

VNIVERSITAT D VALÈNCIA

 **Facultat de Química**
Departamento de Química Orgánica

Síntesis Diastereoselectiva de Sistemas Terpénicos con Esqueleto de Isoespongiano y 25-Norescalarano

Tesis Doctoral

Antonio José Gris Martín



Director:
Dr. Antonio Abad Somovilla

Valencia, 2012



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

 **Facultat de Química**
Departamento de Química Orgánica

PROGRAMA DE DOCTORADO DEL RD 778/1998

325F Química Orgánica en la Industria Químico-farmacéutica

*Síntesis Diastereoselectiva de Sistemas
Terpénicos con Esqueleto de Isoespongiano y
25-Norescalarano*

Trabajo realizado por el Licenciado en Química **Antonio José Gris Martín** en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València bajo la dirección del Dr. Antonio Abad Somovilla para optar al grado de Doctor en Química.

Valencia, Septiembre 2012

Fdo. Antonio José Gris Martín

Dr. Antonio Abad Somovilla, Catedrático de Química Orgánica del
Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia

CERTIFICA

Que la presente Tesis Doctoral, titulada **“Síntesis Diastereoselectiva de Sistemas Terpénicos con Esqueleto de Isoespongiano y 25-Norescalarano”**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por el Licenciado en Química D. Antonio José Gris Martín y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Septiembre 2012

Fdo, Dr. Antonio Abad Somovilla

Agradecimientos

En primer lugar agradecer al Dr. Antonio Abad Somovilla y a la Dra. Consuelo Agullò Blanes, la oportunidad brindada sin la cual no habría sido posible la realización de esta Tesis.

A la Dra. Nuria Cabedo por su inestimable colaboración a la hora de realizar la evaluación de la actividad biológica.

A mis Padres Vicente y Pilar, artífices también de la realización de esta Tesis, por motivos obvios, y a mi hermano Vicente por haber estado siempre ahí apoyándome en todo momento y haberme permitido llegar hasta aquí.

A mi novia Bettina, por estar siempre animándome, y por la gran aventura que hemos emprendido juntos. Ich liebe dich.

A mis abuelos, que si me ven desde algún sitio espero se sientan orgullosos. Y al resto de mi familia, enumerarlos sería muy largo, pero estan todos incluidos.

A mis compañeros del laboratorio 3, Aida, Dani, David, Ismael, Javi P., Javi M, Laura, Nacho, Paco, Po Shang y Rosa, pues ellos de alguna forma también han colaborado en la realización de la presente Tesis.

Al resto de compañeros del departamento, compañeros de Doctorado Carlos y Victor, y compañeros de los laboratorios 1, 2 y 8, Alicia, Amparo, Ana, Marc, Nuria, Santi y los que me dejo.

A los técnicos de laboratorio Natalia, Sonia y Sandra por todos los servicios prestados, y en especial y con gran cariño al Dr. Pedro Palanca, del que tanto hemos aprendido todos, y lamentamos enormemente su pérdida.

A la secretaria del departamento, Inma, Javi, Vicenta y Oscar, por la ayuda prestada para realizar toda la burocracia.

Al Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental (SCSIE), tanto a su sección de RMN, Isabel y Cesar, como de Masas, Sales e Isabel.

Al resto de profesores del departamento que también han aportado su granito de arena en esta Tesis.

A mis compañeros de carrera, en especial a Alex S., Alex V. Eloy, Mabel Pablo y Oscar, gracias a los cuales pude continuar haciendo lo que me gustaba.

A todos mis amigos/as del bajo y afines, tampoco os voy a enumerar a todos pero igualmente estais incluidos.

Y a todos aquellos que me haya dejado fuera del tintero, lo siento, pero también estais incluidos.

¡¡Muchas gracias a todos!!.

La vida, al menos en el sentido que la conocemos, solo ha sido hallada en este pequeño planeta al que llamamos Tierra. Sin embargo, existen indicios que nos llevan a pensar que el universo está plagado de ella, la cual no podemos ver, esperando a ser descubierta. Por otra parte, caeríamos en un gran error si consideráramos que este hecho aislado carece de significado frente a la totalidad del universo conocido; de hecho, la inmensa cantidad de conocimiento subyacente que alberga la vida, concentrándolo en este planeta, es un oasis en comparación al vasto desierto que es el universo. Nuestra curiosidad humana emprendió la gran aventura del saber estudiando aquello que le rodeaba: su medio. Así se engendró la ciencia y con el paso del tiempo empezamos a vislumbrar la enorme complejidad que es el mundo; con la química orgánica y la química de los productos naturales intentamos acercarnos humildemente a comprender una parte de la belleza de la vida.

Das Entscheidende ist, niemals aufzuhören, Fragen zu stellen.
(Albert Einstein)

ÍNDICE

ÍNDICE	1
GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	3
0.1. INTRODUCCIÓN	7
Los productos naturales.....	9
Los terpenos	13
Isoespongianos y 25-nor-escalaranos.....	19
0.2. OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS	23
CAPÍTULO 1.....	31
Síntesis de diterpenos isoespongiánicos: síntesis de marginatona, marginatafurano, 20-acetoximarginatona y análogos no naturales.	31
1.1. INTRODUCCIÓN.....	33
1.1.1. ANTECEDENTES SINTÉTICOS.....	44
Síntesis de espongianos.....	44
Síntesis de tipo biomimético.	44
Hemisíntesis.....	47
Síntesis totales.	54
Síntesis de isoespongianos.	57
Síntesis de tipo biomimético.	57
Hemisíntesis.....	61
1.2. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	63
1.2.1. Planteamiento general: análisis retrosintético.....	63
1.2.2. Síntesis de isoespongianos no funcionalizados en la posición angular C-20: síntesis de marginatona y análogos no naturales.	65
1.2.2.1. Construcción del sistema tricíclico ABC.	66
1.2.2.2. Construcción del anillo D.	70
1.2.2.3. Funcionalización del esqueleto de isoespongiano: síntesis de marginatona y análogos oxigenados.	86
1.2.3. Síntesis de isoespongianos funcionalizados en la posición angular C-20: síntesis de marginatafurano, 20-acetoximarginatona y análogos no naturales	96

1.2.3.1. Funcionalización del grupo isopropenilo de la carvona.....	97
1.2.3.2 Construcción del sistema tricíclico ABC.....	107
1.2.3.3. Construcción del anillo D.....	119
1.2.3.4. Funcionalización del esqueleto de isoespongiano: síntesis de los isoespongianos naturales marginafurano, 20-acetoxi-marginatona y análogos oxigenados.....	122
1.2.4. Evaluación de la actividad biológica de los isoespongianos sintetizados: inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial.....	136
1.3. PARTE EXPERIMENTAL.....	143
1.3.1. Información general.....	145
Técnicas experimentales.....	145
1.3.2.1 Preparación del sistema tricíclico ABC a partir de carvona.....	147
1.3.2.2. Construcción del anillo D del esqueleto de isoespongiano a partir del sistema tricíclico 23.....	154
1.3.2.3. Preparación del esqueleto de isoespongiano y posterior funcionalización del mismo: síntesis de marginatona y análogos oxigenados.....	164
1.3.2.4. Preparación de compuestos mencionados en las notas XX, XXIII, XXIV. ..	172
1.3.3.1. Funcionalización del grupo isopropenilo de la carvona.....	180
1.3.3.2. Preparación del sistema tricíclico ABC para la obtención de los isoespongianos funcionalizados en C-20 a partir de 51 y 52.....	191
1.3.3.3. Construcción del anillo D del esqueleto de isoespongiano funcionalizado en C-20 a partir del sistema tricíclico 65.....	207
1.3.3.4. Preparación del esqueleto de isoespongiano y posterior funcionalización del mismo: síntesis de marginatafurano, 20-acetoxi-marginatona y análogos oxigenados.....	214
CAPÍTULO 2.....	231
Síntesis de 25-nor-escalaranos: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos no naturales.....	231
2.1. INTRODUCCIÓN.....	233
2.1.1. ANTECEDENTES SINTÉTICOS.....	246
Hemisíntesis.....	247
Síntesis de tipo biomimético.....	253
Síntesis Totales.....	255
2.1. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	259
2.2.1. Planteamiento general: análisis retrosintético.....	259

2.2.2. Síntesis de 25-nor-escalaranos: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos no naturales.	262
2.2.2.1. Construcción del sistema tricíclico ABC.	262
2.2.2.2. Construcción del anillo D. Obtención del sistema tetracíclico ABCD.	265
2.2.2.3. Obtención del esqueleto de 25-nor-escalarano y funcionalización del mismo: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos.	285
2.3. PARTE EXPERIMENTAL.	295
2.3.1. Construcción del anillo D a partir del sistema tricíclico 129.	297
2.3.2. Obtención del esqueleto de 25-nor-escalarano y funcionalización del mismo: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos.	310
3. RESUMEN Y CONCLUSIONES.	323
3.1. Capítulo 1.	325
3.2. Capítulo 2.	330
ANEXO I:	333
Nombres de especies botánicas y zoológicas mencionadas en la tesis.	333
ANEXO II: DESPLAZAMIENTOS DE ¹³ C.	335
Compuestos preparados en el capítulo 1.	337
Compuestos preparados en el capítulo 2.	342
ANEXO III: ESPECTROS SELECCIONADOS DE RMN DE ¹ H.	345
Compuestos preparados en el capítulo 1.	347
REFERENCIAS.	373

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

9BBN	9-Bora biciclo nonano
Ac	Acil(o)
ac.	Acuoso
AcCoA	Acetil coenzima A
AIBN	α,α' -Aza- <i>iso</i> -butironitrilo
AMD	Activated manganese dioxide
BHT	2,6-Di- <i>terc</i> -butil-hidroxi-tolueno
Bn	Bencilo
Bu	Butil(o)
c	Cuatriplete
CAN	Nitrato amónico cérico
CCF	Cromatografía de capa fina
COSY	Correlation spectroscopy ^1H - ^1H
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete doblado
dddd	Doble doblete doblemente doblado
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	Distortionless Enhanced Proton Test
DHP	Dihidropirani(o)
DIBAL	Hidruro de di- <i>iso</i> -butil aluminio
DMAD	Dicarboxilato de dimetil acetileno
DMAP	Dimetil amino piridina
DMAPP	Pirofosfato de dimetil alilo
DMF	Dimetil formamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetil sulfóxido
DPX	1-Deoxi- <i>D</i> -xilulosa-5-fosfato
DTMPA	Dietil(2,2,6,6-tetrametil)piperidinil aluminio
ED ₅₀	Dosis efectiva media
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
Et	Etil(o)
FAB	Bombardeo con atomos acelerados
FPP	Pirofosfato de farnesilo
GFPP	Pirofosfato de geranil farnesilo
GGFPP	Pirofosfato de geranilgeranilfarnesilo
GGPP	Pirofosfato de geranil geranilo
GPP	Pirofosfato de geranilo
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HMDS	Hexametil disilazano
HMPA	Hexametil-fosforo-triamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HSQC	Correlación heteronuclear de cuanto simple
HWE	Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media
IE	Impacto electrónico
IGGPP	Pirofosfato de <i>iso</i> -geranil geranilo
IGGPP	Pirofosfato de <i>iso</i> -geranilgeranilo
DA	Diels-Alder
IPP	Pirofosfato de <i>iso</i> -pentenilo
IR	Infrarrojo
LD ₅₀	Dosis letal media
LDA	Di- <i>iso</i> -propil amiduro de litio
m	Multiplete
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloro-perbenzoico
Me	Metil(o)
Mes	Mesitilo
MIC	Mínima concentración inhibitoria
mod.	Modelo
Ms	Mesilo
NCE	New Chemical entitie
NMO	N-óxido de metil morfolina
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
<i>p. ej.</i>	Por ejemplo
PCC	Cloro cromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
PET	Transferencia electrónica fotoinducida
Pf.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PLA2	Fosfolipasa de tipo 2
PMA	13-Acetato deforbol-12-miristato
PP	Pirofosfato
ppm	Partes por millon
PPTS	<i>para</i> -Toluenosulfonato de piridinio
Pr	Propil(o)
PTSA	Acido <i>para</i> -toluenosulfónico
Py	Piridina
RCM	Metátesis de cierre de anillo
RMN	Resonancia magnética nuclear
sa	Singlete ancho
SAR	Structure-Activity relationship
<i>sp.</i>	Especie

t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butil dimetil silil(o)
TBS	<i>tert</i> -Butil dimetil silil(o)
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil)piperidiniloxi
Tf	Triflato
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiranyl(o)
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propil silil(o)
TMS	Trimetil silil(o)
TPAP	Perrutenato de tetrapropil amonio
Tris	<i>Tris</i> (hidroximetil)aminometano
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta
v.g.	Verbi gratia
Vol	Volumen

0.1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales

Los productos naturales representan un importante campo de estudio dentro de la química orgánica. Estos productos han sido utilizados por la humanidad desde la antigüedad, empleados como venenos, remedios contra enfermedades, perfumes etc. El desarrollo de la química orgánica moderna no puede ser concebido sin los esfuerzos iniciales efectuados por los químicos del siglo XIX al estudiar los primeros compuestos orgánicos accesibles al ser humano, aquellos presentes en organismos vivos; así pues, ya en 1891, siguiendo los trabajos de Stahl (1888), Kössel introduce la distinción entre metabolitos primarios, aquellos presentes en los procesos relacionados con el metabolismo, asimilación de nutrientes, desarrollo y crecimiento de los seres vivos, y metabolitos secundarios, como aquellos que no son necesarios para la supervivencia de las células, aunque sí para sobrevivir en su nicho ecológico, los cuales poseen funciones tan diversas como la protección frente a patógenos, depredadores, radiación solar, mensajeros químicos, etc.^{1,2} Las modernas técnicas de separación cromatográfica y los avances que se han producido en las técnicas espectroscópicas utilizadas para la elucidación estructural han permitido identificar en las últimas décadas numerosos compuestos que se encuentran presentes en los extractos naturales, incluso en cantidades muy pequeñas, incrementándose sustancialmente el número de productos naturales conocidos. Actualmente son más de 135.000 los compuestos de origen natural que se encuentran descritos en el Chemical Abstract.^{1,3} Uno de los aspectos más relevantes de los metabolitos secundarios es la variadísima diversidad estructural que presentan, y que se ha originado como consecuencia de la propia evolución de los organismos vivos que los producen y de su adaptación al entorno en el que se desarrollan.

Una de las aplicaciones más importantes de los productos naturales viene motivada por la actividad biológica que muestran muchos de estos

(I) No obstante este número representa un porcentaje muy pequeño de los productos descritos. Aproximadamente un 99% de los mismos son de origen sintético.

compuestos. La evolución y desarrollo de sectores industriales tan importantes como el agroquímico y, particularmente, el farmacéutico ha estado siempre asociada a la propia evolución de la química de los productos naturales. Extractos vegetales que contenían compuestos tales como la morfina, coniína, quinina o artemisinina, han sido usados desde la antigüedad en la farmacopea de los pueblos indígenas. Hasta la década de 1970, el principal origen de los fármacos provenía de productos naturales, siendo muy escasos los provenientes de síntesis *de novo*. Compuestos tales como la digitoxina y digoxina, cardiotónicos aislados de *Digitalis sp.*, vinblastina, antileucémico obtenido de *Catharanthus roseus*, los taxanos, anti cancerígenos provenientes de *Taxis sp.*, o la artemisinina, extraída de *Artemisia annua* y que hoy en día representa el principal bastión en el tratamiento de la malaria, son solo algunos de los muchos ejemplos de productos naturales que hoy se encuentran entre nuestras mejores bazas en la lucha contra las enfermedades. En este sentido, resulta ilustrativo que del porcentaje de nuevos fármacos registrados (new chemical entities, NCEs) durante el periodo comprendido entre 1981 y 2006, un 30% provenía de fuentes totalmente sintéticas, un 5% eran productos naturales, un 18% tenían un origen biológico, un 23% eran derivados de productos naturales y un 24% provenían de síntesis de productos miméticos de los naturales o basados en un farmacóforo natural.⁴

Los productos naturales también han tenido gran importancia dentro del sector agroquímico y muchos de ellos, sus derivados o productos sintéticos inspirados en estructuras naturales, son utilizados hoy en día para el control de plagas y tratamiento de plantas y cosechas.^{5,6}

A pesar de la extraordinaria contribución que han representado los productos naturales en el desarrollo de nuevos fármacos,^{7,8,9} en las dos últimas décadas del siglo XX se produjo un fuerte retroceso del interés de las grandes empresas farmacéuticas por los mismos, debido a varios factores, principalmente el desarrollo de la química combinatoria y los elevados costes que supone la investigación en productos naturales.^{10,11} Sin embargo,

las elevadas expectativas puestas sobre la química combinatoria como herramienta para el desarrollo de nuevos fármacos no se han cumplido. Sirva como referencia que aunque la química combinatoria representó hasta el 70% de las NCEs (new chemical entities) durante el periodo 2003-2007, solo sorafenib, un antitumoral inhibidor de la tirosina quinasa producido por Bayer, ha tenido éxito, un porcentaje muy pequeño en comparación con el obtenido históricamente a partir de productos naturales.

Además, solo una mínima parte de la enorme cantidad y variedad estructural de productos naturales (metabolitos secundarios) producidos por plantas, organismos marinos y microorganismos han sido aislados y evaluados para conocer su bioactividad. Actualmente existen nuevas técnicas que prometen un nuevo auge de los productos naturales. Entre ellas la introducción de la metagenómica, la posibilidad de clonar genes de organismos que no pueden ser cultivados en laboratorio e introducirlos a través de vectores en otros organismos como *E. coli* o *S. cerevisiae*, pudiendo acceder a los metabolitos secundarios que producen, técnicas de secuenciación más sensibles, como la sensibilidad diferencial (differential sensibility) o el muestro sobre una sola célula (single-cell screening). También el desarrollo del conocimiento de la biogénesis de los metabolitos secundarios (rutas bioquímicas) permite la generación de análogos, al poder obtener enzimas biomiméticas, a través por ejemplo de la biosíntesis combinatoria, generando nuevas policétido sintasas o péptido sintasas no ribosómicas, y la posibilidad de reexpresar rutas silenciadas al conocer el genoma y obtener metabolitos secundarios no expresados, o incluso expresando genes de especies extintas. La modificación de organismos permite también mejorar la producción de ciertos productos naturales, o el acceso a escala industrial de productos naturales complejos que de otra forma no podrían ser accesibles debido a los altos costes que supondría su síntesis química industrial. Todo ello permite pensar que los productos naturales seguirán constituyendo un gran recurso para el futuro descubrimiento de nuevos agentes farmacológicos y agroquímicos.^{12,13}

Otro de los aspectos de la química de los productos naturales que más atención ha recibido históricamente es la relacionada con la síntesis de los mismos. De hecho, la propia evolución de la síntesis orgánica es también inconcebible sin el trabajo desarrollado en esta vertiente de la química de los productos naturales.¹⁴ El interés que conlleva la síntesis de un producto natural viene marcado por el posible valor comercial del mismo, la mejora de las síntesis descritas, el desarrollo de nuevas metodologías para acceder a ellos y el hecho de que la elucidación de la estructura de un nuevo compuesto natural haya de ser confirmada en algunas ocasiones por su síntesis en el laboratorio.

La síntesis de productos naturales viene ligada de forma indudable a la estereoquímica. La gran mayoría de sustancias presentes en los organismos vivos son compuestos quirales que suelen pertenecer a una serie enantiomérica concreta. Es un hecho que tanto los ácidos nucleicos como los aminoácidos que constituyen las proteínas prevalecen en una forma enantiomérica y sus isómeros no son hallados en la naturaleza, al menos no con la misma frecuencia y cantidad. Estos compuestos responsables de la actividad bioquímica inducen su quiralidad a los compuestos que sintetizan, de tal modo que las enzimas actúan como biocatalizadores asimétricos produciendo formas enantioméricamente puras.

En el laboratorio y en la industria, el acceso a compuestos enantioméricamente puros puede producirse a través de una síntesis racémica y posterior separación de los enantiómeros mediante los métodos apropiados, una estrategia poco eficaz desde el punto de vista de economía sintética salvo que ambos enantiómeros puedan tener interés, o bien a través de una síntesis en el que solo se obtenga el enantiómero deseado. En este contexto los productos naturales también son imprescindibles. Una estrategia comúnmente empleada implica utilizar un producto natural como material de partida a partir del cual inducir la quiralidad requerida en el resto de centros estereogénicos que caracterizan el producto sintetizado, lo que se conoce como síntesis diastereoselectiva. Alternativamente, el

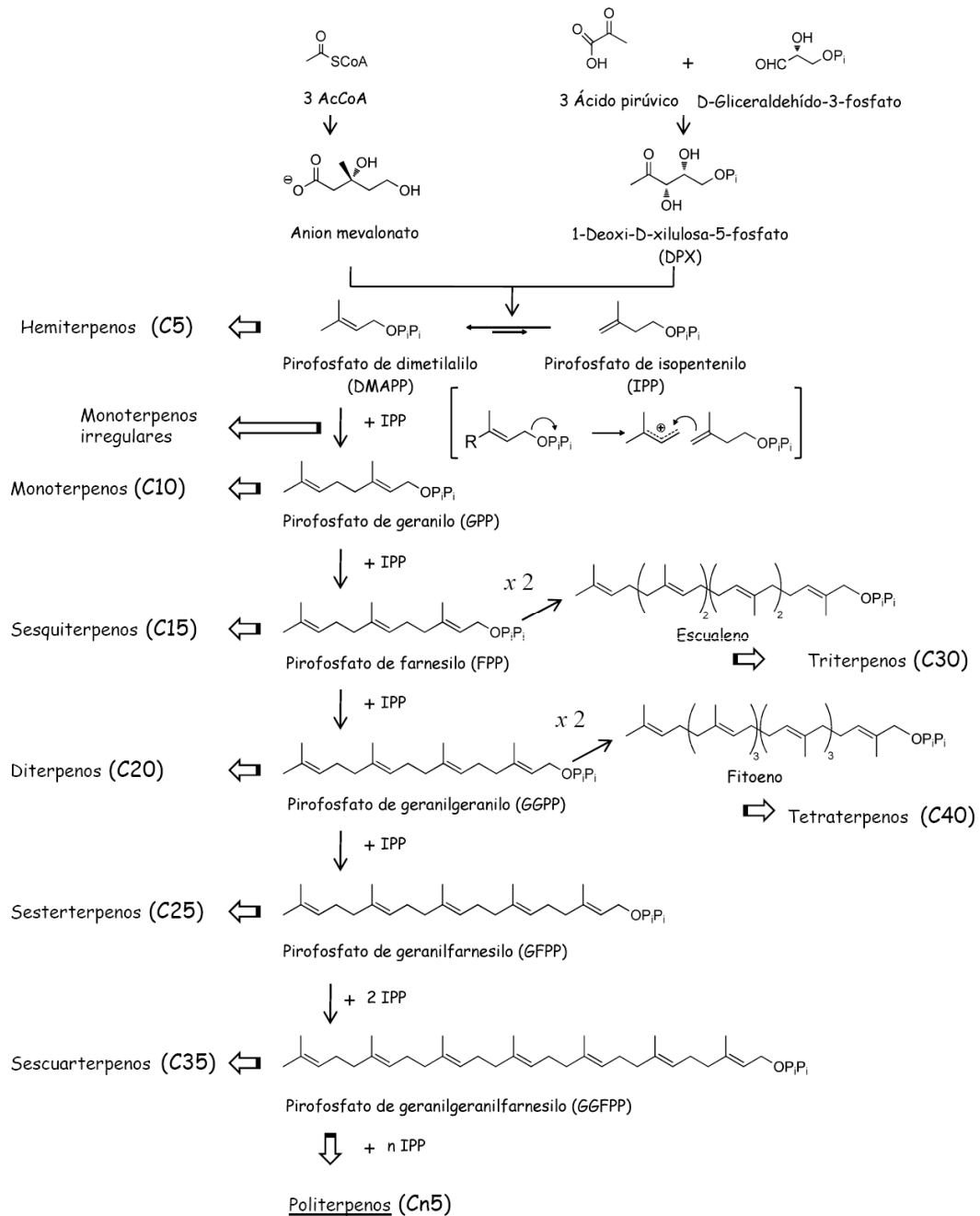
producto natural puede utilizarse para la preparación de los catalizadores quirales que se utilizan en lo que se conoce como síntesis enantioselectiva o asimétrica.

Los terpenos

Dentro del amplio grupo de los metabolitos secundarios destacan los terpenos. Es quizás el grupo más numeroso de productos naturales, habiéndose aislado hasta la fecha un número superior a 30.000.¹⁵ En 2005 los terpenos suponían en ventas el mayor grupo de productos naturales provenientes de plantas a nivel mundial, alcanzando una suma de 11800 millones de dólares, (31% del total), seguido por glicósidos (29%) y alcaloides (15%).¹⁶ Los terpenos representan un amplio conjunto de sustancias presentes en todos los organismos vivos.¹⁷ Están constituidos formalmente por unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) en uniones “cabeza-cola”, siguiendo la que se conoce como regla del isopreno.¹⁸ Estas unidades se pueden unir entre sí de forma lineal o cíclica y como cada unidad de isopreno posee cinco carbonos, los terpenos poseen generalmente un número de carbonos múltiplo de cinco. Atendiendo al número de unidades isoprénicas presentes, los terpenos se clasifican en: hemiterpenos (1 unidad, C₅), monoterpenos (2 unidades, C₁₀), sesquiterpenos (3 unidades, C₁₅), diterpenos (4 unidades, C₂₀), sesterterpenos (5 unidades, C₂₅), triterpenos (6 unidades, C₃₀), sescuarterpenos (7 unidades, C₃₅) tetraterpenos (8 unidades, C₄₀) y politerpenos (n unidades, > C₄₀). Alternativamente, también pueden clasificarse como acíclicos, monocíclicos, bicíclicos y demás policíclicos.

Los sintones biológicos de las unidades de isopreno son el pirofosfato de isopentenilo (IPP) y su isómero el pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP). Existen dos rutas biosintéticas para la producción de IPP y DMAPP, la ruta clásica del mevalonato que se produce en el citosol y la ruta de la deoxixilulosa, descubierta más recientemente que se produce en los plastos y los apicomplejos de los protozoos. En líneas generales, estos sintones se unen para formar intermedios poliinsaturados que evolucionan a los

terpenos lineales o que pueden ciclar para dar terpenos cíclicos; variaciones en el número de unidades de isopreno, ciclaciones y transposiciones son responsables de la estructura química y de su gran diversidad (Esquema 1)^{19,20}



Esquema 1. Biogénesis de los terpenos

Los terpenos son utilizados en la industria de sabores, fragancias, cosmética, aditivos alimentarios, etc.²¹ Muchos de ellos poseen importantes

actividades biológicas y son usados con propósitos medicinales.²² Algunos de ellos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de algunas enfermedades humanas; en particular muchos terpenos de origen marino tienen un prometedor potencial en aplicaciones médicas y presumiblemente desarrollarán un importante papel como agentes preventivos y terapéuticos.²³

La síntesis total ha jugado un importante papel en la identificación y confirmación estructural de este tipo de moléculas. Actualmente, los modernos avances en las purificaciones analíticas de los extractos naturales y en los métodos espectroscópicos facilitan enormemente el trabajo de elucidación estructural de los nuevos compuestos naturales aislados, incluidos lógicamente los terpenos, aunque la síntesis total continúa siendo una herramienta útil para la identificación y elucidación de la estructura de los productos naturales, especialmente en lo que se refiere a estereoquímica absoluta.²⁴

Dada la complejidad estructural de muchos de los sistemas terpénicos, su síntesis es en muchas ocasiones una tarea compleja en la que se hace uso de las últimas novedades en el ámbito de la técnica sintética, representando algunas síntesis de terpenos auténticas referencias de la metodología sintética del momento.^{25,26,27,28,29} Actualmente la síntesis de terpenos y compuestos relacionados es un área muy activa y continúa siendo una herramienta importante en el desarrollo de nueva metodología sintética y en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos. Hay diversos aspectos que hoy en día refuerzan el interés por la síntesis de terpenos y sistemas estructuralmente relacionados,²³ entre los que podemos citar:

-Se trata de una herramienta esencial para estudios de correlación estructura actividad (SAR), pues revela el mínimo requerimiento estructural para conferir dicha actividad.

-Permite la preparación de librerías basadas en las “estructuras privilegiadas” que representan muchos de los terpenos bioactivos, que pueden facilitar la búsqueda de estructuras cabezas de serie para el desarrollo de nuevos fármacos y productos agroquímicos.

No siempre la síntesis total de terpenos y análogos es la estrategia más adecuada a seguir desde un punto de vista de economía atómica y eficiencia sintética. Una buena alternativa es la hemisíntesis, basada en la utilización de un sintón natural que aporta parte de la estructura objetivo parcialmente elaborada y, en su caso, la quiralidad requerida para abordar la preparación del objetivo sintético en forma enantioméricamente pura. Este tipo de estrategia es particularmente relevante en la práctica industrial, como muestra el gran número de terpenos utilizados en la industria de perfumes y aromas que se preparan por transformación de otros terpenos.³⁰ También en otras áreas industriales como la farmacéutica pueden encontrarse ejemplos de esta estrategia sintética.^{31,32,33}

Probablemente, las mayores dificultades sintéticas en la elaboración de estructuras terpenoides se encuentran cuando se aborda la síntesis de los sistemas carbocíclicos característicos de los terpenos superiores, *p. ej.* diterpenos, sesterterpenos o triterpenos, entre otros aspectos por las dificultades que suelen aparecer en el control de la estereoquímica correcta de las fusiones de anillos y de las posiciones cuaternarias angulares, muchas veces contiguas. Es precisamente en este ámbito donde más se ha utilizado la hemisíntesis como estrategia sintética. Dada la disponibilidad, incluso comercial, de numerosos terpenos con esqueletos bicíclicos, tricíclicos o incluso mayores, es habitual abordar la síntesis de terpenos policíclicos partiendo de otros terpenos disponibles de los que se aprovecha gran parte de su esqueleto para la elaboración del sistema terpénico deseado.^{II,34,35,36,37}

(II) Y demás artículos de la serie “Chiral Synthons from Carvone” de A. Srikrishna (ver referencias 35, 36 y 37).

Dentro de la gran variedad de estructuras carbocíclicas que representan los sistemas terpenoides naturales existen algunos motivos estructurales que se encuentran frecuentemente presentes en los diversos tipos de esqueletos terpénicos. Posiblemente, uno de los que más se repite es la unidad de perhidrofenantreno con grupos metilo angulares, funcionalizados o no, en diversas posiciones, más comúnmente C-4 y C-10 (Figura 1).^{III,38}

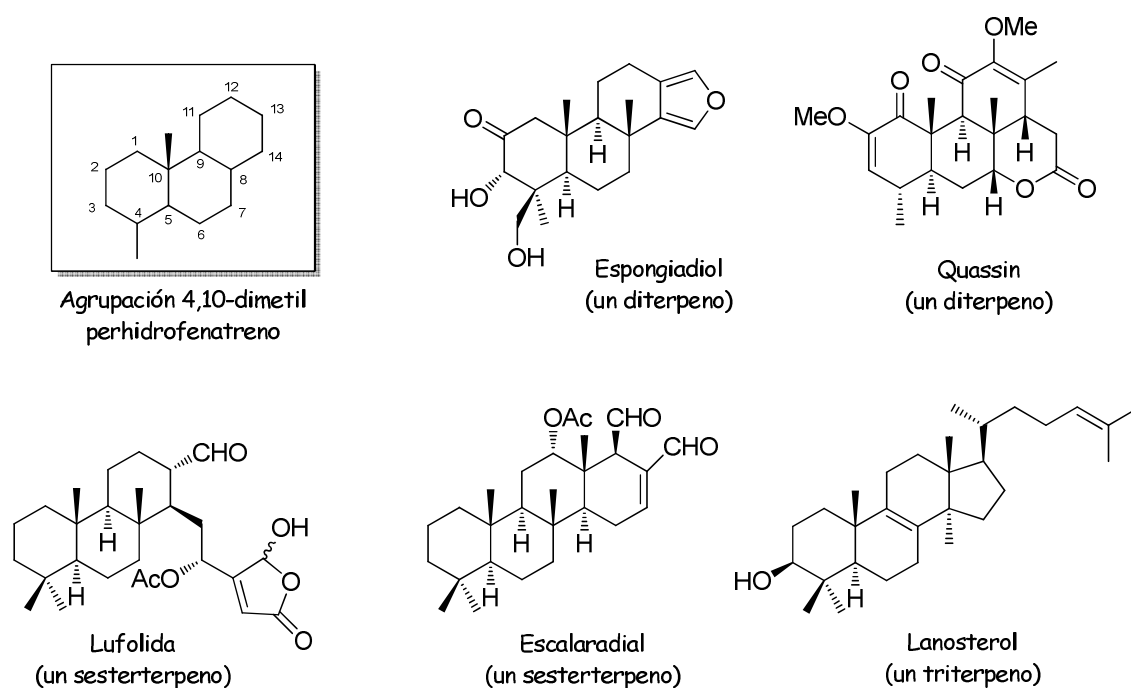


Figura 1. Unidad de 4,10-dimetilperhidrofenantreno y algunos ejemplos de terpenos carbocíclicos que la contienen

Es precisamente en este ámbito en el que el grupo de investigación en el que se ha desarrollado el trabajo recogido en esta Tesis ha centrado parte de su actividad sintética en los últimos años. En particular, con la utilización de la carvona (Figura 2), un monoterpeno disponible comercialmente en ambas formas enantioméricas, como sintón quiral, a partir del que elaborar sistemas del tipo 4,10-dimetilperhidrofenantreno con

(III) A lo largo de esta memoria se utilizará la numeración habitual de los diferentes esqueletos terpénicos, (Ver referencia 38).

una funcionalización adecuada para que sirva de intermedio común para la preparación de diversos esqueletos terpénicos carbocíclicos.^{39,40,41} En la práctica, esta estrategia, que ha sido también utilizada por otros autores,^{42,43} ha resultado especialmente útil para la preparación de forma eficaz de diversos sistemas diterpénicos y sesterterpénicos, aportando considerables ventajas frente al uso de otros sintones terpénicos naturales más elaborados, con esqueletos bicíclicos y tricíclicos,^{44,45,46,47} que también se han utilizado en la síntesis de este tipo de estructuras terpénicas. En principio, la posibilidad de utilizar ambos enantiómeros de la carvona, que como se ha mencionado previamente están disponibles comercialmente, permite acceder a los sistemas terpénicos superiores con independencia de la serie enantiomérica a la que pertenezcan. Además, los intermedios tricíclicos que potencialmente pueden prepararse a partir de la misma disponen de una funcionalización lo suficientemente versátil como para poder funcionalizar cualquier posición del esqueleto terpénico final, incluso las posiciones angulares. Ambos aspectos no suelen ser fácilmente abordables con otras estrategias de hemisíntesis basadas en la utilización de sintones más elaborados.

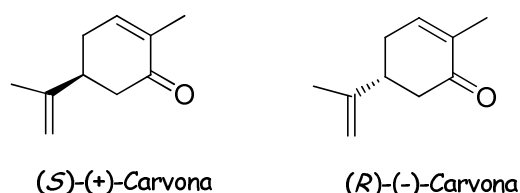


Figura 2

Normalmente la atención que han suscitado los compuestos de naturaleza terpénica, tanto desde el punto de vista sintético como de actividad biológica, ha estado centrada en los grupos de terpenos más abundantes en número. No obstante, existe un restringido número de grupos de terpenos o compuestos estructuralmente relacionados con ellos, aislados de diferentes fuentes y constituido por un número limitado de miembros, que en la mayoría de las ocasiones han sido aislados solo

ocasionalmente y en muy pequeñas cantidades, y a los que habitualmente se les ha dedicado poca o incluso nula atención, particularmente desde el punto de vista sintético.

El trabajo desarrollado en esta Tesis está precisamente relacionado con la síntesis de sistemas terpénicos con esqueleto de isoespungiano y 25-nor-escalarano, pertenecientes cada uno de ellos a un pequeño grupo de terpenoides,^{IV} caracterizados por un esqueleto carbocíclico estructuralmente relacionado con dos de los grupos más importantes de terpenos policíclicos, los espungianos y los escalaranos, respectivamente (Figura 3).

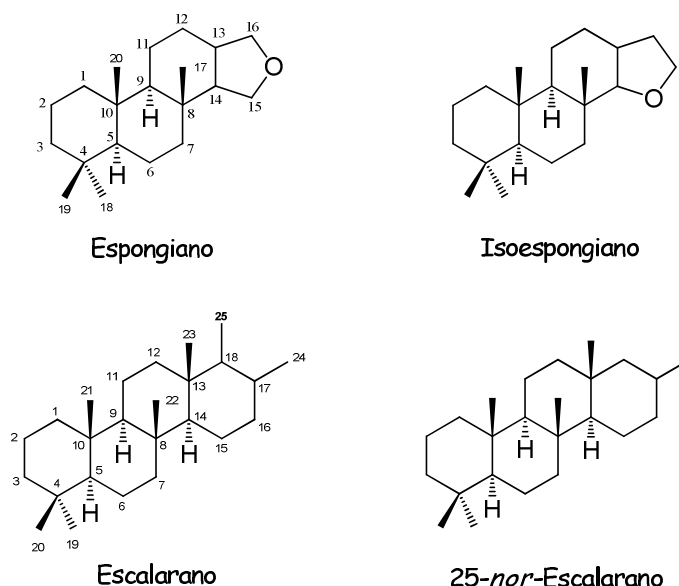


Figura 3. Esqueletos de espungiano, isoespungiano, escalarano y 25-nor-escalarano

Isoespongianos y 25-nor-escalaranos

Los isoespongianos y 25-nor-escalaranos son compuestos terpénicos aislados de determinadas esponjas y nudibranquios (de estos últimos debido a que los adquieren a través de la dieta, ya que se alimentan de las esponjas que los producen y los almacenan para su propia defensa), en la mayoría de

(IV) Aunque a lo largo de la Tesis puedan utilizarse los términos terpeno o terpenoide para referirse al sistema de 25-nor-escalarano, estrictamente hablando, este sistema carbocíclico no debe considerarse como terpeno (C25), sino como *nor*-terpeno (C24).

las ocasiones conjuntamente y de las mismas fuentes que los sistemas terpénicos relacionados con esqueleto de esponjiano y escalarano.

Las esponjas son organismos simples y sésiles, que constituyen un microecosistema en el cual conviven una infinidad de microorganismos y en el que la esponja representa solo el 50-60% de su biomasa.⁴⁸ Debido a estas circunstancias, durante su evolución han desarrollado potentes químicos defensivos como mecanismos para protegerse de competidores, depredadores y microorganismos infectantes. Como ya se ha mencionado previamente, los metabolitos secundarios marinos tienen un gran potencial farmacológico; desde 1950, año en que se inició el interés por los metabolitos aislados de esponjas,⁴⁹ se han aislado numerosos compuestos de una gran diversidad estructural y con propiedades biológicas muy interesantes, tales como antitumoral, antimicrobiana, antiviral, antiinflamatoria, etc.^{48,50}

El primer compuesto con esqueleto diterpénico de esponjiano fue descrito en 1974 con el aislamiento de la isoagatolactona de la esponja *Spongia officinalis*,⁵¹ aunque no fue hasta 1979 cuando los terpenos con este esqueleto fueron bautizados por primera vez por Kazlauskas con el nombre de espongianos.⁵² Por otro lado, el primero de los compuestos con esqueleto de escalarano fue escalarin, aislado por primera vez en 1972 de la esponja *Cacospongia scalaris*,⁵³ compuesto que dio el nombre genérico a este grupo de sesterterpenos. Desde el aislamiento de estos dos primeros miembros de cada uno de estos dos grupos de terpenos se han aislado alrededor de 200 compuestos de cada tipo, casi siempre de fuentes marinas, a los cuales se les ha prestado una gran atención debido a la destacada bioactividad que muestran la mayoría de ellos.^{54,55,56,57,58}

El aislamiento de los primeros isoespongianos y 25-nor-escalaranos ha sido algo más reciente; los primeros compuestos con ambos tipos de esqueletos carbocíclicos, marginatafurano y hyrtial (Figura 4), no fueron aislados y su estructura elucidada hasta 1985, en sendos trabajos sobre aislamiento de productos naturales de extractos del nudibranquio *Cadlina*

*luteomarginata*⁵⁹ y la esponja *Hyrtios erecta*,⁶⁰ respectivamente. Cabe mencionar, no obstante, que un año antes de aislarse el primer isoespongiano, un compuesto con esqueleto carbonado isoespongiano ya había sido obtenido en el laboratorio en los estudios de ciclaciones catiónicas de furanoditerpenos acíclicos realizados por Sharmah y colaboradores.¹¹⁵

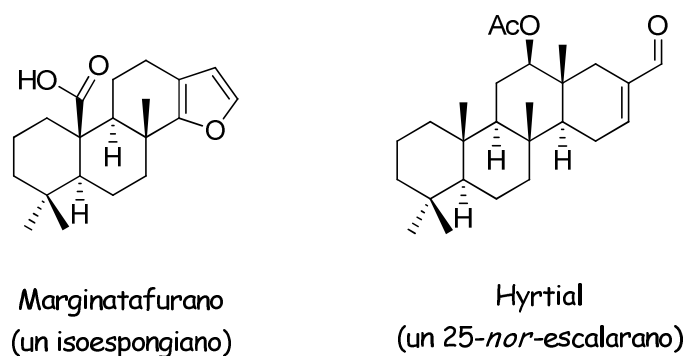


Figura 4. Primeros compuestos con esqueletos de isoespongiano y 25-nor-escalarano aislados

Posteriormente al aislamiento de estos primeros isoespongianos y 25-nor-escalaranos se han aislado un número adicional, bastante limitado, de compuestos con estos esqueletos carbocíclicos; los mismos se presentan en detalle en los capítulos 1 y 2, respectivamente.

Aunque, como ya ha sido mencionado, la actividad biológica de un gran número de espongianos y escalaranos ha sido muy estudiada y está ampliamente documentada, los compuestos con esqueleto de isoespongiano y 25-nor-escalarano aislados hasta el momento no han sido prácticamente evaluados para conocer su potencial actividad biológica, particularmente en el caso de los primeros, muy probablemente motivado por la escasa cantidad de material aislado de las fuentes naturales. Sin embargo, los pocos estudios de bioactividad realizados hasta la fecha de algunos de ellos (*p.ej.* el 25-nor-escalarano hyrtial muestra una actividad antiinflamatoria análoga a la indometacina; ver capítulo 2, apartado 2.1, para una discusión más detallada), indican que los mismos podrían tener un abanico de actividades similar al de los más estudiados espongianos y escalaranos.

Ha sido en este contexto en el que se decidió explorar las posibilidades de aplicar la metodología desarrollada previamente para la elaboración de otros sistemas carbocíclicos a partir de carvona a la síntesis de compuestos con esqueleto hidrocarbonado de isoespongiano y 25-*nor*-escalarano. En el próximo apartado (apartado 0.2.) se describe con detalle los objetivos concretos que se proyectaron en este trabajo y el contexto en que se desarrolló el mismo.

0.2. OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

Como se ha mencionado en la introducción previa, los isoespongianos constituyen un pequeño grupo de diterpenos con un esqueleto tetracíclico común, regioisomérico del esqueleto hidrocarbonado de los diterpenos espongiánicos (Figura 5).

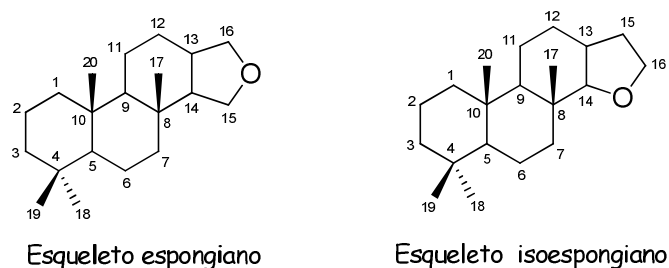


Figura 5. Esqueletos carbocíclicos de espongiانو e isoespongiانو

Tal como ya se ha mencionado y en contraste con el amplio trabajo realizado para la síntesis de sistemas espongiánicos, los esfuerzos sintéticos llevados a cabo para la preparación de los sistemas isoespongiánicos han sido bastante limitados. Las escasas aproximaciones descritas en la literatura para la preparación de estos sistemas diterpénicos se basan en la construcción del sistema policíclico isoespongiánico a través de una ciclación tipo biomimética de análogos del geranilgeranilo o de un precursor furánico bastante elaborado (ver introducción en capítulo 1, apartado 1.1.1.). Aunque las mismas han permitido la preparación del isoespongiانو natural menos funcionalizado, la marginatona (**1**), estas estrategias son poco eficaces y no pueden considerarse generales para la preparación de otros isoespongiános más funcionalizados, particularmente en el entorno de los anillos A y B.

En este contexto y en la línea de trabajo desarrollado en los últimos años en este laboratorio sobre la síntesis de espongiános y sistemas relacionados,^{61,62,39} un primer objetivo de esta Tesis (Capítulo 1) se ha centrado en el desarrollo de una estrategia sintética general que permita la preparación del esqueleto de isoespongiانو en forma enantioméricamente pura, y que sea suficientemente versátil para poder introducir en el mismo una amplia funcionalización, incluida la característica de la mayoría de los

isoespongianos naturales. El objetivo final de esta investigación sería utilizar esta estrategia para preparar una pequeña colección de sistemas isoespongianicos (Figura 6), tanto naturales como análogos de los mismos, que eventualmente permitiese realizar una evaluación inicial de la actividad biológica de este tipo de estructuras. Hay que mencionar que, hasta donde sabemos, no se ha llevado a cabo ningún tipo de evaluación de actividad biológica de los isoespongianos conocidos, debido probablemente a la escasa cantidad aislada de las fuentes naturales. Esta circunstancia contrasta con el amplio esfuerzo realizado en los últimos años para la evaluación biológica de un gran número de espongianos y otros terpenos estructural y funcionalmente relacionados, *p. ej.*, drimanos o escalaranos.^{55,63} Un trabajo que ha llevado al descubrimiento de un número relevante de compuestos con importantes actividades biológicas, *v.g.* antifúngica, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiviral, antitumoral, reguladora del crecimiento de plantas, antialimentaria (antifeedant), etc.^{56,58}

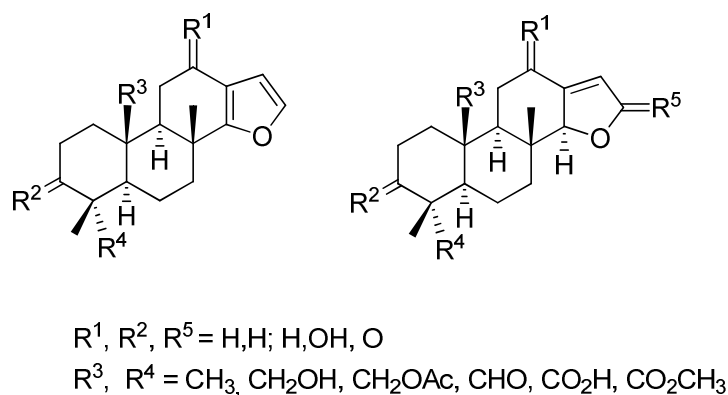


Figura 6. Objetivos sintéticos generales con esqueleto de isoespongiano

Entre los objetivos sintéticos concretos que se pretende abordar se encuentran los isoespongianos naturales más representativos aislados hasta el momento, marginatona (**1**), marginatafurano (**2**) y 20-acetoximarginatona (**3**) (Figura 7).

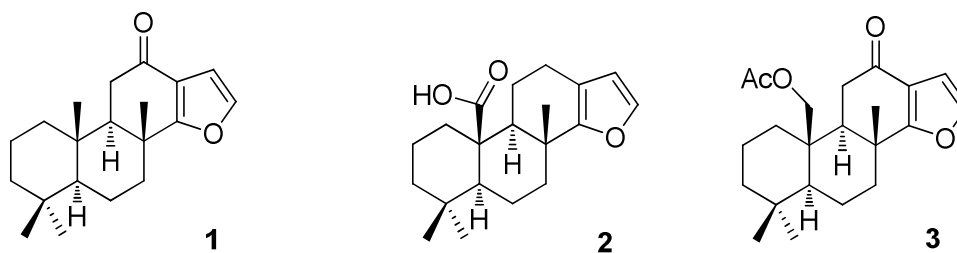


Figura 7. Isoespongianos naturales objetivo sintético

Un segundo objetivo que se aborda en la Tesis (Capítulo 2) implica el desarrollo de una estrategia sintética adecuada para la construcción del esqueleto de *25-nor-escalarano*, también a partir de carvona (Figura 8).

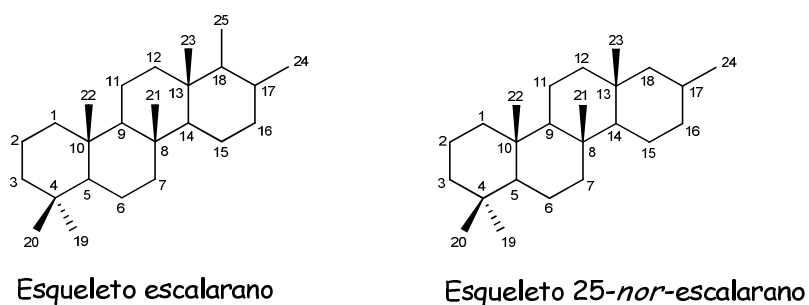
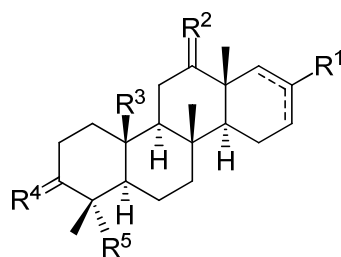


Figura 8. Esqueletos de escalarano y *25-nor-escalarano*

Como se ha mencionado en la introducción, el sistema carbocíclico de *25-nor-escalarano* está estructuralmente relacionado con los más abundantes escalaranos, y se pretende que esta estrategia sintética permita, al igual que en la síntesis de isoespongianos mencionada en párrafos previos, la preparación de los sistemas naturales más representativos con este esqueleto, así como de análogos no naturales de los mismos (Figura 9).



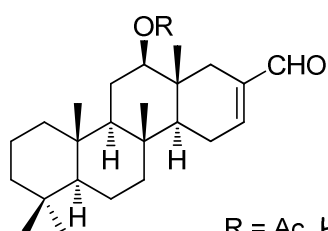
$R^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CHO}; \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OAc}$

$R^2, R^4 = \text{H}, \text{H}; \text{H}, \text{OH}, \text{O}$

$R^3, R^5 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OAc}, \text{CHO}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3$

Figura 9. Objetivos sintéticos generales con esqueleto de 25-*nor*-escalarano

Inicialmente, los objetivos sintéticos de esta parte de la Tesis se han limitado a los sistemas 25-*nor*-escalaránicos menos funcionalizados, escogiéndose el producto natural hyrtial (4), así como el también natural 12-deacetil-hyrtial (5) (Figura 10), como objetivos sintéticos iniciales sobre los que valorar la viabilidad de la estrategia sintética planteada. Como ya ha sido mencionado en la introducción, el hyrtial es un 25-*nor*-escalarano aislado, entre otras fuentes, de la esponja *Hyrtios erecta* y que ha mostrado una relativamente importante actividad antiinflamatoria.⁶⁰ Presenta un bajo grado de funcionalización, incorporando exclusivamente las funciones oxigenadas sobre los anillos C y D (posiciones C-12 y C-24 del sistema noescalaránico).



$R = \text{Ac}$ Hyrtial (4)

$R = \text{H}$ 12-Deacetil-hyrtial (5)

Figura 10. 25-*nor*-escalaranos naturales objetivos sintéticos

En este trabajo se pretende desarrollar fundamentalmente la estrategia que permita la elaboración del anillo D y la posterior modificación funcional del esqueleto noescalaránico para adaptarlo a las características

funcionales propias del sistema natural y los análogos que constituyen los objetivos sintéticos.

El interés de esta aproximación sintética va más allá de su utilidad para la preparación de los sistemas con esqueleto de *25-nor-escalarano*, puesto que el trabajo desarrollado podría ser utilizado para la preparación del propio sistema de *escalarano*, así como de otros sistemas estructuralmente relacionados con esqueletos de *25-nor-24-homo-*(*isoescalarano*) y *24-homo-escalarano* (ver introducción del capítulo 2, apartado 2.1), que al igual que los *25-nor-escalaranos* constituyen sendos grupos de compuestos minoritarios, aislados también conjuntamente con los *escalaranos*, y que hasta el momento no han sido tampoco explorados desde el punto de vista sintético.

CAPÍTULO 1.

Síntesis de diterpenos isoespongiánicos: síntesis de marginatona, marginatafurano, 20-acetoximarginatona y análogos no naturales.

1.1. INTRODUCCIÓN.

Los diterpenos conocidos como espongianos según la denominación propuesta en su día por Kazlauskas,⁵² son un amplio grupo de compuestos aislados de organismos marinos tales como esponjas y nudibranquios, moluscos pertenecientes a la clase de los gasterópodos que se alimentan de estas. Estos compuestos poseen un carácter defensivo frente a depredadores y competidores y han demostrado poseer una interesante y amplia gama de actividades biológicas, tales como: antifúngica,⁶⁴ antimicrobiana,⁶⁵ antiviral,⁶⁶ o antitumoral.⁶⁷

La estructura básica de esponciano está constituida por una estructura tetracíclica (**I**) en la que el anillo heterocíclico D puede estar presente en forma de γ -butirolactona, hemicetal, furano o, incluso a veces, con un quinto anillo hemicetálico. La actividad biológica de estos compuestos se cree que es debida, al menos en parte, a la funcionalización de este anillo heterocíclico (Figura 11).

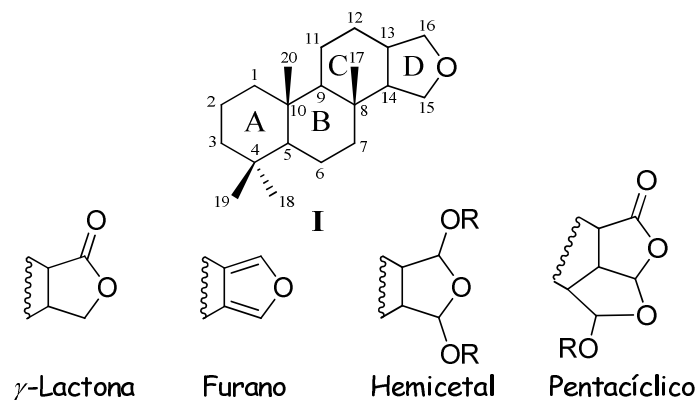


Figura 11. Estructura de esponciano y funcionalización más común del anillo D

Como se comentó en la introducción general (apartado 0.1), Cimino y colaboradores aislaron en 1974 un nuevo diterpeno de la esponja *Spongia officinalis* al que denominaron isoagatolactona (**6**) (Figura 12).⁵¹ Aunque no se encontró actividad biológica para el mismo, este diterpeno disponía de un

esqueleto carbonado que nunca antes se había encontrado en la naturaleza. En 1979 se publicó el primer artículo donde se nombra el esqueleto de espongiario como tal y se determina su estereoquímica absoluta por dicroísmo circular.

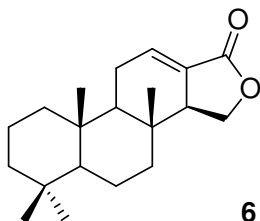


Figura 12. Isoagatolactona, primer espongiario aislado de fuentes naturales

Desde entonces se han aislado numerosos diterpenos con esqueleto de espongiario. Realizar una presentación exhaustiva de los mismos queda fuera del alcance de esta introducción. En cualquier caso, en la literatura pueden encontrarse diversas y exhaustivas revisiones sobre diferentes aspectos de este grupo de diterpenos.^{68,55,56} La Figura 13 recoge algunos ejemplos representativos de diferentes espongiarios que ilustran la variedad de funcionalización que se puede encontrar en este grupo de diterpenos.

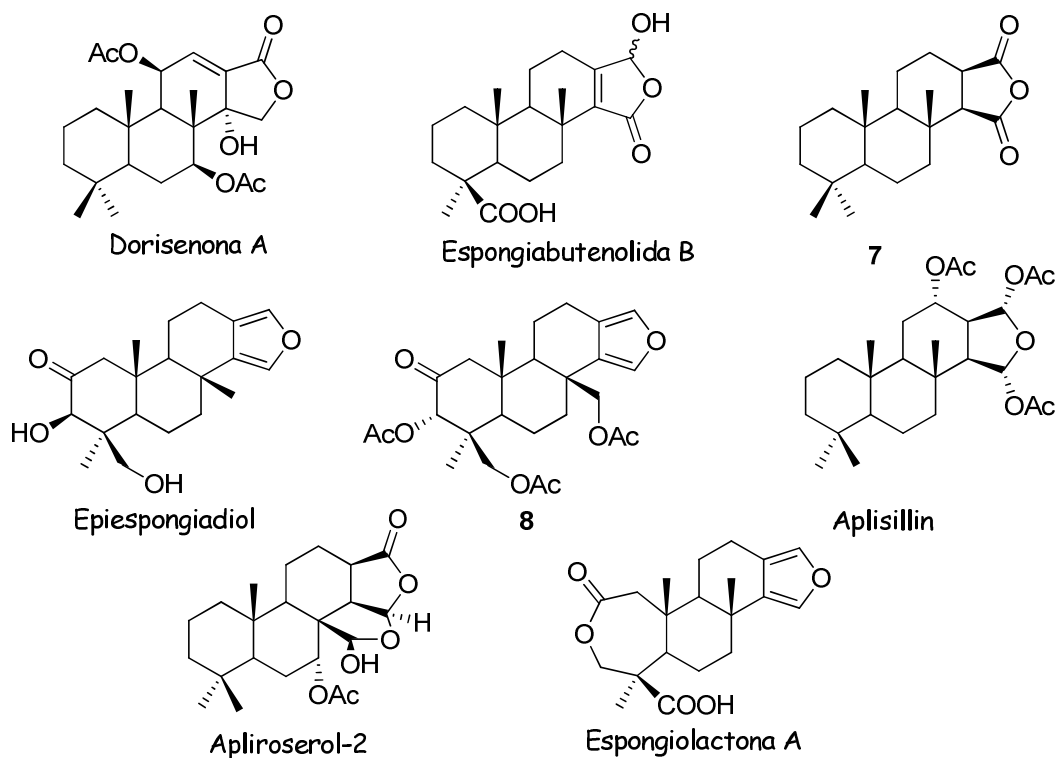


Figura 13. Ejemplos representativos de espongiarios aislados de fuentes naturales

Las dorisenonas son unos de los grupos de espongianos más relevantes. Estos espongianos han sido aislados del nudibranquio *Chromodoris obsoleta* y algunos de ellos muestran una importante actividad citotóxica.⁶⁷ La dorisenona A es la que mayor actividad citotóxica presenta, con unos valores de IC₅₀ de 0.21 y 0.22 µg/mL frente a líneas celulares humanas L1210 (leucemia) y KB (carcinoma epidermoide), respectivamente. Otros espongianos lactónicos poseen el anillo D más funcionalizado, como es el caso de las espongiabutenolida B, aislada de *Spongia sp.*,⁶⁹ y que existe como una mezcla inseparable de epímeros en el carbono hemiacetal. El espongiario **7** fue el primer anhídrido aislado de una esponja.⁷⁰ Los primeros espongianos furánicos fueron aislados, también junto con la isoagatolactona, de especies *Spongia* en 1974.⁵² Por ejemplo el epiespongiadiol, que es activo frente al virus HSV-1 (*Herpes simplex*) con un valor de IC₅₀ de 12.5 µg/mL, presentando actividad citotóxica frente a la línea celular P388 (Leucemia murina) con un IC₅₀ de 8.0 µg/mL. Este espongiario ha sido aislado también de *Spongia zimocca*^{V,71,72} y junto a su derivado peracetilado **8** del molusco *Glossodoris atromarginata*.⁷³ Los primeros espongianos con anillo hemiacetal fueron aislados de *Aplysilla rosea* en 1979. Un ejemplo es el compuesto hemiacetal diacetilado denominado aplisillin y cuya estructura fue confirmada por Rayos X.⁷⁴ Los espongianos pentacíclicos pueden considerarse como derivados de γ -hidroxilactonas que han ciclado sobre una función aldehídica en el C-17. Los tres primeros compuestos pertenecientes a este grupo fueron aislados de *Igernella notabilis* y *Aplysilla rosea* en 1985 y 1986, respectivamente.^{75,76} Un ejemplo representativo es el apliroseol-2, que muestra una actividad moderada en ensayos de citotoxicidad frente a las líneas celulares humanas L1210 y KB, con valores de IC₅₀ de 1.9 y 2.5 µg/mL, respectivamente.⁶⁷ En 1988 se aisló de *Spongia arabica*⁷⁷ la espongiolactona A, el primer espongiario furánico con el anillo A en forma de lactona.

(V) En el artículo se describe que el compuesto es aislado de *S. matamata*; sin embargo, los mismos autores corrigieron posteriormente la identificación como *S. zimocca*

Existe un pequeño grupo de terpenos relacionados estructuralmente con los anteriores, aislados en muchas ocasiones de las mismas fuentes, y que estructuralmente se diferencian en la posición que ocupa el átomo de oxígeno en el anillo D. Son diterpenos caracterizados por un esqueleto hidrocarbonado (**II**) (Figura 14) que puede considerarse como regioisomérico del de espongiario y que actualmente se les conoce con el nombre genérico de iso-espongianos.^{VI,78,79}

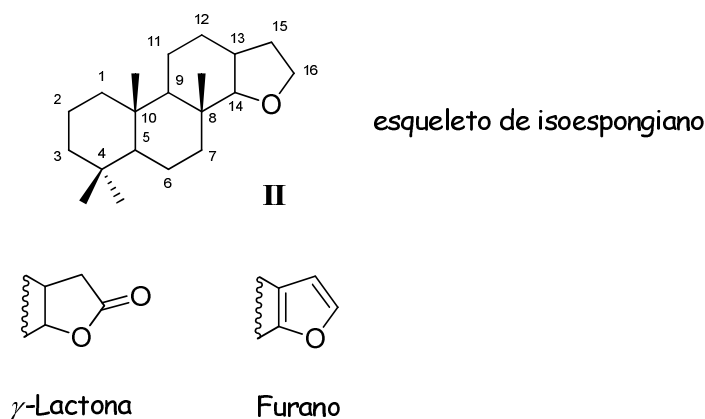


Figura 14. Estructura de iso-espongiano y funcionalización del anillo D

La utilización del término iso-espongiano en la literatura ha sido algo ambigua y puede llevar a confusión. Fue utilizado por primera vez para referirse a un espongiario de tipo furánico, el iso-espongiadiol (**9**, ver más adelante) aislado en 1987 por Kohmoto de una esponja de aguas profundas del Caribe de la especie *Spongia*, y que posee la funcionalización de la agrupación aciloinica en las posiciones C-2 y C-3 intercambiada respecto de un furanoespongiano previamente conocido, el espongiadiol (**10**) (Figura 15).⁶⁶ Posteriormente también ha sido utilizado ocasionalmente en la literatura para referirse al mismo tipo de isomería funcional, no de esqueleto.^{80,81}

(VI) El término marginatano también ha sido utilizado en la literatura para referirse al esqueleto de iso-espongiano. (Ver referencias 78 y 79).

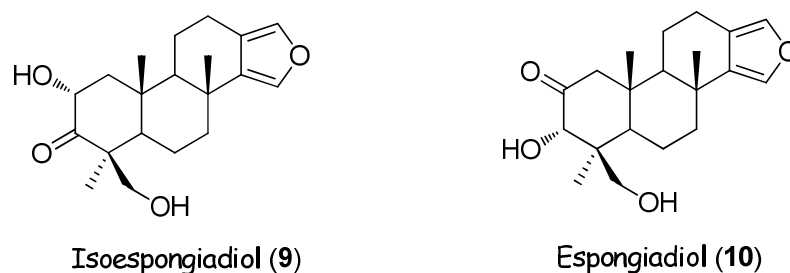


Figura 15. Ejemplo de utilización del prefijo *iso* referido a isomería funcional sobre esqueleto de espongiario

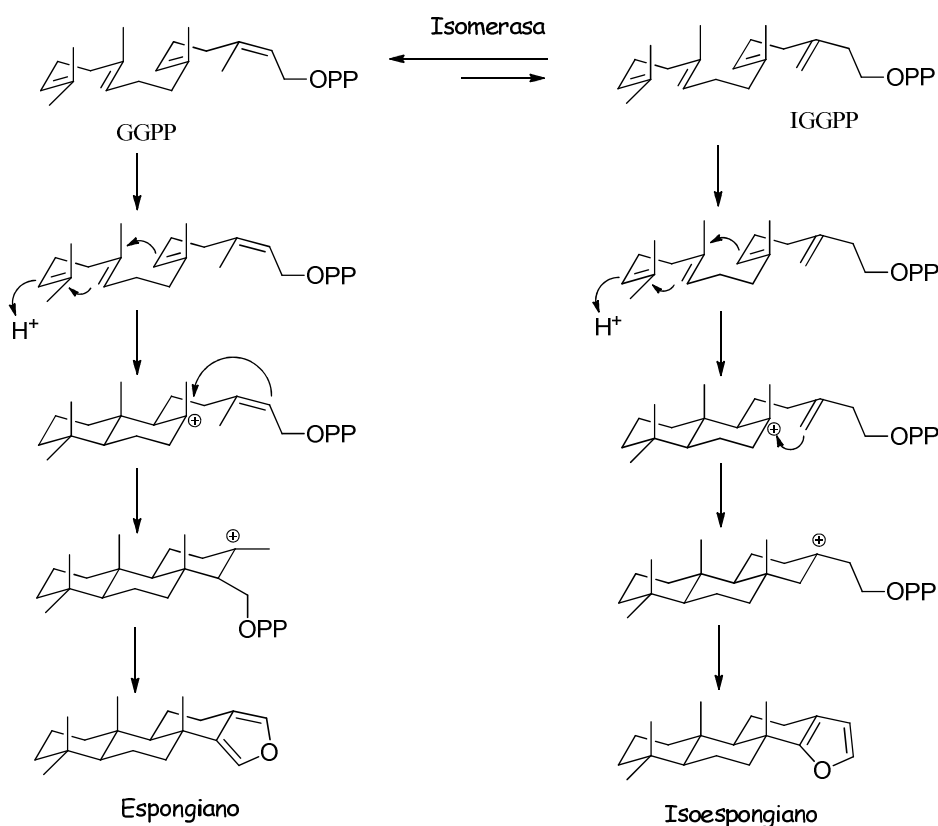
Hasta la fecha solo se han aislado un número limitado de diterpenos con el esqueleto de isoespongiario, en los que el anillo D se encuentra en forma de furano o γ -butirolactona (Figura 14).

Se conoce poco de la biosíntesis de estos sistemas diterpénicos, tanto con el esqueleto de espongiario como de isoespongiario, no habiéndose encontrado en la literatura trabajos dirigidos al estudio de la biosíntesis de los mismos.⁵⁵ Esto no es de extrañar dado que los estudios biosintéticos en organismos marinos como las esponjas no han sido tan desarrollados como en otros tipos de organismos terrestres, probablemente debido, al menos en parte, a la dificultad que conlleva seguir una ruta metabólica en un organismo como las esponjas, dado el lento crecimiento de estas, la variabilidad de los metabolitos producidos en función de la localización y la presencia de organismos simbiotes que en muchas ocasiones tienen que ver con la producción de algunos de los metabolitos aislados.^{71,72,82} Por ejemplo, la esponja *Hyatella intestinalis* produce diterpenos o sesterterpenos dependiendo de su profundidad o localización. Este comportamiento ocurre con varias especies de esponjas, pudiendo atribuirse, entre otras causas, a que se trate de diferentes subespecies o a la presencia de organismos simbiotes y de patógenos y/o depredadores, frente a los cuales la esponja desarrolla una respuesta específica.⁸³ Por ejemplo, existen evidencias de que

la presencia o no de una determinada bacteria puede inducir la síntesis de determinados terpenoides en un hongo marino.^{VII,84, 85}

No obstante, es lógico pensar que las rutas biosintéticas de los terpenos de origen marino deban de estar relacionadas con lo que se conoce de las bien exploradas rutas de los organismos terrestres.⁸⁶ Así, por ejemplo, en un estudio sobre la generación de terpenos en moluscos del género *Doriopsilla* se demostró que estos procedían de la ruta del mevalonato, como cabría esperar para organismos pertenecientes al reino animal.⁸⁷ Dicho esto, y por analogía con la biosíntesis conocida para otros diterpenos policíclicos, ambos esqueletos hidrocarbonados, espongiario e isoespongiario, deben proceder del pirofosfato del geranilgeranilo (GGPP). Como se recoge en el Esquema 2, el ataque de un protón al doble enlace terminal del GGPP desencadenaría una ciclación catiónica estereoselectiva que conduciría primero a la formación de los anillos AB y que posteriormente evolucionaría a un carbocatión tricíclico, a partir del que solo se requeriría el cierre del anillo D para completar la formación del esqueleto espongiánico. Para la formación del esqueleto isoespongiánico sería necesario el concurso previo de una enzima tipo IPP-isomerasa que isomerizase el doble enlace en β al grupo fosfato al correspondiente grupo metilideno. La adición de un protón al doble enlace terminal y la ciclación simultánea del sistema poliénico proporcionaría, a falta del cierre que completase el anillo D, el esqueleto de isoespongiario. La mayor abundancia de espongiarios frente a isoespongiarios en la naturaleza se correlacionaría bien con el desplazamiento favorable del equilibrio entre el pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP) y el pirofosfato de isogeranilgeranilo (IGGPP) hacia el primero.

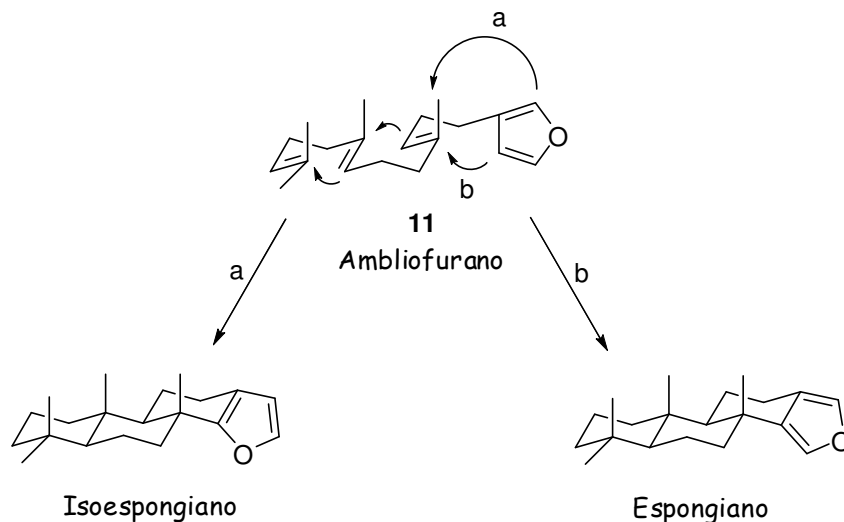
(VII) No obstante, si se han desarrollado estudios de la biosíntesis de otros sistemas terpénicos en esponjas. (Ver referencia 85).



Esquema 2. Esquema biogenético propuesto para la biosíntesis de espongianos e isoespongianos

Alternativamente, y sobre la base de estudios sobre ciclaciones catiónicas realizadas en el laboratorio con análogos del geranilgeraniol (véase más adelante el apartado de antecedentes sobre la síntesis de isoespongianos),⁷⁸ también se ha propuesto que algunos de estos sistemas policíclicos podrían originarse a través de una ciclación de un diterpeno lineal en el que el anillo de furano estuviese previamente formado, tal como ocurre con el ambliofurano (**11**) (Esquema 3). En este sentido, en la biosíntesis de otros sistemas terpénicos han sido propuestas rutas biosintéticas en las que el sistema poliénico isoprenoide es previamente funcionalizado antes de la ciclación.⁸⁸ En los experimentos realizados en el laboratorio, la ciclación catiónica se produce por la posición presumiblemente más reactiva, la del carbono en α al átomo de oxígeno, obteniéndose esqueletos de isoespongiano. Los autores de estos experimentos sugieren, como por otro lado parece razonable, que el contraste entre este resultado y lo observado en la naturaleza debería de

atribuirse a factores enzimáticos.^{59,78,79,89,90} Hay que indicar que tanto las estructuras carbonadas de espongiario e isoespongiario como el ambliofurano han sido aisladas tanto de *Aplysilla* sp.⁹¹ como de *Cadlina luteomarginata*.⁹²



Esquema 3. Esquema biogénico alternativo propuesto para la biosíntesis de espongiarios e isoespongiarios

El primer diterpeno con esqueleto de isoespongiario fue aislado por Andersen y Gustafson⁵⁹ de especímenes de *Cadlina luteomarginata* (perteneciente al género *Chromodoris*), recogidos en las islas Reina Carlota. Los ejemplares fueron introducidos en metanol durante un año a -5 °C, el metanol fue eliminado, el residuo disuelto en agua y reextraído con cloroformo. Después de purificar este extracto por HPLC se obtuvo el marginatafurano **2** puro. La estructura del mismo fue propuesta inicialmente en base al análisis de sus datos espectroscópicos y posteriormente su configuración relativa confirmada por difracción de Rayos-X (Figura 16).

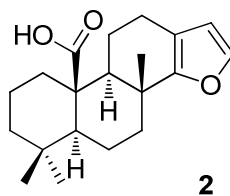


Figura 16. Marginatafurano, primer isoespongiano aislado de fuentes naturales (*Cadlina luteomarginata*)

Previamente, en 1984 Bohlmann⁹³ había descrito el aislamiento de una planta terrestre (*Gutierrezia sarothrae*) del que, en principio, es el único *ent*-isoespongiano que se conoce hasta la fecha y al que se le asignó la estructura **12** (Figura 17).^{VIII}

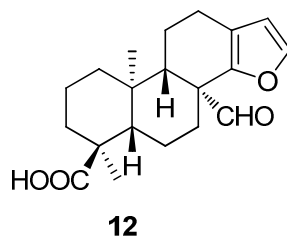


Figura 17. *ent*-Isoespongiano aislado en 1984 de una planta terrestre (*Gutierrezia sarothrae*)

En 1989 Faulkner corroboró la relación directa entre los espongianos aislados de las esponjas marinas y los encontrados en los moluscos que se alimentan de ellas, al caracterizar las mismas estructuras diterpénicas en extractos procedentes de la esponja *Aplysilla polyrhaphis* y el nudibranquio *Chromodoris norrisi*. Recolectados ambos en la misma zona del golfo de California, más en concreto en la isla de San José, estos compuestos estaban presentes en la esponja y el molusco en las mismas proporciones.⁹⁴ Tras recoger ejemplares de la esponja *Aplysilla polyrhaphis*, estos fueron liofilizados y extraídos con diferentes disolventes. De estos extractos se aislaron una serie de diterpenos, incluido un espongiano y un compuesto con

(VIII) La estereoquímica absoluta asignada al compuesto **12** se realizó en base a la conocida para los labdanos aislados de la misma planta. Hay que resaltar que la misma es opuesta a la del resto de isoespongianos de origen marino.

esqueleto de isoespongiano al que denominaron polyrhafin D (**13**) y en el que el anillo D se encuentra funcionalizado con un sistema de γ -lactona. Aunque los autores argumentan que el polyrhafin D es el primer diterpeno con estructura de isoespongiano encontrado, no es exactamente correcto puesto que, como se ha mencionado previamente, el marginatafurano había sido descrito unos años antes. En el mismo trabajo se describe el sistema análogo reducido, el dihidropolyrhafin D (**14**), preparado por hidrogenación del doble enlace de **13**. Los autores no llevaron a cabo ensayos de actividad biológica con polyrhafin D (**13**), o con el producto de reducción, probablemente por carecer de suficiente cantidad de muestra (Figura 18).

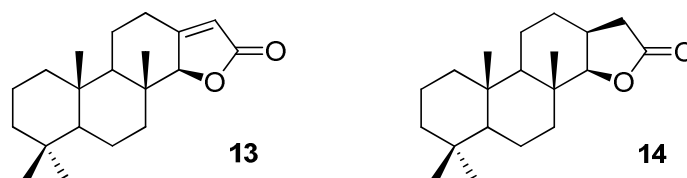


Figura 18. Primer isoespongiano aislado con anillo D de γ -butirolactona y su derivado hidrogenado

En 1991 Andersen estudió también los metabolitos del nudibranquio *Cadlina luteomarginata*, pero obtenido de las aguas de Sanford Island.⁹⁰ Este nudibranquio secuestra los metabolitos de las esponjas de las que se alimenta y los almacena en glándulas que posee en el dorso para usarlos como defensa. La química de la piel de este nudibranquio es muy sensible al lugar de recogida, dependiendo de la especie de esponja de la que se alimenta. En particular, en la isla de Sanford se les ha observado alimentarse de la esponja *Aplysilla glacialis*. Tanto la esponja como el nudibranquio fueron recolectados a mano y sumergidos inmediatamente en metanol. El extracto metanólico fue concentrado a vacío y extraído posteriormente con AcOEt. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice proporcionó muestras puras de terpenos. La marginatona (**1**) (Figura 19) fue aislada de *Aplysilla glacialis* pero no de *Cadlina luteomarginata*. No obstante, los autores proponen que esta esponja es la fuente dietética de

Cadlina luteomarginata de donde fue aislado el marginatafurano (**2**). Los mismos autores también sugieren, tal como ya hemos comentado previamente, que la presencia simultánea de espongianos e isoespongianos en la misma esponja pueda deberse a un origen biosintético común.

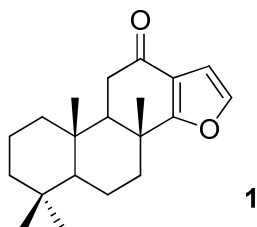


Figura 19. Marginatona, aislada de *Aplysilla glacialis*

Ante la gran diversidad de metabolitos hallados en *Cadlina luteomarginata* y su dependencia geográfica, Andersen llevó a cabo un estudio correlacionando los metabolitos con su zona de recolección.⁹⁵ Se encontró una gran correlación entre los metabolitos hallados y las especies de las que se alimentaban. Así, los ejemplares recogidos en el sur de California contenían varios terpenos furánicos pero ninguno con estructura de esponciano o isoesponciano. Sin embargo, de los ejemplares recogidos más al norte (Columbia británica) se aisló, entre otros compuestos furánicos con esqueleto de sesquiterpeno y diterpeno, el marginatafurano (**2**), existiendo una gran dependencia con el lugar de recogida. Aparentemente, el isoesponciano **2** solo se aisló de los individuos alimentados con *Aplysilla sp.*, abundante en esta zona. De todos modos, hay evidencias indirectas de que este nudibranquio (*Cadlina luteomarginata*) podría sintetizar algunos terpenos vía biosíntesis *de novo* o modificar algunos metabolitos asimilados a través de la dieta.^{IX,82} Así, por ejemplo, de los huevos depositados por *Cadlina luteomarginata* se han aislado el cadlinaldehído (**15**) y la

(IX) Hoy en día se conoce que otros nudibranquios también son capaces de producir terpenos, vía síntesis *de novo* (Ver referencia 82).

20-acetoximarginatona (**3**) (Figura 20), iso-espongiano no identificado en los extractos del molusco ni de la esponja de la que se alimenta. Se cree que el molusco produce este metabolito a partir de marginatafurano (**2**) para una mayor protección de sus huevos, ya que al ser menos polar no es extraído fácilmente por las aguas circundantes, permaneciendo más tiempo cerca de los huevos y aumentando su protección.^{X,72}

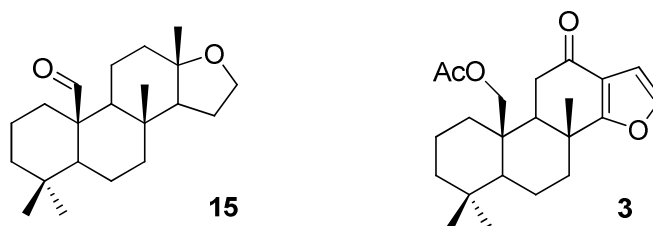


Figura 20. Cadlinaldehido (**15**) y 20-acetoximarginatona (**3**), metabolitos extraídos de los huevos del nudibranquio *Cadlina luteomarginata*

1.1.1. ANTECEDENTES SINTÉTICOS.

Síntesis de espongianos.

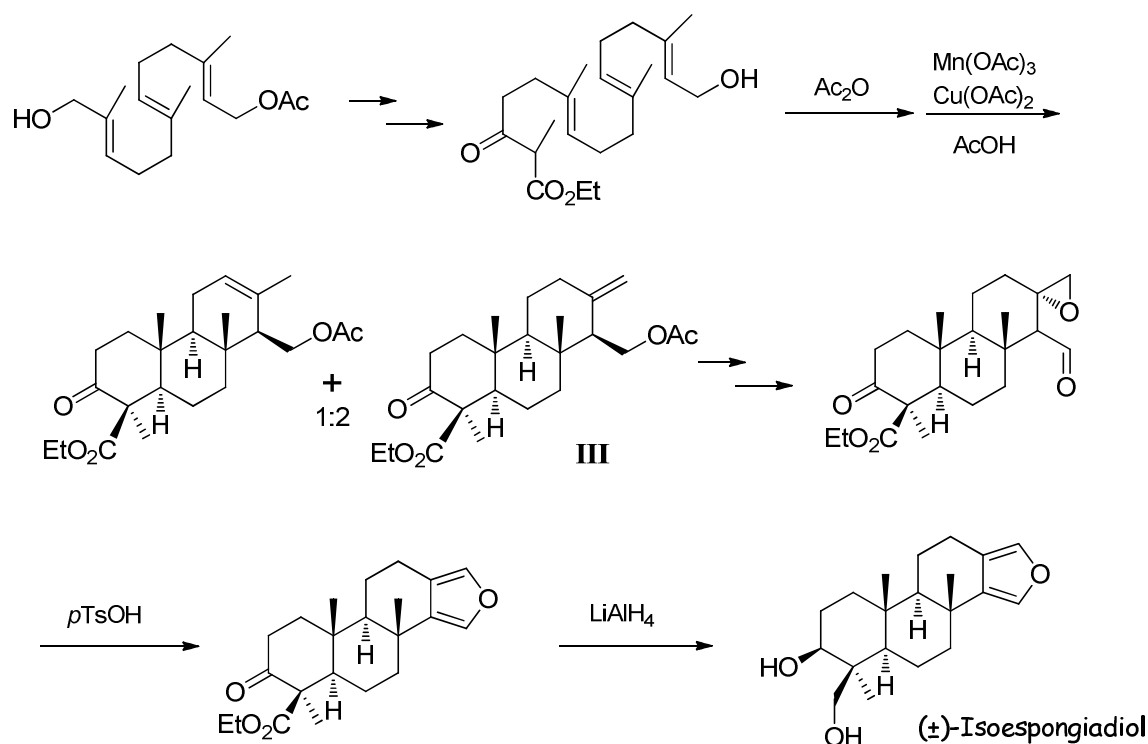
En este apartado no se pretende realizar una exploración exhaustiva de las síntesis de compuestos espongiánicos, sino una revisión de las principales estrategias que se han seguido para construir la estructura carbonada del esqueleto espongiánico, basadas en síntesis de tipo biomimético, hemisíntesis y síntesis totales, algunas de las cuales, dada la similitud estructural entre ambos esqueletos, podrían adaptarse para la elaboración del esqueleto carbocíclico iso-espongiano o parte del mismo.

Síntesis de tipo biomimético.

La primera síntesis de tipo biomimético del esqueleto hidrocarbonado espongiánico fue descrita por el grupo de Zoretic en 1995.⁹⁶ En ella también

(X) No es la primera vez que se aíslan metabolitos de esponjas en nudibranquios como sus derivados acetilados. El epiespongiadiol (Figura 13) ha sido aislado de *Spongia Zimocca* y de *Hyatella intestinalis* y junto a su derivado peracetilado del molusco *Glossodoris atromarginata*. (Ver referencia 72).

se accede al sistema de isoespongiano y su descripción se deja para el apartado siguiente en el que se describe la síntesis de isoespongianos. Un año más tarde, los mismos autores describieron una aproximación mejorada al sistema espongiano a partir del acetato de farnesilo, que permitió la preparación del espongiano natural (\pm)-isoespongiadiol (Esquema 4).^{XI.81}



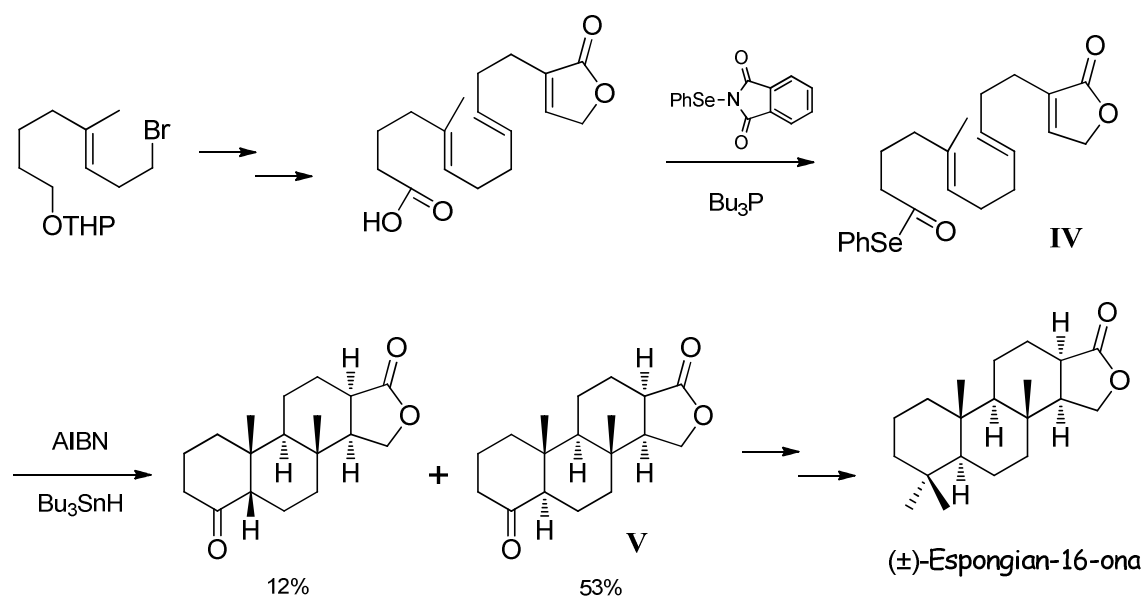
Esquema 4. Síntesis de isoespongiadiol a partir de acetato de farnesilo

Esta aproximación se basa en una ciclación radicalaria en cascada estereoselectiva para la elaboración del sistema tricarbocíclico ABC del esqueleto espongiano (*v.g.* compuesto **III**) y una ciclación de una agrupación 2-(oxiran-2-il)acetaldehídica en medio ácido para la elaboración del anillo oxigenado D, en este caso, un anillo de furano.

También en este mismo año el grupo de Pattenden utilizó una estrategia de tipo biomimético para obtener el espongiano lactónico

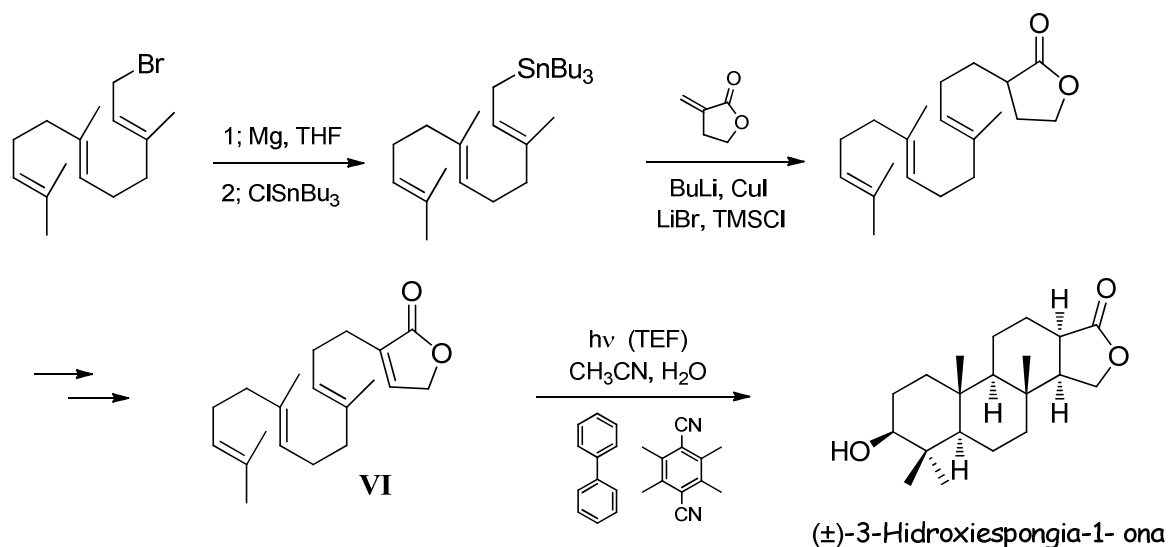
(XI) Todas las síntesis biomiméticas descritas hasta el momento son síntesis racémicas. No obstante, en los diferentes esquemas que se recogen en este apartado solo se representa la estructura correspondiente a uno de los enantiómeros, la que corresponde a la serie enantiomérica natural.

(±)-espongian-16-ona a través de tres ciclaciones radicalarias *6-endo-trig* consecutivas del radical intermedio derivado del selenoato de acilo **IV**, que se utiliza para construir el sistema tetracíclico *trans,anti,trans,anti,cis* de ceto-lactona **V** en una sola etapa (Esquema 5). La síntesis del sistema espongiano se completa a través de la manipulación adecuada de la funcionalización cetónica en el anillo A para transformarla en la correspondiente agrupación dimetilo geminal.^{97,98}



Esquema 5. Síntesis de (±)-espongian-16-ona basada en una pol ciclación de un radical intermedio derivado de un selenoato de acilo

Finalmente, en 2001 el grupo de Goeller obtuvo la (±)-3-hidroxiespongian-16-ona utilizando la técnica de transferencia electrónica fotoinducida (PET)⁹⁹ como etapa clave de ciclación. Esta ruta es similar a la anterior en cuanto se requiere de una polieno butenolida intermedia (**VI**) para la ciclación, obteniéndose directamente la (±)-3-hidroxiespongian-16-ona (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de (±)-3-hidroxispongia-16-ona basada en una ciclación radicalaria por Transferencia Electrónica Fotoinducida de una poliénobutenolida

Hemisíntesis.

El empleo de otros sistemas terpénicos como fuente de partida para la construcción de estructuras más complejas ha sido una estrategia ampliamente usada en la síntesis de productos naturales y en concreto de terpenos.³⁴ En particular, los productos naturales manool, esclareol y ácido labdanólico, bien directamente o previa transformación en el *ent*-isocopalato de metilo,^{100,101} así como el ácido abiético, ácido copálico y carvona, han sido utilizados para la preparación de espongianos ópticamente activos, mientras que la forma racémica del ácido labda-8(20),13-dien-15-oico [ácido (±)-copálico], también natural, se ha usado para preparar sistemas espongiánicos en forma racémica (Figura 21).⁵⁶

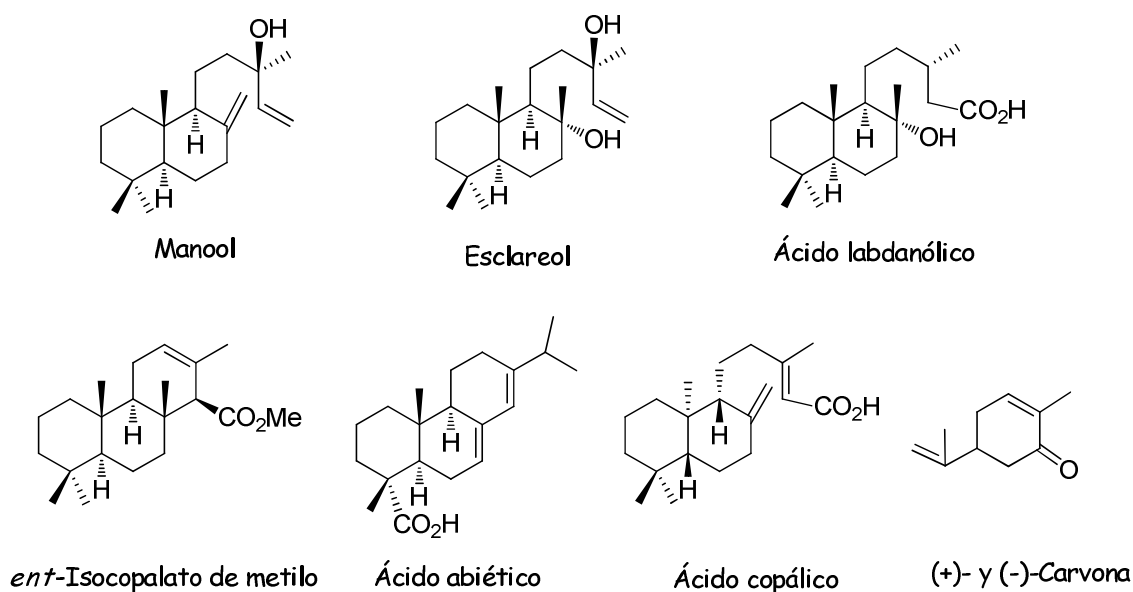


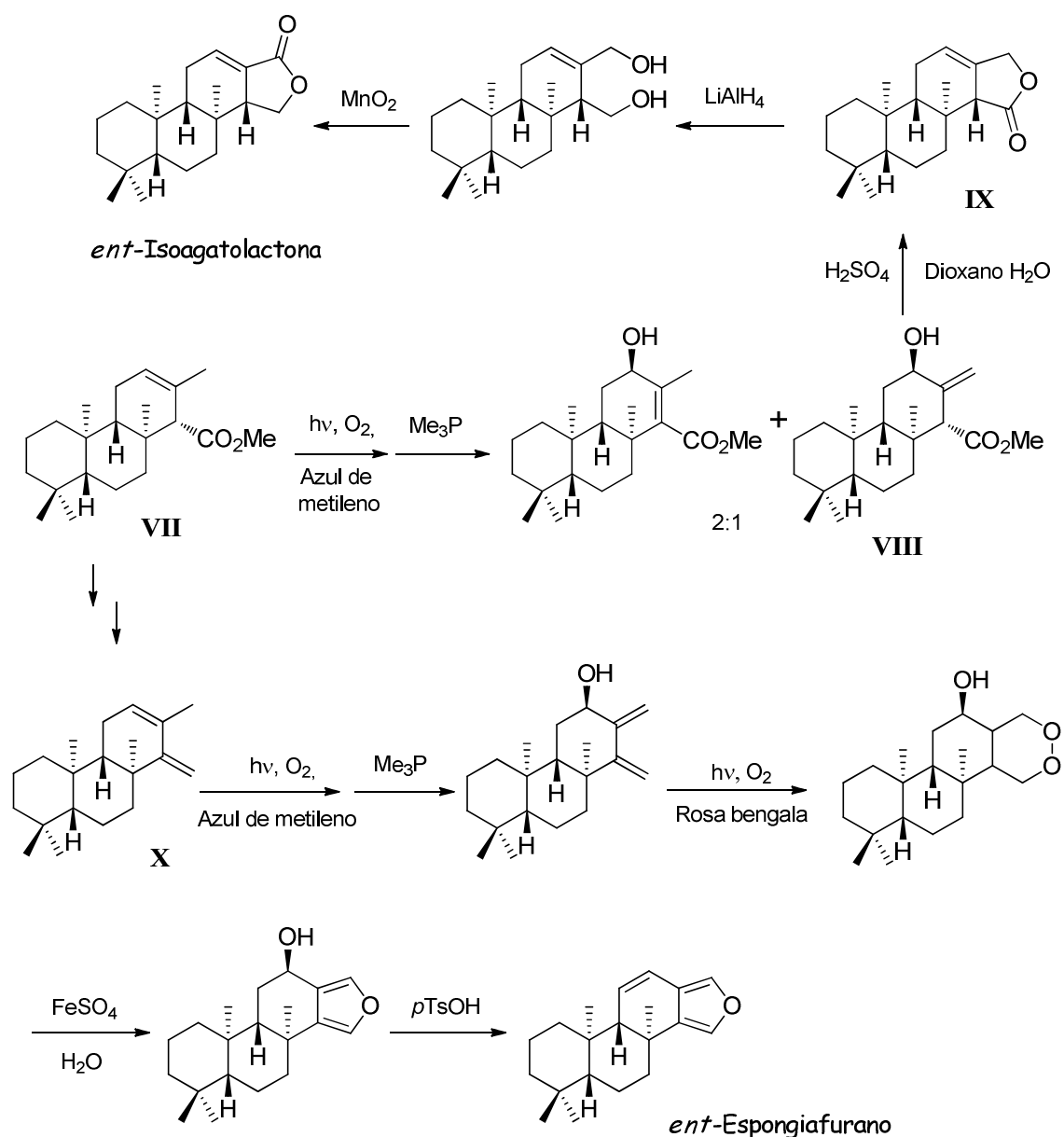
Figura 21. Productos naturales utilizados como materiales de partida en la síntesis de espongianos

En todas estas aproximaciones sintéticas la estrategia seguida pasa por la transformación del sistema carbocíclico de partida en el núcleo tricíclico ABC característico del esqueleto de esponciano, seguido de la construcción del anillo D con la funcionalización requerida en cada caso.

A continuación se recogen algunos ejemplos seleccionados de este tipo de síntesis de espongianos, mostrando básicamente los diferentes tipos de estrategias sintéticas utilizadas para la elaboración del sistema tricíclico ABC y el anillo D.

Las primeras síntesis de espongianos de este tipo se realizaron a partir del isocopalato de metilo (**VII**) por el grupo de Rúveda en 1981.^{100,101} La primera de ellas implica la transformación del isocopalato en isoagatolactona utilizando como etapa fundamental una reacción de fotooxigenación, que conduce de forma minoritaria al alcohol alílico **VIII**, el cual es transformado en la *ent*-isoagatolactona a través de un proceso de lactonización en medio ácido a la lactona regioisomérica **IX**, seguido del cambio de posición del grupo carbonilo lactónico. Por otra parte, la doble fotooxigenación del dieno derivado del isocopalato de metilo **X** conduce a un

endoperóxido que es fácilmente transformado en el sistema *ent*-espongiafuránico (Esquema 7).



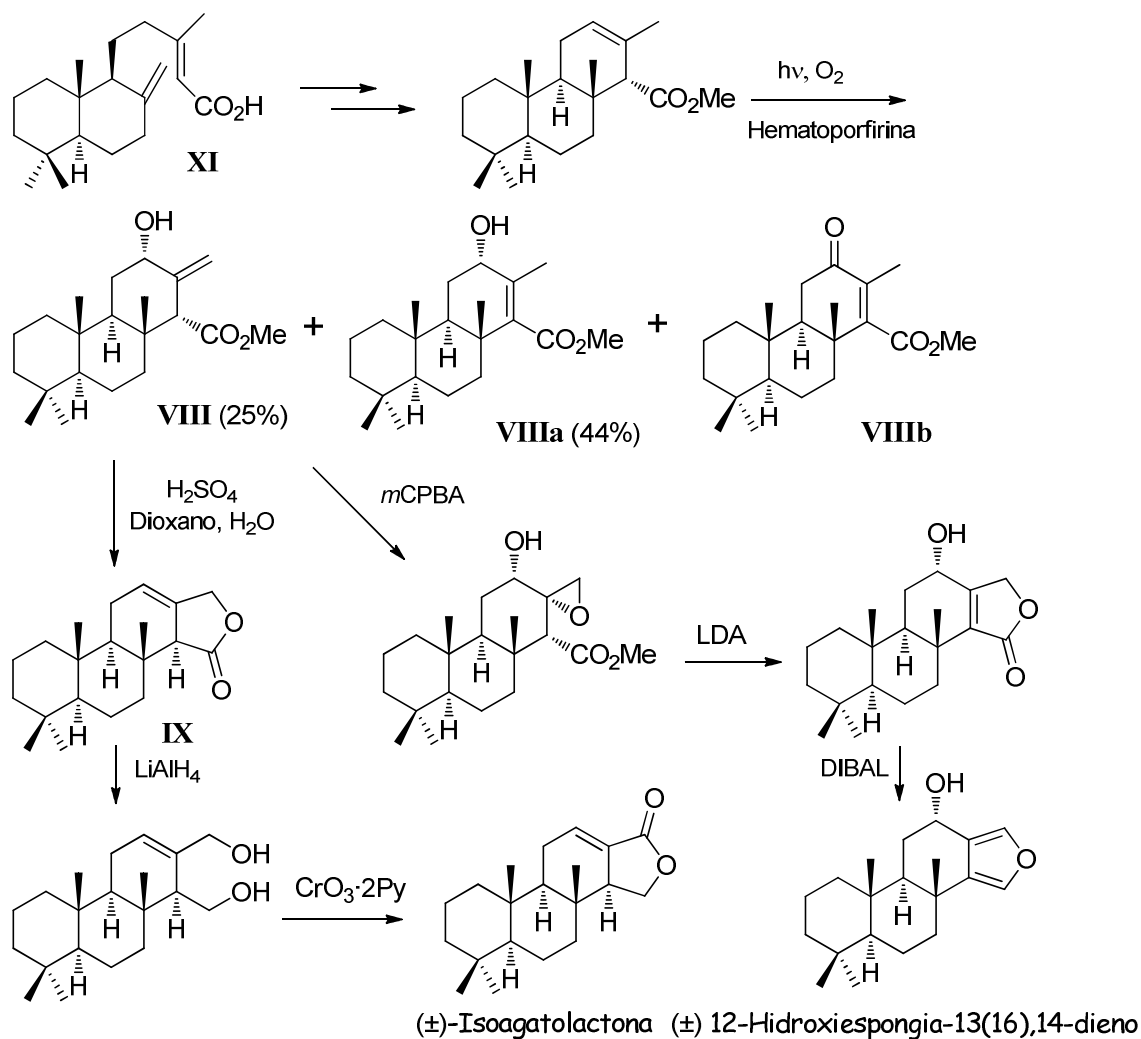
Esquema 7. Síntesis de *ent*-isoagatolactona y del sistema *ent*-espongiafuránico a partir de isocopalato de metilo

Un año después, en 1982,¹⁰² y posteriormente en 1983,¹⁰³ el grupo de Nakano, obtuvo, partiendo de la forma racémica^{XII} del ácido

(XII) A lo largo de todo este apartado, y como se ha indicado en la parte de síntesis biomiméticas, en el caso de síntesis racémicas solo muestra la estructura del enantiómero correspondiente a la serie natural.

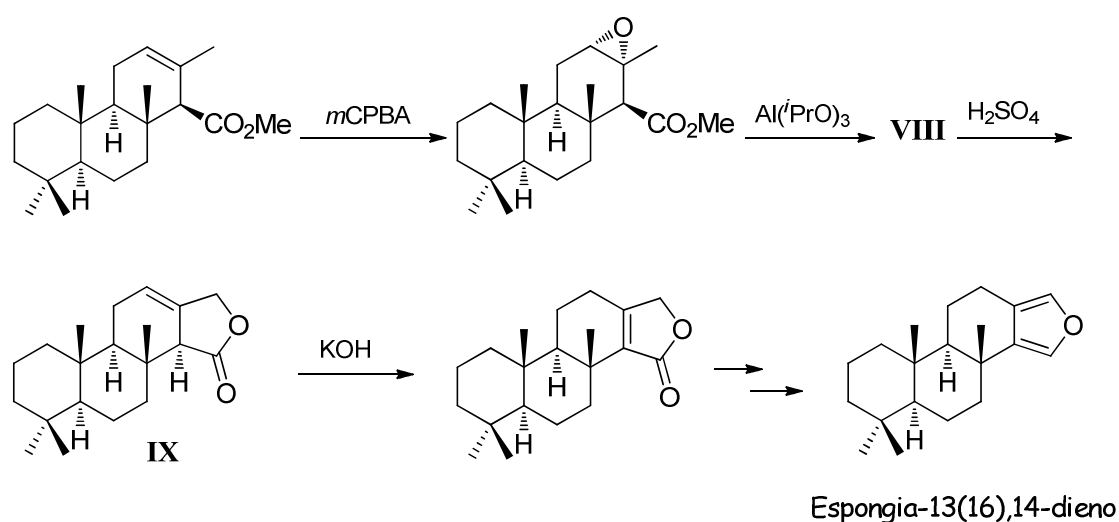
labda-8(20),13-dien-15-oico (**XI**), la (\pm)-isoagatolactona y el mismo 12- α -hidroxiespongia-13(16),14-dieno (Esquema 8).

La fotooxigenación del (\pm)-isocopalato de metilo obtenido de **XI**, conduce a los dos alcoholes alílicos regioisoméricos **VIII** y **VIIIa**, en una proporción similar a la anterior, junto a la enona **VIIIb**. Una vez obtenido el alcohol **VIII**, la isoagatolactona es obtenida prácticamente de forma idéntica a la descrita por Rúveda. El sistema espongiaturánico se obtiene, a través de la β -eliminación y lactonización del epóxido proveniente del alcohol alílico **VIII**, proporcionando un derivado espongiaturánico que es reducido al esqueleto espongiaturánico (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de (\pm)-isoagatolactona y (\pm)-12- α -hidroxiespongia-13(16),14-dieno a partir del ácido (\pm)-labda-8(20),13-dien-15-oico

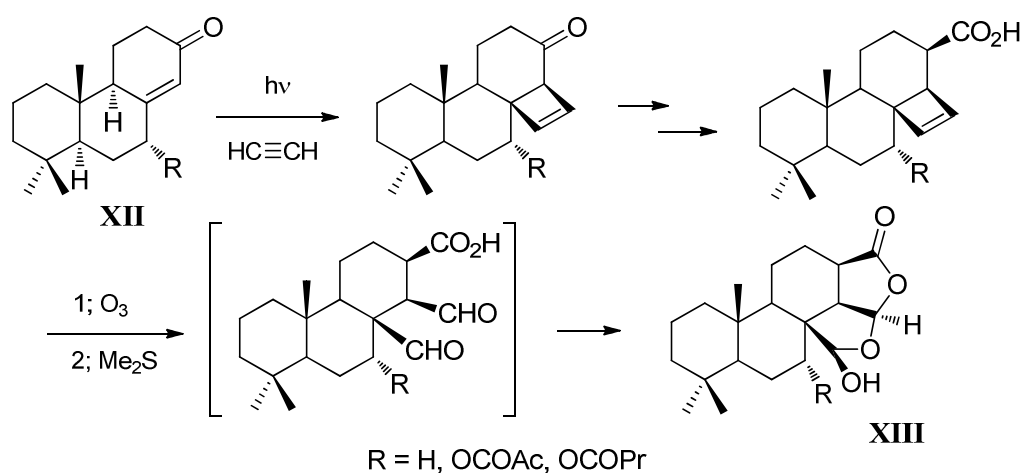
Posteriormente, Nakano en 1989 mejora la síntesis del (\pm)-espongia-13(16),14-dieno,¹⁰⁴ obteniendo el alcohol alílico **VIII** por un proceso de epoxidación del doble enlace endocíclico e isomerización de la función oxiránica resultante al alcohol alílico. El anillo D lo obtiene por lactonización en medio ácido, como en el caso de la isoagatolactona, pero la lactona β,γ -insaturada obtenida **IX** es isomerizada en medio básico y, como en el caso anterior, reducida al sistema espongiafuránico (Esquema 9). Anteriormente, el grupo de Rúveda también llevó a cabo una síntesis racémica similar para la obtención de este compuesto, así como del correspondiente (\pm)-espongiatetrahidrofurano.¹⁰⁵



Esquema 9. Síntesis alternativa para la construcción del anillo D furánico a partir de ácido (\pm)-labda-8(20),13-dien-15-oico

Como se ha comentado en la introducción, el grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta Tesis ha venido trabajando en los últimos años en la síntesis de compuestos terpenoides policíclicos, habiendo abordado también la síntesis de sistemas espongiánicos. Una de las primeras estrategias utilizadas usa la podocarpenona **XII** (Esquema 10), fácilmente accesible a partir del ácido abiético, como fuente del sistema tricíclico ABC, a partir del que se completa la estructura hidrocarbonada espongiánica con la construcción del anillo D.

Las primeras de estas secuencias emplean la podocarpenona **XII** para obtener sistemas espongianicos pentacíclicos.^{106,107} La etapa clave es una fotocicloaddición de acetileno a una agrupación enona para producir un ciclobuteno. Una posterior homologación del carbonilo cetónico a un grupo carboxilo seguido de ozonólisis, conduce a un ácido-dialdehído, que espontáneamente experimenta un proceso de lactonización-cetalización intramolecular, originando los anillos DE del espongiano pentacíclico **XIII** (Esquema 10). Pequeñas modificaciones en esta secuencia permiten preparar los espongianos pentacíclicos dendrillol-1 (R=H), apliroseol-1 (R=OCOPr), apliroseol-2 (R=OAc) y desacetilapliroseol-2 (R=OH).^{108,109}



Esquema 10. Síntesis de espongianos pentacíclicos a partir de un sistema tricíclico de podocarpenona

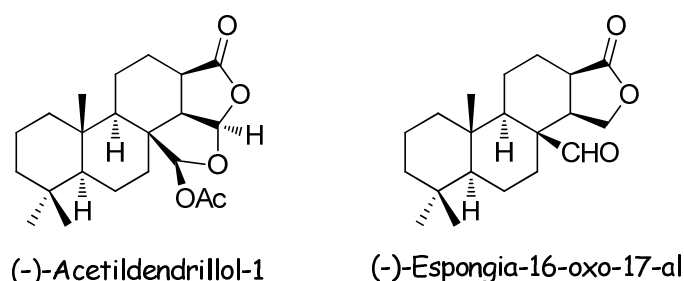
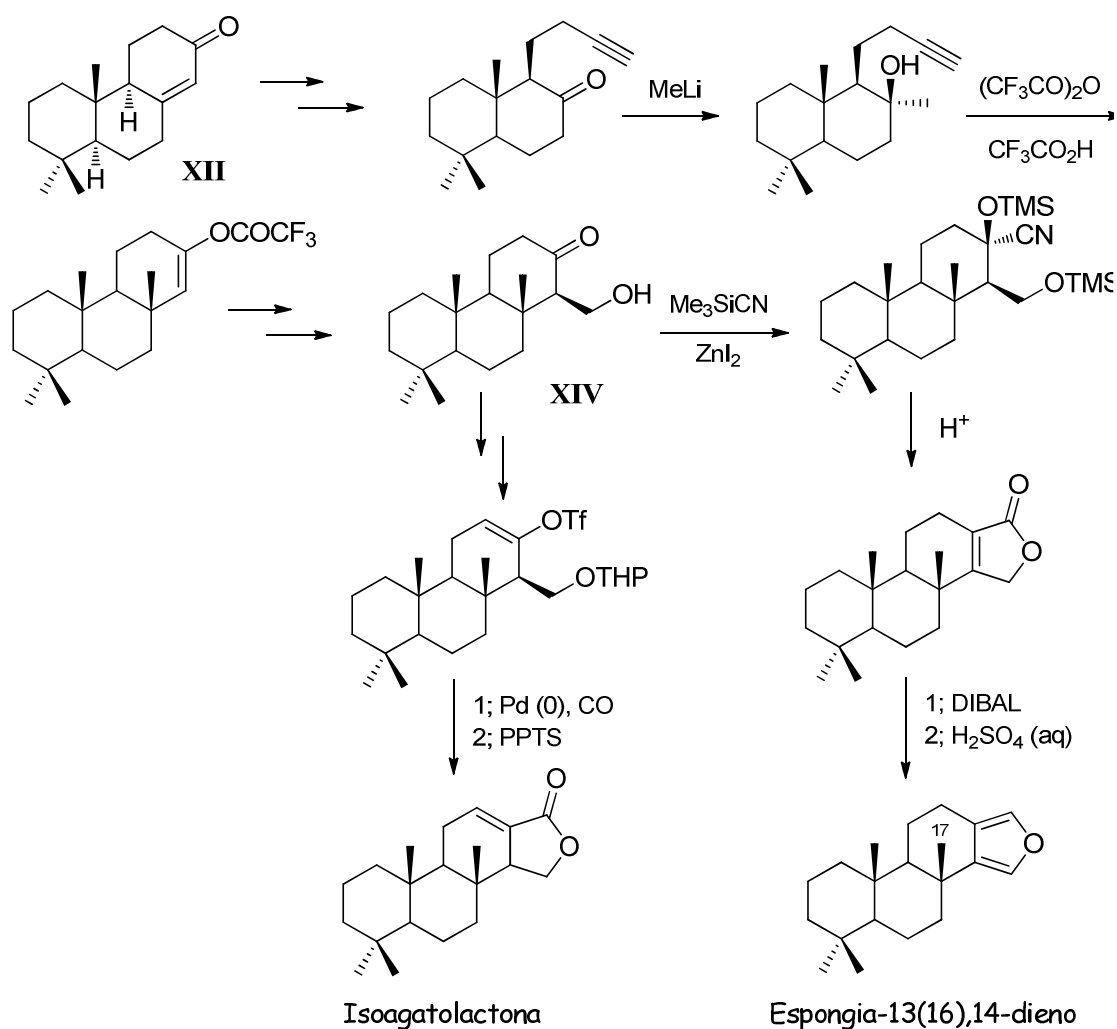


Figura 22. Espongianos sintetizados a través una reacción de fotocicloaddición de acetileno a una podocarpenona

Utilizando la misma estrategia sintética se han obtenido también el espongiario pentacíclico (-)-acetildendrillo-1¹¹⁰ y el espongiario lactónico (-)-espongia-16-oxo-17-al. (Figura 22).¹¹¹

La obtención a partir de la podocarpenona **XII** de estructuras espongiánicas no funcionalizadas en C-17 no es tan directa como en el caso de los espongiánicos pentacíclicos, debido a que la introducción directa del metilo angular en C-8 vía adición 1,4 de organometálicos tiene lugar por la cara α de la molécula, menos impedida estéricamente (Esquema 11).



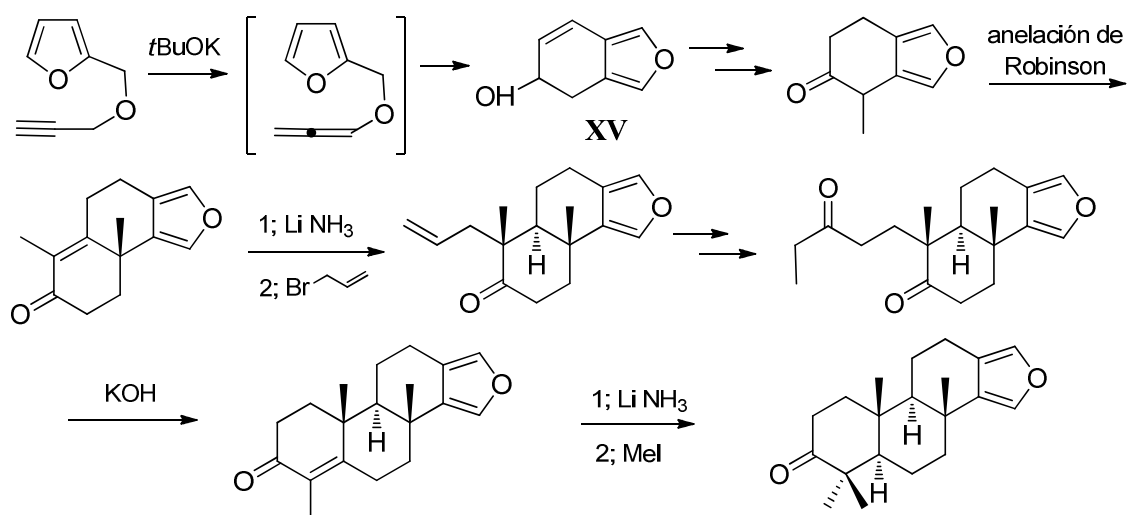
Esquema 11. Síntesis de isoagatolactona y espongia-13(16),14-dieno a partir de una podocarpenona

Esta circunstancia obliga a introducir el mismo por un proceso indirecto que implica la fragmentación del anillo C de la podocarpenona,

incorporación del metilo vía una reacción de adición a un grupo carbonilo y reconstrucción del anillo C a través de una ciclación catiónica. Una condensación aldólica con formaldehído proporciona la β -hidoxicetona **XIV**, intermedio clave a través del que se puede completar tanto el anillo D lactónico de la isoagatolactona como furánico del espongia-13(16), 14-dieno.¹¹²

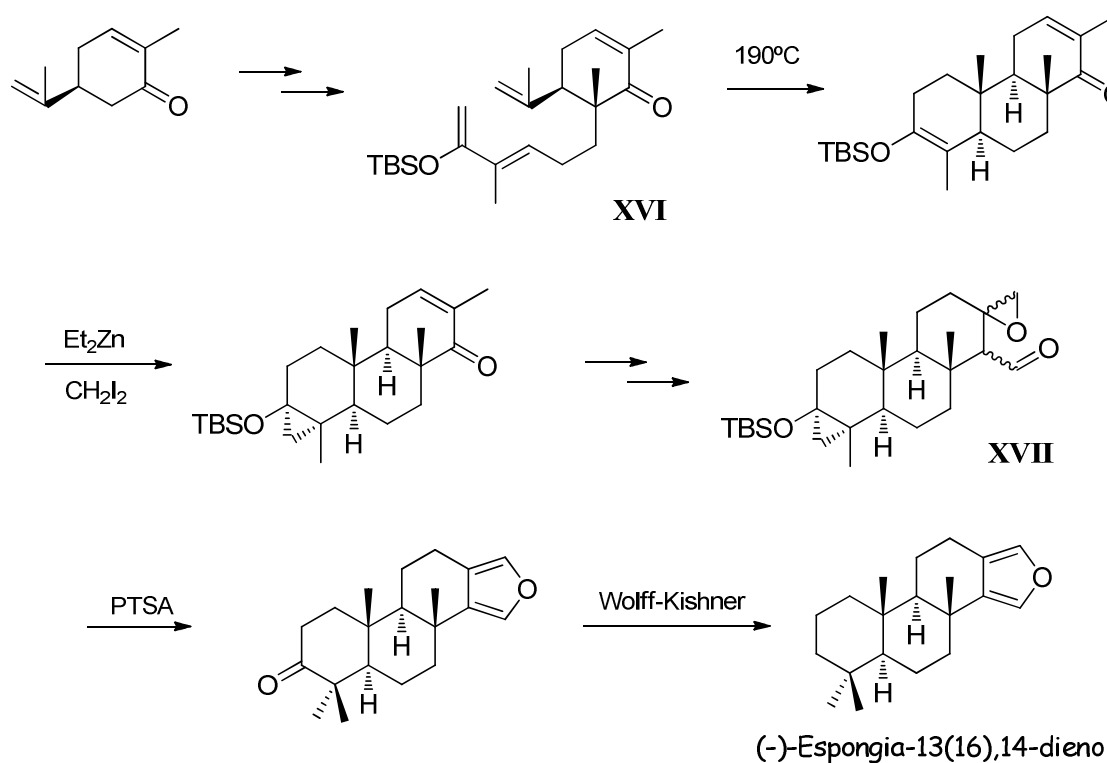
Síntesis totales.

La primera de las síntesis totales de espongianos se realizó en 1995 por el grupo de Kanematsu a partir de furfural, siguiendo una estrategia de tipo D \rightarrow CD \rightarrow BCD \rightarrow ABCD, siendo la primera que permitió funcionalizar el anillo A (Esquema 12).¹¹³ Esta aproximación utiliza una reacción de Diels-Alder intramolecular de un furano-éter propargílico en medio básico como etapa clave para la construcción del sistema de anillos CD, intermedio **XV**, y sendas reacciones de anulación de Robinson para la elaboración de los anillos B y A, respectivamente.



Esquema 12. Síntesis de espongianos vía aproximación D \rightarrow CD \rightarrow BCD \rightarrow ABCD

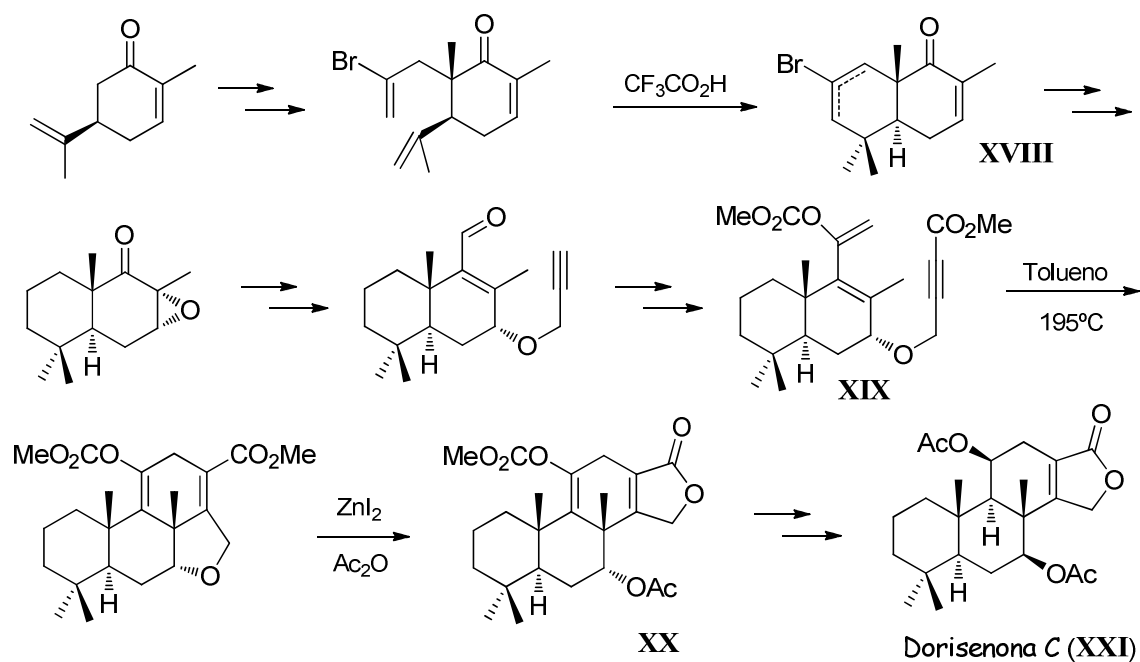
El resto de síntesis que pueden considerarse como totales han sido realizadas en este laboratorio a partir de carvona,^{XIII} que se utiliza como equivalente sintético del anillo C. La primera de ellas en 1999 y utiliza como etapas clave una reacción de Diels-Alder intramolecular de un 1,3,9-decatrieno **XVI**, para la construcción del sistema de anillos AB y una agrupación metil-ciclopropilo como equivalente de la agrupación dimetil geminal en C-4 del esqueleto diterpénico (Esquema 13). La formación del anillo D furánico se lleva a cabo mediante una ciclación intramolecular promovida por ácido de la agrupación β,γ -epoxialdehídica del intermedio **XVII**, construida a partir de la funcionalización existente en el anillo de ciclohexanona de la carvona.¹¹⁴



Esquema 13. Síntesis (-)-espongia-13(16),14-dieno a partir de *S*-(+)-carvona empleando una estrategia tipo C→ABC→ABCD

(XIII) En realidad estas síntesis pueden considerarse también como hemisíntesis, pero se ha preferido incluirlas en este sub-apartado debido a que en las mismas se elabora el sistema carbocíclico de espongiario a partir de un sistema monocíclico simple, algo que no ocurre en el resto de hemisíntesis discutidas previamente.

Finalmente, para completar este resumen sobre las diferentes estrategias utilizadas para la construcción del esqueleto espongiánico, se describe la última aproximación descrita, en la cual se sigue una estrategia del tipo $B \rightarrow AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$ partiendo de la *R*-(-)-carvona (Esquema 14), utilizada en este caso como equivalente sintético del anillo B.^{62,61,39} Esta aproximación se inicia con la construcción de los anillos AB de la decalona **XVIII**, a través de una ciclación catiónica de un bromuro vinílico derivado de la carvona, a partir de la que se prepara el intermedio **XIX**, cuya reacción de Diels-Alder intramolecular entre las agrupaciones dienol carbonato y éster acetilénico permite completar la construcción del anillo C y fijar la estereoquímica correcta de todos los centros estereogénicos de su entorno. La apertura del anillo de dihidrofurano del aducto de Diels-Alder formado con ZnI_2 viene seguida de la lactonización *in situ* del γ -hidroxiéster intermedio, con la consiguiente formación del anillo D que completa el esqueleto espongiánico. El resto de etapas implican manipulaciones convencionales de los grupos funcionales presentes en el sistema espongiánico **XX** que permiten la preparación de diversos espongianos polioxigenados, entre ellos el espongiario natural dorisenona C (**XXI**).



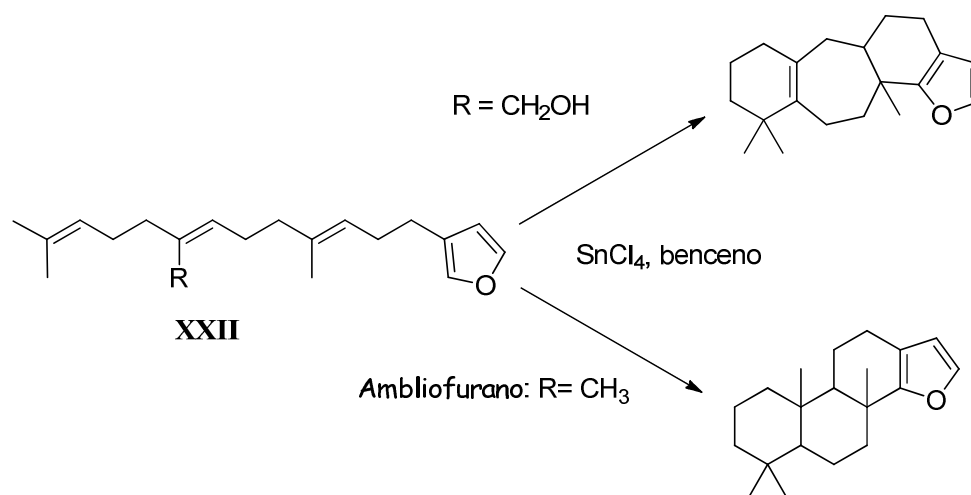
Esquema 14. Síntesis de isoespongianos polioxigenados a partir de *R*-(-)-carvona empleando una estrategia tipo $B \rightarrow AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$

Síntesis de isoespongianos.

Como se ha comentado en capítulos previos, son escasas en la literatura las aproximaciones sintéticas conocidas para la preparación del esqueleto de isoespongiano. Estas se basan principalmente en aproximaciones sintéticas de tipo biomimético a partir de análogos sintéticos del ambliofurano o de otros precursores poliénicos relativamente elaborados, que proporcionan el esqueleto isoespongiano de forma racémica, o de hemisíntesis a partir del producto natural (+)-coronarín, compuesto que puede considerarse como un 8,14-seco-isoespongiano y que estructuralmente tiene ya elaborado el sistema bicíclico AB del esqueleto espongiánico. Estas síntesis no pueden ser consideradas como aproximaciones generales para la elaboración de sistemas isoespongianos enantioméricamente puros y no permiten fácilmente la preparación de este esqueleto diterpénico funcionalizado en diversas posiciones, uno de los objetivos de este primer capítulo de la presente Tesis. A continuación se resumen brevemente las pocas síntesis de isoespongianos descritas hasta el momento en la literatura.

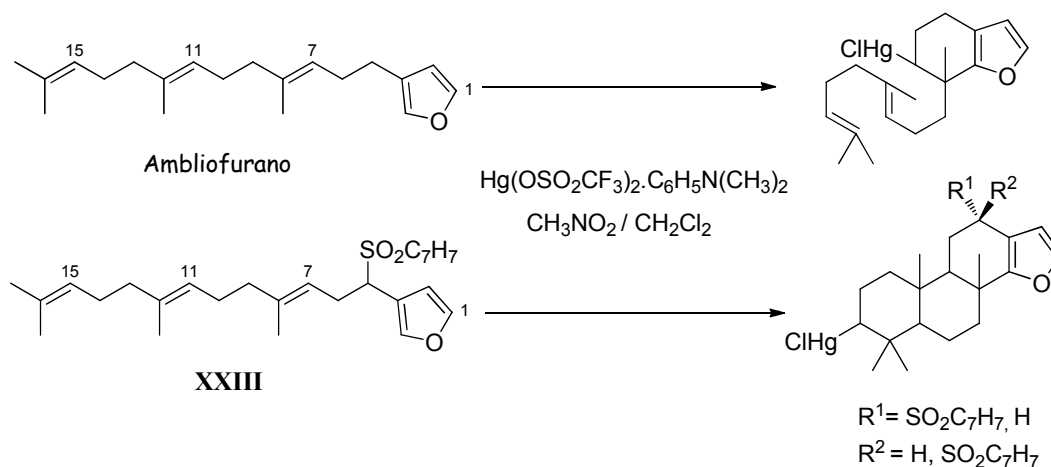
Síntesis de tipo biomimético.

El grupo de Sharma llevó a cabo en 1984, antes incluso del aislamiento del primer isoespongiano de fuentes naturales, diversos estudios de ciclación de derivados de tipo furanoditerpeno lineales (Esquema 15, **a**: R=COOH, CH₂OH, CH₃, etc.).¹¹⁵ De los diferentes compuestos estudiados, solamente el ambliofurano [**XXII**: R=CH₃, un diterpeno natural aislado por primera vez en 1979 de *Centipeda orbicularis*] en presencia de SnCl₄ a reflujo de benceno condujo al sistema carbocíclico más tarde conocido como isoespongiano con un 90% de rendimiento. La ciclación del sistema poliénico con el grupo hidroximetilo (**XXII**: R = CH₂OH) se produce para dar lugar a un sistema análogo que incorpora un anillo de siete miembros. Este resultado es interesante, puesto que sugiere que la hidroxilación de las diferentes posiciones de los sistemas naturales se produce posiblemente sobre el sistema policíclico ya formado.



Esquema 15. Ciclación del ambliofurano y polienos análogos con SnCl₄

Nishizawa estudió en 1986 la ciclación del ambliofurano y su derivado 5-tosilado **XXIII** con el complejo *N,N*-dimetilaniлина/triflato de Hg(II).^{89,78} Mientras que para el derivado sulfonilado se obtienen principalmente productos tetracíclicos con esqueleto de isoespongiano (42% frente a un 19% del sistema bicíclico), para el ambliofurano se obtiene el sistema bicíclico con una alta selectividad (Esquema 16).



Esquema 16. Ciclación del ambliofurano y polienos análogos con *N,N*-dimetilaniлина/triflato de Hg(II)

Este resultado es atribuido por los autores de este estudio a que la ciclación se inicia en el doble enlace interno (Δ^7), que sería más reactivo que el terminal (Δ^{15}). No obstante, procediendo por adición inversa del

catalizador de Hg(II) sobre una disolución del ambliofurano en nitrometano-diclorometano a baja temperatura (condiciones cinéticas) consiguieron obtener el sistema tetracíclico de isoespongiano, aunque con un rendimiento muy bajo (13%). El primer ejemplo de terpeno natural basado en este tipo de ciclación interna, el sesterterpeno hipoespongín (Figura 23), que muestra una interesante actividad antiespasmódica y es activo frente a bacterias gram-positivas, fue aislado como constituyente de una esponja de Okinawa poco después de estos experimentos.¹¹⁶

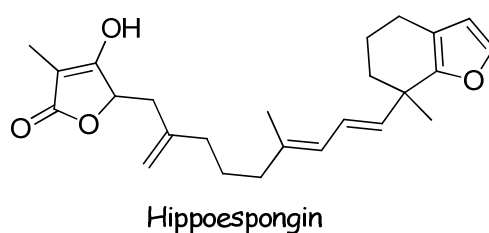
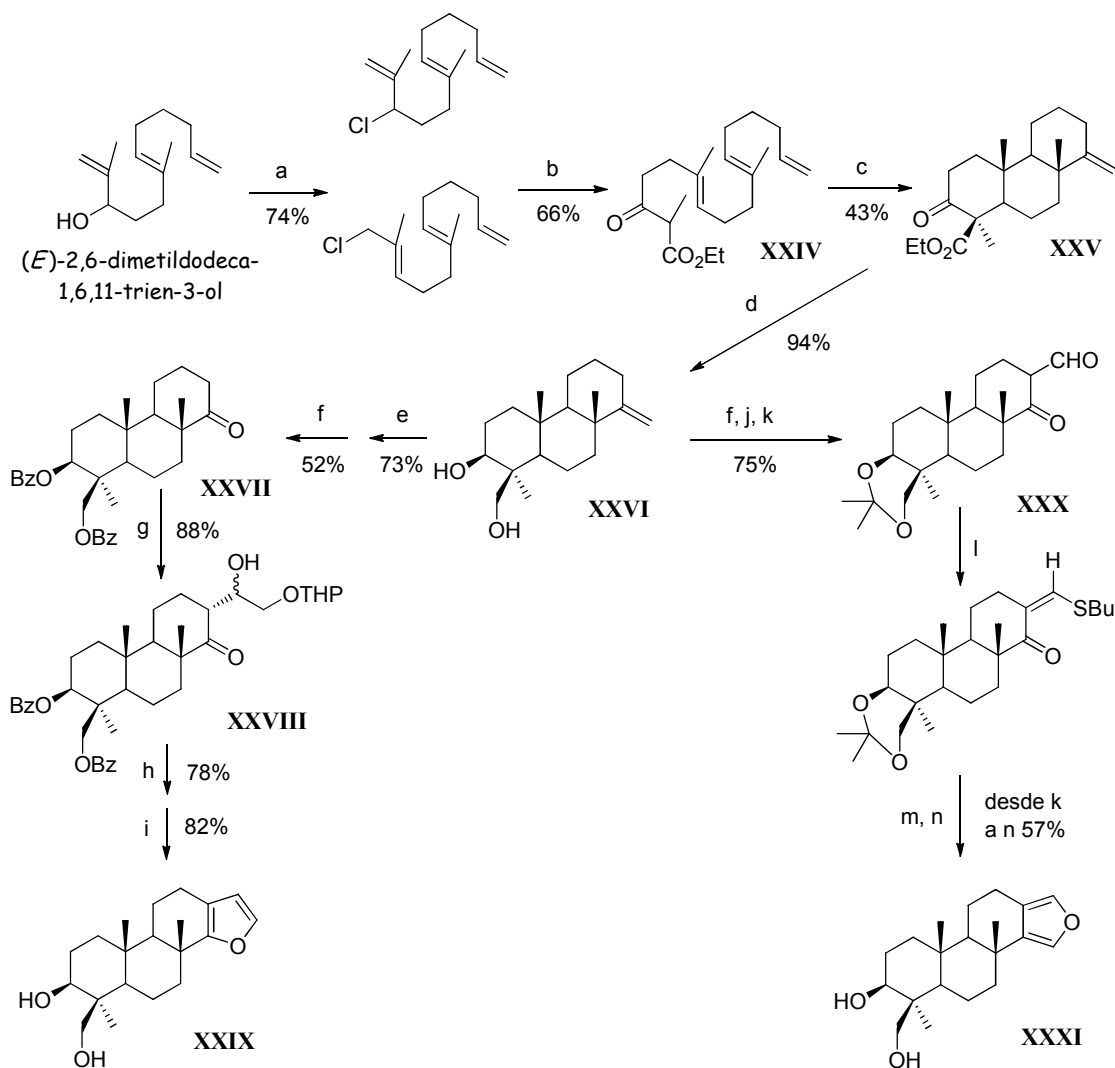


Figura 23. Hippoespongin, primer ejemplo de terpeno con anillo de furano 2,3-fusionado formado vía una ciclación catiónica interna

Hasta ocho años después no aparecen en la literatura más referencias a la síntesis del sistema isoespongiano. El grupo de Zoretic desarrolló también una síntesis de tipo biomimético, en la que mediante una ciclación radicalaria acceden al sistema tricíclico ABC (Esquema 17).⁷⁹ El intermedio clave es el β -cetoéster poliinsaturado **XXIV**, que en las condiciones de ciclación radicalaria oxidativa adecuadas conduce al sistema tricíclico **XXV** con un 43% de rendimiento. Una vez construido el sistema tricíclico abordan la posibilidad de obtener tanto el esqueleto de espongiario como el de isoespongiano. La reducción del β -cetoéster **XXV** con LiAlH_4 proporcionó el diol **XXVI**, que tras protección de los grupos hidroxilo mediante formación de los correspondientes benzoatos fue transformado en la cetona **XXVII**. Siguiendo una modificación del procedimiento de Hagiwara,¹¹⁷ el enolato de zinc correspondiente se condensó con $\text{THPOCH}_2\text{CHO}$ para dar las β -hidroxicetonas **XXVIII**. Su tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico y posterior reducción de los ésteres con LiAlH_4 proporcionó el diol isoespongiano **XXIX**. En este mismo trabajo también se describe el acceso

al sistema espongiano, que se lleva a cabo tras transformar el intermedio tricíclico clave **XXVI** en el β -cetoaldehído **XXX**, que, utilizando la metodología de Spencer,¹¹⁸ proporciona en tres pasos el sistema espongiano **XXXI**.

