mediante una ciclación radicalaria que involucra el grupo hidroxilo terciario y el doble enlace de la cadena lateral. Esta transformación se realizó en una sola etapa con una economía de átomos del 100% y un rendimiento prácticamente cuantitativo.

La utilización del diéter **210** en la elaboración de nuevos sintones adecuados para la preparación de productos de gran interés, supone una importante revalorización de este labdano y abre la posibilidad de llevar a cabo su comercialización.

El estudio realizado para lograr la apertura del anillo oxetánico α,α-disustituído permitió la preparación con total selectividad de una serie de compuestos, con rendimientos muy altos y aprovechando la máxima economía de átomo de la materia prima, Estos sintones resultan idóneos para acceder a merosesquiterpenos con estructura benzoxepánica.

La reacción de Diels-Alder entre el dieno **220** y 1,4-benzoquinona conduce, después de la oxidación con MnO_2 , al meroterpeno **222**, que posee un fragmento de naftoquinona, con alto rendimiento. Este producto presenta una significativa actividad antitumoral.

ANEXO

De forma paralela a la realización del trabajo presentado en esta memoria, la etapa de formación predoctoral en el grupo de “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”, me ha permitido llevar a cabo otras actividades complementarias y ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

PUBLICACIONES:

“Diels-Alder Cycloaddition Approach to Puupehenone-Related Metabolites: Synthesis of the Potent Angiogenesis Inhibitor 8-Epipuuehedione”

Alvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos López, J.M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Bouanou, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332-3339.

“Lead(IV) acetate oxidative ring-opening of 2,3-epoxy primary alcohols: a new entry to optically active α -hydroxy carbonyl compounds”

Enrique Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Esteban Alvarez, Ramón Alvarez-Manzaneda, Pedro E. Muñoz, Fermín Jiménez, Hanane Bouanou, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4017-4020.

“Lead(IV) acetate mediated cleavage of β -hydroxy ethers: enantioselective synthesis of α -acetoxy carbonyl compounds”

Enrique Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Esteban Alvarez, Ramón Alvarez-Manzaneda, Pedro E. Muñoz, Fermín Jiménez, Hanane Bouanou, *Tetrahedron* **2011**, *69*, 8910-8917.

“NIS-PPh₃: A Selective Reagent for the Spiroannulation of o-Allyl Phenols. Total Synthesis of Corallidictyal D”

M^a José Cano, Hanane Bouanou, Rubén Tapia, Esteban Alvarez, Ramón Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Enrique Alvarez-Manzaneda, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9196-9204.

“I₂/PPh₃ mediated spiroannulation of unsaturated U-ketoesters: First enantiospecific synthesis of negundoïn A.”

Tapia, R.; Cano, M. J.; Bouanou, H.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10257-10259.

“First synthesis of (-)-isoambreinolide, (+)-vitexifolin D and (+)-vitedoin B”

Hanane Bouanou, Rubén Tapia, M. José Cano, Jose M. Ramos, Esteban Alvarez, Ettahir Boulifa, Abdelaziz Dahdouh, Ahmed I. Mansour, Ramón Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Enrique Alvarez-Manzaneda, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 667-672.

“Stereoselective Transformations of (+)-Abietic Acid into (+)-Vitedoin B and (+)-Negundoïn A”

Rubén Tapia, Hanane Bouanou, Esteban Alvarez, Ramón Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Enrique Alvarez-Manzaneda, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4405–4413

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

"Primera síntesis enantioespecífica del antiinflamatorio hedychilactona B a partir de larixol"

M. Hmamouchi , E. Alvarez-Manzaneda , R. Chahboun , E. Cabrera Torres , E. Álvarez , J. M. Ramos , R. Alvarez-Manzaneda , H. Bouanou

2ND SPANISH-MOROCCAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY

TORREMOLINOS (MÁLAGA), 2007

“Nueva ruta hacia terpenoides bioactivos con esqueleto de perhidroindano”

M. J. Cano, E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Álvarez, R. Álvarez-Manzaneda, I. Barranco, H. Bouanou, I. Herráiz

3RD SPANISH-MOROCCAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY

Tetouan (Marruecos), 2009.

“Síntesis enantioespecífica de taiwaniaquinona G y derivados, a partir de (+)-esclareolida”

Fernandez, A.; Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Álvarez, E.; Álvarez Manzaneda, R.; Bouanou, H.; Tapia, R.

4th SPANISH-MOROCCAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY (SMSOC-4). Almeria, 2012.

“New path to the benzofluorene skeleton from alpha-ionone”

Fermín Jiménez, Vicente García, Hanane Bouanou, Rachid Chahboun, Ramón Álvarez Manzaneda, Enrique Álvarez-Manzaneda

VII REUNIÓN QUÍMICO-ORGÁNICA DEL MEDITERRÁNEO

Málaga, 2015.

