

## Índice general

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	4
	A. Laulimalida e Isolaulimalida	4
	1. Aislamiento y caracterización	4
	2. Actividad Biológica	5
	a. Generalidades	5
	b. Agentes Antitumorales estabilizadores de microtúbulos (MSAA)	11
	c. Características de Laulimalida e Isolaulimalida como agentes antimitóticos estabilizadores de microtúbulos	14
	3. Aproximaciones sintéticas	22
	a. Síntesis de Laulimalida, evolución cronológica	22
	b. Síntesis de fragmentos de Laulimalida	22
	c. Síntesis totales de Laulimalida	33
	B. Biotransformaciones de aromáticos	37
	C. Importancia sintética de anillos tetrahidrofuránicos	39
III.	Plan de trabajo	40
IV.	Resultados y Discusión	43
	A. Preparación del fragmento C <sub>13</sub> -C <sub>21</sub> acíclico, material de partida para la ciclación	43
	1. Formación de Halohidrinás	43
	2. Preparación del fragmento C <sub>15</sub> -C <sub>21</sub> , estudio de la apertura oxidativa de haluros vinílicos cíclicos	53
	a. Apertura oxidativa vía ozonólisis en condiciones reductivas	53
	i. Reacciones de deshalogenación ensayadas	54
	ii. Optimización de la ozonólisis	55
	iii. Análogos del aldehído-éster sintetizados	58
	b. Apertura oxidativa vía epoxidación	59
	c. Estudio de la ciclación del fragmento C <sub>15</sub> -C <sub>21</sub> (aldehído-éster)	60
	3. Preparación del fragmento C <sub>13</sub> -C <sub>21</sub> acíclico, estudio de la olefinación	62
	a. Estudios de olefinación a partir del aldehído <b>68</b>	63
	b. Estudios de olefinación a partir del aldehído <b>76</b>	67
	B. Estudio de la ciclación: formación del anillo tetrahidrofuránico	70
	1. Intercambio del grupo acetónido por un buen grupo saliente en el C <sub>20</sub>	71
	a. Desprotección del grupo acetónido	71
	b. Protección del diol como ortoéster	74
	c. Protección del diol como sulfito	77
	2. Desprotección del alcohol en C <sub>17</sub>	78
	a. Desprotección del grupo acetato	78
	b. Desprotección del grupo éter sillado	81
	3. Optimización de la ciclación	82
	a. Rutas de ciclación, formación del anillo tetrahidrofuránico	82
	i. Ruta 1 de ciclación	82
	ii. Ruta 2 de ciclación	85
	iii. Otras ruta de ciclación ensayadas	87
	b. Elucidación estructural de los anillos tetrahidrofuránicos	93
	i. Estudios Espectroscópicos	93
	ii. Estudios Químicos	101
	iii. Síntesis de derivados de <b>101</b> para estudios de Rayos X	110
	iv. Estudios teóricos por modelado molecular	112
	c. Estudio mecanístico de la formación de los anillos tetrahidrofuránicos	122
V.	Conclusiones y Perspectivas	137
VI.	Parte Experimental	139

A. Generalidades	139
B. Técnicas	141
VII. Bibliografía	170
VIII. Anexo	177