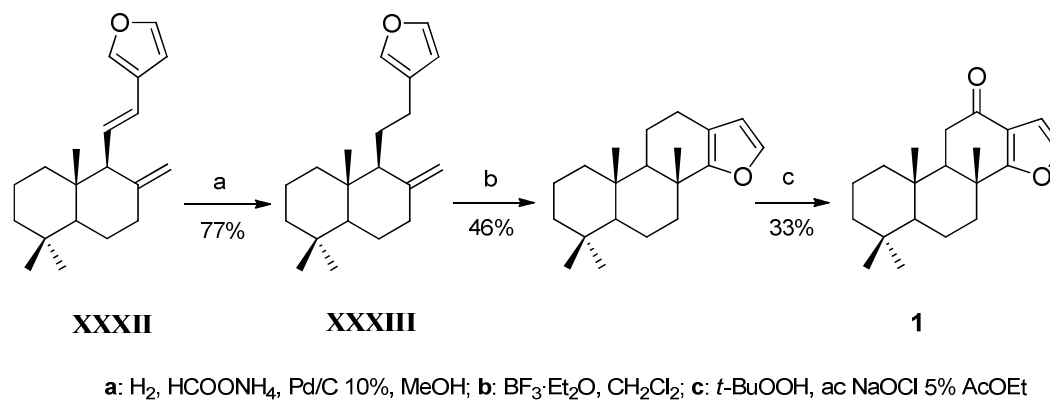


a: SOCl_2 , CCl_4 ; **b:** $\text{LiCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CMe}(\text{Na})\text{CO}_2\text{Et}$, THF, HMPA; **c:** $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, HOAc; **d:** LiAlH_4 , Et_2O ; **e:** PhCOCl , 4-DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; **f:** O_3 , CH_2Cl_2 , Ph_3P ; **g:** LDA, THF, ZnCl_2 , $\text{CHOCH}_2\text{OTHP}$; **h:** THF- H_2O , *p*-TsOH; **i:** LiAlH_4 , Et_2O ; **j:** acetona, $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, CaSO_4 ; **k:** NaH, EtOCHO , MeOH; **l:** *p*-TsCl, py, *n*-BuSH; **m:** $\text{Me}_2\text{S}=\text{CH}_2$, DMSO, THF; **n:** HgSO_4 , Et_2O

Esquema 17. Estrategia de Zoretic para acceder tanto a los sistemas espongianos como isoespongianos

Hemisíntesis.

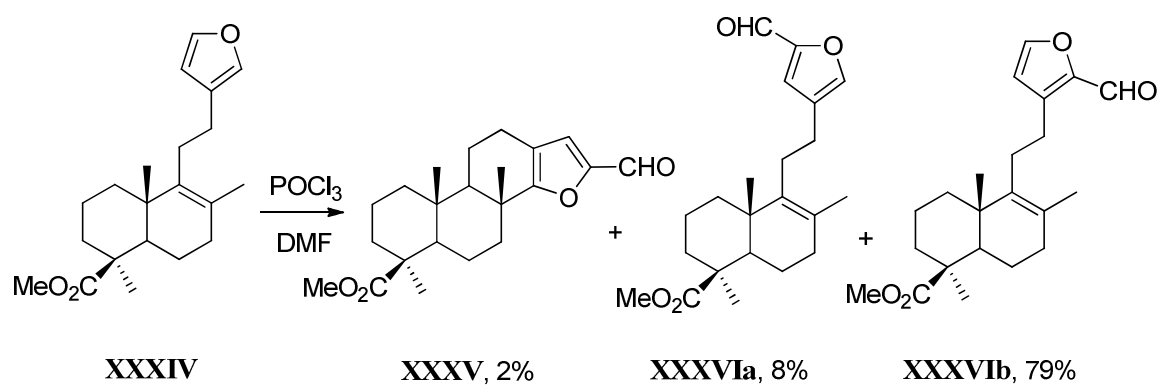
En 2005 se describió por primera y única vez la preparación del esqueleto isoespongiánico en forma enantioméricamente pura, en concreto la síntesis de marginatona (**1**).¹¹⁹ Se trata de una hemisíntesis que parte de (+)-coronarín (**XXXII**), un diterpeno furanolabdánico aislado de plantas medicinales, que se transforma de forma relativamente rápida en el esqueleto isoespongiánico utilizando también una ciclación intramolecular de tipo catiónico (Esquema 18). Así, la reducción parcial del doble enlace interno del (+)-coronarín (**XXXII**) proporciona el (+)-dihidrocoronarín (**XXXIII**) (compuesto también natural, aislado en la forma enantiomérica *ent* de una *Cacospongia sp.*).¹²⁰ La consiguiente ciclación intramolecular por tratamiento con BF_3 proporciona de forma regio- y estereoselectiva el esqueleto de isoespongiano. La posterior oxidación del grupo metileno contiguo al anillo de furano conduce a la (-)-marginatona (**1**), confirmando la estereoquímica absoluta del producto natural.



Esquema 18. Síntesis de (-)-marginatona (**1**) a partir del furanolabdano (+)-coronarín

Finalmente, a partir de una reacción de formilación de Vilsmeier-Haak sobre el éster metílico del ácido phlomisoico (**XXXIV**), un furano labdano presente en *Phlomis younghusbandii*, se aisló como producto secundario el 16-formil-isoespongiano (**XXXV**), aunque tan solo con un rendimiento del 2%, junto con los 15- y 16- formil-furano labdanos **XXXVIa** y **XXXVIb**,

respectivamente (Esquema 19).¹²¹ Se trata, no obstante, de una reacción que tiene escaso valor sintético desde el punto de vista preparativo de este tipo de sistema carbocíclico.



Esquema 19. Formación del esqueleto de isoespongiano como producto secundario de una reacción de Vilsmeier-Haak

1.2. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

Tal como se ha mencionado en el apartado 0.2. (ver página 25), en esta primera parte de la Tesis se ha abordado el desarrollo de una estrategia sintética general para la preparación de isoespongianos, centrándose como objetivo fundamental en la síntesis de los isoespongianos naturales más representativos aislados hasta el momento, marginatona (**1**), marginatafurano (**2**) y 20-acetoximarginatona (**3**) (Figura 24), así como de otros sistemas isoespongianicos no naturales que permita completar una pequeña colección de este tipo de diterpenos con el objeto de realizar una primera exploración de la no previamente evaluada actividad biológica de este tipo de diterpenos.

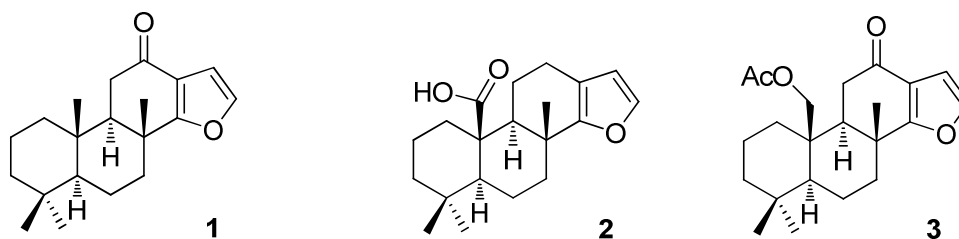


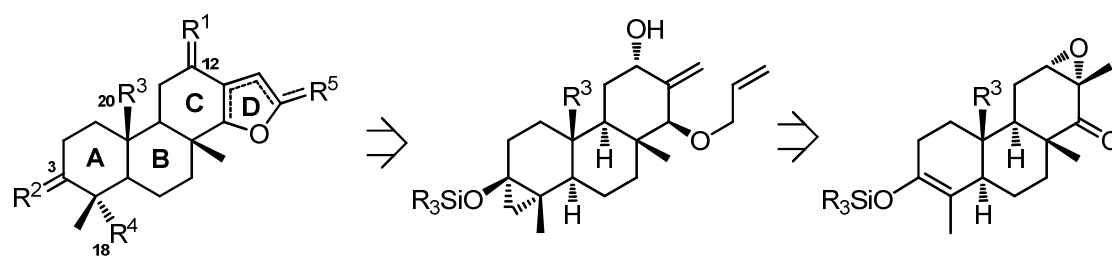
Figura 24. Isoespongianos naturales objetivo sintético

En los siguientes apartados se realiza una exposición del trabajo realizado hacia este objetivo, comenzando por una breve presentación de la estrategia sintética general que se ha seguido para alcanzarlo.

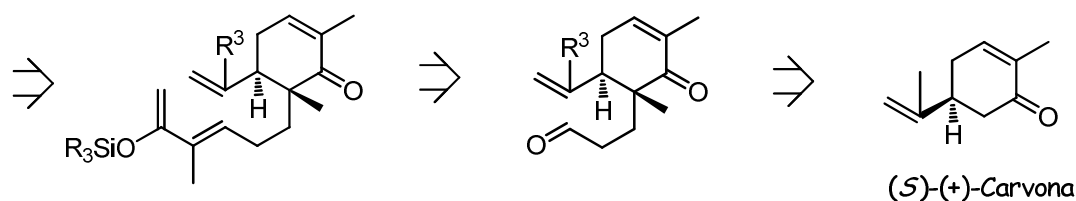
1.2.1. Planteamiento general: análisis retrosintético.

En términos generales, la estrategia planteada inicialmente para la síntesis de estos sistemas isoespongianicos se basa en el trabajo previo desarrollado en el laboratorio para la construcción de los sistemas regioisoméricos de espongiario.^{122,123} En la misma se utiliza la carvona, un monoterpeno disponible comercialmente a bajo coste en ambas formas enantioméricas con un elevado grado de pureza óptica, como material de partida. Esta se utiliza como sintón quiral del anillo C del esqueleto

isoespongiánico. Tal como se muestra en el esquema retrosintético (Esquema 20), la síntesis del enantiómero natural de este tipo de sistemas hidrocarbonados puede iniciarse, si así se requiere en el sistema isoespongiánico objetivo, con la funcionalización del metilo isopropenílico de la (*S*)-(+)-carvona, destinado a constituirse en la posición angular sobre C-10 del esqueleto isoespongiánico, seguido de la elaboración de los anillos A y B a través de una reacción de Diels-Alder (DA) intramolecular de un 1,3,9-decatrieno adecuadamente funcionalizado, que completaría el sistema tricíclico ABC característico del esqueleto diterpénico. Este sistema tricíclico posee una funcionalización apropiada en el anillo C para poder elaborar, tras la apertura en medio básico del anillo oxiránico al correspondiente alcohol alílico, una agrupación éter dialílica que permita completar la construcción del anillo D, vía una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM), y una funcionalización en el anillo A también adecuada para incorporar, a través de una reacción de ciclopropanación estereoselectiva, el átomo de carbono que completa el esqueleto hidrocarbonado espongiánico. En las últimas etapas de la síntesis se abordaría la transformación de la funcionalización del anillo D en un sistema furánico o γ -lactónico y se introducirían el resto de funcionalizaciones requeridas en las distintas posiciones de los sistemas isoespongiánicos objetivo, para lo que aprovecharía la presencia de los diferentes grupos funcionales oxigenados introducidos en las posiciones C-3, C-12, C-18 y/o C-20 del esqueleto isoespongiánico.



Sistemas isoespongíánicos
naturales y análogos objetivo



$R^1, R^2 = H, H; OH, H; O$

$R^3, R^4 = CH_3; CH_2OAc; CH_2OSiR_3; CHO; CO_2H; CO_2Me; etc$

$R^5 = H; H, H; O$

Esquema 20. Aproximación $C \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$ para la construcción de sistemas isoespongíánicos

A continuación se presentan los resultados de esta estrategia sintética para la preparación de los isoespongianos objetivo, comenzando por la aplicación de la misma para la obtención de los isoespongianos no funcionalizados en la posición angular C-20.

1.2.2. Síntesis de isoespongianos no funcionalizados en la posición angular C-20: síntesis de marginatona y análogos no naturales.

La síntesis de los sistemas isoespongíánicos no funcionalizados en la posición angular C-20 comienza con la preparación del sistema tricíclico ABC común a la mayoría de los sistemas diterpénicos policíclicos, para a continuación abordar la elaboración del anillo D característico del esqueleto de isoespongiano, y finalmente completar la funcionalización que se requiere en las diferentes posiciones de la marginatona y otros compuestos relacionados.

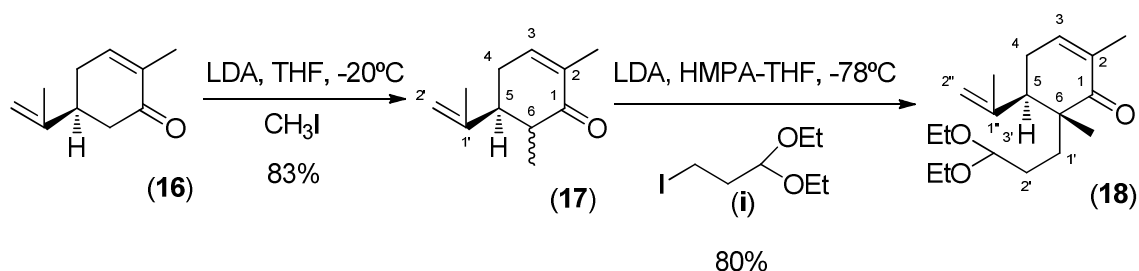
1.2.2.1. Construcción del sistema tricíclico ABC.

La construcción del sistema tricíclico ABC se basa en la metodología previamente desarrollada en el laboratorio, que utiliza como etapa fundamental una reacción de Diels-Alder intramolecular de un 1,3,9-decatrieno convenientemente funcionalizado y que puede prepararse a partir de carvona. El aducto que se obtiene de esta reacción de Diels-Alder intramolecular posee una funcionalización adecuada para abordar en las etapas posteriores la síntesis de los objetivos sintéticos planteados, la marginatona (**1**) y diversos análogos oxigenados en las posiciones C-3 y/o C-12.

La síntesis del sistema tricíclico ABC comienza con una doble alquilación sobre la posición C-6 de la carvona. Así, la desprotonación de la *S*-(+)-carvona (**16**) con diisopropilamiduro de litio (LDA) a -20°C condujo a la formación del enolato cinético, cuyo tratamiento posterior con yoduro de metilo proporcionó una mezcla de metilcarvonas epímeras, **17**, con un 83% de rendimiento (Esquema 21). Aunque es posible la separación cromatográfica de ambas metilcarvonas epiméricas, en la práctica no es necesaria puesto que una segunda enolización de la posición C-6 con LDA a baja temperatura en presencia de hexametilfosfortriamida (HMPA), conduce a un enolato plano que es alquilado de nuevo con el dietilcetal de 3-iodopropanaldehído (**i**).^{XIV,124} Esta segunda reacción de alquilación es altamente estereoselectiva y conduce prácticamente a un único estereoisómero, **18**, resultante de la aproximación del electrófilo por la cara opuesta al grupo isopropenilo, con un rendimiento del 80%. La estereoquímica de esta reacción de alquilación está sobradamente contrastada y responde a la disposición pseudoaxial que adopta el grupo isopropenilo en el estado de transición de la alquilación que favorece la

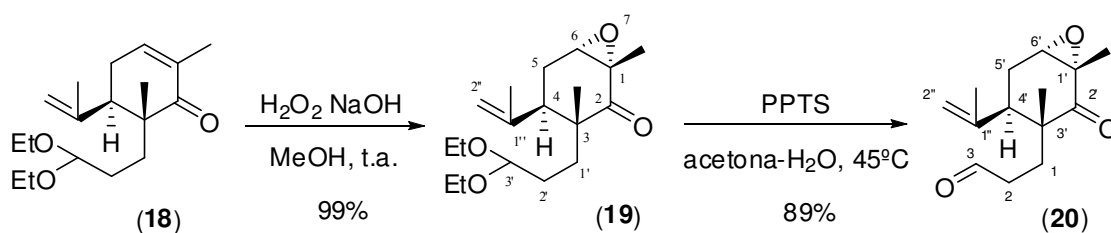
(XIV) Preparado siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 124 pero utilizando 8 equivalentes de EtOH. Con esta modificación se consigue la conversión completa de la acroleína en el iodo-cetal **i**, facilitándose el procesado de la reacción y purificación del reactivo)

aproximación del agente alquilante por la cara opuesta (modelo de Koga-Tomioka).¹²⁵



Esquema 21. Doble alquilación de la S-(+)-carvona en la posición C-6

Una vez establecida la estereoquímica adecuada del centro estereogénico destinado a convertirse en la posición C-8 del sistema tricíclico ABC, se procedió a la epoxidación del doble enlace de la agrupación enona original de la carvona. La reacción de epoxidación se llevó a cabo en condiciones estándar por tratamiento de **18** con agua oxigenada en medio básico, obteniéndose la epoxicetona **19** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 22).



Esquema 22

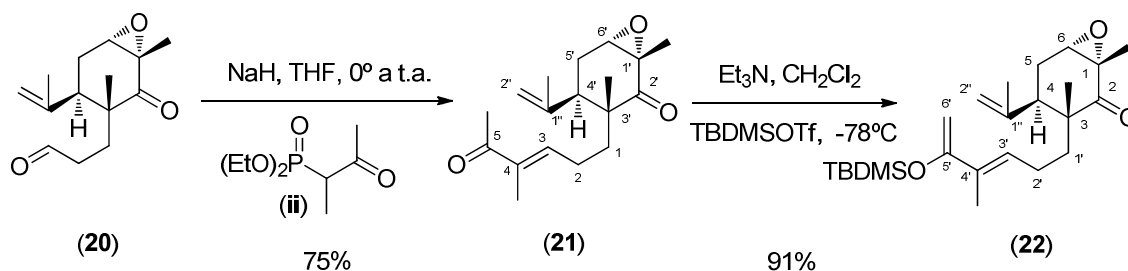
La epoxidación se produce de forma estereoselectiva por la cara α de la molécula debido a la interacción estérica desfavorable que introduce el metilo axial sobre el centro estereogénico cuaternario próximo y a los efectos electrónicos que favorecen la aproximación del anión hidropéroxido por una posición pseudoaxial. La estereoquímica de la epoxicetona **19** se determinó en base al análisis de sus datos espectroscópicos de RMN, observándose un desplazamiento a campo alto de la señal de RMN de ¹³C del carbono que

soporta el grupo isopropenilo (C-4, δ 40.6 ppm) respecto del mismo carbono en el compuesto de partida (C-4, δ 49.7 ppm). Apantallamiento que es atribuible a la interacción γ con el átomo de oxígeno oxiránico y que no se produciría en el epóxido β . Adicionalmente, el hidrógeno CH del anillo oxiránico se observa en el espectro de RMN de ^1H a δ 3.34 ppm, como un doble doblete de constantes de acoplamiento de 2.8 y 1.7 Hz, que solo son compatibles con una disposición ecuatorial del mismo y que concuerdan bastante bien con las calculadas para este hidrógeno en la conformación más estable de la epoxicetona **19**.^{XV}

La desprotección de la agrupación cetálica de **19** se llevó a cabo por tratamiento con *para*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) en acetona acuosa a 45°C, obteniéndose el aldehído **20** con un rendimiento del 89% (Esquema 22).

La elaboración final de la cadena diénica oxigenada que completa la construcción del precursor requerido para efectuar la reacción de Diels-Alder intramolecular se realizó en dos etapas. En primer lugar se lleva a cabo la transformación del carbonilo aldehídico de **20** a la correspondiente metilcetona mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, que implica la reacción del aldehído **20** con la sal sódica resultante de tratar el 3-oxobutanil-2-fosfonato de dietilo (**ii**)¹²⁶ con hidruro sódico en THF (Esquema 23). La reacción se produce de forma estereoselectiva para proporcionar el isómero *E* de la metilcetona insaturada **21** con un rendimiento elevado.

(XV) Constantes de acoplamiento calculadas con el programa PCModel v8, Serena Software, 2003: $J = 3.2$ y 3.1 Hz.

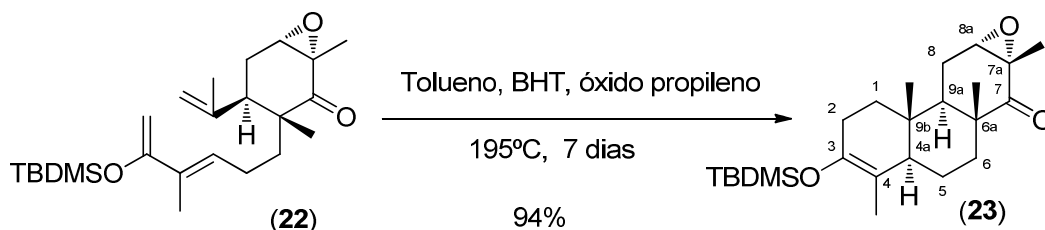


Esquema 23. Preparación del 1,3,9 decatrieno requerido para la reacción de DA

La formación y estereoquímica del nuevo doble enlace generado en la reacción de olefinación se evidencia en el espectro de RMN de ¹H por la desaparición de la señal aldehídica a δ 9.72 ppm y la aparición de una nueva a δ 6.53 ppm correspondiente al protón olefínico, como un doble doblete doblado con constantes de acoplamiento de $J = 7.2, 7.2$ y 1.5 Hz. También está de acuerdo con geometría *E* del doble enlace el desplazamiento químico observado para el metilo sobre el mismo, que aparece en el espectro de RMN de ¹³C a δ 11.06 ppm.

La formación de la cadena diénica se completa por tratamiento de la metilcetona **21** con el triflato de *tert*-butildimetilsililo y trietilamina en diclorometano a baja temperatura (Esquema 23). La formación del correspondiente dienol silil éter se produce de forma regioselectiva proporcionando exclusivamente el dienol silil éter **22**, formado a través del enolato cinético, con un rendimiento del 91%. El dienol silil éter **22** es bastante inestable y experimenta con facilidad la hidrólisis de la agrupación enolsililéter para regenerar la metilcetona de partida, incluso durante la purificación cromatográfica, por lo que esta debe efectuarse del modo más rápido posible y añadiendo un pequeño porcentaje de trietilamina al eluyente para compensar la acidez de la sílica gel (ver parte experimental). El espectro de RMN de ¹H del dienol silil éter **22**, realizado en deuterobenceno, muestra las señales correspondientes a la agrupación diénica generada y en particular de los dos protones olefínicos del doble enlace terminal como singlete ancho a δ 4.58 y 4.47 ppm.

La formación del sistema tricíclico ABC finaliza a través de la reacción de Diels-Alder del dienosililéter **22**. La reacción se produce lentamente, pero de modo muy eficaz, por calentamiento en una ampolla cerrada a 190-200 °C de una disolución de **22** en tolueno seco, en presencia de una pequeña cantidad de óxido de propeno que actúa capturando posibles trazas de ácido que provocan la hidrólisis de la agrupación enolsililéter. La reacción de ciclación intramolecular se produce también de forma estereoselectiva, obteniéndose casi exclusivamente el aducto de Diels-Alder con la fusión de anillos del sistema tricíclico *trans-anti-trans*, el compuesto **23** (Esquema 24). El rendimiento obtenido para este aducto, después de la correspondiente purificación cromatográfica, es del 94%.



Esquema 24. Formación del sistema tricíclico ABC del núcleo diterpénico

Aunque la estereoquímica del sistema tricíclico es la esperada para una reacción de Diels-Alder de este tipo,^{127,128,41} la misma fue inequívocamente establecida tras el análisis de los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C de **23** y comparación de los mismos con otros sistemas relacionados estructuralmente. Son particularmente relevantes los experimentos NOE, que muestran como al irradiar el metilo sobre C-9b a δ 0.64 ppm se observa un aumento en la intensidad de las señales correspondientes al grupo metilo sobre C-6a y el H-8 β axial a δ 0.76 y 1.95 ppm, respectivamente.

1.2.2.2. Construcción del anillo D.

Previamente a la construcción del anillo D, se decidió proceder a la ciclopropanación de la lábil agrupación silil enol éter, como una forma de

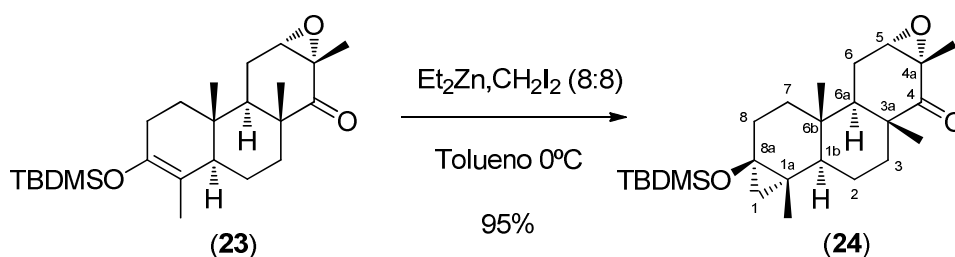
facilitar su posterior manipulación e introducir en forma latente la agrupación dimetilo geminal sobre el C-4 del esqueleto isoespongiánico.

En un principio, el silil enol éter **23** se sometió a las condiciones empleadas habitualmente para este tipo de ciclopropanaciones en sistemas estructuralmente relacionados,¹²⁹ que implican el tratamiento de **23** con 6 equivalentes de Et_2Zn y 12 equivalentes de CH_2I_2 en tolueno a temperatura ambiente, condiciones en las que se genera la especie carbenoide $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$, responsable de la transferencia del grupo metilideno. En contraste con los excelentes rendimientos de ciclopropanación obtenidos habitualmente con estas condiciones, la reacción de **23** condujo al correspondiente producto ciclopropanado con menos de un 50% de rendimiento, acompañado de otros productos más polares cuya naturaleza no fue investigada en detalle, pero que podrían formarse como consecuencia de la presencia en el medio de reacción del ácido de Lewis ZnI_2 , que se genera junto a IZnCH_2I en el medio de reacción debido a la descomposición de la especie $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ a temperatura ambiente.¹³⁰

Una alternativa a la utilización de las anteriores condiciones para la reacción de ciclopropanación es la generación de la especie carbenoide a partir de cantidades equimoleculares de Et_2Zn y CH_2I_2 . La especie carbenoide generada a partir de los dos reactivos en la proporción 1:1 es el conocido como reactivo de Furukawa, EtZnCH_2I , una especie mucho más reactiva que permite efectuar la reacción de ciclopropanación a temperaturas más bajas y tiempos más cortos de reacción. Después de un proceso de optimización de las condiciones de ciclopropanación con este reactivo, se encontró que los mejores rendimientos del producto ciclopropanado se obtenían cuando se utilizaba la relación CH_2I_2 - Et_2Zn 1:1 a 0°C y empleando ocho equivalentes con respecto al sustrato. En estas condiciones se obtuvo el derivado ciclopropanado **24** como un único estereoisómero en un tiempo de dos horas (Esquema 25). La disminución de los equivalentes del reactivo de Furukawa respecto del sustrato se tradujo en una disminución significativa del rendimiento de la reacción,

probablemente asociado con el incremento de los tiempos de reacción que se requieren y que facilitan la descomposición del lábil agente ciclopropanante.

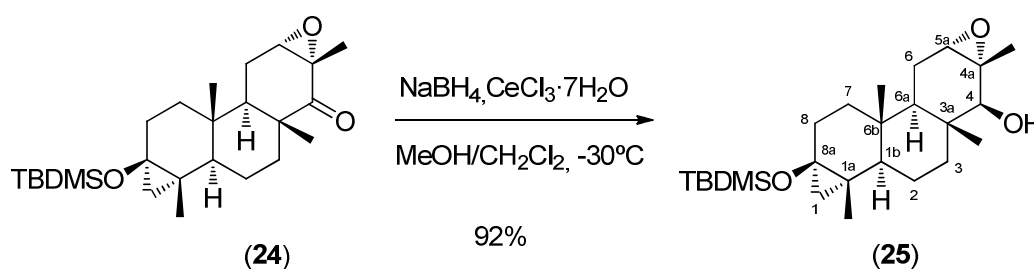
La formación del compuesto ciclopropanado resultó evidente a partir de las señales características del espectro de RMN de ^1H para este tipo de compuestos, apareciendo a campos altos las señales de los dos protones ciclopropanicos a δ 0.51 ppm (dd, $J = 5.3$ y 1.0 Hz, H- β) y 0.22 ppm (d $J = 5.3$ Hz, H- α). La estereoquímica del producto ciclopropanado viene avalada por los resultados previos sobre sustratos análogos, en los que el metilo axial sobre el C-9b dificulta la aproximación de la especie carbenoide por la cara β , produciéndose la ciclopropanación por la cara opuesta. No obstante, esta estereoquímica fue confirmada posteriormente a través de los efectos NOE observados en un intermedio más avanzado de la síntesis (ver Figura 25).



Esquema 25. Ciclopropanación de la agrupación sililénol éter

Una vez ciclopropanado el aducto de Diels-Alder nos encontramos en condiciones de abordar la construcción del anillo D que completaría el esqueleto de isoespungiano. Tras explorar diversas posibilidades, basadas todas ellas en la apertura previa del anillo oxiránico del intermedio **24** al correspondiente alcohol alílico, se encontró que una forma eficaz de llevarlo a cabo era a través de una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM) de un *bis*-alil éter como el indicado en el esquema retrosintético (ver Esquema 20) y que se puede preparar a partir de la agrupación α -epoxicetona de **24**.

Con este objetivo se procedió en primer lugar a reducir estereoselectivamente el grupo carbonilo de la epoxicetona **24** al alcohol correspondiente empleando las condiciones de Luche.¹³¹ Así, el tratamiento de la epoxicetona **24** con $\text{CeCl}_3\text{-NaBH}_4$ en una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 a baja temperatura proporcionó el β -alcohol **25** en un 92% de rendimiento, observándose solo trazas del α -alcohol epimérico en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción (Esquema 26).



Esquema 26

La asignación de la estereoquímica del centro estereogénico generado en C-4 de **25** se realizó inicialmente en base a la señal del átomo de hidrógeno sobre esta posición (δ 3.20 ppm, d, $J = 5.1$ Hz) y, en particular, al desplazamiento químico observado para C-6a en el espectro de RMN de ^{13}C con respecto a la señal equivalente de **24** (δ 43.33 y 39.53 ppm, respectivamente), que muestra una clara ausencia del efecto γ del grupo OH que existiría para el alcohol epimérico. Esta asignación estereoquímica fue confirmada inequívocamente en base a los experimentos NOESY realizados sobre **25**, que claramente muestran la relación estereoquímica relativa existente entre el hidrógeno H-4 y los protones H-6a y H-3a (Figura 25).

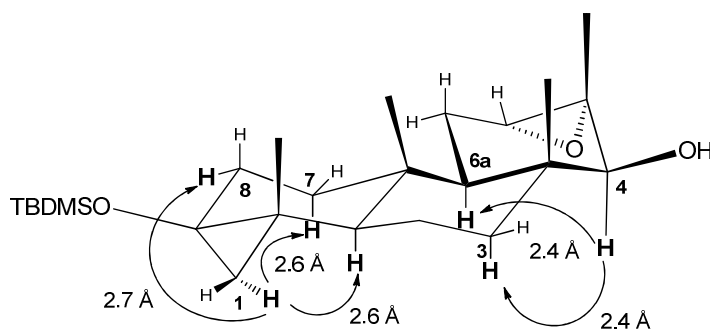


Figura 25. Efectos NOE observados en el espectro NOESY del alcohol **25** y distancias interatómicas en angstroms calculadas con PCModel

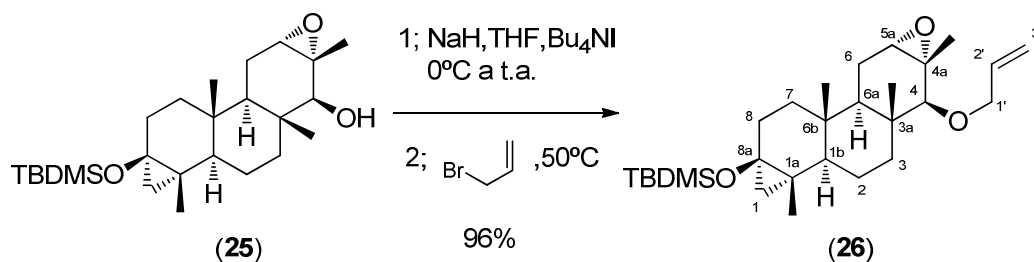
Los experimentos NOESY llevados a cabo con **25** también sirvieron para confirmar la estereoquímica propuesta anteriormente para el producto formado en la reacción de ciclopropanación, el compuesto **24**. En particular, se observa un efecto NOE entre el protón H-1 α y los protones axiales H-7 α y H-1 β , así como con el protón ecuatorial H-8 α .

La alta estereoselectividad obtenida en la reacción de reducción de la epoxicetona **24** es el esperado para este tipo de reducción,¹³² y se asocia, de forma análoga a como sucede en las reducciones con $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$,¹³³ a la coordinación simultánea del átomo de cerio con los átomos de oxígeno epoxídico y carbonílico, que dirige el ataque del hidruro por la misma cara por la que se produce la coordinación.

Una vez llevada a cabo la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo y confirmada la estereoquímica del alcohol obtenido, se procedió a introducir sobre el mismo una cadena alílica que introduce los dos átomos de carbono requeridos para completar la formación del anillo D mediante una reacción de RCM.^{XVI} La reacción de alquilación se llevó a cabo utilizando las

(XVI) Esta no fue la única estrategia evaluada para la construcción del anillo D a partir del alcohol **25**. Algunas de las evaluadas previamente pasaban por la protección preliminar del grupo hidroxilo de **25** como éter de sililo. Aunque no tenga interés para el objetivo sintético fundamental perseguido, es interesante mencionar el resultado obtenido en los intentos de sililación de este alcohol con agentes sililantes voluminosos y que da idea del impedimento estérico existente en el entorno de la función hidroxílica de este compuesto. Aunque la sililación de **25**, o el sistema monocíclico equivalente, se produce sin problemas con agentes sililantes como los cloruros de trimetil- o dimetilalil-sililo en presencia de DMAP y Et_3N , con reactivos sililantes más reactivos y voluminosos como los triflatos de triisopropil- o

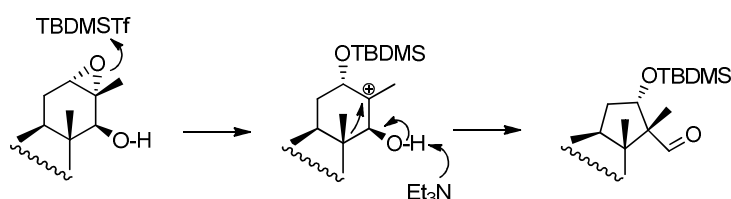
condiciones descritas en la literatura para O-alkilaciones sobre sistemas similares, basados en la síntesis de éteres de Williamson,¹³⁴ y que implicaron el tratamiento del epoxi-alcohol **25** con NaH, Bu₄NI y bromuro de alilo en THF a 50 °C durante 24 horas. La reacción se produce limpiamente y con gran eficacia, proporcionando el éter alílico **26** con un rendimiento del 96% (Esquema 27).

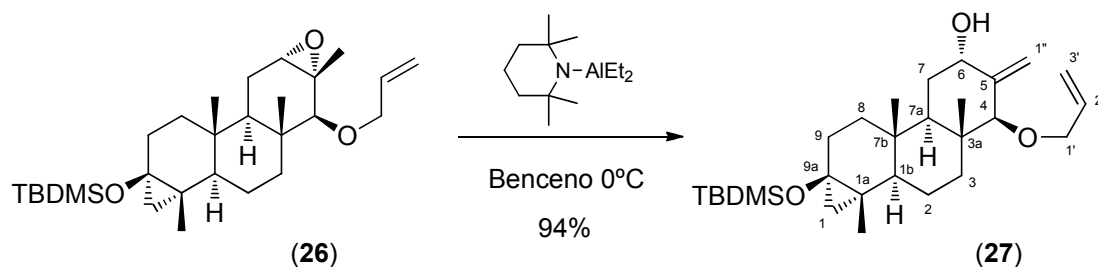


Esquema 27

Una vez introducida la cadena alílica, la siguiente etapa prevista implicaba la apertura de la agrupación epoxídica al correspondiente alcohol alílico. Aunque esta apertura puede efectuarse con diferentes bases,^{135,136,137,138,139} los mejores resultados suelen obtenerse utilizando el dietil(2,2,6,6-tetrametil-piperidinil)aluminio (DTMPA) en benceno.¹⁴⁰ Así, el tratamiento del éter alílico **26** con DTMPA, generado por tratamiento de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina con butil-litio y cloruro de dietilaluminio, en benceno a 0°C, provocó la apertura de la agrupación oxiránica, proporcionando el alcohol alílico deseado **27** con un rendimiento excelente (Esquema 28).

dimetil-tercetil-sililo la reacción no conduce al producto de sililación esperado, produciéndose una reacción de transposición de la agrupación epoxi-alcohol que conlleva una contracción del anillo de ciclohexano:

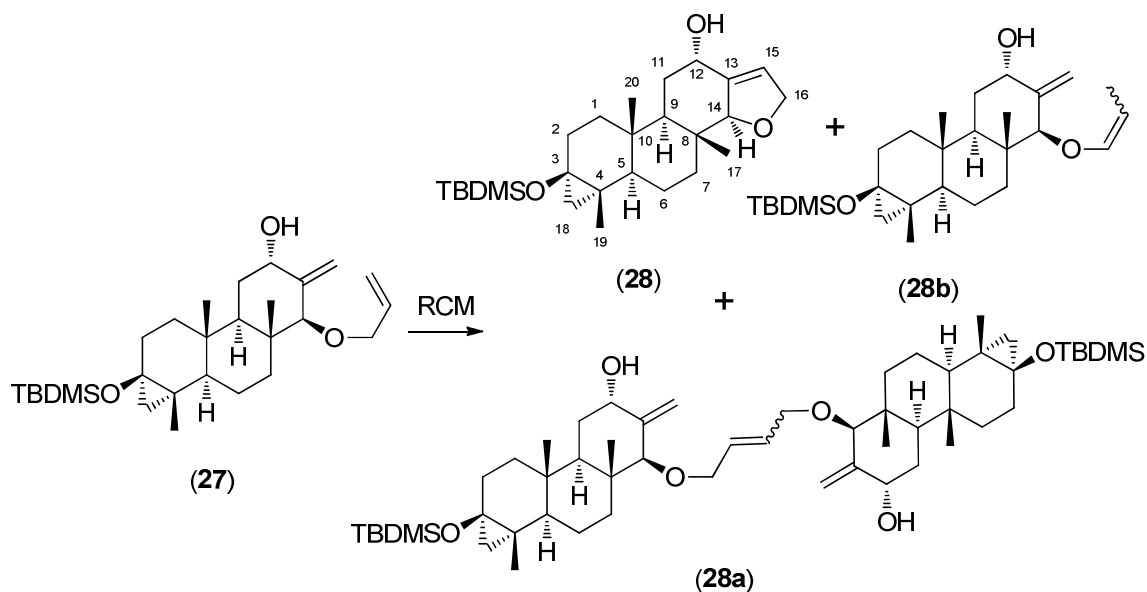




Esquema 28

En el espectro de RMN de ^1H del producto de apertura se observa la aparición de las señales olefínicas del grupo exometilénico a δ 4.97 ppm, las dos como un multiplete, así como el desplazamiento a campos bajos del hidrógeno sobre la posición hidroxilada C-6 (δ 4.46 ppm) en relación con el desplazamiento observado para el protón equivalente del epóxido (δ 3.05 ppm).

Una vez obtenido el dieno **27** procedimos a su ciclación mediante una reacción de metátesis para obtener la estructura carbonada del anillo D. En los ensayos iniciales se disolvió el dieno **27** junto con el catalizador de Grubbs de segunda generación **iv** (Figura 26) en diclorometano y la mezcla fue refluida durante 1 hora. La reacción condujo a una mezcla del dihidrofurano **28** (65%), el producto de homodimerización **28a** (5%), una mezcla de productos de isomerización del doble enlace del grupo alilo **28b**, como mezcla de isómeros *E/Z*, (20%), y cierta cantidad del compuesto de partida sin reaccionar (10%) (Esquema 29). Cuando el tiempo de reacción se incrementa para intentar lograr la transformación completa del material de partida, se observa una pérdida importante de masa que disminuye el porcentaje de dihidrofurano aislado. En cualquier caso, los tres productos formados en la reacción de RCM fueron separados mediante una cuidadosa cromatografía de columna y caracterizados a través de sus datos espectroscópicos.



Esquema 29. Productos formados en la reacción de RCM de **27** (ver texto)

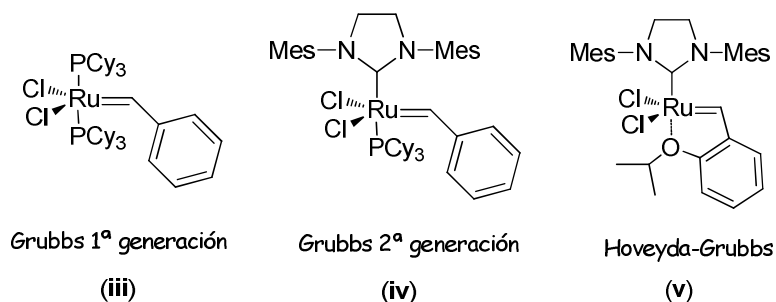


Figura 26. Catalizadores de Grubbs utilizados en las reacciones de RCM

El dihidrofurano **28**, que aunque obtenido ligeramente coloreado por la contaminación de trazas de especies de rutenio provenientes del catalizador se obtiene con un elevado grado de pureza,^{XVII,141,142,143} muestra en su espectro de RMN de ¹H las señales características asociadas a la agrupación dihidrofurano formada, el protón olefínico H-15 se observa a δ 5.66 ppm (d, J = 1.8 Hz) y los protones del grupo metileno correspondiente a C-16 se

(XVII) En realidad todos los productos obtenidos de la reacción de RCM se obtienen ligeramente coloreados, aún después de la purificación cromatográfica, debido a la contaminación por trazas de especies de rutenio. Esta circunstancia es habitual en este tipo de reacciones, habiendo sido descritos en la literatura diversos procedimientos para eliminar estas especies de rutenio coloreadas. (Ver referencias 141, 142, 143) No obstante, el producto obtenido puede utilizarse sin mayores problemas en la siguiente reacción de la síntesis.

observan como la parte AB de un sistema ABXY a δ 4.65 (ddd, $J = 11.4, 3.9, 1.2$ Hz, H-16 β) y 4.57 (1H, ddd, $J = 11.4, 6.0, 1.5$ Hz, H-16 α). El espectro de RMN de ^{13}C también confirma la estructura asignada al producto mayoritario de la reacción de RCM, destacando las señales correspondientes a los carbonos de la agrupación dihidrofuránica a δ 140.3 (C-13), 120.5 (C-15), 93.1 (C-14) y 75.9 ppm (C-16).

Tanto el producto de homodimerización **28a** como el de isomerización **28b** muestran unos datos espectroscópicos prácticamente superponibles a los del éter alílico **27**, con excepción de las señales correspondientes a la agrupación alílica modificada. Así, en el espectro de RMN de ^1H del dímero **28a** se observan las señales correspondientes al sistema ABX de la agrupación $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$ a δ 5.77 ppm (t ancho, $J = 3.4$ Hz) y 4.10 y 3.92 ppm (ambos d anchos no resueltos) y las señales correspondientes a esta agrupación en el espectro de RMN de ^{13}C a δ 130.3 y 69.4 ppm.^{XVIII} Por lo que respecta al producto de isomerización de la agrupación éter alílico, el compuesto **28b**, la agrupación éter vinílica, $\text{OCH}=\text{CHCH}_3$, se observa en el espectro de RMN de ^1H a δ 5.90 ppm (dq, J 6.0 y 1.5 Hz), 4.90 ppm (m) y 1.62 ppm (dd, 6.8 y 1.5 Hz) y en el espectro de RMN de ^{13}C a δ 145.6, 100.0 y 9.29 ppm.^{XIX}

La formación del producto de homodimerización pudo minimizarse simplemente procediendo a la dilución de la mezcla de reacción, de tal modo que con una concentración 0.1 M en diclorometano del éter alílico solo se observaron trazas del producto de homodimerización.

Existen diversos precedentes en la literatura en los que se ha observado que los éteres alílicos sufren isomerizaciones durante las reacciones de metátesis.¹⁴⁴ Estos productos de isomerización se forman principalmente al forzar las condiciones de reacción; altas temperaturas, altas diluciones y

(XVIII) Señales correspondientes al isómero mayoritario *E*, obtenidas del espectro de la mezcla de isómeros *E-Z*.

(XIX) Señales correspondientes al isómero mayoritario *Z*, obtenidas del espectro de la mezcla de isómeros *E/Z*.

altos tiempos de reacción. Hay dos hipótesis principales que tratan de explicar la formación de estos isómeros, postulando que se producen bien a través de un mecanismo de tipo π -alilo o bien a través de un mecanismo en el que participan especies de hidruro de rutenio.¹⁴⁵ La reacción de RCM en la que participan dobles enlaces con un entorno congestionado estéricamente favorece este proceso,¹⁴⁶ puesto que al ser necesarios mayores tiempos de reacción se produce una mayor descomposición de los catalizadores hacia especies que posiblemente catalicen el proceso de isomerización. Grubbs ha aislado un dímero del catalizador, que se produce en las condiciones de reacción de metátesis y que se ha demostrado que posee actividad catalítica en el proceso de isomerización en las mismas condiciones.¹⁴⁷ También se ha postulado que pequeñas impurezas que pueden acompañar al catalizador de Grubbs, y que tienen su origen en el propio método de preparación del mismo, son también capaces de promover estas isomerizaciones. En relación con esto, se conocen diversos complejos metálicos que son capaces de producir isomerizaciones de olefinas, incluso algunos del mismo rutenio.¹⁴⁸ De hecho, se han aislado algunos hidruros metálicos de rutenio procedentes de la síntesis del catalizador de Grubbs que podrían ser responsables de promover el proceso de isomerización.¹⁴⁶

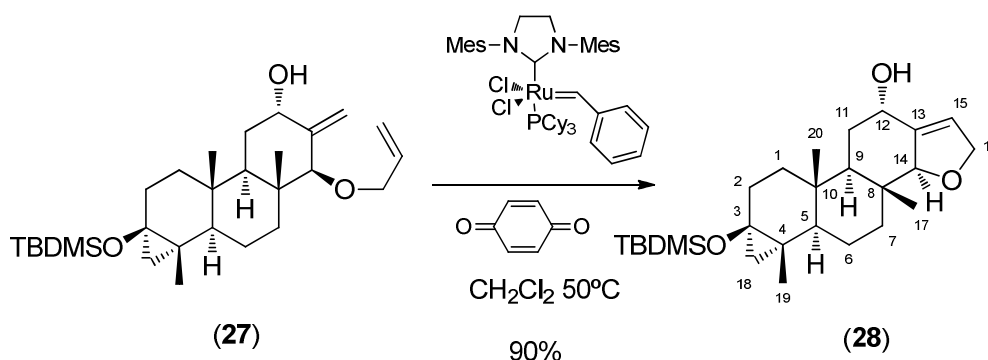
Con vistas a minimizar el proceso de isomerización de la cadena alílica se modificaron las condiciones de reacción, tanto con el uso de otros disolventes como de otros catalizadores de rutenio. No obstante, estos esfuerzos tampoco condujeron a mejores rendimientos del dihidrofurano **28**. Así, por ejemplo, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el catalizador de Grubbs de primera generación (**iii**, ver Figura 26) en diclorometano durante dos horas, se obtuvo principalmente el producto de homodimerización mezclado con otros compuestos de estructura desconocida (aproximadamente 60%), quedando una cantidad sustancial del material de partida sin reaccionar (aproximadamente un 30%). Este resultado no fue completamente inesperado y estaría de acuerdo con las generalizaciones

propuestas por Grubbs para reacciones de RCM de este tipo de éteres alílicos.¹⁴⁹

También se llevaron a cabo diversos ensayos utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs (**v**, ver Figura 26), obteniéndose resultados similares a los obtenidos con el catalizador de Grubbs de segunda generación. Con este catalizador se llegaron a obtener rendimientos próximos al 70% para la conversión del éter alílico **27** en el dihidrofurano **28** utilizando entre un 10 y un 20% del catalizador y una concentración 0.1 M en diclorometano. No obstante, la formación de los productos de isomerización de la cadena alílica no pudo suprimirse, formándose siempre cantidades sustanciales de los mismos.

Dada la gran importancia que han adquirido en los últimos años las reacciones de cierre de anillo por metátesis catalizadas por los diferentes catalizadores de rutenio, se ha desarrollado una gran actividad en torno a la misma, dirigida no solo a estudiar aspectos mecanísticos sino también prácticos que mejoren los resultados obtenidos para esta reacción y faciliten la aplicación de la misma. Ya se ha comentado previamente el problema que se presenta generalmente con la contaminación de los productos de metátesis con el catalizador utilizado o productos de descomposición del mismo y las diferentes estrategias que se han ido desarrollando para solucionarlo. También se ha estudiado el problema de la isomerización de los dobles enlaces durante la reacción de metátesis, habiéndose desarrollado recientemente algunos protocolos y mejoras que reducen o incluso eliminan el proceso de isomerización. En particular, Grubbs ha encontrado que las 1,4-benzoquinonas deficientes electrónicamente son excelentes inhibidores de estas reacciones de isomerización.¹⁵⁰ La publicación de estos resultados, que se produjo durante la época en que estábamos tratando de optimizar las condiciones para la reacción de metátesis del alil éter **27**, nos motivo para evaluar el efecto de este tipo de aditivos en nuestra reacción de RCM.

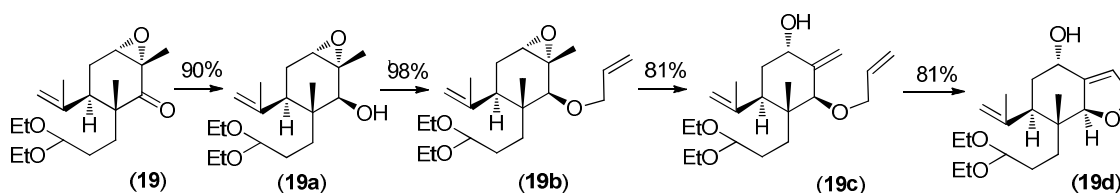
Cuando la reacción del alil éter **27** catalizada por el catalizador de Grubbs de 2^a generación (**v**) se llevó a cabo en las condiciones optimizadas previamente pero en presencia de un 20% de 1,4-benzoquinona y durante 50 minutos, se obtuvo el dihidrofurano **28**, también ligeramente coloreado (azulado), con un rendimiento del 90%, observándose en este caso la formación de solo trazas de los productos de isomerización del doble enlace de la agrupación éter alílico (Esquema 30).



Esquema 30. Reacción de RCM de **27** en presencia de 1,4-benzoquinona

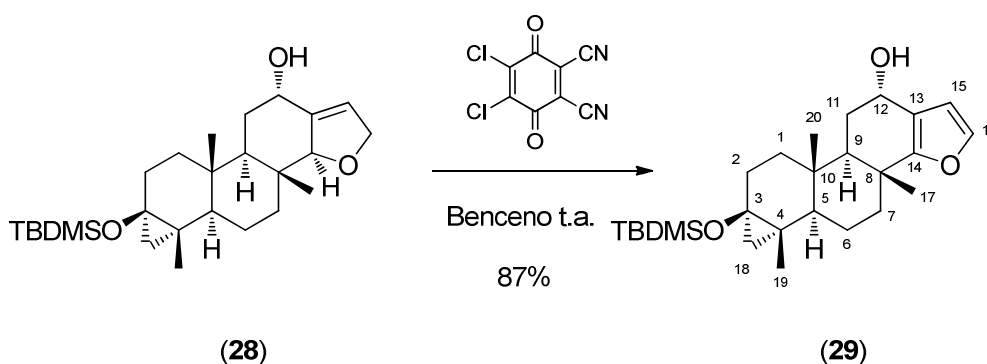
Llegados a este punto se procedió a la aromatización del anillo D. Estudios previos sobre un sistema modelo derivado de la epoxicetona **19** (modelo que carecía de los anillos AB),^{XX} realizados con MnO₂ y DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-quinona), indicaban que la DDQ posiblemente sería el mejor candidato para llevar a cabo este proceso de aromatización. La DDQ, ha sido empleada en la literatura para promover reacciones de deshidrogenación de posiciones alílicas y bencílicas,¹⁵¹ existiendo también algún precedente de aromatización de dihidrofuranos.¹⁵²

(XX) Este compuesto modelo se preparó a partir de **19** según se recoge en el siguiente esquema:



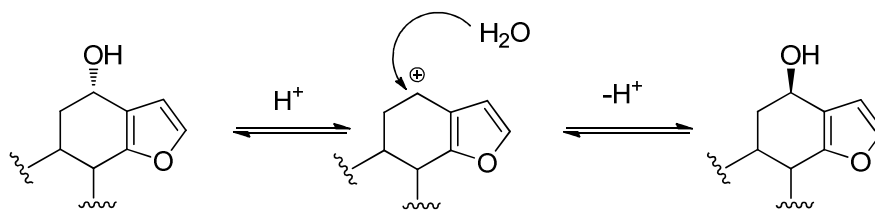
Ver parte experimental para los detalles de esta transformación apartado 1.3.2.4..

Con este objetivo, el dihidrofurano **28** y la DDQ se disolvieron en benceno y se agitaron a temperatura ambiente durante 36 horas, obteniéndose, después de la correspondiente purificación cromatográfica, el furano **29** con un 70% de rendimiento, recuperándose además un 19% del material de partida no transformado (Esquema 31). La presencia del anillo de furano en el producto mayoritario aislado se evidencia por la observación en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del mismo de las señales de los protones del anillo de furano a δ 7.20 ppm (d, $J = 1.9$ Hz) y 6.30 ppm (d, $J = 1.9$ Hz) y las señales de los carbonos correspondientes a la agrupación furánica a δ 162.0 (C-14), 140.9 (C-16), 116.5 (C-13) y 109.1 ppm (C-15).



Esquema 31

Para obtener un buen rendimiento del furano **29** es importante cuidar las condiciones anhidras en las que se efectúa la reacción de deshidrogenación, ya que de no ser así también se observa la aparición, en proporciones variables, de un alcohol con la misma agrupación hidroxifuránica que **29**, cuya estructura fue tentativamente atribuida al compuesto epimérico en C-12 de **29**. Esta epimerización del centro que soporta la función hidroxílica se produciría, probablemente, a través de un mecanismo de tipo carbocatiónico, promovido por la acidez del medio que se produce como consecuencia de la descomposición de la DDQ en presencia de trazas de agua y que pueden promover la salida del grupo hidroxilo de la posición de tipo bencílico. (Esquema 32).



Esquema 32. Mecanismo propuesto para la epimerización de la posición C-12 de **29** en la reacción de deshidrogenación con DDQ

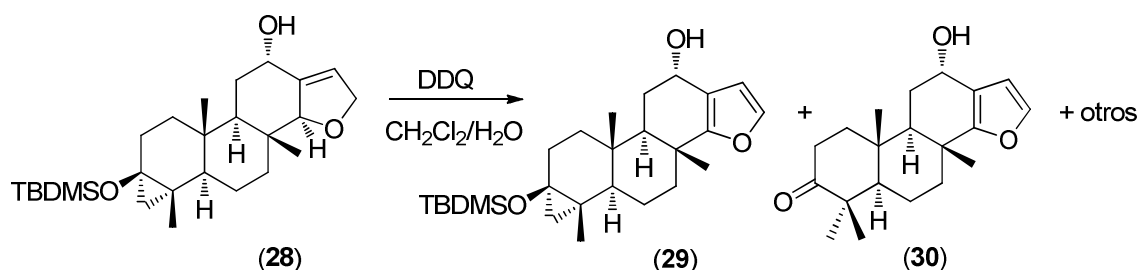
Diversos intentos de promover un avance más completo del proceso de aromatización de **28**, alargando los tiempos de reacción, cambiando de disolvente o incluso elevando la temperatura de la reacción, resultaron infructuosos. Es importante señalar que en la reacción de deshidrogenación con DDQ desaparece totalmente la pigmentación azulada que acompaña al dihidrofurano obtenido en la reacción de RCM, aislándose un compuesto incoloro, libre de la contaminación de especies de rutenio que, como ya se ha comentado, tan difíciles resultan de eliminar después de la reacción de RCM.

Como ya se ha mencionado en los párrafos precedentes, además de su carácter oxidante, la DDQ produce en medios acuosos disoluciones ácidas,^{XXI} habiendo sido utilizada por ello para hidrolizar diversos éteres de sililo, tales como dialquilalil- y *terc*-butildimetil éteres de sililo.^{153,154} Esto nos llevó a pensar en la posibilidad de promover en un único paso la aromatización del anillo de dihidrofurano y la hidrólisis del éter de sililo de **28**, con la consiguiente apertura del anillo de ciclopropano que completaría la formación del grupo dimetilo geminal en C-4.^{XXII} No obstante, el tratamiento de **28** con DDQ en el medio heterogéneo CH₂Cl₂/H₂O durante una hora y media condujo a mezclas complejas de productos, entre los que pudieron identificarse el producto deseado **30** y el producto de solo aromatización del anillo de dihidrofurano **29**, junto con material de partida sin reaccionar y un

(XXI) Una disolución acuosa 1.43 10⁻² M de DDQ en agua proporciona un pH de 2.2.

(XXII) La posibilidad que en este medios acuoso ácido se obtuviesen mezclas de alcoholes epiméricos en C-12 resulta irrelevante desde el punto de vista sintético, puesto que la agrupación hidroxílica en C-12 tendría que ser oxidada al correspondiente grupo carbonilo en etapas posteriores de la síntesis.

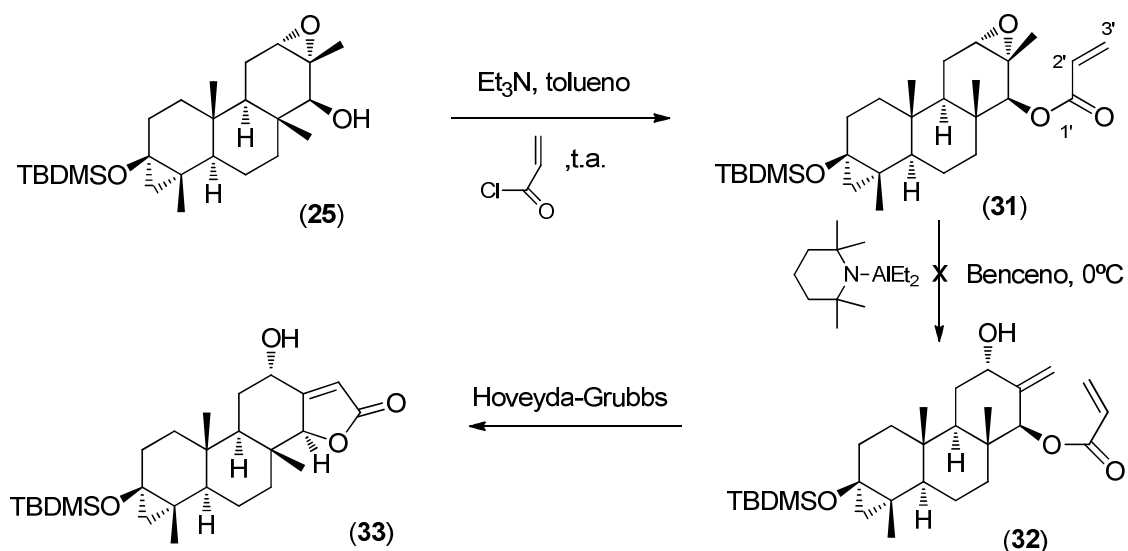
porcentaje significativo de otros productos cuya naturaleza no fue estudiada (Esquema 33). El incremento del tiempo de reacción no condujo una clara evolución de la mezcla de reacción hacia el producto deseado, sino, más bien al contrario, produjo un sustancial incremento de los productos secundarios.



Esquema 33. Tratamiento de **28** con DDQ en fase heterogénea acuosa

Otro de los aspectos que se investigó fue la posibilidad de efectuar también en un solo paso la reacción de RCM de **27** y la deshidrogenación *in situ* del dihidrofurano **28** formado, aprovechando que la DDQ es una benzoquinona deficiente electrónicamente que podría simultáneamente actuar como inhibidor de la isomerización alílica que se produce durante la reacción de RCM y como oxidante en el proceso de aromatización. Sin embargo, el tratamiento del dieno **27** con el catalizador de Grubbs de 2^a generación y DDQ produjo una mezcla de reacción verdosa, de la que se recuperó completamente el dieno **27** puro y libre de la coloración que suele acompañar al producto de la reacción de RCM. Este hecho y los resultados obtenidos previamente en la reacción de aromatización del dihidrofurano **28** con DDQ, donde desaparece totalmente la pigmentación azulada que acompaña al dihidrofurano obtenido de la reacción de RCM, sugiere que la DDQ inhibe y/o destruye completamente el catalizador de Grubbs u otras especies de rutenio provenientes del mismo, y podría ser un buen método, si la naturaleza química del compuesto en cuestión lo permite, de eliminar estas especies coloreadas de rutenio del producto aislado de la reacción de RCM.

Una vez obtenido el anillo D furánico se llevaron también a cabo diversos ensayos para completar la formación del anillo D γ -lactónico presente en iso-espongianos como polyrhaphin D (**13**, ver página 42). En principio, una de las posibilidades más inmediatas de acceder a este sistema implicaría la preparación de un éster acrílico como **32** (Esquema 34), que es de esperar podría experimentar una reacción de RCM para proporcionar la γ -butirolactona **33**. Para evaluar la viabilidad de esta aproximación se decidió preparar inicialmente el acrilato **31**. El tratamiento del epoxialcohol **25** con cloruro de acrililo y Et_3N en tolueno¹⁵⁵ proporcionó el correspondiente éster acrílico **31** con un rendimiento no optimizado del 60%. En su espectro de RMN de ^1H se observan las señales correspondientes a la agrupación vinílica, con H-2' a δ 6.17 ppm (dd, $J = 17.3, 10.5$ Hz) y los dos hidrógenos H-3' a δ 6.45 ppm (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz) y 5.88 ppm (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz).



Esquema 34. Intento de elaboración el anillo D γ -lactónico siguiendo vía una reacción de RCM de un éster acrílico

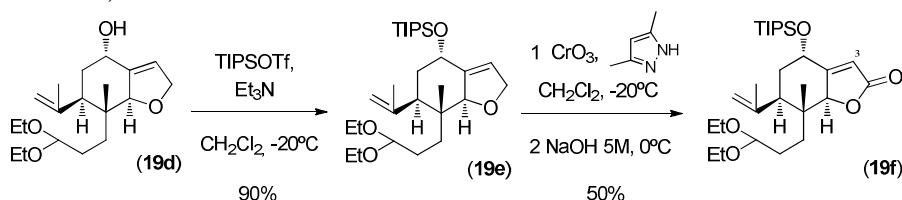
Desafortunadamente, el posterior tratamiento del epoxiacrilato **31** con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)aluminio en las condiciones utilizadas previamente para la apertura del epóxido **26** no proporcionó el dieno

esperado sino una mezcla compleja de productos.^{XXIII} Este resultado lo atribuimos a la presencia de la agrupación carbonílica α,β -insaturada, la cual no parece ser compatible con las condiciones de reacción nucleofílicas que implica el proceso de apertura.^{XXIV}

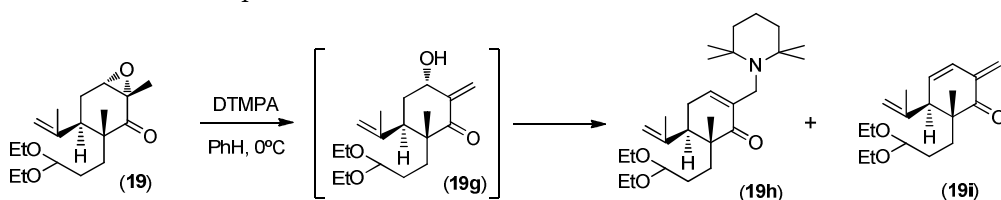
1.2.2.3. Funcionalización del esqueleto de isoespongiano: síntesis de marginatona y análogos oxigenados.

Una vez completado el esqueleto hidrocarbonado de isoespongiano, incluido el anillo D furánico, estábamos en condiciones de abordar las modificaciones funcionales necesarias para completar la síntesis del producto natural (-)-marginatona y el resto de isoespongianos oxigenados no

(XXIII) No obstante, basándose en los estudios previos realizados sobre el sistema modelo **19d**, se podría acceder al anillo D lactónico a través de la oxidación de la posición metilénica alílica al correspondiente grupo carbonilo con el complejo $\text{CrO}_3/3,5$ -dimetil pirazol, previa protección de la función hidroxilica. La oxidación alílica se produce con un 50% de rendimiento (no optimizado) proporcionando la lactona **19f**. La estructura de la misma fue confirmada en base a sus datos de RMN, destacando el fuerte desapantallamiento que experimenta en el espectro de RMN de ^1H protón olefínico H-3 que resuena a δ 5.76 ppm como un singulete, así como la aparición en el espectro de RMN de ^{13}C la señal correspondiente al carbonilo lactónico generado a δ 173.36 ppm (ver parte experimental apartado 1.3.2.4.).



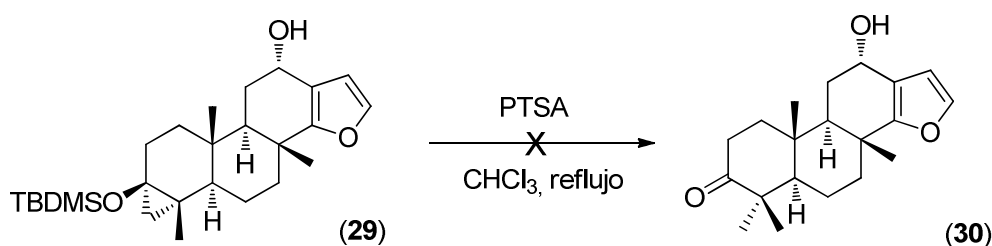
(XXIV) El fuerte carácter nucleofílico de la base utilizada en la reacción de apertura de epóxido se pone de manifiesto en el resultado obtenido en los intentos de apertura de la función oxiránica de la epoxicetona **19**:



En las condiciones habituales de apertura de la agrupación epoxidica con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)aluminio (DTMPA) no se aisló el producto de apertura esperado, la hidroxienona **19g**, sino que se obtuvo una mezcla de productos difíciles de separar y en la que los dos componentes mayoritarios se identificaron como los productos **19h** y **19i**. La formación de estos productos sugiere que el producto de apertura inicialmente formado experimenta con facilidad una reacción de tipo $\text{SN}2'$, para dar el primero de los productos, o bien una reacción de deshidratación, que proporcionaría al segundo de ellos (ver parte experimental apartado 1.3.2.4.).

funcionalizados en la posición angular C-20 que nos habíamos fijado como objetivos en este trabajo.

En primer lugar se decidió proceder a la hidrólisis del grupo *tert*-butildimetilsiloxilo y posterior apertura del ciclopropanol resultante para completar la agrupación dimetilo geminal en C-4 del esqueleto de isoespungiano. Esta transformación ya había sido llevada a cabo en el laboratorio de forma satisfactoria sobre sustratos relacionados utilizando ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA) en cloroformo a reflujo,^{129,127} por lo que inicialmente se intentó promover esta apertura empleando estas mismas condiciones para la hidrólisis de **29** (Esquema 35). Sin embargo, en este caso el tratamiento del hidroxifurano **29** en estas condiciones condujo a una mezcla compleja de productos y aunque se realizaron diferentes modificaciones de las condiciones de hidrólisis, incluido el cambio de disolvente y de catalizador ácido, no fue posible promover la transformación del hidroxifurano **29** en el compuesto **30** de modo satisfactorio. Probablemente, las dificultades encontradas para efectuar esta transformación en las condiciones mencionadas puedan deberse a la labilidad del anillo de furano y/o el grupo hidroxilo de tipo bencílico al medio ácido utilizado.

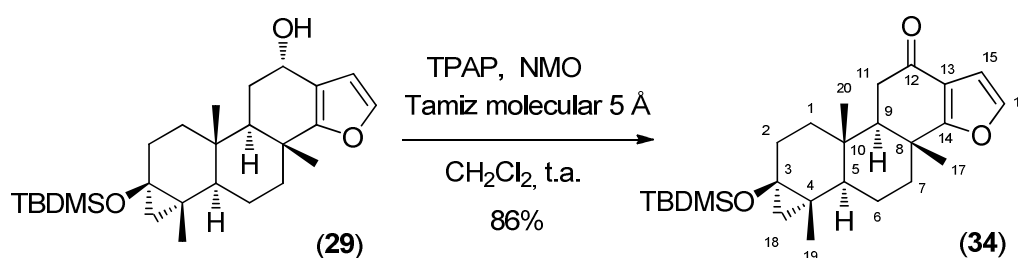


Esquema 35

En vista de los resultados obtenidos con los tratamientos ácidos del hidroxifurano **29**, y tratando de evitar los potenciales problemas atribuidos a la función hidroxílica en C-12, decidimos transformar esta en el

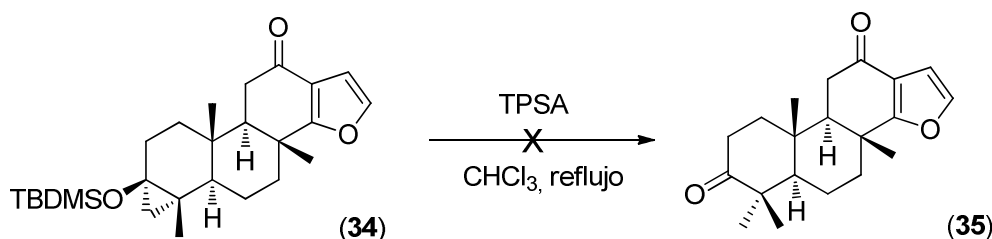
correspondiente grupo carbonílico, funcionalización que por otro lado está presente en esta posición en el producto natural objetivo.

La oxidación se llevó a cabo sin mayores dificultades tratando el hidroxifurano **29** con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO) y tamiz molecular en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose el cetofurano **34** con un rendimiento del 86% (Esquema 36).¹⁵⁶



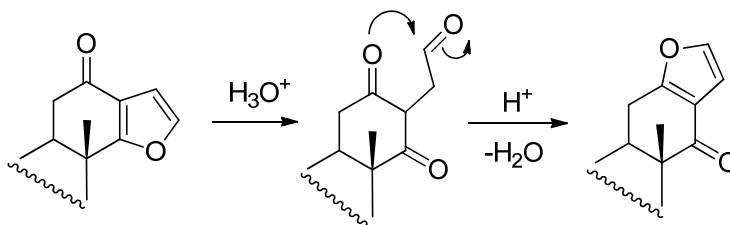
Esquema 36

Una vez obtenido el cetofurano **34**, éste se sometió a los mismos tratamientos ácidos utilizados en los intentos de apertura de **29**. Al igual que lo observado con aquel, el tratamiento del cetofurano **34** con PTSA en cloroformo a reflujo condujo también a una mezcla compleja de productos, de la que no pudo aislarse el producto esperado de hidrólisis del grupo *tert*-butildimetilsiloxilo y la subsiguiente apertura del ciclopropanol formado (Esquema 37).



Esquema 37

Parece deducirse de estos últimos resultados que el fracaso de los intentos de apertura del anillo de ciclopropano en medio ácido deben ser atribuidos a la presencia en la molécula del anillo D furánico, el cual debe mostrar probablemente una gran labilidad al medio ácido, particularmente en las condiciones de temperatura requeridas para promover la apertura del anillo de ciclopropano. De hecho, una búsqueda bibliográfica realizada posteriormente a los primeros resultados obtenidos reveló que en medios ácidos las benzofuranonas experimentan regioisomerizaciones del tipo de las mostradas en el Esquema 38.^{157,158}

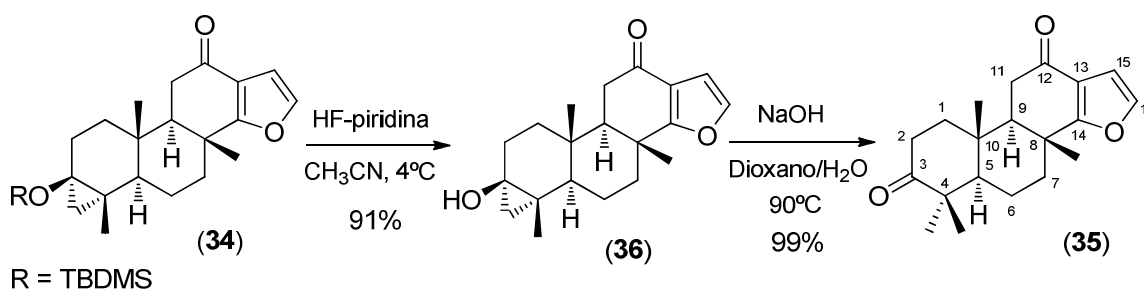


Esquema 38. Ejemplo de regioisomerización experimentada por un sistema ceto-benzofuránico en medio ácido

Aunque la mayor parte de las aperturas de ciclopropanoles a las correspondientes metil cetona descritas en la literatura se efectúan generalmente con catálisis ácida, existen algunos ejemplos en los que se promueve la apertura utilizando catalizadores básicos,^{159,160} paladio¹⁶¹ o incluso nitrato cérico amónico (CAN).¹⁶² En base a estos precedentes se decidió proceder a la transformación del *terc*-butildimetilsililoxiciclopropano **34** en la dimetil cetona **35** a través de un proceso por etapas. En primer lugar, hidrólisis de la agrupación sililada al correspondiente ciclopropanol, utilizando las condiciones más suaves posibles, y a continuación apertura de éste en medio básico.

Así, y después de la evaluación de diversas condiciones, se encontró que el tratamiento del cetofurano **34** con el complejo piridina-FH en acetonitrilo a 0°C durante 24 horas conducía con muy buenos rendimientos al ciclopropanol **36** (Esquema 39).¹⁶³ La confirmación de la estructura del

mismo resulta evidente del análisis de sus datos espectroscópicos, observándose en el espectro de RMN de ^1H la ausencia de las señales correspondientes a la agrupación *tert*-butildimetilsililo así como la presencia de las señales correspondientes al anillo de ciclopropano a δ 0.46 ppm (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz) y 0.086 ppm (d, $J = 5.2$ Hz).

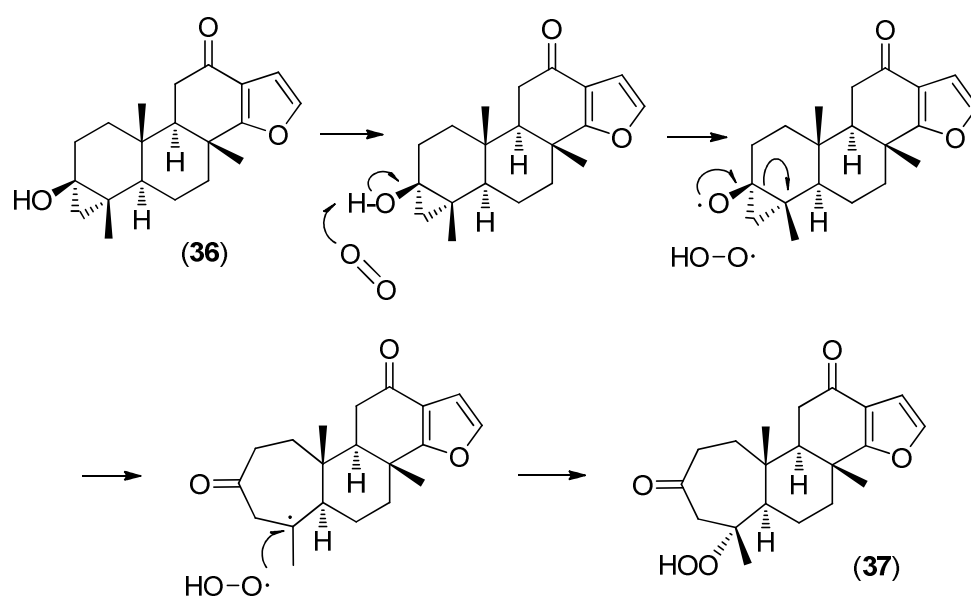


Esquema 39

La posterior apertura del ciclopropanol **36** en condiciones básicas suaves, por tratamiento con un equivalente de NaOH en una mezcla 4:1 de dioxano-agua a reflujo,¹⁶⁴ proporcionó al cabo de seis horas la isoespongia-3,12-diona (**35**), uno de los objetivos iniciales, con un rendimiento del 99%. Todos los datos espectroscópicos corroboran la estructura de **35**, destacando en el espectro de RMN de ^1H la señal correspondiente al nuevo metilo generado sobre C-4 a δ 1.115 ppm (s) y en el espectro de RMN de ^{13}C la señal correspondiente al nuevo carbono carbonílico en C-3 a δ 216.4 ppm.

Cabe destacar que el ciclopropanol **36** es relativamente sensible al oxígeno atmosférico. La primera observación de esta labilidad se obtuvo tras la realización de los espectros de RMN en benceno deuterado y la aparición, tras un fin de semana de la muestra en el tubo de RMN, de un precipitado cristalino. El espectro de RMN de ^1H de este compuesto en CDCl_3 mostraba, además de las señales características de un entorno de los anillos CD idéntico al del ciclopropanol **36**, las señales correspondientes a un sistema AB a δ 3.31 y 2.75 ppm ($J = 11.6$ Hz) y solo tres señales de grupos metilos a δ 1.351, 1.185, y 0.999 ppm, sin que se observasen las señales

correspondientes a los hidrógenos del anillo de ciclopropano. En el espectro de RMN de ^{13}C se observaba la presencia de una señal perteneciente a un carbono carbonílico a δ 210.47 y otra a δ 84.55 atribuible presuntamente a la presencia de un carbono formando un enlace C-O. Esta información, junto la banda a 3344 cm^{-1} observada en el espectro de IR, nos llevó a proponer la estructura del hidroperóxido **37** para este producto (Esquema 40). Como se muestra en el esquema, el mismo se formaría a través de un mecanismo radicalario, vía la apertura del anillo de ciclopropanol en presencia de O_2 .



Esquema 40. Apertura radicalaria por oxígeno del ciclopropanol **36**

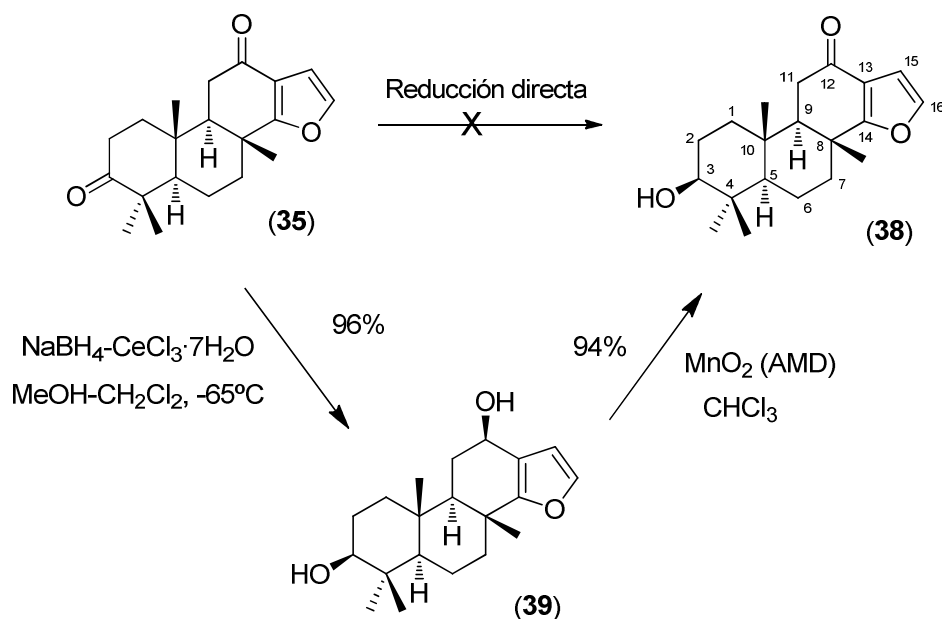
Tras una revisión de la literatura se encontró que, aunque en sistemas estructuralmente mucho más simples, una reacción fotoinducida de apertura de ciclopropanoles por oxígeno ya había sido descrita en 1969 por Gibson,¹⁶⁵ habiéndose publicado posteriormente diversos ejemplos de aperturas de ciclopropanoles relacionadas,^{166,167,168} reforzando así la estructura propuesta.

Una vez instalada la agrupación dimetilo geminal en C-4, para completar la síntesis del producto natural (-)-marginatona (**1**) solo se requería la reducción de la función carbonílica en C-3 a un grupo metileno, reducción que se decidió llevar a cabo inicialmente a través de una

desoxigenación de Barton-McCombie,¹⁶⁹ vía el tionocarbonato generado en C-3 a partir de la función carbonílica.

Como primer paso para esta transformación se procedió a reducir el carbonilo en C-3 al correspondiente alcohol. En un principio se pensó en la posibilidad de llevar a cabo una reducción quimioselectiva de la agrupación carbonílica en C-3 de la dicetona **35**, aprovechando la, en principio, mayor reactividad del grupo carbonilo saturado.¹⁷⁰ Sin embargo, todos los intentos de reducción de la dicetona **35**, tanto con NaBH₄ como con NaBH₄-CeCl₃ a baja temperatura, condujeron a mezclas de alcoholes como resultado de una reducción no selectiva de ambas agrupaciones carbonílicas.^{XXV} Ante la imposibilidad de llevar a cabo la transformación directa de la dicetona **35** en la hidroxicetona **38** se decidió realizar esta transformación indirectamente, primero reducción de ambas agrupaciones carbonílicas a los correspondientes alcoholes, y a continuación reoxidación quimioselectiva de la posición C-12, aprovechando la naturaleza de tipo bencílico de esta posición (Esquema 41).

(XXV) No obstante, no podemos descartar completamente la posibilidad de que pueda efectuarse la reducción quimioselectiva del grupo carbonilo en C-3. Estos ensayos fueron realizadas con pequeñas cantidades de sustrato, y aunque en un principio no conseguimos una reducción selectiva, si observamos, al monitorizar la reacción de reducción por CCF, la formación más rápida de un producto de mono-reducción, presumiblemente **38**, que evolucionó rápidamente hacia el producto de doble reducción al añadir más agente reductor. Seguramente con estas cantidades tan pequeñas, la dificultad estriba en ajustar adecuadamente la cantidad del agente reductor.



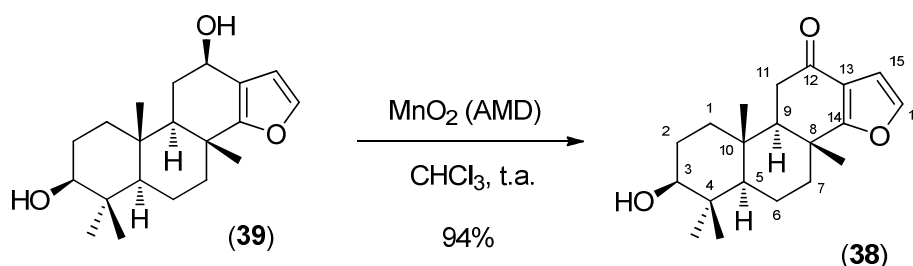
Esquema 41. Reducción de la dicetona **35** a la hidroxicetona **38**

La doble reducción de la dicetona **35** se llevó a cabo en condiciones de Luche con $\text{CeCl}_3\text{-NaBH}_4$, obteniéndose el correspondiente diol, **39**, con un excelente rendimiento. La reducción de ambas agrupaciones carbonílicas se produce de forma totalmente estereoselectiva, obteniéndose exclusivamente los alcoholes ecuatoriales en ambas posiciones. En el espectro de RMN de ^1H del diol **39** se observan las dos nuevas señales de los protones correspondientes a ambos centros hidroxilados generados en H-12 y H-3 a δ 4.64 ppm (dd, $J = 9.4, 6.5$ Hz) y 3.20 ppm (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz), respectivamente. Ambas señales responden a un patrón de acoplamiento que solo es compatible con una disposición axial de los hidrógenos, lo cual obviamente implica una disposición ecuatorial, orientación β , de ambos grupos hidroxilo.^{XXVI} Los desplazamientos químicos de los diferentes carbonos en el espectro de RMN de ^{13}C corroboran también la asignación estereoquímica de los dos centros estereogénicos generados en la doble reacción de reducción. En particular, los carbonos C-5 y C-9, a δ 55.12 y 55.49 ppm respectivamente, resuenan a un campo similar al observado para las mismas posiciones en la dicetona de partida (δ 54.67 y 55.06 ppm),

(XXVI) Los valores de las constantes predichas por PCModel para la conformación más estable del diol **39** son J 10.1 y 5.9 Hz para H-3 y J 8.9 y 7.5 Hz para H-12.

concordante con la disposición ecuatorial de los grupos hidroxilo, puesto que su disposición axial, orientación α , produciría un fuerte apantallamiento de estos carbonos (efecto γ).

La reoxidación quimioselectiva de la posición C-12 del diol **39** se llevó a cabo en las condiciones habitualmente utilizadas para la oxidación de alcoholes bencílicos, utilizando dióxido de manganeso activado (AMD) como agente oxidante en cloroformo a temperatura ambiente (Esquema 42).¹⁷¹ La oxidación se produce suavemente, obteniéndose después de tres días el ceto-alcohol **38** con un excelente rendimiento.^{XXVII} En el espectro de RMN de ^1H de **38** se observa el sistema ABX formado por los protones H-11 y H-9, a δ 2.51 (dd, $J = 17.2, 3.8$ Hz), 2.49 (dd, $J = 17.2, 16.5$ Hz) y 1.86 ppm (dd, $J = 16.5, 3.8$ Hz), respectivamente. La oxidación de la posición C-12 es también evidente en el espectro de RMN ^{13}C , resonando el carbono carbonílico de esta posición a δ 194.7 ppm.

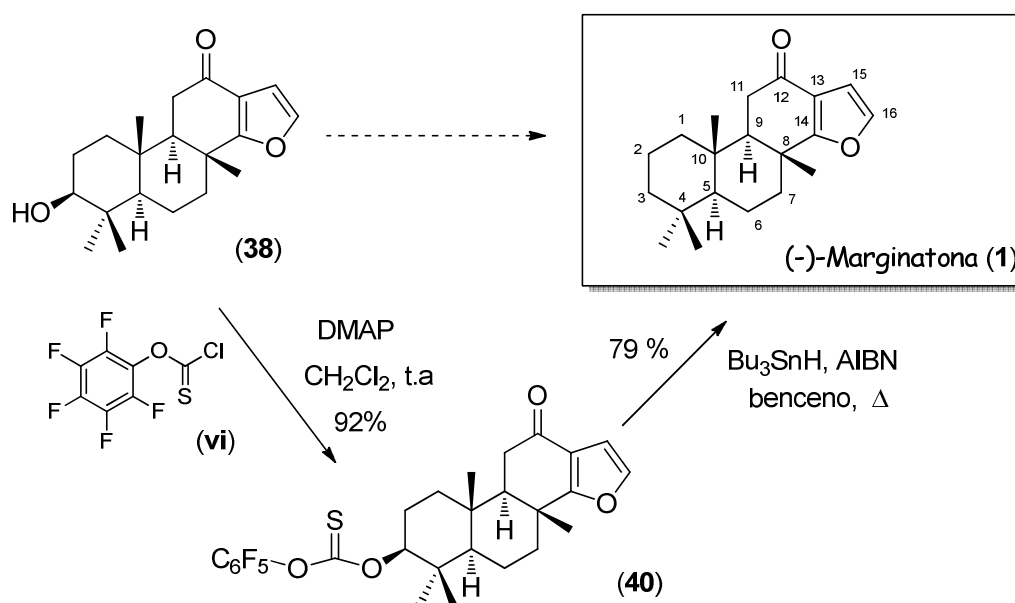


Esquema 42. Reoxidación selectiva del diol **39** al ceto-alcohol **38**

Finalmente, la síntesis del isoespongiano (-)-marginatona (**1**) se completó a través de la reducción radicalaria del tionocarbonato de O-perfluorofenilo **40**, preparado por reacción del ceto alcohol **38** con clorotionoformiato de O-pentafluorofenilo (**vi**) y DMAP en diclorometano a temperatura ambiente en las condiciones habituales (Esquema 43).¹⁷² La

(XXVII) Cabe destacar la diferencia de reactividad de los alcoholes epiméricos en la posición C-12. Mientras que el alcohol ecuatorial **38** es oxidado completamente en tres días con MnO_2 en las condiciones indicadas, la oxidación del alcohol axial **29** no ocurre de forma apreciable en este tiempo de reacción, una circunstancia que podría atribuirse a factores estéricos.

reacción de desoxigenación tiene lugar por tratamiento del tionocarbonato de O-perfluorofenilo intermedio **40** con hidruro de tributilestaño y azoisobutironitrilo (AIBN) como catalizador en benceno a reflujo, completándose la desoxigenación de la posición C-3 con un rendimiento global para las dos etapas del 73%. La (-)-marginatona (**1**) obtenida de este modo muestra unas propiedades espectroscópicas, RMN de ^1H y ^{13}C , completamente coincidentes con las descritas en la literatura para el producto aislado de fuentes naturales u obtenido en síntesis anteriores. La comparación de los datos físicos del producto obtenido a través de esta síntesis {p.f. 174-175 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -22^\circ$ } con los datos físicos descritos en la bibliografía para el producto aislado de fuentes naturales {un sólido de p.f. no determinado, $[\alpha]_{\text{D}} -16^\circ$ }⁹⁰ o sintetizado previamente {p.f. 167-168 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -26^\circ$ }¹¹⁹ muestra la pureza de la marginatona sintetizada.



Esquema 43. Desoxigenación de la posición C-3 que completa la síntesis del isoespongiano natural (-)-marginatona (**1**) en forma enantioméricamente pura

A modo de resumen, y como se ha descrito en este apartado del capítulo 1, se ha desarrollado una ruta sintética relativamente sencilla para la preparación diastereoselectiva del esqueleto de los diterpenos

isoespongiánicos a partir de carvona, que permite la incorporación de diferente grado de oxigenación en el entorno de los anillos A y C del esqueleto carbocíclico. De hecho, se han preparado varios de estos sistemas isoespongiánicos oxigenados (compuestos **35**, **38** y **39**), así como el isoespongiano natural (-)-marginatona (**1**).

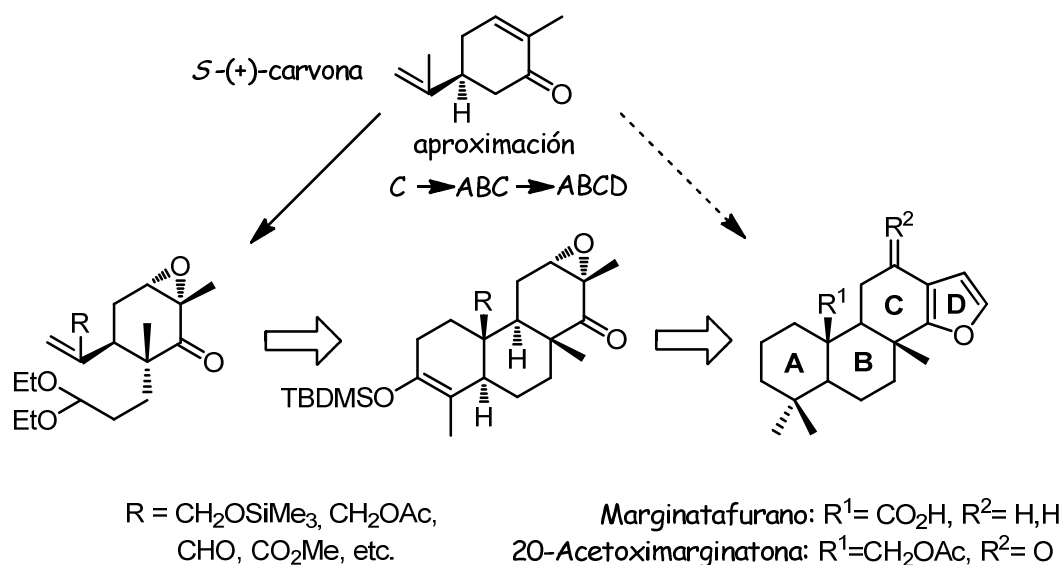
En el siguiente capítulo se abordará la adaptación de esta estrategia para la preparación de los isoespongianos funcionalizados en la posición angular C-20, tanto naturales como análogos de los mismos, para los cuales no se han descrito síntesis previas.

1.2.3. Síntesis de isoespongianos funcionalizados en la posición angular C-20: síntesis de marginatafurano, 20-acetoximarginatona y análogos no naturales

Una vez desarrollada la ruta sintética que permitió sintetizar (-)-marginatona y diversos análogos no naturales, se planteó la adaptación de esta estrategia para la preparación de los sistemas isoespongiánicos funcionalizados en la posición angular C-20, fijándose como objetivos la síntesis de los isoespongianos naturales (-)-marginatafurano (**2**) y (-)-20-acetoximarginatona (**3**), así como de diversos análogos con diferente grado de oxigenación en otras posiciones del esqueleto isoespongiánico (ver apartado de objetivos, página 65).

En principio, la aplicación de esta estrategia sintética para la preparación de los isoespongianos mencionados pasa necesariamente por la funcionalización previa del metilo del grupo isopropenilo de la (S)-(+)-carvona, grupo que según esta estrategia está destinado a constituirse en el C-20 del esqueleto de isoespongiano. Esta funcionalización podría efectuarse directamente sobre la propia carvona o bien, como parece más aconsejable a la vista de las reacciones posteriores que tienen que efectuarse, en un intermedio más avanzado de la síntesis, previo a la

reacción de Diels-Alder intramolecular en la que se construye el sistema tricíclico ABC (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis de isoespongianos funcionalizados en C-20, a partir de la funcionalización previa del grupo isopropenilo de la (*S*)-(+)-carvona, siguiendo una estrategia de tipo $C \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$

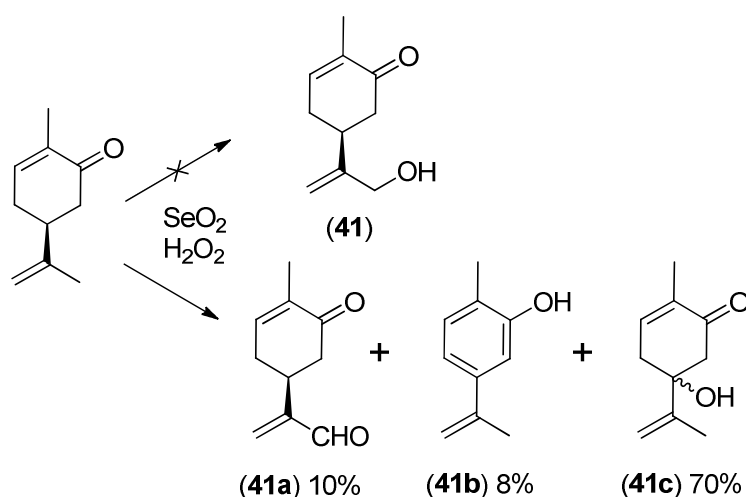
En los siguientes apartados de este capítulo se describen los resultados obtenidos en el desarrollo de la ruta sintética que ha culminado con la síntesis de forma satisfactoria de todos los objetivos planteados. Hay que mencionar que hasta la fecha no se había descrito ninguna síntesis de isoespongianos, ni tampoco de los regioisoméricos espongianos, funcionalizados en C-20, por lo que las síntesis descritas aquí constituyen los primeros ejemplos de la preparación de este tipo de compuestos.

1.2.3.1. Funcionalización del grupo isopropenilo de la carvona

Como se ha indicado en el párrafo precedente, para poder abordar la síntesis de los isoespongianos funcionalizados en C-20 a partir de carvona es necesario llevar a cabo previamente la funcionalización del grupo isopropenilo de la misma, introduciendo en esta posición una función oxigenada fácilmente transformable, en el momento adecuado de la síntesis, en la funcionalización existente en C-20 de los isoespongianos objetivo. En la

literatura se han utilizado diversas estrategias para realizar esta funcionalización, bien directamente con SeO_2 ^{173,174} o $\text{Pd}(\text{AcO})_2$,¹⁷⁵ o en un proceso por etapas, implicando una reacción de halogenación alílica seguido de sustitución del halógeno con un nucleófilo oxigenado,^{176,177} o bien epoxidación del doble enlace seguido de apertura del anillo oxiránico a un sistema hidroxílico alílico.^{178,179}

En el caso de la carvona, la oxidación con SeO_2 no conduce a la oxidación del grupo metilo isopropenílico, el alcohol **41**, sino a una mezcla de productos de oxidación en la que son mayoritarios los alcoholes alílicos **41c**, resultantes de la oxidación no estereoselectiva de la posición alílica terciaria (Esquema 45).¹⁸⁰



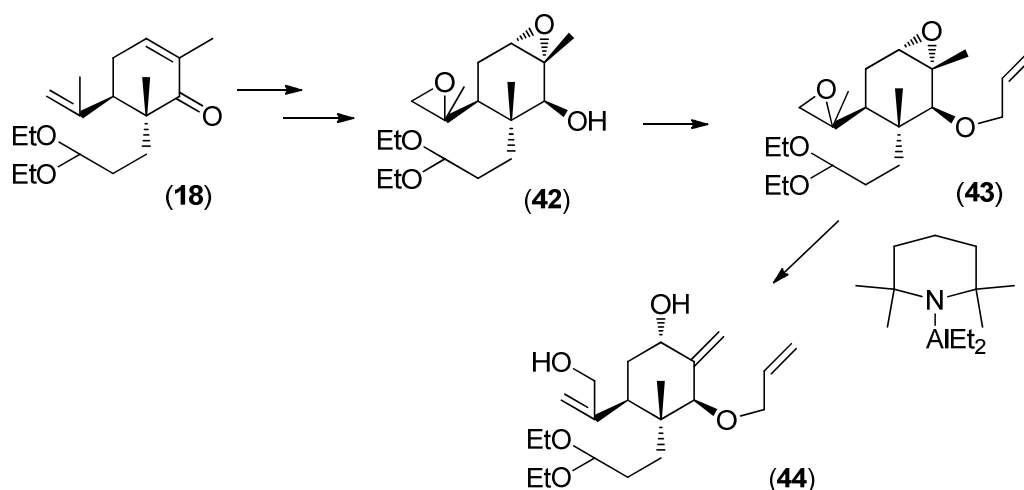
Esquema 45. Oxidación alílica de la carvona con SeO_2

El procedimiento más utilizado en la literatura para la funcionalización del grupo metilo isopropenílico de la carvona ha sido la halogenación alílica, para lo que se han utilizado reactivos como hipocloritos,¹⁸¹ o *N*-bromosuccinimida,¹⁸² y posterior sustitución del halógeno por un grupo hidroxilo, acetato etc.

Como se ha indicado en el apartado previo y a la vista de las reacciones posteriores implicadas en la secuencia sintética planteada, se decidió

realizar esta funcionalización una vez completada la doble alquilación de la carvona, es decir sobre la dialquilcarvona **18**.

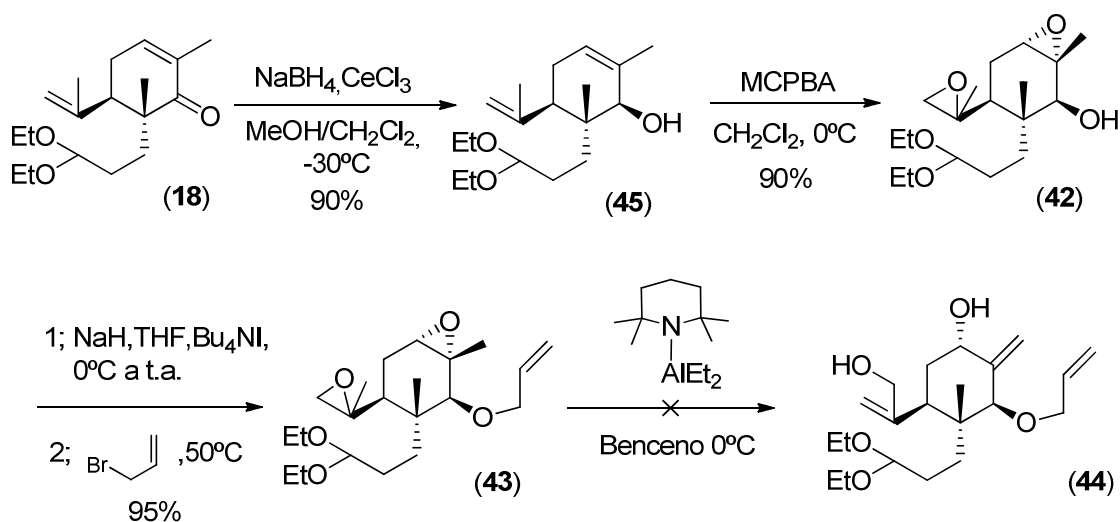
En primer lugar decidimos explorar la epoxidación del grupo isopropenilo, para posteriormente isomerizar el epóxido obtenido al correspondiente alcohol alílico. Puesto que en etapas posteriores de la síntesis también se requería la epoxidación del doble enlace ciclohexénico, se pensó efectuar ambas epoxidaciones de forma simultánea, para obtener un diepóxido como **42** (Esquema 46). La idea era poder utilizar este intermedio para efectuar simultáneamente una doble apertura de ambas agrupaciones oxiránicas para acceder a un sistema como **44** que permitiese completar el anillo furánico (anillo D) y los anillos AB del esqueleto isoespóniánico.



Esquema 46. Primera estrategia planteada para la funcionalización de la agrupación isopropenilica de la carvona

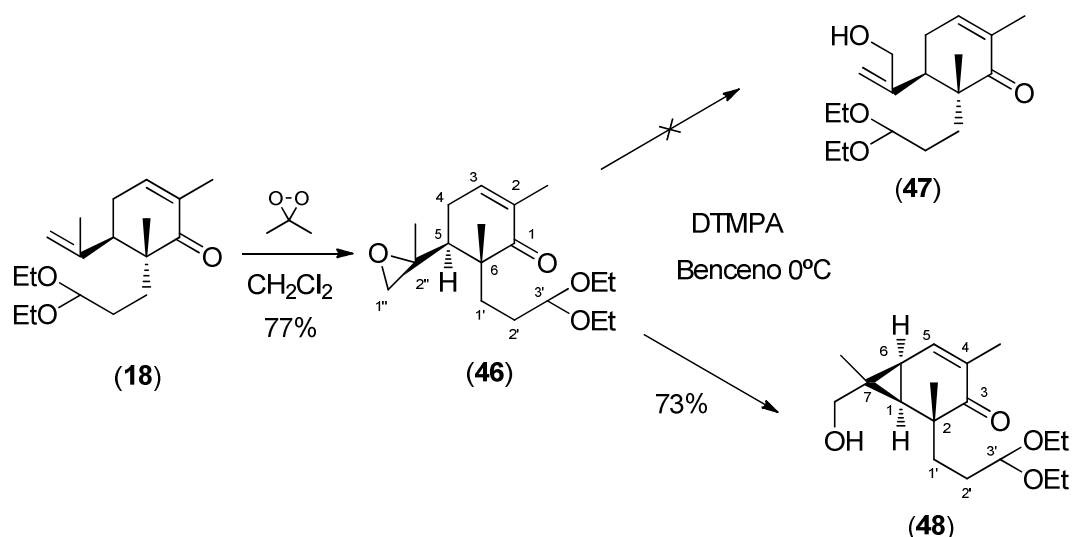
La epoxidación de ambas agrupaciones olefínicas de **18** se llevó a cabo después de reducir la enona al alcohol alílico empleando las condiciones de Luche (Esquema 47). La posterior epoxidación con MCPBA en CH_2Cl_2 a 0°C ,¹⁸³ proporcionó un único compuesto diepoxidado **42** con un rendimiento de un 90%. La doble epoxidación se evidenció por la aparición en el espectro de RMN de ^1H de las señales características de los tres protones oxiránicos a δ 3.12 ppm (1H, s) y 2.65 y 2.60 ppm (2H, un sistema AB, $J = 4.7$ Hz).

El grupo hidroxilo fue entonces eterificado en las mismas condiciones empleadas anteriormente en la construcción del anillo D de los iso-espongianos no funcionalizados en la posición angular C-20 (apartado 1.2.2.2). Sin embargo, el tratamiento del compuesto obtenido (**43**) con dietil(2,2,6,6-tetrametil-piperidinil)aluminio (DTMPA), originó un precipitado en la mezcla de reacción, presumiblemente el dialcóxido intermedio formado, pero que tras el tiempo de reacción apropiado y el procesado acuoso de la mezcla de reacción no proporcionó el producto deseado **44**, sino una mezcla compleja de productos que no fueron identificados.



Esquema 47. Síntesis e intento apertura del diepóxido **44**

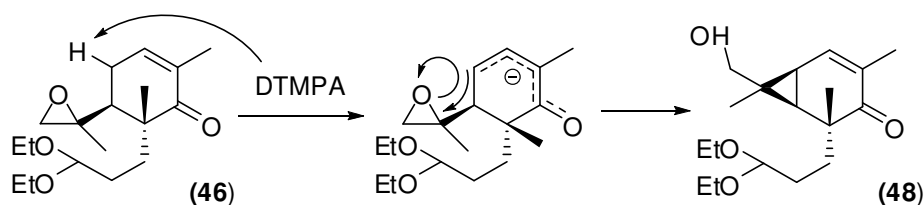
Una alternativa a la anterior aproximación implicó la epoxidación exclusiva del grupo isopropenilo (Esquema 48). El tratamiento de **18** con dimetildioxirano¹⁸⁴ en CH₂Cl₂ a -10° condujo exclusivamente a la epoxidación del doble enlace isopropenílico, proporcionado el epóxido **46** con un rendimiento del 77%. Sin embargo, tampoco en este caso el tratamiento con DTMPA condujo a la apertura deseada del epóxido para proporcionar el alcohol alílico **47**, sino al producto **48** con un rendimiento del 73%.



Esquema 48. Epoxidación de la olefina **18** y resultado de su posterior tratamiento con dietil(2,2,6,6-tetrametil-piperidinil)aluminio (DTMPA)

La estructura del compuesto **48** fue elucidada a partir de los datos de RMN de ^1H del mismo, en el que se observa un sistema AB a δ 3.46 ppm solapado con las señales de los CH_2 de la agrupación cetálica, el protón de la enona a δ 6.69 ppm como un doblete de $J = 5.8$ Hz, y los protones ciclopropanicos a δ 1.59 ppm (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz) y 1.23 ppm (d, $J = 8.0$ Hz).

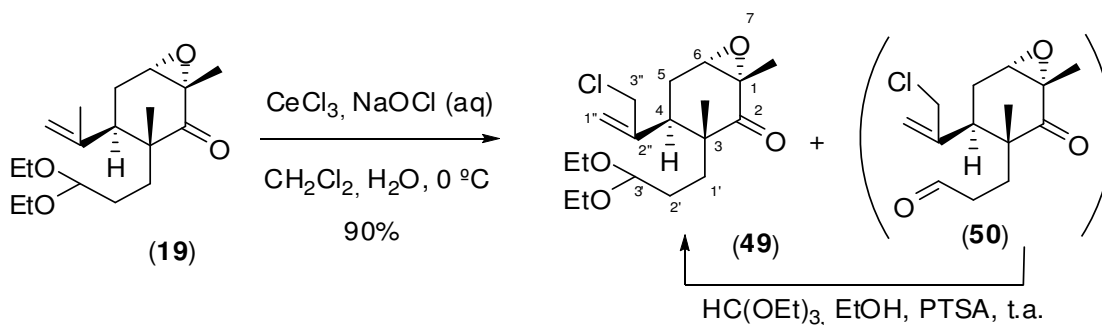
La formación del producto **48** es el resultado de la apertura del anillo oxiránico por el dienolato de la enona, generado por abstracción del protón en y al grupo carbonilo por el fuertemente básico DTMPA (Esquema 49).



Esquema 49. Mecanismo de formación del ciclopropano **48**

A la vista de estos resultados se procedió a evaluar la funcionalización requerida del grupo isopropenilo a partir de la halogenación alílica del metilo y la posterior reacción de sustitución del halógeno por una función oxigenada adecuada. Así, el tratamiento de la epoxicetona **19** con hipoclorito

sódico en medio bifásico $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, en presencia de un ácido de Lewis como el CeCl_3 ,¹⁸⁵ proporcionó el correspondiente cloruro de alilo **49** con un rendimiento excelente (90%) (Esquema 50). La obtención del cloruro de alilo se evidenció en el espectro de RMN de ^1H por la aparición de las señales correspondientes al grupo CH_2Cl a δ 4.05 ppm (dd, $J = 12.3, 1.1$ Hz) y 3.81 ppm (dd, $J = 12.3, 0.6$ Hz).

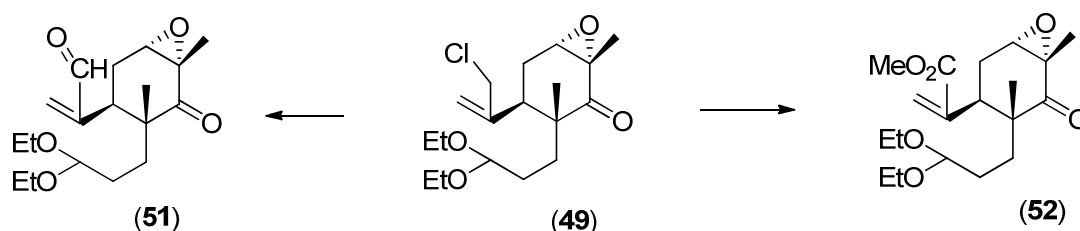


Esquema 50. Halogenación del grupo isopropenilo con cloro electrófilo

Hay que resaltar que en algunas ocasiones la reacción de halogenación condujo a cantidades variables (5-20%) del aldehído resultante de la hidrólisis del grupo cetálico, el compuesto **50**, probablemente formado debido a la presencia de $\text{CeCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, cuyo porcentaje se vió notablemente incrementado en aquellas ocasiones en que se utilizó un exceso de oxidante y, especialmente, si la agitación de la mezcla de reacción heterogénea no fue suficientemente vigorosa. En cualquier caso, en aquellas ocasiones en que se observó la formación de este producto, el crudo de la reacción de halogenación fue tratado con ortoformiato de etilo en EtOH y PTSA catalítico¹⁸⁶ para regenerar la función cetálica, previamente al proceso de purificación cromatográfica, aislándose también en estos casos el producto **49** con rendimientos del orden del 90% (Esquema 50).

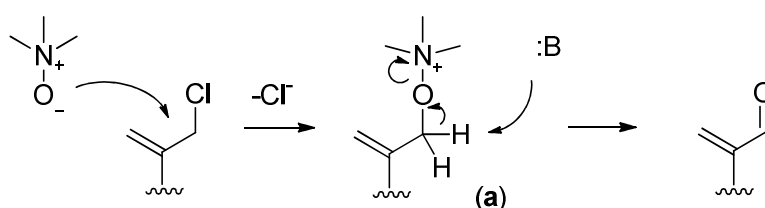
Una vez obtenido el cloruro alílico **49** procedimos a evaluar la transformación de la posición clorada en una función oxigenada, adecuada para la posterior elaboración de la funcionalización existente en C-20 de los isoespangianos objetivo. En principio, se consideraron como más adecuados los grupos formilo y metoxicarbonilo, por lo que el objetivo más inmediato

pasó a ser la transformación del cloruro alílico **49** en el aldehído **51** y el éster metílico **52** (Esquema 51). La elección de ambas funcionalizaciones estuvo basada no solo en su fácil adecuación a las requeridas en los productos finales, sino también a sus características estructurales y electrónicas que deberían facilitar la etapa clave de Diels-Alder intramolecular, prevista para completar la elaboración del sistema tricíclico ABC.



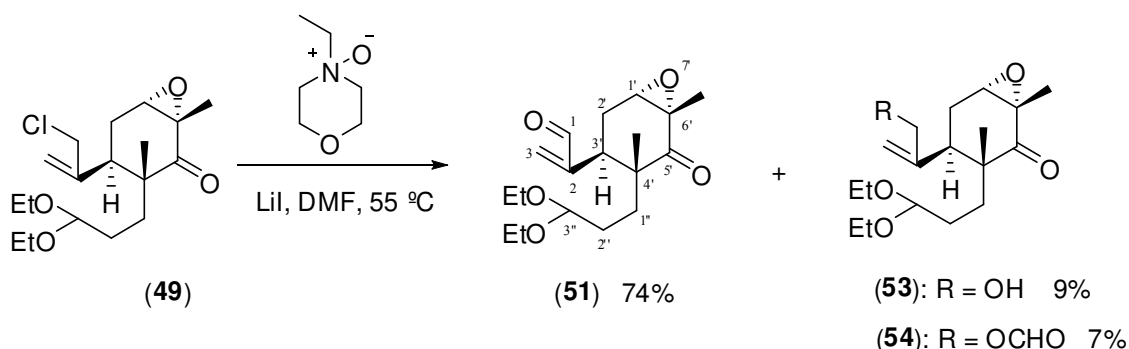
Esquema 51

Existen diversas alternativas sintéticas para llevar a cabo la transformación de la posición alílica clorada de **49** en los correspondientes grupos formilo o carboxilato. En este caso nos decidimos por intentar una oxidación directa del cloruro **49** al aldehído **51**. Existen en la literatura diversos procedimientos para llevar a cabo esta oxidación. Pueden citarse como más utilizados y que mejores resultados suelen proporcionar los basados en la sustitución del átomo de cloro alílico por un *N*-óxido de amina y abstracción del protón por una base (Esquema 52), habiéndose utilizado entre otros reactivos *N*-óxido de piridina y AgBF_4 ,¹⁸⁷ *N*-óxido de trimetilamina,¹⁸⁸ y *N*-óxido de etilmorfolina.¹⁸⁹ También se han utilizado diversas condiciones basadas en la reacción de Kornblum¹⁹⁰ (DMSO, NaHCO_3 a 90°C ; DMSO- MeNO_2 , AgBF_4 , a temperatura ambiente)¹⁹¹ y la utilización del radical estable TEMPO.¹⁹²



Esquema 52. Oxidación de un cloruro alílico a aldehído con un *N*-óxido de amina

Varios de estos procedimientos fueron evaluados para la oxidación del cloruro **49** con resultados diversos. Así, el tratamiento de **49** con *N*-óxido de piridina en las condiciones descritas en la bibliografía condujo a la recuperación del compuesto de partida sin reaccionar. Por el contrario, el tratamiento con una mezcla de DMSO-CH₃NO₂, AgBF₄ y Et₃N, tanto a temperatura ambiente como a 50 °C,¹⁹³ condujo a la obtención de dos productos más polares que no fueron identificados, junto al material de partida sin reaccionar. Sin embargo, cuando el cloruro **49** se disolvió en una mezcla de DMF conteniendo *N*-óxido de etilmorfolina^{XXVIII,194} y LiI y se calentó a 55 °C durante 30 horas se obtuvo, tras la correspondiente purificación cromatográfica, el aldehído deseado **51** con un rendimiento del 74%, adicionalmente a pequeños porcentajes del alcohol alílico **53**, el correspondiente derivado formilado **54** y material de partida sin reaccionar (Esquema 53).

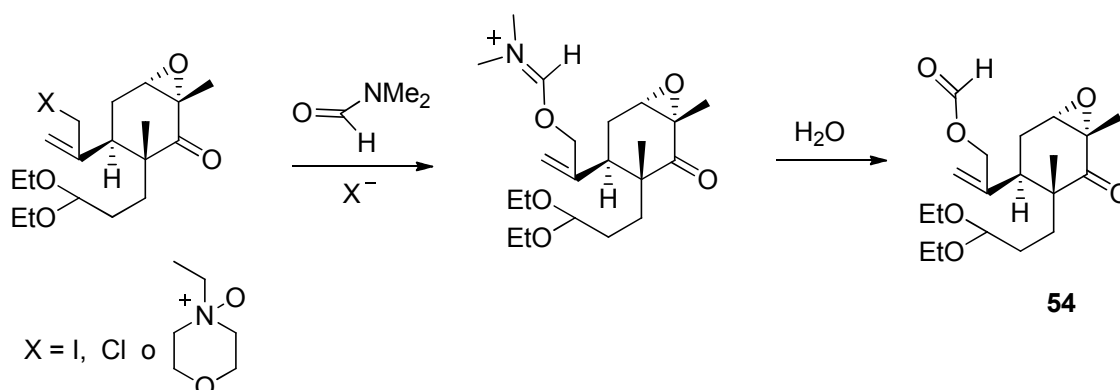


Esquema 53. Oxidación directa del cloruro **49** al aldehído **51**

La formación del formiato **54** puede producirse a través de una sustitución nucleofílica del átomo de cloro, o más probablemente del intermedio *N,N,N*-trimetiloxilamonio **a** (ver esquema 52), por DMF seguido de hidrólisis de la sal de imidato intermedia durante el procesado de la reacción, mientras que el alcohol **53** provendría de la hidrólisis del intermedio **a** por el agua probablemente presente en el medio de reacción

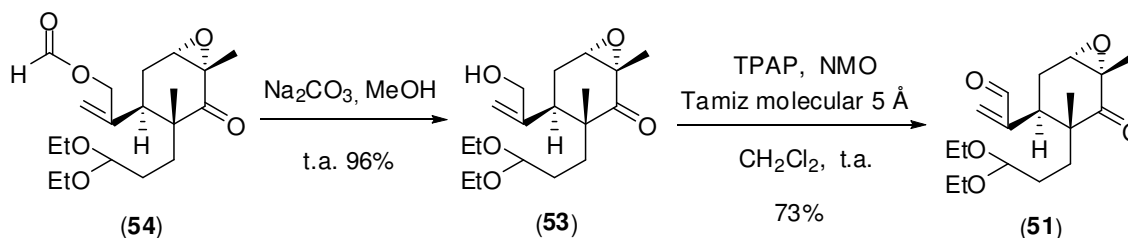
(XXVIII) Este *N*-óxido fue sintetizado previamente en el laboratorio (ver referencia 194). Es bastante higroscópico y se manejó como solución stock en DMF, mantenida en el congelador bajo nitrógeno.

debido al carácter fuertemente higroscópico del *N*-óxido utilizado (Esquema 54).



Esquema 54. Posible curso mecanístico para la formación del formiato **54**

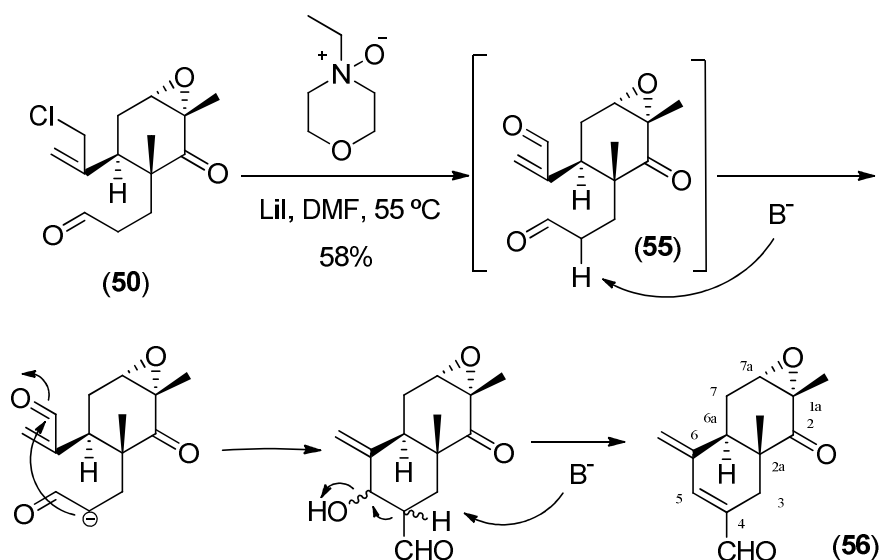
Estos dos productos fueron fácilmente reciclados al aldehído requerido **51**. Así, el formiato **54** se transforma fácilmente en el alcohol alílico **53** a través de una hidrólisis básica con Na_2CO_3 en medio metanólico,¹⁹³ que es entonces oxidado al aldehído con TPAP en condiciones estándar (Esquema 55).



Esquema 55. Transformación del formiato **54** y alcohol **53** en el aldehído **51**

Hay que mencionar en este punto que dado que en la reacción de formación del cloruro alílico **49** se obtenía en muchas ocasiones una cantidad importante del producto de hidrólisis de grupo dietilcetal, el cloruro aldehído **50** (ver esquema 50), se intentó también la oxidación de la posición alílica de este cloruro al correspondiente aldehído, puesto que la misma proporcionaría el mismo intermedio sintético previsto posteriormente en la síntesis (ver más adelante), resultante de la hidrólisis del grupo cetálico de

51, el dialdehído **55** (Esquema 56). Sin embargo, el tratamiento del cloruro **50** en las condiciones previamente utilizadas en la oxidación de **49** no condujo al dialdehído **55** sino al producto resultante de su posterior condensación aldólica intramolecular, el aldehído insaturado **56**, cuya estructura se dedujo del análisis de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

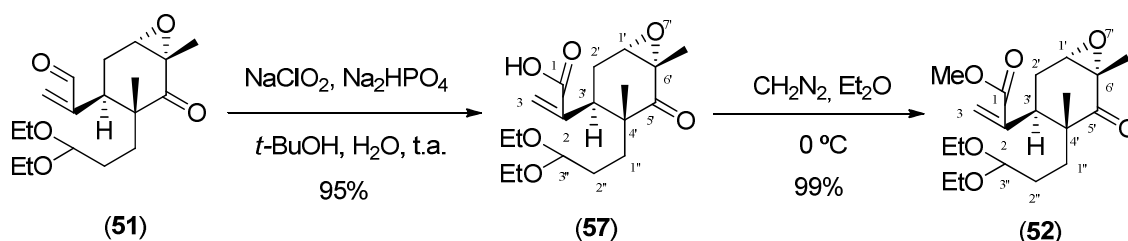


Esquema 56. Intento de oxidación del cloro-aldehído **49** al dialdehído **55**

Es relevante en el espectro de RMN de protón del mismo (C_6D_6), la presencia de una única señal aldehídica a δ 9.56 ppm, correspondiente a un aldehído insaturado, junto a las señales de los protones olefínicos a δ 6.95 (da, $J = 2.4$ Hz), 5.51 (d, $J = 2.4$ Hz) y 5.34 (d, $J = 1.8$ Hz). De igual modo, en el espectro de carbono se observaban las señales de cuatro carbonos olefínicos, a δ 146.2, 143.2, 137.5, 120.4 ppm, junto al carbono aldehídico a δ 193.4 ppm, siendo el resto de señales observadas las esperables para este sistema bicíclico.

Una vez obtenido el aldehído **51**, la obtención del metil-éster **52** solo requería la oxidación de este al ácido correspondiente y posterior reacción de esterificación. Para ello se empleó un procedimiento habitual de oxidación de aldehídos α,β -insaturados a ácidos acrílicos que utiliza NaClO_2 como agente oxidante en una mezcla de *tert*-butanol/agua tamponada con

Na_2HPO_4 , y en presencia de 2-metil-2-buteno para atrapar el posible cloro generado.^{195,196} En estas condiciones la oxidación del aldehído **51** se produce de forma muy eficaz proporcionando el ácido insaturado **57** con un 95% de rendimiento (Esquema 57). La metilación del grupo carboxilato se llevó a cabo en condiciones neutras utilizando una disolución etérea de diazometano.^{197,198,199} El proceso condujo de manera suave al éster metílico **52** con un rendimiento excelente. La formación del éster metílico fue claramente evidente en el espectro de ^1H RMN (C_6D_6) de **52** en el que se observó la señal característica de este grupo funcional a δ 3.394 ppm.



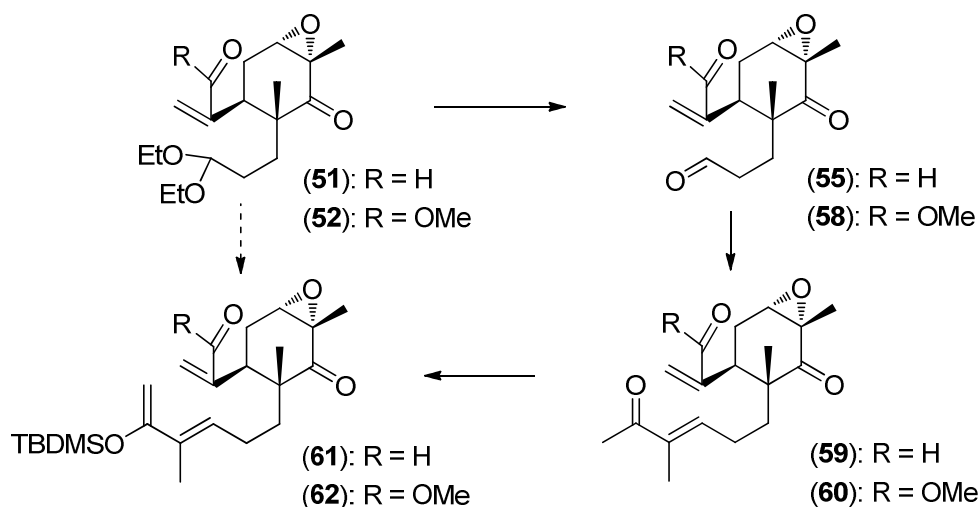
Esquema 57. Transformación del aldehído α,β insaturado **51** al éster **52**

1.2.3.2 Construcción del sistema tricíclico ABC

Una vez completada la funcionalización del grupo isopropenilo de la carvona y disponibles los intermedios inicialmente previstos, el aldehído **51** y el éster **52**, se procedió a completar la preparación del sistema tricíclico ABC característico del esqueleto diterpénico, que debería permitir completar el sistema isoespóngiánico funcionalizado en C-20.

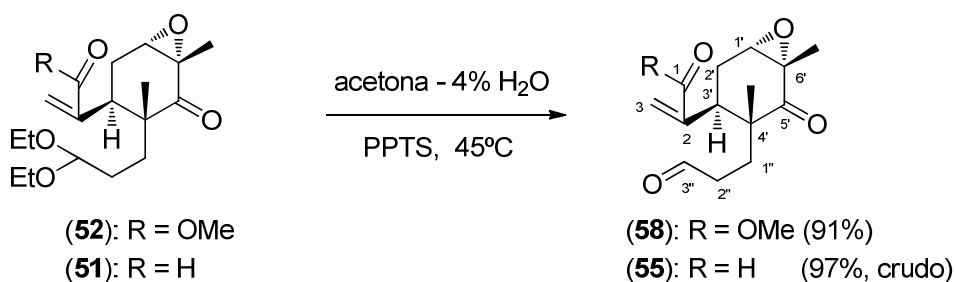
La secuencia de reacciones seguida para la transformación de ambos compuestos en los correspondientes 1,3,9-decatrienos, precursores de los aductos de Diels-Alder, se llevó a cabo de forma paralela, siguiendo una estrategia similar a la utilizada para la preparación de los sistemas análogos no funcionalizados en el grupo isopropenilo y que se han mencionado previamente (ver apartado 1.2.2.1.), es decir, hidrólisis de la agrupación cetálica, reacción de olefinación de Wittig del aldehído liberado

para obtener la correspondiente metilcetona α,β -insaturada y, finalmente, formación del correspondiente dienol silil éter (Esquema 58).



Esquema 58. Preparación de los precursores de del sistema tricíclico ABC

La hidrólisis del dietilcetal **52** fue llevada a cabo sin mayores incidencias en las condiciones anteriormente descritas, tratamiento con PPTS en acetona acuosa a 45 °C, obteniéndose el correspondiente aldehído, **58**, con buen rendimiento (Esquema 59).

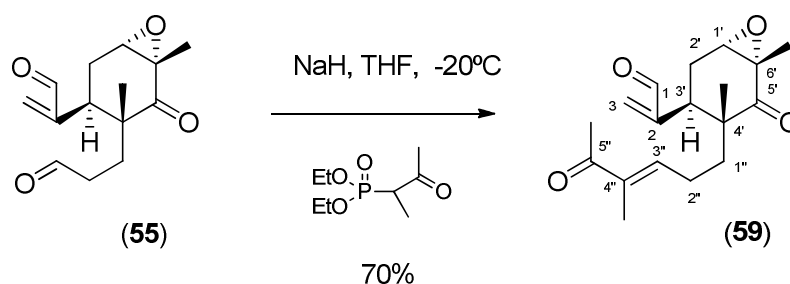


Esquema 59. Hidrólisis de la agrupación acetálica

Los primeros ensayos de hidrólisis del dietilcetal **51** en las mismas condiciones de reacción condujeron al aldehído esperado **55** pero acompañado de una cantidad sustancial del producto de condensación aldólica intramolecular **56**, cantidad que se incrementó notablemente tras los intentos de purificación cromatográfica sobre gel de sílice. En un intento por evitar el proceso de condensación aldólica intramolecular se ensayaron

diferentes condiciones de hidrólisis con resultados variables. Un resultado aceptable se obtuvo con el tratamiento del dietilcetal **51** con H_2SO_4 adsorbido sobre MgSO_4 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, aunque, finalmente, el mejor resultado se obtuvo en las condiciones habituales con PPTS, controlando la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina hasta la finalización de la misma. De este modo se consiguió minimizar la formación del producto de condensación aldólica intramolecular a menos de un 3%, tal como se dedujo del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción. En cualquier caso, el producto **55** no fue purificado cromatográficamente, utilizándose el crudo de reacción en la siguiente etapa.

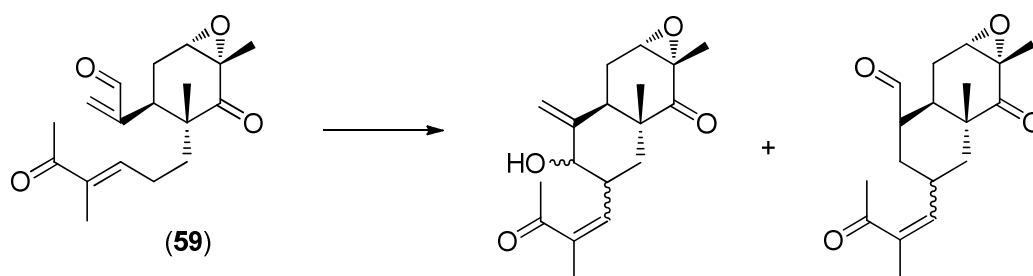
En un principio, la elaboración de la cadena de 3-oxobutan-2-ilideno a partir del carbonilo aldehídico se llevó a cabo mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) utilizada previamente, comenzando por el dialdehído **55**. Cuando esta reacción se llevó a cabo por tratamiento con la sal sódica del (3-oxobutan-2-il)fosfonato de dietilo a baja temperatura, la reacción se produjo para dar el producto esperado de olefinación **59**, aunque con un rendimiento sensiblemente inferior al obtenido previamente con el sistema no funcionalizado en el grupo isopropenilo (Esquema 60).



Esquema 60. Reacción de HWE del dialdehído **55**

El menor rendimiento obtenido en este caso se debe a la formación de una mezcla de productos secundarios, presumiblemente formados a través de diferentes procesos de condensación promovidos por el medio básico sobre el producto **59** inicialmente formado, a algunos de los cuales se les han asignado tentativamente las estructuras que se muestran en el Esquema 61,

en base a las señales observadas en los espectros de RMN de ^1H de la mezcla.^{200,201}

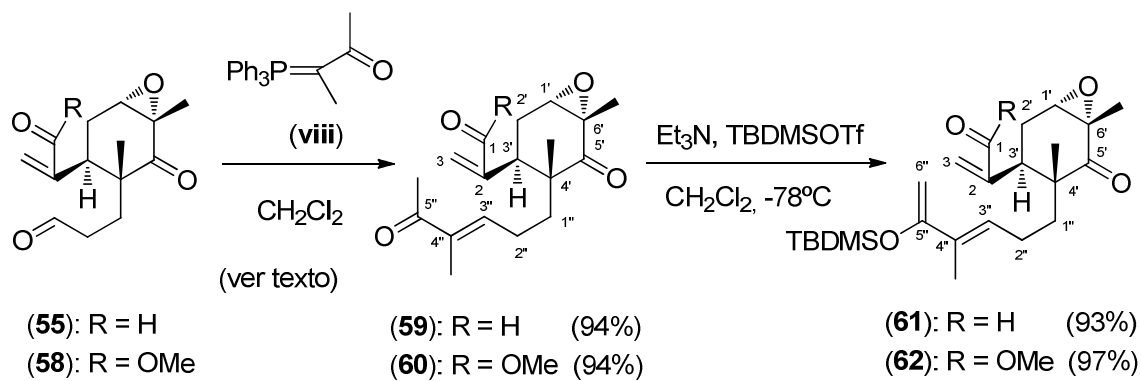


Esquema 61. Productos secundarios formados en la reacción de HWE de **59**

En un intento de evitar la formación de los productos secundarios mencionados en la reacción de olefinación de HWE se recurrió a una reacción de Wittig convencional con el iluro estabilizado 3-(trifenilfosforanilideno)butan-2-ona (**viii**) (Esquema 62),^{XXIX,202} menos básico que la sal sódica del fosfonato previamente utilizada. La reacción del dialdehído **55** con el mencionado iluro se produce muy suavemente en CH_2Cl_2 , proporcionando después de 32 horas a temperatura ambiente la metil cetona **59** con un rendimiento muy elevado. Los intentos de acelerar la velocidad de la reacción aumentando la temperatura de la misma condujeron a la olefinación de ambas agrupaciones aldehído.

A la vista del excelente resultado obtenido en la reacción de olefinación del aldehído **55** con el iluro estabilizado **viii**, se decidió utilizar las mismas condiciones para la transformación del aldehído **58** en la correspondiente metil cetona, obteniéndose de este modo el compuesto **60** también con un excelente rendimiento (Esquema 62).

(XXIX) Preparado a partir de bromuro de etiltrifenilfosfonio y *N*-acetil imidazol siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (ver referencia 202).



Esquema 62. Construcción de la agrupación dienol silil éter que completa la preparación del precursor de la reacción de Diels-Alder

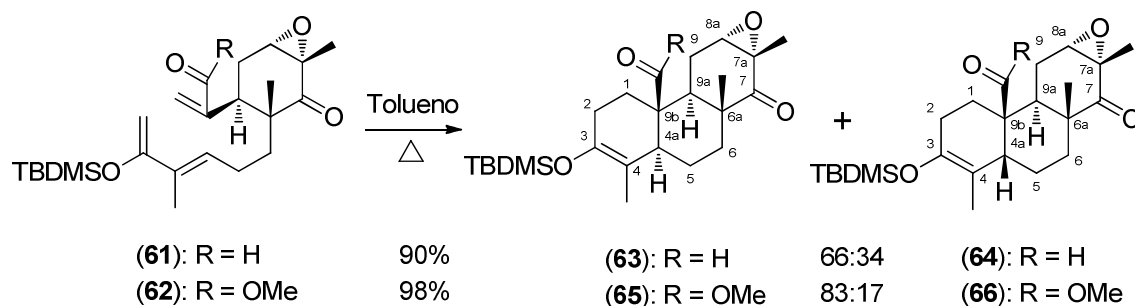
Como es de esperar para este tipo de reacción de olefinación con un iluro estabilizado, la reacción en ambos casos se produce de forma estereoselectiva, formándose exclusivamente la geometría *trans* del doble enlace, tal como se evidencia en los espectros de RMN de ambas metil cetonas insaturadas, en los que se observan las señales características de esta agrupación. Particularmente destacable, por el valor diagnóstico estereoquímico que proporcionan, son las señales observadas para el protón olefínico a δ 6.2-6.3 ppm (ddq, $J = 7.4, 7.4$ y 1.1 Hz) en el espectro de RMN de ^1H y, sobre todo, para el grupo metilo sobre el doble enlace a δ 11.3 ppm en el espectro de RMN de ^{13}C , características de la geometría *trans* del mismo.

La formación de la cadena diénica que completa la preparación de los sistemas 1,3,9-triénicos requeridos para efectuar la reacción de Diels-Alder intramolecular se llevó a cabo en condiciones idénticas a la empleadas en el apartado anterior, esto es, tratamiento de las metilcetonas **59** y **60** con triflato de *tert*-butildimetilsililo y trietilamina en CH_2Cl_2 a baja temperatura. En estas condiciones se forman también de forma regioselectiva los correspondientes dienol silil éteres, **61** y **62**, respectivamente, con excelente rendimiento (Esquema 62).

Siguiendo la estrategia prevista y una vez completada la construcción de la cadena diénica, nos encontramos en condiciones de realizar la reacción de Diels-Alder intramolecular que completaba la construcción de los anillos A y B. Puesto que en ambos casos la agrupación dienofílica está activada, era de esperar que ambos dienol silil éteres experimentasen la reacción de cicloadición en condiciones de temperatura más bajas y, previsiblemente, tiempos de reacción más cortos que los requeridos para la reacción análoga del sistema triénico no funcionalizado en el grupo isopropenilo.

Después de examinar diferentes temperaturas y tiempos de reacción, se encontró que la reacción de Diels-Alder intramolecular del dienol silil éter **61** se completa con relativa rapidez y excelente rendimiento después de calentar una disolución en tolueno del mismo a 115 °C durante 64 horas (Esquema 63). Contrariamente al resultado obtenido en la reacción de Diels-Alder anterior, en este caso la reacción de cicloadición conduce a una mezcla de fundamentalmente dos aductos, con las fusiones de anillos *trans,anti,trans*, **63**, y *cis,anti,trans*, **64**, en una proporción 66:34 y con un rendimiento global del 90%. Los dos aductos se separaron con relativa facilidad por cromatografía de columna y su estereoquímica se estableció a través de un estudio espectroscópico detallado, incluyendo experimentos COSY, HSQC, HMBC y NOE/NOESY. Particularmente relevante desde el punto de vista estereoquímico resultó la información obtenida de los experimentos NOE, que inequívocamente confirmaron la estereoquímica de la fusión asignada inicialmente a cada uno de los aductos. Así, en el aducto **63** se observó un efecto NOE entre el protón aldehídico a δ 9.65 ppm, los protones axiales H-5 β y H-9 β a δ 1.71 y 1.53 ppm, respectivamente, y el grupo metilo sobre C-6a a 0.49 ppm, que confirmaron la estereoquímica *trans-anti-trans*. En el caso del aducto minoritario **64**, los experimentos NOESY realizados revelan, entre otros, un efecto NOE entre el protón aldehídico a δ 9.45 ppm, el protón H-4a (protón de la fusión de los anillos AB) a δ 2.76 ppm, y el grupo metilo sobre C-6a a δ 0.66 ppm, que solo es

compatible con una fusión *cis,anti,trans* de los anillos ABC (Figura 28, página 115).



condiciones para **61**: 115 °C, 64 horas

condiciones para **62**: 140 °C, 4 días

Esquema 63: Aductos obtenidos en la reacción de Diels-Alder intramolecular

Como era de esperar, la reacción de Diels-Alder del dienol silil éter **62** requirió mayor temperatura y un tiempo de reacción más largo para completarse que para **61**. En este caso, se requirió calentar la disolución del **62** en tolueno a 140 °C durante 4 días para que se completase la reacción, obteniéndose una mezcla de reacción en la que se observaba la presencia de los cuatro posibles aductos de Diels-Alder, pero muy mayoritariamente una mezcla de los aductos de fusión *trans,anti, trans* **65** y *cis,anti, trans* **66** en una proporción 83:17, determinada por integración de las señales correspondientes a cada uno de ellos en el espectro de RMN de ^1H (ver Figura 27).

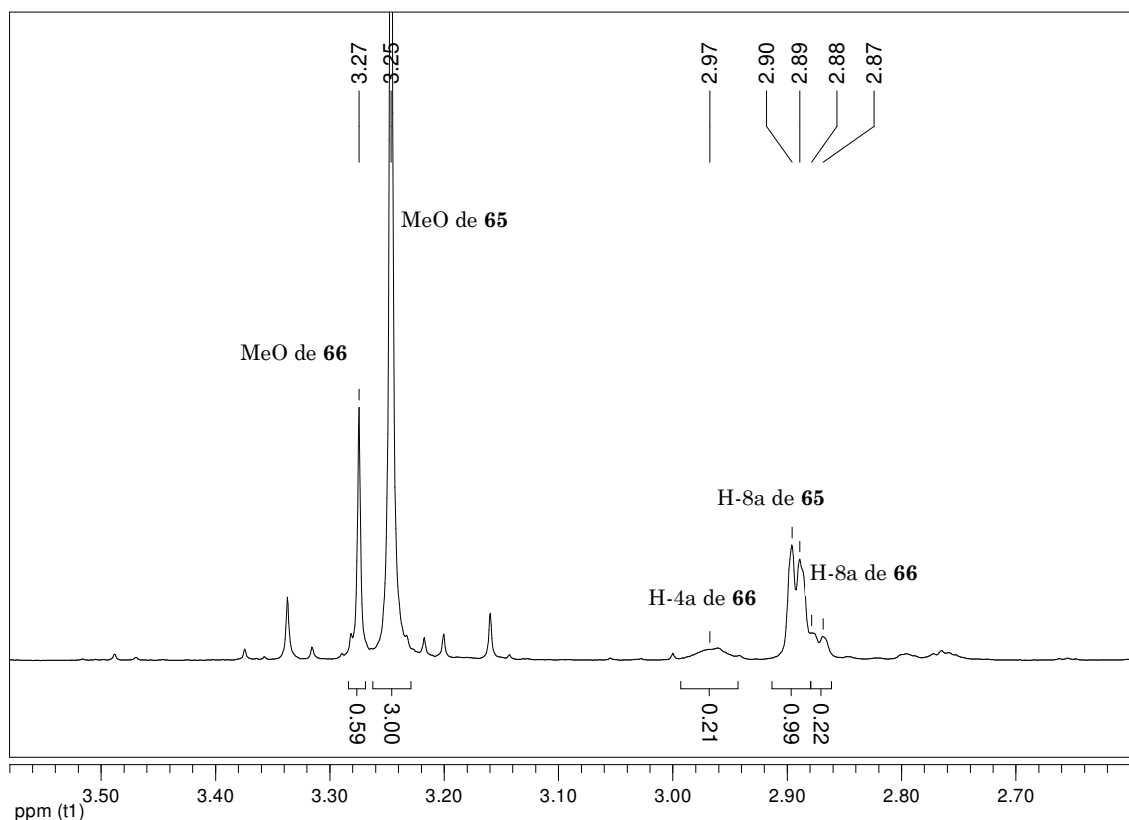


Figura 27. Detalle del espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de Diels-Alder intramolecular de **62**, donde se puede apreciar la relación 83:17 entre los metilos del éster y entre los protones de la agrupación oxiránica de los dos aductos formados de fusión *trans-anti-trans*, **65**, y *cis,anti,trans*, **66**

En este caso, la cromatografía de columna convencional de la mezcla de reacción proporcionó una mezcla de básicamente los dos aductos de Diels-Alder, en la proporción indicada, con un rendimiento conjunto del 98%. No obstante, el aducto mayoritario pudo obtenerse prácticamente puro, con aproximadamente un 60% de rendimiento, por cristalización de la mezcla obtenida de la purificación cromatográfica de hexano. A efectos analíticos, el isómero minoritario **66** también pudo obtenerse con un elevado grado de pureza por cromatografía de HPLC de una pequeña parte del residuo obtenido de la concentración de las aguas madres de la cristalización anterior, consistente básicamente en una mezcla 1:1 de ambos aductos, utilizando una columna semipreparativa de fase reversa [C18, Spherisorb ODS2 (250 x 10 mm, 5 μm) de Teknokroma, utilizando una mezcla 85:15 (v/v) de $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$]. Una vez separados ambos aductos, su estructura y estereoquímica fue también establecida mediante un detallado estudio

espectroscópico. En este caso, los datos espectroscópicos de RMN del isómero mayoritario **65** son coincidentes con los obtenidos previamente para el aducto de igual fusión de anillos **23**, con la salvedad de los cambios esperados en función de la distinta funcionalización de uno y otro en la posición angular sobre C-9b. También en este caso los efectos NOE observados fueron determinantes para confirmar la estereoquímica inicialmente asignada, en particular, el aumento que se observa en la intensidad de las señales correspondientes al grupo metilo sobre C-6a y el H-9 axial a δ 0.73 y 1.91 ppm, respectivamente, al irradiar el grupo metoxilo a δ 3.25 ppm.

Para la confirmación de la estereoquímica del aducto minoritario **66** también resultaron determinantes los experimentos NOE realizados, fundamentalmente el incremento de intensidad que mutuamente se produce al irradiar cada una de las señales correspondientes al grupo metoxilo a δ 3.27 ppm, el protón de la fusión de anillos AB, H-4a a δ 2.97 ppm, y el grupo metilo axial sobre C-6a a δ 0.84 ppm, que como en el caso anterior confirmó inequívocamente la geometría *cis,anti,trans* de este aducto (Figura 28).

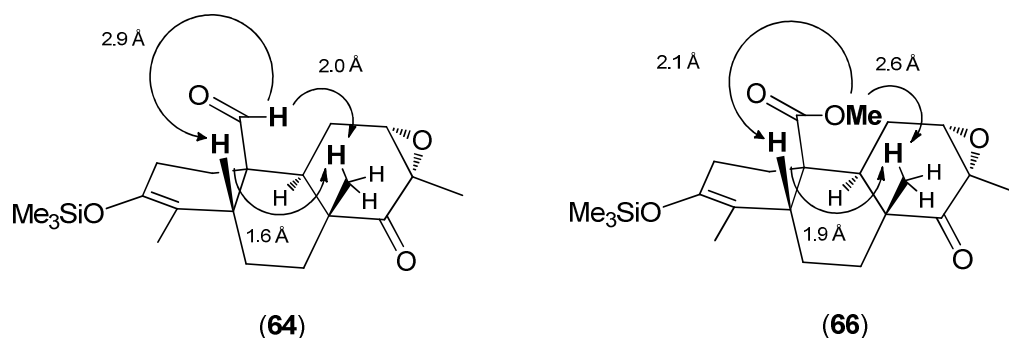
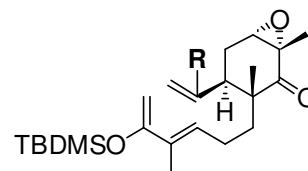


Figura 28. Las flecha indican los efectos NOE observados en los aductos minoritarios de Diels-Alder **64** y **66**, y las distancias interatómicas calculadas con el programa ChemBio3D Ultra 12.0

A la vista de los resultados obtenidos en las tres reacciones de Diels-Alder realizadas con los trienos **22**, **61** y **62** (ver Tabla 1), resulta evidente que la presencia de un grupo electroceptor en la agrupación isopropenílico dienofílica produce, como es de esperar, un efecto activante de la reacción de

cicloaddición, que se produce a temperaturas más bajas y con tiempos de reacción más cortos, pero conlleva una pérdida importante de estereoselectividad, más importante cuanto mayor es la capacidad electroaceptora.

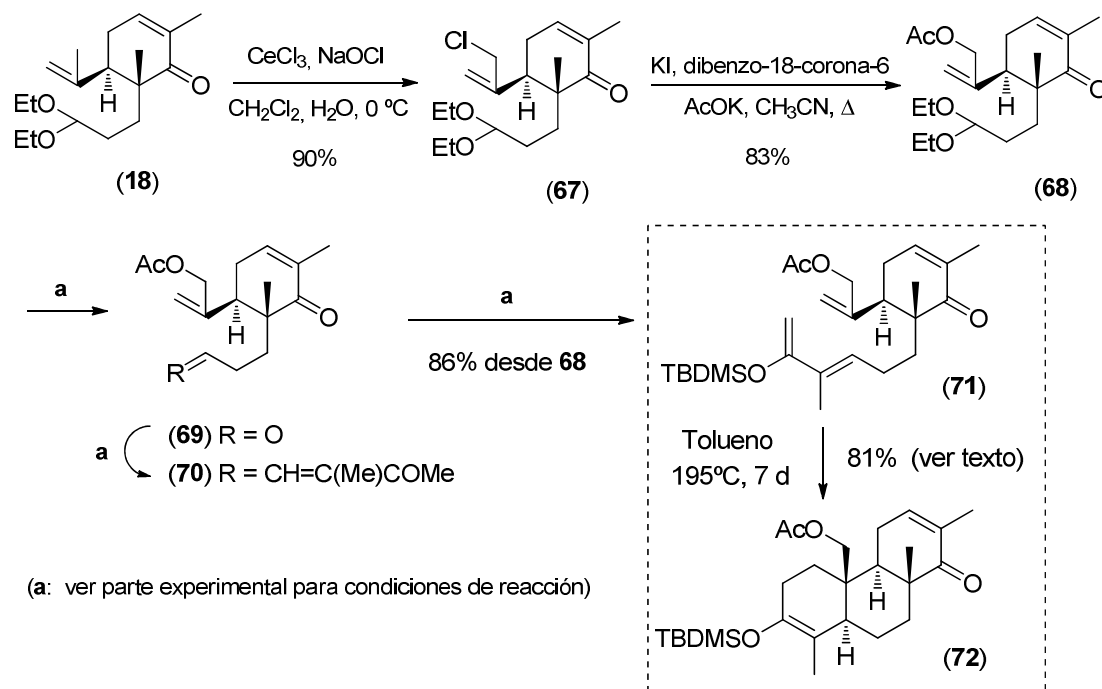
Tabla 1. Resultado de la cicloadición de Diels-Alder de



Trieno precursor	Aductos de Diels-Alder formados (%)		Rendimiento global	Condiciones
	<i>trans-anti-trans</i>	<i>cis-anti-trans</i>		
22 : R = CH ₃	23 (> 98%)	--- (trazas)	94%	195 °C, 7 días
62 : R = CO ₂ CH ₃	65 (83)	66 (17)	98%	140 °C, 4 días
61 : R = CHO	63 (66)	64 (34)	90%	115 °C, 64 h

Este resultado fue un tanto inesperado y nos hizo replantearnos la posibilidad de acceder al sistema tricíclico necesario para completar la preparación de los isoespongianos funcionalizados en C-20, con una funcionalización alternativa a la utilizada en los dienol silil éteres **62** y **63**, que siendo útil para alcanzar el objetivo planteado posibilitase obtener una mayor estereoselectividad en la reacción de Diels-Alder, similar a la obtenida con el sistema triénico no funcionalizado en el grupo isopropenilo. En este sentido, se pensó en la posibilidad de funcionalizar la posición alílica del grupo isopropenilo de la carvona con un grupo acetato (AcO), un grupo funcional que no introduce grandes impedimentos estéricos y que, dadas sus características electrónicas, debería propiciar una reacción de Diels-Alder intramolecular con un grado de estereoselectividad similar al obtenido con **22**. Así, y con vistas a explorar esta alternativa se decidió abordar la preparación del dienol silil éter **71** (Esquema 64). Su preparación se inició con la cloración del grupo isopropenilo de la carvona dialquilada **18** con hipoclorito sódico en condiciones similares a las utilizadas previamente. El cloruro obtenido, **67**, fue transformado en su acetato por tratamiento con KI, KOAc y el éter corona adecuado en CH₃CN a reflujo durante 3 horas,²⁰³ para

obtener el correspondiente acetato, **67**, con un rendimiento del 83%. La introducción del grupo acetato se evidenció por la aparición de la señal de los protones del grupo acetato en el espectro de RMN de ^1H como un singlete a δ 2.06 ppm.



Esquema 64. Preparación del dienol silil éter **71**

La transformación del acetato alílico **68** en el dienol silil éter **71** se llevó a cabo utilizando la misma secuencia de transformaciones y condiciones experimentales usadas previamente para la misma transformación: hidrólisis del grupo dietilcetal, reacción de olefinación del aldehído formado a la correspondiente metil cetona α,β -insaturada y formación regioselectiva de la agrupación dienol silil éter. Las tres transformaciones tienen lugar de forma muy satisfactoria proporcionando el dienol silil éter **71** con un rendimiento global del 86%.

La reacción de Diels-Alder de **71**, que requiere condiciones de reacción más drásticas que las utilizadas previamente en las reacciones de los sistemas más activados (195 °C, 7 días), condujo a un 93% de la mezcla de aductos, en la que predominaba muy mayoritariamente, según se observa en

el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción (ver Figura 29), el producto de cicloadición esperado de fusión anillos *trans,anti,trans*, **72**, junto con otro aducto que no fue caracterizado detalladamente, pero al que tentativamente se le asignó, en base a los antecedentes previos y los datos obtenidos del análisis de los espectros de RMN de la mezcla, la estereoquímica *cis,anti,trans*. La proporción obtenida en este caso entre ambos aductos fue 87:13, mucho más desfavorable hacia el aducto de fusión *trans,anti,trans* que en la reacción del dienol silil éter **22**, y muy similar a la obtenida previamente en la reacción de cicloadición del dienol silil éter **62**; un resultado que refleja el hecho de que la estereoquímica de esta reacción no solo está controlada por los factores electrónicos, sino también por los estéricos. Tampoco en este caso, ambos aductos pudieron separarse por cromatografía convencional sobre gel de sílice, aunque el aducto mayoritario **72** pudo obtenerse con un elevado grado de pureza por cristalización de la mezcla de hexano.

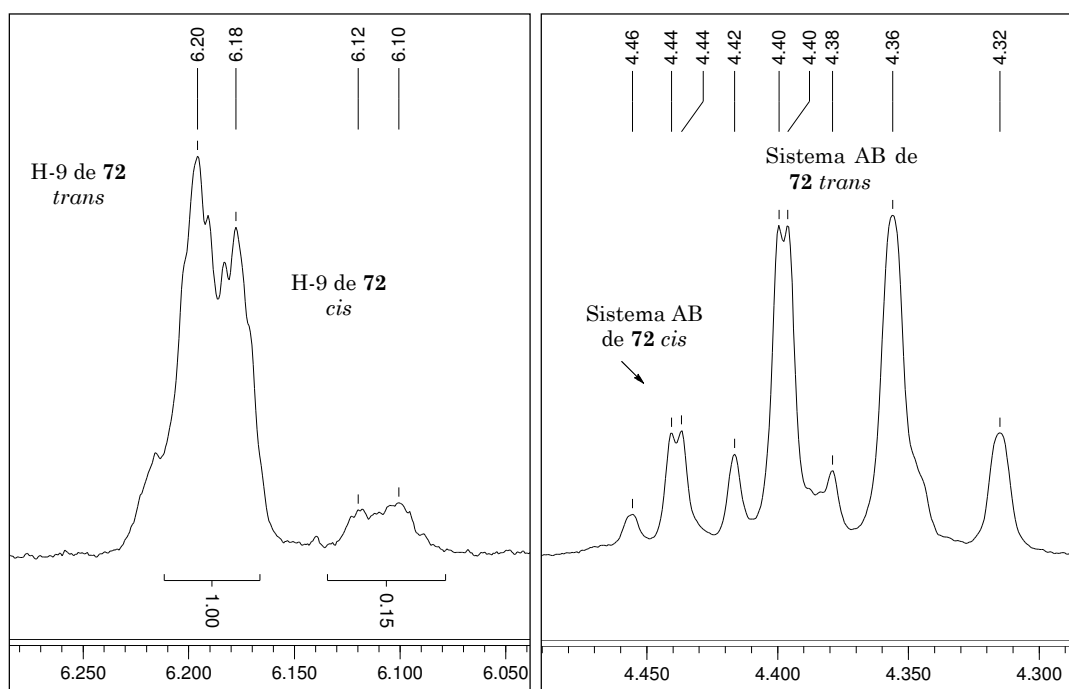


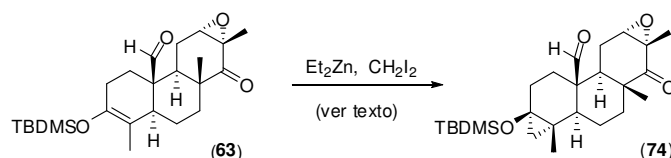
Figura 29. Detalle del espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de Diels-Alder intramolecular del dienol silil éter **71**, en el que puede observarse la relación 87:13 entre algunas de las señales correspondientes a los dos aductos mayoritarios formados. *Izquierda:* hidrógeno sobre el doble enlace de la agrupación enona ($\text{H}-3'$). *Derecha:* sistema AB correspondiente al metileno del grupo CH_2OAc

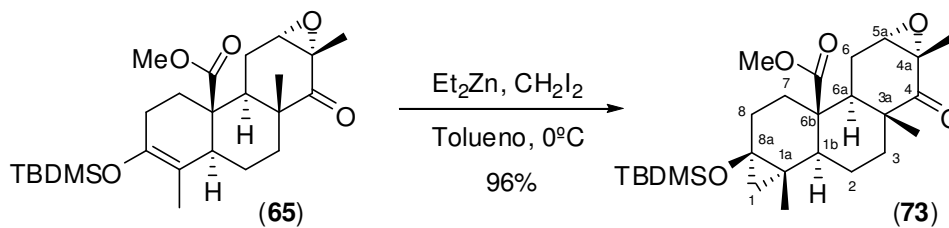
1.2.3.3. Construcción del anillo D.

A la vista de los resultados relativamente equiparables obtenidos en las reacciones de Diels-Alder intramolecular que conducen a la construcción de los anillos AB, considerando globalmente tanto su eficacia como estereoselectividad, se decidió continuar hacia la síntesis de los isoespangianos funcionalizados en C-20 a partir del aducto **65**. La elección de este aducto estuvo motivada fundamentalmente por la mayor compatibilidad de la agrupación metoxicarbonilo a las diferentes condiciones de reacción que debían emplearse en las subsiguientes transformaciones del proceso sintético.

Previamente a la construcción del anillo D se procedió a la ciclopropanación de la agrupación enol silil éter sobre el anillo A, para posteriormente poder completar la agrupación dimetilo geminal en el C-4 del sistema diterpénico en el momento más adecuado de la secuencia sintética. La reacción de ciclopropanación del aducto **65** se produjo sin dificultad por tratamiento con Et_2Zn y CH_2I_2 en proporción 1:1 en tolueno a 0°C , obteniéndose tras 4 horas el compuesto ciclopropanado **73** (Esquema 65). XXX,204,205,206

(XXX) Hay que señalar que inicialmente también se continuó trabajando paralelamente con el aldehído **63**, llevándose a cabo sobre el mismo la misma reacción de ciclopropanación. El tratamiento del aducto **63** en las condiciones anteriormente descritas y optimizadas condujo al producto de ciclopropanación esperado **74**, aunque acompañado siempre del compuesto de partida **63**, compuestos no separables por los métodos habituales, en una proporción variable de hasta un 40%. Todos los intentos llevados a cabo para conseguir completar la reacción de ciclopropanación fueron infructuosos. Así, el aumento de los tiempos de reacción y/o de la cantidad de equivalentes del reactivo de Simmons-Smith no provocaron el efecto buscado. Se realizaron diversos ensayos modificando las condiciones de reacción, tales como el cambio del disolvente, modificación de la temperatura, utilización de reactivos de ciclopropanación más reactivos generados a partir de ClCH_2I y CF_3COOH y otros (ver referencias 204, 205 y 206). En todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción más complejas o equivalentes a las obtenidas en las condiciones estándar. No encontramos una explicación razonable a las dificultades encontradas para la ciclopropanación completa de **63**.

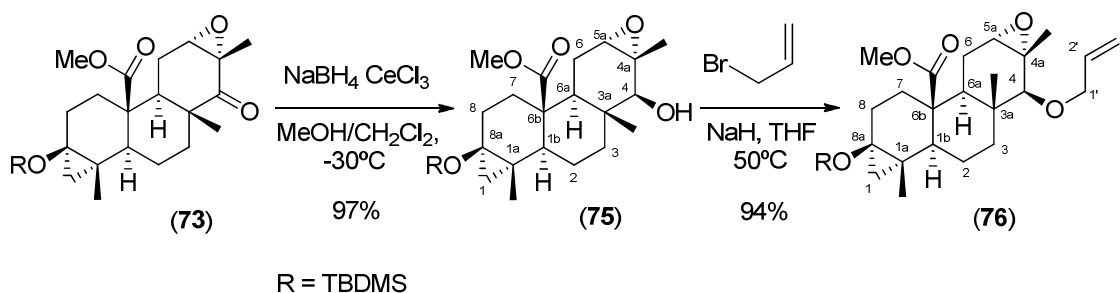




Esquema 65. Ciclopropanación del aducto **65**

Como en el caso precedente, la ciclopropanación de **65** ocurre estereoselectivamente por la cara α de la molécula, observándose en el espectro de RMN de ^1H de **73** las señales características de la agrupación metilénica ciclopropánica a δ 0.54 ppm (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, H-1b) y 0.24 ppm (d, $J = 5.4$ Hz, H-1a).

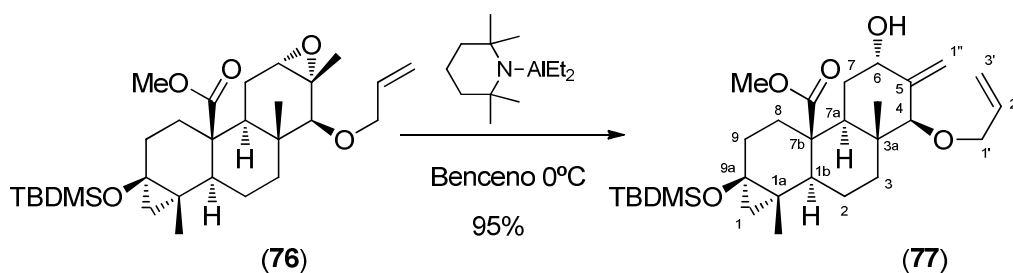
Para la construcción del anillo D a partir del intermedio ciclopropanado **73** se siguió la misma secuencia de transformaciones utilizada previamente en el sistema relacionado no funcionalizado en la posición angular. En primer lugar se realizó la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo a baja temperatura en condiciones de Luche con $\text{CeCl}_3\text{-NaBH}_4$, obteniéndose el alcohol ecuatorial **75**, el cual fue entonces eterificado con bromuro de alilo y NaH en THF a 50°C ,^{XXXI,207} para obtener el éter alílico **76** con un rendimiento global para las dos etapas del 91% (Esquema 66).



Esquema 66. Elaboración del sistema alílico

(XXXI) Alternativamente, la misma transformación también se realizó con resultados similares empleando yoduro de alilo y NaH en DMF a 0°C (ver referencia 207), tal como se recoge en la parte experimental.

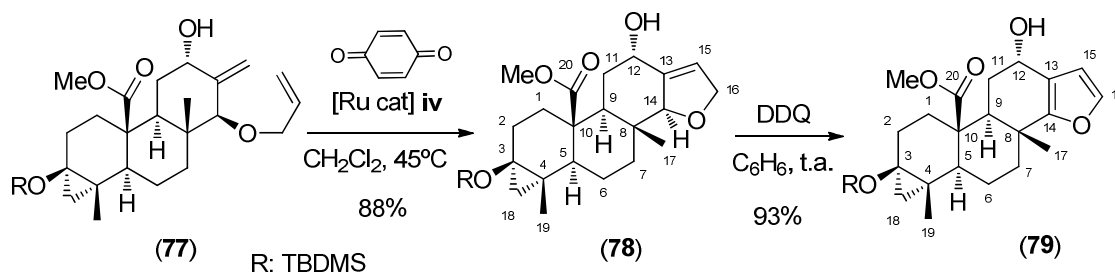
A continuación se procedió a isomerizar la función oxiránica para obtener así el sistema *bis*-alil éter requerido para la metátesis de cierre de anillo y así completar la construcción del anillo D. El tratamiento del epóxido **76** con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)aluminio en benceno a 0 °C produjo el dieno esperado **77** con un excelente rendimiento (Esquema 67).



Esquema 67. Preparación del sistema de *bis*-alil éter **77**

El sistema *bis*-alilílico generado se puso de manifiesto claramente del espectro de ^1H de RMN por la presencia en el mismo de las nuevas señales correspondientes a los dos protones del grupo *exo*-metilénico a δ 4.94 ppm como un multiplete, junto a las pertenecientes a la agrupación alílica a δ 5.90 ppm (dddd, $J = 17.2, 10.7, 5.5, 5.5$ Hz, H-2'), 4.07 ppm (dddd, $J = 12.5, 5.3, 1.2, 1.2$ Hz, H-1') y 3.86 ppm (dddd, $J = 12.8, 5.8, 1.2, 1.2$ Hz, H'-1').

Una vez obtenido el dieno **77** se procedió a llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo tratando este dieno en las condiciones discutidas y optimizadas anteriormente para obtener el dihidrofurano **78** (Esquema 68).



Esquema 68. Etapas finales de elaboración del anillo D iso-espongiano

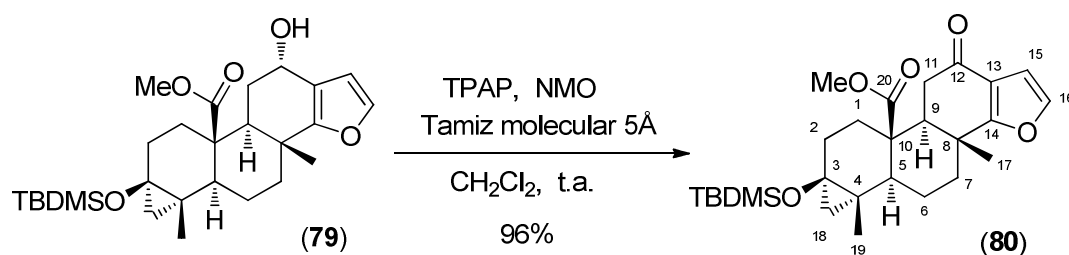
La obtención del dihidrofurano **78** transcurre en estas condiciones sin ninguna complicación, obteniéndose con un rendimiento del 88% tras la purificación cromatográfica, en este caso también débilmente coloreado por la contaminación por las impurezas del catalizador de rutenio. El dihidrofurano **78** muestra en el espectro de RMN de ^1H las señales esperadas para la agrupación dihidrofuránica, correspondientes al protón olefínico a δ 5.64 ppm (da, $J = 1.6$ Hz) y los protones alílicos a 4.64 ppm (ddd, $J = 12.5, 3.5, 1.2$ Hz) y 4.54 ppm (ddd, $J = 12.5, 6.1, 1.2$ Hz).

La reacción de deshidrogenación que completa el anillo D aromático presente en los isoespongianos naturales objetivo se realizó oxidando el dihidrofurano **78** por tratamiento con DDQ en benceno, obteniéndose el compuesto furánico **79** con un rendimiento del 93% (Esquema 68). En el espectro de RMN de ^1H del mismo se pueden observar las señales características de los protones correspondientes al anillo furánico generado a δ 7.21 ppm (d, $J = 1.9$ Hz) y 6.30 ppm (d, $J = 1.9$ Hz).

1.2.3.4. Funcionalización del esqueleto de isoespongiano: síntesis de los isoespongianos naturales marginafurano, 20-acetoxi-marginatona y análogos oxigenados.

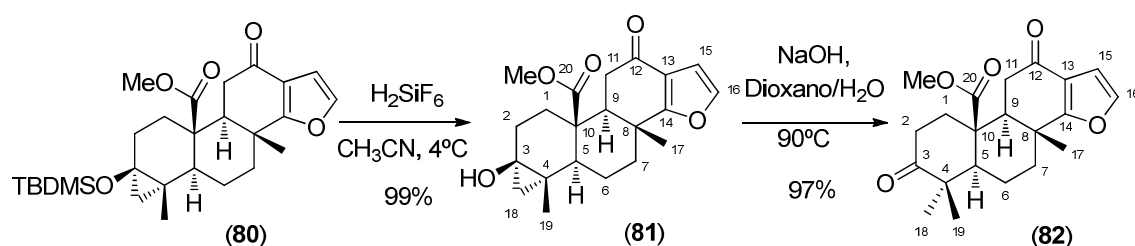
Una vez completado el esqueleto hidrocarbonado de isoespongiano, incluido el anillo D furánico, se procedió a abordar las modificaciones funcionales necesarias para completar la síntesis de los productos naturales (-)-marginatafurano (**2**) y (-)-20-acetoximarginatona (**3**), así como el resto de isoespongianos oxigenados funcionalizados en la posición angular C-20 que nos habíamos fijado como objetivos en este trabajo.

En primer lugar se procedió a oxidar el hidroxifurano **79** al correspondiente cetofurano **80**. La oxidación se realizó con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina (NMO), proporcionando en un rendimiento excelente el cetofurano **80** (Esquema 69).



Esquema 69

El siguiente paso requería hidrolizar el éter de sililo y abrir el anillo de ciclopropanol resultante, para obtener la agrupación dimetilo geminal requerida para completar la estructura del esqueleto isoespongiano. Debido a los motivos comentados anteriormente (ver capítulo 1.2.2.3.) esta transformación se realizó en un proceso por etapas, primero hidrólisis del éter de sililo, y posteriormente apertura del ciclopropanol generado en medio básico. Para la obtención del ciclopropanol intermedio **81** se introdujo una pequeña modificación, empleando como agente desililante el ácido hexafluorosilícico, H_2SiF_6 , el cual produce unas condiciones ácidas más suaves que empleando HF .²⁰⁸ El tratamiento de **80** con este ácido a 4°C en acetonitrilo durante 18 horas produce una suave hidrólisis del grupo trialquilsiloxilo para proporcionar el ciclopropanol correspondiente, **81**, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, muy superior al obtenido en este caso con la utilización de HF en piridina (Esquema 70).



Esquema 70. Obtención de la estructura carbonada del sistema isoespongiano

Finalmente, la apertura del ciclopropanol **81** en medio básico condujo a la formación de la agrupación dimetilo geminal en C-4, completando de este modo la obtención del esqueleto carbonado completo isoespongiano. Esta

transformación se realizó como en el caso precedente, por tratamiento de **81** con NaOH en una mezcla de dioxano-H₂O a reflujo durante 6 horas, proporcionando el isoiespongiano **82** con un rendimiento excelente y sin observarse, al menos en una extensión apreciable, hidrólisis del éster metílico (Esquema 70). **82** representa el primer sistema isoiespongiano funcionalizado en C-20 sintetizado. Los datos espectroscópicos de **82** coinciden con los correspondientes a los sistemas isoiespongianos sintetizados en el apartado anterior, por ejemplo **35** (ver página 90), a excepción de las diferencias que son de esperar por el cambio de funcionalización en C-20 en uno y otro. Destaca en el espectro de RMN de ¹H la señal correspondiente al nuevo metilo generado sobre C-4 a δ 1.159 ppm (s) y en el espectro de RMN de ¹³C la señal correspondiente al nuevo carbono carbonílico en C-3 a δ 213.9 ppm.

Una vez completada la estructura carbonada de los diterpenos isoiespongianos, se procedió a la obtención de los isoiespongianos naturales objetivo, (-)-marginatafurano (**2**) y (-)-20-acetoximarginatona (**3**) (Figura 30), a partir del isoiespongiano **82**. En un principio el acceso a marginatafurano solo requería la reducción de los dos grupos carbonilo en C-3 y C-12 e hidrólisis del éster metílico, mientras que para acceder a la 20-acetoximarginatona se requeriría seguir una secuencia análoga a la utilizada para la obtención de marginatona, con posterior reducción del éster metílico y acetilación del alcohol obtenido.

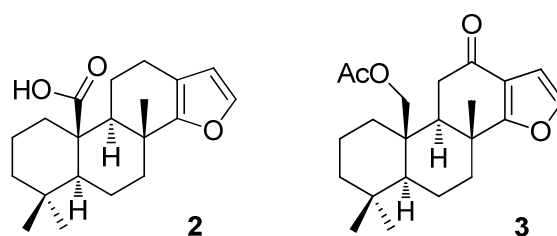
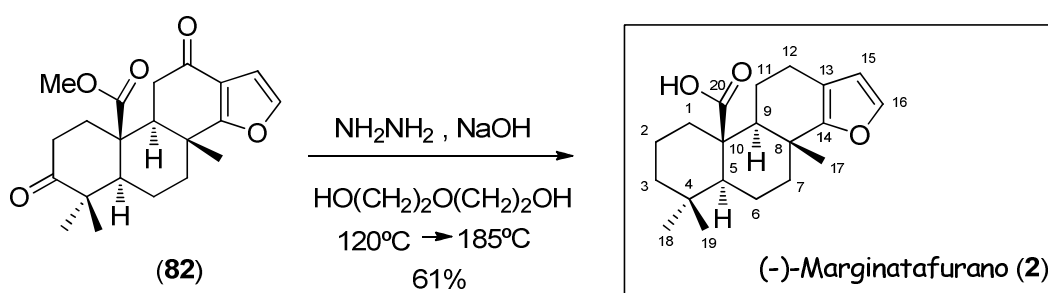


Figura 30. (-)-Marginatafurano (**2**) y (-)-20-acetoximarginatona (**3**)

La obtención del marginatafurano (**2**) se llevó a cabo de forma relativamente satisfactoria por reducción de ambos carbonilos de **82**

mediante una reducción clásica de Wolf-Kishner (Esquema 71).^{114,209} En las condiciones fuertemente básicas de la reacción se produce también la hidrólisis del grupo éster,^{XXXII} obteniéndose directamente de la misma, tras el correspondiente procesado y purificación cromatográfica, el marginatafurano (2) con un rendimiento del 61%, un rendimiento que puede considerarse aceptable considerando que representa el conjunto de tres transformaciones, dos reducciones de carbonilo a metileno e hidrólisis del grupo éster.



Esquema 71. Obtención del producto natural (-)-marginatafurano (2)

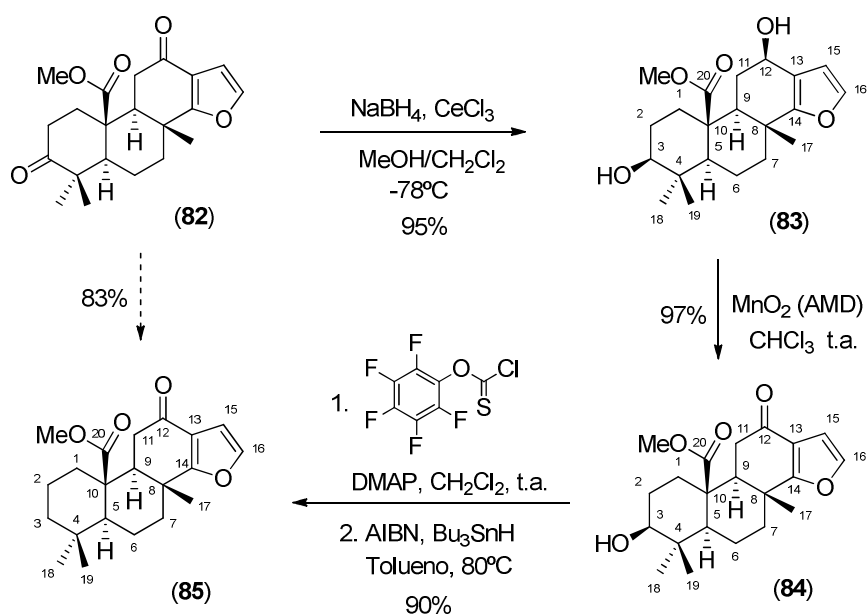
Previamente a la utilización de la reacción de Wolf-Kishner se había evaluado la posibilidad de emplear otras condiciones más suaves para llevar a cabo esta doble reducción de carbonilo a metileno. En particular, el empleo de tri(pentafluorofenil)borano junto con hidrosilanos²¹⁰ como fuente de hidruro; sin embargo, el tratamiento de la dicetona **82** en las condiciones descritas en la literatura con *n*-butilsilano²¹¹ o polimetilhidrosiloxano²¹² condujo, respectivamente, a la recuperación del producto de partida o a la formación de una mezcla de reacción polimérica en la que no fue posible identificar ninguno de los productos formados.

El (-)-marginatafurano sintetizado mostró unas propiedades espectroscópicas y físicas {p.f. 202-205°C, $[\alpha]_D -91^\circ$ } concordantes con las descritas para el producto natural {p.f. 208°C, $[\alpha]_D -102^\circ$ },⁵⁹ que no solo

(XXXII) Debido a la posición altamente impedida de tipo neopentílico que ocupa, la hidrólisis de esta agrupación metoxicarbonílica no se produce en las condiciones habituales de hidrólisis de ésteres.

confirman la estructura del mismo, sino también su estereoquímica absoluta.

Una vez obtenido el (-)-marginatafurano (**2**) el siguiente y último objetivo de este apartado de la Tesis era la síntesis de la (-)-20-acetoximarginatona (**3**). La síntesis de este isoespungiano natural a partir del isoespungiafurano intermedio **82** resultó un poco más elaborada. Como se ha descrito previamente para la síntesis de marginatona (**1**), la reducción requerida del grupo carbonilo en C-3 de **82** al correspondiente grupo metileno fue realizada a través de un proceso en tres etapas que implicó: i) reducción estereoselectiva de ambos grupos carbonilo a los correspondientes alcoholes ecuatoriales, ii) oxidación quimioselectiva del hidroxilo de tipo bencílico en C-12 a un grupo carbonilo y, finalmente, desoxigenación del grupo hidroxilo en C-3 vía un proceso radicalario, previa derivatización del mismo al correspondiente tionocarbonato (Esquema 72).



Esquema 72. Reducción del carbonilo en C-3 de **82** a metileno

La primera de las transformaciones se llevó a cabo por tratamiento de la dicetona **82** en las condiciones de Luche para dar el diol **83**, cuyo grupo hidroxílico de tipo bencílico fue a continuación reoxidado con MnO₂ activado

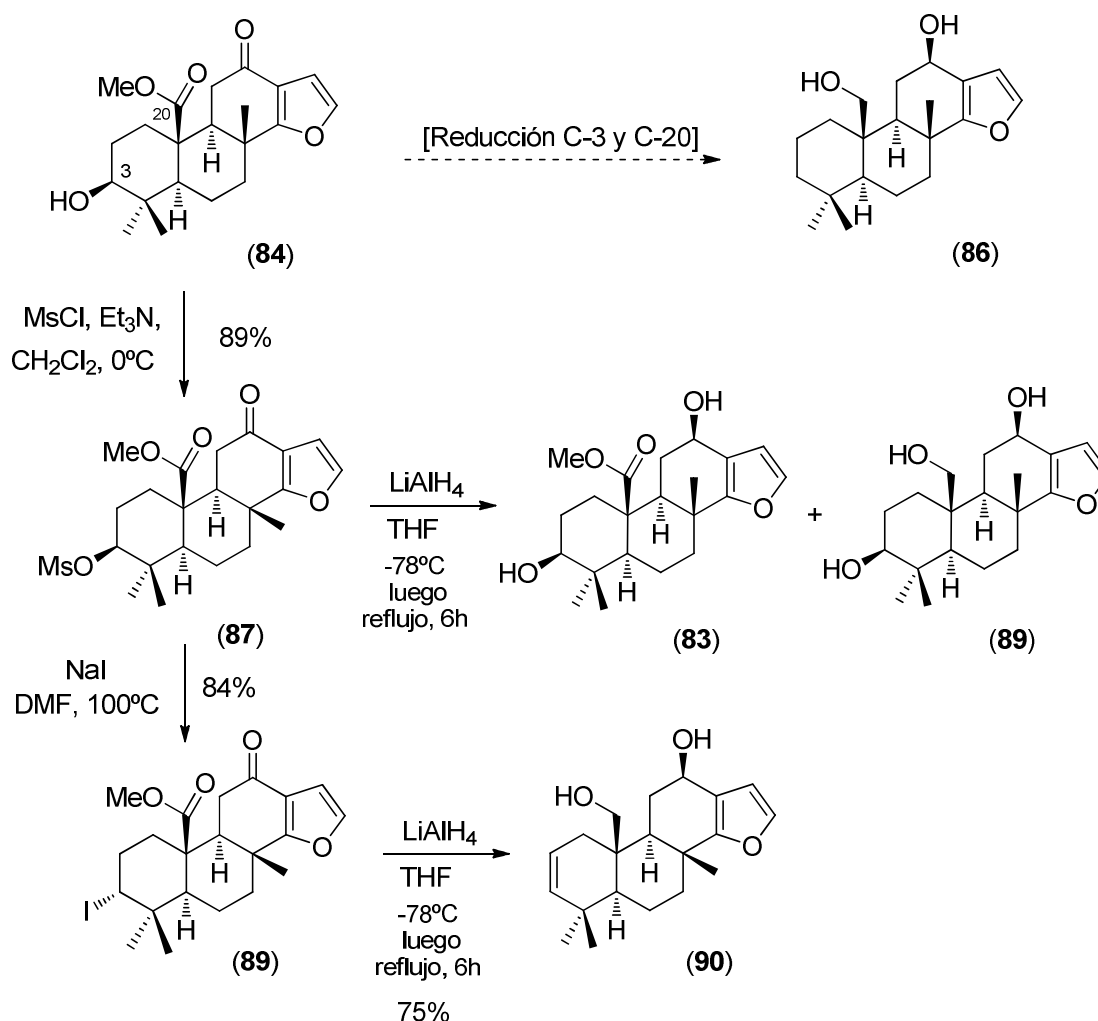
para obtener la hidroxiketona **84**. Tras algunos intentos infructuosos para llevar a cabo simultáneamente la reducción del grupo metoxicarbonilo en C-20 y el hidroximetileno en C-3 a hidroximetilo y metileno, respectivamente, y que se comentan un poco más adelante, la última reducción, *vg.* $\text{CHOH} \rightarrow \text{CH}_2$, pudo efectuarse satisfactoriamente recurriendo a una reducción radicalaria de Barton-McCombie. En primer lugar, se transformó el alcohol **84** en el correspondiente tionocarbonato de O-perfluorofenilo por tratamiento con clorotionoformiato de O-pentafluorofenilo (**vi**) con catálisis básica, que posteriormente fue tratado con hidruro de tributilestaño en benceno a reflujo en presencia del iniciador radicalario AIBN, para proporcionar el producto reducido deseado con un buen rendimiento. Todas las transformaciones desde la dicetona **82** a **85** se producen de forma eficaz, con un rendimiento global para las tres del 83%.^{XXXIII,213} La formación de **85** en el proceso anterior se evidenció en los espectros de RMN del mismo, en los que se observa claramente la presencia del nuevo grupo metilénico en C-3, particularmente en el espectro de RMN de ^{13}C a δ 42.2 ppm, que concuerda con los desplazamientos químicos observados para la posición equivalente de los sistemas iso-espongíánicos naturales.^{XXXIV}

Como se ha comentado anteriormente, previamente a completar la secuencia de tres etapas que permitió efectuar satisfactoriamente la transformación de **82** a **85**, se investigaron otras alternativas para producir la desoxigenación de la posición hidroxilada en C-3 del intermedio **84** y promover a su vez la reducción del éster metílico al correspondiente alcohol

(XXXIII) En un principio esta transformación se producía con rendimientos no demasiado elevados y no siempre reproducibles. No obstante, cuando se sustituyó el clorotionoformiato de O-pentafluorofenilo comercial (Aldrich) por el sintetizado por nosotros en el laboratorio (ver referencia 213) la reacción pudo reproducirse perfectamente y el rendimiento obtenido mejorado considerablemente, prácticamente un 90%, muy superior a los obtenidos en las primeras reducciones y al 79% obtenido previamente en la reducción análoga de la síntesis de (-)-marginatona.

(XXXIV) Los desplazamientos químicos de este carbono (C-3) en los iso-espongíánicos naturales son: δ 41.8 ppm para (-)-marginatona (**1**), 42.4 ppm para (-)-marginatafurano (**2**), y 41.4 ppm para la (-)-20-acetoximarginatona (**3**).

y obtener así el compuesto iso-espongiano **86** (Esquema 73), a partir del cual podría obtenerse en menos etapas la 20-acetoximarginatona (**3**).



Esquema 73. Intentos de reducción simultánea C-3 y C-20

Con este objetivo, el alcohol **84** fue transformado en el mesilato **87**, utilizando un tratamiento estándar con cloruro de mesilo y Et₃N en CH₂Cl₂, que posteriormente fue sometido a reducción con LiAlH₄^{XXXV} en THF,²¹⁴ primero a baja temperatura, para reducir estereoselectivamente el grupo

(XXXV) El LiAlH₄ al que se hace referencia a lo largo de la presente Tesis corresponde, siempre que no se indique lo contrario, a su complejo con dos moléculas de THF (LiAlH₄·2THF) en disoluciones de THF o tolueno.

carbonilo sobre C-12 al correspondiente alcohol ecuatorial, y después a reflujo, para reducir el grupo metoxycarbonilo estéricamente impedido sobre C-20. Sin embargo, tras el calentamiento prolongado a reflujo durante 6 horas se obtuvo una mezcla de productos (Esquema 73), en la que no se identificó el producto esperado **86**, sino parte del compuesto de partida sin reaccionar, el diol **83** y un tercer compuesto, al que tentativamente se le asignó la estructura correspondiente al triol **89** en base al análisis de su espectro de RMN de ^1H , en el que se observan las señales correspondientes a un sistema AA' a δ 3.99 ($J = 11.8$ Hz) junto a la de los otros dos protones correspondientes a los hidrógenos hidroximetilénicos en C-3 y C-12 a δ 4.46 ppm (m) y 3.21 ppm (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz), respectivamente.

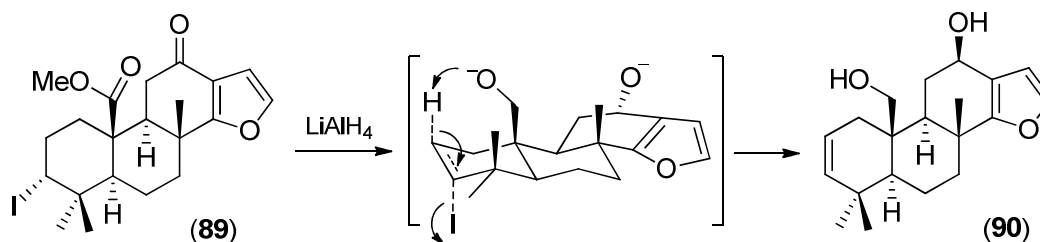
El resultado obtenido en la reducción del mesilato **87** no es totalmente inesperado, ya que la regeneración del grupo hidroxilo en C-3 viene probablemente propiciada por el entorno estérico en el que está situado el grupo 3-(metilsulfonil)oxilo ecuatorial que dificulta la aproximación axial del reductor sobre la posición C-3, predominando el ataque al átomo de azufre, con la consiguiente reducción de esta agrupación al alcohol.^{215,216}

Ante el resultado obtenido se procedió a transformar el mesilato **87** en el ioduro axial **89**, en un intento por intentar favorecer la aproximación menos impedida del agente reductor sobre la posición C-3.²¹⁷ La formación del ioduro **89** requirió condiciones ciertamente enérgicas, pero pudo efectuarse con un 86% de rendimiento por tratamiento de **87** con NaI en DMF a 100°C durante 24 horas.²¹⁸ La disposición axial del átomo de iodo en C-3 resulta evidente del análisis de la señal del hidrógeno situado en esta posición en el espectro de RMN de ^1H , que resuena a δ 5.47 ppm como un dd ($J = 4.0$ y 2.5 Hz), un patrón de acoplamiento solo compatible con la disposición ecuatorial del mismo.

El tratamiento del ioduro **89** en las mismas condiciones reductoras utilizadas previamente en la reducción del mesilato tampoco condujo al producto inicialmente deseado, sino al producto resultante de la reducción

de las agrupaciones carbonílicas en C-12 y C-20 y eliminación del átomo de yodo en C-3, el alqueno-diol **90**, con un rendimiento del 75% (Esquema 73). La estructura de este compuesto también se estableció mediante un detallado estudio espectroscópico, destacando en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C las señales olefinicas a δ 5.58 (ddd, $J = 10.1, 5.9, 1.8$ Hz) y 5.46 ppm (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz) y 138.85 y 122.06 ppm, respectivamente.

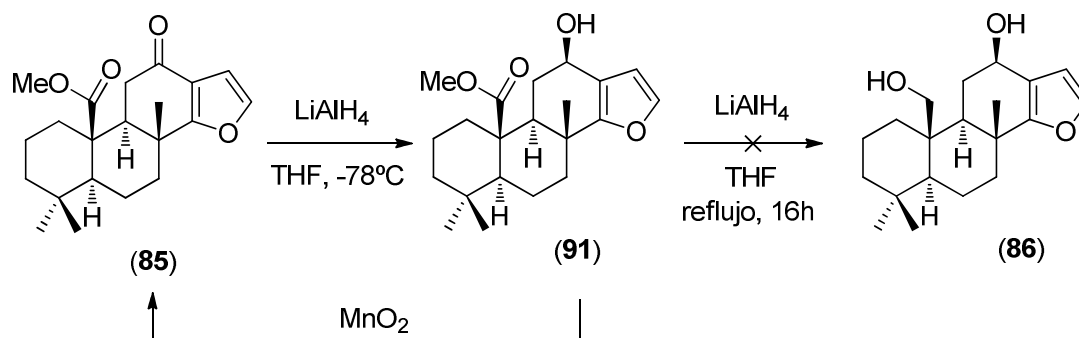
La formación del compuesto **90** con el tratamiento reductor del yoduro **89** pone de manifiesto que, muy probablemente, la reducción del éster metílico en C-20 se produce antes que la del yoduro en C-3, posibilitando que el alcoxilato de aluminio generado, provoque una reacción de eliminación E2 intramolecular a través de un estado de transición de seis miembros en el que se elimina el átomo de hidrógeno axial en C-2 y el átomo de yodo dispuesto en *anti* respecto del mismo (Esquema 74).



Esquema 74. Mecanismo probable de formación del compuesto **90**

En principio, tanto los compuestos **85** (Esquema 72) como **90** (Esquema 73) podrían considerarse adecuados para continuar la síntesis hacia el iso-espongiano natural objetivo, pero se decidió continuar con el primero dado que su preparación a partir del intermedio común **84** implicaba un número mucho menor de etapas. Así, y una vez completada la funcionalización existente en el anillo A, la transformación de **85** en 20-acetoximarginatona (**3**) solo requería la reducción del grupo éster en C-20 al correspondiente grupo hidroximetilo, reoxidación quimioselectiva del grupo hidroxilo en C-12 a carbonilo y acetilación del grupo hidroximetilo, reacciones en principio sencillas que deberían proceder sin grandes

dificultades. Sin embargo, la reducción de **85** con LiAlH_4 en las condiciones previamente descritas para la reducción del mesilato **87** o el ioduro **89**, en los que a pesar de la congestión estérica sobre C-20 se produce la reducción del grupo metoxycarbonilo, no condujo al producto de reducción de ambas agrupaciones carbonílicas, el diol **86**, obteniéndose exclusivamente el hidroxi-éster **91** (Esquema 75), resultante de solo monoreducción del grupo carbonílico cetónico, incluso prolongando durante toda la noche el calentamiento a reflujo en THF con un gran exceso de LiAlH_4 .^{XXXVI} Este resultado fue inesperado y bastante sorprendente en base a los resultados obtenidos previamente en las otras reacciones de reducción y no tenemos una explicación suficientemente convincente que lo justifique.

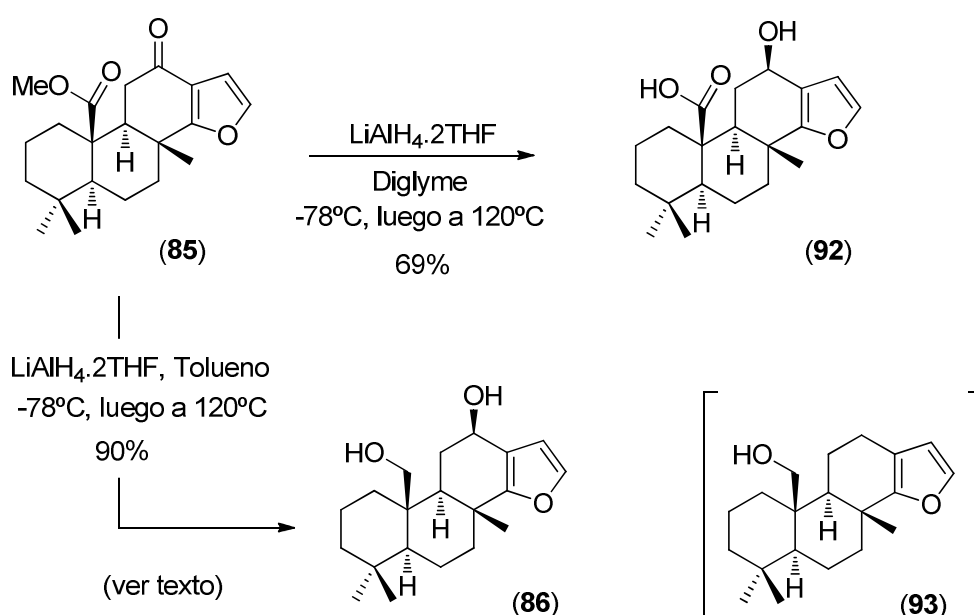


Esquema 76. Reducción del ceto-éster **85** con LiAlH_4 en THF

A la vista de los resultados obtenidos en los primeros intentos de reducción de la agrupación metoxycarbonilo de **85**, se evaluaron otras condiciones de reducción alternativas que permitiesen completar esta transformación. Una de las primeras modificaciones introducidas fue el incremento de la temperatura y el cambio de disolvente. Inesperadamente, el cambio como disolvente de THF por *bis*(2-metoxietil)éter (diglyme) seco y el calentamiento a 120°C durante 5 horas produjo la reducción del grupo carbonilo cetónico e hidrólisis de la agrupación éster metílico, conduciendo, con un rendimiento de aproximadamente el 69%, al hidroxi-ácido **92** (12-hidroxi-marginatafurano) como único producto identificado (Esquema

(XXXVI) Este producto es fácilmente transformado de nuevo en el compuesto inicial mediante oxidación con MnO_2 activado, tal como se describe más adelante.

77).^{XXXVII} Aunque poco frecuente, la hidrólisis del grupo éster durante el tratamiento reductivo con LiAlH_4 se ha observado en algunas ocasiones en el caso de posiciones estéricamente impedidas,²¹⁹ y podría producirse por ataque del hidruro sobre el metilo del grupo metoxicarbonilo con fragmentación del enlace C-O. No obstante, tampoco puede descartarse que la hidrólisis esté promovida por hidróxido de aluminio, generado en el medio de reacción por la presencia potencial de trazas de agua, aunque el resultado obtenido fue siempre idéntico en todos los ensayos de reducción de **85** realizados en estas condiciones.^{XXXVIII,220}



Esquema 77. Reducción del ceto-éster **85** con LiAlH_4 en diglyme y tolueno

Finalmente, cuando el tratamiento reductor con LiAlH_4 se llevó a cabo en tolueno en las mismas condiciones de temperatura, primero a -78°C y luego a reflujo durante varias horas, se encontró que la reducción se producía en la dirección deseada para dar el diol **86** con buen rendimiento

(XXXVII) Una vez disponible el diol correspondiente a la reducción tanto del grupo cetónico como metoxicarbonilo, obtenido por un procedimiento alternativo (ver más adelante), pudo comprobarse por CCF que el mismo también se originaba en estas condiciones aunque a nivel de trazas.

(XXXVIII) El empleo de *bis*(2-metoxietoxi) hidruro de aluminio y sodio (Red-Al©), un reductor con propiedades similares al LiAlH_4 empleado en la industria por ser más estable a la humedad y al aire (ver referencia 220), tampoco condujo a resultados muy diferentes.

(Esquema 77). En los primeros ensayos de esta reducción se aisló también en cantidades variables, siempre como secundario, un producto menos polar que se identificó en base a sus datos espectroscópicos como el alcohol **93**. En el espectro de RMN de ^1H del mismo se observan las señales correspondientes a los dos protones del anillo de furano a δ 7.18 y 6.10 ppm (ambos d con $J = 1.8$ Hz) y al sistema AB del grupo CH_2OH a δ 4.07 ppm ($J = 11.8$ Hz) y 4.00 ppm ($J = 11.8, 1.5$ Hz) como únicos protones desapantallados.^{XXXIX}

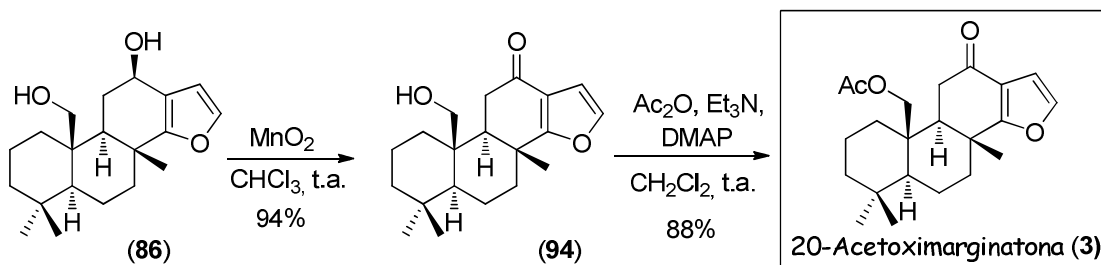
La reducción del enlace C-O adyacente al anillo de furano fue también un tanto inesperada, ya que este tipo de reducción no suele observarse para posiciones de tipo hidroxibencílico, excepto cuando esta posición está especialmente activada electrónicamente,²²¹ se utilizan ácidos de Lewis como AlCl_3 o TiCl_3 junto con el LiAlH_4 ,^{222,223} o el grupo hidroxilo se transforma en buen grupo saliente, como por ejemplo un grupo metilsulfoniloxilo.²¹⁶ Una búsqueda de la literatura reveló que existen algunos precedentes de reducciones semejantes que se producen en condiciones parecidas a las implicadas en esta transformación. Se ha propuesto que en estos casos la fragmentación del enlace C-O se produce a través de un proceso de transferencia electrónica.²²⁴

El hecho de que el compuesto **93** no se formase en todas las ocasiones en el mismo porcentaje, nos lleva a especular sobre la posibilidad de que su formación pudiese estar relacionada con la presencia ocasional de cantidades variables de derivados de estaño que podrían contaminar el compuesto **85**, debido a la dificultad de eliminarlos completamente tras la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie con Bu_3SnH . En este sentido, es interesante resaltar que el diol **86** se obtuvo con un 90% de rendimiento, sin observarse la formación de cantidades apreciables del

(XXXIX) El desplazamiento químico de las señales de RMN de los protones del anillo de furano de los diferentes espongiafuranos varía obviamente en función de la funcionalización en la posición C-12, carbonilo, hidroxilo o metileno. Los desplazamientos observados para el compuesto secundario obtenido **93** concuerdan con los observados para (-)-marginatafurano (**2**) [δ 7.17 ppm (d, $J = 1.8$ Hz) y 6.09 ppm (d, $J = 1.8$ Hz)] que posee el mismo entorno en el anillo C que el compuesto **93**.

compuesto **93**, cuando la reducción de **85** con $\text{LiAlH}_4 \cdot 2\text{THF}$ se realizó bajo las condiciones de reacción especificadas, pero en presencia de un gran exceso (3-4 equivalentes) de 6,7-dihidrobencofurano-4(5H)-ona (ver parte experimental).

Una vez obtenido el diol **86**, completar la obtención de la (-)-20-acetoximarginatona solo requirió la reoxidación quimioselectiva del grupo hidroxilo en C-12 y la acetilación del grupo hidroximetilo. La reacción de reoxidación se realizó como en casos anteriores por oxidación con MnO_2 activado en CHCl_3 , para obtener la hidroxicetona **94**, que fue acetilada sin mayores complicaciones utilizando el procedimiento habitual de acetilación con Ac_2O - Et_3N y DMAP como catalizador en CH_2Cl_2 , para proporcionar la (-)-20-acetoximarginatona (**3**) con un rendimiento global para las dos etapas cercano al 83% (Esquema 78). Los datos espectroscópicos obtenidos para la (-)-20-acetoximarginatona sintetizada son coincidentes con los descritos en la literatura para el producto natural.^{XL,95}



Esquema 78. Últimas etapas de la síntesis de (-)-20-acetoximarginatona (**3**)

Como resumen de este último apartado del capítulo 1, se ha demostrado la versatilidad de la estrategia sintética desarrollada para la síntesis del esqueleto de isoespongiano funcionalizado en la posición angular C-20. La misma ha permitido la preparación de los dos isoespongianos naturales más representativos funcionalizados en esta posición, (-)-marginatafurano (**2**) y

(XL) No es posible la comparación de los datos físicos de **3** con los del producto natural, puesto que ni el punto de fusión ni el poder rotatorio específico del mismo han sido descritos en la literatura (ver referencia 95).

(-)-20-acetoximarginatona (**3**), así como de diversos isoespongianos no naturales, análogos de los mismos y funcionalizados en diversas posiciones del esqueleto policíclico diterpénico.

En conjunto, se dispone de una pequeña colección de sistemas isoespongiánicos, naturales y análogos, con diferente grado de oxigenación del esqueleto hidrocarbonado que puede utilizarse para una primera evaluación de la potencial actividad biológica de los compuestos basados en el núcleo diterpénico isoespongiánico. En el siguiente apartado se describen los resultados obtenidos para estos compuestos en los ensayos realizados para evaluar su potencial como inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial.

1.2.4. Evaluación de la actividad biológica de los isoespongianos sintetizados: inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial .

Como se ha mencionado en la introducción de este capítulo, en contraste con la amplia actividad desarrollada en los últimos años para evaluar la actividad biológica de los diterpenos espongiánicos (ver capítulo 0.1 Introducción, página 20), hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo en el que se haya realizado la evaluación de la actividad biológica de los compuestos diterpénicos con esqueleto regioisomérico isoespongiano. Como un complemento del trabajo sintético desarrollado en esta Tesis, y como una primera aportación para conocer la potencial actividad citotóxica de este tipo de compuestos, hemos llevado a cabo una evaluación de la capacidad inhibidora de la cadena respiratoria mitocondrial de la pequeña colección de isoespongianos que se han preparado en este trabajo, incluidos aquellos isoespongianos naturales previamente aislados y para los que nos se ha descrito ningún tipo de actividad biológica.^{XLI}

Una disfunción mitocondrial causa un descenso en la producción de ATP, un daño oxidativo y la inducción de la apoptosis bajo el metabolismo aeróbico de las células. Las alteraciones en la cadena de transporte de electrones están asociadas con múltiples enfermedades neurodegenerativas como pueden ser el Parkinson y la enfermedad de Huntington.²²⁵ Además, la capacidad inhibidora de la cadena respiratoria mitocondrial ha sido asociada frecuentemente a agentes antitumorales²²⁶ y pesticidas.²²⁷ Por todo ello, es importante encontrar nuevos inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial que puedan generar nuevas líneas de trabajo en el desarrollo de fármacos potencialmente antitumorales y productos agroquímicos. Los furanoditerpenos están estructuralmente relacionados con otros inhibidores naturales de la cadena respiratoria

(XLI) Esta evaluación ha sido llevada a cabo en colaboración con la Dra Nuria Cabedo del Centro de Ecología Química Agrícola-Instituto Agroforestal del Mediterráneo de la Universidad Politécnica de Valencia.

mitocondrial como los diterpenos de tipo tigliano²²⁸ y jatrofano,²²⁹ así como con algunos meroterpenoides como las terretoninas.²³⁰

La evaluación de la potencia inhibidora de la actividad integrada de la cadena respiratoria mitocondrial mediante la colección de isoespongianos preparada se ha realizado sobre partículas submitocondriales de mitocondrias obtenidas a partir de corazón de ternera por el método de Fato.²³¹ Cuando se realiza un estudio de actividad, y particularmente se pretende obtener conclusiones que correlacionen estructura y actividad (SAR) que permitan entender el modo de acción de las moléculas en estudio, este debe realizarse sobre la enzima objetivo, posibilitando el libre acceso de los sustratos y de los inhibidores a ensayar, pero preservando su entorno fisiológico dentro de la membrana interna mitocondrial. Este es el motivo por el que estos ensayos han sido realizados sobre partículas submitocondriales abiertas de corazón de ternera, donde los complejos de transporte de electrones se encuentran “libres” y su inhibición solo depende de la naturaleza de los inhibidores. Este sistema proporciona un excelente modelo para realizar los estudios de REA y la representación más aproximada de la respuesta que tendría la enzima humana en presencia de agentes externos, evitando otros factores, como son la distribución intracelular y la difusión a través de las membranas celulares.²³²

El protocolo utilizado para la preparación de las partículas submitocondriales ha seguido el método de Fato. Las mitocondrias se obtuvieron a partir de corazón de ternera, el cual se homogeneizó y resuspendió en tampón sacarosa 0.25M y Tris 1 mM 7.6. A continuación el homogeneizado se centrifugó a 1600 g durante 10 min. El sobrenadante obtenido se filtró y se centrifugó a 17000 g durante 25 min. El precipitado resultante se resuspendió en tampón sacarosa, se homogeneizó y se centrifugó a 26000 g durante 10 min, siguiendo el método de Fato. Después de resuspender el precipitado y homogeneizarlo nuevamente, las mitocondrias obtenidas se conservaron a -80°C, tomando previamente una

muestra para determinar el contenido en proteínas mediante el método de Bradford, utilizando albúmina sérica bovina como patrón. Posteriormente, las partículas submitocondriales abiertas se obtuvieron mediante rotura con ultrasonidos, en intervalos de 30 segundos hasta un total de 5 min. El producto obtenido se homogeneizó y centrifugó a 17000 g durante 10 min. El sobrenadante se decantó y se sometió a dos ciclos de ultracentrifugación a 240000 g durante 12 min. El precipitado se resuspendió con tampón sacarosa 250 mM, Tris-HCl 10 mM, pH 7.6. Finalmente se determinó la concentración de proteínas por el método de Bradford, y las partículas submitocondriales resultantes alicuotaron y mantuvieron congeladas a -80°C.

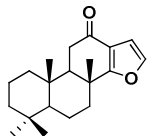
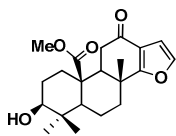
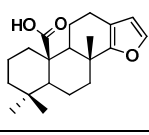
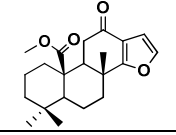
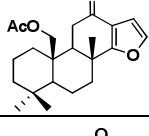
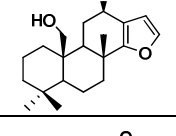
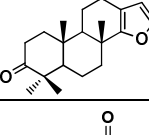
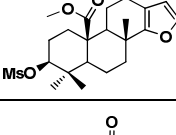
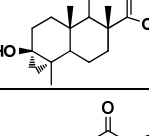
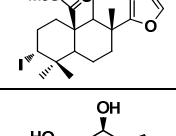
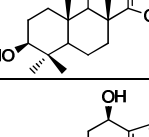
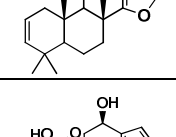
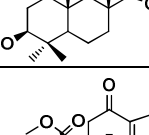
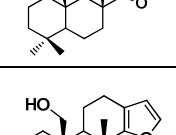
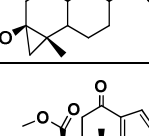
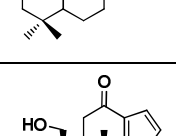
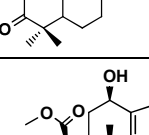
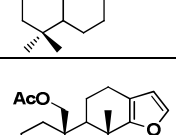
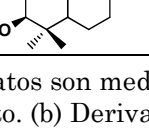
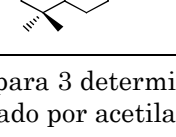
El protocolo que se ha llevado a cabo para medir esta actividad inhibitoria es el siguiente: Las partículas submitocondriales (PSM) de corazón de ternera, obtenidas por el método de Fato previamente descrito, fueron transferidas a tubos de ensayo y diluidas a 0.5 mg/mL en sacarosa 250 mM, tampón de Tris-HCl 10 mM, pH 7.4, y tratadas con NADH 300 μ M para activar el complejo I antes de empezar los experimentos. Tras 5 min de incubación, se midió la actividad enzimática del control, es decir la actividad basal de las partículas submitocondriales (4 repeticiones). A continuación, se realizaron las medidas enzimáticas de las partículas submitocondriales en presencia del compuesto a ensayar, así se tomaron alícuotas (1 μ L) de las disoluciones stock de cada compuesto (en etanol absoluto) y se añadieron sucesivamente sobre 500 μ L de las suspensiones de partículas submitocondriales incubando 5 min en hielo después de cada adición (el etanol nunca debe exceder del 2% del total del volumen). Para realizar las medidas tras los 5 min de incubación, se tomó una alícuota de estas partículas submitocondriales (25 μ L) y se diluyó a 6 μ g/mL en tampón de fosfato potásico (K_2HPO_4 50 mM EDTA 1 mM, pH 7.4), siempre en presencia de NADH 75 μ M, en una cubeta a 22 °C. Inmediatamente se midió la actividad NADH oxidasa como la oxidación aeróbica de NADH. La velocidad de reacción se calculó para cada compuesto (a concentraciones

crecientes) a partir del descenso lineal de la concentración de NADH (λ 340 nm, ϵ 6.22 mM⁻¹ cm⁻¹) medidos en un espectrofotómetro ATI-Unicam UV4-500. La concentración inhibitoria (IC₅₀) se obtuvo como la concentración final del compuesto en la cubeta de ensayo que produce un 50% de la inhibición de la actividad de la enzima NADH oxidasa. Este ensayo se realizó por triplicado para cada compuesto y el resultado fue calculado como una media con su desviación estándar. A continuación se muestra una tabla con los resultados obtenidos en estos ensayos (Tabla 2).²³³

Muchos de los compuestos ensayados fueron capaces de inhibir la cadena integrada de transporte de electrones la cual incluye los complejos I, II, y IV (actividad NADH oxidasa) en el rango micromolar (Tabla 2), con valores de IC₅₀ que van desde 1.04 μ M para (-)-marginatona (**1**) y el compuesto **85** hasta 9.5 μ M para **84**. Además, siete de estos compuestos (**1**, **2**, **36**, **85**, **86**, **93** y el derivado acetilado de **93**) mostraron valores de IC₅₀ por debajo de 2.5 μ M. Estos compuestos muestran un rango de actividad similar a la de otros inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial como sus análogos diterpénicos citotóxicos tipo tigliano y jatrofano, así como los meroterpenoides tipo terretonin; mientras que muestran un rango medio de potencia inhibitoria, comparada con algunos de los inhibidores más potentes de la cadena respiratoria, como las acetogeninas de *Annonaceous sp.* (por ejemplo bullatacin (IC₅₀ de 0.8 nM)²³⁴) y el inhibidor clásico rotenona (IC₅₀ de 5.1 nM),²³² los cuales poseen un alto potencial como agentes antitumorales.

De los resultados obtenidos pueden deducirse algunas conclusiones interesantes. Por ejemplo, la presencia de un sustituyente en la posición C-3 reduce significativamente la inhibición de la actividad NADH oxidasa,

Tabla 2: Valores de IC₅₀ contra la actividad NADH oxidasa de los isoespongianos sintetizados.^a

Compuesto	IC ₅₀ (μM)	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
1 	1.04 ± 0.09	84 	9.5 ± 1.1
2 	2.5 ± 0.4	85 	1.04 ± 0.13
3 	4.4 ± 1.1	86 	1.2 ± 0.3
35 	> 10	87 	> 10
36 	1.8 ± 0.8	89 	5.9 ± 1.0
38 	> 10	90 	3.2 ± 0.4
39 	> 10	92 	3.7 ± 1.1
81 	> 10	93 	2.49 ± 0.15
82 	> 10	94 	5.4 ± 1.8
83 	> 10	(b) 	1.4 ± 0.9

(a) Los datos son medias ± desviación estándar para 3 determinaciones de cada compuesto. (b) Derivado acetilado de **93**, preparado por acetilación del alcohol **93** con Ac₂O

sobre todo si estos sustituyentes son de naturaleza polar, tales como los grupos hidroxilo y carbonilo, mientras que la presencia de sustituyentes adicionales en las posiciones C-20 y/o C-12 pueden modular ligeramente esta actividad. Este hecho pone de manifiesto la importancia del anillo A para interactuar con su proteína diana. Aunque el modo de interacción es desconocido parece estar más influenciado por la lipofilia y distribución electrónica de los diferentes sustituyentes que por factores estéricos.

Es interesante observar que, aparentemente, el ciclopropanol **36** muestra una actividad inhibitoria ($IC_{50} = 1.82 \mu M$) mucho mayor que su análogo funcionalizado en C-20, el compuesto **81** ($IC_{50} > 10 \mu M$), algo que no se observa cuando comparamos otras parejas de iso-espongianos con la misma relación estructural, por ejemplo marginatona (**1**) y el compuesto **85**. Aunque resulte un tanto especulativo, pensamos que en realidad el elevado grado de actividad obtenido para **36** podría deberse a la presencia en la muestra ensayada del hidroperóxido **37**, que como hemos ya mencionado se forma muy fácilmente a través de la fragmentación radicalaria del sistema de ciclopropanol promovida por oxígeno (ver Esquema 40 en página 91).^{XLII} Esta hipótesis estaría de acuerdo con la conocida capacidad inhibitoria de la cadena respiratoria mitocondrial de algunos compuestos de tipo hidroperóxido, algunos estructuralmente tan simples como el hidroperóxido de *terc*-butilo.²³⁵

(XLII) Los ensayos de actividad del ciclopropanol **36** se llevaron a cabo antes de conocer la facilidad con la que se produce la fragmentación oxidativa del sistema de ciclopropanol y en ningún momento se tomaron las medidas adecuadas para su manejo y conservación que impidiesen el proceso radicalario que tan fácilmente conduce al hidroperóxido. Por el contrario, el ciclopropanol análogo **81**, preparado mucho tiempo después y una vez conocida esta reacción, se maneja en todo momento en presencia de BHT, condiciones que se comprobó inhiben el proceso radicalario de apertura del sistema de ciclopropanol.

1.3. PARTE EXPERIMENTAL

1.3.1. Información general.

Técnicas experimentales

Los puntos de fusión están sin corregir y se han determinado en un aparato Reichter Kofler de tipo plato-caliente. Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer mod. 241 utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro de emisión de Sodio, empleando en todos los casos CHCl_3 como disolvente, utilizando una celda de 5 cm de longitud. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL. Los espectros de IR se han obtenido en las condiciones indicadas para cada compuesto en un espectrómetro Nicolet Avatar mod. 320 FT-IR que abarca la región $4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$. Las intensidades de los picos están expresadas como fuerte (f), media (m) o débil (d).

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en CDCl_3 o C_6D_6 a 300, 400 o 500 MHz y los espectros de RMN de ^{13}C a 75, 100 o 125 MHz, utilizando los espectrómetros Bruker Avance DRX-300, Avance AC-400 o DPX 500, respectivamente. Los espectros de ^1H están referenciados con respecto a la señal residual de protón del disolvente deuterado utilizado en cada caso (7.26 y 7.15 para espectros realizados en CDCl_3 y C_6D_6 , respectivamente). Los espectros de ^{13}C -RMN, desacoplados de protón en todos los casos, están referenciados respecto al desplazamiento químico de los correspondientes disolventes deuterados (77.0 y 128.02 para los espectros realizados en CDCl_3 y C_6D_6 , respectivamente). La técnica DEPT se utilizó para la determinación de la multiplicidad. La asignación completa de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C está basada en una combinación de experimentos COSY, HSQC, y, en algunos casos, NOE y HBMC. Las señales con el mismo superíndice en los datos de RMN de ^1H o ^{13}C pueden estar intercambiadas. Las abreviaturas empleadas en la asignación de la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN de ^1H son singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), quintuplete (q), multiplete (m), dd (doble doblete), doble

doblete de dobletes (ddd), doble doblete de dobletes (dddd), doble triplete (dt), doble cuádruplete (dc), etc. El sufijo “a” en la multiplicidad de las señales de ^1H se refiere a que es una señal ancha o que existe una o varias constantes de acoplamiento que no se resuelven.

Los espectros de masas han sido realizados en un espectrómetro Micromass VG AutoSpec mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70eV o la técnica de bombardeo rápido de átomos (FAB), indicándose en cada caso; también en algunos casos por electrospray (ES) en un espectrómetro de masas Q-TOF premier con una fuente de electrospray (Waters, Manchester, UK). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas de cada fragmento respecto al pico base (100%).

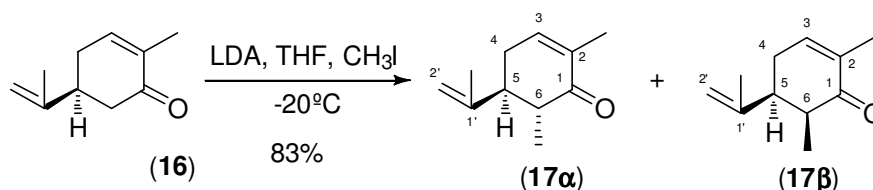
La purificación por cromatografía de columna se refiere a cromatografía de columna sobre gel de sílice para cromatografía flash Merck 9385 (230-400 mesh) según el método de Still,²³⁶ empleando como fase móvil la mezcla de disolventes que se indica en cada caso. Para la cromatografía de capa fina se han utilizado cromatofolios de gel de sílice Merck 60 F254 de 0.25 mm con indicador fluorescente. La visualización de las placas se llevo a cabo con luz UV de onda corta (254 nm) y también mediante el uso de tres reveladores: molibdato cérico amónico acuoso, ácido fosfomolibdico etanólico y ácido sulfúrico acuoso. La placa se sumergió en el revelador y seguidamente se calentó con una pistola de aire caliente.

Los disolventes se secaron y destilaron antes de su uso según las técnicas habituales.²³⁷ Diclorometano y acetato de etilo se destilaron sobre pentóxido de fósforo y se guardaron sobre tamiz de 4 Å previamente activado. Tetrahidrofurano y éter etílico se destilaron sobre sodio metálico y benzofenona antes de su uso. Tolueno y benceno se destilaron sobre sodio metálico y se guardaron sobre tamiz molecular activado de 4 Å. Metanol, etanol y piridina se guardaron sobre tamiz de 3 Å. Los reactivos químicos disponibles comercialmente se emplearon sin tratamiento previo, excepto en

aqueellos casos en los que se menciona. Los reactivos sensibles al aire y/o humedad, se manejaron con ayuda de jeringas y cánulas secas, siempre bajo una ligera presión de atmósfera inerte. Las reacciones que implican el uso de estos reactivos se realizaron bajo atmósfera inerte de argón o nitrógeno. Las ampollas usadas en las reacciones de Diels-Alder se trataron previamente a su uso durante al menos 48 h con 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano, seguido de lavado con THF anhidro y secado a 120 °C durante toda la noche.

El procesado de una reacción hace referencia al vertido sobre agua, extracción con el disolvente mencionado en cada caso, lavado de los extractos orgánicos con disolución saturada de cloruro sódico (los lavados con NaHCO₃ y NH₄Cl hacen referencia al empleo de disoluciones acuosas saturadas a no ser que se especifique su concentración), secado de los mismos (por tratamiento con sulfato sódico o magnésico anhidros), evaporación del disolvente mediante un rotavapor y finalmente bajo alto vacío.

1.3.2.1 Preparación del sistema tricíclico ABC a partir de carvona.

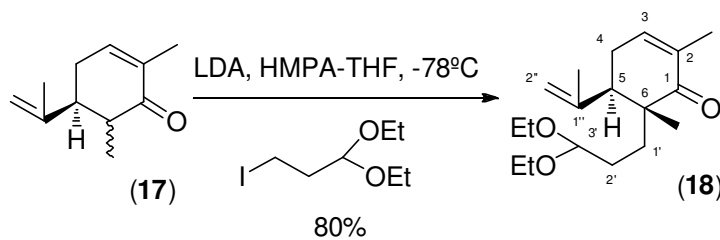


1.3.2.1.1. (5*S*,6*R*)-5-Isopropenil-2,6-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (17α) y (5*S*,6*S*)-5-Isopropenil-2,6-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (17β). *S*-(+)-carvona (**16**) (10.0 mL, 64 mmol) disuelta en THF anhidro (45 mL) se adicionó lentamente durante 2 h, utilizando una bomba de adición *Cole-Parmer 74900 series*, sobre una disolución de LDA (0.5 M en THF 168 mL, 84 mmol), preparada de la forma habitual a partir de BuLi en hexano y diisopropilamina. La temperatura se dejó subir a 0°C y se mantuvo con agitación durante 15 min. Transcurrido ese tiempo la mezcla se enfrió a

-20°C y se adicionó yoduro de metilo (16 mL, 257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura toda la noche y se dejó calentar a 0°C durante otros 30 min hasta completar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con NH₄Cl frío y se extrajo con hexano. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente se purificó por cromatografía de columna, utilizando hexano-AcOEt 98:2 como eluyente, obteniendo la mezcla de las metil carvonas **17** como un aceite (9.00 g, 86%). Esta mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin necesidad de separar ambos diastereoisómeros, aunque una parte se purificó con fines analíticos por cromatografía de columna, utilizando hexano-éter etílico (95:5) como eluyente, separándose, en orden de elución, las cetonas epiméricas **17α** y **17β**.

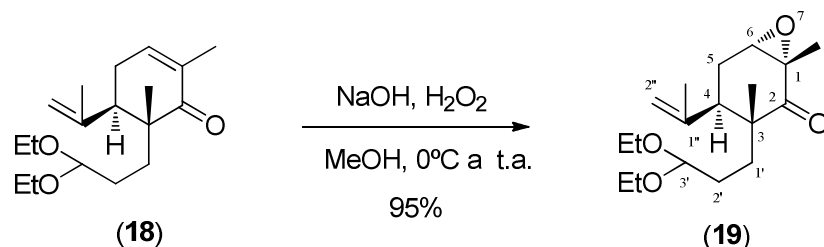
5S,6R-Metilcarvona (17α): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (1H, m, H-3), 4.77 (2H, m, H-2'), 2.30 (4H, m, H-4α, H-4β, H-5, H-6), 1.74 (3H, sa, CH₃-C₂), 1.67 (3H, sa, CH₃-C₁), 1.01 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃-C₆).

5S,6S-Metilcarvona (17β): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (1H, m, H-3), 4.89 (1H, s, H-2'), 4.71 (1H, s, H'-2'), 2.5-2.3 (4H, m, H-4α, H-4β, H-5, H-6), 1.76 (3H, sa, CH₃-C₂), 1.68 (3H, sa, CH₃-C₁), 0.90 (3H, d, *J* = 6.5, CH₃-C₆).



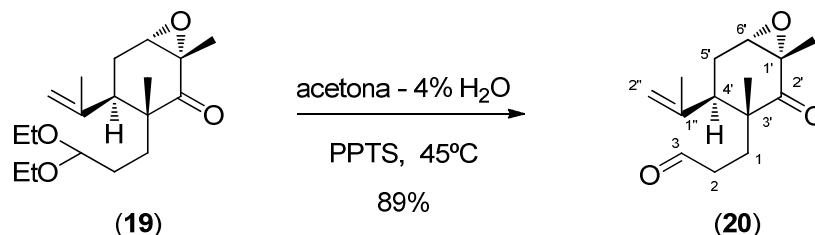
1.3.2.1.2. (5R,6R)-6-(3,3-Dietoxipropil)-5-isopropenil-2,6-dimetil-2-ciclohexen-1-ona (18). Una disolución de LDA (0.5 M en THF, 142 mL, 71 mmol) se enfrió a -78°C y sobre ella se añadió lentamente, con una bomba de adición programada durante 1 h, una disolución de la mezcla de metilcarvonas **17** (9 g, 55 mmol) y HMPA (15.3 mL, 88 mmol) en THF

anhidro (91.3 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C con agitación continua durante 1 h y después se dejó calentar durante 2 h hasta t.a. A continuación, la disolución se enfrió a -78°C y se adicionó *via canula* 1,1-dietoxi-3-iodopropano (17.1 mL, 82 mmol).¹²⁴ La mezcla se dejó calentar hasta t.a. durante 2 h, se diluyó con disolución de NH_4Cl , se extrajo con hexano, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido después de eliminar el disolvente se purificó por cromatografía de columna, utilizando hexano-aAcOEt 98:2 como eluyente, obteniendo la enona **18** como un aceite (12.9 g, 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +25^{\circ}$ (c 8.3, CHCl_3) [lit. Ref 123 $+25^{\circ}$]; IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3070, 3015, 2990, 2800, 1668, 1447, 1376, 1128, 1063, 897; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (1H, sa, H-3), 4.72 (1H, sa, H-2''), 4.67 (1H, sa, H'-2''), 4.37 (1H, dd, $J = 5.5, 5.0$ Hz, H-3'), 3.56 y 3.41 (2H cada uno, cada uno m, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.66 (1H, dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, H-5), 2.55 (1H, m, H-4), 2.25 (1H, m, H'-4), 1.71 (3H, sa, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.59 (3H, sa, $\text{CH}_3\text{-C}_{1''}$), 1.14 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.97 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$); EM (IE) m/z (%) 294 (M^+ , 5), 249 (7), 202 (25), 187 (20), 85 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 294.2195, encontrada 294.2192.



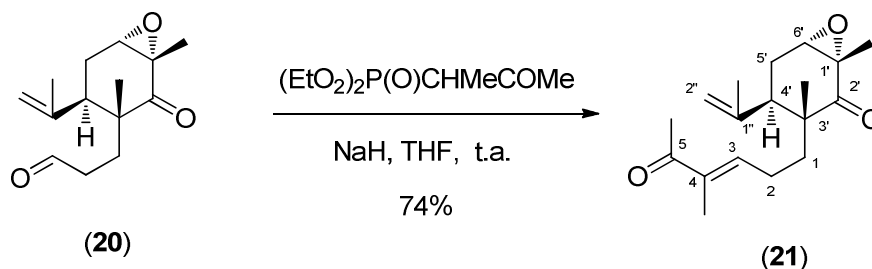
1.3.2.1.3. (1S,3R,4R,6S)-3-(3,3-Dietoxipropil)-1,3-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (19). H_2O_2 al 35% (14.8 mL, 172.4 mmol) y una disolución de NaOH (6 M, 9.7 mL, 58.14 mmol) se adicionaron sobre una disolución de la enona **18** (2.13 g, 7.25 mmol) en MeOH (41.6 mL) enfriada a 0°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 8 horas, posteriormente se diluyó con H_2O , se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas y concentradas, obteniendo el epóxido **19** (2.132 g, 95%) como un aceite

incoloro. $[\alpha]_D^{21} -52^\circ$ (c 2.9, CHCl_3) [lit.¹²³ -52°]; IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3090, 1705, 1450, 1380, 1130, 1070, 900; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.88 (1H, sa, H-1''), 4.72 (1H, sa, H'-1''), 4.36 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, H-3'), 3.56 y 3.42 (2H cada uno, cada uno m, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.34 (1H, dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, H-6), 2.80 (1H, dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, H-4), 2.18 (1H, ddd, $J = 15.4, 4.7, 2.8$ Hz, H-5a), 2.08 (1H, ddd, $J = 15.4, 10.8, 1.7$ Hz, H-5b), 1.72–1.36 (4H, m, H₂-1', H₂-2'), 1.716 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_2''$), 1.354 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.140 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.921 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_3$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 209.91 (C_2), 144.27 (C_2'') 115.12 (C_1'') 103.01 (C_3) 61.16 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.92 (C_6), 60.52 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 58.37 (C_1), 49.35 (C_3), 40.58 (C_4), 31.65 (C_2), 28.42 (C_1'), 26.42 (C_5), 23.43 ($\text{CH}_3\text{-C}_2''$), 21.00 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 16.30 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 15.25 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (IE) m/z (%) 310 (M^+ , 0.4), 309 (0.6), 265 (3), 219 (5), 191 (7), 173 (4), 163 (10), 137 (4), 123 (7), 103 (100), 75 (24); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 310.2142, encontrada 310.2144.



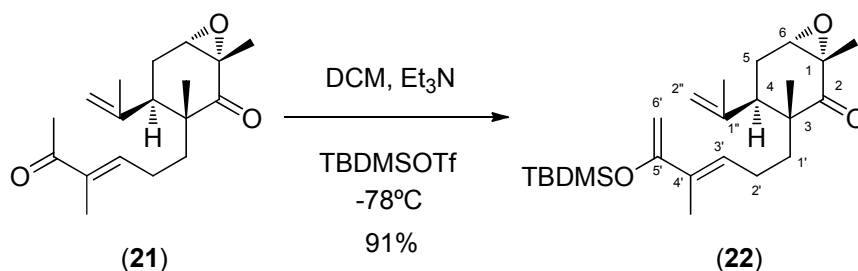
1.3.2.1.4. 3-((1S,3R,4R,6S)-1,3-Dimetil-2-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-3-il)propanal (20). Una disolución del cetal **19** (1.64 g, 5.3 mmol) y PPTS (1.33 g, 5.3 mmol) en acetona acuosa al 4% (v/v) (80 mL) fue calentada a 45°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a., a continuación se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. El procesado habitual proporcionó un residuo que fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 8:2 como eluyente, obteniéndose el aldehído **20** (1.121 g, 89%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} -80$ (c 1.2, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2975m, 2933m, 1727f, 1701f, 1639d, 1442m, 1379m, 905m, 826d, 766d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.72 (1H, d, $J = 1.5$, Hz, H-1), 4.94 (1H, sa, H-1''), 4.74 (1H, sa, H'-1''), 3.41 (1H, sa, H-6'), 2.77 (1H, dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, H-4'), 2.45 (1H, dddd, $J = 17.6,$

11.0, 5.2, 1.5 Hz, H-2), 2.37 (1H, dddd, $J = 17.6, 11.0, 5.0, 1.5$ Hz, H'-2), 2.20 (2H, m, H-5'), 2.02 (1H, ddd, $J = 14.0, 11.0, 5.0$ Hz, H-3), 1.80 (1H, ddd, $J = 14.0, 11.0, 5.2$ Hz, H'-3), 1.734 (3H, s, CH₃-C_{2'}), 1.408 (3H, s, CH₃-C₁), 1.006 (3H, s, CH₃-C₃); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ 201.65 (C₁), 209.06 (C₂), 143.69 (C_{2'}), 115.65 (C_{1'}), 60.81 (C₆), 58.24 (C₁), 48.86 (C₃), 40.53 (C₄), 39.28 (C₂), 28.17 (C₃), 26.35 (C_{5'}), 23.25 (CH₃-C_{2'}), 20.49 (CH₃-C₃), 16.21 (CH₃-C₁); EM (IE) m/z (%) 236 (M⁺, 4), 221 (13), 208 (15), 207 (13), 193 (26), 179 (31), 137 (62), 123 (54), 109 (53), 107 (53), 85 (63), 81 (100), 67 (60); EMAR m/z calculada para C₁₄H₂₀O₃ 236.1412, encontrada 236.1369.



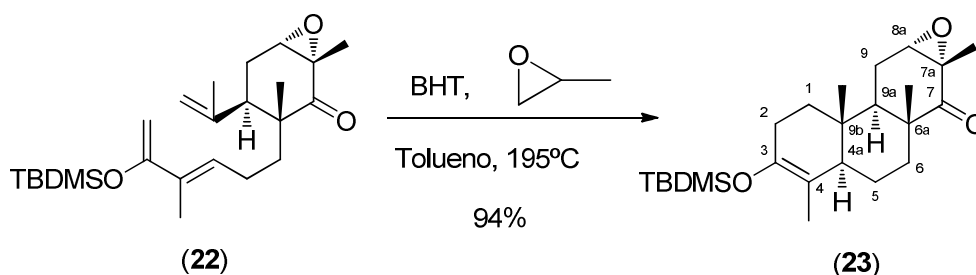
1.3.2.1.5. (1S,3R,4R,6S)-1,3-Dimetil-3-((E)-4-metil-5-oxohex-3-enil)-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (21). Sobre una suspensión agitada y enfriada a 0 °C de NaH prelavado (dispersión en aceite al 60%; 199 mg, 5.0 mmol) en THF (21 mL) se adicionó, gota a gota vía jeringa, 2-oxobutano-3-fosfonato de dietilo¹²⁶ (1.30 g, 1.15 mL, 6.3 mmol). Una vez cesado el desprendimiento de hidrógeno, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y sobre ella fue adicionada una disolución del aldehído **20** (1.12 g, 4.7 mmol) en THF (27 mL). Después de agitar a t.a. durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con una disolución de NH₄Cl saturado y se vertió sobre agua. Se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas fueron procesadas de forma habitual proporcionando un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-Et₂O 9:1 como eluyente, obteniéndose la (E)-olefina **21** (1.03 g, 74%) como un aceite; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -51^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2969m, 2927m, 1670f, 1667f, 1643f, 1438m, 1364m, 1280m, 901d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.53 (1H, ddd, $J = 7.2,$

7.2, 1.1 Hz, H-3'), 4.96 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, H-1''), 4.78 (1H, sa, H'-1''), 3.42 (1H, t, $J = 2.0$ Hz, H-6), 2.90 (1H, dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, H-4), 2.282 (3H, s, CH₃-C₅), 2.27 (1H, m, solapado con CH₃-C₅, H-2'), 2.26 (1H, ddd, $J = 15.2, 4.9, 2.7$ Hz, H-5a), 2.16 (1H, ddd, $J = 15.2, 10.8, 1.6$ Hz, H-5b), 2.04 (1H, m, H'-2'), 1.84 (1H, ddd, $J = 13.6, 12.1, 4.5$ Hz, H-1'), 1.764 (3H, s, CH₃-C₂'), 1.746 (3H, s, CH₃-C₄'), 1.60 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.8, 5.1$ Hz, H'-1'), 1.420 (3H, s, CH₃-C₁), 0.999 (3H, s, CH₃-C₃); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 212.81 (C₅'), 209.06 (C₂'), 144.02 (C₂''), 142.99 (C₃''), 137.70 (C₄''), 115.48 (C₁''), 60.94 (C₆'), 58.47 (C₁'), 49.62 (C₃'), 40.54 (C₄'), 35.47 (C₁''), 26.37 (C₅'), 25.44 (CH₃-C₅'), 24.37 (C₂''), 23.29 (CH₃-C₂''), 20.99 (CH₃-C₃'), 16.30 (CH₃-C₁'), 11.12 (CH₃-C₄'); EM (IE) m/z (%) 290 (M⁺, 1.7), 218 (11), 180 (58), 165 (51), 164 (30), 163 (52), 137 (74), 112 (83), 111 (100), 67 (29); EMAR m/z calculada para C₁₈H₂₆O₃ 290.1882, encontrada 290.1862.



1.3.2.1.6. (1S,3R,4R,6S)-3-((E)-5-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4-metilhexa-3,5-dienil)-1,3-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (22). Una disolución de la enona **21** (520 mg, 1.79 mmol) en CH₂Cl₂ (18 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con Et₃N (0.75 mL, 5.37 mmol) y TBDMSOTf (0.53 mL, 2.32 mmol). Después de 1 h a -78 °C, la reacción se detuvo por adición de una disolución de NaHCO₃ al 5%, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-Et₂O 9:1 conteniendo un 0.2% de Et₃N como eluyente, obteniendo el sililenoletar **22** (653 mg, 91%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_{D}^{20} +35^{\circ}$ (c 0.75, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2953f, 2927f, 2859m, 1701f, 1633d, 1590m, 1459m, 1301m, 1254m, 1022m, 833f, 780m; RMN de ¹H

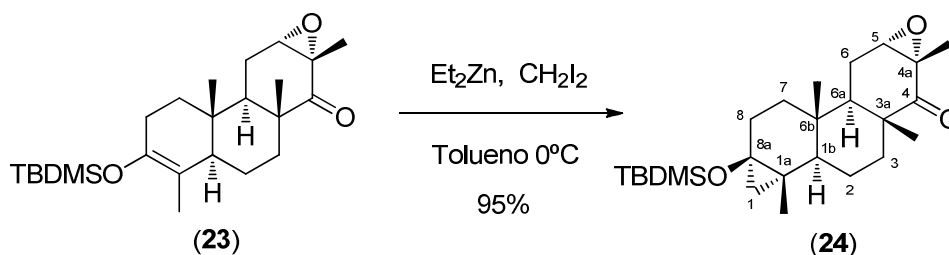
(C₆D₆, 300 MHz) δ 6.40 (1H, dda, $J = 7.4, 7.4$ Hz, H-3'), 4.91 y 4.70 (1H cada uno, cada uno sa, H₂-1''), 4.58 y 4.47 (1H cada uno, cada uno s, H₂-6'), 3.00 (1H, dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, H-4), 2.87 (1H, dd, $J = 2.5, 1.6$ Hz, H-6), 2.36 (1H, m, H-2'), 2.07 (1H, ddd, $J = 15.7, 13.4, 5.1$ Hz, H'-2'), 1.93 (1H, m, H-5), 1.875 (3H, s, CH₃-C₄), 1.75 (1H, ddd, $J = 13.5, 11.1, 5.5$ Hz, H-1'), 1.65 (1H, ddd, $J = 12.7, 11.2, 2.3$ Hz, H'-5), 1.604 (3H, s, CH₃-C_{2''}), 1.58 (1H, m, H'-1'), 1.440 (3H, s, CH₃-C₁), 1.122 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.920 (3H, s, CH₃-C₃), 0.273 (6H, s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 209.12 (C₂), 157.96 (C₅), 144.74 (C_{2''}), 131.80 (C₄), 131.80 (C_{3'}), 115.07 (C_{1''}), 91.29 (C_{6'}), 60.71 (C₆), 58.59 (C₁), 49.75 (C₃), 41.00 (C₄), 37.25 (C_{1'}), 26.50 (C₅), 26.08 ((CH₃)₃CSi), 23.88 (C_{2'}), 23.36 (CH₃-C_{2''}), 21.16 (CH₃-C₃), 18.54 ((CH₃)₃CSi), 16.53 (CH₃-C₁), 13.38 (CH₃-C₄), -4.47 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 404 (M⁺,20), 389 (4), 347 (2), 250 (4), 226 (19), 225 (100), 223 (15), 197 (16), 168 (52), 143 (20), 141 (15), 75 (79), 73 (69); EMAR m/z calculada para C₂₄H₄₀O₃Si 404.2747, encontrada 404.2757.



1.3.2.1.7. (4aR,6aR,7aS,8aS,9aR,9bS)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4,6a,7a,9b-tetra-metil-1,2,4a,5,6,6a,8a,9,9a,9b-decahidrofenantro[2,3-b]oxiren-7(7aH)-ona (23). En una ampolla seca y previamente sililada se introdujo un pequeño cristal de butil hidroxitolueno (BHT) y una disolución del trieno **22** (470.5 mg, 1.16 mmol) en tolueno anhidro (13 mL). Después de desgasificar rigurosamente mediante ciclos de vacío-N₂, la disolución se enfrió bajo N₂ y se añadió una gota de oxido de propileno. La ampolla se selló bajo vacío y se calentó a 195 °C durante 7 días. El disolvente se eliminó a vacío en el rotavapor y el crudo fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 95:5 como eluyente, obteniéndose el aducto

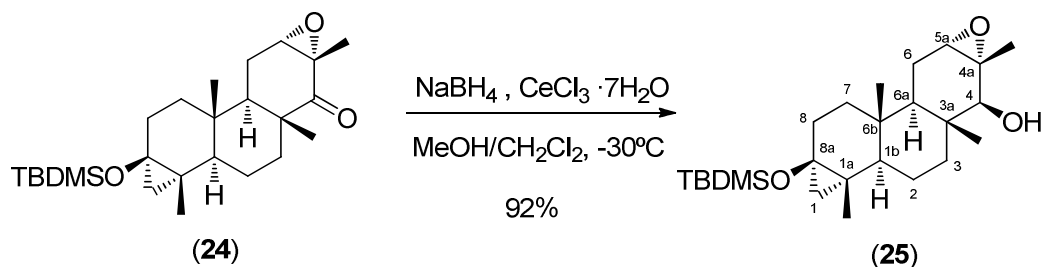
de Diels-Alder **23** como un sólido blanco (444.5 mg, 94%). Pf. 165-168 °C (hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -28° (c 0.5 CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2981f, 2930f, 2848f, 2802m, 1711f, 1675m, 1434m, 1388m, 1260f, 1194f, 1015m, 912f, 835f, 779f; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 2.85 (1H, br t, J = 2.0 Hz, H-8a), 2.05-1.86 (4H, m, H₂-2, H-6, H-9), 1.60-1.50 (3H, m, H'-6, H-5, H-4a), 1.581 (3H, s, CH₃-C₄), 1.50-1.30 (3H, m, H-9a, H'-9, H-1), 1.375 (3H, s, CH₃-C_{7a}), 1.023 (9H, s, (CH₃)₃-C-Si), 0.98 (1H, m, solapado con la señal del grupo *tert*-BuSi, H'-5), 0.83 (1H, ddd, J = 11.7, 11.7, 7.5 Hz, H'-1), 0.757 (3H, s, CH₃-C_{6a}), 0.641 (3H, s, CH₃-C_{9b}), 0.120 (6H, s, 2xCH₃-Si); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 207.21 (C₇), 142.27 (C₃), 112.34 (C₄), 59.29 (C_{8a}), 56.36 (C_{7a}), 47.92 (C_{4a}), 45.94 (C_{6a}), 40.45 (C_{9a}), 35.75 (C_{9b}), 35.35 (C₁), 33.91 (C₆), 27.84 (C₂), 26.11 ((CH₃)₃-C-Si), 21.73 (C₉), 20.50 (C₅), 18.44 ((CH₃)₃-C-Si), 18.11 (CH₃-C_{6a}), 17.05 (CH₃-C_{7a}), 13.60 (CH₃-C_{9b}), 12.89 (CH₃-C₄), -3.40 y -3.64 (2xCH₃-Si); EM (IE) m/z (%) 404 (M⁺, 100), 389 (43), 347 (10), 237 (7), 211 (6), 185 (6), 173 (7), 171 (8), 159 (9), 145 (15), 119 (15), 105 (7), 75 (6), 73 (12); EMAR m/z calculada para C₂₄H₄₀O₃Si 404.2747, encontrada 404.2744.

1.3.2.2. Construcción del anillo D del esqueleto de isoespongiano a partir del sistema tricíclico **23**.



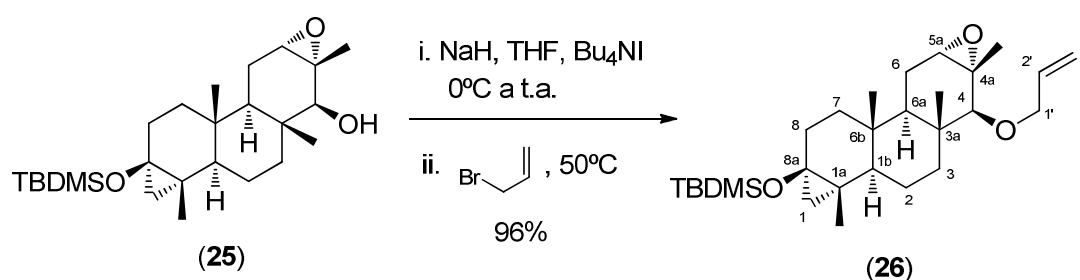
1.3.2.2.1. (1a*S*,1b*R*,3a*R*,4a*S*,5a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*)-8a-((*tert*-Butil-dimetilsilil)oxi)-1a,3a,4a,6b-tetrametildodecahidro-1*H*-ciclopropa[7, 8]fenantro[2,3-*b*]oxiren-4(1a*H*)-ona (24). CH₂I₂ anhidro (408 μ L, 5.1 mmol) se adicionó, gota a gota, sobre una disolución agitada de dietil zinc en hexano (0.85 M, 6 mL, 5.1 mmol) a 0 °C bajo N₂. Después de 5 min, fue adicionada *via canula* a 0°C una disolución del silil enol éter **23** (258 mg, 0.638 mmol) en tolueno seco (3.9 mL), La mezcla de reacción se mantuvo

agitada durante 2 h a la misma temperatura, a continuación se diluyó con Et₂O (2 mL) y posteriormente fue tratada con una disolución de NH₄Cl y extraída con Et₂O. La fase orgánica fue lavada sucesivamente con disolución de Na₂S₂O₃ al 10%, agua y salmuera, secada y concentrada, obteniéndose un sólido blanco. La purificación por cromatografía del sólido obtenido, incrementando la polaridad del eluyente de hexano a hexano-AcOEt 9:1 proporcionó el compuesto ciclopronado **24** (248 mg, 95%) como un sólido blanco. Pf. 168-169 °C (MeOH-hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9° (c 1.0, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3048d, 2950f, 2930f, 2853m, 1706f, 1660d, 1455m, 1434m, 1373d, 1353d, 1265f, 1188m, 1112m, 999m, 907m, 830f, 774f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.34 (1H, sa, H-5a), 2.24 (1H, ddd, $J = 15.3, 3.0, 3.0$ Hz, H-6a), 2.09 (1H, ddd, $J = 13.7, 6.2, 1.5$ Hz, H-8a), 1.97-1.73 (4H, m, H-8 β , H-6 β , H-3, H-2), 1.66 (1H, ddd, $J = 13.3, 7.1, 1.5$ Hz, H-7 β), 1.50-1.33 (2H, m, solapado con CH₃-C_{4a}, H'-3, H'-2), 1.403 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.26 (1H, dd, $J = 12.7, 3.7$ Hz, H-6a), 1.064 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 1.029 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.893 (3H, s, CH₃-C_{6b}), 0.852 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.78 (1H, dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz, H-1b), 0.57 (1H, ddd, $J = 13.3, 13.3, 6.2$ Hz, H-7a), 0.51 (1H, dd, $J = 5.3, 1.0$ Hz, H-1 β), 0.22 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-1a), 0.101 y 0.041 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 208.08 (C₄), 59.65 (C_{5a}), 58.22 (C_{8a}), 56.28 (C_{4a}), 53.58 (C_{1b}), 45.78 (C_{3a}), 39.53 (C_{6a}), 35.40 (C_{6b}), 35.23 (C₇), 33.24 (C₃), 28.95 (C₈), 28.82 (C₁), 25.77 ((CH₃)₃CSi), 21.93 (C_{1a}), 21.51 (C₆), 21.43 (C₂), 17.91 ((CH₃)₃CSi), 17.72 (CH₃-C_{3a}), 16.71 (CH₃-C_{4a}), 15.51 (CH₃-C_{1a}), 13.38 (CH₃-C_{6b}), -3.82 y -3.06 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 418 (M⁺, 82), 403 (34), 389 (9), 361 (100), 345 (13), 333 (9), 211 (58), 75 (8), 73 (16); EMAR m/z calculada para C₂₅H₄₂O₃Si 418.2903, encontrada 418.2860.



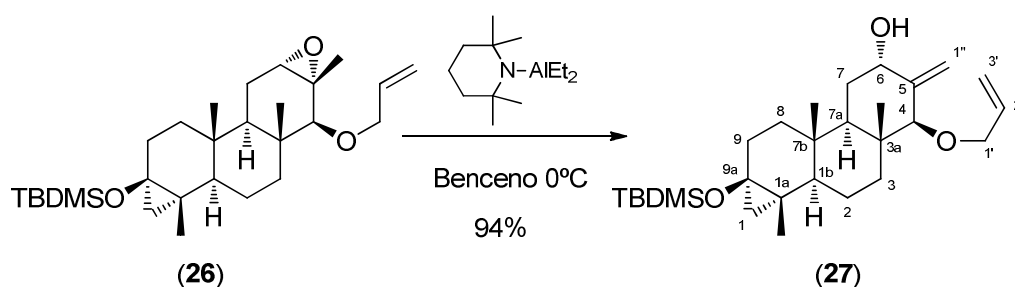
1.3.2.2.2. (1a*S*,1b*R*,3a*R*,4*S*,4a*R*,5a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*)-8a-((*tert*-Butil-dimetilsilil)oxi)-1a,3a,4a,6b-tetrametiltetradecahidro-1*H*-ciclo propa[7,8]fenantro[2,3-*b*]oxiren-4-ol (25). Sobre una disolución de la epoxi enona **24** (164 mg, 0.39 mmol) en una mezcla de MeOH (9.4 mL) y CH₂Cl₂ (2.8 mL) se adicionó CeCl₃·7H₂O (146 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a.. hasta disolverse completamente la sal de cerio y a continuación se enfrió a -30 °C. Entonces se adicionó lentamente en pequeñas porciones NaBH₄ (29.5 mg, 0.78 mmol) mientras la reacción se monitorizaba por CCF (hexano/AcOEt, 8:2). Una vez completada la reducción (aproximadamente 30 min), la reacción se enfrió a 0°C y se trató con acetona (0.4 mL) para destruir el exceso de NaBH₄, se se diluyó con disolución de citrato sódico al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 8:2 como eluyente, obteniéndose el epoxi alcohol **25** (152 mg, 92%) como un sólido blanco. Pf. 205-206 °C (benceno-hexano); [α]_D²⁵ +35° (c 0.96, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3256m, 3054d, 2955m, 2914m, 2878m, 2842m, 1455f, 1372m, 1253f, 1055f, 998f, 832f, 780f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.20 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, H-4), 3.08 (1H, sa, H-5a), 2.10-1.97 (2H, m, H-8, H-6), 1.93-1.81 (2H, m, H'-8, H-3), 1.73-1.58 (3H, m, H-7β, H'-6, H-2α), 1.40 (1H, ddd, *J* = 13.1, 13.1, 3.1 Hz, H-2β), 1.312 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.027 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.96 (1H, m, H-3α), 0.880 (3H, s, CH₃-C_{6b}), 0.851 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.851 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.77 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.7 Hz, H-1b), 0.73 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, H-6a), 0.53 (1H, ddd, *J* = 13.2, 13.2, 6.1 Hz, H-7α), 0.49 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, H-1β), 0.22 (1H d, *J* = 5.2 Hz, H-1α), 0.097 y 0.040 (3H cada uno, cada uno s,

2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 81.15 (C₄), 61.12 (C_{5a}), 59.71 (C_{4a}), 58.43 (C_{8a}), 54.12 (C_{1b}), 43.33 (C_{6a}), 38.54 (C₃), 36.95 (C_{3a}), 35.17 (C₇), 34.83 (C_{6b}), 28.96 (C₈), 28.74 (C₁), 25.78 ((CH₃)₃CSi), 22.33 (C₆), 22.03 (C_{1a}), 21.77 (C₂), 19.67 (CH₃-C_{4a}), 17.92 ((CH₃)₃CSi), 15.59 (CH₃-C_{1a}), 13.02 (CH₃-C_{6b}), 12.92 (CH₃-C_{3a}), -3.04 y -3.82 (2xCH₃Si); EM (IE) *m/z* (%) 420 (M⁺, 8), 405 (4), 402 (3), 363 (23), 345 (7), 253 (4), 211 (100), 155 (9), 141 (8), 133 (9), 121 (7), 119 (7), 75 (7), 73 (10); EMAR *m/z* calculada para C₂₅H₄₄O₃Si 420.3060, encontrada 420.3023.



1.3.2.2.3. (((1a*S*,1b*R*,3a*R*,4*S*,4a*S*,5a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*)-4-(Aliloxi)-1a,3a,4a,6b-tetrametil-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[7,8]fenantro[2,3-*b*]oxiren-8a-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (26). Una disolución del epoxi alcohol **25** (130 mg, 0.30 mmol) y yoduro de *tetra-N*-butilammonio (22.5 mg, 0.07 mmol) en THF seco (5.3 mL) fue adicionada lentamente sobre una suspensión agitada de hidruro sódico (184 mg dispersión en aceite al 60%, 4.6 mmol, prelavada con pentano) en THF (5.0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 30 min, a continuación se adicionó bromuro de alilo (282 mg, 203 μL 2.32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 24 h a esta temperatura, la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo y el exceso de NaH destruido con agua. Después de agitar unos minutos, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidrido. El residuo obtenido al evaporar el disolvente se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 9:1 como eluyente, obteniéndose el éter alílico **26** (137 mg, 96%) como un sólido blanco. Pf. 133-134 °C (MeOH-pentano); [α]_D²⁵

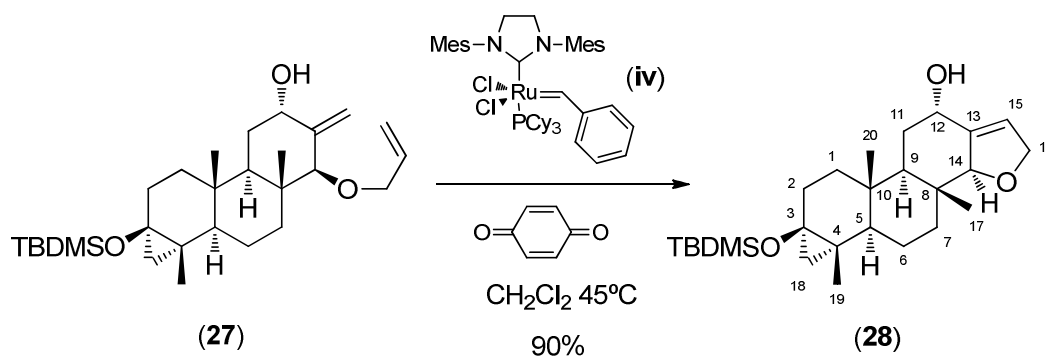
+20° (c 0.9, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3048d, 2930f, 2858f, 1455m, 1429m, 1378m, 1250m, 1111m, 1081m, 835f, 774f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.92 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.5, 5.5$ Hz, H-2'), 5.28 (1H, dq, $J = 12.7, 1.6$ Hz, H-3'), 5.15 (1H, dq, $J = 10.4, 1.3$ Hz, H'-3'), 4.20 (1H, dddd, $J = 12.7, 5.3, 1.4, 1.4$ Hz, H-1'), 3.98 (1H, dddd, $J = 12.7, 5.7, 1.3, 1.3$ Hz, H'-1'), 3.05 (1H, sa, H-5a), 2.80 (1H, s, H-4), 2.06 (1H, ddd, $J = 13.7, 6.3, 1.5$ Hz, H-8 α), 2.03-1.91 (2H, m, H-7, H-3 β), 1.87 (1H, ddd, $J = 13.7, 13.3, 7.0$ Hz, H-8 β), 1.70-1.57 (3H, m, H'-7, H-6, H-2 α), 1.35 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 2.9$ Hz, H-2 β), 1.305 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.024 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.91 (1H, m, H-3 α), 0.883 (3H, s, CH₃-C_{6b}), 0.851 (9H, s, (CH₃)₃-C-Si), 0.833 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.77 (1H, dd, $J = 13.1, 3.0$ Hz, H-1b), 0.70 (1H, dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, H-6a), 0.51 (1H, ddd, $J = 13.3, 13.3, 6.1$ Hz, H'-6), 0.48 (1H, dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, H-1 β), 0.21 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H-1 α), 0.097 y 0.041 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃-Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 134.80 (C₂'), 116.51 (C₃'), 89.02 (C₄'), 74.48 (C₁'), 61.20 (C_{5a}'), 60.09 (C_{4a}'), 58.47 (C_{8a}'), 54.32 (C_{1b}'), 43.86 (C_{6a}'), 38.53 (C₃'), 37.53 (C_{3a}'), 35.21 (C₇'), 34.93 (C_{6b}'), 28.97 (C₈'), 28.74 (C₁'), 25.78 ((CH₃)₃CSi), 22.31 (C₂'), 22.07 (C_{1a}'), 21.78 (C₆'), 19.94 (CH₃-C_{4a}'), 17.92 ((CH₃)₃CSi), 15.61 (CH₃-C_{1a}'), 13.65 (CH₃-C_{6b}'), 12.97 (CH₃-C_{3a}'), -3.03 y -3.82 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 460 (M⁺, 26), 445 (7), 419 (7), 403 (54), 211 (100), 155 (10), 141 (9), 133 (7), 127 (9), 119 (7), 107 (8), 75 (21), 73 (46); EMAR m/z calculada para C₂₈H₄₈O₃Si 460.3373, encontrada 460.3374.



1.3.2.2.4. (1a*S*,1b*R*,3a*R*,4*S*,6*S*,7a*R*,7b*R*,9a*R*)-4-(Aliloxi)-9a-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1a,3a,7b-trimetil-5-metilenetetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]fenantren-6-ol (27). BuLi (1.39 M en hexano, 0.92 mL, 1.27 mmol) se adicionó sobre una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

(0.247 mL, 1.46 mmol) en benceno (1.4 mL) enfriada a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se trató con cloruro de dietilaluminio (1.8 M en tolueno, 0.76 mL, 1.27 mmol) y se agitó 30 min a la misma temperatura. A continuación se adicionó a la mezcla de reacción una disolución del epóxido **26** (147 mg, 0.32 mmol) en benceno (0.5 mL) y la mezcla se agitó por 30 min adicionales a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con disolución de NaHCO₃ al 5% se vertió sobre una disolución de citrato sódico al 10% y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas fueron tratadas de forma usual y el residuo obtenido tras evaporar el disolvente se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt de 9:1 a 8:2 como eluyente, obteniéndose el alcohol alílico **27** (138 mg, 94%) como un sólido amorfo; $[\alpha]_{D^{20}} +32^{\circ}$ (c 0.62, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3360m, 2950f, 2925f, 2848f, 1654d, 1588d, 1445m, 1378m, 1250m, 1143m, 1097m, 907m, 835f, 769m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.91 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.6, 5.8, 5.3$ Hz, H-2'), 5.26 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, H-3'), 5.13 (1H, dq, $J = 10.6, 1.3$ Hz, H'-3'), 4.97 (2H, m, H₂-1''), 4.46 (1H, m, H-4), 4.07 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.3, 1.5, 1.5$ Hz, H-1'), 3.87 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.8, 1.3, 1.3$ Hz, H'-1'), 3.63 (1H, sa, H-6), 2.08 (1H, ddd, $J = 13.6, 7.5, 1.4$ Hz, H-9 α), 1.99 (1H, ddd, $J = 13.0, 3.2, 3.2$ Hz, H-3 β), 1.92 (1H, m, H-9 β), 1.75-1.63 (2H, m, H-2 α , H-8 β), 1.74 (1H, dddd, $J = 19.5, 14.0, 2.5, 2.5$ Hz, H-7 β), 1.57-1.42 (2H, m, H-7 α , H-2 β), 1.33 (1H, dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz, H-7 α), 1.13 (1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.2$ Hz, H-3 α), 1.031 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.88 (1H, dd, $J = 13.0, 3.5$ Hz, H-1b), 0.854 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.790 y 0.785 (3H cada uno, cada uno s, CH₃-C_{7b} y CH₃-C_{3a}), 0.62 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 6.4$ Hz, H-8 α), 0.51 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, H-1 β), 0.23 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H-1 α), 0.102 y 0.046 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 147.47 (C₅), 135.88 (C₂), 116.27 (C₃), 109.22 (C₁''), 85.96 (C₆), 73.03 (C₄), 71.78 (C₁'), 58.40 (C_{9a}), 54.59 (C_{1b}), 46.42 (C_{7a}), 41.26 (C_{3a}), 38.19 (C₃), 35.71 (C₈), 35.09 (C_{7b}), 29.53 (C₇), 29.24 (C₉), 29.00 (C₁'), 25.80 ((CH₃)₃CSi), 22.36 (C₂), 22.20 (C_{1a}), 17.93 ((CH₃)₃CSi), 15.50 (CH₃-C_{1a}), 13.33 (CH₃-C_{3a}), 12.40 (CH₃-C_{7b}), -3.02 y -3.79 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 460 (M⁺, 14), 445 (4), 442 (4), 419 (6), 403 (23), 385 (6), 253 (6), 211 (87), 187 (8), 173 (7), 155 (12), 141 (13), 133 (10), 127 (13), 119 (12),

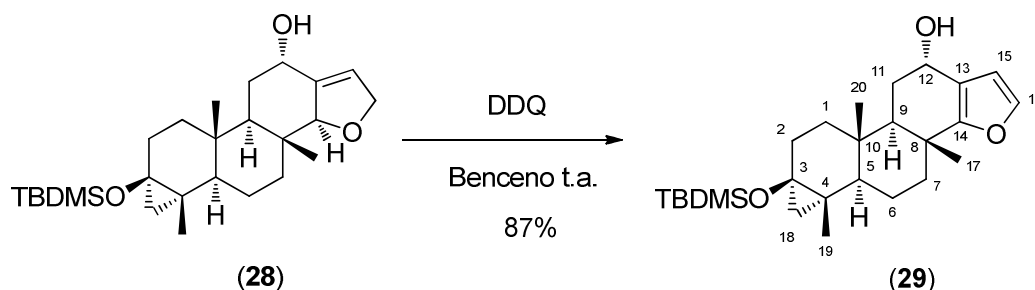
107 (12), 93 (11), 75 (43), 73 (100); EMAR m/z calculada para $C_{28}H_{48}O_3Si$ requiere 460.3373, encontrada 460.3373.



1.3.2.2.5. 3 β -*terc*-Butildimetilsililoxi-3 α ,18-ciclo-isoespongia-13

(15)-en-12 α -ol (28). Una disolución de 1,4-benzoquinona (4 mg, 0.038 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se adicionó lentamente, durante 30 min con la ayuda de una bomba de inyección, sobre una disolución del catalizador de Grubbs de segunda generación (iv) (19.4 mg, 0.0022 mmol) y el dieno (27) (71 mg, 0.154 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) a reflujo. La reacción se refluyó durante 20 min más, y a continuación fue enfriada a t.a., concentrada al 25% de su volumen original y transferida a una columna de cromatografía, la cual fue eluida con CHCl₃-AcOEt 97:3 como eluyente obteniéndose el dihidrofurano 28 (60 mg, 90%) como un sólido. Aunque obtenido con un grado de pureza muy elevado, tal como reveló el análisis de su espectro de RMN de ¹H, el compuesto obtenido mostró un aspecto coloreado, presumiblemente debido a la presencia de trazas del catalizador de Grubbs. Este compuesto se usó sin más purificaciones en la siguiente etapa. Una muestra analítica incolora fue obtenida cristalizando de hexano- Et₂O. Pf. 184-185 °C (hexano-Et₂O); [α]_D²⁰ +61° (c 0.46, CHCl₃); IR ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3396f, 2950f, 2930f, 2853f, 1644m, 1455m, 1383m, 1245m, 1214m, 1178m, 1147m, 1096m, 1060m, 999m, 902m, 830f, 758f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.66 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-15), 4.67 (1H, sa, H-12), 4.65 (1H, ddd, J = 11.4, 3.9, 1.2 Hz, H-16 β), 4.57 (1H, ddd, J = 11.4, 6.0, 1.5 Hz, H-16 α), 4.43 (1H, m, H-14), 2.09 (1H, ddd, J =

13.8, 6.3, 1.5 Hz, H-2 α), 1.97-1.84 (2H, m, H-2 β , H-7 β), 1.79-1.67 (3H, m, H-1 β , H-6 α , H-11 α), 1.56-1.38 (2H, m, H-6 β , H-11 β), 1.22 (1H, dd, J = 12.9, 1.8 Hz, H-9), 1.19 (1H, ddd, parcialmente solapado con H-9 a 1.22, H-7 α), 1.034 (3H, s, CH₃-C₄), 0.89 (1H, dd, J = 12.9, 3.3 Hz, H-5), 0.855 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.813 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.802 (3H, s, CH₃-C₈), 0.65 (1H, ddd, J = 12.9, 12.9, 6.3 Hz, H-1 α), 0.51 (1H, dd, J = 5.1, 0.9 Hz, H-18 β), 0.25 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-18 α), 0.105 y 0.047 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 140.31 (C₁₃), 120.46 (C₁₅), 93.13 (C₁₄), 75.89 (C₁₆), 65.35 (C₁₂), 58.42 (C₃), 54.49 (C₅), 44.13 (C₉), 41.60 (C₈), 38.85 (C₇), 35.78 (C₁), 34.95 (C₁₀), 29.24 (C₁₁), 29.24 (C₂), 28.92 (C₁₈), 25.78 ((CH₃)₃CSi), 22.21 (C₄), 21.99 (C₆), 17.91 ((CH₃)₃CSi), 15.53 (CH₃-C₄), 12.58* (CH₃-C₁₀), 12.49* (CH₃-C₈), -3.03 y -3.80 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 432 (M⁺, 12), 417 (4), 414 (28), 399 (15), 375 (12), 357 (35), 282 (12), 211 (66), 155 (10), 141 (10), 133 (9), 119 (10), 105 (14), 91 (11), 75 (60), 73 (100); EMAR m/z calculada para C₂₆H₄₄O₃Si 432.3060, encontrada 432.3068.

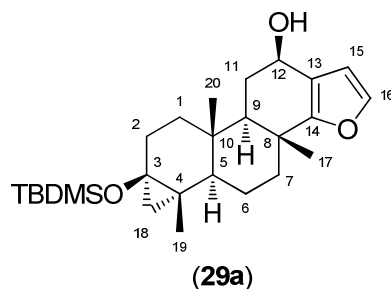


1.3.2.2.6. 3 β -*tert*-Butildimetilsililoxi-3 α ,18-ciclo-isoespongia-13,15-dien-12 α -ol (29). Una disolución del dihidrofurano **28** (112 mg, 0.258 mmol) y DDQ (39.4 mg, 0.335 mmol) en benceno seco (10 mL) se agitó a t.a. durante 36 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se trató con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidrido y concentradas en el rotavapor. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 8:2 como eluyente, obteniéndose el furano **29** (89 mg, 87% basado en

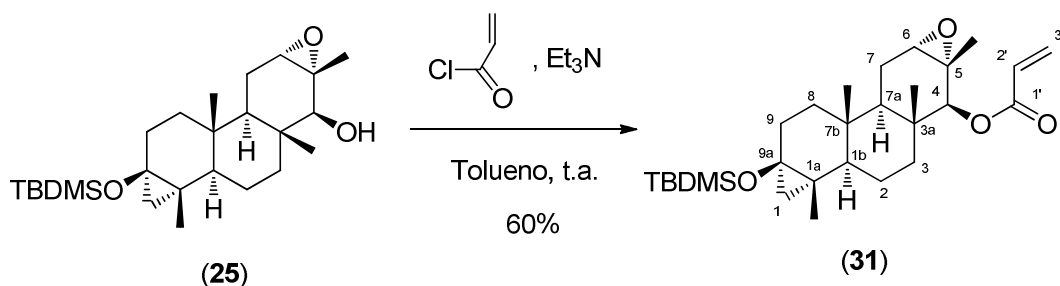
el material de partida recuperado) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -14^{\circ}$ (c 0.28, CHCl_3); IR vmax/cm^{-1} (NaCl) 3328d, 2956f, 2929f, 2858f, 1618d, 1465m, 1367d, 1257f, 1192m, 1142m, 1099m, 1039m, 995m, 831f, 771m; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.30 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-15), 4.70 (1H, sa, H-12), 2.20 (1H, ddd, $J = 12.9, 3.1, 3.1$ Hz, H-7b), 2.13 (1H, ddd, $J = 13.9, 6.6, 1.6$ Hz, H-2a), 1.98 (1H, m, H-2b), 1.90-1.60 (5H, m, H₂-11, H₂-6, H-1b), 1.44 (1H, dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, H-9a), 1.43 (1H, ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.5$ Hz, H-7a), 1.113 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 1.065 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 0.91 (1H, dd parcialmente solapado con s del grupo *terc*-Bu a 0.87, H-5a), 0.887 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0.867 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.64 (1H, ddd, $J = 13.0, 12.9, 6.6$ Hz, H-1a), 0.53 (1H, dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, H-18b), 0.25 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-18a), 0.120 y 0.055 (3H cada uno, cada uno s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 162.00 (C_{14}), 140.85 (C_{16}), 116.35 (C_{13}), 109.14 (C_{15}), 63.18 (C_{12}), 58.27 (C_3), 54.67 (C_5), 47.26 (C_9), 36.52 (C_8), 35.87 (C_1), 35.51 (C_7), 34.93 (C_{10}), 29.23 (C_{18}), 29.14 (C_2), 28.94 (C_{11}), 25.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.18 (C_4), 22.03 (C_6), 20.70 ($\text{CH}_3\text{-C}_8$), 17.92 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 15.38 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 12.65 ($\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), -3.04 y -3.79 ($2\times\text{CH}_3\text{Si}$); EM (IE) m/z (%) 430 (M^+ , 17), 415 (7), 412 (8), 397 (24), 373 (38), 355 (9), 281 (14), 265 (11), 211 (100), 173 (10), 155 (16), 145 (29), 121 (9), 75 (20), 73 (35); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ requiere 430.2903, encontrada 430.2900.

La elución posterior con el mismo eluyente proporcionó el material de partida sin reaccionar **28** (12 mg, 9%).

En la reacción de aromatización también se obtiene, aunque siempre en cantidades muy pequeñas, el alcohol epímero **29a**, un producto ligeramente más polar que el alcohol epimérico 12a (ver discusión y resultados 1.2.2.2)



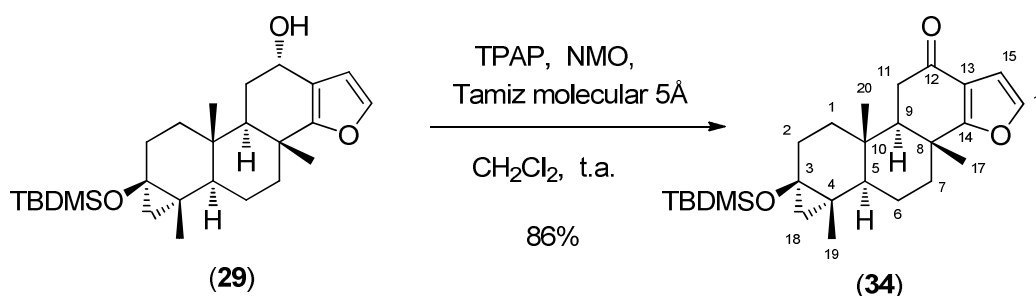
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.17 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.14 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-15), 4.43 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-12), 1.181 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 1.064 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 0.920 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0.876 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.54 (1H, d, $J = 5.0$, Hz, H-18 β), 0.27 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-18 α), 0.142 y 0.072 (3H cada uno, cada uno s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).



1.3.2.2.7. (1a*S*,1b*R*,3a*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7a*R*,7b*R*,9a*R*) Acrilato de [9a-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-1a,3a,5,7b-tetrametiltetradecahidro-1*H*-ciclopra[*a*]fenantren]-4-ilo (31). Sobre una disolución del alcohol **25** (10.5 mg, 0.025 mmol) y Et_3N (7 μL , 0.05 mmol) en tolueno anhidro (0.3 mL) se adicionó cloruro de acrilóilo (2.5 μL , 0.03 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo agitada a t.a. durante 10 minutos. La mezcla de reacción se trató con disolución de NaHCO_3 al 5% se extrajo con CH_2Cl_2 y fue secada y concentrada a vacío. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía de columna, usando como eluyente hexano-AcOEt 9:1, para obtener el acrilato **31** (7 mg 60%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.45 (1H, dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, H-3'), 6.17 (1H, dd, $J = 17.3, 10.5$, Hz, H-2'), 5.88 (1H, dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H'-3'), 4.61 (1H, s, H-4), 3.10 (1H, sa, H-6), 2.08 (1H, dd, $J = 14.5, 5.0$, Hz, H-9 α), 1.173 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 1.013 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{1a}$), 0.990 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{7b}$), 0.853 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-}$

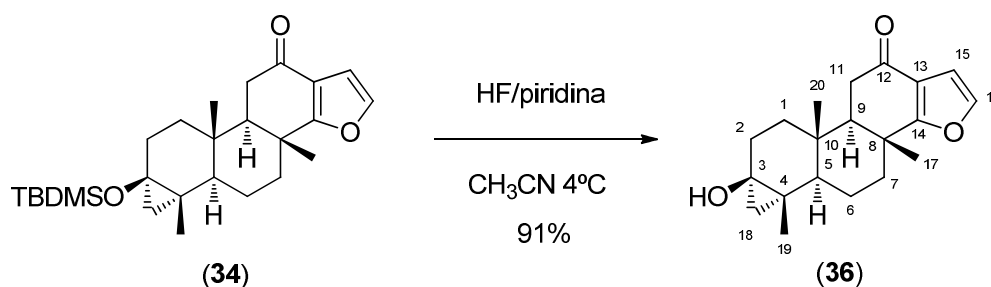
C-Si), 0.961 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.56 (1H, ddd, $J = 13.4, 13.4, 6.2$ Hz, H-8 α), 0.50 (1H, dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, H-1 β), 0.23 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-1 α), 0.101 y 0.042 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃-Si).

1.3.2.3. Preparación del esqueleto de isoespongiano y posterior funcionalización del mismo: síntesis de marginatona y análogos oxigenados.



1.3.2.3.1. 3 β -*tert*-Butildimetilsililoxi-3 α ,18-*ciclo*-isoespongia-13,15-*dien*-12-*ona* (34). Sobre una disolución del alcohol **29** (100 mg, 0.232 mmol) en CH₂Cl₂ anhídrido (3.6 mL) se adicionaron de forma consecutiva tamiz molecular de 5Å (114 mg), *N*-óxido de 4-metil-morfolina (NMO, 48 mg, 0.408 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 5 mg, 0.014 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que la reacción, monitorizada por CCF, se completó (aproximadamente 25 min). La mezcla de reacción fue directamente trasvasada a una columna de cromatografía, la cual se eluyó con hexano-AcOEt 9:1 como eluyente, obteniéndose la cetona **34** (86 mg, 86%), como un sólido blanco. Pf. 137-140 °C (de hexano); $[\alpha]_{D^{24}} -86^{\circ}$ (c 0.42, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2929f, 2852f, 1667f, 1585d, 1432m, 1246m, 1137m, 1000m, 831m, 771m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 2.54 (1H, dd, $J = 17.4, 3.5$ Hz, H-11 α), 2.44 (1H, dd, $J = 17.4, 13.0$ Hz, H-11 β), 2.29 (1H, ddd, $J = 13.1, 3.2, 3.2$ Hz, H-7 β), 2.14 (1H, ddd, $J = 14.1, 6.6, 1.6$ Hz, H-2 α), 1.96 (1H, dddd, $J = 14.1, 12.7, 7.3, 1.2$ Hz, H-2 β), 1.87 (1H, dddd, $J = 14.0, 3.7, 3.2, 3.3$ Hz, H-6 α), 1.72 (1H, m, H-6 β), 1.72 (1H, m,

H-18), 1.69 (1H, dd, $J = 13.0, 3.5$ Hz, H-9), 1.55 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.7$ Hz, H-7a), 1.325 (3H, s, CH₃-C₈), 1.075 (3H, s, CH₃-C₄), 0.949 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.91 (1H, dd, $J = 12.9, 3.7$ Hz, H-5) 0.866 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.61 (1H, ddd, $J = 6.6, 13.1, 13.1$ Hz, H-1a), 0.55 (1H, dd, $J = 5.3, 1.2$ Hz, H-18b), 0.25 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-18a), 0.120 y 0.053 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.84 (C₁₂), 175.95 (C₁₄), 142.22 (C₁₆), 118.36 (C₁₃), 106.28 (C₁₅), 58.03 (C₃), 54.30 (C₅), 52.58 (C₉), 36.96 (C₈), 35.77 (C₁₁), 35.51 (C₁), 35.37 (C₁₀), 34.57 (C₇), 29.15 (C₁₈), 28.89 (C₂), 25.78 ((CH₃)₃CSi), 22.01 (C₄), 21.69 (C₆), 20.19 (CH₃-C₈), 17.93 ((CH₃)₃CSi), 15.34 (CH₃-C₄), 12.03 (CH₃-C₁₀), -3.05 y -3.79 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 428 (M⁺, 19), 413 (11), 372 (30), 371 (100), 235 (10), 211 (63), 155 (6), 135 (5), 91 (6), 75 (26), 73 (51); EMAR m/z calculada para C₂₆H₄₀O₃Si 428.2747, encontrada 428.2753.

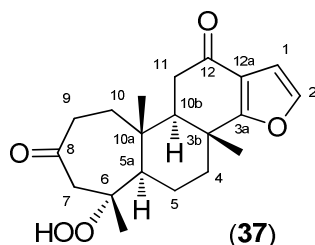


1.3.2.3.2. 3 β -Hidroxi-3 α ,18-*ciclo*-isoespongia-13,15-dien-12-ona

(36). Una disolución del éter de *tert*-butildimetilsililo **34** (60 mg, 0.014 mmol) en CH₃CN anhidro (5 mL), enfriada a 0°C, se trató con diez gotas de una disolución de HF en piridina al 70% en peso y la mezcla se agitó a 4°C bajo atmósfera de N₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con una disolución de Na₂CO₃, añadido lentamente y con precaución, y posteriormente fue vertida sobre disolución de NaHCO₃ al 5% y extraída con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas con disolución acuosa de CuSO₄ y salmuera y secadas con Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía de columna, usando CHCl₃-AcOEt 9:1 como eluyente, obteniéndose el ciclopropanol **36**

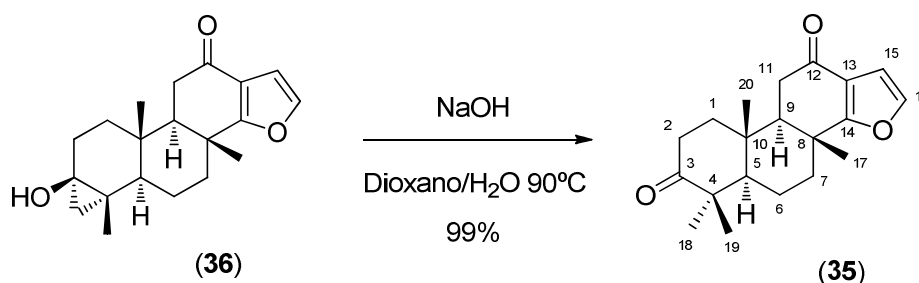
(40 mg, 91%) como un sólido amorfo que no pudo cristalizarse. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29° (c 0.27, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3439f, 2966f, 2928f, 2862m, 1617f, 1440m, 1411d, 1388d, 1265d, 1133m, 1053m, 991m; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 6.75 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-16), 6.22 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-15), 2.42 (1H, dd, $J = 2.5, 17.2$ Hz, H-11 α), 2.17 (1H, dd, $J = 12.6, 17.2$ Hz, H-11 β), 2.05 (1H, ddd, $J = 13.0, 2.5, 2.5$, Hz, H-7 α), 1.95 (1H, ddd, $J = 14.3, 6.5, 1.6$ Hz H-2 α), 1.64 (1H, m, H-18), 1.47 (1H, dddd, $J = 14.0, 3.6, 2.5, 2.5$ Hz, H-6 α), 1.32 (1H, m, H-6 β), 1.23 (1H, dd, $J = 2.5, 12.6$ Hz, H-9), 1.22 (2H, m, H-16 y H-7 β), 1.073 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 0.931 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.575 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0.51 (1H, dd, $J = 3.6, 12.5$ Hz, H-5), 0.46 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, H-18 β), 0.12 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 6.3$ Hz, H-1 α), 0.086 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-18 α); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 192.82 (C₁₂), 175.14 (C₁₄), 142.18 (C₁₆), 119.05 (C₁₃), 106.94 (C₁₅), 56.70 (C₃), 53.96 (C₅), 52.35 (C₉), 36.94 (C₈), 35.97 (C₁₁), 35.42 (C₁₀), 34.96 (C₁), 34.73 (C₇), 29.17 (C₁₈), 28.49 (C₂), 23.31 (C₄), 21.72 (C₆), 20.06 ($\text{CH}_3\text{-C}_8$), 15.17 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 11.93 ($\text{CH}_3\text{-C}_{10}$); EM (IE) m/z (%) 314 (M^+ , 100), 299 (27), 296 (6), 281 (12), 231 (18), 217 (48), 203 (14), 175 (11), 161 (43), 149 (18), 147 (22), 135 (26), 91 (14); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 314.1882, encontrada 314.1878.

Este ciclopropanol experimenta en presencia de oxígeno atmosférico una expansión de anillo radicalaria proporcionando el compuesto **37**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se describen a continuación.



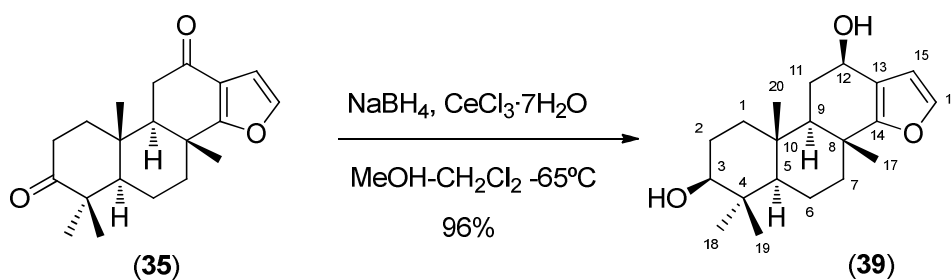
(3bR,5aR,6R,10aR,10bR)-6-hidroperoxi-3b,6,10a-trimetil-5,5a,6,7,10,-10a,10b,11-octahidro-3bH-ciclo-hepta[5,6]nafto[1,2b]furan-8,12(4H,-9H)-diona (37). Pf. 208-210 °C con descomposición (benceno deuterado); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3344m, 2923f, 2847f, 1678f, 1661f, 1574d,

1443m, 1383m, 1263d, 1121d, 1033m; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (1H, sa, HOO) 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-1), 3.31 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 11.6$ Hz, $\text{CHH}'\text{OOH}$), 2.75 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 11.6$ Hz, $\text{CHH}'\text{OOH}$), 2.67 (1H, dd, $J = 17.0$, 2.7 Hz, H-9), 2.58 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, H-7), 1.335 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{3b}$), 1.185 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$), 0.999 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10a}$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 210.47 (C_8), 192.68 (C_{12}), 175.33 (C_{3a}), 142.46 (C_2), 118.91 (C_{12a}), 106.77 (C_1), 84.55 (C_6), 52.84 (C_{10b})*, 52.45 (C_{5a})*, 52.45 (C_7)*, 39.29 (C_9)**, 39.14 (C_{10})**, 37.87 (C_{3b}), 36.70 (C_{11}), 34.27 (C_4), 33.69 (C_{10a}), 20.10 (C_5), 19.48 ($\text{CH}_3\text{-C}_{3b}$), 18.31 ($\text{CH}_3\text{-C}_6$), 15.50 ($\text{CH}_3\text{-C}_{10a}$).



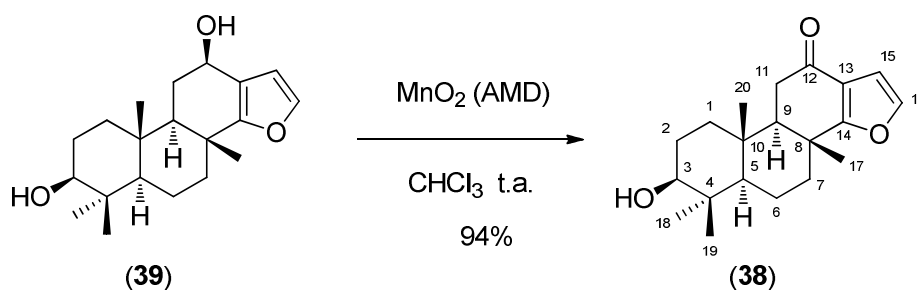
1.3.2.3.3. Isoespongia-13,15-dien-3,12-diona (35). El ciclopropanol **36** (40 mg, 0.064 mmol) y NaOH (10.2 mg, 0.255 mmol) fueron disueltos en una mezcla 4:1 de dioxano-agua (5 mL), previamente desgasificada en un baño de ultrasonidos con una corriente de N_2 . La reacción fue calentada a 90°C durante 6 horas, a continuación se enfrió a 0°C , se acidificó con disolución 0.1 M de HCl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas con disolución de NaHCO_3 al 5% y salmuera y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo obtenido tras la evaporación del disolvente se purificó por cromatografía de columna, usando $\text{CHCl}_3\text{-AcOEt}$ 95:5 como eluyente, para proporcionar la 3-oxo-marginatona (**35**, 40 mg, 99%) como un sólido blanco. Pf. $167\text{-}169^\circ\text{C}$ (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9^\circ$ (c 0.65, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3109d, 2934m, 2852m, 1711f, 1661f, 1459m, 1437m, 1383m, 1268m, 1142m, 771d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 2.63-2.52 (3H, m, H-2 α , H-11), 2.47 (1H, ddd, $J = 15.9$, 7.7, 4.24 Hz, H-2 β), 2.35 (1H, br ddd, $J = 5.6$ 3.3, 3.3,

Hz, H-7 β), 1.99-1.89 (2H, m, H-1 β , H-9), 1.79-1.59 (3H, m, H₂-6, H-7 α), 1.57-1.44 (2H, H-1 β , H-5), 1.330 (3H, s, CH₃-C₈), 1.115 (3H, s, CH₃ α -C₄), 1.090 (6H, s, CH₃ β -C₄ y CH₃-C₁₀); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 216.38 (C₃), 194.09 (C₁₂), 175.10 (C₁₄), 142.54 (C₁₆), 118.38 (C₁₃), 106.27 (C₁₅), 55.06 (C₉), 54.67 (C₅), 47.34 (C₄), 38.35 (C₁), 37.17 (C₈), 36.62 (C₁₀), 35.56 (C₁₁), 34.71 (C₇), 33.60 (C₂), 26.53 (CH₃ α -C₄), 20.94 (CH₃ β -C₄), 19.95 (CH₃-C₈), 18.88 (C₆), 15.74 (CH₃-C₁₀); EM (IE) *m/z* (%) 314 (M⁺, 43), 299 (16), 272 (15), 189 (21), 178 (57), 161 (100), 147 (39), 135 (45), 123 (21), 109 (33), 95 (19), 91 (58), 81 (34), 69 (49), 55 (88); EMAR *m/z* calculada para C₂₀H₂₆O₃ 314.1882, encontrada 314.1880.



1.3.2.3.5. Isoespongia-13,15-dien-3 β ,12 β -diol (39). La reducción de la dicetona **35** (38 mg, 0.122 mmol) con CeCl₃·7H₂O (68.4 mg, 0.182 mmol) y pequeñas porciones NaBH₄ mientras la reacción se monitorizaba por CCF (hexano-AcOEt, 7:3) en MeOH (2.4 mL) y CH₂Cl₂ (2.4 mL) a -65°C se realizó como se describe para el compuesto **25**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 7:3 el diol **39** (36.5 mg, 96 %) como un sólido blanco. Pf. 203-206°C (AcOEt); [α]_D²⁵ -22° (c 0.45, CHCl₃); IR ν_{\max} /cm⁻¹ (KBr) 3399f, 2923f, 2863m, 2847m, 1448d, 1388d, 1142d, 1039f, 975d, 899d 711d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-16), 6.34 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-15), 4.64 (1H, dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, H-12), 3.20 (1H, dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, H-3), 2.28-2.12 (2H, m, H-7 β , H-11 α), 1.79 (1H, ddd, *J* = 12.8, 3.6, 3.6 Hz, H-1 β), 1.76-1.35 (6H, m, H₂-2, H₂-6, H-7 α , H-11 β), 1.28 (1H, m, H-9 solapado con CH₃-C₈), 1.247 (3H, s,

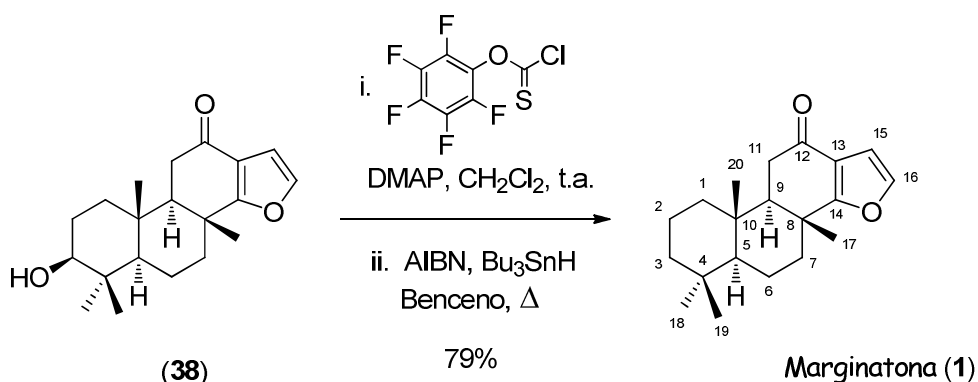
CH₃-C₈), 1.03 (1H, dd, $J = 12.6, 4.7$ Hz, H-1 α), 0.977 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.924 (3H, s, CH₃ β -C₄), 0.85 (1H, dd, $J = 11.6, 2.5$ Hz, H-5), 0.804 (3H, s, CH₃-C₁₀); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 160.56 (C₁₄), 141.07 (C₁₆), 117.97 (C₁₃), 108.10 (C₁₅), 78.68 (C₃), 67.21 (C₁₂), 55.49 (C₉), 55.12 (C₅), 38.94 (C₄), 38.13 (C₁), 36.84 (C₇), 36.75 (C₁₀), 36.72 (C₈), 30.17 (C₁₁), 27.89 (CH₃ α -C₄), 27.10 (C₂), 22.27 (CH₃-C₈), 17.86 (C₆), 16.49 (CH₃ β -C₄), 15.13 (CH₃-C₁₀); EM (IE) m/z (%) 318 (M⁺, 15), 303 (18), 300 (13), 267 (18), 171 (23), 145 (29), 133 (42), 131 (100), 123 (20), 105 (9), 91 (9); EMAR m/z calculada para C₂₀H₃₀O₃ 318.2195, encontrada 318.2203.



1.3.2.3.6. 3 β -Hidroxi-isoespongia-13,15-dien-12-ona (38). Una disolución del diol **39** (36 mg, 0.112 mmol) en CHCl₃ (6 mL) fue tratada con dióxido de manganeso activado (5 micras, 85%, 240 mg, 2.8 mmol). La mezcla heterogénea resultante fue agitada durante tres días a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (6 mL) y se centrifugó. El sobrenadante se decantó y el precipitado se volvió a lavar con AcOEt y a centrifugar dos veces más. Tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo sólido que fue purificado por cromatografía de columna, usando CHCl₃-AcOEt 9:1 como eluyente, obteniéndose la 3 β -hidroxi-marginatona **38**, (30.5 mg, 94% basado en el material de partida recuperado) como un sólido blanco. Pf. 163-164 °C (hexano-Et₂O); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -65^\circ$ (c 0.40, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3439m, 2966m, 2928f, 2862m, 1671f, 1586d, 1440m, 1265d, 1133m, 1052m, 991m, 896d, 754m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 3.21 (1H, dd, $J = 11.4, 4.7$ Hz, H-3), 2.51 (1H, dd, $J = 17.2, 3.8$ Hz, H-11 α), 2.49 (1H, dd, $J = 17.2, 16.5$ Hz,

H-11 β), 2.30 (1H, ddd, $J = 20.7, 13.0, 3.2$ Hz, H-7 β), 1.86 (1H, dd, $J = 16.5, 3.8$, Hz, H-9), 1.77 (1H, ddd, $J = 11.9, 5.7, 2.2$ Hz, H-6 α), 1.74-1.53 (5H, m, H-1 β , H₂-2, H-6 β , H-7 α), 1.284 (3H, s, CH₃-C₈), 1.06 (1H, dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, H-1 α), 1.002 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.984 (3H, s, CH₃ β -C₄), 0.91 (1H, dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, H-5), 0.823 (3H, s, CH₃-C₁₀); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.74 (C₁₂), 175.66 (C₁₄), 142.35 (C₁₆), 118.24 (C₁₃), 106.20 (C₁₅), 78.40 (C₃), 55.83 (C₉), 55.31 (C₅), 38.92 (C₄), 37.74 (C₁), 37.21 (C₈), 36.99 (C₁₀), 35.47 (C₇), 35.35 (C₁₁), 27.88 (CH₃ α -C₄), 26.95 (C₂), 20.42 (CH₃-C₈), 17.66 (C₆), 16.08 (CH₃ β -C₄), 15.23 (CH₃-C₁₀); EM (IE) m/z (%) 316 (M⁺, 100), 301 (9), 298 (9), 283 (36), 274 (20), 187 (21), 178 (89), 161 (76), 147 (52), 135 (24), 123 (11), 103 (20), 97 (29), 83 (33), 69 (46), 57 (70); EMAR m/z calculada para C₂₀H₂₈O₃ 316.2038, encontrada 316.2035.

La elución posterior con el mismo eluyente proporcionó el material de partida sin reaccionar (diol **39**, 4 mg, 11%).



1.3.2.3.7. Isoespongia-13,15-dien-12-ona [(-) marginatona] (1).

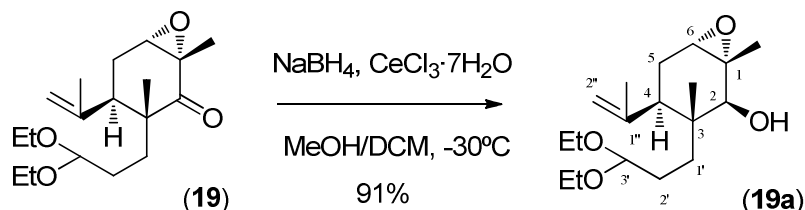
Sobre una disolución del alcohol **38** (18 mg, 0.06 mmol) y DMAP (21.9 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (405 μ L) se adicionó pentafluorofenil clorotioformiato (20 μ L, 0.12 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción fue agitada durante 6 h a t.a. y a continuación diluida con AcOEt. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con agua y salmuera, se seco sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna, incrementando la polaridad del eluyente desde hexano a hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose el

correspondiente pentafluorofenil tionocarbonato intermedio (28.5 mg, 92%). [RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 4.93 (1H, dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, H-3), 2.53 (1H, sa, H-11 α), 2.50 (1H, d, $J = 2.0, 16.5$ Hz, H-11 β), 1.310 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 1.065 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 1.018 (3H, s, $\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$), 1.008 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$)].

Una disolución del compuesto anterior y AIBN (2.5 mg) en benceno anhidro (5 mL) fue desgasificada rigurosamente mediante ciclos de vacío- N_2 y tratada con Bu_3SnH (48 μL , 0.12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, a continuación se enfrió a t.a., se vertió sobre una disolución de NaHCO_3 al 5% y se extrajo con AcOEt . Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron consecutivamente con soluciones acuosas de HCl 1 M, NaHCO_3 al 5, KF 1 M y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La purificación del residuo obtenido tras evaporar el disolvente, en una columna cromatográfica de gel de sílice, conteniendo en la parte superior sobre la que se adsorbe el producto una mezcla de KF y celite al 50%, usando hexano- AcOEt 9:1 como eluyente, proporcionó la (-) marginatona **1** (13.5 mg, 79%) como un sólido blanco. Pf. 174-175°C (hexano) [Lit.¹¹⁹ 167-168 °C]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -22° (c 0.45, CHCl_3) [Lit.¹¹⁹ -26 ° (c 0.36, CHCl_3), Lit.⁹⁰ -16 ° (c 0.4, CHCl_3)]; IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2929m, 2852m, 1671f, 1465m, 1437m, 1268d, 1132m, 1050d, 771d, 722d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 2.55 (1H, dd, $J = 17.2, 3.7$ Hz, H-11 α), 2.46 (1H, dd, $J = 17.2, 12.9$ Hz, H-11 β), 2.28 (1H, ddd, $J = 12.2, 2.6, 2.6$ Hz, H-7 β), 1.90 (1H, dd, $J = 12.9, 3.7$ Hz, H-9), 1.75 (1H, m, H-2), 1.70-1.52 (4H, m, H-1 β , H'-2, H-6 y H-7 α), 1.48 (1H, ddd, $J = 10.1, 6.9, 3.1$ Hz, H'-6), 1.40 (1H, m, H-3 β), 1.289 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 1.15 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.3, 4.0$ Hz, H-3 α), 0.987 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0.95 (1H, m, H-5), 0.885 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 0.88 (1H, m, solapado con $\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$, H-1 α), 0.861 (3H, s, $\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 195.32 (C_{12}), 176.10 (C_{14}), 142.26 (C_{16}), 118.16 (C_{13}), 106.18 (C_{15}), 56.47 (C_5), 56.03 (C_9), 41.82 (C_3), 39.31 (C_1), 37.41 (C_8), 37.35 (C_{10}), 35.50 (C_7), 35.28 (C_{11}), 33.23 (C_4), 21.29 ($\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 20.50 ($\text{CH}_3\text{-C}_8$), 18.25* (C_2), 17.93* (C_6), 16.04 ($\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$), 13.60 ($\text{CH}_3\text{-C}_{10}$); EM (IE) m/z (%) 300 (M^+ , 100), 285 (42),

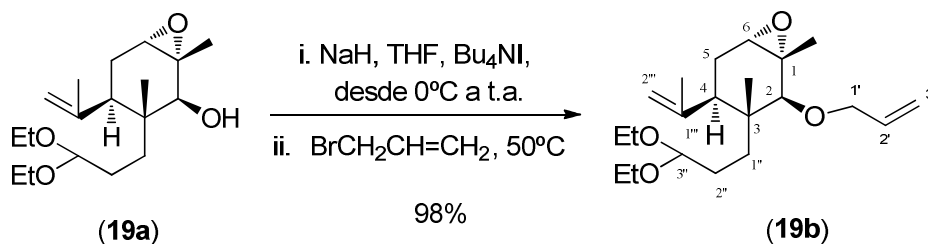
258 (32), 242 (18), 203 (14), 189 (13), 176 (14), 161 (81), 147 (65), 137 (60), 123 (14), 109 (29), 95 (27), 91 (30), 81 (28), 69 (45), 55 (33); EMAR m/z calculada para $C_{20}H_{28}O_2$ 300.2089, encontrada 300.2080.

1.3.2.4. Preparación de compuestos mencionados en las notas XX, XXIII, XXIV.



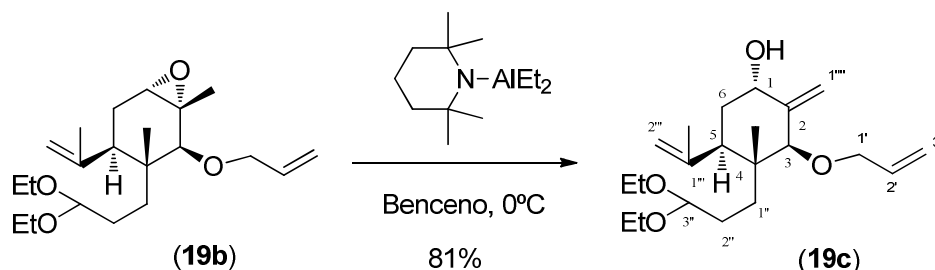
1.3.2.4.1. (1R,2S,3R,4R,6S)-3-(3,3-dietoxipropil)-1,3-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol (19a). La reducción de la epoxi enona **19** (795 mg, 2.561 mmol) con $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1.048 g, 4.251 mmol) y $NaBH_4$ (247mg, 6.529 mmol) en MeOH (64 mL) se realizó como se describe para el compuesto **25**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, el epoxi alcohol **19a** (720 mg, 91%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{21} -24^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR ν_{max}/cm^{-1} (NaCl) 3478m, 3077d, 2973f, 2926f, 1735d, 1640d, 1444m, 1378m, 1344d, 1126f, 1080f, 923m; RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4.81 (1H, sa, H-2''), 4.75 (1H, sa, H'-2''), 4.39 (1H, dd, $J = 6.22, 4.40$ Hz, H-3'), 3.63 (1H, d, $J = 5.3$ Hz solapado con CH_3CH_2O , H-2), 3.63 y 3.46 (2H cada uno, cada uno m, $2 \times CH_3CH_2O$), 3.08 (1H, sa, H-6), 2.68 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, OH) 2.10-1.86 (3H, m, H-4, H_2-2'), 1.744 (3H, s, $CH_3-C_{1''}$) 1.66-1.50 (2H, m, H_2-1'), 1.46-1.25 (2H, m solapado con CH_3-C_1 , H_2-5), 1.356 (3H, s, CH_3-C_1), 1.203 y 1.191 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$ Hz, $2 \times CH_3CH_2O$), 0.887 (3H, s, CH_3-C_3); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 145.88 ($C_{1''}$), 114.33 ($C_{2''}$), 103.48 ($C_{3'}$), 73.55 (C_2), 62.01 y 60.91 ($2 \times CH_3CH_2O$), 60.94 (C_6), 60.92 (C_1), 42.05 (C_4), 39.69 (C_3), 29.64 (C_5), 28.13 (C_2'), 26.63 ($C_{1'}$), 22.31 ($CH_3-C_{1''}$), 19.89 (CH_3-C_1), 15.26 y 15.15 ($2 \times CH_3CH_2O$), 14.87 (CH_3-C_3); EM (IE) m/z (%) 312 (M^+ , 1), 281 (10), 221 (100), 203 (60), 181 (17), 177 (21), 163 (35), 159 (24), 147 (20), 133 (19),

121 (23), 103 (77), 69 (40); EMAR m/z calcd para $C_{18}H_{32}O_4$ 312.2301, encontrada 312.2299



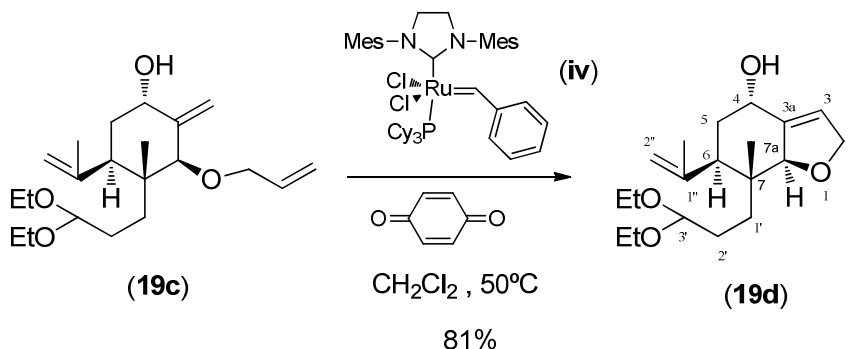
1.3.2.4.2. (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,6*S*)-2-(Aliloxi)-3-(3,3-dietoxipropil)-1,3-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (19b). La eterificación del epoxi alcohol **19a** (300 mg, 0.962 mmol) con yoduro de *tetra-N*-butilammonio (73 mg, 0.209 mmol), hidruro sódico (587 mg de dispersión en aceite al 60%, 15.3 mmol, prelavada con pentano) y bromuro de alilo (920 mg, 664 μ L 7.58 mmol) en THF seco (28.6 mL) se realizó como se describe para el compuesto **26**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 95:5, el éter alílico **19b** (328 mg, 98%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ -31° (c 1.4, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3076d, 2974f, 2932f, 1640d, 1444m, 1378m, 1344m, 1225d, 1129f, 1095f, 922m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.94 (1H, dddd, $J = 17.1, 10.5, 5.3, 5.3$ Hz, H-2'), 5.30 (1H, dddd, $J = 17.1, 1.7, 1.7, 1.7$ Hz, H-3'), 5.14 (1H, ddd, $J = 10.5, 3.0, 1.7, 1.4$ Hz, H-3''), 4.74 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2'''), 4.72 (1H, sa, H'-2'''), 4.33 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, H-3'''), 4.24 (1H, dddd, $J = 12.6, 5.3, 1.5, 1.5$ Hz, H-1'), 4.09 (1H, dddd, $J = 12.6, 5.3, 1.5, 1.5$ Hz, H'-1'), 3.58 y 3.44 (2H cada uno, cada uno m, 2xCH₃CH₂O), 3.20 (1H, s, H-2), 3.05 (1H, sa, H-6), 2.10-1.80 (3H, m, H-1''', H₂-2''), 1.750 (3H, s, CH₃-C_{1'''}), 1.67-1.40 (3H, m, H-5 α , H₂-1''), 1.349 (3H, s, CH₃-C₁), 1.29-1.20 (1H, m, H-5 β), 1.108 y 1.105 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 0.911 (3H, s, CH₃-C₃); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.93 (C_{1'''}), 134.64 (C₂'), 116.16 (C₃'') 114.46 (C_{2'''}), 103.64 (C_{3'''}), 82.77 (C₂), 74.16 (C₁') 61.23 (C₆), 61.05 y 60.62 (2xCH₃CH₂O), 60.46 (C₁), 42.49 (C₄), 39.67 (C₃), 30.86 (C₅), 28.31 (C₂''), 27.68 (C₁''), 22.38 (CH₃-C_{1'''}), 20.11 (CH₃-C₁), 15.30 (CH₃-C₃), 15.27 (2xCH₃CH₂O);

EM (IE) m/z (%) 352 (M^+ , 1), 163 (9), 147 (8), 129 (10), 119 (13), 103 (100), 93 (19), 85 (37); EMAR m/z calculada para $C_{21}H_{36}O_4$ 352.2614, encontrada 352.2613.



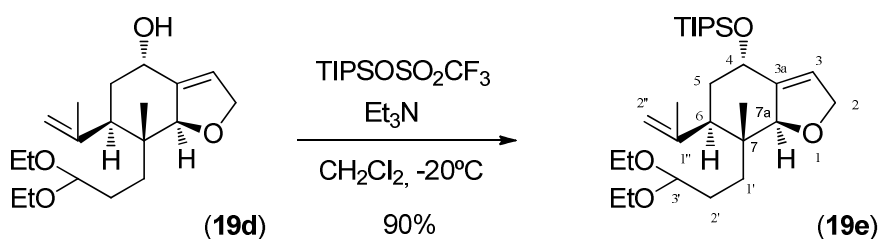
1.3.2.4.3. (1S,3S,4R,5R)-3-(Aliloxi)-4-(3,3-dietoxipropil)-4-metil-2-metileno-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexanol (19c). La reacción del epóxido **19b** (740.7 mg, 0.32 mmol) con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)aluminio [preparado a partir de BuLi (1.42 M en hexano, 6.06 mL, 8.60 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1.8 mL, 10.5 mmol) y cloruro de dietilaluminio (1.8 M en tolueno, 4.78 mL, 8.60 mmol)] en benceno seco (13.5 mL) se realizó como se describe para el compuesto **27**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt de 9:1 a 7:3, el alcohol alílico **19c** (602 mg, 81%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} -12^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR ν_{max}/cm^{-1} (NaCl) 3440f, 3081d, 2975f, 2930f, 1640m, 1446m, 1378m, 1346m, 1270d, 1126f, 1045f, 914m; RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.94 (1H, dddd, $J = 17.0, 10.5, 5.3, 5.3$ Hz, H-2'), 5.28 (1H, dddd, $J = 17.0, 1.7, 1.7, 1.7$ Hz, H-3'), 5.12 (1H, ddd, $J = 10.55, 3.1, 1.4$ Hz, H'-3'), 5.03 (1H, dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, H-1'''), 4.94 (1H, dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, H'-1'''), 4.87 (1H, sa, H-2'''), 4.74 (1H, sa, H'-2'''), 4.45 (1H, sa, H-1), 4.41 (1H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, H-3''), 4.10 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.3, 1.4, 1.4$ Hz, H-1'), 4.03 (1H, sa, H-3), 3.88 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.3, 1.5, 1.5$ Hz, H'-1'), 3.63 y 3.47 (2H cada uno, cada uno m, $2 \times CH_3CH_2O$), 2.72 (1H, dd, $J = 13.3, 3.8$ Hz, H-5), 1.89 (1H, ddd $J = 13.7, 13.7, 3.7$ Hz, H-6 α), 1.77-1.58 (4H, m, H-6 β , H-2'', H₂-1''), 1.749 (3H, s, CH_3-C_1''), 1.40-1.31 (1H, m, H'-2''), 1.193 y 1.188 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$ Hz, $2 \times CH_3CH_2O$), 0.761 (3H, s, CH_3-C_4); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 147.14 (C_2), 145.79 (C_1''), 135.09 (C_2'), 115.95 (C_3'), 113.89 (C_2''),

103.73 (C₃^{''}), 79.78 (C₁), 73.02 (C₃), 70.91 (C₁[']), 61.36 y 60.32 (2xCH₃CH₂O), 43.81 (C₄), 42.86 (C₅), 36.06 (C₆), 31.64 (C₂^{''}), 27.59 (C₁^{''}), 23.51 (CH₃-C₁^{''}), 15.31 y 15.30 (2xCH₃CH₂O), 15.20 (CH₃-C₄); EM (IE) *m/z* (%) 307 (M⁺-EtO, 3), 289 (4), 262 (10) 219 (23), 173 (19), 135 (26), 129 (23), 107 (29), 103 (100), 85 (45); EMAR *m/z* calculada para C₁₉H₃₁O₃ (M⁺-EtO) 307.2273, encontrada 307.2271.



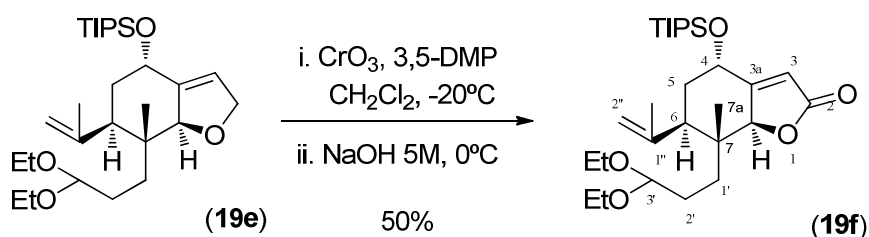
1.3.2.4.4. (4*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-7-(3,3-Dietoxipropil)-7-metil-6-(prop-1-en-2-il)-2,4,5,6,7,7*a*-hexahidrobenzofuran-4-ol (19d). La metátesis de cierre de anillo del dieno **19c** (20.0 mg, 0.057 mmol) con 1,4-benzoquinona (2 mg, 0.019 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación **iv** (5 mg, 0.0057 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 mL) se realizó como se describe para el compuesto **28**, proporcionando, en un tiempo de 2 h después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1 a 7:3, el dihidrofurano **19d** (15 mg, 81%) como un líquido incoloro. Del mismo modo aunque se obtuvo con un grado de pureza muy elevado, tal como reveló el análisis de su espectro de RMN de ¹H, el compuesto obtenido mostró un aspecto coloreado, presumiblemente debido a la presencia de trazas del catalizador de Grubbs. Una muestra analítica fue repurificada varias veces por columna hasta la desaparición del color. [α]_D^{20+15°} (c 0.4, CHCl₃); IR *v*_{max}/cm⁻¹ (NaCl) 3428f, 3076d, 2973f, 2929f, 2879f, 1638d, 1446m, 1377m, 1346m, 1185m, 1124f, 1065f, 895m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.69 (1H, dd, *J* = 3.18, 1.41 Hz, H-3), 4.86 (1H, sa, H-2^{''}), 4.79 (1H, ddd, *J* = 6.2, 3.4, 2.2 Hz, H-7*a*), 4.75 (1H, sa, H'-2^{''}), 4.66 (1H, m solapado con H-2, H-4), 4.64 (1H, ddd, *J* = 12.8, 3.6, 1.4 Hz, H-2*b*), 4.57 (1H, ddd, *J* = 12.8, 6.3, 1.5

Hz, H-2 α), 4.43 (1H, dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, H-3'), 3.63 y 3.48 (2H cada uno, cada uno m, 2xCH₃CH₂O), 2.53 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz, H-6), 1.9-1.5 (4H, m, H₂-5, H₂-1'), 1.759 (3H, s, CH₃-C_{1''}), 1.5-1.2 (2H, m, H-2''), 1.187 (6H, dd, $J = 7.0$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 0.772 (3H, s, CH₃-C₇); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 145.71 (C_{1''}), 140.36 (C_{3a}), 120.73 (C₃), 113.77 (C_{2''}), 103.74 (C_{3'}), 88.19 (C_{7a}), 75.55 (C₂), 65.41 (C₄), 60.65 (2xCH₃CH₂O), 43.71 (C₇), 43.45 (C₆), 35.50 (C₅), 34.08 (C_{2'}), 28.16 (C_{1'}), 23.76 (CH₃-C_{1''}), 15.33 (2xCH₃CH₂O), 12.44 (CH₃-C₇); EM (IE) m/z (%) 261 (33), 232 (31), 210 (35), 191 (27), 173 (55), 135 (30), 129 (41), 103 (100), 85 (72); EMAR (FAB) m/z calculada para C₁₉H₃₃O₄ (M⁺+1) 325.2379, encontrada 325.1876.



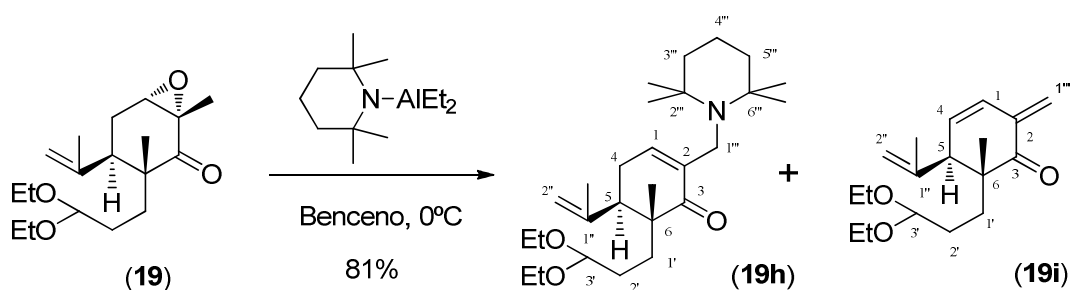
1.3.2.4.5. ((4S,6R,7R,7aS)-7-(3,3-dietoxipropil)-7-metil-6-(prop-1-en-2-il)-2,4,5,6,7,7a-hexahidrobenzofuran-4-iloxi)triisopropilsilano (19e). Una disolución del alcohol alílico **19d** (41 mg, 0.127 mmol) en CH₂Cl₂ (18 mL) se enfrió a -20 °C y se trató secuencialmente con Et₃N (44 μ l, 0.313 mmol) y TIPSOTf (56 μ l, 0.208 mmol). Después de 1 h a -20 °C, la reacción se detuvo con una disolución de NaHCO₃ al 5%, fue vertida sobre agua y extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-Et₂O 9:1 como eluyente, obteniéndose el éter de triisopropilsililo **19e** (54.6 mg, 90%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +12^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2929f, 2869f, 1738d, 1640d, 1459m, 1378m, 1257d, 1121m, 1055f, 1006m, 946d, 886f, 804m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.51 (1H, da, $J = 1.73$ Hz, H-3), 4.84 (1H, sa, H-2''), 4.79 (1H, ddd, $J = 8.5, 5.8, 3.0$ Hz, H-7a), 4.72 (1H, sa, H'-2''), 4.66 (1H, dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, H-4), 4.61 (1H, dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, H-2), 4.53 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.2, 1.2$ Hz, H'-2), 4.43 (1H, dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, H-3'), 3.63 y 3.48 (2H cada uno, cada uno

m, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.60 (1H, dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, H-6), 1.90-1.75 (3H, m, H-5 α , H₂-1'), 1.746 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{1''}$), 1.70-1.30 (3H, m, H-5 β , H-2''), 1.189 (6H, dd, $J = 7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.041 (9H, d, $J = 3.9$ Hz, $3\times\text{CH}_3\text{CHSi}$), 1.04 (3H, m solapado con $\text{CH}_3\text{CH}_3'\text{CHSi}$, $3\times(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 1.030 (9H, d, $J = 2.9$ Hz, $3\times\text{CH}_3'\text{CHSi}$), 0.770 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_7$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 146.38 ($\text{C}_{1''}$), 141.24 (C_{3a}), 118.14 (C_3), 113.39 ($\text{C}_{2''}$), 103.84 (C_3), 88.71 (C_{7a}), 75.61 (C_2), 65.93 (C_4), 60.71 y 60.68 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 43.83 (C_7), 43.47 (C_6), 37.34 (C_5), 34.32 (C_2), 28.94 ($\text{C}_{1'}$), 23.94 ($\text{CH}_3\text{-C}_{1''}$), 18.04 ($3\times\text{CH}_3\text{CHSi}$), 17.99 ($3\times\text{CH}_3'\text{CHSi}$), 15.34 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 12.53 ($\text{CH}_3\text{-C}_7$), 12.14 ($3\times(\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$); EM (IE) m/z (%) 480 (M^+ , 1), 434 (25), 391 (64), 345 (28), 307 (37), 253 (55), 215 (52), 180 (44), 173 (36), 131 (46), 103 (36), 85 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}$ 480.3635, encontrada 480.3638.



1.3.2.4.6. (4S,6R,7R,7aS)-7-(3,3-Dietoxipropil)-7-metil-6-(prop-1-en-2-il)-4-(tri-isopropil-sililoxi)-5,6,7,7a-tetrahidrobenzofuran-2(4H)-ona (19f). Sobre una suspensión de CrO_3 (68 mg, 0.680 mmol, previamente secado a vacío con P_2O_5 durante 24h) en CH_2Cl_2 (0.65 mL) se adicionó 3,5 dimetilpirazol (65mg, 0.676 mmol) a -20°C bajo N_2 . La mezcla fue agitada durante 15 min a la misma temperatura, a continuación se adicionó el dihidrofurano **19e** (27 mg, 0.056 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (0.22 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo agitada a la misma temperatura durante 1 h. A continuación se adicionó una disolución de NaOH (5 M, 0.35 mL, 1.75 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C . La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con CH_2Cl_2 , lavada con salmuera, secada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 95:5 como eluyente, obteniéndose la lactona **19f** (14

mg, 50%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10^\circ$ (c 0.4, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2940f, 2869f, 1760f, 1470d, 1383d, 1121m, 1066f, 881d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-3), 5.00 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-7a), 4.94 (1H, m, H-2''), 4.85 (1H, dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, H-4), 4.76 (1H, sa, H-2''), 3.64 y 3.49 (2H cada uno, cada uno m, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.75 (1H, dd, $J = 12.7, 3.4$ Hz, H-6), 1.98-1.66 (4H, m, H_2 -5, H_2 -1'), 1.774 (3H, s, CH_3 - $\text{C}_{1''}$), 1.66-1.46 (2H, m, H_2 -2''), 1.199 (6H, dd, $J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.041 (9H, d, $J = 3.5$ Hz, $3 \times \text{CH}_3\text{CHSi}$), 1.04 (3H, m solapado con $\text{CH}_3\text{CH}_3'\text{CHSi}$, $3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 1.027 (9H, d, $J = 3.2$ Hz, $3 \times \text{CH}_3'\text{CHSi}$), 0.673 (3H, s, CH_3 - C_7); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.36 (C_2), 169.45 (C_{3a}), 144.35 ($\text{C}_{1''}$), 114.93 ($\text{C}_{2''}$), 112.85 (C_3), 103.35 (C_3'), 84.59 (C_{7a}), 65.07 (C_4), 61.30 y 60.88 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 44.61 (C_7), 42.45 (C_6), 37.20 (C_5), 34.29 ($\text{C}_{2'}$), 28.02 ($\text{C}_{1'}$), 24.04 (CH_3 - $\text{C}_{1''}$), 17.91 (CH_3CHSi), 17.89 ($\text{CH}_3'\text{CHSi}$), 15.30 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 12.00 ($3 \times (\text{CH}_3)_2\text{CHSi}$), 11.87 (CH_3 - C_7); EM (IE) m/z (%) 494 (M^+ , 1), 451 (3), 405 (15), 359 (7), 275 (7), 229 (100), 201 (6), 159 (13), 131 (10), 103 (26), 85 (14); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$ 494.3428, encontrada 494.3439.



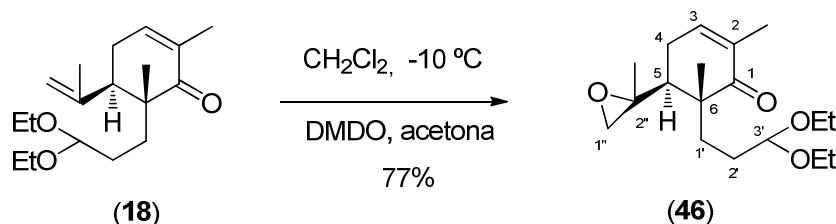
1.3.2.4.7. (5*R*,6*R*)-6-(3,3-Dietoxipropil)-6-metil-2-metileno-5-(prop-1-en-2-il) ciclohex-3-enona (19i) y (5*R*,6*R*)-6-(3,3-dietoxipropil)-6-metil-5-(prop-1-en-2-il)-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)metil)ciclohex-2-enona (19h). La reacción de la epoxicetona **19** (54.2 mg, 0.17 mmol) con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)aluminio [preparado a partir de BuLi (1.6 M en hexano, 437 μL , 0.70 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (147 μL , 0.85 mmol) y cloruro de dietilaluminio (1.8 M en tolueno, 390 μL , 0.70 mmol)] en benceno seco (1.00 mL) se realizó como se describe para el compuesto **27**, proporcionando, un crudo (49 mg)

constituido principalmente por dos compuestos, **19h** y **19i**, que no se pudieron separar fácilmente por cromatografía de columna. Tras repetidos procesos cromatográficos, usando hexano-AcOEt 95:5 como eluyente, se consiguió separar una pequeña cantidad de cada uno de los compuestos que permitió la caracterización espectroscópica de los mismos:

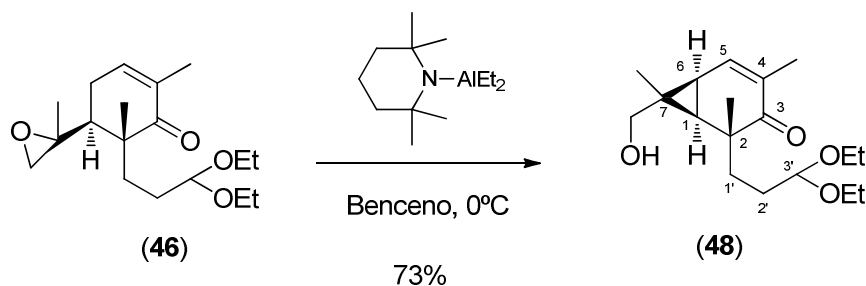
Compuesto ligeramente más polar, amina **19h**: RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.05 (1H, sa, H-1), 4.73 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2''), 4.71 (1H, sa, H'-2''), 4.40 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3'), 3.61 y 3.44 (2H cada uno, cada uno m, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.36 (1H, m, H-1'''), 3.17 (1H, m, H'-1'''), 2.84 (1H, dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, H-5), 1.398 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_1$ '), 1.165 (6H, dd, $J = 7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.039 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 204.39 (C_3), 146.82 (C_2), 142.23 (C_1), 138.97 (C_1 ''), 113.81 (C_2 ''), 103.00 (C_3 '), 60.93 y 60.80 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 50.73 (C_5), 47.05 (C_4), 32.56 (C_1 ''), 28.71 (C_6), 28.40 (C_2 ''), 21.82 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$ ''), 18.95 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 15.25 y 15.25 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (FAB) m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]^+$ 434, encontrada 434.

Compuesto ligeramente menos polar, dienona **19i**: RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.45 (1H, d, $J = 9.8$, H-1), 5.97 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, H-1'''), 5.77 (1H, dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz, H'-1'''), 5.23 (1H, sa, H-4) 4.78 (2H, sa, H₂-2''), 4.36 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, H-3'), 3.60 y 3.44 (2H cada uno, cada uno m, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.08 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, H-5), 1.436 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_1$ ''), 1.189 y 1.165 (6H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$ Hz, $2\times(\text{CH}_3)_2\text{CN}$), 1.180 y 1.172 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.964 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 203.46 (C_3), 144.03 (C_2), 138.98 (C_1 ''), 130.88 (C_6), 127.88 (C_1), 115.07 (C_2 ''), 102.60 (C_3 '), 61.05 y 60.95 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 58.23 (C_5), 49.22 (C_4), 33.53 (C_1 ''), 28.12 (C_2 ''), 18.80 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$ ''), 17.82 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 15.22 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

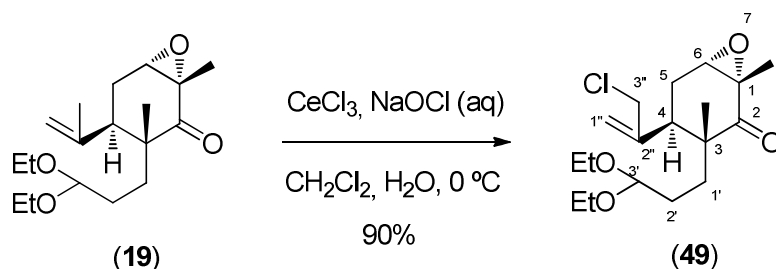
1.3.3.1. Funcionalización del grupo isopropenilo de la carvona



1.3.3.1.1. (5*S*,6*R*)-6-(3,3-Dietoxipropil)-2,6-dimetil-5-(2-metil oxiran-2-il)ciclohex-2-enona (46). Sobre una disolución del compuesto **18** (28 mg, 0.095 mmol), en CH_2Cl_2 a -10°C , fue añadida una disolución de dimetildioxirano (DMDO) en acetona¹⁸⁴ (0.017 M, 11 mL, 0.19 mmol) y se dejó reaccionar a esta temperatura durante 4 h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción fue vertida sobre agua, extraída con CH_2Cl_2 , lavada con salmuera y secada. La purificación cromatográfica del crudo obtenido, tras evaporar el disolvente a vacío, eluyendo con hexano-AcOEt 9:1 proporcionó el epóxido **46** (23 mg, 77%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +22^\circ$ (c 0.65, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2967f, 2923m, 2869m, 1661f, 1448d, 1372m, 1274d, 1126f, 1061f, 1011m, 940d, 908d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.56 (1H, sa, H-3), 4.38 (1H, dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, H-3'), 3.57 y 3.42 (2H cada uno, cada uno dc, $J = 9.0, 7.0$ (c) $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.71 (1H, da, $J = 20.5$, Hz, H-4), 2.65 (2H, s, H_2 -1''), 2.52 (1H, da, $J = 20.5$, Hz, H'-4), 1.761 (3H, m, CH_3 -C₂), 1.69–1.47 (4H, m, H_2 -1', H-2', H-5), 1.37 (1H, m, H'-2'), 1.161 y 1.158 (3H cada uno, dd cada uno, $J = 7.0, 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.117 (3H, s, CH_3 -C_{2''}), 1.067 (3H, s, CH_3 -C₆); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 203.41 (C₁), 141.06 (C₃) 134.13 (C₂) 102.68 (C_{3'}) 61.24 y 60.83 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 58.45 (C_{2''}), 58.03 (C_{1''}), 50.09 (C₅), 46.79 (C₆), 33.07 (C_{1'}), 28.14 (C_{2'}), 25.49 (C₄), 19.10 (CH_3 -C₆), 18.59 (CH_3 -C_{2''}), 16.36 (CH_3 -C₂), 15.24 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (IE) m/z (%) 310 (M⁺, 0.1), 265 (3), 219 (1), 179 (11), 161 (6), 135 (3), 129 (8), 123 (8), 119 (4), 103 (100), 85 (70); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 310.2144, encontrada 310.2132.

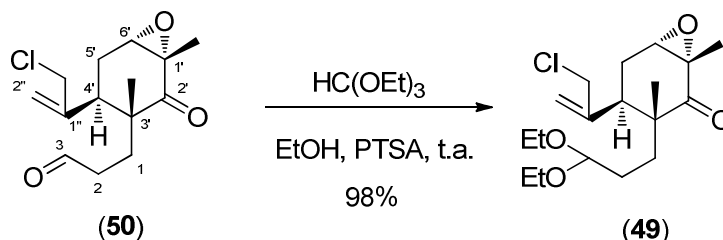


1.3.3.1.2. (1*R*,2*R*,6*S*)-2-(3,3-Dietoxipropil)-7-(hidroximetil)-2,4,7-trimetilbiciclo[4.1.0]hept-4-en-3-ona (48). La reacción del epóxido **46** (30 mg, 0.11 mmol) con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)aluminio [preparado a partir de BuLi (1.39 M en hexano, 0.30 mL, 0.43 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (79 mL, 0.47 mmol) y cloruro de dietilaluminio (1.8 M en tolueno, 40.24 mL, 0.43 mmol)] en benceno seco (0.7 mL) se realizó como se describe para el compuesto **27**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt de 9:1 a 7:3, el compuesto **48** (22 mg, 73%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} +185^\circ$ (c 0.4, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3448f, 2972m, 2923m, 2863d, 1645f, 1454d, 1372d, 1126m, 1055f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.69 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-5), 4.35 (1H, dd, $J = 5.0, 5.0$ Hz, H-3'), 3.56 y 3.43 (2H cada uno, cada uno m, 2xCH₃CH₂O), 3.46 (2H, m, CH₂OH solapado entre las señales de 2x CH₃CH₂O), 1.789 (3H, d, $J = 1.1$ Hz, CH₃-C₄), 1.59 (1H, dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, H-6), 1.56–1.42 (3H, m, H-1', H₂-2'), 1.32 (1H, m, H'-1'), 1.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1), 1.187 (3H, s, CH₃-C₂), 1.163 (6H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 0.872 (3H, s, CH₃-C₇); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 201.63 (C₁), 141.04 (C₅) 133.28 (C₄) 102.80 (C₃) 71.74 (CH₂OH), 60.96 y 60.85 (2xCH₃CH₂O), 42.70 (C₂), 38.45 (C₁), 31.99 (C₇), 30.74 (C₁), 28.15 (C₂), 21.37 (CH₃-C₂), 21.06 (C₆), 15.22 (2xCH₃CH₂O), 10.16 (CH₃-C₇); EM (IE) m/z (%) 310 (M⁺, 0.3), 279 (0.3), 265 (4), 264 (6), 219 (2), 187 (4), 179 (21), 167 (11), 149 (10), 135 (6), 129 (22), 112 (6), 103 (29), 85 (100); EMAR m/z calculada para C₁₈H₃₀O₄ 310.2144, encontrada 310.2139.

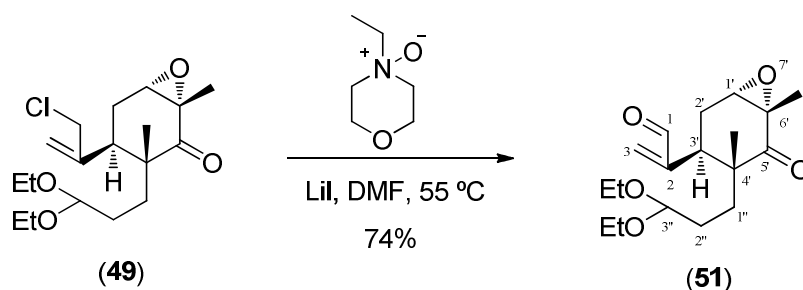


1.3.3.1.3. (1*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-4-(3-Cloroprop-1-en-2-il)-3-(3,3-dietoxi-propil)-1,3-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (49). Una disolución de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (3.666 g, 9.84 mmol, 1.5 equiv) en agua (34 mL) se añadió sobre una disolución fuertemente agitada de **19** (2.025 g, 6.52 mmol) en CH_2Cl_2 (34 mL) a 0°C . La emulsión resultante fue tratada con una disolución de NaOCl al 8% en Cl_2 (10.5 mL, 4 equiv) hasta observar por CCF (8:2 hexano-AcOEt) la completa desaparición de **19** (Debe destacarse que si la agitación no es lo suficiente vigorosa, o se añade demasiado hipoclorito, se obtiene en mayor o menor medida el aldehído resultante de desprotección del grupo cetal). Una vez concluida la reacción el exceso de hipoclorito se destruyó añadiendo una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, la emulsión obtenida se diluyó con agua y fue extraída con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue purificado en columna de SiO_2 , eluyendo con hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose el compuesto **49** (2.027 g, 90%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -32^\circ$ (c 1.8, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978f, 2934m, 2885m, 1705f, 1443m, 1372m, 1339d, 1121f, 1061f, 1006m, 913d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 5.13 (1H, sa, H-1''), 4.66 (1H, sa, H'-1''), 4.31 (1H, dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, H-3'), 4.05 (1H, dd, $J = 12.3, 1.1$ Hz, H-3''), 3.81 (1H, dd, $J = 12.3, 0.6$ Hz, H'-3''), 3.47 y 3.26 (2H cada uno, cada uno de $J = 9.1, 7.1$ (c) Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.19 (1H, dd, $J = 12.2, 4.4$ Hz, H-4), 2.75 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-6), 2.04 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 4.8$ Hz, H-1'), 1.91–1.77 (2H, m, H-2', H-5), 1.70 (1H, dddd, $J = 12.5, 12.5, 4.3, 4.3$ Hz, H'-2'), 1.54 (1H, ddd, $J = 15.0, 12.0, 1.0$ Hz, H'-5), 1.39 (1H, dd, $J = 12.6, 3.6$ Hz, H'-1'), 1.299 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.055 (6H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.727 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_3$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.83 (C_2), 145.06 (C_2''), 118.49 (C_1''), 103.10 (C_3), 62.16 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.63

($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.15 (C_6), 58.15 (C_1), 49.86 ($\text{C}_{3''}$), 49.30 (C_3), 34.92 (C_4), 31.86 ($\text{C}_{1'}$), 28.98 (C_2), 27.43 (C_5), 21.08 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 16.44 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 15.56 y 15.45 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EMAR (ES) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NaO}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 367.1652, encontrada 367.1656.



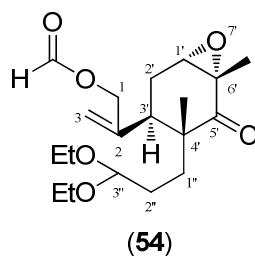
1.3.3.1.4. Reacetilación de la mezcla de reacción de cloración alílica de 19. A una disolución del aldehído **50** (86 mg, 0.32 mmol) en etanol (4 mL), se le añadió *orto*-formiato de etilo (0.1 mL, 13.2 mmol) y PTSA (una punta de espátula). La mezcla agitada se dejó reaccionar durante 4 horas a t.a. y se vertió sobre una mezcla de AcOEt y una disolución de NaHCO_3 al 5%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 . El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue purificado en columna de SiO_2 , eluyendo con hexano-Et₂O 6:4, obteniéndose el compuesto **49** (107 mg, 98%) como un aceite.



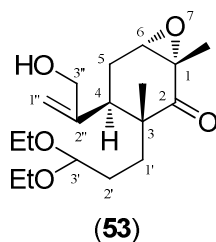
1.3.3.1.5. 2-((1*S*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-(3,3-Dietoxipropil)-4,6-dimetil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilaldehído (51**).** Una disolución del

cloruro **49** (467 mg, 1.36 mmol), LiI (353mg, 2.63 mmol) y *N*-óxido de 4-etil-morfolina (25% m/v) en DMF, 2.12 mL, 4.07 mmol) en DMF (6 mL) se calentó a 55°C durante 30 horas,¹⁹⁴ después de las cuales se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disoluciones acuosas de Na₂SO₃ al 10% y LiCl al 1.5%, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue cromatografiado sobre gel de sílice, usando mezclas de hexano-AcOEt de 8:2 a 7:3 como eluyente, eluyendo en primer lugar el material de partida sin reaccionar **49** (93 mg, 20%). obteniéndose el aldehído **51** (260 mg, 74% basado en el material de partida recuperado) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -48° (c 0.375, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978m, 2929m, 2874d, 1738m, 1694f, 1443d, 1377d, 1339d, 1132m, 1061m, 1006d; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 9.06 (1H, s, H-1), 5.53 (1H, s, H-3), 5.31 (1H, s, H'-3), 4.48 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, H-3''), 3.64 (1H, dd, $J = 12.1, 4.3$ Hz, H-3'), 3.56 y 3.38 (2H cada uno, cada uno m, 2xCH₃CH₂O), 2.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-1'), 2.15 (1H, m, H-1''), 2.00 (1H, ddd, $J = 12.5, 13.2, 3.9$ Hz, H-2''), 1.80-1.60 (2H, m, H'-1'', H-2'), 1.51 (1H, ddd, $J = 14.6, 3.9, 3.5$ Hz, H'-2'), 1.23 (1H, dd, $J = 13.2, 12.5, 3.9$ Hz, H'-2''), 1.303 (3H, s, CH₃-C₆), 1.107 (6H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 0.711 (3H, s, CH₃-C₄); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 208.88 (C₅), 193.33 (C₁), 149.51 (C₂), 137.21 (C₃), 103.18 (C₃''), 61.17 (CH₃CH₂O), 60.28, (C₁'), 60.14 (CH₃CH₂O), 58.71 (C₆'), 49.11 (C₄'), 32.75 (C₂''), 31.87 (C₃'), 28.66 (C₁''), 25.91 (C₂''), 21.44 (CH₃-C₄'), 16.39 (CH₃-C₆'), 15.57 (2xCH₃CH₂O); EM (IE) m/z (%) 295 (1), 279 (M⁺-EtO, 1), 233 (2), 205 (1), 187 (3), 149 (2), 129 (2), 123 (3), 109 (2), 103 (100), 85 (32); EMAR m/z calculada para C₁₆H₂₃O₄ 279.1596, encontrada 279.1592.

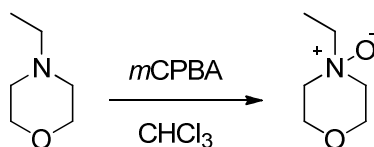
A continuación se eluyeron el formiato **54** (28 mg, 7% basado en el material de partida recuperado), como un aceite.



Datos del formiato **54**: $[\alpha]_D^{26}$ -36° (c 1.4, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978f, 2934f, 2874m, 1727f, 1694f, 1443m, 1383m, 1334d, 1274d, 1235d, 1170f, 1126f, 1066f, 1011m, 929d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.51 (1H, sa, HCOO), 5.07 (1H, sa, H-3), 4.72 (1H, s, H'-3), 4.51 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 13.5$, Hz, H-1), 4.39 (1H, dd, $J = 5.8$, 4.7 Hz, H-3''), 4.38 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 13.5$, Hz, H'-1), 3.51 y 3.31 (2H cada uno, cada uno de $J = 14.0$, 7.0(c) Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.97 (1H, dd, $J = 12.2$, 4.2 Hz, H-3'), 2.73 (1H, da, $J = 2.1$ Hz, H-1'), 2.05 (1H, ddd, $J = 12.8$, 12.8, 4.3 Hz, H-2''), 1.90–1.65 (3H, m, H₂-1'', H-2'), 1.52 (1H, ddd, $J = 12.8$, 12.3, 4.3, Hz, H'-2'' solapado con H-2'), 1.52 (1H, ddd, $J = 15.1$, 12.2, 1.0 Hz, H'-2' solapado con H-2''), 1.303 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$), 1.096 y 1.090 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.0$, 7.0 Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.766 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.89 (C_5), 159.88 (HCOO), 143.17 (C_2), 116.68 (C_3), 103.12 (C_3''), 66.54 (C_1) 61.81 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.47 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.19 (C_1'), 58.35 (C_6), 49.42 (C_4'), 35.71 (C_3), 32.19 (C_1''), 29.05 (C_2''), 26.76 (C_2), 21.05 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 16.43 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 15.57 y 15.49 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (IE) m/z (%) 309 ($\text{M}^+\text{-EtO}$, 1), 161 (4), 119 (3), 107 (3) 103 (100), 85 (40), 75 (34); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 309.1702, encontrada 309.1708. y el alcohol **53** (32mg, 9% basado en el material de partida recuperado) como un aceite.

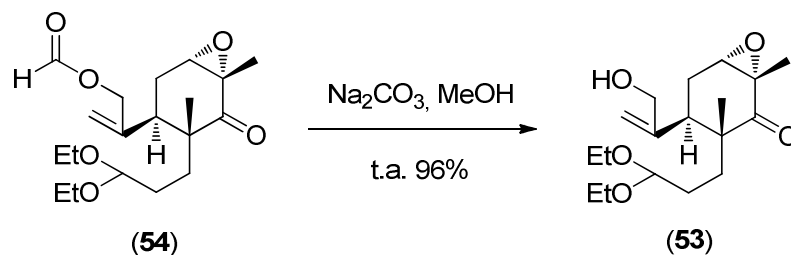


Datos del alcohol **53**: $[\alpha]_D^{26} -37^\circ$ (c 0.65, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3453m, 2972f, 2929f, 2874m, 1700f, 1618d, 1443m, 137f, 1247d, 1132m, 1061f, 913d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 5.18 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-1''), 4.69 (1H, s, H'-1''), 4.36 (1H, dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, H-3'), 3.92 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 14.2$, Hz, H-3''), 3.82 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 14.2$, Hz, H'-3''), 3.49 y 3.27 (2H cada uno, cada uno de $J = 14.1, 7.0$ (c) Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.04 (1H, dd, $J = 12.1, 4.3$ Hz, H-4), 2.77 (1H, dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, H-6), 2.04 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 4.1$ Hz, H-1'), 1.90 (1H, dddd, $J = 12.5, 12.5, 6.1, 3.5$ Hz, H-2'), 1.81 (1H, ddd, $J = 10.4, 6.5, 3.4$ Hz, H-5), 1.72 (1H, dddd, $J = 12.5, 12.5, 4.3, 4.3$ Hz, H'-2'), 1.63 (1H, m, H'-5), 1.54 (1H, ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.0$ Hz, H'-1'), 1.39 (1H, dd, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1.326 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.069 (6H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.846 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_3$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 209.40 (C_2), 149.26 ($\text{C}_{2''}$), 113.29 ($\text{C}_{2''}$), 103.31 (C_3), 66.58 ($\text{C}_{3''}$), 61.98 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.51 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.51 (C_6), 58.31 (C_1), 49.40 (C_3), 34.97 (C_4), 29.09 (C_2), 32.34 (C_1), 27.17 (C_5), 21.25 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 16.51 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 15.53 y 15.43 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (IE) m/z (%) 262 (27), 235 (20), 191 (10), 163 (29), 155 (29), 103 (46), 85 (90), 57 (100); EMAR (FAB) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_5$ $[\text{M}^+ \text{-EtOH} + 1]$ 281.1753, encontrada 281.1753.

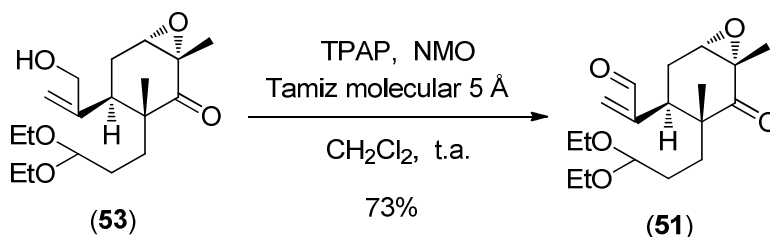


1.3.3.1.6. N-óxido de etilmorfolina. Sobre una disolución de la amina (3.2 mL, 0.025 mol) en CHCl_3 (25 mL), se adicionó gota a gota una disolución del perácido (5.64 g, 0.025 mol) en CHCl_3 (50 mL), y se dejó agitando durante 3 h más, permitiéndole alcanzar ta. La mezcla de reacción se

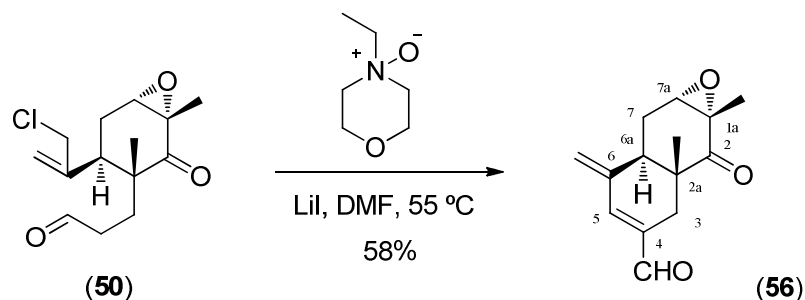
concentró a una tercera parte y se vertió sobre una columna que contenía alúmina básica (170 g) y se eluyó con CHCl_3 para eliminar la amina remanente, y posteriormente con CHCl_3 -MeOH 3:1 para proporcionar el *N*-óxido (2.8 g, 85%) como un sólido blanco.



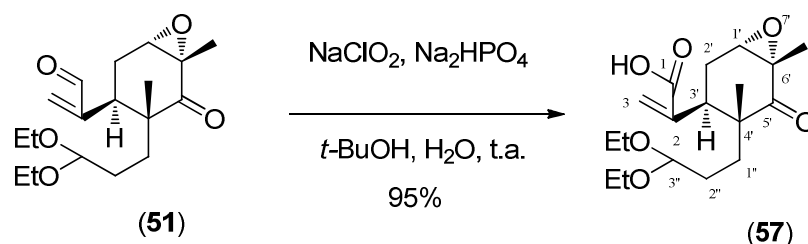
1.3.3.1.7. Hidrólisis del formiato 54. Sobre una disolución del formiato **54** (221 mg, 0.63 mmol) en MeOH (5 mL), se añadió Na_2CO_3 (165 mg, 1.56 mmol) y se dejó agitando durante 1 h a t.a.. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y fue extraída con AcOEt. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, y se secaron para obtener, después de evaporar el disolvente, el alcohol **53** (211 mg, 96 %) como un aceite incoloro.



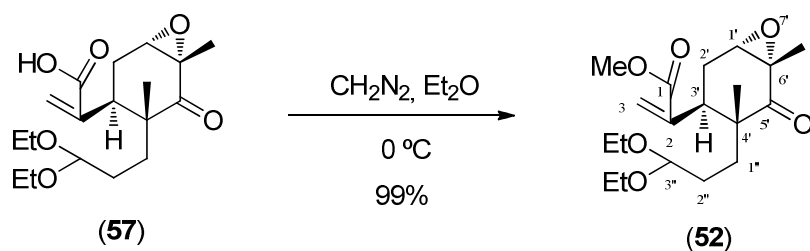
4.3.1.8.-Oxidación del alcohol alílico 53 al acrilaldehído 51. La oxidación del alcohol **53** (265 mg, 0.82 mmol) con tamiz molecular de 5 Å (397 mg), *N*-óxido de 4-metil-morfolina (NMO, 168 mg, 1.44 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 17 mg, 0.048 mmol) en CH_2Cl_2 anhidrido (13.2 mL) se realizó como se describe para el compuesto **34**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con CHCl_3 -AcOEt 8:2, el aldehído **51** (211 mg, 73%) como un aceite.



1.3.3.1.9. (1a*S*,2a*R*,6a*R*,7a*S*)-1a,2a-Dimetil-6-metilen-2-oxo-1a,2,2a,3,6,6a,7,7a-octahidronafto[2,3-*b*]oxireno-4-carbaldehido (56). La oxidación del cloruro **50** (81 mg, 0.30 mmol) con LiI (80 mg, 0.60 mmol) y *N*-óxido de 4-etil-morfolina (25% (m/v), en DMF, 0.47 mL, 0.9 mmol) en DMF (1 mL) se realizó como se describe para el compuesto **51** en un tiempo de 48 horas, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, el aldehído insaturado **56** (40 mg, 58%) como un aceite. $[\alpha]_D^{22} -280^\circ$ (c 0.95, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978d, 2923d, 2889d, 2710d, 1705f, 1672f, 1623f, 1596d, 1437m, 1383m, 1284d, 1170d, 1137f, 1066m, 1017m, 913m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.56 (1H, s, CHO), 6.95 (1H, da, $J = 2.4$ Hz, H-5), 5.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, =CH₂), 5.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, =CH₂), 3.49 (1H, da, $J = 2.9$ Hz, H-7a), 2.85 (1H, d, $J = 18.5$ Hz, H-3), 2.82 (1H, m, H-6a solapado con H-3), 2.63 (1H, ddd, $J = 15.0, 4.2, 2.9$ Hz, H α -7), 2.22 (1H, dd, $J = 18.5, 1.0$ Hz, H' β -3), 2.00 (1H, ddd, $J = 15.0, 12.0, 1.2$ Hz, H β -7), 1.474 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.787 (3H, s, CH₃-C_{2a}); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 206.55 (C₂), 193.43 (CHO), 146.21 (CH₂-C₆), 143.19 (C₆), 137.47 (C₄), 120.44 (C₅), 59.43 (C_{7a}), 56.79 (C_{1a}), 43.68 (C_{2a}), 35.05 (C_{6a}), 30.21 (C₃), 23.54 (C₇), 16.44 (CH₃-C_{2a}), 16.17 (CH₃-C_{1a}); EM (IE) m/z (%) 232 (M⁺, 2), 217 (5), 214 (5), 204 (28), 189 (30), 171 (31), 157 (48), 143 (86), 131 (52), 119 (36), 105 (89), 91 (100), 85 (65); EMAR m/z calculada para C₁₄H₁₆O₃ 232.1099, encontrada 232.1091.

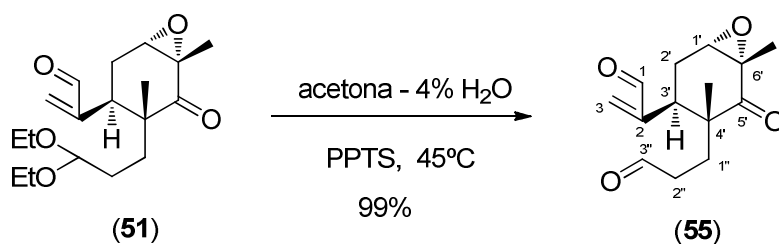


1.3.3.1.10. Ácido 2-((1*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-(3,3-dietoxipropil)-4,6-dimetil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il) acrílico (57). Una disolución del aldehído **51** (1.654 mg, 5.1. mmol) en *tert*-BuOH (18 mL), se enfrió a 0°C y sobre ella se añadió de forma consecutiva 2-metil-2-buteno (1.6 mL 15.3 mmol) y una disolución de NaClO₂ (1.334 mg, 11.7 mmol), y NaH₂PO₄·H₂O (1.113 mg, 10.2 mmol) en agua (7.5 mL). El matraz de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se dejó reaccionar a t.a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro Y se concentró a presión reducida para obtener el ácido **57** (1.65 mg, 95%) como un semisólido que no requirió purificación y fue empleado directamente en la siguiente etapa. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -53° (c 2.1, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 3420d, 2983f, 2934m, 2886m, 1720f, 1705f, 1623d, 1454m, 1372m, 1268d, 1136f, 1066f, 1006m; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 8.67 (1H, sa, COOH), 6.35 (1H, sa, H-3), 5.15 (1H, sa, H'-3), 4.52 (1H, dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, H-3''), 3.79 (1H, dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, H-3'), 3.58 y 3.41 (2H cada uno, cada uno m, 2xCH₃CH₂O), 2.77 (1H, sa, H-1'), 2.18 (1H, dddd, $J = 13.2, 11.8, 6.2, 6.2$ Hz, H-2''), 2.03 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.7$ Hz, H-1''), 1.80-1.60 (3H, m, H₂-2', H'-2''), 1.42 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.5$ Hz, H'-1''), 1.309 (3H, s, CH₃-C_{6'}), 1.129 y 1.105 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 0.766 (3H, s, CH₃-C₄); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 209.08 (C₅), 172.13 (C₁), 140.23 (C₂), 129.48 (C₃), 103.14 (C_{3''}), 61.34 (CH₃CH₂O), 60.29 (C_{1'}), 59.83 (CH₃CH₂O), 58.05 (C_{6'}), 49.47 (C₄), 33.94 (C_{3'}), 33.09 (C_{2''}), 28.68 (C_{1''}), 26.68 (C₂), 20.93 (CH₃-C₄), 16.38 (CH₃-C_{6'}), 15.51 y 15.43 (2xCH₃CH₂O); EM (IE) m/z (%) 3140 (M⁺, 0.1), 311 (1.2), 295 (8), 141 (4), 123 (3), 103 (100), 85 (88), 75 (28); EMAR m/z calculada para C₁₈H₂₈O₆ 340.1886, encontrada 340.1889.

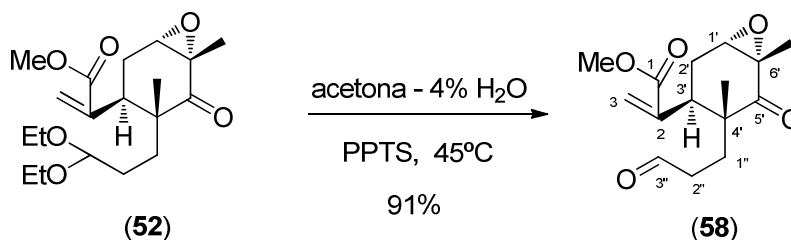


1.3.3.1.11. 2-((1*S*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-(3,3-Dietoxipropil)-4,6-dimetil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilato de metilo (52). Sobre una disolución del ácido **57** (1.65 g, 4.87 mmol) en Et_2O (50 mL) a 0°C se adicionó gota a gota a intervalos de 30 seg una disolución de diazometano en éter^{198,199} hasta la permanencia del color amarillo característico del diazometano. El disolvente se eliminó concentrando a vacío para proporcionar el éster metílico **52** (1.70 mg, 99%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -50^\circ$ (c 1.35, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2972f, 2929f, 2880m, 1722f, 1694f, 1618d, 1443m, 1372m, 1252f, 1142f, 1126m, 1061f, 1000d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 6.14 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-3), 5.05 (1H, sa, H'-3), 4.44 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, H-3''), 3.81 (1H, dd, $J = 9.6, 6.9$ Hz, H-3'), 3.54 (2H, dc, $J = 9.1, 7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CHHO}$), 3.394 (3H, s, CH_3O), 3.35 (2H, dc, $J = 9.4, 7.0$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}'\text{HO}$), 2.75 (1H, dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, H-1'), 2.15 (1H, dddd, $J = 12.6, 12.6, 5.6, 3.9$ Hz, H-2''), 2.05 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 3.1$ Hz, H-1''), 1.80-1.65 (3H, m, H'-2'', H₂-2'), 1.41 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 3.1$ Hz, H'-1''), 1.311 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$), 1.089 y 1.078 (3H cada uno, cada uno dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0.783 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 209.01 (C_5), 167.95 (C_1), 141.01 (C_2), 126.92 (C_3), 103.29 (C_3''), 61.24 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.28 (C_1'), 60.04 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 58.59 (C_6), 51.74 (CH_3O), 49.54 (C_4), 34.45 (C_3'), 33.03 (C_2''), 28.83 (C_1''), 26.67 (C_2'), 20.93 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 16.42 ($\text{CH}_3\text{-C}_6$), 15.59 y 15.54 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); EM (IE) m/z (%) 309 ($\text{M}^+\text{-EtO}$, 10), 263 (1), 231 (1), 203 (2), 175 (1), 163 (1), 147 (2), 129 (2), 121 (2), 103 (100), 85 (33); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 309.1702, encontrada 309.1704.

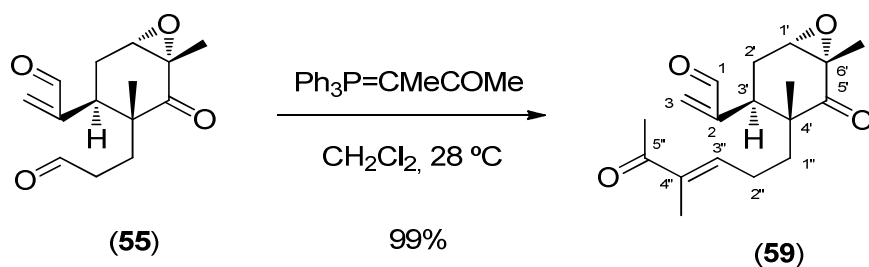
1.3.3.2. Preparación del sistema tricíclico ABC para la obtención de los isoespangianos funcionalizados en C-20 a partir de **51** y **52**.



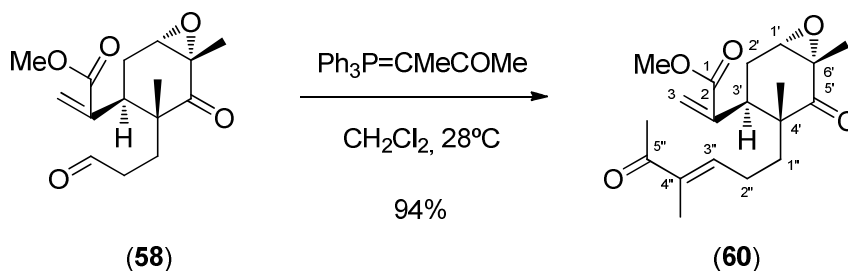
1.3.3.2.1. 2-((1S,3R,4R,6S)-4,6-Dimetil-5-oxo-4-(3-oxopropil)-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilaldehído (55). La desprotección del cetal **51** (220 mg, 0.68 mmol) con PPTS (171 mg, 0.68 mmol) en acetona acuosa al 4% (v/v) (12 mL) se realizó como se describe para el compuesto **20**, proporcionando, sin más purificaciones el aldehído **55** (168 mg, 99%) como un aceite incoloro, inestable en las condiciones de purificación cromatográfica sobre gel de sílice, ya que experimenta condensación aldólica intramolecular fácilmente. $[\alpha]_{D}^{21} -51^{\circ}$ (c 1.65, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2972m, 2929m, 2852d, 2820d, 2716d, 1722f, 1689f, 1612d, 1437m, 1377m, 1323d, 1197d, 1126d, 995m, 918d; RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 9.31 (1H, sa, H-3''), 8.93 (1H, s, H-1), 5.42 (1H, s., H-3), 5.28 (1H, s, H'-3), 3.52 (1H, dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, H-3'), 2.90 (1H, dd, $J = 2.7, 1.1$ Hz, H-1'), 2.66 (1H, ddda, $J = 17.5, 10.5, 3.5$ Hz, H-2''), 2.02 (1H, m, H'-2''), 1.97 (1H, m, H-1''), 1.51 (1H, ddd, $J = 15.0, 12.3, 1.1$ Hz, H β -2'), 1.40 (1H, ddd, $J = 15.0, 4.6, 2.9$ Hz, H α -2'), 1.303 (3H, s, CH₃-C_{6'}), 1.16 (1H, ddd, $J = 15.1, 10.6, 3.9$ Hz, H'-1''), 0.533 (3H, s, CH₃-C_{4'}); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 207.90 (C_{5'}), 200.22 (C_{3''}), 193.74 (C₁) 148.90 (C₂), 137.41 (C₃) 59.89 (C_{1'}) 58.09 (C_{6'}), 48.18 (C_{4'}), 39.39 (C_{2''}), 29.34 (C_{3'}), 28.78 (C_{1''}), 25.85 (C_{2'}), 20.47 (CH₃-C_{4'}), 16.30 (CH₃-C_{6'}); EM (IE) m/z (%) 250 (M⁺, 3), 235 (4), 221 (8), 219 (11), 207 (23), 193 (56), 177 (59), 165 (43), 149 (47), 121 (59), 109 (89), 91 (100); EMAR m/z calculada para C₁₄H₁₈O₄ 250.1205, encontrada 250.1203.



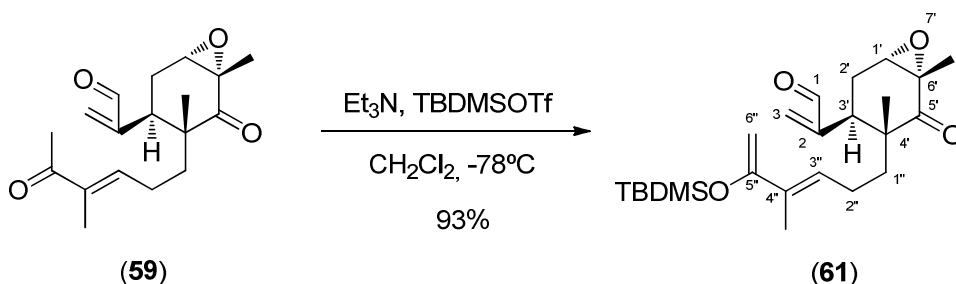
1.3.3.2.2. 2-((1S,3S,4R,6S)-4,6-Dimetil-5-oxo-4-(3-oxopropil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilato de metilo (58). La desprotección del cetal **52** (1.77 g, 4.99 mmol) con PPTS (1.26 g, 5.00 mmol) en acetona acuosa al 4% (v/v) (78 mL) se realizó como se describe para el compuesto **20**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 6:4 como eluyente, el aldehído **58** (1.27 g, 91%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -85^\circ$ (c 0.75, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978m, 2951m, 2923m, 2847d, 2716d, 1716f, 1694f, 1618d, 1443m, 1257m, 1153m, 1082d, 995d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 9.29 (1H, sa, H-3''), 6.10 (1H, d, $J = 0.6$ Hz, H-3), 4.96 (1H, sa, H'-3), 3.68 (1H, dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz, H-3'), 3.300 (3H, s, CH_3O), 2.71 (1H, dd, $J = 2.9, 1.0$ Hz, H-1'), 2.58 (1H, dddd, $J = 18.0, 11.0, 2.9, 1.0$ Hz, H-2''), 2.13 (1H, dddd, $J = 18.0, 10.9, 5.3, 0.8$ Hz, H'-2''), 2.00 (1H, ddd, $J = 14.4, 11.3, 5.3$ Hz, H-1''), 1.61 (1H, ddd, $J = 15.2, 5.0, 3.3$ Hz, H-2'), 1.53 (1H, ddd, $J = 15.2, 11.9, 1.2$ Hz, H'-2'), 1.43 (1H, ddd, $J = 14.6, 11.1, 3.6$ Hz, H'-1''), 1.306 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$), 0.602 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.09 (C_5), 199.81 (C_3''), 167.74 (C_1), 140.22 (C_2), 126.67 (C_3), 59.71 (C_1'), 58.07 (C_6), 51.64 (CH_3O), 48.69 (C_4), 39.32 (C_2''), 32.49 (C_3'), 28.55 (C_1''), 26.05 (C_2), 19.91 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), 16.04 ($\text{CH}_3\text{-C}_6$); EM (IE) m/z (%) 280 (M^+ , 0.3), 233 (2), 187 (4), 149 (2), 123 (3), 103 (100), 85 (63), 75 (64); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 280.1311, encontrada 280.1306.



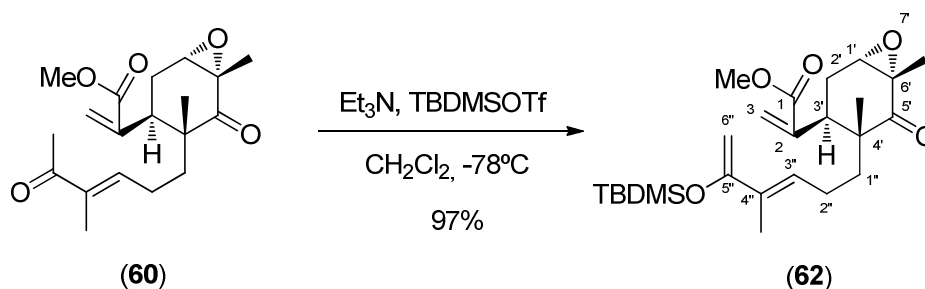
1.3.3.2.3. 2-((1S,3R,4R,6S)-4,6-Dimetil-4-((E)-4-metil-5-oxohex-3-en-1-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilaldehido (59). Una disolución del aldehído **55** (142 mg, 0.57 mmol) y 3-(trifenilfosforanilideno)butan-2-ona²⁰² (340 mg, 1.02 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) fue agitada a 28°C bajo atmósfera inerte durante 36 h, tras las cuales la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a la mitad de volumen y trasvasada a una columna de gel de sílice. La posterior elución con hexano- Et_2O 9:1 proporcionó la cetona **59** (149 mg, 86%) como un aceite; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 8^\circ$ (c 0.75, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2989m, 2934m, 2846d, 1695f, 1661f, 1636m, 1617d, 1448m, 1360m, 1284m, 1207d, 1120d, 1016m, 923d; RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 9.01 (1H, s, H-1), 6.28 (1H, ddq, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ (q) Hz, H-3''), 5.47 (1H, s., H-3), 5.31 (1H, s, H'-3), 3.70 (1H, dd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, H-3'), 2.73 (1H, dd, $J = 3.0, 1.1$ Hz, H-1'), 2.60 (1H, dddd, $J = 11.8, 11.8, 7.4, 4.7$ Hz, H-2''), 2.08 (1H, dddd, $J = 11.8, 11.8, 7.4, 4.7$ Hz, H'-2''), 1.979 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 1.929 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.78 (1H, ddd, $J = 13.5, 11.8, 4.7$ Hz, H-1''), 1.52 (1H, ddd, $J = 15.0, 11.8, 1.1$ Hz, $\text{H}\beta\text{-2}'$), 1.45 (1H, ddd, $J = 15.0, 4.8, 3.0$ Hz, $\text{H}\alpha\text{-2}'$), 1.323 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 0.99 (1H, ddd, $J = 13.5, 11.8, 4.7$ Hz, H'-1''), 0.618 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.72 (C_5'), 198.15 (C_5''), 193.29 (C_1), 149.49 (C_2), 142.08 (C_3''), 138.19 (C_4''), 137.38 (C_3), 60.12 (C_1'), 58.68 (C_6'), 49.11 (C_4'), 36.53 (C_1''), 30.24 (C_3'), 26.03 (C_2), 25.16 ($\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 24.47 (C_2''), 21.24 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 16.35 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 11.30 ($\text{CH}_3\text{-C}_4''$); EMAR (IE) m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 304.1675, encontrada 304.1681.



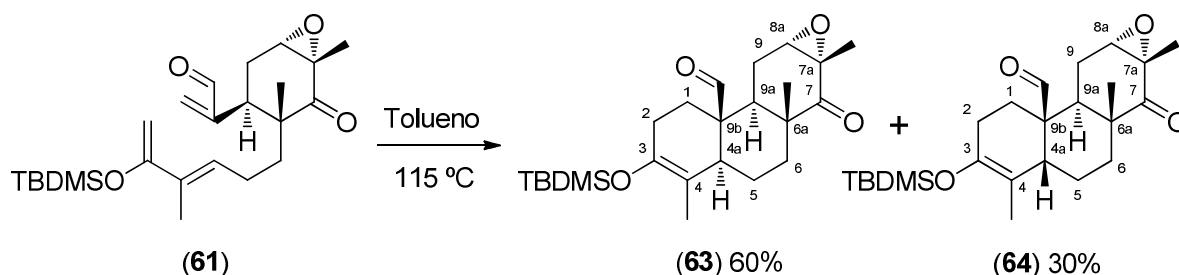
1.3.3.2.4. 2-((1S,3S,4R,6S)-4,6-Dimetil-4-((E)-4-metil-5-oxohex-3-en-1-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilato de metilo (60). La olefinación del aldehído **58** (290 mg, 1.0 mmol) con 3-(trifenilfosforanilideno)butan-2-ona (450 mg, 1.4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se realizó como se describe para el compuesto **59**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, la cetona **60** (327 mg, 94%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -23^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2978m, 2951m, 2934m, 2852d, 1716f, 1694f, 1667f, 1629d, 1437m, 1372m, 1263m, 1219d, 1148f, 1061d, 1006d, 902d; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 6.24 (1H, ddq, $J = 7.3, 7.3, 1.2$ (q) Hz, H-3''), 6.12 (1H, d, $J = 0.5$ Hz, H-3), 5.03 (1H, sa, H'-3), 3.82 (1H, dd, $J = 11.5, 5.2$ Hz, H-3'), 3.281 (3H, s, CH_3O), 2.76 (1H, dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, H-1'), 2.55 (1H, m, H-2''), 2.09 (1H, m, H'-2''), 1.962 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 1.884 (3H, da, $J = 1.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.86 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.7, 4.9$ Hz, H-1'' solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.77-1.57 (2H, m, H₂-2'), 1.329 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 1.16 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.6, 4.8$ Hz, H'-1''), 0.729 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.82 (C_5'), 198.02 (C_5''), 167.87 (C_1), 142.08 (C_3''), 140.66 (C_2), 127.14 (C_3), 138.13 (C_4'), 60.22 (C_1'), 58.63 (C_6'), 51.77 (CH_3O), 49.62 (C_4'), 36.63 (C_1''), 33.77 (C_3'), 26.68 (C_2'), 25.13 ($\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 24.58 (C_2''), 20.94 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 16.37 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 11.29 ($\text{CH}_3\text{-C}_4''$); EM (IE) m/z (%) 334 (M^+ , 2), 319 (2), 303 (2), 277 (10), 224 (91), 206 (36), 192 (39), 174 (30), 147 (47), 139 (28), 111 (100), 91 (26); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 334.1780, encontrada 334.1793.



1.3.3.2.5. 2-((1*S*,3*R*,4*R*,6*S*)-4-((*E*)-5-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4-metilhexa-3,5-dien-1-il)-4,6-dimetil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)acrilaldeo (61). La derivatización de la enona **59** (110 mg, 0.36 mmol) con Et_3N (152 μl , 1.08 mmol) y TBDMSOTf (110 μl , 0.48 mmol) en CH_2Cl_2 (8.4 mL) se realizó como se describe para el compuesto **22**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1 conteniendo un 0.2% de Et_3N , el sililenoleter **61** (140 mg, 93%) como un aceite incoloro $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5^\circ$ (c 4.7, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2956m, 2929f, 2858m, 1700f, 1596d, 1459d, 1437d, 1377d, 1295m, 1257m, 1164d, 1121d, 1011m, 842f; RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 9.04 (1H, s, H-1), 6.28 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, H-3''), 5.44 (1H, s, H-3), 5.26 (1H, s, H'-3), 4.48 (1H, s, H-6''), 4.36 (1H, s, H'-6''), 3.74 (1H, dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, H-3'), 2.71 (1H, dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, H-1'), 2.65 (1H, m, H-2''), 2.19 (1H, m, H'-2''), 1.92 (1H, ddd, $J = 13.5, 12.0, 4.5$ Hz, H-1''), 1.856 (3H, sa, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 1.61 (1H, ddd, $J = 14.8, 12.0, 1.0$ Hz, H β -2'), 1.47 (1H, ddd, $J = 14.8, 4.5, 3.0$ Hz, H α -2'), 1.322 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 1.12 (1H, ddd, $J = 13.5, 12.0, 4.5$ Hz, H'-1''), 1.038 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.642 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 0.182 y 0.173 (3H cada uno, s, $2 \times \text{CH}_3\text{Si}$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.70 (C_5'), 193.11 (CHO), 158.11 (C_5''), 149.73 (C_2), 136.93 (C_3), 131.77 (C_4''), 128.52 (C_3''), 91.25 (C_6''), 60.20 (C_1'), 58.75 (C_6'), 49.28 (C_4'), 37.74 (C_1''), 31.03 (C_3'), 26.14 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.07 (C_2'), 23.76 (C_2''), 21.28 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 18.57 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 16.40 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 13.43 ($\text{CH}_3\text{-C}_4''$), -4.46 ($2 \times \text{CH}_3\text{Si}$); EM (IE) m/z (%) 418 (M^+ , 5), 361 (4), 251 (4), 225 (87), 209 (10), 197 (24), 168 (37), 143 (28), 105 (9), 91 (13), 75 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ 418.2539, encontrada 418.2529.



1.3.3.2.6. 2-((1S,3S,4R,6S)-4-((E)-5-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4-metilhexa-3,5-dien-1-il)-4,6-dimetil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-il) acrilato de metilo (62). La derivatización de la enona **60** (259 mg, 0.78 mmol) con (248 μl , 1.76 mmol) y TBDMSOTf (231 μl , 1.01 mmol) en CH_2Cl_2 (8.6 mL) se realizó como se describe para el compuesto **22**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1 conteniendo un 0.2% de Et_3N , el sililenoléter **62** (339 mg, 97%) como un aceite incoloro $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -7^\circ$ (c 0.55, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2962m, 2923m, 2858m, 1727f, 1700f, 1596d, 1437d, 1263m, 1148m, 1011m, 837f; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 6.24 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 0.8$ Hz, H-3''), 6.12 y 5.03 (1H cada uno, cada uno sa, H₂-3), 4.46 y 4.34 (1H cada uno, cada uno s, H₂-6''), 3.87 (1H, dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, H-3'), 3.376 (3H, s, CH_3O), 2.76 (1H, dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, H-1'), 2.59 y 2.21 (1H cada uno, cada uno m, H₂-2''), 1.98 (1H, ddd, $J = 13.6, 13.4, 4.8$ Hz, H-1''), 1.807 (3H, d, $J = 0.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.79-1.67 (2H, m, H₂-2'), 1.33 (1H, m, solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_6''$, H'-1''), 1.329 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6''$), 1.007 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.740 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 0.159 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3\text{Si}$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 208.85 (C_5), 167.93 (COOCH_3) 158.07 (C_5''), 141.01 (C_2), 131.84 (C_4''), 128.49 (C_3''), 126.80 (C_3) 91.21 (C_6''), 60.26 (C_1'), 58.70 (C_6'), 51.74 (COOCH_3), 49.76 (C_4'), 37.89 (C_1''), 34.21 (C_3'), 26.70 (C_2'), 26.10 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 23.90 (C_2''), 20.90 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 18.54 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 16.42 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 13.42 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), -4.46 ($2 \times \text{CH}_3\text{Si}$); EM (IE) m/z (%) 448 (M^+ ,14), 433 (3), 417 (3), 225 (100), 223 (10), 197 (13), 168 (30), 143 (13), 141 (12), 75 (63), 73 (73); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ 448.2645, encontrada 448.2651.

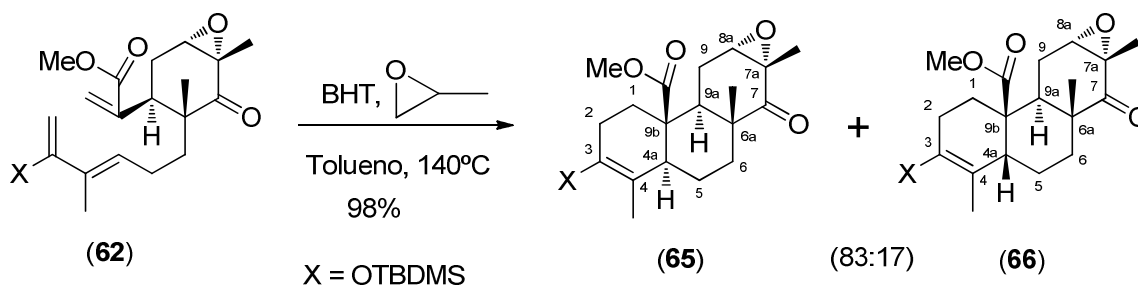


1.3.3.2.7. (4a*S*,6a*R*,7a*S*,8a*S*,9a*R*,9b*R*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4,6a,7a-trimetil-7-oxo-1,2,4a,5,6,6a,7,7a,8a,9,9a,9b-dodecahidrofenantro[2,3-*b*]oxiren-9b-carbaldehido **(63)** y **(4a*R*,6a*R*,7a*S*,8a*S*,9a*R*,9b*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,6a,7a-trimetil-7-oxo-1,2,4a,5,6,6a,7,7a,8a,9,9a,9b-dodecahidrofenantro[2,3-*b*]oxiren-9b-carbaldehido **(64)****. La reacción de Diels-Alder intramolecular del trieno **61** (292 mg, 0.70 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) a 115°C se realizó como se describe para el compuesto **23** en un tiempo de 64 h, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1, en orden de elución, los aductos de Diels-Alder **63** y **64**.

Aducto **63** (175 mg, 60%). Sólido blanco de pf 156-158 °C (hexano); $[\alpha]_D^{22}$ -73° (c 0.55, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2962f, 2923f, 2891m, 2852m, 1705f, 1661m, 1470d, 1443d, 1383m, 1257m, 1197f, 1061d, 1011m, 918m, 842f; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 9.65 (1H, s, CHO), 2.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-8a), 2.23-2.14 (2H, m, H-1, H-9), 2.02 (1H, ddd, $J = 13.5, 3.0, 3.0$ Hz, H-6), 1.97-1.78 (2H, m, H₂-2), 1.71 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 1.1$ Hz, H'-9), 1.71-1.60 (2H, m, H-4a, H-9a), 1.582 (3H, dd, $J = 3.3, 2.1$ Hz, CH₃-C₄), 1.53 (1H, ddd $J = 13.0, 6.8, 3.4$ Hz, H-5), 1.35 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.5, 3.0$ Hz, H'-6 solapado con CH₃-C_{7a}), 1.293 (3H, s, CH₃-C_{7a}), 1.23 (1H, m, H'-5 solapado con CH₃-C_{7a}), 0.959 (9H, s, (CH₃)₃-C-Si), 0.69 (1H, m, H'-1), 0.487 (3H, s, CH₃-C_{6a}), 0.041 y 0.035 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃-Si); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 206.74 (C₇), 204.04 (CHO), 145.18 (C₃), 113.90 (C₄), 59.08 (C_{8a}), 56.15 (C_{7a}), 50.45 (C_{9b}), 45.55 (C_{6a}), 44.09 (C_{4a}), 41.41 (C_{9a}), 32.82 (C₆), 30.71 (C₁), 27.70 (C₂), 25.99 ((CH₃)₃-C-Si), 21.53 (C₉), 20.39 (C₅), 18.99 (CH₃-C_{6a}), 18.33 ((CH₃)₃-C-Si), 16.58 (CH₃-C_{7a}), 12.70 (CH₃-C₄), -3.55 y -3.94

($2 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); EM (IE) m/z (%) 418 (M^+ , 2), 361 (6), 333 (3), 315 (2), 305 (7), 213 (11), 173 (2), 159 (5), 119 (3), 105 (6), 91 (6), 73 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ 418.2539, encontrada 418.2537.

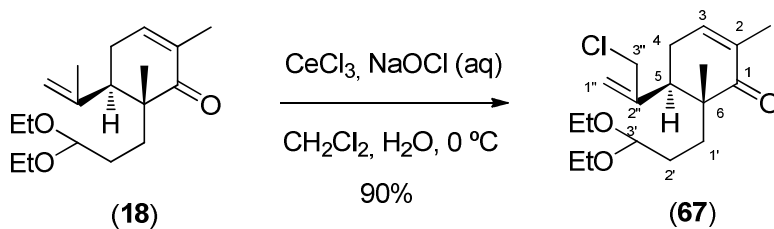
Aducto **64** (88 mg, 30%). Sólido blanco de pf 134-136 °C (hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -46° (c 0.65, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2951f, 2929f, 2858m, 2710s, 1711f, 1672m, 1470m, 1443m, 1377m, 1263m, 1175f, 1071d, 1006d, 940d, 842f; RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) δ 9.42 (1H, s, CHO), 2.76 (1H, da, $J = 1.0$ Hz, H-8a), 2.49 (1H, s, H-4a), 2.26 (1H, dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, H-9a), 1.92 (1H, dd, $J = 15.0, 1.3$ Hz, H-5), 1.87 (1H, ddd, $J = 13.0, 4.2, 1.3$ Hz, H-9), 1.84-1.72 (3H, m, H-2, H-6, H'-9), 1.60 (1H, m, H-1), 1.509 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.50-1.29 (3H, H'-1, H'-5, H'-6), 1.268 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{7a}$), 0.96 (1H, m, H'-2 solapado con la señal del grupo *terc*-BuSi), 0.959 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 0.659 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{6a}$), 0.106 y 0.053 (3H cada uno, cada uno s, $2 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 206.91 (C_7), 204.73 (CHO), 144.00 (C_3), 111.37 (C_4), 58.91 (C_{8a}), 56.47 (C_{7a}), 48.79 (C_{9b}), 45.40 (C_{6a}), 38.68 (C_{4a}), 29.97 (C_{9a}), 28.23 (C_6), 26.71 (C_5), 26.43 (C_2), 26.01 ($(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 20.91 (C_9), 20.34 (C_1), 18.27 ($(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 17.56 ($\text{CH}_3\text{-C}_{6a}$), 16.68 ($\text{CH}_3\text{-C}_{7a}$), 13.22 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$), -3.64 y -4.04 ($2 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); EM (IE) m/z (%) 418 (M^+ , 6), 390 (3), 387 (2), 372 (6), 361 (3), 333 (2), 316 (3), 275 (3), 235 (5), 213 (3), 173 (4), 159 (5), 119 (5), 105 (9), 91 (9), 73 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ 418.2539, encontrada 418.2529.



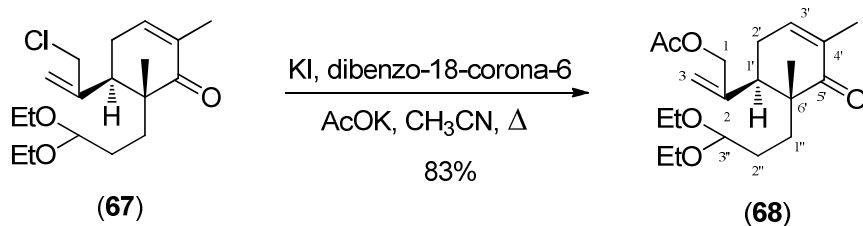
1.3.3.2.8. (4a*S*,6a*R*,7a*S*,8a*S*,9a*S*,9b*R*)-3-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-4,6a,7a-trimetil-7-oxo-1,2,4a,5,6,6a,7,7a,8a,9,9a,9b-dodecahidrofenantro[2,3-*b*]oxiren-9b-carboxilato de metilo (65) y

(4aR,6aR,7aS,8aS,9aS,9bR)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,6a,7a-trimetil-7-oxo-1,2,4a,5,6,6a,7,7a,8a,9,9a,9b-dodecahidrofenantro[2,3-*b*]oxiren-9b-carboxilato de metilo (66). La reacción de Diels-Alder intramolecular del trieno **62** (490 mg, 1.09 mmol) en tolueno anhidro (14.4 mL) a 140°C e realizó como se describe para el compuesto **23** en un tiempo de 4 días, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, un sólido blanco (481 mg, 98%) correspondiente a la mezcla de básicamente los aductos de Diels-Alder diastereoisoméricos **65** y **66** en proporción 83:17 (deducida del análisis del espectro de RMN de ¹H de la mezcla). Aunque los componentes de la mezcla no pudieron separarse por cromatografía de columna, el aducto mayoritario **65** pudo obtenerse puro por cristalización de la mezcla de hexano. Pf. 153-154 °C (hexano); [α]_D²⁰ -36° (c 0.225 CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2956f, 2923f, 2852f, 1732f, 1700f, 1678m, 1464d, 1437d, 1377d, 1252m, 1219m, 1192f, 1159f, 1115d, 1077d, 1028d, 989d, 924m, 837f, 776m; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 3.243 (3H, s, CH₃O), 2.89 (1H, da, *J* = 2.0 Hz, H-8a), 2.29 (1H, ddd, *J* = 13.5, 2.0, 2.0 Hz, H-9), 2.25-2.15 (2H, m, H-1, H-6), 2.10 (1H, ddd, *J* = 13.0, 13.0, 3.5 Hz, H-5), 1.97 (2H, m, H₂-2), 1.91 (1H, *J* = 13.5, 13.0, 1.0 Hz, H'-9), 1.84 (1H, dd, *J* = 13.0, 1.5 Hz, H-9a), 1.71 (1H, dda, *J* = 13.0, 1.3 Hz, H-4a), 1.647 (3H, dd, *J* = 3.2, 1.5 Hz, CH₃-C₄), 1.59 (1H, m, H'-5 solapado con CH₃-C₄), 1.434 (1H, dd, *J* = 13.6, 4.5 Hz, H'-6), 1.360 (3H, s, CH₃-C_{7a}), 0.998 (9H, s, (CH₃)₃-C-Si), 0.94 (1H, ddd, *J* = 11.7, 11.7, 6.9 Hz, H'-1), 0.727 (3H, s, CH₃-C_{6a}), 0.105 y 0.083 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃-Si); RMN de ¹³C (C₆D₆, 75 MHz) δ 207.35 (C₇), 174.96 (COO), 141.12 (C₃), 114.34 (C₄), 59.28 (C_{8a}), 56.44 (C_{7a}), 50.53 (CH₃O), 48.03 (C_{9b}), 46.24 (C_{4a}), 45.99 (C_{6a}), 40.58 (C_{9a}), 33.78 (C₆), 33.59 (C₁), 28.18 (C₂), 25.76 ((CH₃)₃-C-Si), 22.44 (C₉), 21.16 (C₅), 18.36 ((CH₃)₃-C-Si), 16.47 (CH₃-C_{7a}), 15.88 (CH₃-C_{6a}), 12.54 (CH₃-C₄), -3.78 y -4.19 (2xCH₃-Si); EM (IE) *m/z* (%) 448 (M⁺, 100), 433 (18), 391 (24), 211 (11), 171 (11), 159 (8), 141 (16), 105 (12), 75 (30), 73 (88); EMAR *m/z* calculada para C₂₅H₄₀O₅Si 448.2645, encontrada 448.2646.

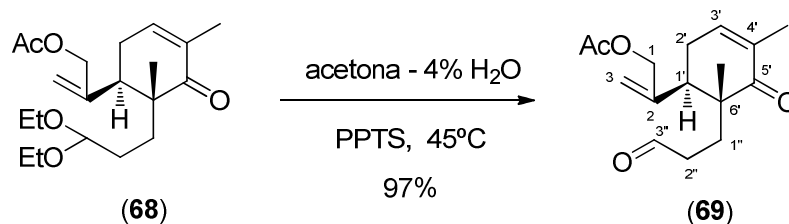
De las aguas madres procedentes de la cristalización del aducto mayoritario **65**, fundamentalmente una mezcla 1:1 de ambos distereoisómeros, pudo obtenerse una muestra analítica del aducto minoritario **66** para su caracterización mediante HPLC, utilizando una columna semipreparativa de fase reversa [una columna C18, Spherisorb ODS2 (250 x 10 mm, 5 μ m) de Teknokroma, utilizando una mezcla 65:15 (v/v) de CH₃CN-H₂O]. El aducto minoritario **66** que eluyó en segundo lugar se obtuvo como un sólido blanco de pf 123-125 °C (por evaporación lenta de hexano); $[\alpha]_D^{20}$ -40° (c 0.25 CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2956f, 2929f, 2858f, 1727f, 1705f, 1645m, 1465m, 1430d, 1377d, 1257m, 1224m, 1175f, 1104f, 913d, 831f; RMN de ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 3.274 (3H, s, CH₃O), 2.97 (1H, s, H-4a), 2.87 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-8a), 2.51 (1H, dd, J = 13.3, 3.3 Hz, H-9a), 2.37 (1H, dda, J = 14.7, 13.3 Hz, H-9), 2.16-1.82 (5H, m, H-1, H-2, H-5, H-6, H-9), 1.71 (1H, ddd, J = 15.0, 7.0, 3.5 Hz, H'-1), 1.562 (3H, d, J = 1.2 Hz, CH₃-C₄), 1.51 (1H, ddd, J = 12.6, 12.6, 6.3 Hz, H'-6), 1.43 (1H, ddd, J = 14.2, 14.2, 3.5 Hz, H'-5), 1.316 (3H, s, CH₃-C_{7a}), 0.99 (1H, m, H'-2 solapado con la señal del grupo *terc*-BuSi), 0.987 (9H, s, (CH₃)₃-C-Si), 0.823 (3H, s, CH₃-C_{6a}), 0.173 y 0.107 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃-Si); RMN de ¹³C (C₆D₆, 100 MHz) δ 208.06 (C₇), 177.27 (COO), 143.67 (C₃), 112.04 (C₄), 59.65 (C_{8a}), 56.83 (C_{7a}), 51.16 (CH₃O), 46.17 (C_{9b}), 45.89 (C_{6a}), 40.74 (C_{4a}), 31.27 (C₆), 30.42 (C_{9a}), 29.48 (C₅), 27.03 (C₂), 26.06 ((CH₃)₃-C-Si), 22.97 (C₉), 21.00 (C₁), 18.30 ((CH₃)₃-C-Si), 16.98 (CH₃-C_{6a}), 16.79 (CH₃-C_{7a}), 13.54 (CH₃-C₄), -3.54 y -4.06 (2xCH₃-Si); EM (ES-MS2) m/z (%) 449 (M⁺+H, 23), 389 (100), 372 (1), 361 (3), 343 (1), 317 (2), 285 (3), 267 (4), 257 (9), 239 (5), 211 (8), 197 (4), 159 (6); EMAR m/z calculada para C₂₅H₄₁O₅Si [M⁺+H] 449.2686, encontrada 449.2717.



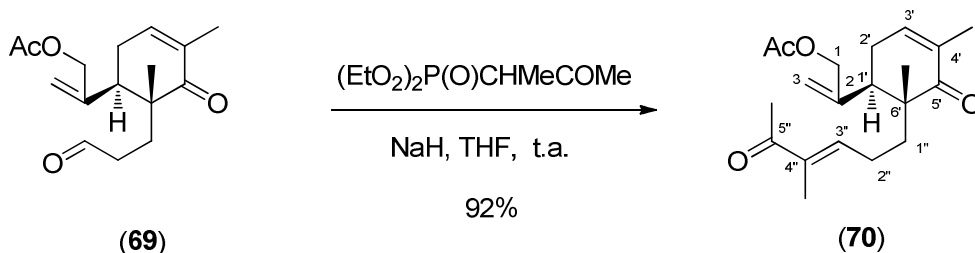
1.3.3.2.9. (5*S*,6*R*)-5-(3-Cloroprop-1-en-2-il)-6-(3,3-dietoxipropil)-2,6-dimetilciclohex-2-enona (67). La halogenación de **18** (883 mg, 3.00 mmol) con $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.35 g, 4.5 mmol) en agua (8.5 mL) y NaOCl al 8% en Cl_2 (4.8 mL) en CH_2Cl_2 (8.5 mL) se realizó como se describe para el compuesto **19**, (Al igual que ocurre en la reacción análoga de **19**, si la agitación no es lo suficiente vigorosa, o se añade demasiado hipoclorito, se obtiene, en mayor o menor medida el producto de desprotección del cetal) proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano- AcOEt 9:1, el compuesto **67** (892 mg, 90%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +53^\circ$ (c 0,45 CHCl_3); RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.60 (1H, ddd, $J = 4.3, 4.3, 1.4$ Hz, H-3), 5.31 (1H, sa, H-1''), 5.03 (1H, s, H'-1''), 4.41 (1H, dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, H-3'), 4.11 (1H, parte A de un sistema ABX, $J = 11.9, 0.9$ Hz, H-3''), 4.02 (1H, parte B de un sistema ABX, $J = 11.9, 0.6$ Hz, H'-3''), 3.62 y 3.46 (2H cada uno, cada uno dc, $J = 9.2, 7.0$ (c) Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.92 (1H, dd, $J = 6.8, 5.8$ Hz, H-5), 2.57 (1H, da, $J = 18.7$ Hz, H-4), 2.41 (1H, da, $J = 18.7$ Hz, H'-4), 1.771 (3H, da, $J = 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.72-1.38 (4H, m, $\text{H}_2\text{-1}'$, $\text{H}_2\text{-2}'$), 1.183 y 1.180 (3H cada uno, cada uno t, $J = 7.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.029 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 203.23 (C_1), 145.02 (C_2) 141.60 (C_3), 134.27 (C_2'') 117.90 (C_1'') 102.81 (C_3'), 61.10 y 60.80 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 49.30 (C_3''), 47.37 (C_6), 44.60 (C_5), 32.23 (C_2'), 29.02 (C_4), 28.23 (C_1'), 19.53 ($\text{CH}_3\text{-C}_6$), 16.42 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 15.26 ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).



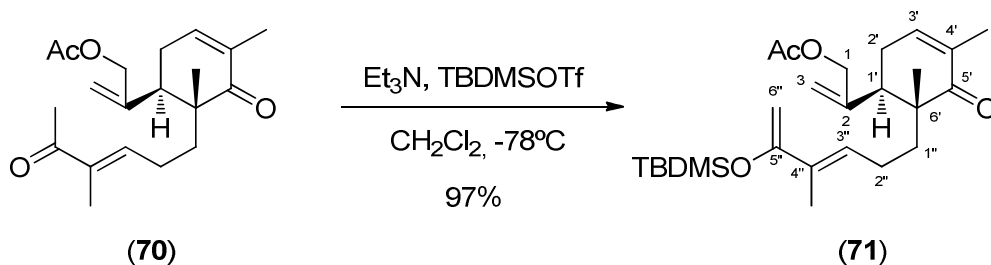
1.3.3.2.10. Acetato de 2-((1*R*,6*R*)-6-(3,3-dietoxipropil)-4,6-dimetil-5-oxociclohex-3-en-1-il) alilo (68). Una disolución del cloruro **67** (80 mg, 0.24 mmol), el éter corona dibenzo-18-corona-6 (45.9 mg, 0.12 mmol), KI (12.1 mg, 0.07 mmol) y AcOK (95.5 mg, 0.98 mmol) en CH₃CN (0.66 mL) fue calentada a reflujo durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y fue extraída con AcOEt, las fases orgánicas se reunieron, se lavaron 3 veces con disolución de KCl y se secaron. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente se adsorbió sobre SiO₂ y fue eluído con mezclas de hexano-AcOEt, con un gradiente de polaridad desde 9:1 a 8:2, obteniéndose el compuesto **68** (71 mg, 83%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +40^\circ$ (c 0.75, CHCl₃); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2972m, 2923m, 2869d, 1738f, 1661f, 1443d, 1372m, 1230f, 1121m, 1055m, 935d; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (1H, sa, H-3'), 5.13 (1H, sa, H-3), 4.99 (1H, s, H'-3), 4.50 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 13.4$ Hz, H-1), 4.42 (1H, dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, H-3''), 4.40 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 13.4$ Hz, H'-1), 3.61 y 3.45 (2H cada uno, cada uno dc, $J = 9.0, 7.0$ (c) Hz, 2xCH₃CH₂O), 2.74 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, H-1'), 2.63 (1H, da, $J = 17.4$ Hz, H-2'), 2.35 (1H, da, $J = 17.4$ Hz, H'-2'), 2.058 (3H, s, CH₃COO), 1.759 (3H, da, $J = 1.5$ Hz, CH₃-C₄), 1.72-1.44 (4H, m, H₂-1'', H₂-2''), 1.180 y 1.172 (3H cada uno, cada uno t, $J = 7.0$ Hz, 2xCH₃CH₂O), 1.038 (3H, s, CH₃-C₆); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 203.14 (C₅), 170.72 (CH₃COO), 144.22 (C₄) 141.46 (C₃), 134.31 (C₂) 115.78 (C₃) 102.93 (C₃''), 66.66 (C₁), 61.12 y 60.96 (2xCH₃CH₂O), 47.39 (C₆), 45.91 (C₁'), 32.10 (C₂''), 28.87 (C₂), 28.28 (C₁''), 20.88 (CH₃COO), 19.25 (CH₃-C₆), 16.39 (CH₃-C₄), 15.25 (2xCH₃CH₂O); EM (IE) m/z (%) 352 (M⁺, 1), 307 (100), 246 (7), 220 (27), 186 (18), 161 (20), 103 (8); EMAR m/z calculada para C₂₀H₃₂O₅ 352.2250, encontrada 352.2265.



1.3.3.2.11. Acetato de 2-((1*R*,6*R*)-4,6-dimetil-5-oxo-6-(3-oxopropil)-ciclohex-3-en-1-il) alilo (69). La desprotección del cetal **68** (565 mg, 1.6 mmol) con PPTS (403 mg, 1.6 mmol) en acetona acuosa al 4% (v/v) (25 mL) se realizó como se describe para el compuesto **20**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 7:3, el aldehído **69** (431 mg, 97%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.4^\circ$ (c 0.45, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2988d, 2918m, 2841d, 2721d, 1738f, 1716f, 1661f, 1432d, 1372m, 1230f, 1044m, 913d; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (1H, dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, H-3''), 6.60 (1H, m, H-3'), 5.18 (1H, sa, H-3), 5.02 (1H, sa, H'-3), 4.47 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 13.5$ Hz, H-1), 4.39 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 13.5$, Hz, H'-1), 2.69 (1H, dd, $J = 11.5, 5.7$ Hz, H-1'), 2.63 (1H, da, $J = 19.4$ Hz, H-2'), 2.54-2.27 (3H, m, H'-2' y H₂-2''), 2.063 (3H, s, CH_3COO) 1.89 (2H, m, H₂-1''), 1.752 (3H, sa, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.061 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 202.63 (C_5), 201.63 ($\text{C}_{3''}$), 170.51 (CH_3COO) 143.81 (C_4) 141.92 (C_3), 134.27 (C_2), 116.47 (C_3), 66.57 (C_1), 47.04 (C_6), 46.44 (C_1), 39.13 (C_2''), 29.04 (C_2'), 28.89 ($\text{C}_{1''}$), 20.87 (CH_3COO), 19.00 ($\text{CH}_3\text{-C}_6$), 16.34 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); EM (IE) m/z (%) 278 (M^+ , 1), 235 (2), 219 (3), 205 (3), 178 (7), 161 (27), 147 (6), 135 (8), 119 (6), 106 (12), 91 (15), 82 (100); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 278.1518, encontrada 278.1505.

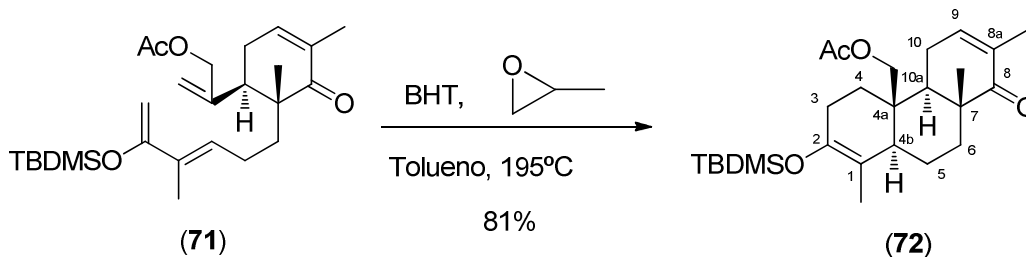


1.3.3.2.12. Acetato de 2-((1*R*,6*R*)-4,6-dimetil-6-((*E*)-4-metil-5-oxohex-3-en-1-il)-5-oxociclohex-3-en-1-il) alilo (70). La olefinación del aldehído **69** (752 mg, 2.7 mmol) con NaH prelavado (dispersión en aceite al 60%; 129 mg, 3.2 mmol) en THF (12.5 mL) y 2-oxobutano-3-fosfonato de dietilo (847 mg, 750 μL , 4.1 mmol) en THF (15 mL) se realizó como se describe para el compuesto **21**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 7:3, la (*E*)-olefina **70** (829 mg, 92%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +64^\circ$ (c 2.85, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2975m, 2926m, 2842d, 1734f, 1665f, 1661f, 1429m, 1370m, 1286m, 1227f, 1153d, 1079d, 1025m, 922d; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (1H, ddd, $J = 4.0, 4.0, 1.4$ Hz, H-3'), 6.54 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz, H-3''), 5.18 (1H, sa, H-3), 5.03 (1H, sa, H'-3), 4.50 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 13.5$ Hz, H-1), 4.40 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 13.5$ Hz, H'-1), 2.77 (1H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, H-1'), 2.60 (1H, da, $J = 19.5$ Hz, H-2'), 2.42 (1H, da, $J = 19.5$ Hz, H'-2'), 2.271 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 2.16 (2H, m, $\text{H}_2\text{-2}''$), 2.064 (3H, s, CH_3COO), 1.772 (3H, da, $J = 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 1.75 (2H, m, $\text{H}_2\text{-1}''$ solapado entre $\text{CH}_3\text{-C}_4'$ y $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.725 (3H, da, $J = 0.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 1.60 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.6, 5.2$ Hz, H'-1''), 1.084 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 202.70 (C_5'), 199.73 (C_5''), 170.47 (CH_3COO), 143.91 (C_4'), 142.76 (C_3''), 141.75 (C_3'), 137, 81 (C_4''), 134.35 (C_2), 116.11 (C_3), 66.15 (C_1), 47.78 (C_6'), 46.95 (C_1'), 35.96 (C_1''), 28.98 (C_2), 25.42 ($\text{CH}_3\text{-C}_5''$), 24.11 (C_1''), 20.85 (CH_3COO), 19.21 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 16.38 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 11.05 ($\text{CH}_3\text{-C}_4''$); EM (IE) $m/z(\%)$ 332 (M^+ , 1), 272 (7), 222 (10), 188 (8), 175 (5), 162 (100), 147 (21), 122 (22), 109 (22), 82 (11); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 332.1988, encontrada 332.1990.



1.3.3.2.13. Acetato de 2-((1*R*,6*R*)-6-((*E*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-metilhexa-3,5-dien-1-il)-4,6-dimetil-5-oxociclohex-3-en-1-il)

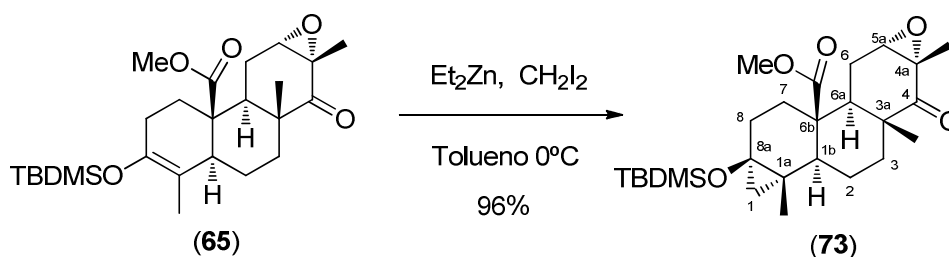
alilo (71). La enolización de la enona **70** (1.20 g, 3.64 mmol) con Et_3N (1.14 mL, 8.18 mmol) y TBDMSOTf (0.92 mL, 4.00 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se realizó como se describe para el compuesto **22**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1 conteniendo un 0.2% de Et_3N , el sililenoletor **71** (1.57 g, 97%) como un aceite incoloro $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +136^\circ$ (c 0.25, CHCl_3); IR $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2962m, 2929m, 2852d, 1738f, 1661f, 1590m, 1465d, 1372d, 1295d, 1224f, 1022m, 831f; RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ 6.29 (1H, dda, $J = 7.5, 7.5$, Hz, H-3''), 5.89 (1H, ddq, $J = 4.0, 4.0, 1.4$ (q) Hz, H-3'), 5.01 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-3), 4.81 (1H, sa, H'-3), 4.48 (1H, sa, H-6''), 4.42 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 13.7$ Hz, H-1), 4.38 (1H, sa, H'-6''), 4.33 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 13.7$, Hz, H'-1), 2.48 (1H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, H-1'), 2.23 (1H, m, H-2''), 2.16-2.04 (2H, m, H-2', H'-2''), 1.93 (1H, m, H-2'), 1.770 (3H, d, $J = 0.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4''$), 1.758 (3H, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 1.71 (1H, m, H-1'' solapado entre $\text{CH}_3\text{-C}_4'$ y CH_3COO), 1.683 (3H, s, CH_3COO), 1.59 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.8, 5.0$ Hz, H'-1''), 1.054 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 1.022 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.176 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$); RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) δ 201.707 (C_5'), 172.18 (CH_3COO), 157.90 (C_5''), 145.11 (C_2) 140.67 (C_3'), 134.50 (C_4'), 131, 93 (C_4''), 128.86 (C_3''), 115.14 (C_3), 91.26 (C_6''), 66.34 (C_1), 47.90 (C_6'), 46.55 (C_1'), 37.60 (C_1''), 28.89 (C_2), 26.08 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 23.60 (C_2''), 20.37 (CH_3COO), 19.45 ($\text{CH}_3\text{-C}_6'$), 18.55 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 16.06 ($\text{CH}_3\text{-C}_4'$), 13.34 ($\text{CH}_3\text{-C}_4''$), -4.46 ($2\times\text{CH}_3\text{Si}$); EM (IE) m/z (%) 446 (M^+ , 3), 272 (2), 225 (74), 162 (100), 147 (16), 122 (21), 109 (11), 82 (10); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ 446.2853, encontrada 446.2856.



1.3.3.2.14. Acetato de (4a*R*,4b*R*,8a*R*,10a*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1,7,8a-trimetil-8-oxo-3,4,4a,4b,5,8,8a,9,10,10a-decahidrofenantren-4a-ilo (72). La reacción de Diels-Alder intramolecular del trieno **71** (430 mg, 0.96 mmol) en tolueno anhidro (14 mL) se realizó como se describe para el compuesto **23**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1, una mezcla de básicamente dos aductos de Diels-Alder diastereoisoméricos (410 mg, 95%) en proporción 85:15 (determinada a partir del análisis del espectro de RMN de ^1H de la mezcla) que no pudieron separarse por cromatografía de columna. El aducto mayoritario **72** se obtuvo puro, como un sólido blanco, por cristalización de la mezcla de diastereoisómeros de hexano. Pf. 104-105 °C (hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50^\circ$ (c 0.4, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl) 2956m, 2929m, 2863m, 1738f, 1672f, 1454d, 1361m, 1230f, 1181m, 1077d, 1039d, 1017d, 908d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.68 (1H, sa, H-9), 4.40 (1H, parte A de un sistema AB, $J = 12.2$ Hz, $\text{CHH}'\text{OAc}$), 4.26 (1H, parte B de un sistema AB, $J = 12.2$ Hz, $\text{CH}'\text{HOAc}$), 2.49 (2H, m, H₂-10), 2.24 (1H, ddd, $J = 11.9, 3.7, 3.7$ Hz, H-4), 2.091 (3H, s, CH_3COO), 2.07-1.97 (4H, m, H₂-3, H-4b, H-6), 1.83 (1H, ddd, $J = 13.5, 6.2, 3.5$ Hz, H-5), 1.749 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_{8a}$), 1.66 (1H, dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz, H-10a), 1.557 (3H, sa, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.53 (1H, m, H'-6 solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.27 (1H, ddd $J = 13.5, 2.7, 2.7$ Hz, H'-5), 1.17 (1H, m, H'-3 solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_7$ y H'-5), 1.099 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_7$), 0.931 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.100 y 0.094 (3H cada uno, cada uno s, $2 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 205.33 (C₈), 170.95 (CH_3COO), 144.01 (C₉), 142.80 (C₂), 133.05 (C_{8a}), 111.70 (C₁), 64.15 (CH_2OAc), 49.83 (C_{10a}), 47.90 (C_{4b}), 44.58 (C₇), 38.56 (C_{4a}),

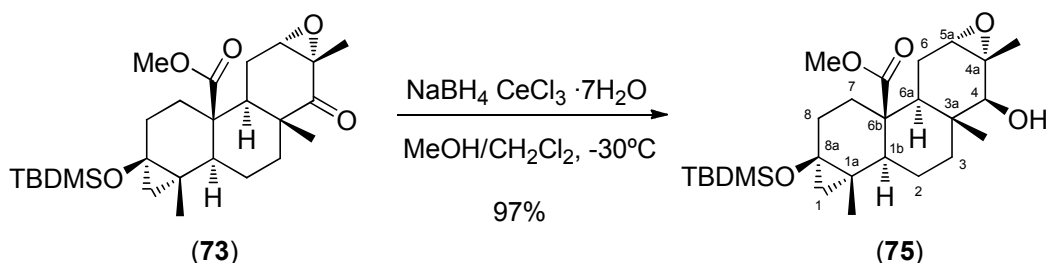
34.13 (C₆), 30.46 (C₄), 27.32 (C₃), 25.83 ((CH₃)₃-C-Si), 25.17 (C₁₀), 21.14 (CH₃COO), 20.71 (C₅), 18.13 ((CH₃)₃-C-Si), 18.10 (CH₃-C₇), 16.39 (CH₃-C_{8a}), 12.53 (CH₃-C₁), -3.65 y -4.400 (2xCH₃-Si); EM (IE) *m/z* (%) 446 (M⁺, 2), 389 (2), 330 (2), 256 (2), 225 (3), 175 (5), 159 (4), 123 (5), 117 (100), 105 (5), 91 (5), 75 (27); EMAR *m/z* calculada para C₂₆H₄₂O₄Si 446.2852, encontrada 446.2872.

1.3.3.3. Construcción del anillo D del esqueleto de isoespongiano funcionalizado en C-20 a partir del sistema tricíclico **65**.



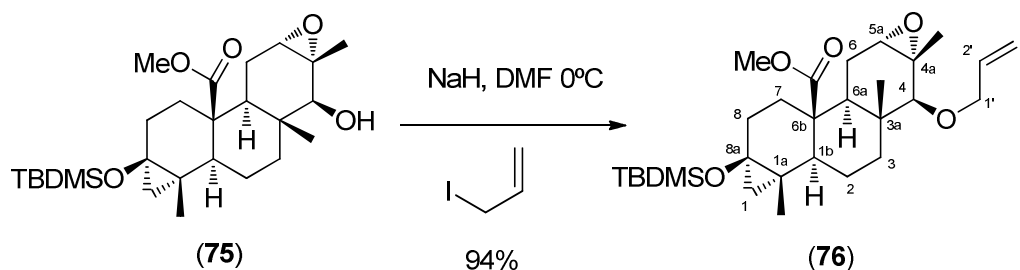
1.3.3.3.1. (1a*S*,1b*S*,3a*R*,4a*S*,5a*S*,6a*S*,6b*R*,8a*R*-8a-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1a,3a,4a-trimetil-4-oxotetradecahidro-1*H*-ciclopropa[7,8]-fenantro[2,3-*b*]oxiren-6b-carboxilato de metilo (73**).** La ciclopropanación del silil enol éter **65** (261 mg, 0.58 mmol) con CH₂I₂ (377 μL, 4.71 mmol) y dietil zinc en hexano (1 M, 4.71 mL, 4.71 mmol) en tolueno seco (15 mL) Se realizó como se describe para el compuesto **24**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1, el compuesto ciclopropanado **73** (258 mg, 96%) como un sólido blanco. Pf. 150-151 °C (hexano); [α]_D²⁰ -68° (c 0.8, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2967m, 2949m, 2923m, 2858m, 1722f, 1700f, 1443d, 1355d, 1252m, 1192m, 1104m, 1039m, 826f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.689 (3H, s, CH₃O), 3.39 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-5a), 2.50 (1H, ddd, *J* = 15.8, 3.3, 3.3 Hz, H-6a), 2.31 (1H, ddd, *J* = 15.6, 12.8, 1.0 Hz, H'-6b), 2.20-1.90 (4H, m, H-2β, H-3, H-7, H-8α), 1.84 (1H, dddd, *J* = 10.4, 6.8, 3.7, 1.3 Hz, H-2α), 1.70 (1H, dd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, H-6a), 1.61 (1H, dddd, *J* = 14.0, 14.0, 5.8, 1.2 Hz, H-8β), 1.382 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.29 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, H'-3), 1.129 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 1.043 (1H, dd, *J* = 12.9, 3.8 Hz, H-1b), 0.828 (9H, s, (CH₃)₃CSi),

0.814 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.73 (1H, dd, $J = 13.8, 5.0$ Hz, H'-7), 0.54 (1H, dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, H-1b), 0.24 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-1a), 0.060 y 0.011 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 208.34 (C₄), 175.62 (COOCH₃), 60.12 (C_{5a}), 59.22 (C_{8a}), 56.45 (C_{4a}), 52.57 (C_{1b}), 51.04 (COOCH₃), 46.89* (C_{6b}), 45.75* (C_{3a}), 41.03 (C_{6a}), 33.88 (C₃), 33.45 (C₇), 29.71 (C₈), 29.39 (C₁), 25.67 ((CH₃)₃CSi), 22.38 (C₂), 23.36 (C_{1a}), 21.75 (C₆), 17.85 ((CH₃)₃CSi), 16.52 (CH₃-C_{3a}), 16.40 (CH₃-C_{4a}), 15.42 (CH₃-C_{1a}), -3.76 y -3.27 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 462 (M⁺, 27), 447 (10), 433 (10), 405 (48), 211 (96), 185 (7), 105 (6), 75 (8), 73 (100); EMAR m/z calculada para C₂₆H₄₂O₅Si 462.2802, encontrada 462.2812.



1.3.3.3.2. (1aS,1bS,3aR,4S,4aR,5aS,6aS,6bS,8aR)-8a-((*tert*-Butil-dimetilsilil)oxi)-4-hidroxi-1a,3a,4a-trimetiltetradecahidro-1H-ciclopropa[7,8]fenantro[2,3-*b*]oxiren-6b-carboxilato de metilo (75). La reducción de la epoxienona **73** (145 mg, 0.33 mmol) con CeCl₃·7H₂O (123 mg, 0.33 mmol) y NaBH₄ (23 mg, 0.58 mmol) en MeOH (9.3 mL) y CH₂Cl₂ (4.7 mL) se realizó como se describe para el compuesto **25**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2 a 7:3, el epoxi alcohol **75** (141 mg, 97%) como un sólido blanco. Pf. 181-184 °C (benceno-hexano); $[\alpha]_D^{20} +2^\circ$ (c 0.85, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3453m, 2934m, 2891d, 2852m, 1738f, 1432d, 1257m, 1208m, 1121m, 1050m, 842f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.688 (3H, s, CH₃O), 3.25 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-4), 3.11 (1H, sa, H-5a), 2.30-1.93 (6H, m, H-7, H-3, H-8, H₂-6, H-2), 1.75 (1H, ddd, $J = 15.8, 7.8, 4.9$ Hz, H'-2), 1.65 (1H, dddd, $J = 14.0, 14.0, 6.4, 1.2$ Hz, H'-8), 1.311 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.13-0.93 (3H, m, H'-3, H-6a, H-1b), 1.117 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.826 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.716 (1H, dd, $J = 13.3, 5.1$

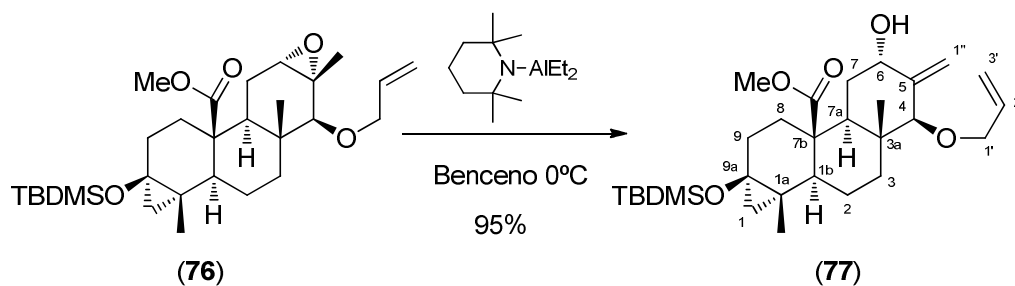
Hz, H⁷-7), 0.661 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.54 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, H-1β), 0.24 (1H d, *J* = 5.2 Hz, H-1α), 0.058 y 0.007 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.47 (COOCH₃), 80.58 (C₄), 61.11 (C_{5a}), 59.26* (C_{8a}), 59.03* (C_{4a}), 52.96 (C_{1b}), 50.86 (COOCH₃), 47.09 (C_{6b}), 43.61 (C_{6a}), 39.14 (C₃), 36.88 (C_{3a}), 33.63 (C₇), 29.80 (C₈), 29.55 (C₁), 25.68 ((CH₃)₃CSi), 23.58 (C_{1a}), 22.67 (C₂), 22.61 (C₆), 19.59 (CH₃-C_{4a}), 17.86 ((CH₃)₃CSi), 15.48 (CH₃-C_{1a}), 11.15 (CH₃-C_{3a}), -3.24 y -3.75 (2xCH₃Si); EM (IE) *m/z* (%) 464 (M⁺, 63), 450 (17), 449 (16), 446 (6), 435 (33), 407 (89) 389 (14), 255 (13), 211 (100), 75 (9), 73 (32); EMAR *m/z* calculada para C₂₆H₄₄O₅Si 464.2958, encontrada 464.2954.



1.3.3.3.3. (1a*S*,1b*S*,3a*R*,4*S*,4a*S*,5a*S*,6a*S*,6b*S*,8a*R*)-4-(Aliloxi)-8a-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1a,3a,4a-trimetiltetradecahidro-1*H*-ciclopropa[7,8]fenantro[2,3-*b*]oxiren-6b-carboxilato de metilo (76).

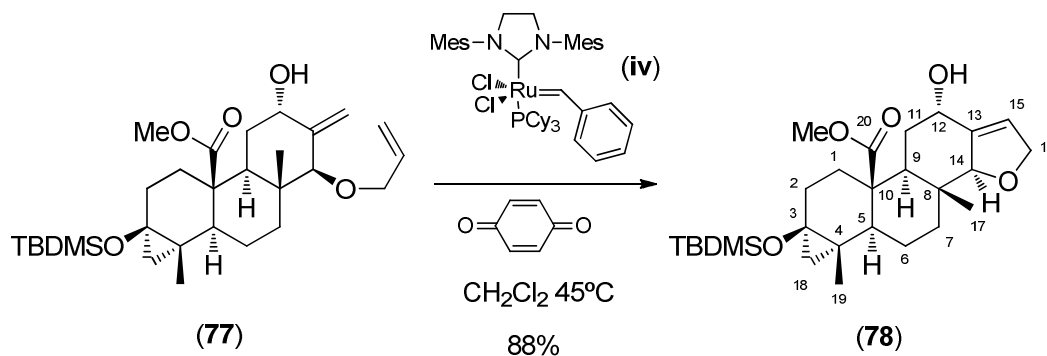
Una disolución del epoxi alcohol **75** (127 mg, 0.27 mmol) y yoduro de alilo (74 μl, 0.81 mmol) en DMF seca (4.2 mL) fue adicionada lentamente sobre una suspensión agitada de hidruro sódico (27 mg dispersión en aceite al 60%, 0.68 mmol, prelavada con pentano) en DMF (4.9 mL) a 0 °C. Después de 12 h a 0°C la mezcla de reacción fue vertida sobre una disolución de NH₄Cl y diluida con agua. Se extrajo con AcOEt, se lavó con una disolución de LiCl al 1.5% y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidrido. El residuo obtenido al evaporar el disolvente se purificó por cromatografía de columna, incrementando la polaridad del eluyente de hexano a hexano-Et₂O 9:1 a 8:2, obteniéndose el éter alílico **76** (130 mg, 94%) como un sólido blanco. Pf. 116-117 °C (hexano); [α]_D²⁰ -6° (c 1.8, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2956f, 2929f, 2852f, 1716f, 1465m, 1443m, 1355m, 1252m, 1203f, 1170m, 1082f,

1055f, 924m 831f; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.91 (1H, dddd, $J = 16.9$, 10.7, 5.5, 5.5 Hz, H-2'), 5.27 (1H, ddd, $J = 16.4$, 3.2, 1.5 Hz, H-3'), 5.15 (1H, dda, $J = 10.4$, 1.4 Hz, H'-3'), 4.22 (1H, dddd, $J = 12.5$, 5.2, 1.2, 1.2 Hz, H-1'), 3.98 (1H, dddd, $J = 12.5$, 5.7, 1.2, 1.2 Hz, H'-1'), 3.673 (3H, s, CH_3O), 3.07 (1H, sa, H-5a), 2.82 (1H, s, H-4), 2.23-1.93 (6H, m, H_2 -6, H-2, H-8, H-7, H-3), 1.75-1.53 (2H, m, H'-2, H'-8), 1.300 (3H, s, CH_3 - C_{4a}), 1.109 (3H, s, CH_3 - C_{1a}), 1.10-0.93 (3H, m, H-1b, H-3, H-6a), 0.821 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$), 0.70 (1H, m, H'-7 solapado con CH_3 - C_{3a}), 0.658 (3H, s, CH_3 - C_{3a}), 0.52 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.0 Hz, H-1 β), 0.22 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-1 α), 0.053 y 0.003 (3H cada uno, cada uno s, $2\times\text{CH}_3$ -Si); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 175.41 (COOCH_3), 134.61 (C_2), 116.60 (C_3), 88.50 (C_4), 74.74 (C_1), 61.17 (C_{5a}), 59.27* (C_{4a}), 59.37* (C_{8a}), 53.01 (C_{1b}), 50.80 (COOCH_3), 47.10 (C_{6b}), 44.22 (C_{6a}), 38.94 (C_3), 37.44 (C_{3a}), 33.61 (C_7), 29.78 (C_8), 29.53 (C_1), 25.87 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 23.58 (C_{1a}), 22.61 (C_2), 22.53 (C_6), 19.75 (CH_3 - C_{4a}), 17.84 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 15.47 (CH_3 - C_{1a}), 11.66 (CH_3 - C_{3a}), -3.26 y -3.76 ($2\times\text{CH}_3\text{Si}$); EM (IE) m/z (%) 504 (M^+ , 8), 475 (8), 447 (21), 317 (12), 211 (52), 172 (21), 141 (9), 131 (13), 119 (15), 116 (100), 73 (15); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$ 504.3271, encontrada 504.3255.



1.3.3.3.4. (1aS,1bS,3aR,4S,6S,7aS,7bS,9aR)-4-(Aliloxi)-9a-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-6-hidroxi-1a,3a-dimetil-5-metilenetetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]fenantreno-7b-carboxilato de metilo (77). La reacción del epóxido **76** (176 mg, 0.34 mmol) con dietil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)aluminio [preparado a partir de BuLi (1.54 M en hexano, 0.886 μL , 1.36 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (238 μL , 1.42 mmol) y cloruro de dietilaluminio (1 M en hexano, 1.32 mL, 1.32 mmol)] en tolueno seco (10.4 mL) se realizó como se describe para el compuesto **27**,

proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1 a 8:2, el alcohol alílico **77** (167 mg, 95%) como un sólido amorfo. $[\alpha]_D^{20}$ -12° (c 0.65, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3431m, 2951f, 2923f, 2852f, 1727f, 1459d, 1443d, 1361d, 1257m, 1203m, 1142m, 1082m, 1061m, 984m, 837f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.90 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.7, 5.5, 5.5$ Hz, H-2'), 5.25 (1H, ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.4$ Hz, H-3'), 5.13 (1H, dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, H'-3'), 4.94 (2H, m, H₂-1"), 4.47 (1H, dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, H-4), 4.07 (1H, dddd, $J = 12.5, 5.3, 1.2, 1.2$ Hz, H-1'), 3.86 (1H, dddd, $J = 12.8, 5.8, 1.2, 1.2$ Hz, H'-1'), 3.67 (1H, sa, H-6), 3.643 (3H, s, CH₃O), 2.2-2.0 (5H, m, H-3, H-8, H-7, H-9, H-2), 1.9-1.7 (2H, m, H'-7, H'-2), 1.65 (1H, dd, $J = 13.1, 2.8$ Hz, H-7a), 1.59 (1H, m, H'-9 solapado con H-7a), 1.2-1.1 (2H, m, H-1b, H'-3), 1.146 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.827 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.75 (1H, m, H'-8), 0.564 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.53 (1H, dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, H-1b), 0.25 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-1a), 0.057 y 0.013 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.47 (COOCH₃), 146.80 (C₅), 135.22 (C₂), 116.37 (C₃), 108.82 (C₁'), 84.99 (C₆), 72.78 (C₄), 71.79 (C₁), 59.42 (C_{9a}), 53.31 (C_{1b}), 50.72 (COOCH₃), 46.99 (C_{7a}), 46.41 (C_{7b}), 41.46 (C_{3a}) 38.48 (C₃), 33.57 (C₈), 30.72 (C₇), 29.81 (C₉), 29.41 (C₁), , 25.66 ((CH₃)₃CSi), 23.54 (C_{1a}), 23.11 (C₂), 17.84 ((CH₃)₃CSi), 15.46 (CH₃-C_{1a}), 10.66 (CH₃-C_{3a}), -3.25 y -3.76 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 504 (M⁺, 4), 486 (7), 447 (5), 429 (15), 237 (18), 211 (35), 187 (8), 173 (7), 155 (12), 141 (6), 119 (10), 105 (10), 91 (10), 75 (32), 73 (100); EMAR m/z calculada para C₂₉H₄₈O₅Si requiere 504.3271, encontrada 504.3282.



1.3.3.3.5. 3β -*terc*-Butildimetilsililoxi-12 α -hidroxi-3 α ,18-ciclo-iso-espongia-13(15)-en-20-oato de metilo (78). La metátesis de cierre de anillo del dieno **77** (160 mg, 0.32 mmol) con 1,4-benzoquinona (8 mg, 0.074 mmol), catalizador de Grubbs de segunda generación **iv** (40 mg, 0.0046 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) se realizó como se describe para el compuesto **28**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con CHCl_3 -AcOEt, incrementando la polaridad desde 9:1 a 7:3, el dihidrofurano **78** (66 mg, 88%) como un sólido. Aunque obtenido con un grado de pureza muy elevado, tal como reveló el análisis de su espectro de RMN de ^1H , el compuesto obtenido mostró un aspecto coloreado, presumiblemente debido a la presencia de trazas del catalizador de Grubbs. Este compuesto se usó sin más purificaciones en la siguiente etapa. Una muestra analítica incolora fue obtenida cristalizando de hexano- Et_2O . Pf. 178-180 °C (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20^\circ$ (c 0.8, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3431f, 2951f, 2923f, 2885m, 2858f, 1716f, 1634d, 1455m, 1383d, 1355d, 1252m, 1208f, 1061f, 1039f, 924d, 837f; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.64 (1H, da, $J = 1.6$ Hz, H-15), 4.68 (1H, sa, H-12), 4.64 (1H, ddd, $J = 12.5$, 3.5, 1.2 Hz, H-16 β), 4.54 (1H, ddd, $J = 12.5$, 6.1, 1.2 Hz, H-16 α), 4.47 (1H, ddd, $J = 5.8$, 3.4, 2.0 Hz, H-14), 3.657 (3H, s, CH_3O), 2.20-2.00 (2H, m, H-6, H-11), 2.18 (1H, ddd, $J = 7.3$, 5.8, 2.0 Hz, H-1), 1.95 (1H, ddd, $J = 13.0$, 3.3, 2.9 Hz, H-7), 1.90-1.70 (2H, m, H'-6, H'-11), 1.65-1.50 (2H, m, H-2, H-9), 1.30-1.20 (2H, m, H'-2, H'-7), 1.16 (1H, dd, $J = 12.0$, 3.4 Hz, H-5), 1.142 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 0.828 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.76 (1H, m, H'-1 solapado con $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.583 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.53 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.0 Hz, H-18 β), 0.26 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-18 α), 0.058 y 0.013 (3H cada uno, cada uno s,

2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.50 (COOCH₃), 139.78 (C₁₃), 119.92 (C₁₅), 92.80 (C₁₄), 76.40 (C₁₆), 65.15 (C₁₂), 59.42 (C₃), 53.21 (C₅), 50.75 (COOCH₃), 47.00 (C₁₀), 44.27 (C₉), 41.80 (C₈), 39.35 (C₇), 33.85 (C₁), 30.45 (C₁₁), 29.85 (C₂), 29.43 (C₁₈), 25.68 ((CH₃)₃CSi), 23.63 (C₄), 22.84 (C₆), 17.86 ((CH₃)₃CSi), 15.52 (CH₃-C₄), 10.30 (CH₃-C₈), -3.23 y -3.75 (2xCH₃Si); EM (IE) m/z (%) 476 (M⁺, 1), 458 (6), 419 (3), 401 (15), 267 (22), 211 (67), 192 (17), 155 (13), 145 (15), 133 (17), 119 (9), 105 (10), 91 (10), 75 (35), 73 (100); EMAR m/z calculada para C₂₇H₄₄O₅Si 476.2958, encontrada 476.2944.

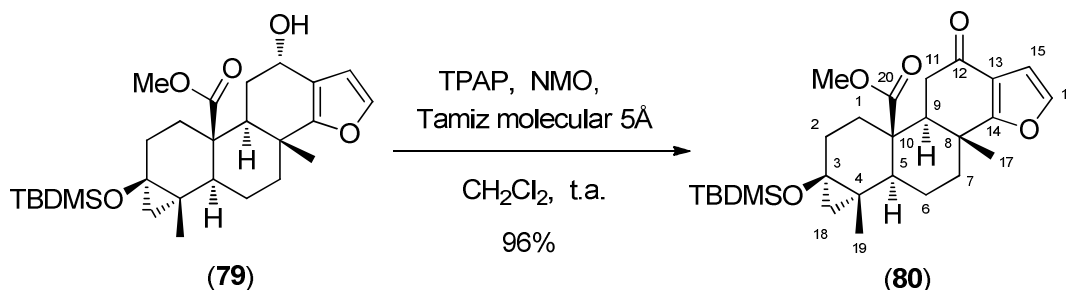


1.3.3.3.6. 3β-*tert*-Butildimetilsiloxi-12α-hidroxi-3α,18-ciclo-iso-espongia-13,15-dien-20-oato de metilo (79). La aromatización del dihidrofurano **78** (93 mg, 0.21 mmol) con DDQ (58 mg, 0.50 mmol) en benceno seco (7.5 mL) se realizó como se describe para el compuesto **29**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, el furano **79** (79.5 mg, 93% basado en el material de partida recuperado) como un aceite. [α]_D²⁴ -87° (c 0.25, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (NaCl) 3431m, 2929f, 2858f, 1722f, 1623d, 1459m, 1355d, 1252m, 1213f, 1044m, 984d, 842f; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-16), 6.30 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-15), 4.72 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, H-12), 3.680 (3H, s, CH₃O), 2.30-2.10 (5H, m, H-1, H-2, H-6, H-7, H-11), 2.10-1.80 (2H, m, H'-6, H'-11), 1.76 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.3 Hz, H-9), 1.62 (1H, m, H'-2), 1.43 (1H, ddd, *J* = 13.2, 13.1, 4.2 Hz, H'-7), 1.19 (1H, m, H-5 solapado con CH₃-C₄), 1.195 (3H, s, CH₃-C₄), 0.958 (3H, s, CH₃-C₈), 0.85 (1H, m, H'-1 solapado con (CH₃)₃CSi), 0.845 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.55 (1H, dd, *J* = 5.3, 1.0 Hz, H-18β), 0.27 (1H, d, *J* = 5.3 Hz, H-18α), 0.077 y 0.029 (3H cada uno, cada

uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 175.45 (COOCH₃), 160.89 (C₁₄), 141.17 (C₁₆), 116.47 (C₁₃), 109,08 (C₁₅), 62.83 (C₁₂), 59.46 (C₃), 53.57 (C₅), 50.87 (COOCH₃), 46.83 (C₉), 46.50 (C₁₀), 36.55 (C₈), 36.04 (C₇), 33.54 (C₁), 30.29 (C₁₁), 29.68 (C₂), 29.50 (C₁₈), 25.71 ((CH₃)₃CSi), 23.46 (C₄), 22.75 (C₆), 17.89 (CH₃-C₈), 17.89 ((CH₃)₃CSi), 15.43 (CH₃-C₄), -3.20 y -3.73 (2xCH₃Si); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₇H₄₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 497.2699, encontrada 497.2705.

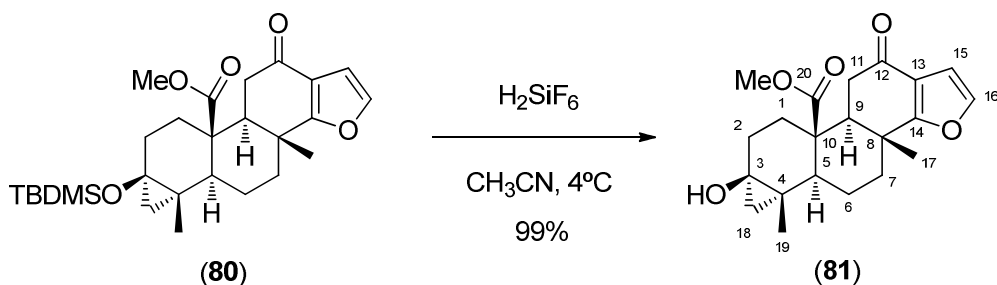
La elución posterior con el mismo eluyente proporcionó el material de partida sin reaccionar **78** (7.5 mg, 8%).

1.3.3.4. Preparación del esqueleto de iso-espongiano y posterior funcionalización del mismo: síntesis de marginatafurano, 20-acetoxi-marginatona y análogos oxigenados.



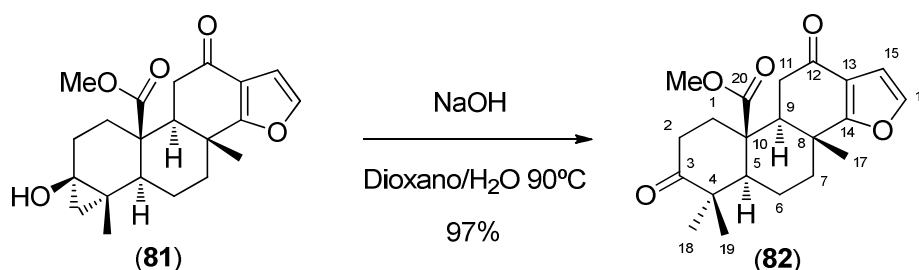
1.3.3.4.1. 3β-terc-Butildimetilsililoxi-12-oxo-3α,18-ciclo-iso-espongia-13,15-dien-20-oato de metilo (80). La oxidación del alcohol **79** (86 mg, 0.18 mmol) con tamiz molecular de 5Å (86 mg), *N*-óxido de 4-metil-morfolina (NMO, 42 mg, 0.36 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 3.8 mg, 0.02 mmol) en CH₂Cl₂ anhídrido (4 mL) se realizó como se describe para el compuesto **34**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 9:1, la cetona **80** (82.5 mg, 96%), como un sólido blanco. Pf. 121-123 °C (hexano); [α]_D²⁵ -76° (c 1.5, CHCl₃); IR *v*_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2929f, 2852f, 1727f, 1683f, 1459m, 1437m, 1246m, 1213m, 1142m, 1044d, 989d, 837f, 771m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-16), 6.59 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-15), 3.713 (3H, s, CH₃O), 2.92

(1H, dd, $J = 17.6, 13.0$ Hz, H-11 β), 2.81 (1H, dd, $J = 17.6, 3.8$ Hz, H-11 α), 2.40-2.10 (4H, m, H-1, H-2, H-6, H-7), 1.95 (1H, m, H'-6), 1.93 (1H, dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz, H-9 solapado con H'-6), 1.56 (1H, m, H'-7), 1.199 (3H, s, CH₃-C₄), 1.16 (1H, m, H-5 solapado entre metilos CH₃-C₄ y CH₃-C₈), 1.124 (3H, s, CH₃-C₈), 0.844 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.80 (1H, m, H'-1), 0.57 (1H, dd, $J = 5.4, 1.1$ Hz, H-18 β), 0.27 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-18 α), 0.076 y 0.027 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.42 (C₁₂), 174.76* (COOCH₃), 174.42* (C₁₄), 142.62 (C₁₆), 118.57 (C₁₃), 106.16 (C₁₅), 59.20 (C₃), 53.26 (C₅), 51.43 (COOCH₃), 51.16 (C₉), 46.75 (C₁₀), 37.14 (C₁₁), 36.87 (C₈), 35.11 (C₇), 33.05 (C₁), 29.49 (C₂), 29.40 (C₁₈), 25.69 ((CH₃)₃CSi), 23.26 (C₄), 22.40 (C₆), 17.90 (CH₃-C₈), 17.88 ((CH₃)₃CSi), 15.37 (CH₃-C₄), -3.22 y -3.74 (2xCH₃Si); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₇H₄₀NaO₅Si [M+Na]⁺ 495.2543, encontrada 495.2543.



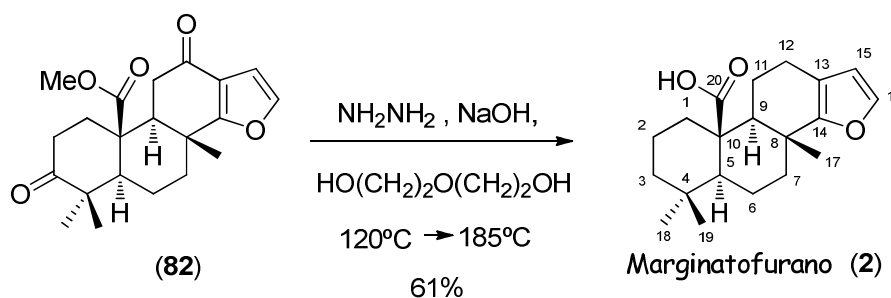
1.3.3.4.2. 3 β -Hidroxi-12-oxo-3 α ,18-ciclo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (81). Una disolución del éter de *terc*-butildimetilsililo **80** (80 mg, 0.169 mmol) en CH₃CN anhidro (2 mL), enfriada a 0°C, se trató con 10 gotas de una disolución acuosa de H₂SiF₆ al 70%, agitándose a 4°C durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con disolución de NaHCO₃ y extraída con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas lavadas con salmuera y secadas con Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-AcOEt 6:4 como eluyente, obteniéndose el ciclopropanol **81** (60 mg, 99%) como un sólido blanco. Pf. 171-173 °C (de hexano-Et₂O); [α]_D²⁷ -104° (c 0.75, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3426f, 2978d, 1706f, 1667f, 1459d, 1437d,

1268d, 1132m, 1039d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 3.716 (3H, s, CH_3O), 2.88 (1H, dd, $J = 17.5, 13.0$ Hz, H-11b), 2.79 (1H, dd, $J = 17.5, 3.8$ Hz, H-11a), 2.40-2.25 (2H, m, H-2, H-7), 2.25-2.15 (2H, m, H-6, H-1), 2.00-1.90 (2H, m, H'-6, H-9), 1.60-1.50 (2H, m, H'-2, H'-7), 1.308 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.21 (1H, dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz, H-5), 1.125 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.88 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.9$ Hz, H'-1), 0.65 (1H, dd, $J = 5.5, 0.7$ Hz, H-18b), 0.33 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-18a); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 194.12 (C_{12}), 174.84* (COOCH_3), 174.31* (C_{14}), 142.70 (C_{16}), 118.59 (C_{13}), 106.15 (C_{15}), 58.09 (C_3), 53.20 (C_5), 51.34 (C_9), 51.25 (COOCH_3), 47.29 (C_{10}), 37.31 (C_{11}), 36.89 (C_8), 35.19 (C_7), 32.16 (C_1), 29.15 (C_2), 28.83 (C_{18}), 24.50 (C_4), 22.19 (C_6), 17.37 ($\text{CH}_3\text{-C}_8$), 15.03 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); EM (IE) m/z (%) 358 (M^+ , 100), 343 (11), 340 (20), 326 (33), 299 (23), 283 (25), 270 (10), 261 (60), 229 (15), 201 (11), 173 (13), 161 (56), 148 (36), 135 (45), 91 (20); EMAR m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ 358.1780, encontrada 358.1775.



1.3.3.4.3. 3,12-Dioxo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (82). La isomerización del ciclopropanol **81** (60 mg, 0.167 mmol) con NaOH (13.1 mg, 0.33 mmol) en una mezcla 4:1 de dioxano-agua (6 mL) se realizó como se describe para el compuesto **35**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, la dicetona **82** (58 mg, 97%) como un sólido blanco. Pf. 140-141 $^\circ\text{C}$ (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -125^\circ$ (c 0.8, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2972d, 2945d, 2923d, 2858d, 1727f, 1705f, 1672f, 1459m, 1443m, 1383d, 1268m, 1164m, 1137f, 1039d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 3.724 (3H, s, CH_3O), 2.89-2.71 (2H, m parte AB de un sistema ABX,

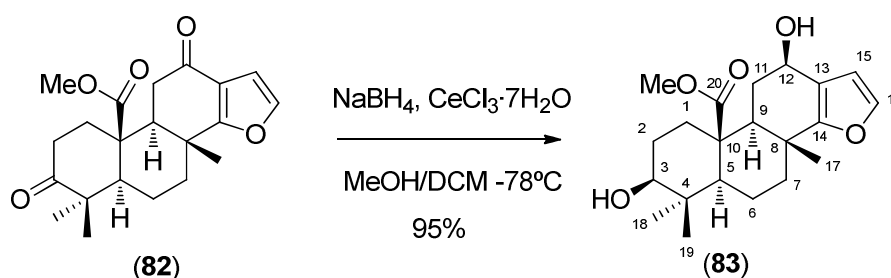
H₂-11), 2.65 (1H, ddd, $J = 13.1, 5.9, 2.9$ Hz, H-1), 2.50-2.25 (4H, m, H₂-2, H-6, H-7), 2.16 (1H, parte X de un sistema ABX, $J = 11.4, 5.4$ Hz, H-9), 1.80-1.60 (2H, m, H'-6, H'-7), 1.59 (1H, dd, $J = 9.7, 2.4$ Hz, H-5), 1.50 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 5.5$ Hz, H'-1), 1.198 (3H, s, CH₃-C₈), 1.181 (3H, s, CH₃β-C₄), 1.159 (3H, s, CH₃α-C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 213.91 (C₃), 193.45 (C₁₂), 174.42* (COOCH₃), 174.11* (C₁₄), 142.78 (C₁₆), 118.57 (C₁₃), 106.27 (C₁₅), 56.06 (C₅), 53.19 (C₉), 51.60 (COOCH₃), 47.98** (C₁₀), 47.94** (C₄), 37.29 (C₁₁), 37.16 (C₈), 35.33 (C₇), 35.03 (C₂), 34.82 (C₁), 27.50 (CH₃α-C₄), 22.06 (C₆), 19.57 (CH₃β-C₄), 17.63 (CH₃-C₈); EM (IE) m/z (%) 358 (M⁺, 100), 326 (15), 299 (16), 289 (32), 276 (41), 248 (26), 229 (16), 204 (20), 176 (25), 161 (67), 148 (90), 135 (89), 128 (20), 91 (17); EMAR m/z calculada para C₂₁H₂₆O₅ 358.1780, encontrada 358.1797.



1.3.3.4.4. Ácido isoespongia-13,15-dien-20-oico

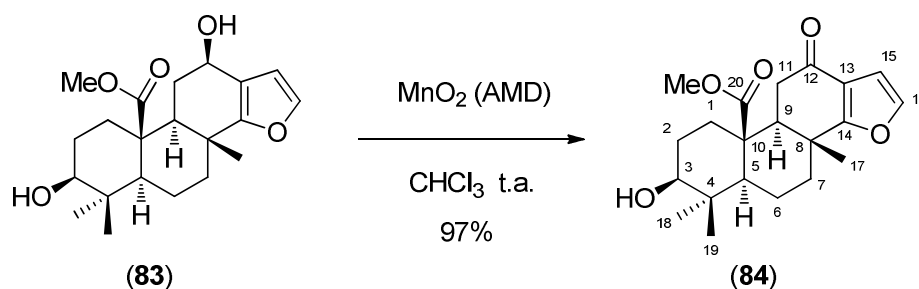
[(-) marginatafurano] (2). Una disolución de la dicetona **82** (30 mg, 0.084 mmol) y NH_2NH_2 (0.4 mL) en dietilenglicol (2.6 mL) bajo corriente de N_2 fue calentada a 120°C durante 1.5 h. A continuación se subió la temperatura a 170°C hasta que destiló la hidracina, tras lo cual se adicionó KOH (106 mg, 1.9 mmol) y se calentó a 185°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se vertió sobre una disolución 1M de HCl frío, se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavo con disolución de NaHCO_3 al 5% y salmuera. El residuo obtenido después de secar las fases orgánicas y eliminar el disolvente a vacío fue purificado en columna cromatográfica, eluyendo con hexano-AcOEt 7:3, para proporcionar el marginatafurano **2** (16 mg, 61%) como un sólido blanco. Pf. $201\text{-}205^\circ\text{C}$ (hexano), observándose un cambio en la morfología del cristal sobre 180°C [Lit.⁵⁹ 208°C]; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -81^\circ$ (c 0.37, CHCl_3 [Lit.⁵⁹ $[\alpha]_{\text{D}} -102$]; IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3437f, 2923f, 2852f, 1700f, 1454m, 1388d, 1268d, 1230m, 1181d, 1142d, 1039d, 940d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 10.58 (1H, sa, COOH), 7.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-16), 6.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-15), 2.62 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-1), 2.47 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz, H-11), 2.35-2.20 (3H, m, H-6, H-7, H'-11), 2.14 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, H-12), 1.75-1.35 (7H, H₂-2, H-3, H'-6, H'-7, H-9, H'-12), 1.19 (1H, ddd, $J = 14.0, 13.7, 3.6$ Hz, H'-3), 1.129 (3H, s, CH₃-C₈), 1.11 (1H, dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, H-5 solapado con CH₃-C₈), 1.00 (1H, ddd, $J = 12.8, 3.2, 3.2$ Hz, H'-1), 0.927 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.918 (3H, s, CH₃ β -C₄); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 180.39 (COOH), 159.28 (C₁₄), 140.25 (C₁₆), 113.61 (C₁₃), 109.92 (C₁₅), 56.75 (C₅), 55.99 (C₉), 48.25 (C₁₀), 42.40 (C₃), 38.68 (C₁), 37.16 (C₇), 37.13 (C₈), 33.79 (C₄), 33.71 (CH₃ α -C₄), 22.97 (C₁₁), 22.69 (CH₃ β -C₄), 20.43 (C₁₂), 20.23 (C₂), 18.80 (C₆), 19.67 (CH₃-C₈); EM (IE) m/z (%) 316 (M⁺, 46), 301 (100), 299 (1), 270 (10), 256 (67), 199 (2), 147 (4), 109 (9), 97 (3), 83 (3), 69 (5); EMAR m/z calculada para C₂₀H₂₈O₃ 316.2038, encontrada 316.2025.



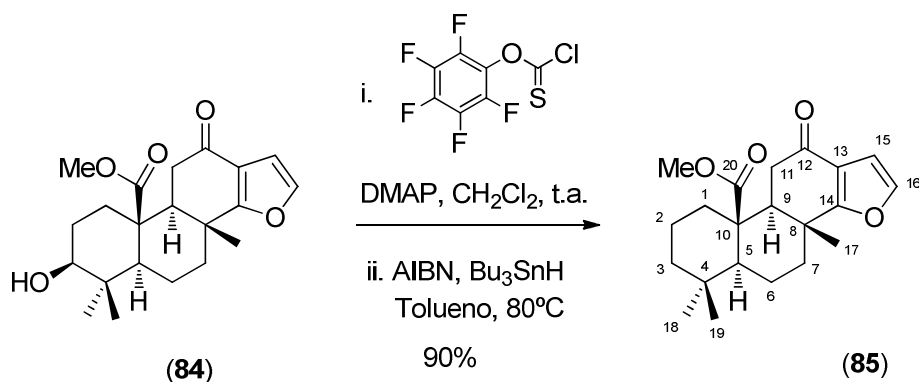
1.3.3.4.5. 3 β ,12 β -Diol-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (83). La reducción de la dicetona **82** (50 mg, 0.14 mmol) con $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (104 mg, 0.28 mmol) y NaBH_4 (23 mg, 0.58 mmol) mientras la reacción se monitorizaba por CCF (hexano-AcOEt, 5:5) en MeOH (2.8 mL) y CH_2Cl_2 (2.8 mL) a -78°C se realizó como se describe para el compuesto **25**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 6:4, el diol **83** (48 mg, 95 %) como un sólido blanco. Pf. 155-158°C (CDCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -73^\circ$ (c 0.24, CHCl_3); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3420f, 2972f, 2918f, 2852m, 1738m, 1711m, 1454d, 1372d, 1224d, 1175m, 1137m, 1033f, 984d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.21 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.34 (1H, d,

$J = 1.9$ Hz, H-15), 4.61 (1H, m, H-12), 3.640 (3H, s, CH₃O), 3.22 (1H, dd, $J = 11.6, 4.1$ Hz, H-3), 2.61 (1H, ddd, $J = 13.0, 3.3, 3.3$ Hz, H-1), 2.49 (1H, dda, $J = 11.2, 6.4$ Hz, H-11), 2.34 (1H, dddd, $J = 16.0, 16.0, 13.3, 3.0$ Hz, H-6), 2.27 (1H, ddd, $J = 13.3, 3.0, 3.0$ Hz, H-7), 1.78-1.65 (2H, m, H-2, H'-6), 1.55-1.40 (3H, m, H'-7, H-9, H'-11), 1.36 (1H, dda, $J = 13.8, 3.0$ Hz, H'-2), 1.14-0.98 (2H, m, H'-1, H-5 solapados con CH₃-C₈ y CH₃α-C₄), 1.093 (3H, s, CH₃-C₈), 1.033 (3H, s, CH₃α-C₄), 0.843 (3H, s, CH₃β-C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.79 (COOCH₃), 159.97 (C₁₄), 141.26 (C₁₆), 118.08 (C₁₃), 108.04 (C₁₅), 78.68 (C₃), 66.78 (C₁₂), 55.68 (C₅), 53.75 (C₉), 50.97 (COOCH₃), 47.65 (C₁₀), 39.42 (C₄), 36.89 (C₇), 36.64 (C₈), 36.16 (C₁), 31.70 (C₁₁), 28.49 (C₂), 28.41 (CH₃α-C₄), 19.44 (CH₃-C₈), 18.39 (C₆), 16.01 (CH₃β-C₄); EM (IE) m/z (%) 362 (M⁺, 6), 344 (24), 311 (11), 251 (100), 215 (12), 197 (11), 181 (10), 145 (10); EMAR m/z calculada para C₂₁H₃₀O₅ 362.2093, encontrada 362.2096.



1.3.3.4.6. 3β-Hidroxi-12-oxo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (84). La oxidación selectiva del diol **83** (44 mg, 0.122061 mmol) con dióxido de manganeso activado (AMD, 5 micras, 85%, 352 mg, 4.2 mmol) en CHCl₃ (8 mL) se realizó como se describe para el compuesto **38** en un tiempo de 36 h, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con CHCl₃-AcOEt 8:2, la cetona **84**, (42 mg, 97%) como un sólido blanco. Pf. 164-167 °C (hexano-Et₂O); [α]_D²⁸ -69° (c 0.7, CHCl₃); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3344m, 2970m, 2918m, 2858d, 1732f, 1678f, 1585d, 1443m, 1268d, 1170m, 1132m, 1033m, 984d, 896d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 3.674 (3H, s, CH₃O), 3.23 (1H, ddd, $J = 11.5, 6.5, 4.7$ Hz, H-3), 2.78 (1H, dd, $J = 17.5, 3.2$ Hz, H-11α),

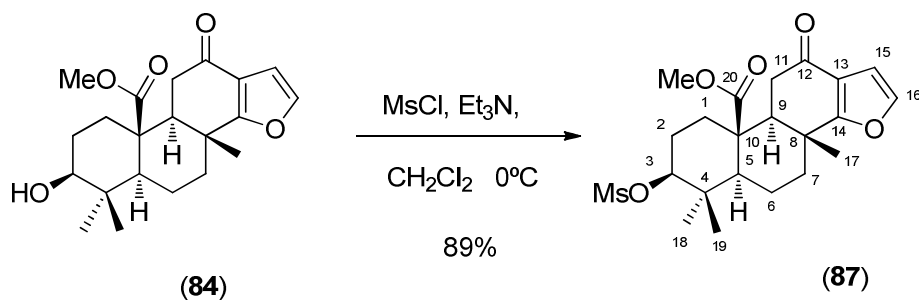
2.60-2.38 (2H, m, H-1, H-6 solapados con H-11 β y H-7), 2.55 (1H, dd, $J = 17.5, 13.5$ Hz, H-11 β), 2.38 (1H, ddd, $J = 13.5, 3.2, 3.2$ Hz, H-7), 2.06 (1H, dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, H-9), 1.85-1.55 (3H, m, H-2, H'-6, H'-7), 1.33 (1H, m, H'-2), 1.20-1.00 (2H, m, H'-1, H-5 solapados con CH₃-C₈), 1.165 (3H, s, CH₃-C₈), 1.057 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.831 (3H, s, CH₃ β -C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 193.92 (C₁₂), 175.29* (COOCH₃), 174.31* (C₁₄), 142.53 (C₁₆), 118.36 (C₁₃), 106.18 (C₁₅), 78.39 (C₃), 55.45 (C₅), 53.95 (C₉), 51.21 (COOCH₃), 47.80 (C₁₀), 39.48 (C₄), 37.20 (C₈), 37.01 (C₁₁), 35.80 (C₁), 35.51 (C₇), 28.50 (C₂), 28.23 (CH₃ α -C₄), 18.16 (C₆), 17.69 (CH₃-C₈), 15.97 (CH₃ β -C₄); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₁H₂₈NaO₅ [M+Na]⁺ 383.1834, encontrada 383.1847.



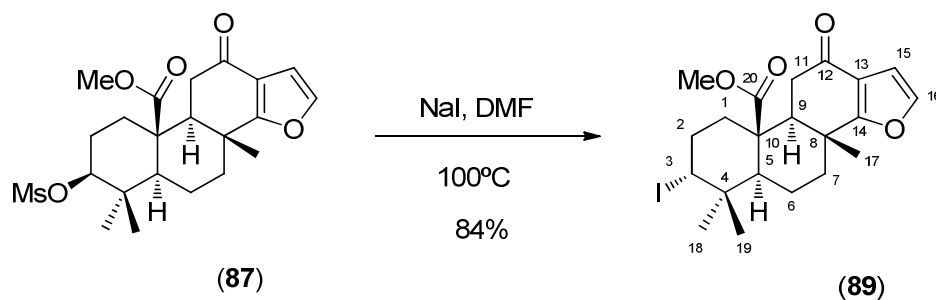
1.3.3.4.7. 12-Oxo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (85). La desoxigenación de Barton-McCombie del alcohol **84** (33 mg, 0.091 mmol) con DMAP (33 mg, 0.27 mmol) y pentafluorofenil clorotioformiato (30 μ L, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1.8 mL) se realizó como se describe para el compuesto **1**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-AcOEt 9:1 el pentafluorofenil tionocarbonato intermedio (51.7 mg, 96%). [RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 4.93 (1H, dd, $J = 11.9, 4.3$ Hz, H-3), 2.79 (1H, dd, $J = 17.5, 3.2$ Hz, H-11 α), 2.68 (1H, ddd, $J = 13.4, 3.5, 3.5$ Hz, H-1 o H-6), 2.57 (1H, dd, $J = 17.5, 13.5$ Hz, H-11 β), 2.42 (1H, ddd, $J = 13.4, 3.0, 3.0$ Hz, H-7), 2.11 (1H, dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, H-9), 1.84 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.1, 3.1$ Hz, H-2 o H-6), 1.190 (3H, s, CH₃-C₈), 1.072 (3H, s, CH₃ α -C₄), 1.002 (3H, s, CH₃ β -C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 193.59 (C₁₂), 175.03*

(COOCH₃), 173.86* (C₁₄), 142.67 (C₁₆), 118.39 (C₁₃), 106.23 (C₁₅), 93.58 (C₃), 55.41 (C₅), 53.76 (C₉), 51.47 (COOCH₃), 47.62 (C₁₀), 39.17 (C₄), 37.23 (C₈), 36.98 (C₁), 35.36** (C₁₁), 35.27** (C₇), 27.98 (CH₃α-C₄), 23.57 (C₂), 17.92 (C₆), 17.47 (CH₃-C₈), 13.60 (CH₃β-C₄).

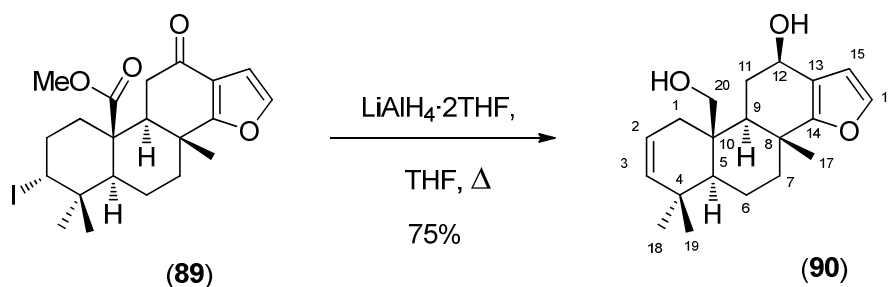
El compuesto anterior con AIBN (4 mg) y Bu₃SnH (53 μL, 0.195 mmol) en tolueno anhidro (2.5 mL) tal y como se describe para la obtención del compuesto **1**, proporcionó, después de la purificación por cromatografía con CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-AcOEt 9:1, el compuesto **85** (28.5 mg, 90%) como un sólido blanco. Pf. 131-133°C (hexano); [α]_D²⁶ -105° (c 0.4, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2929f 2863m, 1732f, 1678f, 1514m, 1454m, 1437m, 1268d, 1224d, 1137f, 1044m, 1000d, 984d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-16), 6.59 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-15), 3.665 (3H, s, CH₃O), 2.81 (1H, dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, H-11α), 2.58 (1H, dd, *J* = 17.6, 13.5 Hz, H-11β), 2.53 (1H, m, H-1 solapado con H-8), 2.50-2.30 (2H, m, H-6, H-7), 2.11 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz, H-9), 1.78 (1H, m, H'-6), 1.64 (1H, m, H'-7), 1.53 (1H, m, H-2), 1.44 (1H, m, H-3), 1.35-1.20 (2H, m, H'-2, H'-3), 1.20-1.11 (1H, m, H-5 solapado con CH₃-C₈), 1.161 (3H, s, CH₃-C₈), 1.05-0.90 (1H, m, H'-1 solapado con CH₃α-C₄), 0.943 (3H, s, CH₃α-C₄), 0.881 (3H, s, CH₃β-C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.60 (C₁₂), 175.65* (COOCH₃), 174.93* (C₁₄), 142.50 (C₁₆), 118.31 (C₁₃), 106.16 (C₁₅), 56.50 (C₅), 54.11 (C₉), 51.03 (COOCH₃), 48.32 (C₁₀), 42.16 (C₃), 38.18 (C₁), 37.41 (C₈), 37.03 (C₁₁), 35.59 (C₇), 33.76 (C₄), 33.53 (CH₃α-C₄), 22.53 (CH₃β-C₄), 20.05 (C₂), 18.48 (C₆), 17.62 (CH₃-C₈); EMAR (ES) *m/z* calculada C₂₁H₂₈O₄+H 345.2066, encontrada 345.2066.



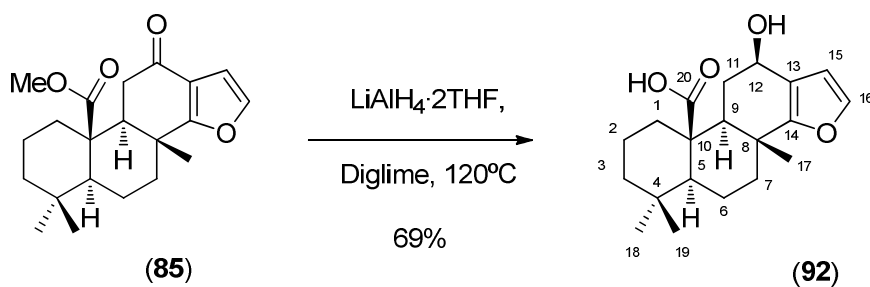
1.3.3.4.8. 3β-(Metilsulfonil)oxi-12-oxo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (87). Una disolución del alcohol **84** (15 mg, 0.042 mmol), Et₃N (18 μL, 0.13 mmol) y MsCl (7 μL, 0.09 mmol) en CH₂Cl₂ (0.4 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte, se mantuvo agitada durante 1.5 h, tras las cuales fue vertida sobre una disolución 1M de HCl, extraída con CH₂Cl₂, lavada con disolución de NaHCO₃ al 5% y salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidrido. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente a vacío proporcionó, sin más purificaciones, el mesilato **87** (16 mg, 89%) como un sólido blanco. Pf. 196-197 °C (AcOEt); [α]_D²³ -63° (c 0.35, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 3420s, 2923s, 2847m, 1738m, 1683f, 1459d, 1433d, 1355d, 1323d, 1175f, 1137m, 1044d, 913m, 760d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-16), 6.60 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-15), 4.34 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, H-3), 3.700 (3H, s, CH₃O), 3.016 (3H, s, CH₃SO₃) 2.76 (1H, dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, H-11α), 2.63 (1H, ddd, *J* = 13.5, 3.5, 3.5 Hz, H-1), 2.60-2.47 (2H, m, H-6, H'-11), 2.40 (1H, ddd, *J* = 13.5, 3.2, 3.2 Hz, H-7), 2.10-2.00 (2H, m, H-2, H-9), 1.75-1.58 (2H, m, H'-2, H'-7), 1.20 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, H-5 solapado con CH₃-C₈), 1.173 (3H, s, CH₃-C₈), 1.14 (1H, m, H'-1 solapado entre CH₃-C₈ y CH₃α-C₄), 1.099 (3H, s, CH₃α-C₄), 0.904 (3H, s, CH₃β-C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 193.45 (C₁₂), 174.97* (COOCH₃), 173.78* (C₁₄), 142.64 (C₁₆), 118.47 (C₁₃), 106.24 (C₁₅), 88.39 (C₃), 55.58 (C₅), 53.73 (C₉), 51.43 (COOCH₃), 47.47 (C₁₀), 45.92 (C₄), 38.88 (CH₃SO₃), 37.17 (C₈), 36.96 (C₁₁), 35.42 (C₁), 35.35 (C₇), 28.30 (CH₃α-C₄), 26.52 (C₂), 18.18 (C₆), 17.76 (CH₃-C₈), 16.88 (CH₃β-C₄); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₂H₃₁O₇S [M+H]⁺ 439.1790, encontrada 439.1791.



1.3.3.4.9. 3 α -Iodo-12-oxo-isoespongia-13,15-dien-20-oato de metilo (89). Una disolución del mesilato **87** (16 mg, 0.037 mmol) y NaI (240 mg, 1.6 mmol, secado a vacío a 200°C durante 24 h) en DMF anhidra (1.6 mL), bajo atmósfera inerte, fue calentada a 100°C durante 24 h, tras las cuales se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron reunidas, lavadas con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ 10%, LiCl al 1.5% y salmuera, y secadas. La purificación cromatográfica del residuo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío, eluyendo con hexano-AcOEt 8:2, proporcionó el ioduro **89** (14.4mg, 84%) como un sólido. Pf. 147-148 °C (evaporado de hexano); [α]_D²⁰ -40° (c 0.1, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2918f, 2858f, 1727f, 1678f, 1454m, 1383d, 1274d, 1170m, 1142f, 1044m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-16), 6.60 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-15), 5.47 (1H, dd, J = 4.0 y 2.5 Hz, H-3), 3.629 (3H, s, CH₃O), 2.87 (1H, ddd, J = 10.0, 10.0, 3.0 Hz, H-1), 2.69 (1H, parte AB de um sistema ABX, H₂-11), 2.41 (1H, m, H-7), 2.14 (1H, parte X de um sistema ABX, J = 13.3, 3.4 Hz, H-9), 1.80-1.65 (3H, m, H²-1, H-2, H²-7), 1.49 (1H, dd, J = 12.7, 3.2 Hz, H-5), 1.45 (1H, m, H-6), 1.207 (3H, s, CH₃-C₈), 1.13 (1H, m, H²-2), 1.088 (3H, s, CH₃ β -C₄), 1.033 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.86 (1H, m, H²-6); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.12 (C₁₂), 174.34* (COOCH₃), 174.34* (C₁₄), 142.55 (C₁₆), 119.79 (C₃), 118.40 (C₁₃), 106.19 (C₁₅), 53.14 (C₉), 52.89 (C₅), 51.22 (COOCH₃), 46.63 (C₁₀), 37.31 (C₁), 37.24 (C₇), 36.61 (C₁₁), 35.41 (C₄), 35.12 (C₈), 32.93 (CH₃ α -C₄), 24.14 (C₂), 23.94 (CH₃ β -C₄), 19.44 (C₆), 17.48 (CH₃-C₈).

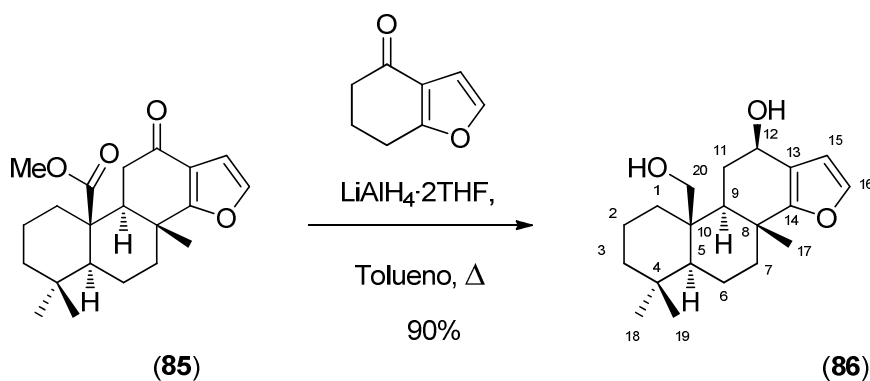


1.3.3.4.10. Isoespongia-3,13,15-trien-12 β ,20-diol (90). $\text{LiAlH}_4 \cdot 2\text{THF}$ (1 M en tolueno, 240 μl , 0.24 mmol) se adicionó sobre una disolución del ioduro **89** (14.4 mg, 0.030 mmol) en THF (3 mL), bajo atmósfera inerte a -78°C . Pasados 10 min, la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 7 h, a continuación se enfrió a -20°C y el exceso de LiAlH_4 fue destruido con acetona (0.1 mL). La mezcla se vertió entonces sobre una disolución acuosa de citrato sódico al 10% en HCl 0.5 M y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas, lavadas con disolución de NaHCO_3 al 5% y salmuera y secadas. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía, eluyendo con hexano-AcOEt 6:4, obteniéndose el compuesto **90** (7.2 mg, 75%) como un sólido. Pf. $115\text{--}116^\circ\text{C}$ (hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3306m, 2951f, 2923s, 2852s, 1732d, 1558d, 1508d, 1454m, 1383m, 1257d, 1213m, 1175d, 1137d, 1033m, 973d; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.23 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.36 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-15), 5.58 (1H, ddd, $J = 10.1, 5.9, 1.8$ Hz, H-2), 5.46 (1H, dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, H-3), 4.54 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CHHOH), 3.85 (1H, dd, $J = 11.8, 1.2$ Hz, CH'OH), 2.60 (1H, dd, $J = 17.3, 6.1$ Hz, H-1), 2.36 (1H, dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, H-11), 2.27 (1H, ddd, $J = 12.8, 3.1, 3.1$ Hz, H-7), 1.76 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.7, 3.0$ Hz, H'-11), 1.71-1.51 (3H, m, H'-1, H₂-6), 1.51-1.38 (3H, m, H-5, H'-7, H-9), 1.369 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.984 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 0.887 (3H, s, $\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 158.33 (C_{14}), 141.11 (C_{16}), 138.85 (C_3), 122.06 (C_2), 118.37 (C_{13}), 108.11 (C_{15}), 67.64 (C_{12}), 63.30 (CH_2OH), 53.88 (C_5), 52.57 (C_9), 40.94 (C_{10}), 34.62 (C_4), 36.83 (C_8), 36.64 (C_7), 35.04 (C_1), 33.07 (C_{11}), 31.73 ($\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 22.69 ($\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$), 20.76 ($\text{CH}_3\text{-C}_8$), 18.74 (C_6); EMAR (ES) m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1936, encontrada 339.1953.



1.3.3.4.11. Ácido 12-oxo-isoespongia-13,15-dien-20-oico (92).

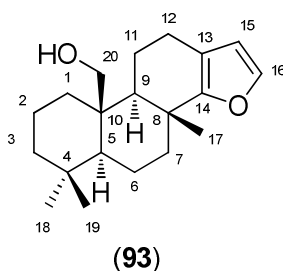
LiAlH₄·2THF (1 M en tolueno, 140 μl, 0.14 mmol) se adicionó sobre una disolución del éster **85** (12 mg, 0.034 mmol) en éter *bis*(2-metoxietilo) (diglyme, 4 mL), bajo atmósfera inerte a -78°C. Pasados 10 min la mezcla de reacción fue calentada a 120°C durante 5 h, a continuación se enfrió a -20°C y el exceso de LiAlH₄ fue destruido con acetona (0.1 mL). La mezcla se vertió entonces sobre una disolución de citrato sódico al 10% en HCl 0.5 M y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas lavadas con disolución de NaHCO₃ al 5% y salmuera y secadas. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente fue purificado por cromatografía, eluyendo con hexano-AcOEt 7:3, obteniéndose el compuesto **92** (8 mg, 69%) como un sólido. Pf. 134-135°C (hexano-Et₂O); [α]_D²² -40° (c 0.1, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 3426f, 2929f 2852f, 1710f, 1705f, 1656m, 1612m, 1448m, 1383d, 1270d, 1142m, 1039m, 980d; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-16), 6.35 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-15), 4.63 (1H, ddd, *J* = 9.1, 6.2, 1.2 Hz, H-12), 2.61 (1H, m, H-1), 2.54 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.5 Hz, H-11), 2.36-2.18 (2H, m, H-6, H-7), 1.70 (1H, m, H'-6), 1.65-1.50 (3H, m, H-2, H-9, H'-11), 1.50-1.37 (3H, m, H'-2, H-3, H'-7), 1.181 (3H, s, CH₃-C₈), 1.18 (1H, m, H'-3 solapado con CH₃-C₈), 1.08 (1H, dd, *J* = 12.6, 2.8 Hz, H-5), 1.00 (1H, ddd, *J* = 12.9, 12.9, 3.4 Hz, H'-1), 0.924 (3H, s, CH₃α-C₄), 0.918 (3H, s, CH₃β-C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 179.42 (COOH), 160.20 (C₁₄), 141.22 (C₁₆), 118.10 (C₁₃), 108.07 (C₁₅), 66.94 (C₁₂), 56.65 (C₅), 53.80 (C₉), 47.92 (C₁₀), 42.31 (C₃), 38.56 (C₁), 37.12 (C₈), 37.00 (C₇), 33.76 (C₄), 33.67 (CH₃α-C₄), 31.78 (C₁₁), 22.66 (C₂), 20.12 (CH₃β-C₄), 18.65 (C₆), 19.51 (CH₃-C₈); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₀H₂₇O₄ [M-H]⁺ 331.1909, encontrada 331.1913.



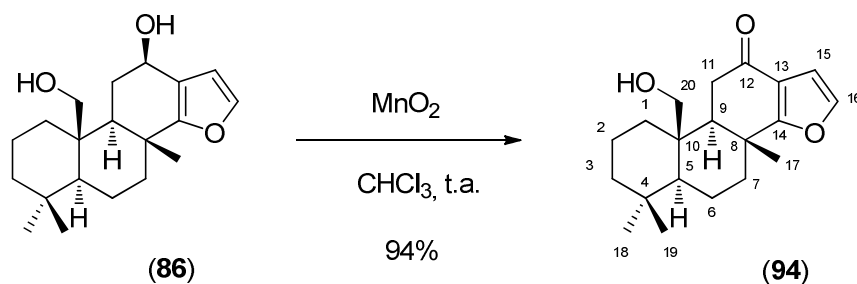
1.3.3.4.12. Isoespongia-13,15-dien-12 β ,20-diol (86). Una disolución de $\text{LiAlH}_4 \cdot 2\text{THF}$ (1 M en tolueno, 0.6 mL, 0.60 mmol) fue adicionada sobre una disolución del éster **85** (18 mg, 0.051 mmol) y benzofuranona (18 μL , 0.15 mmol) en tolueno (8 mL) a -78°C bajo N_2 . Pasados 10 minutos, se permitió que la mezcla alcanzará t.a. y entonces se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla fue enfriada a -20°C y el exceso de LiAlH_4 fue destruido con acetona (0.1 mL). La mezcla se vertió sobre una disolución de citrato sódico al 10% en HCl 0.5 M y se extrajo con AcOEt . Las fases orgánicas se reunieron y fueron lavadas con una disolución de NaHCO_3 al 5% y salmuera y secadas. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente fue purificado por columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano- AcOEt , aumentando la polaridad del disolvente desde 8:2 a 6:4, para obtener el alcohol **86** (15 mg, 90%) como un sólido blanco. Pf. $153\text{-}154^\circ\text{C}$ (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{19} -30^\circ$ (c 0.13, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3382f, 2918f, 2852m, 1650d, 1454d, 1377d, 1153d, 1137m, 1055f, 1028f, 984m; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.22 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-16), 6.35 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-15), 4.48 (1H, dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz, H-12), 4.07 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, CHHOH), 3.98 (1H, dd, $J = 11.8, 1.7$ Hz, CHFOH), 2.43 (1H, dd, $J = 12.9, 6.0$ Hz, H-11), 2.29-2.21 (2H, m, H-1, H-7), 1.76 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 9.8$ Hz, H'-11), 1.70-1.44 (5H, m, H_2 -2, H_2 -6, H'-7), 1.42 (1H, m, H-3 solapado con CH_3 -C₈), 1.419 (3H, s, CH_3 -C₈), 1.38 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-9), 1.17 (1H, ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.4$ Hz, H'-3), 1.03 (1H, dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz, H-5), 0.864 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha$ -C₄), 0.793 (1H, dddd, $J = 13.1, 13.1, 4.2, 1.7$ Hz, H'-1 solapado con $\text{CH}_3\beta$ -C₄), 0.778 (3H, s, $\text{CH}_3\beta$ -C₄); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.59

(C₁₄), 140.95 (C₁₆), 118.36 (C₁₃), 108.09 (C₁₅), 67.87 (C₁₂), 62.89 (CH₂OH), 57.33 (C₅), 55.20 (C₉), 42.30 (C₁₀), 33.07 (C₄), 41.78 (C₃), 37.51 (C₇), 36.99 (C₈), 34.48 (C₁), 33.72 (CH₃ α -C₄), 33.74 (C₁₁), 21.69 (CH₃ β -C₄), 21.33 (CH₃-C₈), 18.43* (C₂), 18.00* (C₆); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₀H₂₉O₂ [M-OH]⁺ 301.2162, encontrada 301.2168.

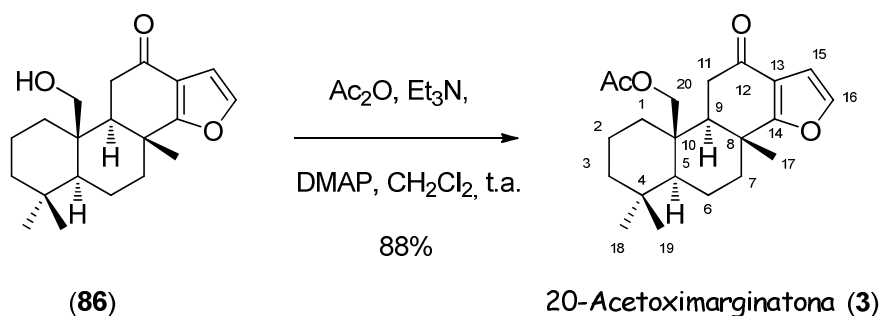
Cuando la misma reacción se efectúa sin la presencia de la benzofuranona se obtiene en proporciones variables el producto **93**.



Isoespongia-13,15-dien-20-ol (93). Semisólido; $[\alpha]_D^{20}$ -20° (c 0.1, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3437f, 2923f 2852f, 1700d, 1498d, 1470m, 1377d, 1257d, 1148m, 1033m; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-16), 6.10 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-15), 4.07 (1H, d, J = 11.8 Hz, CHHOH), 4.00 (1H, dd, J = 11.8, 1.5 Hz, CHHOH), 2.42 (1H, ddd, J = 15.7, 5.4, 1.4 Hz, H-11), 2.37-2.11 (3H, m, H-1, H-7, H'-11), 2.07 (1H, dda, J = 13.4, 5.6 Hz, H-12), 1.78 (1H, ddd, J = 13.4, 5.5, 1.2 Hz, H'-12), 1.74-1.39 (7H, m, H₂-2, H-3, H₂-6, H'-7, H-9), 1.375 (3H, s, CH₃-C₈), 1.18 (1H, ddd, J = 13.6, 13.2, 4.0 Hz, H'-3), 1.06 (1H, dd, J = 12.0, 2.8 Hz, H-5), 0.872 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.83 (1H, m, H'-1 solapado entre (CH₃)₂-C₄), 0.794 (3H, s, CH₃ β -C₄); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.63 (C₁₄), 140.59 (C₁₆), 113.84 (C₁₃), 109.97 (C₁₅), 63.15 (CH₂OH), 57.51 (C₉), 57.45 (C₅), 42.65 (C₁₀), 41.86 (C₃), 37.67 (C₇), 37.03 (C₈), 34.53 (C₁), 33.09 (C₄), 33.85 (CH₃ α -C₄), 24.20 (C₁₁), 22.23 (C₁₂), 21.72 (CH₃ β -C₄), 21.60 (CH₃-C₈), 18.51 (C₂), 18.14 (C₆); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₀H₃₁O₂ [M+H]⁺ 303.2324, encontrada 303.2325.



1.3.3.4.13. 20-Hidroxi-isoespongia-13,15-dien-12-ona (94). La oxidación selectiva del diol **86** (12 mg, 0.038 mmol) con dióxido de manganeso activado (5 micras, 85%, 192 mg, 1.87 mmol) en CHCl_3 (4.5 mL) se realizó como se describe para el compuesto **38** en un tiempo de 36 h, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con CHCl_3 -AcOEt 8:2, la 20-hidroxi-marginatona **94** (11.3 mg, 94%) como un sólido blanco. Pf. 176-177 °C (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -17° (c 0.12, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3426f, 2923f, 2858f, 1661f, 1563d, 1459m, 1366m, 1274d, 1115d, 1050m, 1028m; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-16), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15), 4.14 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, CHHOH), 4.03 (1H, dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, CH'OH), 3.11 (1H, dd, $J = 17.6, 13.7$ Hz, H β -11), 2.72 (1H, dd, $J = 17.6, 2.7$ Hz, H α -11), 2.35 (1H, dda, $J = 10.0, 2.9$ Hz, H-7), 2.20 (1H, dda, $J = 13.1, 0.8$ Hz, H-1), 1.94 (1H, dd, $J = 13.7, 2.2$ Hz, H-9), 1.76-1.51 (5H, m, H $_2$ -2, H $_2$ -6, H'-7), 1.45 (1H, m, H-3 solapado con CH_3 -C $_8$), 1.468 (3H, s, CH_3 -C $_8$), 1.18 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.4$ Hz, H'-3), 1.08 (1H, dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, H-5), 0.887 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha$ -C $_4$), 0.85 (1H, ddd, $J = 13.1, 4.0, 1.4$ Hz, H'-1 solapado con $\text{CH}_3\alpha$ -C $_4$), 0.797 (3H, s, $\text{CH}_3\beta$ -C $_4$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 195.86 (C $_{12}$), 175.85 (C $_{14}$), 142.14 (C $_{16}$), 118.14 (C $_{13}$), 106.14 (C $_{15}$), 62.70 (CH $_2$ OH), 56.93 (C $_5$), 55.99 (C $_9$), 42.22 (C $_{10}$), 41.63 (C $_3$), 38.73 (C $_{11}$), 37.49 (C $_8$), 36.22 (C $_7$), 34.12 (C $_1$), 33.75 (CH $_3\alpha$ -C $_4$), 33.05 (C $_4$), 21.74 (CH $_3\beta$ -C $_4$), 19.54 (CH $_3$ -C $_8$), 18.28 (C $_2$), 17.49 (C $_6$); EMAR (ES) m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.2117, encontrada 317.2117.



1.3.3.4.14. Acetato de 12-oxo-isoespongia-13,15-dien-20-ilo [(-) 20-acetoxi-marginatona] (3). Et₃N (112 μ l, 1.08 mmol), Ac₂O (108 μ l, 1.04 mmol) y un pequeño cristal de DMAP se añadieron sobre una disolución del alcohol **86** (8 mg, mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) bajo nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla fue diluida con agua, extraída con AcOEt y los extractos lavados con disoluciones de HCl al 5%, NaHCO₃ al 5% y salmuera. Después de secar y eliminar el disolvente a vacío, el crudo obtenido fue purificado por cromatografía, usando como eluyente hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose la 20-acetoxi-marginatona **2** (8 mg, 88%) como un sólido blanco Pf. 60-64 °C (hexano frío) [Lit.⁹⁵ aceite]; [α]_D²⁰ -30° (c 0.067, CHCl₃) [Lit. [α]_D no se ha descrito°]; IR ν_{\max} /cm⁻¹ (KBr) 2923f, 2847m, 1732f, 1683f, 1558m, 1448m, 1386d, 1235d, 1050d, 1030d; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-16), 6.59 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-15), 4.69 (1H, d, J = 12.1 Hz, CHHOH), 4.29 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz, CHHOH), 2.85 (1H, dd, J = 17.3, 13.5 Hz, H β -11), 2.74 (1H, dd, J = 17.5, 3.1 Hz, H α -11), 2.36 (1H, ddd, J = 5.3, 2.8, 2.8 Hz, H-7), 2.068 (3H, s, CH₃COO), 2.05 (1H, m, H-1 solapado con CH₃COO y H-9), 2.02 (1H, dd, J = 13.5, 3.1 Hz, H-9), 1.82-1.44 (6H, m, H₂-2, H-3, H₂-6, H'-7), 1.355 (3H, s, CH₃-C₈), 1.18 (1H, ddd, J = 13.9, 13.0, 4.3 Hz, H'-3), 1.14 (1H, dd, J = 12.3, 2.3 Hz, H-5), 0.906 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.85 (1H, m, H'-1 solapado entre (CH₃)₂-C₄), 0.872 (3H, s, CH₃ β -C₄); RMN de ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-16), 6.66 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-15), 4.66 (1H, da, J = 12.3 Hz, CHHOH), 4.03 (1H, dd, J = 12.3, 1.2 Hz, CHHOH), 2.82-2.72 (2H, m, H₂-11), 2.07 (1H, m, H-7), 1.77 (1H, dda, J = 13.1, 1.5 Hz, H-1), 1.532 (3H, s, CH₃COO), 1.51 (1H, m, H-9 solapado con CH₃COO), 1.38-1.18 (6H, m, H₂-2, H-3, H₂-6, H'-7), 1.090 (3H, s, CH₃-C₈), 0.92 (1H, ddd, J = 13.8, 13.2, 4.5 Hz, H'-3), 0.688 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.655

(3H, s, CH₃β-C₄), 0.57 (1H, dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz, H-5), 0.36 (1H, dddd, $J = 13.6, 13.6, 4.0, 2.1$ Hz, H'-1); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 195.26 (C₁₂), 175.41 (C₁₄), 170.82 (CH₃COO), 142.40 (C₁₆), 118.24 (C₁₃), 106.12 (C₁₅), 64.49 (CH₂OH), 57.04 (C₅), 55.58 (C₉), 41.43 (C₃), 40.62 (C₁₀), 38.14 (C₁₁), 37.43 (C₈), 36.08 (C₇), 34.47 (C₁), 33.67 (CH₃α-C₄), 33.03 (C₄), 21.78 (CH₃β-C₄), 21.12 (CH₃COO), 19.34 (CH₃-C₈), 18.10 (C₂), 17.91 (C₆); ¹³C RMN (C₆D₆, 100 MHz) δ 193.39 (C₁₂), 174.71 (C₁₄), 170.00 (CH₃COO), 142.35 (C₁₆), 119.08 (C₁₃), 106.80 (C₁₅), 64.21 (CH₂OH), 56.39 (C₅), 55.25 (C₉), 41.55 (C₃), 40.64 (C₁₀), 38.51 (C₁₁), 37.49 (C₈), 36.13 (C₇), 34.25 (C₁), 33.59 (CH₃α-C₄), 32.93 (C₄), 21.66 (CH₃β-C₄), 20.38 (CH₃COO), 19.32 (CH₃-C₈), 18.37 (C₂), 17.91 (C₆); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₂H₃₁O₄ [M+H]⁺ 359.2222, encontrada 359.2228.

CAPÍTULO 2.

**Síntesis de 25-nor-escalaranos: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y
análogos no naturales.**

2.1. INTRODUCCIÓN.

Los sesterterpenos conocidos como esclaranos, según la denominación propuesta en 1980 por Kazlauskas,²³⁸ son un amplio grupo de compuestos que, como en el caso de los espongianos e isoespongianos, han sido aislados de organismos marinos tales como esponjas y nudibrancios y poseen una estructura hidrocarbonada y una funcionalización similares. Estos compuestos poseen un carácter defensivo frente a depredadores y competidores y han mostrado poseer una interesante y amplia gama de actividades biológicas, tales como antiinflamatoria,^{239,240} antialimentaria,²⁴¹ antimicrobiana,²⁴² citotóxica²⁴³ inhibidora de la agregación plaquetaria,²⁴⁴ aumento del factor de crecimiento nervioso (FCN)²⁴⁵ y antiviral,²⁴⁶ entre otras.

La diferencia estructural con los espongianos expuestos en el capítulo 1 es la presencia de un cuarto anillo de ciclohexano fusionado con el sistema tricíclico de anillos ABC. El esqueleto de esclarano (XXXVII) se puede clasificar atendiendo a un quinto anillo, que puede estar abierto o ciclado en forma de hemicetal, lactona o furano (Figura 31).

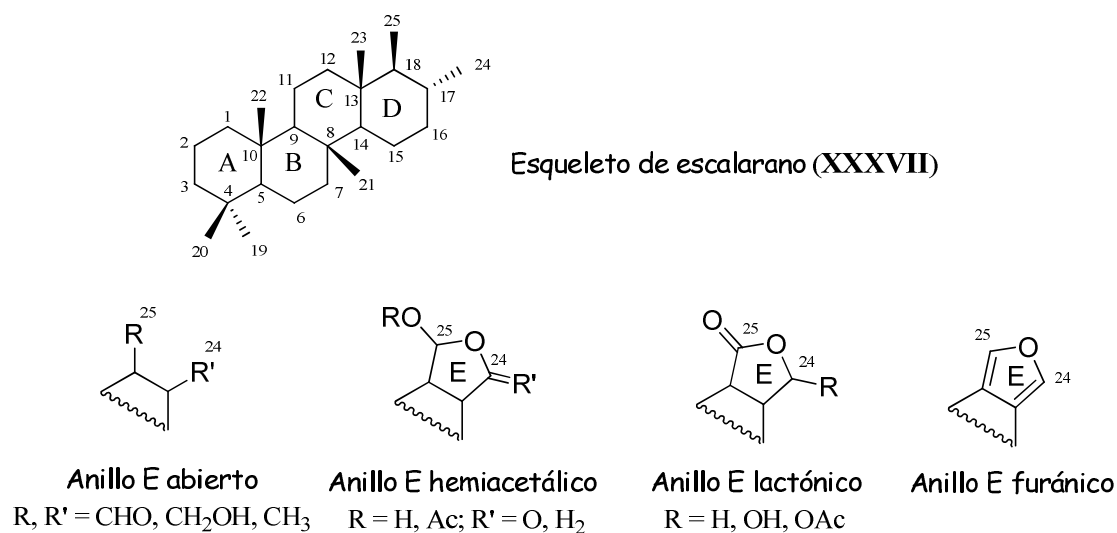
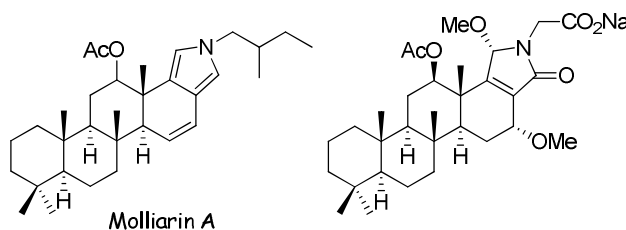


Figura 31. Esqueleto de esclarano y tipo de funcionalización del anillo E

El origen dietario de estos metabolitos en los nudibranquios fue demostrado por Rogers y colaboradores,²⁴³ de una forma similar a la empleada por Faulkner para los espongianos,⁹⁴ llevando a cabo un estudio sobre los diferentes escalaranos aislados de algunos de estos moluscos recogidos en diferentes localizaciones, pero alimentándose de la misma especie de esponja.

En general, los escalaranos muestran una importante actividad biológica que se ha asociado a la presencia de una agrupación 1,4-dialdehídica, bien como tal o en forma latente.²⁴³ Esta agrupación confiere un sabor desagradable y produce un fuerte efecto de purga al interaccionar con los receptores vanilloides (implicados en la señalización del dolor).²⁴⁷ Muchos de ellos inhiben la actividad de la fosfolipasa de tipo 2 (PLA2), involucrada en las enfermedades inflamatorias vía la producción de ácido araquidónico, precursor de leucotrienos y prostaglandinas. Esta inhibición es de carácter irreversible y se produce a través de un mecanismo que implica la reacción de la agrupación dialdehídica con un residuo de lisina para formar un pirrol.^{XLIII,248,249,250,251,252} La presencia de una función oxigenada sobre C-12 también es considerada en parte como un requisito para mantener o incrementar la actividad biológica;²⁵³ por ejemplo, la presencia de esta agrupación oxigenada produce una extensión de la actividad antialimentaria y antiinflamatoria de algunos escalaranos a antimicrobiana y citotóxica,^{254,255} como ha sido demostrado también para

(XLIII) Se han aislado de diferentes organismos marinos algunos derivados de escalaranos provenientes de este tipo de condensación. Se trata de escalaranos con un quinto anillo pirrólico, como el compuesto Molliarin A, aislado de *Cacospongia mollior*, o láctamico, como el derivado láctamico que se muestra en la figura inferior derecha, proveniente de la condensación con glicina, aislado de *Hyatella sp.* y que posee actividad biológica antimicrobiana de hasta 6 µg/mL para Gram + y de 25 µg/mL para Gram -, además de una moderada actividad citotóxica frente a la línea celular de leucemia humana K562 (IC₅₀ de 27 µg/mL) (ver referencias 251 y 252).



sesquiterpenos bicíclicos funcionalmente relacionados, como por ejemplo el poligodial.²⁵⁶ Escalarín (**95**, Figura 32), aislado de *Cacospongia scalaris*,⁵³ fue el primer escalarano aislado y que dio nombre al grupo de sesterterpenos, mientras que escalaradial (**96**), aislado de *Cacospongia mollior*,²⁴¹ es el más representativo del grupo y al que mayor atención se le ha dedicado, debido fundamentalmente a la importante variedad de actividades biológicas que muestra.²⁴⁰

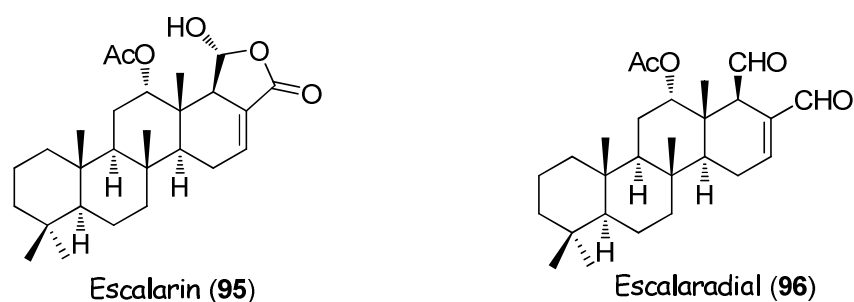


Figura 32. Primer escalarano aislado escalarin (**95**) y escalaradial uno de los escalaranos más representativos

Al igual que sucede con los espongianos, el número de escalaranos descritos en la literatura es también muy elevado y queda fuera del alcance de esta introducción hacer una revisión detallada de los mismos. En cualquier caso, se han publicado diversas revisiones que tratan en detalle la química de estos terpenos.^{123,58} A continuación se incluyen algunos ejemplos que muestran la variedad de funcionalizaciones que se pueden encontrar en este tipo de sesterterpenos (Figura 33).

las especies *Tilapia* y *Carassius carassius* a una concentración de 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.^{259,241}

El compuesto **97** (Figura 33) es uno de los pocos escalaranos obtenido de fuentes no marinas; fue aislado del helecho *Aleuritopteris mexicana*²⁶⁶ y muestra un tipo de funcionalización bastante diferente a la encontrada en los espongianos provenientes de organismos marinos.

Los compuestos **98**, **99**, **100** presentan la particularidad de poseer un alto estado de oxidación sobre C-24. Estos compuestos han sido aislados de esponjas del género *Smenospongia* recolectadas en Corea²⁶⁷ y poseen actividad citotóxica sobre la línea de leucemia humana K562 con LC_{50} de 3.7 a 8.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; el compuesto **99** también posee actividad antibiótica contra bacterias Gram positivas y Gram negativas.

El primer escalarano con anillo E lactónico fue denominado escalarólida (**101**), se aisló de la esponja *Spongia idia*²⁶⁸ y su estructura fue determinada por Rayos-X;²⁶⁹ se ha aislado también de *Hyrtios erecta*²⁷⁰ y *Cacospongia sp.*,²⁷¹ entre otras.⁵⁸ Aunque no se encontró actividad biológica relevante para este compuesto, su epímero acetilado (12-*epi*-acetilescalarólida)²⁴³ mostró citotoxicidad frente a cinco líneas celulares tumorales, P-388, Schabel, A-549, HT-29 y MEL-28, con valores de ED_{50} de entre 1 y 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente.

Otros escalaranos con anillo E lactónico son las sesterstatinas 1-3 (compuestos: **102**, **103** y **104**) aislados de la esponja *Hyrtios erecta* recolectadas en la República de Maldivas.²⁷² La diferencia entre las tres sesterstatinas radica en la posición y estereoquímica del grupo hidroxilo en las posiciones C-3, C-20 o C-19 del anillo A. Estos compuestos presentan actividad citotóxica contra la línea tumoral de leucemia humana P388 con índices de ED_{50} de entre 0.46 y 4.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

El primer escalarano hemicetálico fue escalarin (**95**), aislado de la esponja *Cacospongia scalaris* y posteriormente de otras especies como *Spongia matamata*²⁷³ y *Hyrtios erecta*.^{245, 260, 274} El compuesto **105**, aislado de *Smenospongia sp.* recogidas en la costa de Corea, presenta la peculiaridad de poseer una función oxigenada sobre el metilo en C-10.²⁷¹ Este compuesto muestra una citotoxicidad moderada frente a la línea celular de leucemia humana K562 (LC₅₀ = 20 µg/mL), habiendo mostrado también actividad antimicrobiana contra *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhimurium* (MIC de 0.78 y 6.25 µg/mL).²⁰⁵ El 6-ceto-deoxoscalarin (**106**) es otro escalarano con anillo E hemicetálico aislado del nudibranquio *Hypselodoris orsini*²⁷⁵ recolectado en el golfo de Nápoles y presenta la funcionalización inusual de la posición C-6 en el anillo B.

El escalarafurano (**107**), aislado por primera vez de la esponja *Spongia idia*²⁶⁸ y posteriormente de *Hyrtios sp.*,²⁴⁵ fue el primer escalarano encontrado con anillo furánico. Este compuesto muestra actividad citotóxica *in vitro* contra varias líneas tumorales, destacando el carcinoma epidermoide humano KB y leucemia murina L1210, con valores de IC₅₀ = 7.2 y 2.9 µg/mL, respectivamente.²⁷⁶ Ha sido patentado como anti-VIH-1, debido a su capacidad para inhibir la unión entre la integrasa del VIH-1 y su substrato.²⁴⁶ En realidad, el primer compuesto que se consideró como escalarano con el anillo E furánico fue furoescalarol (**108**), aislado de de la esponja *Cacospongia mollior* (Figura 34),^{241, 277} y posteriormente de *Hyrtios sp.*,²⁴⁵ *Hyrtios erecta*,²⁷⁴ *Hyatella intestinalis*,²⁷⁸ y del nudibranquio *Hypselodoris orsini*,²⁷⁵ aunque realmente no es un escalarano, ya que posee un esqueleto regioisomérico del mismo y debería de considerarse como un isoescalarafurano. Posteriormente se han aislado otros compuestos que sí pueden considerarse realmente como furanoescalaranos, como el mencionado **107**, y para los cuales algunos autores han utilizado también el término isoescalarafurano,²⁷⁹ algo que resulta poco afortunado ya que es poco preciso en su definición y lleva a confusión.

También algunos sesterterpenos de tipo lactónico con esqueleto de isoescalarano han sido considerados como escalaranos, como por ejemplo el compuesto **109**, aislado de *Hyrtilis erecta* y que muestra actividad citotóxica contra la línea celular de leucemia P388 con un IC₅₀ de 0.4 µg/mL.²⁸⁰

La confusión en la utilización del término escalarano en la literatura abarca también a otros sistemas sesterterpénicos que poseen un esqueleto de escalarano con alguna posición transpuesta; tal es el caso de la metil cetona **110**, aislada de *Dictyoceratida sp.* y *Halichondria sp.*,²⁴⁴ y que muestra una poco frecuente función carboxílica sobre el metilo angular en C-10.

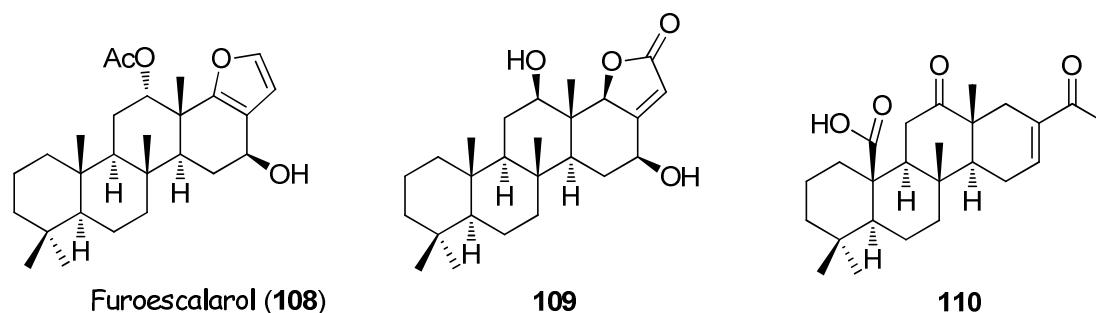
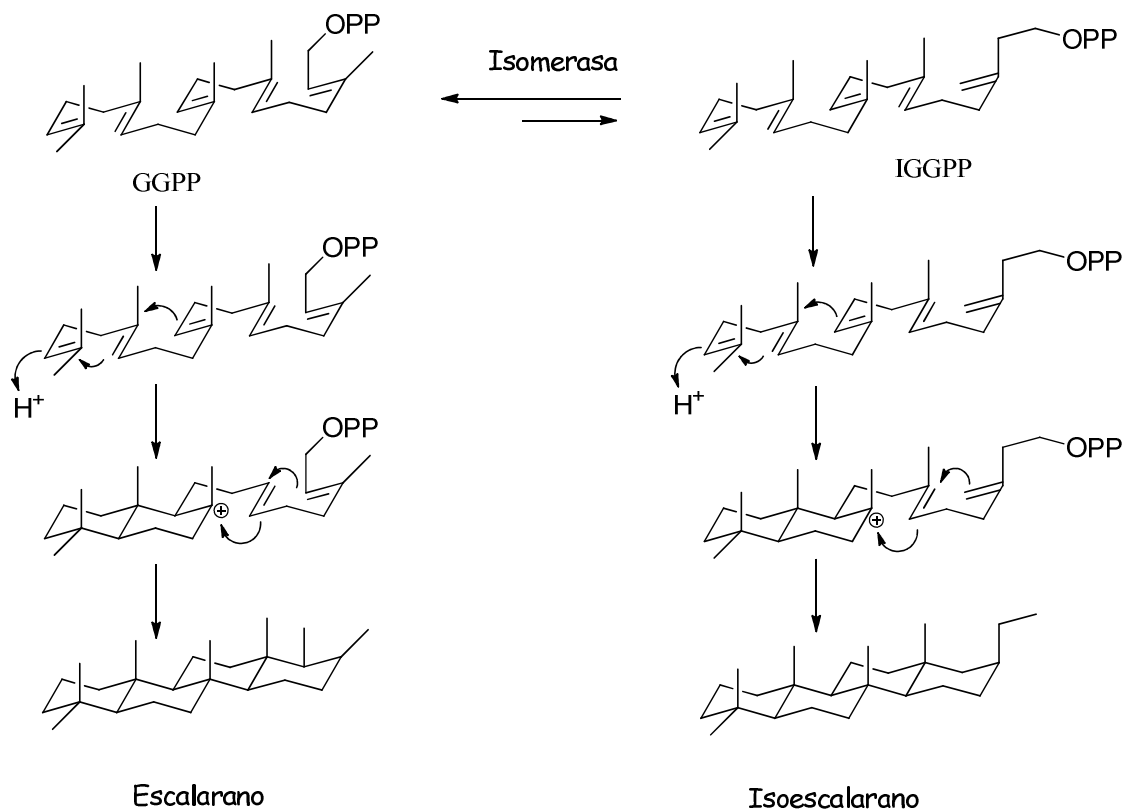


Figura 34. Ejemplos de “escalaranos” con el C-25 transpuesto

Por analogía con la biosíntesis conocida para otros diterpenos policíclicos, y tal como se ha comentado anteriormente en el caso de espongiarios e iso-espongiarios, estos sistemas terpénicos policíclicos deben proceder también del pirofosfato del geranilfarnesilo (GFPP). Como se recoge en el Esquema 79, el ataque de un protón al doble enlace terminal del GFPP desencadenaría una ciclación catiónica estereoselectiva que conduciría primero a la formación de los anillos AB y que posteriormente evolucionaría hacia el cierre de los anillo CD para completar la formación del esqueleto de escalarano. También en este caso, la formación del esqueleto isoescalaránico requeriría del concurso de una enzima tipo IPP-isomerasa, previamente a la ciclación que isomerizase el doble enlace en β al grupo fosfato al correspondiente grupo metilideno.²⁸¹ El desplazamiento

favorable del equilibrio entre el pirofosfato de geranilfarnesilo (GFPP) y el pirofosfato de isogeranilfarnesilo (IGFPP) hacia el primero justificaría la predominancia en la naturaleza de las estructuras de tipo escalarano.



Esquema 79. Esquema de tipo biogénico propuesto para la biosíntesis de sesterterpenos con esqueletos de escalarano e isoescalarano

Junto a escalaranos e isoescalaranos, han sido aislados, generalmente de los mismos organismos marinos pero en mucho menor número, otros sistemas policíclicos estructuralmente relacionados en los que la estructura carbonada básica, o bien carece de un átomo de carbono, o bien adiciona uno o dos átomos de carbono, encontrándonos de este modo con compuestos con esqueletos de 21-*nor*-escalaranos, 25-*nor*-escalaranos, 23,24-*bis-homo*-escalaranos, 24-*homo*-escalaranos y 20,24-*bis-homo*-escalaranos (Figura 35).

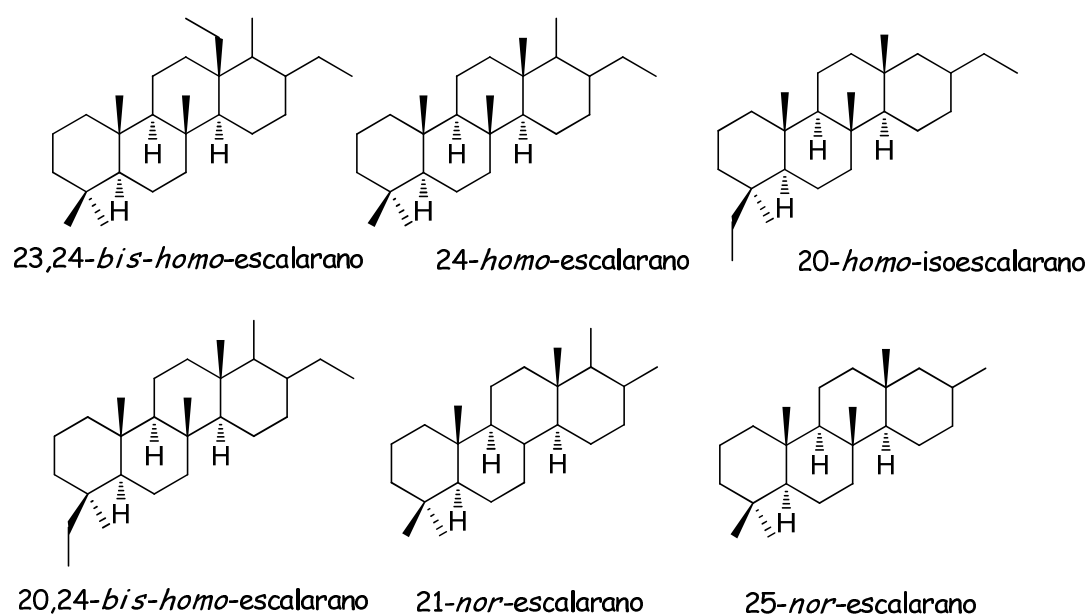


Figura 35. Esqueletos carbonados estructuralmente relacionados con los escalaranos

Estos compuestos también han revelado tener diversas actividades biológicas; así, por ejemplo, el 24-*homo-escalarano* **111**, aislado de esponjas australianas pertenecientes al género *Carteriospongia*, mostró actividad antifúngica y antiinflamatoria.²³⁸ El 23,24-*bis-homo-escalarano* **112**, aislado de *Cacospongia scalaris*,²⁸² es el único compuesto aislado hasta la fecha con esta estructura carbonada. El 20,24-*bis-homo-escalarano* **113** fue aislado por primera vez de *Carteriospongia foliascens*²⁸³ y posteriormente de otros géneros de esponja como *Lendenfeldia*²⁸⁴ y *Pyllospongia*;²⁸⁵ ha mostrado actividad frente a 13 líneas tumorales humanas con IC₅₀ de entre 1.1 y 2.0 µg/mL. Finalmente, el 20-*homo-isoescalarano* phyllofenona A (**114**), aislado de la esponja del mar de China *Phyllospongia foliascens*,²⁸⁶ posee un débil efecto antimicrobiano contra *Candida pseudotropicalis* (Figura 36).

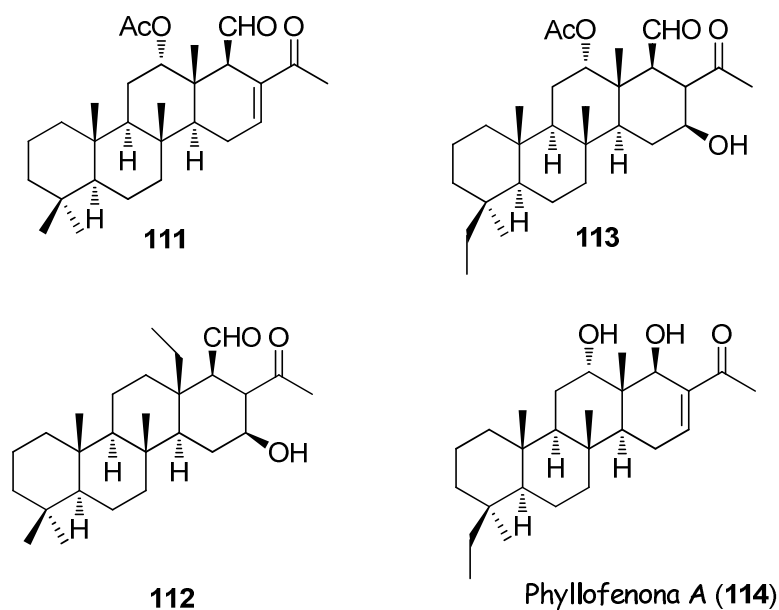


Figura 36. Ejemplos de productos naturales estructuralmente relacionados con los escalaranos

Se han aislado también de diferentes fuentes otros compuestos de tipo *nor*-escalarano. Como ejemplos ilustrativos citamos los mooloolabenos A-E (compuestos **115-119**; Figura 37), que presentan la particularidad de carecer del metilo axial sobre C-8. Estos 21-*nor*-escalaranos han sido aislados de la esponja *Hyattella intestinalis*²⁸⁷ y presentan actividad citotóxica frente a la línea tumoral de leucemia humana P388 con IC₅₀ de 0.8 y 1.2 µg/mL para los mooloolabenos A y B y un rango de 3 a 10 µg/mL para los mooloolabenos C, D y E.

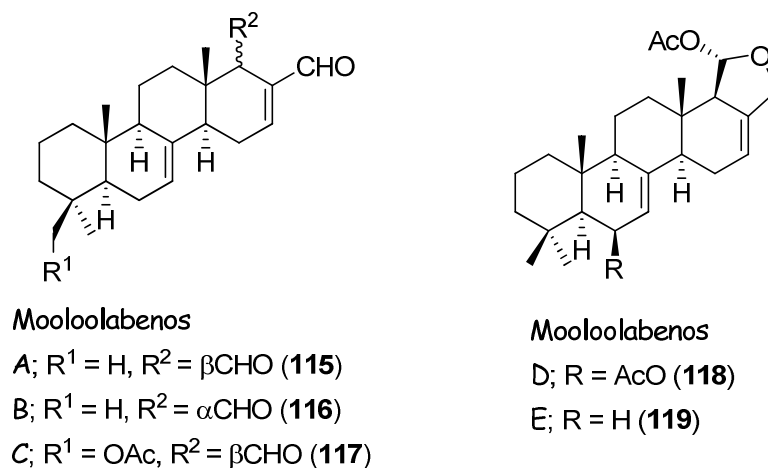


Figura 37. Mooloolabenos, 21-*nor*-escalaranos aislados de *Hyattella intestinalis*

Este pequeño resumen pone de manifiesto la gran diversidad funcional y de actividad biológica que puede encontrarse en los escalaranos y sistemas estructuralmente relacionados. A continuación finalizaremos esta breve introducción describiendo los distintos compuestos 25-*nor*-escalaránicos aislados hasta la fecha y la evaluación de sus actividades biológicas.

Los compuestos con esqueleto de *nor*-escalarano son relativamente raros, solo se han aislado de esponjas del orden Dactyloceratida,⁵⁴ aunque otros *nor*-sesterterpenos, tanto bicíclicos como monocíclicos, han sido aislados de otros generos de esponjas, como *Sigmosceptrella* (orden Mycaelina).⁶⁰ La presencia de terpenos con esqueletos parcialmente degradados se atribuye a modificaciones producidas después de la ciclación, de este modo los 25-*nor*-escalaranos podrían derivar del escalaradial (**96**) y otros escalaranos relacionados, a través de un proceso de descarboxilación o descarboxilación.

El primer 25-*nor*-escalarano encontrado en la naturaleza fue el hyrtial (**4**, Figura 38). Fue aislado por Crews en 1985 del extracto diclorometánico de *Hyrtios erecta* recolectada en Tonga.⁶⁰ El hyrtial muestra una actividad antiinflamatoria análoga a la indometacina (empleada como estándar) a una concentración de 50 µg/mL.²⁵⁴

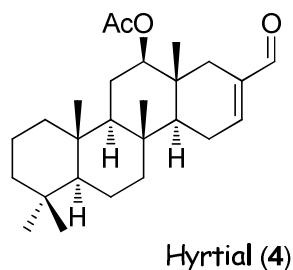


Figura 38. Hyrtial, el primer 25-*nor*-escalarano aislado

Cinco años más tarde, en 1990, Cambie²⁴² aisló del extracto diclorometánico de la esponja *Collospongia auris* obtenidas de la gran barrera de corral australiana, el derivado desacetilado del hyrtial, el

12-deacetil-hyrtial (**5**) junto a otro *nor*-sesterterpeno, **120**, que posee una agrupación metoxicarbonilo en la posición C-24 y cuya estereoquímica sobre C-18 no se ha determinado inequívocamente, a pesar de los experimentos NOE realizados (Figura 39). Estos compuestos fueron ensayados para medir su potencial antimicrobiano frente a *Streptococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, y *Candida albicans* en un típico ensayo de inhibición de crecimiento; ambos compuestos mostraron una actividad similar, con un mínimo de concentración requerida para observar el halo de inhibición (MIC) de 25 y 50 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus* y *B. subtilis*, respectivamente.

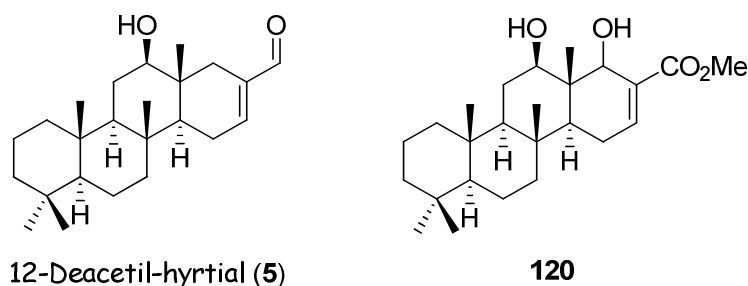


Figura 39. 25-*nor*-escalaranos aislados de *Collospongia auris*

En 1997, Rueda y colaboradores aislaron de la esponja *Cacospongia scalaris* recolectada en Tarifa tres nuevos 25-*nor*-escalaranos, a los que denominaron *nor*-escalarales A, B y C (**121**, **122**, **123**, Figura 40).²⁴³ Estos compuestos fueron obtenidos por un procedimiento distinto al empleado normalmente, consistente en extraer con acetona durante una hora y el residuo acuoso obtenido después de evaporar la acetona extraído con éter dietílico, para después de eliminar este, purificar el crudo de la forma habitual empleando técnicas cromatográficas. Los ensayos de citotoxicidad se realizaron sobre cinco líneas de células tumorales, linfoma de ratón P-388 y SCHABEL, adenocarcinoma de pulmón humano A-549, adenocarcinoma de colon humano HT-29, y melanoma humano MEL-28, mostrándose el norescalaral A como el más activo, con ED_{50} de entre 1 y 2 $\mu\text{g/mL}$.

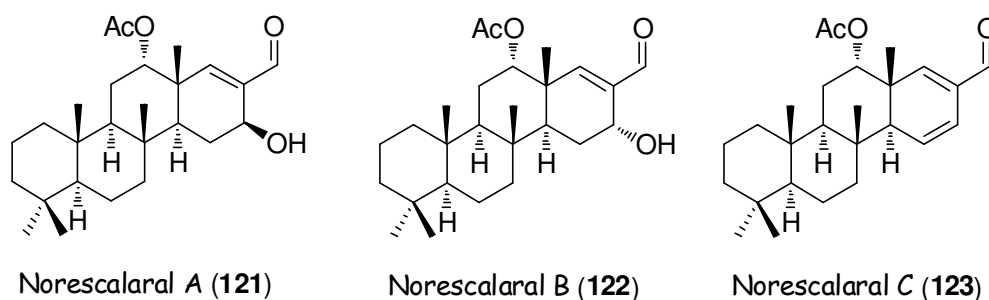


Figura 40. Norescalares A, B y C, 25-*nor*-escalaranos aislados de *Cacospongia scalaris*

Un nuevo *nor*-escalarano el 12-deacetil- Δ^{17} -hyrtial (**124**) fue aislado por Yamada en el año 2000 del extracto metanólico de la esponja *Hyrtios erecta*,²⁷⁰ obtenida del arrecife de coral de Okinawa, junto al ya conocido 12-deacetil-hyrtial (**5**) (Figura 41).

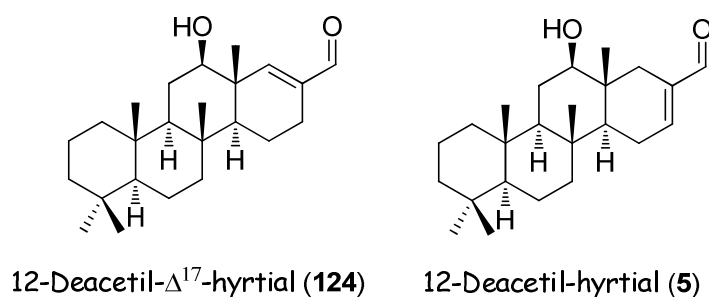
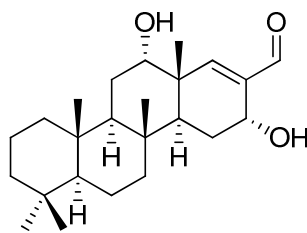


Figura 41. 25-*nor*-escalaranos aislados de *Hyrtios erecta*

Finalmente, en 2006, Hernández-Guerrero obtuvo de la esponja *Hyattella intestinalis*, recogida en el golfo de California y extraídas según el método comentado anteriormente, el derivado desacetilado del norescalaral B (**122**), el 12-deacetil-norescalaral B (**125**, Figura 42).²⁷⁸ Este compuesto muestra una moderada actividad citotóxica frente a las líneas celulares tumorales, carcinoma de mama humano MDA-MB-231, adenocarcinoma de pulmón humano A-549 y adenocarcinoma de colon humano HT-29, con valores de ED₅₀ de entre 4.0 y 9.3 $\mu\text{g/mL}$.



12-Deacetyl-norescalaral B (125)

Figura 42. 25-*nor*-escalarano aislado de *Hyattella intestinalis*

Para finalizar este apartado hay que resaltar que todos los 25-*nor*-escalaranos aislados de fuentes naturales poseen la función oxigenada en la posición C-12, existiendo ejemplos de compuestos tanto con la disposición α como β de dicha agrupación. Los resultados obtenidos hasta la fecha en las pruebas de actividad biológica parecen reforzar que la presencia de esta función oxigenada es importante, aunque la ausencia del grupo carbonilo en C-25 produce un descenso notable de la actividad antiinflamatoria de 3 ordenes de magnitud con respecto a los sistemas análogos que si que la tienen, tales como escalaradial (13 μM vs 0.07 μM frente a PLA-2 recombinante humana).²⁸⁸ Al conservar el sistema de 25-*nor*-escalarano la función aldehídica en C-24 puede producirse la condensación con el residuo de amina, formando una imina, que es el primer paso para que se produzca la inhibición;²⁵⁰ una interacción con el sitio de unión que no es tan estable como la formación de un anillo de pirrol, que además puede ser reversible y es menos específica, factores todos ellos que contribuyen a la disminución de la capacidad inhibidora. Es probable que la presencia de la agrupación oxigenada cercana en C-12 pueda contribuir a la estabilización de esta unión, lo que explicaría la mayor actividad cuando esta agrupación está presente.

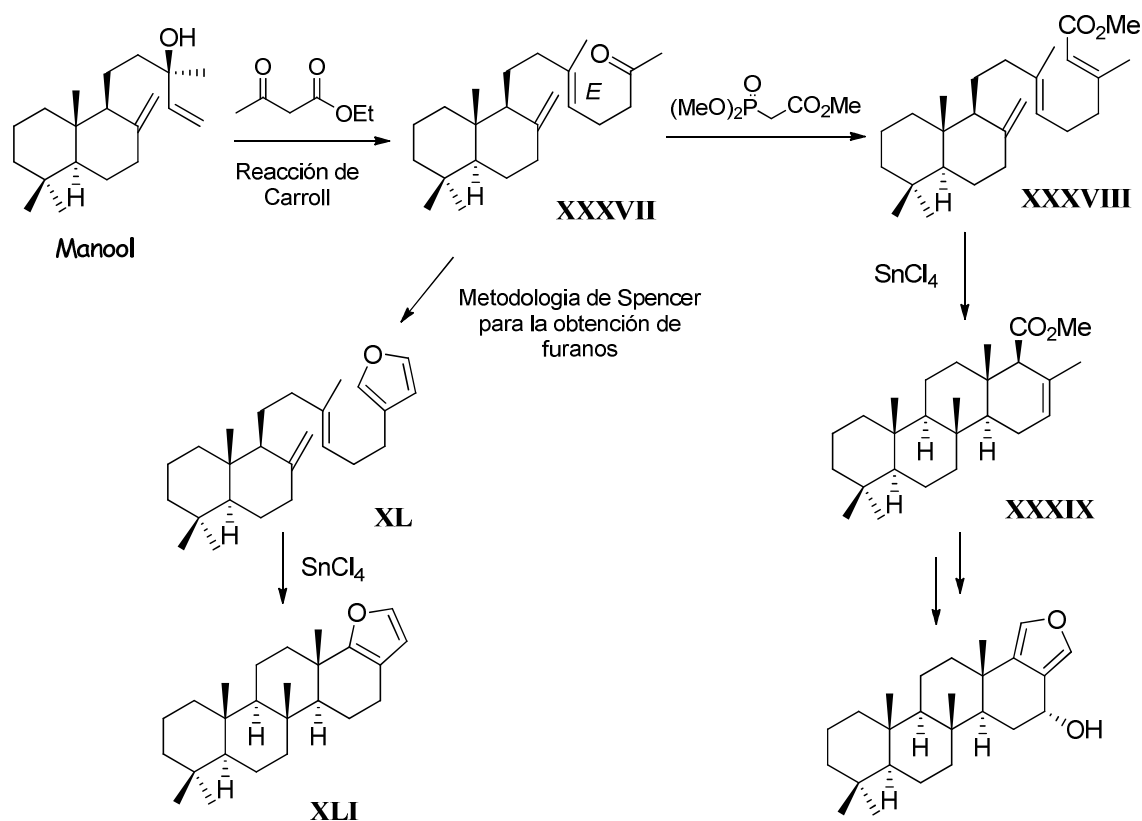
2.1.1. ANTECEDENTES SINTÉTICOS.

En contraste con la relativamente amplia literatura que existe sobre la construcción del sistema de escalarano, no se han descrito síntesis previas para la preparación de los sistemas 25-*nor*-escalaránicos. No obstante,

algunas de las estrategias utilizadas para la construcción de los sistemas con esqueleto de escalarano podrían adaptarse para la elaboración del esqueleto de 25-*nor*-escalarano, particularmente en lo que respecta a la construcción del sistema policíclico ABC e incluso ABCD. A modo ilustrativo, se presentan a continuación una selección de las principales estrategias que se han empleado en las síntesis de escalaranos, comentando brevemente los pasos claves que se han utilizado en la construcción del esqueleto policíclico escalaránico.

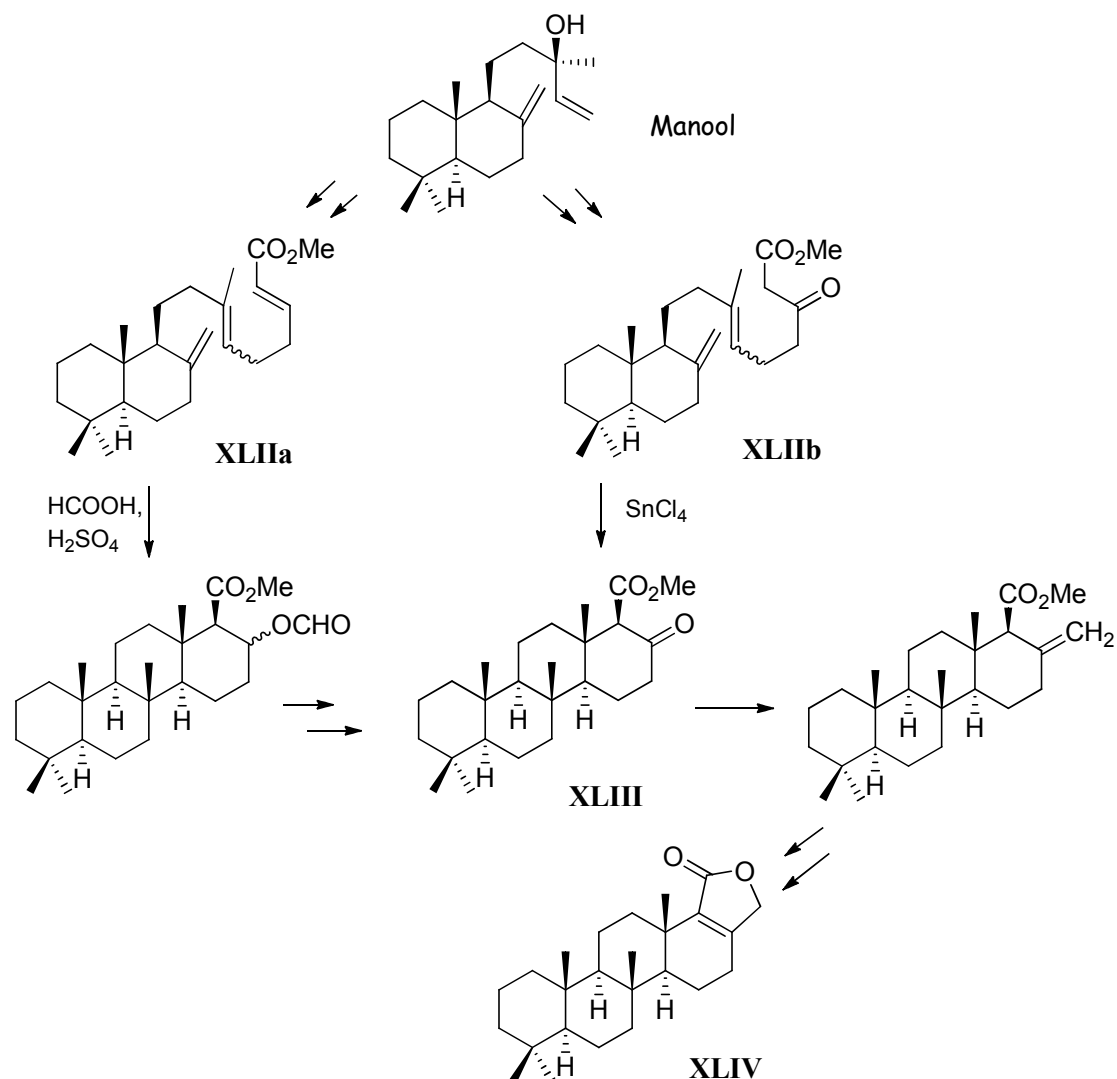
Hemisíntesis.

Las primeras síntesis descritas de un sistema de escalarano son hemisíntesis que parten de terpenoides en los que los anillos AB o ABC ya están contruidos. En 1982, Herz llevó a cabo la primera síntesis de compuestos con esqueleto escalaránico.²⁸⁹ Esta síntesis se basa en una ciclación de tipo biomimético de un sistema triénico elaborado a partir del manool, **XXXVIII**. La ciclación electrofílica catalizada por SnCl₄ del mismo conduce directamente al esqueleto de escalarano, el compuesto **XXXIX** (Esquema 80). Posteriores modificaciones del entorno del anillo D permitieron completar la elaboración del anillo E furánico. Un año después, el propio Herz introduce una modificación de la síntesis anterior que le permitió obtener la estructura carbonada de isoescalarano.²⁹⁰ Esta aproximación utiliza la metilcetona intermedia **XXXVII** para construir, empleando la metodología de Spencer,¹¹⁸ el furano-dieno **XL**, cuyo tratamiento con SnCl₄ conduce al 12,16-desoxifuroescalarol (**XLI**).



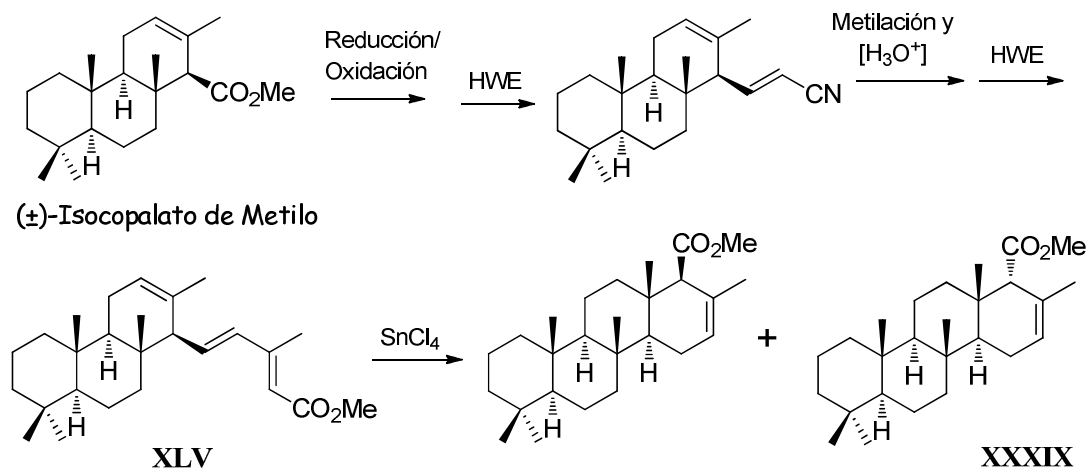
Esquema 81. Síntesis de escalaranos desarrollada por Herz a partir de Manool

También a partir del manool, Ragoussis utiliza en 1990 una estrategia similar para preparar el éster acrílico **XLIIa** y el β-cetoéster **XLIIb** (Esquema 82),²⁹¹ a partir de los que completa la construcción de los anillos C y D. El éster acrílico es ciclado por catálisis ácida con ácido fórmico/H₂SO₄, para después de pequeñas modificaciones funcionales obtener el β-cetoéster tetracíclico **XLIII**, mientras que el β-cetoéster es transformado en el mismo sistema tetracíclico a través de una ciclación electrofílica promovida por SnCl₄. En esta aproximación, el átomo de carbono requerido para completar el esqueleto de escalarano se introduce a través de una metilación tipo Wittig y posteriores modificaciones en el entorno del anillo E permiten obtener la (+)-12-deoxiescaloralida (**XLIV**).



Esquema 82. Síntesis de escalaranos desarrollada por Ragoussis

En 1985, González Sierra y colaboradores²⁹² desarrollaron una ruta alternativa a partir del (±)-isocopalato de metilo, obteniendo el mismo compuesto con esqueleto de escalarano preparado previamente por Herz como intermedio tetracíclico de la síntesis de escalaranos (compuesto **XXXIX**). En esta aproximación, el éster metílico del isocopalato de metilo racémico es modificado para construir el acrilato **XLV**. Este es tratado en las condiciones habituales de ciclación electrofílica con SnCl₄ para proporcionar la estructura carbonada escalaránica (Esquema 83).

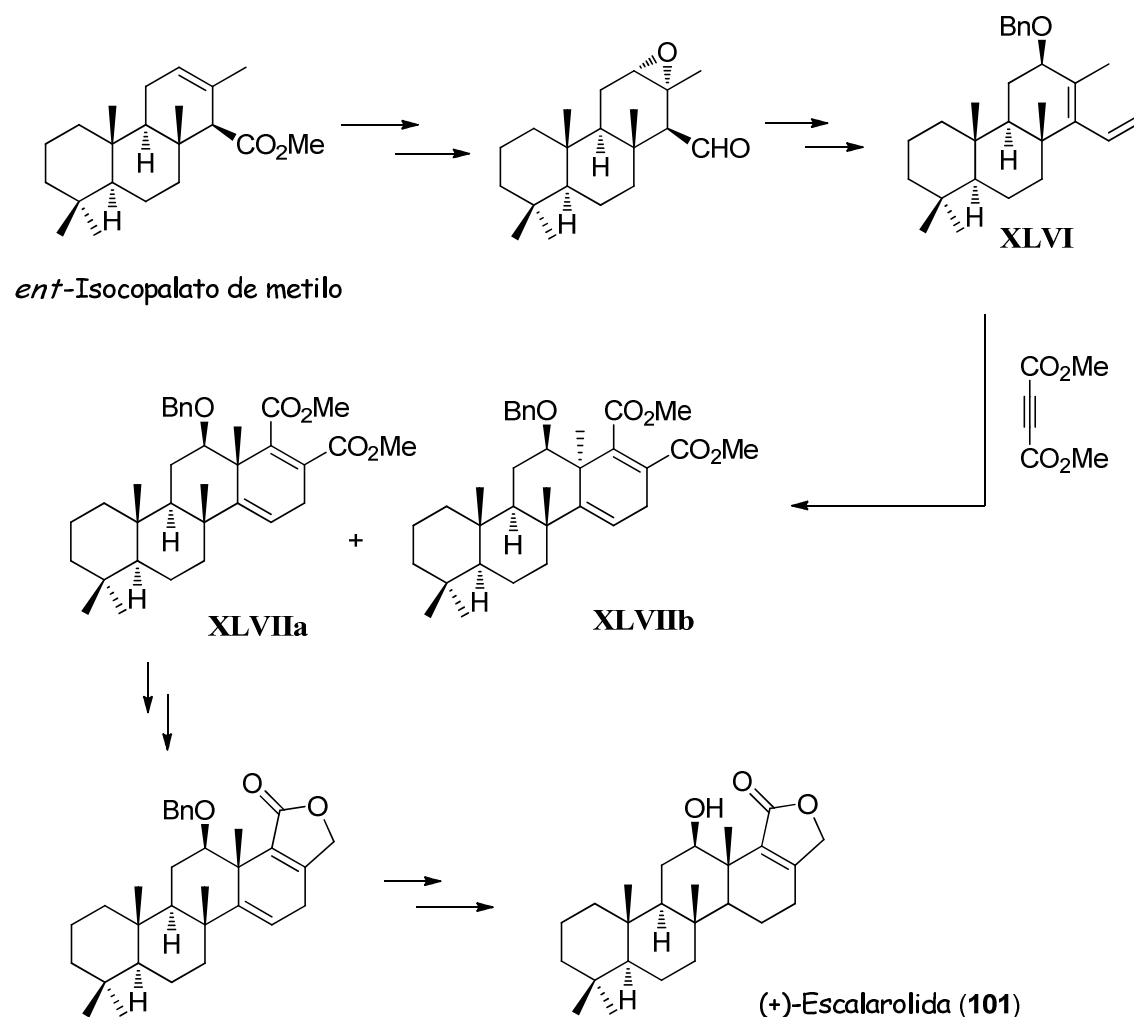


Esquema 83. Preparación del sistema tetracíclico del esqueleto de escalaranos desarrollada por González Sierra a partir de isocopalato de metilo

Muy recientemente, Deng ha descrito la preparación, a partir del *ent*-isocopalato de metilo, de estructuras escalaránicas naturales con la función oxigenada sobre C-12 en disposición β . Junto con la de Zeng que se menciona más adelante, estas son las únicas síntesis descritas hasta el momento en las que se accede al esqueleto completo de escalarano con una función oxigenada en C-12.

En la primera de las síntesis se completa la preparación de la (+)-escalarolida.²⁹³ En la misma se utiliza la metodología previamente desarrollada en nuestro laboratorio para la síntesis de espongianos,⁶¹ basada en la utilización de una reacción de Diels-Alder intermolecular con acetilendicarboxilato de metilo (DMAD) como etapa clave para la construcción del anillo D. En primer lugar, el *ent*-isocopalato de metilo es transformado en ocho pasos en el compuesto diénico **XLVI**, cuya reacción con el dienófilo acetilénico proporciona, aunque como producto muy minoritario, el aducto con la geometría requerida, el aducto **XLVIIa** (Esquema 84). Algunos años antes, Nakano había empleado esta estrategia sobre un compuesto similar que carecía de la función oxigenada en C-12 para la preparación del esqueleto de escalarano,²⁹⁴ aunque tal como se demostró más tarde en nuestro laboratorio,²⁹⁵ con este tipo de dienos bicíclicos la aproximación del dienófilo se produce de forma muy mayoritaria

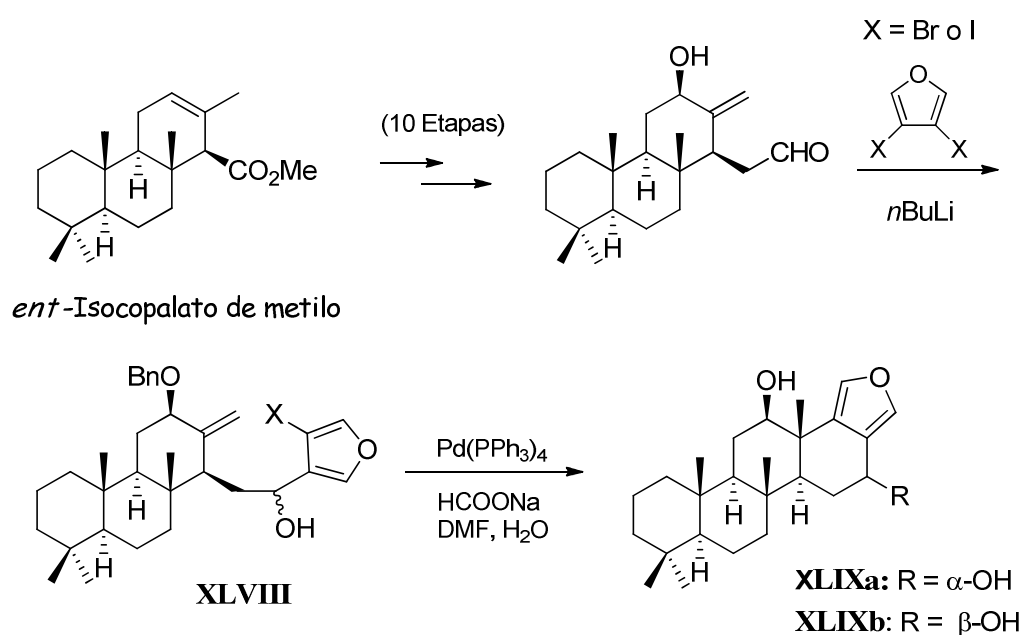
por la cara β de la molécula, obteniéndose el metilo angular en la fusión de anillos CD con la orientación α , contraria a la de los sistemas de escalarano.



Esquema 84. Síntesis de escalaranos de Deng a partir de *ent*-isocopalato de metilo, basada en una reacción de Diels-Alder como etapa clave

En la aproximación de Deng, una vez obtenido el esqueleto tetracíclico de escalarano, se elabora el anillo de γ -butirolactona a partir de las agrupaciones metoxycarbonilo, y la correcta geometría de la fusión de los anillos CD se obtiene por hidrogenación catalítica selectiva del doble enlace C14-C15, proporcionando, aunque con un rendimiento global muy bajo, el producto natural (+)-escalarolida (**101**).

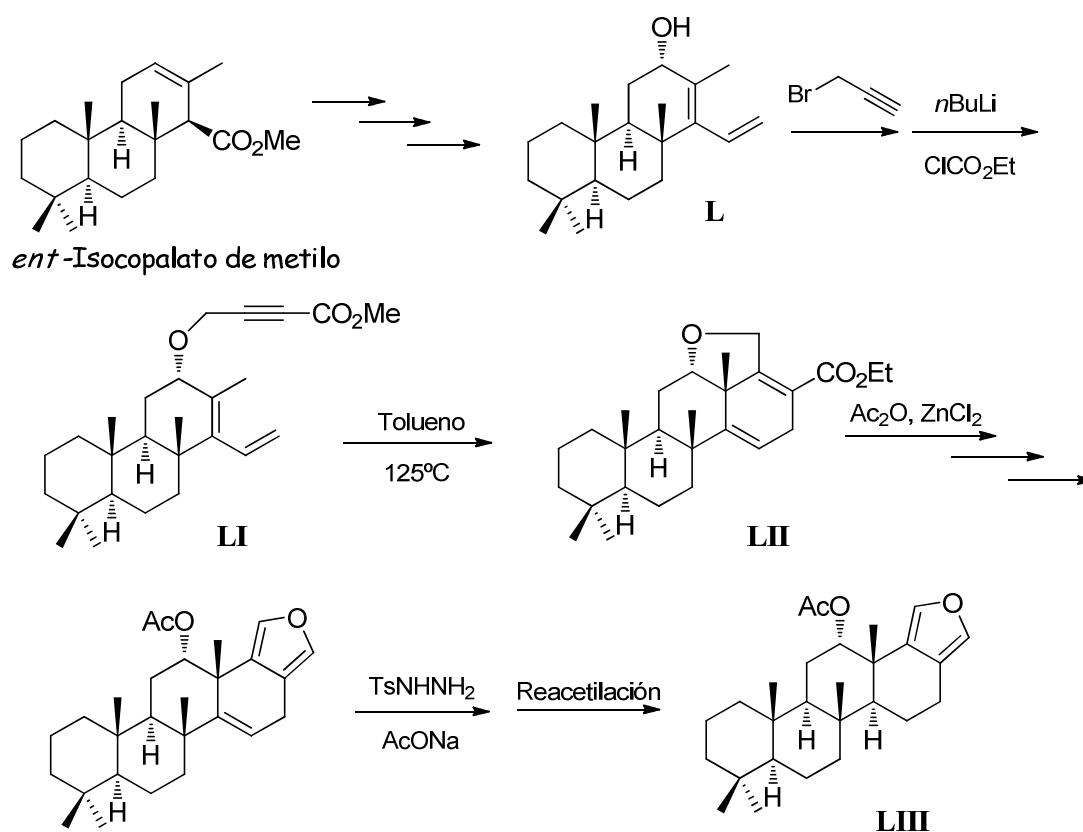
En el mismo año, Deng describe una nueva síntesis de escalaranos en la que emplea una ciclación de Heck para la obtención del anillo D a partir de un precursor tricíclico en el que el anillo de furano ya está formado.²⁹⁶ Partiendo del *ent*-isocopalato de metilo, y a través de un proceso de diez etapas similar al anterior, son obtenidos los derivados furanólicos epiméricos **XLVIII**, cuyo tratamiento con Pd(PPh₃)₄ en DMF proporciona directamente los escalaranos naturales sesterstatinas 4 (**XLIXa**) y 5 (**XLIXb**) (Esquema 85).



Esquema 85. Síntesis de escalaranos de Deng a partir de *ent*-isocopalato de metilo basada en una ciclación de Heck como etapa clave

También recientemente, Zeng ha descrito la síntesis de un sistema de escalarafurano funcionalizado en la posición C-12 con una agrupación oxigenada.⁴⁶ Esta síntesis está basada en una aproximación al esqueleto de escalarano desarrollada hace ya algunos años en nuestro laboratorio (ver apartado de síntesis totales),⁴⁰ e implica la preparación previa de un sistema tricíclico tal como **L** a partir de *ent*-isocopalato de metilo obtenido del esclareol (Esquema 86). El grupo hidroxilo del mismo está adecuadamente orientado, para, tras su derivatización al correspondiente éster propargílico **LI** poder dirigir la estereoquímica de la fusión de anillos CD mediante una

reacción de Diels-Alder intramolecular. El anillo D furánico se completa a partir del aducto de Diels-Alder **LII**, vía la aromatización de un anillo de γ -butirolactona generado espontáneamente tras la fragmentación del enlace $\text{CH}_2\text{-O}$ con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{ZnCl}_2$. La síntesis del escalarano de origen natural 16-deacetoxi-12-*epi*- escalarafuranoacetato (**LIII**) se completa mediante una reducción estereoselectiva del doble enlace C14-C15 con diimina y reacetilación del grupo hidroxilo.

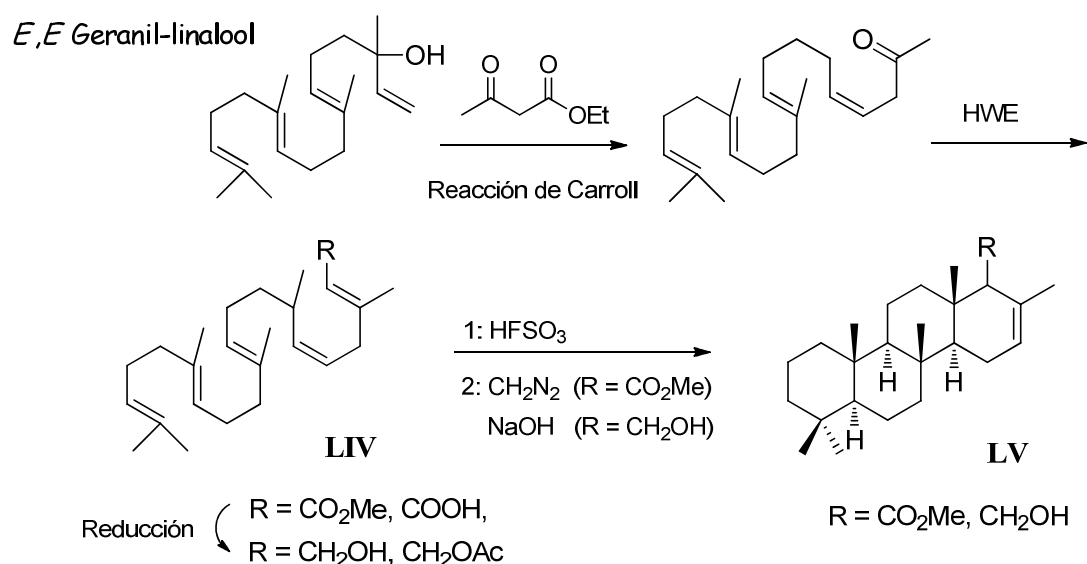


Esquema 86. Síntesis de escalaranos de Zeng a partir de *ent*-isocopalato de metilo basada en una reacción de DA intramolecular como etapa clave

Síntesis de tipo biomimético.

En este apartado se describen las síntesis de tipo biomimético en las que el sistema policíclico del esqueleto de escalarano se construye implicando como etapa fundamental una ciclación de un sistema poliénico lineal.

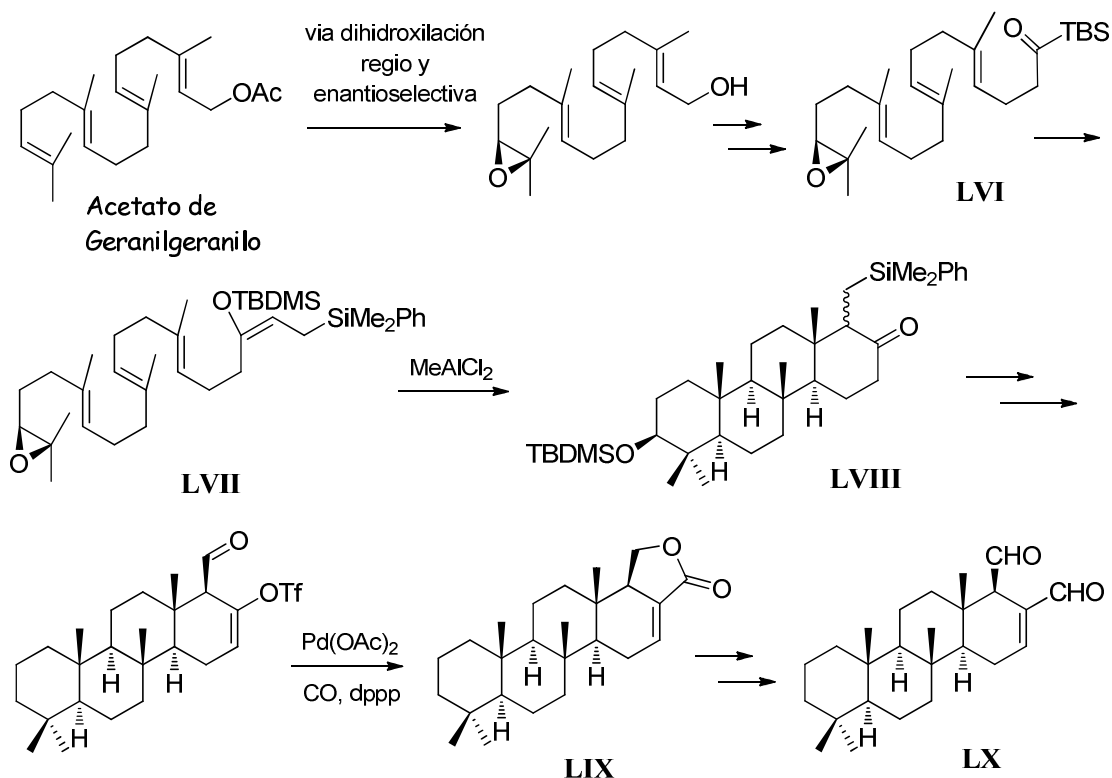
Las primeras síntesis del esqueleto de escalarano de este tipo fueron realizada por Vlad, Ungur y colaboradores a partir del geranilfarnesol, su acetato, y los derivados ácidos y ésteres metílicos correspondientes (**LIV**).^{297,298} Los derivados del geranilfarnesol son obtenidos en dos sencillos pasos a partir del *E,E* geranil-linalool y posteriormente ciclan en una reacción catalizada por HFSO_3 , para proporcionar la estructura carbonada escalaránica con el anillo E abierto (**LV**) (Esquema 87). Este estudio se llevó a cabo empleando diversas geometrías de enlace, mostrando que los rendimientos más elevados del producto ciclado se obtienen utilizando los isómeros de geometría *cis* y los derivados ácidos o ésteres metílicos, probablemente debido, al menos en parte, a la labilidad de los grupos hidroxilo y acetato a las condiciones fuertemente ácidas de reacción.



Esquema 87. Síntesis de escalaranos de Vlad-Ungur a partir de *E,E*-geranil-linalool basada en una una ciclación de tipo biomimético

La única síntesis enantioselectiva de escalaranos descrita hasta la fecha es una síntesis de tipo biomimético descrita por Corey en 1997.²⁹⁹ En la misma, la quiralidad se introduce a través de una epoxidación enantioselectiva del doble enlace terminal del acetato de geranilgeranilo (Esquema 88).³⁰⁰ La construcción del esqueleto policíclico escalaránico se efectúa utilizando como etapas clave la reacción de acoplamiento que

permite transformar el acilsilano **LVI** en el derivado olefínico **LVII**, la tetraciclación estereoselectiva de éste a **LVIII** catalizada por MeAlCl_2 como ácido de Lewis y las reacciones de hidroxidesililación y carbonilación catalítica que conducen a la γ -butirolactona **LIX**, la cual está convenientemente funcionalizada para la introducción de la agrupación eno-dialdehídica sobre el anillo D característica del (-)-escalarenodial (**LX**).

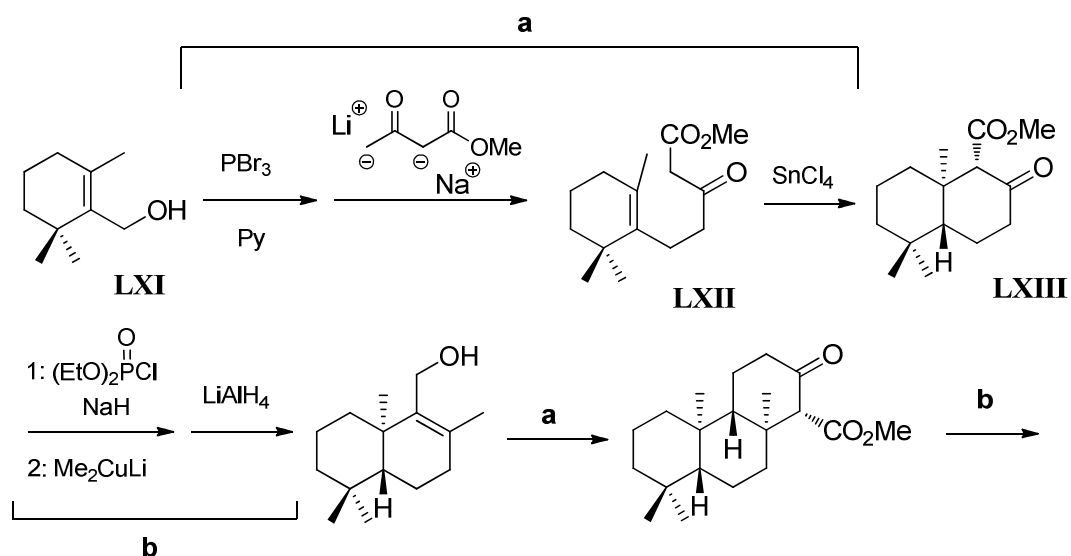


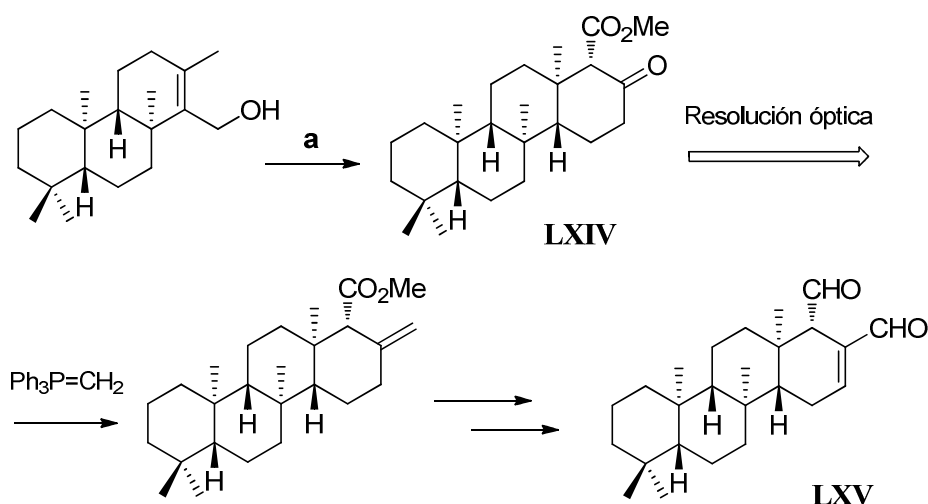
Esquema 88. Síntesis enantioselectiva de escalaranos de Corey basada en una ciclación de tipo biomimético

Síntesis Totales.

La primera de las síntesis que consideramos dentro de este apartado es la desarrollada por Katsumara en el año 2000 para la obtención del (+)-escalarenodial (Esquema 89).³⁰¹ Esta síntesis se basa en una estrategia que permite acceder a diversos sistemas policíclicos (di-, tri, tetracíclicos, etc) a través de un procedimiento iterativo que implica varias secuencias de homologación-ciclación,³⁰² la primera de las cuales se inicia con la preparación inicial de un ϵ -eno- β -cetoéster monocíclico tal como **LXII** a

partir del alcohol alílico monocíclico **LXI**, vía sustitución del correspondiente derivado bromado con el dianión del acetoacetato de metilo. La formación del anillo B se lleva a cabo a partir de **LXII** mediante una ciclación electrofílica catalizada por SnCl_4 , completándose de este modo la formación del sistema bicíclico **LXIII**. La transformación de la función β -cetoéster en una agrupación 4-hidroxi-2-metilbut-2-enilo, vía metilación del enol fosfonato y reducción del grupo éster, permite disponer de la funcionalización adecuada para volver a repetir el ciclo de reacciones “a” y “b” que completan la formación del tercer anillo C. Una nueva reiteración de la secuencia de reacciones “a” completa la preparación del β -cetoéster tetracíclico **LXIV** en forma racémica, que puede resolverse ópticamente vía formación de los correspondientes cetales con 1,2-dioles quirales. Una vez separados los enantiómeros, los autores decidieron solamente continuar con la preparación del enantiómero no natural de escalarenodial (**LXV**). Estas transformaciones las llevaron a cabo siguiendo una estrategia basada en transformaciones semejantes desarrolladas previamente en las síntesis de otros escalaranos.²⁹¹



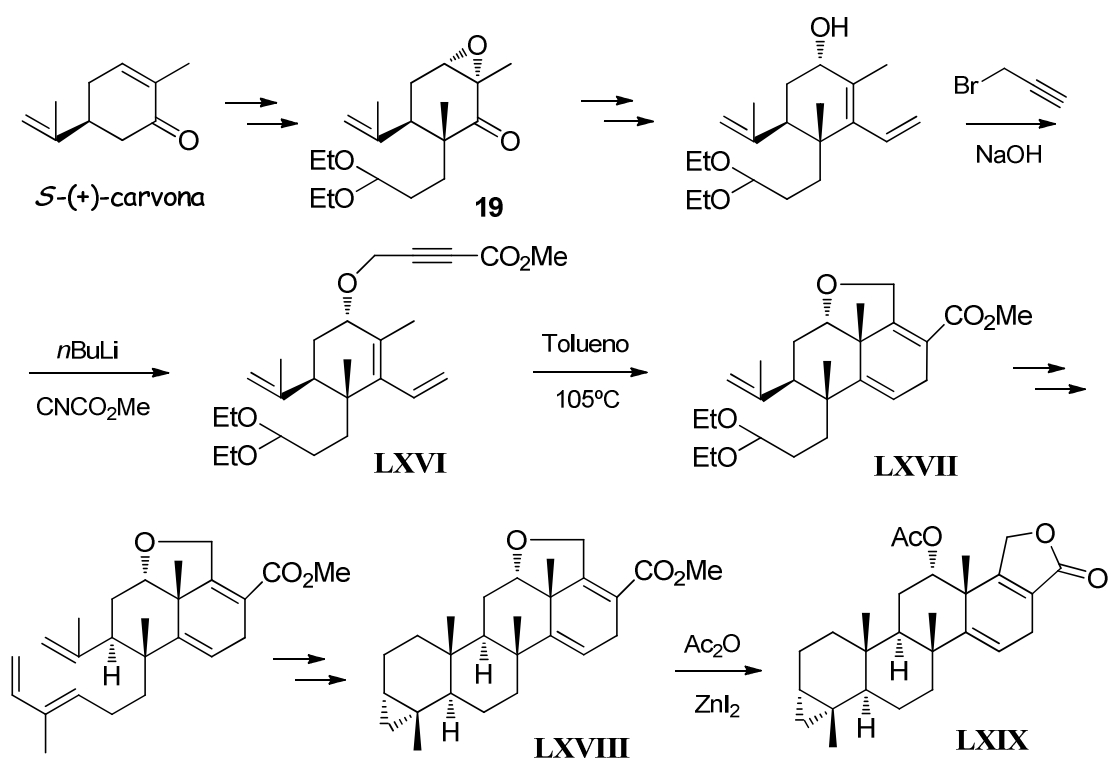


Esquema 89. Estrategia de Katsumara para la preparación de compuestos terpenicos policíclicos a través de un procedimiento iterativo

Finalmente, debemos comentar aquí brevemente la estrategia desarrollada en nuestro laboratorio para la construcción del esqueleto de escalarano, que aunque inicialmente no establece la estereoquímica adecuada de todos los centros estereogénicos del esqueleto de escalarano si que permite la elaboración eficaz del sistema hidrocarbonado tetracíclico característico del mismo.⁴⁰ Estrategia que, como se ha mencionado previamente, ha sido utilizada por otros autores en la síntesis de escalaranos,⁴⁶ y que constituye la base metodológica en la que se fundamenta gran parte del trabajo que se describe en este capítulo sobre la síntesis de los sistemas de 25-*nor*-escalarano.

En esta aproximación la carvona se utiliza como sintón del anillo C del esqueleto de escalarano, que se incorpora al sistema tetracíclico siguiendo una estrategia de anulación del tipo C→CD→ABCD, basada en dos reacciones de Diels-Alder intramoleculares como etapas clave (Esquema 90). La síntesis comienza con la preparación del éter propargílico **LXVI**, precursor de la reacción de Diels-Alder intramolecular que permite la construcción de la subunidad CD del intermedio bicíclico **LXVII**. La construcción del sistema de anillos AB sigue una ruta paralela a utilizada en la síntesis de espongianos (ver Capítulo 1), implicando la elaboración de

la cadena diénica a partir del grupo cetálico de **LXVII** y la posterior reacción de cicloadición que completa el sistema tricíclico ABCD. La construcción final del sistema hidrocarbonado escalaránico se completa a través de una reacción de ciclopropanación, una forma indirecta de introducir la agrupación dimetilo geminal en la posición C-4 del esqueleto de escalarano, para obtener **LXVIII** y la apertura del anillo de dihidrofurano, para originar el anillo de γ -butirolactona y conducir al compuesto **LXIX**.



Esquema 90. Preparación del esqueleto de escalarano a partir de carvona, basado en dos reacciones de Diels-Alder intramoleculares como etapas claves

2.1. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.

Como se ha indicado en el apartado 0.2. (ver página 27), en la segunda parte de la Tesis se ha abordado el desarrollo de una estrategia sintética adecuada para la construcción del esqueleto de 25-*nor*-escalarano, que, tal como se ha mencionado en el apartado anterior, está estructuralmente relacionado con el esqueleto hidrocarbonado de los mucho más abundantes en la naturaleza sesterterpenos escalaránicos (Figura 43). Los 25-*nor*-escalaranos que se han escogido como objetivos sintéticos concretos son los productos naturales hyrtial (**4**) y 12-deacetil-hyrtial (**5**), 25-*nor*-escalaranos poco funcionalizados ya que incorporan exclusivamente dos funciones oxigenadas sobre las posiciones C-12 y C-24 del sistema noescalaránico.

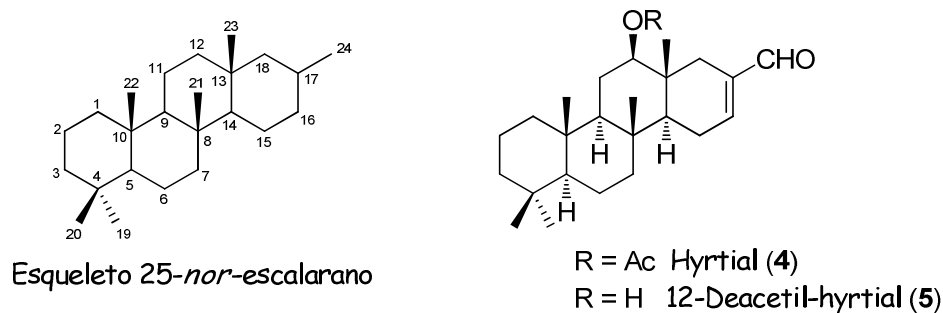


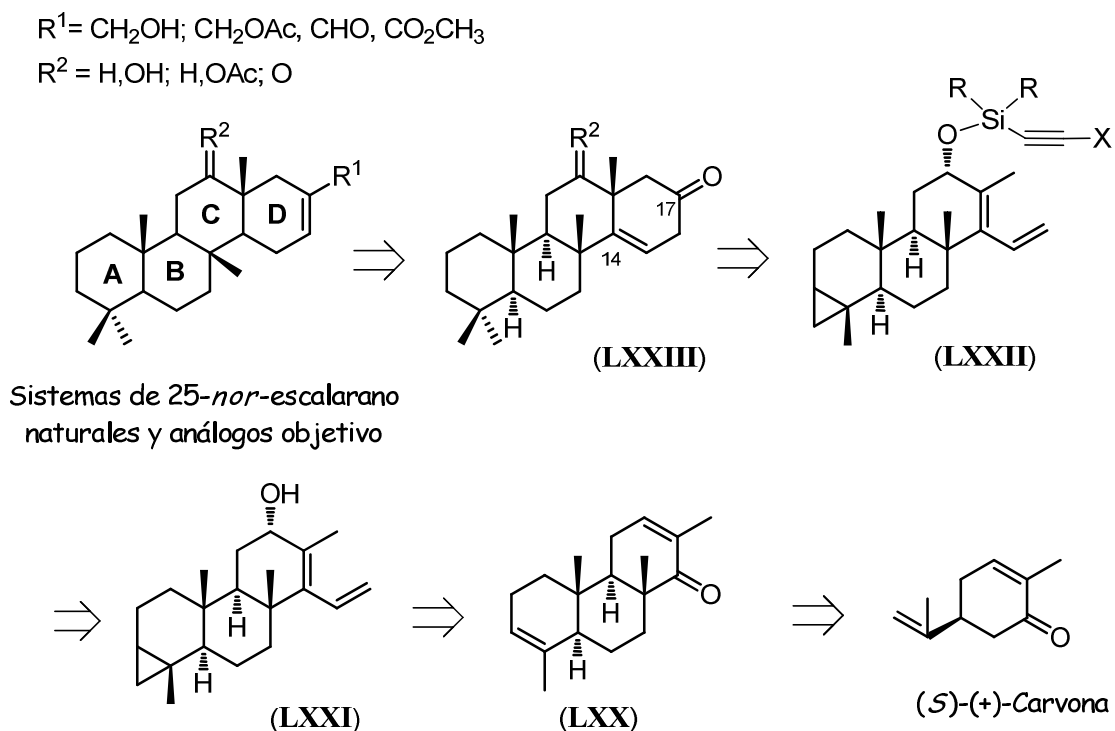
Figura 43. 25-*nor*-escalaranos naturales objetivos sintéticos

En los siguientes apartados se realiza una exposición del trabajo realizado para alcanzar este objetivo, comenzando por una breve descripción del planteamiento sintético general que se ha seguido. Como se ha mencionado previamente, hasta la fecha no se ha descrito ninguna síntesis de un compuesto con esqueleto de 25-*nor*-escalarano, por lo que las síntesis descritas aquí representan las primeras para un sistema de este tipo.

2.2.1. Planteamiento general: análisis retrosintético.

En términos generales, la estrategia planteada inicialmente para la síntesis de estos sistemas 25-*nor*-escalaránicos se basa en el trabajo previo

desarrollado en el laboratorio para la construcción de los sistemas de espongiario y escalarano a partir de carvona.¹²³ También en este caso, la estrategia que se utiliza para la síntesis del esqueleto tetracíclico noescalaránico sigue una aproximación del tipo $C \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$, basada en la transformación inicial de la carvona en un sistema tricíclico ABC (Esquema 91).⁴⁰



Esquema 91. Aproximación $C \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$ para la construcción de sistemas 25-*nor*-escalaránicos a partir de carvona

En esta aproximación, la carvona se transforma en el sistema diénico tricíclico **LXX**, para lo que se utiliza una reacción de Diels-Alder intramolecular de un 1,3,9-decatrieno convenientemente funcionalizado como etapa clave, semejante a la utilizada en el capítulo previo para la elaboración de la subunidad AB del esqueleto iso-espongiánico y que se ha utilizado anteriormente en este laboratorio para la preparación de este mismo sistema tricíclico y otros relacionados.^{303,295,304,305,123,128} Este sistema tricíclico puede transformarse en un intermedio diénico como **LXXI**, aprovechado el doble enlace y la agrupación enona sobre los anillos A y C,

respectivamente. La presencia del grupo hidroxílico en este intermedio clave permite abordar la construcción del anillo D de forma estereoselectiva a través de otra reacción de Diels-Alder intramolecular dirigida por el mismo. Como parte dienofílica puede utilizarse una agrupación etinilsilano, como en **LXXII**, u otro sistema insaturado que proporcione una funcionalización en el anillo D adecuada para, por un lado, poder controlar la estereoquímica de la posición C-14 y, por otro, completar el esqueleto de 25-*nor*-escalarano. En este sentido, la agrupación carbonílica β,γ -insaturada presente en el intermedio **LXXIII** parece adecuada, puesto que su isomerización a la posición α,β -conjugada más estable debería establecer la geometría requerida *trans* de fusión de los anillos CD y el grupo carbonilo ser utilizado como centro electrofílico sobre el que incorporar el átomo de carbono en la posición C-17, necesario para completar el esqueleto de 25-*nor*-escalarano.

Una estrategia de este tipo sería fácilmente adaptable para la preparación de sistemas con esqueleto de 25-*nor*-escalarano funcionalizados en diferentes posiciones del sistema policíclico, incluidos los anillo A y B, y las posiciones metiladas sobre C-4 y/o C-10, para lo que simplemente se requeriría la incorporación de la funcionalización adecuada en las posiciones requeridas del sistema tricíclico **LXX**, tal como se realiza en el Capítulo 1 y se ha descrito en diversos trabajos previos.^{306,129,129,307,41} En principio, la accesibilidad de un sistema tricíclico de este tipo permitiría poder acceder a 25-*nor*-escalaranos con una funcionalización como la representada por la estructura general **LXXIV** (Figura 44).

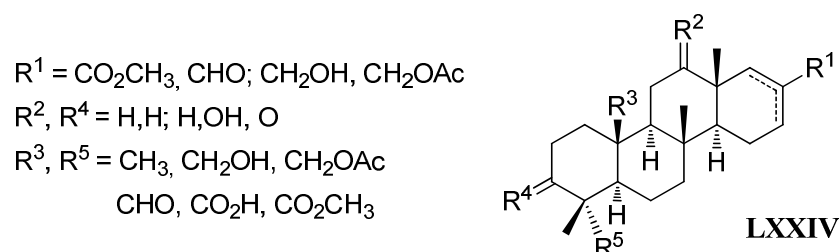


Figura 44. Estructura y funcionalización de 25-*nor*-escalaranos accesibles a partir de carvona

En este trabajo se han desarrollado fundamentalmente aquellas etapas de esta estrategia que permiten la elaboración del anillo D y la posterior modificación funcional del esqueleto noescalaránico para adaptarlo a las características funcionales propias de los sistemas naturales objetivo, hyrtial (**4**) y 12-deacetil-hyrtial (**5**) (Figura 43), así como de los análogos que constituyen los objetivos sintéticos. Los resultados obtenidos se describen en los apartados que siguen.

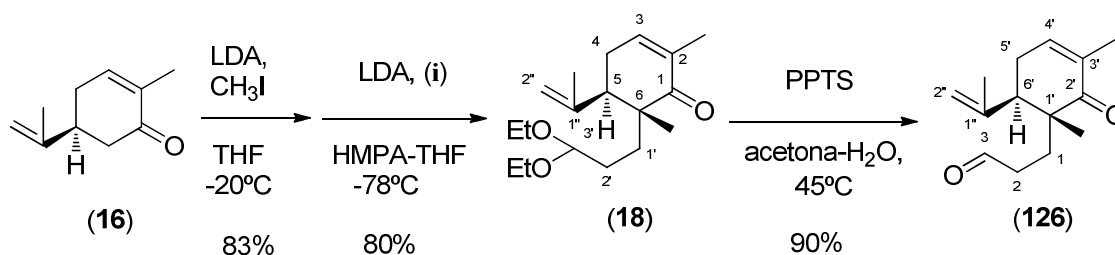
2.2.2. Síntesis de 25-nor-escalaranos: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos no naturales.

La síntesis de los sistemas 25-nor-escalaránicos comienza de nuevo con la preparación del sistema tricíclico ABC, común de la mayoría de los sistemas diterpénicos y sesterpénicos policíclicos, para a continuación abordar la elaboración del anillo D y completar el sistema tetracíclico. Finalmente se introduce el carbono necesario para completar el esqueleto de 25-nor-escalarano y se completa la funcionalización que se requiere en las diferentes posiciones del hyrtial y demás compuestos relacionados.

2.2.2.1. Construcción del sistema tricíclico ABC.

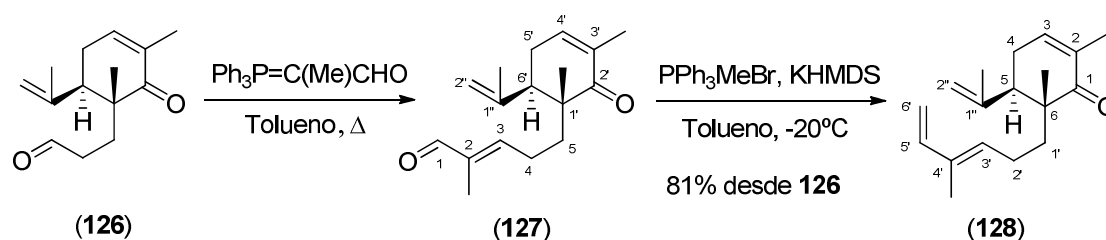
La construcción del sistema tricíclico ABC se basa de nuevo en la metodología previamente desarrollada en el laboratorio, que utiliza como etapa fundamental una reacción de DA intramolecular de un 1,3,9-decatrieno convenientemente funcionalizado y que puede elaborarse a partir de carvona. El aducto obtenido de esta reacción de DA intramolecular posee una funcionalización adecuada para abordar en las etapas posteriores la síntesis de hyrtial (**4**), 12-deacetil-hyrtial (**5**) y compuestos análogos. Este sistema tricíclico ya había sido preparado previamente en nuestro laboratorio,²⁹⁵ por lo que aquí solo se describe brevemente su preparación, que, por otro lado, sigue en general una metodología análoga a la descrita en el capítulo 1 para la preparación de un sistema semejante (compuesto **23**, ver página 70).

La síntesis del sistema tricíclico ABC parte de la *S*-(+)-carvona (**16**) y a través de la doble alquilación de la posición C-6 se obtiene el compuesto dialquilado **18**. Su posterior tratamiento con PPTS produce la hidrólisis del grupo dietilcetal, proporcionando el aldehído **126** con un rendimiento excelente (Esquema 92).



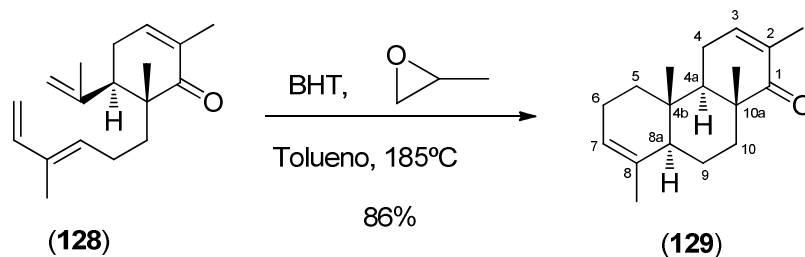
Esquema 92

La construcción de la cadena diénica a partir de la agrupación aldehídica generada se realizó en un proceso por etapas que implica dos olefinaciones consecutivas de tipo Wittig. Así, el tratamiento del aldehído **126** con 2-(trifenilfosforanilideno)propanal en benceno a reflujo durante 24 horas proporcionó de forma estereoselectiva el aldehído α,β -insaturado **127** con geometría *E*. Finalmente, el aldehído α,β -insaturado **127** fue tratado en tolueno con el iluro derivado del tratamiento del bromuro de metiltrifenilfosfonio con KHMDS, obteniéndose el 1,3,9-decatrieno requerido **128** con un rendimiento global del 81% para las dos etapas (Esquema 93).



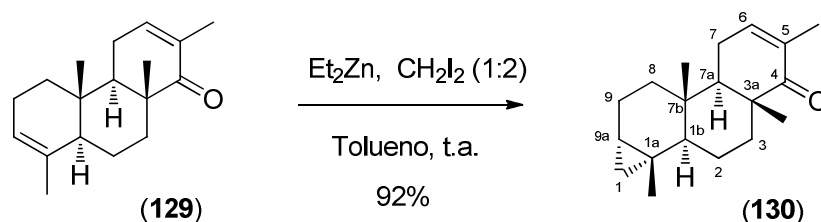
Esquema 93. Construcción de la cadena diénica

Al igual que otras reacciones análogas ya comentadas, la reacción de DA intramolecular de este 1,3,9-decatrieno transcurre con una alta diastereoselectividad, requiriendo de calentamiento a 185 °C durante 6 días para completarse, proporcionando el aducto *trans,anti,trans* **129** como prácticamente el único producto de reacción con un rendimiento, después de la correspondiente purificación cromatográfica, del 86% (Esquema 94).²⁹⁵



Esquema 94. Obtención del compuesto tricíclico intermedio **129** como producto de la reacción de DA intramolecular

Antes de proceder a la elaboración del anillo D se procedió a la ciclopropanación del doble enlace sobre el anillo A, que serviría en el momento oportuno de la secuencia sintética para completar la elaboración de la agrupación dimetilo geminal. El aducto **129** fue ciclopropanado estereoselectivamente sin ningún problema empleando como agente ciclopropanante la especie $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$, generada en las condiciones estándar de la reacción de Simmons-Smith a partir de CH_2I_2 y Et_2Zn en una proporción 2:1 (ver apartado 1.2.2.2.), obteniéndose el compuesto **130** con un rendimiento del 92% (Esquema 95).

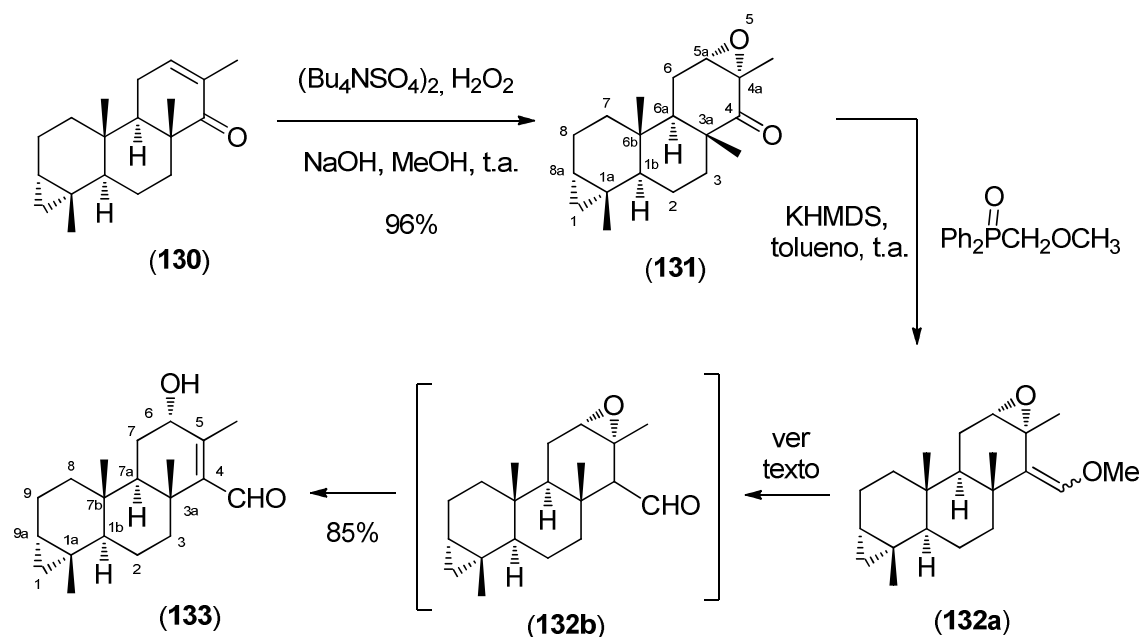


Esquema 95

El curso estereoquímico de la reacción de ciclopropanación viene determinado por las restricciones estéricas impuestas por el grupo metilo angular de la fusión de anillos AB y se pone de manifiesto por la comparación de las señales correspondientes al anillo de ciclopropano y su entorno en los espectros de RMN de ^1H [RMN ^1H : δ 0.55 (m, H-9a), 0.45 (dd, $J = 9.3, 3.9$ Hz, H-1) y -0.02 ppm (dd, $J = 5.7, 3.9$ Hz, H²-1)] y ^{13}C [RMN ^{13}C : δ 22.34 (C-1), 18.09 (C-9a) y 16.16 ppm (C-1a)] con los de estructuras relacionadas preparadas previamente.^{303,295,308}

2.2.2.2. Construcción del anillo D. Obtención del sistema tetracíclico ABCD.

La estrategia utilizada para la construcción del anillo D se basó en los antecedentes previos generados en este laboratorio para la construcción del anillo D de sistemas policíclicos análogos y que han sido mencionados en el apartado anterior. La misma se basa en la utilización de un grupo hidroxilo situado en el anillo C del sistema tricíclico diterpénico para dirigir una reacción de DA intramolecular que permite controlar la estereoquímica de la fusión de anillos CD (ver análisis retrosintético, esquema 91 en la página 260). Lógicamente, el primer paso para aplicar esta estrategia implicó la introducción de la función hidroxílica en la posición requerida y con la estereoquímica adecuada. Esta transformación se llevó a cabo en dos etapas, primero una epoxidación estereoselectiva del doble enlace de la agrupación enona de **130**, seguido de una reacción de homologación del grupo carbonilo a través de una reacción de Wittig-Horner, para dar un epoxi enol éter que experimenta fácilmente un proceso de hidrólisis del enol éter y apertura del anillo de oxirano para dar directamente el hidroxilaldehído **133** (Esquema 96).



Esquema 96. Transformación de la enona tricíclica **130** en el hidroxi-aldehído **133**

La epoxidación de la enona **130** en las condiciones más habituales ($\text{NaOH-H}_2\text{O}_2$ en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ a 0°C) se produjo de forma relativamente eficaz, originando a una mezcla 9:1 de las α,β -epoxicetonas diastereoisómericas resultantes de la epoxidación del doble enlace por ambas caras, con un rendimiento conjunto del 82%. El resultado estereoquímico de esta epoxidación contrasta con el obtenido previamente en la reacción análoga del sistema monocíclico, en el que prácticamente solo se obtiene el diastereoisómero resultante de la epoxidación preferente de la cara α del doble enlace (ver página 67). La menor estereoselectividad de la reacción de epoxidación en este caso, en comparación con el resultado obtenido en el sistema monocíclico, podría deberse a la mayor rigidez del sistema tricíclico que limita la libertad conformacional del anillo C para adoptar la geometría adecuada que maximiza la interacción orbitalica en la aproximación pseudoaxial del anión hidroperóxido.³⁰⁹

Aunque ambos epóxidos pueden ser separados por cromatografía de columna para obtener el epóxido deseado, **131**, con un rendimiento aceptable (73%), se investigaron otras condiciones de epoxidación que permitieran aumentar la estereoselectividad. En este sentido, se ha descrito en la

literatura que la utilización del peroxidisulfato de tetrapropilamonio [(Bu₄NSO₄)₂] en presencia de agua oxigenada y una base como medio epoxidante suele producir un incremento de la estereoselectividad de la reacción de epoxidación de enonas, un resultado que se ha atribuido al gran volumen estérico del contracatión.^{310,311} Efectivamente, cuando la enona **130** se epoxidó en estas condiciones se observó un incremento considerable tanto del rendimiento de la reacción como de la selectividad facial, obteniéndose el epóxido deseado casi exclusivamente con un 96% de rendimiento tras la correspondiente purificación cromatográfica (Esquema 96).

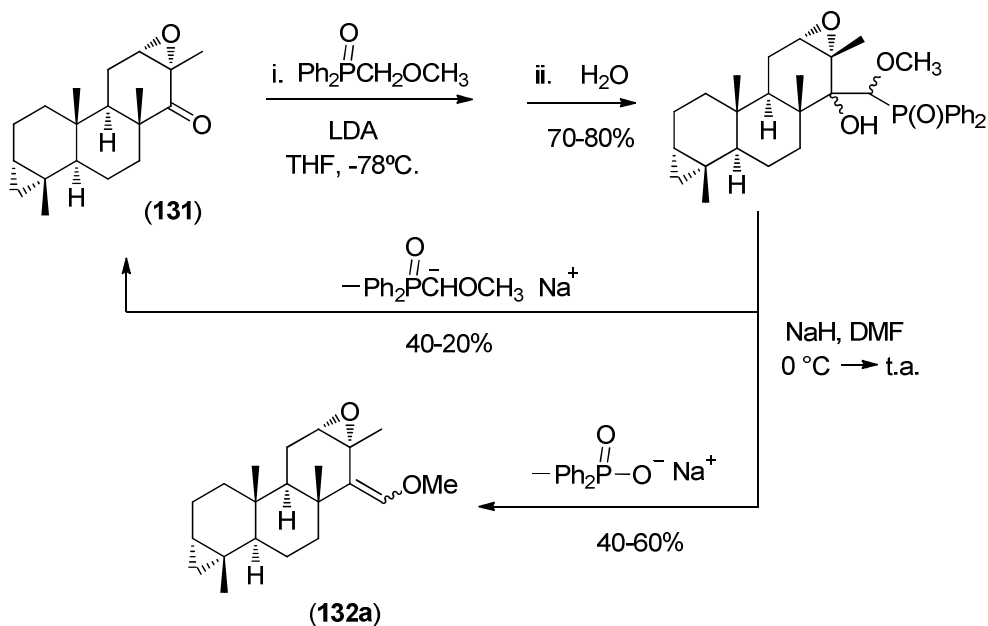
La estereoquímica del epóxido **131** se confirmó, como en el caso de otras epoxicetonas análogas (ver capítulo 1.2.2.1), en base al análisis de los datos del espectro de RMN de ¹³C obtenidos para este compuesto, y en particular por el desplazamiento observado a campos altos de la señal de RMN de C-6a (δ 39.6 ppm) respecto del carbono equivalente de la enona (δ 50.0 ppm). Apantallamiento que es atribuible en gran medida a la interacción γ con el átomo de oxígeno oxiránico y que lógicamente no se produce en el caso del epóxido β. La asignación estereoquímica de **131** es también reforzada por el patrón de acoplamiento de la señal del CH del anillo oxiránico en el espectro de RMN de ¹H, que se observa a δ 3.36 ppm como un doblete de constantes de acoplamiento equivalentes de 1.9 Hz, constantes que también son solo compatibles con una disposición ecuatorial del mismo.

La reacción de homologación del carbonilo de la epoxi cetona **131**, a través de la formación previa del enol éter **132a**, se llevó a cabo mediante una reacción Wittig-Horner. Las primeras condiciones utilizadas implicaron la adición del anión de litio derivado del tratamiento del óxido de difenilmetoximetilfosfina con LDA al grupo carbonilo de **131**, reacción que se produce sin mayores problemas para proporcionar con elevado rendimiento una mezcla de α-metoxi-β-hidroxi óxidos de fosfina diastereoisoméricos

(Esquema 97).^{XLIV,40,312} El posterior tratamiento con NaH en DMF a 0°C de la mezcla de β -hidroxi óxidos de fosfina, para promover la eliminación del grupo difenilfosfinato y la formación del correspondiente enol éter, no se produjo con el rendimiento esperado, puesto que la reacción conduce a un porcentaje bastante elevado (de hasta un 40 %) de la epoxicetona original **131**. Este resultado no se modificó sustancialmente cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente, condiciones en las que otros sistemas relativamente relacionados proporcionan rendimientos elevados del producto de olefinación.³¹³ Este resultado fue un tanto inesperado y contrasta también con el obtenido previamente en la reacción análoga del sistema monocíclico y de un sistema tricíclico equivalente carente del anillo de oxirano.^{114,314} Probablemente, la rigidez que impone la combinación del anillo epoxídico y el sistema policíclico impiden a alguno/s de los cuatro diastereoisómeros que forman parte de los óxidos de fosfina intermedios alcanzar fácilmente la disposición conformacional adecuada para que se produzca la eliminación de difenilfosfinato, con lo que el alcóxido sódico intermedio formado tras el tratamiento de la mezcla de α -metoxi- β -hidroxi óxidos de fosfina diastereoisoméricos con NaH puede evolucionar hacia el proceso inverso de Wittig-Horner, regenerando el grupo carbonilo original.^{XLV,314}

(XLIV) La formación y aislamiento de los β -hidroxi-óxidos de fosfina intermedios es posible en este caso por la estabilización que introduce la coordinación del átomo de litio en el alcóxido de litio intermedio generado tras la adición del (difenilfosforil)(metoxi)metiluro de litio al grupo carbonilo (ver referencia 312).

(XLV) Como alternativa a la reacción de olefinación de Wittig-Horner también se evaluó la reacción equivalente de Peterson, utilizando el anión de litio derivado del tratamiento del metoximetiltrimetilsilano con BuLi (ver referencia 314). Sin embargo, no se mejoraron los resultados obtenidos con el procedimiento anterior.

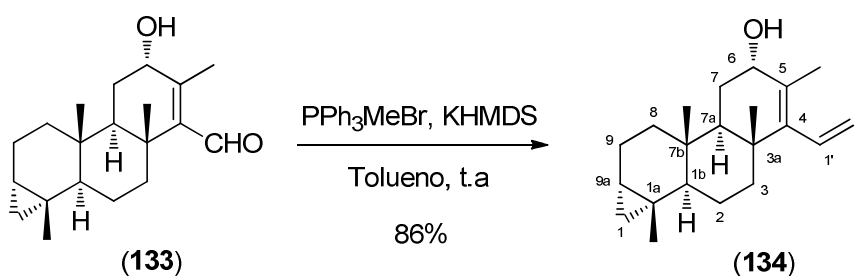


Esquema 97

A la vista de estos resultados se evaluaron otras condiciones experimentales alternativas que mejorasen los resultados obtenidos en la reacción de Wittig-Horner. Cuando la misma se realizó utilizando el (difenilfosforil)(metoxi)metiluro de potasio, generado por tratamiento del correspondiente óxido de fosfina con KHDMS, en tolueno a temperatura ambiente, la epoxicetona **131** se transformó directamente en la mezcla de enol éteres geométricos **132a** (Esquema 96, página 266). En este caso, la baja capacidad coordinante del átomo de potasio permite que los β -hidroxi óxidos de fosfina intermedios experimenten rápidamente la eliminación de difenilfosfinato para generar el doble enlace.³¹² Tras el correspondiente procesado de la reacción se aisló la mezcla de enol éteres **132a**, que dada su labilidad no fueron caracterizados sino directamente transferidos a una columna cromatográfica de gel de sílice, produciéndose durante la elución de la misma la hidrólisis de la agrupación enol éter al correspondiente β,γ -epoxi aldehído **132b**, seguido de la apertura del anillo de oxirano, para proporcionar directamente el hidroxi aldehído **133** con un rendimiento global desde la epoxicetona **131** del 85% (Esquema 96).

La orientación α (disposición axial) del grupo hidroxilo de **133** se refleja de nuevo en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , en los que se observa el patrón de acoplamiento esperado para el hidrógeno ecuatorial sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo (δ 4.03 ppm, dd, $J_{ax-ec} = 4.6$ y $J_{ec-ec} = 1.5$ Hz) y un fuerte apantallamiento del átomo de carbono C-7a (δ 46.71 ppm vs 50.00 ppm en la enona **130**) como consecuencia de la interacción γ con el oxígeno hidroxílico.

La construcción del sistema diénico se completó mediante una reacción de metilación del aldehído **133**, empleando el iluro derivado del tratamiento del bromuro de metiltrifenilfosfonio con KHMDS en tolueno (Esquema 98). La reacción de metilación del hidroxi-aldehído **133** se realizó sin necesidad de protección del grupo hidroxilo, simplemente utilizando dos equivalentes del iluro, y proporcionó el compuesto diénico **134** con un rendimiento del 86%.

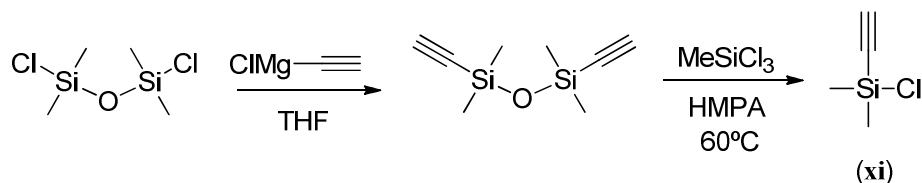


Esquema 98. Formación de la cadena diénica

Siguiendo con el planteamiento sintético diseñado para la construcción del anillo D vía una reacción de Diels-Alder intramolecular, la siguiente etapa implicaba la elaboración del sistema dienofílico escogido, un grupo etinildialquilsililoxilo ($-\text{OSiR}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), a partir del grupo hidroxilo de **134**.^{XLVI} Puesto que el cloruro de alquínilsililo requerido (**xi**) no estaba disponible comercialmente fue necesario sintetizarlo (Esquema 99). La preparación del mismo se llevó a cabo en dos etapas a partir de 1,3-dicloro-1,1,3,3-

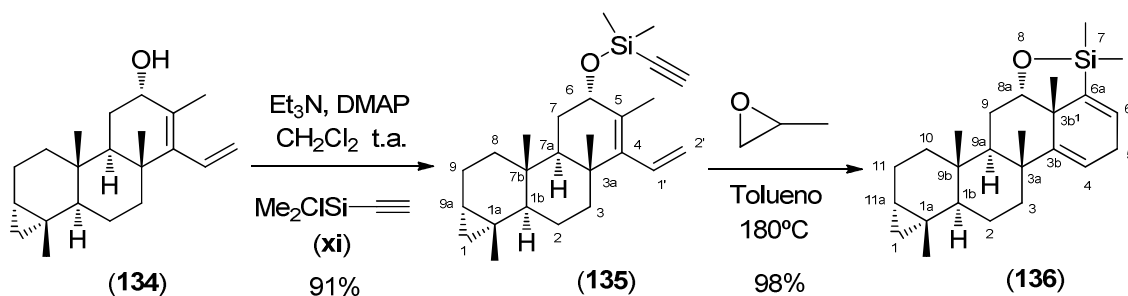
(XLVI) También se evaluaron otras agrupaciones dienofílicas para la construcción del anillo D vía una reacción de DA intramolecular, por ejemplo dimetilvinilsililoxilo, aunque con resultados no satisfactorios.

tetrametildisiloxano, primero reacción con el cloruro de etinilmagnesio, seguido de reacción del derivado diacetilénico formado con triclorometilsilano (ver parte experimental).^{315,316}



Esquema 99. Preparación del cloro(etinil)dimetilsilano (xi)

El tratamiento del alcohol **134** en las condiciones habituales³¹⁷ de formación de éteres de sililo, utilizando Et_3N y DMAP como catalizador en diclorometano, proporcionó el éter de etinilsililo **135** con un rendimiento del 91% (Esquema 100).



Esquema 100. Preparación de la agrupación dienofílica etinílica y construcción del anillo D a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular

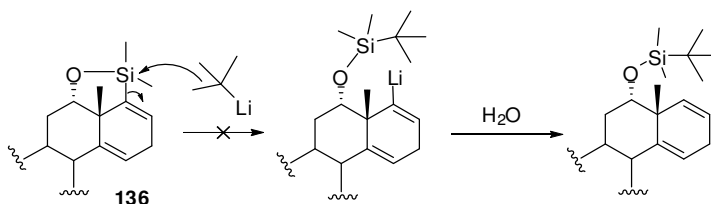
El calentamiento de **135** en tolueno, previamente desgasificado, en una ampolla cerrada a 180 °C durante cuatro días proporcionó el aducto correspondiente a la reacción de DA intramolecular, **136**, con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 100). Dada la elevada labilidad de este compuesto, frente a la sílice (se descompuso en una gran extensión en diferentes intentos de cromatografiarlo) y la pureza con la que fue obtenido por simple concentración de la mezcla de reacción, tal como se

comprobó por RMN de ^1H del crudo de esta reacción, **136** fue inmediatamente utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

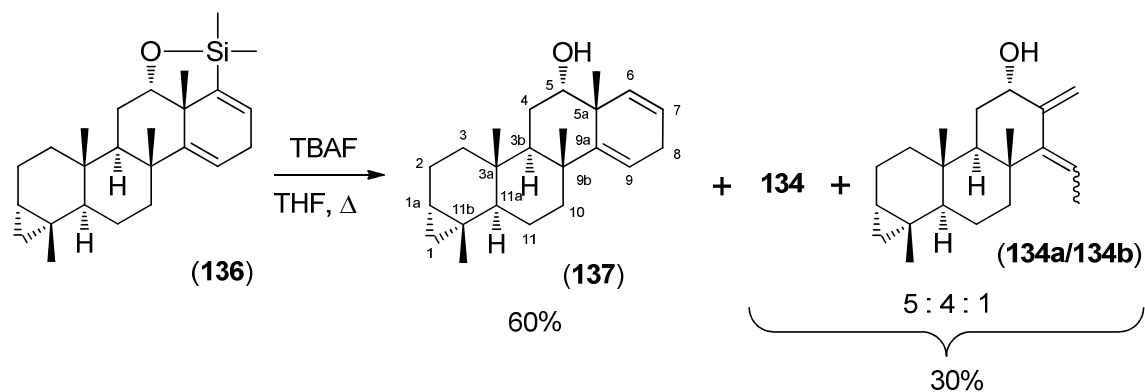
En el espectro de RMN de ^1H del aducto de Diels-Alder **136**, realizado en benceno deuterado, destacan las señales correspondientes a los dos protones olefínicos, a δ 6.19 ppm (ddd, $J = 5.8, 1.9, 0.8$ Hz) y 5.50 ppm (dda, $J = 5.8, 1.9$ Hz), y los protones de la posición doblemente alílica, a δ 2.68 ppm (ddd, $J = 20.7, 5.8, 5.8$ Hz) y 2.53 ppm (ddd, $J = 20.7, 1.9, 1.9$ Hz).

Una vez utilizado el grupo silil éter para dirigir y controlar la estereoquímica de la reacción de DA intramolecular se procedió a la apertura del anillo de oxasilapentano y eliminación del átomo de silicio. El tratamiento del aducto **136** con TBAF en THF a reflujo durante solo 30 minutos produjo la fragmentación de los enlaces Si-O y Si-C para proporcionar, tras la correspondiente purificación cromatográfica, el alcohol deseado **137** con un rendimiento moderado del 60% (Esquema 101).^{XLVII}

Los datos espectroscópicos del alcohol **137** avalan la estructura propuesta para el mismo; en particular, el espectro de RMN de ^1H muestra la aparición de una nueva señal olefínica a δ 5.19 ppm (ddd, $J = 9.9, 2.0, 2.0$ Hz), junto con la lógica modificación en el patrón de acoplamiento de las señales olefínicas correspondientes a los dobles enlaces preexistentes a δ 5.62 ppm (dddd, $J = 9.9, 3.4, 3.4, 1.3$ Hz) y 5.48 ppm (ddd, $J = 3.4, 3.4, 1.3$ Hz).



(XLVII) En un principio, y puesto que estaba previsto posteriormente proteger el grupo hidroxilo generado en C-12 como éter de *tert*-butildimetilsililo, se intentó promover la fragmentación del anillo de oxasilapentano de **136** a través del tratamiento de este con *tert*-butil litio que, en principio, podría proporcionar directamente el alcohol protegido con el grupo protector deseado (ver esquema abajo). Sin embargo, todos los intentos de llevar a cabo esta transformación fueron infructuosos.



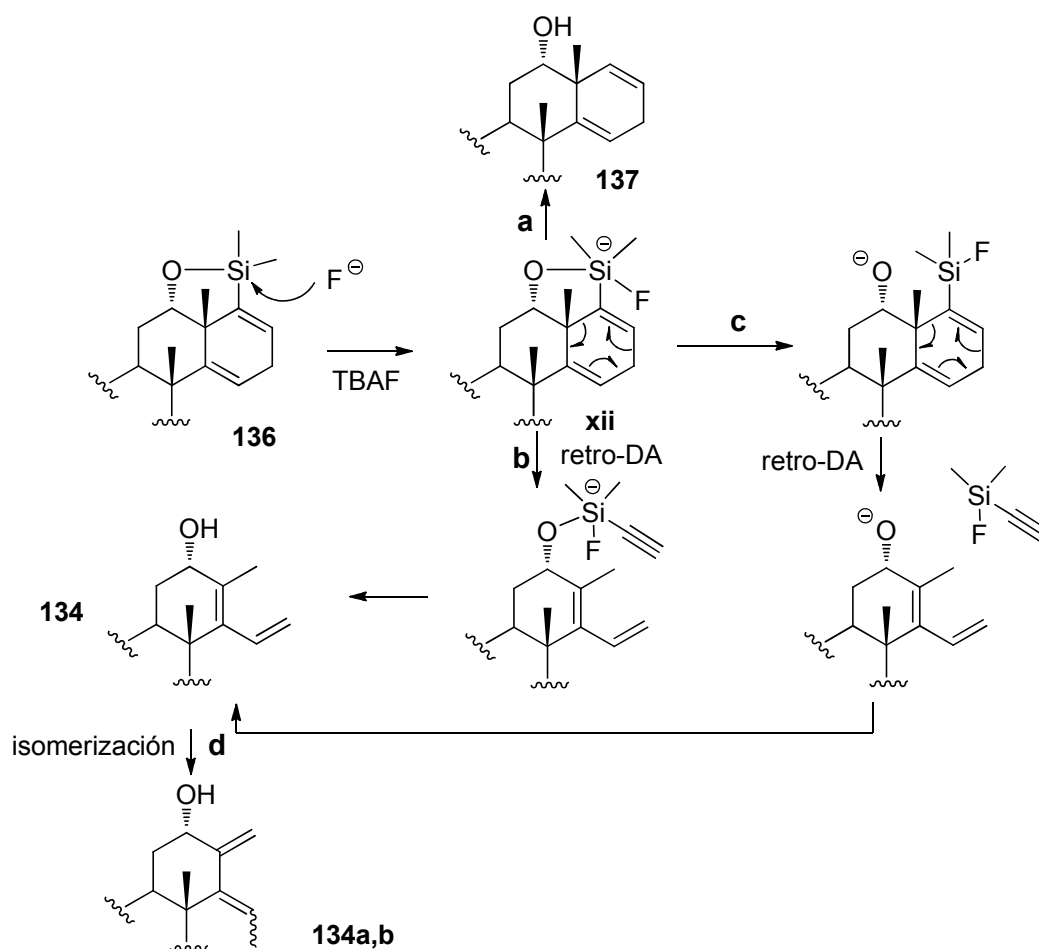
Esquema 101. Fragmentación del anillo de oxasilapentano de **136**

De la purificación cromatográfica del crudo de la reacción de DA de **136** se aisló, con aproximadamente un 30% de rendimiento, una fracción de una mezcla de compuestos menos polares que el alcohol pentacíclico **137**. Esta fracción de compuestos, que eluía en segundo lugar durante la purificación cromatográfica, no pudo ser separada. No obstante, el análisis del espectro de RMN de ^1H de esta mezcla reveló que estaba constituida fundamentalmente por tres compuestos diolefinicos en proporción 8:6:1. En ella se pudo identificar, de forma un tanto inesperada, el alcohol **134**. Las señales pertenecientes a los otros dos compuestos mostraban patrones de señales semejantes, indicando que podría tratarse de una mezcla de compuestos estereoisoméricos entre si, y que además mantenían los anillos AB y su entorno intactos. En el espectro se observan las señales asociadas a la presencia de una posición hidroxílica alílica (δ 4.19 ppm, dd, $J = 2.8$ y 2.8 Hz),^{XLVIII} dos protones olefinicos geminales (δ 5.05 y 4.65 ppm, $J = 2.5$ Hz), y, lo más relevante, otro protón olefinico, a δ 5.31 ppm como un cuatriplete con $J = 6.7$ Hz, acoplado con un metilo a δ 1.72 ppm, que se observa como un doblete con la misma constante de acoplamiento. Todo ello nos llevó a proponer para estos compuestos la estructura **134a,b**, correspondiente a la mezcla aproximadamente 6:1 de los isómeros geométricos *E/Z*.

(XLVIII) Los datos que se indican son los correspondientes al isómero mayoritario. El minoritario muestra el mismo patrón de acoplamiento con pequeñas diferencias de desplazamiento químico.

La formación de estos compuestos podría atribuirse a una reacción de ciclorreversión de tipo retro-Diels-Alder.³¹⁸ En principio, la reacción de fragmentación del anillo de oxasilapentano con fluoruro de tetrabutilamonio transcurre por adición inicial del anión fluoruro al átomo de silicio para originar inicialmente un complejo pentacoordinado de silicio **xii** (Esquema 102).^{319,320} El mismo puede evolucionar hacia el producto de fragmentación del anillo de oxasilapentano con hidrólisis de los enlaces Si-O y Si-C para dar **137**, o experimentar una reacción de retro-Diels-Alder para originar los dienos **134**, bien directamente (ruta b), probablemente el proceso favorecido,^{321,322} o tras la fragmentación del enlace Si-O (ruta c).

La formación de los isómeros geométicos **134a,b** podría producirse a través de la isomerización posterior de los dobles enlaces del dieno originalmente formado, posiblemente con la participación intramolecular del alcóxido resultante del proceso de desililación promovida por el propio fluoruro de tetrabutilamonio, tal como se ha propuesto en la literatura para una isomerización relacionada.³²³



Esquema 102. Posible mecanismo que explica la formación de los productos de desililación de **136**

Diversas modificaciones de las condiciones de desililación con TBAF, tales como el cambio de disolventes, como por ejemplo a tolueno o acetonitrilo, o de temperatura, no condujeron a cambios sustanciales en el resultado de la reacción. También se exploraron diversos procedimientos alternativos descritos en la literatura para promover la ruptura de los enlaces Si-O y/o Si-C que permitiesen incrementar el rendimiento del producto de desililación.

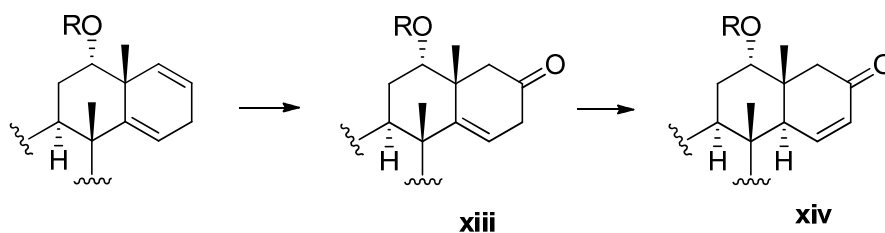
Así, cuando para promover la ruptura de ambos enlaces se emplearon ácidos de Lewis como $ZnBr_2$ en CH_2Cl_2/H_2O a $45^\circ C$,³²⁴ medios básicos como K_2CO_3 en MeOH, u otras fuentes de anión fluoruro como CsF en THF a $70^\circ C$,³²⁵ se recuperó el compuesto de partida sin reaccionar, mientras que el

empleo de KHF_2 en DMF a 70°C ³²⁵ produjo una mezcla de dos compuestos que no fueron identificados pero cuyos datos espectroscópicos no coincidían con los del producto esperado.

Otros intentos de hidrolizar el éter de sililo en condiciones ácidas prácticas también resultaron infructuosos; así el tratamiento de **136** con H_2SiF_6 en CH_3CN ,²⁰⁸ HF en CH_3CN o piridina/ CH_3CN ,³²⁶ incluso a temperatura ambiente, condujeron a la recuperación del compuesto de partida intacto. El empleo selectfluor© en CH_3CN a 150°C en microondas,³²⁷ produjo los mismos resultados. Cuando se utilizó CF_3COOH en CH_2Cl_2 a 25°C ,³²⁸ se observó en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción la ausencia de las señales correspondientes al anillo de ciclopropano, pero no de las señales correspondientes al anillo de oxasilapentano.

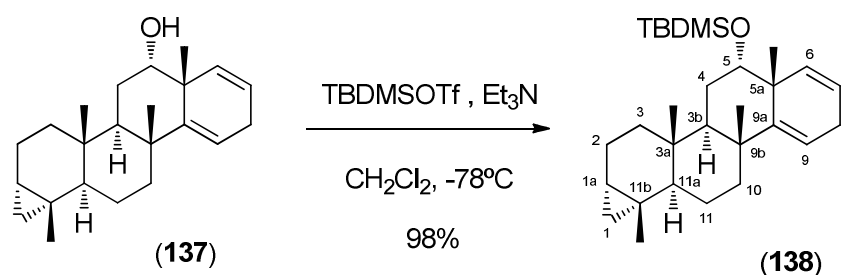
En vista de que no parecía sencillo poder mejorar el moderado rendimiento obtenido en la transformación de **136** en el dieno **137**, se continuó con la secuencia de reacciones dirigidas a completar la estereoquímica adecuada de la fusión de anillos CD y la funcionalización de las diferentes posiciones del anillo D existentes en los *nor*-escalaranos objetivo. Tal como hemos mencionado, la idea inicial con la que se había diseñado la estrategia sintética seguida pasaba por la hidrobioración quimio- y regioselectiva del doble enlace disustituido de **137**, oxidación del alcohol resultante al grupo carbonilo para obtener una cetona β,γ -insaturada (**xiii**) e isomerización del doble enlace trisustituido a la posición α,β -conjugada más estable y obtener una cetona α,β -insaturada **xiv** con la fusión de anillos CD *trans* (Esquema 103).^{XLIX,123}

(XLIX) En principio, una alternativa aparentemente más simple para obtener la fusión *trans* de los anillos CD podría implicar la hidrogenación catalítica del doble enlace en la cetona insaturada **xiii** (Esquema 103). Sin embargo, la experiencia previa en nuestro laboratorio sobre la hidrogenación de sistemas policíclicos relacionados indica que la misma se produce, al menos cuando el grupo hidroxilo (o un derivado del mismo) en el anillo D está dispuesto axialmente, con la estereoquímica opuesta, para originar la fusión *cis* de anillos CD (ver referencia 123).



Esquema 103. Estrategia propuesta para obtener la fusión trans de anillos CD

Previamente a la hidrobioración del doble enlace se procedió a la protección del grupo hidroxilo como éter de *tert*-butildimetilsililo por tratamiento de **137** con triflato de *tert*-butildimetilsililo y trietilamina en diclorometano a baja temperatura, obteniéndose el compuesto **138** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 104).

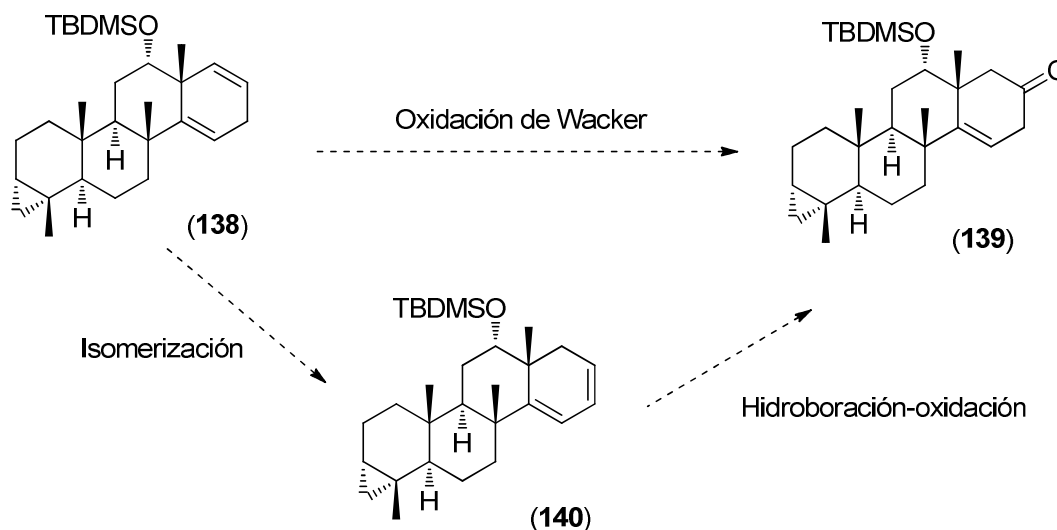


Esquema 104

Una vez obtenido el éter de *tert*-butildimetilsililo **138** se estudió la hidrobioración quimio y regioselectiva del doble enlace disustituido. En principio, la quimioselectividad de los agentes hidrobiorantes es fácilmente controlable por factores estéricos y/o electrónicos, produciéndose normalmente la hidrobioración más fácilmente cuanto menos sustituida e impedida está la posición a hidrobiorar. Por lo tanto, en este caso parecía relativamente simple llevar a cabo la reacción de hidrobioración deseada, aunque en la práctica esta transformación no resultó tan sencilla. Cuando se emplearon agentes hidrobiorantes muy reactivos y con poco impedimento estérico, tales como el diborano, se obtenía, tras la correspondiente oxidación de los boranos intermedios formados, una mezcla de alcoholes, en la que predominaba el alcohol resultante de la hidrobioración del doble enlace menos sustituido pero proveniente de la introducción del átomo de boro por

la posición aparentemente más impedida, la posición C6.^{329,330} Cuando se utilizaron boranos menos reactivos y con mayor impedimento estérico, tales como el 9-BBN, la hidrobtoración no tenía lugar, recuperándose el dieno de partida **138** sin reaccionar, incluso después de refluir en THF durante varias horas.

En vista de los resultados inicialmente obtenidos en la reacción de hidrobtoración se decidió evaluar otras alternativas para la obtención de la cetona β,γ -insaturada **139**, que implicaban, por ejemplo, una oxidación de Wacker o un proceso de isomerización del dieno al sistema conjugado y posterior hidrobtoración-oxidación de este (Esquema 105).



Esquema 105. Estrategias alternativas para la obtención de la cetona **138**

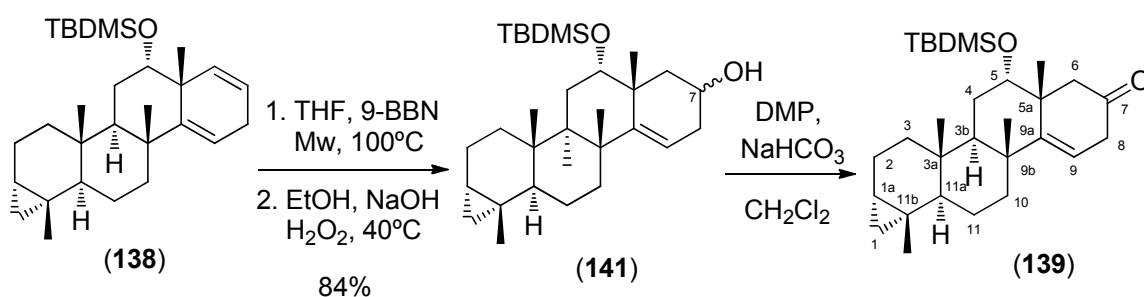
Cuando el dieno **138** fue sometido a las condiciones de oxidación de Wacker utilizadas en la reacción de olefinas relacionadas³³¹ por tratamiento con $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ y CuCl_2 en acetona-agua, se recuperó el compuesto de partida y no se encontraron evidencias de la formación del producto de oxidación esperado **139**.

La otra estrategia implicaba la isomerización del dieno **138** al dieno conjugado termodinámicamente más estable **140**; este tipo de isomerizaciones se han realizado empleando bases como el *t*BuOK en

condiciones termodinámicas,³³² o también el catalizador de Wilkinson.³³³ Sin embargo, todos los intentos realizados de promover esta isomerización fueron infructuosos, recuperándose en todos ellos el dieno de partida sin isomerizar, incluso forzando las condiciones de reacción con *t*BuOK en tolueno a 180°C en un reactor de microondas durante varias horas.³³⁴

Finalmente, explorando la literatura más reciente se encontró un artículo de Overman en el que los autores observaban un cambio de regioselectividad en la hidroborcación de un doble enlace disustituido con 9-BBN en THF promovida por microondas.^{L,335}

Cuando nosotros llevamos a cabo la hidroborcación de **138** con 9-BBN en las condiciones descritas por Overman durante 4 horas, se obtuvo, después del tratamiento oxidativo con agua oxigenada, exclusivamente una mezcla de alcoholes epiméricos en C-7 (**141**) junto a una pequeña cantidad de la cetona **139** (Esquema 106).



Esquema 106. Hidroborcación quimio- y regioselectiva y oxidación del dieno **138**

Aunque los alcoholes intermedios **141** no fueron aislados, del espectro de RMN de ¹H del crudo se infirió que se trataba de una mezcla de alcoholes epiméricos en una proporción 2:1, pudiéndose destacar como señales más

(L) Para un doble enlace disustituido en un entorno estérico semejante al del doble enlace de **138**, los autores de este trabajo obtienen, en la reacción de hidroborcación con 9-BBN en THF a 100°C con microondas, una regioselectividad de aproximadamente el 70% favorable a la hidroborcación de la posición menos impedida estéricamente. Con diborano la regioselectividad obtenida es del 60% a favor de la hidroborcación de la posición más impedida estéricamente.

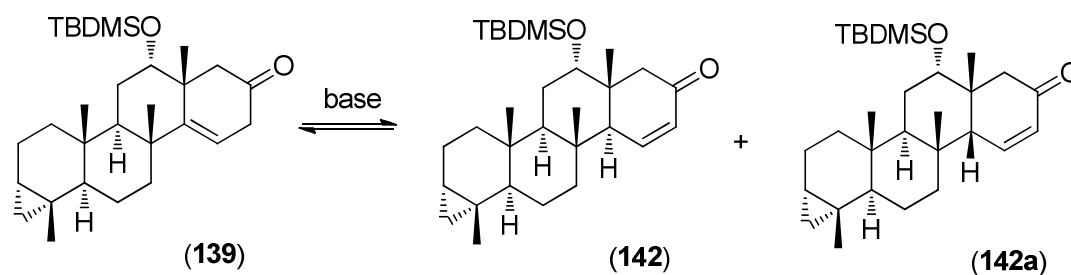
características de cada uno de ellos en este espectro, las correspondientes a los protones olefinicos, a δ 5.26 ppm (dd, $J = 5.4, 2.5$ Hz) y 5.39 ppm (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz), y carbinólicos, a 3.89 ppm (dddd, $J = 12.4, 9.4, 6.0$ y 3.3 Hz) y 4.05 ppm (m).

El crudo obtenido de la reacción de hidrobtoración-oxidación fue simplemente filtrado por gel de sílice para separar el octanodiol derivado del 9-BBN y la mezcla obtenida oxidada, empleando el periodinano de Dess-Martin en diclorometano y en presencia de NaHCO_3 como agente tamponante, proporcionando en 30 minutos la cetona **139** con un rendimiento global desde **138** del 84% (Esquema 106). La obtención de la cetona **139** es evidente al observarse en el espectro de RMN de ^{13}C la señal característica del carbono carbonílico no conjugado a δ 209.18 ppm.

Hay que señalar, que en esta última oxidación es muy importante controlar los tiempos de reacción, puesto que con un exceso de tiempo se produce la sobreoxidación de **139** para dar el compuesto **143**, la formación del cual se discute en la siguiente reacción en que fue obtenido por primera vez (ver estructura de **143** en Figura 46, página 282).

En este punto se procedió a isomerizar la cetona β,γ -insaturada **139** a la correspondiente cetona α,β -insaturada, isomerización que en principio debería proporcionar la requerida fusión *trans* de los anillos CD, tal como sugieren los cálculos de Mecánica Molecular y semiempíricos realizados. Según estos cálculos, de las tres cetonas insaturadas que podrían coexistir en un hipotético equilibrio (Esquema 107), la cetona β,γ -insaturada **139** y las regioisoméricas α,β -insaturadas de fusión de anillos CD *trans*, **142**, y *cis*, **142a**, la conformación termodinámicamente más estable corresponde a la cetona α,β -insaturada **142** (Figura 45).^{LI,336}

(LI) La búsqueda de la conformación más estable para cada cetona insaturada se realizó usando el programa CACHe (CACHe Work System Pro, Version 7.5.0.85, Fujitsu Ltd: Tokyo, Japan, 2000-2006). Se utilizó CONFLEX con el método de Mecánica Molecular MM3 para buscar sistemáticamente entre todos los conformeros el que corresponde al de mínima energía global. Todas las conformaciones posibles de los anillos se generaron



Esquema 107. Equilibrio isomérico de la cetona **139**

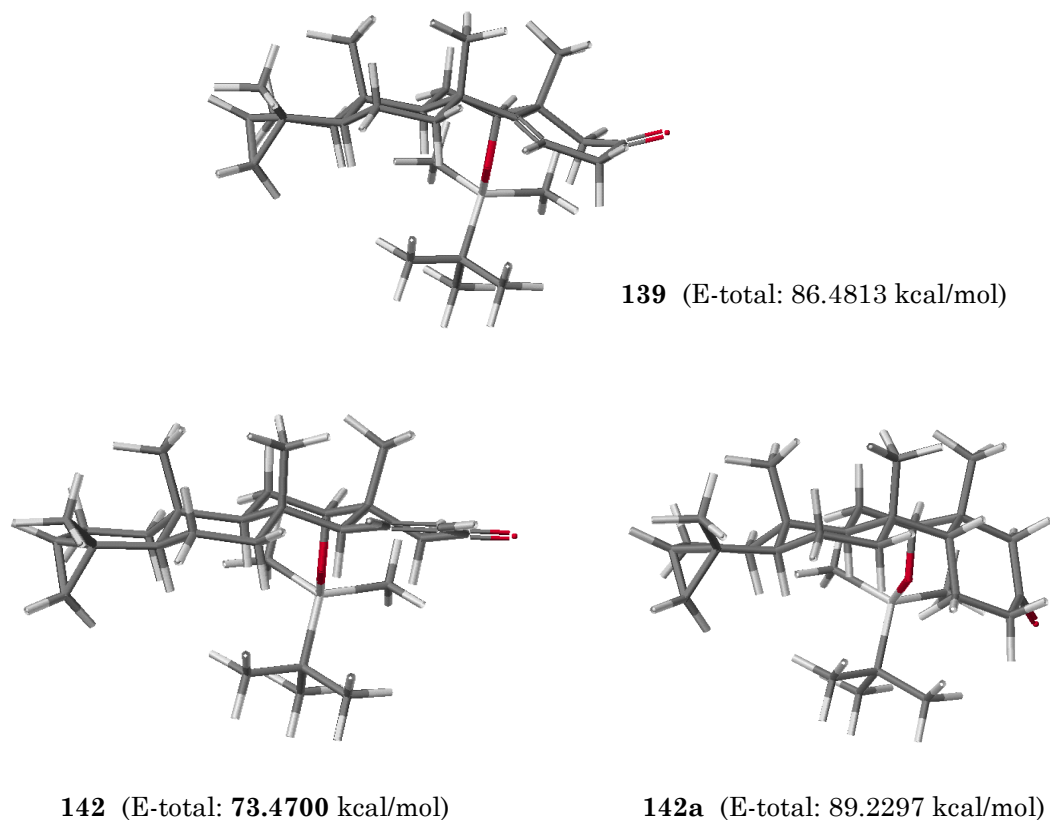


Figura 45. Conformaciones más estable de la cetona β,γ -insaturada **139** y las α,β -insaturadas de fusión de anillos CD *trans*, **142**, y *cis*, **142a**. Los elementos están representados de la siguiente forma: Hidrógeno, blanco; Carbono, gris; Oxígeno, rojo; Silicio blanco

La isomerización de la cetona **139** se llevó a cabo por tratamiento de esta a 4°C en una disolución metanólica de metóxido sódico al 1%. Sin embargo, la primera vez que se intentó esta isomerización no se obtuvo la cetona deseada **142**, sino exclusivamente un compuesto que aunque

automáticamente y todos los enlaces rotables se hicieron girar en pasos de 24° (ver referencia 336).

mostraba absorción en UV, como era de esperar para la cetona conjugada, mostraba en el espectro de RMN de ^1H un patrón de acoplamiento distinto al esperado para **142**. En el mismo se observaban tres protones a campos altos como singletes a δ 6.50, 6.33 y 5.69 ppm. En el espectro de RMN de ^{13}C se observaban las señales correspondientes a tres carbonos cuaternarios muy desapantallados a δ 183.62, 175.79 y 145.89 ppm y dos CH también desapantallados a δ 126.20 y 121.71 ppm. Además, los experimentos bidimensionales de correlación protón-carbono (HSQC) mostraban que la señal a δ 6.50 ppm no correlacionaba con ningún carbono indicando que pudiera tratarse de un protón hidroxílico. Estos datos, junto con los proporcionados por la espectrometría de masas (ver parte experimental, página 309), nos llevaron a proponer la estructura **143** para este compuesto (Figura 46).

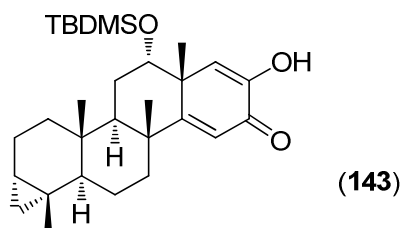
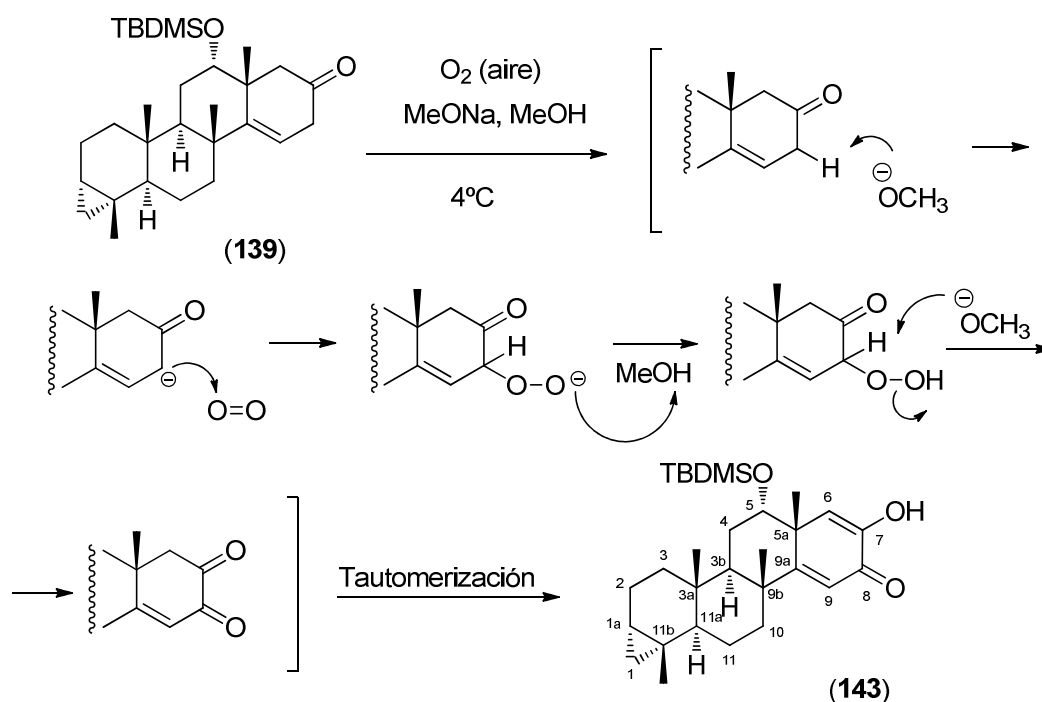


Figura 46

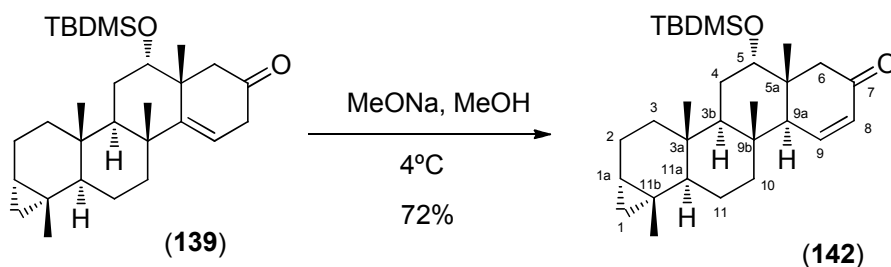
Tras una búsqueda bibliográfica se confirmó que este tipo de cetonas insaturadas se oxidan con facilidad por el oxígeno atmosférico en unos pocos días, probablemente a través de un mecanismo de tipo radicalario,³³⁷ si bien en este caso la oxidación que conduce a **143** podría estar promovida por el medio básico, produciéndose a través de la reacción del enolato generado inicialmente en el mismo con oxígeno seguido de un proceso de tautomerización (Esquema 108). No obstante, este extremo no se ha investigado y podría coexistir también un proceso radicalario competitivo.



Esquema 108. Propuesta mecanística para la formación de **143** a partir de **139** en medio básico en presencia de oxígeno

Una vez puesto de manifiesto el mecanismo por el cual se forma el cetoenol **143**, cuya formación obviamente está asociada a la presencia de oxígeno, la reacción de isomerización del doble enlace a la posición conjugada se llevó a cabo extremando las condiciones para evitar la presencia de este. En particular, las condiciones más adecuadas en las que se minimizaba la formación de **143** implicaron realizar la reacción de isomerización con $NaOMe/MeOH$ en una ampolla cerrada a vacío con desgasificación exhaustiva previa del metanol anhidro utilizado. En estas condiciones la isomerización se produce suavemente para proporcionar, después de mantener la ampolla a $4^\circ C$ durante dos semanas y neutralizar rápidamente la mezcla de reacción en frío con una disolución al 2% de $AcOH$ en THF , una mezcla 3:1 de la cetona α,β -insaturada **142** y la cetona de partida **139**, que fue fácilmente recuperada por cromatografía de columna y reciclada en un nuevo proceso de isomerización (Esquema 109). Los intentos que se hicieron por acortar el tiempo del proceso de isomerización a través de un incremento de la temperatura condujeron a una disminución

sustancial del rendimiento de **142**, probablemente debido a procesos de condensación competitivos.



Esquema 109. Isomerización de la cetona β,γ -insaturada **139** a la α,β -insaturadas de fusión de anillos CD *trans* **142**

La estereoquímica de la fusión de anillo CD se confirmó inequívocamente utilizando experimentos de tipo NOE. En particular, la irradiación del protón ecuatorial sobre C-5 a δ 3.28 ppm produjo efecto NOE sobre uno de los protones en C-6 a δ 2.05 ppm, confirmando la disposición β del mismo, mientras que al irradiar el protón de la fusión de anillos CD, CH-9a, a δ 2.45 ppm, claramente identificado por su acoplamiento con los protones olefínicos, se observó un efecto NOE sobre el otro protón en C-6 a δ 2.84 ppm, con otro protón en una zona muy congestionada a δ 1.39 ppm, presumiblemente H-3b, y con el protón axial H-10a a δ 0.73 ppm (Figura 47). Efectos NOE que son solo compatibles con una fusión *trans* de los anillos CD.

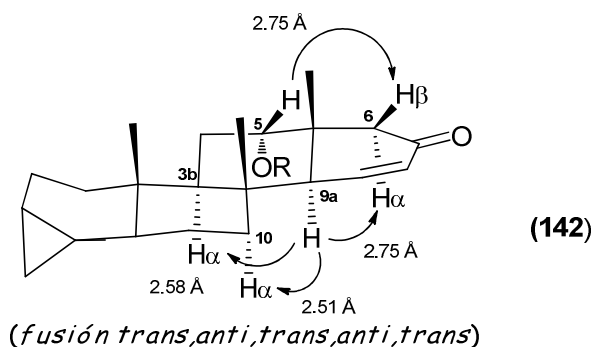


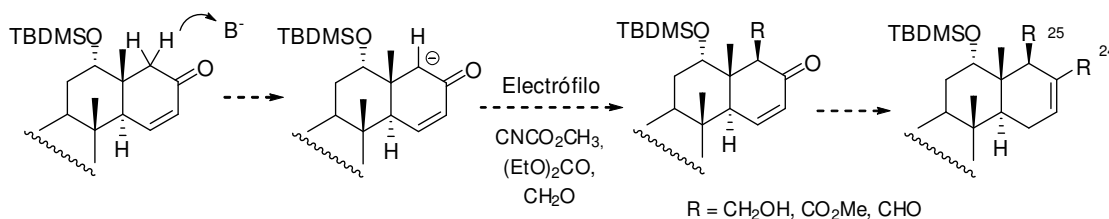
Figura 47. Efectos NOE observados y distancias calculadas en Å (ChemBio3D 12.0) observados para la cetona insaturada **142**

2.2.2.3. Obtención del esqueleto de 25-nor-escalarano y funcionalización del mismo: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos.

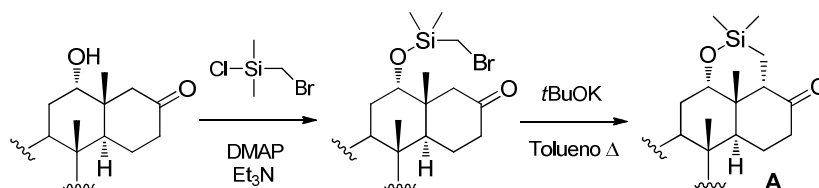
Una vez completada la construcción del anillo D del esqueleto *nor*-escalaránico y fijada la estereoquímica *trans,anti,trans,anti,trans* de fusión de anillos ABCD del mismo, se abordó la preparación de los *nor*-escalaranos objetivo, hyrtial y 12-deacetil-hyrtial, lo que requirió completar la agrupación dimetilo geminal en C-4, la introducción del carbono adicional C-24, y adecuar la funcionalización del entorno del anillo D a la característica de estos productos naturales. LII,333,338,339,340,341,342

(LII) En principio, la cetona **142** podría considerarse también un intermedio válido para la construcción del esqueleto completo de escalarano, ya que teóricamente podría introducirse el carbono C-25 del mismo mediante la reacción del enolato cinético de **142** con el electrófilo carbonado adecuado (ver esquema al pie de esta nota), seguido de la incorporación del carbono C-24, que completaría el esqueleto de escalarano, a partir de la agrupación enona. En esta Tesis hemos realizado una evaluación preliminar de esta posibilidad, que de momento no ha resultado satisfactoria. En particular, los intentos de formación del enolato de **142** con bases tales como KH, LDA o LiHMDS, seguido de la adición de electrófilos acilantes monocarbonados tales como el reactivo de Mander (CNCO₂Me), carbonato de dietilo o formaldehído, incluso en presencia de codisolventes (HMPA o DMPU) o aditivos (LiCl), condujeron siempre a la recuperación de la cetona de partida. Aparentemente, parece existir un fuerte impedimento estérico en la posición α al carbonilo que impide la enolización de esta posición, ya que en ninguno de los casos se detectó la formación de productos de C- u O-reacción (ver referencias 338, 339, 340, 341, 342).

En primer lugar se procedió a la hidrogenación del anillo de ciclopropano que completa la agrupación dimetilo geminal sobre C-4. La hidrogenación se llevó a cabo inicialmente en las condiciones previamente utilizadas en la hidrogenación de sistemas estructuralmente relacionados que implicaron la hidrogenación de **142** en AcOH a 30 °C y una presión de 6 atm de hidrógeno, utilizando PtO₂ como catalizador (catalizador de Adams). En estas condiciones se produce no solo la hidrogenación del anillo de ciclopropano, sino también la de la agrupación enona, para obtener los correspondientes alcoholes saturados, **144**, con un rendimiento relativamente bajo. La eficacia de esta transformación fue superior cuando se procedió a efectuar la misma en dos etapas independientes, primero reducción de la agrupación enona para obtener una mezcla de alcoholes epiméricos por reducción con H₂ a 4 atm utilizando Pt/C como catalizador en medio neutro, seguido de hidrogenación del anillo de ciclopropano en las condiciones mencionadas previamente (Esquema 110).³⁴³ En estas condiciones se obtuvo la mencionada mezcla de alcoholes epiméricos **144**, prácticamente pura por RMN de ¹H, que no fueron separados sino directamente transformados en la correspondiente cetona a través de la oxidación del crudo proveniente de las dos reacciones de hidrogenación



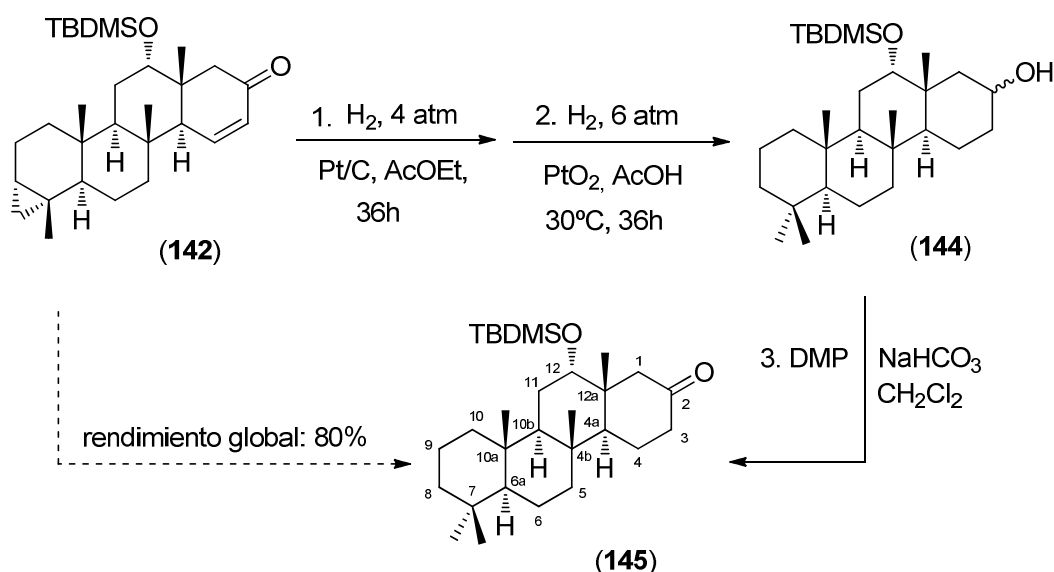
La incorporación del carbono 25 del esqueleto de escalarano si que se pudo realizar a través un proceso intramolecular, aprovechando la función oxigenada en C-5 de **142**, vía la formación de un bromo silil éter y posterior alquilación intramolecular por tratamiento en medio básico. Este procedimiento conduce al sililoxiciclohexano **A** (ver referencia 333 para un ejemplo similar). En el espectro de RMN de ¹H del mismo se observan las señales características de los protones metilénicos contiguos a silicio a δ 0.58 y 0.53 ppm (d, $J = 3.7$ Hz).



Este compuesto podría ser un intermedio adecuado para la síntesis de escalaranos como escalaradial y análogos, aunque esta posibilidad no ha sido evaluada en esta Tesis.

anteriores con el periodinano de Dess-Martin. El rendimiento global de las tres etapas que proporcionan la cetona **145** a partir de **142** fue del 80%.

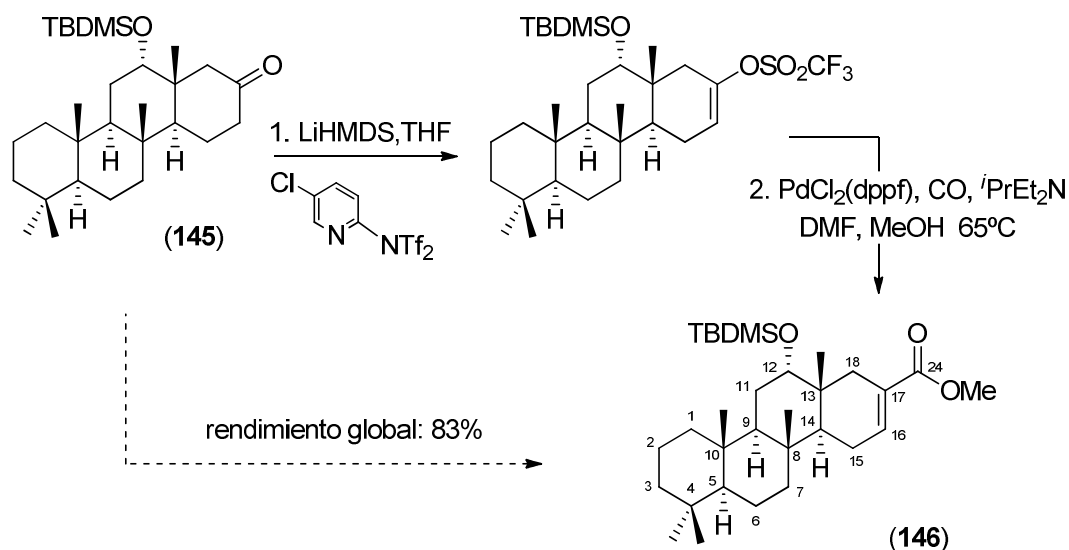
Los datos espectroscópicos de la cetona **145** confirman la estructura de la misma, observándose en el espectro de RMN de ^1H las señales correspondientes a los protones de la agrupación dimetilo geminal a δ 0.875 ppm (s, Me α) y 0.841 ppm (s, Me β), y en el espectro de RMN de ^{13}C la señal del carbono carbonílico no conjugado a δ 210.16 ppm.



Esquema 110. Transformación de la enona **142** en la cetona **145**

La última transformación requerida para completar la estructura carbonada del esqueleto de 25-*nor*-escalarano fue la introducción del carbono 24, que se realizó mediante una reacción de carbonilación catalizada por paladio del enol triflato derivado de la cetona **145**, reacción que introduce también el doble enlace entre las posiciones C-16 y C-17 de los productos naturales objetivo. La formación del enol triflato se realizó por enolización de la cetona **145** en condiciones cinéticas con LiHMDS y posterior reacción del enolato generado con el reactivo de Commins (Esquema 111).³⁴⁴ Una vez obtenido el triflato intermedio se llevó a cabo la reacción de carbonilación bajo atmósfera de CO gas, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ como catalizador y Et_2^iPrN como base en una mezcla de MeOH/DMF a

65 °C.³⁴⁵ En estas condiciones se obtuvo el éster α,β -insaturado **146** con un rendimiento global para las dos etapas del 83% (Esquema 111).



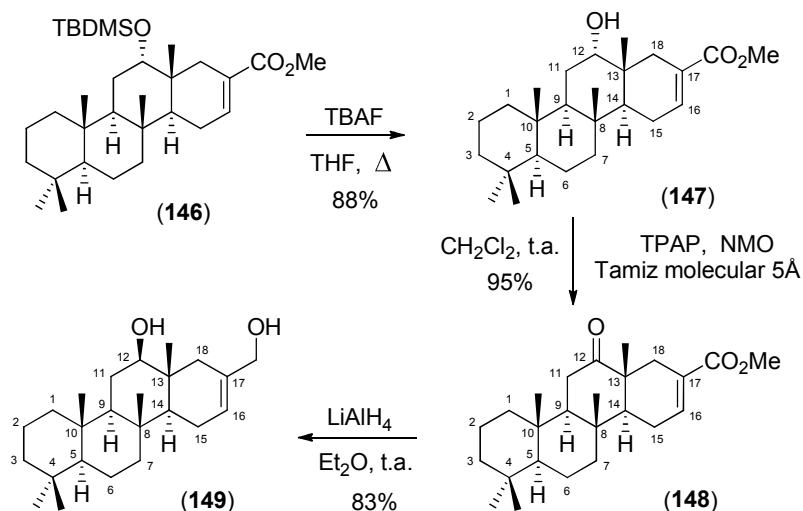
Esquema 111. Finalización del esqueleto de 25-*nor*-escalarano

La formación regioselectiva del éster 16,17-insaturado, **146**, se puso de manifiesto por las señales de la nueva agrupación generada en el espectro de RMN de ^1H , en particular, el sistema ABX formado por el protón olefínico a δ 6.87 ppm (m) y los protones del grupo metileno alílico en C-15 a δ 2.18 ppm (dddd, $J = 19.8, 5.6, 5.6, 3.2$ Hz) y 2.03 (1H, dd ancho, $J = 19.8, 11.6$ Hz).

Una vez completada la estructura carbonada 25-*nor*-escalaránica solo restaba la modificación de la funcionalización del entorno del anillo D para adecuarla a la presente en los productos naturales y análogos deseados.

En particular, para completar la síntesis de hyrtial (**4**) y 12-deacetil-hyrtial (**5**), solo se requería epimerizar la función oxigenada sobre C-12 y reducir el grupo metoxycarbonilo a formilo. En primer lugar se procedió a hidrolizar el éter de *tert*-butildimetilsililo en C-12, tarea que resultó algo más complicada de lo inicialmente esperado. La hidrólisis en medios ácidos por los procedimientos anteriormente empleados en otros

procesos de desililación relacionados, tales como HF/piridina o H_2SiF_6 en acetonitrilo (ver capítulo 1 páginas 90 y 123), condujo exclusivamente a la recuperación del compuesto de partida inalterado. Sin embargo, el tratamiento de **146** con TBAF en THF a 45°C durante 48 horas, bajo estricta exclusión de humedad y oxígeno del medio de reacción, proporcionó el alcohol deseado **147** con un rendimiento del 88% (Esquema 112).



Esquema 112. Epimerización de la función oxigenada en C-12 y reducción del grupo metoxycarbonilo

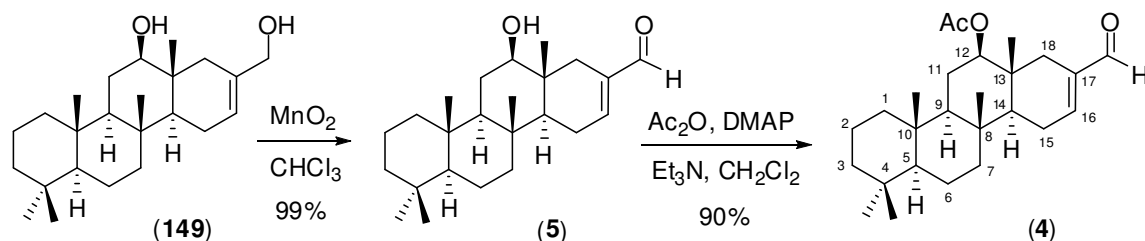
El cambio de configuración de la función hidroxílica axial en C-12 se completo vía un proceso de oxidación-reducción. En primer lugar, el alcohol **147** fue oxidado a la cetona **148** empleando TPAP con un rendimiento del 95%. El posterior tratamiento de la misma con exceso de LiAlH_4 en éter etílico,³⁴⁶ primero a baja temperatura para reducir estereoselectivamente la función carbonílica al alcohol ecuatorial, y posteriormente a temperatura ambiente para permitir la reducción del grupo metoxycarbonilo a hidroximetileno, proporcionó el diol **149**, con un rendimiento global para las dos transformaciones realizadas *in situ* del 83%.

La disposición ecuatorial (orientación β) del grupo hidroxilo en C-12, se puso de manifiesto por el lógico cambio en el patrón de acoplamiento del protón en esta posición en el espectro de RMN de ^1H ; en el caso del alcohol

ecuatorial **149**, este protón se observa a δ 3.37 ppm como un doble doblete de $J = 11.3$ y 4.3 Hz, mientras que para el alcohol epimérico en C-12 (ver diol **152** más adelante) se observa a δ 3.61 ppm como un doble doblete de $J = 2.6$ y 2.6 Hz, constantes de acoplamiento que están de acuerdo con la disposición del protón H-12 en cada caso.

Una vez obtenido el diol **149**, completar la síntesis de los dos 25-*nor*-escalaranos naturales objetivo fue relativamente sencillo. La síntesis de 12-deacetil-hyrtial (**5**) se completó aprovechando la diferente naturaleza electrónica de las dos posiciones hidroxiladas para llevar a cabo la oxidación quimioselectiva de la posición alílica metilénica al grupo formilo. La misma implicó el tratamiento de **149** con MnO_2 activado en cloroformo durante 24 horas, para obtener el 12-deacetil-hyrtial (**5**) con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 113). Las propiedades espectroscópicas de RMN del mismo en comparación con las descritas en la literatura²⁴² para el producto natural se muestran en las Tablas 3a y 3b. En general, existe una excelente correlación entre los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C de ambos compuestos, tal como puede comprobarse del análisis de las tablas. Las únicas discrepancias se producen en el desplazamiento químico de C-18 (ver Tabla 3b) y en los desplazamientos químicos de algunos hidrógenos de la zona de campos altos del espectro de RMN de ^1H , en la que se acumula la mayor parte de las señales. Estas discrepancias podrían ser atribuidas al hecho de que los datos de RMN del producto natural fueron obtenidos por sustracción a partir de una mezcla de 12-deacetil-hyrtial (**5**) y 3-hidroxi- $\Delta^{5,22}$ -esterol, siendo probable que existan algunos errores en la asignación del desplazamiento químico de algunos protones. Desafortunadamente, no ha sido posible realizar una comparación de los datos obtenidos para este compuesto con los obtenidos en la posterior ocasión en que ha sido aislado,²⁷⁰ ya que en el artículo correspondiente no se detallan estos datos. En cualquier caso la equivalencia estructural del producto proveniente de síntesis con el aislado de fuentes naturales es inequívoca ya que la acetilación del producto sintetizado (*vide infra*) en las

condiciones habituales con anhídrido acético y DMAP como catalizador proporcionó el hyrtial (**4**), con un rendimiento del 90%, que mostró unas características espectroscópicas concordantes con las descritas para el producto natural.^{LIII,60,242}



Esquema 113. Últimas etapas de la síntesis de 12-deacetil-hyrtial (**5**) y hyrtial (**4**)

Tabla 3a: Comparación de los desplazamientos químicos de ^1H observados para 12-deacetil-hyrtial (**5**) y hyrtial (**4**) provenientes de fuentes sintéticas y naturales.

$^1\text{H}^a$	12-deacetil-hyrtial (5) (en CDCl_3)		hyrtial (4) (en C_6D_6)	
	Natural ^{b,c,d}	Sintético ^e	Natural ^{b,f}	Sintético ^e
CHO	9.43 (s)	9.44 (s)	9.34 (s)	9.35 (s)
H-16	6.8 (t, 3 Hz)	6.8 (ddd, 5, 2.6, 2.6 Hz)	6.06 (m, $w_{1/2}$ 8 Hz)	6.03 (ddd, 4.8, 2.6, 2.6 Hz)
H-12	3.4 (dd, 11.4 Hz)	3.4 (ddd, 11, 4, 4 Hz)	4.7 (dd, 11.1 4.2 Hz)	4.7 (dd 11.5, 4.3 Hz)
H-18	2.59 (d 17 Hz)	2.60 (dd, 17, 1.4 Hz)	2.68 (d, 17.4 Hz)	2.70 (d, 16.8 Hz)
$\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$	0.93 (s)	0.90 (s)	0.87 (s)	0.88 (s)
$\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$	0.85 (s)	0.85 (s)	0.78 (s)	0.79 (s)
$\text{CH}_3\text{-C}_{10}$	0.83 (s)	0.84 (s)	0.67 (s)	0.67 (s)
$\text{CH}_3\text{-C}_{13}$	0.80 (s)	0.81 (s)	0.76 (s)	0.77 (s)
$\text{CH}_3\text{-C}_8$	0.78 (s)	0.78 (d 0.8 Hz)	0.70 (s)	0.71 (s)
AcO			1.68 (s)	1.68 (s)

a) Solo se muestran las señales bien diferenciadas del espectro, correspondientes a los protones de la zona más desapantallada del espectro y los grupos metilo. b) En la literatura las señales correspondientes a los metilos no han sido asignadas. En los productos de origen sintético estas señales han sido asignadas en base a correlaciones bidimensionales (HSQC). c) En la referencia no se detalla la frecuencia del espectrómetro de RMN utilizado. d) Señales obtenidas del espectro de una mezcla de 12-deacetil-hyrtial (**5**) y 3-hidroxi- $\Delta^{5,22}$ -esterol. e) 400 MHz. f) 360 MHz.

(LIII) En la literatura no se describe el estado físico ni el poder rotatorio de ninguno de los dos 25-*nor*-escalaranos naturales (ver referencias 60 y 242).

Tabla 3b: Comparación de los desplazamientos químicos de ^{13}C observados para 12-deacetil-hyrtial (**5**) y hyrtial (**4**) provenientes de fuentes sintéticas y naturales.^a

^{13}C	12-deacetil-hyrtial (5) (en CDCl_3)		hyrtial (4) (en C_6D_6)	
	Natural ^{b,c}	Sintético ^{d,e}	Natural ^{f,g}	Sintético ^{e,h}
C-1	39.9	39.9	40.0	39.7
C-2	18.1	18.1	18.5	18.4
C-3	41.3	41.3	42.5*	41.1
C-4	34.2	33.3	33.5	33.4
C-5	56.5	56.6	56.5	56.3
C-6	18.5	18.6	18.9	18.8
C-7	42.0	42.1	41.3*	42.3
C-8	37.4	37.4	37.1	37.0
C-9	58.4	58.5	58.2	57.9
C-10	37.8	37.6	38.4	37.5
C-11	26.8	26.8	23.9	23.7
C-12	81.4	81.5	82.7	82.5
C-13	37.5	37.5	37.7	37.3
C-14	51.8	51.9	52.1	51.8
C-15	24.0	24.0	23.9	23.7
C-16	150.3	150.2	148.6	148.3
C-17	137.9	139.3	139.6	139.3
C-18	31.5	38.2	30.2	38.3
C-19	33.3	33.3	33.5	33.5
C-20	21.3	21.3	20.1 [†]	21.5
C-21	16.5	16.5	16.7	16.7
C-22	16.6	16.6	16.9	16.5
C-23	13.4	13.4	14.7	14.6
C-24	194.0	194.0	192.8	192.6
CH_3COO			170.2	170.0
CH_3COO			21.6 [†]	20.7

a) Las señales con el mismo superíndice podrían estar intercambiadas. b) En la referencia no se detalla la frecuencia del espectrómetro de RMN utilizado. c) Señales obtenidas del espectro de una mezcla de 12-deacetil-hyrtial (**5**) y 3-hidroxi- $\Delta^{5,22}$ -esterol. d) 100 MHz. e) Asignaciones basadas en experimentos de DEPT y correlaciones bidimensionales de COSY y HSQC. f) 90 MHz. g) La discrepancia del desplazamiento químico C-18 para Hyrtial podría deberse a un error tipográfico o bien a una confusión con la señal observada en C_6D_6 para la grasa que casualmente se observa en este disolvente a 30.2 ppm. h) 125 MHz.

Complementariamente a la preparación de los dos 25-*nor*-escalaranos naturales que se ha descrito en los párrafos precedentes, también se abordó la preparación de otros sistemas análogos no naturales. En particular 12-*epi*-hyrtial (**150**), el análogo 18-deformilado del escalaradial (Figura 48), quizás el más significativo de los escalaranos por la gran variedad de actividades biológicas que le caracterizan y que le han convertido en un

compuesto de referencia en alguna de ellas (ver introducción de este capítulo, página 236). Disponer de este compuesto permitirá explorar la importancia que tiene la agrupación formilo en la posición C-18 en las diferentes actividades biológicas del esclaradial.

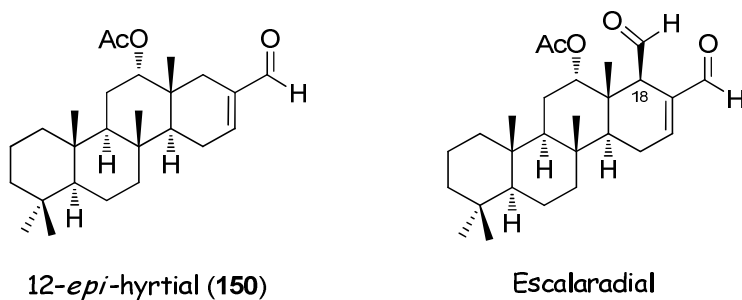
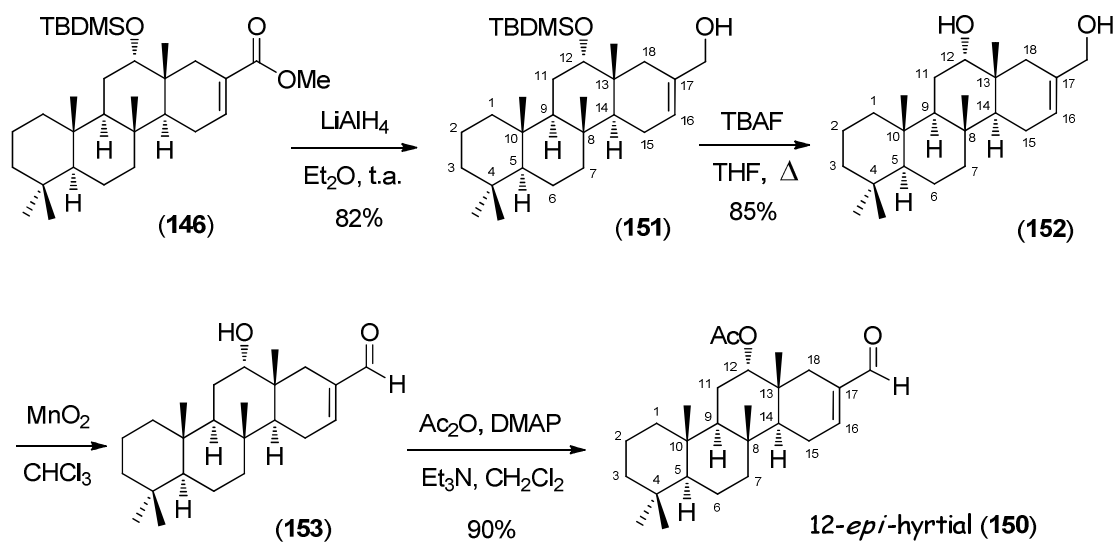


Figura 48

La preparación de 12-*epi*-hyrtial (**150**) comenzó con la reducción del éster metílico **146** con LiAlH_4 en éter a temperatura ambiente,³⁴⁶ para proporcionar el alcohol alílico **151** con un 82% de rendimiento (Esquema 114). Posteriormente se hidrolizó el éter de *tert*-butildimetilsililo con TBAF, en las mismas condiciones descritas previamente para la transformación análoga de **146**, obteniéndose de este modo el diol **152** con un excelente rendimiento. Finalmente, la oxidación de la agrupación hidroximetilénica alílica de **152** con dióxido de manganeso activado en CHCl_3 a temperatura ambiente y acilación del grupo hidroxilo secundario con anhídrido acético en condiciones estándar proporcionó 12-*epi*-hyrtial (**150**) con un rendimiento global para las dos últimas transformaciones del 90%.

La comparación de los espectros de RMN de 12-*epi*-hyrtial (**150**) y hyrtial (**4**) muestran claramente la naturaleza epimérica en C-12 de ambos compuestos, destacando especialmente en RMN de ^1H el modelo de acoplamiento de H-12 de cada epímero, a 4.70 ppm (dd $J = 11.5, 4.3$ Hz) vs 4.81 ppm (dd $J = 2.8$ y 2.8 Hz), y en RMN de ^{13}C las señales de los carbonos en posición y respecto al átomo de oxígeno, C-9 a 57.93 vs 52.51, C-14 a 51.77 vs 48.45 y C-18 a 38.26 vs 33.64 ppm, respectivamente.

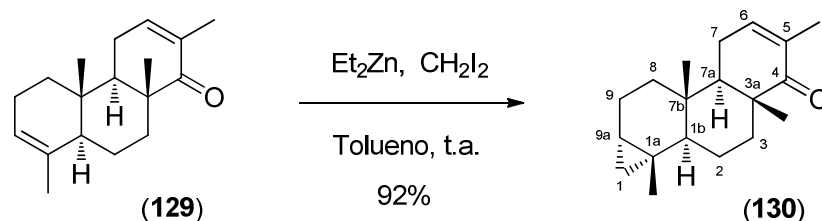


Esquema 114. Síntesis de 12-*epi*-hyrtial

2.3. PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1. Construcción del anillo D a partir del sistema tricíclico

129.^{LIV}

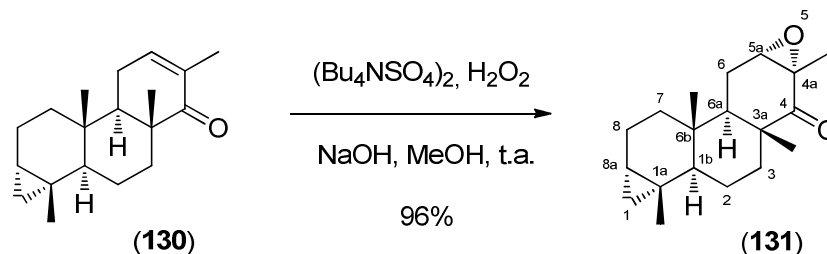


2.3.1.1. (1a*R*,1b*S*,3a*R*,7a*R*,7b*S*,9a*S*)-1a,3a,5,7b-Tetrametil-1b,2,3,3a,7,7a,7b,8,9,9a-decahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]fenantren-4(1a*H*)-ona

(130). Una disolución 1M de Et_2Zn en hexano (10.5 mL, 10.5 mmol) y CH_2I_2 (1.7 mL, 20.8 mmol) se adicionaron secuencialmente gota a gota sobre una disolución del dieno **129**²⁹⁵ (471 mg, 1.82 mmol) en tolueno anhidro (29 mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó alcanzar t.a. y después de 5 h se diluyó con Et_2O (10 ml), fue vertida sobre una disolución de NH_4Cl y extraída con CH_2Cl_2 . La fase orgánica fue lavada sucesivamente con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, agua y salmuera, secada y concentrada. La purificación por cromatografía del sólido obtenido, incrementando la polaridad del eluyente de hexano a hexano-AcOEt 9:1, proporcionó el derivado ciclopropanado **130** (455 mg, 92%) como un aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +103^\circ$ (c 2.40, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2923f, 2863m, 1672f, 1448m, 1377m, 1197d, 1099d, 1039d, 989d, 908d; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.65 (1H, m, H-6), 2.22 (2H, m, H₂-7), 1.99-1.87 (2H, m, H-3, H-9), 1.82 (1H, m, H-2), 1.729 (3H, ddd, $J = 2.5, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 1.68 (1H, dda, $J = 14.8, 6.4$ Hz, H'-9 solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 1.59-1.36 (3H, m, H'-2, H'-3, H-8), 1.36 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, H-7a), 1.065 (3H, d, $J = 0.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C}_{3a}$), 0.981 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{1a}$), 0.954 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{7b}$), 0.94 (1H, dd, $J = 12.4, 3.8$ Hz, H-1b solapado con $\text{CH}_3\text{-C}_{7b}$), 0.61-0.50 (2H, m, H-8, H-9a), 0.45 (1H, dd, $J = 9.3, 3.9$ Hz, H-1) -0.02 (1H, dd, $J = 5.7, 3.9$ Hz, H'-1); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 206.00 (C_4), 143.59 (C_6), 132.90 (C_5), 51.49 (C_{1b}), 50.00 (C_{7a}), 44.85 (C_{3a}), 36.03 (C_{7b}), 34.08 (C_8),

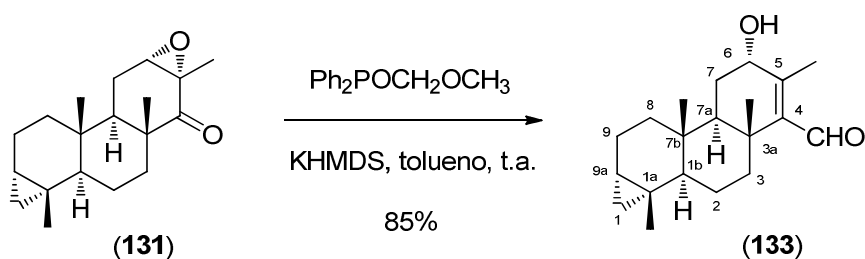
(LIV) Para información general y técnicas experimentales utilizadas en este capítulo, ver apartado 1.3.1., página 145

33.82 (C₃), 24.08 (C₇), 23.51 (CH₃-C_{1a}), 22.34 (C₁), 21.53 (C₂), 18.95 (C₉), 18.32 (CH₃-C_{3a}), 18.09 (C_{9a}) 16.36 (CH₃-C₅), 16.16 (C_{1a}), 13.59 (CH₃-C_{7b}); EMAR (ES) m/z calculada para C₁₉H₂₉O [M+H]⁺ 273.2218, encontrada 273.2222.



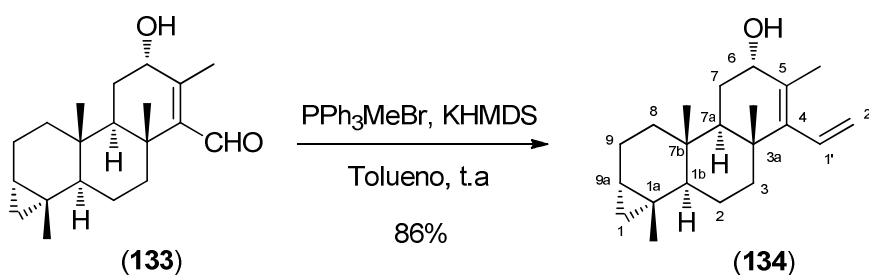
2.3.1.2. (1aR,1bS,3aR,4aS,5aS,6aR,6bS,8aS)-1a,3a,4a,6b-Tetrametildodecahidro-1H-ciclopropa[7,8]fenantro[2,3-b]oxiren-4(1aH)-ona (131). H₂O₂ (35%; 160 μL, 1.9 mmol) y NaOH (68 mg, 1.7 mmol) se adicionaron sobre una disolución de la enona **130** (432 mg, 1.64 mmol) y (Bu₄NSO₄)₂ (1.10 g, 1.64 mmol)³¹¹ en MeOH (3.2 mL) a t.a. Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción fue vertida sobre una disolución de NH₄Cl, y extraída con AcOEt. Las fases orgánicas fueron reunidas, lavadas con salmuera y secadas. Tras evaporar el disolvente a vacío, el residuo obtenido fue purificado cromatográficamente con hexano-Et₂O 9:1, obteniendo la epoxi-cetona **131** (440 mg, 96%) como un sólido blanco. Pf. 133-135°C (hexano); [α]_D²³ +22° (c 1.55, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2983m, 2956m, 2923f, 2874m, 2847m, 1700f, 1448m, 1283m, 1301d, 1110d, 1061d, 1017m, 984d, 951d, 864d; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.36 (1H, dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz, H-5a), 2.24 (1H, ddd, $J = 15.0, 3.8, 2.0$ Hz, H-6), 1.98-1.74 (4H, m, H-2, H-3, H²-6, H-8), 1.67 (1H, ddd, $J = 14.3, 6.0, 1.3$ Hz, H²-8), 1.54 (1H, ddd, 13.0, 7.1, 1.2 Hz, H-7), 1.47-1.38 (2H, m, H²-2, H²-3 solapados con CH₃-C_{4a}), 1.396 (3H, s, CH₃-C_{4a}), 1.29 (1H, dd, $J = 12.7, 3.8$ Hz, H-6a), 1.062 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.956 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.92 (1H, m, H-1b solapado entre CH₃-C_{1a} y CH₃-C_{6b}), 0.907 (3H, s, CH₃-C_{6b}) 0.57 (1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 6.6$ Hz, H²-7), 0.57 (1H, m, H-8a solapado con H²-7), 0.43 (1H, dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, H-1), -0.03 (1H, dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz, H²-1); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ

208.17 (C₄), 59.69 (C_{5a}), 56.19 (C_{4a}), 51.32 (C_{1b}), 45.97 (C_{3a}), 39.59 (C_{6a}), 35.68 (C_{6b}), 34.23 (C₇), 33.19 (C₃), 23.49 (CH₃-C_{1a}), 22.32 (C₁), 21.62 (C₆), 21.18 (C₂), 18.99 (C₈), 18.31 (C_{8a}), 17.70 (CH₃-C_{3a}), 16.68 (CH₃-C_{4a}), 16.13 (C_{1a}), 13.82 (CH₃-C_{6b}); EMAR (ES) m/z calculada para C₁₉H₂₈NaO₂ [M+Na]⁺ 311.1987, encontrada 311.1992.



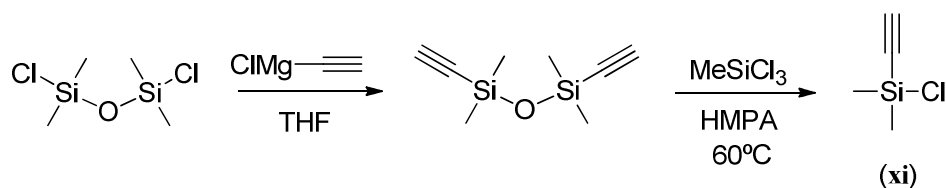
2.3.1.3. (1aR,1bS,3aR,6S,7aR,7bS,9aS)-6-hidroxi-1a,3a,5,7b-Tetrametil-1a,1b,2,3,3a,6,7,7a,7b,8,9,9a-dodecahidro-1H-ciclopropa [a]fenantreno-4-carbaldehído (133). Una disolución de KHMDS 0.5 M en tolueno (5.1 mL, 2.55 mmol) fue adicionada, bajo atmosfera inerte, sobre una suspensión de $\text{Ph}_2\text{POCH}_2\text{OCH}_3$ (632 mg, 2.58 mmol) en tolueno anhidro (11.9 mL) a temperatura ambiente. Pasados 45 min. se adicionó una disolución de la cetona **131** (290 mg, 1.05 mmol) en tolueno (9.7 mL) y después de agitar a t.a. durante otros 45 min., la mezcla de reacción fue tratada con una disolución de NH_4Cl y diluida en agua. El conjunto de las fases orgánicas obtenidas de la extracción con AcOEt fue lavado con una disolución de HCl 1M, salmuera y secado. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío se purificó en columna cromatográfica, eluyendo con hexano-Et₂O 6:4, proporcionando el aldehído **133** (259 mg, 85%) como un sólido. Pf. 96-97 °C (hexano-Et₂O); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +32^\circ$ (c 1.65, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3415m, 2929f, 2863f, 2743d, 1683f, 1443m, 1372m, 1246d, 1175d, 1115d, 1044d, 1011d; ¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.09 (1H, s, CHO), 4.03 (1H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, H-6), 2.50 (1H, ddd, $J = 12.6, 3.4, 3.4$ Hz, H-3), 2.113 (3H, s, CH₃-C₅), 1.97 (1H, m, H-9), 1.82 (1H, ddd, $J = 14.4, 1.5, 1.5$ Hz, H-7), 1.78-1.53 (5H, m, H₂-2, H'-7, H-8, H'-9), 1.212 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 1.08 (1H, dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, H-1b), 1.07 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6,$

3.4 Hz, H²-3 solapado con H-1b), 0.965 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.95 (1H, m, H-7a solapado con CH₃-C_{1a}), 0.855 (3H, s, CH₃-C_{7b}) 0.58 (1H, ddd, *J* = 12.7, 12.7, 6.8 Hz, H²-8), 0.57 (1H, m, H-9a solapado con H²-8), 0.44 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.0 Hz, H-1), -0.03 (1H, dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, H²-1); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 194.22 (CHO), 148.23 (C₅), 145.14 (C₄), 70.74 (C₆), 52.08 (C_{1b}), 46.71 (C_{7a}), 38.54 (C_{3a}), 36.40 (C₃), 35.42 (C_{7b}), 34.83 (C₈), 27.78 (C₇), 23.19 (CH₃-C_{1a}), 22.81 (C₁), 22.07 (C₂), 19.66 (CH₃-C_{3a}), 19.07 (C₉), 18.12 (C_{9a}), 16.74 (CH₃-C₅), 16.29 (C_{1a}), 12.76 (CH₃-C_{7b}); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₀H₃₁O₂ [M+H]⁺ 303.2324, encontrada 303.2331

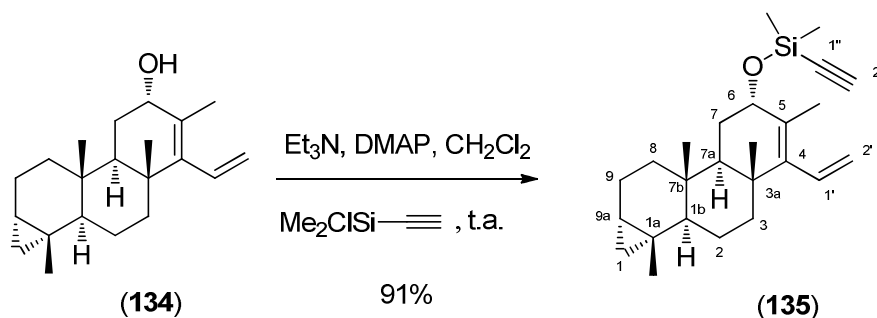


2.3.1.4. (1a*R*,1b*S*,3a*R*,6*S*,7a*R*,7b*S*,9a*S*)-1a,3a,5,7b-Tetrametil-4-vinil-1a,1b,2,3,3a,6,7,7a,7b,8,9,9a-dodecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]-fenantren-6-ol (134). Una disolución de KHMDS 0.5 M en tolueno (3.9 mL, 1.95 mmol) fue adicionada sobre una suspensión del bromuro de trifenilmetilfosfonio (717 mg, 2.01 mmol) en tolueno (19.5 mL) a t.a. bajo atmósfera inerte. Después de agitar durante 45 min., se adicionó una disolución del aldehído **133** (264 mg, 0.87 mmol) en tolueno (19.5 ml) y se continuó la agitación durante otros 45 min, La reacción fue tratada con una disolución de NH₄Cl y diluida en agua. A continuación se extrajo con AcOEt, los extractos se lavaron con disolución de HCl 1M, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío se purificó en columna cromatográfica, eluyendo con hexano-Et₂O 95:5, proporcionando el dieno **134** (225 mg, 86%) como un sólido blanco. Pf. 121-123 °C (hexano); [α]_D²³ +1° (c 1.10, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 3322m, 2994m, 2956f, 2929f, 2858f, 1459m, 1443m, 1377m, 1022d, 989d, 913d; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.11 (1H, dddq, *J* = 17.7, 11.3, 1.0, 1.0(q) Hz,

H-1'), 5.30 (1H, dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, H-2'), 4.96 (1H, dd, $J = 17.7, 2.6$ Hz, H'-2'), 3.99 (1H, dda, $J = 5.5, 5.5$ Hz, H-6), 1.96 (1H, dddd, $J = 14.7, 12.6, 7.4, 7.4$ Hz, H-9), 1.82-1.60 (6H, m, H-2, H-3, H₂-7, H-8, H'-9), 1.780 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, CH₃-C₅), 1.53 (1H, ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.1$ Hz, H'-2), 1.17 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 4.1$ Hz, H'-3), 1.14 (1H, dd, $J = 12.6, 2.6$ Hz, H-7a), 1.017 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.962 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.95 (1H, dd, $J = 12.7, 3.7$ Hz, H-1b solapado con CH₃-C_{1a}), 0.845 (3H, s, CH₃-C_{7b}) 0.58 (1H, ddd, $J = 12.9, 12.9, 7.0$ Hz, H'-8), 0.58 (1H, m, H-9a solapado con H'-8), 0.43 (1H, dd, $J = 9.3, 3.8$ Hz, H-1), -0.03 (1H, dd, $J = 5.6, 3.8$ Hz, H'-1); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 146.34 (C₅), 134.26 (C₁), 127.21 (C₄), 119.20 (C₂), 70.46 (C₆), 52.05 (C_{1b}), 46.45 (C_{7a}), 38.50 (C_{3a}), 38.16 (C₃), 35.38 (C_{7b}), 34.71 (C₈), 28.26 (C₇), 23.28 (CH₃-C_{1a}), 22.73 (C₁), 22.22 (C₂), 19.22 (CH₃-C_{3a}), 19.15 (C₉), 18.68 (CH₃-C₅), 18.27 (C_{9a}), 16.34 (C_{1a}), 12.78 (CH₃-C_{7b}); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₁H₃₂NaO [M+Na]⁺ 323.2351, encontrada 323.2344.

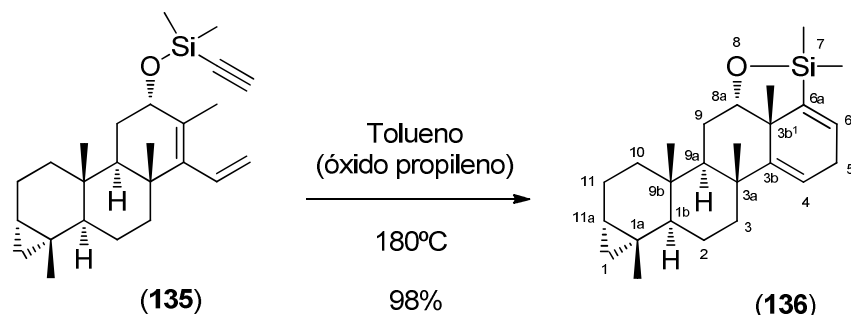


2.3.1.5. Cloro(etinil)dimetilsilano (xi). Una disolución de cloruro de etinil magnesio en THF (0.5 M, 100 mL, 50 mmol) se adicionó gota a gota sobre una disolución de diclorotetrametildisiloxano (4.0 g, 20.0 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se mantuvo agitada durante 3h a 50°C tras las cuales la mezcla de reacción se concentró a una tercera parte y se filtró a través de sílice con pentano-Et₂O 1:1 para eliminar los restos de magnesio. El filtrado fue concentrado sin calentar para proporcionar el dietiniltetrametildisiloxano como un aceite (3.44 g, 94%). A continuación el dietinil tetrametildisiloxano obtenido (3.44 g, 19 mmol), MeSiCl₃ (1.5 mL, 12.8 mmol), HMPA (0.15 mL) y H₂O (13 μ L) fueron agitados durante 4h a 60°C. Pasado este tiempo la mezcla de reacción fue destilada para proporcionar el cloruro **xi** (2.4g, 53%) como un aceite. Pe. 24-28°C/130 mmHg (Lit.³¹⁶ 38-42 °C/760 mmHg).



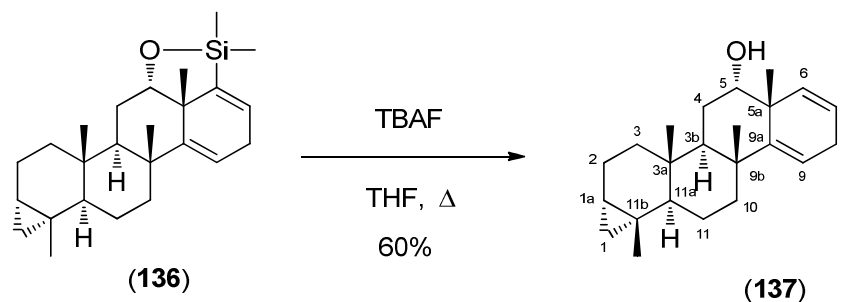
2.3.1.6. Etinildimetil(((1a*R*,1b*S*,3a*R*,6*S*,7a*R*,7b*S*,9a*S*)-1a,3a,5,7b-tetrametil-4-vinil-1a,1b,2,3,3a,6,7,7a,7b,8,9,9a-dodecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]fenantren-6-il)oxi)silano (135). Una disolución del alcohol **134** (281 mg, 0.94 mmol) y DMAP (17 mg, 0.136 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2.7 mL) se trató secuencialmente con Et₃N (392 μL, 2.8 mmol) y cloro(etinil)dimetilsilano (209 μL, 1.9 mmol).^{315,316} Después de 1 h, la reacción fue vertida sobre agua y extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna, aumentando la polaridad del eluyente de hexano a hexano-Et₂O 9:1, obteniéndose el éter de sililo **135** (326 mg, 91%) como un sólido. Pf. 70-72 °C (MeOH); [α]_D²⁰ +1° (c 0.6, CHCl₃); IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 3213d, 2956f, 2929f, 2863m, 2027f, 1623d, 1448d, 1246m, 1066f, 1028f, 918f; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.12 (1H, dddq, *J* = 17.7, 11.3, 1.0, 1.0(q) Hz, H-1'), 5.28 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.6 Hz, H-2'), 4.96 (1H, dd, *J* = 17.7, 2.6 Hz, H'-2'), 4.23 (1H, da, *J* = 4.3 Hz, H-6), 2.46 (1H, s, C≡CH), 1.96 (1H, dddd, *J* = 14.5, 12.6, 7.3, 7.3 Hz, H-9), 1.82 (1H, ddd, *J* = 14.3, 1.5, 1.5 Hz, H-7), 1.80-1.54 (5H, m, H-2, H-3, H'-7, H-8, H'-9), 1.718 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, CH₃-C₅), 1.53 (1H, ddd, *J* = 13.3, 13.3, 3.0 Hz, H'-2), 1.28 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, H-7a), 1.26 (1H, m, H'-3 solapado con H-7a), 0.999 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.954 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.95 (1H, m, H-1b solapado con CH₃-C_{1a}), 0.829 (3H, s, CH₃-C_{7b}) 0.59 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 6.7 Hz, H'-8), 0.57 (1H, m, H-9a solapado con H'-8), 0.42 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, H-1), 0.305 y 0.301 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si) -0.04 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.8 Hz, H'-1); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 146.12 (C₅), 134.54 (C₁), 127.12 (C₄), 119.10 (C₂), 93.50 (C₂), 88.24 (C₁), 72.18 (C₆), 51.80 (C_{1b}), 45.88 (C_{7a}), 38.40 (C_{3a}), 37.83 (C₃), 35.38 (C_{7b}), 34.38 (C₈), 28.25 (C₇), 23.31 (CH₃-C_{1a}), 22.69 (C₁), 22.22

(C₂), 19.25 (C₉), 19.18 (CH₃-C_{3a}), 18.51 (CH₃-C₅), 18.35 (C_{9a}), 16.32 (C_{1a}), 12.76 (CH₃-C_{7b}), 1.07 y 0.63 (2xCH₃Si); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₅H₃₈NaOSi [M+Na]⁺ 405.2590, encontrada 405.2592.



2.3.1.7. (1a*R*,1b*S*,3a*R*,3b¹*R*,8a*S*,9a*R*,9b*S*,11a*S*)-1a,3a,3b¹,7,7,9b-Hexametil-1,1a,1b,2,3,3a,3b¹,5,7,8a,9,9a,9b,10,11,11a-hexadecahidro-ciclopropa[7,8]criseno[1,12-*cd*][1,2]oxasilol (136). Una disolución del dienino **135** (500 mg, 1.31 mmol) en tolueno anhidro (11 mL) se introdujo en una ampolla seca y previamente sililada. Después de desgasificar rigurosamente mediante ciclos de vacío-N₂, la disolución se enfrió bajo N₂ y se añadió una gota de óxido de propileno. La ampolla se selló bajo vacío y se calentó a 180 °C durante 4 días. El disolvente se eliminó a vacío en el rotavapor, para obtener el aducto de Diels-Alder **136** (490 mg, 98%) como un aceite que mostró ser relativamente inestable a la sílice, por lo que fue caracterizado inmediatamente y usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. [α]_D²⁰ -27° (c 0.23, CHCl₃); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2980f, 2948f, 2921f, 2859f, 1721d, 1631f, 1450d, 1377m, 1255m, 1046f; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.19 (1H, ddd, *J* = 5.8, 1.7, 0.8 Hz, H-6), 5.50 (1H, dda, *J* = 5.8, 1.1 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd, *J* = 5.8, 4.7 Hz, H-8a), 2.68 (1H, ddd, *J* = 20.7, 5.8, 5.8 Hz, H-5), 2.53 (1H, ddd, *J* = 20.7, 1.9, 1.9, Hz, H'-5), 2.10-1.40 (8H, m, H₂-2, H-3, H₂-9, H-10, H₂-11), 1.38 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 3.1 Hz, H'-3), 1.159 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, CH₃-C_{3b¹}), 1.116 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 1.11 (1H, m, H-9a solapado con CH₃-C_{3a}), 0.957 (3H, s, CH₃-C_{1a}), 0.84 (1H, m, H-1b solapado con CH₃-C_{9b}), 0.833 (3H, s, CH₃-C_{9b}), 0.56-0.35 (3H, m, H-1, H'-10, H-11a), 0.298 y 0.227 (3H cada uno, cada uno s,

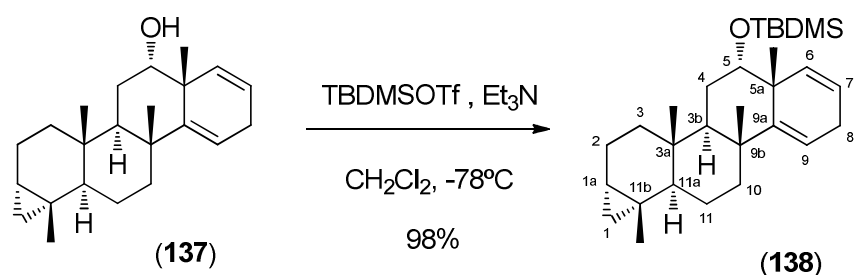
$2xCH_3Si$) -0.05 (1H, dd, $J = 4.8, 3.4$ Hz, H¹-1); ^{13}C RMN (C_6D_6 , 75 MHz) δ 156.98 (C_{3b}), 150.99 (C_{6a}), 134.61 (C_6), 115.82 (C_4), 81.30 (C_{8a}), 52.19 (C_{1b}), 46.13 (C_{9a}), 45.85 (C_{3b^1}), 39.60 (C_3), 39.48 (C_{3a}), 36.40 (C_{9b}), 34.67 (C_{10}), 29.29 (C_5), 28.92 (C_9), 27.38 (CH_3-C_{3a}), 23.85 ($CH_3-C_{3b^1}$), 23.18 (CH_3-C_{1a}), 22.83 (C_1), 22.58 (C_2), 19.54 (C_{11}), 18.98 (C_{11a}), 16.55 (C_{1a}), 12.73 (CH_3-C_{9b}), 0.14 y -0.13 ($2xCH_3Si$).^{LV}



2.3.1.8. (1a*S*,3a*S*,3b*R*,5*S*,5a*R*,9b*R*,11a*S*,11b*R*)-3a,5a,9b,11b-Tetrametil-1a,2,3,3a,3b,4,5,5a,8,9b,10,11,11a,11b-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]crisen-5-ol (137). Una disolución del aducto **136** (246 mg, 0.64 mmol) en THF (13 mL) bajo N_2 se trató a t.a. con TBAF (1 M en THF, 5.3 mL, 5.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se vertió sobre una disolución de NH_4Cl , se extrajo con Et_2O y los extractos fueron lavados con salmuera y secados. La purificación del residuo obtenido por columna cromatográfica, después de eliminar el disolvente a vacío eluyendo con hexano- Et_2O 9:1, proporcionó el alcohol **137** (126 mg, 60%) como un sólido blanco. Pf. 185-187 °C (hexano); $[\alpha]_D^{19} +107^\circ$ (c 0.9, $CHCl_3$), IR ν_{max}/cm^{-1} (KBr) 3546m, 3328m, 2983m, 2951f, 2929f, 2858f, 1454m, 1377d, 1235d, 1082d, 1039m, 1011d; 1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) δ 5.62 (1H, dddd, $J = 9.9, 3.4, 3.4, 1.3$ Hz, H-7), 5.48 (1H, ddd, $J = 3.4, 3.4, 1.3$ Hz, H-9), 5.19 (1H, ddd, $J = 9.9, 2.0, 2.0$ Hz, H-6), 3.48 (1H, dd, $J = 3.4, 2.5$ Hz, H-5), 2.49 (2H, m, H₂-8), 1.91 (1H, m, H-2), 1.80 (1H, ddd, $J = 17.7, 3.4, 2.5$ Hz, H-4), 1.75-1.50 (6H, m, H²-2, H-3, H²-4, H-10, H₂-11), 1.43 (1H, dd, $J = 12.7, 2.3$ Hz, H-3b),

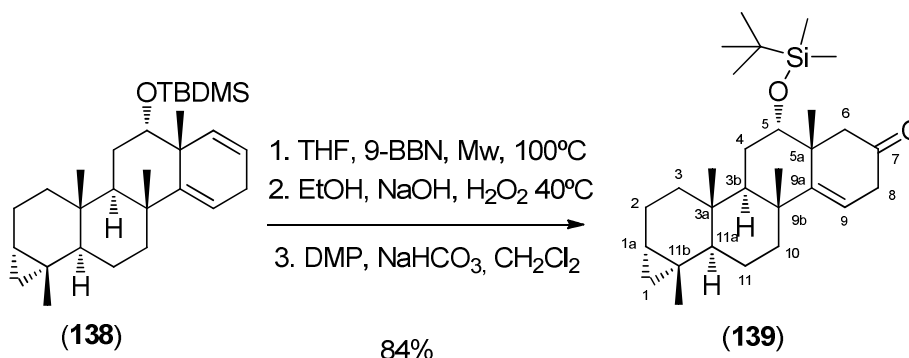
(LV) El espectro de masas de alta resolución no pudo obtenerse para este compuesto empleando la técnica de electrospray tanto en modo positivo como negativo.

1.39 (1H, m, H'-10 solapado con H-3b), 1.112 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, CH₃-C_{5a}), 1.110 (3H, s, CH₃-C_{9b}), 0.982 (3H, s, CH₃-C_{11b}), 0.91 (1H, dd, $J = 12.5, 3.6$, H-11a), 0.818 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.59 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 6.7$ Hz, H'-3), 0.49 (1H, m, H-1a, solapado con H-1), 0.47 (1H, dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, H-1), 0.02 (1H, dd, $J = 4.7, 2.9$ Hz, H'-1); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 149.37 (C_{9a}), 134.85 (C₆), 124.72 (C₇), 117.15 (C₉), 74.68 (C₅), 52.33 (C_{11a}), 45.90 (C_{3b}), 41.80 (C_{5a}), 39.97 (C_{9b}), 39.46 (C₁₀), 36.17 (C_{3a}), 34.90 (C₃), 28.91 (CH₃-C_{9b}), 27.49 (C₈), 25.17 (C₄), 24.32 (CH₃-C_{5a}), 23.67 (CH₃-C_{11b}), 23.00 (C₁), 22.77 (C₁₁), 19.67 (C₂), 18.76 (C_{1a}), 16.60 (C_{11b}), 13.15 (CH₃-C_{3a}); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₃H₃₄NaO [M+Na]⁺ 349.2507, encontrada 349.2509.



2.3.1.9. *terc*-Butildimetil(((1a*S*,3a*S*,3b*R*,5*S*,5a*R*,9b*R*,11a*S*,11b*R*)-3a,5a,9b,11b-tetrametil-1a,2,3,3a,3b,4,5,5a,8,9b,10,11,11a,11b-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]crisen-5-il)oxi)silano (138). Una disolución del alcohol **137** (123 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con Et₃N (1.36 μ L, 0.98 mmol) y TBDMSOTf (110 μ L, 0.48 mmol). Después de 1h a -78 °C, la reacción fue tratada con disolución de NaHCO₃ al 5%, vertida sobre agua y extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada y concentrada. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna, usando hexano-Et₂O 9:1 como eluyente, obteniéndose el éter de sililo **138** (162 mg, 91%) como un sólido blanco. Pf. 135-136 °C (MeOH-Et₂O); $[\alpha]_D^{18} +80^\circ$ (c 0.8, CHCl₃), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2956f, 2923f, 2852f, 1454m, 1377d, 1257m, 1088f, 1061m, 1011d, 940d; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 5.61 (1H, dddd, $J = 9.8, 3.5, 3.5, 1.4$ Hz, H-7), 5.51 (1H, ddd, $J = 3.5, 3.5, 1.4$ Hz, H-9), 5.33 (1H, ddd, $J = 9.8, 1.9, 1.9$ Hz, H-6), 3.53 (1H, dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, H-5), 2.62 (1H, dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, H-8), 2.61 (1H,

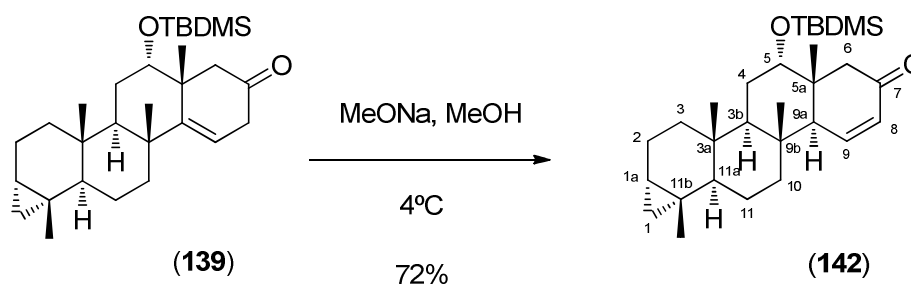
dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, H'-8), 1.98 (1H, dddd, $J = 14.0, 13.0, 7.0, 7.0$ Hz, H-2), 1.86-1.50 (8H, m, H'-2, H-3, H-3b, H₂-4, H-10, H₂-11), 1.44 (1H, ddd, $J = 12.5, 11.7, 3.5$ Hz, H'-10), 1.169 (3H, d, $J = 0.6$ Hz, CH₃-C_{5a}), 1.161 (3H, s, CH₃-C_{9b}), 1.01 (1H, dd, $J = 12.5, 3.8$, H-11a), 0.994 (3H, s, CH₃-C_{11b}), 0.964 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.862 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.70 (1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 6.8$ Hz, H'-3), 0.66 (1H, m, H-1a, solapado con H-1), 0.49 (1H, dd, $J = 9.2, 3.5$ Hz, H-1), 0.06 (1H, m, H'-1, solapado entre 2xCH₃Si), 0.079 y 0.048 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 149.88 (C_{9a}), 137.41 (C₆), 120.41 (C₇), 116.36 (C₉), 75.99 (C₅), 52.70 (C_{11a}), 45.92 (C_{3b}), 41.89 (C_{5a}), 39.94 (C_{9b}), 39.49 (C₁₀), 36.33 (C_{3a}), 35.43 (C₃), 29.30 (CH₃-C_{9b}), 27.52 (C₈), 26.63 (C₄), 26.24 ((CH₃)₃CSi), 24.81 (CH₃-C_{5a}), 23.70 (CH₃-C_{11b}), 22.99 (C₁), 22.87 (C₁₁), 19.84 (C₂), 18.77 (C_{1a}), 18.39 ((CH₃)₃CSi), 16.70 (C_{11b}), 13.17 (CH₃-C_{3a}), -3.67 y -4.45 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₉H₄₈NaOSi [M+Na]⁺ 463.3372, encontrada 463.3371.



2.3.1.10. (1a*S*,3a*S*,3b*R*,5*S*,5a*R*,9b*R*,11a*S*,11b*R*)-5-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3a,5a,9b,11b-tetrametil-1a,2,3,3a,4,5,5a,6,8,9b,10,11,11a,11b-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]crisen-7(3b*H*)-ona (139). Una disolución del dieno **138**, (135 mg, 0.30 mmol) y 9-BBN (0.5 M en THF, 4.2 mL, 2.1 mmol) en THF (9.6 mL), fue preparada en un tubo adaptado para microondas bajo atmosfera de nitrógeno, el tubo fue sellado y la mezcla irradiada con microondas a 100°C durante 4 horas, utilizando un reactor de microondas comercial (Discover System, CEM Corporation). Después de la irradiación, la mezcla se enfrió a t.a. se vertió sobre EtOH (3 mL) y se trató con una disolución de NaOH 3 M (3.0 mL) y H₂O₂ (disolución acuosa del

30%, 2.1 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento convencional a 40°C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt, los extractos se lavaron con salmuera y se secaron. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente fue filtrado a través de una pequeña columna de sílice, utilizando hexano-AcOEt 6:4 como eluyente, obteniéndose una mezcla de productos formada principalmente (¹H RMN) por los alcoholes epímeros en C-7 y, en menor proporción, la cetona **139**. Esta mezcla fue diluida con CH₂Cl₂ (7 mL) y tratada con DMP (150 mg, 0.36 mmol) y NaHCO₃ (495 mg, 5.94 mmol). Después de agitar a t.a. durante 40 min, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de Na₂S₂O₃ al 10%, se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos se lavaron con salmuera y se secaron. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío fue purificado cromatográficamente, eluyendo con hexano-AcOEt 9:1, proporcionando la cetona β,γ-insaturada **139** (117 mg, 84%) como un sólido. Pf. 165-167 °C (MeOH); [α]_D²⁰ -4° (c 0.45, CHCl₃), IR ν_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2929f, 2858f, 1716f, 1640d, 1465m, 1377d, 1252m, 1077f, 1011m, 924d; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 5.18 (1H, dd, *J* = 3.7, 3.7, Hz, H-9), 3.30 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-5), 3.14 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H-6), 2.73 (1H, dd, *J* = 21.7, 3.7 Hz, H-8), 2.56 (1H, dda, *J* = 21.7, 3.7 Hz, H'-8), 1.97 (1H, dd, *J* = 12.6, 1.0 Hz, H'-6), 1.97 (1H, m, H-2 solapado con H'-6), 1.79 (1H, ddd, *J* = 13.9, 6.0, 1.1 Hz, H'-2), 1.75-1.44 (6H, m, H-3, H-3b, H-4, H-10, H₂-11), 1.26 (1H, ddd, *J* = 12.5, 12.5, 4.0 Hz, H'-10), 0.993 (6H, s, CH₃-C_{5a} y CH₃-C_{9b}), 0.98 (1H, m, H-11a, solapado entre CH₃-C_{5a} y CH₃-C_{9b} y CH₃-C_{11b}), 0.980 (3H, s, CH₃-C_{11b}), 0.94 (1H, m, H'-4, solapado entre CH₃-C_{11b} y (CH₃)₃CSi), 0.890 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.804 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.70 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 6.9 Hz, H'-3), 0.52 (1H, dddd, *J* = 9.3, 9.3, 9.3, 4.7 Hz, H-1a, solapado con H-1), 0.52 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, H-1), 0.06 (1H, dd, *J* = 4.3, 3.2 H'-1), -0.028 y -0.078 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 209.18 (C₇), 153.85 (C_{9a}), 115.74 (C₉), 75.85 (C₅), 52.95 (C₆), 52.43 (C_{11a}), 45.23 (C_{5a}), 44.56 (C_{3b}), 40.32 (C₈), 39.72 (C_{9b}), 39.25 (C₁₀), 36.08 (C_{3a}), 35.51 (C₃), 27.66 (CH₃-C_{5a}), 26.21 (C₄), 26.19 ((CH₃)₃CSi), 25.36 (CH₃-C_{9b}), 23.60 (CH₃-C_{11b}), 23.04 (C₁), 22.71 (C₁₁), 19.78 (C₂), 18.70

(C_{1a}), 18.20 ((CH₃)₃CSi), 16.64 (C_{11b}), 13.18 (CH₃-C_{3a}), -4.02 y -4.86 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₉H₄₈NaO₂Si [M+Na]⁺ 479.3321, encontrada 479.3322.

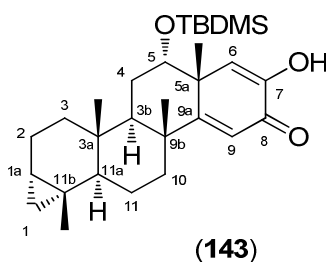


2.3.1.11. (1a*S*,3a*S*,3b*R*,5*S*,5a*R*,9a*S*,9b*R*,11a*S*,11b*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3a,5a,9b,11b-tetrametil-1a,2,3,3a,4,5,5a,6,9a,9b,10,11,11a,11b-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*a*]crisen-7(3b*H*)-ona (142).

MeOH (14 mL) fue desgasificado rigurosamente mediante ciclos de vacío-N₂, a continuación se añadió Na (140 mg, 6.1 mmol) en pequeños trozos y una vez disuelto completamente se volvió a desgasificar del mismo modo. Esta disolución se añadió bajo N₂ a una ampolla que contenía la cetona β,γ-insaturada **139** (90 mg, 0.20 mmol), la mezcla se volvió a desgasificar y la ampolla fue cerrada a vacío. Después de 2 semanas con agitación a 4°C, la ampolla se enfrió a -20°C, se abrió y se añadió una disolución de AcOH al 2% en THF enfriada a -20°C. La mezcla se extrajo con AcOEt y los extractos se lavaron con disolución de NaHCO₃ al 5% y salmuera y se secaron. La purificación cromatográfica del crudo obtenido tras evaporar el disolvente, eluyendo con hexano-Et₂O 95:5, proporcionó la cetona de partida no isomerizada (23 mg, 25%), seguido de la cetona α,β-insaturada **142** (65 mg, 72%; 94% basado en el material de partida recuperado). Pf. 200-201 °C (hexano); [α]_D¹⁸ +14° (c 0.56, CHCl₃), IR *v*_{max}/cm⁻¹ (KBr) 2951f, 2920f, 2858f, 1682f, 1469d, 1389d, 1262m, 1156d, 1065m, 1001d, 932d; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.43 (1H, dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, H-9), 6.06 (1H, ddd, *J* = 10.3, 3.2, 1.3 Hz, H-8), 3.28 (1H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, H-5), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.4, 1.1 Hz, H-6), 2.45 (1H, m, H-9a), 2.05 (1H, dd, *J* = 15.4, 1.3 Hz, H'-6), 1.92 (1H, ddd, *J* = 14.4, 12.8, 7.3 Hz, H-2), 1.76 (1H, ddd, *J* = 14.4, 6.0, 1.8 Hz, H'-2),

1.60-1.30 (7H, m, H-3, H-3b, H₂-4, H-10, H₂-11), 0.959 (3H, s, CH₃-C_{11b}), 0.92 (1H, m, H-11a, solapado entre CH₃-C_{11b} y (CH₃)₃CSi), 0.888 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.811 (3H, d, $J = 1.1$ Hz, CH₃-C_{5a}), 0.731 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.73 (1H, m, H'-10), 0.682 (3H, s, CH₃-C_{9b}), 0.61 (1H, m, H'-3), 0.58-0.45 (2H, m, H-1a, H-1), 0.02 (1H, m, H'-1), -0.045 y -0.075 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 198.78 (C₇), 148.33 (C₉), 130.24 (C₈), 74.71 (C₅), 53.49 (C₆), 53.04 (C_{9a}), 52.72 (C_{11a}), 47.72 (C_{3b}), 45.02 (C_{5a}), 39.54 (C₁₀), 36.77 (C_{3a}), 35.69 (C_{9b}), 35.00 (C₃), 26.17 ((CH₃)₃CSi), 25.34 (C₄), 23.58 (CH₃-C_{11b}), 22.97 (C₁), 21.88 (C₁₁), 20.13 (CH₃-C_{5a}), 19.63 (C₂), 18.31 (CH₃-C_{9b}), 18.52 (C_{1a}), 18.19 ((CH₃)₃CSi), 16.55 (C_{11b}), 12.17 (CH₃-C_{3a}), -4.19 y -4.82 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₉H₄₈NaO₂Si [M+Na]⁺ 479.3321, encontrada 479.3323.

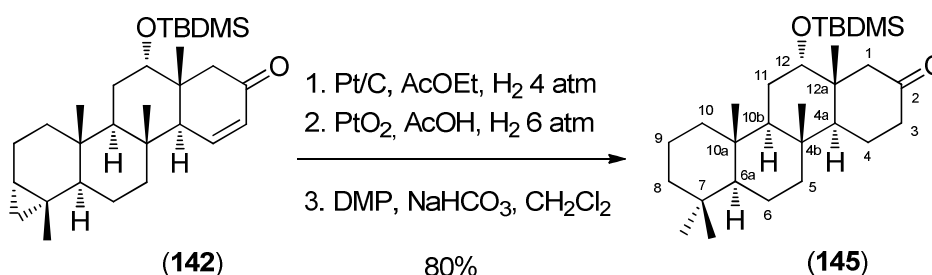
Tal como se ha comentado previamente (apartado 2.2.2.2. página 283) esta cetona β,γ -insaturada es muy sensible a la oxidación, produciéndose muy fácilmente en presencia de oxígeno, y especialmente en condiciones básicas, su transformación en la hidroxidienona **143**. De hecho, la primera vez que se llevó a cabo la reacción de isomerización anterior, realizada sin rigurosa exclusión de oxígeno, se obtuvo la hidroxicetona **143** como único producto de reacción.



Datos físicos y espectroscópicos de 143. Pf. (a 170-190 los cristales iniciales que son placas finas cambian a agujas que funden completamente a 196-197 °C) (MeOH); $[\alpha]_D^{20} +105^\circ$ (c 0.40, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3388f, 2923f, 2852f, 1640f, 1437m, 1377d, 1317d, 1241f, 1093m, 1009d; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.50 (1H, sa, OH), 6.33 (1H, s, H-6), 5.69 (1H, s, H-9), 3.54 (1H, dd, $J = 3.0, 2.0$, Hz, H-5), 1.89 (1H, ddd, $J = 14.2, 14.2, 7.2$ Hz,

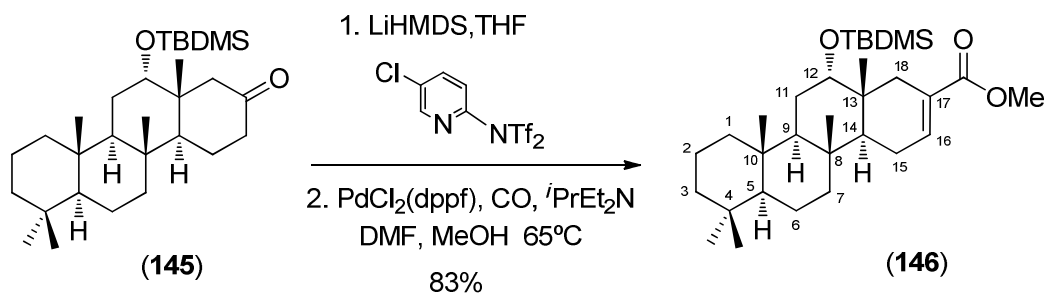
H-2), 1.74 (1H, dda, $J = 14.2, 6.8$ Hz, H'-2), 1.54-1.37 (6H, m, H-3, H-3b, H₂-4, H-10, H₂-11), 1.14 (1H, m, H'-10), 0.926 (3H, s, CH₃-C_{5a}) 0.916 (3H, s, CH₃-C_{11b}), 0.895 (3H, d, $J = 0.7$ Hz, CH₃-C_{9b}), 0.837 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.80 (1H, m, H-11a, solapado con (CH₃)₃CSi), 0.738 (3H, s, CH₃-C_{3a}), 0.57 (1H, m, H'-3), 0.52-0.44 (2H, m, H-1a, H-1), 0.01 (3H, s, CH₃Si), -0.01 (1H, m, H'-1 solapado con CH₃Si), -0.074 (3H, s, CH₃Si); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 183.62 (C₈), 175.79 (C_{9a}), 145.89 (C₇), 126.20 (C₆), 121.71 (C₉), 76.90 (C₅), 52.16 (C_{11a}), 47.89 (C_{5a}), 46.12 (C_{3b}), 41.24 (C_{9b}), 38.91 (C₁₀), 36.51 (C_{3a}), 35.33 (C₃), 26.87 (CH₃-C_{5a}), 26.22 (C₄), 25.88 ((CH₃)₃CSi), 23.52 (CH₃-C_{11b}), 22.82 (C₁), 22.32 (C₁₁), 22.08 (CH₃-C_{9b}), 19.63 (C₂), 18.51 (C_{1a}), 18.10 ((CH₃)₃CSi), 16.44 (C_{11b}), 13.15 (CH₃-C_{3a}), -4.23 y -4.80 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₉H₄₆NaO₃Si [M+Na]⁺ 493.3114, encontrada 493.3117.

2.3.2. Obtención del esqueleto de 25-nor-escalarano y funcionalización del mismo: síntesis de hyrtial, 12-deacetil-hyrtial y análogos.



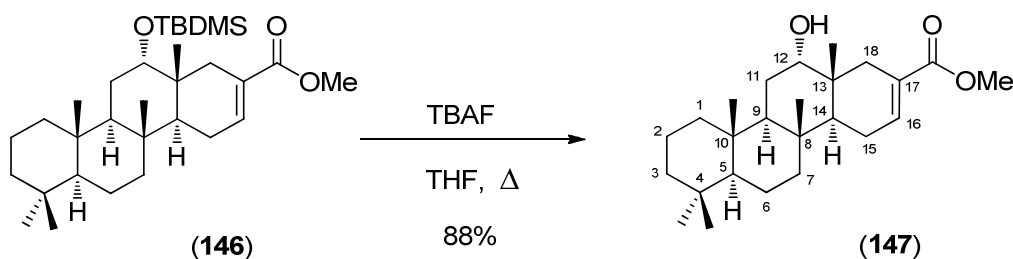
2.3.2.1. (4a*S*,4b*R*,6a*S*,10a*S*,10b*R*,12*S*,12a*R*)-12-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4b,7,7,10a,12a-pentametilhexadecahidrocrisen-2(1*H*)-ona (145). Pt/C (5%, 63 mg) fue suspendido en una disolución de la enona 142 (63 mg, 0.138 mmol) en AcOEt (8.5 mL). La mezcla se purgo varias veces con H₂ y se agitó durante 36 h bajo una presión de hidrógeno a 4 atm. La mezcla de reacción se filtró sobre una pequeña capa de sílice utilizando AcOEt como eluyente y el filtrado fue concentrado a sequedad en vacío. El crudo obtenido

se disolvió en AcOH (3.5 mL) y se adicionó PtO₂ (63 mg). A continuación, la suspensión se purgó con H₂, observándose la reducción del catalizador de Adams que se transforma en un polvo negro fino de Pt, y se agitó bajo una presión de H₂ de 6 atm a 30°C durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró sobre sílice lavando con AcOEt, el filtrado fue vertido sobre agua y extraído con AcOEt. Las fases orgánicas fueron lavadas con disoluciones de NaOH al 3%, NaHCO₃ al 5% y salmuera y secadas. El crudo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío fue diluido en CH₂Cl₂ (6 ml) y tratado con DMP (70 mg, 0.17 mmol) y NaHCO₃ (231 mg, 2.8 mmol). La mezcla obtenida se agitó 30 min. y a continuación se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ al 10%, extraída con CH₂Cl₂ y los extractos lavados con salmuera y secados. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente a vacío fue purificado cromatográficamente, eluyendo con hexano-AcOEt 9:1, proporcionando la cetona **145** (56 mg, 80%) como un sólido blanco. Pf. 170-172 °C (hexano); $[\alpha]_{D}^{20} +8^{\circ}$ (c 0.75, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2962f, 2929f, 2858f, 1722f, 1459d, 1383d, 1257m, 1186d, 1071f, 995d; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 3.19 (1H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, H-12), 2.78 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-1), 2.30 (1H, dddd, $J = 14.0, 4.6, 2.2, 2.2$ Hz, H-3), 1.94 (1H, dddd, $J = 14.0, 14.0, 7.3, 0.8$ Hz, H'-3), 1.82 (1H, dd, $J = 12.8, 2.5$ Hz, H'-1), 1.64-1.22 (13H, m, H₂-4, H-4a, H-5, H₂-6, H-8, H₂-9, H-10, H-10b, H₂-11), 1.16 (1H, m, H'-5), 0.972 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.95-0.75 (3H, m, H-6a, H'-8, H'-10 solapados entre (CH₃)₃CSi, (CH₃)₂-C₇ y CH₃-C_{10a}), 0.875 (3H, s, CH₃ α -C₇), 0.841 (3H, s, CH₃ β -C₇), 0.770 (3H, s, CH₃-C_{10a}), 0.737 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, CH₃-C_{12a}), 0.645 (3H, s, CH₃-C_{4b}), 0.009 y -0.074 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); ¹³C RMN (C₆D₆, 75 MHz) δ 210.16 (C₂), 75.71 (C₁₂), 57.18 (C_{6a}), 54.99 (C₁), 51.57 (C_{10b}), 50.90 (C_{4a}), 43.92 (C_{12a}), 42.60 (C₅), 41.74 (C₈), 41.45 (C₃), 40.21 (C₁₀), 38.00 (C_{4b}), 37.43 (C_{10a}), 33.46 (CH₃ α -C₇), 33.45 (C₇), 26.30 ((CH₃)₃CSi), 25.20 (C₁₁), 21.73 (C₄), 21.56 (CH₃ β -C₇), 20.58 (CH₃-C_{12a}), 19.06 (C₆), 18.60 (C₉), 18.32 ((CH₃)₃CSi), 16.96 (CH₃-C_{4b}), 16.68 (CH₃-C_{10a}), -4.06 y -4.86 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₉H₅₂NaO₂Si [M+Na]⁺ 483.3634, encontrada 483.3633.



2.3.2.2. 12 α -((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-25-norescalar-16-en-24-oato de metilo (146). Una disolución 0.8 M de LiHMDS en THF (0.12 mL, 0.096 mmol, generado a partir de BuLi y HMDS) se adicionó sobre una disolución de la cetona **145** (22 mg, 0.048 mmol) en THF (0.9 mL) a -78°C bajo N₂. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h se adicionó una disolución de *N*-(5-cloro-2-piridil)*bis*(trifluorometanosulfonimida) (reactivo de Comins, 50 mg, 0.12 mmol) en THF (0.25 mL). A los 30 min. de la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara t.a., tras lo cual fue vertida sobre una disolución de NH₄Cl y extraída con hexano. Los extractos fueron lavados secuencialmente con disoluciones 0.25 M de HCl fría, CuSO₄, salmuera y secados. El crudo obtenido tras evaporar el disolvente a vacío fue disuelto en una mezcla 3:1 de MeOH/DMF (1.2 mL) junto con PdCl₂(dppf) (8 mg, 0.011 mmol) y Et₂^{*i*}PrN (29 μ L, 0.19 mmol). La mezcla de reacción fue saturada de CO, con ciclos de vacío-CO, y mantenida bajo atmósfera de CO (globo) a 65°C durante 10 h. Transcurrido este tiempo fue filtrada a través de celite usando MeOH para lavar, y el filtrado fue extraído con hexano. La fases de hexano reunidas se lavaron con salmuera y se secaron. La purificación cromatográfica del crudo obtenido tras evaporar el disolvente, eluyendo con hexano-Et₂O 9:1, proporcionó el éster metílico **146** (20 mg, 83%) como un aceite; $[\alpha]_D^{18} +35^\circ$ (c 0.46, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2962f, 2929f, 2858m, 1711f, 1656d, 1470m, 1432m, 1383m, 1257f, 1213d 1071m, 995d; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.87 (1H, m, H-16), 3.709 (3H, s, CH₃O), 3.56 (1H, dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-12), 2.61 (1H, dda, $J = 16.9, 3.3$ Hz, H-18), 2.18 (1H, dddd, $J = 19.8, 5.6, 5.6, 3.2$ Hz, H-15), 2.03 (1H, ddm, $J = 19.8, 11.6$ Hz, H'-15), 1.73-1.45 (9H, m, H-1, H-2, H-3, H-6, H-9, H₂-11, H-14, H'-18), 1.45-1.23 (3H, m, H'-2, H'-6, H-7), 1.11 (1H, ddd, $J = 13.8, 13.8, 4.6$

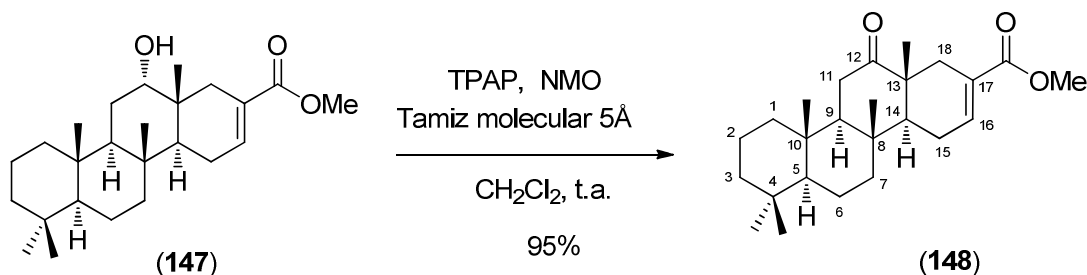
Hz, H⁷-7), 0.94 (1H, ddd, $J = 11.3, 11.3, 1.2$ Hz, H³-3 solapado con (CH₃)₃CSi), 0.927 (9H, s, (CH₃)₃CSi), 0.88-0.75 (2H, m, H¹-1, H⁵-5, solapados entre (CH₃)₂-C₄, CH₃-C₈, CH₃-C₁₀ y CH₃-C₁₃) 0.867 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.843 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.814 (3H, s, CH₃-C₈), 0.804 (3H, s, CH₃-C₁₃), 0.801 (3H, s, CH₃ β -C₄), 0.082 y 0.057 (3H cada uno, cada uno s, 2xCH₃Si); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.16 (COOCH₃), 137.98 (C₁₆), 128.79 (C₁₇), 74.97 (C₁₂), 56.65 (C₅), 51.45 (OCH₃), 51.11 (C₉), 46.64 (C₁₄), 42.24 (C₇), 41.38 (C₃), 39.65 (C₁), 37.73 (C₁₈), 37.43* (C₁₀), 37.35* (C₈), 37.05* (C₁₃), 33.31 (C₄), 33.27 (CH₃ α -C₄), 26.16 ((CH₃)₃CSi), 25.33 (C₁₁), 23.58 (C₁₅), 21.40 (CH₃ β -C₄), 20.19 (CH₃-C₁₃), 18.61 (C₆), 18.15 (C₂), 18.15 ((CH₃)₃CSi), 16.56 (CH₃-C₈), 16.08 (CH₃-C₁₀), -4.16 y -4.83 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) m/z calculada C₃₁H₅₄NaO₃Si [M+Na]⁺ 525.3740, encontrada 525.3744.



2.3.2.3. 12 α -Hidroxi-25-norescalar-16-en-24-oato de metilo (147).

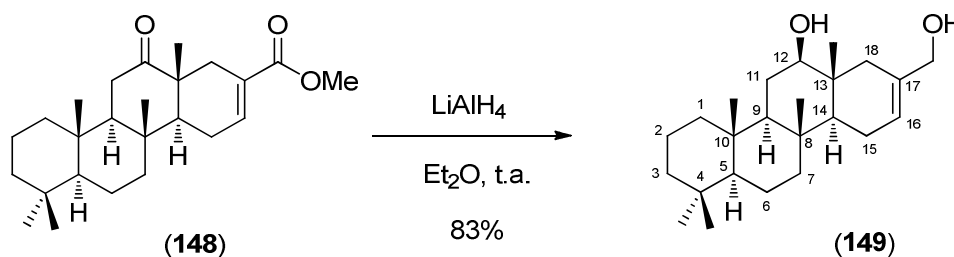
Una disolución del éter de sililo **146** (14 mg, 0.028 mmol) en THF (0.4 mL) y TBAF (1 M en THF, 0.2 mL, 0.2 mmol) preparada bajo nitrógeno fue introducida en una ampolla de vidrio, la cual fue desgasificada con ciclos de vacío-N₂ y cerrada a vacío. La ampolla fue calentada a 45°C durante 48 h, a continuación la mezcla de reacción fue enfriada a t.a. y se vertió sobre una disolución de NH₄Cl y extraída con AcOEt, los extractos fueron lavados con salmuera y secados. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano-AcOEt 9:1, proporcionando el alcohol **147** (9.5 mg, 88%) como un sólido blanco. Pf. 169-171 °C (hexano); $[\alpha]_D^{22} +50^\circ$ (c 0.16, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3453m, 2956f, 2929f, 2847f, 1716f, 1656d, 1459m, 1383m, 1263f, 1213d, 1071m, 1044m, 995d; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.92 (1H, ddd, $J = 5.4, 2.7, 2.7$ Hz, H-16), 3.720 (3H, s,

CH₃O), 3.66 (1H, dd, $J = 2.6$ y 2.6 Hz, H-12), 2.63 (1H, dda, $J = 16.9$, 3.5 Hz, H-18), 2.23 (1H, dm, $J = 20.0$ Hz, H-15), 2.07 (1H, ddm, $J = 20.0$, 11.6 Hz, H'-15), 1.87 (1H, dd, $J = 16.9$, 1.5 Hz, H'-18), 1.80-1.47 (7H, m, H-1, H-2, H-3, H-6, H₂-11, H-14), 1.47-1.30 (4H, m, H'-2, H'-6, H-7, H-9), 1.14 (1H, ddd, $J = 13.3$, 13.3 , 3.9 Hz, H'-7), 0.97 (1H, dd, $J = 9.9$, 2.5 Hz, H'-3), 0.89 (1H, dd, $J = 11.5$, 2.5 Hz, H-5), 0.893 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.838 (3H cada uno, cada uno s, CH₃ α -C₄, CH₃-C₈, CH₃-C₁₃), 0.82 (1H, m, H'-1 solapado entre (CH₃)₂-C₄, CH₃-C₈, CH₃-C₁₃), 0.806 (3H, s, CH₃ β -C₄); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.06 (COOCH₃), 138.43 (C₁₆), 128.28 (C₁₇), 74.50 (C₁₂), 56.45 (C₅), 51.60 (OCH₃), 51.54 (C₉), 46.74 (C₁₄), 42.03 (C₇), 41.35 (C₃), 39.71 (C₁), 36.88 (C₁₈), 37.44* (C₁₀), 36.93* (C₈), 36.88* (C₁₃), 33.28 (C₄), 33.28 (CH₃ α -C₄), 25.25 (C₁₁), 23.58 (C₁₅), 21.30 (CH₃ β -C₄), 20.24 (CH₃-C₁₃), 18.53 (C₂), 18.10 (C₆), 16.47 (CH₃-C₈), 15.91 (CH₃-C₁₀); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₅H₄₀NaO₃ [M+Na]⁺ 411.2875, encontrada 411.2878.



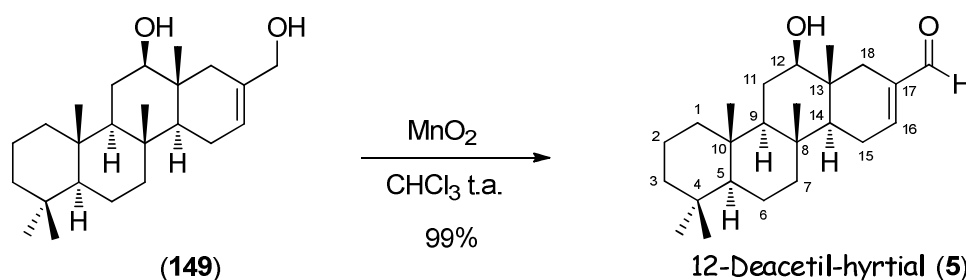
2.3.2.4. 12-Oxo-25-norescalar-16-en-24-oato de metilo (148). Sobre una disolución del alcohol **147** (10 mg, 0.026 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL) enfriada a 0°C bajo N₂ se adicionaron de forma consecutiva tamiz molecular de 5Å (10 mg), *N*-óxido de 4-metil-morfolina (NMO, 4 mg, 0.034 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 2 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 40 min. A continuación fue directamente trasvasada a una columna de cromatografía, la cual se eluyó con hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose la cetona **148** (9.5 mg, 95%) como un sólido blanco. Pf. 145-147 °C (evaporación lenta de CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23} +8^\circ$ (c 0.25, CHCl₃), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2918f, 2850m, 1716f, 1654d, 1460m, 1429m, 1382m, 1236f, 1095m, 1064m; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.94 (1H, m,

H-16), 3.727 (3H, s, CH₃O), 2.57 (1H, parte A de un sistema ABX, $J = 14.3$, 14.3 Hz, H-11), 2.48 (1H, dd, $J = 18.0$, 1.5 Hz, H-18), 2.33 (1H, parte B de un sistema ABX, $J = 14.3$, 2.4 Hz, H'-11), 2.30 (1H, m, H'-18), 2.25 (2H, m, H₂-15), 1.81 (1H, ddd, $J = 12.7$, 3.2, 3.2 Hz, H-3), 1.66-1.50 (3H, m, H-1, H-2, H-6), 1.48-1.34 (4H, m, H'-2, H'-6, H-7, H-14), 1.22 (1H, parte X de un sistema ABX, $J = 14.3$, 2.4 Hz, H-9), 1.10 (1H, m, H'-7, solapado con CH₃-C₁₀), 1.079 (3H, s, CH₃-C₁₀), 1.028 (3H, s, CH₃-C₁₃), 0.96 (1H, m, H'-3), 0.874 (3H, s, CH₃-C₈), 0.850 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.821 (3H, s, CH₃ β -C₄) 0.85-0.74 (2H, m, H'-1, H-5); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 215.52 (C₁₂), 167.79 (COOCH₃), 137.94 (C₁₆), 128.34 (C₁₇), 58.93 (C₉), 56.39 (C₅), 53.01 (C₁₄), 51.62 (OCH₃), 46.51 (C₁₃), 41.81 (C₇), 41.18 (C₃), 39.30 (C₁), 37.80* (C₁₀), 37.13* (C₈), 36.34 (C₁₈), 35.28 (C₁₁), 33.27 (C₄), 33.24 (CH₃ α -C₄), 23.13 (C₁₅), 21.35 (CH₃ β -C₄), 18.70 (CH₃-C₁₃), 18.34 (C₂), 17.96 (C₆), 15.74 (CH₃-C₁₀), 15.66 (CH₃-C₈); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₅H₃₈NaO₃ [M+Na]⁺ 387.2899, encontrada 387.2894.



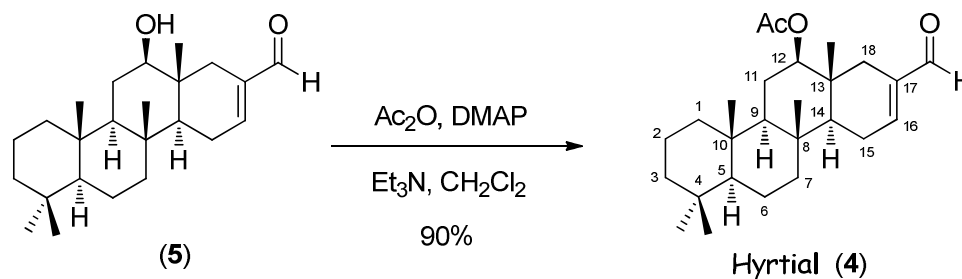
2.3.2.5. 25-Norescalar-16-en-12 β ,24-diol (149). Una disolución 1 M de LiAlH₄ en THF (70 μ L, 0.07 mmol) fue adicionada sobre una disolución enfriada a -78°C del cetoéster **148** (9 mg, 0.023 mmol) en Et₂O seco (3 mL) bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta 0°C y se mantuvo agitando a esta temperatura durante 1 h, pasado este tiempo se dejó calentar a temperatura ambiente, tras lo cual la mezcla fue enfriada a -20°C y el exceso de LiAlH₄ fue destruido con acetona (0.1 mL). La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de citrato sódico al 10% en HCl 0.5 M) y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se reunieron y fueron lavadas con disolución de NaHCO₃ al 5%, salmuera y secadas. El residuo

obtenido después de eliminar el disolvente fue purificado por columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-AcOEt 9:1, proporcionando el diol **149** (7 mg, 83%) como un sólido blanco. Pf. 212-214 °C (MeOH-benceno); $[\alpha]_D^{23} +14^\circ$ (c 0.14, CHCl₃), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3293m, 2954f, 2917f, 2849f, 1741d, 1673d, 1595d, 1454m, 1386m, 1329d, 1073m, 1052m, 1010f; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.64 (1H, sa, H-16), 3.99 (1H, parte A de un sistema AA', $J = 13.5$ Hz, CHHOH), 3.95 (1H, parte A' de un sistema AA', $J = 13.5$ Hz, CHFOH), 3.37 (1H, dd, $J = 11.3, 4.3$ Hz, H-12), 2.12 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, H-18), 2.01 (2H, m, H₂-15), 1.88 (1H, da, $J = 16.5$ Hz, H'-18), 1.74-1.66 (3H, m, H-1, H-3, H-11), 1.61 (1H, m, H-6), 1.54 (1H, m, H-2), 1.46-1.34 (4H, m, H'-2, H'-6, H-7, H'-11), 1.16-1.09 (2H, m, H'-7, H-14), 0.93-0.87 (2H, m, H'-3, H-9), 0.878 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.851 (3H, s, CH₃-C₈), 0.840 (3H, s, CH₃ α -C₄) 0.84-0.77 (2H, m, H'-1, H-5, solapados con CH₃-C₁₃ y CH₃ β -C₄), 0.838 (3H, s, CH₃-C₁₃), 0.806 (3H, s, CH₃ β -C₄); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 134.81 (C₁₇), 121.52 (C₁₆), 82.00 (C₁₂), 67.27 (CH₂OH), 58.61 (C₉), 56.60 (C₅), 52.00 (C₁₄), 43.09 (C₁₈), 42.10 (C₇), 41.35 (C₃), 39.94 (C₁), 38.32 (C₁₃), 37.50* (C₁₀), 37.38* (C₈), 33.29 (C₄), 33.29 (CH₃ α -C₄), 27.06 (C₁₁), 22.03 (C₁₅), 21.32 (CH₃ β -C₄), 18.59 (C₆), 18.15 (C₂), 16.60 (CH₃-C₈), 16.50 (CH₃-C₁₀), 13.51 (CH₃-C₁₃); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₄H₄₀NaO₂ [M+Na]⁺ 383.2926, encontrada 3832923.



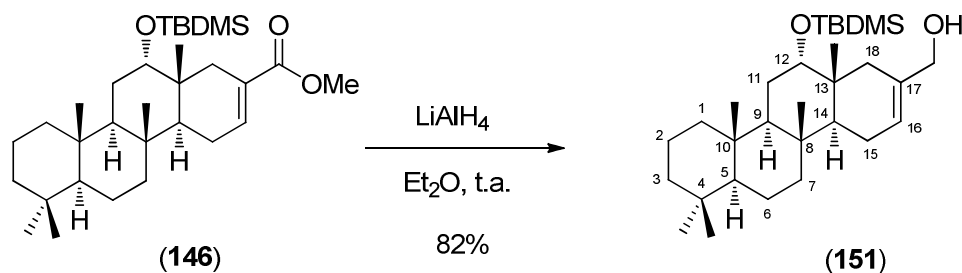
2.3.2.6. 12 β -Hidroxi-25-norescalar-16-en- β -4-al (12-deacetyl-hyrtial, **5).** Una disolución del diol **149** (7 mg, 0.019 mmol) en CHCl₃ seco (3 mL) fue tratada con dióxido de manganeso activado (5 micras, 85%, 120 mg, 1.4 mmol). La mezcla heterogénea resultante fue agitada durante 24 h a t.a., diluida con AcOEt (3 mL) y centrifugada. El sobrenadante se decantó y el

residuo obtenido se volvió a suspender con AcOEt y a centrifugar dos veces más. Tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo sólido que fue purificado por cromatografía de columna, usando hexano-Et₂O 6:4 como eluyente, obteniéndose el 12-deacetil-hyrtial **5** (7 mg, 99%) como un aceite. $[\alpha]_D^{20}$ -68° (c 0.04, CHCl₃) [Lit.²⁴² no se ha descrito]; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3486m, 2994m, 2929f, 2852m, 1672f, 1650m, 1465d, 1388m, 1295d, 1148d, 1071m, 995m; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 9.38 (1H, s, CHO), 6.06 (1H, ddd, $J = 4.1, 2.0, 2.0$ Hz, H-16), 3.03 (1H, dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz, H-12), 2.86 (1H, dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, H-18), 1.77 (2H, m, H₂-15), 1.71 (1H, m, H'-18, solapado con H₂-15), 1.55 (1H, ddd, $J = 11.9, 9.3, 3.5$ Hz, H-1), 1.44 (1H, ddd, 12.5, 4.2, 2.0 Hz, H-11), 1.44-1.33 (4H, m, H-2, H-3, H-6, H-7), 1.28-1.15 (3H, m, H'-2, H'-6, H'-11), 1.12 (1H, m, H'-7), 0.880 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.812 (3H, s, CH₃ β -C₄), 0.77 (1H, m, H-14), 0.729 (3H, s, CH₃-C₁₀) 0.649 (3H, s, CH₃-C₁₃), 0.645 (3H, s, CH₃-C₈), 0.64 (1H, m, H'-1, solapado con CH₃-C₈ y H-5), 0.62 (1H, dd, $J = 12.7, 2.6$ Hz, H-5), 0.54 (1H, m, H'-3 solapado con H-9), 0.52 (1H, dd, 12.5, 2.0 Hz, H-9); ¹³C RMN (C₆D₆, 125 MHz) δ 192.87 (CHO), 148.53 (C₁₆), 139.82 (C₁₇), 81.03 (C₁₂), 58.25 (C₉), 56.49 (C₅), 51.76 (C₁₄), 42.39 (C₇), 41.21 (C₃), 40.01 (C₁), 38.89 (C₁₈), 38.02 (C₁₃), 37.46* (C₁₀), 37.40* (C₈), 33.51 (CH₃ α -C₄), 33.37 (C₄), 27.19 (C₁₁), 23.84 (C₁₅), 21.48 (CH₃ β -C₄), 18.90 (C₆), 18.35 (C₂), 16.70 (CH₃-C₁₀), 16.46 (CH₃-C₈), 13.43 (CH₃-C₁₃); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₄H₃₉O₂ [M+H]⁺ 359.2950, encontrada 359.2929.



2.3.2.7. 12 β -Acetoxi-25-norescalar-16-en-24-al (hyrtial, 4). Et₃N (52 μ L, 0.49 mmol) y Ac₂O (38 μ L, 0.36 mmol) se adicionaron sobre una disolución del alcohol **5** (7 mg, 0.020 mmol) y un pequeño cristal de DMAP

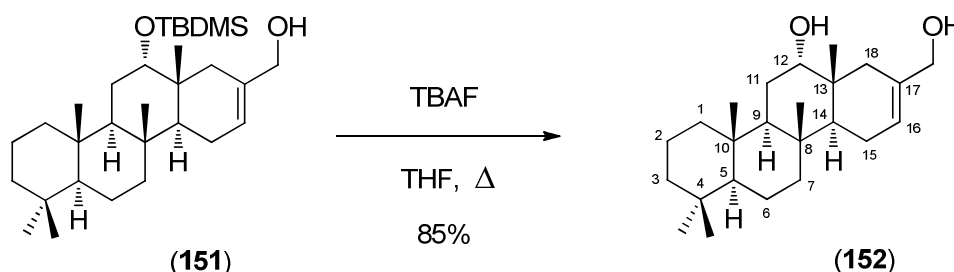
en CH₂Cl₂ seco (0.7 mL) bajo atmósfera de N₂ a t.a. 1 h más tarde, la mezcla fue extraída con AcOEt, los extractos lavados sucesivamente con disoluciones de HCl al 5%, NaHCO₃ al 5% y salmuera. Después de secar y eliminar el disolvente a vacío el crudo obtenido fue purificado por cromatografía, usando como eluyente hexano-AcOEt 8:2, obteniéndose el hyrtial 4 (7 mg, 90%) como un aceite. $[\alpha]_D^{18}$ -46° (c 0.07, CHCl₃) [Lit.⁶⁰ $[\alpha]_D$ no se ha descrito]; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2918f, 2852m, 1732f, 1689f, 1656m, 1465m, 1366m, 1317d, 1241m, 1170d, 1115d, 1033m; ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) δ 9.35 (1H, s, CHO), 6.03 (1H, ddd, $J = 4.8, 2.6, 2.6$ Hz, H-16), 4.7 (1H, dd, $J = 11.5, 4.3$ Hz, H-12), 2.70 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-18), 1.88 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H'-18), 1.80 (1H, m, H-15), 1.683 (3H, s, CH₃COO), 1.51-1.15 (10H, m, H-1, H₂-2, H-3, H₂-6, H-7, H₂-11, H'-15), 1.10 (1H, ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.3$ Hz, H'-7), 0.875 (3H, s, CH₃ α -C₄), 0.84 (1H, dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, H-14 solapado con CH₃ α -C₄) 0.793 (3H, s, CH₃ β -C₄), 0.768 (3H, s, CH₃-C₁₃) 0.707 (3H, s, CH₃-C₈), 0.70 (1H, m, H'-1), 0.670 (3H, s, CH₃-C₁₀), 0.66 (1H, m, H-9, solapado con CH₃-C₁₀), 0.62 (1H, dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, H-5), 0.55 (1H, ddd, $J = 12.1, 12.1, 3.4$ Hz, H'-3); ¹³C RMN (C₆D₆, 125 MHz) δ 192.54 (CHO), 169.98 (CH₃COO), 148.28 (C₁₆), 139.31 (C₁₇), 82.47 (C₁₂), 57.93 (C₉), 56.29 (C₅), 51.77 (C₁₄), 42.28 (C₇), 41.06 (C₃), 39.73 (C₁), 38.26 (C₁₈), 37.34* (C₁₀), 37.55* (C₁₃), 36.97* (C₈), 33.48 (CH₃ α -C₄), 33.36 (C₄), 23.67 (C₁₁), 23.67 (C₁₅), 21.45 (CH₃ β -C₄), 20.70 (CH₃COO), 18.77** (C₆), 18.36** (C₂), 16.73 (CH₃-C₈), 16.48 (CH₃-C₁₀), 14.56 (CH₃-C₁₃); EMAR (ES) m/z calculada para C₂₆H₄₄NO₃ [M+NH₄]⁺ 418.3321, encontrada 418.3314, calculada para C₂₆H₄₀NaO₃ [M+Na]⁺ 423.2875, encontrada 423.2838.



2.3.2.8. 12 α -((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-25-norescalar-16-en-24-ol

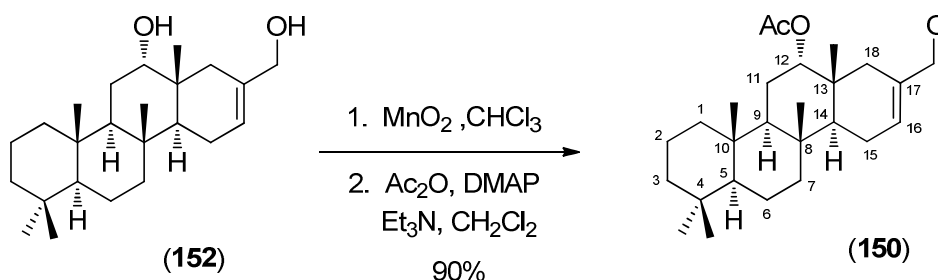
(**151**). Una disolución 1 M de LiAlH_4 en THF (20 μL , 0.020 mmol) fue adicionada sobre una disolución del éster metílico **146** (14 mg, 0.028 mmol) en Et_2O (0.9 mL) a 0°C bajo N_2 . Pasada 1 h, se dejó que la mezcla de reacción alcanzará t.a., luego se enfrió -20°C y el exceso de LiAlH_4 se destruyó con acetona (0.1 mL). La mezcla resultante se vertió sobre una disolución de citrato sódico al 10% en HCl 0.5 M y se extrajo con AcOEt , las fases orgánicas se reunieron y fueron lavadas con disolución de NaHCO_3 al 5% y salmuera y secadas. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente fue purificado por columna de gel de sílice, eluyendo con hexano- AcOEt 9:1, proporcionando el alcohol **151** (11 mg, 83%) como un sólido blanco. Pf. $124\text{-}127^\circ\text{C}$ (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +35^\circ$ (c 0.04, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 3357m, 2949f, 2926f, 2859f, 1597d, 1469m, 1384m, 1246d, 1076f, 1000m; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.58 (1H, da, $J = 2.5$ Hz, H-16), 3.97 (1H, parte A de un sistema AA', $J = 13.4$ Hz, CHHOH), 3.91 (1H, parte A' de un sistema AA', $J = 13.4$ Hz, CH'OH), 3.52 (1H, m, H-12), 2.56 (1H, dd, $J = 16.4, 1.5$ Hz, H-18), 1.96 (2H, m, H₂-15), 1.72-1.44 (8H, m, H-1, H-2, H-3, H-6, H-9, H₂-11, H-14), 1.44-1.30 (3H, m, H'-2, H'-6, H-7), 1.22 (1H, da, $J = 16.4$ Hz, H'-18), 1.11 (1H, m, H'-7), 0.97 (1H, m, H'-3), 0.926 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 0.870 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0.842 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 0.835 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_{13}$), 0.82 (2H, m, H'-1, H-5, solapados entre $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_4, \text{CH}_3\text{-C}_{13}$, y $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.812 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 0.798 (3H, s, $\text{CH}_3\beta\text{-C}_4$), 0.037 y 0.049 (3H cada uno, cada uno s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 135.82 (C_{17}), 120.62 (C_{16}), 75.17 (C_{12}), 67.45 (CH_2OH), 56.68 (C_5), 51.17 (C_9), 47.41 (C_{14}), 42.26 (C_7), 41.46 (C_3), 39.71 (C_1), 39.32 (C_{18}), 37.63* (C_{10}), 37.51* (C_8), 37.07* (C_{13}), 33.31 (C_4), 33.29 ($\text{CH}_3\alpha\text{-C}_4$), 26.16 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 25.38 (C_{11}), 22.39 (C_{15}),

21.41 (CH₃β-C₄), 20.42 (CH₃-C₁₃), 18.64 (C₆), 18.20 (C₂), 18.17 ((CH₃)₃CSi), 16.57 (CH₃-C₈), 16.16 (CH₃-C₁₀), -4.05 y -4.79 (2xCH₃-Si); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₃₀H₅₄NaO₂Si [M+Na]⁺ 497.3790, encontrada 497.3760.



2.3.2.9. 25-Norescalara-16-en-12α,24-diol (152). La desprotección del éter de sililo **151** (11 mg, 0.024 mmol) con TBAF (1 M en THF, 0.24 mL, 0.24 mmol) en THF (1.6 mL) se realizó como se describe para el compuesto **147**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, el alcohol **152** (7 mg, 85%), como un sólido blanco. Pf. 146-148 °C (hexano); [α]_D¹⁸ +40° (c 0.15, CHCl₃), IR *v*_{max}/cm⁻¹ (KBr) 3364m, 2988m, 2913f, 2862f, 1648d, 1558d, 1463m, 1383m, 1252d, 1197d, 1042f, 991m; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.59 (1H, m, H-16), 4.00 (1H, parte A de un sistema AA', *J* = 13.8 Hz, CHHOH), 3.95 (1H, parte A' de un sistema AA', *J* = 13.8 Hz, CHHOH), 3.61 (1H, dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, H-12), 2.58 (1H, da, *J* = 16.7 Hz, H-18), 1.96 (2H, m, H₂-15), 1.80 (1H, ddd, *J* = 14.1, 13.0 2.5 Hz, H-11), 1.71 (1H, ddd, *J* = 12.6, 3.5, 3.5 Hz, H-3), 1.70-1.60 (2H, m, H-1, H-11), 1.59-1.47 (3H, m, H-2, H-6, H-14), 1.47-1.31 (5H, m, H'-2, H'-6, H-7, H-9, H'-18), 1.14 (1H, m, H'-7), 1.01 (1H, dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, H'-3), 0.893 (3H, d, *J* = 0.7 Hz, CH₃-C₁₃), 0.88 (1H, m, H-5 solapado entre CH₃-C₁₃ y CH₃-C₁₀) 0.866 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, CH₃-C₁₀), 0.84 (1H, m, H'-1 solapado entre (CH₃)₂-C₄ y CH₃-C₈), 0.839 (3H cada uno, cada uno s, CH₃α-C₄ y CH₃-C₈), 0.812 (3H, s, CH₃β-C₄); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 136.32 (C₁₇), 120.96 (C₁₆), 74.80 (C₁₂), 67.44 (CH₂OH), 56.59 (C₅), 51.83 (C₉), 47.65 (C₁₄), 42.06 (C₇), 41.46 (C₃), 39.79 (C₁), 38.56 (C₁₈), 37.63* (C₁₀), 37.07* (C₈), 36.92* (C₁₃), 33.29 (C₄), 33.29 (CH₃α-C₄), 25.39 (C₁₁), 22.40 (C₁₅), 21.32 (CH₃β-C₄), 20.50 (CH₃-C₁₃), 18.56 (C₆), 18.17 (C₂), 16.49 (CH₃-C₈), 15.97 (CH₃-C₁₀); EMAR

(ES) m/z calculada para $C_{24}H_{40}NaO_2$ $[M+Na]^+$ 383.2926, encontrada 383.2923.



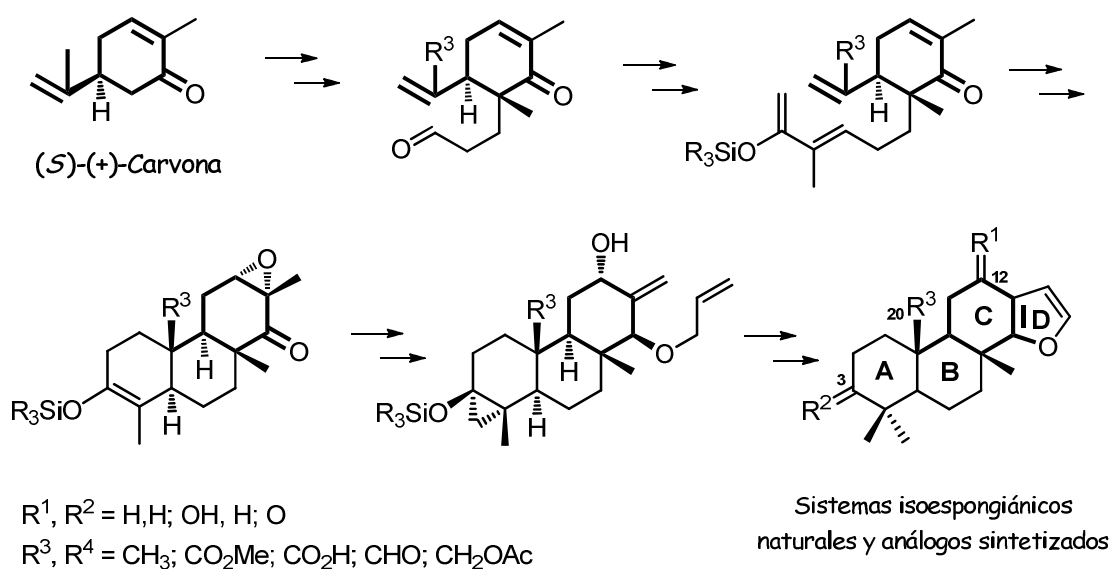
2.3.2.10. 12 α -Acetoxi-25-norescalar-16-en-24-al (12-*epi*-hyrtial, 150). La oxidación del diol **152** (7 mg, 0.019 mmol) con dióxido de manganeso activado (5 micras, 85%, 140 mg, 1.6 mmol) en CHCl_3 (3.5 mL) se realizó como se describe para el compuesto **5**, proporcionando, el hidroxi aldehído **153**. Este aldehído sin purificar fue acetilado con Et_3N (37 μl , 0.35 mmol), Ac_2O (27 μl , 0.26 mmol) y DMAP (un pequeño cristal) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) como se describe para el compuesto **4**, proporcionando, después de la purificación por cromatografía con hexano-AcOEt 8:2, el 12-*epi*-hyrtial **150** (7 mg, 90%) como un sólido blanco. Pf. 140-143 $^\circ\text{C}$ (hexano- Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +100^\circ$ (c 0.08, CHCl_3), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr) 2927f, 2865m, 1737f, 1686f, 1644m, 1588m, 1560d, 1459m, 1371m, 1237f, 1155d, 1119d, 1031f; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.44 (1H, s, CHO), 6.80 (1H, dd, $J = 5.1, 2.4$ Hz, H-16), 4.81 (1H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, H-12), 2.33 (2H, m, H_2 -15), 2.26 (1H, da, $J = 15.6$ Hz, H-18 solapado con H'-15), 2.080 (3H, s, CH_3COO), 1.87 (1H, da, $J = 15.6$ Hz, H'-18), 1.70-1.52 (7H, m, H-1, H-2, H-3, H-6, H_2 -11, H-14), 1.43-1.32 (3H, m, H'-2, H'-6, H-7), 1.28 (1H, dd, $J = 15.0, 2.9$ Hz, H-9), 1.13 (1H, ddd, $J = 17.7, 8.5, 4.8$ Hz, H'-7), 1.00 (1H dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, H'-3), 0.927 (3H, s, CH_3 -C₈), 0.867 (3H, d, $J = 0.6$ Hz, CH_3 -C₁₃), 0.855 (3H, s, $\text{CH}_3\alpha$ -C₄), 0.84 (1H, m, H-5 solapado entre $\text{CH}_3\alpha$ -C₄ y CH_3 -C₁₀), 0.820 (3H, sa, CH_3 -C₁₀), 0.808 (3H, s, $\text{CH}_3\beta$ -C₄), 0.61 (1H, ddd, $J = 12.1, 12.4, 2.9$ Hz, H'-1); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 194.09 (CHO), 170.19 (CH_3COO), 149.95 (C₁₆), 139.65 (C₁₇), 76.87 (C₁₂), 56.51 (C₅), 52.51 (C₉), 48.45 (C₁₄), 42.00 (C₇), 41.32 (C₃), 39.70 (C₁), 37.46* (C₁₀), 36.83* (C₈), 35.61 (C₁₃), 33.64 (C₁₈), 33.28 (C₄), 33.26 ($\text{CH}_3\alpha$ -C₄),

24.34 (C₁₁), 22.25 (C₁₅), 21.44 (CH₃COO), 21.34 (CH₃β-C₄), 19.84 (CH₃-C₁₃), 18.43 (C₆), 18.05 (C₂), 16.26 (CH₃-C₈), 15.98 (CH₃-C₁₀); EMAR (ES) *m/z* calculada para C₂₆H₄₀NaO₃ [M+Na]⁺ 423.2875, encontrada 423.2878.

3. RESUMEN Y CONCLUSIONES

3.1. Capítulo 1.

3.1.1. Se ha desarrollado una estrategia sintética a partir del monoterpeno *S*-(+)-carvona para la preparación del esqueleto hidrocarbonado del sistema diterpénico tetracíclico de isoespongiano. La misma sigue una aproximación del tipo C→ABC→ABCD que utiliza este monoterpeno como equivalente sintético del anillo C del esqueleto final y se basa en una reacción de Diels-Alder intramolecular de un 1,3,9-decatrieno y una reacción de metátesis con cierre de anillo de un *bis*-alil-éter como etapas claves (Esquema 115).



Esquema 115. Estrategia sintética del tipo C → ABC → ABCD seguida para la construcción de sistemas isoespongínicos

3.1.2. Esta estrategia ha permitido completar de forma eficaz la síntesis de marginatona (**1**), uno de los compuestos más representativos de este grupo de terpenos y cuya síntesis representaba uno de los objetivos principales de esta Tesis, así como diversos análogos no naturales que presentan agrupaciones oxigenadas en las posiciones C-3 y/o C-12, compuestos **35**, **38** y **39**, todos ellos no fácilmente sintetizables a través de las rutas sintéticas de isoespongianos descritas previamente en la literatura (Figura 49).

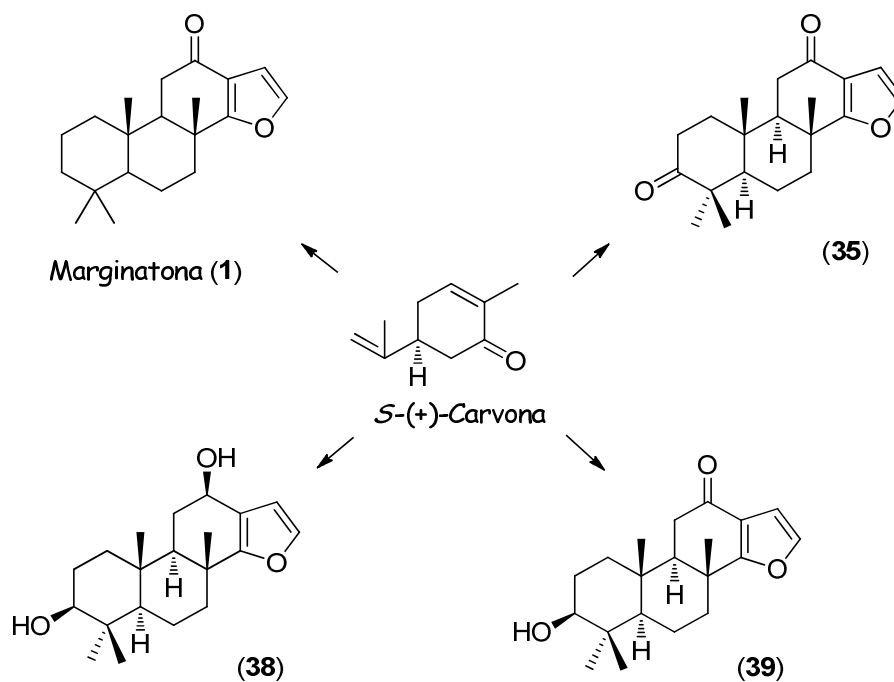
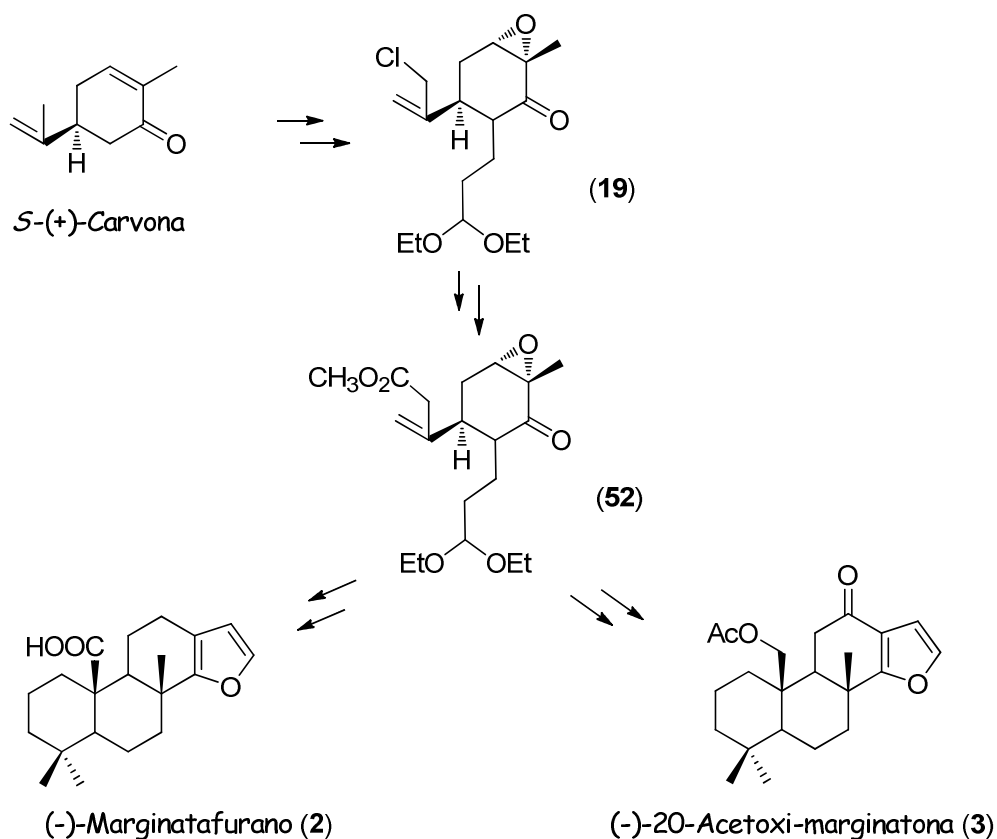


Figura 49. Marginatona e isoespongianos no funcionalizados en la posición angular C-20 sintetizados a partir de carvona

3.1.3. La misma estrategia se ha adaptado para la preparación de otros sistemas isoespongianicos funcionalizados en la posiciones C-20, a través de una funcionalización previa del grupo isopropenilo de la carvona en las etapas iniciales de la síntesis. A través de esta modificación de la estrategia sintética se han sintetizado los isoespongianos naturales funcionalizados en la posición angular C-20 (-)-marginatafurano (2) y (-)-20-acetoxi-marginatona (3) (Esquema 116).

Estas síntesis representan las primeras descritas para la preparación de este tipo de diterpenos tetracíclicos funcionalizados en la posición angular C-20 y han permitido determinar inequívocamente la estereoquímica absoluta de los dos isoespongianos naturales sintetizados.



Esquema 116. Síntesis (-)-marginatafurano y (-)-20-acetoxi-marginatona a partir de carvona, previa funcionalización del grupo isopropenilo

Durante la síntesis de estos isoespogianos naturales se han sintetizado también, bien como intermedios de su síntesis o mediante pequeñas modificaciones de la ruta sintética seguida, diversos análogos de los mismos con funciones oxigenadas adicionales en otras posiciones del esqueleto diterpénico (compuestos **82**, **83**, **84**, **85**, **86**, **87**, **89**, **90**, **92**, **93**, y **94**, Figura 50).

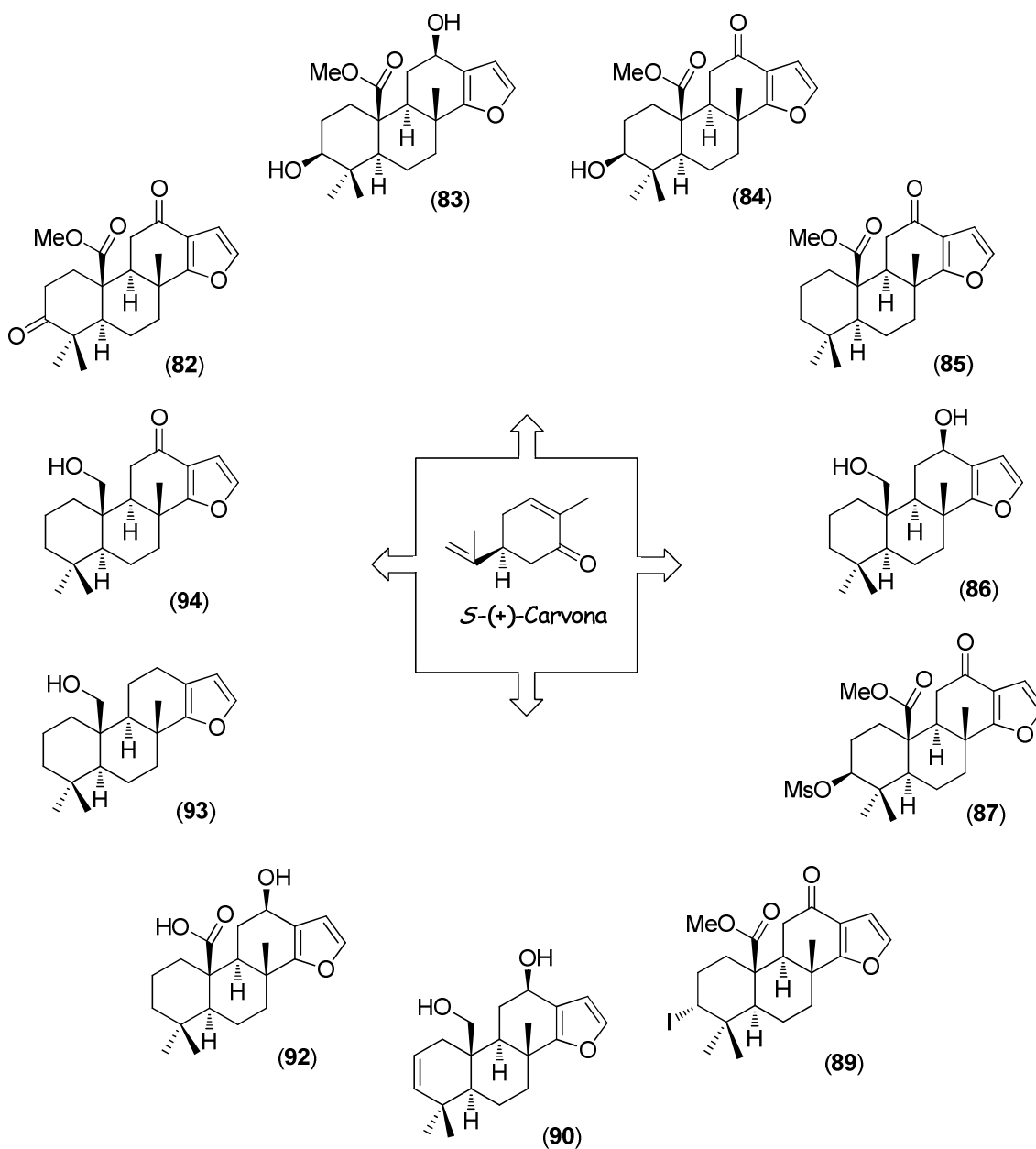
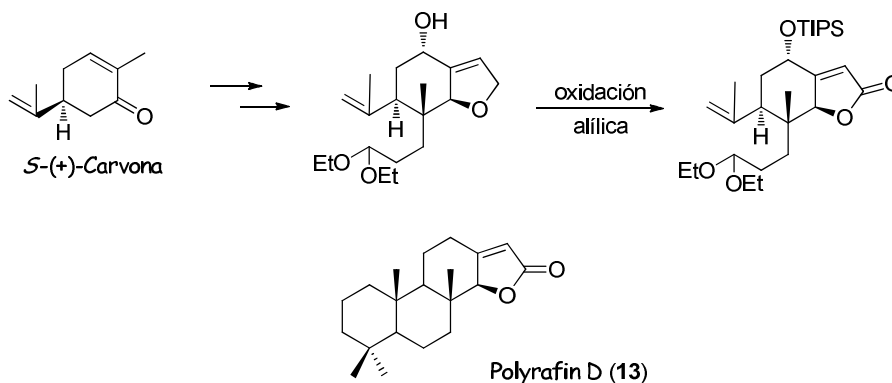


Figura 50. Isoespongianos de origen no naturales funcionalizados en la posición angular C-20 y/o C-3 y/o C-12 sintetizados a partir de carvona

3.1.4. Aunque no se ha desarrollado completamente en la Tesis, se ha demostrado la versatilidad de esta estrategia sintética para acceder también al sistema isoespongiano lactónico. En particular, se ha comprobado que es posible acceder al anillo D lactónico a partir de la oxidación alílica del intermedio de tipo dihidrofurano obtenido directamente de la reacción de metátesis con cierre de anillo que genera el anillo D (Esquema 117), lo que

abre la posibilidad de aplicar esta estrategia sintética para la preparación de isoespongianos láctónicos como el producto natural polyrhafin D (**13**) y análogos del mismo.



Esquema 117. Aplicación a la síntesis de isoespongianos con el anillo D lactónico

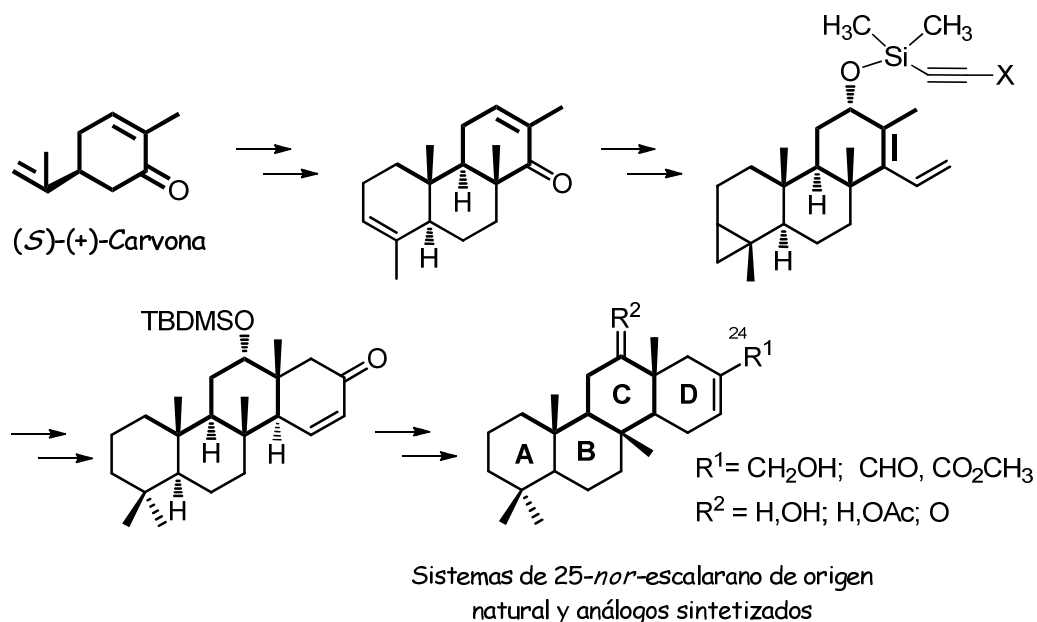
3.1.5. El trabajo sintético desarrollado ha generado una pequeña librería de compuestos con esqueleto de isoespongiano que ha permitido realizar una breve exploración de su actividad biológica, la cual no había sido previamente examinada para este tipo de diterpenos. Este estudio se ha centrado en la evaluación de estos compuestos como inhibidores de la cadena respiratoria mitocondrial sobre partículas submitocondriales abiertas de corazón de ternera, una actividad que ha sido asociada frecuentemente a agentes antitumorales y pesticidas. Se ha comprobado que muchos de estos compuestos, particularmente los no funcionalizados en la posición C-3, muestran una moderada actividad inhibidora (inhibidores de la actividad integrada NADH oxidasa), con valores de IC_{50} del orden micromolar.

El estudio ha permitido también obtener algunas conclusiones sobre la correlación estructura-actividad. Como tendencia general, el análisis de los datos obtenidos ha revelado que la ausencia de sustituyentes oxigenados en la posición C-3 del esqueleto isoespongiano incrementa la potencia inhibitoria de los compuestos sobre la actividad integrada NADH oxidasa,

mientras que la presencia de diferentes agrupaciones oxigenadas en las posiciones C-12 y/o C-20 contribuye a su modulación.

3.2. Capítulo 2.

3.2.1. Partiendo también de *S*-(+)-carvona se ha desarrollado una estrategia sintética para la preparación del esqueleto hidrocarbonado tetracíclico de 25-*nor*-escalarano. La misma implica una aproximación del tipo C→ABC→ABCD y utiliza la carvona como equivalente sintético del anillo C del esqueleto final. Como etapas clave de la estrategia seguida se utilizan dos reacciones de Diels-Alder intramoleculares, una de un 1,3,9-decatrieno para la construcción del sistema bicíclico AB y otra entre un sistema 1,3-diénico y una agrupación etinilsilano dienofílica para la elaboración del anillo D. El esqueleto de 25-*nor*-escalarano se completó con una carbonilación catalizada por paladio de un enol triflato para incorporar el C-24 que completa el esqueleto 25-*nor*-escalaránico (Esquema 118).



Esquema 118. Estrategia sintética del tipo C→ABC→ABCD seguida para la construcción de sistemas hidrocarbonados tetracíclicos de 25-*nor*-escalarano

3.2.2. Esta estrategia ha permitido completar eficazmente y por primera vez la síntesis de dos 25-*nor*-escalaranos de origen natural, hyrtial

(4) y 12-deacetil-hyrtial (5), otro de los objetivos iniciales planteados en esta Tesis (Figura 51).

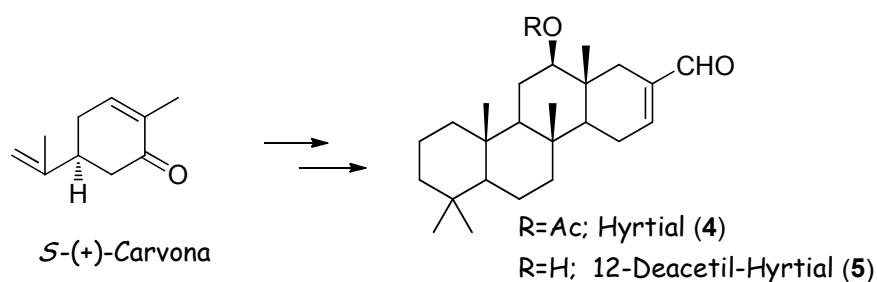


Figura 51. 25-Nor-escalaranos de origen natural sintetizados a partir de carvona

A través de esta estrategia se han preparado también una pequeña colección de análogos sintéticos con esqueleto de 25-nor-escalaranos (Figura 52), que aunque no se incluye en esta Tesis permitirá realizar un estudio de actividad biológica similar al desarrollado para los isoespongianos.

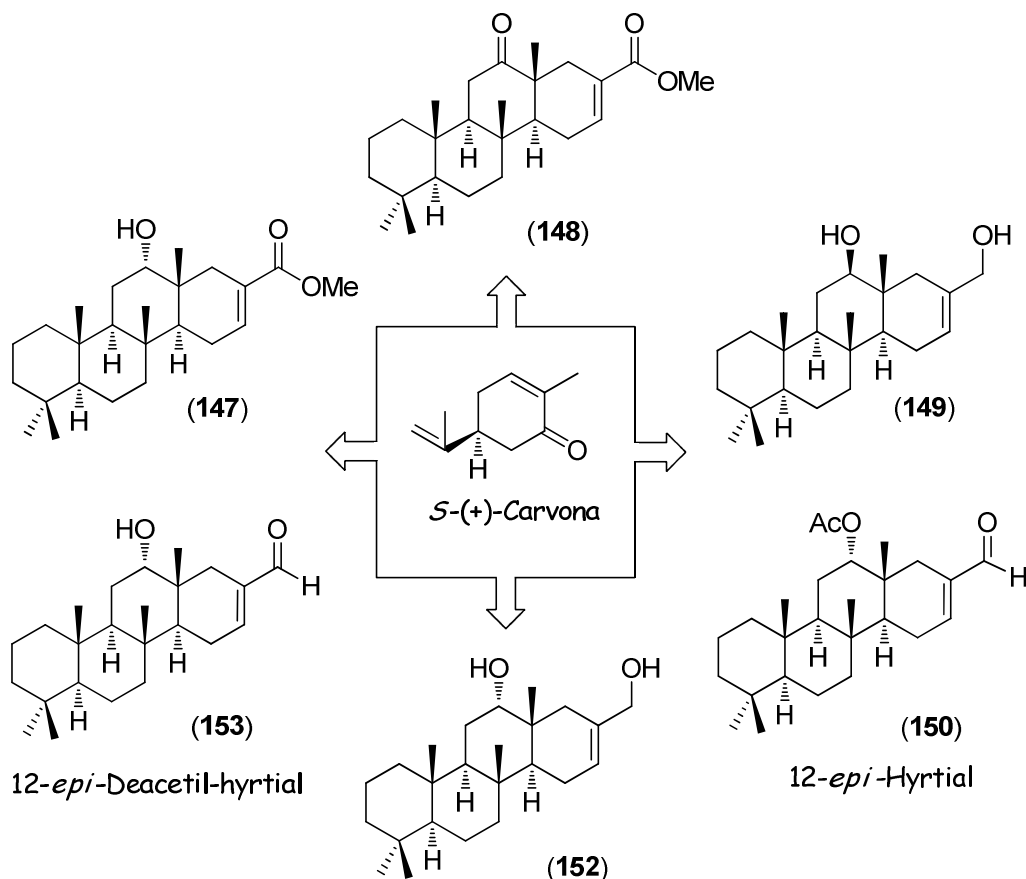
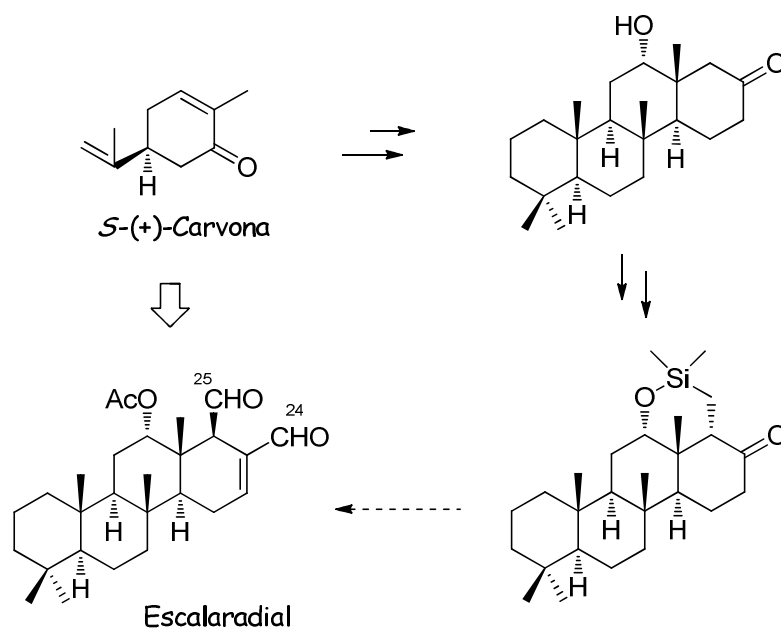


Figura 52. 25-Nor-escalaranos de origen no natural sintetizados a partir de carvona

3.2.3. La utilidad de la estrategia sintética desarrollada no solo permite la preparación de los sistemas con esqueleto de *25-nor*-escalaranos, ya que se ha mostrado que algunos de los intermedios de la misma pueden ser adecuados para la preparación de escalaranos, por ejemplo escalaradial y compuestos relacionados, o incluso compuestos con esqueleto de *25-nor-24-homo*- (isoescalarano) y *24-homo*-escalarano (Esquema 119).



Esquema 119. Aproximación potencial a la síntesis de escalaranos

ANEXO I:**NOMBRES DE ESPECIES BOTÁNICAS Y ZOOLOGICAS MENCIONADAS EN LA TESIS.**

A continuación se muestran los nombres completos de las especies botánicas y zoológicas mencionadas en esta Tesis. Se ha respetado el nombre que para estas especies se citan en los artículos originales; entre corchetes aparece el nombre actualmente aceptado.³⁴⁷

Especies botánicas

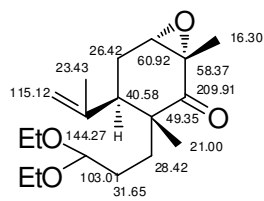
Aleuritopteris mexicana Fée
Artemisia annua L.
Catharanthus roseus (L.) G. Don
Centipeda orbicularis Lour.
Gutierrezia sarothrae (Pursh) Britt. y Rusby
Phlomis younghusbandii Mukerjee

Especies zoológicas

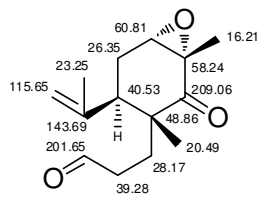
Aplysilla glacialis (Merejkowski, 1878)
Aplysilla polyraphis de Laubenfels, 1930
Aplysilla rosea (Barrois, 1876)
Cacospongia mollior Schmidt, 1862
Cacospongia scalaris Schmidt, 1862 [*Scalarispongia scalaris* (Schmidt, 1862)]
Cadlina Luteomarginata Mc Farland, 1966
Carassius carassius (Linnaeus, 1758)
Carteriospongia foliascens (Pallas, 1766)
Collosporgia auris Bergquist, Cambie y Kernan, 1990
Chromodoris norrisi Farmer, 1963 [*Felimida norrisi* (Farmer, 1963)]
Chromodoris obsoleta (Rüppell y Leuckart, 1831) [*Goniobranchus obsoletus* (Rüppell y Leuckart, 1831)]
Glossodoris atromarginata (Cuvier, 1804) [*Doriprismatica atromarginata* (Cuvier, 1804)]
Glossodoris tricolor (Cantraine, 1835) [*Felimare tricolor* (Cantraine, 1835)]
Hyattella intestinalis Lendenfeld, 1888
Hypselodoris orsinii (Vérany, 1846) [*Felimare orsinii* (Vérany, 1846)]
Hyrtilos erecta (Keller, 1889) [*Hyrtilos erectus* (Keller, 1889)]
Igernella notabilis (Duchassaing y Michelotti, 1864)
Phyllospongia foliascens (Pallas, 1766) [*Carteriospongia foliascens* (Pallas, 1766)]
Spongia (Spongia) arabica Keller, 1889
Spongia (Spongia) idia de Laubenfels, 1932 [*Leiosella idia* (de Laubenfels, 1932)]
Spongia (spongia) matamata de Laubenfels, 1954
Spongia (Spongia) oceanica de Laubenfels, 1950
Spongia (Spongia) officinalis Linnaeus, 1759
Spongia (Spongia) zimocca Schmidt, 1862

ANEXO II: DESPLAZAMIENTOS DE RMN DE ¹³C

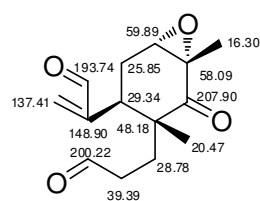
Compuestos preparados en el capítulo 1



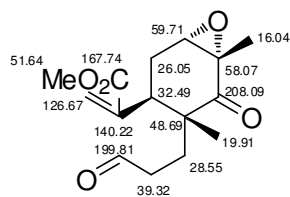
(19)



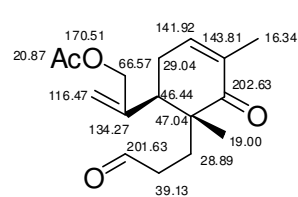
(20)



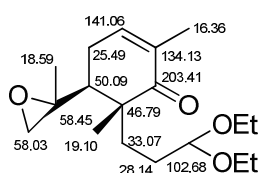
(55)



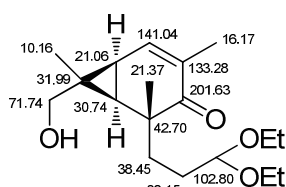
(58)



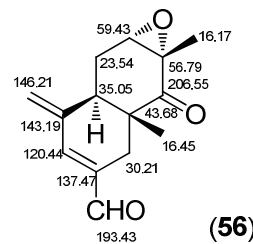
(69)



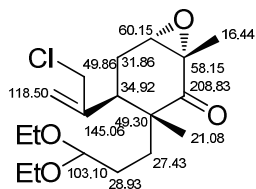
(46)



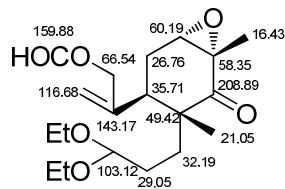
(48)



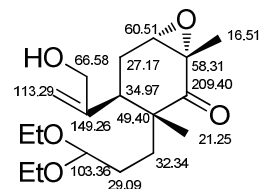
(56)



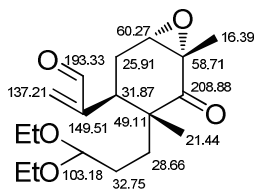
(49)



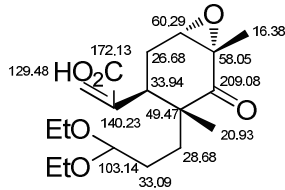
(54)



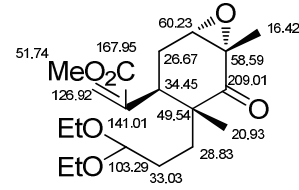
(53)



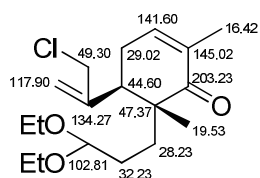
(51)



(57)



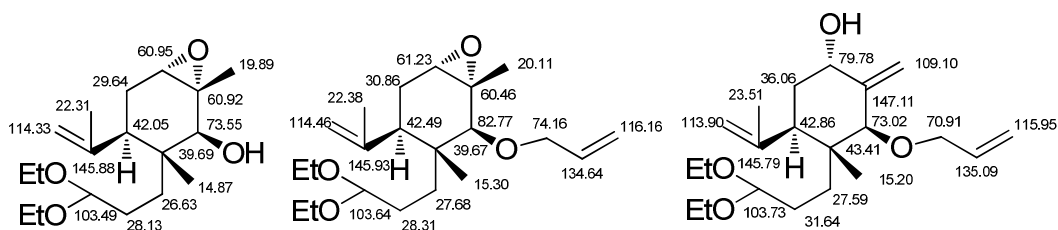
(52)



(67)



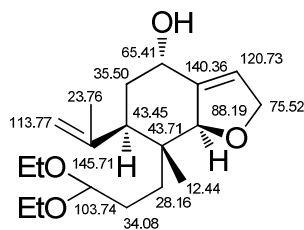
(68)



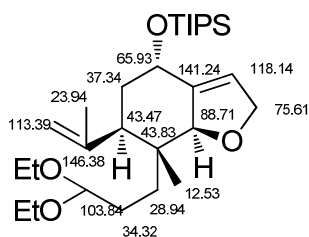
(19a)

(19b)

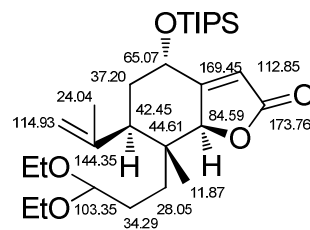
(19c)



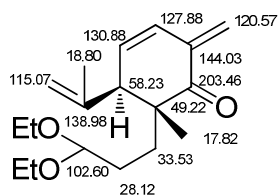
(19d)



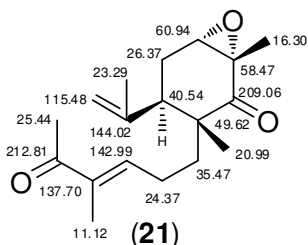
(19e)



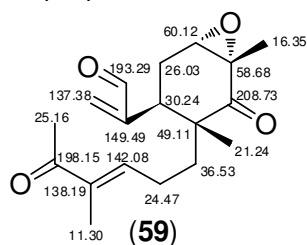
(19f)



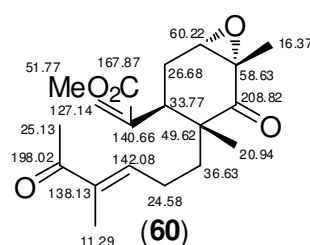
(19i)



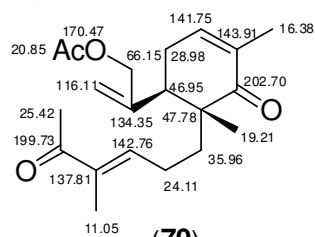
(21)



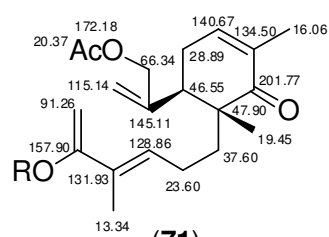
(59)



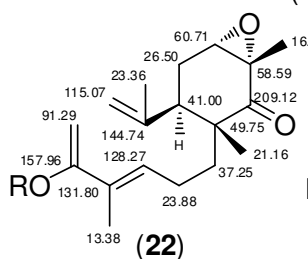
(60)



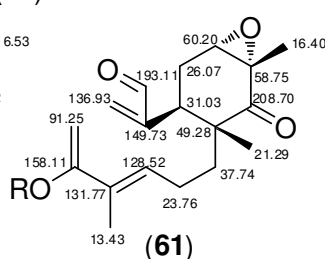
(70)



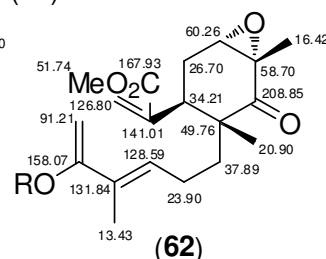
(71)



(22)

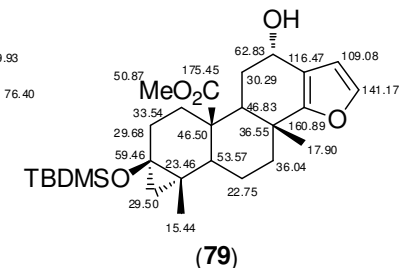
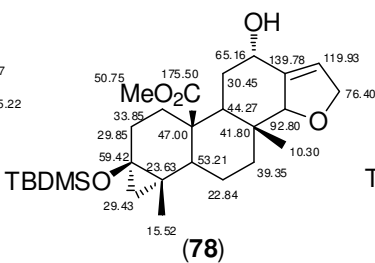
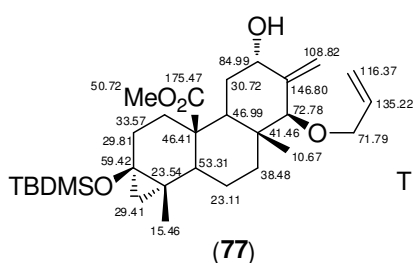
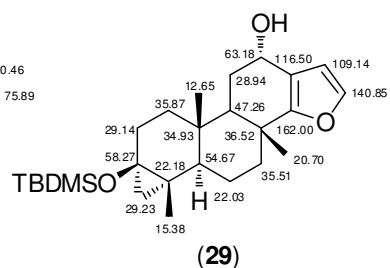
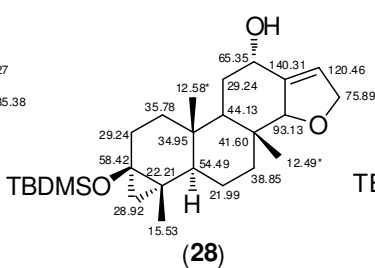
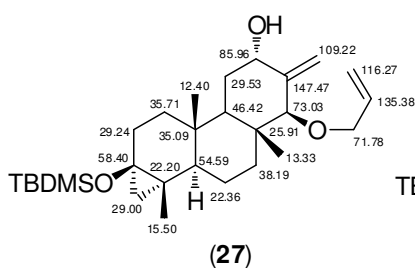
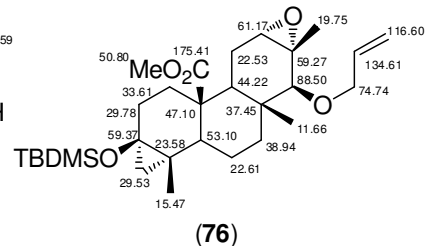
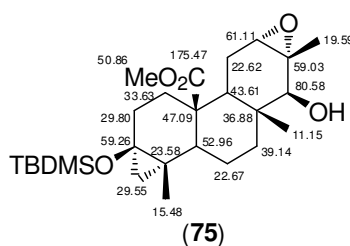
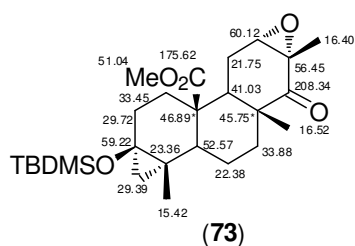
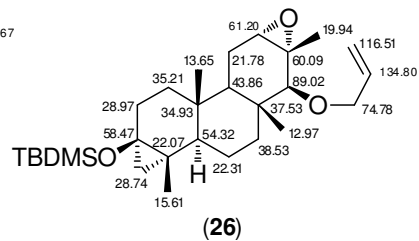
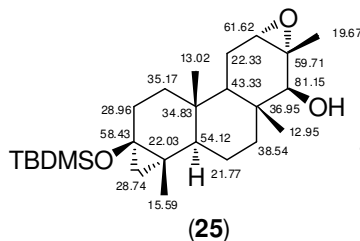
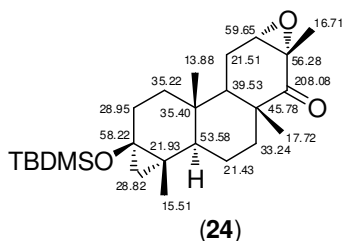
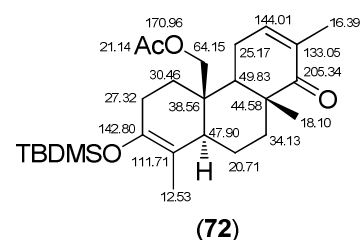
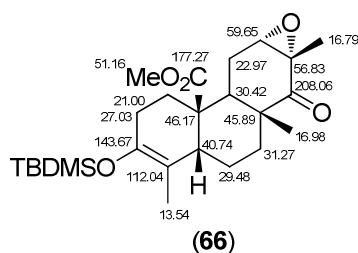
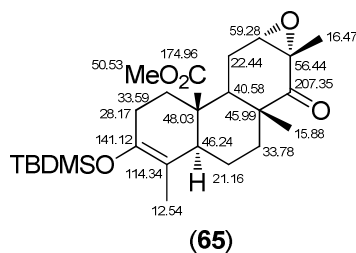
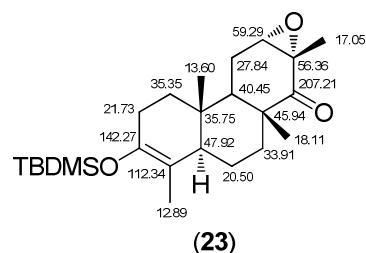
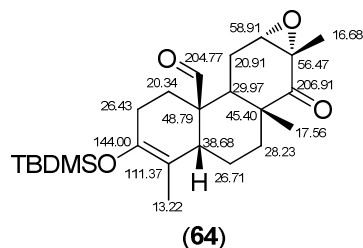
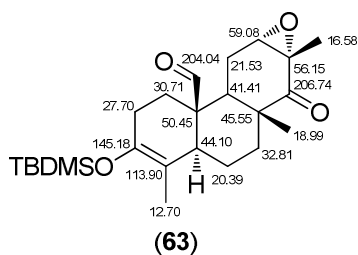


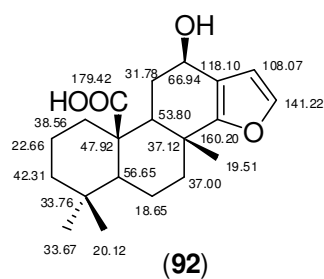
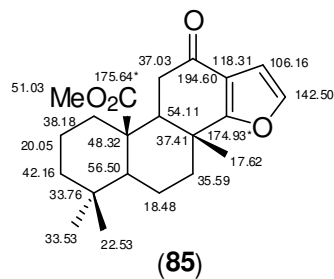
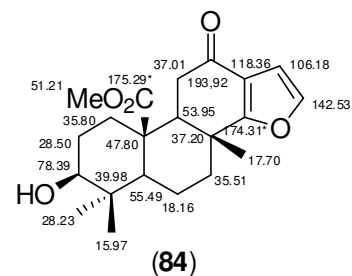
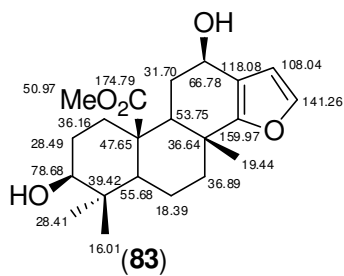
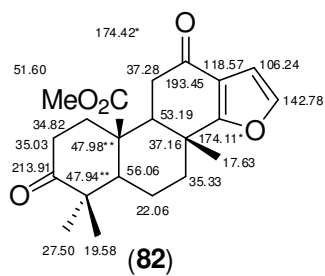
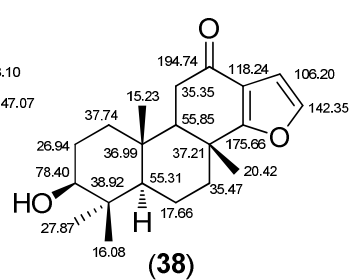
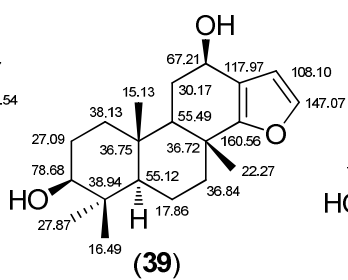
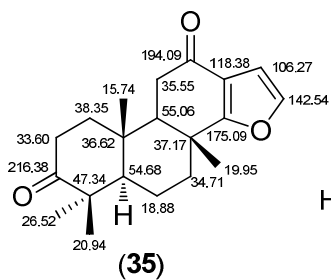
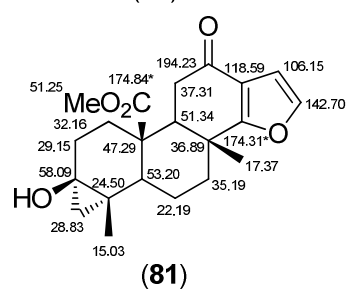
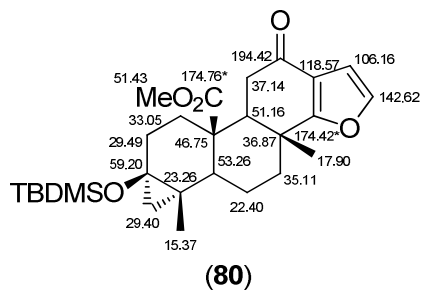
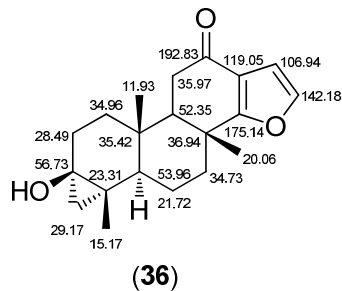
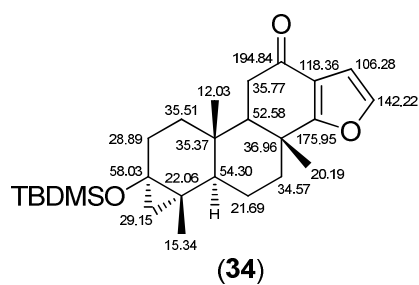
(61)

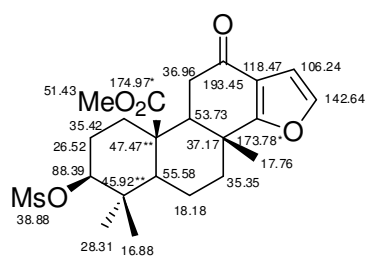


(62)

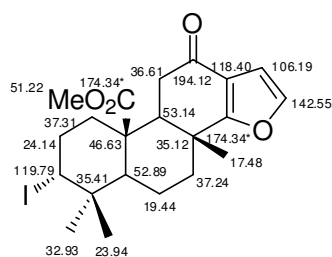
R = TBDMS



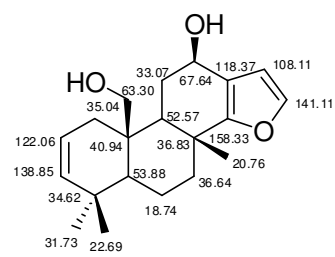




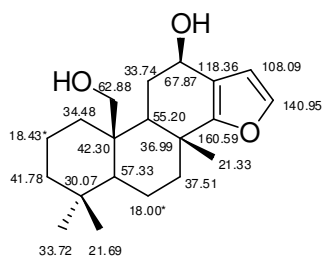
(87)



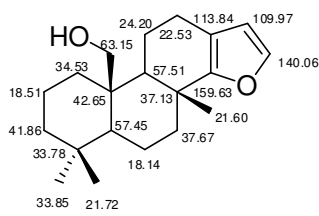
(89)



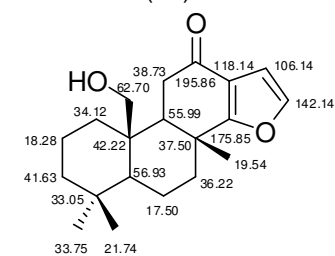
(90)



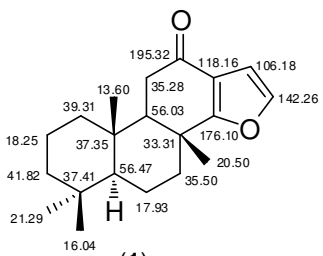
(86)



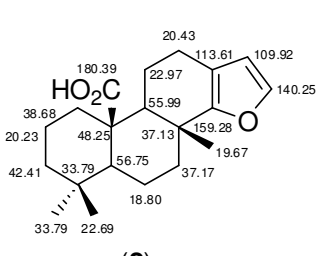
(93)



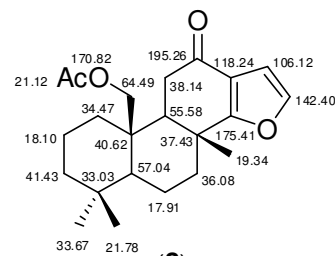
(94)



(1)

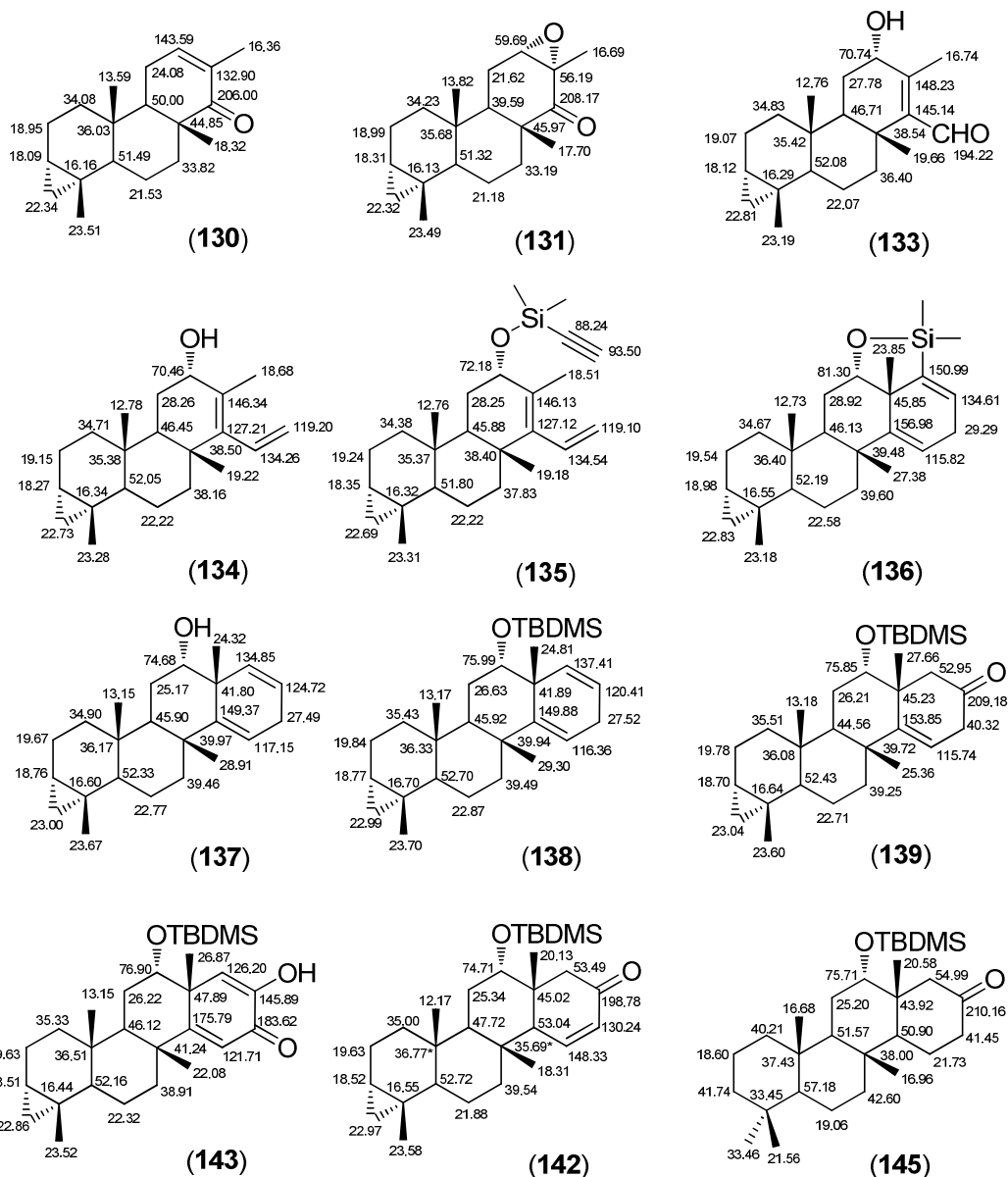


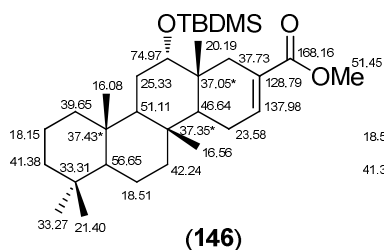
(2)



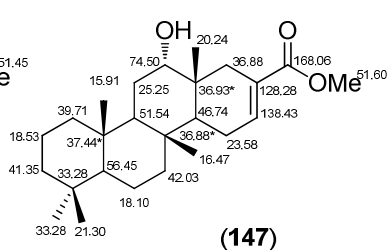
(3)

Compuestos preparados en el capítulo 2

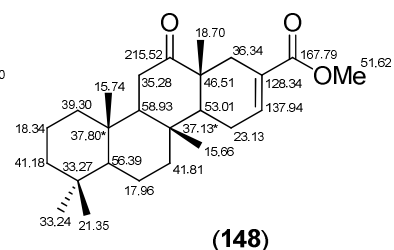




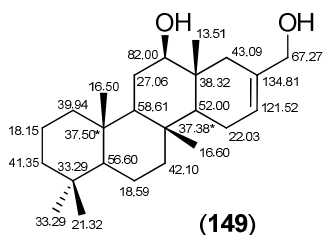
(146)



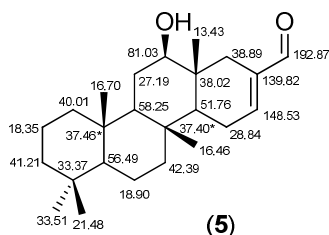
(147)



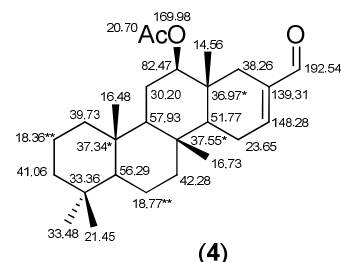
(148)



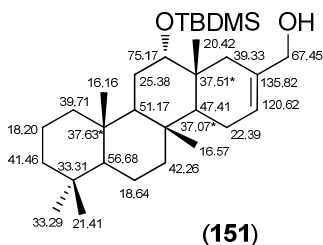
(149)



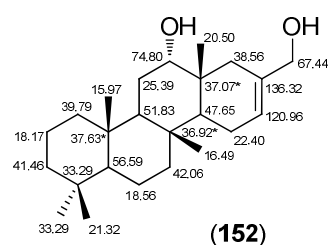
(5)



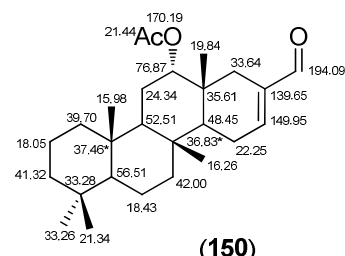
(4)



(151)



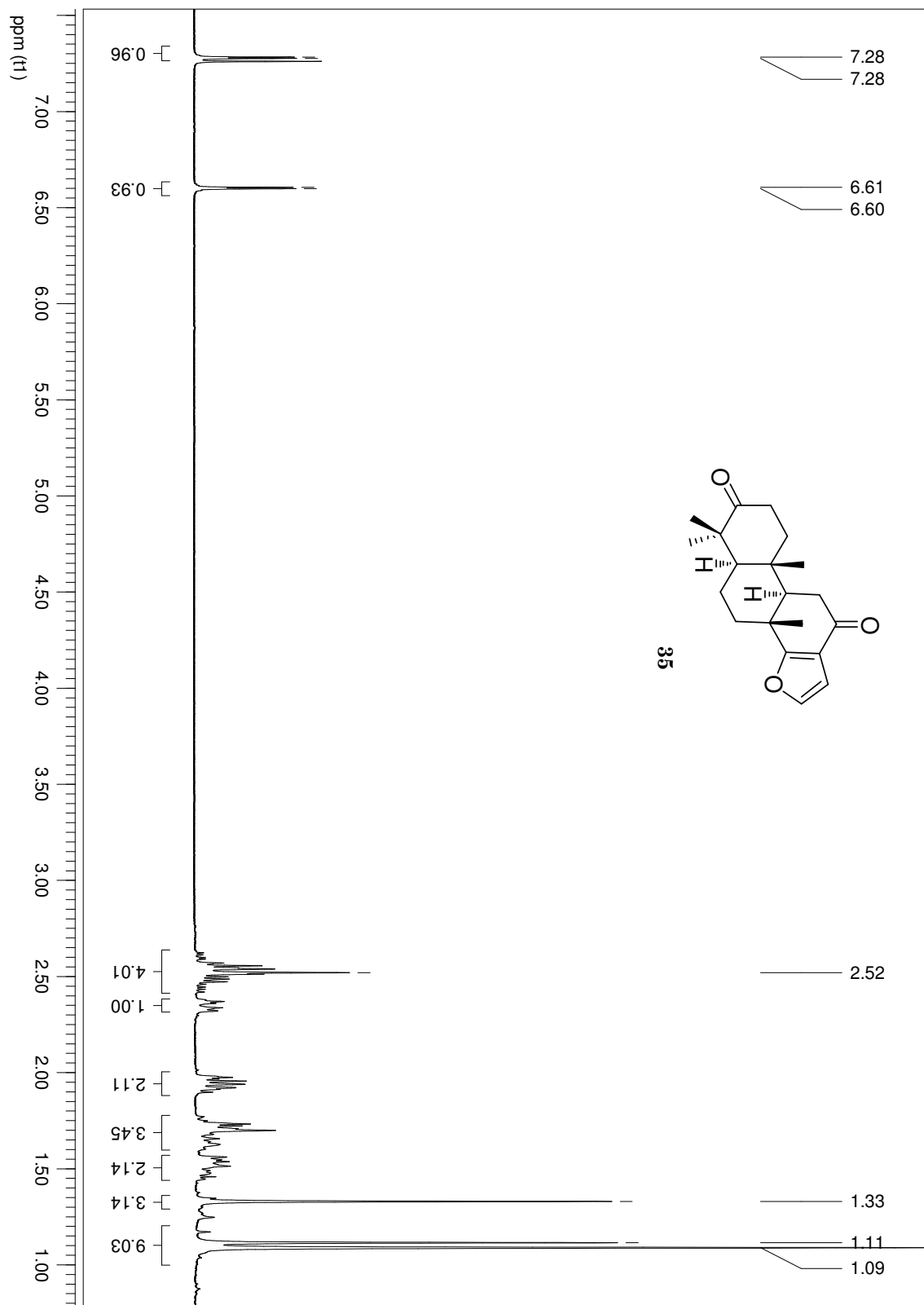
(152)



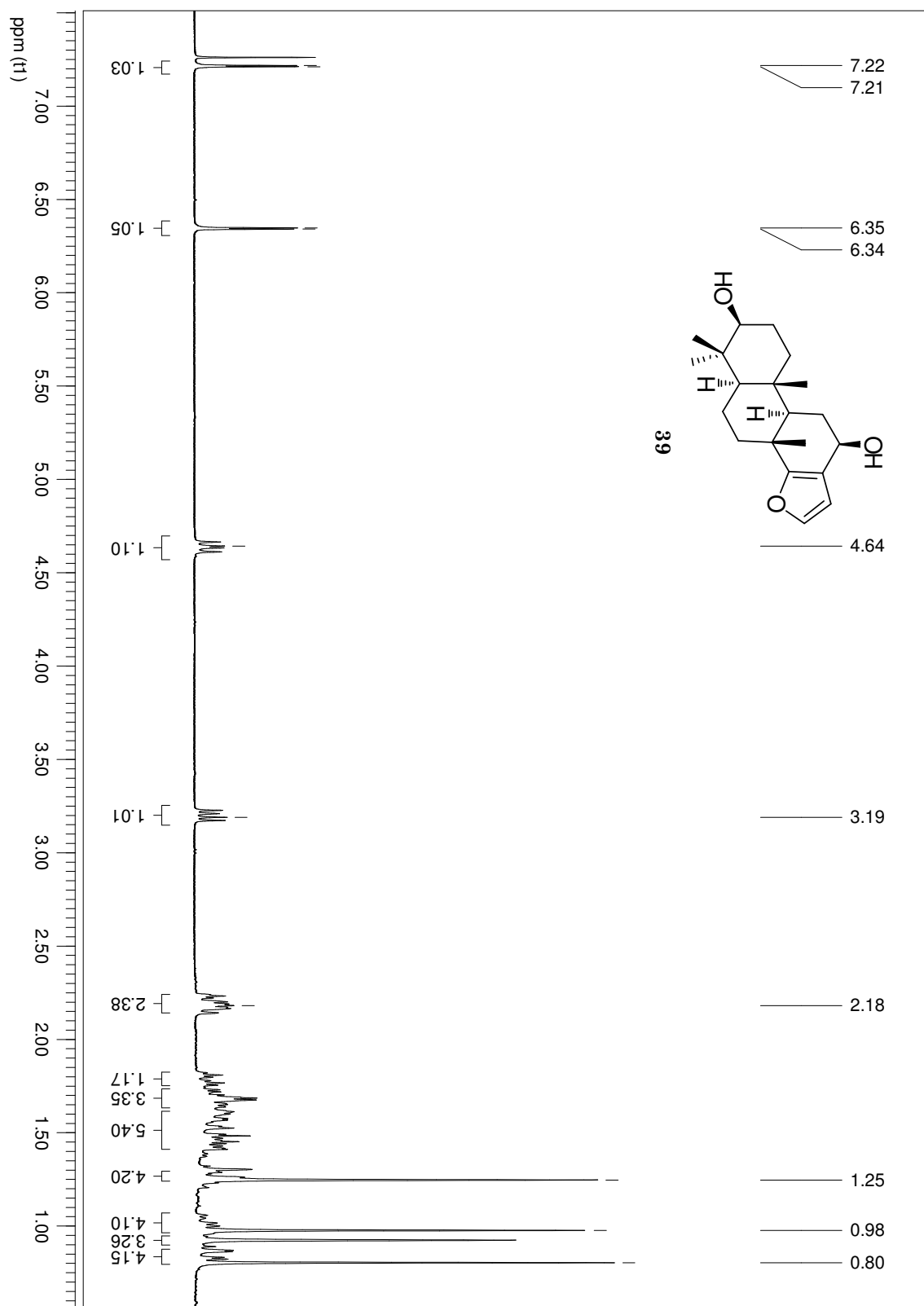
(150)

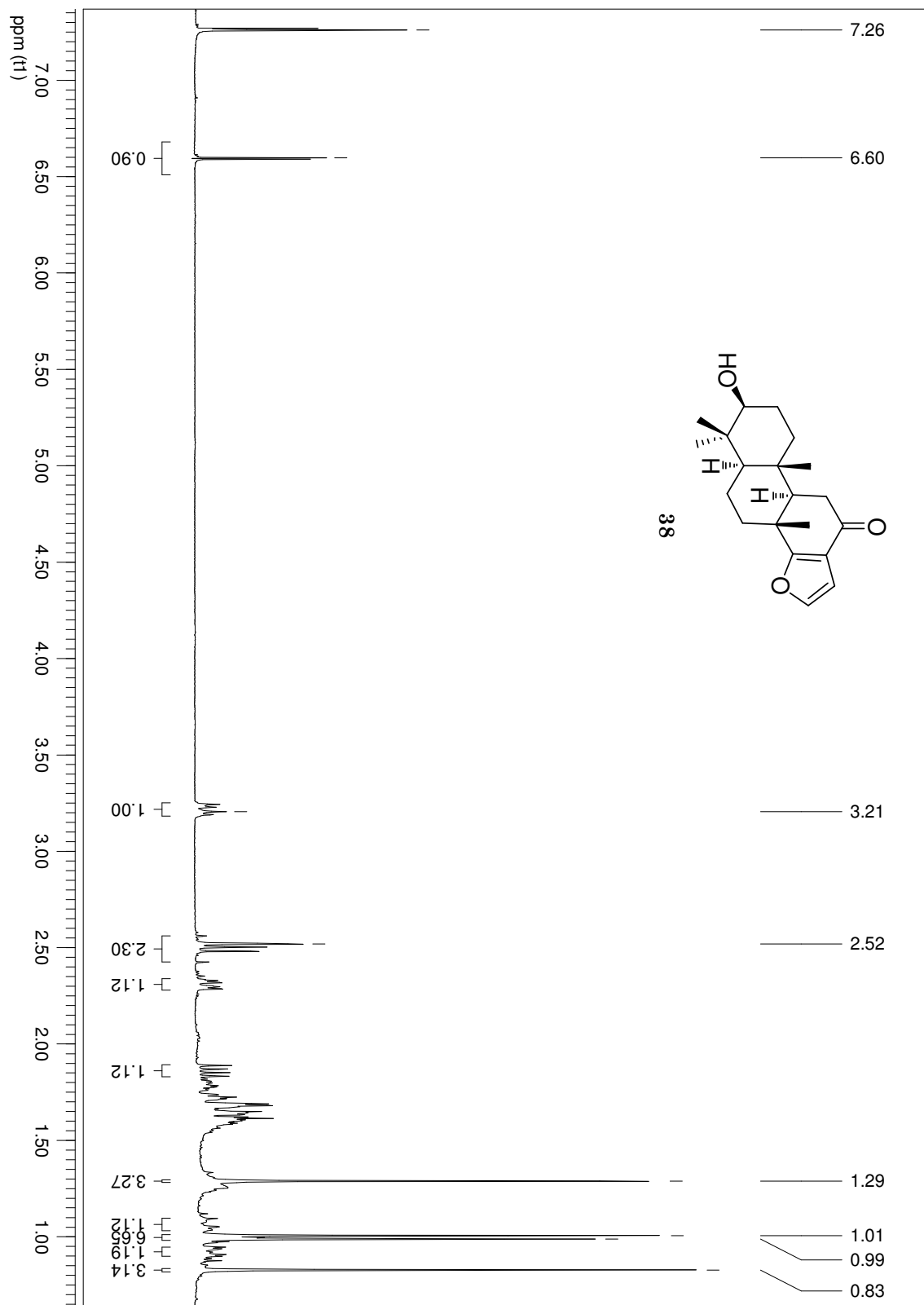
ANEXO III: ESPECTROS SELECCIONADOS DE RMN DE ^1H

Compuestos preparados en el capítulo 1. (300 MHz, CDCl_3)

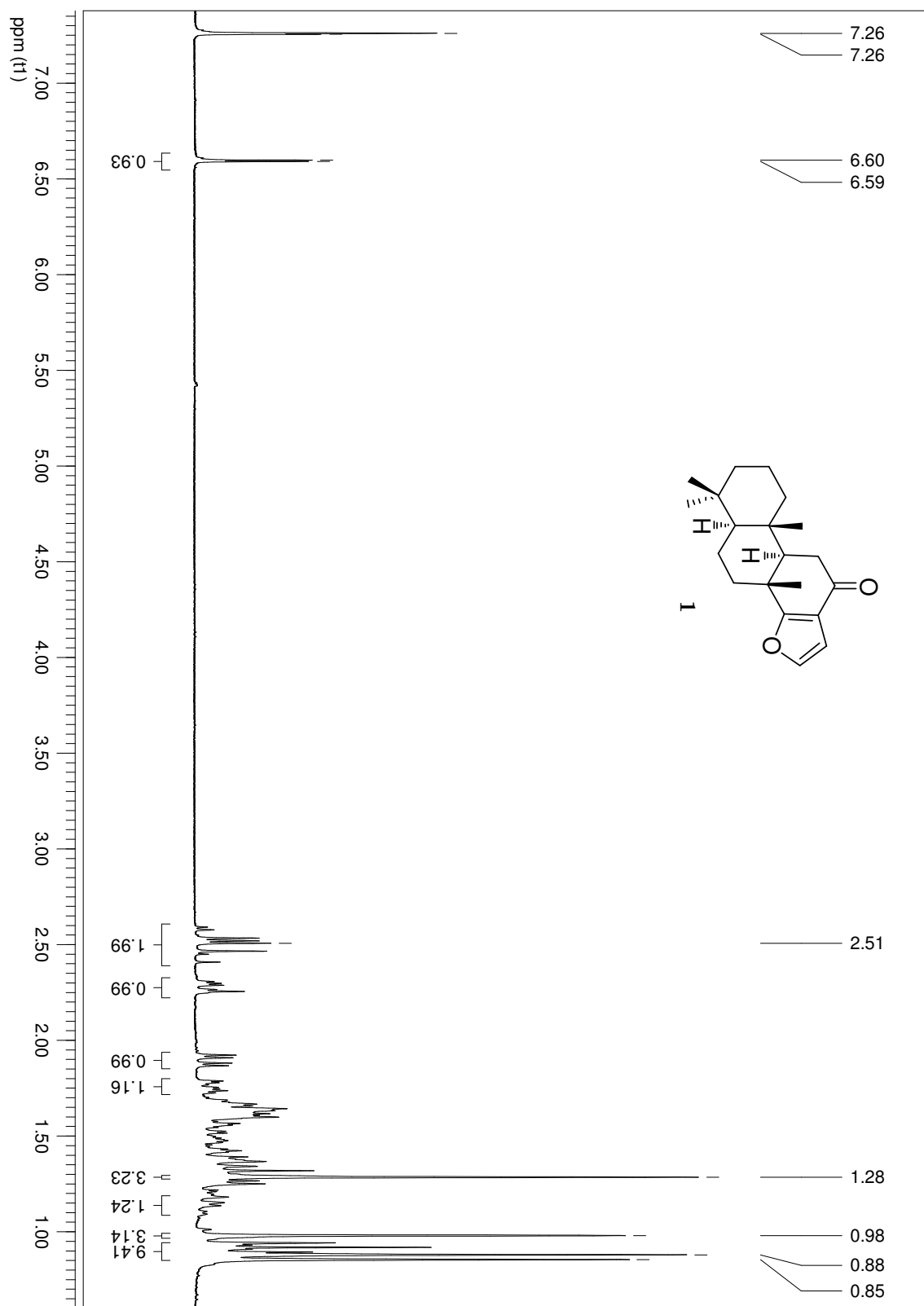


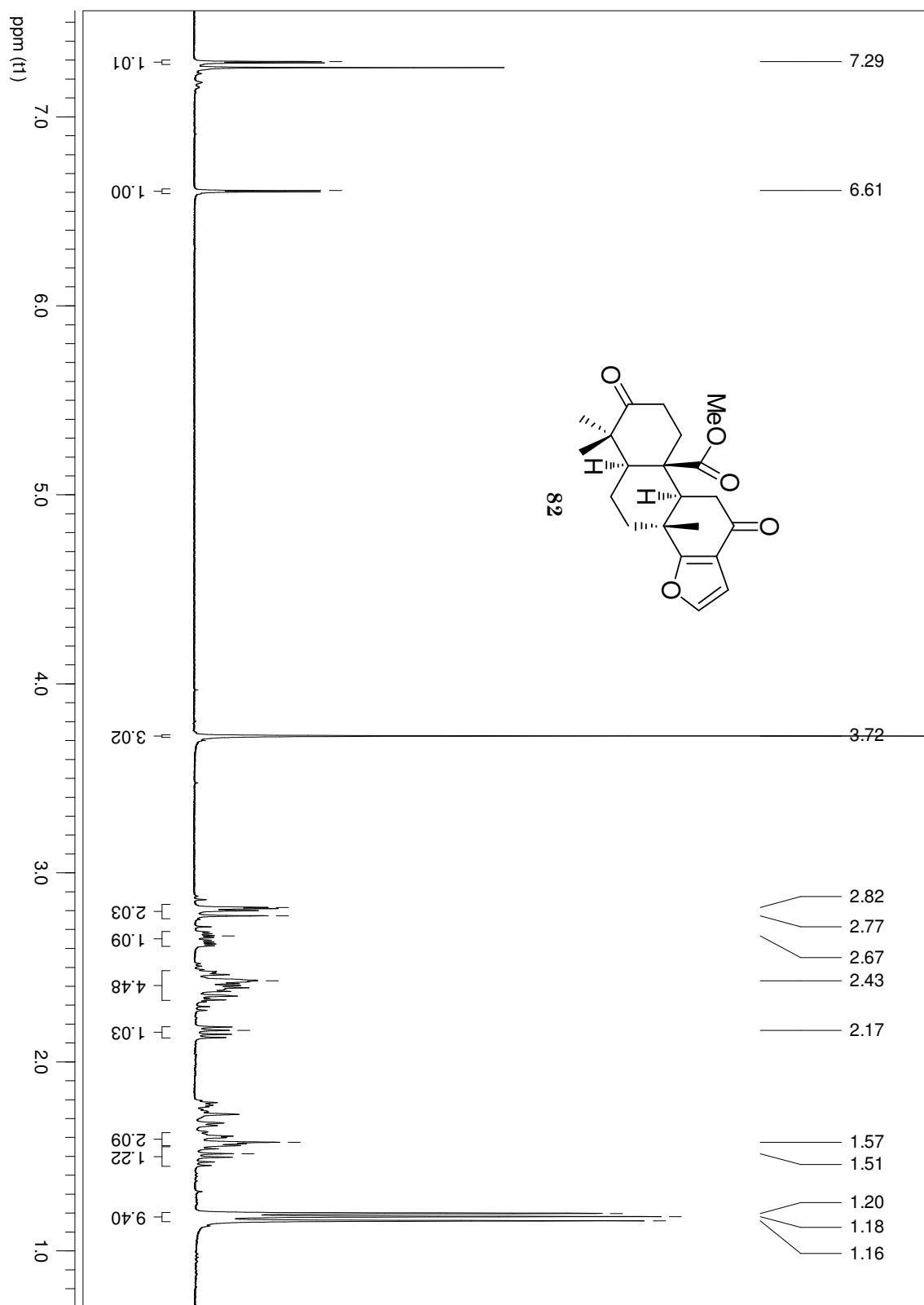
(300 MHz, CDCl_3)



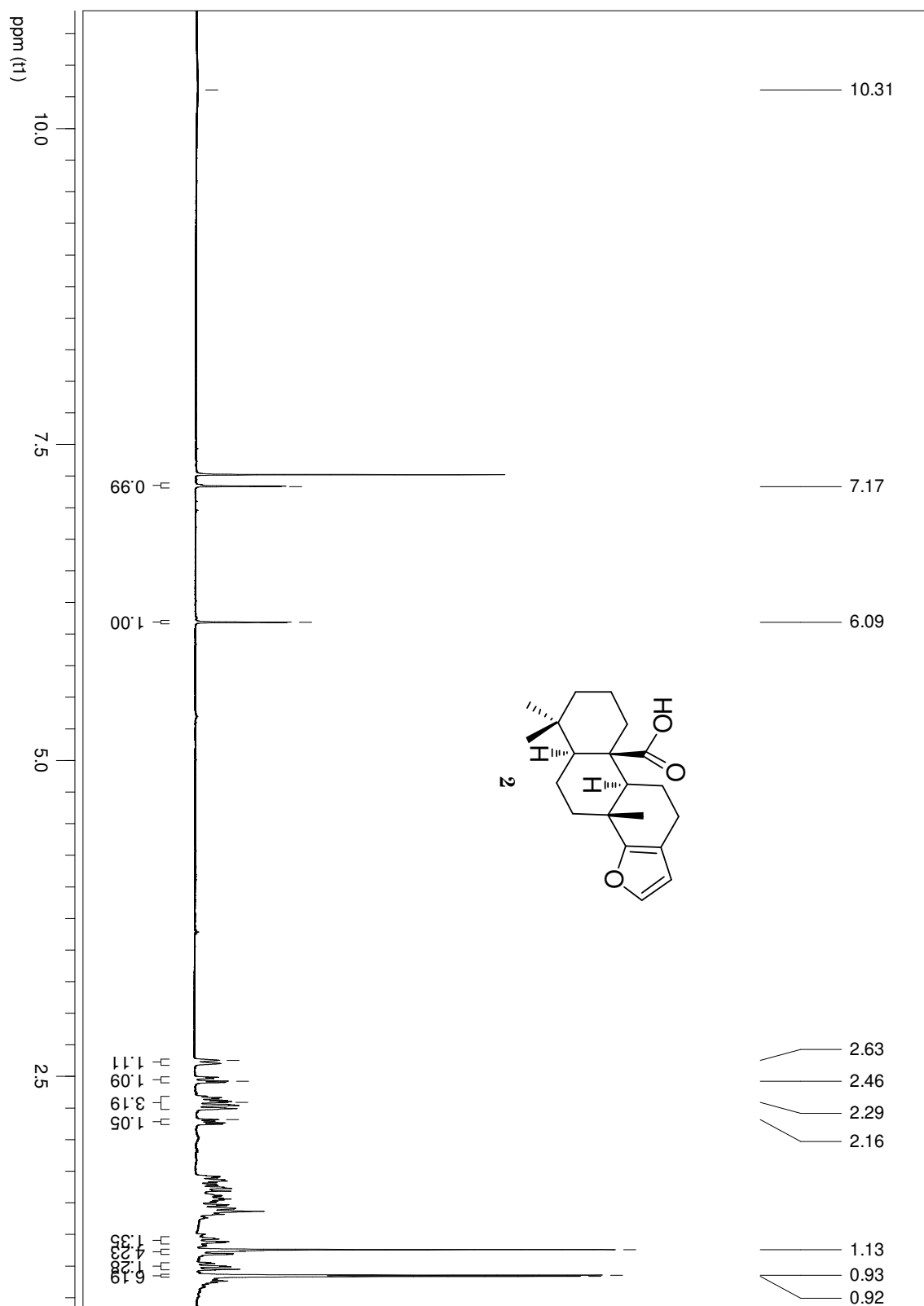
(300 MHz, CDCl_3)

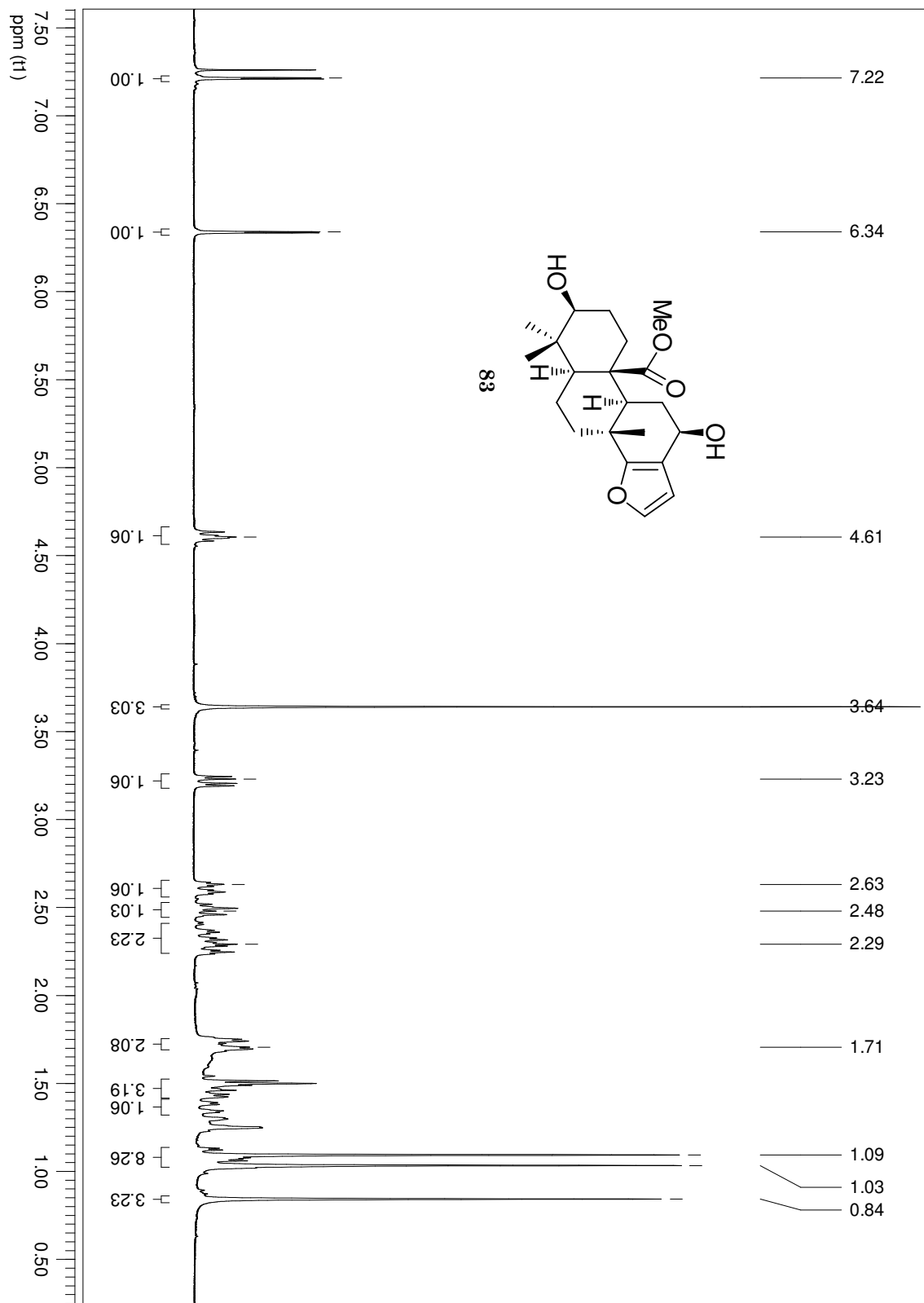
(300 MHz, CDCl₃)

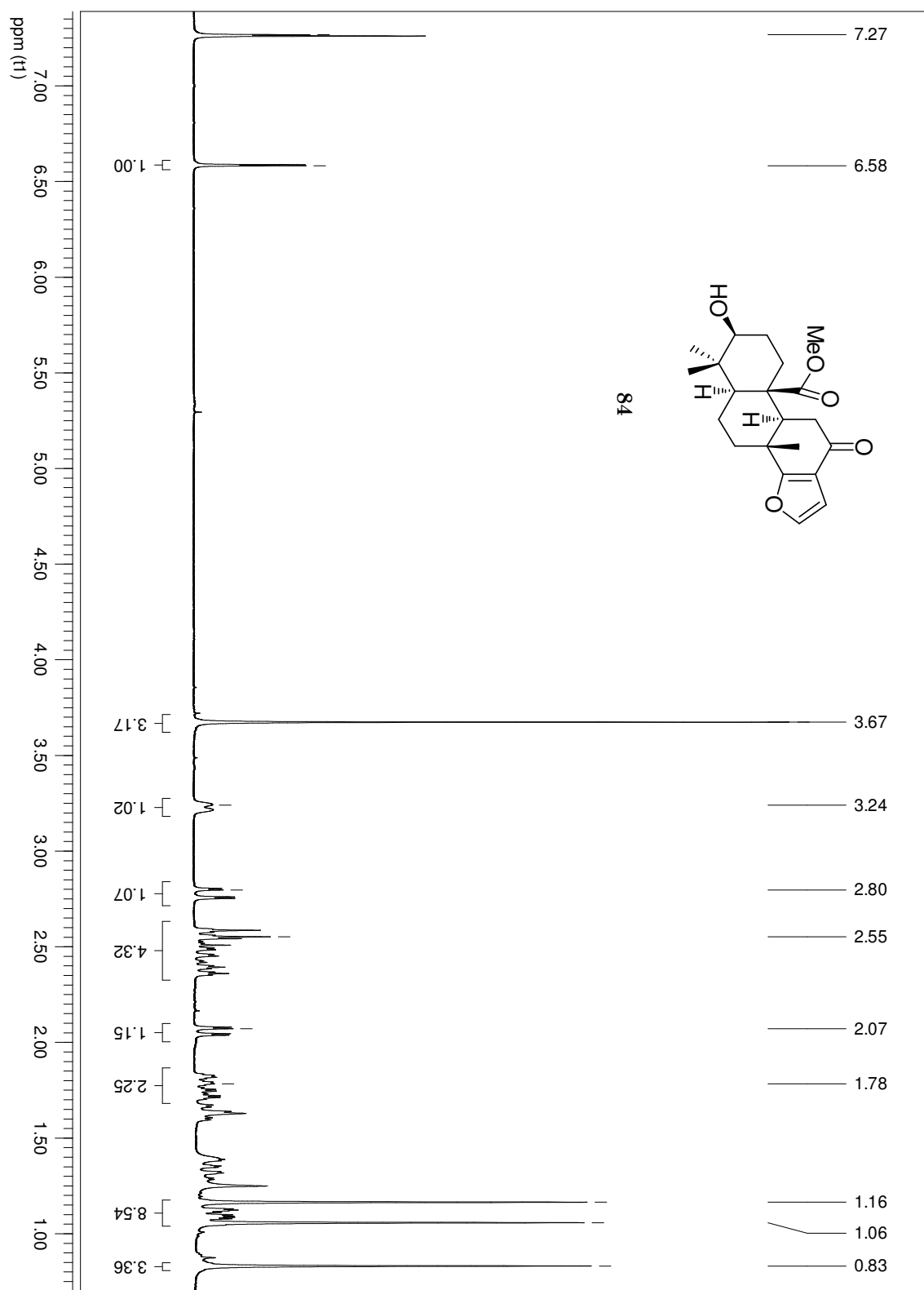


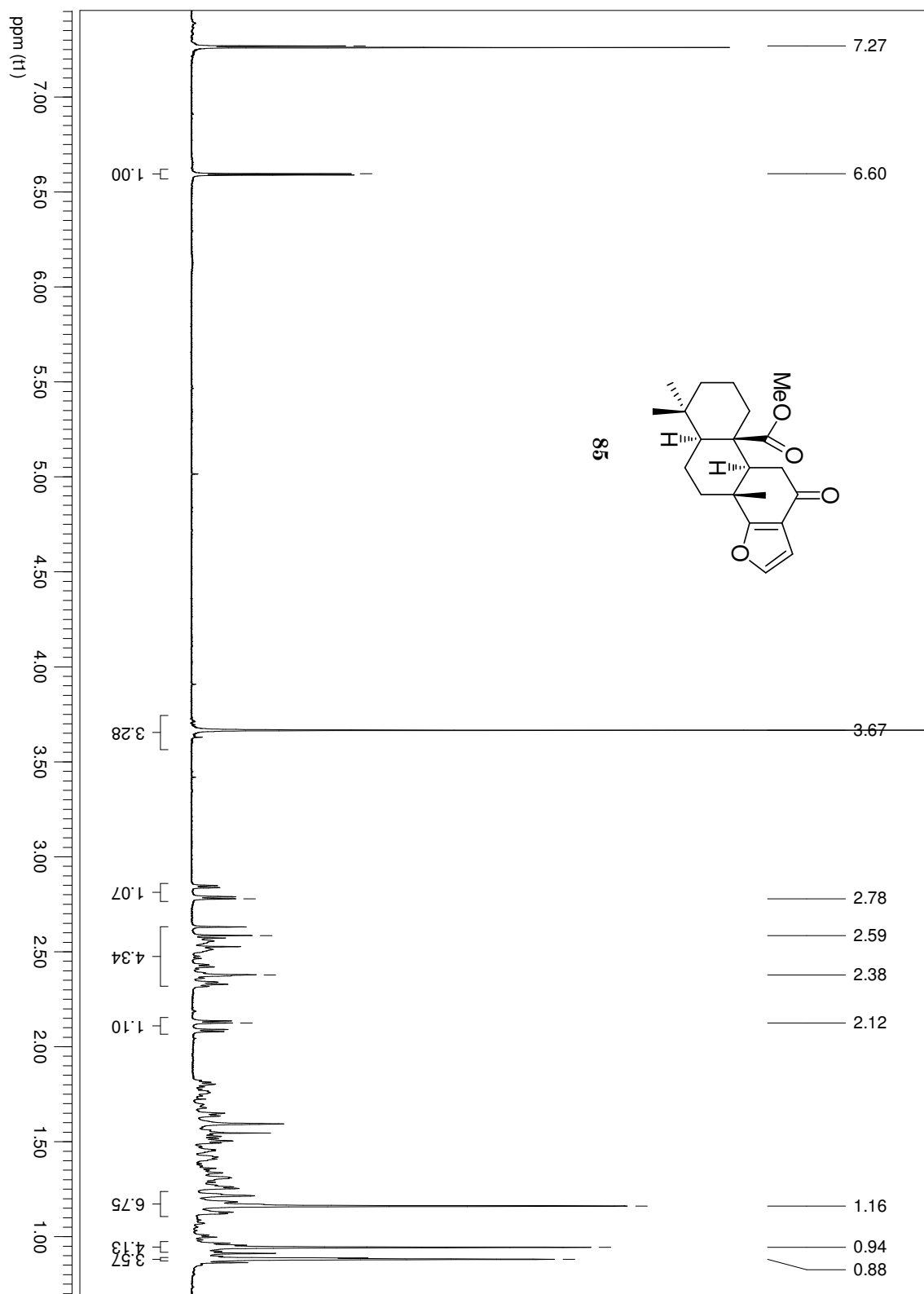
(300 MHz, CDCl_3)

(300 MHz, CDCl_3)

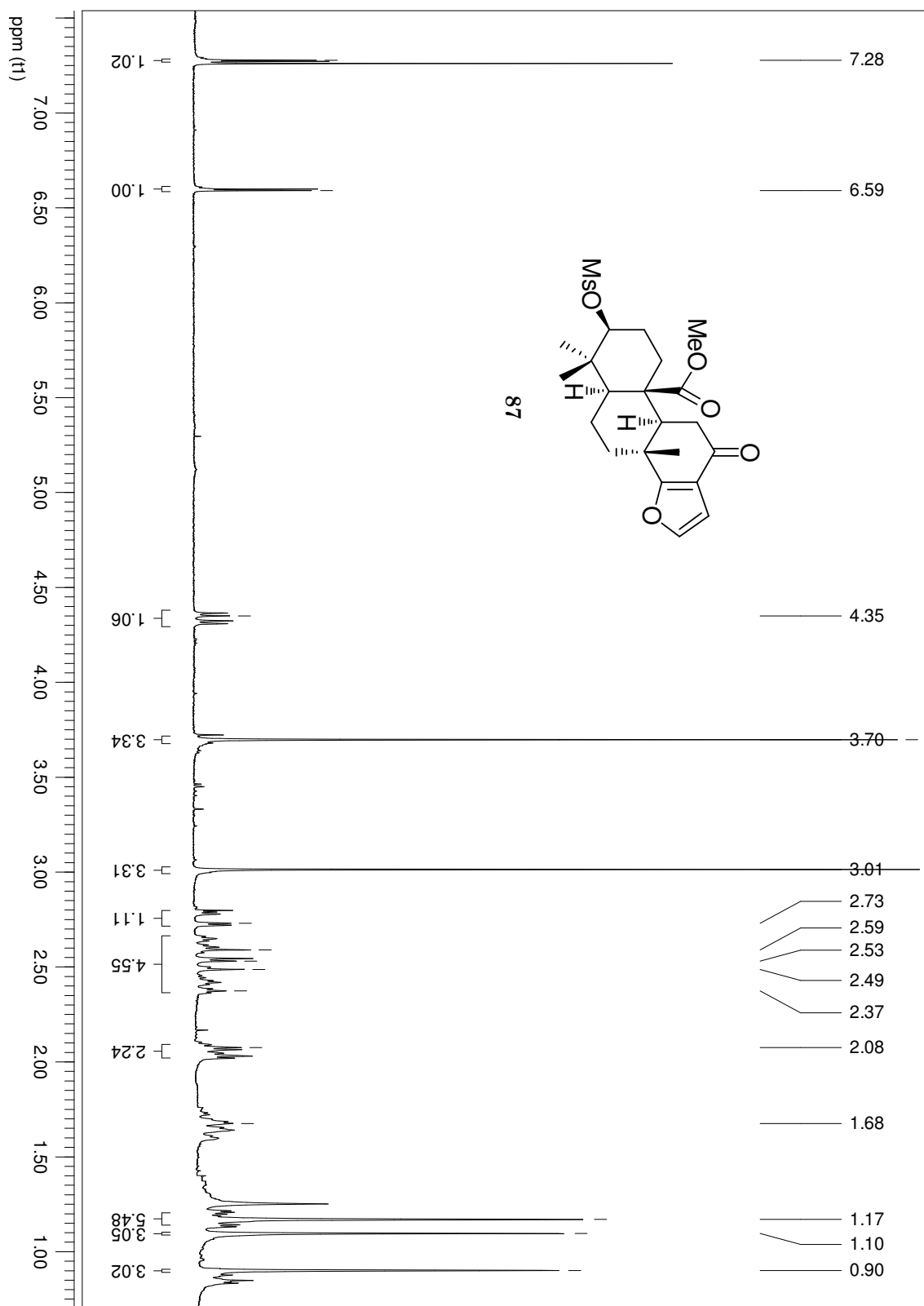


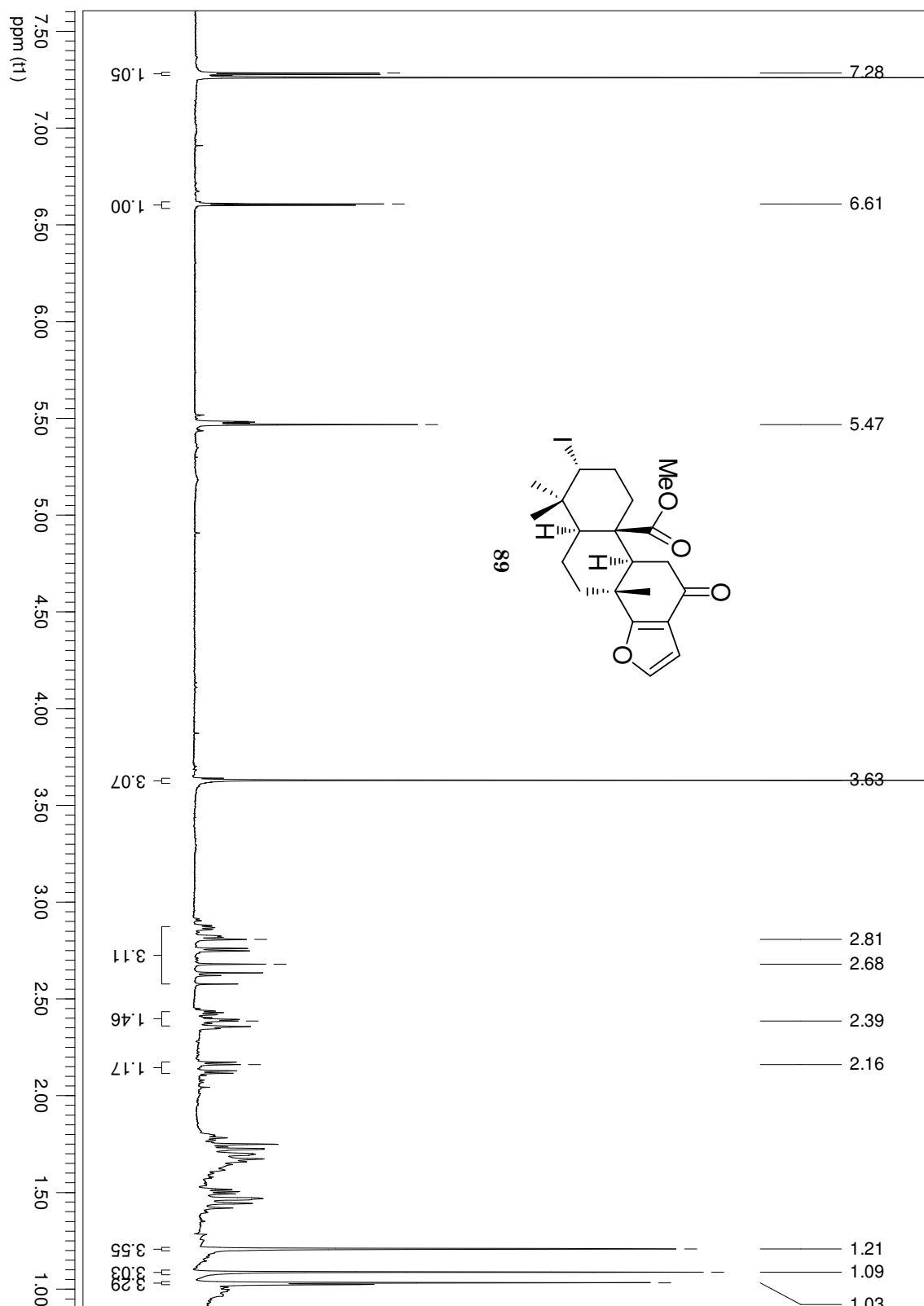
(300 MHz, CDCl_3)

(300 MHz, CDCl_3)

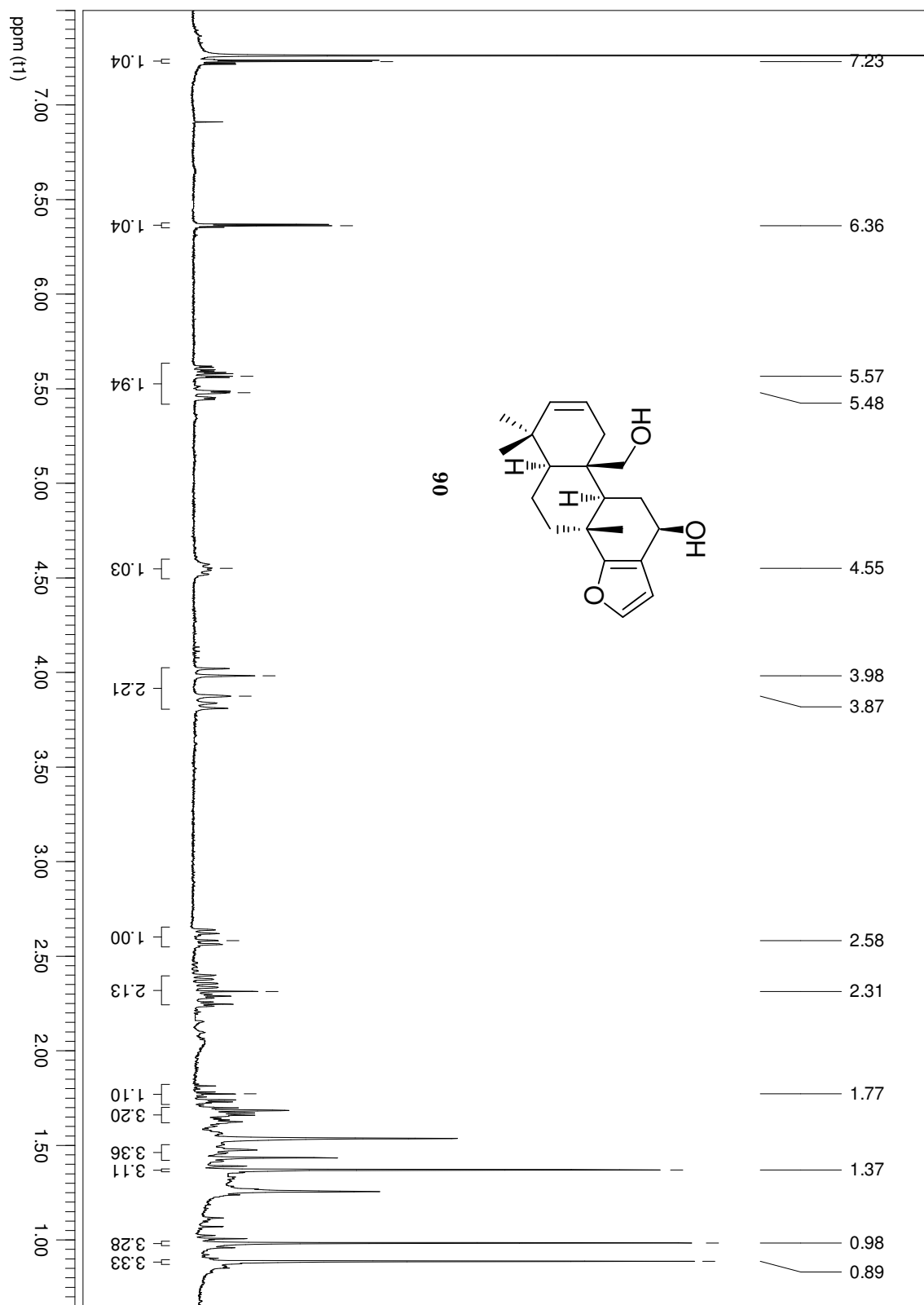
(300 MHz, CDCl_3)

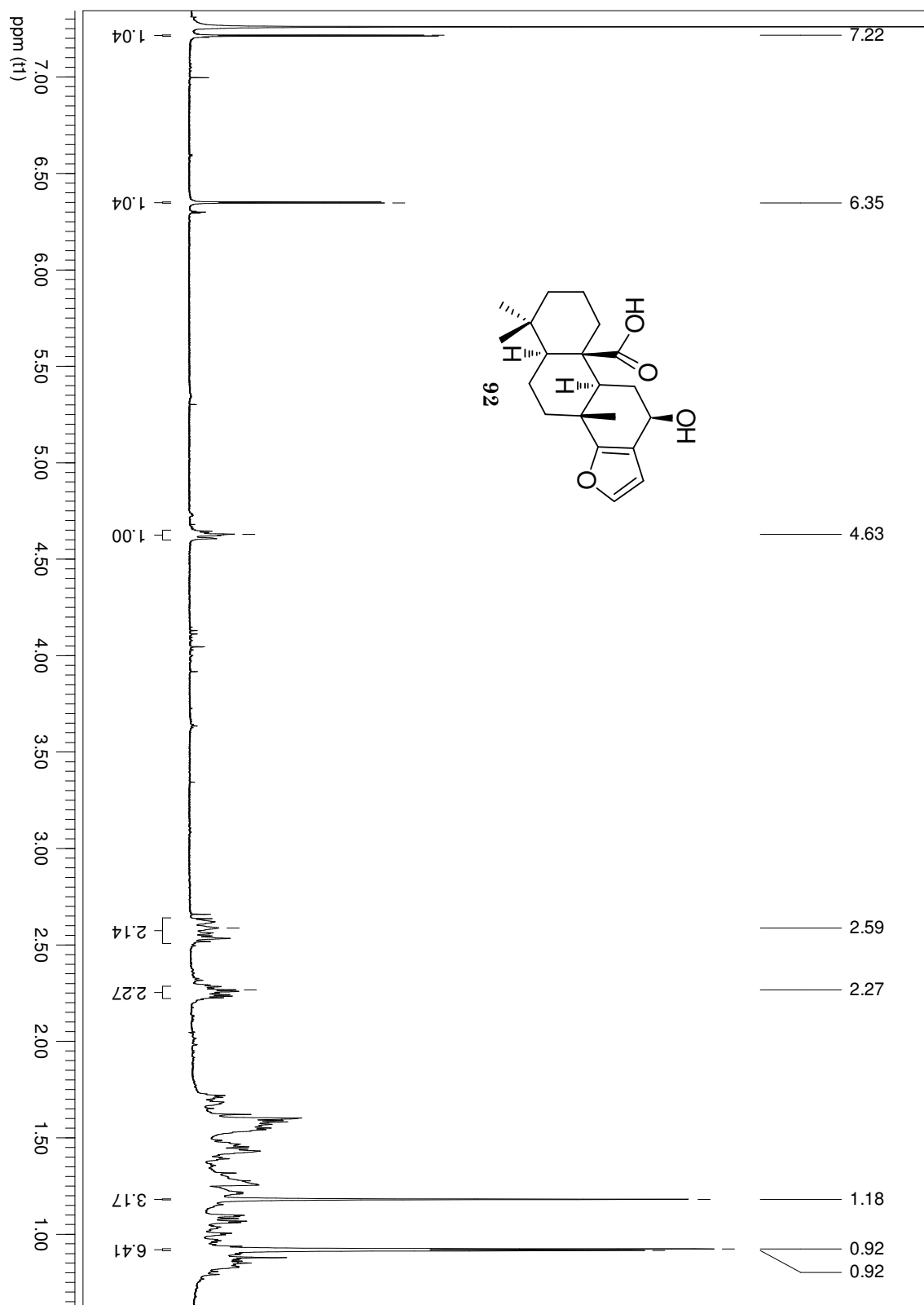
(300 MHz, CDCl₃)

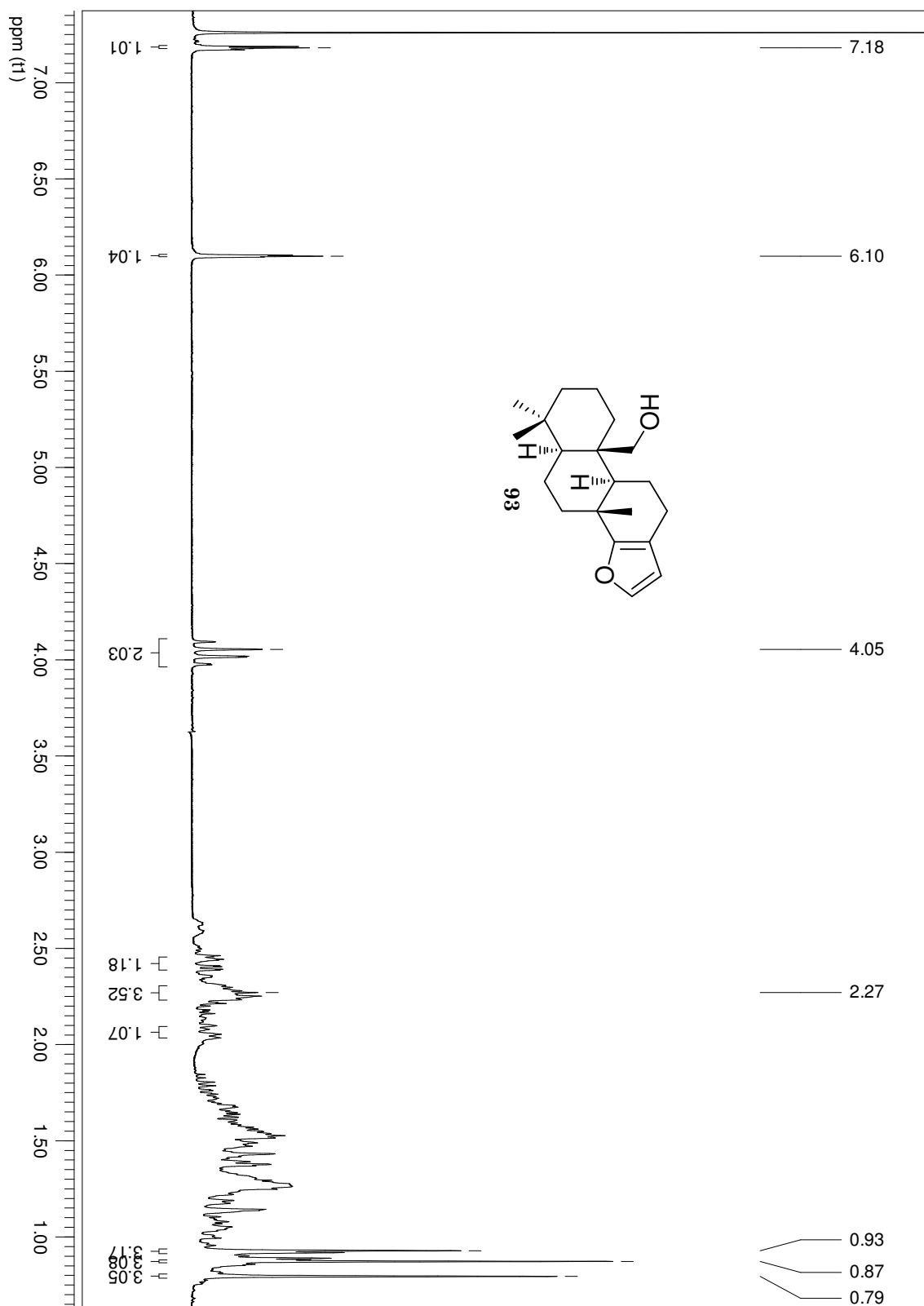


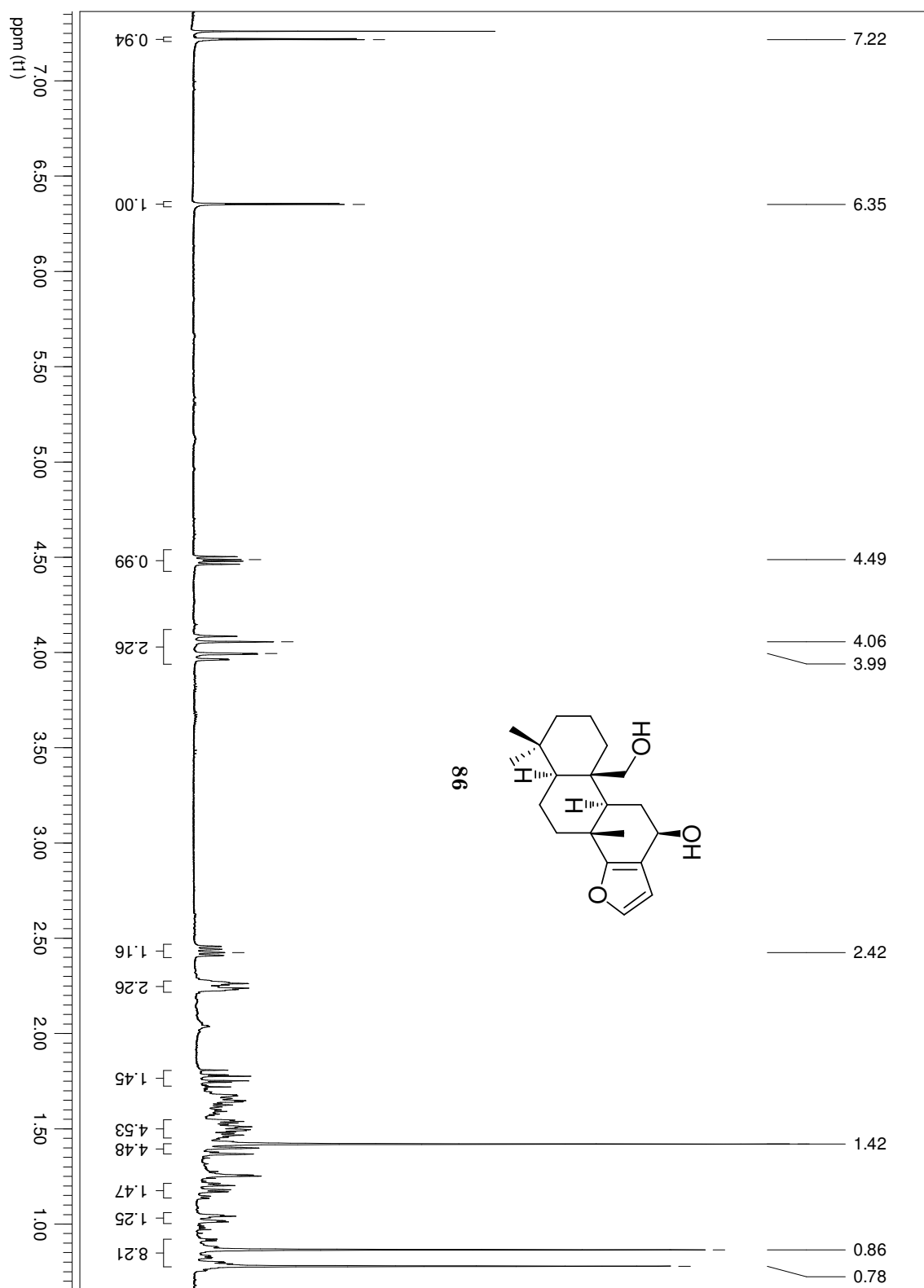
(300 MHz, CDCl_3)

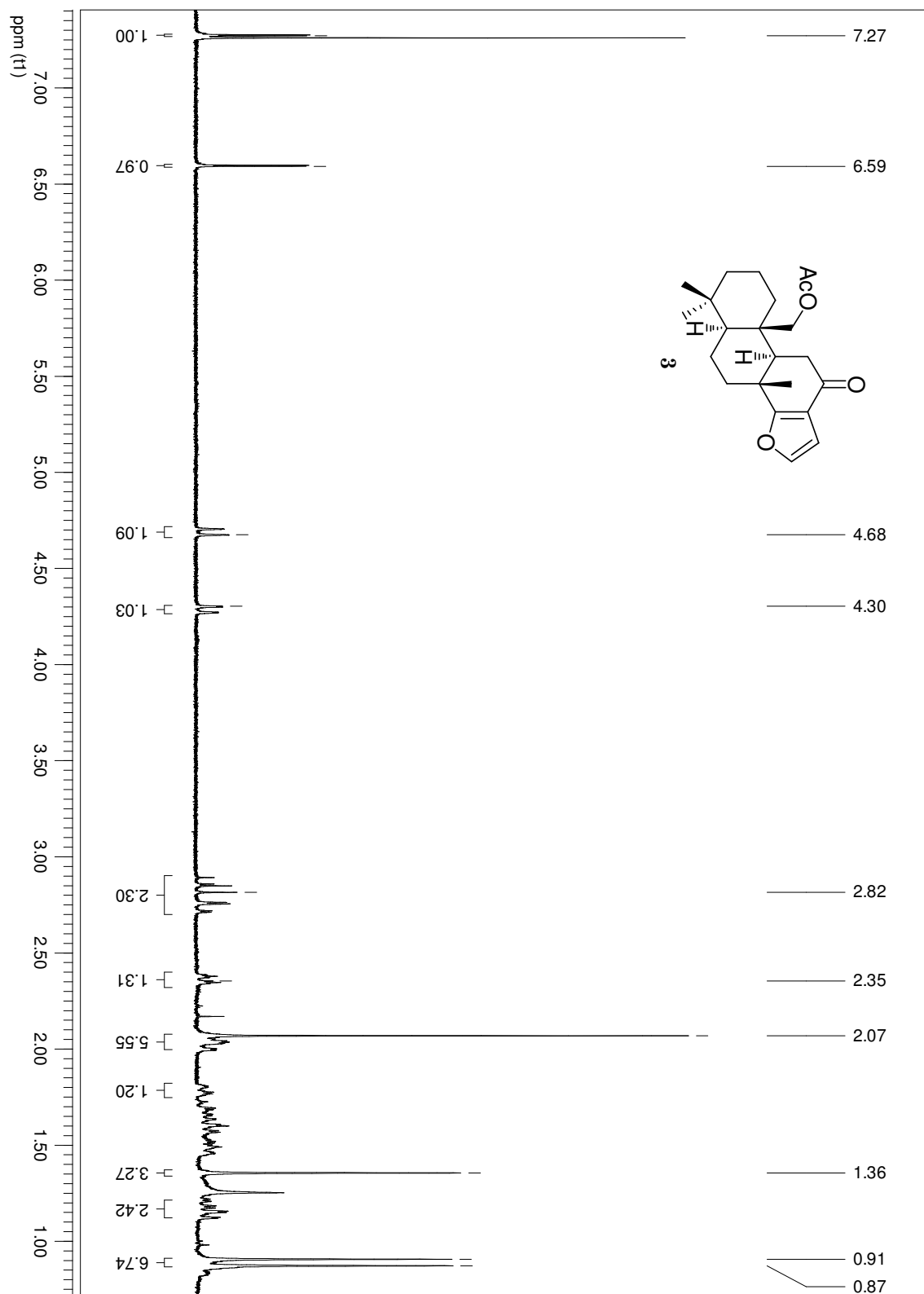
(300 MHz, CDCl₃)



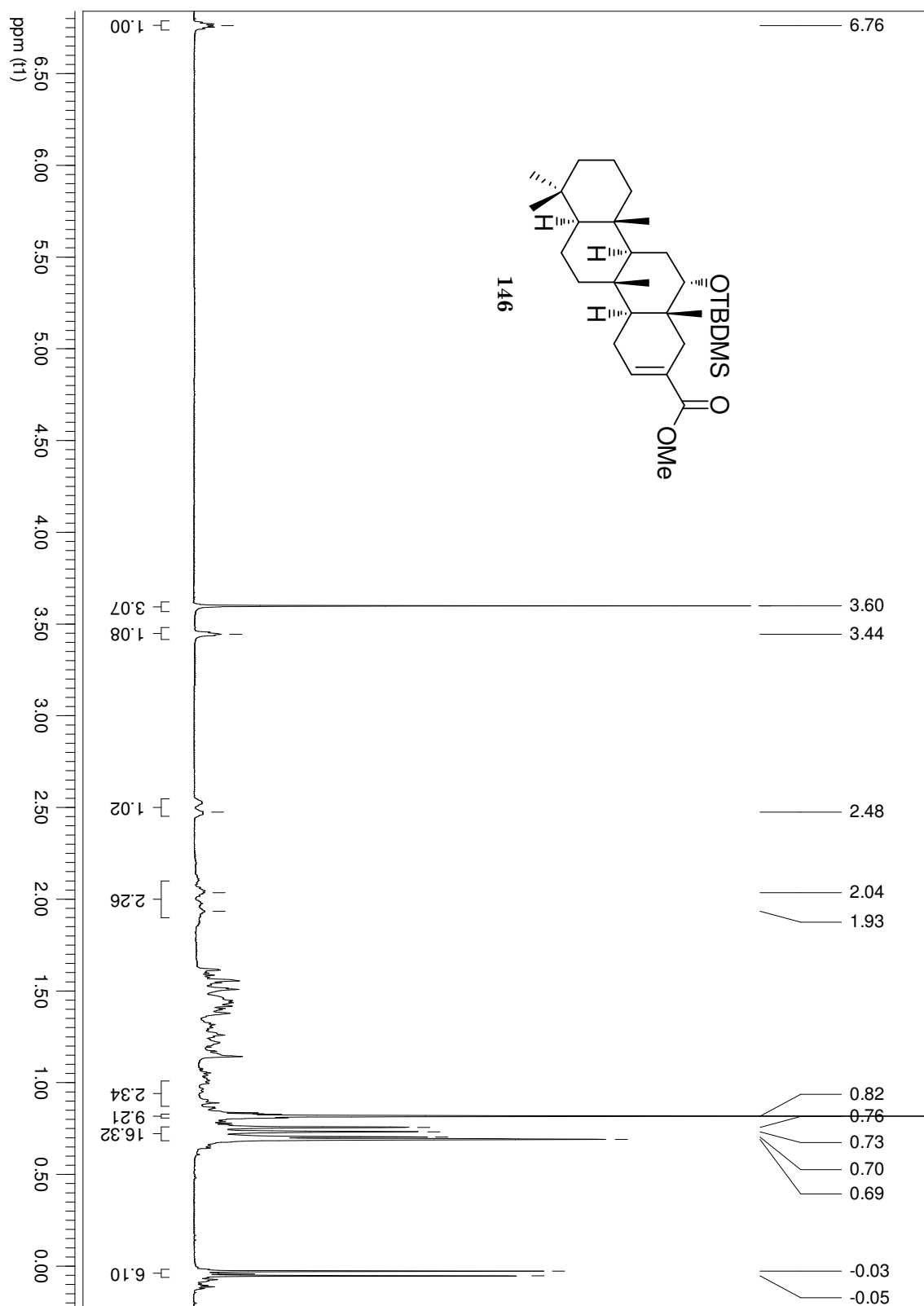
(300 MHz, CDCl_3)

(300 MHz, CDCl_3)

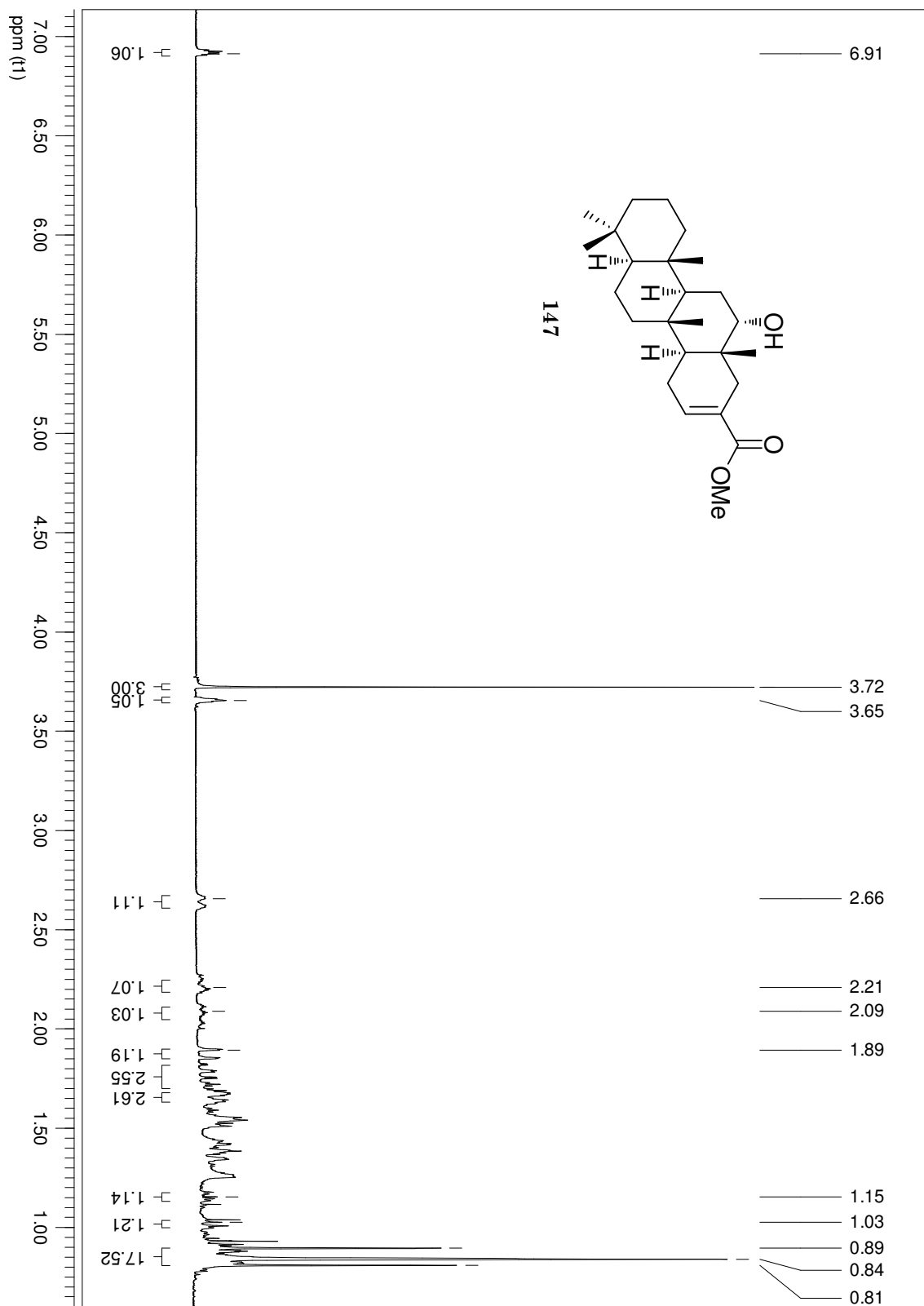
(300 MHz, CDCl_3)

(300 MHz, CDCl_3)

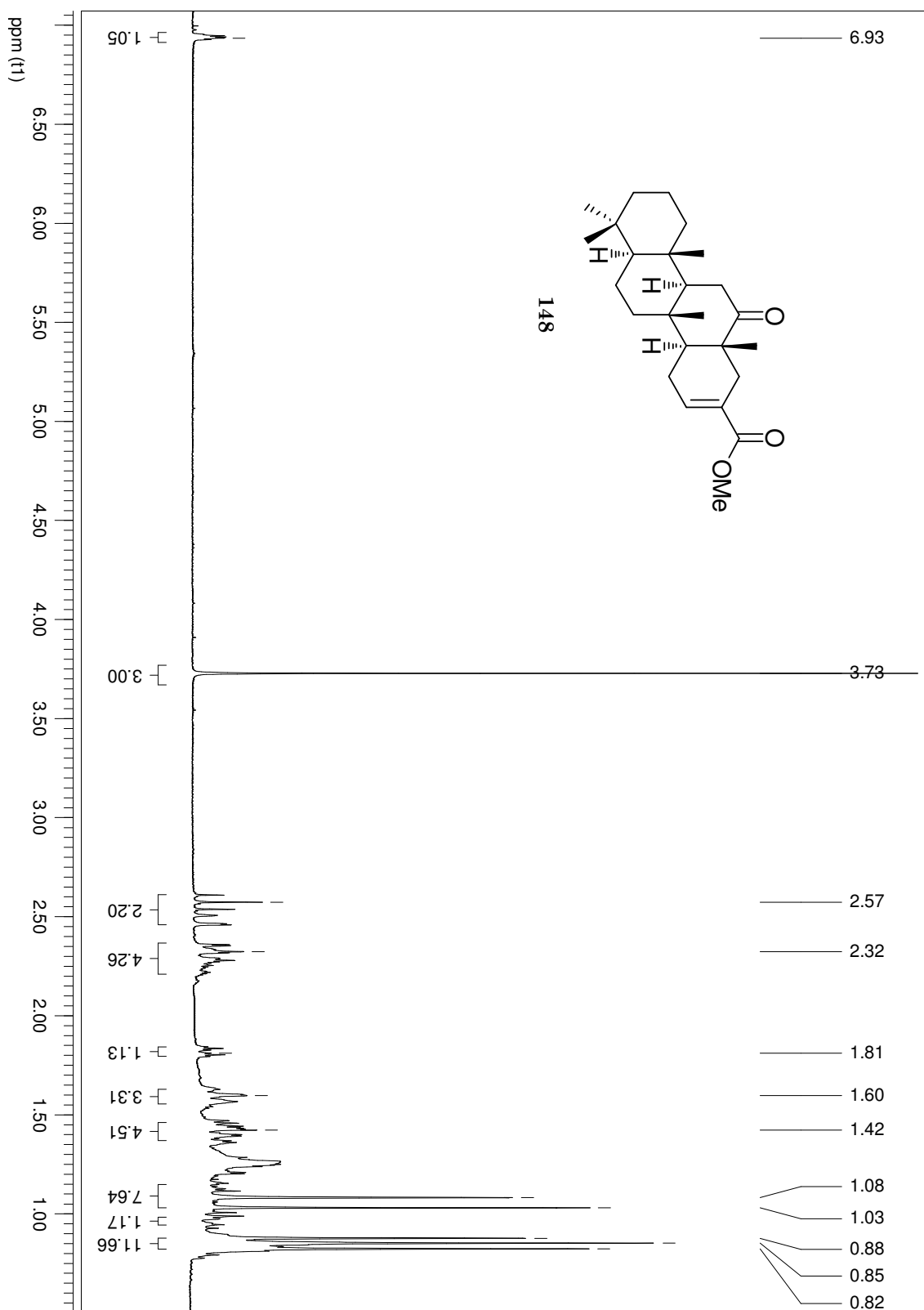
Compuestos preparados en el capítulo 2. (300 MHz, C_6D_6)



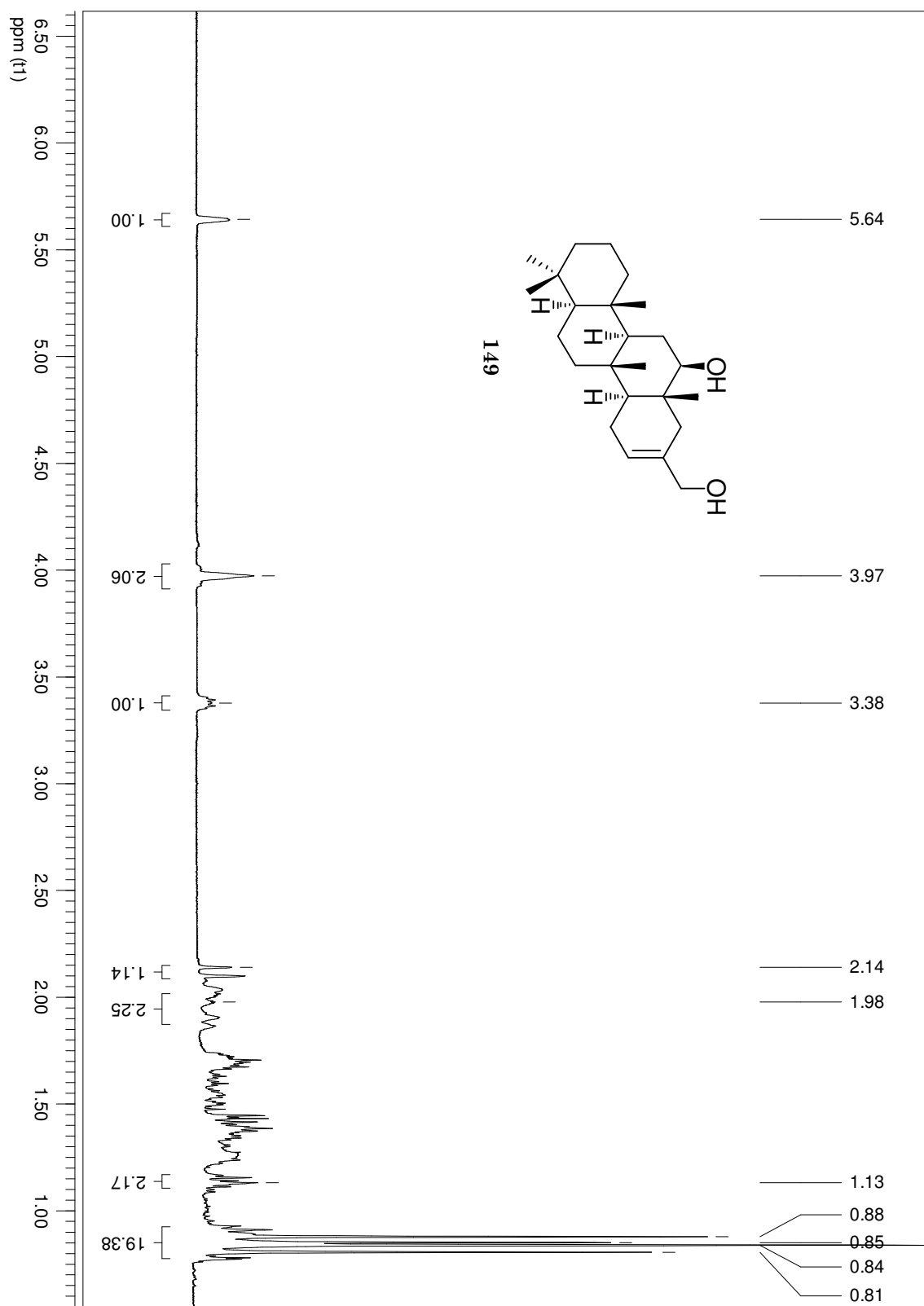
(400 MHz, CDCl_3)

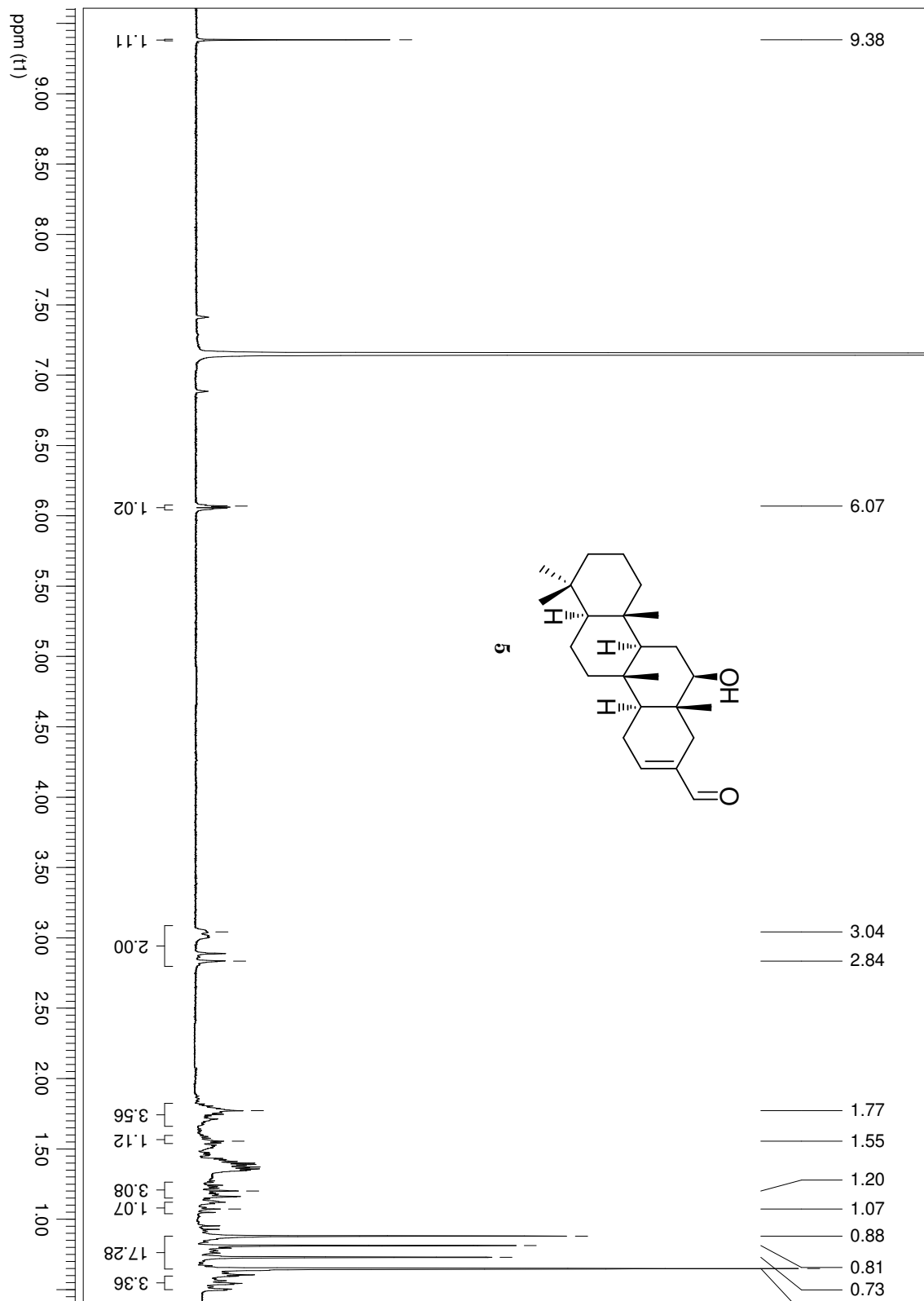


(400 MHz, CDCl_3)

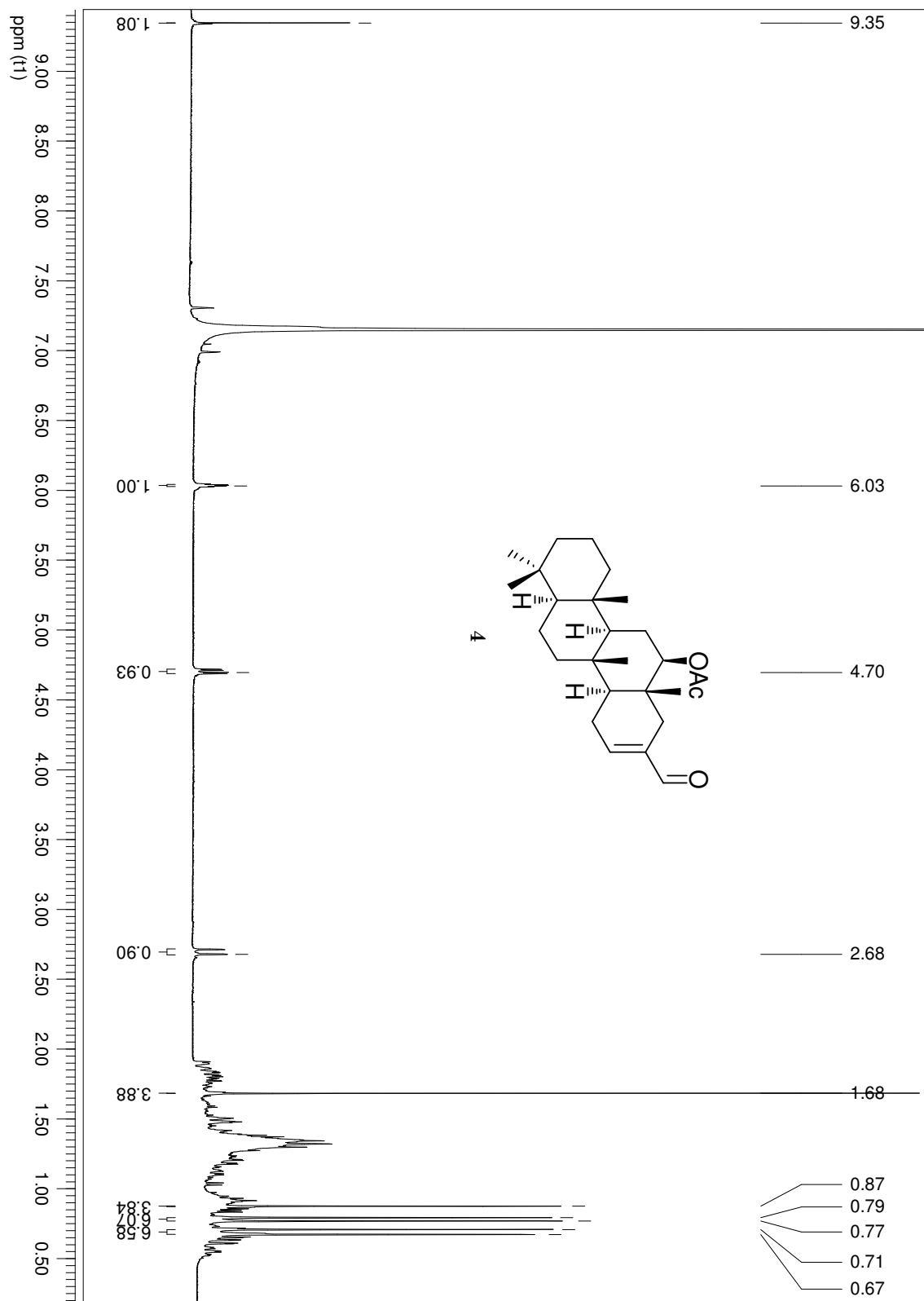


(400 MHz, CDCl₃)

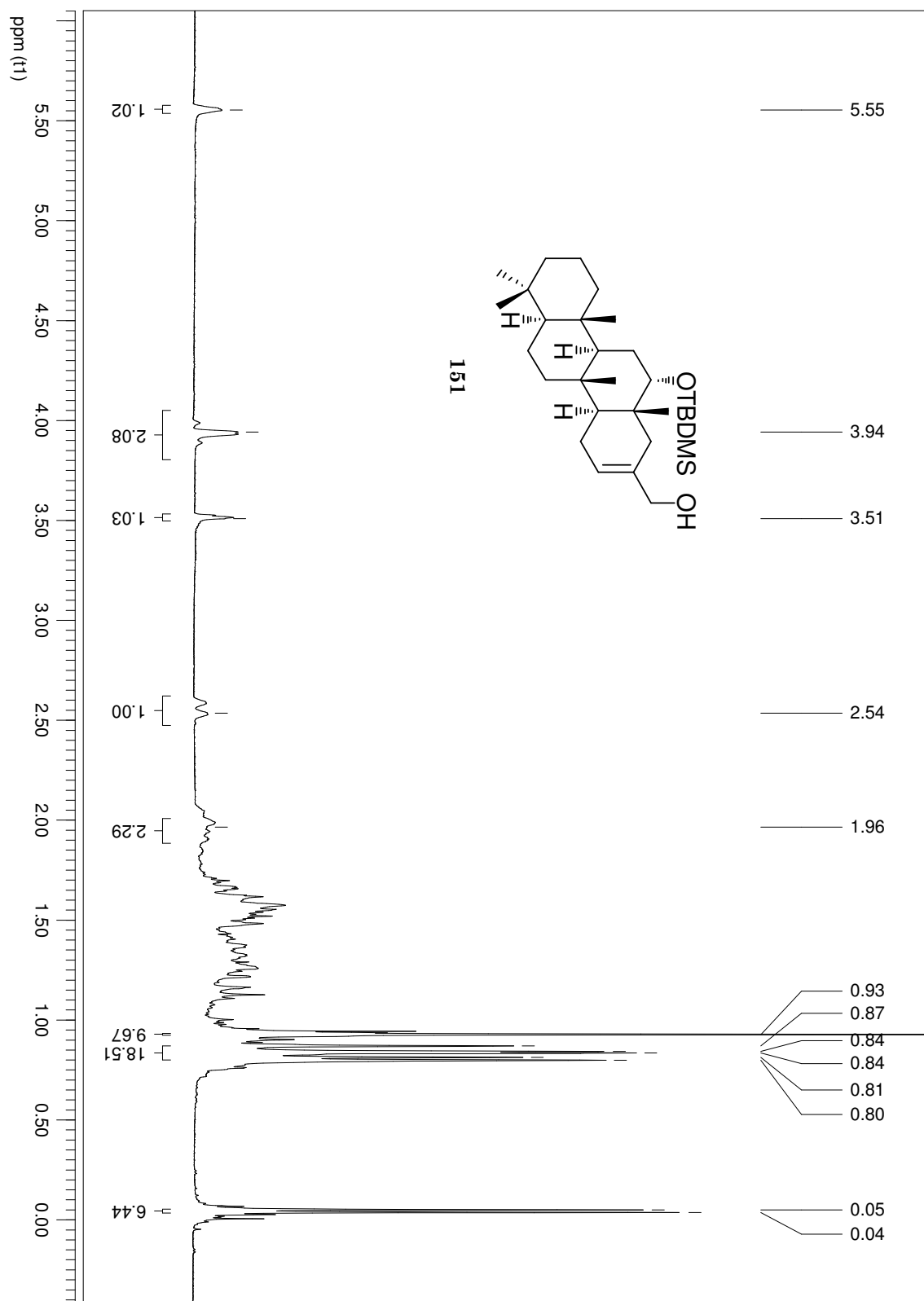


(300 MHz, C_6D_6)

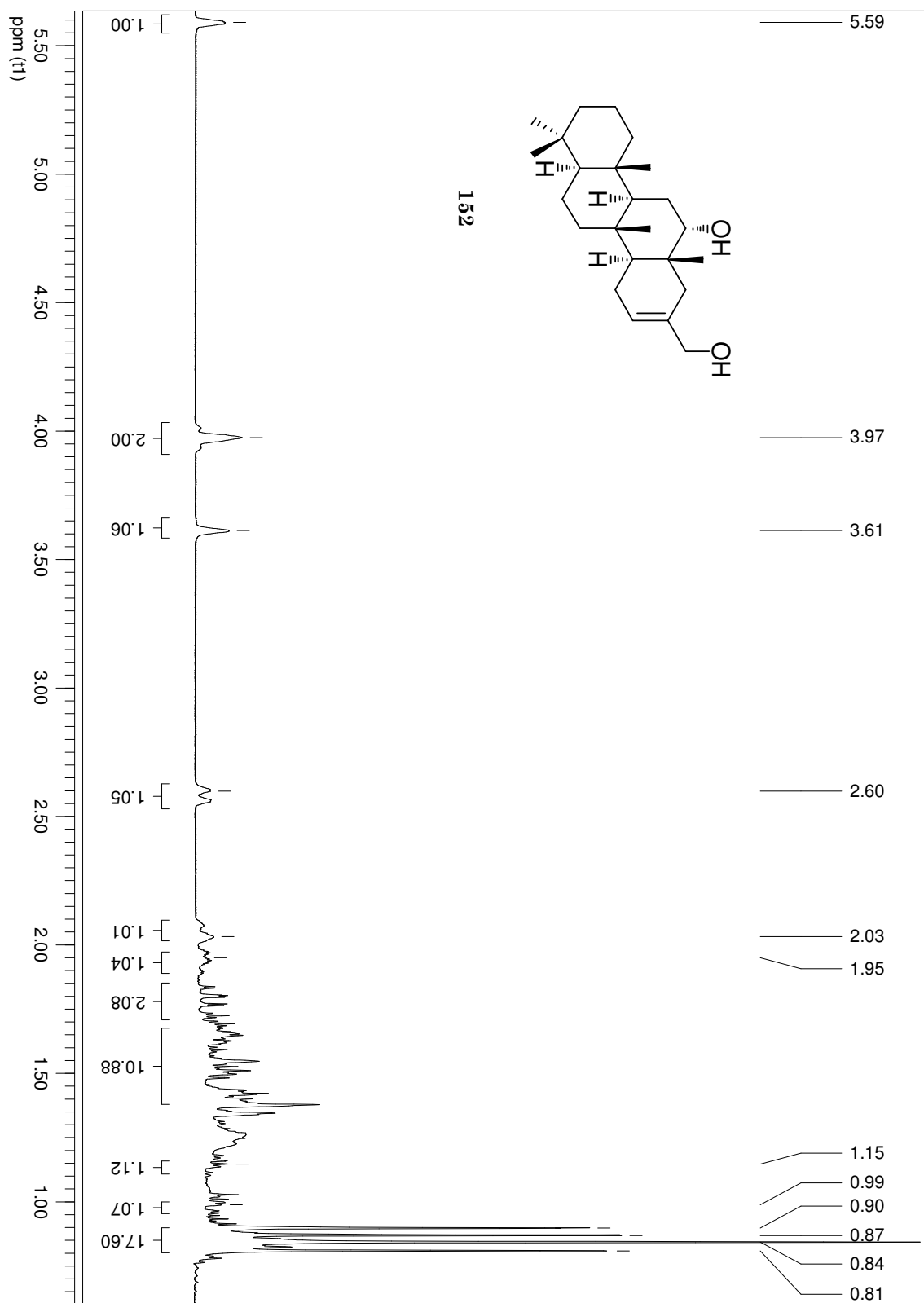
(400 MHz, C₆D₆)

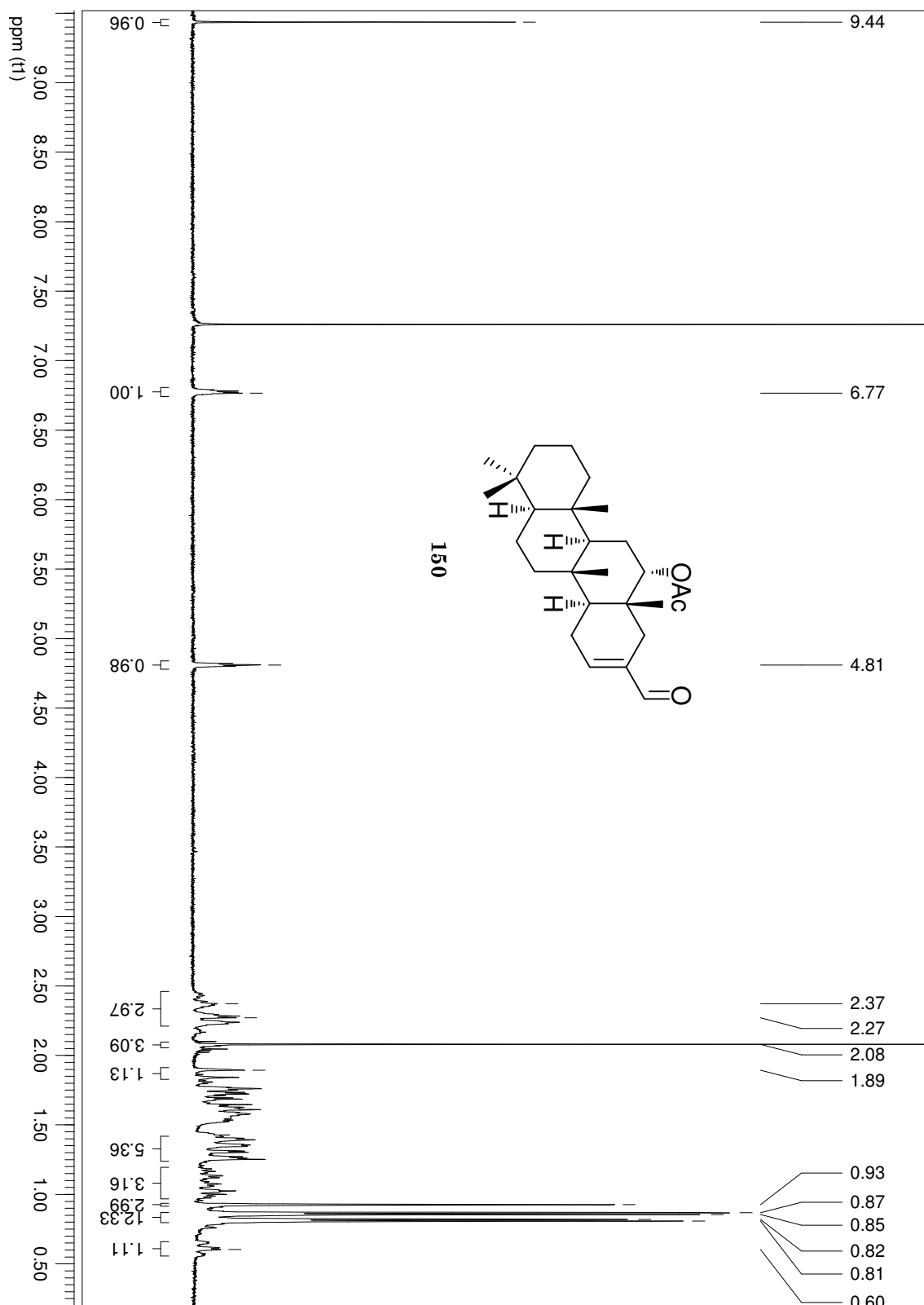


(300 MHz, CDCl_3)



(400 MHz, CDCl₃)



(300 MHz, CDCl_3)

REFERENCIAS

1. Kliebenstein, D. J., Secondary metabolites and plant/environment interactions: a view through *Arabidopsis thaliana* tinted glasses. *Plant, Cell & Environment* **2004**, *27* (6), 675-684.
2. Bennett, R. N.; Wallsgrove, R. M., Secondary metabolites in plant defence mechanisms. *New Phytologist* **1994**, *127* (4), 617-633.
3. Fullbeck, M.; Michalsky, E.; Dunkel, M.; Preissner, R., Natural products: sources and databases. *Natural Product Reports* **2006**, *23* (3), 347-356.
4. Newman, D. J.; Cragg, G. M., Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *Journal of Natural Products* **2007**, *70* (3), 461-477.
5. Rice, M. J.; Legg, M.; Powell, K. A., Natural products in agriculture—a view from the industry. *Pesticide Science* **1998**, *52* (2), 184-188.
6. Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O., Natural products in crop protection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17* (12), 4022-4034.
7. Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M., Natural Products in Drug Discovery and Development. *Journal of Natural Products* **1997**, *60* (1), 52-60.
8. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M., Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981–2002. *Journal of Natural Products* **2003**, *66* (7), 1022-1037.
9. Butler, M. S., The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (12), 2141-2153.
10. Feher, M.; Schmidt, J. M., Property Distributions: Differences between Drugs, Natural Products, and Molecules from Combinatorial Chemistry. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2002**, *43* (1), 218-227.
11. Koehn, F. E.; Carter, G. T., The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* **2005**, *4* (3), 206-220.
12. Li, J. W.-H.; Vederas, J. C., Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science* **2009**, *325* (5937), 161-165.
13. Carter, G. T., Natural products and Pharma 2011: Strategic changes spur new opportunities. *Natural Product Reports* **2011**, *28* (11), 1783-1789.
14. Baker, J. T.; Borris, R. P.; Carté, B.; Cordell, G. A.; Soejarto, D. D.; Cragg, G. M.; Gupta, M. P.; Iwu, M. M.; Madulid, D. R.; Tyler, V. E., Natural Product Drug Discovery and Development: New Perspectives on International Collaboration. *Journal of Natural Products* **1995**, *58* (9), 1325-1357.
15. Julsing, M. K.; Koulman, A.; Woerdenbag, H. J.; Quax, W. J.; Kayser, O., Combinatorial biosynthesis of medicinal plant secondary metabolites. *Biomolecular Engineering* **2006**, *23* (6), 265-279.
16. Chaudhary, S. A.; Gadhvi, K. V.; Chaudhary, A. B., Comprehensive Review on World HerbTrade and Most Utilized Medicinal Plant. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* **2010**, *1* (2), 510-517.
17. Leray, C. Terpenes Cyberlipid Center. <http://www.cyberlipid.org/>.
18. Ruzicka, L., The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds. *Experientia* **1953**, *9* (10), 357-367.
19. Marco, J. A., Terpenos. En *Química de los Productos Naturales*, Síntesis: Madrid, 2006.
20. Dewick, P. M., The Mevalonate and Deoxyxylulose Phosphate Pathways: Terpenoids and Steroids. En *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Ltd: 2001; pp 167-289.
21. Breitmaier, E., *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. Wiley-VCH: 2006; p 223.

22. Paduch, R.; Kandefer-Szerszen, M.; Trytek, M.; Fiedurek, J., Terpenes: substances useful in human healthcare. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* **2007**, *55* (5), 315-327.
23. Wang, G.; Tang, W.; Bidigare, R. R., Terpenoids As Therapeutic Drugs and Pharmaceutical Agents. En *Natural Products*, Zhang, L.; Demain, A. L., Eds. Humana Press: 2005; pp 197-227.
24. Maier, M. E., Structural revisions of natural products by total synthesis. *Natural Product Reports* **2009**, *26* (9), 1105-1124.
25. Ho, T.-L., *Carbocycle Construction in Terpene Synthesis*. VCH: 1988; p 768.
26. Corey, E. J.; Cheng, X.-M., *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley: New York, 1995; p 464.
27. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH: New York, 1996; p 821.
28. Nicolaou, K. C.; S.A., S., *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH: Weinheim 2003; p 658.
29. Nicolaou, K. C.; Chen, J. S., *Classics in Total Synthesis III: Further Targets, Strategies, Methods*. Wiley-VCH: 2011; p 770.
30. Van Der Schaft, P. H., Chemical Conversions of Natural Precursors. En *Flavours and Fragrances. Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*, Berger, R. G., Ed. Springer: Berlin, 2007.
31. Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S., First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (4), 1597-1598.
32. Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S., First total synthesis of taxol. 2. Completion of the C and D rings. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (4), 1599-1600.
33. Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J., Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (22), 8329-8351.
34. Ho, T.-L., *Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*. Wiley: 1992.
35. Srikrishna, A.; Reddy, T. J., Chiral synthons from carvone. Part 50. Enantiospecific approaches to both enantiomers of bicyclo[4.3.0]nonane-3,8-dione derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, (17).
36. Srikrishna, A.; Reddy, T. J.; Kumar, P. P.; Gharpure, S. J., Enantiospecific synthesis of B-seco-C-aromatic taxanes. *Indian J. Chem. Sect B-Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2001**, *40* (10), 905-914.
37. Srikrishna, A.; Gharpure, S. J.; Praveen Kumar, P., A simple, enantiospecific approach to both enantiomers of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 A-ring precursors from R-carvone. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (17), 3177-3180.
38. Connolly, J. D.; Hill, R. A., *Dictionary of Terpenoids: Di- and higher terpenoids*. 1 ed.; Chapman & Hall: London, 1991; Vol. 1.
39. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; García, A. B., Syntheses of oxygenated spongiane diterpenes from carvone. Synthesis of dorisenone C. *Tetrahedron* **2005**, *61* (8), 1961-1970.
40. Abad, A.; Agullo, C.; C. Cunat, A.; Carmen Llosa, M., Stereoselective construction of the tetracyclic scalarane skeleton from carvone. *Chemical Communications* **1999**, (5), 427-428.

41. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; de Alfonso Marzal, I.; Gris, A.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, C., Diastereoselective synthesis of antiquorin and related polyoxygenated atisene-type diterpenes. *Tetrahedron* **2007**, *63* (7), 1664-1679.
42. Shing, T. K. M.; Tang, Y., A stereocontrolled and enantioselective synthesis of the tetracyclic quassinoid skeleton. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1992**, (4), 341-342.
43. Shing, T. K. M.; Yeung, Y. Y., Total Synthesis of (-)-Samaderine Y from (S)-(+)-Carvone. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (48), 7981-7984.
44. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J., Conversion of Resin Acids into Steroidal Compounds. A Review. *Organic Preparations and Procedures International* **1991**, *23* (3), 321-356.
45. Berettoni, M.; De Chiara, G.; Iacoangeli, T.; Lo Surdo, P.; Bettolo, R. M.; Di Mirabello, L. M.; Nicolini, L.; Scarpelli, R., A Formal Total Synthesis of (+)-Methyl Trachyloban-18-oate and (+)-Methyl 16-Oxo-17-norkauran-18-oate: Regio- and Diastereoselective Preparation of Methyl (13S)-13-Hydroxyisoatisiren-18-oate from (-)-Abietic Acid. *Helvetica Chimica Acta* **1996**, *79* (7), 2035-2041.
46. Chen, X.-B.; Yuan, Q.-J.; Wang, J.; Hua, S.-K.; Ren, J.; Zeng, B.-B., Synthesis of the Scalarane Sesterterpenoid 16-deacetoxy-12-epi-scalarafuranacetate. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (17), 7216-7221.
47. Basabe, P.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Boderó, O.; Martín, M.; Urones, J. G., Synthesis of spongidines A and D: marine metabolites phospholipase A2 inhibitors. *Tetrahedron* **2011**, *67* (20), 3649-3658.
48. Thomas, T. R. A.; Kavlekar, D. P.; LokaBharathi, P. A., Marine Drugs from Sponge-Microbe Association—A Review. *Marine Drugs* **2010**, *8* (4), 1417-1468.
49. Bergmann, W.; Feeney, R. J., The Isolation of a New Thymine Pentoside from Sponges 1. *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72* (6), 2809-2810.
50. Mayer, A. M. S.; Rodríguez, A. D.; Berlinck, R. G. S.; Hamann, M. T., Marine pharmacology in 2003–4: Marine compounds with anthelmintic antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* **2007**, *145* (4), 553-581.
51. Cimino, G.; De Rosa, D.; De Stefano, S.; Minale, L., Isoagatholactone, a diterpene of a new structural type from the sponge *Spongia officinalis*. *Tetrahedron* **1974**, *30* (5), 645-649.
52. Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Noack, K.; Oberhansli, W. E.; Schonholzer, P., New Series of Diterpenes from Australian Spongia Species. *Australian Journal of Chemistry* **1979**, *32* (4), 867-880.
53. Fattorusso, E.; Magno, S.; Santacroce, C.; Sica, D., Sclarin, a new pentacyclic C-25 terpenoid from the sponge *Cacospongia scalaris*. *Tetrahedron* **1972**, *28* (24), 5993-5997.
54. De Rosa, S.; Mitova, M., Bioactive marine sesterterpenoids. En *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta ur, R., Ed. Elsevier: 2005; Vol. Volume 32, Part L, pp 109-168.
55. Keyzers, R. A.; Northcote, P. T.; Davies-Coleman, M. T., Spongian diterpenoids from marine sponges. *Natural Product Reports* **2006**, *23* (2), 321-334.
56. Gonzalez, M. A., Spongiane Diterpenoids. *Current Bioactive Compounds* **2007**, *3* (1), 1-36.
57. Ebada, S. S.; Lin, W.; Proksch, P., Bioactive Sesterterpenes and Triterpenes from Marine Sponges: Occurrence and Pharmacological Significance. *Marine Drugs* **2010**, *8* (2), 313-346.

58. A. Gonzalez, M., Sclarane Sesterterpenoids. *Current Bioactive Compounds* **2010**, *6* (3), 178-206.
59. Gustafson, K.; Andersen, R. J.; Cun-heng, H.; Clardy, J., Marginatafuran. a furanoditerpene with a new carbon skeleton from the dorid nudibranch *Cadlina luteomarginata*. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26* (21), 2521-2524.
60. Crews, P.; Bescansa, P.; Bakus, G. J., A Non-Peroxide Norsesterterpene from a Marine Sponge *Hyrtios erecta*. *Experientia* **1985**, *41* (5), 690-691.
61. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; García, A. B.; Giménez-Saiz, C., Synthetic studies on the preparation of oxygenated spongiane diterpenes from carvone. *Tetrahedron* **2003**, *59* (48), 9523-9536.
62. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; García, A. B., Synthesis of oxygenated spongiane-type diterpenoids from carvone. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (44), 7933-7936.
63. Ungur, N.; Kulcitki, V., Synthesis of Escalarane Sesterterpenoids. . *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1989**, *7*, 241-258.
64. Capelle, N.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Tursch, B., Chemical Studies of Marine Invertebrates. XLIV(1). Three New Spongian Diterpenes From *Spongia Officinalis*(2). *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1980**, *89* (5), 399-404.
65. Gonzalez, A. G.; Estrada, D. M.; Martin, J. D.; Martin, V. S.; Perez, C.; Perez, R., New antimicrobial diterpenes from the sponge *Spongia officinalis*. *Tetrahedron* **1984**, *40* (20), 4109-4113.
66. Kohmoto, S.; McConnell, O. J.; Wright, A.; Cross, S., Isospongiadiol, a Cytotoxic and Antiviral Diterpene from a Caribbean Deep-Water Marine Sponge, *Spongia sp.* *Chemistry Letters* **1987**, (9), 1687-1690.
67. Miyamoto, T.; Sakamoto, K.; Arao, K.; Komori, T.; Higuchi, R.; Sasaki, T., Dorisenones, cytotoxic spongian diterpenoids, from the nudibranch *Chromodoris obsoleta*. *Tetrahedron* **1996**, *52* (24), 8187-8198.
68. Kashman, Y.; Carmely, S.; Blasberger, D.; Hirsch, S.; Green, D., Marine Natural-Products- New Results from Red-Sea Invertebrates. *Pure and Applied Chemistry* **1989**, *61* (3), 517-520.
69. Mitchell, S. S.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J., Spongiabutenolides A – D: Minor γ -hydroxybutenolide diterpenoids from a Philippines *Spongia sp.* *Tetrahedron* **1999**, *55* (36), 10887-10892.
70. Kernan, M. R.; Cambie, R. C.; Bergquist, P. R., Chemistry of Sponges, IX. New Diterpenes from the Marine Sponge *Dictyodendrilla cavernosa*. *Journal of Natural Products* **1990**, *53* (3), 724-727.
71. Li, C.-J.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M., Six New Spongian Diterpenes from the Sponge *Spongia matamata*. *Journal of Natural Products* **1998**, *62* (2), 287-290.
72. Li, C.-J.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M., New Diterpene Lactones from the Sponge *Spongia matamata*. *Journal of Natural Products* **1998**, *61* (4), 546-547.
73. Fontana, A.; Mollo, E.; Ricciardi, D.; Fakhr, I.; Cimino, G., Chemical Studies of Egyptian Opisthobranchs: Spongian Diterpenoids from *Glossodoris atromarginata*. *Journal of Natural Products* **1997**, *60* (5), 444-448.
74. Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Daly, J. J., A new diterpene from the sponge *Aplysilla Rosea*. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20* (10), 903-906.
75. Schmitz, F. J.; Chang, J. S.; Hossain, M. B.; Van der Helm, D., Marine natural product: spongian derivatives from the sponge *Igernella notabilis*. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50* (16), 2862-2865.
76. Karuso, P.; Taylor, W. C., The Constituents of Marine Sponges .2. The Isolation from *Aplysilla rosea* (Dendroceratida) of (5*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,15*S*)-15 ,17-Epoxy-17-

- Hydroxy-16-Oxospongian-7-yl Butyrate (Aplyroseol-1) and Related Diterpenes (Aplyroseol-2 to Aplyroseol-6). *Australian Journal of Chemistry* **1986**, *39* (10), 1629-1641.
77. Hirsch, S.; Kashman, Y., Spongialactone A, a New Spongian Diterpene from *Spongia arabica*. *Journal of Natural Products* **1988**, *51* (6), 1243-1245.
78. Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y., Cyclization control of ambliofuran analog: effective total synthesis of (±)-baiyunol. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (22), 4878-4884.
79. Zoretic, P. A.; Shen, Z.; Wang, M.; Ribeiro, A. A., A biomimetic-like radical approach to furanoditerpenes. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (17), 2925-2928.
80. Ribeiro, A. A.; Shen, Z.; Wang, M.; Zhang, Y.; Zoretic, P. A., ¹H and ¹³C NMR assignments and stereochemistry of d,l-isospongiadiol and six spongian intermediates. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1998**, *36* (5), 325-335.
81. Zoretic, P. A.; Wang, M.; Zhang, Y.; Shen, Z.; Ribeiro, A. A., Total Synthesis of d,l-Isospongiadiol: An Intramolecular Radical Cascade Approach to Furanoditerpenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* (5), 1806-1813.
82. Moore, B. S., Biosynthesis of marine natural products: macroorganisms (Part B). *Natural Product Reports* **2006**, *23* (4).
83. Garson, M. J., The biosynthesis of marine natural products. *Chemical Reviews* **1993**, *93* (5), 1699-1733.
84. Oh, D.-C.; Jensen, P. R.; Kauffman, C. A.; Fenical, W., Libertellenones A–D: Induction of cytotoxic diterpenoid biosynthesis by marine microbial competition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13* (17), 5267-5273.
85. Karuso, P.; Scheuer, P. J., Biosynthesis of isocyanoterpenes in sponges. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (9), 2092-2095.
86. Kashman, Y.; Rudi, A., On the biogenesis of marine isoprenoids. *Phytochem Rev* **2004**, *3* (3), 309-323.
87. Gaspar, H.; Cutignano, A.; Ferreira, T.; Calado, G. a.; Cimino, G.; Fontana, A., Biosynthetic Evidence Supporting the Generation of Terpene Chemodiversity in Marine Mollusks of the Genus *Doriopsilla*. *Journal of Natural Products* **2008**, *71* (12), 2053-2056.
88. Garson, M. J.; Simpson, J. S., Marine isocyanides and related natural products - structure, biosynthesis and ecology. *Natural Product Reports* **2004**, *21* (1).
89. Nishizawa, M.; Yamada, H.; Hayashi, Y., Biomimetic cyclization of ambliofuran and analog by using mercury(II) triflate/N,N-dimethylaniline complex: Synthesis of (±) - Ambliol-A. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (2), 187-190.
90. Tischler, M.; Andersen, R. J.; Choudhary, M. I.; Clardy, J., Terpenoids from the sponge *Aplysilla glacialis* and specimens of the nudibranch *Cadlina luteomarginata* found on the sponge. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (1), 42-47.
91. Molinski, T. F.; Faulkner, D. J., 6.alpha.,7.alpha.,17.beta.-Trihydroxy-15.beta.,17-oxidospongian-16-one 7-butyrate: a new diterpene lactone from an Australian *Aplysilla* species. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51* (7), 1144-1146.
92. Andersen, R. J.; Desjardine, K.; Woods, K., Skin Chemistry of Nudibranchs from the West Coast of North America Molluscs. Cimino, G.; Gavagnin, M., Eds. Springer Berlin Heidelberg: 2006; Vol. 43, pp 277-301.
93. Bohlmann, F.; Zdero, C.; King, R. M.; Robinson, H., Gutierrezial and further diterpenes from *Gutierrezia sarothrae*. *Phytochemistry* **1984**, *23* (9), 2007-2012.
94. Bobzin, S. C.; Faulkner, D. J., Diterpenes from the marine sponge *Aplysilla polyrhaphis* and the dorid nudibranch *Chromodoris norrisi*. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (16), 3902-3907.

95. Dumdei, E. J.; Kubanek, J.; Coleman, J. E.; Pika, J.; Andersen, R. J.; Steiner, J. R.; Clardy, J., New terpenoid metabolites from the skin extracts, an egg mass, and dietary sponges of the Northeastern Pacific dorid nudibranch *Cadlinaluteomarginata*. *Canadian Journal of Chemistry* **1997**, *75* (6), 773-789.
96. Zoretic, P. A.; Zhang, Y.; Ribeiro, A. A., Spongian furanoditerpenes: An intramolecular radical approach. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (17), 2929-2932.
97. Pattenden, G.; Roberts, L., Cascade radical processes leading to polycycle constructions. The total synthesis of spongian-16-one. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (24), 4191-4194.
98. Pattenden, G.; Roberts, L.; J. Blake, A., Cascade radical cyclisations leading to polycyclic diterpenes. Total synthesis of (+/-)-spongian-16-one. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998**, (5).
99. Goeller, F.; Heinemann, C.; Demuth, M., Investigations of Cascade Cyclizations of Terpenoid Polyalkenes via Radical Cations. A Biomimetic-type Synthesis of (\pm)-3-Hydroxy-spongian-16-one. *Synthesis* **2001**, *2001* (08), 1114,1116.
100. De Miranda, D. S.; Brendolan, G.; Imamura, P. M.; Gonzalez Sierra, M.; Marsaioli, A. J.; Ruveda, E. A., Stereoselective synthesis of the enantiomer of the novel marine diterpene isoagatholactone, ent-13(16),14-spongiadien-12.alpha.-ol, and the parent hydrocarbon isocopalane from methyl isocopalate. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46* (24), 4851-4858.
101. Imamura, P. M.; Sierra, M. G.; Ruveda, E. A., Stereoselective synthesis of the novel marine diterpene (+)-isoagatholactone. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, (15).
102. Nakano, T.; Hernández, M. I., Total syntheses of (\pm)-isoagatholactone and (\pm)-12 α -hydroxyspongia-13(16),14-dien. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23* (14), 1423-1426.
103. Nakano, T.; Hernandez, M. I., Stereoselective total syntheses of (+/-)-isoagatholactone and (+/-)-12 α -hydroxyspongia-13(16),14-diene, two marine sponge metabolites. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1983**.
104. Nakano, T.; Hernandez, M. I.; Gomez, M.; Medina, J. D., Total Syntheses of Marine-Sponge Metabolites. 4. Synthesis of (+/-)-Spongia-13(16),14-diene. *Journal of Chemical Research-S* **1989**, (2), 54-55.
105. Sierra, M. G.; Mischne, M. P.; Ruveda, E. A., Synthesis Of (\pm)-Spongian and (\pm)-Spongia-13(16),14-Diene from Methyl Isocopalate. *Synthetic Communications* **1985**, *15* (8), 727-735.
106. Abad, A.; Arnó, M.; Marín, M. L.; Zaragoza, R. J., First Synthetic Approach to Spongian Pentacyclic Diterpenoids. Enantioselective Synthesis of Dendrillol-1. *Synlett* **1991**, *1991* (11), 789,791.
107. Abad, A.; Arno, M.; Cunat, A. C.; Marin, M. L.; Zaragoza, R. J., Spongian pentacyclic diterpenes. Stereoselective synthesis of (-)-dendrillol-1. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57* (25), 6861-6869.
108. Abad, A.; Arno, M.; Marin, M. L.; Zaragoza, R. J., Spongian pentacyclic diterpenes. Stereoselective synthesis of aplyroseol-1, aplyroseol-2 and deacetylapylyroseol-2. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1993**, (16).
109. Arnó, M.; Betancur-Galvis, L.; González, M. A.; Sierra, J.; Zaragoza, R. J., Synthesis and cytotoxic activity of novel C7-Functionalized spongiane diterpenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11* (14), 3171-3177.
110. Arnó, M.; González, M. A.; Marín, M. L.; Zaragoza, R. J., Synthesis of spongian diterpenes: (-)-spongian-16-oxo-17-al and (-)-acetyldendrillol-1. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (9), 1669-1671.
111. Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J., Synthesis of C-17-Functionalized Spongiane Diterpenes: Diastereoselective Synthesis of (-)-Spongian-16-oxo-17-al, (-)-

- Acetyldendrillol-1, and (-)-Aplyroseol-14. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (4), 1242-1251.
112. Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Marin, M. L.; Zaragoza, R. J., Podocarpane-to-spongian skeleton conversion. Synthesis of (+)-isoagatholactone and (-)-spongia-13(16),14-diene. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, (17).
113. Sakamoto, T.; Kanematsu, K., Total syntheses of spongiaditerpenoids: Spongia-13(16),14-diene and spongiadiosphenol. *Tetrahedron* **1995**, *51* (20), 5771-5780.
114. Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J., Diastereoselective synthesis of spongian diterpenes. Total synthesis of the furanoditerpene (-)-spongia-13(16),14-diene. *Tetrahedron* **1999**, *55* (42), 12419-12428.
115. Pandey, U. C.; Sarmah, P.; Sharma, R. P., Polyene cyclization : cyclization studies on an acyclic furanoditerpene and its epoxide. *Tetrahedron* **1984**, *40* (19), 3739-3748.
116. Kobayashi, J. i.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H.; Hirata, Y., Hippospongins, a novel furanosesterterpene possessing antispasmodic activity from the okinawan marine sponge hippospongia sp. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (19), 2113-2116.
117. Hagiwara, H.; Uda, H.; Kodama, T., Synthetic study on several eremophilane sesquiterpenes using a common intermediate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**.
118. Garst, M. E.; Spencer, T. A., General method for the synthesis of 3- and 3,4-substituted furans. Simple syntheses of perillene and dendrolasin. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95* (1), 250-252.
119. Kolympadi, M.; Liapis, M.; Ragoussis, V., Synthesis of the marine furanoditerpene (-)-marginatone. *Tetrahedron* **2005**, *61* (8), 2003-2010.
120. Tasdemir, D.; Concepción, G. P.; Mangalindan, G. C.; Harper, M. K.; Hajdu, E.; Ireland, C. M., New Terpenoids from a Cacospongia sp. from the Philippines. *Tetrahedron* **2000**, *56* (46), 9025-9030.
121. Mironov, M.; Kharitonov, Y.; Shul'ts, E.; Shakirov, M.; Gatilov, Y.; Tolstikov, G., Synthetic transformations of higher terpenoids: XXIII. Synthesis of diterpenoid-based dihydroisoindolones. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2010**, *46* (12), 1869-1882.
122. González Cardenete, M. A.; Universitat de, V., *Síntesis de terpenos con esqueleto de espongiario, escopadulano y estrano*. Universitat de València, Facultat de Ciències Químiques: València, 2001; p 159.
123. García Segovia, A. B.; Universitat de, V., *Síntesis diastereoselectiva de terpenos policíclicos biológicamente activos a partir de carvona :espongiarios y escalaranos*. Universitat de València, Facultat de Ciències Químiques: València, 2005; p 346.
124. Larson, G. L.; Klesse, R., An improved synthesis of the ethylene acetal of 3-iodopropanal and the ethylene ketal of 4-iodo-2-butanone. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50* (19), 3627-3627.
125. Tomioka, K.; Yasuda, K.; Kawasaki, H.; Koga, K., A rationale of diastereofacial selection in the alkylation of endocyclic enolates with chirality at the β -position. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (28), 3247-3250.
126. Corbel, B.; Medinger, L.; Haelters, J. P.; Sturtz, G., An Efficient Synthesis of Dialkyl 2-Oxoalkanephosphonates and Diphenyl-2-oxoalkylphosphine Oxides from 1-Chloroalkyl Ketones. *Synthesis* **1985**, *1985* (11), 1048,1051.
127. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J., An Efficient Stereoselective Synthesis of Stypodiol and Epistypodiol. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (15), 5100-5106.

128. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; de Alfonso Marzal, I.; Navarro, I.; Gris, A., A unified synthetic approach to trachylobane-, beyerane-, atisane- and kaurane-type diterpenes. *Tetrahedron* **2006**, *62* (14), 3266-3283.
129. Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J., An Efficient Stereocontrolled Synthesis of (-)-Stypoldione. *Synlett* **1996**, *1996* (09), 913,915.
130. Charette, A. B.; Marcoux, J.-F., Spectroscopic Characterization of (Iodomethyl)zinc Reagents Involved in Stereoselective Reactions: Spectroscopic Evidence That IZnCH_2I Is Not $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2 + \text{ZnI}_2$ in the Presence of an Ether. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (19), 4539-4549.
131. Gemal, A. L.; Luche, J. L., Lanthanoids in organic synthesis. 6. Reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (18), 5454-5459.
132. Li, K.; Hamann, L. G.; Koreeda, M., A convenient, highly stereoselective synthesis of anti- α,β -epoxy alcohols by the Luche reduction of α,β -epoxy ketones. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (44), 6569-6570.
133. Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T., Highly stereoselective synthesis of erythro- α,β -epoxy alcohols by the reduction of α,β -epoxy ketones with zinc borohydride. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22* (47), 4723-4726.
134. Ziegler, F. E.; Sobolov, S. B., Synthesis of a highly functionalized carbon ring skeleton for the trichothecene anguidine. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (7), 2749-2758.
135. Boulin, B.; Arreguy-San Miguel, B.; Delmond, B., Le γ -Pyronène : Synthone d'Accès au Safranale et Précurseur d'Intermédiaires de Synthèse de la Forskoline et du Strigol. *Tetrahedron* **1998**, *54* (12), 2753-2762.
136. Nishiyama, S.; Ikeda, Y.; Yoshida, S.-i.; Yamamura, S., Synthetic study on breynin A : Synthesis of breynolide sulfone. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30* (1), 105-108.
137. Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C. K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G., Total Synthesis of taxol. 2. Construction of A and C ring intermediates and initial attempts to construct the ABC ring system. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117* (2), 634-644.
138. Hanus, L. O.; Tchilibon, S.; Ponde, D. E.; Breuer, A.; Fride, E.; Mechoulam, R., Enantiomeric cannabidiol derivatives: synthesis and binding to cannabinoid receptors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3* (6), 1116-1123.
139. Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Sanz, F.; Urones, J. G., Nor-limonoid and homoisoanticopalane lactones from methyl isoanticopalate. *Tetrahedron* **2007**, *63* (36), 8939-8948.
140. Wang, J.; Busson, R.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Herdewijn, P., Enantioselective Approach to the Synthesis of Cyclohexane Carbocyclic Nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (9), 3051-3058.
141. McEleney, K.; Allen, D. P.; Holliday, A. E.; Crudden, C. M., Functionalized Mesoporous Silicates for the Removal of Ruthenium from Reaction Mixtures. *Organic Letters* **2006**, *8* (13), 2663-2666.
142. Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, K., A simple and practical phase-separation approach to the recycling of a homogeneous metathesis catalyst. *Chemical Communications* **2006**, (8).
143. Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver, S. T., A Rapid and Simple Cleanup Procedure for Metathesis Reactions. *Organic Letters* **2007**, *9* (7), 1203-1206.

144. Lehman Jr, S. E.; Schwendeman, J. E.; O'Donnell, P. M.; Wagener, K. B., Olefin isomerization promoted by olefin metathesis catalysts. *Inorganica Chimica Acta* **2003**, *345* (0), 190-198.
145. Schmidt, B., Catalysis at the Interface of Ruthenium Carbene and Ruthenium Hydride Chemistry: Organometallic Aspects and Applications to Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *2004* (9), 1865-1880.
146. Deiters, A.; Martin, S. F., Synthesis of Oxygen- and Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis. *Chemical Reviews* **2004**, *104* (5), 2199-2238.
147. Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H., Decomposition of a Key Intermediate in Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (24), 7414-7415.
148. McGrath, D. V.; Grubbs, R. H., The mechanism of aqueous ruthenium(II)-catalyzed olefin isomerization. *Organometallics* **1994**, *13* (1), 224-235.
149. Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H., A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (37), 11360-11370.
150. Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., Prevention of Undesirable Isomerization during Olefin Metathesis. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (49), 17160-17161.
151. Walker, D.; Hiebert, J. D., 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Its Reactions. *Chemical Reviews* **1967**, *67* (2), 153-195.
152. Danheiser, R. L.; Casebier, D. S.; Loebach, J. L., Total synthesis of dan shen diterpenoid quinones. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (9), 1149-1152.
153. Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T., Deprotection of Acetals and Silyl Ethers Using Some π -Acceptors. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1994**, *67* (1), 290-292.
154. Paterson, I.; Cowden, C. J.; Rahn, V. S.; Woodrow, M. D., A Facile Oxidation/Deprotection of Electron Rich Silyl Ethers Using DDQ. *Synlett* **1998**, *1998* (08), 915,917.
155. Molteni, G.; Buttero, P. D., A bicyclo[3.1.1]heptano[4,3-c]pyrazole derived chiral auxiliary for dipolar cycloadditions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (11), 1983-1987.
156. Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Urones, J. G., Synthesis and absolute configuration of (-)-chettaphanin I and (-)-chettaphanin II. *Tetrahedron* **2003**, *59* (5), 685-694.
157. de Oliveira, A. B.; Soares Raslan, D.; Khuong-Huu, F., Selenium reagent in the synthesis of naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31* (47), 6873-6876.
158. Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; Oliveira, A. B.; Gualberto, S. A.; Cuevas, C.; Feliciano, A. S., New cytotoxic furoquinones obtained from terpenyl-1,4-naphthoquinones and 1,4-anthracenediones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (21), 7231-7240.
159. DePuy, C. H.; Breitbeil, F. W., The Stereospecific Acid- and Base-Catalyzed Ring Opening of a Substituted Cyclopropanol. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (14), 2176-2177.
160. DePuy, C. H.; Arney, W. C.; Gibson, D., Chemistry of cyclopropanols. VI. Cleavage by electrophilic halogen. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90* (7), 1830-1840.
161. Shan, M.; O'Doherty, G. A., Synthesis of Carbasugar C-1 Phosphates via Pd-Catalyzed Cyclopropanol Ring Opening. *Organic Letters* **2008**, *10* (16), 3381-3384.
162. Jiao, J.; Nguyen, L. X.; Patterson, D. R.; Flowers, R. A., An Efficient and General Approach to β -Functionalized Ketones. *Organic Letters* **2007**, *9* (7), 1323-1326.

163. Renneberg, D.; Leumann, C. J., Watson–Crick Base-Pairing Properties of Tricyclo-DNA. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (21), 5993-6002.
164. DePuy, C. H.; Breitbeil, F. W.; DeBruin, K. R., Chemistry of Cyclopropanols. V. Stereochemistry of Acid- and Base-Catalyzed Ring Opening^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88* (14), 3347-3354.
165. Gibson, D. H.; DePuy, C. H., Free radical reactions of cyclopropanols: The formation of 1,2-dioxolane derivatives. *Tetrahedron Letters* **1969**, *10* (27), 2203-2206.
166. Morisson, V.; Barnier, J. P.; Blanco, L., Enzymatic resolution of bicyclo[n.1.0]alkan-1-ols derivatives: Preparation of optically active α -substituted α -methylcycloalkanones. *Tetrahedron* **1998**, *54* (27), 7749-7764.
167. Morisson, V.; Barnier, J.-P.; Blanco, L., Oxidative rearrangement of bicyclo[n.1.0]alkan-1-ols in the presence of oxygen. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (21), 4045-4046.
168. Kulinkovich, O. G.; Astashko, D. A.; Tyvorskii, V. I.; Ilyina, N. A., Synthesis of α,β -Epoxy Ketones from Alkyl- and Arylsubstituted Cyclopropanols. *Synthesis* **2001**, *2001* (10), 1453,1455.
169. Zard, S. Z., On the Trail of Xanthates: Some New Chemistry from an Old Functional Group. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36* (7), 672-685.
170. Tian, X.; Jaber, J. J.; Rychnovsky, S. D., Synthesis and Structure Revision of Calyxin Natural Products. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (8), 3176-3183.
171. Caro, Y.; Masaguer, C. F.; Raviña, E., Preparation of (*R*)-(-)- and (*S*)-(+)-3-hydroxymethyl-1-tetralone tosylates, key intermediates in the synthesis of new CNS drugs, via resolution of precursors. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (3), 381-387.
172. Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S., Exceptionally Simple Enantioselective Syntheses of Chiral Hexa- and Tetracyclic Polyprenoids of Sedimentary Origin. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37* (8), 1126-1128.
173. Wang, Z.; Min, S.-J.; Danishefsky, S. J., Total Synthesis and Structural Revision of (\pm)-Tricholomalides A and B. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (31), 10848-10849.
174. Friedrich, D.; Bohlmann, F., Total synthesis of various elemanolides. *Tetrahedron* **1988**, *44* (5), 1369-1392.
175. Hua, D. H. Tricyclic Pyrones. US7935726(B1), 2011.
176. Chen, J.; Lu, M.; Jing, Y.; Dong, J., The synthesis of l-carvone and limonene derivatives with increased antiproliferative effect and activation of ERK pathway in prostate cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (19), 6539-6547.
177. Wang, C.; Zhang, H.; Liu, J.; Ji, Y.; Shao, Z.; Li, L., Stereoselective Synthesis of (+)-Paeonilide and Confirmation of its Absolute Configuration. *Synlett* **2006**, *2006* (07), 1051,1054.
178. Mander, L. N.; Thomson, R. J., Total Synthesis of Sordaricin. *Organic Letters* **2003**, *5* (8), 1321-1324.
179. Martin J, C., Novel side chain analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: design and synthesis of the 21,24-methano derivatives. *Steroids* **2001**, *66* (3–5), 249-255.
180. Büchi, G.; Wuest, H., Synthesis of bilobanone. *The Journal of Organic Chemistry* **1969**, *34* (4), 857-860.
181. Brocksom, T. J.; dos Santos, R. B.; Varanda, N. A.; Brocksom, U., An Efficient Synthesis of Monoterpene α -Methylene- γ -Butyrolactones. *Synthetic Communications* **1988**, *18* (12), 1403-1410.

182. Srikrishna, A.; Jagadeeswar Reddy, T., Enantiospecific total synthesis of (+)-2-pupukeanone. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, (22).
183. Kato, N.; Shimamura, S.; Khan, S.; Takeda, F.; Kikai, Y.; Hirama, M., Convergent approach to the maduropeptin chromophore: aryl ether formation of (R)-3-aryl-3-hydroxypropanamide and cyclization of macrolactam. *Tetrahedron* **2004**, *60* (14), 3161-3172.
184. Murray, R. W.; Singh, M., Synthesis of Epoxides Using Dimethyldioxirane: trans-Stilbene Oxide. *Organic Syntheses* **1997**, *74*, 91.
185. Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Manzano, F. L.; Aladro, F. J.; Jorge, Z. a. D.; Massanet, G. M., CeCl₃/NaClO: a safe and efficient reagent for the allylic chlorination of terminal olefins. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (35), 6691-6693.
186. Wilson, N. H.; Jones, R. L.; Marr, C. G.; Muir, G., Synthesis of oxabicyclo[2.2.1]heptane prostanoids having thromboxane-like activity at sub-nanomolar concentrations. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *23* (4), 359-364.
187. Chen, D. X.; Ho, C. M.; Rudy Wu, Q. Y.; Wu, P. R.; Wong, F. M.; Wu, W., Convenient oxidation of benzylic and allylic halides to aldehydes and ketones. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (26), 4147-4148.
188. G. Godfrey, A.; Ganem, B., Ready oxidation of halides to aldehydes using trimethylamine N-oxide in dimethylsulfoxide. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31* (34), 4825-4826.
189. Suzuki, S.; Onishi, T.; Fujita, Y.; Misawa, H.; Otera, J., A Convenient Method for Conversion of Allylic Chlorides to Alpha,Beta-Unsaturated Aldehydes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1986**, *59* (10), 3287-3288.
190. Tidwell, T. T., Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxyulfonium Ylides: The Moffatt, Swern, and Related Oxidations. En *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1990; Vol. 39, pp 297-572.
191. Dave, P.; Byun, H.-S.; Engel, R., An Improved Direct Oxidation of Alkyl Halides to Aldehydes. *Synthetic Communications* **1986**, *16* (11), 1343-1346.
192. Inokuchi, T.; Kawafuchi, H., Reactivity of TEMPO anion as a nucleophile and its applications for selective transformations of haloalkanes or acyl halides to aldehydes. *Tetrahedron* **2004**, *60* (51), 11969-11975.
193. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I., Conversion of Alkyl Halides into Alcohols via Formyloxylated Reaction with DMF Catalyzed by Silver Salts. *Synthesis* **2005**, *2005* (19), 3355,3361.
194. Cymerman Craig, J.; Purushothaman, K. K., Improved preparation of tertiary amine N-oxides. *The Journal of Organic Chemistry* **1970**, *35* (5), 1721-1722.
195. Hon, Y.-S.; Liu, Y.-W.; Hsieh, C.-H., Dibromomethane as one-carbon source in organic synthesis: a versatile methodology to prepare the cyclic and acyclic α -methylene or α -keto acid derivatives from the corresponding terminal alkenes. *Tetrahedron* **2004**, *60* (22), 4837-4860.
196. Liu, Z.; Peng, L.; Li, W. Z.; Li, Y., Asymmetric Total Synthesis of Pseudoplexaurol and 14-Deoxycrassin, two Antitumor Marine Cembrane Diterpenoids. *Synlett* **2003**, *2003* (13), 1977,1980.
197. Schlenk, H.; Gellerman, J. L., Esterification of Fatty Acids with Diazomethane on a Small Scale. *Analytical Chemistry* **1960**, *32* (11), 1412-1414.
198. de Boer, T. J.; Backer, H. J., p-Tolylsulfonylmethylnitrosamide. *Organic Syntheses* **1954**, *34*, 96.
199. de Boer, T. J.; Backer, H. J., Diazomethane. *Organic Syntheses* **1956**, *36*, 16.

200. Ihara, M.; Fukumoto, K., Syntheses of Polycyclic Natural Products Employing the Intramolecular Double Michael Reaction. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32* (7), 1010-1022.
201. Ihara, M., Syntheses of Biologically Active Natural Products and Leading Compounds for New Pharmaceuticals Employing Effective Construction of a Polycyclic Skeleton. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2006**, *54* (6), 765-774.
202. Higuchi, H.; Kiyoto, S.; Sakon, C.; Hiraiwa, N.; Asano, K.; Kondo, S.; Ojima, J.; Yamamoto, G., Synthesis and properties of methano-bridged bisdehydro 17,19,21 annulenones and the related compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, *68* (12), 3519-3538.
203. Liotta, C. L.; Harris, H. P.; McDermott, M.; Gonzalez, T.; Smith, K., Chemistry of "naked" anions II. Reactions of the 18-crown-6 complex of potassium acetate with organic substrates in aprotic organic solvents. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15* (28), 2417-2420.
204. Denmark, S. E.; Edwards, J. P., A comparison of (chloromethyl)- and (iodomethyl)zinc cyclopropanation reagents. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56* (25), 6974-6981.
205. Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y., A Novel Class of Tunable Zinc Reagents (RXZnCH₂Y) for Efficient Cyclopropanation of Olefins. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *69* (2), 327-334.
206. Ando, M.; Sayama, S.; Takase, K., The synthesis of Fenical and Sims' structure of cyclooudesmol. Stereospecific total syntheses of 7-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4a-methyldecahydrocyclopropa[d]naphthalene diastereoisomers. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50* (2), 251-264.
207. Hanessian, S.; Tremblay, M.; Swayze, E. E., Tobramycin analogues with C-5 aminoalkyl ether chains intended to mimic rings III and IV of paromomycin. *Tetrahedron* **2003**, *59* (7), 983-993.
208. Pilcher, A. S.; DeShong, P., Improved protocols for the selective deprotection of trialkylsilyl ethers using fluorosilicic acid. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58* (19), 5130-5134.
209. Shinmyozu, T.; Hirai, Y.; Inazu, T., Synthesis of [3.3]heterophanes containing the pyridine, furan, and thiophene rings by the TosMIC method. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51* (9), 1551-1555.
210. Gevorgyan, V.; Rubin, M.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y., A Direct Reduction of Aliphatic Aldehyde, Acyl Chloride, Ester, and Carboxylic Functions into a Methyl Group. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (5), 1672-1675.
211. Nimmagadda, R. D.; McRae, C., A novel reduction reaction for the conversion of aldehydes, ketones and primary, secondary and tertiary alcohols into their corresponding alkanes. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (32), 5755-5758.
212. Chandrasekhar, S.; Reddy, C. R.; Babu, B. N., Rapid Defunctionalization of Carbonyl Group to Methylene with Polymethylhydrosiloxane-B(C₆F₅)₃. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (25), 9080-9082.
213. Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C., The invention of radical reactions. Part XXI. Simple methods for the radical deoxygenation of primary alcohols. *Tetrahedron* **1991**, *47* (43), 8969-8984.
214. Zhang, Q.; Ma, X.; Ward, A.; Hong, W.-X.; Jaakola, V.-P.; Stevens, R. C.; Finn, M. G.; Chang, G., Designing Facial Amphiphiles for the Stabilization of Integral Membrane Proteins. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (37), 7023-7025.
215. Yang, H.-J.; Li, B.-G.; Cai, X.-H.; Qi, H.-Y.; Luo, Y.-G.; Zhang, G.-L., Chiral Decalins: Preparation from Oleanolic Acid and Application in the Synthesis of (-)-9-epi-Ambrox. *Journal of Natural Products* **2006**, *69* (11), 1531-1538.

216. Fujimoto, Y.; Tatsuno, T., A novel method for reductive removal of tosyloxy and mesyloxy groups. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17* (37), 3325-3326.
217. Chochrek, P.; Wicha, J., Expedited Approach to the Vitamin D trans-Hydrindane Building Block from the Hajos Dione. Comparative Study on Various Methods for the Selective Deoxygenation of One of the Hydroxy Groups in a Diol. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (14), 5276-5284.
218. Yasui, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y., Stereoselective synthesis of cyclopropanone ketals via silyl chloride promoted cyclization of β -zinciopropionates. *Tetrahedron* **1995**, *51* (25), 6881-6900.
219. Seebacher, W.; Hüfner, A.; Haslinger, E.; Weis, R., Reduction of Diene Adducts of Laevopimaric Acid. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1998**, *129* (6), 697-703.
220. Seyden-Penne, J., Description and Characteristics of the Main Reagents. In *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: New York, 1997; p 224.
221. Conover, L. H.; Tarbell, D. S., Hydrogenolysis of Certain Substituted Aromatic Acids and Carbonyl Compounds by Lithium Aluminum Hydride. *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72* (8), 3586-3588.
222. Brewster, J. H.; Bayer, H. O., Hydrogenolyses with Chloroaluminum Hydrides. I. Diphenylallyl Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29* (1), 105-110.
223. McMurry, J. E.; Silvestri, M., Simplified method for the titanium(II)-induced coupling of allylic and benzylic alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (18), 2687-2688.
224. Ashby, E. C.; Goel, A. B., Evidence for single electron transfer in the reduction of alcohols with lithium aluminum hydride. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22* (20), 1879-1880.
225. Sas, K.; Robotka, H.; Toldi, J.; Vécsei, L., Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. *Journal of the Neurological Sciences* **2007**, *257* (1-2), 221-239.
226. Degli Esposti, M., Inhibitors of NADH-ubiquinone reductase: an overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* **1998**, *1364* (2), 222-235.
227. Isman, M. B., Botanical Insecticides, Deterrents, and Repellents in Modern Agriculture and an Increasingly Regulated World. *Annual Review of Entomology* **2006**, *51*, 45-66.
228. Betancur-Galvis, L.; Palomares, E.; Marco, J. A.; Estornell, E., Tigliane diterpenes from the latex of *Euphorbia obtusifolia* with inhibitory activity on the mammalian mitochondrial respiratory chain. *Journal of Ethnopharmacology* **2003**, *85* (2-3), 279-282.
229. Betancur-Galvis, L.; Checa, J.; Marco, J. A.; Estornell, E., Jatrophone Diterpenes from the Latex of *Euphorbia obtusifolia* with Inhibitory Activity on the Mammalian Mitochondrial Respiratory Chain. *Planta Med* **2003**, *69* (02), 177,178.
230. López-Gresa, M. P.; Cabedo, N.; González-Mas, M. C.; Ciavatta, M. L.; Avila, C.; Primo, J., Terretonins E and F, Inhibitors of the Mitochondrial Respiratory Chain from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus insuetus*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72* (7), 1348-1351.
231. Fato, R.; Estornell, E.; Di Bernardo, S.; Pallotti, F.; Parenti Castelli, G.; Lenaz, G., Steady-State Kinetics of the Reduction of Coenzyme Q Analogs by Complex I (NADH:Ubiquinone Oxidoreductase) in Bovine Heart Mitochondria and Submitochondrial Particles. *Biochemistry* **1996**, *35* (8), 2705-2716.
232. Tormo, J. R.; Gallardo, T.; Aragón, R.; Cortes, D.; Estornell, E., Specific interactions of monotetrahydrofuranic annonaceous acetogenins as inhibitors of mitochondrial complex I. *Chemico-Biological Interactions* **1999**, *122* (3), 171-183.

233. Degli Esposti, M.; Ghelli, A.; Ratta, M.; Cortes, D.; Estornell, E., Natural substances (acetogenins) from the family Annonaceae are powerful inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase (Complex I). *Biochemical Journal* **1994**, *301* (1), 161-167.
234. Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M.-C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D., Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. *Natural Product Reports* **2005**, *22* (2), 269-303.
235. Drahota, Z.; Kriváková, P.; Cervinková, Z.; Kmoníčková, E.; Lotková, H.; Kucera, Q.; Houstek, J., Tert-butyl Hydroperoxide Selectively Inhibits Mitochondrial Respiratory-chain Enzymes in Isolated rat Hepatocytes. *Physiological Research* **2005**, *54* (1), 67-72.
236. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43* (14), 2923-2925.
237. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*. Third Edition ed.; Pergamon Press: Oxford, 1988.
238. Kazlauskas, R.; Murphy, P.; Wells, R.; Daly, J., Terpenoid constituents from two *Phyllospongia* spp. *Australian Journal of Chemistry* **1980**, *33* (8), 1783-1797.
239. Kikuchi, H.; Tsukitani, Y.; Shimizu, I.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I., Marine Natural-Products.11. An Anti-Inflammatory Scalarane-Type Bishomosesterterpene, Foliasspongin, From The Okinawan Marine Sponge *Phyllospongia foliascens* (Pallas). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1983**, *31* (2), 552-556.
240. Glaser, K. B.; Sung, M. L. A.; Hartman, D. A.; Lock, Y. W.; Bauer, J.; Walter, T.; Carlson, R. P., Cellular and Topical in vivo Inflammatory Murine Models in the Evaluation of Inhibitors of Phospholipase A2. *Skin Pharmacology and Physiology* **1995**, *8* (6), 300-308.
241. De Rosa, S.; Puliti, R.; Crispino, A.; de Giulio, A.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L., A New Scalarane Sesterterpenoid from the Marine Sponge *Cacospongia mollior*. *Journal of Natural Products* **1994**, *57* (2), 256-262.
242. Bergquist, P. R.; Cambie, R. C.; Kernan, M. R., Scalarane sesterterpenes from *Collosporgia auris*, a new thorectid sponge. *Biochemical Systematics and Ecology* **1990**, *18* (5), 349-357.
243. Rueda, A.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Carballo, J. L.; Salvá, J., New Cytotoxic Metabolites from the Sponge *Cacospongia scalaris*. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (5), 1481-1485.
244. Nakagawa, M.; Hamamoto, Y.; Ishihama, M.; Hamasaki, S.; Endo, M., Pharmacologically active homosesterterpenes from palauan sponges. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (4), 431-434.
245. Doi, Y.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Mizobe, F.; Kawashima, A.; Nakaike, S.; Kobayashi, J., New Sesterterpenes with Nerve Growth-Factor Synthesis-Stimulating Activity from the Okinawan Marine Sponge *Hyrtios* sp. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1993**, *41* (12), 2190-2191.
246. Shen, X.; Guo, Y.-W.; Jiang, H.; Yu, Z.; Du, L. The Use of Scalarafuran as Anti-HIV Agents. CN 1864691 A, 2006.
247. Szallasi, A.; Biró, T.; Modarres, S.; Garlaschelli, L.; Petersen, M.; Klusch, A.; Vidari, G.; Jonassohn, M.; De Rosa, S.; Sterner, O.; Blumberg, P. M.; Krause, J. E., Dialdehyde sesquiterpenes and other terpenoids as vanilloids. *European Journal of Pharmacology* **1998**, *356* (1), 81-89.
248. Cimino, G.; Sodano, G.; Spinella, A., Correlation of the reactivity of 1,4-dialdehydes with methylamine in biomimetic conditions to their hot taste: Covalent binding to primary amines as a molecular mechanism in hot taste receptors. *Tetrahedron* **1987**, *43* (22), 5401-5410.

249. Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; De Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S., Chemical mechanism of inactivation of bee venom phospholipase A2 by the marine natural products manoalide, luffariellolide, and scalaradial. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (13), 5093-5100.
250. Monti, M. C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L., The inactivation of phospholipase A2 by scalaradial: a biomimetic study by electrospray mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, *19* (3), 303-308.
251. Cafieri, F.; De Napoli, L.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Sica, D., Molliorin-A: A unique scalarin-like pyrroloterpene from the sponge *Cacospongia mollior*. *Tetrahedron Letters* **1977**, *18* (5), 477-480.
252. Jeon, J.-e.; Bae, J.; Lee, K. J.; Oh, K.-B.; Shin, J., Scalarane Sesterterpenes from the Sponge *Hyatella* sp. *Journal of Natural Products* **2011**, *74* (4), 847-851.
253. Meng, X.-J.; Liu, Y.; Fan, W.-Y.; Hu, B.; Du, W.; Deng, W.-P., The first synthesis of marine sesterterpene (+)-scalarolide. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (35), 4983-4985.
254. Crews, P.; Bescansa, P., Sesterterpenes from a Common Marine Sponge, *Hyrtios erecta*. *Journal of Natural Products* **1986**, *49* (6), 1041-1052.
255. Anuchit, P.; Sunan, J.; Suriyan, T.; Supreeya, Y.; Chatchanok, K.; Khanit, S., Structure-activity Relationship of Antitubercular Scalaranes: Heteronemin Revisited. *Pure and Applied Chemistry* **2009**, *81* (6), 1019-1026.
256. Taniguchi, M.; Adachi, T.; Oi, S.; Kimura, A.; Katsumura, S.; Isoe, S.; Kubo, I., Structure-Activity Relationship of the *Warburgia* Sesquiterpene Dialdehydes. *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**, *48* (1), 73-78.
257. Cimino, G.; Destefano, S.; Minale, L., Scalaradial, a Third Sesterterpene With Tetracarbo-cyclic Skeleton of Scalarin, from Sponge *Cacospongia mollior*. *Experientia* **1974**, *30* (8), 846-847.
258. Puliti, R.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L., Scalaradial, a Sesterterpenoid Metabolite from the Marine Sponge *Cacospongia mollior*. *Acta Crystallographica Section C* **1995**, *51* (8), 1703-1707.
259. Terem, B.; Scheuer, P. J., Scalaradial derivatives from the nudibranch *Chromodoris youngbleuthi* and the sponge *Spongia oecania*. *Tetrahedron* **1986**, *42* (16), 4409-4412.
260. Rogers, S. D.; Paul, V. J., Chemical Defenses of 3 *Glossodoris*-Nudibranch and Their Dietary *Hyrtios* Sponges. *Marine Ecology-Progress Series* **1991**, *77* (2-3), 221-232.
261. Hai-Li, L.; Xiao-Chun, H., Chemical Constituents of Two Marine Sponges *Dysidea villosa* and *Dysidea marshalla*. *Chinese Journal of Natural Medicines* **2008**, *6* (6), 425.
262. Gavagnin, M.; Mollo, E.; Docimo, T.; Guo, Y.-W.; Cimino, G., Scalarane Metabolites of the Nudibranch *Glossodoris rufomarginata* and Its Dietary Sponge from the South China Sea. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (12), 2104-2107.
263. Cimino, G.; Derosa, S.; Destefano, S.; Sodano, G., The Chemical Defense of 4 Mediterranean Nudibranchs. *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology* **1982**, *73*, 471-474.
264. Lock, Y. W.; Glaser, K. B., Differential-Effects of Phospholipase-A2 Inhibitors, Manoalide and Scalaradial, on Lipid Mediator Production in Human-Leukocytes. *Faseb Journal* **1993**, *7* (3), A216-A216.
265. Glaser, K. B.; Lock, Y. W., Regulation of prostaglandin H synthase 2 expression in human monocytes by the marine natural products manoalide and scalaradial: Novel effects independent of inhibition of lipid mediator production. *Biochemical Pharmacology* **1995**, *50* (7), 913-922.

266. Kamaya, R.; Masuda, K.; Suzuki, K.; Ageta, H.; Hsu, H. Y., Fern constituents: Sesterterpenoids isolated from fronds of *Aleuritopteris mexicana*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1996**, *44* (4), 690-694.
267. Song, J.; Jeong, W.; Wang, N.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Oh, K.-B.; Shin, J., Scalarane Sesterterpenes from the Sponge *Smenospongia* sp. *Journal of Natural Products* **2008**, *71* (11), 1866-1871.
268. Walker, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J., Sesterterpenes from *Spongia idia*. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45* (24), 4976-4979.
269. Cambie, R. C.; Rickard, C. E. F.; Rutledge, P. S.; Yang, X. S., Scalarolide and scalarin, sesterterpenes from *Cacospongia* and *Ircinia* sponges. *Acta Crystallographica Section C* **1999**, *55* (1), 112-114.
270. Miyaoka, H.; Nishijima, S.; Mitome, H.; Yamada, Y., Three New Scalarane Sesterterpenoids from the Okinawan Sponge *Hyrtios erectus*. *Journal of Natural Products* **2000**, *63* (10), 1369-1372.
271. Rho, J.-R.; Lee, H.-S.; Shin, H. J.; Ahn, J.-W.; Kim, J.-Y.; Sim, C. J.; Shin, J., New Sesterterpenes from the Sponge *Smenospongia* sp. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (10), 1748-1751.
272. Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Tan, R.; Hoard, M. S.; Melody, N.; Pettit, R. K., Antineoplastic Agents. 386. Isolation of Sesterstatins 1-3 from the Marine Sponge *Hyrtios erecta*. *Journal of Natural Products* **1998**, *61* (1), 13-16.
273. Lu, Q.; Faulkner, D. J., Two New Sesterterpenoids and a New 9,11-Secosterol from *Spongia matamata*. *Journal of Natural Products* **1997**, *60* (2), 195-198.
274. Qiu, Y.; Deng, Z.; Pei, Y.; Fu, H.; Li, J.; Proksch, P.; Lin, W., Sesterterpenoids from the Marine Sponge *Hyrtios erectus*. *Journal of Natural Products* **2004**, *67* (5), 921-924.
275. Cimino, G.; Fontana, A.; Giménez, F.; Marin, A.; Mollo, E.; Trivellone, E.; Zubía, E., Biotransformation of a Dietary Sesterterpenoid in the Mediterranean Nudibranch *Hypselodoris orsini*. *Experientia* **1993**, *49*, 582-586.
276. Kobayashi, M.; Okamoto, T.; Hayashi, K.; Yokoyama, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I., Marine Natural-Products .32. Absolute-Configurations of C-4 of the Manoalide Family, Biologically-Active Sesterterpenes from the Marine Sponge *Hyrtios erecta*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1994**, *42* (2), 265-270.
277. Cafieri, F.; Denapoli, L.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Sica, D., Furoscalarol, a Scalarin-Like Furanosesterterpenoid from Marine Sponge *Cacospongia mollior*. *Gazzetta Chimica Italiana* **1977**, *107* (1-2), 71-74.
278. Hernández-Guerrero, C. J.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Carballo, J. L., Sesterterpene metabolites from the sponge *Hyatella intestinalis*. *Tetrahedron* **2006**, *62* (23), 5392-5400.
279. Davis, R.; Capon, R., Two New Scalarane Sesterterpenes: Isoscalarafuran-A and -B, Epimeric Alcohols From a Southern Australian Marine Sponge, *Spongia hispida*. *Australian Journal of Chemistry* **1993**, *46* (8), 1295-1299.
280. Ryu, G.; Matsunaga, S.; Fusetani, N., Three New Cytotoxic Sesterterpenes from the Marine Sponge *Hyrtios erectus*. *Journal of Natural Products* **1996**, *59* (5), 515-517.
281. Cordell, G. A., The occurrence, structure elucidation and biosynthesis of the sesterterpenes. *Phytochemistry* **1974**, *13* (11), 2343-2364.
282. De Rosa, S.; Crispino, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Tommonaro, G.; Zavodnik, N., A new dimethylscalarane derivative from the sponge *Cacospongia scalaris*. *Tetrahedron* **1998**, *54* (22), 6185-6190.
283. Baekman, J. C.; Daloz, D.; Kaisin, M.; Moussiaux, B., Ichthyotoxic sesterterpenoids from the neo guinean sponge *Carteriospongia foliascens*. *Tetrahedron* **1985**, *41* (20), 4603-4614.

284. Chill, L.; Rudi, A.; Akinin, M.; Loya, S.; Hizi, A.; Kashman, Y., New sesterterpenes from Madagascan Lendenfeldia sponges. *Tetrahedron* **2004**, *60* (47), 10619-10626.
285. Roy, M. C.; Tanaka, J.; de Voogd, N.; Higa, T., New Scalarane Class Sesterterpenes from an Indonesian Sponge, *Phyllospongia* sp. *Journal of Natural Products* **2002**, *65* (12), 1838-1842.
286. Longmei, Z.; Xiong, F.; Jingyu, S.; Shaoxing, C.; Snyder, J. K., Phyllofenone A, a New Scalarane Sesterterpene from the Sponge *Phyllospongia Foliascens* (Pallas). *Chemical Research in Chinese Universities* **1991**, *7* (2), 100-106.
287. Somerville, M. J.; Hooper, J. N. A.; Garson, M. J., Mooloolabenes A-E, Norsesterterpenes from the Australian Sponge *Hyattella intestinalis*. *Journal of Natural Products* **2006**, *69* (11), 1587-1590.
288. Marshall, L. A.; Winkler, J. D.; Griswold, D. E.; Bolognese, B.; Roshak, A.; Sung, C. M.; Webb, E. F.; Jacobs, R., Effects of scalaradial, a type II phospholipase A2 inhibitor, on human neutrophil arachidonic acid mobilization and lipid mediator formation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1994**, *268* (2), 709-717.
289. Herz, W.; Prasad, J. S., Biogenetic-type synthesis of scalaranes. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47* (21), 4171-4173.
290. Herz, W.; Prasad, J. S., Biogenetic - Type Synthesis of 12,16 - Deoxyfuroscalarol. *Synthetic Communications* **1983**, *13* (14), 1243-1250.
291. Ragoussis, V.; Liapis, M.; Ragoussis, N., Formal total synthesis of (+)-12-deoxyscalarolide. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1990**, (9).
292. Sierra, M. G.; Cravero, R. M.; de los Angeles Laborde, M.; Ruveda, E. A., Synthesis of the key intermediate(+/-)-18,19-dinor-14 α H-cheilantha-12,15-dien-17-one and its transformation into the geochemical marker 18,19-dinor-13 β H, 14 α H-cheilanthane and the marine-type sesterterpene methyl scalar-17-en-25-oate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**.
293. Fan, W.-Y.; Wang, Z.-L.; Zhang, Z.-G.; Li, H.-C.; Deng, W.-P., Stereoselective synthesis of marine sesterterpenes, 16-deacetoxy-scalarafuran, (+)-scalarolide and their analogs. *Tetrahedron* **2011**, *67* (31), 5596-5603.
294. Nakano, T.; Hernandez, M. I.; Martin, A.; Medina, J. D., Total syntheses of marine sponge metabolites. Part 3. Stereoselective total synthesis of (+/-)-12-deoxyscalaradial. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, (6).
295. Abad, A.; Agulló, C.; Castelblanque, L.; Cuñat, A. C.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, M. C., Synthesis of Terpenoid Unsaturated 1,4-Dialdehydes. π -Facial Selectivity in the Diels-Alder Reaction of the 1-Vinyl-2-methylcyclohexene Moiety of Polycyclic Systems with DMAD. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65* (13), 4189-4192.
296. Fan, W.-Y.; Wang, Z.-L.; Li, H.-C.; Fossey, J. S.; Deng, W.-P., A straightforward and efficient synthetic access to biologically active marine sesterterpenoids, sesterstatins 4 and 5. *Chemical Communications* **2011**, *47* (10).
297. Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Hung, N., Structurally selective stereospecific cyclization of *E,E,E,E*-geranylfarnesol and its acetate by fluorosulfonic acid. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **1988**, *5*, 760-761.
298. Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Tuen, N. V., Superacidic Cyclization of Bicyclogeranylfarnesic and Geranylfarnesic Acids and their Esters. *Mendeleev Communications* **1992**, *2* (2), 61-62.
299. Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S., A Simple Enantioselective Synthesis of the Biologically Active Tetracyclic Marine Sesterterpene Scalarene. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (41), 9927-9928.
300. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Lin, S., A mechanistically designed bis-cinchona alkaloid ligand allows position- and enantioselective dihydroxylation of farnesol and other

oligoprenyl derivatives at the terminal isopropylidene unit. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (48), 8741-8744.

301. Soetjijto, H.; Furuichi, N.; Hata, T.; Katsumura, S., Stereocontrolled Synthesis of a Tetracyclic Sesterterpene, (+)-Scalarenedial. *Chemistry Letters* **2000**, *29* (11), 1302-1303.

302. Furuichi, N.; Hata, T.; Soetjijto, H.; Kato, M.; Katsumura, S., Common synthetic strategy for optically active cyclic terpenoids having a 1,1,5-trimethyl-trans-decalin nucleus: syntheses of (+)-acuminolide, (-)-spongianolide A, and (+)-scalarenedial. *Tetrahedron* **2001**, *57* (40), 8425-8442.

303. Abad, A.; Agullo, C.; Arno Angel Cantin, M.; C. Cunat, A.; Meseguer, B.; J. Zaragoza, R., Stereoselective synthesis of (-)-metasequoic acid B. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, (12), 1837-1844.

304. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, M. C., A Simple Synthetic Approach to Trachylobane, Beyerane, and Atisane Diterpenoids from Carvone. *Synlett* **2001**, *2001* (03), 0349,0352.

305. Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I., Stereoselective synthesis of polyoxygenated atisane-type diterpenoids. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (51), 8965-8968.

306. Shing, T. K. M.; Tang, Y.; Malone, J. F., An expeditious and enantioselective entry to the ABC ring of the quassinoid skeleton. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1989**, (17), 1294-1295.

307. Shing, T. K. M.; Jiang, Q., Total Synthesis of (+)-Quassin. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65* (21), 7059-7069.

308. Taber, D. F.; Nakajima, K.; Xu, M.; Rheingold, A. L., Lactone-Directed Intramolecular Diels–Alder Cyclization: Synthesis of trans-Dihydroconfertifolin. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (13), 4501-4504.

309. Christian, C. F.; Takeya, T.; Szymanski, M. J.; Singleton, D. A., Isotope Effects and the Mechanism of Epoxidation of Cyclohexenone with tert-Butyl Hydroperoxide. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (16), 6183-6189.

310. Kim*, Y. H.; Hwang, J. P.; Yang, S. G., Practical Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones with Tetra-*N*-butylammonium Peroxydisulfate. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (17), 3009-3012.

311. Yang, S. G.; Hwang, J. P.; Park, M. Y.; Lee, K.; Kim, Y. H., Highly efficient epoxidation of electron-deficient olefins with tetrabutylammonium peroxydisulfate. *Tetrahedron* **2007**, *63* (24), 5184-5188.

312. Edmonds, M.; Abell, A., The Wittig Reaction. En *Modern Carbonyl Olefination*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2004; pp 1-17.

313. Meyer, L.; Poirier, J.-M.; Duhamel, P.; Duhamel, L., Chiral Auxiliaries with a Switching Center: New Tools in Asymmetric Synthesis. Application to the Synthesis of Enantiomerically Pure (*R*)- and (*S*)- α -Amino Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (23), 8094-8095.

314. Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J., Conversion of sandaracopimaric acid into an androstane analog steroid. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (8), 2369-2373.

315. Wong, W.-Y.; Wong, C.-K.; Lu, G.-L., σ -Acetylide complexes of ruthenium and osmium containing alkynylsilane ligands. *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, *671* (1–2), 27-34.

316. Sakeda, M.; Ichikawa, S.; Matsuda, A.; Shuto, S., The First Radical Method for the Introduction of an Ethynyl Group Using a Silicon Tether and Its Application to the Synthesis of 2'-Deoxy-2'-C-ethynyl nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (9), 3465-3475.

317. Friestad, G. K.; Jiang, T.; Fioroni, G. M., Stereocontrol in radical Mannich equivalents for aminosugar synthesis: haloacetal and 2-(phenylthio)vinyl tethered radical additions to α -hydroxyhydrazones. *Tetrahedron* **2008**, *64* (51), 11549-11557.
318. Rickborn, B., The Retro-Diels-Alder Reaction Part I. C-C Dienophiles. En *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
319. Tamao, K.; Hayashi, T.; Ito, I., *Frontiers of Organosilicon Chemistry*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1991.
320. Bracegirdle, S.; Anderson, E. A., Arylsilane oxidation-new routes to hydroxylated aromatics. *Chemical Communications* **2010**, *46* (20), 3454-3456.
321. RajanBabu, T. V.; Eaton, D. F.; Fukunaga, T., Chemistry of bridged aromatics. A study of the substituent effect on the course of bond cleavage of 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenes and an oxyanion-assisted retro-Diels-Alder reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (5), 652-657.
322. Nanjappan, P.; Czarnik, A. W., Reversal of electronic substituent effects in the retro-Diels-Alder reaction. A charge neutral analog of oxyanion-accelerated cycloreversion. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51* (14), 2851-2853.
323. Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A., Total Synthesis of (-)-Pseudolaric Acid B. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (47), 14556-14557.
324. Crouch, R. D.; Polizzi, J. M.; Cleiman, R. A.; Yi, J.; Romany, C. A., Deprotection of silyl ethers using $ZnBr_2$ and H_2O in CH_2Cl_2 . *Tetrahedron Letters* **2002**, *43* (40), 7151-7153.
325. Maas, G.; Krebs, F.; Werle, T.; Gettwert, V.; Striegler, R., Silicon-Oxygen Heterocycles from Thermal, Photochemical, and Transition-Metal-Catalyzed Decomposition of α -(Alkoxy-silyl and Alkenyloxy-silyl)- α -diazoacetates. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, *1999* (8), 1939-1946.
326. Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Fink, D. M.; Basak, A., Scope and stereochemical course of the (trimethylsilyl)cyclopentene annulation. *Tetrahedron* **1983**, *39* (6), 935-947.
327. Shah, S. T. A.; Singh, S.; Guiry, P. J., A Novel, Chemoselective and Efficient Microwave-Assisted Deprotection of Silyl Ethers with Selectfluor. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (5), 2179-2182.
328. Eaton, B.; King, J. A.; Vollhardt, K. P. C., First photochemical envelope isomerization of a late transition metal 1,3-butadiene complex: a triple stereochemical labeling experiment. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108* (6), 1359-1360.
329. Aberhart, D. J.; Caspi, E., Nonoxidative cyclization of squalene by *Tetrahymena pyriformis*. Incorporation of a 3.beta. hydrogen (deuterium) atom into tetrahymanol. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101* (4), 1013-1019.
330. Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J., Chiral precursors for the synthesis of enantiomerically pure piperidines. Total synthesis of (R)-(-)-coniine. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35* (14), 2223-2226.
331. Aakermark, B.; Soederberg, B. C.; Hall, S. S., 1,4-Diene-derived (η^3 -allyl)palladium complexes. 4. trans-Bis(5-alkoxy- and 5-hydroxy-1-3- η^3 -cyclohexenyl)palladium complexes by palladium(II)-promoted addition of alcohols and water to 1,2-dialkyl-1,4-cyclohexadienes. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54* (5), 1110-1116.
332. Birch, A. J.; Graves, J. M. H.; Siddall, J. B., 800. Hydroaromatic steroid hormones. Part IX. Tropone analogues of oestrone. *Journal of the Chemical Society* **1963**.
333. MacSweeney, D. F.; Ramage, R., A stereospecific total synthesis of zizanoic and isozizanoic acids. *Tetrahedron* **1971**, *27* (7), 1481-1490.
334. Braun, N. A.; Spitzner, D., Synthesis and natural occurrence of (Z/E)- β - and γ -curcumen-12-ol. *Arkivoc* **2007**, (vii), 273-279.

335. Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D., Total Synthesis of the Strychnos Alkaloid (+)-Minfiensine: Tandem Enantioselective Intramolecular Heck–Iminium Ion Cyclization. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (15), 5368-5377.
336. Goto, H.; Osawa, E., An efficient algorithm for searching low-energy conformers of cyclic and acyclic molecules. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1993**, (2), 187-198.
337. Kato, M.; Vogler, B.; Yoshikoshi, A., Acid-Catalyzed Double-Bond Isomerization of 8a-Substituted 5,5-Dimethyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2(1H)-ones. *Journal of Chemical Research-S* **1991**, *5*, 114-115.
338. Banerjee, A. K.; Laya, M., An alternative synthesis of 8-Methylene-4,4,8a-trimethyl-7-oxo-octahydronaphthalene. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **1997**, *128* (12), 1255-1259.
339. Takakura, H.; Yamamura, S., The first synthesis of a racemic acourtia isocedrene by means of electrochemical methodology in the key step. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (2), 299-302.
340. Schlosser, M.; Jenny, T.; Guggisberg, Y., Monomeric Formaldehyde in Ethereal Solution. *Synlett* **1990**, *1990* (11), 704,704.
341. Walker, F., Some Properties of Anhydrous Formaldehyde. *Journal of the American Chemical Society* **1933**, *55* (7), 2821-2826.
342. Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Liu, Q.-Y.; Williard, P. G.; Schleyer, P. v. R.; Bernstein, P. R., Structural Consequences of the Addition of Lithium Halides in Enolization and Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (6), 1339-1347.
343. Navarro Fuertes, I. Síntesis Diastereoselectiva de Diterpenos Policíclicos Biológicamente Activos: Traquilobanos, Atisanos y Beyeranos. Universitat de València, València, 2004.
344. McGrath, N. A.; Lee, C. A.; Araki, H.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., An Efficient Substrate-Controlled Approach Towards Hypostoxide, a Member of a Family of Diterpenoid Natural Products with an Inside-Out [9.3.1]Bicyclic Core. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (49), 9450-9453.
345. Frie, J. L.; Jeffrey, C. S.; Sorensen, E. J., A Hypervalent Iodine-Induced Double Annulation Enables a Concise Synthesis of the Pentacyclic Core Structure of the Cortistatins. *Organic Letters* **2009**, *11* (23), 5394-5397.
346. Salomon, R. G.; Ghosh, S.; Zagorski, M. G.; Reitz, M., Copper(I) catalysis of olefin photoreactions. 10. Synthesis of multicyclic carbon networks by photobicyclization. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47* (5), 829-836.
347. Appeltans W, Bouchet P, Boxshall GA, De Broyer C, de Voogd NJ, Gordon DP, Hoeksema BW, Horton T, Kennedy M, Mees J, Poore GCB, Read G, Stöhr S, Walter TC, Costello MJ. (eds) (2012). World Register of Marine Species. Accessed at <http://www.marinespecies.org> on 2012-06-12